KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

FARKLI HETEROHALKALAR İÇEREN HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Deniz ŞAHİN

HAZİRAN-2011
TRABZON

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

FARKLI HETEROHALKALAR İÇEREN HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Kimyager Deniz ŞAHİN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünce
"DOKTOR (KİMYA)"
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 17.05.2011
Tezin Savunma Tarihi : 13.06.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

Trabzon 2011

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalında

Deniz ŞAHİN Tarafından Hazırlanan

FARKLI HETEROHALKALAR İÇEREN HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 24 / 05 / 2011 gün ve 1406 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 13 / 06 / 2011 tarihinde yapılan sınavda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Jale YANIK ……

Üye : Prof. Dr. Nurettin YAYLI ……

Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ ……

Üye : Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ ……

Üye : Doç. Dr. Olcay BEKİRCAN ……

Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

107T333 nolu TÜBİTAK ve 2007.111.002.6 nolu BAP projeleri tarafından desteklenen bu tez Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak hazırlanmıştır. Bu tezden 144-157 nolu bileşikler iki ayrı makale halinde European Journal of Medicinal Chemistry ve Turkish Journal of Chemistry adlı dergide yayınlanmıştır.

Doktora eğitimim süresince her türlü imkanı sağlayan ve üzerimde büyük emeği olan tez danışman hocam Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a, bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Neslihan DEMİRBAŞ'a sağladıkları tüm desteklerden ötürü çok teşekkür ediyorum. Tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Dr. Hacer BAYRAK'a, spektrumların alınmasında emeği olan Uzm. Gülsev DİLBER'e ve fikirlerinden her zaman faydalandığım Prof.Dr. Ahmet ÇOLAK'a teşekkür ediyorum.

Doktora öğrenimim boyunca evinin ve yüreğinin kapılarını açan sevgili ablam Uzm. Melek GÜNER'e, maddi ve manevi desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen, yüklerini hafifletmek yerine her geçen gün ağırlaştırdığımız ve bana her koşulda güvendiklerini hissettiren sevgili anneme ve babama, sevgilerini gözlerinden okuduğum, varlıklarıyla ayrı ayrı huzur duyduğum canım kardeşlerime, spektrumların düzenlenmesinde büyük katkıları olan kuzenim Osman SARAL'a ve aldığım her karara saygı duyarak beni destekleyen, karşılaştığımız güçlüklerde yan yana durmasını bildiğimiz sevgili eşim Murat ŞAHİN'e çok teşekkür ediyorum. Son olarak oğlum Ediz Çağan ŞAHİN'den ondan çaldığım zamanlar adına özür diliyorum.

Deniz ŞAHİN
Trabzon 2011

TEZ BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Farklı Heterohalkalar İçeren Hibrit Moleküllerin Sentezi ve Antimikrobial Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 13/06/2011

Deniz ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ III

TEZ BEYANNAMESİ IV

İÇİNDEKİLER V

ÖZET IX

SUMMARY X

TABLOLAR DİZİNİ XI

SEMBOLLER DİZİNİ XII

1. GENEL BİLGİLER 1

1.1 Giriş 1

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR 34

2.1. 5-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (116a) 34

2.2. 5-Benzil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (116b) 35

2.3. 4-(2-Furilmetil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (118a) 36

2.4. 5-Benzil-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (118b) 37

2.5. 5-Metil-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on(120) 38

2.6. Etil[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (121) 38

2.7. Etil[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (122) 39

2.8. Etil[3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (123) 40

2.9. 2-[3-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (124) 41

2.10. 2-[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (125) 42

2.11. 2-[3-Metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (126) 43

2.12. *N*-benzil-2-{[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]acetil}hidrazin karbotiyoamid (127) 44

2.13. 2-{[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenil hidrazinkarbotiyoamid (128) 45

2.14. *N*-(4-florofenil)-2-{(3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (129) 45

2.15. *N*-benzil-2-{[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarboksamid (130) 46

2.16. *N*-benzil-2-{[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetilhidrazinkarboksamid (131) 47

2.17. 2-[(4-Benzil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (132) 48

2.18. 4-(2-Furilmetil)-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-2,4 dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (133) 49

2.19. 2-[(4-Benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(2-furilmetil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (134) 50

2.20. *N*'-[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazit(135) 51

2.21. 2-[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-(4-nitrofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (136) 52

2.22. 2-[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]asetohidrazid (137) 53

2.23. 2-[3-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-fenilmetilen]asetohidrazid (138a) 54

2.24. 2-[3-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-[(4-nitrofenil)metilen]asetohidrazid (138b) 55

2.25. 5-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (139a) 56

2.26. 5-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-klorofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (139b) 57

2.27. 5-Benzil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (140) 58

2.28. 4-(2-Furilmetil)-5-metil-2-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (141a) 59

2.29. 4-(2-Furilmetil)-5-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (141b) 60

2.30. 5-Benzil-4-(2-furilmetil)-2-(propilsulfonil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142a) 61

2.31. 5-Benzil-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142b) 62

2.32. 5-Benzil-2-[(4-klorofenil)sulfonil]-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142c) 63

2.33. 2-{[4-Amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenil hidrazinkarbotiyoamid (144a) 65

2.34. 2-{[4-Amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarbotiyoamid (144b) 65

2.35. 2-{[4-Amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(4-metilfenil) hidrazinkarbotiyoamid (144c) 66

2.36. 4-Amino-2-[(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145a) 67

2.37. 4-Amino-2-({5-[(4-fllorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145b) 68

2.38. 4-Amino-2-({5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145c) 69

2.39. 4-Amino-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146a) 70

2.40. 4-Amino-2-{[5-merkapto-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146b) 71

2.41. 4-Amino-2-{[5-merkapto-4-(4-metilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146c) 72

2.42. 4-Amino-2-{[5-(etiltiyo)-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (147) 73

2.43. 4-Amino-2-{[4-(4-metilfenil)-5-(metiltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil) -2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (148) 74

2.44. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (149a) 75

2.45. 2-[(5-Merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-{[(4-metoksifenil) metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (149b) ... 76

2.46. 2-{[4-(4-Florofenil)-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-{[(4-florofenill)-metilen] amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (150a) 77

2.47. 2-{[4-(4-Florofenil)-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-{[(4-metoksifenil) metilen] amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (150b) 78

2.48. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (151) 79

2.49. 4-Amino-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5- (4-metil fenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (152) 80

2.50. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (153) 81

2.51. 4-Amino-2-[(4-amino-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil) -2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (154) 82

2.52. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-{[4-(morfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155a) 83

2.53. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({4-[(4-metil piperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155b) 84

2.54. 4-{[(2-Hidroksifenil)metilen]amino}-2-[(4-{[(2-hidroksifenil)metilen]amino}-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3 *H*-1,2,4-triazol-3-one (156) 85

2.55. 4-Amino-5-(4-metilfenil)-2-[(6-fenil-7*H*-1,2,4]triazol[3,4-b] [1,3,4]tiyadiazin-3-il) metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (157) 86

2.56. Materyal ve Metod 87

2.56.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu 88

2.56.1.1. Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi 88

2.56.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC) 89

3. TARTIŞMA 91

4. SONUÇLAR 101

5. ÖNERİLER 104

6. KAYNAKLAR 105

7. EKLER 114

ÖZGEÇMİŞ

Doktora Tezi

ÖZET

FARKLI HETEROHALKALAR İÇEREN HİBRİT MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Deniz ŞAHİN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2011, 113 Sayfa, 234 Sayfa Ek

Bu çalışmada, 1,2,4-triazol-3-on (116a, 116b, 118a, 118b ve 120) bileşikleri, hidrazinkarboksilat'dan başlanarak sentezlenmiş, ardından sırasıyla karşılık gelen asetat esterlerine (121-123), hidrazidlerine (124-126, 143), karbotiyoamidlere (127-129, 144a-c) ve karboksamidlere (130, 131) dönüştürülmüştür. 1,2,4-triazol (132-134, 146a-c) bileşikleri karşılık gelen karboksamid veya karbotiyoamidlerin bazik ortamda halka kapanmaları ile elde edilmiştir. 146b ve 146c bileşikleri S-alkil türevlerine (147, 148) dönüştürülmüştür. Karbotiyoamidlerin asidik ortamda halkalanmaları ise 1,3,4-tiyadiazol (145a-c)'lerin oluşumuna yol açmıştır. 127 ve 128'in substitue fenaçilbromürler ile kondenzasyonu, 1,3-tiyazolin (135, 136) ve 128 nolu bileşiğin kloroasetik asit ile reaksiyonu, 1,3-tiyazolidinon (137) oluşumu ile sonuçlanmıştır. Birer Schiff bazları olan 138a, 138b, 149a, 149b, 150a, 150b'nin sentezi, çeşitli aromatik aldehitler ile muamelesi sonucu gerçekleştirilmiştir. 116a, 116b, 118a, 118b'ler, sulfonamidlere (139a, 139b, 140, 141a, 141b, 142a-c) dönüştürülmüştür. 1,3,4-Oksadiazol türevi olan 152 nolu bileşik, aminotriazole (154) ve tiyadiazin (157) türevine ayrıca Schiff bazına (153) ve ardından Mannich bazlarına (155a, 155b) dönüştürülmüştür. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik tekniklerle aydınlatılmış, antimikrobial aktiviteleri incelenmiş ve 26 adet bileşiğin test mikroorganizmalarına karşı orta-iyi derecede aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazol, 1,3,4-tiyadiazol,1,3,4-oksadiazol, morfolin, furan, schiff bazı, antimikrobial aktivite

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF HYBRID MOLECULES CONTAINING DIFFERENT HETEROCYCLIC RINGS AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITES

Deniz ŞAHİN

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Assoc. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2011, 113 Pages, 234 Pages Appendix

In this study, 1,2,4-triazol-3-one's, (116a, 116b, 118a, 118b and 120) were synthesized starting from hydrazynecarboxylate, then converted to acetate esters (121-123), hydrazides (124-126, 143), carbothioamides (127-129, 144a-c) and carboxamides (130, 131), respectively. The basic treatment of carboxamide or carbothioamide derivatives afforded 1,2,4-triazoles (132-134, 146a-c), while the acidic treatment of carbothioamides produced the corresponding 1,3,4-thiadiazole derivatives (145a-c). Compounds 146b ve 146c were converted to the corresponding S-alkyl derivates (147, 148). The condensation of carbothioamides (127, 128) with substitue phenacyl bromide resulted in the formation of the corresponding 1,3- thiazole derivatives (135, 136). The reaction of 128 with chloroacetic acid produced 1,3-thiazolidinon (137). 116a, 116b, 118a and 118b were converted to sulfonylamides (139a, 139b, 140, 141a, 141b, 142a-c). Schiff bases (149a, 149b, 150a, 150b) was performed from the reaction of the corresponding amines with 4-substitue benzaldehydes. 1,3,4-Oxadiazole derivative (152) was converted to aminotriazole (154) and 1,3,4 thiadiazin (157). Compound 152 was converted to the corresponding Mannich bases (155a, 155b) via the formation of Schiff base, 153. The structures of the newly synthesized compounds were confirmed by IR, Mass, ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopic methods and compounds were screened for their antimicrobial activities. 26 of them were found to possess good-moderate activities.

Key Words: 1,2,4-Triazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, morpholine, furan Schiff bases, antimicrobial activity

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. 116b, 118a, 121, 122, 144-147, 149-151 bileşiklerinin antimikrobial aktivite sonuçları (mm).....89

Tablo 2. 120, 132, 141a,141b bileşiklerinin antimikrobial aktivite sonuçları (mm) 90

Tablo 3. 118b, 140,153-157 bileşiklerinin antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL) 90

SEMBOLLER DİZİNİ

brs	: Broad singlet
d	: Dublet
DMSO	: Dimetilsulfoksit
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spektromety)
LC-MS	: Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi (Liquid Chromatography Mass Spektrometry)
M^+	: Moleküler İyon
MMTD	: 2-Merkapto-5-metiltiyadiazol
s	: Singlet
t	: Triplet
q	: Quartet
^{1}H NMR	: Proton Nukleik Magnetik Rezonans
^{13}C NMR	: Karbon Nukleik Magnetik Rezonans
υ	: Dalga sayısı (cm^{-1})
δ	: Kimyasal kayma (ppm)

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

1928 yılında Alexander Fleming'in küf mantarlarından ilk antibiyotik olan penisilini tesadüfen keşfetmesi tıp dünyasında büyük bir çığır açmıştır. Zamanla mikroorganizmalardan alınan antibiyotikler çeşitli bakterilere karşı kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yeryüzünde artık bakteri kalmayacağı düşünülüyordu ki, zamanla ilginç bir gerçek fark edilmiştir. Bu gerçek bakterilerin antibiyotiklere karşı zamanla direnç kazanmasıdır.

Dünyada her yıl 9.5 milyondan fazla insanın bakteri veya virüslerin yol açtığı enfeksiyon hastalıklarından yaşamını yitirdiği günümüzde, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç kazanması durumu daha da zorlaştırmaktadır.

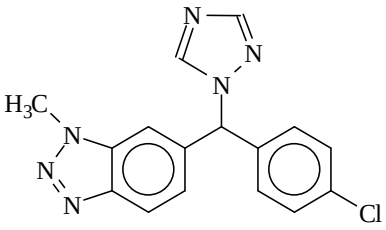
Direnç oluşumunun önemli nedenleri arasında mevcut antibiyotiklerin aşırı dozda veya gereksiz kullanımları sayılabilir. Bu artışın önemli nedenlerinden bir diğeri, kanser tedavisi gören, organ nakli geçiren veya HIV virüsü taşıyıcıları gibi bağışıklık problemli hastaların varlığıdır. Örneğin Tüberküloz her ne kadar tedavi edilebilir bir enfeksiyon ise de ölümcül olması bakımından AIDS'den sonra ikinci sırayı almaktadır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre Dünya üzerindeki insanların üçte biri Mycobacterium Tuberculosis ile enfekte olmuş durumdadır. Dünya'da her yıl yaklaşık 8-10 milyon kişinin tüberküloza yakalanıp bu olgulardan üç milyonu ölüm ile sonuçlanırken, Afrika'da her 45 saniyede bir, sıtma hastalığından çocuklar ölmektedir. Bugün Tüberküloz ve sıtma bakterilerinin bazı türlerinin tedavisi bulunmamaktadır ve bilim adamları yakın bir tarihte Tüberkülozun tedavi edilemez hale geleceğinden korkmaktadır [1-4]. Çünkü tek bir organizmada çok sayıda ilaca karşı gözlenen direnç tedavi seçeneklerini ciddi biçimde azaltmaktadır [5]. Mevcut antibiyotikler ile ilgili bir diğer problem, özellikle analjezik ve antiinflamator ilaçlarla kombine ve uzun süre kullanıldıkları durumlarda ciddi böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları oluşturmalarıdır.

Direnç gelişimi ile mücadele edebilmek için değişik yaklaşımlar geliştirilmiş ve uygulanmaktadır. Bunlardan biri, bugüne kadar kullanılmakta olanlardan tamamen farklı yapıda ve dolayısıyla mikroorganizmaların tanımadığı yeni antimikrobial bileşikler sentezlemektedir. Bir diğeri, değişik farmakofor grupların birkaçını aynı molekülde içeren

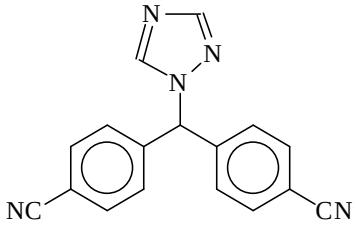
hibrit moleküller elde etmek şeklinde uygulanmaktadır. Bu tip moleküllerde her bir farmakoforun farklı bir hedef ile etkileşeceği ve böylece direnç gelişiminin önlenebileceği düşünülmektedir. Hızlı gelişen direnç sorununu önlemenin bir diğer ve en kolay çözümü, mevcut ilaçların kontrollü kullanımıdır [6-11].

Heterosiklik bileşikler, farmakolojik açıdan önem taşıyan yeni yapıların sentezi için önemli başlangıç bileşikleridir. Bunlar arasında azoller, gösterdikleri değişik biyolojik aktivitelerden dolayı son yıllarda sıklıkla sentezlenen bileşik sınıfları haline gelmişlerdir. Bilindiği üzere azoller, en az biri azot atomu olmak üzere iki veya daha fazla sayıda heteroatom içeren beş üyeli halkalı bileşikler sınıfını temsil etmektedir [12-16].

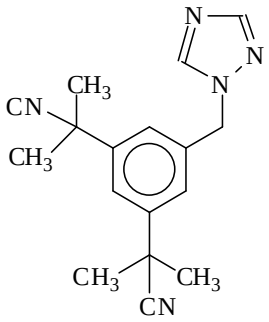
Örneğin, östrojen kaynaklı meme kanseri tedavisinde kullanılmakta olan Vorozol (1), Letrozol (2) ve Anastrozol (3) isimli ilaçlar yapılarında birer triazol halkası içermektedir [17].



Vorozole (1)

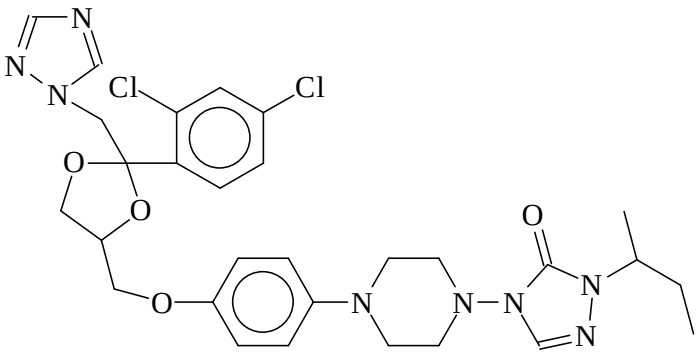


Letrozole (2)

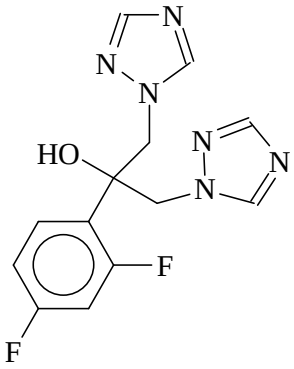


Anastrozole (3)

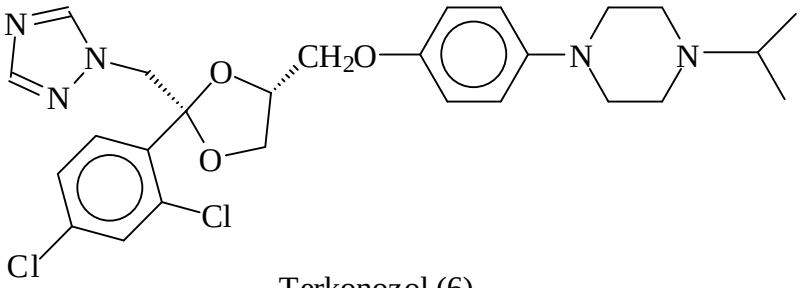
Yapılarında 1,2,4-triazol halkası içeren bileşikler olan Itrakonazole (4), Flukonazole (5) ve Terkonozole (6) geniş spekrumlu antifungal ilaçlar olarak kullanılmaktadır ve hepatotoksik yan etkileri de bilinmemektedir [18].



Itrakonazol (4)



Flukonazol (5)

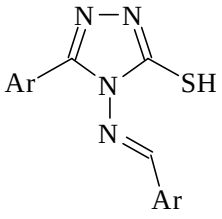


Terkonozol (6)

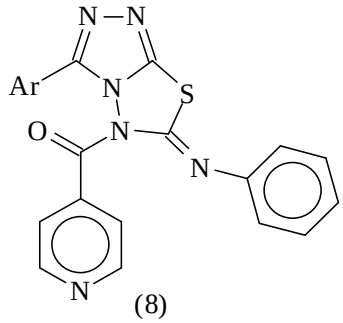
Azol sınıfı bileşiklerin antimikrobial özelliği, molekülün geri kalan kısmına bir azot-karbon bağı ile bağlı, zayıfça bazik özellikte imidazol veya triazol halkasının varlığından ileri geldiği bilinmektedir. Antimikrobial aktivite bakımından triazoller ve imidazoller aynı etki mekanizmasına sahip olmakla birlikte, triazollerin imidazollere bazı üstünlükleri vardır ve bunlar şu şekilde sıralanabilir. Daha yavaş "metabolic rate" yani vücudun enerjiyi ne kadar sürede yaktığı, daha iyi biyoyararlanım (etken maddenin doz değerinin hedef dokuya zarar vermediği ve hatta bundan metabolizmanın kazanım sağladığı durum) ve insanlarda sterol sentezi üzerine daha az yan etkiler. Bu nedenlerle son yıllarda triazoller giderek imidazollerin yerini almaktadır [19, 20]. Moleküler düzeyde ise amid azotunun (imidazolde N-3, triazolde N-4) heme demiri ile etkileşerek steroidal substratların oksidasyonunu önlediği bilinmektedir. Bu tür bileşiklerin birçoğu aynı zamanda aromatik bir substituent de içermektedir. Çünkü non polar gruplar bileşiğin lipofilliğini önemli ölçüde arttırarak bakteri hücre zarından geçişini kolaylaştırmaktadır [19]. Öte yandan, heterosiklik sistemlerde halojen substituentlerinin varlığının, hatta, bir triazol iskeletinde kloro-substitue benzen halkasının varlığının antimikrobial aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığı ve bu artışın da halojen atomunun polar "hidroksi veya hidrojen mimic" olarak

davranmasından ileri geldiği bildirilmiştir. Hatta halojen atomunun hidrojen ile yer değiştirmesi, biyoaktif molekül elde etme çalışmalarında bir strateji haline gelmiştir [19]. Bu nedenle Sentetik organik kimya, bugün için ilaç geliştirme çalışmalarının vazgeçilmez bir parçası olmuştur.

Substitue triazollerin biyolojik aktiviteleri üzerine çok sayıda literatür bilgisi mevcuttur. Örneğin, aşağıda 7 ve 8 genel formülleri ile gösterilen bileşikler antifungal ve antimikrobial reaktifler olarak bildirilmiştir [21-23].

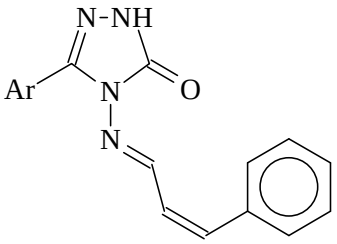


(7)

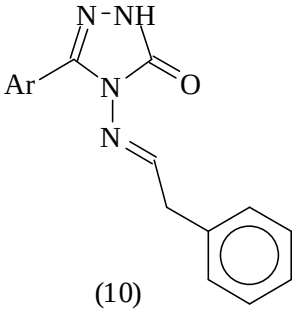


(8)

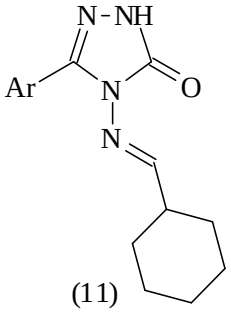
Bazı 4-arilidenamino-1,2,4-triazol-3-on (9-11)'lar da antitümör bileşikler olarak sentez edilmiştir [24-26].



(9)

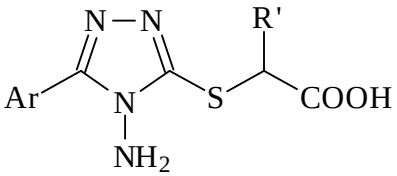


(10)



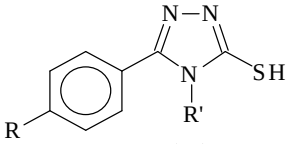
(11)

7 Formülü ile yakından ilişkili bileşikler olan aşağıda 12 tipi bileşiklerin antiinflamator özellik gösterdiği bilinmektedir [27].



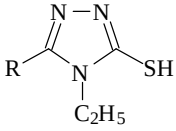
(12)

Aşağıda genel formülleri (13 ve 14) bulunan triazol türevleri ise hipoglisemik bileşikler olarak literatürde yer almaktadır [28, 29].



R = -CH_3, -C_2H_5, -Cl, -F, -NO_2, -NH_2
R'= -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, -C_4H_3

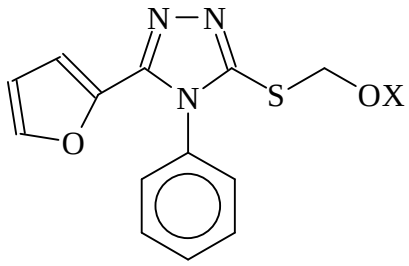
(13)



R= -$C_6H_4SO_2NH_2$ (p)
R= -C_6H_4Cl (p)

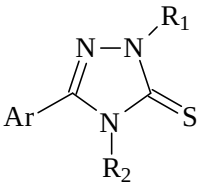
(14)

Yapısında ikinci bir heterohalka olarak furan halkası içeren ve aşağıda 15 genel formülü ile gösterilen bileşikler ise antitüberküloz reaktifler olarak bildirilmiştir [30, 31].

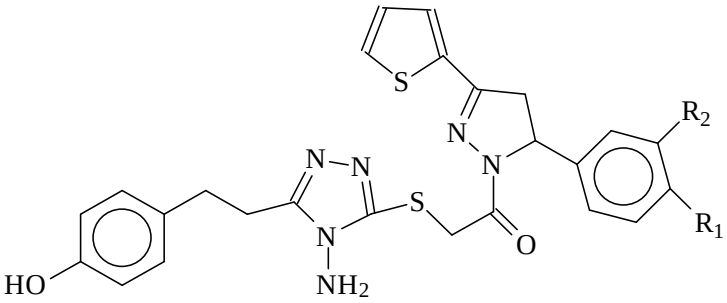


(15)

Triazol türevlerinin gösterdiği bir diğer farmakolojik özellik de antidepresan aktivitedir. Örneğin 16 ve 17 genel formülüne sahip bileşikler, antidepresan bileşikler olarak bildirilmiştir [31, 32].

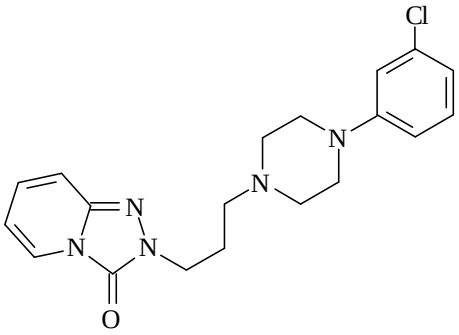


(16)



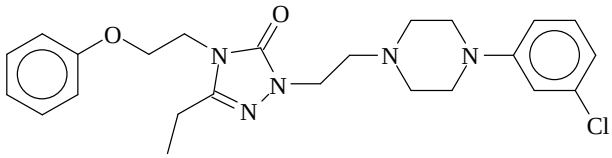
(17)

Antidepresan özellik gösteren ve halen ilaç olarak kullanılmakta olan Trazodone (18), bir triazolopiridin türevidir ve aynı zamanda fenil piperazin halkası da içermektedir [33].



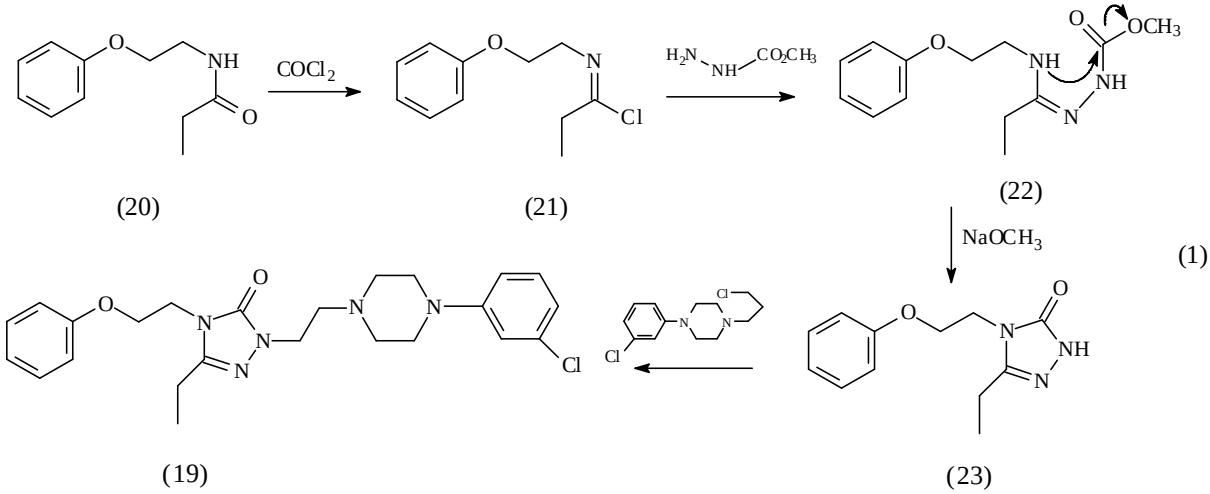
Trazodone (18)

Trazodone'a çok benzer yapıdaki bir diğer antidepresan Nefazodon (19)'dur.



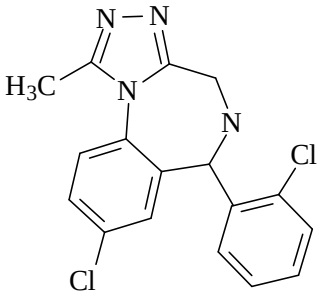
Nefazodone (19)

Nefazadone 1,2,4-triazol-3-on halkası içeren piperazin türevidir. Bu bileşiğin sentezi, karşılık gelen propionamid türevinin fosgen ile reaksiyonuyla başlamaktadır. Reaksiyon bunu takiben ara ürün iminoklor (21)'ürün metil hidrazin karboksilat ile kondenzasyonu ve ardından $NaOCH_3$ varlığında siklizasyonu ile Denklem 1'de görüldüğü üzere, triazol-3-on halkasının oluşumu ile ilerler. Reaksiyondaki son adım ise triazol-3-on'un S_N2 tipi bir yer değiştirme ile N-2 azotundan alkillendirilmesi sonucu nefazadone oluşumu ile sonuçlanır [34].

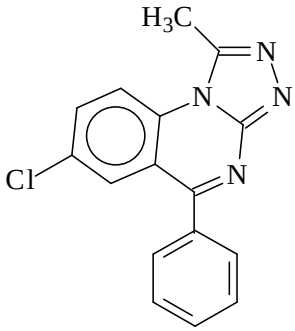


(20) (21) (22) (19) (23) (1)

Triazolam (24) ve Alprazolam (25) ise yatıştırıcı ve uyku verici ilaç olarak kullanılmaktadır [35, 36].

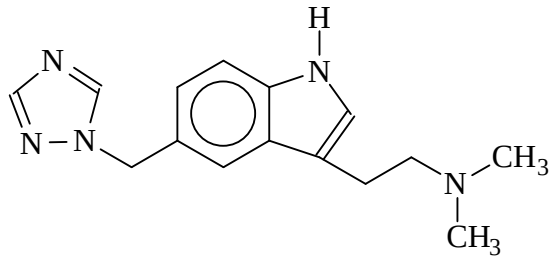


Triazolam (24)

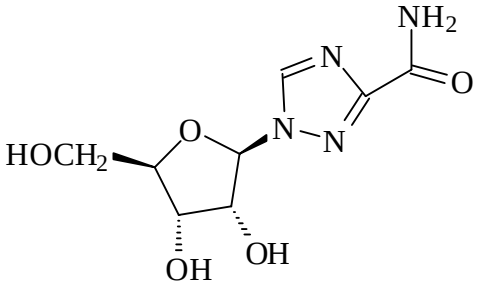


Alprazolam (25)

1,2,4-Triazol halkası içeren ilaçlara verilebilecek diğer iki örnek, migren tedavisinde kullanılan Rizatriptan (26) ve antiviral bileşik olan Ribavirin (27)'dir [37].

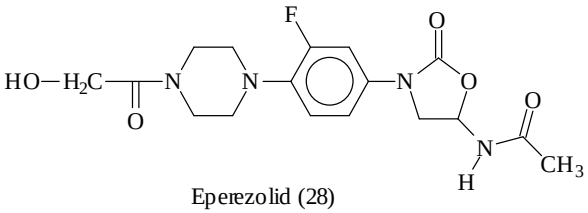


Rizatriptan (26)

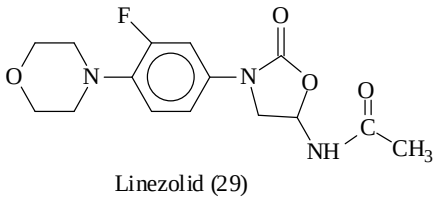


Ribavirin (27)

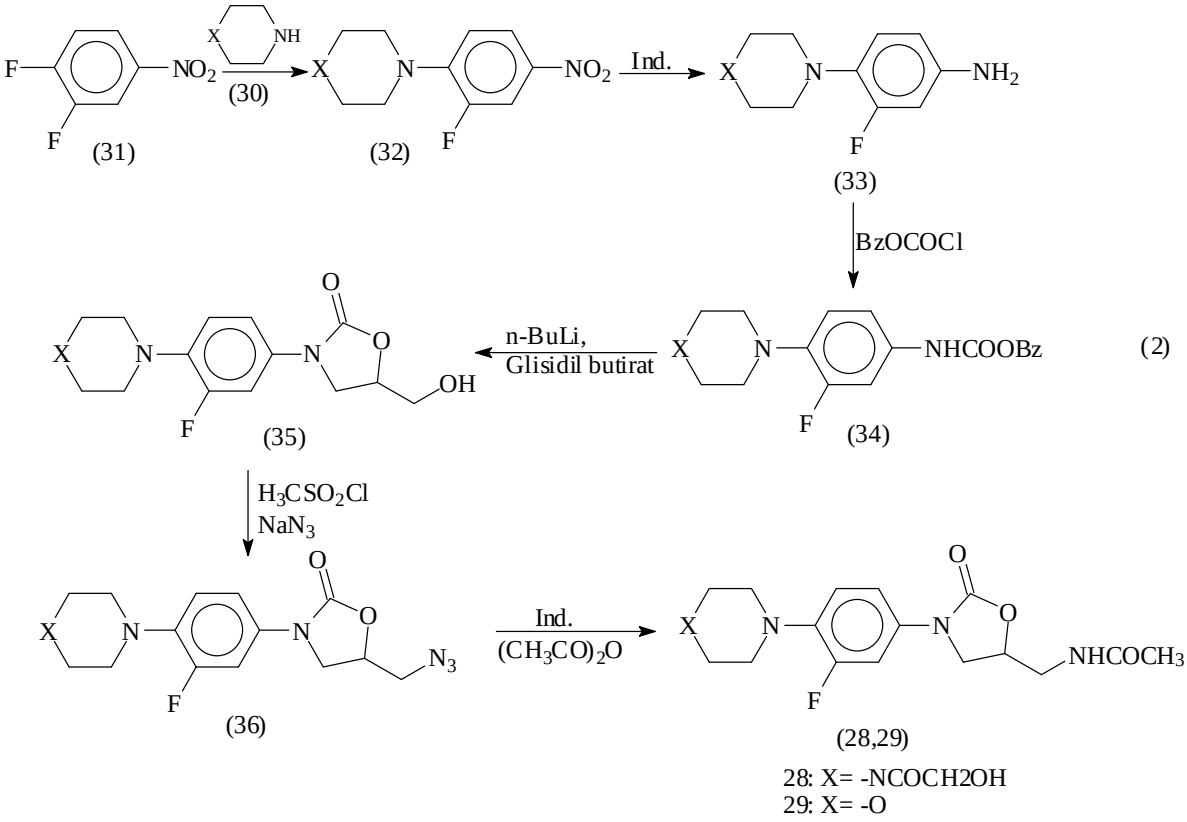
Yapısında bir azol halkası içeren ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan son yılların önemli bir antibiyotik sınıfı oksazolidinonlardır. Slee ve arkadaşları tarafından DUP-721 koduyla klinik denemelere sunulan bileşik, oksazolidinon temel yapısına sahip olup özellikle Gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu bulunmuştur. Klinik denemelere U-100592 ve U-100766 koduyla sunulan çoklu dirençli streptokok, stafilokok ve enterekoklara etkili olan piperazin ve morfolin substitue oksazolidinon türevleri 2000 yılında tedaviye Eperezolid (28) ve Linezolid (29) adıyla girmiştir. Bu bileşikler içinde Linezolid 2003 yılında tedaviye girmiştir. Eperezolid faz III aşamasındadır. Eperezolid ve Linezolid sentezi için 1-benziloksikarbonil piperazin ve morfolin 3,4-difloronitrobenzen ile reaksiyona sokulmaktadır [37] (Denklem 2).



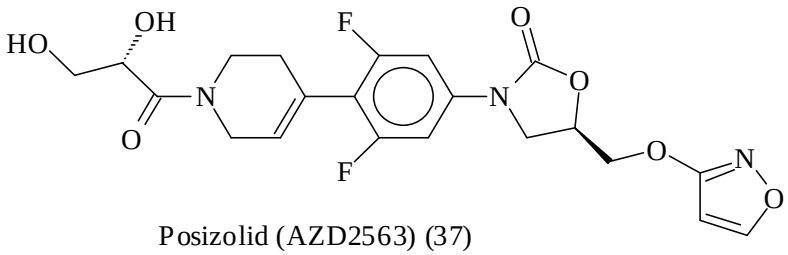
Eperezolid (28)



Linezolid (29)

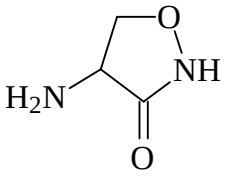


Oksazolidinon sınıfı bir diğer antibiyotik olan ve yine Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan Posizolid (AZD2563) (37) ise yapısında piperidin halkası içermektedir [38].

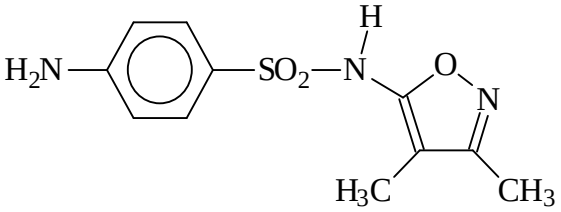


Posizolid (AZD2563) (37)

Azol çekirdeği olarak izoksazol halkası içeren ve antimikrobial ilaç olarak kullanılmakta olan iki bileşik, Cycloserine (38) ve sulfonamid yapısı da içeren Sulfisoaxazole (39)'dür [39, 40].

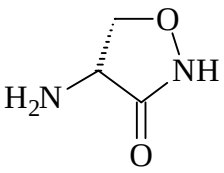


Cycloserine (38)

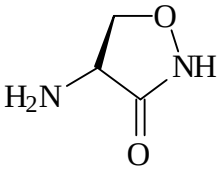


Sulfisoxazole (39)

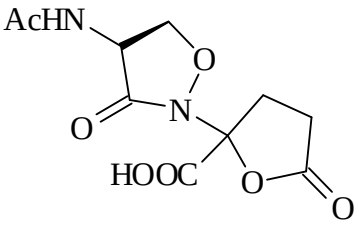
Enantiyomer olan D-Cycloserine (40) ve L-Cycloserine (41) geniş spektrumlu antibiyotik olarak dikkat çekicidirler. Her iki bileşik de yeni ilaçların sentezinde başlangıç bileşiği olarak kullanılmalarından ötürü ticari öneme sahiptirler. Örneğin, yapısında Cycloserine içeren β-lactam antibiyotiği olan Lactivicin (42) Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkilidir [39, 40].



D-Cycloserine (40)

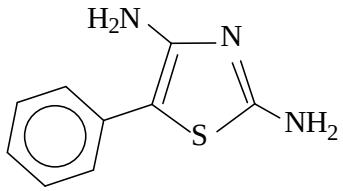


L-Cycloserine (41)

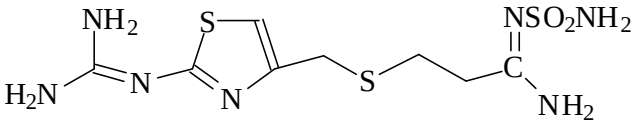


Lactivicin (42)

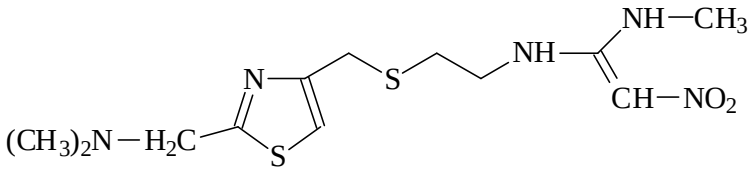
Tiyazol halkası terapötik öneme sahip bileşiklerin yapısında yer alan bir diğer heterohalkadır. Merkezi sinir sistemi uyarıcısı Amifenazol (43), ülser tedavisinde kullanılan Famotidin (44) ve Nizatidin (45), bağırsak parazitleri tedavisinde kullanılan antihelmintik Tiyabendazol (46) ve vitamin B1 olan Tiyamin (47) bu heterohalkayı içeren ilaçlara örnek olarak verilebilecek bileşiklerdir [37, 41, 42].



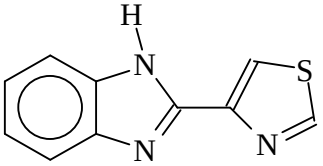
Amifenazol (43)



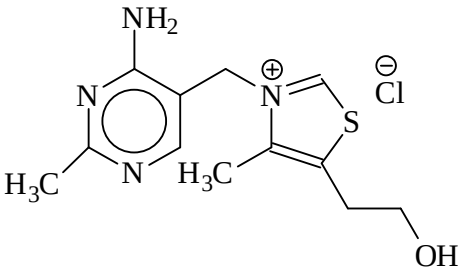
Famotidin (44)



Nizatidin (45)

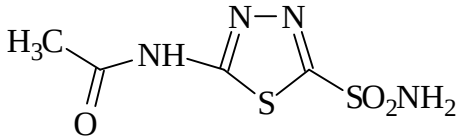


Tiyabendazol (46)

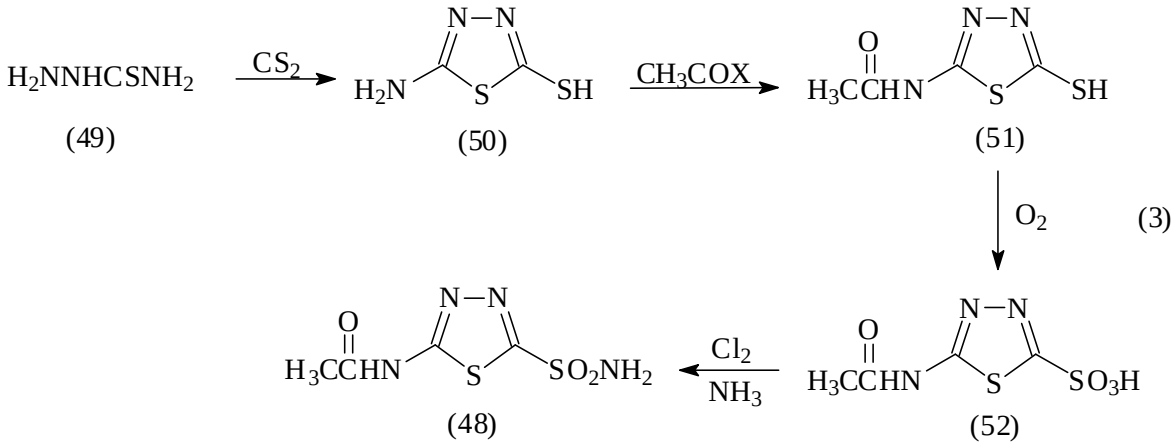


Tiyamin (47)

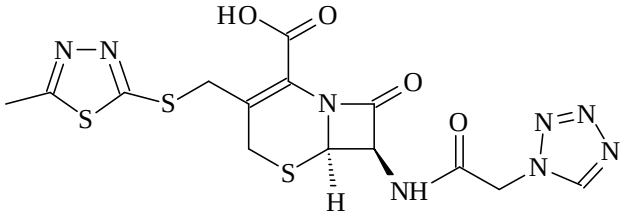
Biyoaktif bileşiklerin yapısında yer alan bir diğer azol halkası 1,3,4-tiyadiazol halkasıdır [43-45]. Bu halkayı içeren ilaçlar arasında Asetazolamid (48) ilk bulunan oral etkili karbonik anhidraz inhibitörüdür ve 1953 de tedaviye girmiştir. Glokom, yükseklik hastalığı ve epilepsi gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan bu bileşiğin sentezi, tiyosemikarbazitten çıkılarak gerçekleştirilmektedir [37, 46] (Denklem 3).



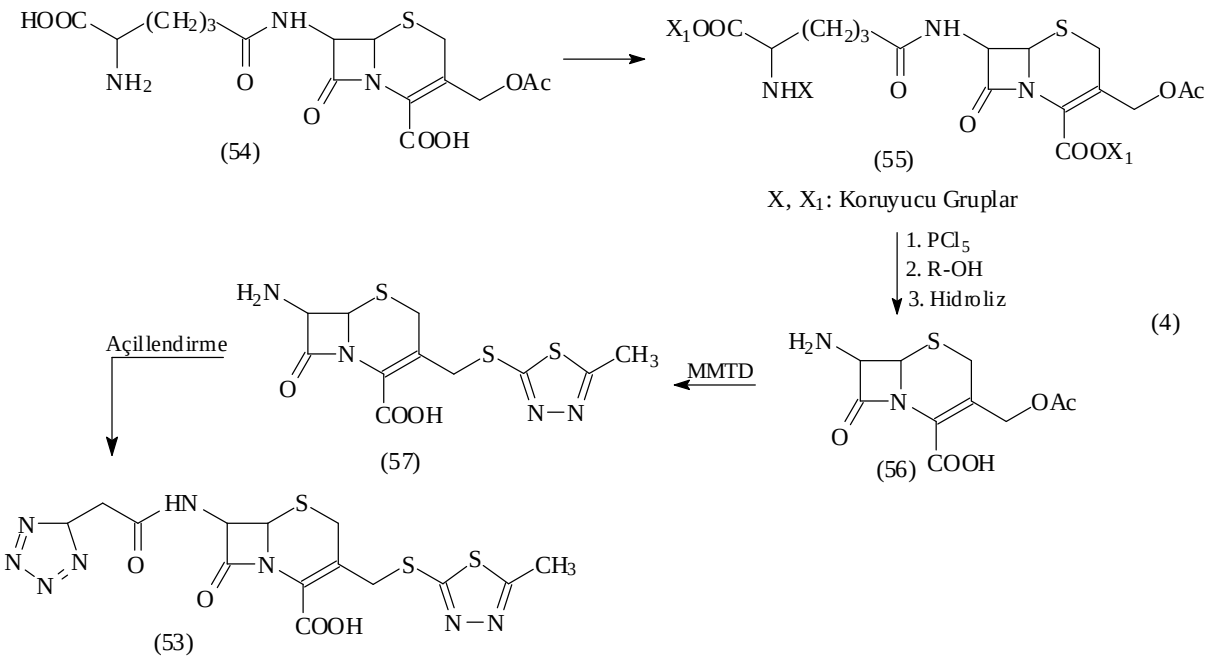
Asetazolamid (48)



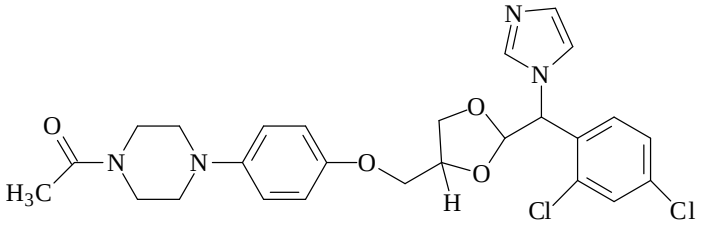
1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren bir diğer ilaç, Cefazolin (53) 1. jenerasyon sefalosporin sınıfı antibiyotiktir ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [47-49]. Bu bileşiğin sentezi sefalosporin C (54)'den başlanarak yapılmaktadır (Denklem 4).



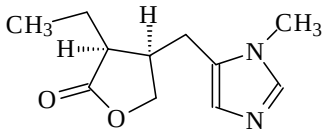
Cefazolin (53)



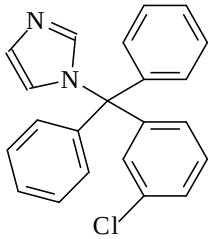
Triazol halkasının biyoizosteri olan imidazol halkasını farmakofor grup içeren ve halen ilaç olarak kullanılmakta olan bileşiklere örnek olarak Ketoconazole (antifungal) (58), Pilocarpine (sinir sistemi uyarıcısı) (59) ve Clotrimazole (antifungal) (60) verilebilir [50-52].



Ketokonazol (58)

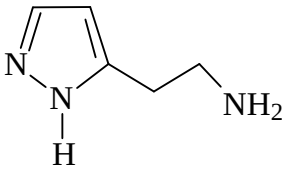


Pilocarpine (59)



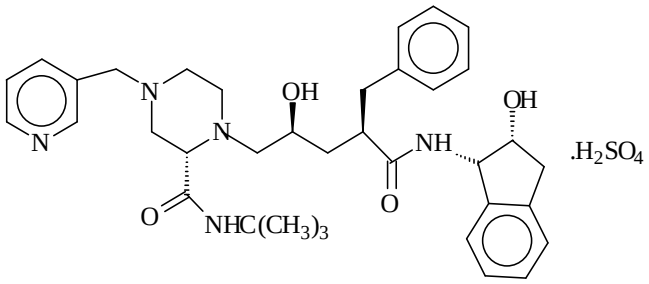
Clotrimazole (60)

İmidazol halkasının izomeri olan pirazol halkasını içeren ve Ametazol adıyla da bilinen Betazol (61), otakoit (organizmada fonksiyon düzenleyici) olarak kullanılmaktadır [53].

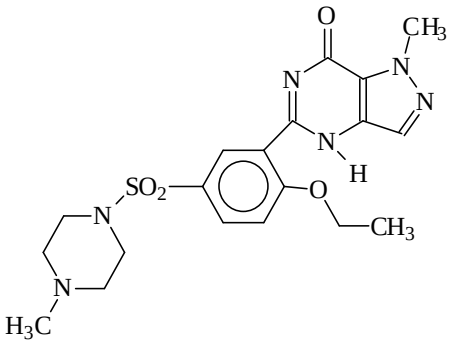


Betazol (61)

Substitue piperazin halkası, çeşitli biyoaktivitelere sahip çok sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli farmakoforlardan bir diğeridir ve HIV proteaz inhibitörü olan İtraconazol (4), Eperezolid (28), Crixivan (62) ve Viagra (63) gibi çok sayıda önemli ilacın yapısında yer almaktadır. Özellikle arilsubstitue piperazinler önemli farmakolojik özelliklere sahip bileşikler olarak literatürde yer almaktadır [54, 55]. Bunun yanında, çok sayıda piperazin türevi de antimikrobial bileşikler olarak bildirilmiştir [56-62].

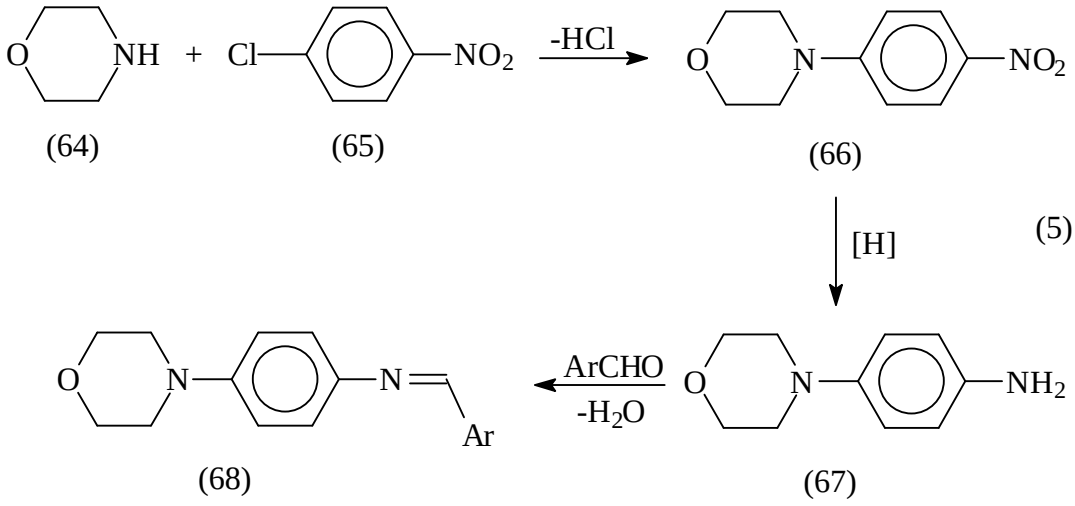


Crixivan (62)



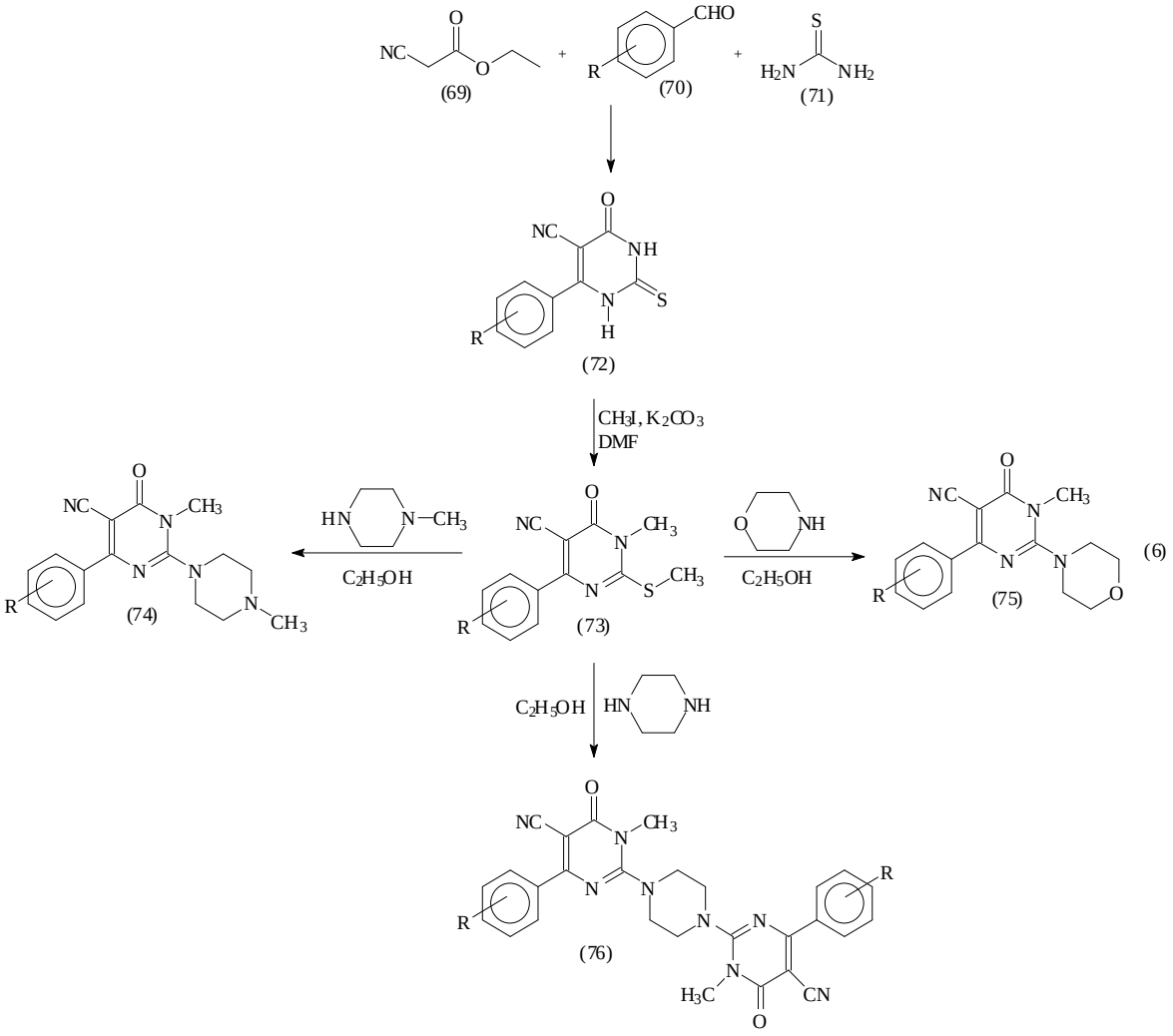
Viagra (63)

Piperazin halkası gibi morfolin halkası da biyolojik aktivite için önemli bir farmakofor gruptur, özellikle 4-fenil morfolin türevlerinin antimiktobial özellikleri yanında anti-inflamator, merkezi sinir sistemi aktivitesi gibi diğer bazı biyolojik özellikleri de gösterdikleri bildirilmiştir [63-65]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 4-aminofenil morfolin bileşiğinin substitue benzaldehitler, fenilasetaldehit ve furfural ile reaksiyonundan elde edilen Schiff bazları antimikrobial bileşikler olarak elde edilmiştir [66] (Denklem 5).



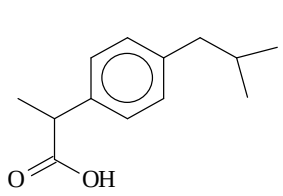
(64) (65) (66) (67) (68) (5)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, piperazin ve morfolin halkalarını içeren pirimidin türevleri, antimikrobial bileşikler olarak sentez edilmiştir [67] (Denklem 6).

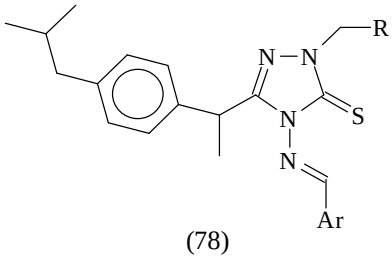


İbuprofen (77), bir non-steroidal anti-inflamatuar ilaçtır (NSAID) ve “osteoarthritis” ve “rheumatoid arthritis” tedavisinde geniş ölçüde kullanılmaktadır. Astım, atopik dermatitis, allerjik rinit gibi alerjik inflamasyona bağlı hastalıklar, son yıllarda bütün dünyada bir artış göstermiştir. Alerjik inflamasyonun tedavisi için kullanılan ilaçlar, ciddi yan etkileri bilinen kortikosteroidlere ilaveten antihistaminikler ve bronkodilatörlerdir. Ancak bunlar da hastalığı tedavi etmekten çok, semptomları azaltmaya yönelik bir etkiye sahiptir. Nonsteroidal antiinflamator ilaçlar (NSAIDs), herhangi bir farmakolojik etki gösteren bileşik sınıfları içinde strüktür bakımından en az homojen olan sınıftır ve uzun süreli kullanımları gastrointestinal lezyonlar, kanama ve nefrotoksisite gibi önemli hatta ölüme kadar götürebilen yan etkilere neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalar ABD’de her yıl 17.000 kişinin NSAID kullanımına bağlı olarak gelişen gastrointestinal komplikasyonlar sonucu öldüğünü göstermektedir. Bu nedenle, yeni terapötiklerin sentezinin bu alanda da bir ihtiyaç olduğu açıkça görülmektedir ve bu nedenle de yan

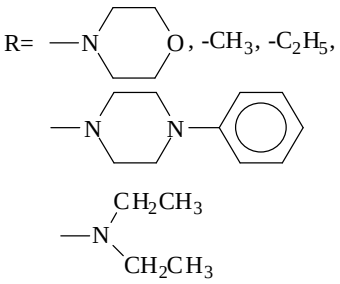
etkileri olabildiğince düşük antiinflamatuar ilaçların sentezi, üzerinde uzun süredir çalışılan bir konudur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, ibuprofen-triazol-Schiff-Mannich bazı yapısı içeren ve antiinflamatuar özellik gösteren bileşikler (78), ibuprofen çekirdeği içeren karboksilli asitlerden başlanarak sentezlenmiştir [15, 68-70].



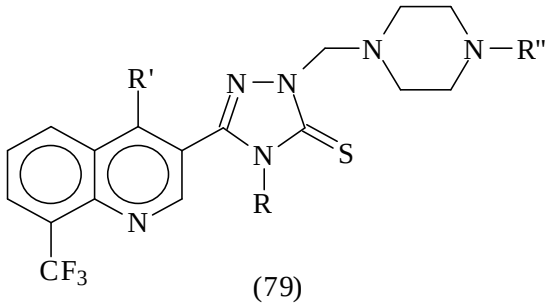
Ibuprofen (77)



(78)



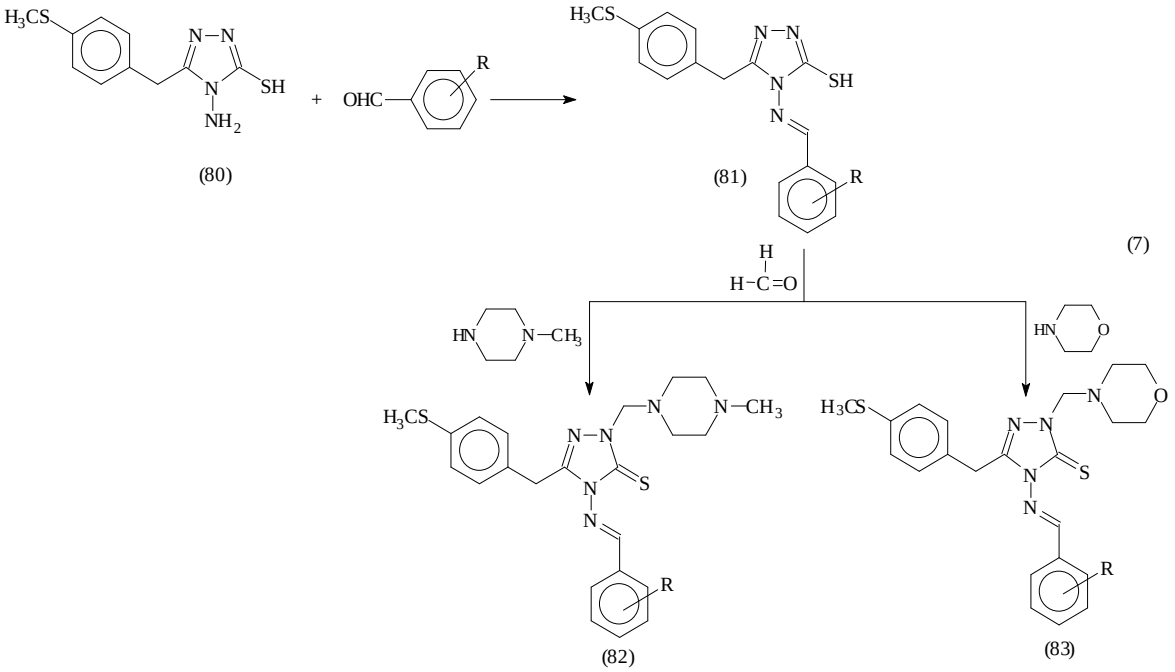
Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada kinolin-triazol-piperazin halkalarını içeren hibrit moleküller (79), antimikrobial bileşikler olarak elde edilmiştir [71].



(79)

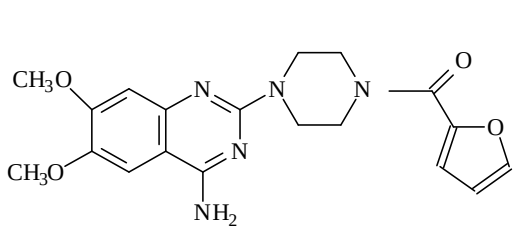
Multikomponent reaksiyonlar kısa reaksiyon süreleri ve yüksek verimlilik gibi özelliklerinden dolayı sentetik organik kimyanın önemli bir alanını oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar özellikle farklı fonksiyonel gruplar içeren etkin organik moleküllerin kolaylıkla sentezlenebilmesinden dolayı ilaç geliştirme proseslerinde sıklıkla başvurulan yöntemler haline gelmiştir. Üç bileşenli ve tek basamaklı kondenzasyon reaksiyonları olan Mannich reaksiyonları da aktif hidrojen içeren bileşiklerin formaldehit varlığında primer veya sekonder aminler ile reaksiyonlarını içermektedir. Biyoloijk olarak aktif bileşiklerin çeşitli modifikasyonlarının elde edilmesi amacıyla aromatik bileşiklerin Mannich reaksiyonu yoluyla aminoalkillendirilmesi pratik öneme sahip yöntemler olarak bildirilmiştir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, antibakterial, antiviral, antifungal, antimalaryal ve antikanser aktivitelere sahip çok sayıda Mannich bazı bildirilmiştir [72-76].

Holla ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerin *N*-metilpiperazin yada morfolin kullanılarak elde edilen Mannich bazlarının (82, 83) protozocidal ve antibakteriyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir [77] (Denklem 7).

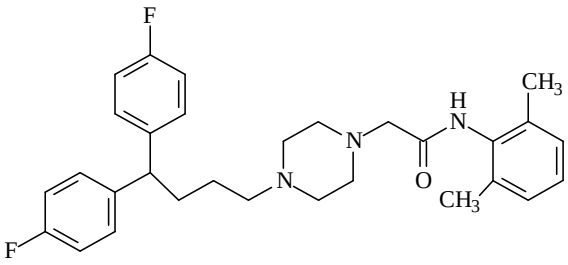


(7)

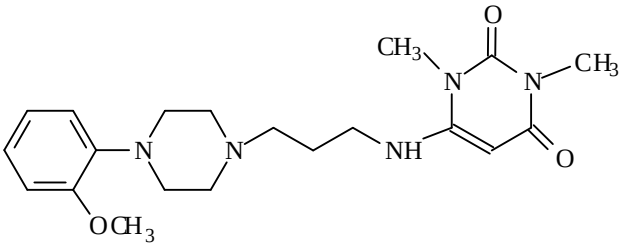
Piperazin çekirdeği taşıyan ve halen tıpta ilaç olarak kullanılmakta olan bileşiklere örnek olarak Prazosin (84), Lidoflazine (85) ve Urapidil (86) verilebilir ki bu bileşikler kardiyovasküler sistem ilaçları olarak kullanılmaktadır.



Prazosin (84)

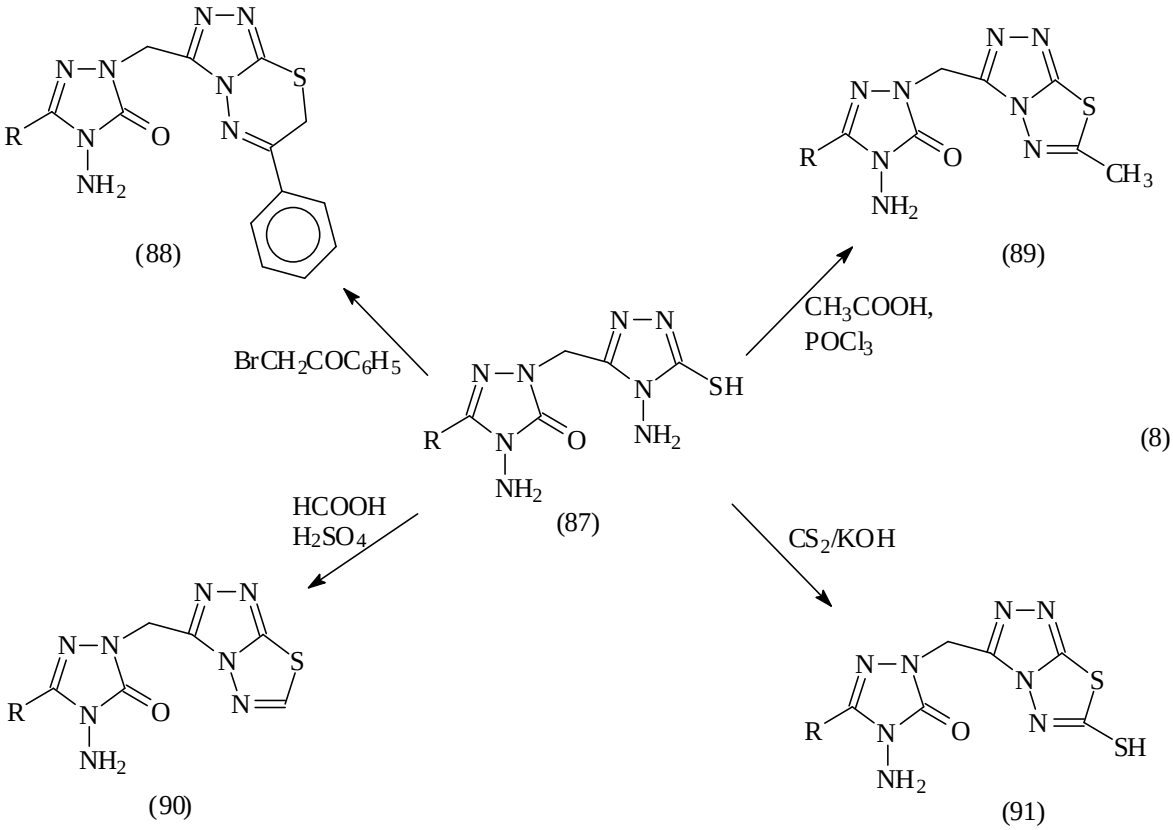


Lidoflazin (85)



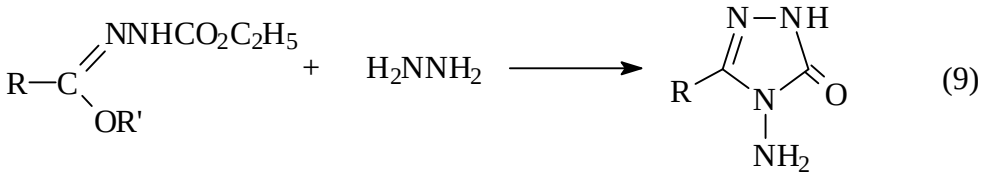
Urapidil (86)

Azol halkalarının diğer heterohalkalar ile kaynaştığı çok sayıda biyoaktif bileşik de bilinmektedir. Bu tür kaynaşmış bileşikler arasında en çok bilinen sistemler, genellikle triazol halkasının piridinler, piridazinler, pirimidinler, pirazinler ve triazinlerle kaynaştığı halkalardır. Tiyadiazinlerle veya tiyadiazollerle triazollerin kaynaştığı çok sayıda bileşik bilinmemekle birlikte bilinenlerin çoğu çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir [78, 79] (Denklem 8).



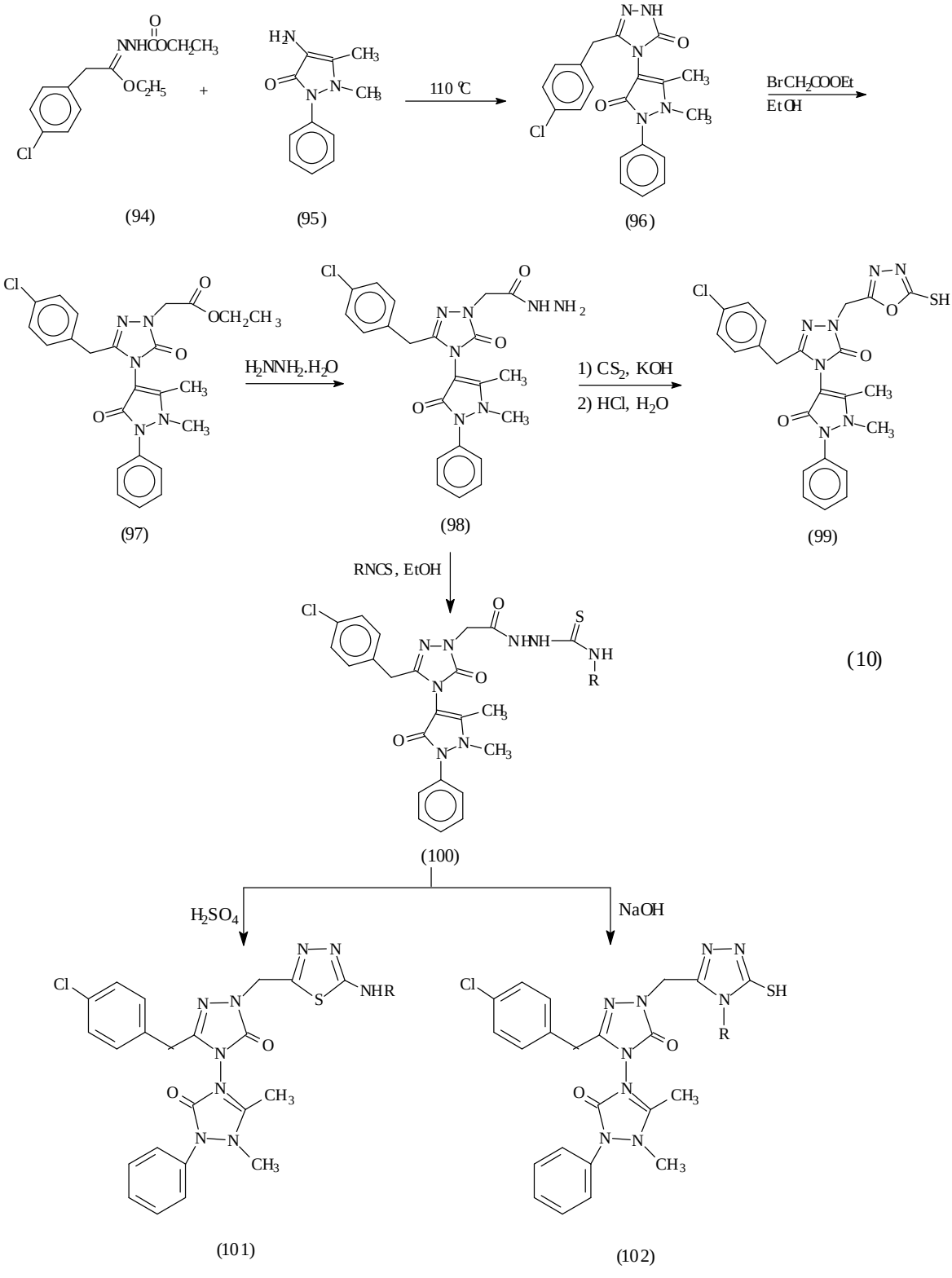
(8)

Denklem 9'da da görüldüğü üzere, 5-substitue-1,2,4-triazol-3-on (93)'ların sentezi, genellikle amin fonksiyonu içeren bileşiklerin karbamat yapısı içeren bileşikler ile siklokondenzasyonu sonucu elde edilmektedir [80-83].



(92) (93) (9)

Substitue 1,2,4-triazol-3-onlar, ester etoksikarbonilhidrazonların 4-amino antipirin ile reaksiyonundan elde edilmiş ve sonraki basamaklarda sentez edilen 61 tipi bileşikler bugüne kadar çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ürünlerin sentezinde çıkış bileşikleri olarak kullanılmış önemli ara ürünlerdir. Bu tip bileşiklerden çıkılarak sentezlenmiş ve antimikrobial özellik taşıyan ürünlerin elde edildiği reaksiyonlara, aşağıdaki denklemde gösterilen çeşitli halka kapanması reaksiyonları örnek olarak verilebilir [81]. Denlem 10'da hidrazidlerin izotiyosyanatlara nükleofilik katılması ile elde edilen karbotiyoamid türevlerinin (100) halkalanma reaksiyonları için uygun ara ürünler oldukları görülmektedir. Örneğin karbotiyoamid türevlerinin asidik ortamda halka kapanması, 1,3,4-tiyadiazol türevlerini verirken bazik ortamda 5-merkapto-1,2,4-triazol türevlerine dönüştükleri bilinmektedir. 102 Tipi triazol-3-tionlar, tion-tiol tautomerisi gösteren bileşiklerdir.

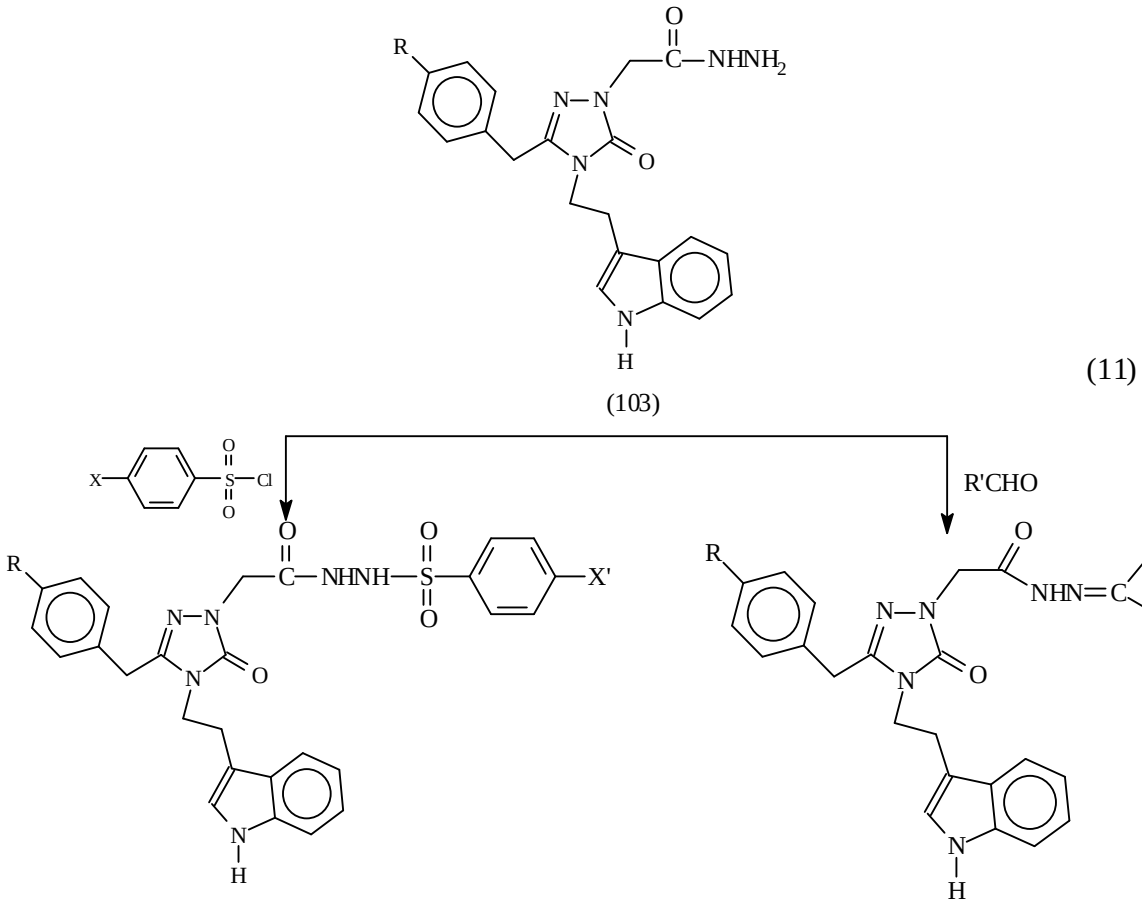


(94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102)

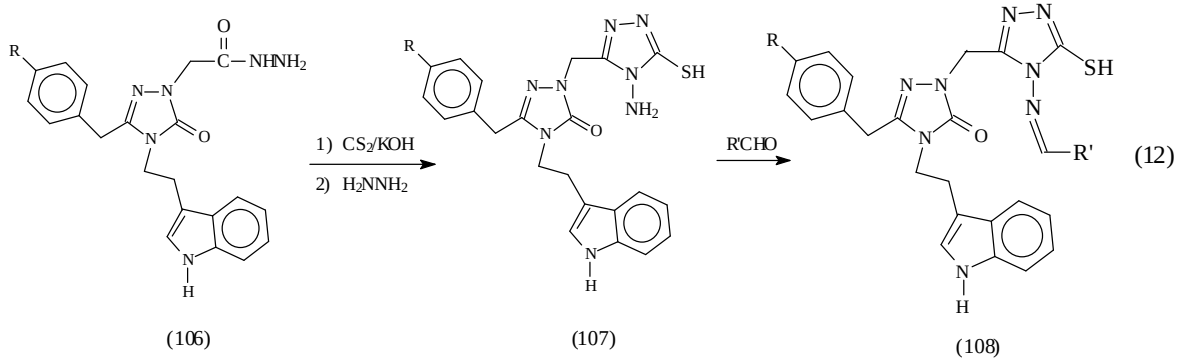
(10)

Bir başka çalışmada ise antipirin yerine triptamin kullanılması ile elde edilen ve hidrazid fonksiyonu taşıyan tirazol türevlerinin daha ileri çeşitli reaksiyonları

gerçekleştirilmiş ve biyoaktif bileşikler elde edilmiştir [82, 84] (Denklem 11 ve Denklem 12).

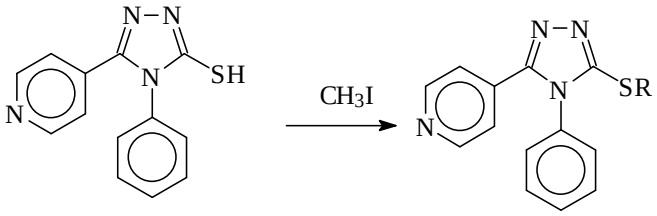


(11)



(12)

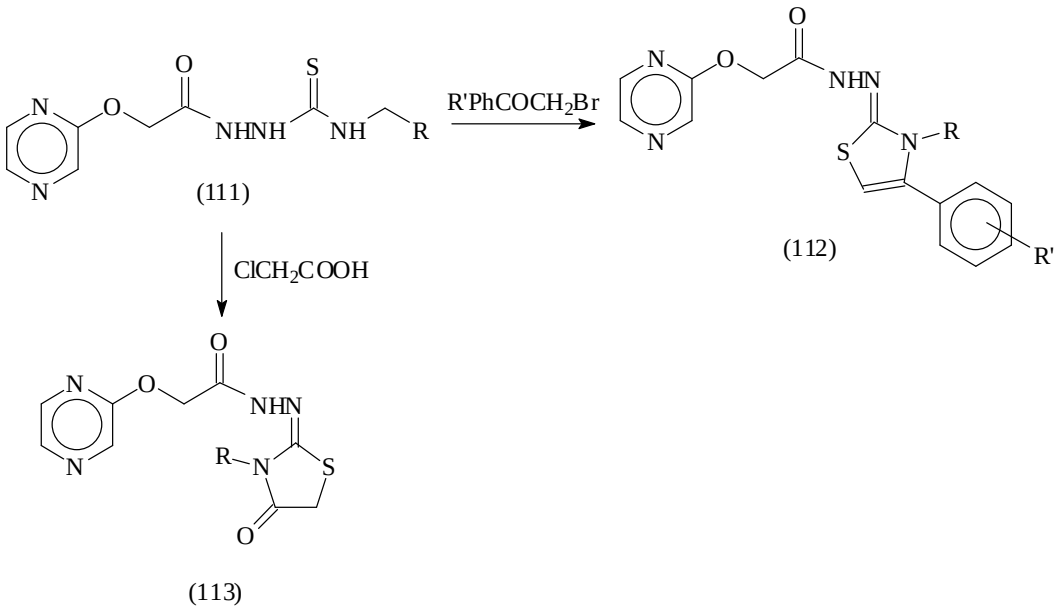
5-Merkapto-1,2,4-triazol türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı çok sayıda reaksiyon bilinmektedir. Örneğin 109 nolu bileşik bazik ortamda metil iyodür ile muamele edilerek karşılık gelen S-metil türevine dönüştürülmüştür [85] (Denklem 13).



(13)

(109) (110)

Karbotiyoamid türevlerinin diğer reaktiflerle kondenzasyon sonucu halkalı ürünler verdiği reaksiyonlar da bilinmektedir [86-89]. Örneğin aşağıda denklem 14 ile gösterilen reaksiyonda bu tür ara ürünlerin kloroasetik asit ve substitue fenaçil bromürler ile reaksiyonundan 1,3-tiyazolinler ve 1,3-tiyazolidinonlar antimikrobial bileşikler olarak elde edilmiştir [88].



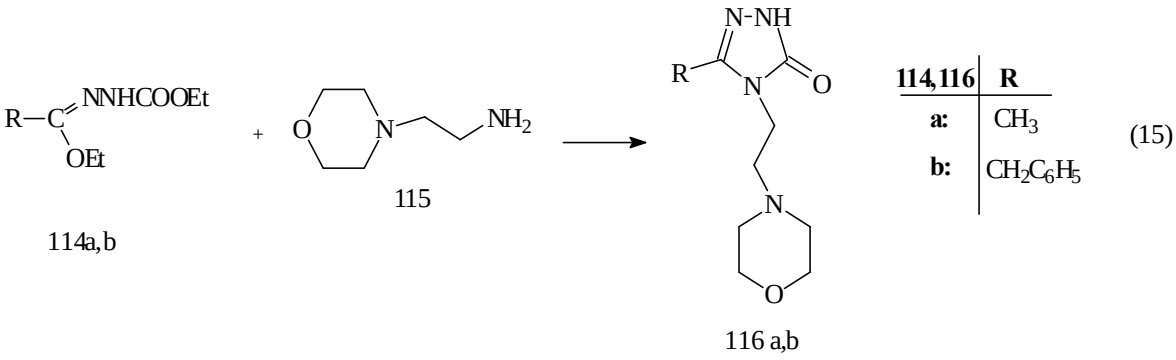
(111) (112) (113)

(14)

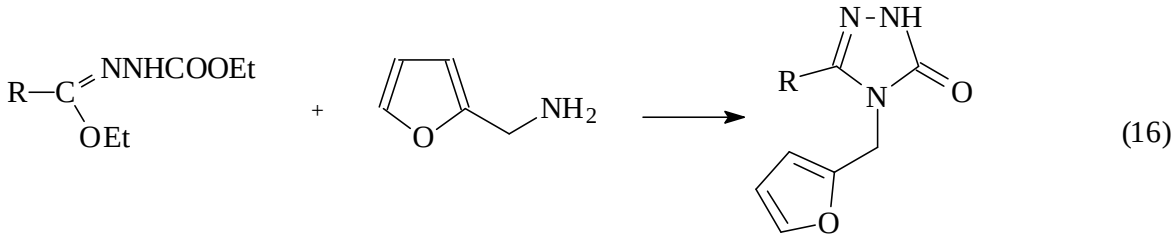
Şimdiki çalışmada ise, öncelikle başlangıç bileşikleri olan alkil imidoat hidroklorürler ve ester etoksikarbonil hidrazonlar literatürde bildirilen yönteme göre sentezleri gerçekleştirilmiştir ve bu çalışmada başlangıç bileşiği veya ara ürün olarak kullanılmışlardır.

5-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (116a), 5-benzil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (116b), 4-(2-furilmetil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (118a), 5-benzil-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (118b) ve 5-metil-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-

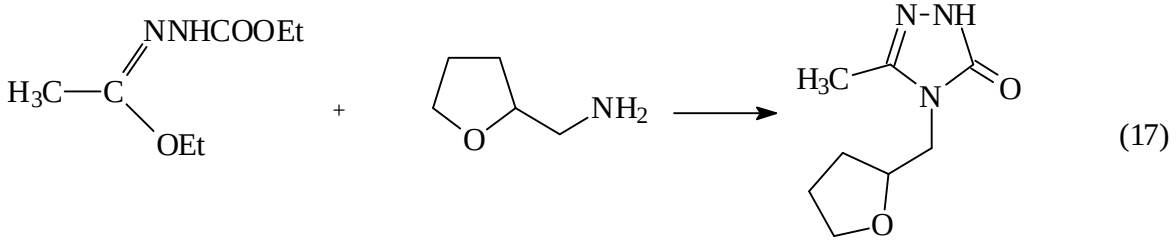
on (120) bileşikleri ise sırasıyla ilk defa bu çalışmada karşılık gelen ester etoksikarbonil hidrazonların (114a ve 114b) bir primer amin olan 2-(morfolin-4-iletil)amin (115), (2-furilmetil)amin (117) ve (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amin (119) ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 15-17).



114a,b 115 116 a,b (15)



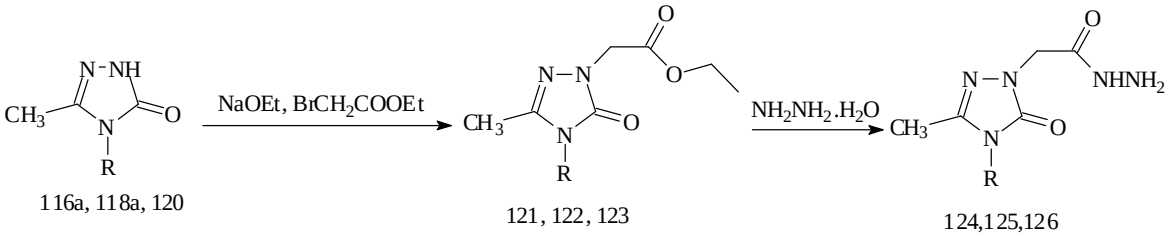
114 a,b 117 118 a,b (16)



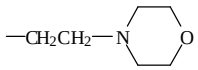
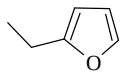
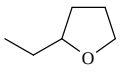
114 a 119 120 (17)

Çalışmanın devamında 116a, 118a ve 120 bileşikleri bazik ortamda etilbromoasetat ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen asetat esterleri olan sırasıyla, etil [3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (121), etil[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (122) ve etil [3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (123) bileşikleri elde edilmiş, ardından bu bileşiklerin her birinin sırasıyla hidrazin hidrat ile

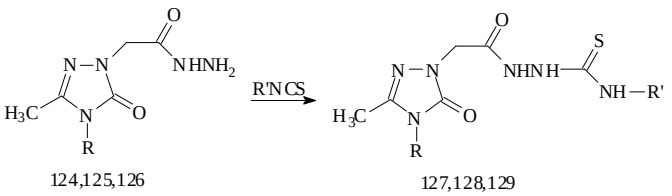
muamelesinden karşılık gelen hidrazidler 2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (124), 2-[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (125) ve 2-[3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (126) sentezlenmiştir (Denklem 18).

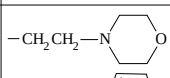
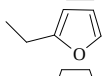
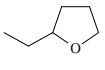


(18)

No	−R
116a, 121, 124	
118a, 122, 125	
120a, 123, 126	

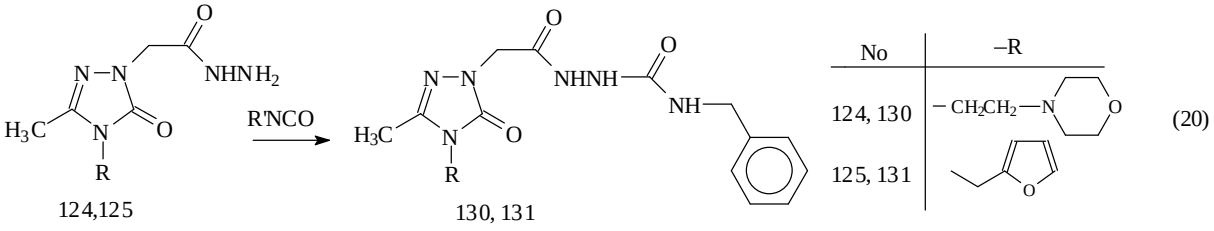
Çalışmanın bu adımında halka kapanmaları için önemli ara ürünler olan karbotiyoamid türevlerinin *N*-benzil-2-{[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (127), 2-{[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (128) ve *N*-(4-florofenil)-2-{(3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (129) sentezleri ise karşılık gelen hidrazidlerin izotiyosyanatlar ile etkileştirilmesi suretiyle gerçekleştirilmiştir (Denklem 19).



No	−R	−R'
124, 127		—$CH_2C_6H_5$
125, 128		—C_6H_5
126, 129		—C_6H_4F (-p)

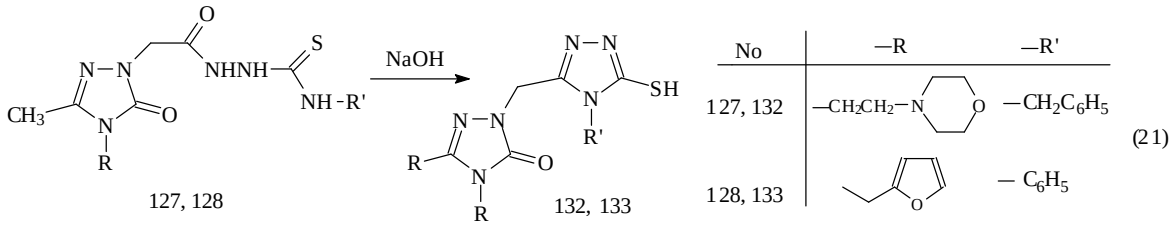
(19)

Hidrazid türevleri olan 124 ve 125 nolu bileşiklerin izosyanatlar ile reaksiyonu ise karboksamid türevleri olan *N*-benzil-2-{[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarboksamid (130) ve *N*-benzil-2-{[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarboksamid (131) bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 20).

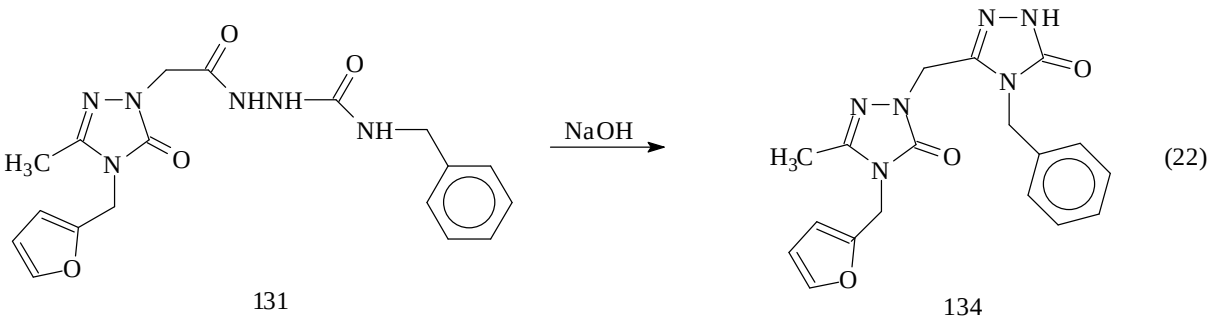


(20)

127, 128 ve 131 nolu bileşiklerin bazik ortamda molekül içi halkalanma reaksiyonu molekülde ikinci bir triazol halkasının oluşumuna yol açmış ve sırasıyla 2-[(4-benzil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (132), 4-(2-furilmetil)-5-metil-2-[(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (133) ve 2-[(4-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(2-furilmetil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (134) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 21 ve Denklem 22).

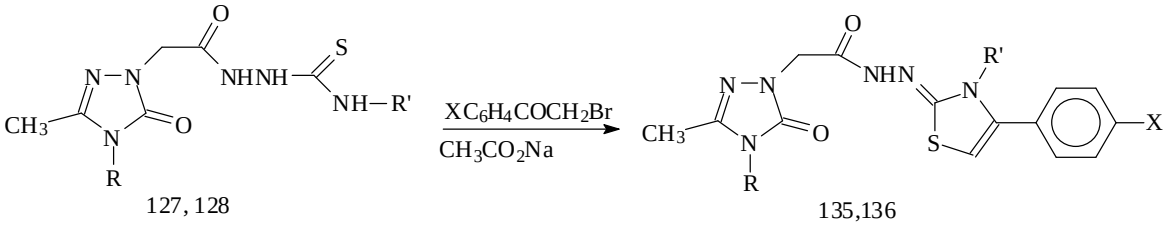


(21)



(22)

Çalışmanın bu adımında, *N*'-[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazit (135), 2-[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-[4-(4-nitrofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (136) bileşiklerinin sentezi için sırasıyla 127 ve 128 bileşiklerinin sodyum asetat varlığında fenaçil bromürler ile reaksiyonuna başvurulmuştur (Denklem 23).

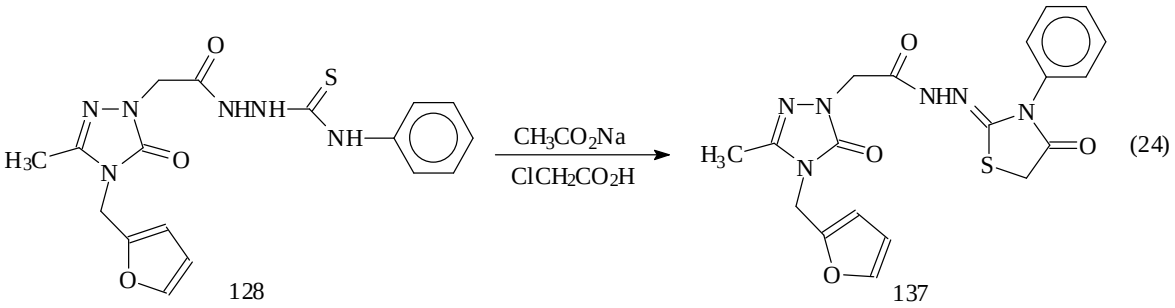


127, 128 135,136

(23)

No	−R	−R'	−X
127, 135	$-(CH_2)_2-N$ O	$-CH_2C_6H_5$	-Cl
128, 136	O	$-C_6H_5$	$-NO_2$

128 Nolu bileşiğin kloroasetik asit ile muamelesi ise bir 1,3-tiyazolidinon türevi olan 2-[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]asetohidrazid (137) nolu bileşiğin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 24).

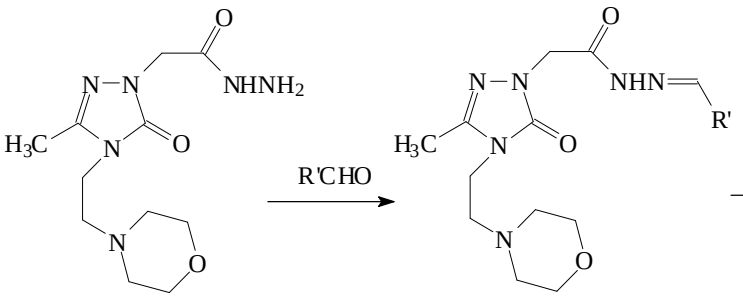


128 137

(24)

Çalışmanın devamında 2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (124) bileşiğinin çeşitli aldehitlerle reaksiyonları incelenmiş ve karşılık gelen Schiff bazları 2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-fenilmetilen]asetohidrazid (138a) ve 2-[3-Metil-4-(2-morfolin-4-

iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-nitrofenil)metilen]aseto hidrazid (138b) elde edilmiştir (Denklem 25).

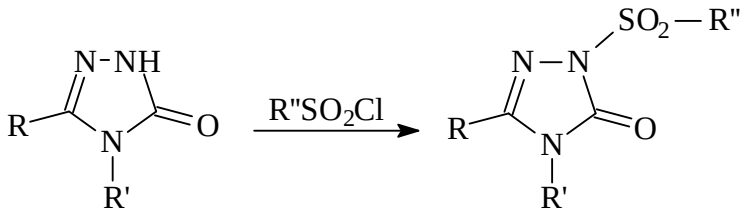


No	138a	138b
R'	C_6H_5	$C_6H_4NO_2$ (-p)

(25)

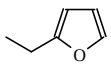
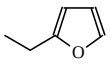
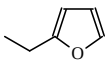
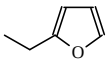
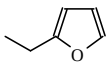
124 138 a,b

116a, 116b ve 118a, 118b nolu bileşiklerinin sırasıyla değişik sülfonilklorür ile etkileştirilmesi suretiyle 5-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (139a), 5-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-klorofenil) sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (139b), 5-benzil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (140), 4-(2-furilmetil)-5-metil-2-[(4-nitrofenil) sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (141a), 4-(2-furilmetil)-5-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (141b), 5-benzil-4-(2-furilmetil)-2-(propilsulfonil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142a), 5-benzil-2-[(4-bromofenil) sulfonil]-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142b) ve 5-benzil-2-[(4-klorofenil)sulfonil]-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142c) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 26).

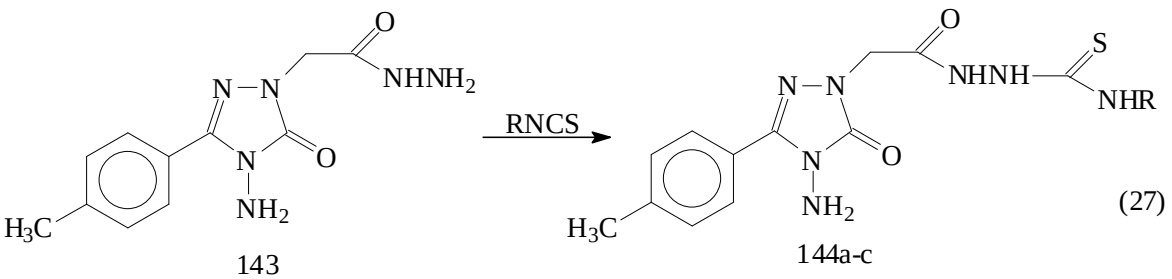


(26)

116a,b, 118a,b 139 a,b, 140, 141 a,b, 142 a-c

No	—R	—R'	—R''
116a, 139a	-CH_3	—$(CH_2)_2$—N O	-C_6H_4Br (-p)
116a, 139b	-CH_3	—$(CH_2)_2$—N O	-C_6H_4Cl (-p)
116b, 140	-$CH_2C_6H_5$	—$(CH_2)_2$—N O	-$C_6H_4NO_2$(-p)
118a, 141a	-CH_3		-$C_6H_4NO_2$ (-p)
118a, 141b	-CH_3		-C_6H_5
118b, 142a	-$CH_2C_6H_5$		-$CH_2CH_2CH_3$
118b, 142b	-$CH_2C_6H_5$		-C_6H_4Br (-p)
118b, 142c	-$CH_2C_6H_5$		-C_6H_4Cl (-p)

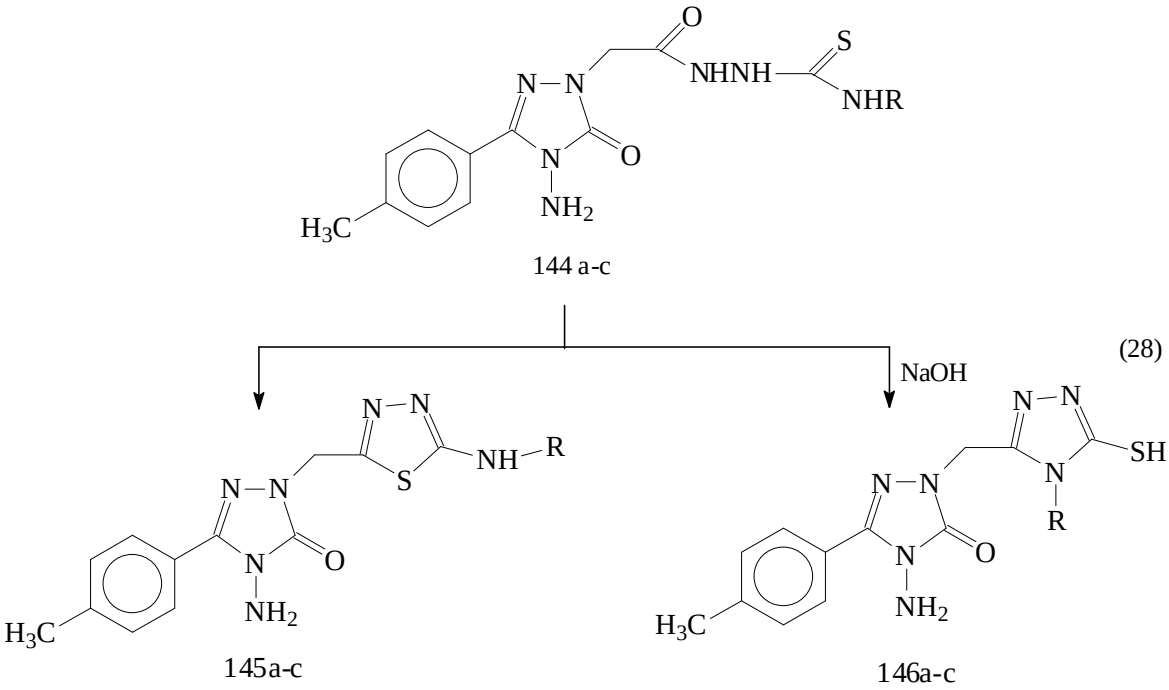
Çalışmanın bu bölümünde ise 2-[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (143) bileşiği literatürde bildirilen yönteme göre sentezi gerçekleştirilmiştir ve 2-{[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenil hidrazinkarbotiyoamid (144a), 2-{[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarbotiyoamid (144b) ve 2-{[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(4-metilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (144c) bileşikleri denklem 27 uyarınca elde edilmiştir.



143 144a-c (27)

No	144a	144b	144c
R	-C_6H_5	-C_6H_4F(p-)	-$C_6H_4CH_3$ (p-)

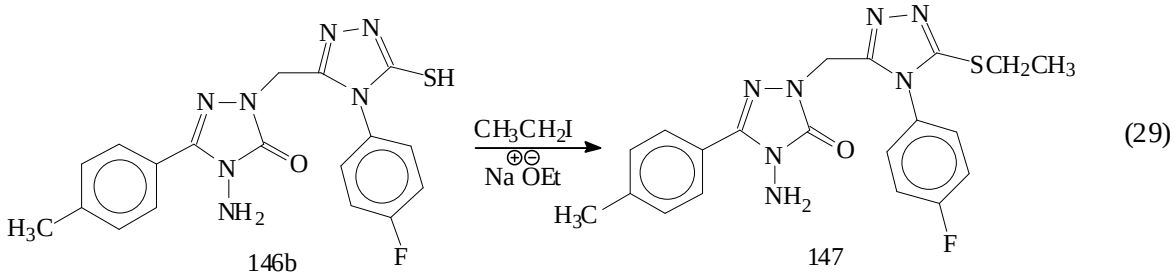
Elde edilen 144a-c bileşiklerinin sırasıyla ayrı ayrı olmak üzere asidik ve bazik ortamlarda halka kapanmasına uğratılarak 1,3,4-tiyadiazol türevi olan 4-amino-2-[(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145a), 4-amino-2-({5-[(4-florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145b) ve 4-amino-2-({5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145c) bileşikleri ayrıca 5-merkapto-1,2,4-triazol türevi olan 4-amino-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146a), 4-amino-2-{[5-merkapto-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146b) ve 4-amino-2-{[5-merkapto-4-(4-metilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146c) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 28).



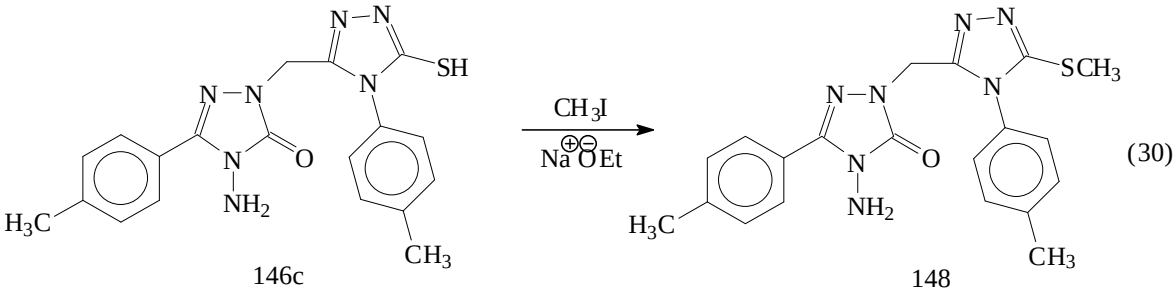
No	145a 146a	145b 146b	145c 146c
R	C_6H_5	C_6H_4F(p-)	$C_6H_4CH_3$ (p-)

Bu adımda ise bazik ortamda alkillendirme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir ve 146b ve 146c nolu bileşiklerinden sırasıyla 4-amino-2-{[5-(etiltiyo)-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (147) ve 4-amino-2-

{[4-(4-metilfenil-5-(metiltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (148) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 29 ve Denklem 30).

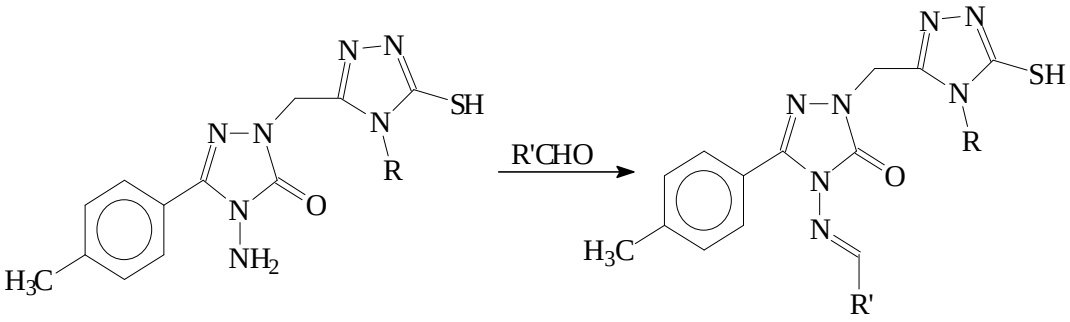


146b 147 (29)



146c 148 (30)

Çalışmanın devamında amino grubu serbest bulunan 146a ve 146b bileşikleri sırasıyla, 4-florobenzaldehid ve 4-metoksibenzaldehid ile etkileştirilmek suretiyle karşılık gelen Schiff bazları olan 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (149a), 2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-{[(4-metoksifenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (149b) ve 2-{[4-(4-florofenil)-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-{[(4-florofenill)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (150a) ve 2-{[4-(4-florofenil)-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-{[(4-metoksifenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (150b) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 31).

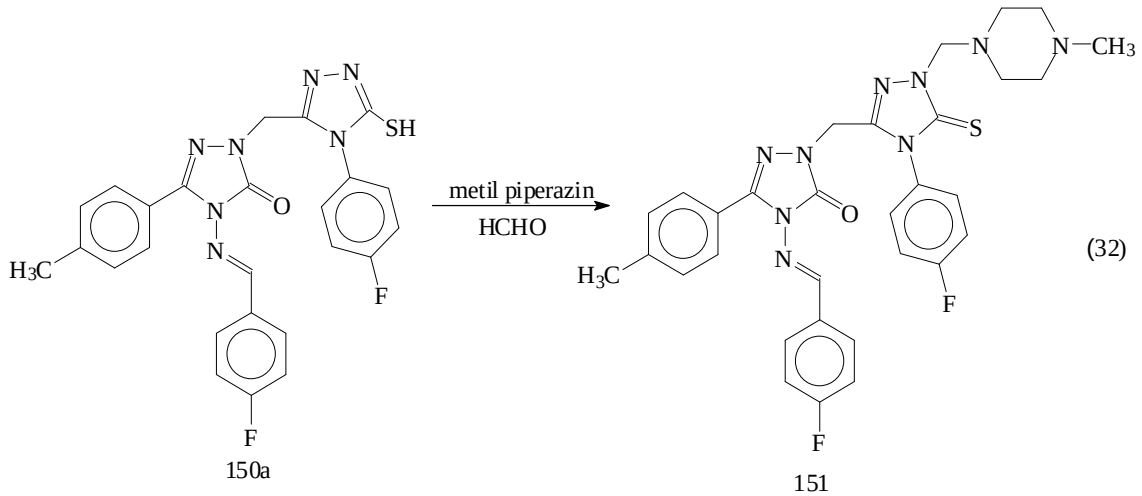


146a, 146b 149a, 149b, 150a, 150b

(31)

No	R	R'
149a	C_6H_5	C_6H_4F (p-)
149b	C_6H_5	$C_6H_4OCH_3$ (p-)
150a	C_6H_4F (p-)	C_6H_4F (p-)
150b	C_6H_4F (p-)	$C_6H_4OCH_3$ (p-)

150a Nolu bileşik formaldehid varlığında metil piperazin ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen Mannich bazı olan 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (151) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 32).

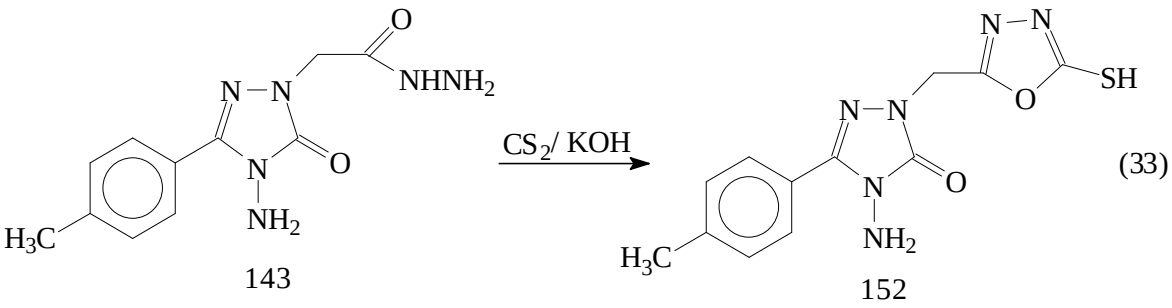


150a 151

(32)

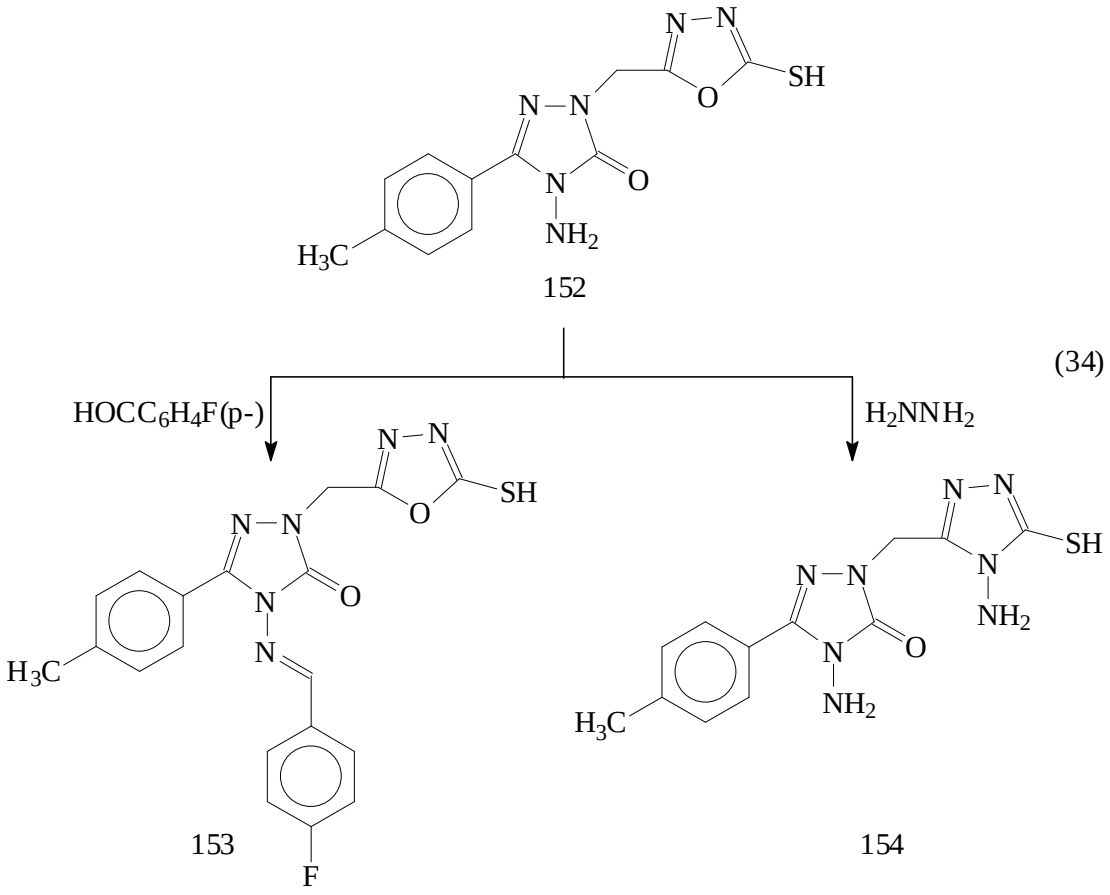
Çalışmanın bu bölümünde ise 2-[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (143) bileşiğinin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonundan 1,3,4-oksadiazol türevi olan 4-amino-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-

il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (152) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 33).



143 152 (33)

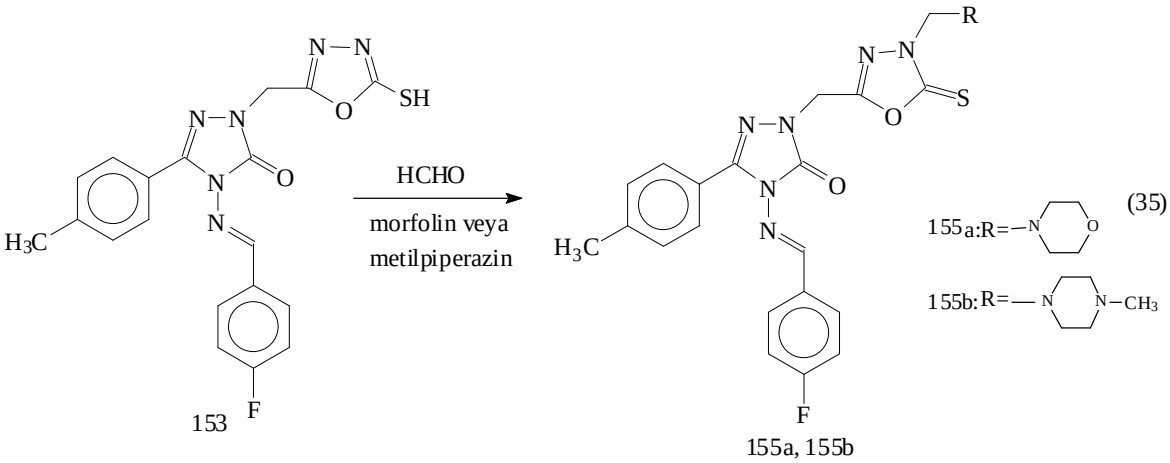
Çalışmanın bu adımında ise 1,3,4 oksadiazol yapısı içeren 152 nolu bileşikten Denklem 34 uyarınca yine bir Schiff bazı olan 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (153) elde edilme yoluna gidilmiştir ayrıca hidrazin hidrat ile reaksiyonuyla 4-amino-2-[(4-amino-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (154) bileşiği sentez edilmiştir.



(34)

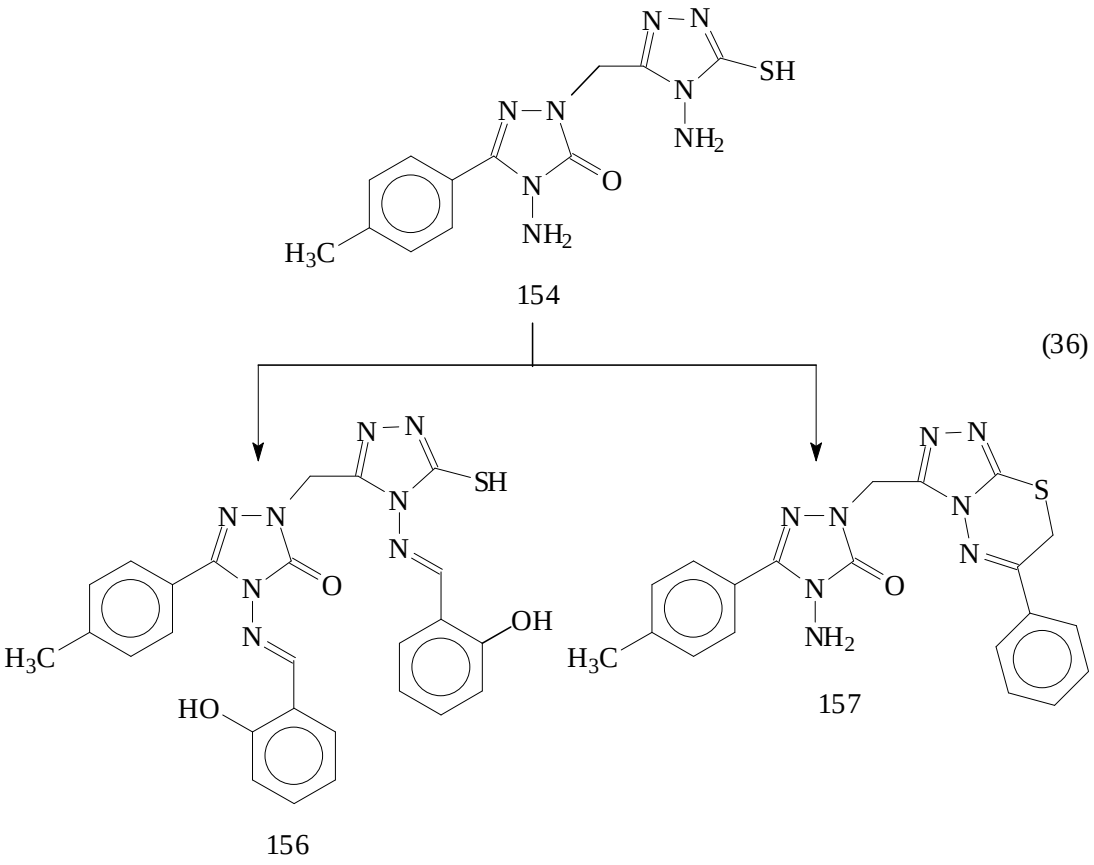
153 154

1,3,4-Oksadiazol türevi olan 153 nolu bileşikten mannich bazları olan 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-{[4-(morfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155a) ve 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155b) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 35).



(35)

4-{[(2-Hidroksifenil)metilen]amino}-2-[(4-{[(2-hidroksifenil)metilen]amino}-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (156) ve 4-amino-5-(4-metilfenil)-2-[(6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (157) nolu bileşikler başlangıç bileşiği olarak 154 nolu bileşiğinin kullanılmasıyla elde edilmiştir (Denklem 36).



154

(36)

156

157

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR ve BULGULAR

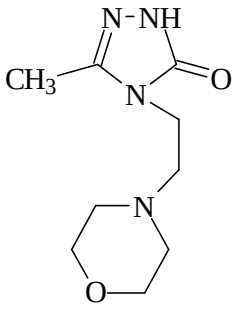
Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşiklerin erime noktaları Büchi B-540 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları KBr tabletleri halinde Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumları Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Quattro LC-MS cihazında, elementel analizler ise Costech Elementel Combution System CHNS-O cihazında alınmıştır.

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ya da APT, Kütle ve Elementel Analizler Kimya Bölümünde alınmıştır. Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobial özelliklerinin incelenmesi ise Rize Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde, Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.1. 5-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (116a)

Yuvarlak dipli bir balon içinde etil 2-(1- etoksietiliden)hidrazin karboksilat (1.74 g, 0.01 mol) ve (2-morfolin-4-iletil)amin (1.3 mL, 0.01 mol) karışımı yağ banyosu üzerinde 110-120 ^{o}C'de 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutularak elde edilen viskoz madde üzerine n-butilasetat:eter (1:2) ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı ürün etilasetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.38 g, verim % 65) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 116a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 146-148 °C



116a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3185 (NH), 1693 (C=O), 1589 (C=N).

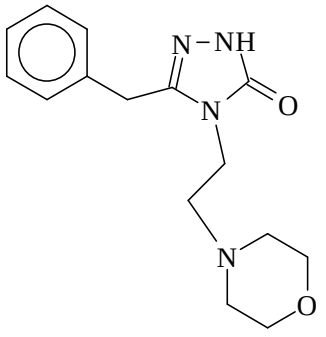
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.17 (3H, s, CH_3), 2.32-2.46 (6H, m, $3CH_2$), 3.52-3.65 (6H, m, $3CH_2$), 11.31 (1H, brs, NH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 16.99 (CH_3), 42.81 (CH_2), 58.73 ($2CH_2$), 62.08 (CH_2), 71.61 ($2CH_2$), 150.17 (triazol-C-5), 160.43 (triazol-C-3).

EI MS m/z (%): 212.98 ($[M]^+$, 69), 125.87 (29), 113.92 (100).

2.2. 5-Benzil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (116b)

Yuvarlak dipli bir balon içinde etil 2-(1-etoksi-2-feniletiliden)hidrazin karboksilat (2.5 g, 0.01 mol) ve (2-morfolin-4-iletil)amin (1.3 mL, 0.01 mol) karışımı yağ banyosu üzerinde 110-120 ^{o}C'de 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutularak elde edilen viskoz madde üzerine 1-2 mL n-butilasetat ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı ürün etilasetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.58 g, verim % 55) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 116b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 124-126 °C.



116b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3167 (NH), 1697 (C=O), 1675 (C=N)

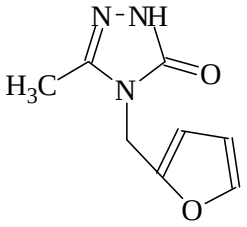
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.17-2.49 (6H, m, $3CH_2$), 3.35-3.49 (6H, m, $3CH_2$), 3.95 (2H, s, CH_2), 7.26-7.31 (5H, m, arH), 11.52 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 31.33 (CH_2), 37.47 (CH_2), 53.05 ($2CH_2$), 55.91 ($2CH_2$), 65.97 ($2CH_2$), arC: [126.76 (CH), 128.48 (2CH), 128.52 (2CH), 135.42 (C)], 146.29 (triazol-C-5), 154.98 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 311.42 ($[M+Na]^+$, 99), 289.41 ($[M+1]^+$, 59), 288.40 ($[M]^+$, 64), 202.23 (97), 114.18 (34), 113.18 (84).

2.3. 4-(2-Furilmetil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (118a)

Yuvarlak dipli bir balon içinde Etil 2-(1- etoksietiliden) hidrazinkarboksilat (1.74 g, 0.01 mol) ve (2-furilmetil)amin (0.9 mL, 0.01 mol) karışımı yağ banyosu üzerinde 100-110 ^{o}C'de 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutularak elde edilen viskoz madde üzerine 1-2 mL n-butilasetat ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı ürün etanol ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.00 g, verim % 56) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 118a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 110-112 ^{o}C.



118a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3115 (NH), 1686 (C=O), 1222 (C-O).

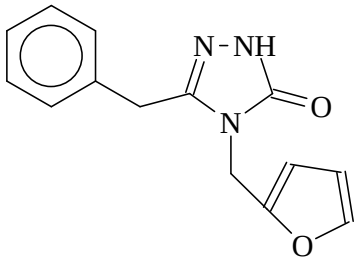
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.16 (3H, s, CH_3), 4.78 (2H, s, CH_2), 6.30-6.45 (2H, m, arH-furan), 7.63 (1H, s, arH-furan), 11.46 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.45 (CH_3), 36.48 (CH_2), arC: [108.32 (CH), 110.56 (CH), 143.01 (CH), 144.23 (C)], 149.33 (triazol-C-5), 154.53 (triazol-C-3).

EI MS m/z (%): 201.85 ($[M+Na]^+$, 100), 201.67 (83), 179.77 ($[M]^+$, 18), 152.88 (38), 152.75 (34).

2.4. 5-Benzil-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (118b)

Yuvarlak dipli bir balon içinde etil 2-(1-etoksi-2-feniletiliden)hidrazin karboksilat (2.5 g, 0.01 mol) (2-furilmetil) amin (0.9 mL, 0.01 mol) karışımı yağ banyosu üzerinde 110-120 ^{o}C'de 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutularak elde edilen viskoz madde üzerine 1-2 mL n-butilasetat ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı ürün etanol:su karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.66 g, verim % 65) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 118b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 128-129°C.



118b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3144 (NH), 1694 (C=O), 1219 (C-O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 3.91 (2H, s, CH_2), 4.67 (2H, s, CH_2), 6.24 (1H, d, arH-furan *J*= 3.4), 6.35-6.40 (1H, m, arH-furan), 7.18-7.35 (5H, m, arH-fenil), 7.58 (1H, brs, arH-furan), 11.61 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 31.39 (CH_2), 36.73 (CH_2), arC: [108.40 (CH), 110.67 (CH), 126.91 (CH), 128.59 (2CH), 128.73 (2CH), 134.96 (C), 143.01 (CH), 146.21 (C)], 149.04 (triazol C-5), 154.74 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 294.12 ($[M+K]^+$, 36), 278.15 ($[M+Na]^+$, 100), 256.07 ($[M+1]^+$, 31), 219 (64).

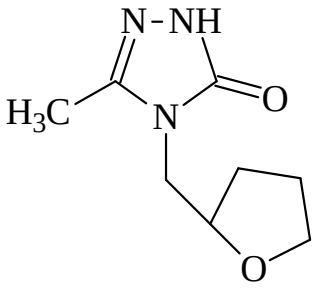
Elementel Analiz : $C_{14}H_{13}N_3O_2$ için

Hesaplanan : C, 65.87; H, 5.13; N, 16.46

Bulunan : C, 65.85; H, 5.12; N, 16.62

2.5. 5-Metil-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (120)

Yuvarlak dipli bir balon içinde etil 2-(1- etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (1.74 g, 0.01 mol) ve (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amin (1.04 mL, 0.01 mol) karışımı yağ banyosu üzerinde 110-115 ^{o}C'de 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutularak elde edilen viskoz madde üzerine 1-2 mL n-butilasetat ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı ürün etanol ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.13 g, verim % 62) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 120 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 119-121 ^{o}C.



120

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3167 (NH), 1696 (C=O), 1226 (C-O).

^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 1.52-1.98 (4H, m, tetrahidrofuran 2CH$_2$), 2.15 (3H, s, CH$_3$), 3.45-3.76 (4H, m, tetrahidrofuran CH$_2$ + CH$_2$), 3.94-4.05 (1H, m, tetrahidrofuran CH), 11.38 (1H, s, NH).

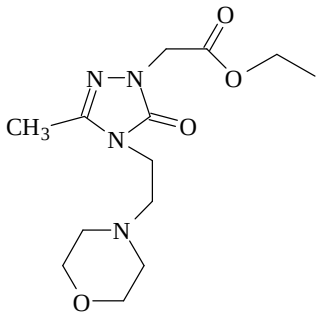
^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 11.63 (CH$_3$), 25.01 (CH$_2$), 28.06 (CH$_2$), 43.98 (CH$_2$), 67.13 (CH$_2$), 76.35 (CH), 144.96 (triazol-C-5), 155.02 (triazol-C-3).

EI MS m/z (%): 206 ([M+Na]$^{+}$, 100), 189 (68), 184 ([M+1]$^{+}$,65), 157(75), 153(43).

2.6. Etil[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (121)

116a Bileşiğinin (2.12 g, 0.01 mol) kuru toluendeki süspansiyonuna ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra karışım sodyumun tamamı kaybolana kadar (yaklaşık 8 saat) geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışıma etil bromoasetat (1.11 mL, 0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 8 saat daha geri

soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen katı su ile yakındı. Diklorometan ile üç kez ekstrakte edildikten sonra organik fazlar birleştirildi. Na_2SO_4 üzerinde kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen yağlı ürün üzerine n-butil asetat-petrol eteri ilave edilip buzlukta bekletilerek katı kale getirildikten sonra Etanol-Su (1:1) karışımında kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.28 g, verim % 43) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 121 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 94 °C



121

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1743 ve 1713 (2C=O), 1581 (C=N), 1215 (C-O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1.19 (3H, t, CH_3, *J*=7.2 Hz), 2.22 (3H, s, CH_3), 2.35-2.52 (6H, m, $3CH_2$), 3.54 (4H, t, $2CH_2$, *J*=4.2Hz), 3.68 (2H, t, CH_2, *J*= 6.0 Hz), 4.12 (2H, q, CH_2, *J*=7.2 Hz), 4.49 (2H, s, CH_2).

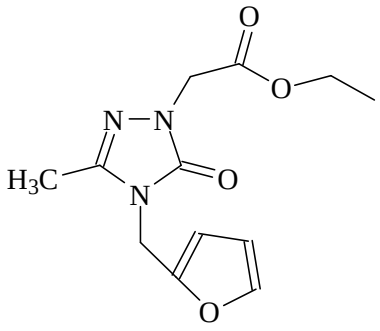
^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.25 (CH_3), 13.90 (CH_3), 38.11 (CH_2), 45.90 (CH_2), 53.18 ($2CH_2$), 56.35 (CH_2), 60.91 (CH_2), 66.04 ($2CH_2$), 144.21 (triazol C-5),153.45 (triazol C-3), 167.86 (C=O).

EI MS m/z (%): 337.21 ($[M+K]^+$, 35), 321.23 ($[M+Na]^+$, 100), 299.22 ($[M+1]^+$, 69), 211.98 (23), 113.93 (78).

2.7. Etil[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (122)

118a Bileşiğinin (1.79 g, 0.01 mol), mutlak etanoldeki çözeltisine ekivalent miktarda metalik sodyumun mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunarak 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma damla damla etil

bromoasetat (1.11 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 8-10 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (süre TLC ile belirlendi). Çöken tuz süzülüp ayrıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı ham ürün etil asetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.33 g, verim % 88) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 122 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 65-67 °C.



122

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1747 ve 1709 (2C=O), 1592 (C=N), 1215 (C-O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1.19 (3H, t, CH_3, J=7.0), 2.19 (3H, s, CH_3), 4.12 (2H, q, CH_2, J=7.2), 4.52 (2H, s, CH_2), 4.85 (2H, s, CH_2), 6.38- 6.46 (2H,m, arH-furan), 7.64 (1H,s, arH-furan,).

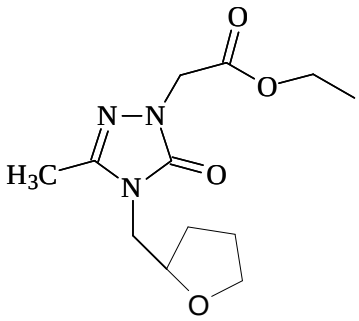
^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.23(CH_3), 13.88 (CH_3), 37.18 (CH_2), 46.00 (CH_2), 60.98 (CH_2), arC: [108.48 (CH), 110.56 (CH), 143.16 (CH), 148.95(C)], 144.98 (triazol-C-5), 153.11 (triazol-C-3), 167.82 (C=O).

EI MS m/z (%): 288 ($[M+Na]^+$, 100).

2.8. Etil[3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (123)

120 Bileşiğinin (1.83 g, 0.01 mol), mutlak etanoldeki çözeltisine ekivalent miktarda metalik sodyumun mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunarak 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma damla damla etil bromoasetat (1.11 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 8-10 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (süre TLC ile belirlendi). Çöken tuz süzülüp ayrıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı ham ürün etanol ile kristallendirildi. Elde

edilen kristaller (0.94 g, verim % 35) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 123 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 63-65 ºC



123

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1748 ve 1697 (2C=O), 1590 (C=N), 1208 (C-O).

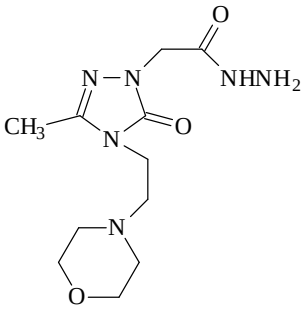
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 1.18 (3H, t, CH_3, *J*=7.0 Hz), 1.52-1.98 (4H, m, tetrahidrofuran 2CH_2), 2.18 (3H, s, CH_3), 3.45-3.80 (4H, m, tetrahidrofuran CH_2+ CH_2), 3.99-4.06 (1H, m, tetrahidrofuran CH), 4.12 (2H, q, CH_2, *J*=7.0 Hz), 4.49 (2H, s, CH_2).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm):11.40 (CH_3), 13.87 (CH_3), 24.97 (CH_2), 27.95 (CH_2), 44.56 (CH_2), 45.91(CH_2), 60.90 (CH_2), 67.16 (CH_2), 76.25 (CH), 144.48 (triazol-C-5), 153.59 (triazol-C-3), 167.83 (C=O).

EI MS m/z (%): 292.17 ($[M+Na]^+$, 100), 195.95 (73).

2.9. 2-[3-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (124)

121 Bileşiğinin (2.82 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi 2.5 ekivalent mol hidrazin hidrat ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bir gece buzdolabında bekletildi ve süzülerek elde edilen katı etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.02 g, verim % 36) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 124 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 146-148 °C.



124

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3313 ve 3169 ($NH+NH_2$), 1692 ve 1654 (C=O), 1585 (C=N), 1112 (C-O).

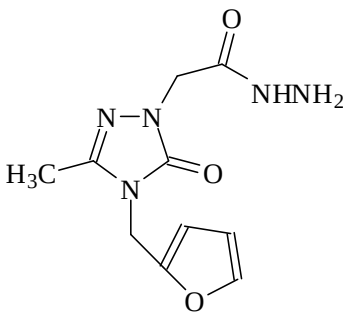
^1H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.18 (3H, s, CH_3), 2.30-2.50 (6H, m, $3CH_2$+DMSO), 3.50-3.60 (4H, m, $2CH_2$), 3.64 (2H, t, CH_2, *J*=6.0 Hz), 4.17 (2H, s, CH_2), 4.40-4.60 (2H, m, NH_2), 9.17 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 16.83 (CH_3), 43.62 (CH_2), 51.39 (CH_2), 58.77 ($2CH_2$), 62.04 (CH_2), 71.62 ($2CH_2$), 149.42 (triazol-C-5), 156.14 (triazol-C-3), 171.49 (C=O).

EI MS m/z (%): 325.32 ($[M+K]^+$, 53), 285.26 ($[M+1]^+$, 69), 114.06 (100).

2.10. 2-[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (125)

122 Bileşiğinin (2.65 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi 2.5 ekivalent mol hidrazin hidrat ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bir gece buzdolabında bekletildi ve süzülerek elde edilen katı etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.13 g, verim % 45) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 125 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 168-170 ^oC.



125

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3318 ve 3335 (NH_2+NH), 1681(C=O).

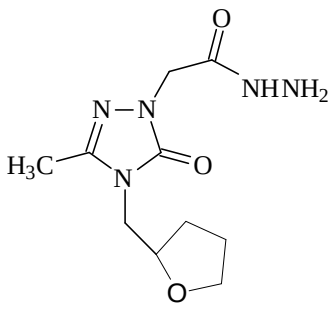
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.17 (3H, s, CH_3), 4.21 (2H, s, CH_2), 4.28 (2H, s, CH_2), 4.82 (2H ,s, NH_2), 6.41-6.45 (2H, m, arH-furan),7.63 (1H, brs, arH-furan), 9.22 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.26 (CH_3), 37.15 (CH_2), 45.90 (CH_2), arC: [108.51 (CH), 110.57 (2CH), 143.10 (C)], 149.06 (triazol C-5), 153.19 (triazol C-3), 165.85 (C=O).

EI MS m/z (%): 273.97 (100), 251.89 ($[M]^+$, 59).

2.11. 2-[3-Metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (126)

123 Bileşiğinin (2.69 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi 2.5 ekivalent mol hidrazin hidrat ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bir gece buzdolabında bekletildi ve süzülerek elde edilen katı etil asetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.71 g, verim % 67) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 126 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 137-140 °C.



126

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3300 ve 3263 (NH_2+NH), 1684(C=O).

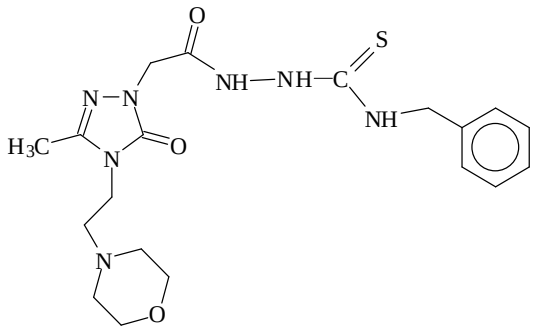
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1.58-1.93 (4H, m, tetrahidrofuran 2CH_2), 2.16 (3H, s, CH_3), 3.50-3.77 (4H, m, tetrahidrofuran CH_2 + CH_2), 3.97-4.03 (1H, m, tetrahidrofuran CH), 4.19 (2H, s, CH_2), 4.26 (2H, s, NH_2), 9.18 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.46 (CH_3), 24.99 (CH_2), 28.04 (CH_2), 44.63 (CH_2), 45.82 (CH_2), 67.16 (CH_2), 76.32 (CH), 144.15 (triazol-C-5), 153.68 (triazol-C-3), 165.92 (C=O).

EI MS m/z (%): 296.09 ($[M+K+2]^+$, 84), 295.02 (36), 294.02 (26), 278.00 ($[M+Na]^+$, 100), 255.98 ($[M]^+$, 31), 195.90 (62).

2.12. *N*-benzil-2-{[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (127)

124 Bileşiğinin (2.8 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi ekivalent miktarda benzil izotiyosiyanat ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken katı madde süzülüp etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.47 g, verim % 57) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 127 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:180-181 °C.



127

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3371 (3NH), 1681 (C=O), 1180 (C-O).

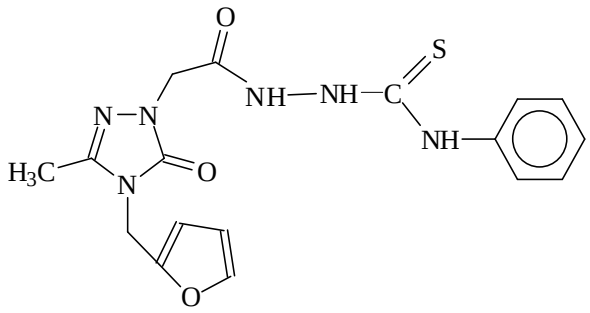
^{1}H NMR (DMSO-d6, δ ppm): 2.19 (3H, s, CH_3), 2.42-2.51 (2H, m, CH_2+DMSO-d_6), 3.38 (4H, brs, $2CH_2$), 3.41 (4H, brs, $2CH_2$), 3.47 (2H, brs, CH_2), 4.36 (2H, s, CH_2), 4.72 (2H, brs, CH_2), 7.22-7.30 (5H, m, arH), 8.57 (1H, brs, NH), 9.50 (1H, s, NH), 10.13 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 12.06 (CH_3), 38.92-41.43 (CH_2 + DMSO-d6) 46.77 (CH_2), 47.31 (CH_2), 54.01 ($2CH_2$), 57.21 (CH_2), 66.86 ($2CH_2$), arC: [127.35 (2CH), 127.63 (CH), 128.77 (2CH), 139.85 (C)] 144.80 (triazol-C-5), 154.46 (triazol-C-3), 167.28 (C=O), 182.48 (C=S).

EI MS m/z (%): 472.14 ($[M+K]^+$, 53), 456.18 ($[M+Na]^+$, 28), 434.22 ($[M+1]^+$, 53), 285.12 (38), 284.24 (65), 238.06 (91), 113.86 (100).

2.13. 2-{[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenil hidrazinkarbotiyoamid (128)

125 Bileşiğinin (2.5 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi ekivalent miktarda fenil izotiyosiyanat ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken katı madde süzülüp asetonda kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.70 g, verim % 70) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 128 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 173-176 °C.



128

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3243 (2NH), 3155 (NH), 1716 ve 1694 (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.18 (3H, s, CH_3), 4.46 (2H, s, CH_2), 4.84 (2H,s,CH_2), 6.38-6.43 (2H,m,arH-furan), 7.21 (1H, t, arH-furan, *J*= 7.4 Hz),7.34-7.44 (4H, m, ArH), 7.62 (1H, brs, ArH), 9.64 (1H, s, NH), 9.71 (1H, s, NH), 10.29 (1H, s, NH).

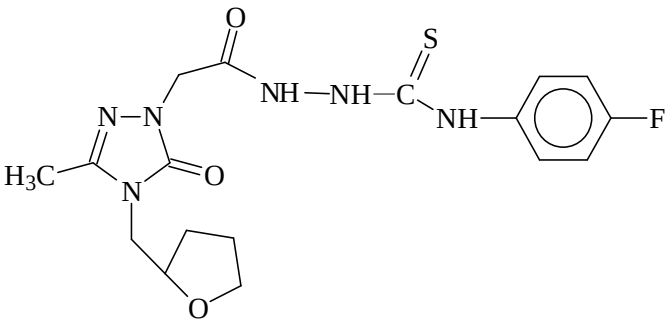
^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.27 (CH_3), 37.21 (CH_2), 46.14(CH_2), arC: [104.20 (C), 108.53 (CH), 110.59 (CH), 115.37 (CH), 125.23 (CH), 128.03 (3CH), 131.13 (CH), 138.85 (C)], 143.55 (triazol-C-5), 148.98 (triazol-C-3), 167.77 (C=O), 184.17 (C=S).

EI MS m/z (%): 409.13 ($[M+Na]^+$, 24), 387.17 ($[M+1]^+$, 13), 383.29 (80), 360.45 (100).

2.14. *N*-(4-florofenil)-2-{(3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (129)

126 Bileşiğinin (2.55 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi ekivalent miktarda 4-florofenil izotiyosiyanat ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken katı madde süzülüp etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.38 g, verim % 83) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek

saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 129 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 118-120 °C.



129

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3274 (NH), 1703 ve 1680 (C=O).

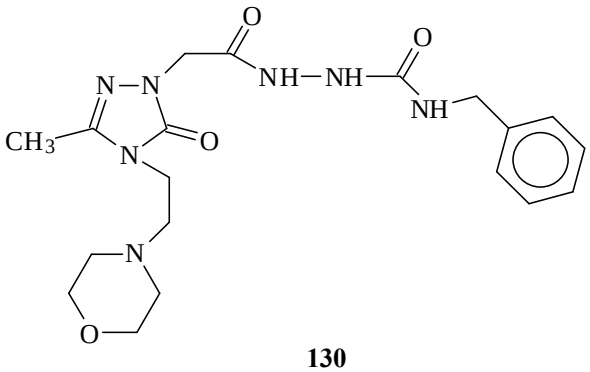
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.17 (3H, s, CH_3), 3.22-3.35 (4H, brs, $2CH_2$ + H_2O), 3.35-3.71 (4H, m, $2CH_2$), 3.97 (1H, brs, CH), 4.43 (2H, s, CH_2), 7.13-7.17 (2H, m, arH), 7.22-7.38 (2H, m, arH), 9.65 (1H, brs, NH), 9.77 (1H, brs, NH), 10.29 (1H, brs, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.44 (CH_3), 24.98 (CH_2), 28.01 (CH_2), 44.64 (CH_2), 46.02 (CH_2), 67.16 (CH_2), 76.28 (CH), arC: [114.47 (2CH), 114.92 (2CH), 135.21(C), 157.07 ve 161.88 (C-F)] 144.29 (triazol-C-5), 153.83 (triazol-C-3), 166.50 (C=O), 180.89 (C=S).

EI MS m/z (%): 447.24 ($[M+K]^+$, 59), 431.22 ($[M+Na]^+$, 81), 409.26 ($[M+1]^+$, 100], 383.23 (37), 360.33 (75), 338.43 (31), 318.22 (50), 284.30 (59), 271.16 (28), 256.08 (37), 195.95 (43).

2.15. *N*-benzil-2-{[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarboksamid (130)

124 Bileşiğinin (2.8 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi ekivalent miktarda benzil izosiyanat ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken katı madde süzülüp etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.92 g, verim % 70) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 130 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 178-180 °C.



130

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3278 (2NH), 3020 (NH), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1667 (C=O).

