

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUMARİN-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA
DESTEKLİ SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

FATİH YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. EMRE MENTEŞE

İKİNCİ DANIŞMAN

PROF. DR. BAHİTTİN KAHVECİ

TEZ JÜRİLERİ

PROF. DR. MUSTAFA TAVASLI

PROF. DR. SELAMİ ŞAŞMAZ

DOÇ. DR. SERDAR ÜLKER

DOÇ. DR. HAKAN BEKTAŞ

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE 2016

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUMARİN-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ
SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Emre MENTEŞE danışmanlığında, **Fatih YILMAZ** tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 30/05/2016 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı Adı Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Mustafa TAVASLI
Üye : Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ
Üye : Doç. Dr. Emre MENTEŞE
Üye : Doç. Dr. Serdar ÜLKER
Üye : Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ

İmzası

M. Frash
S. Şaşmaz
Emre Menteşe
S. Ülkер
H. Bektaş



Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

ÖNSÖZ

“Kumarin-Triazol Hibrit Bileşiklerinin Mikrodalga Destekli Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tez çalışması Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalında “Doktora Tezi” olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince beni yönlendiren, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum, değerli hocalarım Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ ve Doç. Dr. Emre MENTEŞE’ye şükranlarımı sunarım. Yüksek Lisans ve Doktora eğitimim boyunca her türlü desteğini ve ilgisini eksik etmeyen Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ’a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, tezime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Mustafa TAVASLI ve Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ hocalarıma teşekkür ederim.


Çalışmalarım süresince yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Musa ÖZİL, Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALİ, Yrd. Doç. Dr. Nimet BALTAŞ, Yrd. Doç. Dr. Kaan KARAOĞLU ve Arş. Gör. Gülay AKYÜZ’e, NMR ve kütle spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Hakkı Türker AKÇAY ve Uzman Adem DEMİR’e, biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Serdar ÜLKER’e, laboratuvar çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Ali BELDÜZ ve Fatih MUTLU’ya, lisans ve lisansüstü eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma, hayatımın her evresinde yanımda olan değerli aileme, her türlü desteğini esirgemedi sunan eşim Mesrure ve canım kızım Hatice Berra’ma şükranlarımı sunarım.

Hazırlanan bu doktora tezi TÜBİTAK tarafından 115Z047 nolu proje ile desteklenmiştir.

Fatih YILMAZ

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Kumarin-Triazol Hibrit Bileşiklerinin Mikrodalga Destekli Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 30/05/2016


Fatih YILMAZ

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

ÖZET

KUMARİN-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Fatih YILMAZ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı
Doktora Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Emre MENTEŞE

Bu Çalışma, üç basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, 1,2,4-triazol-3-on türevlerinin sentezi için gerekli olan iminoester hidroklorürler (**1a-f**) ve hidrazon bileşikleri (**2a-f**) literatürdeki yöntemlere göre sentezlendi. Ardından hidrazon türevleri, hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 4-amino-1,2,4-triazol-3-on türevlerine (**3a-f**) dönüştürüldü. Elde edilen 4-amino-1,2,4-triazol-3-on türevleri (**3a-f**), etilbromo asetat ile reaksiyona sokularak etil (4-amino-1,2,4-triazol-3-on) asetat türevlerine (**4a-f**), etil (4-amino-1,2,4-triazol-3-on) asetat türevleri (**4a-f**) de hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 2-(4-amino-1,2,4-triazol-3-on) asetohidrazid (**5a-f**) türevlerine dönüştürüldü. Çalışmanın ikinci basamağında ise, ilk olarak 2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4,6-dion (**6**) literatürde kayıtlı olan yöntemlere göre sentezlenmiştir. Ardından bu bileşik farklı salisil aldehit türevleriyle etkileştirilerek kumarin-3-karboksilik asit bileşikleri (**7a-e**) elde edildi. Daha sonra ise kumarin-3-karboksilik asit bileşikleri (**7a-e**) SOCl_2 varlığında 1H-benzotriazol ile etkileştirilerek karşılıklı gelen 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromon-2-on türevi bileşiklerin (**8a-e**) sentezi gerçekleştirildi. Çalışmanın son basamağında ise elde edilen **5a-f** ve **8a-e** bileşikleri reaksiyona sokularak 1,2,4-triazol-3-on ve kumarin halkalarını birarada içeren 30 yeni bileşik elde edildi. Bu son kısmın sentezi klasik ve mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirilerek verim ve zaman yönünden bu iki yöntem karşılaştırıldı. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C APT ve kütle spektrumlarıyla doğrulanarak antimikrobiyal, lipaz inhibisyon ve antitümör aktiviteleri incelendi.

2016, 238 sayfa

Anahtar Kelimeler: Mikrodalga, Kumarin, 1,2,4-Triazol-3-on, Antimikrobiyal, Lipaz İnhibisyon, Antitümör Aktivite

ABSTRACT

MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF COUMARIN-TRIAZOL HYBRID MOLECULES AND EVALUATION OF THEIR SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES

Fatih YILMAZ

Recep Tayyip Erdoğan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Ph.D. Thesis
Supervisor: Assoc. Prof. Emre MENTEŞE

This study has been taken place in three steps. In the first step, iminoester hydrochlorides (**1a-f**) and hydrazone compounds (**2a-f**), which were needed for the synthesis of 1,2,4-triazol-3-one derivatives, were synthesized according to the literature. Then, the hydrazones were converted to corresponding 4-amino-1,2,4-triazol-3-one derivatives (**3a-f**) by reacted with hydrazine hydrate. Then, 4-amino-1,2,4-triazol-3-one derivatives (**3a-f**) were converted to ethyl (4-amino-1,2,4-triazol-3-one) acetate derivatives (**4a-f**) by reacted with ethyl bromoacetate, ethyl (4-amino-1,2,4-triazol-3-one) acetate derivatives (**4a-f**) were converted to 2-(4-amino-1,2,4-triazol-3-one) acetohydrazide derivatives (**5a-f**) by reacted with hydrazine monohydrate. In the second step of this work, firstly, 2, 3,-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dione (**6**) was synthesized according to the literature. Then, this compound were converted to coumarin-3-carboxylic acids (**7a-e**) by reacted with different salicyl aldehyde derivatives. Then, coumarin-3-carboxylic acids (**7a-e**) were converted to 3-(1H-benzotriazol-1ylcarbonyl)-2H-chrom-2-on derivatives (**8a-e**) by reacted with 1H-benzotriazole in the presence of SOCl₂. In the last step, **5a-f** and **8a-e** compounds, were reacted with each others to obtain 30 novel compounds which include 1,2,4-triazol-3-on coumarin cycle. For the synthesis of this last step, two different methods (conventional and microwave method) were used and their results were compared. The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C APT and mass spectroscopy (LC-MS). The antimicrobial, lipase inhibition and antitumoral activities of these compounds were screened.

2016, 238 pages

Keywords: Microwave, Coumarin, 1,2,4-Triazol-3-on, Antimicrobial, Lipase Inhibition, Antitumoral Activitiy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
EK ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIV
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XX
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kumarin Türevleri.....	1
1.3. Triazololler.....	11
1.4. Mikrodalga Sentez.....	14
1.4.1. Mikrodalga-Madde Etkileşimi.....	15
1.4.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması.....	16
1.4.3. Dipolar Polarizasyon.....	16
1.4.4. İyonik İletim.....	17
1.4.5. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı.....	18
1.4.6. Kuru Ortamda Organik Sentez.....	19
1.5. Antimikrobiyal Maddeler.....	20
1.5.1. Sentetik Antimikrobiyal Maddeler.....	20
1.5.2. Doğal Antimikrobiyal Maddeler.....	21
1.6. Lipaz Enzimi.....	21
1.7. Kanseri.....	22
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	24
2.1. Materyal.....	24
2.2. Metot.....	25
2.2.1. İminoester Hidroklorürlerin Sentezi (1a-f).....	25
2.2.2. Hidrazon Türevlerinin Sentezi (2a-f).....	25

2.2.2.1. Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (2a)	26
2.2.2.2. Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2b).....	26
2.2.2.3. Etil p-bromofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2c).....	26
2.2.2.4. Etil m-bromofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2d).....	27
2.2.2.5. Etil o-bromofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2e).....	28
2.2.2.6. Etil 3,4-diklorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2f)	28
2.2.3. 5-Substitue-4-amino-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (3a-f) Türevlerinin Sentezi.....	29
2.2.3.1. 4-Amino-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (3a).....	29
2.2.3.2. 4-Amino-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (3b)	29
2.2.3.3. 4-Amino-5-(4-bromobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (3c)	30
2.2.3.4. 4-Amino-5-(3-bromobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (3d)	31
2.2.3.5. 4-Amino-5-(2-bromobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (3e)	32
2.2.3.6. 4-Amino-5-(3,4-diklorobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (3f).....	32
2.2.4. Etil (4-amino-3-alkil/aryl-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il) asetat (4a-f) Türevlerinin Sentezi.....	33
2.2.4.1. Etil (4-amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il) asetat (4a) .	33
2.2.4.2. Etil [4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4b).....	33
2.2.4.3. Etil [4-amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4c)	34
2.2.4.4. Etil [4-amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4d).....	35
2.2.4.5. Etil [4-amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4e)	36
2.2.4.6. Etil [4-amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4f)	37
2.2.5. 2-(4-Amino-3-alkil/aryl-5-okse-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (5a-f) Türevlerinin Sentezi	38
2.2.5.1. 2-(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (5a).....	38
2.2.5.2. 2-[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (5b)	38
2.2.5.3. 2-[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (5c)	39
2.2.5.4. 2-[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (5d)	40

2.2.5.5.	2-[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (5e)	41
2.2.5.6.	2-[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (5f).....	42
2.2.6.	2,2-Dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (Meldrum Asit)	43
2.2.7.	2-Okso-2 <i>H</i> -kromen-2-karboksilik asit (7a-e).....	43
2.2.7.1.	2-Okso-2 <i>H</i> -kromen-2-karboksilik asit (7a).....	44
2.2.7.2.	6-Bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-2-karboksilik asit (7b).....	44
2.2.7.3.	6-Kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-2-karboksilik asit (7c).....	44
2.2.7.4.	6,8-Dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-2-karboksilik asit (7d).....	44
2.2.7.5.	7-(Dietilamino)-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-2-karboksilik asit (7e).....	44
2.2.8.	3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (8a-e).....	45
2.2.8.1.	3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (8a).....	45
2.2.8.2.	3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6-bromo-2 <i>H</i> -kromen-2-on (8b)	46
2.2.8.3.	3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6-kloro-2 <i>H</i> -kromen-2-on (8c)	47
2.2.8.4.	3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6,8-dikloro-2 <i>H</i> -kromen-2-on (8d)	48
2.2.8.5.	3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (8e).....	48
2.2.9.	<i>N</i> ^o -[(4-Amino-3-alkil/aril-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil]-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (9-13) (a-f) Türevlerinin Sentezi.....	49
2.2.9.1.	<i>N</i> ^o -[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil]-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (9a).....	50
2.2.9.2.	<i>N</i> ^o -{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (9b).....	51
2.2.9.3.	<i>N</i> ^o -{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (9c).....	52
2.2.9.4.	<i>N</i> ^o -{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (9d).....	53
2.2.9.5.	<i>N</i> ^o -{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (9e).....	54
2.2.9.6.	<i>N</i> ^o -{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (9f)	55
2.2.9.7.	<i>N</i> ^o -[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil]-6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (10a)	56
2.2.9.8.	<i>N</i> ^o -{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (10b)	57
2.2.9.9.	<i>N</i> ^o -{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (10c).....	58

2.2.9.10. N^7 -{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (10d)	59
2.2.9.11. N^7 -{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (10e).....	60
2.2.9.12. N^7 -{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (10f)	61
2.2.9.13. N^7 -[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil]-6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (11a)	62
2.2.9.14. N^7 -{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (11b)	63
2.2.9.15. N^7 -{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (11c)	64
2.2.9.16. N^7 -{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (11d)	65
2.2.9.17. N^7 -{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (11e)	66
2.2.9.18. N^7 -{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (11f).....	67
2.2.9.19. N^7 -[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil]-6,8-dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (12a)	68
2.2.9.20. N^7 -{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (12b)	69
2.2.9.21. N^7 -{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (12c).....	70
2.2.9.22. N^7 -{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (12d)	71
2.2.9.23. N^7 -{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (12e).....	72
2.2.9.24. N^7 -{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (12f)	73
2.2.9.25. N^7 -[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil]-7-dietilamino-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (13a).....	74
2.2.9.26. N^7 -{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (13b).....	75
2.2.9.27. N^7 -{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (13c).....	76
2.2.9.28. N^7 -{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (13d).....	77
2.2.9.29. N^7 -{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (13e).....	78

2.2.9.30.N ^o -{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid (13f)	79
2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	80
2.3.1. Antimikrobiyal Aktivite tayini	80
2.3.2. Lipaz İnhibisyon Tayini	80
2.3.3. Antitümör Aktivite Tayini	81
3. BULGULAR.....	83
3.1. Kimyasal	83
3.2. Biyolojik bulgular	111
3.2.1. Antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	111
3.2.2. Anti-lipaz aktivite sonuçları.....	112
3.2.3. Antitümör aktivite sonuçları.....	113
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	116
5. ÖNERİLER.....	127
KAYNAKLAR.....	129
EK ŞEKİLLER.....	139
ÖZGEÇMİŞ.....	232

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Eskületin ve Fraksetin'in yapısı.....	2
Şekil 2. Kumarinin alkali ile muamelesi	3
Şekil 3. 4-Hidroksikumarin, Warfarin, Dicoumarol ve Aminometilkumarin asetikasit (AMCA) yapısı.....	4
Şekil 4. 3-Fenilkumarin yapısı.....	4
Şekil 5. Antikanser özellik gösteren kumarin türevleri.....	4
Şekil 6. Floresans özellik gösteren kumarin türevleri.....	5
Şekil 7. Risperidon'un yapısı.....	5
Şekil 8. Antidepresan özellik gösteren kumarin türevi	6
Şekil 9. 5-Dihidropirazol içeren 4-metilkumarin türevleri.....	6
Şekil 10. Antioksidan özellik gösteren kumarin içeren kalkanlar	7
Şekil 11. <i>o</i> -Hidroksibenzaldehit ile sodyumasetat ve asetikanhidritin ısıtılmasıyla kumarin eldesi	7
Şekil 12. Fenol türeviyle β -ketoesterlerin kondenzasyonundan kumarin eldesi	8
Şekil 13. 2-Hidroksibenzaldehit türevleriyle etilasetoasetat'ın reaksiyonuyla kumarin eldesi.....	8
Şekil 14. Witting reaksiyonuyla kumarin eldesi.....	8
Şekil 15. 3-Karboksi kumarinlerin <i>o</i> -hidroksibenzaldehit ile malonik asit ya da malonik ester bileşiklerinin kondenzasyonuyla sentezi	9
Şekil 16. 2-Hidroksibenzaldehit ile 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (Meldrum asit) kondenzasyonuyla 3-karboksi kumarinin sentezi	10
Şekil 17. Kumarin içeren dipeptit, tiyol ve aminoasitlerin sentezi.....	11
Şekil 18. Rizatriptan, Ribavin, Flukonazol ve Alprozolam'ın yapısı	12
Şekil 19. Göğüs kanserine karşı etkili triazol türevleri.....	12
Şekil 20. İminoester hidroklorürlerin sentezi	13
Şekil 21. Ester etoksikarbonilhidrazonların sentezi.....	13
Şekil 22. 4-Amino-5-alkil/aryl-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on'ların sentezi.....	13
Şekil 23. 1,2,4-Triazol-3-on'lardan ester ve hidrazid türevlerinin sentezi.....	14
Şekil 24. Antikonvulsant aktivite gösteren 1,2,4-triazol-5-on ve salisil türevi içeren schiff bazları.....	14
Şekil 25. Dipollerin değişen elektrik alana karşı gösterdikleri davranışlar.....	17
Şekil 26. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi.....	17
Şekil 27. Saf su ve musluk suyunun zamana karşı sıcaklık değişimleri	18

Şekil 28. Kanserin başlangıç ve yayılma evresi	23
Şekil 29. 1a-f Bileşiklerinin sentezi	25
Şekil 30. 2a-f Bileşiklerinin sentezi	25
Şekil 31. 2d Bileşiğinin sentezi.....	27
Şekil 32. 2e Bileşiğinin sentezi.....	28
Şekil 33. 3a-f Bileşiklerinin sentezi	29
Şekil 34. 3c Bileşiğinin sentezi.....	30
Şekil 35. 3d Bileşiğinin sentezi.....	31
Şekil 36. 3e Bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 37. 4a-f Bileşilerinin sentezi	33
Şekil 38. 4c Bileşiğinin sentezi.....	34
Şekil 39. 4d Bileşiğinin sentezi.....	35
Şekil 40. 4e Bileşiğinin sentezi.....	36
Şekil 41. 4f Bileşiğinin sentezi	37
Şekil 42. 5a-f Bileşiklerinin sentezi	38
Şekil 43. 5c Bileşiğinin sentezi.....	39
Şekil 44. 5d Bileşiğinin sentezi.....	40
Şekil 45. 5e Bileşiğinin sentezi.....	41
Şekil 46. 5f Bileşiğinin sentezi	42
Şekil 47. 6 Nolu bileşiğin sentezi	43
Şekil 48. 7a-e Bileşiklerinin sentezi.....	43
Şekil 49. 8a-e Bileşiklerinin sentezi.....	45
Şekil 50. 8b Bileşiğinin sentezi.....	46
Şekil 51. 8c Bileşiğinin Sentezi	47
Şekil 52. 8d Bileşiğinin Sentezi.....	48
Şekil 53. 9-13a-f Bileşiklerinin sentezi.....	49
Şekil 54. 9a Bileşiğinin sentezi.....	50
Şekil 55. 9b Bileşiğinin sentezi.....	51
Şekil 56. 9c Bileşiğinin sentezi.....	52
Şekil 57. 9d Bileşiğinin sentezi.....	53
Şekil 58. 9e Bileşiğinin sentezi.....	54
Şekil 59. 9f Bileşiğinin sentezi	55

Şekil 60. 10a Bileşiğinin sentezi.....	56
Şekil 61. 10b Bileşiğinin sentezi.....	57
Şekil 62. 10c Bileşiğinin sentezi.....	58
Şekil 63. 10d Bileşiğinin sentezi.....	59
Şekil 64. 10e Bileşiğinin sentezi.....	60
Şekil 65. 10f Bileşiğinin sentezi.....	61
Şekil 66. 11a Bileşiğinin sentezi.....	62
Şekil 67. 11b Bileşiğinin sentezi.....	63
Şekil 68. 11c Bileşiğinin sentezi.....	64
Şekil 69. 11d Bileşiğinin sentezi.....	65
Şekil 70. 11e Bileşiğinin sentezi.....	66
Şekil 71. 11f Bileşiğinin sentezi.....	67
Şekil 72. 12a Bileşiğinin sentezi.....	68
Şekil 73. 12b Bileşiğinin sentezi.....	69
Şekil 74. 12c Bileşiğinin sentezi.....	70
Şekil 75. 12d Bileşiğinin sentezi.....	71
Şekil 76. 12e Bileşiğinin sentezi.....	72
Şekil 77. 12f Bileşiğinin sentezi.....	73
Şekil 78. 13a Bileşiğinin sentezi.....	74
Şekil 79. 13b Bileşiğinin sentezi.....	75
Şekil 80. 13c Bileşiğinin sentezi.....	76
Şekil 81. 13d Bileşiğinin sentezi.....	77
Şekil 82. 13e Bileşiğinin sentezi.....	78
Şekil 83. 13f Bileşiğinin sentezi.....	79
Şekil 84. 1,2,4-Triazol-3-on (3a-f) bileşiklerinin sentez mekanizması.....	122
Şekil 85. Hidrazid türevi (5a-f) bileşiklerinin sentez mekanizması.....	122
Şekil 86. Kumarin-3-karboksilikasit türevi bileşiklerin (7a-e) sentez mekanizması....	123
Şekil 87. 3-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on türevi (8a-e) bileşiklerin sentez mekanizması.....	124
Şekil 88. Triazol içeren kumarin türevi bileşiklerin (9-13a-f) sentez mekanizması.....	125

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri.....	19
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin 10 mg/mL konsantrasyonlarının test mikro organizmalarına karşı oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)	112
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda lipaz inhibisyonları ve IC ₅₀ değerleri.....	113
Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin farklı tümör ve insan hücrelerine karşı antitümör aktiviteleri	115
Tablo 5. Bileşik 9a için uygulanan mikrodalga reaksiyon şartları.....	120
Tablo 6. 9-13 (a-f) Bileşikleri için elde edilen reaksiyon verimleri.....	121



EK ŞEKİLLER DİZİNİ

Ek Şekil 1. 2d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	139
Ek Şekil 2. 2d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	139
Ek Şekil 3. 2e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	140
Ek Şekil 4. 2e Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	140
Ek Şekil 5. 3c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	141
Ek Şekil 6. 3c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	141
Ek Şekil 7. 3c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	142
Ek Şekil 8. 3c Nolu bileşiğin LC-MS spektrumu.....	142
Ek Şekil 9. 3d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	143
Ek Şekil 10. 3d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	143
Ek Şekil 11. 3d Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	144
Ek Şekil 12. 3d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	144
Ek Şekil 13. 3e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	145
Ek Şekil 14. 3e Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	145
Ek Şekil 15. 3e Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)...	146
Ek Şekil 16. 3e Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	146
Ek Şekil 17. 3e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	147
Ek Şekil 18. 4c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	147
Ek Şekil 19. 4c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	148
Ek Şekil 20. 4c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	148
Ek Şekil 21. 4c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	149
Ek Şekil 22. 4d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	149
Ek Şekil 23. 4d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	150
Ek Şekil 24. 4d Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	150
Ek Şekil 25. 4c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	151
Ek Şekil 26. 4e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	151
Ek Şekil 27. 4d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	152
Ek Şekil 28. 4d Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	152
Ek Şekil 29. 4d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	153
Ek Şekil 30. 4f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	153

Ek Şekil 31. 4f Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	154
Ek Şekil 32. 4f Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ...	154
Ek Şekil 33. 4f Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	155
Ek Şekil 34. 4f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	155
Ek Şekil 35. 5c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	156
Ek Şekil 36. 5c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	156
Ek Şekil 37. 5c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)...	157
Ek Şekil 38. 5c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	157
Ek Şekil 39. 5c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	158
Ek Şekil 40. 5d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	158
Ek Şekil 41. 5d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	159
Ek Şekil 42. 5d Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	159
Ek Şekil 43. 5d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	160
Ek Şekil 44. 5e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	160
Ek Şekil 45. 5e Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	161
Ek Şekil 46. 5e Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	161
Ek Şekil 47. 5e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	162
Ek Şekil 48. 5f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	162
Ek Şekil 49. 5f Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	163
Ek Şekil 50. 5f Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	163
Ek Şekil 51. 5f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	164
Ek Şekil 52. 8b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	164
Ek Şekil 53. 8b Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	165
Ek Şekil 54. 8b Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	165
Ek Şekil 55. 8b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	166
Ek Şekil 56. 8c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	166
Ek Şekil 57. 8c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	167
Ek Şekil 58. 8c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	167
Ek Şekil 59. 8c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	168
Ek Şekil 60. 8d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	168
Ek Şekil 61. 8d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	169
Ek Şekil 62. 9a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	169

Ek Şekil 63. 9a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	170
Ek Şekil 64. 9a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)...	170
Ek Şekil 65. 9a Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	171
Ek Şekil 66. 9a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	171
Ek Şekil 67. 9b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	172
Ek Şekil 68. 9b Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	172
Ek Şekil 69. 9b Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	173
Ek Şekil 70. 9b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	173
Ek Şekil 71. 9c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	174
Ek Şekil 72. 9c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	174
Ek Şekil 73. 9c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	175
Ek Şekil 74. 9c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	175
Ek Şekil 75. 9d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	176
Ek Şekil 76. 9d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	176
Ek Şekil 77. 9d Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	177
Ek Şekil 78. 9d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	177
Ek Şekil 79. 9e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	178
Ek Şekil 80. 9e Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	178
Ek Şekil 81. 9e Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	179
Ek Şekil 82. 9e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	179
Ek Şekil 83. 9f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	180
Ek Şekil 84. 9f Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	180
Ek Şekil 85. 9f Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	181
Ek Şekil 86. 9f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	181
Ek Şekil 87. 10a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	182
Ek Şekil 88. 10a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	182
Ek Şekil 89. 10a Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	183
Ek Şekil 90. 10a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	183
Ek Şekil 91. 10b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	184
Ek Şekil 92. 10b Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	184
Ek Şekil 93. 10b Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	185
Ek Şekil 94. 10b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	185

Ek Şekil 95. 10c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	186
Ek Şekil 96. 10c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	186
Ek Şekil 97. 10c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spectrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	187
Ek Şekil 98. 10c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spectrumu.....	187
Ek Şekil 99. 10d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	188
Ek Şekil 100. 10d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	188
Ek Şekil 101. 10d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	189
Ek Şekil 102. 10d Nolu bileşiğin ¹³ C APT spectrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	189
Ek Şekil 103. 10d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spectrumu	190
Ek Şekil 104. 10e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	190
Ek Şekil 105. 10e Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	191
Ek Şekil 106. 10e Nolu bileşiğin ¹³ C APT spectrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	191
Ek Şekil 107. 10e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spectrumu.....	192
Ek Şekil 108. 10f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	192
Ek Şekil 109. 10f Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	193
Ek Şekil 110. 10f Nolu bileşiğin ¹³ C APT spectrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	193
Ek Şekil 111. 10f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spectrumu	194
Ek Şekil 112. 11a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	194
Ek Şekil 113. 11a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	195
Ek Şekil 114. 11a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	195
Ek Şekil 115. 11a Nolu bileşiğin ¹³ C APT spectrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	196
Ek Şekil 116. 11a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spectrumu.....	196
Ek Şekil 117. 11b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	197
Ek Şekil 118. 11b Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	197
Ek Şekil 119. 11b Nolu bileşiğin ¹³ C APT spectrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	198
Ek Şekil 120. 11b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spectrumu	198
Ek Şekil 121. 11c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	199
Ek Şekil 122. 11c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	199
Ek Şekil 123. 11c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spectrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	200
Ek Şekil 124. 11c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spectrumu.....	200
Ek Şekil 125. 11d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	201
Ek Şekil 126. 11d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	201

Ek Şekil 127. 11d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	202
Ek Şekil 128. 11d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	202
Ek Şekil 129. 11e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	203
Ek Şekil 130. 11e Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	203
Ek Şekil 131. 11e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	204
Ek Şekil 132. 11e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	204
Ek Şekil 133. 11f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	205
Ek Şekil 134. 11f Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	205
Ek Şekil 135. 11f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	206
Ek Şekil 136. 11f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	206
Ek Şekil 137. 12a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	207
Ek Şekil 138. 12a Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	207
Ek Şekil 139. 12a Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	208
Ek Şekil 140. 12a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	208
Ek Şekil 141. 12b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	209
Ek Şekil 142. 12b Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	209
Ek Şekil 143. 12b Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	210
Ek Şekil 144. 12b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	210
Ek Şekil 145. 12c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	211
Ek Şekil 146. 12c Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	211
Ek Şekil 147. 12c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	212
Ek Şekil 148. 12c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	212
Ek Şekil 149. 12d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	213
Ek Şekil 150. 12d Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	213
Ek Şekil 151. 12d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	214
Ek Şekil 152. 12d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	214
Ek Şekil 153. 12e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR).....	215
Ek Şekil 154. 12e Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	215
Ek Şekil 155. 12e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	216
Ek Şekil 156. 12e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu.....	216
Ek Şekil 157. 12f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	217
Ek Şekil 158. 12f Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	217

Ek Şekil 159.	12f Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	218
Ek Şekil 160.	12f Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	218
Ek Şekil 161.	12f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	219
Ek Şekil 162.	13a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	219
Ek Şekil 163.	13a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	220
Ek Şekil 164.	13a Nolu bileşiğin ¹ H-NMR+D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	220
Ek Şekil 165.	13a Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	221
Ek Şekil 166.	13a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	221
Ek Şekil 167.	13b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	222
Ek Şekil 168.	13b Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	222
Ek Şekil 169.	13b Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	223
Ek Şekil 170.	13b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	223
Ek Şekil 171.	13c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	224
Ek Şekil 172.	13c Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	224
Ek Şekil 173.	13c Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	225
Ek Şekil 174.	13c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	225
Ek Şekil 175.	13d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	226
Ek Şekil 176.	13d Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	226
Ek Şekil 177.	13d Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	227
Ek Şekil 178.	13d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	227
Ek Şekil 179.	13e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	228
Ek Şekil 180.	13e Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	228
Ek Şekil 181.	13e Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	229
Ek Şekil 182.	13e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	229
Ek Şekil 183.	13f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)	230
Ek Şekil 184.	13f Nolu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	230
Ek Şekil 185.	13f Nolu bileşiğin ¹³ C APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	231
Ek Şekil 186.	13f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu	231

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ϵ	Dielektrik sabiti
δ	Kayıp açısı
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
W	Watt
%	Yüzde
J	Jiromanyetik sabit
Ar-Ge	Araştırma ve geliştirme
AMCA	Aminometilkumarin asetikasit
ATR	Hafifletilmiş toplam yansıma
APT	Attached proton test
D_2O	Döteryum oksit
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
FT-IR	Fourier dönüşümlü infrared spektrometrisi
g	Gram
İTK	İnce tabaka kromatografisi
LC-MS	Sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi
MD	Mikrodalga
mM	Milimolar
μL	Mikrolitre
nM	Nanomolar
nm	Nanometre
NMR	Nükleer manyetik rezonans
SOCl_2	Tiyonil klorür
TMS	Tetrametilsilan

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

İlaç sektörünün en büyük sıkıntılarının başında araştırma geliştirilmesi ve ilaç üretim miktarının artırılması gelmektedir. Önemli potansiyel ilaç adayı bileşikleri oluşturmak için sentez kimyasına ve biyolojik aktivite çalışmalarına büyük yatırımlar yapılmaktadır. Tasarlanmış biyoaktivite gösteren yeni bileşiklerin sentezi zaman alıcı ve pahalıdır.

Türkiye'deki ilaç Ar-Ge araştırmaları ulusal ilaç firmalarının kendi olanakları ve projeleri ile eşdeğer ilaç üretim çalışmalarını yürüttüğü gözlenmektedir. Ulusal ilaç sektörünün devamı ve global sektörde yer alabilmesi açısından Ar-Ge faaliyetlerinin önemi dikkate alındığında, yeni ilaç üretiminin sağlanmasına yönelik olarak Ar-Ge çalışmalarının yapılabilmesi ve dünya ile rekabet edebilecek ürünlerin üretilmesi için gerekli altyapının oluşturulup sanayinin hizmetine sunulması gerekmektedir. Son yıllarda mikrobiyal hastalıkları ölümcül hale getiren direnç gelişimi ile mücadele edebilmek için değişik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında değişik yapı ve etki mekanizmalarına sahip farmakofor grupları tek bir molekülde içeren hibrit moleküllerin sentezi, giderek artan bir ilgi görmeye başlamış, bu bağlamda, sentetik organik kimya, ilaç dizayn ve sentez çalışmalarının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Oksijen içeren heterosiklik bileşiklerden olan kumarinler; birçok bitki grubunda doğal olarak bulunmasının yanında ticari kullanımları için yıllardır bitkilerden izole edilmekte ve sentetik olarak da üretilmektedir (Vardar, 2012; Solomon vd., 2010).

1.2. Kumarin Türevleri

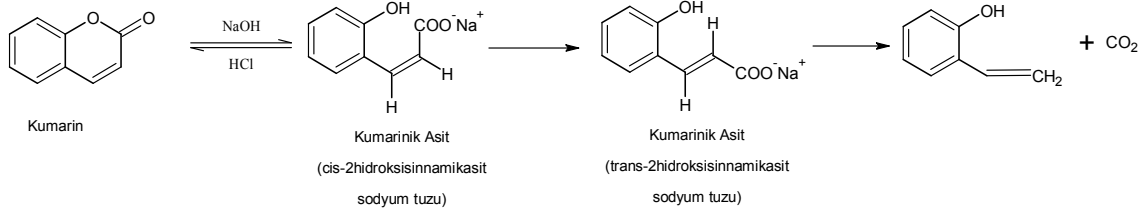
Kumarin türevleri, yüksek biyolojik aktivite göstermelerinden dolayı özellikle ilaç sektöründe antioksidan, antiviral, antifungal, antikanser, anti-HIV, antikoagülan kullanılmaktadır (Macher vd., 1993; Finn vd., 2005; Sharma vd., 1994; Finn vd., 2005; Hayes vd., 1998; Finn vd., 2004). Ayrıca parfüm, gıda, plastik ve boya endüstrisi gibi geniş kullanım alanları da mevcuttur (Rabahi vd., 2014).

Kumarin ilk defa 1820'de Vogel tarafından tonka fasülyesi (*Semen tonka*) adı verilen ve Fabaceae familyasından *Dipteryx odorato* (Coumarouna odorato) isimli ağacın hoş kokulu tohumlarından izole edilmiştir. Elde edilen bileşiğe ilk defa bu bitkiden izole edildiğinden kumarin adı verilmiştir. Kumarin ve türevleri, bitkilerde serbest veya glikozitleri halinde yaygın olarak bulunan ve çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeni ile son yıllarda önem kazanmış doğal bileşiklerdir. Bugün; doğal olarak bulunan 900 kadar kumarin türevi bileşik, 100 familyaya ait yaklaşık 650 cins bitkiden elde edilmiştir. Kimyasal yapısı Strecker (1867) ve Fitting (1870) tarafından aydınlatılmıştır. Örneğin eskületin (6,7-dihidroksikumarin) ve fraksetin (7,8-dihidroksi-6-metoksikumarin) gibi doğal bileşikler, bazı bitkilerin çiçeklerinde serbest veya glikozidleri halinde bulunurlar. Bu bileşiklere ilave olarak piron halkası üzerinde fenil grubu bulunan 3 veya 4-fenil kumarin türevlerinin de bitki bünyesinde sentezlendikleri ve bunların antioksidan özellik gösterdikleri bilinmektedir (Murray vd., 1982; Palabıyık, 2011; Karaliota vd., 2011).



Şekil 1. Eskületin ve Fraksetin'in yapısı

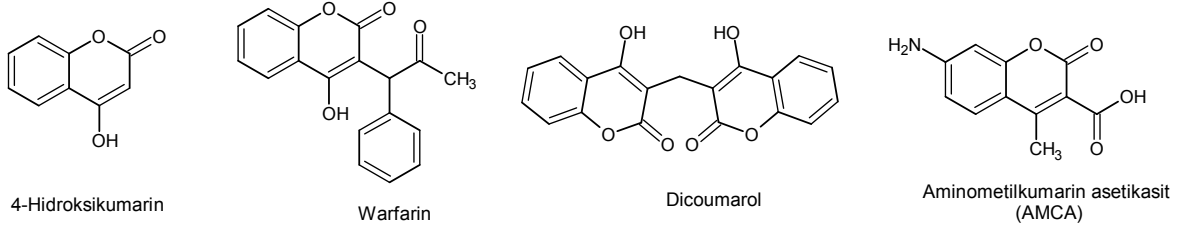
Sinnamik asit ve kafeik asit ile yapısal benzerlik gösteren kumarin, esas olarak benzoik asit türevi kabul edilir. Ancak Perkin tarafından ilk olarak gerçekleştirilen sentezinde bir mol su kaybedip lakton halkası oluşturması nedeniyle, *o*-hidroksisinnamik asit ile de ilişkisi bulunmaktadır. *o*-Hidroksisinnamikasitlerin laktonları olan kumarinler, alkali ile muamele edilerek, asitlenmeyle hemen kumarinlere dönüşebilen kumarinik asit tuzlarını verirler. Bu yüzden kumarinik asitler cis bileşiklerdir. Bazı kararlı cis asitleri bilinmesine rağmen serbest halde bulunmazlar. Eğer uygun koşullar altında alkali etkisi uzatılabilirse, cis formdan trans forma bir dönüşüm gerçekleşir (Sethna ve Shah, 1945).



Şekil 2.Kumarinin alkali ile muamelesi

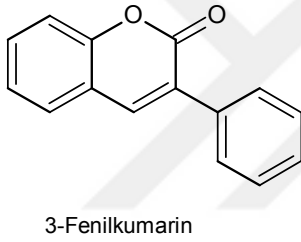
Günümüzde kumarin türevlerinin biyoloji, tıp, endüstri, botanik ve kimya alanlarında önemli rollerinden dolayı çok yönlü kullanım alanları vardır. İlaç endüstrisinde antibiyotik, antiviral, antimikrobiyal ve antikoagulant ajan olarak ve biyolojik sistemlerde pH indikatörü olarak ve bunun yanı sıra tıp biliminde kullanılmaktadırlar. Farmasötik alanda yapılan çalışmalar ana ilaca bir metalin bağlanması sonucunda metal kompleksin ana ilaca göre daha yüksek bir aktiviteye sahip olduğunu yani iyileştirici etkisinin daha fazla olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmalar metal bağlanmış kumarin bileşiklerinin elde edilmesinde teşvik edici olmuştur (Karaliota vd., 2011; Georgieva vd., 2009; Narin, 2011).

Kumarinin önemli bir türevi olan 4-hidroksikumarin K vitamininin antagonisti olan Warfarin ve Dicoumarol'un öncül maddesidir. Aminometilkumarin-asetik asit (AMCA) floresan özelliindedir, antikorların belirlenmesinde ve lektinlerin boyanmasında kullanılmaktadır. Tıpta kanın pıhtılaşmasını durdurması sebebiyle kullanılırken, kumarin türevleri asetilkolinesterazlarını inhibe ederek ve beyindeki asetilkolin miktarını arttırarak öğrenme ve anlama hafıza fonksiyonları ile bağlantılı hastalıkların (Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklar) tedavilerinde kullanılabilirler.7-Hidroksikumarinden türeyen bileşikler enzimler için florojenik substrat olarak kullanılır (Zhou vd., 2010).



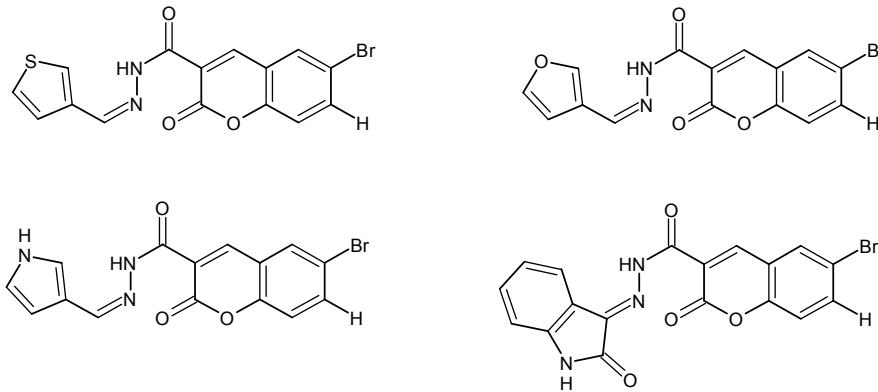
Şekil 3. 4-Hidroksikumarin, Warfarin, Dicoumarol ve Aminometilkumarin asetikasit (AMCA) yapısı

Kumarin iskeletinin 3. pozisyonuna fenil grubunun yerleşmesiyle oluşan bazı 3-fenilkumarin türevlerinin kuvvetli antioksidan ve östrojenik aktiviteye sahip oldukları ve ağartıcı olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Bu bileşiklerin bazıları bitkilerden de elde edilebilir. 3-fenil kumarinlerin bitkiler üzerindeki etkileri araştırıldığında, bunların bitki filizlenmesini inhibe ettiği saptanmıştır (Nasr vd., 2014).



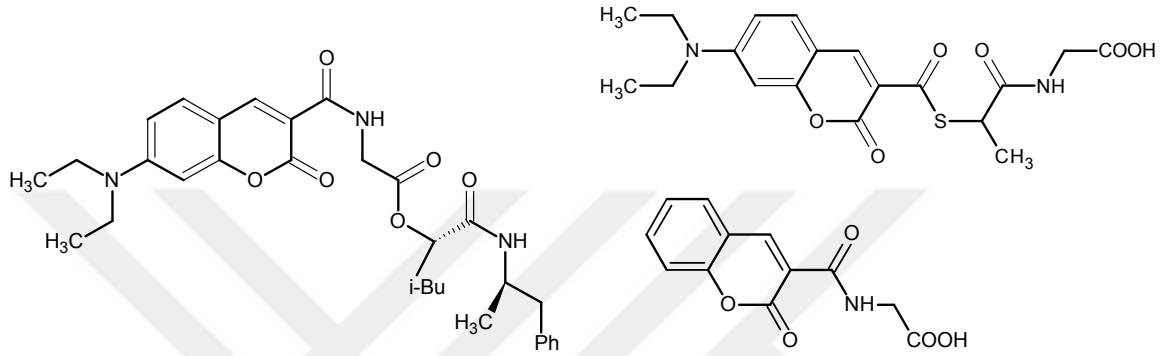
Şekil 4. 3-Fenilkumarin yapısı

Kumarin türevlerinin sentezi ile ilgili yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada, farklı heterosiklik halkalar içeren kumarin hidrazid-hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerden bazılarının önemli antikanser özellik gösterdiği saptanmıştır (Nasr vd., 2014).



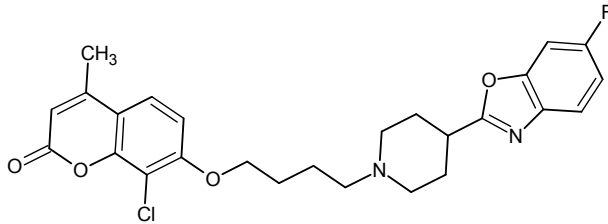
Şekil 5. Antikanser özellik gösteren kumarin türevleri

Literatürde belirtildiği gibi kumarin türevleri farklı heterohalkalı bileşiklerle ya da biyolojik aktif maddelerle (amino asit, aminler ve tiyoller gibi) etkileştirildiğinde, yeni farklı özelliklere sahip kumarin türevleri elde edilmektedir. Yakın zamanda bununla ilgili yapılan çalışmalarda ise kumarin türevleri aminoasit, tiyoller ve dipeptitler ile etkileştirilerek yüksek derecede floresans özellik gösteren maddeler sentezlenmiştir (Katritzky vd., 2011a; Katritzky vd., 2011b).



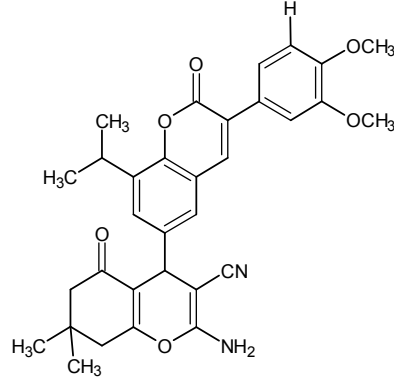
Şekil 6. Floresans özellik gösteren kumarin türevleri

Yine bu kapsamda yapılan başka bir çalışmada ise kumarin türevi bileşikler piperazin türevleriyle etkileştirilerek piperazin türevi içeren kumarin bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bir tanesinin antipsikotik ilaç olan Risperidon (şizofreni hastalığının tedavisinde kullanılır) ile eşdeğer aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Chen vd., 2013).



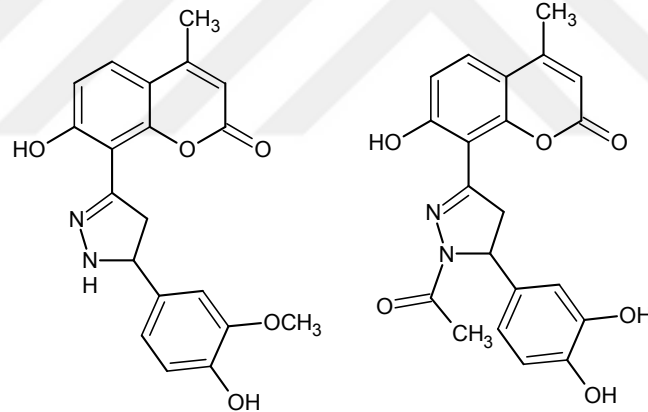
Şekil 7. Risperidon'un yapısı

Rapor edilen diğer bir çalışmada ise bir seri kumarin ve aminopiran yapısı içeren moleküller sentezlenmiştir ve bu bileşiklerden bazılarının iyi derecede antidepresan özellik gösterdiği bildirilmiştir (Sashidhara vd., 2015).



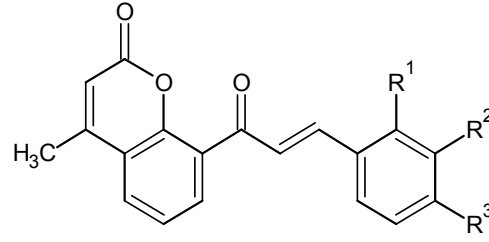
Şekil 8. Antidepresan özellik gösteren kumarin türevi

Literatürde kayıtlı başka bir çalışmada ise 4,5-dihidropirazol içeren 4-metilkumarin türevleri sentezlenmiştir. Burada, 4,5-dihidropirazol bileşiğinin 4-metilkumarin üzerinde antioksidan aktiviteyi artırıcı yönde etki gösterdiği rapor edilmiştir (Nabi vd., 2012; Xiao vd., 2012).



Şekil 9. 5-Dihidropirazol içeren 4-metilkumarin türevleri

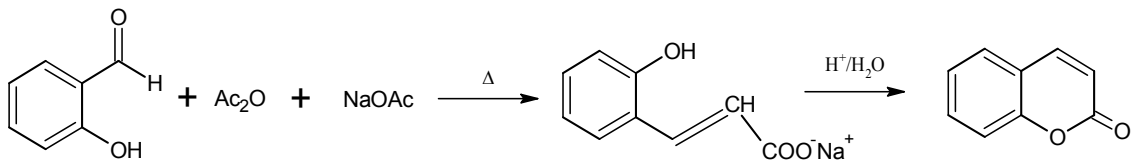
2014 Yılında bildirilen bir çalışmada, kumarinin kalkanlar üzerindeki antioksidan aktiviteyi artırıcı yönde etki gösterdiği tespit edilmiştir (Xi, vd., 2014).



R ¹	R ²	R ³
H	H	H
H	H	CH ₃ O
H	NO ₂	H
H	CH ₃ O	OH
OH	H	H
OH	H	OH
H	OH	OH

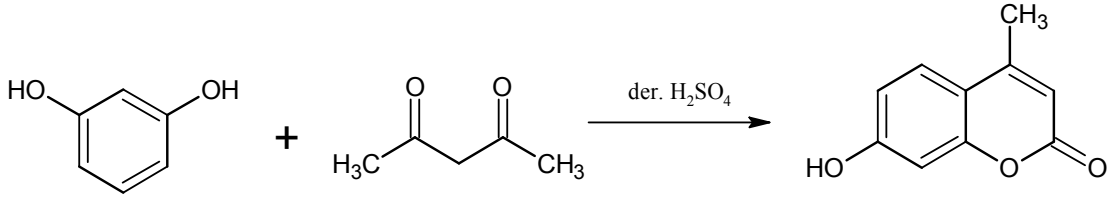
Şekil 10. Antioksidan özellik gösteren kumarin içeren kalkanlar

Kumarin ilk defa 1868 yılında Perkin reaksiyonuyla elde edilmiştir. Bu reaksiyonun düşük verimli olmasına rağmen bu yöntem metoksi ya da hidroksil gruplu kumarinlerin sentezinde hala kullanılmaktadır. Perkin reaksiyonu, bir asidin alkali tuzu varlığında, aromatik aldehytlar ve asit anhidritlerin aldol kondenzasyonundan α,β -doymamış karboksilli asitlerin oluşmasıdır. Kumarin sentezi için klasik reaksiyon ise *o*-hidroksibenzaldehit ile sodyumasetat ve asetik anhidritin 180 °C'de ısıtılmasıdır (Augustine vd., 2012).



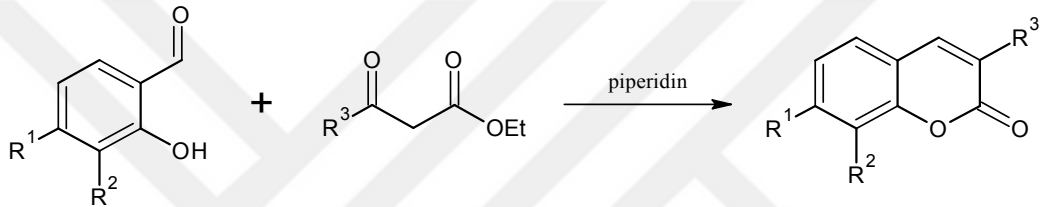
Şekil 11. *o*-Hidroksibenzaldehit ile sodyumasetat ve asetik anhidritin ısıtılmasıyla kumarin eldesi

Kumarin sentezinde kullanılan en basit yöntemlerden birisi Pechmann kondenzasyonudur. Genel bir yöntem olan fenoller ile β -ketoesterlerin kondenzasyonu reaksiyonuyla yüksek verimde 4-substitüe kumarinler elde edilir. Bu reaksiyonda H₂SO₄, AlCl₃, P₂O₅ ve CF₃COOH gibi katalizörler kullanılmaktadır (Sinhamahapatra vd., 2011).



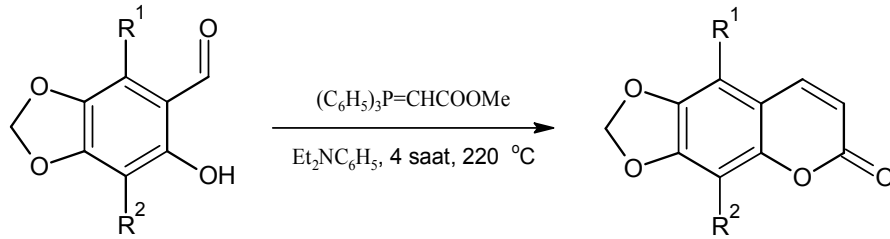
Şekil 12. Fenol türeviyle β -ketoesterlerin kondenzasyonundan kumarin eldesi

Kumarinin sentezinde kullanılan diğer bir yöntem ise 2-hidroksibenzaldehit ya da türevlerinin metilen grubu içeren etilasetoasetat gibi bileşiklerle piperidin veya piperidin gibi organik bazlar varlığında alkol içerisinde ısıtılmasıdır. Bu yöntem Knoevenagel Kondenzasyonu ile kumarin eldesi olarak bilinir (Bogdal, 1998).



Şekil 13. 2-Hidroksibenzaldehit türevleriyle etilasetoasetat'ın reaksiyonu ile kumarin eldesi

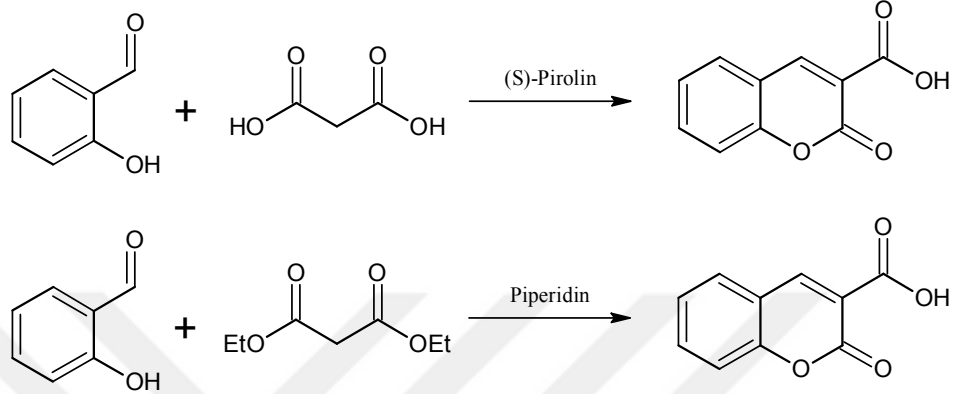
Witting reaksiyonu ile de kumarinlerin sentezi gerçekleştirilebilir. *o*-hidroksibenzaldehitler, *N,N*-dietilanilin içerisinde metoksikarbonil metiltriphenilfosforan ile yüksek verimde kumarinler elde edilebilir. (Yavari vd, 1998).



Şekil 14. Witting reaksiyonu ile kumarin eldesi

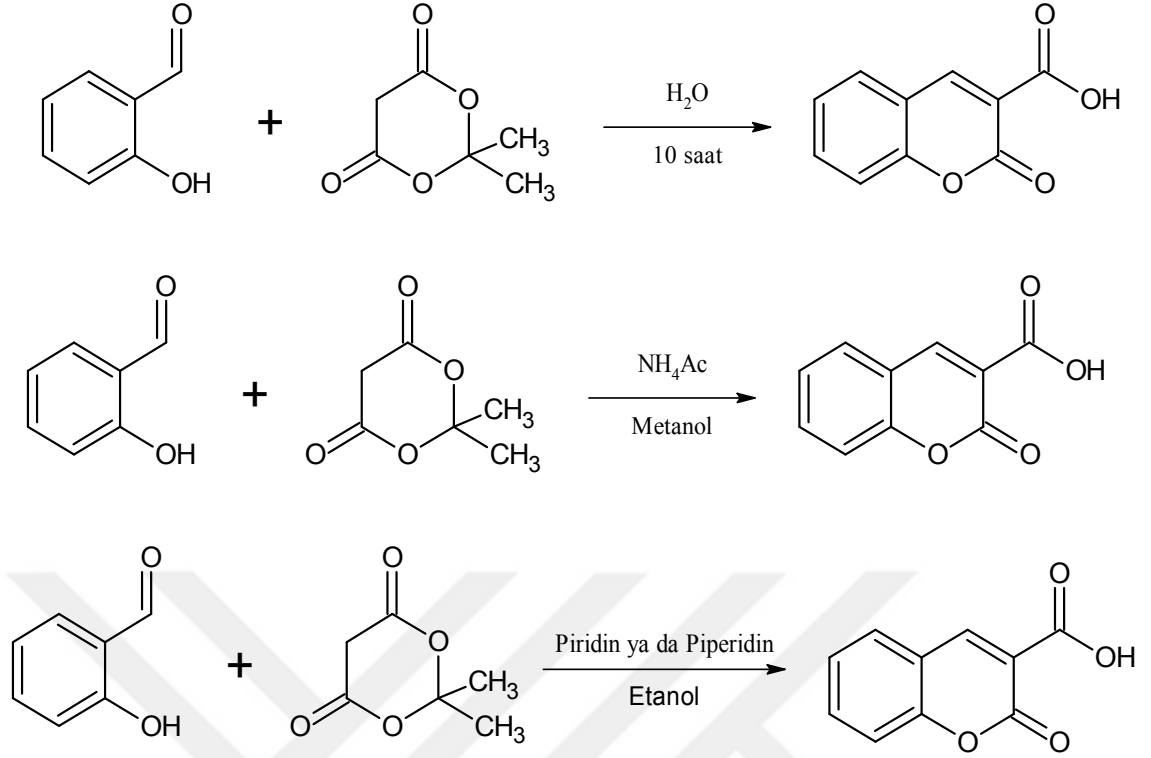
Kumarin 3-karboksilik asit (diğer adıyla 3-karboksi kumarinler) türevleri sentetik kimyada oldukça geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Yapılan araştırmalar, 3-karboksi kumarinlerin β -laktam, izoüreler ve tetrahidropiridonlar gibi doğal ve yarısentetik birçok ajanlar gibi önemli bir organik ara ürün olduğunu göstermektedir

(Jonsson vd., 2001; Bonsignore. vd., 1999; Bonsignore vd., 1998; Bonsignore vd., 1994). 3-Karboksi kumarinlerin sentezi için en çok kullanılan yöntem *o*-hidroksibenzaldehit türevleriyle malonik asit ya da malonik ester bileşiklerinin kondenzasyonudur (Chen vd., 2015; Karade vd., 2007).



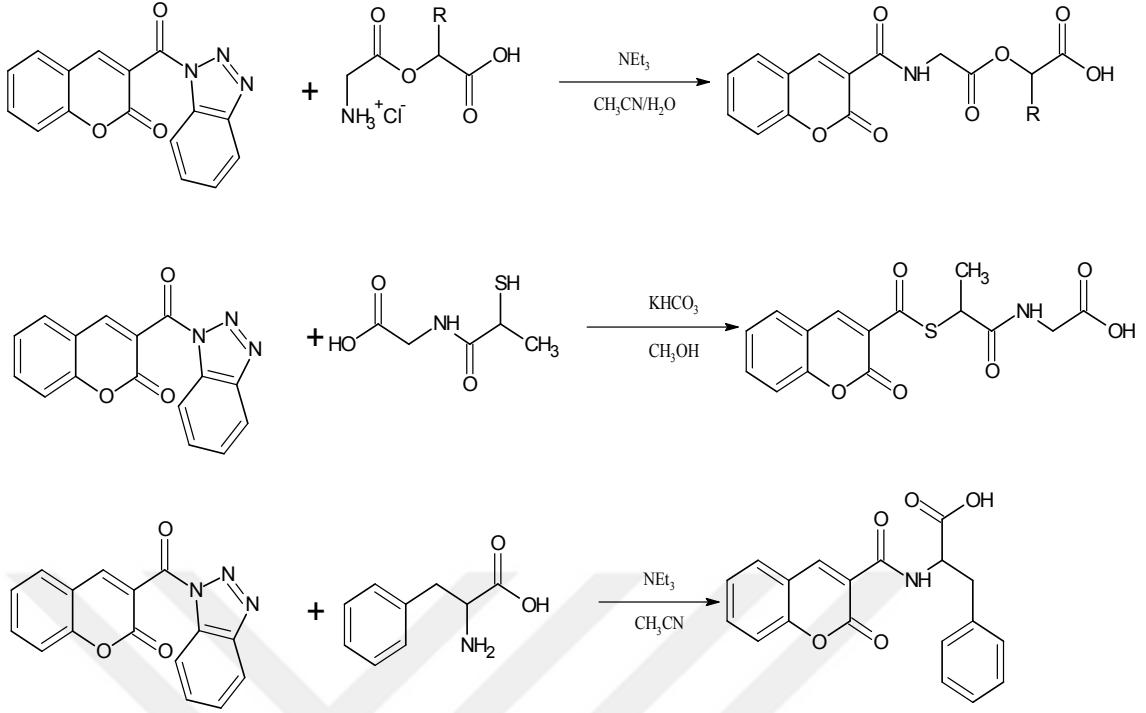
Şekil 15. 3-Karboksi kumarinlerin *o*-hidroksibenzaldehit ile malonik asit ya da malonik ester bileşiklerinin kondenzasyonu ile sentezi

3-Karboksi kumarinlerin sentezinde uygulanan diğer bir yöntem ise 2-hidroksibenzaldehit ile 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (Meldrum asit) kondenzasyonudur. Bu yöntemde katalitik miktarda amonyum asetat, piperidin ve piridin kullanıldığı gibi, hiç baz kullanılmadan su içerisinde de 3-karboksi kumarinler sentezlenebilmektedir (Mahulikar ve Mane, 2006; Scott ve Raston, 2000; Balalaie vd., 2012).



Şekil 16. 2-Hidroksibenzaldehit ile 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (Meldrum asit) kondenzasyonu ile 3-karboksi kumarinin sentezi

Benzotriazol kimyası organik kimyacılar için birçok avantaj sunmaktadır. Bu grup kolaylıkla bir moleküle bağlanabilir ve kolaylıkla o molekülden ayrılarak birçok kimyasal dönüşüme olanak sağlar. Bu yüzden benzotriazol yakın zamanda organik kimyacıların ilgisini çekmiş ve birçok kimyasal reaksiyonda yardımcı grup olarak kullanılmaktadır. Benzotriazol grubu kumarin kimyasında da oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on bileşiği benzotriazol ve kumarin grubunu içeren en temel bileşiktir. Benzotriazol kolay ayrılabilir bir grup olmasından yararlanılarak kumarin içeren birçok biyoaktif maddenin sentezine olanak sağlamıştır. Bu tür bileşikler kullanılarak kumarin içeren biyoaktif dipeptid, tiyol ve amino asit türevleri sentezlenmiştir (Katritzky vd., 2011a; Katritzky vd., 2011b; Biswas vd., 2013).

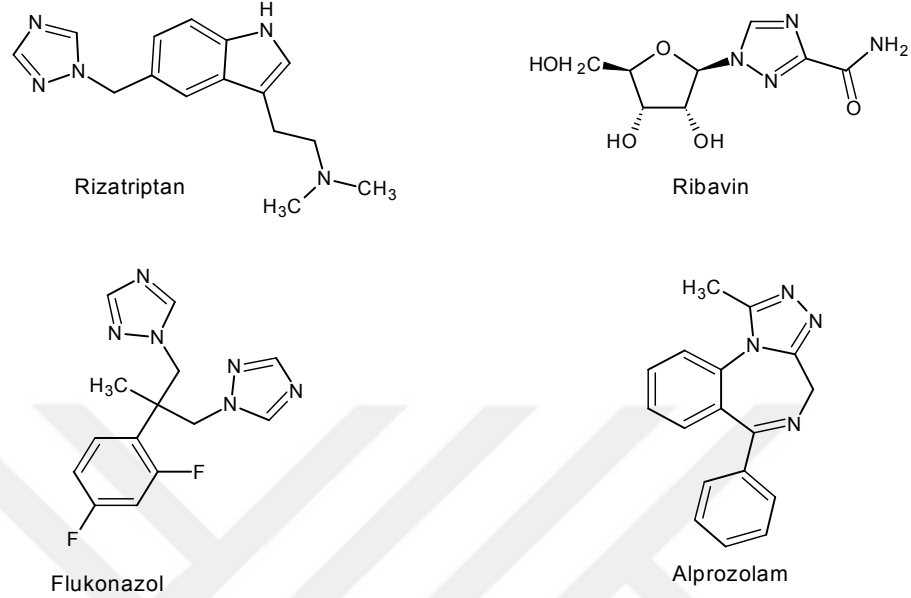


Şekil 17. Kumarin içeren dipeptit, tiyol ve aminoasitlerin sentezi

1.3. Triazoller

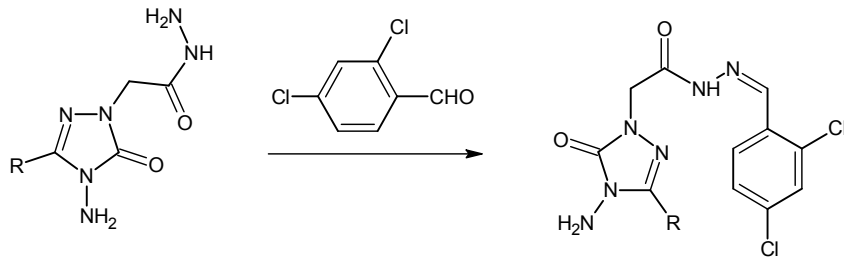
Çok bileşenli reaksiyonlar kısa reaksiyon süreleri ve yüksek verim gibi özelliklerinden dolayı sentetik organik kimyanın önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar özellikle farklı fonksiyonel gruplar içeren etkin organik moleküllerin kolaylıkla sentezlenebilmesinden dolayı ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla başvurulan yöntem haline gelmiştir (Karthikeyan vd., 2006; Almajan vd., 2009). Heterosiklik sistemler birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Bunlar arasında azot içeren heterosiklik sistemler değişik uygulama alanlarının varlığından dolayı bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. Bu tür bileşiklerin kullanım alanları arasında patlayıcılar, pestisitler ve özellikle kemoterapi sayılabilir. Medisinal kimya açısından bakıldığında, antimikrobiyal bileşikler içerisinde azoller, en çok kullanılan bileşiklerin başında gelmektedir (Chavez ve Parrish, vd., 2009). 1,2,4-Triazol halkası terapötik bakımdan önemli olan birçok ilacın yapısında yer almaktadır. Örneğin Rizatriptan (antimigren), Ribavirin (antiviral), Flukonazol (antifungal), Alprazolam (anxiolytic) bunların en önemli örnekleridir. Bu bileşiklerin değişik biyolojik ve tıbbi

özellikleri oldukları literatürlerde belirtilmiştir (Sign vd., 1973; Chandra vd., 2006; Dixit vd., 2006; Castellano vd., 2003).



Şekil 18. Rizatriptan, Ribavin, Flukonazol ve Alprozolam'ın yapısı

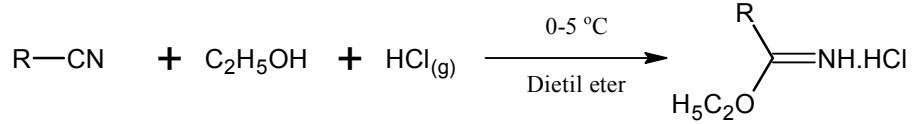
Günümüzde en çok ölümlle sonuçlanan hastalıklardan biri olan kanserin tedavisi için her ne kadar değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiş olmasına rağmen, en çok ölümlle sonuçlanan hastalıkların başında gelmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmaların birinde 1,2,4-triazol-3-on halkası içeren arilidenhidrazidler göğüs kanserine karşı etkili bileşikler olarak sentez edilmiştir (Demirbas vd., 2004).



Şekil 19. Göğüs kanserine karşı etkili triazol türevleri

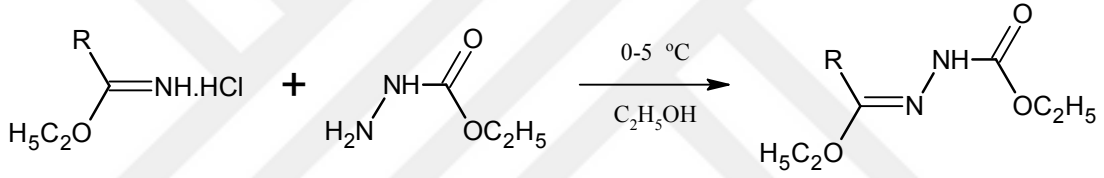
1,2,4-Triazol-3-on türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan en yaygın yöntemlerden biri aminlerin hidrazonlarla olan reaksiyonudur. Bu tür bileşiklerin sentezinde kullanılan hidrazonlar ise genellikle iminoesterhidroklorürlerden sentezlenmektedir. İminoester hidroklorürler değişik heterosiklik halkaların

oluşturulmasında kullanılan önemli başlangıç bileşikleridir (Mentese vd., 2014; Mentese vd., 2013a; Usta vd., 2015; Kahveci vd., 2012). Bu bileşiklerin sentezi için geliştirilen en kullanışlı yöntem Pinner Yöntemi dir. Pinner yöntemine göre nitrillerin mutlak etanol ile kuru eter içinde soğukta kuru HCl gazı varlığında reaksiyonundan iminoester hidroklorürler elde edilmektedir (Kahveci, 2005).



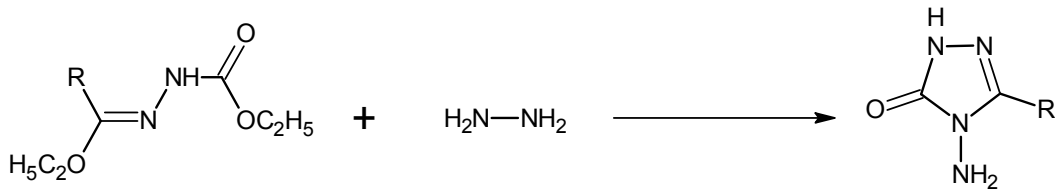
Şekil 20. İminoester hidroklorürlerin sentezi

İminoester hidroklorürler'in, 0-5 °C arasında etil karbazat ile reaksiyonu ester etoksi karbonilhidrazonlar oluşmaktadır (Kahveci, 2005).



Şekil 21. Ester etoksikarbonilhidrazonların sentezi

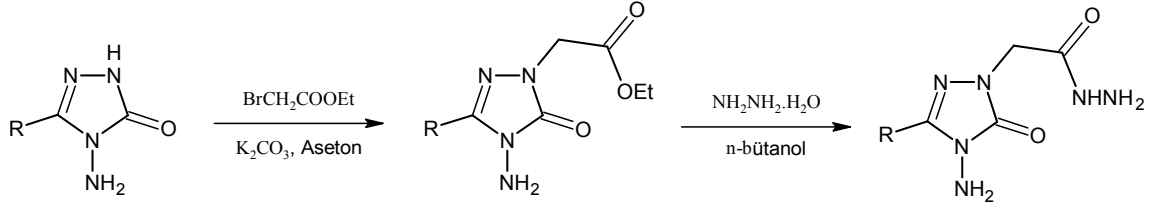
Etoksi karbonilhidrazonların triazol-3-on başta olmak üzere birçok heterosiklik bileşiğin sentezi için uygun araürün maddesi olduğu bilinmektedir (Milcent ve Redeuih, 1979). Örneğin, bu bileşikler hidrazin hidrat reaksiyona girdiğinde 4-amino-5-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on'ları vermektedir.



Şekil 22. 4-Amino-5-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on'ların sentezi

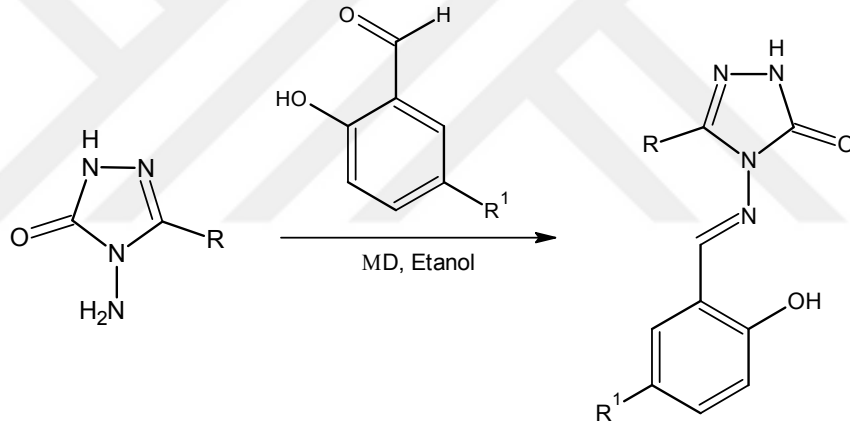
1,2,4-Triazol-3-on'ların bazik ortamda etil bromoasetat ile muamelesi N-2'de bir nükleofilik substitüsyon ile asetat esterlerini vermektedir. Bu esterlerin hidrazin hidrat

ile etkileştirilmesi de hidrazidlerin oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Karaali vd., 2013; Mentese vd., 2013b).



Şekil 23. 1,2,4-Triazol-3-on'lardan ester ve hidrazid türevlerinin sentezi

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1,2,4-triazol-3-on ve salisil türevleri bir seri schiff bazları sentezlenmiştir. Yapılan inceleme sonucunda bu tür bileşiklerin ümit verici antikonvulsant aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Kahveci vd., 2014).



Şekil 24. Antikonvulsant aktivite gösteren 1,2,4-triazol-3-on ve salisil türevi içeren schiff bazları

1.4. Mikrodalga Sentez

Isıtma tekniği olarak mikrodalga ışına elli yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Mikrodalga teknolojisi ilk olarak 1946 tarihinde keşfedilmiştir. Dr. Percy Le Baron Spencer magnetron olarak adlandırılan yeni bir vakum tüpü için laboratuvar testleri yürütürken kazara mikrodalga ışımaya maruz kalan cebindeki çikolataların erimesiyle mikrodalga etkisini keşfetmiştir. Dr. Spencer ileri fikirler geliştirip mikrodalga'nın bir ısıtma medotu olarak kullanılabileceğini tespit etmiştir.

Geleneksel ısıtma yöntemlerinde kimyasal reaksiyonlar yağ, kum banyosu, ceketli ısıtıcı veya düz ısıtıcılarda gerçekleştirilmektedir. Bu tip ısıtıcılarla reaksiyonlar çok uzun sürelerde gerçekleşmekte ve bölgesel ısınmadan dolayı reaktiflerin veya ürünlerin bozunmasına bağlı olarak verimde de azalmalar meydana gelmektedir. Ancak mikrodalga yöntemi ile bu bozunmaların önüne geçilerek daha yüksek verimde sentezler gerçekleştirilebilmektedir. Aynı zamanda birçok kimyasal dönüşümler laboratuvar ve endüstriyel uygulamalarda saatler hatta günler içerisinde gerçekleşirken, mikrodalga kullanıldığı zaman kimyasal reaksiyonlar çok kısa sürede tamamlanmaktadır.

Mikrodalga bir elektromanyetik radyasyondur. Elektromagnetik spektrumda mikrodalga radyasyon bölgesi infrared ve radyo dalgaları arasında bulunur. Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumun televizyon frekansları ile radyo frekansları arasında yer alır. Mikrodalga fırının frekans aralığı 300 MHz ile 30 GHz arasındadır. Mikrodalgalar 0,01 metre ile 1 metre arasında dalga boyuna eşdeğerdir. Bu bölgede pek çok frekansta mikrodalga işlemi gerçekleşir. Bununla birlikte, laboratuvar reaksiyonlarında 2,45 GHz (dalga boyu olarak 12,2 cm) frekansı tercih edilir. Bunun nedeni kimyasal reaksiyon şartları için gerekli olan yani reaksiyon şartlarında etkileyen en uygun frekanstır (Kahveci vd., 2015; Kappe, 2004).

1.4.1. Mikrodalga-Madde Etkileşimi

Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda kızılötesi dalgaları ile radyo dalgaları arasında bulunmaktadır. Mikrodalgalar elektrik ve manyetik alandan oluşan, magnetron ile yayılan elektromanyetik dalgalardır. Frekans aralığı 300 MHz ile 30 GHz arasında değişir ve bu frekans aralığındaki elektromanyetik dalgalar 1 metre ile 0,01 metre arasında bir dalga boyuna karşılık gelir. Bununla birlikte, laboratuvar reaksiyonlarında 2,45 GHz (dalga boyu olarak 12,2 cm) frekans tercih edilir.

Mikrodalga ışımaya maddelerin etkileşimi farklı olmasına karşın bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalgayla etkileşimine göre, mikrodalgaya karşı geçirgen olan maddeler ve mikrodalgayı yansıtan maddeler olarak sınıflandırılabilir (Kahveci vd., 2015; Varma vd.,1999; Taylor vd., 2005).

1.4.2. Mikrodalga Isıtma Mekanizması

Bütün elektromanyetik ışımlar gibi mikrodalga ışımanın da iki bileşeni vardır. Bunlar manyetik alan ve ona 90° dik olarak yer alan elektrik alan bileşenleridir. Mikrodalga ışınlarla ısıtma işlemi için gereken enerji transferini elektrik alan sağlar. Burada manyetik alanla ilgili etkileşimler önemsizdir (Varma vd., 1999).

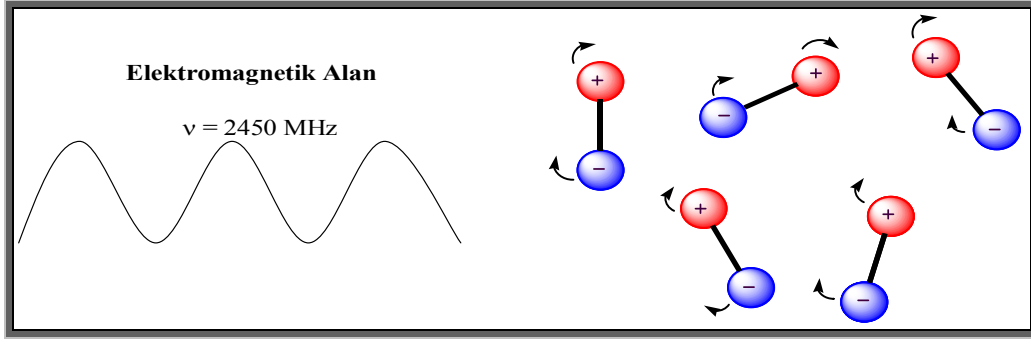
Mikrodalga ısıtmanın temel mekanizması polar molekül ya da iyonların uyarılmasıdır. Bu uyarılma bir elektrik ve manyetik alan etkisi altındaki uyarılmadır.

Mikrodalga ile enerji transferi, klasik ısıtmanın aksine iletim yoluyla gerçekleşmez. Maddenin dielektrik özelliklerine bağlı olarak değişir (Varma vd., 1999). Dielektrik sabiti büyük olan maddeler mikrodalgaları daha iyi absorbe ederek kolayca ısınırlar. Kısaca sadece mikrodalga ışımayı absorbe eden maddeler mikrodalga ısıtma ile ilgilidir. Bu maddeler iki ısıtma mekanizmasına göre ısınırlar.

- Dipolar polarizasyon
- İletim mekanizması

1.4.3. Dipolar Polarizasyon

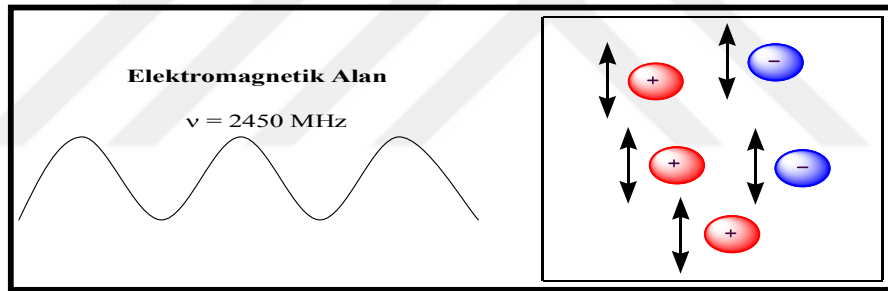
Bir dipol dış elektrik alana karşı duyarlıdır. Böylece elektrik alan etkisi ile dönme hareketi yaparak dipolün kendi kendine düzenlenmesi mümkündür. Uygulanan elektriksel alan bu dönme için gerekli olan enerjiyi sağlar. Elektrik alan ile bir sıvının moleküllerinin düzenlenme yeteneği, farklı frekanslarda ve sıvının viskozitesi ile değişir. Bununla beraber uygulanan elektrik alan mikrodalga radyasyon bölgesinde ise bir fiziksel alan söz konusudur. Mikrodalga ışıma bölgesinde uygulanan radyasyonun frekansı yeterince düşüktür. Bu durumda dipollerin alternatif elektrik alanına tepki verecek zamanları olur ve böylece dönme gerçekleşir ve dönme sonucunda ısı meydana gelir (Kahveci vd., 2015; Lidström vd., 2001).



Şekil 25. Dipollerin değişen elektrik alana karşı gösterdikleri davranışlar

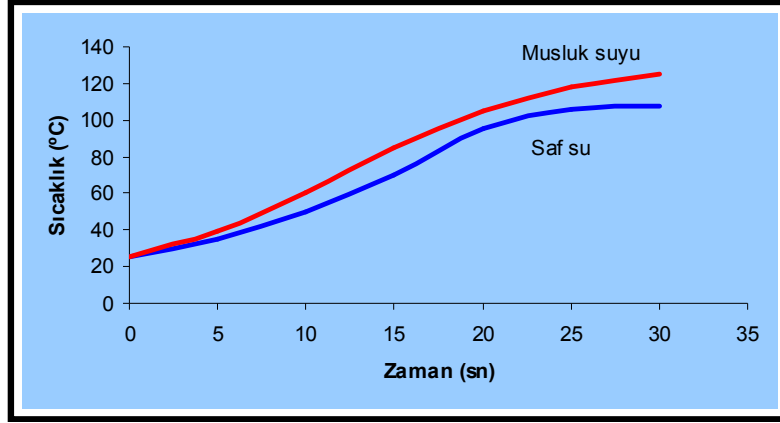
1.4.4. İyonik İletim

Madde ile mikrodalga elektrik alan bileşenlerinin ikinci büyük etkileşmesi iyonik iletimdir. İyonlar ya da iyonik türler içeren bir çözelti elektrik alanının etkisi altında iken çözelti boyunca bu iyonlar hareket eder. Bu esnada çarpışmaların sayısındaki artış sebebiyle enerji harcanır. Kinetik enerji ısıya dönüşür.



Şekil 26. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi

İyonik iletim ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipolar polarizasyon mekanizmasından daha güçlüdür (Lidström vd., 2001; Mingos ve Baghurst, 1991; Collins, 2001). Saf su ve musluk suyu sabit güç ve zamanda mikrodalga ile ısıtıldığında sonuçta musluk suyunun daha hızlı ısındığı görülecektir (Kahveci vd., 2015).



Şekil 27.Saf su ve musluk suyunun zamana karşı sıcaklık değişimleri

1.4.5. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı

Mikrodalga ile çözücülü ortamda yapılan reaksiyonlarda, ortamın ısınma yeteneği çözücünün dielektrik özelliğine ilgilidir. Yapılan araştırmalarda, çözücünün polaritesi artmasıyla (dielektrik sabiti arttıkça) mikrodalga absorpsiyonunun kolaylaştığı ve yüksek sıcaklıklara ulaşıldığı görülmüştür (Gedye vd., 1988). Aseton (ϵ :20,6 D) ve etanol (ϵ : 24.3 D) gibi dielektrik sabitleri birbirine yakın iki çözücü, aynı ışın gücünde ve aynı zaman aralığında ısıtıldığında; son sıcaklığın asetona göre etanolde çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Böylece farklı çözücülerin mikrodalga ışımasıyla ısınma yeteneklerinin karşılaştırılmasında, dielektrik sabitinin tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu sebeple kayıp tanjant ($\tan\delta$) olarak tanımlanan bir parametre kullanılmıştır.

Tablo 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri

Çözücü	k.n. (°C)	E'	ϵ''	Tan δ	Mikrodalga Absorbansı
Etilen glikol	197	37,0	49.950	1.350	Çok iyi
Dimetil sülfoksit	189	45,0	37,125	0,825	İyi
Etanol	78	24,3	22,866	0,941	İyi
Metanol	63	32,6	21.483	0,659	İyi
Su	100	80,4	9,889	0,123	Orta
1-Metil-2-pirolidin	204	32,2	8,855	0,275	Orta
N,N-Dimetilformamid	154	37,7	6,070	0,161	Orta
1,2-Diklorobenzen	180	9,9	2,772	0,280	Orta
Asetonitril	81	37,5	2,325	0,062	Orta
Diklorometan	40	9,1	0,382	0,042	Düşük
Tetrahidrofuran	66	7,4	0,348	0,047	Düşük

1.4.6. Kuru Ortamda Organik Sentez

Mikrodalgayla kuru ortamda, katı destekli (alumina, montmorille kil vb.) organik reaksiyonlar gerçekleştirilir. Yukarıda bahsedildiği gibi, ev tipi mikrodalga cihazların kontrol eksikliği nedeniyle mikrodalga organik sentezde kullanıldığı zaman çok sayıda patlamanın meydana geldiği bilinmektedir. Bu problemin önüne geçmek için reaksiyonlar çözücü kullanmadan alüminyum oksit veya silika gibi çeşitli katı maddeler kullanılarak yapılmıştır. Pek çok sıradışı sentez reaksiyonu, bu yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çözücüsüz tekniğin kullanılması özellikle çevresel kimya açısından daha uygundur. Çeşitli killer ve diğer katı maddeler yaygın bir şekilde hem çözücüsüz hem de çözücü varlığında gerçekleştirilen tekniklerde kullanılabilir. Çözücüsüz teknik kullanıldığı zaman katı madde yüzeyinde iyi bir sıcaklık kontrolü gerçekleştirmek oldukça zordur. Bununla birlikte son zamanlarda çeşitli organik sentezler için kullanılmaktadır.

1.5. Antimikrobiyal Maddeler

Antimikrobiyal maddeler, mikroorganizmaları yok eden ya da gelişimini durduran maddelerdir. Antimikrobiyal ilaçlar etki gösterdikleri mikroorganizmalara göre gruplandırılabilirler. Örneğin, antibiyotikler bakterilere karşı antifungaller ise mantarlara karşı kullanılır. Antimikrobiyal ilaçlar çeşitli kimyasal yapılara sahip olup bu ilaçlardan azoller üzerinde en çok çalışılan gruptur. Azol grubu olarak çalışılan antimikrobiyal ilaçlarda özellikle imidazol ve triazol halkası taşıyan türevlerinde aktivitenin yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Antimikrobiyal maddeler, elde edildikleri kaynağa göre sentetik ve doğal antimikrobiyal maddeler olmak üzere de gruplandırılabilir (Gennadios vd., 1994)

1.5.1. Sentetik Antimikrobiyal Maddeler

Propiyonik asit, sorbik asit, benzoik asit, tartarik asit gibi zayıf organik asitler, sodyum benzoat, potasyum sorbat, propiyonat gibi organik asit tuzları gıdalarda en yaygın olarak kullanılan kimyasal koruyuculardır. Bunların bir kısmı fermente ürünlerde ve bitkilerde doğal olarak bulunmasına rağmen birçoğu kimyasal olarak sentezlenmektedir. Zayıf organik asitler, pH bağımlı koruyuculardır ve koruyucu etkilerini ayrışmamış formlarında gösterirler. Düşük pH'lı ortamlarda ayrışmamış formda bulduklarından maksimum inhibitör etkisi gösterirler.

Kimyasal koruyucular, gıda ile birlikte tüketildiğinden kullanımlarına birtakım sınırlamalar getirilmiş ve sınırlı miktarda antimikrobiyal madde yenilebilir film ve kaplamalarda kullanılmaya başlanmıştır (Gennadios, 1994; Acar, 1998; Appendini ve Hotckiss, 2002; Donhowe ve Fennema, 1994; Kester ve Fennema, 1986).

1.5.2. Doğal Antimikrobiyal Maddeler

Enzim, organik asit, yağ asitleri, pigmentler, flavonlar ve baharat yağları gibi bileşenler gıdalarda doğal olarak bulunan ve antimikrobiyal etkiye sahip olan doğal koruyuculardır. Kimyasal koruyucularda olduğu gibi sınırlı miktarda değil, antimikrobiyal etkiyi sağladıkları kritik miktar ve üzerinde kullanıldıklarında etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler.

Bakteriyosinler bakteriler üzerinde öldürücü etkiye sahip protein içeren makromoleküllerdir. Çeşitli bakterilerden elde edilmektedirler. Örneğin yaygın olarak bilinen kolisin *E. coli*'den, pediosin *Pediococcus*' dan, nisin *Lactococcus lactis*' ten elde edilir. Lizozim çok çeşitli kaynaklardan elde edilen ve gram (+) ve gram (-) bakterilerin hücre duvarlarında bulunan peptidoglikandaki β , 1-4 glukozit bağlarını kopararak antimikrobiyal etkiye sahip olan bir enzimdir (Gennadios, 1994; Acar, 1998; Appendini ve Hotckiss, 2002; Donhowe ve Fennema, 1994; Kester ve Fennema, 1986).

1.6. Lipaz Enzimi

Lipaz (triacilgliserol açilhidrolaz, EC. 3.1.1.3), pek çok uygulama alanı önemli bir hidrolitik enzimdir. Lipazlar, Uluslararası Biyokimya Birliği Enzim Komitesi'nce belirlenen enzim sınıflandırmasında hidrolazlar (EC. 3), ester bağlarını parçalayanlar (EC. 3.1), karboksilik ester hidrolazlar (EC. 3.1.1) ve triacilgliserol hidrolazlar (EC. 3.1.1.3) grubu içinde yer alırlar. Genel olarak trigliseridleri, di ve mono-açilgliseridlere, serbest yağ asitlerine ve gliserole hidrolizini katalizleyen enzimlerdir. Bununla birlikte, lipazlar esterleşme, transesterleşme, interesterleşme, aminoliz, asidoliz ve alkoliz reaksiyonlarını da katalizlemektedir (Sangeetha vd., 2011; Jaeger vd., 1994; Rahman vd., 2006).

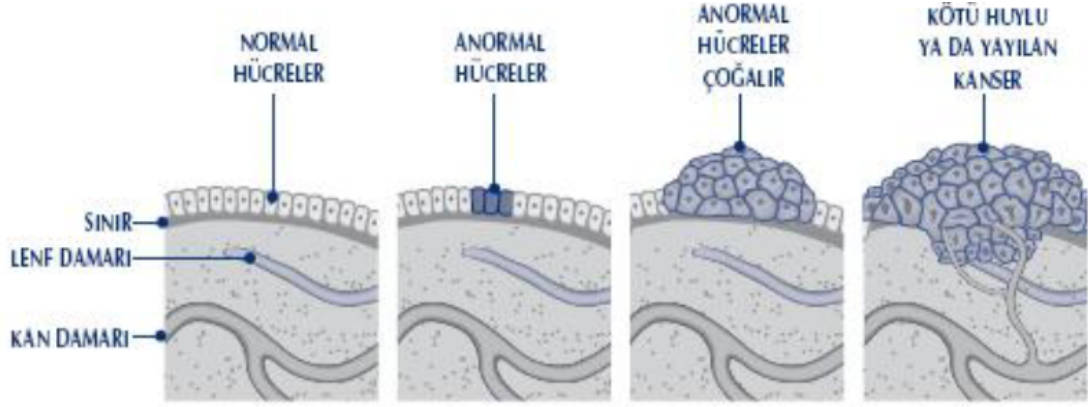
Lipazlar, bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalarda geniş ölçüde dağılmış her yerde bulunan enzimlerdir (Dutta ve Ray, 2009). Lipazların çoğu endüstriyel uygulaması, onların yüksek bölge ve enantiyo seçicilik özellikleri üzerinde odaklanmıştır (He vd., 2010). Kimyasal olarak sentezi zor olan özel bileşiklerin

üretimini (örneğin organik sentez tasarımlarında) stereo ve bölgesel spesifik özellikleri ile kolaylaştırmaları, ester bağına spesifik olmaları, geniş spektrumdaki substratları kullanabilme kabiliyetleri, yan ürün oluşumunu önlemeleri gibi avantajlara sahiptirler. Aynı zamanda, lipazlar hidrolitik reaksiyonları katalizlemek için kofaktöre ihtiyaç duymazlar ve organik çözücülerde aktifliklerini korurlar (Sangeetha vd., 2011). Tüm bu özelliklerinden dolayı lipazlar son yıllarda büyük bir ilgi uyandırarak enzimolojistlerin birinci odak merkezi haline gelmiştir (Tekiner, 2011).

1.7. Kanser

Kanser, günümüzde, ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alırken sık görülmesi ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri sebebiyle de en önemli sağlık sorunlarından biridir. Kanser, önemi gitgide artan bir sağlık problemidir. Ülkemizde en sık görülen kanserler, erkeklerde akciğer, prostat, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda ise göğüs, akciğer, kalın bağırsak ve mide kanseridir.

Kanser, bazı etkilerle değişime uğramış hücrelerin, gerek yerel ve gerek uzak noktalarda kontrolsüz olarak çoğalıp büyümelerinin sonucu oluşan habis hastalıklar grubudur. Normalde hücreler belli bir kontrol altında, ihtiyaca göre bölünerek çoğalırlar. Hücreler bir taraftan programlı ölüm ya da "apoptoz" denen olay ile yok olurken, diğer taraftan da büyüme faktörlerinin etkisiyle çoğalır. Büyüme faktörleri normalde DNA'daki çeşitli genlerin etkisiyle oluşan proteinlerdir. Bu genler mutasyona (değişime) uğrayarak hücrelerin aşırı büyümesine sebep olurlarsa, o zaman kanser oluşur ve bu genlere de "onkogen" denir. Kanser bir organda oluşuktan sonra, uzak doku ve organlara da metastaz dediğimiz yerleşmeler yapar ve genel olarak hastalar metastazlar nedeniyle kaybedilir. Hızlı ilerleyen kanserlerde metastaz erken, daha iyi gidişli kanserlerde ise metastaz geç oluşur. Metastaz oluşumu tesadüfen çok, kanser hücrelerinin bazı organlara kolay yerleşmelerini sağlayan özelliklerine bağlıdır. Örneğin, kolon kanserleri karaciğere, prostat kanserleri kemiğe metastaz yapmayı tercih etmektedir. Burada, kanserli dokuda kan akımı, damar hücrelerinin aktivasyonu gibi faktörler rol oynamaktadır (Fırat ve Çelik, 1998; Yazar, 2008).



Şekil 28. Kanserin başlangıç ve yayılma evresi

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

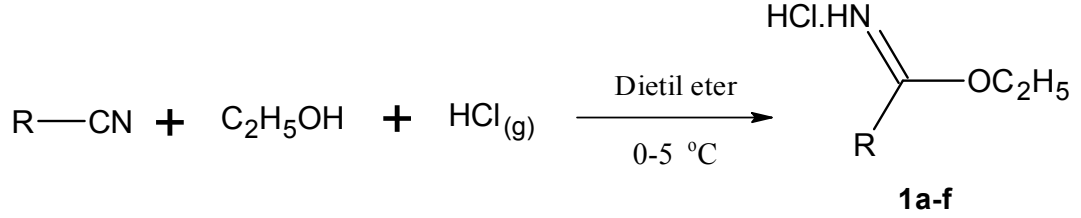
Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Aldrich ve Alfa Aaser firmalarından sağlanmış olup, çözücüler ise yerli ve yurtdışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Sentez çalışmaları CEM Discover monomod (2450 MHz) mikrodalga cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edilmiştir. ¹H-NMR ve ¹³C APT spektrumları, Varian Mercury 400 MHz NMR cihazında DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınmıştır. Kütle spektrumları Agilent 1260 Infinity serisi LC-MS cihazında alınmıştır. IR spektrumları Perkin Elmer 100 FT-IR spektrometresinde ATR tekniğiyle alınmıştır. Sentezlenen maddelere ilişkin tüm reaksiyon süreleri İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) plaka ile belirlenmiş ve saflık dereceleri kontrol edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatılmasına ilişkin çalışmalarında; IR spektrumları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde, ATR tekniğiyle alınmıştır. Kütle spektrumları, Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde ve NMR spektrumları ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Biyolojik Aktivite çalışmaları ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarında ve Trabzon Teknokent Antimikrobiyal Maddeleri Geliştirme ve Test Laboratuvar Hizmetleri Ticaret Limited Şirketinde yapılmıştır.

2.2. Metot

2.2.1. İminoester Hidroklorürlerin Sentezi (1a-f)

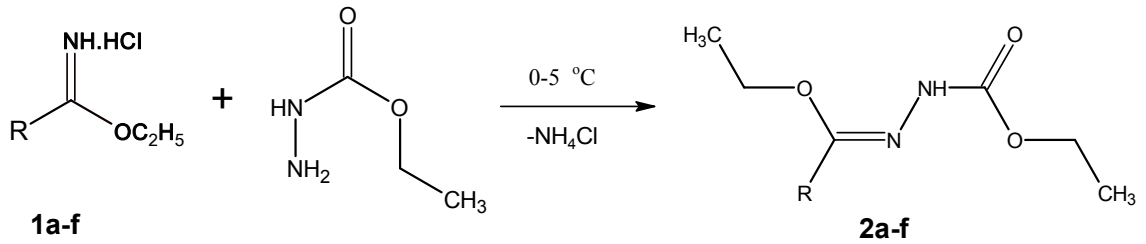


R= a:CH₃, **b:**CH₂C₆H₄Cl_(p), **c:** CH₂C₆H₄Br_(p), **d:** CH₂C₆H₄Br_(m), **e:** CH₂C₆H₄Br_(o), **f:** CH₂C₆H₃ClCl_(3,4)

Şekil 29. 1a-f Bileşiklerinin sentezi

Çalışmamızda başlangıç bileşikleri olarak kullanılan iminoester hidroklorürler (**1a-f**) Pinner metoduna göre sentezlenmiştir (Pinner, 1982). Bu yöntemde nitril ve etanol bileşikleri, susuz eter içerisinde 0-5 °C sıcaklık aralığında HCl_(g) ile reaksiyona sokularak karşılık gelen iminoester hidroklorürler elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin erime noktaları literatürde verilenler ile karşılaştırılmıştır.

2.2.2. Hidrazon Türevlerinin Sentezi (2a-f)



R= a:CH₃, **b:**CH₂C₆H₄Cl_(p), **c:** CH₂C₆H₄Br_(p), **d:** CH₂C₆H₄Br_(m), **e:** CH₂C₆H₄Br_(o), **f:** CH₂C₆H₃ClCl_(3,4)

Şekil 30. 2a-f Bileşiklerinin sentezi

Bir sonraki aşamada yine literatürde kayıtlı olan yöntemle göre iminoester hidroklorürler (**1a-f**) etil karbazat ile etkileştirilerek karşılık gelen ester etoksikarbonilhidrazon türevlerine (**2a-f**) dönüştürülmüştür. Elde edilen bu bileşiklerden **2d** ve **2e** orjinaldir (Kahveci, 2005).

2.2.2.1. Etil asetat etoksikarbonilhidrazon (2a)

Bu bileşik literatürde kayıtlı olan yöntemle göre sentezlenmiştir (Kahveci, 2005).
Verim: 1.20 g (% 69), e.n.: 69-70 °C (e.n. 68 °C, Özil, 2009).

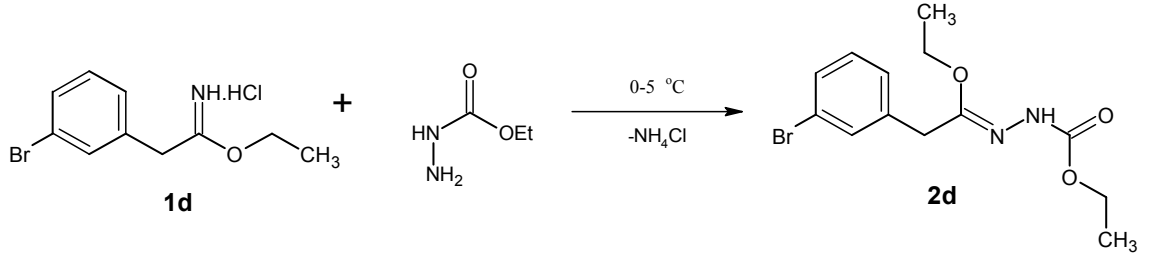
2.2.2.2. Etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2b)

Bu bileşik literatürde kayıtlı olan yöntemle göre sentezlenmiştir (Kahveci, 2005).
Verim: 2,13 g (% 75), e.n.: 56-57 °C (e.n. 54-55 °C, Kahveci, 2005).

2.2.2.3. Etil p-bromofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2c)

Bu bileşik literatürde kayıtlı olan yöntemle göre sentezlenmiştir (Kahveci, 2005).
Verim: 2,59 g (% 79), e.n.: 63-64 °C (e.n. 63 °C, Kahveci, 2013).

2.2.2.4. Etil m-bromofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2d)



Şekil 31. **2d** Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli balon içerisine 2,78 g (0,01 mol) **1d** bileşiği ve 50 mL mutlak etanol konuldu. Bir süre buz banyosunda karıştırıldıktan sonra üzerine 25 mL mutlak etanolde çözülmüş 1,04 g (0,01 mol) etil karbazat ilave edilip buz banyosunda 8 saat daha karıştırıldı. Ardından çöken NH₄Cl tuzu süzüldü. Süzüntü düşük basınç altında 40 °C de evapore edildi. Kalan katı kısım desikatörde kurutulup hekzan ile ekstrakte edilerek saflaştırıldı ve **2d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,46 g (% 73), e.n.: 73-74 °C (boz.)

Kapalı Formülü: C₁₃H₁₇BrN₂O₃, Molekül Ağırlığı: 329 g/mol

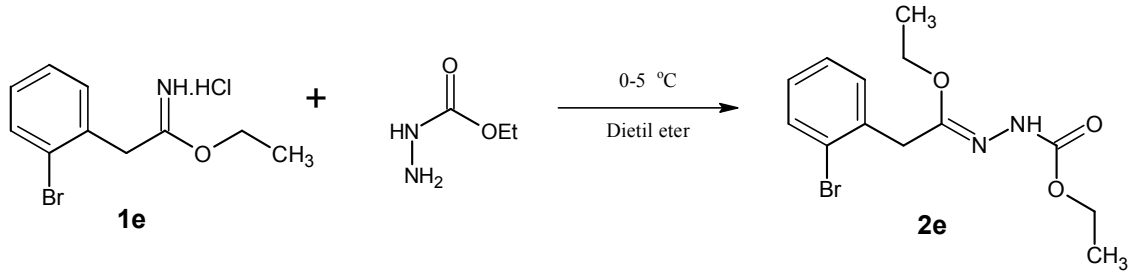
IR Spektumu (ATR),

Ek Şekil 1

¹H NMR Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 2

2.2.2.5. Etil o-bromofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2e)



Şekil 32. 2e Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli balon içerisine 2,78 g (0,01 mol) 1e bileşiği ve 50 mL mutlak etanol konuldu. Bir süre buz banyosunda karıştırıldıktan sonra üzerine 25 mL mutlak etanolde çözülmüş 1,04 g (0,01 mol) etil karbazat ilave edilip buz banyosunda 8 saat daha karıştırıldı. Ardından çöken NH₄Cl tuzu süzüldü. Süzüntü düşük basınç altında 40 °C de evapore edilir. Kalan katı kısım desikatörde kurutulup hekzan ile ekstrakte edilerek saflaştırıldı ve 2e bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,29 g (% 68), e.n.:70-71 °C (boz.)

Kapalı Formülü: C₁₃H₁₇BrN₂O₃, Molekül Ağırlığı: 329 g/mol

IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 3

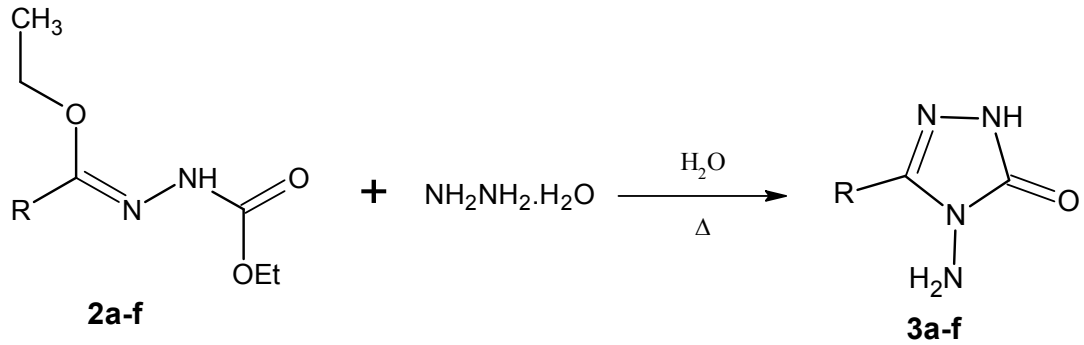
¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 4

2.2.2.6. Etil 3,4-diklorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon (2f)

Bu bileşik literatürde kayıtlı olan yöntemle sentezlenmiştir (Kahveci, 2005).

Verim: 2,33 g (% 73), e.n.: 75-76 °C (e.n. 77 °C, Kahveci, 2013).

2.2.3. 5-Substitue-4-amino-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (3a-f) Türevlerinin Sentezi



R = a:CH₃, **b:**CH₂C₆H₄Cl_(p), **c:** CH₂C₆H₄Br_(p), **d:** CH₂C₆H₄Br_(m), **e:** CH₂C₆H₄Br_(o), **f:** CH₂C₆H₃CCl_(3,4)

Şekil 33. 3a-f Bileşiklerinin sentezi

Bir sonraki aşamada, elde edilen hidrazon türevleri (**2a-f**) su içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak karşılık gelen 4-aminotriazol-3-on türevleri (**3a-f**) elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerden **2c**, **2d** ve **2e** orijinaldir.

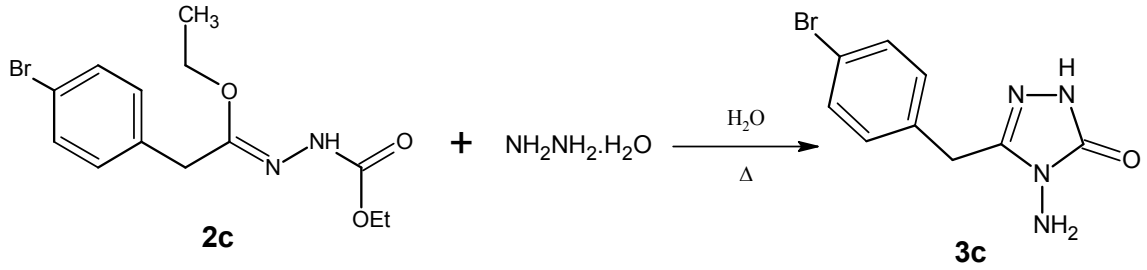
2.2.3.1. 4-Amino-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (3a)

Bu bileşik literatürde kayıtlı olan yöntemle göre sentezlenmiştir (Kahveci, 2005). Verim: 0,9 g (% 78), e.n.: 231-232 °C (e.n. 232 °C), (Milcent vd., 1983).

