

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**6-AMİNO PENİSİLLANİK ASİTTEN TÜREYEN BAZI HİBRİT BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Serpil DEMİRCİ

**HAZİRAN 2014
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**6-AMİNO PENİSİLLANİK ASİTTEN TÜREYEN BAZI HİBRİT BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Kimyager Serpil DEMİRCİ

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“DOKTOR (KİMYA)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 28.05.2012
Tezin Savunma Tarihi : 18.06.2014**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Trabzon 2014

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Serpil DEMİRCİ tarafından hazırlanan

6-AMİNO PENİSİLLANİK ASİTTEN TÜREYEN
BAZI HİBRİT BİLEŞİKLERİN SENTEZİ
VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 27/05/2014 gün ve 1555 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda

DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

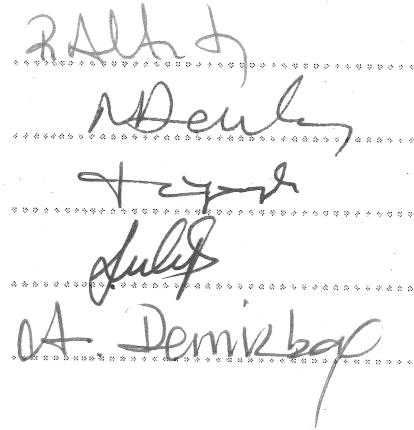
Başkan : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Üye : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Üye : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ

Üye : Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ


.....
.....
.....
.....
.....

Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

111T427 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tez konusunu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün güçlüklerin aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ ve Prof. Dr. Nurettin YAYLI'ya, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Prof. Dr. Şengül Alpay KARAOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Serdar ÜLKER'e teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarımda benden her türlü yardım ve fedakarlığı esirgemeyen değerli grup arkadaşlarım, Hacer BAYRAK, Şule CEYLAN, Serap BAŞOĞLU, Meltem MENTEŞE, Yıldız UYGUN, Havva ÖZKAN, Arif MERMER ve Nuray CİVELEK'e destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Bütün tez çalışmalarım sırasında her türlü sabrı gösterip, beni cesaretlendiren ve manevi destek sağlayan değerli eşim Yücel'e ve organik kimyacı bir anneye yaşından büyük bir anlayış ve destek gösteren biricik kızım Zeynep'e ve bütün aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmayı, üzerimde her türlü emeği geçen, benden maddi, manevi hiçbir desteği esirgemeyen ve güler yüzleri ile çalışmama ışık tutan sevgili eşim ve kızıma ithaf ederim.

Serpil DEMİRCİ
Trabzon 2014

TEZ BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “6-Amino Penisillanik Asitten Türeyen Bazı Hibrit Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı 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.
18/06/2014

Serpil DEMİRCİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	X
SUMMARY	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.1.1 Antibiyotikler.....	1
1.1.1.1. β -Laktam Grubu Antibiyotikler.....	1
1.1.1.1.1. Penisilinler	2
1.1.1.1.2. Karbapenam ve karbapenem penisilinler.....	5
1.1.1.1.3. Sefalosporin grubu antibiyotikler	6
1.1.1.1.4. Dejenere Penisilinler.....	7
1.1.1.2. Florokinolonlar	15
1.1.1.3. Morfolin Türevleri.....	22
1.1.1.4. Triazol Türevleri.....	26
1.1.2. Üreaz İnhibitörleri	29
1.1.3. Beta Laktamaz İnhibitörleri.....	31
1.1.4. Yapılan Çalışmalar	31
1.1.4.1 6-Amino Penisillanik Asit Kullanılarak Yapılan Sentezler.....	31
1.1.4.2 Tiyomorfolinden Başlanarak Yapılan Sentezler.....	43
1.1.4.3 4-[3-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on'dan Başlanarak Yapılan Sentezler	47
1.1.4.4 5-Metil-4-[(piridin-4-ilmetlen)amino]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on'dan Başlanarak Yapılan Sentezler	50
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	54
2.1. 97-101 Nolu Bileşiklerin Genel Elde Ediliş Yöntemi	54
2.1.1 6-(3-Benziltiyoüreido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-aza-bisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilli asit (97).....	55

2.1.2.	6-(3-Benzilüreido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-aza-bisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilli asit (98).....	55
2.1.3.	<i>N,N</i> -Dietiletanaminyum(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-({[(4-metoksifenil)amino] karbontiyoil} amino)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (99).....	56
2.1.4.	<i>N,N</i> -Dietilethanaminyum (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(anilinkarbonil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (100).....	57
2.1.5.	<i>N,N</i> -Dietiletanaminyum (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-{{tert-bütilamin}karbontiyoil} amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (101)	58
2.2.	<i>N,N</i> -Dietil etanaminyum (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-{{[(3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (102).....	58
2.3.	<i>N,N</i> -Dietil etanaminyum (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-{{[(3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3 <i>H</i>)-iliden]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (103).....	59
2.4.	<i>N,N</i> -Dietiletanaminyum(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-{{[3-benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden] amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (104).....	60
2.5.	3,3-Dimetil-6,6-di(4-nitrobenzamido)-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3,2,0] heptan-2-karboksilli asit (106).	61
2.6.	6-[Bis(4-aminobenzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3.2.0]heptan-2-karboksilli asit (107).	62
2.7.	4-Aminobenzoil klorür (108).....	63
2.8	{{(Benzilamino)karbonotioil}amino}benzoil klorür (110a)	64
2.9.	4-{{(Benzilamino)karbonoil}amino}benzoil klorür (110b).....	65
2.10.	6-[Bis(4-{{(benzilamino)karbonotioil}amino}benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asit (111a).....	66
2.11.	6-[Bis(4-{{(benzilamino)karbonil}amino}benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asit (111b)	67
2.12.	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[Bis(4-{{3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden] amino}benzil amino)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik acid (112).....	68
2.13.	4-{{[3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiazol-2(3 <i>H</i>)-yilidin]amino}benzoil klorür (113).....	69
2.14.	4-{{[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]amino}benzoil klorür (114).....	70
2.15.	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(4-{{3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]amino} benzoil) amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asid (115)	70

2.16.	(2 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-6-[(4-{{(3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3 <i>H</i>)-ylidene]amino} benzoil)(4-{{[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3 <i>H</i>)-iliden] amino} benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksili asid (116)	72
2.17.	[(2,2-Dimetilpropanoil)oksi]metil 3,3-dimetil-6-[(4-nitrofenil)amino]-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (118)	73
2.18.	Etil tiyomorfolin-4-ilasetat (122)	74
2.19.	2-tiyomorfolin-4-ilasetohidrazid (123)	75
2.20.	N-benzil-2-(tiyomorfolin-4-ilasetil)hidrazinkarbotiyoamid (124)	75
2.21.	4-Benzil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-tiyol (125)	76
2.22.	N-benzil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (126)	77
2.23.	<i>N</i> '-[3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-ilidene]-2-tiyomorfolin-4-ilasetohidrazid (127)	78
2.24.	<i>N</i> '-[3-Benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-2-tiyomorfolin-4-ilasetohidrazid (128)	79
2.25.	5-(Tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2(3 <i>H</i>)-tiyon (129)	79
2.26.	4-Benzil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-tiyon (130)	80
2.27.	4-Benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (131)	81
2.28.	4-Benzil-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (132)	82
2.29.	6-({[4-benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]metil}amino)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asid (133)	83
2.30.	3-(asetiloksi)-7-({[4-benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]metil}amino)-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ene-2-karboksilik acid (134)	84
2.31.	7-(4-{{[4-Benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4, triazol-1-il]metil} piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asid (135)	85
2.32.	4-[3-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (142)	86
2.33.	4-[3-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (143)	87
2.34.	Etil {4-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}asetat (144).	88
2.35.	2-(4-(3-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)propil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (145)	89

2.36.	4-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (146).....	90
2.37.	4-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (147).....	91
2.38.	4-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one (148).....	92
2.39.	2-({4-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid (149).....	93
2.40.	5-Metil-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (152).....	94
2.41.	Etil(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetat (153).....	95
2.42.	2-(3-Metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetoidrazid (154).....	96
2.43.	<i>N</i> '-[(2-Hidroksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen) amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (156).....	97
2.44.	<i>N</i> '-[(4-Metoksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen) amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)acetohidrazid (158).....	98
2.45.	<i>N</i> '-[(3-Hidroksi-4-metoksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetohirazid (160).....	99
2.46.	2-[(3-Metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetil]- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid (161).....	100
2.47.	2-[(5-Merkapto-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (162).....	101
2.48.	2 <i>N</i> '-[(5-(4-Klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (163).....	102
2.49.	Biyolojik aktivite çalışmaları.....	103
2.49.1.	Antimikrobial aktivite	103
2.49.1.1.	Materyal ve Metod.....	103
2.49.1.2.	Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi.....	103
2.49.2	Antiürez Aktivitenin Belirlenmesi	104
2.49.3.	α -Glukozidaz İnhibisyonu Aktivitelerinin Belirlenmesi	104
2.49.4	Sentezlenen Bileşiklerin Anti-Lipaz Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	105
2.49.5.	Sentezlenen Bileşiklerin Anti β -Laktamaz Aktivitelerinin Belirlenmesi	105
3.	TARTIŞMA.....	119
4.	SONUÇLAR.....	146
5.	ÖNERİLER.....	149

6.	KAYNAKLAR.....	150
7.	EKLER	162
ÖZGEÇMİŞ		

Doktora Tezi

ÖZET

6-AMİNO PENİSİLLANİK ASİTTEN TÜREYEN BAZI HİBRİT BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Serpil Demirci

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Neslihan Demirbaş

2014, 161 Sayfa, 110 Sayfa Ek

(Tiyü)üre türevleri (97-101) 6-apa'dan başlanarak elde edilmiş, içlerinden ikisi seçilerek 1,3-tiya(oksa)zol türevlerine (102, 103) dönüştürülmüştür. 107 Nolu diamin, 4-nitrobenzoil klorürden başlanarak ve 6-apa kullanılarak iki adımda elde edilebilmiş, fenilizotiyosyanat ve benzilizo(tiyü)siyanatlar ile reaksiyonu sonucu karşılık gelen karbo(tiyü)amid'lere (109, 111a, 111b) dönüştürülmüştür. 6-Apa'nın tiyazol (112), oksazol (116) ve (nitrofenil)piperazin halkası içeren türevleri (119, 121) de elde edilmiştir. Tiyomorfolin halkası içeren 1,2,4-triazol (125), 1,3,4-tiyadiazol (126) ve 1,3-tiyazol (127, 128), 1,3,4-oksadiazol (129) bileşikleri ve bazı Mannich bazları, tiyomorfolinden başlanarak sentezlenmiştir. 125 Nolu triazol, çeşitli aminler ile formaldehit varlığında muamele edilmek suretiyle karşılık gelen Mannich bazları (145, 146 ve 147) elde edilmiştir. 154 Nolu bileşik olan ve yapısında triazol ve piridin halkalarını içeren bileşiğin bazı substitue benzaldehitler ile reaksiyonu, karşılık gelen arilidenhidrazidlerin (156, 158, 160) oluşumu ile sonuçlanmıştır. 154 Nolu triazolün fenilizotiyosyanat ile reaksiyonu üzerinden karşılık gelen bitriazol türevi (162) ve 1,3-tiyazol türevi (163) sentezlenmiştir. Sentezlenen bütün yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (¹H ve ¹³C NMR ve HMBC-2D, IR, MS ve elementel analiz) kullanılarak aydınlatılmış, biyolojik aktiviteleri (antimikrobiyal, anti üreaz, anti α -glükozidaz, antilipaz, anti β -laktamaz)incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 6-Apa, tiyomorfolin, 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazol, Mannich bazı, arilidenhidrazid, norfloksazin, 7-aca, biyolojik aktivite.

PhD Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME HYBRID COMPOUNDS DERIVED FROM 6-AMINO
PENICILLANIC ACID AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Serpil Demirci

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
2014, 161 Pages, 110 Appendix Pages

(Thio)urea derivatives (97-101) were synthesised starting from 6-apa; two of them were converted to the corresponding 1,3-thia(oxa)zoles (102, 103). The diamine (107) obtained from 4-nitrobenzoyl chloride and 6-apa by two steps, were converted to the corresponding carbo(thio)amides (109, 111a, 111b) by the reaction with phenylisothiocyanate and benzyliso(thio)cyanate. Also thiazole (112), oxazole (116) and (nitrophenyl)piperazin containing derivatives (119, 121) of 6-apa were synthesized. The synthesis of 1,2,4-triazole (125), 1,3,4-thiadiazole (126), 1,3-thiazole (127, 128), 1,3,4-oxadiazole (129) derivatives and some Mannich bases incorporating thiomorpholine nucleus was performed starting from thiomorpholine. The triazole, 125, was converted to the corresponding Mannich bases (145, 146 ve 147) by the reaction with several amines in the presence of formaldehyde. The reaction of compound 154 that contains 1,2,4-triazole and pyridine moieties, with several aromatic aldehydes resulted in the formation of the corresponding arylidenehydrazides (156, 158, 160). The reactions of 154 with several reagents afforded bistriazole (162) and 1,3-thiazole compounds (163) by several steps. The structures of the obtained compounds were confirmed by on the basis of spectroscopic methods (^1H ve ^{13}C NMR and HMBC-2D, IR, MS and elemental analysis). All the new compounds were screened for their antimicrobial activities (antimicrobial, anti urease, anti α -glycosidase, antilipase, anti β -lactamase) at the Recep Tayyip Erdoğan University, Department of Biology by Prof. Dr. Şengül Alpay-Karaoğlu.

Key Words: 6-Apa, 7-aca, thiomorpholine, 1,2,4-triazole, 1,3-thiazole, Mannich base, arylidenehydrazide, norfloxazin, biological activity.

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezlenen yeni bileşiklerin ve çıkış bileşiklerinin formülleri	106
Tablo 2. Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları.....	115
Tablo 3. Sentezlenen yeni bileşiklerin antiüreez aktivite sonuçları.....	117
Tablo 4. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti- α -glukozidaz aktivite sonuçları	117
Tablo 5. Sentezlenen yeni bileşiklerin Antilipaz aktivite sonuçları.....	118
Tablo 6. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti β -laktamaz inhibisyonları	118
Tablo 7. 102 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri	124
Tablo 8. 103 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri	124
Tablo 9. 116 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri	125
Tablo 10. 127 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri	126
Tablo 11. 163 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri	127
Tablo 12. 104 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri	130
Tablo 13. 114, 128, 149 Nolu bileşiklere ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri.....	131

SEMBOLLER DİZİNİ

7-ACA	: 7-Amino sefalosporanik asid
ACD	: Advanced Chemistry Development
6-APA	: 6-Amino penisillanik asid
APT	: Karbon türünü belirten spektrum
ATR	: Attenuated total reflectance
Ar	: Aromatik halka
brs	: Broad (geniş) singlet
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
cm	: Santimetre
°C	: Santigrat derece
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dk	: Dakika
DMF	: Dimetil formamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
D ₂ O	: Dötero dimetil sülfoksit
1D	: Bir boyutlu
2D	: İki boyutlu
EI (MS)	: Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
HMBC-2D	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Hz	: Hertz
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Jiromanyetik sabit
M	: Multiplet
[M] ⁺	: Moleküler iyon

MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MA	: Molekül ağırlığı
mL	: Mililitre
m/z	: Kütle / yük oranı
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
p-TSA	: p-Toluen sülfonik asid
q	: Kuartet
R	: Alkil grubu
s	: Singlet
t	: Triplet
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofur
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
δ	: Kimyasal kayma (ppm)

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

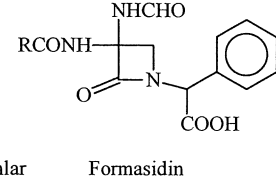
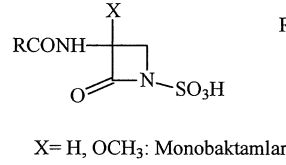
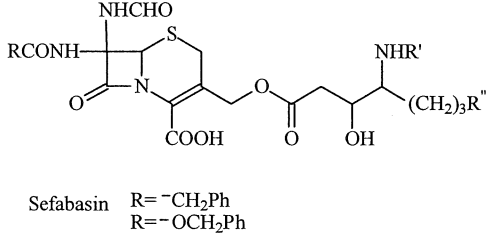
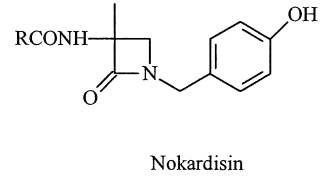
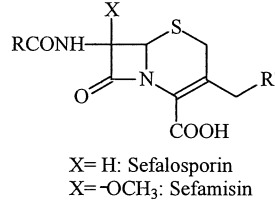
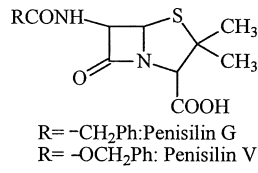
1.1.1. Antibiyotikler

Antibakteriyel kemoterapötik bileşikler içinde önemli bir yer tutan ilaç grubunu oluşturan antibiyotikler, tıpta enfeksiyon hastalarının tedavisi yanında veteriner hekimlikte, hayvancılık ve et, süt, yumurta gibi hayvansal ürünlerin veriminin artırılmasında önemli ilaçlar olarak da kullanılmaktadır. Antibiyotik terimi; bakteri, fungus, aktinomisetlerin metabolizmaları sonucu oluşan sekonder hücre metabolitleri olup küçük konsantrasyonlarda bile patojen mikroorganizmaların gelişimini önleyen bileşikler için kullanılmaktadır. Ancak günümüzde kullanılan çok sayıda antibiyotik, mantar veya bakteri gibi bir mikroorganizmanın sekonder metaboliti olarak fermentasyon ortamında kazanılarak tedaviye sunulmasından çok, biyosentetik ve sentetik yolla daha ekonomik şekilde üretilmekte ve tedaviye sunulmaktadır.

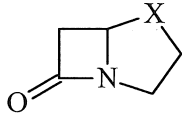
Kimyasal yapılarına göre antibiyotikler 8 grupta incelenmektedir. Bunlar; β -laktam grubu antibiyotikler, aminoglikozit grubu antibiyotikler, tetrasiklinler, makrolit grubu antibiyotikler, polipeptit grubu antibiyotikler, linkomisin grubu antibiyotikler, kloramfenikol grubu antibiyotikler gibi çeşitli yapıdaki antibiyotikler olarak belirlenmiştir.

1.1.1.1. β -Laktam Grubu Antibiyotikler

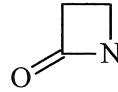
Bu grubun ilk üyesi olan penisilin'in, 1929 yılında Fleming tarafından küf mantarlarından izolesi ve 1940 yıllarında Florey tarafından ilk kristalize penisilinin elde edilmesinin ardından günümüze dek çok sayıda β -laktam türevi bileşik elde edilmiştir ve çeşitli bakteri enfeksiyonlarına karşı kullanılmaktadır [1].



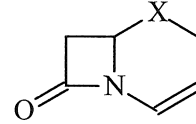
Bu sınıf bileşiklerin bazıları sadece β -laktam halkası içermeleri yanında birçoğu ikinci bir beşli veya halka hetero veya homosiklik yapı ile kaynaşmış durumdadır.



1-azabisiklo[3,2,0]heptanon
X= CH₂: karbapenam
X= S : penam
X= O : oksopenam



1-azasiklobutanon
(azetidin-2-on)

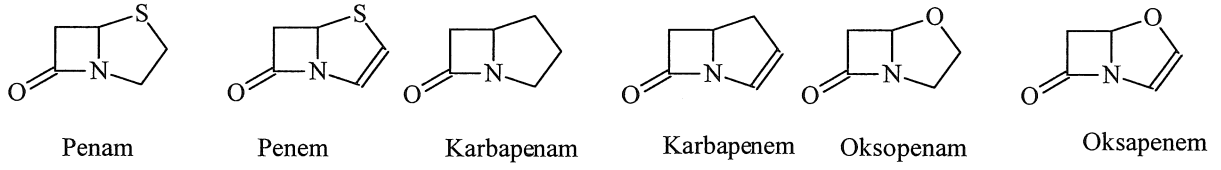


1-azabisiklo[4,2,0]oktanon
X= CH₂: karbasefam
X= S : sefam
X= O : oksosefam

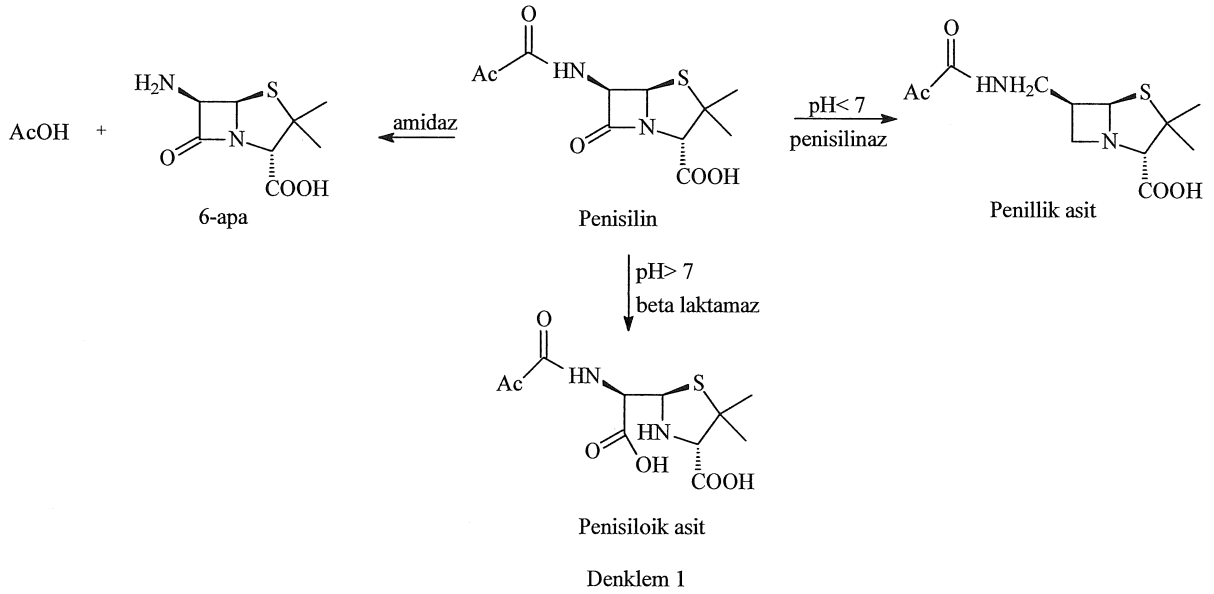
β -Laktam antibiyotikleri genel olarak üç grupta incelenmektedir. Bunlar; penisilinler (1-azabisiklo[3,2,0]heptanon'lar), sefalosporinler (1-azabisiklo[4,2,0] oktanon'lar) ve dejenere penisilinler (1-azabisiklobutanon'lar) dir.

1.1.1.1.1. Penisilinler

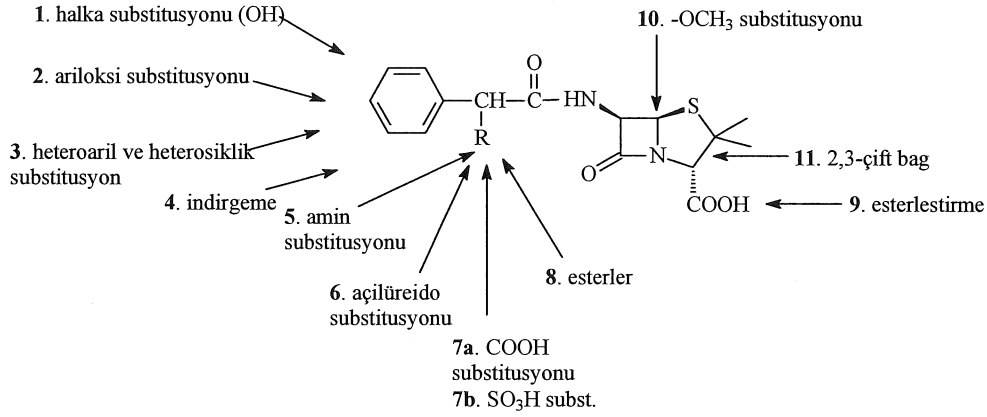
1940-57 yılları arasında elde edilen penisilin grubu antibakteryel ilaçlar, biosentetik olarak elde edilen bileşiklerdir. Penisilinlerde ana yapı 6-amino-3,3-dimetil-4-tiya-1-azabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilli asit olup 6-aminopenisillanik asit (6-apa) olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle bu halka sistemi penam olarak da bilinmektedir. Bütün penisilin türevlerinde ortaya çıkan halka sistemleri şu şekilde gösterilebilir:



Nötral ortamda uzun süre kararlı olan penisilinler asidik veya bazik ortamda hızla hidroliz olurlar. Ayrıca, penisilinaz ve penisilin amidaz enzimleri yardımı ile hidroliz olarak 6-aminopenisillanik asit, penisilanik asit ve penilik asit gibi ürünlere dönüşürler (Denklem 1) [1].

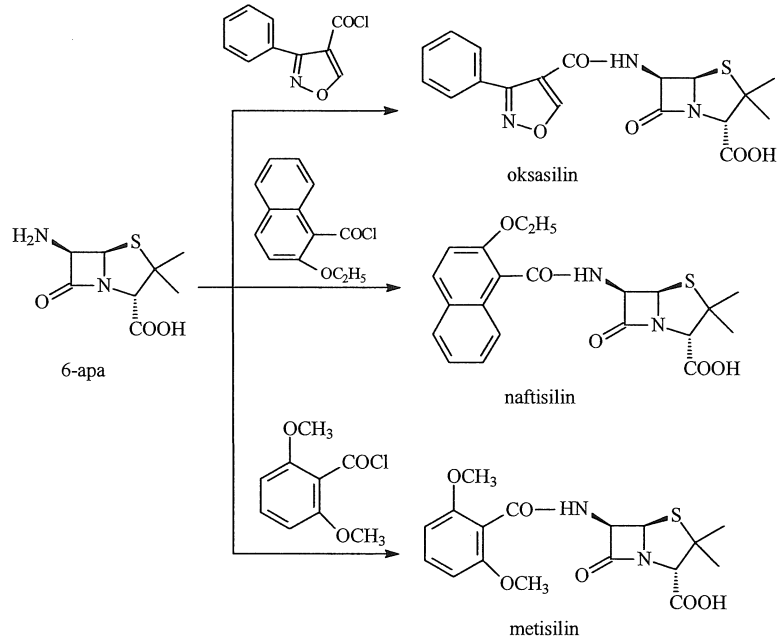


Doğal penisilinlerde ortamın pH'ı ile antibiyotikğin kimyasal ve biyolojik kararlılığı arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu nedenle, antibakteriyel aktiviteden sorumlu β -laktam halkasının hem kimyasal hem de enzimatik ortamda parçalanmasını önleyecek ve onu dayanıklı hale getirecek moleküler modifikasyonların yapılması önem taşıyan bir konudur. Benzil penisilin model olarak alınacak olursa, yeni penisilin türevleri için gerek biyosentetik ve gerekse yarı sentetik türevlerde yapılan ve yapılabilecek moleküler modifikasyonlar aşağıda toplu olarak görülmektedir. Buna göre, model penisilin molekülünde fenil asetik asitteki metilen, 2. konumda karboksil, 5. konumda proton ve tiyazol halka sisteminde 2,3-çift bağ olmak üzere başlıca dört ana grup üzerinde modifikasyonlar yapılabileceği, bu substitusyonların onbir değişik olasılıkla gerçekleştirilebileceği görülmektedir. Bu şekilde ön görülen substitusyonlar ile elde edilen ilaçlar da klinik kullanıma girmiştir.



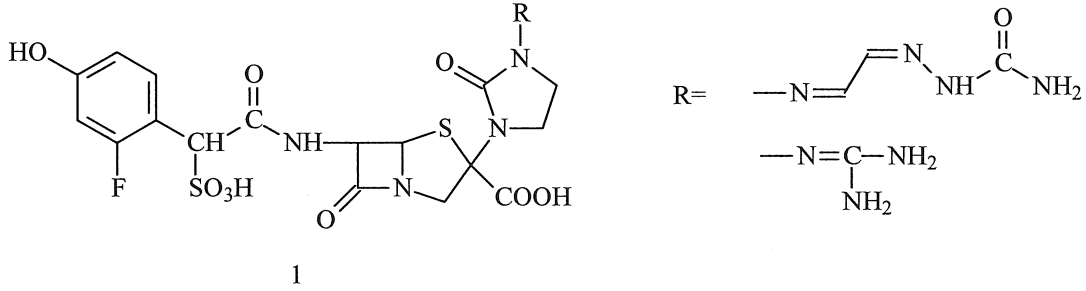
örnekler: 1. Amoksisilin (p-hidroksifenil), 2. penisilin V (fenoksimetil penisilin), 3. tikarsilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, 4. episilin, siklasilin, 5. ampisilin, amoksisilin, 6. azlosilin, mezlosilin, pierasilin, 7a. karbesilin, tikarsilin, sulbenisilin, 7b. propisilin, 8. karindasilin, 9. pivampisilin, bakampisilin, lenompisilin, talampisilin, 10. temosilin.

1960'lı yıllarda *Staphylococcus aureus*'un salgıladığı penisilinaz enzimine karşı dayanıklı penisilin türevi antibiyotik bulunmadığı için bu bakterinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde güçlükler yaşanmakta idi. Bunun için ilk defa aromatik karboksilli asitler ile 6-apa'nın amin grubu üzerinde açillendirme yapılarak penisilinaz enzimine karşı β -laktam halkası sterik olarak korundu ve daha dayanıklı penisilin türevleri elde edilmiş oldu. Bu tür penisilinlere örnek olarak oksasilin, naftisilin ve metisilin verilebilir (Denklem 2) [1].



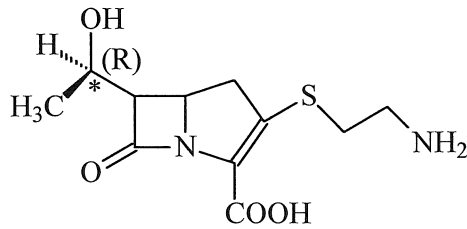
Denklem 2

İzopenam türevi antibakteriyel bileşikler ise karboksil grubunu C-2 yerine 3'de içeren bileşiklerdir. Bular gram negatif bakterilere karşı oldukça iyi aktivite gösteren, ayrıca β -laktamaz enzimlerine karşı da daha dayanıklı bileşiklerdir. Bu sınıfa ait iki örnek aşağıda verilmiştir.

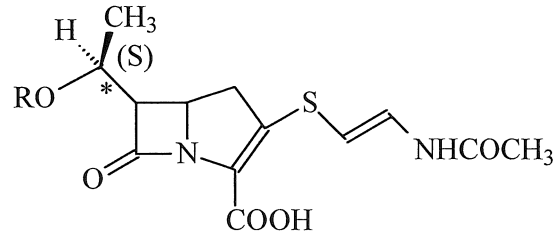


1.1.1.1.2. Karbapenam ve Karbapenam Penisilinler

Bu grup penisilinler, beşli halkadaki kükürt atomu yerine CH grubu içeren bileşiklerdir. Bu grubun ilk üyeleri olan tiyenamisin ve olivanik asittir. Yıllar içinde çok sayıda türevleri elde edilen bu bileşiklerden tiyenamisin antibakteriyel aktiviteye sahipken olivanik asit β -laktamaz inhibitörü olarak etki göstermektedir.

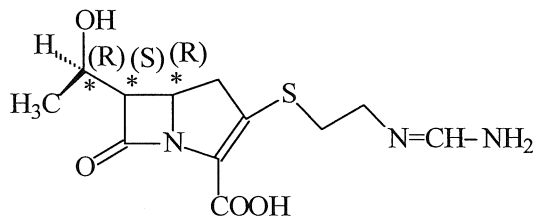


Tiyenamisin



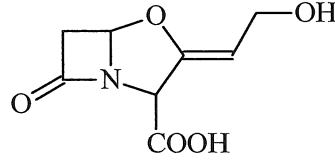
Olivanik asit

Bu grubun bir diğer üyesi, imipenem, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve β -laktamaz'a karşı da daha dayanıklıdır.



İmipenem

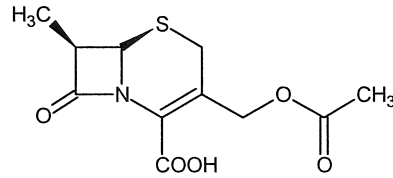
Bir oksopenam türevi olan klavulanik asit ise β -laktamaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır.



Klavulanik asit

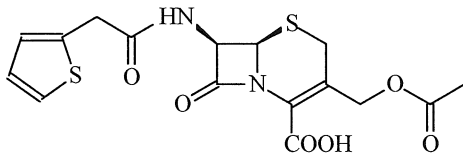
1.1.1.1.3. Sefalosporin Grubu Antibiyotikler

Sefalosporinler β -laktam ve 1,3-tiyazin halkalarının kaynaşması ile oluşmuş 5-tiya-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-en yapısında bileşiklerdir ve penisilinlerden farklı olarak 2 ve 3 nolu konumlar arasında bir çift bağ taşırlar. Sefalosporinlerde temel fonksiyonel gruplar, 2 nolu konumda karboksil, 3 nolu konumda asetoksimetil, yedi nolu konumda açilamino, ve 8 nolu konumda okso gruplarıdır. Bu durumda ortak temel yapı 7-amino-3-asetoksimetil-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboksilli asit (7-aminosefalosporanik asit, 7-aca) dir.

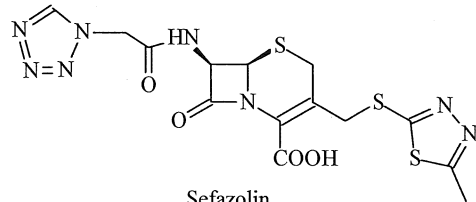


7-Aca

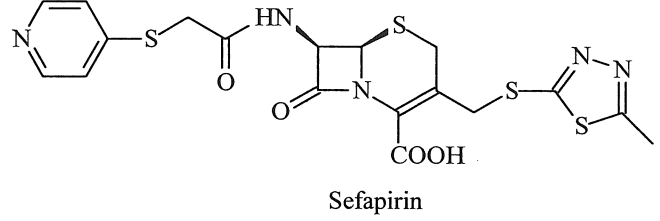
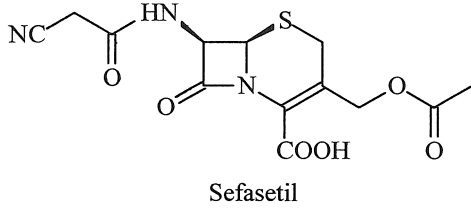
Temel sefalosporinlere verilebilecek birkaç örnek, Sefalotin, Sefazolin, Sefasetil, Sefapirin'dir.



Sefalotin

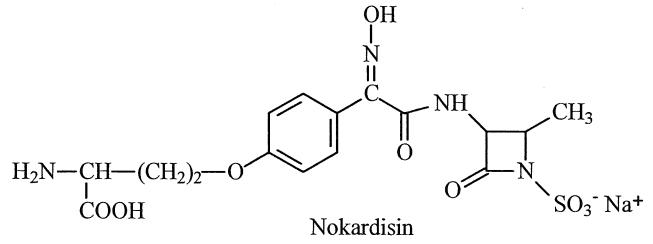
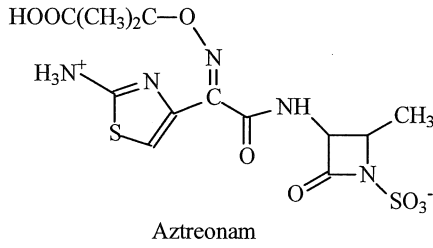


Sefazolin



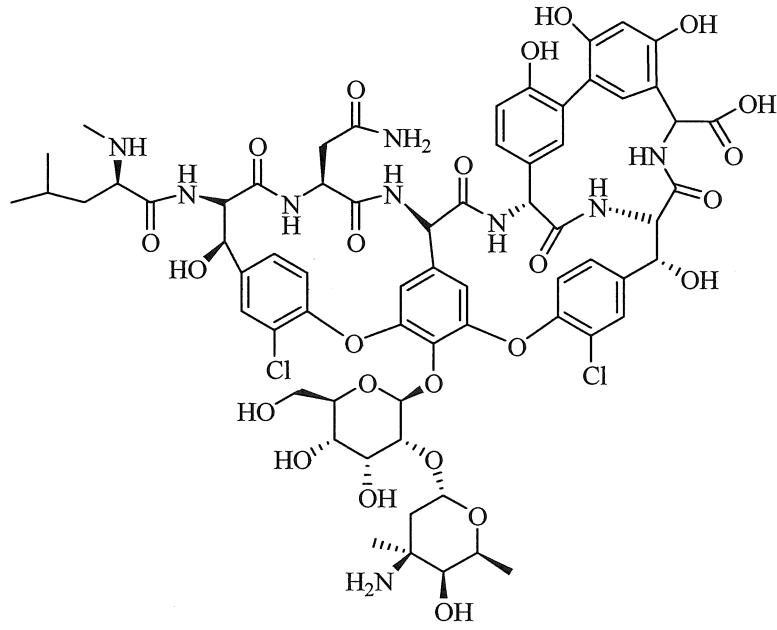
1.1.1.1.4. Dejenere Penisilinler

Antibakteriyel etki için β -laktam halkasının bisiklik halka sistemi halinde bulunmasının gerekli olmadığı bilinmektedir. Örneğin aztreonam sadece β -laktam halkası taşıyan oldukça yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip bileşiktir. Nokardisin ise bir diğer dejenere penisilin bileşiğidir ve halen klinikte kullanılmaktadır.

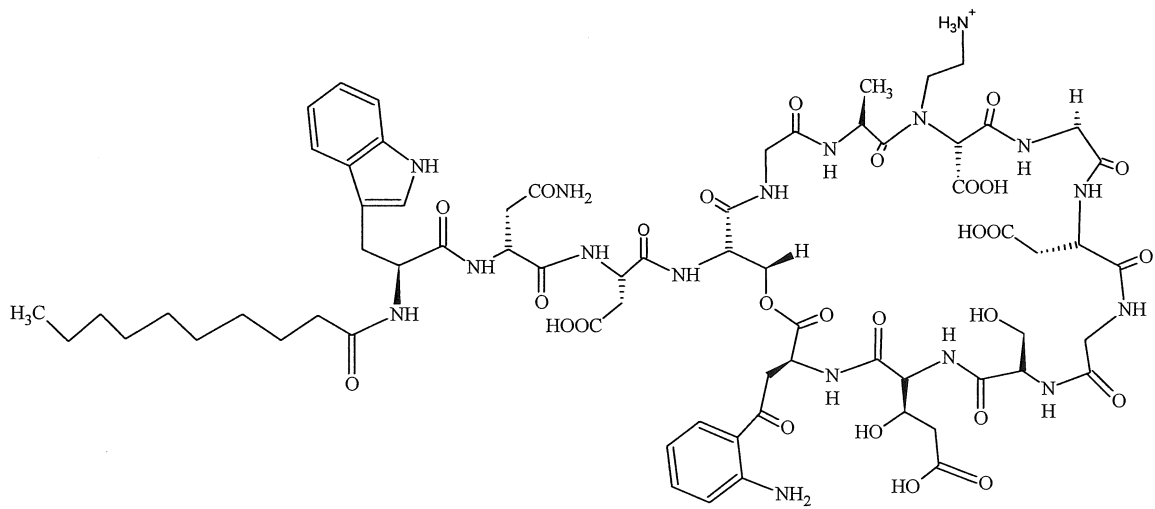


Günümüzde de gittikçe artan bakteriyel direnç nedeniyle patojenik bakterilerin neden olduğu hastalıklar, biyologların ve medisinal kimyacıların ilgisini çekmektedir. Örneğin hastanelerin ve toplu yerlerin önemli patojenlerinden biri olan *Staphylococcus aureus*, yaralanma enfeksiyonları, bacteraemia ve sepsis gibi nedenlerle ölüme yol açma oranı yüksek bir patojendir. Bunun en önemli nedenini, meticillin, oxacillin ve flucloxacillin gibi β -laktam antibiotiklerine karşı gelişen direnç oluşturmaktadır. Çünkü *Staphylococcus* suşları antibiyotik direnci geliştirmeye karşı yüksek eğilim gösteren genler taşımaktadır [2].

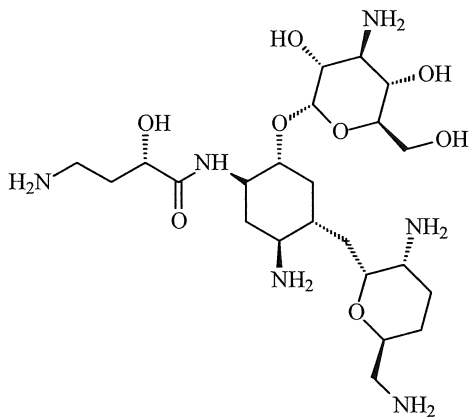
Staphylococcus aureus'a karşı arbekacin, vancomycin (VCM), teicoplanin, linezolid, ve daptomisin gibi sadece birkaç ilaç kullanılmaktadır ve bu ilaçlara karşı dirençli çok sayıda mikroorganizma da literatürde bildirilmiştir [3].



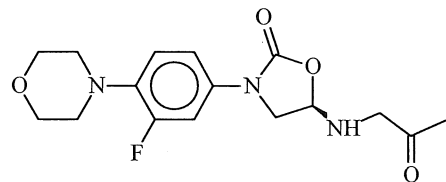
Vancomisin



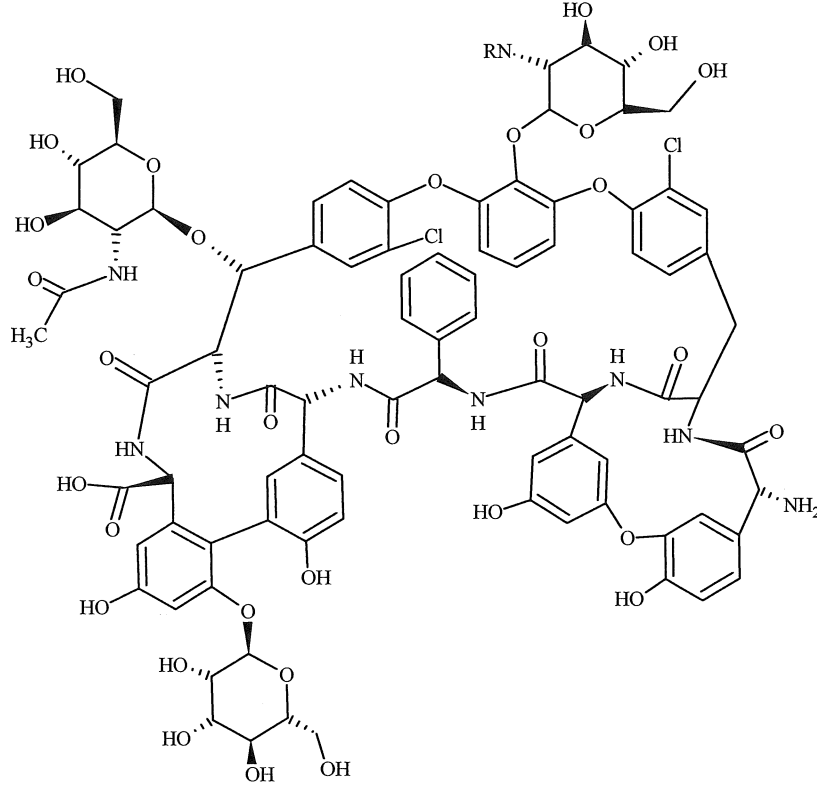
Daptomisir



Arbekasin



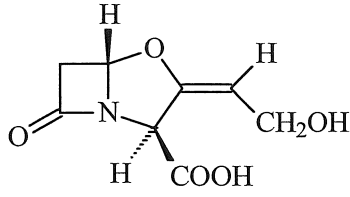
Linezolid



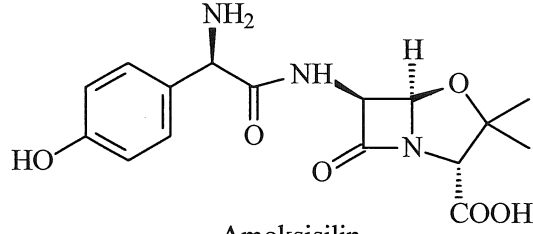
Teikoplanin

Diğer bütün ilaç tedavilerinde hedef, hastalıklı organizma iken enfeksiyon tedavisinde ilaçların hedefi patojenik mikroorganizmalardır. Mikroorganizmanın yapısı, doku spesifikliği ve en önemlisi de kemoterapötik maddenin mikroorganizmaya neler yaptığı ilaç tedavisinde önem taşımaktadır. Antimikrobal kemoterapinin tarihçesi açıkça göstermiştir ki, enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar, hızla gelişen direnç nedeniyle, bu enfeksiyonları gelecekte daha zor tedavi edilir hale getirmektedir.

Bakteri direnç kabusu olarak tanımlanan bu problem ile savaşmak için geliştirilen yöntemlerden biri, aslında kendisi antibakteriyel olmayan, ancak bakteri patojenini dirençli antibiyotiklere karşı duyarlı hale getirebilecek özellikte bileşiklerin sentez edilmesi şeklinde önerilmektedir. Bu tür bir başarı, Augmentin adlı ilaç ile elde edilmiştir ki bu bileşik, bir β -laktamaz inhibitörü olan klavulanat ile bir β -laktam antibiyotiği olan amoxicillin'in bir kombinasyonundan oluşmaktadır [2-4].

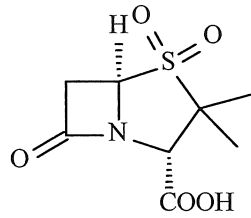


Klavulanik asid

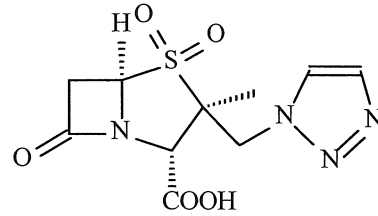


Amoksisilin

Bakteriler, farklı kimyasal yapılarda β -laktamaz enzimleri üretmek suretiyle penisilin ve sefalosporin gibi antibiyotiklerin β -laktam halkalarını hidroliz etmekte ve böylece onların klinik etkinliklerini azaltmaktadır. Ticari olarak hazır bulunan β -laktamaz inhibitörleri olan Klavulanik asit, sulbactam ve tazobactam bütün β -laktamaz enzimlerine karşı etkili bir şekilde kullanılmaktadır.



Sulbaktam



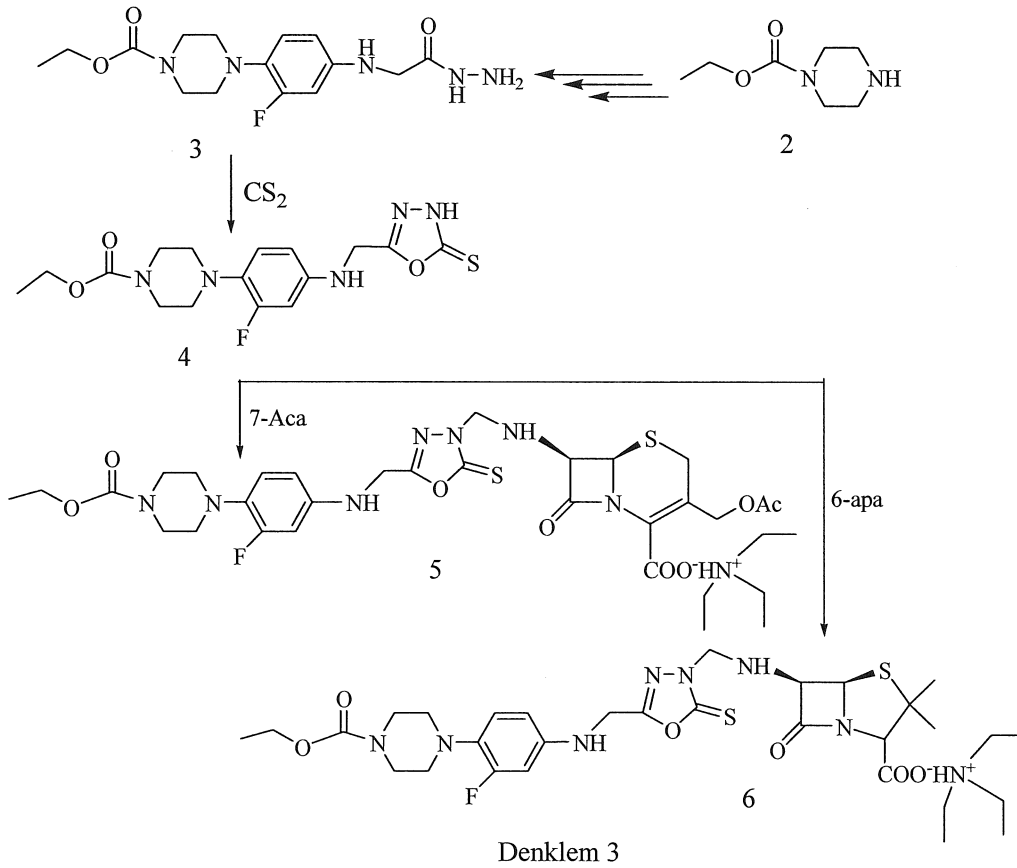
Tazobaktam

Ancak, bu enzimlerin hızlı mutasyon eğilimi, hem penisilin ve hem de sefalosporinlerin etkinliğinin azalmasına engel olacak yapıda yeni β -laktamaz inhibitörlerinin sentezini bir zorunluluk haline getirmiştir [5]. Örneğin bazı *Pseudomonas* suşlarının porin (hücre duvarında bulunan bir cins protein) kaybı veya β -laktamaz enzimi salgılayarak karbapenemlere karşı direnç geliştirdikleri bildirilmiştir [5].

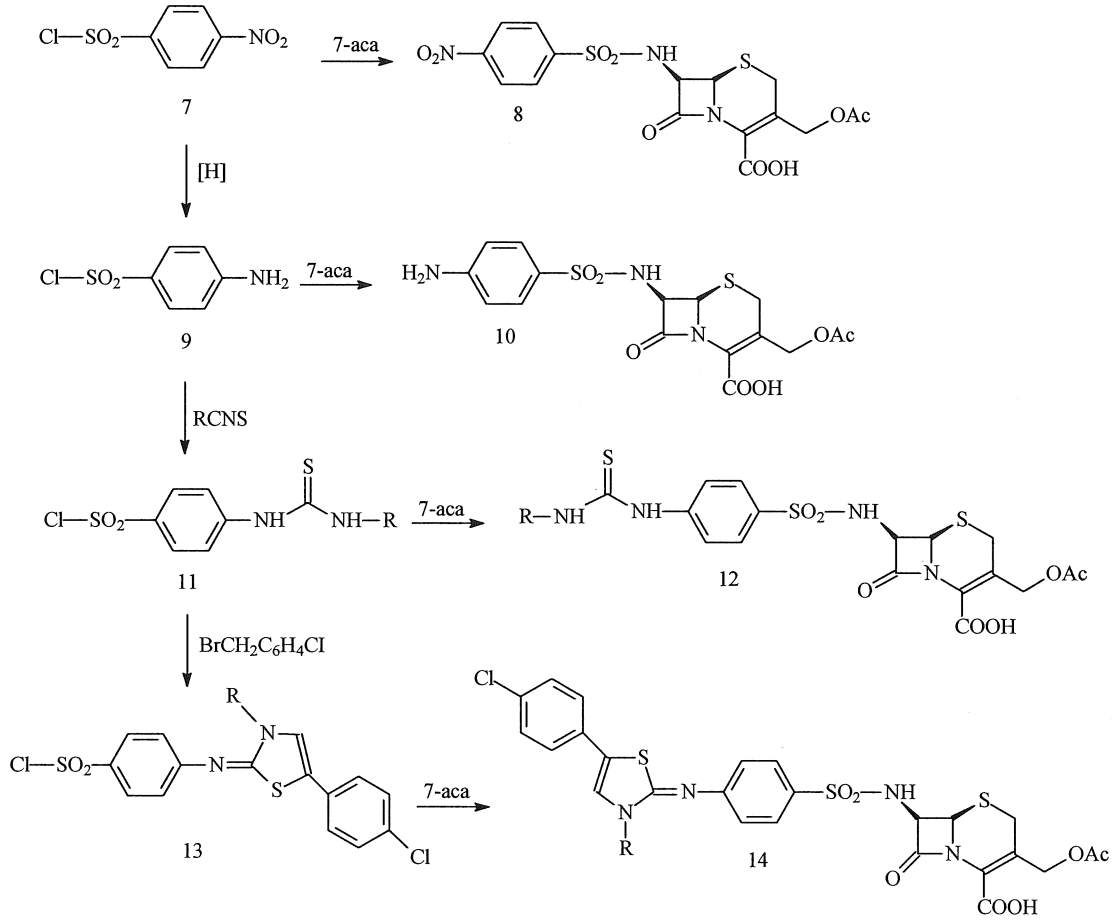
Direnç gelişiminin üstesinden gelebilmek için uygulanan diğer bir yöntem, biyolojik aktiviteden sorumlu farklı grupları tek bir moleküler yapıda içeren hibrit bileşiklerin sentezini içermektedir ve bu yöntem, bugün için en çok başvurulan yöntemlerden birini oluşturmaktadır.

Çünkü tek bir molekülde yer alan farklı farmakoforların, bakterinin farklı bölgelerine etki edeceğine inanılmaktadır. Böyle bir kombinasyonun üstünlükleri şu şekilde sıralanabilir; farklı farmakoforların birbiri ile olan sinerjileri, ilacın uygulanan doz miktarında ve yan etkilerinde azalma, daha iyi tolere edilebilirlik, daha geniş antimikrobial etki spektrumu ve dirençli mutantların ortaya çıkış hızında azalma [6-10]. Bu alanda

yapılan çalışmalara katkı sağlamak amacıyla, yakın zamanlarda bizim laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada, penisilin ve sefalosporin halkaları farklı heterosiklik halkalar ile tek bir moleküler yapıda birleştirilmiş ve antibakteriyel aktivite yanında antiürez ve/veya antilipaz aktivite gösteren bileşikler elde edilmiştir (Denklem 3) [11]. Kemoterapötik açıdan bakıldığında ise, farklı biyolojik aktiviteleri tek bir molekülde içeren bileşiklerin sentezi, medisinal kimyacılar için en çekici konulardan biri haline gelmiştir [12].

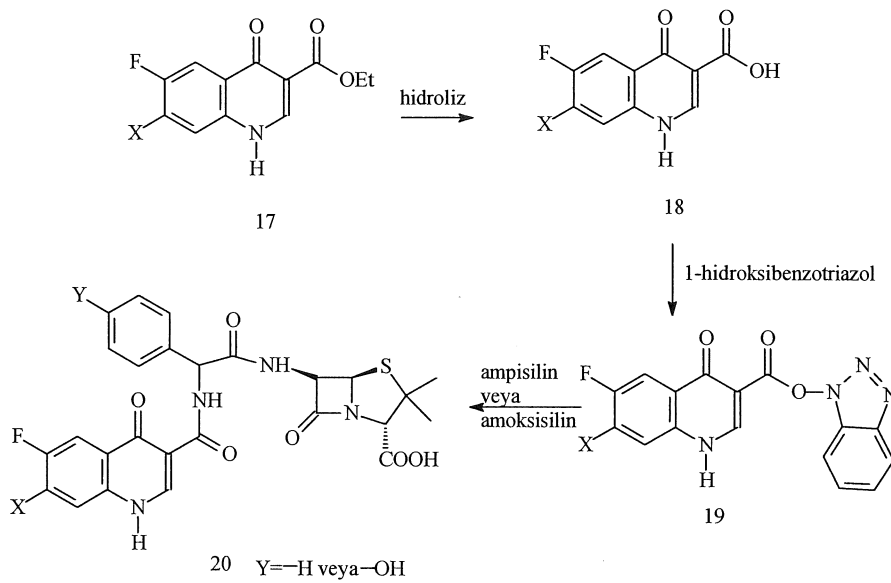


Yine bizim grubumuz tarafından yapılan bir diğer çalışmada bazı yeni sefalosporin türevleri antibakteriyel, antiürez, antilipaz ve/veya anti β -laktamaz bileşikler olarak sentez edilmiştir [6].



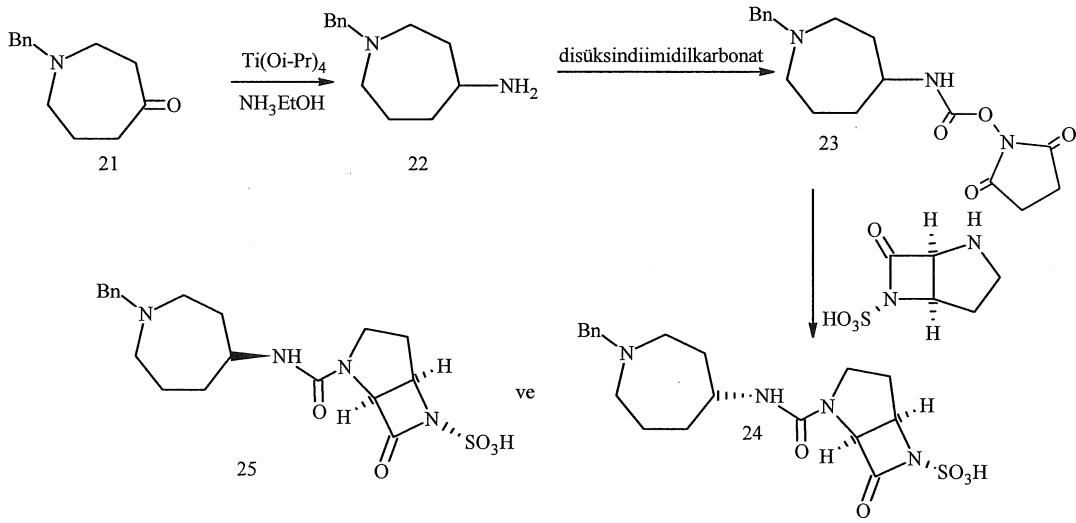
Denklem 4

Antibakteriyel aktivite gösteren bazı kinolonil-penisilinler, Tsou ve grubu tarafından sentez edilmiştir (Denklem 5) [13].



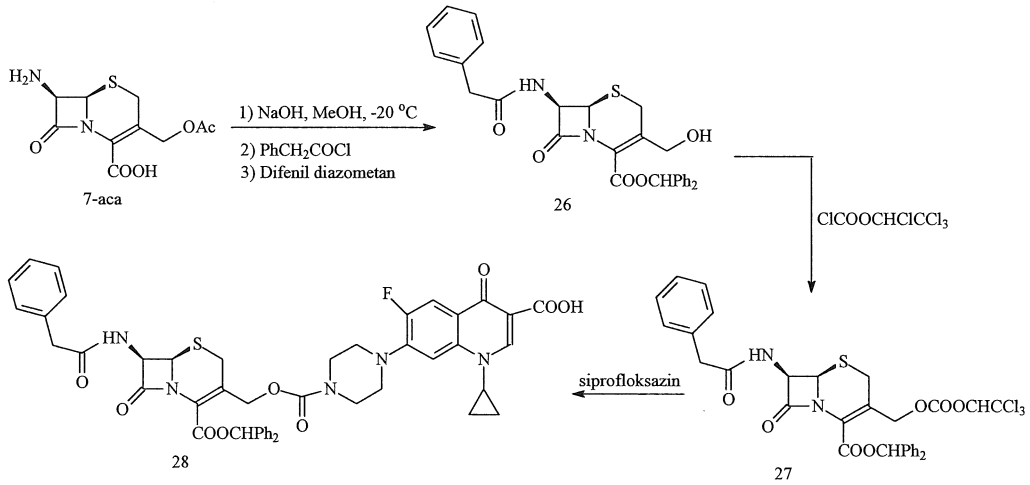
Denklem 5

Karbapenemlerin bazı heterosiklik türevleri de sentezlenmiştir (Denklem 6) [5].