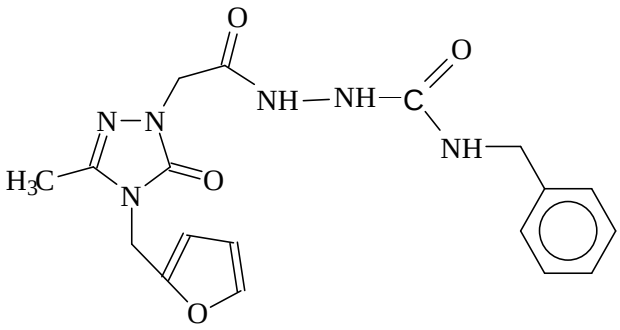
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.19 (3H, s, CH_3), 2.30-2.53 (6H, m, $3CH_2$+DMSO-*d*$_6$), 3.40-3.50 (4H, m, $2CH_2$), 3.66 (2H, t, CH_2, *J*=5.6), 4.23 (2H, d, CH_2, *J*= 5.6), 4.33 (2H, s, CH_2), 7.05 (1H, brs, NH), 7.25-7.30 (5H, m, ArH),7.99 (1H, s, NH), 9.83 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 12.02 (CH_3), 38.74 (CH_2), 43.07 (CH_2), 46.70 ($2CH_2$), 53.93 ($2CH_2$), 57.14 (CH_2), 66.77 (CH_2), ArC [127.26 (CH), 127.51 (2CH), 128.83 (2CH),141.04 (C)], 144.85 (triazol-C-5), 154.46 (triazol-C-3), 158.66 (C=O), 167.52(C=O).

EI MS m/z (%): 456.25 ($[M+K]^+$, 50), 440.29 ($[M+Na]^+$, 47), 418.27 ($[M+1]^+$, 59), 246.07 (34), 232.06 (23).

2.16. *N*-benzil-2-{[4-(2furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazinkarboksamid (131)

125 Bileşiğinin (2.5 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi ekivalent miktarda benzil izosiyanat ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken katı madde süzülüp DMSO ile kristallendiridi. Elde edilen kristaller (2.76 g, verim % 72) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 131 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 204-206 °C.



131

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3366 (2NH), 3323 (NH), 1682 ve 1695 (C=O).

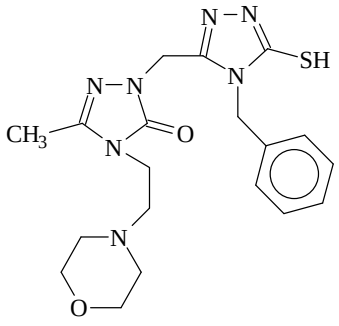
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.15 (3H, s, CH_3), 4.21 (2H, d, CH_2, *J*=5.2 Hz), 4.34 (2H, s, CH_2), 4.81 (2H, s, CH_2), 6.40 (2H, d, arH-furan, *J*=4.2 Hz), 7.06 (1H, s, NH), 7.23-7.25 (5H, m, arH), 7.62 (1H, s, arH-furan), 7.99 (1H, s, NH), 9.84 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm):11.55 (CH_3), 37.56 (CH_2), 42.63 (CH_2), 46.24 (CH_2), arC: [109.09 (CH), 111.03 (2CH), 126.92 (CH), 127.10 (CH), 127.23 (CH) ,128.46 (2CH), 140.44 (C), 144.16 (C)], 149.14 (triazol-C-5), 153.73 (triazol-C-3), 158.36 (C=O), 167.13 (C=O).

EI MS m/z (%):423.11 ($[M+K]^+$, 100), 407.12 ($[M+Na]^+$, 58).

2.17. 2-[(4-Benzil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (132)

127 Bileşiğinin (4.3 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi ekivalent miktardaki sodyum hidroksitin sudaki çözeltisi ile geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltisi ile nötralleştirildi. Ele geçen katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.24 g, verim % 30) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 132 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 162-163 °C.



132

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 2854 (SH), 1703(C=O), 1587 (C=N).

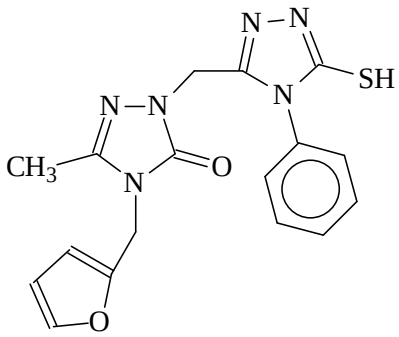
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 1.97 (3H, s, CH_3), 2.23-2.34 (6H, m, $3CH_2$), 3.29 (2H, t, CH_2, *J*=6.2 Hz), 3.50 (4H, brs, $2CH_2$), 4.91 (2H, s, CH_2), 5.19 (2H, s, CH_2), 6.92-6.99 (2H, m, arH), 7.22-7.27 (3H, m, arH), 13.95 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm):11.81 (CH_3), 38.80-40.97 ($2CH_2$+ DMSO-d_6), 46.50 (CH_2), 53.93 ($2CH_2$), 56.97 (CH_2), 66.80 ($2CH_2$), arC:[126.53 (2CH), 127.88 (CH), 128.76 (2CH), 135.38 (C)], 145.14 (triazol C-5), 149.01 (triazol C-5), 153.28 (triazol C-3), 168.89 (C-S).

EI MS m/z (%):438 ($[M+Na]^+$, 38), 416 ($[M+1]^+$, 100), 229 (81).

2.18. 4-(2-Furilmetil)-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (133)

128 Bileşiğinin (3.8 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi ekivalent miktardaki sodyum hidroksitin sudaki çözeltisi ile geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltisi ile nötralleştirildi. Ele geçen katı süzüldü ve DMSO:Su (1:1) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.79 g, verim % 76) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 133 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 278-279 ^{o}C



133

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 2763 (SH), 1699 (C=O).

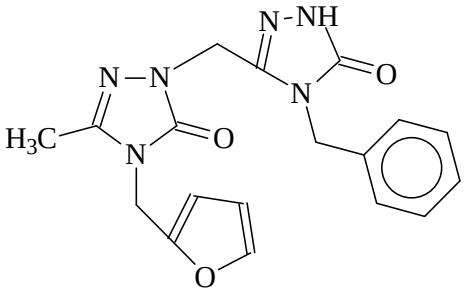
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.10 (3H, s, CH_3), 4.59 (2H, s, CH_2), 4.82 (2H, s, CH_2), 6.30-6.35 (1H, m, CH, arH-furan), 6.40-6.46 (1H, m, CH, arH-furan), 7.17-7.26 (2H, m, arH), 7.34-7.43 (3H, m, arH), 7.66 (1H, s, CH, arH-furan), 13.96 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm):11.12 (CH_3), 36.89 (CH_2), 38.50-40.17 (DMSO + CH_2), arC: [104.23 (C), 108.73 (2CH), 110.61 (CH), 127.31 (2CH), 128.99 (2CH), 129.29 (CH), 132.70 (C)], 143.97 (triazol-C-5), 147.65 (triazol-C-5), 148.71 (triazol-C-3), 151.92 (C-S).

EI MS m/z (%): 407.19 ($[M+K]^+$, 34), 391.17 ($[M+Na]^+$, 56), 383.29 (56), 369.15 ($[M+1]^+$, 34), 360.39 (100), 359.20 (28).

2.19. 2-[(4-Benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(2-furilmetil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (134)

131 Bileşiğinin (3.8 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi sodyum hidroksitin (0,01 mol) sudaki çözeltisi ile geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve HCl çözeltisi ile nötralleştirildi. Ele geçen katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.65 g, verim % 45) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 134 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 113-115 °C.



134

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3487 (NH), 1689(C=O);

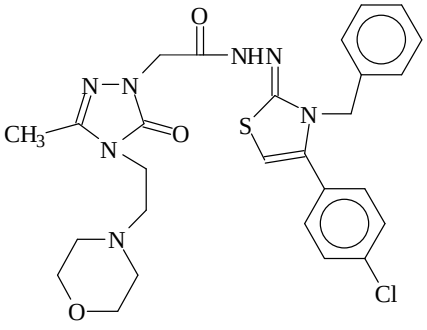
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1.96 (3H, s, CH_3), 4.48 (2H, s, CH_2), 4.74 (4H, s, $2CH_2$), 6.23-6.45 (2H, m, arH-furan), 6.82 -7.06, (2H, m, ArH), 7.09-7.37 (3H, m, ArH), 7.58 (1H, s, arH-furan), 11.87 (1H, s, NH);

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.82 (CH_3), 37.87 (CH_2), 40.95 (CH_2), 43.85 (CH_2), arC: [109.37(CH), 111.33(2CH), 126.58 (2CH),127.84 (CH),128.86 (2CH), 136.69 (C),143.86 (C)], 144.50 (triazol C-5), 149.47 (triazol C-5), 153.01 (C-3), 155.89 (C-3).

EI MS m/z (%): 405.18 ($[M+K]^+$, 62), 389.19 ($[M+Na]^+$, 100), 367.12 ($[M+1]^+$, 55).

2.20. *N*'-[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazit (135)

127 Bileşiğinin (4.3 g, 0.01 mol), mutlak etanoldeki çözeltisi 4-klorofenaçil bromür (0.01 mol) ile sodyum asetat (0.03 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatılır (süre TLC yardımıyla belirlendi). Reaksiyon bittikten sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen katı su ile muamele edildikten sonra kloroform ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik faz $NaSO_4$ üzerinde kurutulduktan sonra düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağlı ürün üzerine 1-2 mL etilasetat-etil eter karışımı ilave edilerek buzlukta bekletildi. Çöken katı kristallendirilerek etilasetat-etil eter (1:2) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.87 g, verim % 33) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 135 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:138-140 °C.



135

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3386 (NH), 1702 (C=O). 1587 (C=N)

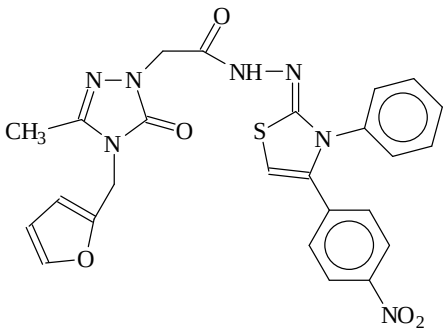
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.02 (3H, s, CH_3), 2.08-2.49 (6H, m, $3CH_2$), 3.39-3.53 (6H, m, $3CH_2$), 4.89 (2H, s, CH_2), 5.03 (2H, s, CH_2), 5.25 (1H, s, CH), 6.84 (2H, d, arH, *J*= 5.4 Hz), 7.20-7.40 (3H, m, arH), 7.62 (2H, d, arH, *J*=7.0 Hz), 8.0 (2H, d, arH, *J*=8.6 Hz), NH gözlenmedi.

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.85 (CH_3), 38.93 (CH_2), 39.33-41.44 (CH_2 + DMSO-d_6), 47.17 (CH_2), 53.82 ($2CH_2$), 56.84 (CH_2), 66.67 ($2CH_2$), 104.36 (CH, tiyazol C-5), arC: [126.35 (2CH), 128.25 (CH), 129.11 (2CH), 129.62 (2CH), 131.02(2CH), 134.64 (C), 135.49 (2C)], 139.34 (tiyazol C-4), 145.03 (triazol C-5) , 151.33 (tiyazol C-2), 152.71 (triazol C-3), 153.34 (C=O).

EI MS m/z (%): 570.31 (34), 568.29 ($[M]^+$, 72), 238.17 (44), 152.71 (31), 113.88 (100).

2.21. 2-[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-(4-nitrofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (136)

128 Bileşiğinin (3.8 g, 0.01 mol), mutlak etanoldeki çözeltisi 4-nitrofenaçil bromür (0.01 mol) ile sodyum asetat (0.03 mol) varlığında 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. (süre TLC yardımıyla belirlendi). Reaksiyon bittikten sonra ele geçen katı su ile yıkandıktan sonra etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.86 g, verim % 54) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 136 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 167-168 °C.



136

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3154 (NH), 1694 (C=O).

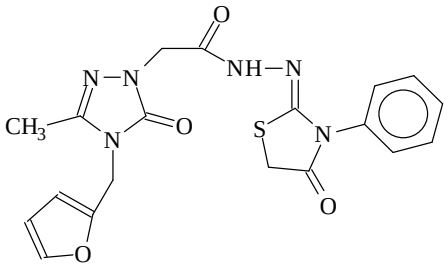
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.11 (3H, s, CH_3), 4.24 (2H, AB sistemi, CH_2), 4.79 (2H, s, CH_2), 6.35- 6.45 (2H, m, 2CH, arH-furan), 6.91 (2H, d, ar H, *J*= 8.2 Hz), 7.30-7.41 (3H, m, arH), 7.62 (1H, s, CH, arH-furan), 7.93 (2H, d, 2CH, arH, *J*=9.0 Hz), 8.23 (2H, d, arH, *J*=8.2 Hz), 9.94 (1H, s, NH), CH gözlenmedi.

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.95 (CH_3), 37.94 (CH_2), 46.23 (CH_2), 92.08 (CH), ArC [109.30 (CH), 111.36 (CH), 121.90 (2CH), 123.81 (2CH), 124.26 (CH), 128.91 (2CH), 129.78 (2CH) , 144.09 (C), 148.12 (C), 149.78(C), 149.89 (C)], 148.68 (triazol C-5), 150.84 (C), 153.94 (triazol C-3), 156.63(C), 167.64 (C=O).

EI MS m/z (%): 589.17 (25), 588.23 (78), 572.27 (44), 551.19 (31), 550.25 (100), 532.23 ($[M+1]^+$, 20).

2.22. 2-[4-(2-Furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]asetohidrazid (137)

128 Bileşiğinin mutlak etanoldeki çözeltisi (3.8 g, 0.01 mol), sodyum asetat (0.03 mol) varlığında kloroasetik asit (0.01mol) ile 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımının soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve su ile yıkandıktan sonra Dimetilsulfoxid ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.57 g, verim % 37) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 137 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 228-230 °C.



137

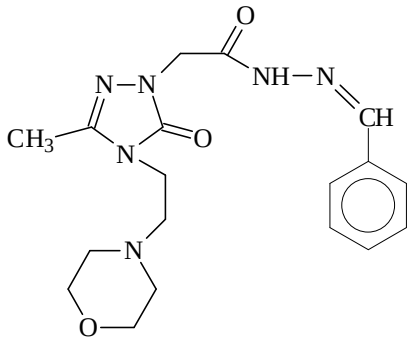
IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3194 (NH), 1728 (C=O), 1708 (C=O), 1670 (C=O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.16 (3H, s, CH_3), 4.19 (2H, s, CH_2), 4.35(2H, s, CH_2), 4.81 (2H, s, CH_2), 6.30-6.45 (2H, m, 2CH, arH-furan), 7.31-7.58 (5H, m, arH), 7.62 (1H, s, CH, arH-furan), 10.52 (1H, s, NH).

EI MS m/z (%): 428.28 (19), 427.21 ($[M+1]^+$, 80), 383.23 (41), 361.33 (28), 360.33 (100), 347.19 (28), 325.16 (25), 271.04 (19), 192.76 (38), 170.68 (23), 168.67 (41),150.78 (23), 148.71 (50), 134.70 (91), 132.63 (20), 116.49 (28), 108.54 (34), 107.10 (94).

2.23. 2-[3-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'- fenilmetilen]asetohidrazid (138a)

124 Bileşiğinin (2.8 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi benzaldehid ile (0.01 mol) 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı.. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı buzlukta bekletildi ve ele geçen katı madde etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.00 g, verim % 54) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 138a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 190-191 °C.



138a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3126 (NH), 1709 ve 1681 (C=O).

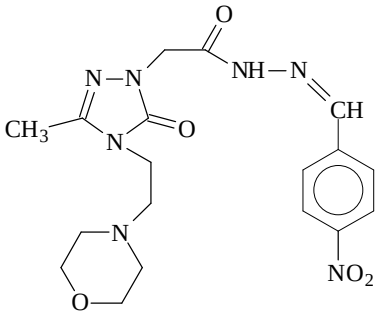
^{1}H NMR (DMSO-*d_6*, δ ppm): 2.23 (3H, s, CH_3), 2.41-2.51 (8H, m, $4CH_2$ + DMSO-*d_6*), 3.36-3.66 (2H, m, CH_2+H_2O), 3.70 (2H, t, CH_2, *J*=6.2 Hz), 4.41 ve 4.82 (2H, s, CH_2, , *cis-trans* amid konformerleri), 7.40-7.50 (3H, m, arH), 7.71 (2H, d, arH, *J*=3.4 Hz), 7.99 ve 8.21 (1H, s, CH, *cis-trans* amid konformerleri), 11.67 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-*d_6*, δ ppm): 12.09 (CH_3), 38.90-41.00 (DMSO- *d6* + CH_2), 46.66 (CH_2), 54.01 ($2CH_2$), 57.23 (CH_2), 66.86 ($2CH_2$), arC:[127.64 (CH), 127.82 (CH), 129.50 (2CH), 130.68 (CH), 134.62 (C)], 144.53 (N=CH), 144.67 (triazol C-5), 154.68 (triazol C-3), 168.83 (C=O).

EI MS m/z (%):395 ($[M+Na]^+$, 50), 374 (24), 373($[M+1]^+$, 100), 114 (56).

2.24. 2-[3-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-[(4-nitrofenil)metilen]asetohidrazid (138b)

124 Bileşiğinin (2.8 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi ile 4-nitrobenzaldehid (0.01 mol) 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı buzlukta bekletildi ve ele geçen katı madde etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.92 g, verim % 94) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 138b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 200-202 °C.



138b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3193(NH), 1703 ve 1679 (C=O).

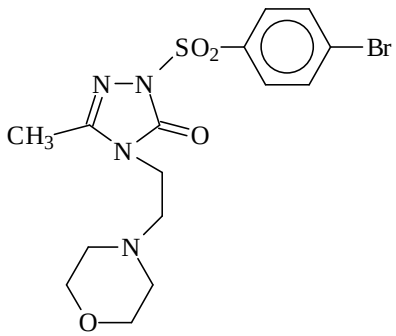
^{1}H NMR (DMSO-*d_6*, δ ppm): 2.23 (3H, s, CH_3), 2.40-2.60 (6H, m, $3CH_2$+DMSO-d_6), 3.55 (4H, t, $2CH_2$, *J*=5.0 Hz), 3.70 (2H, t, CH_2, *J*=6.4 Hz), 4.86 (2H, s, CH_2), 7.94-8.03 (2H, m, arH), 8.10 (1H, s, CH), 8.24-8.33(2H, m, arH), 11.94 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.30 (CH_3), 38.92 (CH_2), 45.89 (CH_2), 53.20 ($2CH_2$), 56.41(CH_2), 66.05 ($2CH_2$), arC: [121.85 (C), 123.89 (2CH), 127.84 (2CH), 140.13 (C)], 141.55 (N=CH), 143.84 (triazol C-5), 158.76 (triazolC-3), 167.07 (C=O).

EI MS m/z (%): 419.27 (21), 418.27 ($[M+1]^+$, 100), 284.37 (54), 259.59 (22)

2.25. 5-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (139a)

116a Bileşiği (2.12 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaybolunca kadar geri soğutucu altında kaynatıldı. (6-8 saat). Ortama 4-bromobenzen sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve etil asetat/petrol eteri (1:1) kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.51 g, verim % 35) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 139a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 179-181 °C.



139a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1722 (C=O), 1600 (C=N), 1186(C-O)

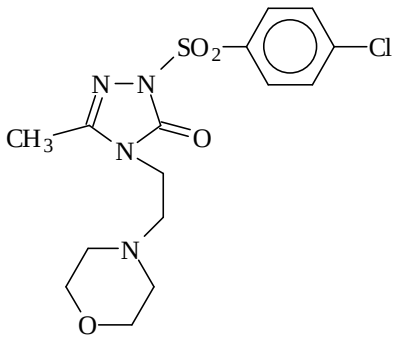
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.22 (3H, s, CH_3), 3.31-3.52 (8H, m, $4CH_2$), 3.60 (4H, t, $2CH_2$, J=5.6 Hz), 7.87-7.94 (4H, m, arH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.63 (CH_3), 38.07-40.16 (DMSO-d_6+CH_2), 52.95 ($2CH_2$), 55.28 (CH_2), 65.91 ($2CH_2$), arC: [129.20 (2CH), 132.80 (2CH), 135.52 (C), C gözlenmedi], 149.59 (triazol C-5), 151.11 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 455 ($[M+1+Na]^+$, 32), 453 (40), 434 (16), 433 ($[M+2]^+$, 72), 431 ($[M]^+$, 76), 216 (19), 215 (100), 114 (96).

2.26. 5-Metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-klorofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (139b)

116a Bileşiği (2.12 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaybolunceya kadar geri soğutucu altında kaynatıldı (6-8 saat). Ortama 4-klorobenzen sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve etil alkolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.04 g, verim % 27) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 139b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 167-169 °C



139b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1721 (C=O), 1599 (C=N), 1186 (C-O).

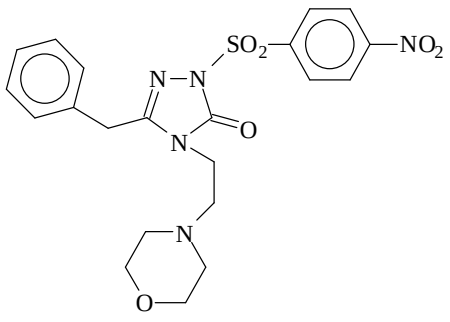
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.22 (3H, s, CH_3), 2.27 (2H, t, CH_2, *J*=4.4 Hz), 2.40 (2H, t, CH_2), 2.51 (2H, t, CH_2), 3.38-3.43 (4H, m, $2CH_2$+H_2O), 3.60 (2H, t, CH_2), 7.77 (2H, d, arH, *J*=8.6 Hz), 7.94 (2H, d, arH, *J*=9.0 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.66 (CH_3), 38.51-40.57 (DMSO d_6 + CH_2), 52.98 ($2CH_2$), 55.33 (CH_2), 65.95 ($2CH_2$), arC:[129.25 (2CH), 129.88 (2CH), 135.11 (C), 140.01 (C)], 149.60 (triazol C-5), 151.12 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 411 (38), 409 ($[M+Na]^+$, 87), 389 (28), 387($[M+1]^+$,100), 229 (61), 114 (91).

2.27. 5-Benzil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (140)

116b Bileşiği (2.12 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaboluncaya kadar geri soğutucu altında kaynatıldı (6-8 saat). Ortama 4-nitrobenzen sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve etil asetatda kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.51 g, verim % 53) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 140 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 144-146 °C.



140

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1743 (C=O), 1604 (C=N), 1186 (C-O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.12 (4H, brs, $2CH_2$), 2.49 (2H, brs, CH_2), 3.32-3.35 (4H, m, $2CH_2$+H_2O), 3.54 (2H, t, CH_2, *J*=6.4 Hz), 4.03 (2H, s, CH_2), 8.18-8.26 (5H, m, arH), 8.46-8.50 (2H, m, arH), 8.52-8.55 (2H, m, arH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 31.16 (CH_2), 38.08 (CH_2), 52.87 ($2CH_2$), 54.92 (CH_2), 65.92 ($2CH_2$), arC:[125.03 (3CH), 127.22 (CH), 128.63 (3CH), 128.70 (2CH), 133.68 (C), 151.29 (C), 150.96 (C)], 141.20 (triazol C-5), 151.51 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 496 (20), 475 (25), 474 ($[M+1]^+$, 100), 458 (11), 216 (12), 215 (50), 202 (12), 153 (19), 114 (41).

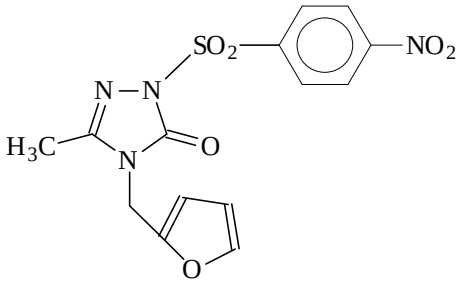
Elementel analiz : $C_{21}H_{23}N_5O_6S$

Hesaplanan : C, 53.27; H, 4.90; N, 14.79

Bulunan : C, 53.29; H, 4.89; N, 14.85

2.28. 4-(2-Furilmetil)-5-metil-2-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (141a)

118a Bileşiği (1.79 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaybolunca kadar geri soğutucu altında kaynatıldı (6-8 saat). Ortama 4-nitrobenzen sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve etil asetatda kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.35 g, verim % 37) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 141a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 180-181 °C.



141a

IR (KBr, υ, cm-1): 1722 (C=O), 1602 (C=N).

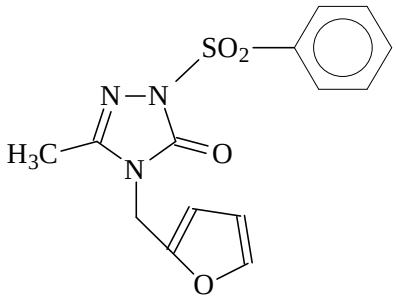
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.22 (3H, s, CH_3), 4.78 (2H, s, CH_2), 6.41 (2H, brs, arH-furan), 7.59-7.61 (1H, m, arH-furan), 8.21 (2H, d, ArH, *J*=8.8 Hz), 8.48 (2H,d, ArH, *J*=8.8 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 11.68 (CH_3), 38.92 (CH_2), ArC:[104.24 (C), 109.22 (2CH), 110.61(CH), 125.06 (2CH) 129.06 (2CH), 147.69 (C), 149.29 (C)], 141.22 (triazol-C-5), 150.97 (triazol-C-3).

EI MS m/z (%): 388.04 (22) 387.03 ($[M+Na]^+$, 100).

2.29. 4-(2-Furilmetil)-5-metil-2-(fenilsulfonil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (141b)

118a Bileşiği (1.79 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaybolunca kadar geri soğutucu altında kaynatıldı (6-8 saat). Ortama benzen sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve Etil alkolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.27 g, verim % 40) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 141b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 112-114 °C.



141b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1737 (C=O), 1604 (C=N).

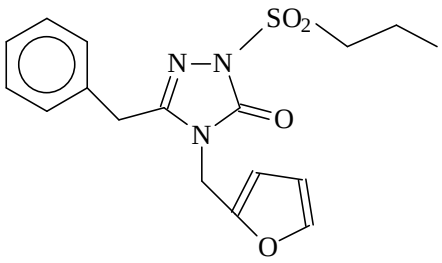
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.20 (3H, s, CH_3), 4.77 (2H, s, CH_2),6.39 (2H, brs, arH-furan), 7.59 (1H, brs, arH-furan), 7.64-7.81(3H, m, ArH), 7.90-8.00 (2H, m, ArH),

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm):11.61 (CH_3), 37.60 (CH_2), ArC:[109.04 (CH), 110.59 (CH), 127.31(2CH) 129.78 (2CH), 135.04 (CH), 136.45 (C), 143.41(CH), 147.83 (C)], 148.49 (triazol-C-5), 150.49 (triazol-C-3).

EI MS m/z (%): 342 ($[M+Na]^+$, 100).

2.30. 5-Benzil-4-(2-furilmetil)-2-(propilsulfonil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142a)

118b Bileşiği (1.79 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaybolunca kadar geri soğutucu altında kaynatıldı (6-8 saat). Ortama propan sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve aseton/petroleteri (1:1) kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.59 g, verim % 44) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 142a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 88-90°C.



142a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1727 (C=O), 1637 (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 0.93 (3H, t, CH_3, *J*=7.4 Hz), 1.63 (2H, q, CH_2), 3.59 (2H, t, CH_2, *J*=7.6 Hz), 4.05 (2H, s, CH_2), 4.81 (2H, s, CH_2), 6.25 (1H, brs, arH-furan), 6.37 (1H, brs, arH-furan), 7.23-7.30 (5H, m, arH-benzil), 7.59 (1H, brs, arH-furan).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 12.04 (CH_3), 16.19 (CH_2), 31.15 (CH_2), 36.61 (CH_2), 53.95 (CH_2), arC:[108.92 (CH), 110.62 (CH), 127.10 (CH), 128.46 (CH), 128.58 (2CH), 128.79 (2CH),133.52 (C), 147.70 (C)], 149.17 (triazol C-5), 150.94 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 402 (17), 401 (24), 400 ($[M+K]^+$, 100), 385 (21), 384 ($[M+Na]^+$,78), 362 ($[M+1]^+$, 14), 215 (12).

Elementel analiz : $C_{17}H_{19}N_3O_4S$

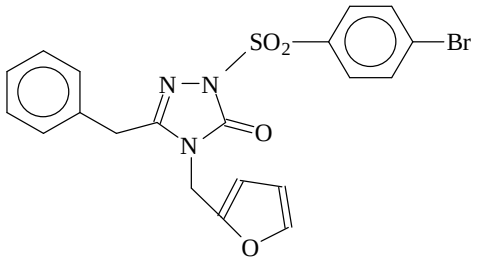
Hesaplanan : C, 56.49; H, 5.30; N, 11.63

Bulunan : C, 56.49; H, 5.11; N, 11.65

2.31. 5-Benzil-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142b)

118b Bileşiği (1.79 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaybolunca kadar geri soğutucu altında kaynatıldı (6-8 saat). Ortama 4-bromobenzen sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve etil asetat ile kristallendirildi. Elde

edilen kristaller (1.70 g, verim % 36) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 142b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 112-114 °C.



142b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1732 (C=O), 1592 (C=N), 1188 (C-O).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 3.99 (2H, s, CH_2), 4.72 (2H, s, CH_2), 6.12 (1H, d, arH-furan, *J*=3.0 Hz), 6.31 (1H, d, arH-furan, *J*=3.0 Hz), 7.09-7.14 (2H, m, arH), 7.26-7.29 (3H, m, arH), 7.51 (1H, brs, arH-furan), 7.80-8.00 (4H, m, arH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 31.87 (CH_2), 38.68 (CH_2), arC: [109.59 (CH), 111.30 (CH), 127.86 (2CH), 129.29 (2CH), 129.44 (2CH), 130.11 (2CH), 130.32 (C),133.74 (CH) 134.07 (C), 136.11 (C), 143.94 (CH), 151.48 (C)], 148.23 (triazol C-5), 151.76 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 515.08 ($[M+2+K]^+$, 22), 514.08 ($[M+1+K]^+$, 100), 512.08 (91), 498.06 ($[M+1+Na]^+$, 45), 496.06 (41), 101.98 (45).

Elementel analiz : $C_{20}H_{16}N_3O_4SBr$

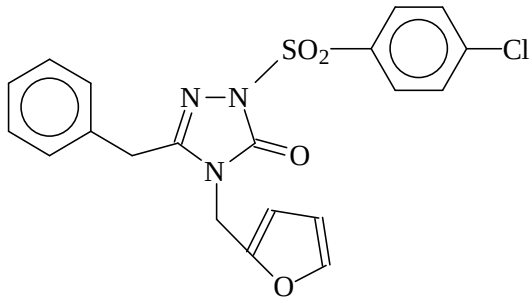
Hesaplanan : C, 50.64; H, 3.40; N: 8.86

Bulunan : C, 50.21; H, 3.39; N: 8.81

2.32. 5-Benzil-2-[(4-klorofenil)sulfonil]-4-(2-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142c)

118b Bileşiği (1.79 g, 0.01 mol)'nin diklorometan'daki çözeltisine ekivalent miktarda metalik Na ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, ortamdaki sodyumun tamamı kaybolunceaya kadar geri soğutucu altında kaynatıldı (6-8 saat). Ortama 4-klorobenzen sulfonilklorür (0.01 mol) ilave edildikten sonra karışım 7-8 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda

ortama su ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu çözelti kloroform ile 2-3 kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sodyum sülfat üzerinde kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Elde edilen yağlı ham ürün üzerine n-butil asetat ilave edilip buzlukta bekletilerek kristal hale getirildi ve etil asetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.03 g, verim % 24) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 142c bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 123-128 °C



142c

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1728 (C=O), 1584 (C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 4.00 (2H, s, CH_2), 4.73 (2H, s, CH_2), 6.13-6.15 (1H, m, arH-furan), 6.30-6.33 (1H, m, arH-furan), 7.09-7.15 (2H, m, arH), 7.26-7.30 (3H, m, arH), 7.50-7.53 (1H, m, arH-furan), 7.75-7.85 (2H, m, arH), 7.90-8.00 (2H, m, arH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 31.87 (CH_2), 32.01 (CH_2), arC: [109.60 (CH), 111.31 (CH), 127.87 (CH), 128.03 (CH), 129.45 (2CH), 129.59 (2CH), 130.16 (CH), 130.29 (CH), 130.93 (CH), 134.08 (C), 135.70 (C), 141.04 (C), 150.88 (CH), 151.48 (C)], 148.24 (triazol C-5), 151.61 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 470.07 ($[M+2+K]^+$, 48), 468.07 ($[M+K]^+$, 95), 452.05 ($[M+Na]^+$, 100), 284.30 (62), 238.13 (42), 113.92 (52).

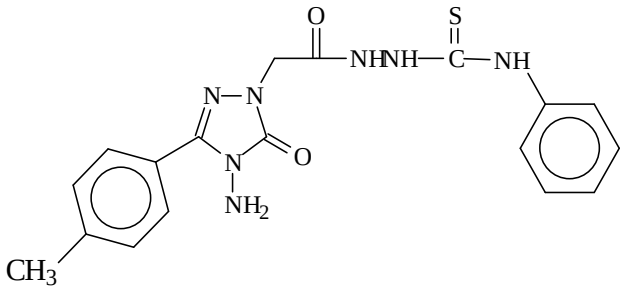
Elementel analiz : $C_{20}H_{16}ClN_3O_4S$

Hesaplanan : C, 55.88; H, 3.75; N, 9.77

Bulunan : C, 55.82; H, 3.80; N, 9.72

2.33. 2-{[4-Amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenil hidrazinkarbotiyoamid (144a)

143 Nolu asetohidrazid bileşiğinin (2.62 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi fenilizotiyosyanat (0.01 mol) varlığında geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra meydana gelen beyaz katı süzüldü ve etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.02 g, verim % 76) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 144a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 190–191 °C.



144a

IR (KBr, υ,cm^{-}1): 3221, 3164 (3NH +NH_2), 1685 ve 1718 (2C=O), 1627(C=N), 1202 (C=S).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.36 (3H, s, CH_3),4.61 (2H, s, CH_2), 5.57 (2H, s, NH_2), 7.18 (2H, t, arH, *J*= 7.0 Hz), 7.32(3H, t, arH, *J* = 8.4 Hz), 7.39–7.45 (2H, m, arH), 7.89 (2H, d, arH, *J*= 8.0 Hz), 9.70 (1H, s, NH), 9.79 (1H, s, NH), 10.38 (1H, s, NH).

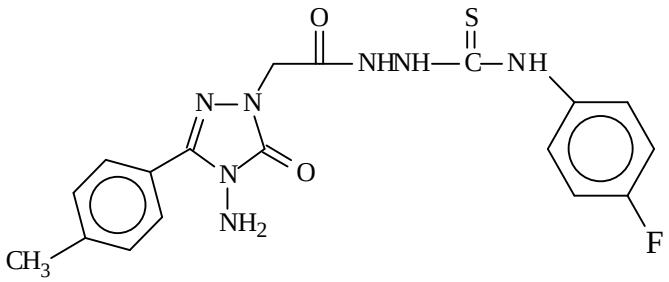
^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 21.03 (CH_3) , 47.07 (CH_2), arC: [123.82 (C),125.07 (CH), 127.44 (3CH), 127.96 (2CH), 128.75 (3CH), 138.97 (C),139.53 (C)], 144.98 (triazol C-5), 153.89 (triazol C-3), 166.35(C=O), 180.77 (C=S).

EI MS m/z (%): 398.06 ([M]$^{+}$, 26), 277.98(15), 241.00 (14), 202.84 (44), 190.82 (15), 161.79 (23), 156.72 (100),144.77 (59), 132.76 (17), 117.74 (21).

2.34. 2-{[4-Amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarbotiyoamid (144b)

143 Nolu asetohidrazid bileşiğinin (2.62 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi 4-florobenzenizotiyosyanat (0.01 mol) varlığında geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı.

Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra meydana gelen beyaz katı süzüldü ve etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.94 g, verim % 96) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 144b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 224–225 °C.



144b

IR (KBr, υ, cm^{-}1): 3335, 3274 ve 3159 (NH_2+ 3NH), 1693 (C=O), 1611(C=N), 1191 (C=S).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.35 (3H, s, CH_3),4.60 (2H, s, CH_2), 5.54 (2H, s, NH_2), 7.13–7.46 (6H, m, arH), 7.88 (2H,d, arH, *J*= 8.0 Hz), 9.68 (1H, s, NH), 9.80 (1H, s, NH), 10.36 (1H, s, NH).

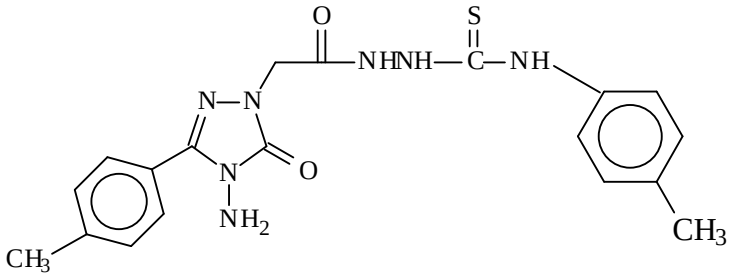
^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.85 (CH_3), 46.82 (CH_2), arC: [114.45 (2CH), 114.88 (2CH), 123.64 (C), 127.32 (2CH), 128.79 (2CH), 135.19 (2C), 139.58 (C)], 144.84 (triazol C-5), 153.74 (triazol C-3), 166.30 (C=O), 180.97 (C=S).

EI MS m/z (%): 413.28 ($[M + 2]^+$, 16), 384.12 (18), 331.12 (19), 301.08 (16), 273.99 (21), 252.90 (25), 251.90 (33), 232.94 (37), 231.94 (27), 202.84 (54), 190.83 (44), 163.80 (30), 162.80 (94), 145.71 (88), 144.78 (50), 120.81 (100).

2.35. 2-{[4-Amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil} -*N*-(4-metilfenil)hidrazinkarbotiyoamid (144c)

143 Nolu asetohidrazid bileşiğinin (2.62 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi 4-metilbenzenizotiyosyanat (0.01 mol) varlığında geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra meydana gelen beyaz katı süzüldü ve etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.16 g, verim % 77) aynı çözücüden

birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 144c bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 196–199 °C.



144c

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3292, 3153 (3NH +NH_2), 1695 (2C=O), 1598 (C=N), 1188 (C=S).

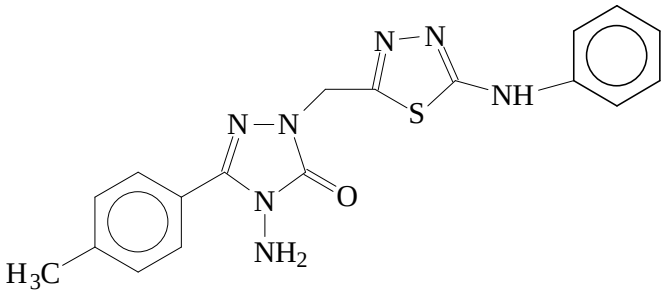
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.29 (3H, s, CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 4.61 (2H, s, CH_2), 5.56 (2H, s, NH_2), 7.14 (2H, d, arH, *J*= 8.4 Hz), 7.29 (4H, d, arH, *J*= 8.8 Hz), 7.89 (2H, d, arH, *J*= 8.2 Hz), 9.62 (1H, s, NH), 9.72 (1H, s, NH), 10.34 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.47 (CH_3), 20.88 (CH_3), 46.84 (CH_2); arC: [123.71 (C),125.61 (CH), 127.34 (2CH), 128.49 (3CH), 128.82 (2CH), 134.35 (C),136.30 (C), 139.60 (C)], 144.84 (triazol C-5), 153.76 (triazol C-3),166.33 (C=O), 180.69 (C=S).

EI MS m/z (%): 466.11 (9), 434.14 ($[M + Na]^+$, 16), 412.12 ($[M + 1]^+$, 14), 300.92 (11), 262.97 (11), 202.87 (20), 193.81(79), 192.80 (100), 178.83 (56), 166.94 (18), 156.74 (38), 144.78 (19), 118.67 (68).

2.36. 4-Amino-2-[(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145a)

Manyetik karıştırıcı üzerinde buz banyosunda yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 144a bileşiği (3.97 g, 0.01 mol) üzerine derişik H_2SO_4 (26.6 mL, 0.01 mol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu suya döküldü ve seyreltik NH_3 ile pH'ı 8 yapıldı. Karışım bir gece buzlukta bekletildi. Reaksiyon karışımından ayrılan beyaz çökelek süzüldü. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile birkaç kez yıkandı, etil alkolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.71 g, verim % 98) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 145a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 212–213 °C.



145a

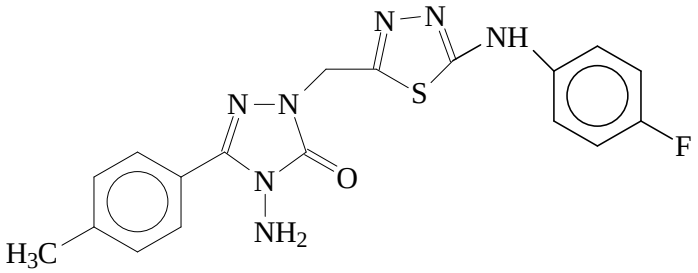
IR (KBr, υ, cm-1): 3317–3201 (NH_2), 3137 (NH), 1704 (C=O), 1602, 1574 ve 1504 (3C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.36 (3H, s, CH_3), 5.26(2H, s, CH_2), 5.56 (2H, s, NH_2), 6.98 (1H, t, arH, *J*= 7.2 Hz), 7.21–7.36 (4H, m, arH), 7.59 (2H, d, arH, *J*=7.60 Hz), 7.91 (2H, d, arH, *J*=8.4 Hz), 10.36 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.96 (CH_3), 44.06 (CH_2), arC: [117.33 (2CH), 121.84 (CH), 123.53 (C), 127.47 (2CH), 128.80 (2CH), 128.95 (2CH), 139.77 (C), 140.39 (C)], 153.07 (triazol C-5), 154.14 (triazol C-3, tiyadiazol C-2), 165.39 (tiyadiazol C-5).

2.37. 4-Amino-2-({5-[(4-florofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145b)

Manyetik karıştırıcı üzerinde buz banyosunda yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 144b bileşiği (4.15 g, 0.01 mol) üzerine derişik H_2SO_4 (26.6 mL, 001 mol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu suya döküldü ve seyreltik NH_3 ile pH'ı 8 yapıldı. Karışım bir gece buzlukta bekletildi. Reaksiyon karışımından ayrılan beyaz çökelek süzüldü. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile birkaç kez yıkandı, etil alkolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.14 g, verim %79) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 145b bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 234–235 °C.



145b

IR (KBr, υ, cm-1): 3275 ve 3156 (NH + NH_2), 1725 (C=O), 1619, 1560 ve 1503 (3C=N).

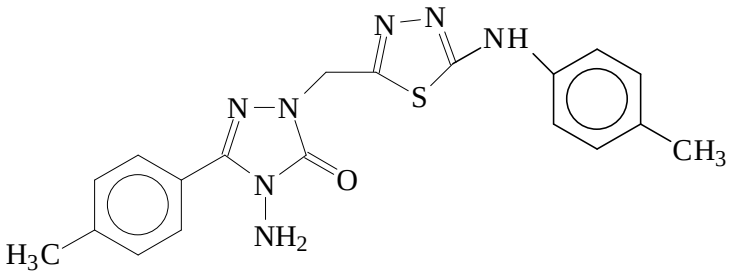
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.36 (3H, s, CH_3), 5.26 (2H, s, CH_2), 5.56 (2H,s, NH_2), 7.18 (2H, t, arH, *J*= 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, arH, *J*= 8.0 Hz), 7.62 (2H, q, arH, *J* = 4.6 Hz), 7.89 (2H, d, arH, *J*= 8.0 Hz), 10.37 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 21.05 (CH_3), 45.42 (CH_2), arC: [116.81 (CH), 117.25 (CH), 120.48 (CH), 124.88 (C), 128.83 (CH), 128.99 (2CH), 130.32 (2CH), 138.24 (C),141.32 (2C)], 146.92 (triazol C-5), 154.46 (tiyadiazol C-2), 155.72 (triazol C-3), 166.85 (tiyadiazol C-5).

EI MS m/z (%): 420.08 ($[M + Na]^+$, 18), 394.18 (6), 335.05 (26), 316.96 (12), 294.06 (12), 293.00(41), 278.05 (14), 196.70 (35), 193.76 (84), 179.75 (30),156.72(100), 148.71(16), 118.74 (54), 116.62 (16).

2.38. 4-Amino-2-({5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145c)

Manyetik karıştırıcı üzerinde buz banyosunda yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 144c bileşiği (4.11 g, 0.01 mol) üzerine derişik H_2SO_4 (26.6 mL, 001 mol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu suya döküldü ve seyreltik NH_3 ile pH'ı 8 yapıldı. Karışım bir gece buzlukta bekletildi. Reaksiyon karışımından ayrılan beyaz çökelek süzüldü. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile birkaç kez yıkandı, etil alkolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.31 g, verim % 84) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 145c bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 231–232 °C.



145c

IR (KBr, υ, cm^{-}1): 3329, 3267 (NH_2 + NH), 1713 (C=O), 1618, 1543 ve 1501(3C=N).

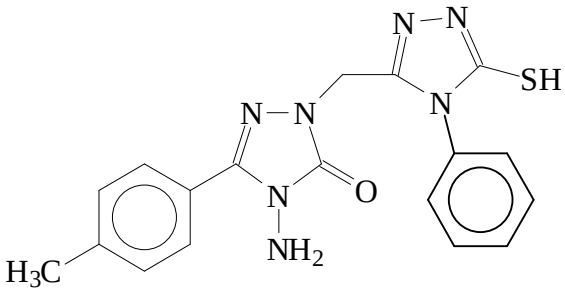
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.22 (3H, s, CH_3), 2.33 (3H, s, CH_3), 5.23 (2H, s, CH_2), 5.56 (2H, s, NH_2), 7.12 (2H, d, arH,*J* =8.4 Hz), 7.28 (2H, d, arH, *J*=8.4 Hz), 7.44 (2H, d, arH, *J* =8.4 Hz), 7.87 (2H, d, arH, *J* = 8.0 Hz), 10.26 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.23 (CH_3), 20.87 (CH_3), 44.01 (CH_2), arC: [117.44 (2CH), 123.44 (C), 127.42 (2CH), 128.83 (2CH), 129.37 (2CH), 130.87 (C), 137.95 (C), 139.82 (C)], 145.41 (triazol C-5), 152.99 (tiyadiazol C-2), 153.82 (triazol C-3), 165.54 (tiyadiazol C-5).

EI MS m/z (%): 416.21 ($[M+Na]^+$, 26), 395.38 (16), 394.24 ($[M+1]^+$, 49), 317.03 (33), 301.86 (20), 292.99 (36), 291.98(31), 279.21 (25), 277.95 (100), 270.96 (41), 264.86 (28), 240.82 (88), 214.95 (25), 203.81 (33). 193.81 (83), 178.77 (53), 156.68 (39).

2.39. 4-Amino-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil) -2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146a)

144a Bileşiği (3.97 g, 0.01 mol)'nin 50 mL etanol ve 50 mL sudaki çözeltisine 2N NaOH (0.01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım, %37'lik HCl çözeltisi ile pH 3-4 aralığına kadar asitlendirildi. Meydana gelen katı süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve DMSO:Su (1:1) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.45 g, verim % 91) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 146a bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 277–278 ^{o}C.



146a

IR (KBr, υ, cm-1): 3274 ve 3199 (NH_2), 2708 (SH), 1702 (C=O), 1615,1578 ve 1495 (3C=N).

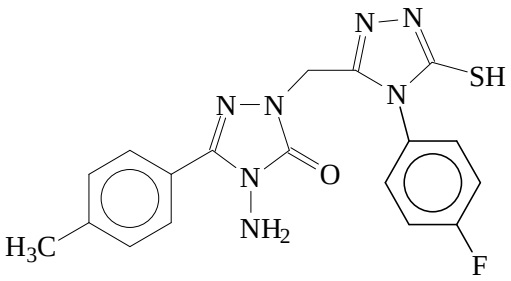
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.35 (3H, s, CH_3), 4.95 (2H, s, NCH_2), 5.32 (2H, s, NH_2), 7.26–7.34 (4H, m, arH), 7.43–7.50 (3H, m, arH), 7.74 (2H, d, arH, *J*= 8.4 Hz), 14.00 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.87 (CH_3), 38.09–40.70 (DMSO-d_6 + CH_2), arC: [123.30 (C), 127.41 (2CH), 127.56 (2CH), 128.77 (2CH), 129.09 (2CH), 129.42 (CH), 132.79 (C), 139.69(C)], 145.06 (triazol C-5), 147.51 (triazol C-5), 152.59 (triazol C-3), 168.28 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 402.10 ($[M+Na]^+$, 32), 380.08 ($[M+1]^+$, 38) , 277.96 (23), 240.90 (20), 190.89 (26), 181.64 (20), 156.72 (86), 148.67 (22), 134.70 (22), 118.78(94), 103.62 (100).

2.40. 4-Amino-2-{[5-merkapto-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146b)

144b Bileşiği (4.15 g, 0.01 mol)'nin 50 mL etanol ve 50 mL sudaki çözeltisine 2N NaOH (0.01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım, %37'lik HCl çözeltisi ile pH 3-4 aralığına kadar asitlendirildi. Meydana gelen katı süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve DMSO:Su (1:1) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.34 g, verim % 84) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 146b bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 254–256 ºC.



146b

IR (KBr, υ, cm-1):3316, 3145 (NH_2), 2763 (SH), 1682 (C=O), 1583, 1508 ve 1505 (C=N), 1224 (C=S).

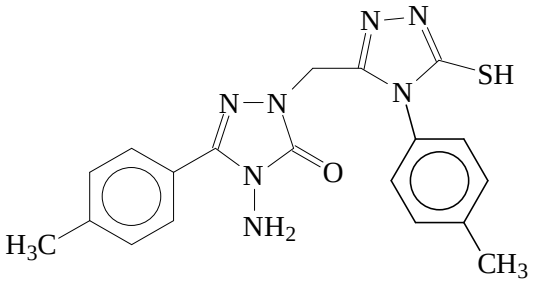
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.35 (3H, s, CH_3), 4.95 (2H, s, CH_2), 5.36 (2H, s, NH_2), 7.26–7.43 (6H, m, arH), 7.75(2H, d, arH, J= 8.4 Hz), 13.97 (H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 20.77 (CH_3), 38.09–40.69 (NCH_2 + DMSO-*d*$_6$), arC: [115.82 (CH), 116.29 (CH), 123.21 (C), 127.31 (2CH), 128.68 (2CH), 129.09 (C),129.91 (CH), 130.09 (CH), 139.63 (C), 145.00 ve 159.62 (C-F)], 147.37 (triazol C-5), 152.53 (triazol C-5), 164.52 (triazol C-3), 168.45 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 397.99 ($[M]^+$, 23), 394.30 (31), 293.06 (18), 277.86 (28), 271.91 (100), 270.91 (67), 269.91 (19), 253.83 (19), 242.88 (16), 240.88 (34).

2.41. 4-Amino-2-{[5-merkapto-4-(4-metilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146c)

144c Bileşiği (4.27 g, 0.01 mol)'nin 50 mL etanol ve 50 mL sudaki çözeltisine 2N NaOH (0.01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım, %37'lik HCl çözeltisi ile pH 3-4 aralığına kadar asitlendirildi. Meydana gelen katı süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve DMS0:Su (1:1) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.76 g, verim % 96) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 146c bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 268–269 ºC.



146c

IR (KBr, υ, cm-1): 3275 ve 3176 (NH_2), 2760 (SH), 1698 (C=O), 1629, 1568 ve 1516 (3C=N).

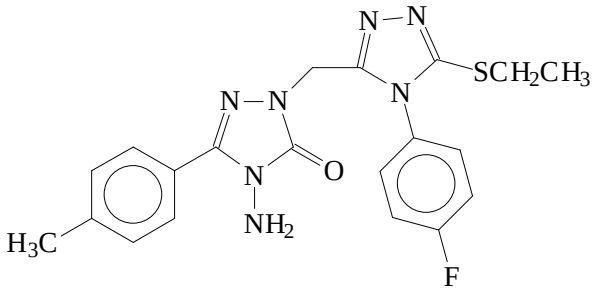
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.27 (3H, s, CH_3), 2.33 (3H, s, CH_3), 4.91 (2H, s, CH_2), 5.33 (2H, s, NH_2), 7.14–7.28 (6H, m,arH), 7.70 (2H, d, arH, *J*= 8.4 Hz), 13.91 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 20.63 (CH_3), 20.87 (CH_3), 38.03–40.94 (CH_2 + DMSO-*d6*), arC: [123.34 (C), 127.37 (3CH), 128.75 (3CH), 129.59 (2CH), 130.26(C), 139.06 (C), 139.64 (C)], 144.88 (triazol C-5), 147.53 (triazol C-5), 152.65 (triazol C-3), 168.35 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 409,25 (41), 409,13 (100), 409.00 (32), 393.62 ($[M]^+$, 19), 365.16 (17), 334.90 (19), 304.19(78), 241.85(22), 189.70 (19).

2.42. 4-Amino-2-{[5-(etiltiyo)-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (147)

146b Bileşiği (3.97 g, 0.01 mol)'nin mutlak etanol içindeki çözeltisi, metalik sodyuma mutlak etanol ilavesiyle hazırlanan sodyum etoksit (0.01 mol) varlığında oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma etil iyodür (0.02 mol) ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, DMSO-su karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.89 g, verim % 68) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 147 bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 188–189 ^{o}C.



147

IR (KBr, υ, cm-1): 3314 ve 3198 (NH_2), 1706 (C=O), 1638, 1603 ve 1513(C=N).

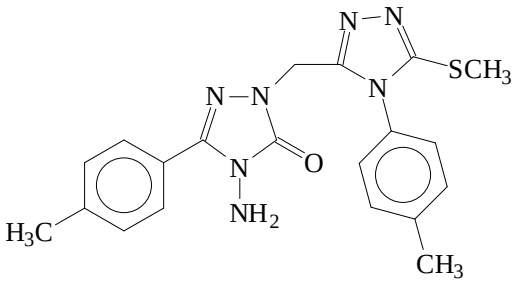
^{1}H NMR (DMSO-*d_6*, δ ppm): 1.28 (3H, t, CH_3, *J* = 7.4 Hz), 2.35 (3H, s, CH_3), 3.08 (2H, q, CH_2, *J* = 7.4 Hz), 5.04 (2H, s, CH_2), 5.35 (2H, s, NH_2), 7.27 (2H, d, arH, *J* = 8.2 Hz), 7.32–7.48 (4H, m, arH), 7.76 (2H, d, arH, *J*= 8 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-*d_6*, δ ppm): 14.57 (CH_3), 20.75 (CH_3), 26.34 (SCH_2), 38.08-40.59 (NCH_2 + DMSO-*d6*) arC:[116.19 (CH), 116.65 (CH), 123.30 (C), 127.28 (2CH), 128.60 (C) 128.65 (2CH), 129.23 (CH), 129.41 (CH), 139.55 (C), 144.75 (C)], 150.90 (triazol C-5), 152.52 (triazol C-5), 159.83 (triazol C-3), 164.76 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 448.11 ([M+ Na]$^+$, 29), 426.09 ([M +1]$^+$,100), 235.81 (20).

2.43. 4-Amino-2-{[4-(4-metilfenil)-5-(metiltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (148)

146c Bileşiği (4.09 g, 0.01 mol)'nin mutlak etanol içindeki çözeltisi, metalik sodyuma mutlak etanol ilavesiyle hazırlanan sodyum etoksit (0.01 mol) varlığında oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma metil iyodür (0.02 mol) ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, DMSO-su karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.41 g, verim % 64) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 148 bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 247–249 ^{o}C.



148

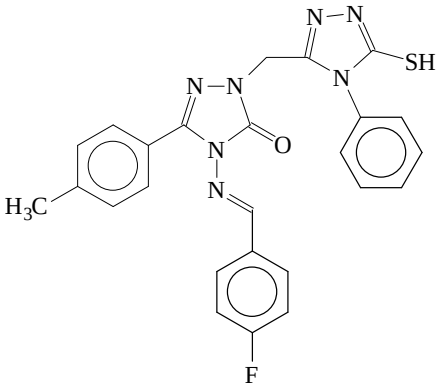
IR (KBr, υ, cm-1): 3298 ve 3204 (NH_2), 1713 (C=O), 1635, 1514 ve 1454 (3C=N).

^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.32 (3H, s, CH_3), 2.35 (3H, s, CH_3), 2.55 (3H, s, SCH_3), 5.02 (2H, s, CH_2) 5.34 (2H, s, NH_2), 7.21–7.32 (6H, m, arH), 7.74 (2H, d, arH, *J* = 8.0 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 14.95 (SCH_3), 21.41 (CH_3), 21.66 (CH_3), arC: [124.23 (C), 127.32 (2CH), 128.15 (2CH), 129.54 (2CH), 130.37(C), 130.82 (2CH), 140.38(C), 140.51 (C)], 145.46 (triazol C-5), 151.81 (triazol C-5), 153.05 (triazol C-3), 153.43 (triazol C-2).

2.44. 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-2-[(5-merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (149a)

146a Bileşiğinin (3.79 g, 0.01 mol) absolu etanoldeki çözeltisi 4-florobenzaldehid varlığında (0.01 mol) ve 1-2 damla H_2SO_4 ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile ele geçen katı madde DMSO:su (1:1) karışımından karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (4.46 g, verim % 92) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 149a bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 210–211 ^{o}C.



149a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 2746 (SH), 1721 (C=O), 1600, 1567 ve 1503 (3C=N).

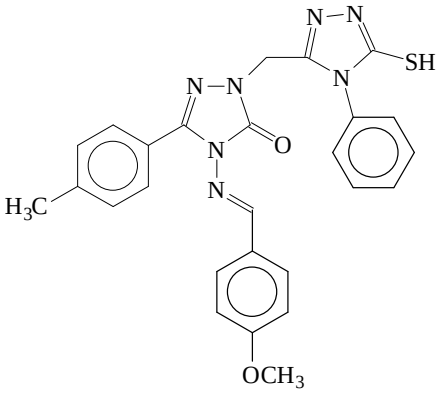
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.38 (3H, s, CH_3), 5.09 (2H, s, NCH_2), 7.32–7.36 (6H, m, arH), 7.38–7.51 (3H, m, arH), 7.64 (2H, d, arH, *J*=8.2 Hz), 7.83-7.90 (2H, m, arH), 9.31 (1H, s, N=CH), 14.05 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 21.70 (CH_3), 38.87–41.37 (CH_2 + DMSO-d6), arC: [116.82 (CH), 117.26 (CH), 123.44 (C), 128.19 (2CH), 128.75 (2CH), 129.47 (2CH), 129.91 (C),129.97 (2CH), 130.14 (CH) 131.04 (CH), 131.22 (CH), 133.64 (C), 141.14 (C), 144.73 (C)], 148.12 (triazol C-5), 149.33 (triazol C-5), 156.29 (N=CH), 162.11 (triazol C-3), 169.19 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 486.11 ($[M+1]^+$, 16), 274.04 (16), 261.01 (16), 231.94 (18), 162.78 (15), 161.90 (46), 156.74 (100), 144.78 (43), 132.76 (30), 118.67 (56).

2.45. 2-[(5-Merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-{[(4-metoksifenil) metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (149b)

146a Bileşiğinin (3.79 g, 0.01 mol) absolu etanoldeki çözeltisi 4-metoksibenzaldehid varlığında (0.01 mol) ve 1-2 damla H_2SO_4 ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile ele geçen katı madde dimetilsulfoksid:su (1:1) karışımından karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (4.27 g, verim % 86) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 149b bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 245–246 ^{o}C.



149b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 2835 (SH), 1722 (C=O), 1257 (C=S).

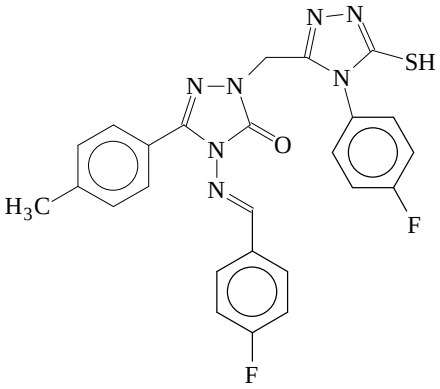
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.37 (3H, s, CH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 5.07 (2H, s, CH_2), 7.07 (2H, d, arH, *J*= 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, arH, *J*= 8.2 Hz), 7.43–7.47 (4H, m, arH), 7.62-7.76 (5H, m, arH), 9.14 (1H, s, N=CH), 14.04 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 21.69 (CH_3), 39.33-41.17 (CH_2 + DMSO-d6), 56.16 (OCH_3), arC: [115.32(2CH), 123.62 (C), 126.05 (C), 128.23 (2CH),128.64 (2CH), 129.85 (2CH), 129.97 (2CH), 130.13 (CH), 130.54 (2CH), 133.68 (C),141.02 (C),148.16 (C)], 144.62 (triazol C-5), 149.48 (triazol C-5), 157.78 (N=CH), 162.95 (triazol C-3), 169.24 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 498.08 ($[M+1]^+$, 6), 394.24 (9) ,194.88 (12), 193.87 (80), 192.80 (100), 178.77 (54), 156.74 (38), 151.77 (16), 118.60 (53).

2.46. 2-{[4-(4-Florofenil)-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-{[(4-florofenill)-metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (150a)

146b Bileşiğinin (3.97 g, 0,01 mol) absolu etanoldeki çözeltisi 4-florobenzaldehid varlığında (0.01 mol) ve 1-2 damla H_2SO_4 ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile ele geçen katı madde DMSO:Su (1:1) karışımından karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (4.53 g, verim % 90) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 150a bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 240–242 ^{o}C



150a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3168 (NH), 2920 (SH), 1725 (C=O), 1602 (C=N), 1508(C=N), 1223 (C=S).

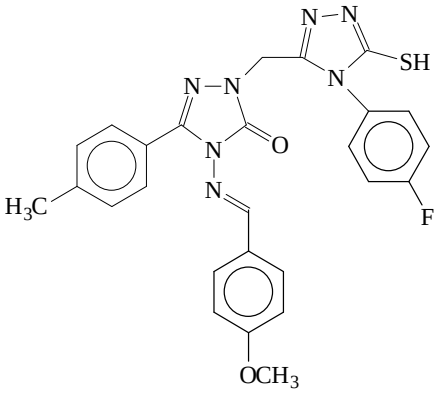
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.38 (3H, s, CH_3), 5.09 (2H, s, CH_2), 7.27–7.44 (6H, m, arH), 7.66 (2H, d, arH, *J*= 8.0 Hz),7.83 (2H, dd, arH, *J*= 8.6 Hz), 7.87 (2H, dd, arH, *J* = 5.4 Hz), 9.35 (H, s, N=CH), 14.05 (H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.79 (CH_3), 38.08–40.60 (CH_2 + DMSO-d6), arC: [115.82 (CH),116.34 (CH), 122.52 (C), 127.86 (CH), 128.98 (2CH), 129.10 (2CH),129.42 (C), 129.72 (2CH), 129.90 (CH) 130.11 (CH), 130.28 (CH), 140.25(C), 143.93 (C), 147.22 (C), 148.51 (C)], 155.48 (N=CH), 161.52 (triazol C-5), 164.55 (triazol C-5), 166.50 (triazol C-3), 168.54 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 503.13 ($[M]^+$, 38), 502.38 (28), 442.68 (60), 405.64 (29), 400.14 (66), 381.99 (100), 364.72 (25), 343.19 (69), 309.59 (49), 309.40 (39), 276.12 (27), 222.18 (24), 182.88 (33), 167.05 (29), 126.88 (31), 112.43 (64).

2.47. 2-{[4-(4-Florofenil)-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-4-{[(4-metoksifenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (150b)

146b Bileşiğinin (3.97 g, 0.01 mol) absolu etanoldeki çözeltisi 4-metoksibenzaldehid varlığında (0.01 mol) ve 1-2 damla H_2SO_4 ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile ele geçen katı madde DMSO:Su (1:1) karışımından karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (5.14 g, verim % 87) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 150b bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 237–239 ^{o}C.



150b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3159 (NH), 1727 (C=O), 1600, 1510 (C=N), 1260 (C–O), 1223(C=S).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm):2.39 (3H, s, CH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 5.04 (2H, s,NCH_2), 7.03 (2H, d, arH, *J*=8.8 Hz), 7.27–7.37 (6H, m, arH) 7.69 (4H, t, arH, *J*= 8.0 Hz), 9.19 (1H, s, N=CH), 14.00 (1H, s, SH).

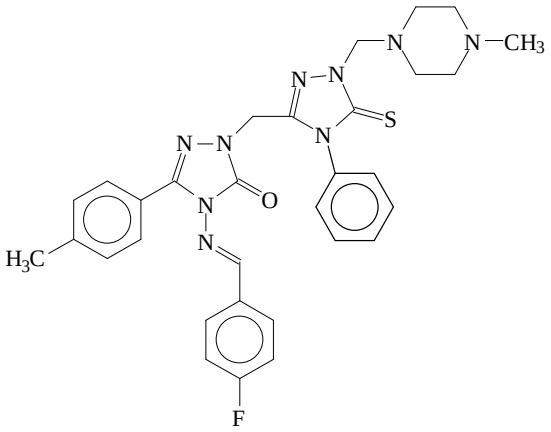
^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 21.68 (CH_3), 39.30–40.99 (DMSO-d_6+CH_2), 56.15 (OCH_3), arC: [115.32 (CH), 116.73 (CH), 117.20 (CH), 123.55 (C), 126.03 (C), 128.66 (2CH), 129.85 (2CH), 129.97 (2CH), 130.52 (2CH), 130.77 (CH) 141.06 (C), 144.72 (C), 148.22 (C), 149.49 (C)], 157.86 (N=CH), 160.54 (triazol C-5), 162.98 (triazol C-5), 165.44 (triazol C-3), 169.38 (triazol C-2).

EI MS m/z (%): 591.61(($[M]^+$, 38), 502.38 (28), 442.68 (60), 405.64 (29), 400.14 (66), 381.99 (100), 364.72(25), 343.19 (69), 309.59(49), 309.40 (39), 276.12 (27), 222.18 (24), 182.88 (33), 167.05 (29), 126.88 (31), 112.43 (64).

2.48. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({1-[(4-metil piperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (151)

150a Bileşiğinin (5.03 g, 0,01 mol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine metil piperazin (0.01 mol) ve formaldehit (%37, 1.55 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, kurutuldu ve DMSO:Su karışımında karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.38 g, verim % 55) aynı çözücüden birkaç defa

daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 151 bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 166–168 ^{o}C.



151

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1713 (C=O), 1600 ve 1509 (2C=N), 1224 (C=S).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.14 (3H, s, CH_3), 2.31 (4H, brs, $2CH_2$), 2.37 (3H,s, CH_3), 2.76 (4H, brs, $2CH_2$), 5.10 (2H, s, CH_2), 5.14 (2H, s, NCH_2N), 7.27–7.46 (8H, m, arH), 7.65 (2H, d, arH, *J*= 6.4 Hz), 7.85 (2H, q, arH, *J*=5.8 Hz), 9.35 (1H, s, N=CH).

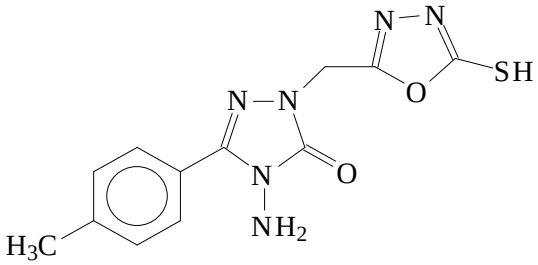
^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.79 (CH_3), 38.08-40.60 (DMSO-d_6+CH_2), 45.59 (N-CH_3), 49.46 ($2CH_2$), 54.34 ($2CH_2$), 68.62 (N- CH_2-N), arC: [115.88 (2CH), 116.32 (2CH), 122.51 (C), 127.86 (2CH), 128.96 (2CH), 129.42(C), 129.70 (CH), 129.88 (CH), 130.10 (CH), 130.28(CH), 140.25 (C), 145.81 (C), 159.67 (C), 161.51(C)], 143.98 (triazol C-5), 148.54 (triazol C-5), 155.41 (N=CH), 164.59 (triazol C-3),169.32 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 617.08 (19), 616.08 ([M+1]$^{+}$, 45), 112.79 (100).

2.49. 4-Amino-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5- (4-metil fenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (152)

143 Nolu bileşiğin (2.62 g, 0.01 mol) 50 mL H_2O ve 50 mL etanoldeki çözeltisine CS_2 (0.60 mL, 0.01 mol) ve KOH (0.56 g, 0.01 mol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı HCl çözeltisi ile nötralleştirildi. Oluşan çökelek süzülüp su ile yıkandı ve etanolden karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.19 g, verim % 72) aynı çözücüden birkaç defa

daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 152 bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 225-227 ^{o}C.



152

IR (KBr,υ, cm−1): 3323 and 3213 (NH_2), 2750 (SH), 1676 (C=O), 1519, 1505 ve 1601 (C=N).

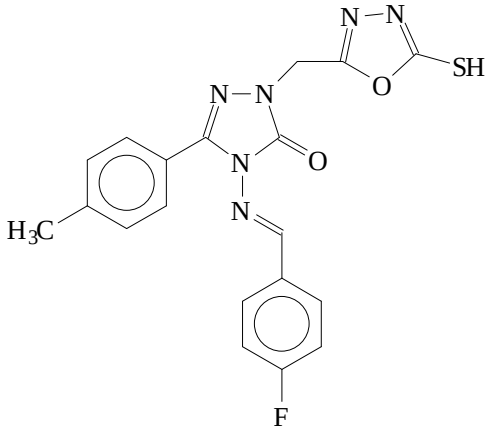
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.36 (3H, s, CH_3), 5.12 (2H, s, CH_2), 5.56 (2H, brs, NH_2), 7.30 (2H, d, *J*=8.0 Hz, arH), 7.88 (2H, d, *J* =8.0 Hz, arH), 14.65 (1H, brs, SH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.81 (CH_3), 38.48-40.59- (CH_2 + DMSO+ d_6), arC: 123.23 (C), 127.45 (2CH), 128.78 (2CH), 139.88 (C)], 145.73 (C-5, triazol), 153.06 (C-3, triazol), 158.85 (C-5,oksadiazol), 177.86 (C-2, oksadiazol).

EI MS m/z (%): 305.07 ($[M+1]^+$, 56), 202.86 (100), 152.93 (50), 144.81 (41), 132.67 (31).

2.50. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (153)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 152 bileşiğinin (3.04 g, 0.01 mol) 50 mL etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 4-florobenzaldehit (0.01 mol) ve katalizör olarak bir kaç damla H_2SO_4 ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 3-4 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO:Su (1:1)'dan karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.57 g, verim % 87) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 153 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:224-225 ^{0}C.



153

IR (KBr, υ, cm−1): 2763 (SH), 1696 (C=O), 1613, 1601 ve 1508 (3C=N).

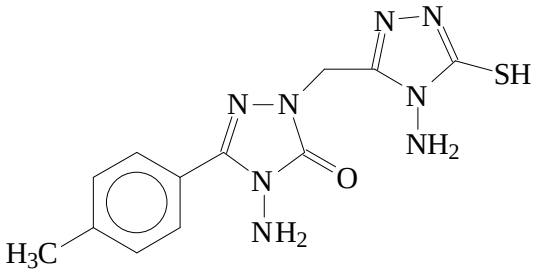
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.39 (3H, s, CH_3), 5.23 (2H,s, NCH_2), 7.29-7.38 (4H, m, arH), 7.79 (2H, d, *J*=8.4 Hz, arH), 7.89 (2H, q, *J* =5.6 Hz arH), 9.62 (1H, s, N=CH), 14.69 (1H, brs, SH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 21.70 (CH_3), 38.90-41.40 (DMSO-d_6+CH_2), arC: [116.79 (CH), 117.23 (CH), 123.52 (C), 128.80 (2CH), 129.92 (2CH), 130.30 (C), 131.12 (CH), 131.30 (CH), 141.26 (C), 150.08 (C)], 145.20 (C-5, triazol), 157.16 (N=CH), 159.38 (C-3, triazol), 167.39 (C-5, oksadiazol), 178.76 (C-2, oksadiazol).

EI MS m/z (%): 411.07 ($[M+1]^+$, 31), 316.84 (19), 309.02 (69), 301.76 (50), 286.74 (19), 277.98 (20).

2.51. 4-Amino-2-[(4-amino-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (154)

152 Bileşiğinin (3.04 g, 0.01 mol) butanoldeki çözeltisi 2.5 ekivalent mol hidrazin hidrat ile geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Bir gece buzdolabında bekletildi ve süzülerek elde edilen katı etanolde karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.45 g, verim % 77) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 154 bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 227-228 ^{0}C.



154

IR (KBr, υ, cm−1): 3307-3185 ($2NH_2$), 2758 (SH), 1698 (C=O), 1614, 1534 ve 1505 (3C=N).

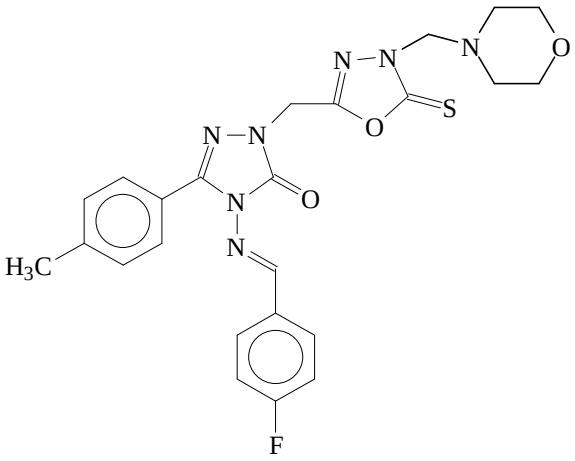
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.35 (3H, s, CH_3), 5.05 (2H, s, NCH_2), 5.35 (2H, s, NH_2), 5.61 (2H, s, NH_2), 7.29 (2H, d, arH, *J*=8.0 Hz), 7.88 (2H, d, arH, *J*=8.0 Hz), 12.71+13.70 (1H, s, NH+SH tautomer).

^{13}C-NMR (DMSO-d6, δ ppm): 20.87 (CH_3), 38.17-40.68 (DMSO-d_6+CH_2) , arC: [123.58 (C), 127.43 (2CH), 128.78 (2CH), 139.66 (C)], 145.16 (C-5, triazol), 147.47 (C-5, triazol), 153.29 (C-3, triazol), 166.41 (C-5, triazol).

EI MS m/z (%): 319.22 ($[M+1]^+$, 40), 176.95(100), 160.98 (72), 148.96 (31), 145.94 (28), 118.90 (31), 102.92 (44).

2.52. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-{[4-(morfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155a)

153 Bileşiğinin (4.1 g, 0.01 mol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine morfolin (0,01 mol) ve formaldehit (%37, 1.55 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, kurutuldu ve etil alkolde karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.97 g, verim % 78) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 155a bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 217-220 °C.



155a

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1713 (C=O), 1600 ve 1508 (2C=N), 1328 (C=S).

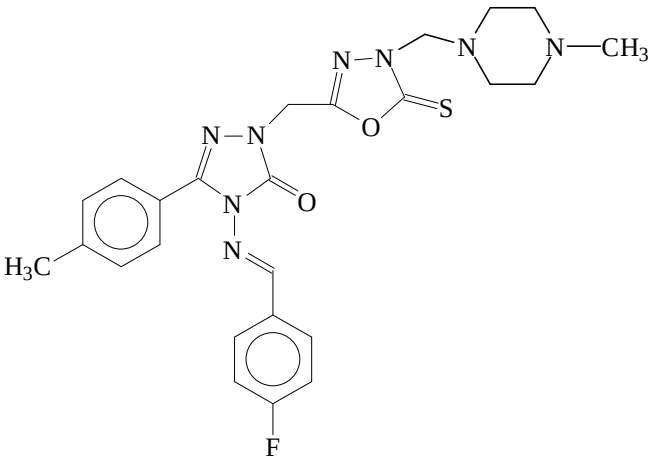
^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 2.40 (3H, s, CH_3), 2.60-2.80 (4H, m, morfolin-2CH_2), 3.45-3.65 (4H, m, morfolin-2CH_2), 4.96 (2H, s, CH_2), 5.22 (2H, s,CH_2), 7.24-7.34 (4H, m, arH,), 7.76-7.92 (4H, m, arH), 9.65 (1H, brs, N=CH).

^{13}C NMR (DMSO-*d*$_6$, δ ppm): 21.47 (CH_3), 50.53 (NCH_2), 60.46 (2CH_2), 66.66 (2CH_2), 70.45 (NCH_2N), arC:[116.82 (CH), 117.26 (CH), 123.55 (C), 128.81(2CH), 129.94 (2CH), 130.31 (C), 131.15 (CH), 131.33 (CH), 141.28 ve 157.71 (C-F), 150.14 (C)], 145.22 (triazol,C-5), 157.25 (N=CH), 162.44 (triazol, C-3), 171.06 (C-5, oksadiazol), 173.31 (C-2, oksadiazol).

EI MS m/z (%): 569.46 (81), 525.41(100), 481.35 (50), 437.37 (25).

2.53. 4-{[(4-Florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155b)

153 Bileşiğinin (4.1 g, 0,01 mol)'nin dimetilformamid içindeki çözeltisine metilpiperazin (0.01 mol) ve formaldehit (%37, 1.55 mL) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, kurutuldu ve etil alkolde karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.76 g, verim % 72) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 155b bileşiği olarak tanımlandı.e.n.: 157-159 ºC.



155b

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 1717 (C=O), 1624, 1601 ve 1585 (C=N),1223 (C=S).

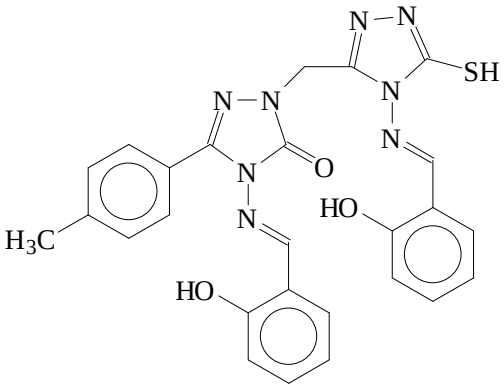
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.23 (3H, s, CH_3), 2.41 (8H, brs, $4CH_2$), 2.75 (3H, s, CH_3), 4.96 (2H, s, CH_2), 5.23 (2H, s, CH_2), 7.20-7.40 (4H, m, arH), 7.78 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, arH), 7.85-7.95 (2H, m, arH), 9.64 (1H, s, N=CH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 21.71 (CH_3), 38-92-41.44 (DMSO-d_6+CH_2), 45.95 (N-CH_3), 49.64 ($2CH_2$), 54.57 ($2CH_2$), 70.33 (NCH_2N), arC: [116.77 (CH), 117.21 (CH), 123.59 (C), 127.40 (2CH), 128.92 (2CH), 129.56 (C), 130.97 (CH), 131.31 (CH), 141.23(C), 150.11 (C)], 145.11 (C-5, triazol), 157.09 (N=CH), 157.70 (C-3, triazol), 162.41 (C-5, oksadiazol), 167.39 (C-2, oksadiazol).

EI MS m/z (%): 523.34 ($[M+1]^+$,16], 476.47 (25), 475.47 (100), 453.45 (25), 113.05 (100).

2.54. 4-{[(2-Hidroksifenil)metilen]amino}-2-[(4-{[(2-hidroksifenil)metilen] amino}-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (156)

154 Bileşiğinin (3.2 g, 0.01 mol) 50 mL etanol içindeki çözeltisi üzerine salisilaldehid (0.02 mol) ve katalizör olarak bir kaç damla H_2SO_4 ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 1-2 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde dimetilsulfoksid-su (1:1)'dan karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (4.9 g, verim % 94) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 156 bileşiği olarak tanımlandı.Verim : e.n.: 238-239 °C.



156

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3414 (2OH), 1713 (C=O), 1620, 1603 ve 1582 (3C=N).

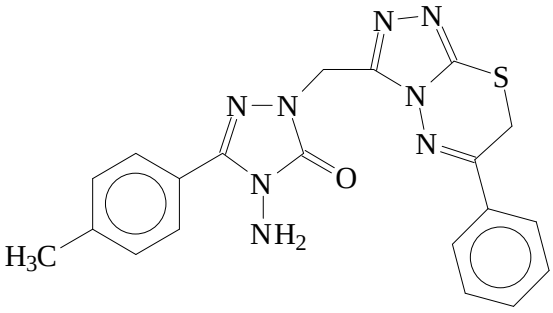
^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.36 (3H, s, CH_3), 5.26 (2H, s, NCH2), 6.72-6.99 (4H, m, arH), 7.29-7.42 (4H,m, arH), 7.63-7.68 (3H, m, arH), 7.87-7.91 (1H, m, arH), 9.84 (1H, s, N=CH), 10.08 (1H, s, N=CH), 10.38 (2H, s, 2OH), 14.07 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 14.79 (CH_3), 60.46 (CH_2), ArC:[117.18 (2CH), 118.76 (C), 119.85 (C), 120.05 (CH), 120.27(CH), 123.68 (C), 126.99 (CH), 127.68 (CH), 128.72 (2CH), 129.82 (2CH), 134.04 (CH), 135.00 (CH), 141.02 (C),146.79 (C), 150.41 (C)], 144.94 (C-5, triazol), 154.15 (N=CH), 158.51(C-5, triazol), 159.15 (C-3, triazol), 160.94 (N=CH), 162.56 (C-3, triazol).

EI MS m/z (%): 526.47 ($[M+1]^+$,12], 525.41 (47), 481.35 (59), 437.37 (73), 393.31 (100), 349.26 (37), 305.21 (31), 284.38 (28), 238.26 (34), 148.84 (21).

2.55. 4-Amino-5-(4-metilfenil)-2-[(6-fenil-7*H*-1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (157)

154 Bileşiği (3.2 g, 0.01 mol) ve 2-bromo asetofenon (0.012 mol) mutlak alkol içinde 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı yavaşça karıştırarak kırılmış buz parçalarına döküldü ve katı K_2CO_3 ile nötralleştirildi. Gece boyunca durduktan sonra katı süzülürek ayrıldı, soğuk suyla yıkandı. DMSO:Su (1:1) ile karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (4.09 g, verim % 98) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 157 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.262-263 º C.



157

IR (KBr, υ, cm^{-1}): 3277-3200 (NH_2), 1708 (C=O), 1644,1506 ve 1463 (4C=N).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 2.34 (3H, s, CH_3), 4.42 (2H, s, CH_2), 5.33 (2H, s, NH_2), 5.58 (2H, brs, SCH_2), 7.27 (2H, d, arH, *J*=7.8 Hz), 7.54-7.62 (3H, m, arH), 7.87 (2H, d, arH *J*=7.8 Hz), 8.06 (2H, d, arH, *J* =7.4 Hz).

^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 20.89 (CH_3), 22.68 (CH_2, tiyadiazin), 38.49-40.17 (DMSO-d_6+CH_2), arC:[123.57 (C), 127.39 (2CH), 127.61 (2CH), 128.85 (2CH), 128.96 (2CH), 131.98 (CH), 133.12 (C), 139.74 (C)], 145.02 (C-5, triazol), 148.74 (C5+C-8, triazolotiyadiazin), 153.24 (C-3, triazol), 155.10 (C-2, triazolotiyadiazin).

EI MS m/z (%): 482.34 (19), 481.34 (87), 438.29 (22), 437.29 ($[M+1+H_2O]^+$, 100), 393.24 (94), 349.19 (69), 305.08 (22).

2.56. Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara) elde edildi. Bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 Roma, maya olarak *Candida tropicalis* ATCC 13803 ve *Candida albicans* ATCC 60193 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/ml konsantrasyonlarında DMSO'da çözüldü.

2.56.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [90, 91]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10^6 cfu/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit) olacak şeklinde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detriot, MI) kullanılarak 10^7 cfu/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detriot, 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 500 µg/50 mL olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 ºC'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çaplar ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

2.56.1.1. Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi

Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroz agar (PDA) besiyerinde bir hafta 30°C'de üretilmiş *Aspergillus niger* RSKK 4017 Suşu kullanıldı. PDA besiyeri hazırlanıp otoklav edildikten sonra 48 °C'ye soğutuldu ve 500 µg/ml miktarında madde miktarı içerecek şekilde 3 mL PDA ile karıştırılıp 3 mm çaplı petri kaplarına tevzi edildi [92, 93]. Besiyerleri donduktan sonra 5 mm çaplı silindir delici yardımıyla steril koşullarda petri ortasında agar blok kesildi. Her bir kimyasala aynı işlem yapıldı. Aynı delici yardımıyla bir haftalık *Aspergillus niger* kültüründe bloklar kesilerek önceden açılan kimyasal içerikli plakların içine yerleştirildi. Kültürler 5. günden itibaren 1 hafta süresince 30 °C de inkübasyon takip edildi. Plakta küf gelişiminin önlenim miktarının belirlenmesi ise, kimyasal madde ve çözücü içermeyen kontrol besiyeri ve yalnız çözücü içeren (DMSO) kontrol besiyerindeki küflerin gelişimi ile kıyaslayarak belirlendi (Tablo 1 ve Tablo 2).

2.56.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC)

Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) belirleme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla kullanılan besiyerleri; bakteriler için Mueller-Hinton agar (MHA) ve sıvı (MHB) (H.7.3) (Difco, Detroit, MI), maya mantarları için Yeast Nitrogen Base sıvı (YNBB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) ve Patates dekstroz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Test için kullanılan bakteriler MHA, mayalar ise PDA besiyerlerinde bir gecelik taze kültürleri hazırlandı. NCCLS standartlarının belirlediği yönteme göre minimal inhibisyon konsantrasyon testi uygulandı [90, 91]. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu μg/ml cinsinden belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin, mayalar için flukonazol ve standart çözücü kontrolü olarak da dimetil sulfoksit (DMSO) kullanıldı (Tablo 3).

Tablo 1. 116b, 118a, 121,122, 144-147, 149-151 bileşiklerinin antimikrobial aktivite sonuçları (mm).

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon çapları (mm)							
	Ec.	Yp.	Pa.	Ef.	Sa.	Bc.	Ct.	Ca.
116b	-	-	-	-	8	6	7	9
118a	-	-	-	-	10	-	-	-
121	-	-	-	-	7	7	-	8
122	-	-	-	-	8	6	7	9
144a	-	-	-	-	6	-	-	-
144b	34	28	35	30	30	22	-	-
144c	24	25	35	28	28	22	-	-
145c	30	22	>30	20	28	23	-	-
146a	25	22	30	20	24	20	-	-
146b	30	26	35	30	26	25	-	-
146c	28	22	30	25	30	25	-	-
147	-	-	-	-	8	9	6	6
149a	25	25	30	20	28	20	-	-
149b	28	25	30	25	30	25	-	-
150a	25	22	30	20	24	20	-	-
150b	30	30	35	24	26	22	-	-
151	-	-	-	-	-	8	-	-
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.	10	18	18	10	35	15		
Flu.							25	25

Ec*: Escherichia coli* ATCC 25922, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma ,Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Ct: *Candida tropicali*s ATCC 13803, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, Amp.: Ampisilin, Flu.: Flukonazol (—): Aktivite yok.

Tablo 2. 120, 132, 141a, 141b bileşiklerinin antimikrobial aktivite sonuçları (mm).

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)													
	Ec	Ea	Yp	Kp	Pa	Sa	Ef	Li	Bc	Ms	Ca	Ct	Sc	An
120	8	-	-	8	-	20	10	7	15	15	-	-	-	-
132	40	25	25	40	30	35	20	30	30	40	-	-	-	-
141a	30	15	12	30	15	15	6	-	15	40	-	-	-	-
141b	30	15	12	30	-	35	25	30	30	20	-	-	-	-
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.	10	10	>18	18	>18	35	10	10	15		-	-	-	-
Flu.											25	25	>25	ND

Ec: Escherichia coli ATCC 25922, Ea: Enterobacter aeroginosa ATCC 13048 Yp: Yersinia pseudotuberculosis ATCC 911, Kp: Klebsiella pneumoniae ATCC 13883, Pa: Pseudomonas aeruginosa ATCC 43288, Sa: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Ef: Enterococcus faecalis ATCC 29212, Li: Listeria monocytogenes ATCC 43251, Bc: Bacillus cereus 702 Roma, Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, *Ca: Candida albicans ATCC 60193 Ct: Candida tropicalis ATCC 13803,Sc: Saccharomyces cerevisiae RSKK 251, An: Aspergillus niger RSKK 4017 Amp.: Ampicillin, Flu.: Fluconazole, (—): no activity,* ND: Değerlendirilemedi.

Tablo 3. 118b, 140,153-157 bileşiklerinin antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL)**.**

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MIC) Değerleri									
	Ec	Kp	Yp	Ea	Pa	Sa	Ef	Bc	Ca	Ct
118b	>500	>500	>500	125	>500	125	125	>500	>500	>500
140	0.24	0.98	3.91	7.82	3.91	7.82	62.5	62.5	>500	>500
153	125	125	125	125	125	31.3	31.3	3.9	>500	>500
154	<0.12	0.24	<0.12	0.49	0.98	1.95	1.95	1.95	>500	>500
155a	125	125	125	125	125	62.5	62.5	15.6	>500	>500
155b	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	>500	>500
156	<0.12	<0.12	<0.12	0.24	0.98	0.49	0.98	0.49	>500	>500
157	>500	>500	>500	125	>500	125	125	>500	>500	>500
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.	10	>128	18	>128	18	35	10	15		
Flu.									<1	8

Ec: Escherichia coli ATCC 25922, Kp: Klebsiella pneumoniae ATCC 13883Yp: Yersinia pseudotuberculosis ATCC 911, Ea: Enterobacter aerogenes ATCC 13048 , Pa: Pseudomonas aeruginosa ATCC 43288, Sa: Staphylococcus aureus ATCC 25923, Ef: Enterococcus faecalis ATCC 29212, Bc: Bacillus cereus 702 Roma, Ca: Candida albicans ATCC 60193, Ct: Candida tropicalis ATCC 13803, Amp.: Ampisilin, Flu.: Flukonazol, (—): Aktivite yok.

3. TARTIŞMA

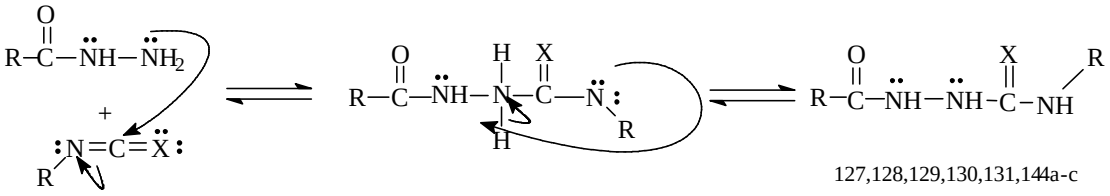
116a, 116b, 118a, 118b ve 120 Tipi 4,5-disubstitue-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on türevleri, ilk defa bu çalışmada karşılık gelen etil 2-(1-etoksiaril(alkil)etiliden) hidrazinkarboksilat ile birer primer amin olan (2-morfolin-4-iletil)amin, (2-furilmetil)amin ve (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amin bileşiği ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. 116a, 116b, 118a, 118b ve 120 nolu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında 11.31-11.61 ppm arasında -NH sinyalleri kaydedilmiştir. Bu bileşiklerin ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan (2-morfolin-4-iletil)amin, (2-furilmetil)amin ve (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amin'den gelen sinyaller, ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir.

116a, 118a ve 120 tipi bileşiklerinin ayrı ayrı etilbromoasetat ile reaksiyonları sonucu karşılık gelen asetat esterleri (121, 122, 123) elde edilmiştir. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında 1697 cm^{-1} - 1748 cm^{-1} arasında iki karbonil grubunun varlığı ile ester oluşumu desteklenmiştir. Bu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında, etoksikarbonilmetil grubundan ileri gelen pikler sırasıyla 4.49, 4.85, 4.49, (-$\underline{CH_2}CO_2CH_2CH_3$); 1.19, 1.19, 1.18 ppm ($CH_2CO_2CH_2\underline{CH_3}$) ve 4.12 ppm ($CH_2CO_2\underline{CH_2}CH_3$) değerlerinde görülmüştür. Buna ilaveten bu bileşiklerin (121, 122, 123) kütle spektrumlarında M+Na pikleri görülmektedir. Bu bileşiklerin karşılık gelen hidrazidlere (124, 125, 126) dönüştürülmesi ile ester grubundan ileri gelen pikler ^{1}H ve ^{13}C NMR spektrumlarında kaybolmuş, onun yerine –$NHNH_2$ grubundan ileri gelen sinyaller yaklaşık 9.20 ppm (-NH) ve 4.26-4.82 ppm (-NH_2) değerlerinde ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında, 3100-3350 cm^{-1} aralığında görülen absorpsiyon bandları –$NHNH_2$ grubundan ileri gelmektedir. Bunlara ilaveten, bu bileşiklerin kütle spektrumlarında M^+, M+1 piklerinin varlığı, önerilen yapıyı desteklemektedir.

Birer karbotiyoamid türevi olan 127, 128, 129, 144a-c nolu bileşiklerinin sentezi, karşılık gelen hidrazidlerin çeşitli izotiyosiyanatlarla etkileştirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Denklem 37'de gösterildiği üzere, hidrazidlerin izotiyosiyanatlara nükleofilik katılmasını içeren bu reaksiyon, amino grubunun izotiyosiyanat fonksiyonunun karbonuna nükleofilik olarak saldırısı ile başlamaktadır. Karbotiyoamid türevleri olan 127, 128, 129, 144a-c nolu bileşiklerinin IR spektrumlarında –NH gerilimleri 3153-3371 cm^{-1} aralığında görülürken –C=S sinyalleri 1180-1202 cm^{-1} aralığında ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklere ait ^{1}H NMR

spektrumlarında, üçer adet –NH- grubunun varlığını gösteren sinyaller 8.57- 10.38 ppm arasında gözlenmiştir. 144a-c için -NH grubuna ait olan sinyaller D_2O ilavesi ile kaybolmuştur. Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında ise, C=S sinyaline ait değerler 167.77 ppm-182.48 ppm aralığında gözlenmiştir.

Birer karboksamid türevi olan 130 ve 131 bileşiklerin sentezi karşılık gelen hidrazidlerin benzilizosyanat ile reaksiyonundan gerçekleştirilmiş ve reaksiyon, Denklem 37'deki gibi ilerlemektedir.

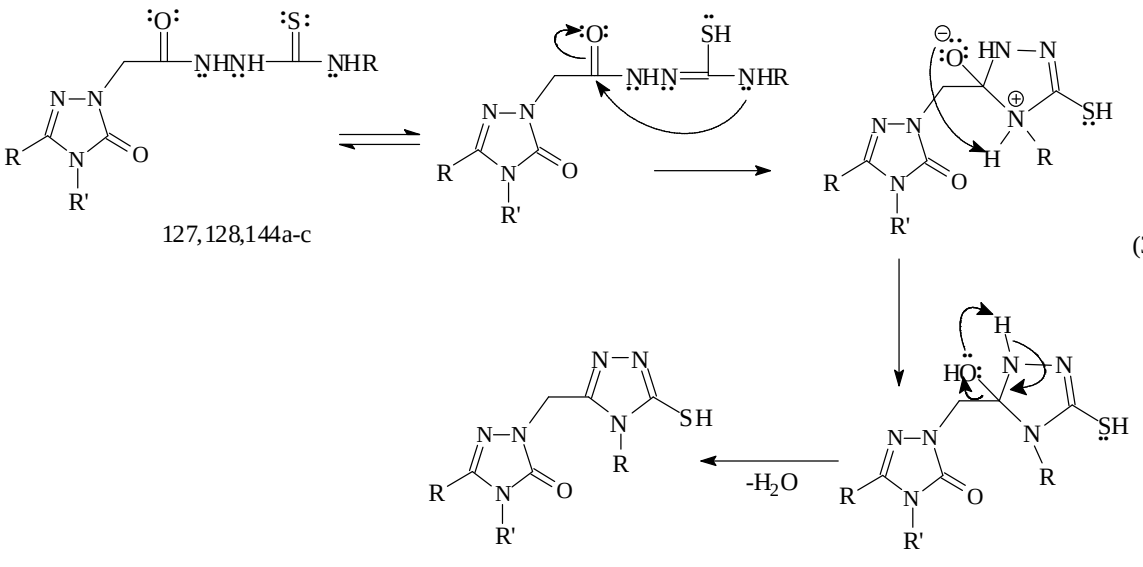


(37)

127,128,129,130,131,144a-c

X= O, S

127, 128, 131 ve 144a-c nolu ürünlerin bazik ortamda halka kapanmaları 132, 133, 134 ve 146a-c nolu bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 38). 132, 133, 146a-c bileşiklerin yapılarında yer alan –SH grubu ^1H NMR spektrumlarında sırasıyla 13.91-14.00 ppm'de rezonans olurken IR spektrumunda ise, 2708-2854 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin kütle spektrumlarında M^+, M+1 piklerinin varlığı, önerilen yapıları desteklemektedir. 134 Nolu bileşikte ise –NH sinyali 11.87 ppm'de gözlenmektedir ve bileşiğin IR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumlarıda yapıyı desteklemektedir.

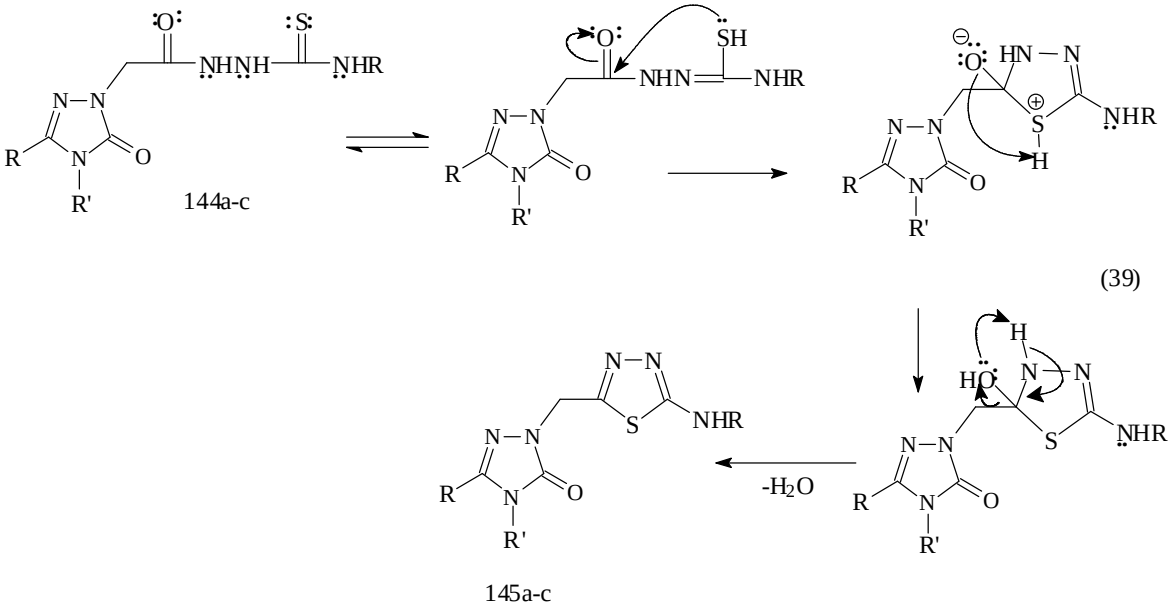


(38)

127,128,144a-c

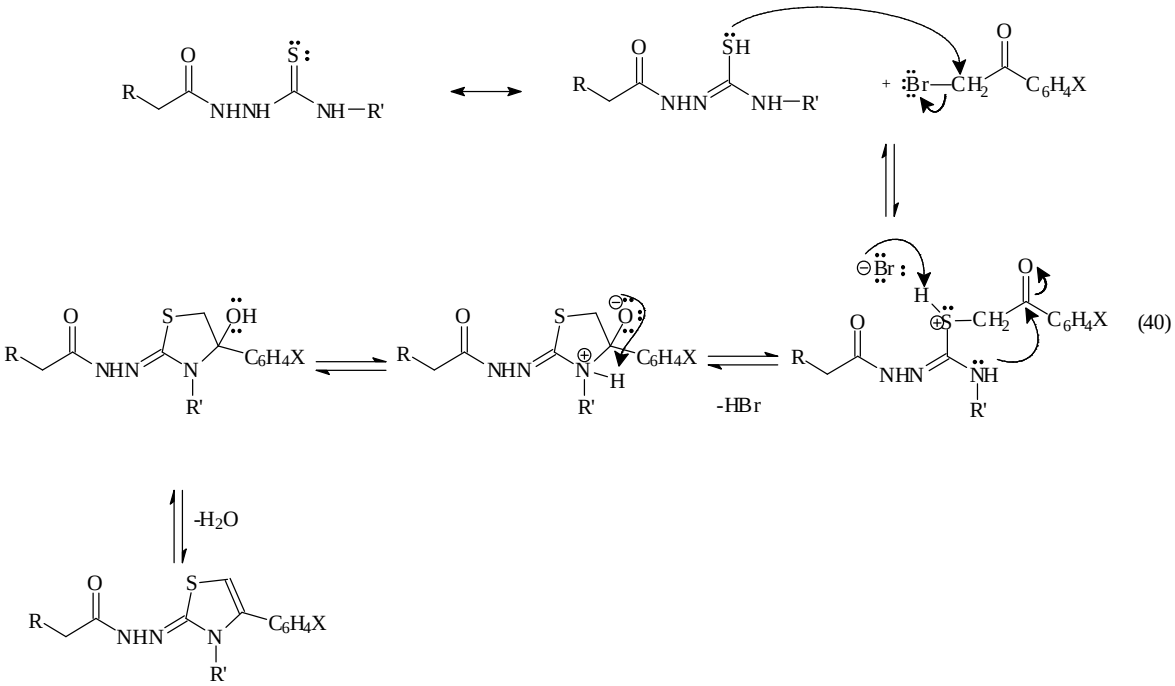
132,133,146a-c

144a-c Nolu karbotiyoamid türevlerinin derişik H_2SO_4 ile muamelesi, karbotiyoamid yan zincirinin 1,3,4-tiyadiazol halkası oluşturacak şekilde kapanmasına neden olmaktadır. Halka kapanması, kükürt atomunun amid karboniline saldırısı ile başlamakta ve bir mol su eliminasyonu ile 1,3,4-tiyadiazol türevleri ele geçmektedir (Denklem 39). Halka kapanmasıyla elde edilen 145a-c bileşiklerinin ^{1}H NMR spektrumlarında bir adet –NH grununun varlığını gösteren sinyal sırasıyla 10.36, 10.37 ve 10.26 ppm değerinde görülmektedir.



(39)

127 ve 128 Tipi karbotiyoamid türevlerinin fenaçil bromürler ile reaksiyonu Denklem 40'da gösterildiği şekilde ilerlemektedir. 135 ve 136 bileşiklerinin ^{1}H NMR spektrumlarında –NH grubundan ileri gelen sadece bir sinyalin gözlenmesi ve kullanılan fenaçil bromürden gelen ilave sinyallerin varlığı kondenzasyonu desteklemektedir. Bu bileşiklerin Kütle spektrumları da önerilen yapıları desteklemektedir.



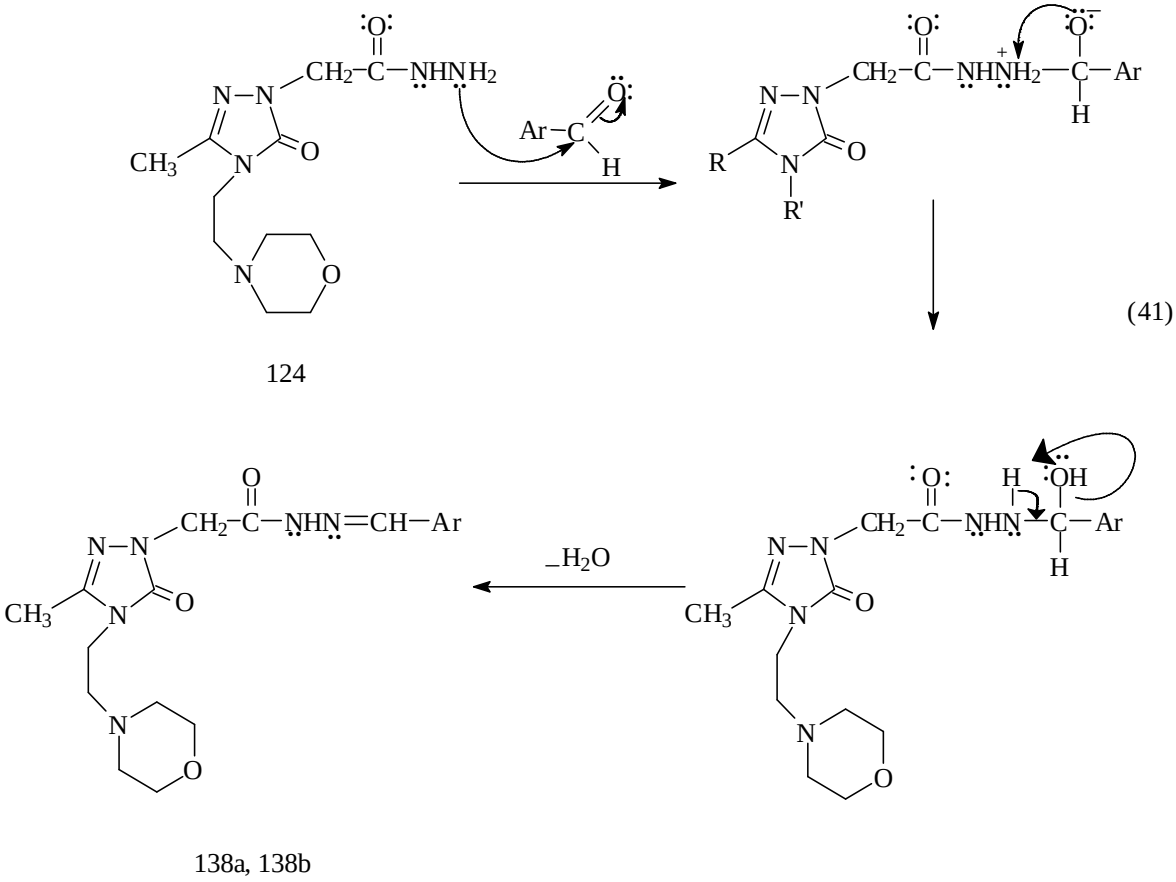
(40)

135: X= -Cl
136: X= -NO_2

128 tipi karbotiyamid bileşiğinin kloroasetik asitle reaksiyonundan elde edilen 137 tipi bileşiğin IR spektrumunda C=O grubuna ait üç adet sinyal gözlenirken, ^{1}H NMR spektrumunda ise 10.52 ppm'de -NH grubundan ileri gelen sadece bir sinyal gözlenmektedir.

124 Tipi hidrazitin değişik aromatik aldehitlerle reaksiyonları sonucu karşılık gelen Schiff bazları (138a, 138b) elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar, hidrazit yapısında yer alan serbest amino grubunun aldehitin karbonil karbonuna beklenen nükleofilik saldırısı ve katılması ile başlamakta ve reaksiyon bir mol su eliminasyonu ile son bulmaktadır (Denklem 49).

Elde edilen Schiff bazlarının (138a, 138b) ^{1}H NMR spektrumlarında başlangıç bileşiğinde var olan –NH<u>NH_2</u> grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmamaktadır; onun yerine 138a için 7.99 ve 8.21 ppm'de, bir protona karşılık gelen sinyaller imin bağına aittir. Bu sinyallerin ikişer setler halinde gözlenmesi trans/cis amid konformerlerinin varlığından kaynaklanmaktadır. 138b için ise 8.10 ppm'de –N=CH- için tek bir sinyal gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumlarında bu gruba ait sinyaller ise sırasıyla 144.53 ve 141.55 ppm'de kaydedilmiştir. Kütle spektrumlarında M+1 piklerinin varlığı, yapıyı desteklemektedir.



(41)

124

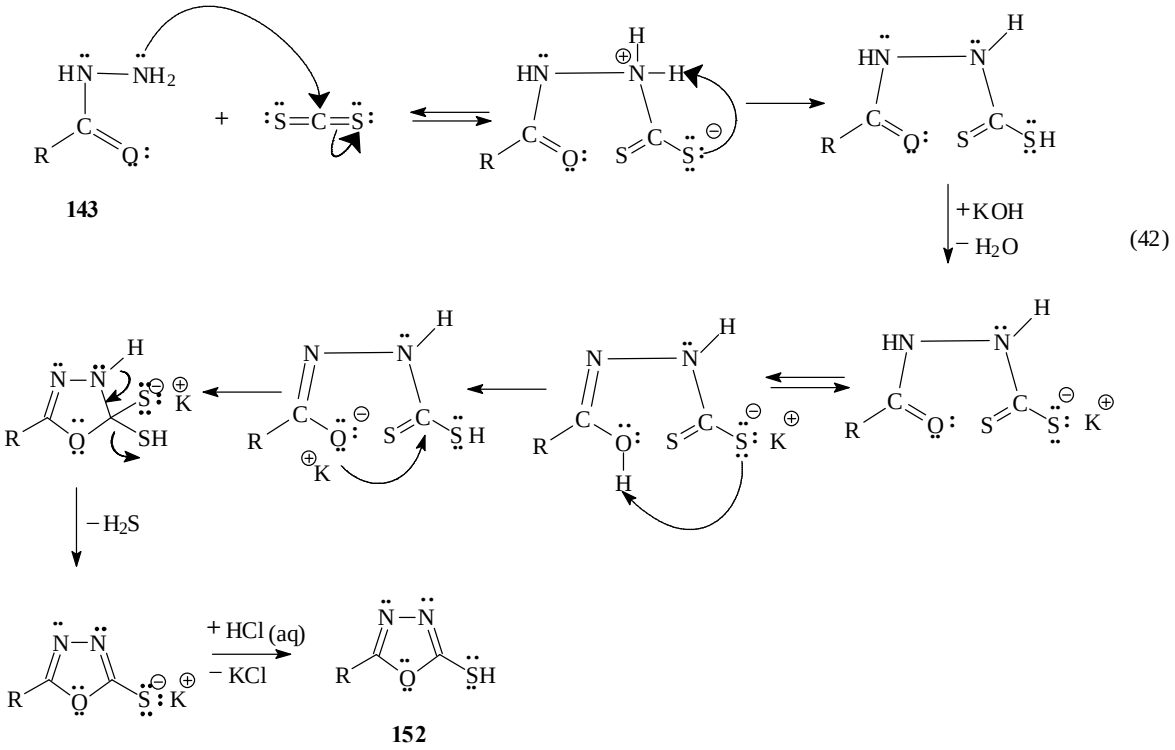
138a, 138b

Schiff bazları olan 149a, 149b, 150a, 150b, 153 ve 156 nolu bileşiklerin sentezi daha önce bahsedilen 138a ve 138b nolu bileşiklerin sentez mekanizmasıyla benzerdir (Denklem 41). Bu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında, $–NH_2$ grubundan ileri gelen sinyalin gözlenmezken –N=CH- grubun varlığını gösteren pikler sırasıyla 9.14-10.08 ppm aralığında kaydedilmiştir. Ayrıca kütle spektrumunda M^+ ve M+1 piklerinin varlığı da yapıyı desteklemektedir.

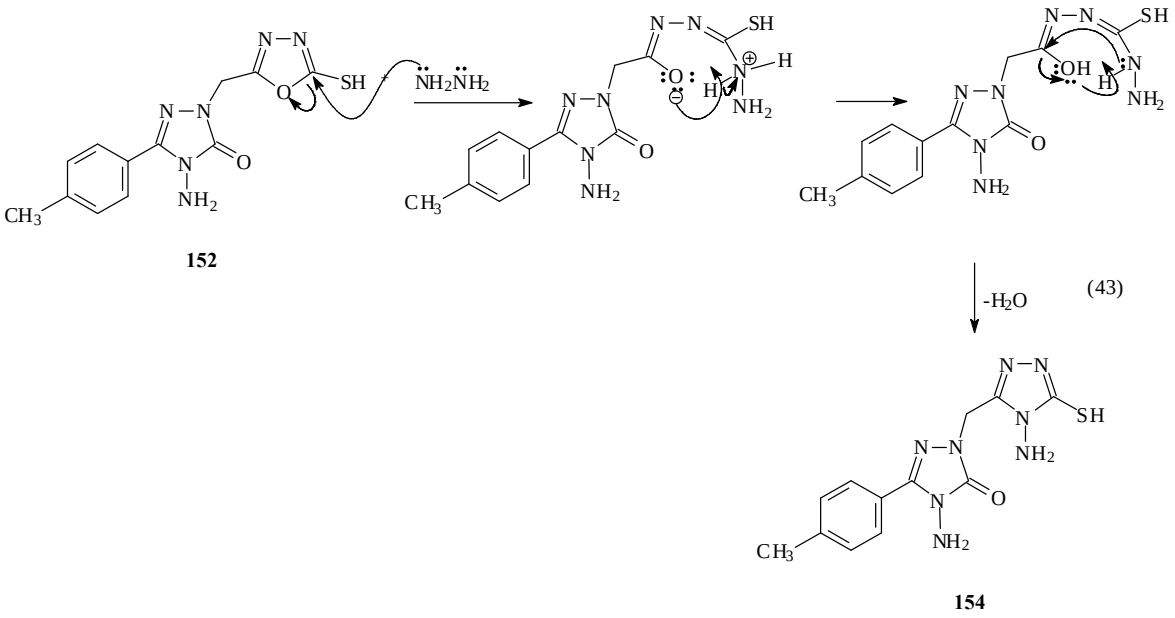
116a, 116b, 118a ve 118b bileşikleri değişik sulfonil klorürlerle muamele edilerek 139a, 139b, 140, 141a, 141b ve 142a-c bileşikleri sentez edilmiştir. Bu adımda sentezlenen yeni bileşiklerden de yapıları ile uyumlu spektroskopik veriler elde edilmiştir.

146b ve 146c bileşiklerinin etanol içinde metalik sodyum varlığında alkil halojenürler ile muamelesi, -S-alkil türevlerinin (147 ve 148) oluşumu ile sonuçlanmıştır. 147 ve 148 bileşiklerinin ^{1}H ve ^{13}C NMR spekturumlarında, alkil grubundan ileri gelen pikler ilgili kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkarken, –SH grubuna işaret eden herhangi bir sinyalin bulunmadığı görülmektedir. Bu ürünlerin IR spektrumlarında –SH grubuna işaret eden herhangi bir sinyal de bulunmamaktadır.

Bir hidrazid olan 143 nolu bileşiğinin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonu, hidrazid -NH_2'sinin karbon disülfür molekülünün karbonuna nükleofilik katılması ve halka kapanması üzerinden 5-merkapto-1,3,4-oksadiazol (152) türevinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 42). Bu bileşiğin IR spektrumunda, –SH gerilimden ileri gelen sinyal 2750 cm^{-1}'de görülürken bu grup ^1H NMR spektrumunda 14.65 ppm'de kaydedilmiştir.



152 nolu bileşiğin hidrazin hidrat ile reaksiyonu, hidrazin molekülünün nükleofilik saldırısı ile 1,3,4-oksadiazol halkasının açılıp farklı bir şekilde kapanması ile 4-amino-1,2,4-triazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış ve 154 bileşiği elde edilmiştir. 154 Nolu bileşiğin IR spektrumunda 3307-3185 cm^{-1}'de görülen –NH_2 absorpsiyonu ve ^1H NMR spektrumunda gözlenen 5.35 ve 5.62 ppm'de görülen –NH_2 pikleri, yapıyla uyum içindedir. Bu bileşiklerin ^{13}C NMR ve kütle spektrumları da yapılarını doğrular niteliktedir (Denklem 43).



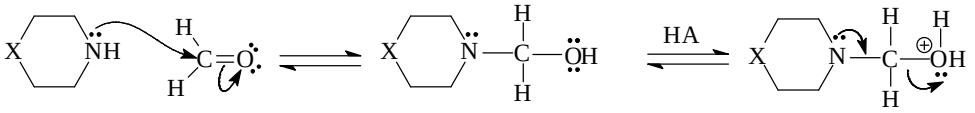
152

154

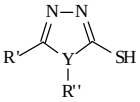
(43)

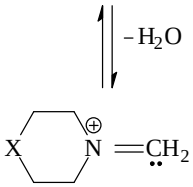
150a ve 153 nolu bileşiğin diklorometan içinde formaldehit varlığında metil piperazin ve morfolin ile oda sıcaklığında ayrı ayrı reaksiyonu sonucu karşılık gelen Mannich bazları olan 151, 155a ve 155b bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 44). Bu bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarında –SH grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmamasına karşın, metil piperazin veya morfolin halkasının varlığından ileri gelen ilave pikler ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında gözlenmiştir.

1. Basamak:



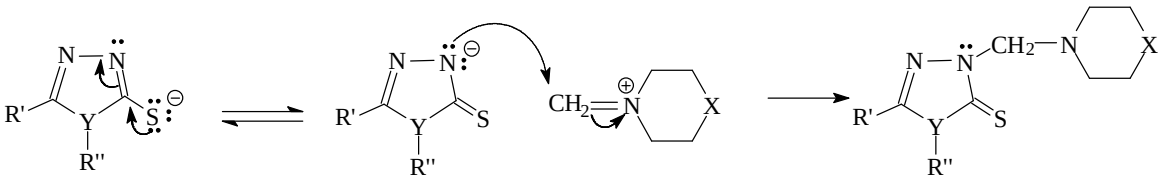
X= O, -NCH_3

HA = 



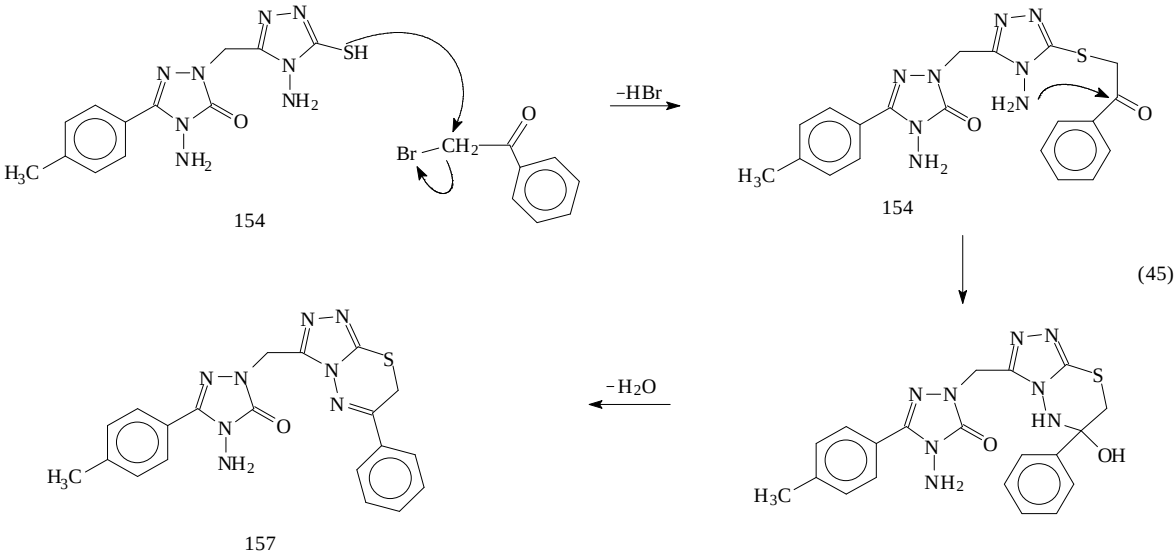
(44)

2. Basamak:



Y= O, N

154 Tipi bileşiklerde bitişik konumlarda –SH ve $–NH_2$ gruplarının bulunması, daha ileri halka kaynaşmaları için hazır nükleofilik merkez görevi görmektedir. Bu bileşiğin 2-bromoasetofenon ile reaksiyonu sonucunda halka kaynaşması meydana gelerek 157 nolu bileşik elde edilmiştir. Bu bileşiğin ^{1}H NMR ve IR spektrumlarında başlangıç bileşiğinde bulunan –SH ve $–NH_2$ sinyallerinin bulunmadığı gözlenmiştir. Bu bileşik için elde edilen spektral veriler önerilen yapıyı desteklemektedir (Denklem 45).



Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobial özellikleri incelenmiş ve içlerinde aktivite gösterenlere ait sonuçlar Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'de sunulmuştur. Tablo 1'e bakıldığında, birer 4,5-dialkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on türevi olan 116b ve 118a bileşikleri, 121 nolu ester, bir karbotiyoamid olan 144a, 147 nolu etillendirilmiş triazol bileşiği ve bir Mannich bazı olan 151 bileşiği Gram pozitif kok olan *Staphylococcus aureus* (Sa.), sporlu basil olan *Bacillus cereus* (Bc.) ve maya mantarları olan *Candida tropicalis* (Ct.) ve *Candida albicans* (Ca.)'ın bir veya bir kaçına karşı aktif oldukları görülmektedir. Tablo 1'de görüldüğü üzere, birer karbotiyamid olan 144b, 144c, bir 1,3,4-tiyadiazol olan 145c ve birer 5-merkapto-1,2,4-triazol türevleri olan 146a-c bileşikleri ve birer 4-{[(4-substituefenil)metilen]amino}-2-[(5-merkapto-4-aril-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on türevi olan 149a, 149b, 150a, 150b nolu bileşikler patojen olabilen mayalardan Ct. ve Ca. hariç, Gram negatif enterik bakteriler olan *Escherichia coli* (Ec.), *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp.), Gram negatif nonfermentatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), Gram pozitif kok ve streptokoklar *Enterococcus faecalis* (Ef.), Sa. ve Bc. mikroorganizmalarına karşı iyi derecede aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

Tablo 2'de 5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (120), 2-[(4-benzil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (132) ve 4-(2-furilmetil)-5-metil-2-arilsulfonil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (141a, 141b) bileşiklerinin antimikrobial aktivite sonuçları görülmektedir. Buna göre bu bileşikler, maya mantarları hariç test mikroorganizmalarının hemen hemen hepsine karşı iyi derecede aktivite göstermiştir.

Tablo 3'de ise, 118b, 140, 153, 154, 155a, 155b, 156 ve 157 nolu bileşiklerin antimikrobial aktivite sonuçları Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MIC) olarak verilmiştir. Buna göre, 5-benzil-4-(3-furilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (118b) ve 4-amino-5-(4-metilfenil)-2-[(6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (157) bileşiklerinin gram negatif enterik bakteri olan *Enterobacter aerogenes* (Ea.), Sa. ve Ef. mikroorganizmalarına karşı iyi derecede aktivite gösterdikleri görülmektedir. 5-Benzil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2-[(4-nitrofenil)sulfonil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (140), 4-{[(4-florofenil)metilen] amino}-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (153), 4-amino-2-[(4-amino-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (154), birer mannich bazı olan 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-{[4-alkilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155a, 155b) ve bir Schiff bazı olan 4-{[(2-hidroksifenil)metilen]amino}-2-[(4-{[(2-hidroksifenil)metilen]amino}-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (156) bileşiklerin de Ca. ve Ct. hariç iyi derecede aktivite gösterdikleri gözlenmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışmamızda başlangıç maddesi olarak kullanılan 116a, 116b, 118a, 118b ve 120 nolu bileşikler, karşılık gelen etil 2-(1-etoksiaril(alkil)etiliden)hidrazinkarboksilat'ların primer amin ile etkileştirilmesi sonucu elde edilmişken yine başlangıç bileşiği olarak kullanılan 2-[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (143) bileşiği literatürde bildirilen yöntemlere göre sentez edilmiştir [78].
Çalışmanın bu bölümünde 116a, 118a ve 120 nolu bileşiklerinin öncelikle etil bromoasetat ve ardından hidrazin hidrat ile reaksiyonu, daha ileri sentezler için önemli birer ara ürün olma özelliği taşıyan hidrazit yapısına sahip bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Hidrazit türevleri olan 2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (124), 2-[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (125) ve 2-[3-metil-5-okso-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (126) bileşiklerinin izotiyosyanatlarla ve izosyanatlarla reaksiyonundan karbotiyoamid ve karboksamid türevleri elde eilmiştir. Ayrıca 143 nolu bileşiğin değişik izotiyosiyanatlarla reaksiyonundan da 144a-c bileşikleri elde edilmiştir. Elde edilen *N*-benzil-2-{[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}hidrazin karbotiyoamid (127), 2-{[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenil hidrazinkarbotiyoamid (128), *N*-benzil-2-{[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil} hidrazinkarboksamid (131), 2-{[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-fenil hidrazinkarbotiyoamid (144a), 2-{[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarbotiyoamid (144b) ve 2-{[4-amino-3-(4-metilfenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(4-metilfenil) hidrazinkarbotiyoamid (144c) bileşikleri ayrı ayrı olmak üzere bazik muameleye tabii tutulmuş ve yan zincirin halkalanması ile sırasıyla karşılık gelen 2-[(4-benzil-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (132), 4-(2-furilmetil)-5-metil-2-[(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (133), 2-[(4-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(2-furilmetil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (134), 4-amino-2-[(5-merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (146a), (4-amino-2-{[5-merkapto-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-

triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146b) ve 4-amino-2-{[5-merkapto-4-(4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (146c) bileşikleri elde edilmiştir. 144a-c Bileşiklerinin asidik ortamda halka kapanma reaksiyonları karşılık gelen 4-amino-2-[(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)methil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145a), 4-amino-2-({5-[(4-fllorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145b) ve 4-amino-2-({5-[(4-metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (145c) bileşikleri elde edilmiştir.

127 ve 128 nolu bileşiklerin fenaçil bromürlerle kondenzasyonu ile *N*'-[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-[3-metil-4-(2-morfolin-4-iletil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazit (135) ve 2-[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-[4-(4-nitrofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden] asetohidrazid (136) bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca 1,3-tiyazolidinon türevi olan 2-[4-(2-furilmetil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*'-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden] asetohidrazid (137) bileşiği 128 nolu bileşiğin kloroasetik asit ile muamelesi ile elde edilmiştir. 116a, 116b, 118a ve 118b nolu bileşiklerinin değişik sülfonilklorürler ile etkileştirilmesi sonucu sülfonamid bileşikleri 139a, 139b, 140, 141a, 141b ve 142 a-c bileşikleri sentezlenmiştir.

146b ve 146c bileşiğinin farklı alkil halojenürlerle alkilleme reaksiyonu gerçekleştirilerek sırasıyla 4-amino-2- {[5-(etiltiyo)-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (147) ve 4-amino-2-{[4-(4-metilfenil)-5-(metiltiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (148) bileşikleri elde edilmiştir. 143 Nolu bileşiğin potasyum hidroksit / karbondisülfür ile halka kapanmasına uğrayarak oksadiazol türevi olan 4-amino-2-[(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (152) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Oksadiazol türevinin (152) hidrazin hidrat ile muamelesi, yine daha ileri halka kapanmaları ve kaynaşmış halka sistemlerinin elde edilmeleri için kullanışlı ara ürünler olan 4-amino-2-[(4-amino-5-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (154) bileşiği oluşumuna yol açmıştır. 154 Nolu bileşiğin 2-bromoasetofenon ile reaksiyonundan kaynaşmış halka sistemine sahip 4-amino-5-(4-metilfenil)-2-[(6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (157) bileşiği elde edilmiştir.

150a ve 153 nolu bileşikleri Mannich bazlarına dönüştürülmek suretiyle morfolin veya metil piperazin halkası gibi farklı farmakofor gruplar moleküle sokulmak suretiyle muhtemel biyoaktif bileşikler olan 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il} metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (151), 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-{[4-(morfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155a) ve 4-{[(4-florofenil)metilen]amino}-5-(4-metilfenil)-2-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (155b) bileşikleri elde edilmiştir.

Serbest amino grubu içeren bileşiklerden 124, 146a, 146b, 152 ve 154 nolu bileşiklerin çeşitli aldehitlerle reaksiyonu karşılık gelen Schiff bazları olan 138a, 138b, 149a, 149b, 150a, 150b, 153 ve 156 nolu ürünleri ile sonuçlanmıştır.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin erime noktaları tayin edilmiş ve bütün bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleriyle ve bazıları da elementel analiz ile aydınlatılmış, antimikrobial aktiviteleri incelenmiştir.

Sentezlenen 55 adet yeni bileşiklerin tamamının antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve sentezlenen 55 bileşikten 19'unun iyi derecede, 7'sinin orta derecelerde olmak üzere 26 bileşiğin antimikrobial aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler ile 107T333 nolu TUBİTAK projesi ve 2007.111.002.6 nolu BAP projeleri tamamlanmıştır.

Bu doktora çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerden 144-157 arasındaki toplam 21 bileşik 2 ayrı makale halinde European Journal of Medicinal Chemistry ve Turkish Journal of Chemistry adlı dergide yayınlanmıştır. Bu çalışmada sentezlenen ve henüz yayın için sunulmamış bileşiklerin makale haline getirilmesi çalışmaları da devam etmektedir.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen heterohalkaların herbiri, oldukça geniş farmakolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı sentez kimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler, kendilerinin muhtemel biyoaktif bileşikler olmaları yanında, birçoğunun -NH_2, -SH, -NH gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif bileşiklerin sentezi için uygun ara ürünler olma özelliği de taşımaktadır. Literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada sentezlenen Schiff bazlarının β-laktam halkası içeren bileşiklerin sentezinde başlangıç bileşikleri olarak kullanılabilecekleri görülmektedir. Ayrıca yine bu çalışmada sentezlenen ve 1,2,4-triazol halkasının bitişik konumlarında birer –NH_2 ve -SH grubu içeren bileşikler, triazolotriazin, triazolotiyadiazol, triazolotriazoller gibi kaynaşmış değişik heterohalka içeren bileşiklerin sentezinde uygun ara ürün olma özelliği taşımaktadır.

Yapıları ve literatür bilgileri göz önüne alındığında, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal özellik dışında değişik biyolojik ve farmakolojik aktivitelerin araştırılmasına olanak sağlayacak özellikler taşıdıkları açıkça görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Silverman, R., B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Second Edition, Illinois, 2004.

2. Pablos-Mendez, A., Raviglione, M. C., Laszlo, A., Binkin, N., Rieder, H. L., Bustreo, F., Chon, D. L. Weezenbeek, C. S. L., Kim, S. J., Chaulet, P. ve Nunn, P., Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997, N. Engl. J. Med. 338 (1998) 1641-1649.

3. Mallikarjuna, B. P., Sastry, B. S., Kumar, G. V. S., Rajendraprasad, Y., Chandrashekar, S. M. ve Sathisha, K., Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazide analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring system- A novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4739-4746.

4. Kumar, G. V. S., Prasad Y. R., Mallikarjuna, B. P. ve Chanrashekar, S. M., Syntheses and pharmacological of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5120-5129.

5. Chandra, J., N., N., Sadashiva, C., T., Kavitha, C., V. ve Rangappa, K., S., Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel *N*-alkyl and *N*-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine, Bioorg. Med. Chem. 14 (2006) 6621-6627.

6. Patil, B., S., Krishnamurthy, G., Naik, H. S. B., Latthe, P. R. ve Ghate, M., Synthesis, characterization and antimicrobial studies of 2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-4-(2-arylsulfanyl-ethyl)-2,4-dihydro-[1,2,4] triazolo-3-ones and their corresponding sulfones, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 3329-3334.

7. Solomon, V. R., Hua, C. ve Lee, H., Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach, Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 1563-1572.

8. Hu, C., Solomon, V. R., Ulibarri, G. ve Lee, H., The efficacy and selectivity of tumor cell killing by Akt inhibitors are substantially increased by chloroquine, Bioorg.Med. Chem. 16 (2008) 7888-7893.

9. Hu, C., Solomon, V. R., Cano, P. ve Lee, H., 4-aminoquinoline derivative that markedly sensitizes tumor cell killing by Akt inhibitors with a minimum cytotoxicity to non-cancer cells, Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 705-709.

10. Kouznetsov, V. V. ve Gomez-Barrio, A. A., Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation, Eur. J. Med. Chem. 44 (2009) 3091-3113.

11. Adamec, J., Beckert, R., Weiss, D., Klimesova, V., Waisser, K., Mollmann, U., Kaustova, J. ve Buchta, V., Hybrid molecules of estrone: New compounds with potential antibacterial, antifungal, and antiproliferative activities, Bioorg. Med. Chem. 15 (2007) 2898-2906.

12. Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A. ve Shekari, M., Syntheses of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 32 (1995) 1235-1239.

13. Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A. ve Sancak, K., 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, Eur. J. Med. Chem., 39, 9 (2004) 793-804.

14. Amir, M. ve Shikka, K., Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, 6 (2004) 535-545.

15. Bonde, G. C. ve Gaikwad, N., Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 2151-2161.

16. Dolezal, M., Jampilek, J., Osicka, Z., Kunes, J., Buchta, P. ve Vichova, P., Substitued 5-aroylpyrazine-2-carboxylic acid derivatives: synthesis and biological activity, II Farmaco, 58 (2003) 1105-1109.

17. Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Aline, P. ve Chenault, J., Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (2002) 2105-2108.

18. Somchit, N., Wong, C. W., Zuraini, A., Bustamam, A. A., Hasiah, A. H., Khairi, H. M., Sulaiman, M., R. ve Israf, D. A., Involvement of Phenobarbital and SKF 525A in the Hepatotoxicity of Antifungal Drugs Itraconazole and Fluconazole in rats, Drug and Chemical Toxicology, 29 (2006) 237–253.

19. Rostom, S. A. F., Ashour, H. M. A., Abd El Razik, Abd El Fattah, H. A., Abd El Fattah, H. ve El-Din, N., N., Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: Synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 2410–22.

20. Sahoo, P. K., Sharma, E. R. ve Pattanayak, E. P., Synthesis and evaluation of 4-amino-5-phenyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiol derivatives as antimicrobial agents, Med. Chem. Res., 19, 127–35, (2010).

21. Rao, G. K., Rajasekran, S. ve Attimard, M., Synthesis and anti-microbial activity of some 5-phenyl-4-substituted amino-3-mercapto (4H), 1,2,4-triazoles, Indian J. Pharm. Sci., Nov-Dec. (2000) 475-477.

22. Patel, K. D., Mistry, B. D. ve Desai, K. R., Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,4-triazoles, J. Indian Chem. Soc., 79 (2002) 964-965.

23. Udupi R. H., Kushnoor A. ve Bhatt A. R., Triazoles: As a Promising Medicinal Agents, J. Indian Chem. Soc. 76 (1999) 461-62.

24. Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. ve Demirbaş, A., Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-Alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents, Bioorgan.Med.Chem. 10 (2002) 3717-3723.

25. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis and Antitumor Activities of Some New 4-(1-Naphthylidenamino)- and 4-(1-Naphthylmethylamino)-1,2,4-Triazol-5-one Derivatives, Turk.J.Chem., 28 (2004) 679-690.

26. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis of Novel 4-Alkylidene- and 4-Alkylamino-5-Oxo-4,5-Dihydro-[1,2,4]Triazole Derivatives and Investigation of Their Antitumor Activities, Turk.J.Chem., 28 (2004) 559-571

27. Sung K. ve Lee A. R., Synthesis of [(4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic acids and their analogues as possible antiinflammatory agents, Heterocyclic Chem., 29 (1992) 1101-1109.

28. Mhalaskar, M. Y., Shah, M. H. ve Nikam, S. T., Further studies in substitued 4H-1,2,4- Triazoles for Possible Hypoglycemic Activity, J.Med. Chem., 14 (3) (1971) 260-262.

29. Mullican, M. D., Wilson, M. W., Connor, D. T. ve Dyer, R. D., Desiggn of 1.3.4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles as orally active, nonulcerogenic anti-anflammatory agents, J. Med. Chem., 36 (1993) 1090-1099.

30. Gupta, A. K. S. ve Misra, H. K., Synthesis and Biological Activity of 1,2,4- Triazoles, Ind. J. Chem., 17 (1979) 185-187.

31. Kane, M. J., Dudley, M. W., Sorensen, M. S. ve Miller, F. P., 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazoles-3'-thiones as potential antidepressant agent, J. Med. Chem., 31 (1988) 1253-1258.

32. Kaplancıklı, Z. A., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Altıntop, M. D. ve Can, Ö. D., New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 4383-4387.

33. Betti, L., Botta, M., Corelli, F., Floridi, M., Fossa, P., Giannaccini, G., Manetti, F., Strappaghettic, G. ve Corsano, S., α-Adrenoceptor Antagonists. Rational Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Trazodone-like Compounds, Bioorg. Med. Chem., Lett., 12 (2002) 437-440.

34. Delgado, J. N. ve Remers, W. A., Text Book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10th Edn., J., B., Lippincott Company, Philadelphia, (1998) 189.

35. Smith, B. J. ve Bickel, W. K., Effects of alprazolam, caffeine, and zolpidem in humans trained to discriminate triazolam from placebo, Drug and Alcohol Dependence 61 (2001) 249-260.

36. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N. ve Karaoğlu, S. A., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem.,44 (2009) 2896-2903.

37. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C. ve Tozkoparan, B., Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversistesi Yayınları, 2004.

38. Jonesa, R, N. B., Biedenbacha, D. J. ve Anderegg, T. R., In vitro evaluation of AZD2563, a new oxazolidinone, tested against unusual Gram-positive species, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 42 (2002) 119–122.

39. Gordeev M. F., Luehr, G. W., Hui, H. C., Gordon, E. M. ve Patel, D. V., Combinatorial Chemistry of Natural Products: Solid Phase Synthesis of D- and L-Cycloserine Derivatives, Tetrahedron 54 (1998) 15879-15890

40. Marvola, M., Pirjola, J. ve Huikari, A., The effect of some viscosity-enhancing agents on the intestinal absorption of sulfafurazole in the rat, International Journal of Pharmaceutics, 3 (1979) 13-22

41. Rossiter, S., Peron, J. M., Whitfieldc, P. J. ve Jones, K., Synthesis and anthelmintic properties of arylquinolines with activity against drug-resistant nematodes, Bioorg. Med. Chem.Lett., 15 (2005) 4806–4808.

42. Thomas, A. A., Huerou, Y. Le., Meese J. D., Gunawardana, I., Kaplan, T., Romoff T. T., Gonzales, S. S., Condroski, K., Boyd, S. A., Ballard, J., Bernat, B., DeWolf, W., Han, M., Lee, P., Lemieux, C., Pedersen, R., Pheneger, J., Poch, G., Smith, D., Sullivan, F., Weiler, S., Wright, S. K., Lin, J., Brandhubera, B. ve Vigersa, G., Synthesis, in vitro and in vivo activity of thiamine antagonist transketolase inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2206–2210.

43. Almajan, G. L., Innocenti, A., Puccetti, L., Manole, G., Barbuceanu, S., Saramet, I., Scozzafava, A. ve Supuran, C. T., Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols, Bioorg Med. Chem. Lett., 15 (2005) 2347-2352.

44. Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T. ve Altinok, G., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones, II Farmaco, 57 (2002) 101-107.

45. Karakuş, S. ve Rollas, S., Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N '-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas, II Farmaco, 57 (2002) 577-581.

46. Temperini, C., Cecchi, A., Scozzafava, A. ve Supuran, C. T., Carbonic anhydrase inhibitors. Comparison of chlorthalidone, indapamide, trichloromethiazide, and furosemide X-ray crystal structures in adducts with isozyme II, when several water molecules make the difference, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 1214-1221.

47. Stephenson, G. A. ve Diseroad, B. A., Structural relationship and desolvation behavior of cromolyn, cefazolin and fenoprofen sodium hydrates, International Journal of Pharmaceutics, 198 (2000) 167-177.

48. Crucq, A. S., Slegers, C., Deridder, V. ve Tilquin, B., Radiosensitivity study of cefazolin sodium, Talanta, 52 (2000) 873-877.

49. Lafuente, R. F. ve Guisan, J. M., Chemoenzymatie One-pot Synthesis of Cefazolin from Cephalosporin C in Fully Aqueous Medium, Involving Three Consecutive Biotransformations Catalyzed by D-Aminoacid Oxidase, Glutaryl Acylase and Penicillin G Acylase, Tetrahedron Lett., 38 (1997) 4693-4696

50. Das, B. C., Madhukumar, A. V., Anguiano, J., Kim, S., Sinz, M., Zvyaga, T. A., Power, E. C., Ganellin, C. R. ve Mani, S., Synthesis of novel ketoconazole derivatives as inhibitors of the human Pregnane X Receptor (PXR; NR1I2; also termed SXR, PAR), Bioorg. Med. Chem. Lett., 18 (2008) 3974-3977.

51. Navarro, M., Pen˜a, N. P., Colmenares, I., Gonza´lez, T., Arsenak, M. ve Taylor, P., Synthesis and characterization of new palladium–clotrimazole and palladium–chloroquine complexes showing cytotoxicity for tumor cell lines in vitro, Journal of Inorganic Biochemistry, 100 (2006) 152–157.

52. Davies, S. G., Roberts, P. M., Stephenson, P. T., Storr, H. R. ve Thomson, J. E., A practical and scaleable total synthesis of the jaborandi alkaloid (s)-pilocarpine, Tetrahedron 65 (2009) 8283–8296.

53. Smeyers, Y. G. ve Muñoz-Caro, C., Comparative CNDO/2 study of the molecular determinants for H2-receptor agonist activity in histamine and betazole agonist activity in histamine and betazole, European Journal of Medicinal Chemistry, 24 (1989) 411-414.

54. Das, B., Rudra, S., Yadav, A., Ray, A., Rao, A. V. S. R., Srinivas, A. S. S. V., Saini, S., Shukla, S., Pandya, M., Bhateja, P., Malhotra, S., Mathur, T., Arora, S. K., Rattan, A. ve Metha, A., Synthesis and SAR of novel oxazolidinones: Discovery of ranbezolid, Bioorg. Med. Chem., 15 (2005) 4261-7.

55. Herold, F., Krol, M., Kleps, J. ve Nowak, G., Synthesis of new hexahydro and octahydropyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with an arylpiperazine moiety as ligands for 5-HT1A and 5-HT2A receptors, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 125-34.

56. Chandra, J. N. N. S., Sadashiv, C. T., Kavitha, V. ve Rangappa, K. S., Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel N-alkyl and N-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 6621-7.

57. Papadopoulou, C., Geronikaki, A., Litina, D. H., Synthesis and biological evaluation of new thiazolyl/benzothiazolyl-amides, derivatives of 4-phenyl-piperazine, Il Farmaco, 60 (2005) 969-73.

58. Mari, S., Rossi, M., Valenti P., Da Re, P., Flavone and xanthone derivatives related to fluoroquinolones, Il Farmaco 54 (1999) 411–5.

59. Ottana, R., Maccari, R., Barreca, M. L., Bruno, G., Rotondo, A., Rossi, A., Chiricosta, G., Di Paola, R., Sautebin, L., Cuzzocrea, S., Vigorita, M. G., 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents, Bioorg. Med. Chem., 13 (2005) 4243-52.

60. Cui, Y., Dang, Y., Yang, Y., Zhang, S., Ji, R., Syntheses and antibacterial activity of a series of 3-(pyridine-3-yl)-2-oxazolidinone, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 209-14.

61. Foroumadi, A., Ghodsi, S., Emami, S., Najjari, S., Saamadi, N., Faramarzi, M. A., Beikmohammadi, L., Shirazi, F. H., Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of new fluoroquinolones containing a substituted N-(phenethyl)piperazine moiety, Bioorg. Med. Chem. Lett., 13 (2006) 3499-503.

62. Takahashi, T., Sakuraba, A., Hirohashi, T., Shibata, T., Hirose, M., Haga, Y., Nonoshita, K., Kanno, T., Ito, J., Iwaasa, H., Kanatani, A., Fukami, T. ve Sato, N., Novel potent neuropeptide Y Y5 receptor antagonists: Synthesis and structure–activity relationships of phenylpiperazine derivatives, Bioorg. Med. Chem., 22 (2006) 7501-11.

63. Wyrzykiewicz, E., Wendzonka, M., Kedzia, B., Synthesis and antimicrobial activity of new (E)-4-[piperidino (4 '-methylpiperidino-, morpholino-) N-alkoxy]stilbenes, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 519-25.

64. Dixit, P. P., Nair, P. S., Patil, V. J., Jain, S., Arora, S. K., Sinha, N., Synthesis and antibacterial activity of novel (un)substituted benzotriazolyl oxazolidinone derivatives, Bioorg. Med. Chem.Lett., 15 (2005) 3002-05.

65. Panneerselvam, P., Nair, R. R., Vijayalakshimi, G., Subramanian, E. H., Sridhar, S. K., Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 225-9.

66. Panneerselvam, P., Nair, R. R. ve Vijayalakshmi, G., Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents, European Journal of Medicinal Chemistry 40 (2005) 225–229.

67. Basavaraja, H. S., Jayadevaiah, K. V., Mumtaz, M. H., Vijay, K. M. M. J., Basavaraj, P., Synthesis of novel piperazine and morpholine linked substituted pyrimidine derivatives as antimicrobial agents, J. Pharm. Sci. & Res. 2, 1 (2010), 5-12.

68. Subramanian, E. H., Sujith, S. K. S., Rao, K. V., Shetty, J. N., Kalluraya, P. B., Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 3697–702.

69. Eswaran, S., Adhikari, A. V., Shetty, N. S., Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4637–47.

70. Allen, S., Newhouse, B., Andersen, A. S., Fauber, B., Allen, A., Chantry, D., Eberhardt, C., Odingo, J., Burgess, L. E., Discovery and SAR of trisubstituted thiazolidinones as CCR4 antagonists, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14 (2004) 1619-24.

71. Ziakas, G. N., Rekka, E. A., Gavalas, A. M., Eleftheriou, P. T., Kourounakis, P. N., New analogues of butylated hydroxytoluene as anti-inflammatory and antioxidant agents, Bioorg. Med. Chem., 14, 5616-24, (2006).

72. Holla, B. S., Shivananda, M. K., Shenoy, M. S. ve Antony, G., Studies on arylfuran derivatives: Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents, Il Farmaco 53 (1998) 531-5.

73. Holla, B. S., Rao, B. S., Shridhara, K. ve Akberali, P. M., Studies on arylfuran derivatives: Part XI. Synthesis, characterisation and biological studies on some Mannich bases carrying 2,4-dichlorophenylfurfural moiety, Il Farmaco, 55 (2000) 338-44.

74. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. ve Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 759-67.

75. Ashok, M., Holla, B. S. ve Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 1095-101.

76. Turan-Zitouni, G., Sıvacı, M. F., Kılıç, S. ve Erol, K., Synthesis of some triazolyl-antipyrine derivatives and investigation of analgesic activity, Eur. J. Med. Chem., 36 (2001) 685-89.

77. Holla, B. S., Poorjary, K. N., Rao, B. S. ve Shivananda, M. K., New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents; Eur. J. Med. Chem. 37 (2002) 511-7.

78. Demirbaş, N., Demirbaş, A., Karaoğlu, S. A. ve Çelik, E., Synthesis and antimicrobial activites of some new [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] thiadiazoles and [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] thiadiazines, Arkıvoc, (2005) 75-91.

79. Holla, B. S., Sarojini, B. K., Sooryanarayana, R., Akberali, P. M., Kumari, N. S. ve Shetty, V., Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies, II Farmaco, 56 (2001) 565-570.

80. Milcent, R. ve Redeuilh, C., The Synthesis of 4-Amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4*H*)ones has been accomplished by four methods, J. Het. Chem., 16 (1979) 403-407.

81. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S., A., Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 4726-4732.

82. Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Karaoglu, Ş. A. ve Demirbaş, N., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives, Molecules, 15 (2010) 2427-2438.

83. İkizler, A. A., Serdar, M. ve Uzunismail, N., Bazı 1,2,4-Triazolin-5-on Türevlerinin Elde Edilmesi, Doğa TU Kim. D., 12 (1988) 271-275.

84. Bektaş, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Karaoglu, Ş. A., Synthesis and biological activity studies of new hybrid molecules containing tryptamine moiety, Med. Chem. Res., 2011 baskıda.

85. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoğlu, S. A. ve Demirbas, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 1057-1066.

86. Mohareb, R. M., Aziz, S. I., Abdel-Sayed, N. I. ve El-Banna, A. H., Reaction of Carbo disulfide with cyanoacetic acid hydrazide: Novel Synthesis of triazole and triazolo[4,5-c]pyrazole, J. Chem., Res., (1999) 10-11.

87. Vainilavicius, P., Smicius, R., Jakubkiene, V. ve Tumkevicius, S., Synthesis of 5-(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its Reactions with Polyfunctional Electrophiles, Monatshefte für Chemie Chemical Monthly, 132 (2001) 825-831.

88. Bonde, G. C. ve Gaikwad, N., Synthesis and Preliminary Evaluation of Some Pyrazine Containing Thiazolines and Thiazolidinones as Antimicrobial Agents, Bioorg. Med.Chem., 12 (2004) 2151-2161.

89. Gürsoy, A., Terzioğlu, N. ve Ötük, G., Syhthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials, Eur. J. Med. Chem., 32 (1997) 753-757.

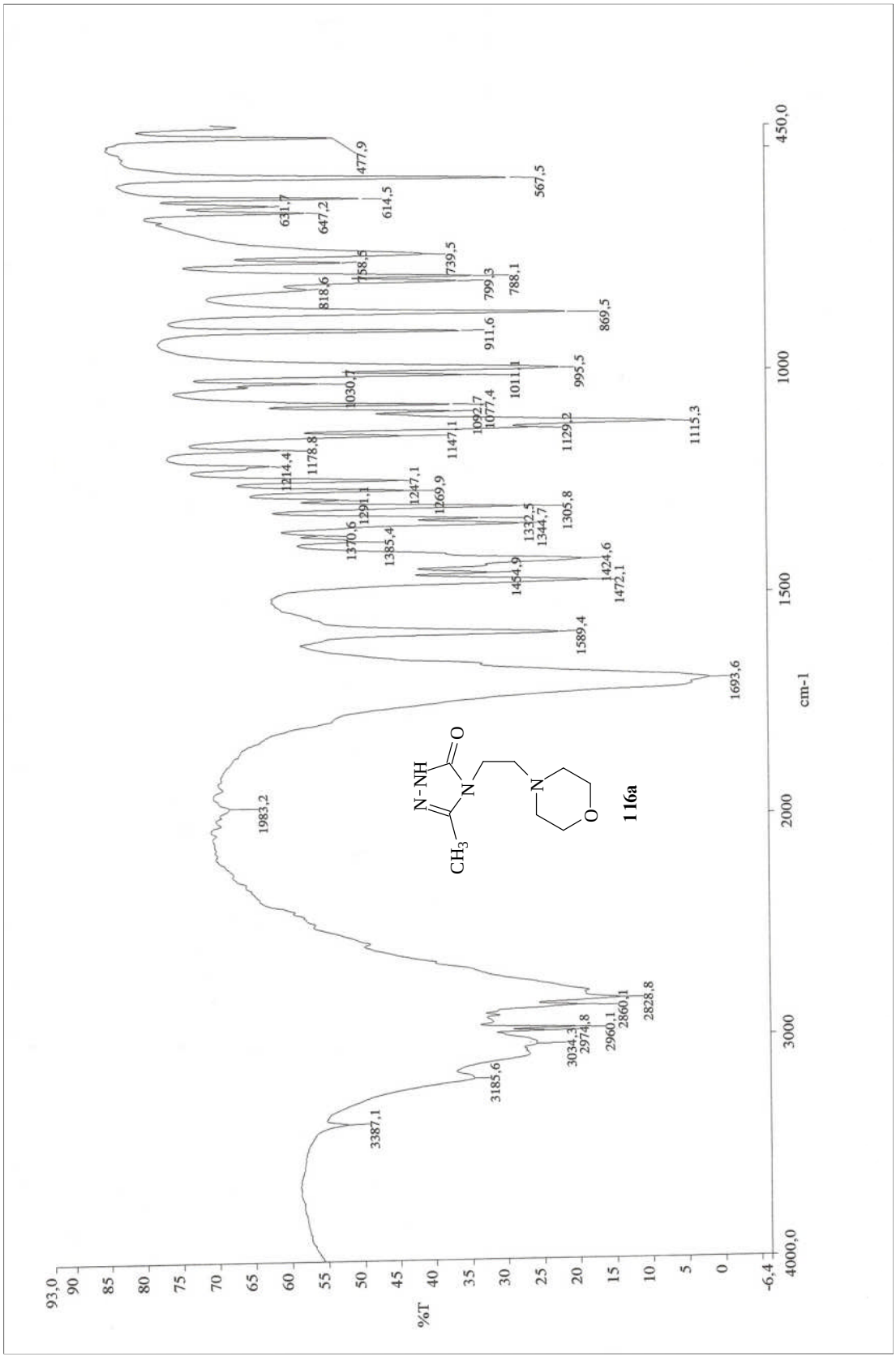
90. Perez, C., Pauli, M. ve Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.

91. Ahmad, I., Mehmood, Z. ve Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.

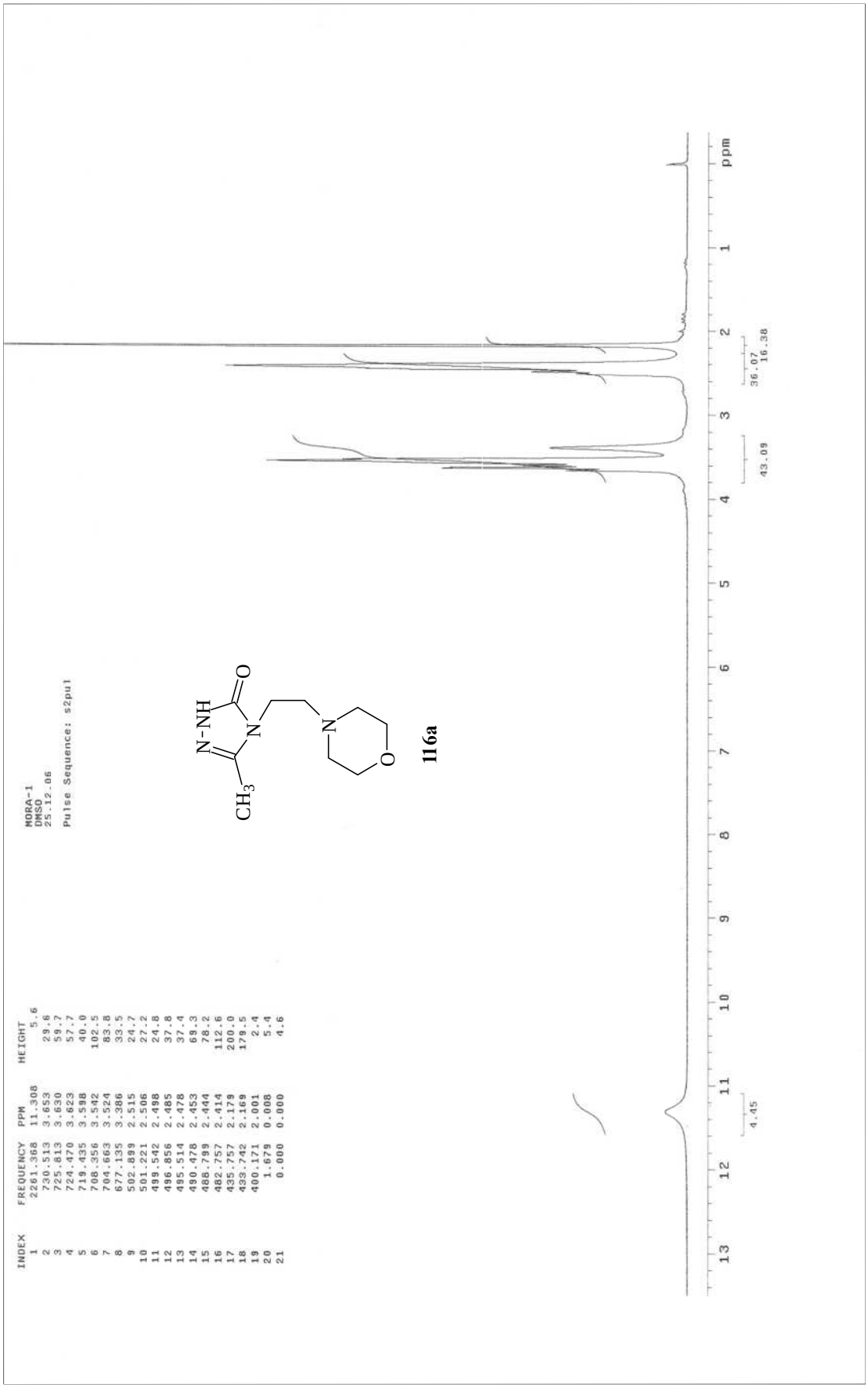
92. Isaaccson, D. M. ve Plantt, T. B., In; O'Leary, W.M. Eds, Pratical Handbook of Microbiology. CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, 1989.

93. Berdy, J., In: Bushell, M.E. ve Grafe V.Ed., Bioactive Methabolites from Microorganisms, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989.

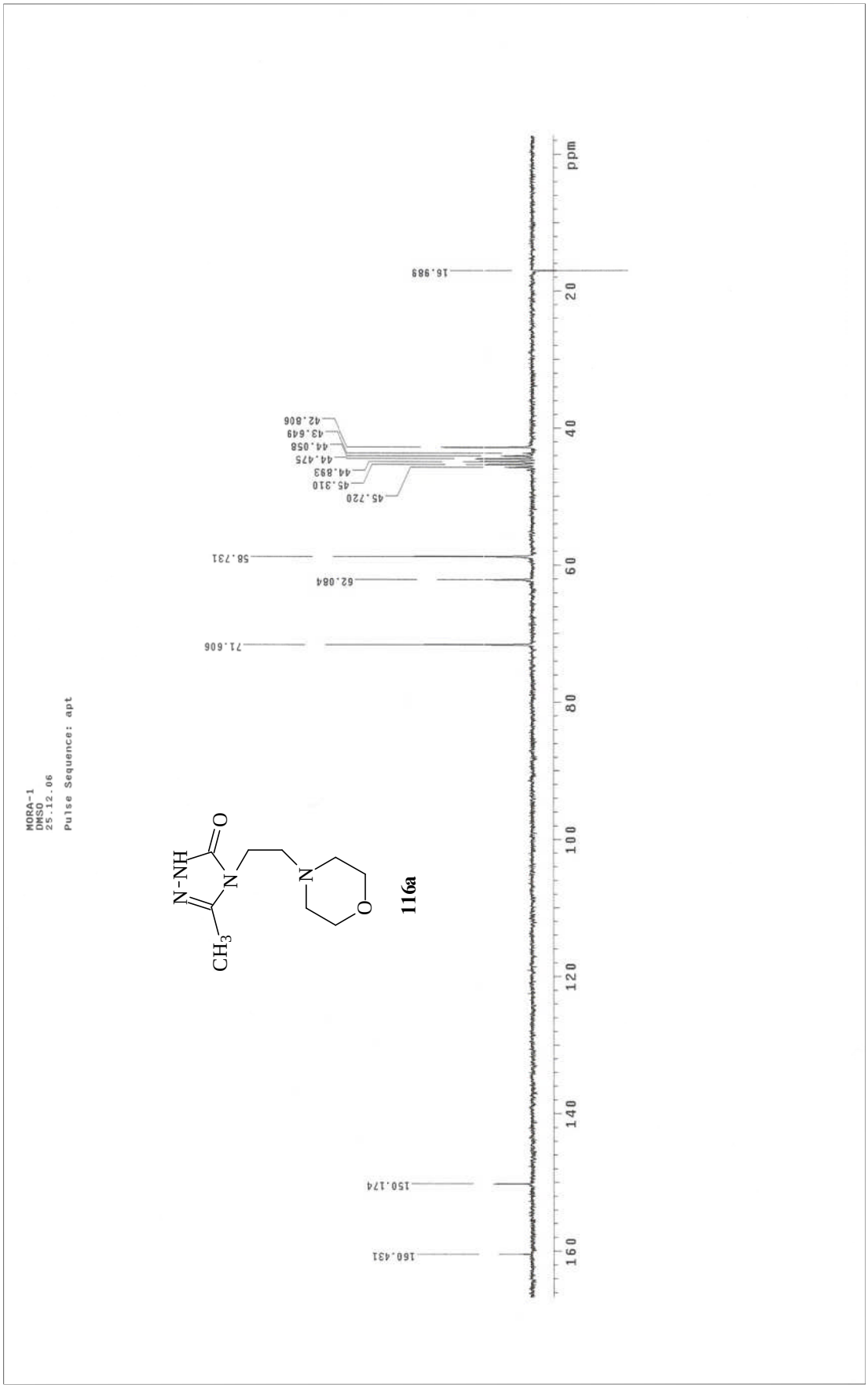
7.EKLER



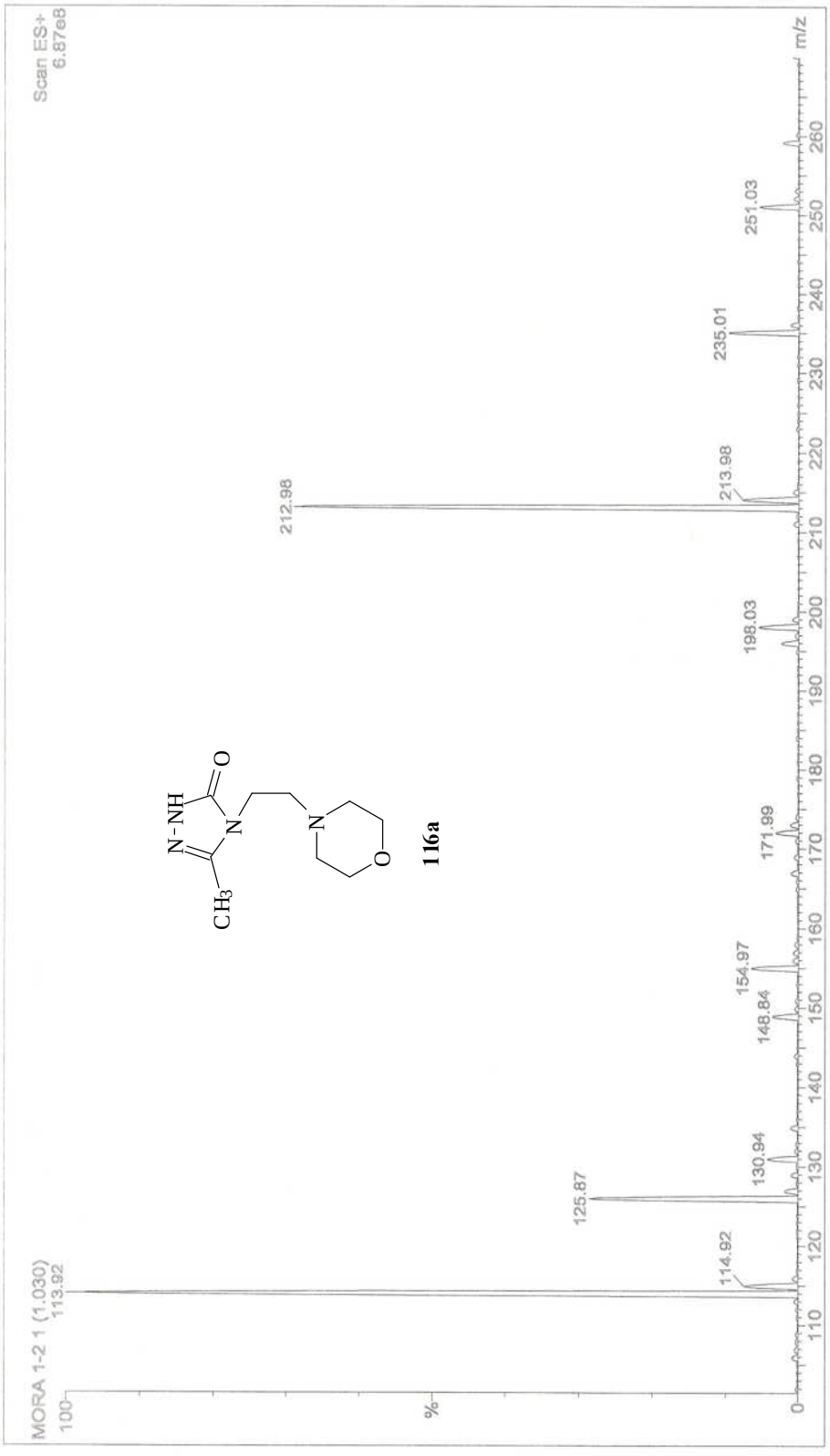
Ek Şekil 1. **116a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 2. **116a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

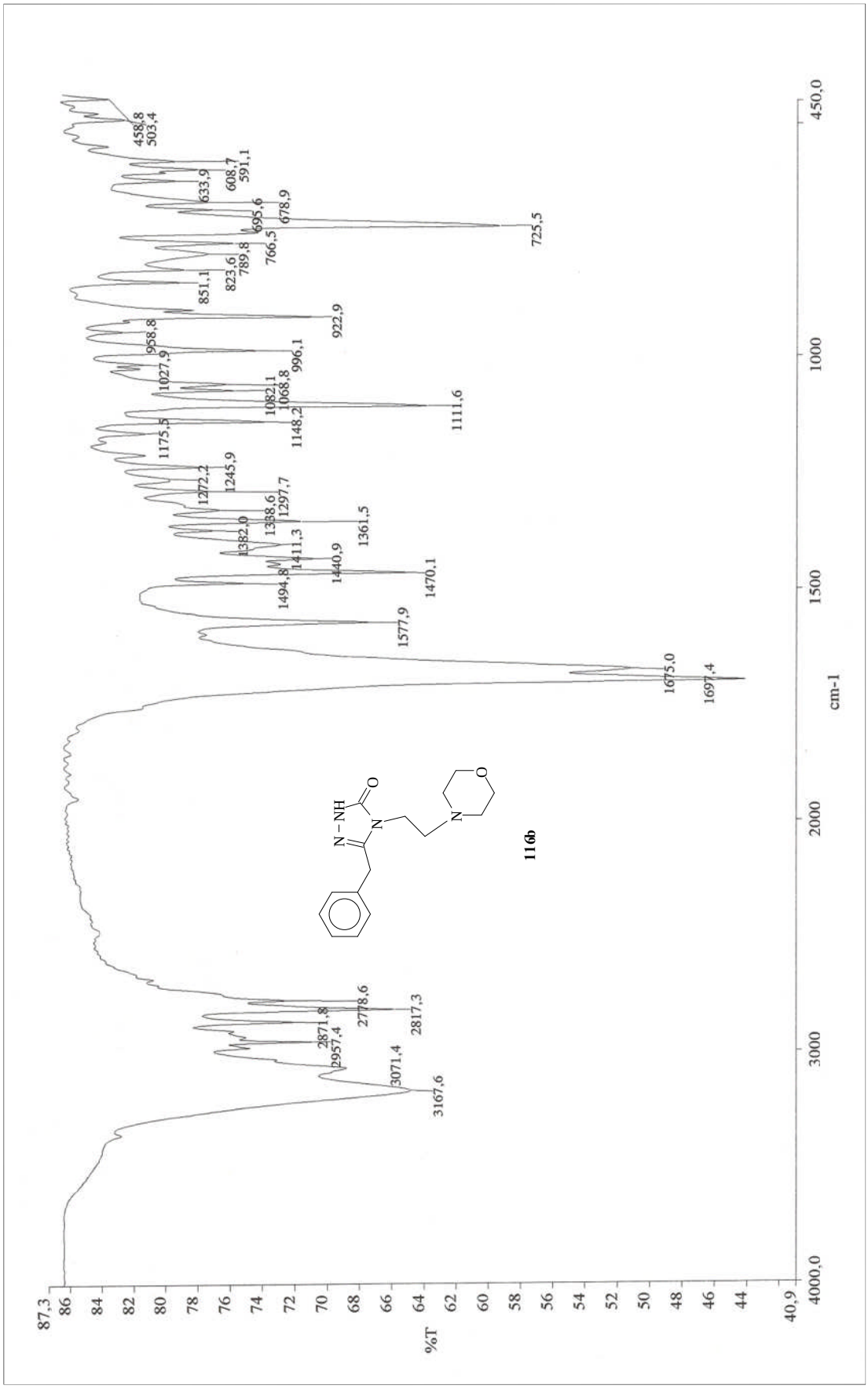


Ek Şekil 3. **116a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

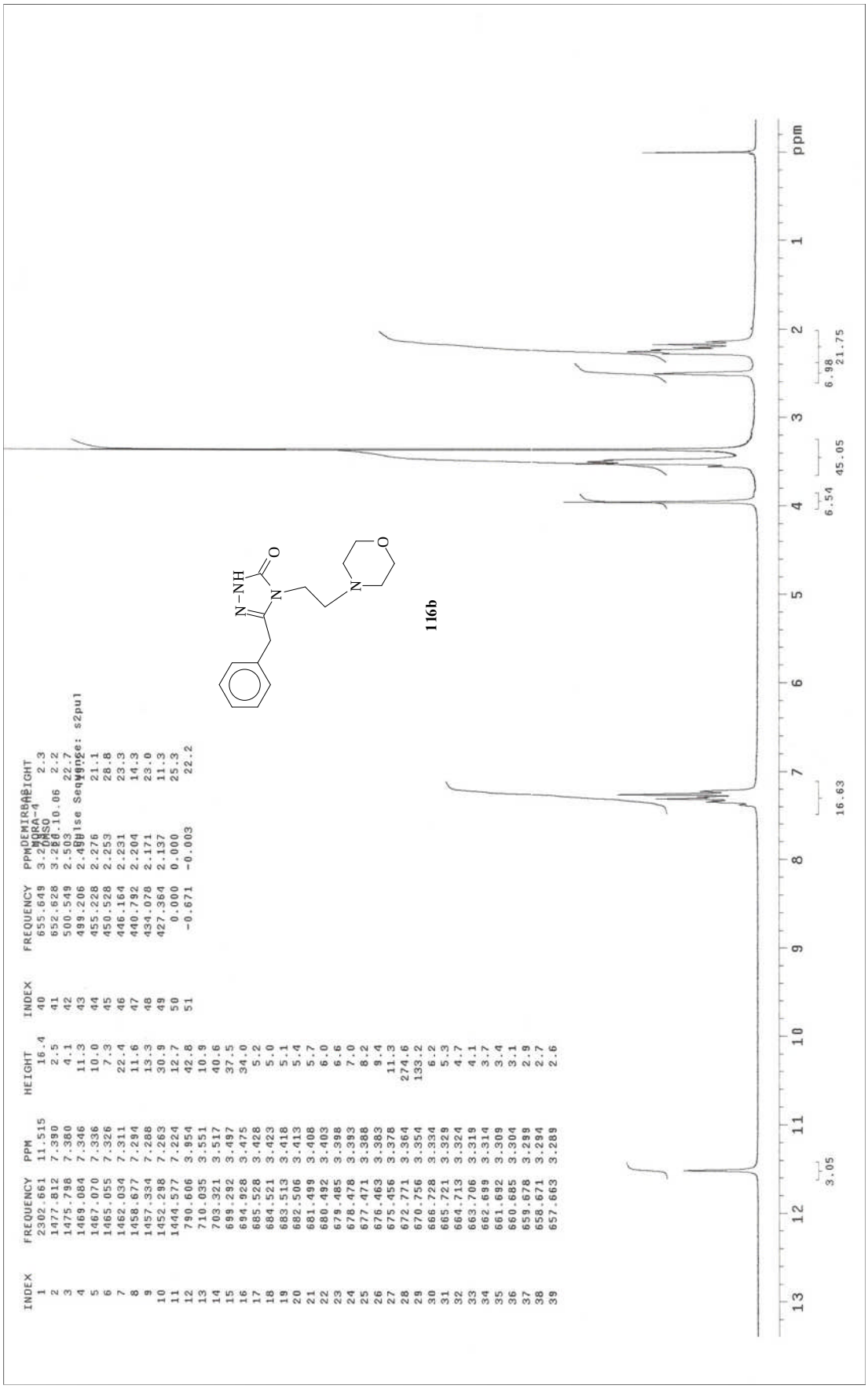


116a

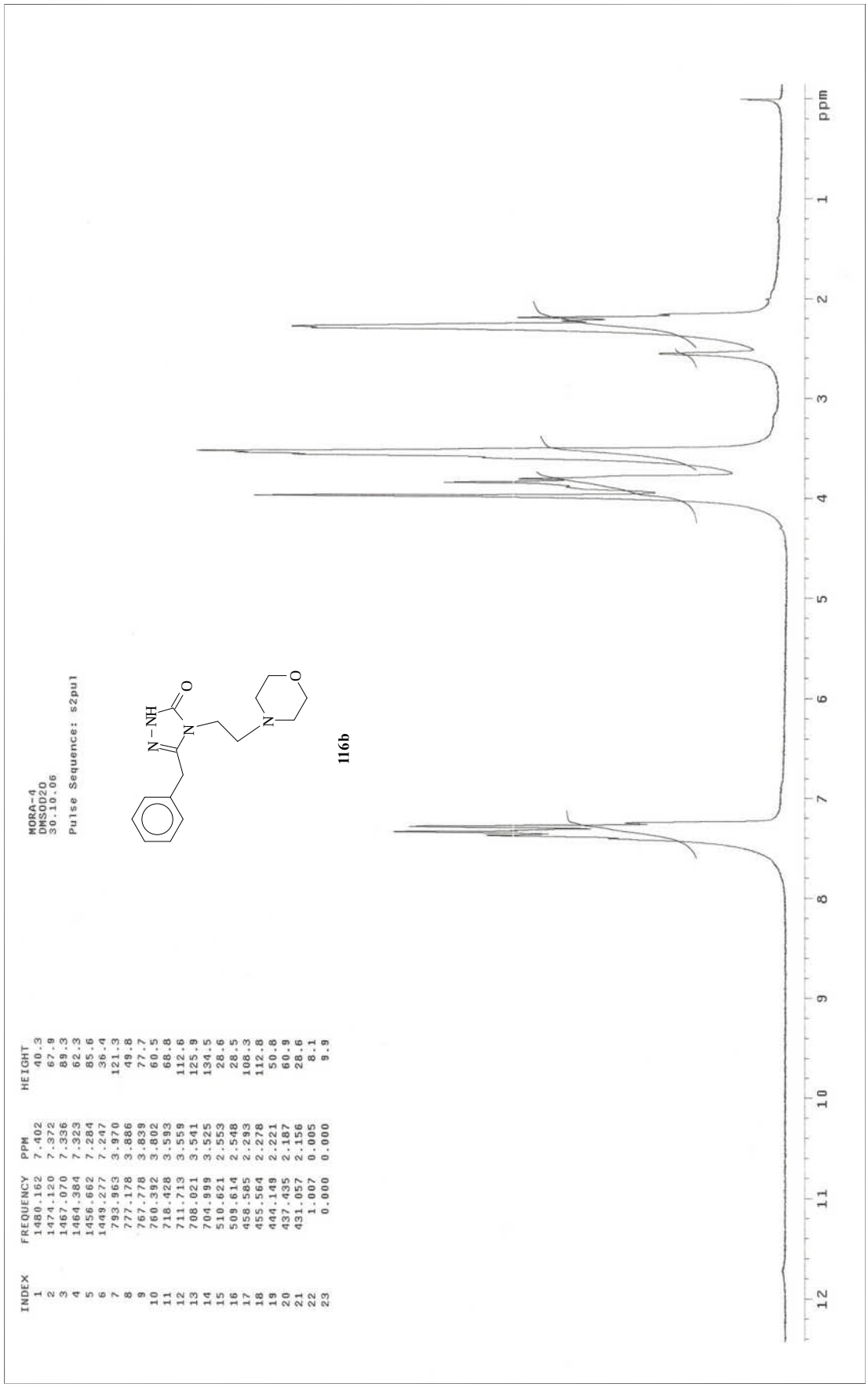
Ek Şekil 4. **116a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



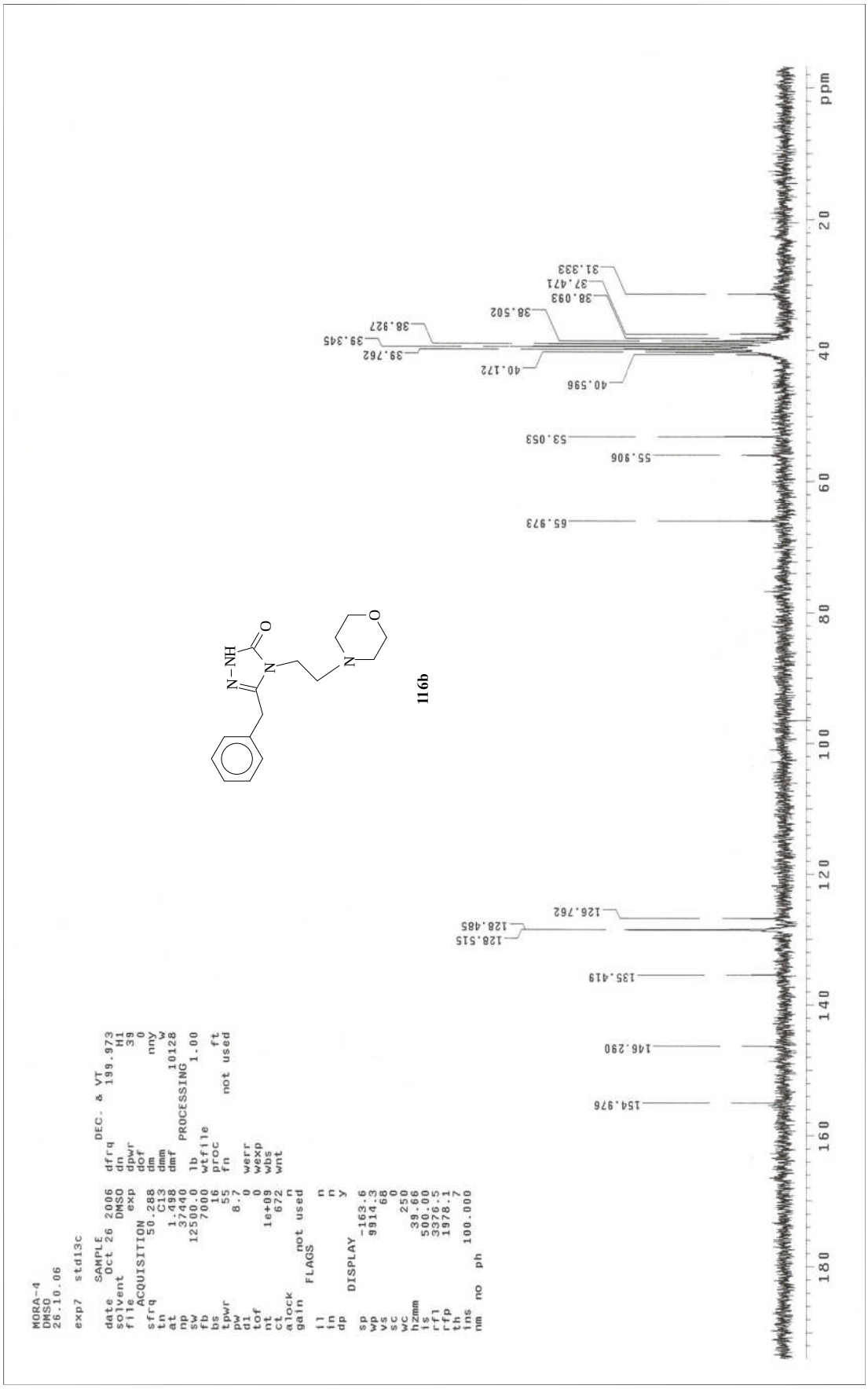
Ek Şekil 5. **116b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



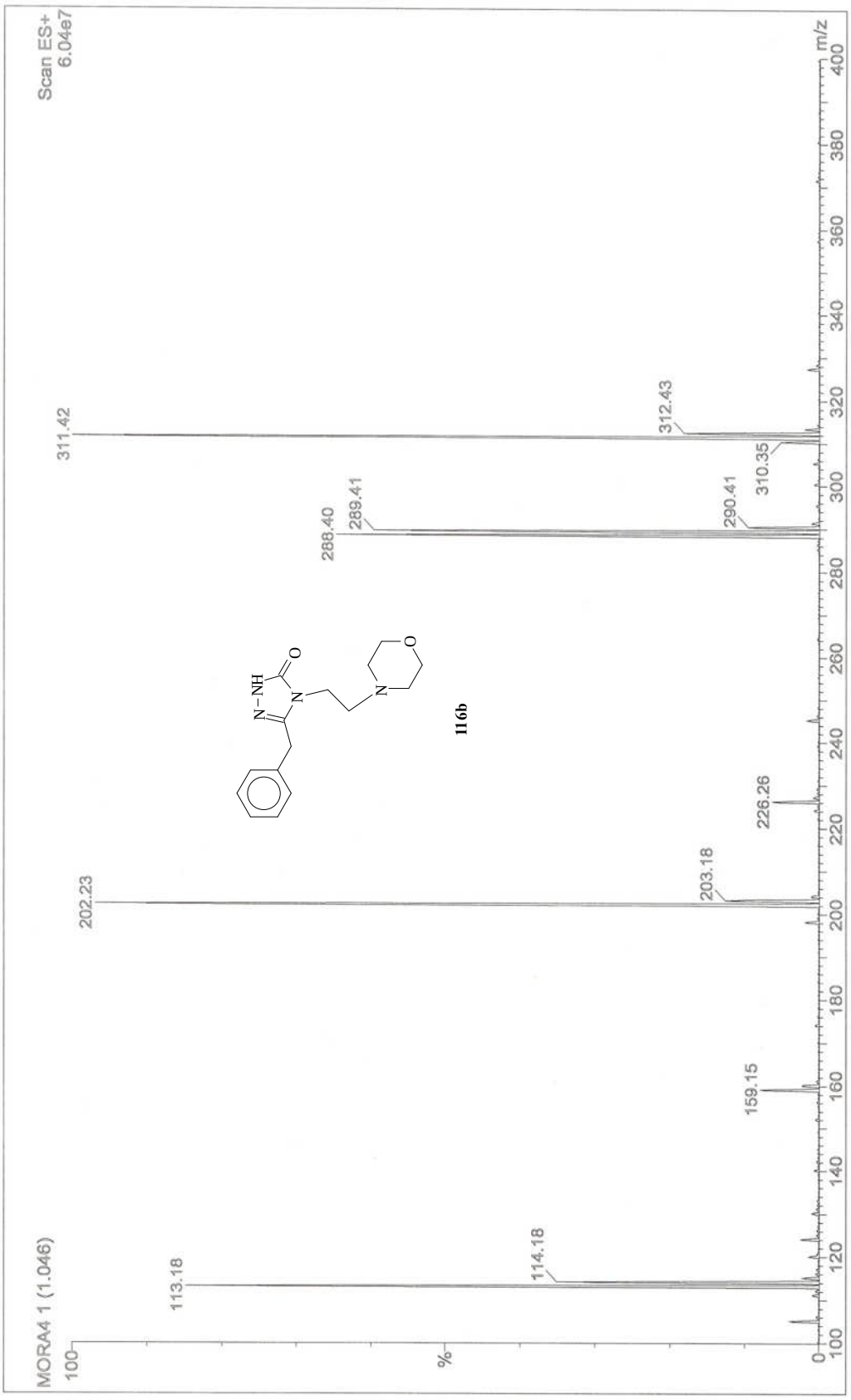
Ek Şekil 6. **116b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



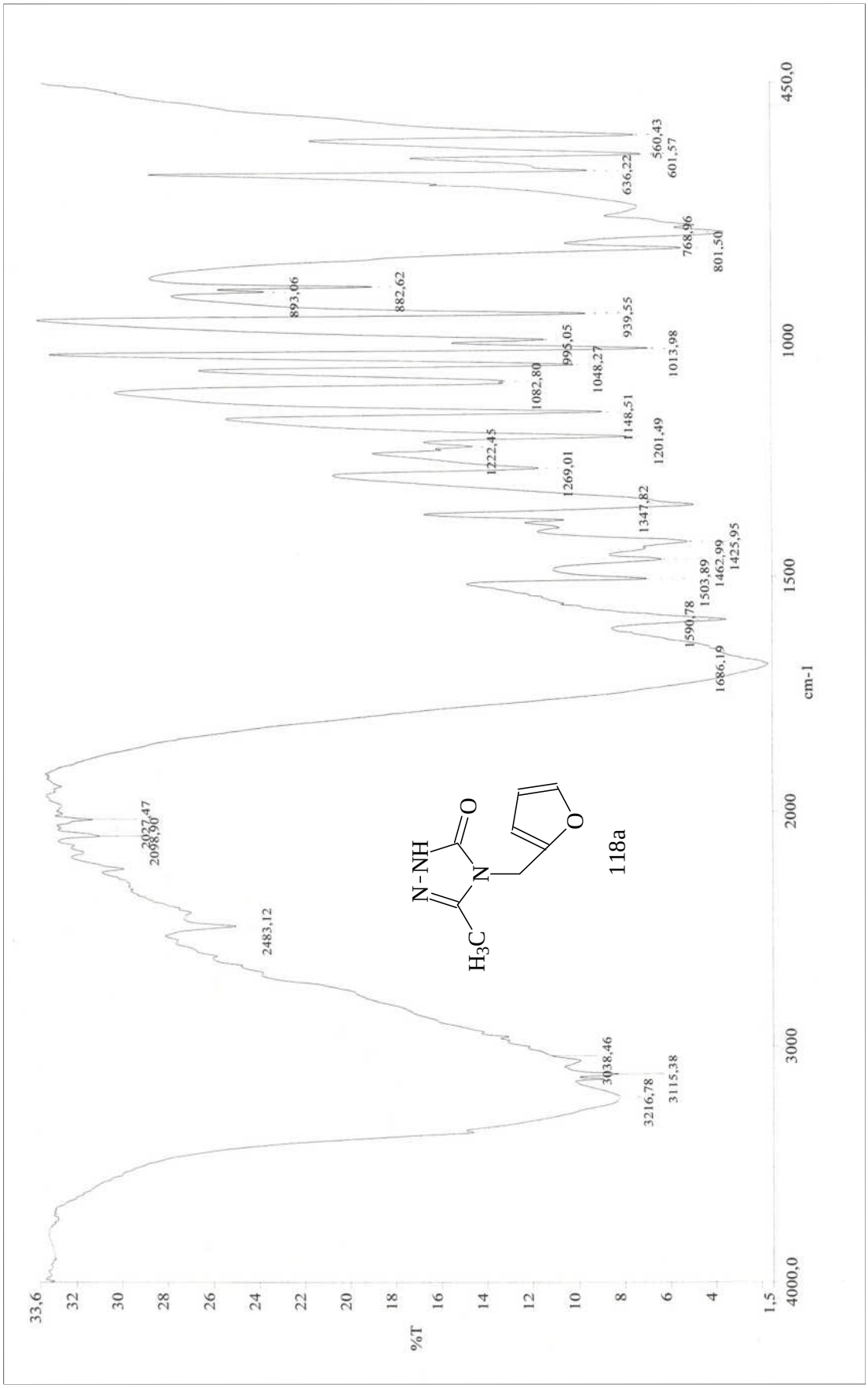
Ek Şekil 7. **116b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_{6+} D_2O, δ ppm)



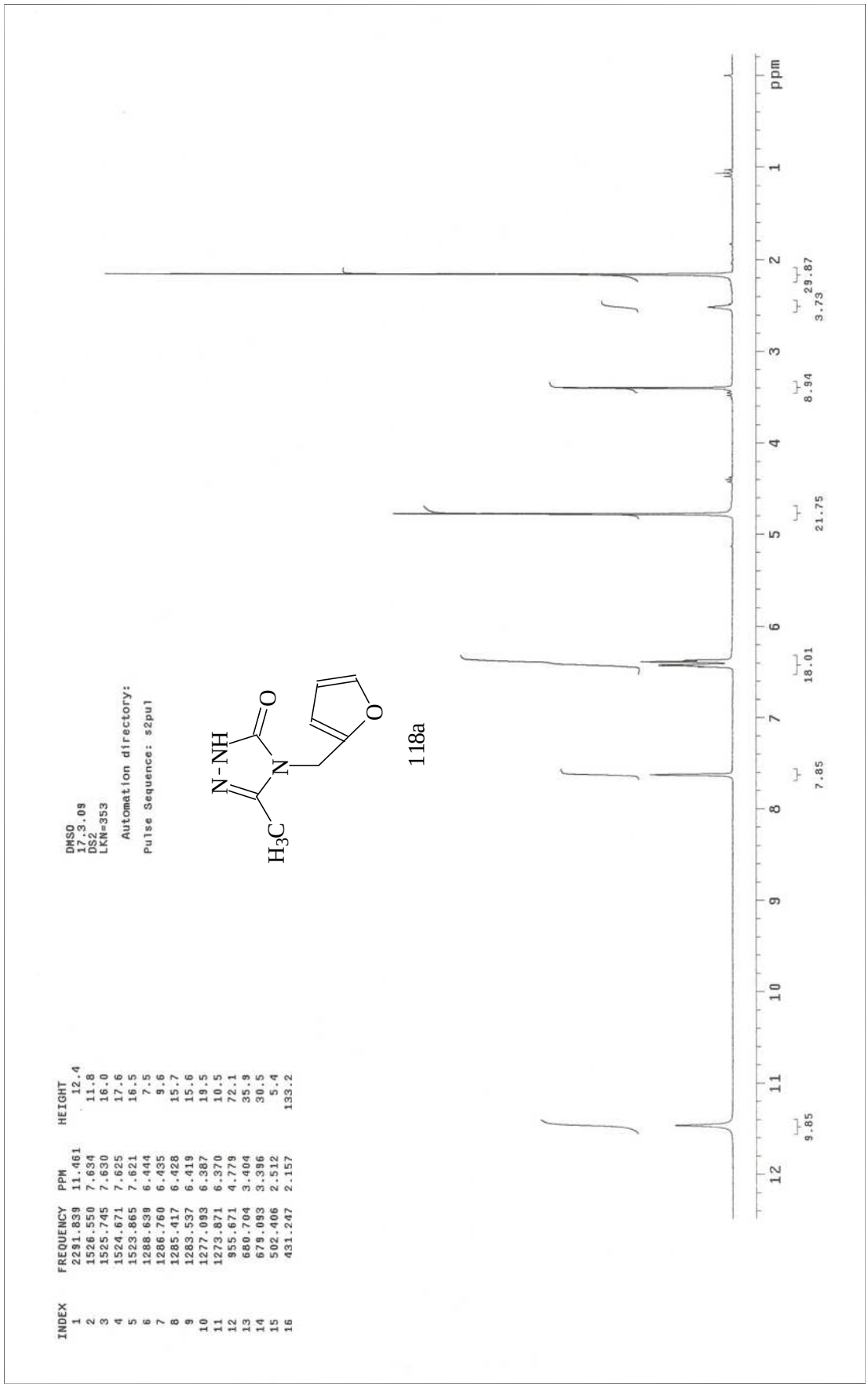
Ek Şekil 8. **116b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



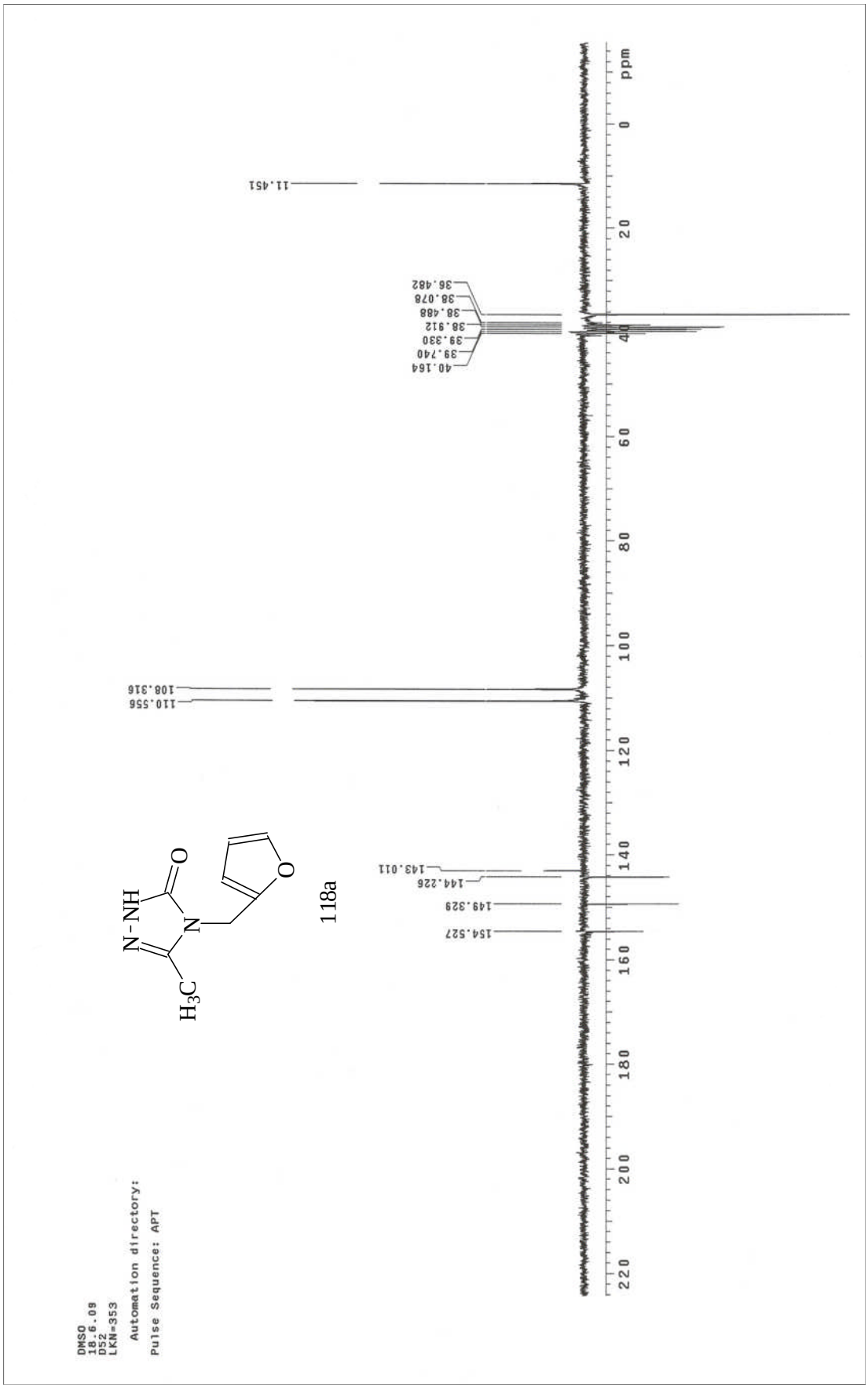
Ek Şekil 9. **116b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



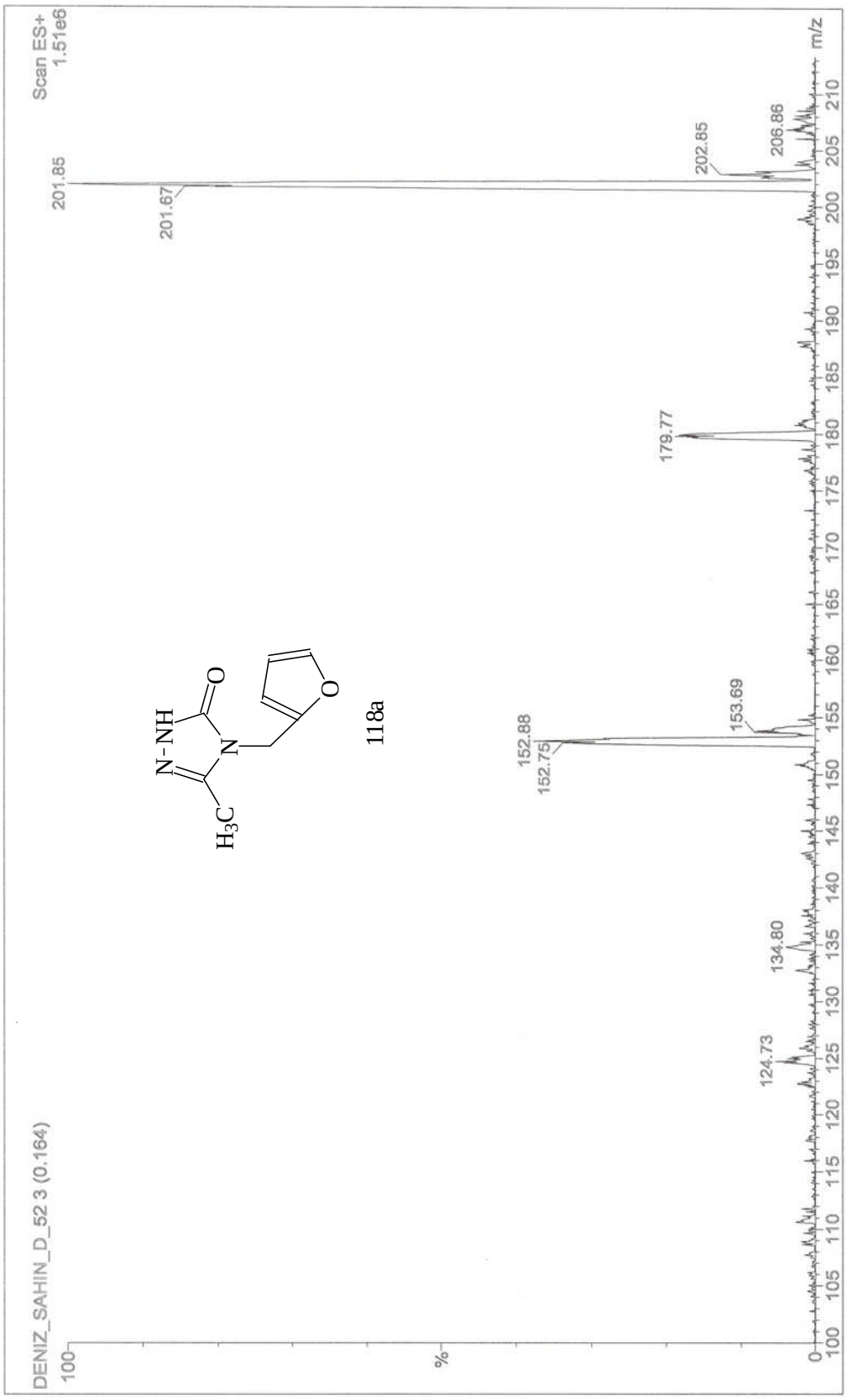
Ek Şekil 10. **118a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 11. **118a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

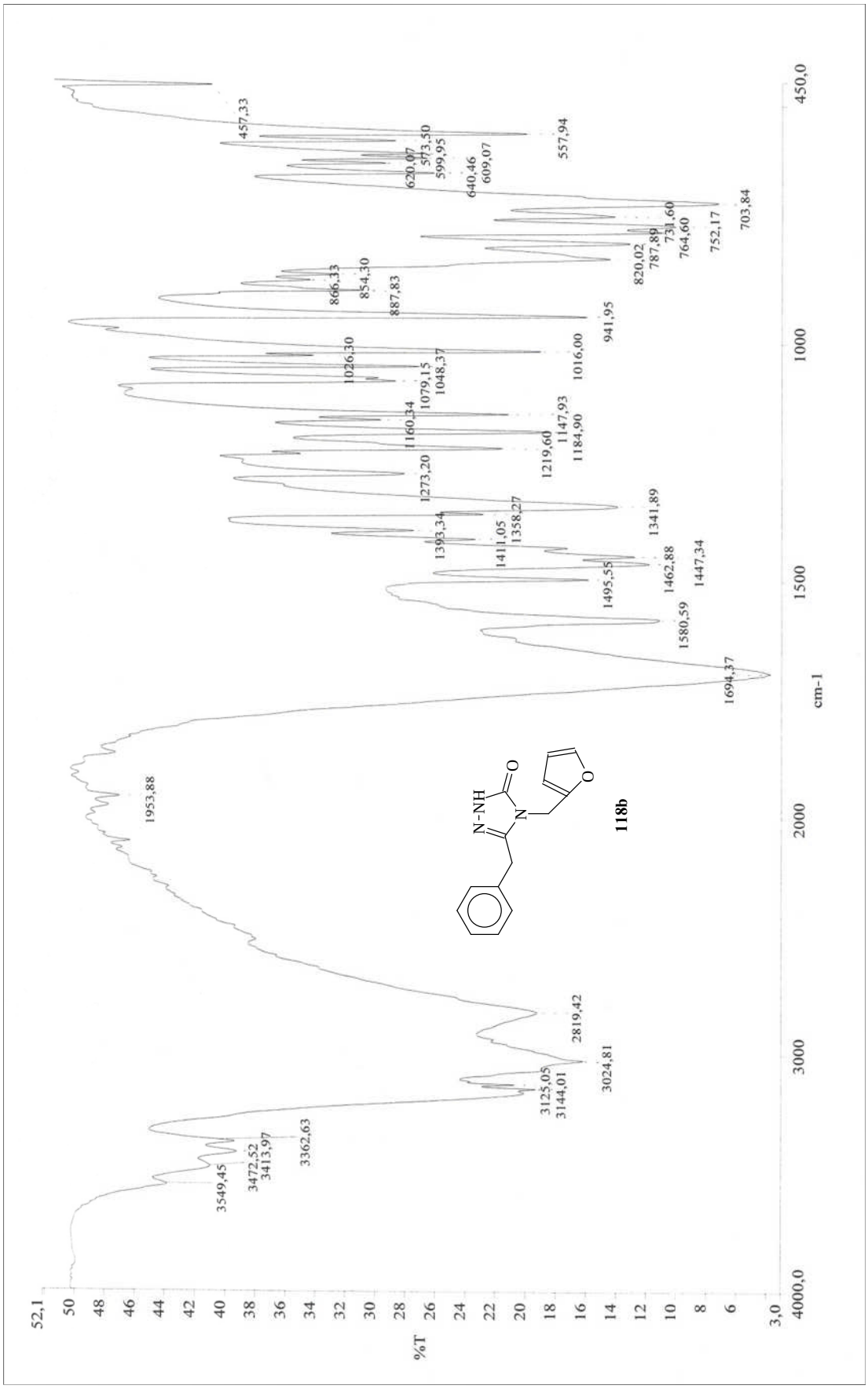


Ek Şekil 12. **118a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

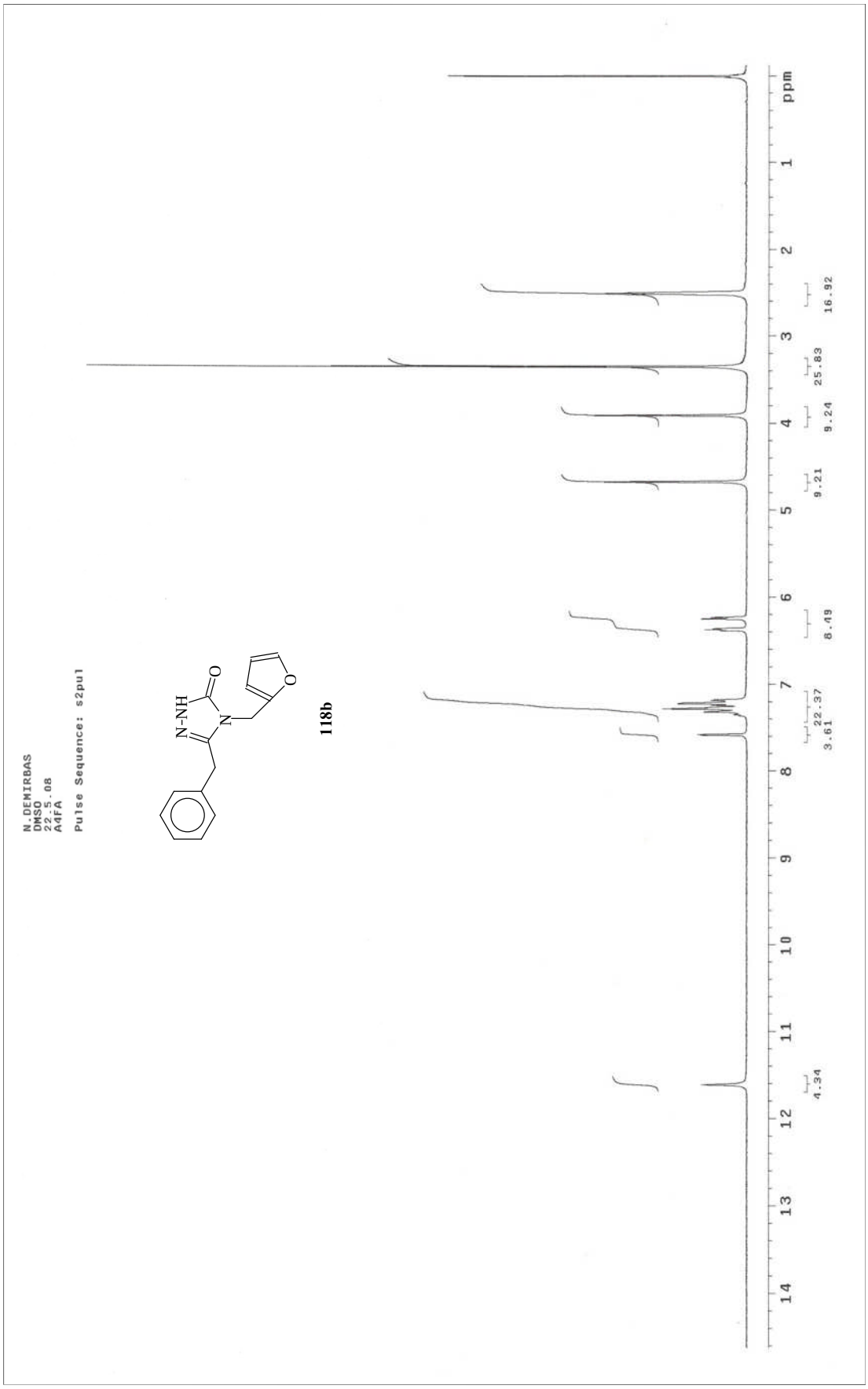


118a

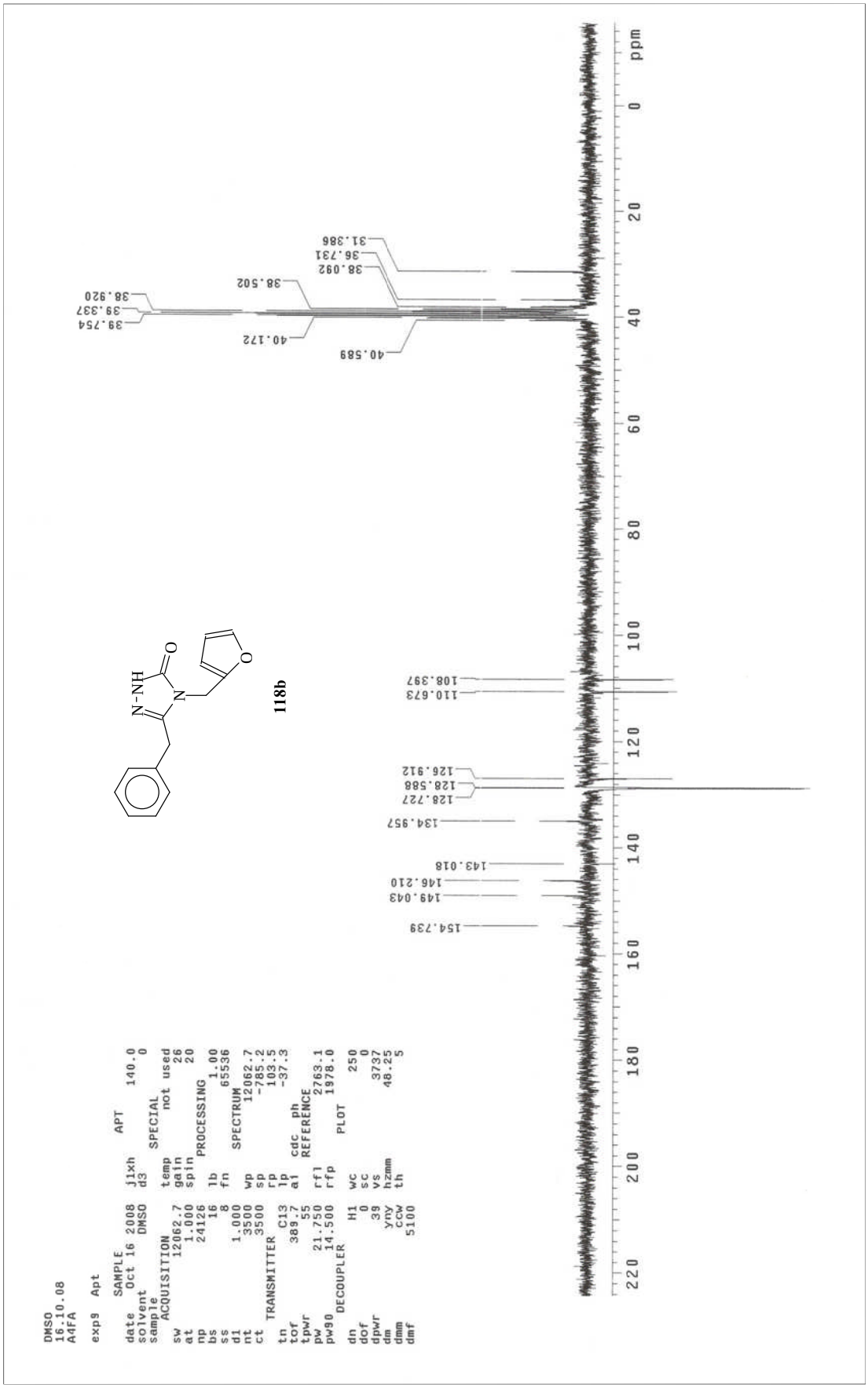
Ek Şekil 13. **118a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



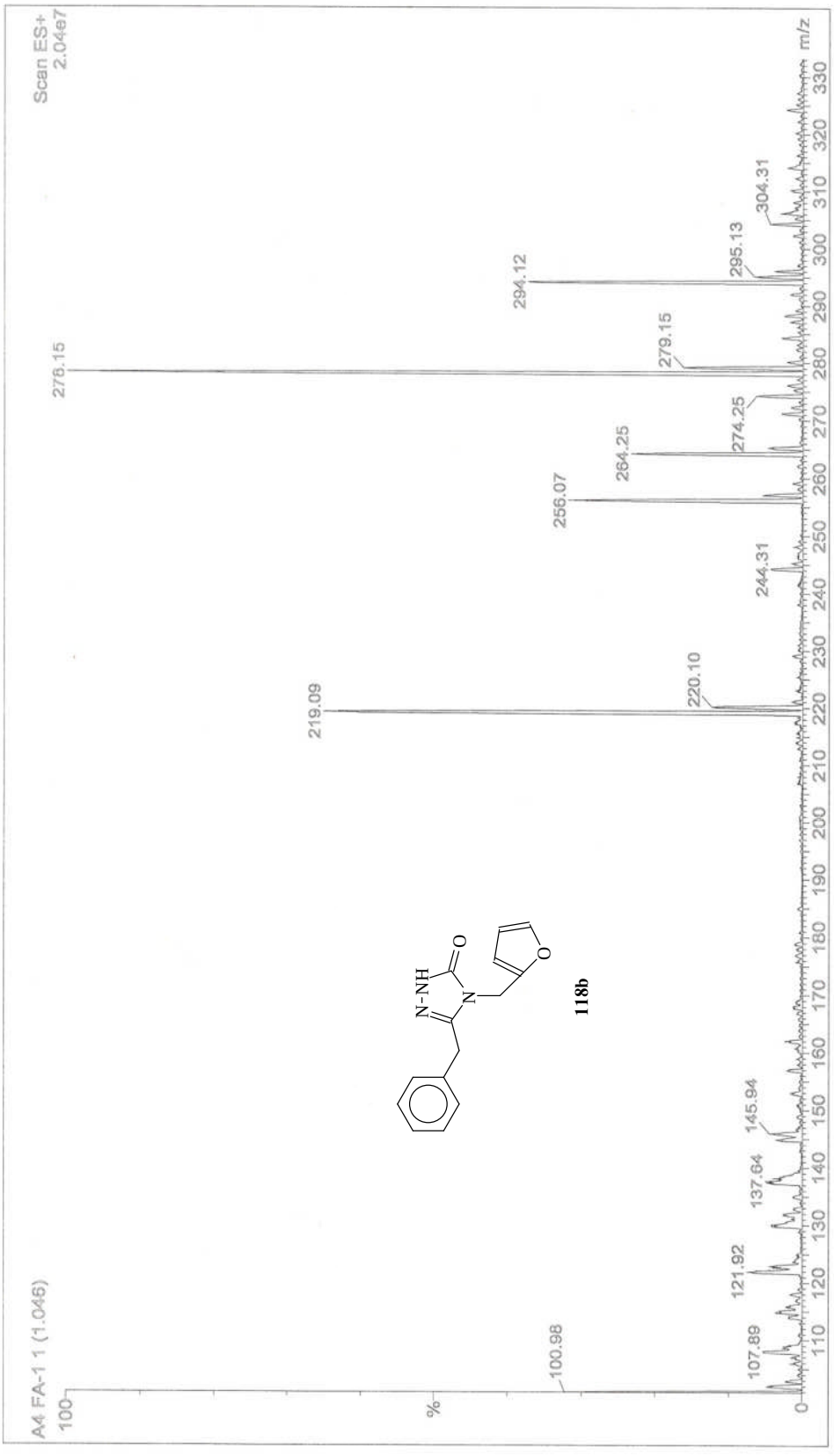
Ek Şekil 14. **118b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 15. **118b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

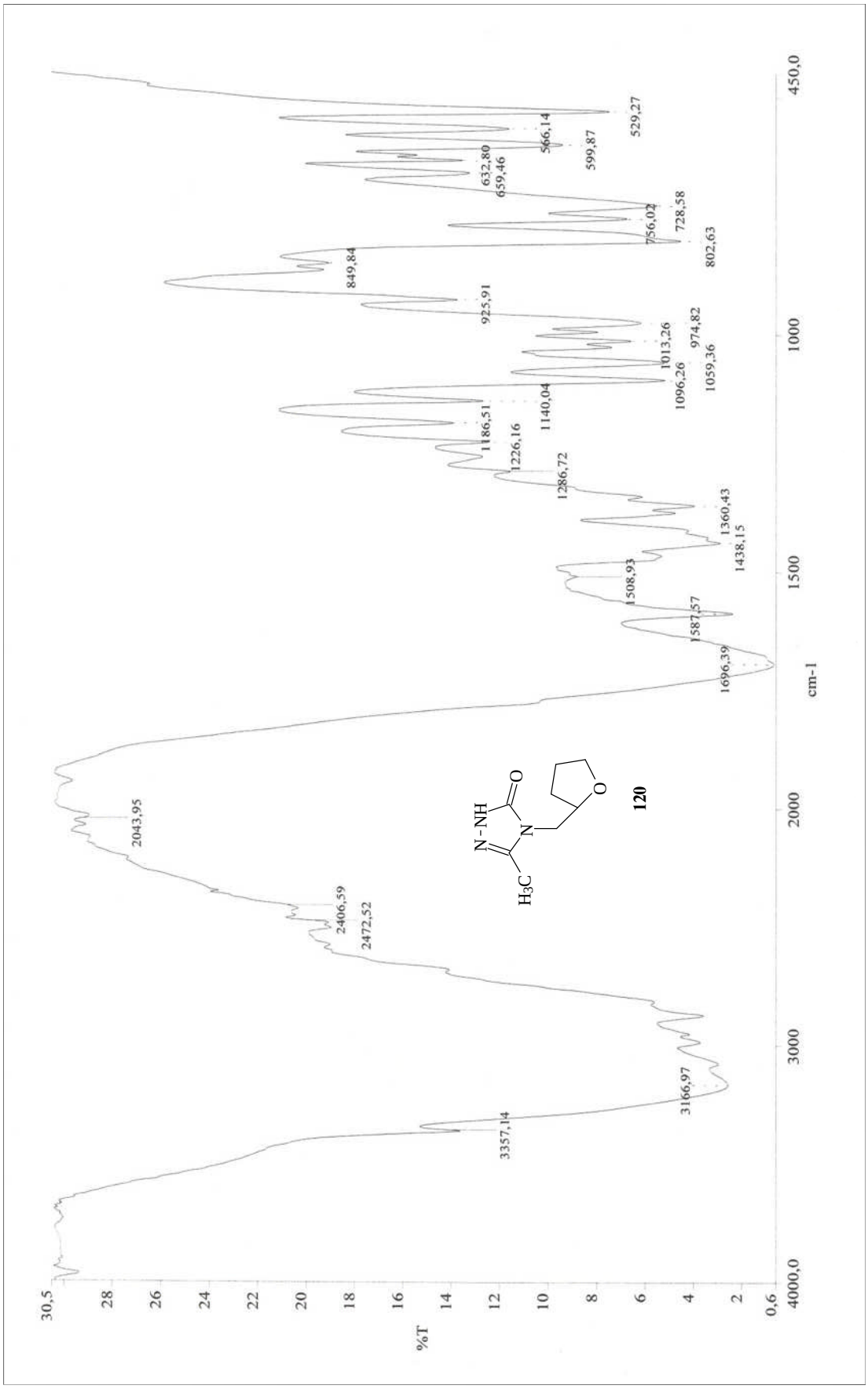


Ek Şekil 16. **118b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

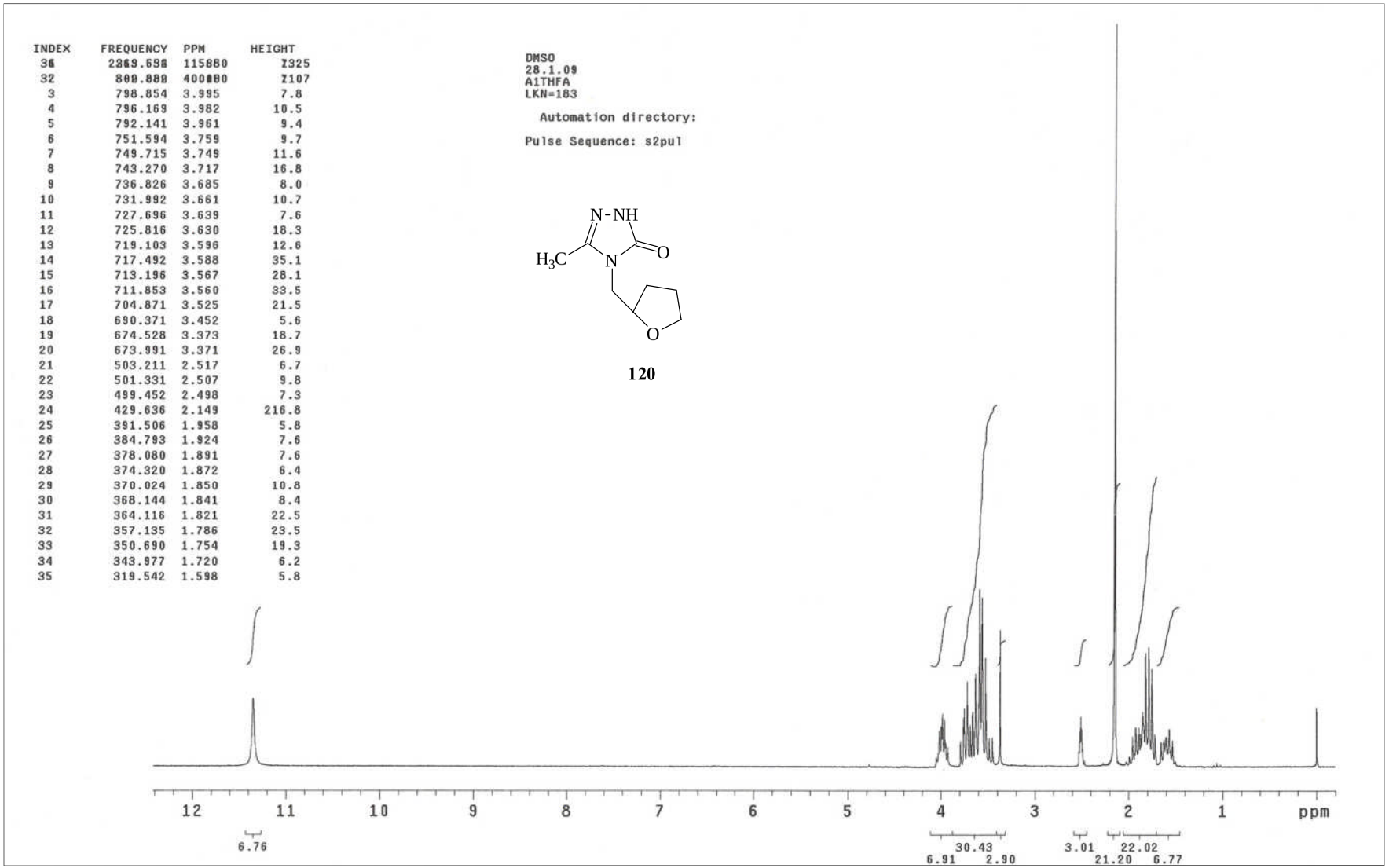


118b

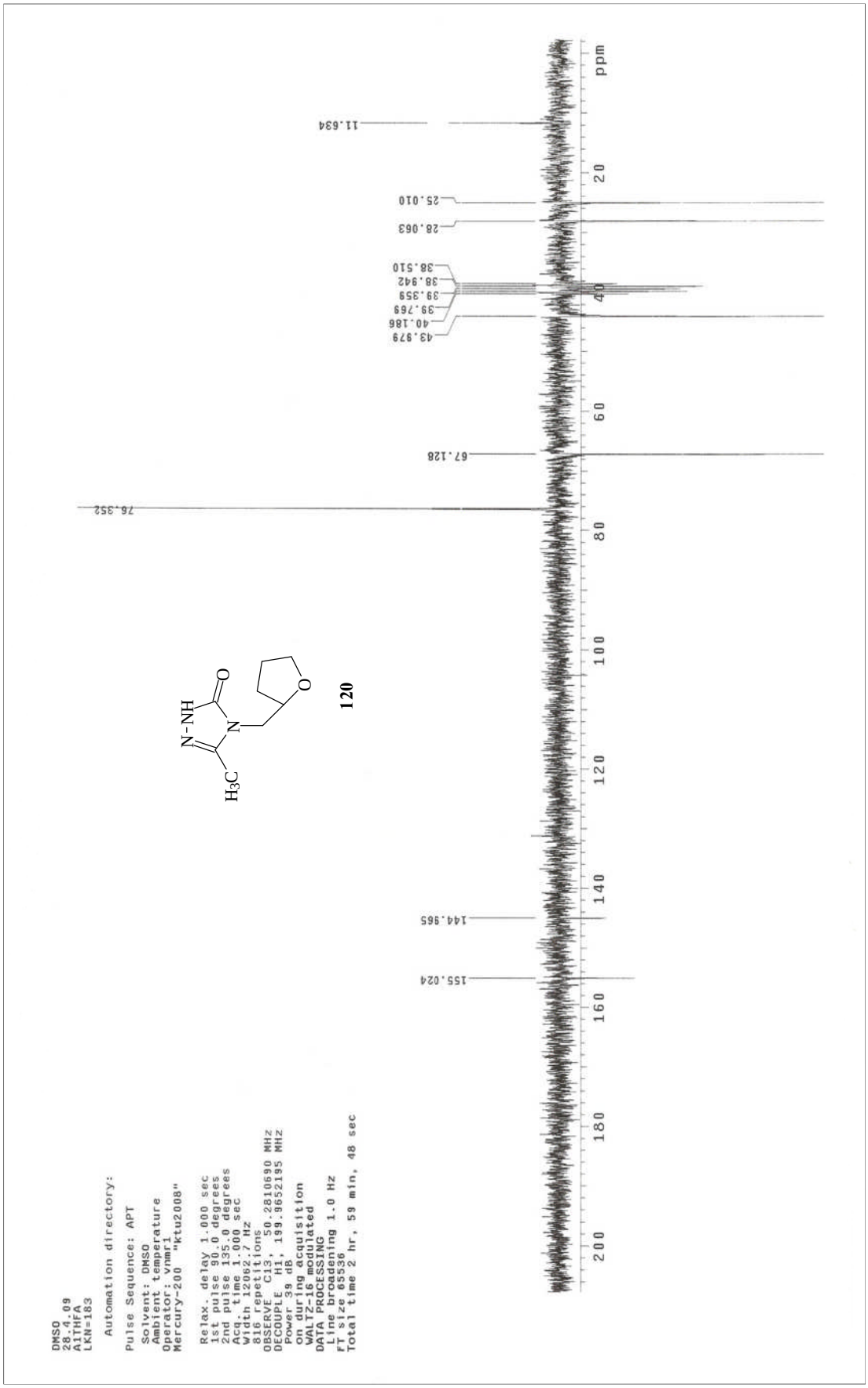
Ek Şekil 17. **118b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



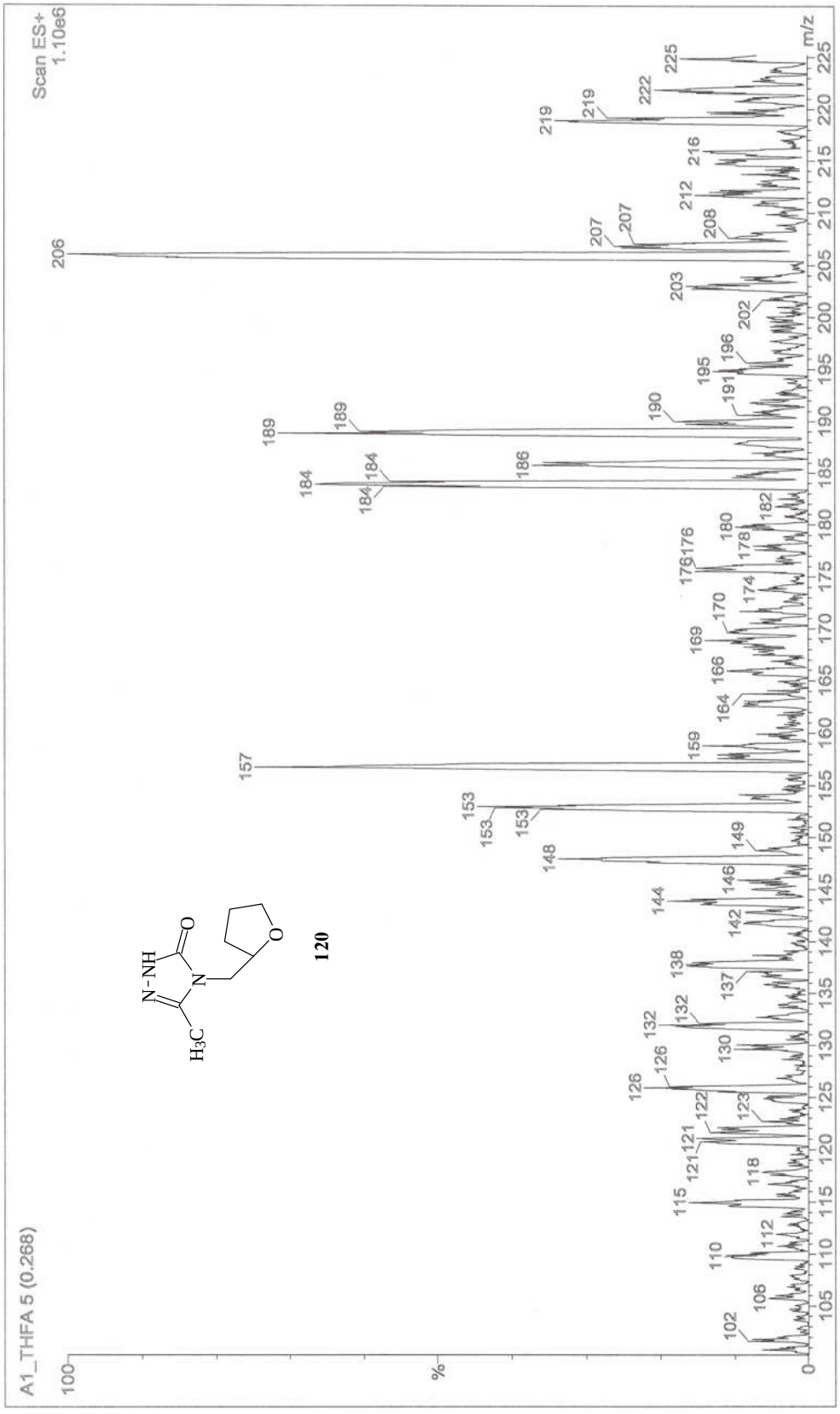
Ek Şekil 18. **120** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



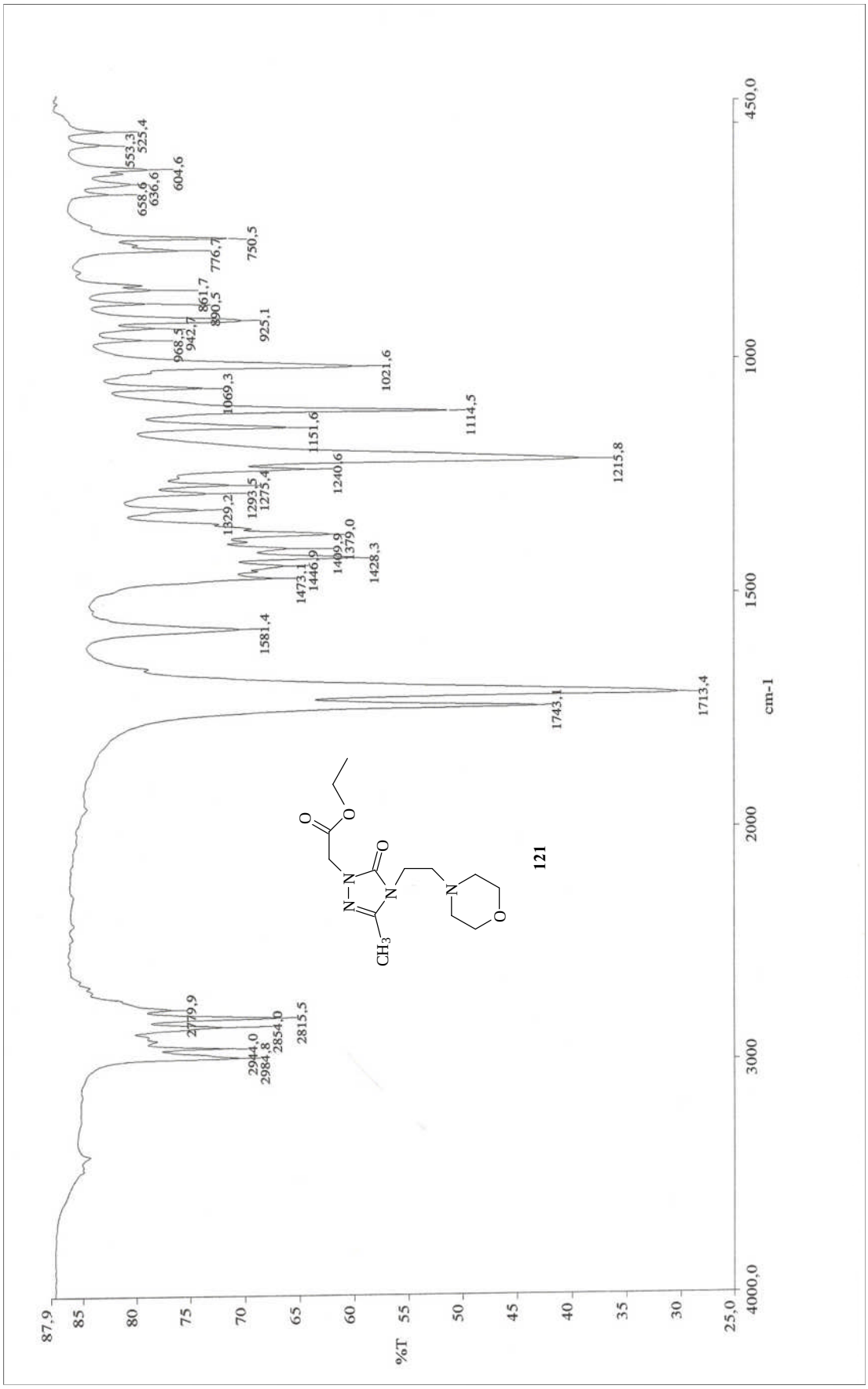
Ek Şekil 19. **120** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



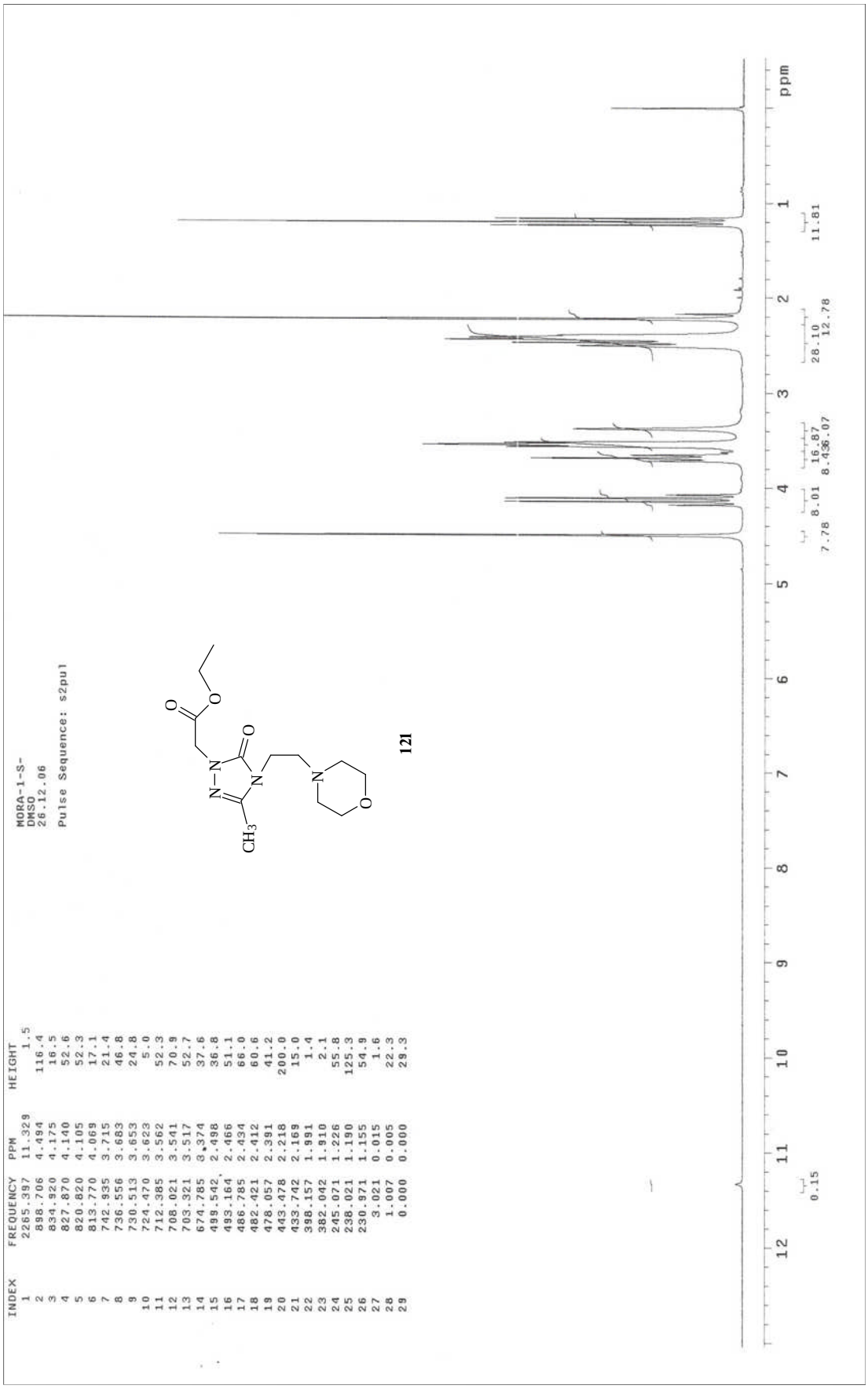
Ek Şekil 20. **120** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 21. **120** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

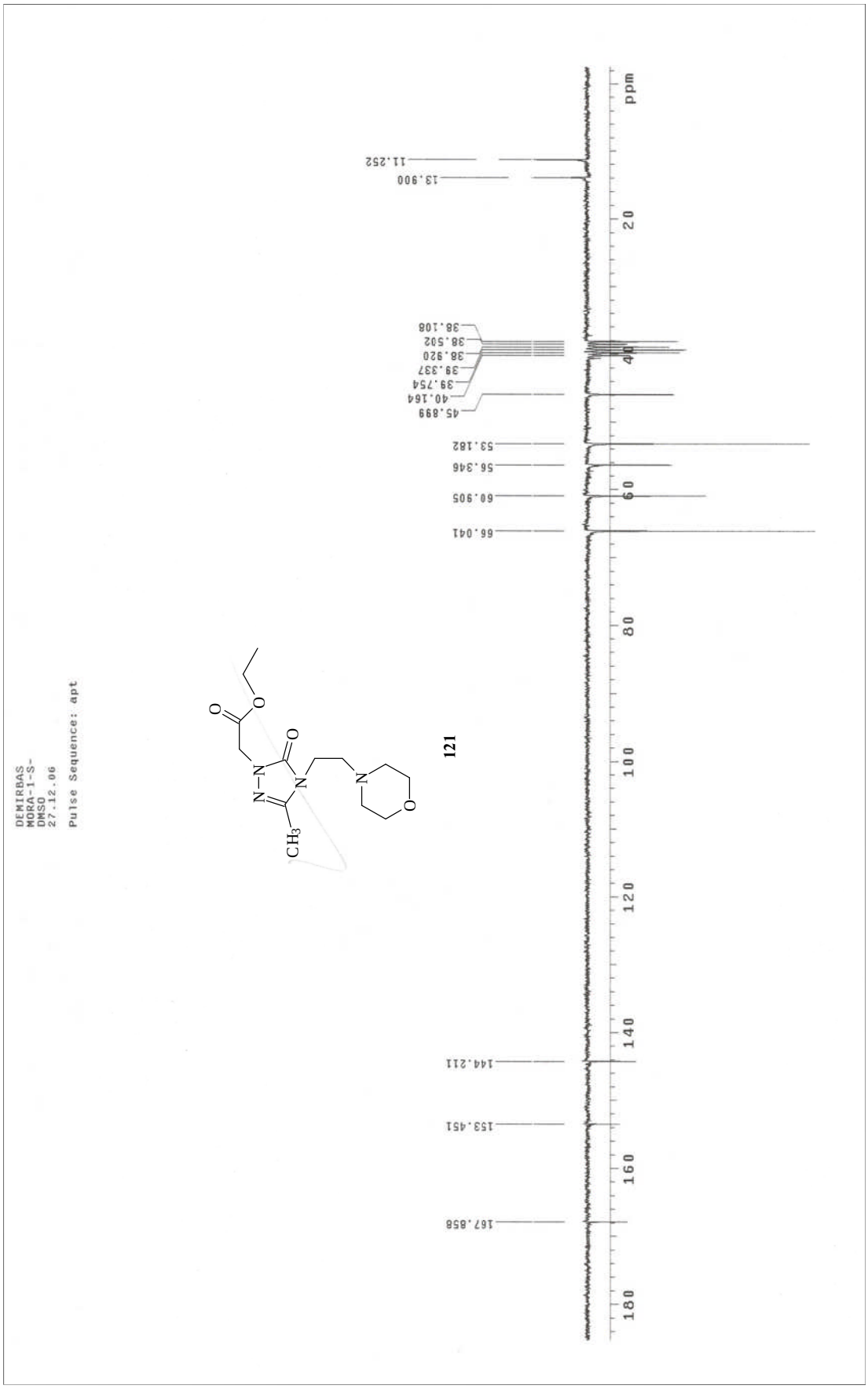


Ek Şekil 22. **121** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

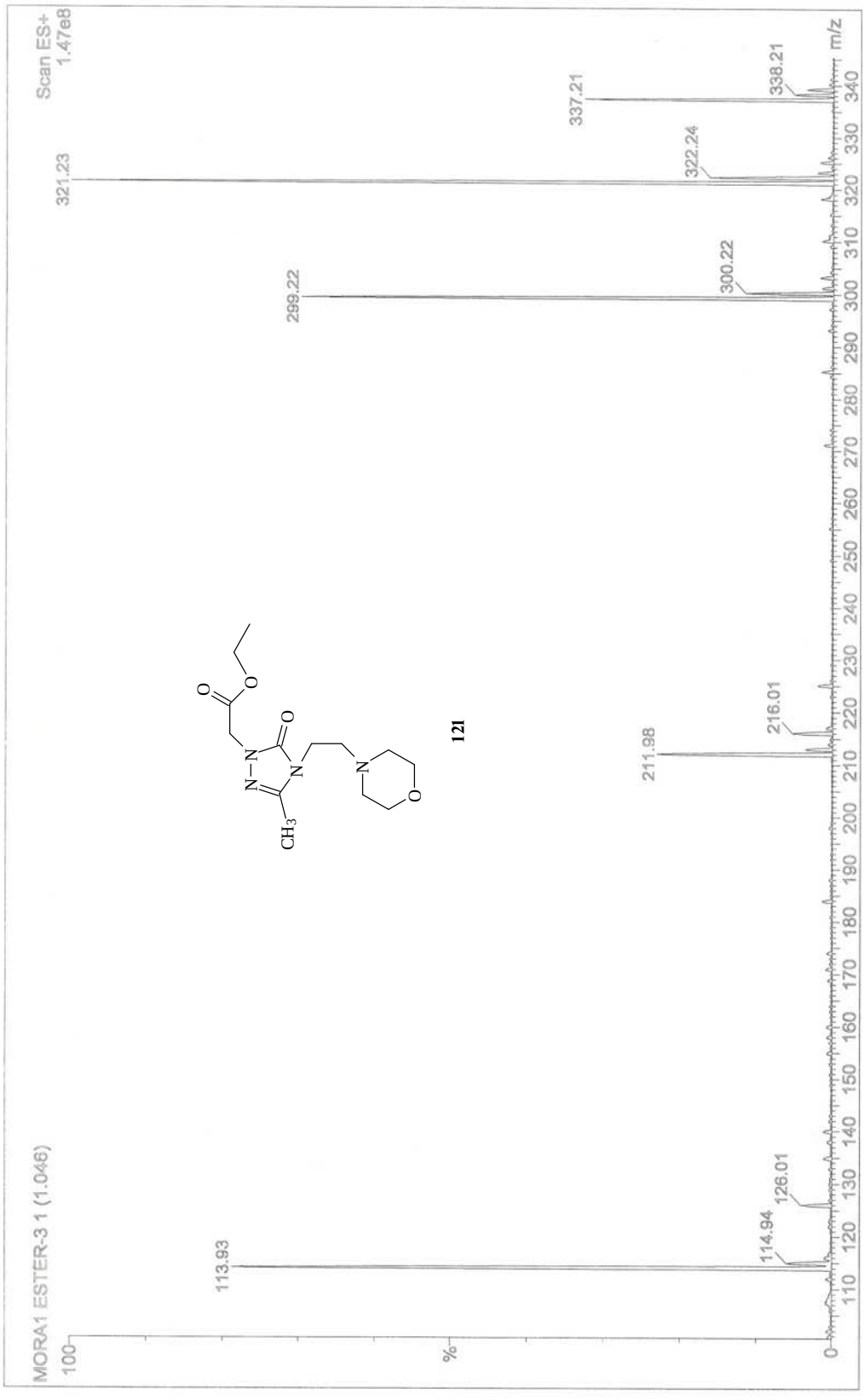


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2265.397	11.329	1.5
2	898.706	4.494	116.4
3	834.920	4.175	16.5
4	827.870	4.140	52.6
5	820.820	4.105	52.3
6	813.770	4.069	17.1
7	742.935	3.715	21.4
8	736.556	3.683	46.8
9	730.513	3.653	24.8
10	724.470	3.623	5.0
11	712.385	3.562	52.3
12	708.021	3.541	70.9
13	703.321	3.517	52.7
14	674.785	3.374	37.6
15	499.542	2.498	36.8
16	493.164	2.466	51.1
17	486.785	2.434	66.0
18	482.421	2.412	60.6
19	478.057	2.391	41.2
20	443.478	2.218	200.0
21	433.742	2.169	15.0
22	398.157	1.991	1.4
23	382.042	1.910	2.1
24	245.071	1.226	55.8
25	238.021	1.190	125.3
26	230.971	1.155	54.9
27	3.021	0.015	1.6
28	1.007	0.005	22.3
29	0.000	0.000	29.3

Ek Şekil 23. **121** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

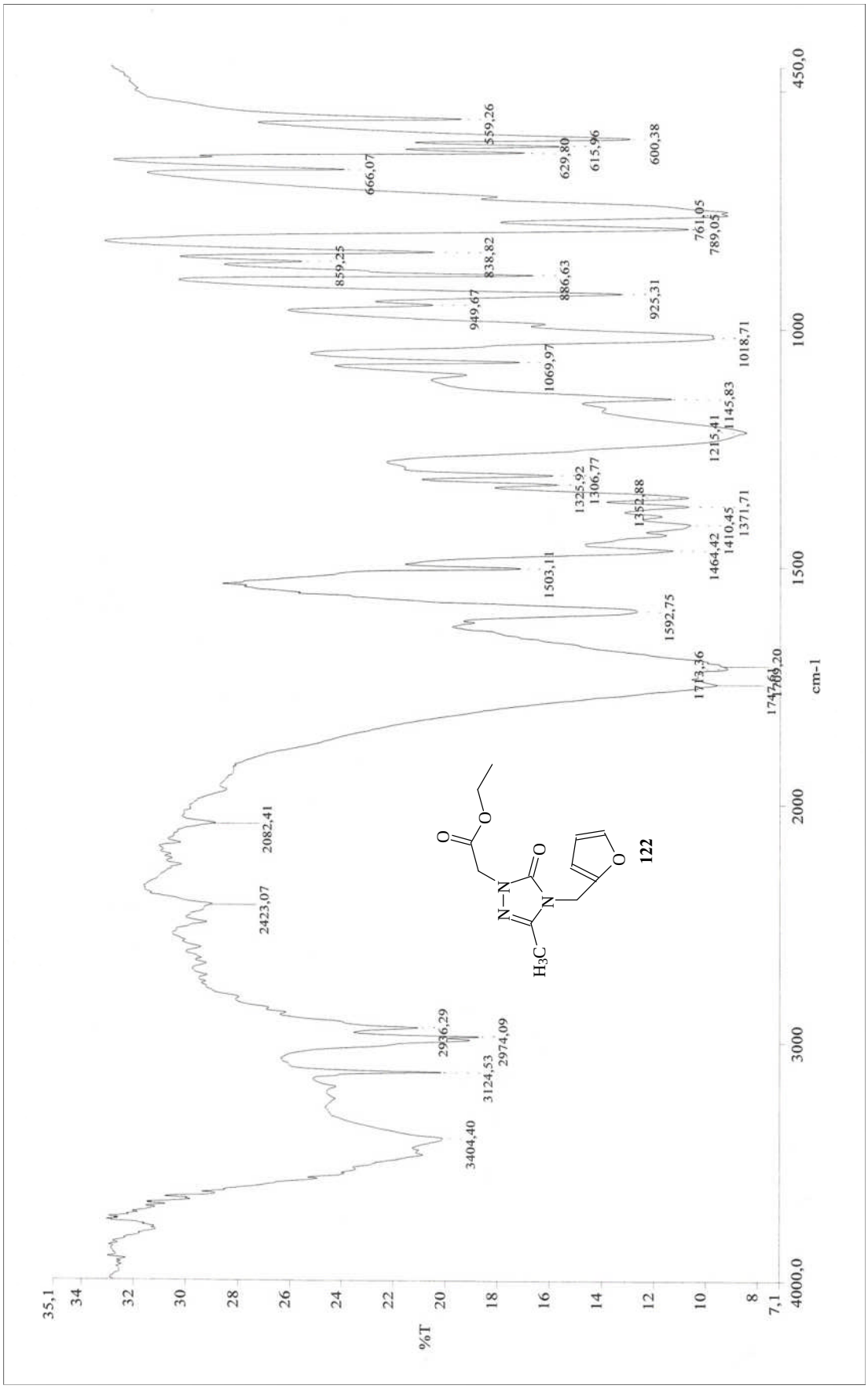


Ek Şekil 24. **121** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

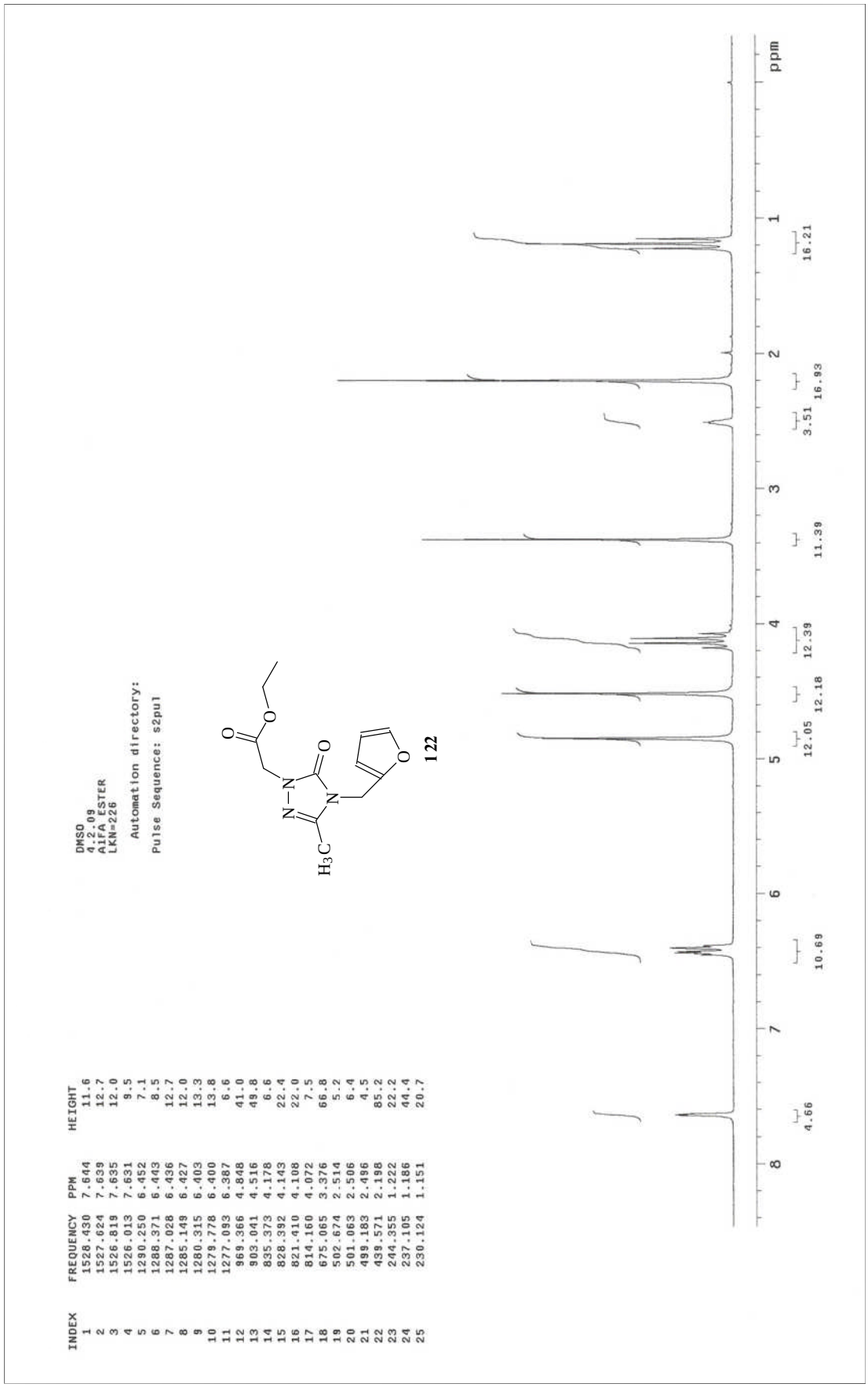


121

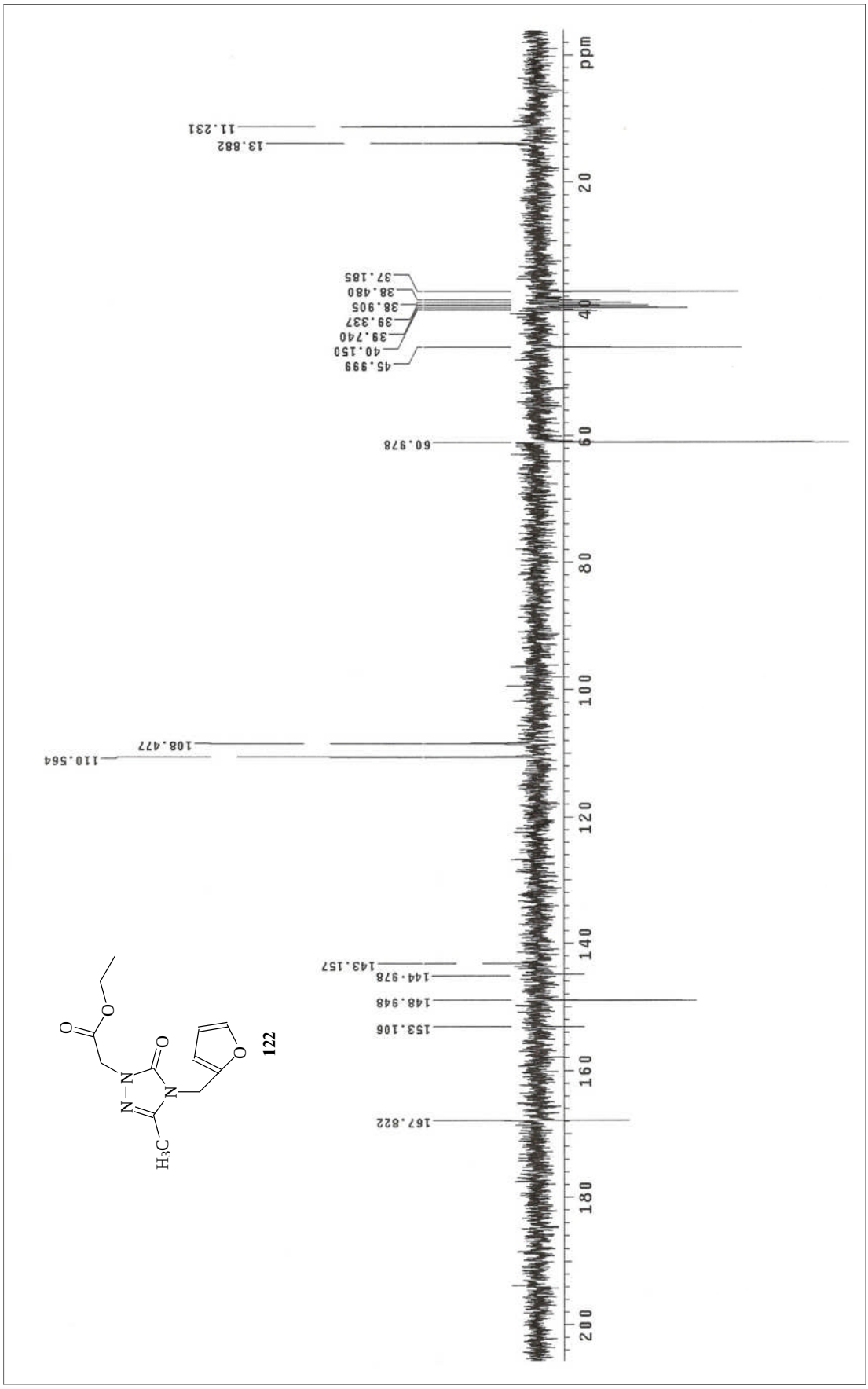
Ek Şekil 25. **121** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



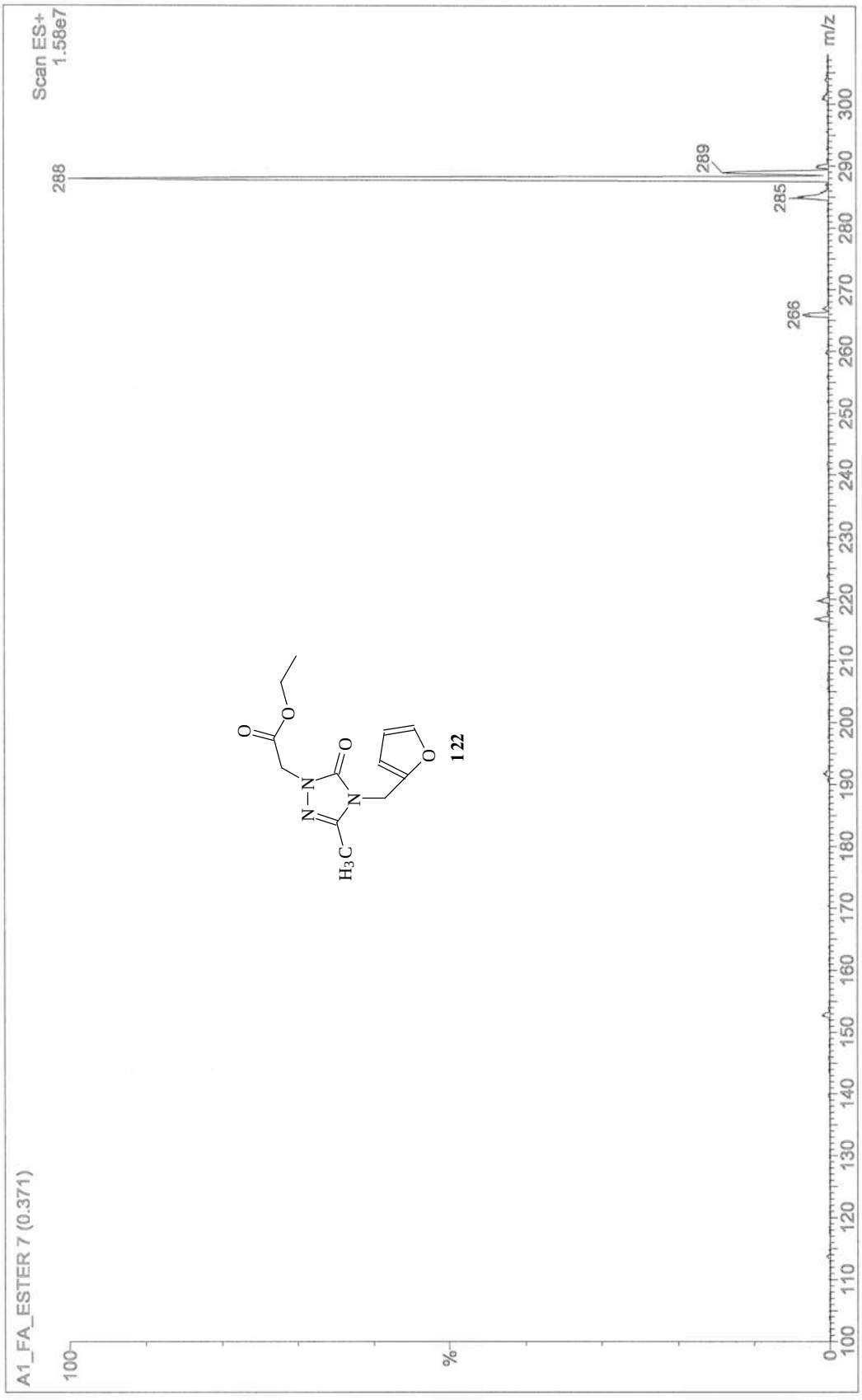
Ek Şekil 26. **122** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 27. **122** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

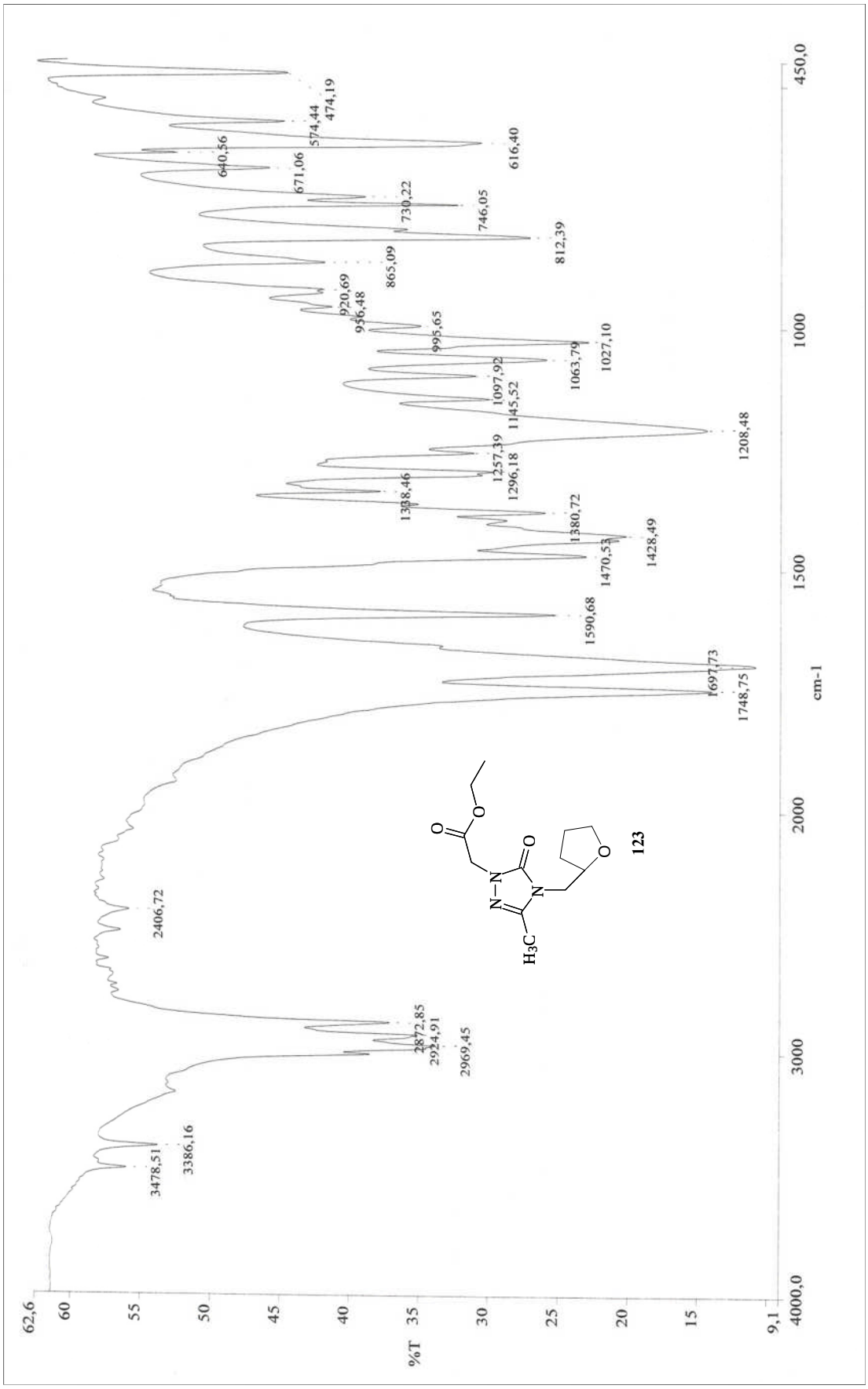


Ek Şekil 28. **122** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

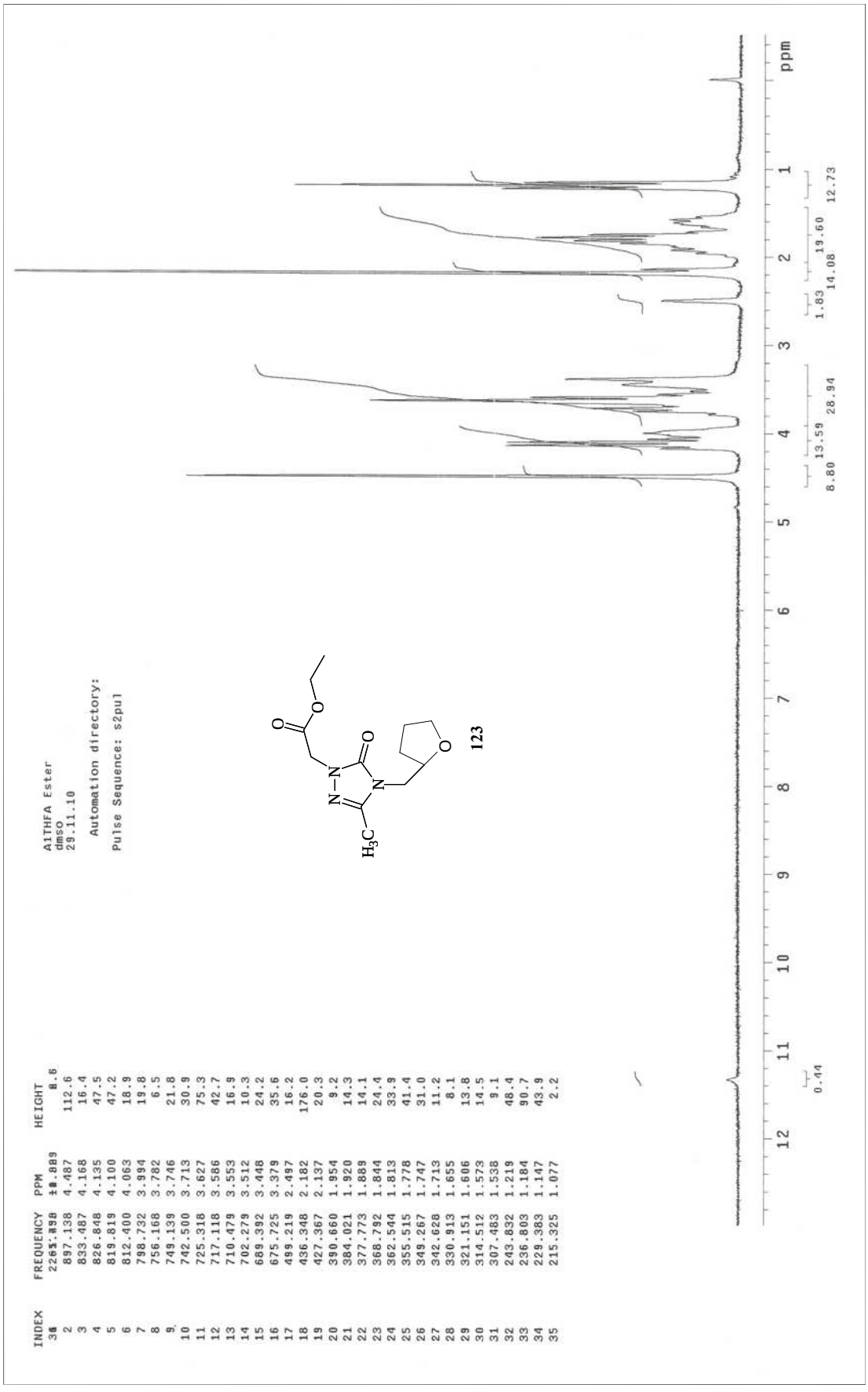


122

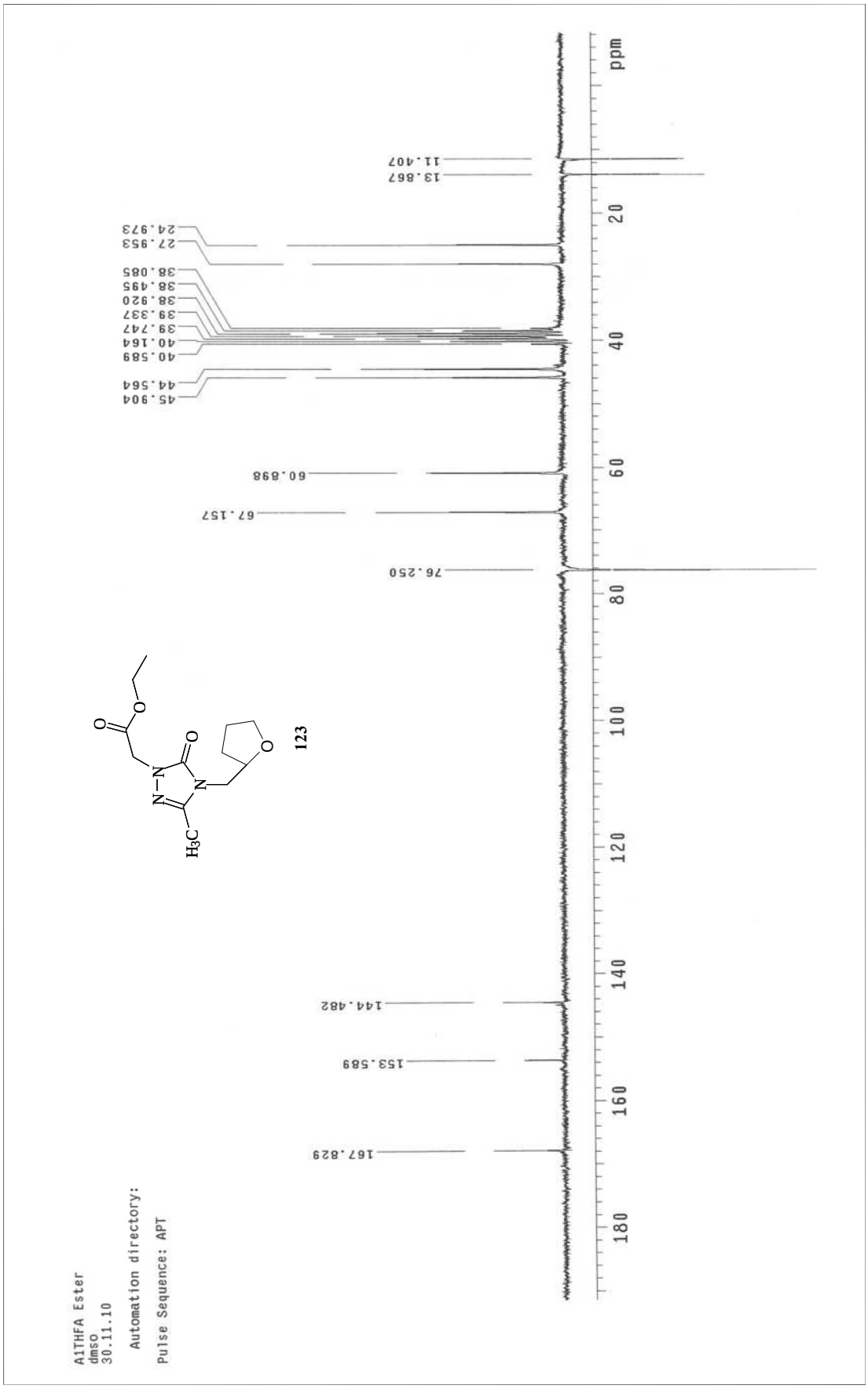
Ek Şekil 29. **122** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



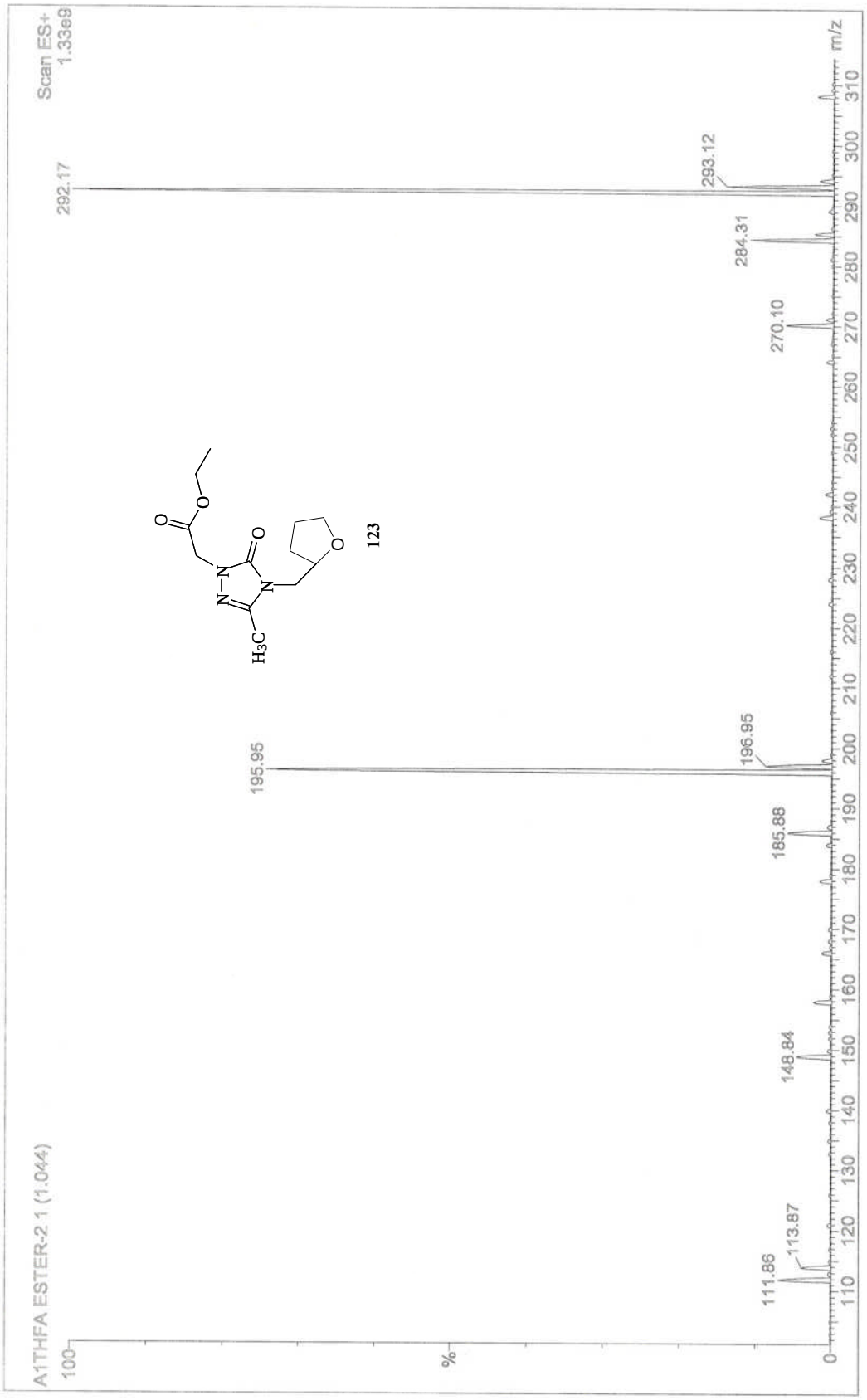
Ek Şekil 30. **123** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



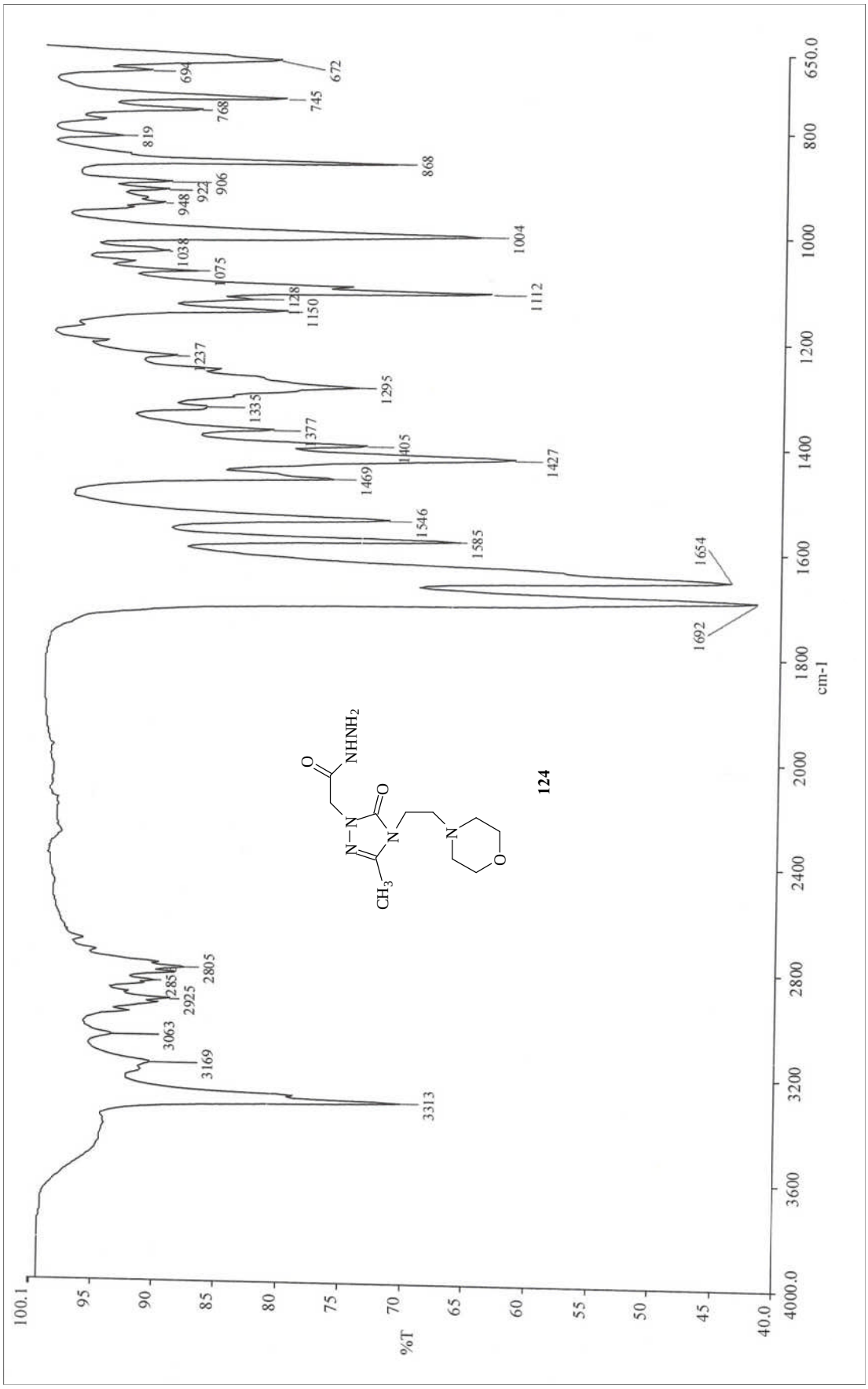
Ek Şekil 31. **123** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



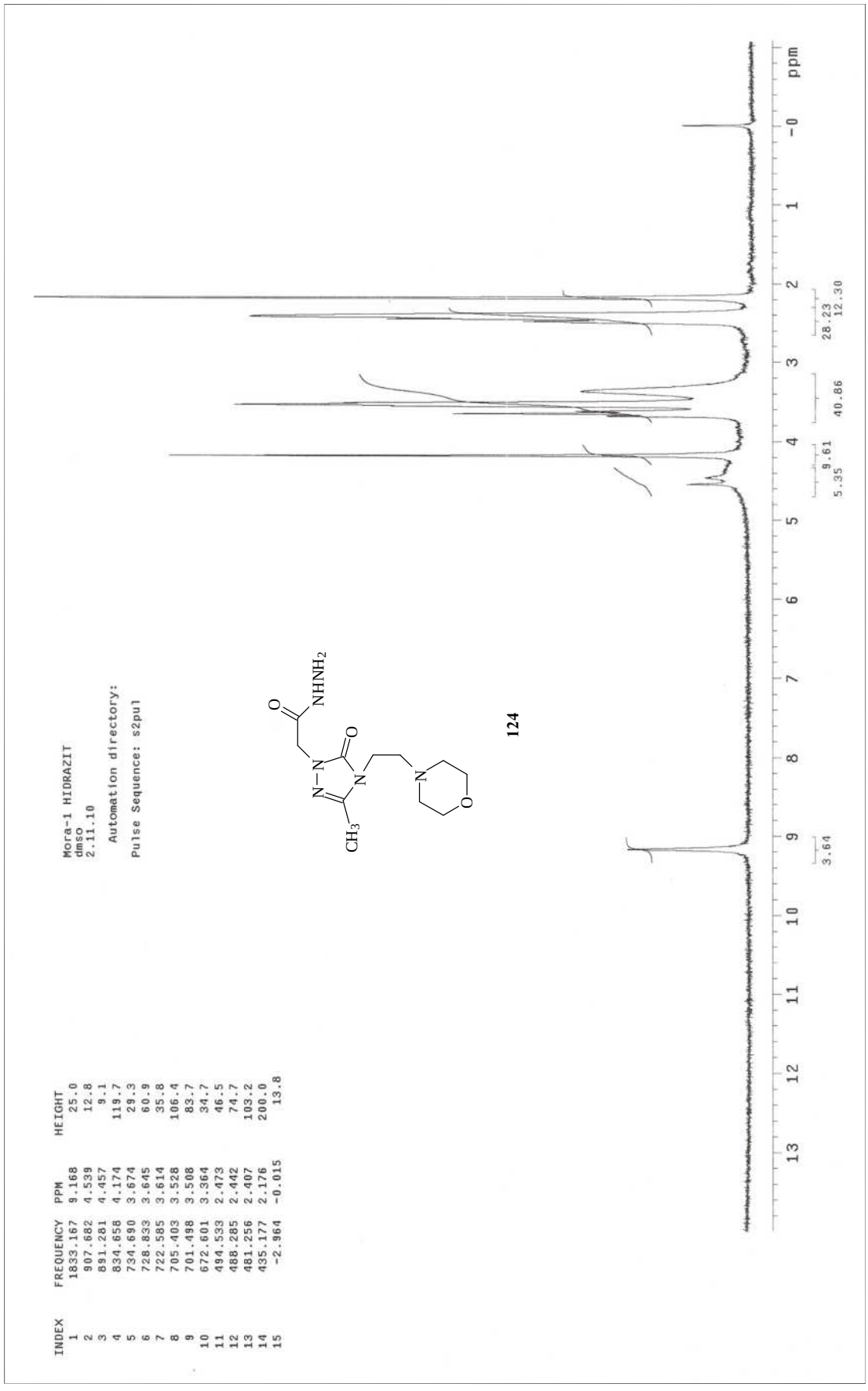
Ek Şekil 32. **123** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



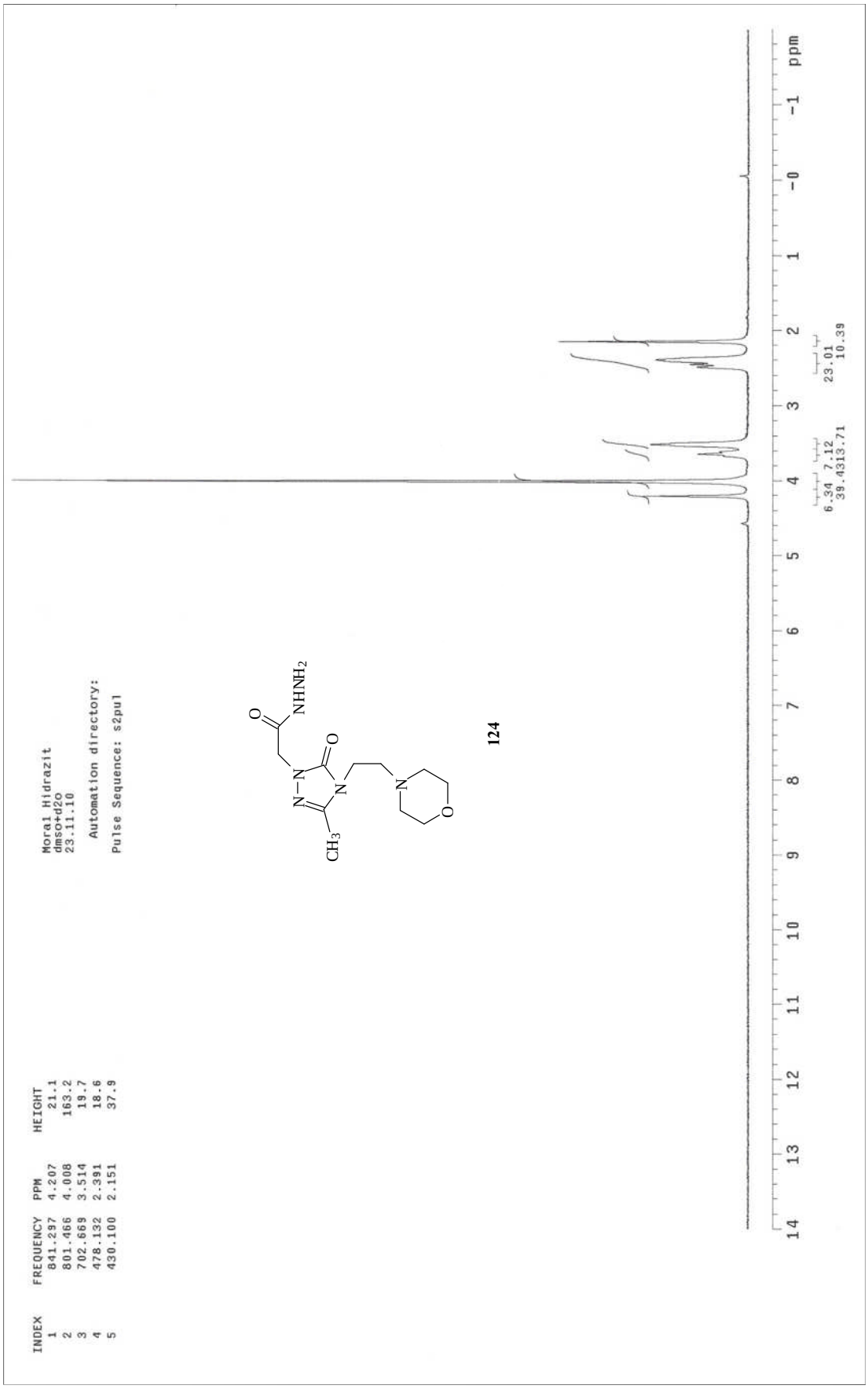
Ek Şekil 33. **123** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



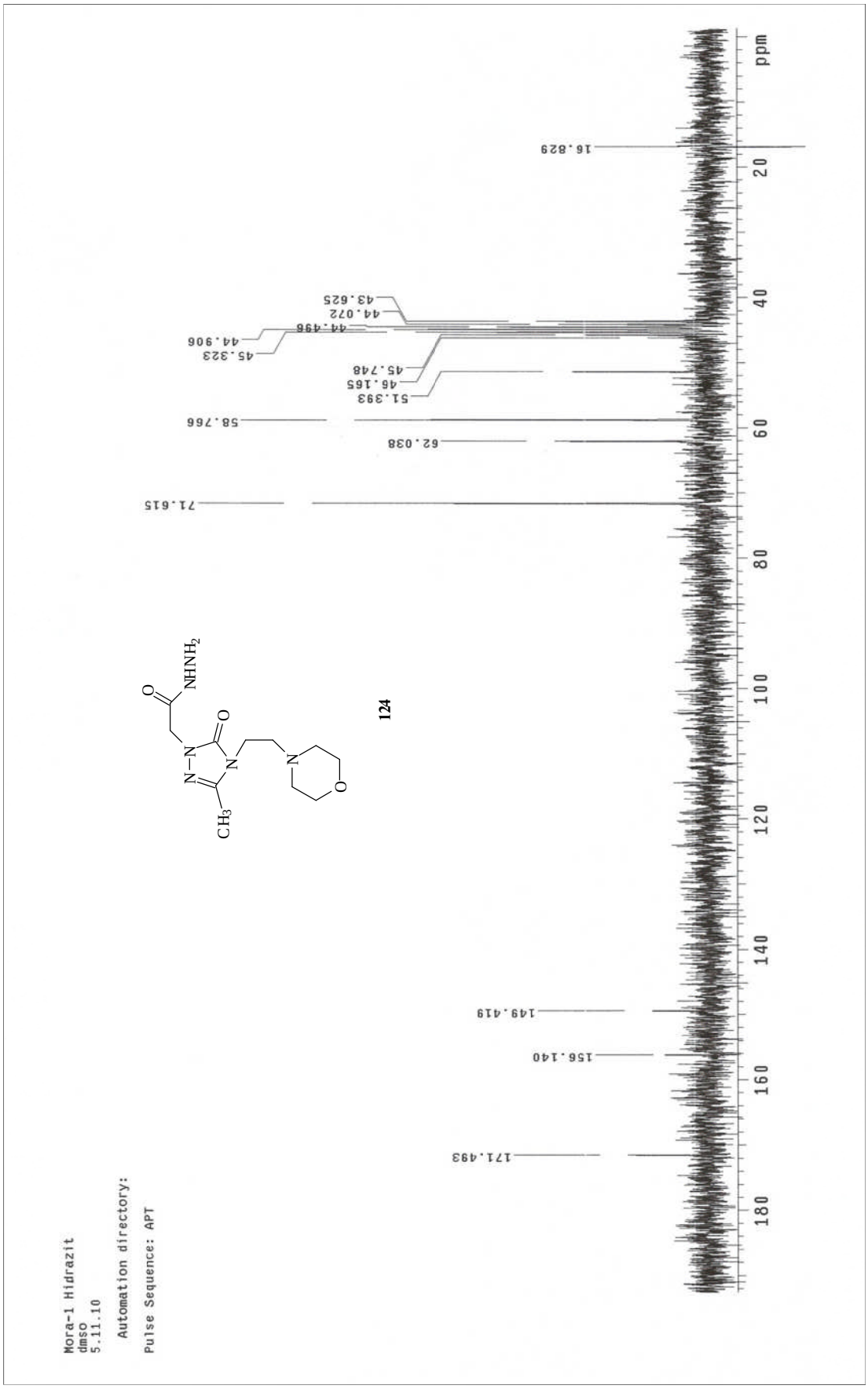
Ek Şekil 34. **124** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



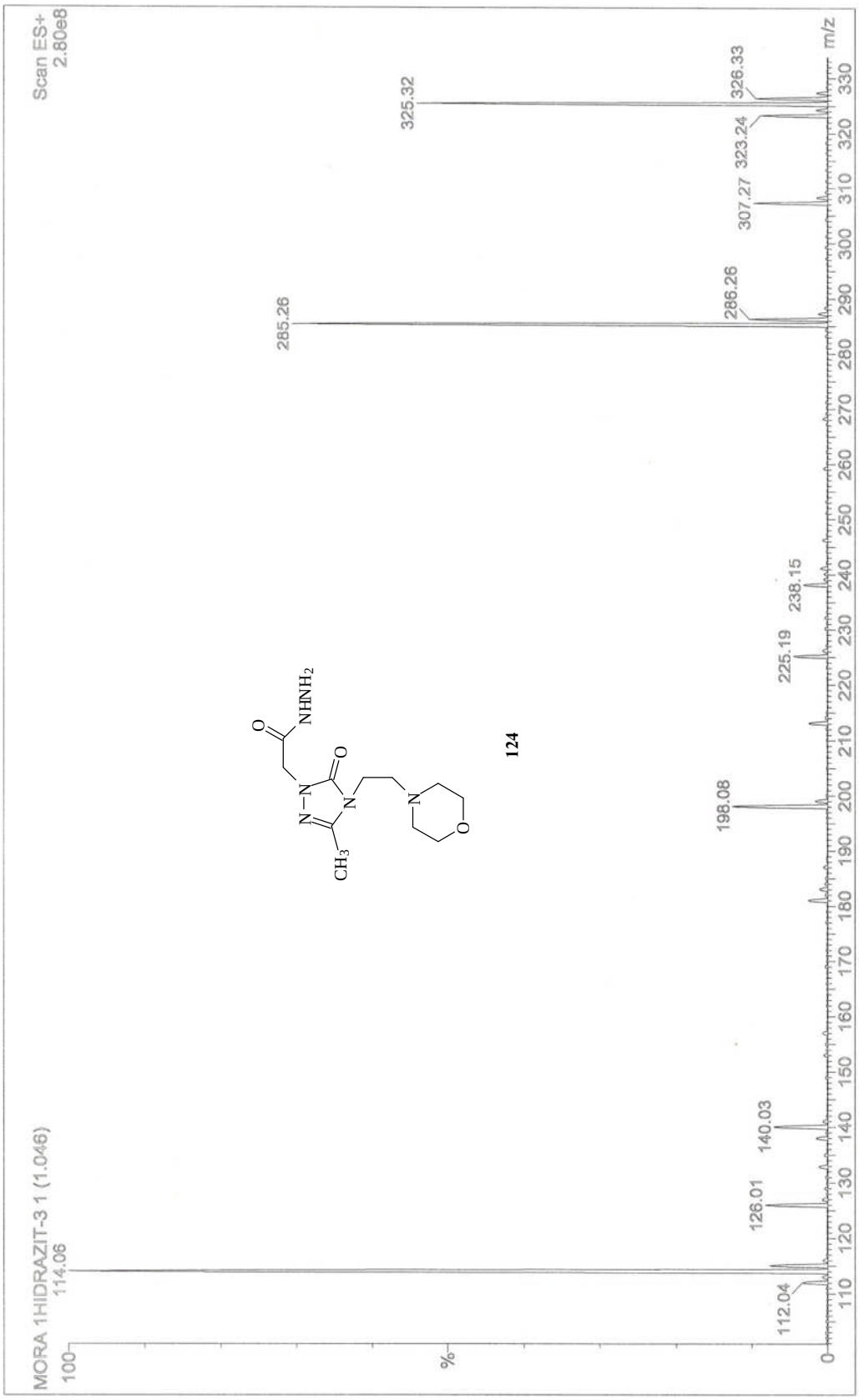
Ek Şekil 35. **124** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 36. **124** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)