2.2.3.2. 4-Amino-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (3b)

Bu bileşik literatürde kayıtlı olan yöntemle göre sentezlenmiştir (Kahveci, 2005). Verim: 1,63 g (% 73), e.n.: 182-183 °C (e.n. 181-182 °C), (Yıldırım ve Bekircan, 2013).

2.2.3.3. 4-Amino-5-(4-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (3c)



Şekil 34. 3c Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli balon içerisine 3,29 g (0,01 mol) 2c bileşiği ve 50 mL saf su konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırılarak 2c bileşiğinin su içerisinde çözünmesi sağlandı. Ardından 1,50 mL (0,03 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek karışım 12 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulmuş ürünün çökmesi sağlandı. Çöken ürün süzüldü, etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 3c bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 1,86 g (% 69), e.n.:159-160 °C,

Kapalı Formülü: C₉H₉BrN₄O, Molekül Ağırlığı: 269 g/mol

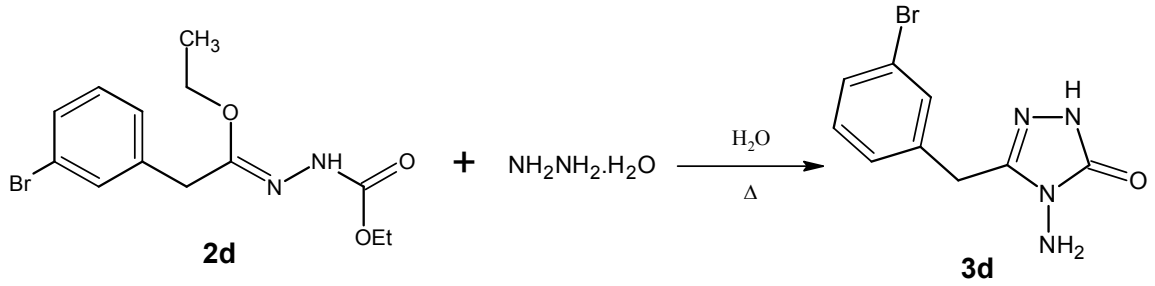
IR Spektumu (ATR), Ek Şekil 5

¹H NMR Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 6

¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 7

Kütle Spektumu (LC-MS) Ek Şekil 8

2.2.3.4. 4-Amino-5-(3-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (3d)



Şekil 35. **3d** Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli balon içerisine 3,29 g (0,01 mol) **2d** bileşiği ve 50 mL saf su konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırılarak **2d** bileşiğinin su içerisinde çözünmesi sağlandı. Ardından 1,50 mL (0,03 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek karışım 12 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulmuş ürünün çökmesi sağlandı. Çöken ürün süzüldü, etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl_2 üzerinde kurutuldu ve **3d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,01 g (% 73), e.n.:171-172 °C,

Kapalı Formülü: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$, Molekül Ağırlığı: 269 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 9

^1H NMR Spektromu (DMSO-d_6)

Ek Şekil 10

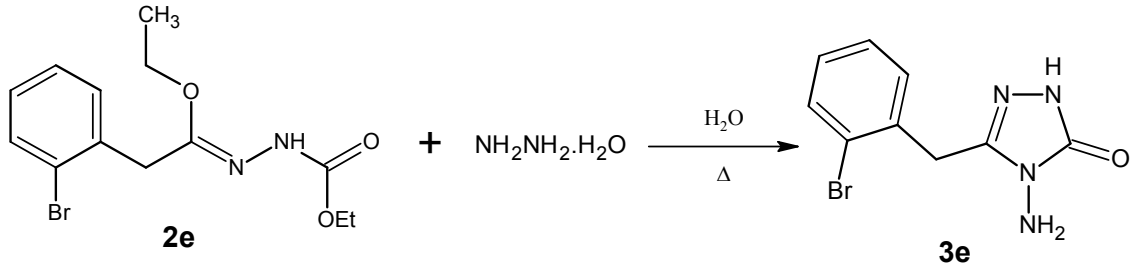
^{13}C APT Spektromu (DMSO-d_6)

Ek Şekil 11

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 12

2.2.3.5. 4-Amino-5-(2-bromobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (3e)



Şekil 36. **3e** Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli balon içerisine 3,29 g (0,01 mol) **2e** bileşiği ve 100 mL saf su konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırılarak **2e** bileşiğinin su içerisinde çözünmesi sağlandı. Ardından 1,50 mL (0,03 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek karışım 12 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulularak ürünün çökmesi sağlandı. Çöken ürün süzüldü, etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl_2 üzerinde kurutuldu ve **3e** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 1,45 g (% 54), e.n.:179-180 °C,

Kapalı Formülü: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$, Molekül Ağırlığı: 269 g/mol

IR Spektumu (ATR), Ek Şekil 13

^1H NMR Spektumu (DMSO- d_6) Ek Şekil 14

^1H NMR Spektumu (DMSO- d_6 + D_2O) Ek Şekil 15

^{13}C APT Spektumu (DMSO- d_6) Ek Şekil 16

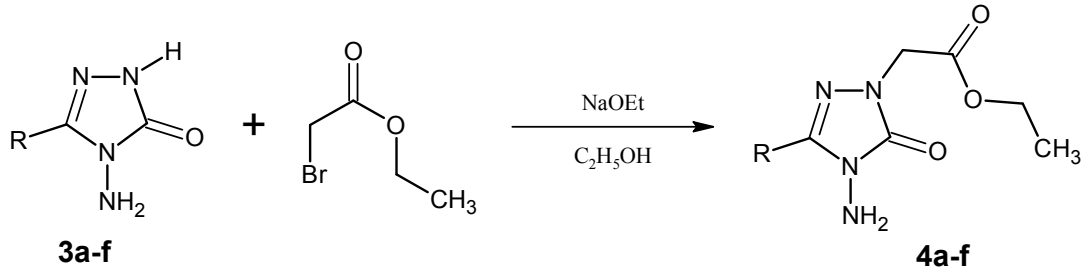
Kütle Spektumu (LC-MS) Ek Şekil 17

2.2.3.6. 4-Amino-5-(3,4-diklorobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (3f)

Bu bileşik literatürde kayıtlı olan yöntemle sentezlenmiştir (Kahveci, 2005).

Verim: 1,83 g (% 71), e.n.: 169-170 °C (e.n. 171-172 °C), (Demirbaş vd., 1999).

2.2.4. Etil (4-amino-3-alkil/aryl-5-okso-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-1-il) asetat (4a-f) Türevlerinin Sentezi



R= a:CH₃, **b:**CH₂C₆H₄Cl_(p), **c:** CH₂C₆H₄Br_(p), **d:** CH₂C₆H₄Br_(m), **e:** CH₂C₆H₄Br_(o), **f:** CH₂C₆H₃ClCl_(3,4)

Şekil 37. 4a-f Bileşilerinin sentezi

Bir sonraki basamakta elde edilen **3a-f** bileşikleri sodyum etoksi bazı varlığında etanol içerisinde etil bromoasetat ile reaksiyona sokularak ester türevleri (**4a-f**) sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşiklerden **4c**, **4d**, **4e** ve **4f** bileşikleri orjinaldir.

2.2.4.1. Etil (4-amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-1-il) asetat (4a)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemle göre sentezlenmiştir (Malbec vd., 1984).

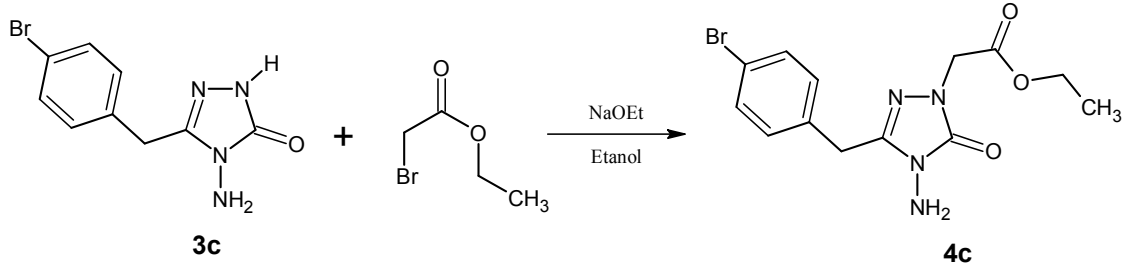
Verim: 1,82 g (% 91), e.n.: 117-118 °C (e.n. 116 °C), (Milcent vd., 1983).

2.2.4.2. Etil [4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4b)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemle göre sentezlenmiştir (Yıldırım ve Bekircan., 2013).

Verim: 2,73 g (% 88), e.n.: 159-160 °C (e.n. 156-157 °C), (Yıldırım ve Bekircan., 2013).

2.2.4.3. Etil [4-amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4c)



Şekil 38. 4c Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,23 g (0,01 mol) sodyum metali ve 50 mL mutlak etanol ilave edilip oda sıcaklığında karıştırıldı. Sodyum metali tamamen çözüldükten sonra karışım üzerine 2,69 g (0,01 mol) 3c bileşiği ilave edilip oluşan karışım 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğutulan karışıma 1.34 mL (0,011 mol) etil bromoasetat ilave edilerek 6 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım düşük basınç altında evapore edildi. Oluşan yağimsı kısım az miktarda suyla yıkandı. Ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 4c bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3,05 g (% 86), e.n.:164-165 °C,

Kapalı Formülü: C₁₃H₁₅BrN₄O₃, Molekül Ağırlığı: 355 g/mol

IR Spektumu (ATR),

Ek Şekil 18

¹H NMR Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 19

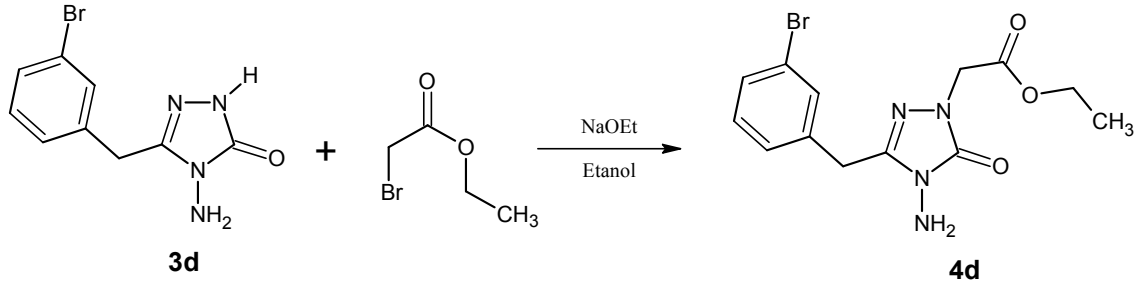
¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 20

Kütle Spektumu (LC-MS)

Ek Şekil 21

2.2.4.4. Etil [4-amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4d)



Şekil 39. 4d Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 0,23 g (0,01 mol) sodyum metali ve 50 mL mutlak etanol ilave edilip oda sıcaklığında karıştırıldı. Sodyum metali tamamen çözüldükten sonra karışım üzerine 2,69 g (0,01 mol) 3d bileşiği ilave edilip oluşan karışım 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğutulan karışıma 1,34 mL (0,011 mol) etil bromoasetat ilave edilerek 6 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım düşük basınç altında evapore edildi. Oluşan yağimsi kısım az miktarda suyla yıkandı. Ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 4d bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,80 g (% 79), e.n.:161-162 °C,

Kapalı Formülü: C₁₃H₁₅BrN₄O₃, Molekül Ağırlığı: 355 g/mol

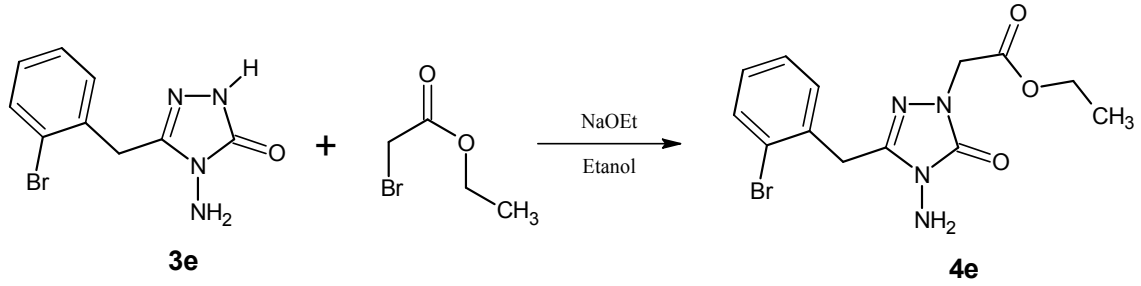
IR Spekrumu (ATR), Ek Şekil 22

¹H NMR Spekrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 23

¹³C APT Spekrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 24

Kütle Spekrumu (LC-MS) Ek Şekil 25

2.2.4.5. Etil [4-amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4e)



Şekil 40. 4e Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 0,23 g (0,01 mol) sodyum metali ve 50 mL mutlak etanol ilave edilip oda sıcaklığında karıştırıldı. Sodyum metali tamamen çözüldükten sonra karışım üzerine 2,69 g (0,01 mol) 3e bileşiği ilave edilip oluşan karışım 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğutulan karışıma 1,34 mL (0,011 mol) etil bromoasetat ilave edilerek 6 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım düşük basınç altında evapore edildi. Oluşan yağimsı kısım az miktarda suyla yıkandı. Ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 4e bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,63 g (% 74), e.n.:169-170 °C,

Kapalı Formülü: C₁₃H₁₅BrN₄O₃, Molekül Ağırlığı: 355 g/mol

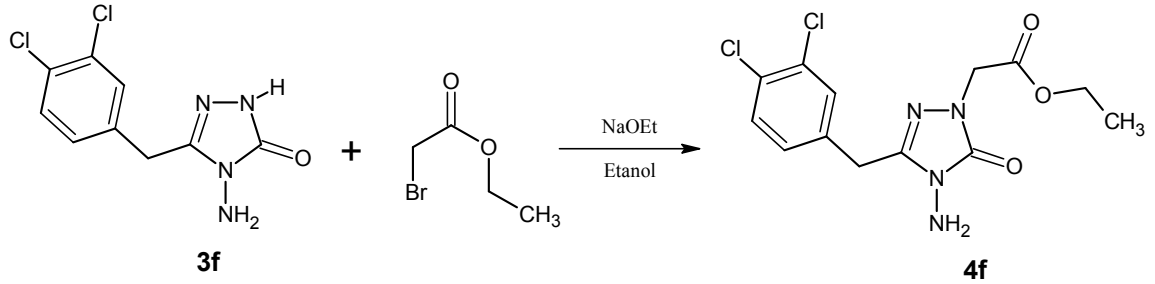
IR Spekrumu (ATR), Ek Şekil 26

¹H NMR Spekrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 27

¹³C APT Spekrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 28

Kütle Spekrumu (LC-MS) Ek Şekil 29

2.2.4.6. Etil [4-amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H -1,2,4-triazol-1-il] asetat (4f)



Şekil 41. 4f Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 0,23 g (0,01 mol) sodyum metali ve 50 mL mutlak etanol ilave edilip oda sıcaklığında karıştırıldı. Sodyum metali tamamen çözüldükten sonra karışım üzerine 2,59 g (0,01 mol) 3f bileşiği ilave edilip oluşan karışım 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğutulan karışıma 1,34 mL (0,011 mol) etil bromoasetat ilave edilerek 6 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım düşük basınç altında evapore edildi. Oluşan yağimsı kısım az miktarda suyla yıkandı. Ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 4f bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3,11 g (% 90), e.n.:156-157 °C,

Kapalı Formülü: C₁₃H₁₄Cl₂N₄O₃, Molekül Ağırlığı: 345 g/mol

IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 30

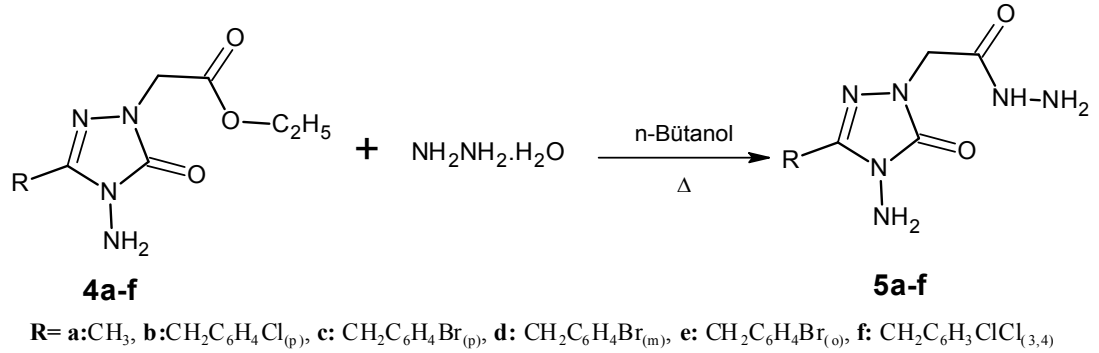
¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 31

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆ +D₂O) Ek Şekil 32

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 33

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 34

2.2.5. 2-(4-Amino-3-alkil/aryl-5-okse-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (5a-f) Türevlerinin Sentezi



Şekil 42. 5a-f Bileşiklerinin sentezi

Bir sonraki basamakta elde edilen **4a-f** bileşikleri bütanol içerisinde hidrazin hidrat ile etkileştirilerek karşılık gelen hidrazid türevlerine dönüştürülmüştür. Elde edilen bu bileşiklerden **5c**, **5d**, **5e** ve **5f** orjinaldir.

2.2.5.1. 2-(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (5a)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemeye göre sentezlenmiştir (Demirbaş vd., 2004).

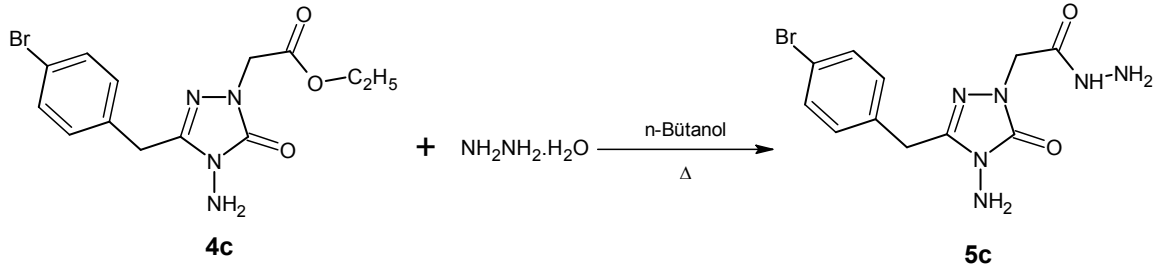
Verim: 1,48 g (% 80), e.n.: 192-193 °C (e.n. 190 °C), (Demirbaş vd., 2004).

2.2.5.2. 2-[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (5b)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemeye göre sentezlenmiştir (Demirbaş vd., 2004).

Verim: 2,25 g (% 76), e.n.: 209-210 °C (e.n. 208-209 °C), (Demirbaş vd., 2004).

2.2.5.3. 2-[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (5c)



Şekil 43. 5c Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,55 g (0,01 mol) **4c** bileşiği ve 15 mL n-bütanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,25 mL (0,025 mol) hidrazin hidrat ilave edilip 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken beyaz madde süzüldü. Elde edilen katı madde etil alkolde birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl_2 üzerinde kütürlüldü ve **5c** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,49 g (% 73), e.n.: 226-227 °C,

Kapalı Formülü: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{O}_2$, Molekül Ağırlığı: 341 g/mol

IR Spekrumumu (ATR),

Ek Şekil 35

^1H NMR Spekrumumu (DMSO- d_6)

Ek Şekil 36

^1H NMR Spekrumumu (DMSO- d_6 + D_2O)

Ek Şekil 37

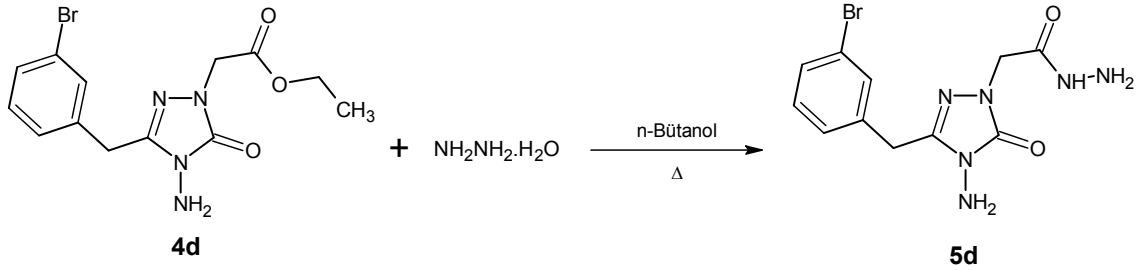
^{13}C APT Spekrumumu (DMSO- d_6)

Ek Şekil 38

Kütle Spekrumumu (LC-MS)

Ek Şekil 39

2.2.5.4. 2-[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (5d)



Şekil 44. 5d Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,55 g (0,01 mol) **4d** bileşiği ve 15 mL *n*-bütanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,25 mL (0,025 mol) hidrazin hidrat ilave edilip 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken beyaz madde süzüldü. Elde edilen katı madde etil alkolde birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl_2 üzerinde kütürlüldü ve **5d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,42 g (% 71), e.n.: 209-211 °C,

Kapalı Formülü: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{O}_2$, Molekül Ağırlığı: 341 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 40

^1H NMR Spektromu (DMSO- d_6)

Ek Şekil 41

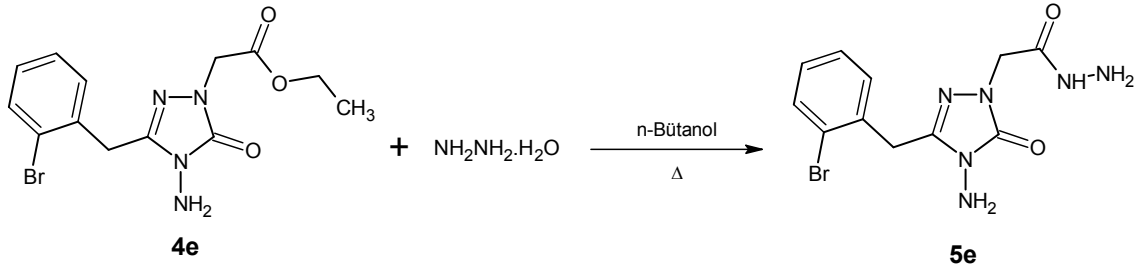
^{13}C APT Spektromu (DMSO- d_6)

Ek Şekil 42

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 43

2.2.5.5. 2-[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (5e)



Şekil 45. 5e Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,55 g (0,01 mol) 4e bileşiği ve 15 mL n-bütanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,25 mL (0,025 mol) hidrazin hidrat ilave edilip 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken beyaz madde süzüldü. Elde edilen katı madde etil alkolde birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kütürlüldü ve 5e bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,56 g (% 75), e.n.:188-189 °C,

Kapalı Formülü: C₁₁H₁₃BrN₆O₂, Molekül Ağırlığı: 341 g/mol

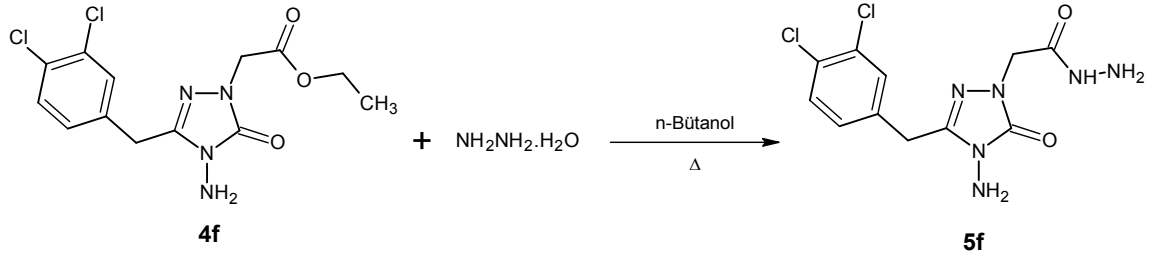
IR Spekrumumu (ATR), Ek Şekil 44

¹H NMR Spekrumumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 45

¹³C APT Spekrumumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 46

Kütle Spekrumumu (LC-MS) Ek Şekil 47

2.2.5.6. 2-[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (5f)



Şekil 46. 5f Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,45 g (0,01 mol) **4f** bileşiği ve 15 mL *n*-bütanol konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,25 mL (0,025 mol) hidrazin hidrat ilave edilip 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra nihai karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken beyaz madde süzüldü. Elde edilen katı madde etil alkolde birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl_2 üzerinde küturuldu ve **5d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,65 g (% 80), e.n.:186-187 °C,

Kapalı Formülü: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$, Molekül Ağırlığı: 331 g/mol

IR Spekrumu (ATR),

Ek Şekil 48

^1H NMR Spekrumu (DMSO- d_6)

Ek Şekil 49

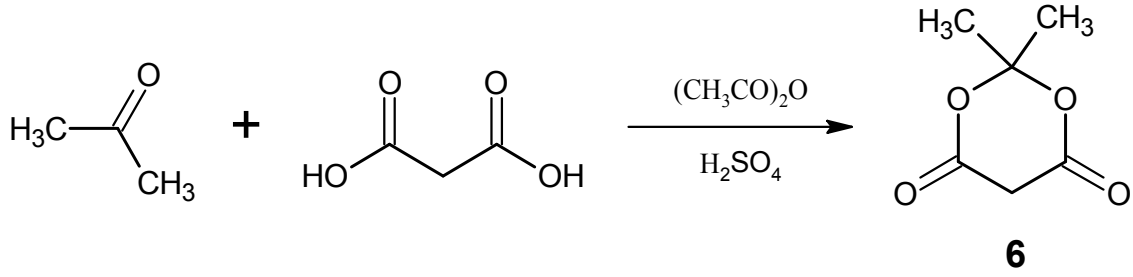
^{13}C APT Spekrumu (DMSO- d_6)

Ek Şekil 50

Kütle Spekrumu (LC-MS)

Ek Şekil 51

2.2.6. 2,2-Dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (Meldrum Asit)

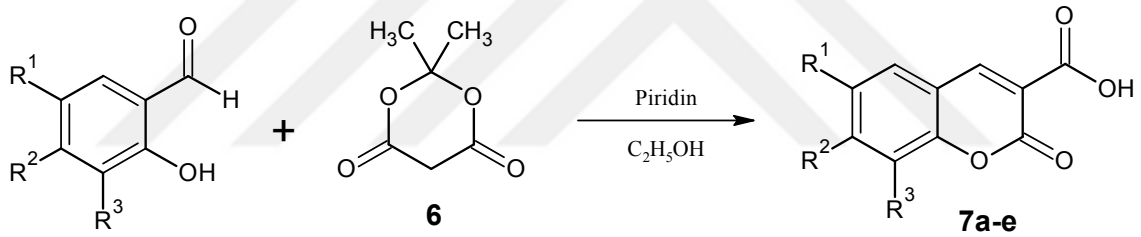


Şekil 47. 6 Nolu bileşiğin sentezi

Literatürdeki yöntemeye göre aseton ve malonik asidin asetik anhidrit içerisinde sülfirik asit katalizörlüğünde reaksiyonuyla sentezlenmiştir.

Verim: 1,12 g (%78), e.n.: 95-96 °C (e.n. 94-96 °C), (House vd., 1982).

2.2.7. 2-Okso-2H-kromen-2-karboksilik asit (7a-e)



	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H
b	Br	H	H
c	Cl	H	H
d	Cl	H	Cl
e	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H

Şekil 48. 7a-e Bileşiklerinin sentezi

Bu bileşikler, 6 nolu bileşiğin 5 farklı salisil aldehit türeyle etanol içerisinde piridin katalizörlüğünde 6 saat geri soğutucu altında kaynatılmasıyla elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin tamamı literatürde kayıtlıdır.

2.2.7.1. 2-Okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (7a)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemeye göre sentezlenmiştir (Garino vd., 2006).

Verim: 1,42 g (% 75), e.n.: 189-190 °C (e.n. 188 °C), (Garino vd., 2006).

2.2.7.2. 6-Bromo-2-okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (7b)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemeye göre sentezlenmiştir (Garino vd., 2006).

Verim: 1,96 g (% 73), e.n.: 195-196 °C (e.n. 194-196 °C), (Hekmatshoar vd., 2006).

2.2.7.3. 6-Kloro-2-okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (7c)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemeye göre sentezlenmiştir (Garino vd., 2006).

Verim: 1,57 g (% 70), e.n.: 200-201 °C (e.n. 198-199 °C), (Tang ve Huang, 2003).

2.2.7.4. 6,8-Dikloro-2-okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (7d)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemeye göre sentezlenmiştir (Garino vd., 2006).

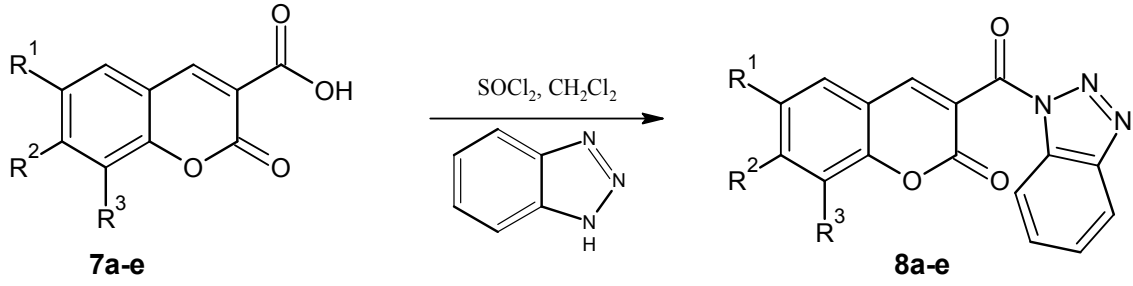
Verim: 1,80 g (% 67), e.n.: 225-226 °C (e.n. 220-224 °C), (Creaven vd., 2006).

2.2.7.5. 7-(Dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (7e)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemeye göre sentezlenmiştir (Garino vd., 2006).

Verim: 1,88 g (% 67), e.n.: 225-226 °C (e.n. 224-225 °C), (Bardajee vd., 2010).

2.2.8. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on (8a-e)



Şekil 49. 8a-e Bileşiklerinin sentezi

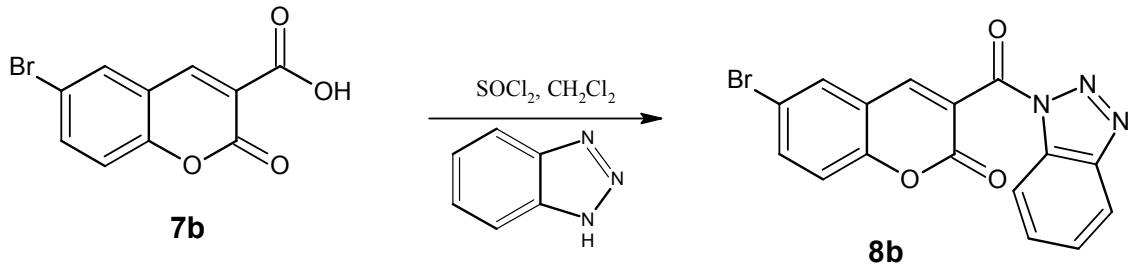
Bu bileşikler, bir önceki basamakta elde edilen 7a-e bileşiklerinin diklorometan içerisinde SOCl₂ varlığında benzotriazol ile reaksiyonu sonucu elde edildi.

2.2.8.1. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on (8a)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yönteme göre sentezlenmiştir.

Verim: 2,18 g (% 75), e.n.: 179-180 °C (e.n. 176-177 °C), (Katritzky, 2011a).

2.2.8.2. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6-bromo-2*H*-kromen-2-on (8b)



Şekil 50. 8b Bileşiğinin sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5,95 g (0,05 mol) 1*H*-benzotriazol ve 75 mL CH₂Cl₂ konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,08 mL (0,015 mol) SOCl₂ ilave edilip 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 2,69 g (0,01 mol) 6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (7b) bileşiği ilave edilip 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken kısım süzülüp sıcak suyla yıkanarak ürün ile birlikte çöken tuz ve 1*H*-benzotriazol bileşiğinin fazlası üründen ayrıldı. Kalan katı kısım etilalkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 8b bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,52 g (% 68), e.n.: 250-251 °C,

Kapalı Formülü: C₁₆H₈BrN₃O₃, Molekül Ağırlığı: 370 g/mol

IR Spektumu (ATR),

Ek Şekil 52

¹H NMR Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 53

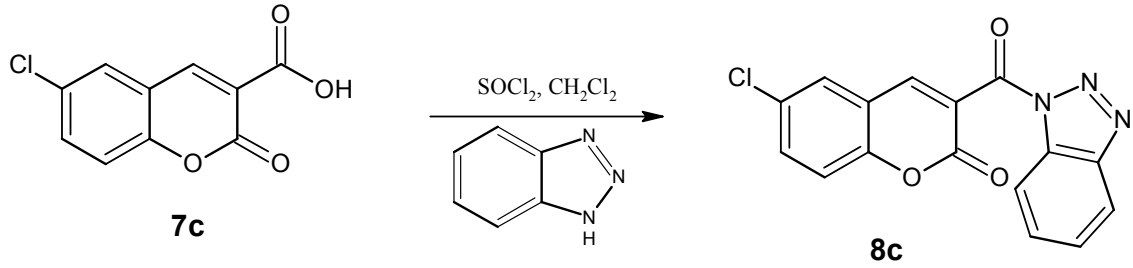
¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 54

Kütle Spektumu (LC-MS)

Ek Şekil 55

2.2.8.3. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6-kloro-2*H*-kromen-2-on (8c)



Şekil 51. 8c Bileşiğinin Sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5,95 g (0,05 mol) 1*H*-benzotriazol ve 75 mL CH₂Cl₂ konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,08 mL (0,015 mol) SOCl₂ ilave edilip 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 2,24 g (0,01 mol) 6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (7c) bileşiği ilave edilip 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken kısım süzülüp sıcak suyla yıkanarak ürün ile birlikte çöken tuz ve 1*H*-benzotriazol bileşiğinin fazlası üründen ayrıldı. Kalan katı kısım etilalkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 8c bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,04 g (% 63), e.n.: 248-250 °C,

Kapalı Formülü: C₁₆H₈ClN₃O₃, Molekül Ağırlığı: 326 g/mol

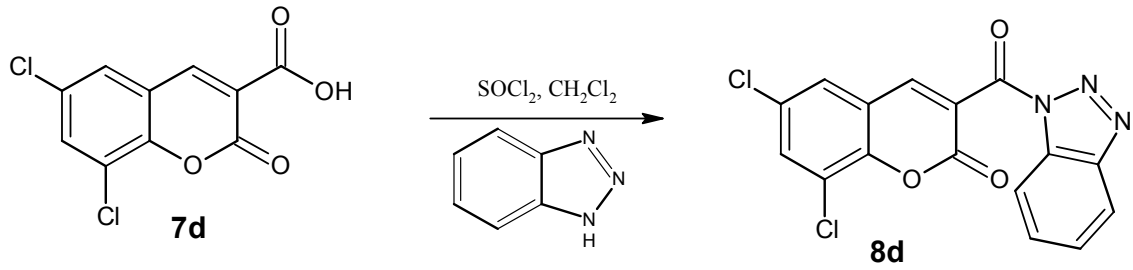
IR Spektrumu (ATR), Ek Şekil 56

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 57

¹³C APT Spektrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 58

Kütle Spektrumu (LC-MS) Ek Şekil 59

2.2.8.4. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-6,8-dikloro-2*H*-kromen-2-on (8d)



Şekil 52. **8d** Bileşiğinin Sentezi

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 5,95 g (0,05 mol) 1*H*-benzotriazol ve 75 mL CH_2Cl_2 konuldu. Bir süre oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 1,08 mL (0,015 mol) SOCl_2 ilave edilip 30 dakika daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 2,59 g (0,01 mol) 6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-2-karboksilik asit (**7d**) bileşiği ilave edilip 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken kısım süzülüp sıcak suyla yıkanarak ürün ile birlikte çöken tuz ve 1*H*-benzotriazol bileşiğinin fazlası üründen ayrıldı. Kalan katı kısım etilalkol ile kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl_2 üzerinde kurutuldu ve **8d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2,04 g (% 63), e.n.: 263-265 °C,

Kapalı Formülü: $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$, Molekül Ağırlığı: 360 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 60

^1H NMR Spektromu (DMSO-d_6)

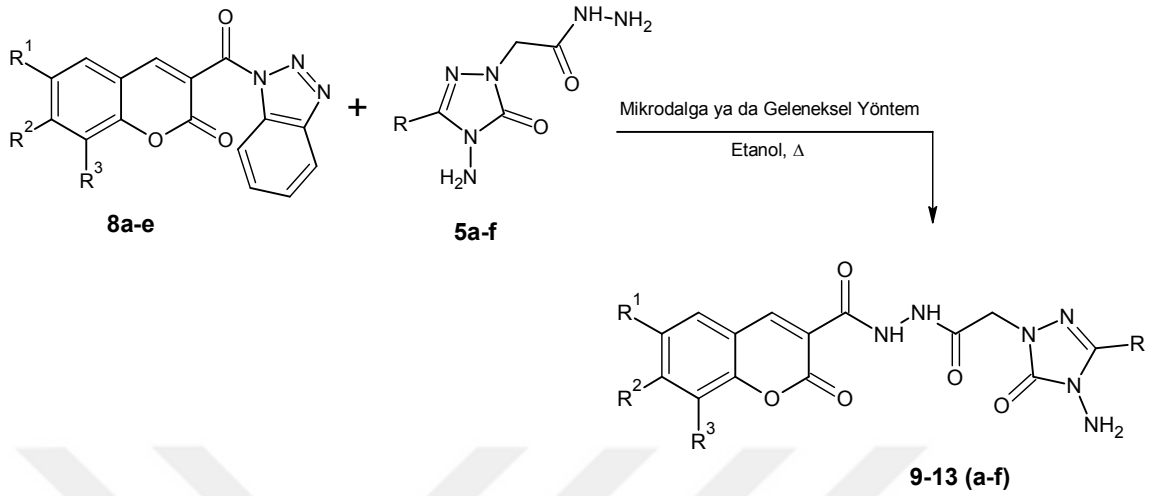
Ek Şekil 61

2.2.8.5. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on (8e)

Bu bileşik literatürdeki mevcut yöntemle göre sentezlenmiştir.

Verim: 2,46 g (% 68), e.n.: 213-214 °C (e.n. 212-214 °C), (Katritzky vd., 2011a).

2.2.9. N'-[(4-Amino-3-alkil/aril-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (9-13) (a-f) Türevlerinin Sentezi

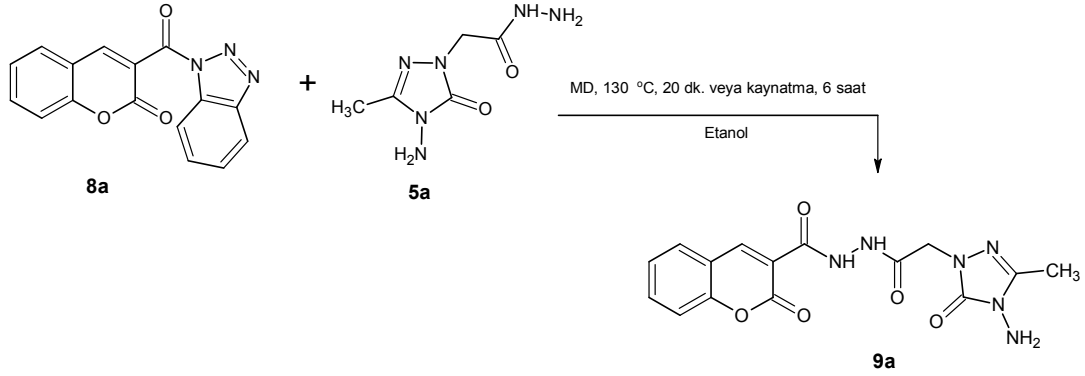


	R	R ¹	R ²	R ³		R	R ¹	R ²	R ³
9a	CH ₃	H	H	H	11d	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(m)	Cl	H	H
9b	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl _(p)	H	H	H	11e	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(o)	Cl	H	H
9c	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(p)	H	H	H	11f	CH ₂ C ₆ H ₃ ClCl _(3,4)	Cl	H	H
9d	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(m)	H	H	H	12a	CH ₃	Cl	H	Cl
9e	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(o)	H	H	H	12b	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl _(p)	Cl	H	Cl
9f	CH ₂ C ₆ H ₃ ClCl _(3,4)	H	H	H	12c	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(p)	Cl	H	Cl
10a	CH ₃	Br	H	H	12d	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(m)	Cl	H	Cl
10b	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl _(p)	Br	H	H	12e	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(o)	Cl	H	Cl
10c	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(p)	Br	H	H	12f	CH ₂ C ₆ H ₃ ClCl _(3,4)	Cl	H	Cl
10d	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(m)	Br	H	H	13a	CH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H
10e	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(o)	Br	H	H	13b	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl _(p)	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H
10f	CH ₂ C ₆ H ₃ ClCl _(3,4)	Br	H	H	13c	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(p)	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H
11a	CH ₃	Cl	H	H	13d	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(m)	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H
11b	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl _(p)	Cl	H	H	13e	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(o)	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H
11c	CH ₂ C ₆ H ₄ Br _(p)	Cl	H	H	13f	CH ₂ C ₆ H ₃ ClCl _(3,4)	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H

Şekil 53. 9-13a-f Bileşiklerinin sentezi

Tez çalışmasının en son basamağında önceki basamaklarda sentezlenen **8a-e** ve **5a-f** bileşikleri reaksiyona sokularak 30 yeni 1, 2, 4-triazol-3-on halkası içeren kumarin türevi bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sentezi için mikrodalga yöntemiyle katalizör kullanılmadan ve minimum miktarda organik çözücü kullanılarak yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Ayrıca bu bileşikler geleneksel yöntem ile de sentezlenip verim ve zaman yönünden karşılaştırma yapılmıştır. Elde edilen bu bileşiklerin tamamı orijinal olup yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C APT ve kütle spektroskopisiyle aydınlatılmıştır.

2.2.9.1. N^o-[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (9a)



Şekil 54. 9a Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 1,86 g (0,01 mol) 5a bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) 8a bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 130 °C’de 20 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 9a bileşiği olarak tanımlandı.

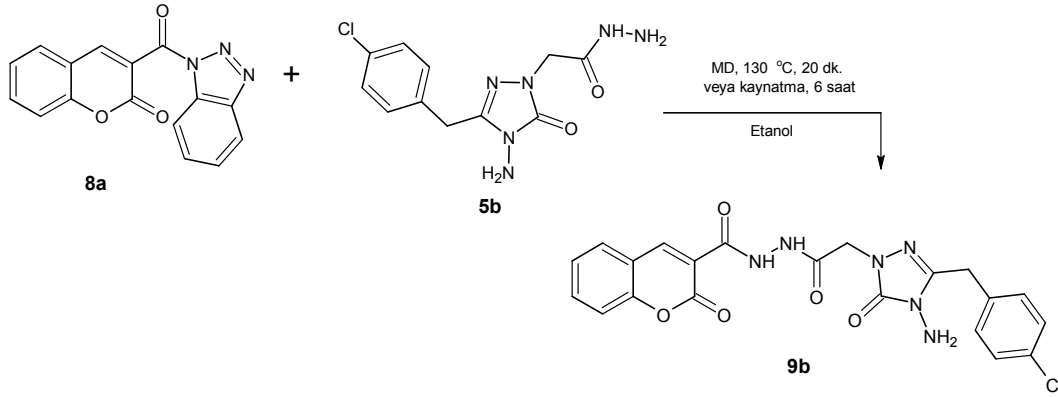
Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1,86 g (0,01 mol) 5a bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) 8a bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 6 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 2,43 g (% 63, mikrodalga), 1,79 g (% 50, geleneksel), e.n.: 271-272°C,

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₄N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 358 g/mol

IR Spektromu (ATR),	Ek Şekil 62
¹ H NMR Spektromu (DMSO-d ₆)	Ek Şekil 63
¹ H NMR Spektromu (DMSO-d ₆ +D ₂ O)	Ek Şekil 64
¹³ C APT Spektromu (DMSO-d ₆)	Ek Şekil 65
Kütle Spektromu (LC-MS)	Ek Şekil 66

2.2.9.2. *N*'-[[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**9b**)



Şekil 55. **9b** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 130 °C'de 20 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **9b** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 6 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,27 g (% 70, mikrodalga), 2,38 g (% 51, geleneksel), e.n.: 258-259 °C,

Kapalı Formülü: C₂₃H₁₇ClN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 469 g/mol

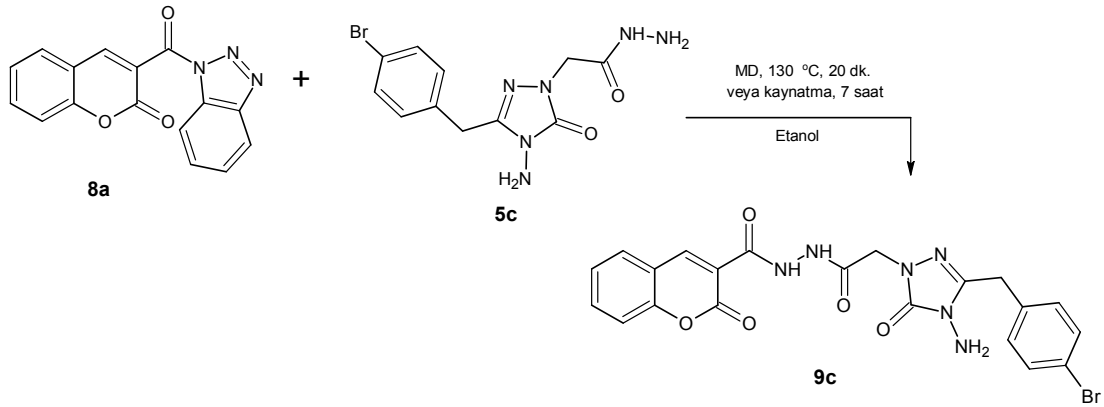
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 67

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 78

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 69

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 70

2.2.9.3. *N'*-{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**9c**)



Şekil 56. **9c** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 130 °C'de 20 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **9c** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 7 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,18 g (% 62, mikrodalga), 2,41 g (% 47, geleneksel), e.n.: 259-260 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₇BrN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 513 g/mol

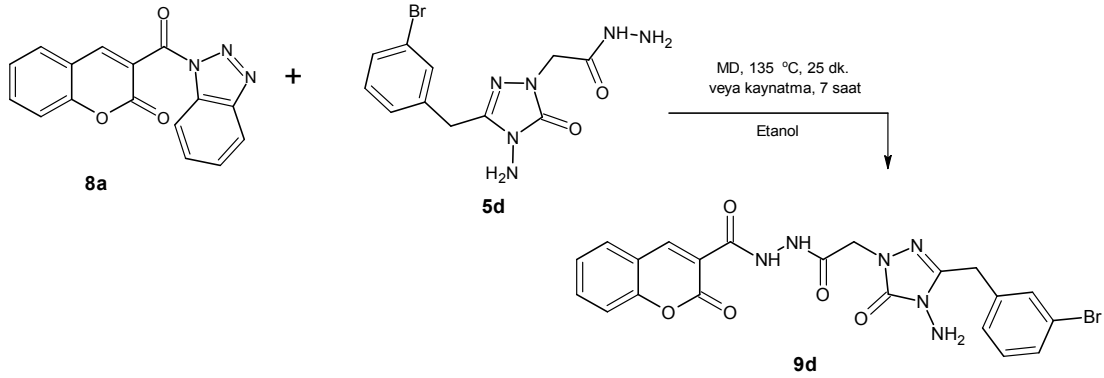
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 71

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 72

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 73

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 74

2.2.9.4. *N'*-{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**9d**)



Şekil 57. **9d** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 25 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **9d** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 7 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,43 g (% 67, mikrodalga), 2,20 g (% 43, geleneksel), e.n.: 244-245 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₇BrN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 513 g/mol

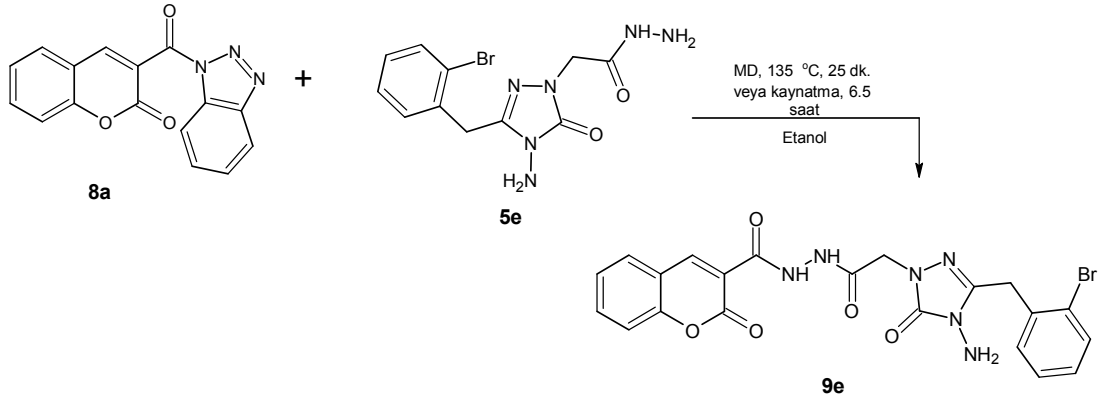
IR Spektumu (ATR), Ek Şekil 75

¹H NMR Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 76

¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 77

Kütle Spektumu (LC-MS) Ek Şekil 88

2.2.9.5. *N'*-{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**9e**)



Şekil 58. **9e** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 25 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **9e** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 6,5 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,08 g (% 60, mikrodalga), 2,30 g (% 45, geleneksel), e.n.: 267-268 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₇BrN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 513 g/mol

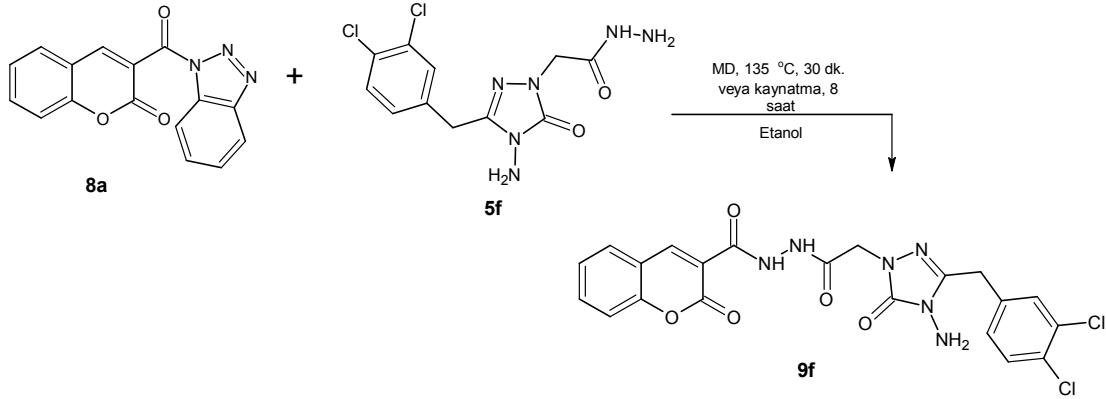
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 79

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 80

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 81

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 82

2.2.9.6. N'-{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (9f)



Şekil 59. 9f Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **9f** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 3,49 g (0,012 mol) **8a** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,62 g (% 72, mikrodalga), 2,51 g (% 50, geleneksel), e.n.: 261-262 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 503 g/mol

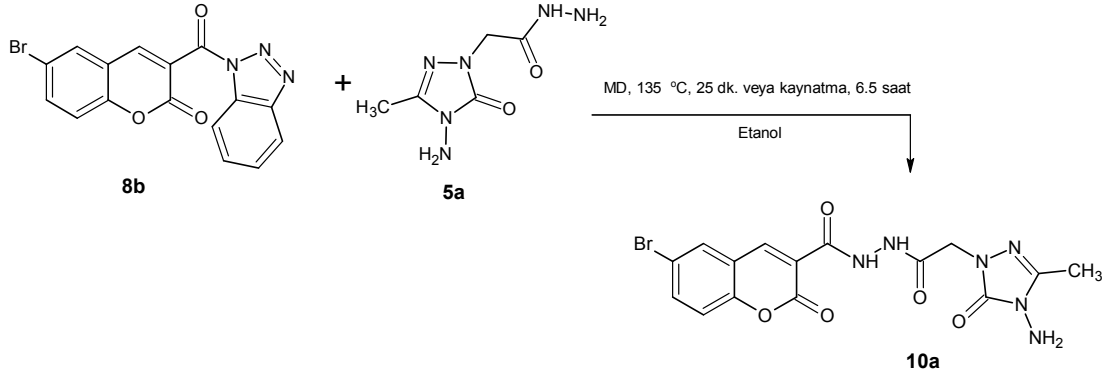
IR Spektrumu (ATR), Ek Şekil 83

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 84

¹³C APT Spektrumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 85

Kütle Spektrumu (LC-MS) Ek Şekil 86

2.2.9.7. *N'*-[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**10a**)



Şekil 60. **10a** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 1,86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 25 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **10a** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1,86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 6,5 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 2,80 g (% 64, mikrodalga), 2,05 g (% 47, geleneksel), e.n.: 306-307 °C,

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₃BrN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 437 g/mol

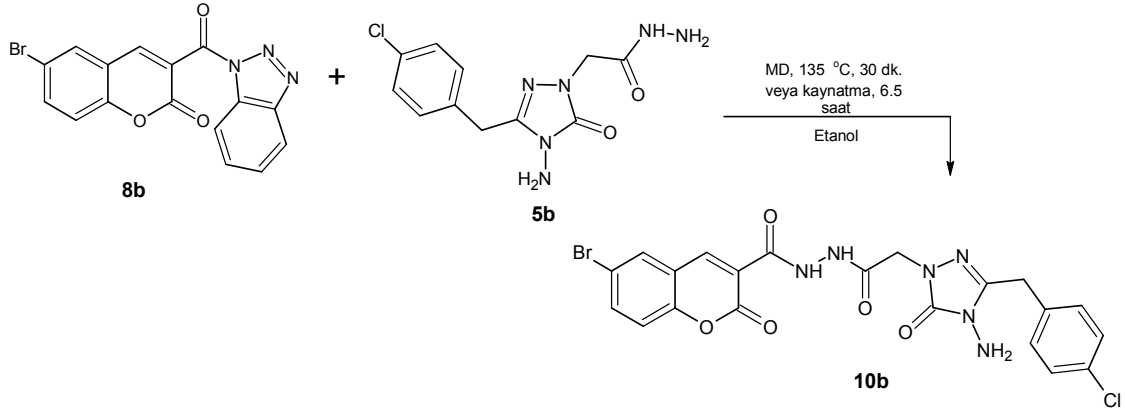
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 87

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 88

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 89

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 90

2.2.9.8. *N'*-{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**10b**)



Şekil 61. **10b** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **10b** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 6,5 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,77 g (% 69, mikrodalga), 2,51 g (% 46, geleneksel), e.n.: 272-273 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆BrClN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 547 g/mol

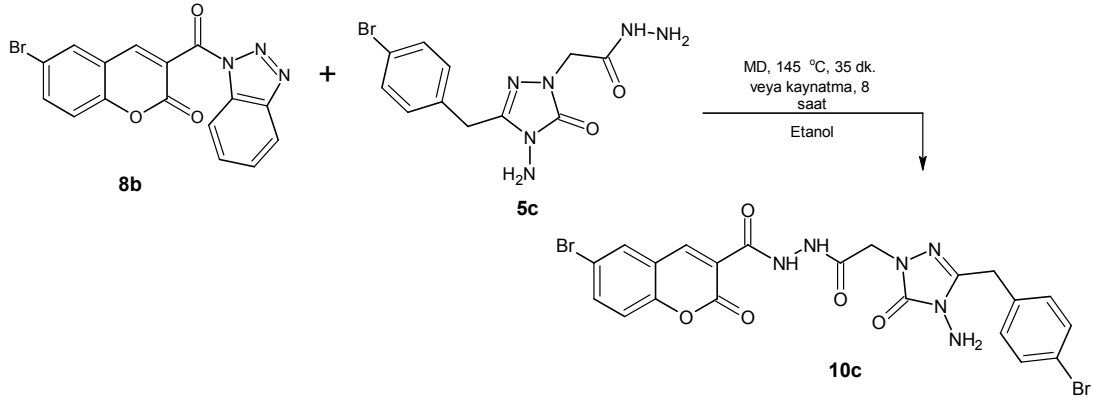
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 91

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 92

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 93

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 94

2.2.9.9. *N'*-{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**10c**)



Şekil 62. **10c** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 145 °C'de 35 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **10c** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,73 g (% 63, mikrodalga), 2,43 g (% 41, geleneksel), e.n.: 264-265 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆Br₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 592 g/mol

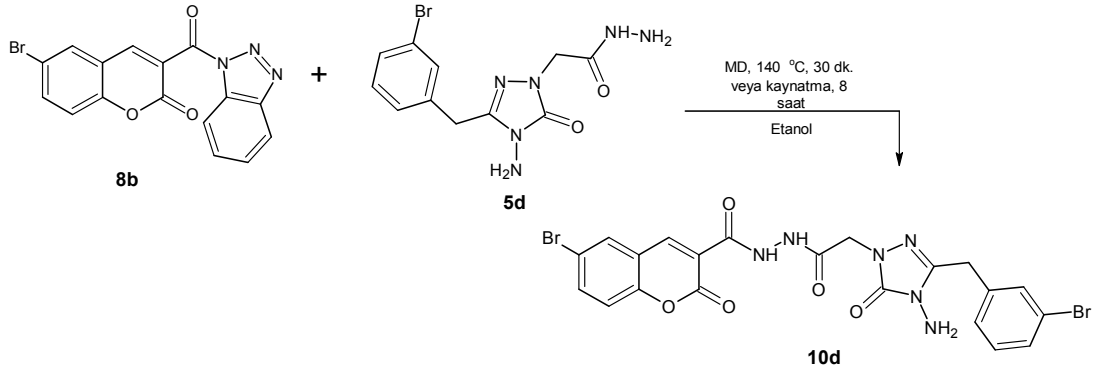
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 95

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 96

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 97

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 98

2.2.9.10. N'-{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (10d)



Şekil 63. 10d Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 140 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **10d** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,61 g (% 61, mikrodalga), 2,25 g (% 38, geleneksel), e.n.: 256-257 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆Br₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 592 g/mol

IR Spektumu (ATR),

Ek Şekil 99

¹H-NMR Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 100

¹H-NMR Spektumu (DMSO-d₆ + D₂O)

Ek Şekil 101

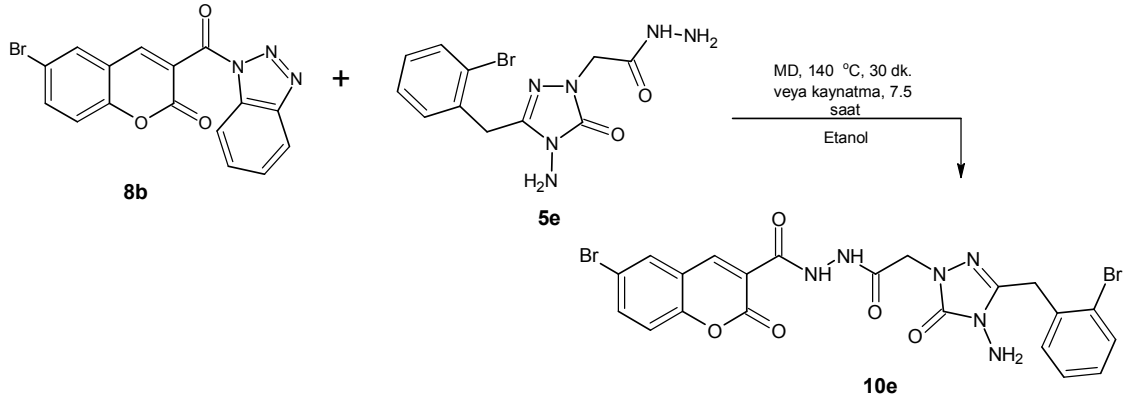
¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 102

Kütle Spektumu (LC-MS)

Ek Şekil 103

2.2.9.11. *N*'-{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**10e**)



Şekil 64. **10e** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 140 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **10e** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,42 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 7,5 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,49 g (% 59, mikrodalga), 2,54 g (% 43, geleneksel), e.n.: 269-270 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆Br₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 592 g/mol

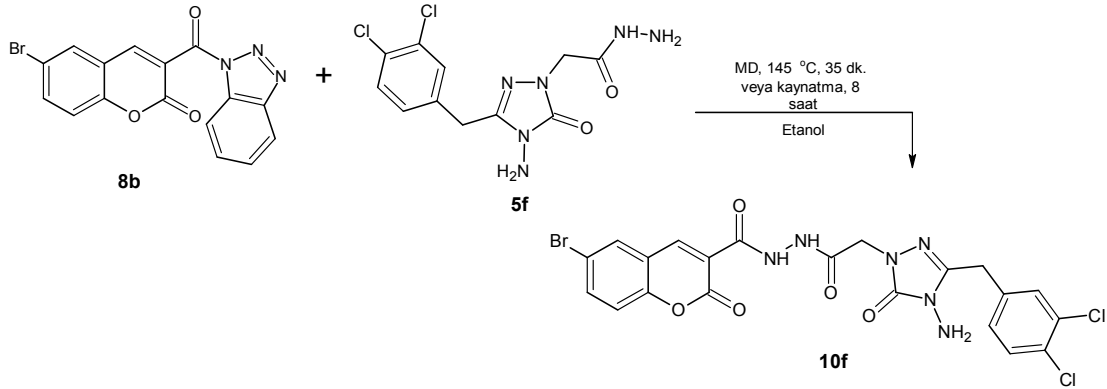
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 104

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 105

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 106

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 107

2.2.9.12. N'-{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-bromo-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (10f)



Şekil 65. 10f Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 145 °C'de 35 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **10f** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 4,44 g (0,012 mol) **8b** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,37 g (% 58, mikrodalga), 2,68 g (% 46, geleneksel), e.n.: 283-284 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆BrCl₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 582 g/mol

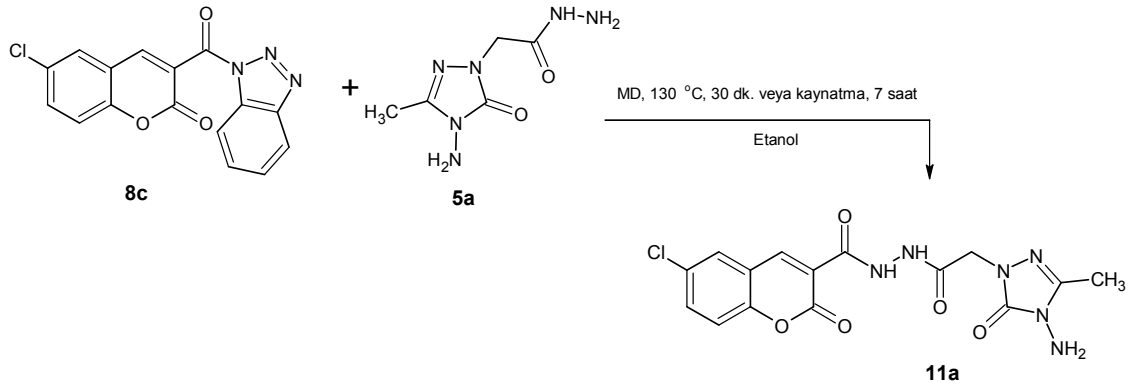
IR Spektumu (ATR), Ek Şekil 108

¹H-NMR Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 109

¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 110

Kütle Spektumu (LC-MS) Ek Şekil 111

2.2.9.13. N'-[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-6-kloro-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (11a)



Şekil 66. 11a Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 1.86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 130 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **11a** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1.86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 7 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 2,35 g (% 60, mikrodalga), 1.49 g (% 38, geleneksel), e.n.: 265-266 °C,

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₃ClN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 392 g/mol

IR Spektumu (ATR), Ek Şekil 112

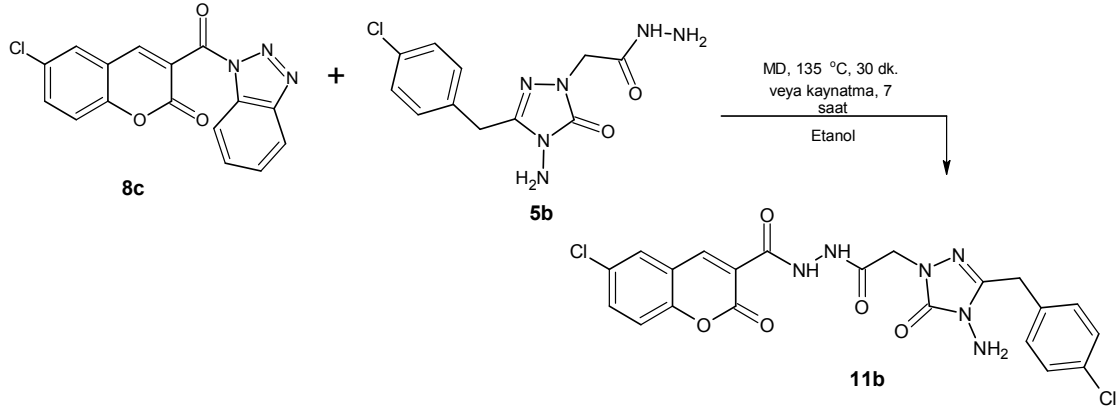
¹H-NMR Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 113

¹H-NMR Spektumu (DMSO-d₆+D₂O) Ek Şekil 114

¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 115

Kütle Spektumu (LC-MS) Ek Şekil 116

2.2.9.14. N'-{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (11b)



Şekil 67. 11b Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **11b** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 7 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,17 g (% 63, mikrodalga), 2,26 g (% 45, geleneksel), e.n.: 259-260 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 503 g/mol

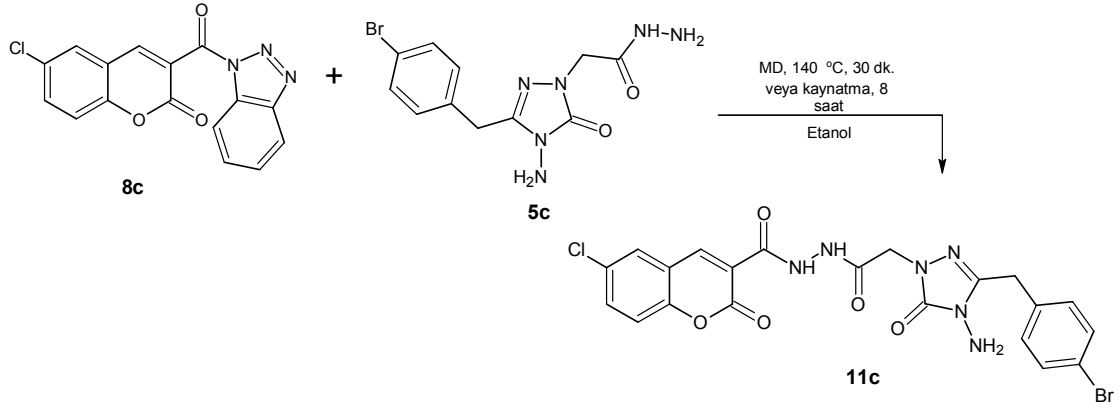
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 117

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 118

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 119

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 120

2.2.9.15. N'-{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (11c)



Şekil 68. 11c Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 140 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **11c** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,55 g (% 65, mikrodalga), 2,73 g (% 45, geleneksel), e.n.: 281-282 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆BrClN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 548 g/mol

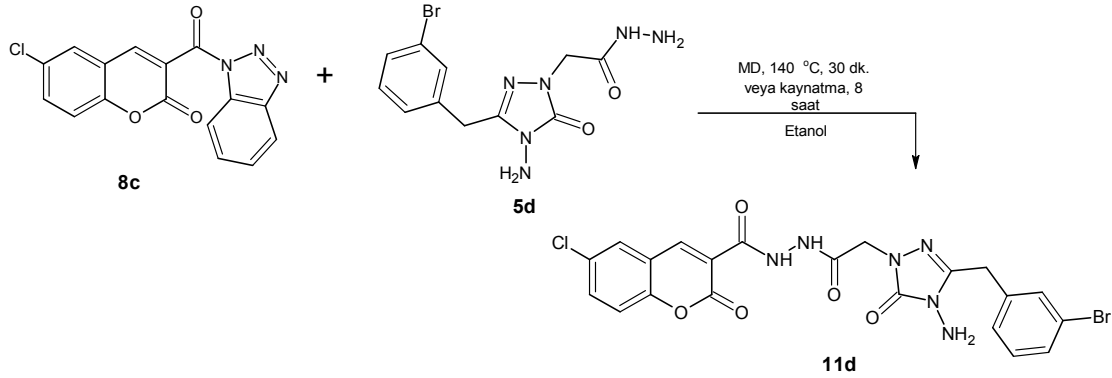
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 121

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 122

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 123

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 124

2.2.9.16. N'-{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (11d)



Şekil 69. 11d Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 140 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **11d** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,39 g (% 62, mikrodalga), 2,62 g (% 48, geleneksel), e.n.: 279-280 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆BrClN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 548 g/mol

IR Spektumu (ATR),

Ek Şekil 125

¹H-NMR Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 126

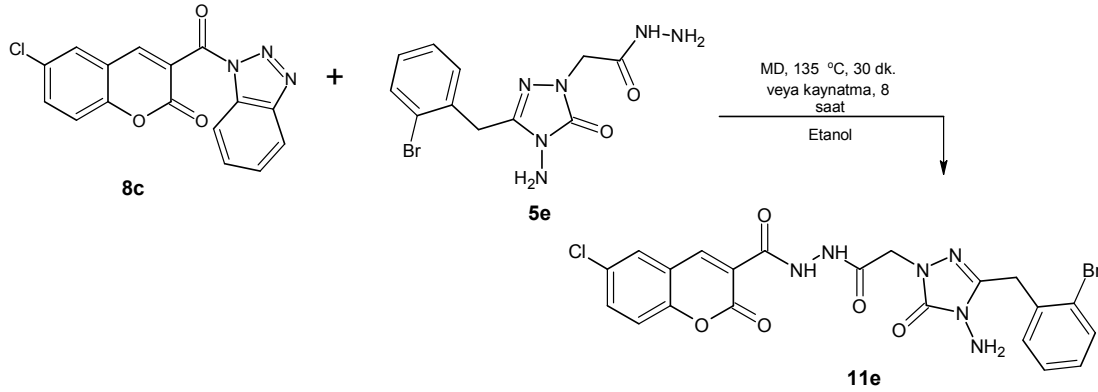
¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 127

Kütle Spektumu (LC-MS)

Ek Şekil 128

2.2.9.17. *N*'-{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**11e**)



Şekil 70. **11e** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **11e** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,17 g (% 58, mikrodalga), 2,29 g (% 42, geleneksel), e.n.: 257-259 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₆BrClN₆O₅, Molekül Ağırlığı: 548 g/mol

IR Spekrumu (ATR),

Ek Şekil 129

¹H-NMR Spekrumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 130

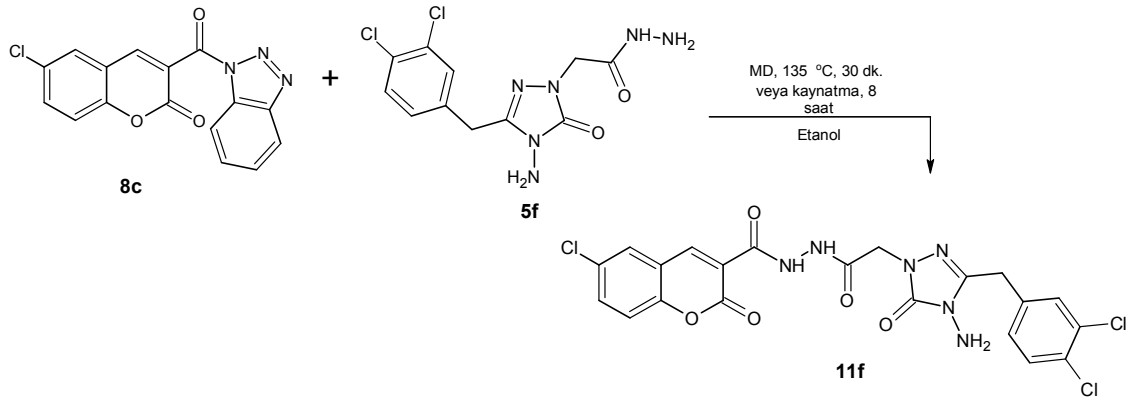
¹³C APT Spekrumu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 131

Kütle Spekrumu (LC-MS)

Ek Şekil 132

2.2.9.18. N'-{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6-kloro-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (11f)



Şekil 71. 11f Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **11f** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 3,90 g (0,012 mol) **8c** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,38 g (% 63, mikrodalga), 2,63 g (% 49, geleneksel), e.n.: 289-290 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅Cl₃N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 538 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 133

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 134

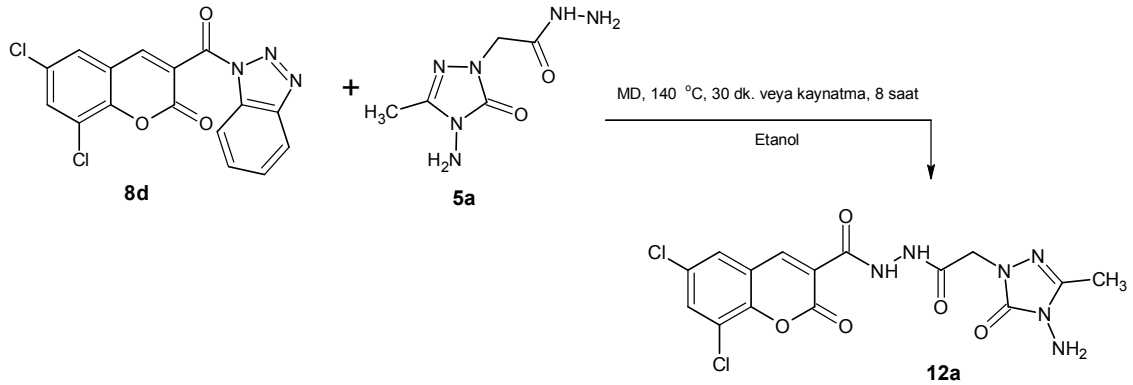
¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 135

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 136

2.2.9.19. N'-[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-6,8-dikloro-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (12a)



Şekil 72. 12a Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 1.86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 140 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **12a** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1.86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 2,90 g (% 68, mikrodalga), 1.57 g (% 37, geleneksel), e.n.: 290-291 °C,

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₂Cl₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 427 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 137

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 138

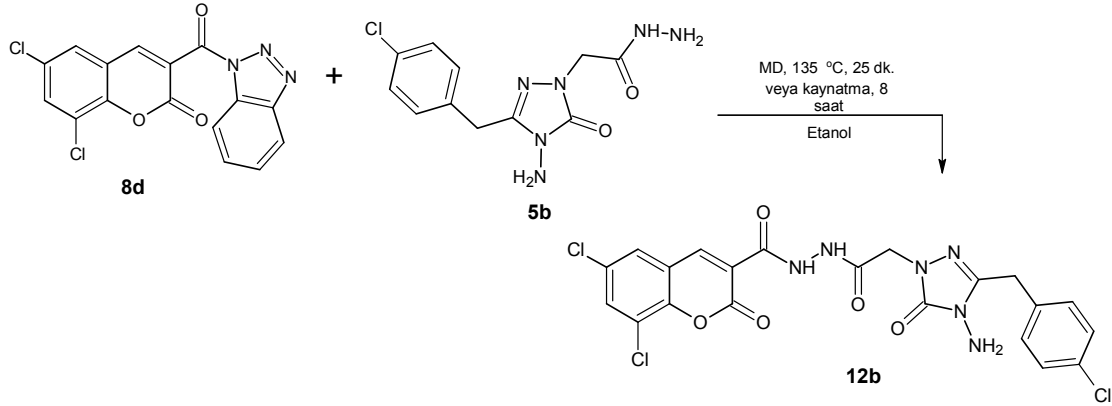
¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 139

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 140

2.2.9.20. *N*'-{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**12b**)



Şekil 73. **12b** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 25 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **12b** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 2,96 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,43 g (% 64, mikrodalga), 2,57 g (% 48, geleneksel), e.n.: 303-304 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅Cl₃N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 538 g/mol

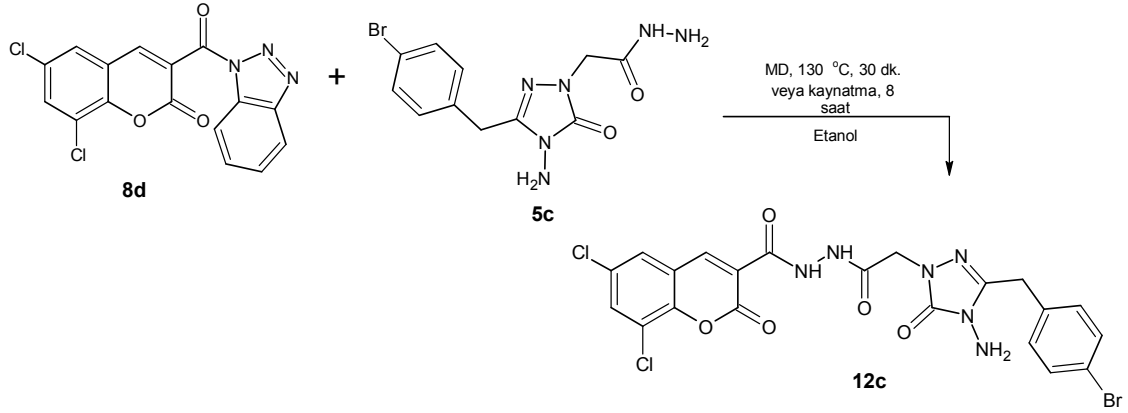
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 141

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 142

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 143

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 144

2.2.9.21. *N*'-{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**12c**)



Şekil 74. **12c** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntemi: Kapalı bir kap içerisinde 3,41 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 130 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **12c** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,41 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,72 g (% 64, mikrodalga), 2,44 g (% 32, geleneksel), e.n.: 298-300 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅BrCl₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 582 g/mol

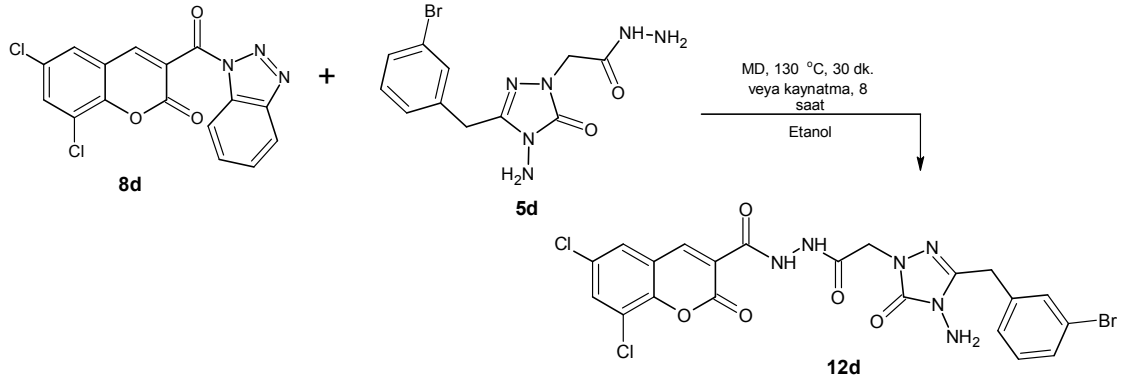
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 145

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 146

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 147

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 148

2.2.9.22. N'-{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (12d)



Şekil 75. 12d Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 130 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **12d** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,89 g (% 67, mikrodalga), 3,20 g (% 55, geleneksel), e.n.: 302-303 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅BrCl₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 582 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 149

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 150

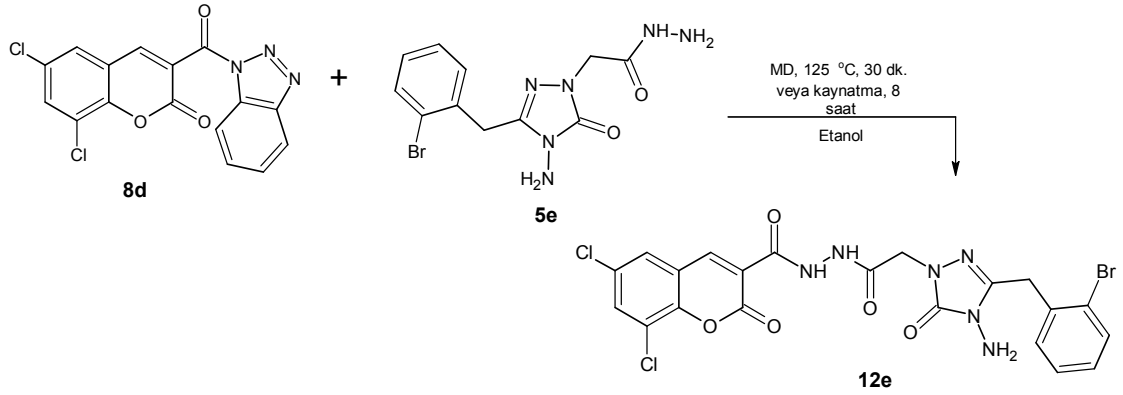
¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 151

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 152

2.2.9.23. *N*'-{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**12e**)



Şekil 76. **12e** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisinde 3,41 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 125 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **12e** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,41 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 2,79 g (% 48, mikrodalga), 1,80 g (% 31, geleneksel), e.n.: 286-287 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₅BrCl₂N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 582 g/mol

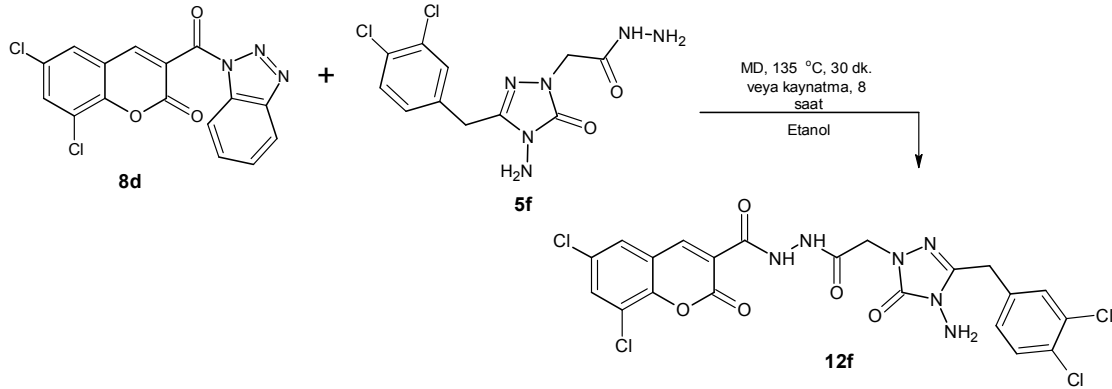
IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 153

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 154

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 155

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 156

2.2.9.24. *N*'-{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-6,8-dikloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid (**12f**)



Şekil 77. **12f** Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 300 watt, 135 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **12f** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 4,32 g (0,012 mol) **8d** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,43 g (% 48, mikrodalga), 2,63 g (% 46, geleneksel), e.n.: 310-311 °C,

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₄Cl₄N₆O₅, Molekül Ağırlığı: 572 g/mol

IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 157

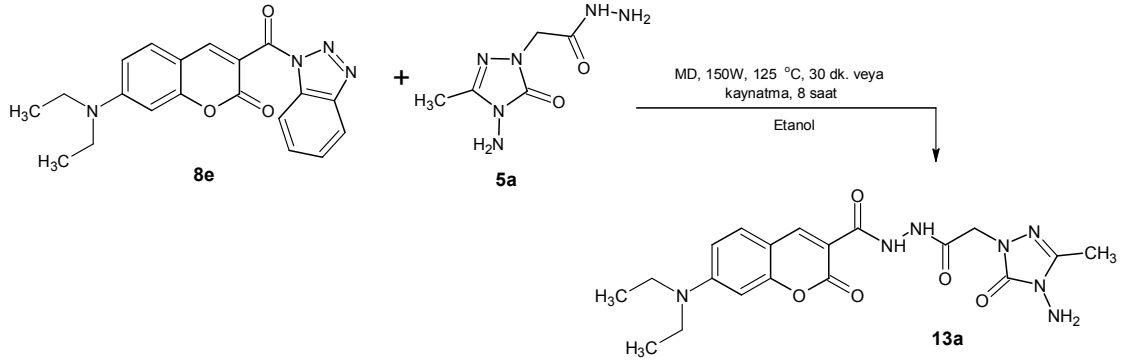
¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 158

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆+D₂O) Ek Şekil 159

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 160

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 161

2.2.9.25. N^o-[(4-Amino-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-7-dietilamino-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (13a)



Şekil 78. 13a Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 1.86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 150 watt, 125 °C'de 30 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **13a** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1.86 g (0,01 mol) **5a** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 7 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 2,23 g (% 52, mikrodalga), 1.50 g (% 35, geleneksel), e.n.: 245-247 °C,

Kapalı Formülü: C₁₉H₂₃N₇O₅, Molekül Ağırlığı: 429 g/mol

IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 162

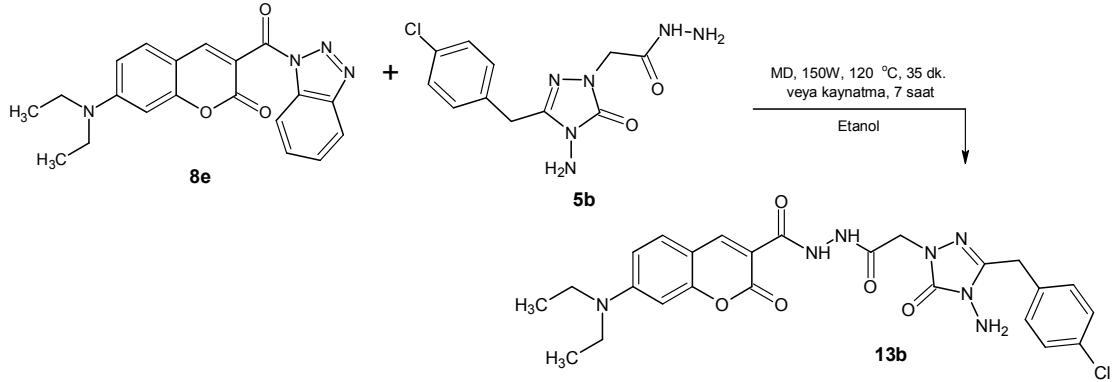
¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 163

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆+D₂O) Ek Şekil 164

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 165

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 166

2.2.9.26. N'-{[4-Amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (13b)



Şekil 79. 13b Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 2,86 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 150 watt, 120 °C'de 35 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **13b** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 2,86 g (0,01 mol) **5b** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 7 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,45 g (% 64, mikrodalga), 1,99 g (% 37, geleneksel), e.n.: 263-264 °C,

Kapalı Formülü: C₂₅H₂₆ClN₇O₅, Molekül Ağırlığı: 539 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 167

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 168

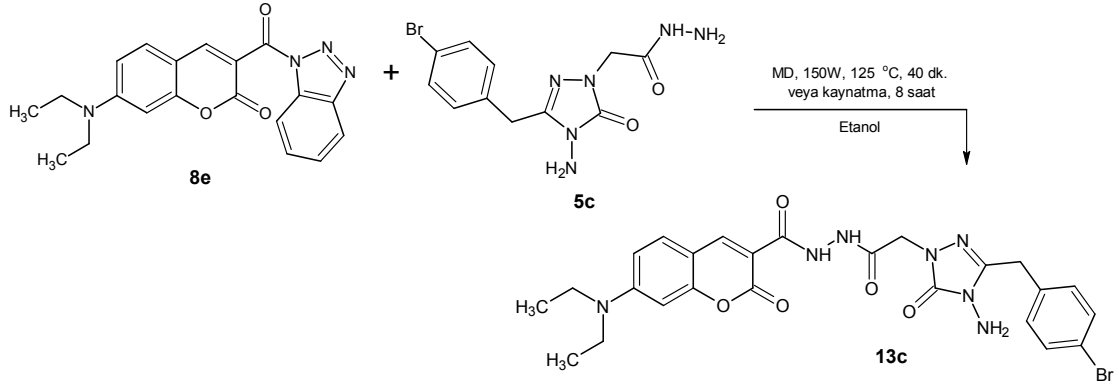
¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 169

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 170

2.2.9.27. N^o-{[4-Amino-3-(4-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (13c)



Şekil 80. 13c Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 150 watt, 125 °C’de 40 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **13c** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5c** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,27 g (%56, mikrodalga), 1,92 g (%33, geleneksel), e.n.: 259-260 °C,

Kapalı Formülü: C₂₅H₂₆BrN₇O₅, Molekül Ağırlığı: 584 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 171

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 172

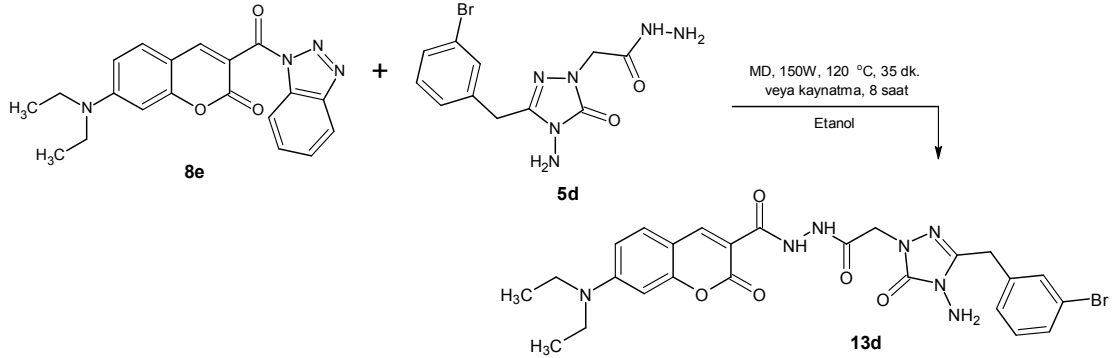
¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 173

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 174

2.2.9.28. N^o-{[4-Amino-3-(3-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (13d)



Şekil 81. 13d Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 150 watt, 120 °C’de 35 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **13d** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5d** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,79 g (% 65, mikrodalga), 1.87 g (% 32, geleneksel), e.n.: 256-257 °C,

Kapalı Formülü: C₂₅H₂₆BrN₇O₅, Molekül Ağırlığı: 584 g/mol

IR Spektromu (ATR),

Ek Şekil 175

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 176

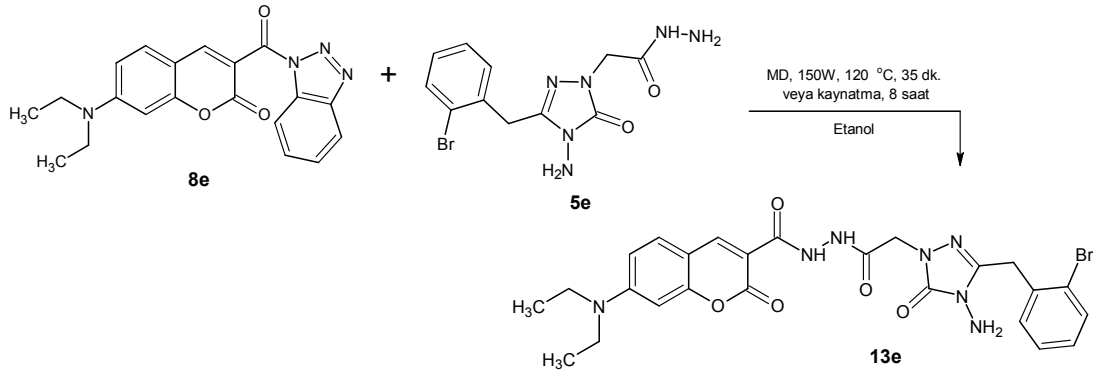
¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆)

Ek Şekil 177

Kütle Spektromu (LC-MS)

Ek Şekil 178

2.2.9.29. N^o-{[4-Amino-3-(2-bromobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (13e)



Şekil 82. 13e Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntem: Kapalı bir kap içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 150 watt, 125 °C'de 35 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu, çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **13d** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,41 g (0,01 mol) **5e** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 2,80 g (% 48, mikrodalga), 1.63 g (% 28, geleneksel), e.n.: 260-261 °C,

Kapalı Formülü: C₂₅H₂₆BrN₇O₅, Molekül Ağırlığı: 584 g/mol

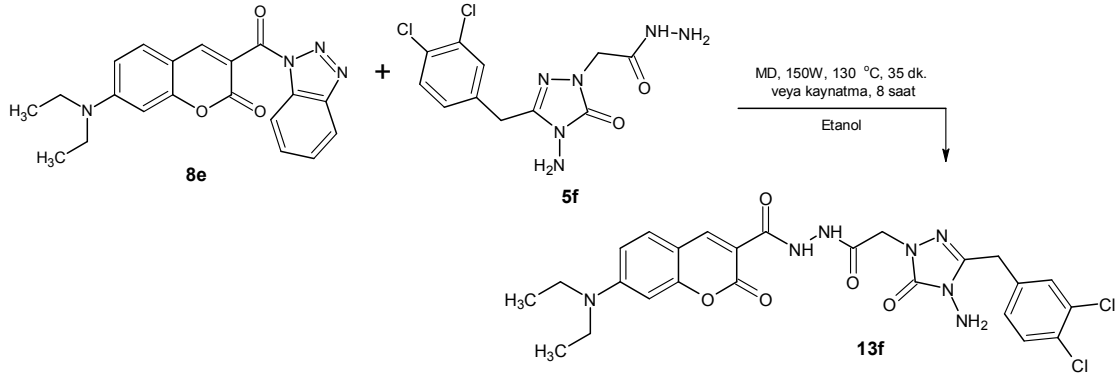
IR Spektumu (ATR), Ek Şekil 179

¹H NMR Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 180

¹³C APT Spektumu (DMSO-d₆) Ek Şekil 181

Kütle Spektumu (LC-MS) Ek Şekil 182

2.2.9.30. N^o-{[4-Amino-3-(3,4-diklorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-7-dietilamino-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazid (13f)



Şekil 83. 13f Bileşiğinin sentezi

Mikrodalga Yöntemi: Kapalı bir kap içerisinde 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 5 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından karışıma 150 watt, 130 °C’de 35 dakika süreyle mikrodalga uygulandı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Karışım soğutularak bir süre oda sıcaklığında bekletildi. Çöken ürün süzüldü ve sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **13d** bileşiği olarak tanımlandı.

Geleneksel Yöntem: Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,31 g (0,01 mol) **5f** bileşiği, 4,34 g (0,012 mol) **8e** bileşiği ve 15 mL mutlak etanol konuldu ve bir süre oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından oluşan karışım 8 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Oda sıcaklığında çöken ürüne yukarıdaki saflaştırma tekniği uygulandı.

Verim: 3,38 g (% 59, mikrodalga), 2,18 g (% 38, geleneksel), e.n.: 286-287 °C,

Kapalı Formülü: C₂₅H₂₅Cl₂N₇O₅, Molekül Ağırlığı: 574 g/mol

IR Spektromu (ATR), Ek Şekil 183

¹H NMR Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 184

¹³C APT Spektromu (DMSO-d₆) Ek Şekil 185

Kütle Spektromu (LC-MS) Ek Şekil 186

2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.3.1. Antimikrobiyal Aktivite tayini

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon yöntemi kullanıldı (Perez C., vd 1990; Ahmad vd., 1998) . Çalışmada bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 35218, *Bacillus cereus* 702 Roma, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, maya olarak *Candida albicans* ATCC 60193 ve *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 suşları kullanıldı. Bileşikler 10 mg/mL konsantrasyonlarında DMSO'da çözülerek hazırlandı. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10^6 kob/ml (koloni oluşturan birim) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 10^7 kob/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış olan Patates Dekstoz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 50 µL damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 18 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (1 mg/mL), mayalar için Flukonazol (1 mg/mL) ve çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

2.3.2. Lipaz İnhibisyon Tayini

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelenmiştir. Lipaz aktive testi Kurihara vd., (2003) göre yapılmıştır. Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat (4-MU Oleat, Sigma) kullanılarak ölçülmüştür. DPL 3,2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1.3 mM CaCl₂, pH 8,0) hazırlandı. Bileşikler DPL ile hacimce 1:3 oranında karıştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyler 96 kuyucuklu mikropalakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 µL 0,1 mM 4-MU oleat, 25 µL seyreltik

bileşik-lipaz çözeltisi ve 25 µL dH₂O'dan oluşmaktadır. Mikroplaka 37 °C de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, reaksiyonu durdurmak için reaksiyon karışımına 0,1 mL 0,1 M sitrat tamponu eklendi. Lipaz tarafından üretilen 4-metillumbelliferon miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm'de spektrofloreometre (SpectraMax M5, Molecular Devices) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin inhibitör etkisi ve pozitif kontrol olarak Orlistat (Xenical, Hoffman, La Roche) değişik konsantrasyonlarda pankreatik lipaza karşı test edilmiştir. Kalan aktivite, inhibitor içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanmıştır. Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir.

2.3.3. Antitümör Aktivite Tayini

Test maddelerinin sitotoksik etkisi insan meme (BT-20), melanoma (SK-Mel 128), prostat (DU-145) ve akciğer (A549) kanser hücre hatları % 10 fetal dana serumu (FDS) içeren RPMI-1640 (Lonza, USA) vasatı kullanılarak (37 °C, % 5 CO₂ şartlarında) T75 hücre kültür kaplarında çoğaltıldı. Test maddelerinin sağlıklı normal hücreler üzerine olan toksik etkisi % 10 fetal dana serumu (FDS) içeren a-MEM (Lonza, USA) vasatı kullanılarak üretilen insan fibroblast hücreleri (HFC) üzerinde çalışıldı.

Sitotoksisite testi 96-kuyucuklu hücre kültür kapları kullanılarak yapıldı. Bu maksatla, hücreler önce kendi kültür vasatında 1x10⁵/mL süspansiyon şeklinde hazırlandı ve 96-kuyucuklu hücre kültür kabına 100 µL/kuyucuk şeklinde dağıtıldı. 24 saat süre 37 °C, % 5 CO₂ ve nemli ortamda bekletildikten sonra DMSO içerisinde çözüldürülen test maddeleri 10 % FDS ve gentamisin/fungizon içeren RPMI-1640 vasatı ile sulandırılarak hücreler üzerine son konsantrasyon 100, 31,6, 10, 3,16 ve 1 µg/mL olacak şekilde ilave edildi. Herbir yoğunluk için 3 hücre kuyucuğu kullanıldı. Pozitif kontrol test maddesi olarak anti-neoplastik ilaç Sisplatin (Cisplatin - Koçak 25 mg / 50 mL, Türkiye) kullanıldı. Kültür kapları 48 saat süre ile 37 °C, % 5 CO₂ ve nemli ortamda bekletildi. Test maddesi içermeyen kontrol kuyucuklarını da içeren kültür kaplarının içeriği inkübasyon süresi sonunda boşaltıldı ve herbir kuyucuğa 0,1

mL % 1 FDS ve gentamisin/fungizon içeren RPMI-1640 vasatı ilave edildi. 30 dakika 37 °C, % 5 CO₂ ve nemli ortamda bekletildikten sonra, 5 mg/mL yoğunlukta hazırlanan MTT (3-[4,5-dimetiltioazol-2,5-difeniltetrazolium bromid) solüsyonundan herbir kuyucuğa 10 µL eklendi ve 37 °C, % 5 CO₂ ve nemli ortamda 3 saat bekletildi. Süre sonunda kuyucuk içeriği boşaltıldı ve hücre içi formazan kristallerini çözündürmek üzere hücreler üzerine 100 µL dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edildi. 30 dakika inkübasyondan sonra renk yoğunluğu ELISA Microplate Reader (Tecan, Sunrise) ile 570/620 nm dalga boyunda ölçüldü (Prayong vd., 2008; Koch vd., 2008).

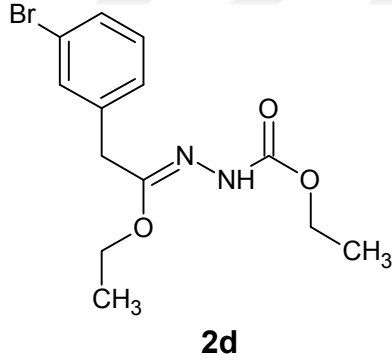


3. BULGULAR

3.1. Kimyasal

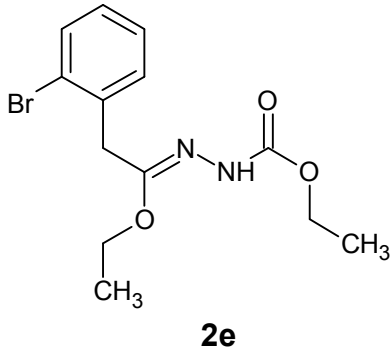
Bu çalışmada orijinal 2 adet hidrazon (**2d**, **2e**), 3 adet 4-amino-1,2,4-triazol-3-on (**3c-d**), 4 adet ester (**4c-f**), 4 adet hidrazid (**5c-f**), 3 adet 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on (**8b-d**) ve 30 adet 1,2,4-triazol-kumarin hibrit bileşikleri (**9-13a-f**) olmak üzere toplam 46'sı orijinal toplam 64 bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C-APT ve kütle spektroskopisi (LC-MS) yöntemleriyle doğrulanmıştır. Orijinal olmayan bileşiklerin ise erime noktaları literatür ile karşılaştırılmış olup uyumlu değerler elde edilmiştir. Tümü katı formda elde edilen bileşiklerin IR spektrumları ATR tekniğiyle, NMR spektrumları ise DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınmıştır. Kütle spektrumları ise, sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi (LC-MS) tekniğiyle etanol içerisinde alınmıştır. Sentezlenen bileşiklere ilişkin spektral veriler aşağıda verilmiştir.

2d Bileşiğine ait spektrum verileri:



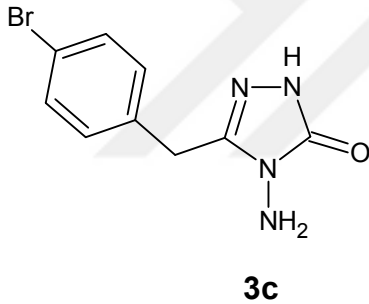
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3238, 3159 (NH), 2978, 1688 (C=O), 1652 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 9,61 (1H, s, NH); 7,44 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, d, $J=7,0$ Hz, Ar-H); 7,26–7,17 (2H, m, Ar-H); 4,07–4,03 (4H, m, 2CH₂); 3,72 (2H, s, CH₂); 1.19–1.13 (6H, m, 2CH₃).

2e Bileşiğine ait spektrum verileri:



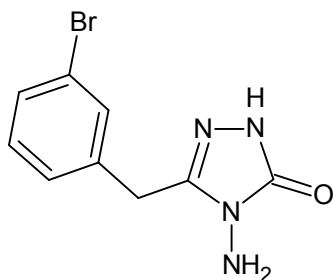
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3206 (NH), 2983, 1724 (C=O), 1702 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ , ppm: 9,63 (1H, s, NH); 7,48–7,41 (2H, m, Ar-H); 7,25–7,16 (2H, m, Ar-H); 4,09–4,04 (4H, m, 2CH₂); 3,71 (2H, s, CH₂); 1.17–1.13 (6H, m, 2CH₃).