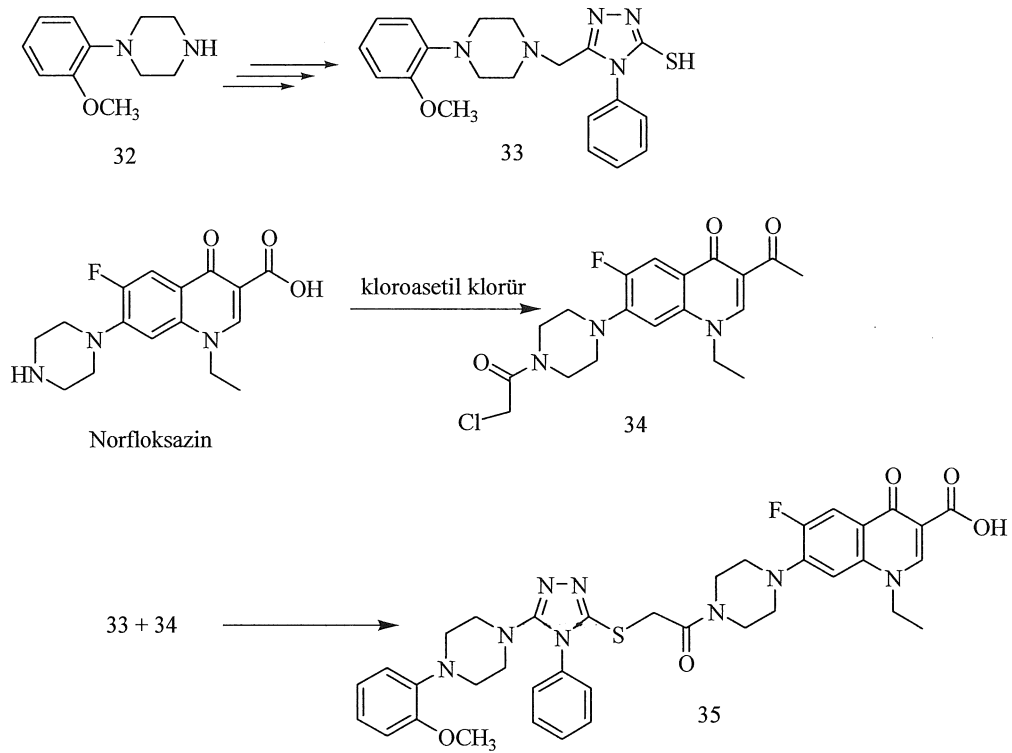
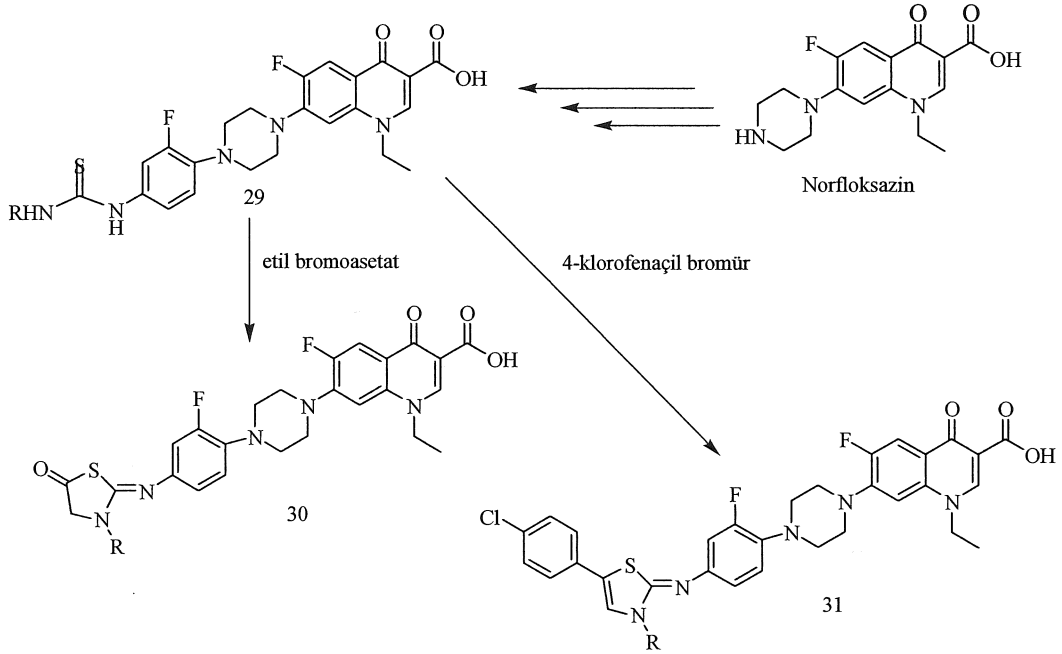
Denklem 6

İdeal bir antibiyotikten beklenen özellikler, bilimsel çevreler tarafından şu şekilde belirlenmiştir; ticari olarak kullanımda olanlar ile karşılaştırıldıklarında kuvvetli bir antibakteriyel etkinliğe sahip olmalı, insan vücudunda güvenilirliği yüksek olmalı ve ayrıca ucuz olmalıdır. Buna göre, mevcut antibiyotiklerin çoğu bu ilk iki özelliği karşılamaktadır ancak ucuz değildirler. Öte yandan klor antibakteriyel amaçlarla haricen yaygın şekilde kullanılmaktadır ama güvenlik konusunda beklentiyi karşılayamamaktadır [14]. Moleküler hibridizasyonun bir başka örneği, florokinolon-sefalosporin konjugasyonu ile Zhao ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [15]. Denklem 7 ile gösterilen bu reaksiyon, 7-aca'nın asetil grubunun kontrollü hidrolizi ve karboksil grubunun esterleştirilmesi ile başlamaktadır.



Denklem 7

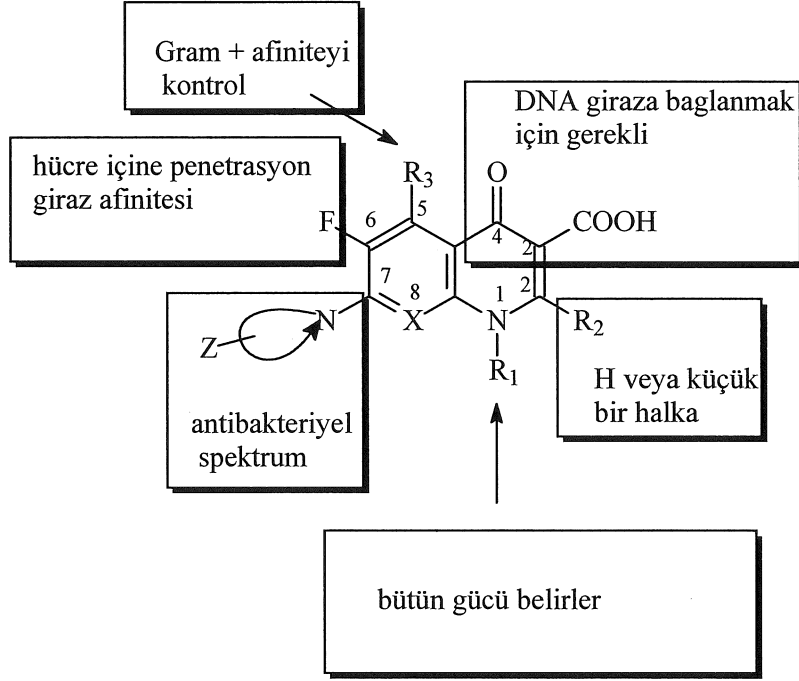
Florokinolon hibritleşmesini içeren bir diğer çalışma, yakın bir zamanda bizim grubumuz tarafından bildirilmiştir (Denklem 8, Denklem 9) [16].



1.1.1.2. Florokinolonlar

Bir diğerk biyoaktif bileşik sınıfı olan kinolonlar, oldukça yüksek derecelerde biyolojik aktiflikleri, hızlı bakterisidal etkileri ve nisbeten düşük direnç eğilimleri nedeniyle üzerlerinde en çok çalışılan bileşik sınıflarından birini oluşturmaktadır. Bu sınıfın ana dezavantajı, Gram pozitif bakterilere ve methisilin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) karşı sınırlı bir aktivite sergilemeleri ve bazı yan etkiler göstermeleridir. Bu nedenle daha iyi aktivite profiline sahip, farmakokinetik özellikleri ve tolere edilebilirliği iyileştirilmiş florokinolon türevlerinin sentezi, medisinal kimya açısından bir zorunluluk haline gelmiştir [17]. Bisiklik bir yapı taşıyan kinolon grubu antibakteriyel bileşikler, N-1'de çeşitli substituentler içermektedir. Ayrıca, 3. pozisyonda bir karboksil, 4. pozisyonda bir keto, 6. pozisyonda bir flor atomu 7. pozisyonda azot içeren bir heterohalka yer almaktadır ve kinolonların antibakteriyel etkileri, bu pozisyondaki heterohalkanın, bakteri DNA giraz ve topoizomeraz enzimleri ile etkileşmesinden ileri gelmektedir [18]. Florokinolon sınıfı antibakteriyel bileşikler içinde norfloksazin ve siprofloksazin üzerinde en çok çalışılan ve en fazla türevi hazırlanan iki bileşiktir [1].

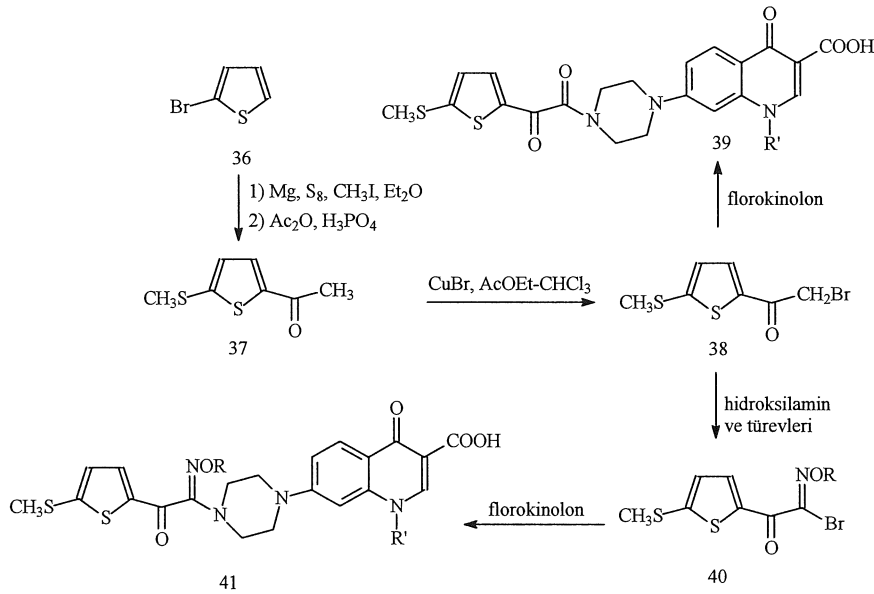
Florokinolonların içerebileceği optimum substituentler ve yapılabilecek moleküler modifikasyonlar aşağıdaki şekilde belirlenmiştir [17, 18].



R₁: etil, siklopropil, halosubstitue aromatik halka,
R₂: -H, -SMe veya R₁ ve R₂ bir halka oluşturmuş olabilir.
R₃: -H, -NH₂, -OMe,
X: N, CH, CF, COMe, veya X ve R₁ bir halka içinde yer alabilir.

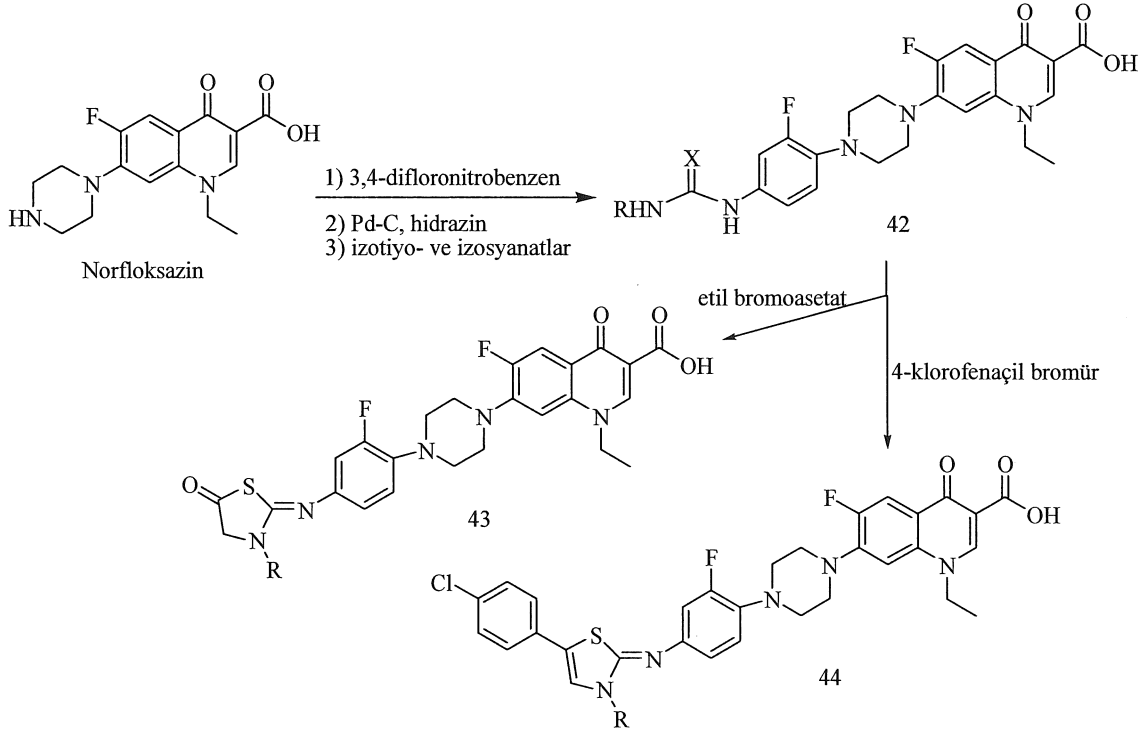
Denklem 10

Bugüne kadar florokinolonların çeşitli türevleri antibakteriyel aktivite gösteren bileşikler olarak sentez edilmiştir. Bunlar arasında piperazin halkasına bağlı bromotiyofen-2-il substituenti içeren florokinolonlar, Foroumadi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 11) [17, 18].



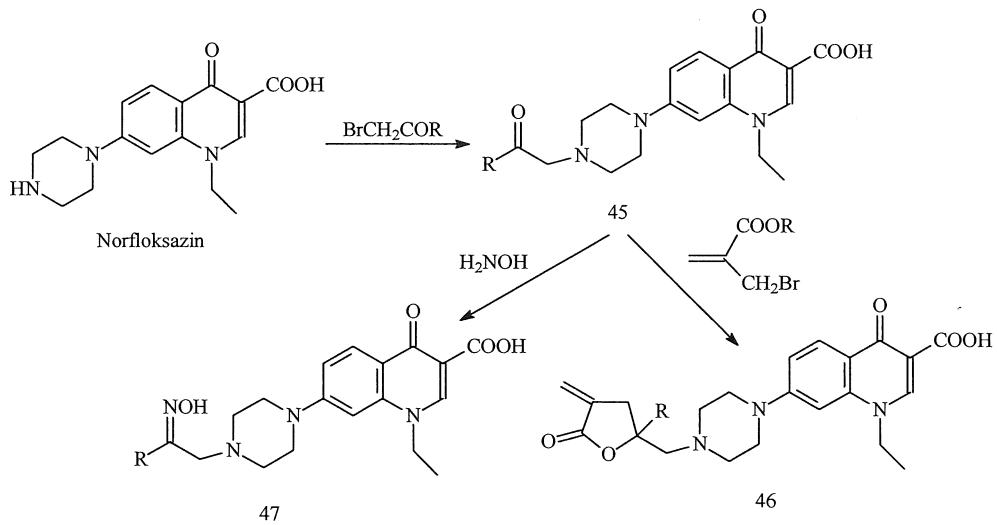
Denklem 11

Bizim laboratuvarımızda yakın zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise, norfloksazin molekülünde piperazin halkasının 4 nolu azotu üzerinde çeşitli substitüsyon reaksiyonları ile heterosubstitue türevleri, antibakteriyel, antilipaz ve/veya antiürez bileşikler olarak elde edilmiştir Denklem 12 [7].



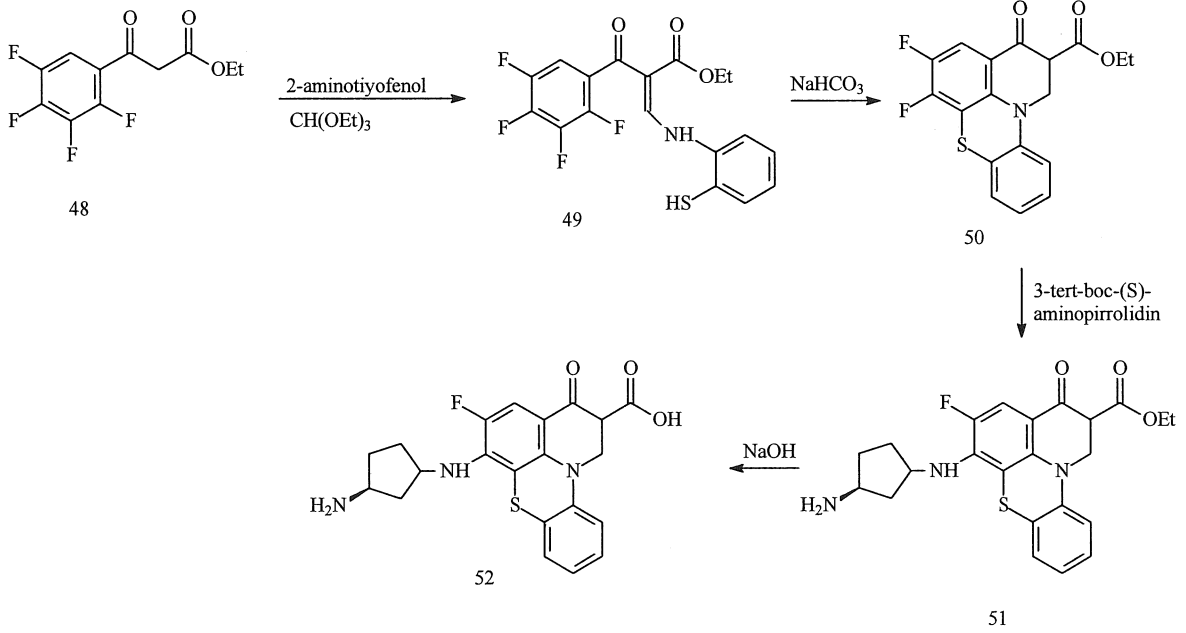
Denklem 12

Antitümör özellikle Norfloksazin türevi, Fang ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 13) [19].

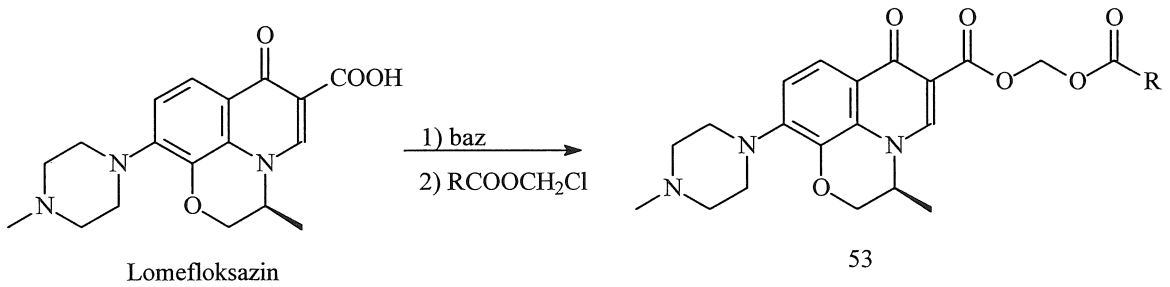


Denklem 13

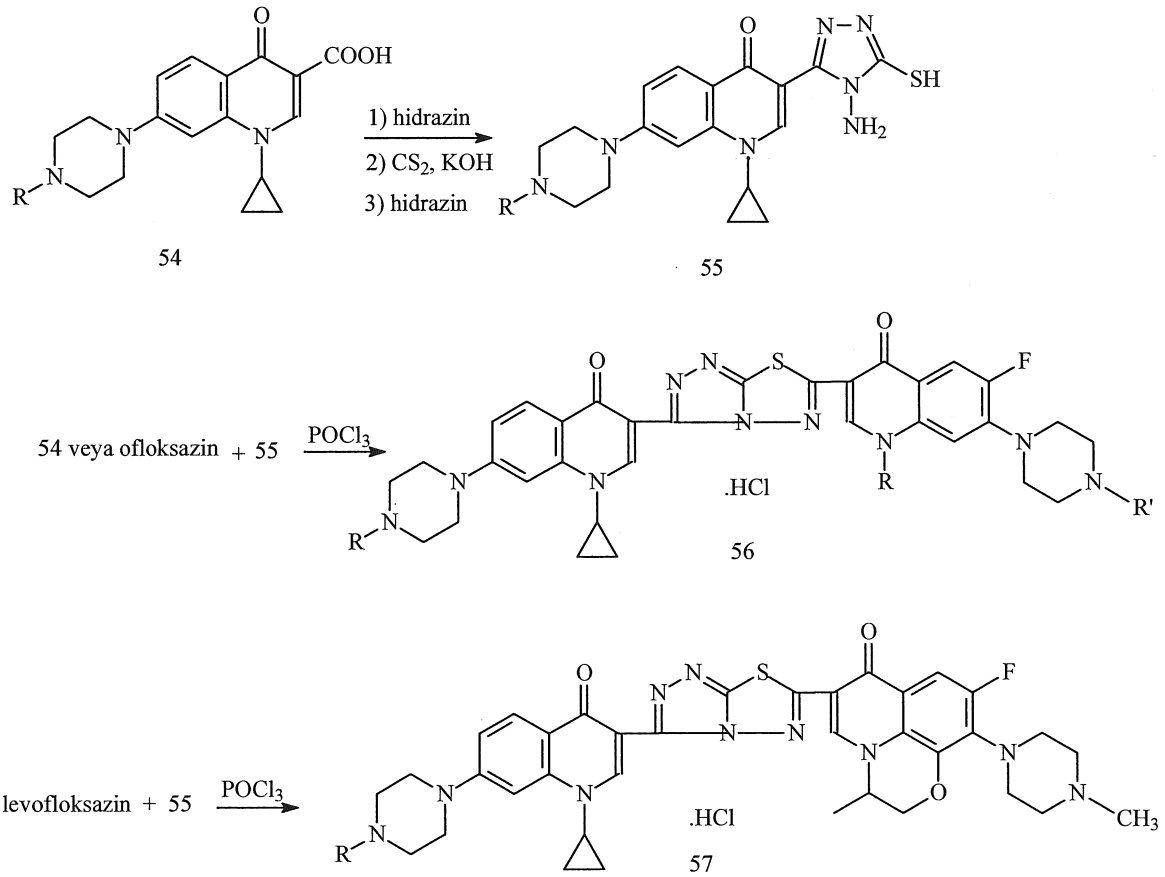
Kang ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, antitümör florokinolon türevleri, Denklem 14 uyarınca elde edilmiştir [20].



Korolyov ve grubu ise, florokinolon grubu bir diğer antibakteriyel bileşik olan lomefloksazin'in antitümör türevini elde etmişlerdir (Denklem 15) [21].

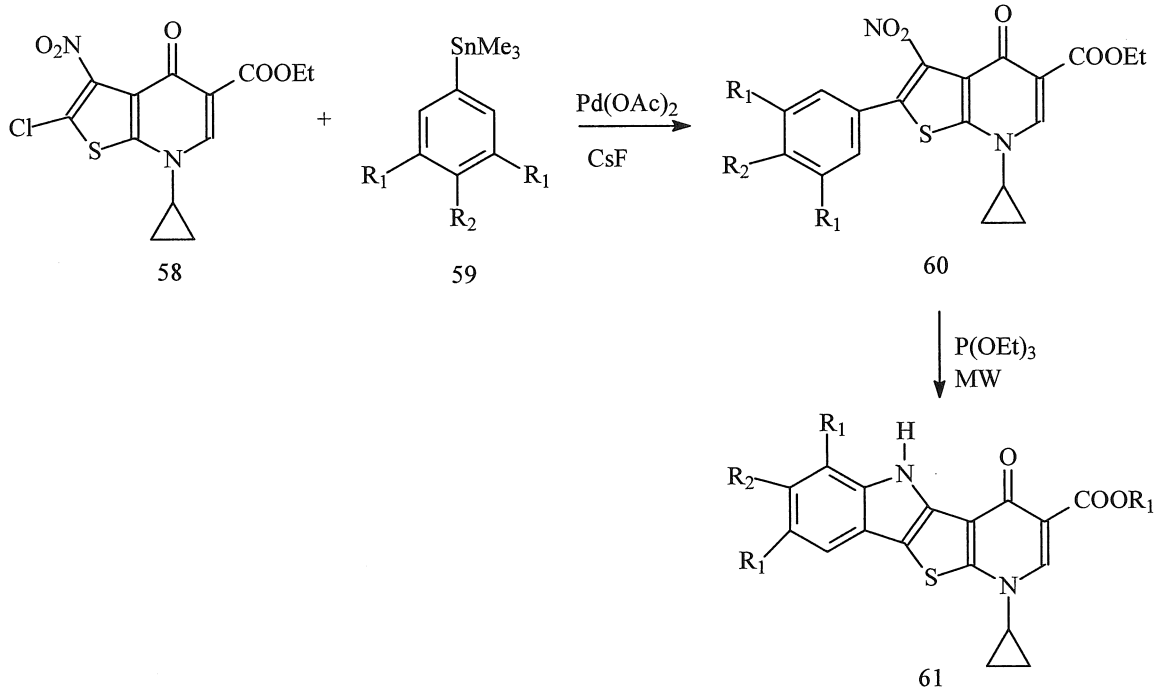


[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole köprüsü ile bağlı ciprofloksazin dimerleri, Hu ve arkadaşları tarafından antitumor aktivite gösteren bileşikler olarak bildirilmiştir (Denklem 16) [22].

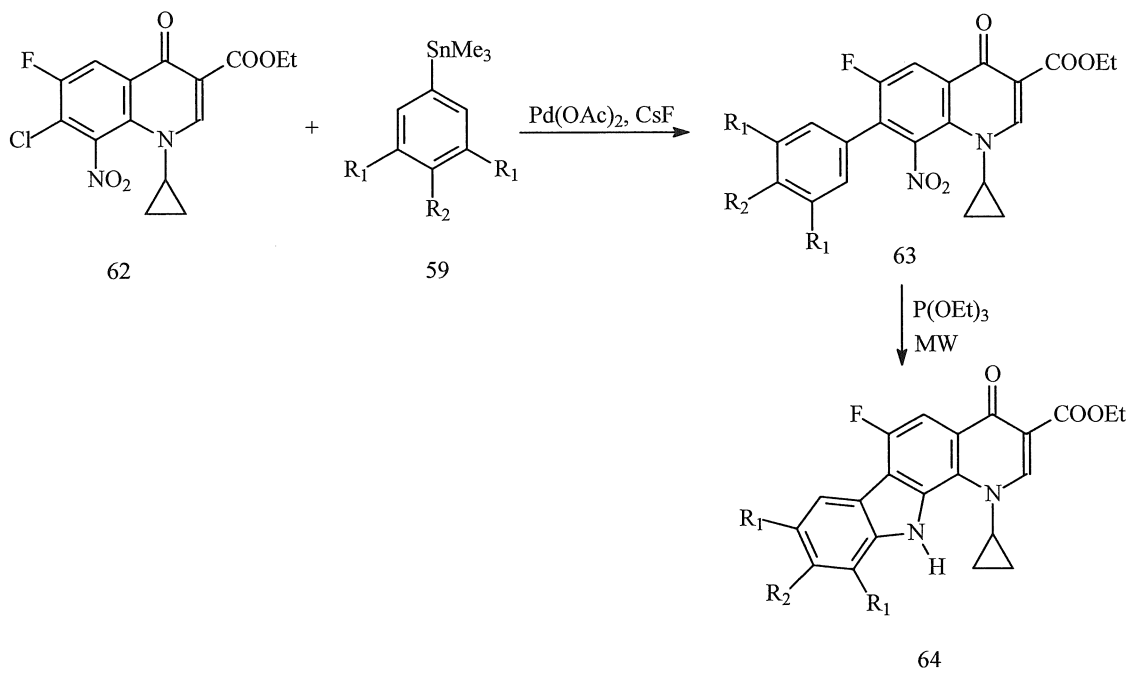


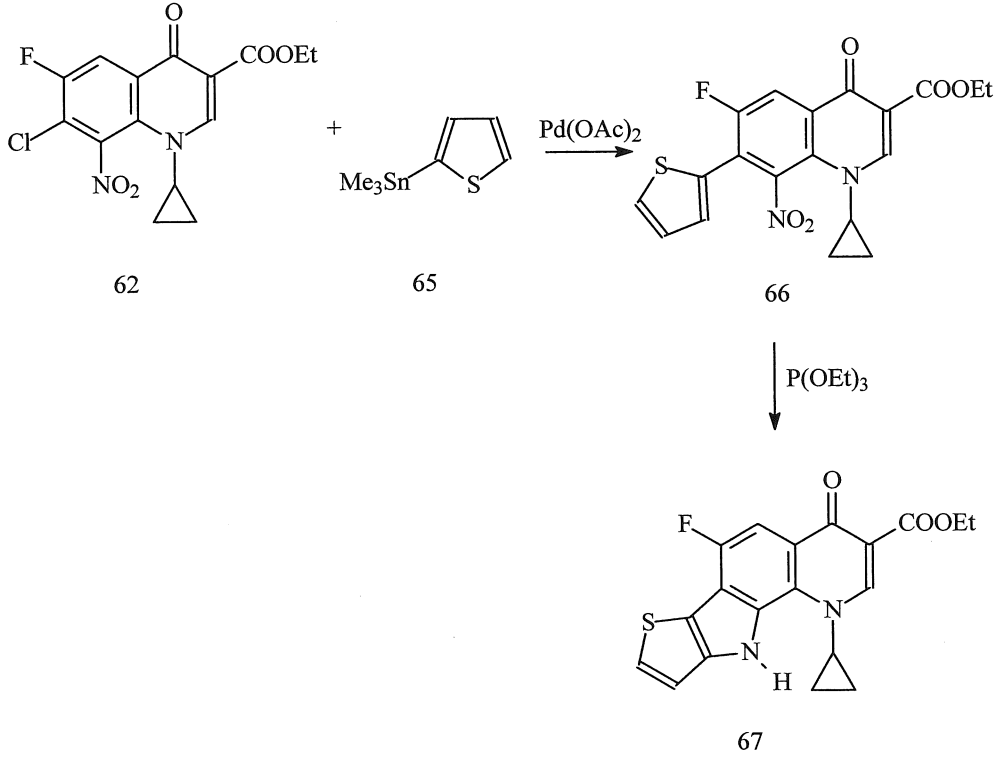
Denklem 16

Florokinolonlar ile yapısal bakımdan benzerlikler taşıyan tetrasiklik tiyenopiridonlar, Al-Trawneh grubu tarafından etil 2-kloro-7-siklopropil-3-nitro-4-okso-4,7-dihidrotiyeno[2,3-b]piridin-5-karboksilat (58)'den başlanarak ve mikrodalga enerji kullanılarak "Cadogan siklizasyonu" adı verilen bir yöntem ile, hem antimikrobiale ve hem de antitümör aktivite taşıyan bileşikler olarak elde edilmiştir (Denklem 17) [23].



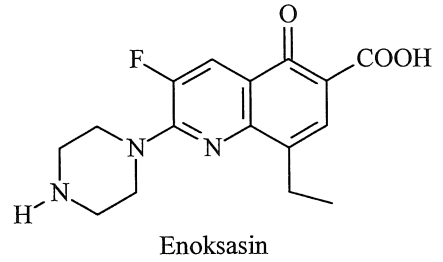
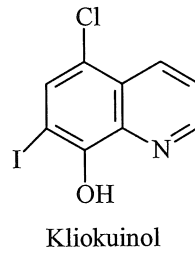
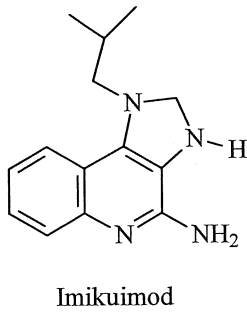
Al-Trawneh ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada, tetrasiklik florokinolonları, yine hem antitümör ve hem de antimikrobial aktif bileşikler olarak sentez etmişlerdir (Denklem 18, Denklem 19) [24].



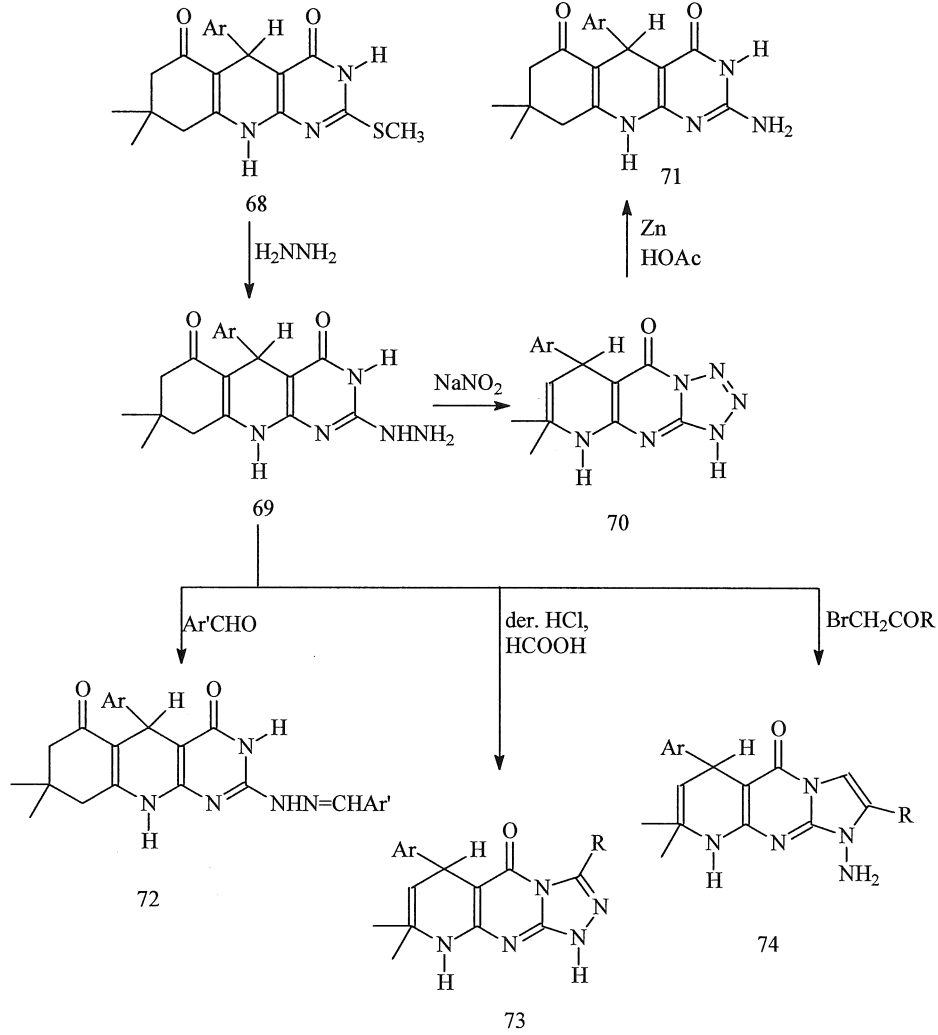


Denklem 19

Kinolonlar ile çok yakın yapısal özellikler taşıyan kinolinler, gösterdikleri değişik biyolojik aktivitelerden dolayı, medisinal kimyacıların üzerinde en çok çalıştıkları bileşik sınıflarından bir diğerini oluşturmaktadır [25-36]. Imiquimod, clioquinol ve enoxacin adlı bileşikler antiviral, antifungal ve antibakteriyel ilaç olarak kullanılmaktadır ve yapılarından kinolin halkası yanında pirimidin halkası da içerdikleri görülmektedir ki aminopirimidinler de antikanser, antibakteriyel ve antimalaryal gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren bileşikler olarak bilinmektedir [36, 37].

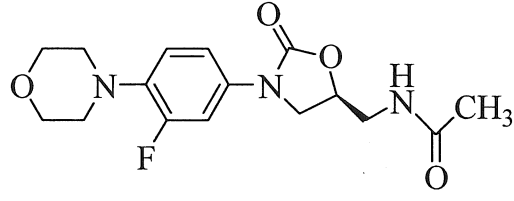


Abbas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, pirimidokinolinleri antitümör bileşikler olarak sentez etmişlerdir (Denklem 20) [36].



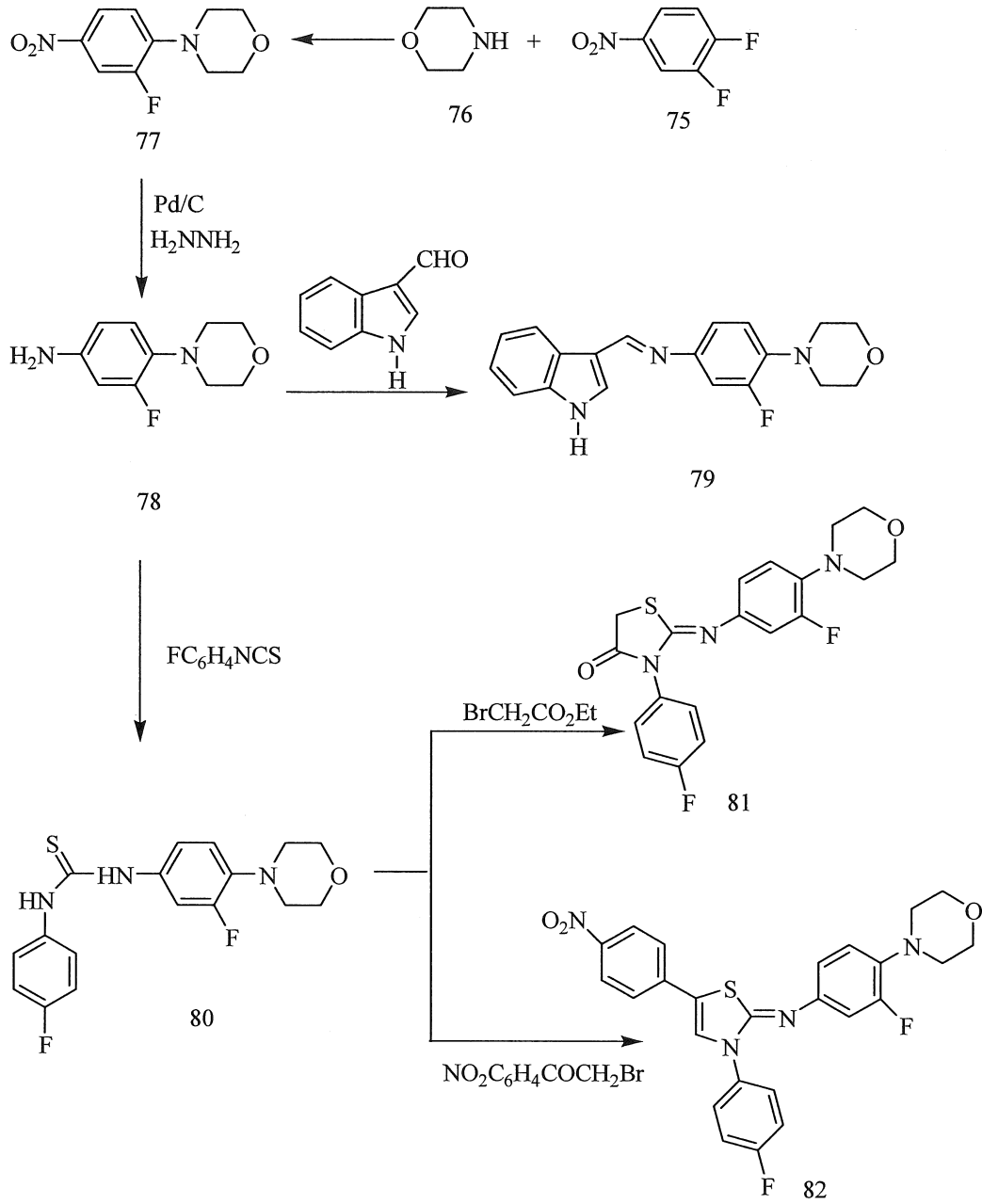
1.1.1.3. Morfolin Türevleri

Antimikrobiale aktiviteye sahip çok sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli farmakofor gruplardan biri de morfolin halkasıdır. Bu heterohalkayı içeren ilaçlardan biri olan Linezolid, bakteride protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki göstermektedir [38-44].

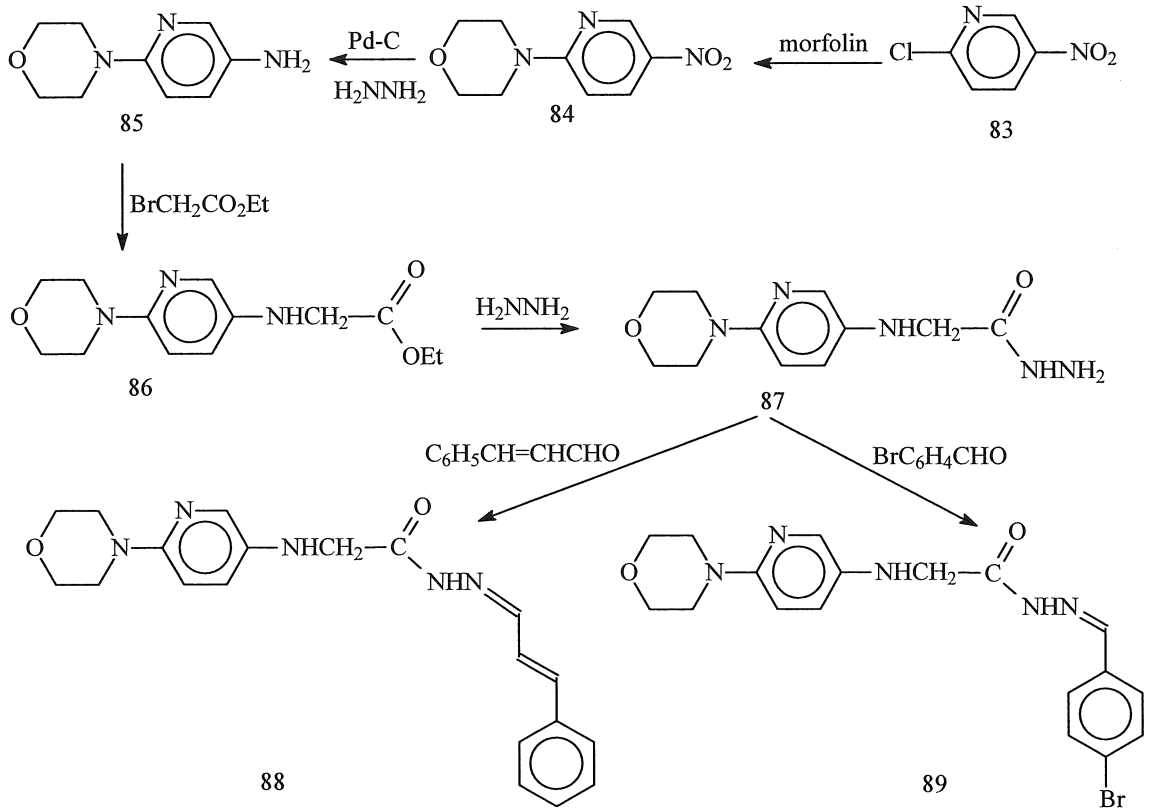


Linezolid

Yapılarında morfolin halkasını diğer heterohalkalar ile birlikte içeren çeşitli hibrit moleküller, bizim grubumuz tarafından da antimikrobiyel bileşikler olarak elde edilmiştir [45-51]. Morfolin halkası, kimyasal olarak daha ileri sentezlere yol açacak yapısal özelliklere sahiptir. Azot üzerinde çeşitli substitusyon reaksiyonları ile antimikrobiyel, antiürez ve/veya antilipaz aktivite gösteren çok sayıda bileşik, bizim grubumuz tarafından morfolinden başlanarak sentezlenmiştir (Denklem 21, 22 ve 23) [44, 48].

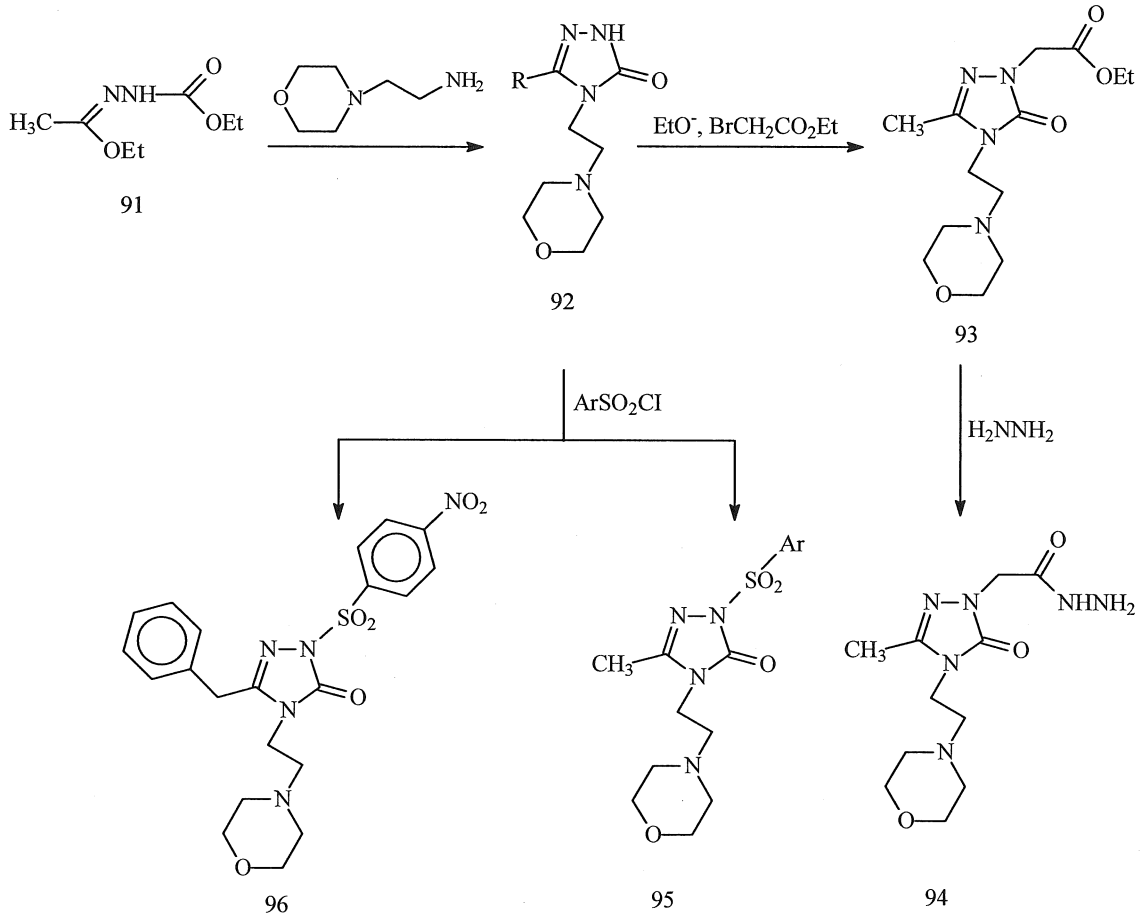


Denklem 21



Denklem 22

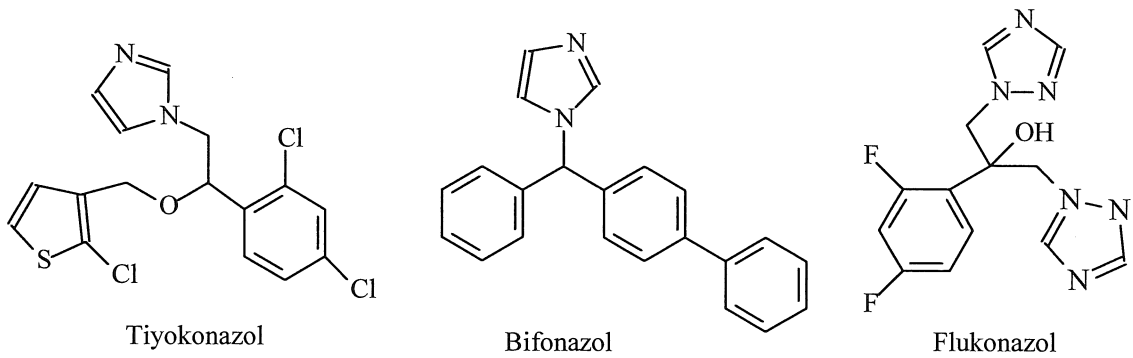
Yine bizim laboratuvarımızda yapılan bir diğer çalışmada ise başlangıç bileşiği olarak morfolin-2-etanamin (90) kullanılmış ve antimikrobiyel aktivite bakımından başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Denklem 23) [45].

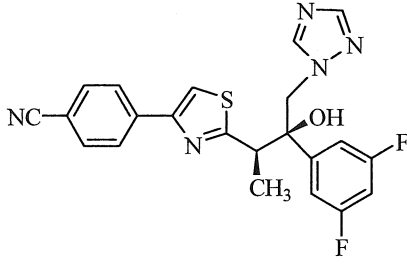


Denklem 23

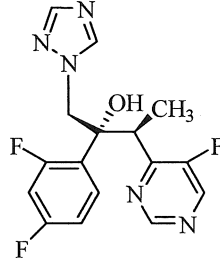
1.1.1.4. Triazol Türevleri

Çok sayıda ilacın ve biyoaktif bileşiğin yapısında yer alan bir diğer önemli heterohalka, 1,2,4-triazol halkasıdır. Antifungal ilaçlar olan konazoller, bu heterohalkayı içeren ilaçlara verilebilecek en iyi örneklerdir [52].

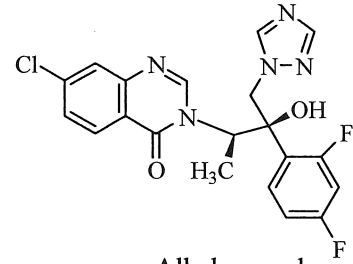




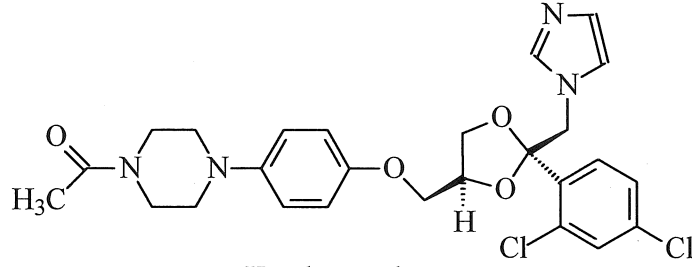
Ravukonazol



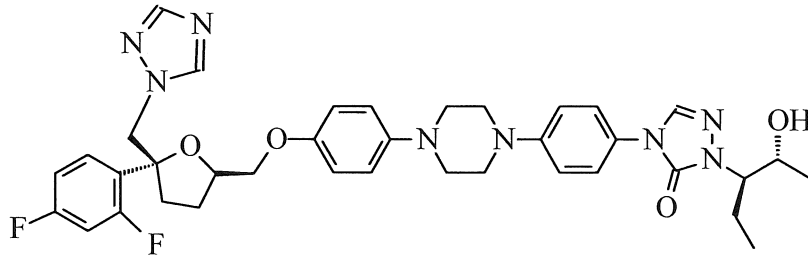
Vorikonazol



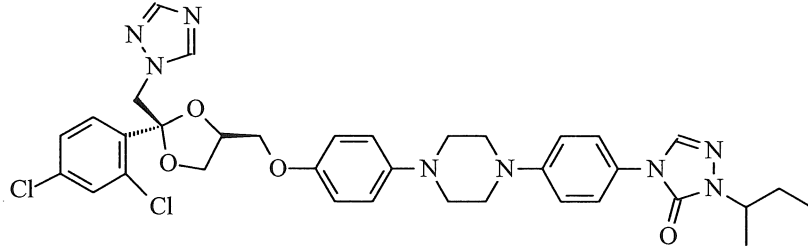
Albakonazol



Ketokonazol



Posakonazol

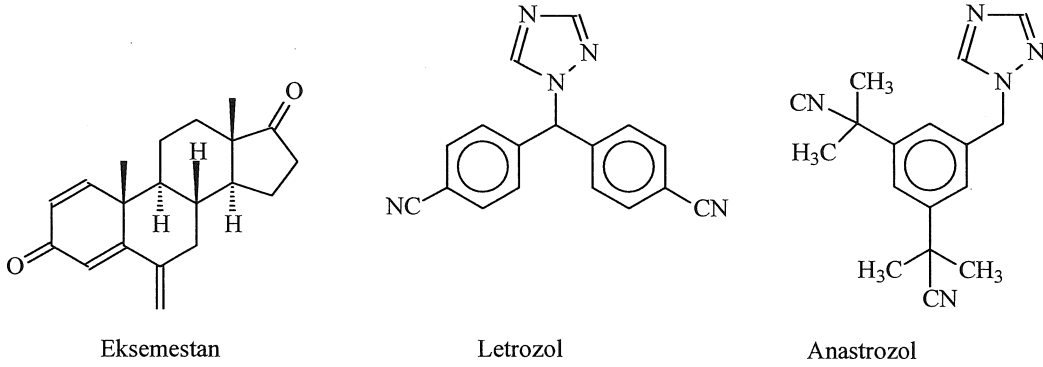


Itrakonazol

Monooksijenaz ailesi enzimlerinden biri olan ve plasenta, yumurtalık, deri, merkezi sinir sistemi, karaciğer, kas, testis, saç kökü gibi çeşitli dokular tarafından üretilen aromataz enzimleri, insanda androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalizleyen enzimlerdir. Östrojen dolaşımının en önemli kaynağı olan aromataz enzimleri, premenapozal kadınlarda yumurtalıkta üretilirken menapoz sonrası bu enzimler, meme gibi yumurtalık harici organlar tarafından üretilirler [53, 54]. Postmenapozal kadınlarda görülen meme kanserlerinin yaklaşık üçte iki oranında östrojen kaynaklı olması, aromataz enziminin, tümör hücreleri tarafından salgılanan reseptöre bağlanarak tümör oluşumunu

uyardığı anlamına gelmektedir [55]. Dahası, meme kanseri hücrelerinin 63–72% si aromataz aktiviteye sahiptir [56] ve bu durum da, tümör büyümesini hızlandıran östrojen sentezini tetiklemektedir. Bu nedenle, hormon kaynaklı meme kanseri tedavisinde aromataz enzimleri, en önemli hedef moleküller durumundadır ve postmenapozal kadınlardaki meme kanserlerinin tedavisinde çeşitli aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır [57-59].

Aromataz inhibitörleri yapılarına göre steroidal ve non steroidal olmak üzere 2 sınıfa ayrılmaktadır. Yapı olarak bir endojen androjen olan Exemestane, bir steroidal inhibitördür ve irreversible olarak enzime bağlanmak suretiyle onu inhibe etmektedir [59].



Birer triazol türevi olan anastrozol ve letrozol gibi steroidal olmayan inhibitörler ise, enzimi reversible olarak inhibe eden kompetitif inhibitörlerdir ve antitümör etkilerini, yapılarında yer alan triazol çekirdeğinin aromataz enziminin demiri ile koordinasyon kompleksi oluşturarak gösterdikleri kabul edilmektedir [53, 60-62]. Aromataz enzimleri sadece periferel sistemle ilgili değildir. Beyin içinde aromataz, beyin yaratıcı davranışları, duygusal davranışlarını ve cinsel eğilimlerini de etkilemektedir [63, 64]. Bununla birlikte, aromataz enzim aktivitesi ile beyin farklı fonksiyonları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır.

1,2,4-Triazol çekirdeği içeren ve biyolojik aktivite gösteren basit moleküller yanında, bu halka ile birlikte diğer heterohalkaları içeren veya triazol kaynaşmış heterohalkalar içeren kompleks moleküller de literatürde bilinmektedir [65-73].

1.1.2. Üreaz İnhibitörleri

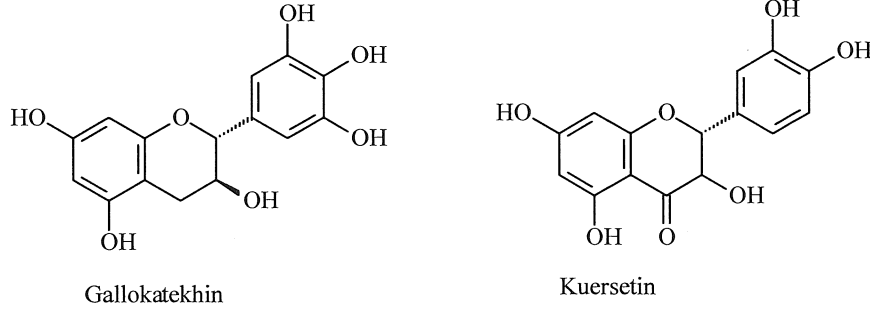
Doğada çeşitli bitkilerde, alglerde, mantar ve bakterilerde yaygın olarak bulunan ve yapısında iki Ni^{+2} iyonu içeren bir heteropolimerik enzim olan üre amidohidrolaz (üreaz) enzimi, ürenin amonyağa dönüşümünü, enzimsiz reaksiyona göre 10^{14} kat hızlandırarak katalizleyen bir enzimdir [74]. Tıbbi olarak ise üreaz, nefrit, karaciğer koması, ülser, böbrek taşı ve mide kanseri gibi çok çeşitli patojenik durumda rol almış ölümcül bir faktör olarak literatürde yer almaktadır [75]. Doğal enzimin aktif kısımları üç su molekülü ile bağ yaparken hidroksit iyonu iki nikel atomu arasında bir köprü oluşturmaktadır [76]. Enzimatik reaksiyonda üre bu üç su molekülü ile ve köprüdeki iki Ni atomu ile yer değiştirir. Hidrojen bağı ile sarılması, inert üre molekülünü kuvvetle aktive eder ve tetrahedral bir geçiş üzerinden hidroksit iyonunun saldırısına uğrar. Sonuç olarak amonyak molekülü ve negatif yüklü bir karbamat meydana gelir [77]. Bu son adım kendiliğinden ve hızlı bir şekilde 2. bir molekül amonyak meydana getirir. Amonyak oluşumu ise, doku ve organlarda çeşitli metabolik fonksiyonların bozulmasına yol açabilmektedir [77].

Üreaz, insan mide mukozasında *Helicobacter pylori*'nin (mide ve duodenum'un çeşitli alanlarında yerleşen, Gram negatif bir bakteri, yerleştiği yerlerde kronik iltihap oluşturarak duodenum ülseri, mide ülseri ve mide kanseri ortaya çıkmasına neden olur) kolonizasyonunda da rol almaktadır. Amonyak, mide hücreleri için oldukça toksik bir bileşik durumundadır. Üreaz enzimi ayrıca, insan nörofillerinde oksidatif reaksiyonları aşırı derecede hızlandırmak suretiyle insan bağışıklık sistemine zarar vermektedir [79]. Bu oksidatif reaksiyonda oluşan H_2O_2 muhtemelen NH_3 ile reaksiyon verip toksik bir bileşik olan monokloramin'e dönüşmekte, bu da mide epiteline zarar vermektedir [79]. İlaveten, siroz hastalarında NH_3 , serum ile de reaksiyona girerek "hepatik ensefalopati (ölüme yol açan karaciğer yetmezliği ve koma)" semptomlarını artırmaktadır. Amonyaka ilaveten, ürenin hidrolizi ile açığa çıkan karbon dioksit, mide mukozasında "*Helicobacter pylori*" in bulunmasına önemli ölçüde katkı yapmaktadır [79-84].