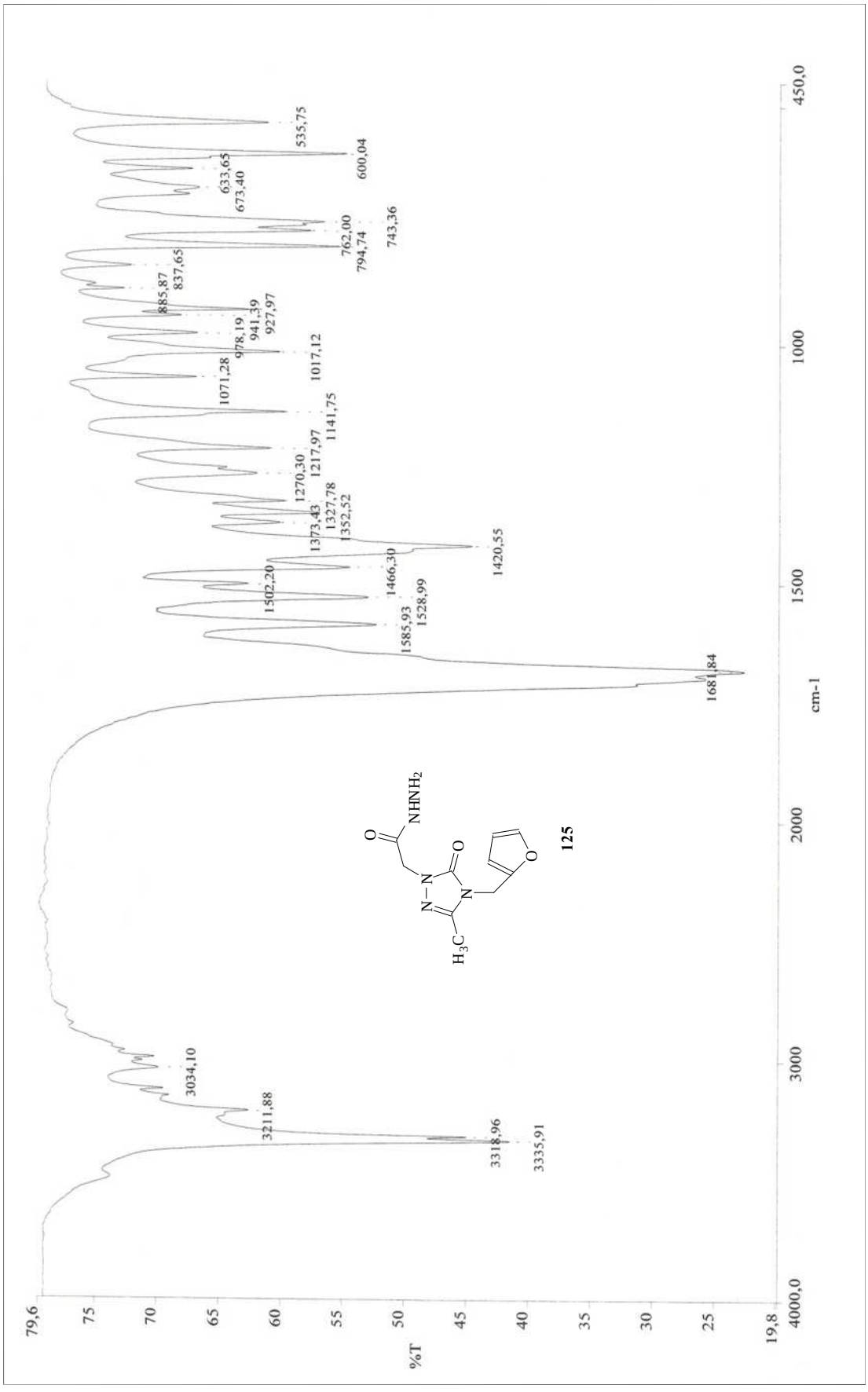


Ek Şekil 37. **124** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

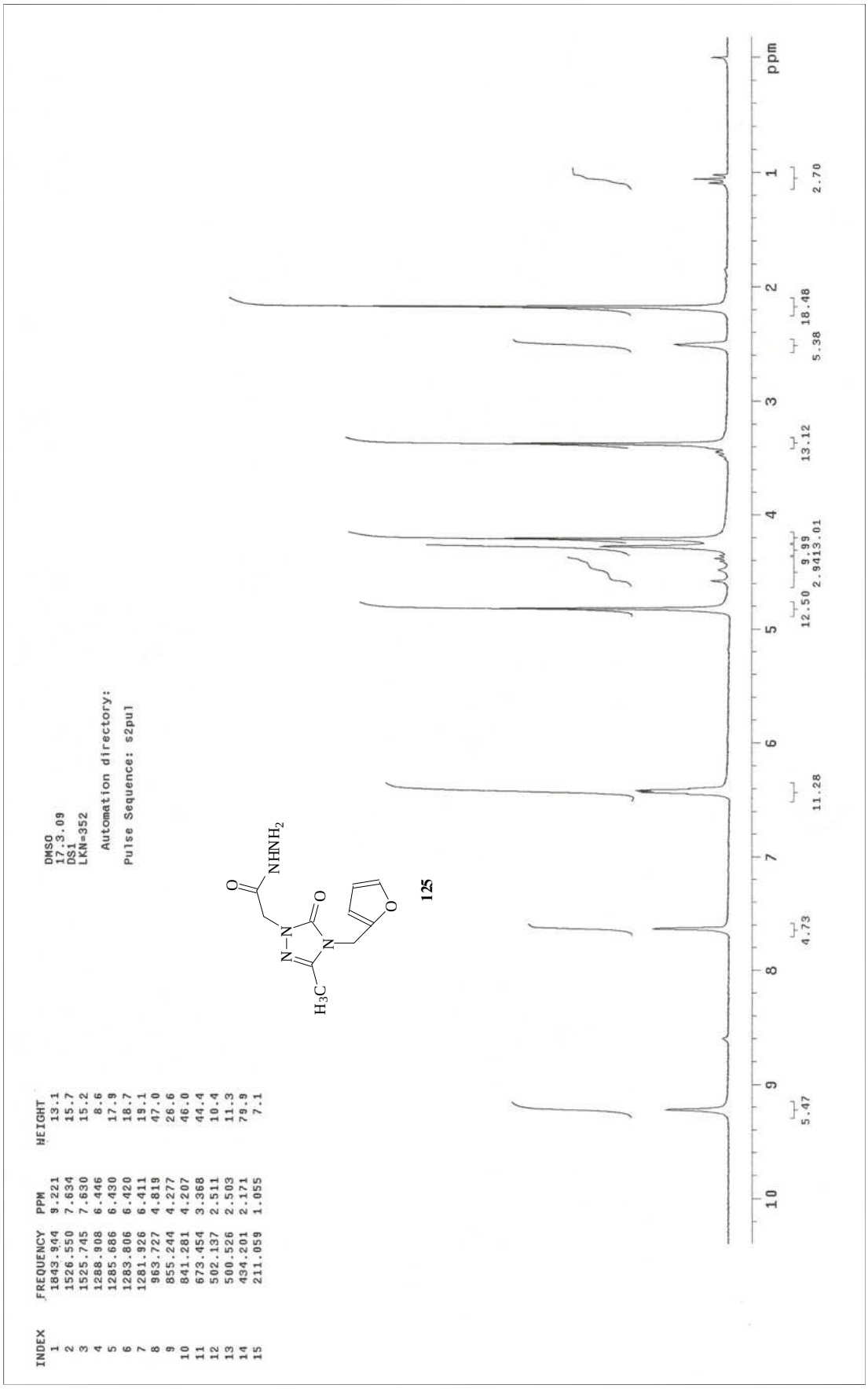


124

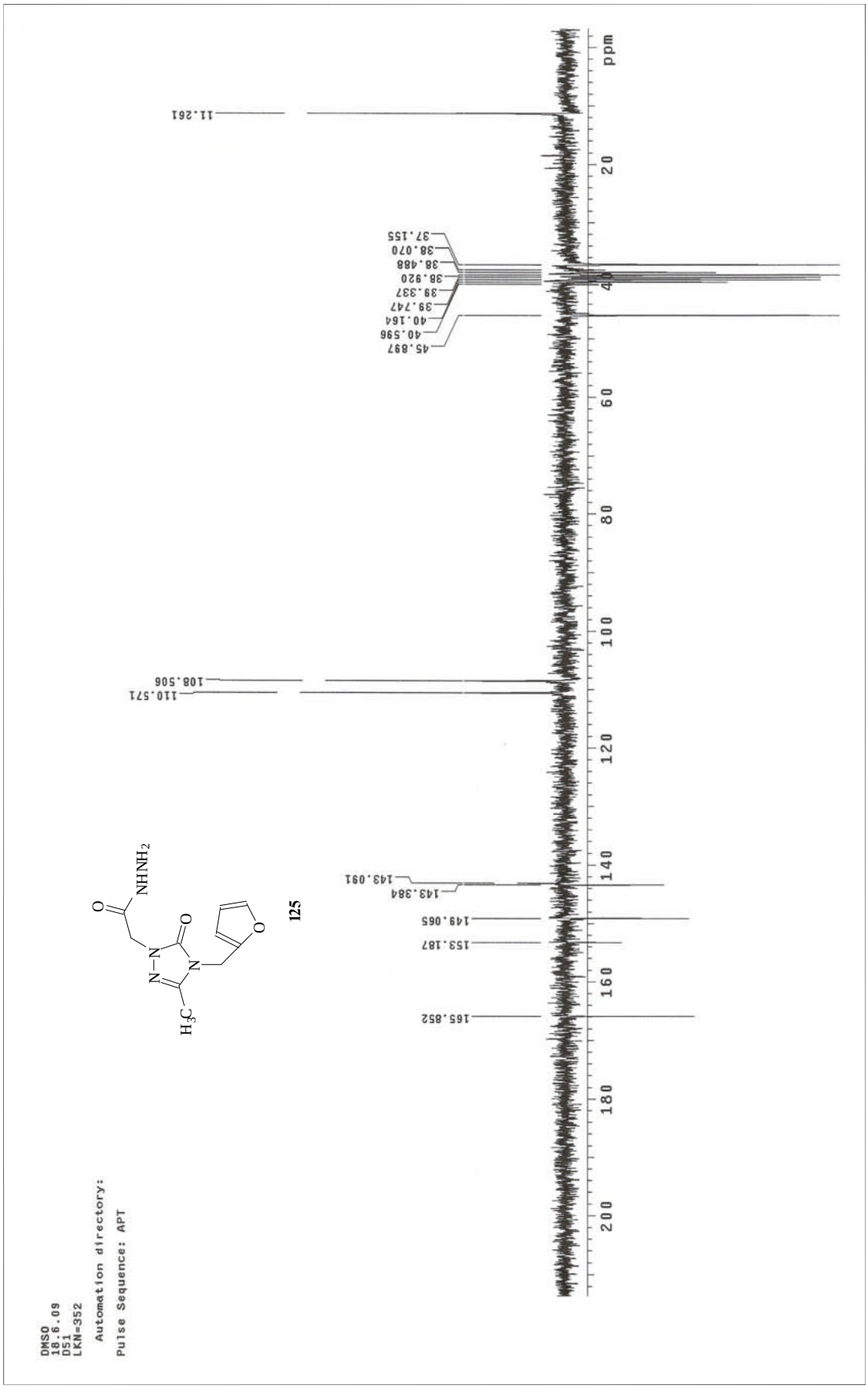
Ek Şekil 38. **124** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



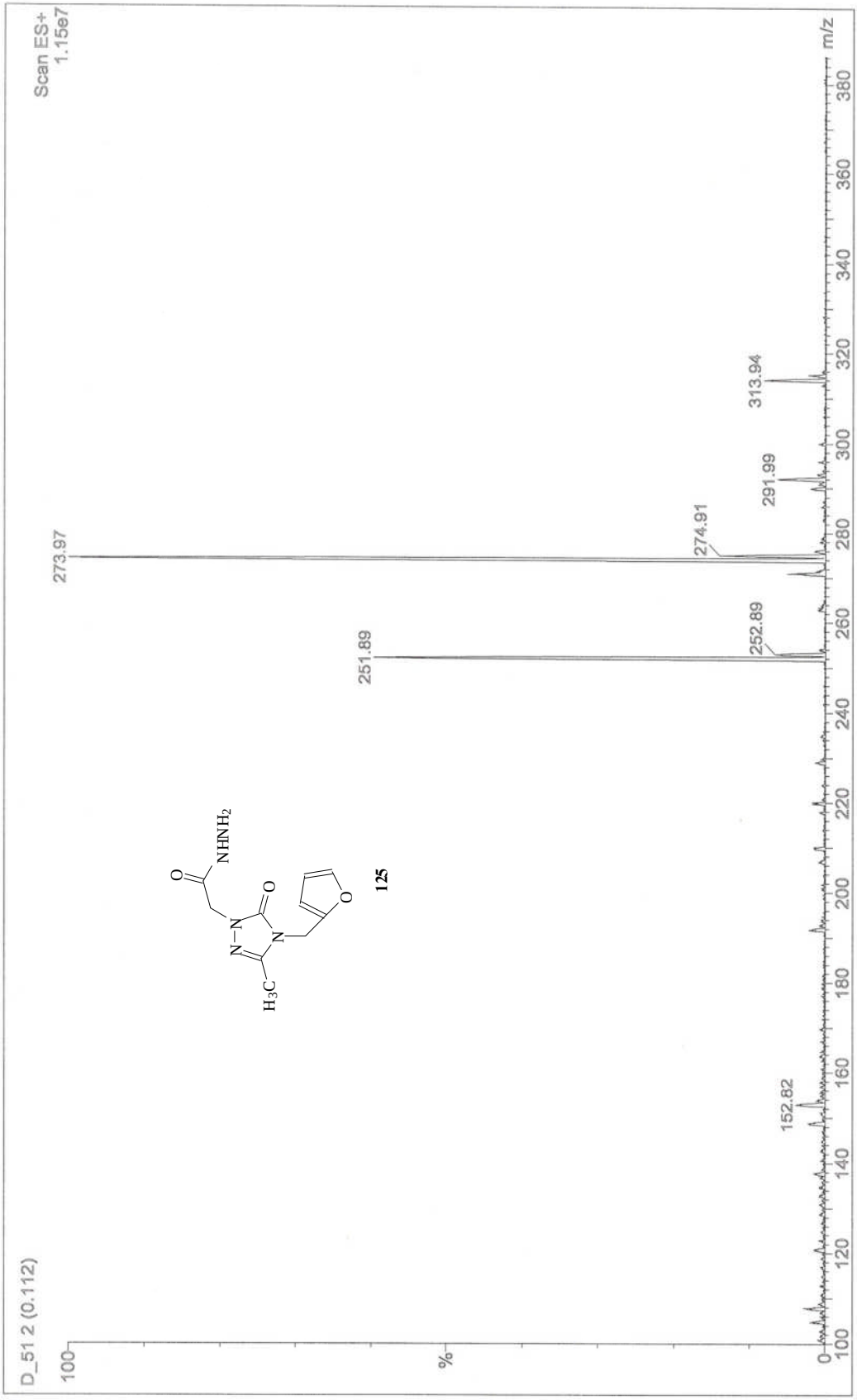
Ek Şekil 39. 125 nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



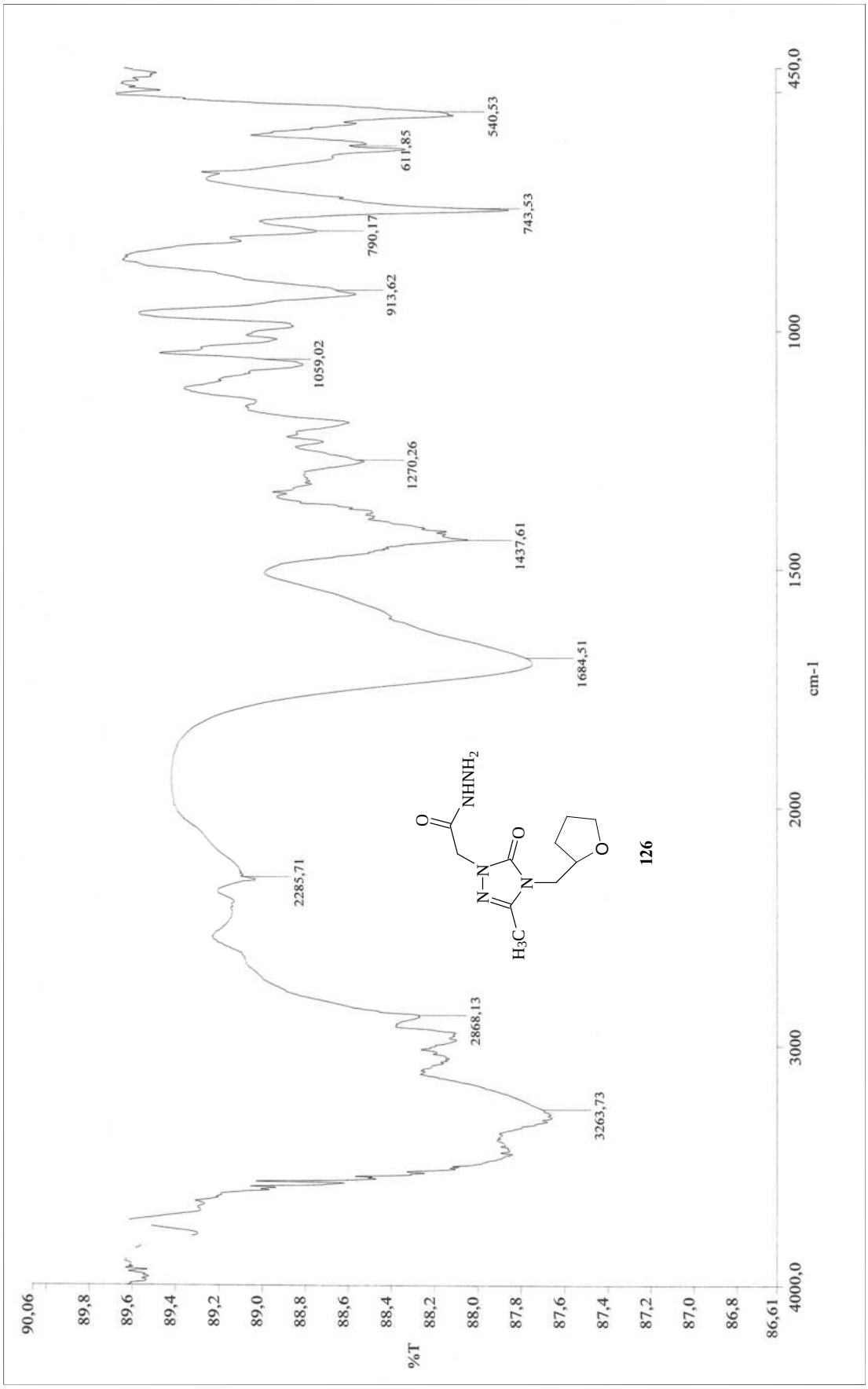
Ek Şekil 40. **125** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 41. **125** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

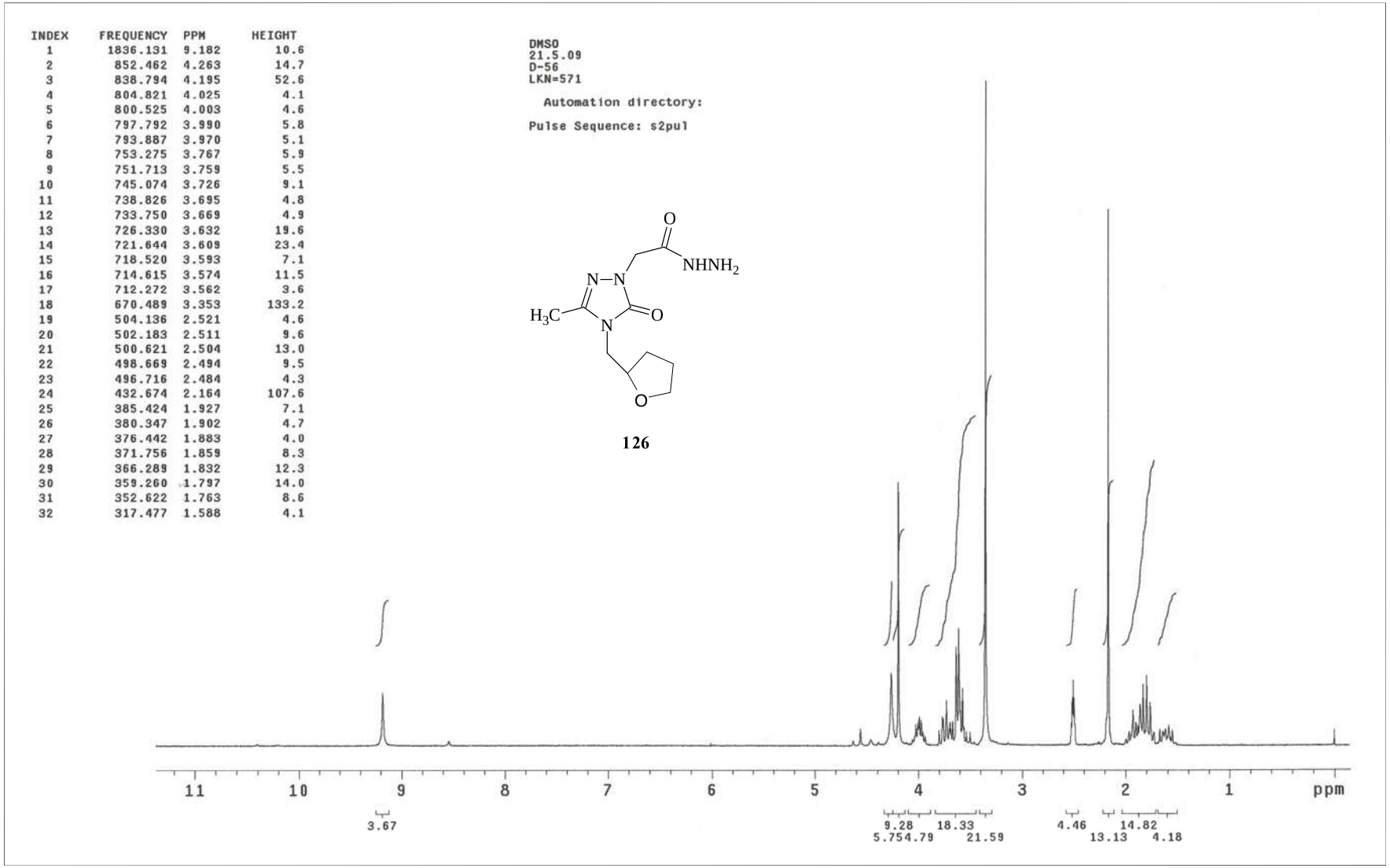


Ek Şekil 42. **125** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



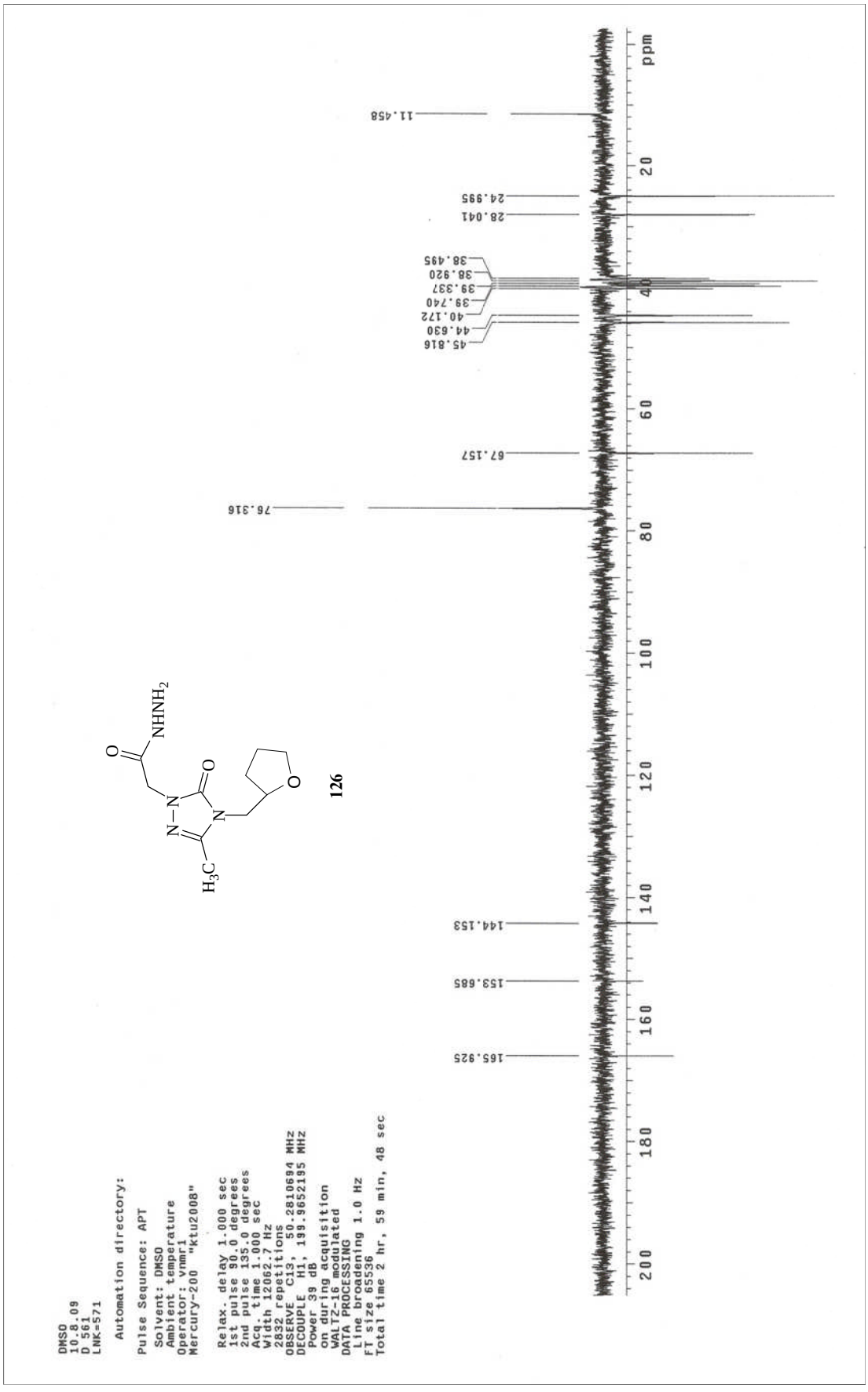
Ek Şekil 43. **126** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	1836.131	9.182	10.6
2	852.462	4.263	14.7
3	838.794	4.195	52.6
4	804.821	4.025	4.1
5	800.525	4.003	4.6
6	797.792	3.990	5.8
7	793.887	3.970	5.1
8	753.275	3.767	5.9
9	751.713	3.759	5.5
10	745.074	3.726	9.1
11	738.826	3.695	4.8
12	733.750	3.669	4.9
13	726.330	3.632	19.6
14	721.644	3.609	23.4
15	718.520	3.593	7.1
16	714.615	3.574	11.5
17	712.272	3.562	3.6
18	670.489	3.353	133.2
19	504.136	2.521	4.6
20	502.183	2.511	9.6
21	500.621	2.504	13.0
22	498.669	2.494	9.5
23	496.716	2.484	4.3
24	432.674	2.164	107.6
25	385.424	1.927	7.1
26	380.347	1.902	4.7
27	376.442	1.883	4.0
28	371.756	1.859	8.3
29	366.289	1.832	12.3
30	359.260	1.797	14.0
31	352.622	1.763	8.6
32	317.477	1.588	4.1

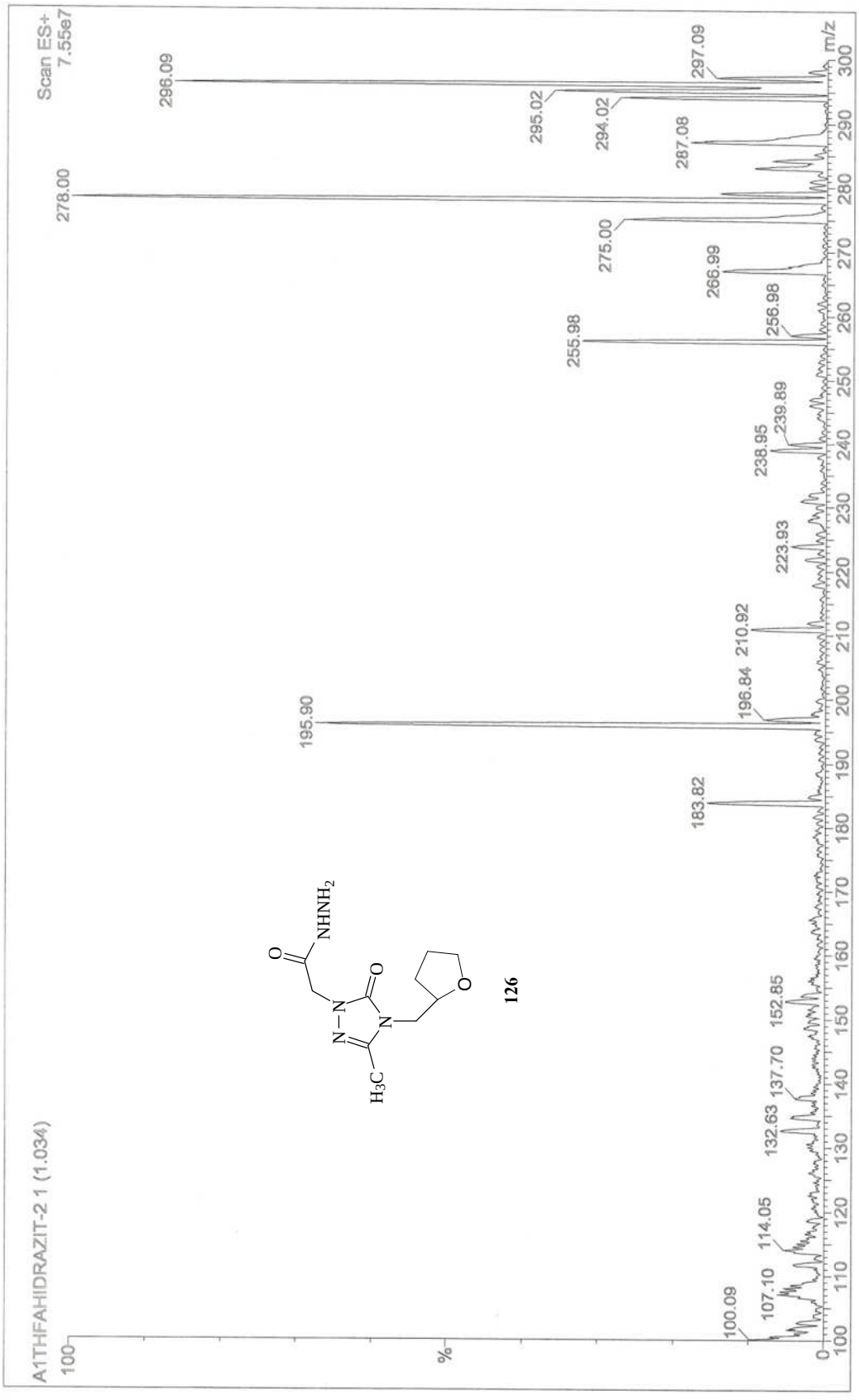


126

Ek Şekil 44. **126** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

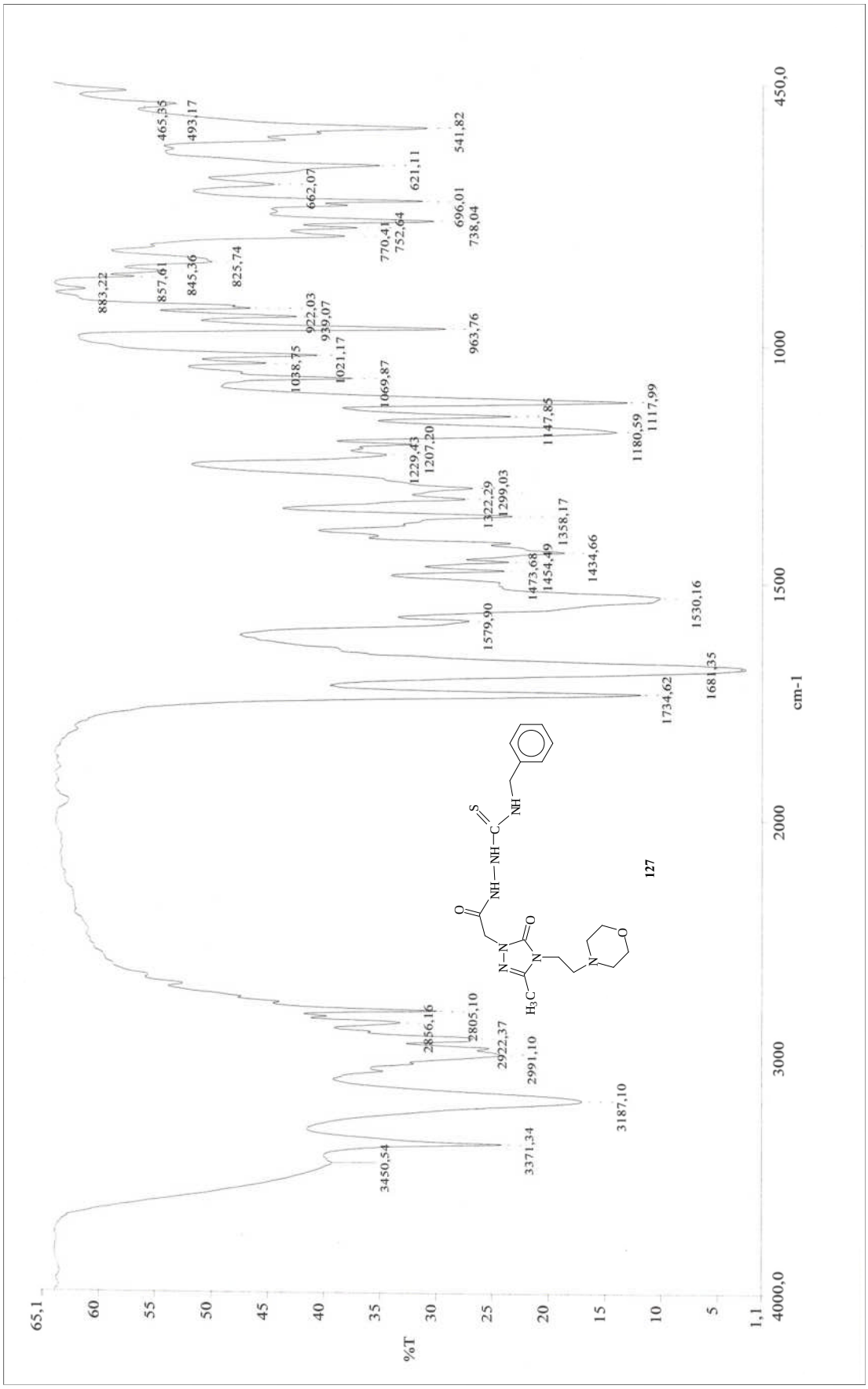


Ek Şekil 45. **126** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

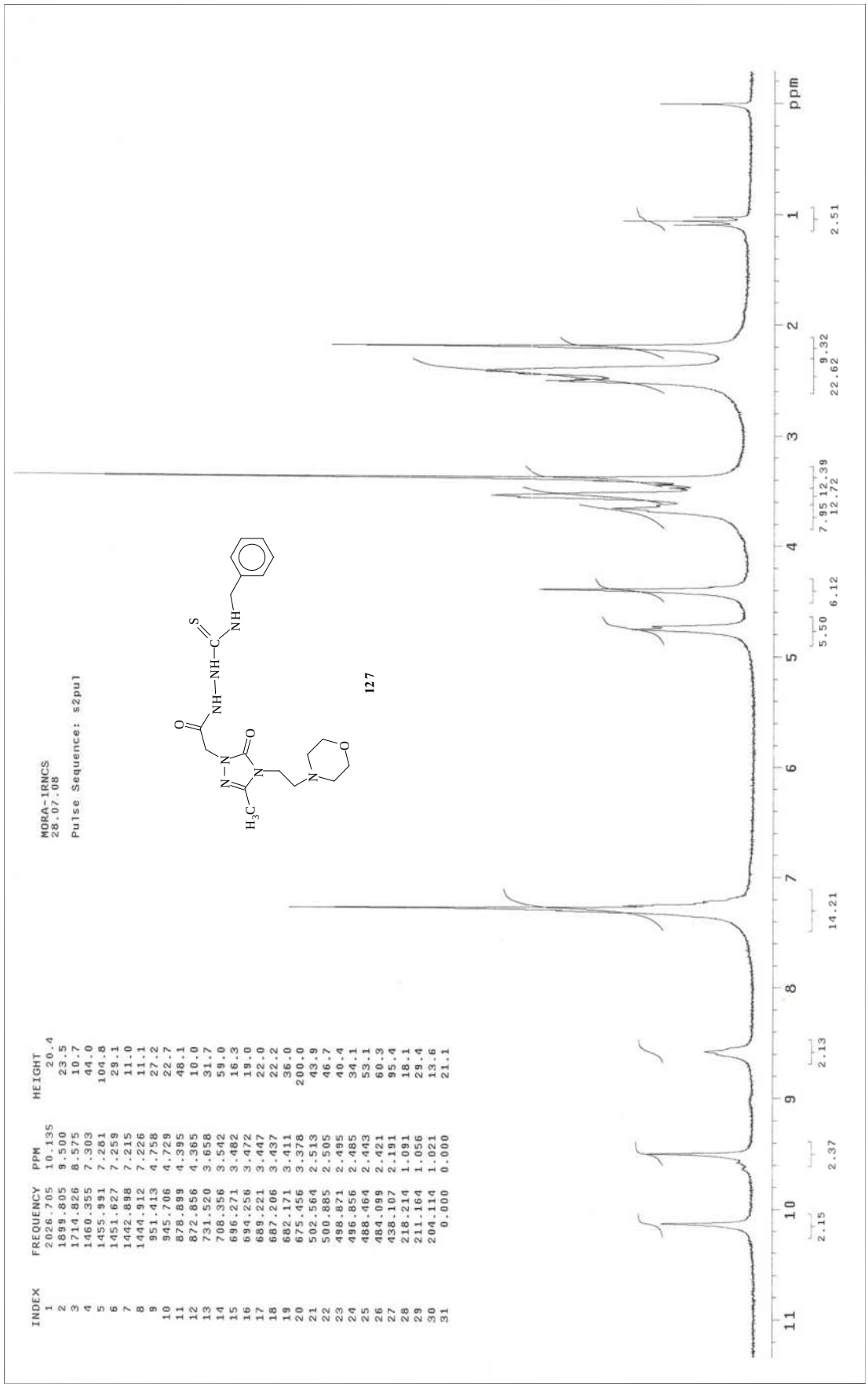


126

Ek Şekil 46. **126** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

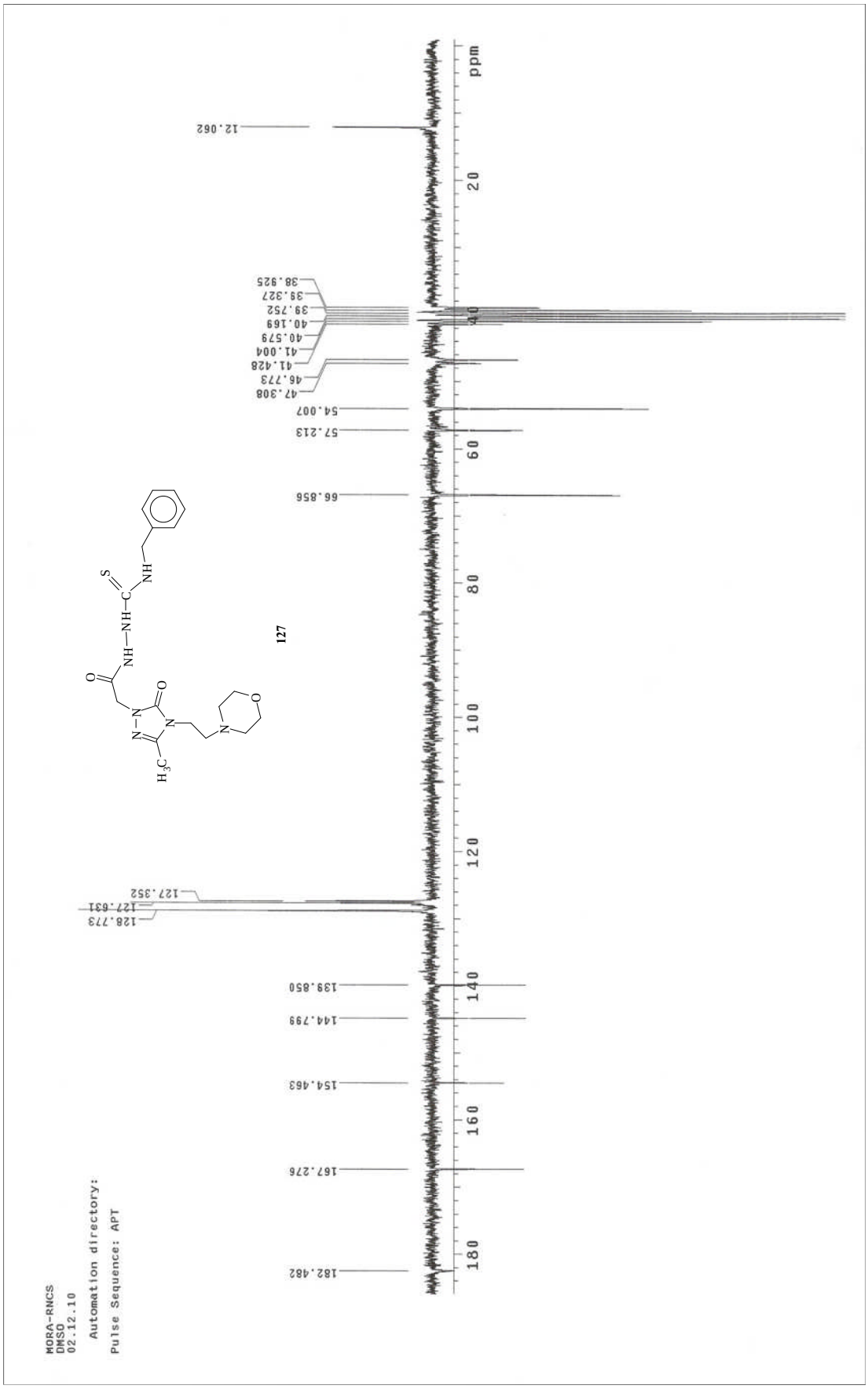


Ek Şekil 47. **127** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

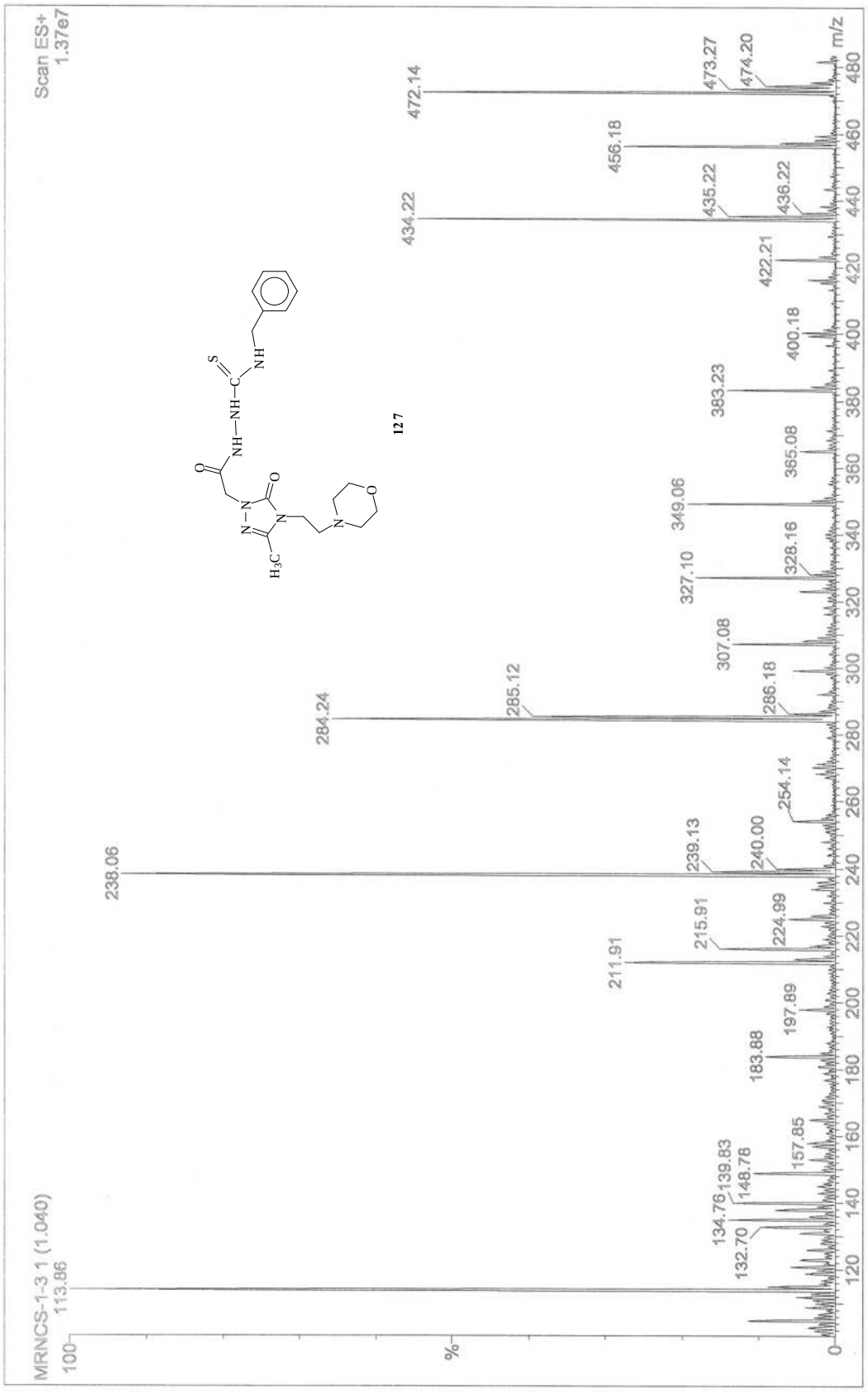


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2026.705	10.135	20.4
2	1899.805	9.500	23.5
3	1714.826	8.575	10.7
4	1460.355	7.303	44.0
5	1455.991	7.281	104.8
6	1451.627	7.259	29.1
7	1442.898	7.215	11.0
8	1444.912	7.226	11.1
9	951.413	4.758	27.2
10	945.706	4.729	22.7
11	878.899	4.395	48.1
12	872.856	4.365	10.0
13	731.520	3.658	31.7
14	708.356	3.542	59.0
15	696.271	3.482	16.3
16	694.256	3.472	19.0
17	689.221	3.447	22.0
18	687.206	3.437	22.2
19	682.171	3.411	36.0
20	675.456	3.378	200.0
21	502.564	2.513	43.9
22	500.885	2.505	46.7
23	498.871	2.495	40.4
24	496.856	2.485	34.1
25	488.464	2.443	53.1
26	484.099	2.421	60.3
27	438.107	2.191	95.4
28	218.214	1.091	18.1
29	211.164	1.056	29.4
30	204.114	1.021	13.6
31	0.000	0.000	21.1

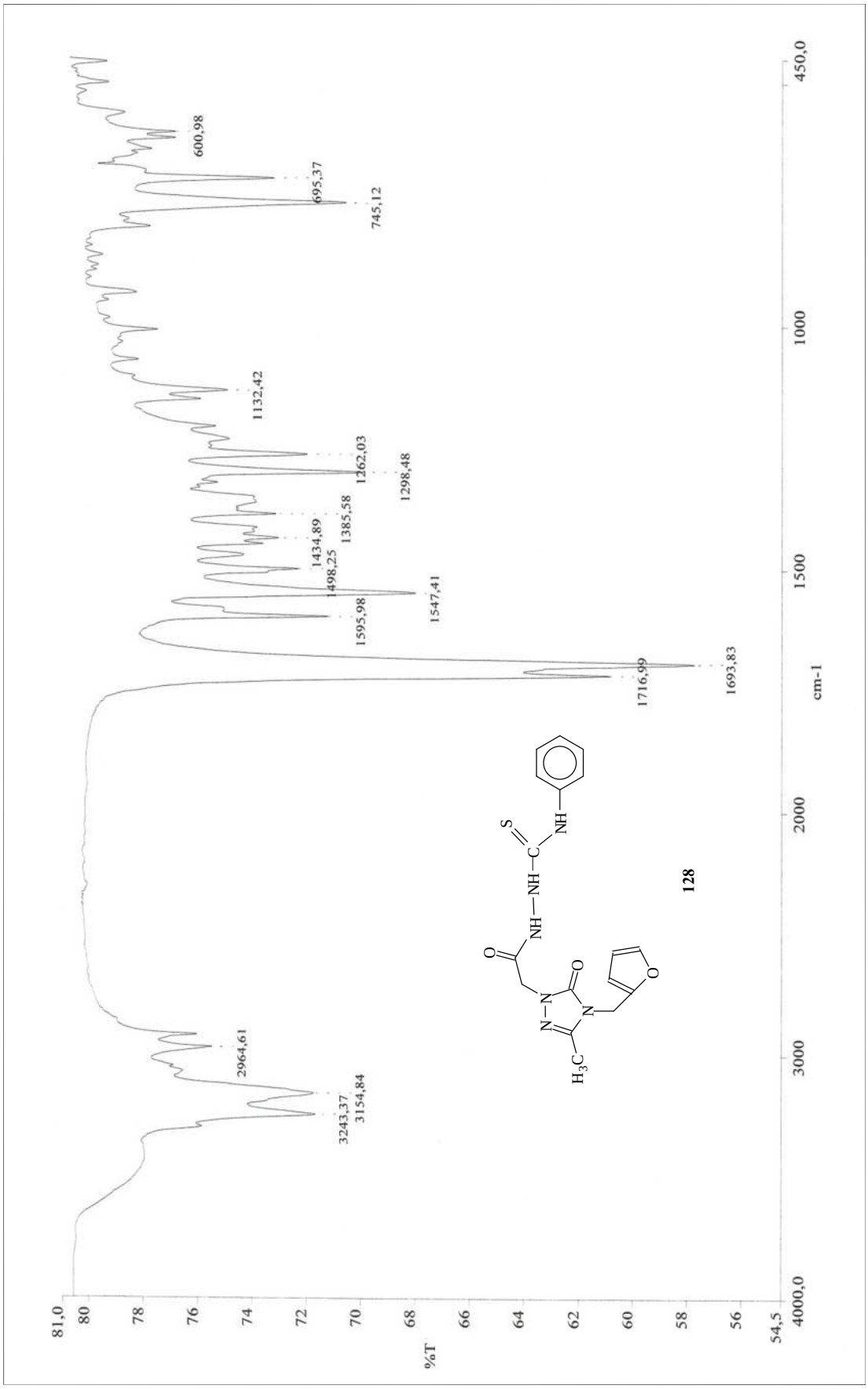
Ek Şekil 48. **127** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



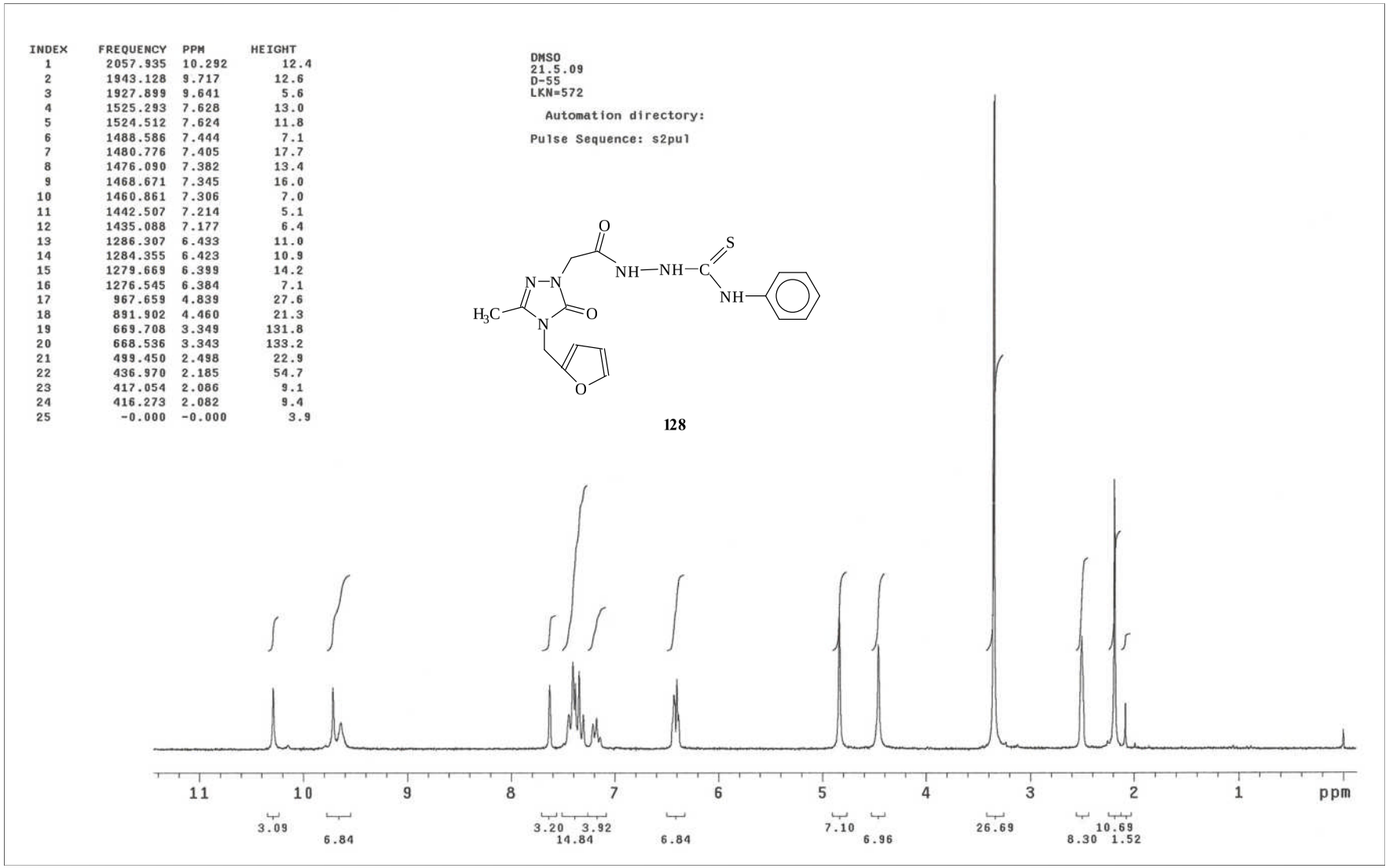
Ek Şekil 49. **127** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



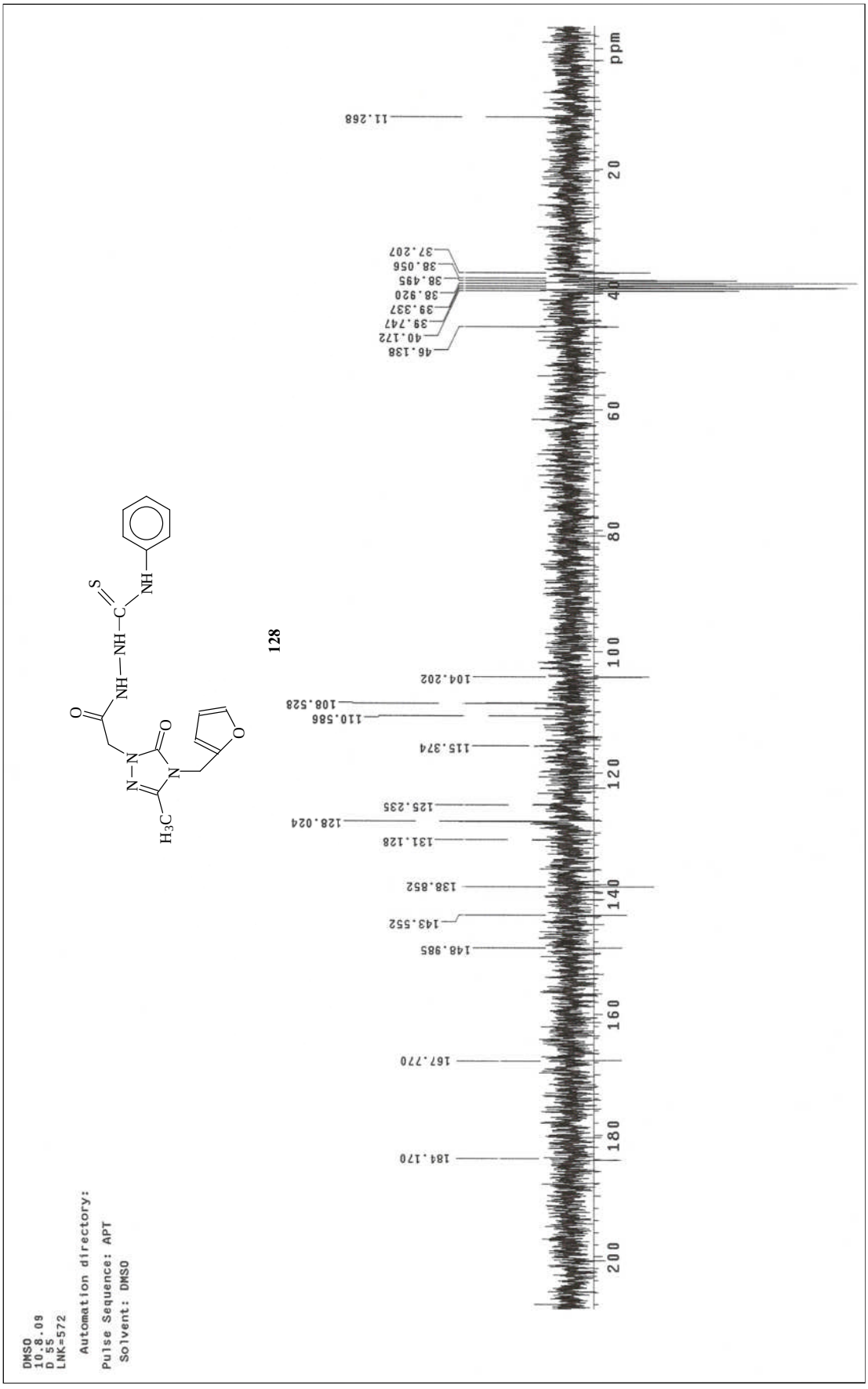
Ek Şekil 50. **127** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



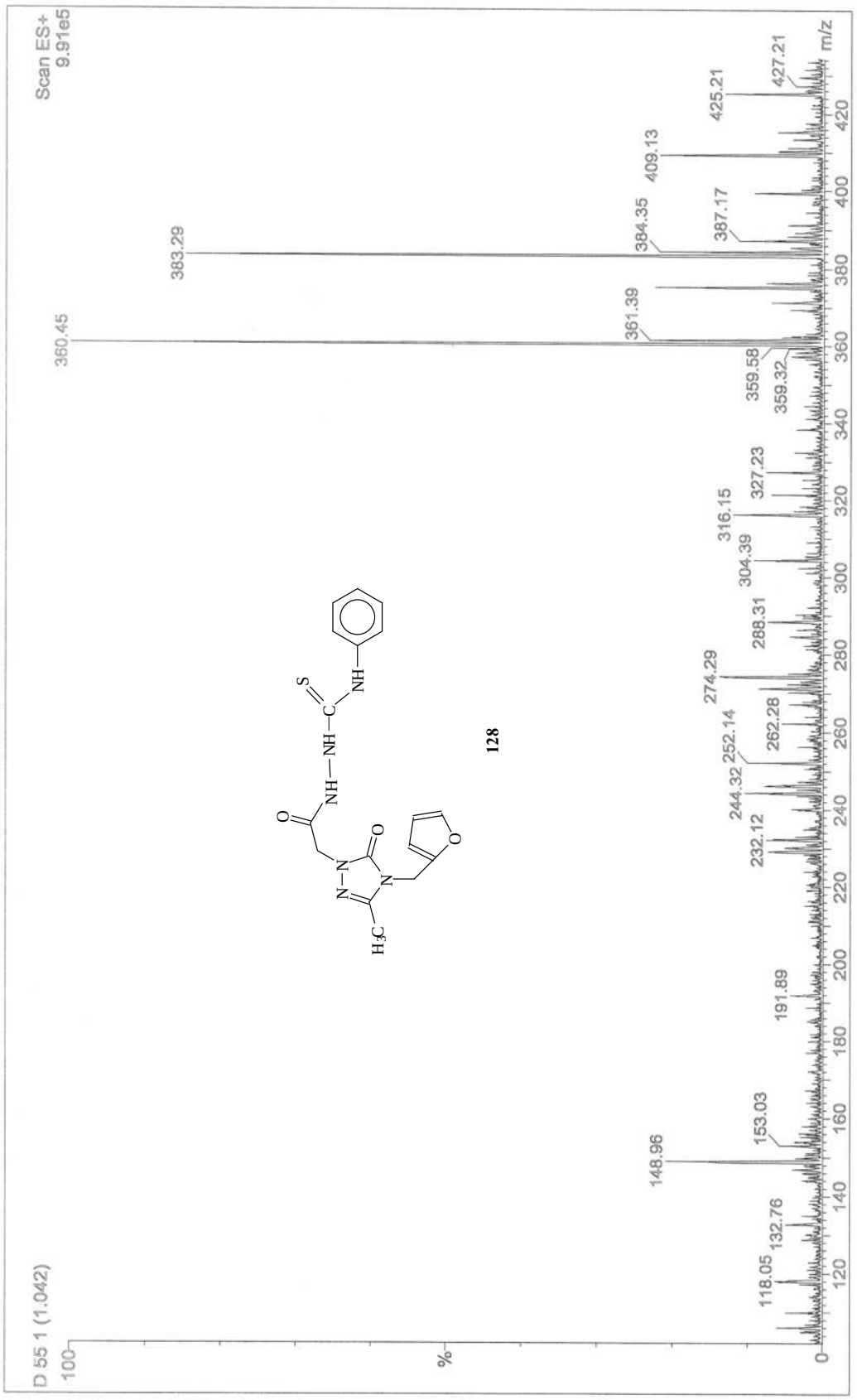
Ek Şekil 51. **128** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



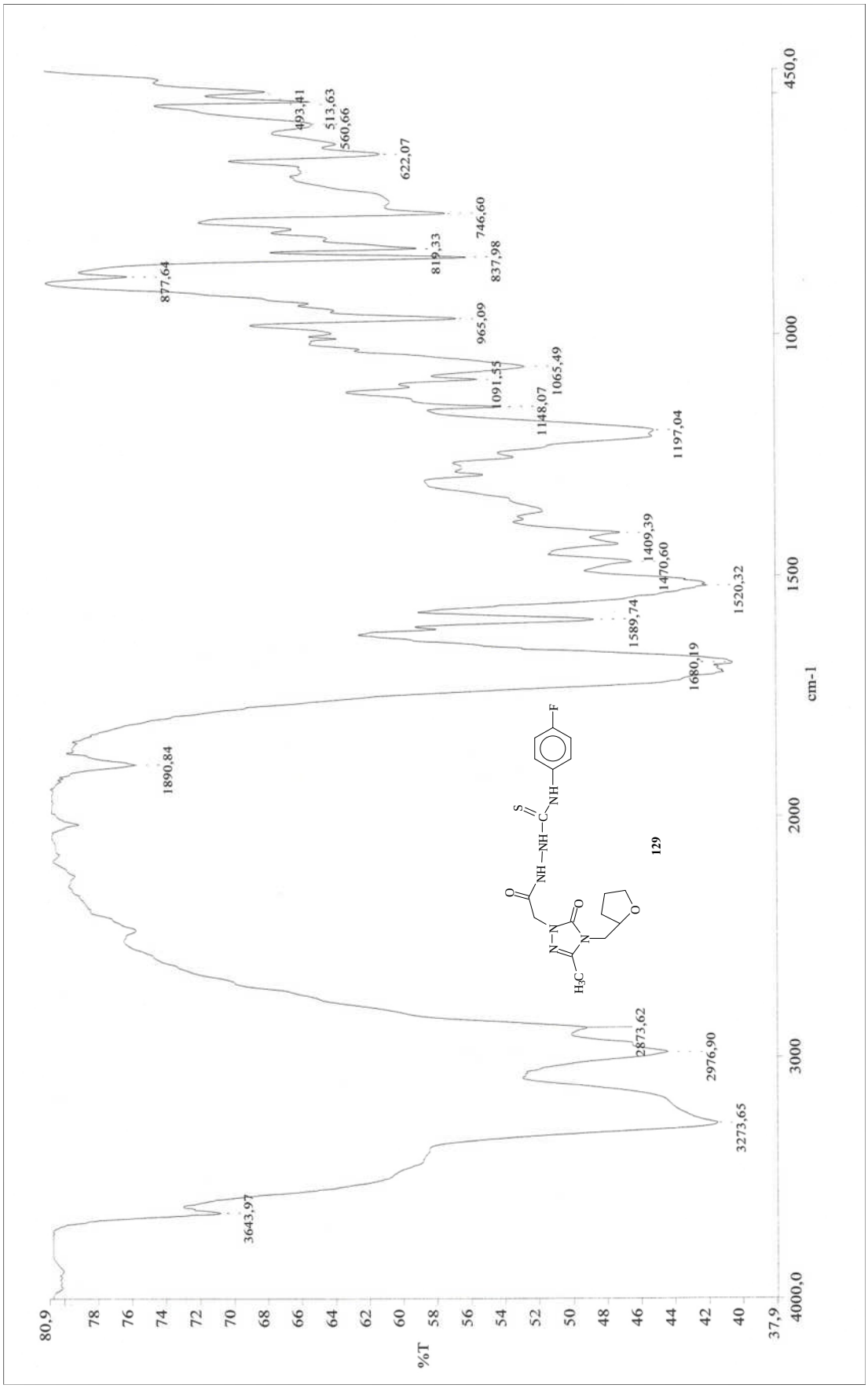
Ek Şekil 52. **128** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



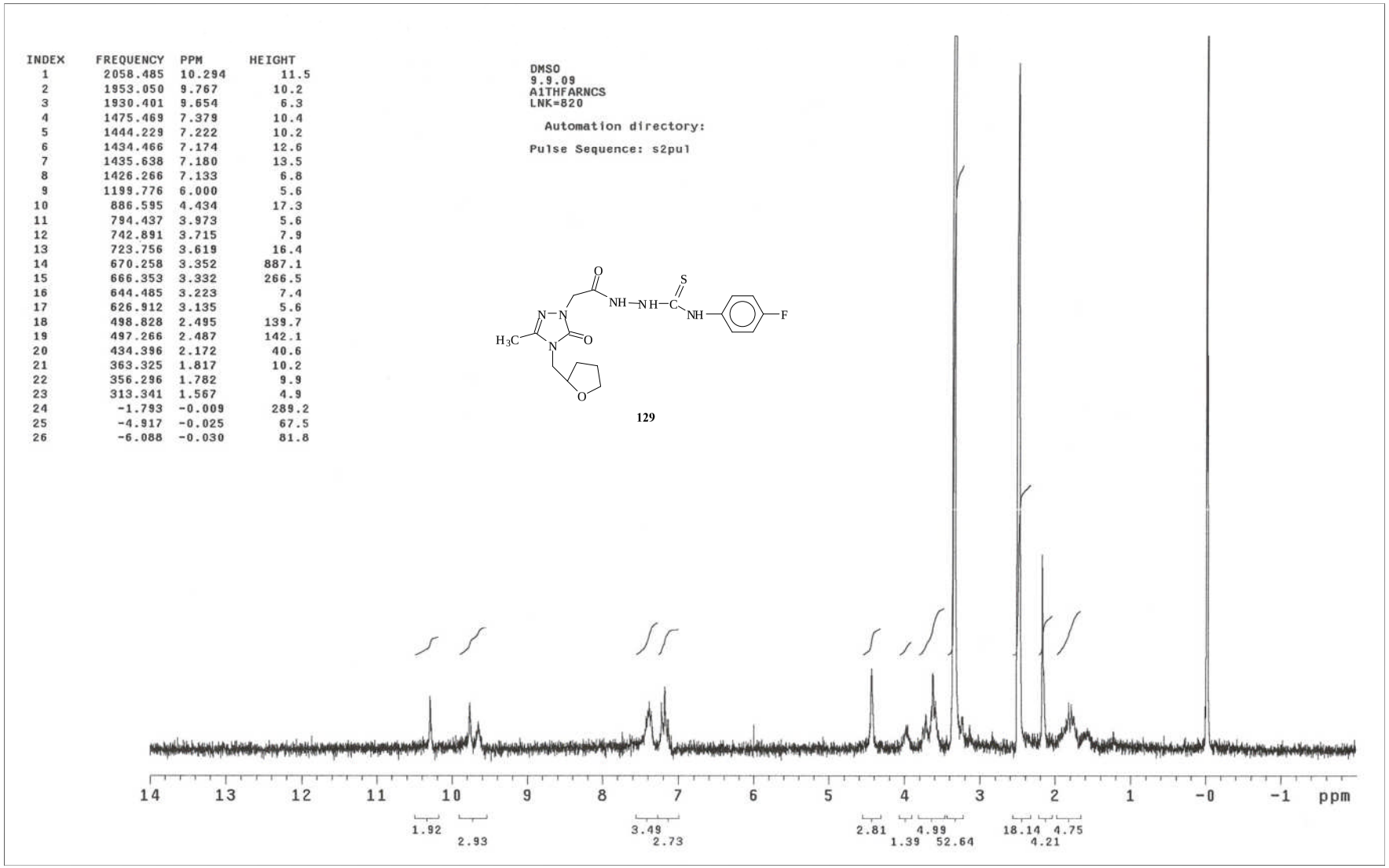
Ek Şekil 53. **128** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



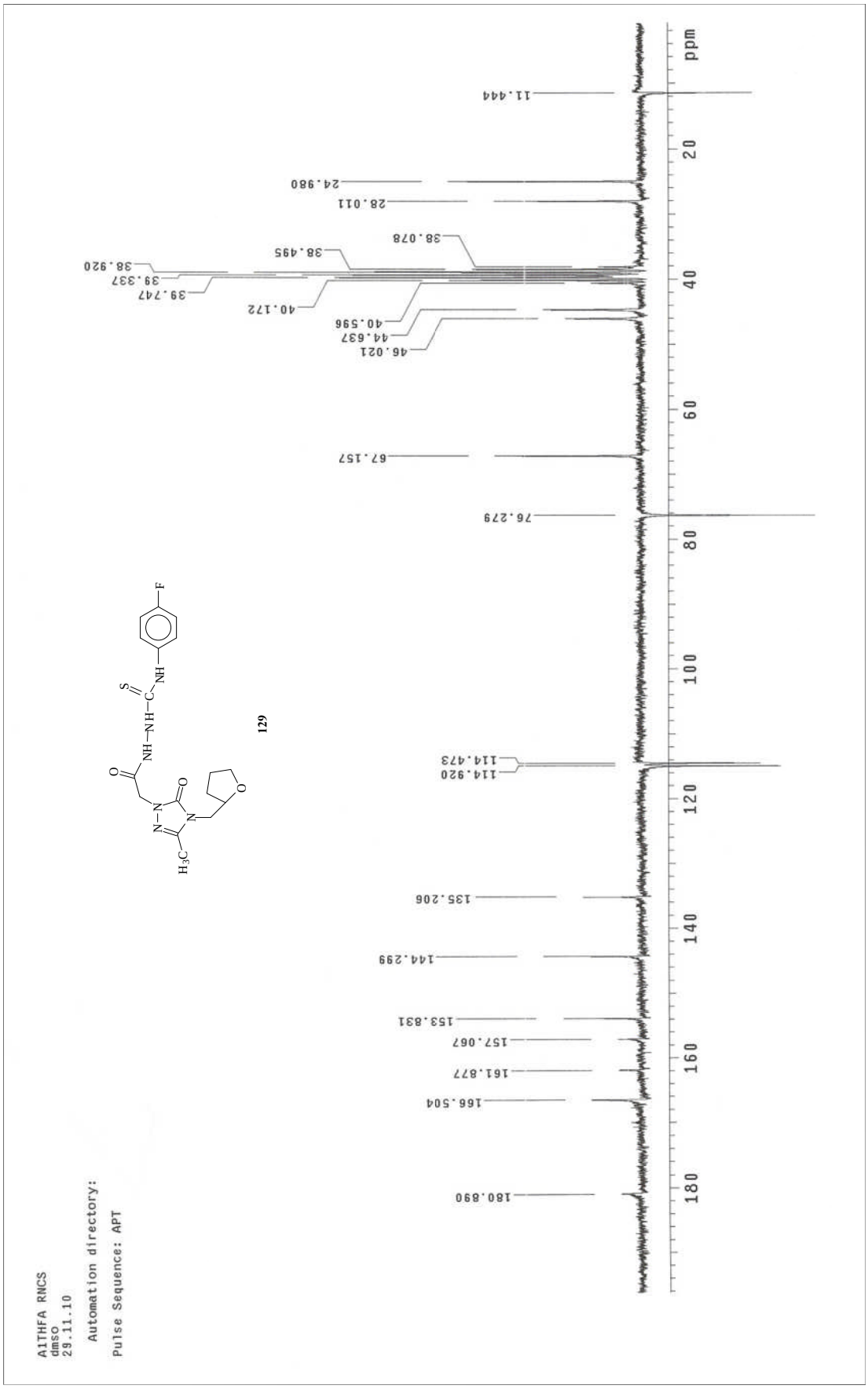
Ek Şekil 54. **128** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



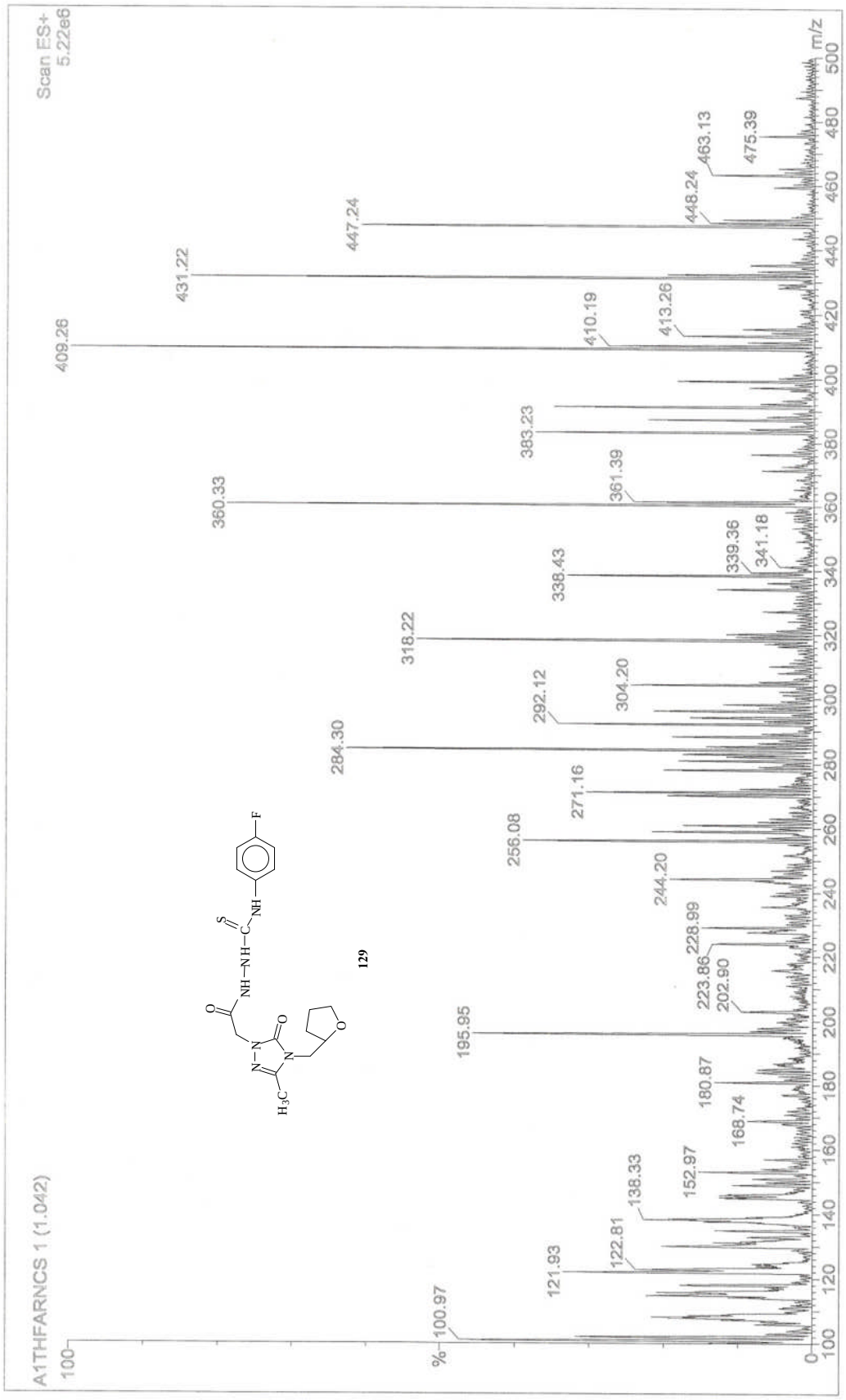
Ek Şekil 55. **129** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



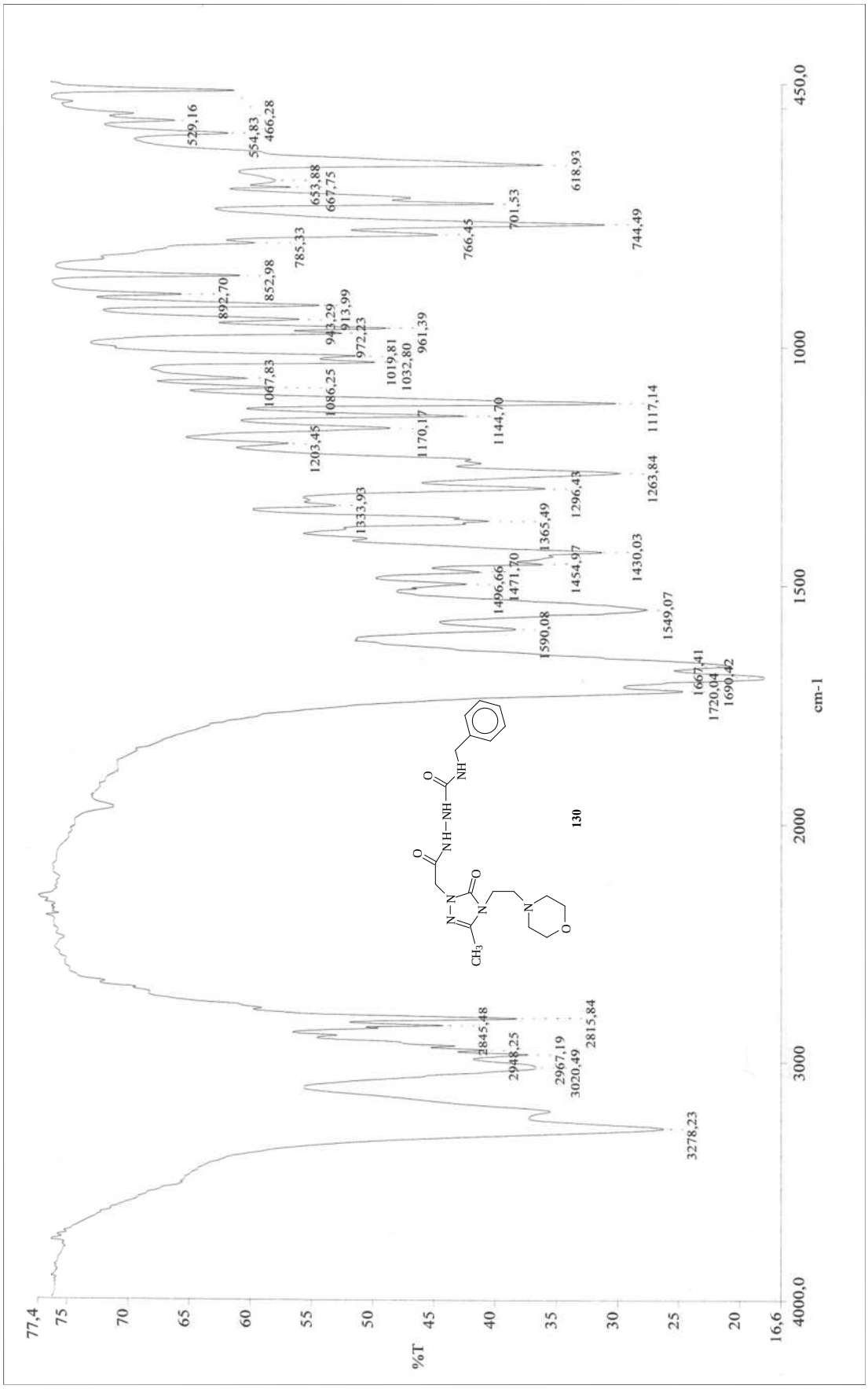
Ek Şekil 56. **129** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



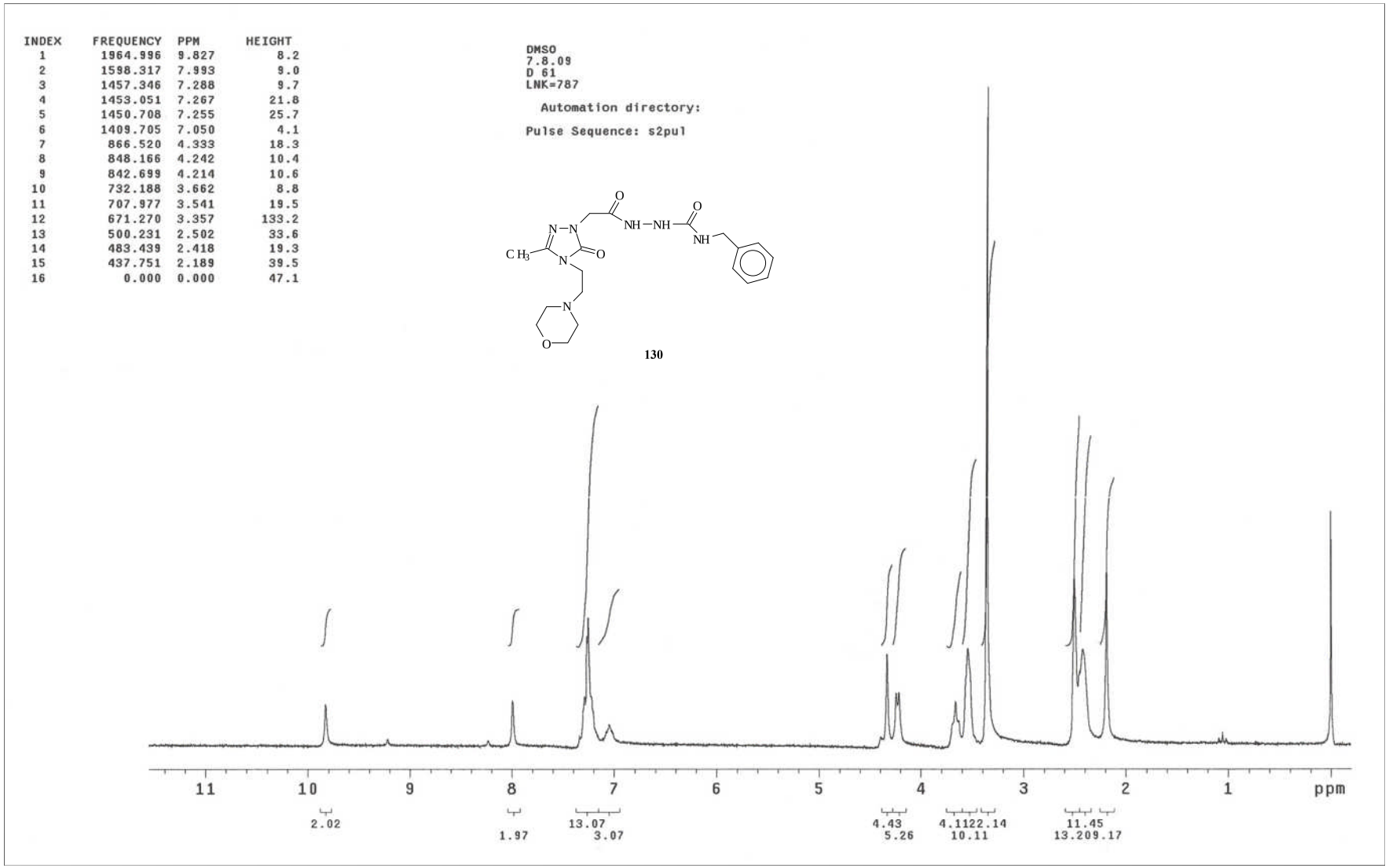
Ek Şekil 57. **129** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



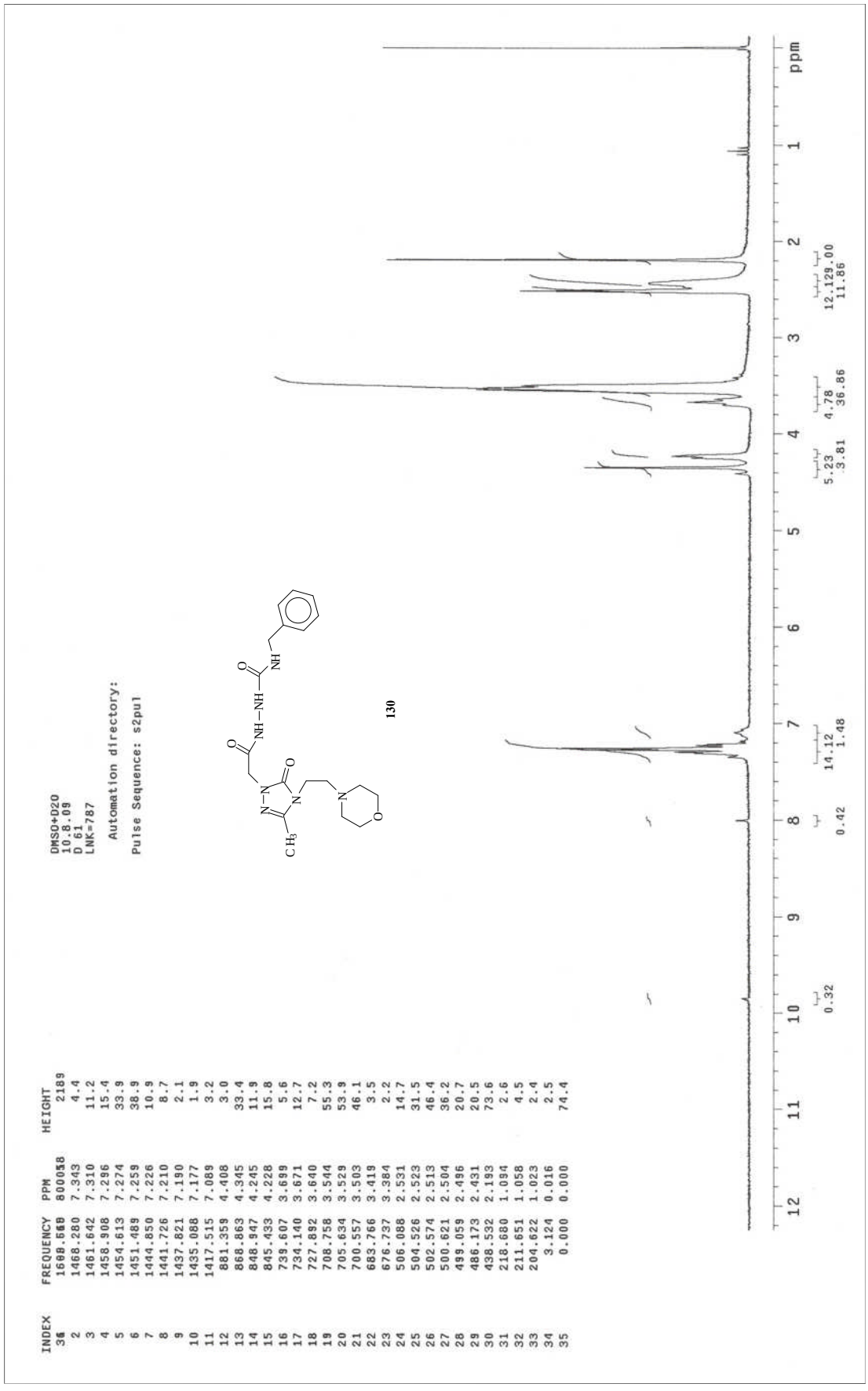
Ek Şekil 58. **129** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Ek Şekil 59. **130** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

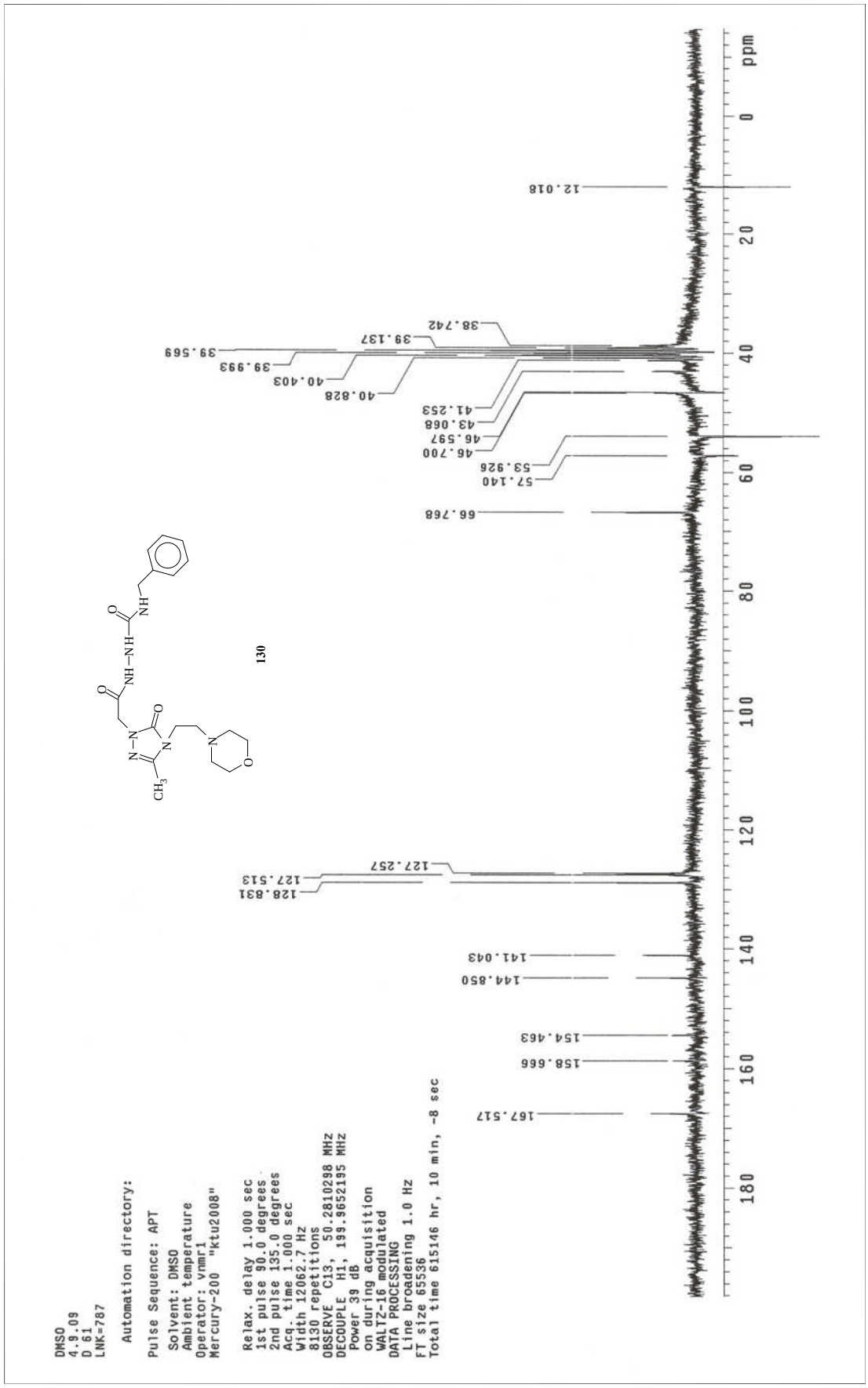


Ek Şekil 60. **130** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

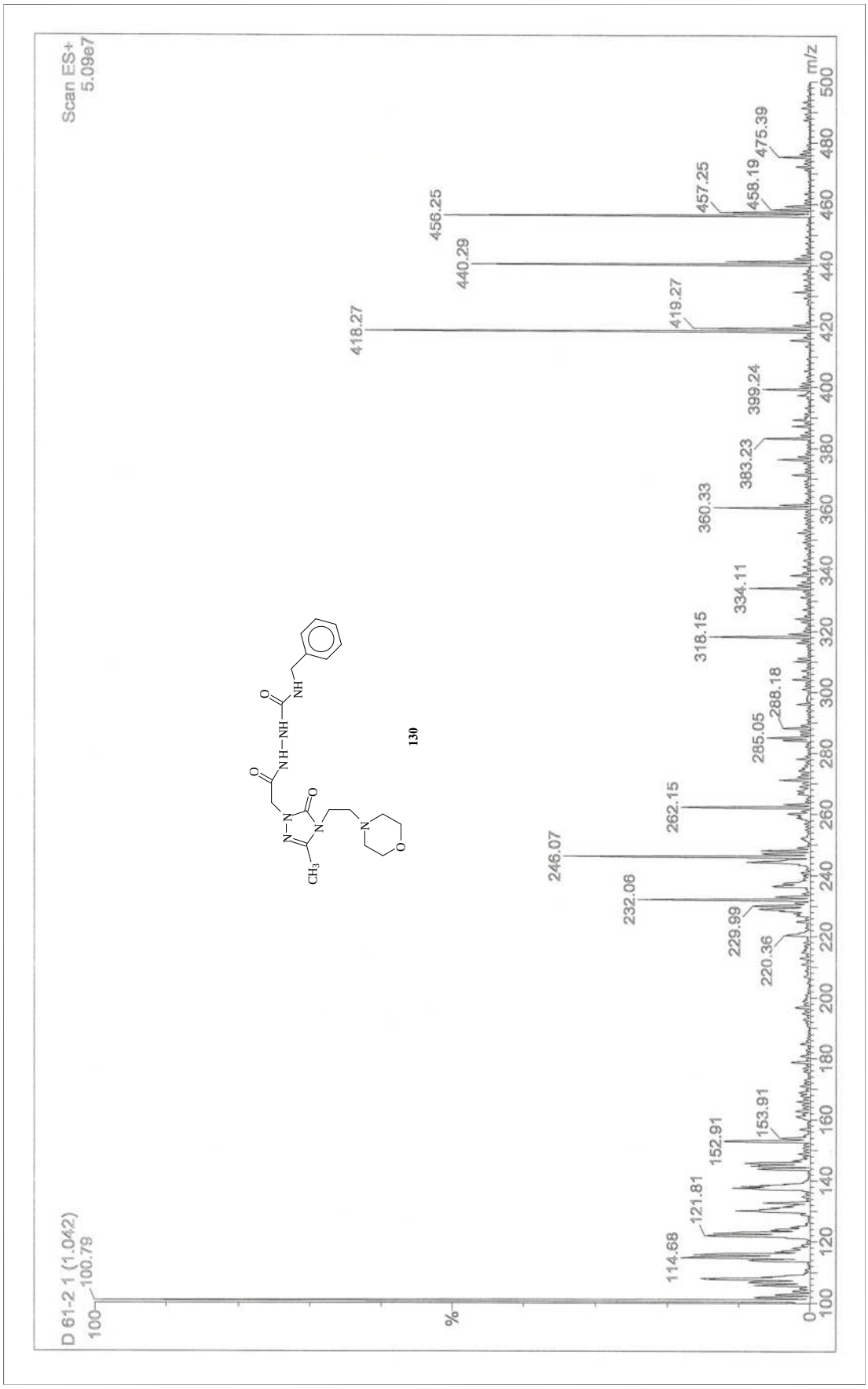


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
36	1608.648	8.00058	2189
2	1468.280	7.343	4.4
3	1461.642	7.310	11.2
4	1458.908	7.296	15.4
5	1454.613	7.274	33.9
6	1451.489	7.259	38.9
7	1444.850	7.226	10.9
8	1441.726	7.210	8.7
9	1437.821	7.190	2.1
10	1435.088	7.177	1.9
11	1417.515	7.089	3.2
12	881.359	4.408	3.0
13	868.863	4.345	33.4
14	848.947	4.245	11.9
15	845.433	4.228	15.8
16	739.607	3.699	5.6
17	734.140	3.671	12.7
18	727.892	3.640	7.2
19	708.758	3.544	55.3
20	705.634	3.529	53.9
21	700.557	3.503	46.1
22	683.766	3.419	3.5
23	676.737	3.384	2.2
24	506.088	2.531	14.7
25	504.526	2.523	31.5
26	502.574	2.513	46.4
27	500.621	2.504	36.2
28	499.059	2.496	20.7
29	486.173	2.431	20.5
30	438.532	2.193	73.6
31	218.680	1.094	2.6
32	211.651	1.058	4.5
33	204.622	1.023	2.4
34	3.124	0.016	2.5
35	0.000	0.000	74.4

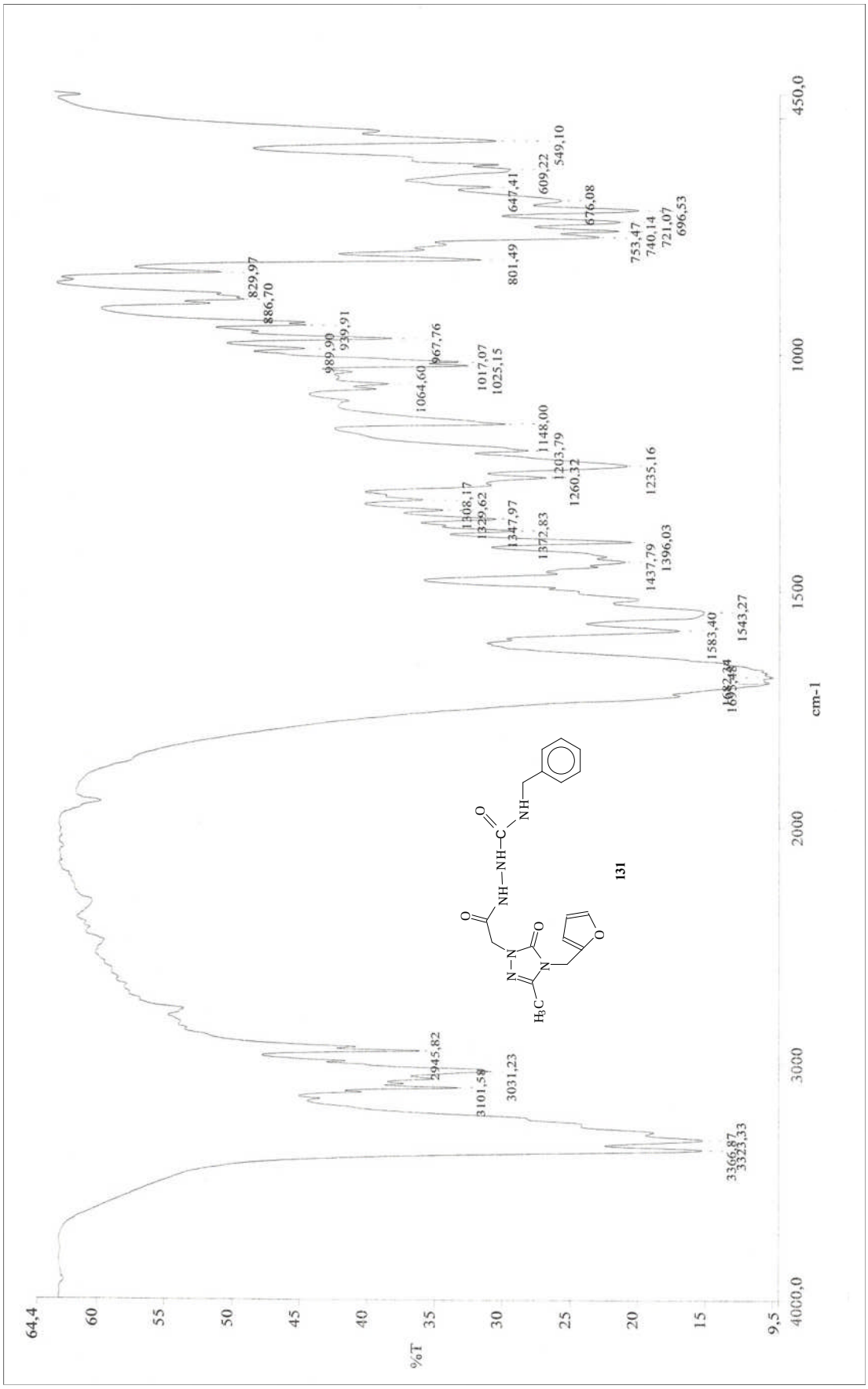
Ek Şekil 61. **130** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



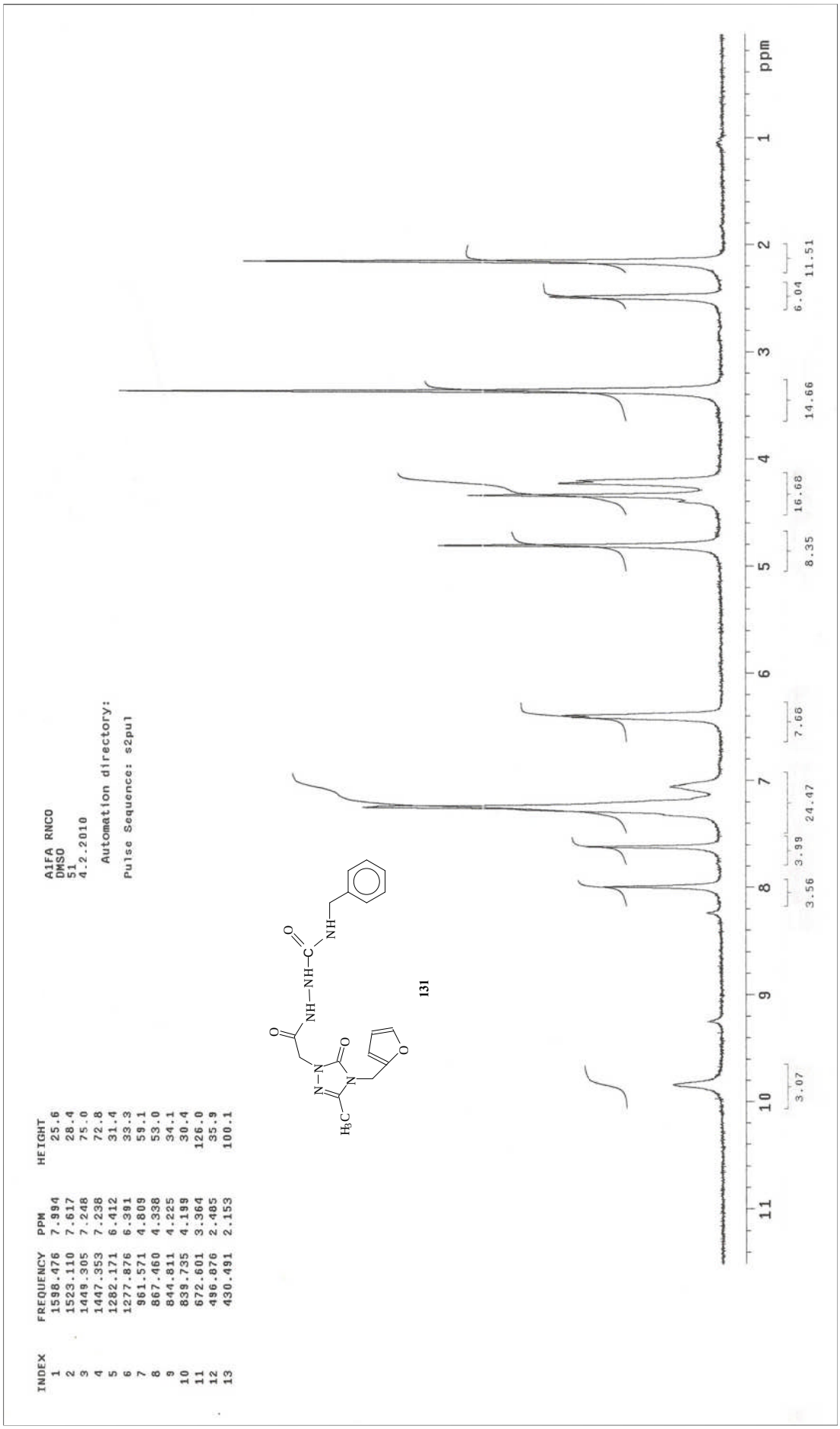
Ek Şekil 62. **130** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



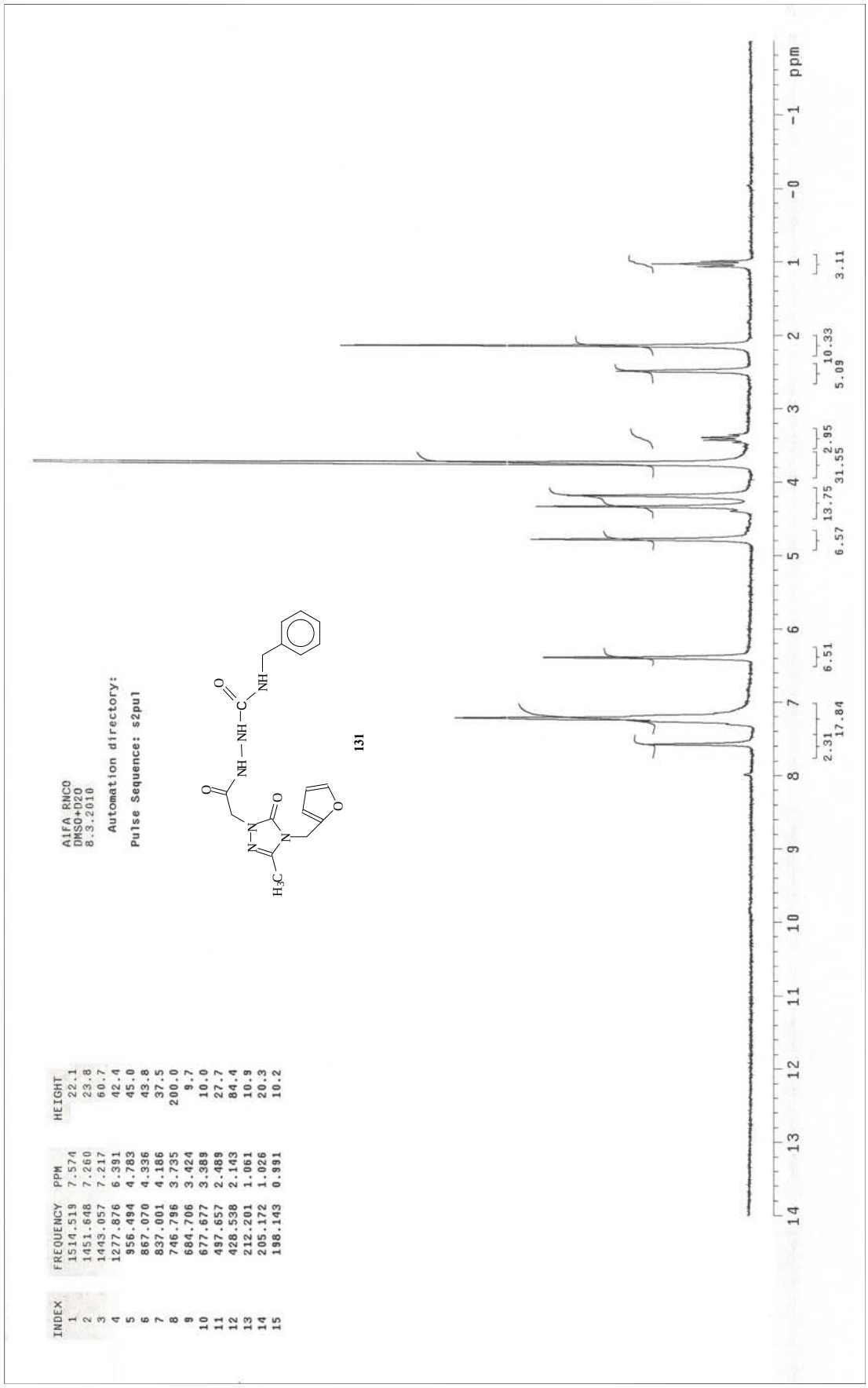
Ek Şekil 63. **130** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



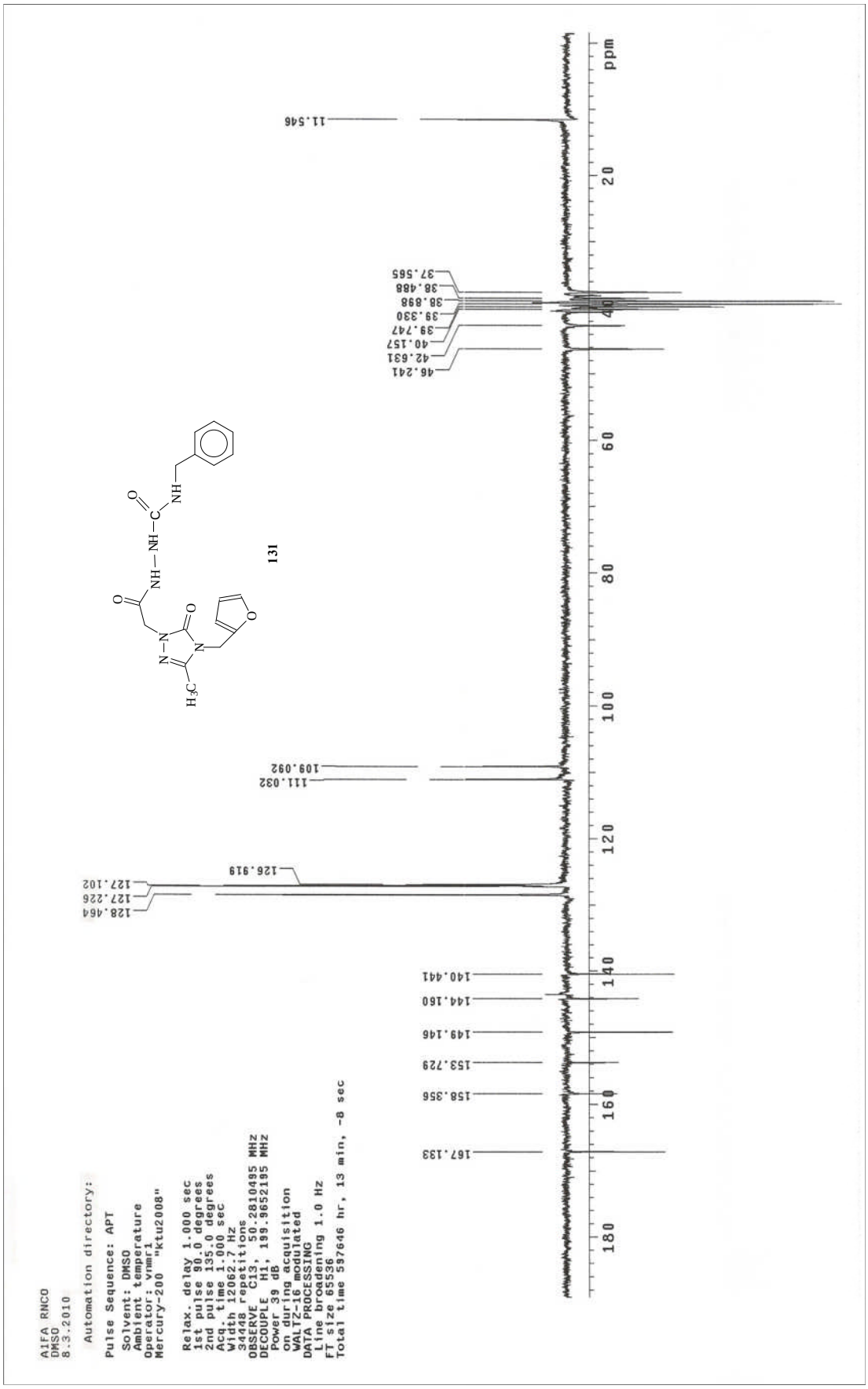
Ek Şekil 64. **131** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



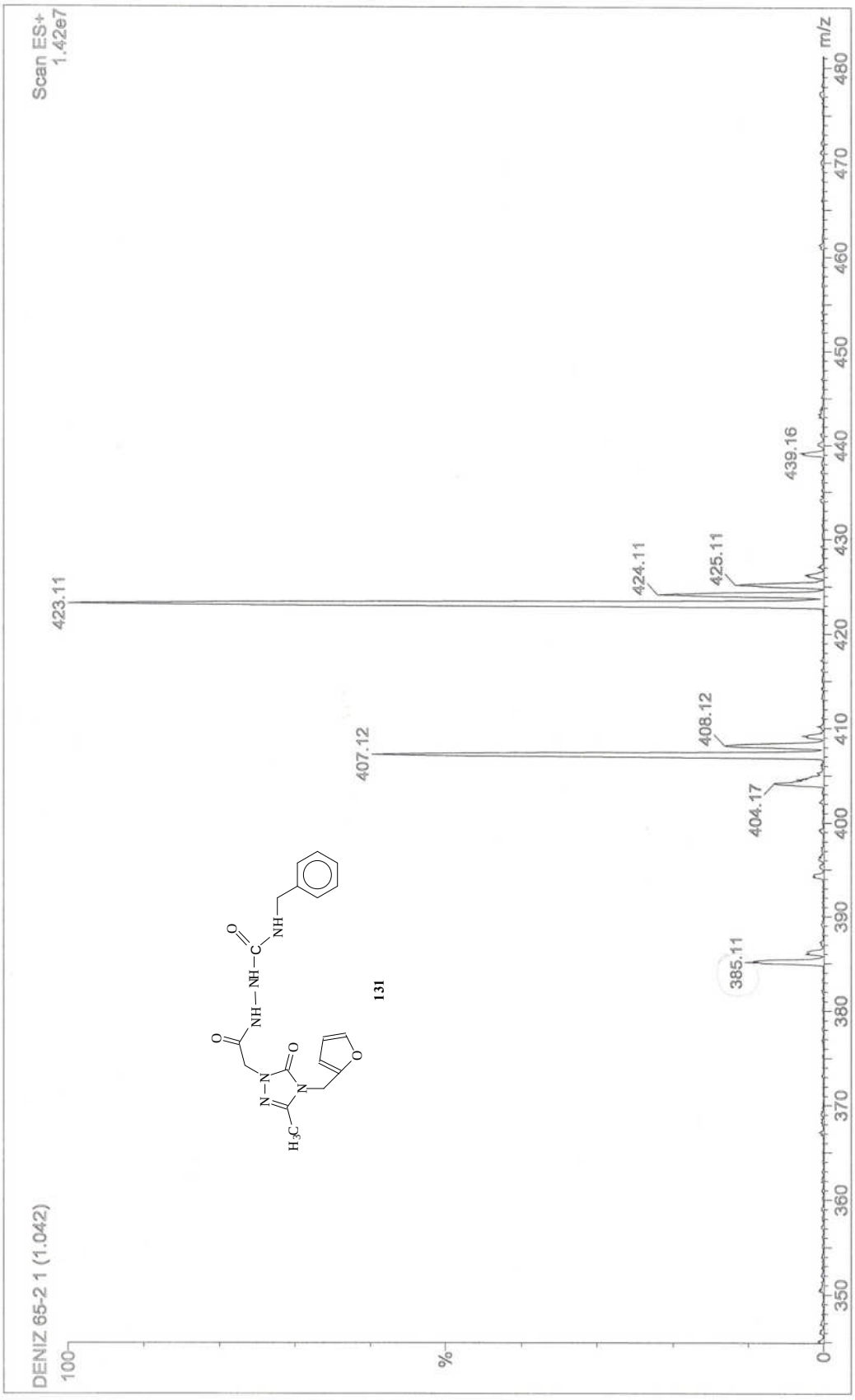
Ek Şekil 65. **131** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



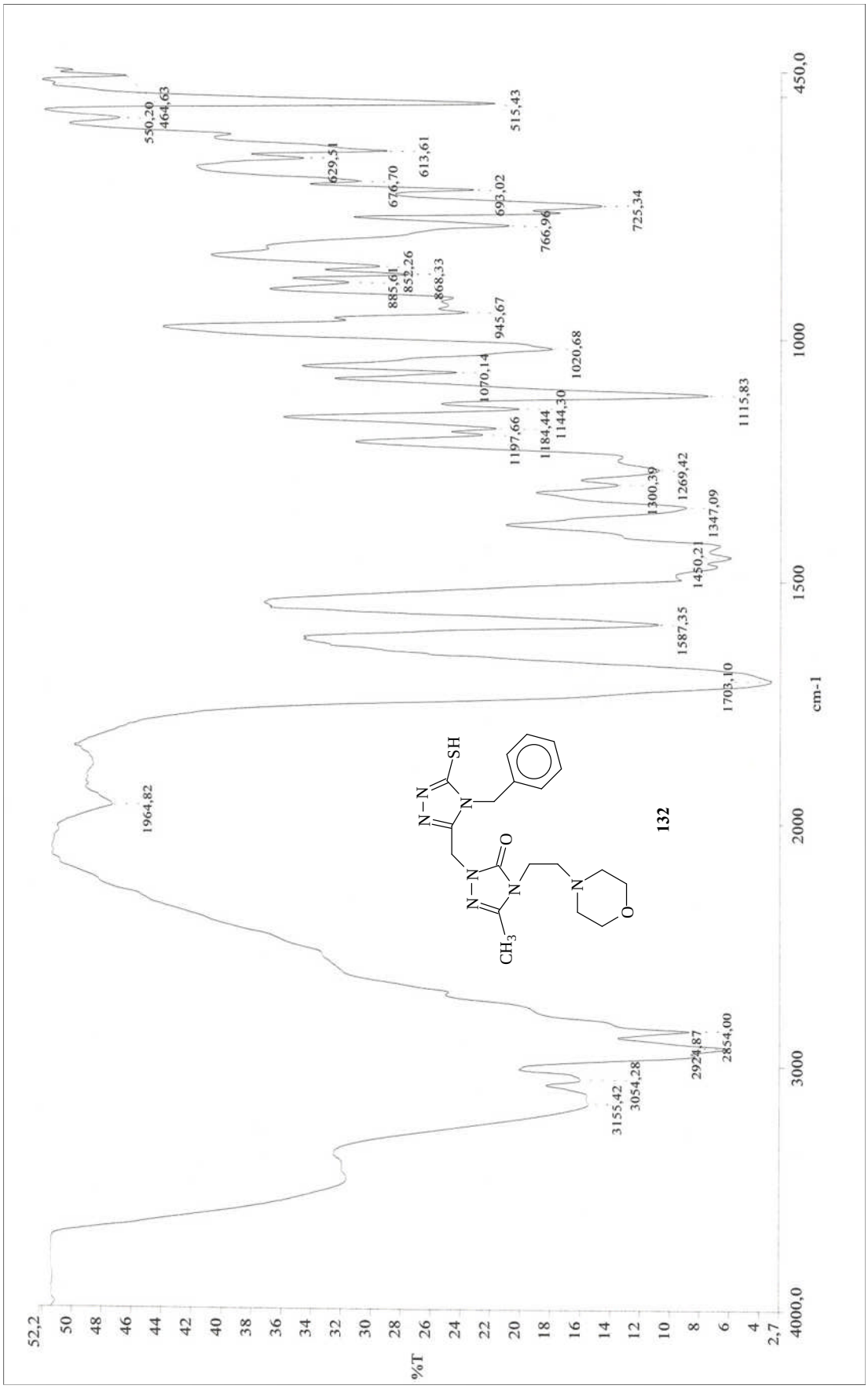
Ek Şekil 66. **131** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



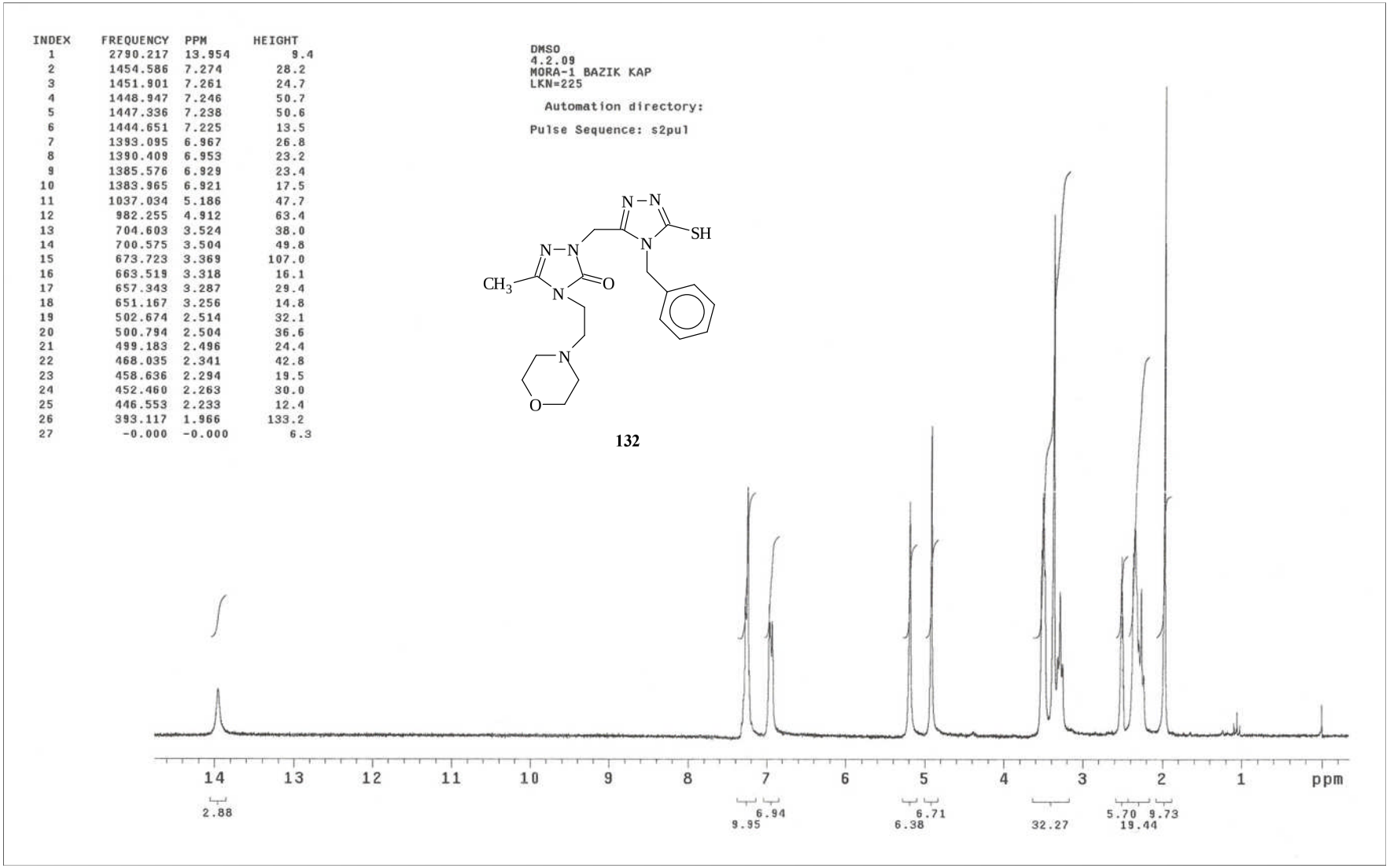
Ek Şekil 67. **131** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



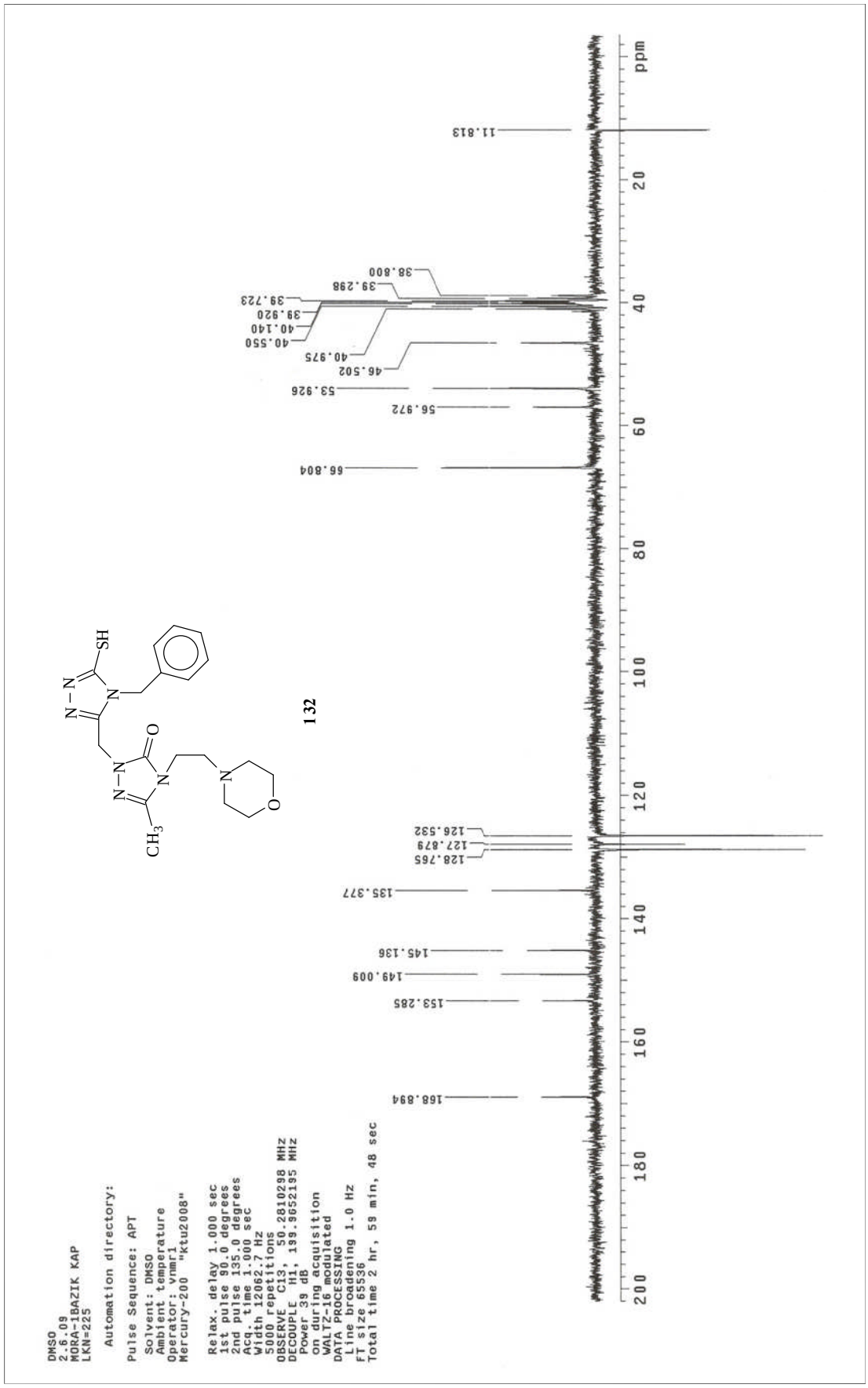
Ek Şekil 68. **131** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



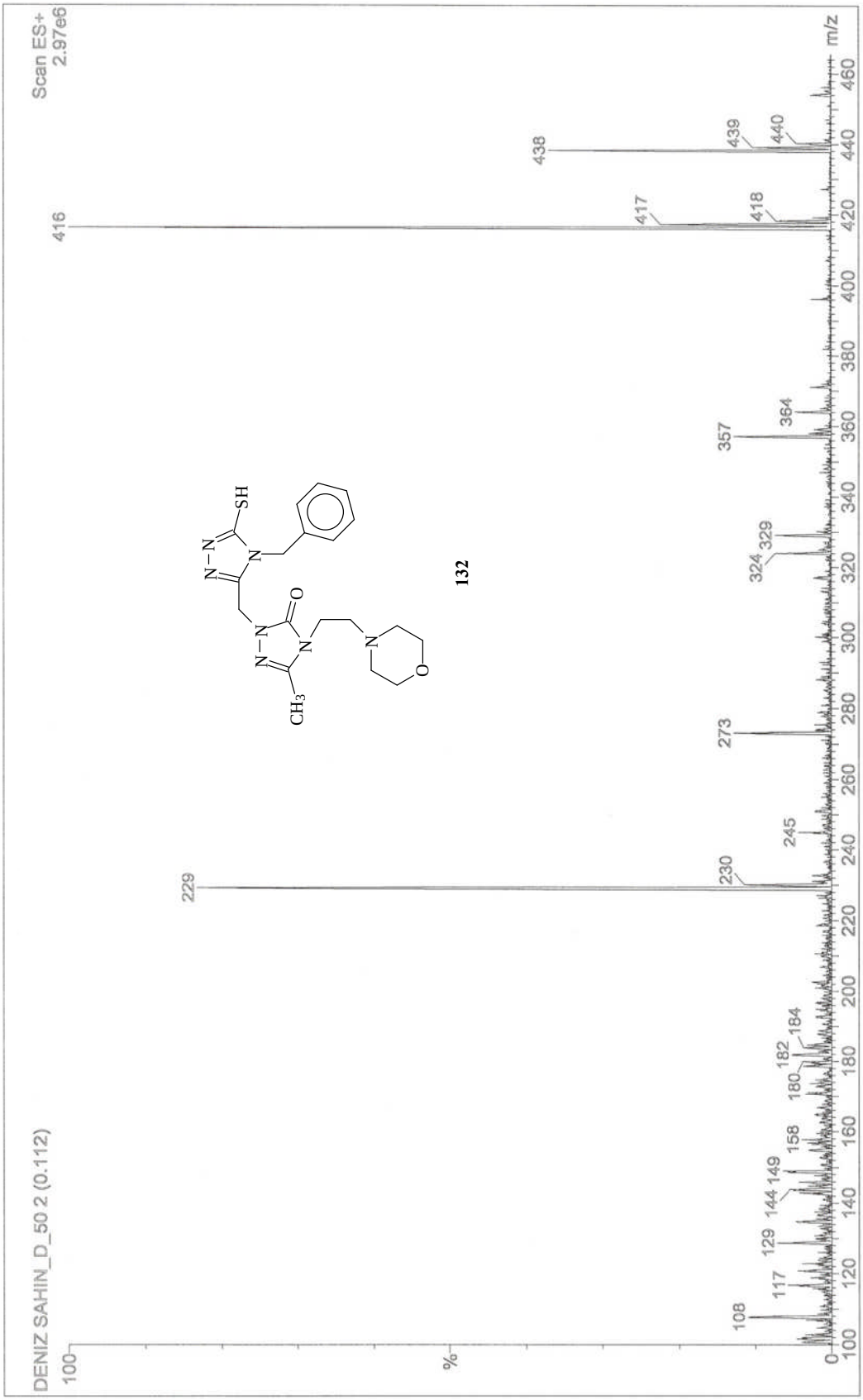
Ek Şekil 69. **132** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 70. **132** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

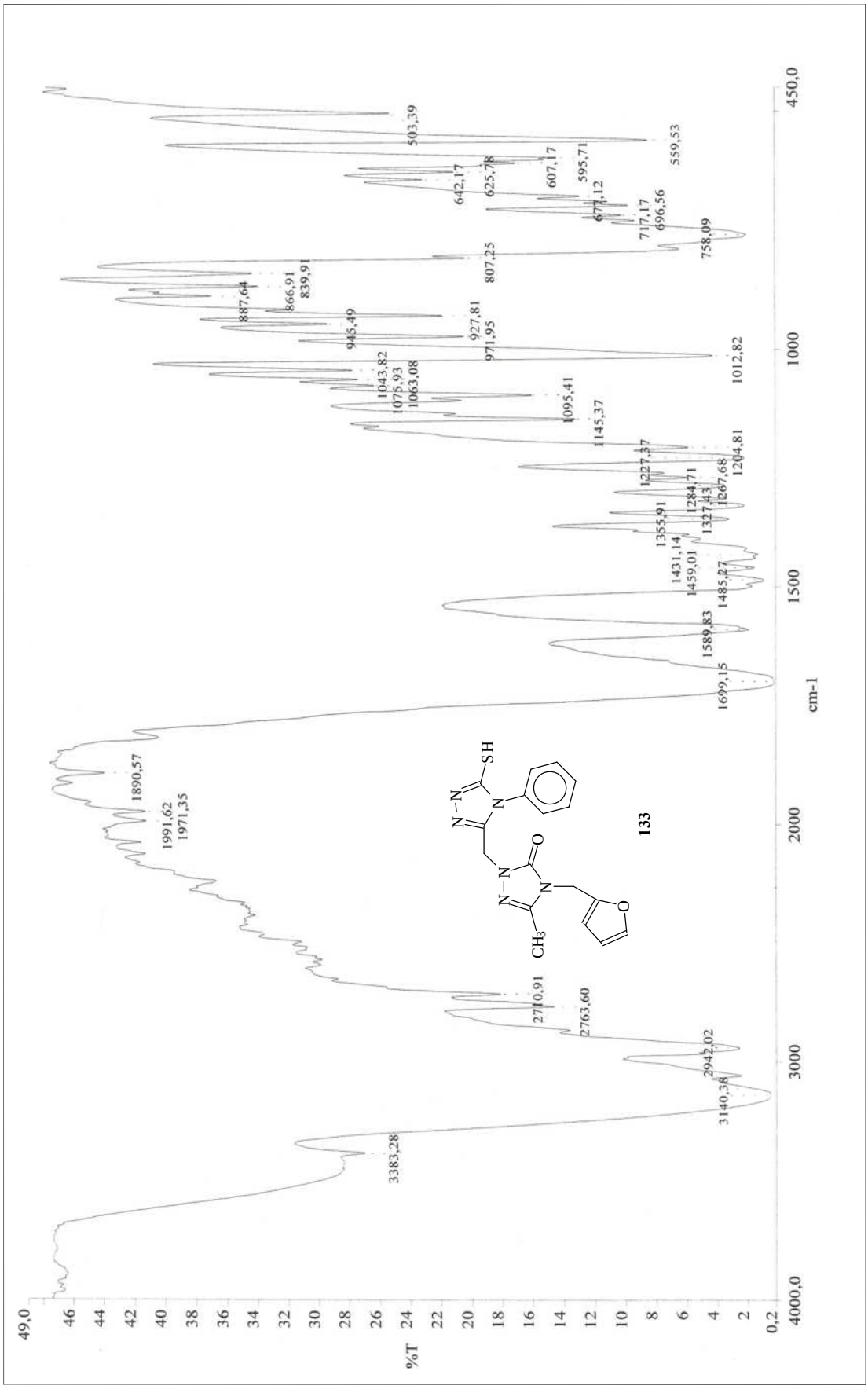


Ek Şekil 71. **132** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

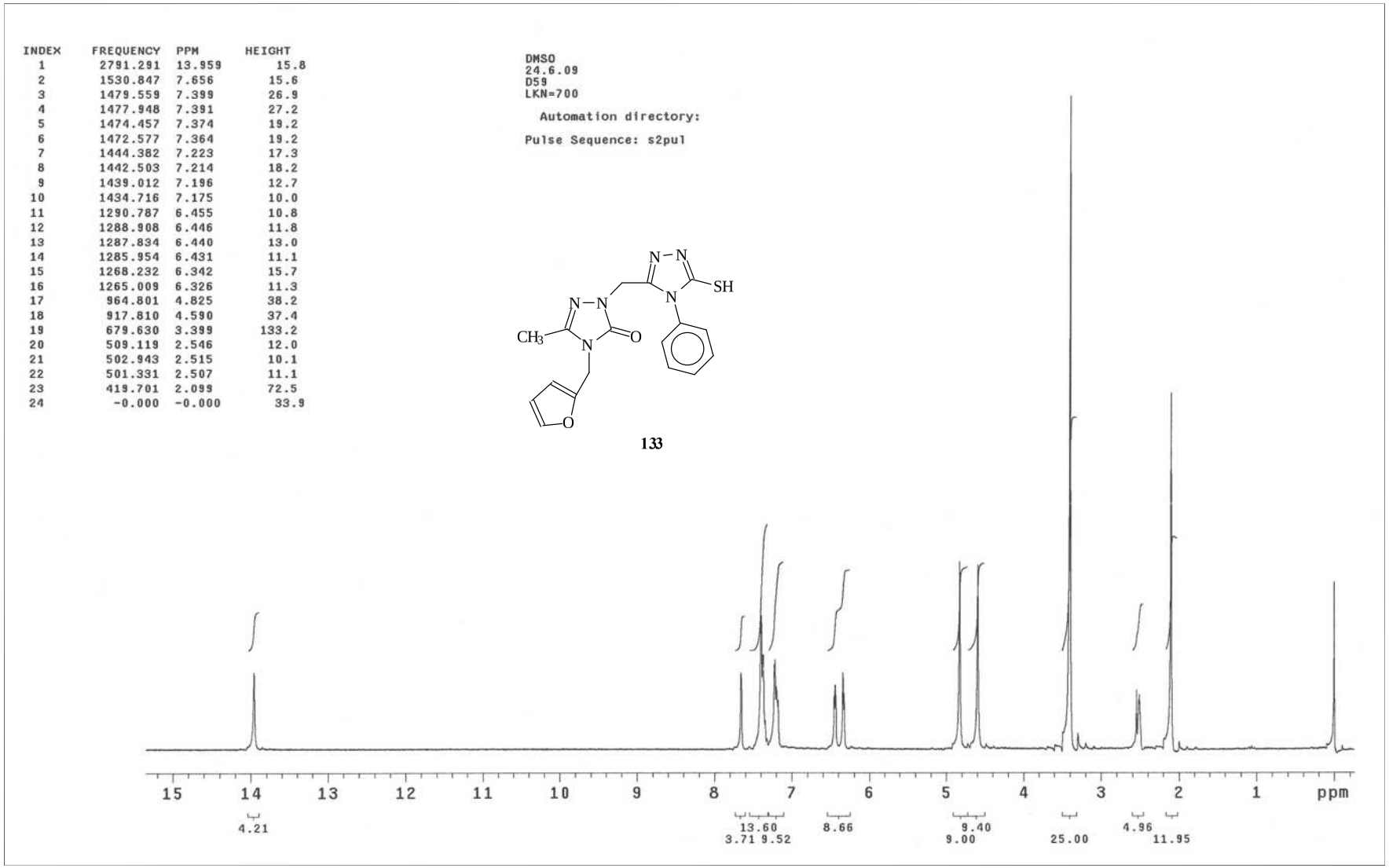


132

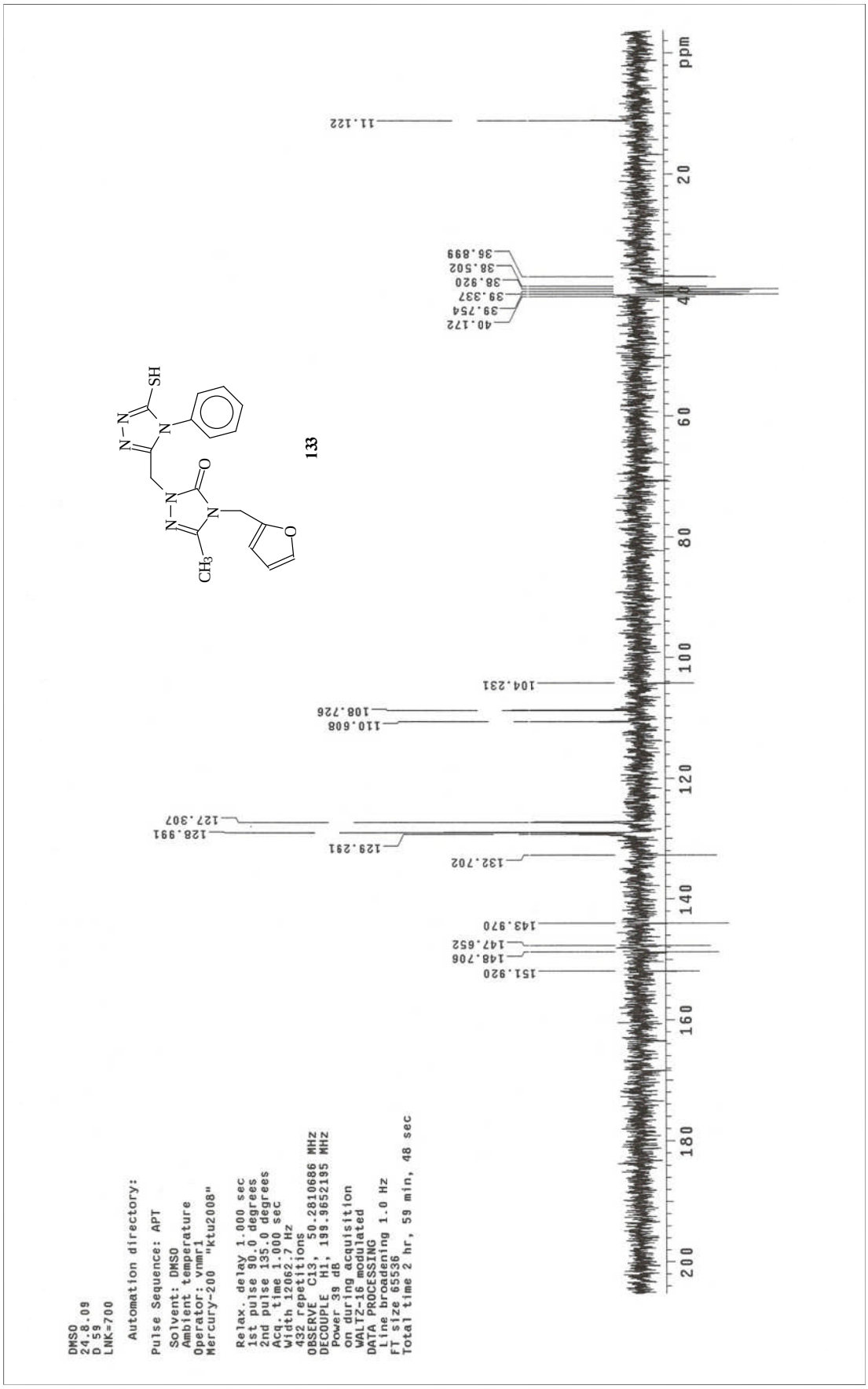
Ek Şekil 72. **132** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



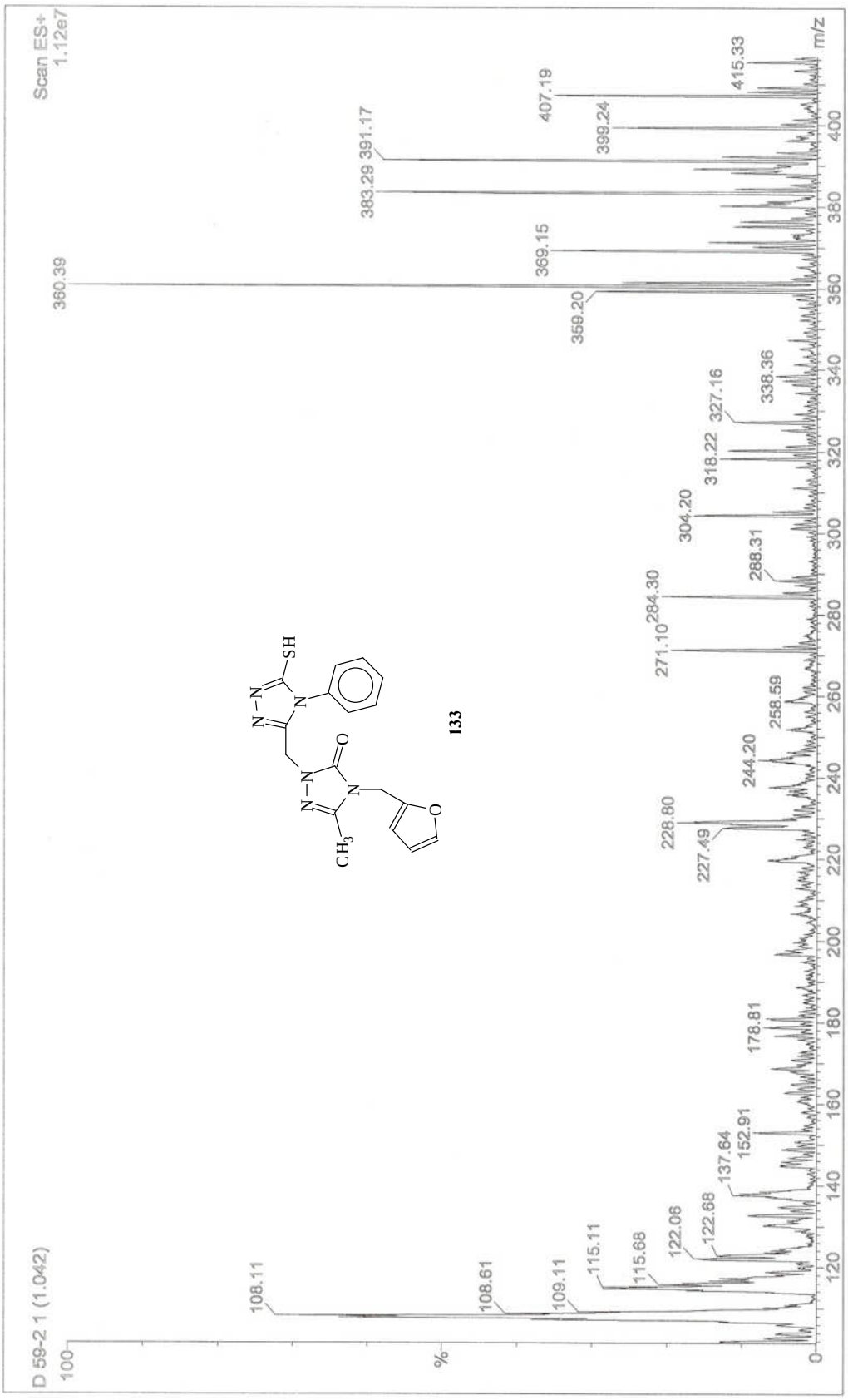
Ek Şekil 73. **133** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 74. **133** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