3c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3316, 3217 (NH, NH₂), 1721 (C=O), 1641 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ , ppm: 11.40 (1H, s, NH); 7,47 (2H, d, $J = 6,0$ Hz, Ar-H); 7,20 (2H, d, $J = 6,0$ Hz, Ar-H); 5,12 (2H, s, NH₂); 3,81 (2H, s, CH₂). ^{13}C APT (DMSO- d_6), δ , ppm: 155,0 (C=O); 147,8 (C=N); 136,2; 131,7 (2C); 131,5 (2C); 120,2 (Ar-C); 30,5 (CH₂). LC-MS, m/z : 290,9766 [M (Br⁷⁹)+Na], 292,9751 [M (Br⁸¹)+Na].

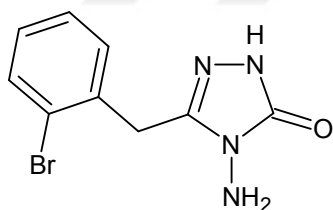
3d Bileşiğine ait spektrum verileri:



3d

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3312, 3212 (NH, NH₂), 1790 (C=O), 1642 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.42 (1H, s, NH); 7.44 (1H, s, Ar-H), 7.42–7.35 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7.25 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 5.15 (2H, s, NH₂); 3.85 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 155,0 (C=O); 147,7 (C=N); 139,4; 131,9; 131,0; 130,0; 128,4; 122,0 (Ar-C); 30,5 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 269,0000 [M (Br⁷⁹)+H], 270,9970 [M (Br⁸¹)+H], 290,4746 [M (Br⁷⁹)+Na], 292,9750 [M (Br⁸¹)+Na].

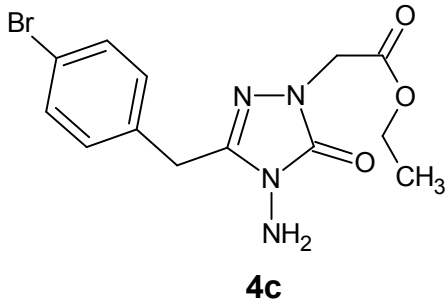
3e Bileşiğine ait spektrum verileri:



3e

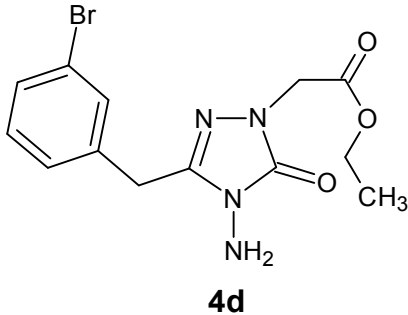
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 3215, 3161 (NH, NH₂), 1709, 1691 (C=O), 1641 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.43 (1H, s, NH); 7.59 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7.33–7.26 (2H, m, Ar-H); 7.16 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 5.20 (2H, s, NH₂); 3.96 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 165,5 (C=O); 156,2 (C=N); 144,2; 141,9; 139,8; 137,5; 136,3; 132,2 (Ar-C); 33,9 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 268,9947 [M (Br⁷⁹) +H], 270,9926 [M (Br⁸¹) +H], 290,9765 [M (Br⁷⁹) +Na], 292,9750 [M (Br⁸¹) +Na].

4c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3386, 3224 (NH, NH₂), 1738 (C=O), 1705 (C=O), 1583 (C=N), 1232 (C-O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 7,49 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, Ar-H); 7,22 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, Ar-H); 5,33 (2H, s, NH₂, D₂O ile deęişebilir); 4,49 (2H, s, NCH₂); 4,11 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, OCH₂); 3,86 (2H, s, CH₂); 1,18 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 168,3 (C=O); 153,7 (C=O triazol); 147,4 (C=N); 135,7; 131,7 (2C); 131,5 (2C); 120,3 (Ar-C); 61,5 (OCH₂); 47,0 (NCH₂); 30,2 (CH₂); 14,5 (CH₃). LC-MS, m/z : 355,0415 [M (Br⁷⁹) + H], 357,0382 [M (Br⁸¹) + H], 377,0213 [M (Br⁷⁹) + Na], 379,0194 [M (Br⁸¹) + H], 392,9957 [M (Br⁷⁹) + K], 394,9938 [M (Br⁸¹) + K].

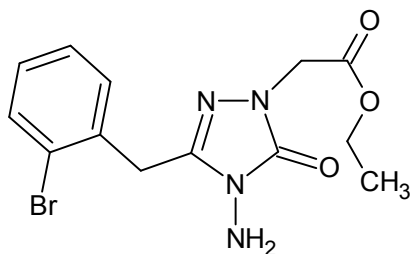
4d Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3307, 3214 (NH₂), 3069, 1746 (C=O), 1710 (C=O), 1651 (C=N), 1217 (C-O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 7,45 (1H, s, Ar-H), 7,42 (2H, d, $J = 7,8$ Hz, Ar-H); 7,26-7,15 (1H, m, Ar-H); 5,35 (2H, s, NH₂); 4,51 (2H, s, NCH₂); 4,13 (2H, q, $J = 7,6$, OCH₂); 3,90 (2H, s, CH₂); 1,17 (3H, t, $J = 7,2$, CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 168,3 (C=O); 153,7 (C=O triazol); 147,3 (C=N); 139,0; 131,9; 131,0; 130,1; 128,4; 122,1 (Ar-C); 61,5 (OCH₂); 47,1 (NCH₂); 30,3 (CH₂); 14,5 (CH₃). LC-MS, m/z :

355,0293 [M (Br⁷⁹) + H], 357,0273 [M (Br⁸¹) + H], 377,0111 [M (Br⁷⁹) + Na], 379,0091 [M (Br⁸¹) + Na], 392,9846 [M (Br⁷⁹) + K], 394,9851 [M (Br⁸¹) + K].

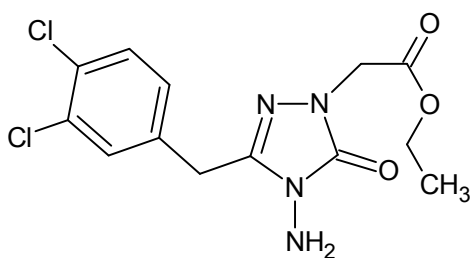
4e Bileşiğine ait spektrum verileri:



4e

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3304, 3260 (NH₂), 2978, 1753, 1701 (C=O), 1633 (C=N), 1197 (C-O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 7,61 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7,34-7,21 (2H, m, Ar-H); 7,20-7,15 (1H, m, Ar-H); 5,38 (2H, s, NH₂); 4,49 (2H, s, NCH₂); 4,08 (2H, q, *J* = 6,8 Hz, OCH₂); 4,00 (2H, s, CH₂); 1,16 (3H, s, CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 168,3 (C=O); 153,7 (C=O triazol); 146,7 (C=N); 135,5; 133,0; 131,5; 129,4; 128,2; 124,5 (Ar-C); 61,5 (OCH₂); 47,1 (NCH₂); 31,4 (CH₂); 14,4 (CH₃). LC-MS, *m/z*: 355,0200 [M (Br⁷⁹) + H], 357,1200 [M (Br⁸¹) + H], 377,0110 [M (Br⁷⁹) + Na], 379,1030 [M (Br⁸¹) + Na].

4f Bileşiğine ait spektrum verileri:

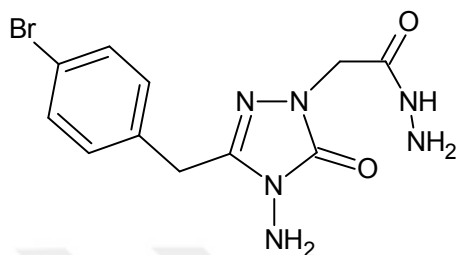


4f

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3291, 3166 (NH, NH₂), 1715 (C=O), 1663 (C=O), 1630 (C=N), 1258 (C-O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 7,56 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7,51 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, Ar-H); 7,25 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,0 Hz, Ar-H); 5,37 (2H, s, NH₂); 4,45 (2H, s, NCH₂); 4,11 (2H, q, *J* = 6,8 Hz, OCH₂); 3,92 (2H, s, CH₂); 1,64 (3H, t, *J* = 6,8

Hz, CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 168,3 (C=O); 153,7 (C=O triazol); 147,1 (C=N); 137,4; 131,4; 131,2; 130,9; 129,9; 129,7 (Ar-C); 61,5 (OCH₂); 47,0 (NCH₂); 29,8 (CH₂); 14,4 (CH₃). LC-MS, *m/z*: 367,0228 [M (Cl³⁵) + Na], 369,0200 [M (Cl³⁷) + Na], 382,9969 [M (Cl³⁵) + K], 382,9969 [M (Cl³⁷) + K].

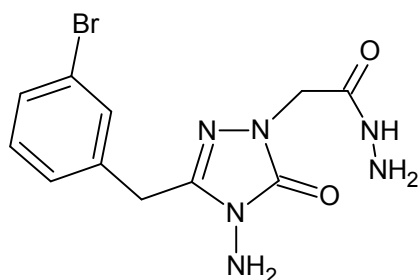
5c Bileşigine ait spektrum verileri:



5c

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3296, 3163 (NH, NH₂) 1722 (C=O), 1653 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 9,15 (1H, s, NH); 7,48 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar-H); 7,23 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar-H); 5,25 (2H, s, NH₂); 4,44 (2H, s, NH₂); 4,39 (2H, s, NCH₂); 3,84 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 166,4 (C=O); 153,8 (C=O triazol); 147,0 (C=N); 135,7; 131,7 (2C); 131,5 (2C); 120,3 (Ar-C); 46,9; 30,3, LC-MS, *m/z*: 341.0293 [M(Br⁷⁹)+H], 343,0273 [M(Br⁸¹)+H]; 363,0106 [M(Br⁷⁹)+Na], 365,0086 [M(Br⁸¹)+Na]; 378,9849 [M(Br⁷⁹)+K], 380,9828 [M(Br⁸¹)+K].

5d Bileşigine ait spektrum verileri:

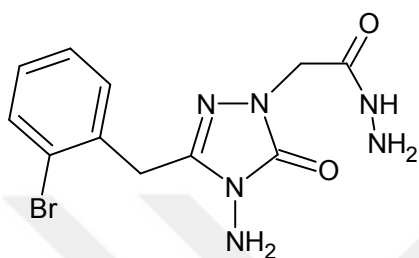


5d

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3313, 3228, 3168 (NH, NH₂), 1709 (C=O), 1663 (C=O), 1644 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 9,16 (1H, s, NH); 7,46–7,41 (2H, m, Ar-H); 7,40–7,25 (2H, m, Ar-H); 5,27 (2H, s, NH₂); 4,24 (2H, s, NH₂); 4,20 (2H, s, NCH₂);

3,87 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 166,4 (C=O); 153,8 (C=O triazol); 146,9 (C=N); 139,1; 131,9; 131,0; 130,0; 128,4; 122,1 (Ar-C); 46,9 (NCH₂); 30,3 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 341,0309 [M (Br⁷⁹) + H], 343,0289 [M (Br⁸¹) + H]; 363,0126 [M (Br⁷⁹) + Na], 365,0106 [M (Br⁸¹) + Na]; 378,9870 [M (Br⁷⁹) + K], 380,9848 [M (Br⁸¹) + K].

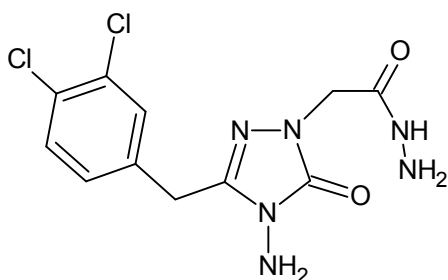
5e Bileşiğine ait spektrum verileri:



5e

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3291, 3168 (NH, NH₂), 1714 (C=O), 1663 (C=O), 1631 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 9,13 (1H, s, NH); 7,61 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7,33–7,17 (3H, m, Ar-H); 5,30 (2H, s, NH₂); 4,23 (2H, s, NH₂); 4,19 (2H, s, NCH₂); 3,96 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 166,4 (C=O); 153,8 (C=O triazol); 146,3 (C=N); 135,6; 132,9; 131,5; 129,4; 128,3; 124,4 (Ar-C); 46,9 (NCH₂); 31,4 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 341,0333 [M (Br⁷⁹) + H], 343,0314 [M (Br⁸¹) + H], 363,0153 [M (Br⁷⁹) + Na], 365,0133 [M (Br⁸¹) + Na], 378,9894 [M (Br⁷⁹) + K], 380,9875 [M (Br⁸¹) + K].

5f Bileşiğine ait spektrum verileri:

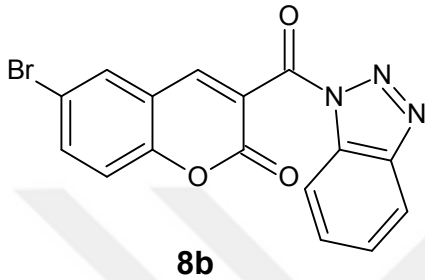


5f

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3286, 3160 (NH, NH₂), 1719 (C=O), 1717 (C=O), 1666 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 9,17 (1H, s, NH); 7,56–7,51 (2H, m, Ar-H); 7,34 (1H, d,

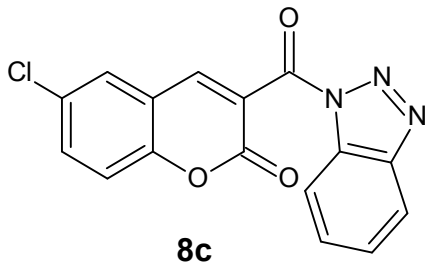
$J = 8,0$ Hz, Ar-H); 5,27 (2H, s, NH₂); 4,24 (2H, s, NH₂); 4,20 (2H, s, NCH₂); 3,88 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 166,4 (C=O); 153,8 (C=O triazol); 146,7 (C=N); 137,6; 131,3; 131,2; 130,9; 129,8; 129,8 (Ar-C); 46,9 (NCH₂); 29,9 (CH₂). LC-MS, m/z : 331,0423 [M (Cl³⁵) + H], 333,0371 [M (Cl³⁷) + H], 353,0212 [M (Cl³⁵) + Na], 355,0187 [M (Cl³⁷) + Na]; 368,9955 [M (Cl³⁵) + K], 370,9927 [M (Cl³⁷) + K].

8b Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3108, 3073 (Ar-H), 1718 (C=O), 1619 (C=O)1479 (N=N), 1203 (C-O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 8,74 (1H, s, H-4); 8,31–8,28 (2H, m, Ar-H); 8,21 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, Ar-H); 7,96 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,86 (1H, t, $J = 8,8$ Hz, Ar-H); 7,70 (1H, t, $J = 8,8$ Hz, Ar-H); 7,55 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 162,8 (C=O); 157,3 (C=O kumarin); 153,7 (kumarin C-3); 146,9 (kumarin C-4); 145,9; 137,3; 132,5; 131,9; 131,0; 127,6; 122,6; 120,8; 119,9; 119,4; 117,3; 114,2 (Ar-C). LC-MS, m/z : 391,9536 [M (Br⁷⁹) + Na], 393,9519 [M (Br⁸¹) + Na]; 407,9274 [M (Br⁷⁹) + K], 409,9257 [M (Br⁸¹) + K].

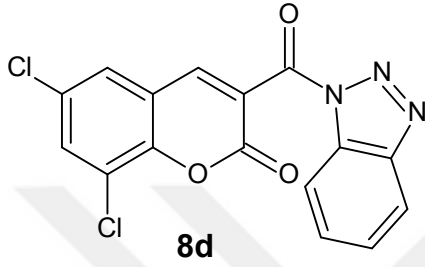
8c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3106, 3072, 3046 (Ar-H), 1740 (C=O), 1703 (C=O), 1450 (N=N), 1200 (C-O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 8,74 (1H, s, H-4); 8,29–8,05 (2H, m,

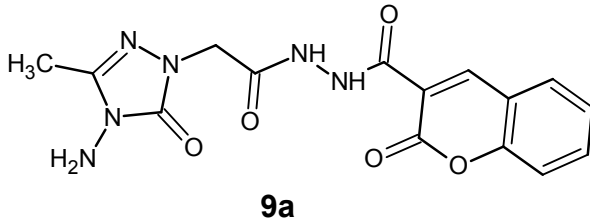
Ar-H); 8,05 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,98-7,79 (2H, m, Ar-H); 7,68-7,64 (1H, m, Ar-H); 7,64 (1H, d, $J=8,0$ Hz, Ar-H). ^{13}C APT (DMSO- d_6), δ , ppm: 162,8 (C=O); 157,3 (C=O kumarin); 153,2 (kumarin C-3); 146,9 (kumarin C-4); 145,9; 134,4; 131,7; 130,9; 129,5; 127,5; 122,6; 120,7; 119,3; 119,1; 114,2 (Ar-C). LC-MS, m/z : 348,0203 [M (Cl 35) + Na], 350,0156 [M (Cl 37) + Na].

8d Bileşiğine ait spektrum verileri:



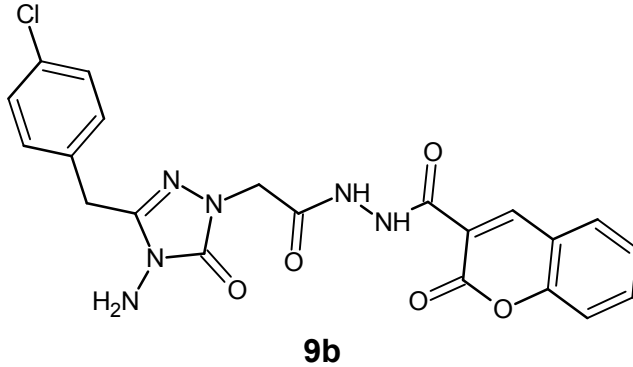
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3134, 3070 (Ar-C), 1744 (C=O), 1727 (C=O), 1448 (N=N), 1215 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ , ppm: 8,76+8,67 (1H, s, kumarin H-4); 8,29 (1H, s, kumarin H-7), 8,27 (1H, s, kumarin H-5), 8,11-7,99 (2H, m, Ar-H), 7,85 (1H, t, $J=7,2$ Hz, Ar-H), 7,67 (1H, t, $J=7,2$ Hz, Ar-H).

9a Bileşiğine ait spektrum verileri:



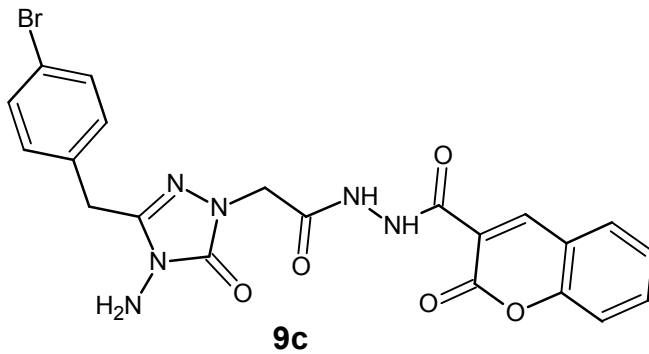
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3292, 3221 (NH, NH $_2$), 1712 (C=O), 1670 (C=O), 1641 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ , ppm: 11,02 (1H, s, NH, D $_2$ O ile yer deęiřtirebilir); 10,62 (1H, s, NH, D $_2$ O ile yer deęiřtirebilir); 8,81 (1H, s, H-4); 8,26 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,89 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,50-7,41 (2H, m, Ar-H); 5,27 (2H, s, NH $_2$); 4,40 (2H, s, NCH $_2$); 2,09 (3H, s, CH $_3$). ^{13}C APT (DMSO- d_6), δ , ppm: 164,7 (C=O); 160,3 (C=O); 159,0 (C=O kumarin); 154,4 (kumarin C-3); 153,8 (C=O triazol); 148,4 (kumarin C-4); 145,7 (C=N); 134,9; 130,8; 125,7; 118,7; 118,4; 116,6 (Ar-C); 46,4; 11,1 (CH $_3$). LC-MS, m/z : 359,1013 [M + H] $^+$; 381,082 [M + Na] $^+$; 397,0564 [M + K] $^+$.

9b Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3351, 3239 (NH, NH₂), 1724 (C=O), 1707 (C=O), 1691 (C=O), 1643 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.02 (1H, s, NH); 10.63 (1H, s, NH); 8.86 (1H, s, H-4); 7.99 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 7.77–7.50 (1H, m, Ar-H); 7.48–7.27 (6H, m, Ar-H); 5.30 (2H, s, NH₂); 4.45 (2H, s, NCH₂); 3.88 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 160,3 (C=O); 159,0 (C=O kumarin); 154,4 (Kumarin C-3); 153,9 (C=O triazol); 148,4 (kumarin C-4); 147,2 (C=N); 135,3; 134,9; 131,8; 131,1 (2C); 130,8; 128,8 (2C); 125,7; 118,7; 118,5; 116,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,2 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 469,0920 [M (Cl³⁵) + H]⁺, 471.0737 [M (Cl³⁷) + H]⁺, 491.0737 [M (Cl³⁵) + Na]⁺, 493,0716 [M (Cl³⁷) + Na]⁺, 507,0476 [M (Cl³⁵) + K]⁺, 509,0451 [M (Cl³⁷) + H]⁺.

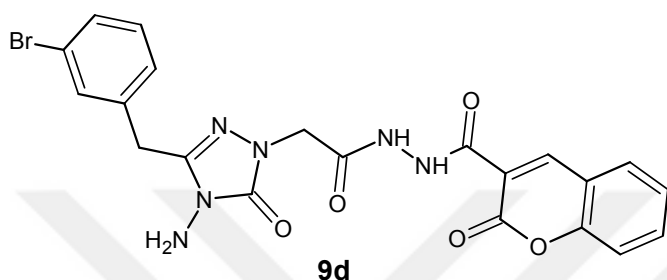
9c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3321, 3235 (NH, NH₂), 1789 (C=O), 1719 (C=O), 1671 (C=O), 1642 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.04 (1H, s, NH); 10.64 (1H, s, NH); 8.87 (1H, s, H-4); 8.00 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, Ar-H); 7.77 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, Ar-H); 7.51–7.42 (4H, m, Ar-H); 7.23 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, Ar-H); 5.31 (2H, s, NH₂); 4.45 (2H, s, NCH₂);

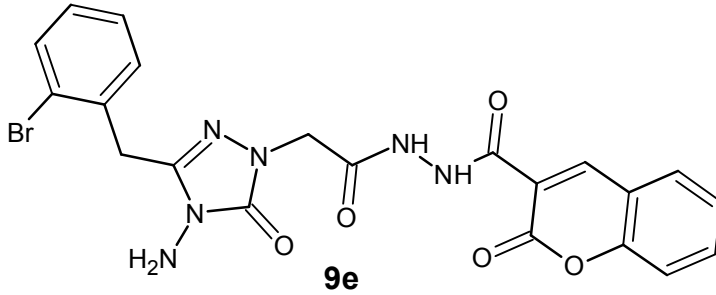
3,86 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,5 (C=O); 160,3 (C=O); 159,0 (C=O kumarin); 154,4 (Kumarin C-3); 153,9 (C=O triazol); 148,4 (kumarin C-4); 147,6 (C=N); 135,7; 134,9; 131,7 (2C); 131,5 (2C); 130,8; 125,7; 120,3; 118,7; 118,4; 116,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,3 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 513,0398 [M (Br⁷⁹) + H]⁺, 515,0383 [M (Br⁸¹) + H]⁺, 535,0220 [M (Br⁷⁹) + Na]⁺, 537,0202 [M (Br⁸¹) + Na]⁺.

9d Bileşiğine ait spektrum verileri:



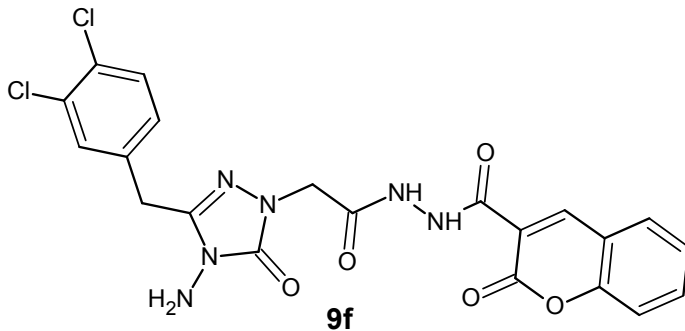
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3272, 3214 (NH, NH₂), 1708 (C=O), 1632 (C=O), 1613 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 11,04 (1H, s, NH); 10,64 (1H, s, NH); 8,87 (1H, s, H-4); 8,01 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, Ar-H); 7,76 (1H, t, *J* = 7,2 Hz, Ar-H); 7,52–7,41 (4H, m, Ar-H); 7,23 (2H, m, Ar-H); 5,33 (2H, s, NH₂); 4,45 (2H, s, NCH₂); 3,89 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,5 (C=O); 160,3 (C=O); 159,0 (C=O kumarin); 154,4 (Kumarin C-3); 153,9 (C=O triazol); 148,4 (kumarin C-4); 147,0 (C=N); 139,1; 134,9; 131,9; 131,0; 130,8; 130,0; 128,4; 125,7; 122,1; 118,7; 118,5; 116,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,8 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 513,0393 [M (Br⁷⁹) + H]⁺, 515,0378 [M (Br⁸¹) + H]⁺, 535,0213 [M (Br⁷⁹) + Na]⁺, 537,0196 [M (Br⁸¹) + Na]⁺.

9e Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3347, 3247 (NH, NH₂), 1713 (C=O), 1673 (C=O), 1607 (C=N).
¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.03 (1H, s, NH); 10,65 (1H, s, NH); 8,87 (1H, s, H-4); 8,00 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, Ar-H); 7,76 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, Ar-H); 7,61 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, Ar-H); 7,51 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H); 7,44 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, Ar-H); 7,34–7,28 (2H, m, Ar-H); 7,19 (1H, t, $J = 6,8$, Ar-H); 5,36 (2H, s, NH₂); 4,44 (2H, s, NCH₂); 3,99 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,5 (C=O); 160,3 (C=O); 159,0 (C=O kumarin); 154,4 (Kumarin C-3); 153,9 (C=O triazol); 148,4 (kumarin C-4); 146,5 (C=N); 135,5; 134,9; 132,9; 131,5; 130,8; 129,4; 128,3; 125,7; 124,4; 118,7; 118,5; 116,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 31,4 (CH₂). LC-MS, m/z : 513,0387 [M (Br⁷⁹) + H]⁺, 515,0368 [M (Br⁸¹) + H]⁺, 535,0204 [M (Br⁷⁹) + Na]⁺, 537,0186 [M (Br⁸¹) + Na]⁺.

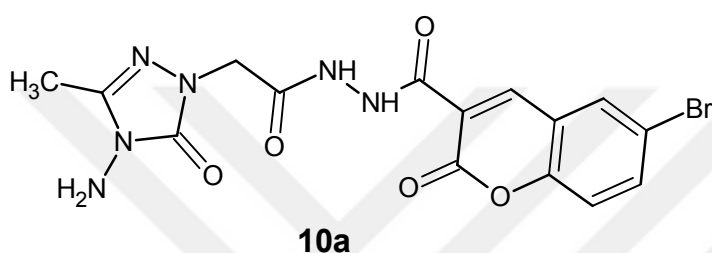
9f Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3329, 3291, 3235 (NH, NH₂), 1708 (C=O), 1694 (C=O), 1661 (C=O), 1611 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.06 (1H, s, NH); 10,64 (1H, s, NH); 8,85 (1H, s, H-4); 7,96 (1H, d, $J = 6,4$ Hz, Ar-H); 7,72 (1H, d, $J = 6,8$ Hz, Ar-H); 7,54–7,42 (4H, m, Ar-H); 7,40 (1H, d, $J = 6,4$, Ar-H); 5,35 (2H, s, NH₂); 4,48 (2H, s,

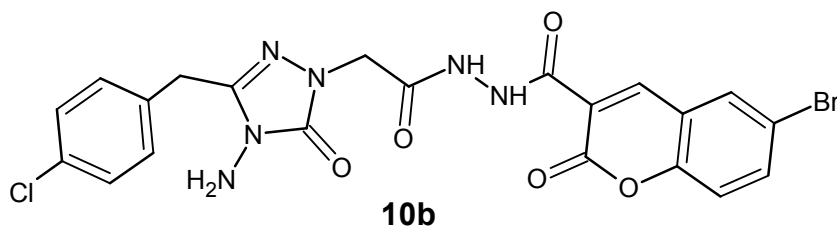
NCH₂); 3,91 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,5 (C=O); 160,3 (C=O); 159,0 (C=O kumarin); 154,3 (Kumarin C-3); 153,9 (C=O triazol); 148,4 (kumarin C-4); 146,8 (C=N); 137,4; 134,9; 131,4; 131,2; 130,9; 130,8; 129,9; 129,7; 125,7; 118,7; 118,3; 116,5 (Ar-C); 46,6 (NCH₂); 29,9 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 503,0501 [M(Cl³⁵)(Cl³⁵)+H]⁺, 505,0478 [M(Cl³⁷)(Cl³⁵)+H]⁺, 525,0324 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵) + Na]⁺, 527,0300 [M (Cl³⁷)(Cl³⁵) + Na]⁺, 541,0060 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵) + K]⁺, 543,0035 [M (Cl³⁷)(Cl³⁵) + K]⁺.

10a Bileşigine ait spektrum verileri:



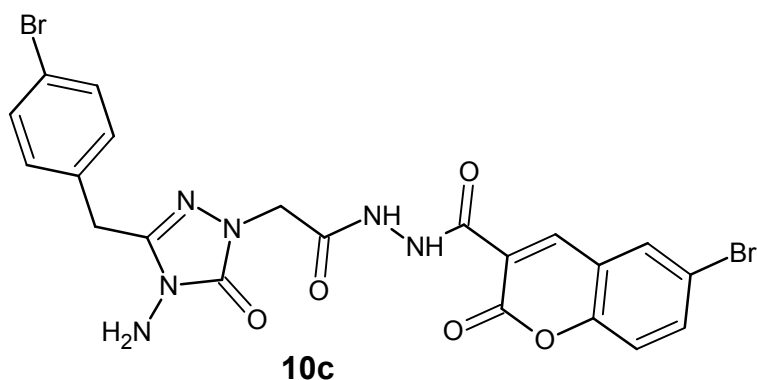
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3374, 3211 (NH, NH₂), 1716 (C=O), 1708 (C=O), 1694 (C=O), 1681 (C=O), 1608 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 11,02 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,81 (1H, s, H-4); 8,26 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 7,90 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, Ar-H); 5,27 (2H, s, NH₂); 4,40 (2H, s, NCH₂); 2,09 (3H, s, CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,7 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,8 (kumarin C-3); 153,4 (C=O triazol); 147,0 (kumarin C-4); 145,7 (C=N); 137,0; 132,6; 120,6; 119,7; 119,0; 117,7 (Ar-C); 46,4 (NCH₂); 11,1 (CH₃). LC-MS, *m/z*: 437,0088 [M (Br⁷⁹) + H]⁺, 439,0072 [M (Br⁸¹) + H]⁺, 459,9928 [M (Br⁷⁹) + Na]⁺, 461,9908 [M (Br⁸¹) + Na]⁺.

10b Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3279, 3191 (NH, NH₂), 1704 (C=O), 1630 (C=O), 1608 (C=N).
¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.04 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,81 (1H, s, H-4); 8,25 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,48 (1H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar-H); 7,35–7,27 (4H, m, Ar-H); 5,37 (2H, s, NH₂); 4,51 (2H, s, NCH₂); 3,84 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,9 (kumarin C-3), 153,6 (C=O); 147,3 (C=N); 147,0 (kumarin C-4); 137,0; 135,3; 132,6; 131,8; 131,1; 128,8; 120,6; 120,5; 119,7; 119,0; 117,2 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,2 (CH₂). LC-MS, m/z : 546,9991 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵) + H]⁺, 548,9971 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵) + H]⁺, 549,9981 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷) + H]⁺, 568,9811 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵) + Na]⁺, 570,9792 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵) + Na]⁺, 572,9770 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷) + Na]⁺, 584,9544 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵) + K]⁺, 586,9525 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵) + K]⁺, 588,9503 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷) + K]⁺.

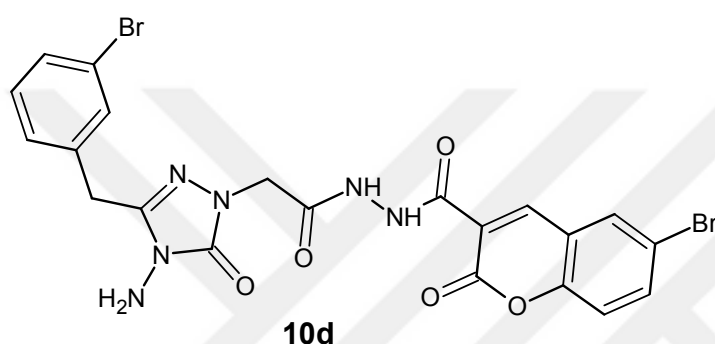
10c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3317, 3220 (NH, NH₂), 1703 (C=O), 1653 (C=O), 1631 (C=O), 1613 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11.03 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,81 (1H, s, H-4); 8,25 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, Ar-H); 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,48 (3H, d, $J = 9,4$ Hz, Ar-H); 7,23 (2H, m, Ar-H); 5,31 (2H, s, NH₂); 4,44 (2H, s,

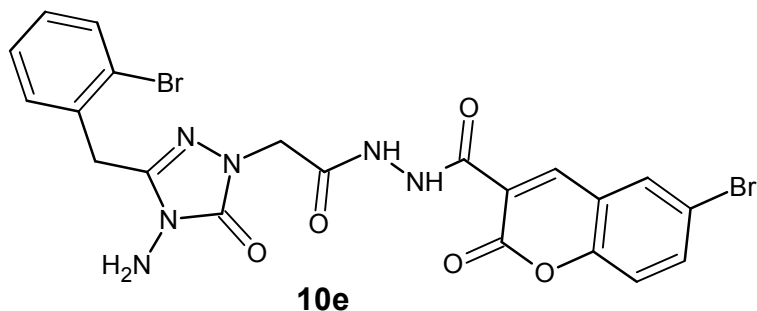
NCH₂); 3,86 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,9 (Kumarin C-3); 153,4 (C=O triazol); 147,2 (C=N); 147,0 (kumarin C-4); 137,0; 135,7; 132,6; 131,7 (2C); 131,5 (2C); 120,6; 120,3; 119,7; 119,0; 117,2 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,3 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 590,9480 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + H]⁺, 592,9464 [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹)+H]⁺, 594,9486 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹)+H]⁺, 612,9299 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + Na]⁺, 614,9278 [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + Na]⁺, 616,9263 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + Na]⁺, 628,9000 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + K]⁺, 630,9013, [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + K]⁺, 632,8996 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + K]⁺.

10d Bileşigine ait spektrum verileri:



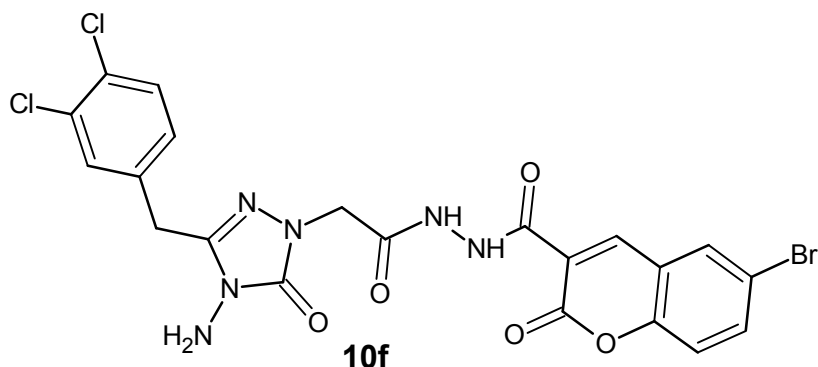
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3363, 3254 (NH, NH₂), 1719 (C=O), 1697 (C=O), 1681 (C=O), 1608 (C=O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 11,02 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,81 (1H, s, H-4); 8,26 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 7,90 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 7,49–7,41 (3H, m, Ar-H); 7,27–7,25 (2H, m, Ar-H); 5,33 (2H, s, NH₂); 4,45 (2H, s, NCH₂); 3,89 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,8 (kumarin C-3); 153,4 (C=O triazol); 147,1 (C=N); 147,0 (kumarin C-4); 139,0; 137,0; 132,6; 131,9; 131,0; 130,3; 128,4; 122,1; 120,6; 119,7; 119,0; 117,2 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,3 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 590,9476 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + H]⁺, 592,9460 [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + H]⁺, 594,9440 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + H]⁺, 612,9292 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + Na]⁺, 614,9279 [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + Na]⁺, 616,9260 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + Na]⁺, 628,9027 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + K]⁺, 630,9011, [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + K]⁺, 632,8993 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + K]⁺.

10e Bileşiğine ait spektrum verileri:



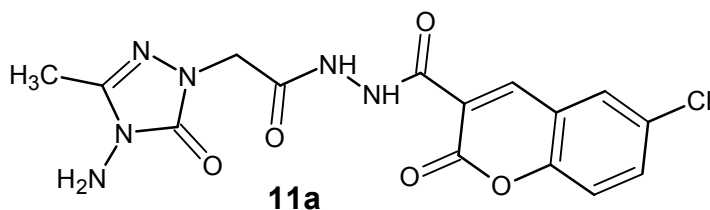
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3339, 3232 (NH, NH₂), 1714 (C=O), 1689 (C=O), 1640 (C=O), 1614 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,02 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,80 (1H, s, H-4); 8,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,87 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,60 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,47 (1H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar-H); 7,33–7,25 (2H, m, Ar-H); 7,20–7,16 (1H, m, Ar-H); 5,36 (2H, s, NH₂); 4,44 (2H, s, NCH₂); 3,99 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,5 (C=O); 159,8 (C=O); 158,7 (C=O kumarin); 153,9 (kumarin C-3); 153,4 (C=O triazol); 146,9 (kumarin C-4); 146,5 (C=N); 137,0; 135,5; 132,9; 132,6; 131,4; 129,4; 128,3; 124,4; 120,6; 119,7; 119,0; 117,2 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,3 (CH₂). LC-MS, m/z : 590,9476 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + H]⁺, 592,9465 [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + H]⁺, 594,9443 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + H]⁺, 612,9294 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + Na]⁺, 614,9255 [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + Na]⁺, 616,9191 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + Na]⁺, 628,9023 [M (Br⁷⁹)(Br⁷⁹) + K]⁺, 630,9018, [M (Br⁷⁹)(Br⁸¹) + K]⁺, 632,8994 [M (Br⁸¹)(Br⁸¹) + K]⁺.

10f Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3360, 3233 (NH, NH₂), 1722 (C=O), 1686 (C=O), 1638 (C=O), 1609 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,99 (1H, s, NH); 10,59 (1H, s, NH); 8,80 (1H, s, H-4); 8,26 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, Ar-H); 7,87 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,56–7,46 (3H, m, Ar-H); 7,26 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, Ar-H); 5,34 (2H, s, NH₂); 4,46 (2H, s, NCH₂); 3,91 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,9 (kumarin C-3); 153,4 (C=O triazol); 147,0 (kumarin C-4); 146,8 (C=N); 137,4; 137,0; 132,6; 131,3; 130,9; 129,9; 129,7; 120,6; 120,5; 119,9; 119,0; 117,2 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 29,9 (CH₂). LC-MS, m/z : 580,9591 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵) + H]⁺, 582,9572 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵) + H]⁺, 584,9545 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷) + H]⁺, 602,9410 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵) + Na]⁺, 604,9391 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵) + Na]⁺, 606,9364 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷) + Na]⁺, 618,9145 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵) + K]⁺, 620,9126 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵) + K]⁺, 622,9102 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷) + K]⁺.

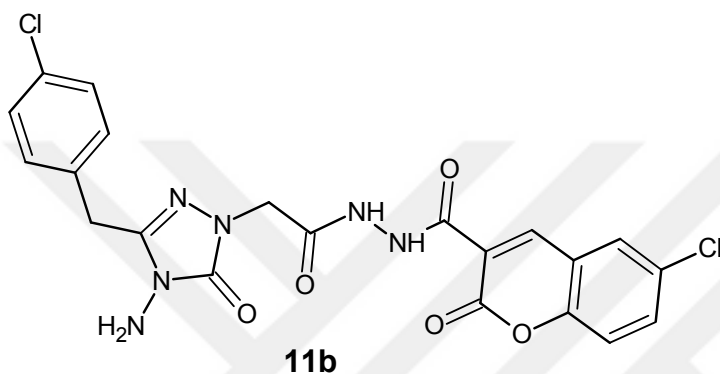
11a Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3320, 3219 (NH, NH₂), 1685 (C=O), 1657 (C=O), 1628 (C=O), 1612 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,04 (1H, s, NH); 10,60 (1H, s, NH); 8,78 (1H, s, H-4); 8,08 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,74 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-

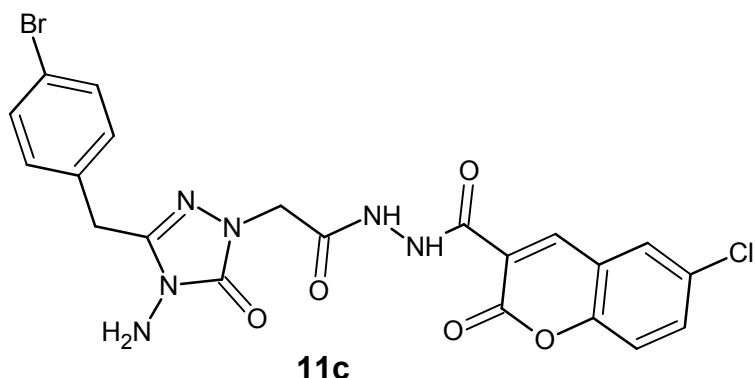
H); 7,26 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar-H); 5,25 (2H, s, NH₂); 4,42 (2H, s, NCH₂); 2,10 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,7 (C=O); 159,8 (C=O); 158,7 (C=O kumarin); 153,7 (kumarin C-3); 152,9 (C=O triazol); 147,1 (kumarin C-4); 145,6 (C=N); 134,2; 129,5; 120,2; 119,6; 118,7 (Ar-C); 46,4 (NCH₂); 11,1 (CH₃). LC-MS, m/z : 393,0325 [M (Cl³⁵) + H]⁺, 395,0692 [M (Cl³⁷) + H]⁺, 415,0596 [M (Cl³⁵) + Na]⁺, 417,0529 [M (Cl³⁷) + Na]⁺.

11b Bileşiğine ait spektrum verileri:



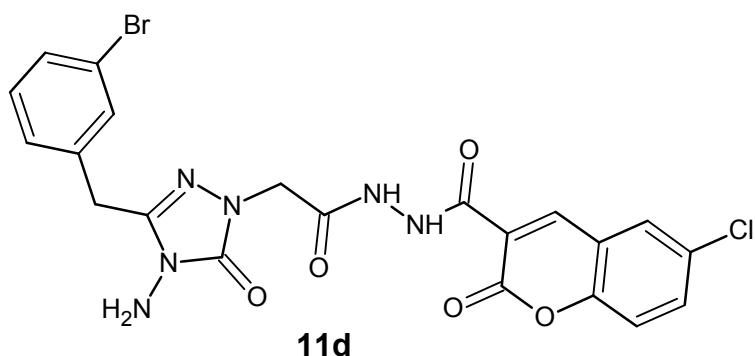
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3274, 3187, 3095 (NH, NH₂), 1704 (C=O), 1629 (C=O), 1610 (C=O), 1562 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,02 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,81 (1H, s, H-4); 8,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,77 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,54 (1H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar-H); 7,35 (2H, m, Ar-H); 7,29 (2H, m, Ar-H); 5,30 (2H, s, NH₂); 4,45 (2H, s, NCH₂); 3,88 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O); 153,8 (kumarin C-3); 152,9 (C=O triazol); 147,2 (C=N); 147,0 (kumarin C-4); 135,2; 134,2; 313,8; 131,1; 129,6; 129,3; 128,7; 120,1; 119,7; 118,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,2 (CH₂). LC-MS, m/z : 503,0605 [M (Cl³⁵) + H]⁺, 505,0577 [M (Cl³⁷) + H]⁺, 525,0418 [M (Cl³⁵) + Na]⁺, 527,0392 [M (Cl³⁷) + Na]⁺.

11c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3315, 3221 (NH, NH₂), 1689 (C=O), 1651 (C=O), 1629 (C=O), 1612 (C=O), 1563 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,02 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,81 (1H, s, H-4); 8,10 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,77 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,53 (1H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar-H); 7,35 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H); 7,23 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H); 5,30 (2H, s, NH₂); 4,45 (2H, s, NCH₂); 3,68 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,7 (C=O kumarin); 153,8 (kumarin C-3); 152,9 (C=O triazol); 147,2 (C=N); 147,0 (kumarin C-4); 135,7; 134,2; 131,6; 131,5; 129,6; 129,3; 120,3; 120,0; 119,7; 118,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,2 (CH₂). LC-MS, m/z : 547,0603 [M (Cl³⁵)(Br⁷⁹) + H]⁺, 549,0147 [M (Cl³⁵)(Br⁸¹) + H]⁺, 551,3242 [M (Cl³⁷)(Br⁸¹) + H]⁺.

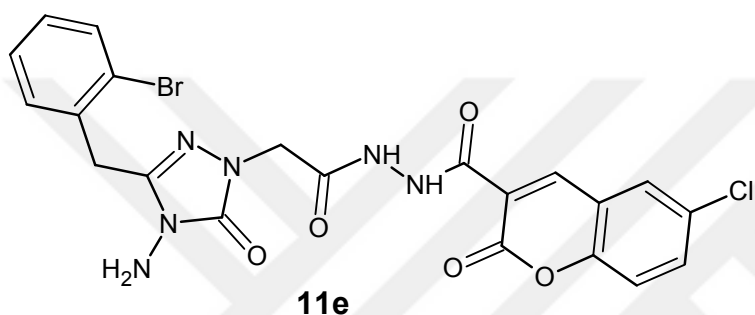
11d Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3337, 3276 (NH, NH₂), 1697 (C=O), 1641 (C=O), 1610 (C=O), 1599 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,02 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,81 (1H, s, H-4); 8,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,77 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-

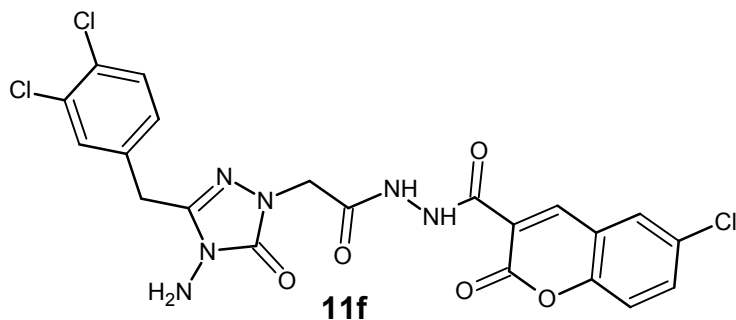
H); 7,53 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar-H); 7,46-7,40 (2H,m, Ar-H); 7,28-7,23 (2H, m, Ar-H); 5,32 (2H, s, NH₂); 4,45 (2H, s, NCH₂); 3,90 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,8 (kumarin C-3); 152,9 (C=O triazol); 147,1 (kumarin C-3); 147,0 (C=N); 139,0; 134,2; 131,9; 130,9; 130,0; 129,5; 129,3; 128,3; 122,0; 120,0; 119,7; 118,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,3 (CH₂). LC-MS, m/z : 547,0187 [M (Cl³⁵)(Br⁷⁹) + H]⁺, 549,0171 [M (Cl³⁵)(Br⁸¹) + H]⁺, 551,0141 [M (Cl³⁷)(Br⁸¹) + H]⁺.

11e Bileşigine ait spektrum verileri:



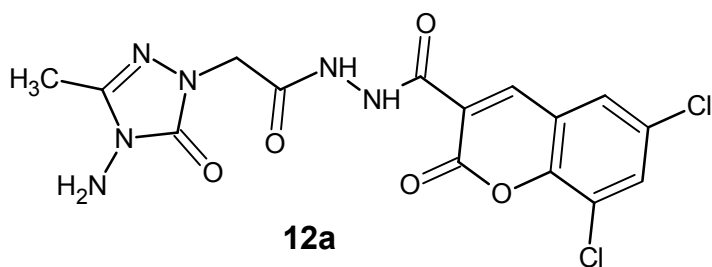
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3313, 3209 (NH, NH₂), 1712 (C=O), 1695 (C=O), 1681 (C=O), 1642 (C=O), 1630 (C=O), 1558 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,99 (1H, s, NH); 10,60 (1H, s, NH); 8,80 (1H, s, H-4); 8,12 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, Ar-H); 7,77 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,60-7,53 (2H, m, Ar-H); 7,34-7,17 (3H,m, Ar-H); 5,34 (2H, s, NH₂); 4,43 (2H, s, NCH₂); 3,99 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,9 (kumarin C-3); 153,0 (C=O triazol); 147,0 (kumarin C-4); 146,4 (C=N); 135,5; 134,2; 132,9; 131,4; 129,6; 129,4; 129,3; 128,3; 124,4; 120,1; 119,8; 118,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 31,3 (CH₂). LC-MS, m/z : 547,0180 [M (Cl³⁵)(Br⁷⁹) + H]⁺, 549,0161 [M (Cl³⁵)(Br⁸¹) + H]⁺, 551,0127 [M (Cl³⁷)(Br⁸¹) + H]⁺.

11f Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3360, 3223 (NH, NH₂), 1721 (C=O), 1707 (C=O), 1686 (C=O), 1639 (C=O), 1610 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,02 (1H, s, NH); 10,61 (1H, s, NH); 8,80 (1H, s, H-4); 8,11 (1H, d, $J = 2,8$ Hz, Ar-H); 7,75 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 7,54-7,49 (3H, m, Ar-H); 7,24 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz, Ar-H); 5,32 (2H, s, NH₂); 4,46 (2H, s, NCH₂); 3,91 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 159,8 (C=O); 158,8 (C=O kumarin); 153,9 (kumarin C-3); 152,9 (C=O triazol); 147,0 (kumarin C-4); 146,8 (C=N); 137,4; 134,2; 131,3; 131,2; 130,9; 129,8; 129,7; 129,5; 129,3; 120,1; 119,6; 118,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 29,9 (CH₂). LC-MS, m/z : 537,0319 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 539,0292 [M (Cl³⁷)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 541,0263 [M (Cl³⁷)(Cl³⁷) + H]⁺.

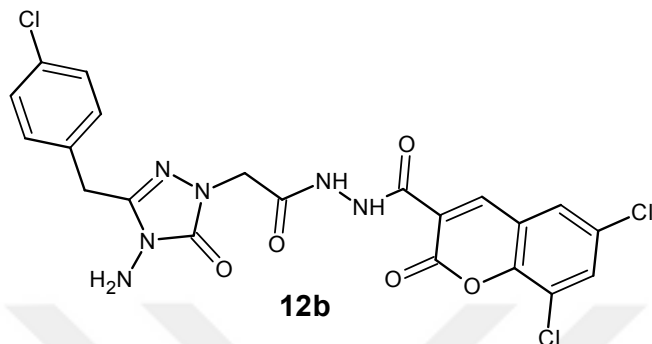
12a Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3313, 3224 (NH, NH₂), 1726 (C=O), 1688 (C=O), 1655 (C=O), 1633 (C=O), 1613 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,98 (1H, s, NH); 10,55 (1H, s, NH); 8,79 (1H, s, H-4); 8,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 8,07 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H); 5,25 (2H, s, NH₂); 4,40 (2H, s, NCH₂); 2,07 (3H, s, CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,8 (C=O); 158,9 (C=O); 158,6 (C=O kumarin); 153,8 (C=O triazol); 148,8 (C=N); 146,6 (kumarin C-4); 145,6 (kumarin C-3); 133,4; 129,2; 128,7; 121,3; 121,1;

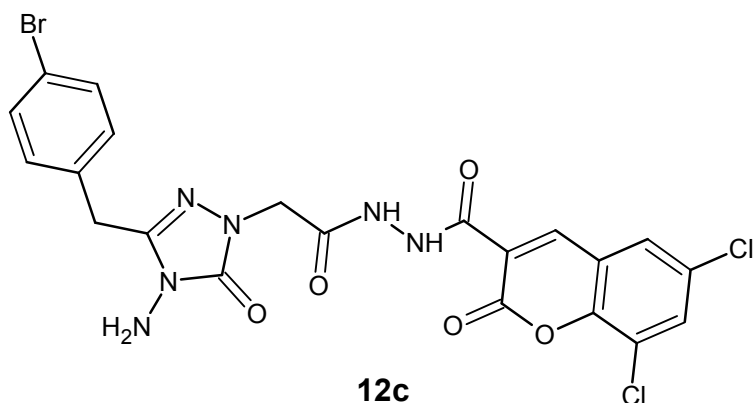
120,7 (Ar-C); 46,4 (NCH₂); 11,1 (CH₃). LC-MS, *m/z*: 427,0419 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 429,0391 [M (Cl³⁷)(Cl³⁷) + H]⁺, 449,0258 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵) + Na]⁺, 451,0230 [M (Cl³⁵)(Cl³⁷) + Na]⁺, 453,3526 [M (Cl³⁷)(Cl³⁷) + Na]⁺.

12b Bileşğine ait spektrum verileri:



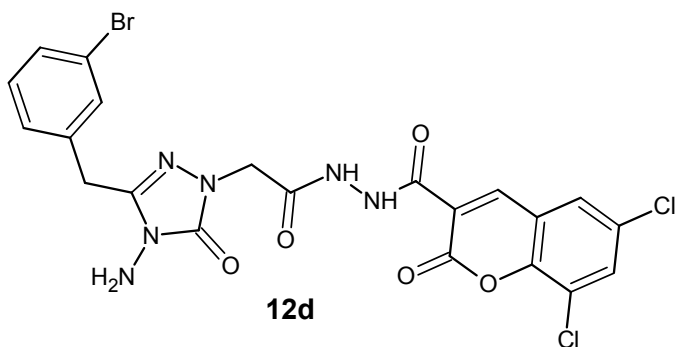
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3299, 3225 (NH, NH₂), 1705 (C=O), 1651 (C=O), 1655 (C=O), 1633 (C=O), 1560 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,99 (1H, s, NH); 10,59 (1H, s, NH); 8,79 (1H, s, H-4); 8,11 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 8,07 (1H, d, *J* = 2,4 Hz, Ar-H); 7,30 (2H, d, *J* = 6,4 Hz, Ar-H); 7,27 (2H, d, *J* = 6,4 Hz, Ar-H); 5,30 (2H, s, NH₂); 4,44 (2H, s, NCH₂); 3,88 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,7 (C=O); 158,8 (C=O); 158,6 (C=O kumarin); 153,8 (C=O triazol); 148,8 (C=N); 147,2 (kumarin C-3); 146,6 (kumarin C-4); 135,2; 133,4; 131,8; 131,1; 129,2; 128,7; 128,6; 121,3; 121,1; 120,7 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,1 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 537,0244 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 539,0221 [M (Cl³⁷)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 541,0188 [M (Cl³⁷)(Cl³⁷)(Cl³⁵) + H]⁺.

12c Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3312, 3281 (NH, NH₂), 1720 (C=O), 1693 (C=O), 1644 (C=O), 1613 (C=O), 1582 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,99 (1H, s, NH); 10,55 (1H, s, NH); 8,79 (1H, s, H-4); 8,11 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, Ar-H); 8,07 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, Ar-H); 7,48 (2H, dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,8 Hz, Ar-H); 7,20 (2H, dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,8 Hz, Ar-H); 5,29 (2H, s, NH₂); 4,44 (2H, s, NCH₂); 3,86 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 165,7 (C=O); 164,7 (C=O); 158,9 (C=O kumarin); 153,9 (C=O triazol); 148,8 (C=N); 147,2 (kumarin C-3); 146,6 (kumarin C-4); 135,7; 133,4; 131,7; 131,5; 129,2; 128,7; 121,3; 121,2; 120,7; 120,3 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 30,2 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 580,9700 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 582,9681 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 584,9653 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷)(Cl³⁵) + H]⁺.

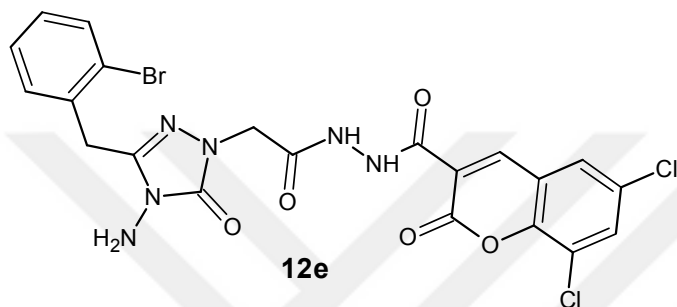
12d Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3321, 3219 (NH, NH₂), 1707 (C=O), 1641 (C=O), 1614 (C=O), 1563 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,00 (1H, s, NH); 10,56 (1H, s, NH); 8,79 (1H, s, H-4); 8,10 (1H, s, Ar-H); 8,06 (1H, s, Ar-H); 7,46-7,40 (2H, m, Ar-H); 7,27-

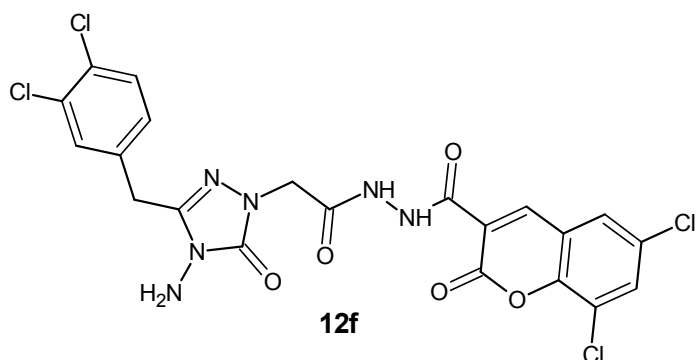
7,20 (2H, m, Ar-H); 5,32 (2H, s, NH₂); 4,46 (2H, s, NCH₂); 3,88 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,7 (C=O); 158,8 (C=O); 158,6 (C=O kumarin); 153,8 (C=O triazol); 148,8 (C=N); 147,1 (kumarin C-3); 146,6 (kumarin C-4); 139,0; 133,5; 131,9; 130,9; 130,0; 129,2; 128,7; 128,4; 122,1; 121,3; 121,1; 120,7 (Ar-C); 46,6 (NCH₂); 30,3 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 580,9766 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 582,9742 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 584,9613 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷)(Cl³⁵) + H]⁺.

12e Bileşigine ait spektrum verileri:



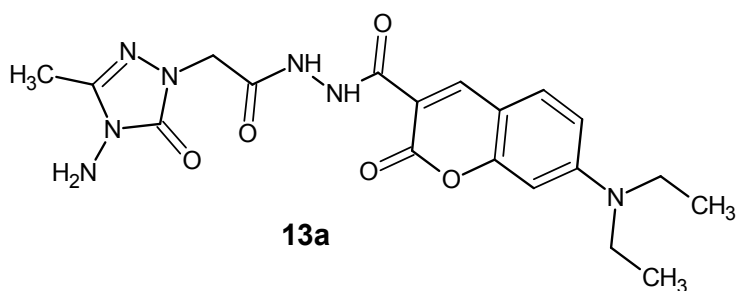
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3321, 3212 (NH, NH₂), 1710 (C=O), 1638 (C=O), 1613 (C=O), 1560 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 10,99 (1H, s, NH); 10,56 (1H, s, NH); 8,78 (1H, s, H-4); 8,10 (1H, d, *J*=2,0 Hz, Ar-H); 8,04 (1H, d, *J*=2,0 Hz, Ar-H); 7,58 (1H, d, *J*=7,6 Hz, Ar-H); 7,31-7,28 (2H, m, Ar-H); 7,20-7,17 (1H, m, Ar-H); 5,32 (2H, s, NH₂); 4,46 (2H, s, NCH₂); 3,88 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ, ppm: 164,7 (C=O); 158,8 (C=O); 158,6 (C=O kumarin); 153,9 (C=O triazol); 148,7 (C=N); 146,7 (kumarin C-3); 146,5 (kumarin C-4); 135,5; 133,4; 132,9; 131,4; 129,4; 129,2; 128,6; 128,2; 124,4; 121,4; 121,2; 120,6 (Ar-C); 46,6 (NCH₂); 31,3 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 580,9760 [M (Br⁷⁹)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 582,9745 [M (Br⁸¹)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 584,9715 [M (Br⁸¹)(Cl³⁷)(Cl³⁵) + H]⁺.

12f Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3348, 3219 (NH, NH₂), 1725 (C=O), 1698 (C=O), 1659 (C=O), 1631 (C=O), 1560 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,01 (1H, s, NH); 10,56 (1H, s, NH); 8,79 (1H, s, H-4); 8,10 (1H, d, *J*=2,4 Hz, Ar-H); 8,04 (1H, d, *J*=2,0 Hz, Ar-H); 7,54-7,51 (2H, m, Ar-H); 7,26 (1H, d, *J*=9,4 Hz, Ar-H); 5,32 (2H, s, NH₂); 4,46 (2H, s, NCH₂); 3,91 (2H, s, CH₂). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,6 (C=O); 158,8 (C=O); 158,6 (C=O kumarin); 153,9 (C=O triazol); 148,7 (C=N); 146,8 (kumarin C-3); 146,6 (kumarin C-4); 137,4; 133,4; 131,3; 131,2; 131,1; 130,9; 129,8; 129,2; 128,7; 121,3; 121,1; 120,7 (Ar-C); 46,6 (NCH₂); 29,9 (CH₂). LC-MS, *m/z*: 570,9900 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 572,9872 [M (Cl³⁷)(Cl³⁵)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 574,9841 [M (Cl³⁷)(Cl³⁷)(Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺.

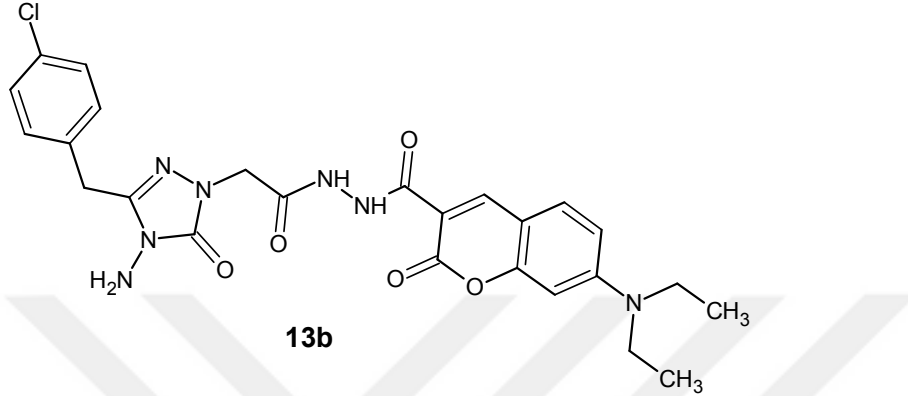
13a Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3292 (NH, NH₂), 1700 (C=O), 1698 (C=O), 1614 (C=O), 1535 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,91 (1H, s, NH); 10,51 (1H, s, NH); 8,67 (1H, s, H-4); 7,71 (1H, d, *J*=8,8 Hz, Ar-H); 6,81 (1H, d, *J*=8,0 Hz, Ar-H); 6,61 (1H, s, Ar-H); 5,25 (2H, s, NH₂); 4,39 (2H, s, NCH₂); 3,84 (4H, q, 2CH₂); 2,09 (3H, s, CH₃); 1,12 (6H, t, 2CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,4 (C=O); 161,8 (C=O); 160,1 (C=O)

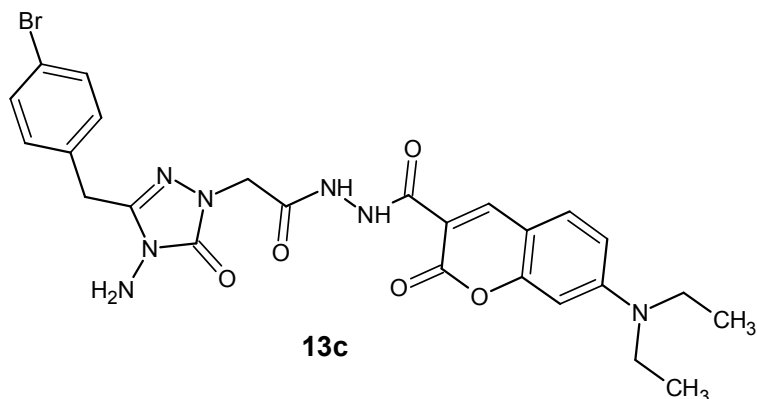
kumarin); 157,8 (Ar-C); 153,8 (kumarin C-3); 153,3 (C=O triazol); 148,7 (kumarin C-4); 145,6 (C=N); 132,3; 110,8; 108,1, 108,0, 96,4 (Ar-C); 46,3; 44,8 (2CH₂); 12,8 (2CH₃); 11,1, LC-MS, *m/z*: 430,1878 [M+H]⁺, 452,1728 [M+Na]⁺.

13b Bileşiğine ait spektrum verileri:



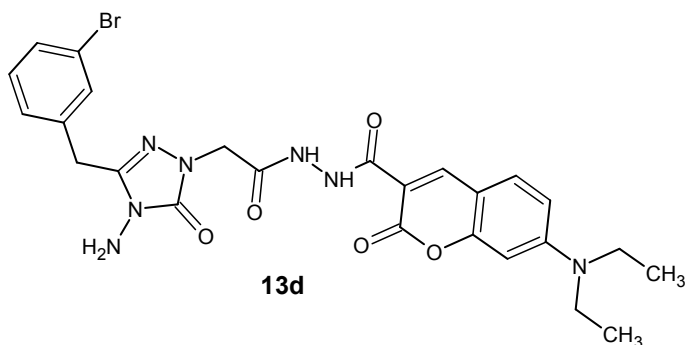
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 3202 (NH, NH₂), 1694 (C=O), 1677 (C=O), 1618 (C=O), 1579 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,93 (1H, s, NH); 10,52 (1H, s, NH); 8,66 (1H, s, H-4); 7,70 (1H, d, *J*=9,2 Hz, Ar-H); 7,35-7,27 (4H, m, Ar-H); 6,80 (1H, dd, *J*=9,2 Hz, *J*=2,8 Hz, Ar-H); 6,60 (1H, d, *J*=2,4 Hz, Ar-H); 5,30 (2H, s, NH₂); 4,43 (2H, s, NCH₂); 3,87 (2H, s, CH₂); 3,47 (4H, q, 2CH₂); 1,10 (6H, t, 2CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,3 (C=O); 161,8 (C=O); 160,1 (C=O kumarin); 157,8 (Ar-C); 153,8 (kumarin C-3); 153,2 (C=O triazol); 148,7 (kumarin C-4); 147,2 (C=N); 135,3; 132,3; 131,8; 131,1 (2C); 128,8 (2C); 110,8; 108,1; 96,3 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 44,8 (2CH₂); 30,2 (CH₂); 12,8 (2CH₃). LC-MS, *m/z*: 540,35 [M (Cl³⁵) + H]⁺, 562,38 [M (Cl³⁵) + Na]⁺, 564,33 [M (Cl³⁷) + Na]⁺.

13c Bileşigine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3282, 3173 (NH, NH₂), 1698 (C=O), 1682 (C=O), 1645 (C=O), 1617 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,93 (1H, s, NH); 10,52 (1H, s, NH); 8,67 (1H, s, H-4); 7,70 (1H, d, $J=7,2$ Hz, Ar-H); 7,48 (2H, d, $J=8,8$ Hz, Ar-H); 7,23 (2H, d, $J=8,8$ Hz, Ar-H); 6,80 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=2,0$ Hz, Ar-H); 6,61 (1H, d, $J=2,0$ Hz, Ar-H); 5,29 (2H, s, NH₂); 4,43 (2H, s, NCH₂); 3,85 (2H, s, CH₂); 3,47 (4H, q, 2CH₂); 1,14 (6H, t, 2CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,3 (C=O); 161,8 (C=O); 160,1 (C=O kumarin); 157,8 (Ar-C); 153,9 (kumarin C-3); 153,2 (C=O triazol); 148,7 (kumarin C-4); 147,1 (C=N); 135,7; 132,3; 131,7; 131,5; 120,3; 110,8; 108,1; 96,3 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 44,8 (2CH₂); 30,3 (CH₂); 12,8 (2CH₃). LC-MS, m/z : 584,1273 [M (Br⁷⁹) +H]⁺, 586,1257 [M (Br⁸¹) +H]⁺.

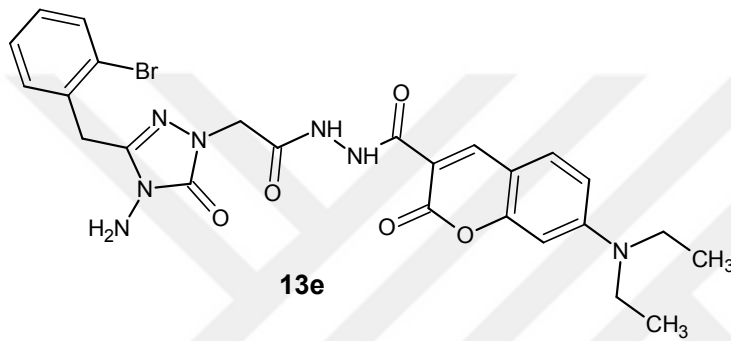
13d Bileşigine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3312, 3281, 3195 (NH, NH₂), 1720 (C=O), 1693 (C=O), 1644 (C=O), 1613 (C=N). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,00 (1H, s, NH); 10,59 (1H, s, NH); 8,74 (1H, s, H-4); 7,77 (1H, d, $J=6,8$ Hz, Ar-H); 7,53 (1H, s, Ar-H); 7,49-7,47

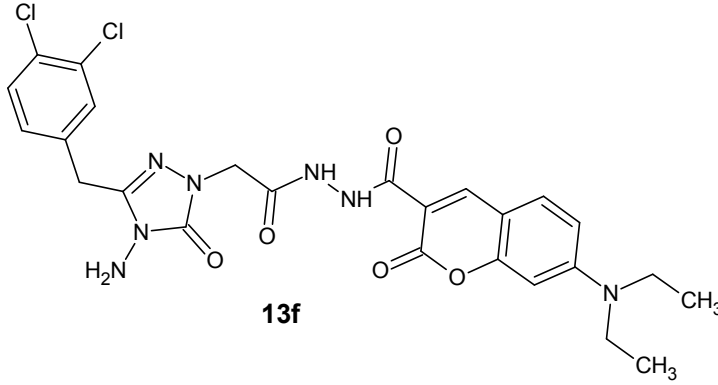
(1H, m, Ar-H); 7,33-7,31 (2H, m, Ar-H); 6,88 (1H, d, $J=6,8$ Hz, Ar-H); 6,74 (1H, s, Ar-H); 5,39 (2H, s, NH₂); 4,45 (2H, s, NCH₂); 3,96 (2H, s, CH₂); 3,54 (4H, q, 2CH₂); 1,19 (6H, t, 2CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,3 (C=O); 161,8 (C=O); 160,1 (C=O kumarin); 157,8 (Ar-C); 153,9 (kumarin C-3); 153,2 (C=O triazol); 148,7 (C=N); 147,0 (kumarin C-4); 139,0; 132,3; 131,9; 130,9; 130,0; 128,3; 120,0; 110,8; 108,1; 96,4 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 44,8 (2CH₂); 30,3 (CH₂); 12,8 (2CH₃). LC-MS, *m/z*: 584,1319 [M (Br⁷⁹) + H]⁺, 586,1305 [M (Br⁸¹) + H]⁺.

13e Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3318, 3203 (NH, NH₂), 1745 (C=O), 1687 (C=O), 1617 (C=O). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,91 (1H, s, NH); 10,52 (1H, s, NH); 8,66 (1H, s, H-4); 7,69 (1H, d, $J=8,8$ Hz, Ar-H); 7,60 (1H, d, $J=8,8$ Hz, Ar-H); 7,29-7,18 (4H, m, Ar-H); 6,80 (1H, d, $J=7,6$ Hz, Ar-H); 6,59 (1H, s, Ar-H); 5,33 (2H, s, NH₂); 4,43 (2H, s, NCH₂); 3,99 (2H, s, CH₂); 3,46 (4H, q, 2CH₂); 1,11 (6H, t, 2CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,2 (C=O); 161,8 (C=O); 160,1 (C=O kumarin); 157,8 (Ar-C); 153,9 (kumarin C-3); 153,2 (C=O triazol); 148,7 (C=N); 146,4 (kumarin C-4); 135,5; 132,9; 132,2; 131,4; 129,3; 128,2; 124,3; 110,8; 108,1; 96,4 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 44,8 (2CH₂); 31,3 (CH₂); 12,8 (2CH₃). LC-MS, *m/z*: 584,1324 [M (Br⁷⁹) + H]⁺, 586,1309 [M (Br⁸¹) + H]⁺.

13f Bileşiğine ait spektrum verileri:



IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3317, 3208 (NH, NH₂), 1710 (C=O), 1693 (C=O), 1619 (C=O).
¹H-NMR (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,92 (1H, s, NH); 10,50 (1H, s, NH); 8,67 (1H, s, H-4); 7,71 (1H, d, $J=9,2$ Hz, Ar-H); 7,56-7,51 (2H, d, Ar-H); 7,25 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=1,6$ Hz, Ar-H); 6,82 (1H, d, $J=8,8$ Hz, Ar-H); 6,61 (1H, s, Ar-H); 5,29 (2H, s, NH₂); 4,43 (2H, s, NCH₂); 3,91 (2H, s, CH₂); 3,48 (4H, q, 2CH₂); 1,11 (6H, t, 2CH₃). ¹³C APT (DMSO-*d*₆), δ , ppm: 164,3 (C=O); 161,8 (C=O); 160,2 (C=O kumarin); 157,9 (Ar-C); 153,8 (kumarin C-3); 153,3 (C=O triazol); 148,7 (kumarin C-4); 146,8 (C=N); 137,4; 132,3; 131,4; 131,2; 130,9; 129,8; 129,7; 110,8; 108,1; 96,4 (Ar-C); 46,5 (NCH₂); 44,8 (2CH₂); 29,8 (CH₂); 12,8 (2CH₃). LC-MS, m/z : 574,1347 [M (Cl³⁵)(Cl³⁵) + H]⁺, 576,1320 [M (Cl³⁷)(Cl³⁵) + H]⁺.

3.2. Biyolojik bulgular

Sentezlenen maddelerin sırasıyla antimikrobiyal aktivite ve lipaz inhibisyonu ve antitümör aktiviteleri bakılmış ve sonuçlar aşağıda verilmiştir.

3.2.1. Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Elde edilen sonuçlara göre, **3d**, **3e** ve **4d** bileşikleri Gram (-) mikroorganizmalara karşı, **4c** bileşiğinin ise Gram (+) mikroorganizmalara karşı etkili bileşikler olduğu görülmüştür. **3d** ve **3e** bileşikleri Gram (+) mikroorganizmalara karşı orta derecede aktivite göstermiştir. **4d** ve **5c** bileşikleri ise maya benzeri bir mantar olan *Saccharomyces cerevisiae* (Sc) karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir. **8a**, **8b**, **9b**,

8f ve **10a-f** bileşiklerinin ise Gram (-) mikroorganizmalara karşı zayıf aktivite gösterdikleri gözlenmiştir.

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin 10 mg/mL konsantrasyonlarının test mikro organizmalarına karşı oluşturdukları inhibisyon zonları (mm)

Bileşik	Ec	Yp	Pa	Ef	Sa	Bc	Ca	Sc
3d	15	12	-	-	7	8	-	-
3e	12	7	-	-	-	-	-	8
4c	7	6	-	11	16	12	-	-
4d	10	7	-	-	7	11	-	12
4f	7	7	-	-	-	-	-	-
5c	-	-	-	-	-	-	-	12
5d	-	7	-	-	-	-	-	7
5f	7	7	-	-	-	-	-	-
8a	7	-	-	-	-	-	-	-
8b	7	-	-	-	-	-	-	-
9b	-	-	-	-	-	-	-	8
9f	7	-	-	-	-	-	-	-
10a	7	-	-	-	-	-	-	-
10b	7	-	-	-	-	-	-	-
10c	8	-	-	-	-	-	-	-
10d	8	7	8	-	-	-	-	-
10e	8	-	-	-	-	-	-	-
10f	7	-	-	-	-	-	-	-
Amp (10 µg/mL)	10	18	18	15	35	15	-	-
Flu (5 µg/mL)	-	-	-	-	-	-	25	25

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampisillin, Flu.: Flukonazol.

3.2.2. Anti-lipaz aktivite sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin pankreatik lipaza karşı etkileri incelenmiş ve bazı bileşikler farklı konsantrasyonlarda anti-lipaz aktivite göstermiştir (Tablo 3). Test edilen bileşikler arasında **12d** ve **12f** en yüksek anti-lipaz aktiviteye sahiptir (10 µM konsantrasyonda $99,30 \pm 0,56\%$ ve $99,85 \pm 1,21\%$). Orlistat 300 nM ($IC_{50}=0,41 \pm 0,01$ nM) konsantrasyonda $99,88 \pm 0,43 \%$ inhibisyon sağlamıştır. Orlistat anti-obezite ilacı olarak kullanılan onaylanmış tek ilaçtır fakat bazı yan etkileri vardır (Birari ve Bhutani,

2007; Weigle, 2003). **12d** ve **12f** bileşiklerinin IC₅₀ değerleri 2,64 ± 0,33 µM and 1,80 ± 0,08 µM olarak hesaplanmıştır.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda lipaz inhibisyonları ve IC₅₀ değerleri

Bileşik	% İnhibisyon	IC ₅₀ (µM)
4f	4,74 ± 0,23	-*
5f	13,03 ± 1,70	-
8a	32,93 ± 1,87	-
8b	2,83 ± 0,16	-
8e	90,29 ± 2,15	4,20 ± 0,86
10b	20,23 ± 7,34	-
10c	92,76 ± 0,22	3,47 ± 0,20
10d	77,70 ± 7,40	7,62 ± 1,48
10e	91,21 ± 0,92	2,76 ± 0,17
10f	95,54 ± 1,33	2,10 ± 0,12
11b	80,74 ± 5,60	5,78 ± 3,08
11c	96,19 ± 1,37	3,94 ± 1,43
11d	81,96 ± 3,96	3,47 ± 0,22
11f	95,07 ± 2,73	3,29 ± 0,03
12b	99,38 ± 0,18	4,11 ± 1,10
12c	97,81 ± 2,03	3,45 ± 0,21
12d	99,30 ± 0,56	2,64 ± 0,33
12e	99,04 ± 2,29	6,91 ± 0,51
12f	99,85 ± 1,21	1,80 ± 0,08
13b	82,93 ± 6,45	4,96 ± 1,81
13d	90,63 ± 1,27	4,36 ± 0,10
Orlistat	99,88 ± 0,43	0,41 ± 0,01 (nM)

*: Hesaplanmadı

3.2.3. Antitümör aktivite sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin, normal fibroblast ve 4 insan tümör hücresi (BT20 insan meme kanseri, SK-Mel 128 melanoma, DU-145 prostat kanseri ve A549 akciğer kanseri) üzerine olan antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin sitotoksik etkileri tetrazolium boya indirgenme çalışmasıyla belirlendi (Alley vd., 2008; Van de Loosdrecht vd.,1994; Scudiero vd., 1988). Bu çalışmadaki bileşiklerin insan kanser ve normal fibroblast hücreleri üzerine olan toksik etkileri ile seçicilik indeksleri Tablo 4'te verilmiştir. Tablo 4'te gösterildiği gibi, test edilen bileşiklerin, CC₅₀ değerleriyle ifade

edilen iyi ile orta derecede in vitro antitümör aktivite göstermiştir. **11e**, **11f**, **12b**, **12c**, **12e**, **13a**, **13d** ve **13f** numaralı bileşikler test edilen hücre hatlarına karşı dikkate değer aktivite göstermiştir. **11f**, **12b**, **12c**, **12e**, **13d** ve **13f** nolu bileşiklerin meme kanser hücre hatlarına karşı sispilatinden daha aktif olduğu görülmüştür. Bileşik **11f**'nin ise prostat kanser hücre dizisine karşı sisplatinden daha aktif olduğu görülmüştür. Bileşik **12b** ve **12c** ise akciğer kanser hücre dizisine karşı sisplatinden daha aktif olduğu görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin sisplatine göre insan meme kanser hücreleri üzerindeki antitümöral aktiviteleri **12e >12c>12b>13d>11f >13f > sisplatin >13a>8b=11e**, insan akciğer kanser hücreleri üzerindeki aktiviteleri ise **12b>12c > sisplatin >13f> 13a>11e** ve prostat kanser hücreleri üzerindeki aktiviteleri ise **11f>sisplatin>11e** şeklinde sıralanabilir. Test edilen bileşikler arasında bileşik **12e** ve **13d** insan meme kanser hücre hattına (SI=5,2 ve 2,7) ve bileşik **13a** ise insan akciğer kanser hücre hattına (SI=2,6) seçici aktivite göstermiştir. Test edilen bileşiklerin hiçbirisi melonoma hücre dizilerine karşı aktivite göstermemiştir.

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin farklı tümör ve insan hücrelerine karşı antitümör aktiviteleri

	CC ₅₀ (Sitotoksitite 50: µg/mL); SI (Seçicilik indeksi)								
	BT-20	SI	DU-145	SI	SK-MEL128	SI	A549	SI	HFC
8b	16,4	1,2	27,8	0,7	37,0	0,5	35,4	0,6	19,9
8c	19,9	0,8	29,5	0,5	34,5	0,4	31,2	0,5	15,1
8e	40,8	0,4	38,2	0,5	28,3	0,6	30,0	0,6	18,1
9a	17,8	1,3	25,6	0,9	28,0	0,8	35,3	0,6	22,6
9b	17,8	1,0	16,8	1,1	21,6	0,8	12,1	1,5	18,3
9c	10,3	1,4	7,0	2,1	18,1	0,8	31,7	0,5	14,6
9d	36,7	0,5	17,0	1,1	20,8	0,9	25,7	0,7	18,2
9e	35,3	0,7	17,8	1,3	21,2	1,1	25,1	1,3	18,6
9f	31,4	0,5	28,2	0,6	20,8	0,8	14,1	1,1	16,0
10a	33,3	0,6	33,6	0,6	21,1	0,9	16,6	1,2	19,1
10b	8,3	1,8	15,5	1,0	13,3	1,1	10,1	1,5	15,2
10c	10,2	0,8	14,8	0,5	8,6	0,9	6,4	1,2	7,7
10d	7,7	0,8	14,7	0,4	7,1	0,9	8,4	0,8	6,4
10e	13,4	0,5	22,2	0,3	9,2	0,8	18,7	0,4	7,1
10f	6,6	0,9	19,3	0,3	7,0	0,9	9,2	0,7	6,0
11a	32,6	0,2	30,1	0,2	6,8	1,0	15,9	0,4	6,5
11b	11,6	1,0	16,8	0,7	10,5	1,1	14,7	0,8	12,0
11c	15,6	0,9	3,9	3,5	18,4	0,7	25,1	0,5	13,7
11d	28,9	1,5	4,3	8,8	18,4	1,2	13,1	2,6	33,8
11e	27,6	1,2	4,1	8,2	18,7	1,8	13,8	2,4	33,3
11f	13,9	2,6	3,7	9,9	12,3	3,0	28,1	1,3	36,6
12a	23,1	1,1	36,0	0,7	12,5	2,1	23,0	1,1	26,0
12b	10,0	3,1	17,5	1,8	32,7	1,0	7,5	4,2	31,1
12c	7,3	3,6	6,1	4,4	20,6	1,3	8,1	3,3	26,3
12d	31,7	1,1	24,3	1,4	29,4	1,2	37,9	0,9	35,0
12e	6,4	5,2	10,9	3,0	36,7	0,9	12,7	2,6	33,3
12f	12,8	0,7	12,9	0,7	12,1	0,8	11,3	0,8	9,3
13a	11,1	1,4	3,1	4,9	7,5	2,1	6,0	2,6	15,4
13b	19,0	0,9	17,4	1,0	18,9	0,9	16,7	1,1	17,8
13c	10,6	0,3	6,4	0,5	4,1	0,8	5,2	0,6	3,3
13d	3,6	2,7	10,1	1,0	6,1	1,6	6,8	1,5	9,9
13e	6,9	1,3	4,6	1,9	10,1	0,9	11,6	0,8	8,9
13f	10,9	2,4	6,7	3,9	18,8	1,4	9,2	2,9	26,2
Sisplatin	5,8	2,0	1,4	8,4	0,7	15,4	3,8	3,0	11,5

4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Yapılan sentez çalışmalarını özetleyecek olursak, çalışmamız 3 ana basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta, 1,2,4-triazol-3-on türevlerinin sentezi için gerekli olan iminoester hidroklorürler (**1a-f**) ve hidrazon bileşikleri (**2a-f**) literatürdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir (Pinner, 1982; Kahveci, 2005). Ardından elde edilen hidrazon türevleri, hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 4-amino-1,2,4-triazol-3-on türevlerine (**3a-f**) dönüştürülmüştür. Elde edilen 4-amino-1,2,4-triazol-3-on türevleri (**3a-f**), etilbromo asetat ile sodyum etoksit bazı varlığında reaksiyona sokularak etil (4-amino-1,2,4-triazol-3-on) asetat türevlerine (**4a-f**), etil (4-amino-1,2,4-triazol-3-on) asetat türevleri (**4a-f**) de hidrazin hidrat ile etkileştirilerek 2-(4-amino-1,2,4-triazol-3-on) asetohidrazid (**5a-f**) türevlerine dönüştürülmüştür. Çalışmanın ikinci basamağında ise, ilk olarak 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (**6**) literatürde kayıtlı olan metoda göre sentezlenmiştir (House vd., 1982). Ardından sentezlenen bu bileşik etanol içerisinde 5 farklı salisil aldehit türeviyle etkileştirilerek kumarin-3-karboksilik asit bileşiklerinin (**7a-e**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ise kumarin-3-karboksilik asit bileşikleri (**7a-e**) SOCl₂ varlığında 1*H*-benzotriazol ile reaksiyona sokularak karşılık gelen 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on türevi bileşikler (**8a-e**) sentezlenmiştir. Çalışmanın en son orijinal olan kısmında ise birinci basamak sonunda elde edilen triazol içeren hidrazid türevi **5a-f** bileşikler ile ikinci basamak sonunda elde edilen 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on (**8a-e**) bileşikleri etanol içerisinde etkileştirilerek hedeflenen triazol içeren kumarin türevleri (**9-13a-f**) sentezlenmiştir. **9-13 (a-f)** bileşiklerinin sentezi hem mikrodalga hem de geleneksel yöntemle gerçekleştirilmiş olup verim ve zaman yönünden bu iki yöntem karşılaştırılmıştır.

Sentezlenen orijinal bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C APT (APT) ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Bilinen bileşiklerin ise erime noktaları literatür ile karşılaştırılıp uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

2d ve **2e** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerde görülen temel NH ve C=O gerilme titreşimlerine ait sinyallerin, sırasıyla 3238-3206 cm⁻¹ ve 1688-1721 cm⁻¹ ortaya çıktığı görülmüştür. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumları

incelendiğinde ise, bu bileşiklerde bulunan NH piklerinin 9,50 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklerdeki iki farklı etoksi grubuna ait OCH₂ ve CH₃ sinyalleri ise sırasıyla 4,00 ppm ve 1,15 ppm civarında multipler şeklinde görülmüştür.

2a-f bileşiklerinin su içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyonundan 4-amino-1,2,4-triazol-3-on türevi bileşikler (**3a-f**) elde edilmiştir. **3a-f** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, beklenen NH ve C=O gerilme titreşimleri 3300 cm⁻¹ ve 1720 cm⁻¹ civarında görülmektedir. C=N gerilme titreşimleri ise 1640 cm⁻¹ civarında görülmüştür. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, NH sinyalinin 11,40 ppm civarında, NH₂ sinyalinin ise 5,20 ppm civarında görülmüştür. Bu bileşiklerin ¹³C APT spektrumları incelendiğinde ise, 155 ppm civarında C=O sinyalinin, 148 ppm civarında ise C=N sinyalinin çıktığı görülmüştür. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca bu bileşiklerde bulunan ⁷⁹Br ve ⁸¹Br izotoplarından dolayı kütle spektrumunda uygun sinyaller görülmüştür.

3a-f bileşiklerinin etanol içerisinde sodyum etoksit varlığında etil bromoasetat ile reaksiyonuyla karşılık gelen ester türevleri (**4a-f**) elde edilmiştir. **4a-f** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, **3a-f** bileşiklerinde 3300 cm⁻¹ civarından görülen NH piklerinin kaybolduğu görülmekte ve 1750 cm⁻¹ civarında yeni C=O ve 1200 cm⁻¹ civarında C-O gerilme titreşimlerinin oluşumu yapıyı doğrulamaktadır. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, **3a-f** bileşiklerindeki 11,40 ppm civarında görülen NH sinyalinin kaybolduğu, 4,50 ile 4,19 ve 1,15 ppm ppm civarında yeni N-CH₂ ve -OCH₂CH₃ sinyallerinin oluştuğu gözlenmektedir. Bu bileşiklerin ¹³C APT spektrumları incelendiğinde ise, 168 ppm civarında yeni C=O ve 47 ppm civarında yeni -N-CH₂ sinyallerinin varlığı ester türevlerinin (**4a-f**) oluşumunu doğrulamaktadır. Ayrıca, **3c-e** bileşiklerinde bulunan ⁷⁹Br ve ⁸¹Br izotopları ve **3f** bileşiğinde bulunan ³⁵Cl ve ³⁷Cl izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

4a-f bileşiklerinin n-bütanol içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu karşılık gelen hidrazid türevleri (**5a-f**) elde edilmiştir. **5a-f** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, 3300-3000 cm⁻¹ de görülen gerilme bandları -NHNH₂ grubunun varlığı

göstermektedir. Ayrıca, **4a-f** bileşiklerinde 1750 cm^{-1} civarında görülen ester karbonilinin ise hidrazid oluşumuyla 1650 cm^{-1} civarına kaydığı gözükmemektedir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, ester bileşiklerinde karakteristik olan OCH_2CH_3 sinyallerinin kaybolduğu, bunların yerine $9,15\text{ ppm}$ civarında NH ve $4,30\text{ ppm}$ civarında ise NH_2 sinyallerinin oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca, bu sinyallerin - NHNH_2 grubuna ait olduğu NMR çözücüsü içesine D_2O ilavesiyle ispatlanmıştır. Bu bileşiklerin ^{13}C APT spektrumları incelendiğinde ise, **4a-f** bileşiklerinin ^{13}C APT spektrumlarından görülen OCH_2CH_3 sinyallerininin kaybolduğu gözlenmiştir. Hidrazid karbonilinin ise 166 ppm civarında sinyal verdiği görülmüştür. Ayrıca, **3c-e** bileşiklerinde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br izotopları ve **3f** bileşğinde bulunan ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

Tez çalışmasının ikinci basamağında hedeflenen 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromen-2-on (**8a-e**) bileşiklerinin sentezi için, ilk önce aseton ve malonik asidin asetik anhidrit içerisinde sülfirik asit katalizörlüğünde reaksiyonuyla 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion (Meldrumik asit) (**6**) bileşiği sentezlenmiştir. Ardından sentezlenen **6** nolu bileşik etanol içerisinde piridin katalizörlüğünde salisil aldehit türevleriyle etkileştirilerek kumarin-3-karboksilik asit türevleri (**7a-e**) elde edilmiştir. Elde edilen **7a-e** bileşiklerinin diklorometan içerisinde SOCl_2 varlığında 1*H*-benzotriazol ile reaksiyonu sonucunda ise **8a-e** bileşikleri elde edilmiştir.

8 tipi bileşiklerin bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerde bulunan iki karbonil grubunun $1750\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ aralığında sinyal verdiği görülmektedir. Benzotriazol grubundan gelen $\text{C}=\text{N}$ sinyali ise 1640 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. Bu bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, bileşiklerde bulunan aromatik protonlar $6,50\text{-}9,00\text{ ppm}$ aralığında uygun yarıma oranlarıyla birlikte görülmüştür. Bu bileşiklerin ^{13}C APT spektrumları incelendiğinde, $\text{C}=\text{O}$ sinyalleri 162 ve 157 ppm civarında, benzotriazol grubunda bulunan $\text{C}=\text{N}$ sinyali ise 153 ppm civarında görülmüştür.

Çalışmanın en son kısmında, birinci basamakta sentezlenen **5a-f** bileşikleri ile ikinci basamakta sentezlenen **8a-e** bileşikleri etanol içerisinde reaksiyonuyla hedeflenen

triazol-3-on halkası içeren kumarin türevleri **9-13 (a-f)** bileşikleri sentezlenmiştir. **9-13 (a-f)** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerde bulunan NH gerilme titreşimlerinin $3300-3100\text{ cm}^{-1}$ ve C=O gruplarının ise $1730-1670\text{ cm}^{-1}$ aralığında sinyal verdiği görülmüştür. Triazol-3-on grubundan gelen C=N sinyali ise 1620 cm^{-1} civarında kaydedilmiştir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerde bulunan NH sinyallerinin $11,00-10,50\text{ ppm}$ aralığında sinyal verdiği görülmüştür. Kumarin iskeletinde bulunan H-4 protonuna ait sinyal singlet şeklinde $8,80\text{ ppm}$ 'de görülmüştür. Triazol halkası üzerinde bulunan NH_2 grubundan ileri gelen sinyal ise $5,30\text{ ppm}$ 'de görülmüştür. Diğer aromatik ve alifatik sinyallerin ise uygun yarılmaları ve istenilen bölgelerde sinyal verdiği görülmüştür. NH ve NH_2 gruplarına ait piklerin yerleri D_2O ilavesiyle ispatlanmıştır. Bu bileşiklerin ^{13}C APT spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklerde bulunan 4 farklı karbonil grubunun $165,00$, $160,00$, $159,00$ ve $153,00\text{ ppm}$ sinyal verdiği görülmüştür. Kumarin halkası üzerinde bulunan C-3 kuartern karbonun ise $143,00\text{ ppm}$ civarında sinyal verdiği ve bazı spektrumlarda bu sinyalin triazol C=O sinyaliyle çakıştığı gözlemlenmektedir. Kumarin halkasına ait olan C-4 karbonun ise 148 ppm civarında sinyal verdiği gözlenmiştir. Diğer alifatik ve aromatik karbonların yapı ile uygun sayıda ve bölgede sinyaller verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde, bileşiklerde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br ile ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotoplarıyla uyumlu olarak $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve $[\text{M}+\text{K}]^+$ gibi sinyaller görülmüştür.

Bu tez çalışmasının ana bileşikleri olan **9-13 (a-f)** bileşiklerinin sentezi için iki farklı yöntem denenmiştir. Bunlardan birisi klasik yöntem olup diğeri tez kapsamında geliştirilen mikrodalga sentez yöntemidir. Geliştirilen mikrodalga destekli yöntem zaman, yeşil kimya, insan gücü, ekonomi ve verim alanlarında klasik yöntemle üstünlük sağlamıştır. Mikrodalga sentez yönteminde esas amacımız katı faz ortamında bu reaksiyonu gerçekleştirmektir. Fakat, kullanılan ara ürünlerin (**5a-f** ve **8a-e** bileşikleri) erime noktalarının çok yüksek olması ve reaksiyon sürecinde homojen karıştırmanın tam anlamıyla mümkün olmamasından dolayı katı faz ortamında bu reaksiyonun gerçekleşmesi mümkün olmamıştır. Bu yüzden bu reaksiyonu gerçekleştirirken sadece reaktifleri ıslatacak miktarda (5 mL) etanol çözücüsü kullanılarak ve uygun reaksiyon şartları tespit edilerek bu reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Klasik yöntemle gerçekleştirilen

reaksiyonlarda da mümkün olan en az miktarda organik çözücü kullanılarak (15 mL etanol) en verimli reaksiyon şartları tespit edilmiştir. Bunun için bileşik **9a** model alınarak farklı mikrodalga şartlarında reaksiyonlar gerçekleştirilerek en verimli şartlar oluşturulmuştur (Tablo 5). Geliştirilen mikrodalga sentez yönteminin klasik yöntemle göre yaklaşık % 20 oranında daha yüksek verimle gerçekleştiği görüldü (Tablo 6). Aynı zamanda, mikrodalga sentezde reaksiyonun 20-30 dakikada ve klasik yöntemde ise 6-7 saat aralığında gerçekleştiği tespit edildi. Bu yönden geliştirilen mikrodalga destekli yöntemin klasik sentez yöntemine ciddi üstünlük sağladığı görülmüştür.

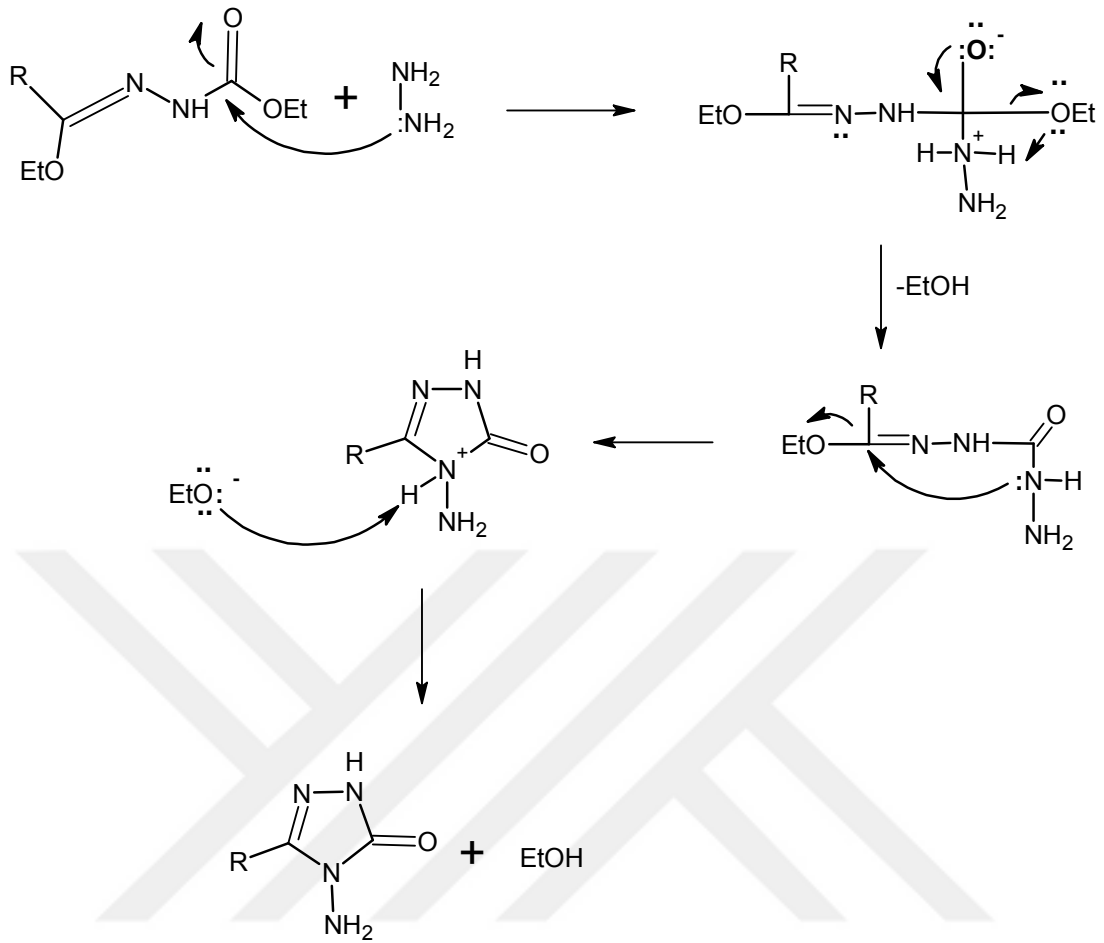
Tablo 5. Bileşik **9a** için uygulanan mikrodalga reaksiyon şartları

Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	Zaman (dk.)	Verim (%)
140	150	50	44
140	200	45	48
140	300	40	54
135	200	40	47
135	300	35	57
130	200	40	49
130	200	50	43
130	300	50	45
130	300	40	52
130	300	30	58
130	300	20	63

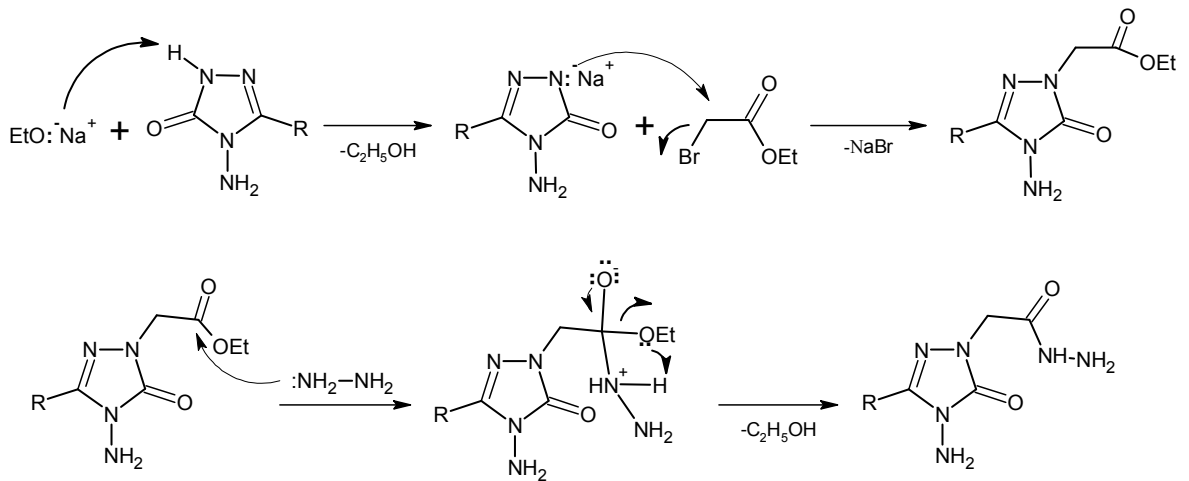
Tablo 6. 9-13 (a-f) Bileşikleri için elde edilen reaksiyon verimleri

Bileşik No	Verim (Mikrodalga, %)	Verim (Klasik, %)
9a	63	50
9b	70	51
9c	62	47
9d	67	43
9e	60	45
9f	72	50
10a	64	47
10b	69	46
10c	63	41
10d	61	38
10e	59	43
10f	58	46
11a	60	38
11b	63	45
11c	65	45
11d	62	48
11e	58	42
11f	63	49
12a	68	37
12b	64	48
12c	64	32
12d	67	55
12e	48	31
12f	48	46
13a	52	35
13b	64	37
13c	56	33
13d	65	32
13e	48	28
13f	59	38

1,2,4-Triazol-3-on, ester ve didrazid türevi (**5a-f**) bileşiklerin sentezine ilişkin reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir (Ustabaş vd., 2010; Solomons ve Fryhle, 2010) (Şekil 84 ve Şekil 85).