Tarımda kullanılan gübrelerin yapısında azot kaynağı olarak çok büyük oranda üre kullanılmaktadır. Ancak, toprakta üreaz enziminin üreyi amonyağa dönüştürmesi, gübrelerdeki ürenin etkinliğini azaltmaktadır. Bu durumun, çiftçiler açısından ekonomik zararları yanında, açığa çıkan amonyanın doğal ekosistem üzerine ötrifikasyon ve asitliğin artması gibi etkileri bulunmaktadır [80]. Ötrifikasyon, göl gibi herhangi bir büyük su ekosisteminde, başta karalardan gelenler olmak üzere, çeşitli nedenlerle besin maddelerinin

büyük oranda çoğalması sonucu bitki varlığının aşırı şekilde artmasıdır. Bu durum sudaki çözülmüş oksijen miktarını azaltarak uzun vadede su ekosisteminin ölümüne neden olabilir. Ötrofikasyon sulak alan ekosistemlerini bozarak burada yaşayan kuş, balık ve diğer canlıların azalmasına ya da yok olmasına neden olabilir. Ötrofikasyonun ileri safhalarında oksijen tükeneceği için ilgili sistem önce bataklığa sonra çayıra dönüşerek su formundan kara formuna geçer [85].

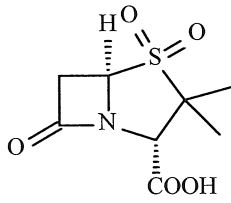
Çeşitli bileşik sınıfları, antiüreaz aktiviteye sahip bileşikler olarak bildirilmiştir. Bunlar arasında hidroksamik asit türevleri en bilinen antiüreaz bileşiklerdir [77, 86, 87]. Fosforamidler bir diğer antiüreaz bileşik sınıfını oluşturmaktadır (74, 88, 89). Bununla birlikte, hidroksamik asit türevlerinin farelerde teratojenik etki (ilaç ve metabolitlerinin anne karnından plasenta yoluyla yavrunun dolaşımına geçmesi sonucu yavruda biçim bozuklukları ve noksan gelişme sonucu kendini gösteren bozukluklar) göstermesi ve fosforamidlerin de düşük pH larda bozunmaya uğramaları, ilaç olarak kullanımlarını kısıtlamaktadır [77, 90, 91]. Üreaz enzim inhibisyonu aktivitesi gösteren bir diğer bileşik sınıfı, polifenollerdir. Bu sınıf bileşiklere örnek olarak, yeşil çay yapraklarından ekstrakte edilen gallokatekhin ve anti *H. pylori* aktivite gösteren doğal bir flavonoid olan kuersetin verilebilir [92, 93].



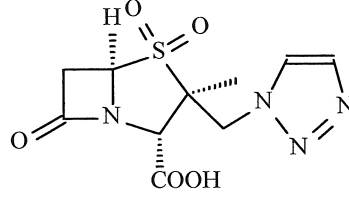
Bunlara ek olarak, bazı 1,2,4-triazoller, 1,3,4-oksadiazoller ve 1,3,4-tiyadiazoller'in antiüreaz aktivite gösterdikleri bildirilmiştir [88, 94, 95]. Yakın zamanlarda, diğer metal kompleksleri ile birlikte, bazı Schiff bazı metal komplekslerinin üreaz enzimi üzerine önemli derecede inhibisyon etkisinin olduğu bildirilmiş olmakla birlikte, bu bileşikler oldukça toksik olmalarından dolayı ilaç olarak kullanılamamaktadır [96-98]. Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada ise, değişik heterosiklik yapılar içeren hibrit moleküller, antiüreaz aktif bileşikler olarak bizim tarafımızdan sentez edilmiştir [8].

1.1.3. β -Laktamaz İnhibitörleri

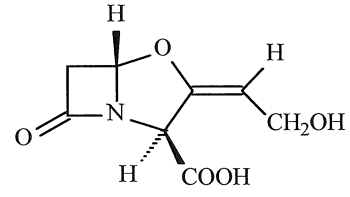
Antibiyotiklerdeki β -laktam halkasını hidroliz ederek onları etkisizleştiren serin- β -laktamaz (SBLs) ve metallo- β -laktamaz (MBLs) gibi enzimlerin bakteriler tarafından salgılanması, penamlar, karbapenamlar ve sefalosporinler gibi çok sayıda antibiyotiğe karşı gelişen direncin daha da artmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla, SBLs ve MBLs enzimlerine karşı inhibitör etkisi yapan bileşiklerin kullanılması, mevcut antibiyotikleri daha kullanışlı hale getirecektir. Bu nedenle, direnç gelişimini önlemede β -laktamaz inhibitörleri son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır [99-101]. Bu bağlamda, çok sayıda doğal ve sentetik bileşik β -laktamaz inhibitörü olarak elde edilmiş olmakla birlikte klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi bunlardan sadece birkaçı klinik kullanım alanı bulmuştur [5].



Sulbaktam



Tazobaktam



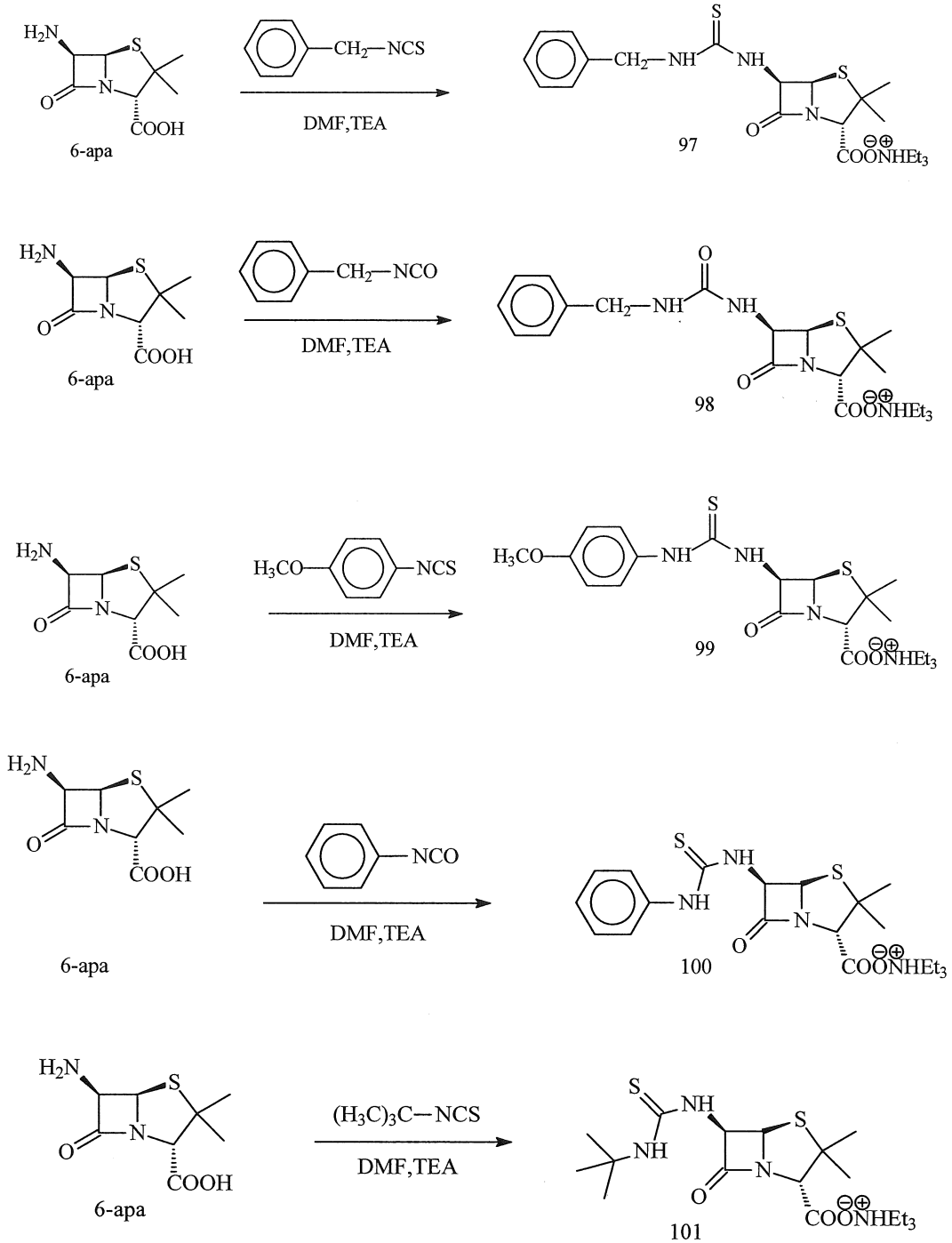
Klavulanik asit

1.1.4. Yapılan Çalışmalar

1.1.4.1. 6-Amino Penisillanik Asit Kullanılarak Yapılan Sentezler

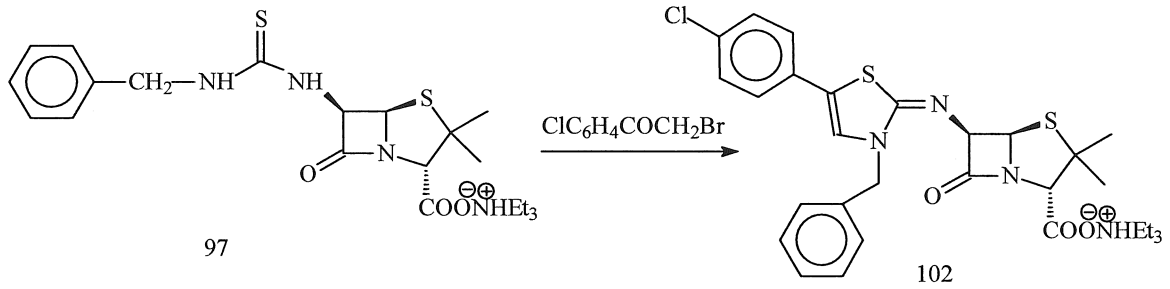
Bu çalışmada ilk olarak 6-apa, sırasıyla benzilzotiyosyanat, benzilziosyanat, metoksifenil izotiyosyanat, fenilziosyanat ve tert-butilizotiyosyanat ile etkileştirilmiş ve karşılık gelen karbo(tiyo)amit türevleri olan, sırasıyla, *N,N*-dietiletanaminium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(benzilamino)karbonotioil}amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (97), *N,N*-dietiletanaminium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(benzilamino)karbonil}amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (98), *N,N*-dietiletanaminium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(4-metoksifenil)amino}karbonotioil}amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (99), *N,N*-dietiletanaminium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(anilinkarbonil)amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (100), *N,N*-dietiletanaminium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(tert-bütülamın)karbonotioil}amino}-3,3-

dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (101) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 24). Penisilinlerde antimikrobial aktivite için 6. konumdaki amin grubunun açillenmiş halde bulunmasının gerekli olduğu bilinmektedir [1]. Bu adımda elde edilen 97-101 nolu bileşiklerde hem amin grubu NHCO veya NHCS grubuna dönüştürülmüş ve hem de daha ileri sentezler için önemli ara ürünler olan karbo(tiyo)amid yapısı kazandırılmıştır.



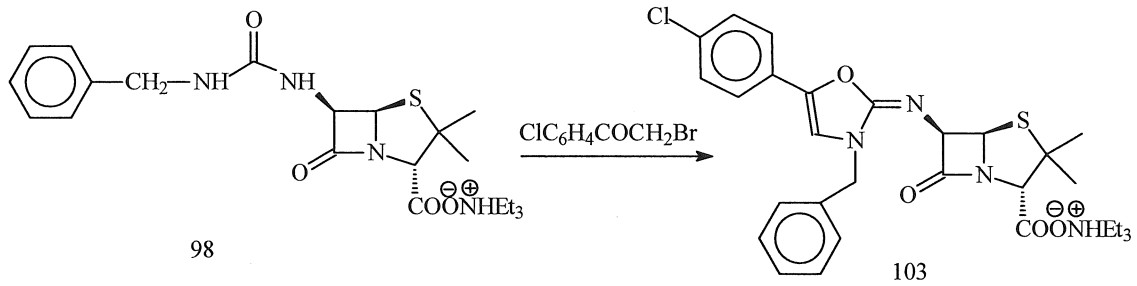
Denklem 24

Elde etmiş olduğumuz karboksamid ve karbotiyoamid türevi ürünlerden 97 ve 98 nolu ara ürünler seçilerek 4-klorofenaçil bromür ile kondenzasyonları incelenmiştir. Bu bağlamda ilk olarak 97 nolu ara ürün, kuru sodyum asetat varlığında 4-klorofenaçil bromür ile muamele edilmiş ve *N,N*-dietiletanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (102) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 25).



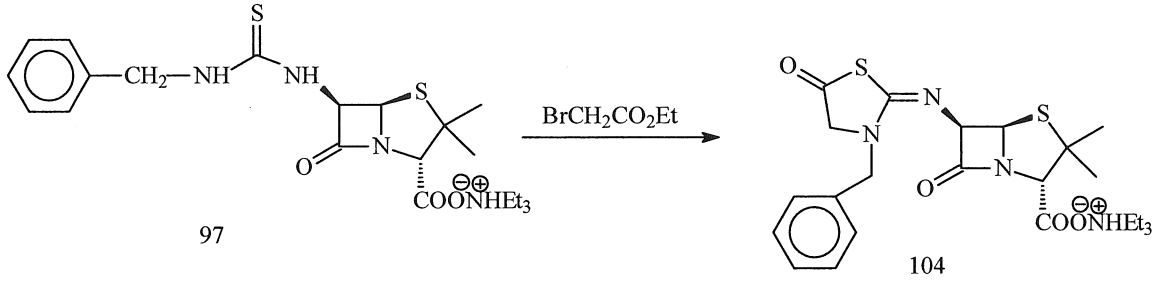
Denklem 25

98 Nolu ara ürünün de 97'ye benzer şekilde 4-klorofenaçil bromür ile kondenzasyonu *N,N*-dietiletanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (103) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 26).

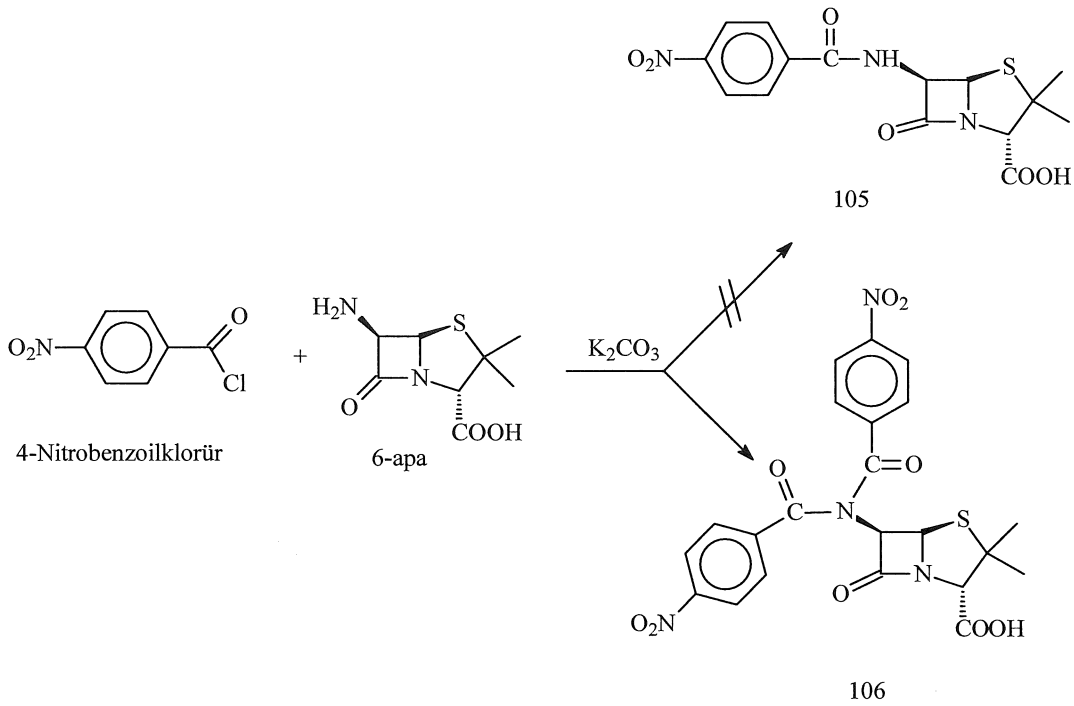


Denklem 26

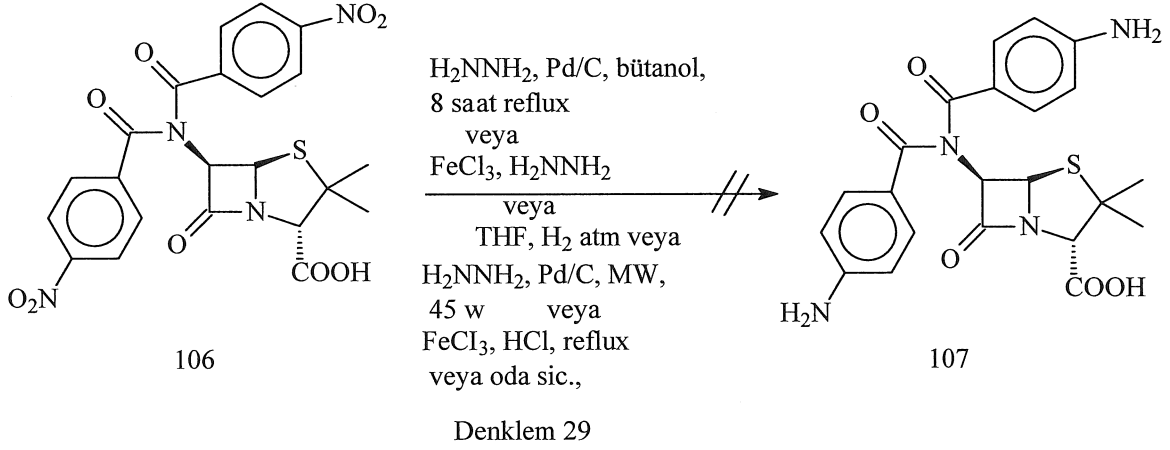
97 Nolu ara ürünün sodyum asetat varlığında etil bromoasetat ile siklokondenzasyonu, *N,N*-dietiletanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{(3-benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (104) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 27).



Çalışmanın bu aşamasında, elde edilmesi planlanan 105 nolu bileşik olan 3,3-dimetil-6-[(4-nitrobenzoil)amino]-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit'in sentezi için, 6-apa'nın 4-nitro benzoil klorür ile aseton-su karışımında $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ de reaksiyonuna başvurulmuştur. 105 Nolu bileşiğin yapısına bakıldığında amin grubunun açillenmiş olması yanında nitro grubunun indirgenmesi üzerinden farklı farmakoforların da moleküle bağlanabileceği görülmektedir. Ancak elde edilen spektroskopik veriler reaksiyon sonucunda bir disüstitüsyon ürünü oluştuğunu ve 106 nolu bileşik olan 6-[bis(4-nitrobenzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit'in elde edildiğini göstermektedir. (Denklem 28).

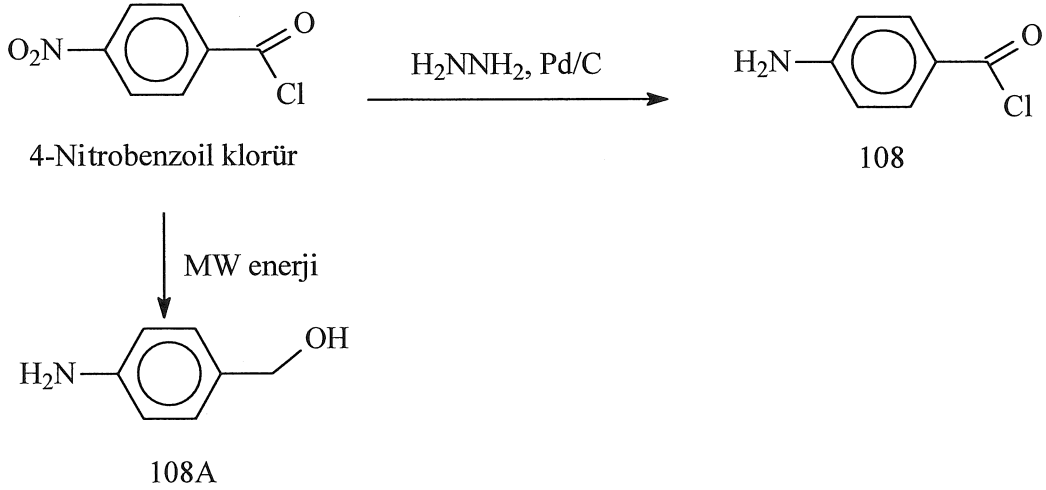


106 Nolu bileşiğin nitro grubunun indirgenmesi amacıyla değişik reaksiyon şartları ve değişik katalizörler varlığında çok sayıda deneme yapılmıştır (Denklem 29).



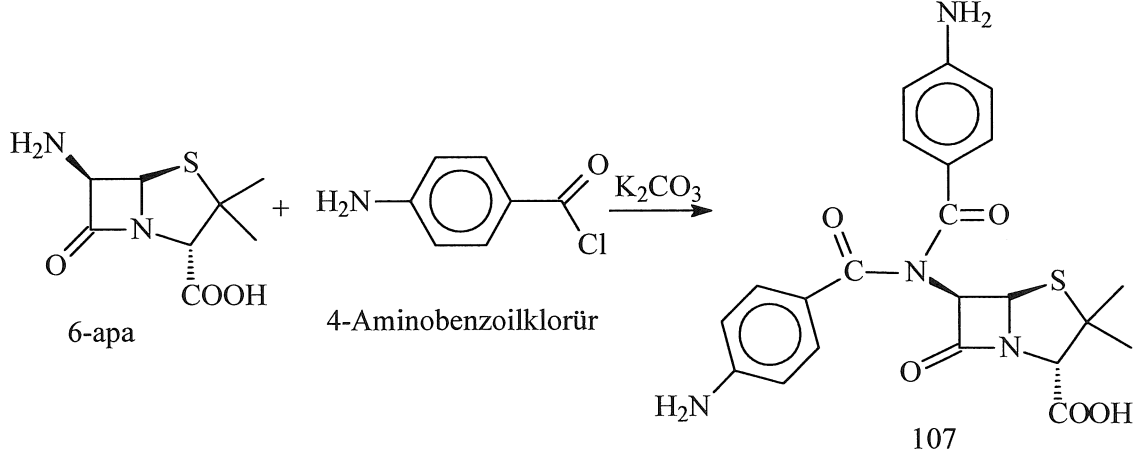
Asidik, bazik ve nötral olmak üzere değişik reaksiyon şartları uygulanmasına rağmen, indirgenme denemelerinin her defasında reçineleşme ile sonuçlanması üzerine, öncelikle 4-nitrobenzoil klorür'ün nitro grubu indirgenmiş, (Denklem 7) elde edilen ve ticari olarak bilinen bir bileşik olan 4-aminobenzoil klorür'ün 6-apa ile kondenzasyonu sağlanmıştır.

Bu bağlamda ilk olarak, 4-nitrobenzoil klorür bütanol içerisinde, Pd/C katalizörlüğünde hidrazin hidrat ile kaynama sıcaklığında muamele edilmek suretiyle 4-amino benzoil klorür (108) elde edilmiştir. Reaksiyon süresini kısaltmak amacı ile indirgenme reaksiyonu aynı şartlarda CEM marka monomod mikrodalga cihazında 125 °C 150 W 15 dakika ışındırılmıştır. Ancak elde edilen ürüne (108A) ait spektroskopik veriler, karbonil grubunun da indirgenmiş olduğunu göstermiştir. 108A Nolu alkol ise bizim planladığımız daha ileri sentezler için uygun bir ara ürün olma özelliği taşımamaktadır.



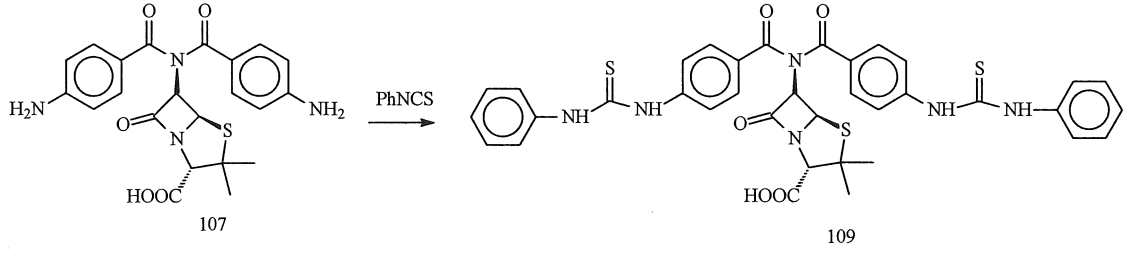
Denklem 30

4-Amino benzoil klorürün 6-apa ile kondenzasyonunu sağlamak amacıyla, bu iki başlangıç bileşiği -5°C 'de 3 saat, oda sıcaklığında 24 saat olmak üzere birbiri ile muamele edilmiş ve 107 nolu bileşik, 6-[bis(4-aminobenzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asit, bir disüstitüsyon ürünü olarak ele geçmiştir (Denklem 31). Monosüstitüsyon ürününü izolesi ise mümkün olmamıştır.



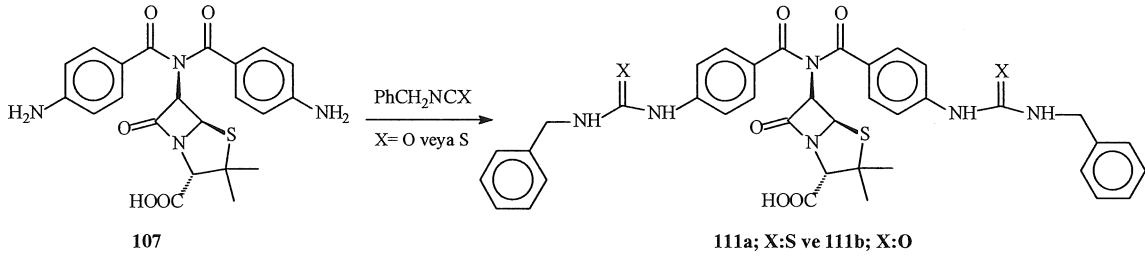
Denklem 31

107 Nolu bileşiğin fenilizotiyosiyonat ile etanollü ortamda reaksiyonu sonucunda 6-(bis{4-[(anilinkarbonotioil)amino]benzoil} amino)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asit (109) bileşiğinin oluşumu beklenirken reaksiyonun gerçekleşmediği görülmüştür (Denklem 32).



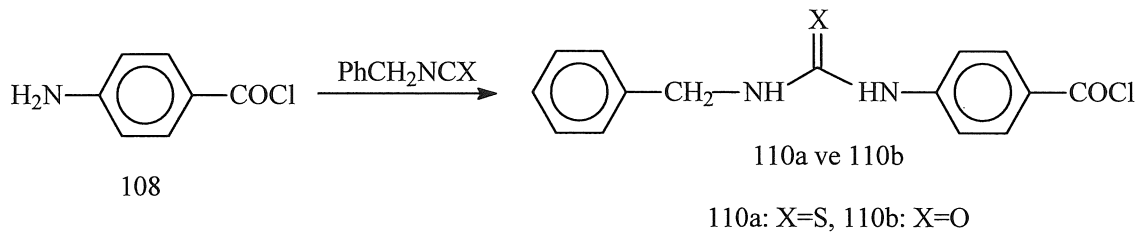
Denklem 32

111a ve 111b bileşiklerini sentezi için de benzer yol izlenerek 107 nolu amin'in benzilzotiyosiyonat ve benzilizosyanat ile reaksiyonlarına başvurulmuş, ancak düşük bir verim ile ürün oluşumu gözlenmiştir (Denklem 33).



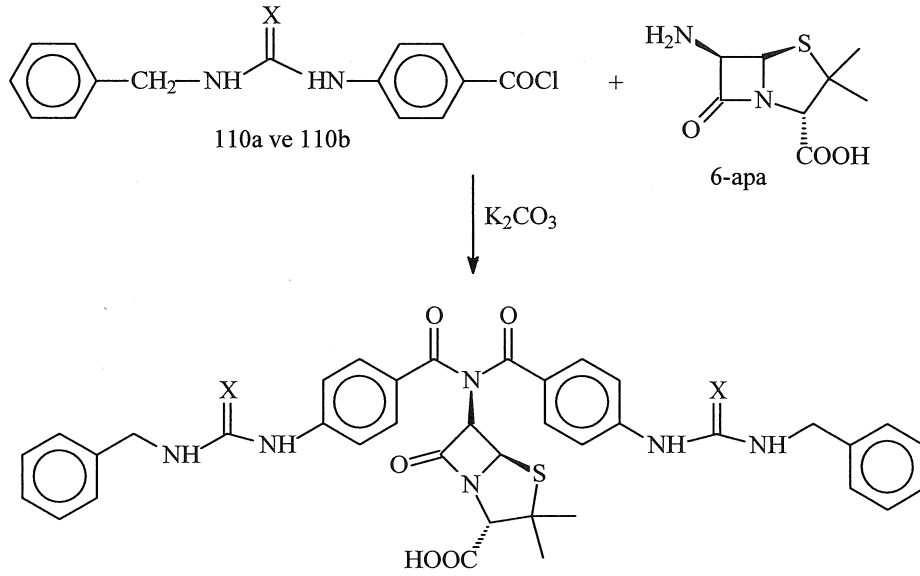
Denklem 33

Bunun üzerine 4-aminobenzoyl klorür (108), ayrı ayrı olmak üzere benzilzotiyosiyonat ve benzilizosiyonat ile etkileştirilip karşılık gelen tiyüre ve üre türevlerine dönüştürülmüş (110a ve 110b) (denklem 34), ardından, 6-apa ile kondenzasyonları sağlanarak 111a ve 111b bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 35).



Denklem 34

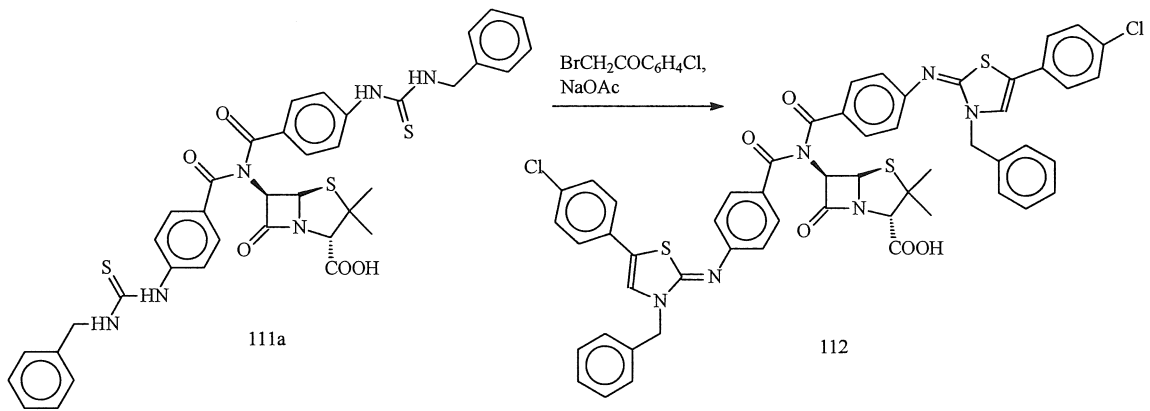
Çalışmanın bu aşamasında sentezlenecek olan 111a ve 111b bileşikleri, bir önceki adımda elde edilen karbotiyoamid türevi 110a ve karboksamid türevi 110b bileşikleri ile 6-apa'nın ayrı ayrı reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 35).



110a ve 111a: X= S, 110b ve 111b: X= O

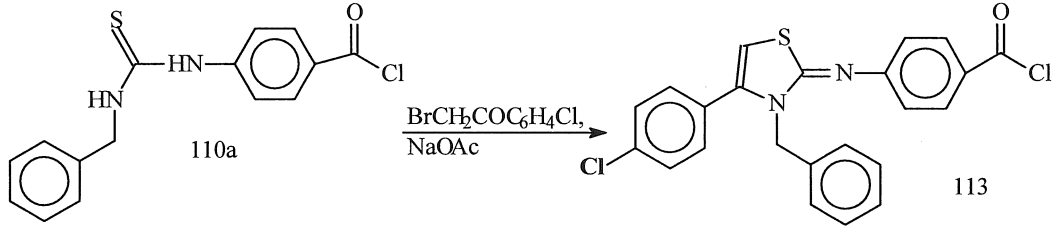
Denklem 35

111a Bileşiğinin karbotiyoamid yan zincirini, biyolojik aktiviteden sorumlu bir diğer heterohalka olan 1,3-tiyazol halkasına dönüştürmek amacıyla, bu bileşik 4-kloro feñaçil bromür ile muamele edilmiştir. Elde edilen (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[bis(4-{3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiazol-2(3*H*)-iliden]amino}benzilamino)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asid (112) bileşiği ilave olarak 1,3-tiyazol halkası içermesi yanında içerdği hacimli yan gruplar nedeniyle hidrolize karşı da korunmuş bir bileşik görünümünde taşımaktadır (Denklem 36).

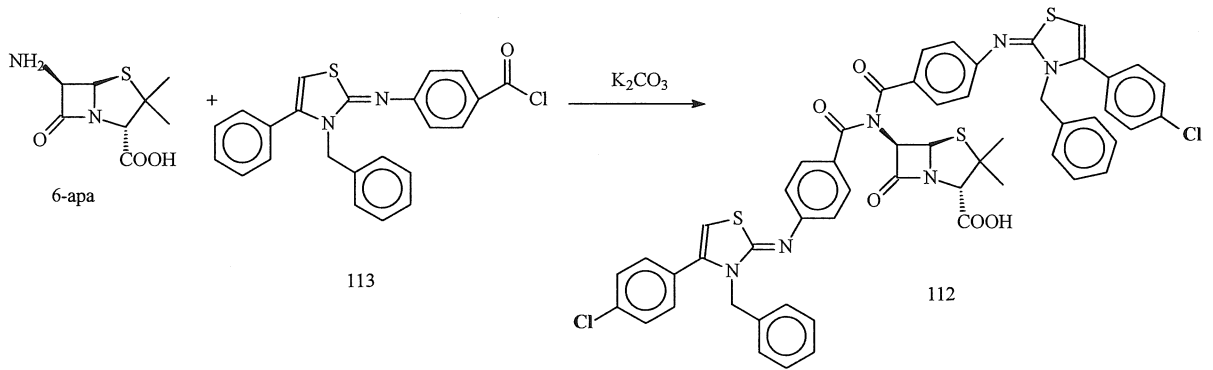


Denklem 36

112 Nolu bileşiği daha iyi verimle elde edebilmek amacıyla, öncelikle 110a nolu ara ürün 4-klorofenaçil bromür varlığında halka kapanmasına uğratılmış (Denklem 37), elde edilen 113 nolu ürünün 6-apa ile kondenzasyonu sağlanmıştır (Denklem 38).

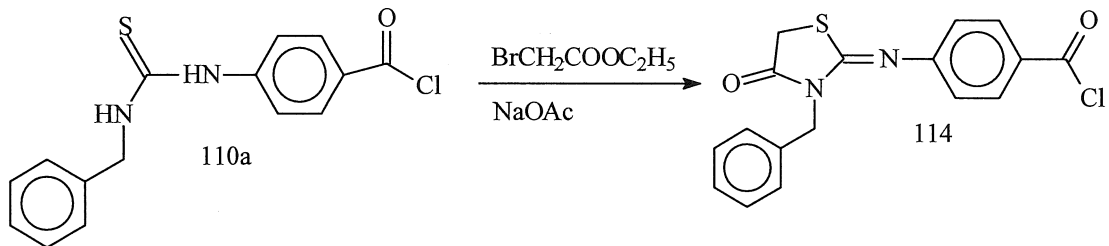


Denklem 37

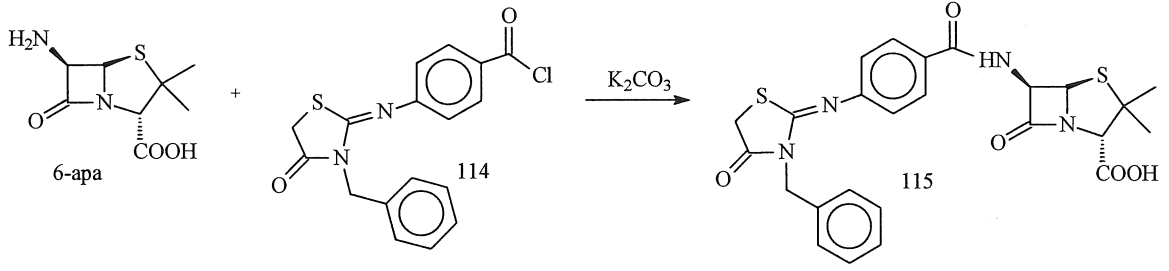


Denklem 38

115 Nolu tiyazolidinon türevinin sentezi için de benzer bir yöntemle başvurulmuş, öncelikle 114 nolu ürün olan 4-{{3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden}amino}benzoil klorür elde edilmiş (Denklem 39), bunun da 6-apa ile etkileştirilmesi sonucu (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[4-{{3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden}amino}benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asid (115) bir monosubstitusyon ürünü olarak elde edilmiştir (Denklem 40).

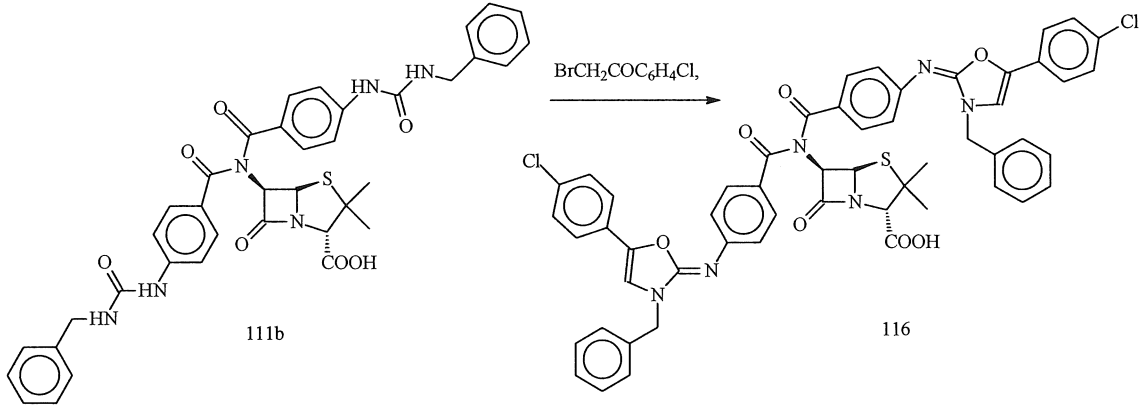


Denklem 39



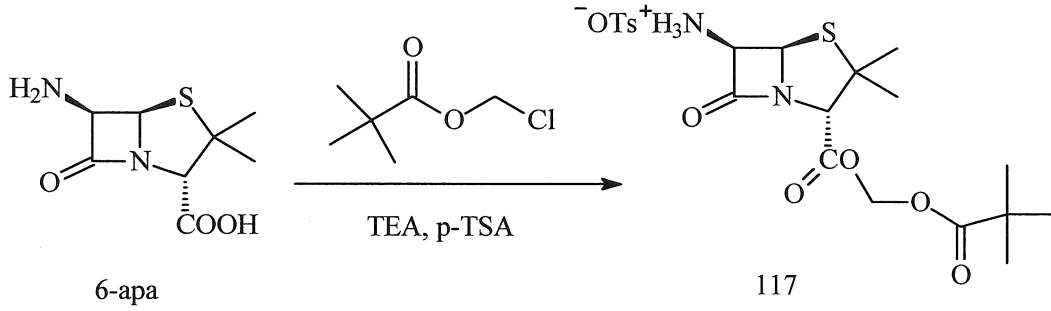
Denklem 40

112 Nolu bileşiğin oksijenli analogu olarak düşünölebilen ve penisilin iskeletine bağlı yan zincirde biyoaktiviteden sorumlu bir diğer grup olarak oksazolidinon halkası içeren 116 nolu bileşik, (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[bis(4-{[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-ilidene]amino}benzoil)(4-{[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden]amino}benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksili asid, 111b'nin 4-klorofenaçil bromür ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Denklem 41).



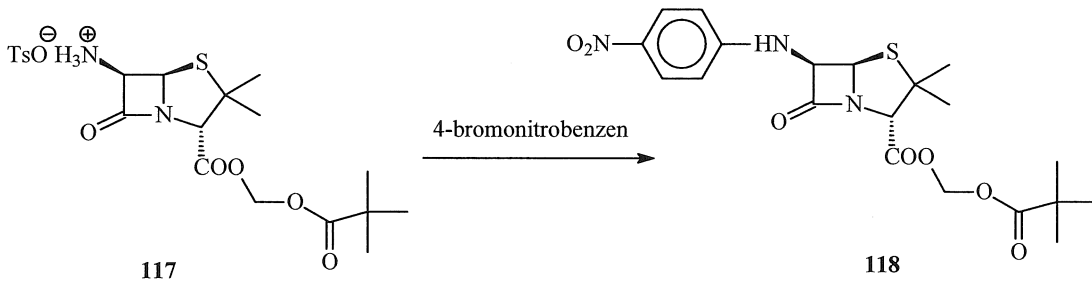
Denklem 41

6-Apa bileşiğinde karboksil grubunun pivalat esterine amin grubunun da tosilat tuzuna dönüştürölmösi üzerinden elde edilen bileşiğin 117 amin grubu üzerindeki reaksiyonları daha kolay verebildiği literatürde bildirilmiştir [57]. 117 nolu bileşik, 6-apa'nın klorometil pivalat ve *p*-toluen sulfonik asit ile literatürde bildirilen yöntemö göre [57] muamelesi sonucu elde edilmiştir (Denklem 42).



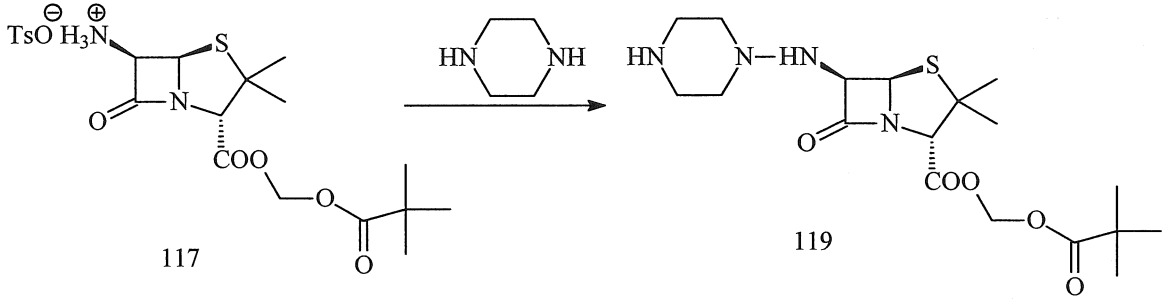
Denklem 42

117 Nolu 6-apa türevinin halojenli nitrobenzen türevleri ile kondenzasyonunu sağlamak amacıyla, bu bileşik ayrı ayrı olmak üzere 3,4-difloronitrobenzen, 3,4-dikloronitrobenzen ve 4-bromonitrobenzen ile oda sıcaklığında muamele edilmiştir. Bu reaksiyonlardan, sadece 4-bromonitrobenzen ile olan reaksiyonda çok düşük bir verimle ürün oluşumu (118) gözlenmiştir. 117 Bileşiği -15°C 'de muhafaza edilen ve ancak düşük sıcaklıklarda kararlı olan bileşik olduğu için, bu reaksiyonda oda sıcaklığının üzerine çıkılamamıştır (Denklem 43).



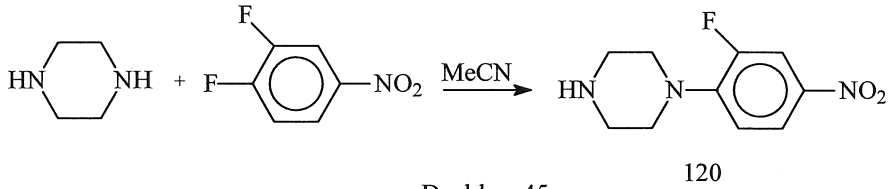
Denklem 43

Çalışmanın bu bölümünde, 6-apa'nın halojenli nitrobenzenler ile kondenzasyonunu sağlayacak birleştirici grup olarak piperazin halkası kullanılması düşünülmüş ve bu amaçla da 117 nolu 6-apa türevi, piperazin ile, muamele edilmek suretiyle (2,2-dimetilpropanoil)oksi-3,3-dimetil-7-okso-6-(piperazin-1-ilamino)-4-tiya-1-azabisiklo [3.2.0] heptan-2-karboksilat (119) bileşiği sentezlenmek istenmiştir ancak bir ürün oluşumu gözlenmemiştir (Denklem 44).

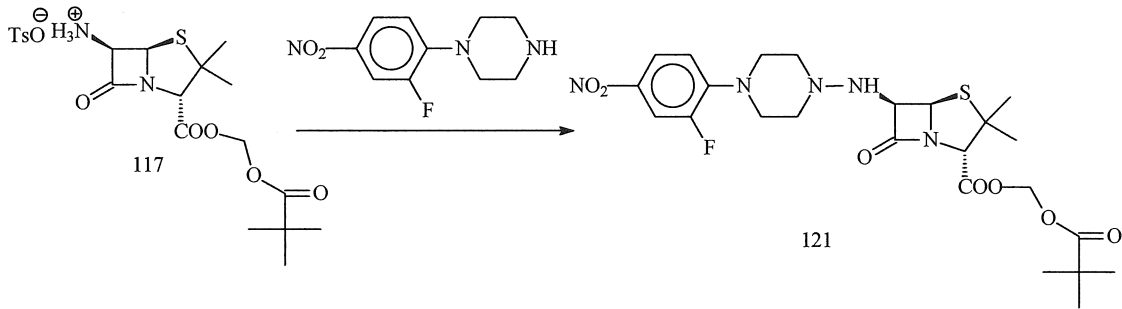


Denklem 44

118 Nolu bileşiğin ancak düşük bir verimle elde edilebilmesi üzerine (Denklem 43) 4-nitrofenil grubunun piperazin halkası yardımı ile 6-apa iskeletine daha iyi bir verimle bağlanabileceği öngörülmüş, bu amaçla, ticari olarak da bilinen 1-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin (120) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 45). [(2,2-dimetilpropanoil)oksi]metil-6-{{4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-il}amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (121) bileşiğinin sentezi ise, 120 nolu ara ürünün 117 nolu pivalat esteri ile etkileştirilmesi sonucu gerçekleştirilmek istenmiştir. Ancak ürün oluşumu gözlenmemiştir (Denklem 46).

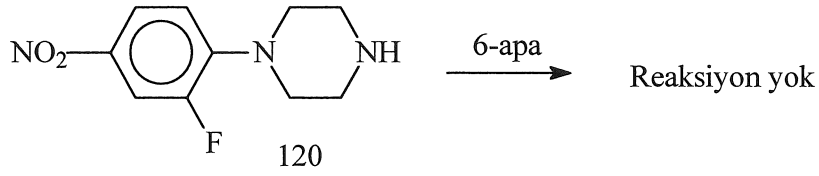


Denklem 45



Denklem 46

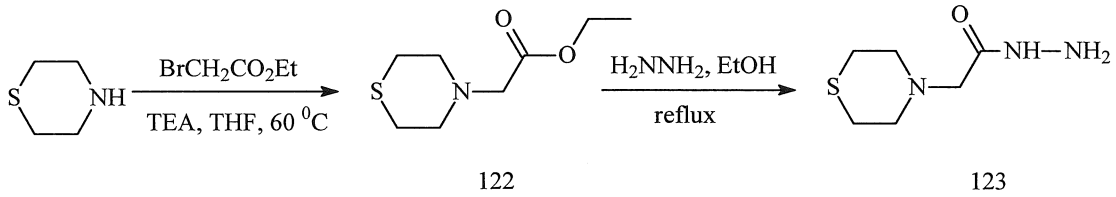
Denklem 46 ile gösterilen reaksiyonda 117 nolu türev yerine 6-apa'nın kendisi kullanılarak da denenmiştir ancak herhangi bir reaksiyon meydana gelmemiştir (Denklem 47).



Denklem 47

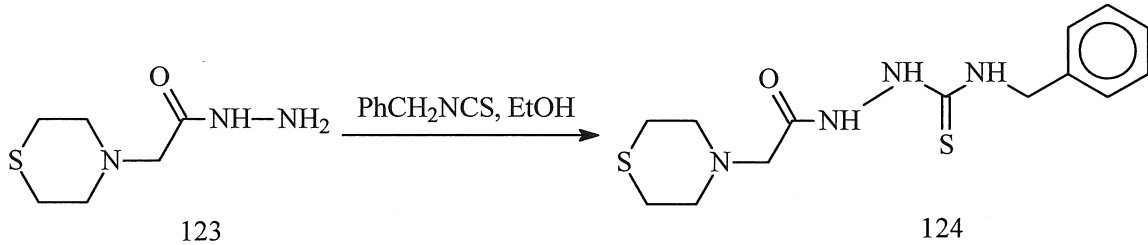
1.1.4.2. Tiyomorfolinden Başlanarak Yapılan Sentezler

Çalışmanın ikinci kısmında biyoaktif molekül elde edebilmek amacıyla başlangıç bileşiği olarak tiyomorfolin kullanılmıştır. Bu amaçla da tiyomorfolinin trietilamin varlığında etil bromoasetat ile etkileştirilmesinden etil tiyomorfolin-4-ilasetat (122) bileşiği ve ardından hidrazin hidrat ile muamelesinden 2-tiyomorfolin-4-ilasetohidrazid (123) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 48).



Denklem 48

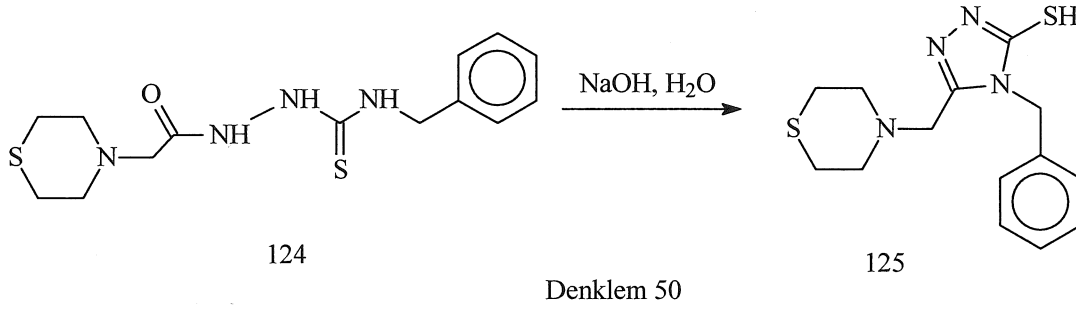
Halkalanma reaksiyonları için önemli bir ara ürün olan *N*-benzil-2-(tiyomorfolin-4-ilasetil)hidrazinkarbotiyosamid (124)'in sentezi, 123'ün benzilizotiyosyanat ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 49).



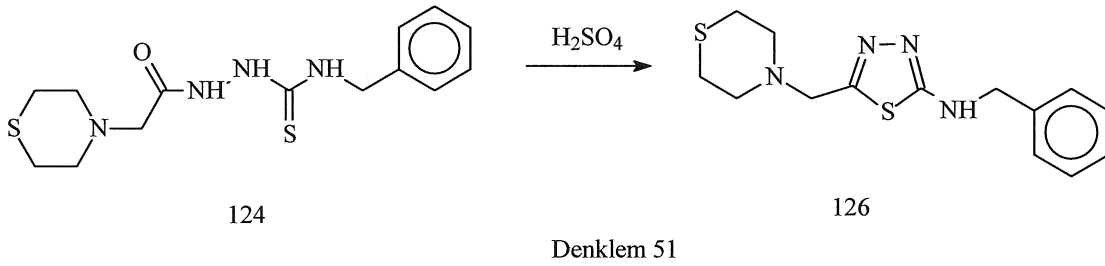
Denklem 49

Çalışmanın devamında ise 124 bileşiğinin çeşitli halkalanma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda 124 bileşiğinin bazik ortam molekül içi bir halkalanma

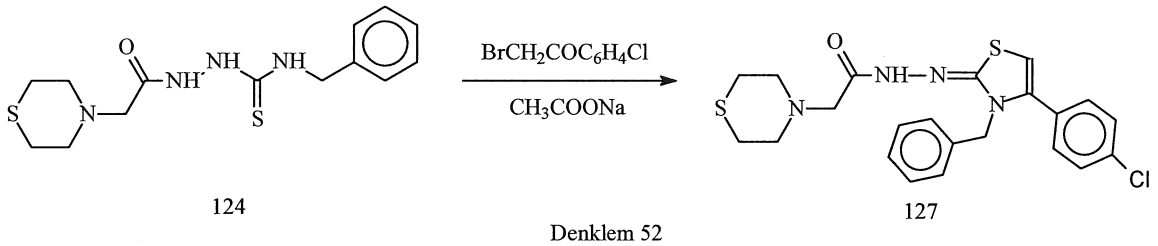
ile 4-benzil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol (125) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 50).

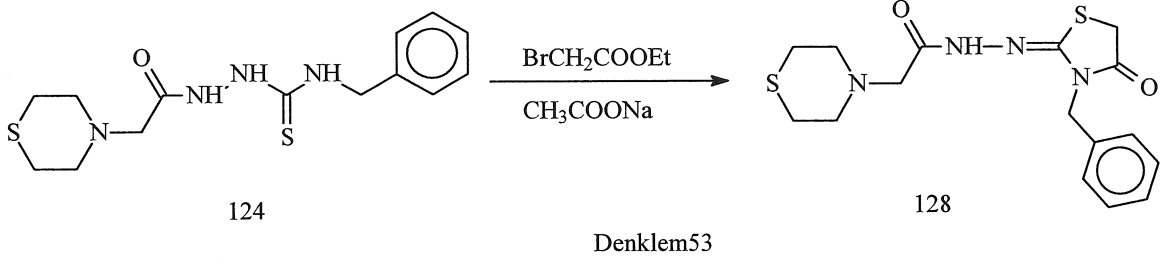


124 Nolu bileşiğinin asidik ortamda halkalanması ise yan zincirin 1,3,4-tiyadiazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış ve *N*-benzil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (126) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 51).

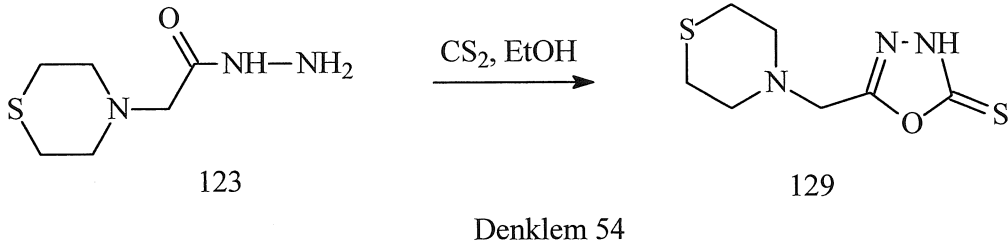


124 Nolu bileşiğin sodyum asetat varlığında 4-klorofenaçilbromür ile kondenzasyonu *N*'-[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-ilidene]-2-tiyomorfolin-4-iletahidrazid (127) (Denklem 52) oluşumu ile sonuçlanırken aynı ara ürünün etil bromoasetat ile etkileştirilmesi *N*'-[3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-2-tiyomorfolin-4-iletahidrazid (128) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 53).



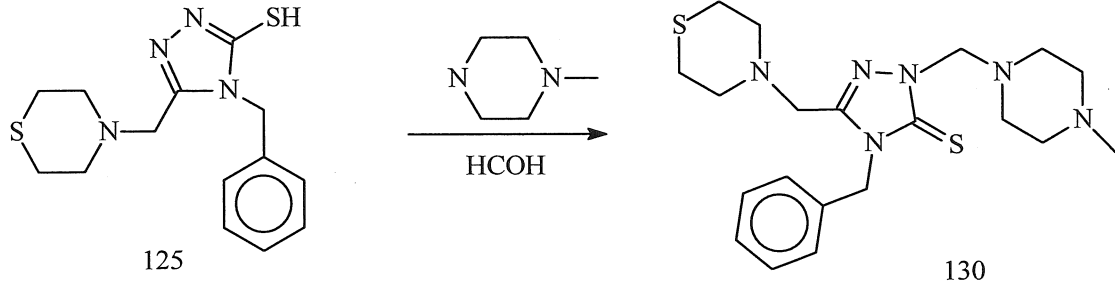


Ara ürün olarak hidrazidlerin kullanıldığı bir diğer halkalanma reaksiyonu da 123 nolu bileşiğin bazik ortamda karbon disülfür ile muamele edilmesi suretiyle 1,3,4-oksadiazol bileşiğine dönüştürülmesiyle elde edilmiştir. Bir 1,3,4-oksadiazol türevi olan 129 nolu bileşik, 123'ün bazik ortamda CS₂ ile etkileştirilmesi sonucu elde edilmiştir (Denklem 54).

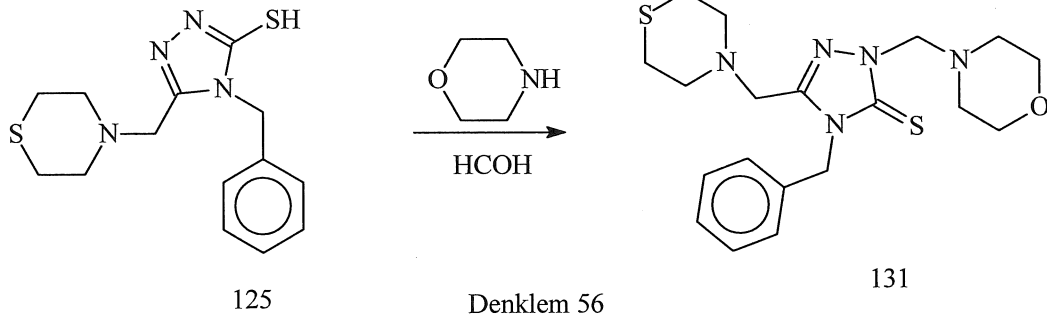


125 Nolu triazol ve 129 nolu oksadiazol türevlerinin yapılarına bakıldığında, aktif birer SH grubu içermelerinin sonucu olarak, Mannich reaksiyonu yardımı ile aminoalkillendirilmeleri sonucu, yapılarına biyolojik aktiviteyi artırıcı grupların bağlanmasının mümkün olabileceği görülmektedir [102-105]. 125 nolu ara ürünün aminoalkillendirilmesi amacıyla, bu bileşik formaldehit varlığında sırasıyla metil piperazin, morfolin, piperidin, 6-apa, 7-aca ve norfloksazin ile oda sıcaklığında muamele edilmiş (Denklem 55, Denklem 56, Denklem 57, Denklem 58, Denklem 59 ve Denklem 60) ve karşılık gelen Mannich bazları olan, sırasıyla, 4-benzil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (130), 4-benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (131), 4-benzil-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (132), 6-({[4-benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil} amino)-(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asid (133), (6*R*,7*R*)-3-(asetiloksi)-7-({[4-benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil} amino)-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt

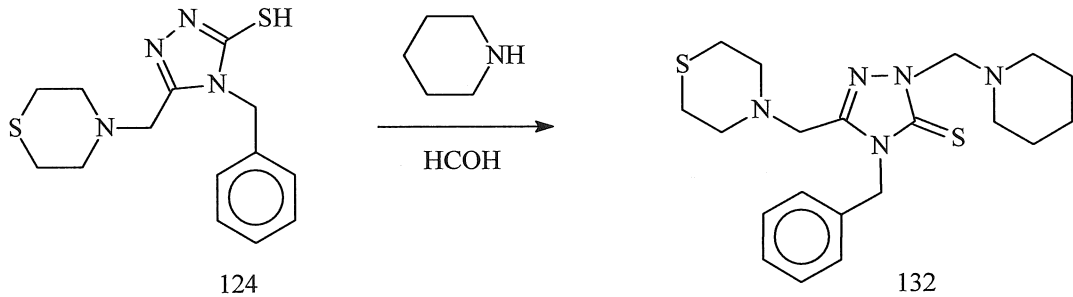
-2-en-2-karboksilli asid (134), 7-(4-{[4-benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4, triazol-1-il]metil} piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asid (135) bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir.