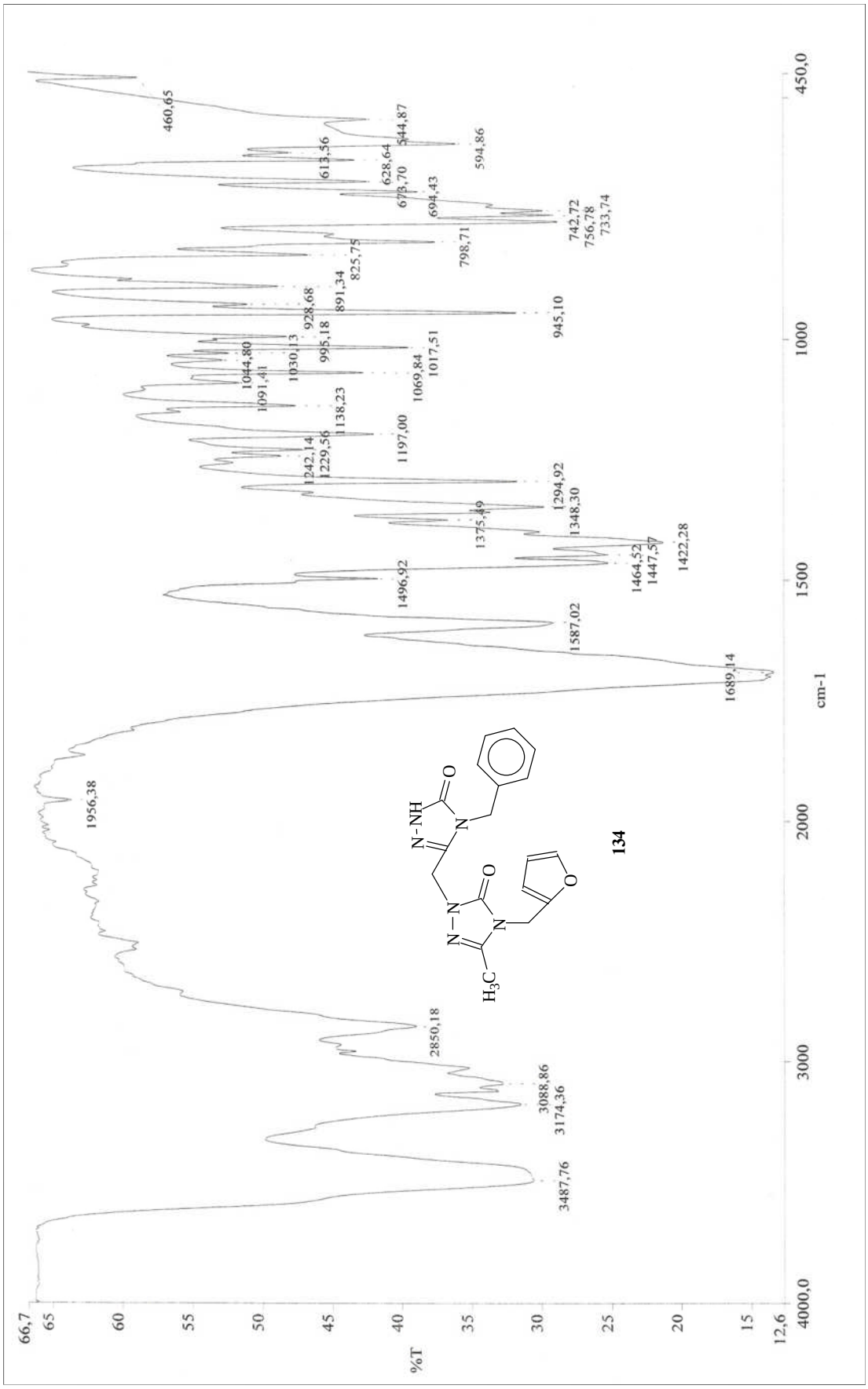


Ek Şekil 75. **133** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

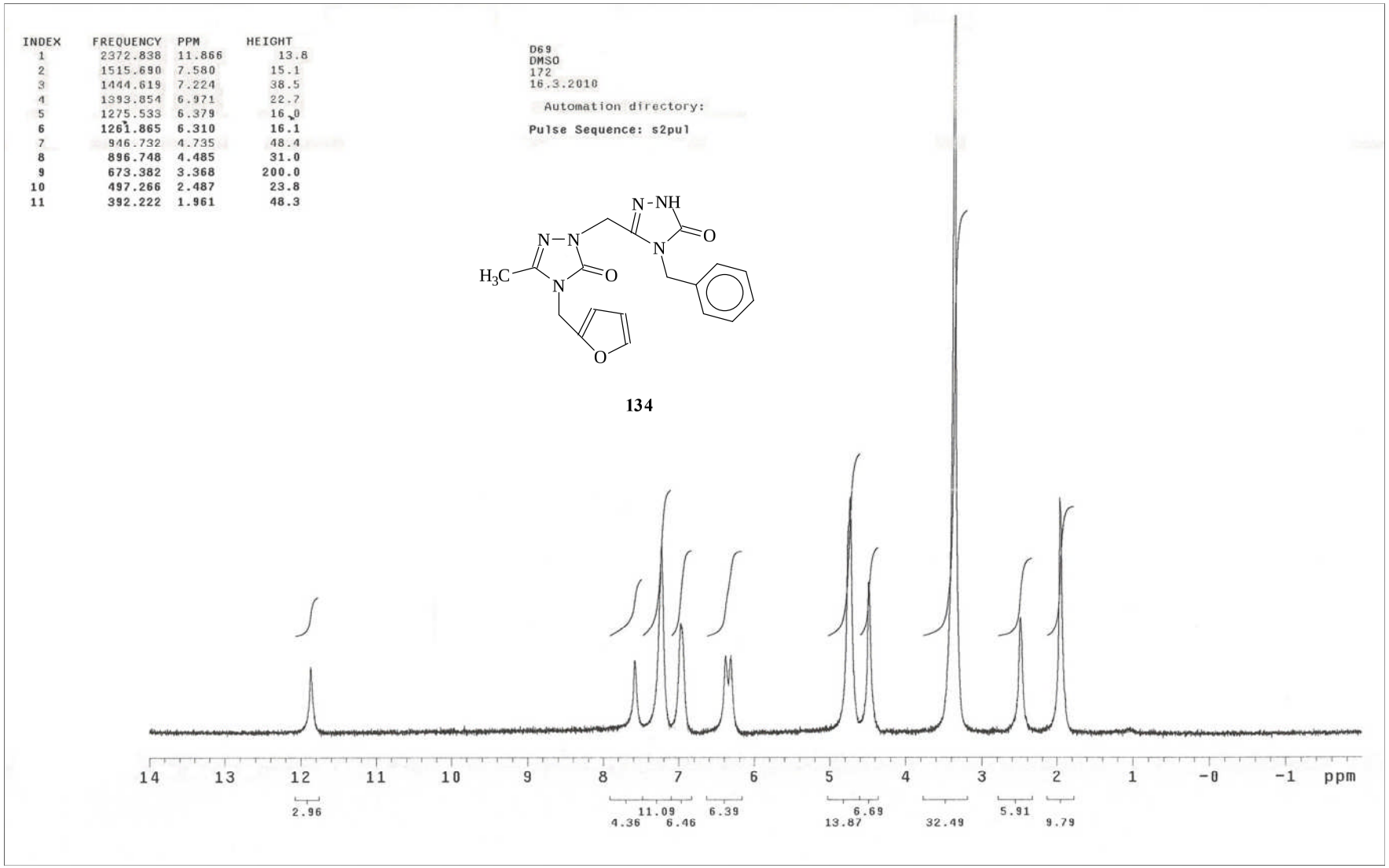


133

Ek Şekil 76. **133** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

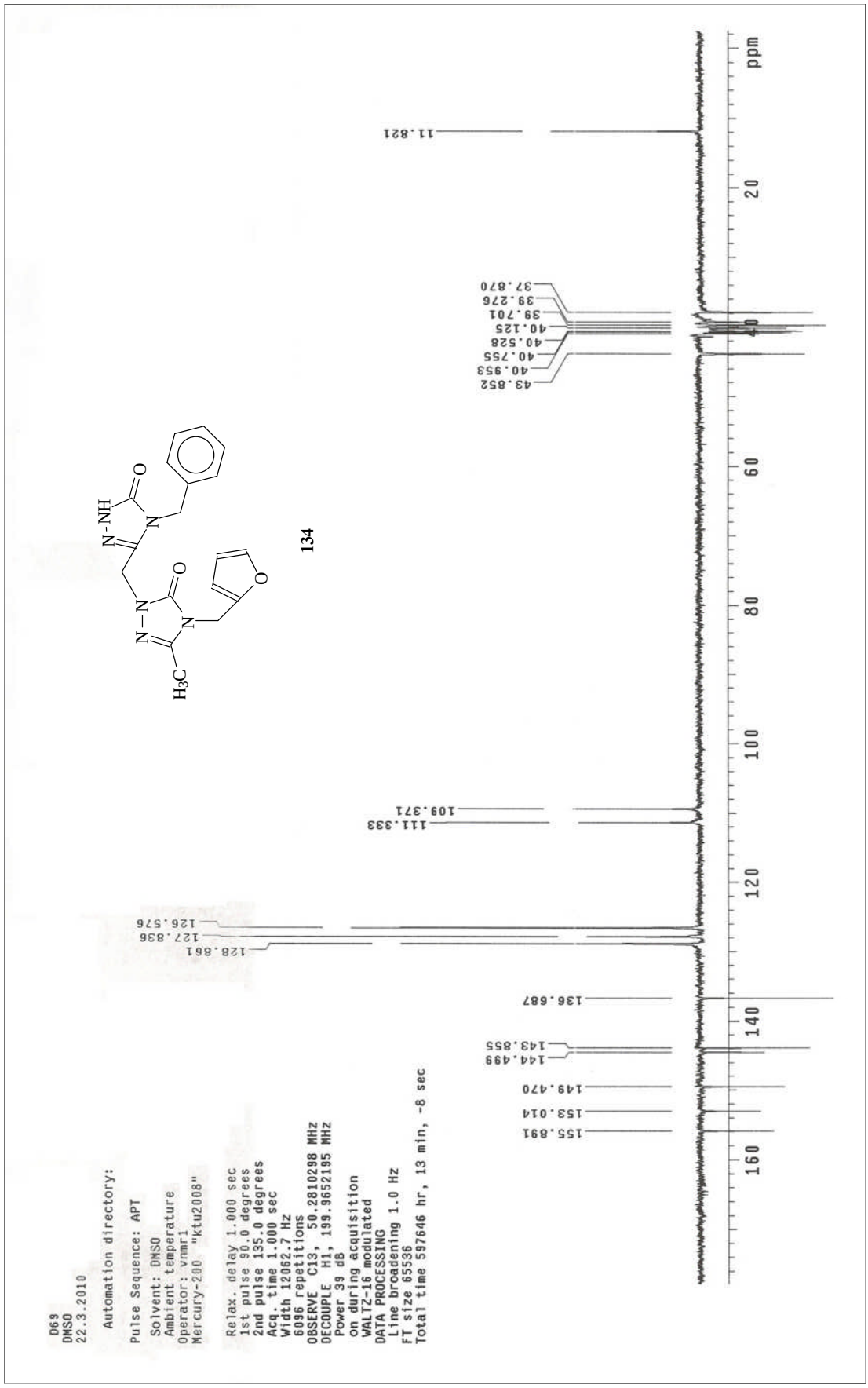


Ek Şekil 77. **134** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

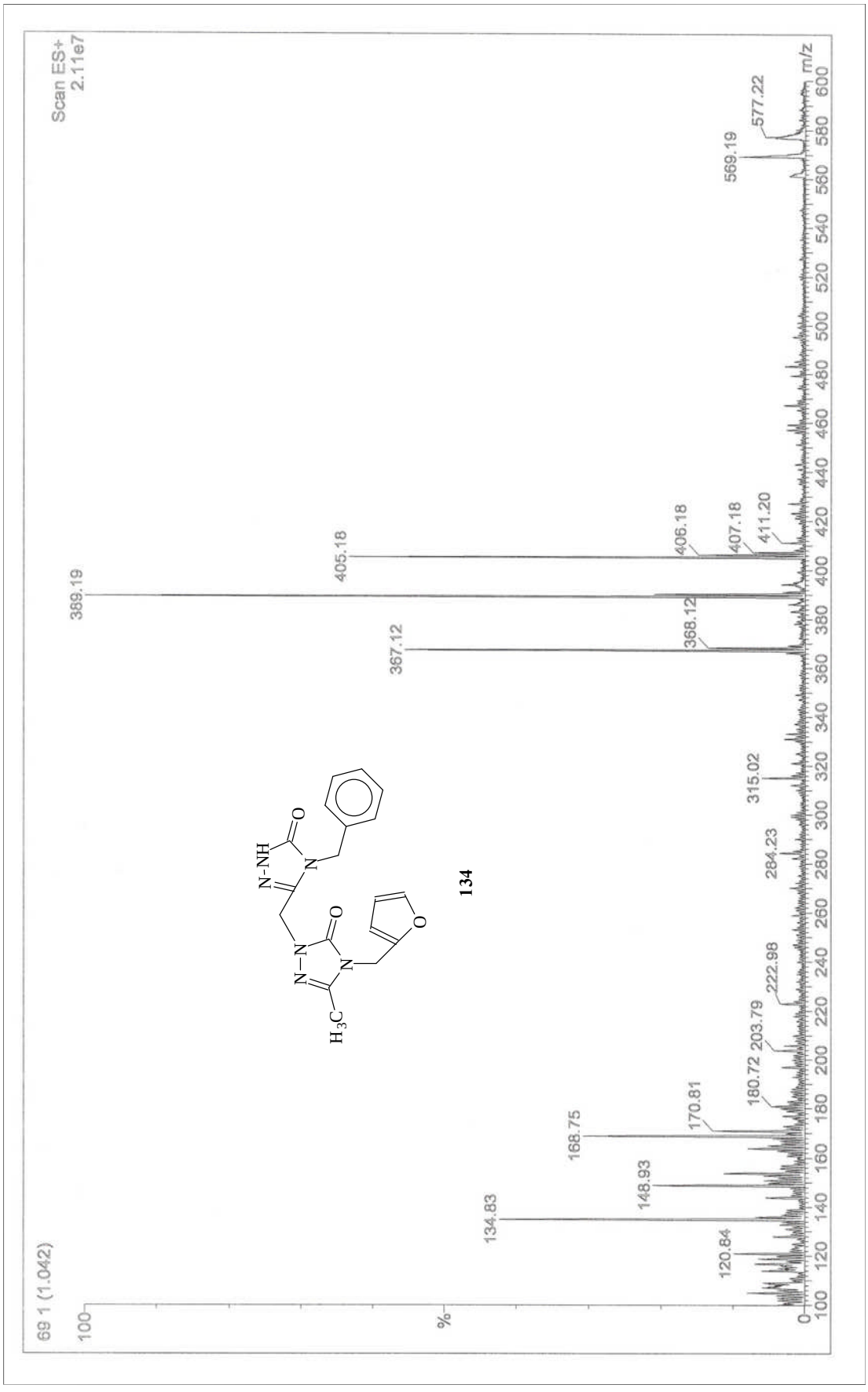


134

Ek Şekil 78. **134** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

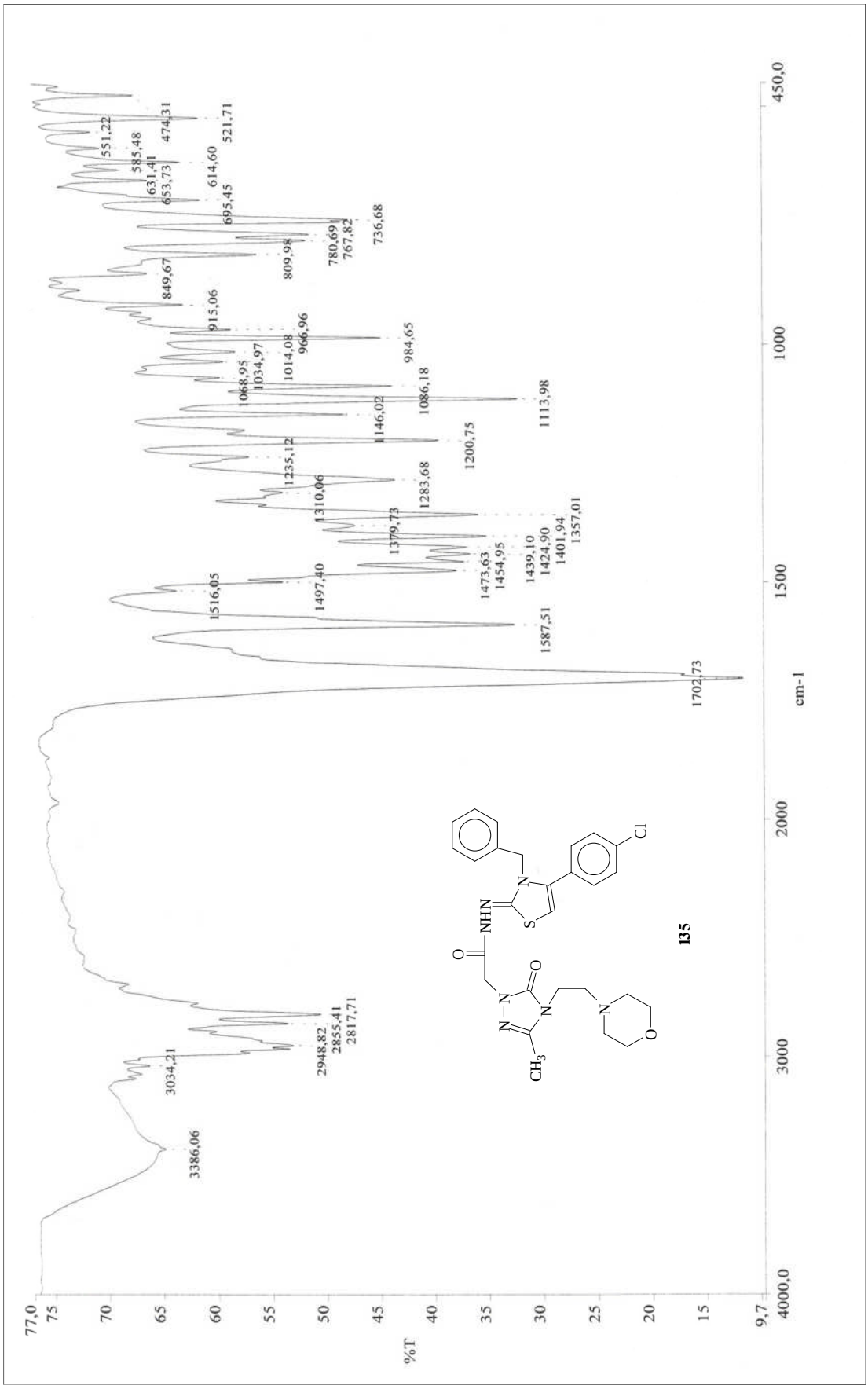


Ek Şekil 79. **134** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

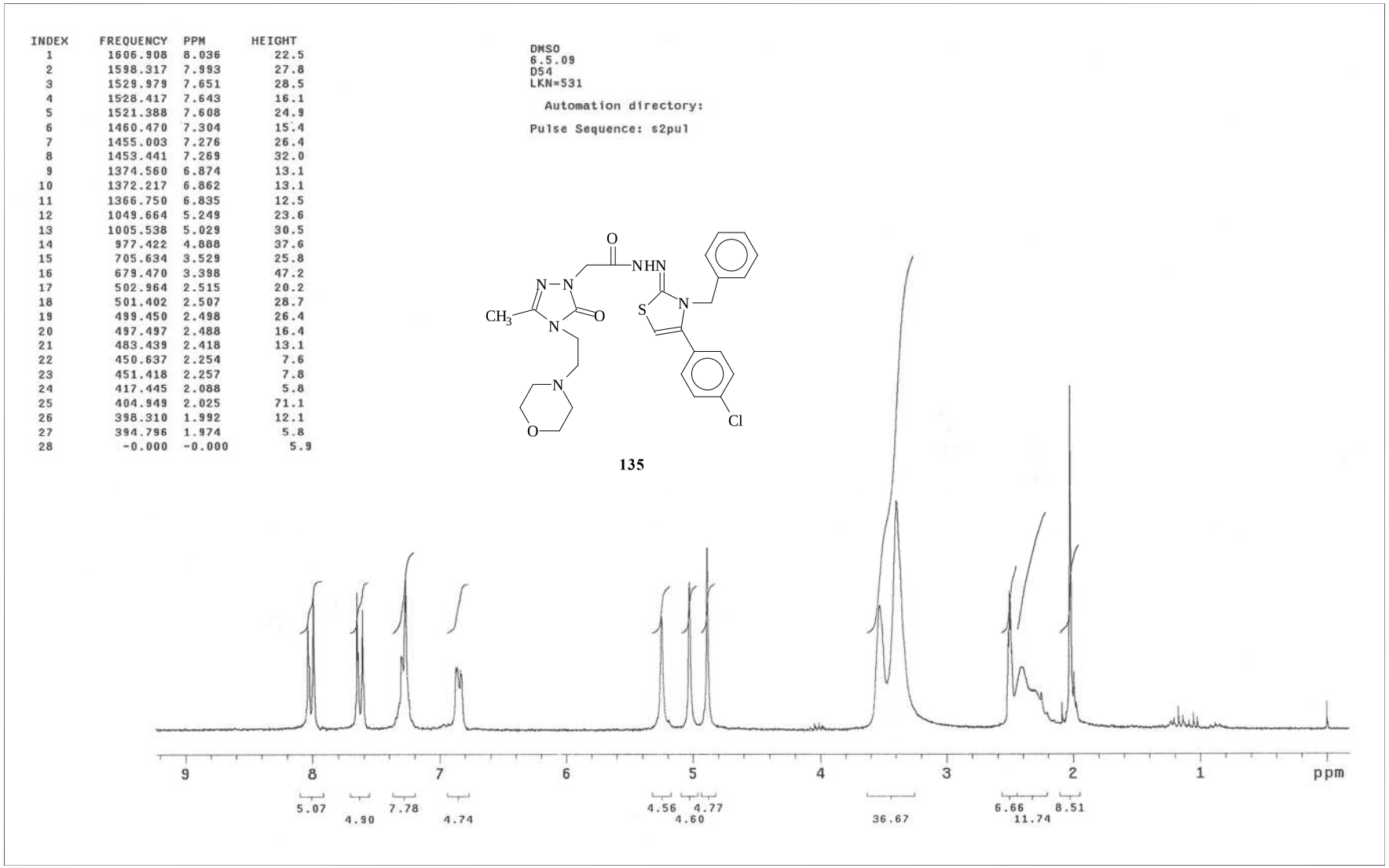


134

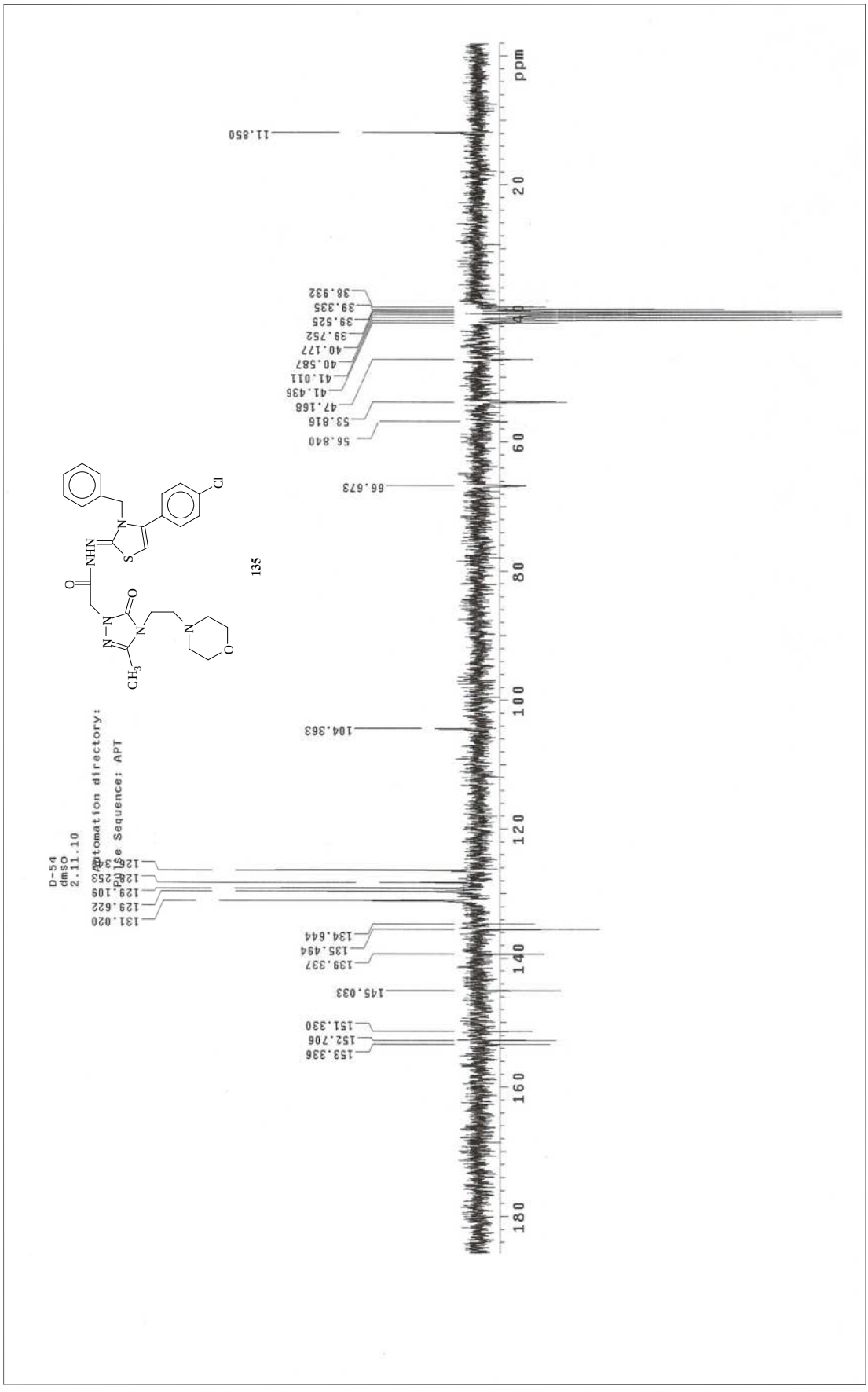
Ek Şekil 80. **134** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



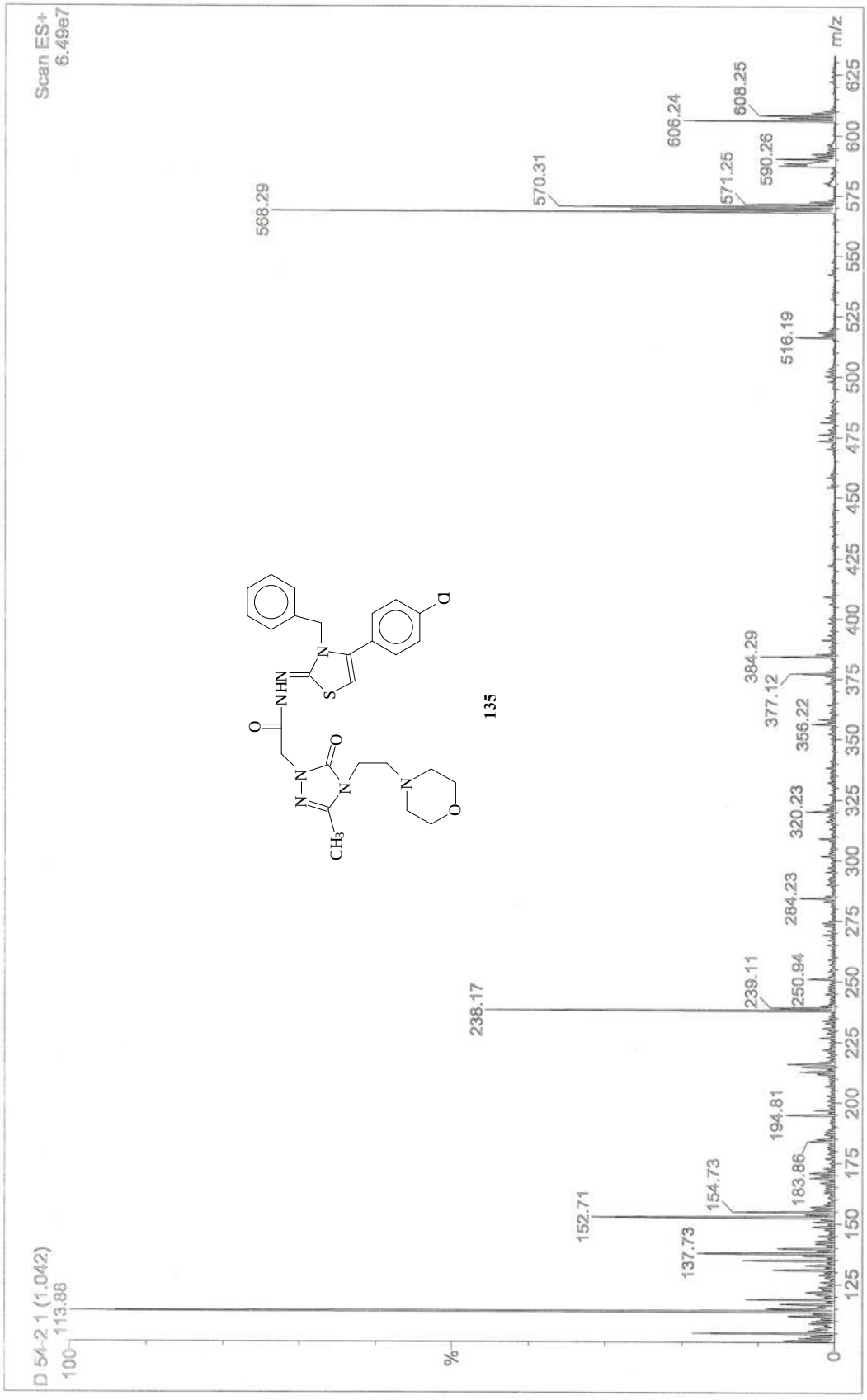
Ek Şekil 81. **135** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 82. **135** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

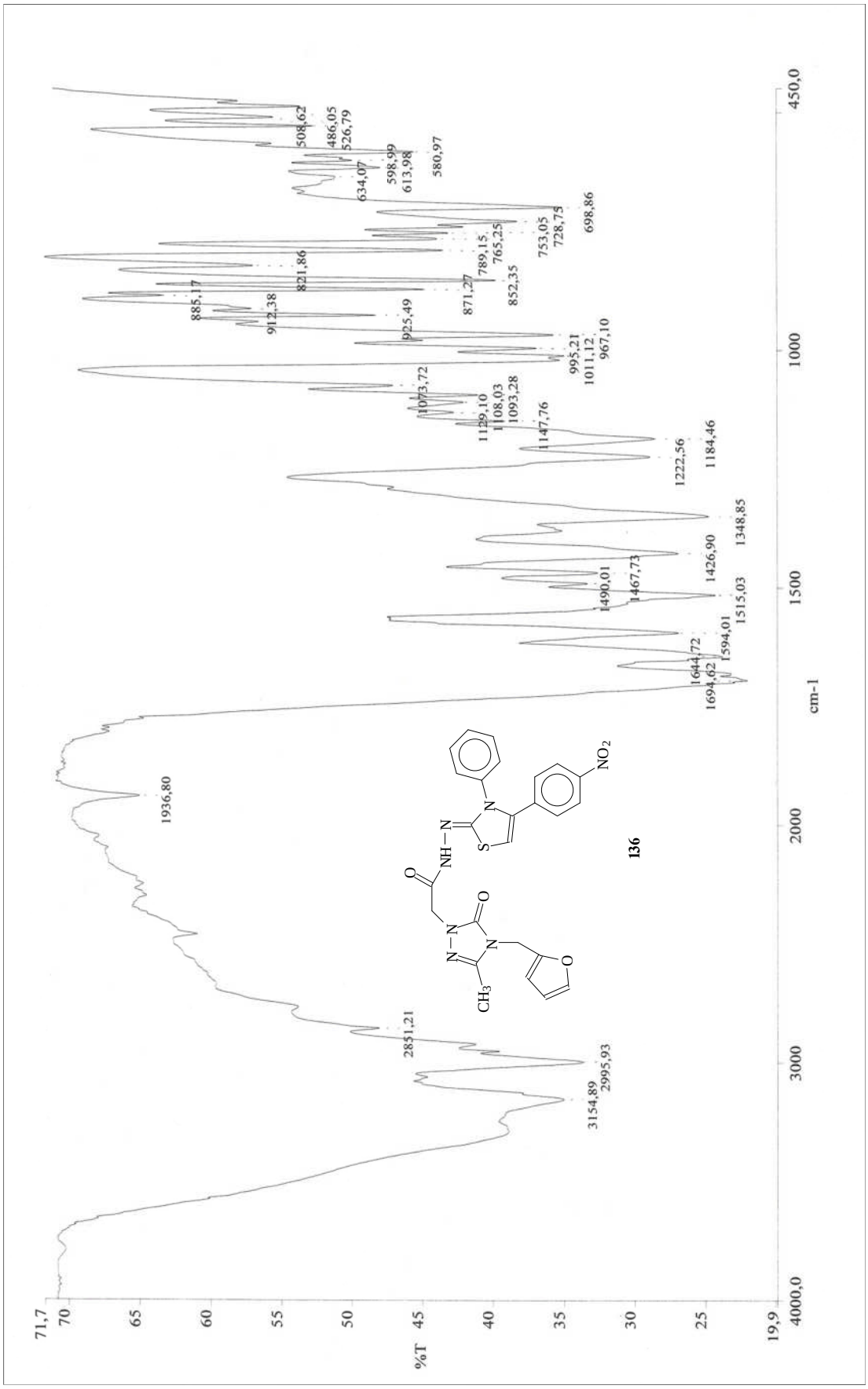


Ek Şekil 83. **135** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

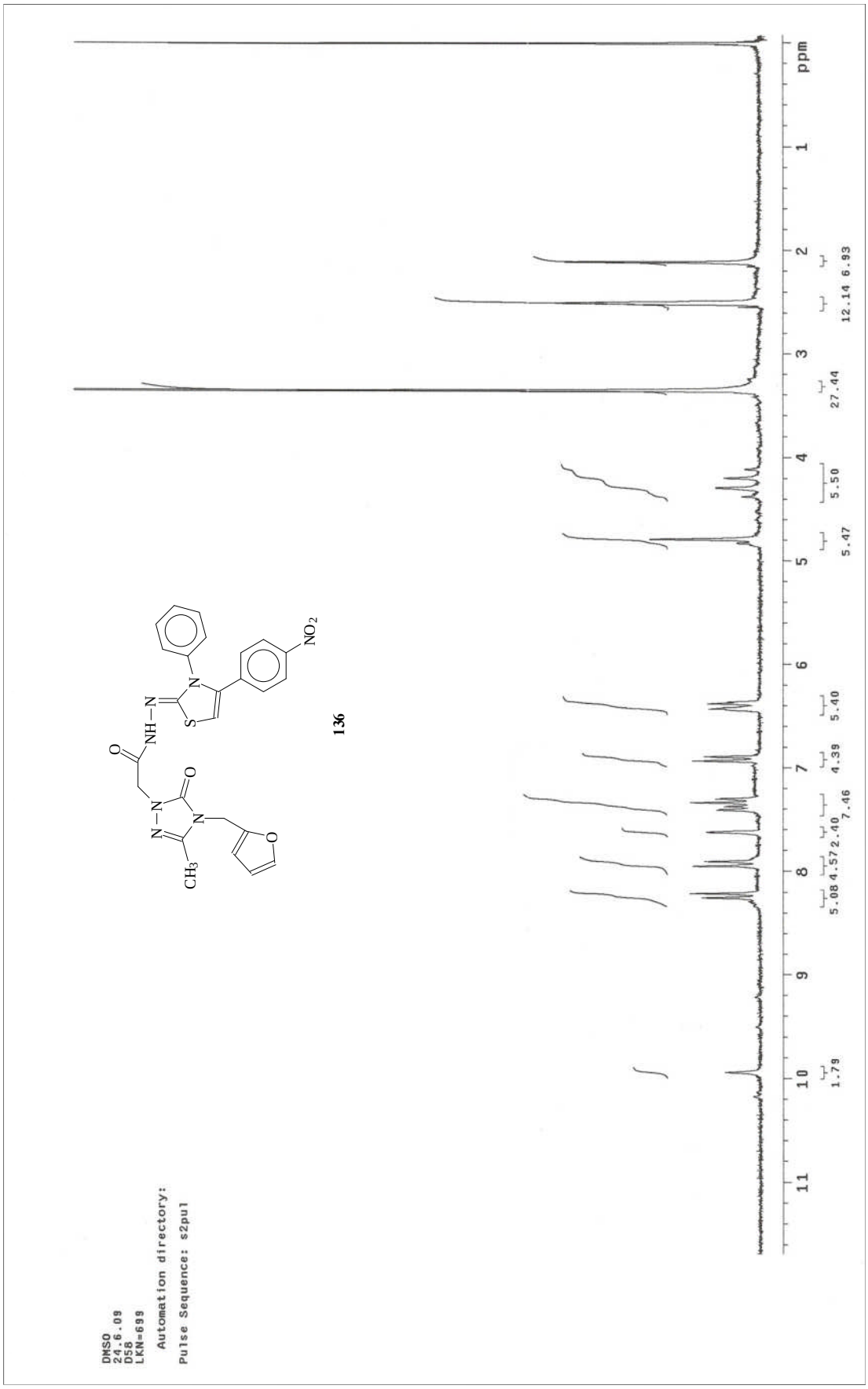


135

Ek Şekil 84. **135** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

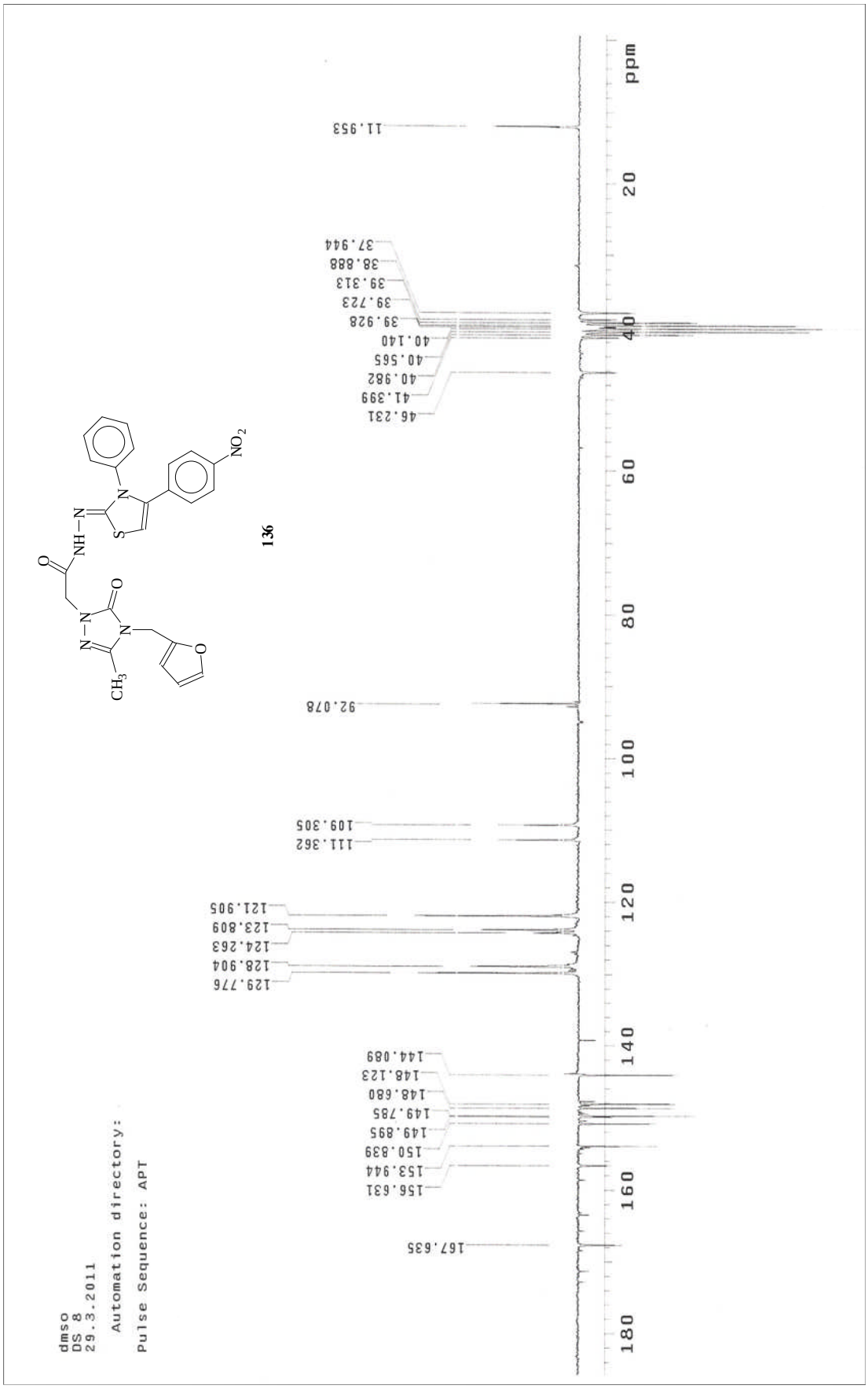


Ek Şekil 85. **136** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

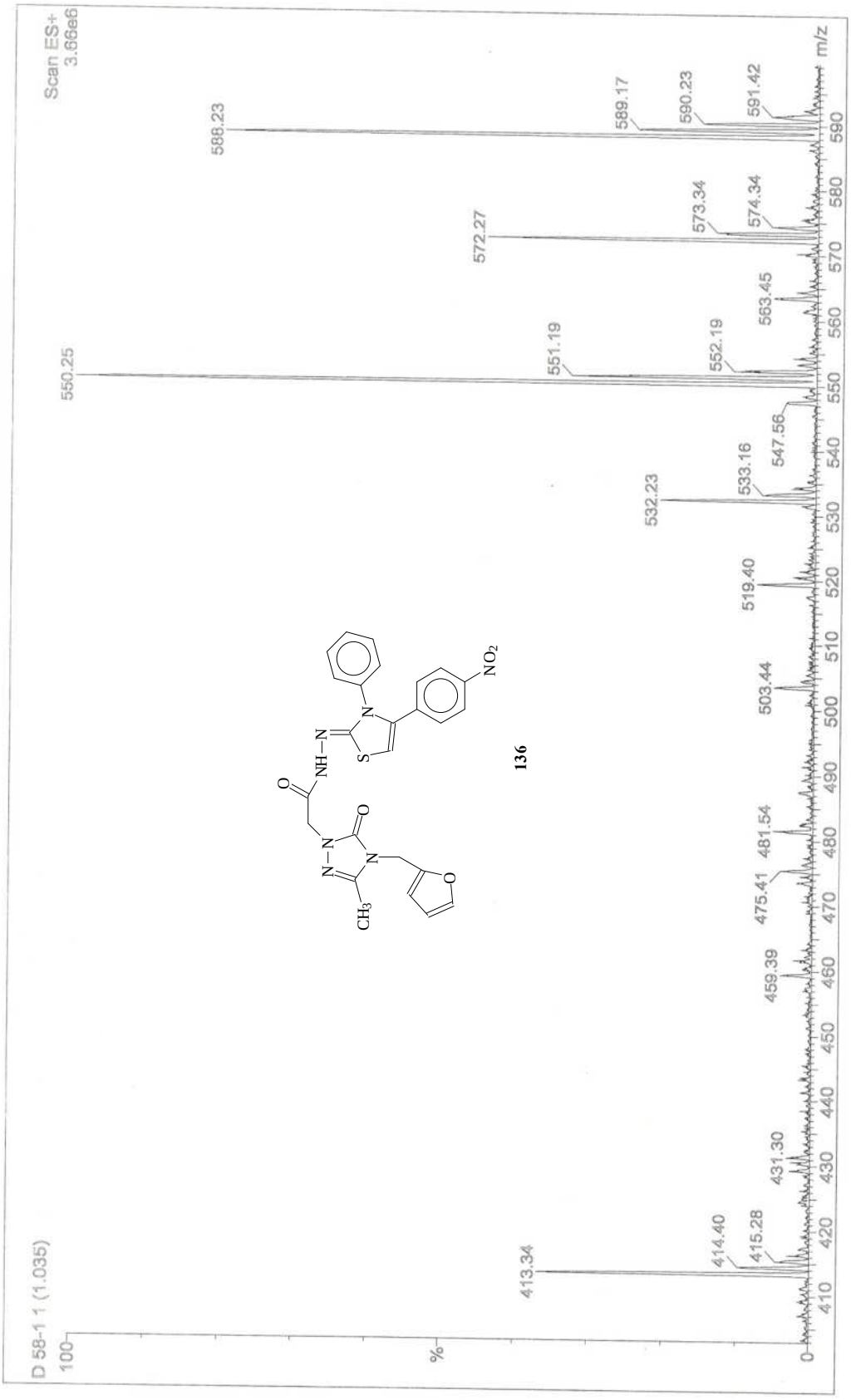


136

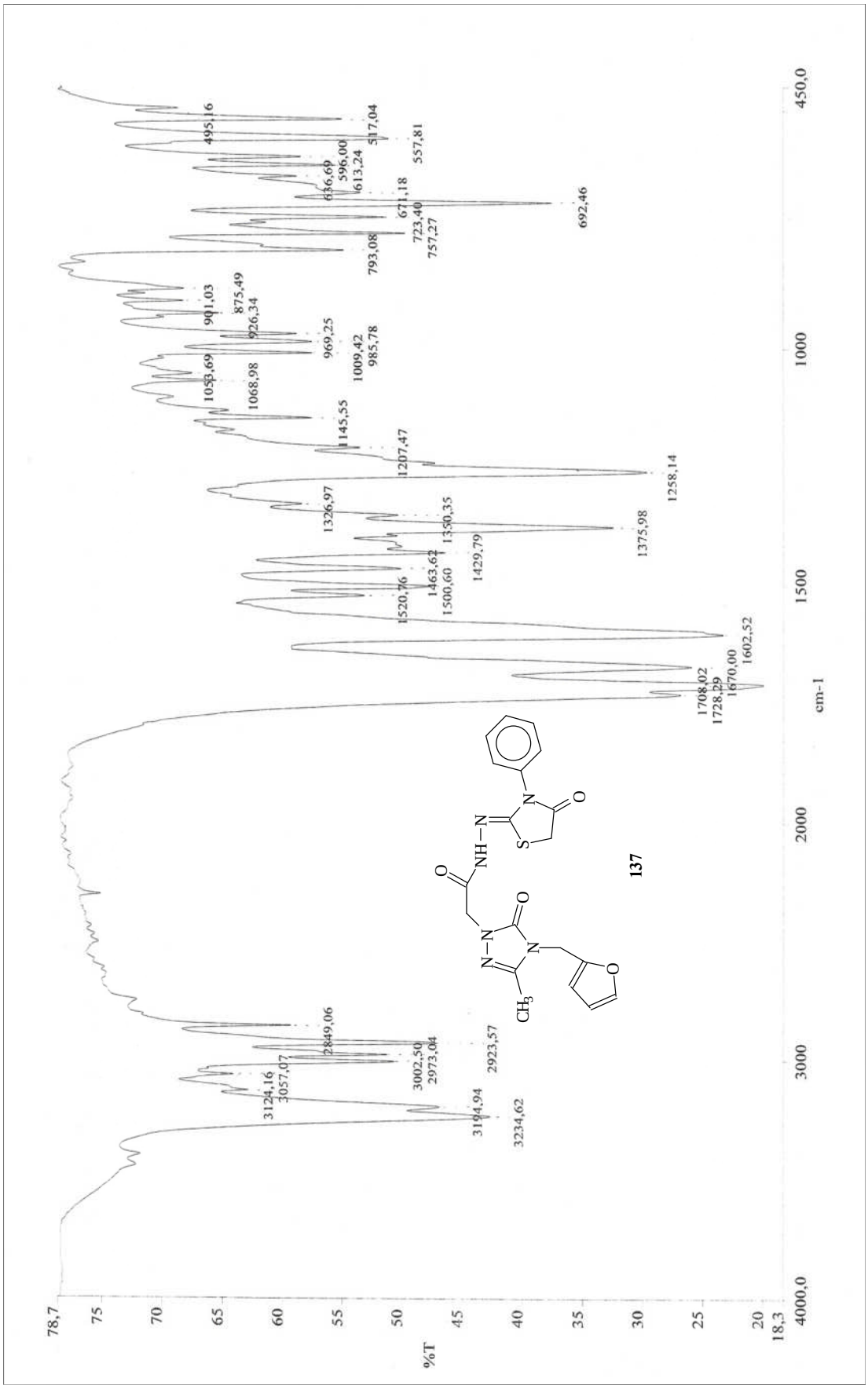
Ek Şekil 86. **136** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



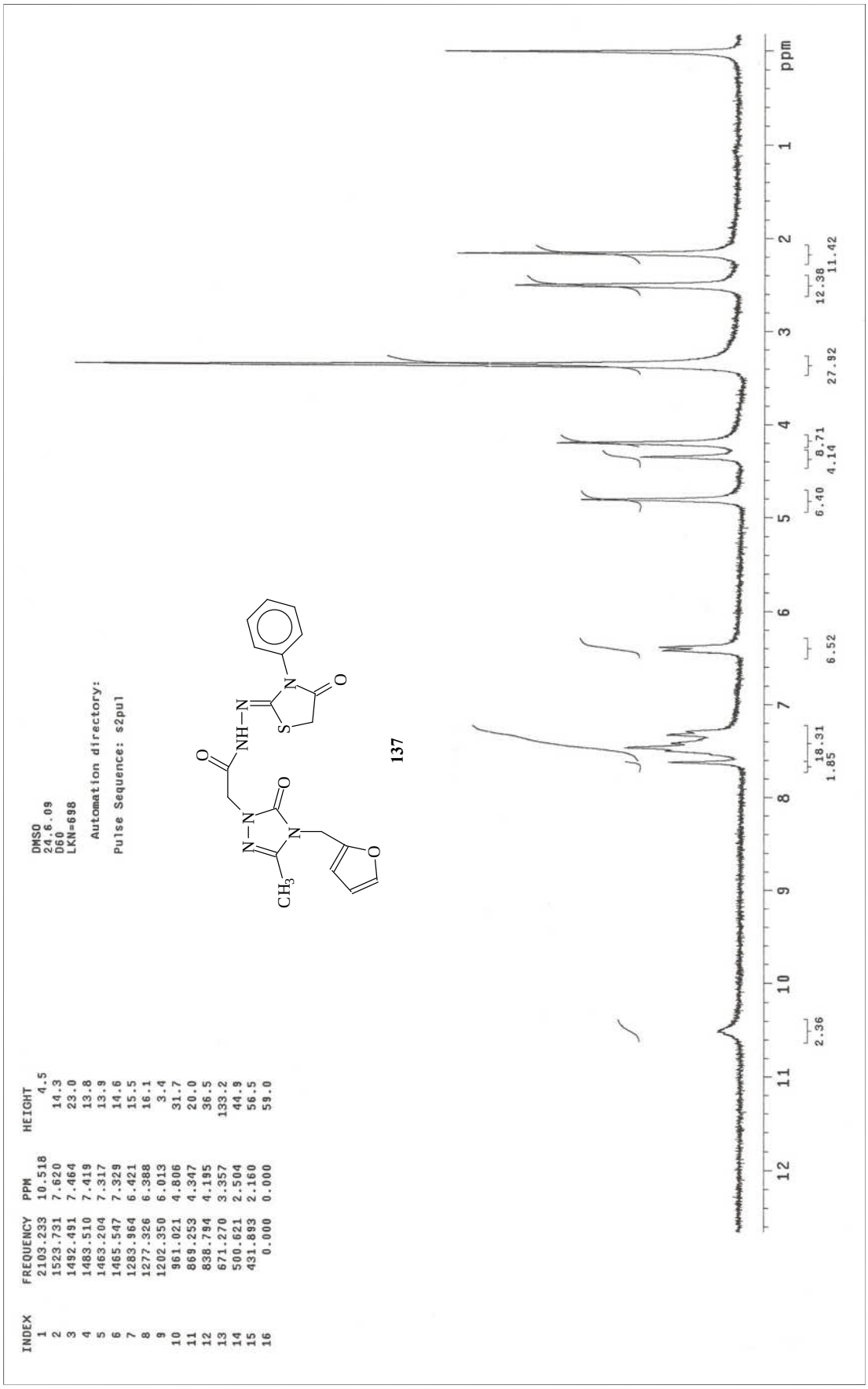
Ek Şekil 87. **136** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



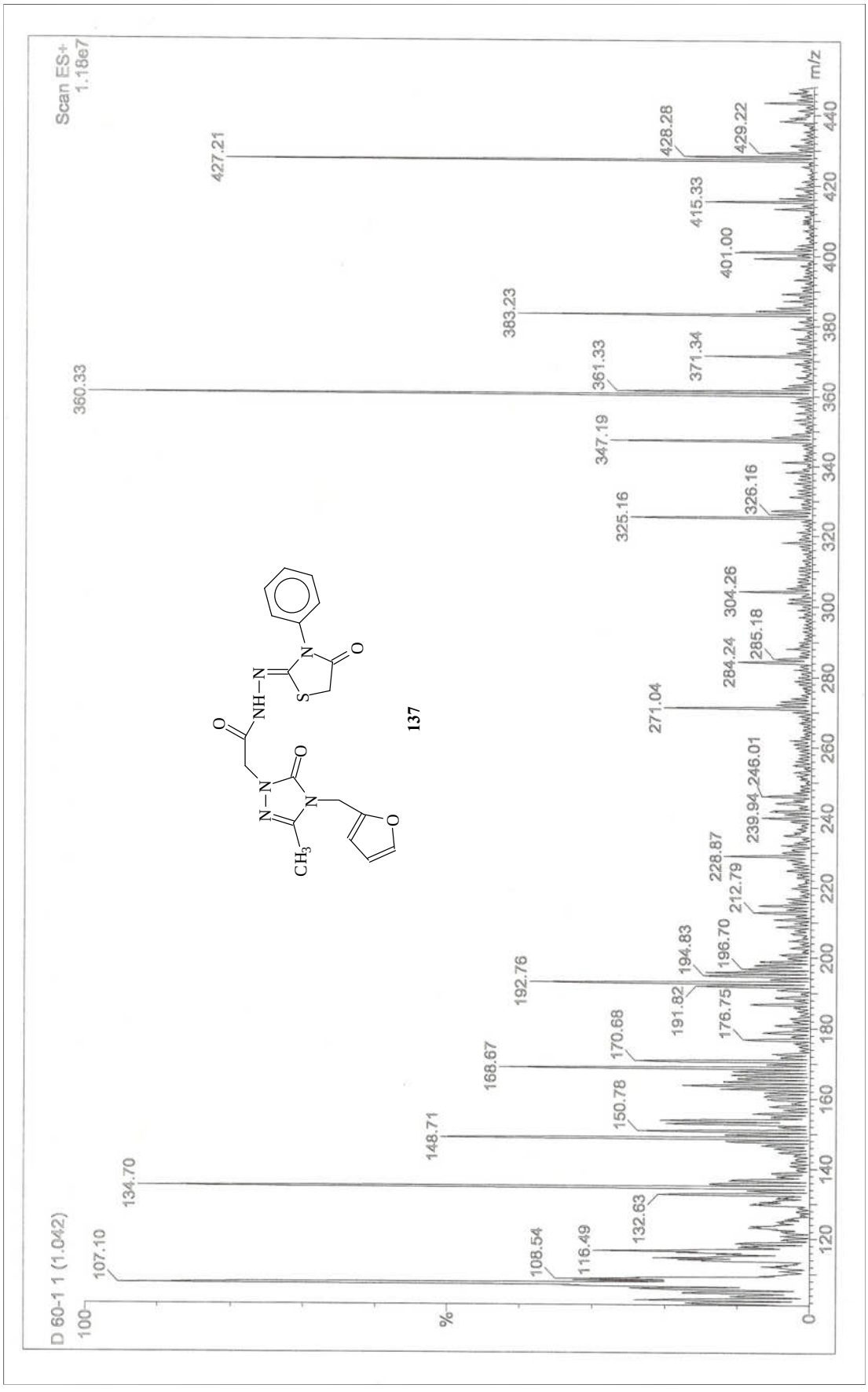
Ek Şekil 88. **136** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Ek Şekil 89. **137** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

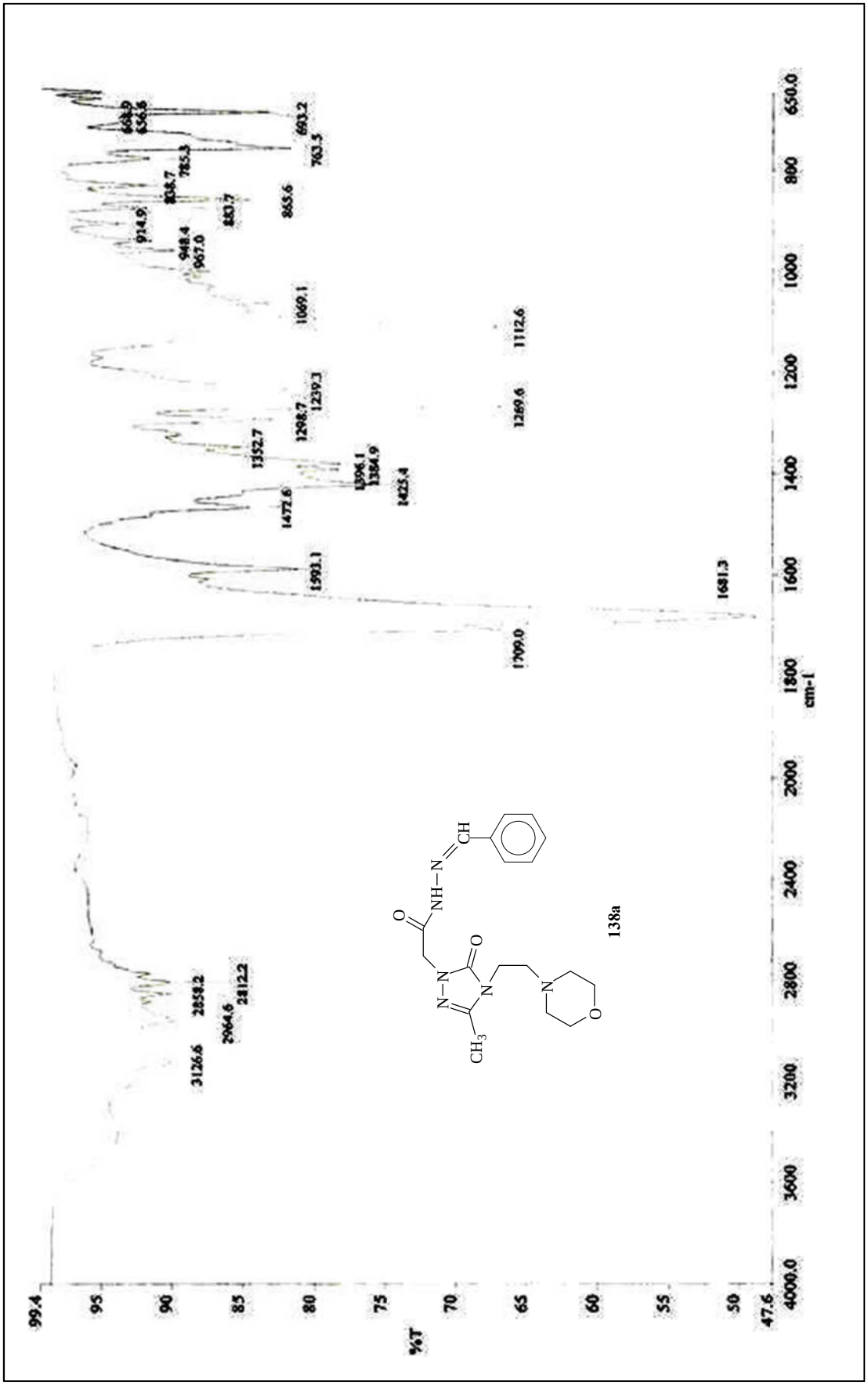


Ek Şekil 90. **137** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

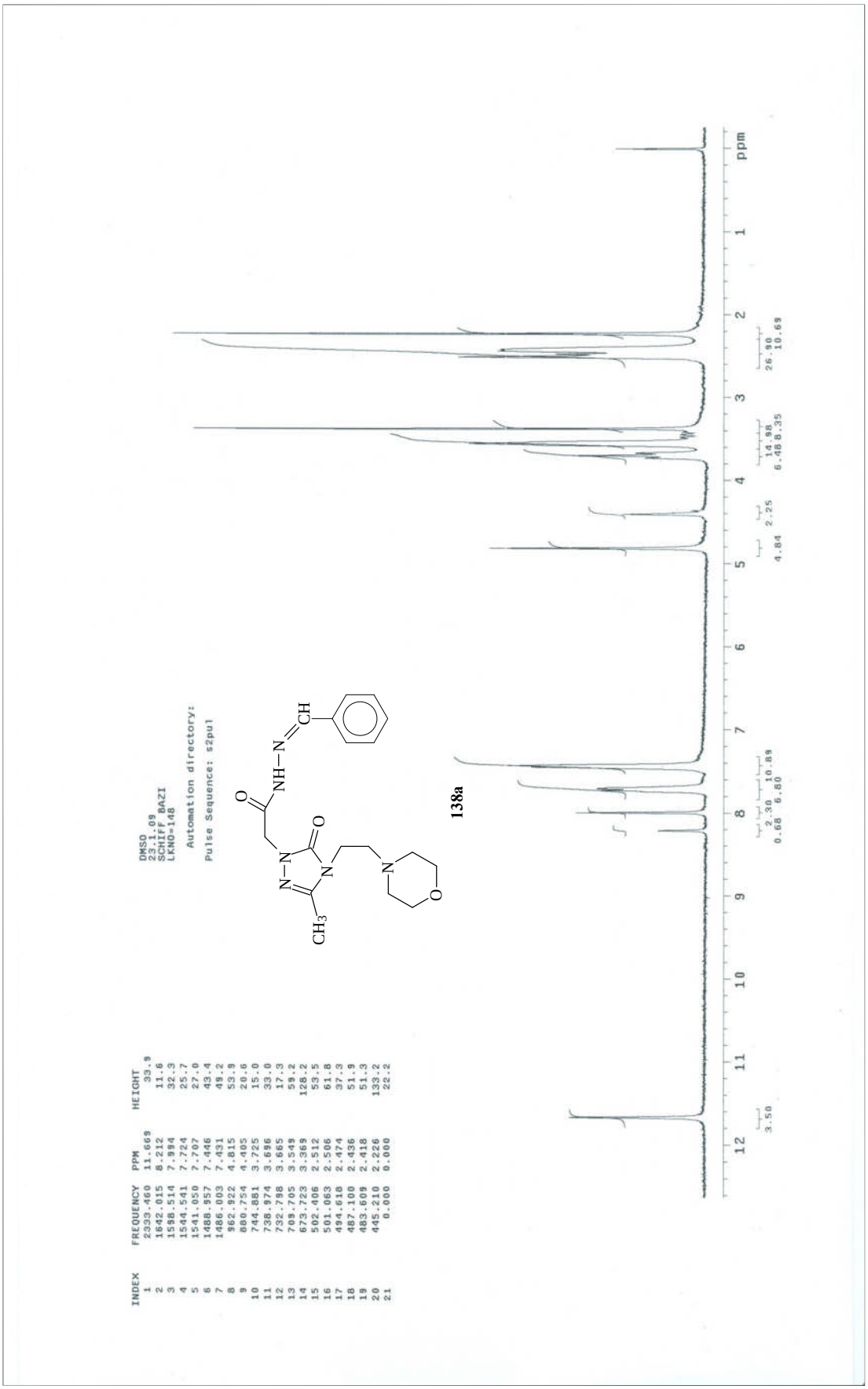


137

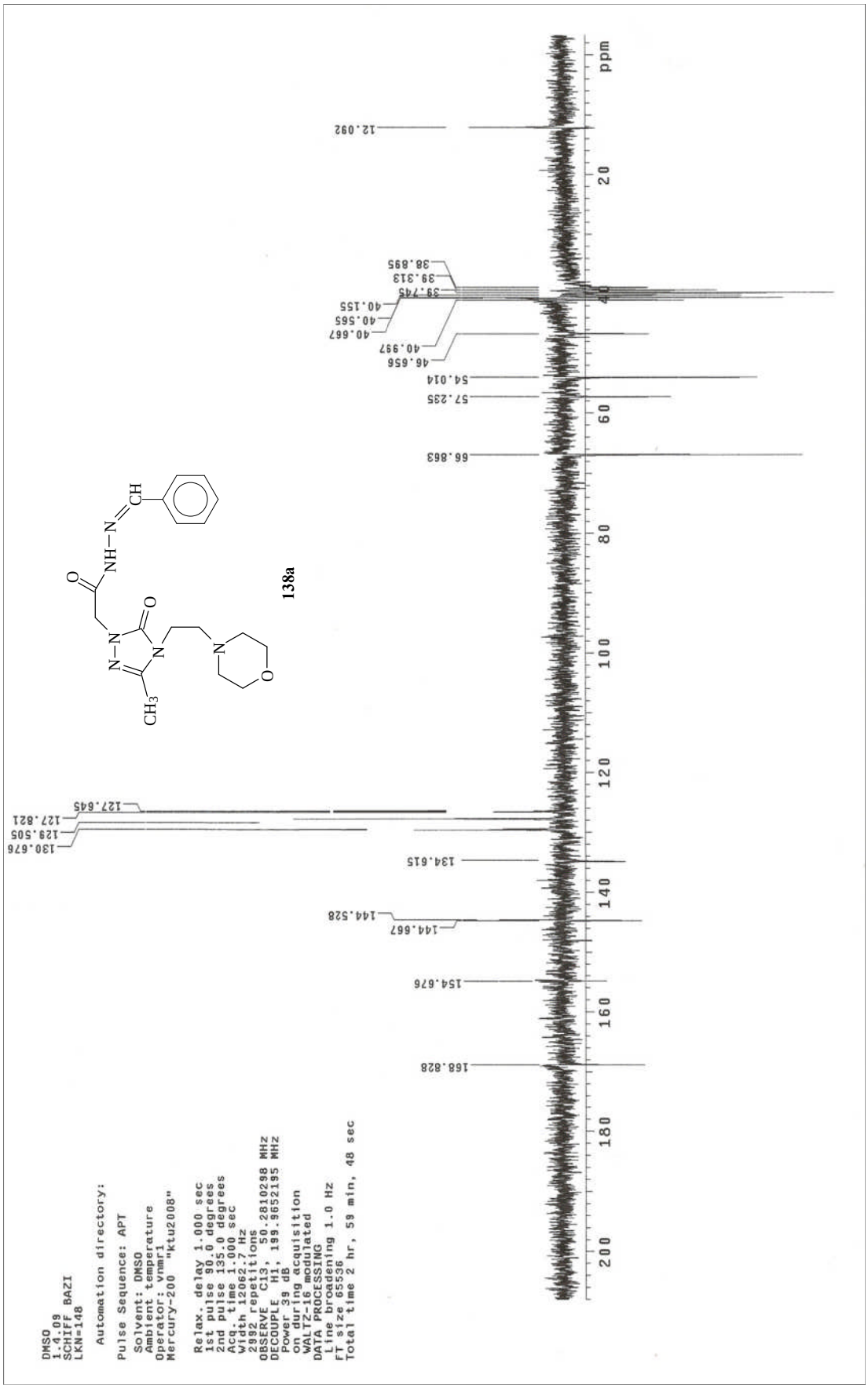
Ek Şekil 91. **137** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



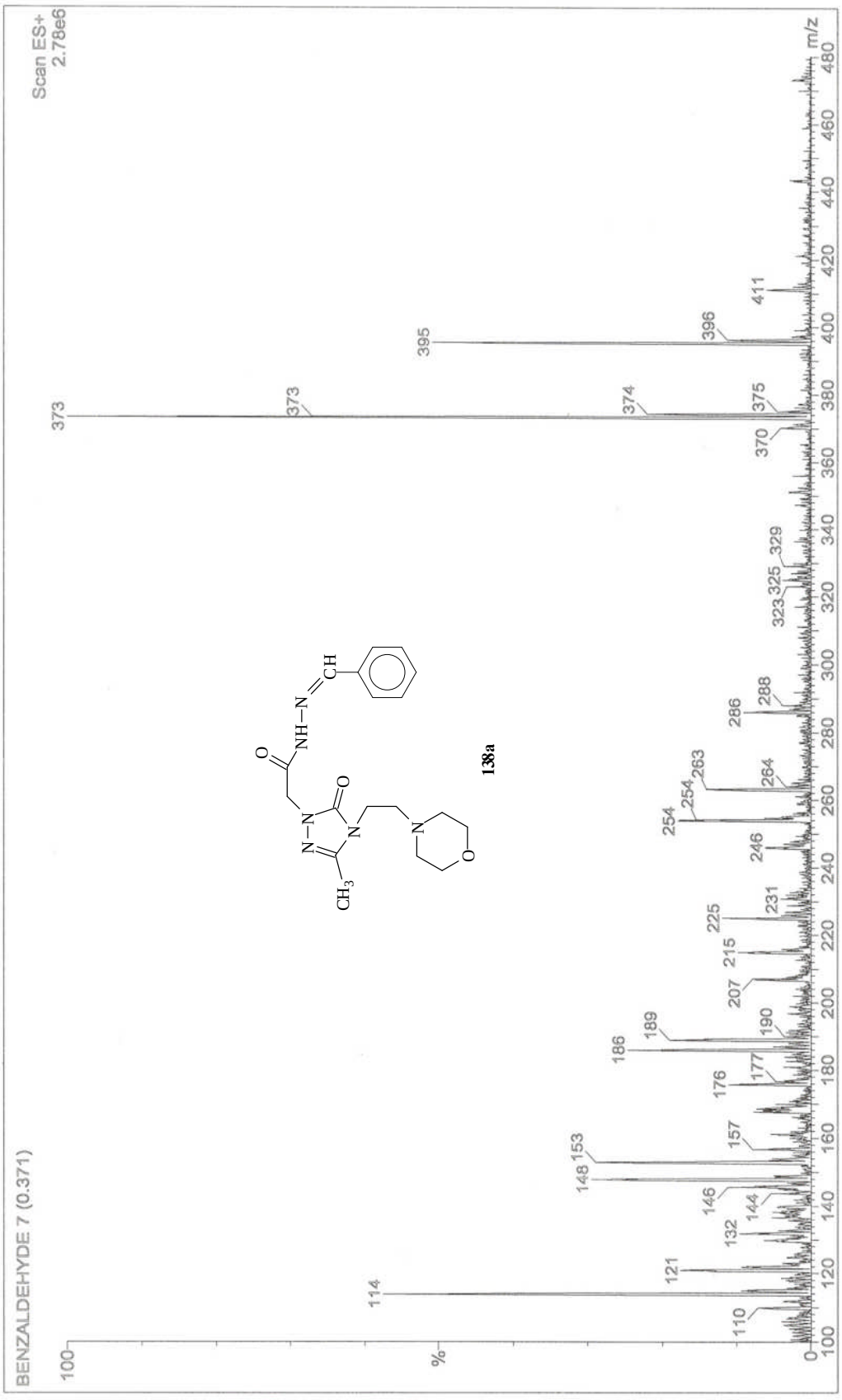
Ek Şekil 92. **138a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



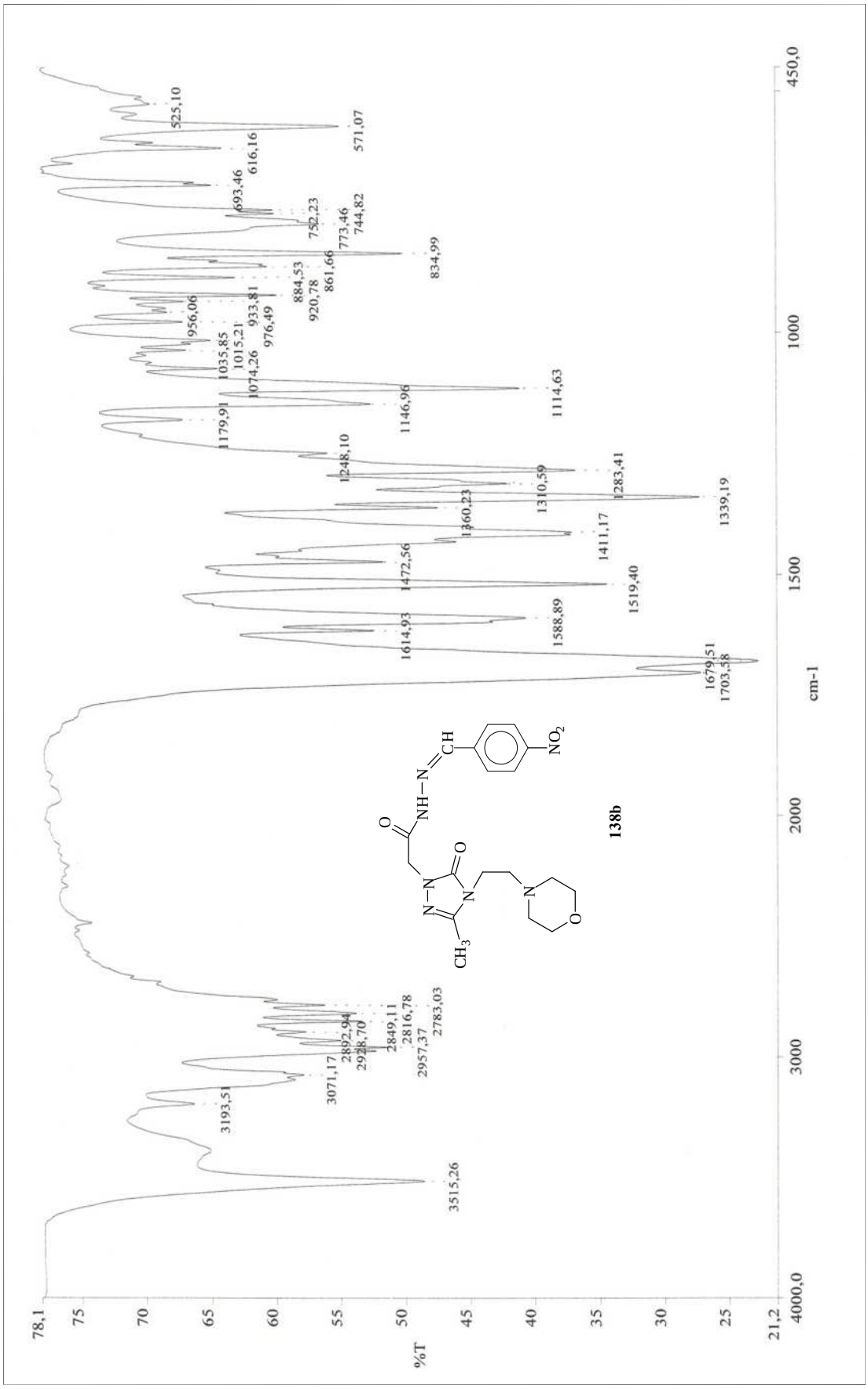
Ek Şekil 93. **138a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



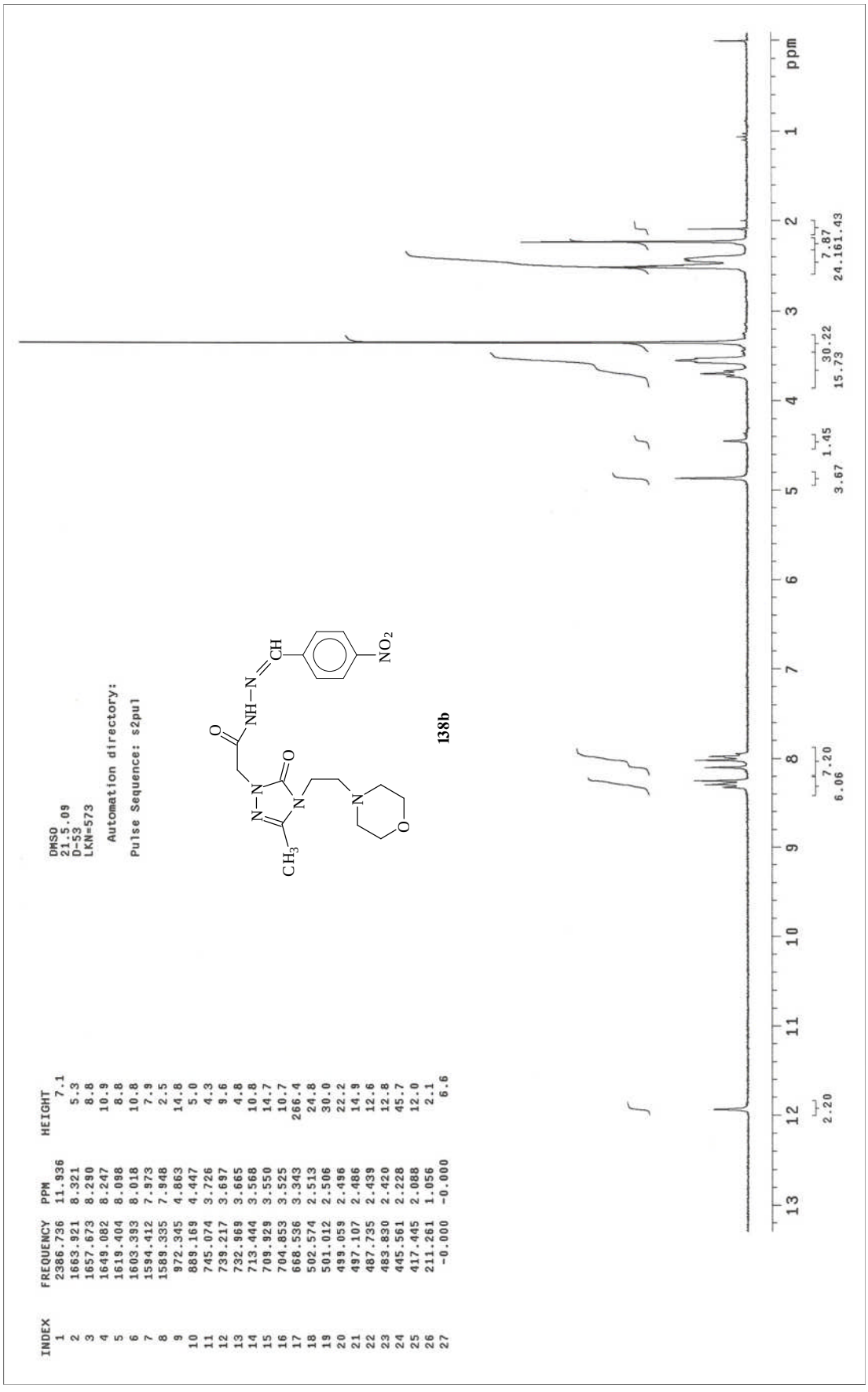
Ek Şekil 94. **138a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 95. **138a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

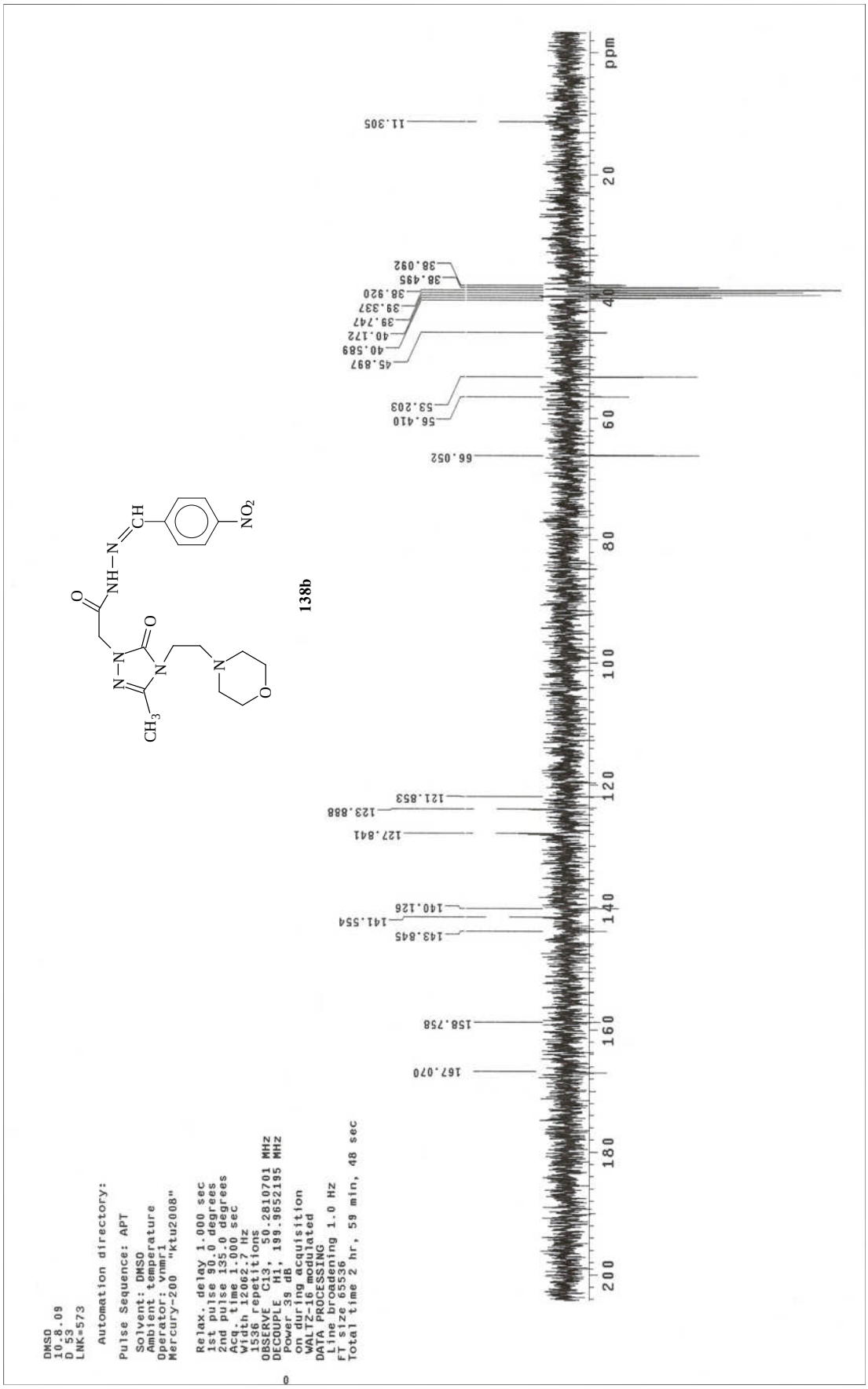


Ek Şekil 96. **138b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



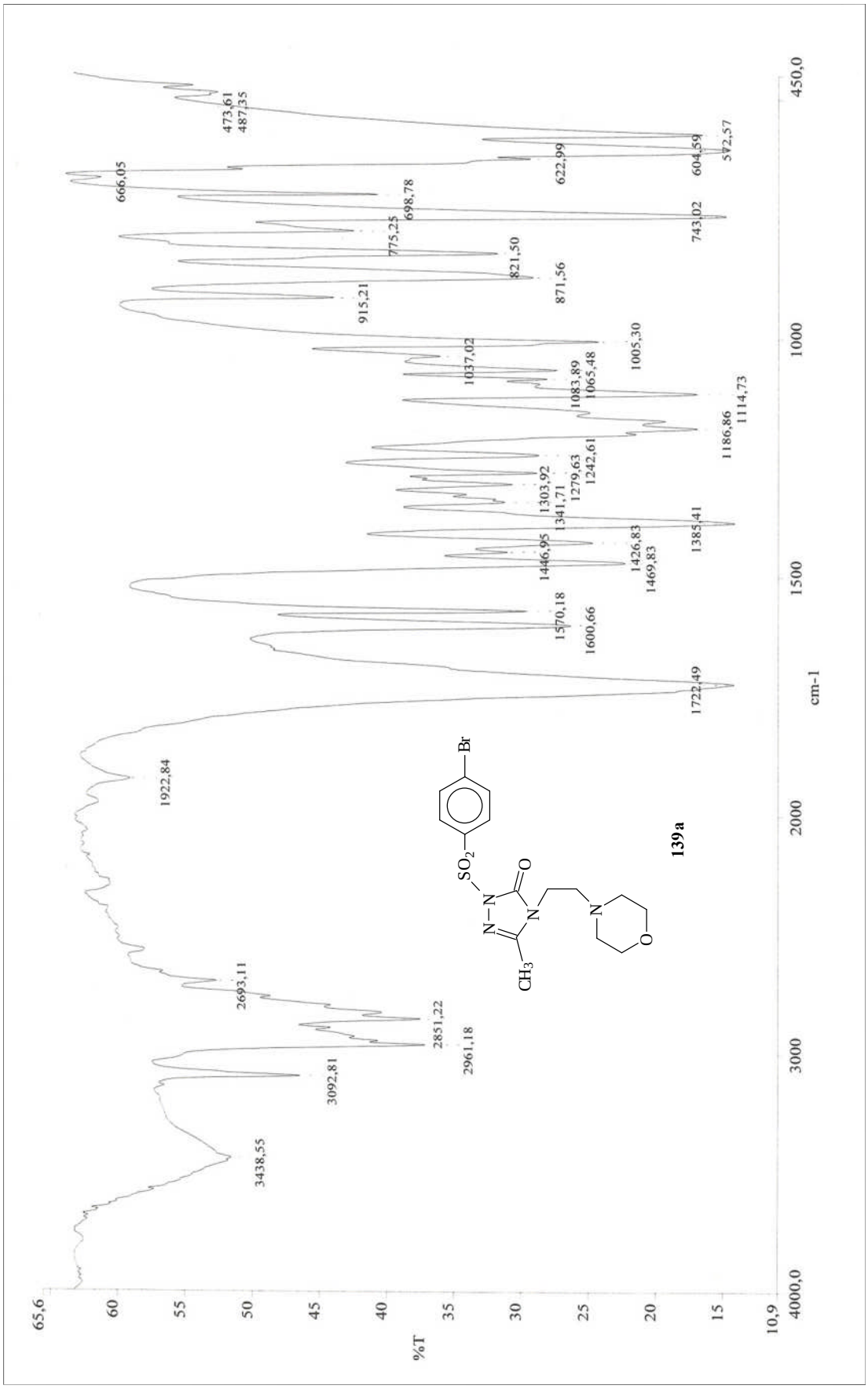
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2386.736	11.936	7.1
2	1663.921	8.321	5.3
3	1657.673	8.290	8.8
4	1649.082	8.247	10.9
5	1619.404	8.098	8.8
6	1603.393	8.018	10.8
7	1594.412	7.973	7.9
8	1589.335	7.948	2.5
9	972.345	4.863	14.8
10	889.169	4.447	5.0
11	745.074	3.726	4.3
12	739.217	3.697	9.6
13	732.969	3.665	4.8
14	713.444	3.568	10.8
15	709.929	3.550	14.7
16	704.853	3.525	10.7
17	668.536	3.343	266.4
18	502.574	2.513	24.8
19	501.012	2.506	30.0
20	499.059	2.496	22.2
21	497.107	2.486	14.9
22	487.735	2.439	12.6
23	483.830	2.420	12.8
24	445.561	2.228	45.7
25	417.445	2.088	12.0
26	211.261	1.056	2.1
27	-0.000	-0.000	6.6

Ek Şekil 97. **138b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

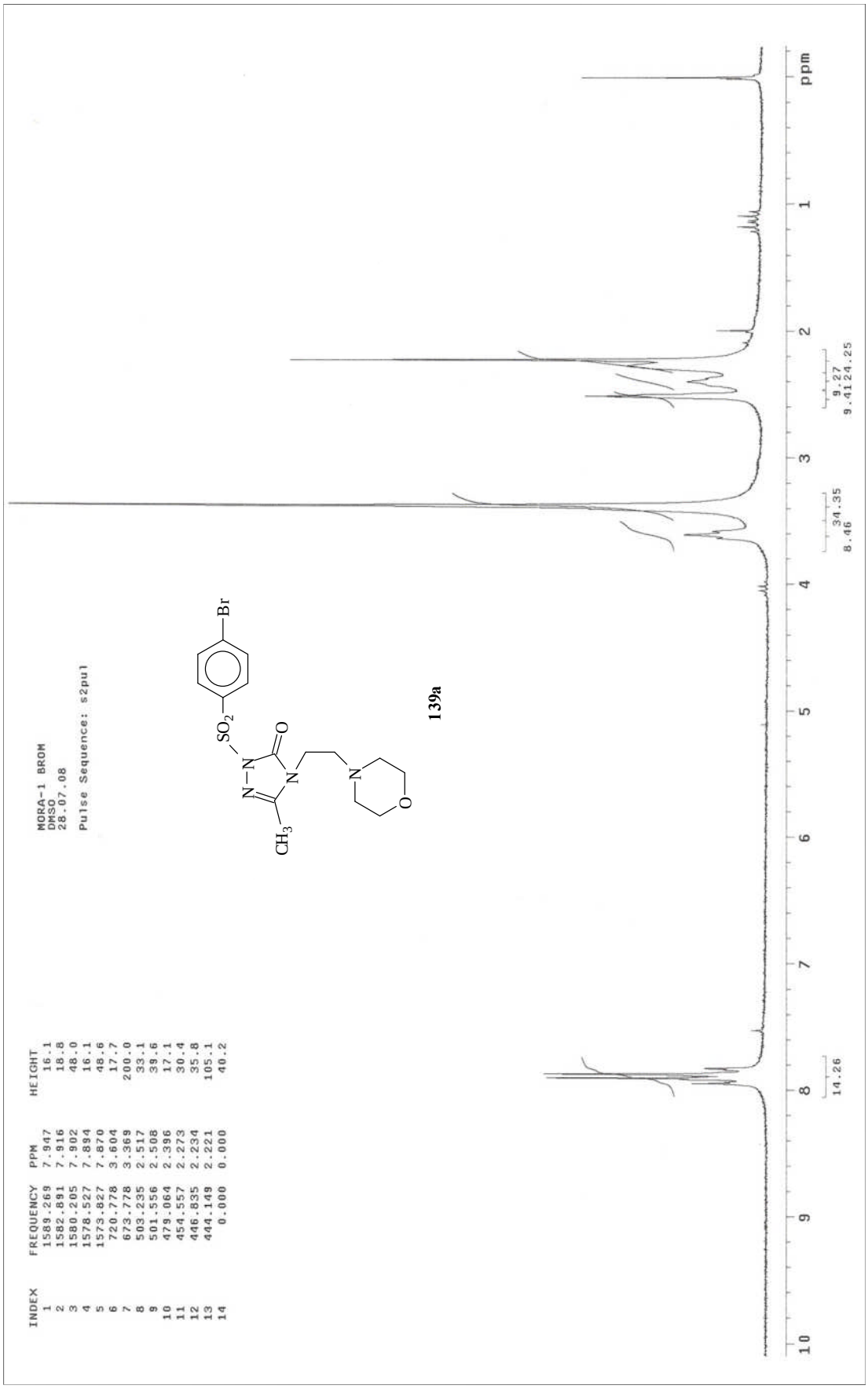


Ek Şekil 98. **138b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

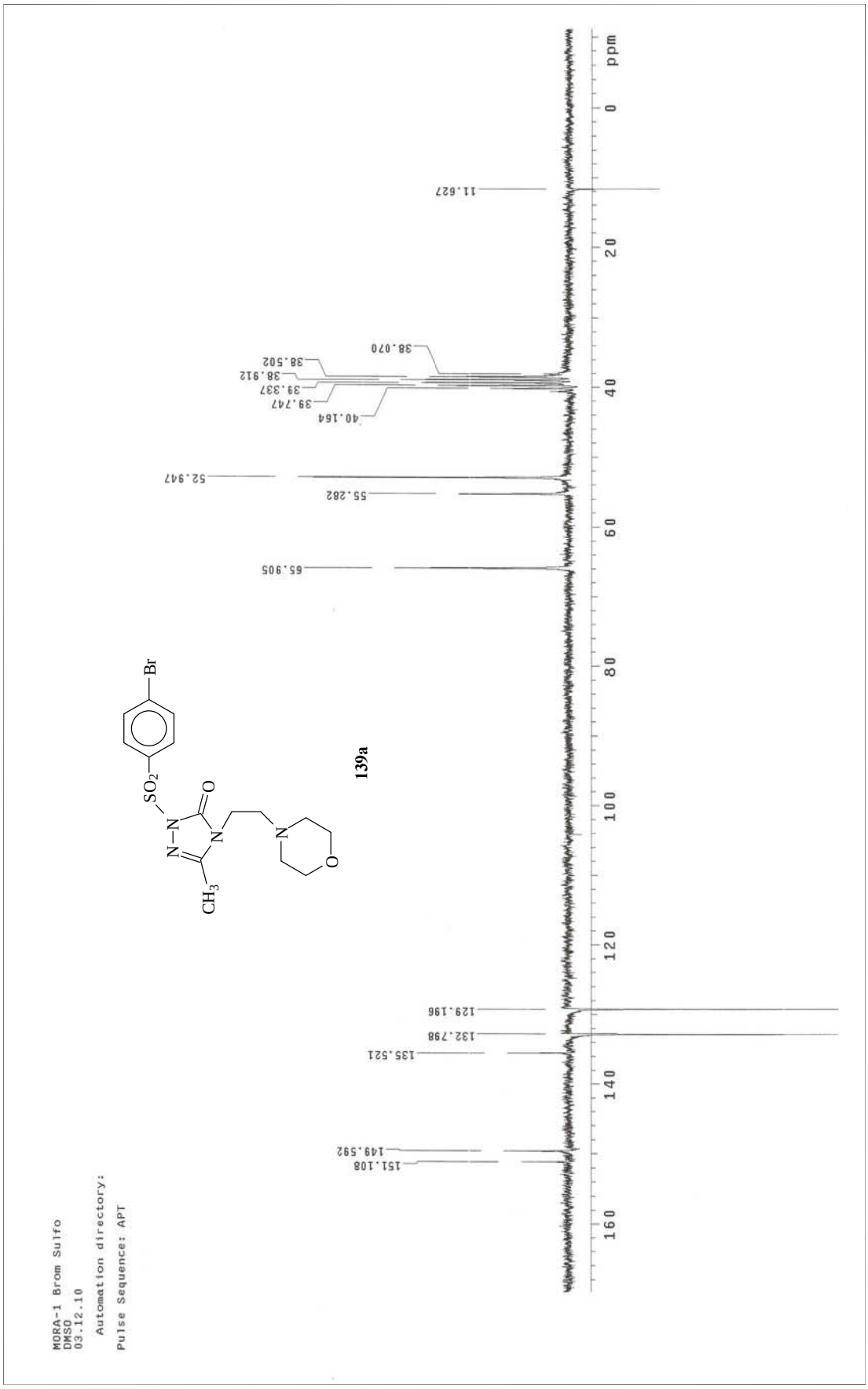
Ek Şekil 99. **138b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



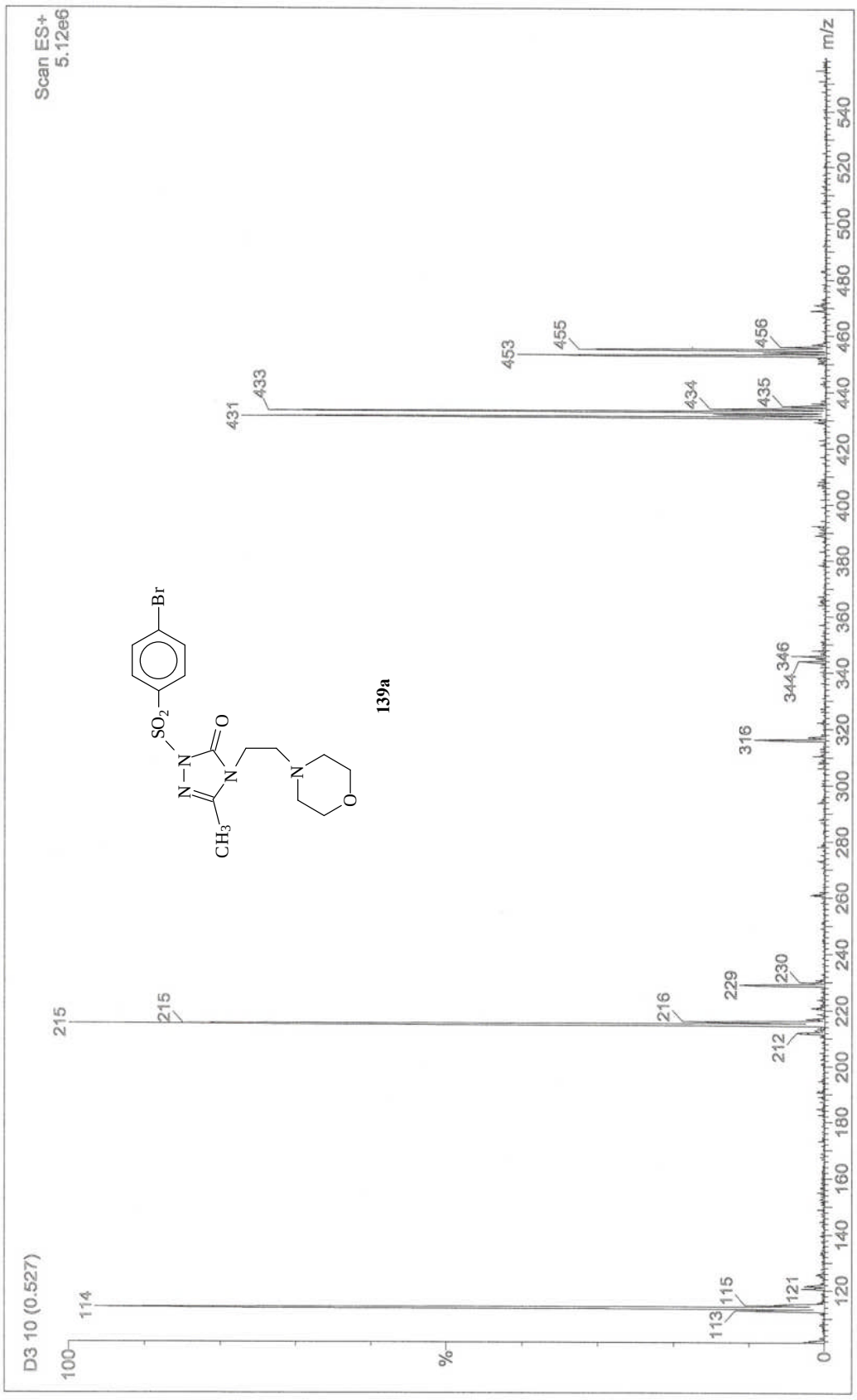
Ek Şekil 100. **139a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



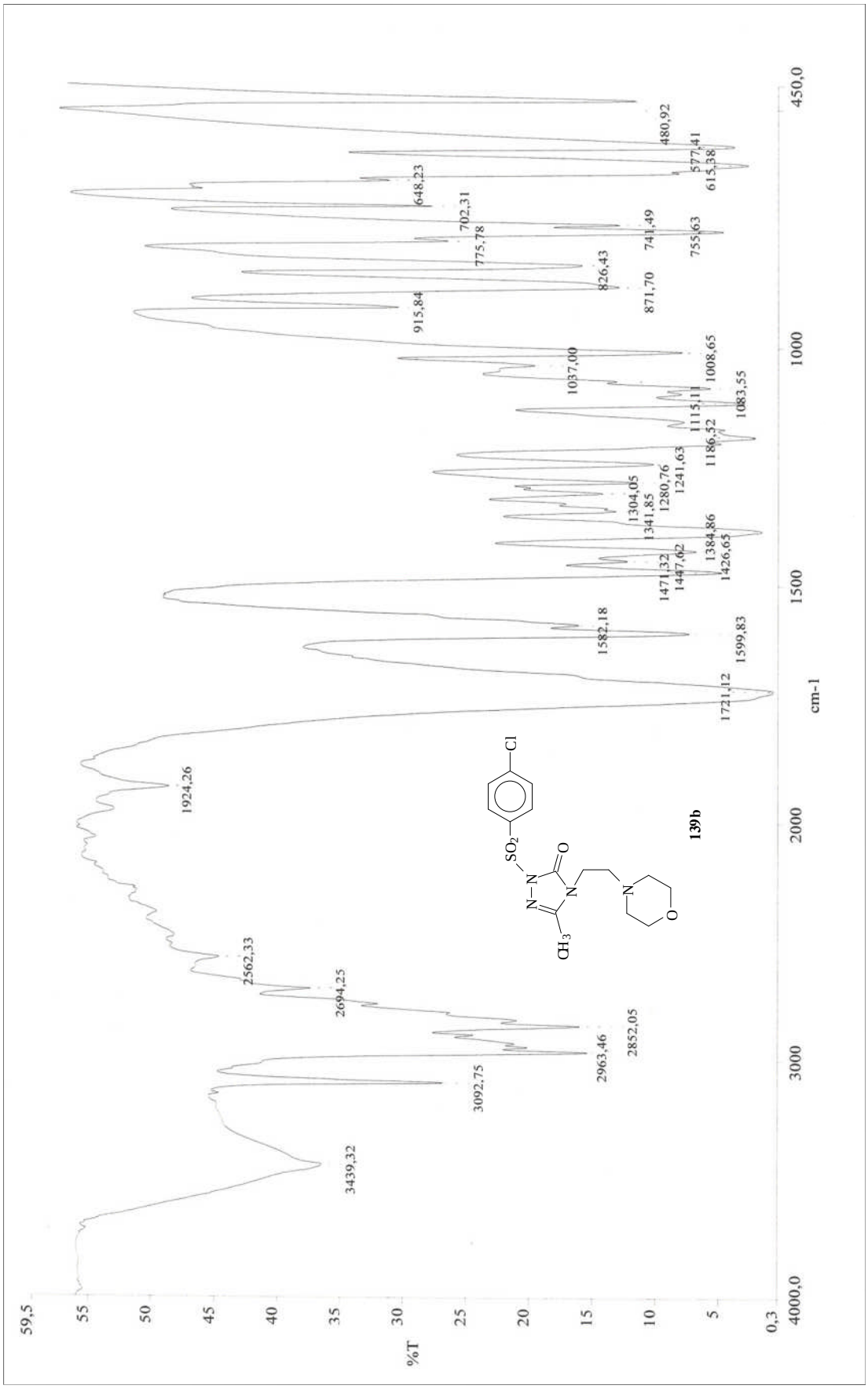
Ek Şekil 101. **139a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



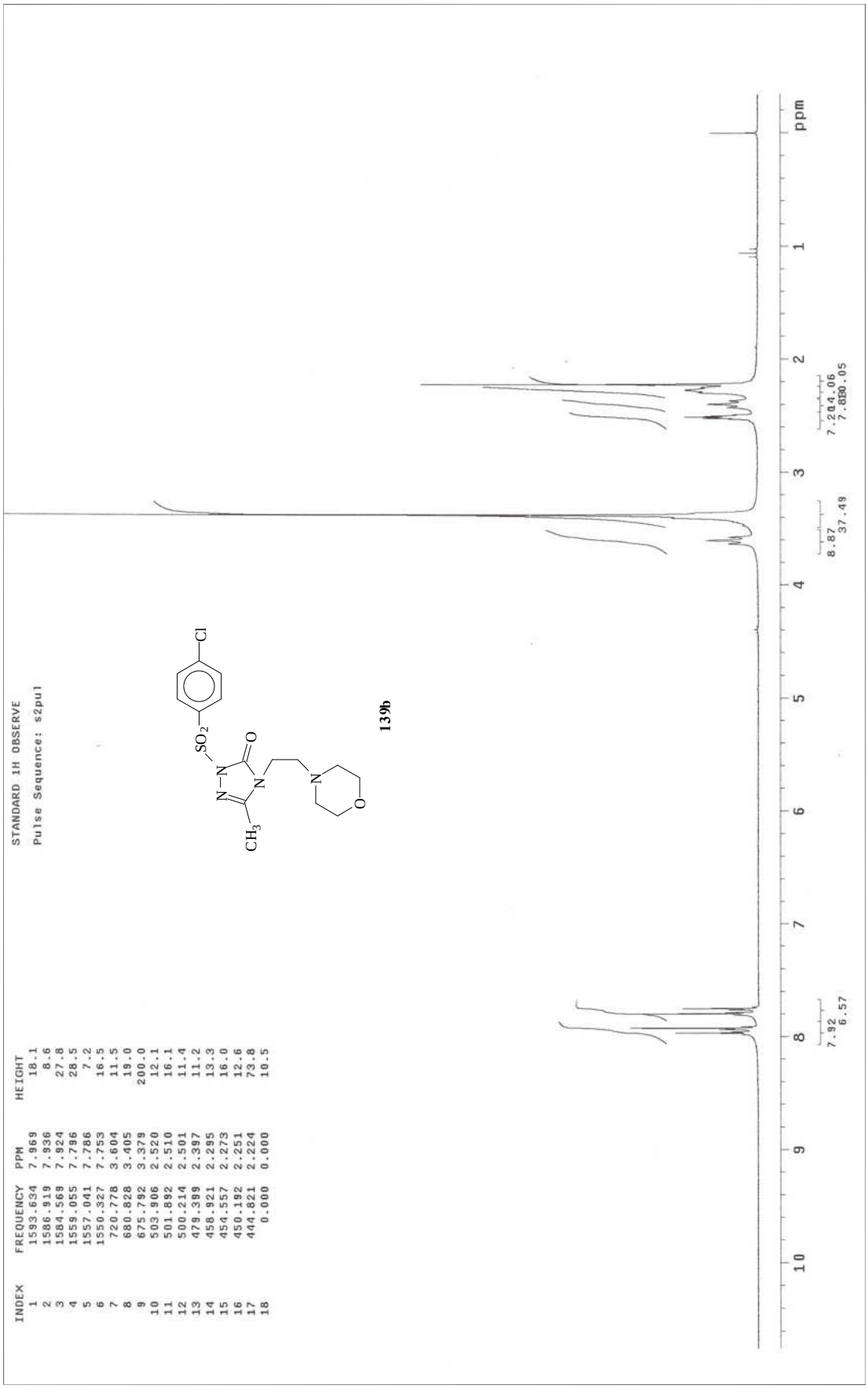
Ek Şekil 102. **139a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



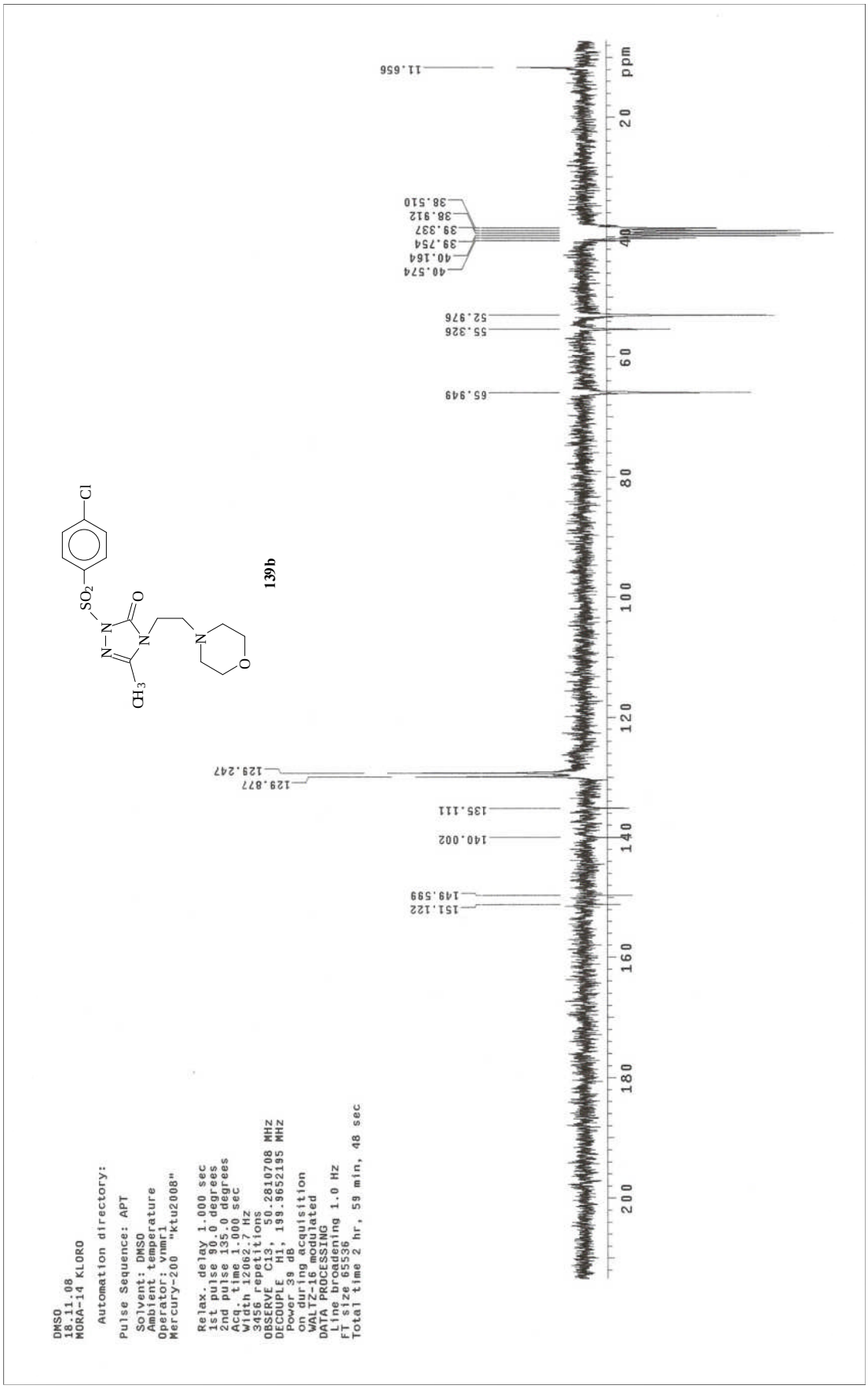
Ek Şekil 103. **139a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



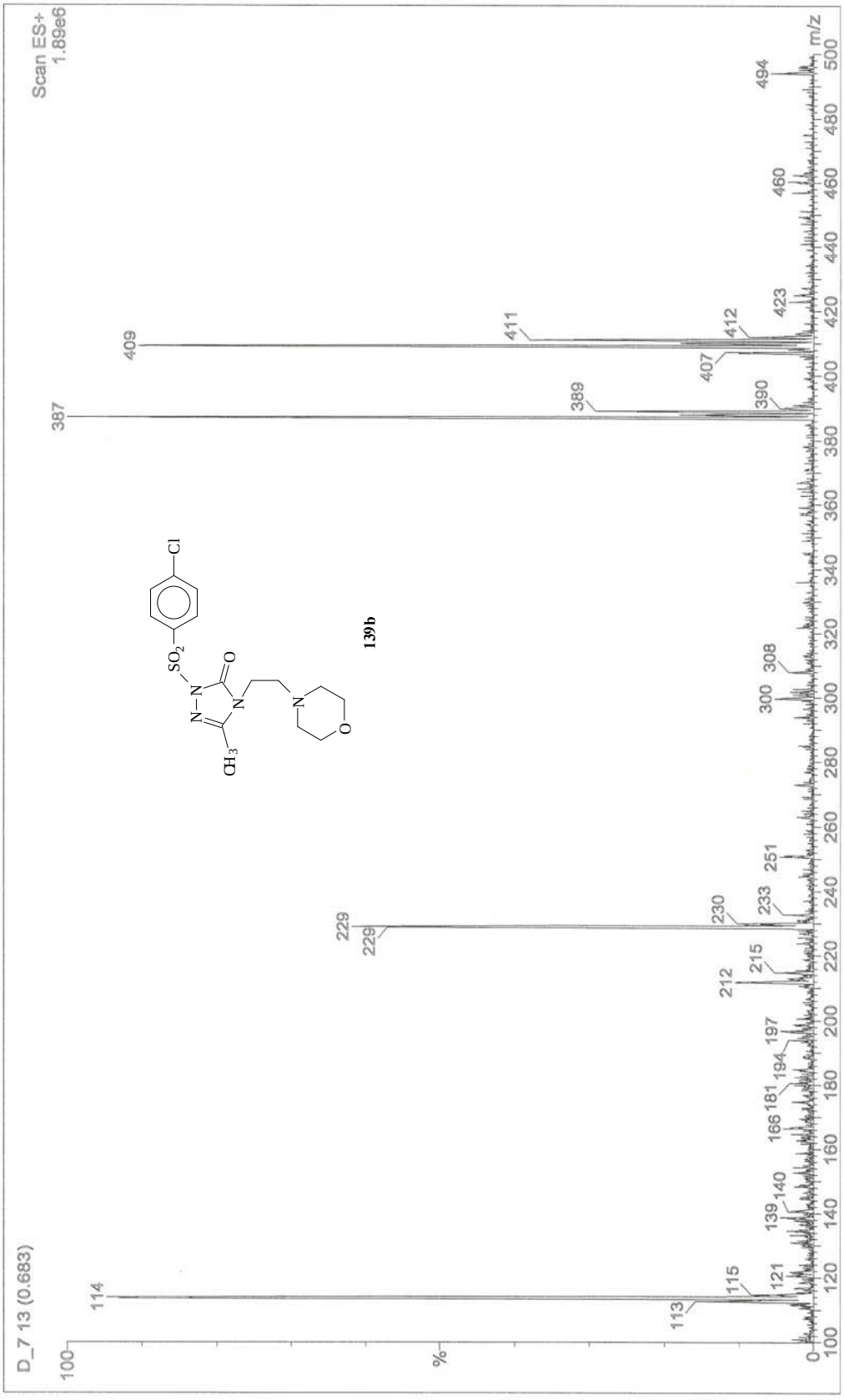
Ek Şekil 104. **139b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



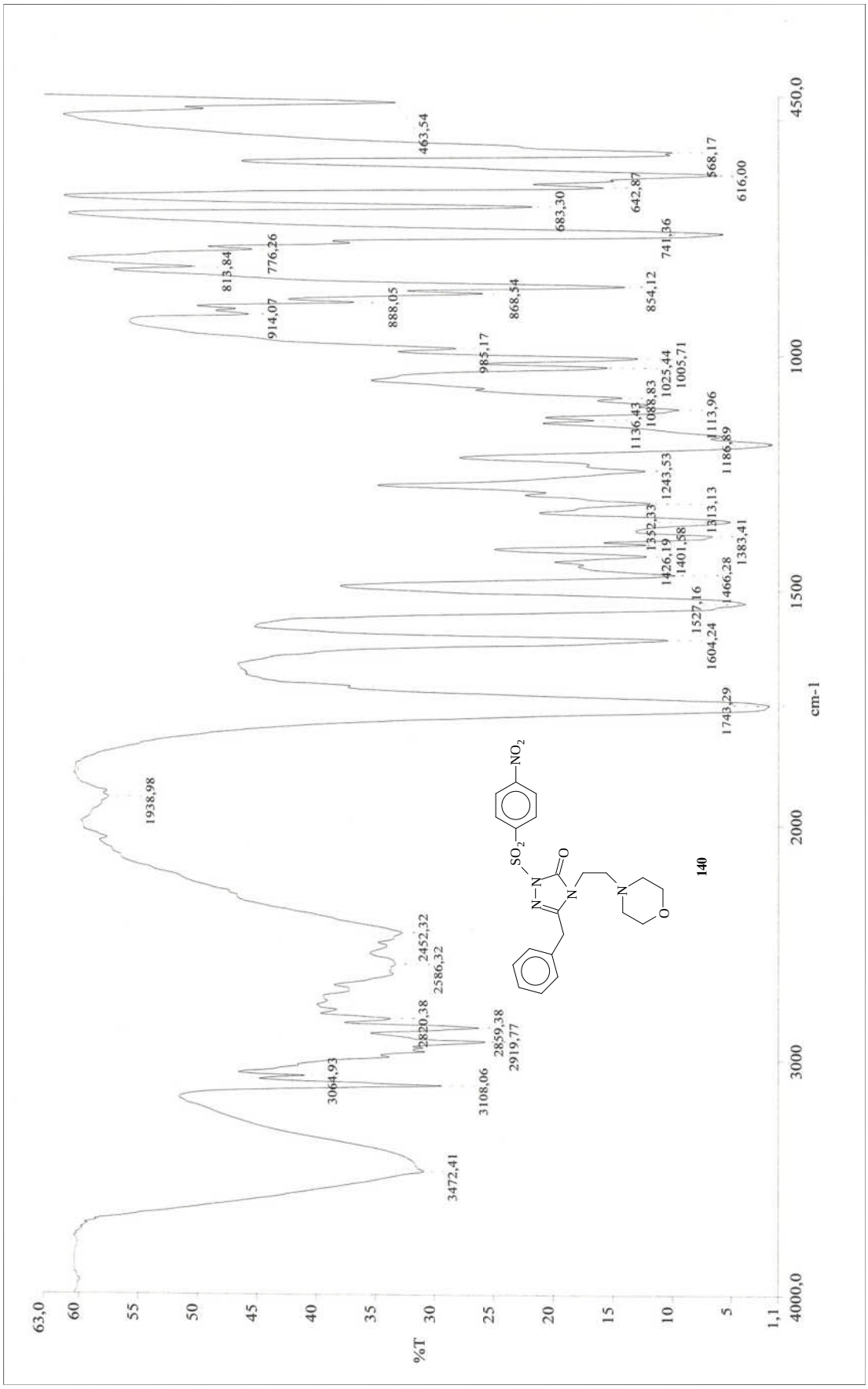
Ek Şekil 105. **139b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



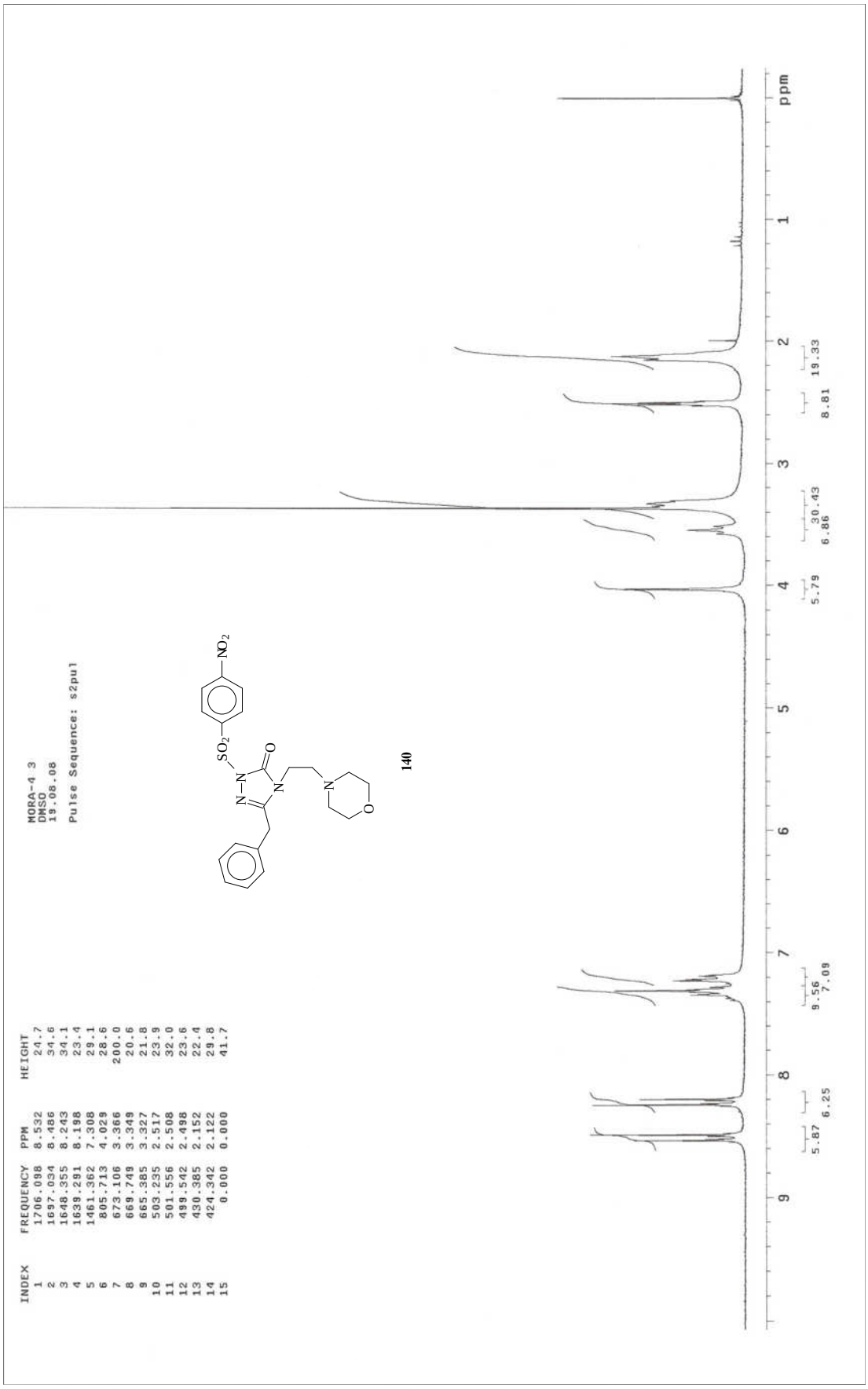
Ek Şekil 106. **139b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



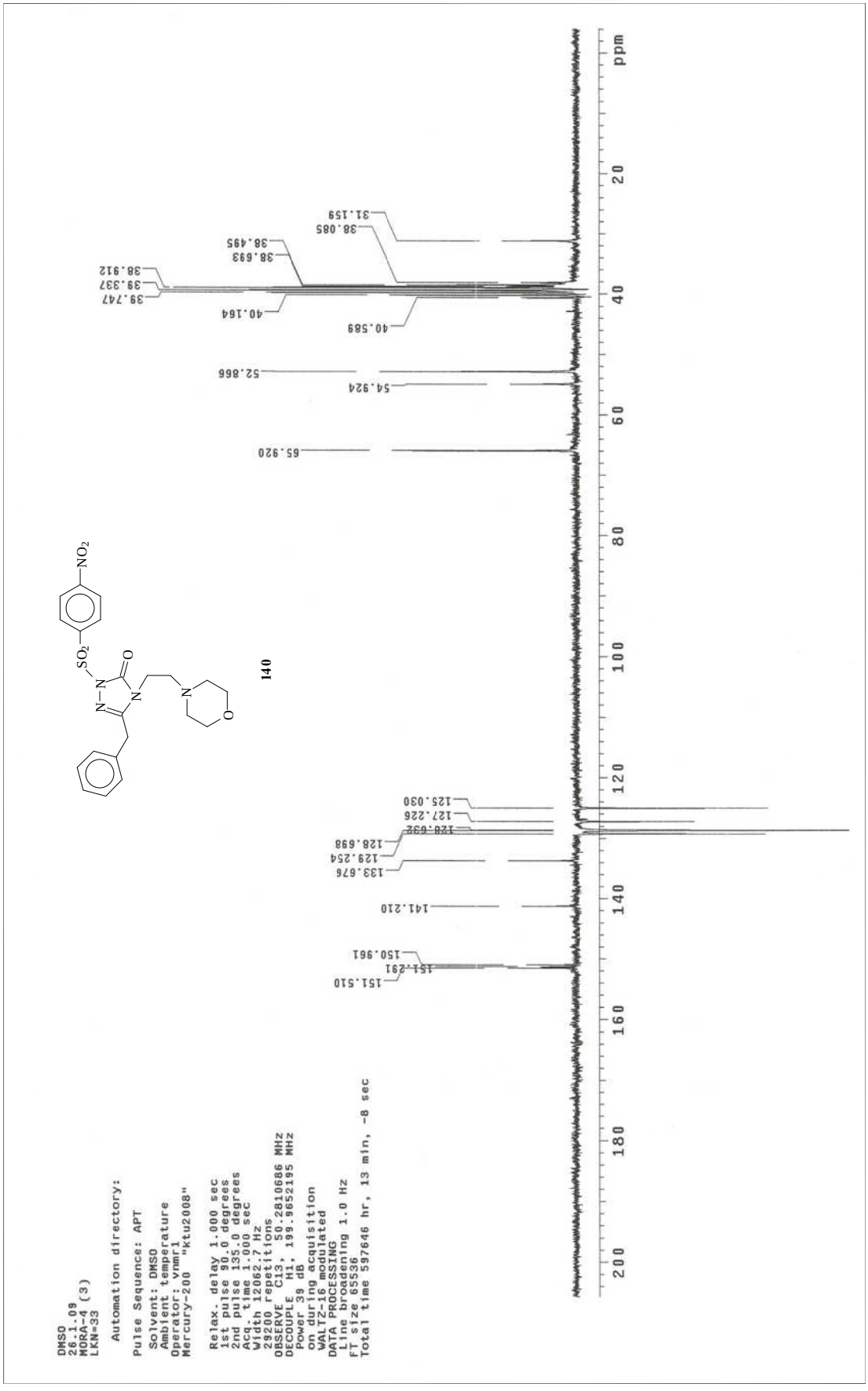
Ek Şekil 107. **139b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



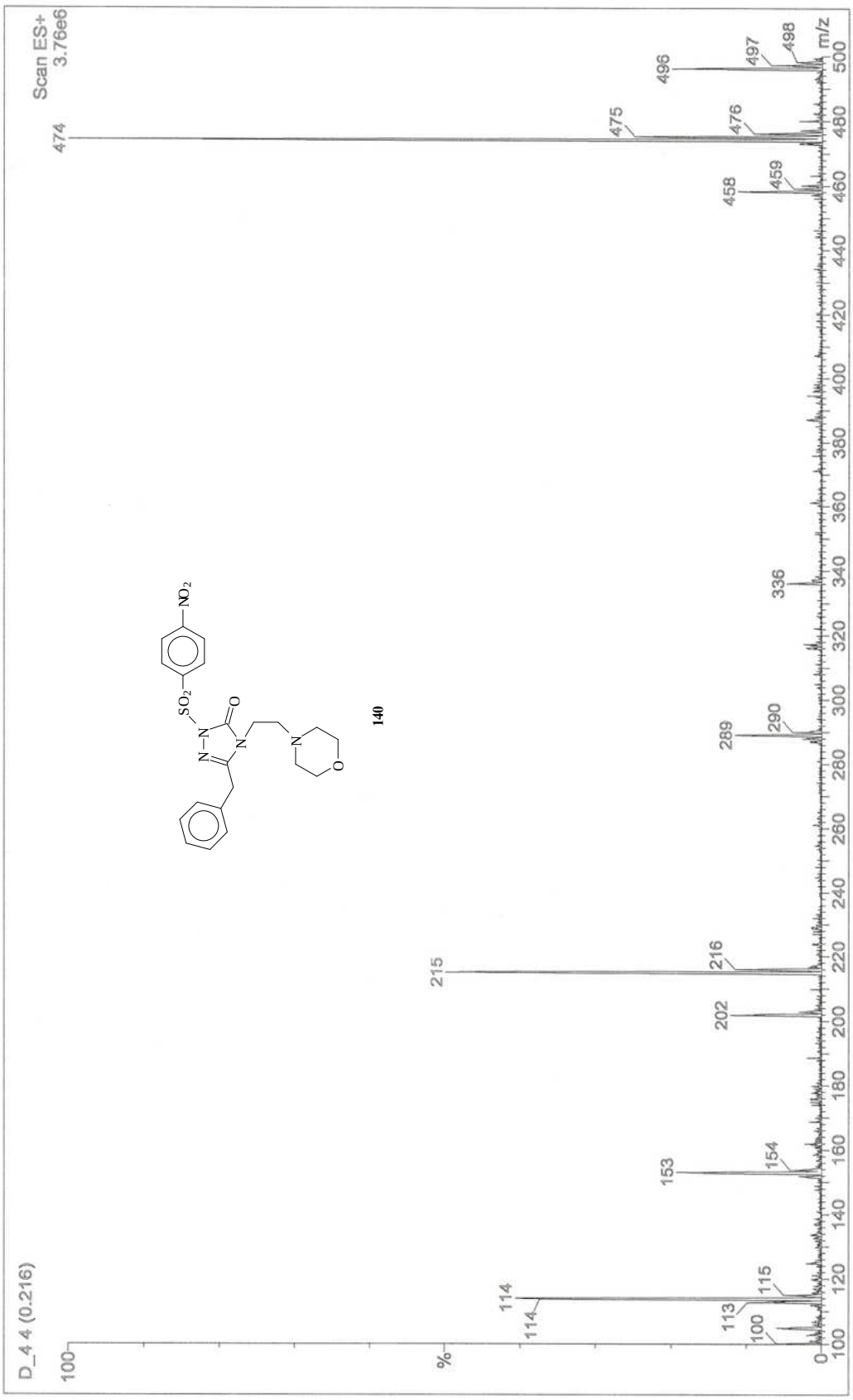
Ek Şekil 108. **140** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



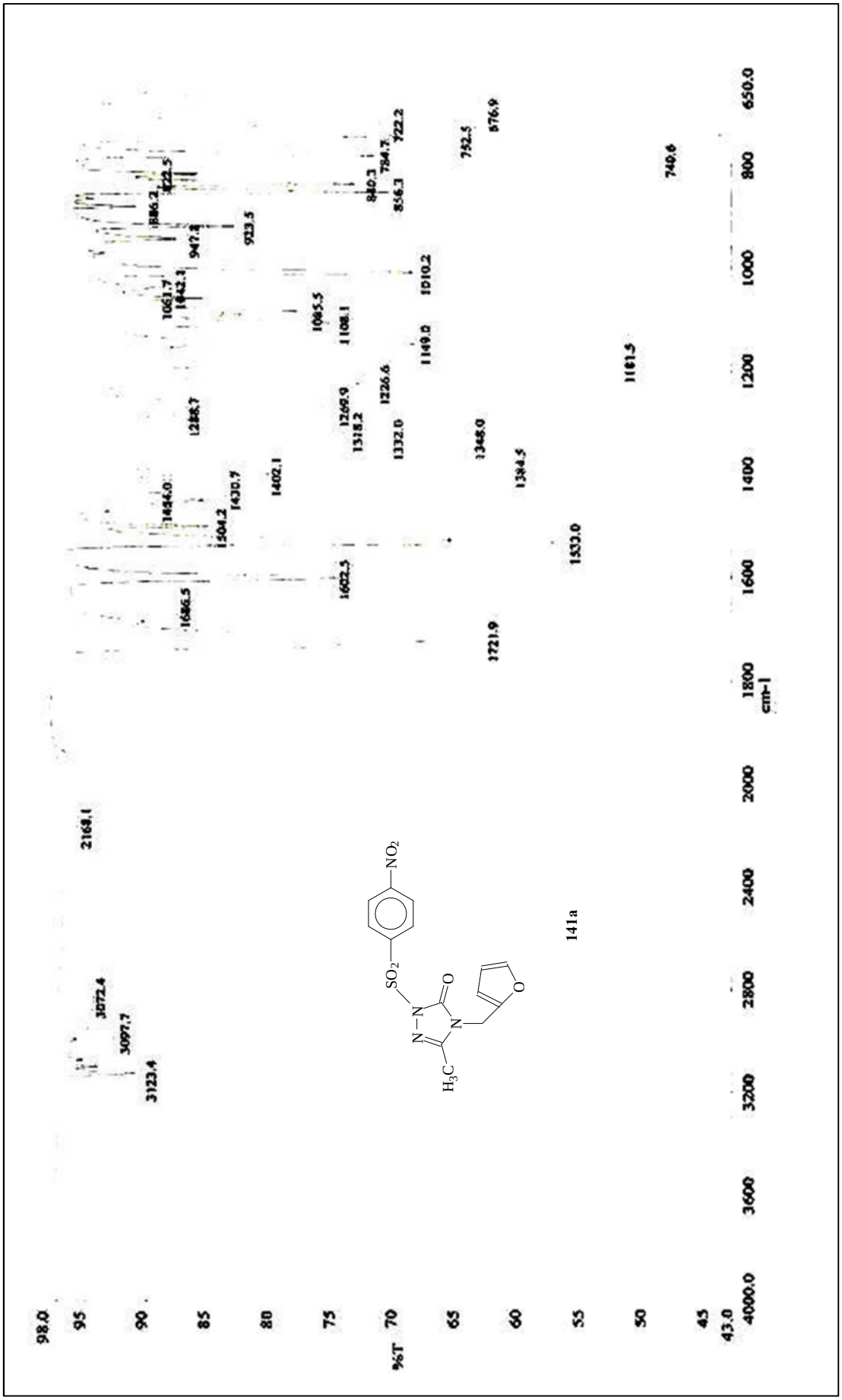
Ek Şekil 109. **140** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



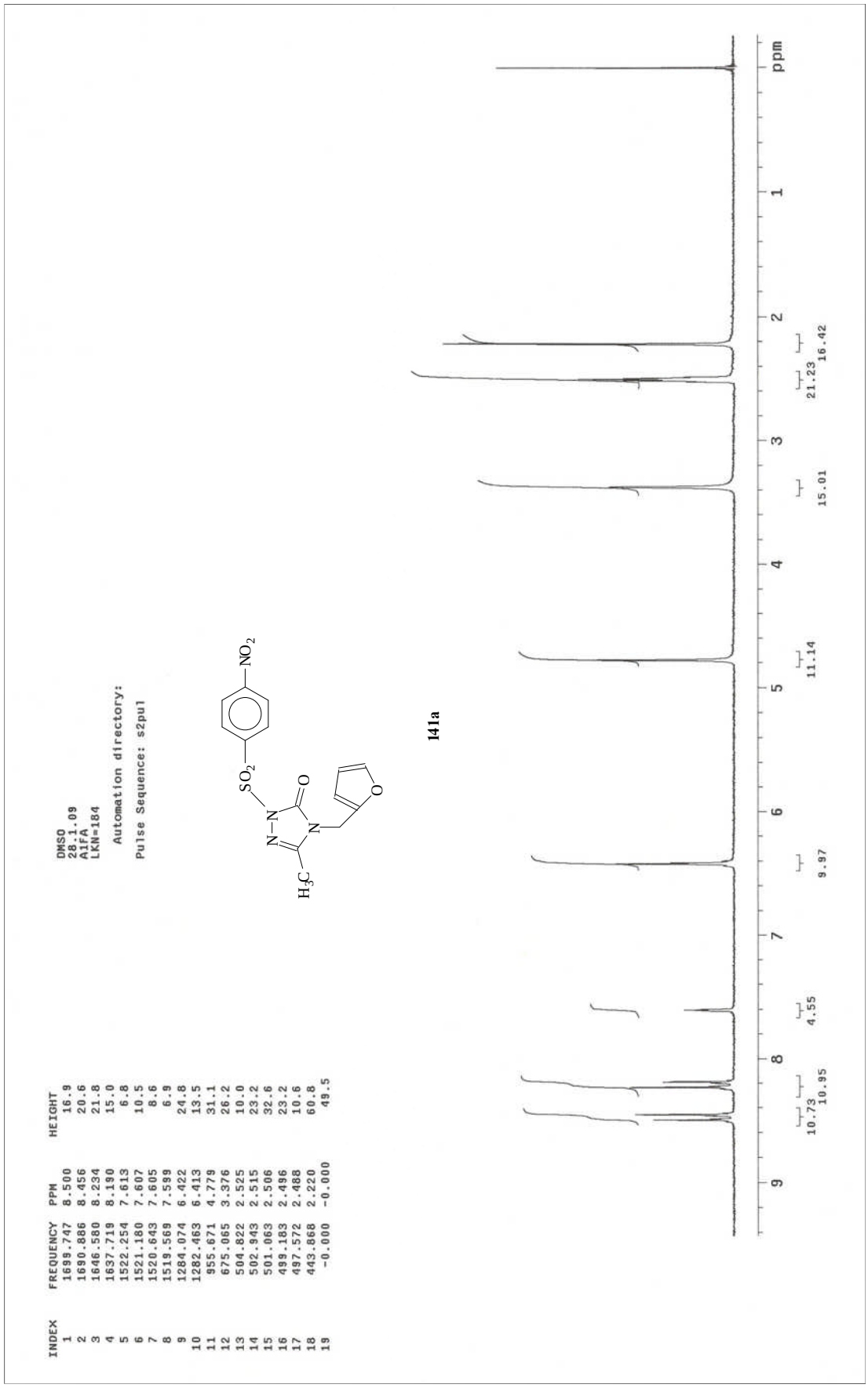
Ek Şekil 110. **140** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



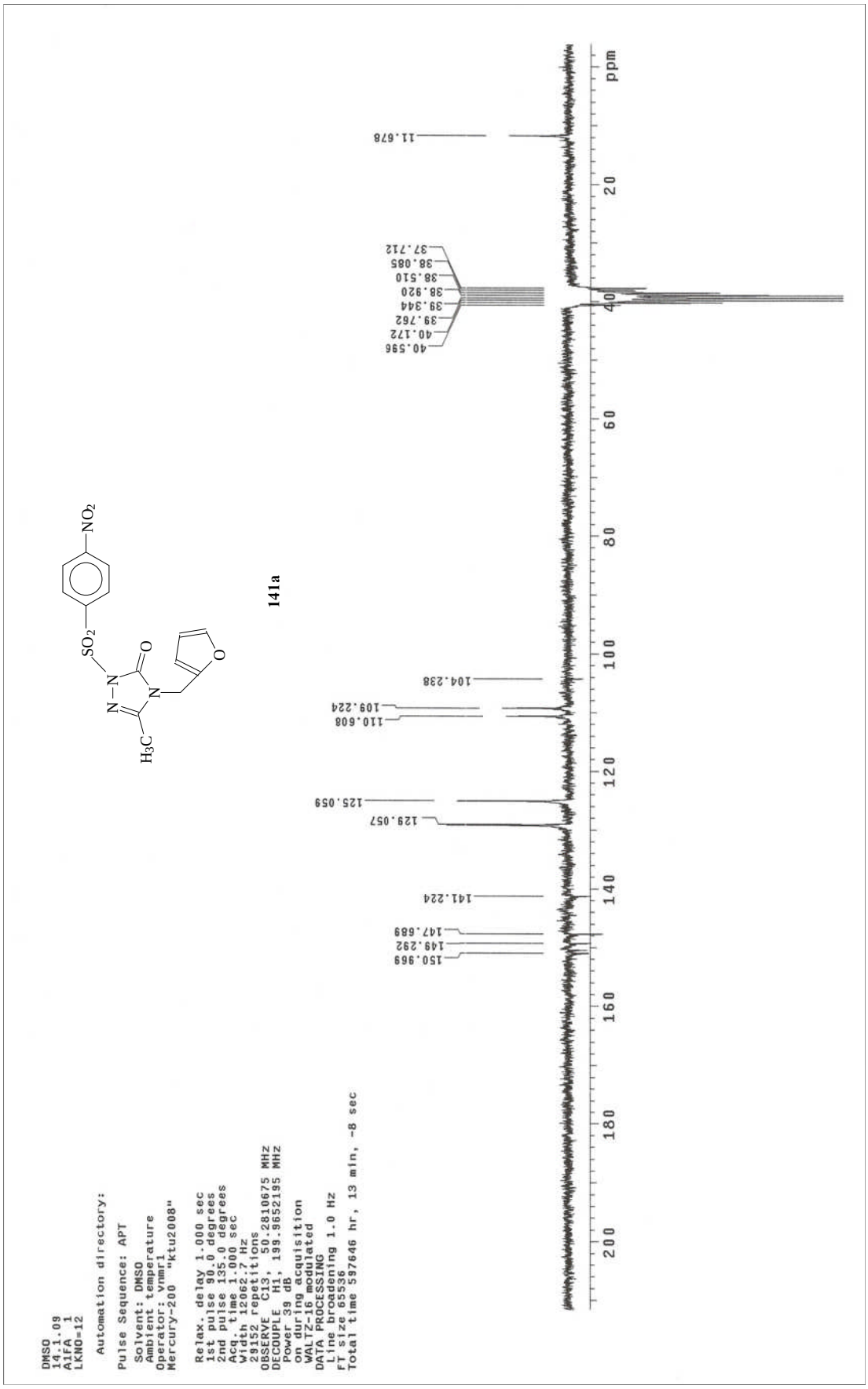
Ek Şekil 111. **140** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



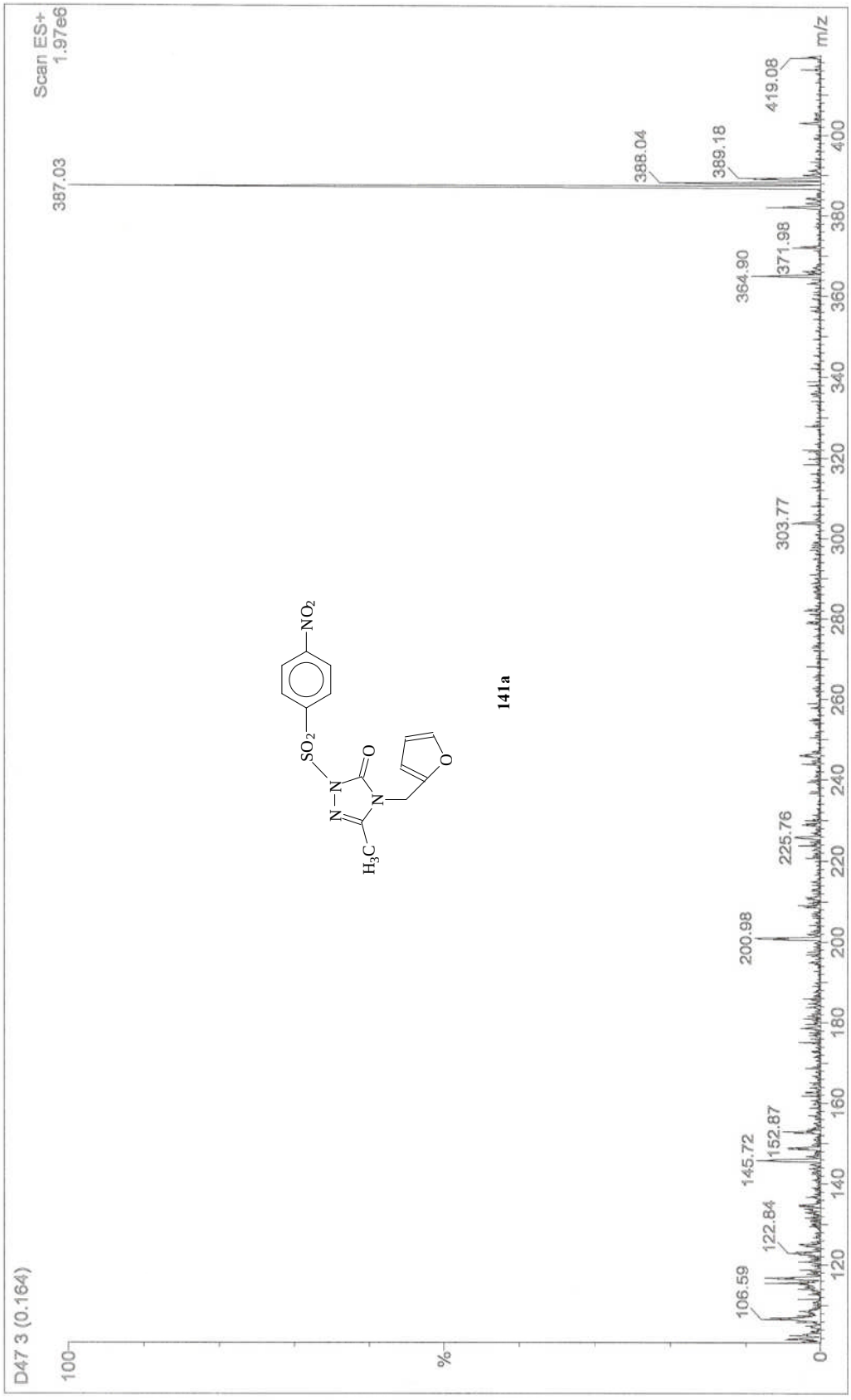
Ek Şekil 112. **141a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 113. **141a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