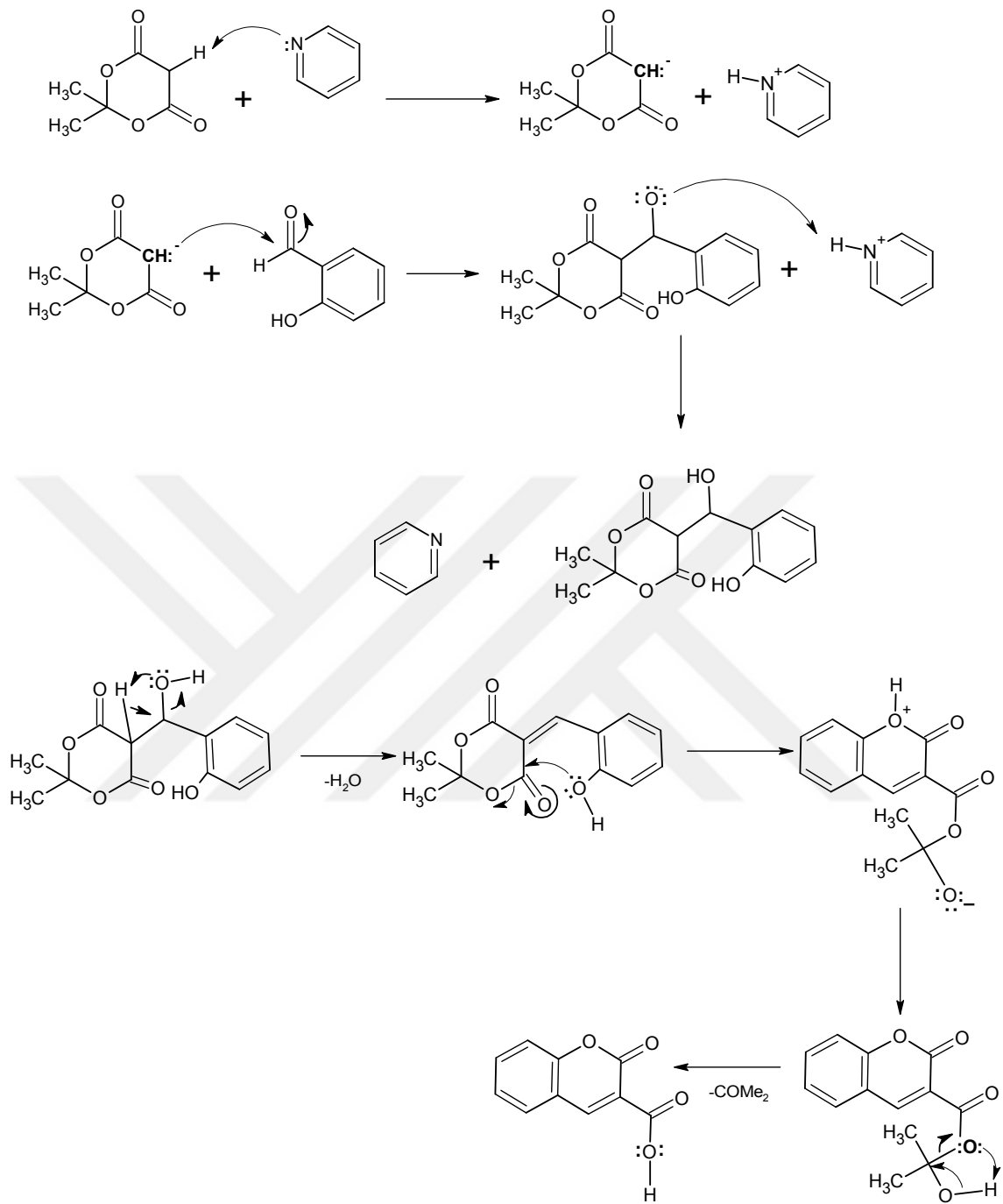


Şekil 84. 1,2,4-Triazol-3-on (3a-f) bileşiklerinin sentez mekanizması

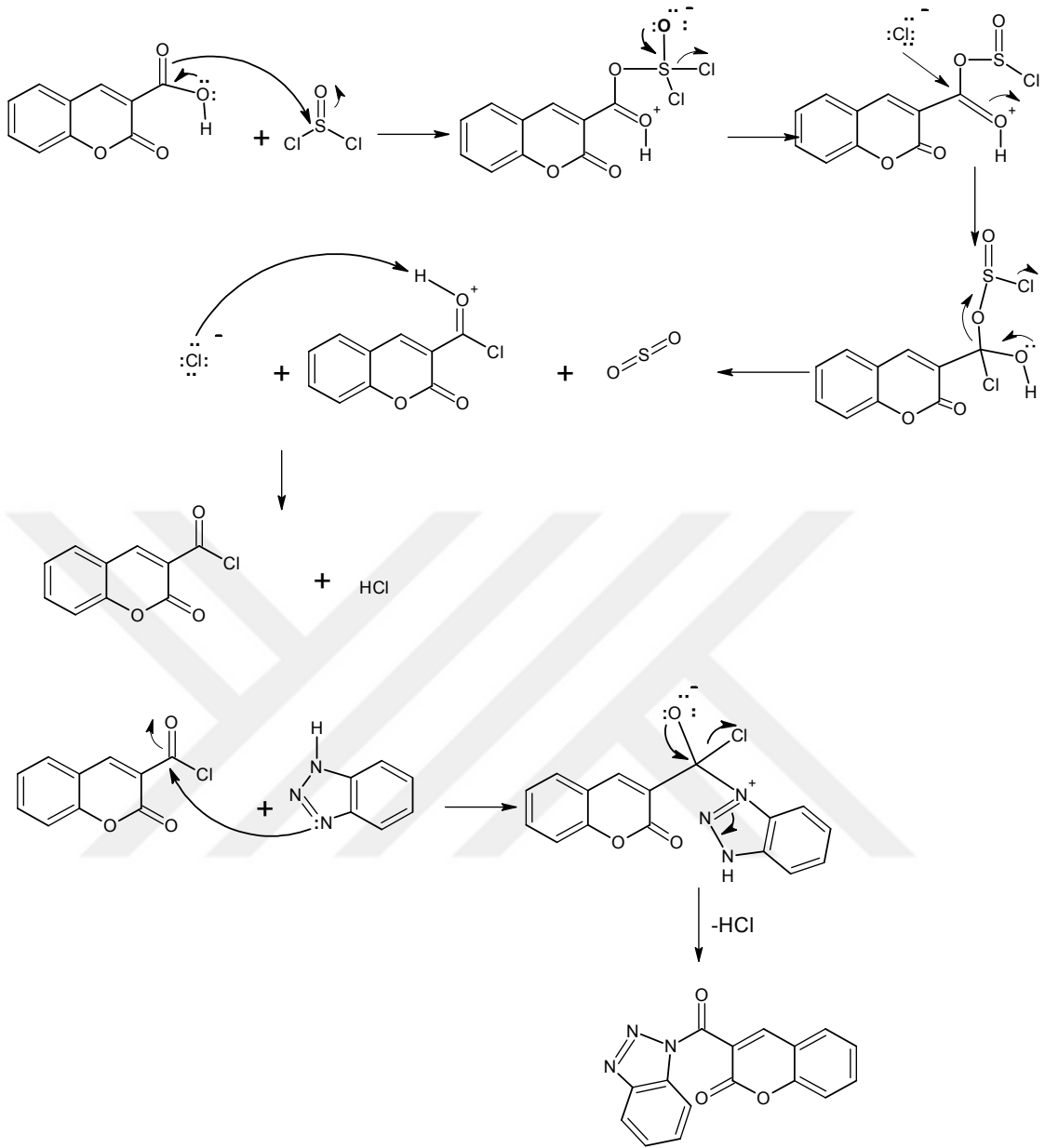


Şekil 85. Hidrazid türevi (5a-f) bileşiklerinin sentez mekanizması

Diğer ara ürün olan benzotriazol içeren kumarin türevi bileşiklere (8a-e) ilişkin reaksiyon mekanizması ise aşağıdaki gibidir (Şekil 86 ve Şekil 87).

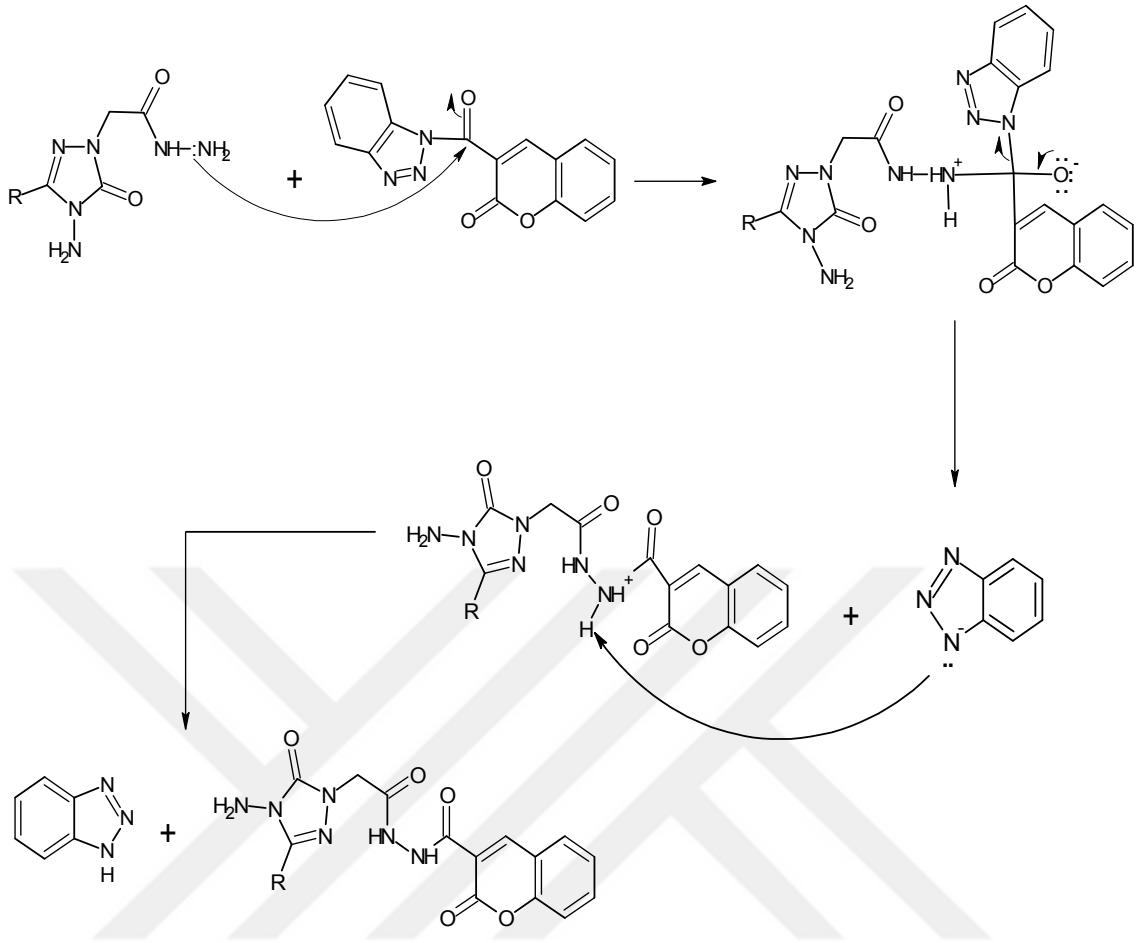


Şekil 86. Kumarin-3-karboksilikasit türevi bileşiklerin (7a-e) sentez mekanizması



Şekil 87. 3-(1H-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromen-2-on türevi (**8a-e**) bileşiklerin sentez mekanizması

Hedef bileşikler olan triazol halkası içeren kumarin türevlerinin sentezi (**9-13a-f**) için önerilen mekanizma ise aşağıdaki gibidir (Şekil 88).



Şekil 88. Triazol içeren kumarin türevi bileşiklerin (**9-13a-f**) sentez mekanizması

Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal, lipaz inhibisyonuna ve antitümör aktivitelerine bakılarak biyolojik olarak etkileri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin az olduğu gözlenmiştir. Lipaz inhibisyon aktivitelerinin ise oldukça yüksek değerde olduğu gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin 10 μM konsantrasyonda lipaz inhibisyon aktiviteleri incelendiğinde **11c**, **11f** ve **12b-f** bileşiklerinin yüksek derecede aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bu bileşikler arasında **12d** ve **12f** bileşiklerinin bu konsantrasyon da anti-obezite ilacı olarak kullanılan Orlistat ile benzer aktivite gösterttiği görülmüştür. Ayrıca, triazol **3-5 (a-f)** ve kumarin türevlerinde **7-8 (a-e)** birçoğunda lipaz inhibisyon aktivitenin düşük olduğu fakat triazol-kumarin hibrit bileşiklerinin **9-13 (a-f)** birçoğunda lipaz inhibisyon aktivitenin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antitümör aktivitelerinde ise, **11f**, **12b**, **12c**, **12e**, **13d** ve **13f** no'lu bileşikler meme kanser hücre hattına karşı sispilatinden daha aktif olduğu görülmüştür. Bileşik **11f**'nin prostat kanser hücre hattına ve **12b** ve **12c**'nin ise akciğer kanser hücre hattına karşı sisplatinden daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, triazol-kumarin hibrit bileşiklerinin **9-13 (a-f)** meme, prostat ve akciğer hücre hatlarına karşı triazol **3-5 (a-f)** ve kumarin türevlerinden **7-8 (a-e)** daha aktif olduğu gözlenmiştir.



5. ÖNERİLER

Triazol ve kumarin bileşikleri geniş farmakolojik ve endüstriyel özelliklere sahip olduklarından dolayı sentez kimyasında yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir. Bu türden bileşiklerin sentezleri, günümüz sentez kimyasında her elde edilen 10,000 bileşikten 1 tanesinin ilaç etken madde özelliği taşıyabildiği gerçeği dikkate alındığında büyük bir önem göstermektedir. Etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmış iki veya daha fazla farmakofor grubu yapısında içeren potansiyel biyoaktif hibrit bileşiklerin sentezi günümüzün önemli bir çalışma sahasıdır. Yeni ilaç adayı bileşiklerin sentezinde sıklıkla hibrit yapılara başvurulmaktadır. Bu çalışmada sentetik bir bileşik olan 1,2,4-triazol-3-on türevleriyle doğal bir molekül olan kumarin bileşiklerinin kondenzasyonu sonucu yeni hibrit bileşikler elde edilmiştir.

Literatürde kumarin ve türevleriyle ilgili birçok çalışma olması bu tür bileşiklerin önemini göstermektedir. Ancak, ülkemizde kumarin türevleriyle ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bu tez çalışmasıyla ilk kez literatüre kazandırılan ve yapısında triazol-3-on halkası içeren kumarin türevlerinin çok çeşitli biyolojik aktivite gösterme potansiyeli bulunmaktadır. Bu çalışmada bu bileşiklerin lipaz inhibisyon özellikleri literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca günümüzün önemli bir sorunu olan yeni antitümör özellikli bileşiklerin sentezine ışık tutacak ve gelecekte yeni aktif kumarin türevlerinin sentezine olanak sağlayacak sonuçlar elde edilmiştir. Kumarin hibrit moleküllerinin iyi bir α -glukozidaz inhibitörü olduğu bilinmektedir (Zhou vd., 2015; Moorthy vd., 2011). Triazol-kumarin bileşiklerinde bu tür incelemelere açık potansiyel α -glukozidaz inhibitörü adaylarıdır.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarında $-NH_2$ ve $-C=ONHNHC=O-$ fonksiyonel grupları bulunmaktadır. Literatür bilgileri incelendiğinde bu fonksiyonel gruplar üzerinden gerçekleştirilebilecek yeni reaksiyon türleri mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında sentezlenen her bir bileşik yeni sentezlenebilecek potansiyel biyolojik özellik taşıyan bileşikler için ara ürün özelliği taşımaktadır. Bu özelliklerinden dolayı sentezlenen bileşikler yeni proje ve tez çalışmaları için öncü bileşiklerdir. Ayrıca, yapıları ve renklilik özellikleri göz önüne alındığında $-N(C_2H_5)_2$ grubu içeren **13(a-f)**

bileşikleri kromofor özellikleri nedeniyle, boyar madde ve fotodinamik özellikleri incelemeye açık olduğu görülmektedir.

Literatürde kumarin ile ilgili yapılan birçok sentez çalışması incelendiğinde kumarinin farklı biyoaktif bileşikler ile bir arada bulunduğu yapıların biyolojik özelliklerininin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu tez çalışmasında geliştirilen sentez yöntemiyle kumarin çekirdeği içeren farklı biyoaktif bileşiklerin (Benzimidazol, imidazol gibi) sentezine katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Acar, H. S., 1998.** Gıda ve Ambalaj. Gıda Mühendisliği Dergisi, 1, 10-12.
- Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., 1998.** Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. Journal of Ethnopharmacology, 62, (2), 183-193.
- Alley, M. C., Scudiero, D. A., Monks, A., Hursey, M. L., Czerwinski, M. J., Fine, D. L., Abbott, B. J., Mayo, J. G., Shoemaker, R. H. and Boyd, M. R., 1988.** Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. Cancer Research, 48, 589–601.
- Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Almajan, E. R., Draghici, C. and Saramet, G., 2009.** Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole mannich bases carrying diphenylsulfone moieties. European Journal of Medicinal Chemistry, 44(7), 3083-3089.
- Appendini, P. and Hotchkiss, J. H., 2002.** Review of antimicrobial food packaging. innovative food science & emerging technologies, Innovative Food Science & Emerging Technologies, 3, 113-126.
- Augustine, J. K., Bombrun, A., Ramappa, B. and Boodappa, C., 2012.** An efficient one-pot synthesis of coumarins mediated by propylphosphonic anhydride (T3P) via the perkin condensation. Tetrahedron Letters, 53(33), 4422-4425.
- Balalaie, S., Bigdeli, M. A., Sheikhsosseini, E., Habibi, A., Moghadam, H. P. and Naderi, M., 2012.** Efficient synthesis of novel coumarin-3-carboxamides (=2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides) containing lipophilic spacers. Helvetica Chimica Acta, 95(3), 528-535.
- Barbuceanu, S. F., Almajan, G. L., Saramet, L., Draghici, C., Tarcomnicu, A. I. and Bancescu, G., 2009.** Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial activity of some thiazolo[3,2-B][1,2,4]triazole incorporating diphenylsulfone moieties. European Journal of Medicinal Chemistry, 44(11), 4752-4757.
- Bardajee, G. R., Jafarpour, F. and Afsari, H. S., 2010.** ZrOCl₂ center dot 8H(2)O: an efficient catalyst for rapid one-pot synthesis of 3-carboxycoumarins under ultrasound irradiation in water. Central European Journal of Chemistry, 8(2), 370-374.
- Birari, R. B. and Bhutani, K. K., 2007.** Pancreatic lipase inhibitors from natural sources:unexplored potential. Drug Discovery Today, 12, 879-889.
- Biswas, S., Avan, I., Basak, A. K., Abo-Dya, N. E., Asiri, A. and Katritzky, A. R., 2013.** Photophysics of novel coumarin-labeled depsipeptides in solution: sensing interactions with sds micelle via tict model. Amino Acids, 45(1), 159-170.

- Bogdal, D., 1998.** Coumarins: fast synthesis by koevenagel condensation under microwave irradiation. *Journal of Chemical Research-S*, 8, 468-469.
- Bonsignore, L., Cottiglia, F., Elkhaili, H., Jehl, F., Lavagna, S. M., Loy, G., Manna, F., Monteil, H., Pompei, D. and Secci, D., 1998.** Synthesis and antimicrobial activity of coumarin 7-substituted cephalosporins and sulfones. *Farmaco*, 53(6), 425-430.
- Bonsignore, L., Cottiglia, F., Lavagna, S. M., Loy, G. and Secci, D., 1999.** Synthesis of coumarin-3-o-acylisoureas by different carbodiimides. *Heterocycles*, 50(1), 469-478.
- Bonsignore, L., Delogu, A., Loy, G., Lavagna, S. M. and Secci, D., 1994.** Synthesis and antimicrobial activity of coumarin and benzodioxazepine-substituted, diazazepine-substituted and benzoxazepine-substituted penicillins. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 29(6), 479-485.
- Castellano, S., Stefancich, G., Chillotti, A. and Poni, G., 2003.** Synthesis and antimicrobial properties of 3-aryl-1-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1H-imidazol-1-yl)propanes as 'carba-analogues' of the n-arylmethyl-n-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-1h-imidazol-1-amines, a new class of antifungal agents. *Farmaco*, 58(8), 563-568.
- Chandra, J. N. N. S., Sadashiva, C. T., Kavitha, C. V. and Rangappa, K. S., 2006.** Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel n-alkyl and n-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(19), 6621-6627.
- Chavez, D. E. and Parrish, D. A., 2009.** New heterocycles from tetrazines and oxadiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(1), 88-90.
- Chen, G. F., Zhang, L. Y., Li, H. Y. and Chen, B. H., 2015.** Synthesis of coumarin derivatives containing 2-aminothiazole moiety and their recognition of metal ions. *Research on Chemical Intermediates*, 41(7), 4273-4281.
- Chen, L., Daniel, R. M. and Coolbear, T., 2003.** Detection and impact of protease and lipase activities in milk powders. *International Dairy Journal*, 13, 255-275.
- Chen, Y., Wang, S., Xu, X., Liu, X., Yu, M., Zhao, S., Liu, S., Qiu, Y., Zhang, T., Liu, B. F., 2013.** Synthesis and biological investigation of coumarin piperazine (piperidine) derivatives as potential multireceptor atypical antipsychotics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(11), 4671-4690.
- Collins, M. J., 2001.** Drug discovery at the speed of light. *R&D Magazine*, 57-59.
- Creaven, B. S., Egan, D. A., Kavanagh, K., McCann, M., Noble, A., Thati, B. and Walsh, M., 2006.** Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a series

of substituted coumarin-3-carboxylatosilver(i) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 359(12), 3976-3984.

Demirbas, A., Demirbas, N. and Ikizler, A. A., 1999. A study on 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 9(2), 87-94.

Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A. and Sancak, K., 2004. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(9), 793-804.

Dixit, P. P., Patil, V. J., Nair, P. S., Jain, S., Sinha, N. and Arora, S. K. 2006. Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluoro-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41(3), 423-428.

Donhowe, F. and Fennema, O., 1994. Edible films and coating: characteristics, formation, definition, and testing methods, *jm. krochta, ea baldwin, and mo. nisperos-carriedo (eds.), edible coatings and films to improve food quality, Technomic Publishing Company, USA., 1-24.*

Dutta, S. and Ray, L., 2009. Production and characterization of an alkaline thermostable crude lipase from an isolated strain of *Bacillus Cereus C7*, *Applied Biochemistry Biotechnology*, 159, 142–154.

Fırat, D. and Çelik, İ., 1998. Cancer statics in turkey and in the world (1993-1995). *Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, Ankara.*

Finn, G. J., Creaven, B. S. and Egan, D. A., 2004. Daphnetin induced differentiation of human renal carcinoma cells and its mediation by p38 mitogen-activated protein kinase. *Biochemical Pharmacology*, 67(9), 1779-1788.

Finn, G. J., Creaven, B. S. and Egan, D. A., 2005. Activation of mitogen activated protein kinase pathways and melanogenesis by novel nitro-derivatives of 7-hydroxycoumarin in human malignant melanoma cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(1), 16-25.

Gao, X. G., Cao, S. G. and Zhang, K. C., 2000. Production, properties and application tononaqueous enzymatic catalysis of lipase from a newly isolated pseudomonas strain. *Enzyme and Microbial Technology*, 27, 74-82.

Garino, C., Tomita, T., Pietrancosta, N., Laras, Y., Rosas, R., Herbette, G., Maigret, B., Quelever, G., Iwatsubo, T. and Kraus, J. L. 2006. Naphthyl and coumarinyl biaryl piperazine derivatives as highly potent human beta-secretase inhibitors. design, synthesis, and enzymatic bace-1 and cell assays. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(14), 4275-4285.

- Gedye, R., Smith, F. E. and Westaway, K. C., 1988.** The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens. *Canadian Journal of Chemistry*, 66, 17-26.
- Gennadios, A., McHugh, TH., Weller, CL. and Krochta, J.M., 1994.** Edible coatings and films based on proteins, *jm. krochta, ea. baldwin, mo. nisperos- carriedo (eds.), edible coatings and films to improve food quality*, Technomic Publishing Company, USA ,201-277.
- Georgieva, I., Trendafilova, N., Creaven, B., Walsh, M., Noble, A. and Mccann, M., 2009.** Is the C=O frequency shift a reliable indicator of coumarin binding to metal ions through the carbonyl oxygen. *Chemical Physics*, 365, 69-79.
- Ghosh, P.K., Saxena, R. K., Gupta, R., Yadav, R. P. and Davidson, S., 1996.** microbiallipases: production and applications. *Science Progress*. 79(2), 119-157.
- Guercioli, R., 1997.** Mode of action of orlistat. *International Journal of Obesity*, 21(3),12-23.
- Hayes, J. D., Pulford, D. J., Ellis, E. M., McLeod, R., James, R. F., Seidegard, J., Mosialou, E., Jernstrom, B. and Neal, G. E., 1998.** Regulation of rat glutathione s-transferase A5 by cancer chemopreventive agents: mechanisms of inducible resistance to aflatoxin B1. *Chemical Biology Interaction*, 111-112, 51-67.
- He, P., Greenway, G. and Haswell, S. J., 2010.** Development of a monolith based immobilized lipase micro-reactor for biocatalytic reactions in a biphasic mobile system, *Process Biochemistry*, 45: 593-597.
- Hekmatshoar, R., Rezaei, A. and Beheshtiha, S. Y. S., 2009.** Silica sulfuric acid: a versatile and reusable catalyst for synthesis of coumarin-3-carboxylic acids in a solventless system. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 184(9), 2491-2496.
- House, H. O., Outcalt, R. J. and Clifton, M. D., 1982.** Enones with strained double-bonds .7. precursors for substituted bicyclo[3.3.1]nonane systems. *Journal of Organic Chemistry*, 47(12), 2413-2419.
- Jaeger, K-E., Ransac, S., Dijkstra, B. W., Colson, C., van Heuvel, M. and Misset, O., 1994.** Bacterial lipases. *FEMS Microbiology Reviews*, 15, 29-63.
- Jensen, R. G., deJong, F. A. and Clark, R. M., 1983.** Determination of lipase specificity. *Lipids*, 18 (3), 239-252.
- Jonsson, D., Erlandsson, M. and Uden, A., 2001.** Solid-Phase synthesis of oxygen-bridged tetrahydropyridones. *Tetrahedron Letters*, 42(39), 6953-6956.
- Kahveci, B., 2005.** Synthesis of 4-amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones and their isatin-3-imine derivatives. *Molecules*, 10(2), 376-382.

- Kahveci, B., Yilmaz, F., Mentese, E. and Beris, F. S., 2012.** Effect of microwave irradiation on the synthesis of 1,2,4-triazol-3-one derivatives and their antimicrobial activities. *Journal of Chemical Research*, 8, 484-488.
- Kahveci, B., Mentese, E., Akkaya, E., Yilmaz, F., Dogan, İ. S. and Özel, A., 2014.** Synthesis of some novel 1,2,4-triazol-3-one derivatives bearing the salicyl moiety and their antioxidant activities. *Archieve der Pharmazie Life Sciences*, 347, 449-455.
- Kahveci, B., Mentese, E., Özil, M. and Bekircan, O., 2013.** Efficient synthesis of 5-(substituted)benzyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones using microwave irradiation. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 35(2), 412-415.
- Kahveci, B., Özil, M., Mentese, E. 2015.** Mikrodalga Destekli Organik Senteze Giriş. Gazi Kitapevi, ISBN: 978-605-344-222-6, s.1-24, Ankara.
- Kappe C. O., 2004.** Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 43, 6250-6284.
- Karaali, N., Mentese, E., Yilmaz, F., Usta, A. and Kahveci, B., 2013.** Microwave-assisted synthesis of some 1H-1,2,4-triazol-3-one derivatives. *South African Journal of Chemistry-Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chemie*, 66, 72-76.
- Karade, N. N., Gampawar, S. V., Shinde, S. V. and Jadhav, W. N., 2007.** L-Proline catalyzed solvent-free Knoevenagel condensation for the synthesis of 3-substituted coumarins. *Chinese Journal of Chemistry*, 25(11), 1686-1689.
- Karaliota, A., Kretsi, O. and Tzougraki, C., 2001.** Synthesis and characterization of a binuclear coumarin-3-carboxylate copper(II) complex. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 84(1-2), 33-37.
- Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., Bhat, K. S., Holla, B. S. and Kumari, N. S., 2006.** Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(22), 7482-7489.
- Katritzky, A. R., Abdelmajeid, A., Tala, S. R., Amine, M. S. and Steel, P. J., 2011a.** novel fluorescent aminoxy acids and aminoxy hybrid peptides. *Synthesis-Stuttgart*, 1, 83-90.
- Katritzky, A. R., Ibrahim, T. S., Tala, S. R., Abo-Dya, N. E., Abdel-Samii, Z. K. and El-Feky, S. A., 2011b.** Synthesis of coumarin conjugates of biological thiols for fluorescent detection and estimation. *Synthesis-Stuttgart*, 9, 1494-1500.
- Kester, J.J. and Fennema, O., 1986.** Edible films and coatings: a review. *Food Technology*, 40(12), 47-59.

- Klibanov, A. M., 1997.** Why are enzymes less active in organic solvents than in water?. *Trends Biotechnology*, 15, 97-101.
- Koch, A., Tamez, P., Pezzuto, J. and Soejarto, D., 2008.** Evaluation of plants used for antimalarial treatment by the Maasai of Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 101, 95-99.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami, H. and Tanaka T., 2003.** Hypolipemic effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in lipid-loaded mice. *Journal Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26, 283-285.
- Lee, S. Y. and Rhee, J. S., 1993.** Production and partial purification of a lipase from *Pseudomonas putida* 3SK. *Enzyme and Microbial Technol*, 15, 617-623.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001.** Microwave assisted organic synthesis. *Tetrahedron*, 57, 9225–9283.
- Mahulikar, P. P. and Mane, R. B., 2006.** Some unusual reactions of meldrum's acid. synthesis of cinnamic acids, coumarins and 2-benzyl-1-indanone. *Journal of Chemical Research-S*, 1, 12-14.
- Malbec, F., Milcent, R. and Barbier, G., 1984.** Derivatives of 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thiones and of 2-amino-1,3,4-thiadiazole from new thiosemicarbazones of esters. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21(6), 1689-1698.
- Maucher, A., Kager, M. and Vonangerer, E., 1993.** Evaluation of the antitumor-activity of coumarin in prostate-cancer models. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 119(3), 150-154.
- Mentese, E., Karaali, N., Yilmaz, F., Ulker, S. and Kahveci, B., 2013a.** Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of some benzimidazole derivatives containing a 1,2,4-triazol ring. *Archieve der Pharmazie (Weinheim)*, 346(7), 556-561.
- Mentese, E., Ozil, M., Karaoglu, S. A. and Kahveci, B., 2013b.** Rapid and efficient microwave-assisted synthesis of some new triazol-3-one derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50(2), 386-390.
- Mentese, E., Yilmaz, F., Karaali, N., Ulker, S. and Kahveci, B., 2014.** Rapid synthesis and lipase inhibition activity of some new benzimidazole and perimidine derivatives. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 40(3), 363-369.
- Milcent, R. and Redeuih, C., 1979.** Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16(2), 403-407.
- Milcent, R., Vicart, P. and Bure, A. M., 1983.** Synthesis and anti-bacterial activity of substituted 4-amino-1,2,4-triazol-5-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 18(3), 215-220.

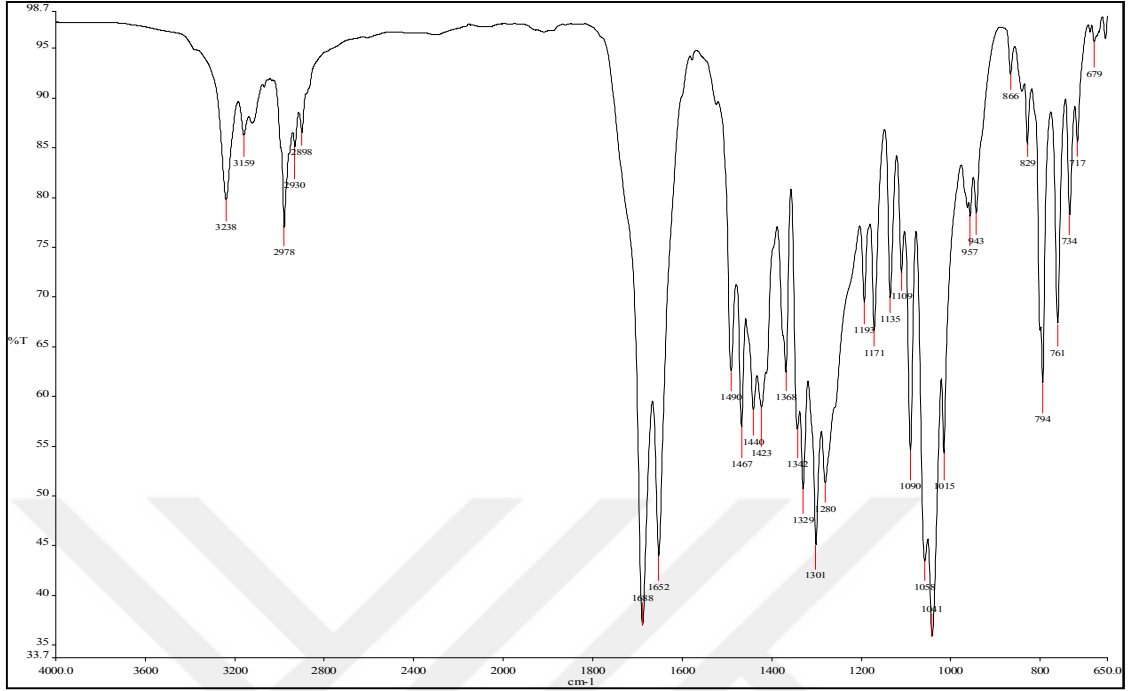
- Mingos, D. M. P. and Baghurst, D. R., 1991.** Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. *Chemical Society Reviews*, 20, 1-47.
- Moorthy, N. S., Ramos, M.J., Fernandes, P. A., 2011.** Analysis of the α -glucosidase inhibitory activity of chromenone derivatives based on their molecular features: a computational study. *Medicinal Chemistry*, 7(6), 526-533.
- Murray, R. D. H., Mendez, J. and Brown, S. A., 1982.** The natural coumarins. Occurrence, Chemistry and Biochemistry. John Wiley and Sons, 2. Edition, ISBN: 0471280577, 135s, New York.
- Nabi, G. and Liu, Z. Q., 2012.** Ferrocenyl chalcones: antioxidants or prooxidants in radical-induced oxidation of DNA?, *Medicinal Chemistry Research*, 21(10), 3015-3020.
- Narin, Z., 2011.** Kumarin türevleri ve kumarin-3-karboksilik asitin metal komplekslerinin sentezi, uv etkileşimlerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Nasr, T., Bondock, S. and Youns, M., 2014.** Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 539-548.
- Palabıyık, A. G., 2011.** Bazı aldehit ve kumarin bileşiklerinin değişik amino türevleri ile reaksiyonları. Doktora Tezi. Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., 1990.** An antibiotic assay by agar-well diffusion method. *Acta Biologica et Medecine Experimentaalis*, 15,113-115.
- Prayong, P., Barusrux, S. and Weerapreeyakul, N., 2008.** Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants. *Fitoterapia*, 79, 598-601.
- Rabahi, A., Makhoulfi-Chebli, M., Hamdi, S. M., Silva, A. M. S., Kheffache, D., Boutemeur-Kheddis, B. and Hamdi, M., 2014.** Synthesis and optical properties of coumarins and iminocoumarins: estimation of ground- and excited-state dipole moments from a solvatochromic shift and theoretical methods. *Journal of Molecular Liquids*, 195, 240-247.
- Rahman, R. N. Z. R. A., Salleh, A. B. and Basri, M., 2006.** Lipases: Introduction, New Lipases and Proteases, Abu Bakar Salleh, Raja N. Z. R. Abdul Rahman, Mahiran Basri, Nova Science Publishers, Inc., New York, 1-22.
- Razavi, S. F., Khoobi, M., Nadri, H., Sakhteman, A., Moradi, A., Emami, S., Foroumadi, A. and Shafiee, A., 2013.** Synthesis and evaluation of 4-substituted coumarins as novel acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 252-259.

- Pinner, A., 1892.** Die Imidoether und ihre Derivate. Auflage, Oppenheim, Berlin.
- Sangeetha, R., Arulpani, I. and Geetha, A., 2011.** Bacterial Lipases as Potential Industrial Biocatalysts: An Overview, *Research Journal of Microbiology*, 6 (1), 1-24.
- Sashidhara, K. V., Modukuri, R. K., Singh, S., Bhaskara Rao, K., Aruna Teja, G., Gupta, S. and Shukla, S., 2015.** Design and synthesis of new series of coumarin-aminopyran derivatives possessing potential anti-depressant-like activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(2), 337-341.
- Scott, J. L. and Raston, C. L., 2000.** Solvent-Free synthesis of 3-carboxycoumarins. *Green Chemistry*, 2(5), 245-247.
- Scudiero, D.A., Shoemaker, R.H., Paull, K.D., Monks, A., Tierney, S., Nofziger, T.H., Currens, M.J., Seniff, D. and Boyd, M.R., 1988.** Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Research*, 48, 4827–4833.
- Sharma, S., Stutzman, J. D., Kelloff, G. J. and Steele, V. E., 1994.** Screening of potential chemopreventive agents using biochemical markers of carcinogenesis. *Cancer Research*, 54(22), 5848-5855.
- Sethna, S. M. and Shah, N. M., 1945.** The chemistry of coumarins. *Chemical Reviews*, 36, 1-62.
- Sharma, R., Chisti, Y. and Banerjee, U. C., 2001.** Production, purification, characterization, and applications of lipases. *Biotechnology Advances*, 19, 627-662.
- Solomon, V. R., Hu, C., and Lee, H., 2010.** Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(4), 1563-1572.
- Solomons, G. and Fryhle, C., 2010.** *Organik Kimya. Literatür Yayıncılık*, 7. Baskı, ISBN: 9758431870, 400 s., İstanbul.
- Singh, H. H., Nagar, S., Chaudhari, A. and Parmar, S. S., 1973.** inhibition of pyruvic acid oxidation by 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(3), 504-507.
- Sugihara, A., Ueshima, M., Shimada, Y. and Tsunasawa, S., 1992.** Purification and Characterization of a Novel Thermostable Lipase from *Pseudomonas cepacia*. *Journal of Biochemistry*, 112, 598-603.
- Sinhamahapatra, A., Sutradhar, N., Pahari, S., Bajaj, H. C. and Panda, A. B., 2011.** Mesoporous zirconium phosphate: an efficient catalyst for the synthesis of

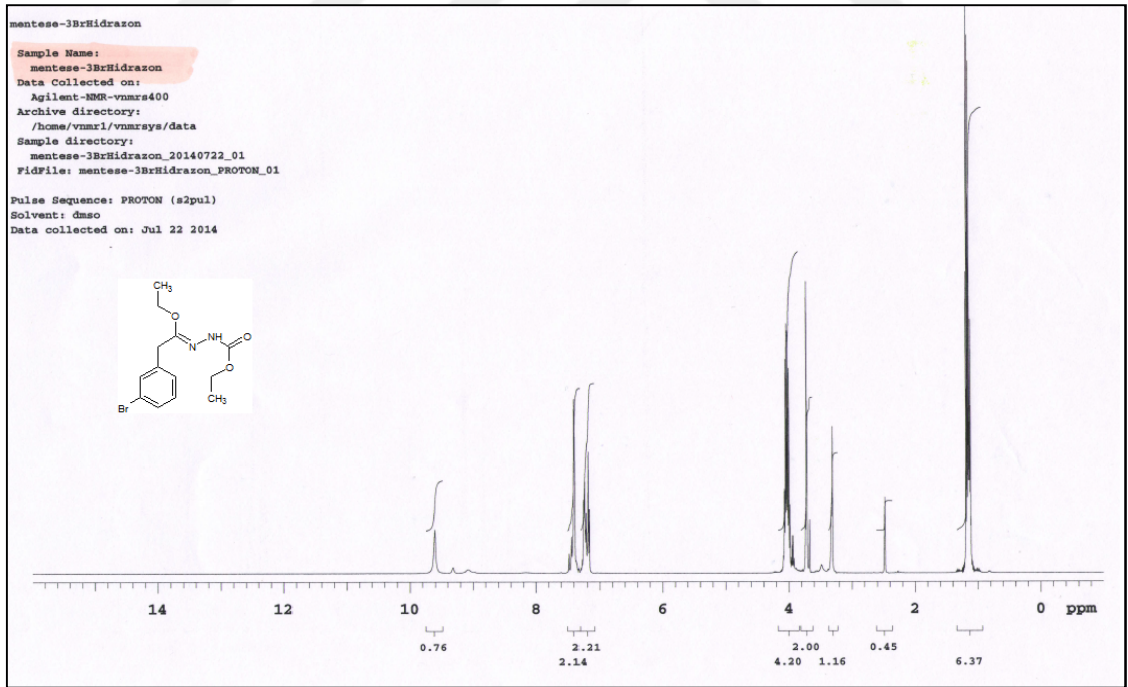
- coumarin derivatives through pechmann condensation reaction. *Applied Catalysis a-General*, 394(1-2), 93-100.
- Tang, J. and Huang, X., 2003.** An efficient solid-phase synthesis of 3-carboxycoumarins based on a scaffold-polymer-bound cyclic malonic ester. *Journal of Chemical Research-synopses*, 6, 354-355.
- Taylor, M., Atri, B. and Minhas, S., 2005.** Developments in microwave chemistry. *Evalueserve*, 1, 1-50.
- Tekiner, R., 2011.** *Bacillus Megaterium* M22'den Lipaz Enziminin Saflaştırılması ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Telefoncu, A., 1993.** Besin kimyası. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları 149. İzmir. Sayfa 172.
- Telefoncu, A., 1997.** Enzimoloji. Lisansüstü Yaz Okulu. 21-27 Kusadası, Aydın-Türkiye.
- Usta, A., Yilmaz, F., Kapucu, G., Baltas, N. and Mentese, E., 2015.** Synthesis of some new benzimidazole derivatives with their antioxidant activities. *Letters in Organic Chemistry*, 12(4), 227-232.
- Ustabaş, R., Süleymanoğlu, N., Tanak, H., Alpaslan, Y. B., Ünver, Y., Sancak, K., 2010.** Experimental and theoretical studies of the molecular structure of 4-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-5-p-tolyl-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one. *Journal of Molecular Structure*, 984, 137-145.
- Weigle, D. S., 2003.** Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88, 2462-2469.
- Xi, G. L. and Liu, Z. Q., 2014.** Coumarin moiety can enhance abilities of chalcones to inhibit dna oxidation and to scavenge radicals. *Tetrahedron*, 70(44), 8397-8404.
- Xiao, C., Luo, X. Y., Li, D. J., Lu, H., Liu, Z. Q., Song, Z. G. and Jin, Y. H., 2012.** Synthesis of 4-methylcoumarin derivatives containing 4,5-dihydropyrazole moiety to scavenge radicals and to protect dna. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 159-167.
- Van de Loosdrecht, A.A., Beelen, R.H.J., Ossenkoppele, G.J., Broekhoven, M.G. and Langenhuijsen, A.C.M.M., 1994.** A tetrazolium-based colorimetric mtt assay to quantitate human monocyte mediated cytotoxicity against leukemic cells from cell lines and patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Immunological Methods*, 174, 311-320.

- Vardar, B., 2012.** Bazı yeni kumarin türevlerinin sentezi ve antioksidan aktivitelerinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Varma, R. S., Naicker, K. P., Kumar, D., Dahiya, R. and Liesen, P.J.J., 1999.** Microwave power. *Electromagnetic Energy*, 34, 113.
- Yavari, I., Hekmat-Shoar, R. and Zonouzi, A., 1998.** A new and efficient route to 4-carboxymethylcoumarins mediated by vinyltriphenylphosphonium salt. *Tetrahedron Letters*, 39(16), 2391-2392.
- Yazar, Y., 2008.** Adenosin bileşik serisinin anti-tümör inhibitörü olarak elektron konformasyongenetik algoritma(ec-ga) yöntemi ile qsar incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Yildirim, N. and Bekircan, O., 2013.** Use of ester formylhydrazones for the synthesis of 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Journal of Chemical Research*, (3), 160-163.
- Zhao, D.G., Zhou, A.Y., Du, Z., Zhang, Y., Zhang, K., Ma, Y.Y., 2015.** Coumarins with α -glucosidase and α -amylase inhibitory activities from the flower of *Edgeworthia gardneri*. *Fitoterapia*, 107,122-127.
- Zhou, S., Jia, J., Gao, J., Han, L., li, Y. ve sheng, W., 2010.** The one-pot synthesis and fluorimetric study of 3-(2'-benzothiazolyl)coumarins. *Dyes and pigments*, 86(2), 123-128.

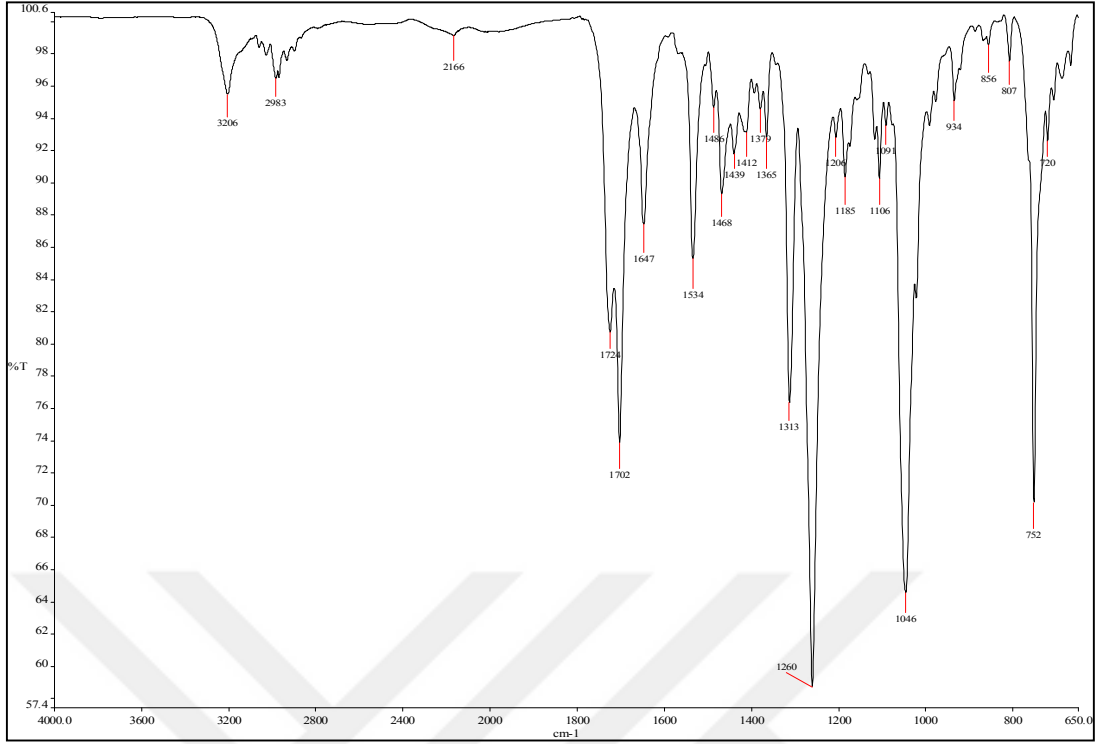
EK ŞEKİLLER



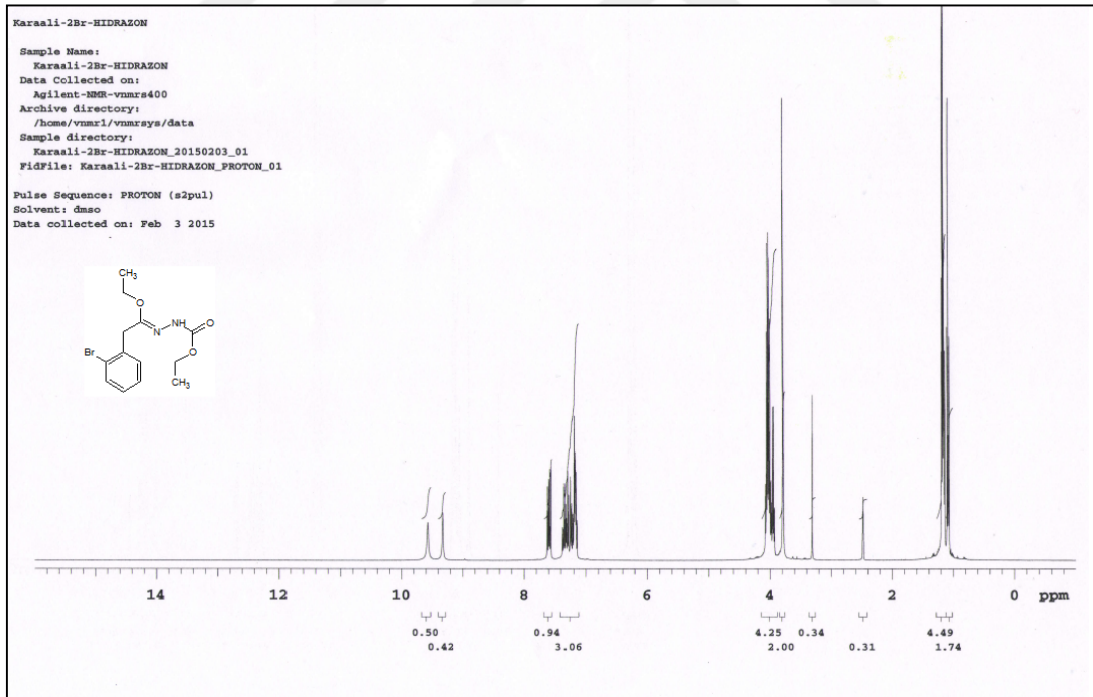
Ek Şekil 1. 2d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



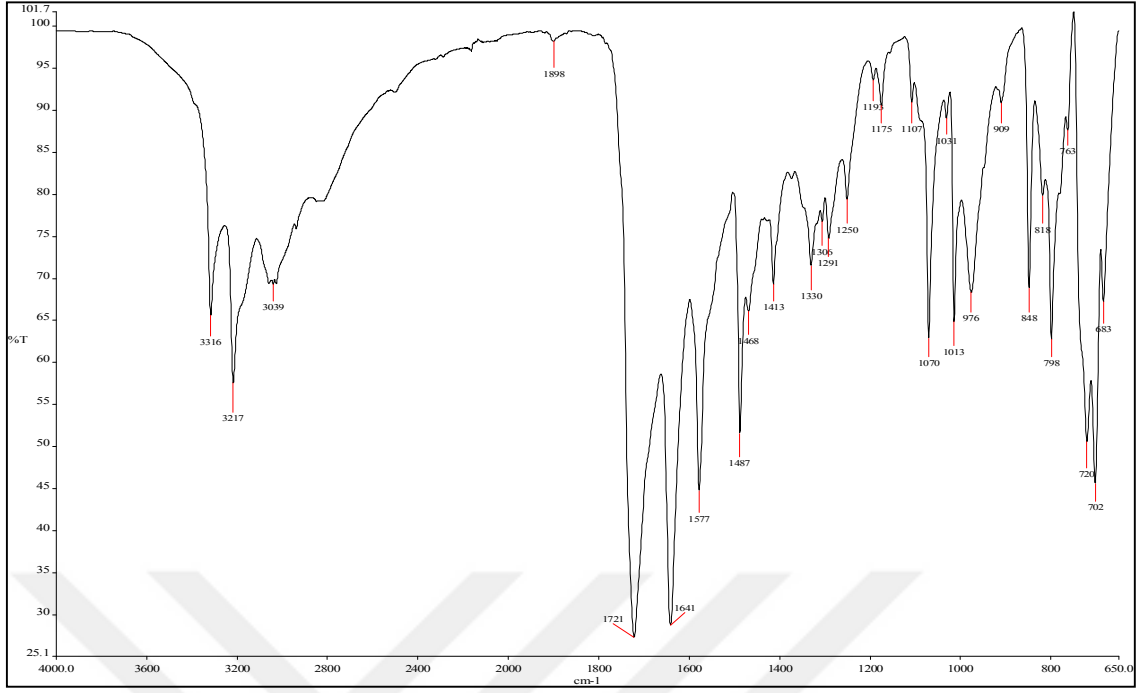
Ek Şekil 2. 2d Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



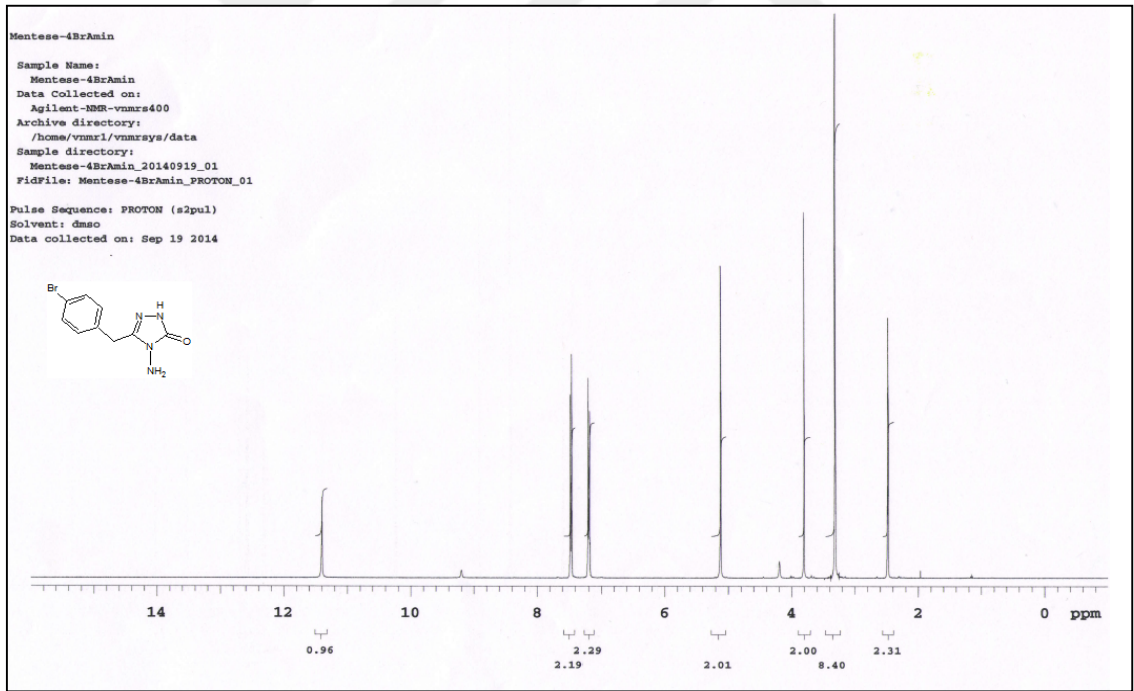
Ek Şekil 3. 2e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



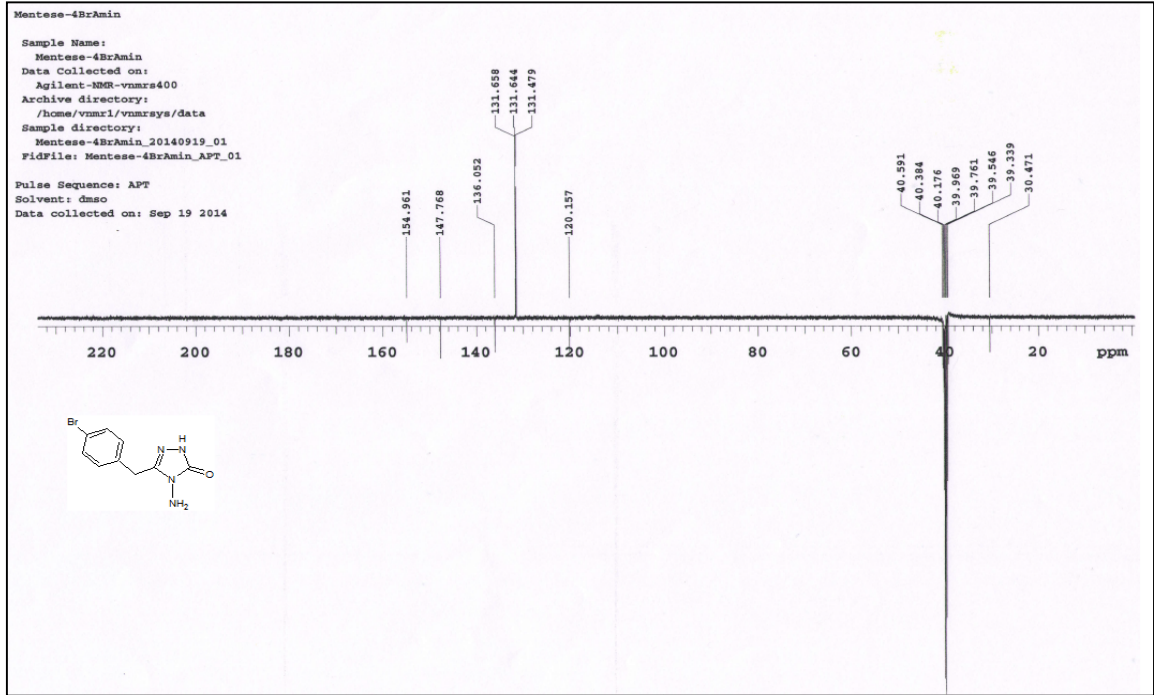
Ek Şekil 4. 2e Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



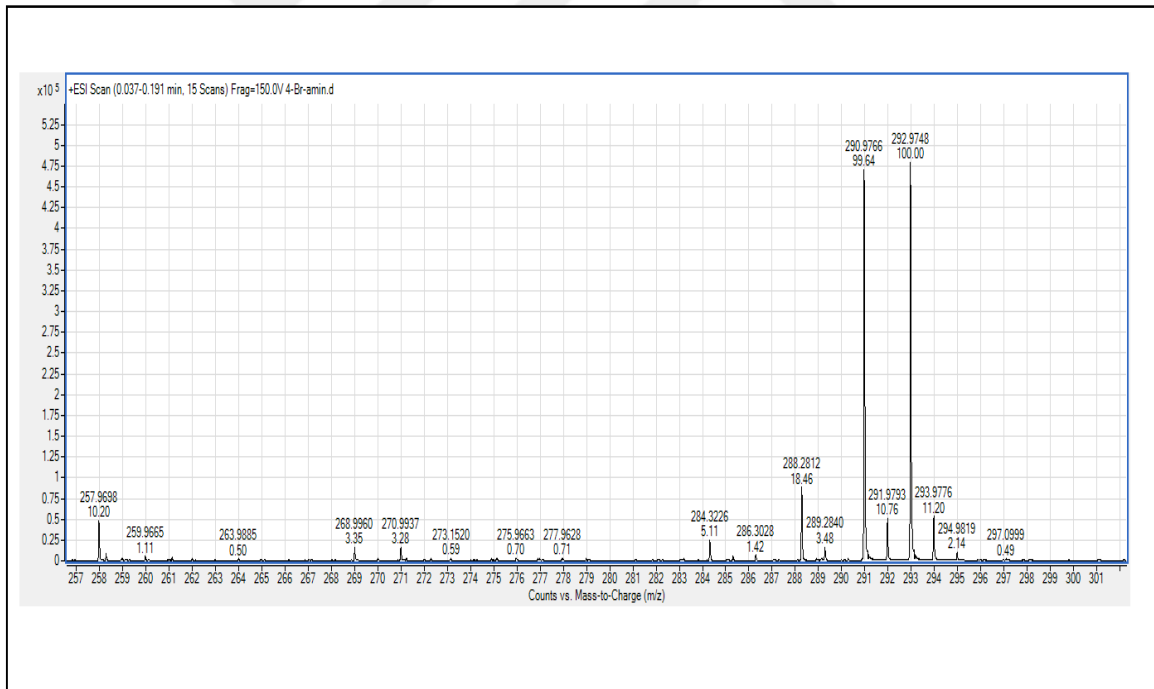
Ek Şekil 5. 3c Nolu bileşiğin IR spektrumu (ATR)



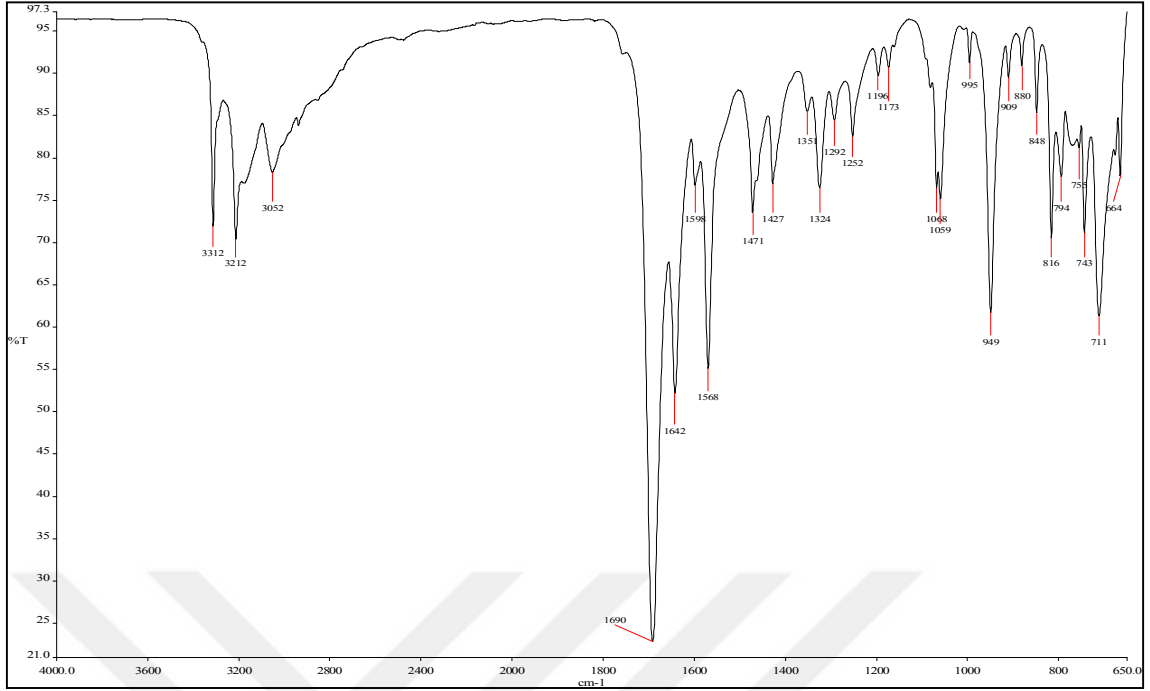
Ek Şekil 6. 3c Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



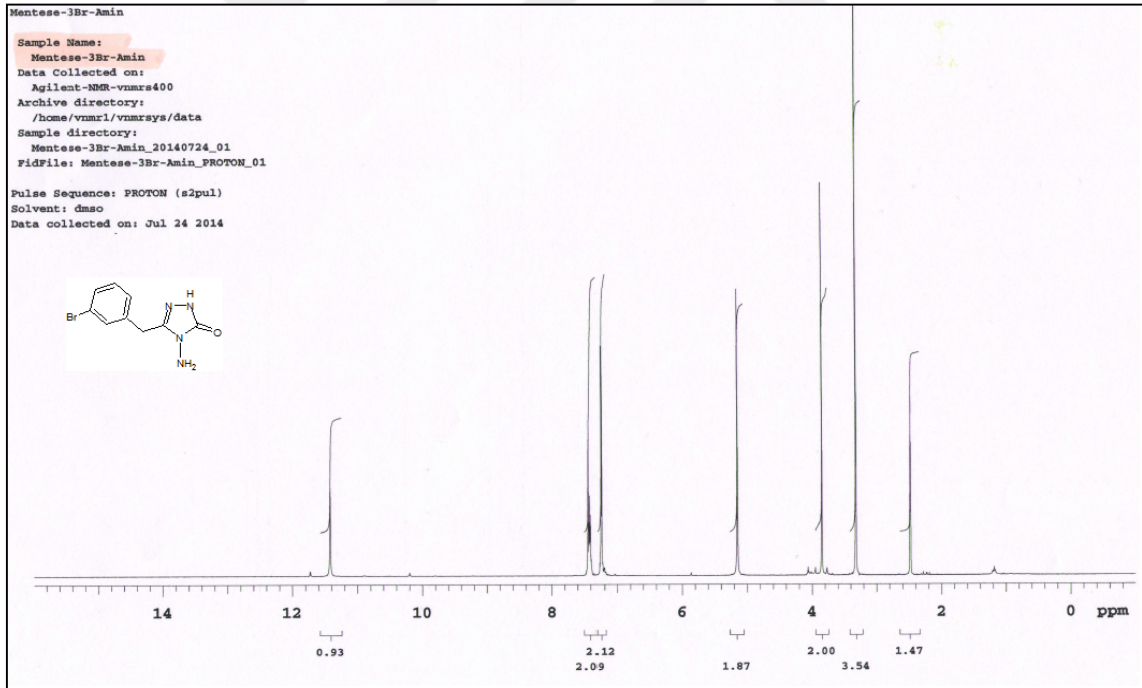
Ek Şekil 7. 3c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



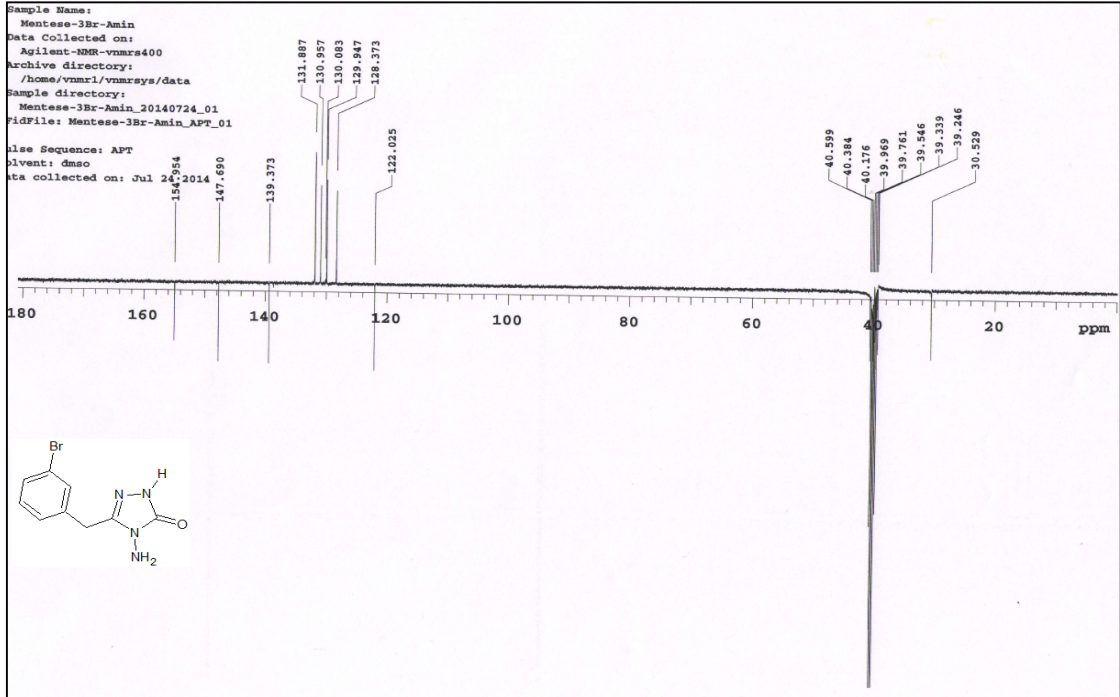
Ek Şekil 8. 3c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



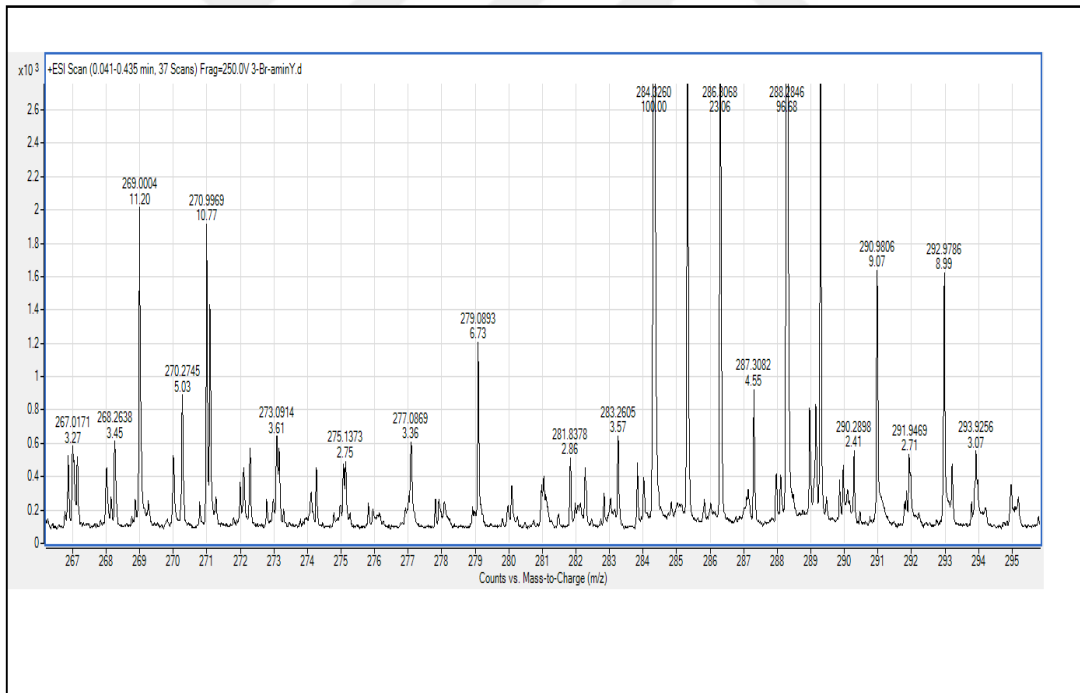
Ek Şekil 9. 3d Nolu bileşiğin IR spektrumu (ATR)



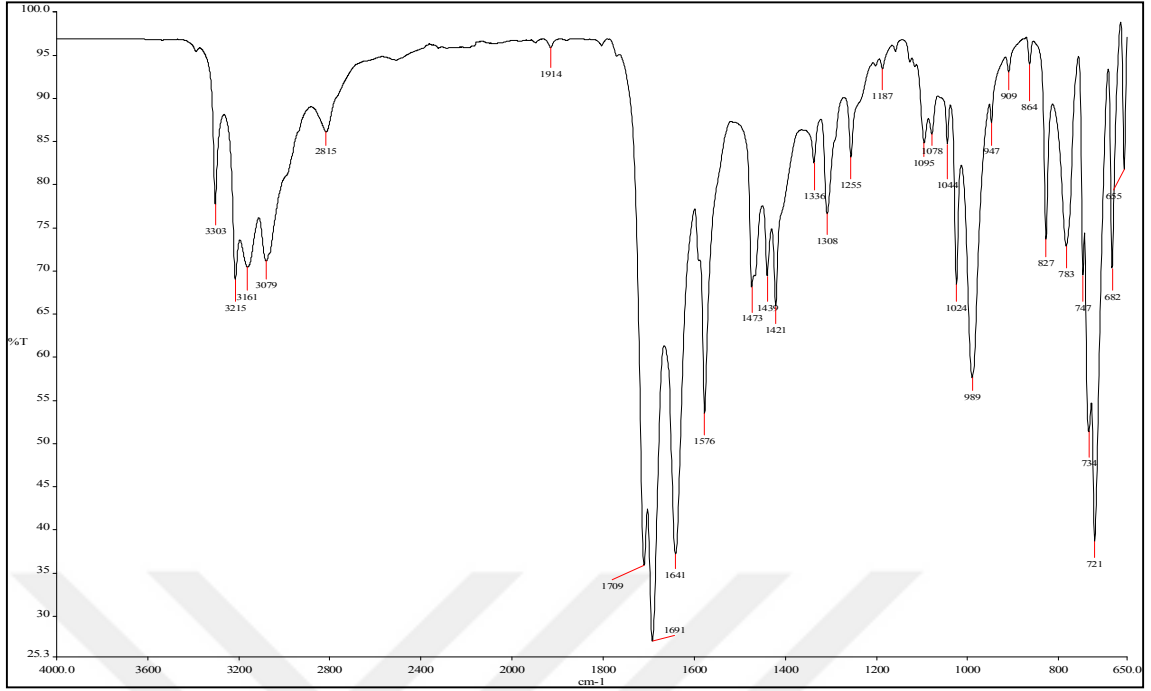
Ek Şekil 10. 3d Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



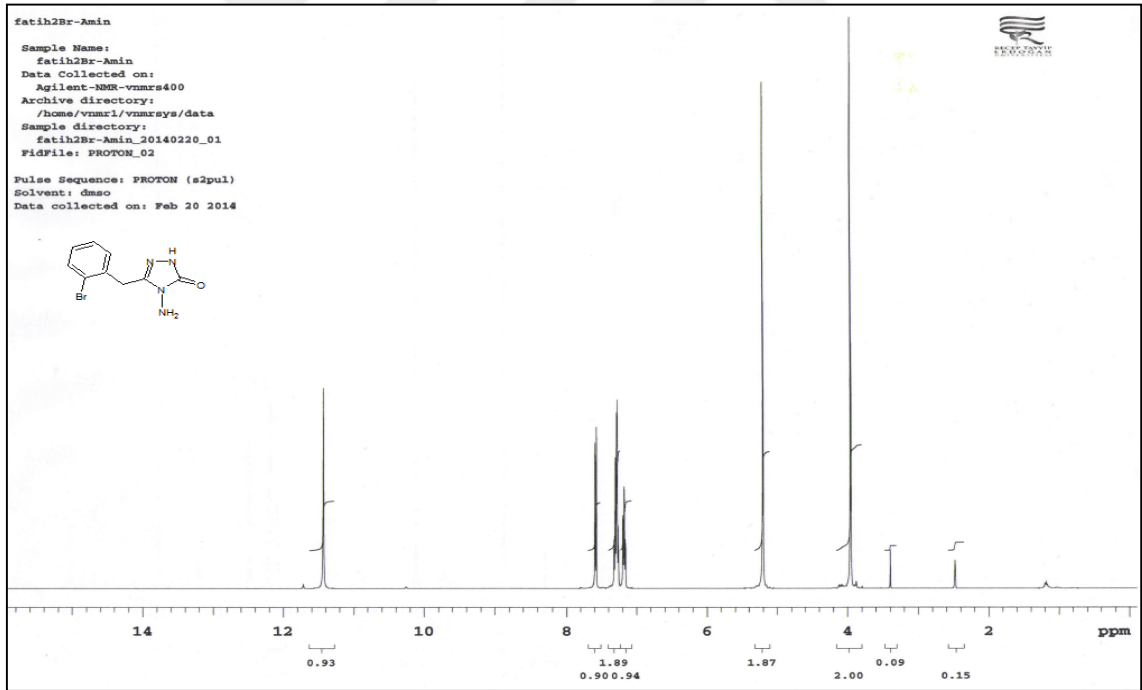
Ek Şekil 11. 3d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



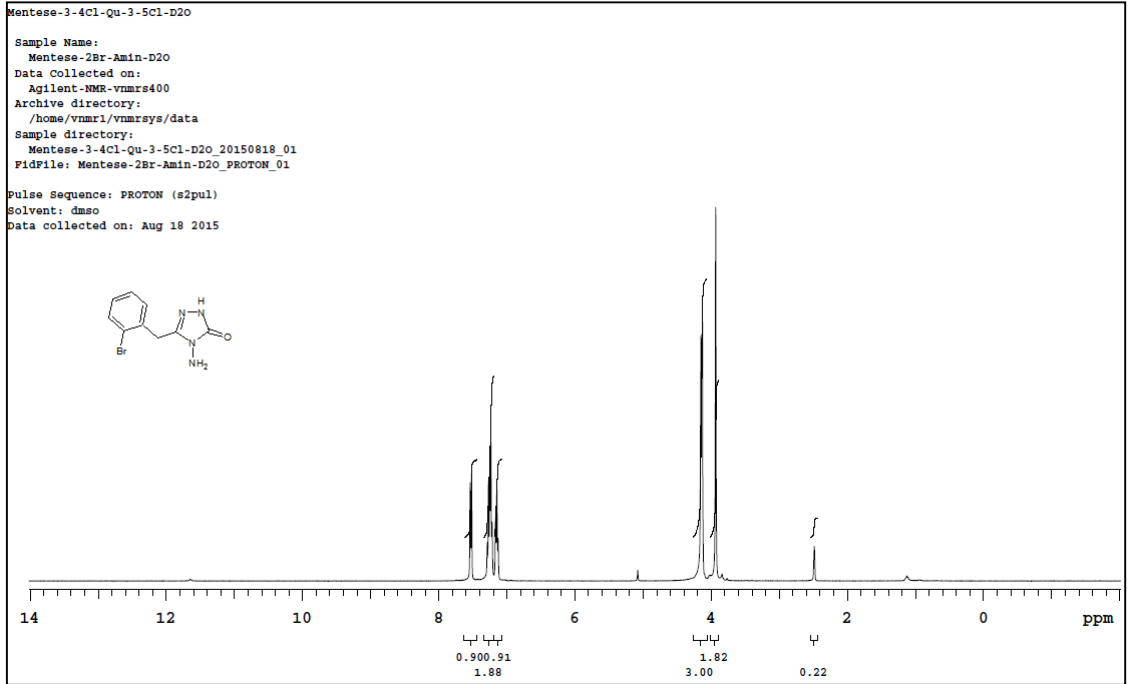
Ek Şekil 12. 3d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



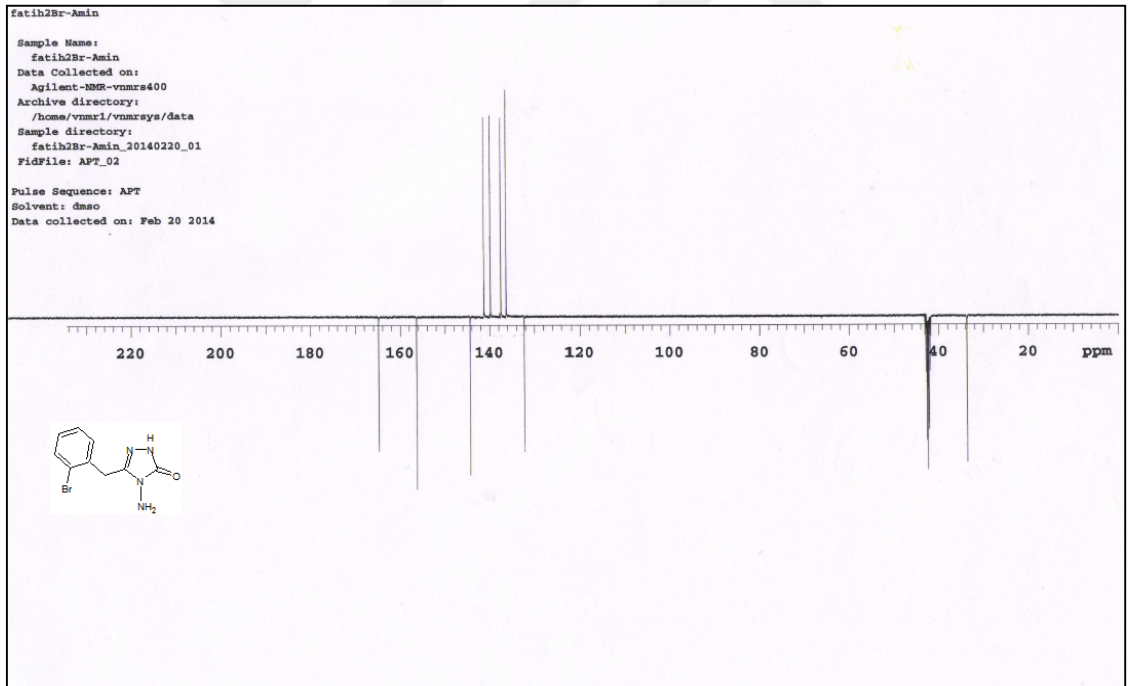
Ek Şekil 13. 3e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



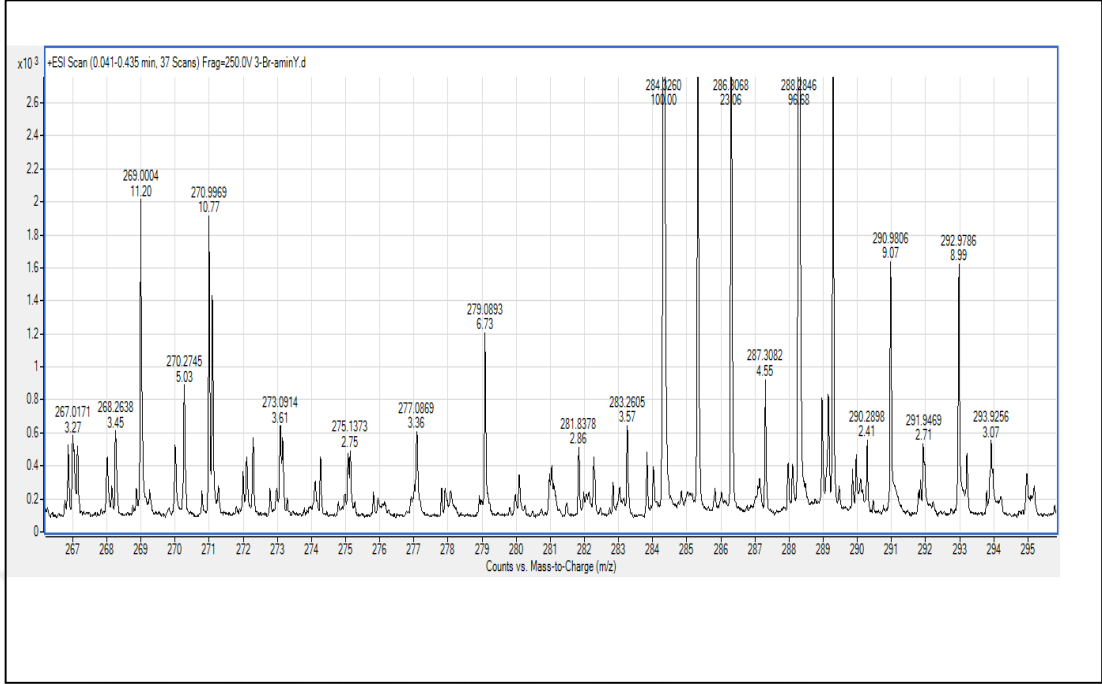
Ek Şekil 14. 3e Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



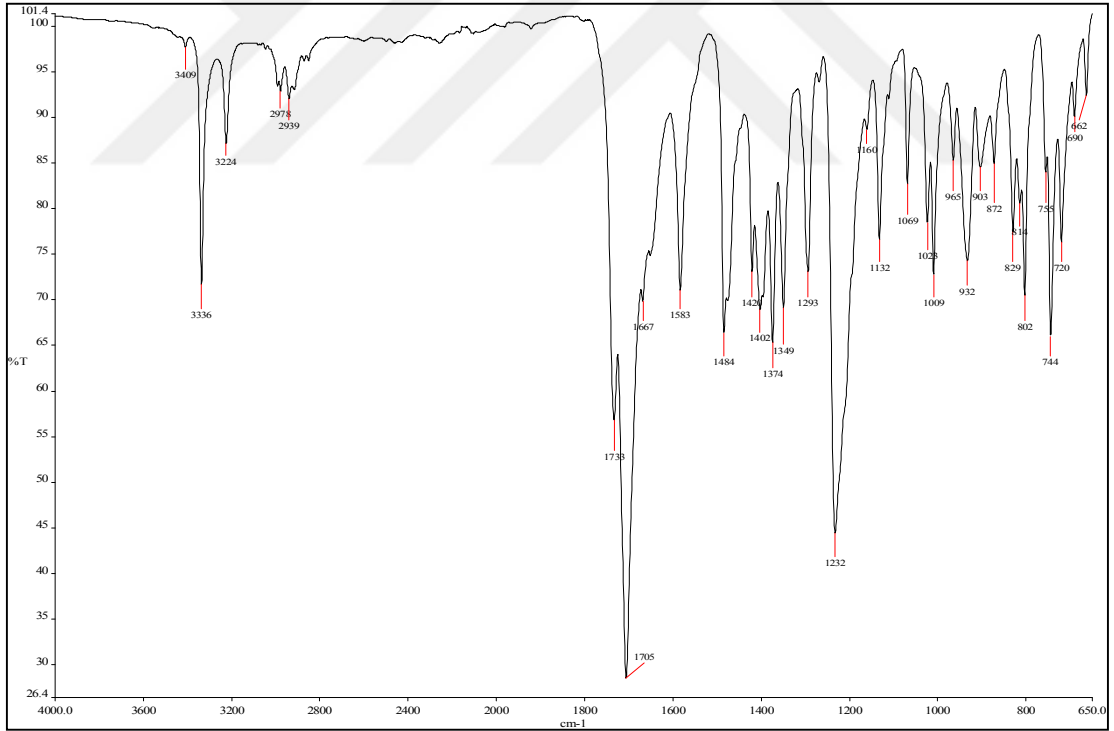
Ek Şekil 15. 3e Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



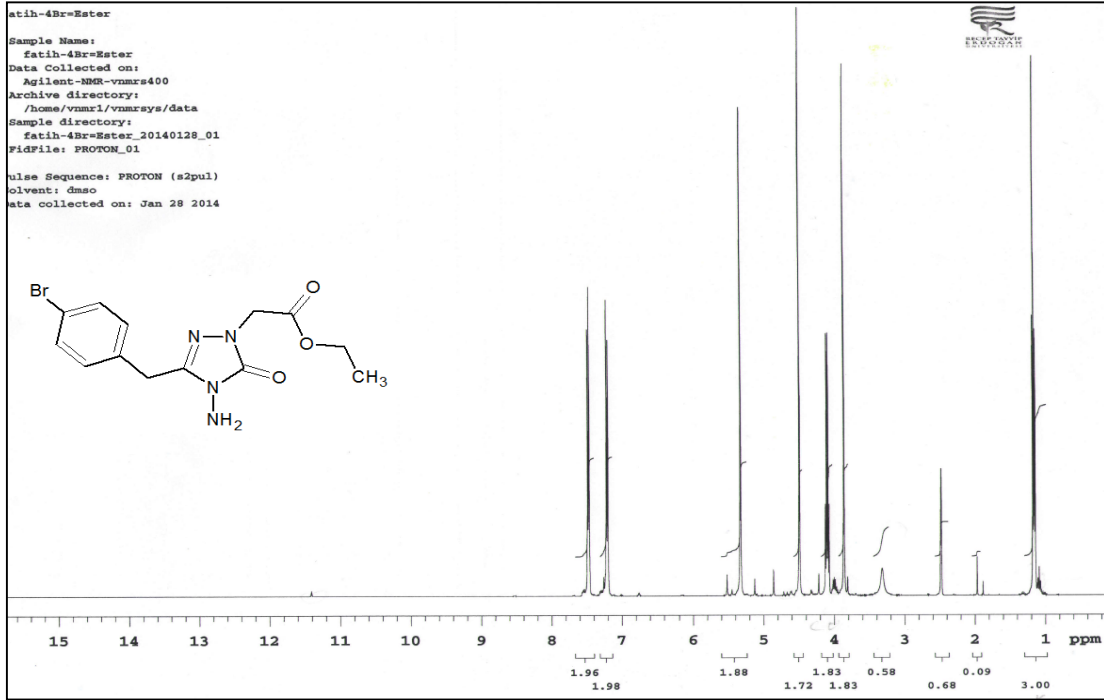
Ek Şekil 16. 3e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



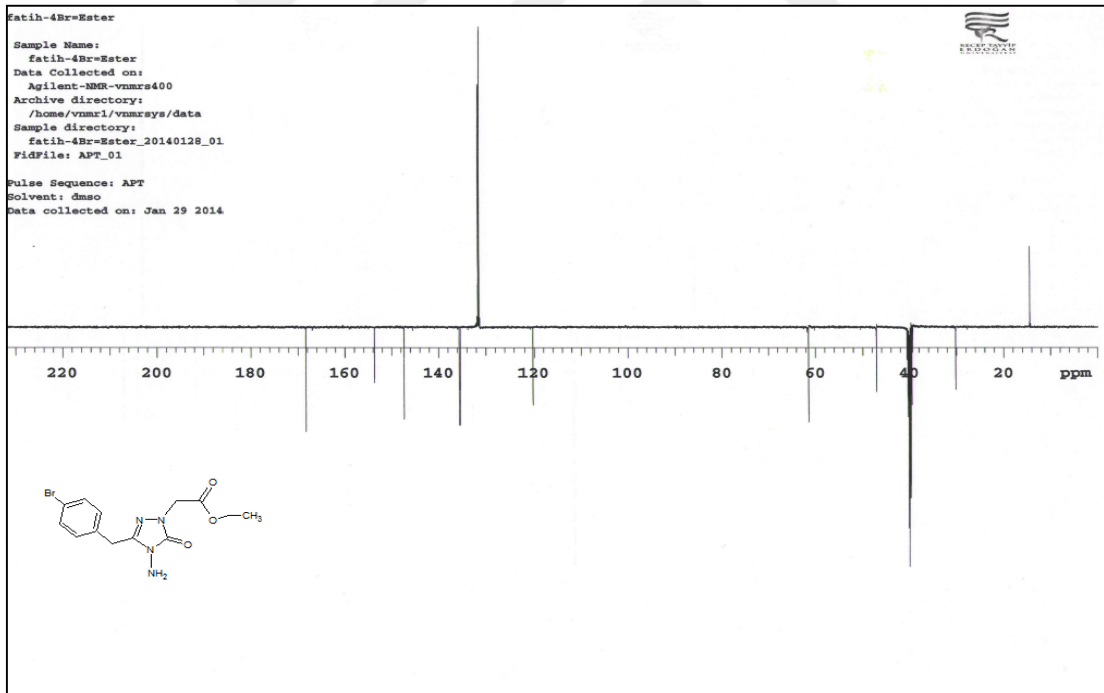
Ek Şekil 17. 3c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



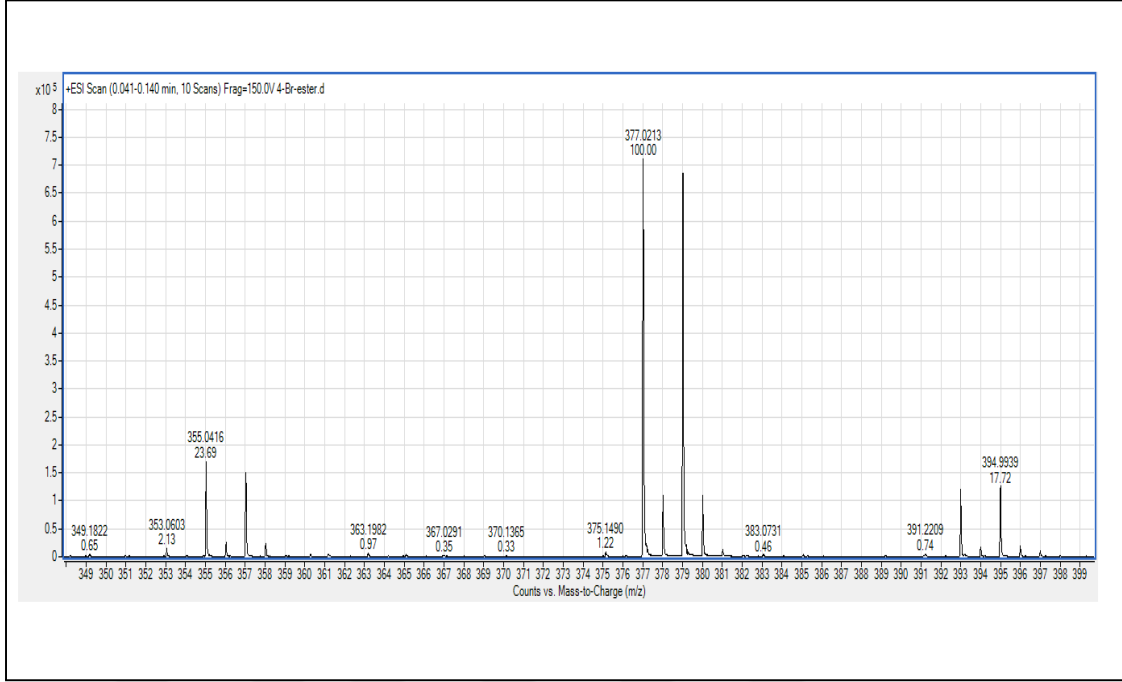
Ek Şekil 18. 4c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



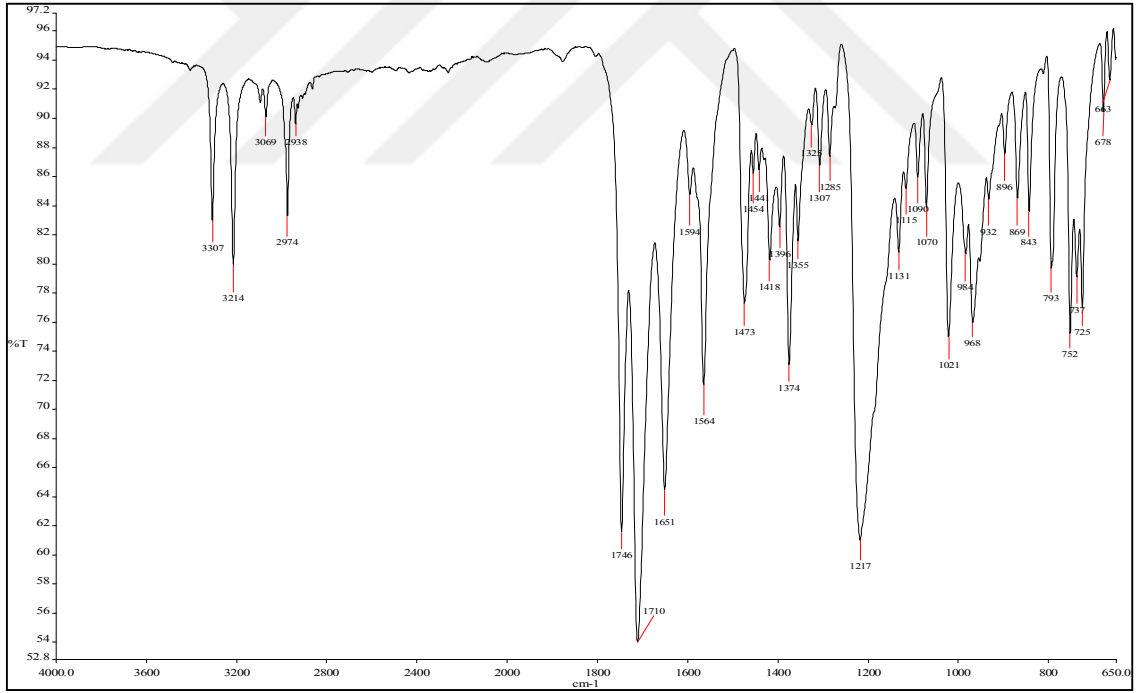
Ek Şekil 19. 4c Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)



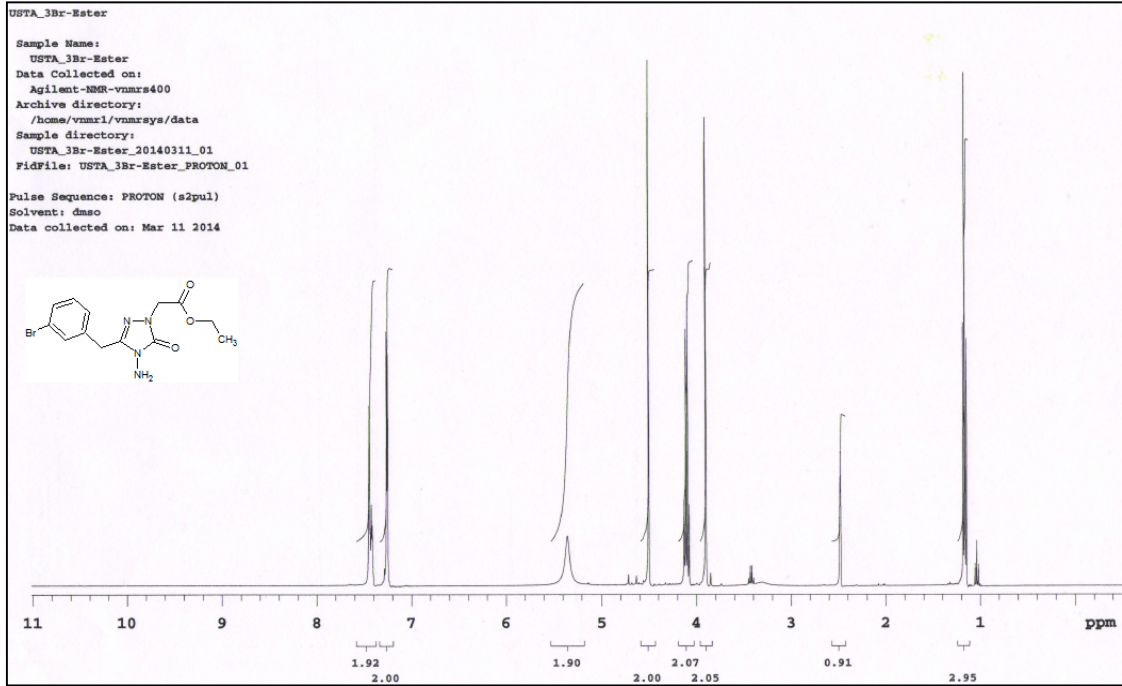
Ek Şekil 20. 4c Nolu bileşiğin ¹³C APT spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆)



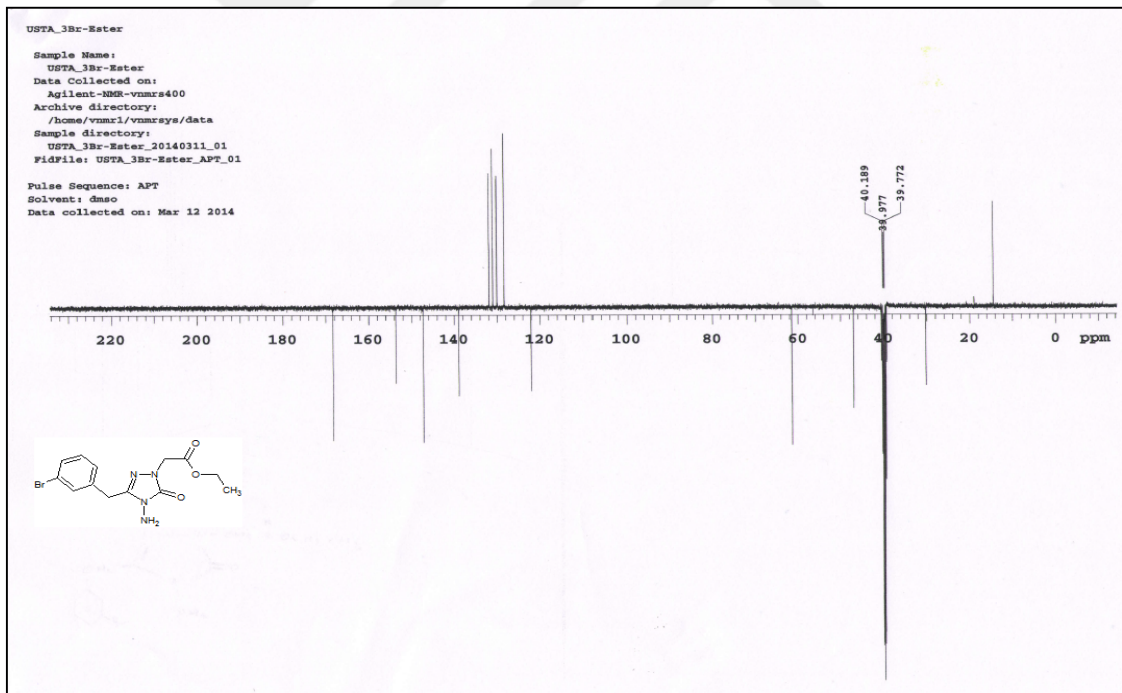
Ek Şekil 21. 4c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



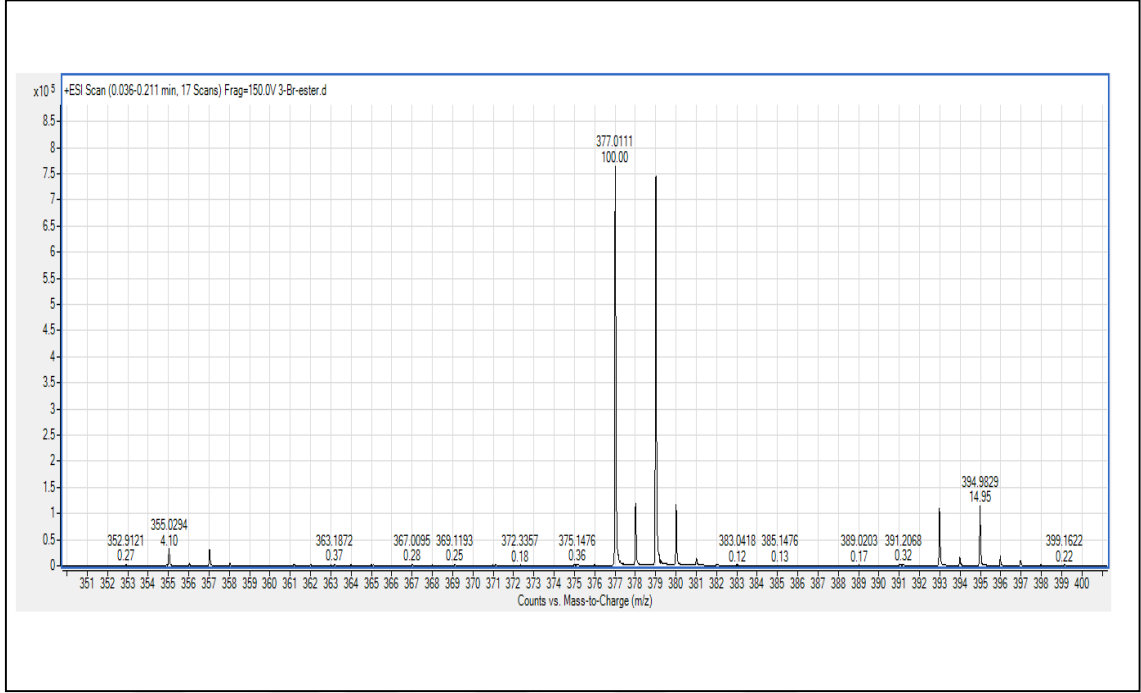
Ek Şekil 22. 4d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



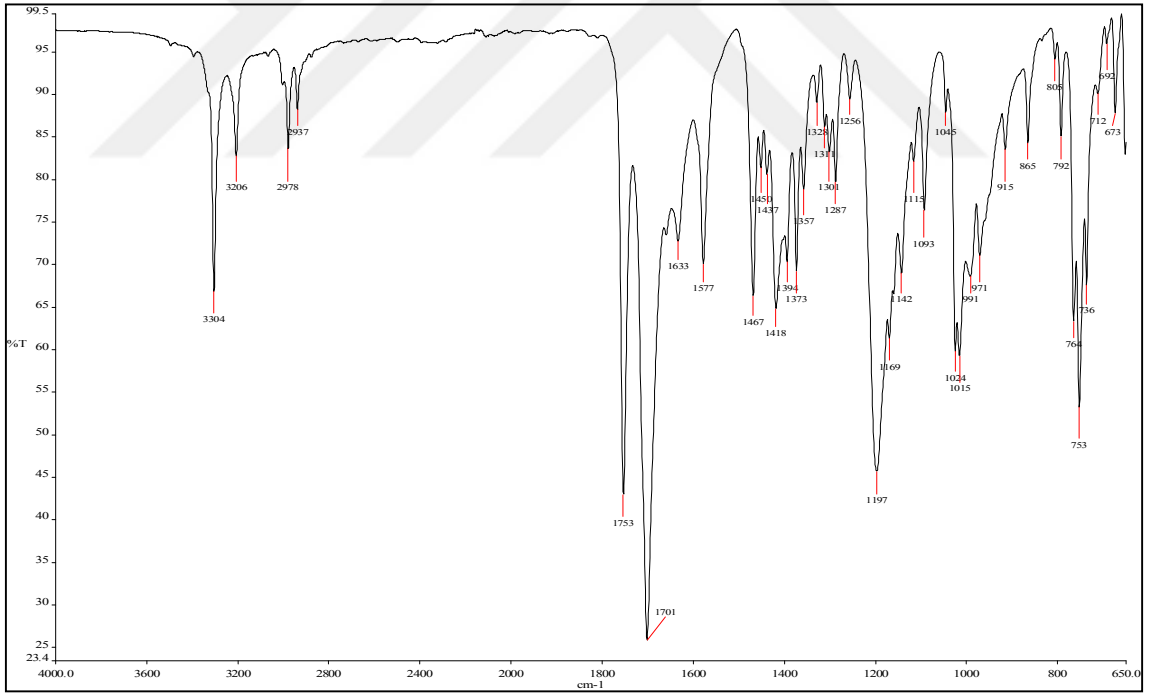
Ek Şekil 23. 4d Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