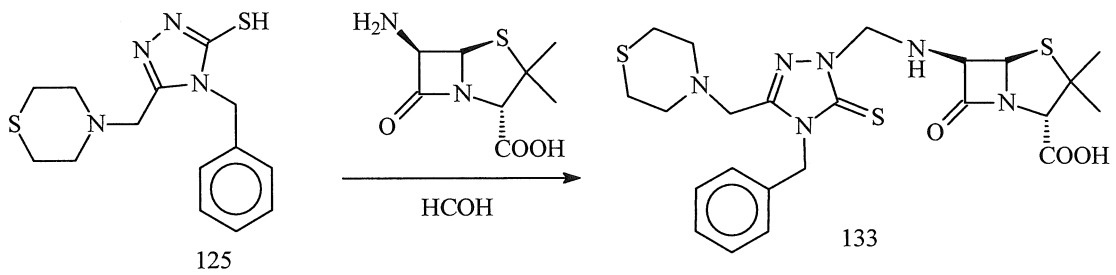
Denklem 55



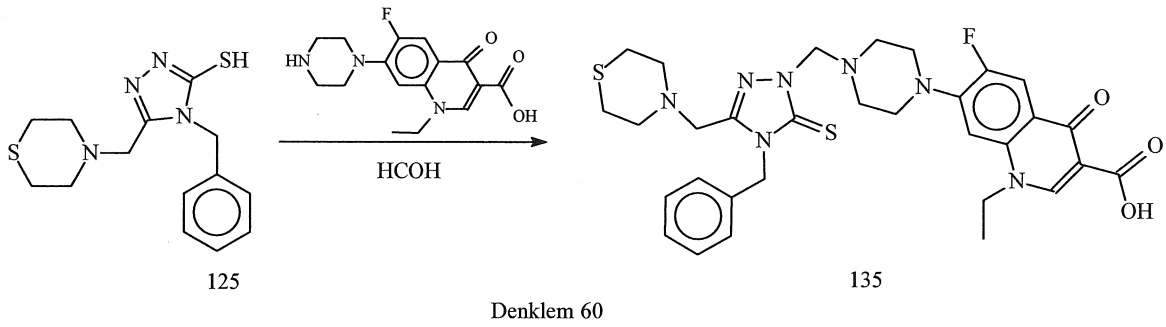
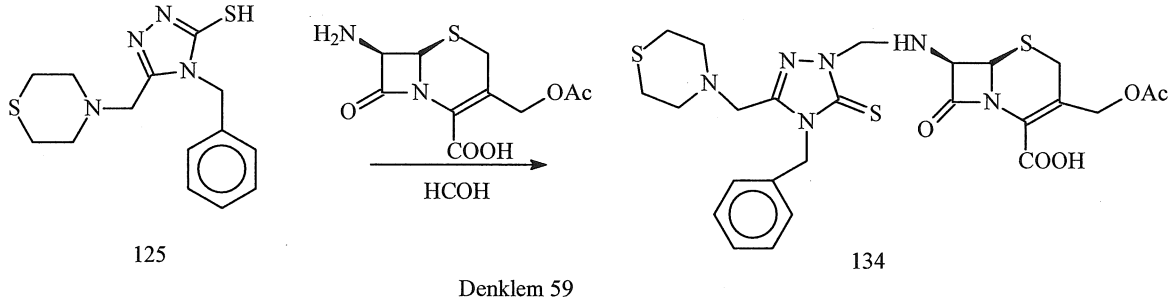
Denklem 56



Denklem 57

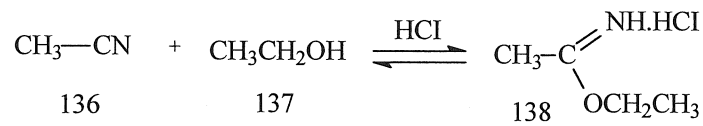


Denklem 58



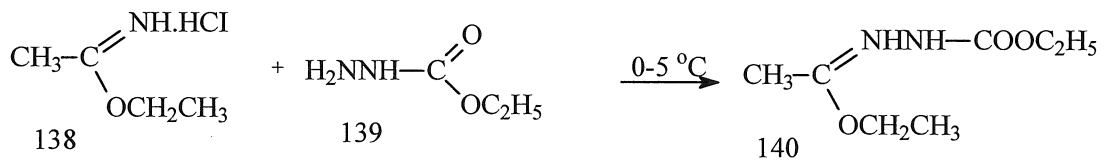
1.1.4.3. 4-[3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'dan Başlanarak Yapılan Sentezler

Çalışmanın üçüncü bölümünde, 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142) bileşiği ara ürün olarak kullanılmıştır. 142 Nolu bileşik, Pinner yöntemine (Denklem 61) [106] göre elde edilen metan imidoat hidroklorür (138)'den başlanarak sentez edilmiştir.



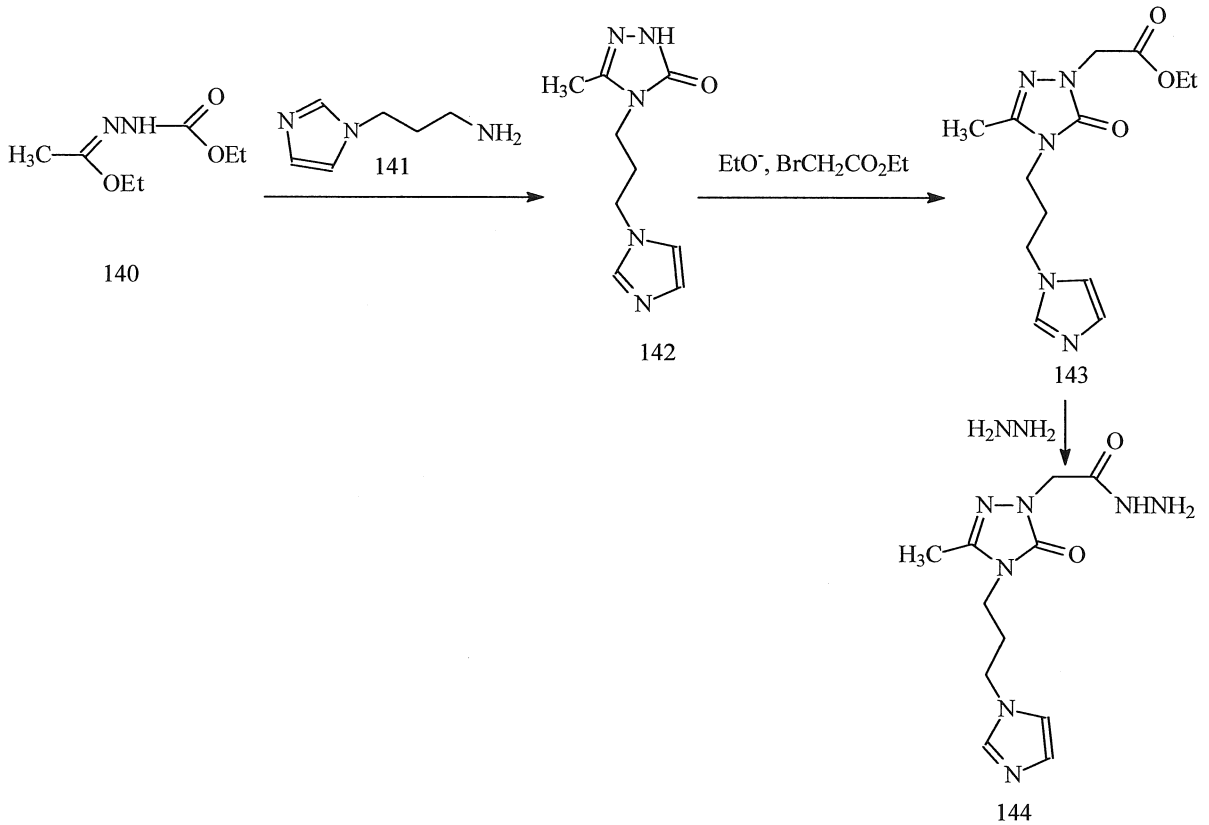
Denklem 61

138 Nolu bileşiğin, etil karbazat (139) ile reaksiyonu etil-2-(1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (140)'ı vermiştir [107] (Denklem 62).



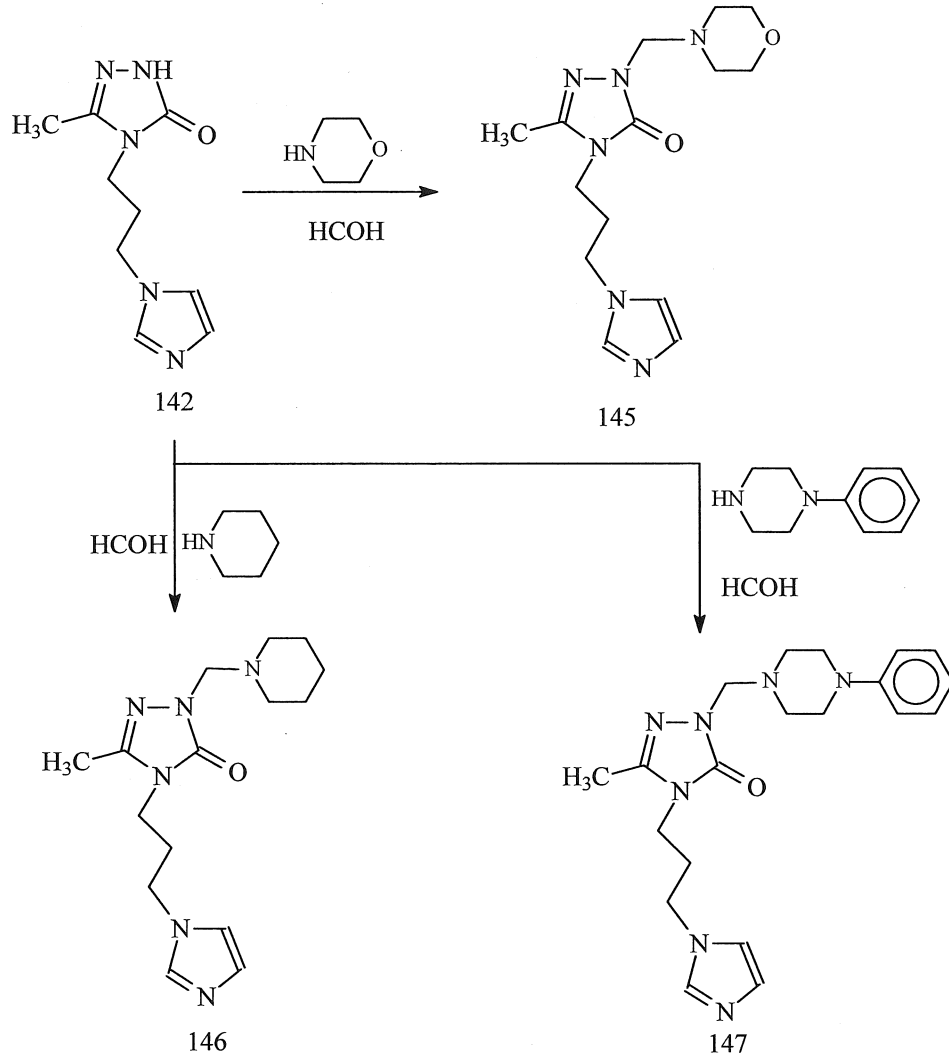
Denklem 62

140 Nolu bileşiğin [3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amin (141) ile 135°C’de kuru kuruya ısıtılması ise, 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 63). 142 Nolu bileşiğin etil bromoasetat ve ardından da hidrazin hidrat ile muamelesinden sırasıyla karşılık gelen etil{4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetat (143) ve 2-{4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (144) bileşikler Denklemin uyarınca sentez edilmiştir.

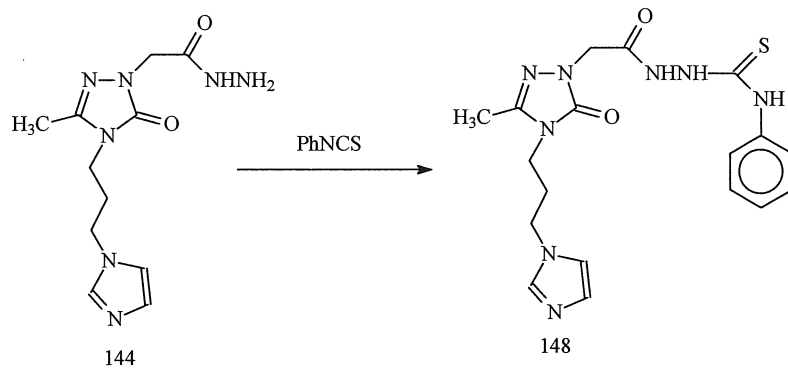


Denklem 63

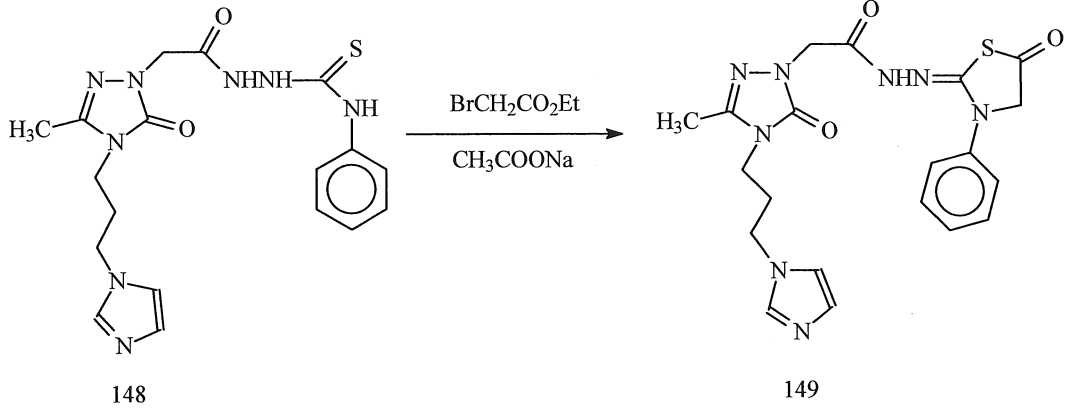
142 Nolu bileşiğin *N*-1 üzerinde Mannich reaksiyonu yardımı ile aminoalkilasyonu için formaldehitli ortamda amin bileşeni olarak sırasıyla morfolin, piperidin ve 1-fenilpiperazin kullanılmış ve sırasıyla karşılık gelen, 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145), 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146), 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (147) bileşikler elde edilmiştir (Denklem 64).



2-({4-[3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il} asetil)-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (148) bileşiğinin sentezi, (144) nolu hidrazidin fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 65).

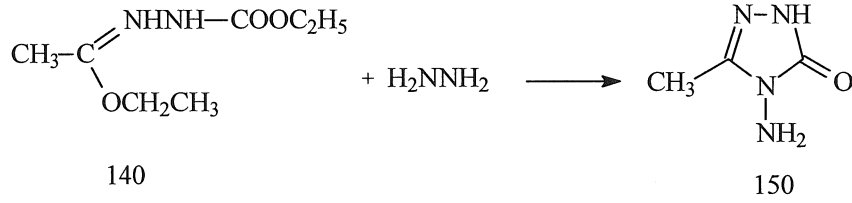


148 Nolu karbotiyoamidin etil bromoasetat ile halkalanması sonucunda 2-{4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-[5-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]asetohidrazid (149) elde edilmiştir (Denklem 66).

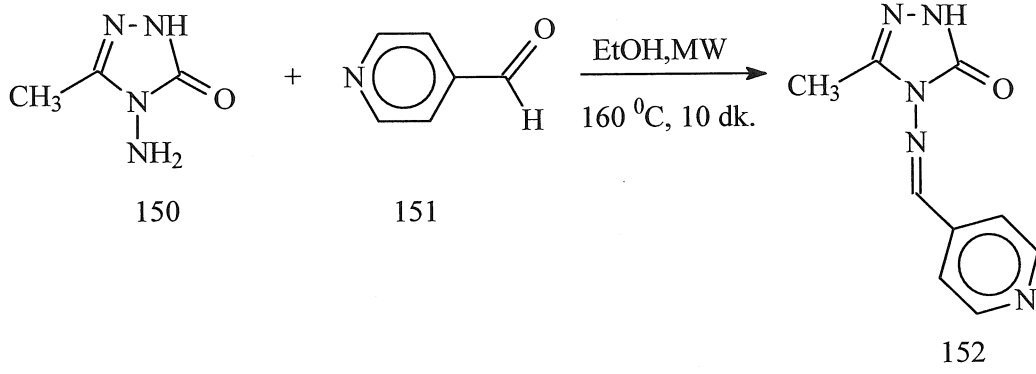


1.1.4.4. 5-Metil-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'dan Başlanarak Yapılan Sentezler

Çalışmanın dördüncü ve son bölümünde ara ürün olarak kullanılacak 150 nolu bileşik 140'ın hidrazin hidrat ile reaksiyonundan literatürde bildirilen yöntem uyarınca [109] elde edilmiştir (Denklem 67).

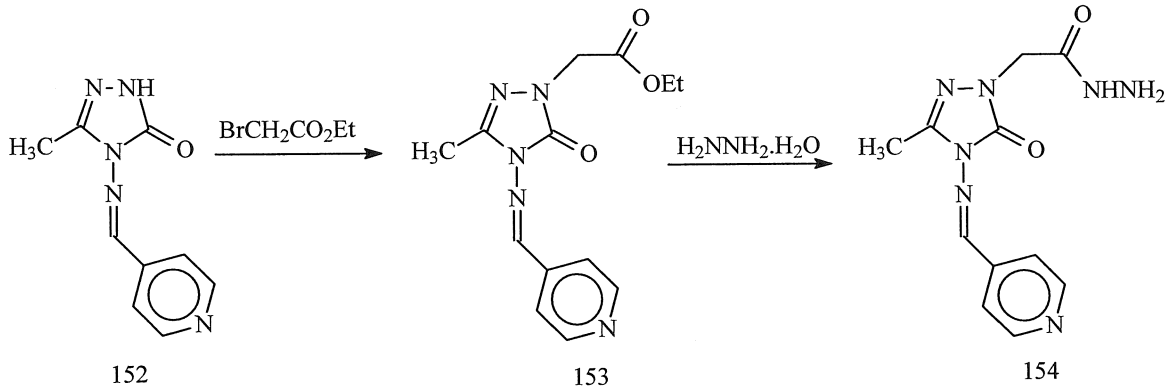


150 Nolu triazol türevinin 4-piridin karbaldehit (151) ile mikrodalga sentez cihazında 160 °C' de 150 watt ışınla 10 dakika ışınlandırılması sonucu 152 nolu imin bileşiği olan 5-metil-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği elde edilmiştir (Denklem 68).



Denklem 68

152 Nolu bileşiğin bazık ortamda etil bromoasetat ile muamelesi, beklenildiği üzere *N*-2'de bir nükleofilik substitüsyon ile sonuçlanarak 153 nolu asetat esterini, onun da hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi 154 nolu asetohidrazidi vermiştir (Denklem 69).

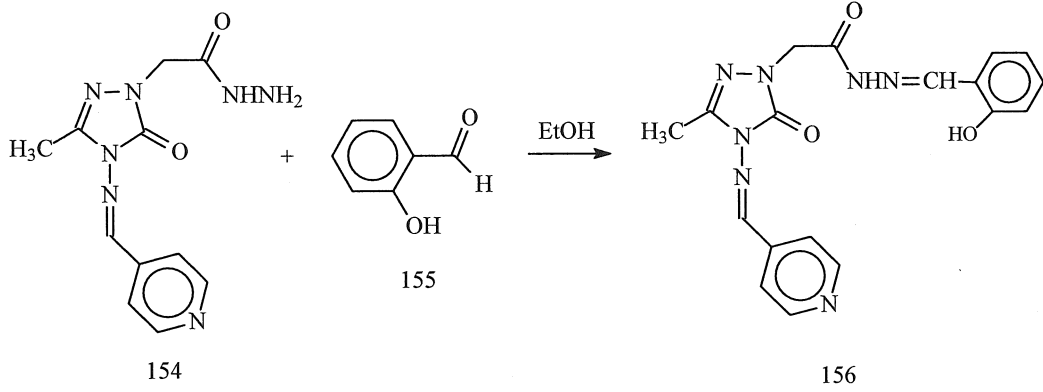


Denklem 69

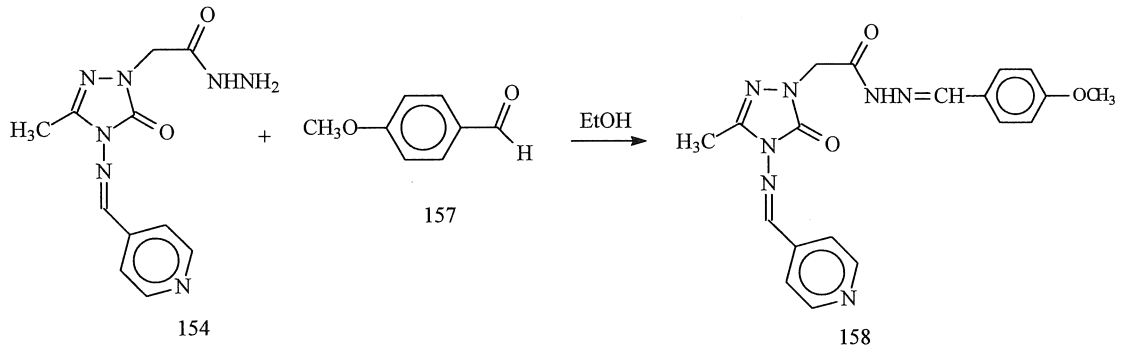
154 Tipi hidrazidlerin çok sayıda reaksiyonu bildirilmiştir ki, bunlardan biri aldehitler ile muamele edildiklerinde karşılık gelen ariliden(alkiliden)hidrazidlere dönüşmeleridir. Biyolojik aktiviteye sahip bazı arilidenhidrazidler, yakın zamanlarda gurubumuz tarafından bildirilmiştir [46, 47, 108-110].

Bu bağlamda 154 nolu bileşiğin sırasıyla 2-hidroksi benzaldehit, 4-metoksi benzaldehit ve 3-hidroksi-4-metoksi benzaldehit ile ayrı ayrı reaksiyonlarına baş vurulmuş ve karşılık gelen imin bileşikleri olan sırasıyla, *N*'-[(2-hidroksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (156), *N*'-[(4-metoksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (158) ve *N*'-[(3-hidroksi-4-metoksifenil)metilen]-2-(3-

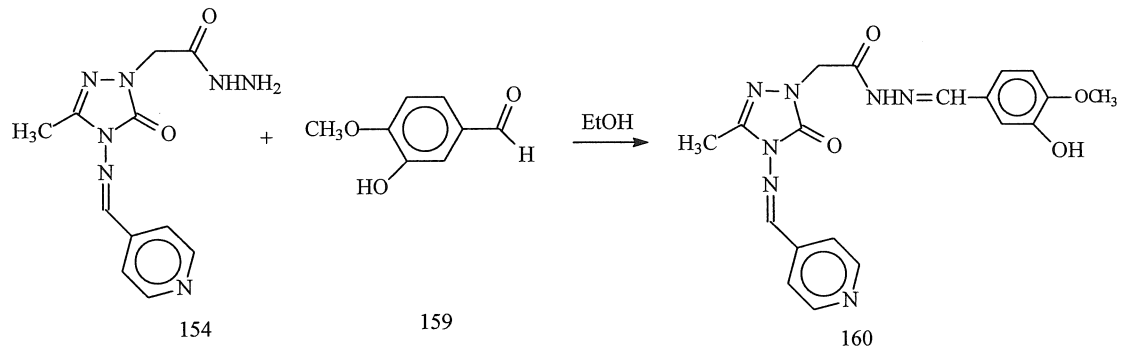
metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetlen)amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (160) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 70, Denklem 71, Denklem 72).



Denklem 70

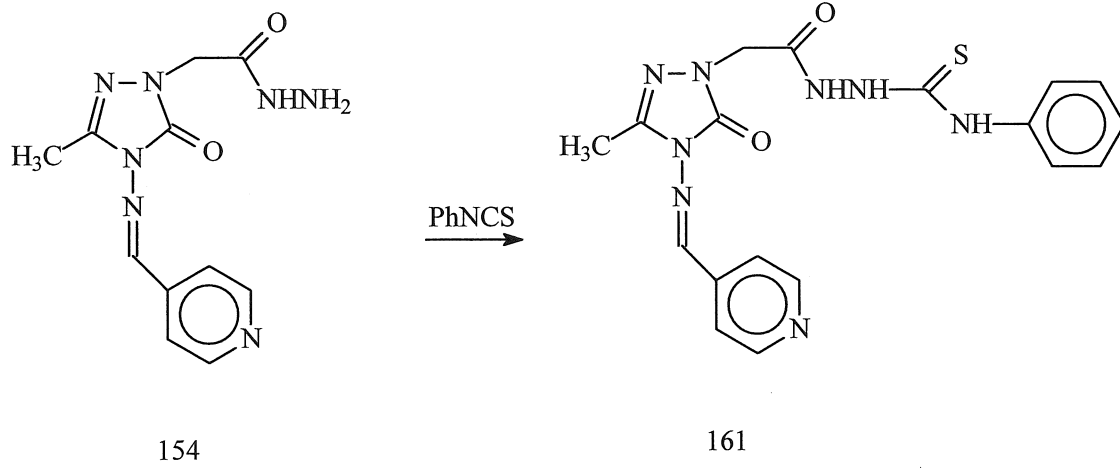


Denklem 71



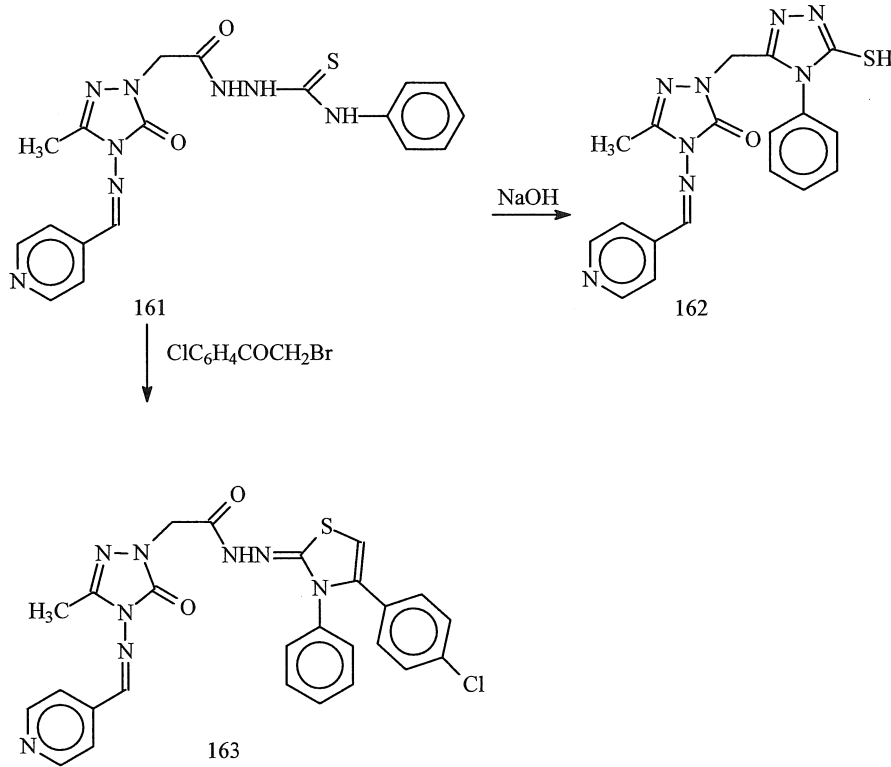
Denklem 72

161 Nolu karbotiyoamidin sentezi, 154 nolu hidrazidin fenilzotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 73).



Denklem 73

Çalışmada en son olarak 161 nolu bileşik, bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratarak karşılık gelen triazol türevi olan 2-[(5-merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (162) bileşiğine dönüştürülmüştür (Denklem 74). Aynı ara ürünün (161) 4-klorofenaçil bromür ile siklokondenzasyonu ise *N'*-[4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]-2-(3-metil-5-okso-4-{[piridin-4-ilmetilen]amino}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (163) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 74).



Denklem 74

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşiklerin erime noktaları Büchi B-540 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR ve HMBC-2D spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde ve Giresun Üniversitesi Bruker-AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Quattro LC-MS cihazında, Giresun Üniversitesi Bruker 820-MS ICP-MS Spektrometresi cihazı ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Thermo TSQ Quantum Access Max ESI prob. cihazında alınmıştır. Elementel analizler ise Ankara Üniversitesi Costech Elementel Combution System CHNS-O cihazında alınmıştır.

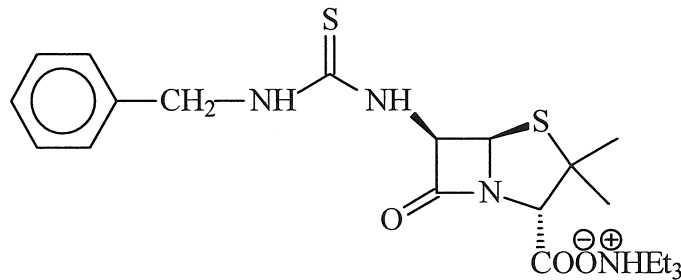
Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobial özelliklerinin incelenmesi ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde, Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.1. 97-101 Nolu Bileşiklerin Genel Elde Ediliş Yöntemi

6-Apa (10 mmol)'nın DMF'deki çözeltisi -5°C'ye soğutulup üzerine trietil amin (35 mmol) ilave edildi ve karışım bu sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı. Uygun alkilizo(tiyo)yanatın (10 mmol) DMF deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Balon içeriği 15 dakika daha soğukta karıştırıldıktan sonra 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, Selit üzerinden süzülerek reaksiyona girmeyen 6-apa uzaklaştırıldı. Süzüntüye dietil eter ilave edilip iyice karıştırıldıktan sonra soğukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü. Petrol eteri ile yıkandı ve tanımlandı.

2.1.1. *N,N*-Dietiletanaminium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(benzilamino)karbonotioil]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (97)



Etil asetat:*n*-hegzan (1:1) karışımı ile kristallendirildi.

Verim: 0.59 g, % 55, e.n: 132 °C.

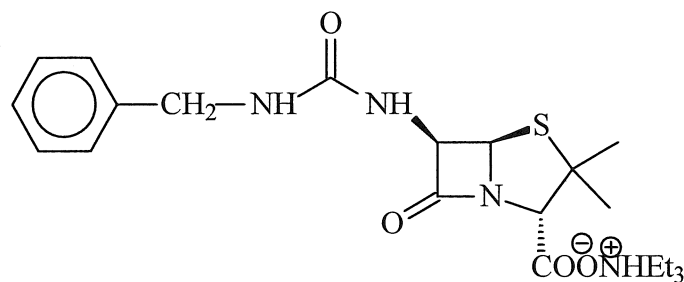
FT IR (ν_{\max} cm⁻¹): 3274 (3NH), 3077 (aromatik CH), 1765 (C=O), 1245 (C=S), 1177(C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.11 (t, 9H, 3CH₃, *J*= 7.0 Hz), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.53 (s, 3H, CH₃), 2.92 (k, 6H, 3CH₂, *J*= 8.2 Hz), 4.67 (s, 2H, CH₂), 5.45 (s, 1H, CH), 5.83 (brs, 2H, 2CH), 7.29 (brs, 5H, arH), 8.19 (brs, 1H, NH, D₂O değişim), 8.47 (s, 1H, NH, D₂O değişim),

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.31 (3CH₃), 27.93 (CH₃), 31.57 (CH₃), 42.60 (CH₂), 45.78 (3CH₂), 59.44 (CH), 64.93 (C), 69.82 (CH), 73.59 (CH), 126.74 (CH), 126.92 (CH), 127.01 (CH), 128.88(CH), 128.95 (CH), 141.98 (C), 157.52 (C=O), 170.13 (C=O), 172.59 (C=S)

EI MS *m/z* (%): C₂₂H₃₄N₄O₃S₂, MA=466.54; 468.49 ([M+2]⁺, 30), 467.55 ([M+1]⁺, 100), 404.33 (23), 388.32 (25), 366.35 (35), 350.35 (32).

2.1.2. *N,N*-Dietiletanaminium (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(benzilamino)karbonil]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (98)



DMF:su (1:2) ile kristallendirildi.

Verim: 0.42 g, % 40, e.n: 188 °C.

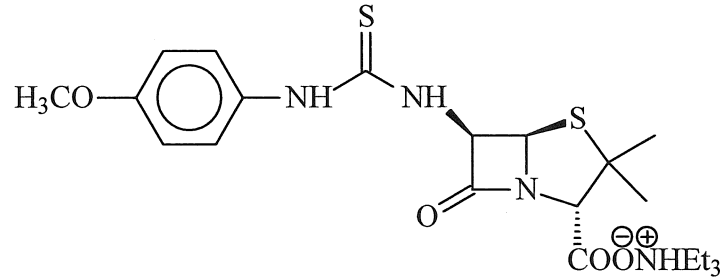
FT IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3324 (3NH), 3050 (aromatik CH), 1764 (C=O), 1679 (C=O), 1276(C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.12 (t, 9H, 3CH₃ $J=7.4$ Hz), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃), 2.93 (q, 6H, 3CH₂, $J=7.2$ Hz), 3.97 (s, 1H, CH), 4.21 (d, 2H, CH₂, $J=4.8$ Hz), 5.39 (s, 2H, 2CH), 6.65 (d, 1H, NH D₂O değişim), 6.86 (s, 1H, NH D₂O değişim), 7.21-7.39 (m, 5H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 9.32 (3CH₃), 27.92 (CH₃), 32.37 (CH₃), 43.61 (CH₂), 45.58 (3CH₂), 59.45 (CH), 64.83 (C), 68.62 (CH), 73.54 (CH), arC:[127.44 (CH), 127.62 (CH), 127.77 (CH), 128.83 (CH), 129.00 (CH), 140.91 (C)], 157.12 (C=O), 171.17 (C=O), 176.29 (C=O).

EI MS m/z (%): C₂₂H₃₄N₄O₄S, MA=450.59; 501.08 (100),488.20 ([M-1+K]⁺, 18), 321.12 (35), 102.38 (80).

2.1.3. *N,N*-Dietiletanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-({[(4-metoksifenil)amino] karbontioil}amino)-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (99)



Etil asetat : petrol eteri (1:1) ile kristallendirildi.

Verim: 0.91 g, %82, e.n: 139-140 °C,

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3150 (3NH), 3077 (aromatik CH), 1754 (C=O), 1609 (C=O), 1247 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35 (brs, 9H, 3CH₃), 1.47-1.55 (m, 6H, 2CH₃), 2.50 (s, 6H, 3CH₂+DMSO- d_6), 3.01 (brs, 1H, CH), 3.51 (brs, 2H, 2CH+H₂O), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (d, 2H, arH, $J=8.8$ Hz), 7.19 (d, 2H, arH, $J=7.6$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.63 (3CH₃), 23.13 (2CH₃), 22.07 (CH₂), 25.62 (CH₂), 31.26 (CH₂), 55.30 (OCH₃), 65.42 (CH), 68.96 (C), 69.22 (CH), 69.73 (CH), arC: [131.87 (2CH), 129.75 (2CH), 158.59 (C), 159.10 (C)], 162.40 (C=O), 172.32 (C=O), 183.66 (C=S).

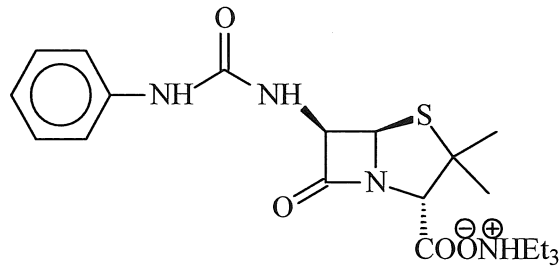
EI MS m/z (%): C₂₂H₃₄N₄O₄S₂, MA=482.66; 521.98 ([M+K]⁺, 44), 505.58 [M+Na]⁺, 45), 491.55 (66), 463.41 ([M-H₂O]⁺, 31), 458.09 (72), 410.29 (100).

Elementel analiz: C₂₂H₃₄N₄O₄S₂ için;

Hesaplanan : C, 54.75; H, 7.10; N, 11.61.

Bulunan : C, 54.39; H, 6.98; N, 11.52

2.1.4. *N,N*-Dietilethanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(anilinkarbonil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (100)



DMF:su (1:2) ile kristallendirildi.

Verim: 0.92 g % 92, e.n: 170-171 °C.

FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3328 (2NH), 3290 (NH), 3137 (aromatik CH), 1767 (2C=O), 1704 (C=O), 1212 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.122 (t, 9H, 3CH₃, $J=7.2$ Hz), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 2.92 (t, 6H, 3CH₂, $J=7.2$ Hz), 4.02 (s, 1H, CH), 5.47 (s, 2H, 2CH), 6.93 (t, 2H, arH, $J=7.6$ Hz), 7.24 (t, 2H, arH, $J=8.0$ Hz), 7.39 (t, 2H, arH+NH, $J=7.6$ Hz), 9.04 (s, 2H, NH, D₂O değişim).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.90 (3CH₃), 27.13 (CH₃), 31.95 (CH₃), 38.83 (3CH₂) 58.49 (CH), 64.23(C), 67.72 (CH), 72.67 (CH), arC: [121.56 (2CH), 126.99 (CH), 128.59 (2CH), 139.30 (C)], 153.40 (C=O), 170.56 (C=O), 174.41 (C=O).

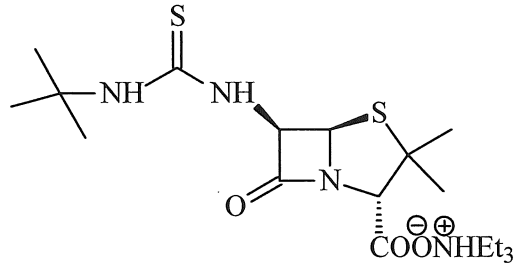
EI MS m/z (%): C₂₁H₃₂N₄O₄S, MA=436.56; 437.43 ([M+1]⁺, 55), 102.32 (100).

Elementel analiz: C₂₁H₃₂N₄O₄S için;

Hesaplanan : % C, 57.77; H, 7.39; N, 12.83

Bulunan : % C, 57.47; H, 7.21; N, 12.80

2.1.5. *N,N*-Dietiletanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(tert*-bütülin)karbontioil] amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (101)



Verim: 0.90 g, % 91, e.n: 129-130 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3312 (2NH), 3282 (NH), 1767 (C=O), 1672 (C=O), 1281 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (t, 9H, 3CH₃, $J=7.2$ Hz), 1.43 (s, 6H, 2CH₃), 1.54 (s, 9H, 3CH₃), 3.02 (t, 6H, 3CH₂, $J=7.2$ Hz), 4.10 (s, 1H, CH), 4.53 (d, 1H, CH, $J=4.2$ Hz), 5.39 (d, 1H, CH, $J=4.2$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.46 (3CH₃), 26.49 (CH₃), 26.86 (CH₃), 27.63 (CH₃), 28.65 (CH₃), 33.45 (CH₃), 45.07 (3CH₂), 57.49 (C), 57.87 (CH), 62.29 (2CH), 63.08 (C), 170.61 (C=O), 172.42 (C=O), 178.45 (C=S).

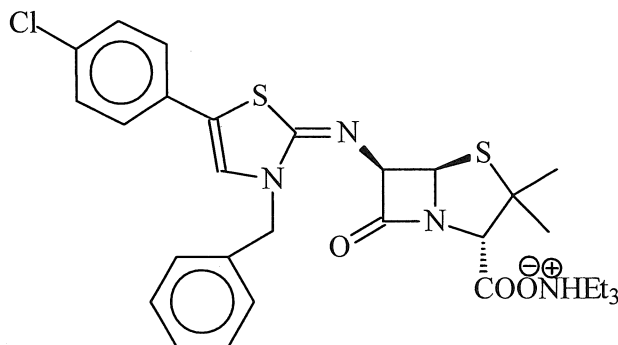
EI MS m/z (%): C₁₉H₃₆N₄O₃S₂, MA=432.63; 433.36 ([M+1]⁺, 10), 195.10 (30), 102.33 (100).

Elementel analiz: C₁₉H₃₆N₄O₃S₂ için;

Hesaplanan : C, 52.75; H, 8.39; N, 12.95.

Bulunan : C, 52.68; H, 8.51; N, 12.78.

2.2. *N,N*-Dietyl etanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (102)



97 Bileşiminin susuz etanoldeki çözeltisine 4-kloro fenaçil bromür (10 mmol) ve kuru sodyum asetat (200 mmol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 9 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen yağlı ham ürün üzerine soğuk su ilave edilmesi ile çöken katı süzüldü. Benzen ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.08 g, %78, e.n.: 59-60 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3412 (NH), 3279 (aromatik CH), 1728 (2C=O), 1585 (C=N), 1399 (C-S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.95 (m, 9H, 3CH₃), 1.13 (brs, 3H, CH₃), 1.35 (brs, 3H, CH₃), 1.76 (brs, 6H, 3CH₂), 3.88 (s, 2H, CH₂), 4.66 (s, 1H, CH), 4.99 (s, 1H, CH), 6.22 (s, 1H, CH), 7.00-8.10 (m, 10H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.08 (2CH₃), 44.71 (3CH₃), 48.69 (CH₂), 55.15(C), 67.71 (CH), 72.04 (2CH), arC: [116.21 (tiyazol C4), 127.88 (3CH), 128.97 (CH), 129.24 (2CH), 129.51 (2CH), 131.04 (tiyazol C4), 131.97 (C), 135.67 (C), 137.03 (CH), 139.12 (C), 169.04 (tiyazol C2), 171.79 (2C=O)].

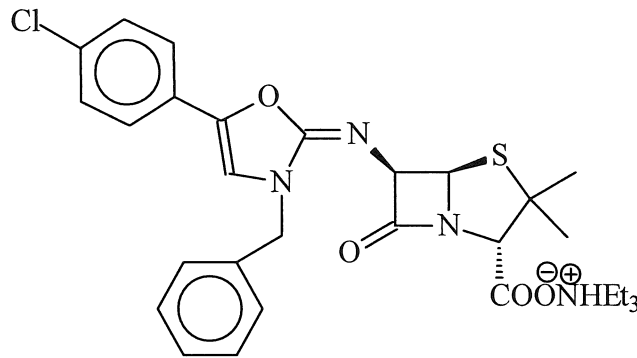
EI MS m/z (%): C₃₀H₃₇N₄O₃ClS₂ MA=601.22; 585.67 (100), 584.36 ([M+1-H₂O]⁺, 25), 571.55 (51).

Elementel analiz: C₃₀H₃₇N₄O₃ClS₂ için;

Hesaplanan : % C, 59.93; H, 6.20; N, 9.32.

Bulunan : % C, 59.89; H, 6.35; N, 9.37

2.3. *N,N*-Dietil etanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (103)



98 Bileşiminin (10 mmol) kuru DMF deki çözeltisine 4-kloro fenaçil bromür (10 mmol) ve kuru sodyum asetat (200 mmol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 9 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda, reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulmuş buzlu su içine döküldü. Çöken katı süzüldü ve bol miktarda su ile yıkandı. Elde edilen ham ürün etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.1 g, %85, e.n.: 110-111 °C.

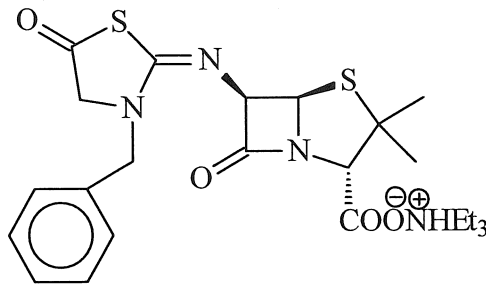
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3198 (NH), 3145 (aromatik CH), 1721 (C=O), 1710 (C=O), 1268 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.12-1.68 (m, 21H, 5CH₃+3CH₂), 3.82-4.18 (m, 6H, CH₂+4CH), 7.24 (brs, 9H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.79 (2CH₃), 25.11 (3CH₃), 43.49 (2CH₂), 51.18 (2CH₂), 61.20 (C), 63.03 (CH), 73.96 (2CH), arC: [127.03 (CH), 127.20 (CH), 127.61 (CH), 127.93 (CH), 128.75 (CH), 128.85 (CH), 128.96 (2CH), 129.08 (CH), 141.86 (ar C + oksazol C5), 156.67 (2C), 120.10 (oksalol C4), 158.82 (oksalol C2) 173.36 (C=O), 175.75 (C=O).

EI-MS: C₃₀H₃₇ClN₄O₄S, MA= 585.15; 624.24 (M+K, 10), 609.51 ([M+1+Na]⁺, 15), 604.23 ([M+1+H₂O]⁺, 80), 599.57 (100).

2.4. *N,N*-Dietiletanaminyum(2*S*,5*R*,6*R*)-6-{{3-benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden}amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (104)



97 Bileşiminin (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisine, etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru sodyum asetat (200 mmol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ortamdaki sodyum asetat süzülerek uzaklaştırıldı.

Süzüntüye dietil eter ilave edilmesi ile çöken ham ürün süzüldü ve aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim; 1.11 g %95, e.n: 100-101 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3405 (NH), 3170 (aromatik CH), 1719 (2C=O), 1634 (C=O), 1548 (C=N), 1279 (C-S).

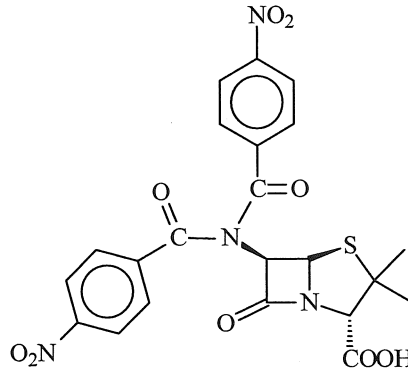
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.93-1.28 (m, 9H, 3CH₃), 1.56-1.86 (m, 6H, 2CH₃), 2.58 (d, 6H, 3CH₂, $J=8.0$ Hz+DMSO- d_6), 4.34 (brs, 5H, CH+2CH₂), 5.62 (brs, 2H, 2CH), 7.22 (brs, 5H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 10.42 (2CH₃), 24.67 (3CH₃), 43.41 (2CH₂), 45.91 (tiyazol C4+2CH₂), 51.07 (C), 65.15 (CH), 72.18 (2CH), arC: [127.18 (CH), 127.63 (CH), 127.87 (CH), 128.83 (2CH), 136.77 (C)], 141.53 (tiyazol C2), 176.23 (tiyazol C5+2C=O).

EI-MS: C₂₄H₃₄N₄O₄S₂, MA=506.68; 507.04 ([M+1]⁺, 51), 506.04 ([M]⁺, 25), 505.04 ([M-1]⁺, 100).

EI-MS: C₂₄H₃₄N₄O₄S₂, MA=506.68; 507.04 ([M+1]⁺, 51), 506.04 ([M]⁺, 25), 505.04 ([M-1]⁺, 100).

2.5. (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Dimetil-6,6-di(4-nitrobenzamido)-7-okso-4-tiya-1-aza-bisiklo[3,2,0] heptan-2-karboksilli asit (106)



(1.27 gram, 9,1 mmol) K₂CO₃ 12 mL aseton 14 ml su karışımı içinde çözüldü. -5°C'ye soğutulmuş (2 gram, 9,2 mmol) 6-apa'nın asetondaki çözeltisine ilave edilip 10 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı. Bu karışıma, (1.71 gram, 9,2 mmol) 4-nitrobenzoil klorürün asetondaki çözeltisi damla damla 3 saat içinde ilave edildi. Sıcaklık oda sıcaklığına yükseltildikten sonra karışıma su ilave edildi ve bu sıcaklıkta bir saat karıştırıldı. Etil asetat ile ilave edilip %10 luk HCl ile pH 3 yapıldı. Balon içeriği petrol

eteri ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen katı ürün petrol eteri ile yıkandı ve etilasetat:kloroform (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.57 g % 33, e.n: 165 °C.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3110 (aromatik CH), 1757, 1727 (4C=O), 1524 ve 1345 (NO_2), 1172 (C-O).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 1.43 (brs, 6H, 2 CH_3), 4.26 (s, 1H, CH), 4.35 (s, 1H, CH), 5.47 (s, 1H, CH), 8.13 (d, 4H, arH, $J=8.6$ Hz), 8.29 (d, 4H, arH, $J=8.6$ Hz).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 27.04 (CH_3), 33.90 (CH_3), 57.69 (CH), 58.38 (C), 69.37 (CH), 71.41 (CH), arC: [124.40 (2CH), 131.37 (2CH), 137.03 (2C), 150.68 (C=O), 161.96 (C=O), 166.50 (2C)], 171.00 (C=O), 172.70 (C=O).

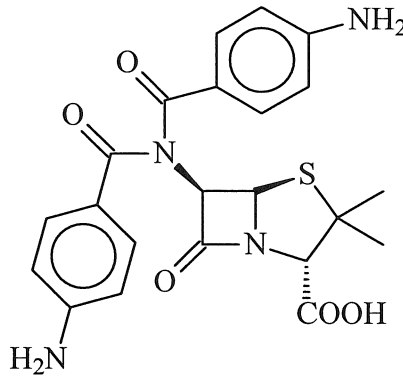
EI MS m/z (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$, MA=514.46; 496.38 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 35), 410.41 (100), 283.27 (65).

Elementel analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ için;

Hesaplanan : C, 51.36; H, 3.53; N, 10.89.

Bulunan : C, 51.01; H, 3.28; N, 10.77.

2.6. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[Bis(4-aminobenzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo [3.2.0]heptan-2-karboksilli asit (107)



(1,2 gram, K_2CO_3 , 8,6 mmol), 14 mL su ve 12 mL aseton içerisinde çözümlenerek, -5°C de, (2 gram, 9,2 mol) 6-apa üzerine ilave edildi. Bu sıcaklıkta 10 dakika karıştırıldıktan sonra, (1.71 gram, 9,2 mmol) 4-aminobenzoil klorür (108)'ün 3 mL asetondaki çözeltisi, 3 saat içerisinde reaksiyon karışımına damlatılarak ilave edildi. Balon içeriği 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra içerisine 12 mL su ilave edildi ve bir saat daha oda

sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, etil asetat ilave edildi ve %10 HCl çözeltisi ile pH:3 yapıldı. 3x50 ml etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz petrol eteri ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Etil asetat düşük basınç altında buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Ele geçen ürün kloroform ile yıkandı ve etil asetat ile kristallendirildi.

Verim: 2.31 g, %55, e.n: 213-214 °C.

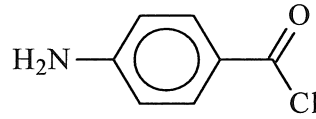
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3459 (O-H), 3381 ve 3361 (2NH₂), 1659,1635 ve 1622 (4C=O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.45 (brs, 6H, 2CH₃), 4,28 (s, 1H, CH), 4,37 (s, 1H, CH), 5.55 (s, 1H, CH), 6,53 (d, 4H, 2NH₂, *J*= 8,2 Hz, D₂O exch), 8,10 (d, 4H, ArH, *J*= 7,0 Hz), 8,31 (d, 4H, Ar H, *J*= 6,0 Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 26,30 (CH₃), 34,50 (CH₃), 57,70 (CH), 58,38 (C), 71,41 (2CH), arC: [124,43 (4CH), 131,40 (4CH), 137,11 (C), 150,70 (C), 153,84 (C), 161,96 (C)], 166,52 (C=O), 168,19 (C=O), 171,01 (C=O), 172,71 (C=O).

EI MS*m/z* (%): C₂₂H₂₂N₄O₅S, MA=454.13; 450.52 ([M-2H₂]⁺ 10), 410.41 (35), 244.29 (100).

2.7. 4-Aminobenzoil Klorür (108)



Yöntem 1: 4-Nitrobenzoil klorür (5 g, 26 mmol) 1-bütanolde çözününceye kadar yağ banyosunda ısıtıldı ve üzerine katalitik miktarda Pd/C ilave edildi. Geri kaynama başladığında %100 lük hidrazinhidrat (6.5 mL, 14,1 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon karışımı 40 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Katalizör Selit üzerinden süzülüp uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen vizkoz ürün üzerine bütilasetat- dietileter karışımı püskürtülüp soğukta bekletildi. Oluşan ham ürün hegzan ile yıkandı. Kloroform ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 3.81 g % 91, e.n: 167-170 °C.

Yöntem 2: Reaksiyon süresini kısaltabilmek için, aynı reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez cihazında 200 °C de 200 W dalga boyu ile 30 dakika ışınlandırıldı. Ancak bu şartlarda karbonil grubunun da büyük ölçüde indirgendiği görüldü. 108 Bileşiği % 33 verimle elde edilebildi.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3354, 3280 (NH_2), 3182 (aromatik CH), 1645 ($\text{C}=\text{O}$).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 5.92 (brs, 2H, NH_2 D_2O değişim), 6.50 (d, 2H, arH $J=8.20$ Hz), 7.61 (d, 2H, arH, $J=6.7$ Hz).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): arC: [113.31 (2CH), 117.38 (C), 131.97 (2CH), 153.70 (C)], 168.38 ($\text{C}=\text{O}$).

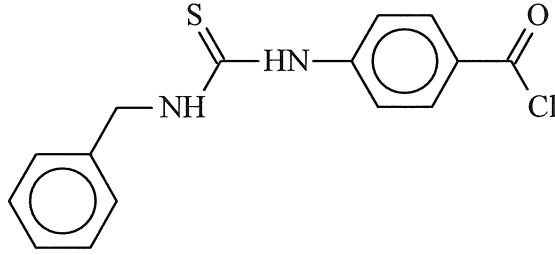
EI MS m/z (%): $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}$, MA= 155.58; 228.00 (100), 138.95 ($[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$ 55), 175.87 ($[\text{M}+2+\text{H}_2\text{O}]^+$ 45), 194.96 ($[\text{M}+\text{K}]^+$ 48),

Elementel analiz : $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}$ için

Hesaplanan : C, 54.04; H, 3.89; N, 9.00

Bulunan : C: 54.46, H: 4.01, N: 9.02

2.8. {(Benzilamino)karbonotioil}amino}benzoil klorür (110a)



107 Bileşğinin (1,5 gram, 9,6 mmol) etanoldeki çözeltisi, benzilizotiyosyanat (1,3 mL, 9,6 mmol) ile geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Balon içeriğinin soğukta bir gece bekletilmesi ile çöken katı süzöldü. Etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 2.05 g, % 70, e.n: 206-207 ^0C .

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3247 ve 3135 (NH), 3080 (aromatik CH), 1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1286 ($\text{C}=\text{S}$).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 4.72 (s, 2H, CH_2), 7.32 (brs, 5H, arH), 7.64 (d, 2H, arH, $J= 8,6$ Hz), 7.86 (d, 2H, arH, $J= 8.6$ Hz), 8,44 (s,1H, NH, D_2O değişim), 9.93 (s, 1H, NH, D_2O değişim).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 47.65 (CH_2), arC: [121.78 (CH), 127.72 (2CH), 128.18 (2CH), 129.05 (2CH), 130,72 (2CH), 139.21 (C), 144.33 (C), 144.44 (C)], 167.57 ($\text{C}=\text{O}$), 181.03 ($\text{C}=\text{S}$).

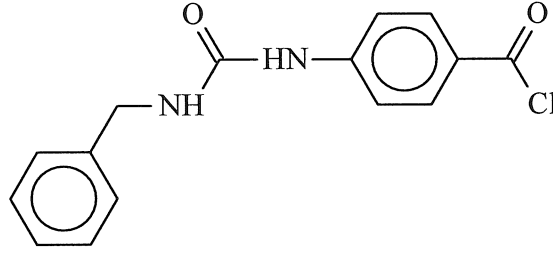
EI MS m/z (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$, MA=304.79; 305,15 ($[\text{M}+1]^+$, 15), 301,14 (20), 293,09 (15), 289,16 ($[\text{M}+2-\text{H}_2\text{O}]^+$ 20), 271,10 (100)

Elementel analiz: C₁₅H₁₃ClN₂O₂ için;

Hesaplanan : %: C: 59.11; H, 4.30; N, 9.19.

Bulunan : %: C: 59.50, H: 4.54; N, 9.44.

2.9. 4-{{(Benzilamino)karbonoil}amino}benzoil klorür (110b)



107 Bileşiminin (1.5 gram, 9.6 mmol) etanoldeki çözeltisi, benzilizosyanat (1.2 mL , 9.6 mmol) ile geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Balon içeriğinin soğukta bir gece bekletilmesi ile çöken katı süzüldü. Etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Reaksiyonun etanollü ortamda mikrodalga enerji ile tekrarlandı . Karışım kapalı sistemde 125°C, 150 watt ışınla 10 dakika ışınlandırıldı. Bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü.

DMF:su (1:1) ile kristallendirildi.

Verim: 1.22 g, % 44 (klasik yöntem için) (% 40 MW- 125 °C 150 W 10 dk.), e.n: 234-235 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3285 ve 3221 (NH), 3088 (aromatik CH), 1786 ve 1655 (C=O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.29 (brs, 2H, CH₂), 6.77 (s, 1H, NH, D₂O değişim), 7.29 (brs, 5H, ar H), 7,49 (d, 2H, ar H, *J*= 8.2 Hz), 7.80 (d, 2H, ar H, *J*= 8.4 Hz), 8.98 (s, 1H, NH, D₂O değişim).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 43.25 (CH₂), arC: [117.43 (2CH), 123.53 (C), 127.55 (2CH), 127.79 (2CH), 129.06(CH), 131.21 (2CH), 140.57 (C), 145.20 (C)], 155.50 (C=O), 167.84 (C=O).

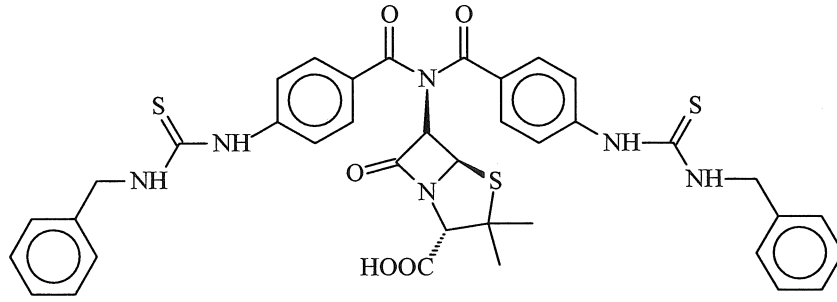
EI MS *m/z* (%): C₁₅H₁₃ClN₂O₂, MA=288.73; 349.11 (19), 329,16 ([M+2+K]⁺, 19), 321,11 (90), 315,01 (71), 305,09 ([M-1+H₂O]⁺, 14), 301.08 (33), 293,03 (43), 271,05 ([M+1-H₂O]⁺, 100).

Elementel analiz: C₁₅H₁₃ClN₂O₂ için;

Hesaplanan : C, 62.40; H, 4.54; N, 9.70.

Bulunan : C, 62.78, H: 4.58, N: 11.04.