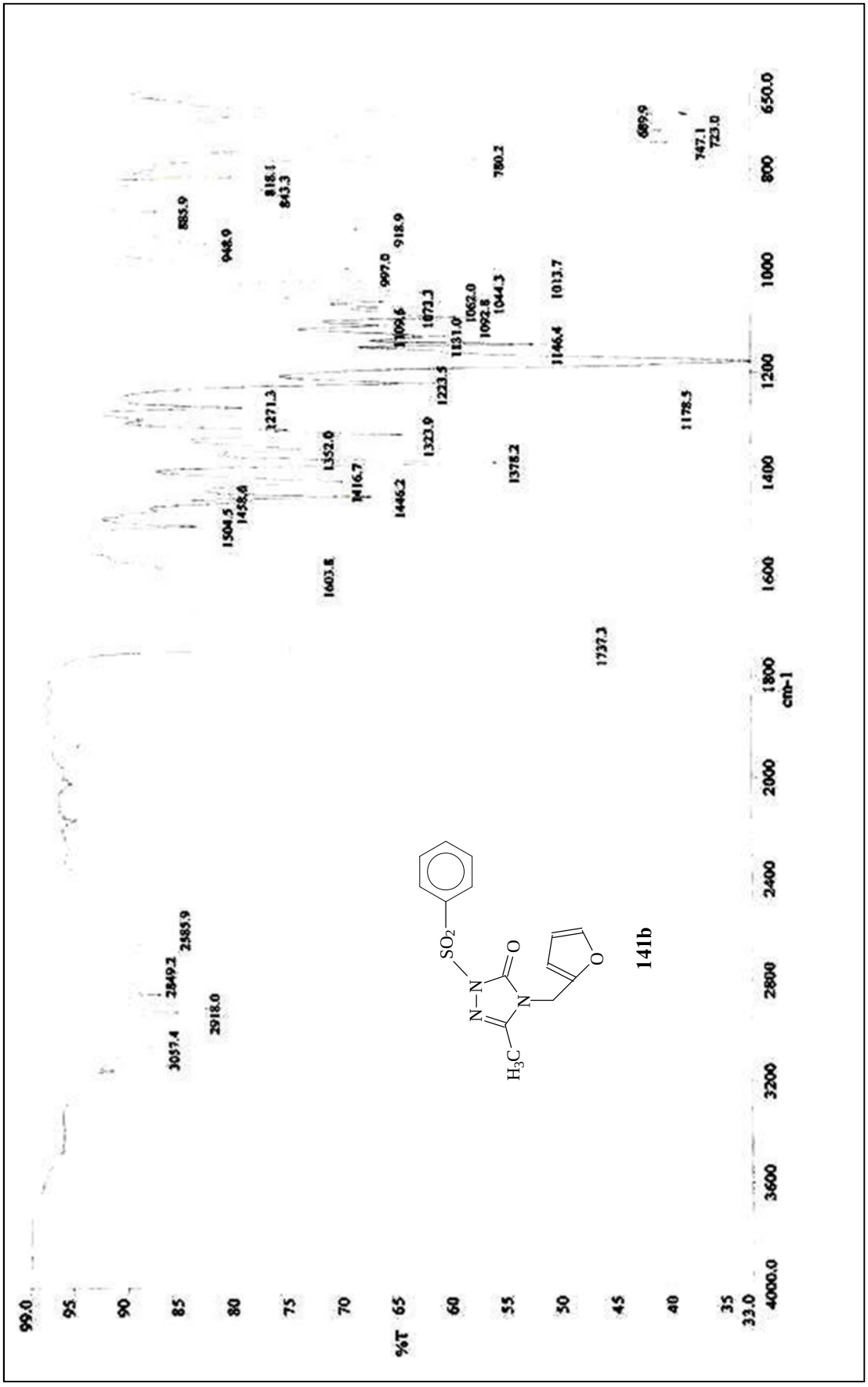


Ek Şekil 114. **141a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

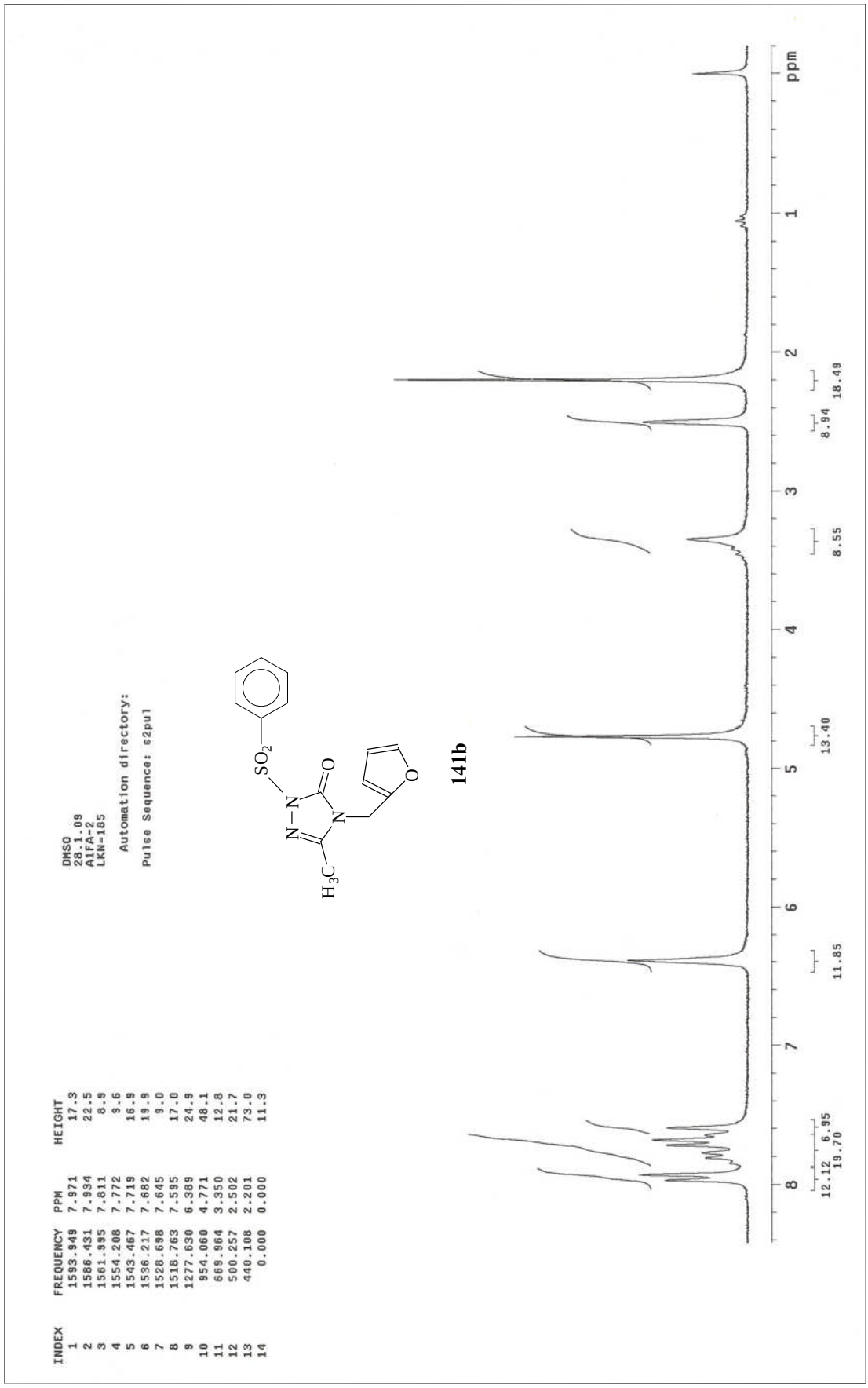


141a

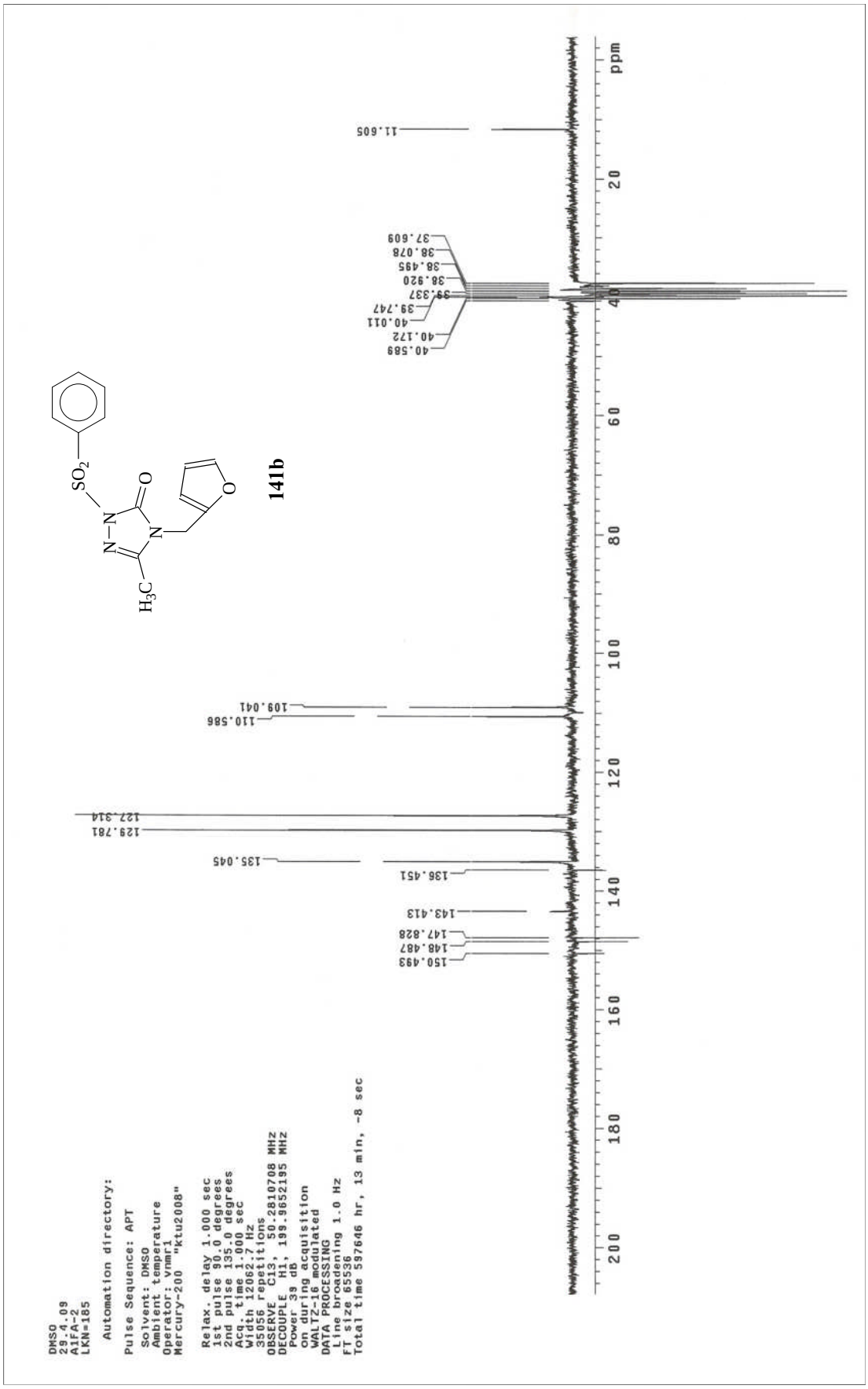
Ek Şekil 115. **141a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



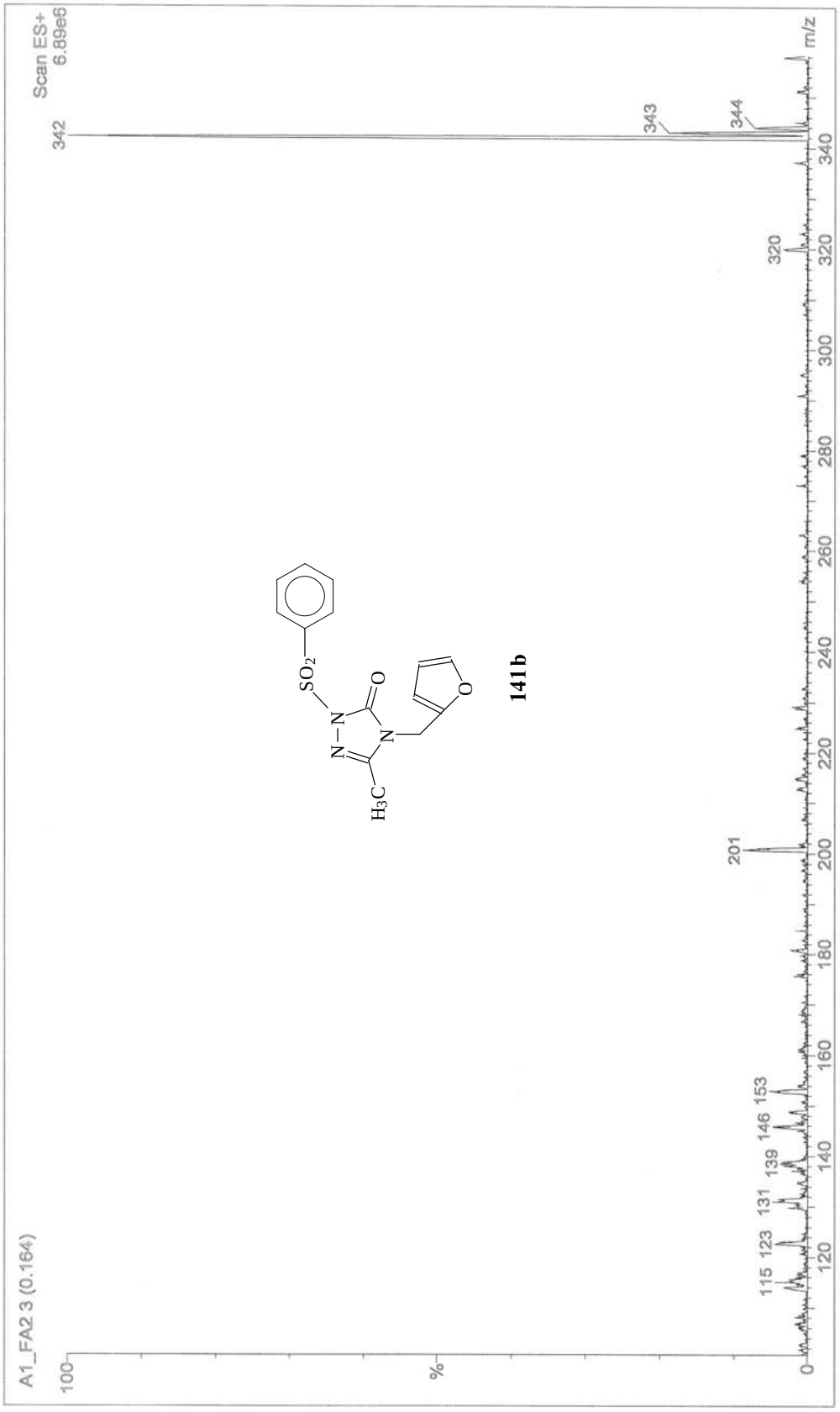
Ek Şekil 116. **141b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 117. **141b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

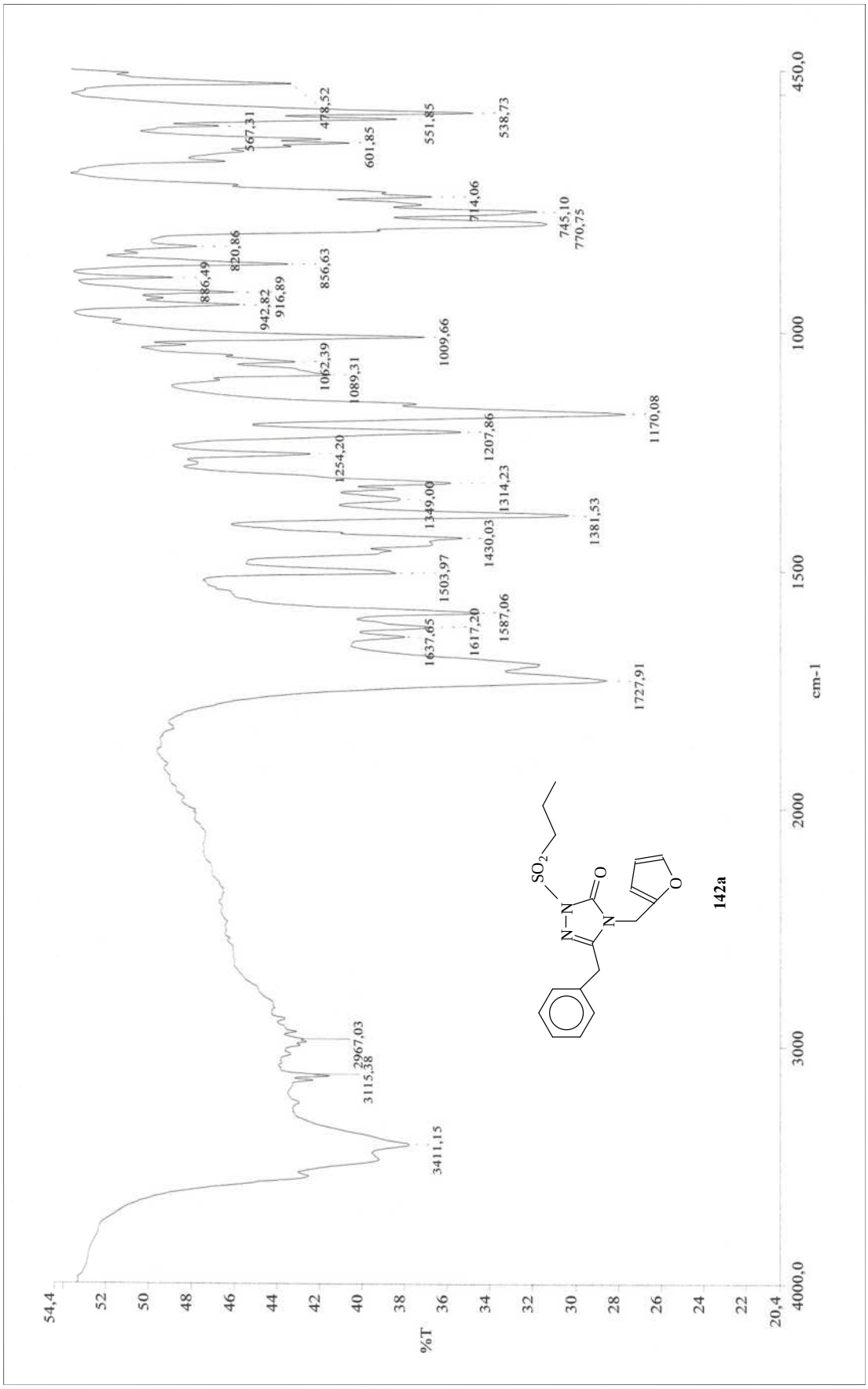


Ek Şekil 118. **141b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



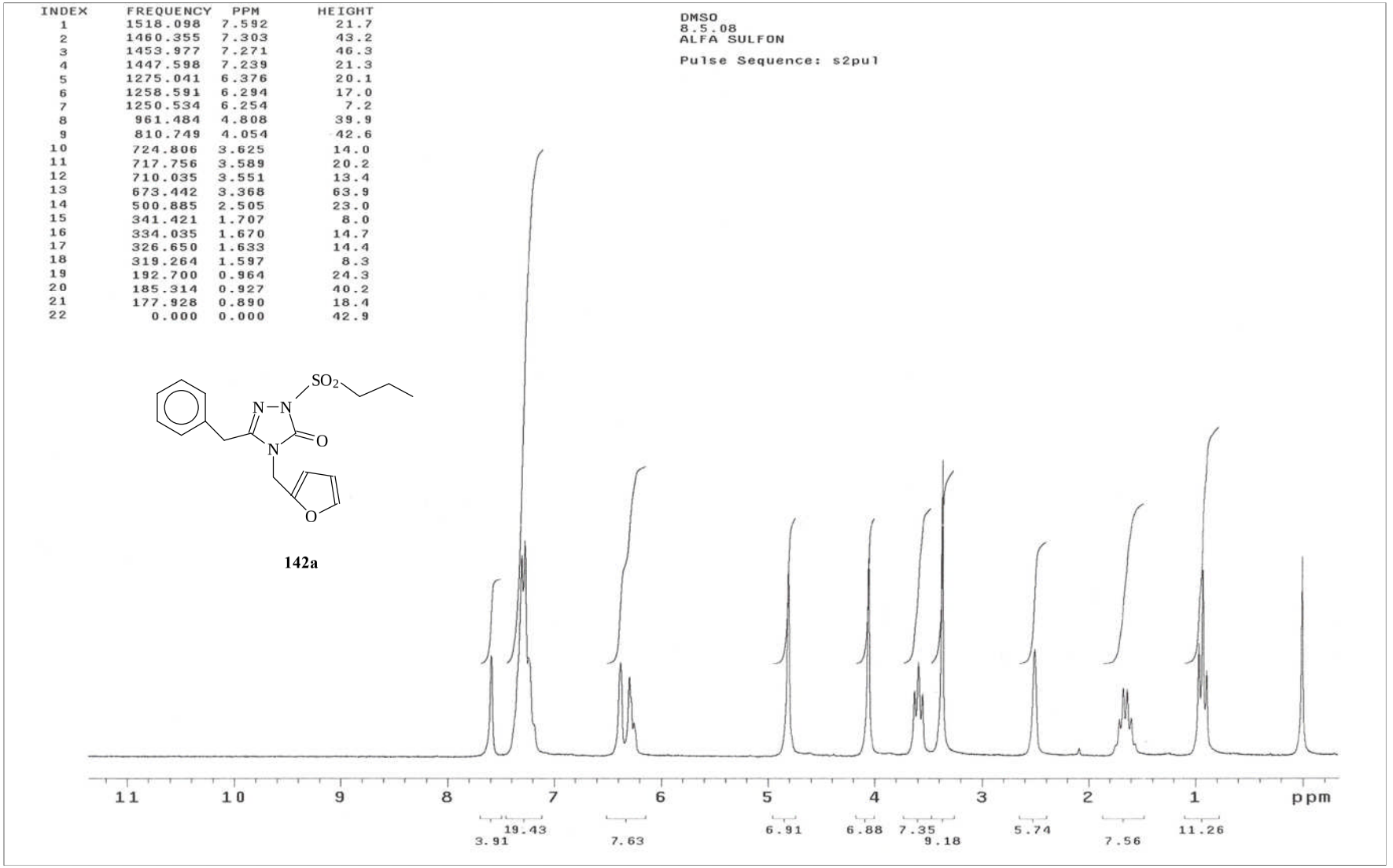
141b

Ek Şekil 119. **141b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

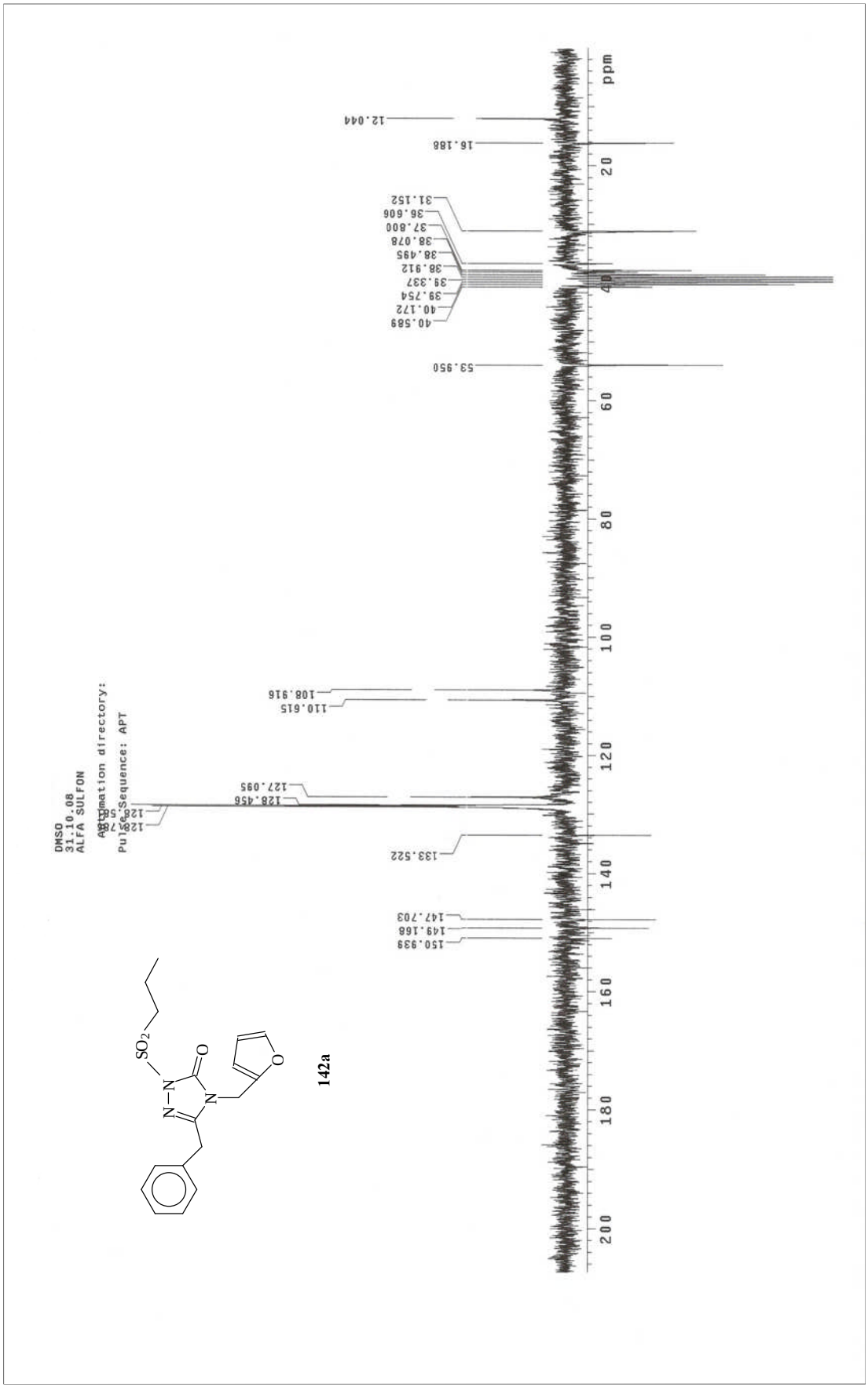


Ek Şekil 120. **142a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

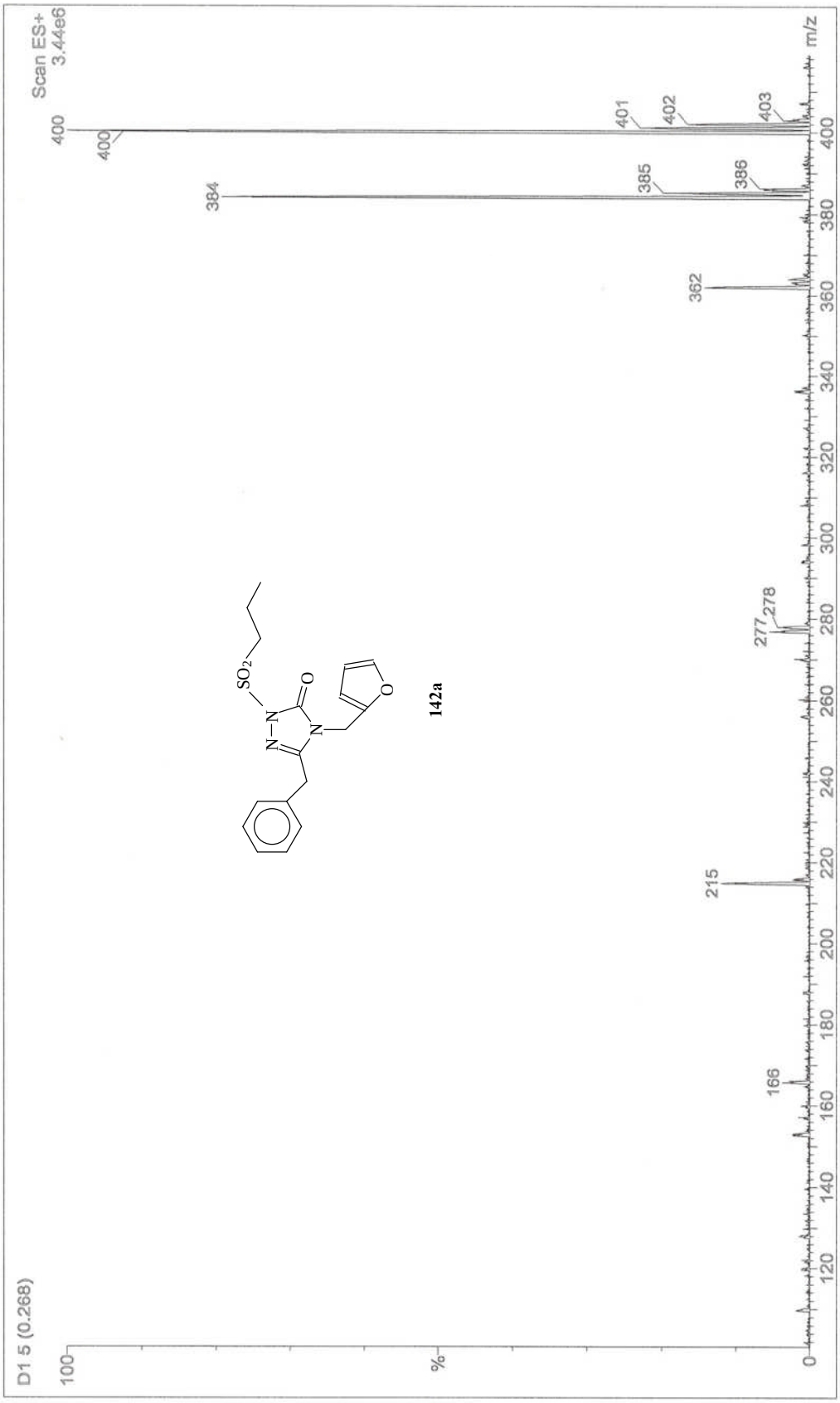
INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	1518.098	7.592	21.7
2	1460.355	7.303	43.2
3	1453.977	7.271	46.3
4	1447.598	7.239	21.3
5	1275.041	6.376	20.1
6	1258.591	6.294	17.0
7	1250.534	6.254	7.2
8	961.484	4.808	39.9
9	810.749	4.054	42.6
10	724.806	3.625	14.0
11	717.756	3.589	20.2
12	710.035	3.551	13.4
13	673.442	3.368	63.9
14	500.885	2.505	23.0
15	341.421	1.707	8.0
16	334.035	1.670	14.7
17	326.650	1.633	14.4
18	319.264	1.597	8.3
19	192.700	0.964	24.3
20	185.314	0.927	40.2
21	177.928	0.890	18.4
22	0.000	0.000	42.9



Ek Şekil 121. **142a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

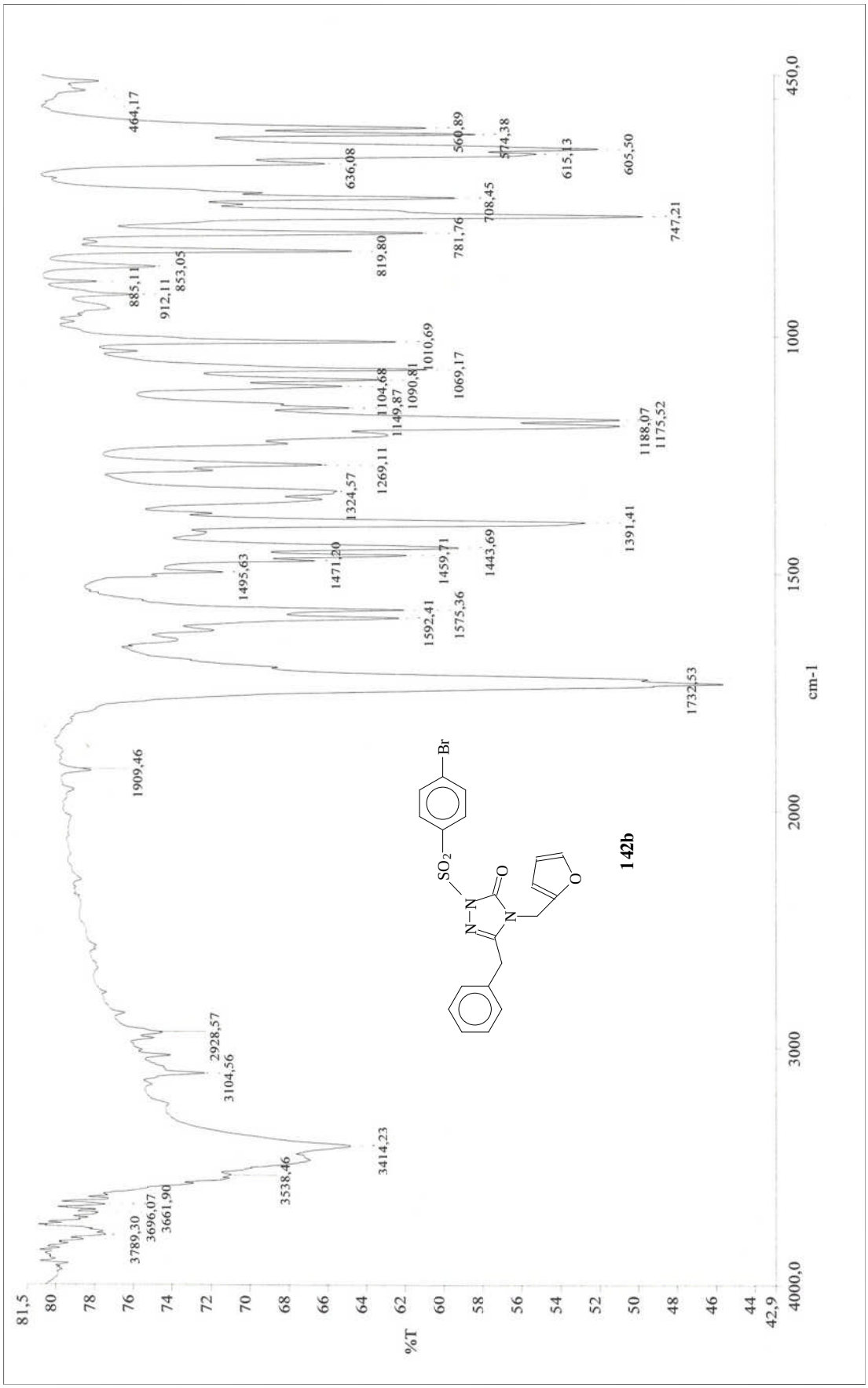


Ek Şekil 122. **142a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

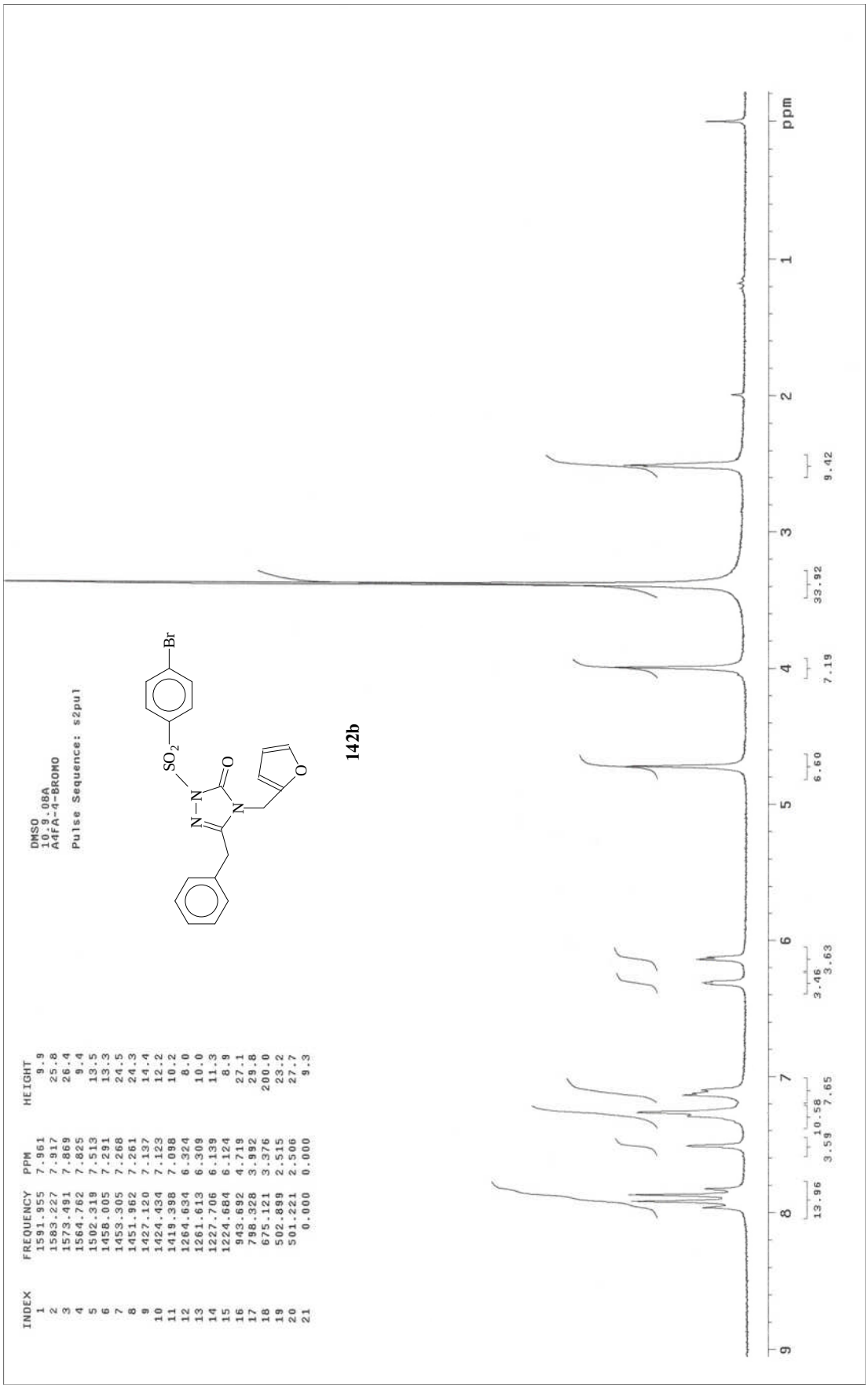


142a

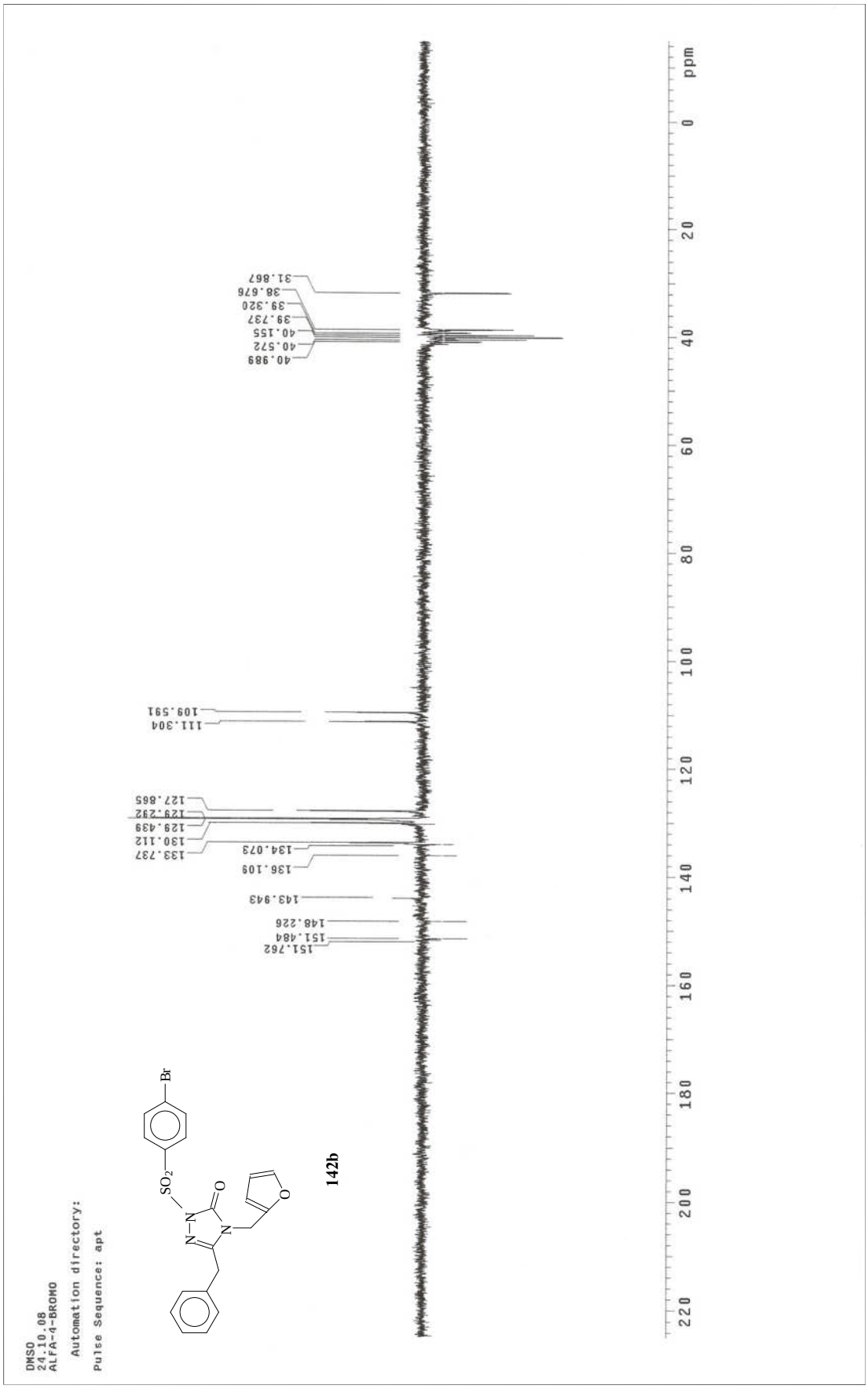
Ek Şekil 123. **142a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Ek Şekil 124. **142b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

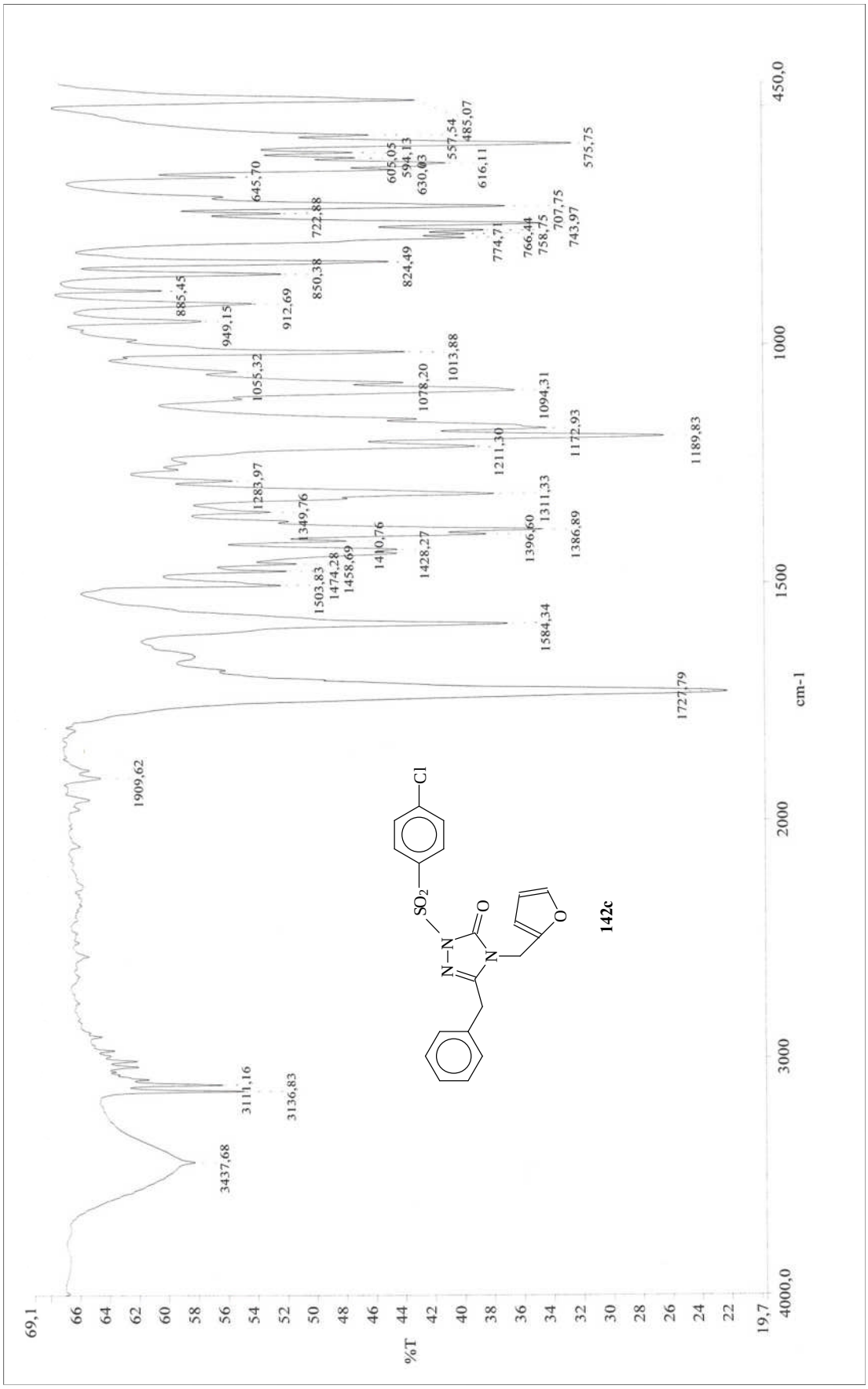


Ek Şekil 125. **142b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

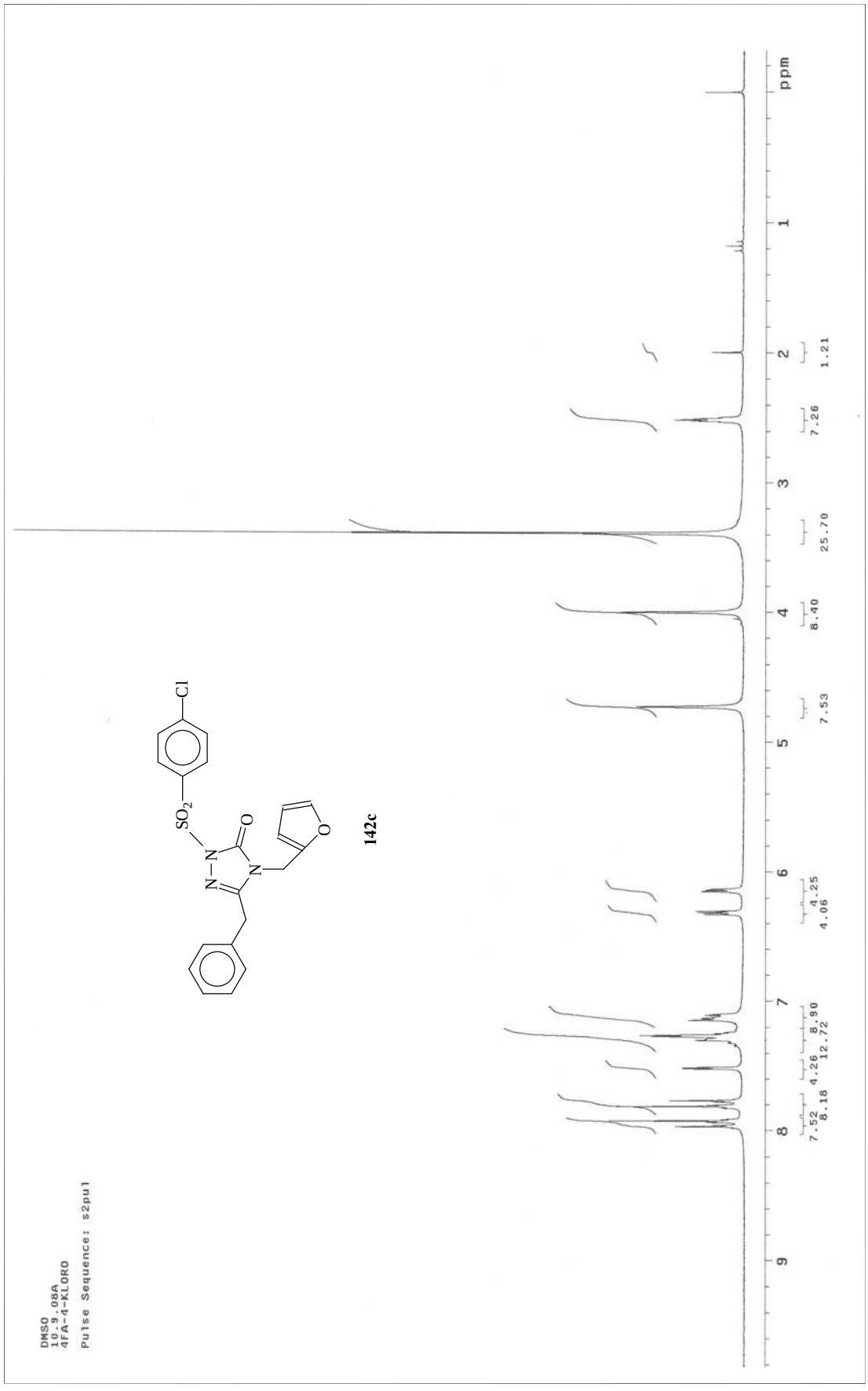


Ek Şekil 126. **142b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

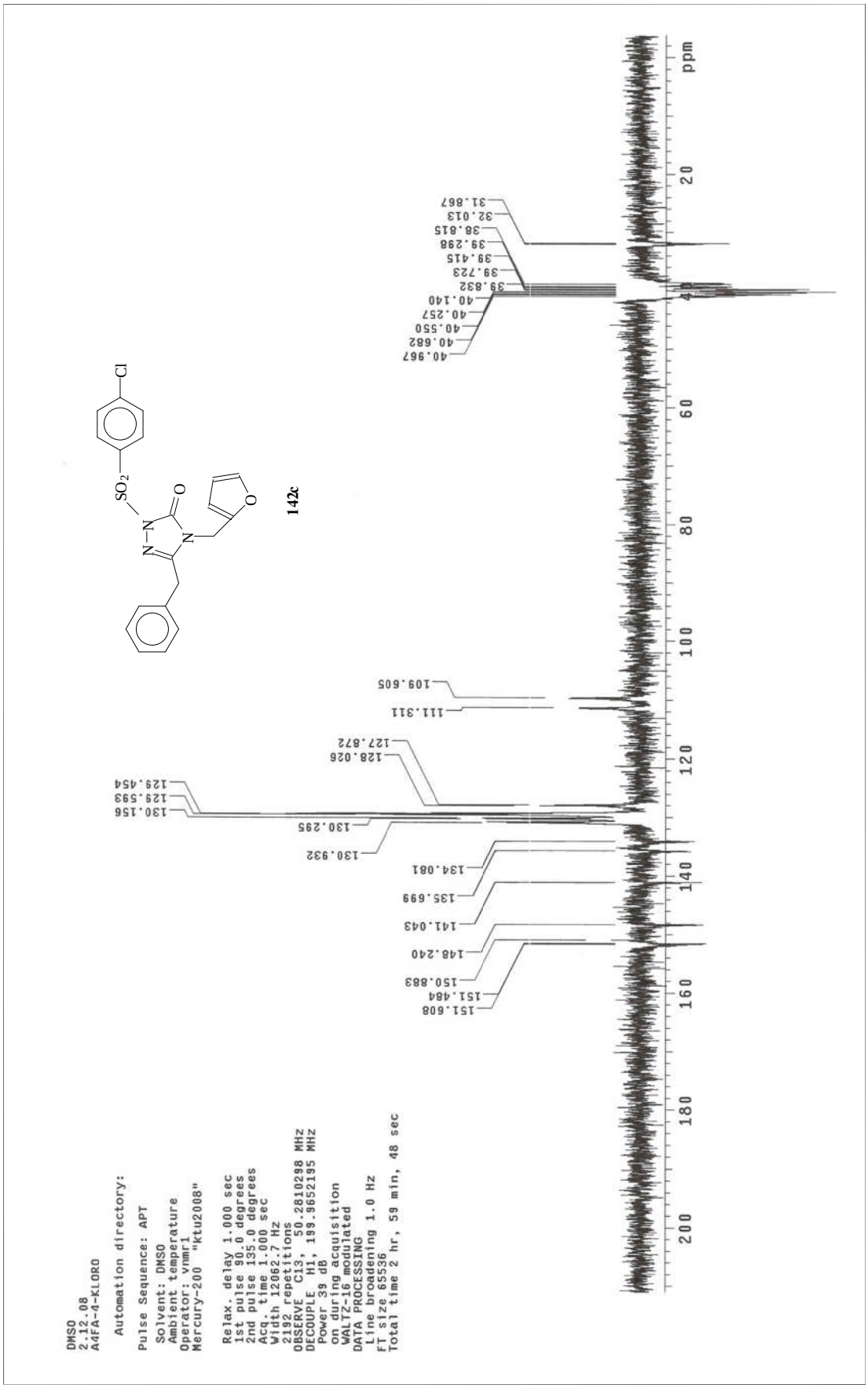
Ek Şekil 127. **142b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



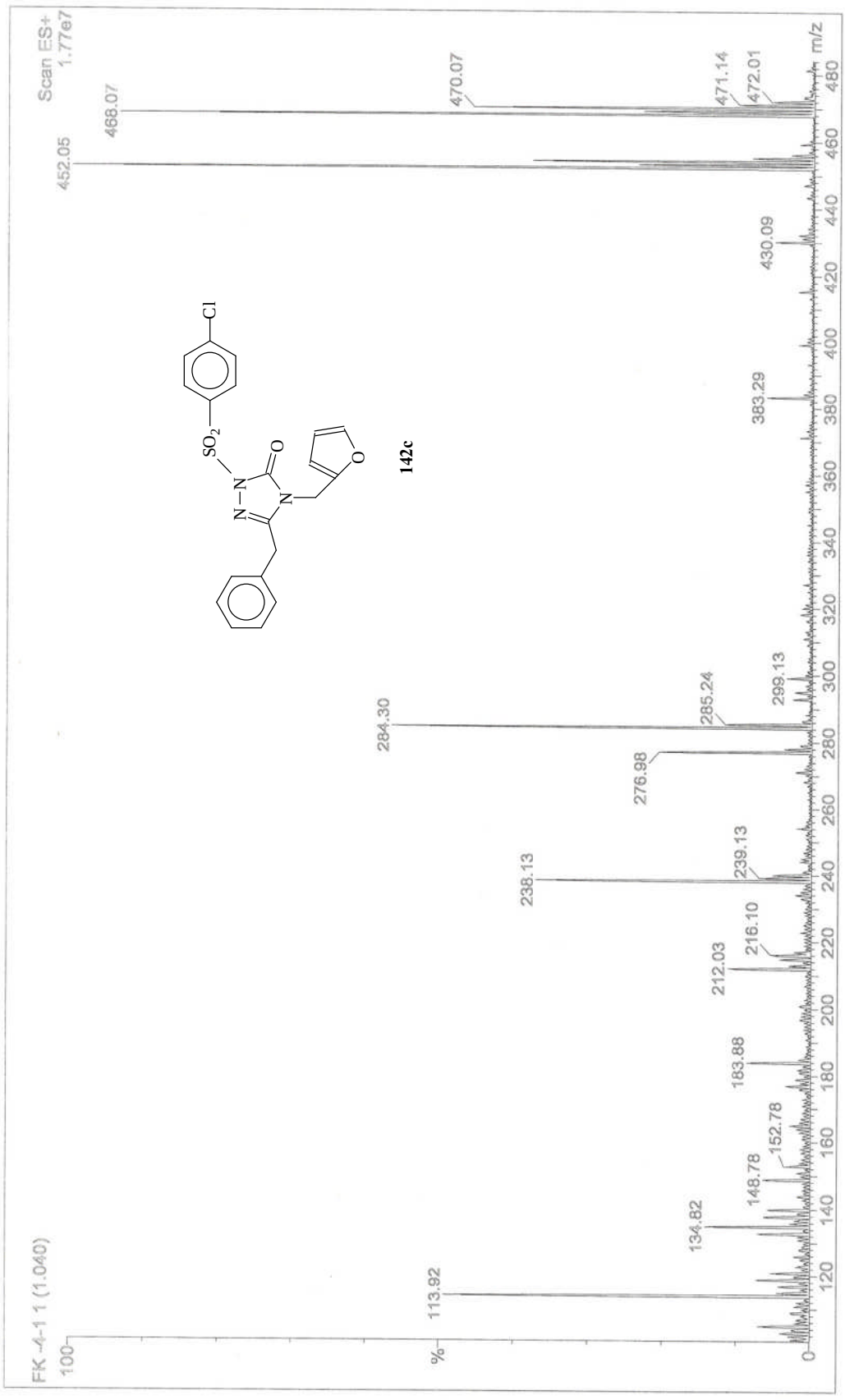
Ek Şekil 128. **142c** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



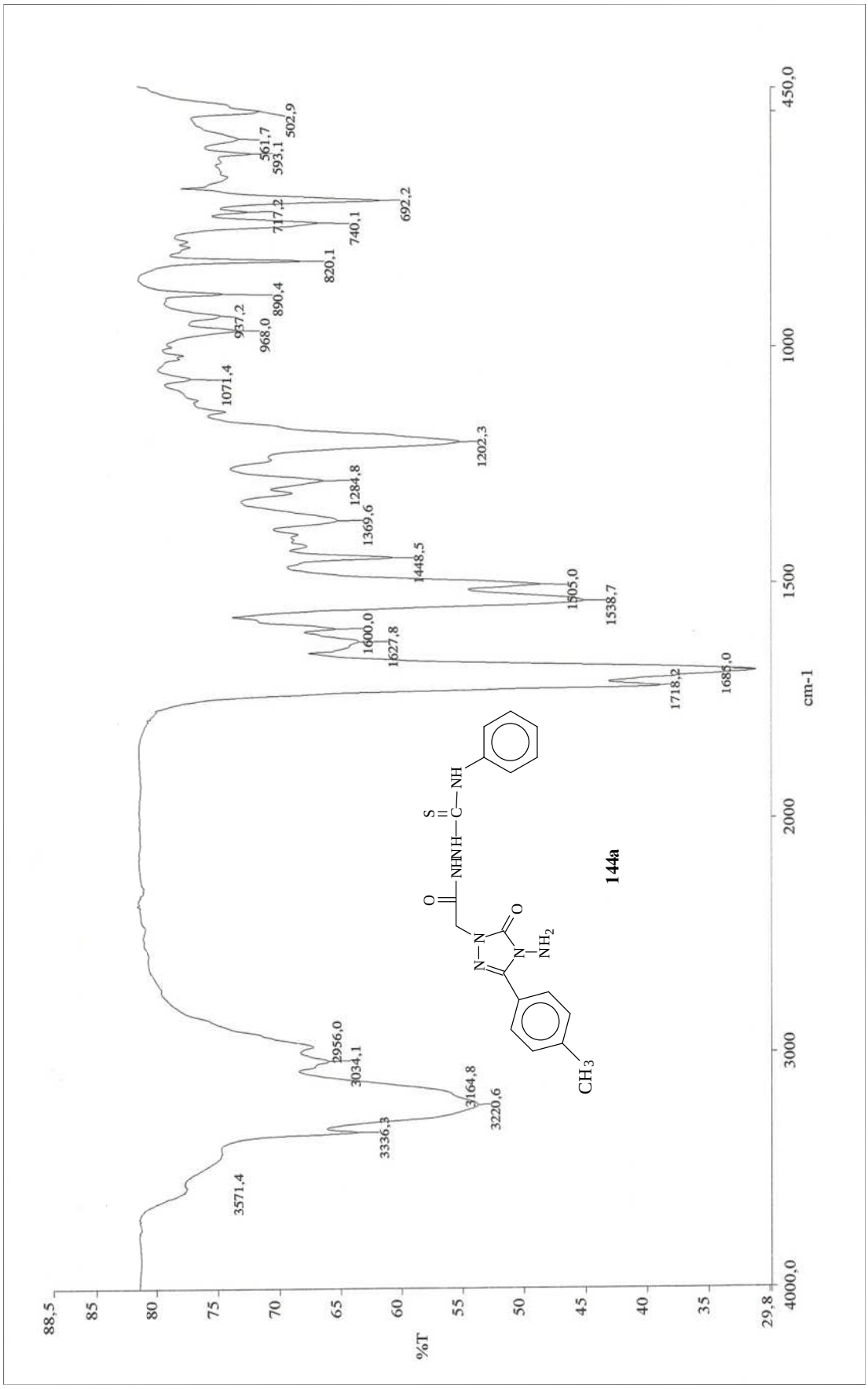
Ek Şekil 129. **142c** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



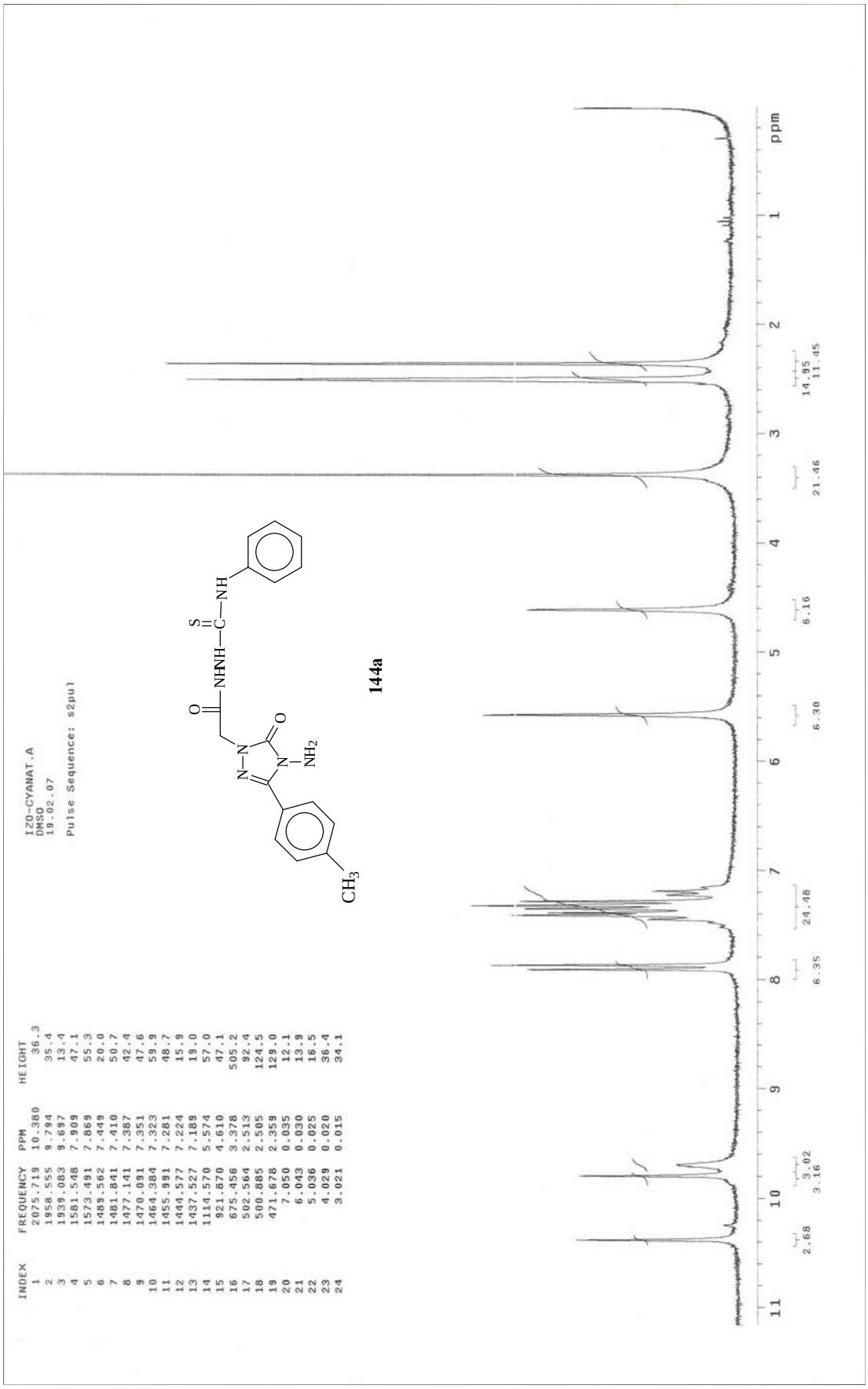
Ek Şekil 130. **142c** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



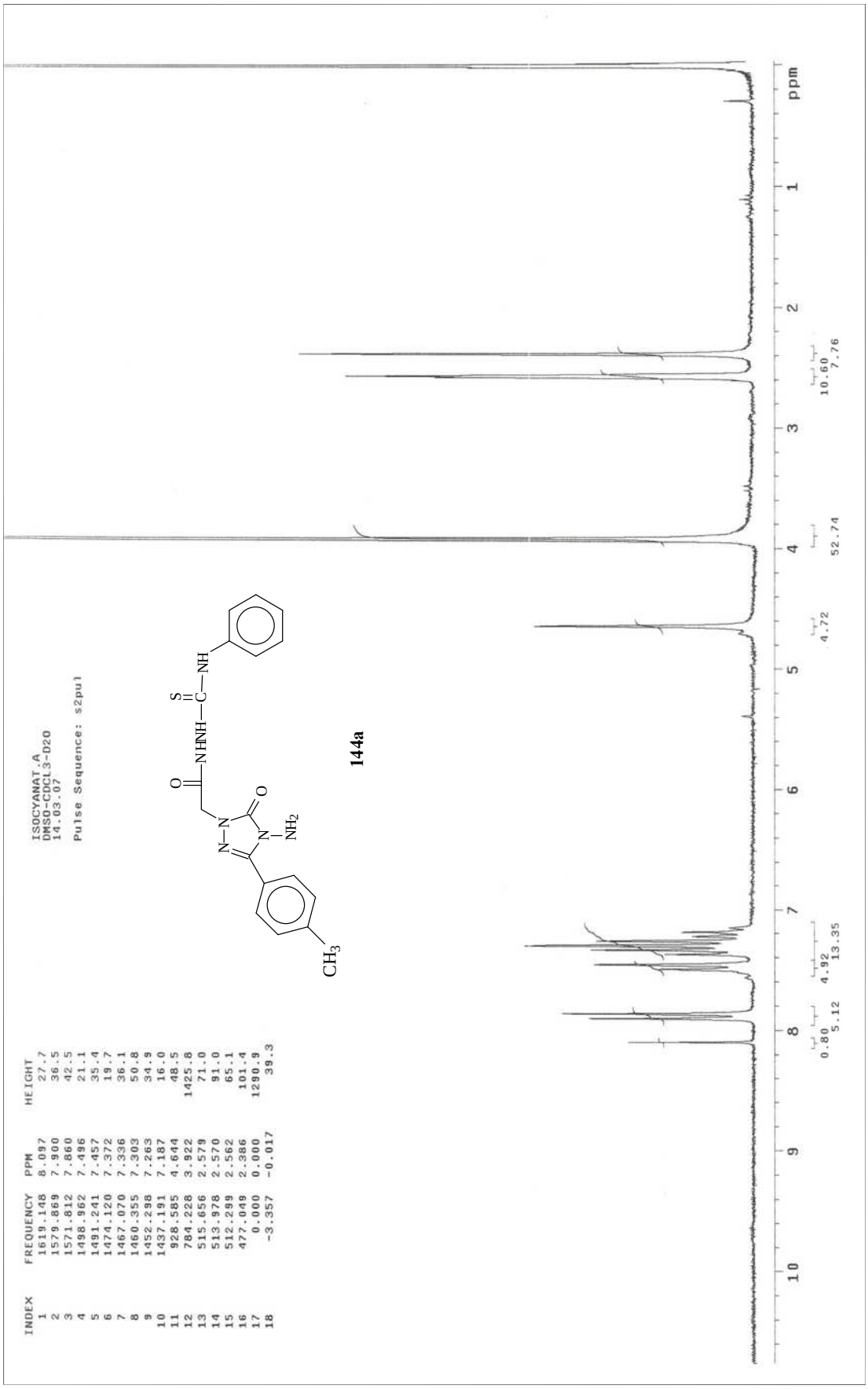
Ek Şekil 131. **142c** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



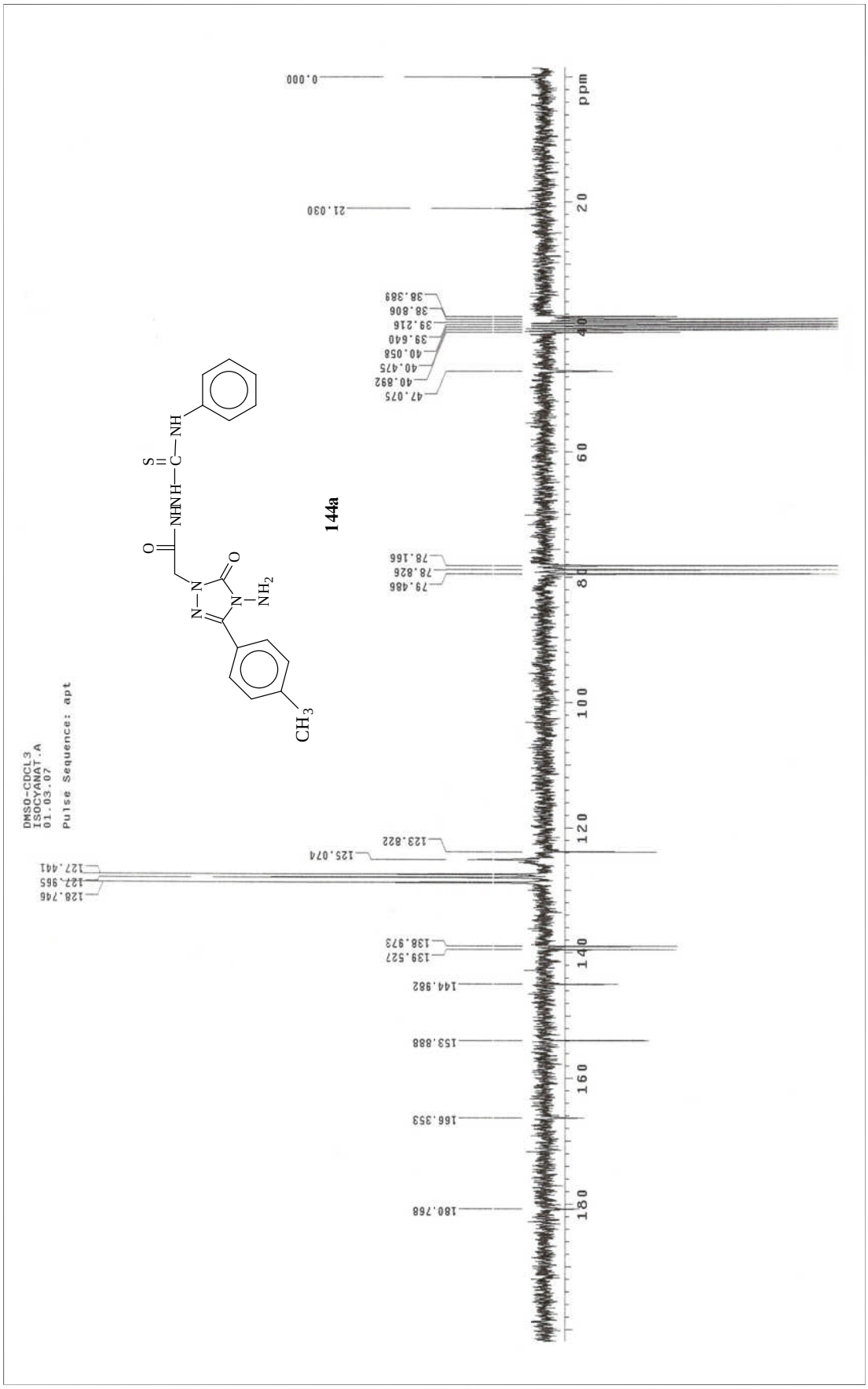
Ek Şekil 132. **144a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



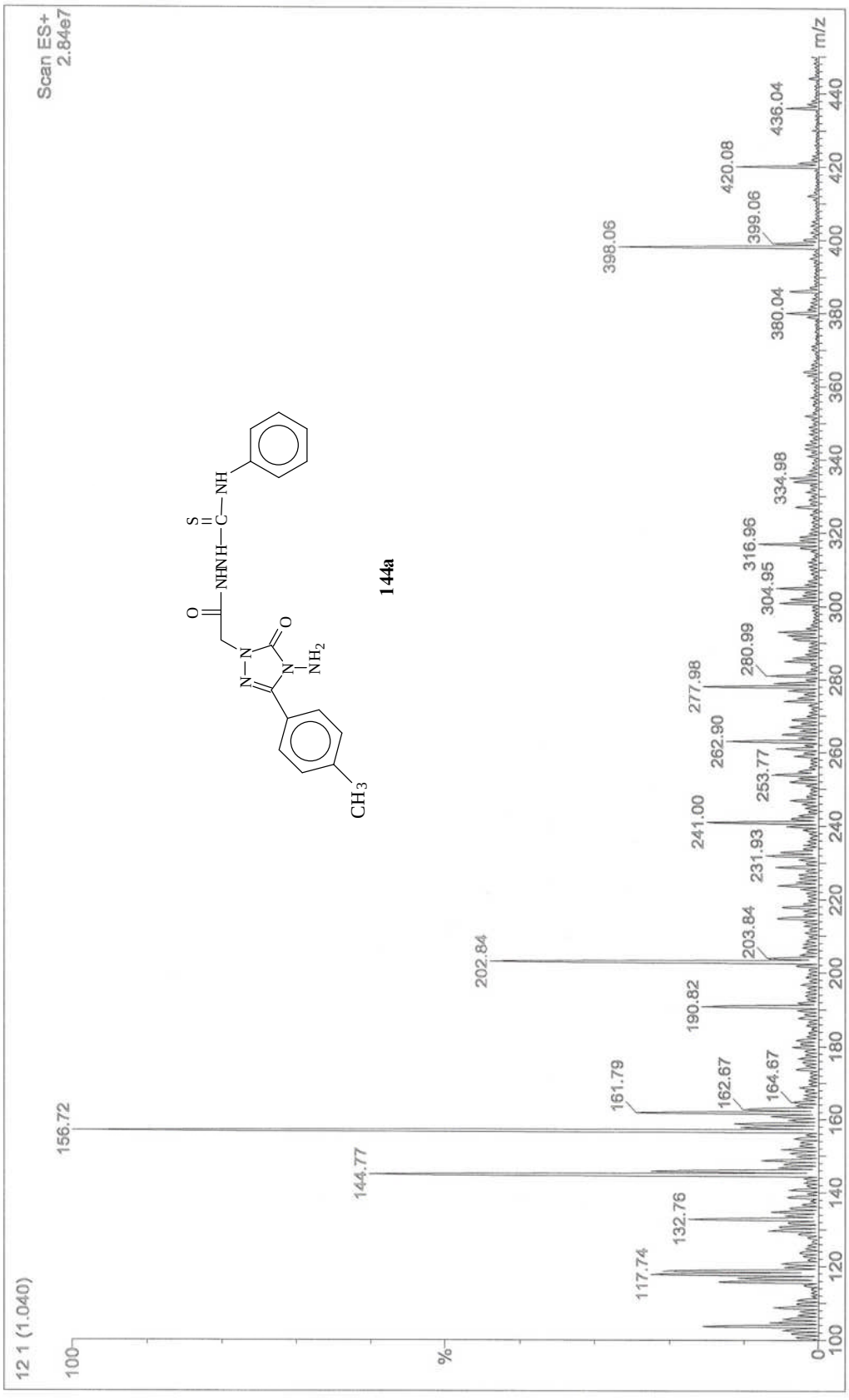
Ek Şekil 133. **144a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 134. **144a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)

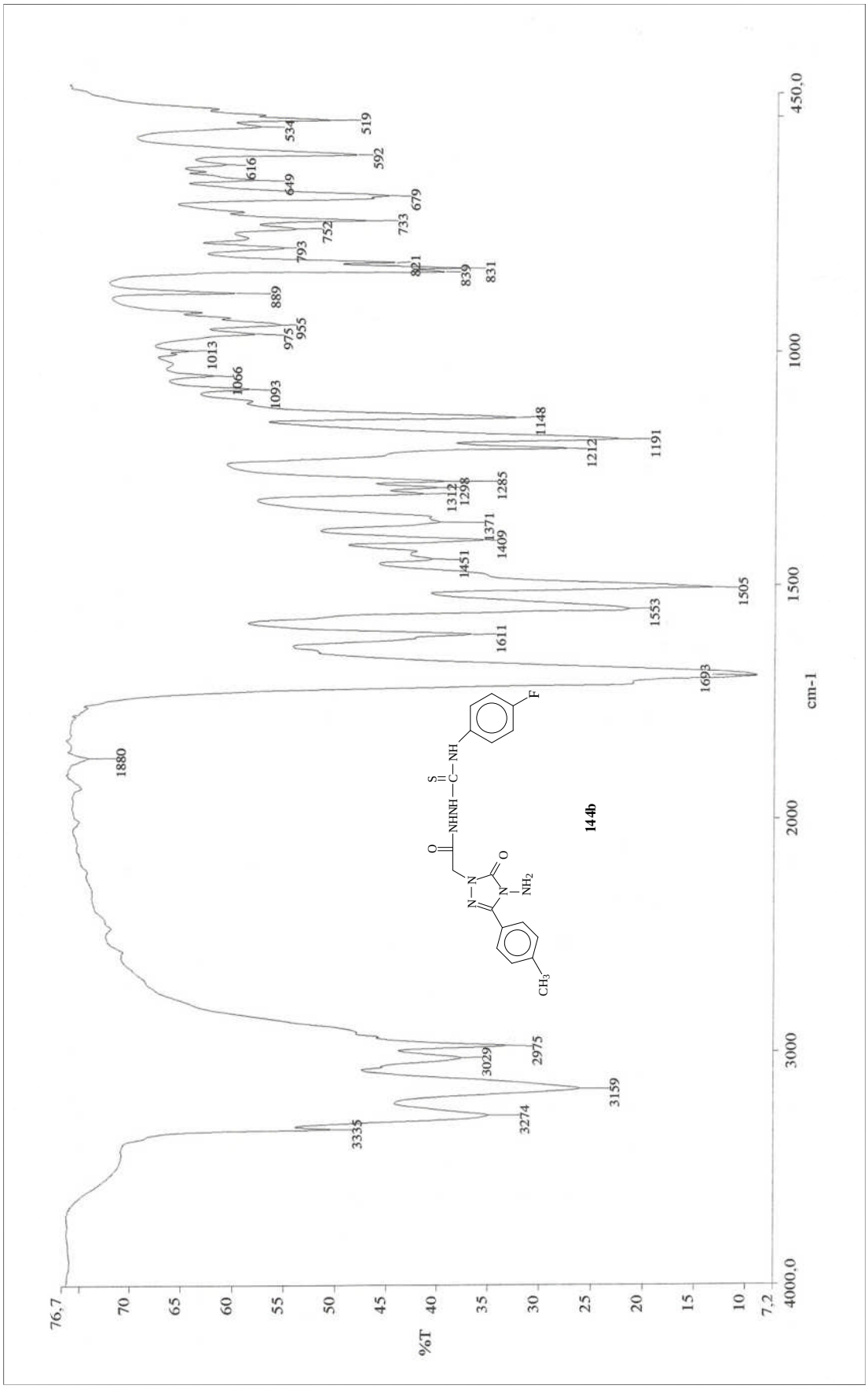


Ek Şekil 135. **144a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

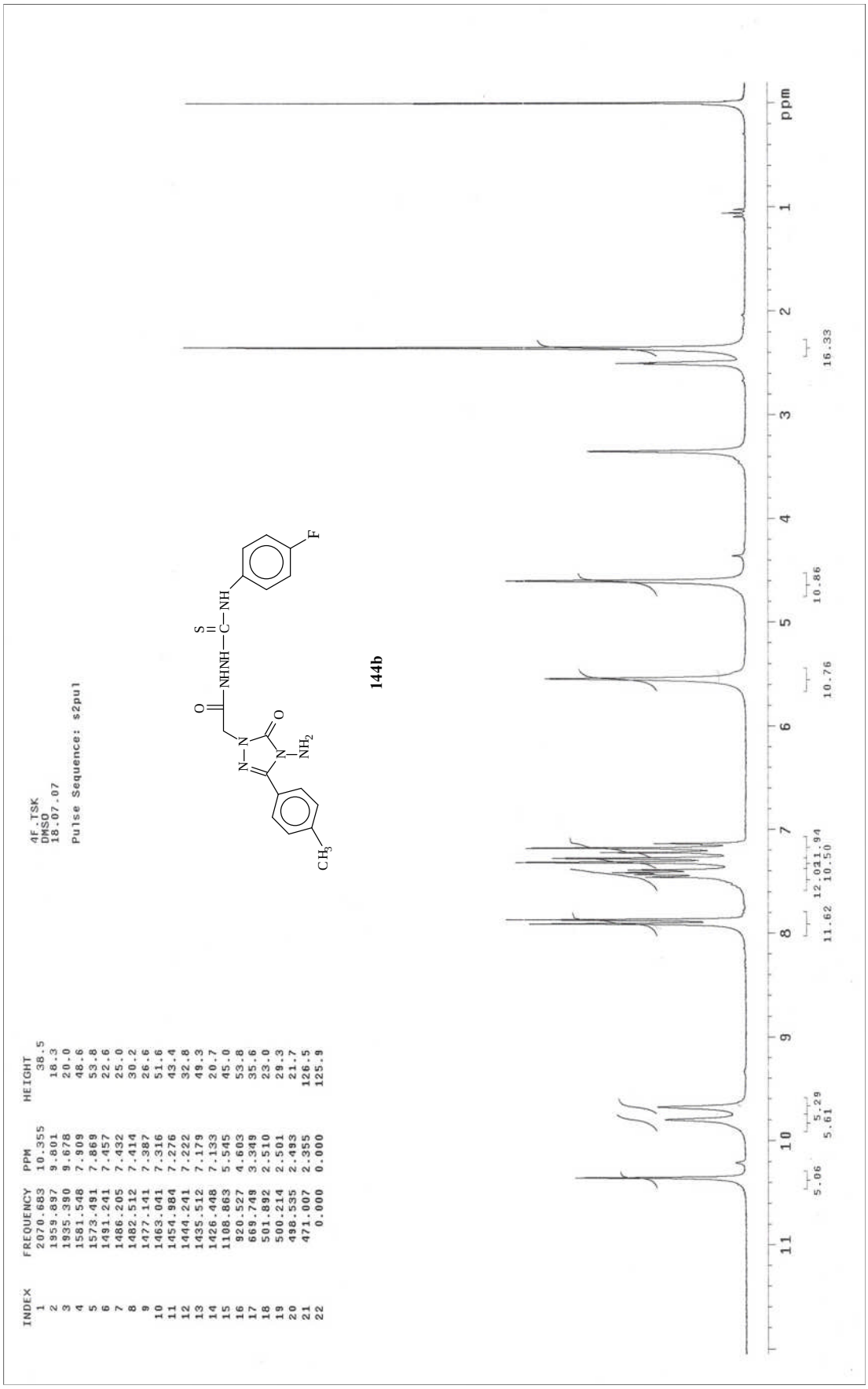


144a

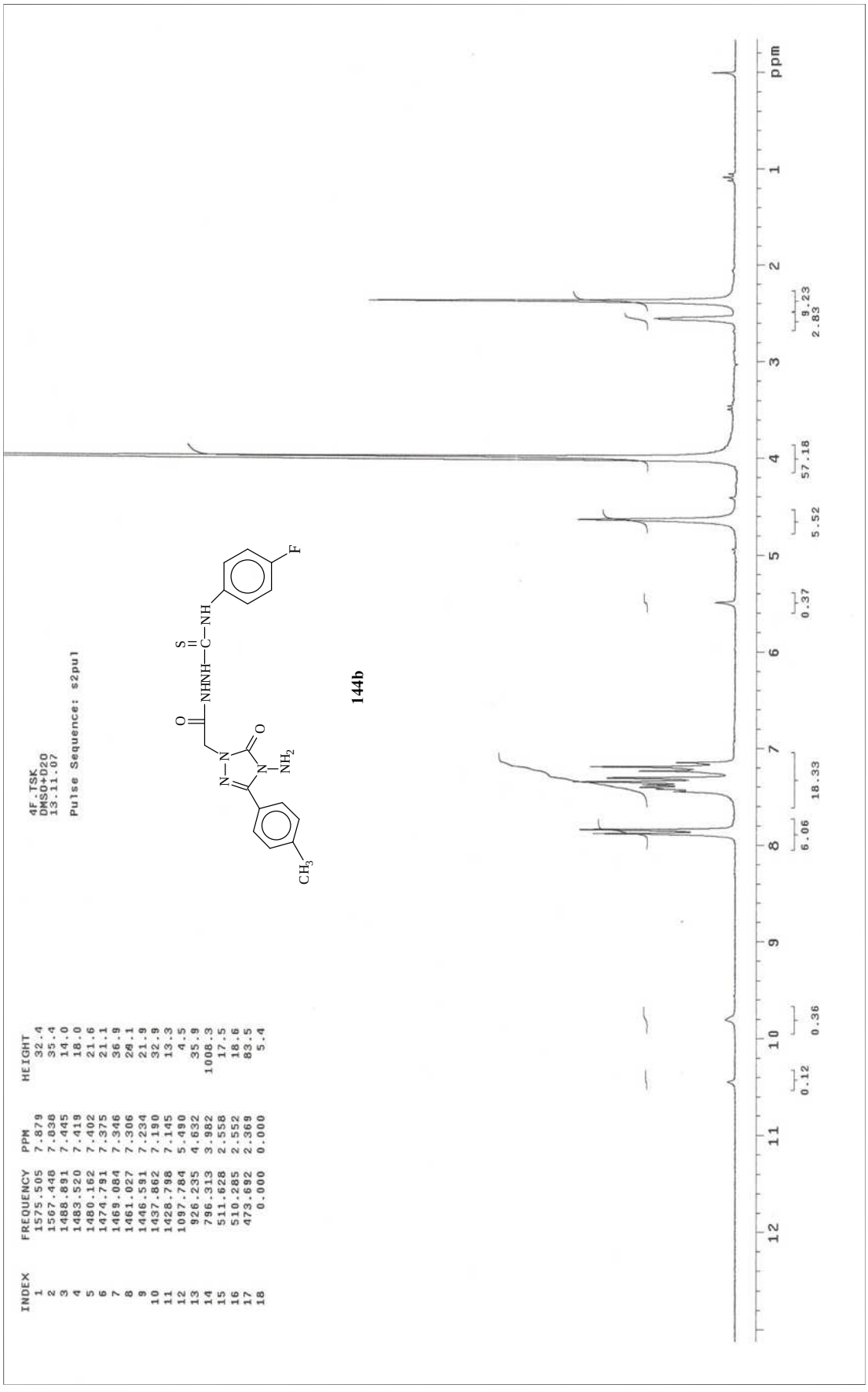
Ek Şekil 136. **144a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



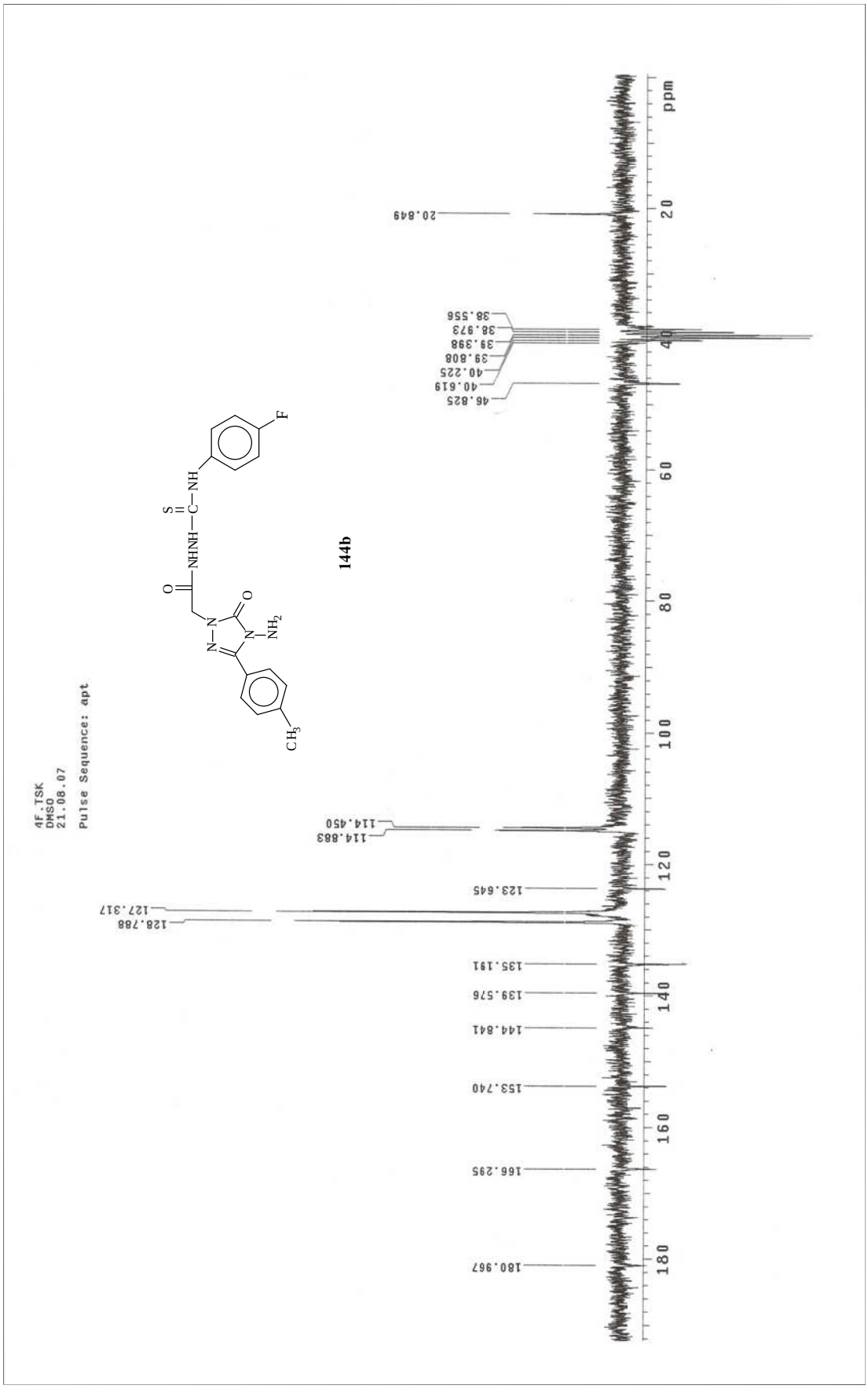
Ek Şekil 137. **144b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



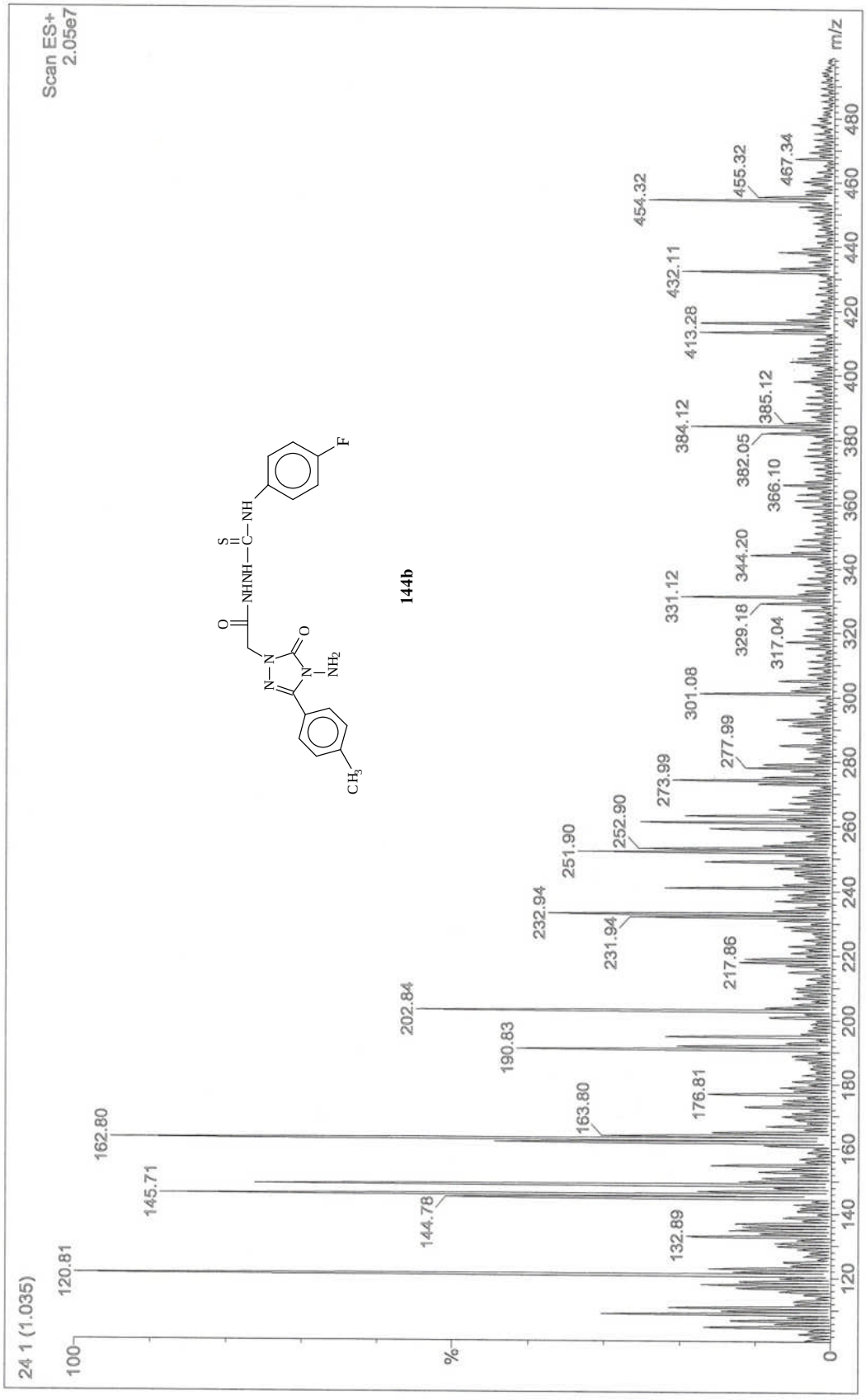
Ek Şekil 138. **144b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 139. **144b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)

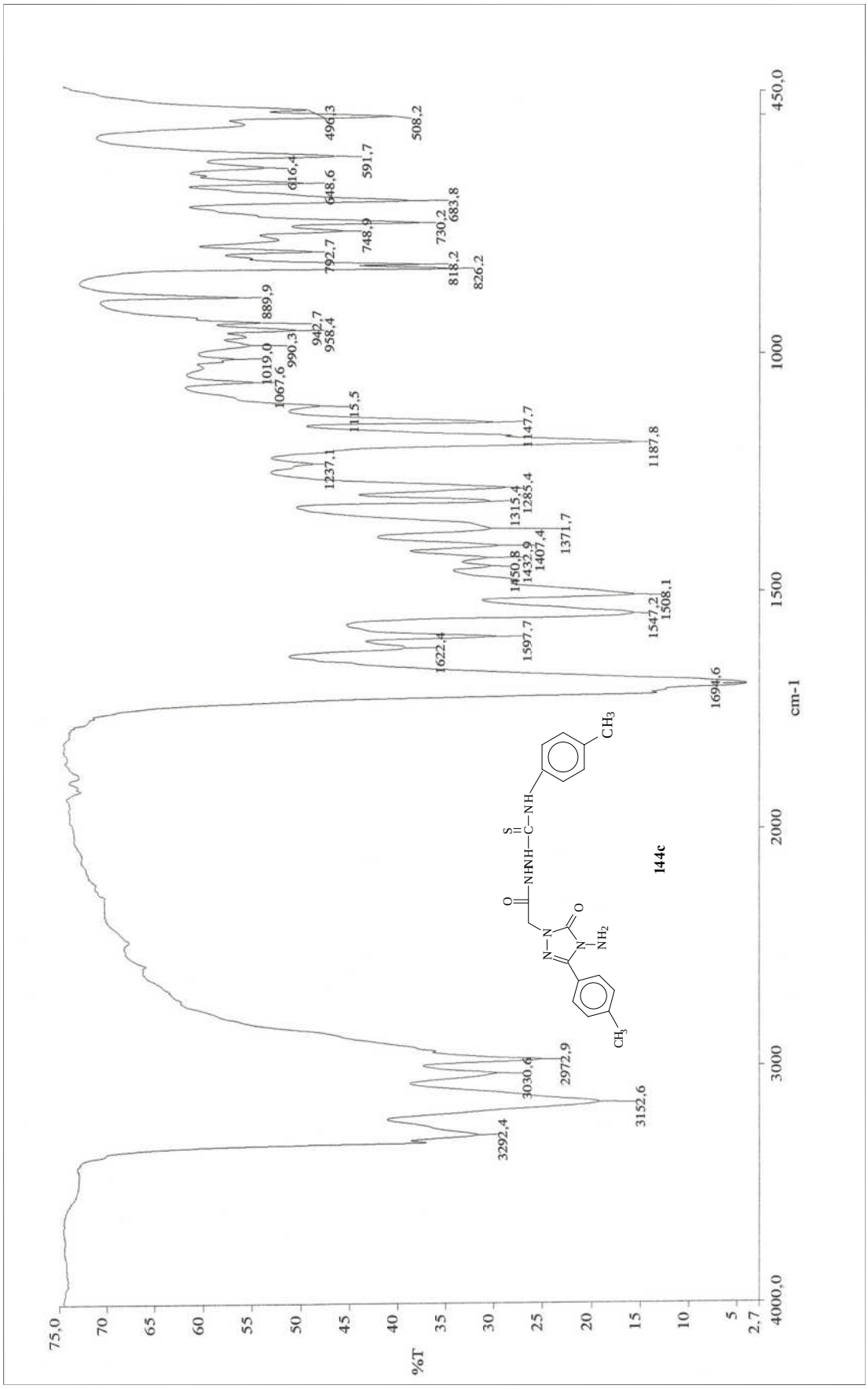


Ek Şekil 140. **144b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

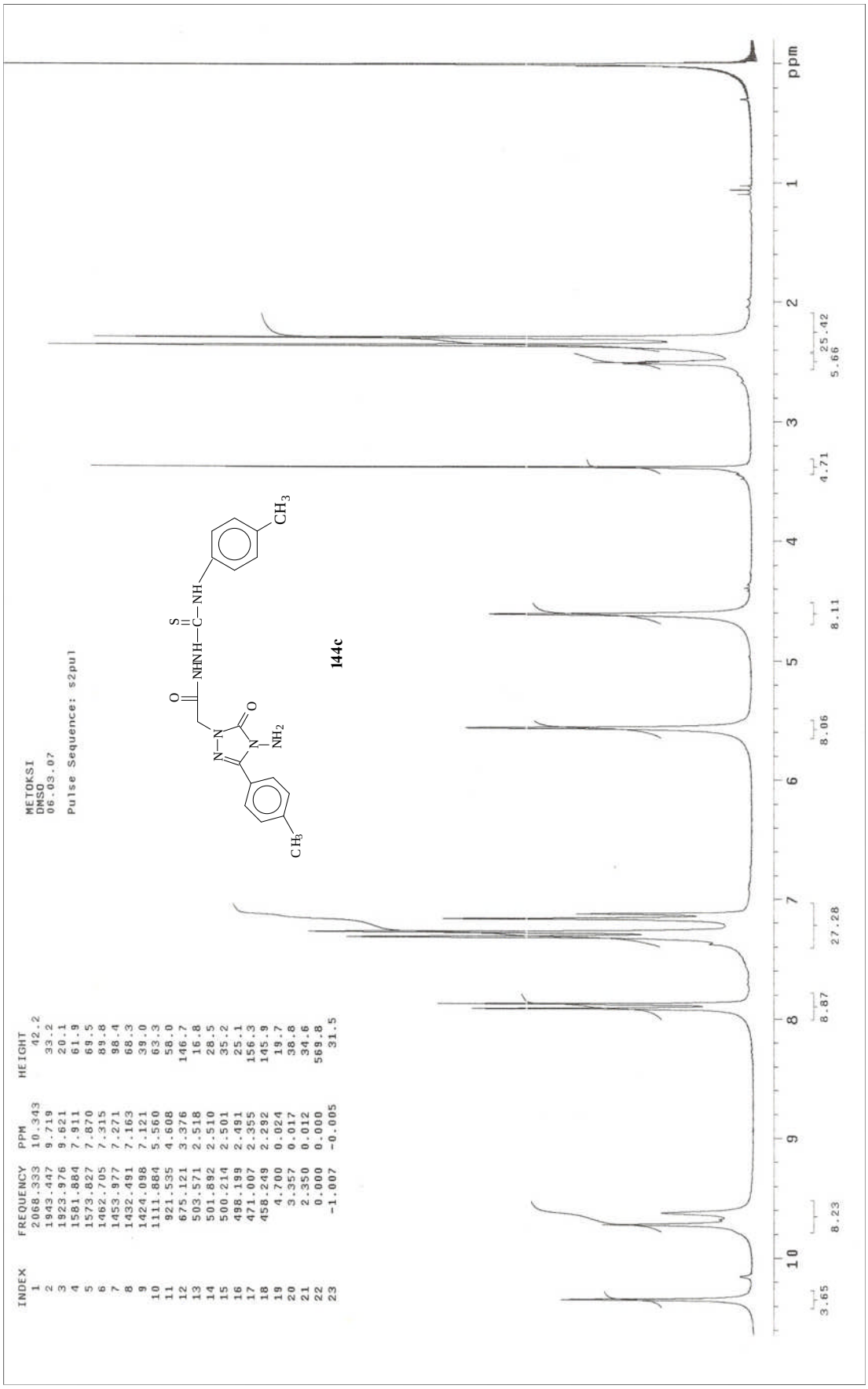


144b

Ek Şekil 141. **144b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

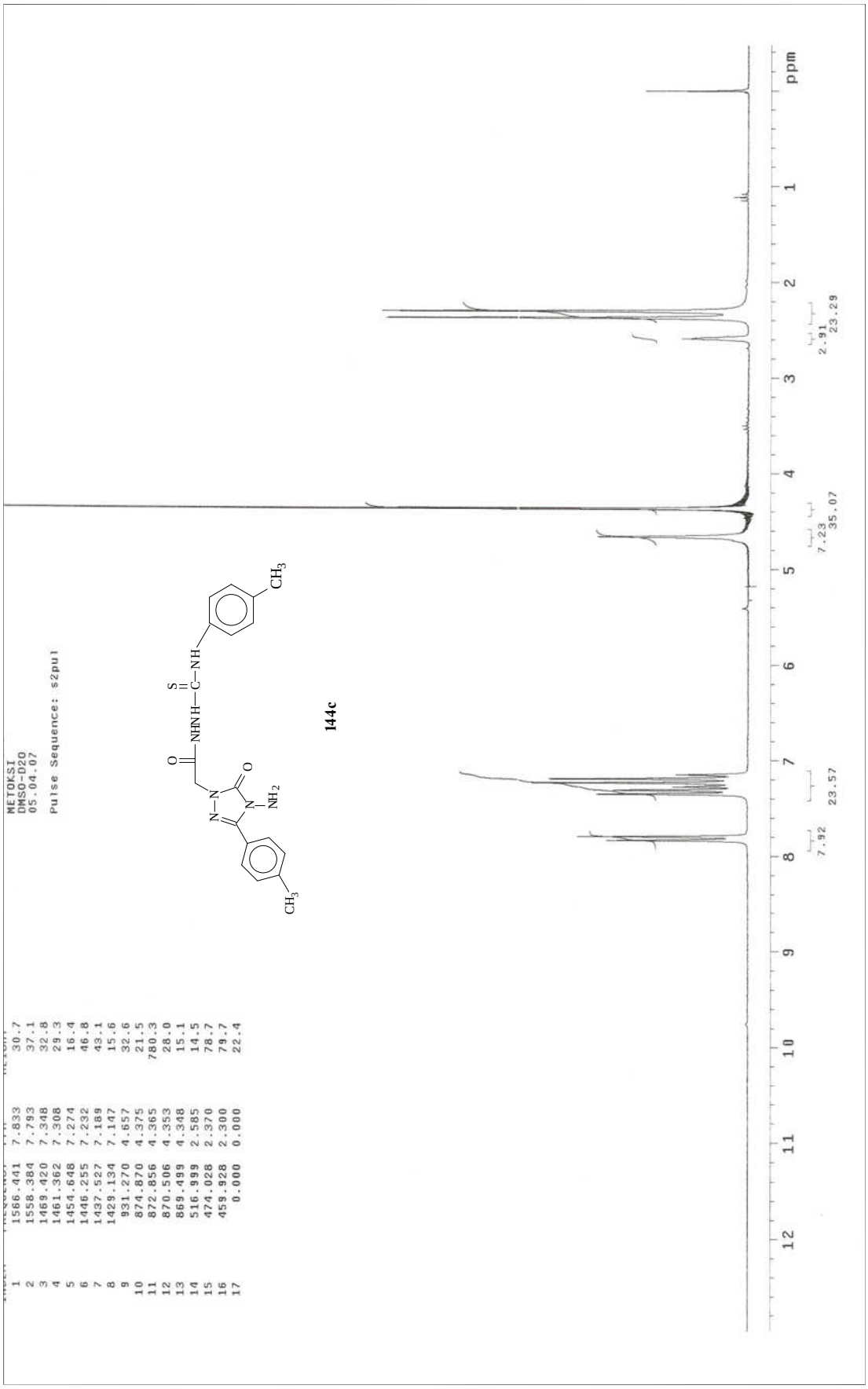


Ek Şekil 142. **144c** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})

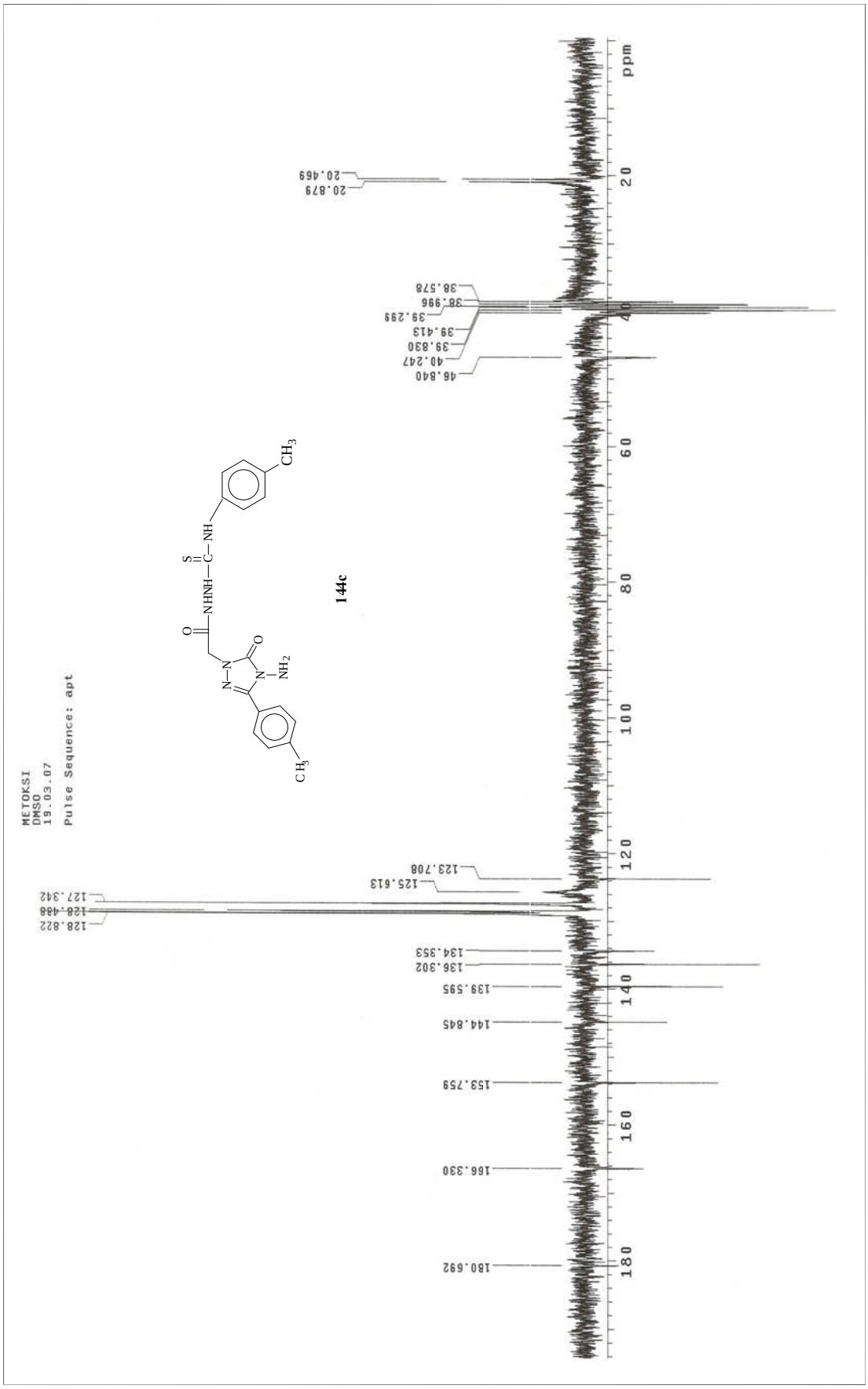


INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	2068.333	10.343	42.2
2	1943.447	9.719	33.2
3	1923.976	9.621	20.1
4	1581.884	7.911	61.9
5	1573.827	7.870	69.5
6	1462.705	7.315	89.8
7	1453.977	7.271	98.4
8	1432.491	7.163	68.3
9	1424.098	7.121	39.0
10	1111.884	5.560	63.3
11	921.535	4.608	58.0
12	675.121	3.376	146.7
13	503.571	2.518	16.8
14	501.892	2.510	28.5
15	500.214	2.501	35.2
16	498.199	2.491	25.1
17	471.007	2.355	156.3
18	458.249	2.292	145.9
19	4.700	0.024	19.7
20	3.357	0.017	38.8
21	2.350	0.012	34.6
22	0.000	0.000	569.8
23	-1.007	-0.005	31.5

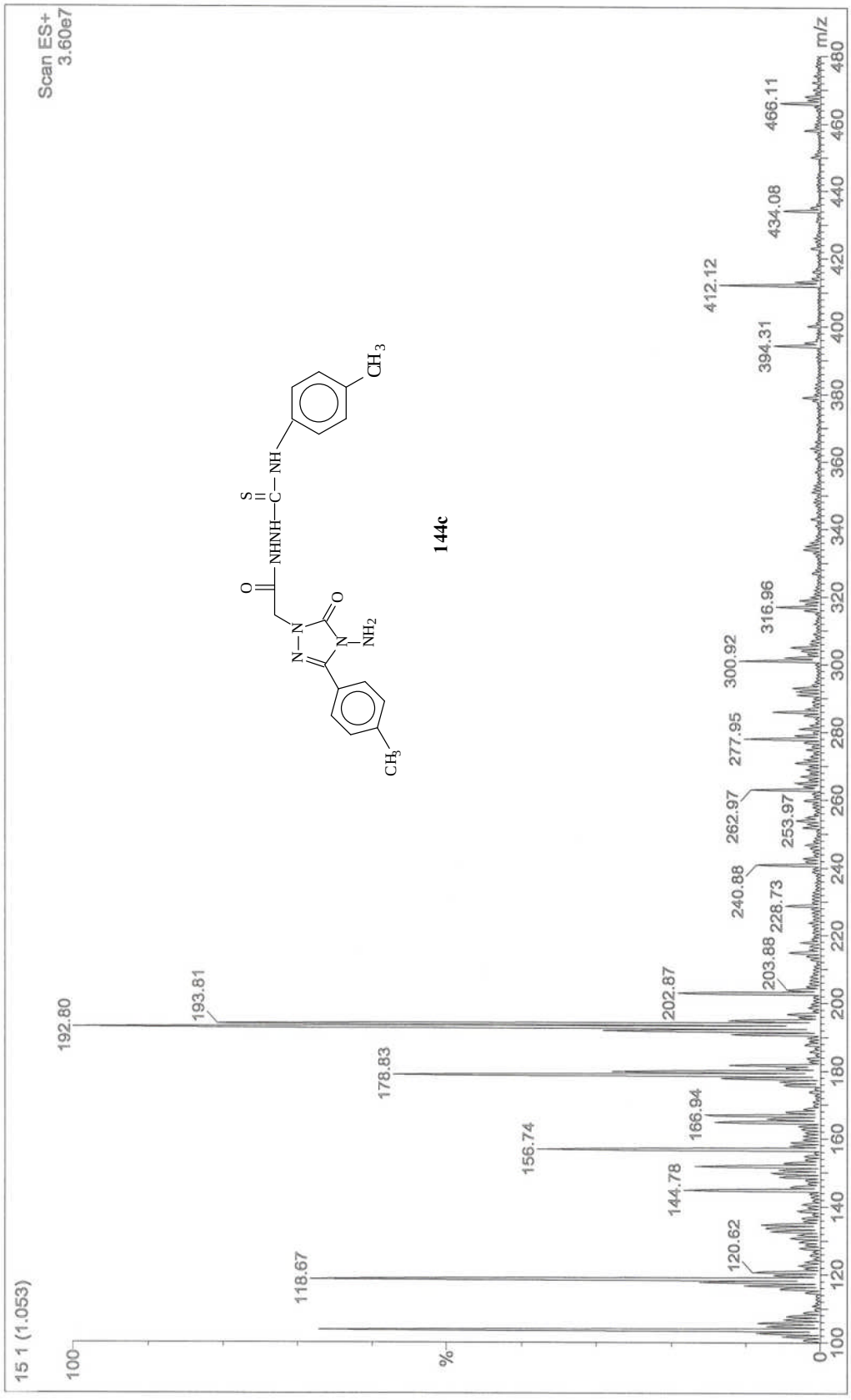
Ek Şekil 143. **144c** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



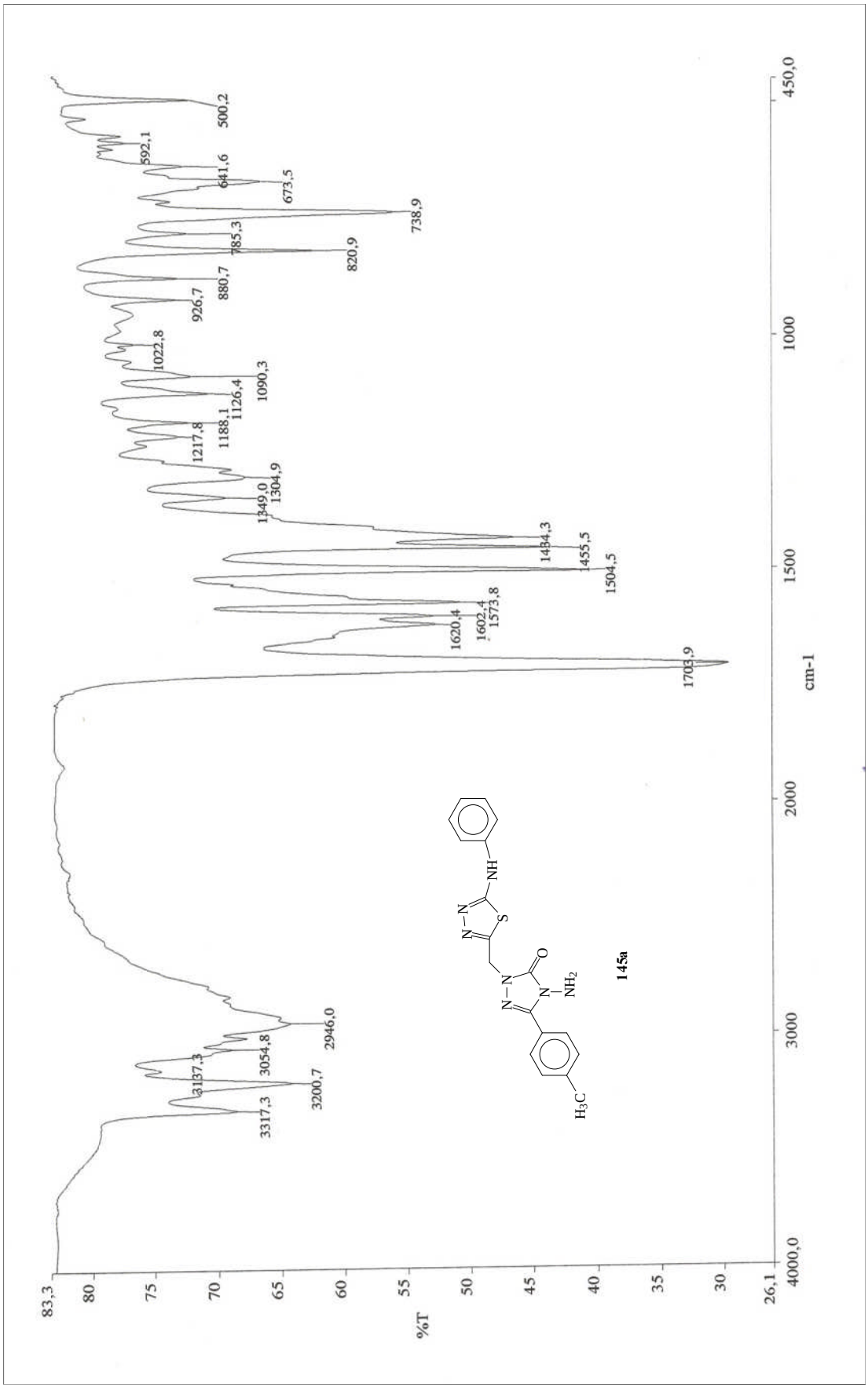
Ek Şekil 144. **144c** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



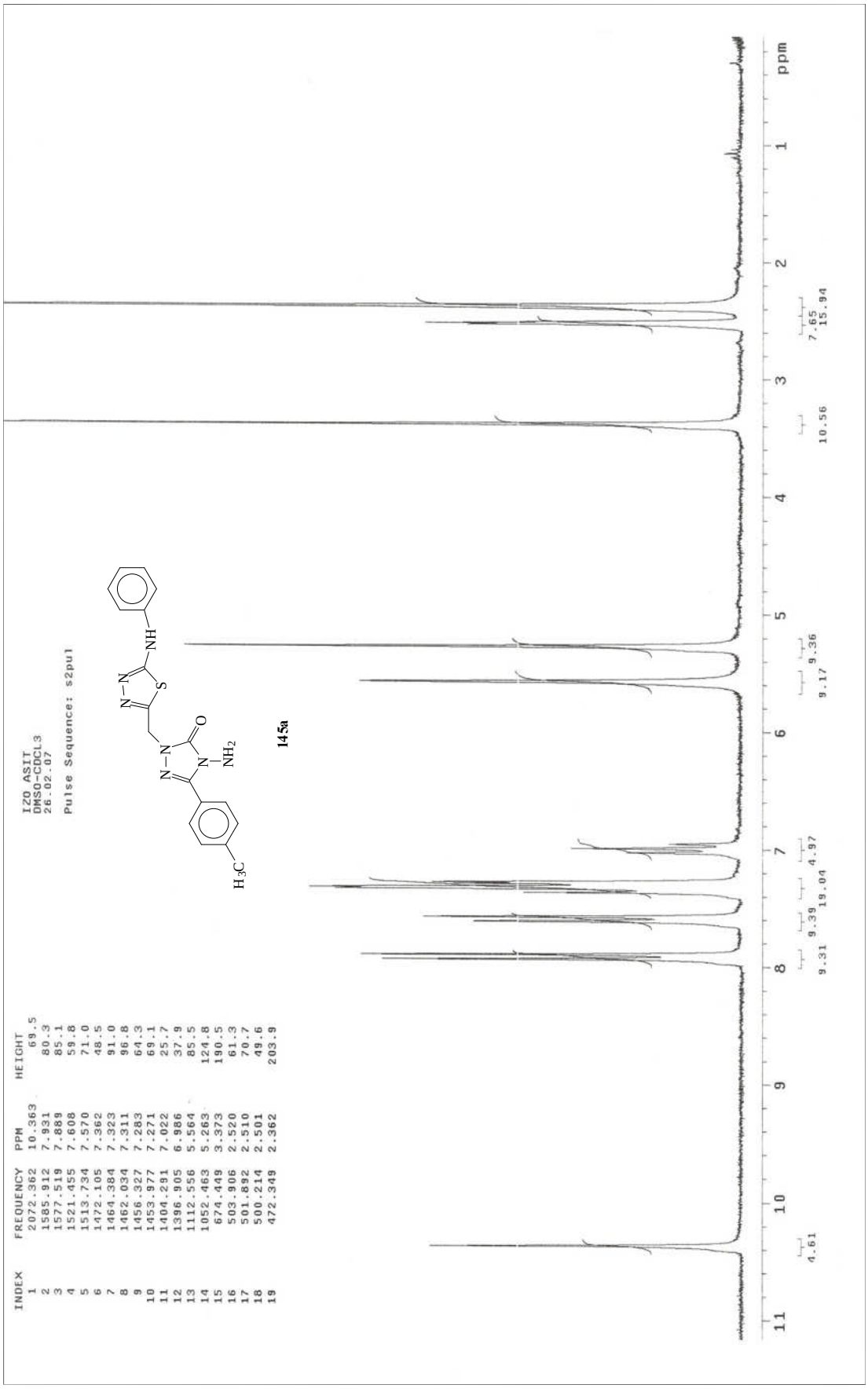
Ek Şekil 145. **144c** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



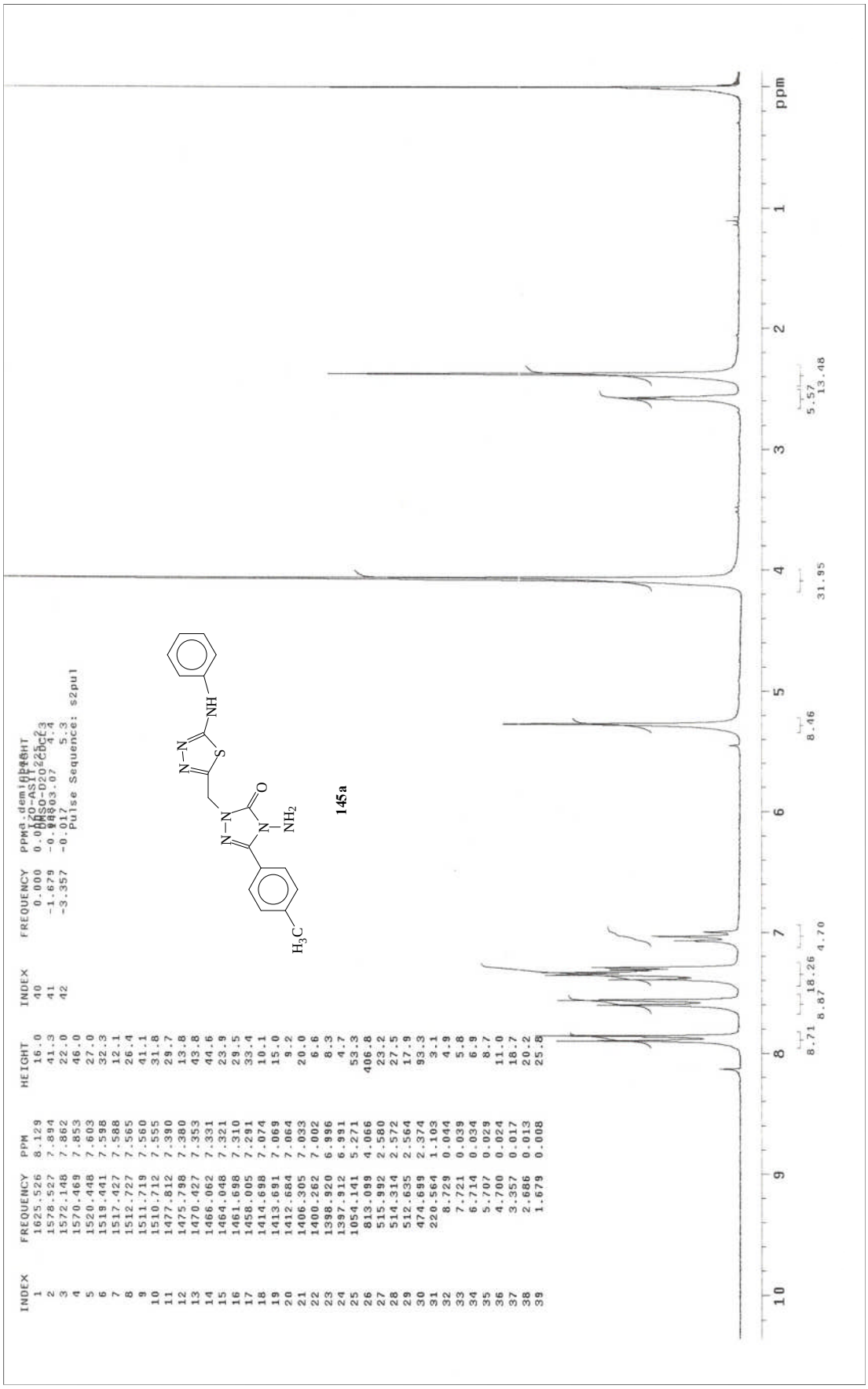
Ek Şekil 146. **144c** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



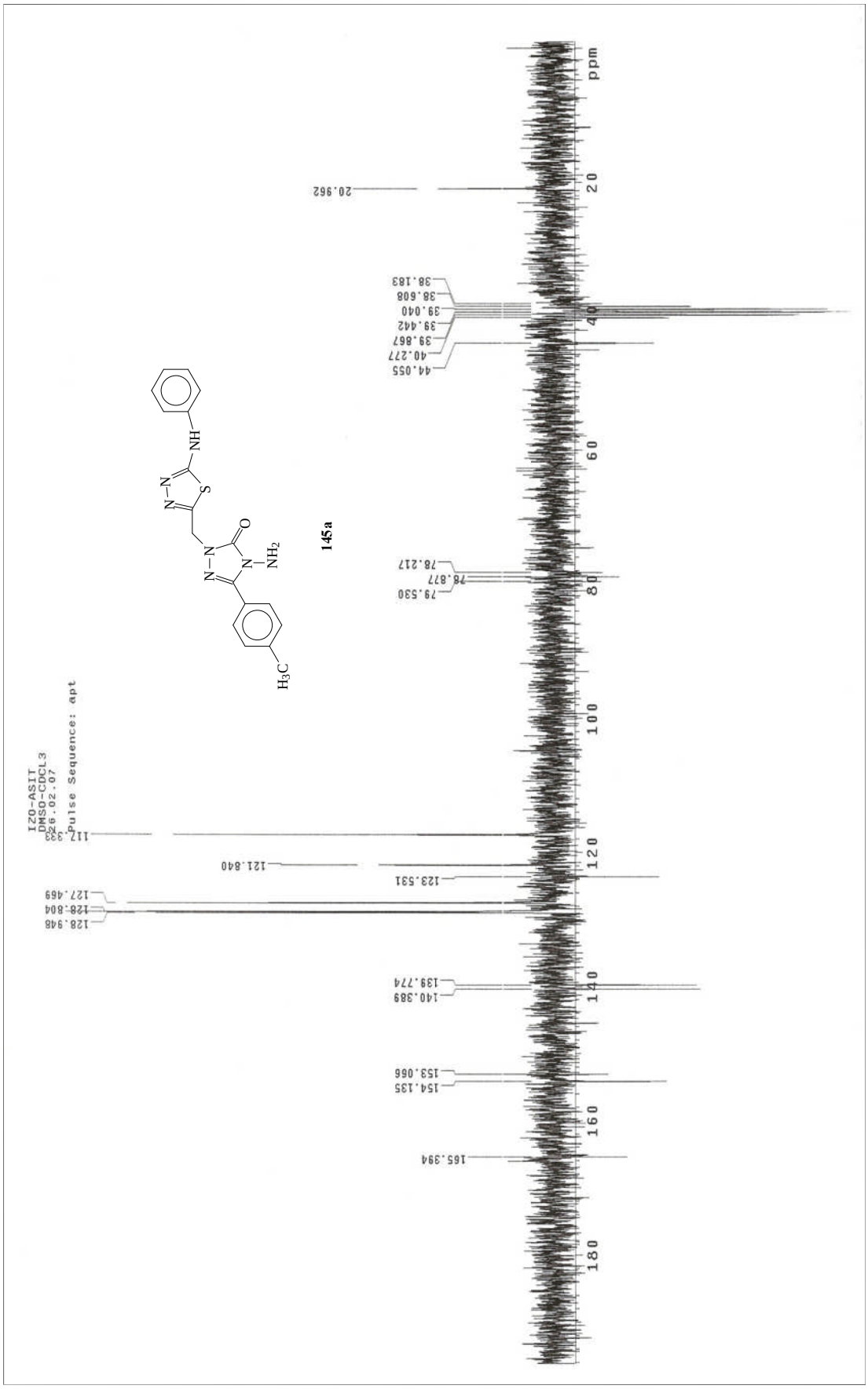
Ek Şekil 147. **145a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



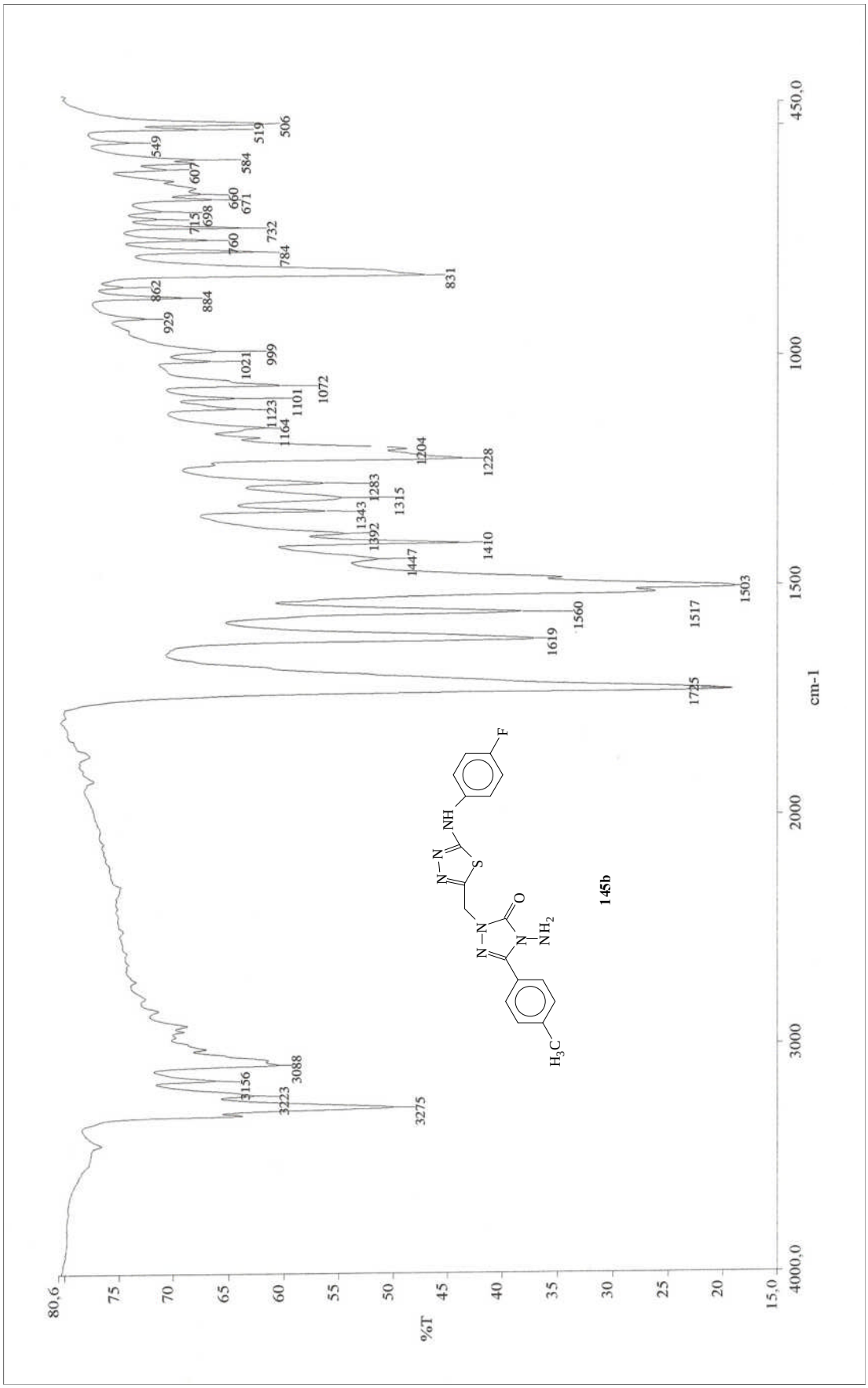
Ek Şekil 148. **145a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



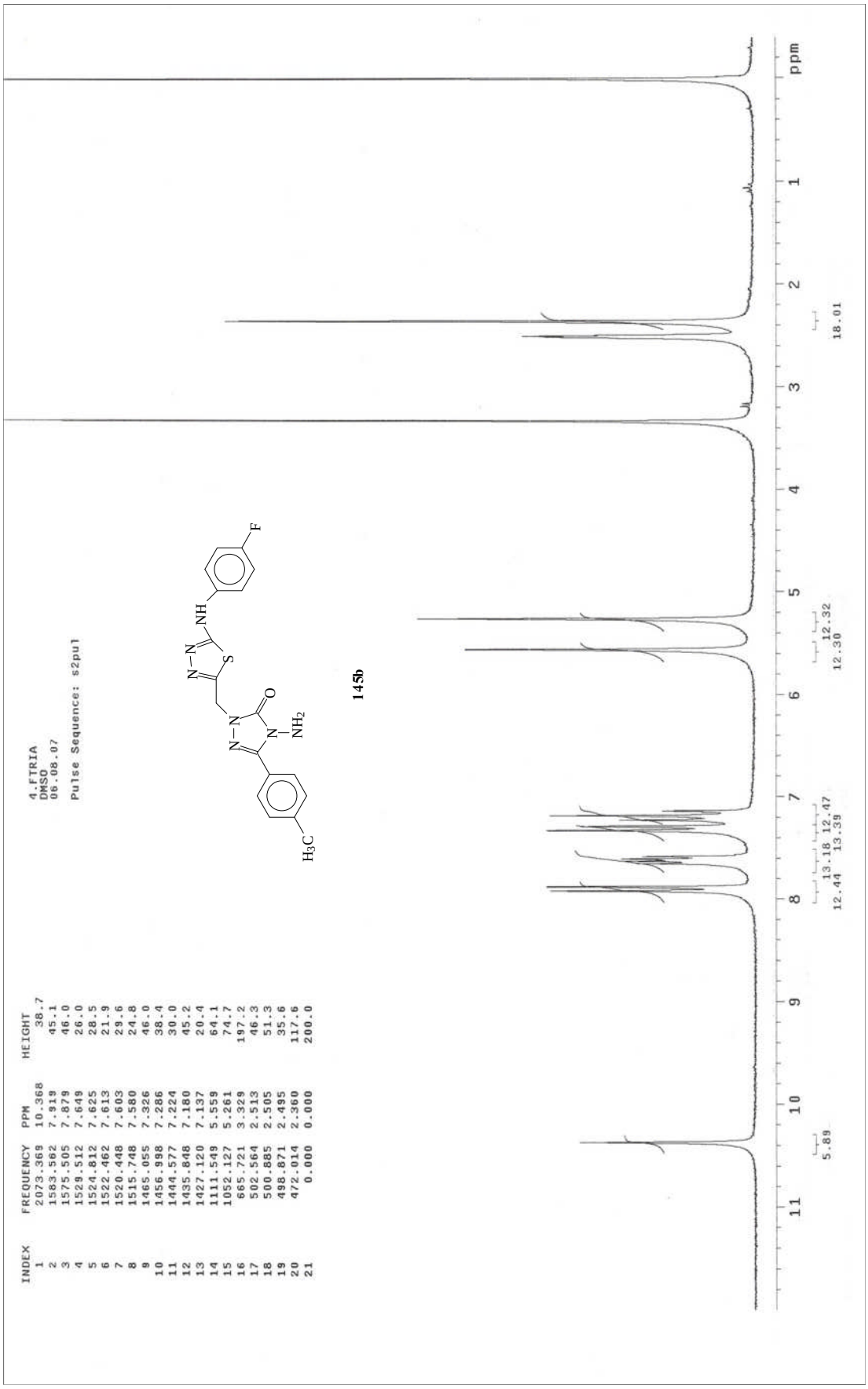
Ek Şekil 149. **145a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



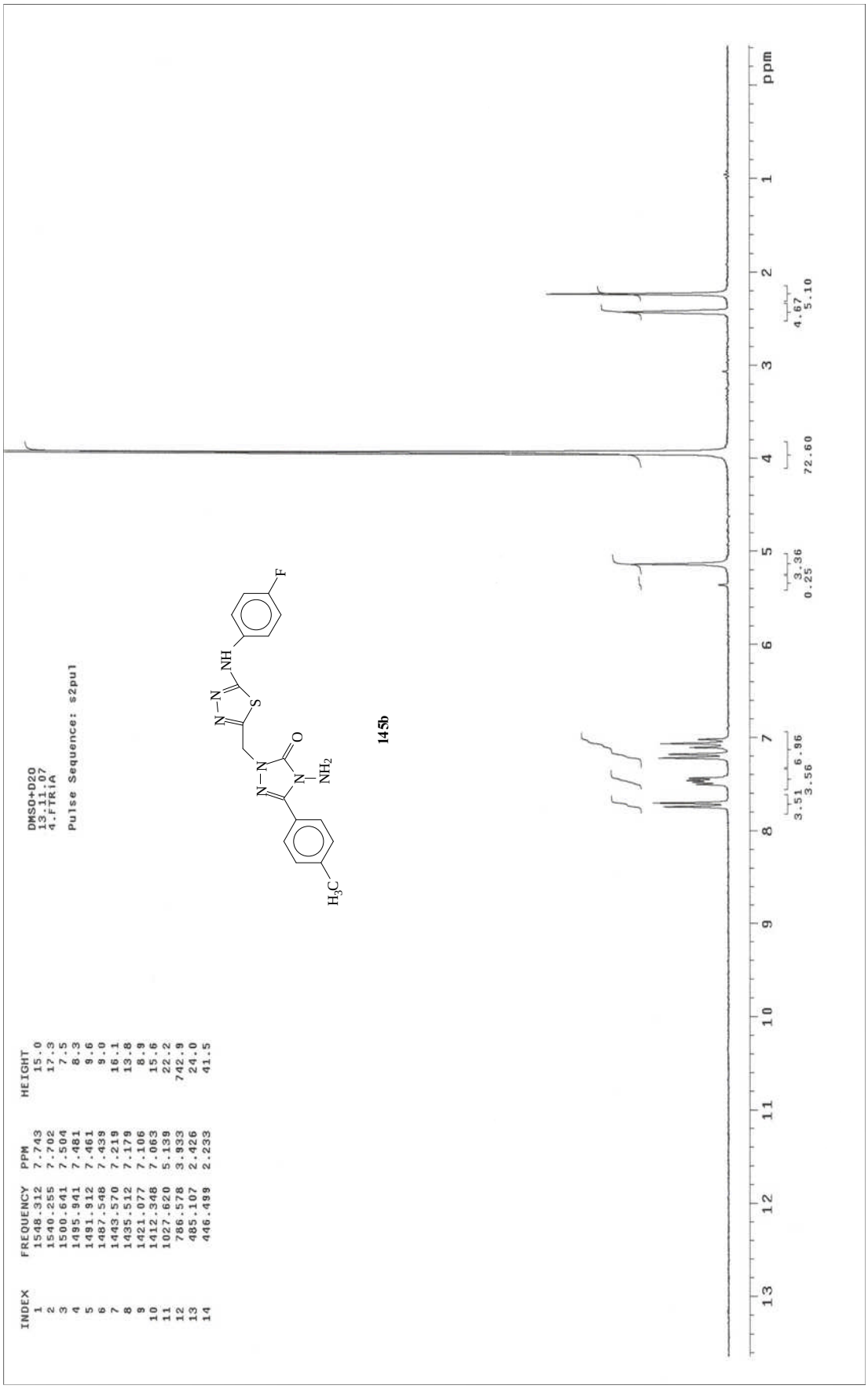
Ek Şekil 150. **145a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



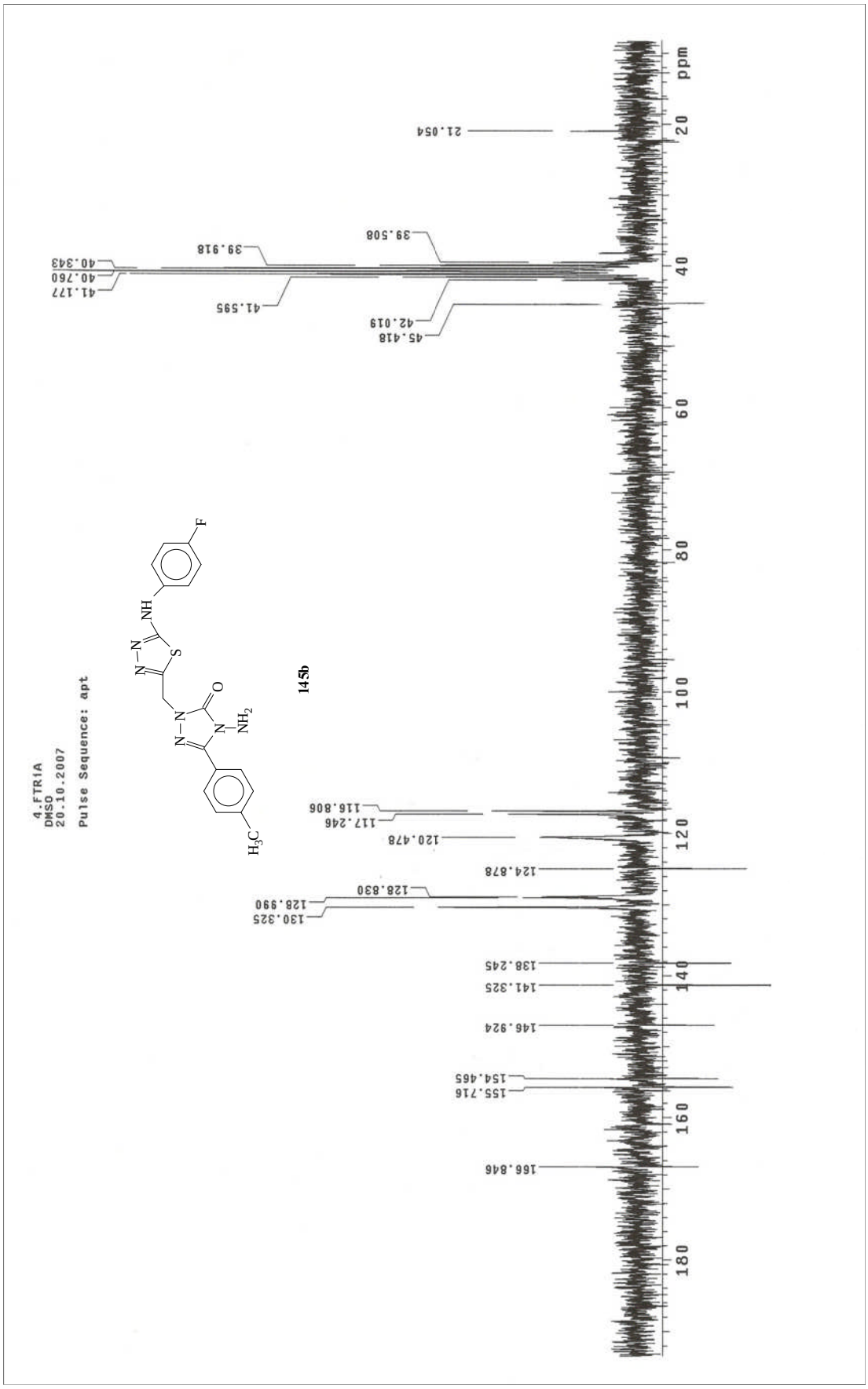
Ek Şekil 151. **145b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



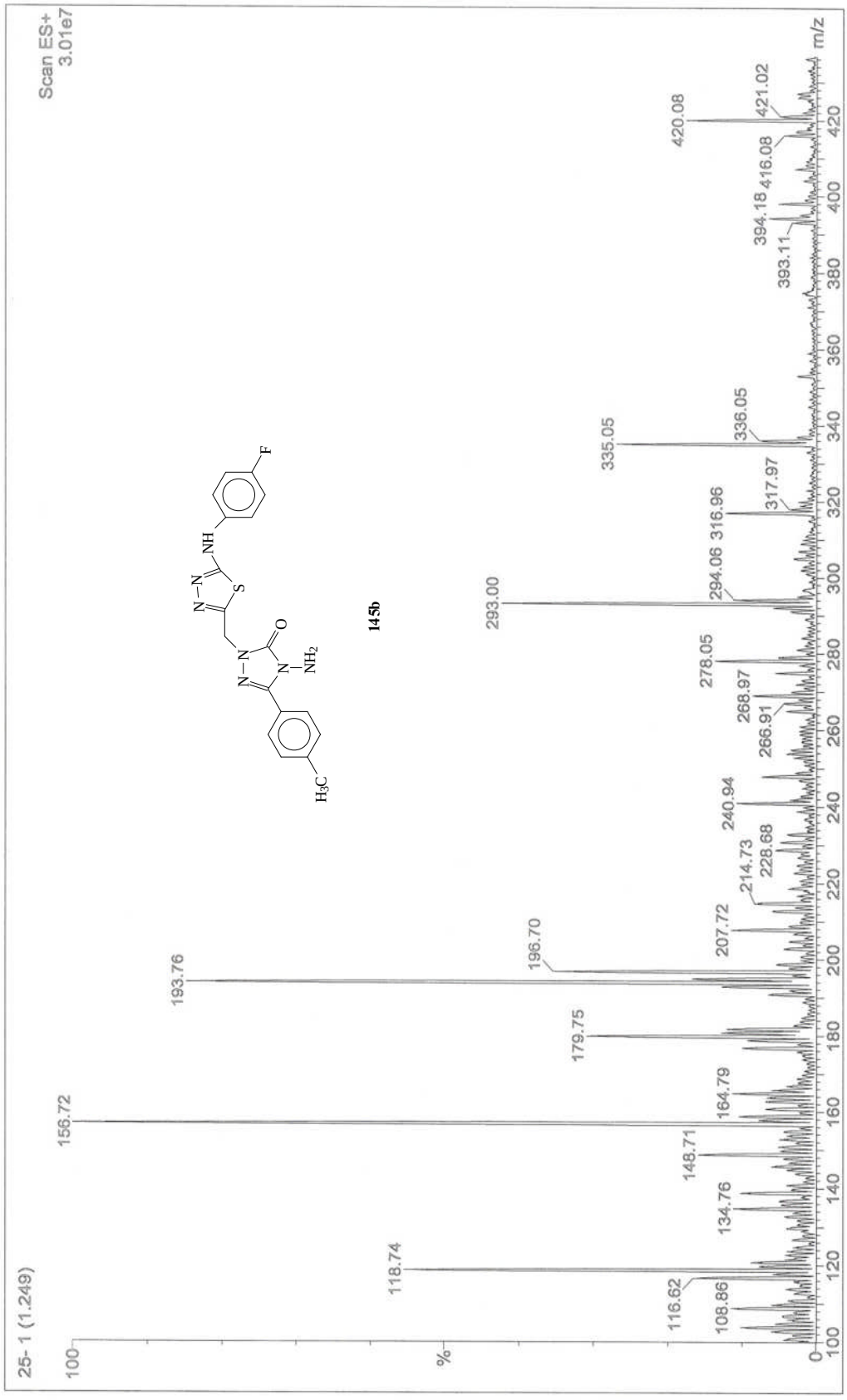
Ek Şekil 152. **145b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



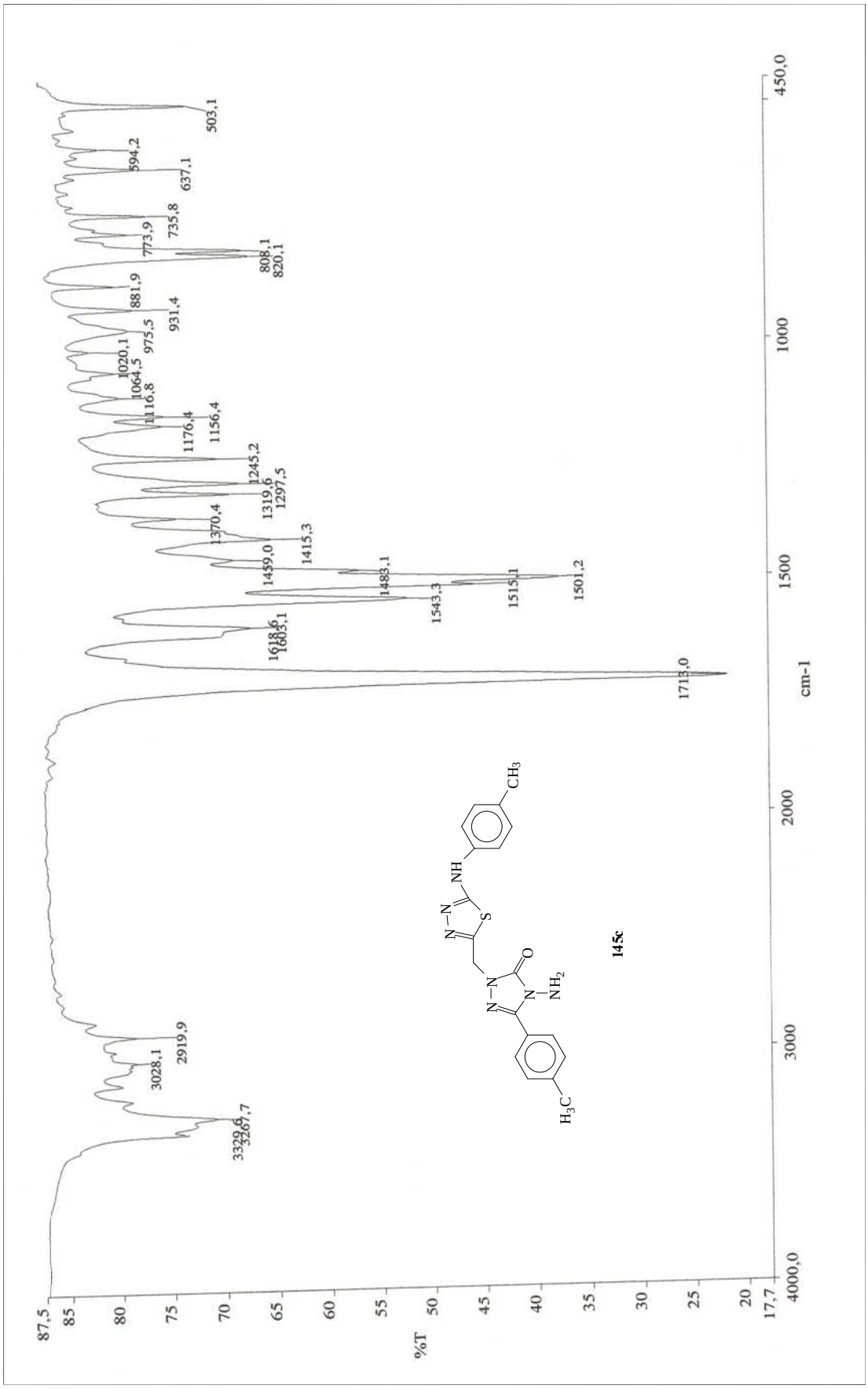
Ek Şekil 153. **145b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