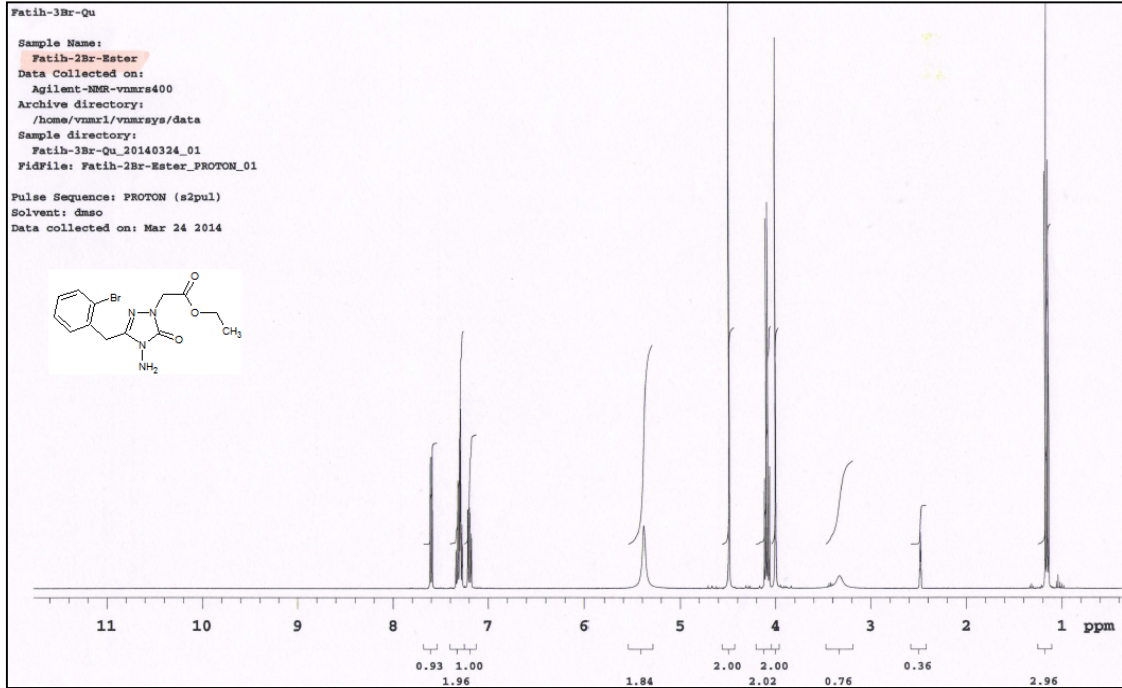
Ek Şekil 24. 4d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



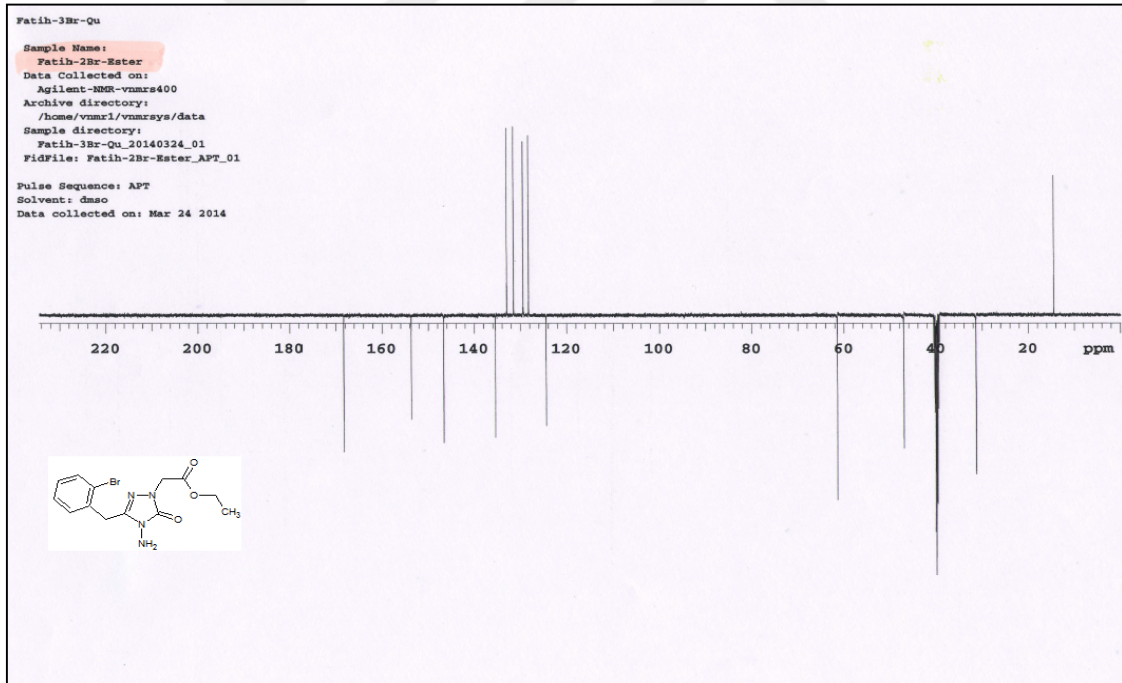
Ek Şekil 25. 4c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



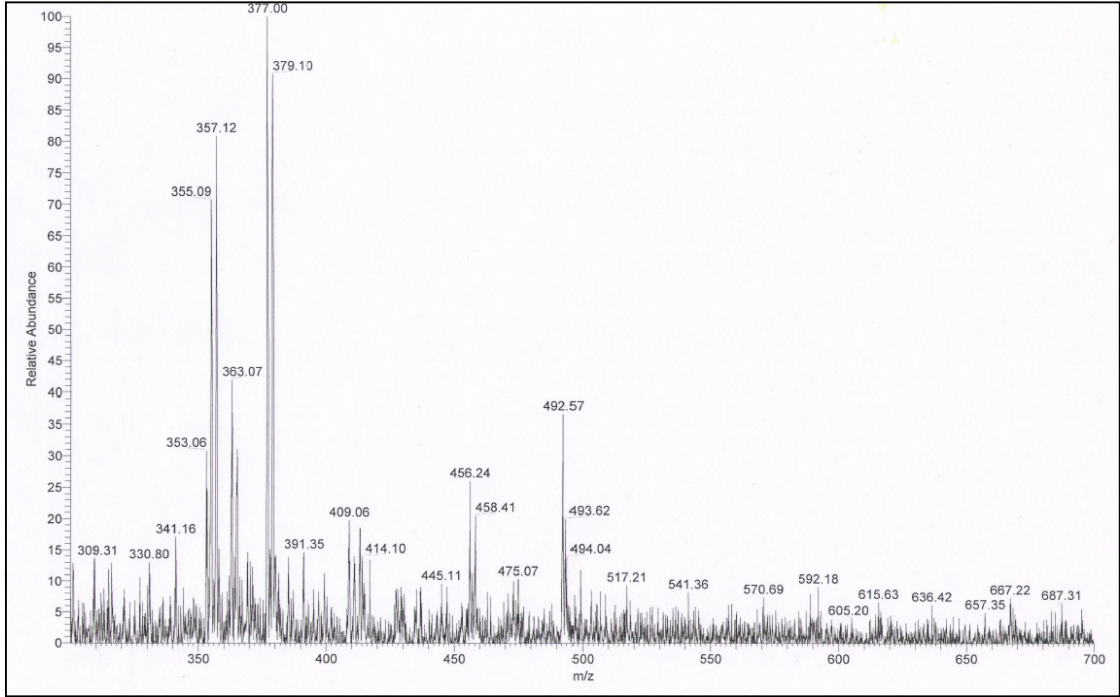
Ek Şekil 26. 4e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



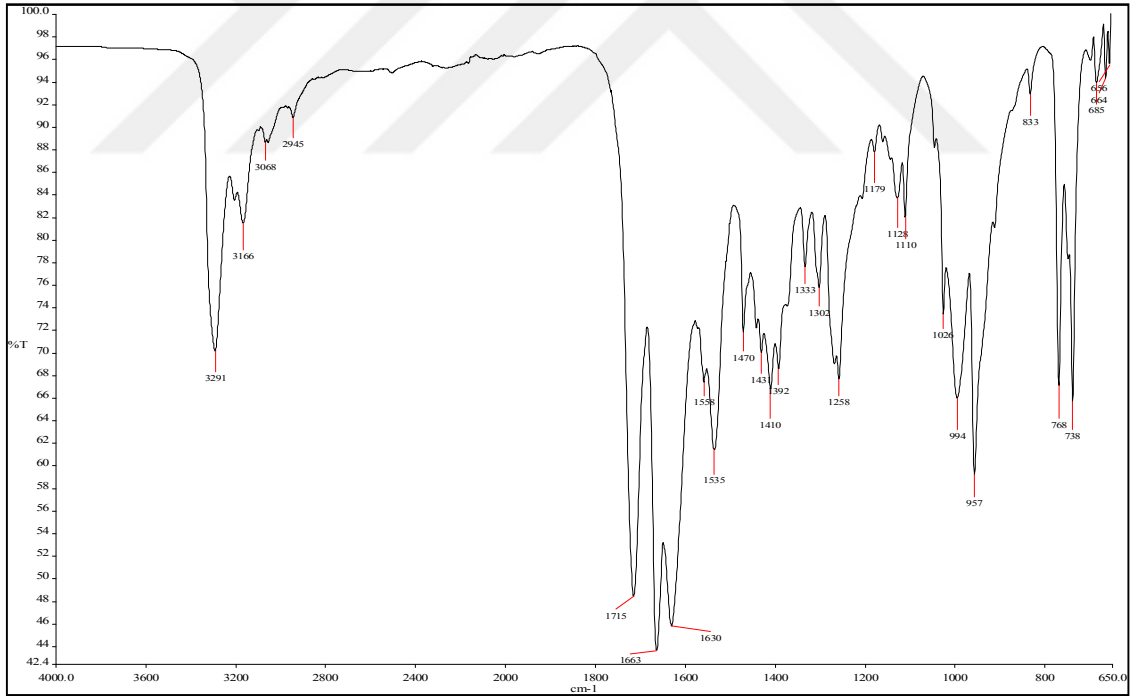
Ek Şekil 27. 4d Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



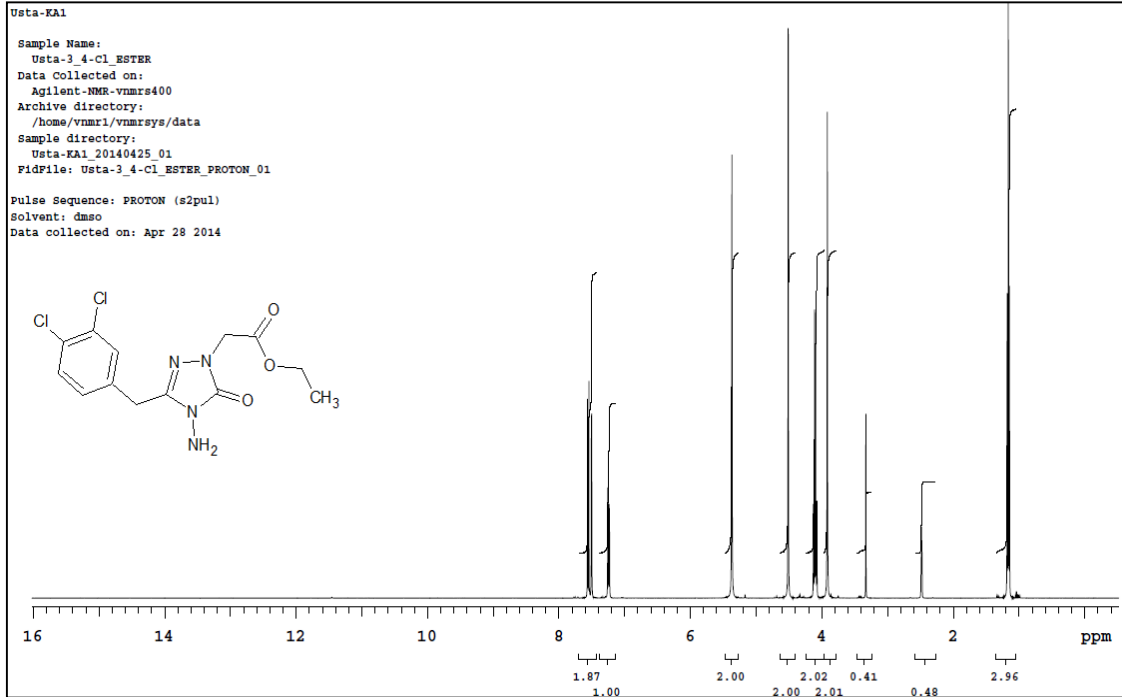
Ek Şekil 28. 4d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



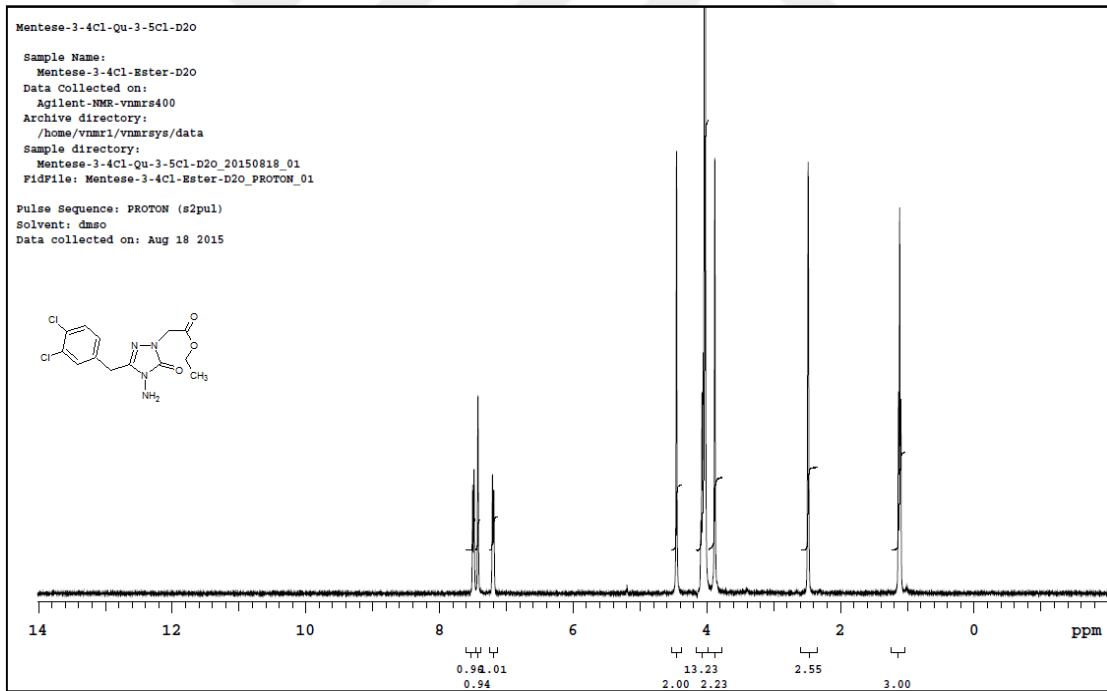
Ek Şekil 29. 4d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



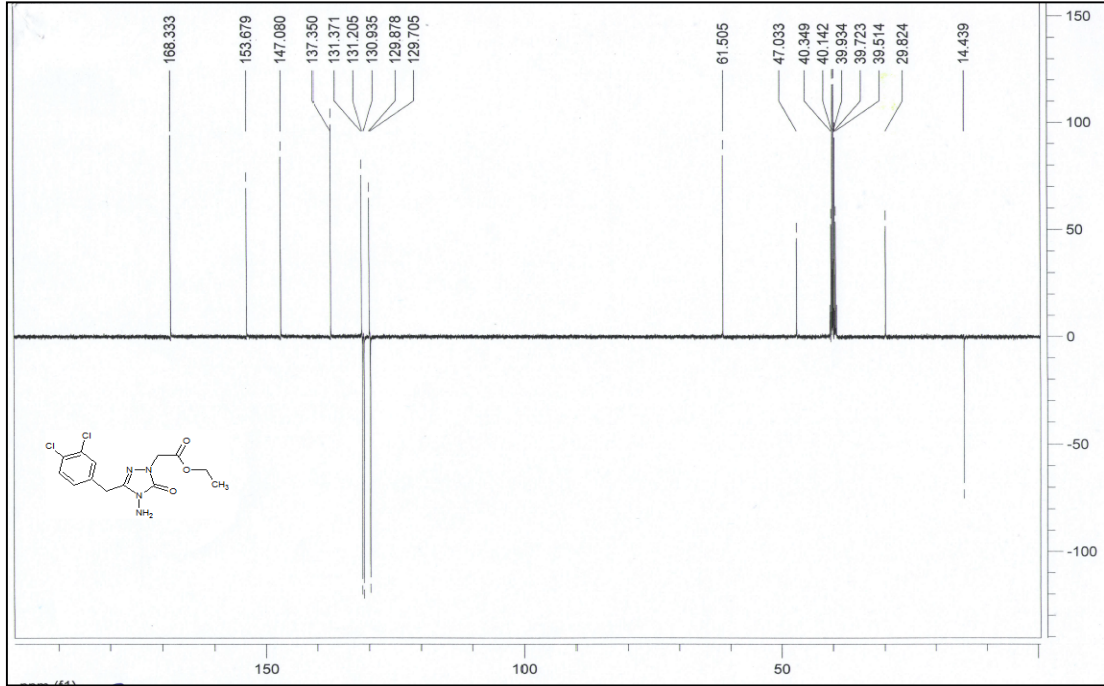
Ek Şekil 30. 4f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



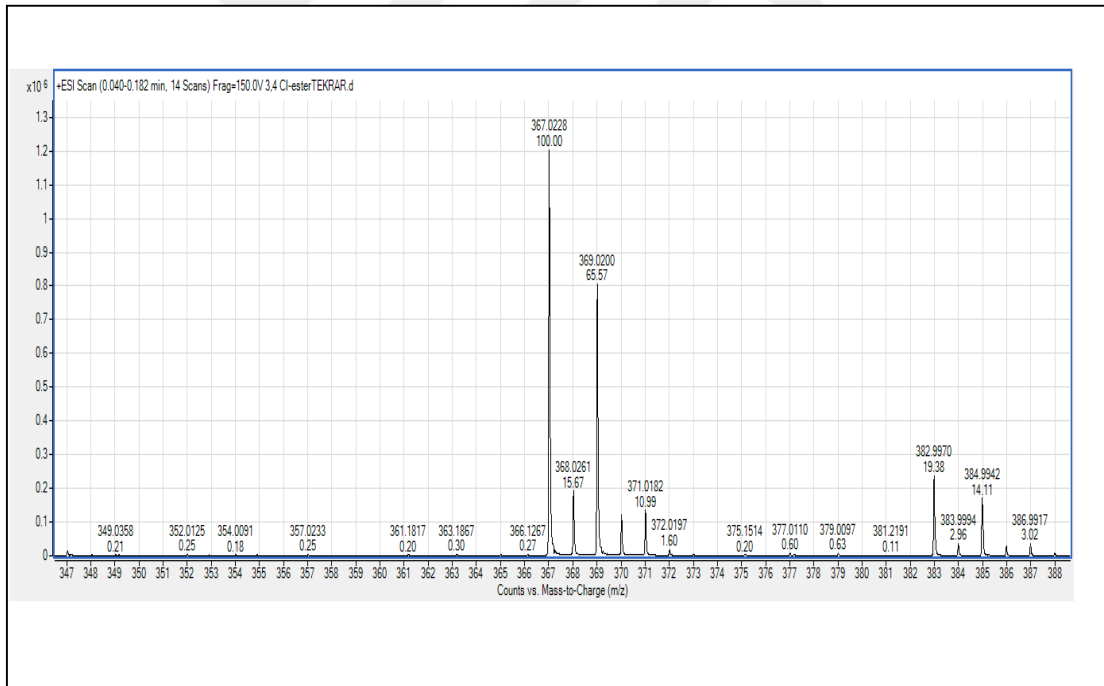
Ek Şekil 31. 4f Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



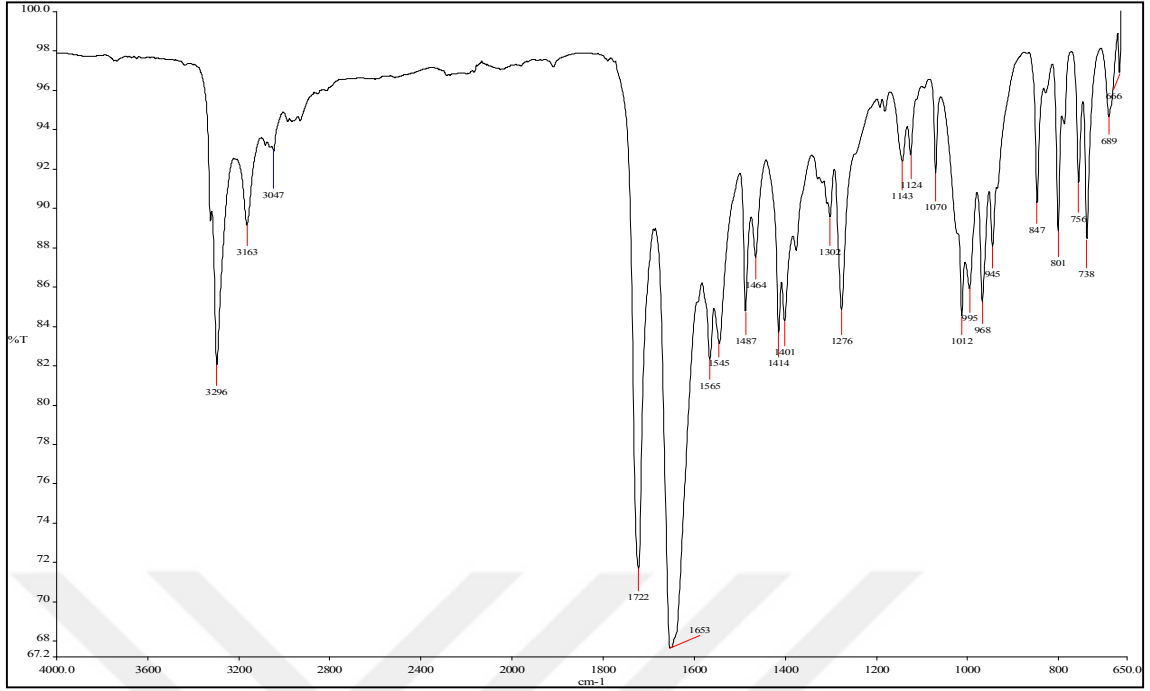
Ek Şekil 32. 4f Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



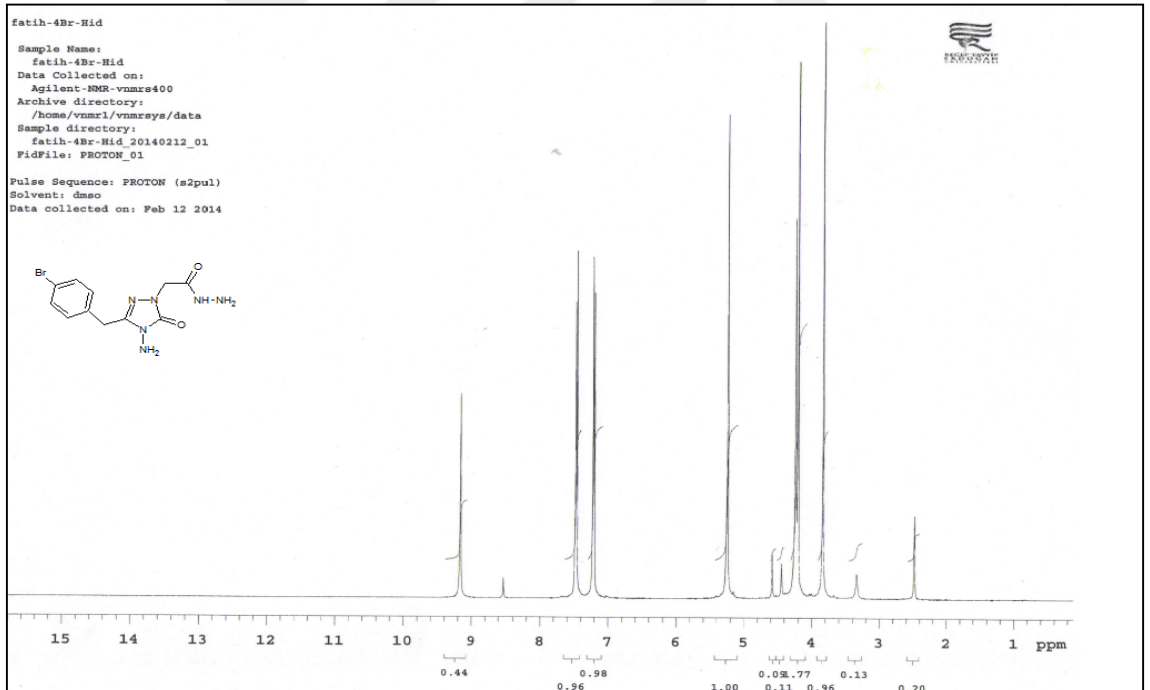
Ek Şekil 33. 4f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



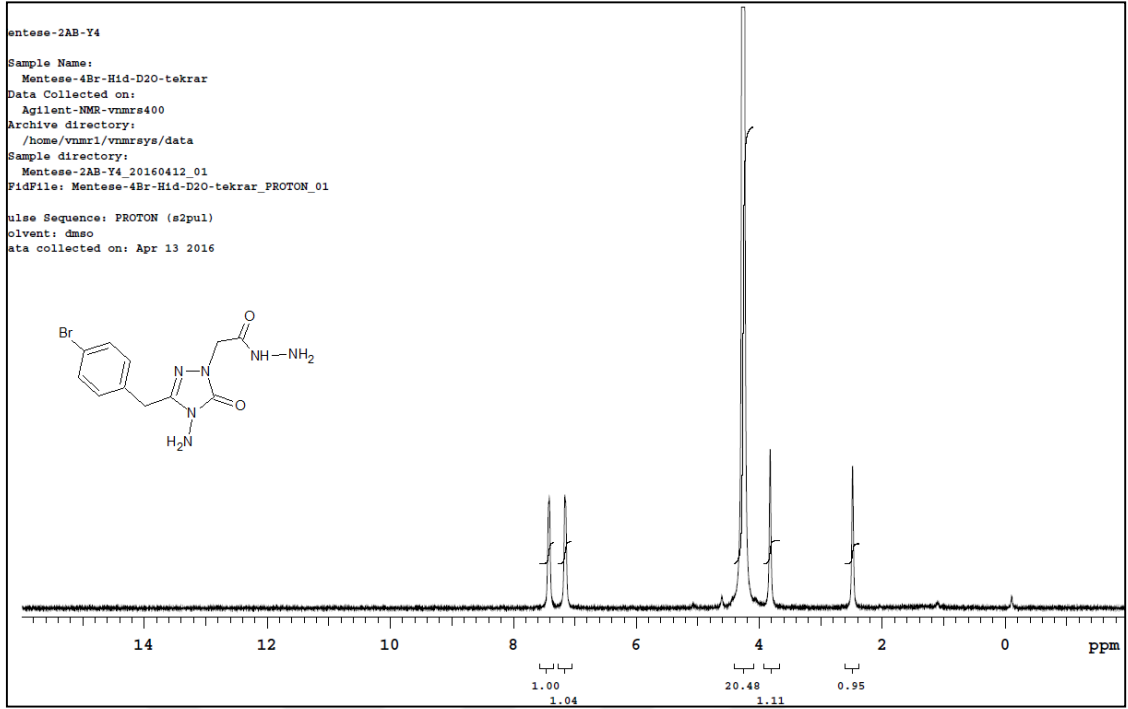
Ek Şekil 34. 4f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



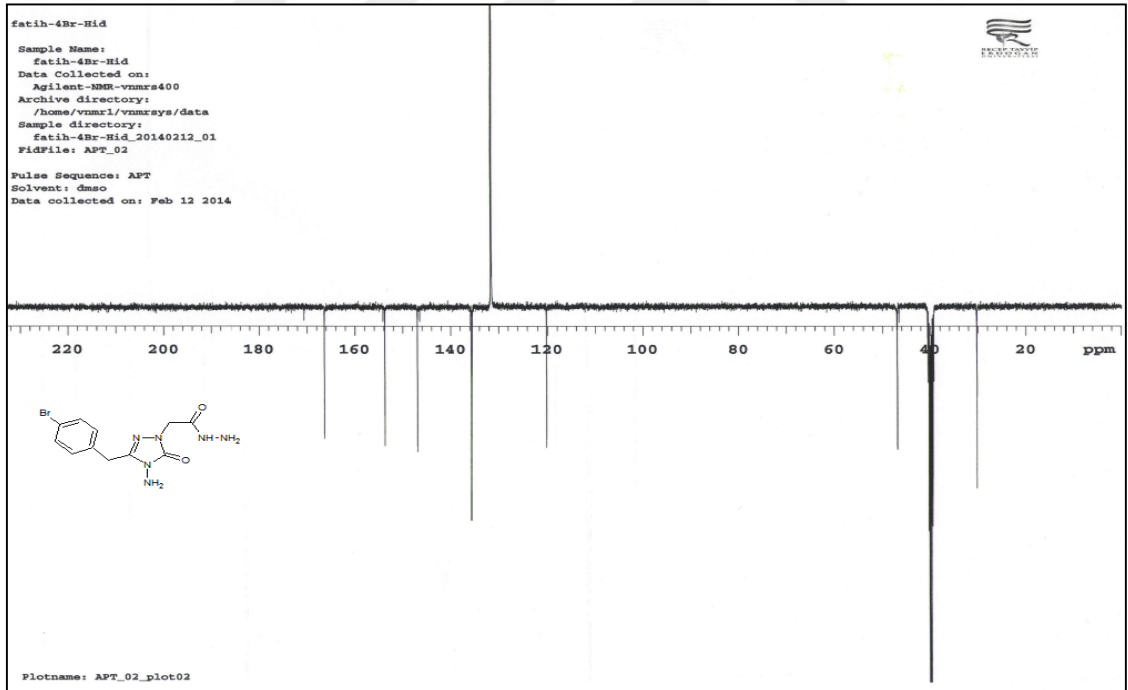
Ek Şekil 35. 5c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



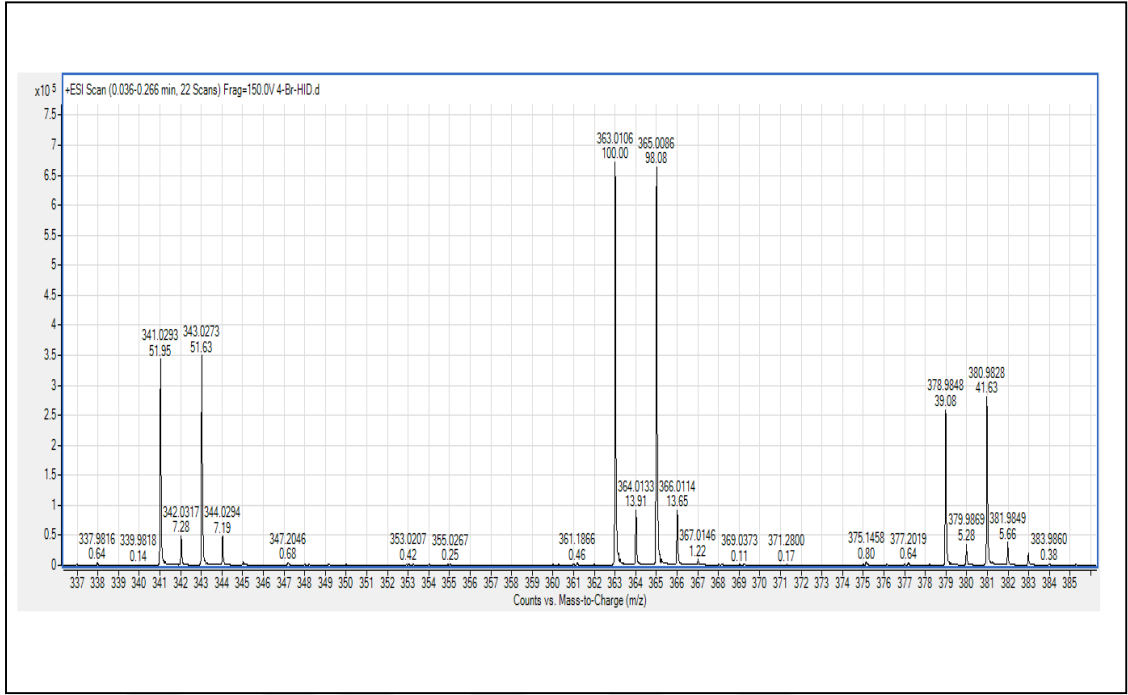
Ek Şekil 36. 5c Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



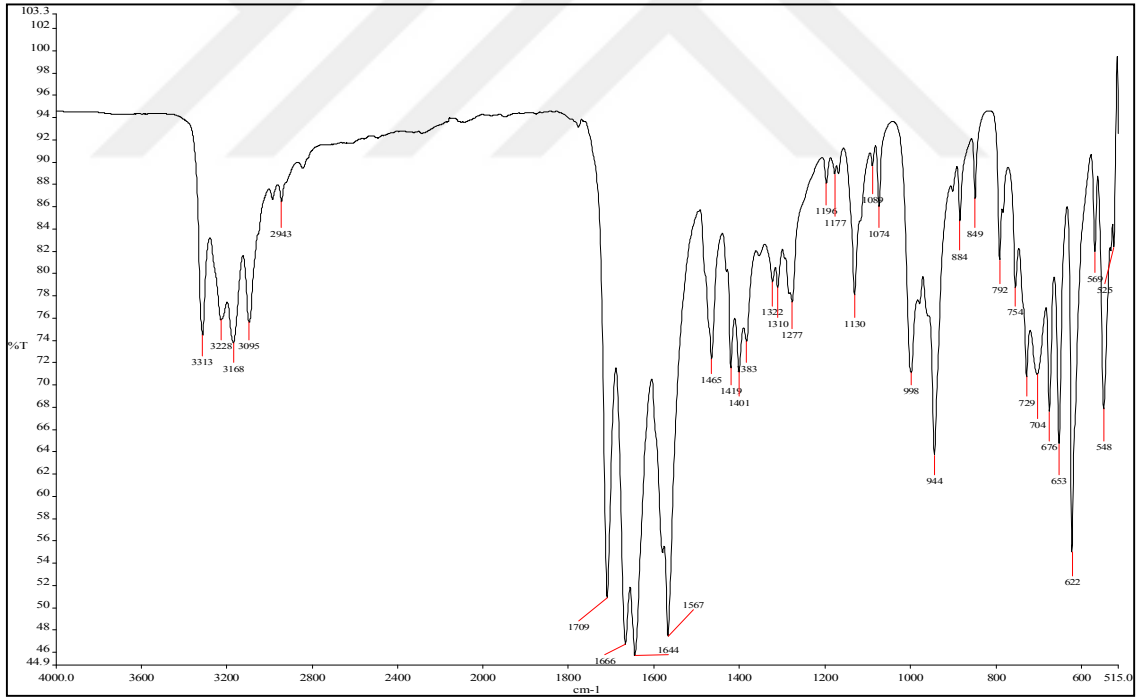
Ek Şekil 37. 5c Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



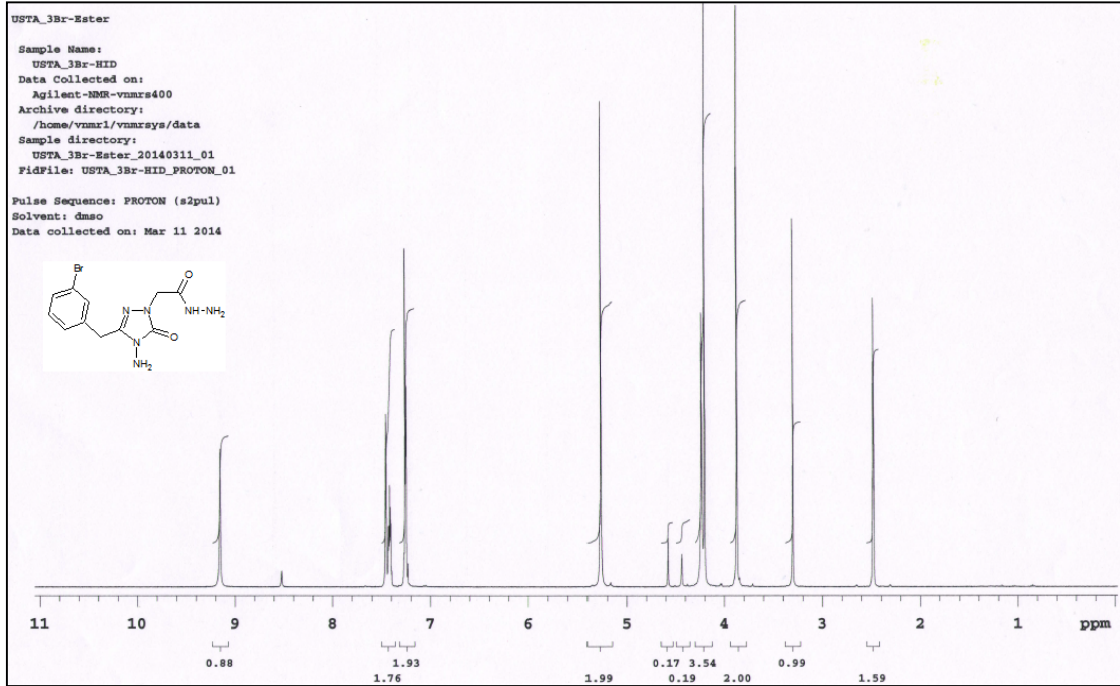
Ek Şekil 38. 5c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



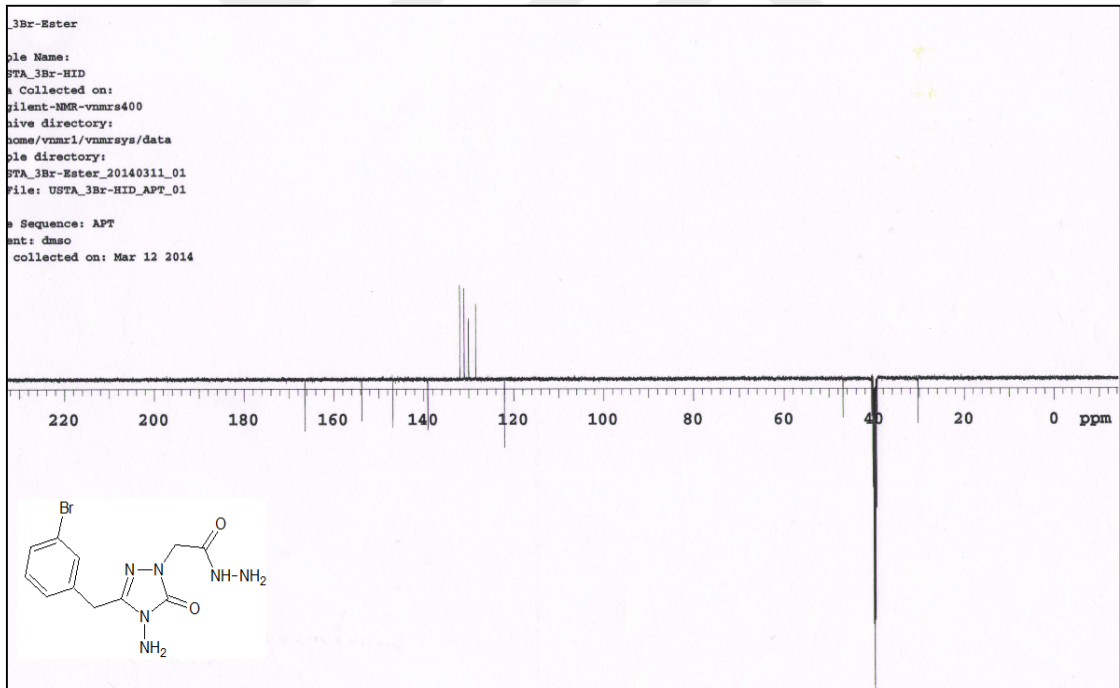
Ek Şekil 39. 5c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



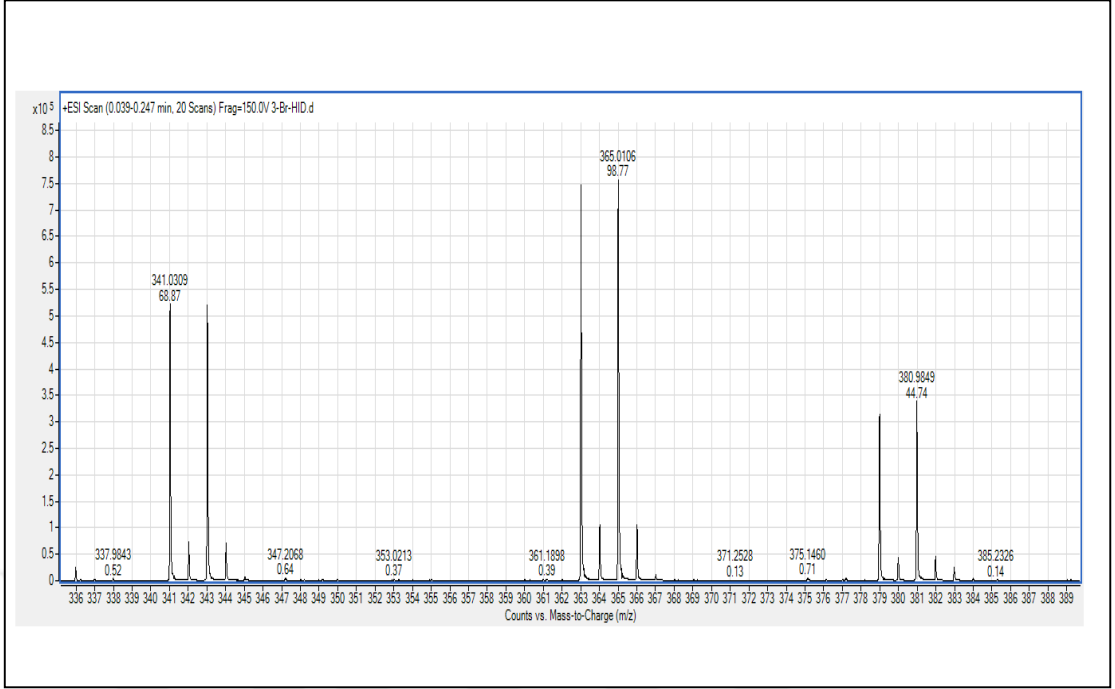
Ek Şekil 40. 5d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



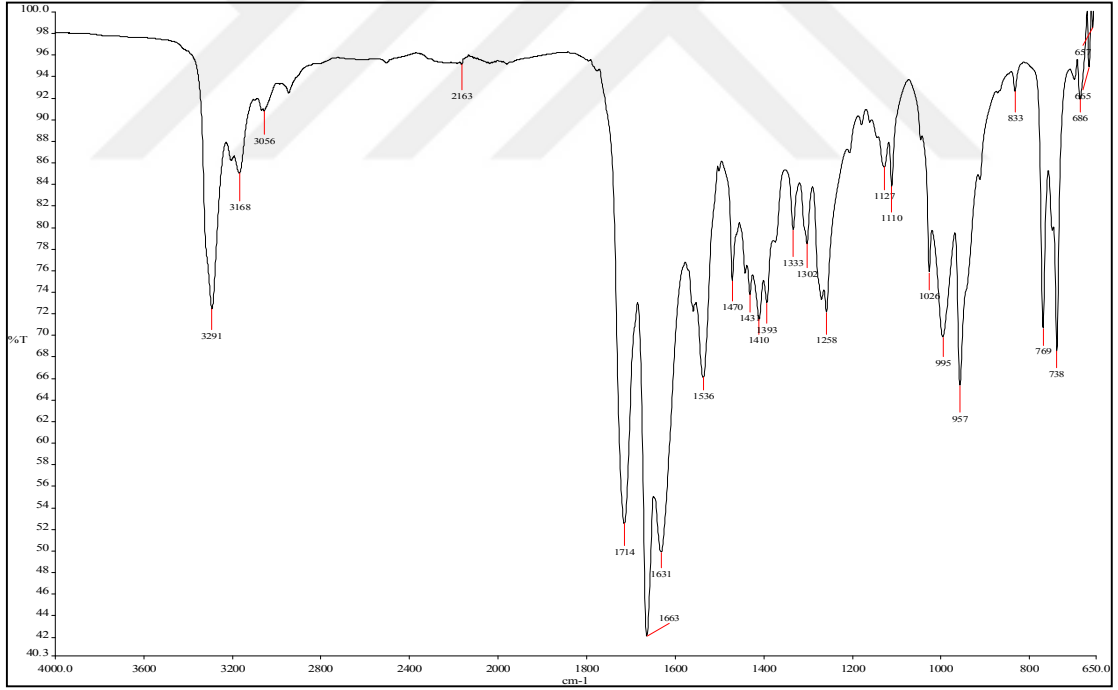
Ek Şekil 41. 5d Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



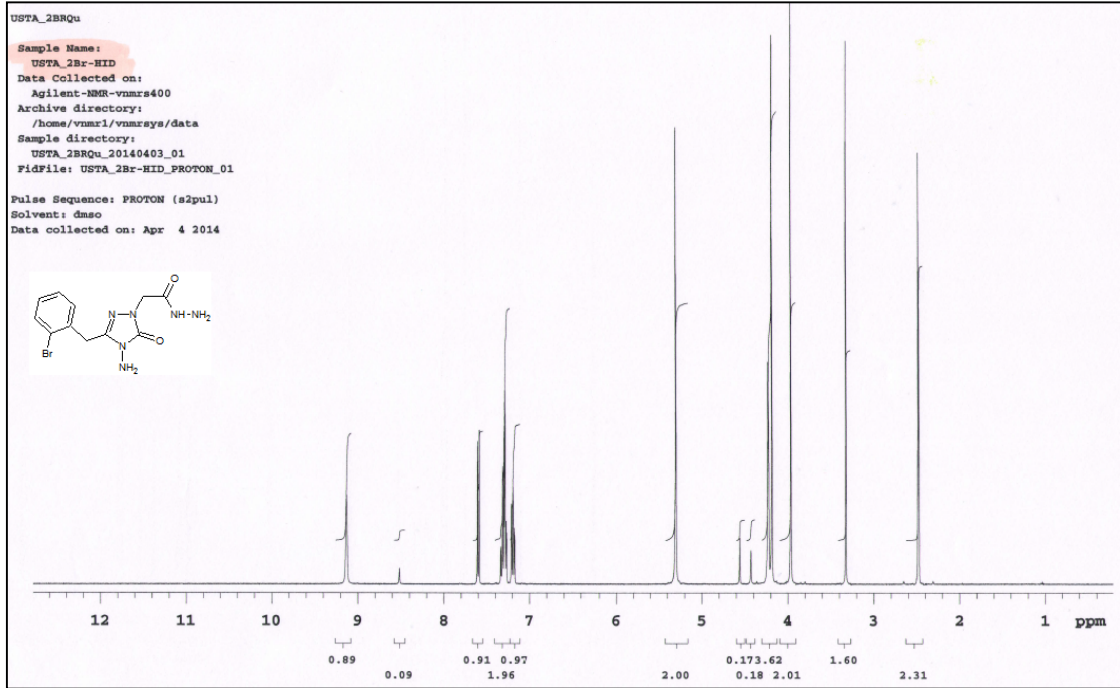
Ek Şekil 42. 5d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



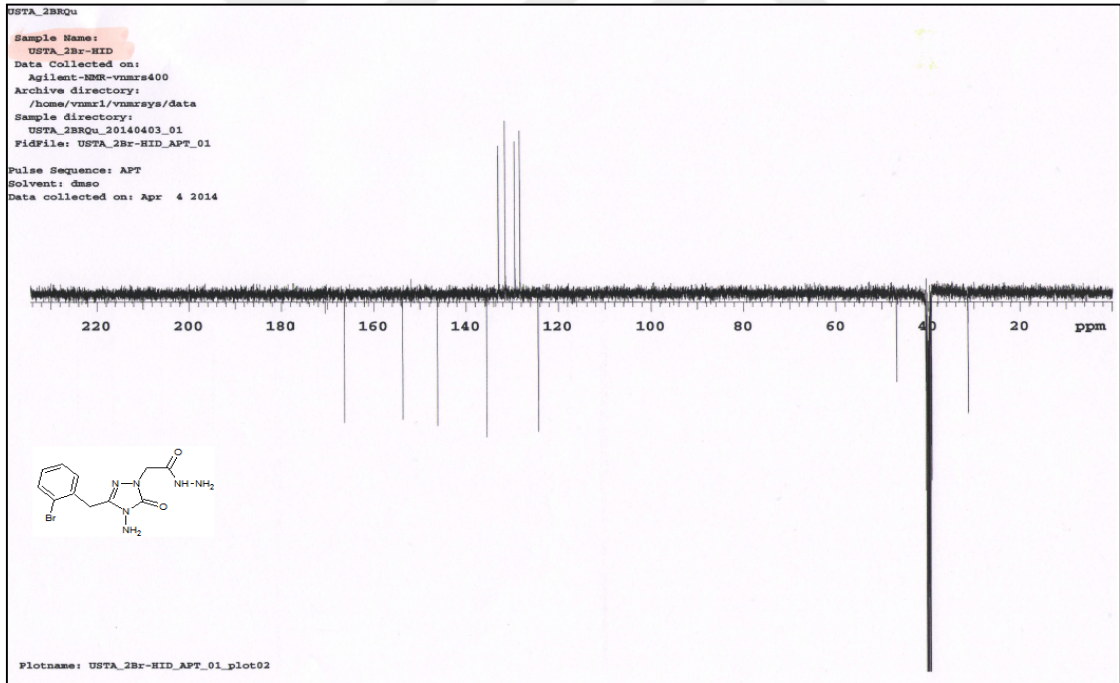
Ek Şekil 43. 5d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



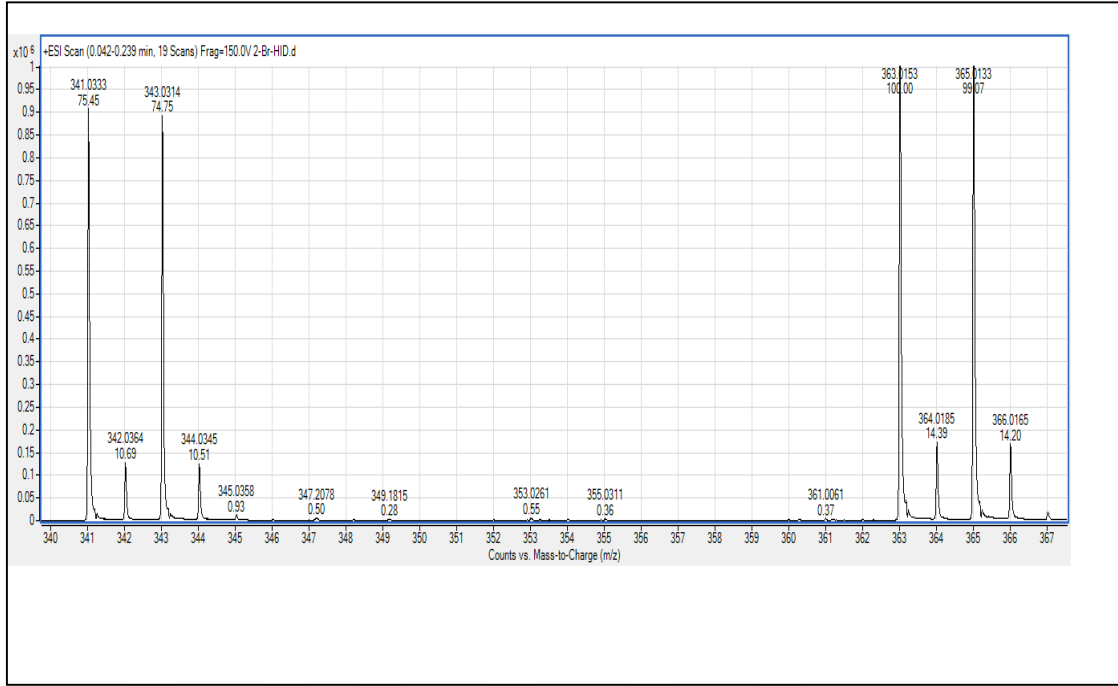
Ek Şekil 44. 5e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



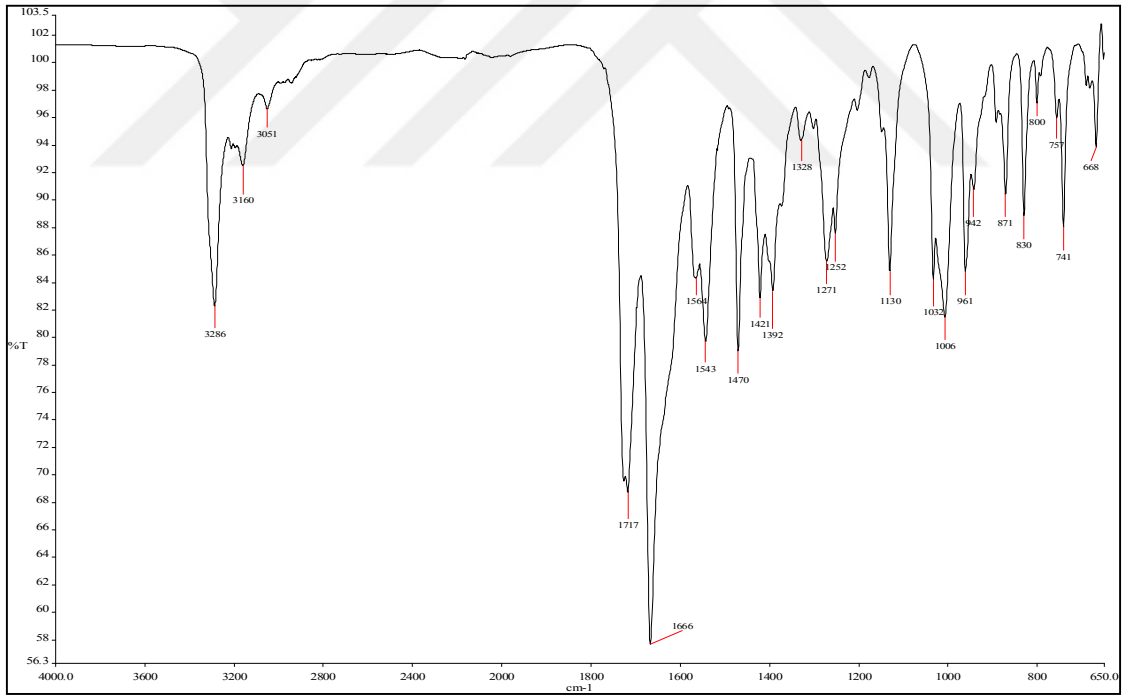
Ek Şekil 45. 5e Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



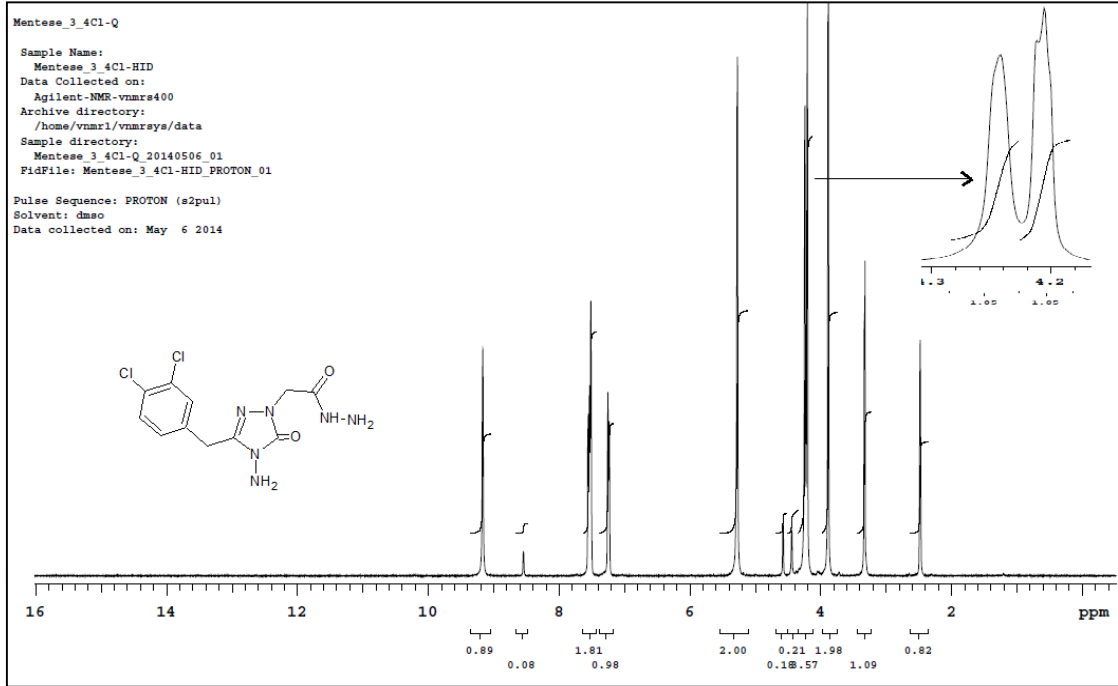
Ek Şekil 46. 5e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



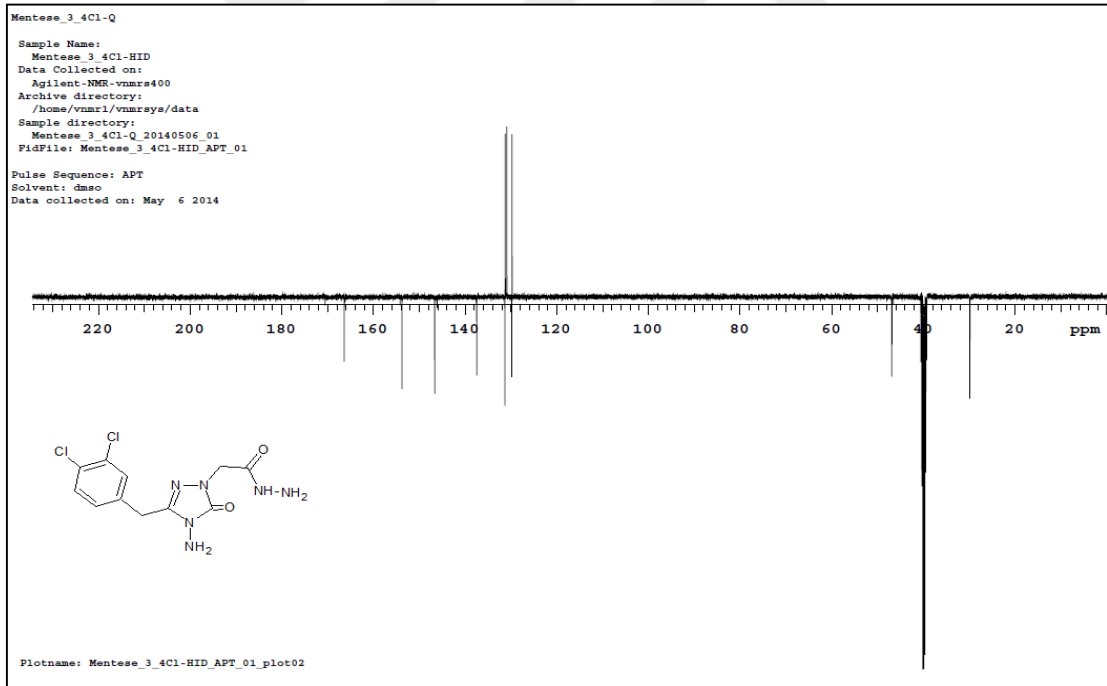
Ek Şekil 47. 5e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



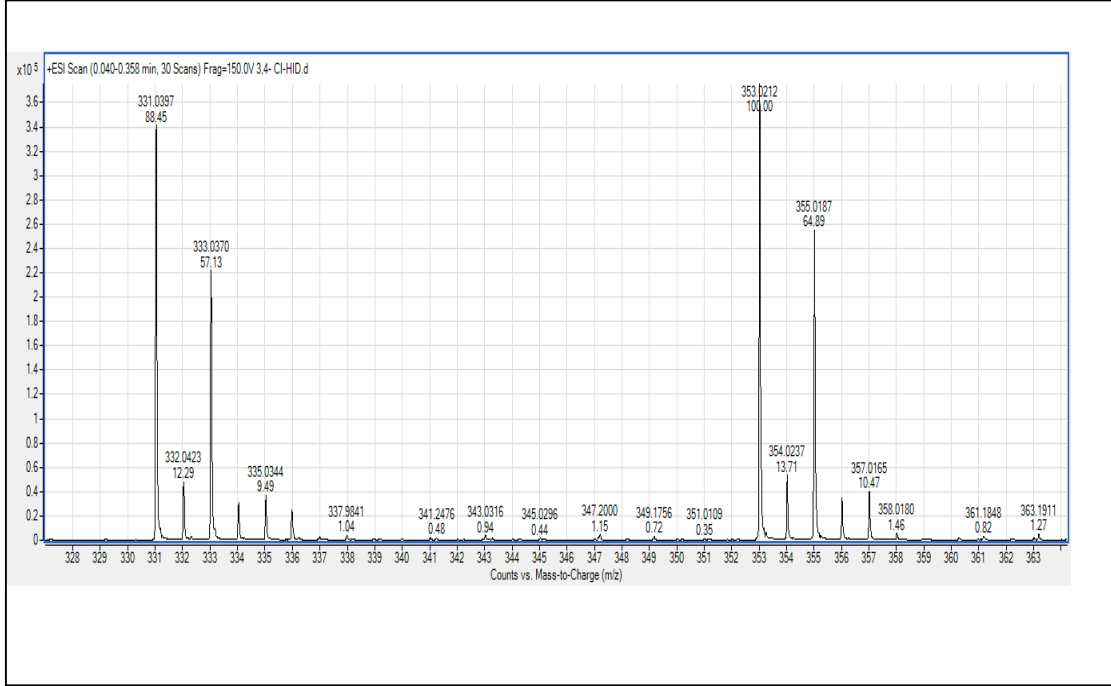
Ek Şekil 48. 5f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



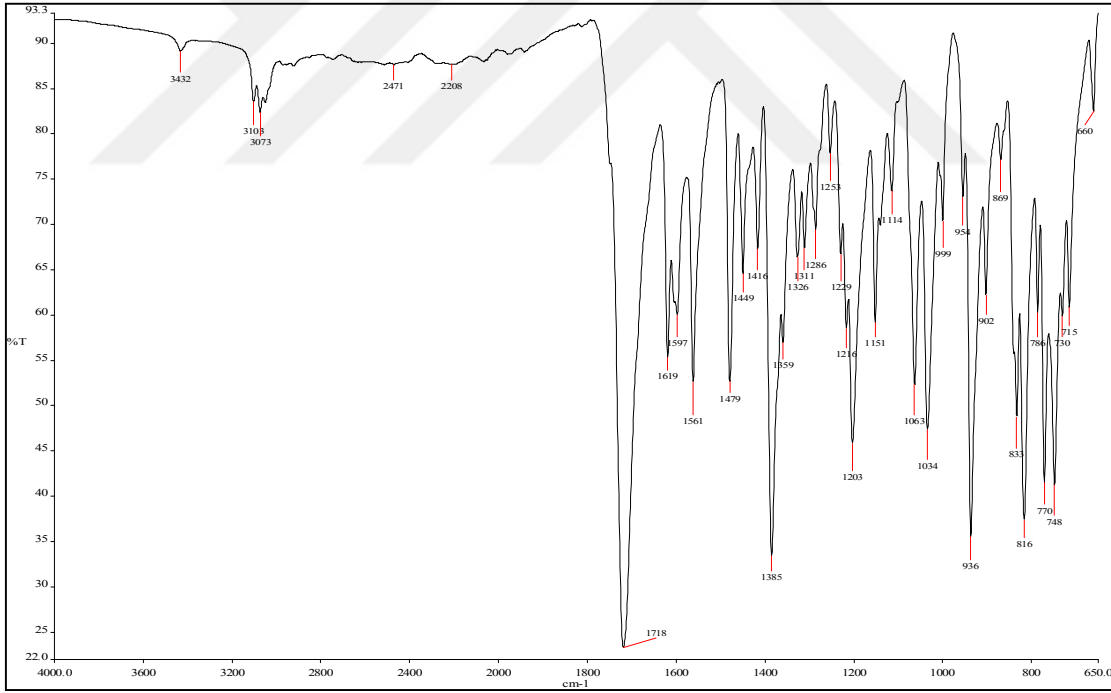
Ek Şekil 49. 5f Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



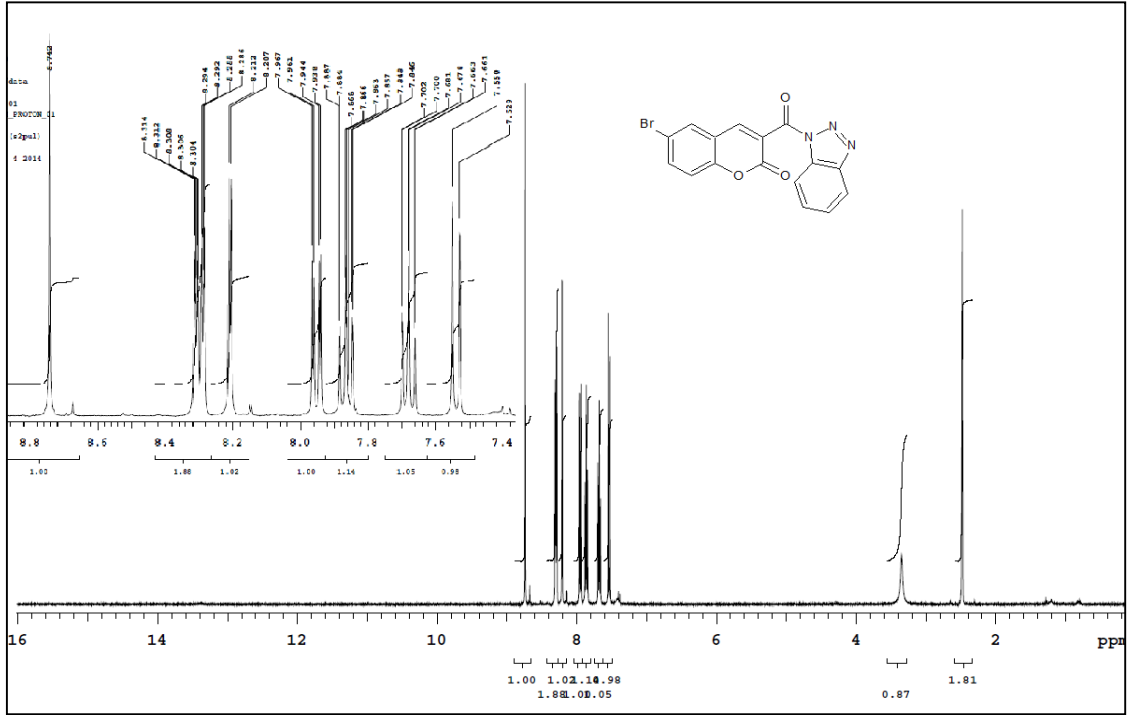
Ek Şekil 50. 5f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



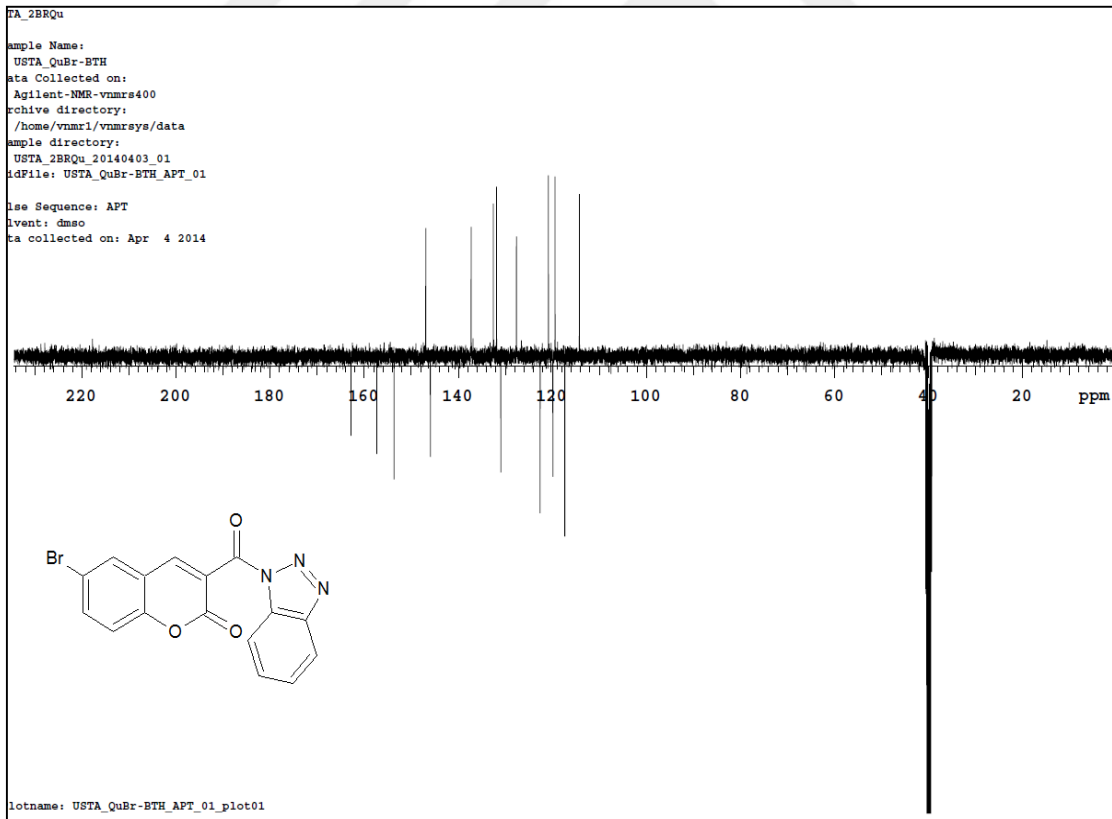
Ek Şekil 51. 5f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



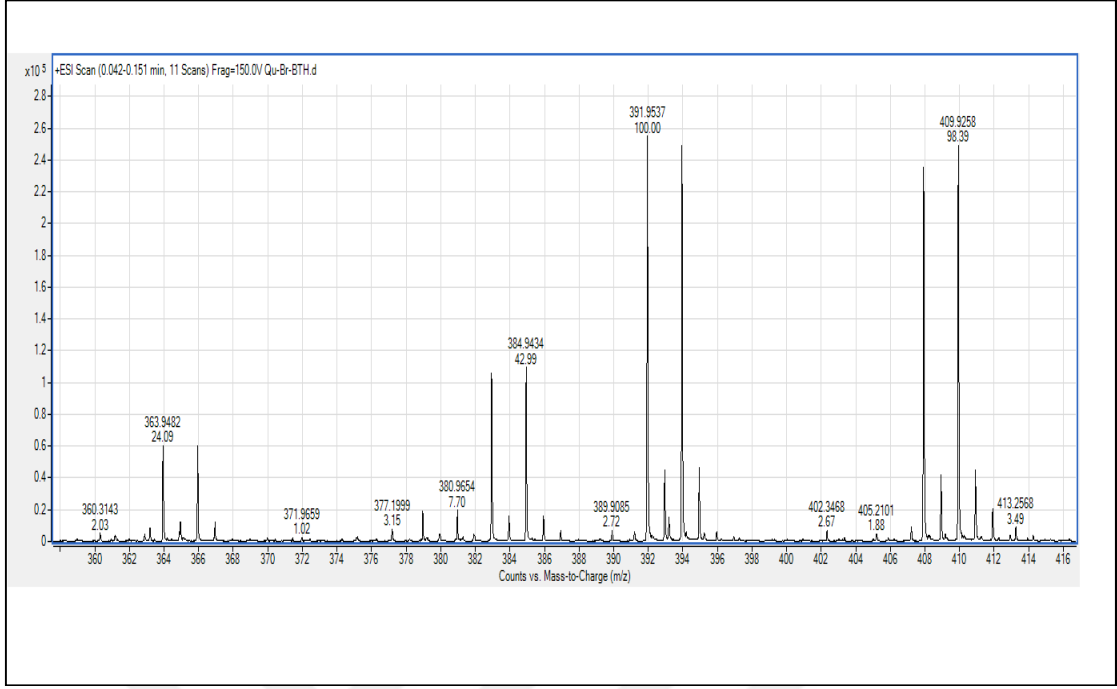
Ek Şekil 52. 8b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



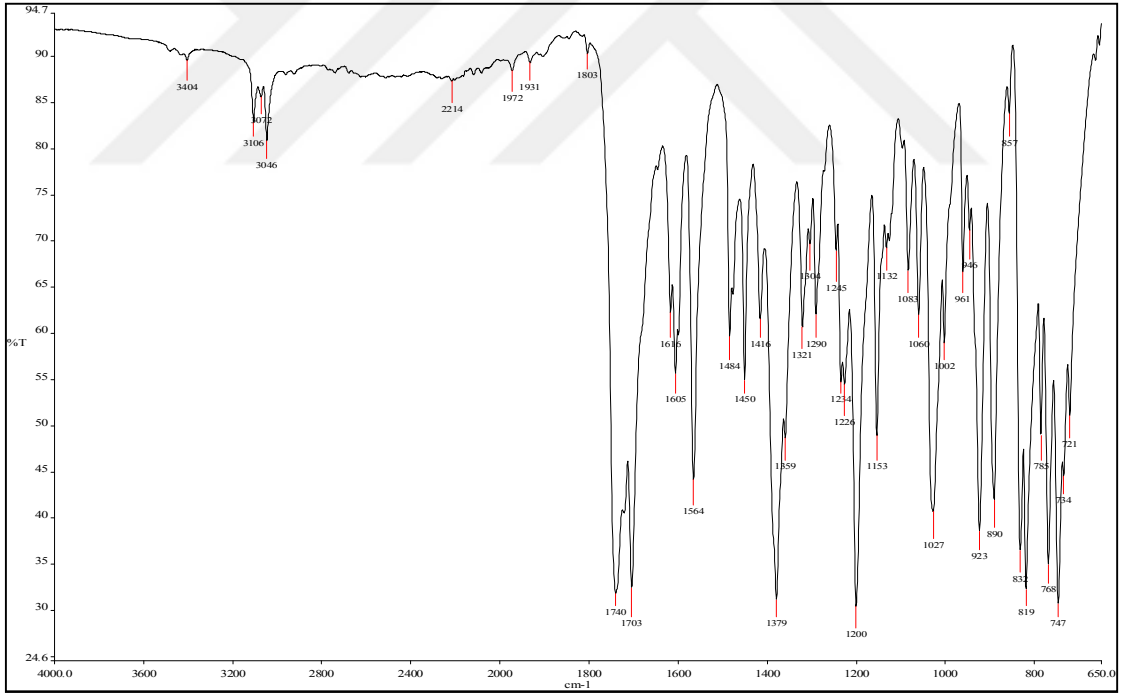
Ek Şekil 53. 8b Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)



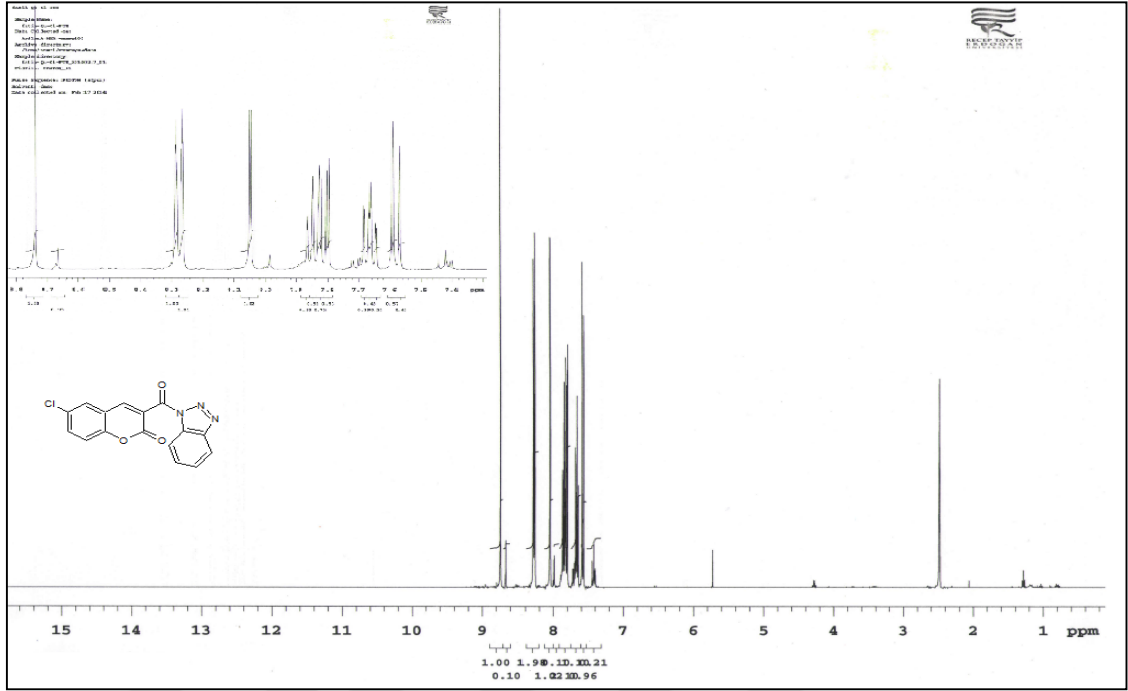
Ek Şekil 54. 8b Nolu bileşiğin ¹³C APT spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆)



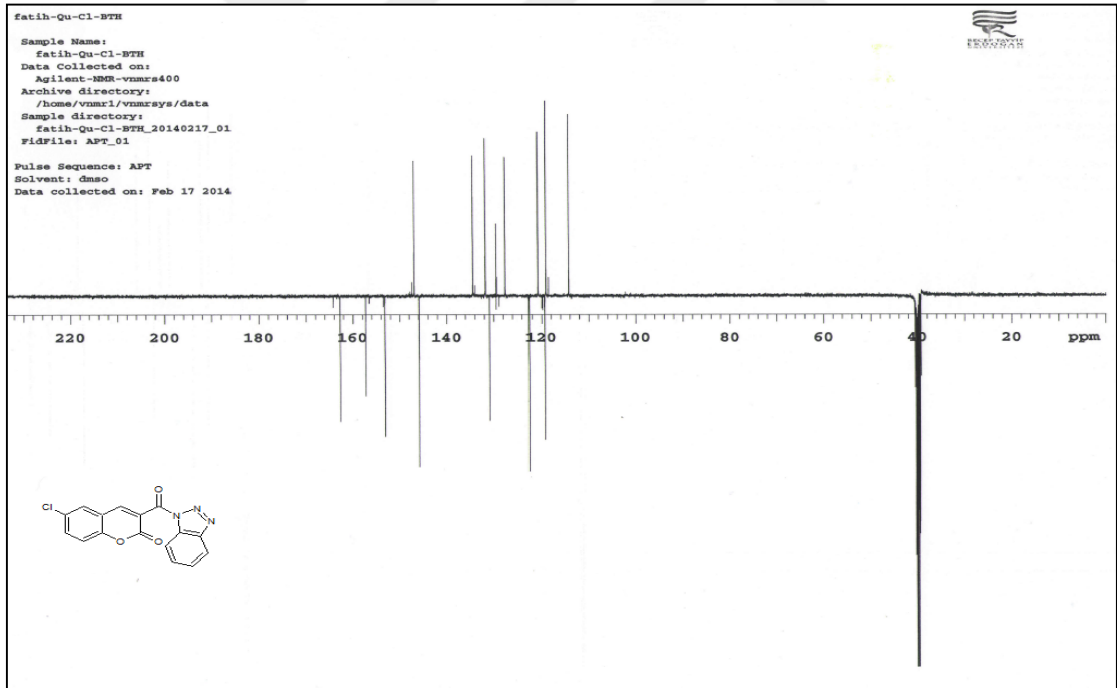
Ek Şekil 55. 8b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



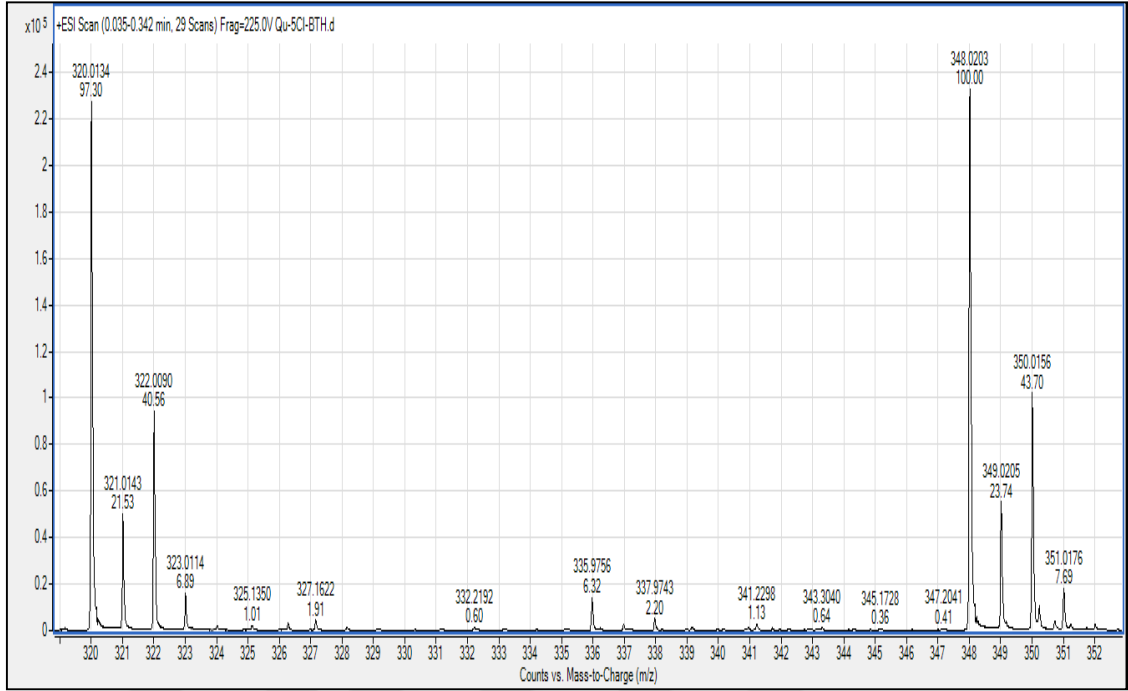
Ek Şekil 56. 8c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



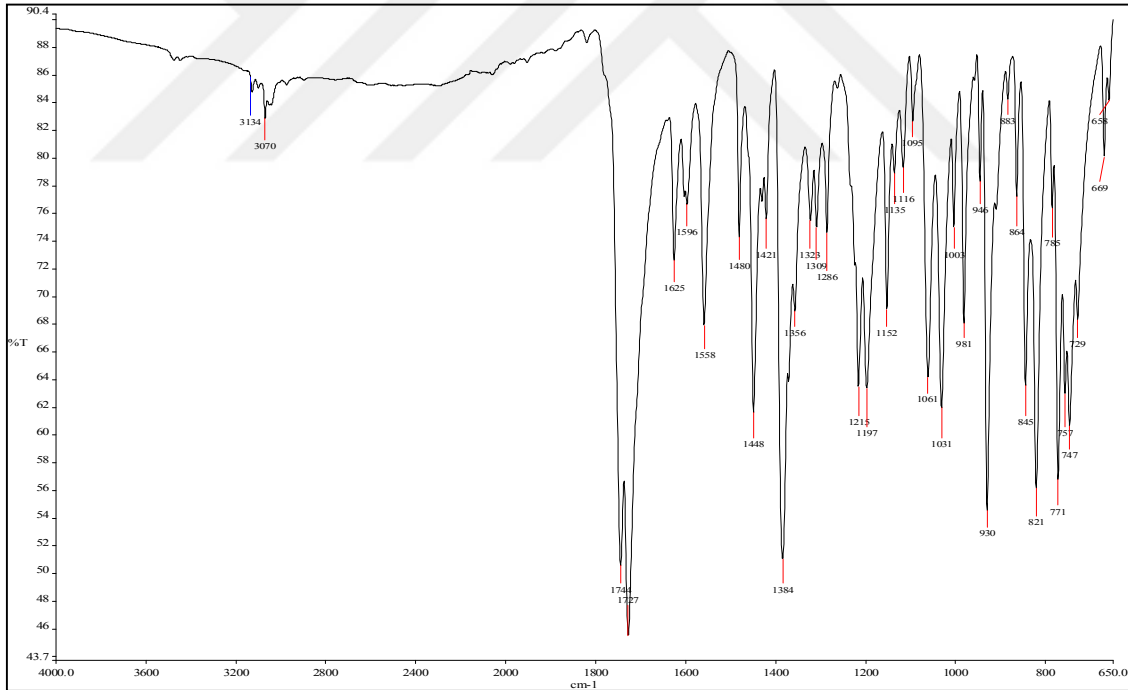
Ek Şekil 57. 8c Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



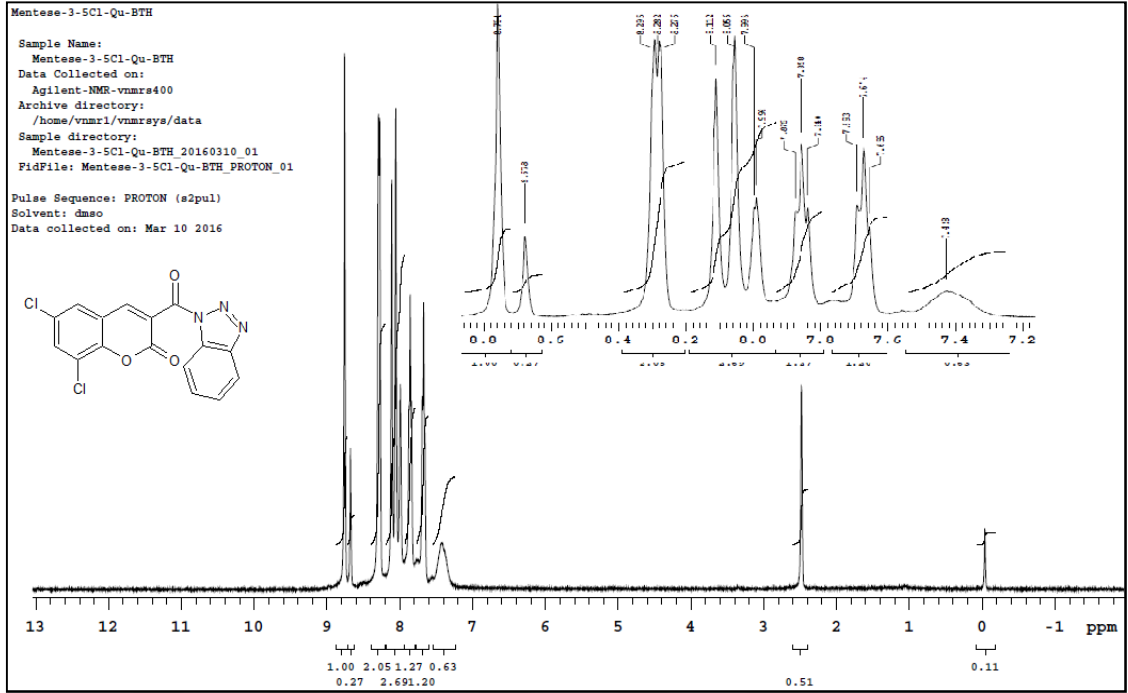
Ek Şekil 58. 8c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



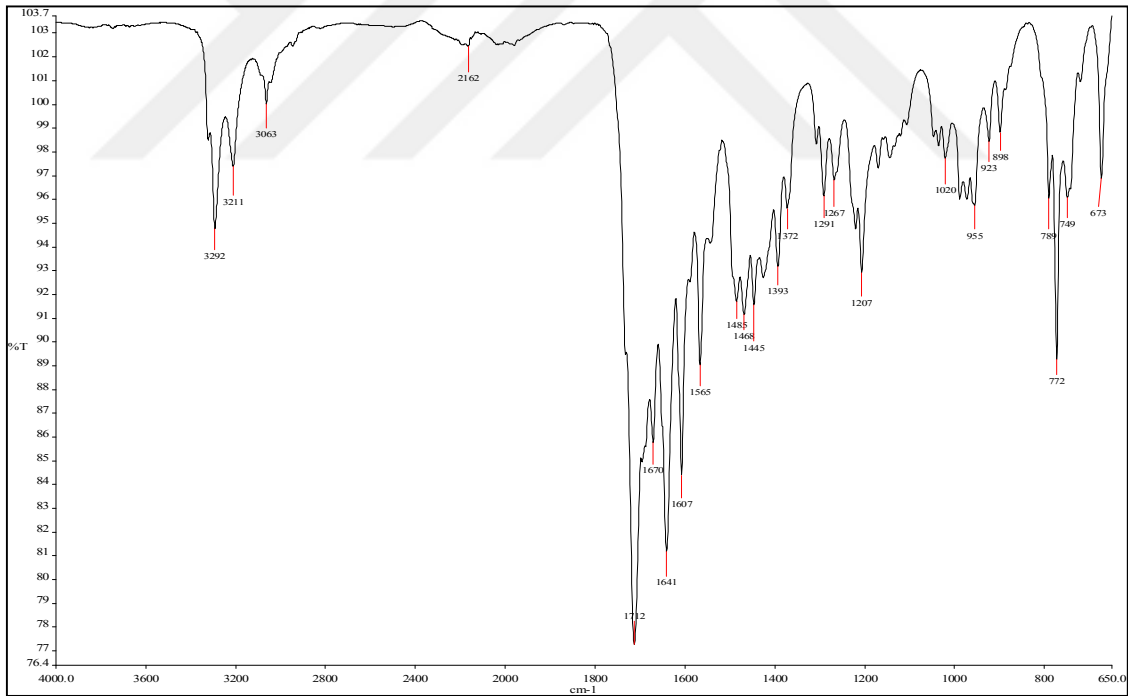
Ek Şekil 59. 8c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



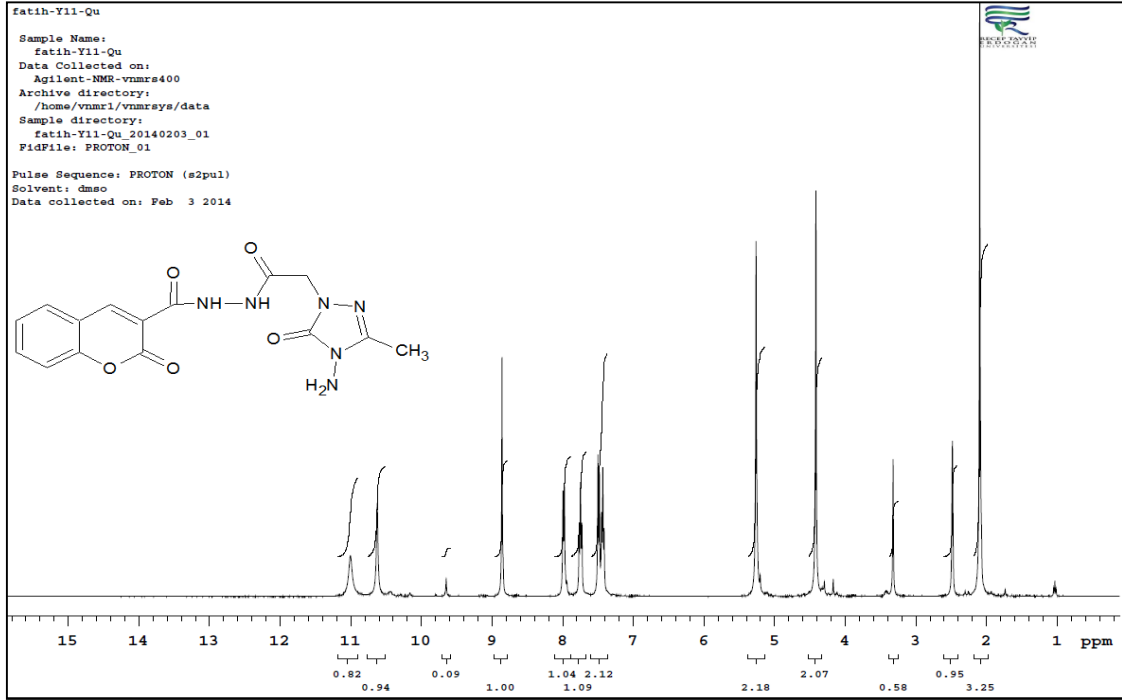
Ek Şekil 60. 8d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



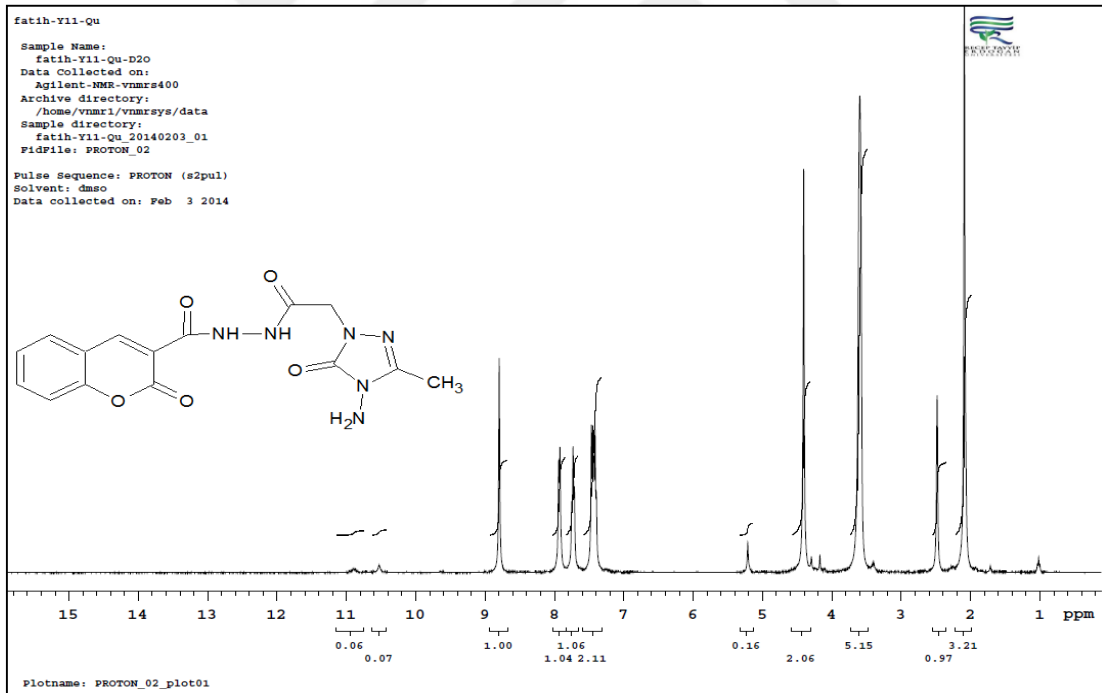
Ek Şekil 61. 8d Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



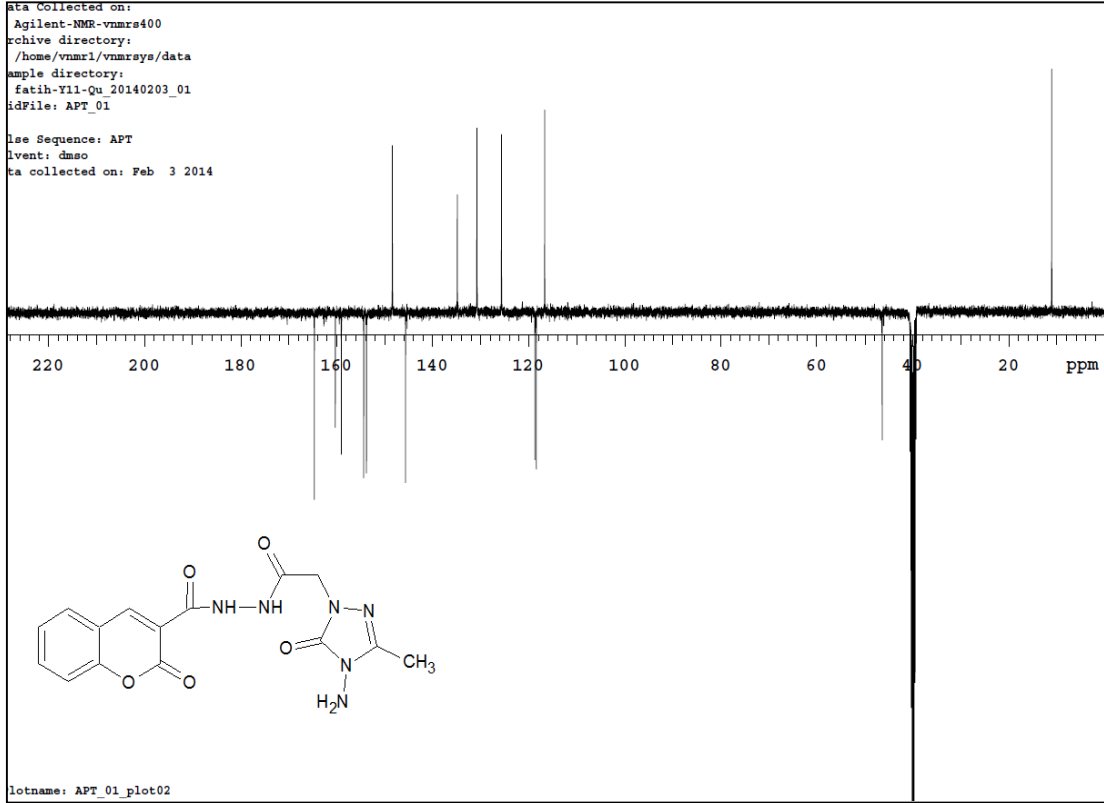
Ek Şekil 62. 9a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



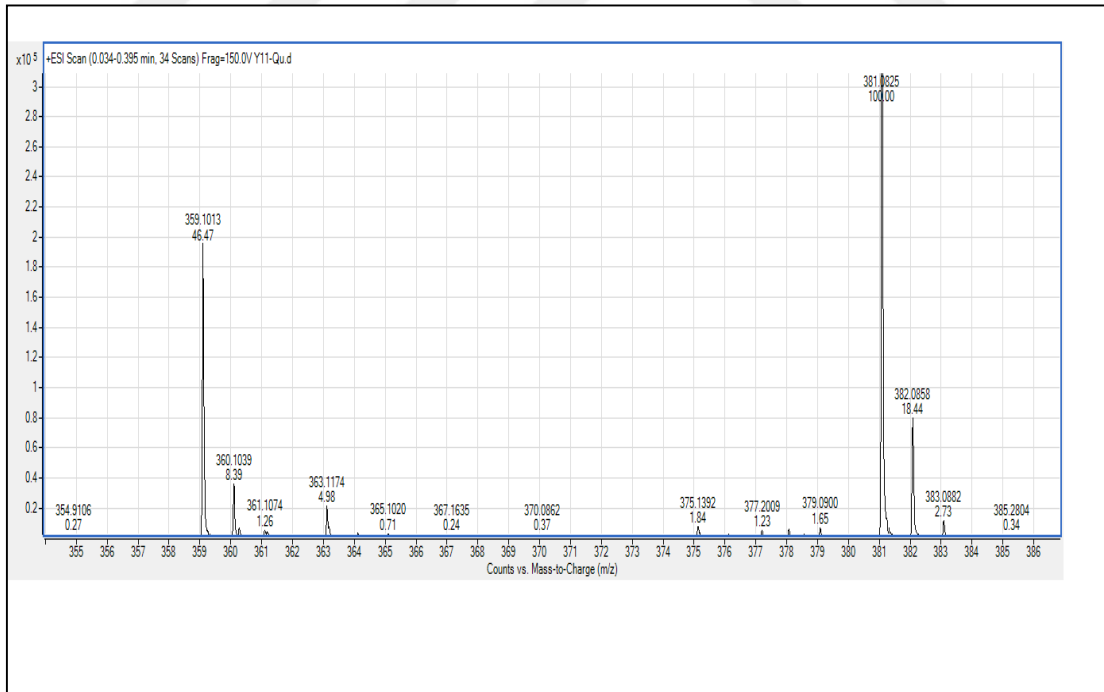
Ek Şekil 63. 9a Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



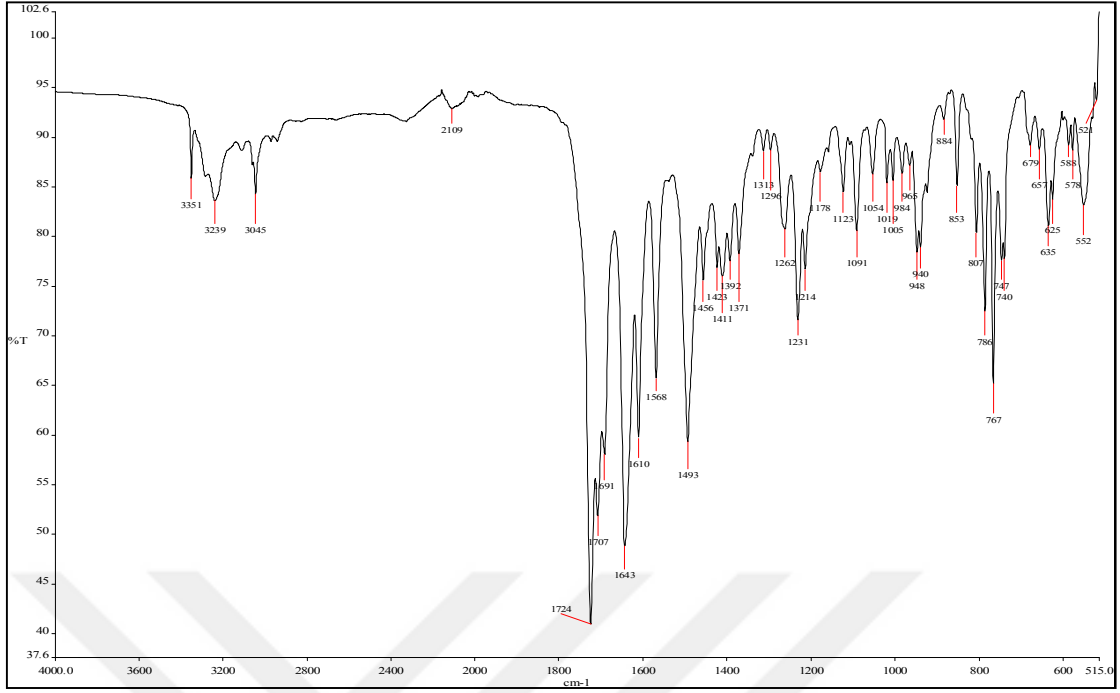
Ek Şekil 64. 9a Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