2.10. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[Bis(4-[(benzilamino)karbonotioil]amino)benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksillasit (111a)



K_2CO_3 (0.6 gram, 4,3 mmol) 8 mL su ve 6 mL aseton karışımında çözülüp $-5\text{ }^\circ\text{C}$ ye soğutuldu ve 0,6 g. (0,6 g, 4,3 mol) 6-apa üzerine ilave edildi. Bu sıcaklıkta 10 dk. karıştırıldıktan sonra, (0,6 gram, 4,3 mmol) 110a bileşiğinin asetondaki çözeltisi damla damla reaksiyon karışımına 3 saatlik süre içerisinde ilave edildi. 13 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra içerisine 12 mL su ilave edildi, bir saat daha karıştırıldıktan sonra, etil asetat ilave edildi ve %10 HCl çözeltisi ile pH:3 yapıldı. 3x50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz petrol eteri ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Etil asetat düşük basınç altında buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün petrol eteri ile yıkandı. Etilasetat:*n*-hegzan (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.90 g, % 43, e.n: 184-185 $^\circ\text{C}$.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3317, 3250,3180 (4NH), 3064 (aromatik CH), 1668 (2C=O), 1605 (2C=O), 1297, 1263 (2C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.47 (s, 3H, CH_3), 2.54 (s, CH_3 +DMSO- d_6), 4.73 (d, 7H, 3CH +2 CH_2 , $J=8.0$ Hz), 7.20-7.36 (m, 18H, arH), 8.62 (brs, 2H, NH, D_2O değişim), 9.49 (brs, 2H, NH, D_2O değişim).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 26.35 (CH_3), 33.22 (CH_3), 46.90 (CH_2), 47.46 (CH_2), 57.08 (CH), 65.20 (C), 68.72 (CH), 70.73 (CH), arC: [126.52 (3CH), 126.83 (CH), 127.22 (5CH), 127.45 (CH), 128.10 (5CH), 128.39 (3CH), 139.07 (4C), 139.36 (C), 153.11(C)], 159.62 (C=O), 161.23 (C=O), 164,28 (C=O), 170.62 (C=O), 174.33 (C=S), 182,62 (C=S).

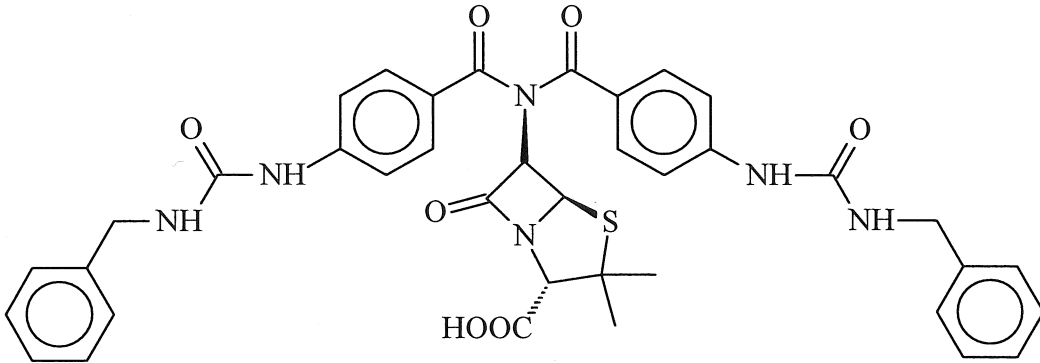
EI MS m/z (%): $C_{38}H_{37}N_5O_5S_3$, MA= 752.92; 751,06 ($[M-1]^+$, 10), 707.39 (12), 567.04 (73), 501.08 (100).

Elementel analiz: $C_{39}H_{36}N_6O_5S_3$ için;

Hesaplanan : C:60.62; H, 4.82; N, 11.16.

Bulunan : C:60.57, H: 4.83, N: 11.29.

2.11. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[Bis(4-[(benzilamino)karbonil]amino)benzoil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asit (111b)



K_2CO_3 (1,27 gram, 9,2 mmol), 14 mL su ve 12 mL aseton karışımında çözülüp $-5^{\circ}C$ ye soğutuldu ve (2 gram, 9,2 mol) 6-apa üzerine ilave edildi. Bu sıcaklıkta 10 dk. karıştırıldıktan sonra, (5,29 gram, 18,4 mmol) 110b bileşiğinin asetondaki çözeltisi damla damla reaksiyon karışımına 3 saatlik süre içerisinde ilave edildi. 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra içerisine 28 mL su ilave edildi, bir saat daha karıştırıldıktan sonra, etil asetat ilave edildi ve %10 HCl çözeltisi ile pH:3 yapıldı. 3x50 mL etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz petrol eteri ile yıkandı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Etil asetat düşük basınç altında buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün etil asetat-petrol eteri ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.46 g, % 22, e.n: 69-70 $^{\circ}C$

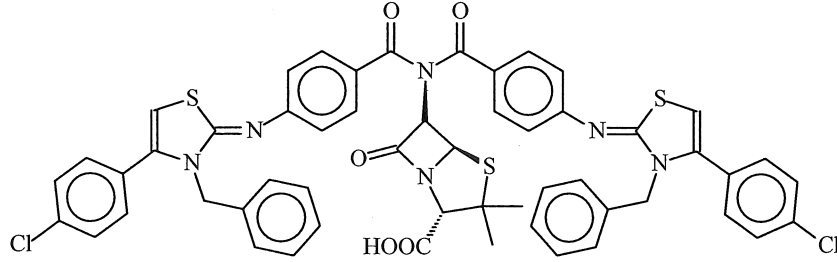
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3287 (4 NH), 3064 (aromatik CH), 1661 (3C=O), 1637 (3C=O).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, CH_3 + DMSO), 4.24 (d, 2H, CH_2 , $J=5.9$ Hz), 4.31 (d, 3H, $CH+CH_2$, $J=5.76$ Hz), 6.85 (brs, 2H, 2CH), 7.21-7.36 (m, 10H, ArH), 7.51 (t, 4H, ar-H, $J=8.6$ Hz), 7.81 (t, 4H, ArH, $J=8.6$ Hz), 8.94 (s, H, NH D_2O değişim), 9.03 (s, 2H, 2NH, D_2O değişim), 10.00 (s, H, NH, D_2O değişim), 12.57 (brs, H, OH, D_2O değişim).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 29.00 (2 CH_3), 42.70 (2 CH_2), 53.32 (CH), 55.60 (C), 64.98 (2CH), arC: [116.63 (4CH), 122.88 (2C), 126.41 (2CH), 126.73 (2CH), 126.89 (3CH), 127.11 (3CH), 128.02 (2CH), 130.44 (2CH), 140.05 (C), 140.10 (C), 144.72 (2C)], 154.63 (2C=O), 158.74 (2C=O), 166.02 (C=O), 167.09 (C=O).

EI MS m/z (%): $C_{38}H_{36}N_6O_7S$, MA=720.24; 737,39 ($[M-1+H_2O]^+$, 13), 721,39 ($[M+1]^+$, 22), 707,38 (25), 663,36 (32), 619,34 (39), 567,04 (100), 531,29 (48).

2.12. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[Bis(4-{3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden} amino)benzilamino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asid (112)



Yuvarlak dipli bir balon içinde buz banyosuna yerleştirilmiş 6-apa'nın (0.54 gram, (2,5 mmol) üzerine aseton/su (3mL/4mL) içerisinde çözülmüş K_2CO_3 (0.38 gram, 2.75 mmol) ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 113 bileşiğinin (1.25 gram 2.75 mmol) aseton içerisindeki çözeltisi damla damla 2 saatlik süre içinde ilave edildi. İlave bittikten sonra karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra su ilave edilerek 1 saat daha karıştırıldı. Etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 , üzerinden kurutulup çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ele geçen yağlı madde aseton: dietil eter (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim 1.45 g, % 57, e.n.: 165-166 °C.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3126 (aromatik CH), 1795 (C=O), 1730 (C=O), 1674, (2C=O), 1492 (2C=N).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.73(s, 2CH₃+DMSO- d_6), 3.34 (s, 4H, 2CH₂+D₂O), 4.76 (s, 2H, 2CH), 5.12 (s, 1H, CH), 5.71 (s, 1H, CH), 6.49 (s, 1H, CH), 7.01-7.22 (m, 3H, arH), 7.24-7.38 (m, 13H, Ar-H), 7.47 (brs, 1H, arH), 7.67 (d, 4H, arH, $J= 8.2$ Hz), 7.89 (d, 4H, arH, $J= 7.6$ Hz), 7.99 (s, 1H, arH), 12.69 (brs, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 21.52 (CH₃), 28.56 (CH₃), 47.84 (CH₂), 48.76 (CH₂), 57.44 (CH), 60.84 (C), 68.82 (2CH), arC: [121.57 (tiyazol C5+ CH), 121.88 (CH), 126.08 (2C), 127.75 (CH), 127.68 (2CH), 127.82 (2CH), 128.22 (2CH), 129.70 (2CH), 129.27 (2CH), 129.87 (2CH), 129.99 (CH), 130.29 (2C), 130.87 (2CH), 130.67 (2CH), 131.00 (2CH), 131.62 (CH), 131.98 (2CH), 131.04 (2CH), 134.61 (2C), 136.86 (C), 139.26 (2C), 144.44 (3C)], 158.00 (tiyazol C4), 161.20 (tiyazol C2) 167.72 (2C=O), 181.16 (2C=O).

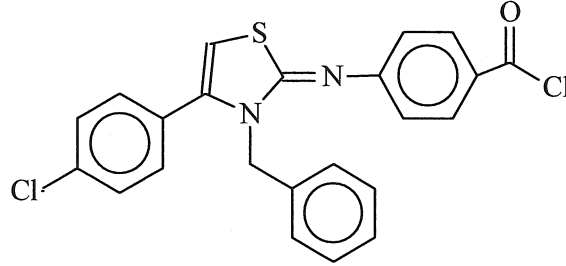
EI MS m/z (%): $C_{54}H_{42}Cl_2N_6O_5S_3$, MA= 1022.18; 572.98 (100), 421.00 (72).

Elementel analiz: $C_{54}H_{42}Cl_2N_6O_5S_3$ için;

Hesaplanan : % C, 63.46; H, 4.14; N, 8.22.

Bulunan : % C, 63.50; H, 4.13; N, 8.18.

2.13. 4-{{3-Benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-ilidin}amino}benzoil klorür (113)



4-Kloro fenaçil bromür (10 mmol) ve kuru sodyum asetat (200 mmol), 110a bileşiğinin susuz etanoldeki çözeltisine ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında 125 °C, 150 W, 55 dakika ışınılandırıldı. Süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve etanol düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen ham ürün üzerine buzlu su ilave edildi. Çöken katı süzüldü, aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim 1.26 g., 85 %, en.: 240-241 °C.

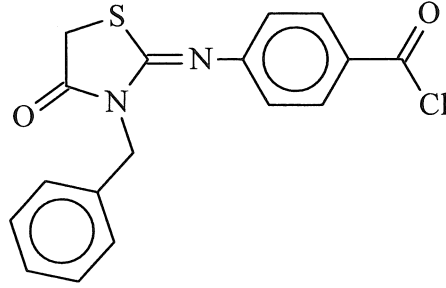
IR (ν max/cm⁻¹): 3065 (aromatik CH), 1674 (C=O), 1422 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.09 (s, 2H, CH₂), 6.42 (s, 1H, CH), 7.00-7.05 (m, 4H, arH), 7.27 (t, 3H, arH, *J*= 7.2 Hz), 7.35 (d, 2H, arH, *J*=8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, arH, *J*=8.4 Hz), 7.89 (d, 2H, arH, *J*=8.8 Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 48.27 (CH₂), 98.29 (tiyazol C5), arC: [121.25 (2CH), 126.86 (2CH), 127.60 (CH), 128.94 (CH), 129.19 (2CH), 130.08 (CH), 131.02 (2CH), 131.51 (2CH), 134.55 (C), 137.40 (2C), 138.99 (tiyazol C4+C), 155.05 (C)], 159.89 (tiyazol C2), 167.73 (C=O).

EI MS*m/z* (%): C₂₃H₁₆Cl₂N₂OS, MA= 439.36; 461.30 ([M-1+Na]⁺, 50), 457.33 ([M+H₂O]⁺, 60), 443.32 (100), 437.22 ([M-2]⁺, 50), 417.28 ([M- H₂O]⁺, 50).

2.14. 4-{{3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin}amino}benzoil klorür (114)



110a Bileşiminin (0.30 gram, 10 mmol) susuz etanol içerisindeki çözeltisine etil bromoasetat (0.11 mL, 10 mmol) ve kuru sodyum asetat (200 mmol), ilave edildi ve karışım 14 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda etanol düşük basınç altında buharlaştırılarak uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün üzerine buzlu su ilave edildi. Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.23 g, 65 %, En.: 189-200 °C.

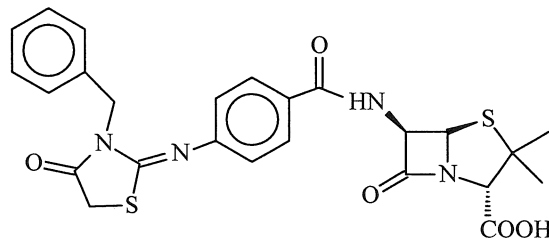
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3065 (aromatik CH), 1712 (C=O), 1674 (C=O), 1510 (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.10 (s, 2H, CH₂), 4.94 (s, 2H, CH₂), 6.76 (d, 2H, arH, $J=7.8$ Hz) 7.34 (m, 5H, arH), 7.81 (d, 2H, arH, $J=8.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 45.67 (tiyazol C5), 46.29 (CH₂), arC: [127.19 (CH), 127.56 (CH), 127.91 (CH), 128.10 (CH), 128.35 (CH), 128.63 (CH), 128.74 (CH), 128.79 (CH), 128.81 (CH), 136.34 (C), 136.74 (C), 139.78 (C)], 158.84 (tiyazol C2), 171.75 (C=O), 172.23 (tiyazol C4).

EI MS m/z (%): C₁₇H₁₃ClN₂O₂S, MA=344.82; 367 ([M+Na]⁺, 10), 355 (100), 362 ([M+H₂O]⁺, 10), 344 ([M]⁺, 10) 340.83 (20).

2.15. (2S,5R,6R)-6-[(4-{{3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden}amino} benzoil) amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asid (115)



Yuvarlak dipli bir balon içinde buz banyosuna yerleştirilmiş 6-apa'nın (0.54 gram, 2,5 mmol) üzerine aseton/su (3mL/4mL) içerisinde çözülmüş K_2CO_3 (0.38 gram, 2.75 mmol) ilave edilerek 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra 114 bileşiğinin (0.99 gram, 2,75 mmol) aseton içerisindeki çözeltisi damla damla 2 saatlik süre içinde ilave edildi. İlave bittikten sonra karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra su ilave edilerek 1 saat daha karıştırıldı. Etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 , üzerinden kurutulup çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ele geçen yağlı ürün aseton: dietil eter (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.75 g, % 57, e.n.: 179-180 °C.

FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3191 (NH), 3116 (aromatik CH), 1687 (4C=O), 1495 (C=N).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 4.01 (s, 3H, CH+ CH_2), 4.96 (s, 4H, 2CH+ CH_2), 6.98 (brs, 2H, arH), 7.28 (brs, 5H, arH), 8,78 (s, 2H, arH+NH), 12.98 (brs, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 24.13 (CH_3), 29.51 (CH_3), 32.22 (tiyazol C5), 50.65 (CH_2), 54.15 (CH_2), 55.29 (CH), 57.21 (C), 58.88 (CH), 67.13 (CH), arC: [126.75 (2CH), 127.06 (CH), 127.45 (CH), 127.53 (CH), 127.82 (CH), 127.95 (CH), 128.05 (CH), 128.16 (CH), 135.81 (C), 139.14 (C), 158.01 (C)], 159.89 (tiyazol C2), 169.54 (C=O), 170.27 (C=O), 171.53 (C=O), 198.77 (tiyazol C4).

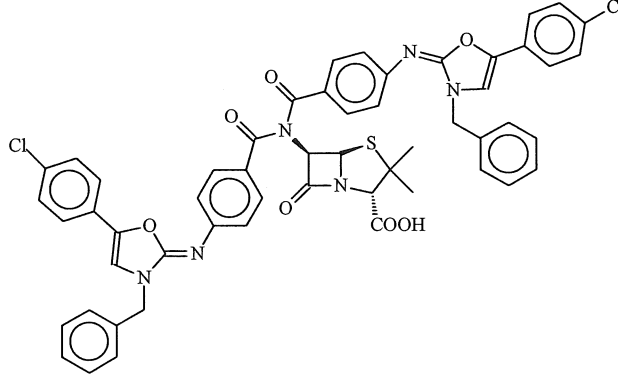
EI MS m/z (%): $C_{25}H_{24}N_4O_6S_2$, MA= 524.10; 561.38 ($[M-2+K]^+$, 51), 545.39 ($[M-2+Na]^+$, 45), 540.44 ($[M-2+H_2O]^+$, 31), 526.46 ($[M+2]^+$, 53), 487.35 (100).

Elemental analysis: $C_{25}H_{24}N_4O_6S_2$ için;

Hesaplanan : % C, 57.24; H, 4.61; N, 10.68.

Bulunan : % C, 57.13; H, 4.61; N, 11.01.

2.16. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(4-[[3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden] amino]benzoil)(4-[[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden] amino]benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0] heptan-2-karboksilli asid (116)



111b Bileşiğinin (10 mmol) DMF çözültisine 4-klorofenaçil bromür (0.72 gram, 10 mmol) ve kuru sodyum asetat (200 mmol) ilave edildi ve karışım 60 °C'de 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, buzlu su ilave edildi ve karışım bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzülerek alındı. Ele geçen beyaz katı ürün DMF:su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim 0.71 g, 70 %, e.n.: 170-171 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3032 (aromatik CH), 1744 ve 1692 (4C=O), 1494 (2C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.53(s, 3H, CH₃+DMSO-*d*₆), 4.26 (brs, 2H, CH₂), 4.33 (brs, 2H, CH₂+CH), 5.49 (s, 3H, 3CH), 5.82 (s, 1H, CH), 7.21-7.25 (m, 10H, arH.), 7.50 (d, 2H, arH, *J*= 8.6 Hz), 7.64 (d, 5H, arH, *J*= 8.4 Hz), 7.81 (d, 2H, arH, *J*= 8.6 Hz), 7.91 (d, 2H, arH, *J*= 8.6 Hz), 7.98 (d, 2H, arH, *J*= 8.5 Hz), 8.03 (d, 5H, arH, *J*= 8.4 Hz), 9.16 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 21.08 (2CH₃), 43.29 (CH₂), 43.42 (CH₂), 62.79 (CH), 67.06 (C), 68.22 (CH), 88.75 (CH), 117.33 (oksazol C4), arC: [117.53 (CH), 121.75 (C), 125.63 (C), 127.13 (2CH), 127.45 (2CH), 127.61 (2CH), 127.69 (2CH), 127.83 (2CH), 128.73 (2CH), 129.00 (2CH), 129.26 (CH), 129.73 (2CH), 129.76 (2CH), 130.39 (2CH), 130.44 (2CH), 130.81 (CH), 131.12 (CH), 131,34 (CH), 133.23 (C), 139.52 (C), 140.72 (C), 140.78 (C), 141.27 (C), 144.37 (C), 145.31 (C), 146.22 (C), 155.48 (C), 155.55 (C)], 159.46 (oksazol C5), 165.64 (oksazol C2), 167.95 (C=O), 170.55 (C=O), 192.67 (C=O), 192.91 (C=O).

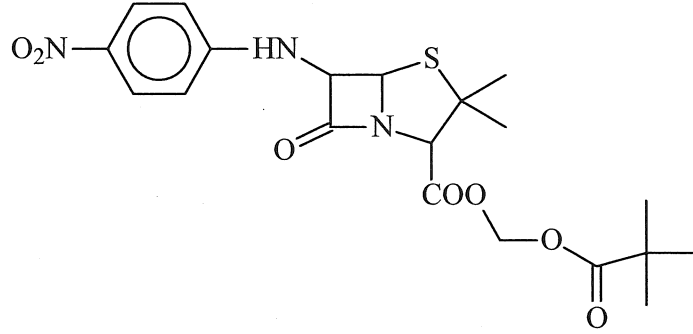
EI MS*m/z* (%): C₅₄H₄₂Cl₂N₆O₇S, MA= 989.54; 991.16 ([M+2]⁺, 10), 857.45 (45), 685.48 (100), 440.75 (35).

Elementel analiz: : C₅₄H₄₂Cl₂N₆O₇S için;

Hesaplanan : % C, 65.52; H, 4.28; N, 8.49.

Bulunan : % C, 65.50; H, 4.29; N, 8.41.

2.17. [(2,2-Dimetilpropanoil)oksi]metil (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-6-[(4-nitrofenil) amino]-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat (118)



117 Bileşiği (1 gram, 2,2 mmol) 1,7 mL DMF içerisinde çözülerek -5°C ye soğutuldu. Üzerine (0,62 mL 2,2 mmol) trietilamin ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Bu karışıma, (0,90 g, 2,2 mmol) 4-bromonitrobenzen'in diklorometan'daki çözeltisi damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra, sıcaklık oda sıcaklığına yükseltildi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ortama su ilave edilip 3x50 mL diklormetan ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen yağlı ürün etilasetat-*n*-hegzan (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim:0.33 g, % 33, e.n: 114-115 °C.

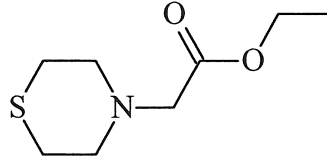
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3372 (NH), 1747 ve 1659 (3C=O), 1509, 1324 (NO₂), 1354 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1,12-1,46 (m,15H, 5CH₃), 3.25 (brs, 2H, CH₂+DMSO-*d*₆), 5.25 (s, 1H, CH), 5,61 (s, 1H, CH), 5,90 (d, 1H, CH, *J*= 5,8 Hz), 7,78 (s, 2H, arH), 8,10 (s, 2H, arH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 7,87 (2CH₃), 27,18 (2CH₃), 28,43 (CH₃), 46,12 (C), 52,74 (CH₂), 59,39 (C), 70,02 (CH), 73,05 (2CH), arC: [125,98 (2CH), 130,04 (C), 133,49 (2CH), 147,42 (C)], 165,61 (2C=O), 168,81 (C=O).

EI MS m/z (%): $C_{20}H_{25}N_3O_7S$, MA=451.49; 531,38 (65), 526,42 (38), 517,36 (37), 501,37(38), 487,35 ($[M-2+K]^+$, 74), 473,34 ($[M+Na]^+$, 37), 457,37 (37), 443,33 (100), 429,31 (37), 413,31 (37).

2.18. Etil tiyomorfolin-4-ilasetat (122)



Tiyomorfolin (10 mmol) ve trietil amin (10 mmol) tetrahidrofuran içerisinde $-5^{\circ}C$ 'de 15 dakika karıştırıldı. Aynı sıcaklıkta karışıma etil bromoasetat (10 mmol) 30 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra sıcaklık yavaş bir şekilde $60^{\circ}C$ ' ye yükseltildi ve karışım 24 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışımdaki tuz süzülerek ayrıldı. Süzüntü alınarak çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen yağimsı ürün metanolde çözülerek, metanol:etil asetat (70:30) karışımında üzerine silikajel emdirilmiş ince tabakada yürütüldü. Sonra UV ışık altında belirlenen yerler kazındı, etanolde çözülüp süzüldü. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak vizkoz bir ürün elde edildi.

Verim: 8.62 g., % 88

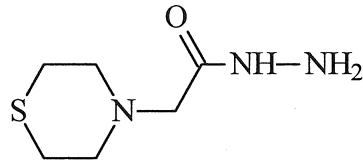
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 1732 (C=O), 1243 (C-O)

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (t, 3H, CH_3 , $J=7.2$ Hz), 2.56 (t, 4H, $2CH_2$, $J=4.8$ Hz), 2.76 (t, 4H, $2CH_2$, $J=4.8$ Hz), 3.25 (s, 2H, CH_2), 4.07 (q, 2H, OCH_2 , $J=7.2$ Hz)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.60 (CH_3), 27.66 ($2CH_2$), 47.60 (CH_2), 53.97 ($2CH_2$), 67.48 (OCH_2), 170.57 (C=O)

EI MS m/z (%): $C_8H_{15}NO_2S$, MA=189.27, 104.05 ($[M]^+-CH_3$, - CH_2COOC- , 31), 174.14 ($[M]^+-CH$) 100, 242.09 (23), 348.11 (41).

2.19. 2-Tiyomorfolin-4-ilasetohidrazid (123)



122 bileşiminin (1.0 g, 10 mmol) etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat ile (0.60 mL, 25 mmol) geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.46 g, % 50, e.n.: 102-103 °C.

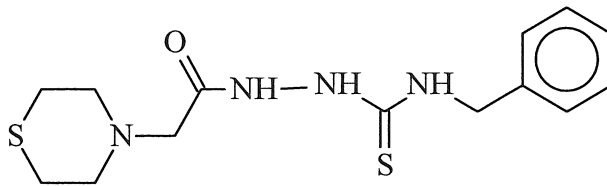
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3316, 3289 (NH_2), 3212 (NH), 1644 ($\text{C}=\text{O}$)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51 (brs, 4H, $2\text{CH}_2+\text{DMSO-}d_6$), 2.93 (s, 2H, CH_2), 3.40 (brs, 4H, 2CH_2), 4.22 (brs, 2H, NH_2 , D_2O değişim), 8.91 (s, H, NH , D_2O değişim)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.48 (2CH_2), 55.00 (2CH_2), 61.04 (CH_2), 168.72 ($\text{C}=\text{O}$)

EI MS m/z (%): $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$, $\text{MA}=175.25$, 216.21 ($[\text{M}+\text{K}+2\text{H}]^+$, 100), 159.07 (38), 142.05 (65).

2.20. N-Benzil-2-(tiyomorfolin-4-ilasetil)hidrazinkarbotiyoamid (124)



123 bileşiminin (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisine benzilzotiyosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bir gece buzdolabında bekletilmekle çöken katı süzüldü, etilasetat:hegzan (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.14 g., % 62, e.n.: 161-162 °C.

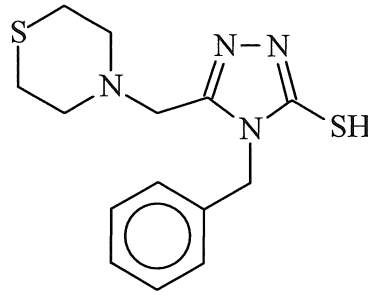
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3229(3NH), 3088 (aromatik CH), 1673 ($\text{C}=\text{O}$), 1288 ($\text{C}=\text{S}$)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.62 (brs, 4H, 2CH₂), 2.70 (brs, 4H, 2CH₂), 3.04 (s, 2H, CH₂), 4.72 (d, 2H, CH₂, $J= 8.0$ Hz), 7.20-7.32 (m, 5H, arH), 8.36 (brs, 1H, NH, D₂O değişim), 9.30 (brs, 1H, NH, D₂O değişim), 9.70 (brs, 1H, NH, D₂O değişim)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.42 (2CH₂), 47.17 (CH₂), 54.98 (2CH₂), 61.01 (CH₂), arC: [127.08 (CH), 127.48 (CH), 128.51 (2CH), 139.69 (C)], 169.01 (C=O), 182.04 (C=S)

EI MS m/z (%): C₁₄H₂₀N₄OS₂, MA= 324.46, 363.21 ([M+K]⁺, 10), 347.30 ([M+Na]⁺, 15)326.23 ([M+2]⁺, 10), 325.28 ([M+1]⁺, 57), 323.27 ([M-1]⁺, 10), 305.16 ([M-1-H₂O]⁺, 11).

2.21. 4-Benzil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (125)



124 Bileşiği (0.92g., 10 mmol)'nin 50mL etanol ve 50 mL sudaki çözeltilisine 2N NaOH (10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu sistem 3 saat altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım %37'lik HCl (0,8 mL) çözeltilisi ile pH 3-4 aralığına kadar asitlendirildi. Çöken katı süzöldü ve etanol:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: % 98. e.n: 194-195 °C.

FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3087,3033 (aromatik CH), 2831 (SH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.31 (s, 4H, 2CH₂), 2.50 (s, 2H, CH₂+DMSO- d_6), 3.41 (s, 4H, 2CH₂), 5.29 (s, 2H, CH₂), 7.20 (d, 2H, arH, $J= 7.2$ Hz), 7.28 (d, 1H, arH, $J=6.8$ Hz), 7.34 (t, 2H, arH, $J= 7.2$ Hz), 13.8 (brs, 1H, SH, D₂O değişim)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.12 (2 CH₂), 46.69 (CH₂), 53.20 (CH₂), 54.45 (2 CH₂), arC: [127.24 (2CH), 127.78 (CH), 128.86 (2CH), 136.61 (C), 149.58 (triazol C5)], 149.58 (triazol C5), 168.73 (triazol C3).

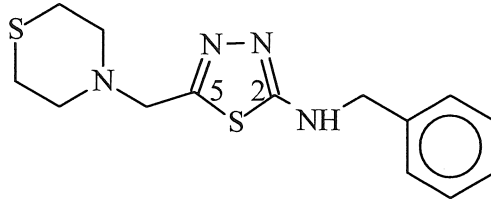
EI MS m/z (%): $C_{14}H_{18}N_4S_2$, MA=306.45, 329.31 ($[M+Na]^+$, 10), 323.27 ($[M-1+H_2O]^+$, 15), 308.24 ($[M+2]^+$, 25), 307.30 ($[M+1]^+$, 100),

Elementel analiz: $C_{14}H_{18}N_4S_2$ için;

Hesaplanan : C: 54.87; H: 5.92; N: 18.28.

Bulunan : C: 54.86; H: 5.99; N: 18.31.

2.22. *N*-Benzil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (126)



Buz banyosuna yerleştirilmiş *N*-benzil-2-(tiyomorfolin-4-ilasetil)hidrazinkarbo tiyoamid (124) (10 mmol) üzerine derişik sülfirik asit (28 mL) damla damla ve karıştırarak ilave edildi ve karışım buz banyosunda 10 dakika karıştırıldıktan sonra 2 saat da oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışım buzlu suya dökülerek amonyak çözeltisi ile nötrleştirildi. Oluşan katı süzülerek kurutuldu ve metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.92g, % 97. e.n: 70-71 °C.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3067 (NH), 3033 (aromatik CH), 1287 (C-S)

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.65 (brs, 4H, 2CH₂), 2.66 (brs, 4H, 2CH₂), 2.90 (brs, 2H, CH₂), 4.23 (s, 2H, CH₂), 7.26-7.38 (m, 5H, arH), 9.68 (brs, 1H, NH, D₂O değişim)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.50 (2CH₂), 54.28 (CH₂), 54.67 (2CH₂), 61.39 (CH₂), 127.08 (CH), 127.17 (CH), 127.40 (CH), 127.81 (CH), 127.94 (CH), 141.21 (C), 160.56 (tiyazol C2), 176.40 (tiyazol C5).

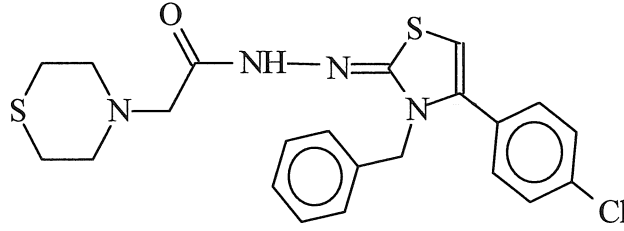
EI MS m/z (%): $C_{14}H_{18}N_4S_2$, MA=306.45, 345.28 ($[M+K]^+$, 39), 324.28 ($[M+H_2O]^+$, 15), 323.40 ($[M-1+H_2O]^+$, 100), 305.35 ($[M-1]^+$, 10).

Elementel analiz: $C_{14}H_{18}N_4S_2$ için;

Hesaplanan : C: 54.87; H: 5.92; N: 18.28.

Bulunan : C: 54.89; H: 5.95; N: 18.23.

2.23. *N'*-[3-Benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-tiyomorfolin-4-ilasetohidrazid (127)



124 bileşiminin (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi, 4-klorofenaçil bromür ile (10 mmol) sodyum asetat (50 mmol) varlığında nemden korunarak geri soğutucu altında 18 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra karışıma soğuk su ilave edildi. Oluşan katı ürün süzülerek alındı ve etilasetat:*n*-hegzan (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.56 g., % 40, e.n.: 119-120 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3214 (NH), 3058, 3024 (arH), 1625 (C=O)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.51 (s, 4H, 2CH₂), 2.59 (s, 4H, 2CH₂), 3.60 (s, 2H, CH₂), 4.36 (s, 2H, CH₂), 7.25-7.27 (m, 2H, 2CH), 7.28-7.31 (m, 6H, ArH), 8.12 (t, 2H, 2CH, $J=4.0$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.54 (2CH₂), 46.49 (CH₂), 52.53 (CH₂), 54.28 (2CH₂), arC: [127.58 (2CH+ tiyazol C5), 127.81 (3CH), 128.80 (3CH), 129.90 (CH), 139.25 (2C + tiyazol C4)], 157.16(C=O), 164.35 (tiyazol C2)

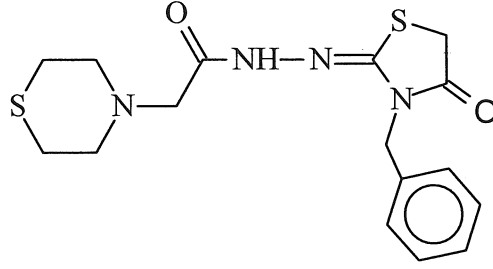
EI MS m/z (%): C₂₂H₂₃ClN₄OS₂, MA=459.02, 478.35 ([M+1+H₂O]⁺, 10), 455.39 (18), 443.31 ([M+2- H₂O]⁺, 15), 365.29 (36), 153.12 (100).

Elementel analiz: C₂₂H₂₃ClN₄OS₂ için;

Hesaplanan : C: 57.56; H: 5.05; N: 12.21

Bulunan : C: 57.55; H: 5.05; N: 12.28.

2.24. N'-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-2-tiyomorfolin-4-ilaseto hidrazid (128)



124 bileşiğinin (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi, etilbromoasetat ile (10 mmol) nemden korunarak kuru sodyum asetat (50 mmol) varlığında geri soğutucu altında 18 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra balona soğuk su ilave edilmesi ile çöken katı üzümlere alındı ve etilasetat:*n*-hegzan (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.84 g, % 75, e.n.: 174 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3209 (NH), 3032,2979 (aromatik CH), 1726, 1696 (2C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50 (s, 4H, 2CH₂), 2.65 (s, 4H, 2CH₂), 3.06 (s, 2, CH₂), 4.14 (s, 2H, CH₂), 4.84 (s, 2H, CH₂), 7.27-7.37 (m, 5H, arH), 10.08 (brs, 1H, NH, D₂O değişim).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.70 (2CH₂), 33.14 (tiyazol C5), 45.93 (CH₂), 54.94 (2CH₂), 61.27 (CH₂), arC: [127.97 (CH), 128.23 (2CH), 128.85 (2CH), 136.54 (C)], 158.84 (tiyazol C2), 165.64 (C=O), 171.92 (tiyazol C4).

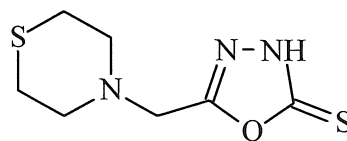
EI MS m/z (%): C₁₆H₂₀N₄O₂S₂, MA=364.48; 366.35 ([M+2]⁺, 10), 365.29 ([M+1]⁺, 47), 116.21 (100).

Elementel analiz: C₁₆H₂₀N₄O₂S₂ için;

Hesaplanan : C: 52.72; H: 5.53; N: 15.37.

Bulunan : C: 52.59; H: 5.45; N: 15.31.

2.25. 5-(Tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tion (129)



123 Bileşiğinin (10 mmol) 50 mL H₂O ve 50 mL etanol çözeltisine CS₂ (20 mmol) ve KOH (10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 15 saat kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı asetik asit çözeltisi ile nötrleştirildi. Oluşan çökelek süzülüp su ile yıkandı ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim:0.66g, % 53, e.n. 203-204 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3013 (NH), 1540 (C=N), 1286 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.50 (s, 4H, 2CH₂), 2.60 (s, 4H, 2CH₂), 3.70 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 27.49 (2CH₂), 52.47 (CH₂), 54.17 (2CH₂), 161.22 (oksadiazol C5), 178.46 (oksadiazol C2)

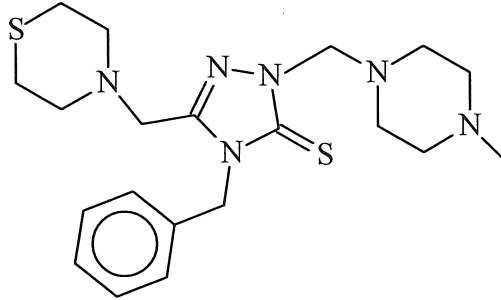
EI MS *m/z* (%): C₇H₁₁N₃OS₂, MA= 217.31; 216.21 ([M-1]⁺,100), 238.09 ([M-2+Na]⁺ 10), 159.07 (10), 116.15 (25).

Elemental analiz: C₇H₁₁N₃OS₂ için;

Hesaplanan : C: 38.69; H: 5.10, N: 19.34.

Bulunan : C: 38.42; H: 5.29; N: 19.61.

2.26. 4-Benzil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazole-3-tion (130)



125 Bileşiği (10 mmol)'nin tetrahidrofuran içindeki çözeltisine metil piperazin (10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (%37, 1.55 mL) varlığında oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağmsı ürün üzerine *n*-bütilasetat:dietileter (1:2) ilave edilip soğukta bekletilmesi ile ele geçen katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.04g., % 74, e.n: 150-151 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3058 (aromatik CH), 1288 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.11 (brs, 32H, CH_3), 2.31 (d, 4H, 2CH_2 $J=2.8$ Hz), 2.50 (brs, 2CH_2 + DMSO- d_6), 2.68 (s, 2H, CH_2), 3.83 (brs, 3CH_2 + H_2O), 3.45 (s, 2H, CH_2), 5.07 (s, 2H, CH_2), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.18-7.37 (m, 5H, ArH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.34 (CH_2), 46.48 (CH_3), 47.99 (CH_2), 50.48 (2CH_2), 53.28 (CH_2), 54.71 (2CH_2), 55.25 (2CH_2), 69.34 (2CH_2), arC: [127.27 (2CH), 128.03 (CH), 129.14 (2CH), 136.81 (C)], 148.64 (triazol C5), 169.99 (triazol C3)

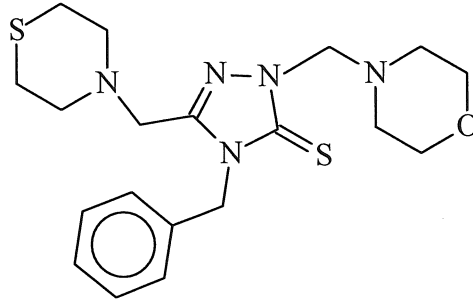
EI MS m/z (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{S}_2$, MA=418.62, 389.69 (100), 417.60 ($[\text{M}-1]^+$, 31), 419.60 ($[\text{M}+1]^+$, 71)

Elementel analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{S}_2$ için;

Hesaplanan : C: 57.38; H: 7.22; N: 20.08.

Bulunan : C: 57.39; H: 7.31; N: 20.08.

2.27. 4-Benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (131)



125 Bileşiği (10 mmol)'nin tetrahidrofuran içindeki çözeltisine morfolin (10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (%37, 1.55 mL) varlığında oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağimsı ürün üzerine *n*-bütilasetat:dietileter (1:2) ilave edilip soğukta bekletilmesi ile ele geçen katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.90 g, % 66, e.n: 81-82 $^{\circ}\text{C}$.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3072,3028 (aromatik CH), 1286 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.99 (s, 4H, 2CH_2), 2.51 (s, 2H, CH_2 +DMSO- d_6), 3.46 (s, 4H, 2CH_2), 3.56 (s, 4H, 2CH_2), 5.07 (s, 2H, CH_2), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.19-7.37 (m, 5H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.09 (2CH₂), 47.78 (CH₂), 49.04 (2CH₂), 53.02 (CH₂), 54.46 (2CH₂), 66.62 (2CH₂), 69.23 (CH₂), arC: [127.05 (2CH), 127.79 (CH), 128.89 (2CH), 136.50 (C), 148.51 (triazol C5), 169.89 (triazol C3)].

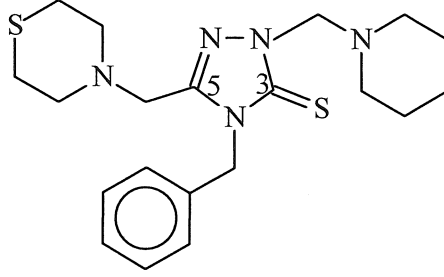
EI MS m/z (%): C₁₆H₂₀N₄O₂S₂, MA=405.58, 423.23 ([M+H₂O]⁺, 10), 407.34 ([M+2]⁺, 20), 406.40 ([M+1]⁺, 66), 116.33 (100).

Elementel analiz: C₁₉H₂₇N₅OS₂ için;

Hesaplanan : C: 56.27; H: 6.71; N: 17.27.

Bulunan : C: 56.25; H: 6.79; N: 17.28.

2.28. 4-Benzil-2-(piperidin-1-ilmetil)-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (132)



125 Bileşiği (10 mmol)'nin tetrahidrofuran içindeki çözeltisine piperidin (10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (%37, 1.55 mL) varlığında oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağmsı ürün üzerine *n*-bütilasetat:dietileter (1:2) ilave edilip soğukta bekletilmesi ile ele geçen katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.46 g., % 36, e.n: 51-52 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3072,3028 (aromatik CH), 1286 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.23 (brs, 2H, CH₂), 1.46 (t, 4H, 2CH₂, $J= 4.0$ Hz), 2.31 (t, 4H, 2CH₂, $J= 4.0$ Hz), 2.65 (t, 4H, 2CH₂, $J= 4.0$ Hz), 3.88 (s, 2CH₂+H₂O), 3.45 (s, 2H, CH₂), 5.04 (s, 2H, CH₂), 5.34 (s, 2H, CH₂), 7.19- 7.37 (m, 5H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 23.96 (CH₂), 25.94 (2CH₂), 27.10 (2CH₂), 47.70 (CH₂), 51.74 (2CH₂), 52.99 (CH₂), 54.46 (2CH₂), 70.14 (CH₂), arC: [127.10 (2CH), 127.25 (CH), 127.78 (2CH), 136.55 (C)], 148.28 (triazol C-5), 169.67 (triazol C-3)

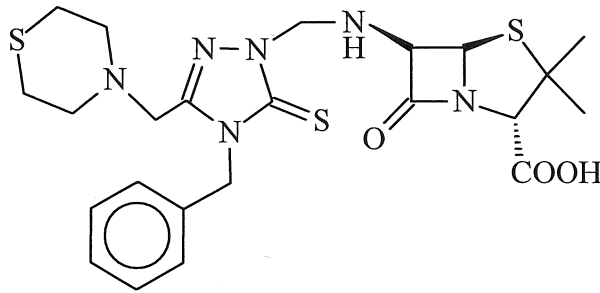
EI MS m/z (%): C₂₀H₂₉N₅S₂, MA=403.61, 404.33 ([M+1]⁺, 60), 360.47 (45), 215.13 (100)

Elementel analiz: C₂₀H₂₉N₅S₂ için;

Hesaplanan : C: 59.52; H: 7.24; N: 17.35.

Bulunan : C: 59.55; H: 7.29; N: 17.32.

2.29. 6-([4-Benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)amino)-(2S,5R,6R)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0] heptan-2-karboksilli asid (133)



125 Bileşiği (10 mmol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine 6-apa (10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (%37, 1.55 mL) ve indinyum-3-triflorometansülfat (%10 mmol) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, su ile yıkandı ve dimetisulfoksit:su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim:1.20 g, % 67. e.n: 175-179 °C

FT IR (KBr, ν_{\max} , cm⁻¹): 3300 (NH), 3063,3031 (aromatik CH), 1772 (C=O), 1639 (C=O), 1636 (C=N), 1287 (C=S)

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H,CH₃), 2.30 (brs, 4H, 2CH₂), 2.47 (brs, 4H, 2CH₂+DMSO-*d*₆), 2.48 (s, 2H, CH₂), 2.86 (s, 2H, CH₂), 3.36 (brs, 2H, CH₂ + H₂O), 5.27 (s, 2H, 2CH), 5.31 (s, 1H, CH), 7.19 (d, 2H, arH, *J*=7.2 Hz), 7.28 (t, 1H, arH, *J*=6.8 Hz), 7.31 (d, 2H, arH, *J*=7.2 Hz), 7.95 (s, 1H, NH, D₂O değişim), 13.81 (brs, 1H, OH),

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 27.12 (2CH₂), 36.24 (2CH₃), 46.66 (2CH₂), 53.19 (CH₂), 54.44 (2CH₂), 69.16 (CH), 70.96 (C), 71.19 (2CH), arC: [127.24 (2CH), 127.75 (CH), 128.83 (2CH), 136.61 (C+ triazol C5)], 149.55 (2C=O), 168.71 (triazol C3).

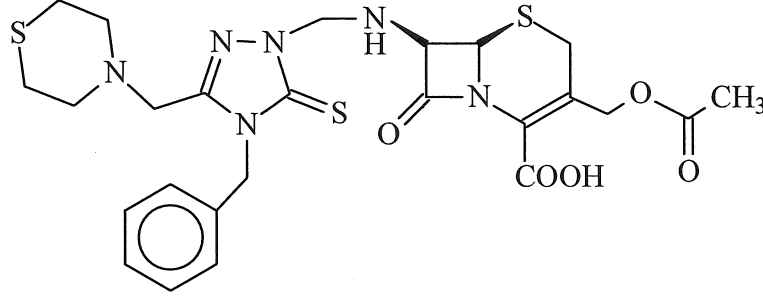
EI MS *m/z* (%): C₂₃H₃₀N₆O₃S₃, MA= 534.72; 535.49, ([M+1]⁺, 10), 291.34 (39), 279.45 (45), 174.33 (100).

Elementel analiz: C₂₃H₃₀N₆O₃S₃ için;

Hesaplanan : C: 51.66; H: 5.65; N: 15.72.

Bulunan : C: 51.63; H: 5.67; N: 15.90.

2.30. (6R,7R)-3-(Asetiloksi)-7-([4-benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)amino)-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilli asid (134)



125 Bileşiği (10 mmol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine 7-ACA (10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (%37, 1.55 mL) ve indinyum-3-triflorometansülfat (%10 mmol) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, su ile yıkandı ve dimetisulfoksit:su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.98 g., % 60. e.n: 109-110 °C

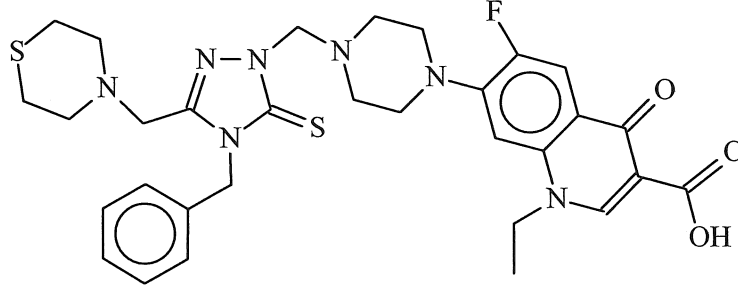
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3301 (NH), 2926 (aromatik CH), 1770 (C=O), 1736 (C=O), 1644 (C=O), 1579 (C=N), 1225 (C=S)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm: 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 4H, 2CH₂), 2.48 (s, 4H, 2CH₂), 2.71 (s, 4H, 2CH₂), 2.86 (s, 4H, 2CH₂), 3.36-3.43 (m, 2H, OCH₂+ H₂O), 5.28 (s, 1H, CH), 5.32 (s, 1H, CH), 7.21-7.32 (m, 5H, arH), 7.93 (s, 1H, NH, D₂O değişim),

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 21.48 (CH₃), 27.12 (CH₂), 31.25 (2CH₂), 46.66 (CH₂), 53.20 (CH₂), (2CH₂), 54.44 (2CH₂), 62.52 (CH), 64.04 (CH₂), 69.82 (OCH₂), 71.45 (CH), arC: [127.23 (CH), 127.44 (CH), 127.75 (CH), 128.69 (CH), 128.83 (CH), 136.60 (2C), 148.62 (C)], 149.53 (2C=O), 162.74 (triazol C2), 168.72 (C=S), 175.68 (C=O)

EI MS m/z (%): C₂₄H₂₈N₆O₅S₃, MA=576.71; 591.39 ([M+1]⁺, 21), 307.40 (33), 196.34 (45), 119.19 (100)

2.31. 7-(4-{[4-Benzil-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asid (135)



125 Bileşiği (10 mmol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine norfloksazin (10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (%37, 1.55 mL) varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü ve dimetisulfoksit:su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.77 g, % 85. e.n: 244-245 °C

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3051, 2956 (aromatik CH), 1719 (C=O), 1629 (C=O), 1495 (C=N), 1257 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.41 (t, 3H, CH_3 , $J=8.0$ Hz), 2.28 (brs, 4H, 2CH_2), 2.50 (brs, 4H, $2\text{CH}_2+\text{DMSO}-d_6$), 2.70- 2.91 (m, 8H, 4CH_2), 4.13 (s, 2H CH_2), 4.59 (d, 2H, CH_2 , $J=8.0$ Hz), 5.18 (s, 2H, CH_2), 5.35 (s, 2H, CH_2), 7.18 -7.34 (m, 6H, arH), 7.91 (d, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 8.95 (s, 1H, kinolon CH)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.80 (CH_3), 27.08 (2CH_2), 47.82 (2CH_2), 48.42 (CH_2), 49.51 (CH_2), 50.05 (2CH_2), 53.04 (CH_2), 54.47 (CH_2), 69.02 (CH_2), 79.95 (CH_2), arC: [106.43 (CH), 107.54 (C), 111.51- 111.73 (d, CH, $J=23.0$ Hz), 119.71-119.89 (d, C, $J=18$ Hz), 127.12 (2CH), 127.80 (CH), 128.87 (2CH), 137.49-137.62 (d, C, $J=11.3$ Hz), 141.10 (C), 148.58-148.96 (d, C, $J=38.0$ Hz), 148.99 (CH), 154.93-160.11 (d, C, $J=518.0$ Hz)], 148.99 (kinolon CH), 166.56 (C=O), 169.91 (triazol C-3), 176.62 (triazol C-5), 181.10 (C=O).

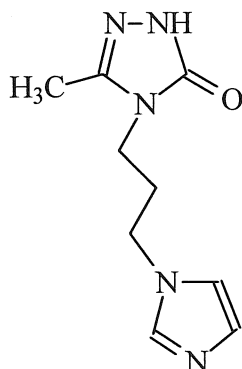
EI MS m/z (%): $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$, MA=637.79, 607.69 ($[\text{M}-\text{HOO}]^+$, 10), 321.37 (20), 320.43 (100), 224.34 (45).

Elementel analiz: $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$ için;

Hesaplanan : C: 58.38; H: 5.69; N: 15.37.

Bulunan : C: 58.41; H: 5.69; N: 15.33.

**2.32. 4-[3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on
(142)**



Etil-2-(1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (140) (10 mmol) ve [3-(1*H*-imidazol-1-il)propil] amine (10 mmol) yağ banyosu içerisinde 135°C de 3 saat ısıtıldı. Karışımın soğutulması ile ele geçen katı ürün etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.69 g, % 82, E.n: 161-162 °C.

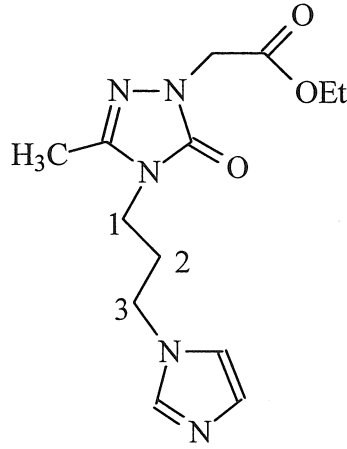
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3192 (NH), 1597 (C=O) 1677 (C=O), 1561 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.96-2.10 (m, 5H, CH_3+CH_2), 3.49 (s, 2H, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 3.97 (t, 2H, CH_2 , $J= 6.0$ Hz), 6.89 (s, 1H, arH), 7.23 (s, 1H, arH), 7.68 (s, 1H, arH), 11.46 (s, 1H, NH, D_2O değişim);

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.03 (CH_3), 30.83 (CH_2), 44.13 (2 CH_2), arC: [120.00 (CH), 129.08 (2CH), 145.09 (C-5), 155.76 (C-3)].

EI MS m/z (%): 230.00 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 9), 209.04 (18), 207.98 ($[\text{M}]^+$, 95), 140.96 (40), 139.83 (100), 116.92 (15).

2.33. Etil{4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetat (143)



142 Bileşiğinin (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyumun (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunarak geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra etil bromoasetat (10 mmol) ilave edildi ve karışım 10 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırıldıktan sonra karışıma su ilave edildi ve diklorometan (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağimsı ürün bütülasetat:dietileter (2:1) ile muamele edilip soğukta bekletildi. Oluşan katı ürün süzülüp etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.80 g, % 54, E.n: 109-110 °C.

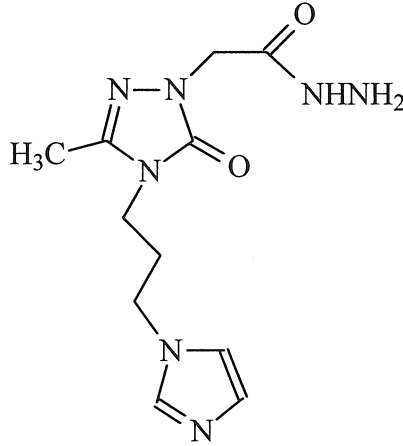
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3130, 3105 (aromatik CH), 1745 (C=O), 1685 (C=O), 1586 (C=N), 1117(C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (t, 3H, CH_3 , $J=6.6$ Hz), 2.02 (t, 2H, CH_2 , $J=7.0$ Hz), 2.15 (s, 3H, CH_3), 3.55 (dd, 2H, CH_2 , $J_{2,3}=8.2$ Hz, $J_{1,3}=6.4$ Hz), 3.97 (t, 2H, CH_2 , $J=6.3$ Hz), 4.11 (q, 2H, OCH_2 , $J=6.8$ Hz), 4.49 (s, 2H, CH_2), 6.89 (s, 1H, arH), 7.23 (s, 1H, arH), 7.66 (s, 1H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.06 (CH_3), 14.94 (CH_3), 30.94 (CH_2), 44.17 (CH_2), 46.99 (2CH_2), 62.04 (CH_2), 120.20 (CH), 129.29 (2CH), 144.92 (triazol C5), 154.65 (triazol C3), 168.89 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$, MA=293.32; 332.30 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$, 10), 316.26 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 18), 295.26 [$\text{M}+2$] $^+$ 12), 294.31 ([$\text{M}+1$] $^+$, 78), 226.13 (100), 136.07 (32).

2.34. 2-(4-(3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il) asetohidrazid (144)



143 Bileşiğinin (25 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat ile (10 mmol) geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması ile ele geçen beyaz katı süzüldü ve bütilasetat:dietileter (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.31 g, % 33, e.n: 172-173 °C.

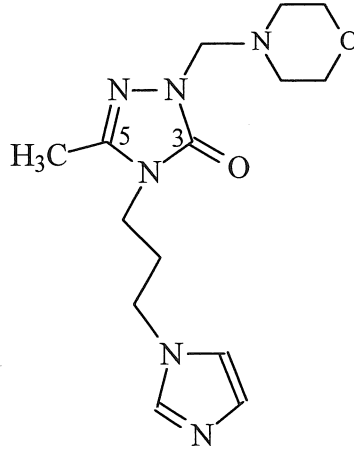
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3342, 3304 (NH_2), 3286 (NH), 1691 ($\text{C}=\text{O}$), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1593 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.13 (brs, 5H, CH_3+CH_2), 3.53 (brs, 2H, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 4.01 (brs, 2H, CH_2), 4.23 (brs, 4H, CH_2+NH_2 , D_2O değişim), 6.92 (s, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, CH), 9.22 (s, 1H, NH, D_2O değişim)

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 11.71 (CH_3), 30.54 (2CH_2), 44.10 (CH_2), 46.63 (2CH_2), 120.16 (CH), 128.63 (2CH), 144.69 (triazol C-5), 154.63 (triazol C-3), 166.87 ($\text{C}=\text{O}$).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$; MA=279.14, 317.27 ($[\text{M}-1+\text{K}]^+$, 10), 316.26 ($[\text{M}-2+\text{K}]^+$, 22), 228.02 (29), 148.96 (78), 123.93 (100).

2.35. 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (145)



142 bileşiminin (10 mmol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine morfolin (10 mmol) ve formaldehit (%37, 7.4 mL, 5 mmol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etil asetat:petroleteri (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.53 g, % 52, e.n: 123-124 °C

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1712 (C=O), 1117 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.97-2.13 (m, 5H, CH_3+CH_2), 2.48 (brs, 4H, $2\text{CH}_2+\text{DMSO}-d_6$), 3.23 (brs, 6H, 3CH_2), 3.97 (t, 2H, CH_2 , $J= 6.5$ Hz), 4.66 (s, 2H, CH_2), 6.88 (s, 1H, arH), 7.23 (s, 1H, arH), 7.67 (s, 1H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.85 (CH_3), 30.69 (CH_2), 44.08 (CH_2), 49.20 (CH_2), 50.61 (CH_2), 66.16 (CH_2), 66.91 (CH_2), 82.59 (CH_2), 84.61 (CH_2), arC: [119.97 (CH), 129.11 (CH), 138.95 (CH), 143.97 (triazol C-3), 154.86 (triazol C-5)].

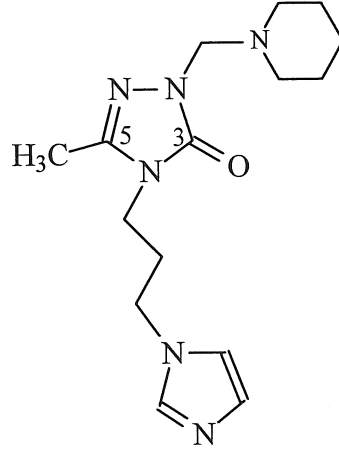
EI MS m/z (%): $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$, MA= 306.18; 345.18 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 44), 323.40 ($[\text{M}-1+\text{H}_2\text{O}]^+$, 100), 192.14 (45), 116.16 (45).

Elemental analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$,

Hesaplanan : C: 54.89; H: 7.24; N: 27.43.

Bulunan : C: 55.22; H: 7.46; N: 27.21.

2.36. 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2-(piperidin-1-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (146)



142 bileşiminin (10 mmol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine piperidin (10 mmol) ve formaldehit (%37, 7.4 mL, 5 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etil asetat:petroleteri (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.81 g, % 78, e.n: 110-111 °C.

FT IR (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 1725 (C=O). 1414, 1473, 1460 (C=N), 1077 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.41 (brs, 3H, CH₃), 2.12 (s, 4H, 2CH₂), 2.45 (brs, 2H, CH₂+DMSO- d_6), 3.56 (brs, 8H, 4CH₂+H₂O), 3.97 (t, 2H, CH₂, $J=6.8$ Hz), 4.63 (d, 2H, CH₂, $J=15.6$ Hz), 6.88 (s, 1H, arH), 7.22 (s, 1H, arH), 7.67 (s, 1H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.79 (CH₃), 24.15 (CH₂), 26.19 (CH₂), 30.69 (CH₂), 44.18 (CH₂), 50.04 (CH₂), 51.48 (CH₂), 66.98 (CH₂), 82.57 (CH₂), 84.64 (CH₂), arC: [119.98 (CH), 129.00 (CH), 139.20 (CH), 143.70 (triazol C-3), 154.85 (triazol C-5)].