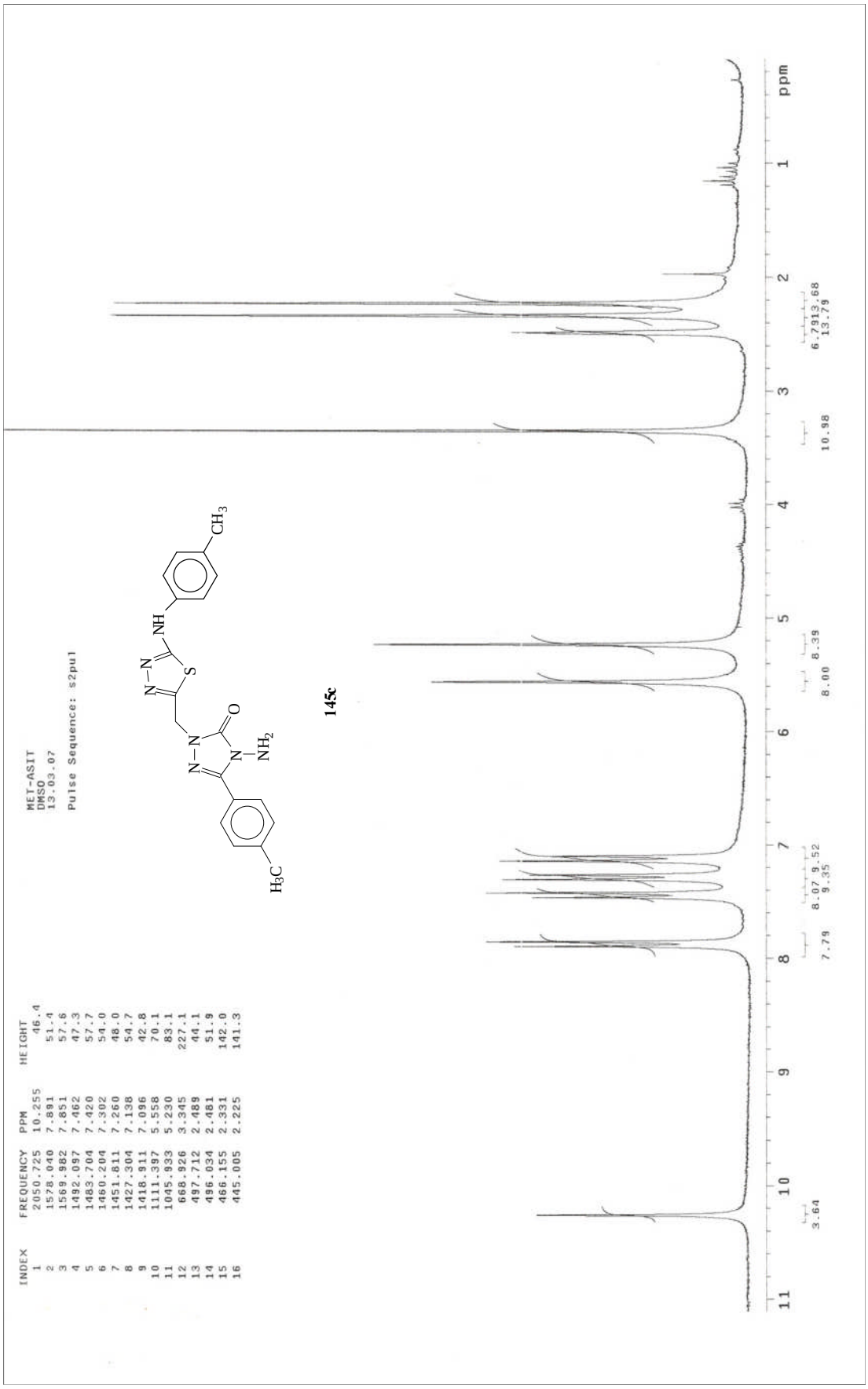
Ek Şekil 154. **145b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



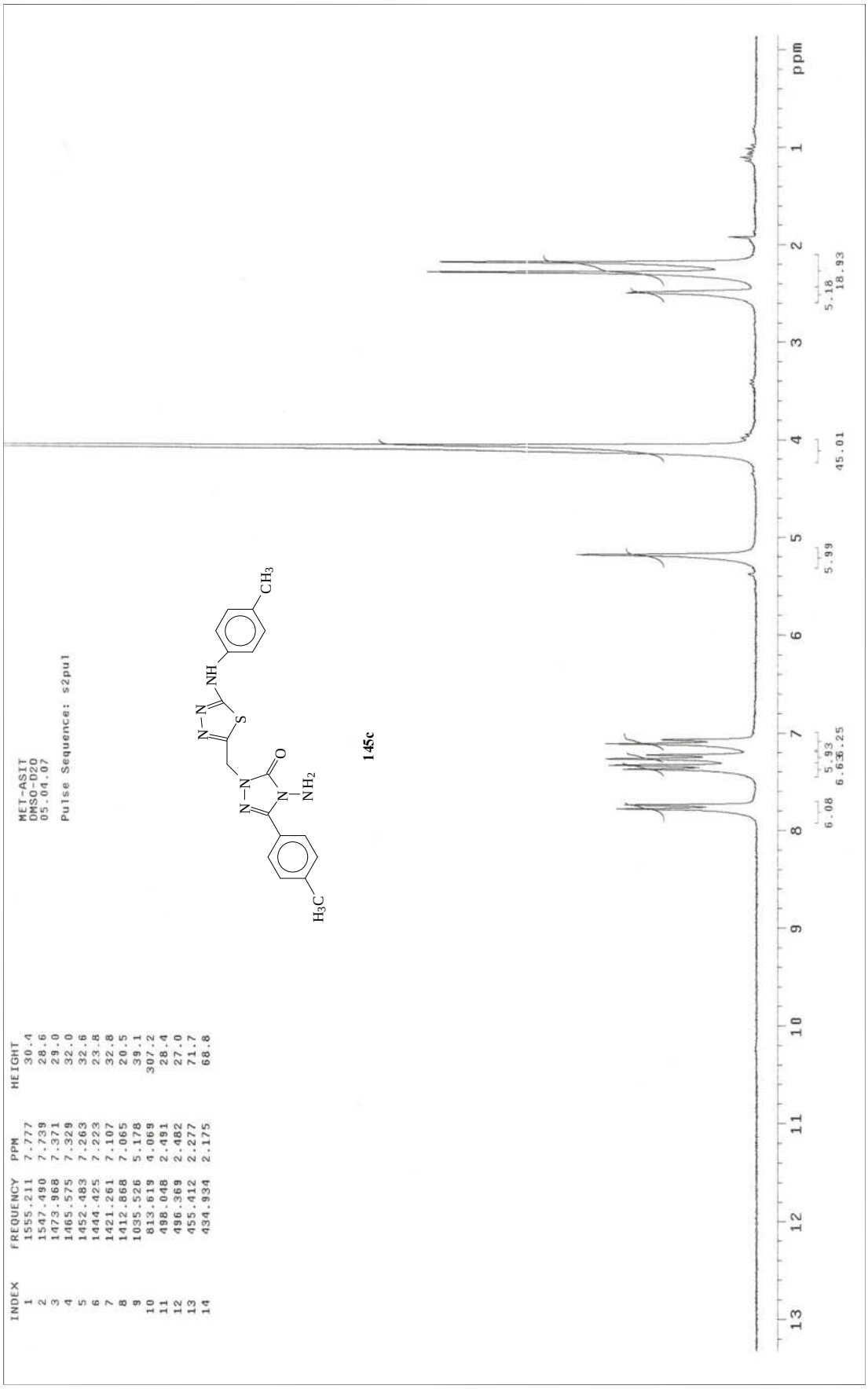
Ek Şekil 155. **145b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



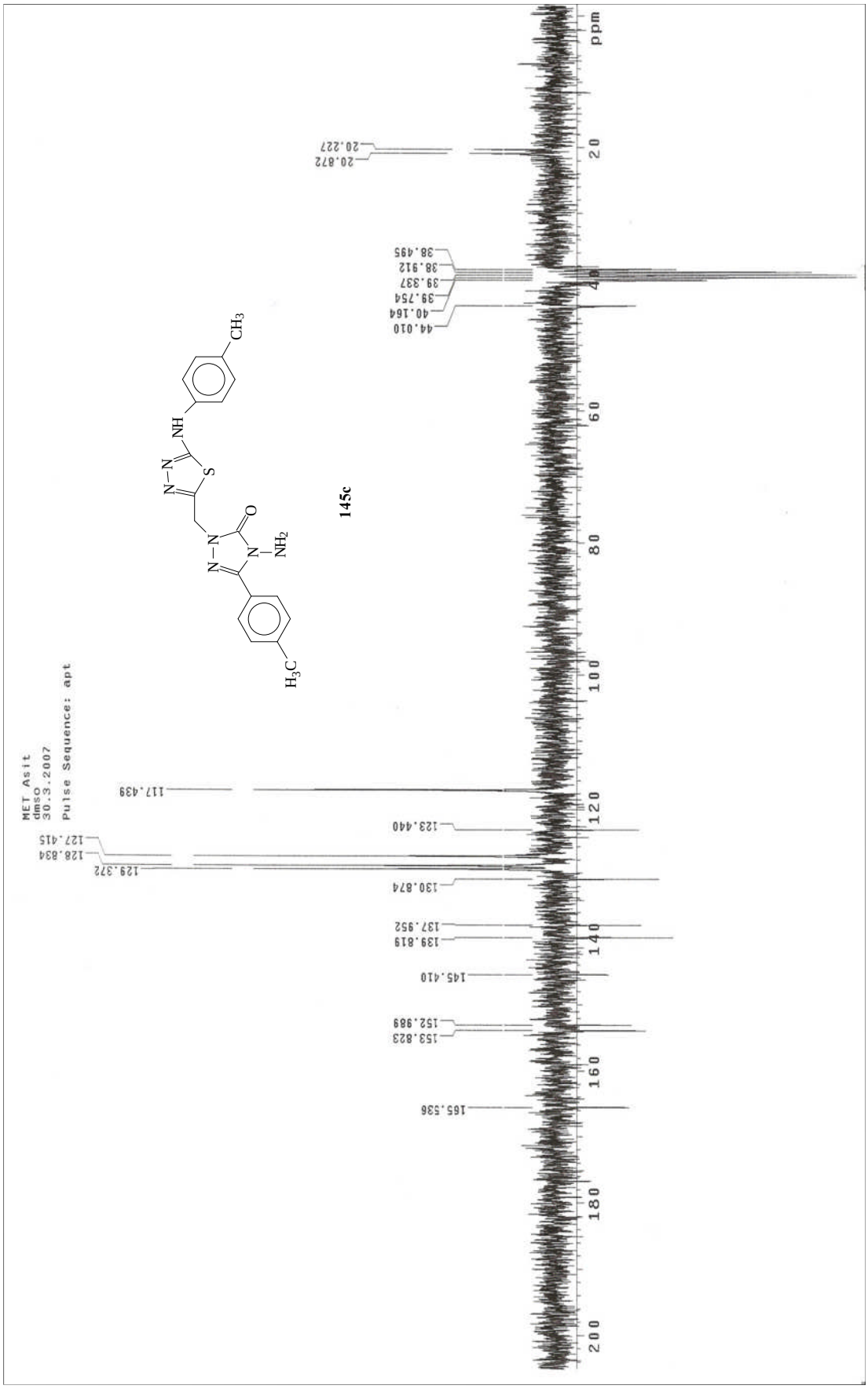
Ek Şekil 156. **145c** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



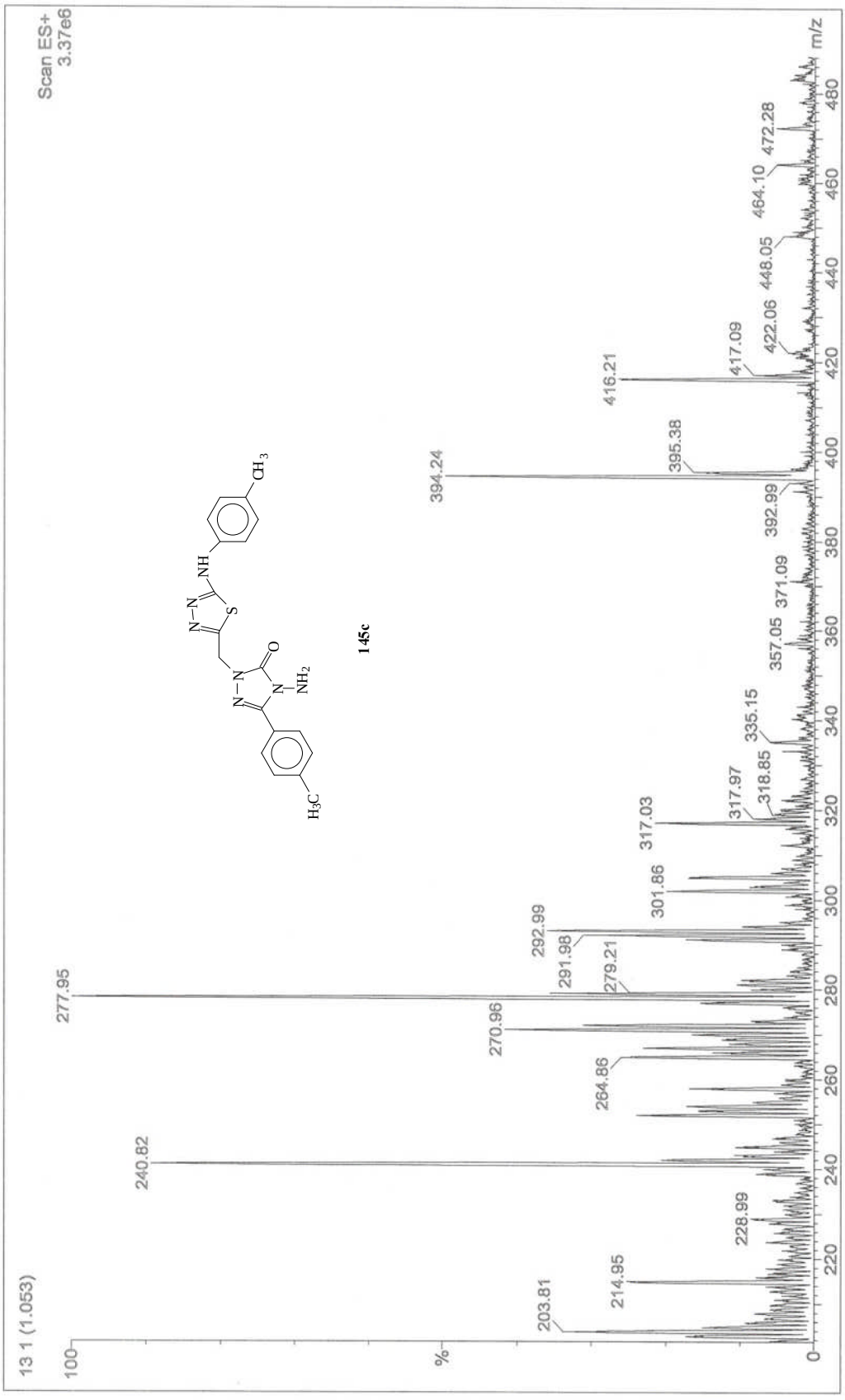
Ek Şekil 157. **145c** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm



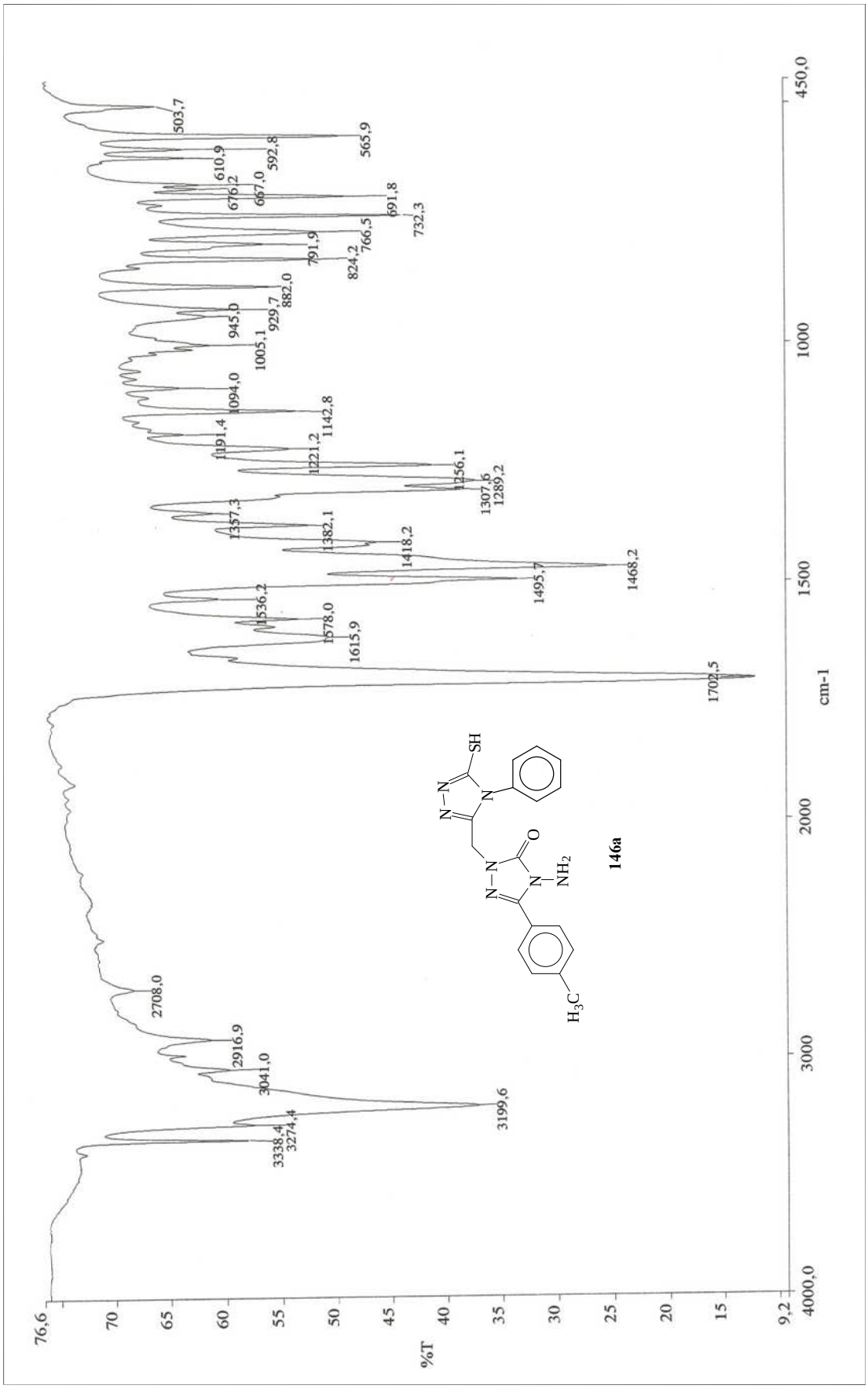
Ek Şekil 158. **145c** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



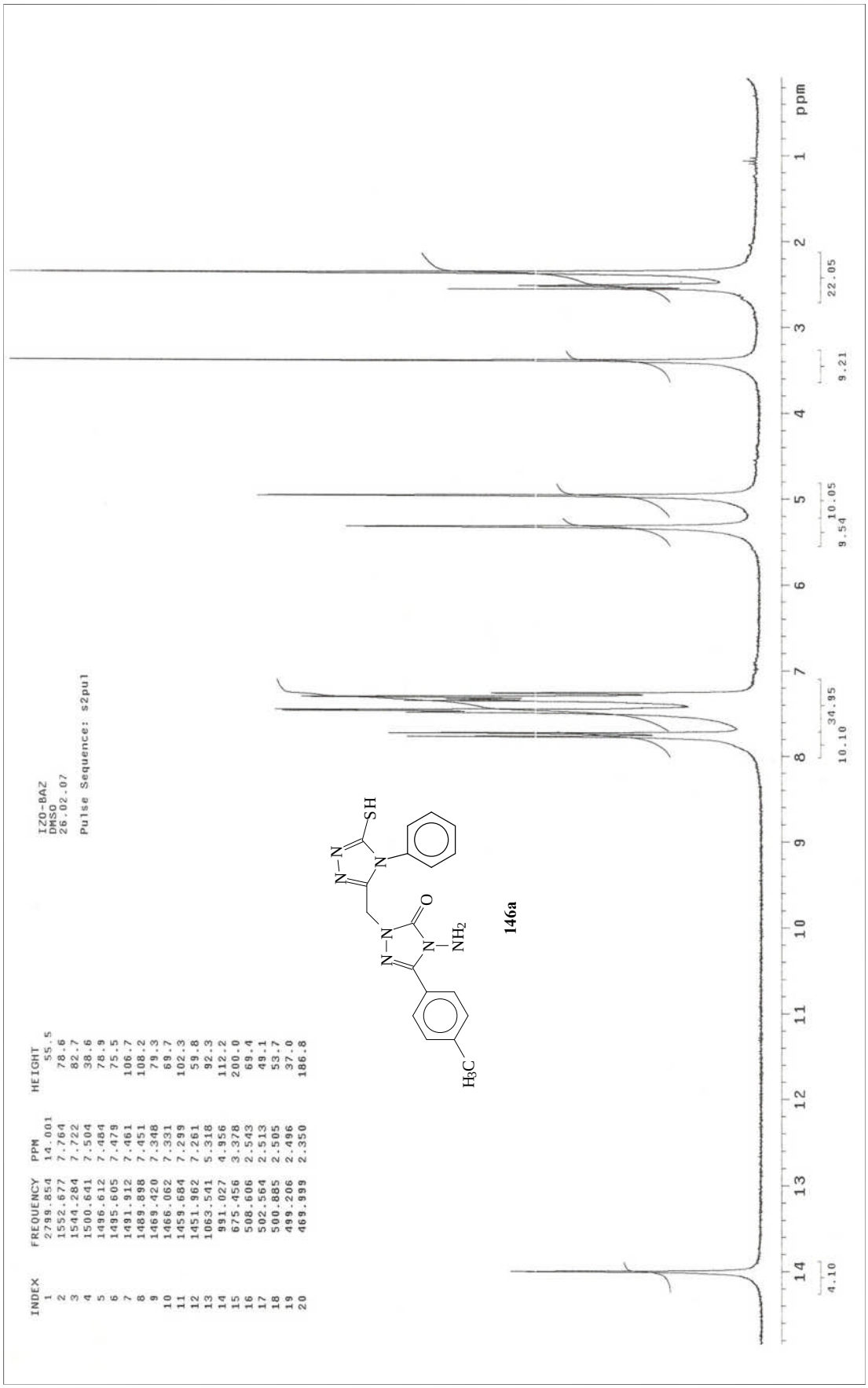
Ek Şekil 159. **145c** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



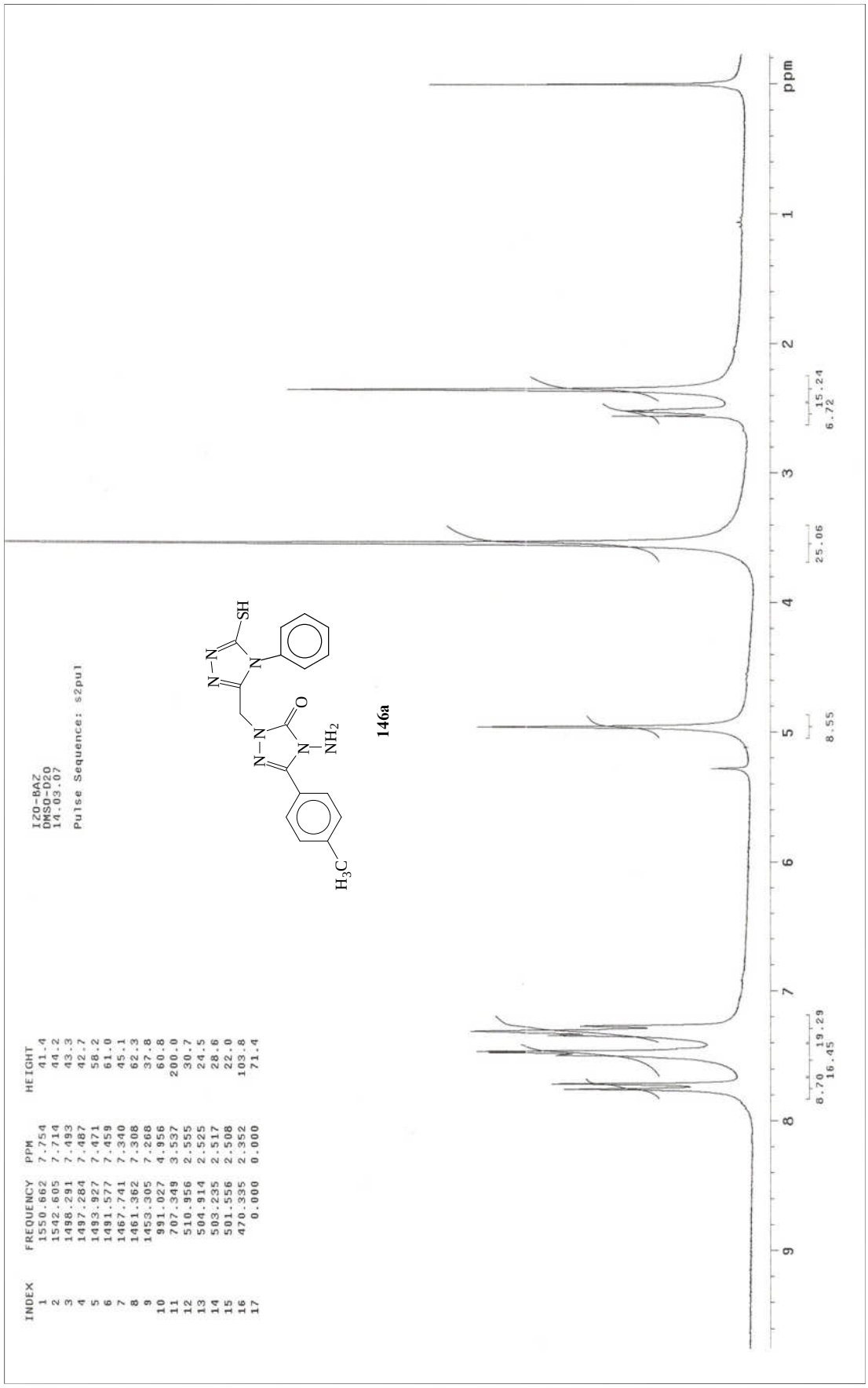
Ek Şekil 160. **145c** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



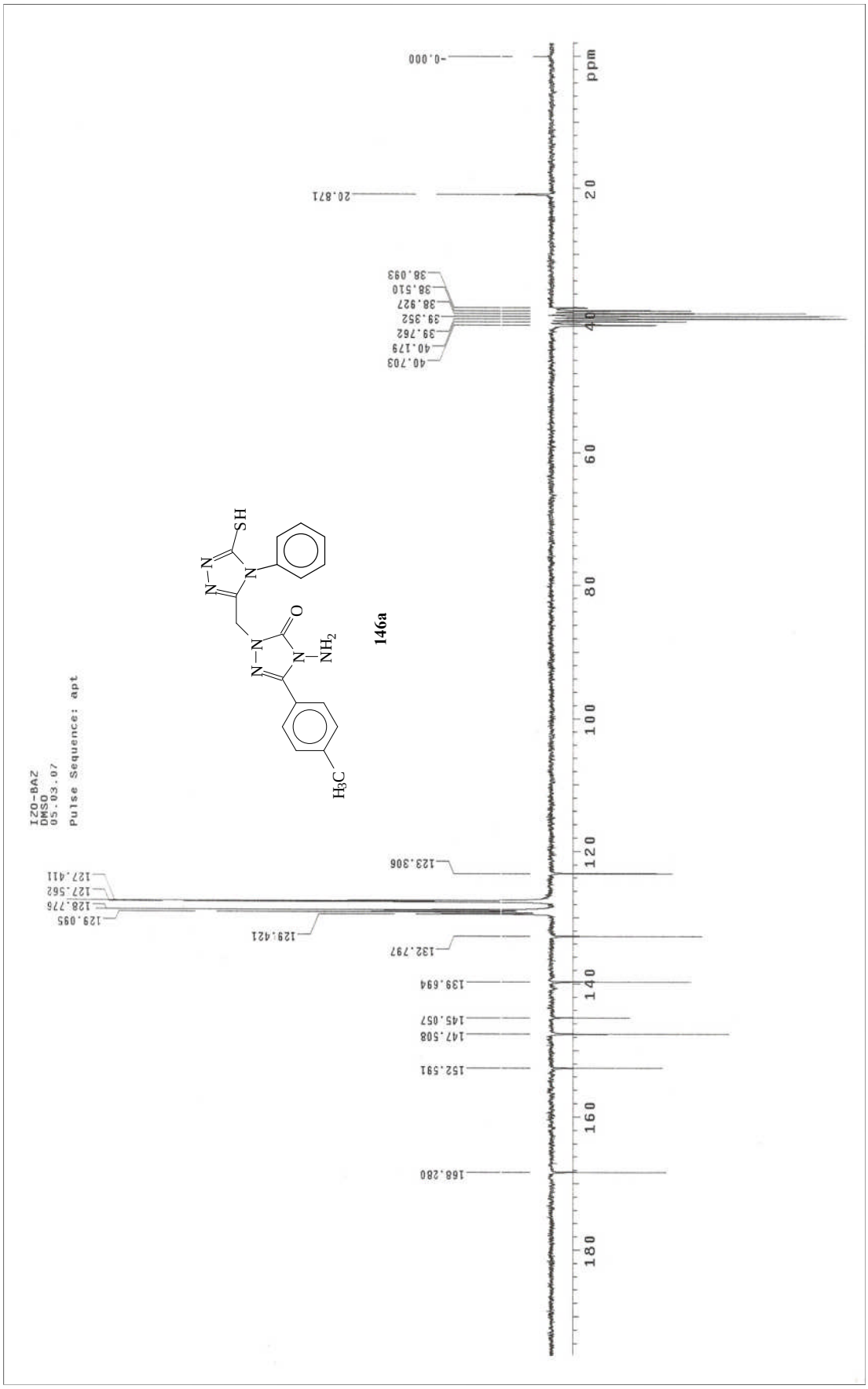
Ek Şekil 161. **146a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



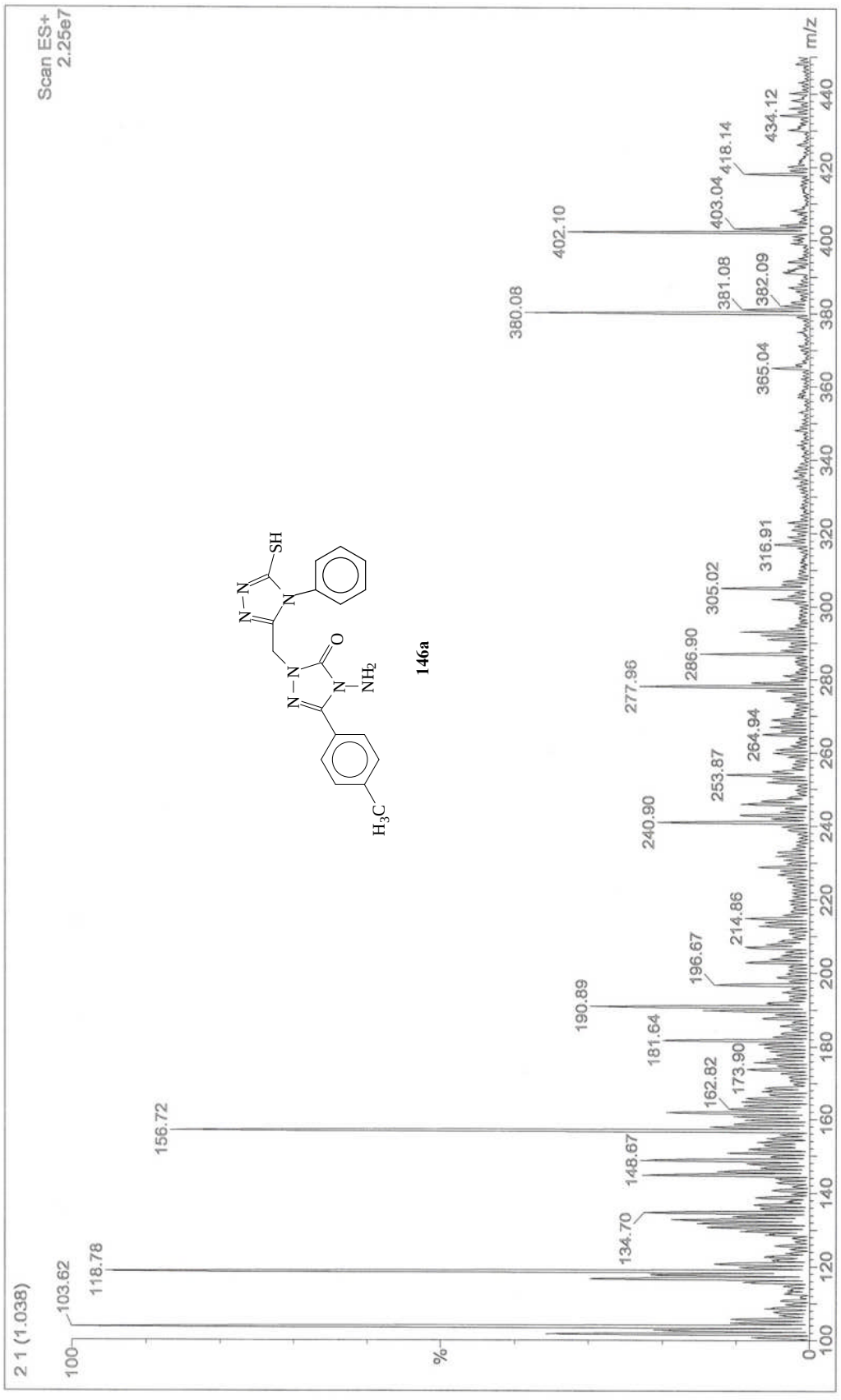
Ek Şekil 162. **146a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 163. **146a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)

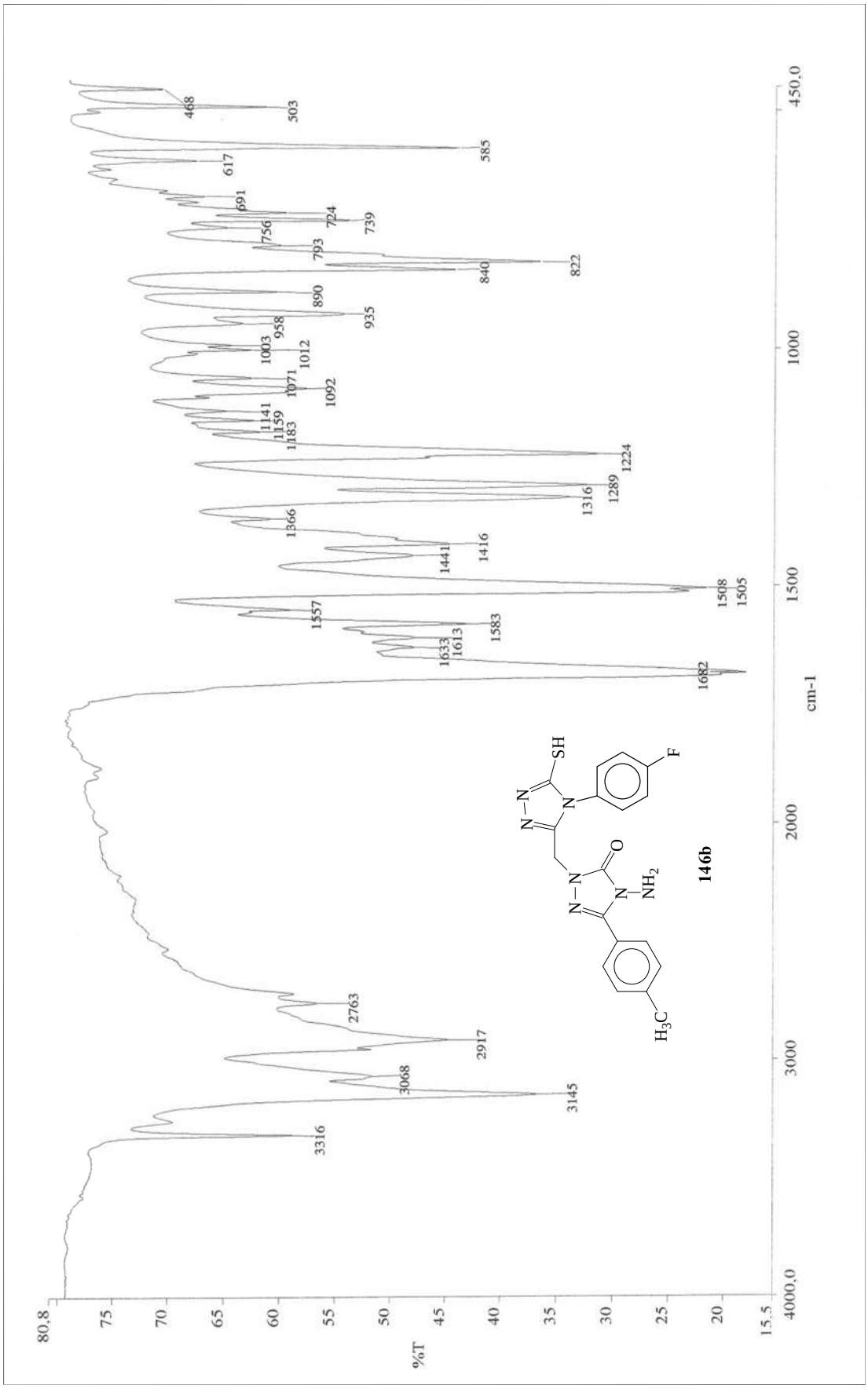


Ek Şekil 164. **146a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

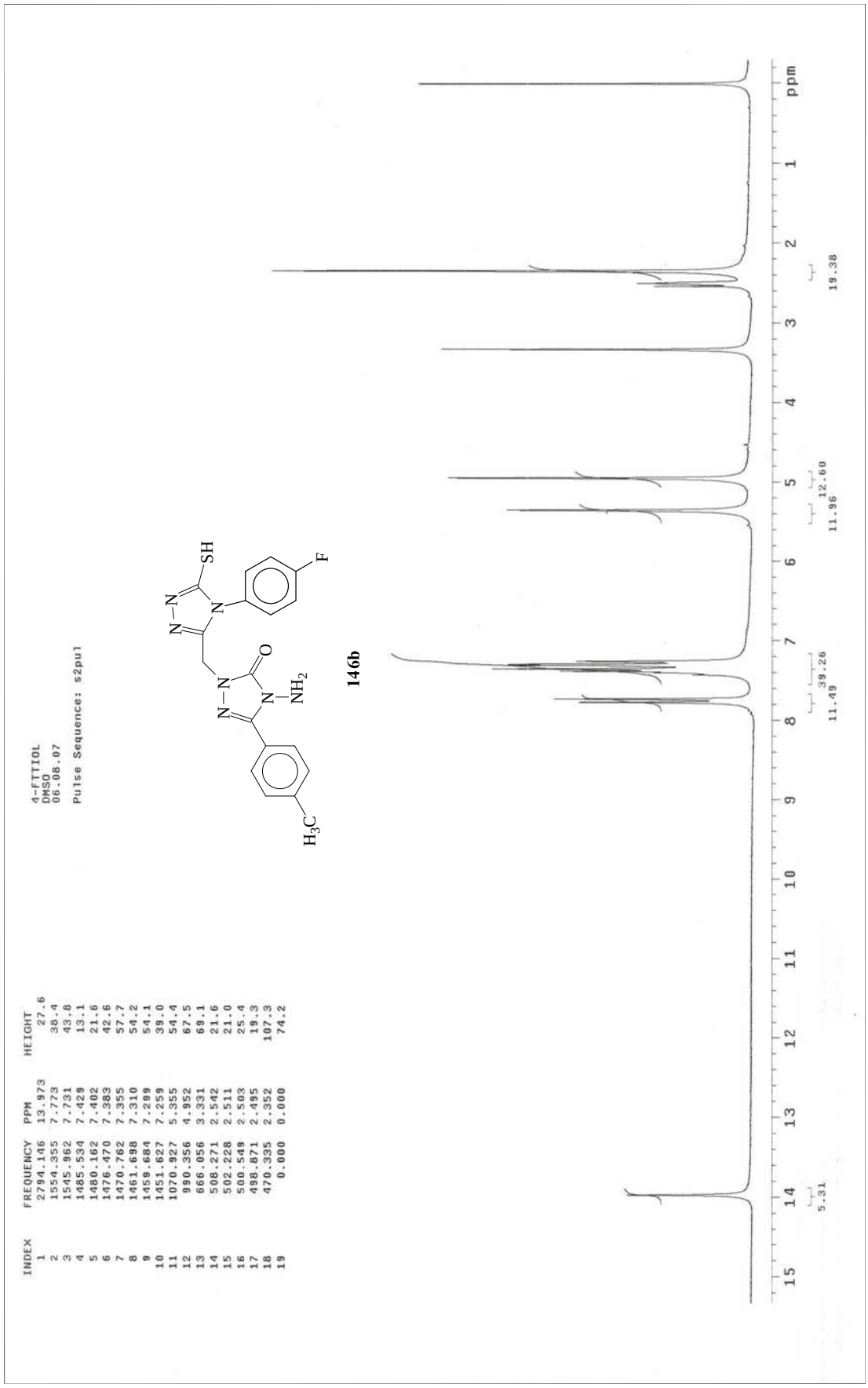


146a

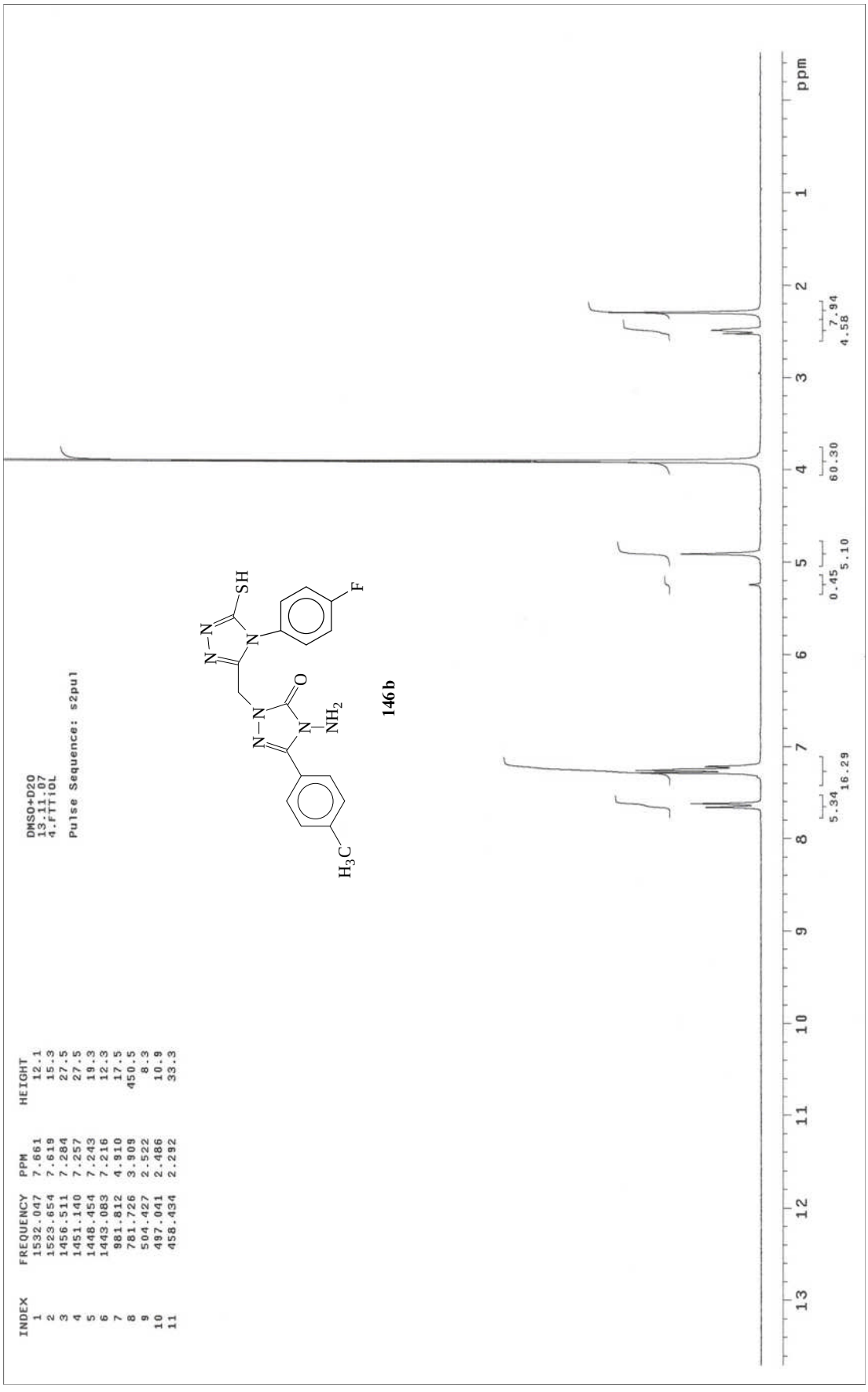
Ek Şekil 165. **146a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



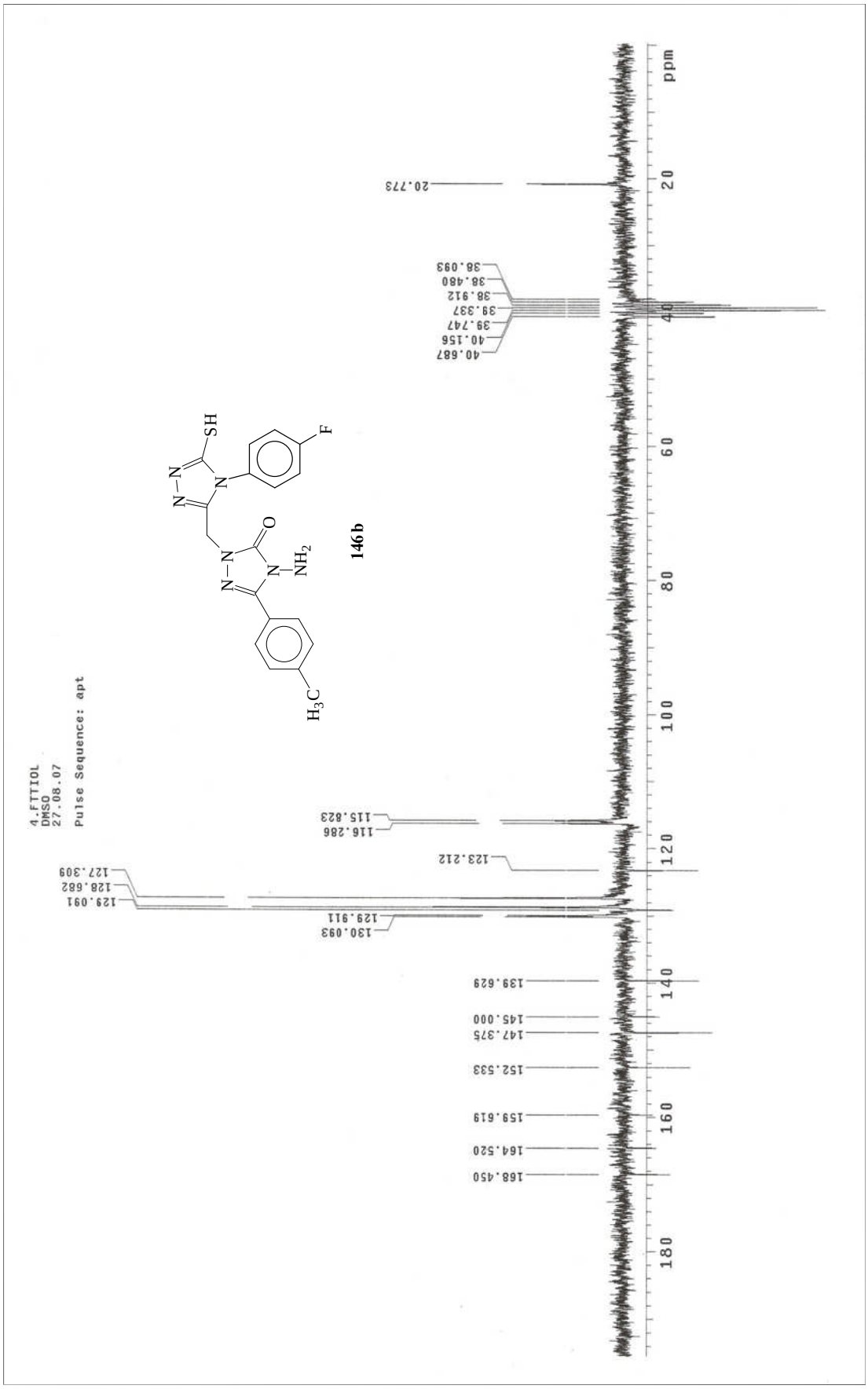
Ek Şekil 166. **146b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



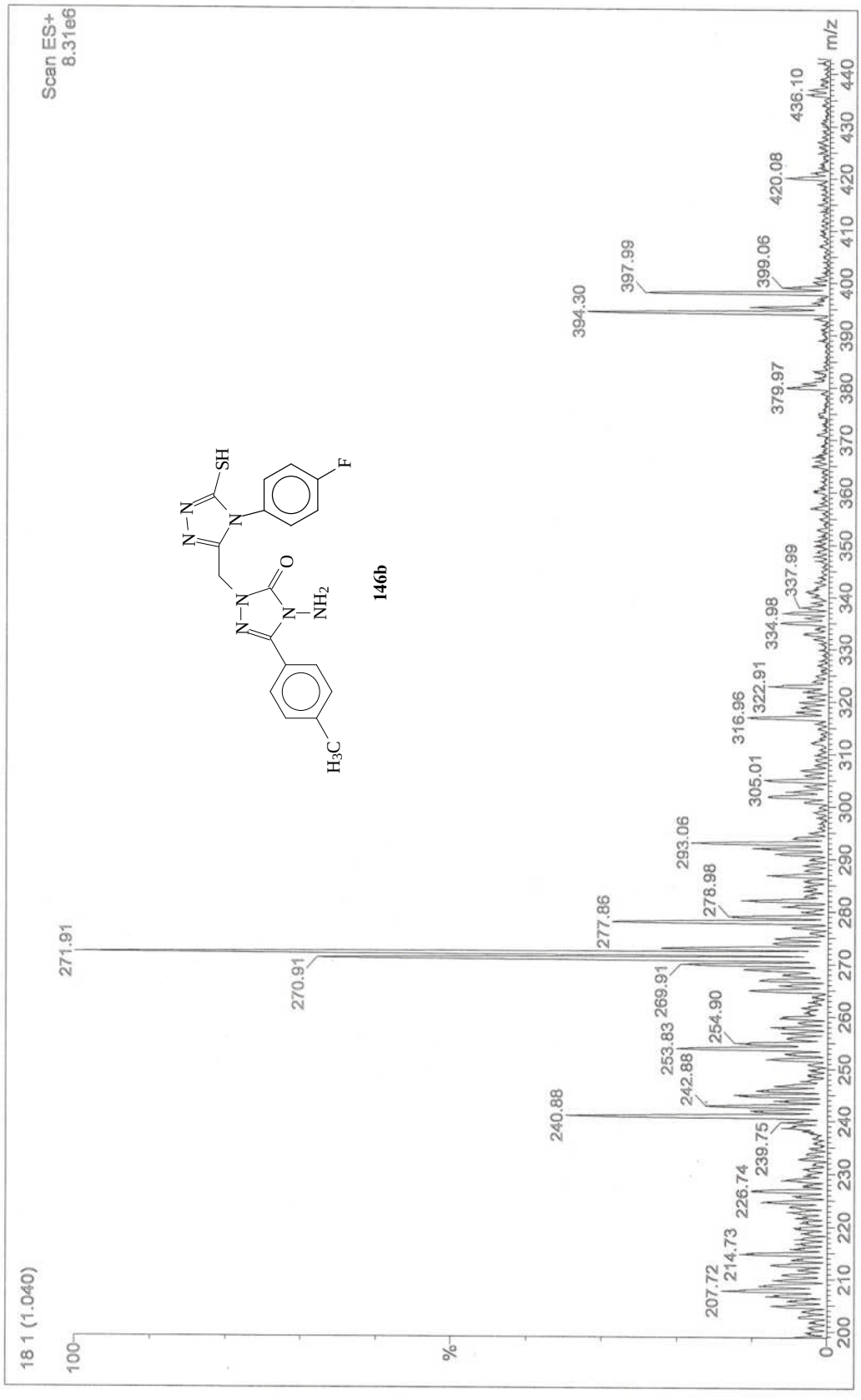
Ek Şekil 167. **146b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



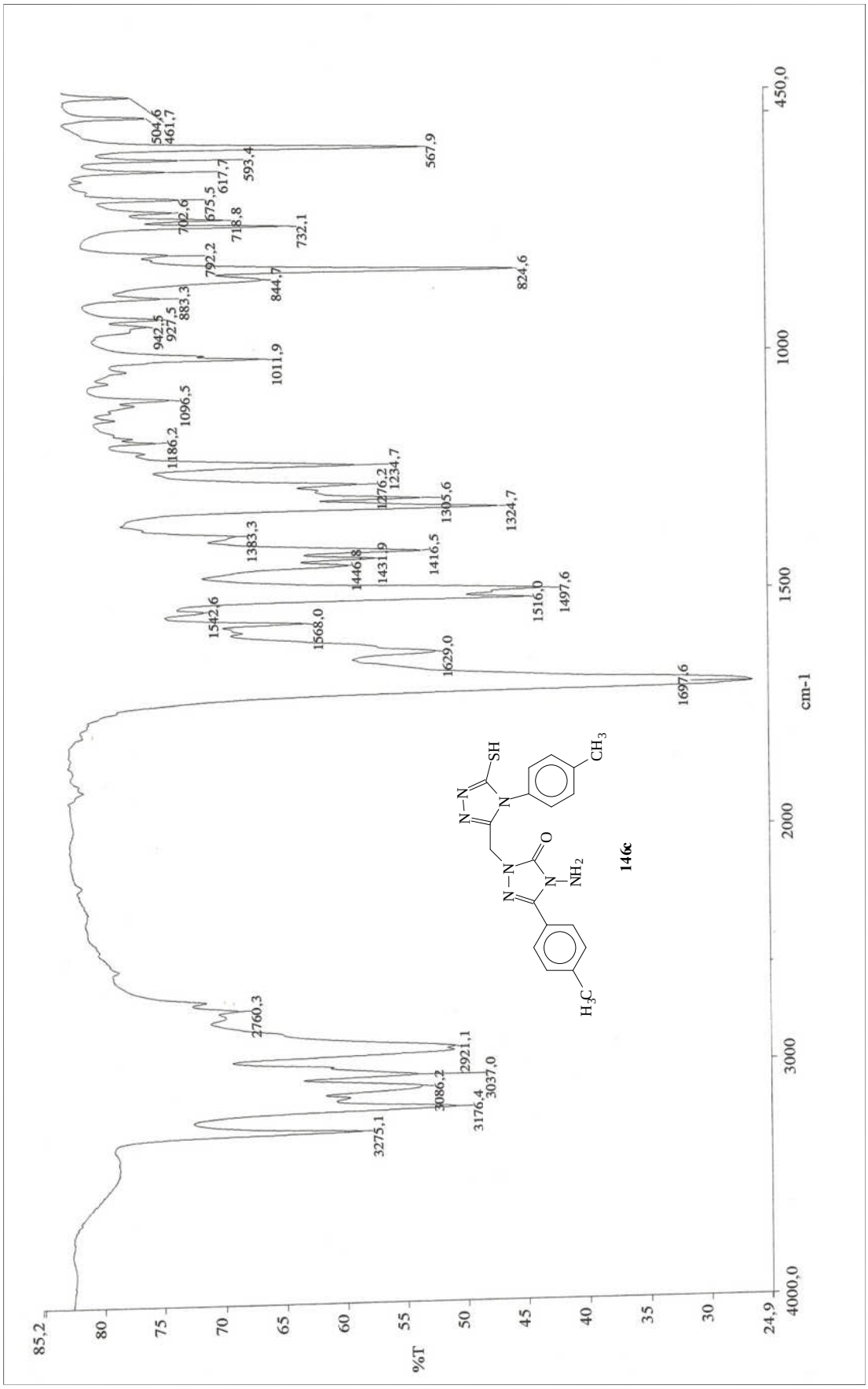
Ek Şekil 168. **146b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



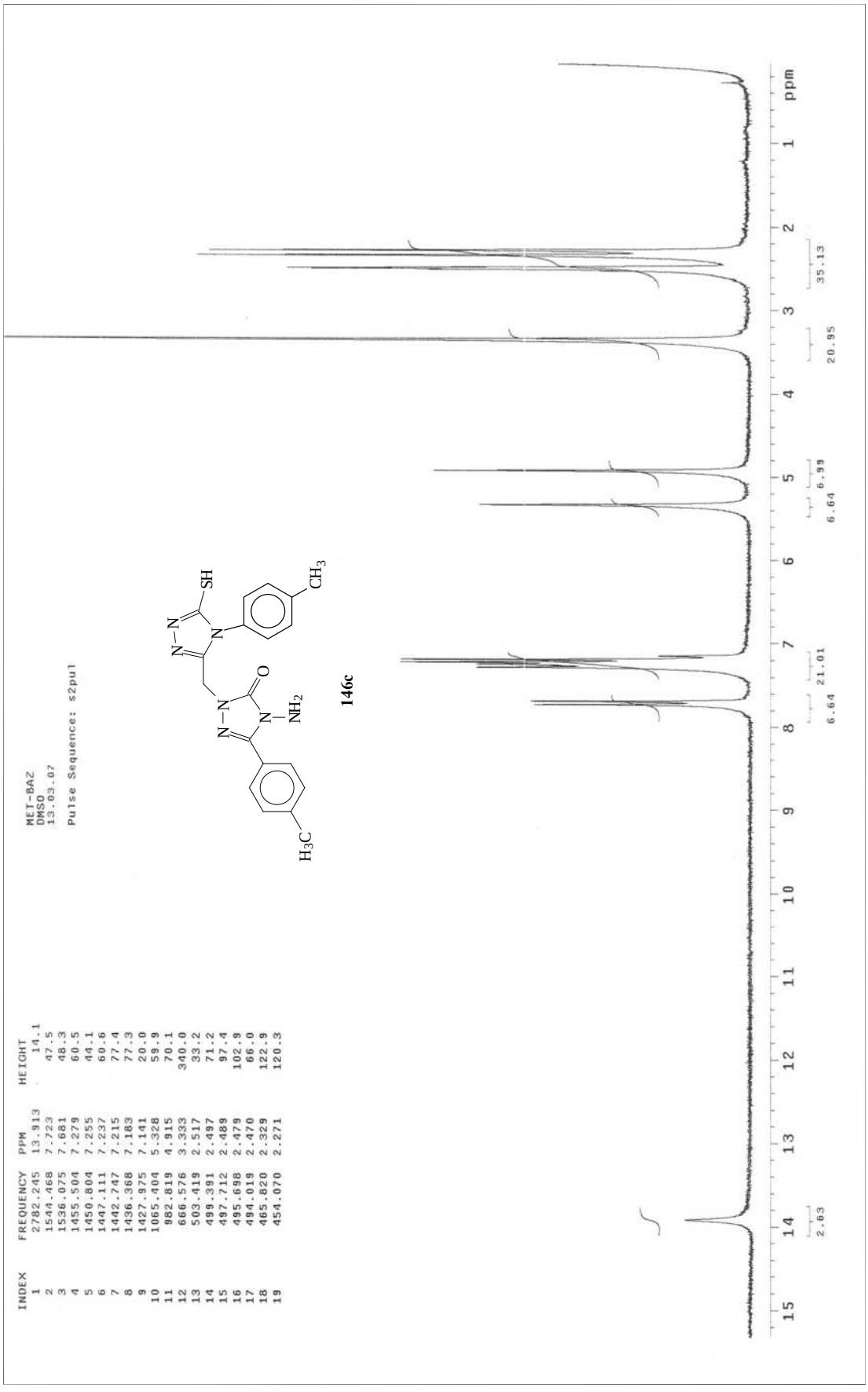
Ek Şekil 169. **146b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



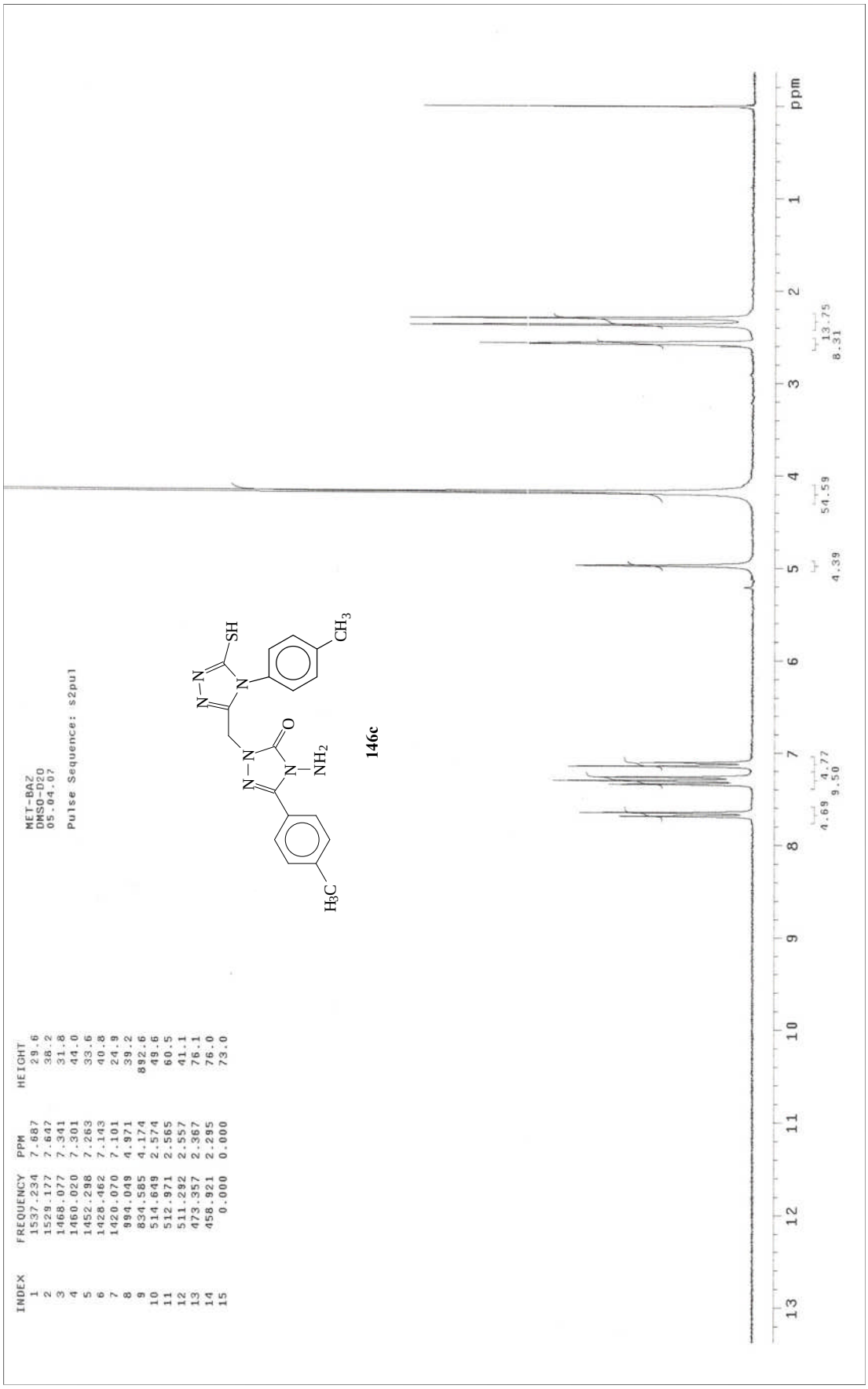
Ek Şekil 170. **146b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



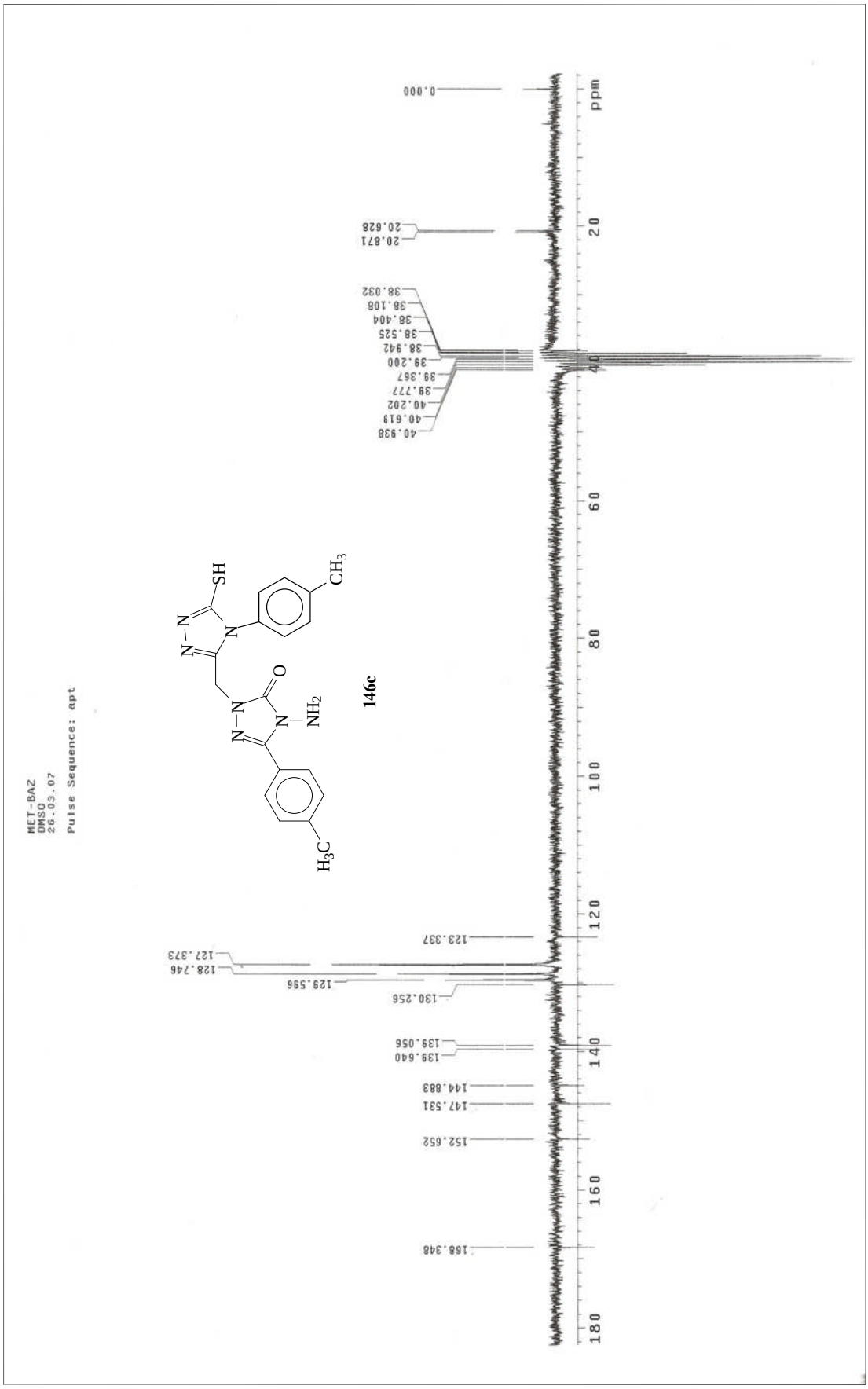
Ek Şekil 171. **146c** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



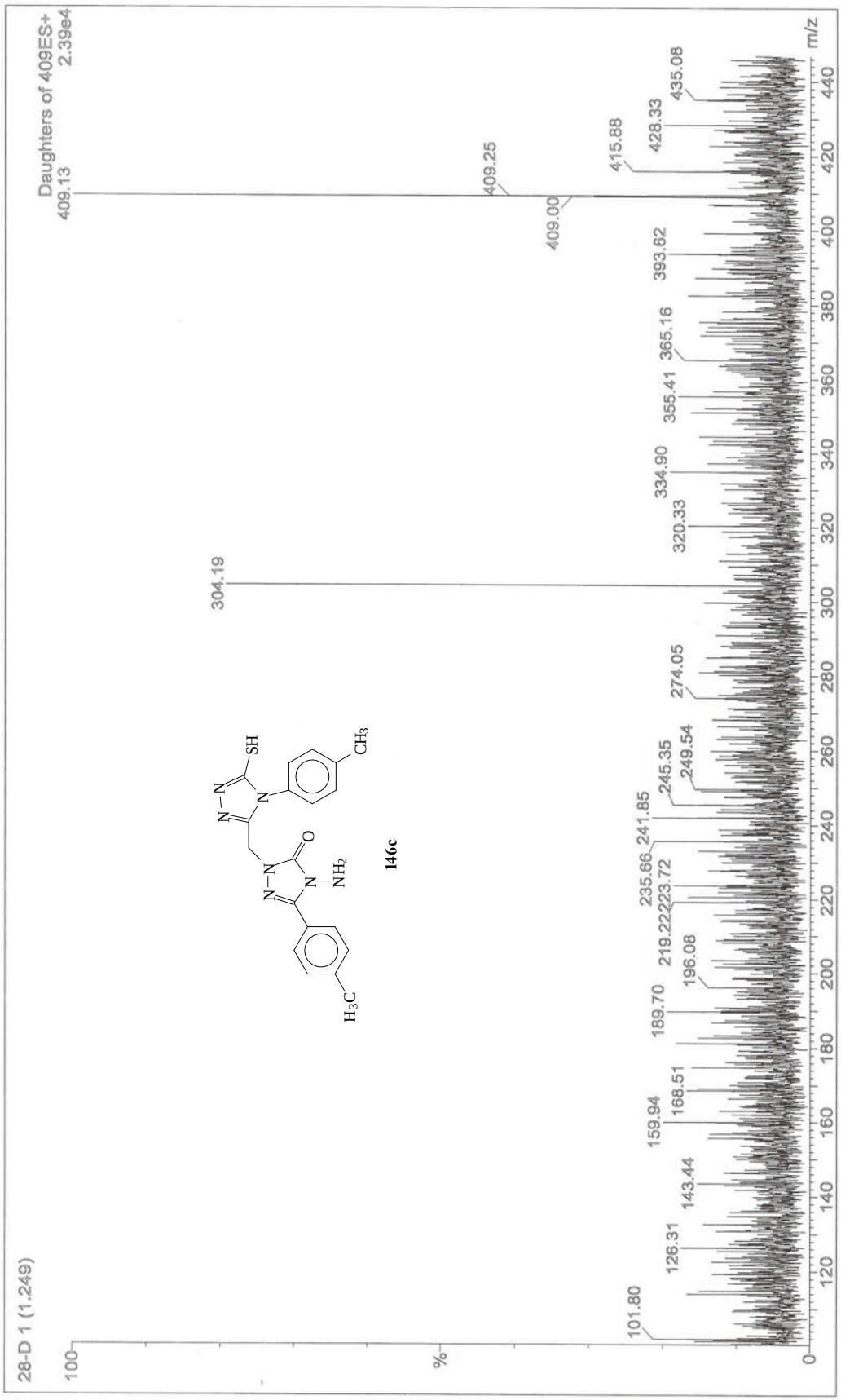
Ek Şekil 172. **146c** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



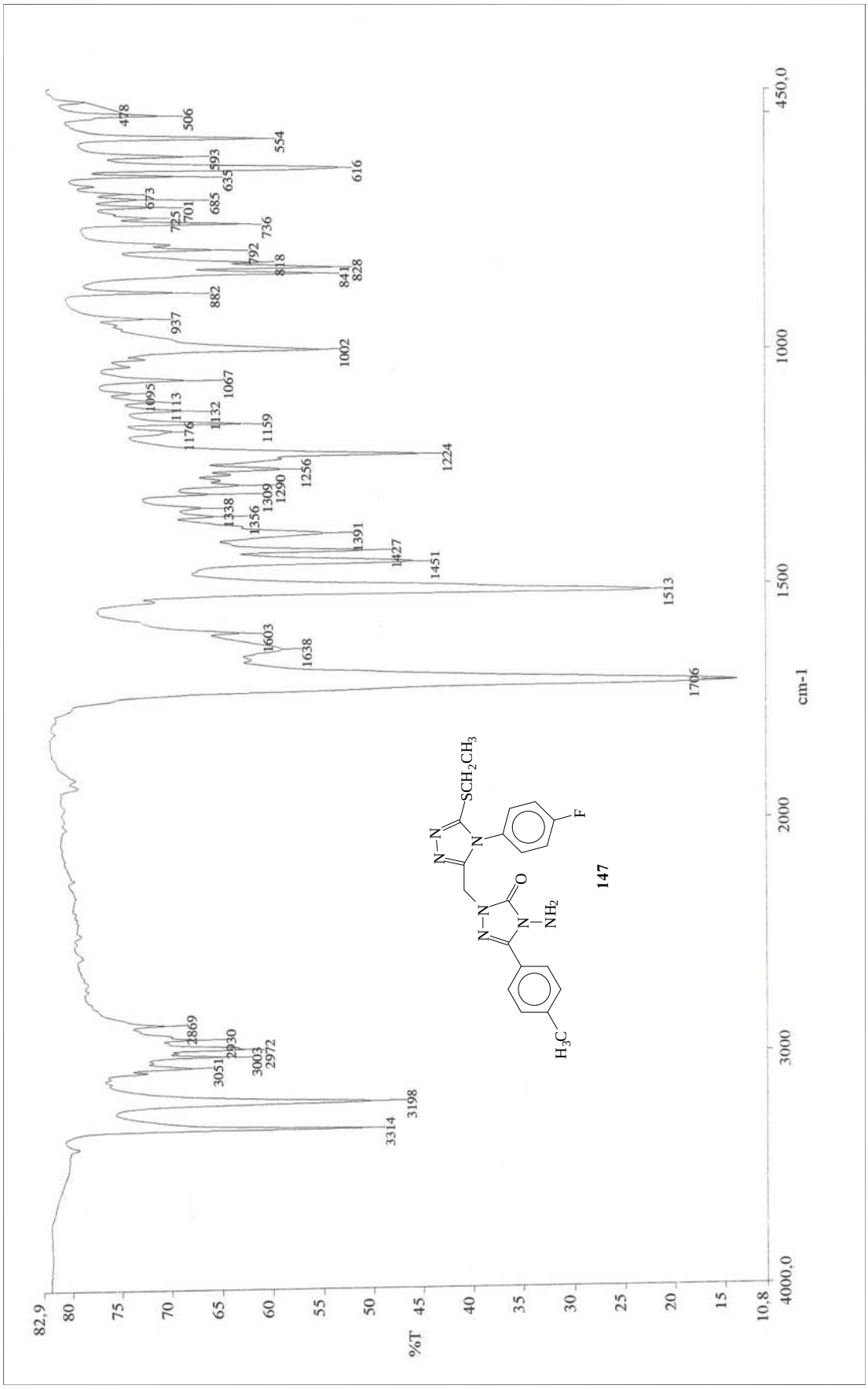
Ek Şekil 173. **146c** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



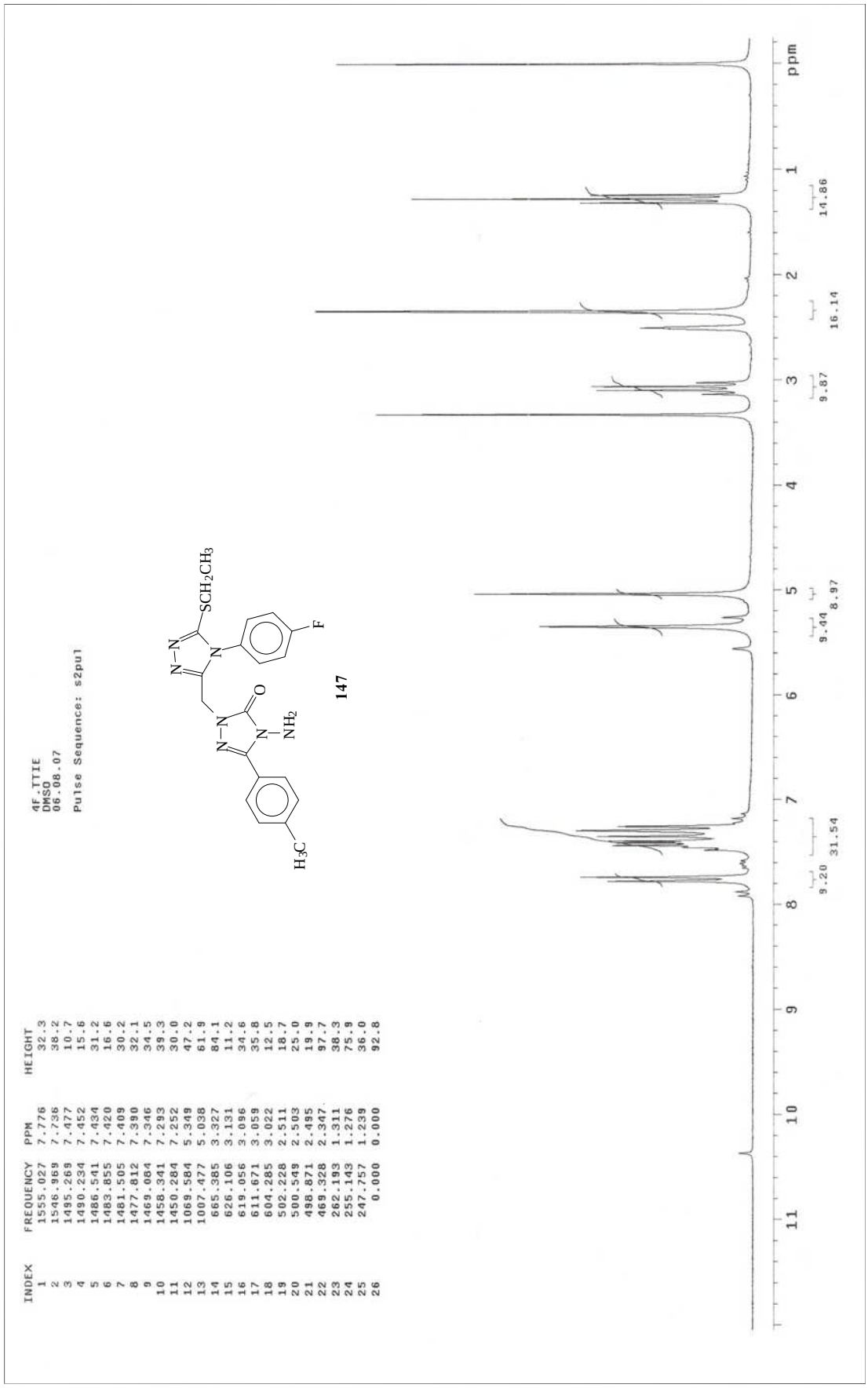
Ek Şekil 174. **146c** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



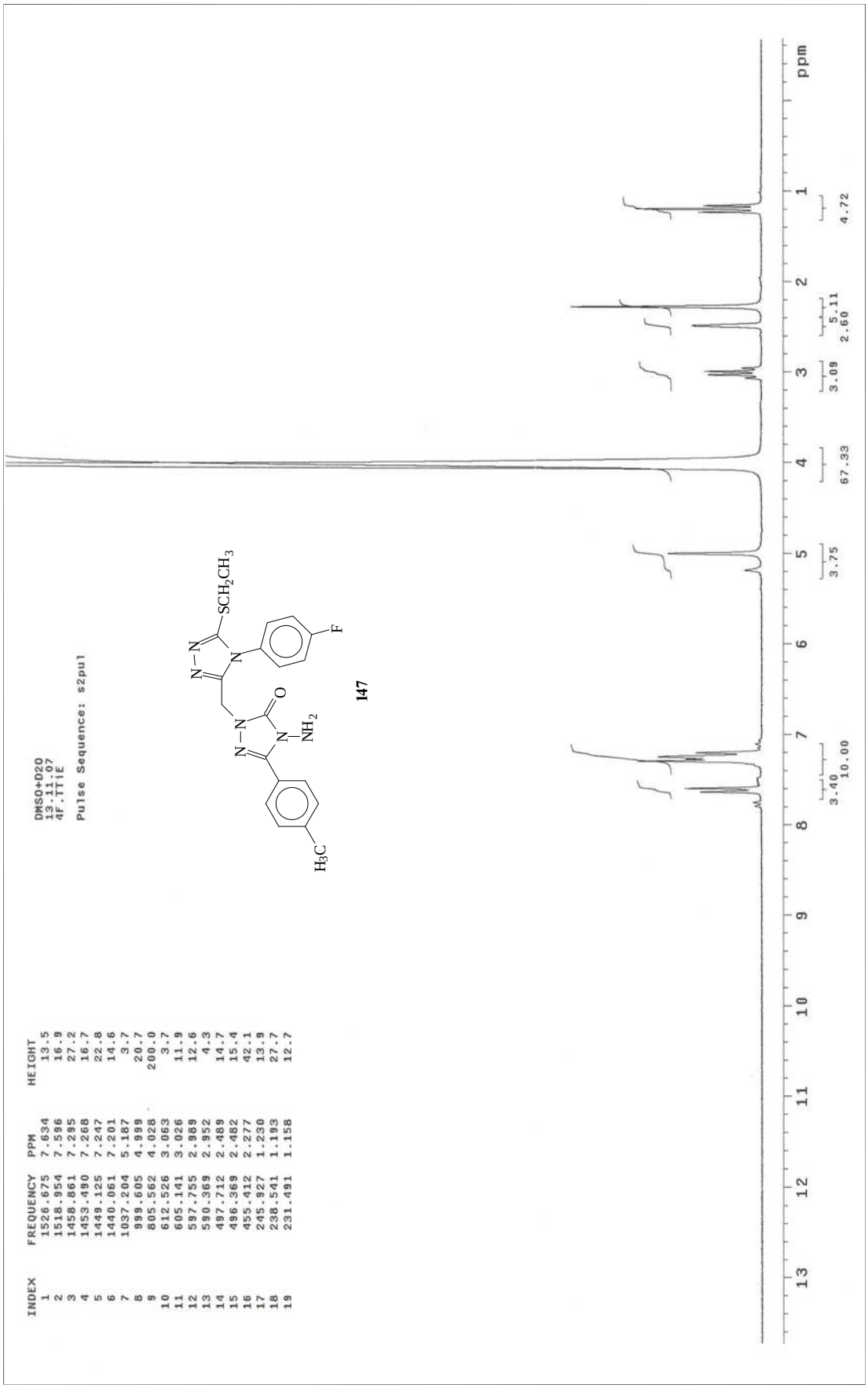
Ek Şekil 175. **146c** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



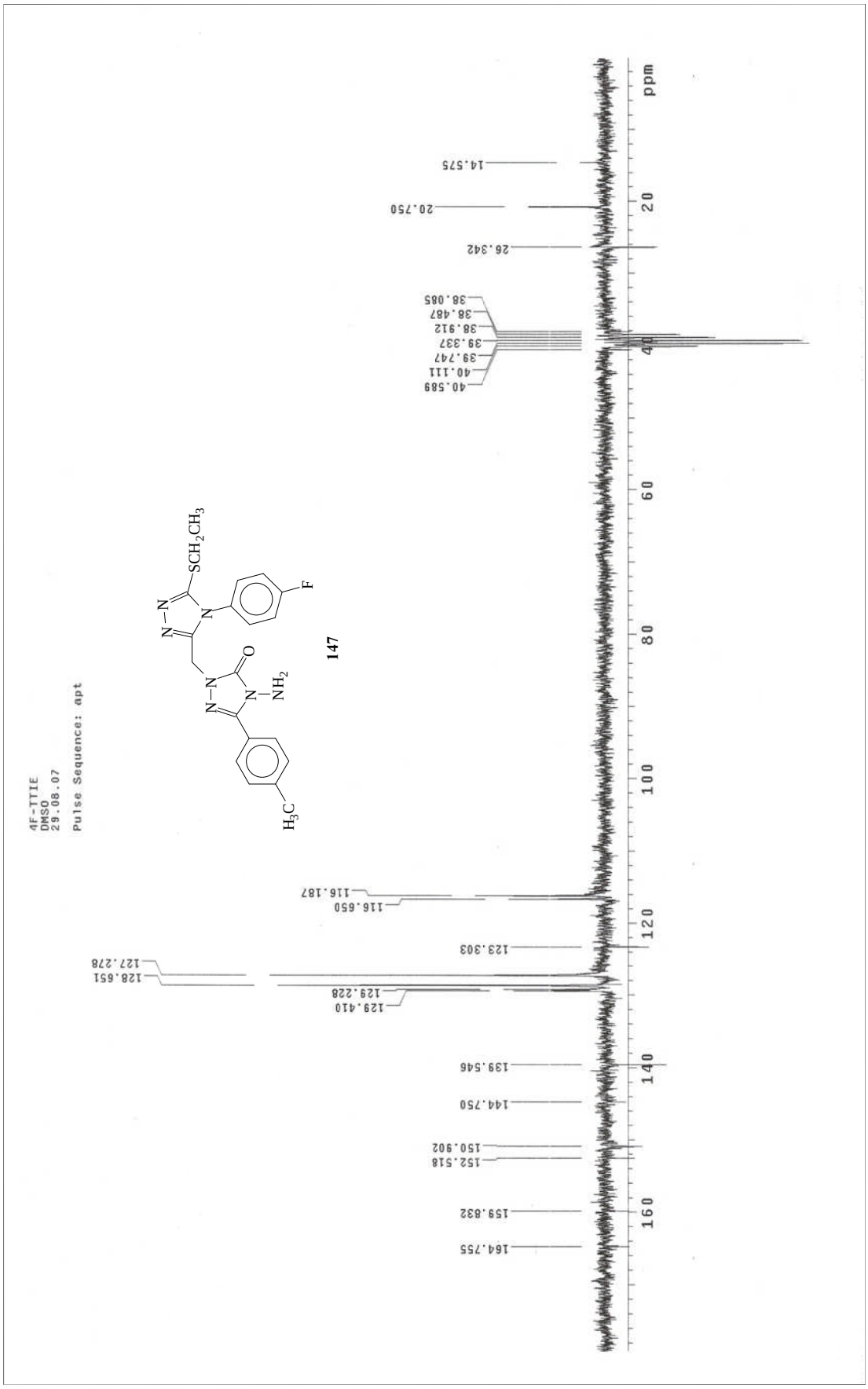
Ek Şekil 176. **147** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



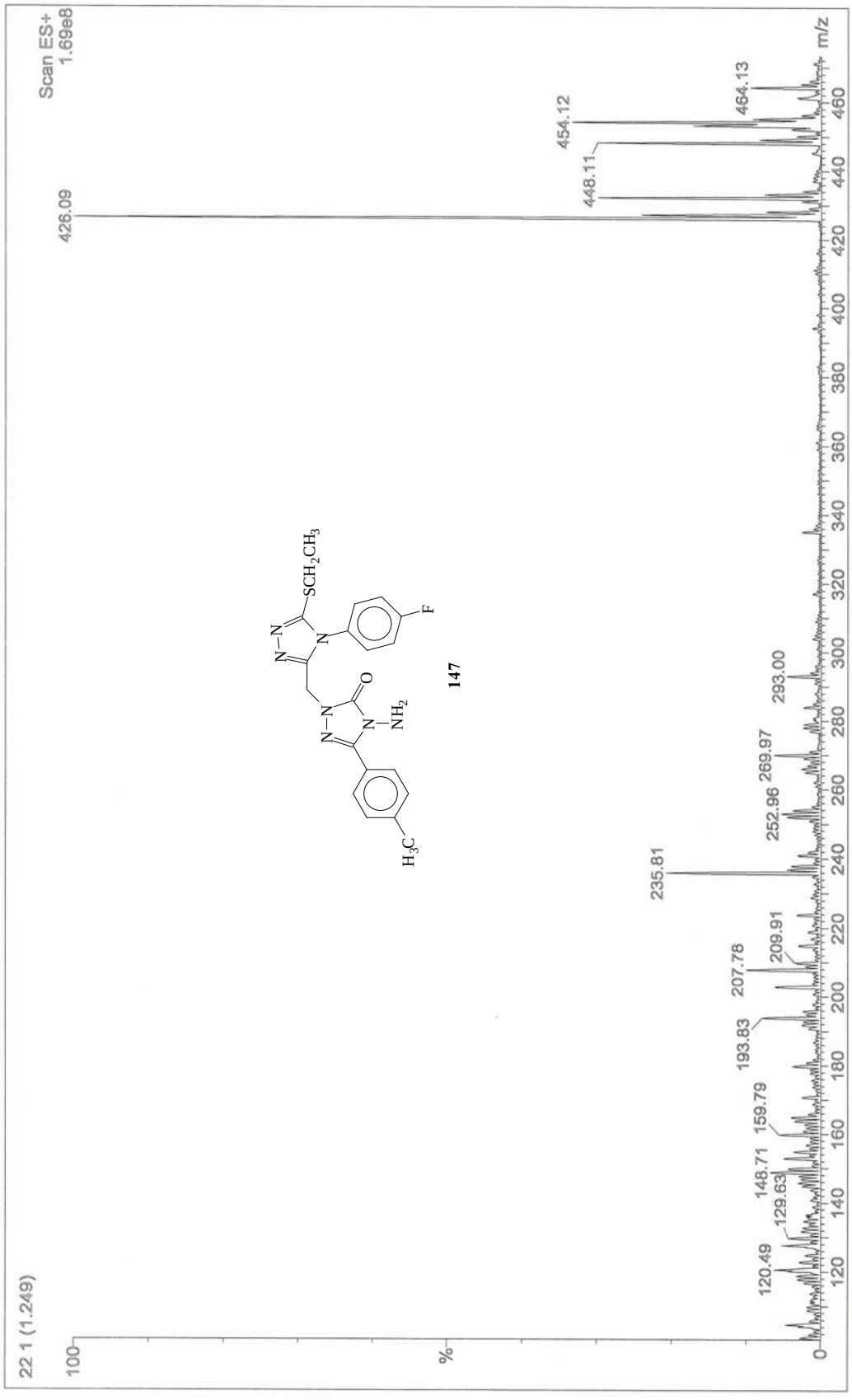
Ek Şekil 177. **147** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 178. **147** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)

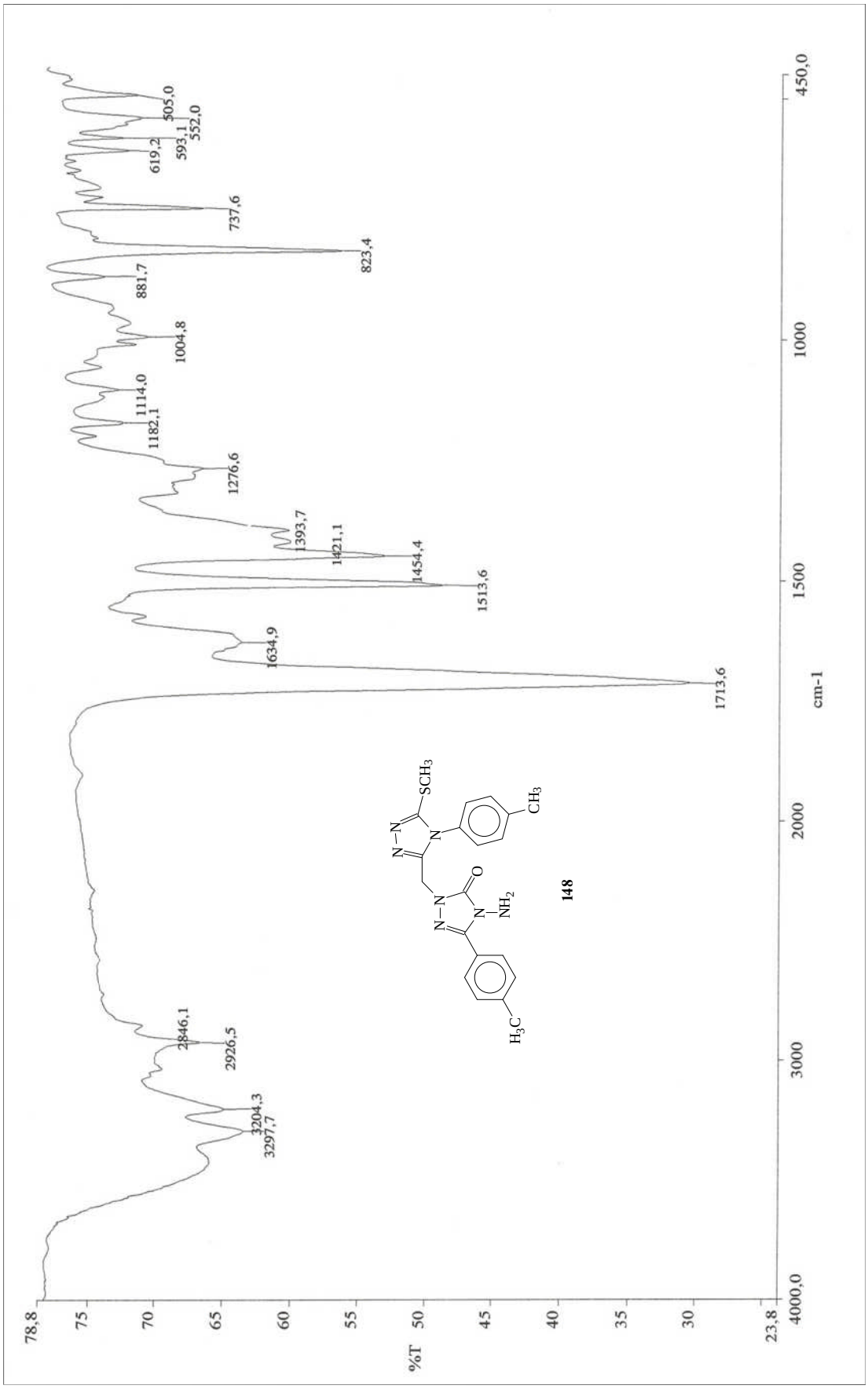


Ek Şekil 179. **147** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

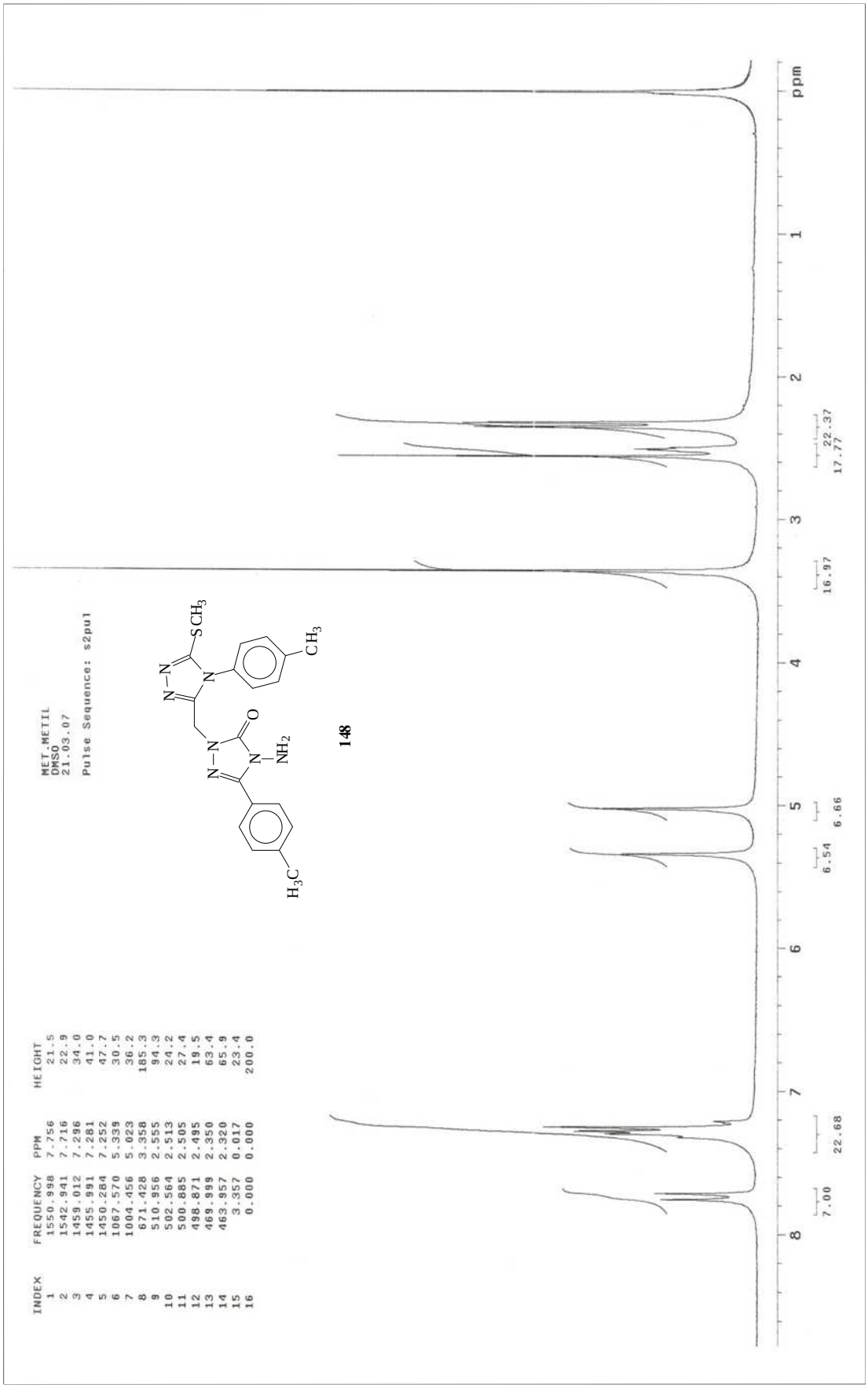


147

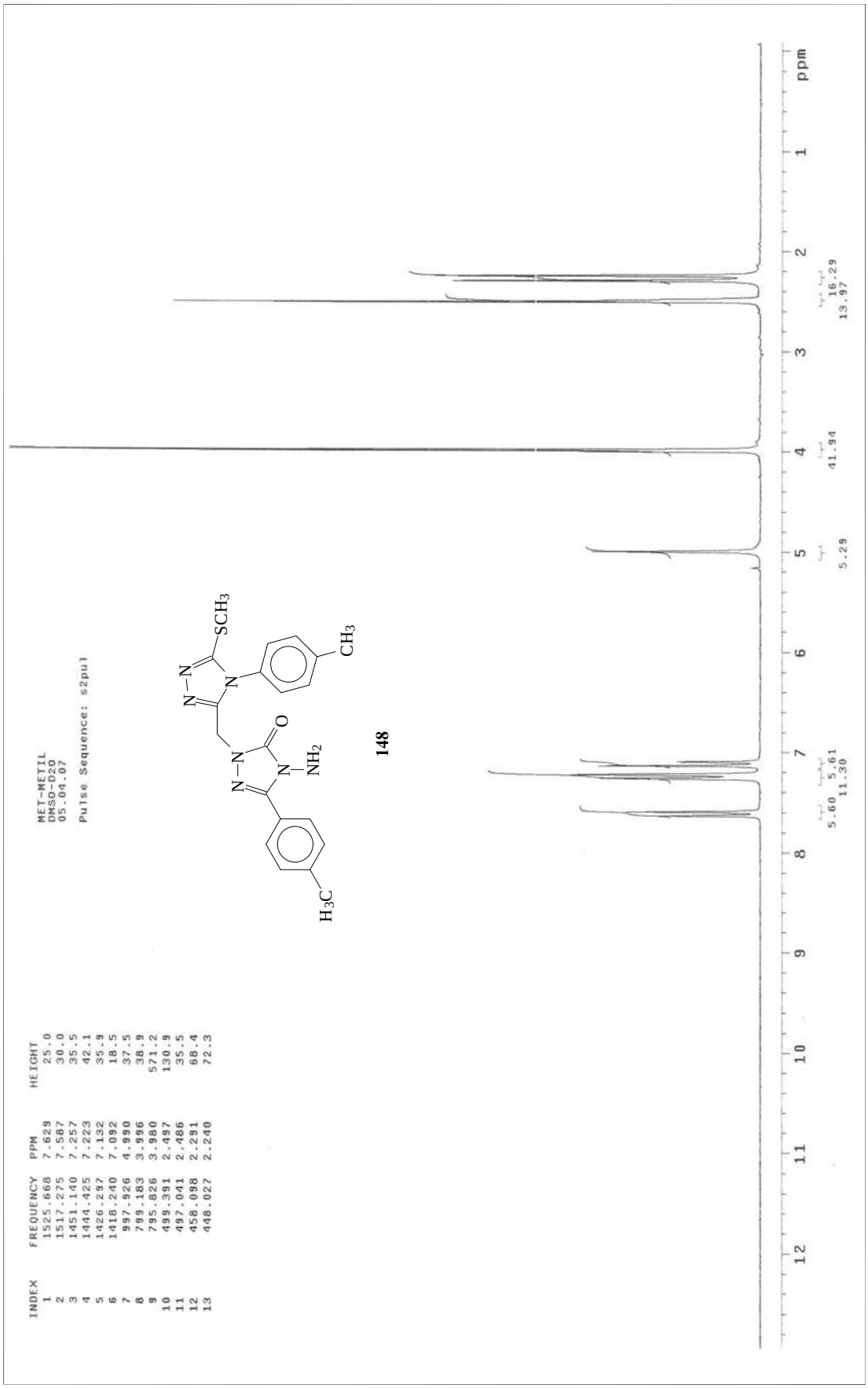
Ek Şekil 180. **147** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



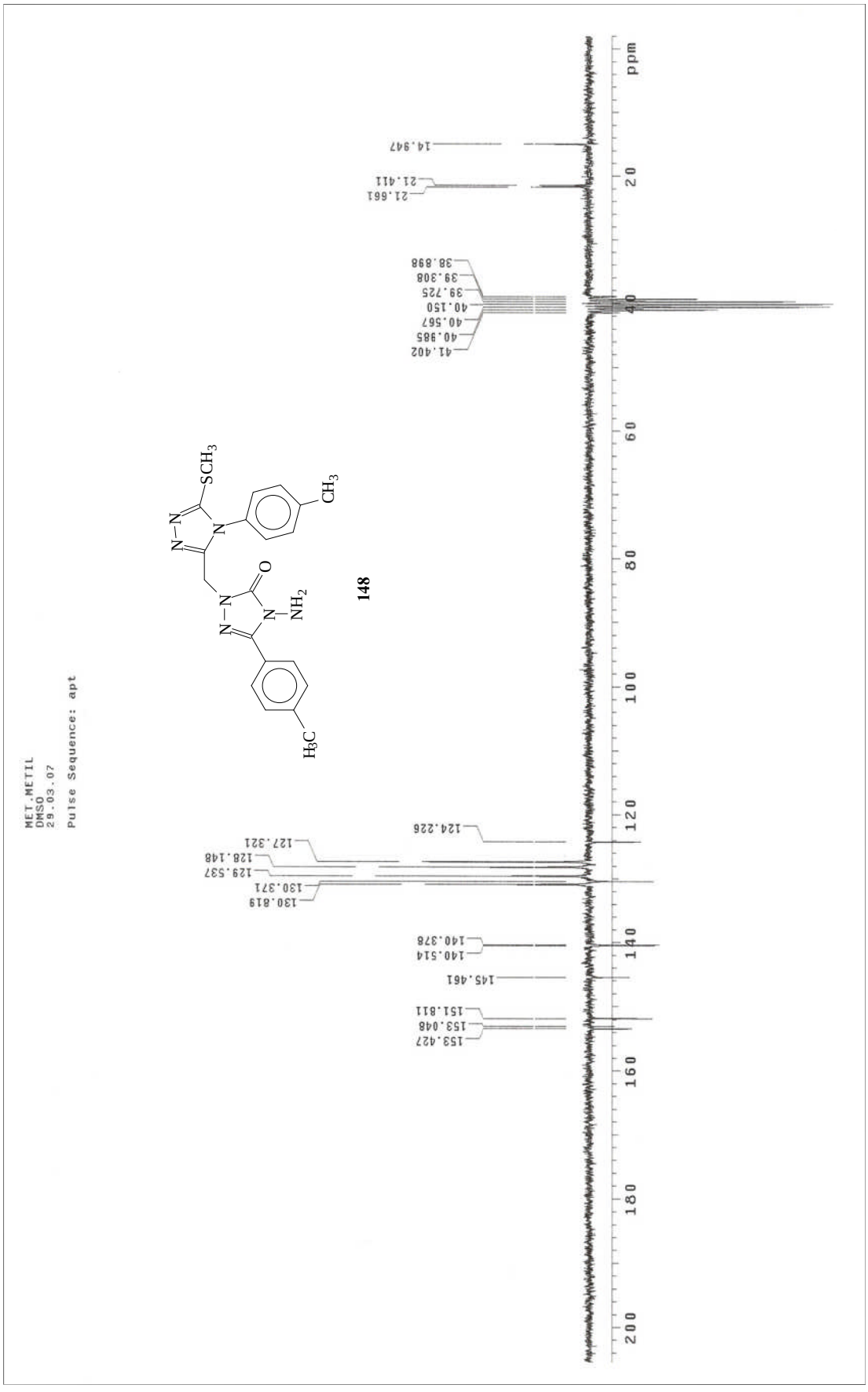
Ek Şekil 181. **148** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



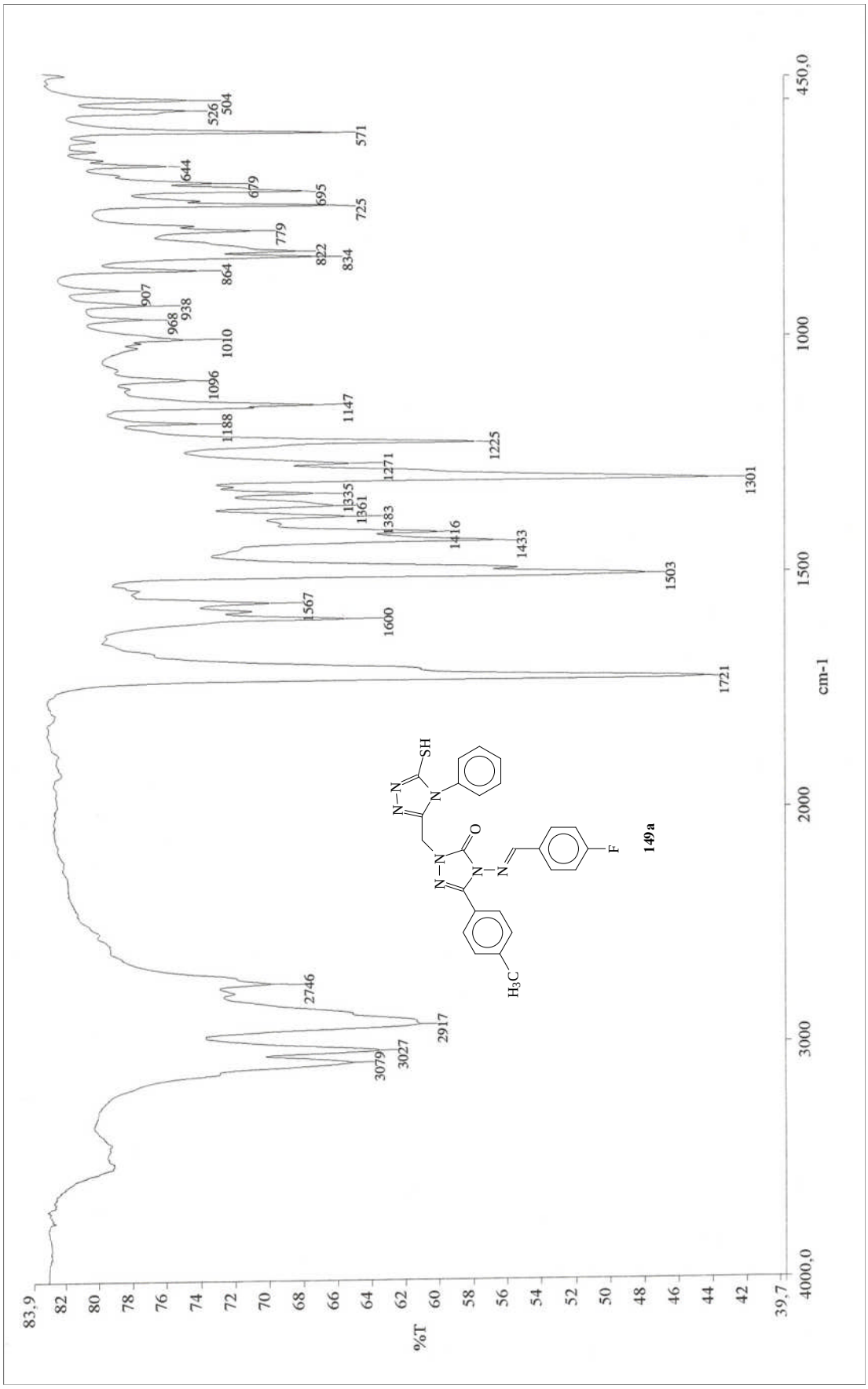
Ek Şekil 182. **148** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



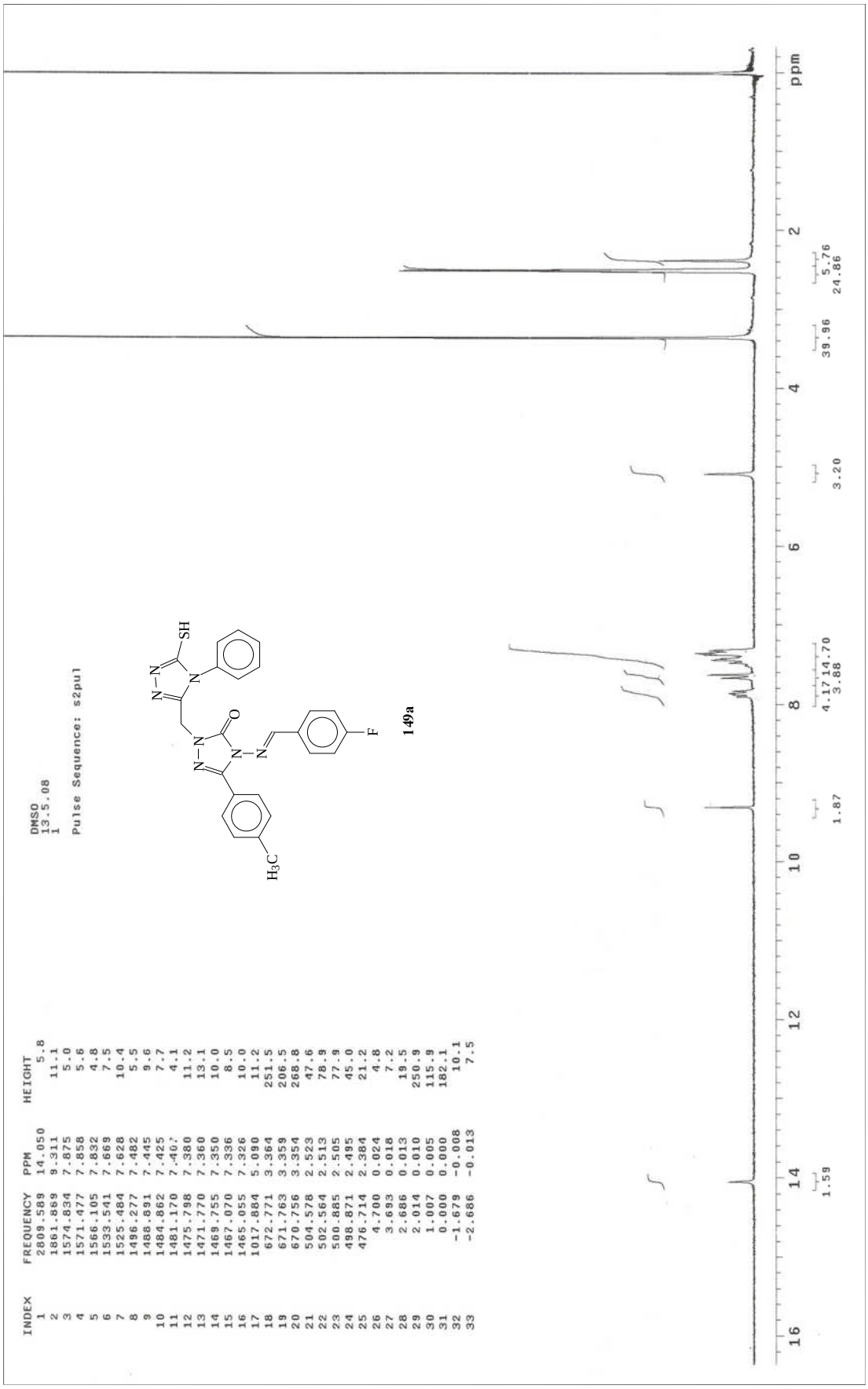
Ek Şekil 183. **148** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



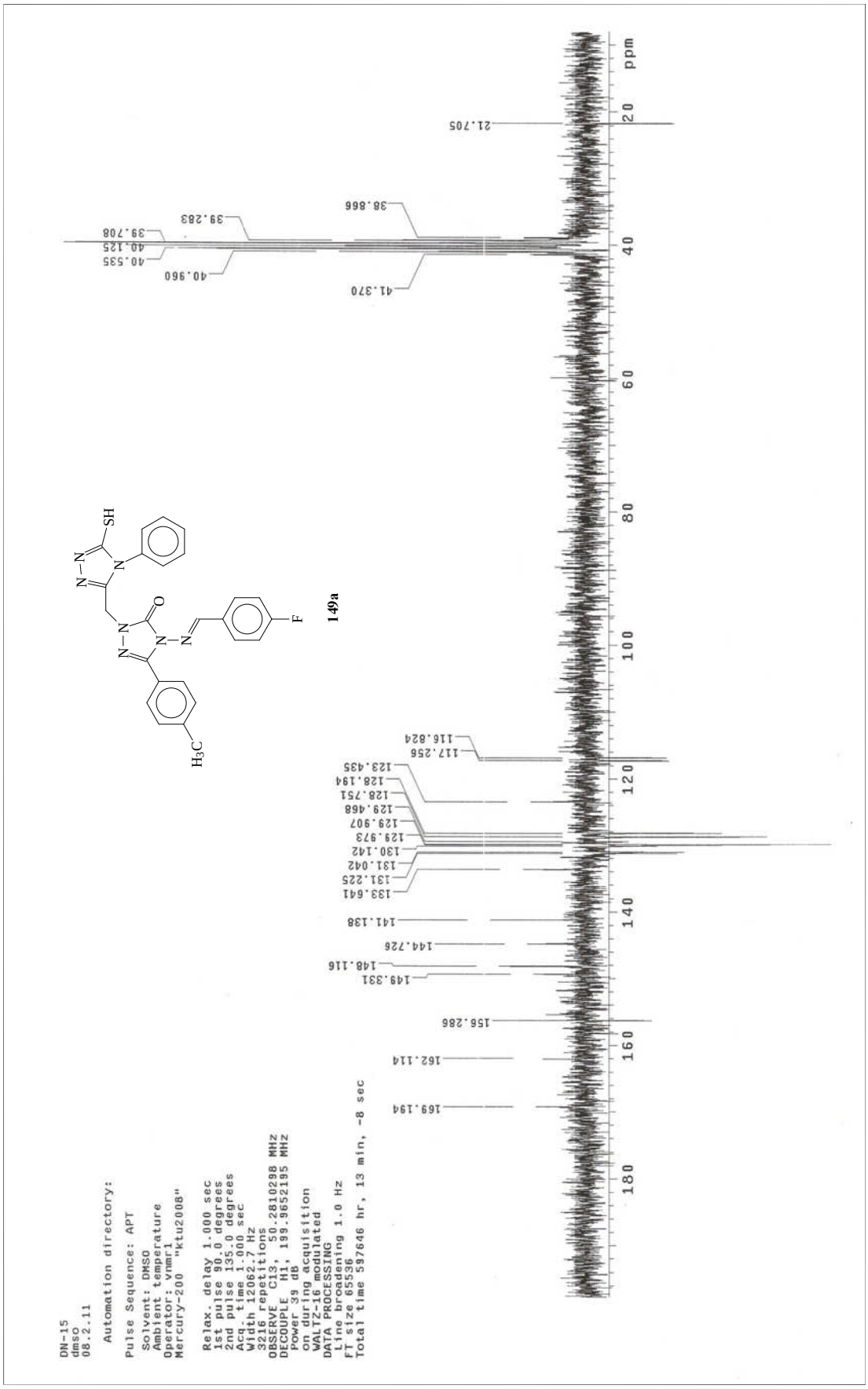
Ek Şekil 184. **148** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



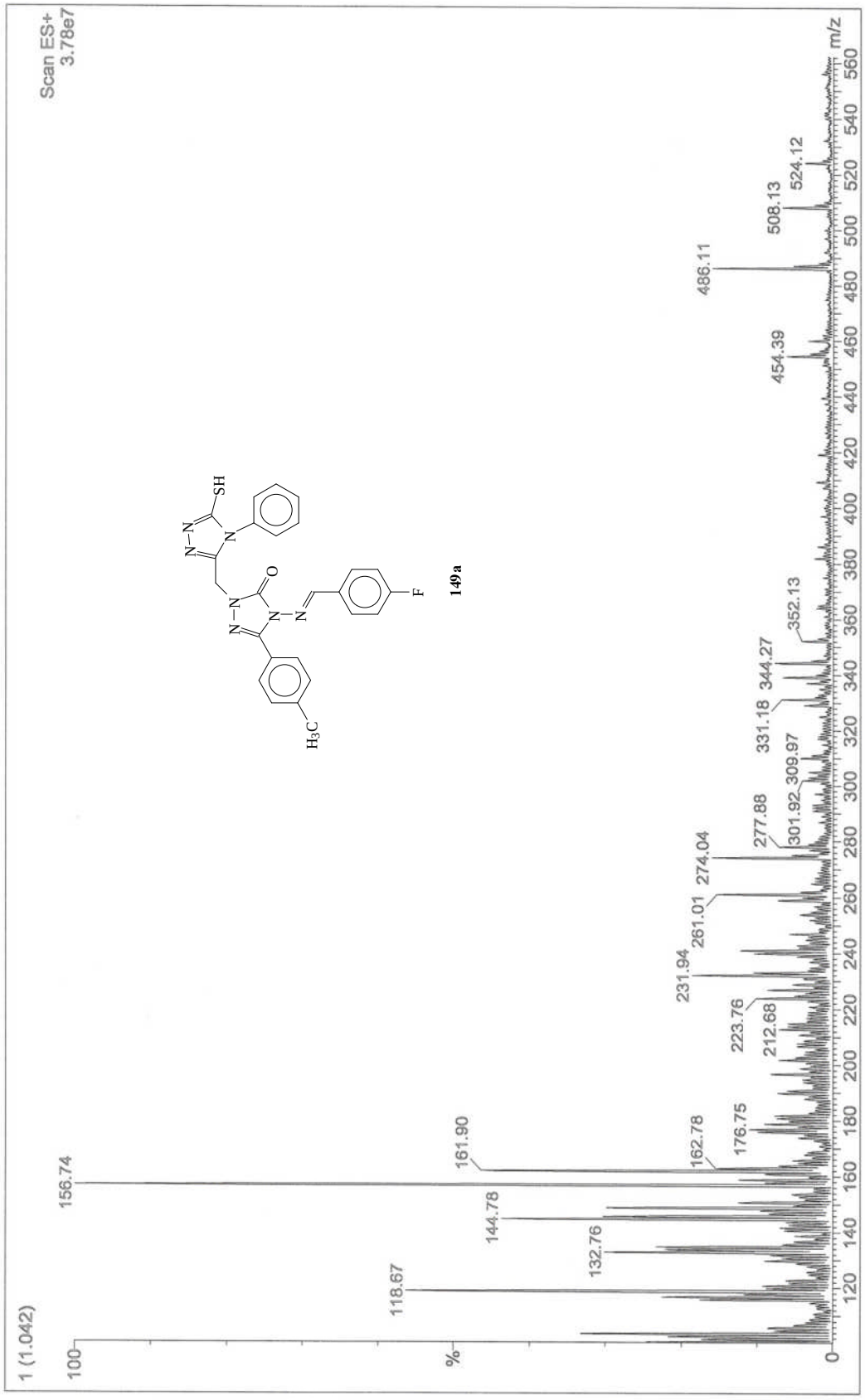
Ek Şekil 185. **149a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



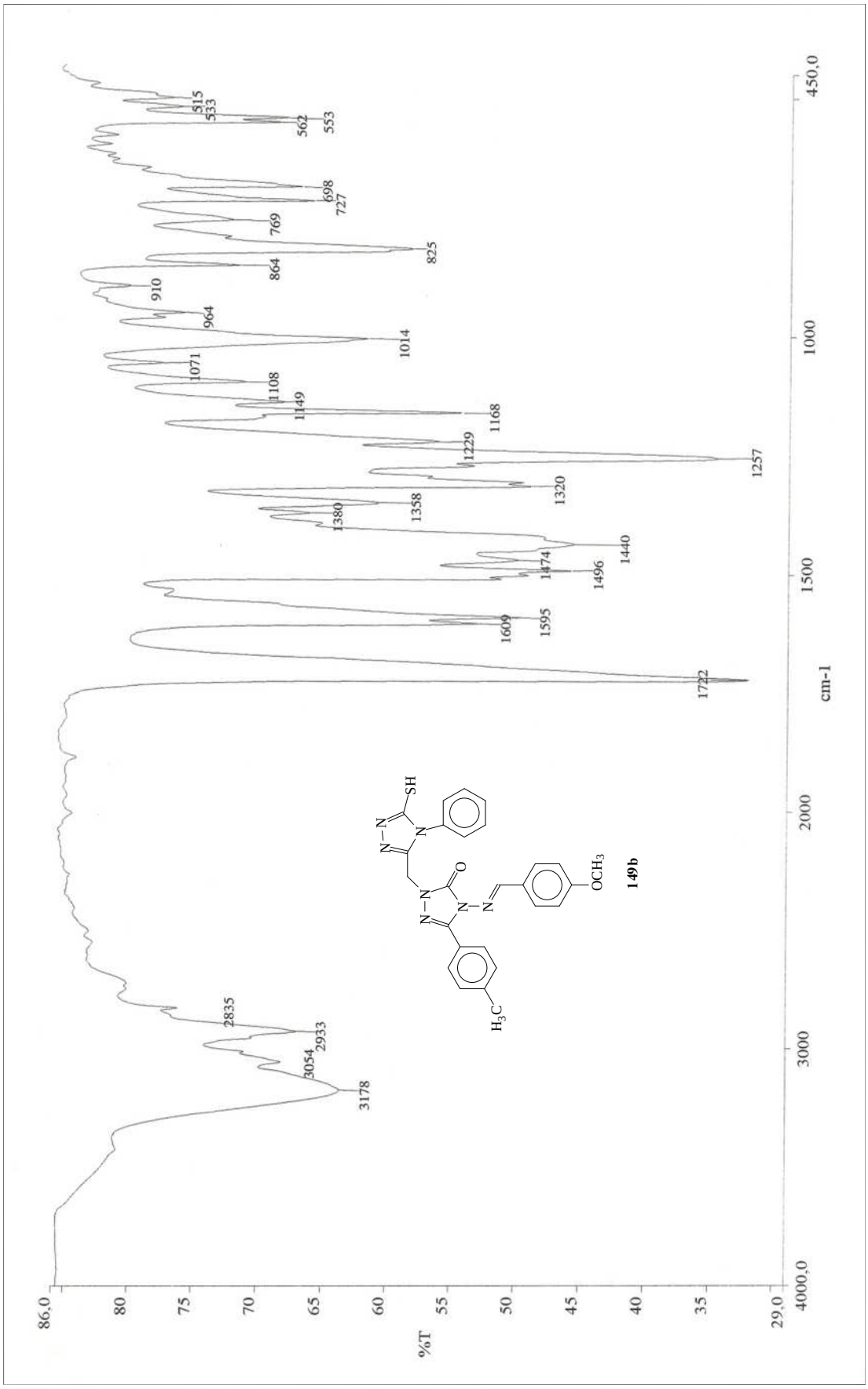
Ek Şekil 186. **149a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



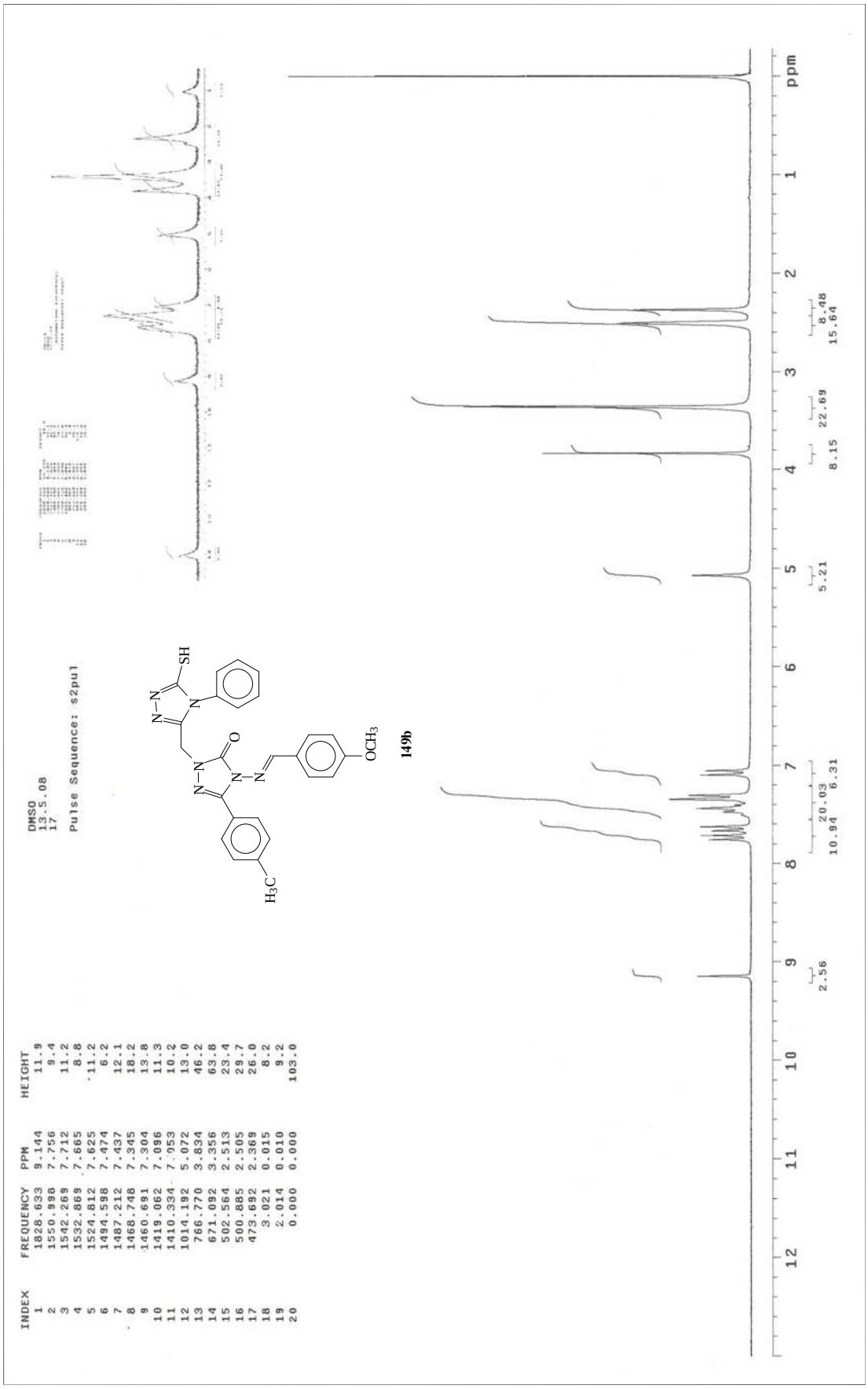
Ek Şekil 187. **149a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



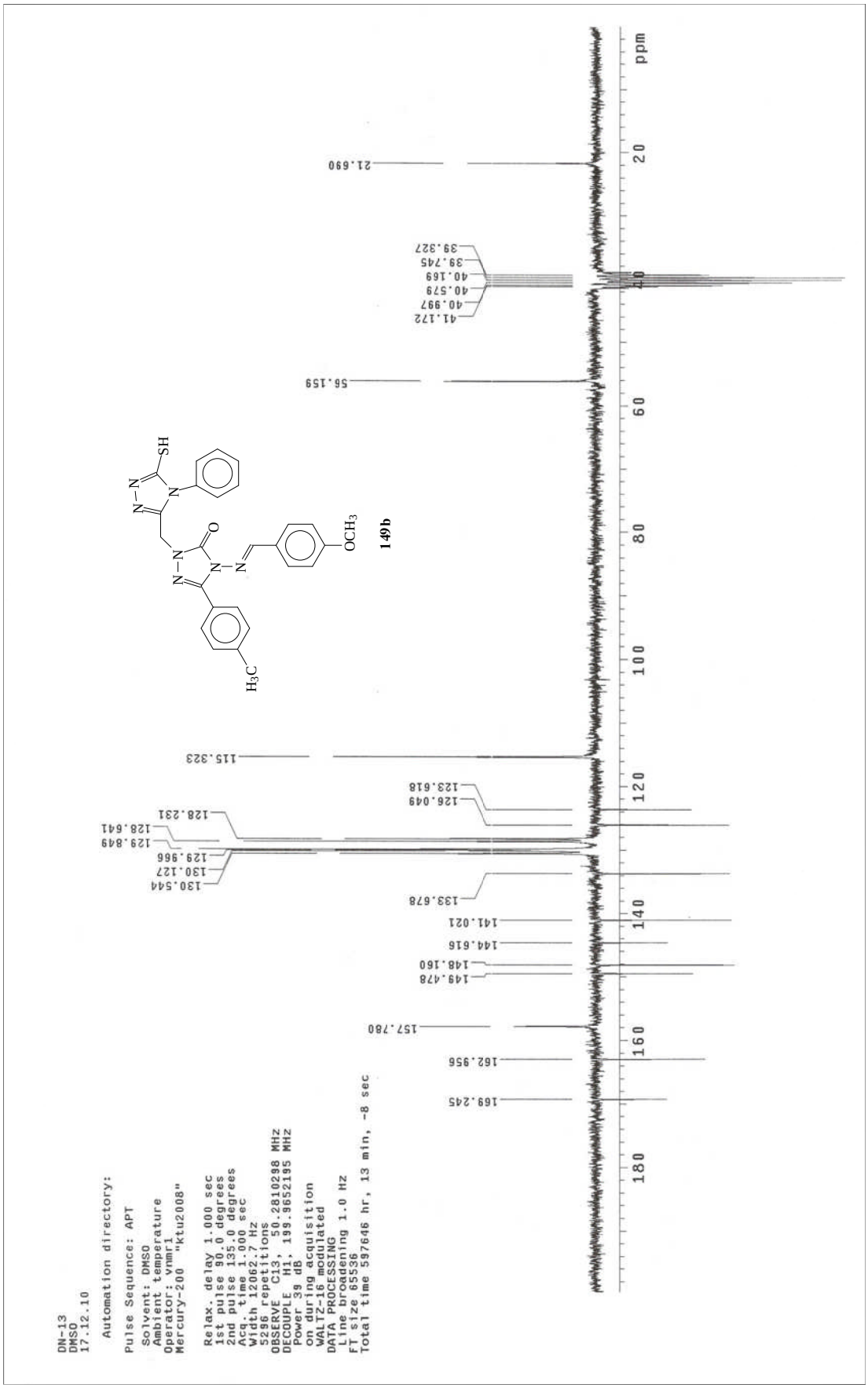
Ek Şekil 188. **149a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



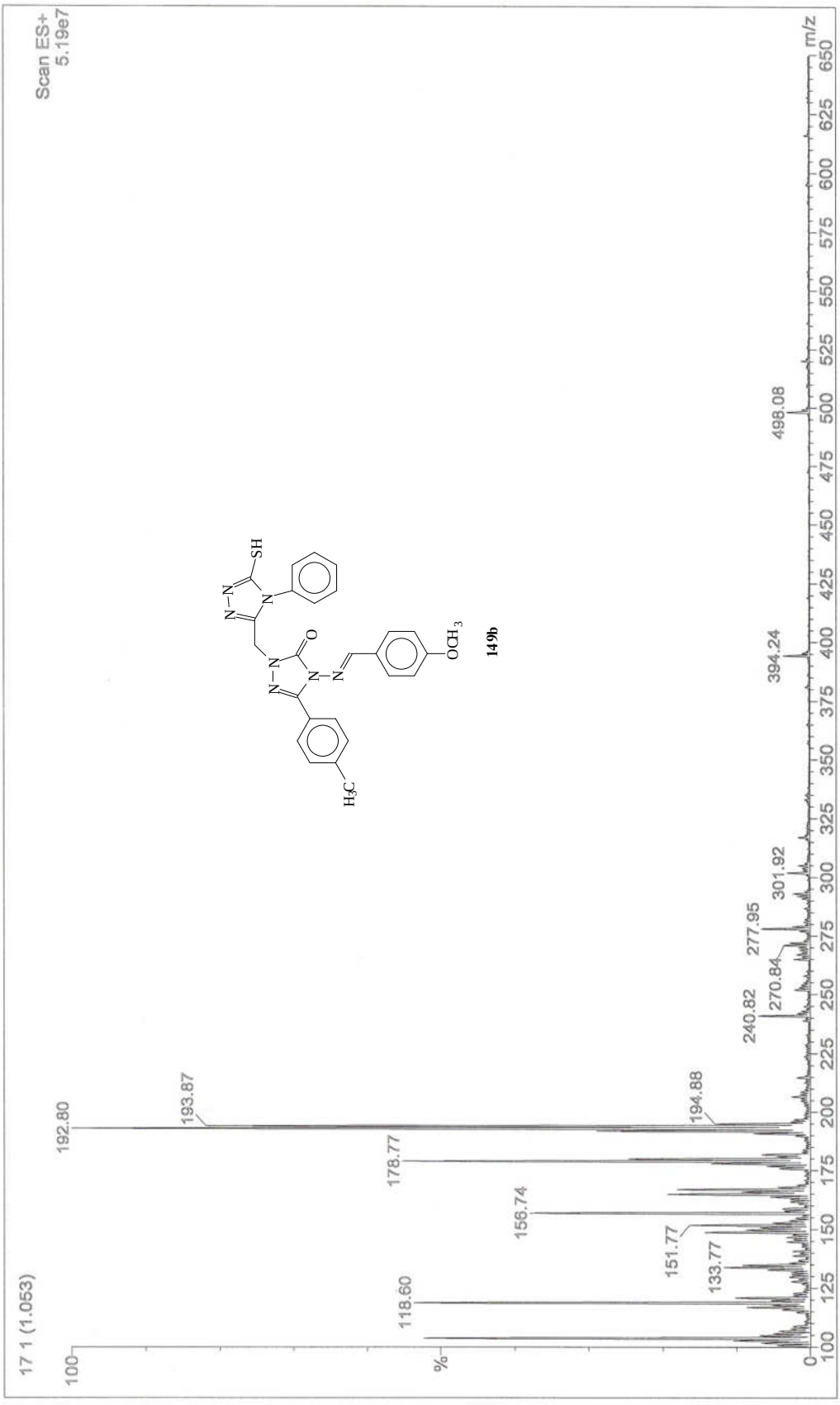
Ek Şekil 189. **149b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



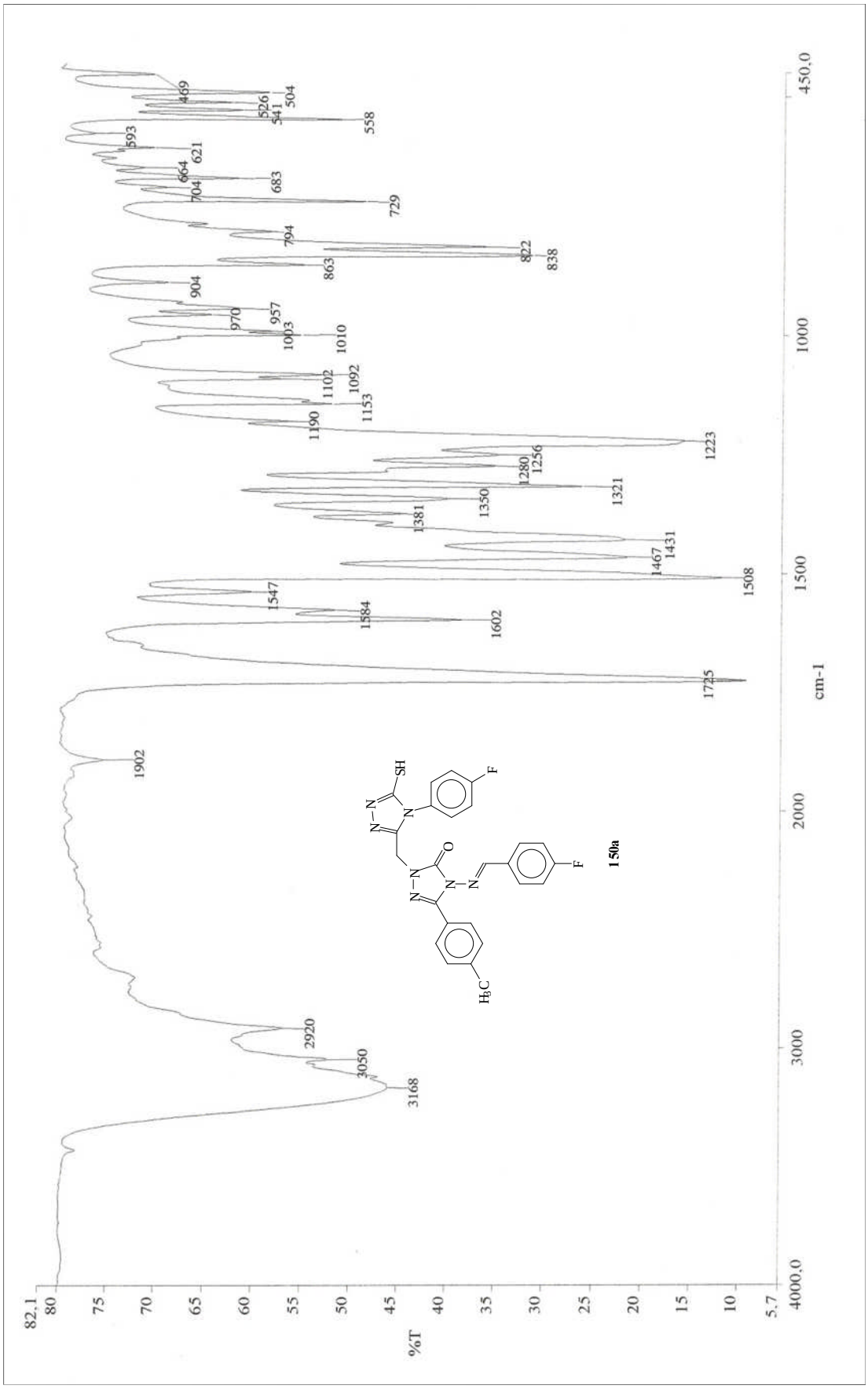
Ek Şekil 190. **149b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



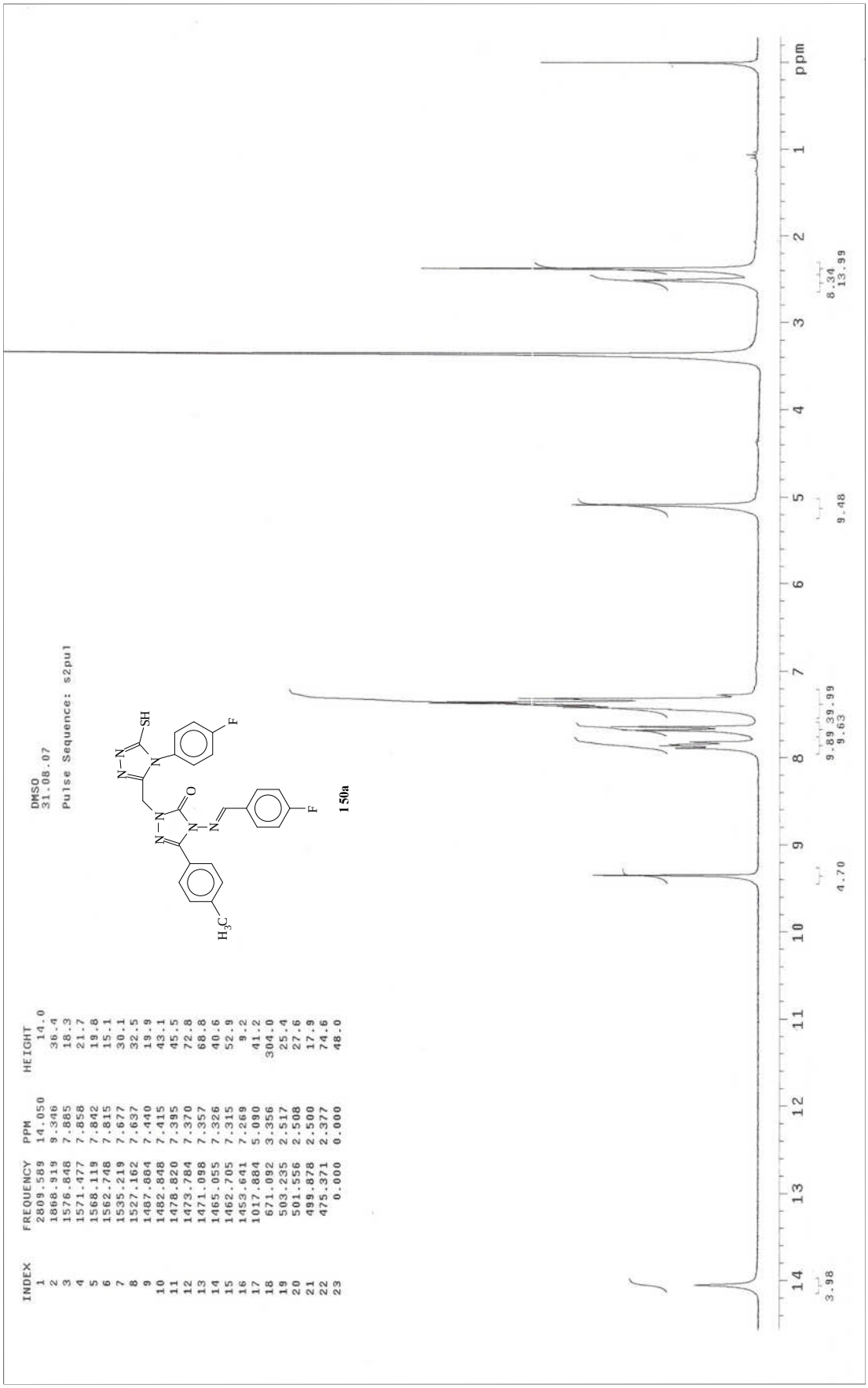
Ek Şekil 191. **149b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



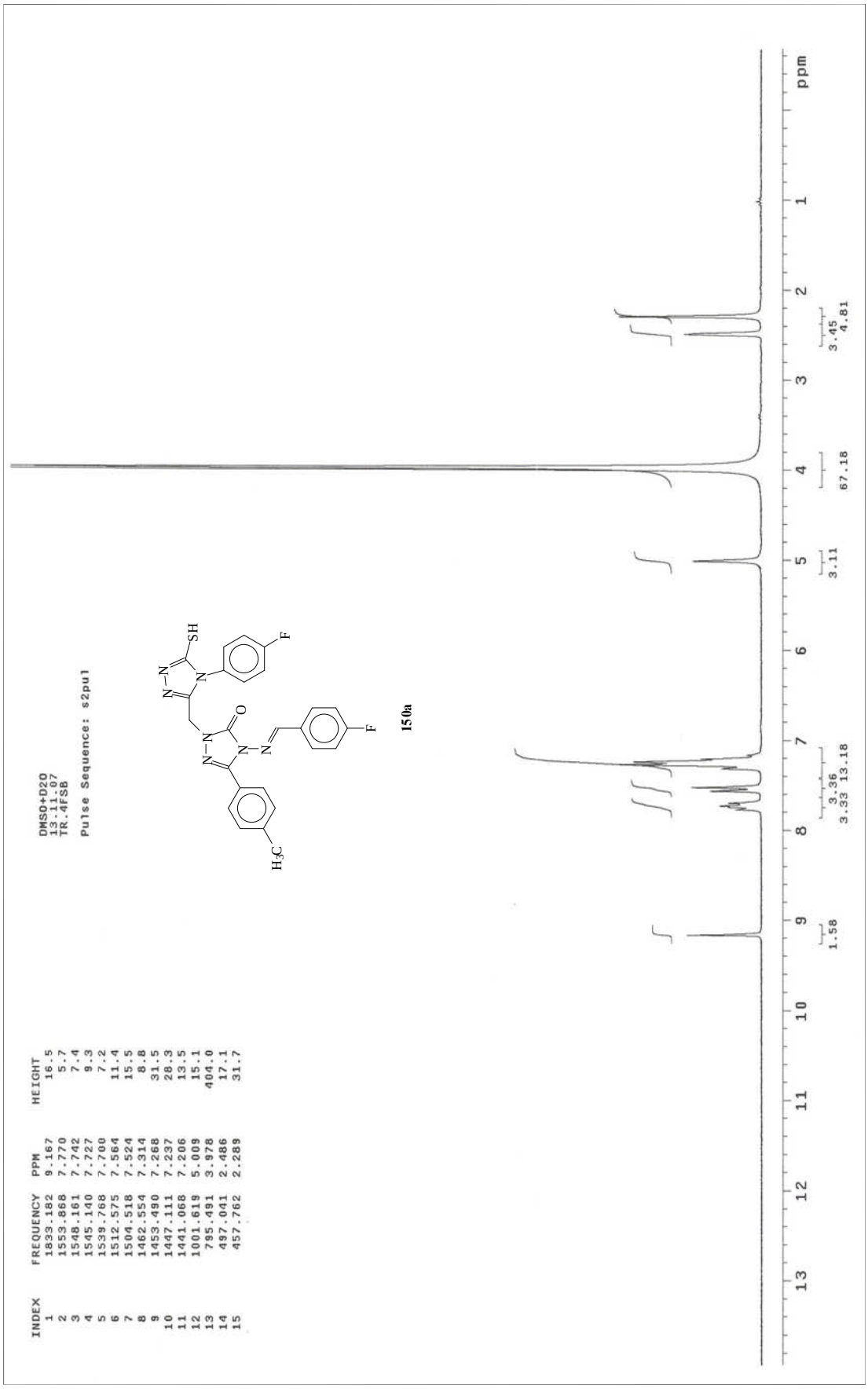
Ek Şekil 192. **149b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