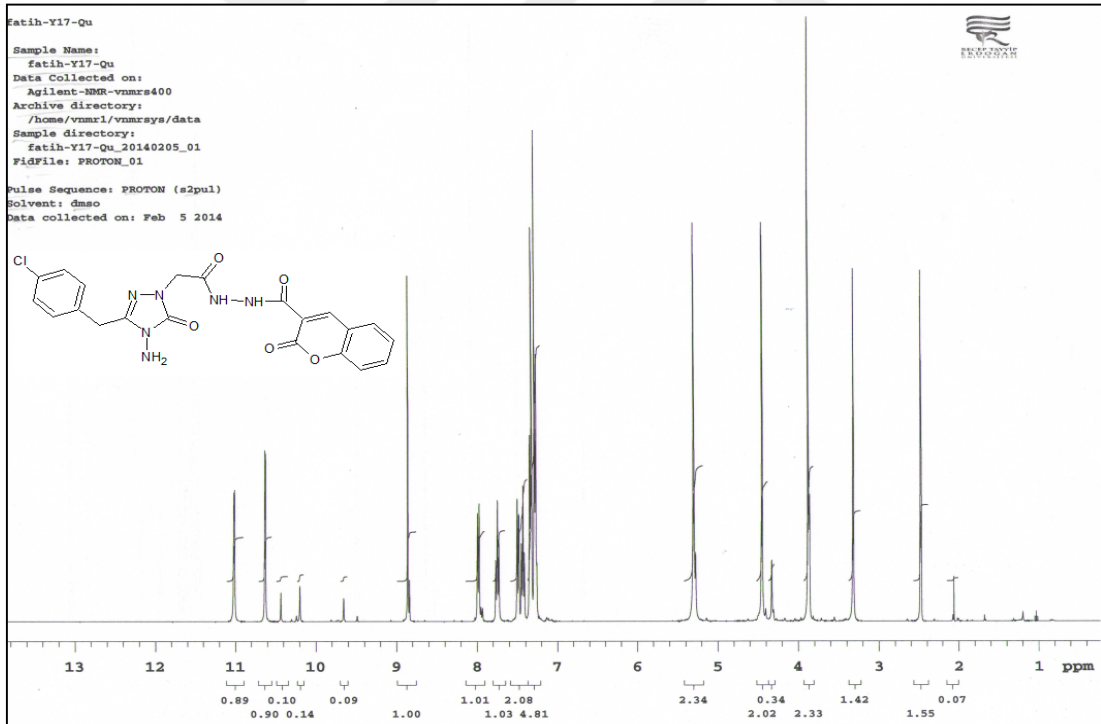
Ek Şekil 65. 9a Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



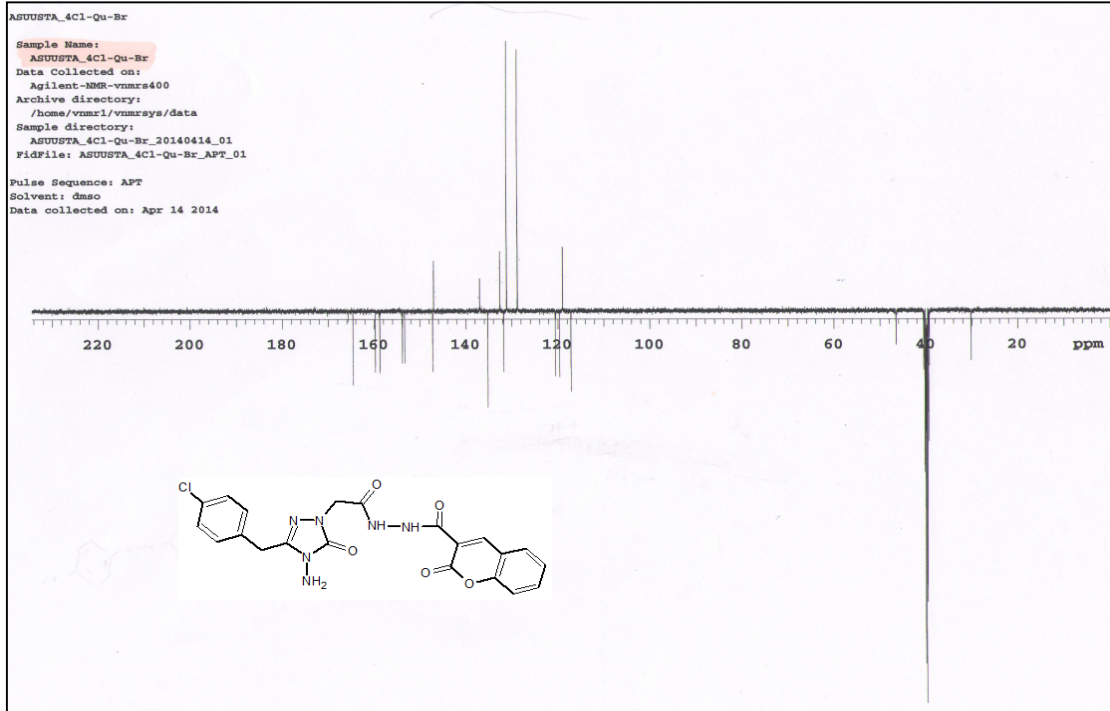
Ek Şekil 66. 9a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



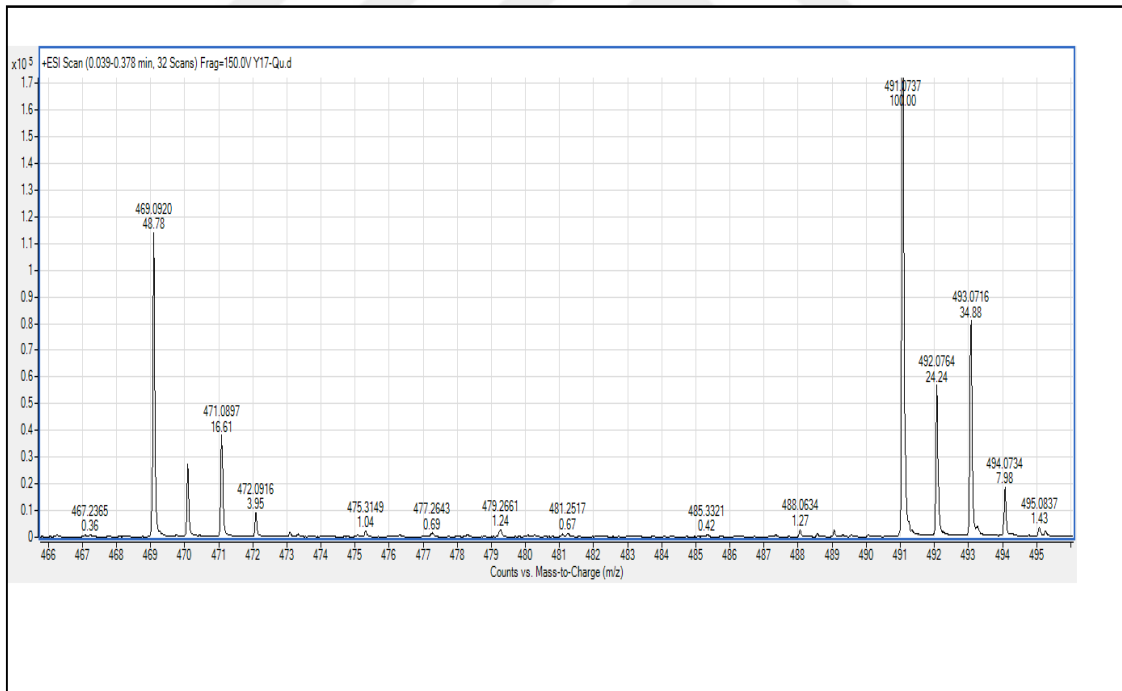
Ek Şekil 67. 9b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



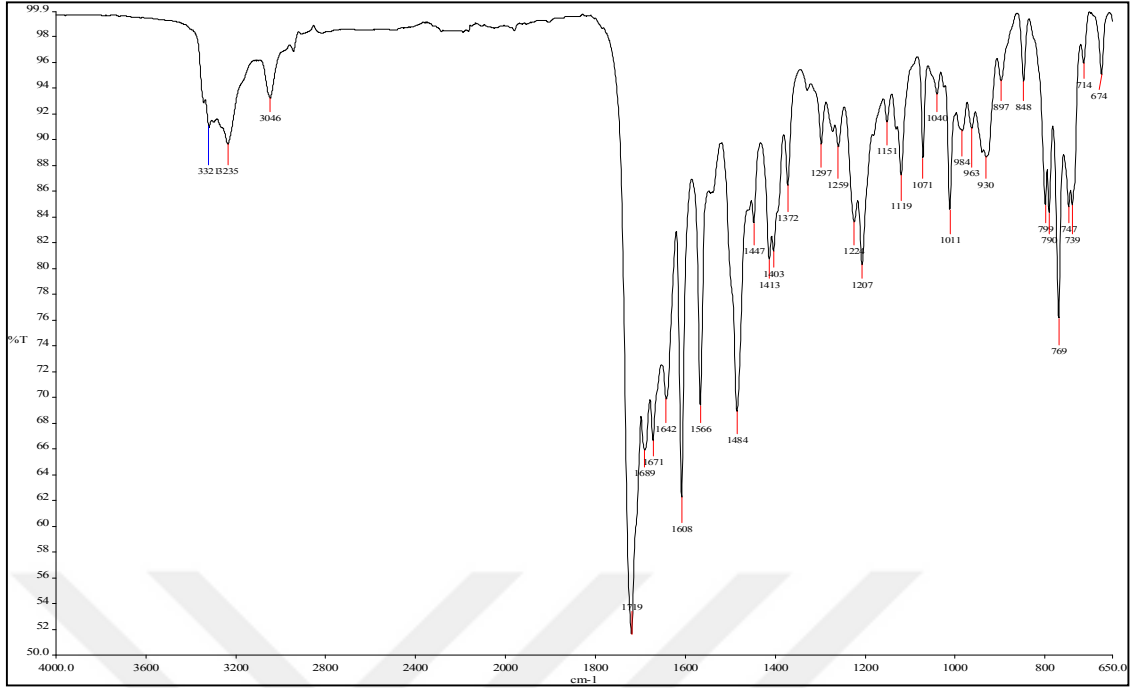
Ek Şekil 68. 9b Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



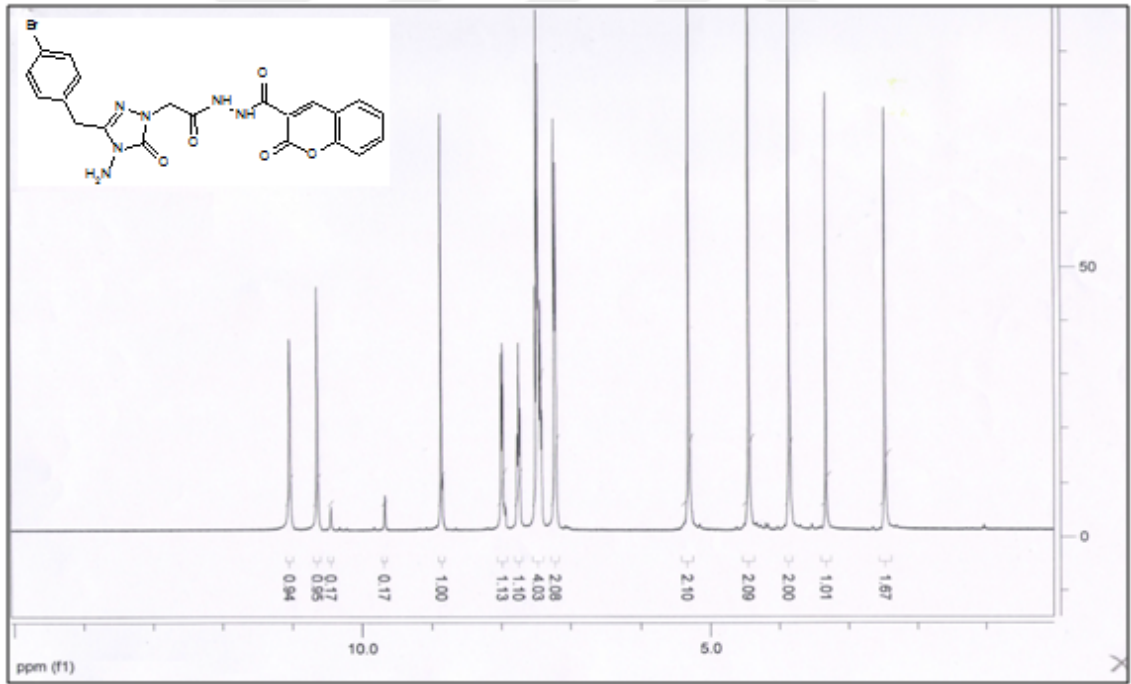
Ek Şekil 69. 9b Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



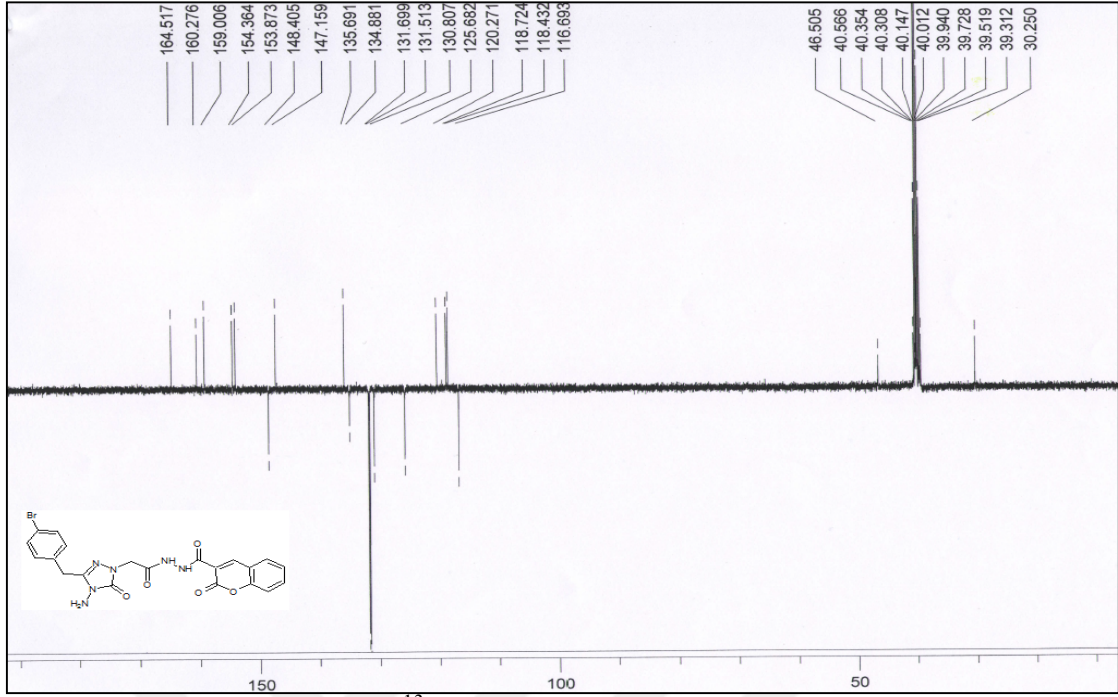
Ek Şekil 70. 9b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



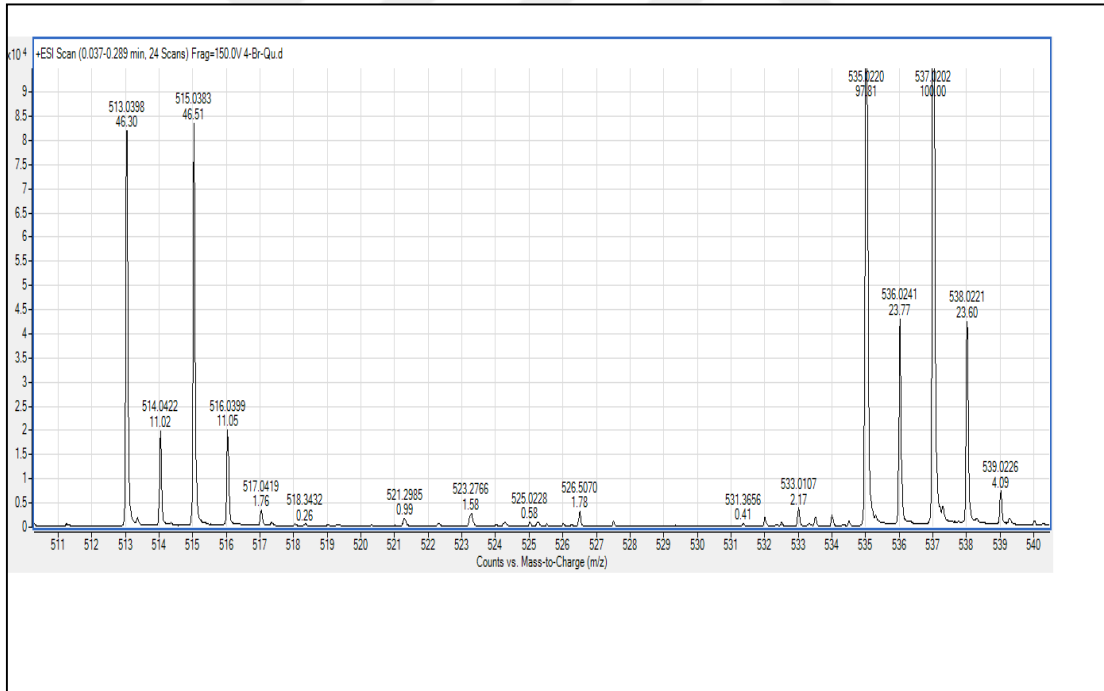
Ek Şekil 71. 9c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



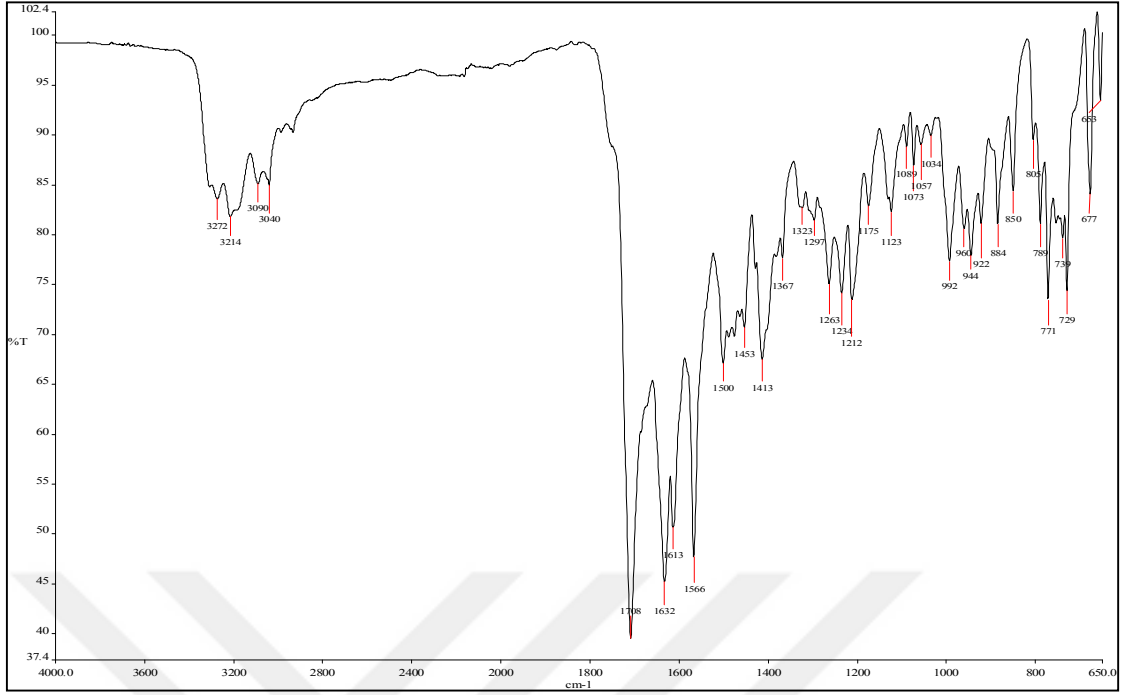
Ek Şekil 72. 9c Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



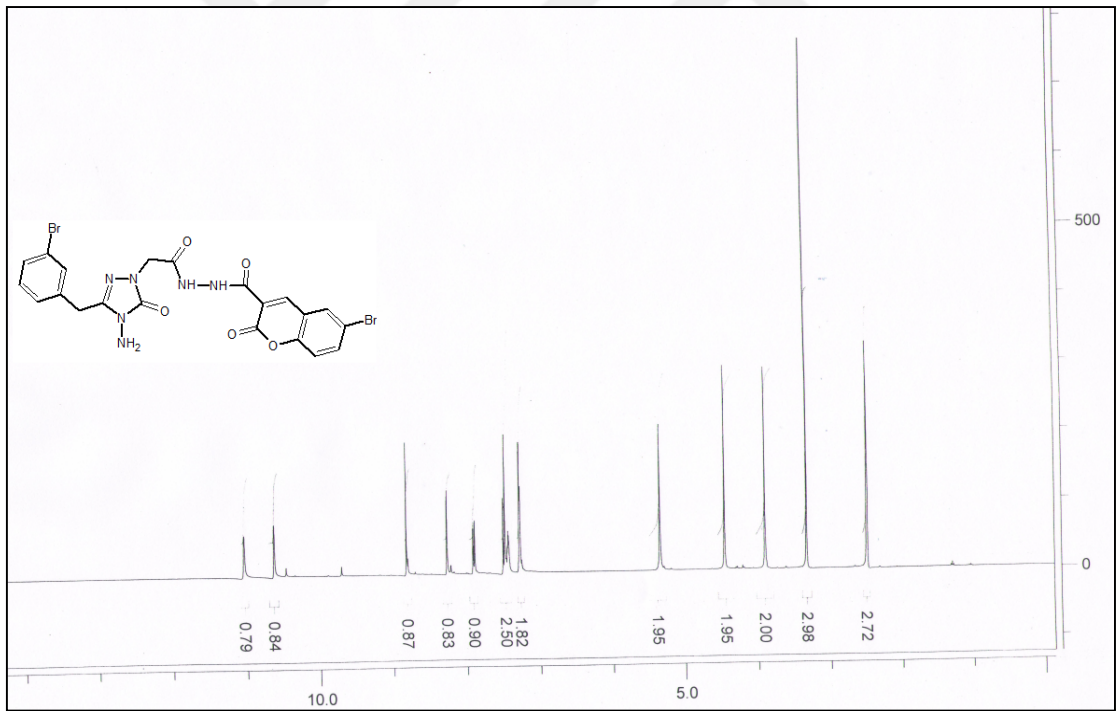
Ek Şekil 73. 9c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



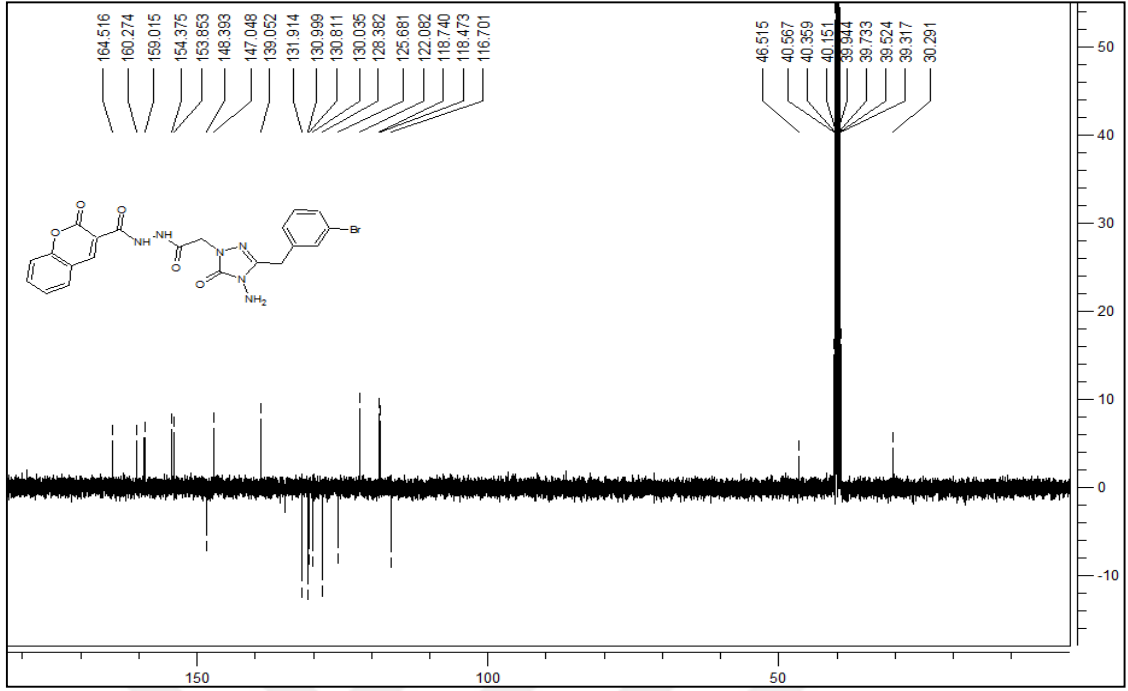
Ek Şekil 74. 9c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



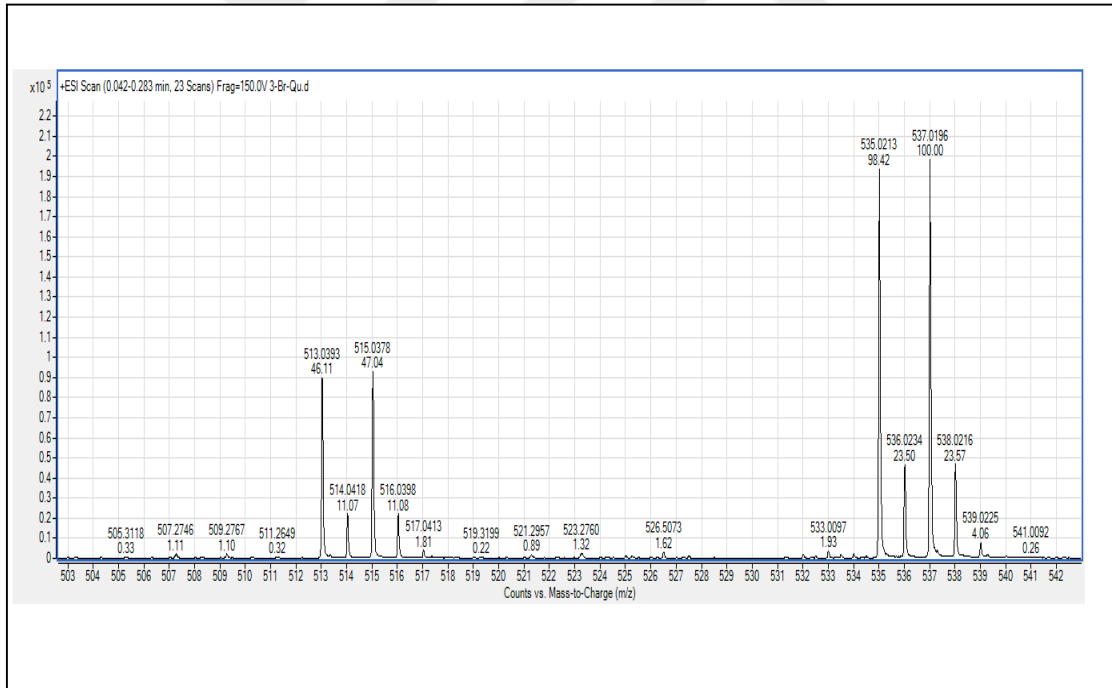
Ek Şekil 75. 9d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



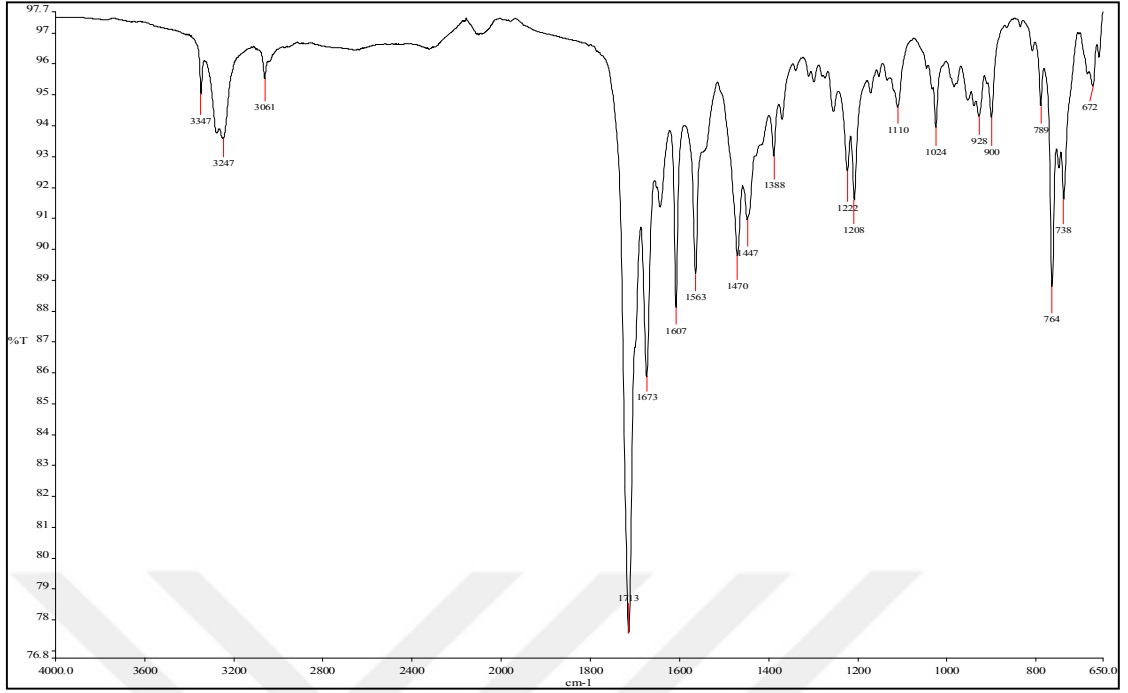
Ek Şekil 76. 9d Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)



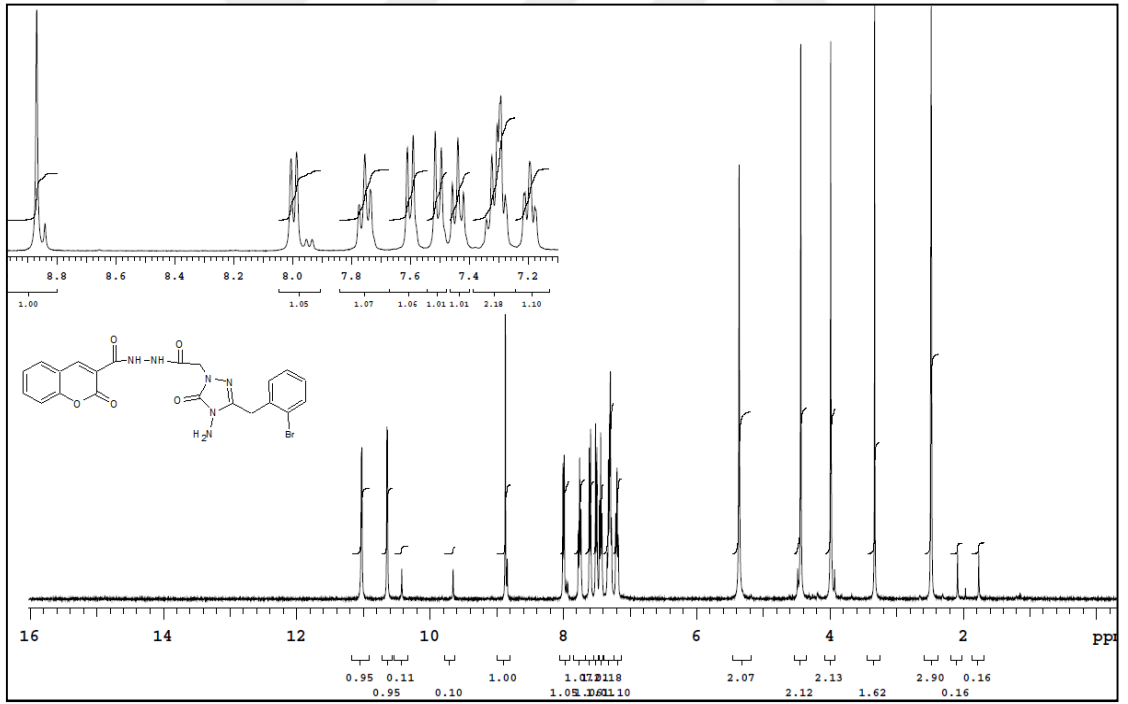
Ek Şekil 77. 9d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



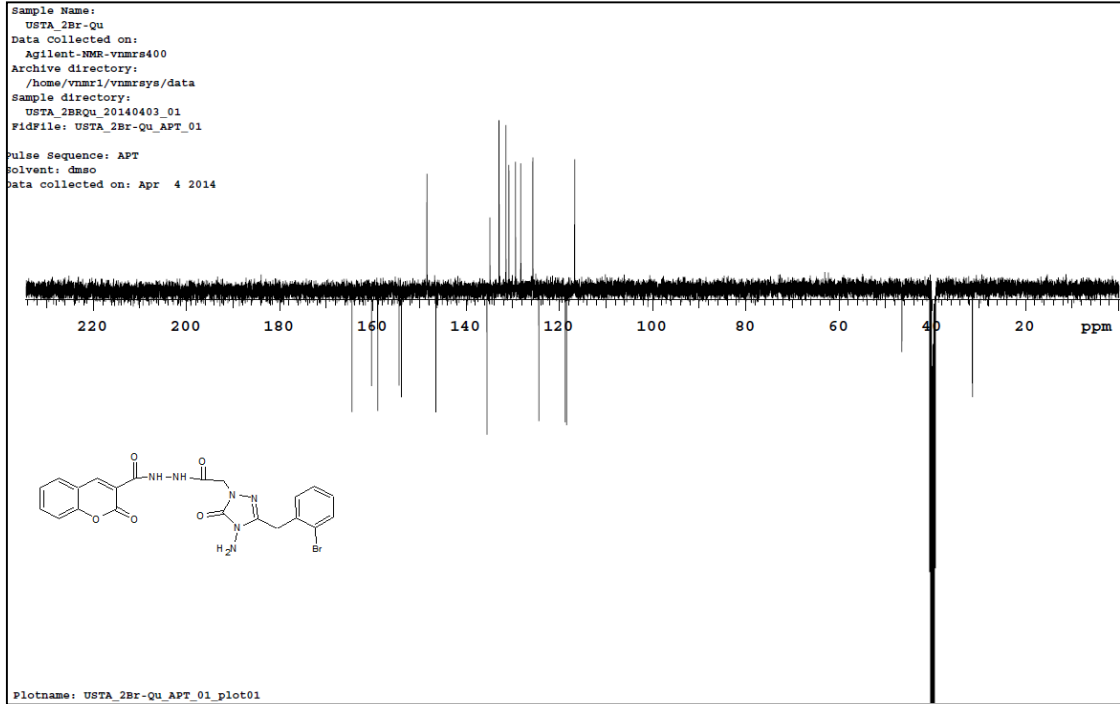
Ek Şekil 78. 9d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



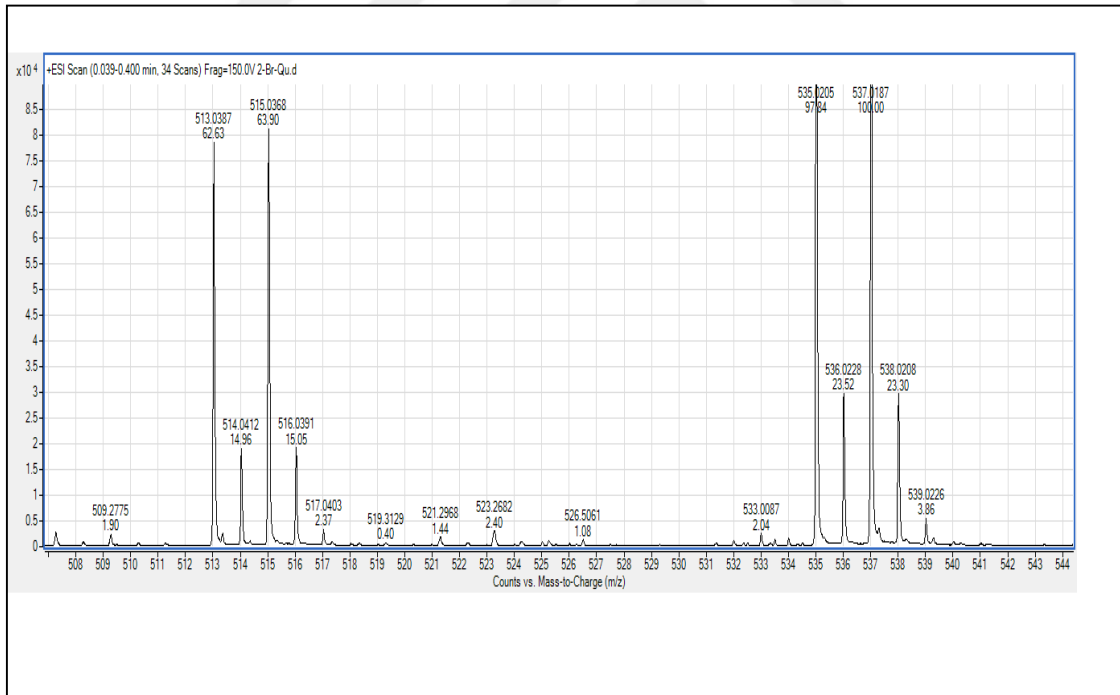
Ek Şekil 79. 9e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



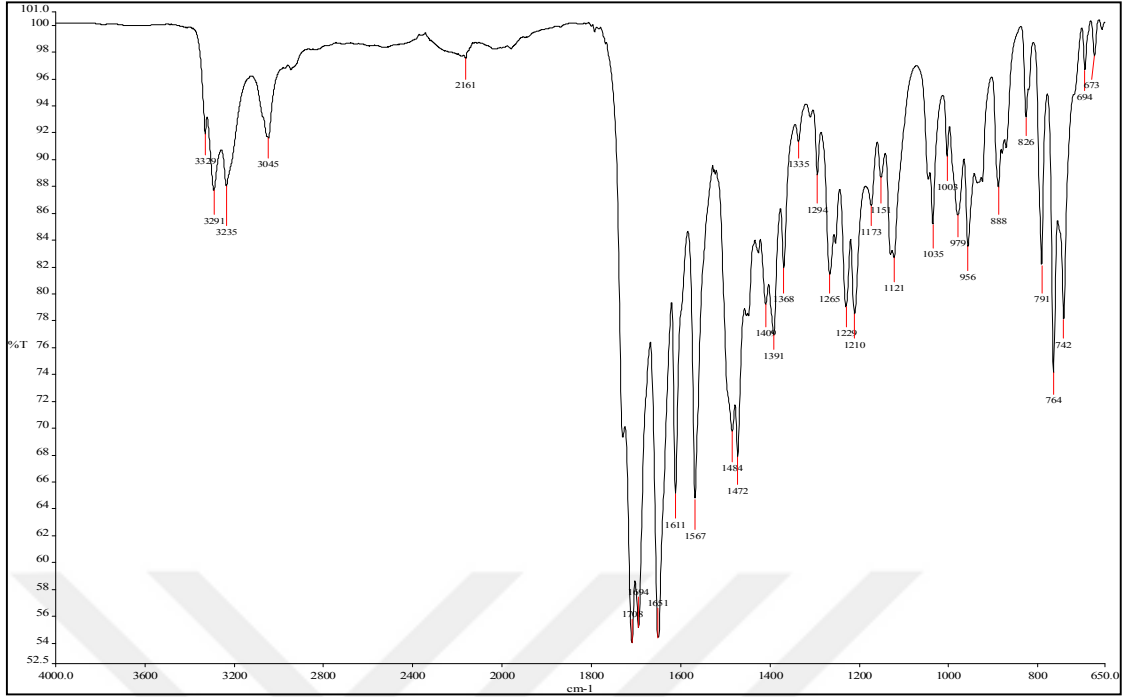
Ek Şekil 80. 9e Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



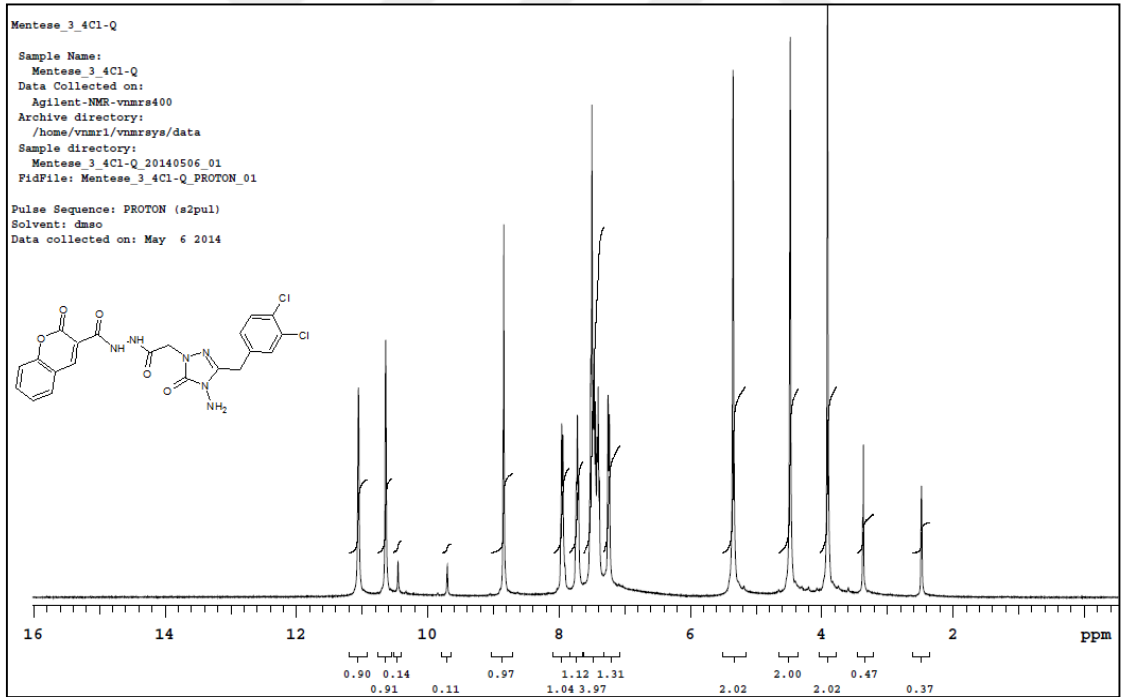
Ek Şekil 81. 9e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



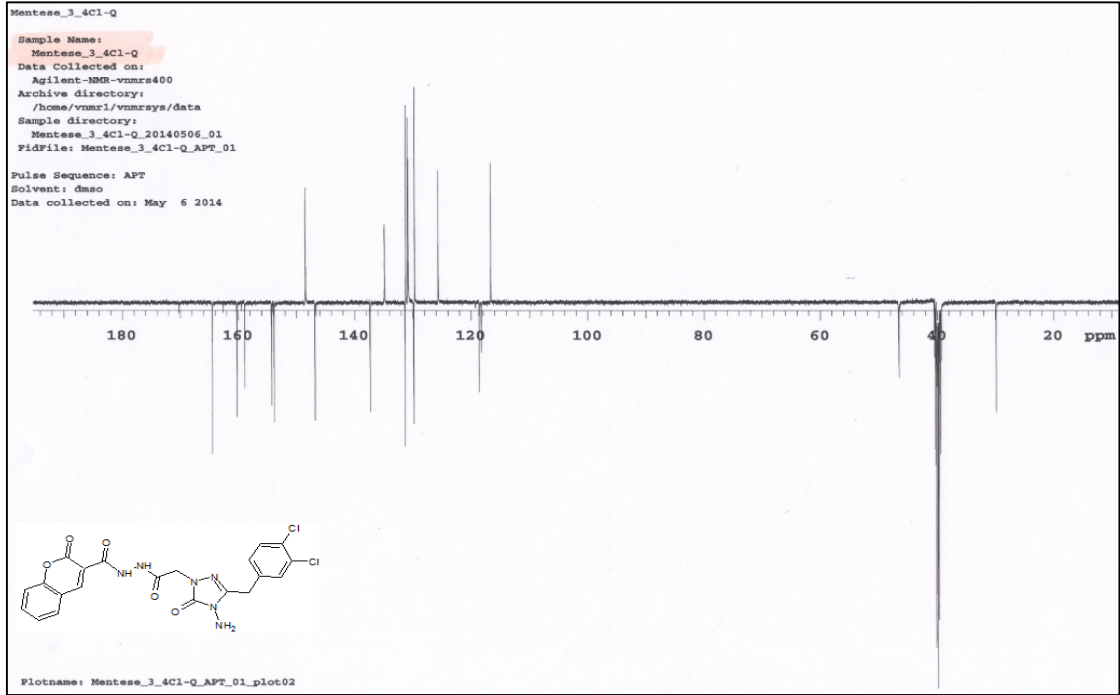
Ek Şekil 82. 9e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



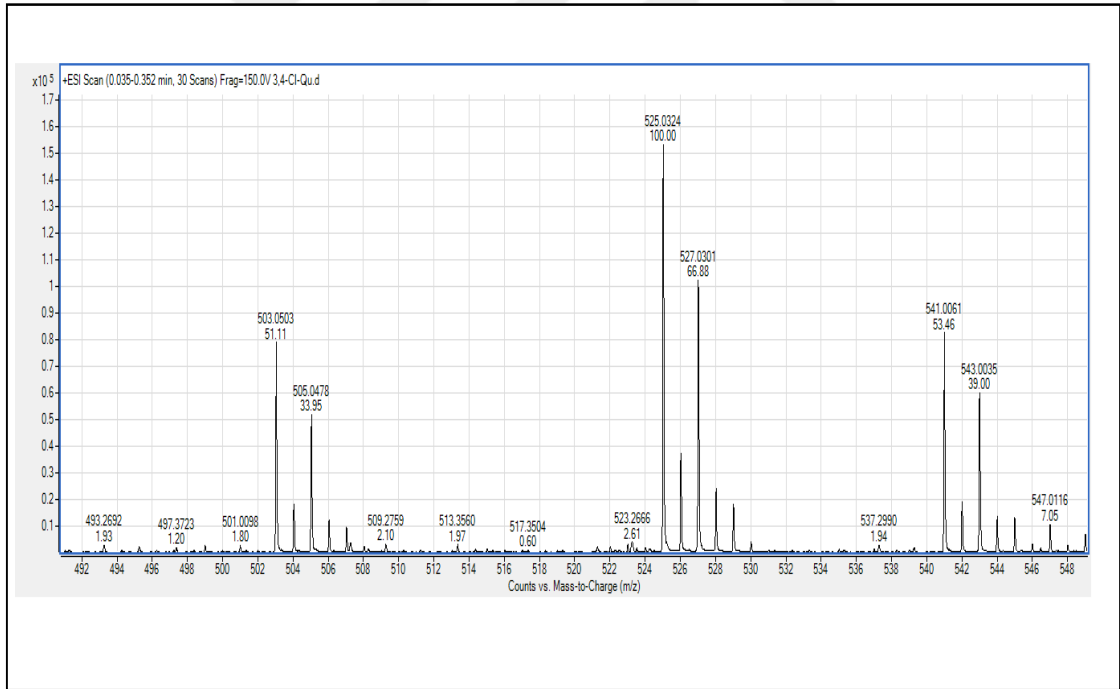
Ek Şekil 83. 9f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



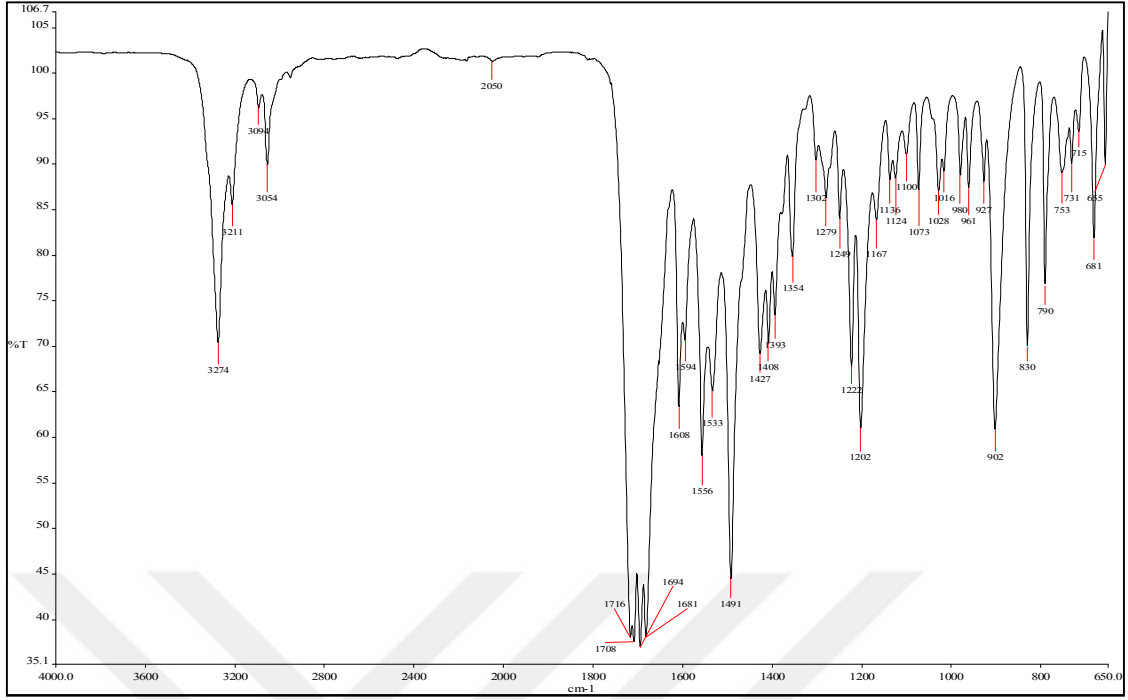
Ek Şekil 84. 9f Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



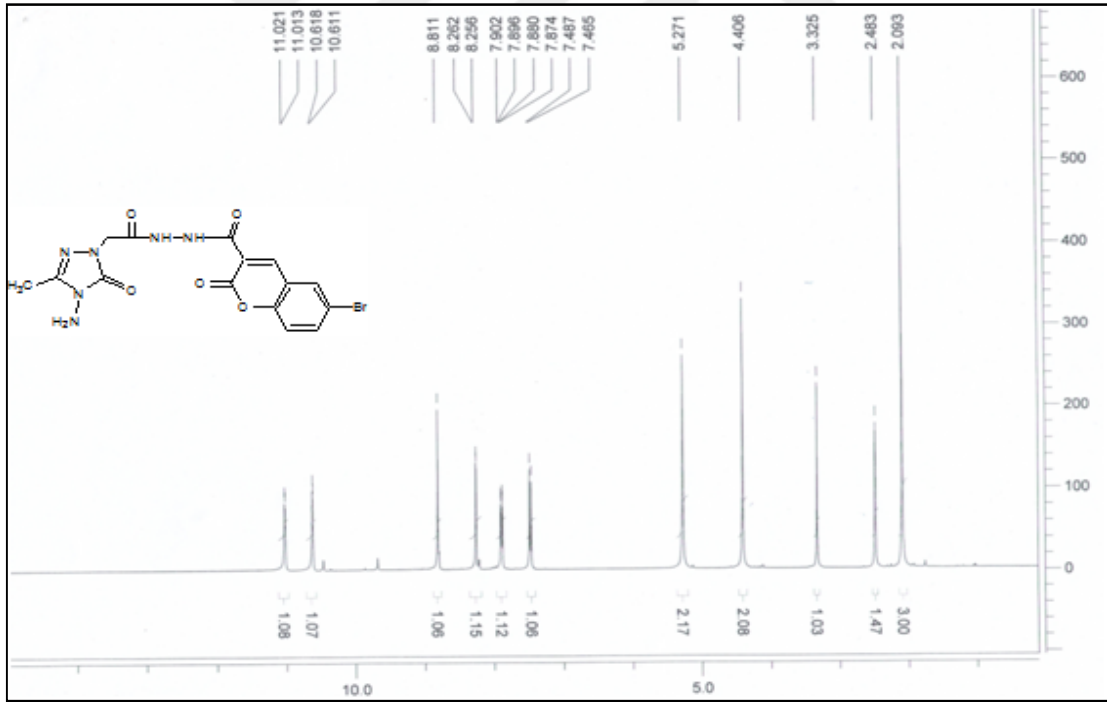
Ek Şekil 85. 9f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



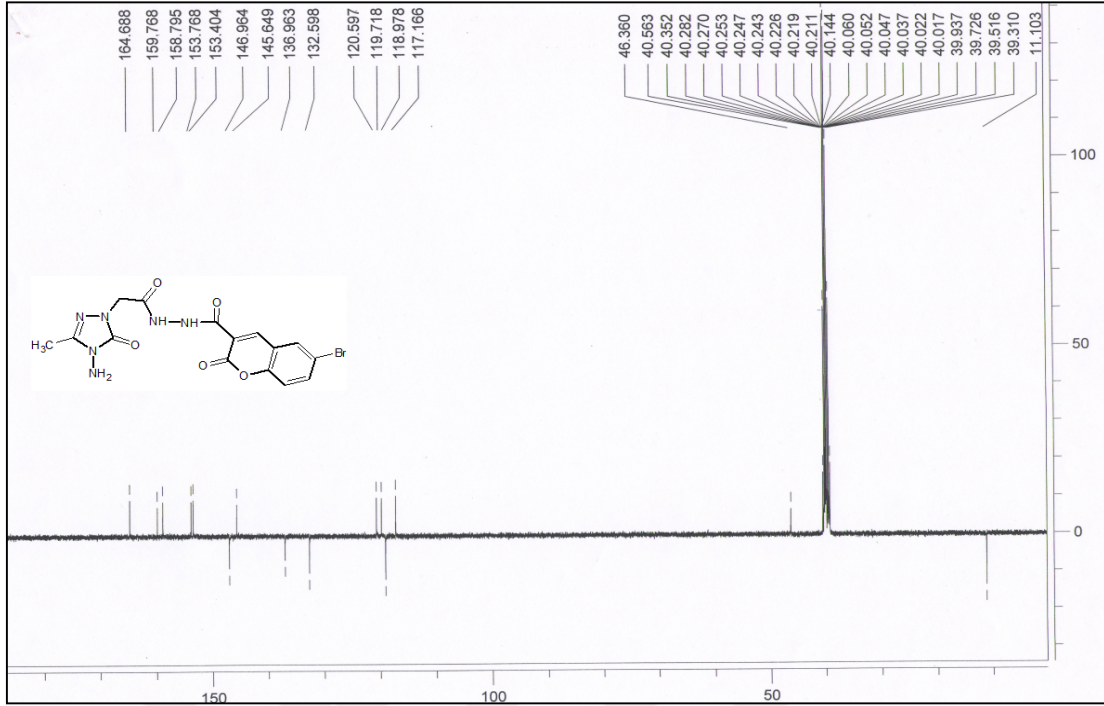
Ek Şekil 86. 9f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



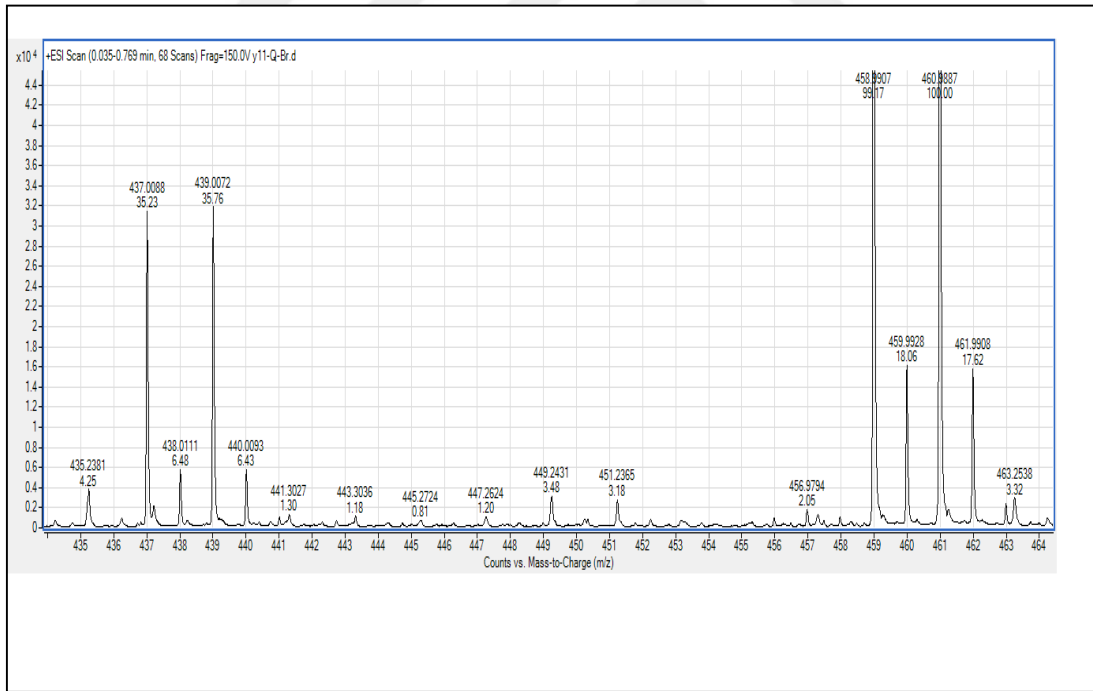
Ek Şekil 87. 10a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



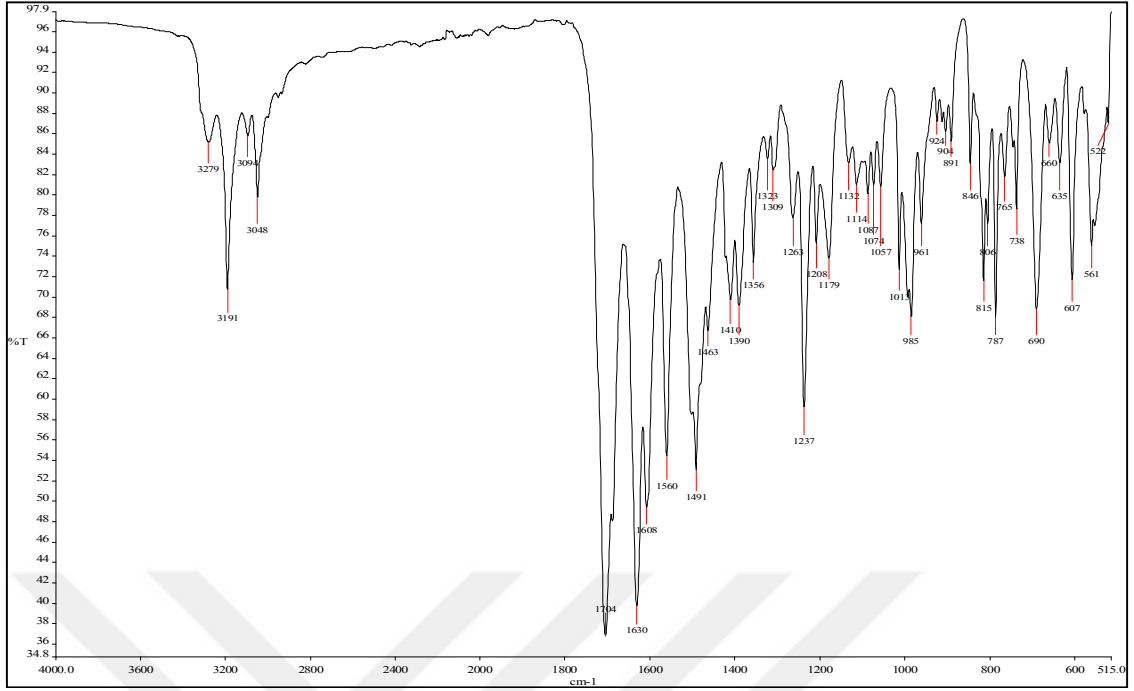
Ek Şekil 88. 10a Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)



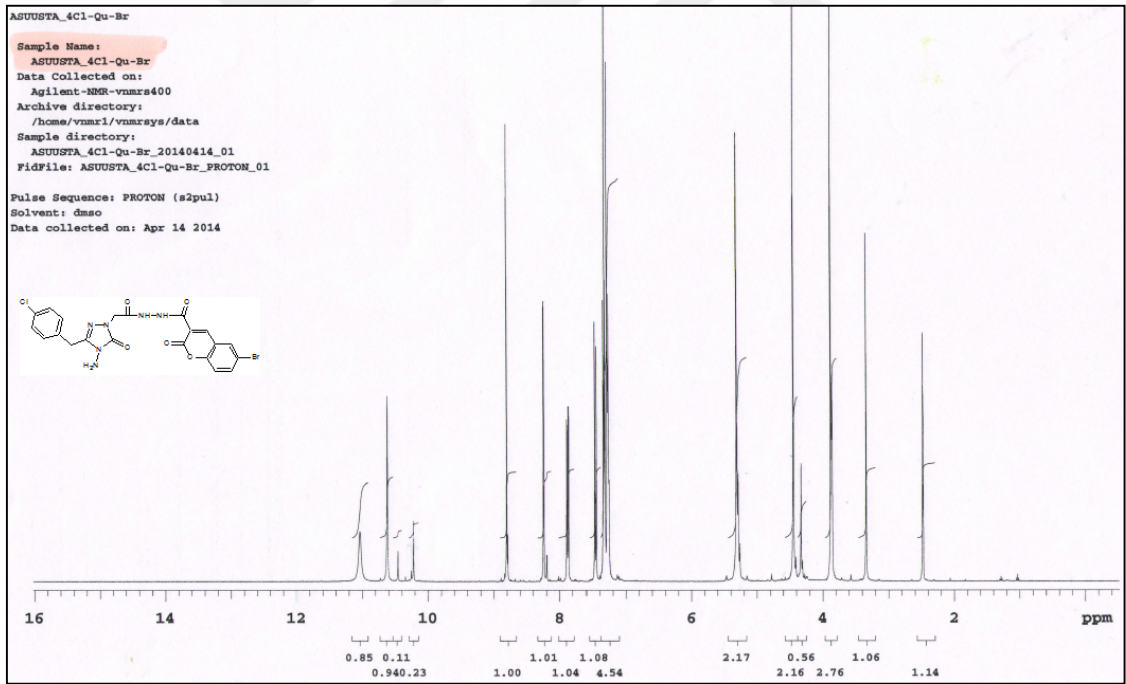
Ek Şekil 89. 10a Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



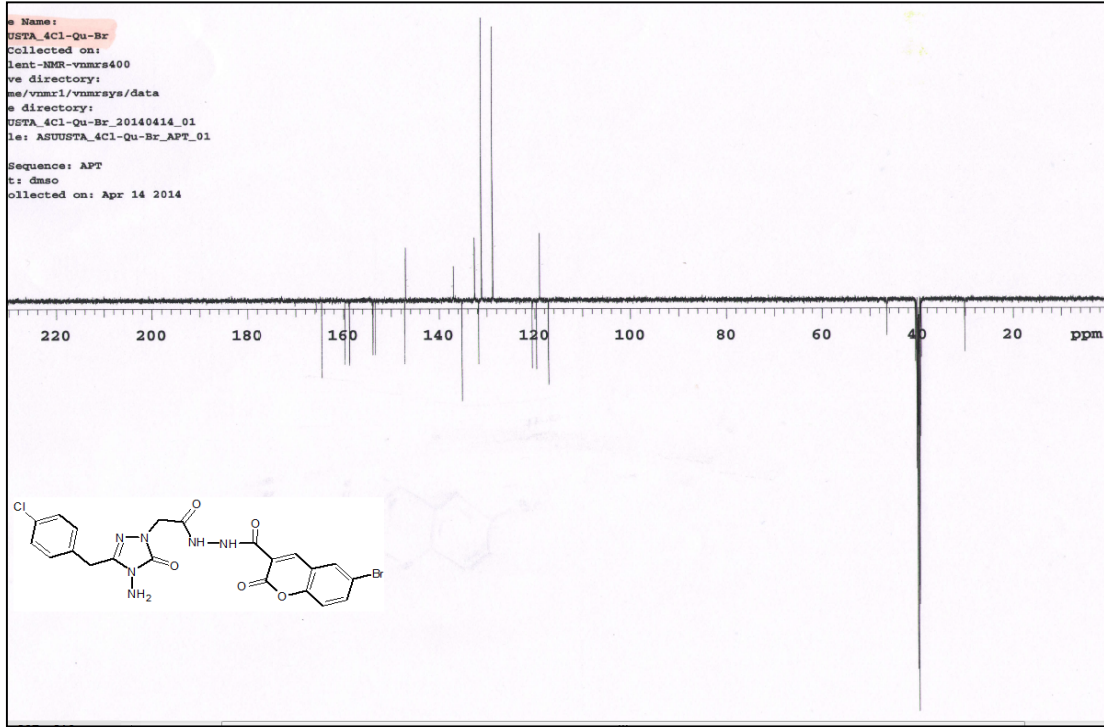
Ek Şekil 90. 10a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



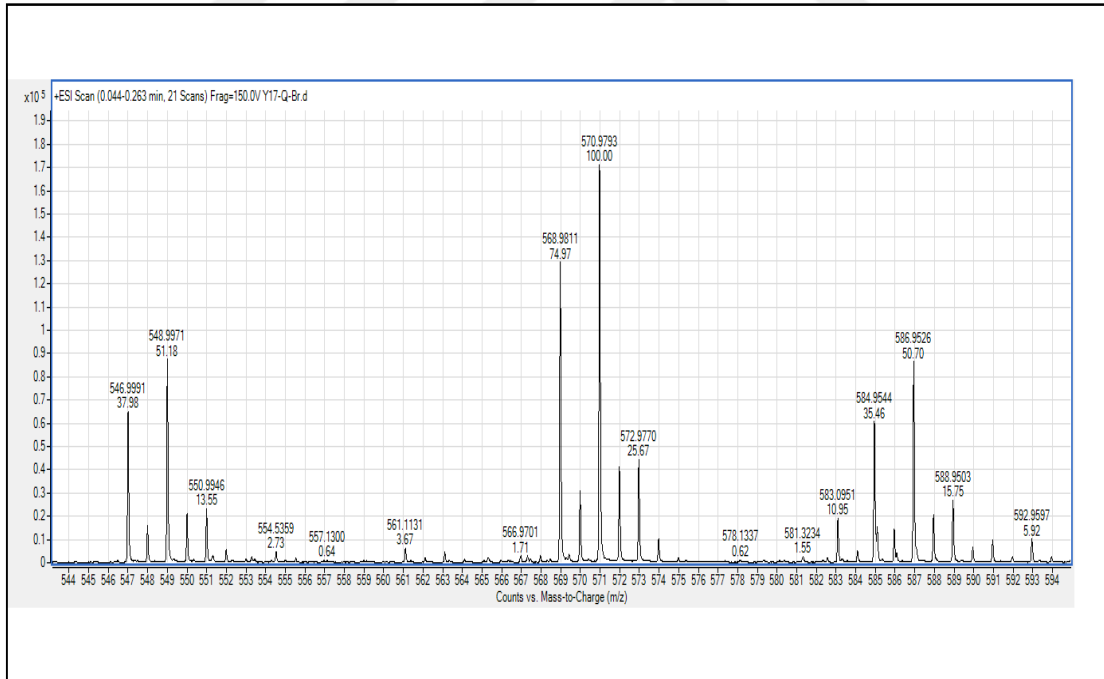
Ek Şekil 91. 10b Nolu bileşiğin IR spektrumu (ATR)



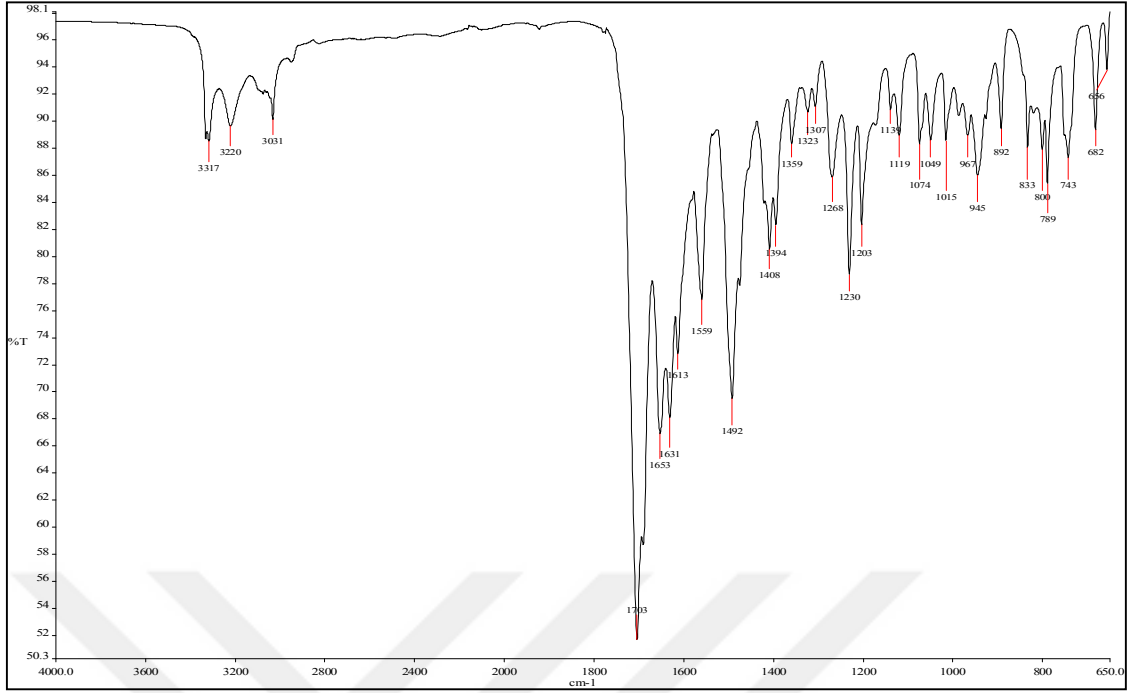
Ek Şekil 92. 10b Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



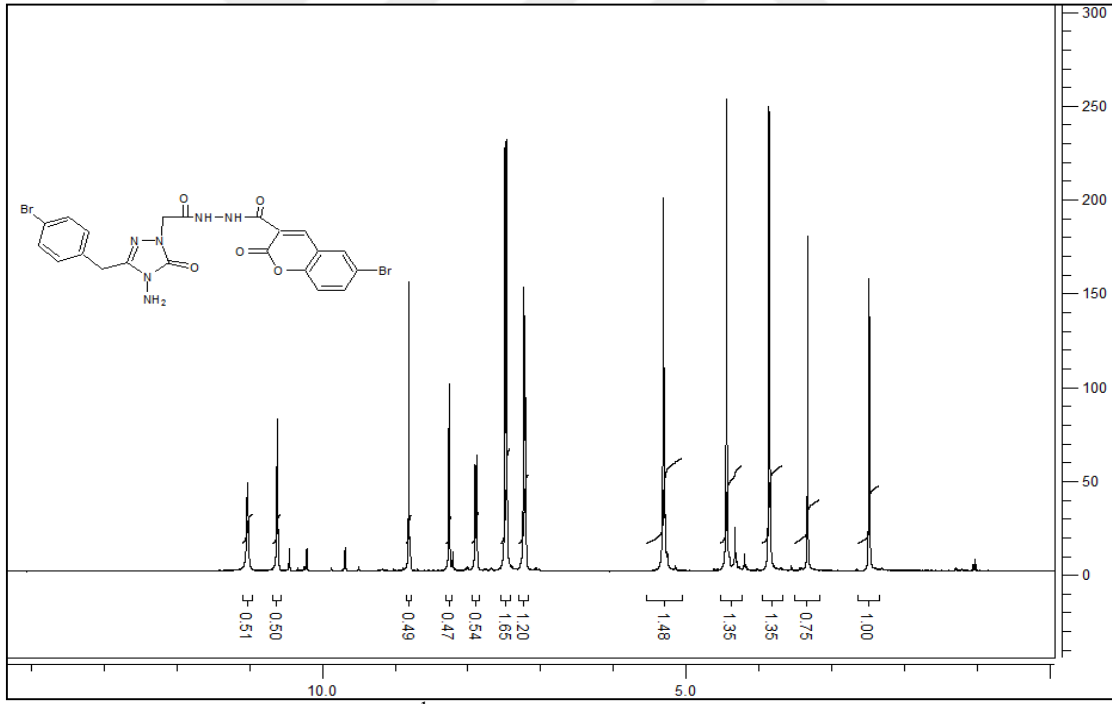
Ek Şekil 93. 10b Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



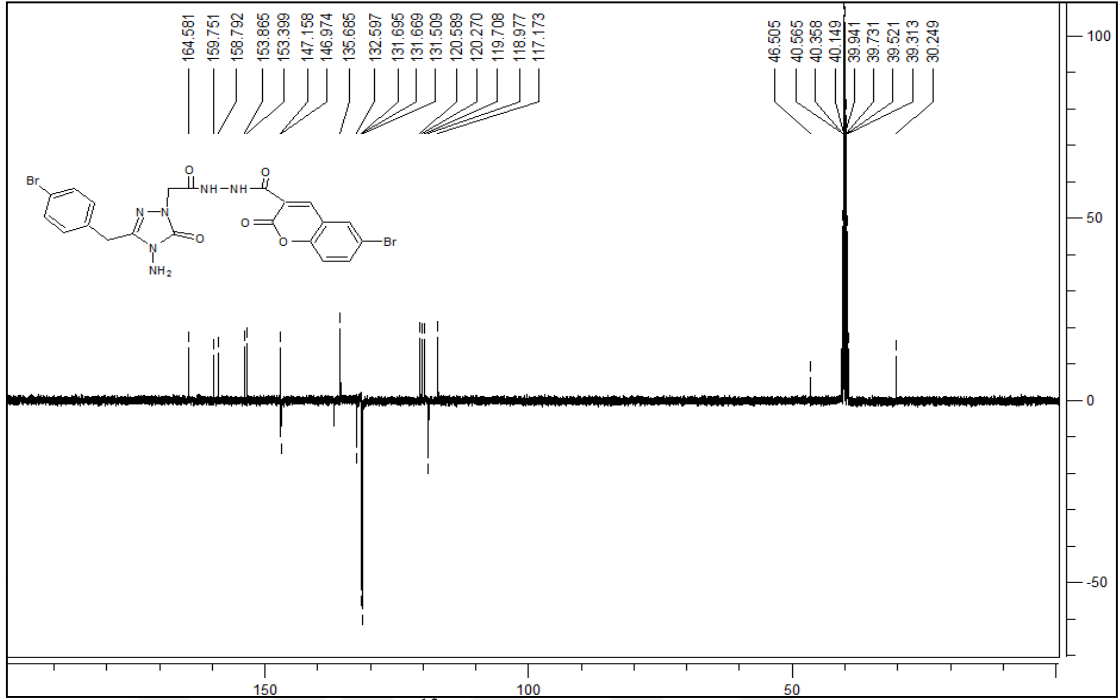
Ek Şekil 94. 10b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



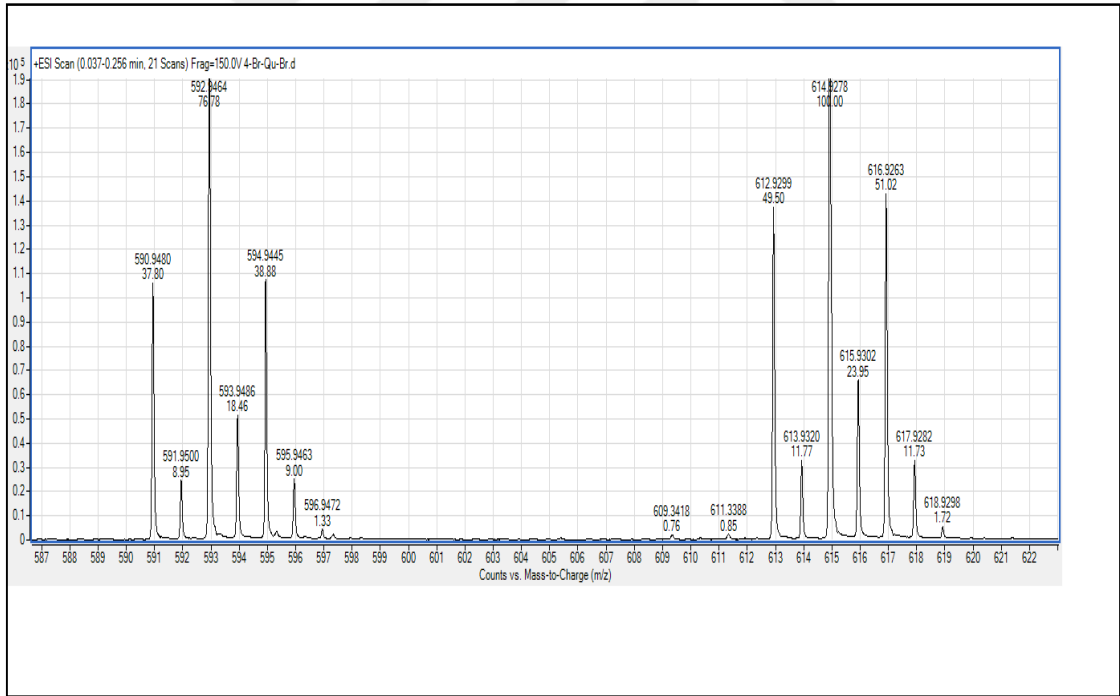
Ek Şekil 95. 10c Nolu bileşiğin IR spektrumu (ATR)



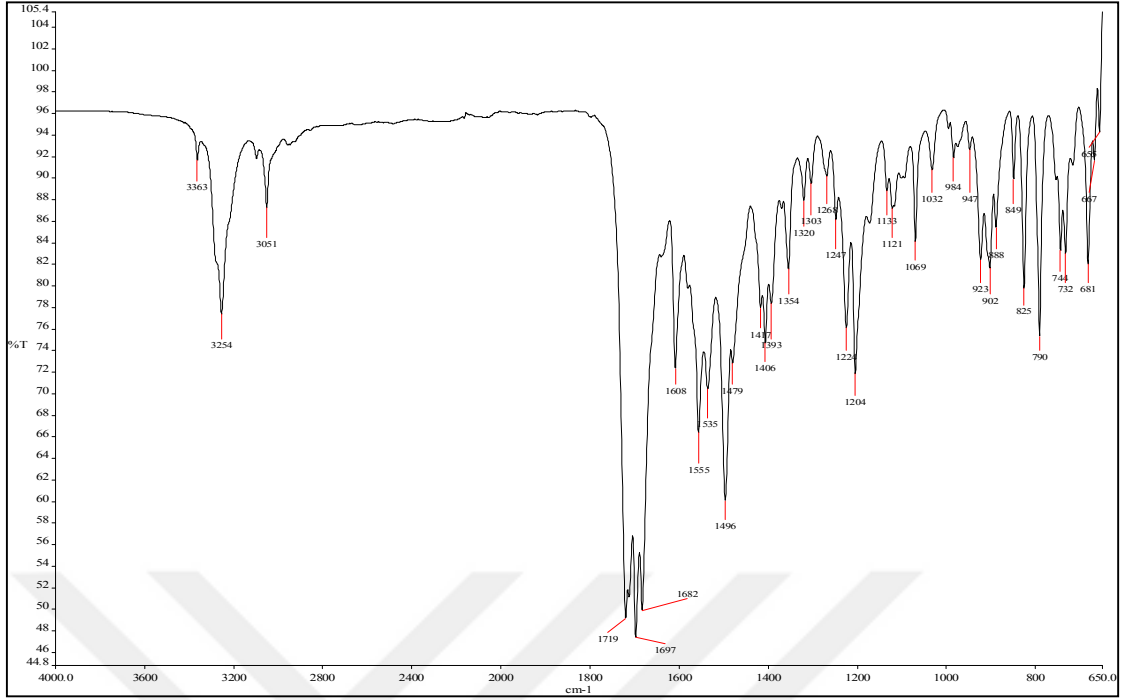
Ek Şekil 96. 10c Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



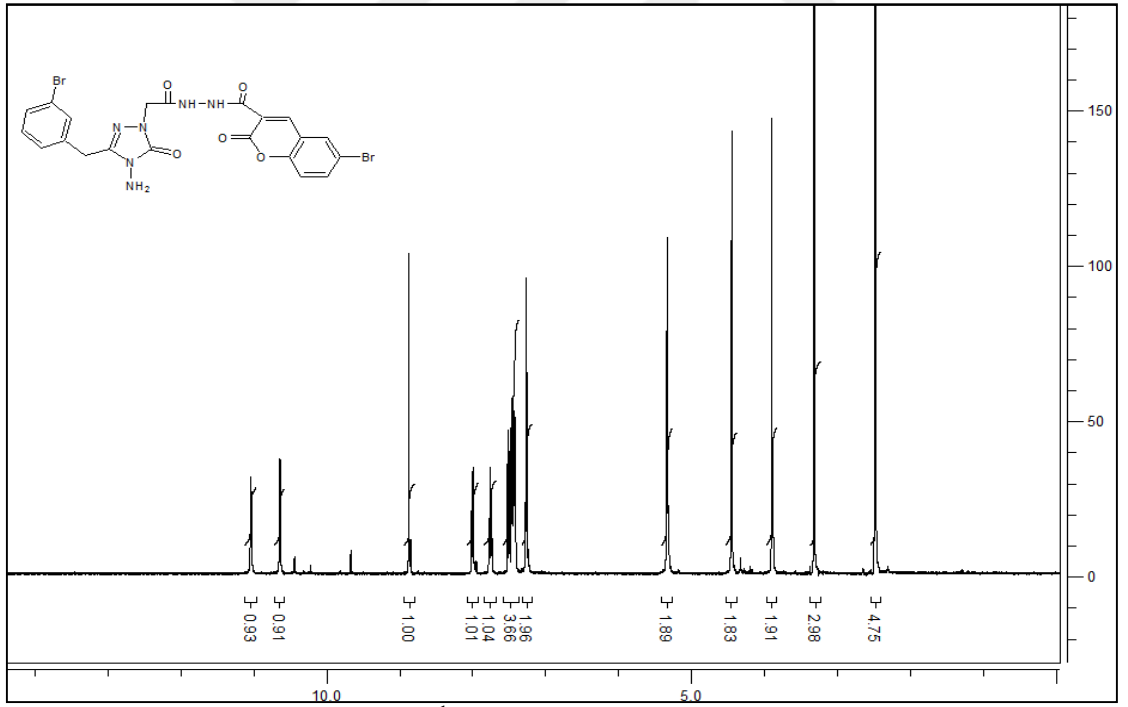
Ek Şekil 97. 10c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



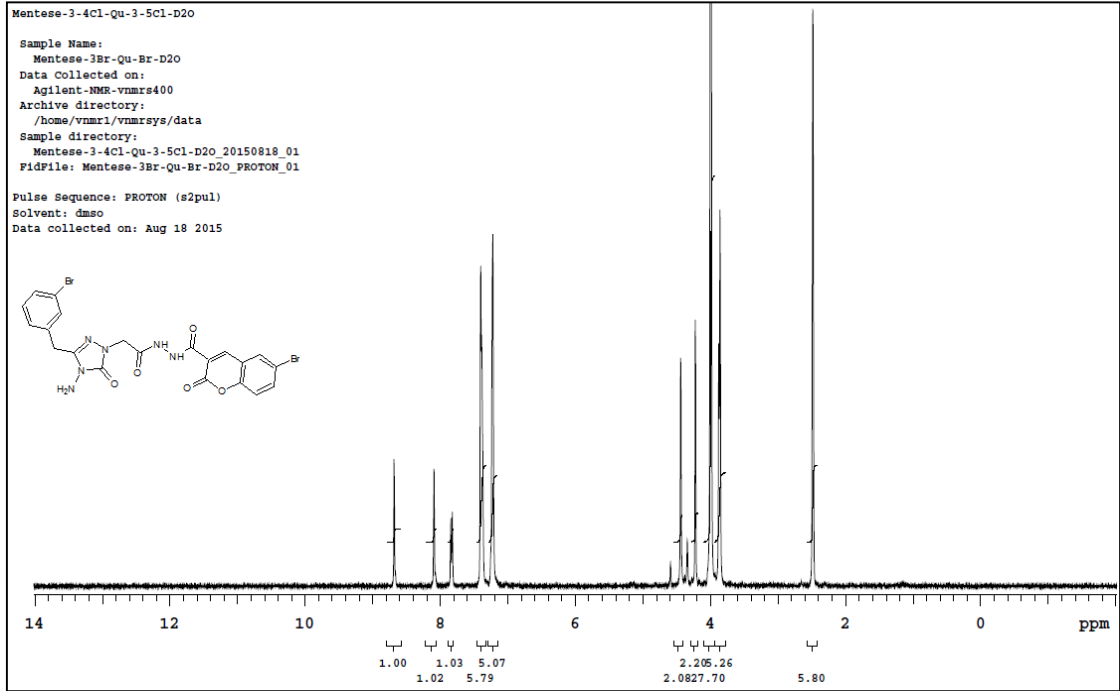
Ek Şekil 98. 10c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



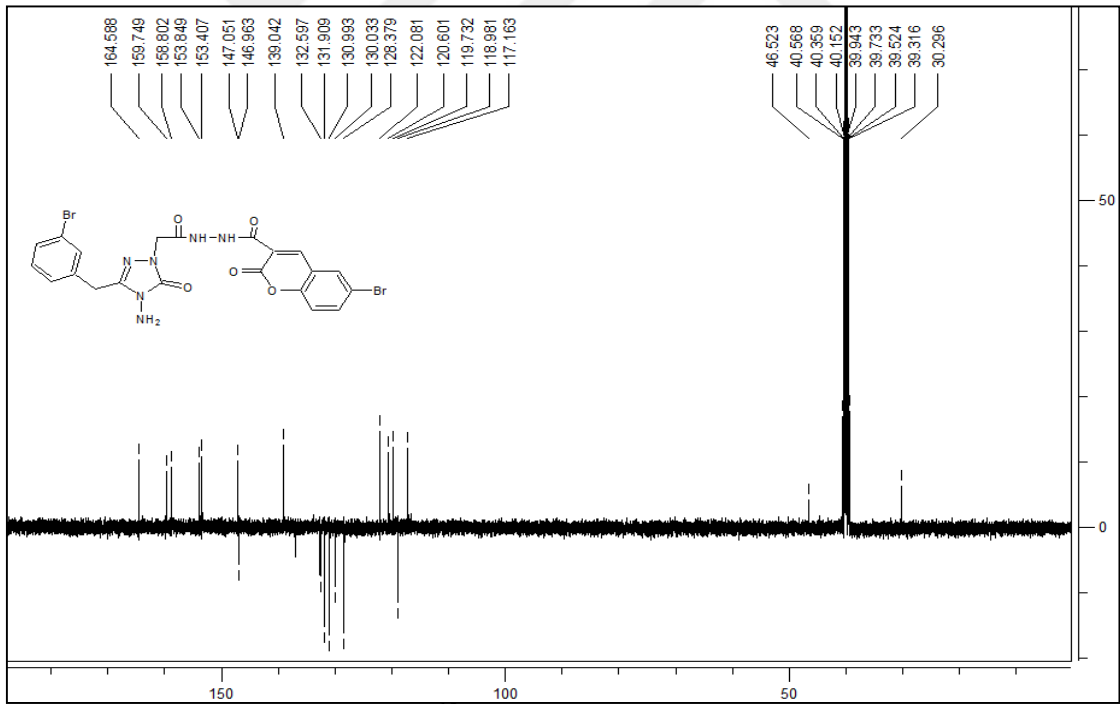
Ek Şekil 99. 10d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



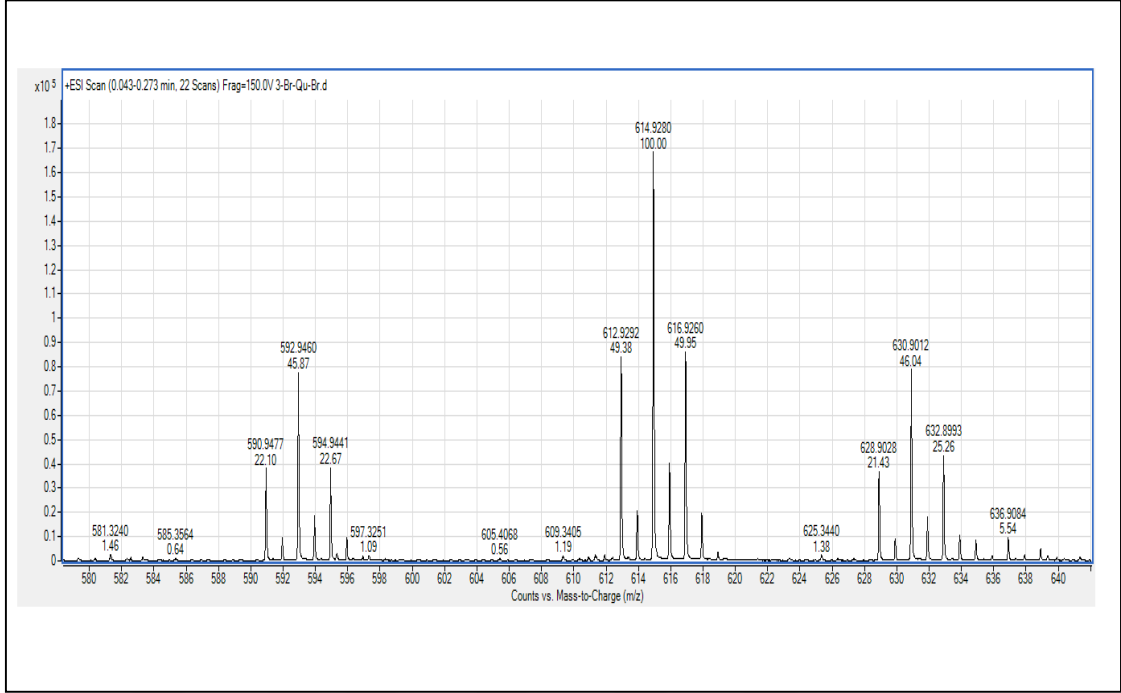
Ek Şekil 100. 10d Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)



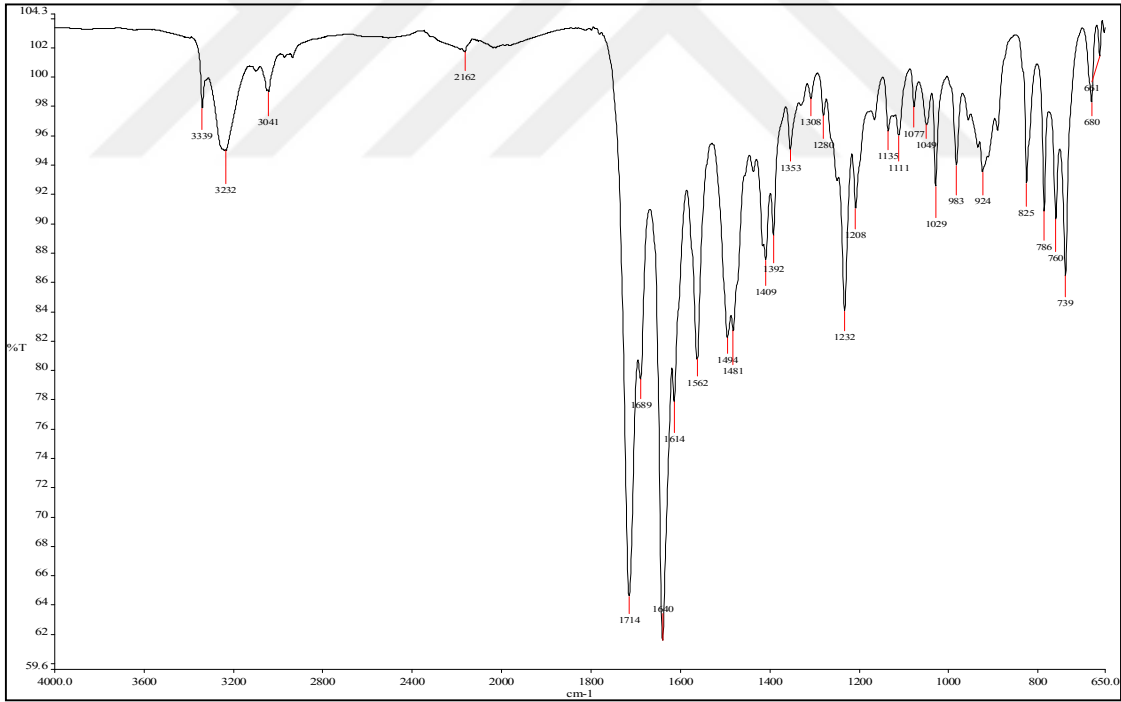
Ek Şekil 101. 10d Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



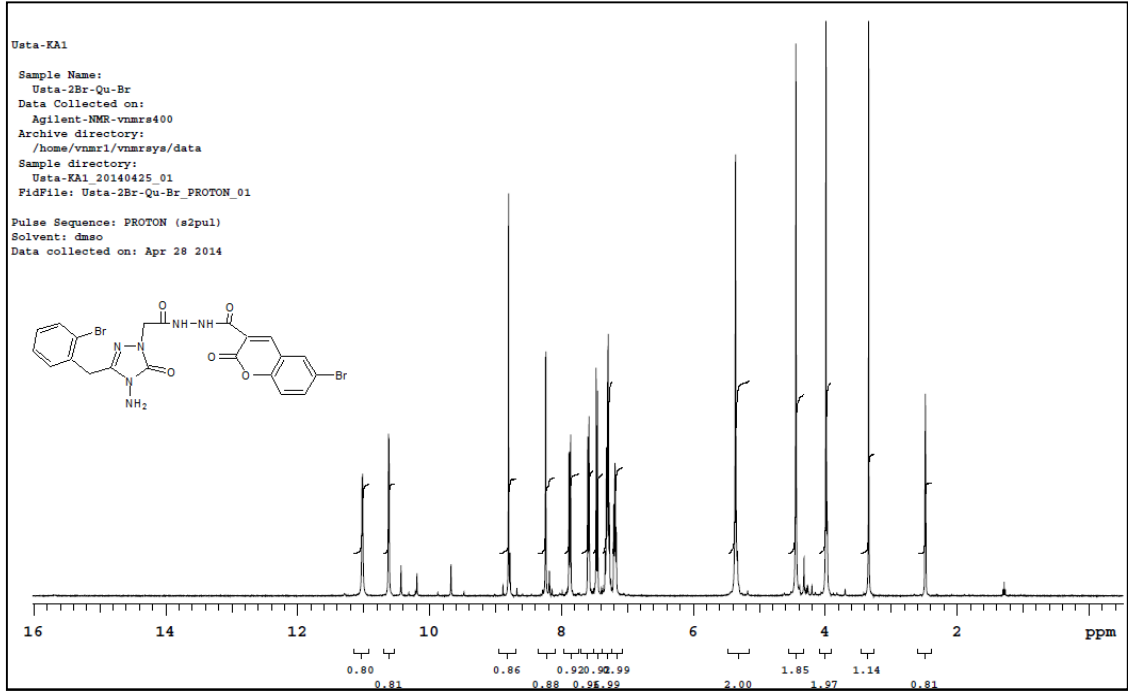
Ek Şekil 102. 10d Nolu bileşiğin $^{13}\text{C APT}$ spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



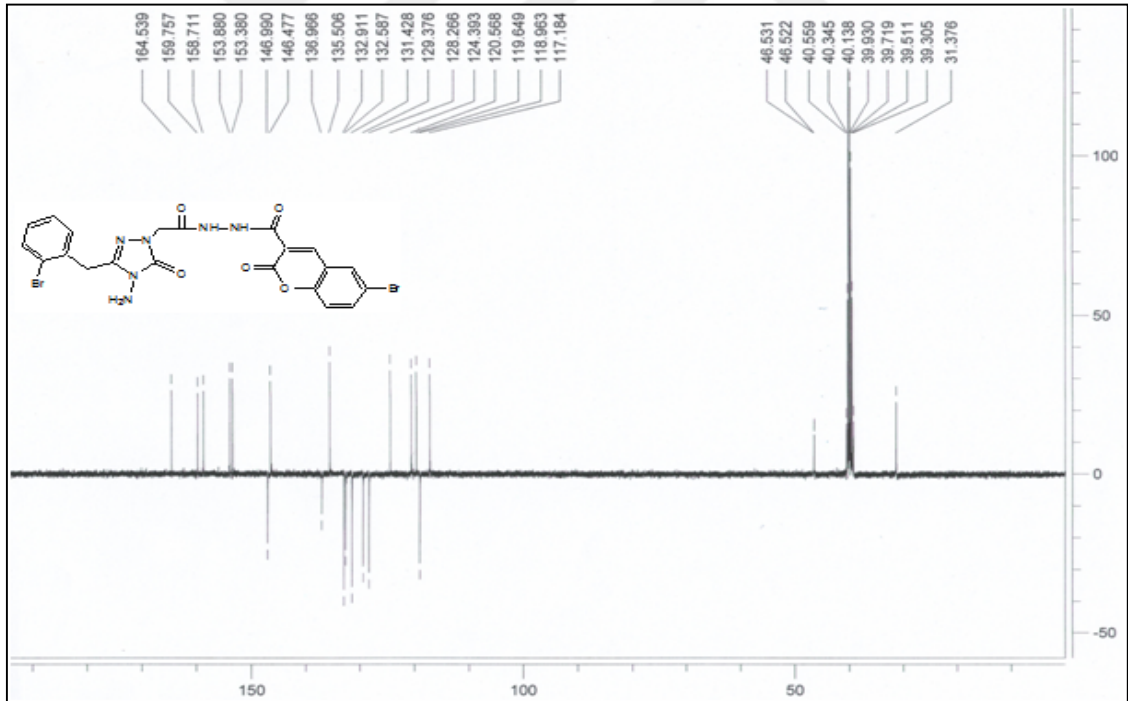
Ek Şekil 103. 10d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



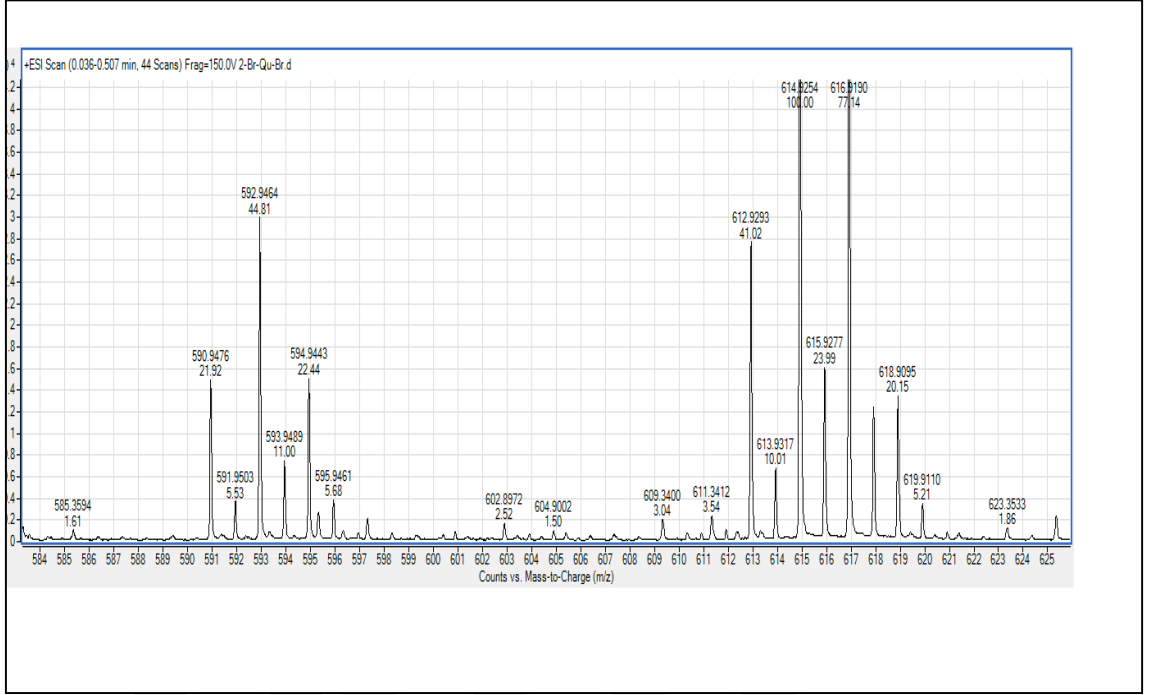
Ek Şekil 104. 10e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



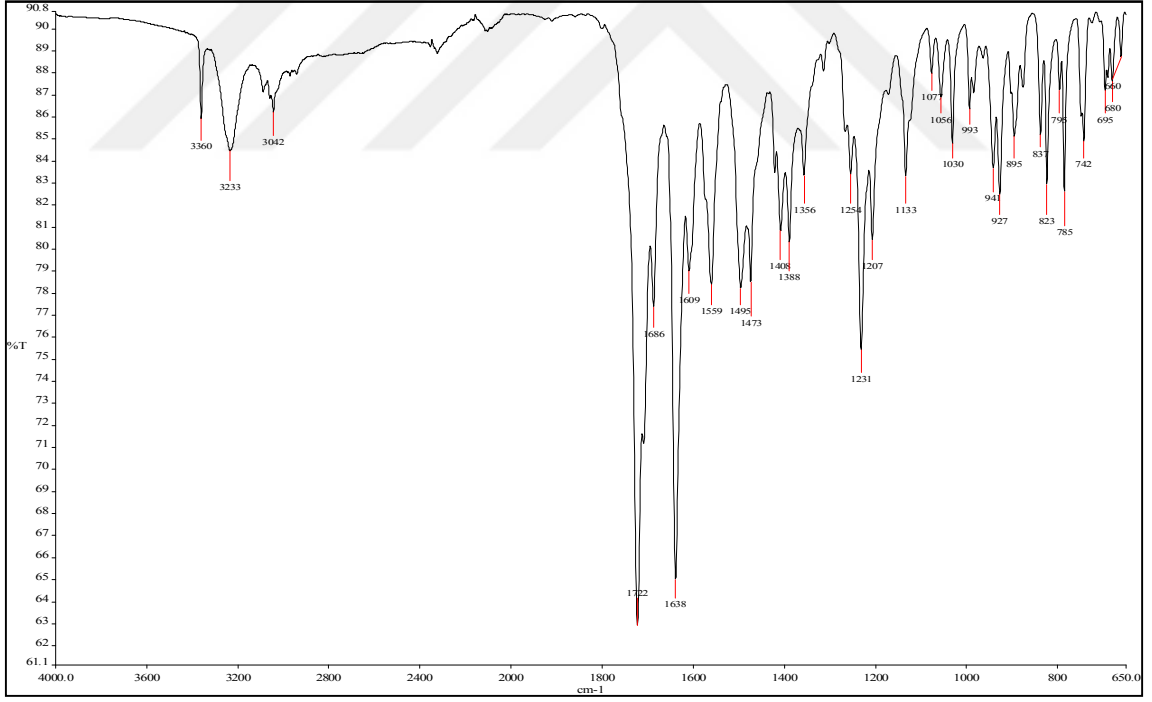
Ek Şekil 105. 10e Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



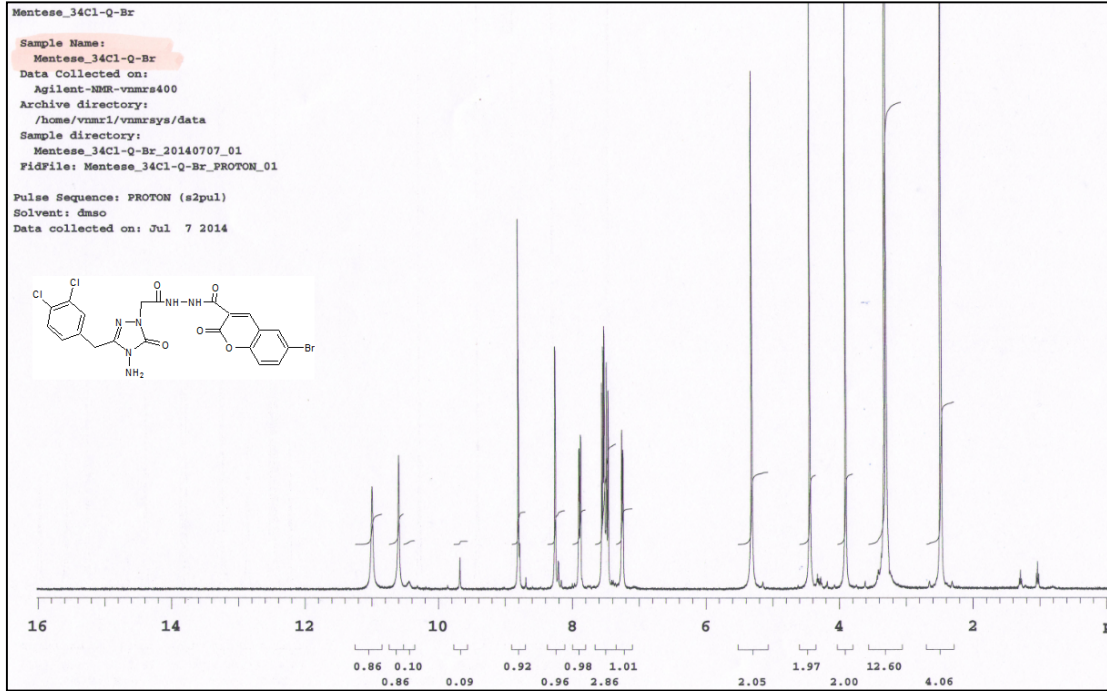
Ek Şekil 106. 10e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