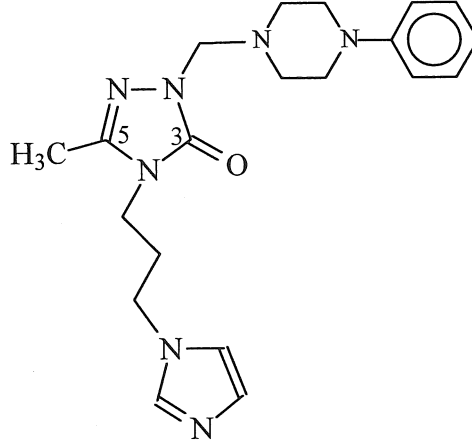
EI MS m/z (%): C₁₅H₂₄N₆O, MA=304.40; 524.12 (68), 303.40 ([M-1]⁺, 23), 297.48 (35), 227.45 (100).

Elemental analiz: C₁₅H₂₄N₆O,

Hesaplanan : C: 59.19; H: 7.95; N: 27.61.

Bulunan : C: 59.43; H: 7.67; N: 27.42.

2.37. 4-[3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (147)



142 bileşiminin (10 mmol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine 1-fenilpiperazin (10 mmol) ve formaldehit (%37, 7.4 ml, 5 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2,5 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde süzüldü ve etilasetat:petroleteri (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.00 g, % 80, e.n 102-103 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1725 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.13 (s, 5H, $\text{CH}_3 + \text{CH}_2$), 2.66 (brs, 4H, 2CH_2), 3.08 (s, 4H, 2CH_2), 3.98 (brs, 2H, CH_2), 4.50 (s, 4H, 2CH_2), 6.89 (s, 2H, arH), 7.10-7.22 (m, 4H, arH), 7.32 (s, 1H, arH), 7.78 (s, 1H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.86 (CH_3), 30.71 (CH_2), 44.09 (CH_2), 49.03 (CH_2), 50.21 (CH_2), 65.97 (CH_2), 67.37 (CH_2), 82.60 (CH_2), 84.63 (CH_2), arC: [116.09 (CH), 116.25 (CH), 119.38 (CH), 119.59 (CH), 119.98 (CH), 129.02 (CH), 129.12 (CH), 129.59 (CH), 143.94 (C), 151.72 (triazol C-3), 154.86 (triazol C-5)].

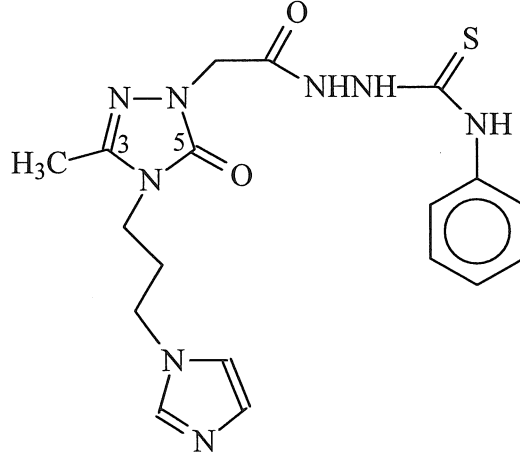
EI MS m/z (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$, MA=381.48; 382.35 ($[\text{M}+1]^+$, 10), 175.99 (100), 131.88 (13).

Elemental analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$ için,

Hesaplanan : C: 62.79; H: 7.13; N: 25.70.

Bulunan : C: 63.11; H: 7.27; N: 25.46.

2.38. 2-({4-[3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetil)-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (148)



144 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisi fenil izotiyosiyanat (10 mmol) ile geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çözücü evaporatörde buharlaştırıldı ve elde edilen beyaz katı etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.76 g, % 54, e.n: 112-113 °C.

FT IR (KBr, ν_{\max} , cm^{-1}): 3191 ve 3116 (3NH), 1687 (C=O), 1592 (C=N), 1226 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.05 (brs, 3H, CH₃), 2.09 (d, 2H, CH₂, $J=19.2$ Hz), 3.41-3.56 (m, 2H, CH₂+H₂O), 3.86-4.00 (m, 4H, 2CH₂), 6.98 (s, 1H, arH), 7.35 (brs, 6H, arH), 7.82 (s, 1H, arH), 9.66-9.77 (m, 2H, 2NH, D₂O değişim), 10.33 (s, 1H, NH, D₂O değişim).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.29 (CH₃), 50.21 (CH₂), 56.04 (CH₂), 124.10 (CH), 124.47 (3CH), 127.29 (2CH), 131.04 (CH), 132.50 (CH), 138.55 (C), 150.08 (triazol C-3), 159.77 (C=O), 165.94 (triazol C-5), 179.09 (C=S).

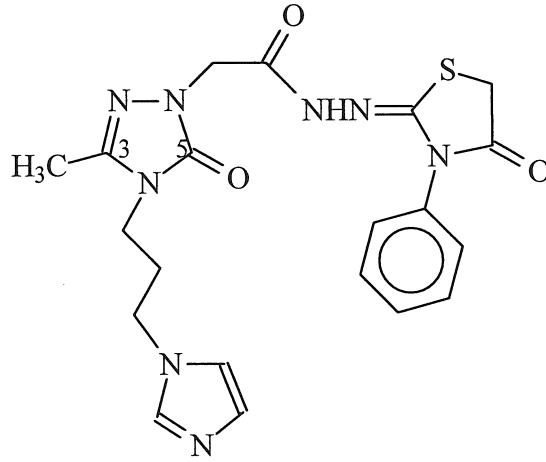
EI MS m/z (%): MA: EI MS m/z (%): MA: 414.49, 453.21 ([M+K]⁺ 10), 417,39 (10), 416,39 ([M-2]⁺ 12), 415,39 ([M+1]⁺ 46), 398,37 ([M+2-H₂O]⁺ 53), 231.06 (31), 226.18 (34), 152.91 (100), 139.95 (16).

Elemental analiz: C₁₈H₂₂N₈O₂S için ,

Hesaplanan : C: 52.16; H: 5.35; N:27.03.

Bulunan : C: 52.45; H: 5.37; N: 27.28.

2.39. 2-{4-[3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-[5-okso-3-fenil-1,3-tiazolidin-2-iliden]asetohidrazid (149)



148 Bileşiğinin (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi, etil bromoasetat ile (10 mmol) nemden korunarak susuz sodyum asetat (16.4 g 200 mmol) varlığında geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Bu süre sonunda karışıma buzlu su ilave edildi, bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra etil asetat:dietil eter (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.39 g, %36, e.n: 132-133 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3361 (NH), 3046 (aromatik CH), 1739 ve 1698 (3C=O), 1410 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (s, 5H, CH_3+CH_2), 2.32-2.48 (m, 2H, $\text{CH}_2+\text{dmsO-}d_6$), 4.13 (s, 2H, CH_2), 4.59 (s, 4H, 2 CH_2), 7.79 (s, 5H, arH), 8.72 (s, 3H, arH), 9.72 (s, 1H, NH D_2O değişim).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.86 (CH_3), 39.30 (tiyazol C5), 40.17 (CH_2), 40.57 (CH_2), 43.23 (CH_2), 58.18 (CH_2), 101.55 (2CH), 118.42 (2CH), 137.36 (), 141.14 (tiyazol C-5), 147.44 (2CH), 148.54 (2CH), 151.21 (CH), 156.84 (tiyazol C2), 162.85 (tiyazol C4), 164.78 (tiyazol C-3), 168.30 (C=O).

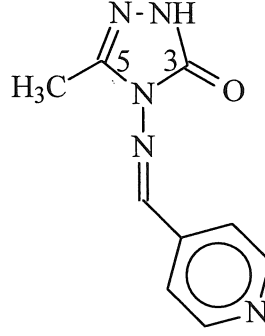
EI MS m/z (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$, MA: 454.51, 506.32 (100), 492.56 ($[\text{M}+\text{K}-1]^+$, 68), 491.49 ($[\text{M}+2+\text{K}]^+$, 21), 475.28 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 13434.49 ($[\text{M}-2-\text{H}_2\text{O}]^+$, 63).

Elemental analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$,

Hesaplanan : C: 52.85; H: 4.88; N: 24.65.

Bulunan : C: 52.89; H: 4.77; N: 24.71.

2.40. 5-Metil-4-[(piridin-4-ilmetlen)amino]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (152)



150 Nolu bileşik (10 mmol) ve 4-piridinkarboksialdehit (10 mmol) mutlak etanol içerisinde, monomod mikrodalga sentez cihazı ile 160 °C'de 150 W dalga boyu ile 5 dakika ışınlandırıldı (reaksiyon süresi İTK ile kontrol edildi). Oluşan katı süzüldü ve dietileter ile yıkandı. Elde edilen beyaz renkli katı madde etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.87 g, % 99, e.n: 129-130 °C.

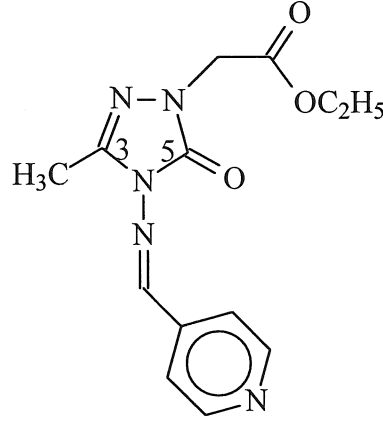
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3193 (NH), 1717 (C=O), 1594 (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.26 (s, 3H, CH_3 +DMSO- d_6), 7.71 (brs, 2H, arH), 8.66 (brs, 2H, arH), 9.75 (s, 1H, N=CH), 11.91 (s, 1H, NH, D_2O exch).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.51 (CH_3), 122.61 (2CH), 141.20 (C), 144.45 (triazole C-5), 150.32 (triazol C-3), 151.17 (2CH), 152.15 (N=CH).

EI MS m/z (%): $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$, MA= 203.26, 226.13 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 204.03 ($[\text{M}+1]^+$, 50), 181.07 $[\text{M}+1-\text{H}_2\text{O}]^+$, 10), 164.05 $[\text{M}-\text{K}]^+$, 12), 148.97 (14), 135.95 (28), 105.03 (100).

2.41. Etil(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetlen)amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetat (153)



152 Bileşğinin (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltilisine metalik sodyumun (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltilisi ilave edildi ve karışım nemden korunarak geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra etil bromoasetat (10 mmol) ilave edildi ve karışım 10 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı ürün süzülüp etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 2.48 g, % 98, e.n: 135-136 °C.

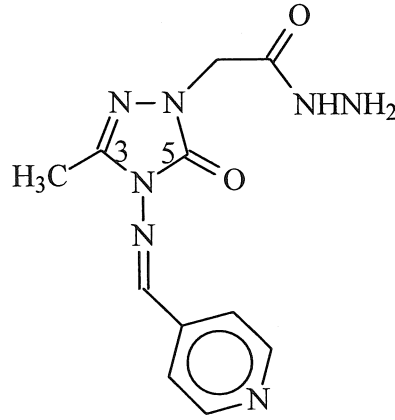
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1739, 1698 (2C=O), 1595 (C=N), 1228 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.21 (d, 3H, CH_3 , $J= 6.2$ Hz), 2.35 (brs, 3H, CH_3), 4.16 (brs, 2H, CH_2), 4.62 (s, 2H, CH_2), 7.80 (s, 2H, arH), 8.73 (brs, 2H, arH), 9.74 (s, 1H, N=CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.57 (CH_3), 14.70 (CH_3), 46.97 (CH_2), 62.00 (CH_2), arC: [122.17 (2CH), 141.31 (C), 144.54 (triazol C-3), 150.20 (triazol C-5), 151.20 (2CH)], 152.18 (N=CH), 168.33 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$, MA: 289.29, 312.24 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 25), 290.22 ($[\text{M}+1]^+$, 10), 105.00 (100).

2.42. 2-(3-Metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetoidrazid (154)



153 nolu (10 mmol) bileşik ile hidrazinhidrat (25 mmol) mutlak etanol içerisinde 10 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken beyaz renkli katı süzüldü ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.41 g, % 43, e.n: 207-208 °C.

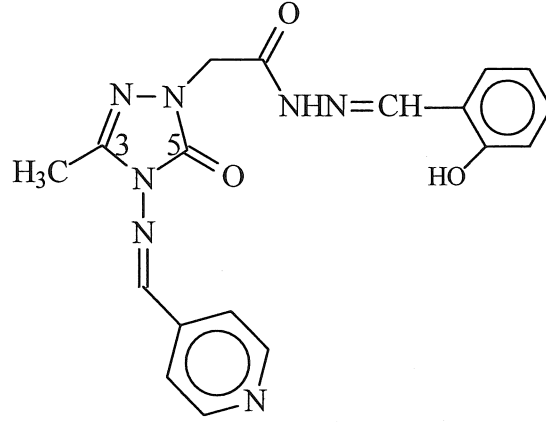
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3295, 3207 (NH_2), 3129 (NH), 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1416 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2.03 (s, 3H, CH_3), 4.50 (s, 2H, CH_2), 6.79 (brs, 2H, NH_2 , D_2O değişim), 7.03 (s, 1H, arH), 7.15 (brs, 3H, arH), 7.56 (t, 1H, NH , D_2O exch, $J=16.0$ Hz), 8.07 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 11.76 (CH_3), 49.65 (CH_2), arC: [129.67 (2CH), 131.05 (2CH)], 136.14 (triazol C-5), 138.84 (C), 151.36 (triazol C-3), 166.85 ($\text{N}=\text{CH}$), 172.78 ($\text{C}=\text{O}$).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2$, MA: 275.26; 316.26 ($[\text{M}+2+\text{K}]^+$, 18), 228 (14), 148.96 (77), 123.93 (98), 113.93 (68), 105.00 (100).

2.43. *N'*-[(2-Hidroksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen) amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (156)



154 Nolu (10 mmol) bileşik ve 2-hidroksi benzaldehit (10 mmol) mutlak etanol içerisinde 4 saat kaynatıldı. Karışımın soğukta bir gece bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.59 g, % 43, e.n: 235-236 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3195 (NH), 1709 ve 1674 (2C=O), 1489, 1403 (2C=N), 1289 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.35 (s, 3H, CH₃), 4.88 (s, 2H, CH₂), 6.87-7.65 (m, 8H, arH), 8.24 (s, 1H, N=CH) 8.92 (s, 1H, N=CH), 9.93 (s, 1H, NH, D₂O değişim) 11.91 (s, 1H, OH, D₂O değişim).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.36 (CH₃), 44.50 (CH₂), 114.97 (3CH), 115.38 (C), 128.17 (2CH), 129.21 (CH), 141.10 (triazol C-5), 144.54 (C), 145.68 (2CH), 149.37 (C), 154.49 (triazol C-3), 161.38 (N=CH), 162.51 (N=CH), 168.64 (C=O).

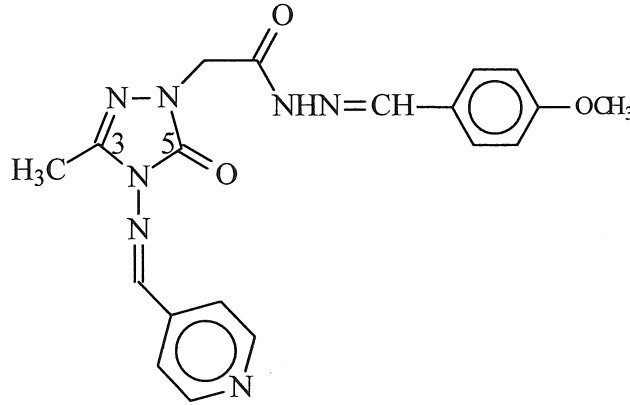
EI MS m/z (%): C₁₈H₁₇N₇O₃, MA= 379.37; 380.35 ([M+1]⁺, 10), 263.15 (55), 241.98 (13), 148.86 (100), 124.00 (90).

Elemental analiz: C₁₈H₁₇N₇O₃,

Hesaplanan : C: 56.99; H: 4.52; N: 25.84.

Bulunan : C: 57.17; H: 4.41; N: 25.62.

2.44. *N'*-[(4-Metoksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetlen) amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetohidrazid (158)



154 Nolu (10 mmol) bileşik ve 4-metoksi benzaldehit (10 mmol) mutlak etanol içerisinde 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışımın soğukta bir gece bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etilasetat:*n*-hegzan (2:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.75 g, % 57, e.n: 224-225 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3329 (NH), 3105-3037 (aromatik CH), 1717, 1696 (2C=O), 1416, 1478 (2N=CH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.85 (brs, H₂O+ OCH₃), 4.76 (s, 2H, CH₂), 6.97 (d, 3H, arH, $J=7.8$ Hz), 7.63 (d, 2H, arH, $J=8.2$ Hz), 7.91 (s, 3H, arH), 8.72 (s, 1H, N=CH), 11.51 (s, 2H, N=CH + NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.36 (CH₃), 46.90 (CH₂), 55.97 (OCH₃), arC: [114.97 (2CH), 115.38 (2CH), 127.19 (C), 129.21 (2CH), 132.88 (C), 161.39 (C), 145.51 (2CH)], 144.54 (N=CH), 141.10 (triazol C5), 149.37 (triazole C-3), 162.68 (N=CH), 168.58 (C=O).

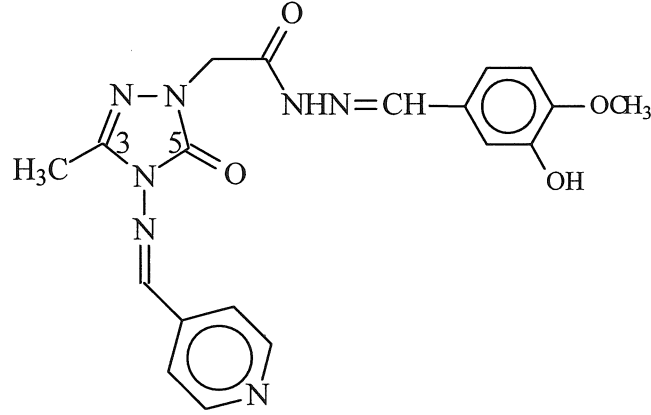
EI MS m/z (%): C₁₉H₁₉N₇O₃, MA= 393.39; 441.31 (13), 395.25 ([M+2]⁺, 18), 394.32 ([M+1]⁺, 24), 379.30 (46), 376.23 ([M+1-H₂O]⁺, 10), 343.26 (84), 327.24 (69), 324.23 (100).

Elemental analiz: C₁₉H₁₉N₇O₃ için,

Hesaplanan : C: 58. 01; H: 4.87; N: 24.92.

Bulunan : C: 58.13; H: 4.89; N: 24.77.

2.45. *N'*-[(3-Hidroksi-4-metoksifenil)metilen]-2-(3-metil-5-okso-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohirazid (160)



154 Nolu (10 mmol) bileşik ve 3-hidroksi-4-metoksi benzaldehit (10 mmol) mutlak etanol içerisinde 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışımın soğukta bir gece bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.79 g., % 57, e.n: 221-222 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3212 (NH), 3095 (aromatik CH), 1722, 1684 (2C=O), 1436, 1408 (2N=CH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.34 (s, 3H, CH₃), 3.79 (brs, 3H, OCH₃+H₂O), 4.86 (s, 2H, CH₂), 5.65 (brs, OH), 6.89-6.99 (m, 3H, arH), 7.17 (s, 1H, arH), 7.84 (s, 1H, arH), 8.30 (d, 1H, N=CH, $J=6.2$ Hz), 8.94 (d, 2H, arH, $J=4.8$ Hz), 9.90 (s, 1H, NH, D₂O exch), 11.56 (s, 1H, N=CH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.54 (CH₃), 47.05 (CH₂), 56.24 (OCH₃), arC: [112.41 (2CH), 112.98 (CH), 120.79 (2CH), 124.65 (2CH), 127.31 (C)], 144.41 (C), 147.39 (C), 148.06 (C)], 144.15 (triazole C-5), 145.17 (N=CH), 150.15 (triazol C-3), 163.08 (N=CH), 167.87 (C=O).

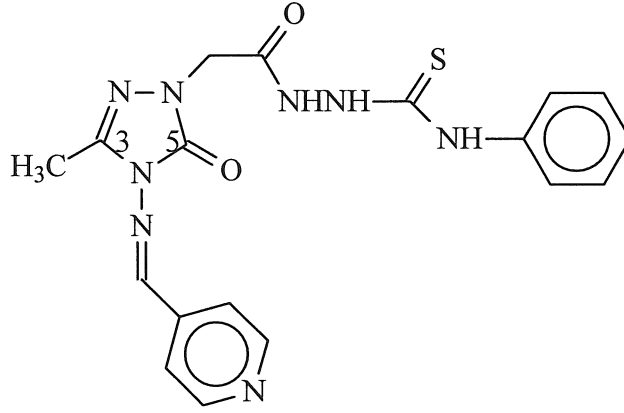
EI MS m/z (%): C₁₉H₁₉N₇O₄, MA=409.39, 411.32 ([M+2]⁺, 13), 410.32 ([M+1]⁺, 58), 306.20 (13), 214.91 (12), 167.05 (13).

Elemental analiz: C₁₉H₁₉N₇O₄ için,

Hesaplanan : C: 55.74; H: 4.68; N: 23.95.

Bulunan : C: 55.67; H: 4.74; N: 24.12.

2.46. 2-[(3-Metil-5-okso-4-[(piridin-4-iletillen)amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid (161)



154 Nolu bileşik (10 mmol) ve fenilizotiyosyanat (10 mmol)'dan oluşan karışım susuz etanol içerisinde nemden korunarak 10 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etilasetat:*n*-hegzan (2:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 1.26g, % 85, e.n: 211-212 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3229 (3NH), 1673 (2C=O), 1547 (C=N), 1288 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.33 (s, 3H, CH₃), 4.54 (s, 2H, CH₂), 7.18 (s, 1H, arH), 7.39 (brs, 4H, arH), 7.39 (s, 2H, arH), 8.72 (s, 2H, arH), 9.74 (brs, 2H, NH, D₂O değişim), 9.79 (s, 1H, NH, D₂O exch), 10.36 (s, 1H, N=CH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.63 (CH₃), 47.03 (CH₂), arC: [122.17 (2CH), 126.10 (2CH), 126.75 (2CH), 128.88 (2CH), 139.65 (C), 144.40 (C)], 141.19 (triazol C-5), 150.48 (triazol C-3), 151.24 (CH), 151.96 (N=CH), 166.93 (C=O), 181.43 (C=S).

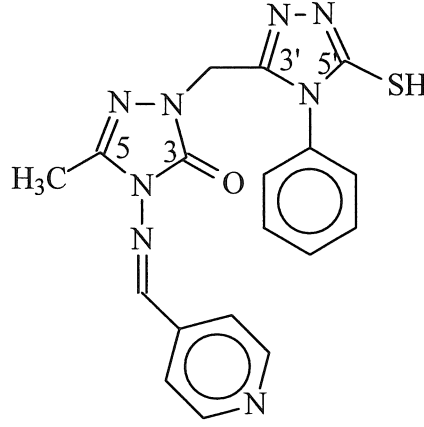
EI MS m/z (%): C₁₈H₁₈N₈O₂S, MA=410.45; 411.38 ([M+1]⁺, 40), 283.24 (13), 205.99 (19), 105.04 (100).

Elementel analiz : C₁₈H₁₈N₈O₂S,

Hesaplanan : C: 52.67; H: 4.42; N: 27.30.

Bulunan : C: 52.89; H: 4.26; N: 27.41.

2.47. 2-[(5-Merkapto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-[(piridin-4-iletillen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (162)



161 bileşğinin (4.67 g, 10 mmol) etanoldeki çöztisi sodyum hidroksitin (0.4g, 10 mmol) sudaki çöztisi ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın, %37'lik HCl (0,8 mL) çöztisi ile pH 3-4 aralığına kadar asitlendirilmesi ile oluşan katı süzöldü, su ile yıkandı ve aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.43 g, % 45, e.n: 201-202 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2523 (SH), 1725 (C=O), 1407 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.22 (s, 3H, CH₃), 4.92 (s, 2H, CH₂), 7.30 (s, 1H, arH), 7.41(brs, 4H, arH), 7.76 (s, 2H, arH), 8.72 (s, 2H, arH), 9.40 (s, 1H, N=CH), 13.55 (s, 1H, SH, D₂O değışim).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.42 (CH₃), 43.40 (CH₂), arC: [122.02 (2CH), 128.16 (2CH), 129.81 (2CH), 129.96 (CH), 133.53 (C), 141.04 (C), 143.71 (2CH)], 144.68, (triazol C-3), 147.86 (triazol C-3'), 149.00 (triazol C-5), 151.64 (N=CH), 169.29 (triazol C-5').

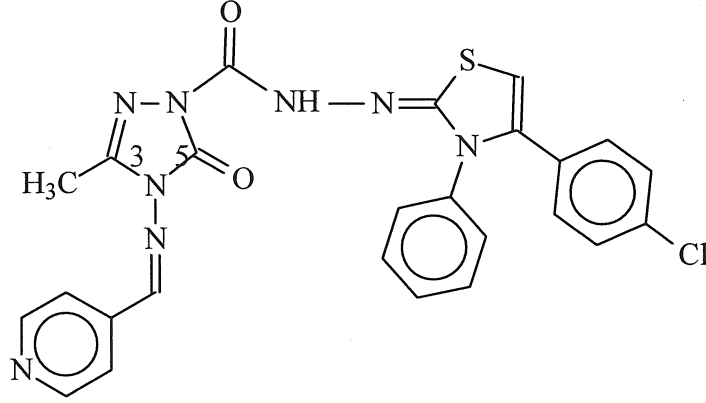
EI MS m/z (%): C₁₈H₁₆N₈OS, MA= 392.43; 415. 33 ([M+Na]⁺ 27), 393.30 ([M+1]⁺, 90), 190.89 (27).

Elementel analiz: C₁₈H₁₆N₈OS için,

Hesaplanan : C: 55.09; H: 4.11; N: 28.55.

Bulunan : C: 55.22; H: 4.08; N: 28.38.

2.48. *N'*-[4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]-2-(3-metil-5-okso-4-{{piridin-4-ilmetilen}amino}-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)aseto hidrazid (163)



161 Bileşiminin (10 mmol) susuz etanol içindeki çözeltisine 4-klorofenaçil bromür (10 mmol) ve kuru sodyum asetat (200 mmol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 14 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılmasının ardından ele geçen yağlı ürün üzerine soğuk su ilave edildi ve oluşan katı süzüldükten sonra aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Verim: 0.94 g, % 71, e.n: 181-182 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3214 (NH), 1625 (2C=O), 1576 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.09 (s, 3H, CH_3), 5.15 (s, 2H, CH_2), 6.98 (s, 1H, arH), 7.34 (brs, 4H, arH), 7.53 (brs, 5H, arH), 7.81 (s, 2H, arH), 8.73 (s, 2H, arH), 9.74 (s, 1H, N=CH), 10.61 (s, 1H, NH, D_2O exch).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.69 (CH_3), 46.23 (CH_2), arC: [117.60 (CH+ tiyazol C5), 119.54 (CH), 122.01 (2CH), 122.39 (2CH), 128.15 (CH), 129.48 (2CH), 130.21 (C), 136.54 (C)], 139.10 (tiyazol C4), 140.43 (triazol C-5), 144.84 (C), 150.99 (2CH), 151.19 (triazol C-3), 158.64 (tiyazol C2), 161.96 (N=CH), 163.93 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$, MA= 545.01; 584.59 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 10), 567.54 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 11), 545.83 ($[\text{M}]^+$, 10), 399.52 (26), 385.55 (26), 301.48 (100).

Elementel analiz: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ için,

Hesaplanan : C: 57.30; H: 3.88; N: 20.58.

Bulunan : C: 57.54; H: 3.93; N: 20.49.

2.49. Biyolojik aktivite çalışmaları

2.49.1. Antimikrobial aktivite

2.49.1.1. 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, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, maya olarak *Candida tropicalis* ATCC 13803 ve *Candida albicans* ATCC 60193 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/ml konsantrasyonlarında DMSO'da çözüldü.

2.49.1.2. Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi

Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroza 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 [114, 115]. 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).

2.49.2. Antiürez Aktivitenin Belirlenmesi

Ürez aktivitesi, Weatherburn (1967) tarafından tanımlanan indofenol yöntemine göre, ürenin hidrolizi sonucu ortaya çıkan amonyağın spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır [116]. Yöntem 96'lık mikropalakaya adapte edilerek uygulanacaktır. Reaksiyon karışımı, 10 µL Jack Bean üreazı (5 U/L), 10 µL örnek ve 40 µL substrat çözeltisi (100 mM üre, 10 mM K₂HPO₄, 1 mM EDTA and 10 mM LiCl₂, pH 8.2) içermektedir. Bu karışım 96 kuyucuklu mikropalakada, 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Süre sonunda her bir kuyucuğa 40 µL Çözelti A (1%, w/v fenol and 0.005%, w/v sodyum nitroprussid) ve 40 µL Çözelti B (0.5%, w/v NaOH ve 0.1% NaOCl) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletilen plaka 625 nm'de mikropalaka okuyucuda (Molecular Devices, SpectraMax M5, ABD) okutulmuştur. Yüzde inhibisyon, $100 - (OD_{\text{örnek}}/OD_{\text{kontrol}}) \times 100$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Standart inhibitör olarak asetohidroksamik asit ve Tiyoüre kullanılmıştır. Örneklerin tamamı 250 µg/mL son konsantrasyonda taranmış, inhibisyon belirlenen örnekler farklı konsantrasyonlara (250 µg-0,1 µg, her kuyucukta 3 kat) seyreltilerek inhibisyon oranı belirlenmiştir. Bu konsantrasyonlara karşı elde edilecek inhibisyon değerleri OriginPro yazılımı kullanılarak analiz edilerek IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. Deneyler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

2.49.3. α-Glukozidaz İnhibisyonu Aktivitelerinin Belirlenmesi

Model enzim olarak *Saccharomyces cerevisiae* α-glukozidazı (Sigma, G0660) kullanılmıştır. Alfa glukozidaz aktivite ölçümünde Yılmaz-Musa vd., (2012) tarafından modifiye edilen spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler DMSO'da çözülerek stok hazırlanmış bu stoktan %80 metanol ile seyreltilmiştir. Örneklerden seri seyreltmeler hazırlanarak 20 µL (20 mU) *S. cerevisiae* α-glukozidazı ile 135 µL 20 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6.8) mikropalakada 37 °C'de 15 dakika ön inkübasyon yapılmıştır. Reaksiyon, substrat olarak 25 µL 0.9 mM *p*-nitrofenil α-D-glukopiranosid (*p*-NPG) kullanılarak başlatılmıştır. Alfa glukozidaz aktivitesi sonucu *p*-NPG'den oluşan *p*-nitrofenolün miktarı 400 nm'de multiplaka okuyucu (SpectraMax M5, Molecular Devices) ile ölçülmüştür. İnhibitör kontrolü olarak Akarboz kullanılmıştır. Alfa glukozidaz aktivitesi inhibitör içermeyen kontrol ile kıyaslanarak yüzde olarak ifade edilmiştir. Her ölçüm üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde

hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir [117].

2.49.4. Sentezlenen Bileşiklerin Anti-Lipaz Aktivitelerinin Belirlenmesi

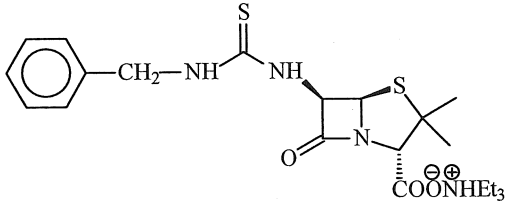
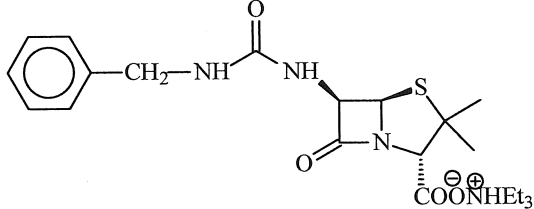
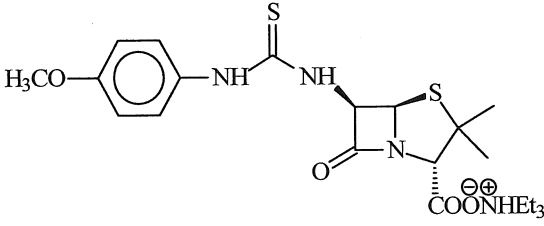
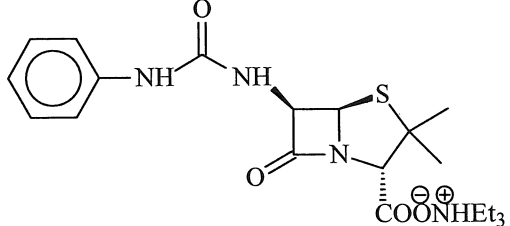
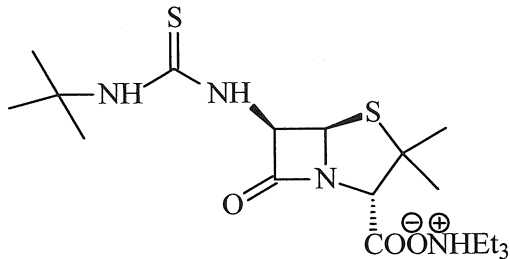
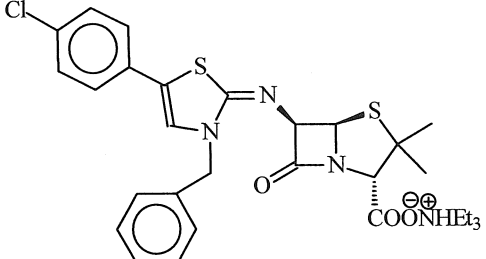
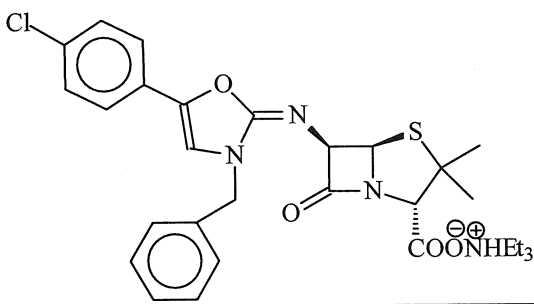
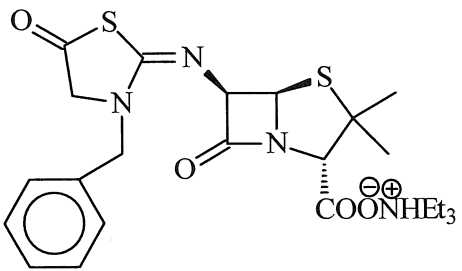
Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelenmiştir. Lipaz aktive testi Kurihara vd., göre (1) göre yapılmıştır. Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat (4-MU Oleat, Sigma) kullanılarak ölçülmüştür. DPL 3.2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1.3 mM CaCl₂, pH 8.0) hazırlandı. Bileşikler DPL ile hacimce 1:3 oranında karıştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyle 96 kuyucuklu mikrolakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 µL 0.1 mM 4-MU oleat, 25 µL seyreltik bileşik-lipaz çözeltisi ve 25 µL dH₂O'dan oluşmaktadır. Mikrolaka 37 °C'de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra, reaksiyonu durdurmak için reaksiyon karışımına 0.1 mL 0.1 M sitrat tamponu eklendi. Lipaz tarafından üretilen 4-methylumbelliferone miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm'de spektroflore metre (SpectraMax M5, Molecular Devices) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin inhibitör etkisi ve pozitif kontrol olarak Orlistat (Xenical, Hoffman, La Roche) değişik konsantrasyonlarda pankreatik lipaza karşı test edilmiştir. Kalan aktivite, inhibitor içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanmıştır (T+). Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir [118].

2.49.5. Sentezlenen Bileşiklerin Anti-β-Laktamaz Aktivitelerinin Belirlenmesi

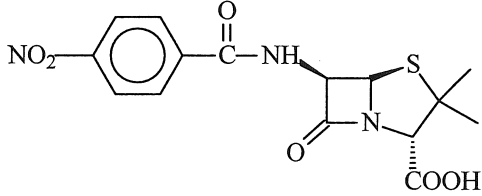
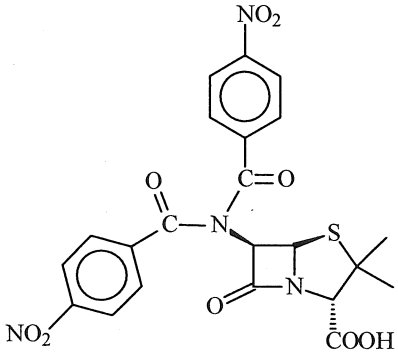
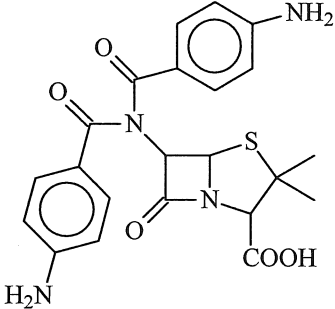
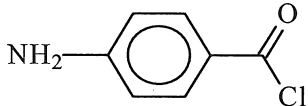
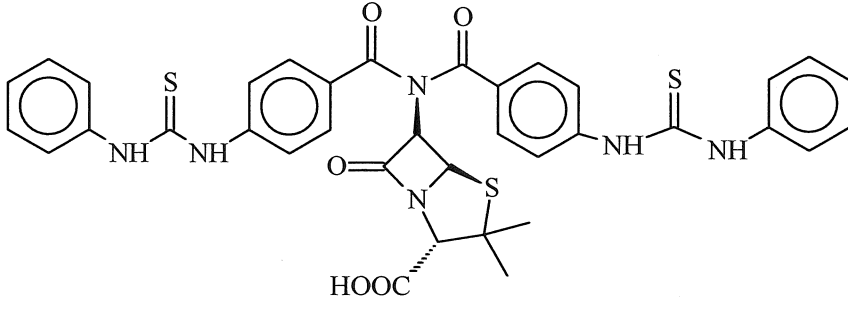
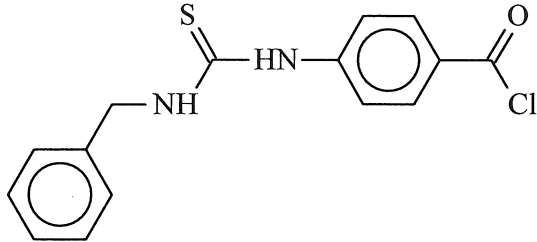
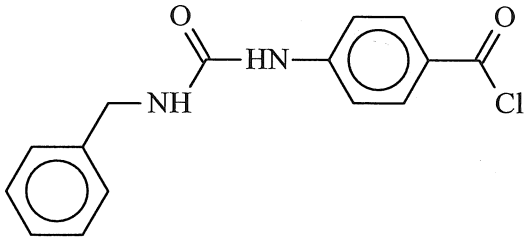
İn vitro beta laktamaz aktivitesi *Bacillus cereus* metallo β-laktamazı (Sigma) kullanılarak belirlenmiştir. *Bacillus cereus* Beta laktamazının Nitrosefini (Calbiochem, Kanada) hidrolizi 486 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Aktivite deneyi 100 µM ZnSO₄ içeren pH 7.0 25 mM piperazine-N,N'-bis (2-ethane sulfonic acid) (PIPES) tamponunda yapılmıştır. Reaksiyon karışımı 50 µL 1.5 µM enzim çözeltisi, 50 µL 150 µM Nitrosefin ve 50 µL 1 mM sentez edilen bileşikten oluşmaktadır. Reaksiyon 20 dakika boyunca 37 °C'de 486 nm'de kinetik olarak ölçülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin ve pozitif kontrol olarak kullanılan HgCl₂ farklı konsantrasyonlarının β-laktamaza karşı

etkileri incelenmiştir. Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir [119].

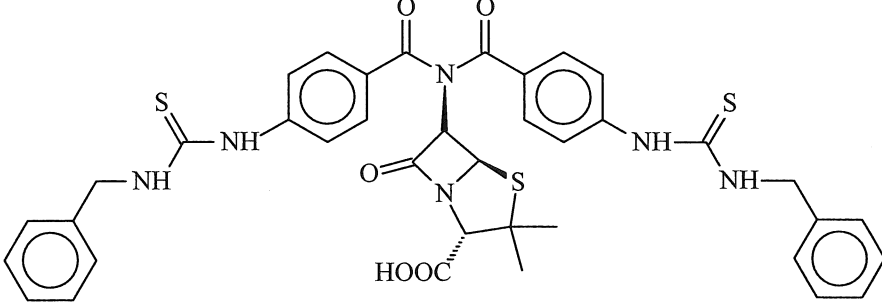
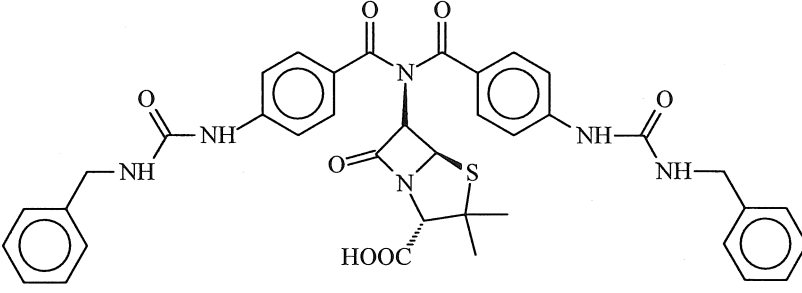
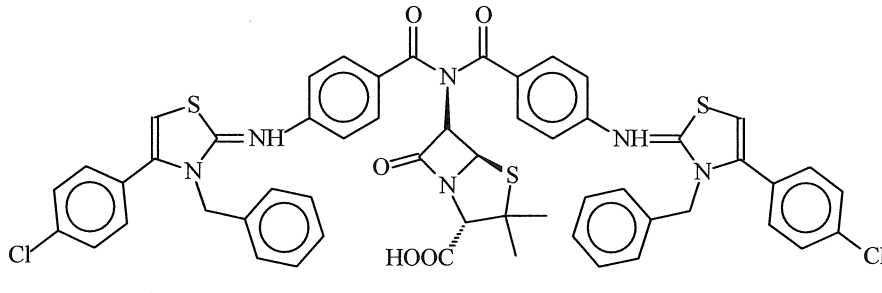
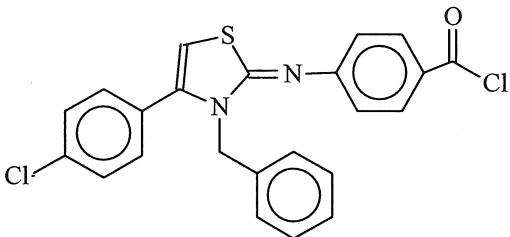
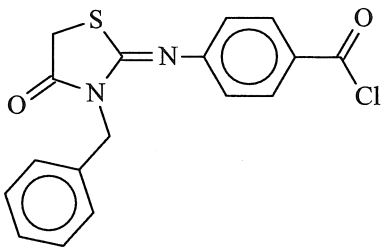
Tablo 1. Sentezlenen yeni bileşiklerin ve çıkış bileşiklerinin formülleri

FORMÜLLER TABLOSU	
 <p>97</p>	 <p>98</p>
 <p>99</p>	 <p>100</p>
 <p>101</p>	 <p>102</p>
 <p>103</p>	 <p>104</p>

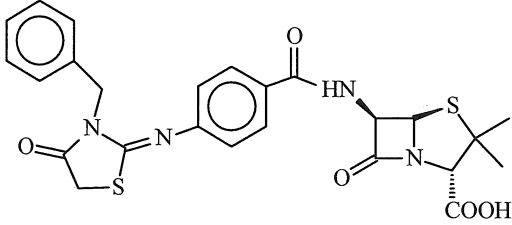
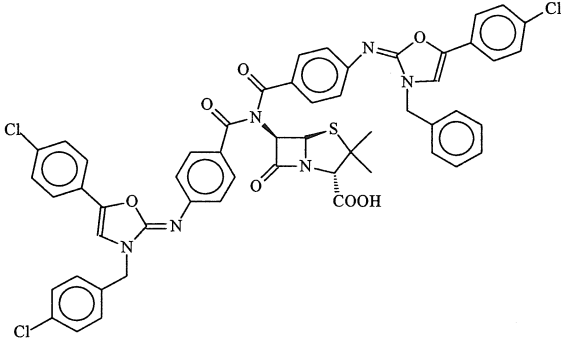
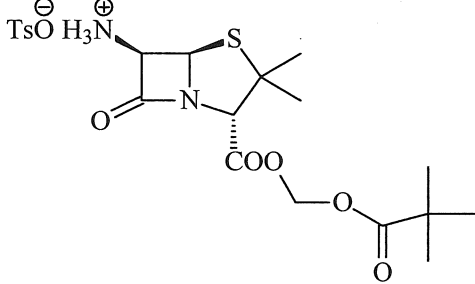
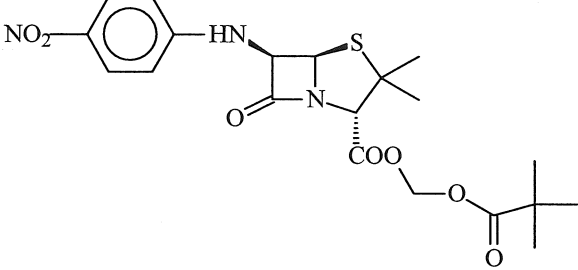
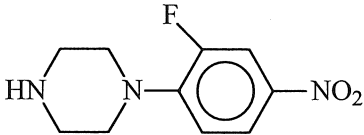
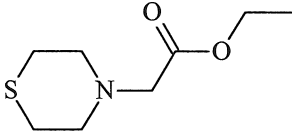
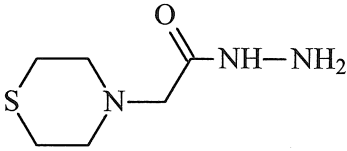
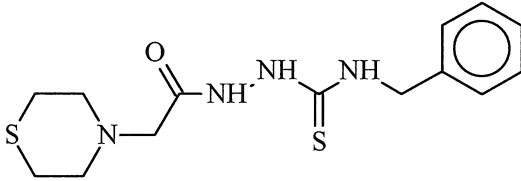
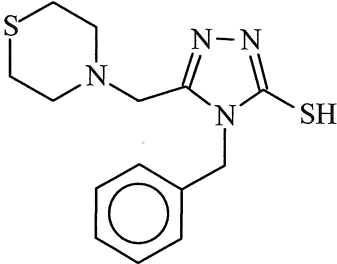
Tablo 1'in devamı

	
105	106
	
107	108
	
109	
	
110a	110b

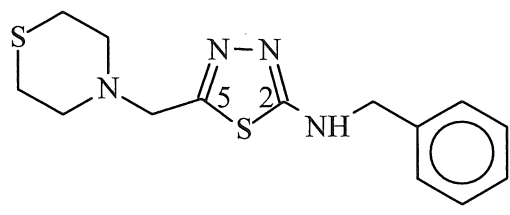
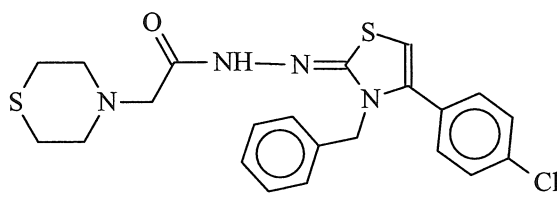
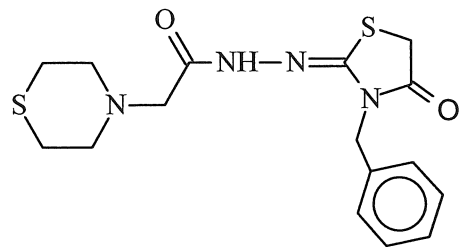
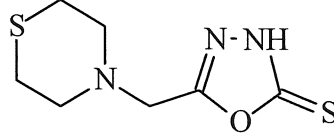
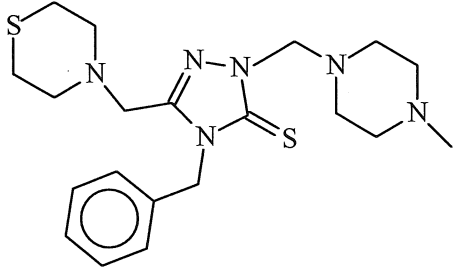
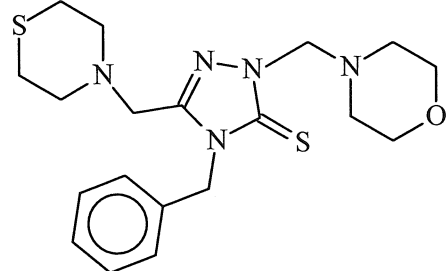
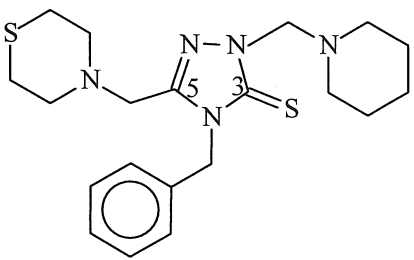
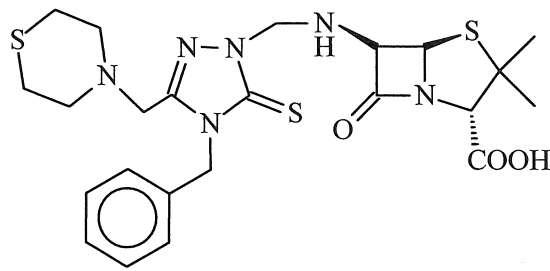
Tablo 1'in devamı

	
111a	
	
111b	
	
112	
	
113	114

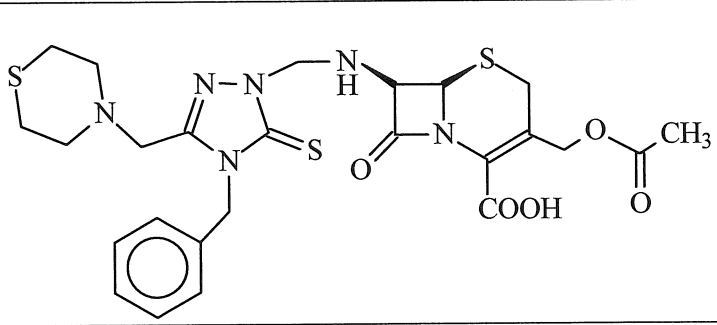
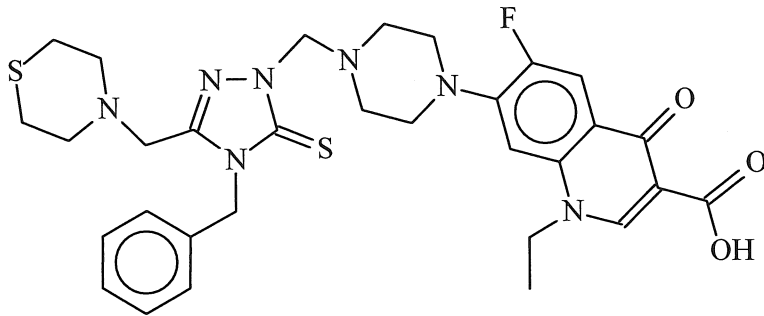
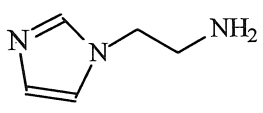
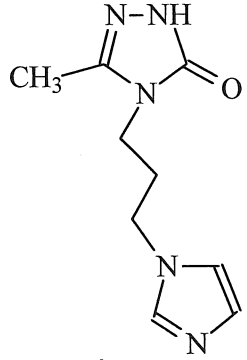
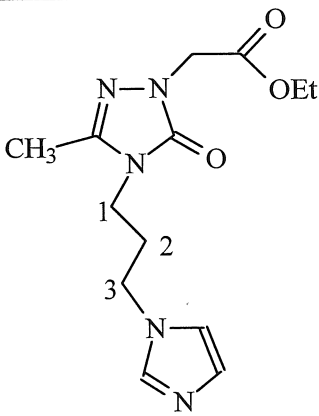
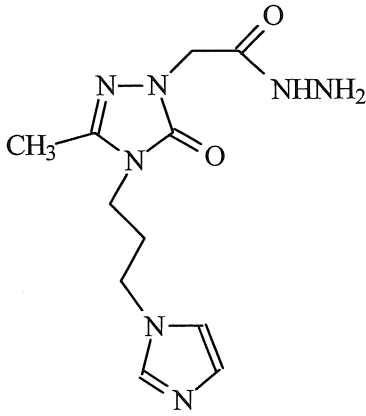
Tablo 1'in devamı

	
115	116
	
117	118
	
120	
	
122	123
	
124	125

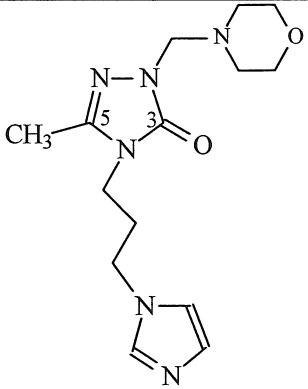
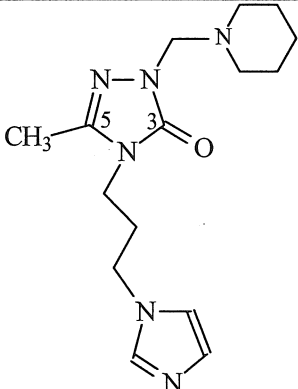
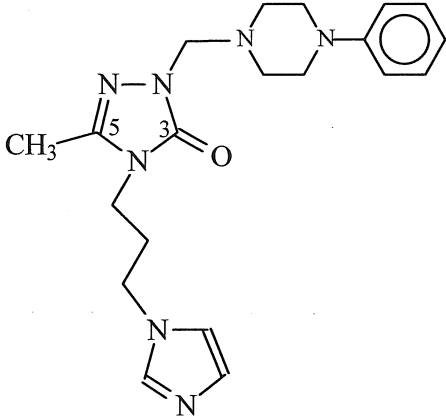
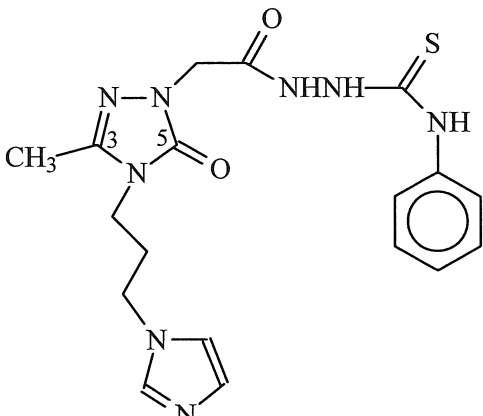
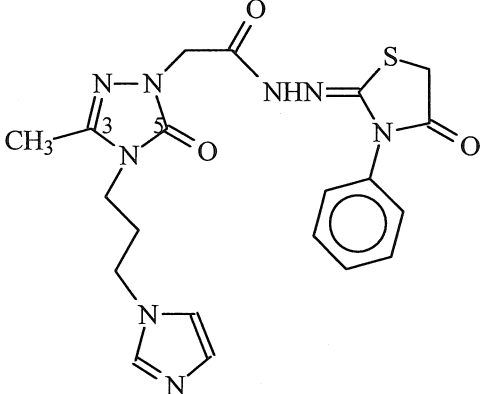
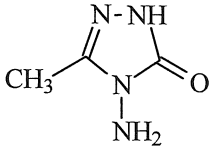
Tablo 1'in devamı

	
126	127
	
128	129
	
130	131
	
132	133

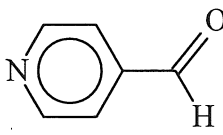
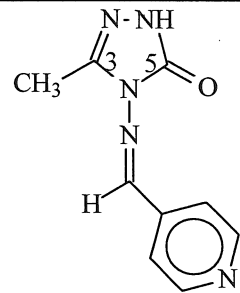
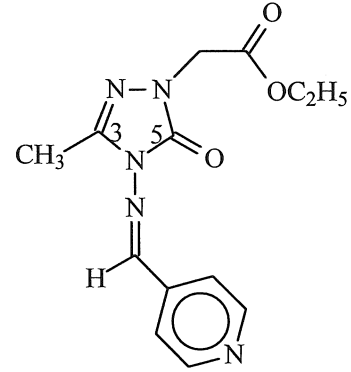
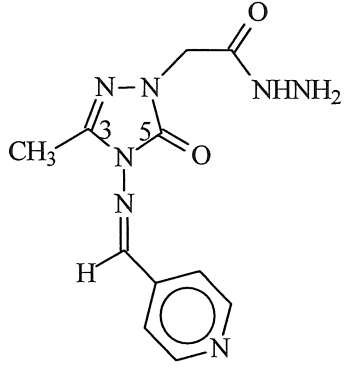
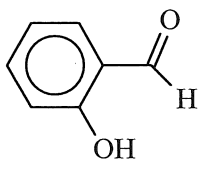
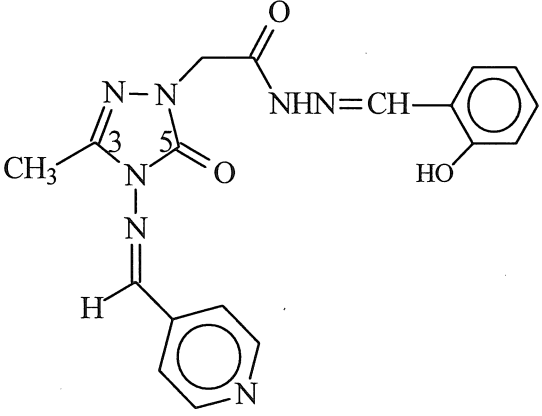
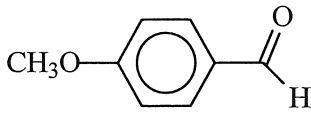
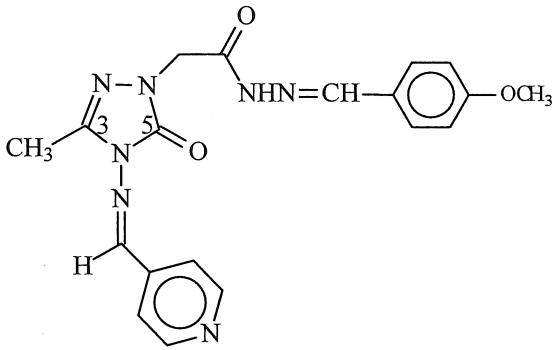
Tablo 1'in devamı

	
134	
	
135	
	
141	142
	
143	144

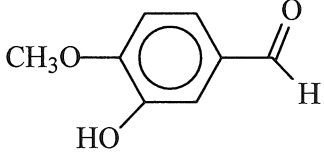
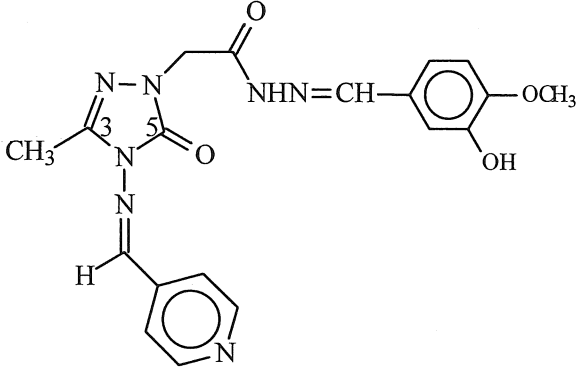
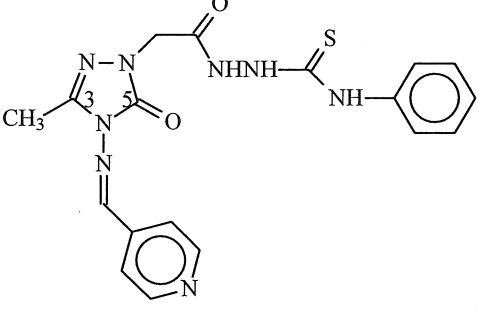
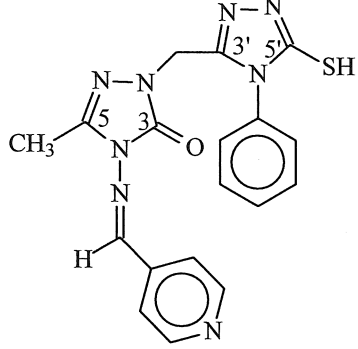
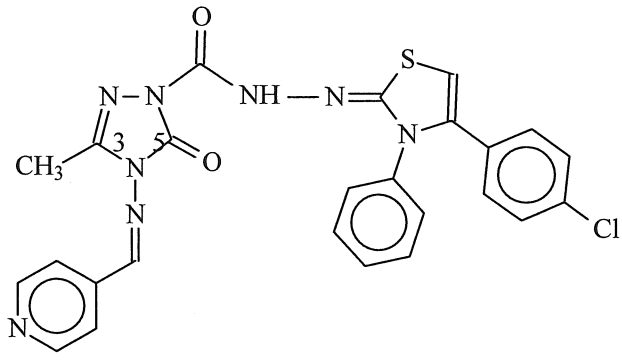
Tablo 1'in devamı

	
145	146
	
147	148
	
149	150

Tablo 1'in devamı

	
151	152
	
153	154
	
155	156
	
157	158

Tablo 1'in devamı

 <p>Chemical structure of 4-methoxybenzaldehyde: A benzene ring with a methoxy group (CH₃O) at the para position and an aldehyde group (-CHO) at the other para position.</p>	 <p>Chemical structure of 1-(4-methoxyphenyl)hydrazono-2-methyl-5-pyridylhydrazin-3-one: A 5-pyridyl ring is connected via an imine bond (-N=CH-) to the nitrogen of a hydrazine group (-NH-NH-). This hydrazine group is further connected to a carbonyl group (-C(=O)-) which is attached to a 2-methyl-5-pyridyl ring. The 5-pyridyl ring also has a methyl group (CH₃) at the 2-position.</p>
159	160
 <p>Chemical structure of 1-(pyridin-2-yl)hydrazono-2-methyl-5-pyridylhydrazin-3-one: A 5-pyridyl ring is connected via an imine bond (-N=CH-) to the nitrogen of a hydrazine group (-NH-NH-). This hydrazine group is further connected to a carbonyl group (-C(=O)-) which is attached to a 2-methyl-5-pyridyl ring. The 5-pyridyl ring also has a methyl group (CH₃) at the 2-position.</p>	 <p>Chemical structure of 1-(pyridin-2-yl)hydrazono-2-methyl-5-pyridylhydrazin-3-one: A 5-pyridyl ring is connected via an imine bond (-N=CH-) to the nitrogen of a hydrazine group (-NH-NH-). This hydrazine group is further connected to a carbonyl group (-C(=O)-) which is attached to a 2-methyl-5-pyridyl ring. The 5-pyridyl ring also has a methyl group (CH₃) at the 2-position.</p>
161	162
 <p>Chemical structure of 1-(4-chlorophenyl)thiazol-5-ylidenehydrazono-2-methyl-5-pyridylhydrazin-3-one: A 5-pyridyl ring is connected via an imine bond (-N=CH-) to the nitrogen of a hydrazine group (-NH-NH-). This hydrazine group is further connected to a carbonyl group (-C(=O)-) which is attached to a 2-methyl-5-pyridyl ring. The 5-pyridyl ring also has a methyl group (CH₃) at the 2-position.</p>	
163	

Tablo 2. Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiai aktivite sonuçları.