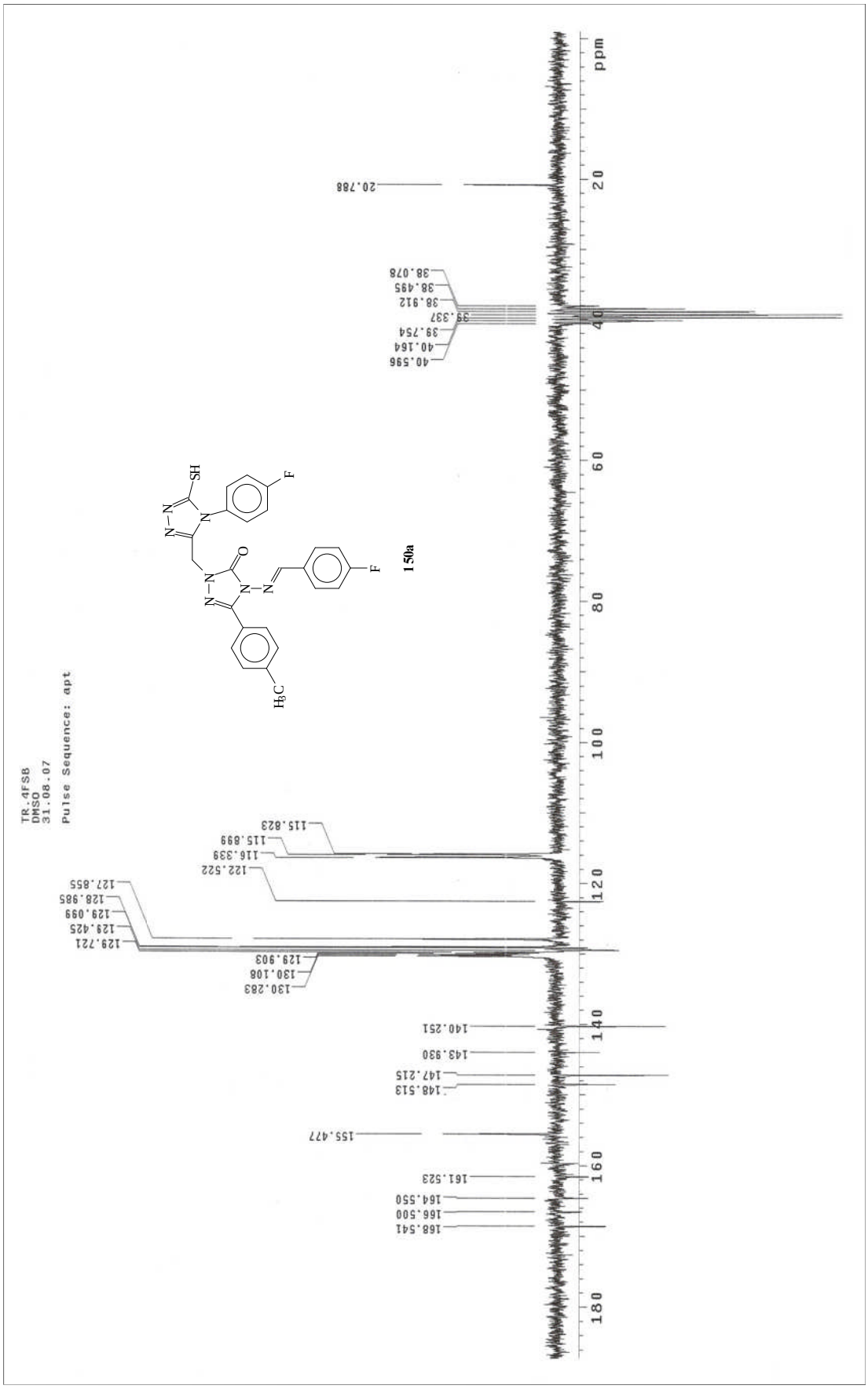
Ek Şekil 193. **150a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



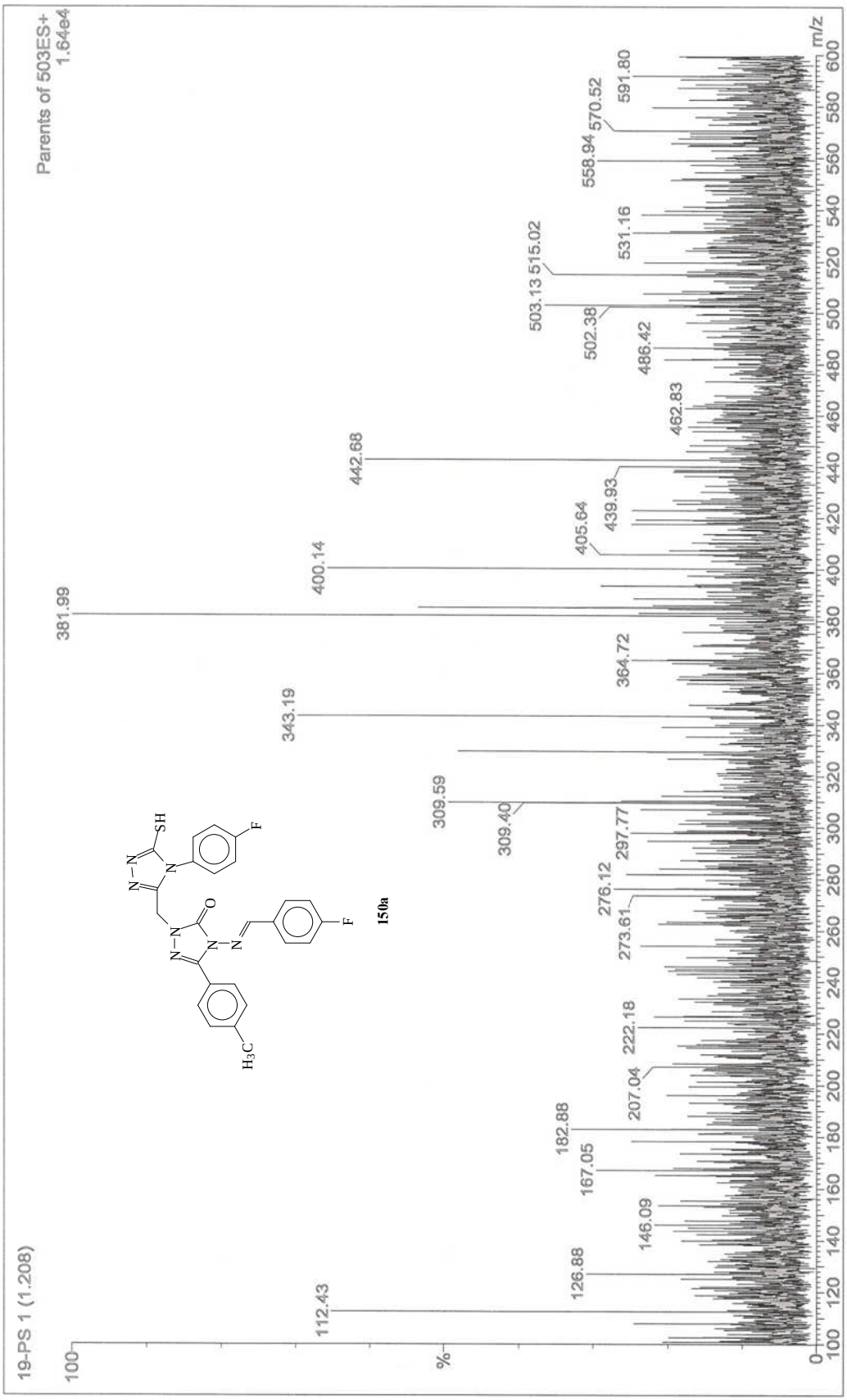
Ek Şekil 194. **150a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



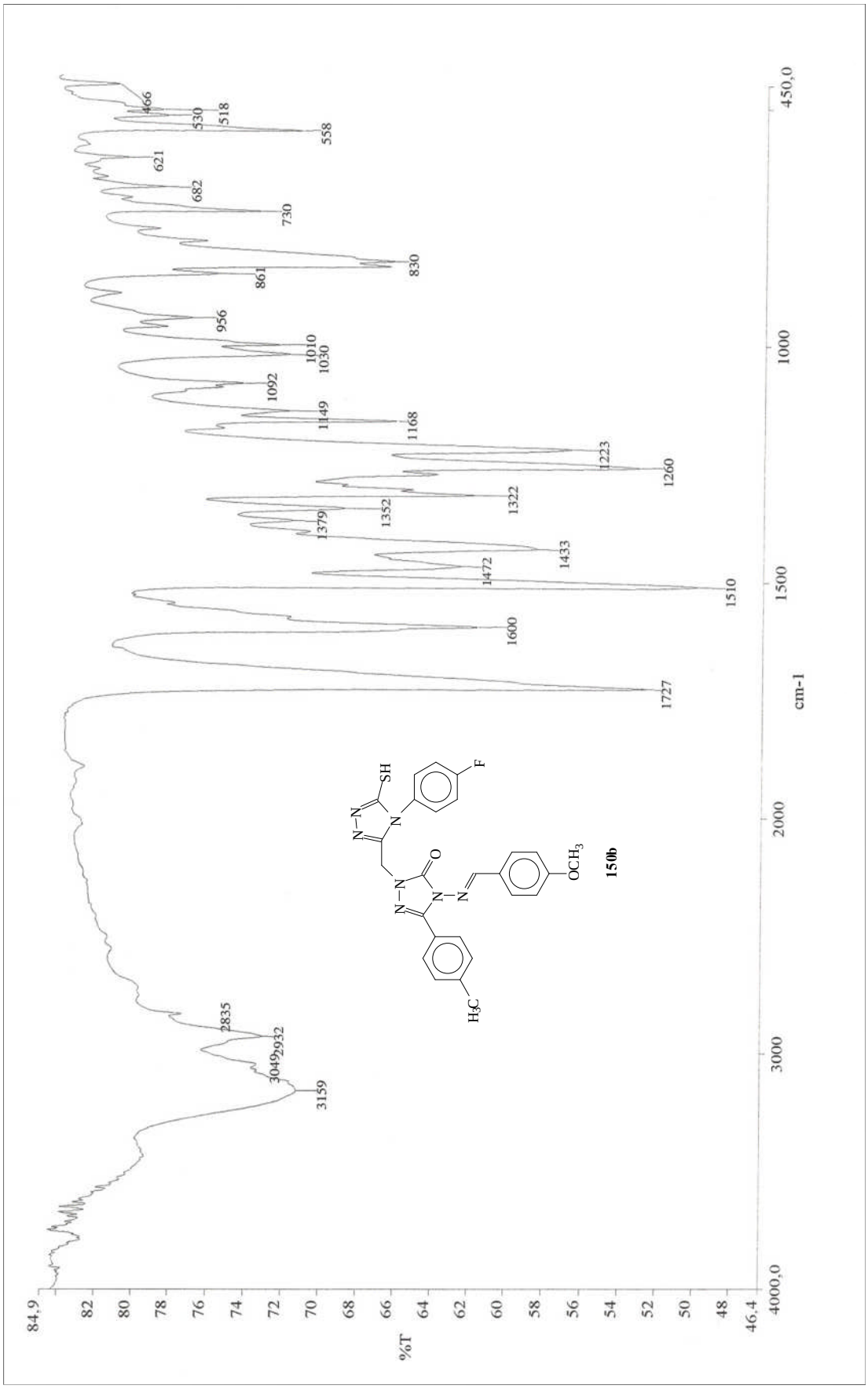
Ek Şekil 195. **150a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)



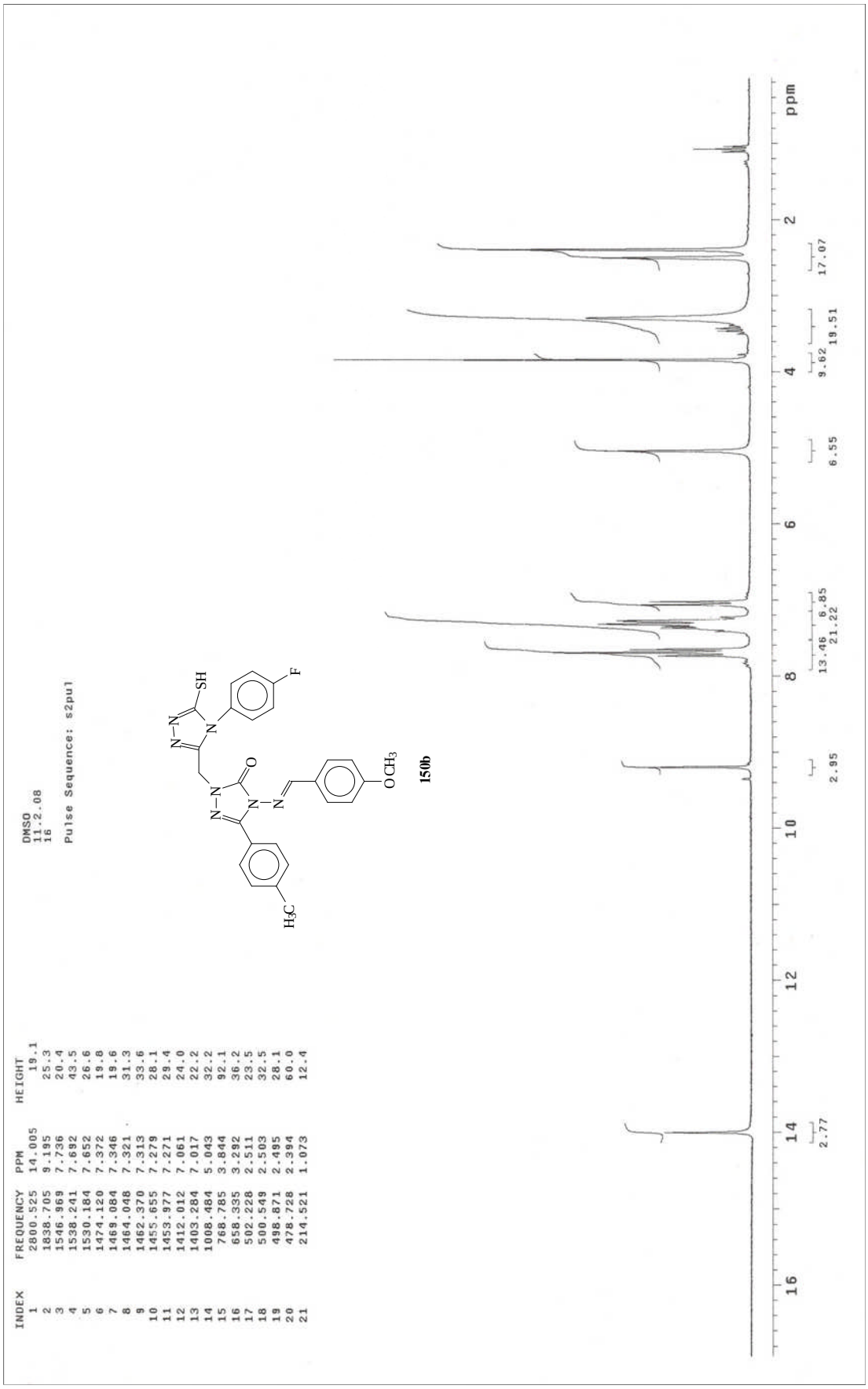
Ek Şekil 196. **150a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



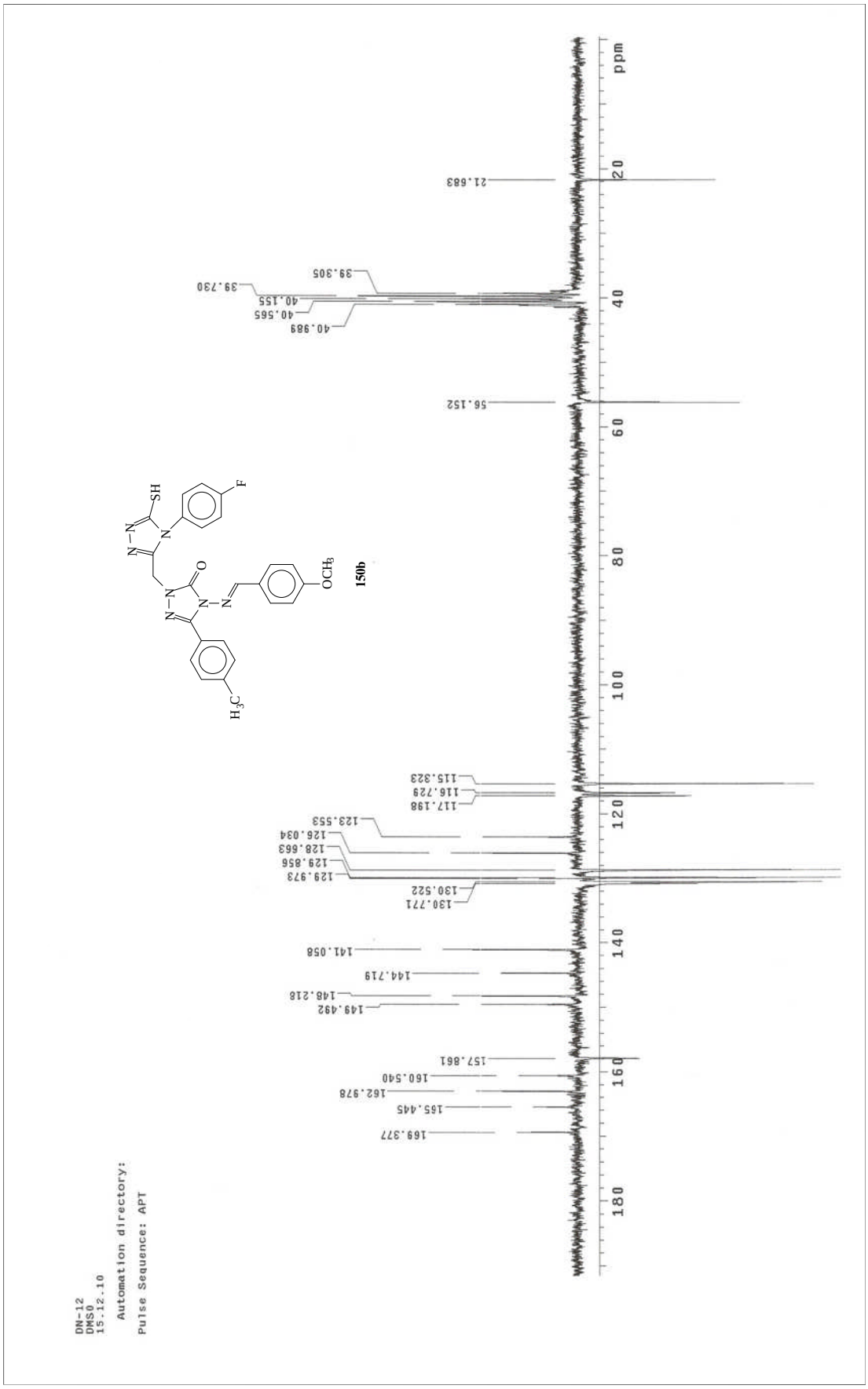
Ek Şekil 197. **150a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



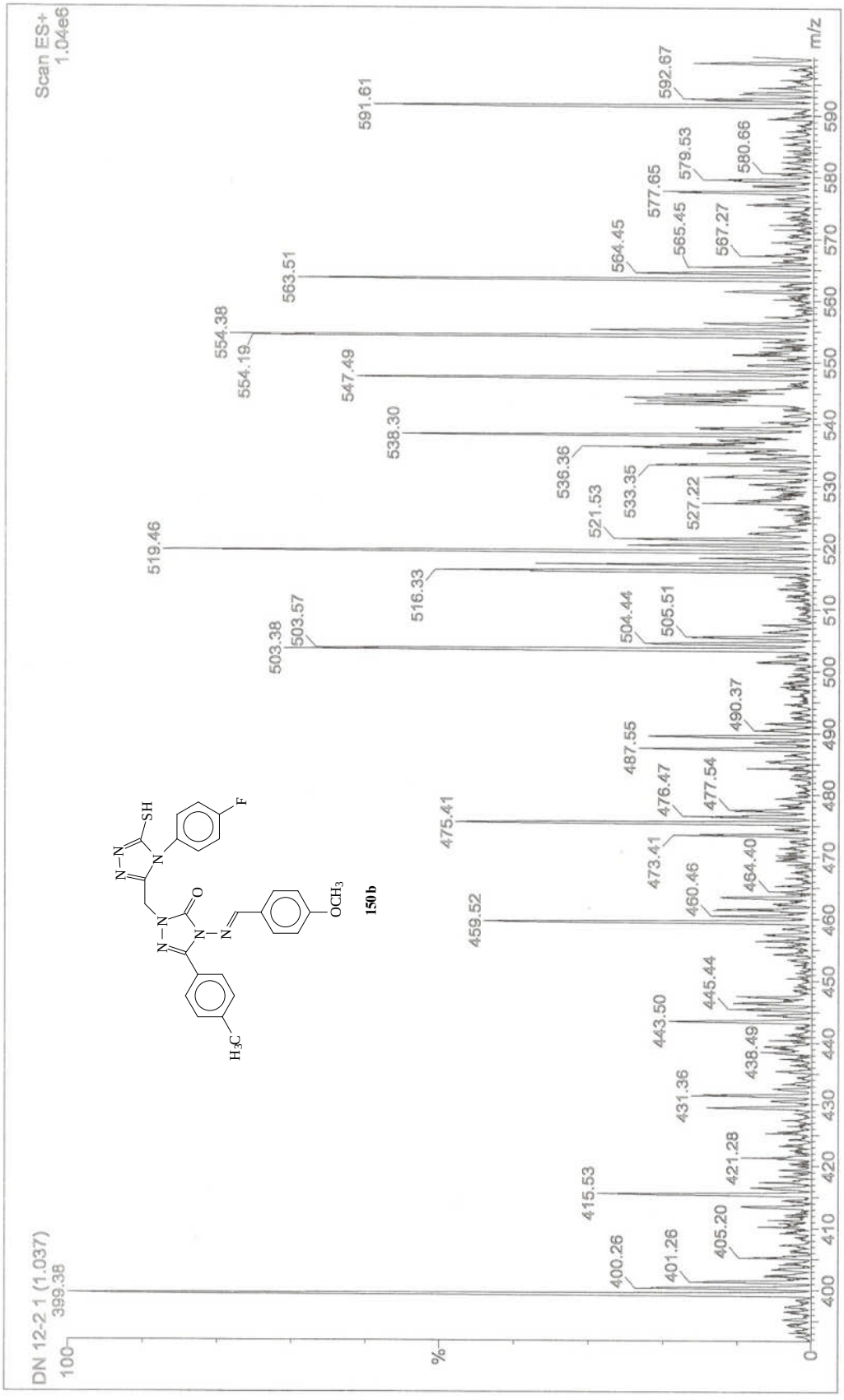
Ek Şekil 198. **150b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



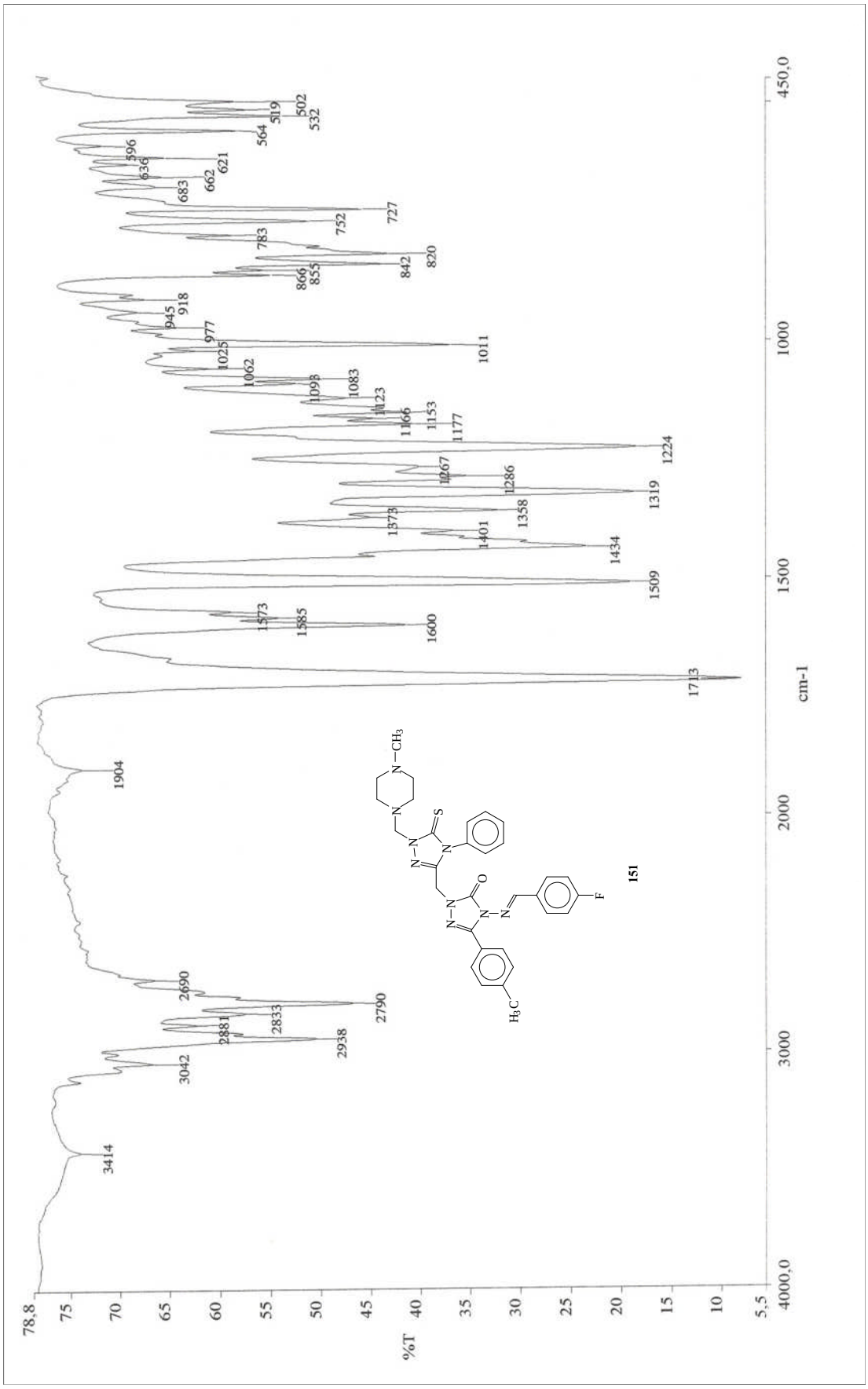
Ek Şekil 199. **150b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



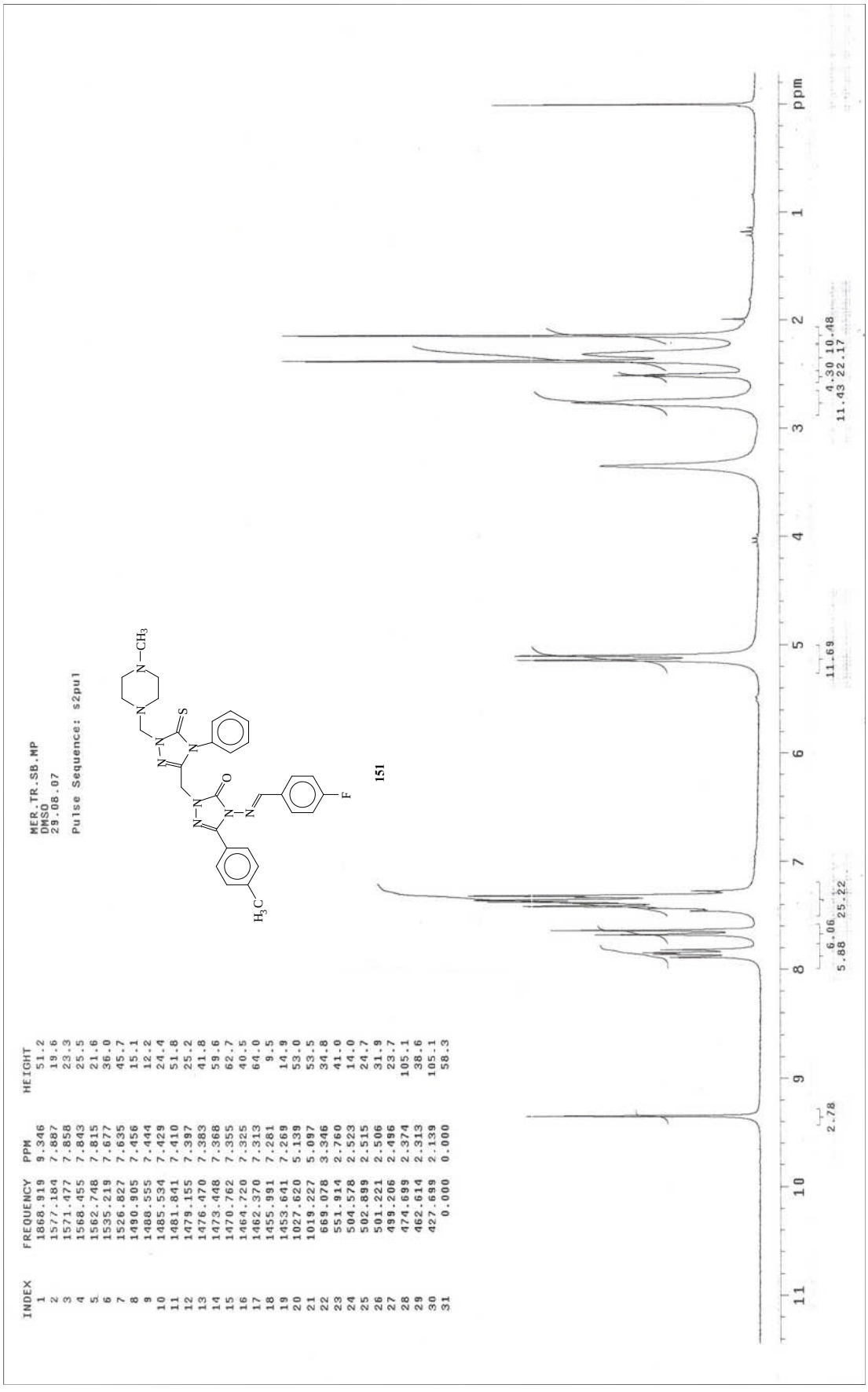
Ek Şekil 200. **150b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



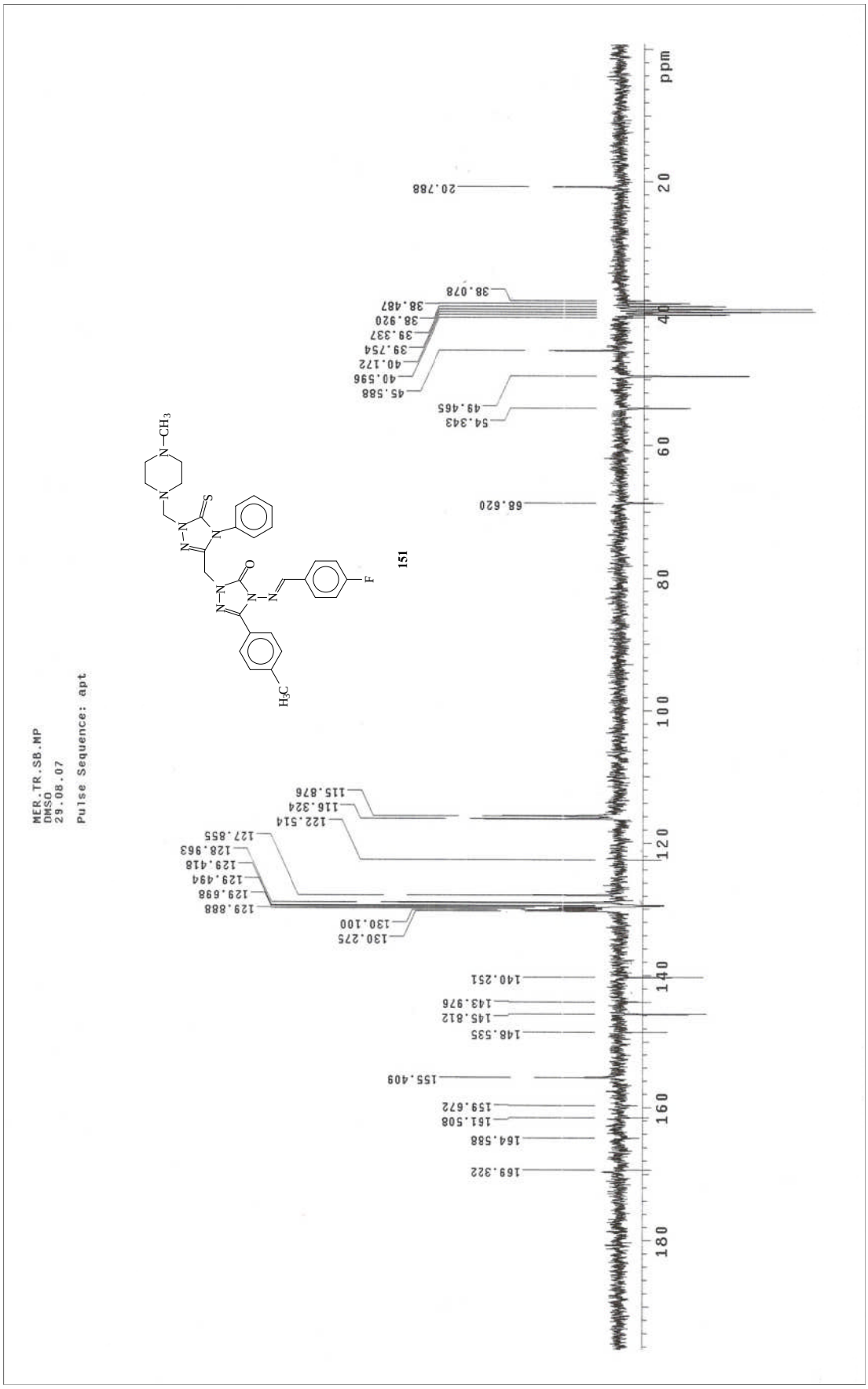
Ek Şekil 201. **150b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



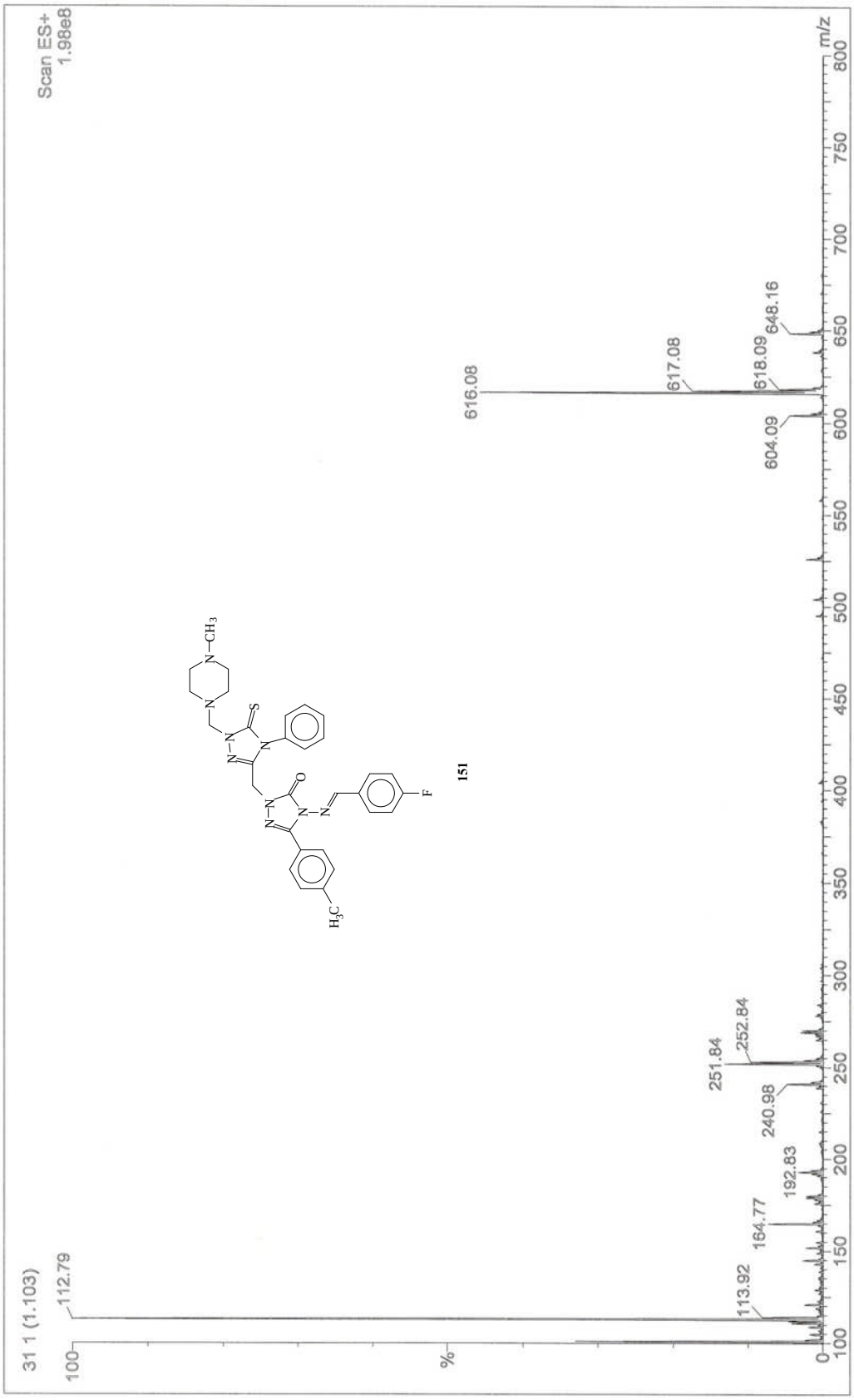
Ek Şekil 202. **151** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



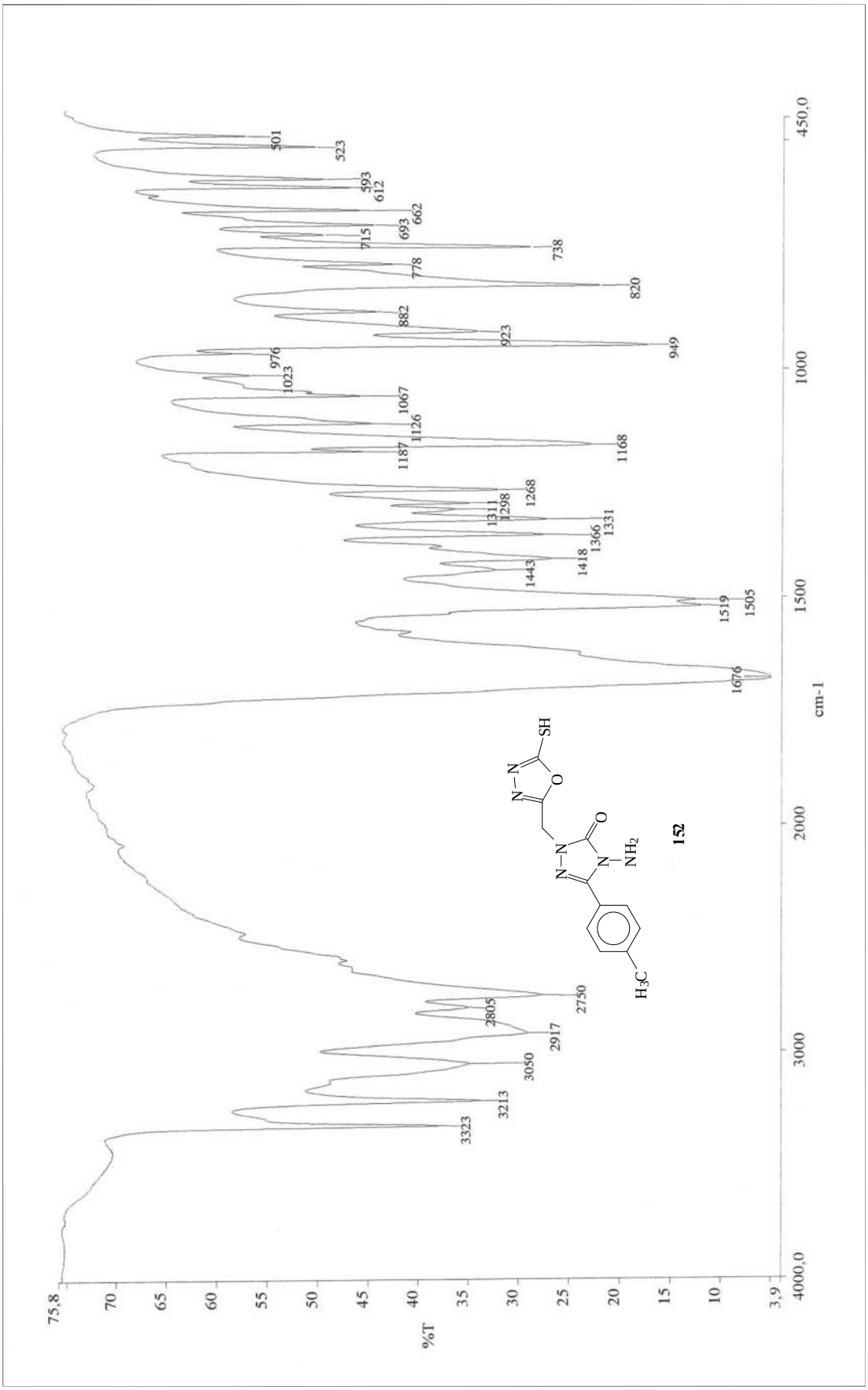
Ek Şekil 203. **151** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



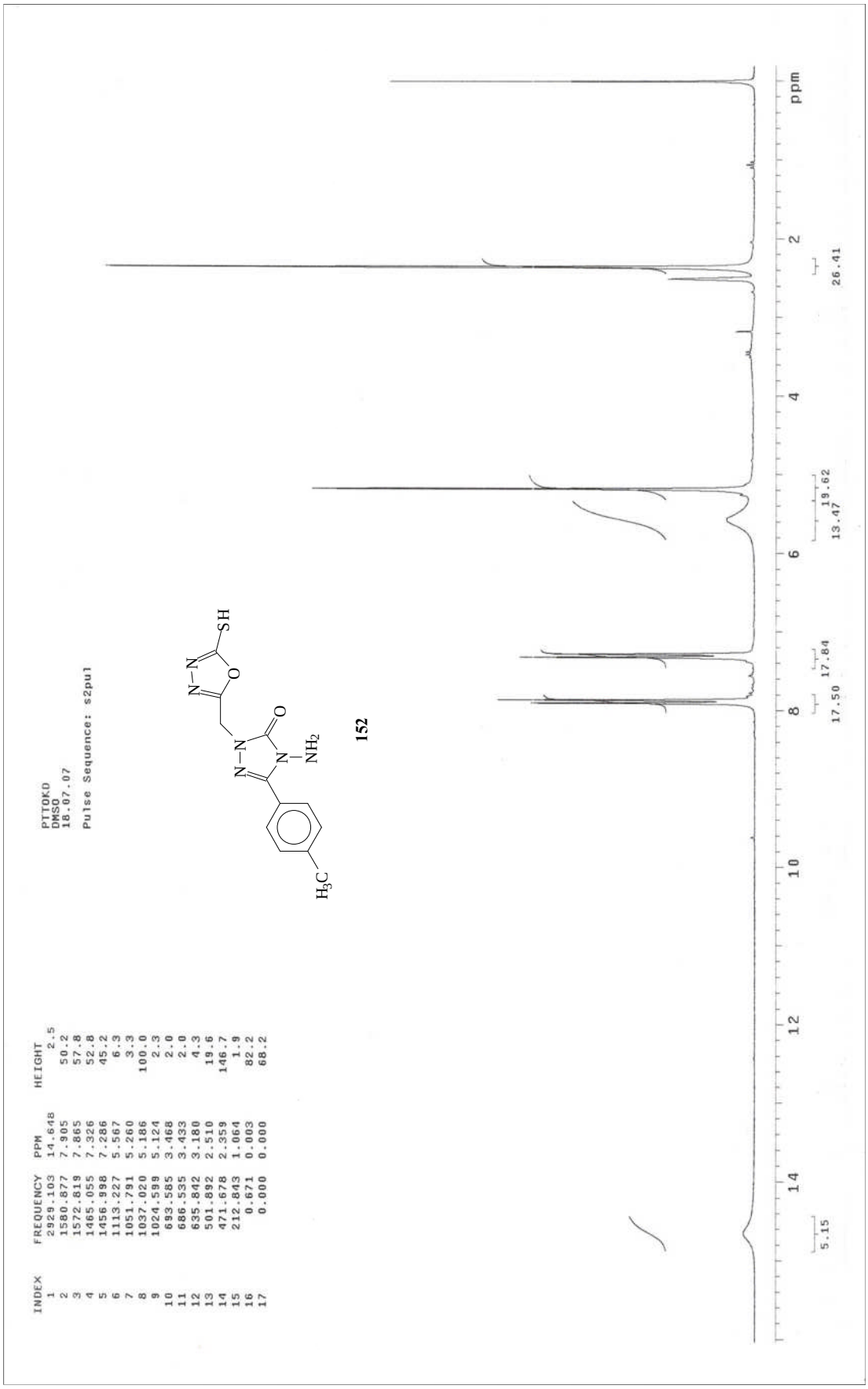
Ek Şekil 204. **151** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



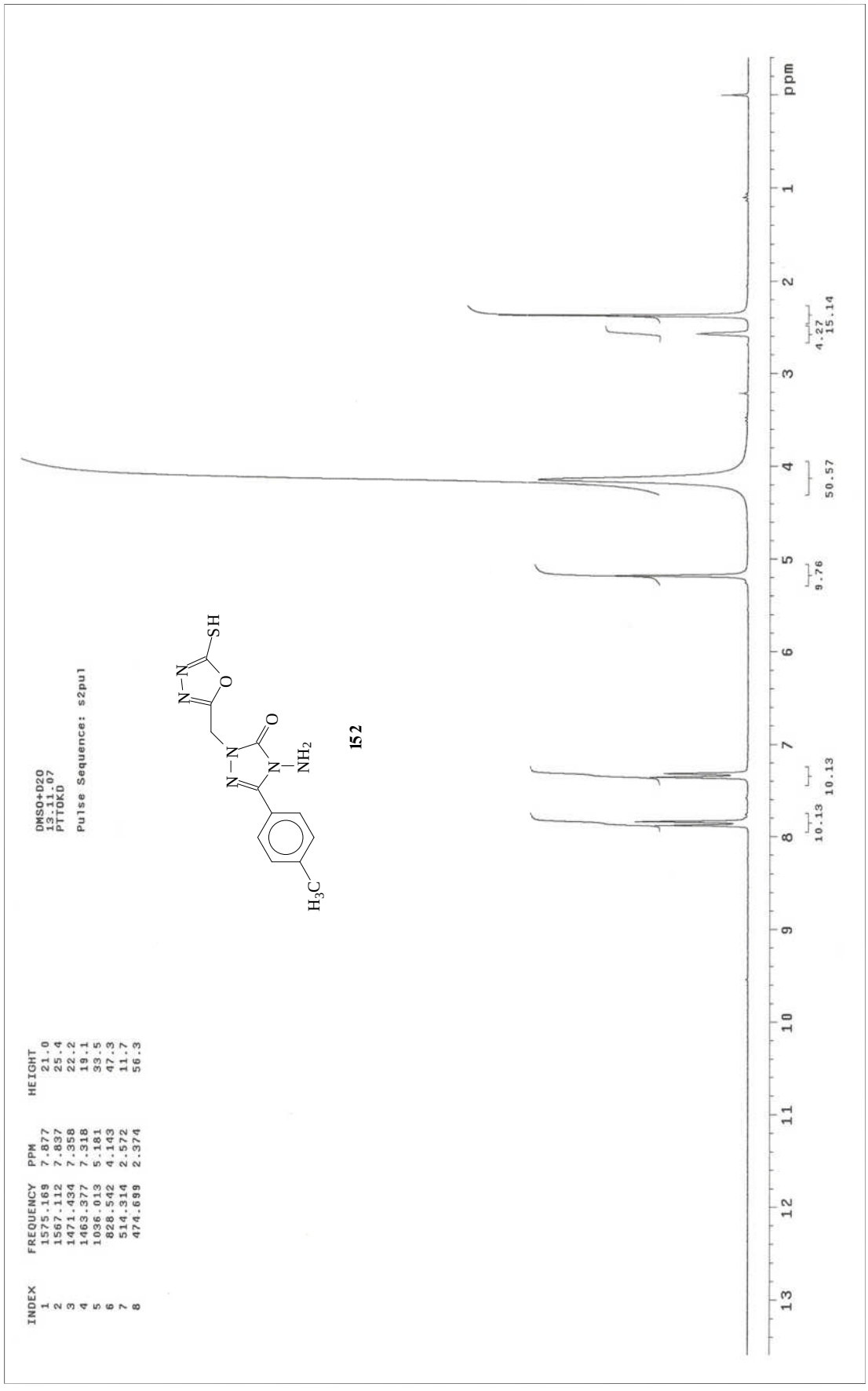
Ek Şekil 205. **151** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



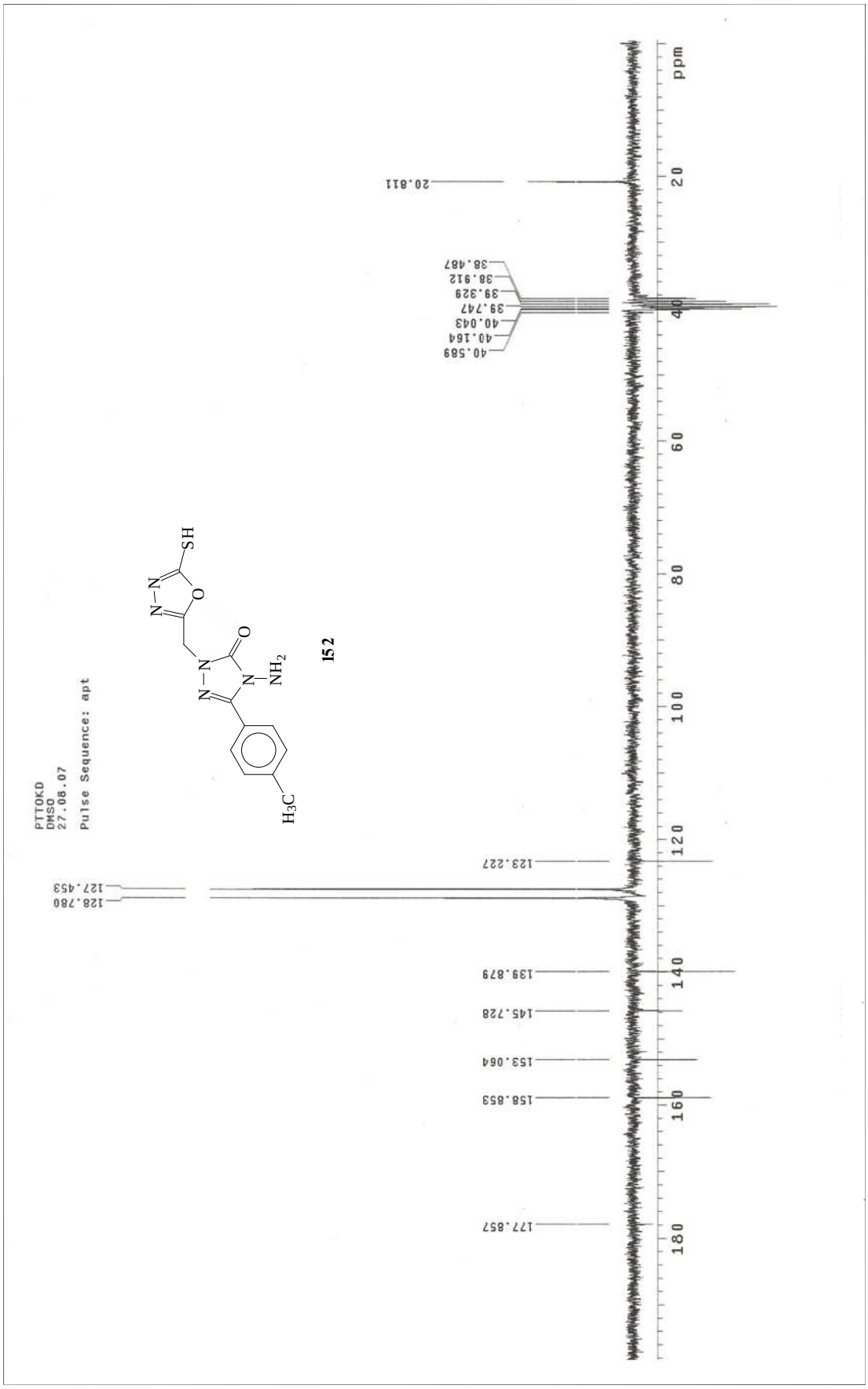
Ek Şekil 206. **152** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



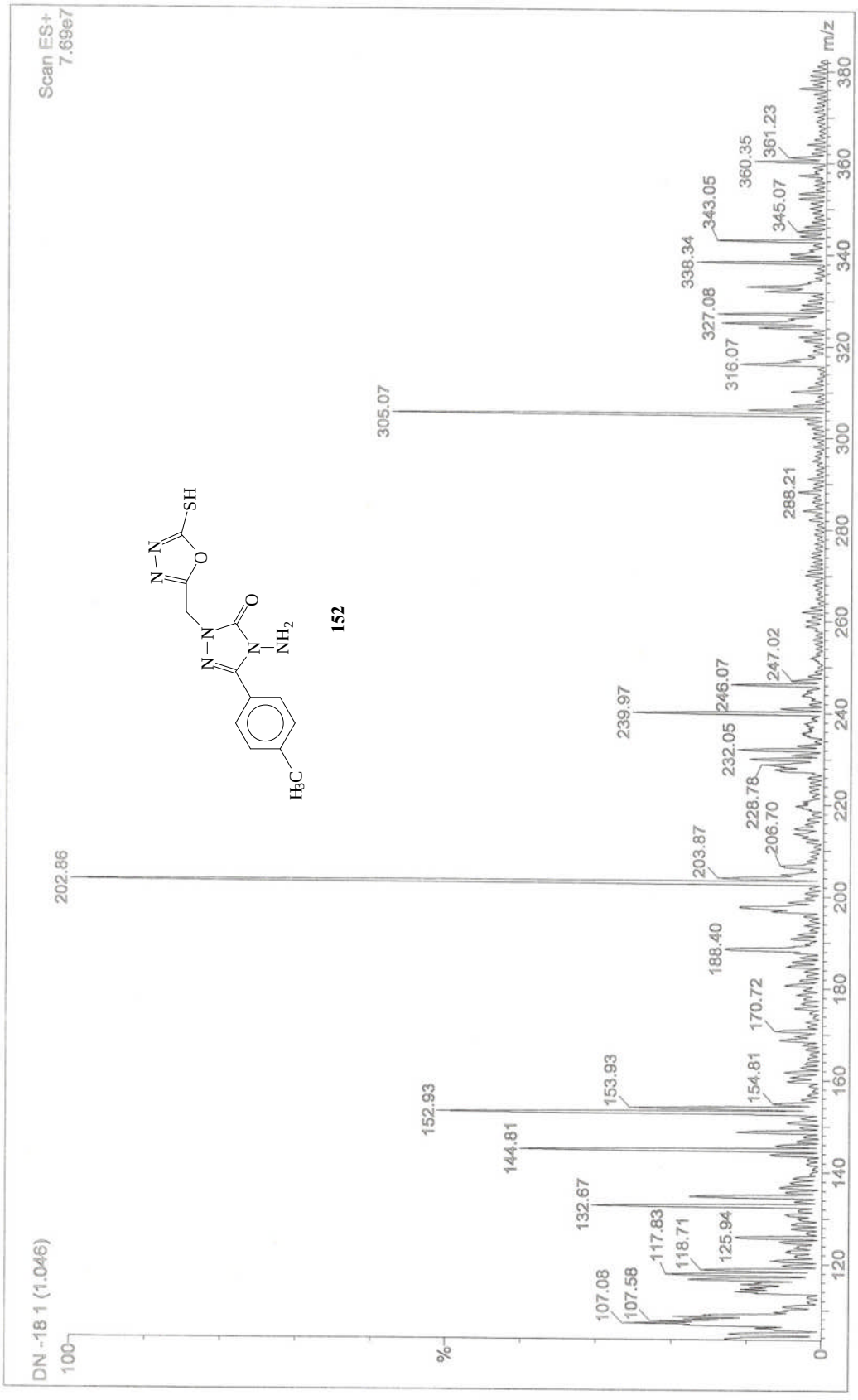
Ek Şekil 207. **152** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 208. **152** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6 + D_2O, δ ppm)

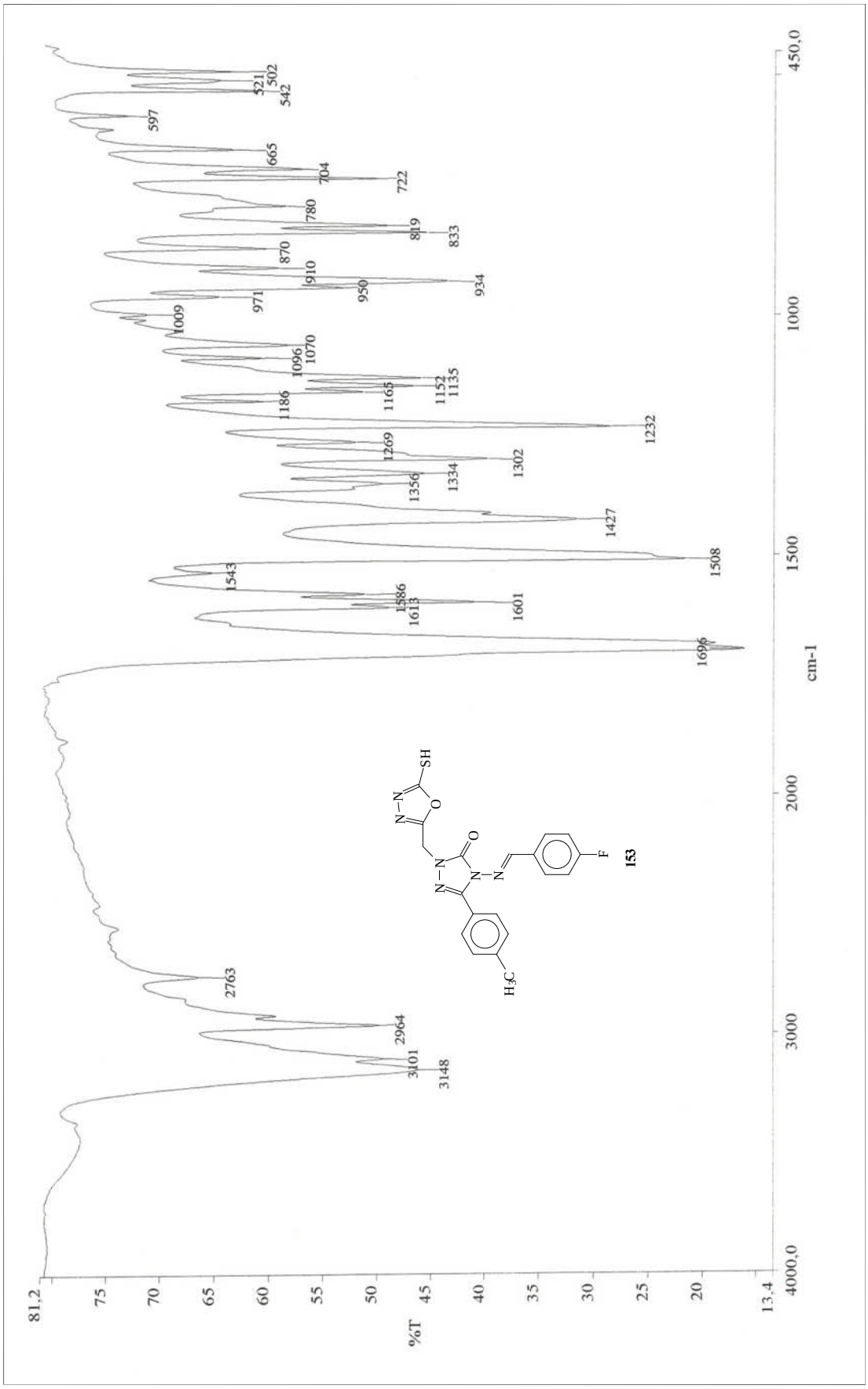


Ek Şekil 209. **152** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

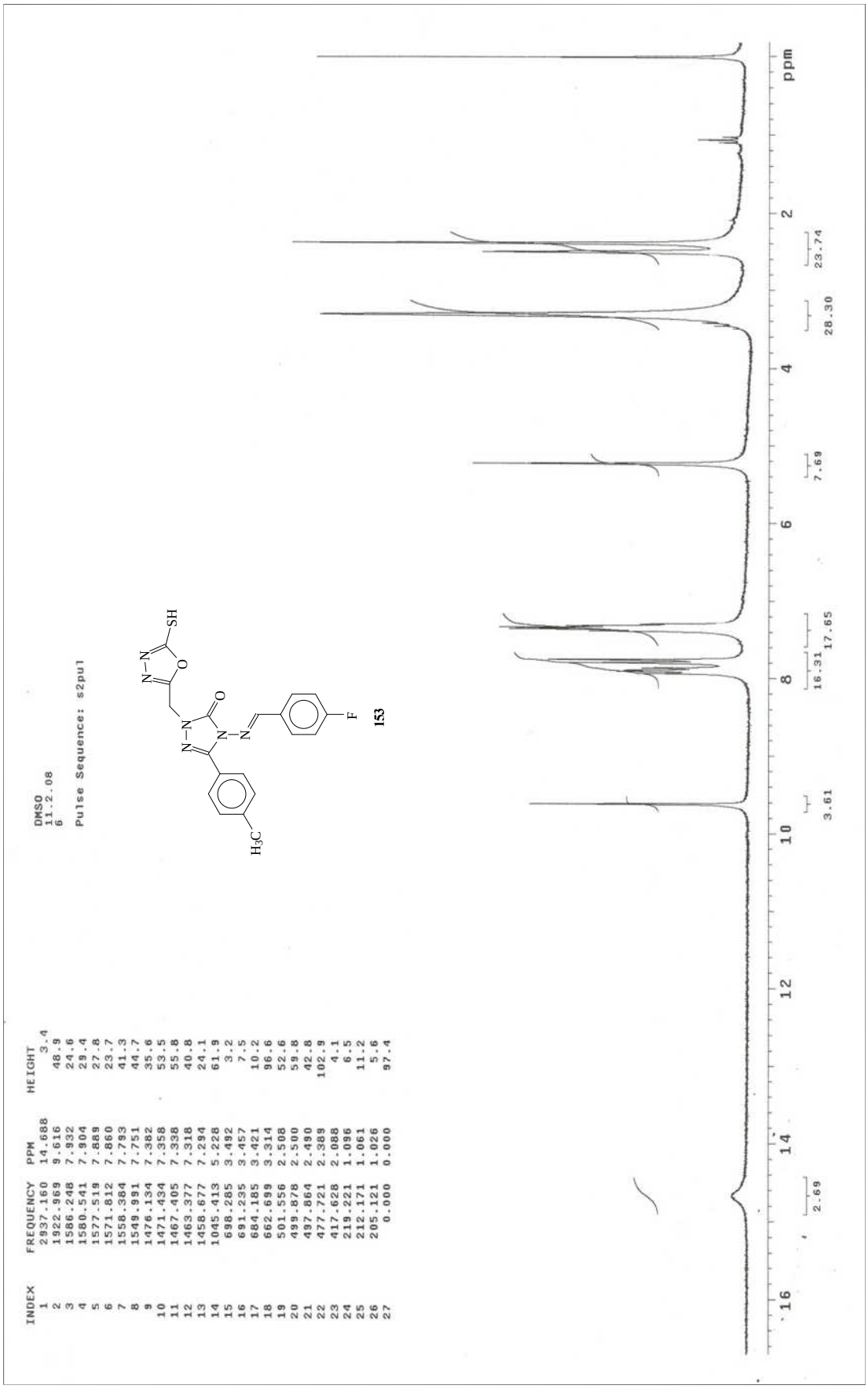


152

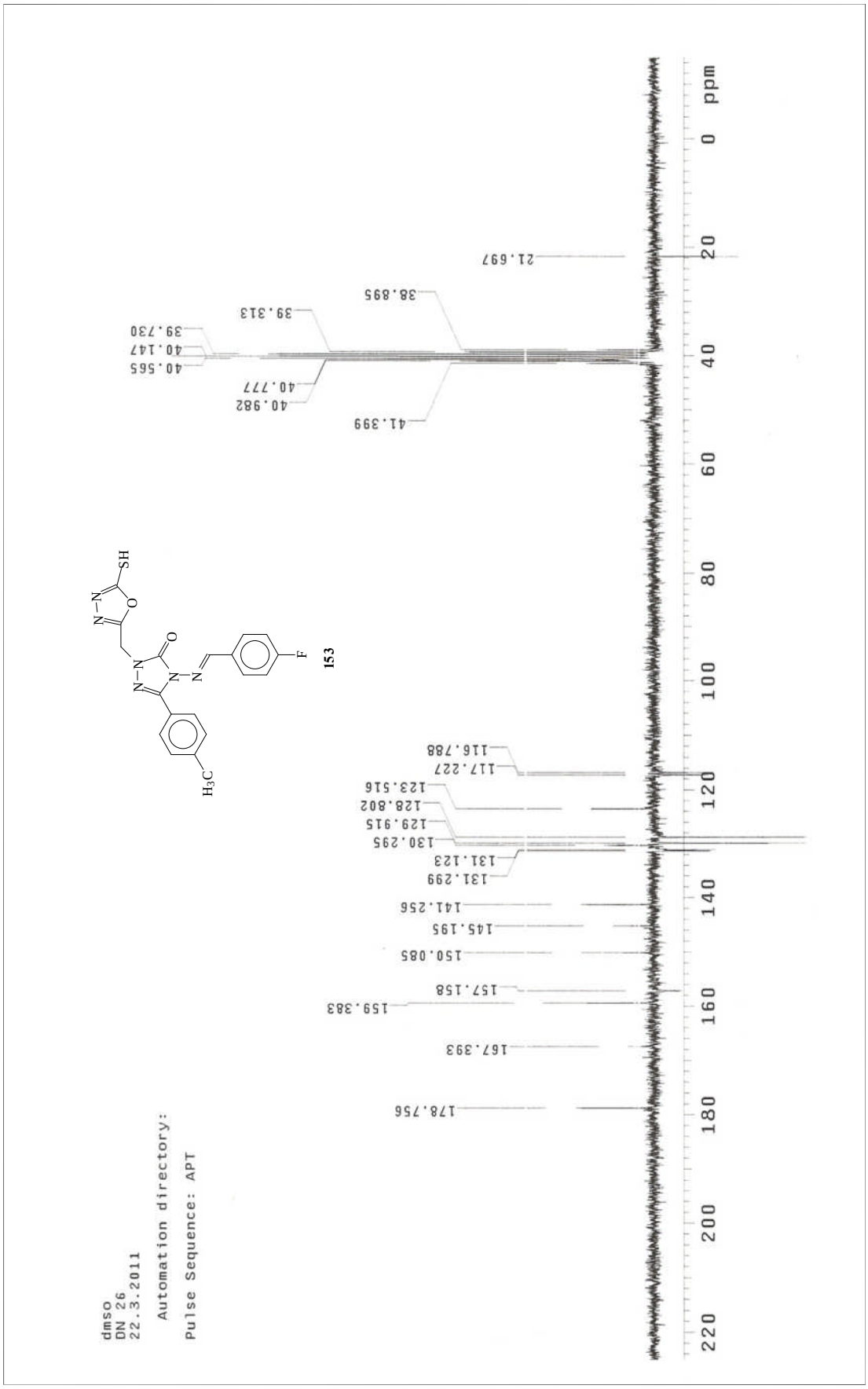
Ek Şekil 210. **152** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



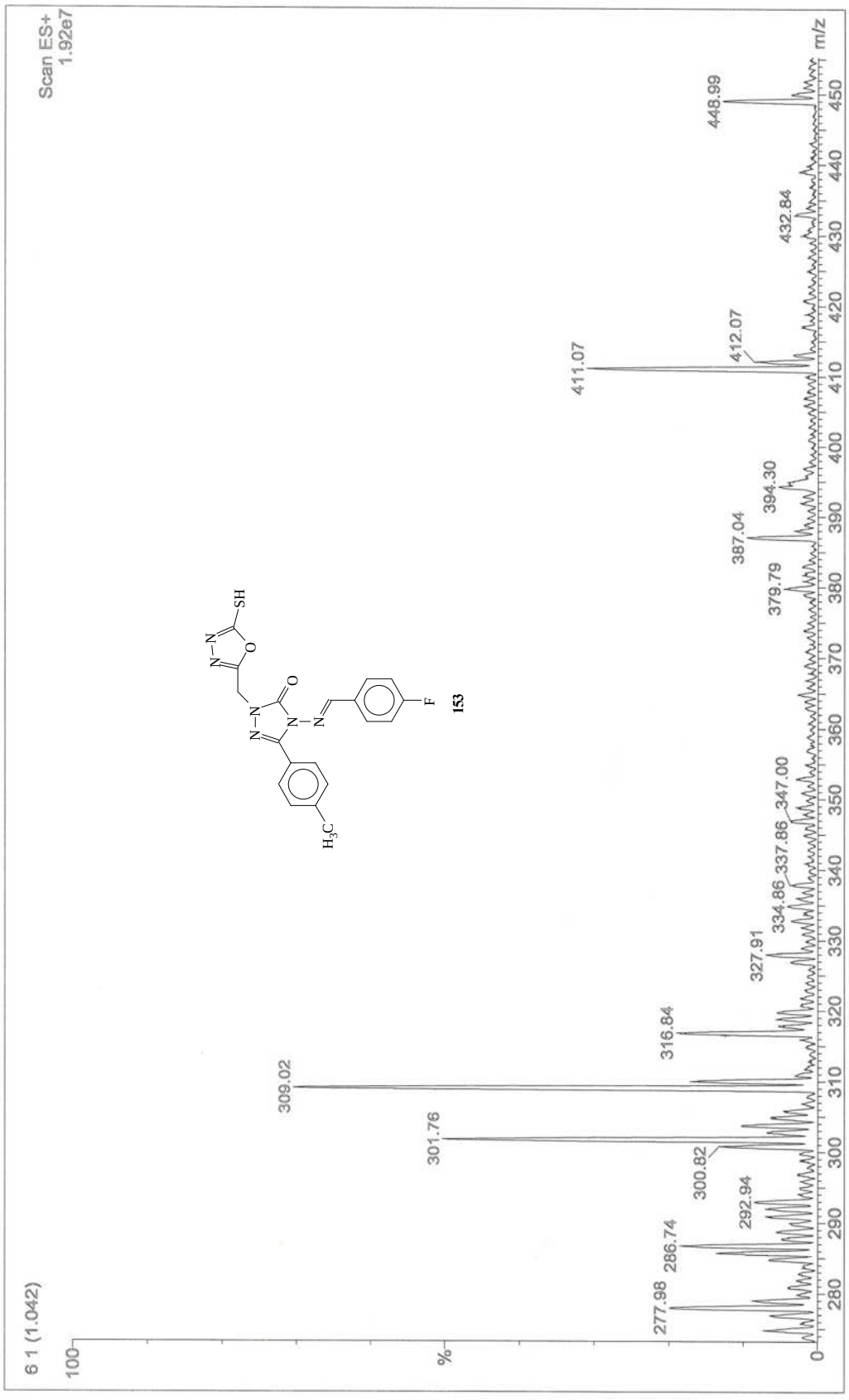
Ek Şekil 211. **153** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



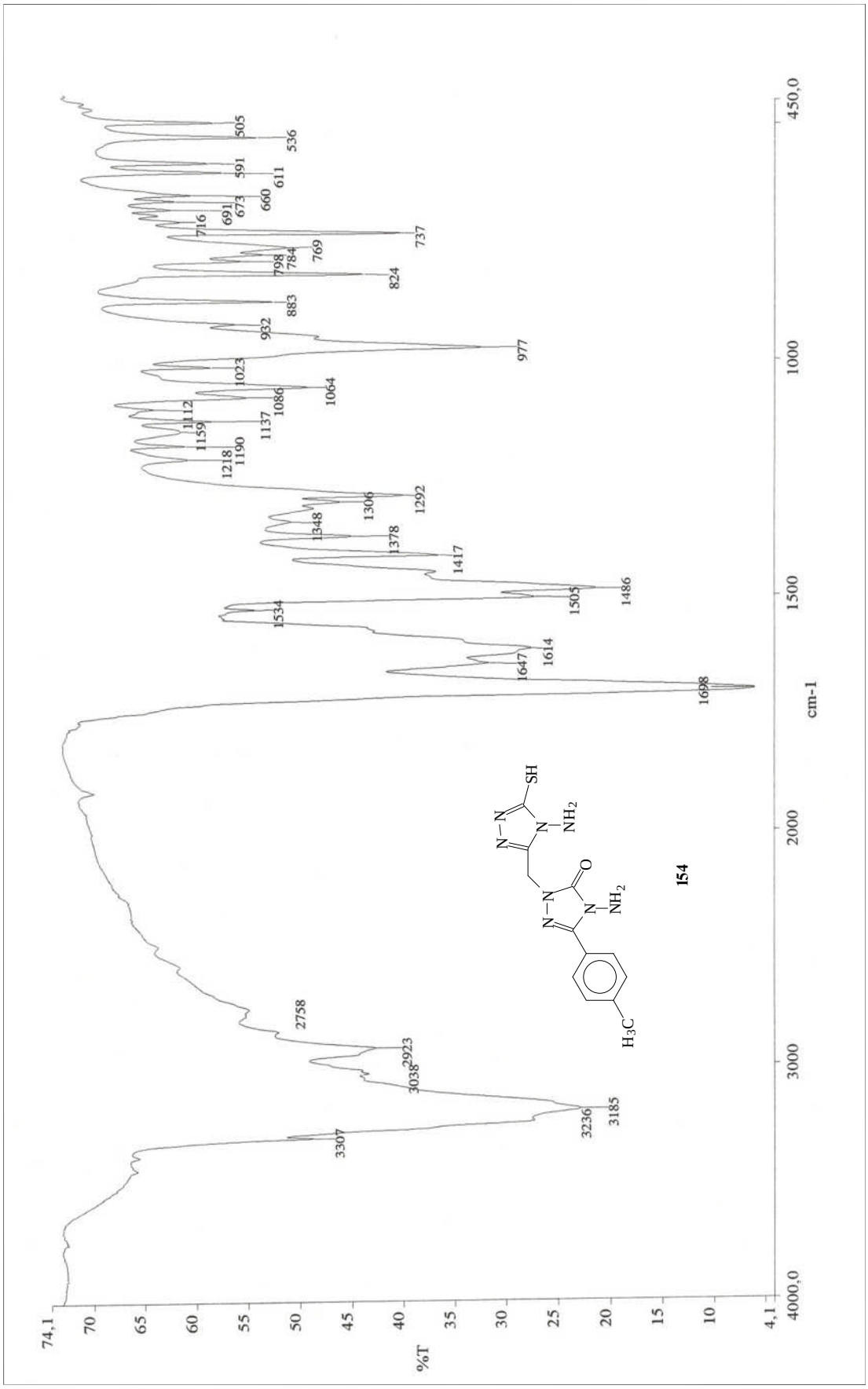
Ek Şekil 212. **153** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



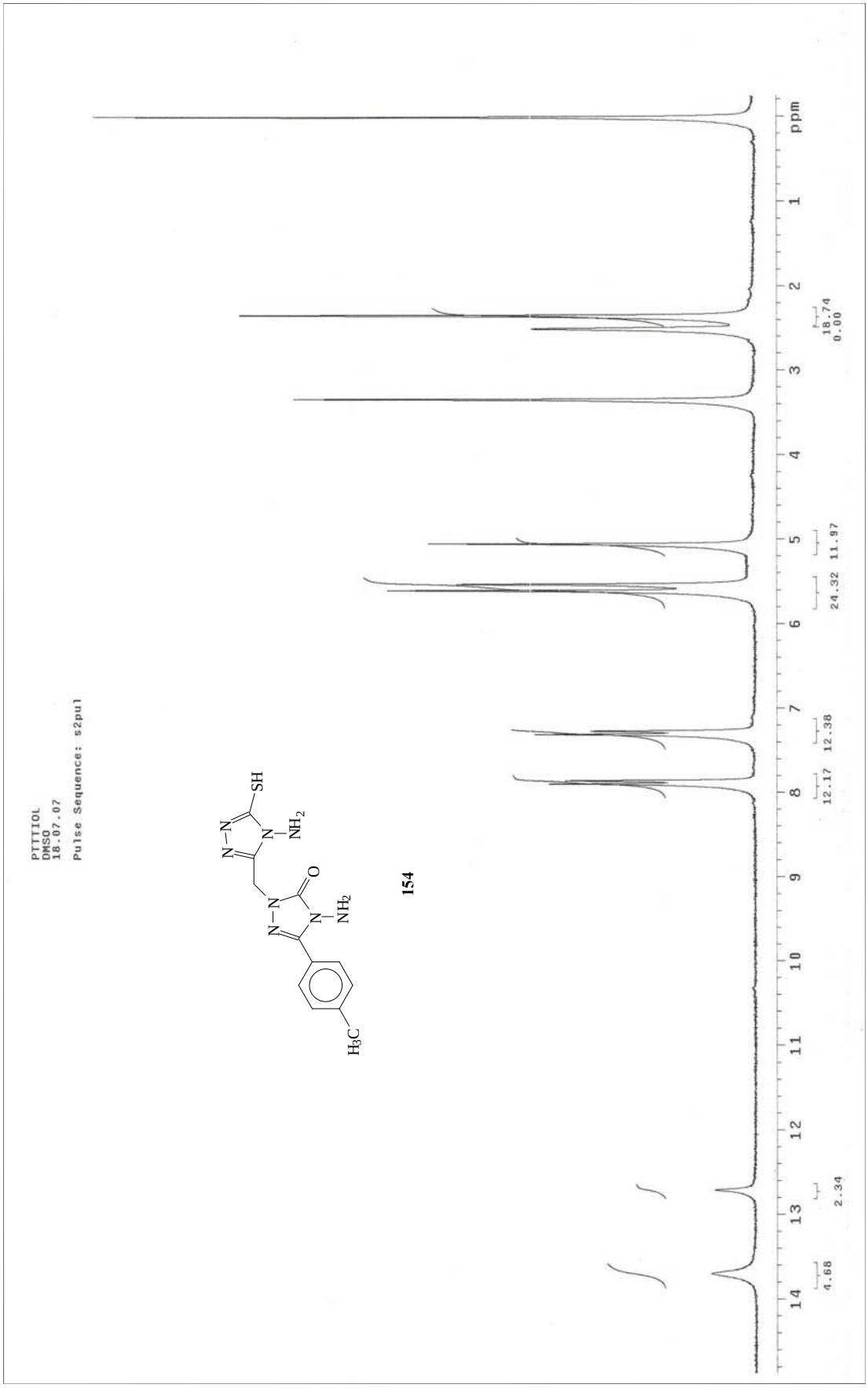
Ek Şekil 213. **153** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



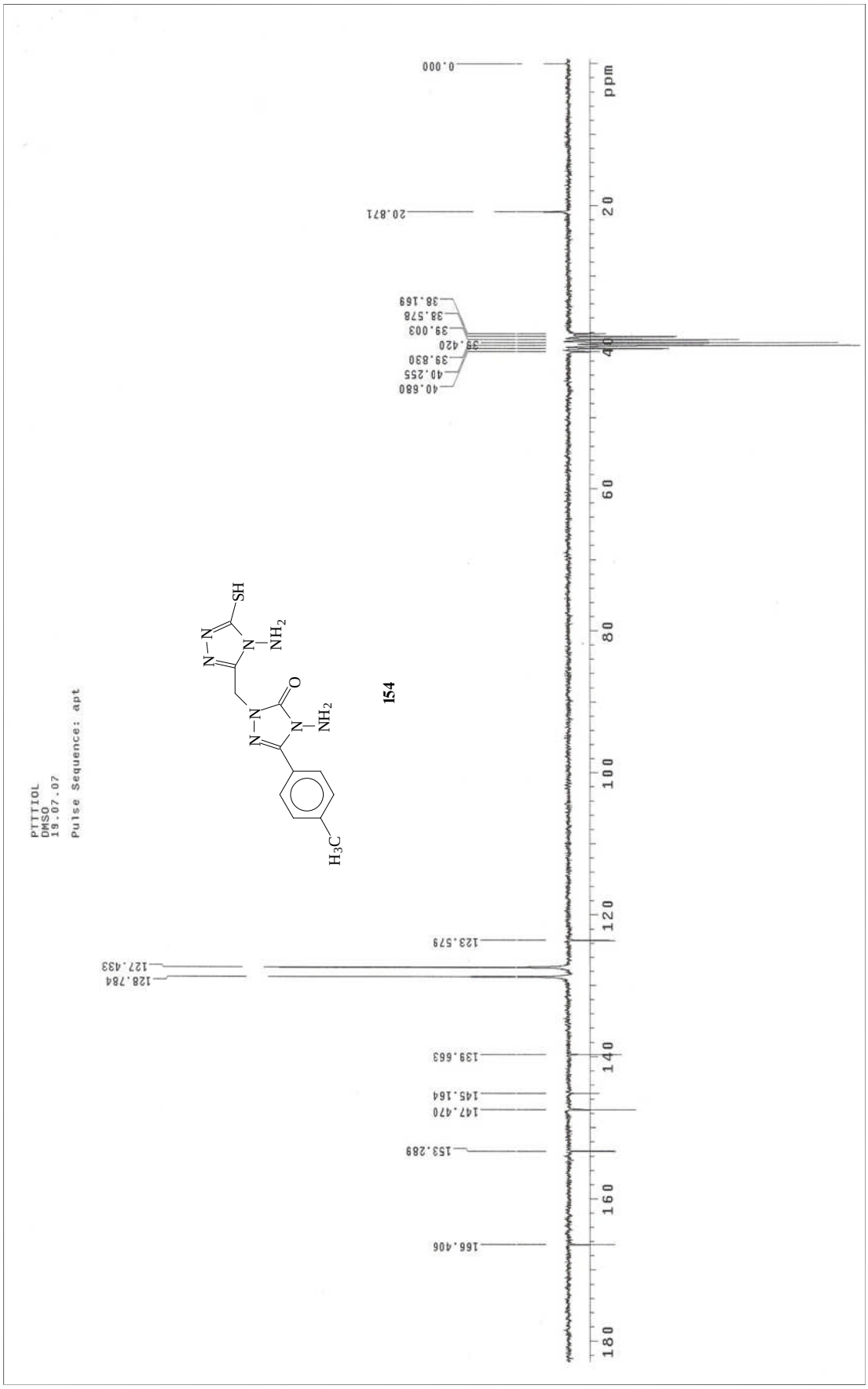
Ek Şekil 214. **153** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



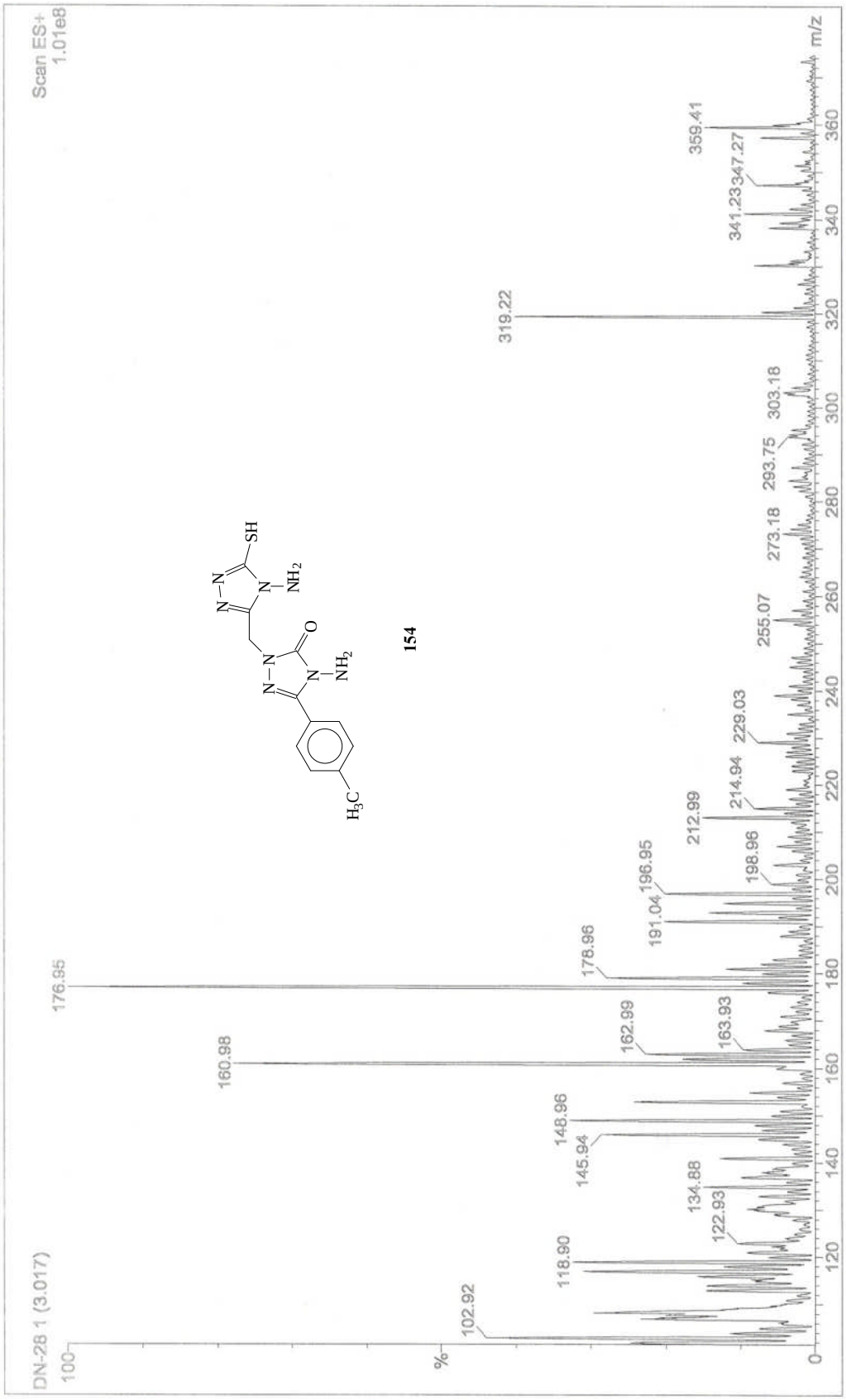
Ek Şekil 215. **154** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 216. **154** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

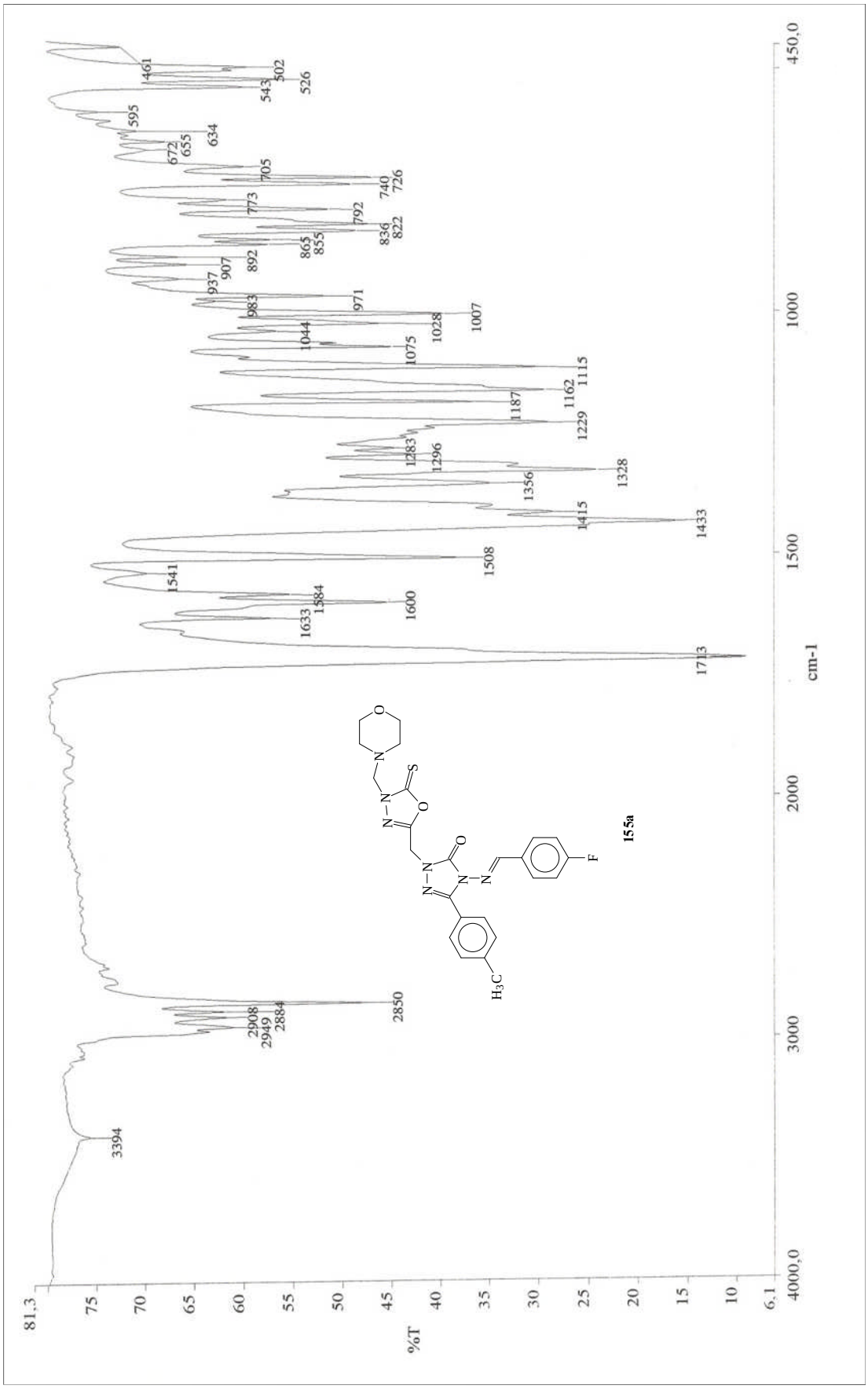


Ek Şekil 217. **154** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)

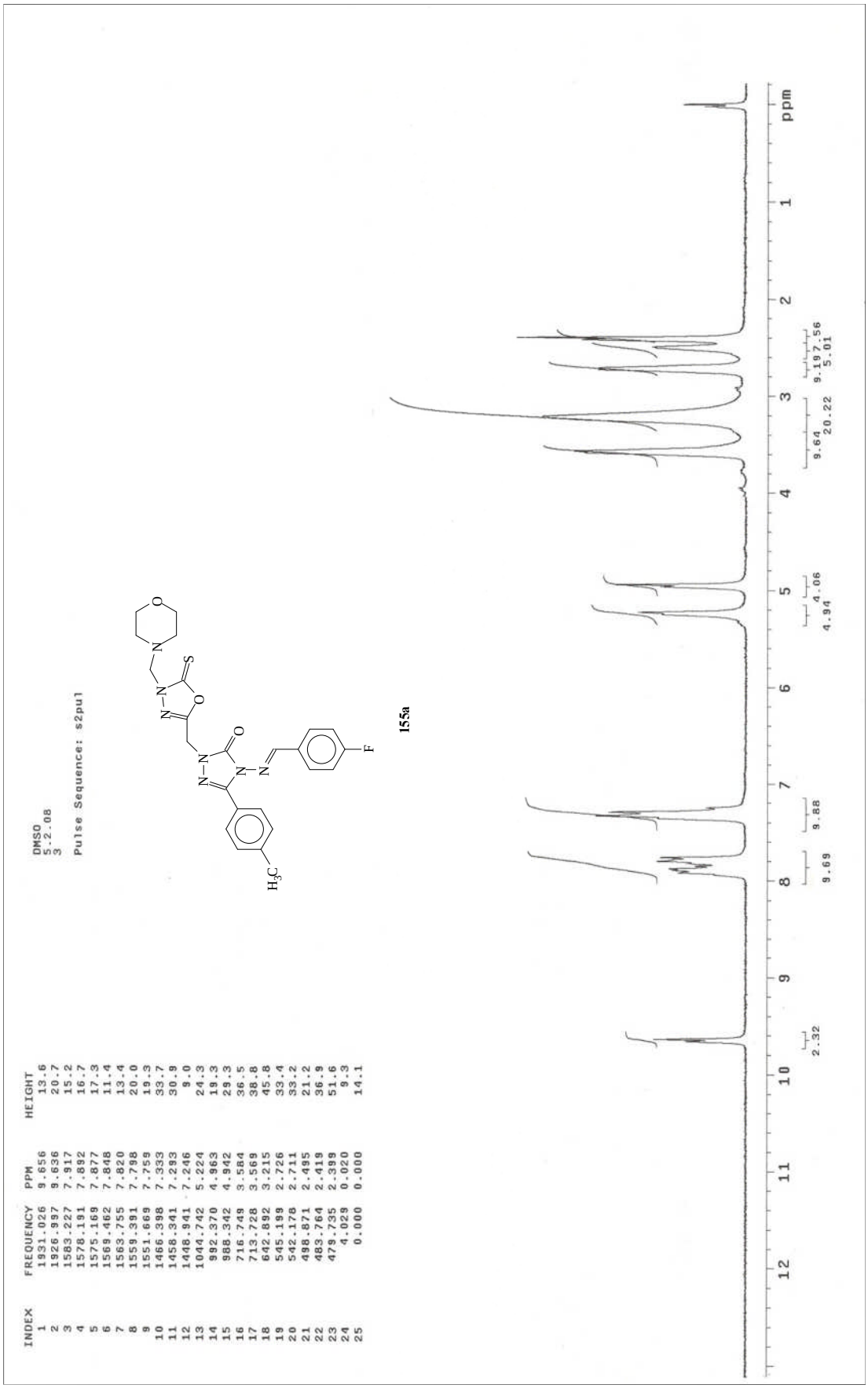


154

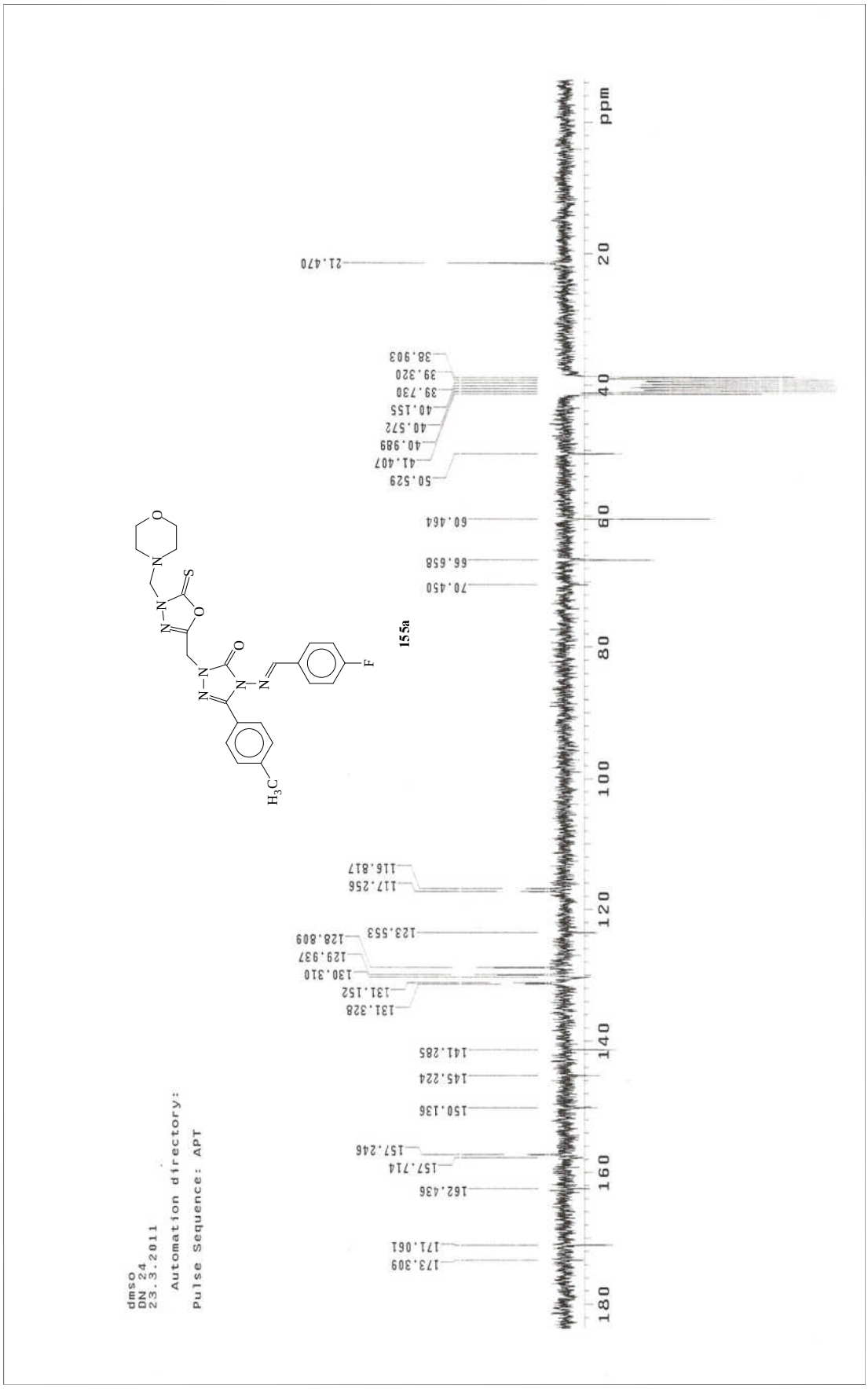
Ek Şekil 218. **154** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



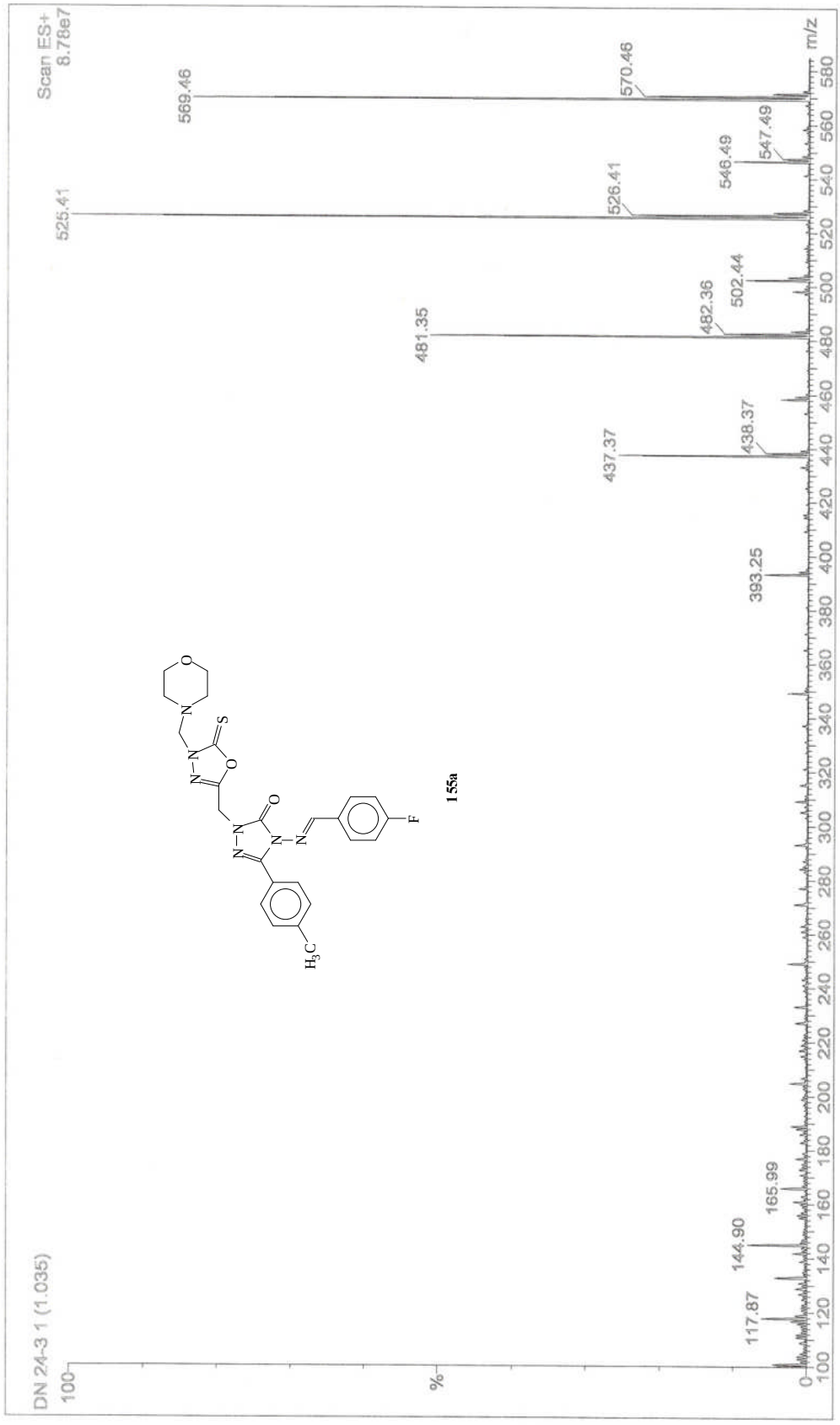
Ek Şekil 219. **155a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



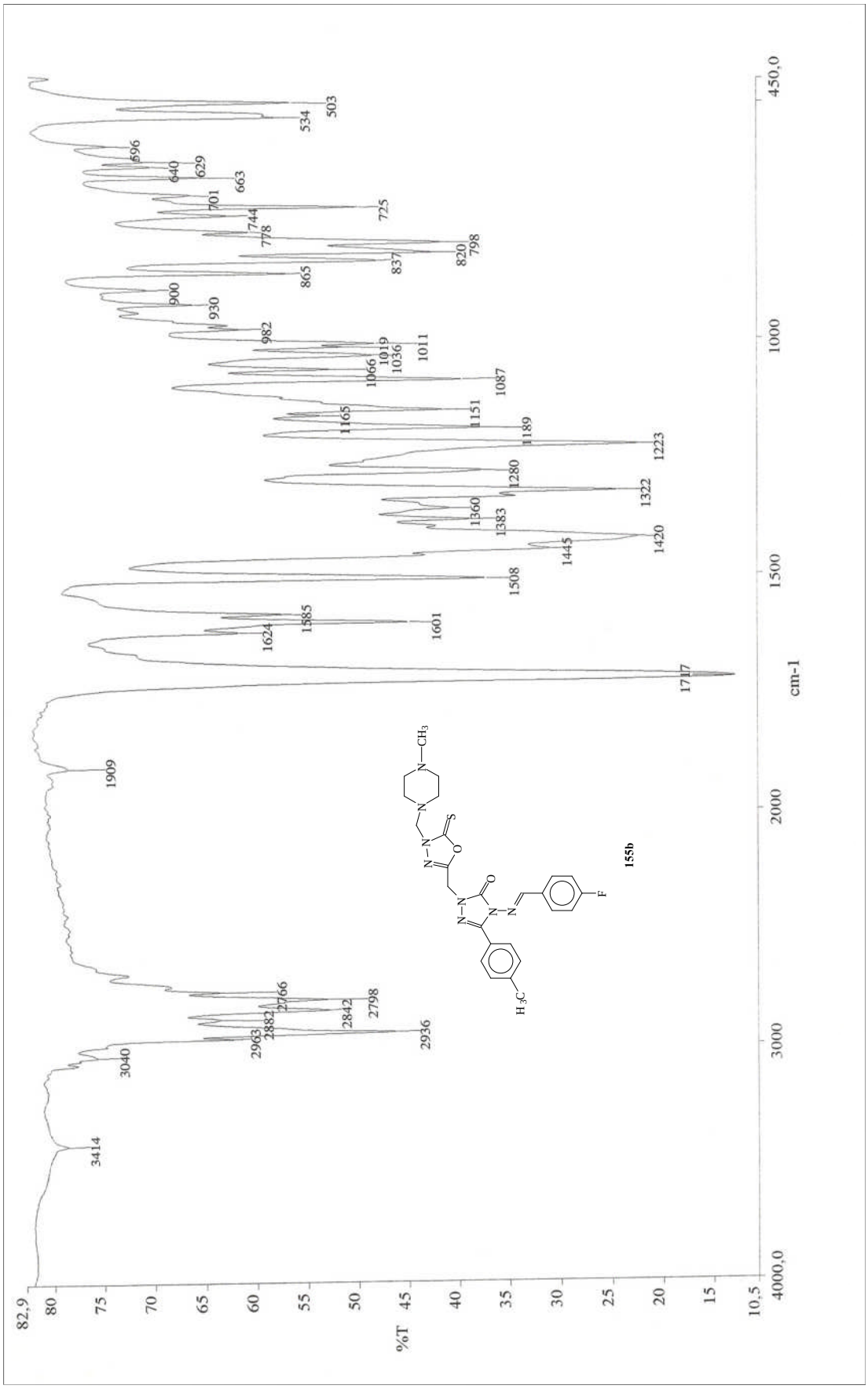
Ek Şekil 220. **155a** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



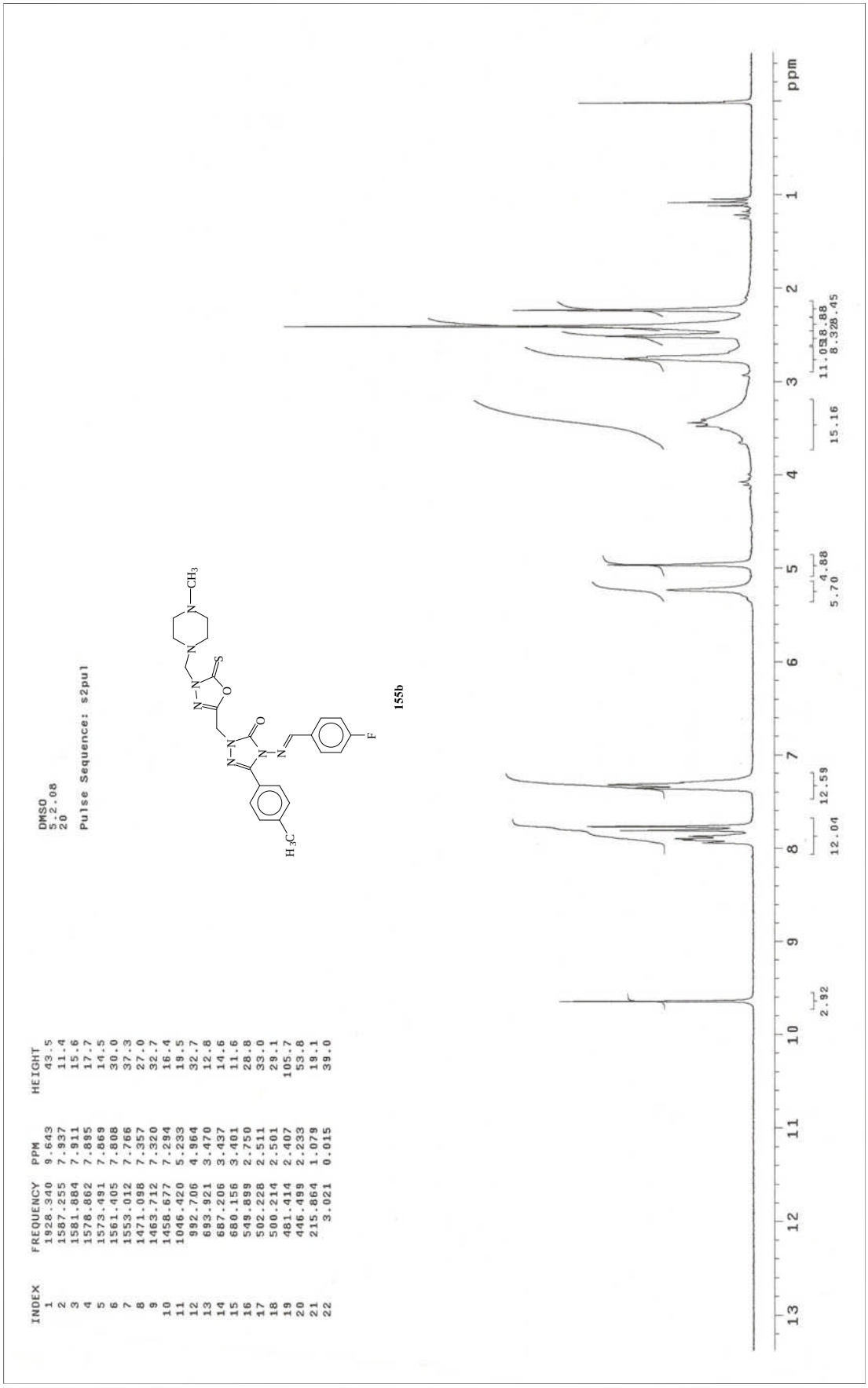
Ek Şekil 221. **155a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



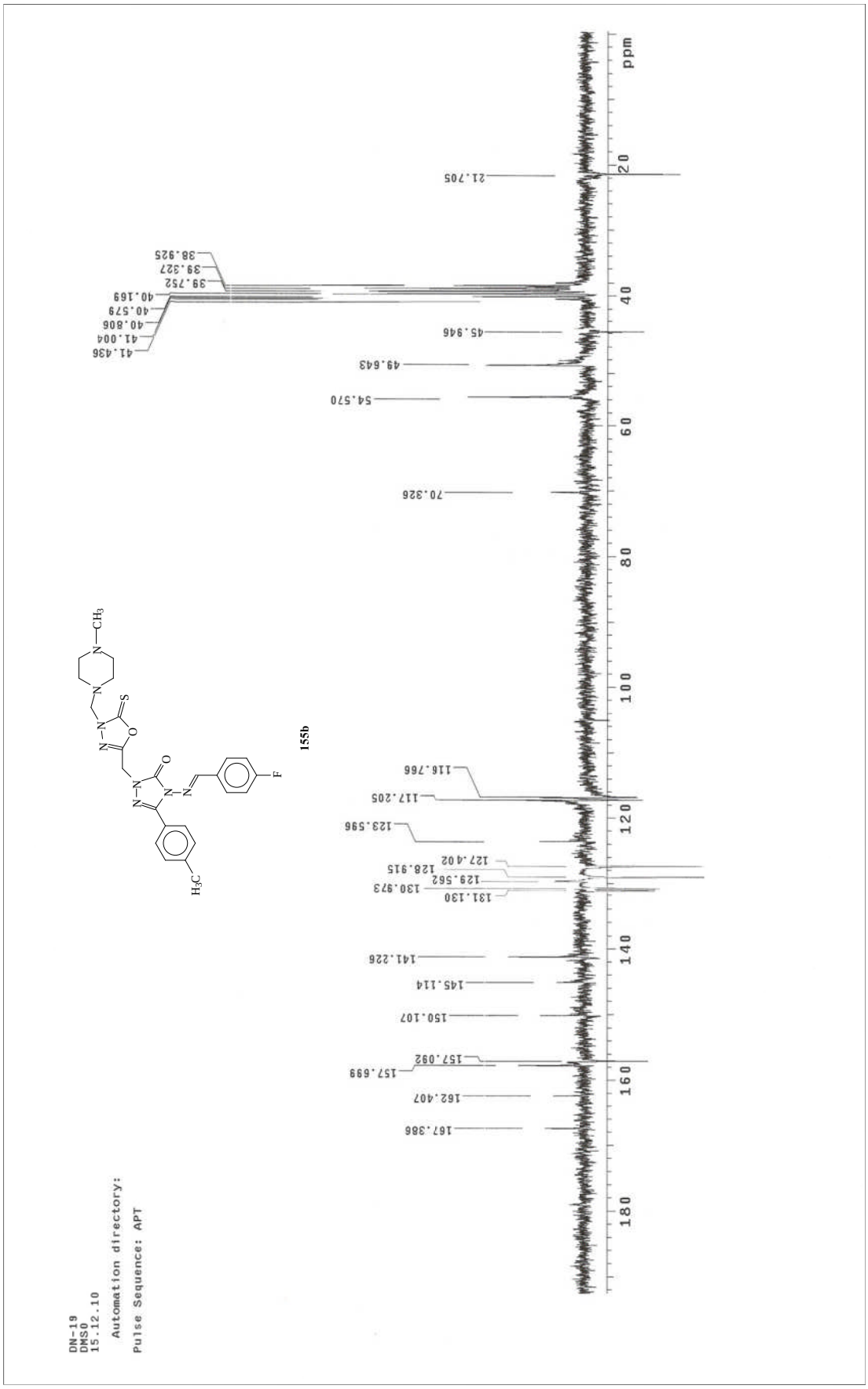
Ek Şekil 222. **155a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



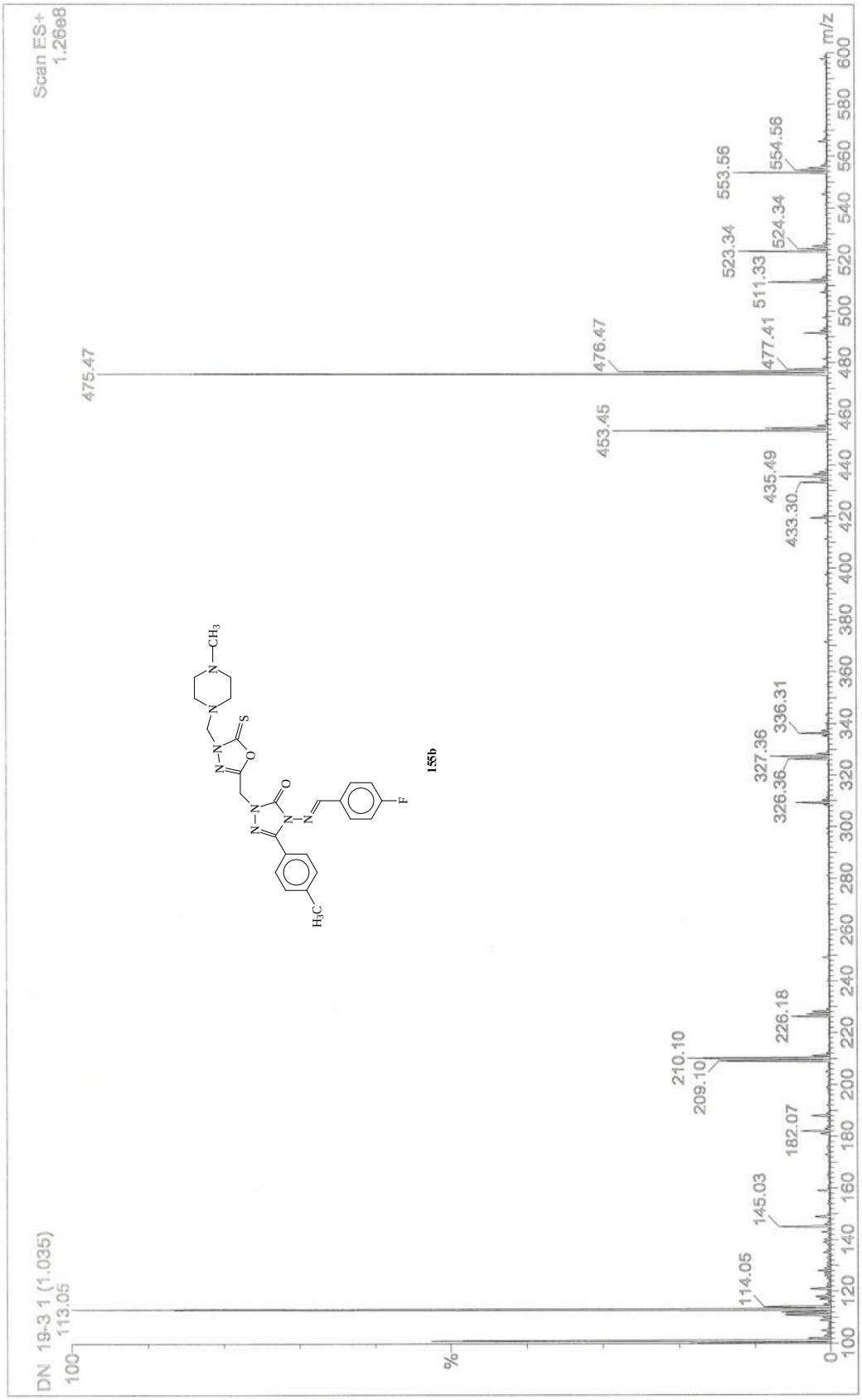
Ek Şekil 223. **155b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



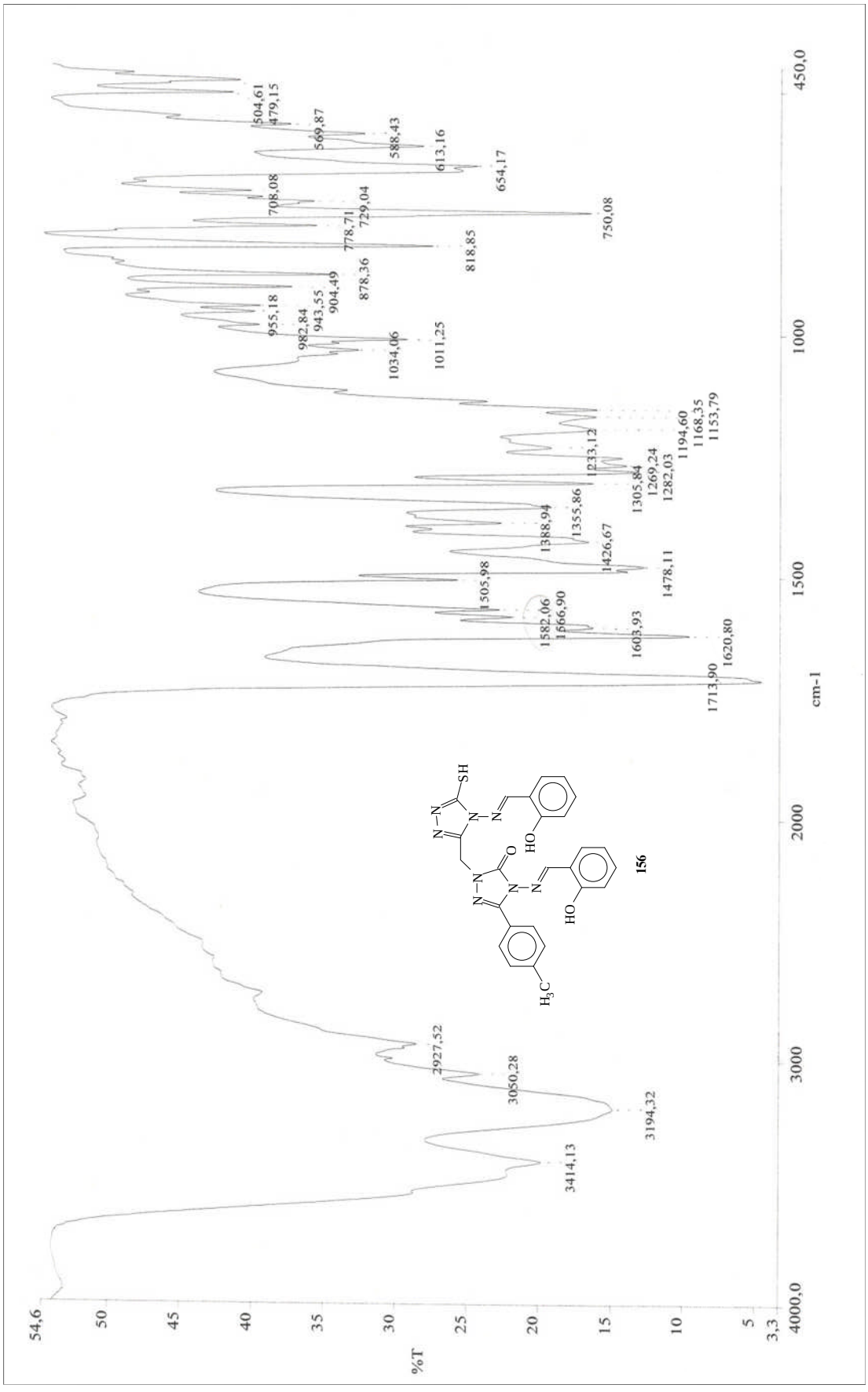
Ek Şekil 224. **155b** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



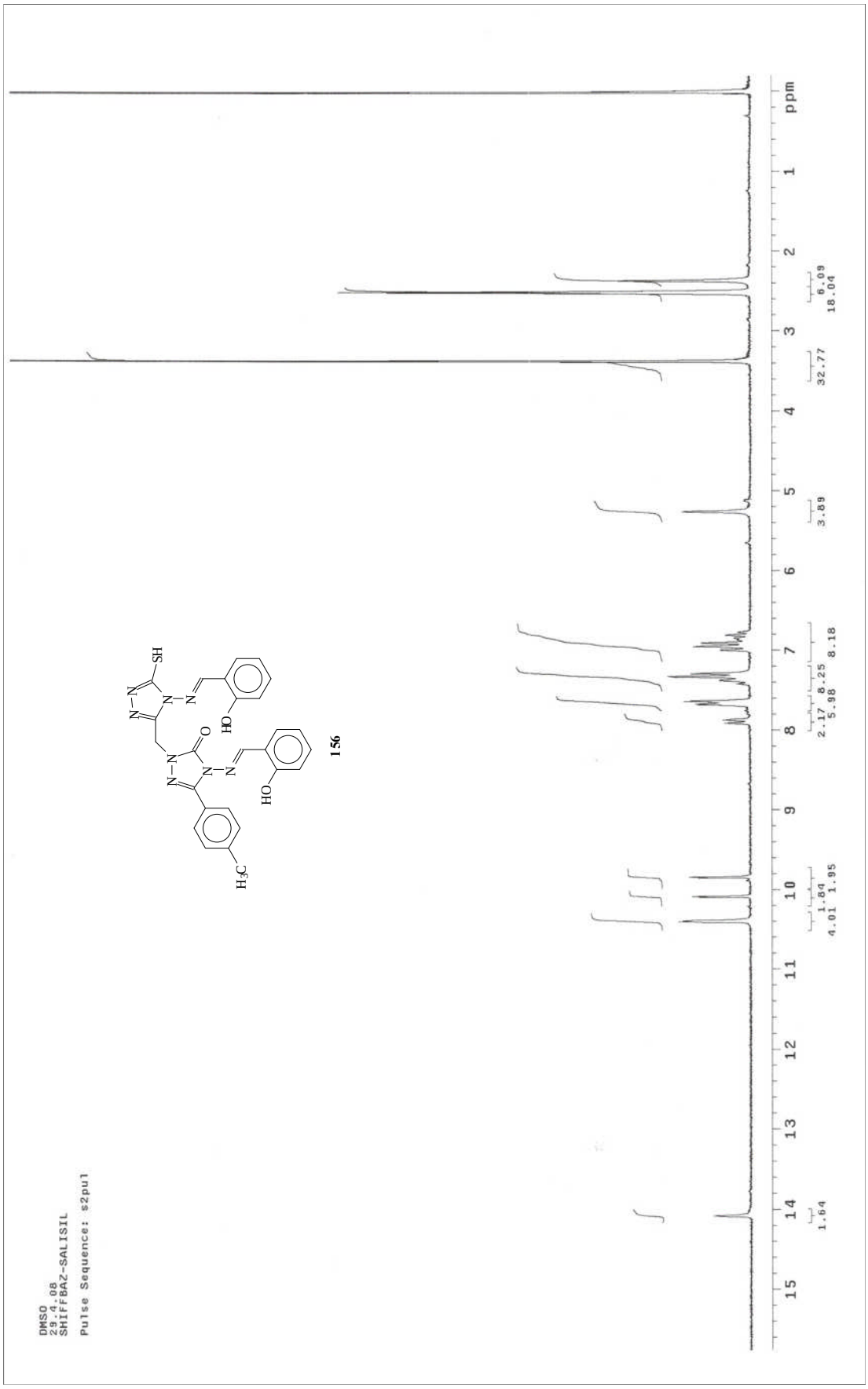
Ek Şekil 225. **155b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



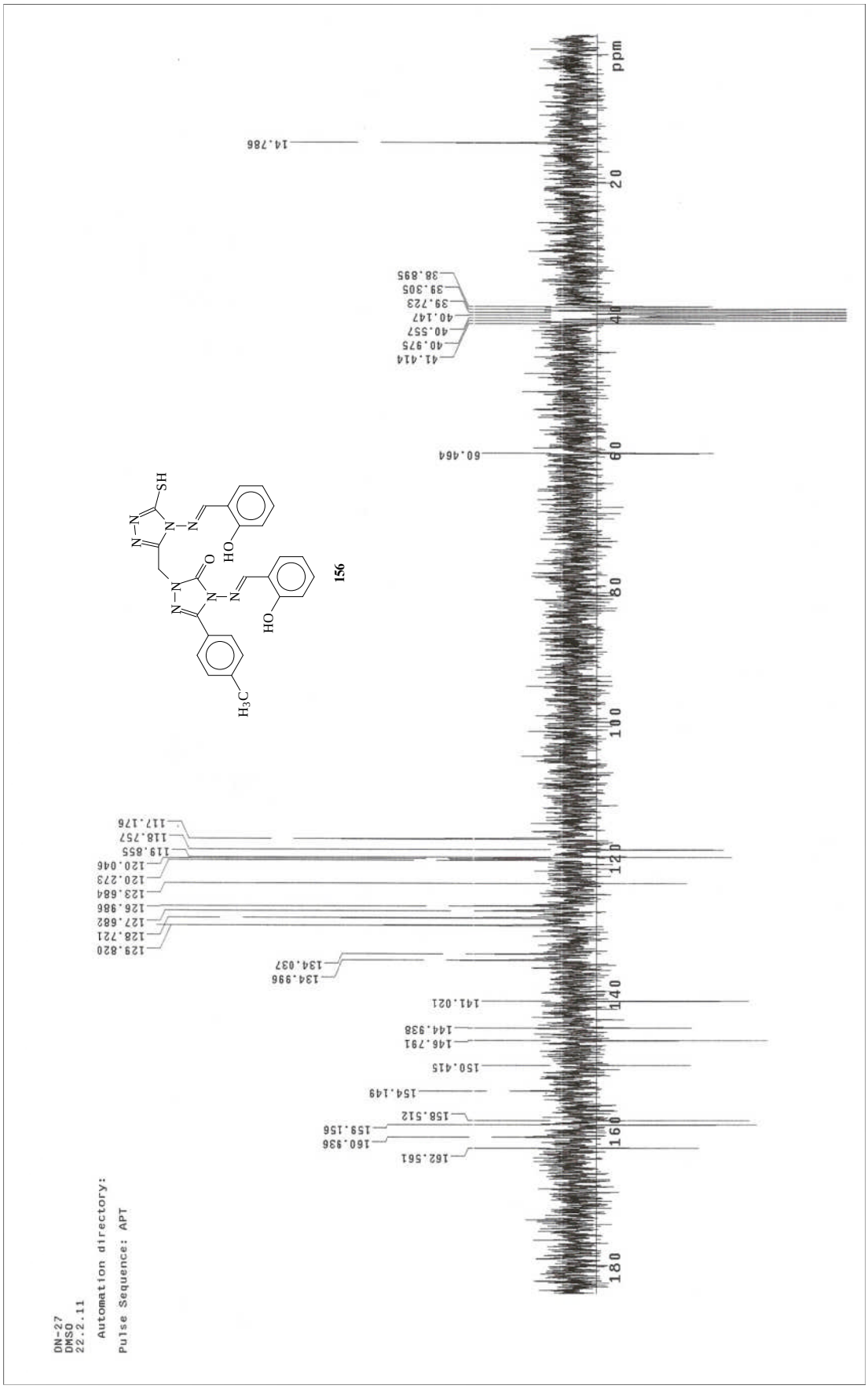
Ek Şekil 226. **155b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



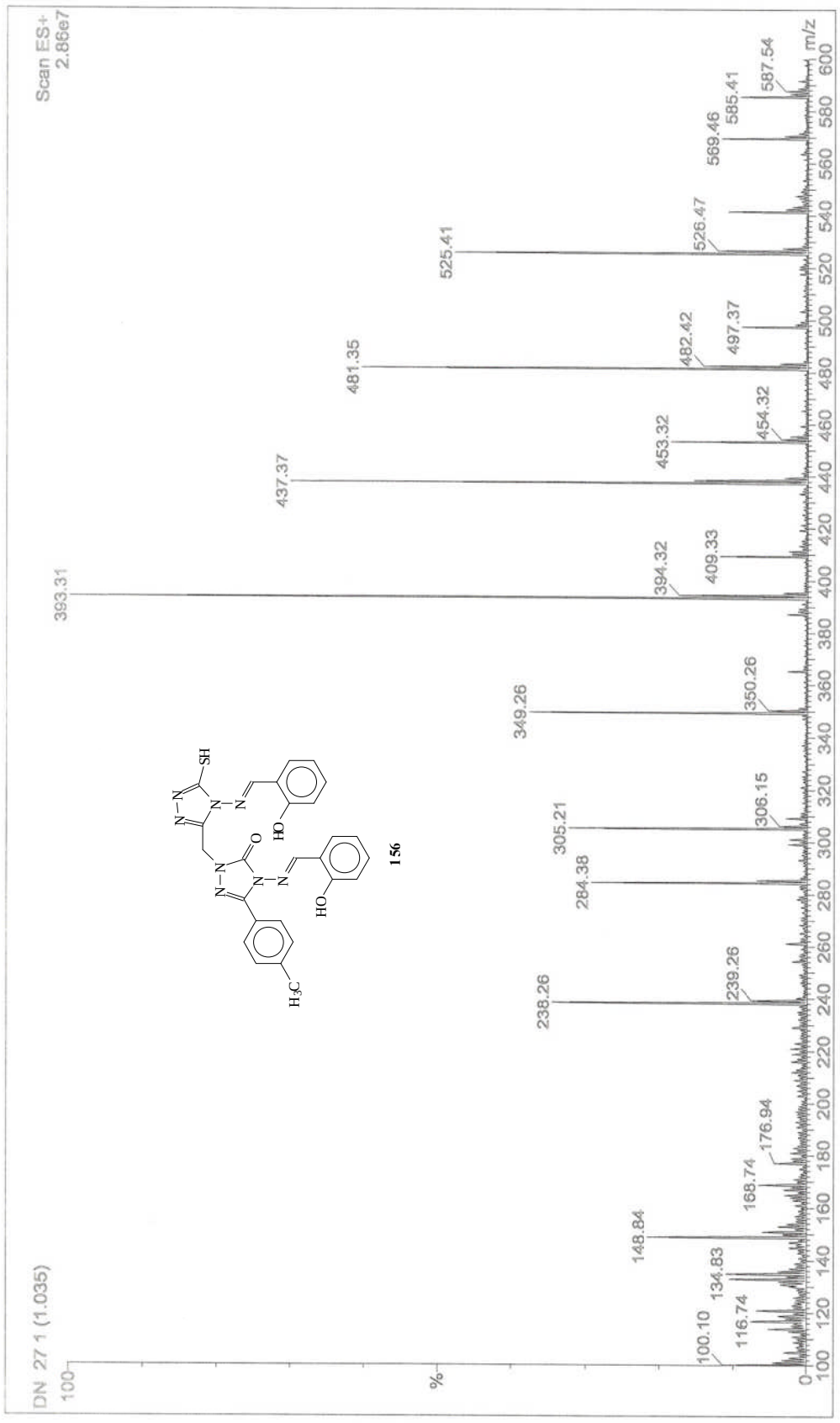
Ek Şekil 227. **156** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



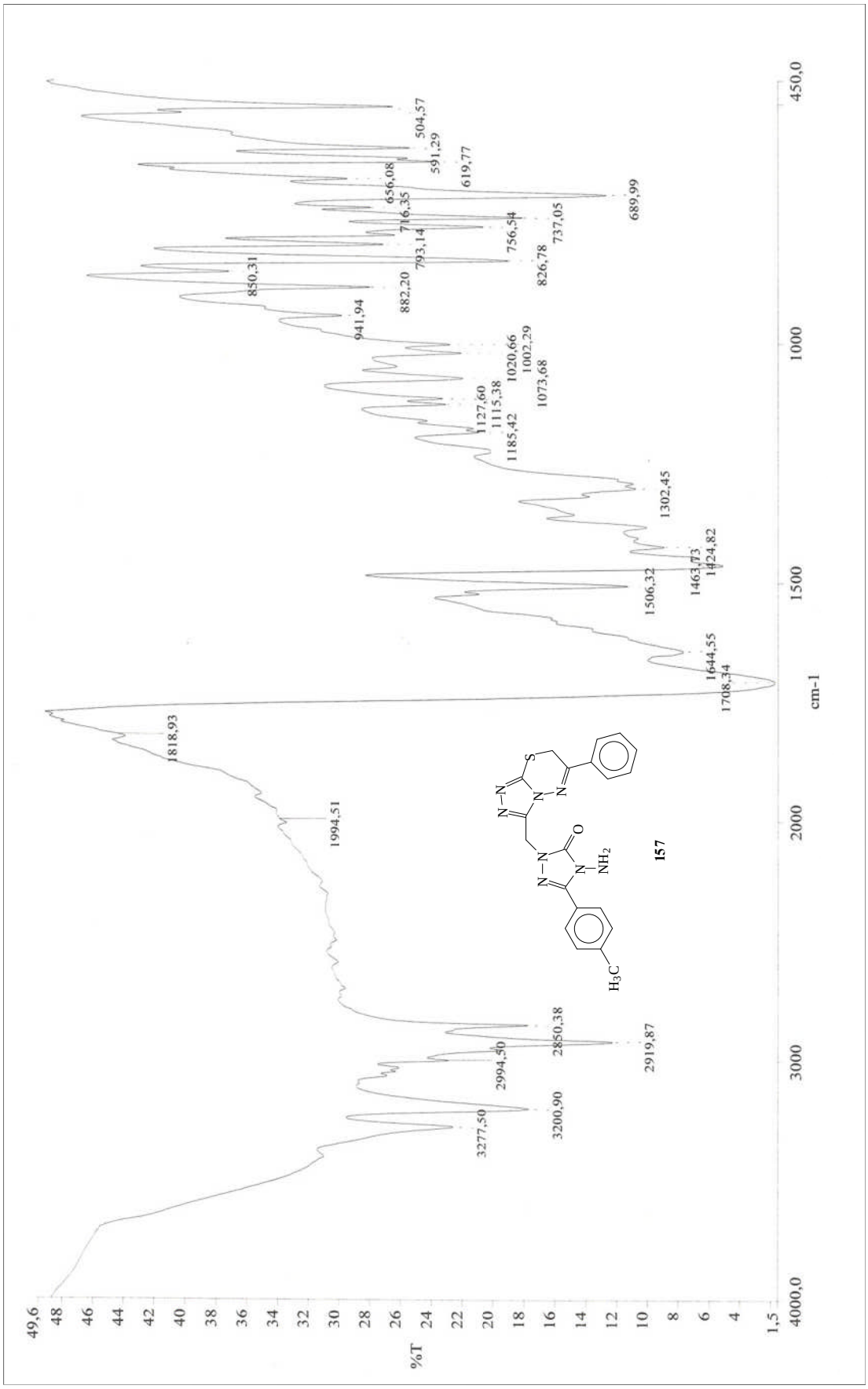
Ek Şekil 228. **156** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



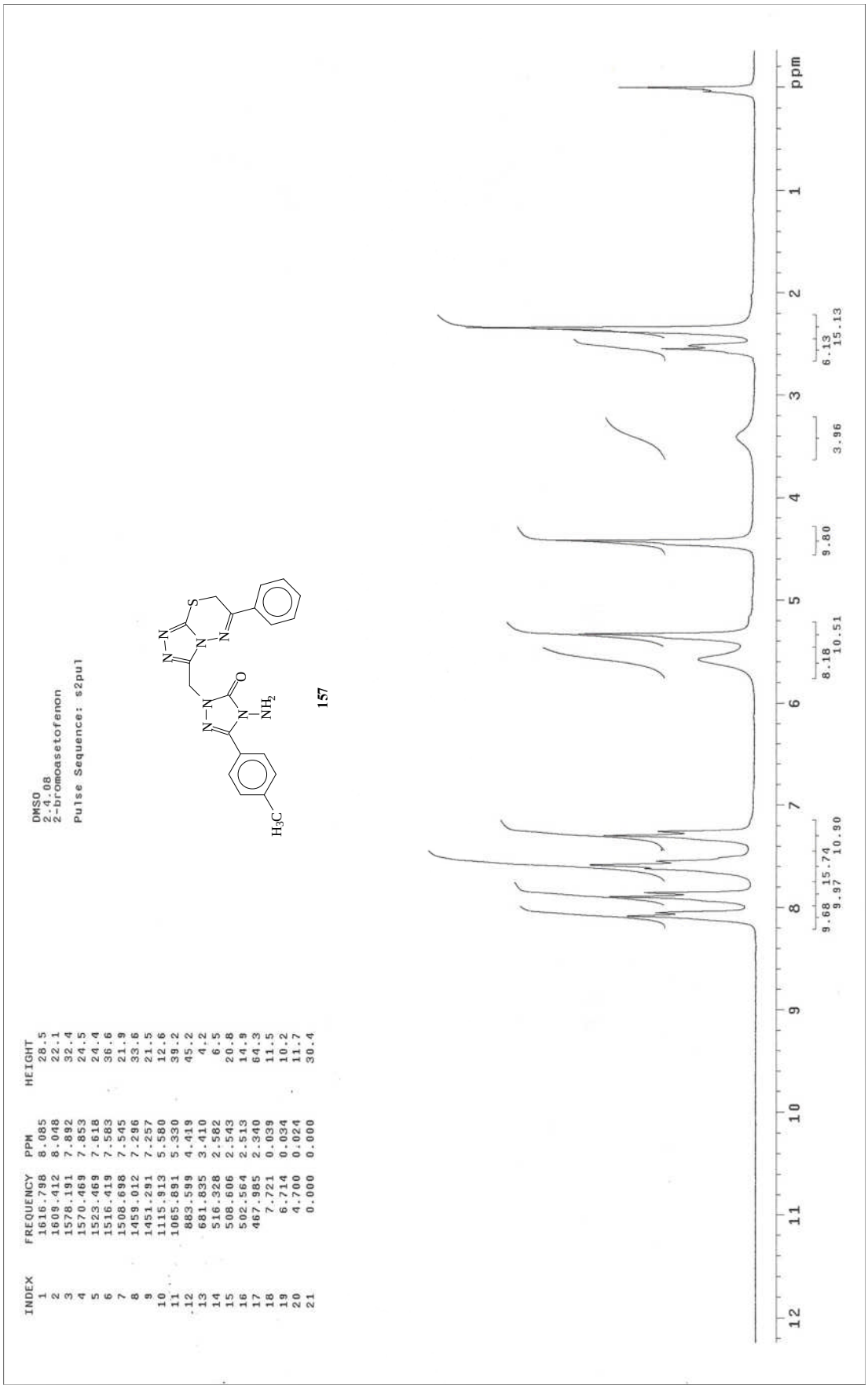
Ek Şekil 229. **156** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



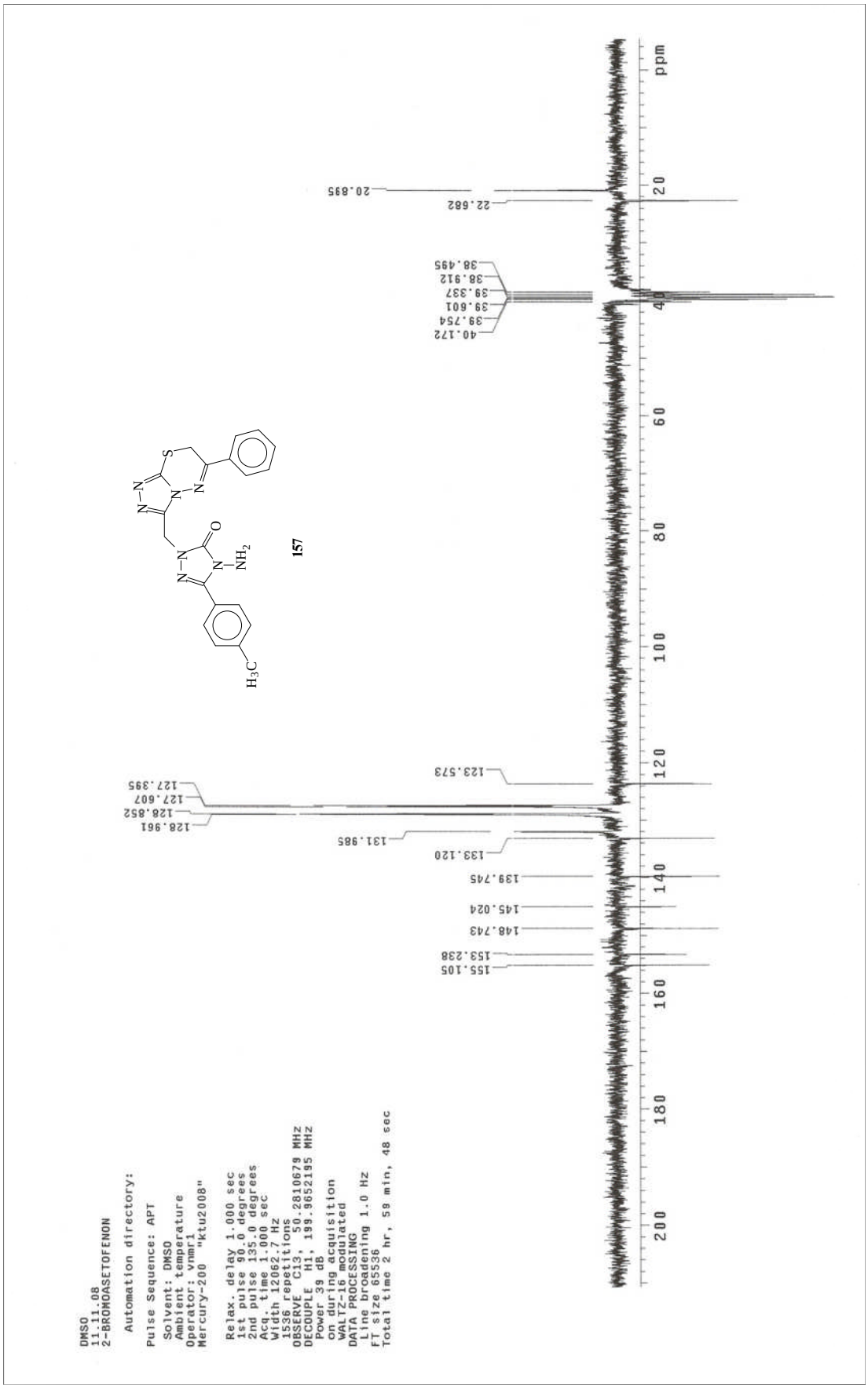
Ek Şekil 230. **156** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



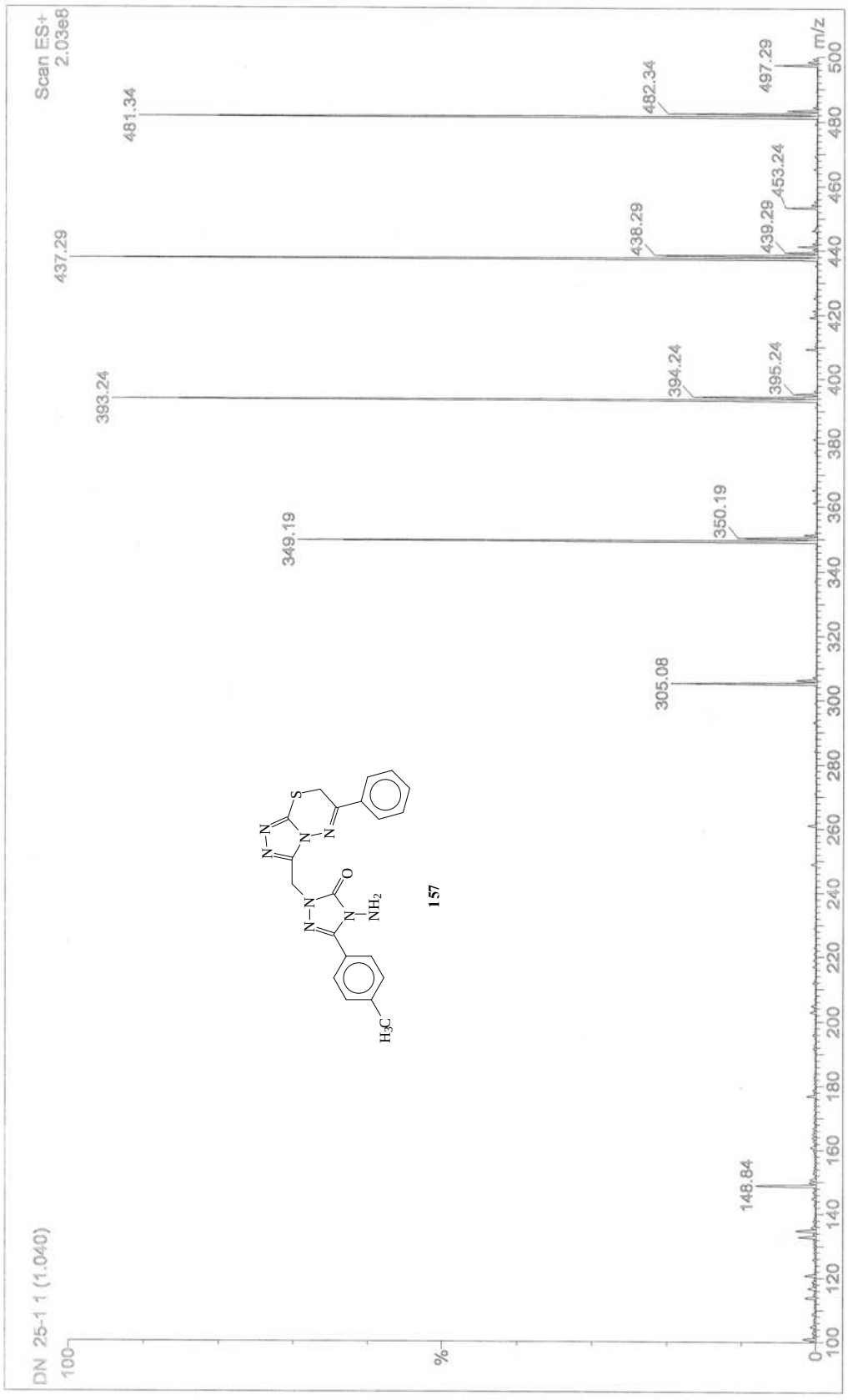
Ek Şekil 231. **157** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, υ, cm^{-1})



Ek Şekil 232. **157** nolu Bileşiğin ^{1}H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 233. **157** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d_6, δ ppm)



Ek Şekil 234. **157** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Trabzon'un Of ilçesinde dünyaya geldi. İlk orta öğrenimini Of'ta, Lise Öğrenimini Trabzon'da tamamladı. 1998 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünden Kimyager unvanı ile mezun oldu. 2003 yılında KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya alanında Yüksek Lisans Eğitimini tamamladı. 2006 yılında KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında doktora öğrenimine başladı. Halen KTÜ Prof. Dr. Saadettin GÜNER Yakıt Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Kimyager olarak çalışmaktadır. İyi derecede İngilizce bilmektedir. Evli ve bir çocuk annesidir.