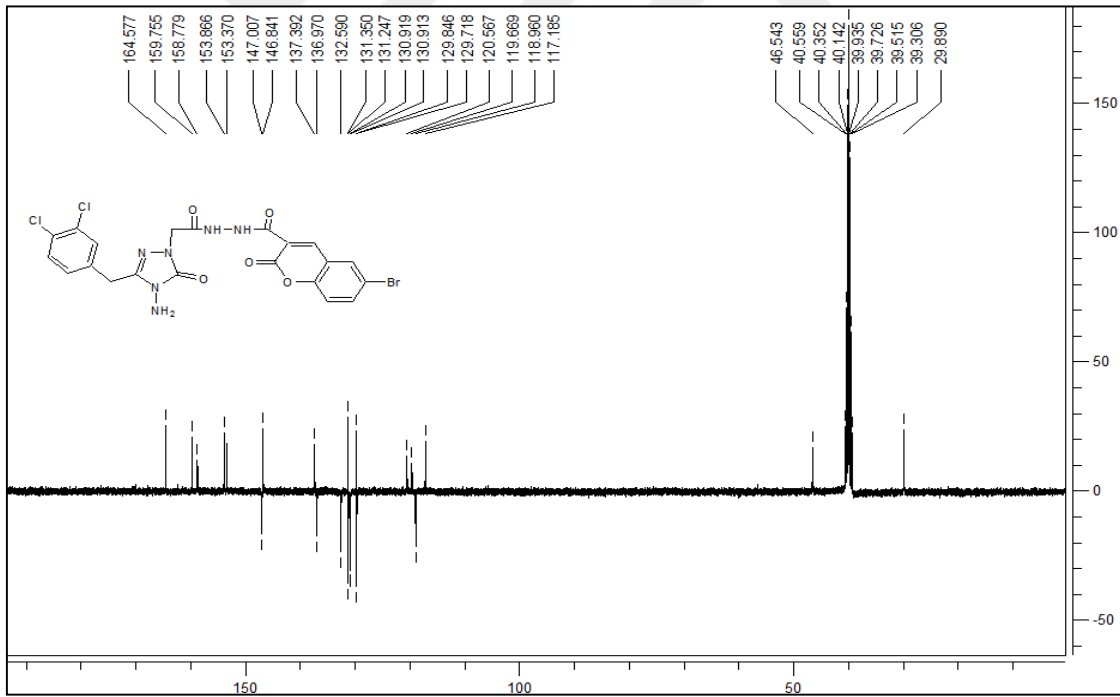
Ek Şekil 107. 10e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



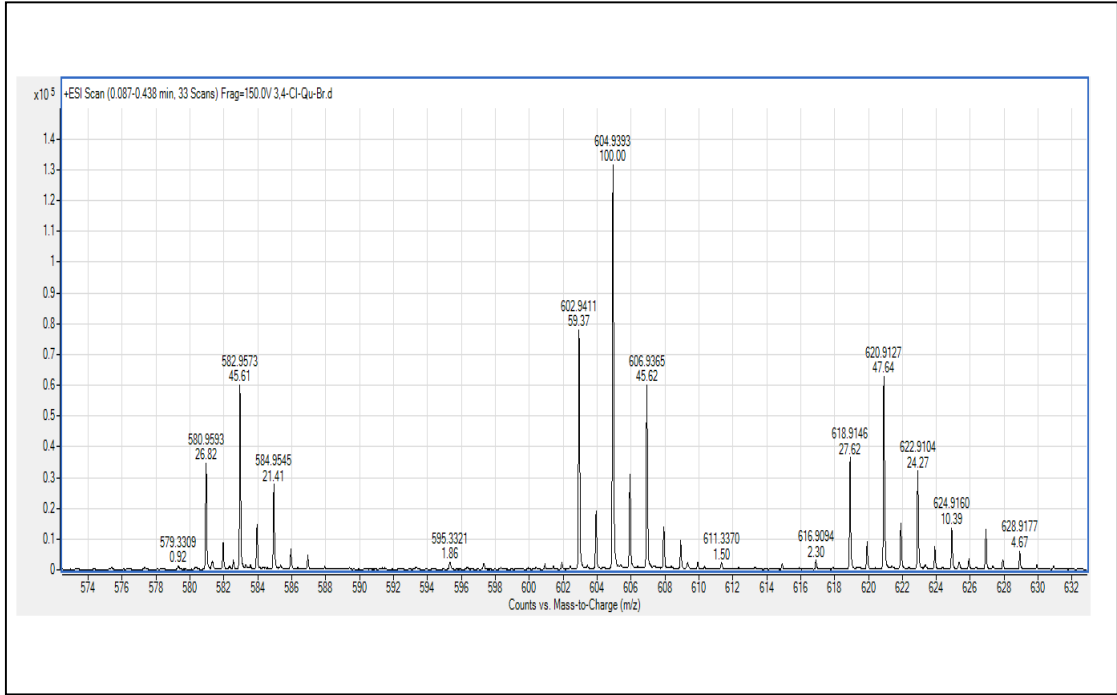
Ek Şekil 108. 10f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



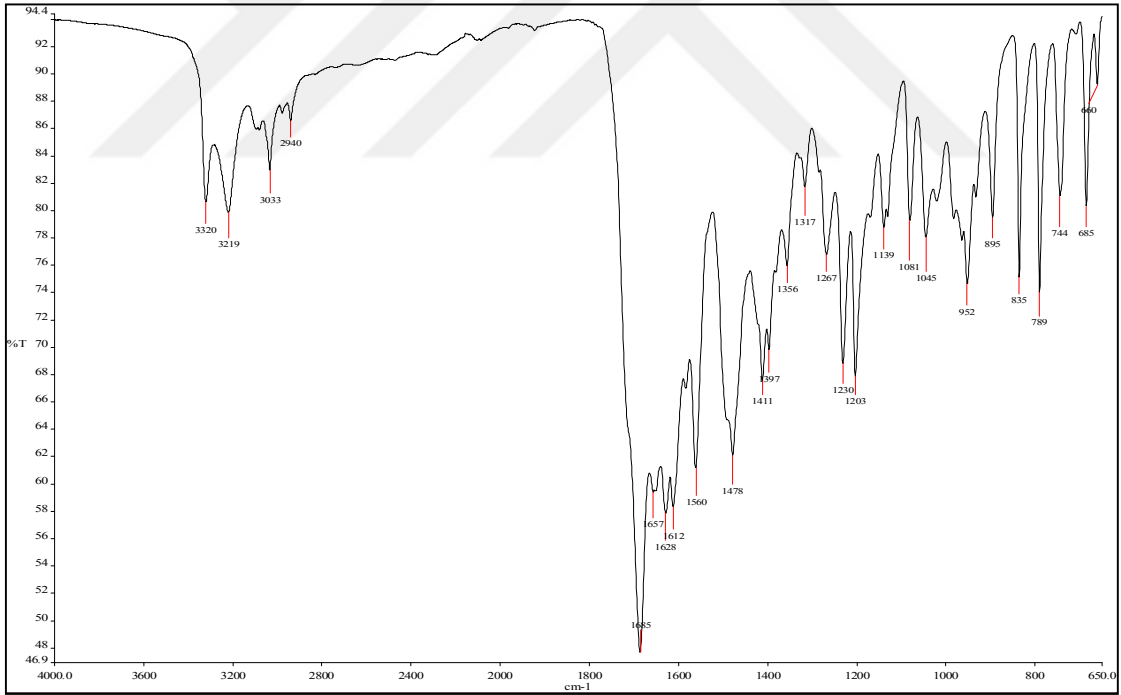
Ek Şekil 109. 10f Nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



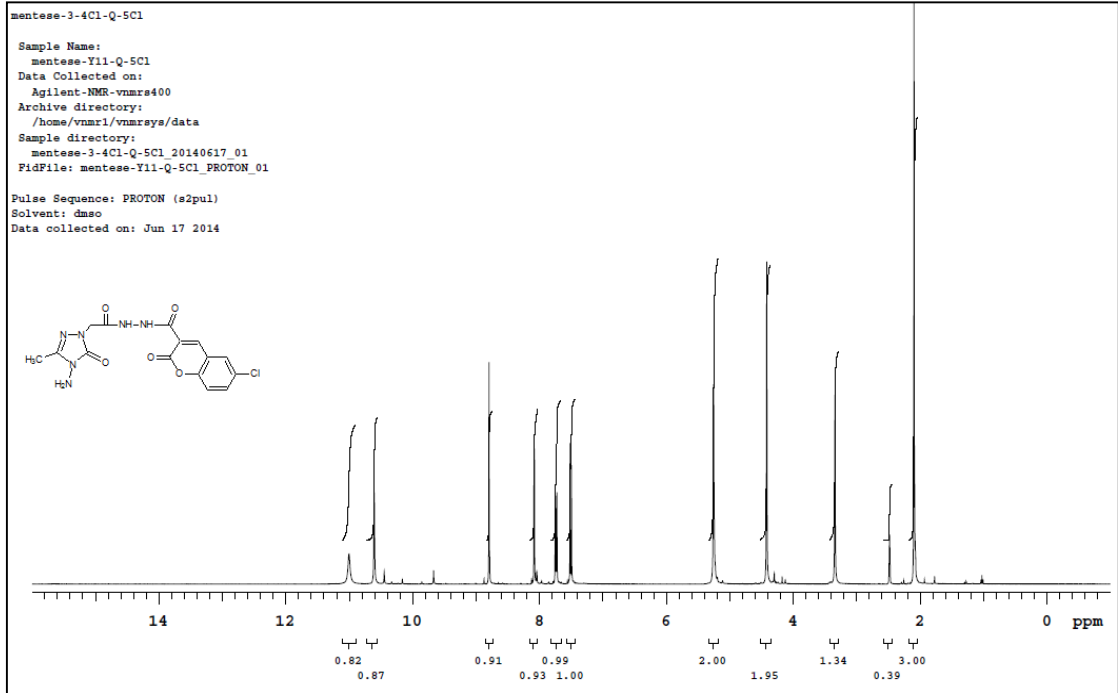
Ek Şekil 110. 10f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



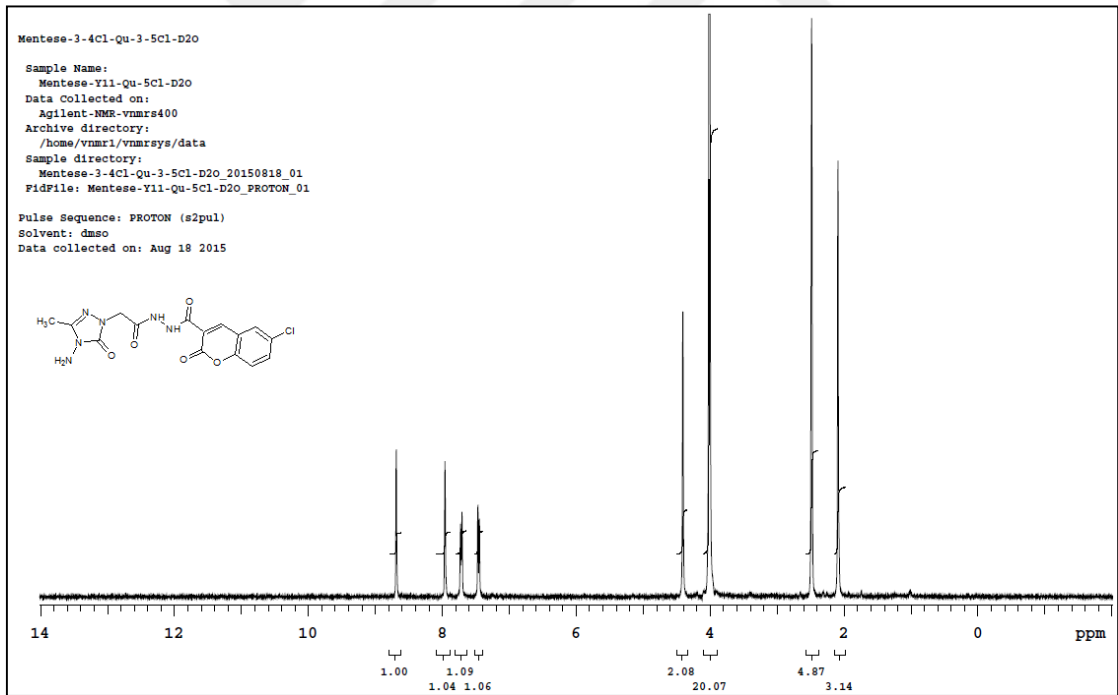
Ek Şekil 111.10f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



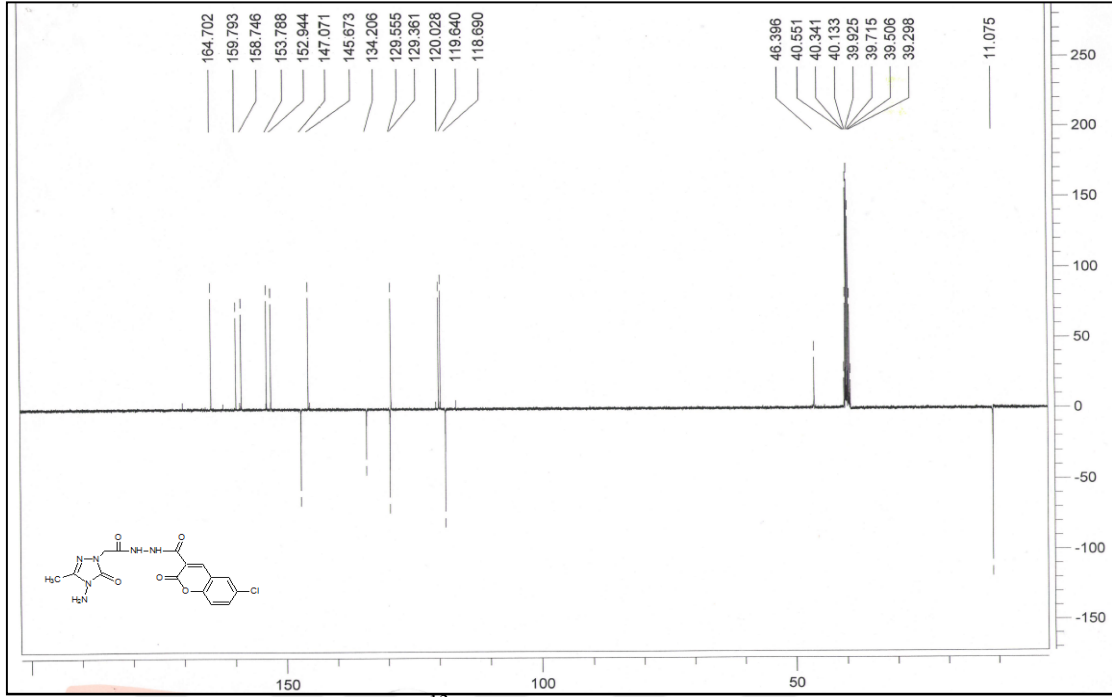
Ek Şekil 112. 11a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



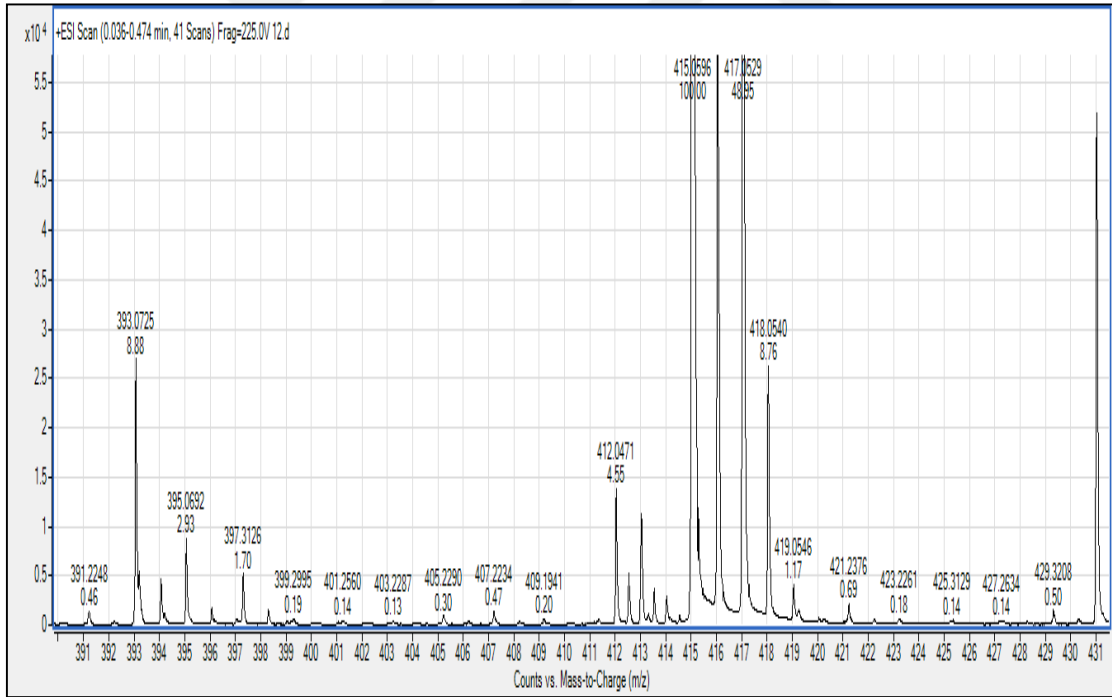
Ek Şekil 113.11a Nolu bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



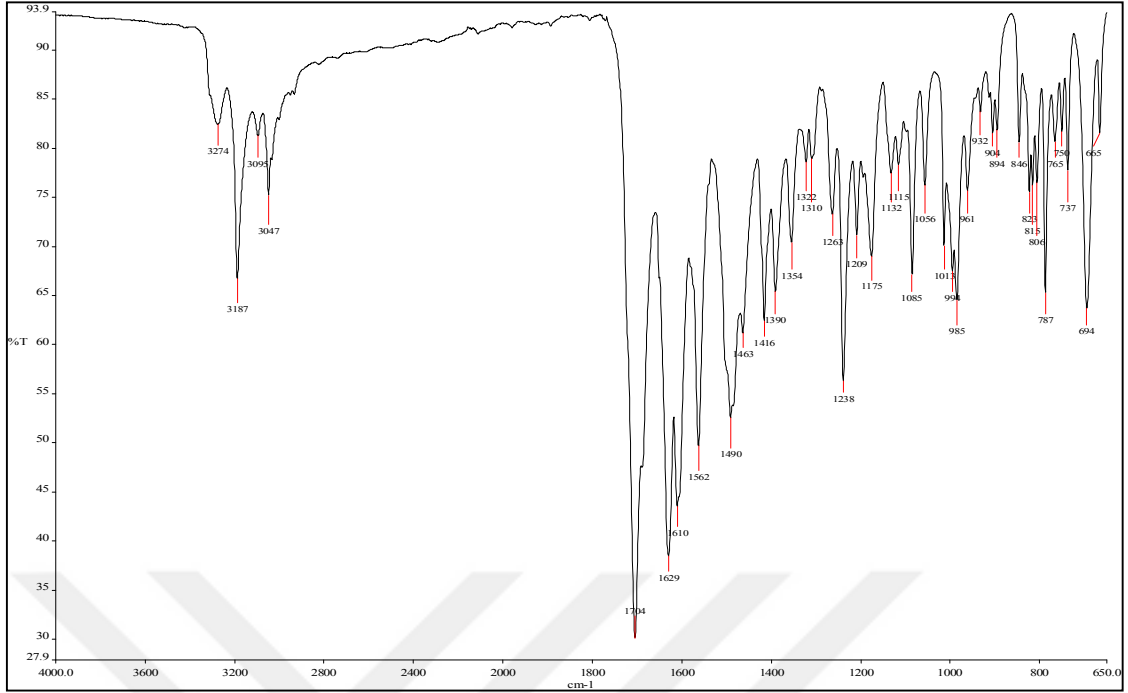
Ek Şekil 114.11a Nolu bileşğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



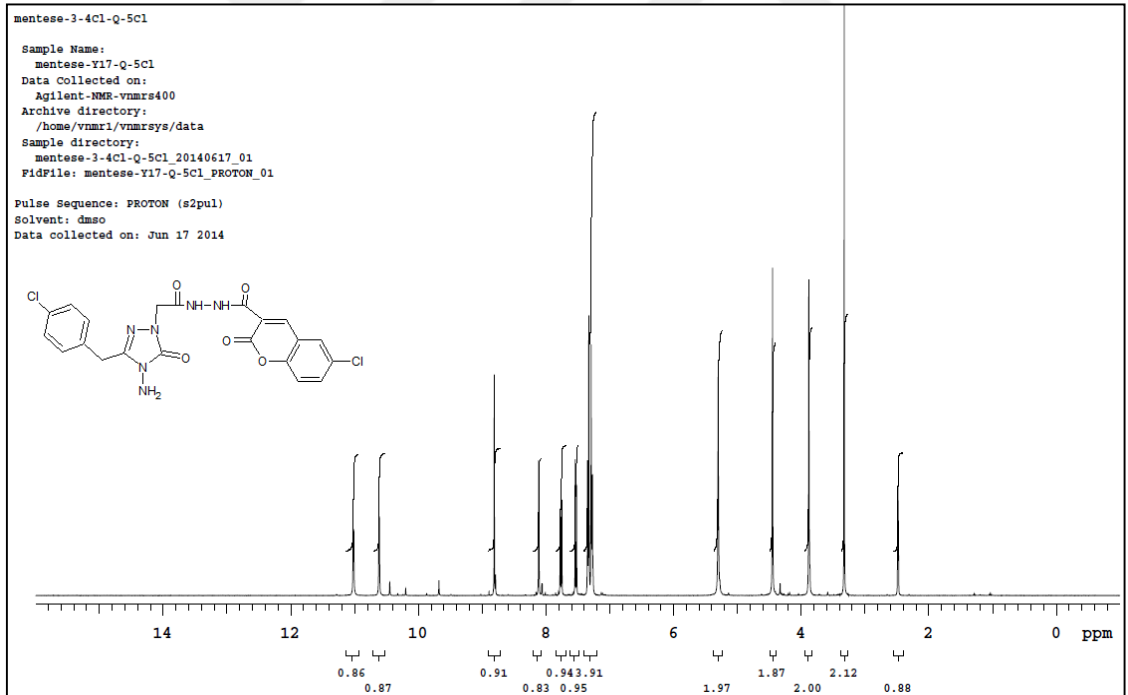
Ek Şekil 115.11a Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



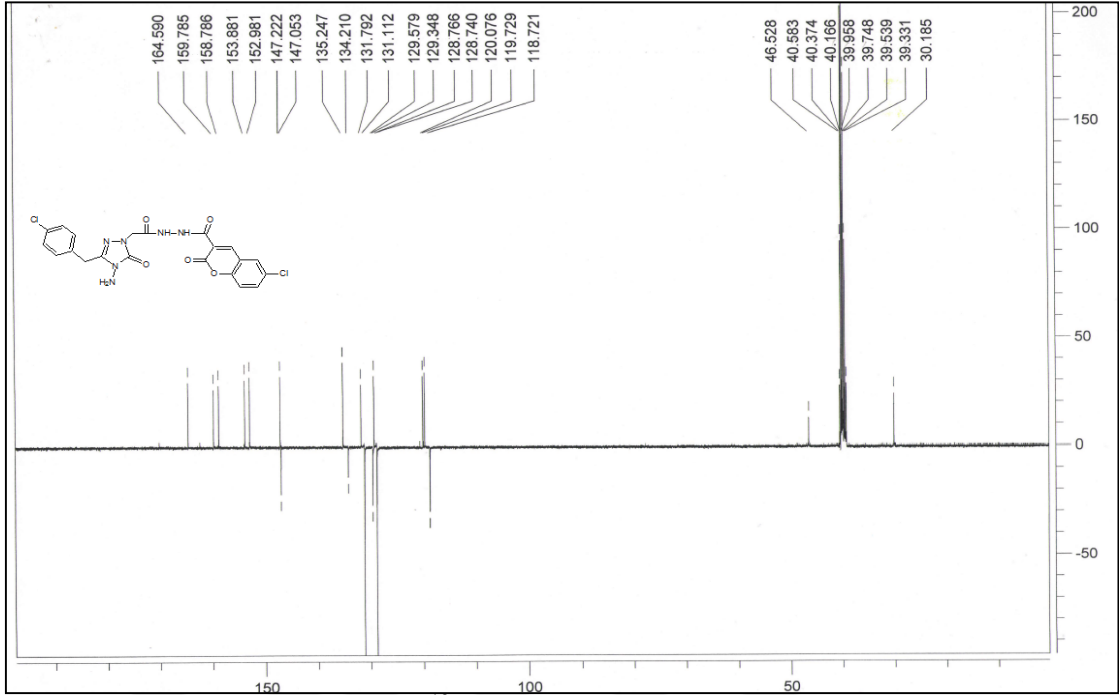
Ek Şekil 116. 11a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



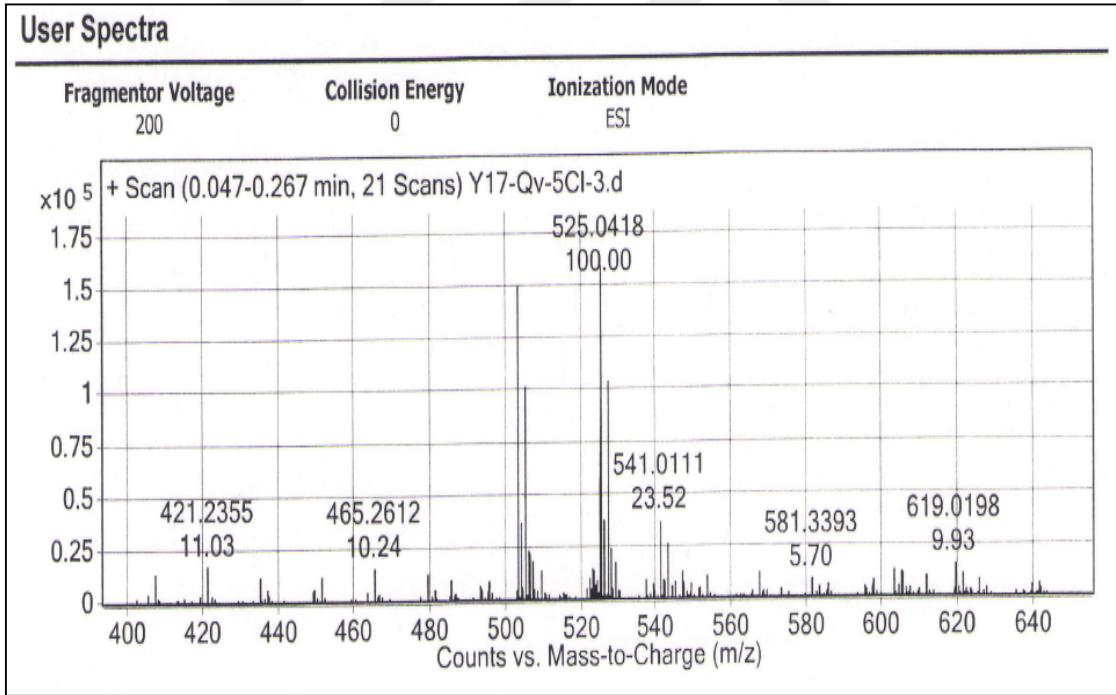
Ek Şekil 117.11b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



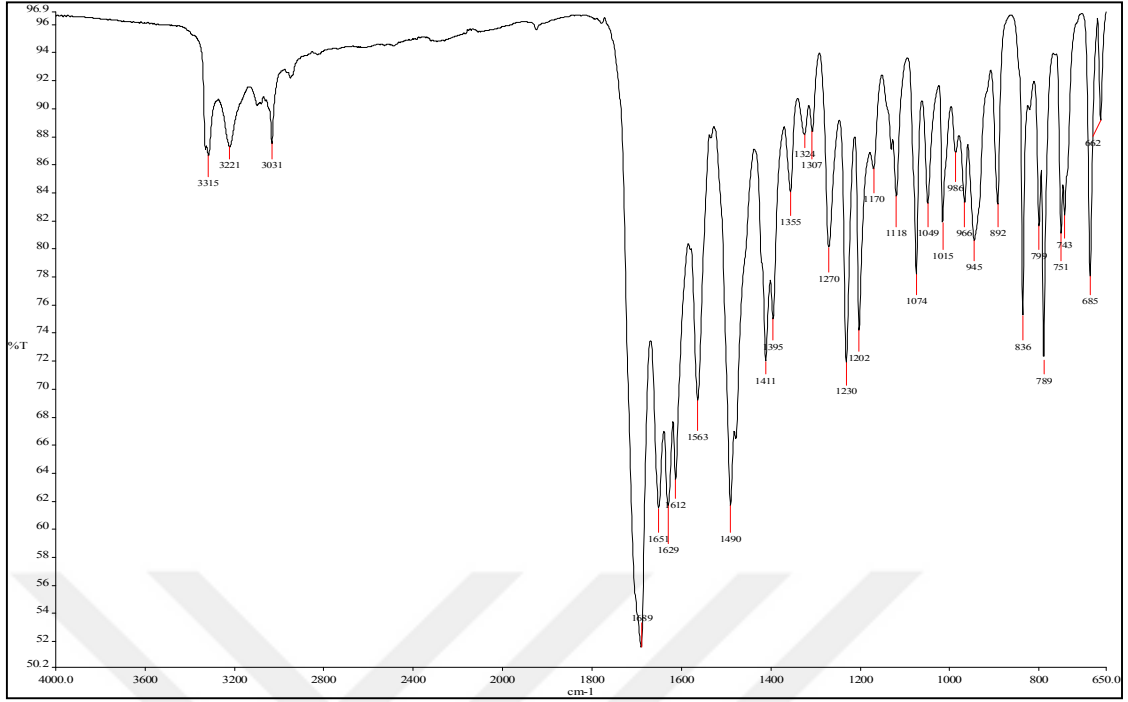
Ek Şekil 118. 11b Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



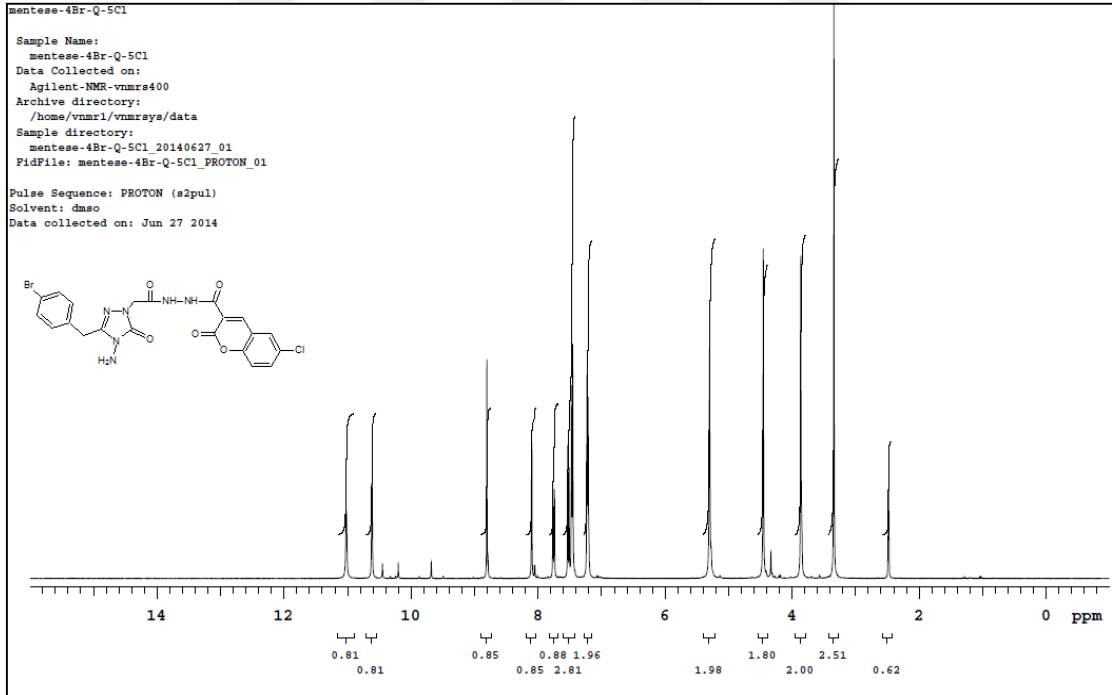
Ek Şekil 119.11b Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



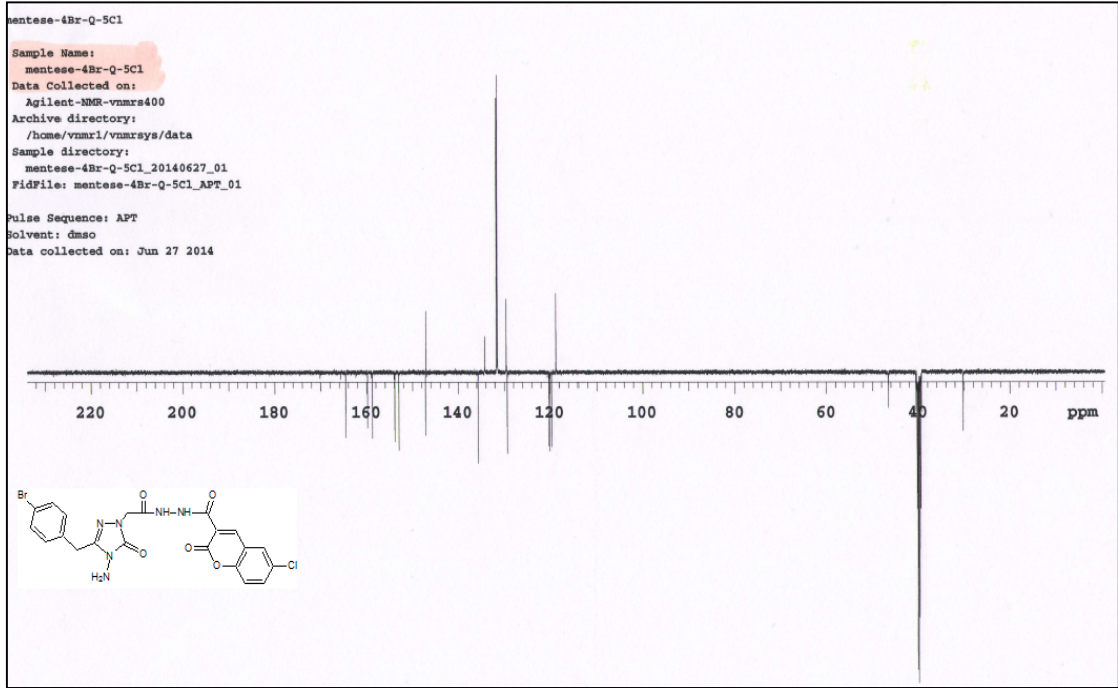
Ek Şekil 120.11b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



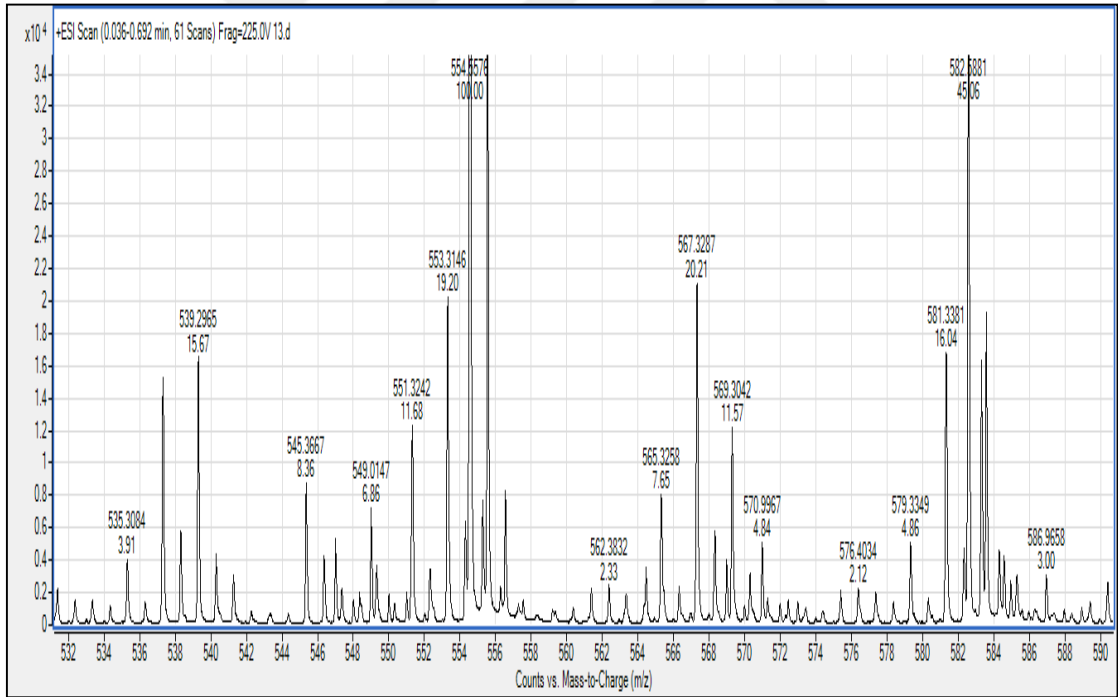
Ek Şekil 121. 11c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



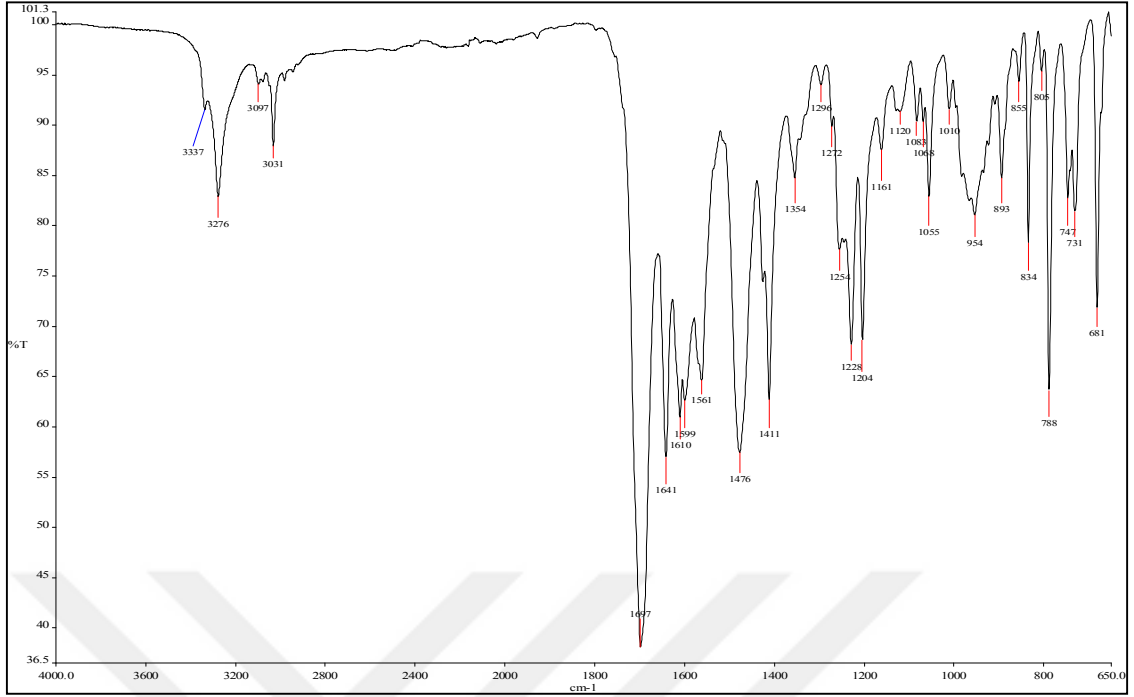
Ek Şekil 122. 11c Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



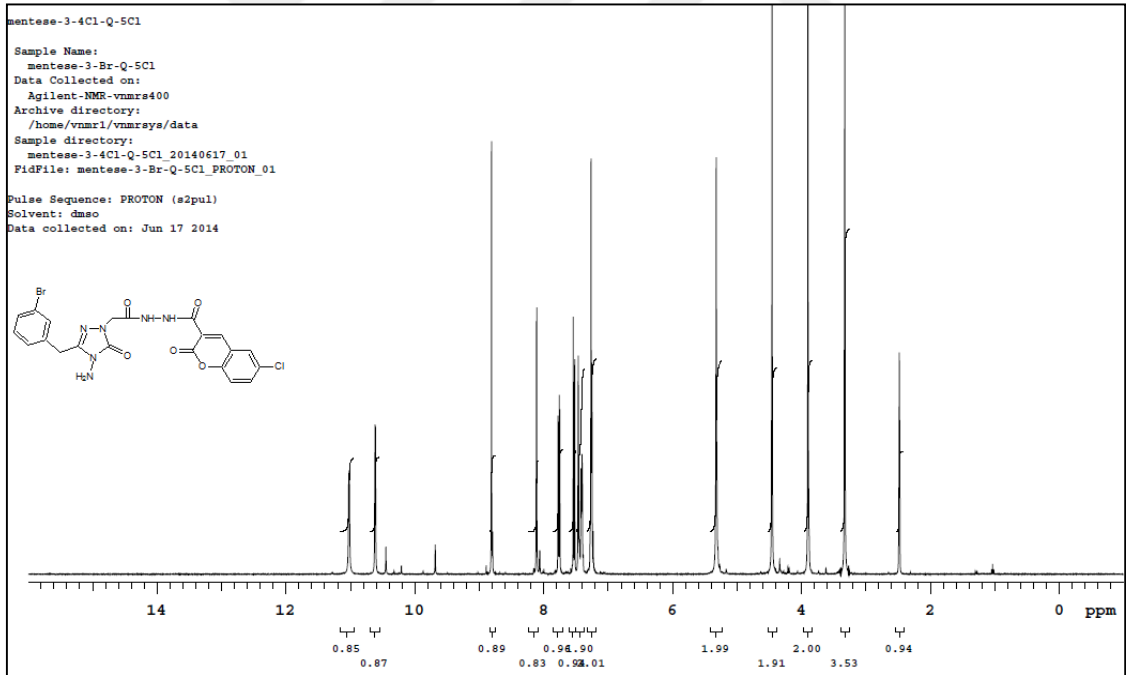
Ek Şekil 123. 11c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



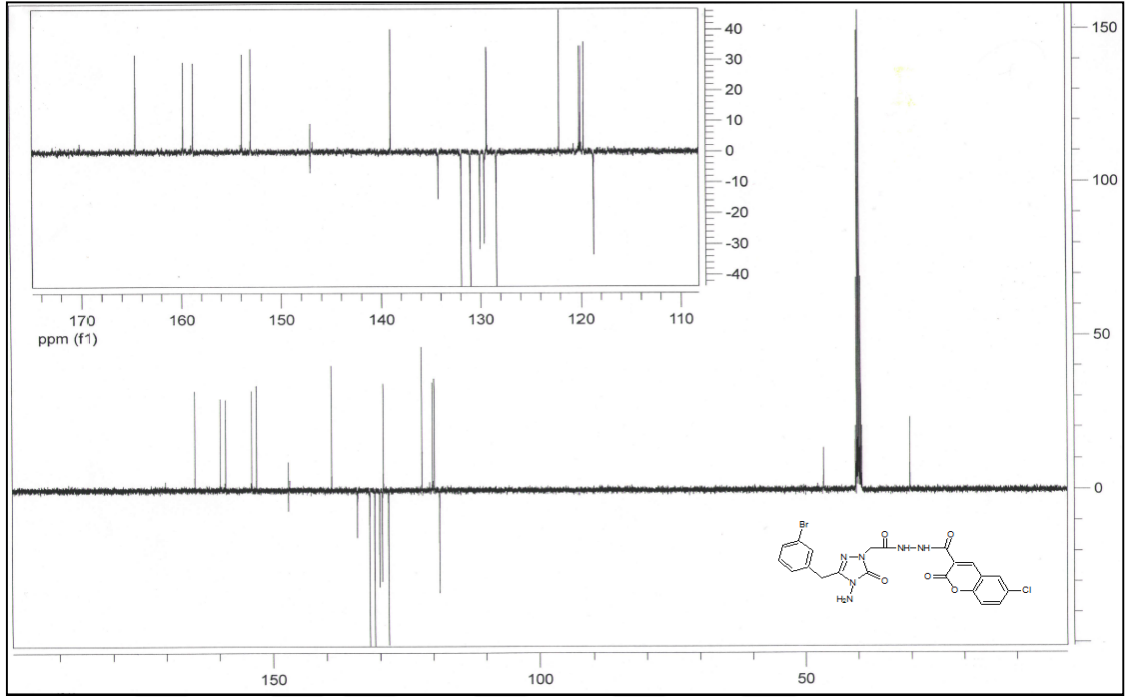
Ek Şekil 124. 11c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



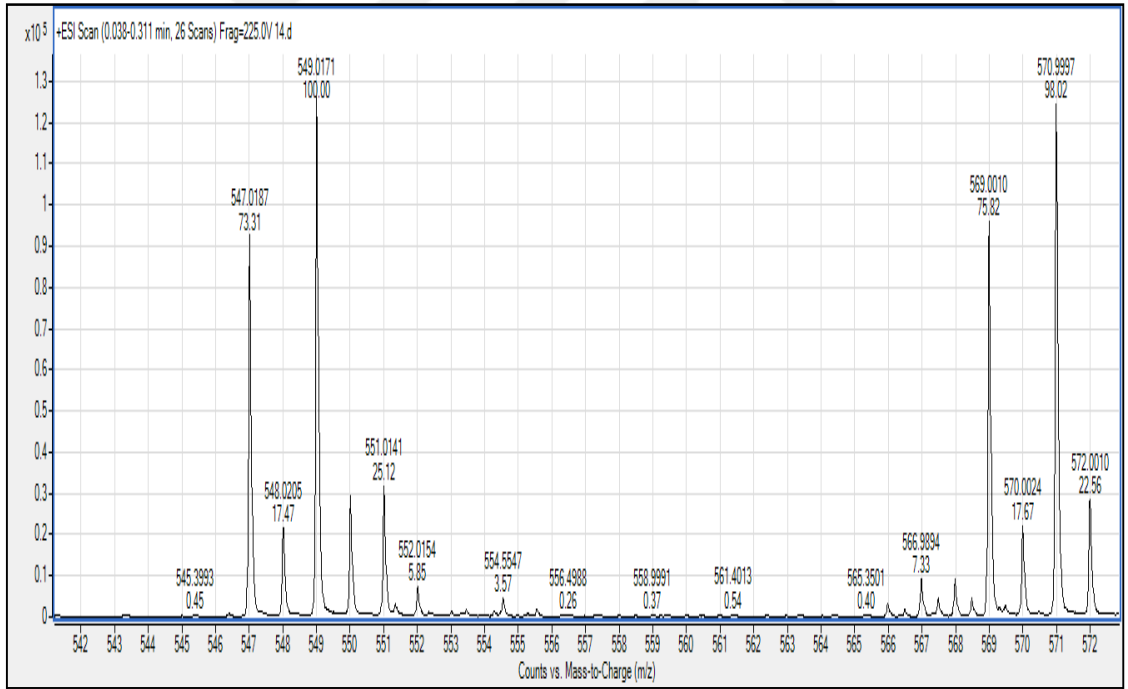
Ek Şekil 125. 11d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



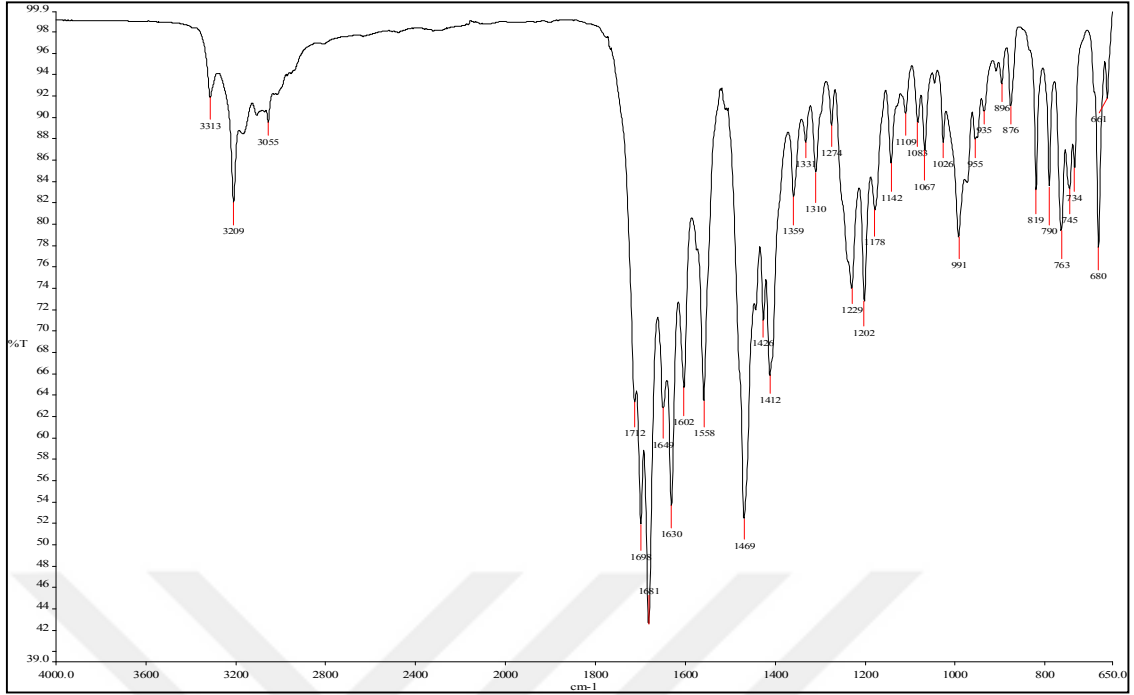
Ek Şekil 126. 11d Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



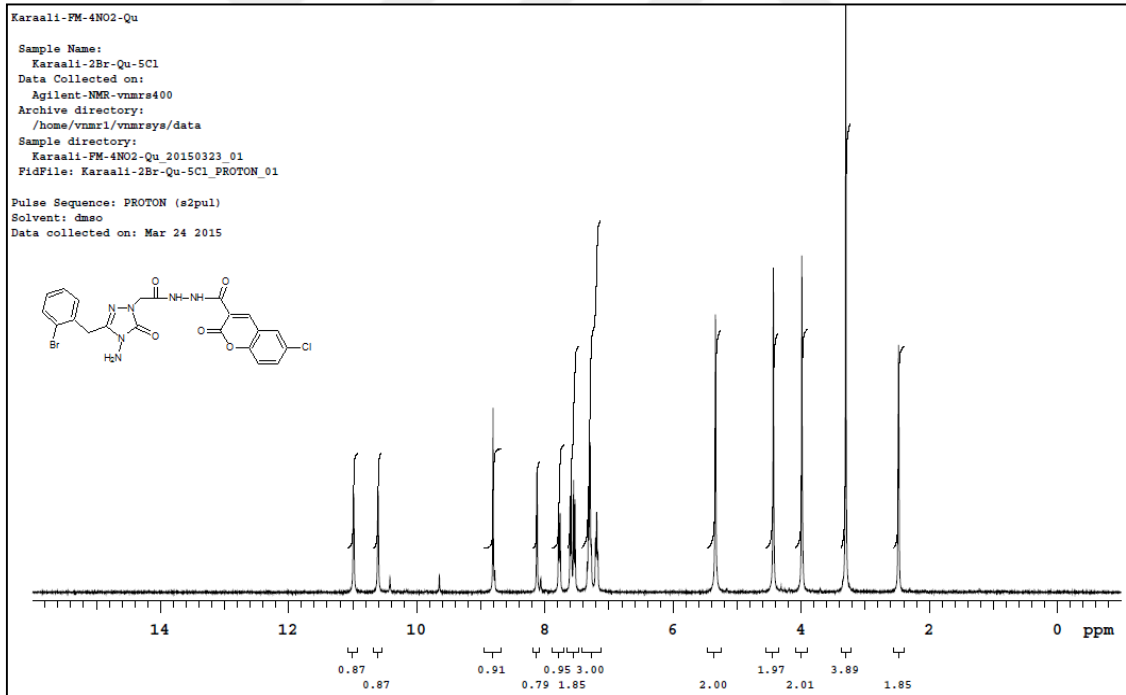
Ek Şekil 127. 11d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



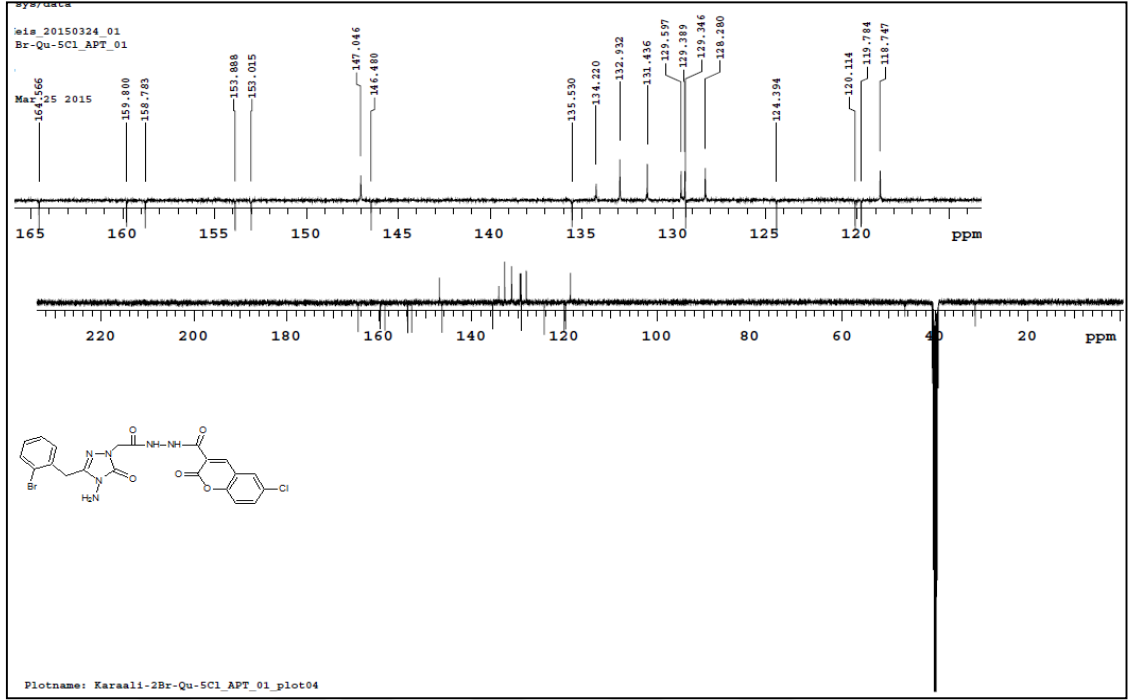
Ek Şekil 128. 11d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



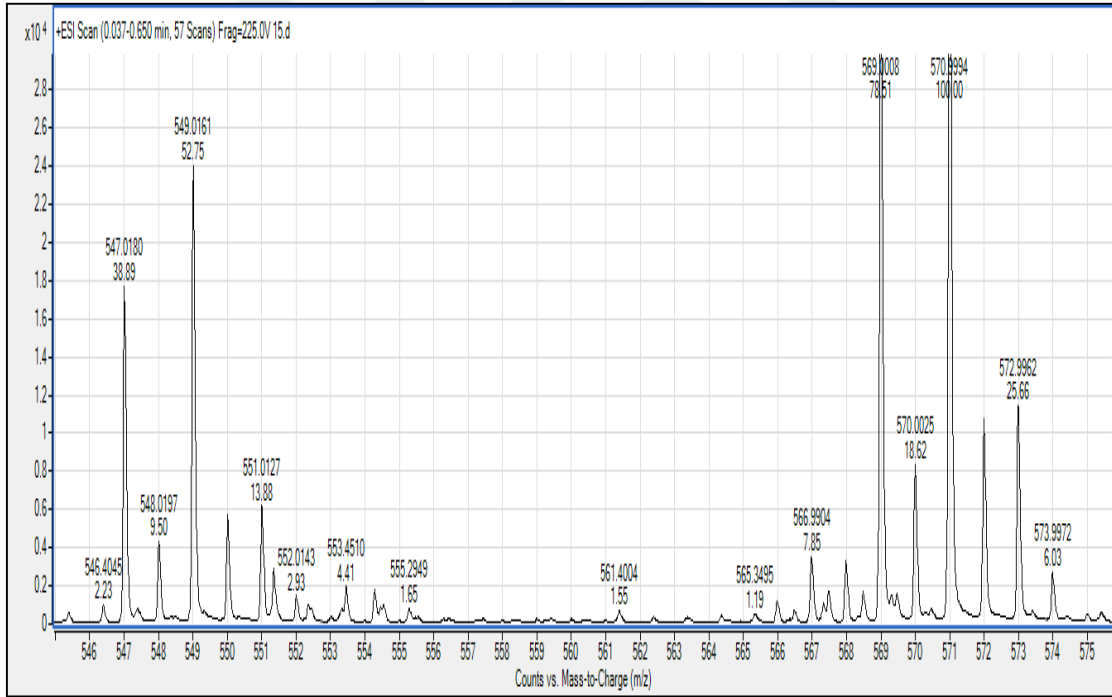
Ek Şekil 129.11e Nolu bileşğin IR spectrumu (ATR)



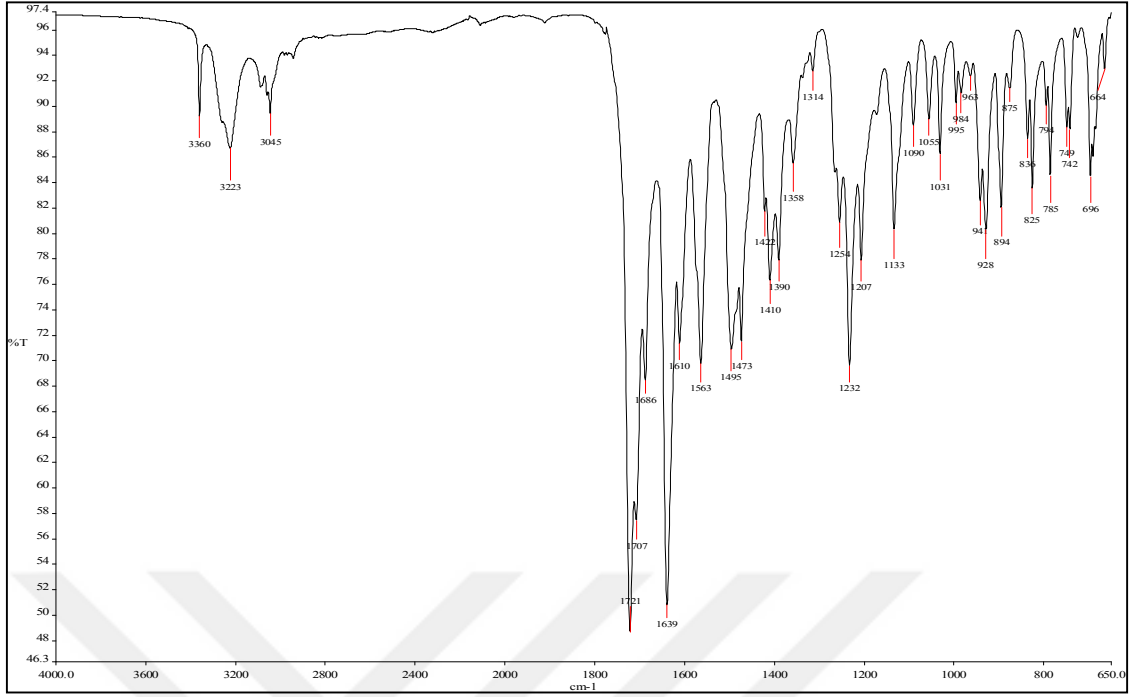
Ek Şekil 130.11e Nolu bileşğin ^1H -NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



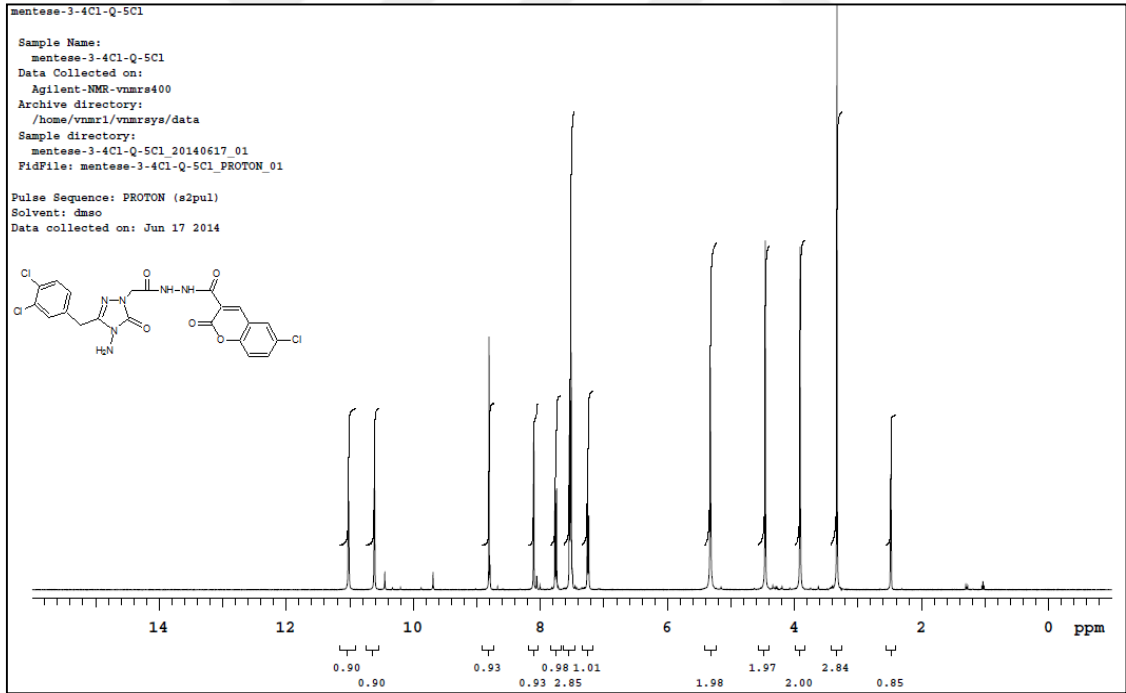
Ek Şekil 131. 11e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



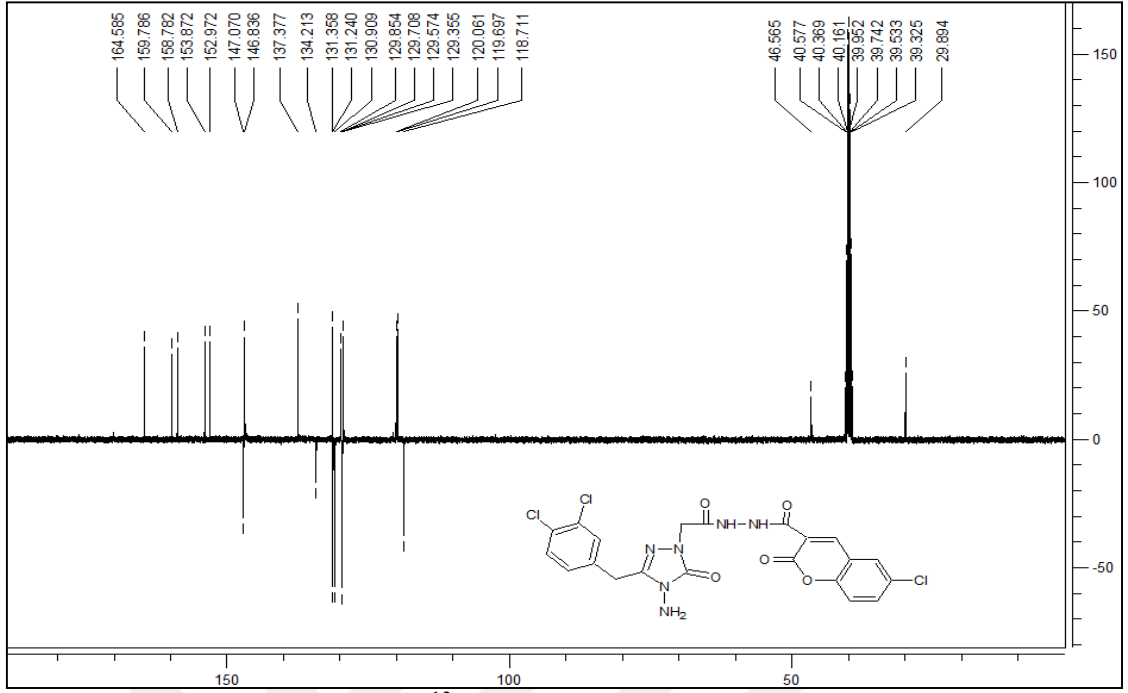
Ek Şekil 132. 11e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



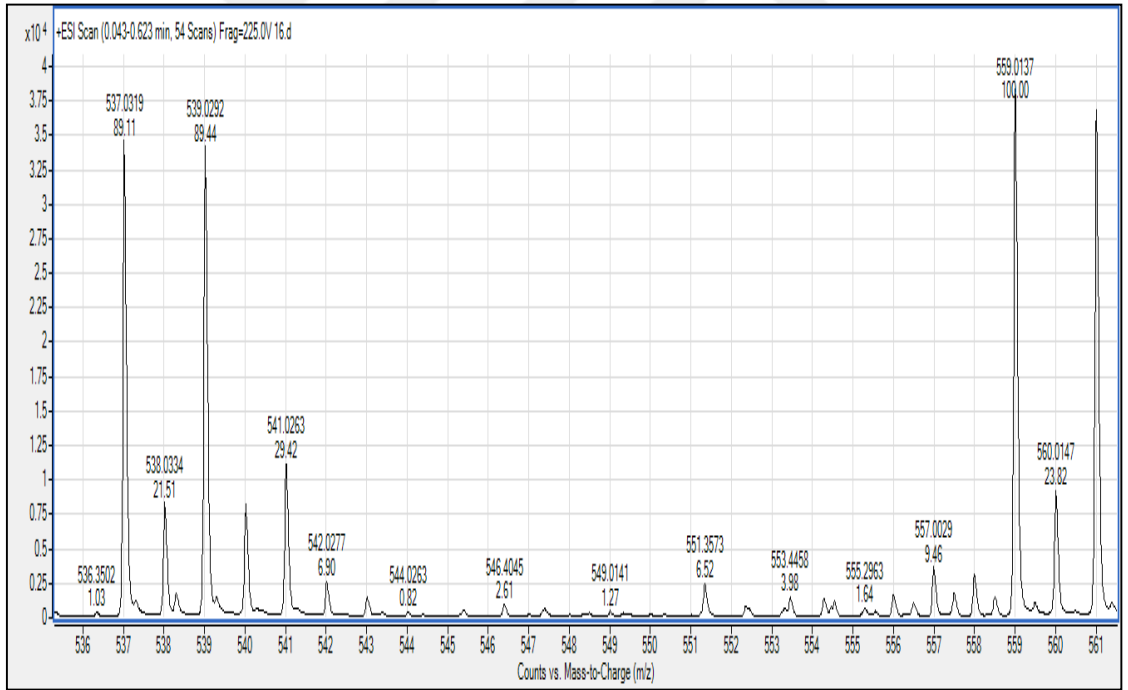
Ek Şekil 133.11f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



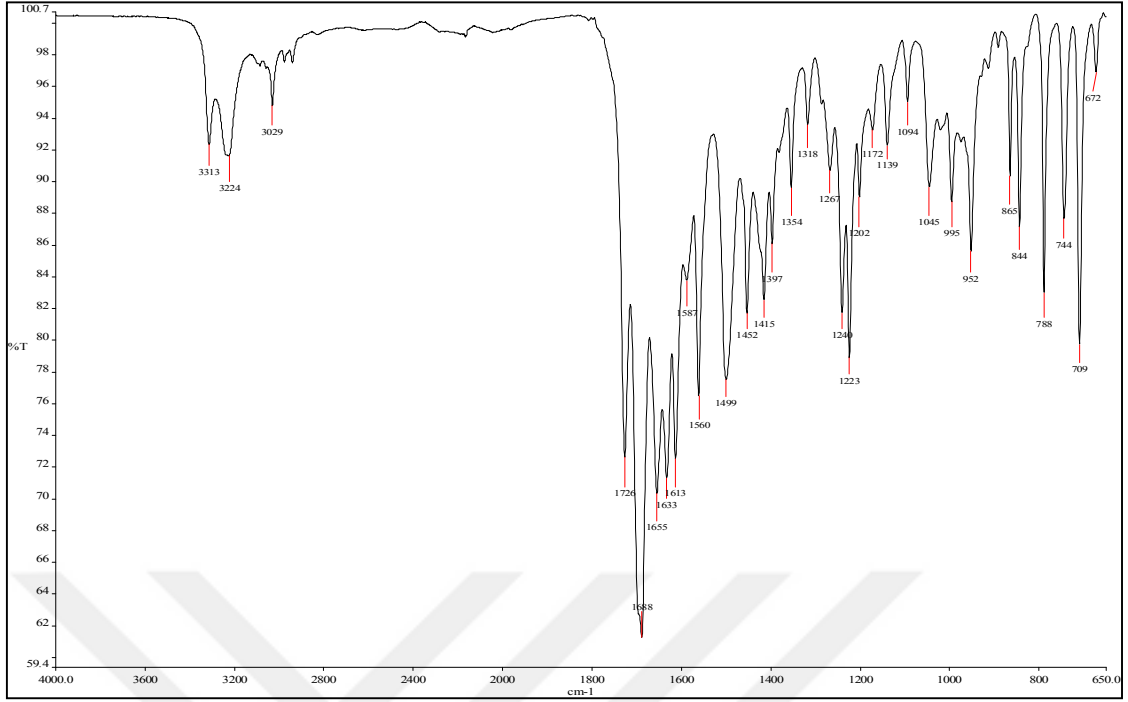
Ek Şekil 134. 11f Nolu bileşiğin ^1H -NMR spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



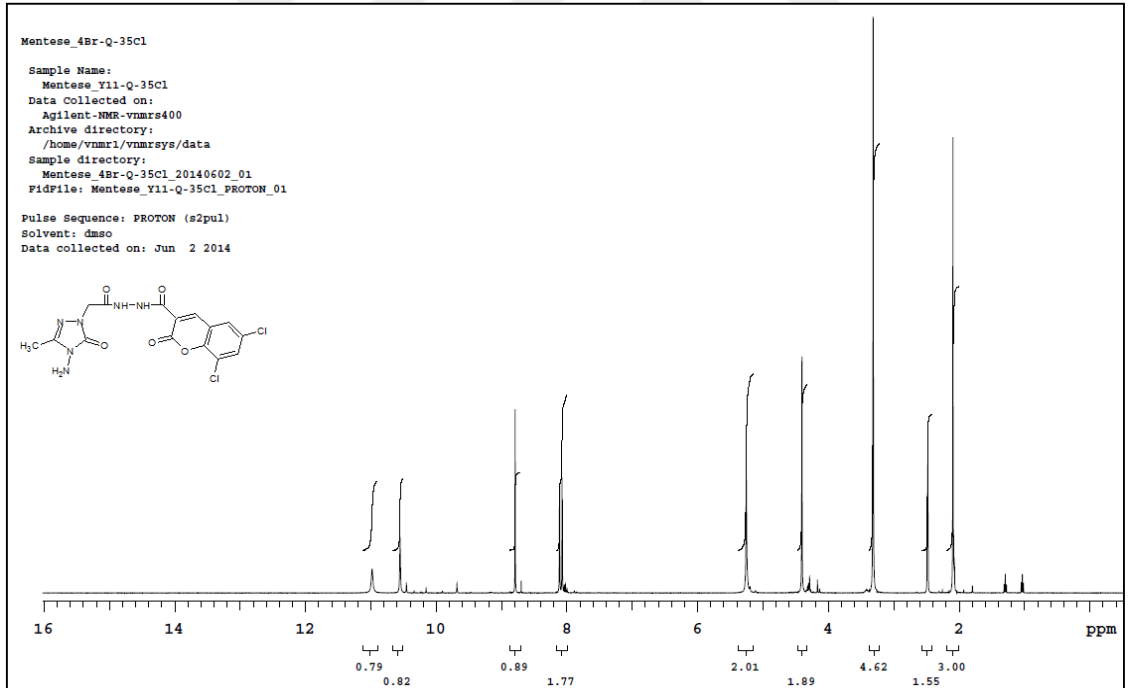
Ek Şekil 135. 11f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



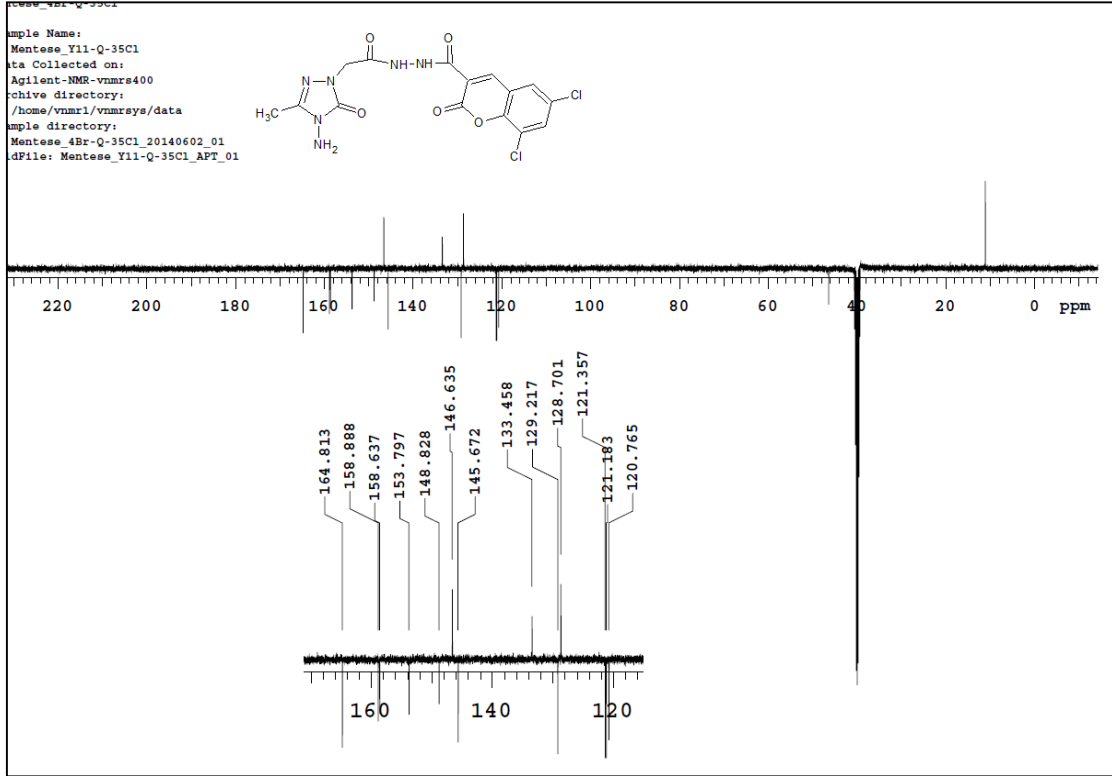
Ek Şekil 136. 11f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



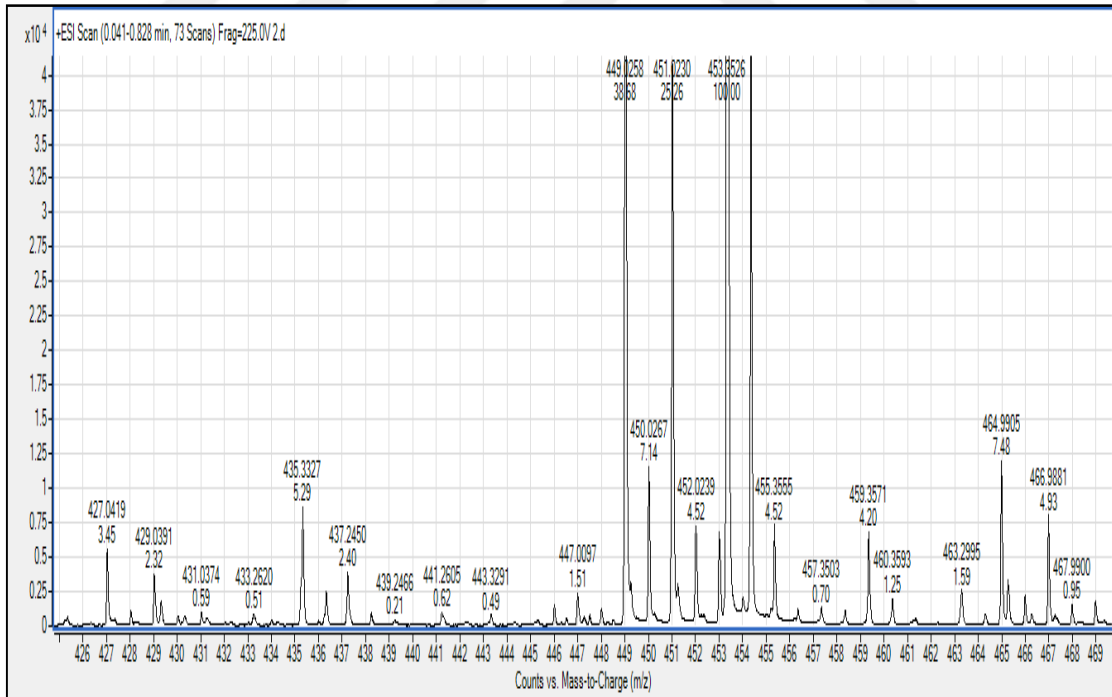
Ek Şekil 137. 12a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



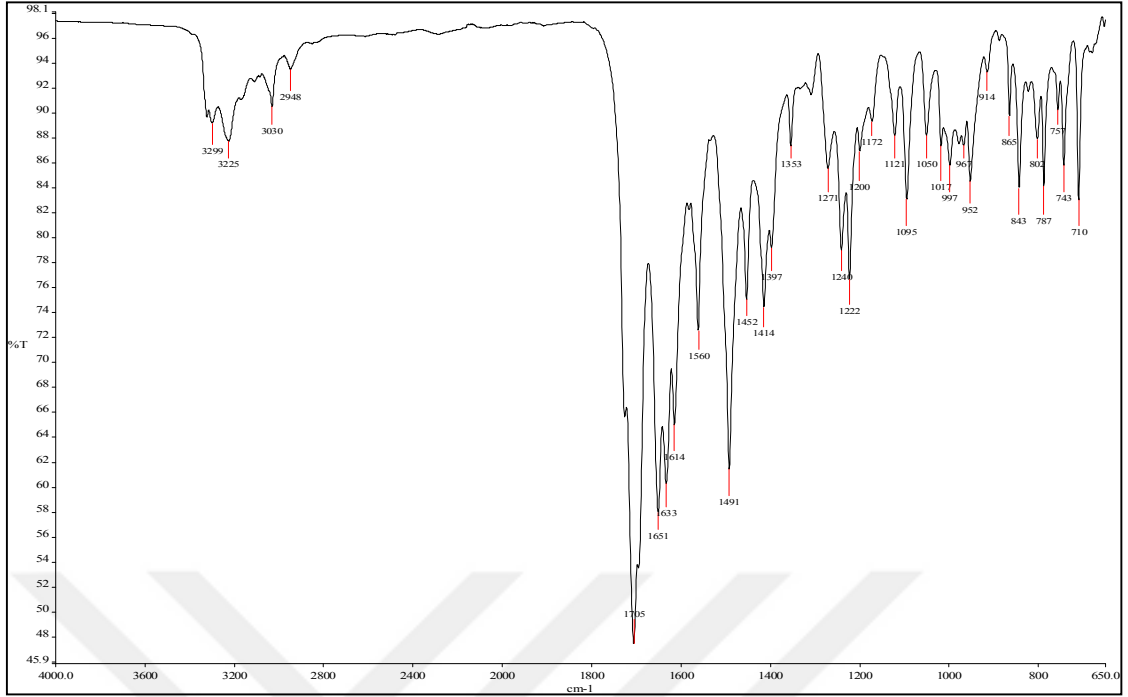
Ek Şekil 138. 12a Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



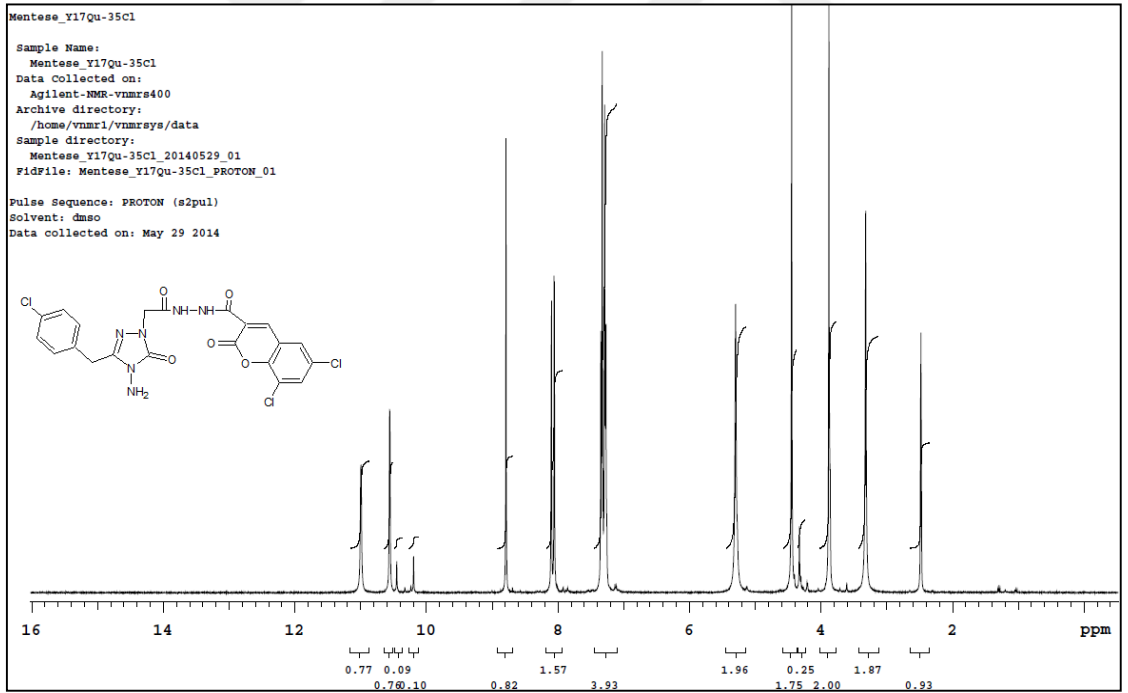
Ek Şekil 139. 12a Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



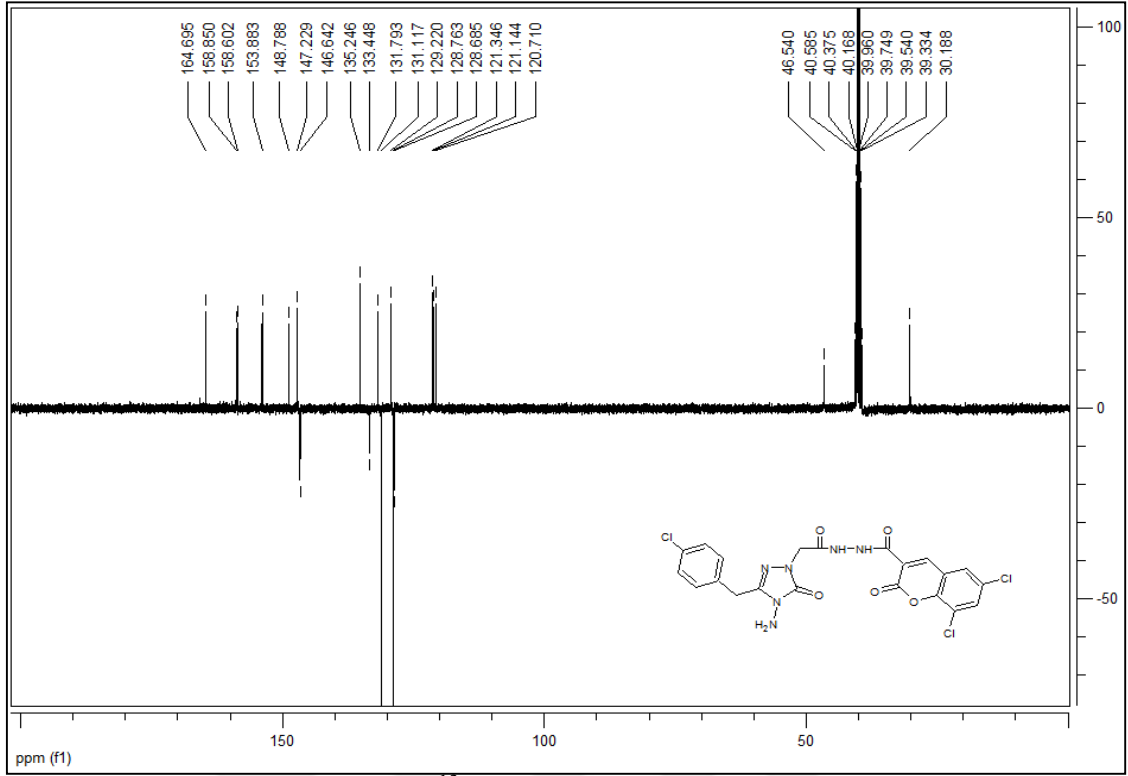
Ek Şekil 140. 12a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



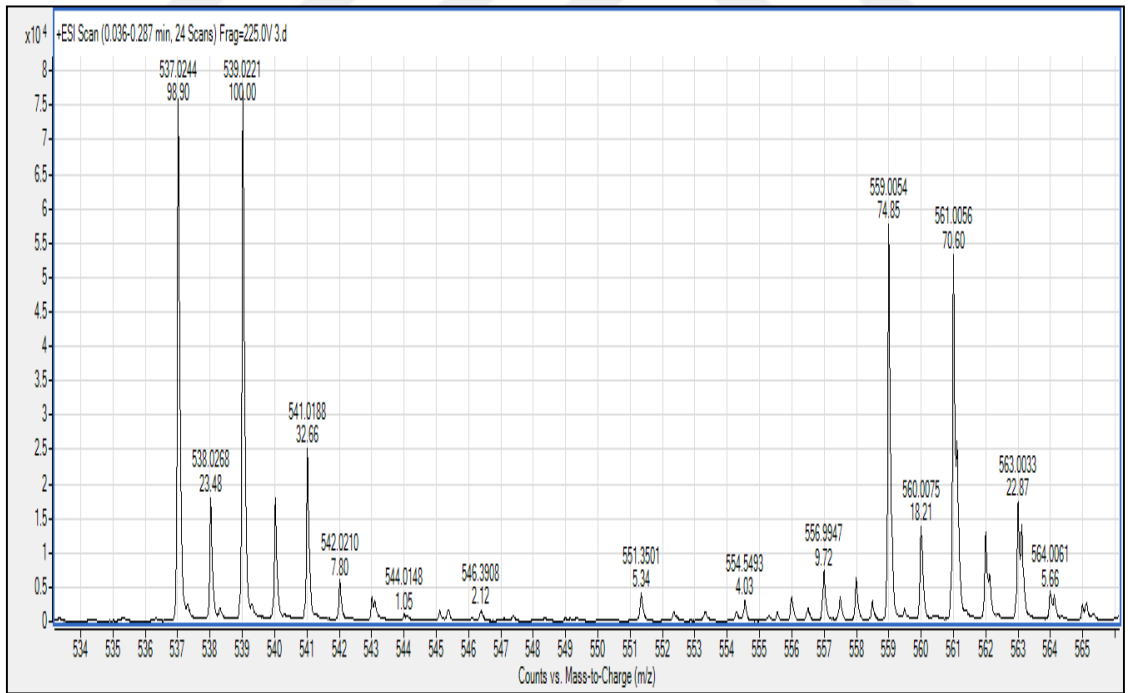
Ek Şekil 141.12b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



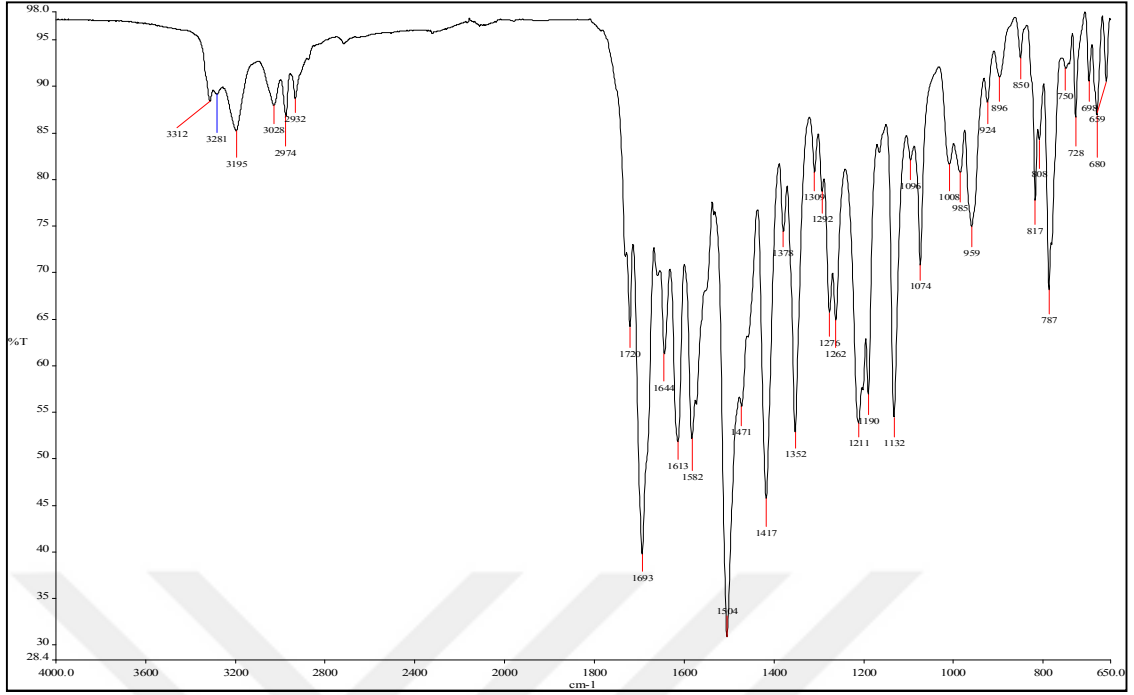
Ek Şekil 142. 12b Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



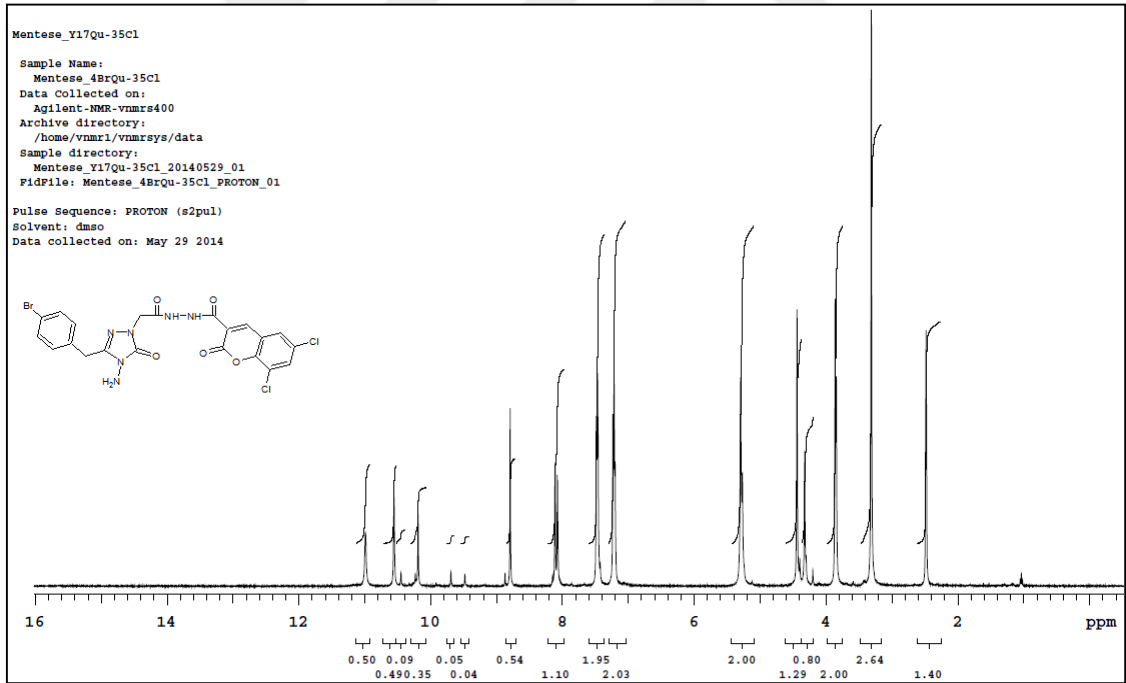
Ek Şekil 143. 12b Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



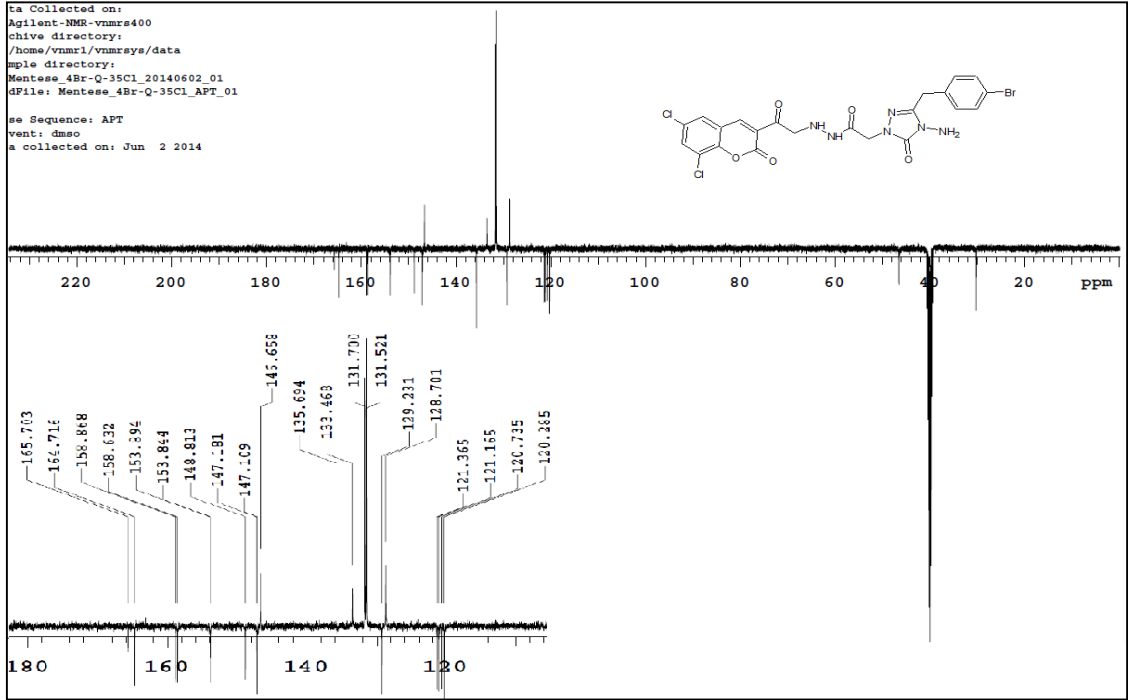
Ek Şekil 144. 12b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



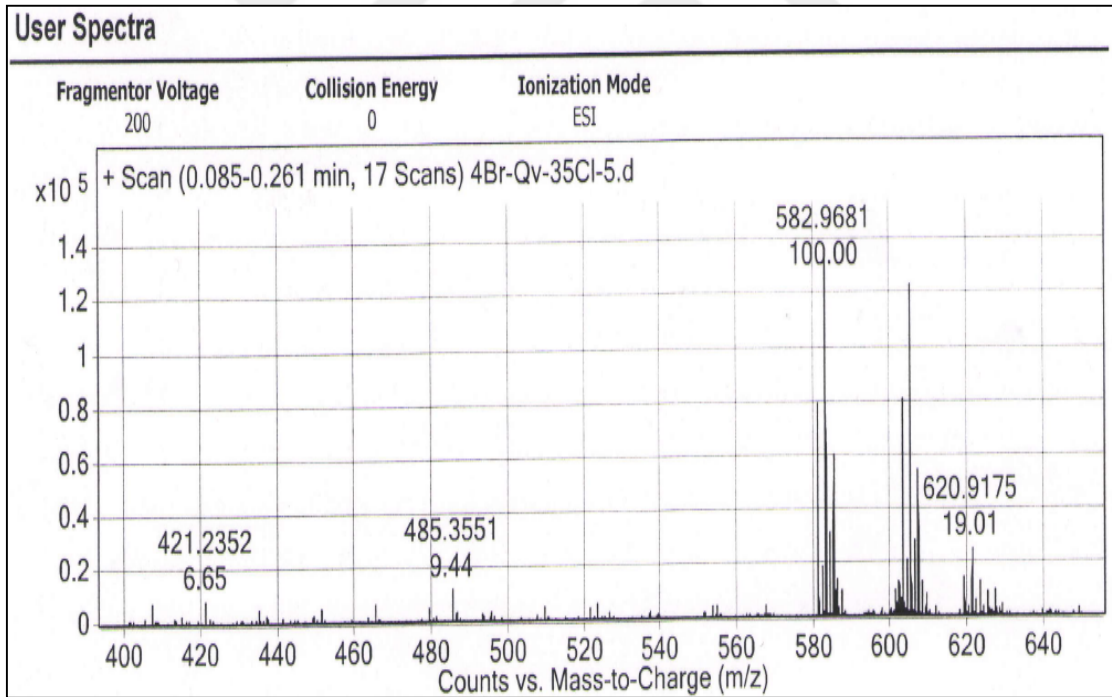
Ek Şekil 145. 12c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



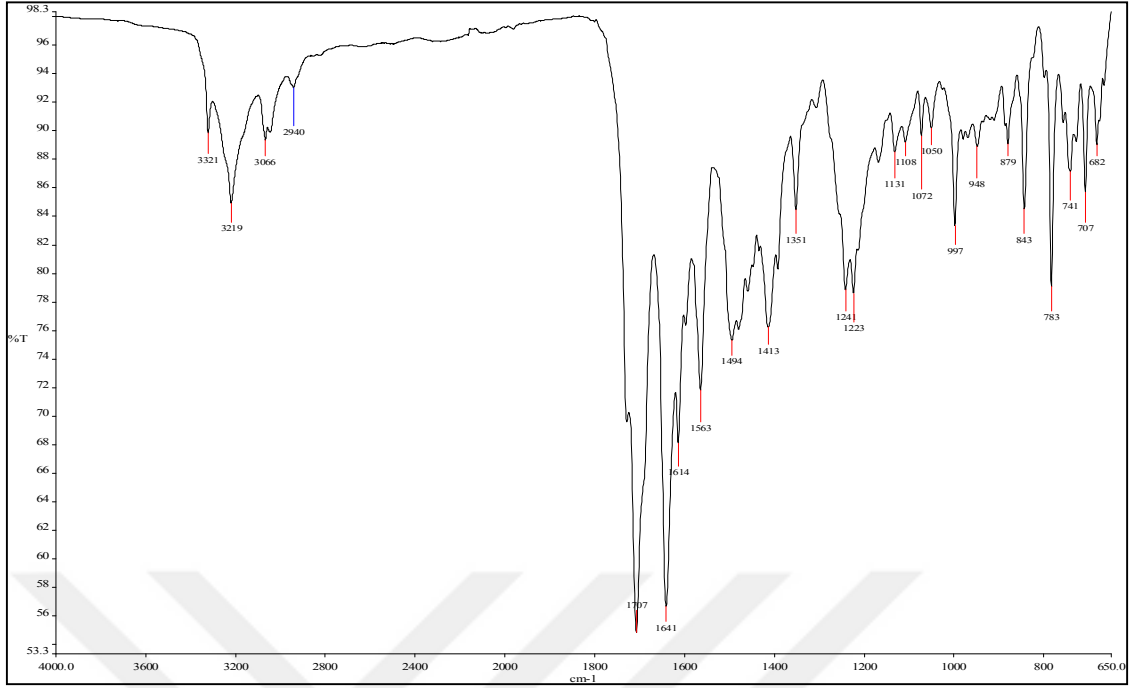
Ek Şekil 146. 12c Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



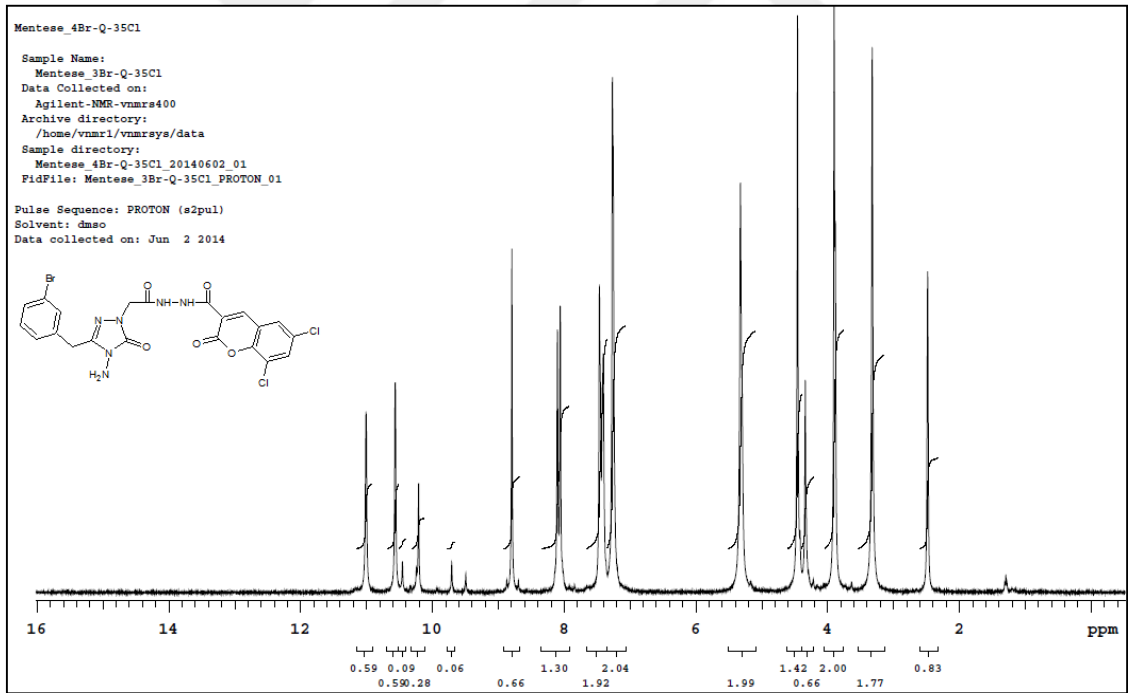
Ek Şekil 147. 12c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