No	Microorganisms and Minimal Inhibition Concentration								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
97	-	-	-	125	125	125	125	1000	1000
98	62.5	125	-	62.5	62.5	125	125	125	125
99	-	-	62,5	31,25	15,6	62,5	15,6	250	62,5
100	62,5	62,5	62,5	1,8		3,4	31,25	-	-
101	125	125	125	15,6	16,6	31,25	-	-	-
102	-	-	-	125	250	250	125	500	1000
103	-	-	-	1000	-	-	-	-	-
104	-	-	-	-	-	-	-	-	-
106	125	125	125	15,6	7,8	31,25	15,6	-	-
107	<1.9	<1.9	7.81	<1.9	<1.9	<1.9	<1.9	1.95	-
108	-	-	125	125	125	125	-	125	62.5
109	-	-	-	-	-	500	-	62.5	15.6
110a	-	-	-	-	250	250	-	250	250
110b	-	-	-	-	250	-	-	250	250
111a	125	125	500	125	250	125	125	125	62.5
111b	-	-	1000	-	-	-	-	125	62.5
112	-	-	-	-	-	666	-	-	333
113	-	-	-	-	500	-	-	250	250
114	-	-	-	-	250	250	-	250	125
115	15.6	15.6	15.6	15.6	31.5	31.5	31.5	125	62.5
116	250	125	125		-	-	-	-	-
118	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	31,25	15,6	-	-
119	125	500	-	-	-	500	-	500	125
120	125	125	31.5	62.5	62.5	62.5	125	125	62.5
121	-	-	1000	500	500	1000	-	62,5	62,5
122	-	-	-	500	-	-	6	-	-
123	-	-	-	500	-	-	6	-	-
124	-	-	-	500	-	-	8	-	-
125	-	-	-	250	-	-	-	-	-
126	-	-	-	162.5	162.5	81.3	162.5	-	-
127	-	-	-	500	-	-	125	-	-
128	-	-	-	500	-	-	-	-	-
129	-	-	-	500	-	500	62.5	62.5	31.3
130	64,1	64,1	-	32,0	256,3	32,0	-	-	128
131	62.5	250	-	62.5	62.5	-	62.5	-	-
132	60	120	120	120	-	240	-	-	60
133	62,5	-	-	31,3	250	31,3	0,49	125	31,3
134	59,0	59,0	-	236,3	-	236,3	0,46	118,1	29,5

Tablo 2'nin devamı

135	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	0,5	-	128,8	135
142	-	-	-	-	-	-	125	1000	1000
143	-	-	-	-	-	-	-	-	-
144	125	125	-	-	-	-	125	-	-
145	0,97	0,48	0,48	0,97	0,48	0,24	15,6	31,25	7,81
146	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	<0.12	3,9	15,6	3,9
147	-	0.7	31.3	-	62.5	1.2	-	-	125
148	-	-	-	-	-	-	31,3	250	62,5
149	-	-	-	-	-	-	62,5	-	-
152	-	-	-	-	-	-	125	125	1000
153	-	-	-	-	-	-	-	250	-
154	-	-	-	-	-	-	250	500	-
156	-	-	-	-	-	-	-	250	-
158	-	-	-	-	-	-	-	250	-
160	-	-	-	-	-	-	-	125	-
161	-	-	-	-	-	-	-	-	-
162	-	-	-	-	-	-	-	250	-
163	-	-	-	-	125	125	-	125	250
6-APA	3.9	62.5	62.5	125	31.3	125	62.5	-	-
7-ACA	41.5	41.5	83	83	41.5	41.5	10.4	41.5	41.5
MORF	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	41.5	20.3
Amp.	10	18	>128	35	10	15			
Srp.							4		
Flu								<8	<8

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampicillin, Str.: Streptomycin (—): Flu.: Fluconazole, (—): no activity.

Tablo 3. Sentezlenen yeni bileşiklerin antiürez aktivite sonuçları

Bileşik No	Kalan Aktivite
99	0 %
100	2 %
101	32 %
102	128 %
110b	101 %
111a	80 %
111b	75 %
112	94 %
113	101 %
114	85 %
115	69 %
117	56 %
119	44 %
123	64 %
124	31 %
125	87 %
126	78 %
127	84 %
128	62 %
131	25 %
135	40 %

Tablo 4. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti- α -glukozidaz aktivite sonuçları

Bileşik No	% Kalan Aktivite
123	109,3 %
124	105,6 %
125	99,0 %
126	143,1 %
128	121,3 %
127	142,5 %
129	124,8 %
133	92 %
134	26 %
7-ACA	95,8 %
Siprofloksazin	95,4 %
Norfloksazin	101,5 %

Tablo 5. Sentezlenen yeni bileşiklerin Antilipaz aktivite sonuçları

Bileşik No	Kalan Aktivite %
97	96 %
98	38 %
102	11 %
103	92 %
104	100 %
107	52 %
109	100 %
110b	100 %
111a	9 %
111b	0 %
112	32 %
113	58 %
114	2 %
118	34 %
121	100 %
123	125 %
124	117 %
125	55 %
126	114 %
127	108 %
128	62 %
129	111 %
130	99 %
131	121 %
132	108 %
133	19 %
134	57 %
135	106 %
Orlistat 312,5 μ M (İnhibitör Kontrolü)	0,9-0,1 %
Positive Control	100 %
DMSO	98 %

Tablo 6. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti β -laktamaz inhibisyonları (sadece pozitif sonuçlar gösterilmiştir)

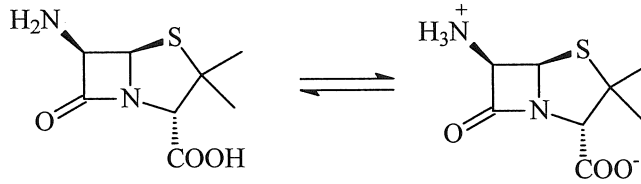
Madde (0,33 mM)	% Kalan Aktivite
133	91 \pm 4
134	44 \pm 6
Klavulanik asit	39 \pm 4

3. TARTIŞMA

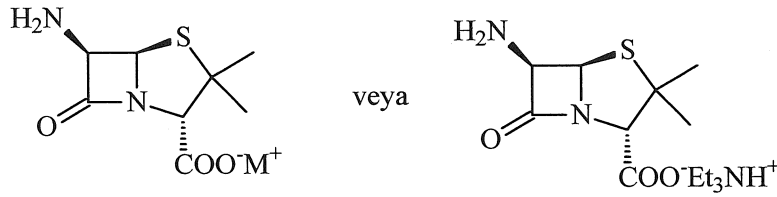
Bu çalışmada, (tiyo) üre türevleri olan 97-101 nolu bileşikler, 6-apa'nın karşılık gelen alkil(aril)izo(tiyosyanatlar ile nisbeten düşük sıcaklıklarda reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında alkil(aril)izo(tiyosyanat kökünden ileri gelen ilave sinyaller bulunmaktadır. Ayrıca, kütle spektrumlarında yer alan $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$, $[\text{M}+1]$, $[\text{M}+2]$, $[\text{M}+\text{Na}]$ ve $[\text{M}+\text{K}]$ pikleri önerilen yapıları desteklemektedir. Amino penisillanik asit iskeletinde antimikrobal aktivitenin ortaya çıkması için 6.konumdaki amin grubunun açillenmiş halde bulunmasının gerekli olduğu bilinmektedir [1]. 97-101 Nolu bileşiklerin yapılarına bakıldığında, penisillanik asit iskeletindeki amin grubunun NHCO veya NHCS grubuna dönüştürülmüş olması yanında, daha ileri sentezler için önemli ara ürünler olan (tiyo)(tiyo)üre yapısının da kazandırılmış olduğu görülmektedir. 97-101 nolu (tiyo)üre türevleri içinde, 97 ve 98 bileşikleri seçilerek 4-klorofenaçil bromür ile kondenzasyona uğratılmak suretiyle karşılık gelen 1,3-tiyazol türevlerine dönüştürülmüş, böylece penisilin iskeletinin, biyolojik aktivitesi bilinen bir diğer heterohalka olan 1,3-tiyazol halkası ile hibridizasyonu sağlanmıştır. 97 nolu ara ürün ayrıca etil bromoasetat ile de kondenzasyona uğratılmak suretiyle karşılık gelen 1,3-tiyazolidinon türevine (104) dönüştürülmüştür. Elde edilen 102-104 nolu bileşiklerin yapıları, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HMBC, EI MS, FT-IR spektroskopisi ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

Çalışmanın devamında, 6-apa amin grubu, 4-nitrobenzoil klorür kullanılarak açillendirilmiştir. Bu reaksiyon ile amin grubunun açillenmesi yanında, nitro grubunun indirgenip amine dönüşmesi üzerinden daha ileri sentezler ile penisillanik asit iskeletine, biyolojik aktiviteden sorumlu farklı grupların bağlanması planlanmıştır. Nisbeten düşük sıcaklıklarda çalışılmış olmasına rağmen, amin grubunun her iki protonu da substitüsyona uğrayarak 106 nolu ürünü vermiş, 105 nolu monosubstitüsyon ürününün izolesi mümkün olmamıştır. 106 Nolu bileşiğin FT-IR ve ^1H NMR spektrumlarında $-\text{NH}_2$ veya $-\text{NH}$ fonksiyonundan ileri gelen herhangi bir pik izlenmemiştir. ^1H NMR spektrumunda, nitrofenil grubunun varlığından ileri gelen sinyallerin integrasyonu ise disubstitüsyon ile uyumludur. Bu bileşik ayrıca, disubstitüsyon ile uyumlu EI-MS fragmentasyonu ve elementel analiz sonuçları vermiştir.

97-101 Nolu bileşiklerde olduğu gibi, penisillanik asit ile kombinasyonu planlanan grupların, araya benzen halkası girmeksizin direkt 6-apa'ya bağlanabileceği ihtimali de akla gelebilir. Ancak, (tiyo)üre yan zincirinin, karbo(tiyo)amid yan zinciri ile kıyaslandığında, daha ileri halkalanma reaksiyonları için sınırlı bir seçeneğe sahip olduğu görülmektedir. 6-Apa'nın amin grubunun çeşitli reaktiflerle substitusyonu ile ilgili bir diğer problemi, bu grubun nükleofilik substitüsyona karşı oldukça düşük bir reaktivite göstermesi yanında, bileşiğin yapısından beklenmeyecek derecede düşük stabilite ve nisbeten şiddetli reaksiyon şartlarında bozunma eğilimi oluşturmaktadır. Literatürde 6-apa için bildirilen reaksiyonlara bakıldığında, çoğunun enzimatik ya da yarı enzimatik reaksiyonlar olduğu veya nükleofil açil substitusyon gibi nisbeten ılımlı şartları gerektiren reaksiyonlar olduğu görülmektedir. 6-Apa'nın nükleofilik substitusyona karşı nisbeten düşük reaktivitesinin, bu bileşiğin çift iyon yapısından ileri geldiği düşünülebilir. Bileşiğin nisbeten yüksek erime noktası da muhtemelen bu iç tuz yapısından ileri gelmektedir.

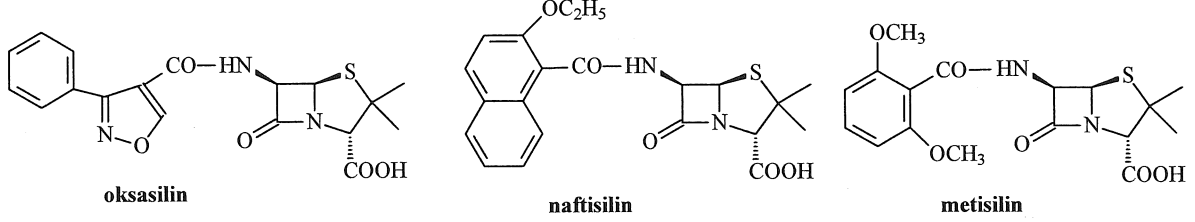


Ancak bu çalışmada, 6-apa, baz (NaOH, KOH, K₂CO₃, NaHCO₃) ile muamele edildiğinde veya trietil amonyum tuzuna dönüştürüldüğünde bile, amin grubu, primer bir aminden beklenmeyecek derecede düşük reaktivite sergilemiştir.



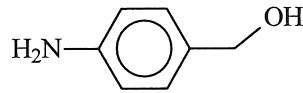
6-Apa'nın nisbeten şiddetli reaksiyon şartlarına karşı dayanıksızlığı ve kolay bozunma eğilimi ise, gergin bir halka olan β -laktam halkasının varlığından ileri gelmektedir. 6-Apa'nın nötral ortamda nisbeten kararlı olduğu, asit veya baz varlığında ise β -laktam halkasının açılması üzerinden kolaylıkla bozunmaya uğradığına dair bilgiler literatürde mevcuttur [1]. Amin grubuna bağlı hacimli grupların varlığının sonucu olarak β -laktam halkasının sterik olarak korunduğu durumlarda ise, bu bozunma eğiliminin azaldığı,

nisbeten daha stabil bileşiklerin ve ilaçların elde edildiği bilinmektedir [1] ki bu ilaçlara verilebilecek en iyi üç örnek, metisilin, oksasilin ve naftisilindir [1].

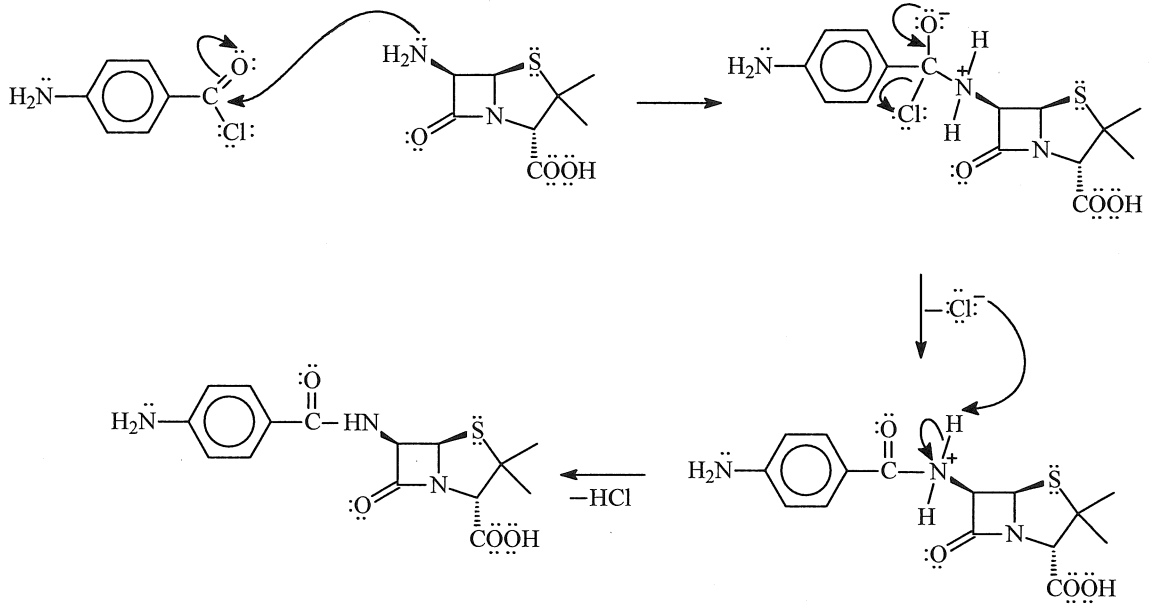


Bu çalışmada elde edilen bazı penisilin hibritlerinin stabilitesi ve şiddetli koşullarda bozunmaksızın sentezlenebilmeleri de muhtemelen bu nedenden kaynaklanmaktadır.

Çalışmanın devamında, 106 nolu bileşiğin nitro gruplarının indirgenmesi üzerinden önemli bir ara ürün olan 107 nolu daiminin elde edilmesi amacıyla, bu bileşik, değişik reaksiyon şartları uygulanarak değişik indirgeme reaktifleri ile muamele edilmiş, ancak ya hiç indirgenme olmayıp 106 değişmeden kalmış, ya da reçineleşme sonucu tanımlanamayan ürünler elde edilmiştir (Denklem 29). 106 Nolu bileşiğin indirgenmesi üzerinden 107'nin sentezinin mümkün olmaması üzerine, 107 nolu bileşik, 4-nitrobenzoil klorürden başlanarak elde edilmiştir. Bunun için 4-nitrobenzoil klorür, öncelikle Pd-C katalizörlüğünde hidrazin hidrat ile etkileştirilip nitro grubu indirgenmiş, elde edilen ve ticari olarak da bilinen bir bileşik olan 4-aminobenzoil klorür'ün 6-apa ile kondenzasyonu sağlanmıştır. 4-Nitrobenzoil klorür'ün indirgenmesi için mikrodalga ışın kullanıldığında ise açıl grubunun da indirgenerek alkole dönüştüğü görülmüştür ki bu alkol, 4-aminofenilmetanol, planladığımız sentezler için uygun bir ara ürün olma özelliği taşımamaktadır.



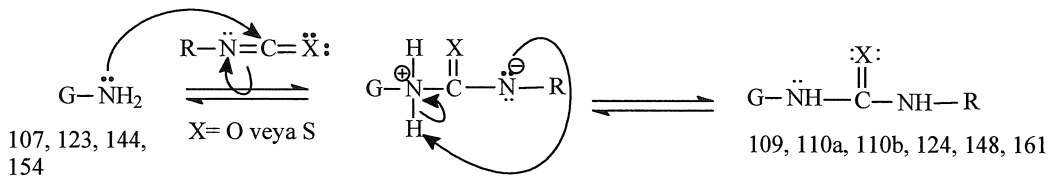
Bir nükleofilik açıl substitüsyon örneği olan 4-aminobenzoil klorürün 6-apa ile reaksiyonunun ayrıntılı yürüyüşü denklem 75 ile verilmiştir.



Denklem 75

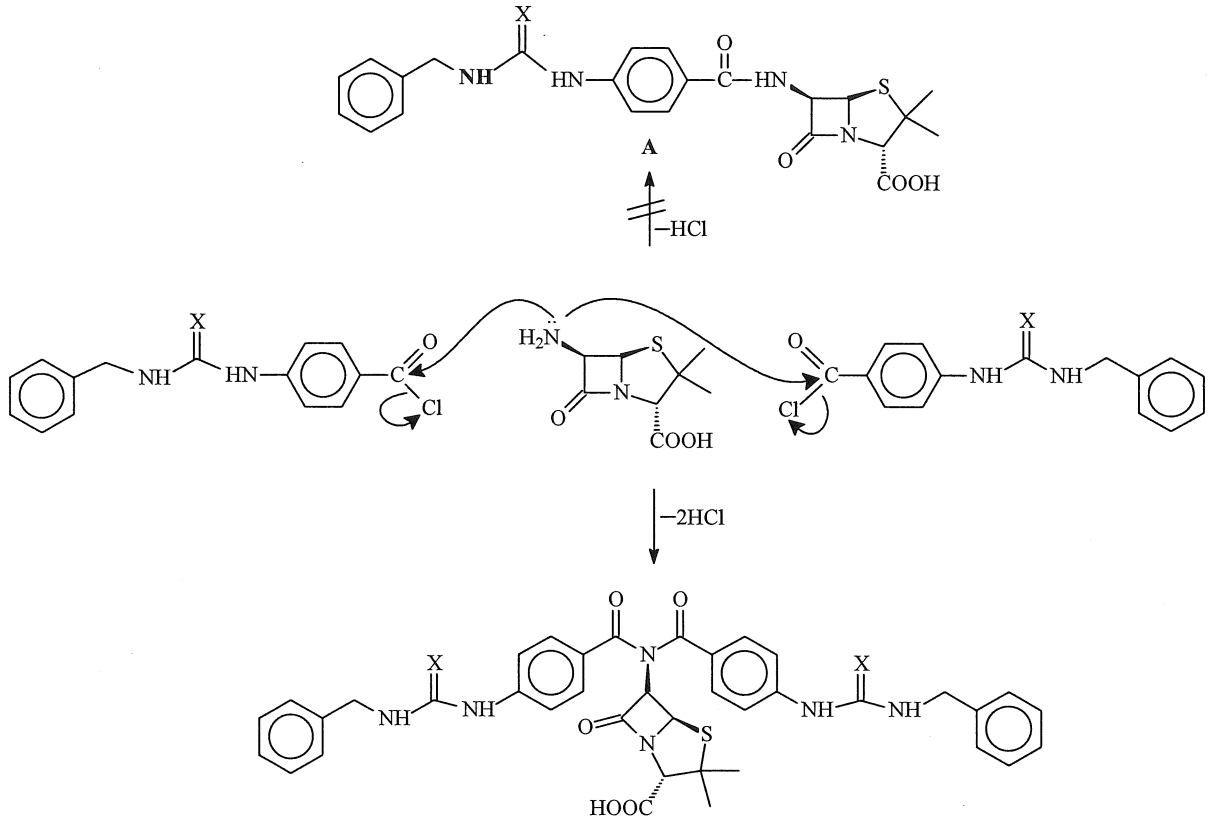
Bir sonraki adımda 1,3-tiyazol halkasının oluşumunda kullanılmak üzere anilinkarbonotioilamino türevine (109) dönüştürülmesi amacıyla, 107 nolu bileşik fenilizotiyosyanat ile muamele edilmiştir. Ancak bir reaksiyon oluşumu gözlenmemiştir.

109 Bileşiği ile çok benzer bileşikler olan 111a ve 111b bileşikleri de 109 da olduğu gibi, 107'nin benzilizo(tiyosyanat ile reaksiyonundan elde edilmeye çalışılmış ise de düşük bir verimle ürün oluşumu gözlemesi üzerine, karbotiyoamid yan zinciri, yapıda penisillanik asit grubu yapıda yer almaksızın oluşturulmuştur (Denklem 76). Amin azotunun izo(tiyosyanat grubuna nükleofilik katılmasını içeren bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü, denklem 76 ile verilmiştir. 97-101 nolu (tiyo)üre türevlerinin ve daha ilerde sözü edilecek karbo(tiyosyanat)amid türevlerinin oluşumu da benzer bir yol üzerinden ilerlemektedir.



Denklem 76

Elde edilen ara ürünler (110a ve 110b) bir sonraki adımda 6-apa'ya bağlamıştır (Denklem 77).



Denklem 77

Nisbeten düşük sıcaklıklarda çalışılmasına rağmen, bu reaksiyonda A tipi bir ürünün elde edilememesi, disubstitüstonun çok hızlı veya aynı anda gerçekleştiğini göstermektedir.

Denklem 25, 36, 37, 41, 52, 74 ile gösterilen ve (tiyo)üre veya karbotiyoamid yan zincirinin 1,3-tiyazol halkasına dönüşümünü gösteren reaksiyonda, A ve B ile gösterilen iki izomer ürün oluşma ihtimalinin bulunduğu görülmektedir ve literatürde her iki tip ürün oluşumu da bildirilmiştir [11, 16, 38, 44, 51, 117-123] (Denklem 78, Denklem 79).

102 Nolu 1,3-tiyazol türevi olan *N,N*-dietyl etanaminyum (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0] heptan-2-karboksilat bileşiğinin HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) spektrumu, B tipi izomer ile uyumludur. Bu tespiti desteklemek amacıyla, ACD-Lab. programı kullanılarak teorik NMR spektrumu elde edilmiş ve bulunan kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 7). Tablo 7'de görüldüğü üzere, 102 nolu bileşiğin ¹³C NMR verileri, B izomeri için elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ile uyumludur.

Tablo 7. 102 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

A tipi izomer	B tipi izomer

103 Nolu bileşik için elde edilen teorik ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. 103 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

A tipi izomer	B tipi izomer

103 Nolu bileşiğin ^{13}C NMR verileri, Tablo 8'deki teorik değerler ile karşılaştırıldığında, gerçek spektrumda önce CH'ların sonra C'lerin rezonans olduğu görülmektedir. Bu bakımdan B tipi izomer 103'ün yapısı ile daha uyumludur. Gerçek yapının B tipi izomer olduğu düşünülmektedir.

116 Nolu bileşik için hem HMBC spektrumu ve hem de ACD-Lab verileri B tipi ile uyumludur (Tablo 9).

Tablo 9. 116 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

A tipi izomer	
B tipi izomer	
116 için Bulunan: CH: 100.49, =C: 133.02	

113 ve 127 nolu bileşikler için elde edilen HMBC spektrumları ise A tipi izomer ile uyumludur. ACD-Lab verilerinin HMBC spektrumları ile uyumlu olduğunu göstermek

amacıyla örnek olarak 127 nolu bileşik için elde edilen teorik değerler aşağıda Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 10. 127 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

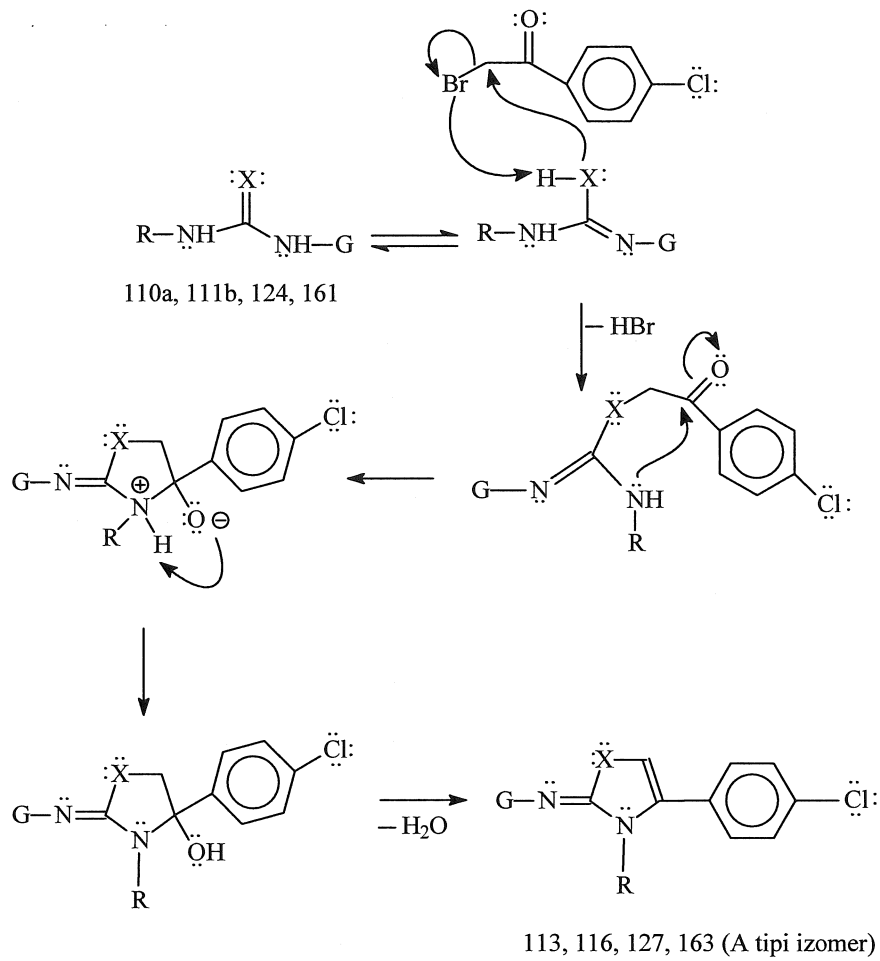
A tipi izomer	B tipi izomer
127 için Bulunan: CH:100.93; =C: 141.46	

163 Nolu tiyazol’ün izomer tipini belirlemek için ise, ACD-Lab verilerinden yararlanılmıştır (Tablo 11).

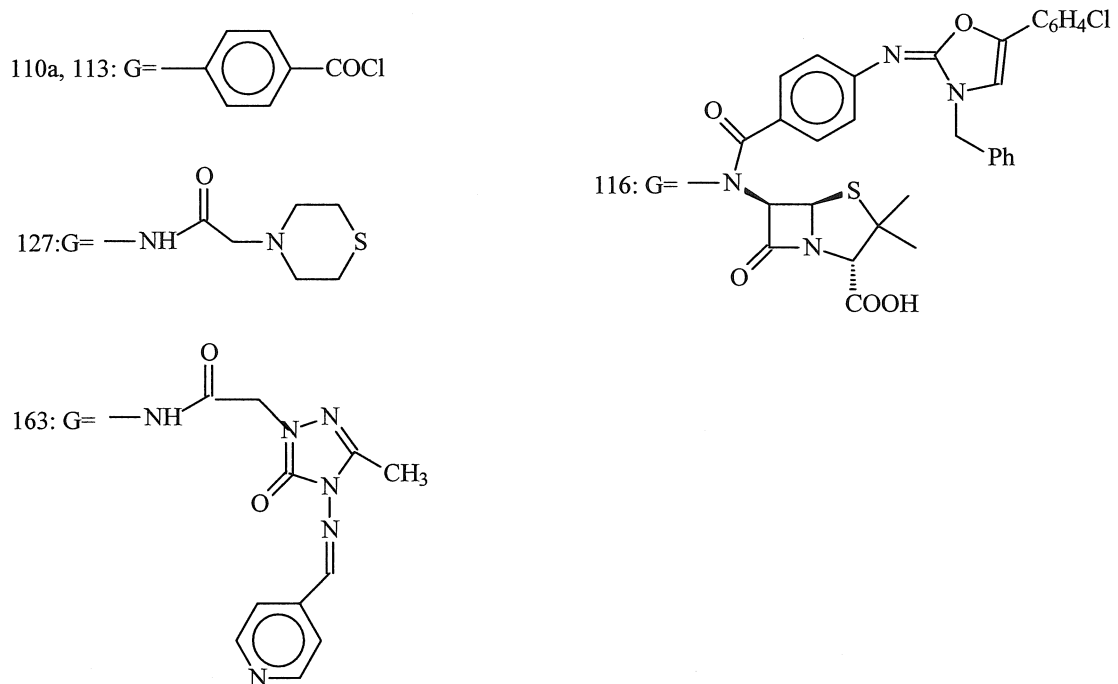
Tablo 11. 163 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

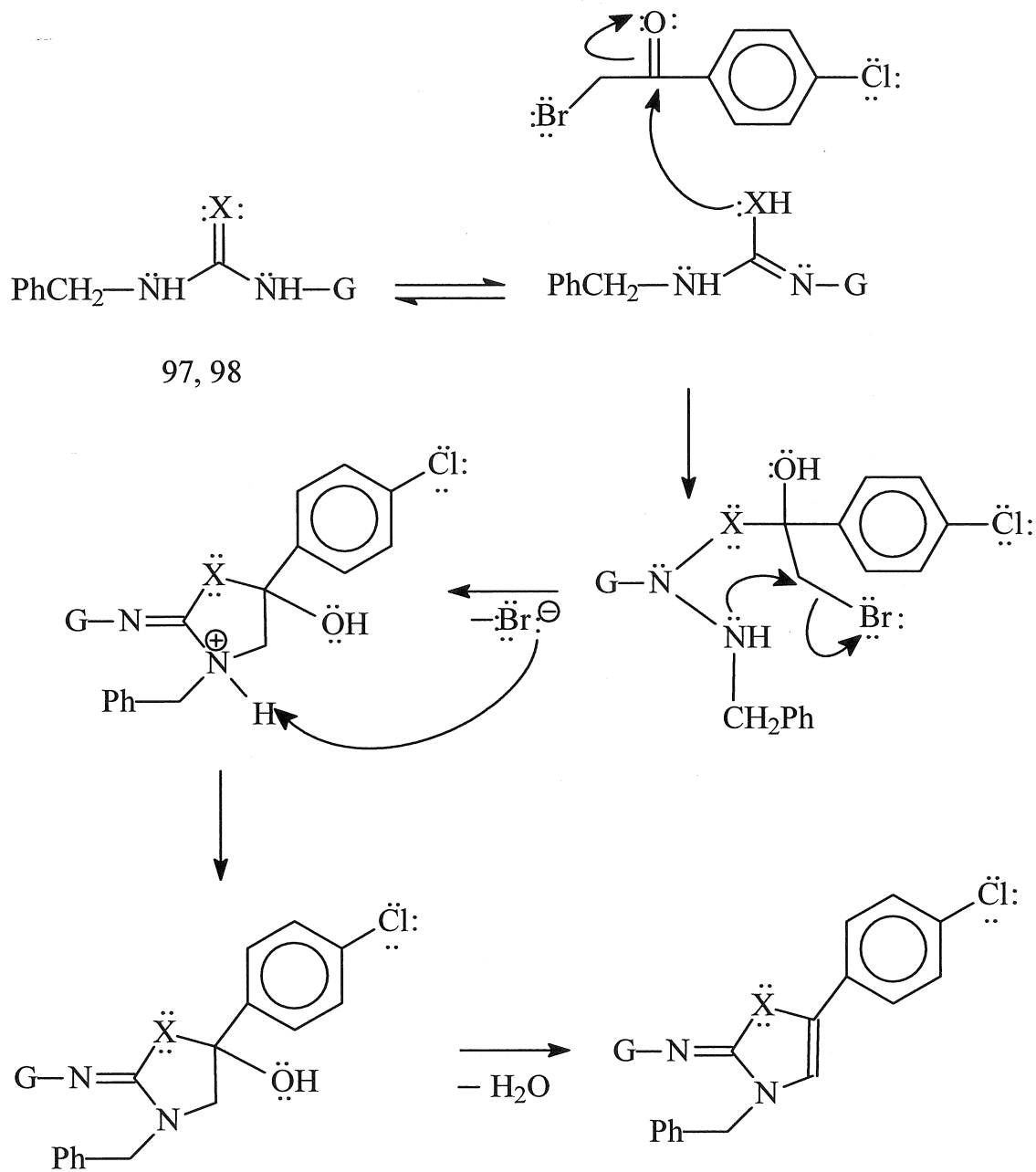
A tipi izomer	B tipi izomer
<p>Bulunan değerler: CH: 117.10, =C: 139.10</p>	

163 Nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerlerinin (CH: 117.10; =C:139.10) A tipi izomer ile uyumlu olduğu görülmektedir.

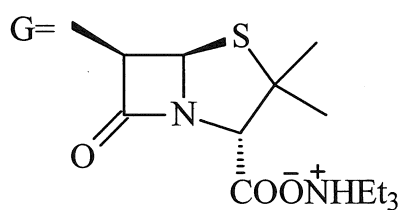


97, 98, 110a, 111b, 113, 116, 124, 127: R= benzil; 161, 163: R= fenil
 98, 103, 111b, 116: X=O; 110a, 113, 124, 127, 163: X=S





102 ve 103 (B tipi izomer)



97, 102: X = S
 98, 103: X = O

Elde edilen sonuçlar gösteriyor ki, 97 ve 98 nolu (tiyo)üre türevlerinde olduğu gibi, penisillanik asit gibi hacimli gruplar, ara üründeki nükleofilik merkeze (SH veya NH) yakın konumda bulunduğu zaman reaksiyon B tipi ürünü oluşturacak şekilde ilerlemektedir. 102 ve 103 nolu ürünler için B tipi izomerin daha kararlı izomer olacağı da molekül formüllerinden anlaşılmaktadır. Ya da, 110a, 110b, 124, 161 nolu karbotiyoamidlerde olduğu gibi, karbo(tiyo)amid zincirinin üre zincirine göre daha uzun olmasından dolayı hacimli gruplar nükleofilik merkezin uzağında bulunuyorsa veya tiyomorfolin gibi nispeten daha küçük yan fruplar molekülde yer alıyorsa, reaksiyon A tipi ürün oluşturacak şekilde ilerlemektedir.

Yine (tiyo)üre ya da karbo(tiyo)amid yapısındaki bileşiklerin etil bromoasetat ile reaksiyonlarına bakıldığında, iki izomerin oluşma ihtimalinin varlığı görülmektedir ve her iki tip izomer de literatürde bildirilmiştir [11, 16, 38, 44, 51, 117-122] (Denklem 80). 97 Nolu tiyoüre türevinin halkalanması ile elde edilen 104 nolu 1,3-tiyazolidinon türevi için teorik olarak elde edilen ^1H NMR verileri, bulunan değerler ile karşılaştırıldığında (Tablo 8), 104 bileşiğinin B tipi izomer yapısı taşıdığı söylenebilir. Ayrıca, 97 nolu ara üründen, penisillanik asit kökünün nükleofilik merkeze yakınlığının reaksiyonun gidişini B ürünü yönüne çevireceği ve 104 nolu bileşik için B tipi ürünün sterik nedenlerle daha kararlı ürün olması nedeniyle tercih edilen ürün olacağı söylenebilir.

Tablo 12. 104 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

A tipi izomer	B tipi izomer

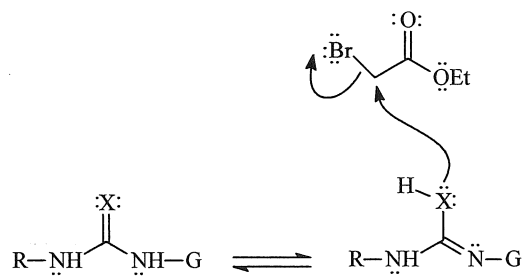
104'ün Aksine, 114, 128 ve 149 nolu tiyazolidinon türevleri için elde edilen HMBC spektrumları A tipi izomer oluşumunu göstermektedir. Ayrıca bu bileşikler için elde edilen teorik ^{13}C NMR verilerinin, bulunan kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılması da bu sonucu desteklemektedir (Tablo 9).

Tablo 13. 114, 128, 149 Nolu bileşiklere ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

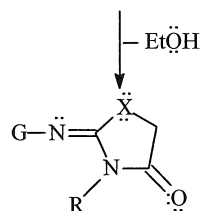
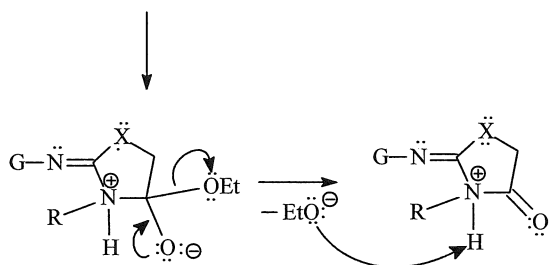
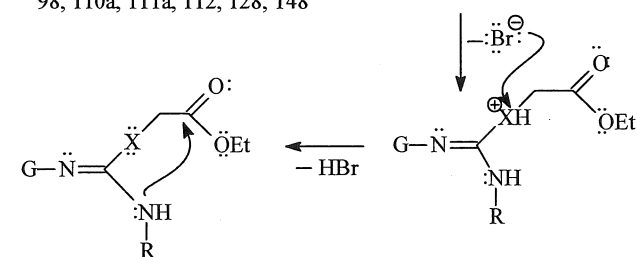
A tipi izomer	B tipi izomer
(114 nolu bileşik) Bulunan değerler: CH_2 : 45.67; $\text{C}=\text{O}$: 179.01	
(128 nolu bileşik) Bulunan değerler: CH_2 :45.94; $\text{C}=\text{O}$: 171.90	

Tablo 13'ün devamı

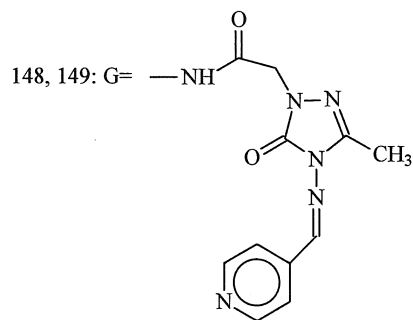
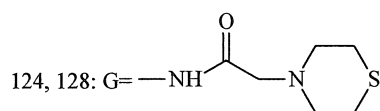
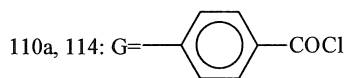
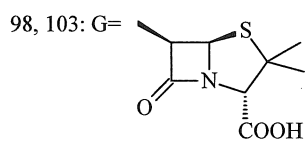
<p>(149 nolu bileşik) Bulunan değerler: CH₂: 39.30; C=O: 168.30</p>	



98, 110a, 111a, 112, 128, 148



115, 128, 149 (A tipi izomer)

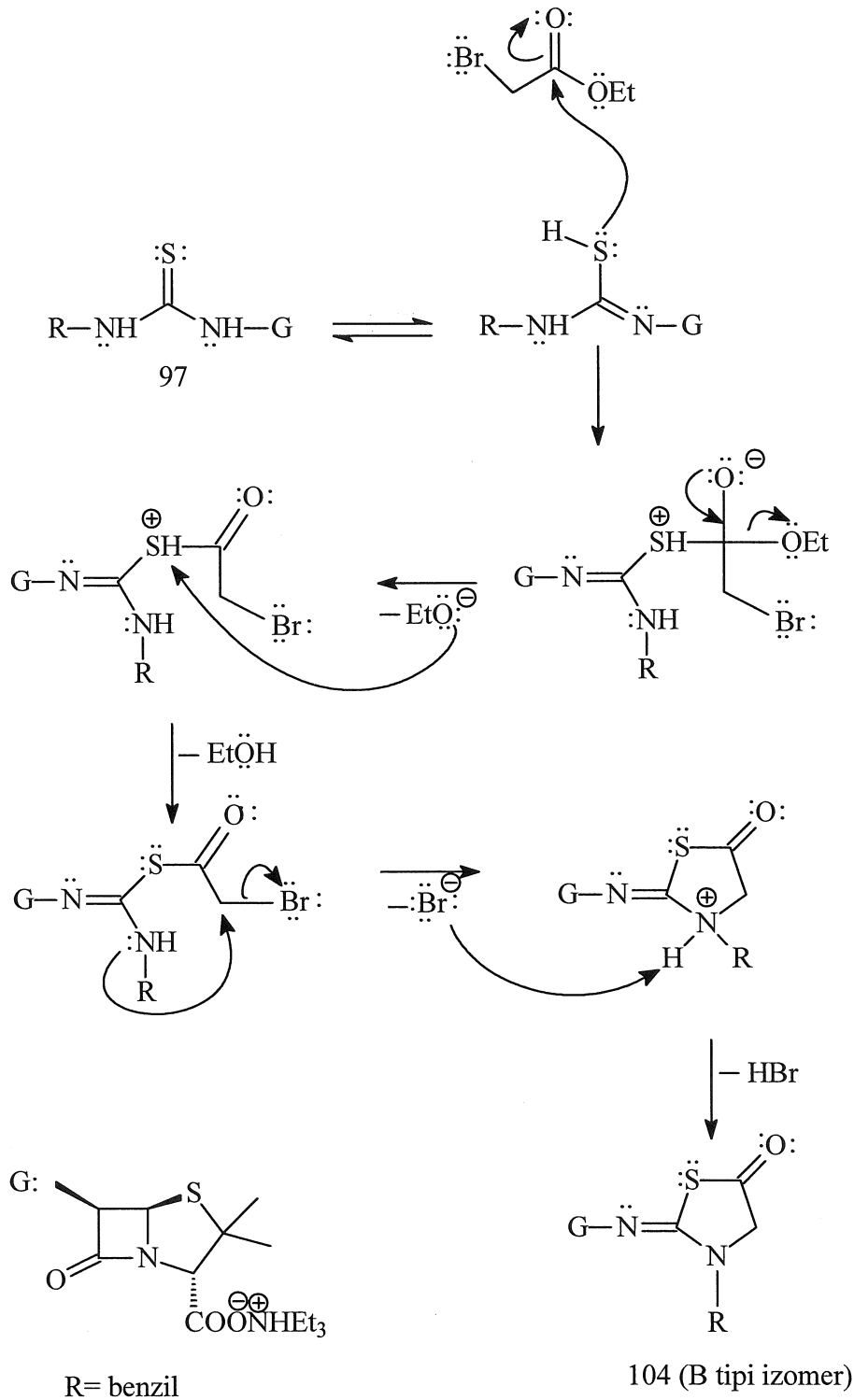


98, 103, 111a, 114, 124, 128: R= fenil

148, 149: R= benzil

98, 103: X= O

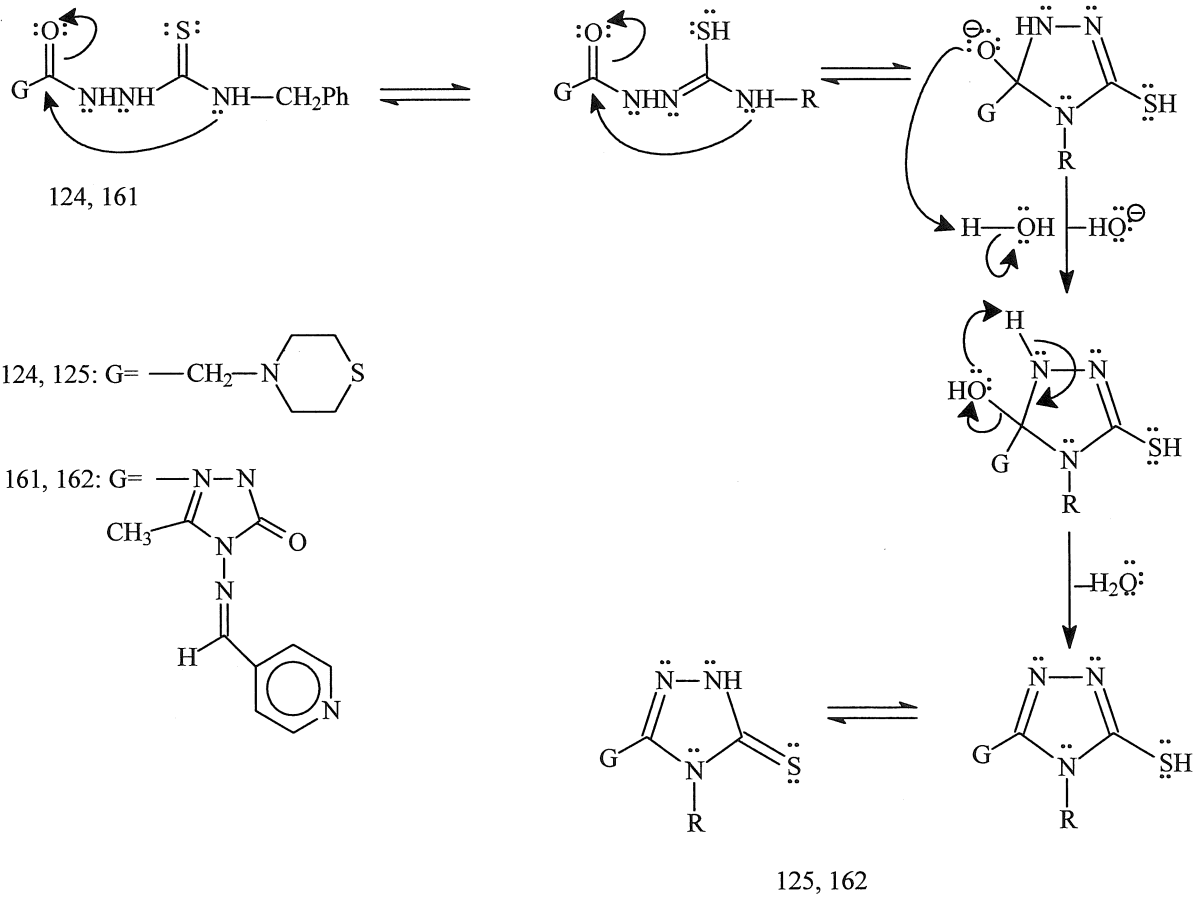
110a, 111a, 112, 128, 148, 149: X= S



Denklem 81

Tiyomorfolinden başlanarak elde edilen 124 nolu karbotiyoamid, NaOH ile muamele edildiğinde, 1,2,4-triazol türevine dönüşmüştür. 127, 128, 149 ve 163 nolu 1,3-tiyazol bileşiklerinin oluşumu da denklem 80 ve denklem 81 ile gösterilen şekilde açıklanabilir.

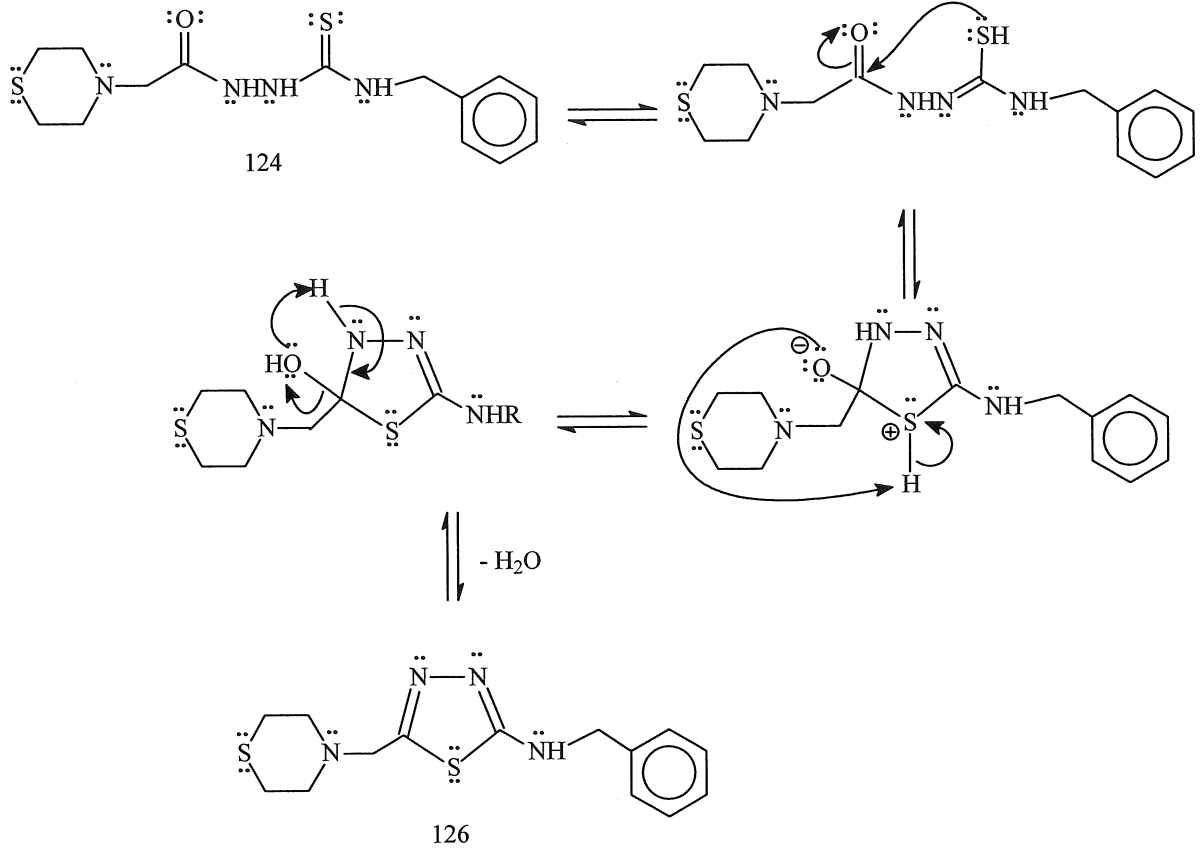
124 Ve 161 nolu karbotiyoamid türevlerinin 125 ve 162 nolu 1,2,4-triazol türevlerine dönüşümü, etanol-su içinde NaOH ile etkileştirilmesi sonucu gerçekleştirilmiştir. Molekül içi bir halka kapanmasını içeren bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü Denklem 81 ile gösterilmiştir. Elde edilen 125 ve 162 nolu triazollerin FT-IR ve ^1H NMR spektrumlarında, NH protonundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmamaktadır. SH protonu ise, sırasıyla 13.8 ppm (125) ve 13.55 ppm'de (162) rezonans olmuştur. Ayrıca, bu bileşiklerin EI-MS spektrumları $[\text{M}+1+\text{H}_2\text{O}]$ ve $[\text{M}-1]$ piklerini içermektedir.



Denklem 83

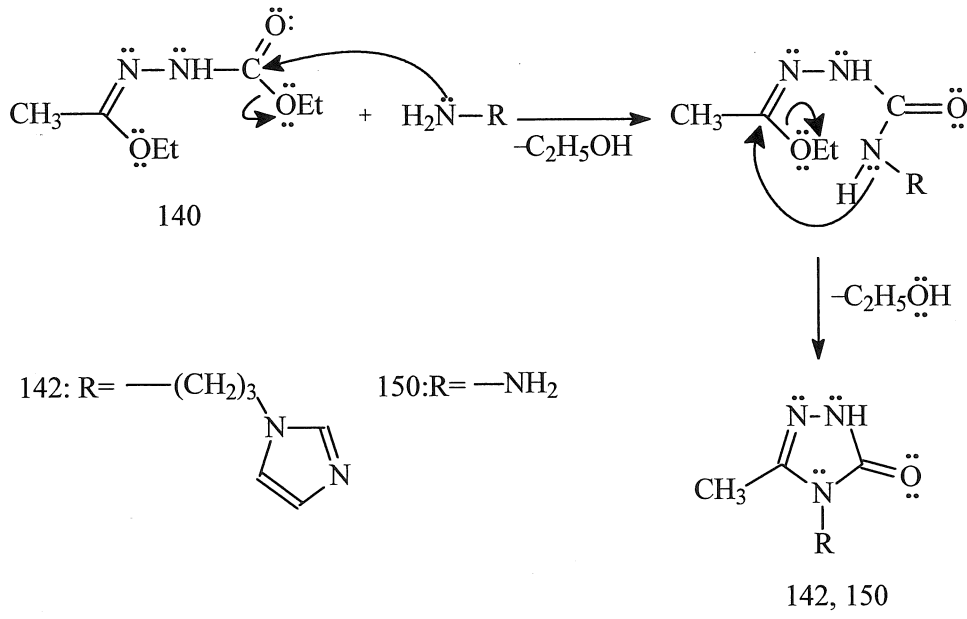
124 Nolu karbotiyoamid'in 126 nolu 1,3,4-tiyadiazol türevine dönüşümü ise, denklem 82 ile gösterilmiştir. 5-Merkapto-1,2,4-triazol oluşumu ile aynı ara ürünü (karbotiyoamid) kullanan bu reaksiyonda, 1,2,4-triazol oluşumu, karbotiyoamid NH'nın karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı ile başlarken, asidik ortamda 1,3,4-tiyadiazol oluşumuna yol açan reaksiyonun, SH grubunun aynı karbona nükleofilik saldırısı ile

başladığı görülmektedir. Elde edilen 126 nolu 1,3,4-tiyadiazol türevi, yapısı ile uyumlu FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, EI-MS ve elementel analiz sonuçları verilmiştir.



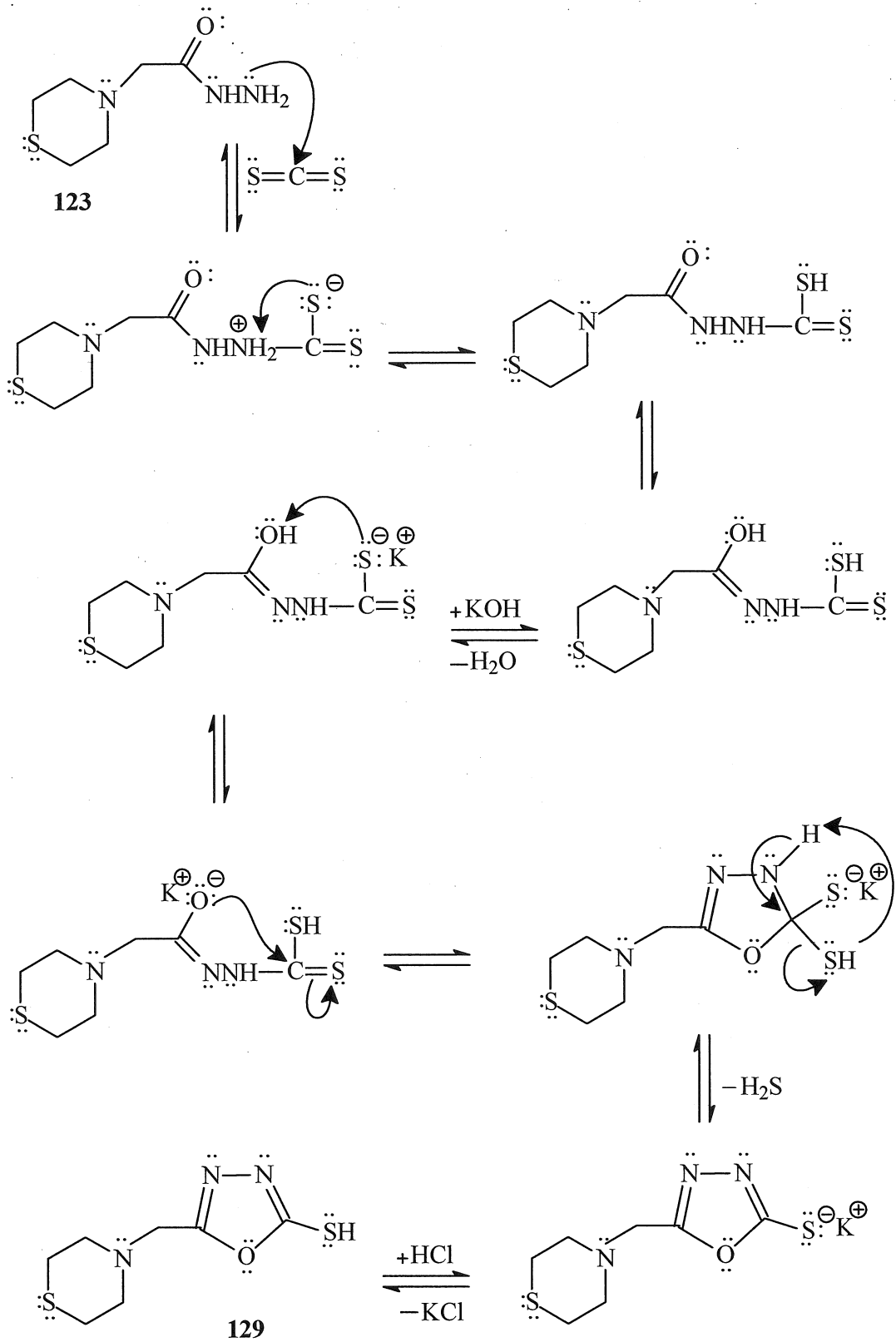
Denklem 84

140 Nolu bileşik olan etil (2-(1-etoksietiliden)hidrazin karboksilat bileşiğinin [3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amin veya hidrazin hidrat ile etkileştirildiğinde karşılık gelen 1,2,4-triazol-3-on'lara (142 ve 150) dönüşümü, amin veya hidrazin azotunun hidrazin karboksilat karbonuna nükleofilik saldırısı ile başlamakta ve iki mol etanol eliminasyonu ile ürün oluşumu gözlenmektedir (Denklem 82). 150 Nolu bileşik, literatürde bilinmektedir [123] ve bu çalışmada ara ürün olarak kullanılmak üzere sentezlenmiştir. 142 ise ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir. Bu bileşik için elde edilen spektroskopik veriler, yapısı ile uyumludur.