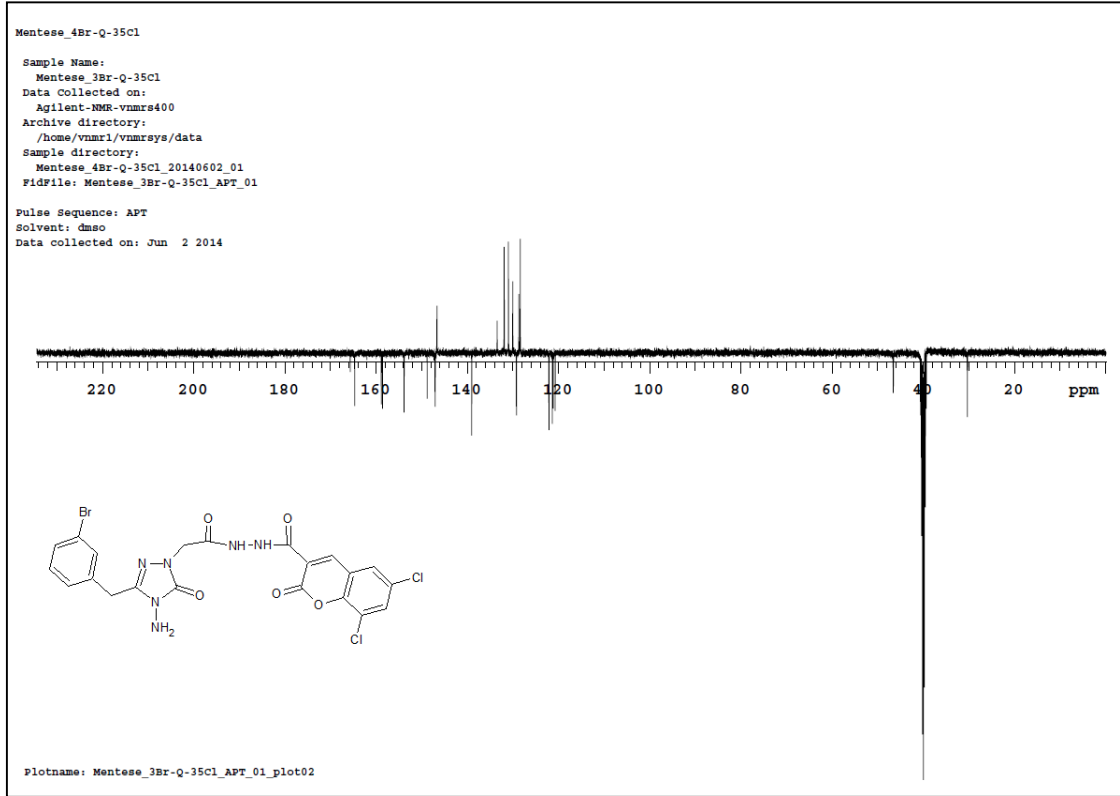
Ek Şekil 148. 12c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



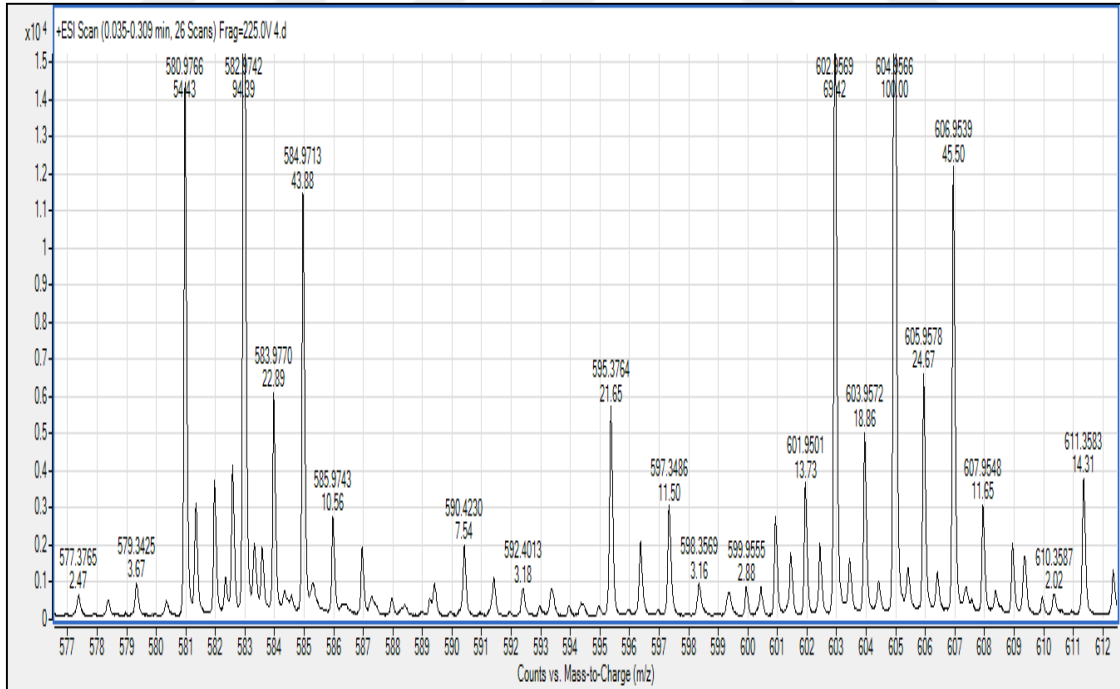
Ek Şekil 149. 12d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



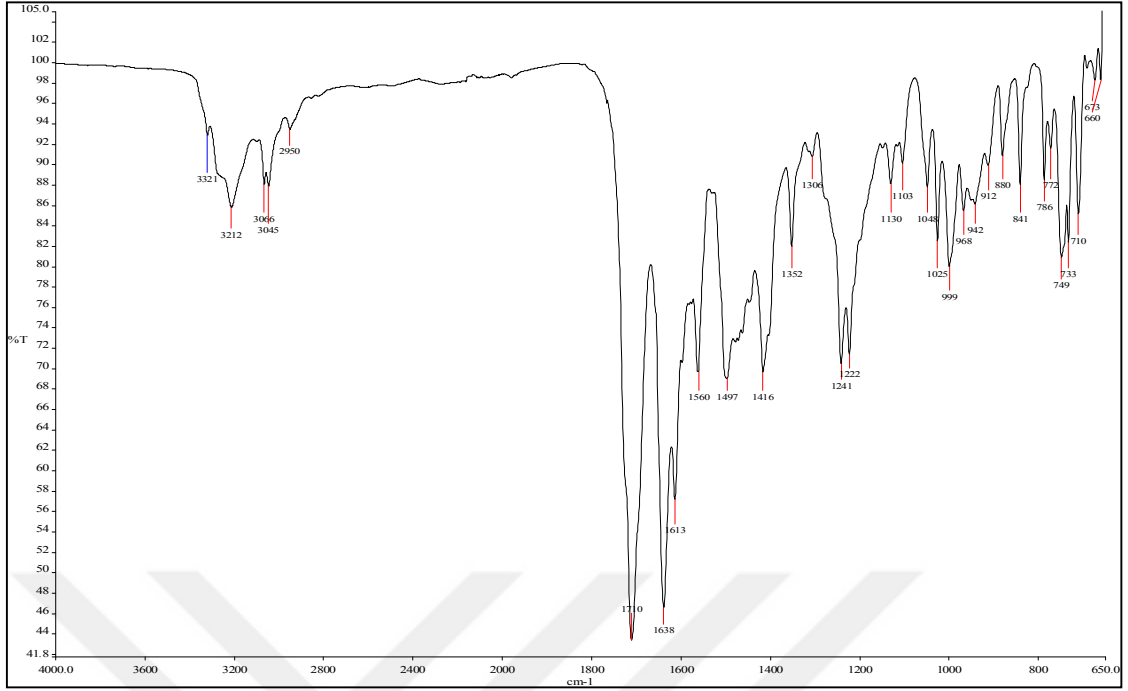
Ek Şekil 150. 12d Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



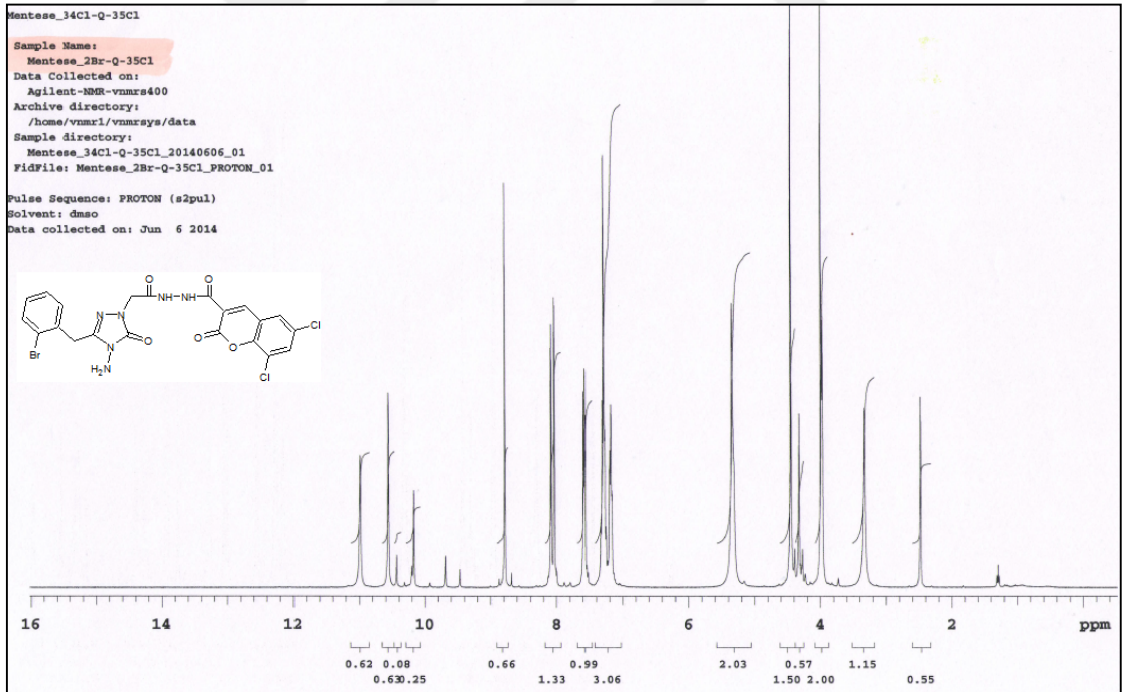
Ek Şekil 151. 12d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



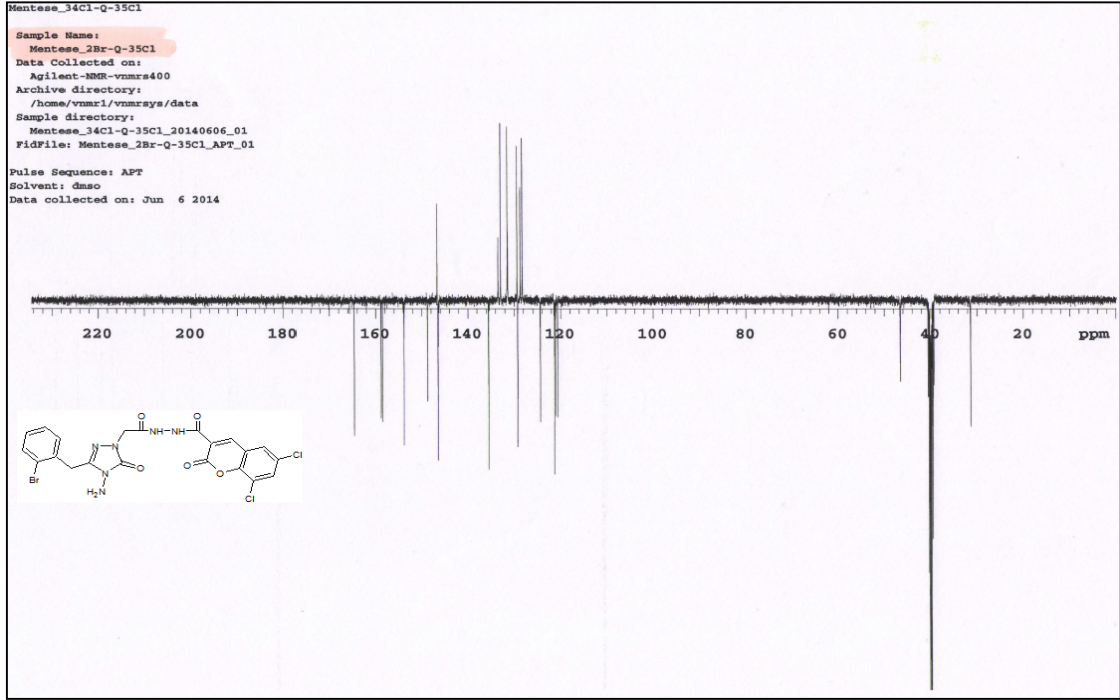
Ek Şekil 152. 12d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



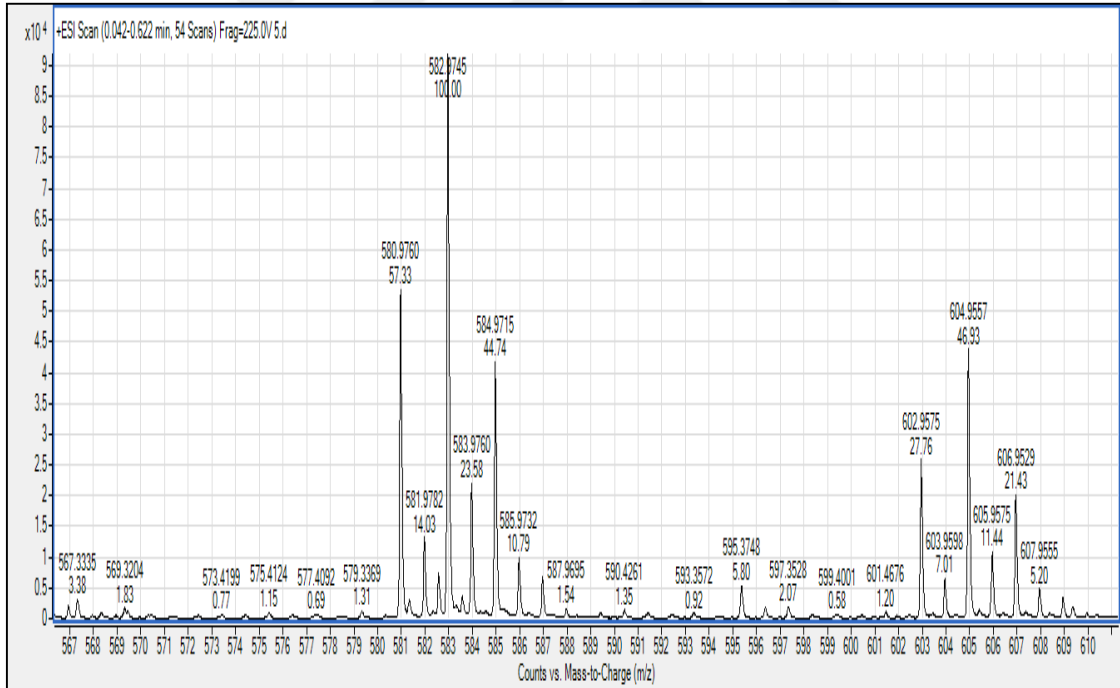
Ek Şekil 153. 12e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



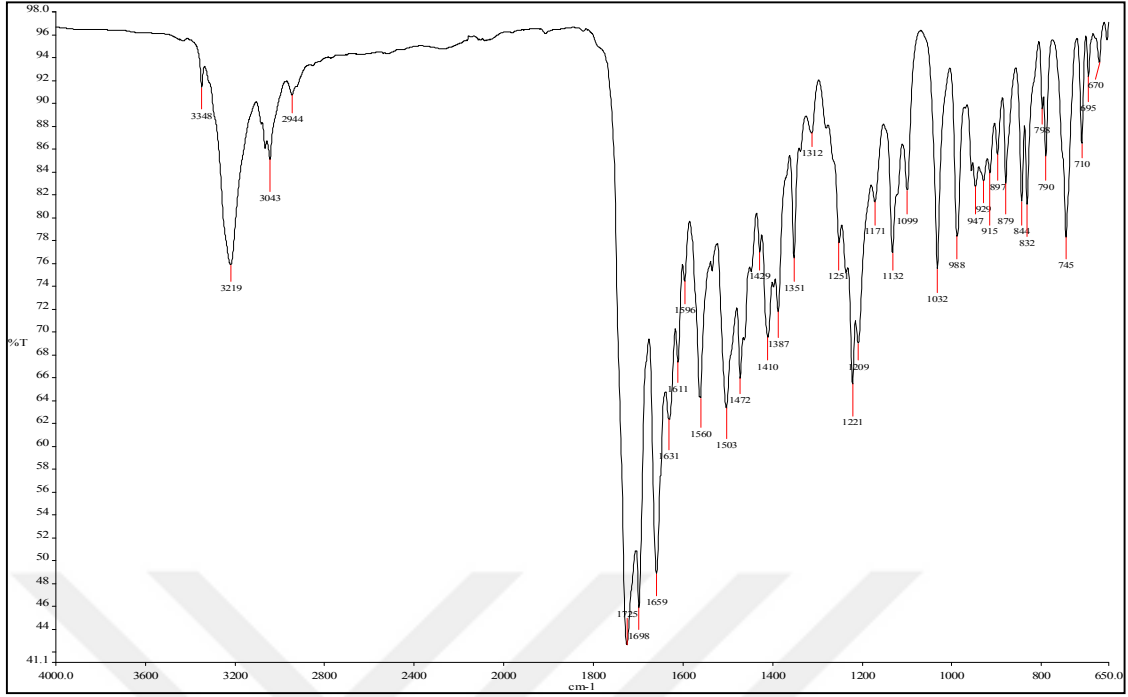
Ek Şekil 154. 12e Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



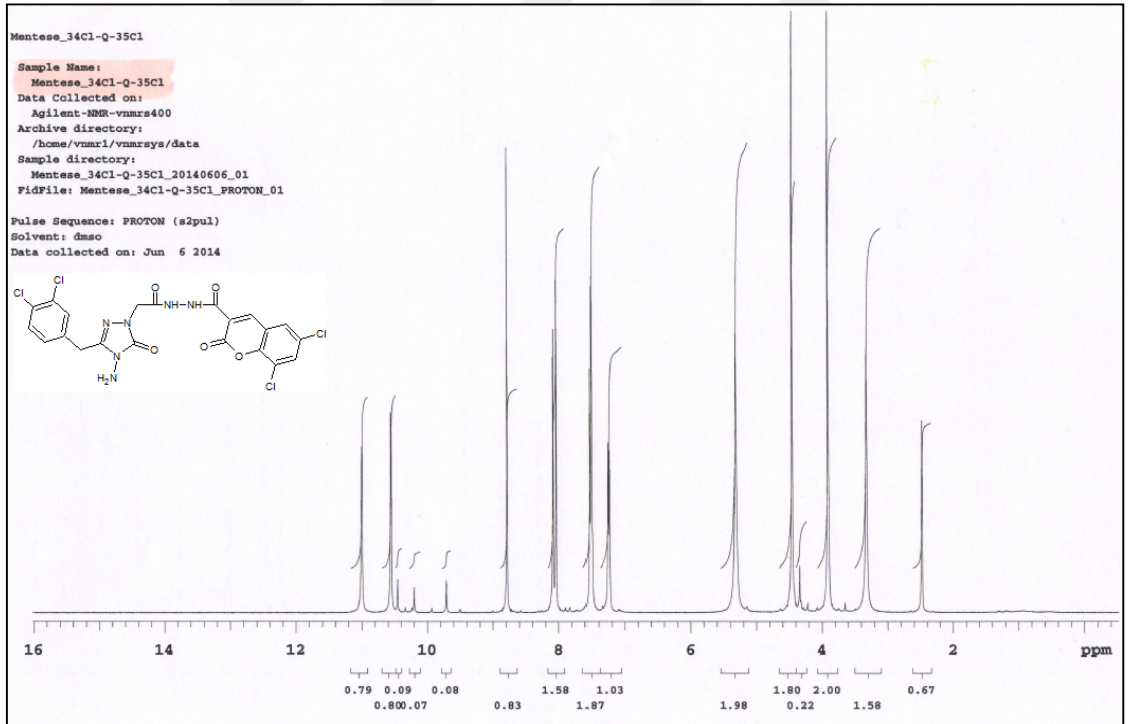
Ek Şekil 155. 12e Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



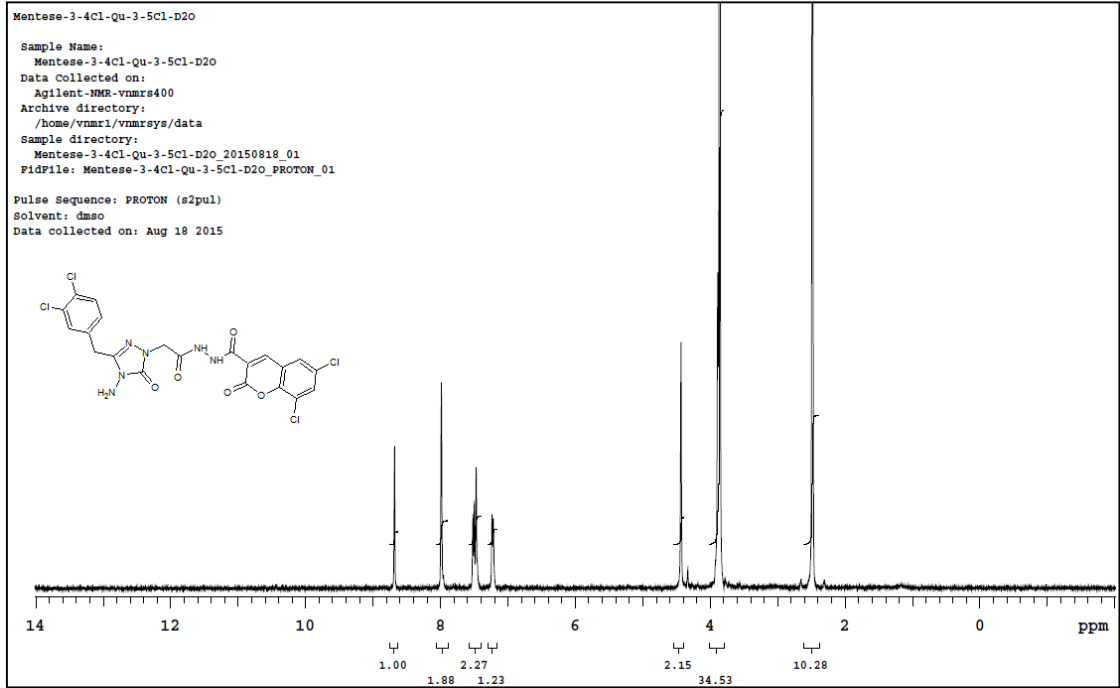
Ek Şekil 156. 12e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



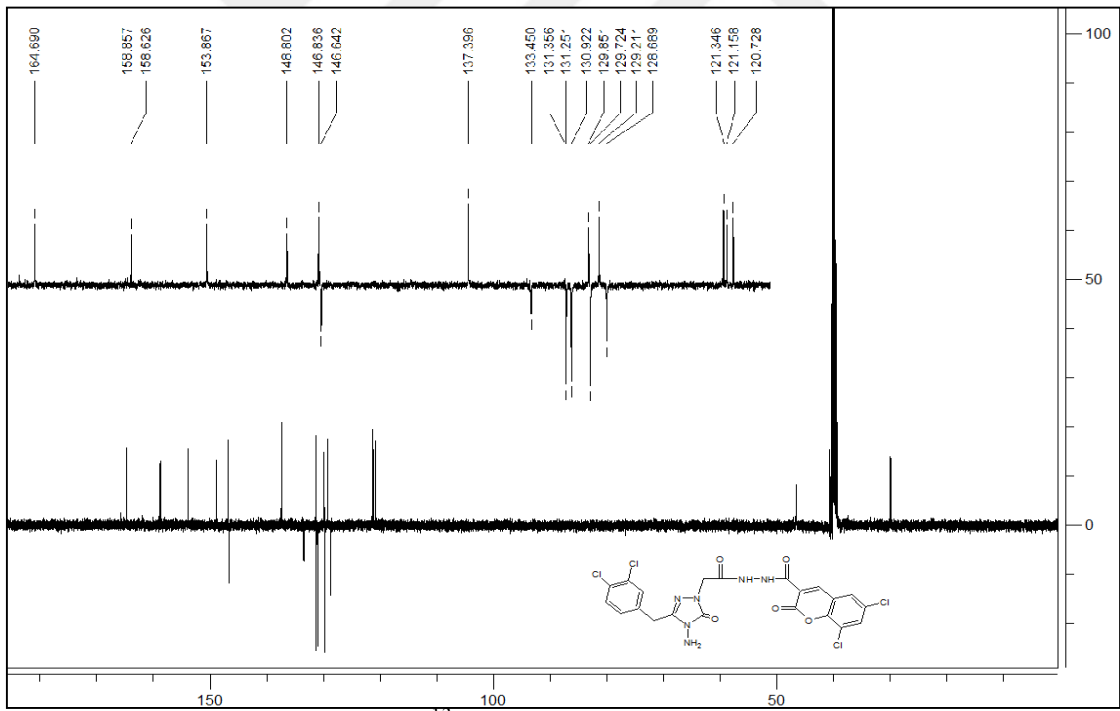
Ek Şekil 157. 12f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



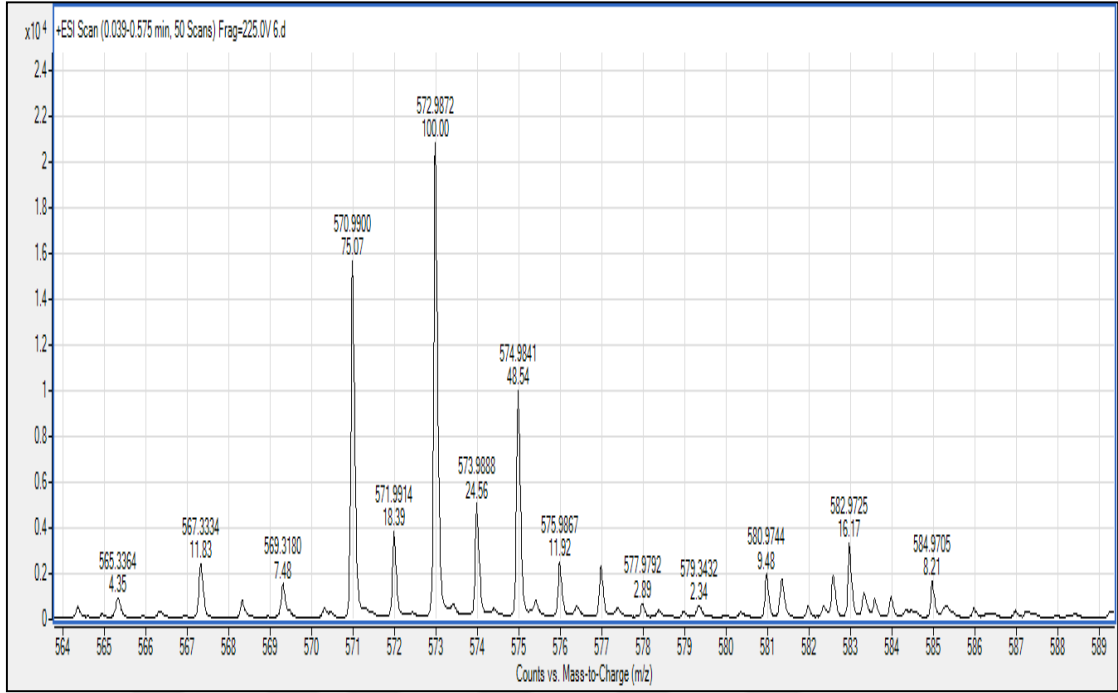
Ek Şekil 158. 12f Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



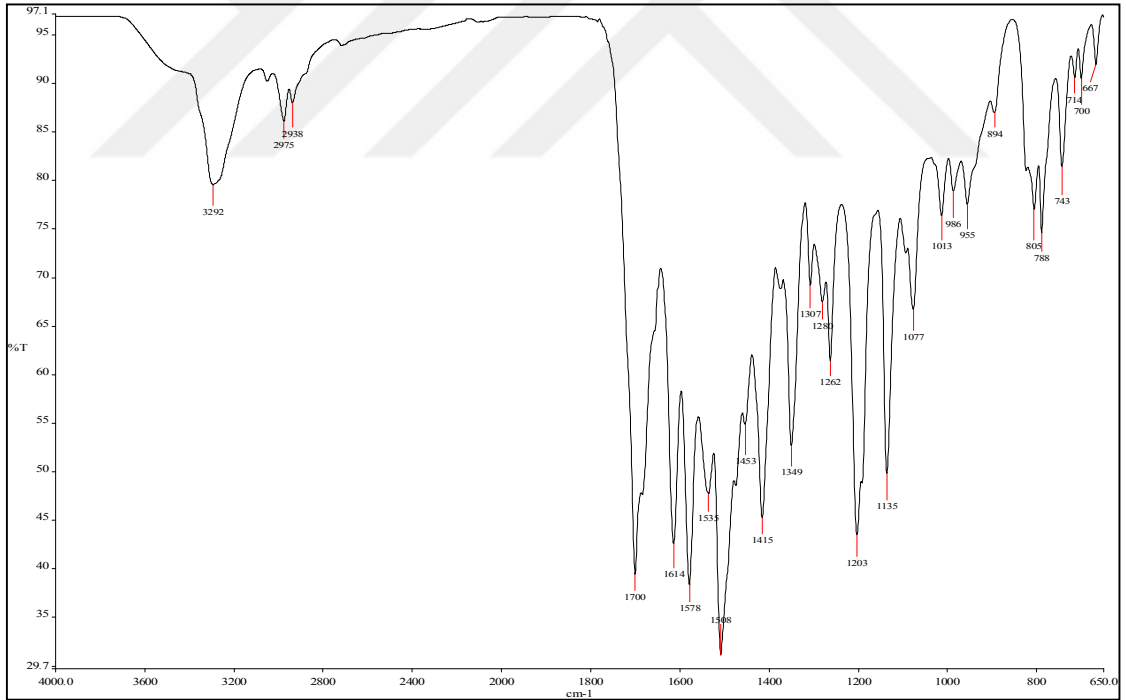
Ek Şekil 159. 12f Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



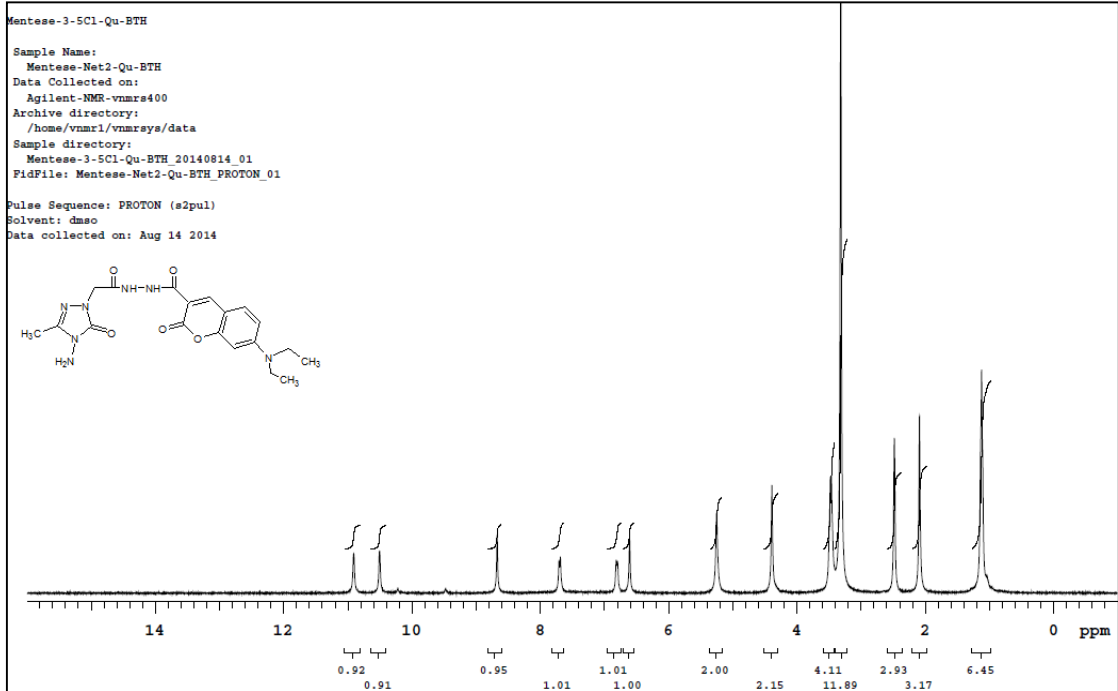
Ek Şekil 160. 12f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



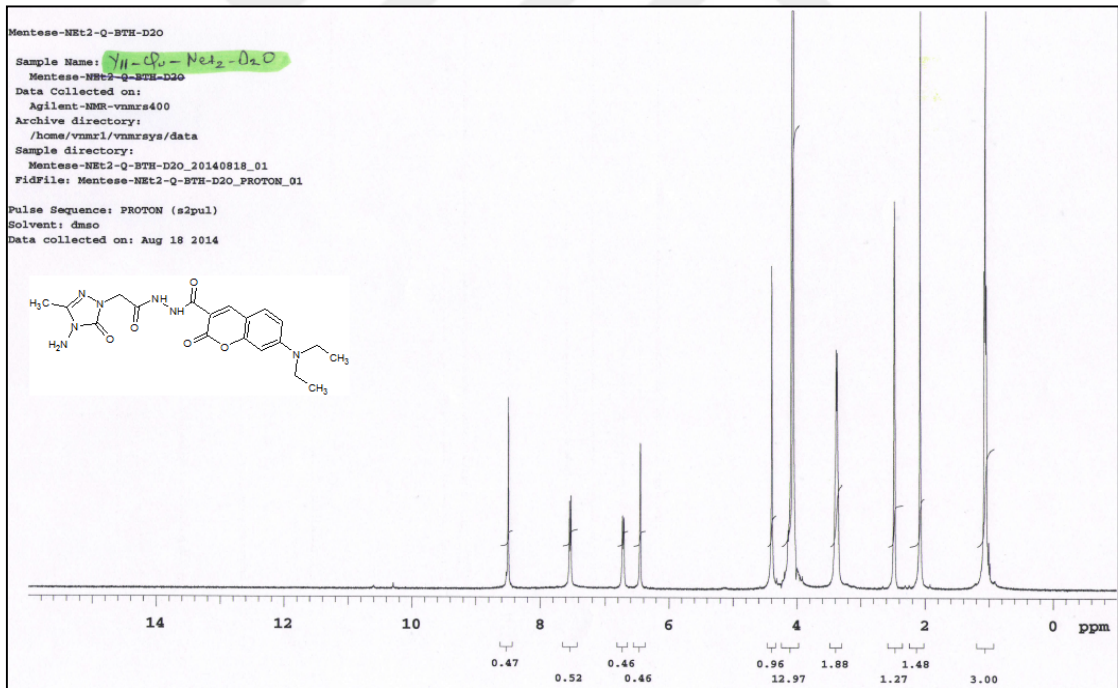
Ek Şekil 161.12f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



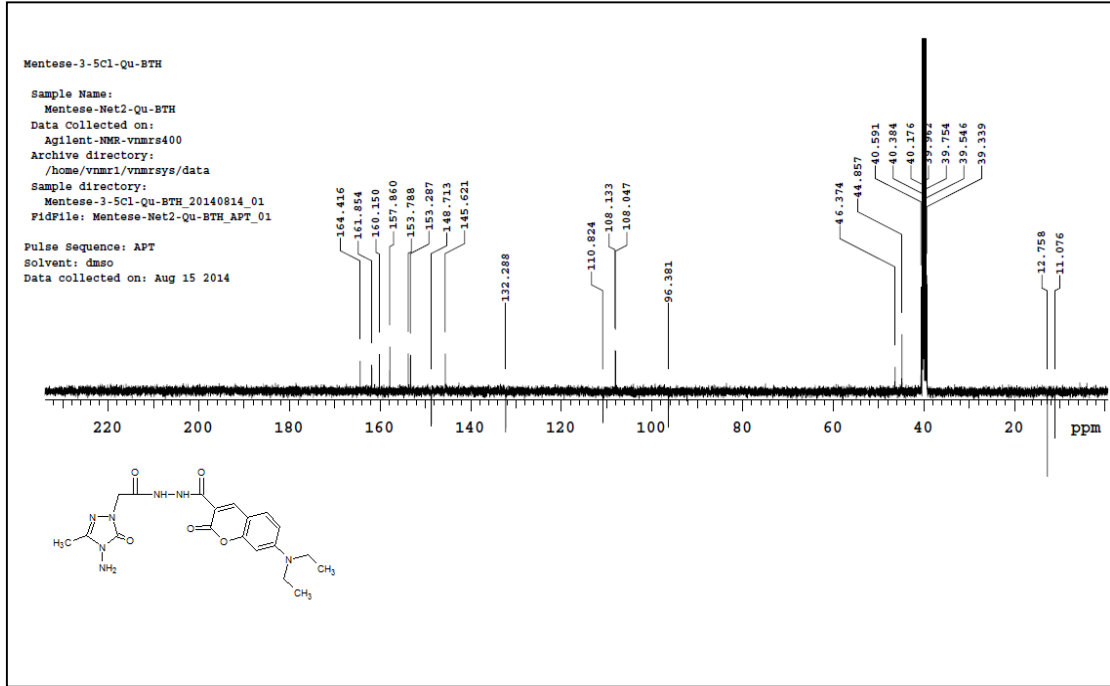
Ek Şekil 162.13a Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



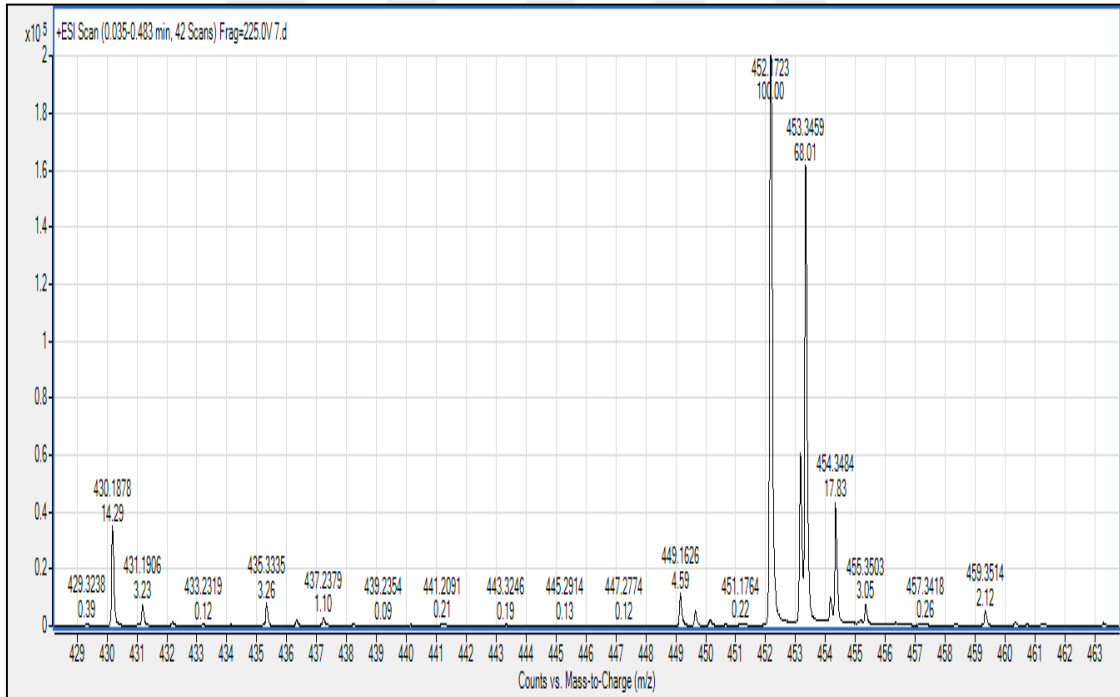
Ek Şekil 163. 13a Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



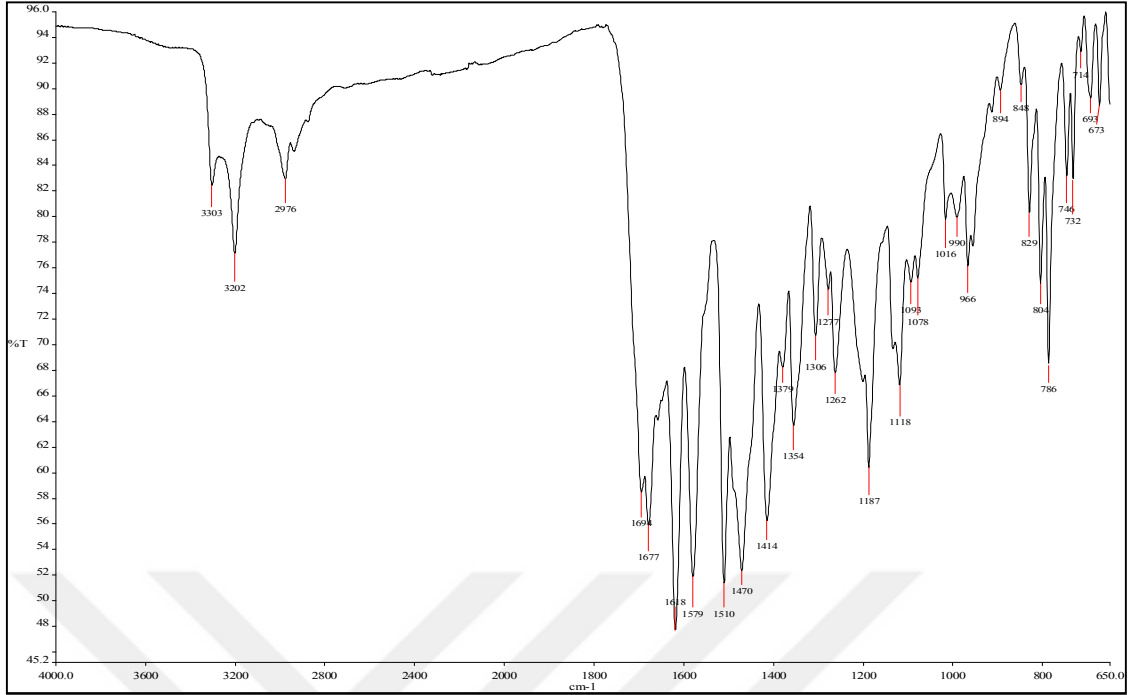
Ek Şekil 164. 13a Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



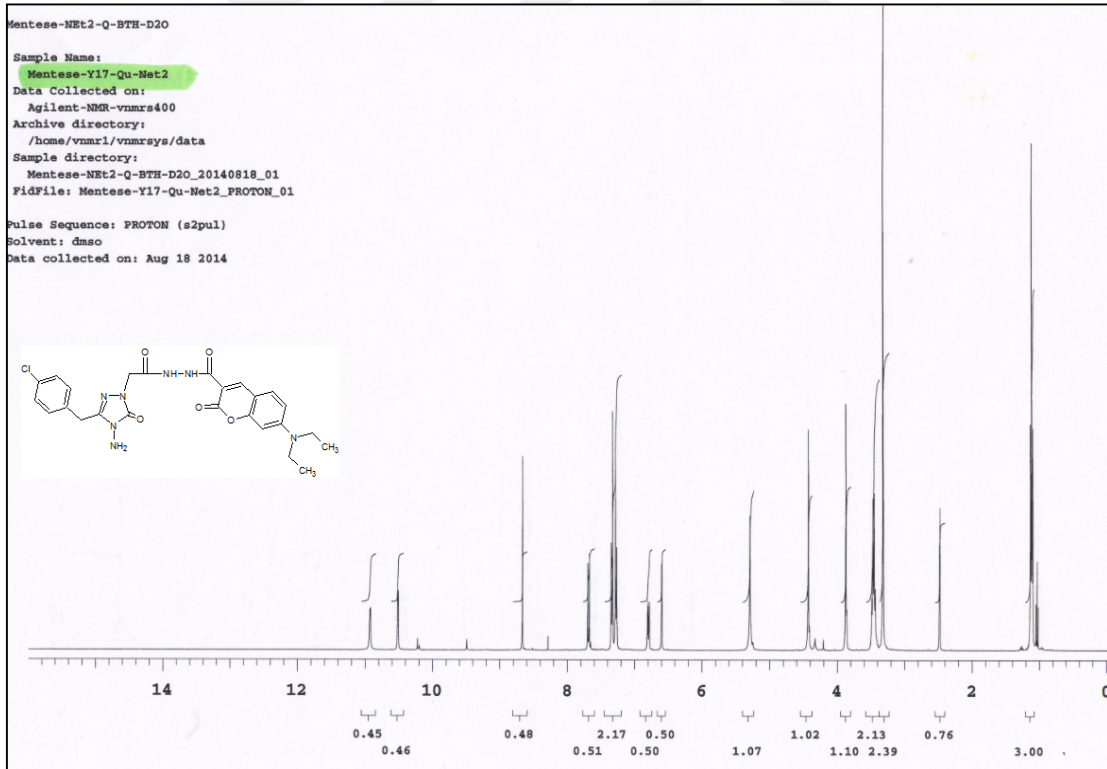
Ek Şekil 165. 13a Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



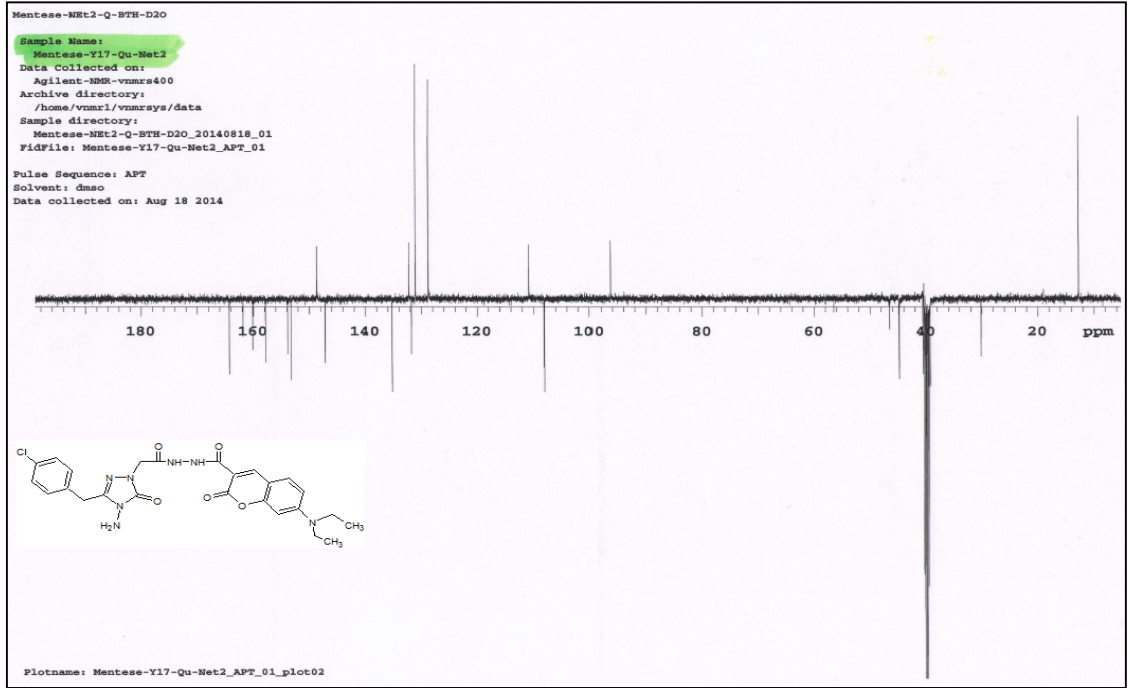
Ek Şekil 166. 13a Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



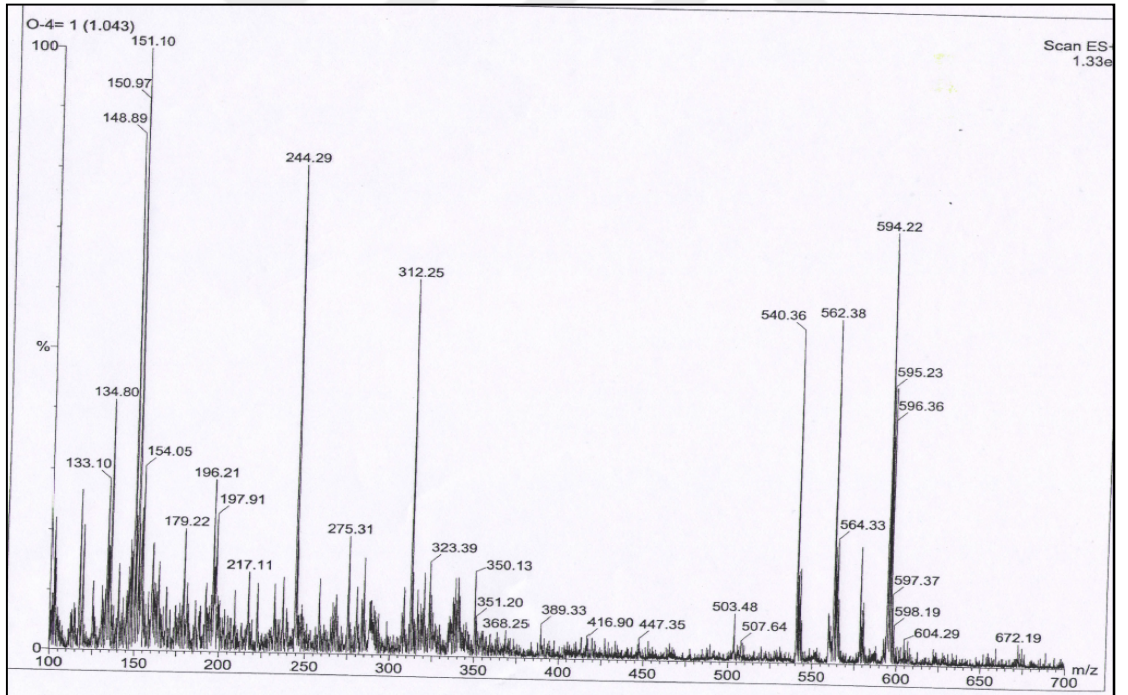
Ek Şekil 167. 13b Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



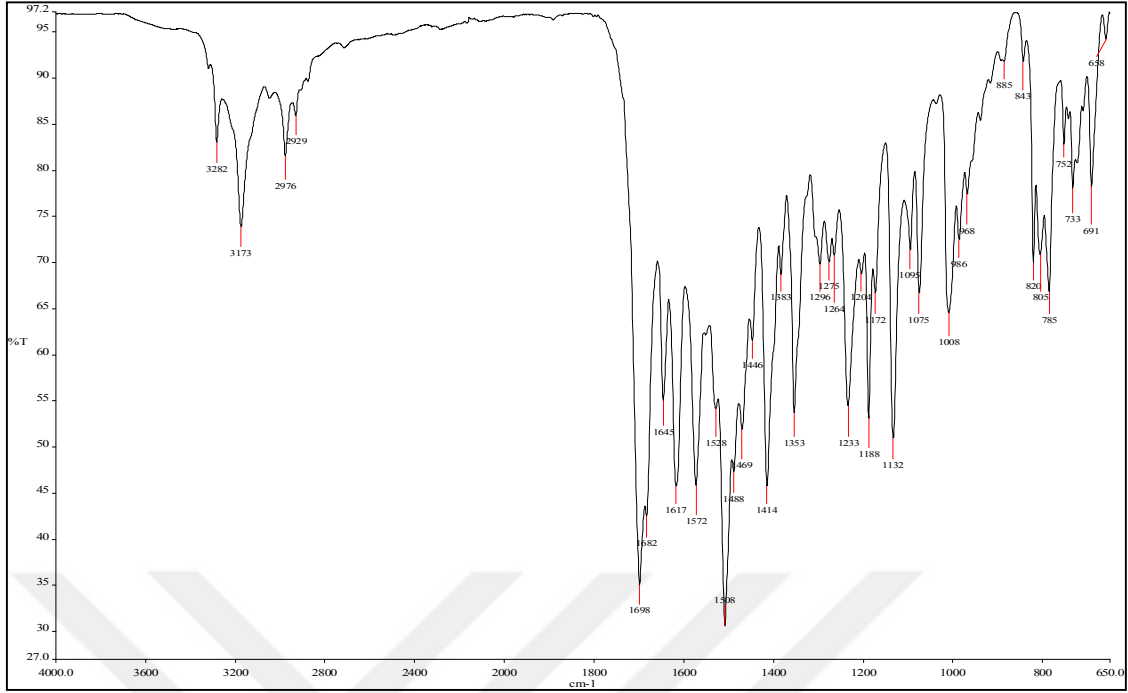
Ek Şekil 168. 13b Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



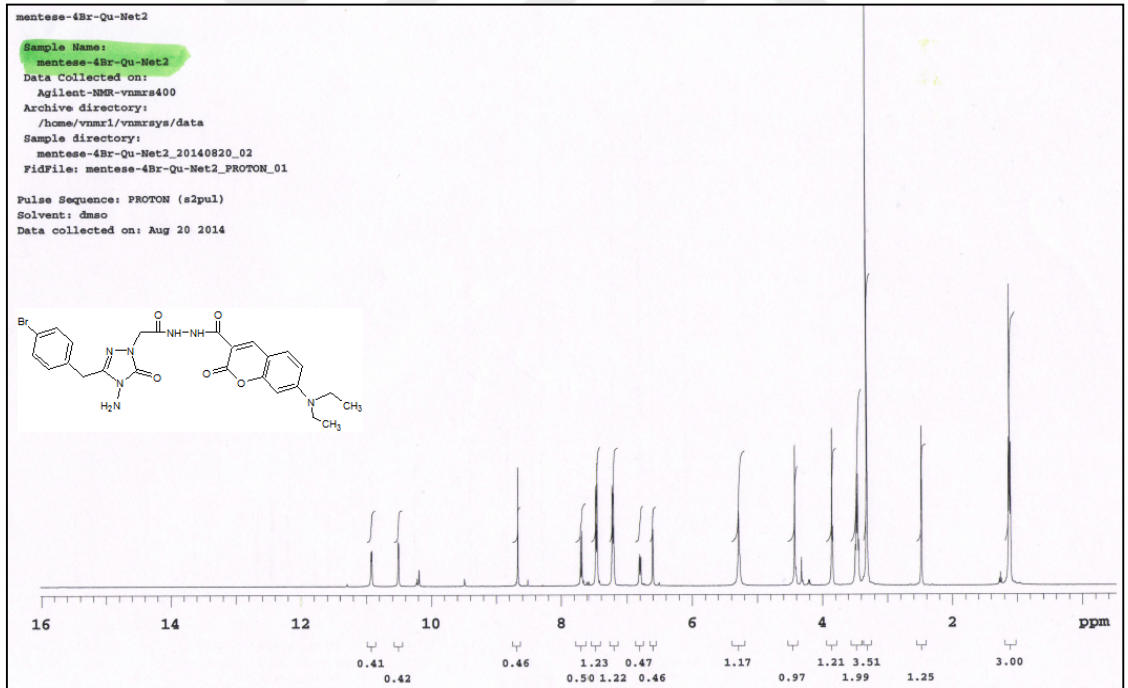
Ek Şekil 169. 13b Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



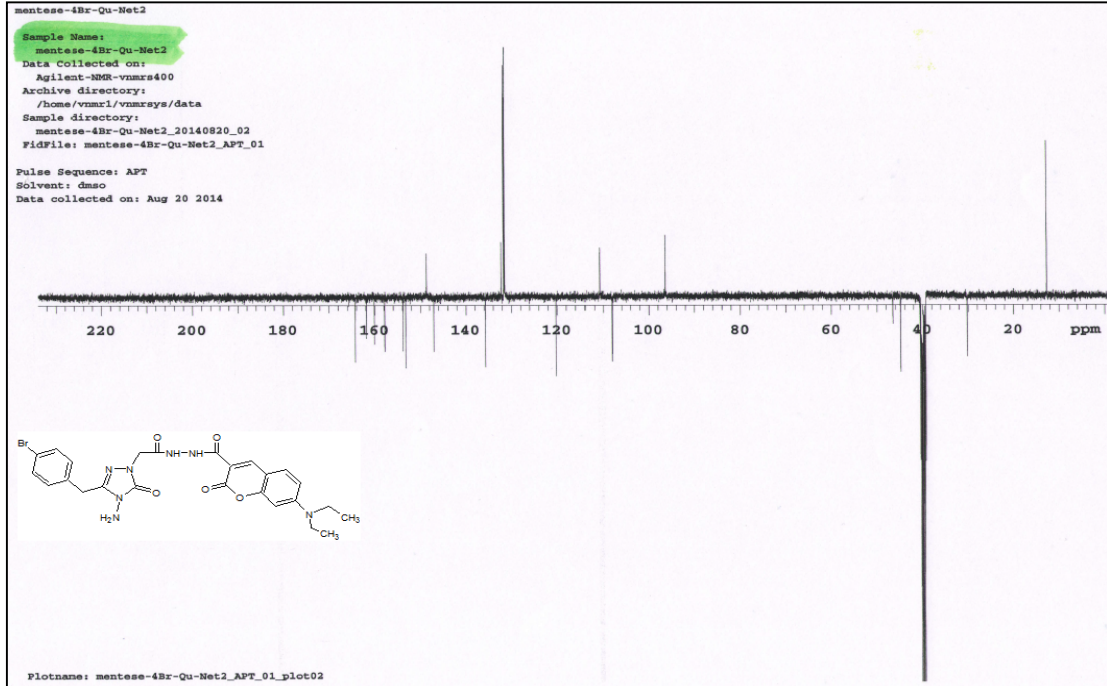
Ek Şekil 170. 13b Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



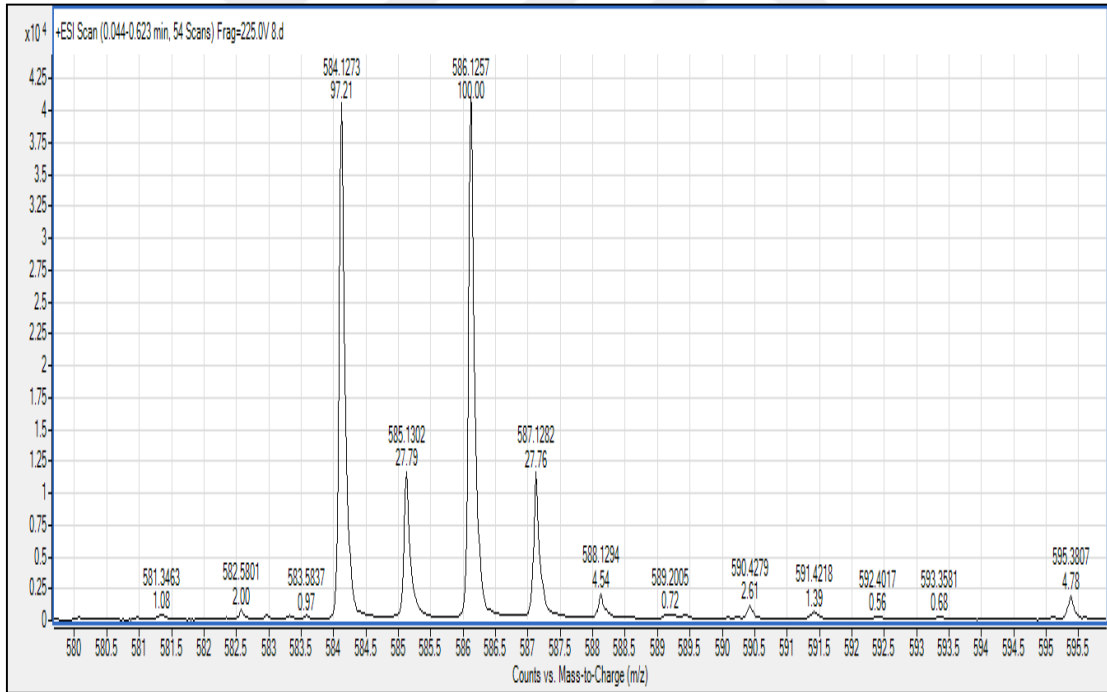
Ek Şekil 171. 13c Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



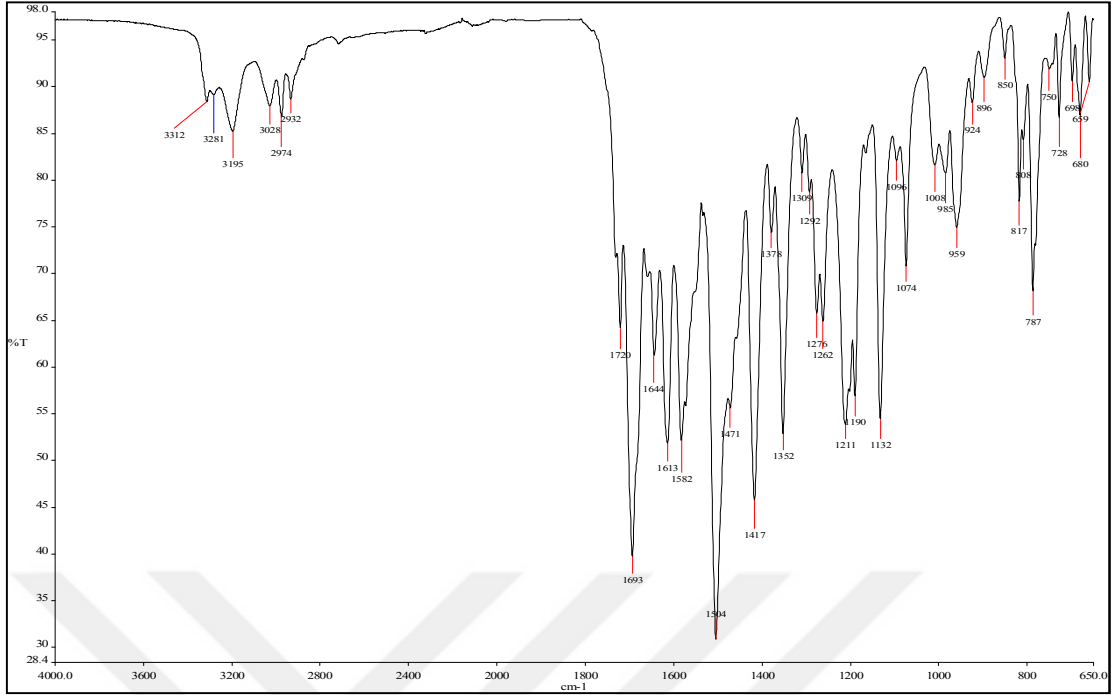
Ek Şekil 172. 13c Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



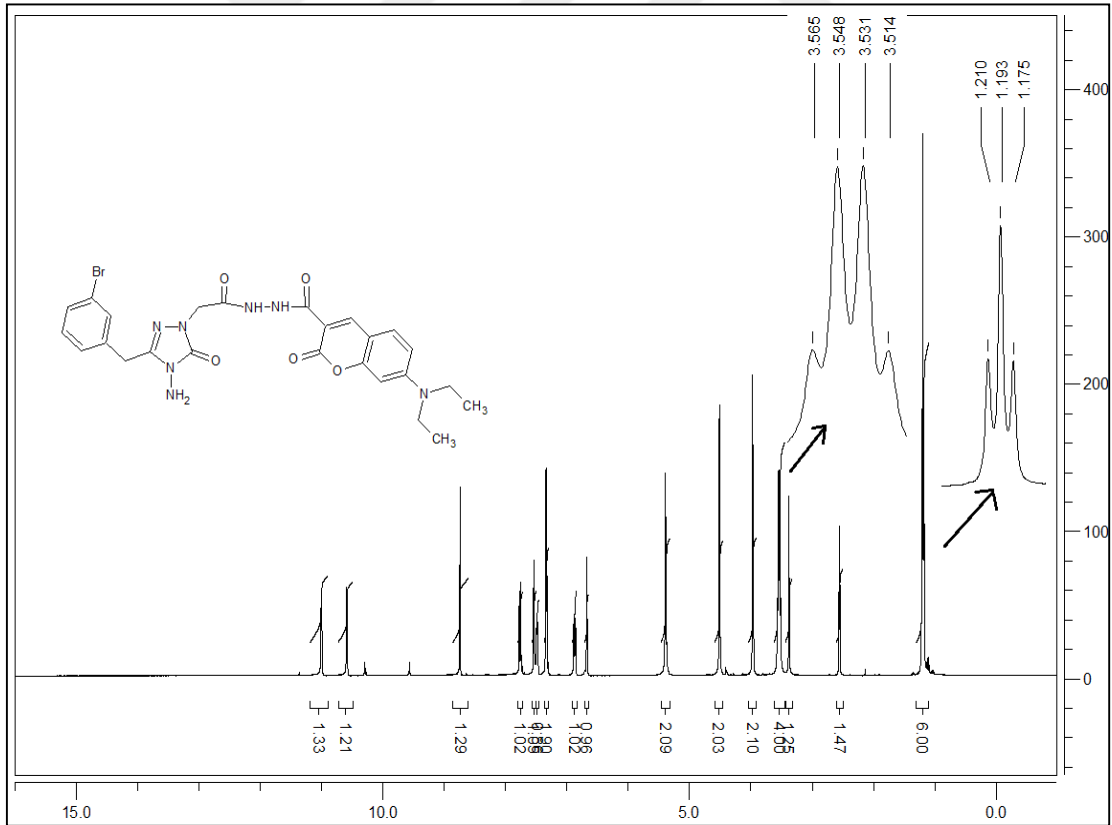
Ek Şekil 173. 13c Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



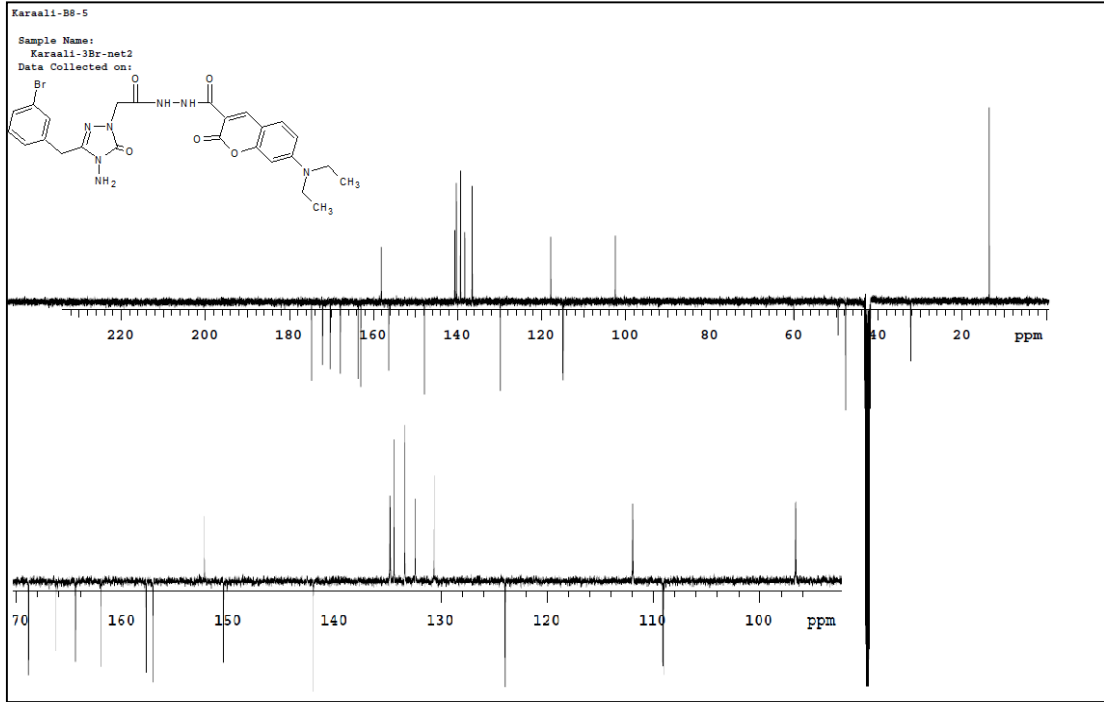
Ek Şekil 174. 13c Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



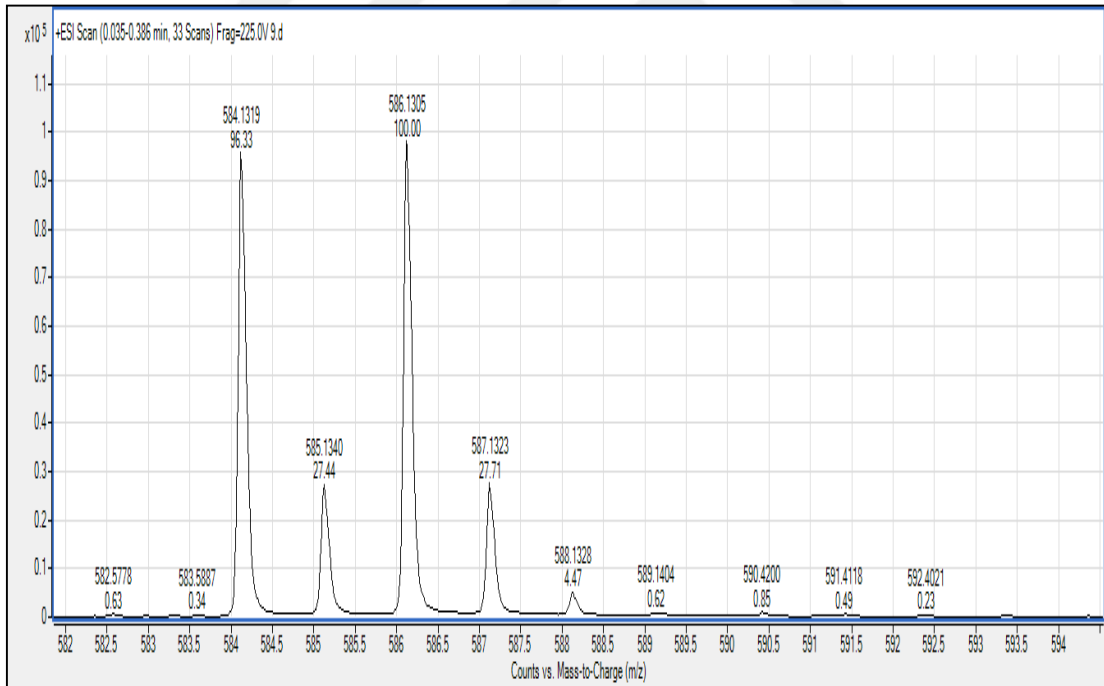
Ek Şekil 175. 13d Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



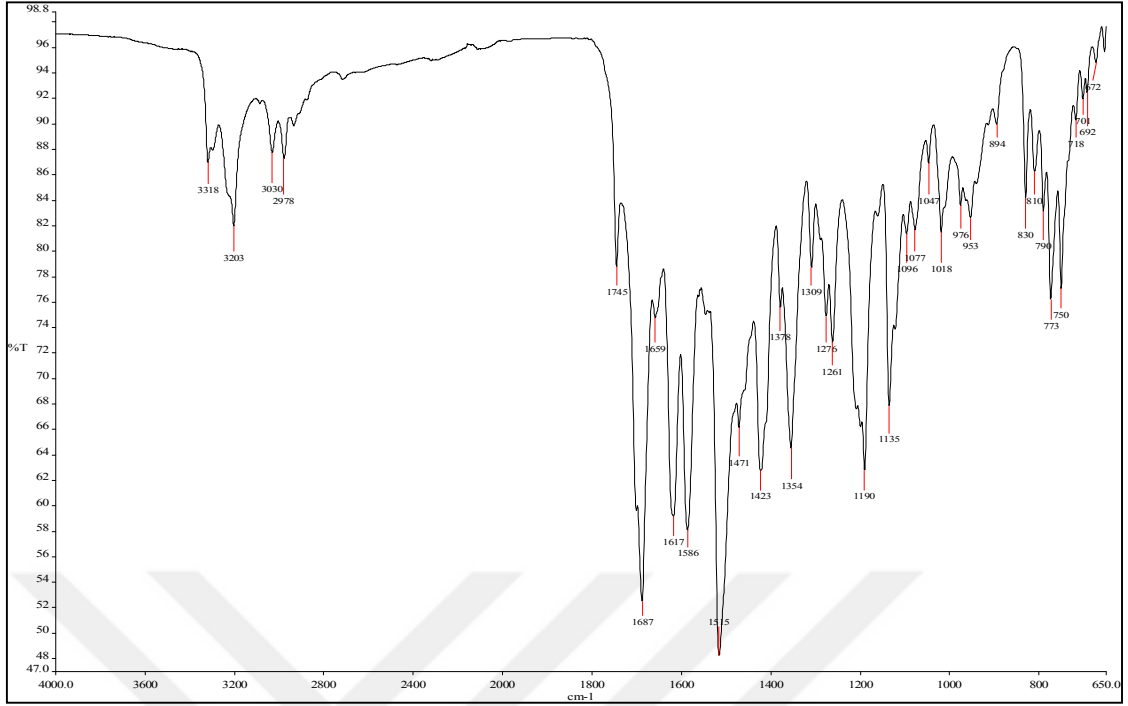
Ek Şekil 176. 13d Nolu bileşiğin ¹H-NMR spectrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)



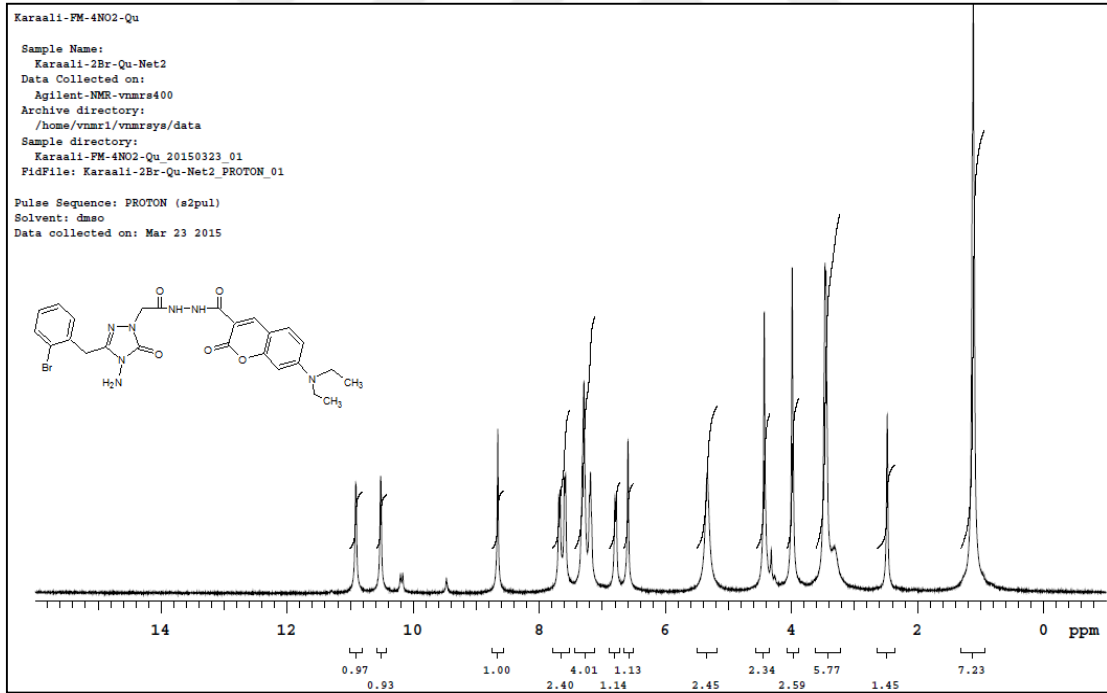
Ek Şekil 177. 13d Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



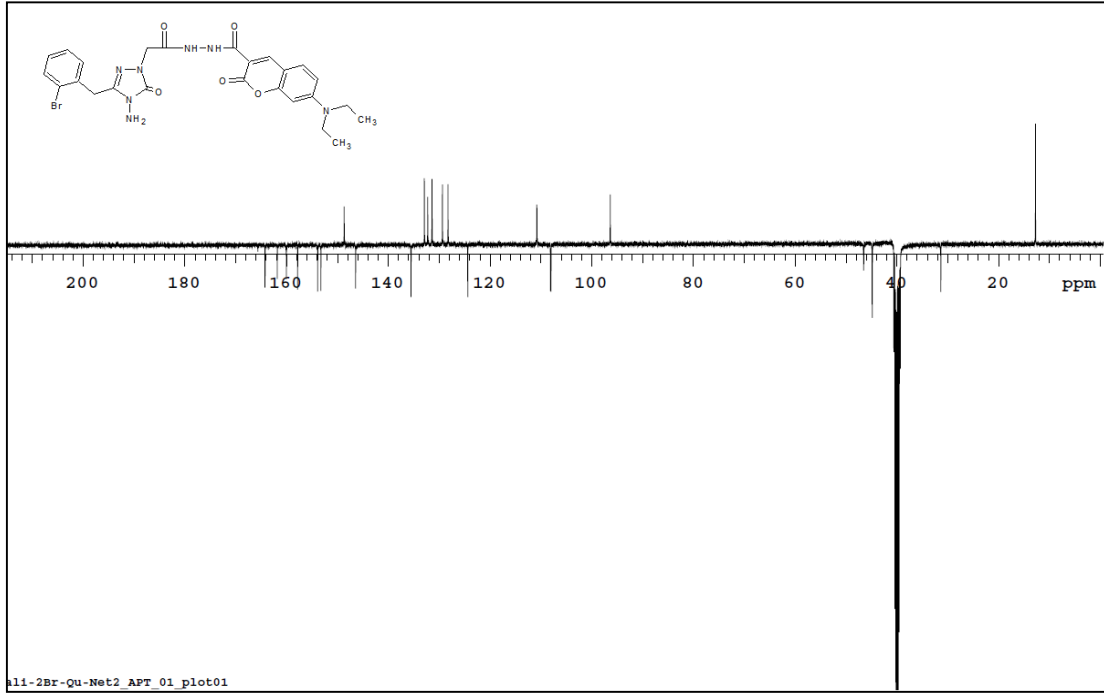
Ek Şekil 178. 13d Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



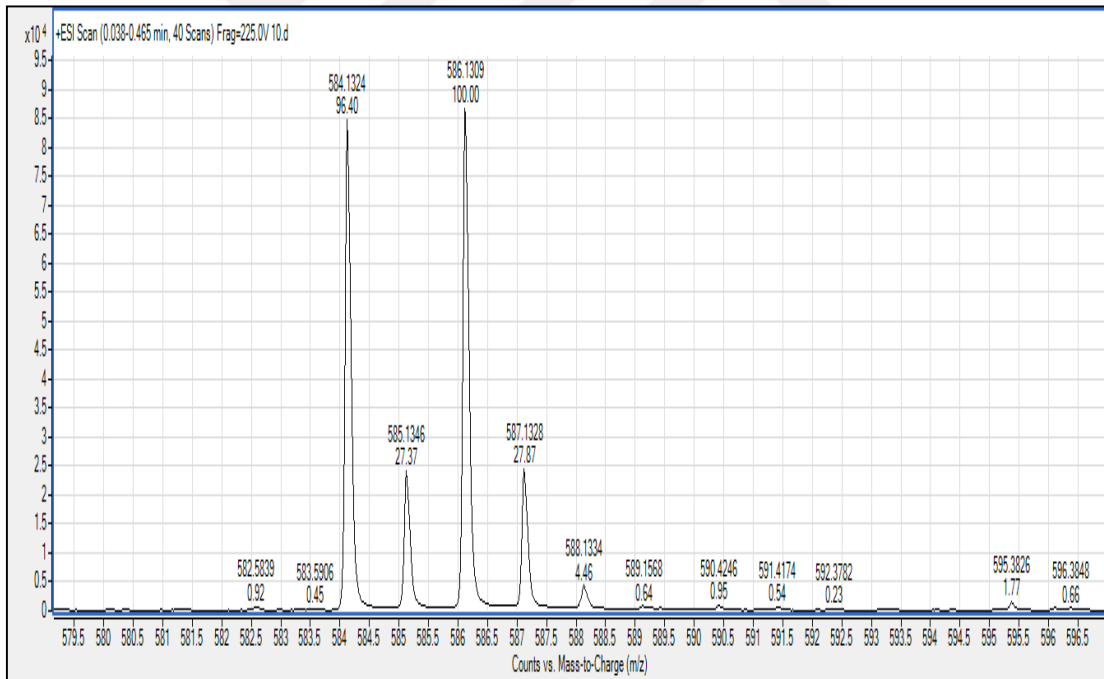
Ek Şekil 179. 13e Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



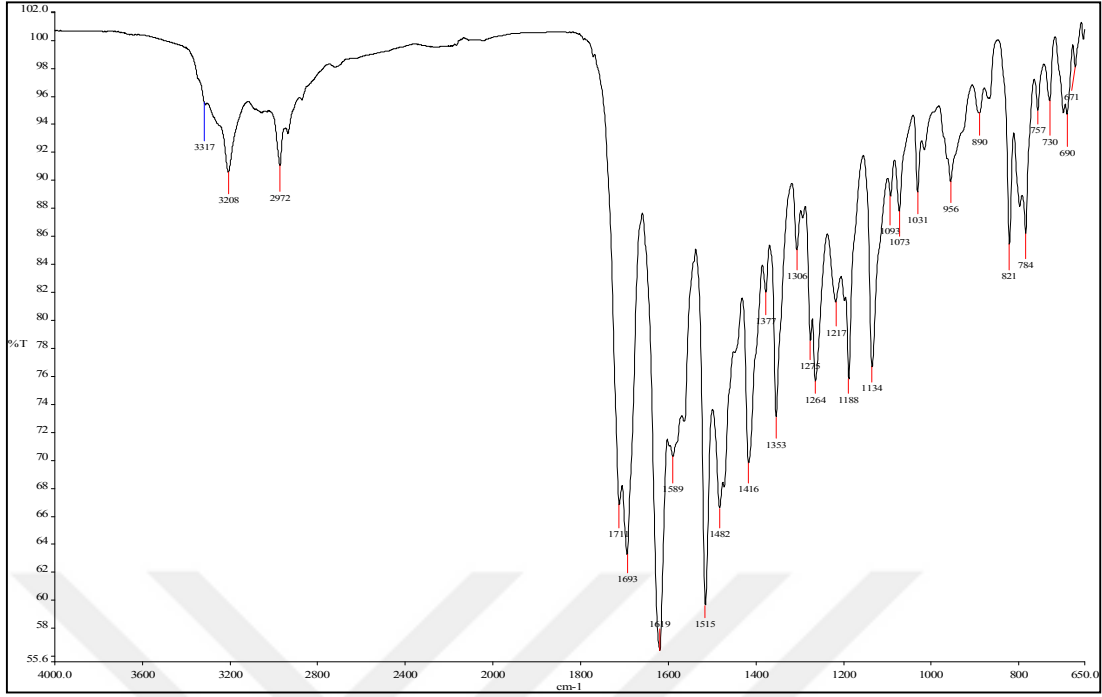
Ek Şekil 180. 13e Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



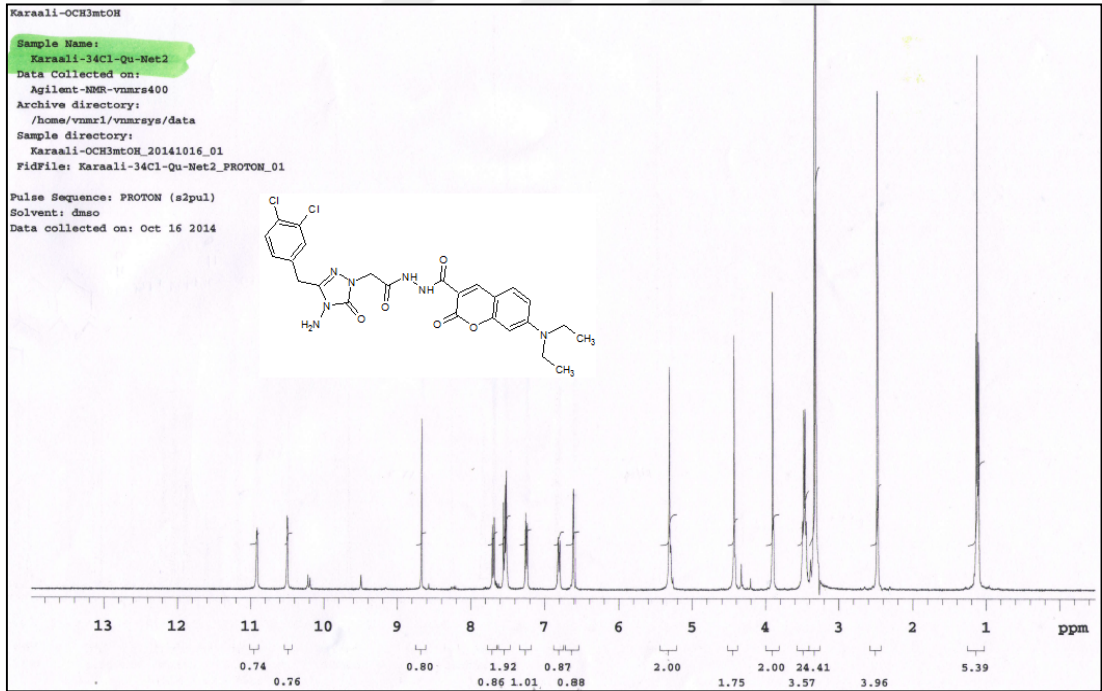
Ek Şekil 181. 13e Nolu bileşiğin ¹³C APT spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆)



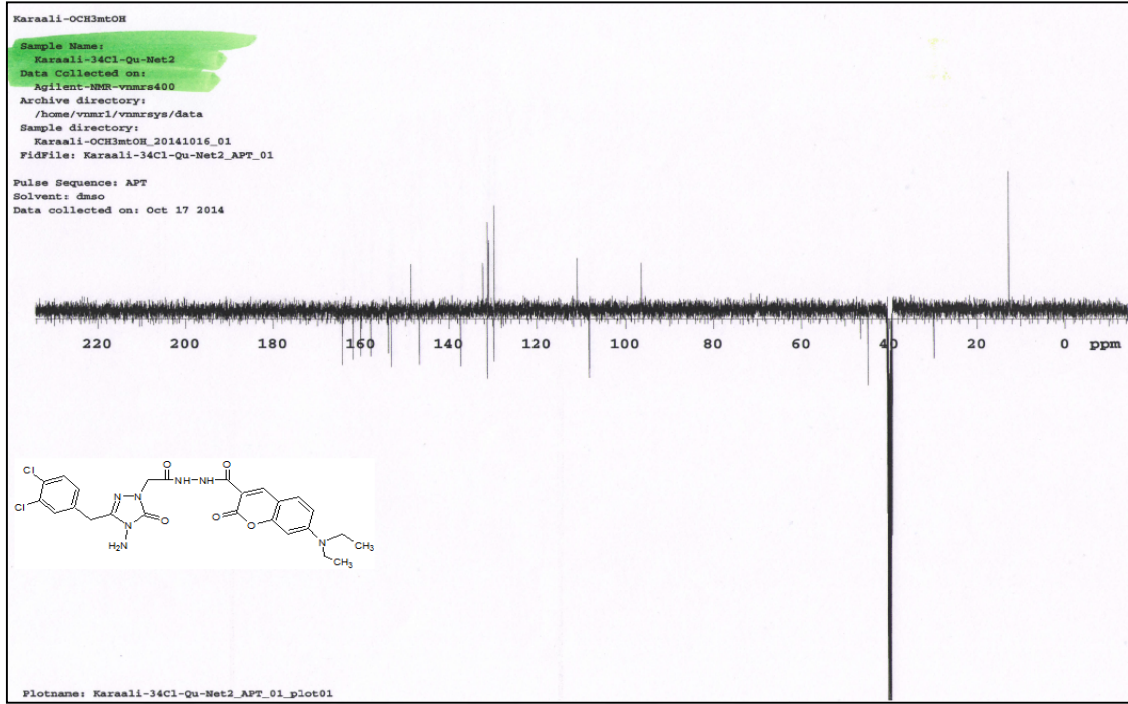
Ek Şekil 182. 13e Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu



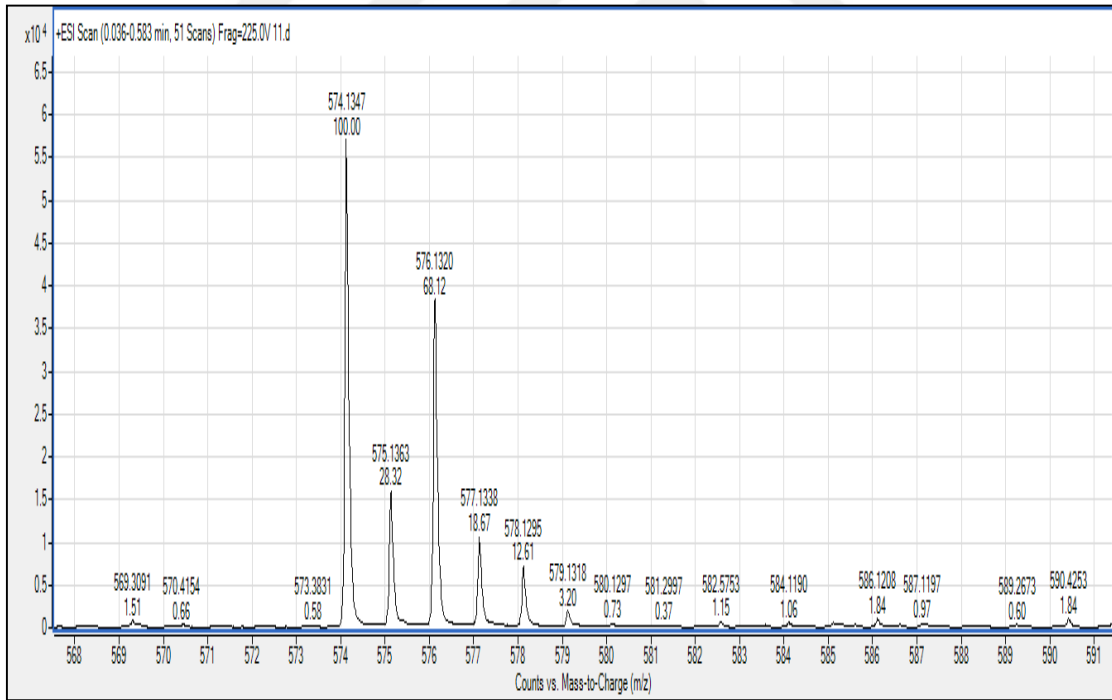
Ek Şekil 183. 13f Nolu bileşiğin IR spectrumu (ATR)



Ek Şekil 184. 13f Nolu bileşiğin ^1H -NMR spectrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Ek Şekil 185. 13f Nolu bileşiğin ^{13}C APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Ek Şekil 186. 13f Nolu bileşiğin kütle (LC-MS) spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Fatih YILMAZ, 26/08/1986 tarihinde İstanbul'da doğdu. İlköğrenimini 2002 yılında Küçükçekmece ilçesinde Yenimahalle İlköğretim Okulu ile ve Ortaöğrenimini 2004 yılında Esenler İlçesinde İbrahim Turhan Lisesinde tamamladı. 01/09/2004 tarihinde başladığı lisans eğitimini 03/07/2009 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde tamamladı. 05/09/2009 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümünde başladığı yüksek lisans eğitimini 2010 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümüne yatay geçiş yaparak 14/07/2011 tarihinde Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümünde yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2011 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümünde başladığı doktora öğrenimini halen devam ettirmektedir. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak 2009 yılı itibariyle görev yapmaktadır. Orta seviyede İngilizce bilen Fatih YILMAZ, evli ve 1 çocuk babasıdır.

Bilimsel Çalışmaları ve Yayınları,

Uluslar arası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

1. **Kahveci, B., Mentese, E., Yilmaz, F. and Serdar, M. 2015.** A convenient synthesis of bisbenzimidazoles from iminoester hydrochlorides via microwave technique, Journal of Heterocyclic Chemistry, DOI: 10.1002/jhet.2107.(In Press).
2. **Kahveci, B., Yilmaz, F., Mentese, E. and Ulker, S. 2015.** Microwave-Assisted Synthesis of Some New Coumarin Derivatives Including 1,2,4-Triazol-3-One and Investigation of Their Biological Activities. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 51(5), 447-456.
3. **Mentese, E., Yilmaz, F., Ulker, S. and Kahveci, B. 2015.** Microwave assisted synthesis and anti-lipase activity of some new fluorine containing benzimidazoles, Drug Research, 65, 40-45.

4. **Mentese, E., Yilmaz, F., Baltas, N., Bekircan, O. and Kahveci, B. 2015.** Synthesis and Antioxidant Activities of Some New Triheterocyclic Compounds Containing Benzimidazole, Thiophene, and 1,2,4-Triazole Rings. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(3), 435-441.
5. **Mentese, E., Yilmaz, F., Islamoglu, F. and Kahveci, B. 2015.** Rapid and Efficient Synthesis of a New Series of 2-Aryl-5-Fluoro-6(4-Phenylpiperazin-1-Yl)-1h-Benzimidazoles Using Microwave Heating. *Journal of Chemical Research*, (4), 206-208.
6. **Mentese, E., Yilmaz, F., Mutlu, F. and Kahveci, B. 2015.** Synthesis of new coumarin containing benzimidazole derivatives, *Journal of Chemical Research*, 39, 645-648.
7. **Usta, A., Yilmaz, F., Kapucu, G., Baltas, N. and Mentese, E. 2015.** Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives with Their Antioxidant Activities. *Letters in Organic Chemistry*, 12(4), 227-232.
8. **Mentese, E., Yilmaz, F., Beriş, F. Ş., Bekircan, O. and Kahveci, B. 2015.** Microwave-Assisted Synthesis of Some New Benzimidazole Derivatives with their Antimicrobial Activity, *Current Microwave Chemistry*, 2, 32-39.
9. **Kahveci, B., Karaali, N., Yilmaz, F. and Mentese, E. 2014.** An Efficient Synthesis of Some New Bisbenzimidazoles Via Microwave Technique. *Turkish Journal of Chemistry*, 38(3), 423-429.
10. **Mentese, E. and Yilmaz, F. 2014.** Efficient microwave-assisted synthesis of N-(2-alkyl/aryl-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-2-phenylacetamides, *Synthetic Communications*, 44, 2348–2354.
11. **Mentese, E., Yilmaz, F., Karaali, N., Ulker, S. and Kahveci, B. 2014.** Rapid Synthesis and Lipase Inhibition Activity of Some New Benzimidazole and Perimidine Derivatives. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 40(3), 336-342.
12. **Kahveci, B., Mentese, E., Akkaya, E., Yilmaz, F., Dogan, I. S. and Ozel, A. 2014.** Synthesis of Some Novel 1,2,4-Triazol-3-One Derivatives Bearing the Salicyl Moiety and Their Anticonvulsant Activities. *Archiv Der Pharmazie*, 347(6), 449-455.

13. **Kahveci, B., Yilmaz, F., Mentese, E., Ozil, M. and Karaoglu, S. A. 2014.** Microwave-Assisted Synthesis of Some Novel Benzimidazole Derivatives Containing Imine Function and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51(4), 982-990.
14. **Yilmaz, F. and Mentese, E. 2014.** Rapid protocol for the synthesis of *N*-[2-(alkyl/aryl)-4-phenyl-1*H*-imidazol-1-yl] benzamides *via* microwave technique, *Current Microwave Chemistry*, 1, 47-51.
15. **Mentese, E., Karaali, N., Yilmaz, F., Ulker, S. and Kahveci, B. 2013.** Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Some Benzimidazole Derivatives Containing a 1,2,4-Triazol Ring. *Archiv Der Pharmazie*, 346(7), 556-561.
16. **Kahveci, B., Sosan, N., Mentese, E. and Yilmaz, F. 2013.** Microwave-Assisted Synthesis of Some Novel Benzimidazole Compounds Containing Oxadiazole Moiety. *Revue Roumaine De Chimie*, 58(6), 511-515.
17. **Karaali, N., Mentese, E., Yilmaz, F., Usta, A. and Kahveci, B. 2013.** Microwave-Assisted Synthesis of Some 1*h*-1,2,4-Triazol-3-One Derivatives. *South African Journal of Chemistry-Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chemie*, 66, 72-76.
18. **Yilmaz, F., Mentese, E., Karaali, N. and Kahveci, B. 2013.** Microwave-Assisted Synthesis of Some 5(6)-Nitro-1*H*-Benzimidazoles and Their Hydrazone Derivatives. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 27(2), 265-271.
19. **Kahveci, B., Karaali, N., Mentese, E. and Yilmaz, F. 2013.** Synthesis of New Perimidine Derivatives from the Reaction of 1,8-Diaminonaphthalene with Iminoester Hydrochlorides. *Journal of Chemical Research*, (6), 377-379.
20. **Kahveci, B., Yilmaz, F., Mentese, E. and Karaali, N. 2013.** A Novel Route to One-Pot Three-Component Synthesis of Benzimidazo [2,1-*B*]-Quinazolin-1-One Derivatives. *Letters in Organic Chemistry*, 10(7), 490-495.
21. **Kahveci, B., Yilmaz, F., Mentese, E. and Beris, F. S. 2012.** Effect of Microwave Irradiation on the Synthesis of 1,2,4-Triazol-3-One Derivatives and Their Antimicrobial Activities. *Journal of Chemical Research*, (8), 484-488.
22. **Ozil, M., Mentese, E., Yilmaz, F., Islamoglu, F. and Kahveci, B. 2011.** Synthesis of Novel Triazol Compounds Containing Isatin as Potential

Antibacterial and Antifungal Agents by Microwave and Conventional Methods.
Journal of Chemical Research, (5), 268-271.

**Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceeding*)
basılan bildiriler:**

1. Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Nimet Baltaş, Fatih İslamoğlu, Bahittin Kahveci, "Synthesis of new benzimidazole derivatives containing a triazole moiety and investigation of their some biological activities", IVEK 2. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, P-033, 27-29 Kasım 2015, İstanbul-Türkiye.
2. **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Serdar Ülker, Bahittin Kahveci, "Microwave assisted synthesis of some new coumarin derivatives including 1,2,4-triazol-5-one and investigation of their biological activities", IVEK 2. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, P-031, 27-29 Kasım 2015, İstanbul-Türkiye.
3. Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Serdar Ülker, Bahittin Kahveci, "Synthesis of some anti-lipase active benzimidazole derivatives", Drug Discovery Conference, PP 40, 27-29 Ağustos 2015, Riga-Letonya.
4. Bahittin Kahveci, Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, "Synthesis of some novel 1,2,4-triazol-3-on derivatives bearing salicyl moiety with their anticonvulsant activity", Drug Discovery Conference, PP 28, 27-29 Ağustos 2015, Riga-Letonya
5. **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Bahittin Kahveci, "Microwave-assisted synthesis of some novel imidazole derivative", 44 th. World Chemistry Congress, 11-16 Ağustos 2013, İstanbul-Türkiye.
6. Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Nesrin Karaali, Serdar Ülker, Bahittin Kahveci, "Microwave assisted synthesis of some novel benzimidazole and perimidine derivatives with their lipase activity", 44 th. World Chemistry Congress, 11-16 Ağustos 2013, İstanbul-Türkiye.
7. Emre Mentеше, Nesrin Karaali, **Fatih Yılmaz**, Bahittin Kahveci, "Synthesis of some new benzimidazoles containing 1,2,4-triazol-3-one moiety via microwave technique", 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 17-21 Temmuz 2012, İstanbul-Türkiye.

8. **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Nesrin Karaali, Bahittin Kahveci, "Microwave-assisted synthesis of some novel benzimidazole derivatives containing imine function", 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry 17-21 Temmuz 2012, İstanbul-Türkiye.
9. **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Nesrin Karaali, Bahittin Kahveci, "Microwave effect on the synthesis of 1,2,4-triazol-3-one derivatives", 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 17-21 Temmuz 2012, İstanbul-Türkiye.
10. Nesrin Karaali, **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Bahittin Kahveci, "Microwave-assisted synthesis of some new 2-substituted perimidine derivatives", 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 17-21 Temmuz 2012, İstanbul-Türkiye.
11. Nesrin Karaali, Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Bahittin Kahveci, "Synthesis of some novel benzimidazole derivatives via microwave irradiation", 7th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, 17-21 Temmuz 2012, İstanbul-Türkiye

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

1. Nimet Baltaş, Emre Mentеше, Semra Pakyıldız, **Fatih Yılmaz**, "Yeni benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi, antioksidan özellikleri ve klinik öneme sahip bazı enzimler üzerine inhibisyon etkilerinin incelenmesi", 3. İlaç Kimyası: İlaç Etken Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, P 502, 20-22 Mart 2015, Antalya-Türkiye.
2. Emre Mentеше, Nesrin Karaali, **Fatih Yılmaz**, Bahittin Kahveci, "Bazı triheterosiklik bileşiklerin sentezi ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi", 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, P 89, 24-26 Eylül 2014, Ankara-Türkiye.
3. Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Serdar Ülker, Bahittin Kahveci, "Flor atomu içeren bazı benzimidazol türevlerinin sentezi ve lipaz inhibisyon özelliklerinin incelenmesi", 1. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Poster Sunumu P029, 25-29 Ekim 2013, Sakarya-Türkiye.
4. "Bazı yeni benzimidazol bileşiklerinin sentezi ve antitümör özelliklerinin incelenmesi", 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, P 88, 24-26 Eylül 2014, Ankara-Türkiye.

5. Emre Mentеше, Nesrin Karaali, **Fatih Yılmaz**, Nimet Baltaş, "Bazı triheterosiklik bileşiklerin sentezi ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi", 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, P-089, 70, 24-26 Eylül 2014, Ankara-Türkiye.
6. Nesrin Karaali, Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, "Bazı yeni benzimidazol türevlerinin sentezi ve antitümör özelliklerinin incelenmesi", 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, P-088, 70, 24-26 Eylül 2014, Ankara-Türkiye.
7. Emre Mentеше, Nesrin Karaali, **Fatih Yılmaz**, Serdar Ülker, Bahittin Kahveci, "Antioksidan ajan olarak 1,2,4-triazol halkası içeren bazı yeni benzimidazol türevlerinin sentezi", 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Antalya-Türkiye.
8. Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Serdar Ülker, Bahittin Kahveci, "Lipaz inhibisyon ajanı olarak bazı benzimidazol türevlerinin sentezi ve inhibisyon özelliklerinin incelenmesi", 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Antalya-Türkiye.
9. Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Fatih İslamoğlu, Bahittin Kahveci, "Farklı heterosiklik halkalar içeren bazı yeni benzimidazol türevlerinin mikrodalga ile sentezi ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi", 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Antalya-Türkiye.
10. Emre Akkaya, **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Arzu Özel, Bahittin Kahveci, "Salisil türevi içeren bazı yeni triazol-3-on türevlerinin sentezi ve bazı biyolojik özelliklerinin incelenmesi", 1. İlaç Kimyası, Üretimi, Teknolojisi ve Standardizasyonu Kongresi, 29-31 Mart 2013, Antalya-Türkiye.
11. **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Musa Özil, Bahittin Kahveci, "Yeni bir yöntem ile bazı benzimidazol türevlerinin mikrodalga ve geleneksel yöntem ile sentezi", 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27 Haziran-2 Temmuz 2011, Erzurum-Türkiye.
12. Musa Özil, **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Bahittin Kahveci, "Mikrodalga yöntemiyle bazı triazol bileşiklerinin katı faz ortamında sentez ve indirgenme reaksiyonları", 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27 Haziran-2 Temmuz, Erzurum-Türkiye.
13. Bahittin Kahveci, Emre Mentеше, **Fatih Yılmaz**, Musa Özil, Mevlüt Serdar, "Bis-benzimidazollerin sentezi için yeni bir yöntemin geliştirilmesi", 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27 Haziran-2 Temmuz 2011, Erzurum-Türkiye.

14. Musa Özil, **Fatih Yılmaz**, Emre Mentеше, Bahittin Kahveci, “İsatin türevi içeren bazı yeni triazol bileşiklerinin mikrodalga ve geleneksel yöntemle sentezi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29 Haziran-2 Temmuz 2010, Zonguldak-Türkiye.