Denklem 85

123 Nolu hidrazidin KOH varlığında karbondisülfür ile reaksiyonu da, ayrıntılı yürüyüşü Denklem 84 ile gösterildiği şekilde bir 1,3,4-oksadiazol türevi oluşumu ile sonuçlanmıştır.

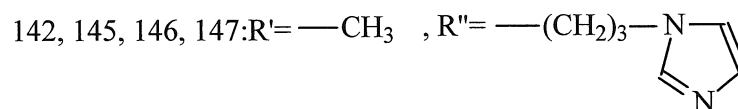
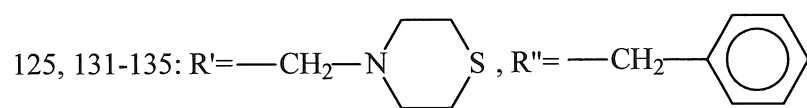
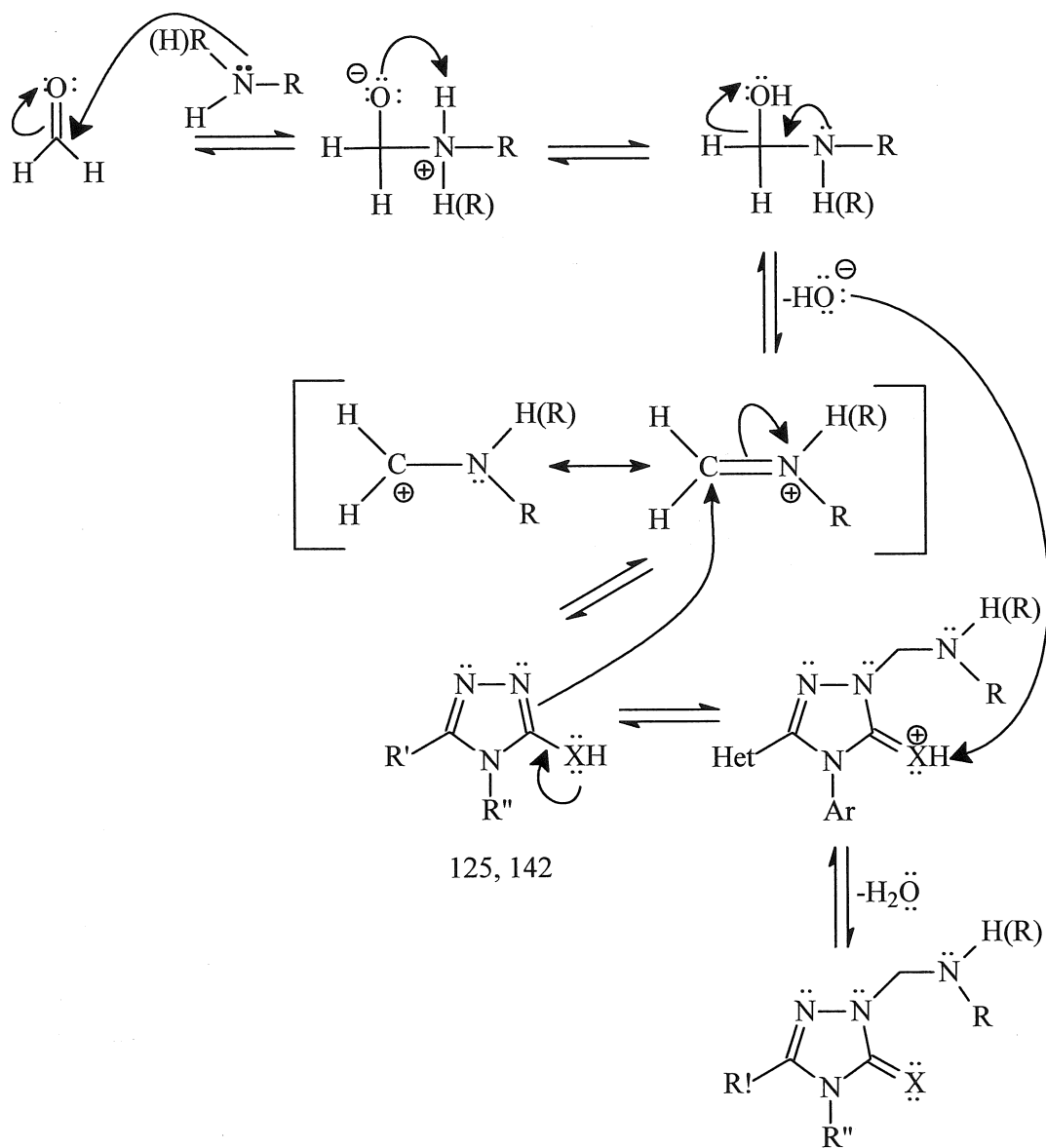


Denklem 86

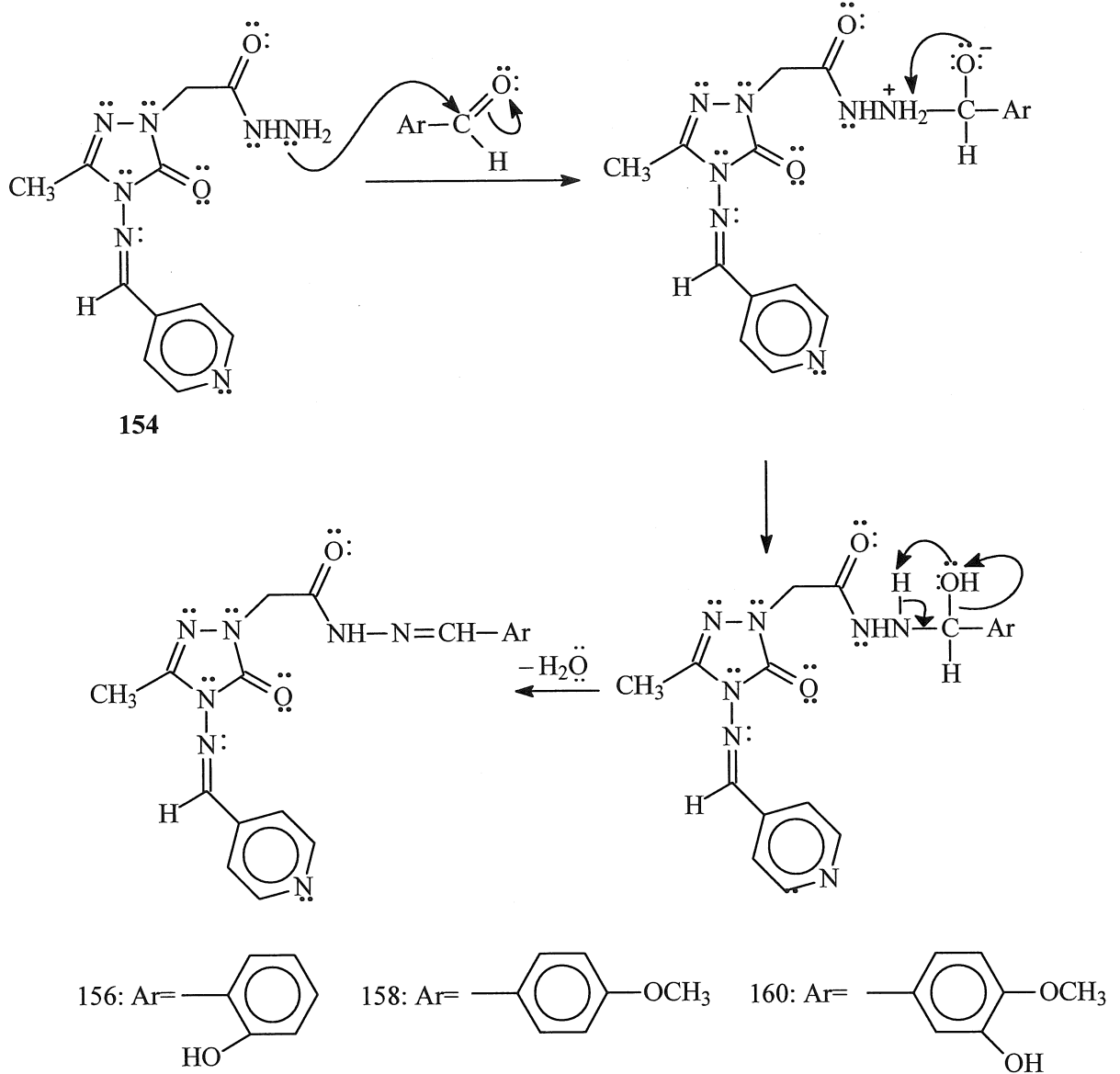
Tek basamakta gerçekleşen üç bileşenli bir reaksiyon olan Mannich reaksiyonu, farklı fonksiyonel grupları tek bir moleküler yapıda içeren organik moleküllerin tek basamakta sentezine yol açması bakımından, için ilaç dizaynı çalışmalarında sıklıkla başvurulan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Mannich reaksiyonunda yer alan üç bileşenden biri enolize olamayan bir karbonil bileşiği, diğeri, enolize olabilen bir karbonil bileşiği ve üçüncü bileşen de bir primer veya sekonder amindir ve bu reaksiyonlar sonucu alkil(aril)aminometillendirilmiş ürünler elde edilmektedir [66, 102, 104, 105, 124, 125]. Bu reaksiyonlarda, enolize olabilen karbonil bileşeni yerine aktif hidrojen içeren herhangi bir bileşik de kullanılabilir. Örneğin, literatürde bildirilen çalışmalarda, aktif hidrojen bileşeni olarak 1,2,4-triazol türevleri, amin bileşeni olarak da metil piperazin veya morfolin kullanmak suretiyle çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren Mannich bazları elde edilmiştir. Bu ürünlerde aynı zamanda birer Schiff bazı yapısının varlığı da dikkati çekmektedir [66, 102, 104, 105, 124, 125].

Bu çalışmada elde edilen sekiz adet Mannich bazının beş adedi (131-135 nolu bileşikler) 125'ten başlanarak, üç adedi ise 142 nolu bileşikten başlanarak, bu bileşiklerin (125 ve 142) formaldehit varlığında uygun aminler ile etkileştirilmesi sonucu sentezlenmiştir.

Mannich bazlarının FT-IR ve NMR spektrumlarında, SH protonunu gösteren herhangi bir pik bulunmazken kullanılan aminden ileri gelen sinyaller, NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. Bu bileşikler ayrıca, yapıları ile uyumlu EI-MS spektrumları ve elementel analiz vermiştir.



156, 158 ve 160 nolu imin bileşikleri, karşılık gelen 154 nolu hidrazidin sırasıyla salisilaldehit, 4-metoksibenzaldehit ve 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit'in karbonil karbonuna nükleofilik katılması ve bunu izleyerek bir mol su eliminasyonu üzerinden elde edilmiştir (Denklem 86).

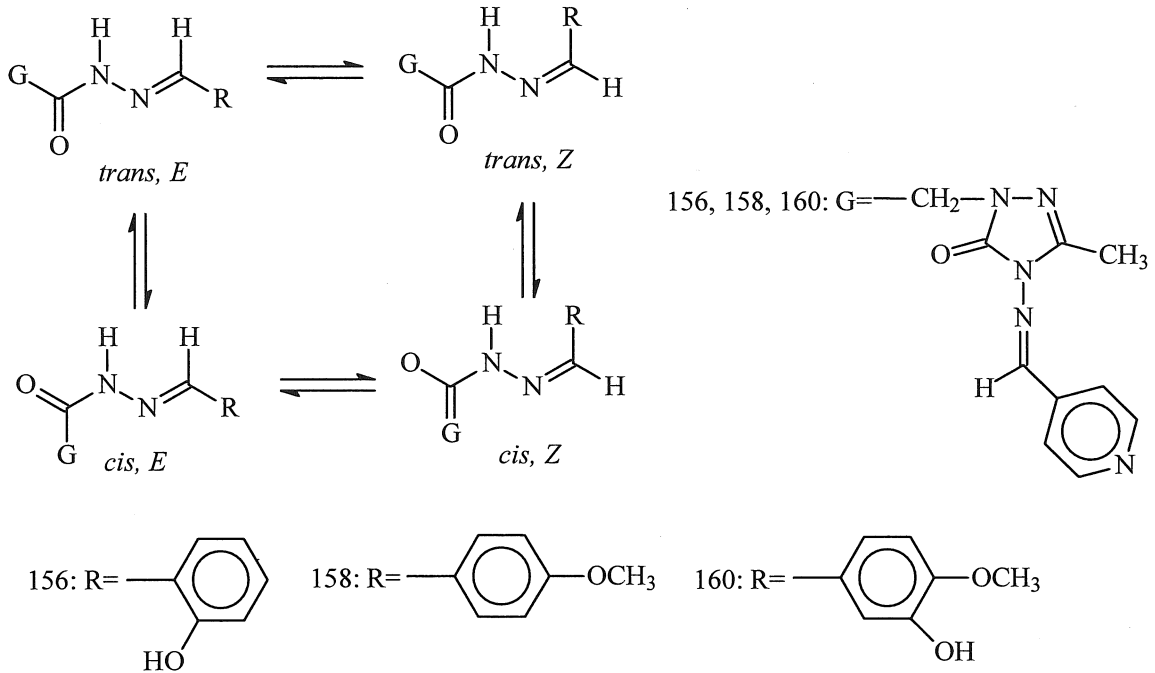


Denklem 88

Elde edilen asetohidrazidlerin (156, 158 ve 160) FT-IR ve ¹H NMR spektrumlarında hidrazid grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmazken, imin bağından ileri gelen ve D₂O ilavesi ile kaybolan sinyal, sırasıyla, 8.92, 11.51 ve 11.56 ppm'de ortaya çıkmıştır. ¹³C NMR spektrumlarında imin karbonu 163.38, 162.68 ve 163.08 ppm değerlerinde

rezonans olmaktadır. Ayrıca, NMR spektrumlarında aromatik bölgede ortaya çıkan kalabalıklaşma, kondenzasyonu desteklemektedir. Buna ilaveten, bu bileşiklerin EI-MS spektrumları ortaya çıkan $[M+2]$ ve $[M+1]$ pikleri, bileşiklerin yapıları ile uyumludur.

İmin bağı içeren bileşiklerde substituentlerin $-C=N-$ çift bağı etrafındaki geometrik düzenlenmesine bağlı olarak E/Z geometrik izomerlerinin ve bu izomerlerin her birine ait *cis/trans* amid konformerlerinin ortaya çıkabileceği bilinmektedir [70, 126, 127]. İmin bileşiklerinin dimetil- d_6 sulfoksit gibi polar çözücülerde yüksek oranda E geometrik izomeri halinde bulunduğu, Z geometrik izomerinin oranında ise düşük polaritedeki çözücüler içerisinde ve molekül içi hidrojen bağı oluşumu imkânı bulunduğu durumlarda artış görüldüğü literatürde bildirilmiştir [46, 110, 127-130]. Öte yandan, arilidenhidrazidlerde, E izomer DMSO- d_6 çözücüsünde çözüldüğü zaman N-C amid tek bağı etrafında serbest dönmeden kaynaklanan bir *cis-trans* amid konformerler karışımını içeren bir denge oluşturmakta ve bu dengede *cis* konformerin daha baskın miktarda meydana geldiği bilinmektedir (Denklem 87). Bu tür bileşiklere ait NMR spektrumlarında bazı sinyallerin ikili setler halinde ortaya çıktığı gözlenmektedir ki bu piklerden daha yüksek alanda rezonans olanlar *cis* konformerine, daha düşük alanda gelenler ise *trans* konformerine atfedilmektedir [110, 127-133].



Denklem 89

Bu çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiale aktivitelele incelenmiş ve çoğunun değışen mik değerlele ile test mikroorganizmalarının hepsine veya birkaçına karşı aktivite sergilediği görülmüştür (Tablo 2). Bunlar içinde, sergiledikleri mik değerlele ile standart ilaçlara yakın veya onlardan daha iyi miktarlarda aktivite gösteren bazı bileşikler de bulunmaktadır. Örneğin, 6-di(4-nitrobenzoil)amino-apa türevi olan 107 nolu bileşik, patojen olabilen mayalardan *Saccharomyces cerevisiae* (Sc) hariç, 1.9 dan daha küçük mik değeri test mikroorganizmalarına karşı, standart ilaçlardan çok daha iyi bir aktivite göstermiştir. Yine 115, 118 ve 120 nolu bileşikler, bazı test mikroorganizmalarına karşı, standart ilaçlarınkine yakın mik değerlele sergilemiştir. Birer tiyomorfolin türevi olan ve yapılarında penisilin kökü içermeyen 122, 123 ve 124 nolu bileşikler ise, seçimli olarak sadece bir tüberküloz etmeni olan *Mycobacterium smegmatis* (Ms)'ye karşı çok iyi derecelerde aktivite göstermiştir. Yapılarında tiyomorfolin ve triazol halkaları yanında sefalosporin veya norfloksazin kökü içeren bileşikler olan 133 ve 134 nolu bileşikler, test mikroorganizmalarının çoğuna karşı aktif oldukları bulunurken özellikle Ms'ye karşı 0,49 ve 0,46 lık mik değerlele ile standart ilaç streptomisinden çok daha iyi derecelerde aktivite gösterdiği anlaşılmaktadır. Tiyomorfolin, triazol, piperazin ve norfloksazin çekirdeklerini tek bir moleküler yapıda içeren bileşik olan 135 nolu bileşik ise, test mikroorganizmalarından 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), ve Gram pozitif sporlu bakteri olan *Bacillus cereus* (Bc)'ye karşı standart ilaç ampisilinden çok daha iyi aktivite ve mayalar olan *Candida albicans* (Ca) ve Sc'ye karşı orta derecede aktivite göstermesine karşılık, bu bileşiğin Ms'ye karşı aktif olmadığı bulunmuştur. Yapılarında triazol ve imidazol halkaları yanında piperidin veya fenil piperazin halkaları içeren veya karbotiyoamid yan zinciri taşıyan hibrit moleküller olan 146, 147 ve 148 nolu bileşikler de test mikroorganizmalarına karşı standart ilaçlardan çok daha iyi derecelerde aktivite sergileyen bileşikler arasında yer almaktadır. 148'in karbotiyoamid zincirinin 1,3-tiyazol halkasına siklizasyonu ile elde edilen 149 nolu bileşik ise seçimli olarak sadece Ms ve Sc'ye karşı aktivite göstermiştir.

Doğada çeşitli bitkilerde, alglerde, mantar ve bakterilerde yaygın olarak bulunan üreaz enzimi, ürenin amonyağa dönüşümünü, enzimsiz reaksiyona göre 10^{14} kat hızlandırarak katalizleyen bir enzimdir. Tıbbi olarak ise üreaz, nefrit, karaciğer koması, ülser, böbrek taşı ve mide kanseri gibi çok çeşitli patojenik durumda rol almış ölümcül bir

faktör olarak literatürde yer almaktadır [75]. Üreaz enzimi ayrıca, insan nörofillerinde oksidatif reaksiyonları aşırı derecede hızlandırmak suretiyle insan bağışıklık sistemine zarar vermektedir. Bu oksidatif reaksiyonda oluşan H_2O_2 , muhtemelen ürenin bozunması ile oluşan NH_3 ile reaksiyon verip toksik bir bileşik olan monokloramin'e dönüşmekte, bu da mide epiteline zarar vermektedir. Amonyaya ilaveten, ürenin hidrolizi ile açığa çıkan karbon dioksit, mide mukozasında "*Helicobacter pylori*" in bulunmasına önemli ölçüde katkı yapmaktadır [75, 79]. Tarımda kullanılan gübrelerin yapısında azot kaynağı olarak çok büyük oranda üre kullanılmaktadır. Ancak, toprakta üreaz enziminin üreyi amonyağa dönüştürmesi, gübrelerdeki ürenin etkinliğini azaltmaktadır. Bu durumun, çiftçiler açısından ekonomik zararları yanında, açığa çıkan amonyağın doğal ekosistem üzerine ötrifikasyon ve asitliğin artması gibi etkileri de bulunmaktadır [80].

Bu çalışmada antiüreaz aktiviteleri incelenen bileşiklerden, kalan aktivite %10'un altında olanlar pozitif olarak kabul edilmiş. Elde edilen sonuçlar Tablo 3'de sunulmuştur. Buna göre 6-apa'nın (tiyo)üre türevleri olan 99, 100 ve 101 nolu bileşikler, çok iyi derecelerde üreaz inhibisyon aktivitesi göstermiştir.

Sentezlenen bileşiklerin anti- α -glukozidaz aktiviteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. İncelenen bileşiklerin çoğunluğunun α -glukozidaz inhibisyonuna sebep olmadığı, bunlar arasında sadece 134 numaralı bileşiğin %74 inhibisyona sebep olduğu belirlenmiştir (Tablo 4). α -Glukozidaz (sükraz) karbohidratların sindiriminde ve glukoproteinlerin sentezinde önemli bir göreve sahiptir. Bundan dolayı bu enzimin inhibisyonu Tip II diyabet ve HIV enfeksiyonlarında önemli bir rol oynar. Bu inhibitörler diyabetle ilgili bazı şikayetlerin azaltılmasında kullanılabilir. Nişastanın sindirimi sonucu glukoz oluşumunun engellenmesi, glukoz emiliminin geciktirilmesi ve tokluk kan şekeri düzeyinin azaltılması sonucunu ortaya çıkaracaktır. Bunun yanı sıra, α -glukozidaz, viral enfeksiyonlar için temel proteinlerden olan virüs zarf proteinlerinin glikolizasyonunda görev aldığı için bu enzimin inhibisyonu yeni anti-HIV ajanlarının geliştirilmesinde umut vaat etmektedir. Ayrıca ilaç etken maddesi olarak kullanılan Akarboz'un bazı yan etkileri bulunmaktadır. Akarboza alternatif olabilecek yeni bileşiklerin sentezi önem arz etmektedir [134].

Lipazlar triaçilgliserollerin hidrolizinde görev alan önemli enzimlerdir. Lipazlar, diyetle alınan yağları, yağ asitlerine ve gliserine parçalayarak metabolizmaya katılmasını sağlarlar. Obezitenin tüm dünyada önemli bir artış göstermesi, bu hastalığa karşı yeni ilaçların geliştirilmesini bir gereklilik haline getirmiştir. Lipaz inhibitörleri, gastrik ve

pankreatik lipazları inhibe ederek obezitenin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca verem etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'in gelişimi esnasında lipidleri karbon kaynağı olarak kullandığı bilinmektedir. *M. tuberculosis* metabolizmasında lipidlerin kullanımının engellenmesi, yeni antimikrobial bileşiklerin geliştirilmesinde önem arz etmektedirler.

Tablo 5'e göre bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden 102 nolu penisilin-tiyazol hibridi, 111b nolu penisilin türevi dikarboksamid bileşiği, 114 nolu tiyazolidinon, 133 nolu penisilin-triazol-tiyomorfolin hibridi bileşikler, sırasıyla %11, %0, %2, %19 lik kalan lipaz aktiviteleri ile iyi derecelerde antilipaz aktivite göstermektedir.

β -Laktamaz enzimleri, çeşitli bakteriler tarafından üretilen ve penisilin, sefalosporin gibi bazı antibiyotiklerin yapısında yer alan β -laktam halkasını hedef alan bir enzimlerdir. Bakteriler bu enzimleri salgılayarak antibiyotiklerin β -laktam halkasını hidroliz etmekte ve böylece onları etkisizleştirmek suretiyle direnç geliştirmektedirler. β -laktamaz inhibitörleri bu enzimi inhibe ederek, kombine olarak kullanıldıkları antibiyotiklerin bakterilere karşı etkili olmalarını sağlanmaktadır.

Tablo 6'ya göre bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden 134 nolu bileşiğin β -laktamaz inhibisyonu aktivitesinin, standart ilaç olan klavulanik asite yakın olması, bu bileşiğin bir β -laktamaz inhibitörü olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışma dört bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın birinci bölümünde, öncelikle başlangıç bileşiği olan 6-aminopenisillanik asit, sırasıyla benzilizotiyosyanat, benzilizosyanat, metoksifenil izotiyosyanat, fenilizosyanat ve tert-butilizotiyosyanat ile etkileştirilmek suretiyle, moleküle hem antimikrobiale aktivite için gerekli olan (tiyo)açilamino yapısı kazandırılmış ve hem de daha ileri sentezler için önemli ara ürünler olan (tiyo)üre türevleri (97-101) elde edilmiştir. 97-101 Nolu bileşikler içinde 97 ve 98 seçilerek 4-klorofenaçil bromür ile ve/veya etil bromoasetat ile kondenzasyona uğratılmış ve 1,3-tiyazol veya 1,3-oksazol halkası içeren penisillanik asit türevleri (102, 103, 104) elde edilmiştir. 105 Nolu bileşik olan 6-apa'nın monoaçil türevi, 6-apa'dan başlanarak elde edilmeye çalışıldı ise, elde edilen ürünün diaçil türevi olan 6-[bis(4-nitrobenzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit elde edildi. 6-[bis(4-aminobenzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asit ise, 106'nın nitro gruplarının elde indirgenmesi ile elde edilmeye çalışılmış, ancak, denemelerin bozunma ile sonuçlanması üzerine bu bileşik (107), 4-nitrobenzoil klorürden başlanmak suretiyle ve çeşitli adımlardan geçilerek elde edilebilmiştir.

109, 111a ve 111b Bileşikler, 107'nin çeşitli izo(tiyosyanatlar ile reaksiyonundan elde edilmiş ise de, 111a ve 111b bileşiklerinin veriminin düşük olması nedeniyle, bu iki bileşik, 2. bir yöntem olarak 4-aminobenzoil klorürden başlanarak iki adımda elde edilmiştir. 112 Nolu bileşik olan (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[bis(4-{3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino}benzilamino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asid, hem karşılık gelen karbotiyoamid (111a)'in halkalanması ile ve hem de 4-aminobenzoil klorürden başlanarak iki farklı yöntemle elde edilmiştir. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(4-{3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]amino} benzoil) amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asid (115) ve (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(4-{[(3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden]amino} benzoil)(4-{[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden] amino}benzoil)amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilli asid (116) bileşiklerinin sentezi ise, sadece 4-aminobenzoil klorürden başlanarak gerçekleştirilebilmiştir. 119 ve 121 Nolu bileşikler olan, sırasıyla, [(2,2-dimetilpropanoil)oksi-(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-okso-6-(piperazin-1-ilamino)-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat ve [(2,2-dimetilpropanoil)oksi

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-6-{{4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il}amino}-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat, 6-apa'nın tosilat tuzundan başlanarak sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde, tiyomorfolinden başlanarak 1,2,4-triazol bileşiği (125), 1,3,4-tiyadiazol bileşiği (126), 1,3-tiyazol bilekleri (127, 128) ve 1,3,4-oksadiazol bileşiği (130), çeşitli adımlardan geçilerek elde edilmiştir. 4-benzil-5-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (125) bileşiğinin katalizörlü veya katalizörsüz ortamda çeşitli aminler ile formaldehit varlığında muamelesi ise, karşılık gelen Mannich bazlarının oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Çalışmanın üçüncü bölümünde, 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (142)'dan başlanmak suretiyle 145-147 nolu Mannich bazlarının sentezleri gerçekleştirilmiştir. Yine 142'den çıkılarak iki adımda elde edilen hidrazid, 2-(4-(3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (144)'in, sırasıyla, fenilizotiyosyanat ve etil bromoasetat ile etkileştirilmesi, karşılık gelen 1,3-tiyazol türevi olan 2-{4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N*'-[4-okso-3-fenil-1,3-tiazolidin-2-iliden]asetohidrazid (149)'in oluşumuna yol açmıştır.

Çalışmanın dördüncü ve son bölümünde ara ürün olarak, literatürde bildirilen yöntemle sentezlenen 4-amino-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (150) bileşiği kullanılmış ve çeşitli adımlardan geçilerek karşılık gelen arilidenhidrazidler elde edilmiştir. 162 Nolu 1,2,4-triazol ve 163 nolu 1,3-tiyazol türevlerinin sentezleri de yine başlangıç bileşiği olarak 150'nin kullanılması sonucu gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen 57 adet yeni bileşiğin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmış, biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin çoğu değişen mik değerleri ile test mikroorganizmalarının hepsine veya birkaçına karşı aktivite sergilemiştir. Hatta içlerinden bazılarının aktivitelerinin standart ilaçlar olan ampisilin, streptomisin veya flukonazol'den daha iyi olduğu mik değerlerinden anlaşılmaktadır. Yine bu çalışmada sentezlenmiş olan 99, 100 ve 101 nolu bileşikler, çok iyi derecelerde üreaz inhibisyon aktivitesi göstermiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler ile 111T427 nolu TUBİTAK ve 8623 nolu BAP projeleri tamamlanmıştır.

Bu doktora çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin bir kısmı ile, kendi alanlarında saygın iki dergide yayın yapılmıştır [8, 51]. Henüz yayın için sunulmamış bileşiklerin makale haline getirilmesi çalışmaları ise devam etmektedir.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen hibrit moleküllerin herbiri, içerdikleri farklı heterohalkalardan dolayı, farklı biyolojik aktiviteler gösterme potansiyeli taşımaktadır. Bu bakımdan bu çalışma, antimikrobial ve antiürez dışında, farklı biyolojik aktivitelerin incelenmesine de açıktır. Bu çalışmada sentezlenen ve $-NH_2$, $-SH$, $-NH-$ gibi aktif gruplar içeren bileşikler, bu çalışmada bildirilenlerden farklı reaktifler ile etkileştirilerek başka hibrit bileşiklerde dönüştürülmek suretiyle biyoaktif moleküller elde etmede kullanılacak reaksiyonlar için uygun ara ürünler olma özelliği de taşımaktadır. Literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada elde edilen asetohidrazidlerin β -laktam halkası içeren bileşiklerin sentezinde başlangıç bileşikleri olarak kullanılacakları görülmektedir.

Çalışma bu haliyle daha farklı biyoaktif bileşiklerin sentezine ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesine uygun bir özellik taşımaktadır ve bu alandaki çalışmalarımız devam etmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. 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 Üniversitesini Yayınları*, 2004.
2. Roya, B., Chakraborty, A., Ghosh, S. K. ve Basak, A., Design, Synthesis and Bioactivity of Catechin / Epicatechin and 2-Azetidinone Derived Chimeric Molecules, *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, 19 (2009) 7007–7010.
3. Maruyama, T. T., Kano, Y., Yamamoto, Y., Kurazono, M., Iwamatsu, K., Atsumi, K. and Shitara, E., Synthesis and SAR study of novel 7-(pyridinium-3-yl)- carbonyl imidazo[5,1-b]thiazol-2-yl carbapenems, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2007) 392–402.
4. Yamamoto, Y., Kano, Y., Kurazono, M., Shitara, S., Iwamatsu, K. and Atsumi, K., Synthesis of novel di- and tricationic carbapenems with potent anti-MRSA activity, *Bioorg. Med. Chem.Lett.*, 19 (2009) 447–450.
5. Blizzard, T. A., Chen, H., Kim, S., Wu, J., Young, K., Park, Y. W., Ogawa, A., Raghooobar, S., Painter, R. E., Hairston, N., Lee, S. H., Misura, A., Felcetto, T., Fitzgerald, P., Sharma, N., Lu, J., Ha, S., Hickey, E., Hermes, J. and Hammond, M. L., Side chain SAR of bicyclic β -lactamase inhibitors (BLIs). 1. Discovery of a class C BLI for combination with imipinem, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (2010) 918–921.
6. Basoglu, S., Demirbaş, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbaş, N., Design, synthesis and biological activities of some 7-aminocephalosporanic acid derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 69 (2013) 622-631.
7. Yolal Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbaş, N., Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 67 (2013) 230-242.
8. Demirci, S., Demirbaş, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbaş, N., Synthesis of Some Heterofunctionalized Penicillanic Acid Derivatives and Investigation of Their Biological Activities, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 346 (2013) 200-220.
9. Ceylan, S., Bektas, H., Bayrak, H., Demirbaş, N., Alpay-Karaoglu, S. ve Ülker, S., Syntheses and Biological Activities of New Hybrid Molecules Containing Different Heterocyclic Moieties, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, (2013) 346, 743–756
10. Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Alpay Karaoglu, Ş., Cyclization Of Some Carbothioamide Derivatives Containing Antipyrine And Triazole Moieties And Investigation of Their Antimicrobial Activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (2010) 4726-4732.

11. Basoglu, S., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbaş, N., Microwave-assisted synthesis of some hybrid molecules containing penicillanic acid or cephalosporanic acid moieties, and investigation of their biological activities, Med. Chem. Res., 23 (2014) 3128–3143.
12. Patel, R. V., Kumari, P., Rajani, D. P. ve Chikhaliya, K. H., Synthesis and studies of novel 2-(4-cyano-3-trifluoromethylphenylamino)-4-(quinoline-4-yloxy)-6-(piperazinyl /piperidinyl)-s-triazines as potential antimicrobial, antimycobacterial and anticancer agents, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 4354-4365.
13. Tsou, T. L., Tang, S. T., Wu, J. R., Hung, Y.W. and Liu, Y.T., Synthesis and antipseudomonal activity of fluoroquinolonyl-penicillin derivatives, Eur. J. Med. Chem., 34 (1999) 255–259
14. Kourai, H., Yabuhara, T., Shirai, A., Maeda, T. and Nagamune, H., Syntheses and antimicrobial activities of a series of new bis-quaternary ammonium compounds, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 437–444.
15. Zhao, G., Miller, M. J., Franzblau, S., Wanb, B. and Möllmann, U., Syntheses and studies of quinolone-cephalosporins as potential anti-tuberculosis agents, Bioorg. Med. Chem.Lett., 16 (2006) 5534–5537
16. Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbaş, A., Synthesis of Eperezolid Like Molecules and Evaluation of Their Antimicrobial Activities1, Russian J. Bioorg. Chem., 38 (2012) 539–549,
17. Foroumadi, A., Emami, S., Hassanzadeh, A., Rajae, M., Sokhanvar, K., Moshafib, M. H. and Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives, Bioorg.Med.Chem Med Chem Lett. 15-20 (2005) 4488-4492.
18. Foroumadi, A., Emami, S., Mehni, M., Moshafic, M. H. and Shafieea, A., Synthesis and antibacterial activity of N-[2-(5-bromothiophen-2-yl)-2-oxoethyl]and N-[(2-5-bromothiophen-2-yl)-2-oximinoethyl] derivatives of piperazinyl quinolones, Bioorg.Med.Chem Med Chem Lett.,15 (2005) 4536-4539.
19. Fang, K. C., Chen, Y. L., Sheu, J. Y., Wang, T.C. and Tzeng, C. C., Synthesis, Antibacterial, and Cytotoxic Evaluation of Certain 7-Substituted Norfloxacin Derivatives, J. Med. Chem. 2000, 43, 3809-3812.
20. Kang, D. H., Kim, J. S., Jung, M. J., Lee, E. S., Jahng, Y., Kwona, Y. and Na, Y., New insight for fluoroquinophenoxazine derivatives as possibly new potent topoisomerase I inhibitor, Bioorg. Med. Chem.Letters 18 (2008) 1520–1524
21. Korolyov, A., Dorbes, S., Azéma, J., Guidetti, B., Danel, M., Lamoral, D. T., Gras, T., Dubois, J., Kiss, R., Martino, R. and Martino, M. M., Novel lipophilic 7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid derivatives as potential

- antitumor agents: Improved synthesis and in vitro evaluation, Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 8537-8548.
22. Hu, G. Q., Yang, Y., Yi L., Wang, G. Q., Duan, N. N., Wen, X. Y., Ca, T. Y., Xie, S. Q. and Huang, W. L., Design, synthesis and antitumor activity of C3/C3 bis-fluoroquinolones cross-linked with [1,2,4]triazolo[3,4-b] [1,3,4] thiadiazole, Acta Pharm. Sinica B, 1 (2011) 172-177.
 23. Al-Trawneh, S. A., El-Abadelah, M. M., Zahra, J. A., Al-Taweel, S. A., Zani, F., Incerti, M., Cavazzoni, A. and Vicini, P., Synthesis and biological evaluation of tetracyclic thienopyridones as antibacterial and antitumor agents, Bioorg. Med. Chem., 19 (2011) 2541-2548.
 24. Al-Trawneh, S. A., Zahra, J. A., Kamal, M. R., El-Abadelah, M. M., Zani, F., Incerti M., Cavazzoni A., Alfieri R. R., Petronini P. G. and Vicini P., Synthesis and biological evaluation of tetracyclic fluoroquinolones as antibacterial and anticancer agents, Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 5873-5884.
 25. Balasubramanian, M., Keay, J.G., Katritzky, A.R., Rees, C.W. and Scriven, E.F.V.(ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, 5, Pergamon: Oxford, 1996, 245-300 (Chapter 5.06).
 26. Mogilaiah, K., Chowdary, D.S. and Rao, R.B., Synthesis and antibacterial activity of pyrazole and 1, 3, 4-oxadiazole derivatives of 2-phenyl-1, 8-naphthyridine, Indian J. Chem., 40 (2001) 43-46.
 27. Chen, Y.L., Fang, K. C., Sheu, J.Y., Hsu S.L. and Tzeng, C.C., Synthesis and Antibacterial Evaluation of Certain Quinolone Derivatives, J. Med. Chem., 44 (2001) 2374-2377
 28. Larsen, R.D., Corley, E.G., King, A.O., Carrol, J.D., Davis, P., Verhoeven, T.R., Reider, P.J., Labelle, M., Gauthier, J.Y., Xiang, Y.B. and Zamboni, R.J., Practical Route to a New Class of LTD4 Receptor Antagonists, J. Org. Chem., 61 (1996) 3398-3405.
 29. Thomas, K.D., Adhikari, A. V., Chowdhury I. H., Sumesh E. and Pal N. K., New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 2503-2512
 30. Ferrarini, P.L., Mori, C., Badawneh, M., Calderone, V., Greco, R., Manera, C., Martinelli, A., Nieri, P. and Saccomanni, G., Synthesis and β -blocking activity of (R,S)-(E)-oximeethers of 2,3-dihydro-1,8-naphthyridine and 2,3-dihydrothiopyrano[2,3-b]pyridine: potential antihypertensive agents – Part IX, Eur. J. Med. Chem., 35 (2000) 815-826.
 31. Roma, G., Braccio, M.D., Grossi, G., Mattioli, F. and Ghia, M., 1,8-Naphthyridines IV. 9-substituted N,N-dialkyl-5-(alkylamino or cycloalkylamino) [1,2,4]triazolo[4,3-

- a][1, 8]naphthyridine-6-carboxamides, new compounds with anti-aggressive and potent anti-inflammatory activities, Eur. J. Med. Chem., 35 (2000) 1021-1035
32. Leshner, G.Y., Froelich, E.J., Gruett, M.D., Bailey, J.H. and Brundage, R.P., 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents, J. Med. Pharm.Chem., 5 (1962) 1063-1065.
 33. Kleeman, A. and Engel, J., Pharmaceutical Substances, fourth ed.. Thieme, New York, NY, 2001, 1466-1467.
 34. Kleeman, A. and Engel, J., Pharmaceutical Substances, fourth ed.. Thieme, New York, NY, 2001, 482-483;
 35. Kleeman, A. and Engel, J., Pharmaceutical Substances, fourth ed.. Thieme, New York, NY, 2001, 1479-1480.
 36. Abbas, H. A. S., Hafez H. N. and El-Gazzar, A. R. B. A., Synthesis, in vitro antimicrobial and in vivo antitumor evaluation of novel pyrimidoquinolines and its nucleoside derivatives, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 21-30.
 37. Hussain, S.M., El-Reedy, A.M., Rezk, A.M.H. and Sife El-Dien, K.H.A., Reactions with 2-mercaptopyrimidines. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]- and triazolo[4,3-a]pyrimidines, J. Heterocycl. Chem., 24 (1987) 1605-1610.
 38. Dixit, P. P., Patil, V. J., Nair, P. S., Jain, S., Sinha, N. and Arora, S. K., Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluoro-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 423-428.
 39. Zheng, Q. Z., Cheng, K., Zhang, X. M., Liu, K., Jiao, Q. C. and Zhu, H. L., Synthesis of some N-alkyl substituted urea derivatives as antibacterial and antifungal agents, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 3207-3212.
 40. Giera, R., Cantos-Llopart, C., Amat, M., Bosch, J. and Del Castillo, J. C., Huguet, New potential antibacterials: a synthetic route to N-aryloxazolidinone/3-aryltetrahydroisoquinoline hybrids., J. Bioorg. Med. Chem., 16 (2006) 529-531.
 41. 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. and Metha, A. Synthesis and SAR of novel oxazolidinones: discovery of ranbezolid, Bioorg. Med. Chem., 15 (2005) 4261-4267.
 42. Gage, J. G., Perrault, W. P., Poel, T. J. and Thomas, R. C. Stereodivergent synthesis of sulfoxide-containing oxazolidinone antibiotics, Tetrahedron Lett., 41 (2000) 4301-4305.

43. Cui, Y., Dang, Y., Yang, Y., Zhang, S. and Ji, R. Eur. Syntheses and antibacterial activity of a series of 3-(pyridine-3-yl)-2-oxazolidinone, J. Med. Chem., 40 (2005) 209-214.
44. Başoğlu, S., Yolal, M., Demirbaş, A., Bektaş, H., Abbasoğlu, R. ve Demirbaş, N., Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Turk J Chem 36 (2012) 37-53.
45. Şahin, D., Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Alpay Karaoğlu, Ş., Design and synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives containing morpholine moiety as antimicrobial agents, Turk. J. Chem., 36 (2012) 411-426.
46. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N. ve Alpay Karaoğlu, Ş., 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.
47. Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Alpay Karaoğlu, Ş., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4362-4366.
48. Bektaş, H., Ceylan, Ş., Demirbaş, N., Alpay Karaoğlu, Ş. ve Bilgin-Sökmen, B., Antimicrobial and antiurease activities of newly synthesized morpholine derivatives containing an azole nucleus, Med. Chem. Res., 22 (2013) 3629-3639
49. Bayrak, H., Demirbaş, A., Alpay Karaoğlu, Ş. ve Demirbaş, 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.
50. Ceylan, Ş., Bayrak, H., Demirbaş, A., Ülker, S., Alpay-Karaoğlu, Ş. ve Demirbaş, N., Synthesis of some new hybride molecules containing several azole moieties and investigatio of their biological activities, Russian J. Bioorg. Chem., 40 (2014) 341-356
51. Demirci, S., Başoğlu, S., Bozdereci, A. ve Demirbaş, N., Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles, Med Chem Res (2013) 22 4930-4945.
52. Nafsika, H., Georgopapadakou Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs, Curr. Op. Microbiol., 1 (1998) 547-557.
53. Samosorn, S., John B., Bremner, A., Ballb, A. and Lewis, K., Synthesis of functionalised 2-aryl-5-nitro-1H-indoles and their activity as bacterial NorA efflux pump inhibitors, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 857-865.
54. Takahashi, K., Yamagishi, G., Hiramatsu, T., Hosoya, A., Onoe, K., Doi, H., Nagata, H., Wada, Y., Onoe, H., Watanabe Y. and Hosoya, T., Practical synthesis of precursor of [N-methyl-11C]vorozole, an efficient PET tracer targeting aromatase in the brain, Bioorg. Med. Chem., 19 (2011) 1464-1470.

55. Santen, R. J., Brodie, H., Simpson, E. R., Siiteri, P. K. and Brodie, A., History of Aromatase: Saga of an Important Biological Mediator and Therapeutic Target, Endocr. Rev., 30 (2009) 343-375.
56. Jones, S. A. and Jones, S. E., Exemestane: A Novel Aromatase Inactivator for Breast Cancer, Clin. Breast Cancer, 1 (2000) 211-216.
57. Annaïck Favrea, Jérôme Grugiera, Alain Bransb, Bernard Jorisb, Jacqueline Marchand-Brynaerta, 6-Aminopenicillanic acid (6-APA) derivatives equipped with anchoring arms, Tetrahedron, 68 (2012) 10818–10826
58. Gibson, L., Lawrence, D., Dawson, C. and Bliss, J., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women, Cochrane Database Syst. Rev. 4 (2009) 25-32.
59. Giudici, D., Ornati, G., Briatico, G., Buzzetti, F., Lombardi, P. and Di Salle, E. 6-Methylenandrosta-1,4-Diene-3,17-Dione (Fce 24304) - A New Irreversible Aromatase Inhibitor, J. Steroid Biochem, 30 (1988) 391-394.
60. Sanford, M. and Plosker, G. L., Anastrozole - A review of its use in postmenopausal women with early-stage breast cancer, Drugs, 68 (2008) 1319-1340.
61. Demirbaş, N. ve Ugurluoğlu, 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.
62. Zilembo, N., Bajetta, E., Bishisao, E., Martinetti, A., La Torre, I., Bidoli, Paolo., Longarini, R., Portale, T., Seregni, E. and Bombardieri, E., The Estrogen Suppression After Sequential Treatment with Formestane in Advanced Breast Cancer Patients, Biomed. Pharmacother., 58 (2004) 255-259.
63. Roselli, C. E. and Stormshak, F., Prenatal Programming of Sexual Partner Preference: The Ram Model, J. Neuroendocrin., 21 (2009) 359-364.
64. Roselli, C.E., Estill, C.T., Stadelman, H.L. and Stormshak, F., The volume of the ovine sexually dimorphic nucleus of the preoptic area is independent of adult testosterone concentrations, Brain Research 1249 (2009) 113-117.
65. 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.
66. Holla, B.S., Gonsalves, R. ve Shenoy, S., Studies on some N-bridged heterocycles derived from bis-[4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl] alkanes, II.Farmaco, 53 (1998) 574-578.

67. Holla, B.S., Poorjary, N.K., Rao, S.B. and Shivananda, M.K., New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents, Eur. J. Med. Chem., 37 (2002) 511-517.
68. Ghorab, M.M., El-Sharief, A.M. Sh., Ammar, Y.A. and I. Mohamed, Sh., Synthesis and radiation stability of novel biologically active sulfur compounds derived from 1,2-bis(4-amino-5-mercapto-s-triazol-3-yl)ethane, II. Farmaco, 55 (2000) 354-361.
69. Küçükgül, S.G., Rollas, S., Erdeniz, H. ve Kiraz, M. , Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Ethyl 2-Arylhydrazono-3-oxobutyrate, Eur. J. Med. Chem. 34 (1999) 153-160.
70. Demirbaş, N., Alpay Karaoğlu, S., Demirbaş, 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 (2004) 793-804.
71. İkizler, A.A., Uzunali, E. ve Demirbaş, A., Synthesis Of Some 1,2,4-Triazole Derivatives As Potential Antitumor Agents, Indian J. Pharm. Sci. 5 (2000) 371-375
72. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E. ve Ertan, M., 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-onessubstituted with ibuprofen: synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity, Eur. J. Med. Chem. 35 (2000) 743-750.
73. Yüksek, H., Demirbaş, A., İkizler, A., Johansson, C.B., Çelik, C. ve İkizler, A.A., Synthesis and antibacterial activities of some 4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones, Arzn-Forsch./Drug Res., 47 (1997) 405-409.
74. Kot, M., Zaborska, W. and Orlinska, K., Inhibition of Jack Bean Urease by N-(n-butyl)thiophosphoric triamide and N-(n-butyl)phosphoric triamide: Determination of the Inhibition Mechanism, J. Enzym Inhib. Med. Chem., 16 (2001) 507-516.
75. Xiao, Z. P., Maa, T. W., Fu, W.C., Peng, X. C., Zhang, A.H. and Zhu, H. L., The synthesis, structure and activity evaluation of pyrogallol and catechol derivatives as *Helicobacter pylori* urease inhibitors, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5064-5070.
76. Bachmeier, K. L., Williams, A. E., Warmington, J. R. and Bang, S. S., Urease activity in microbiologically-induced calcite, J. Biotechnol., 93 (2002) 171-181.
77. Adil, M., Aslama, S., Mahmoodb, S., Shahide, M., Saeedb, A. and Iqbala, J., Synthesis, biological assay in vitro and molecular docking studies of new Schiff base derivatives as potential urease inhibitors, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 5473-5479.
78. Ito, Y., Shibata, K., Hongo, A. and Kinoshita, M., Ecabet sodium, a locally acting antiulcer drug, inhibits urease activity of *Helicobacter pylori*, Eur. J. Pharm., 345 (1998) 193-198.

79. Kot, M., Karcz, W. and Zaborska, W., 5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone) and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone) influence on jack bean urease activity: Elucidation of the difference in inhibition activity, Bioorg. Chem., 38 (2010) 132–137.
80. Cobena, A.S., Misselbrook, T.H., Arce, A., Mingot, J.I., Diez, J.A. and Vallejo, A., An inhibitor of urease activity effectively reduces ammonia emissions from soil treated with urea under Mediterranean conditions, Agric. Ecosyst. Environ., 126 (2008) 243-249.
81. Khan, I., Ali, S., Hameed, S., Rama, N. H., Hussain, M. T., Wadood, A., Uddin, R., Ul-Haq, Z., Khan, A. and Ali, S., Choudhary MI Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivative, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5200-5207.
82. Fujimoto, Y., Shimoyama, A., Suda, Y. and Fukase, K., Synthesis and immunomodulatory activities of *Helicobacter pylori* lipophilic terminus of lipopolysaccharide including lipid A, Carbohydrate Research, 356, (2012) 37-43
83. Khan, I., Ali, S., Hameed, S., Rama, N. H., Hussain, M. T., Wadood, A., Uddin, R., Ul-Haq, Z., Khan, A.ve Ali, S., Choudhary MI Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivative, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5200-5207.
84. Ashiralieva, A. and Kleiner, D., Polyhalogenated benzo- and naphthoquinones are potent inhibitors of plant and bacterial ureases, FEBS Lett., 555 (2003) 367-370.
85. Joziase, J., Heise, S., Oen, A., Ellen, G. J. and Gerrits, L., Sediment Management Objectives and Risk Indicators, Sust. Man. Sed. Res., 3(2007) 9-75.
86. Krajewska, B.ve Ureases I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review. J Mol Catal B: Enzymatic, 59 (2009) 9-21.
87. Muri, E. M. F., Mishra, H., Avery, M. A. and Williamson, J. S., Design and Synthesis of Heterocyclic Hydroxamic Acid Derivatives as Inhibitors of *Helicobacter pylori* Urease, Synth. Commun., 33 (2003) 1977-1995.
88. Amtul, Z., Rasheed, M., Choudhary, M. I., Supino, R., Khan, K. M. and Rahman. A., Kinetics of novel competitive inhibitors of urease enzymes by a focused library of oxadiazoles/thiadiazoles and triazoles, Biochem. Biophys. Res. Commun., 319 (2004) 1053-1057.
89. Amtul, Z., Rahman, A., Siddiqui, R. A. and Choudhary, M. I., Chemistry and Mechanism of Urease Inhibition, Curr Med Chem, 9 (2002) 1323-1348.
90. Domínguez, M.J., Sanmartín, C., Font, M., Palop, J. A., Francisco, S. S., Urrutia, O., Houdusse, F. and Garci ca-Mina, J., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of

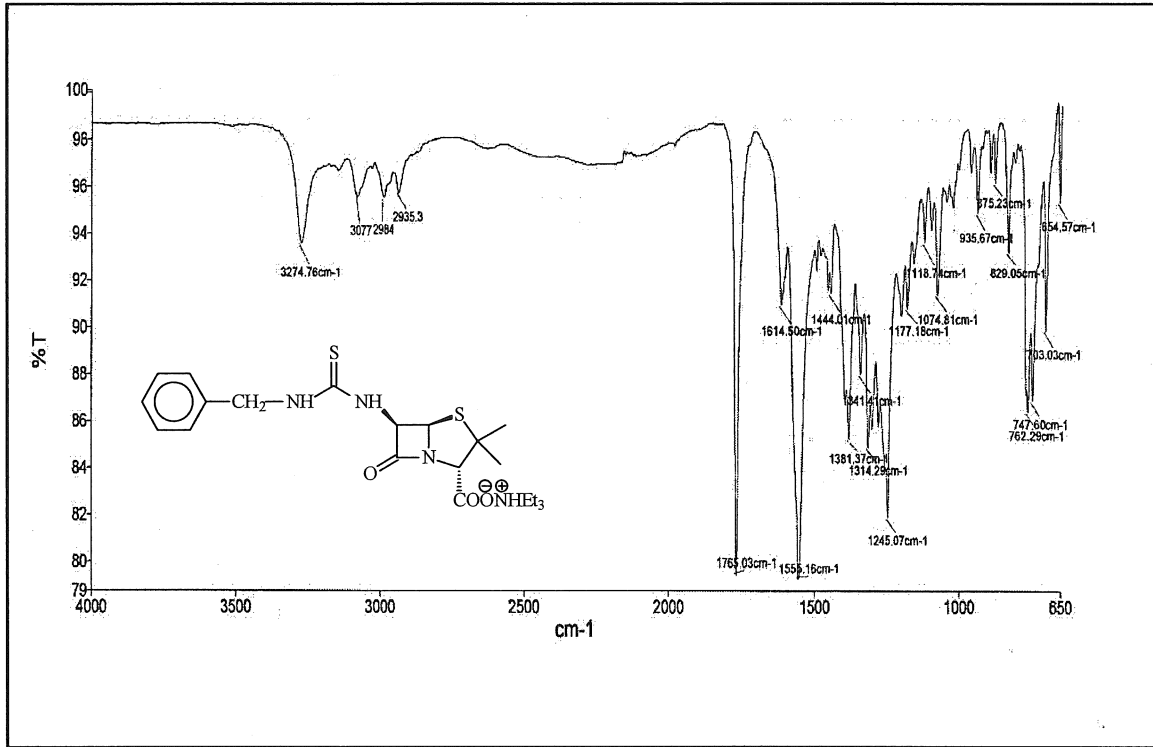
- Phosphoramidate Derivatives as Urease Inhibitors, J. Agric. Food Chem., 56 (2008) 3721-3731.
91. Kreybig, T., Preussmann, R. and Schmidt, W., Chemical constitution and teratogenic effects in rats. I. Carboxylic acid amides, carboxylic acid hydrazides, and hydroxamic acids, Arzneim. Forsch., 18(1968) 645-657.
 92. Matsubara, S., Shibata, H., Ishikawa, F., Yokokura, T., Takahashi, M. and Sugimura, T., Suppression of Helicobacter pylori-induced gastritis by green tea extract in Mongolian gerbils, Biochem. Biophys. Res. Commun., 310 (2003) 715-719.
 93. Shin, J. E., Kim, J. M., Bae, E. A., Hyun, Y. J. and Kim, D. H., In Vitro Inhibitory Effect of Flavonoids on Growth, Infection and Vacuolation of Helicobacter pylori, Planta Med. 71 (2005) 197-201.
 94. Aktay, G., Tozkoparan, B. ve Ertan, M., Investigation of antioxidant properties of some 6-(α -aminobenzyl)thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5-ol compounds, J Enzym Inhib Med Chem, 24 (2009) 898-902.
 95. Bekircan, O., Ozen, T., Gümrukçüoğlu, N. ve Bektaş, H., Synthesis and Antioxidant Properties of Some New 3-(4-Chlorophenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole Derivatives, Z Naturforsch, 63 (2008) 548-554.
 96. You, Z. L., Zhang, L., Shi, D. H., Wang, X. L., Li, X. F. and Ma, Y. P., Synthesis, crystal structures and urease inhibitory activity of copper(II) complexes with Schiff bases, Inorg. Chem. Commun., 13 (2010) 996-998.
 97. Cheng, K., Zheng, Q. Z. and Zhu, H. L., Syntheses, structures and urease inhibitory activities of mononuclear cobalt(III) and 1D cobalt(II) complexes with ligands derived from 3-formylsalicylic acid, Inorg Chem Commun, 12(2009) 1116-1119.
 98. Duruibe, J. O., Ogwuegbu, M. O. C. and Egwurugwu, J. N., Heavy metal pollution and human biotoxic effects, Int. J. Phys. Sci., 2(2007) 112-118.
 99. Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K. and Agrawal, R. K., Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review, Bioorg. Med. Chem., 20 (2012) 3378-3395.
 100. Diurno, V. M., Mazzoni, O., Piscopo, E., Calignano, A., Giordano, F. and Bolognese, A., Synthesis And Antihistaminic Activity of Some Thiazolidin-4-ones, J. Med. Chem., 35 (1992) 2910-2912.
 101. Hakimelahi, G.H., Shia, K-S., Xue, C., Hakimelahi, S., Moosavi-Movahedi, A.A. ve Saboury, A.A. et al., Design, synthesis, and biological evaluation of a series of β -lactam-based prodrugs, Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 3489-3498.

102. Holla, B. S., Rao, B. S., Shridhara, K. G.H. and Akberali, P. M., Studies on arylfuran derivatives: Part XI. Synthesis, characterisation and biological studies on some Mannich bases carrying 2,4-dichlorophenylfurfural moiety, II Farmaco., 55(2000) 338-344.
103. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. and Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 759-767.
104. Ashok, M., Holla, B. S. and Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42(2007) 1095-1101,
105. Zeng, H., Li, H. and Shao, H., One-pot three-component Mannich-type reactions using Sulfamic acid catalyst under ultrasound irradiation, Ultr. Sonochem., 16 (2009) 758-762.
106. Pinner, A., Die Imdioather und Ihre Derivative, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin, 1892. Murray, R.K., granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W., Çeviri: Menteş, G. ve Ersöz, B., Harper'in Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul, 1993.
107. Pesson, M., Dupin, S. and Antoine, M., Recherches sur les derives du triazole-1,2,4 .3. emploi de lhydrazinocarbonate dethyle pour la synthese des hydroxy-3 triazoles-1,2,4, Bull. Soc. Chim. France, (1962) 1364-1371.
108. İkizler, A., Demirbaş, N. ve İkizler, A.A., A Convenient synthesis of 4-amino-3,5-dialkyl-4H-1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 33 (1996) 1765-1769.
109. Demirbaş, N., Demirbaş, A. ve Alpay Karaoğlu, S., Synthesis and biological activities of new 1,2,4-triazol-3-one derivatives, Russian J. Bioorg. Chem., 31 (2005) 387-397.
110. 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, Bioorg.Med.Chem., 10 (2002) 3717-3723.
111. Isaacson, D.M. ve Plantt, T.B., In; O'Leary, W.M. Eds, Pratical Handbook of Microbiology. CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
112. Berdy, J., In: Bushell, M.E. ve Grafe V.Ed., Bioactive Methabolites from Microorganisms, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989. Weatherburn, M. W. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia, Anal. Chem., 39 (1967) 971-974.
113. Weatherburn, M. W. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia, Anal. Chem., 39 (1967) 971-974.

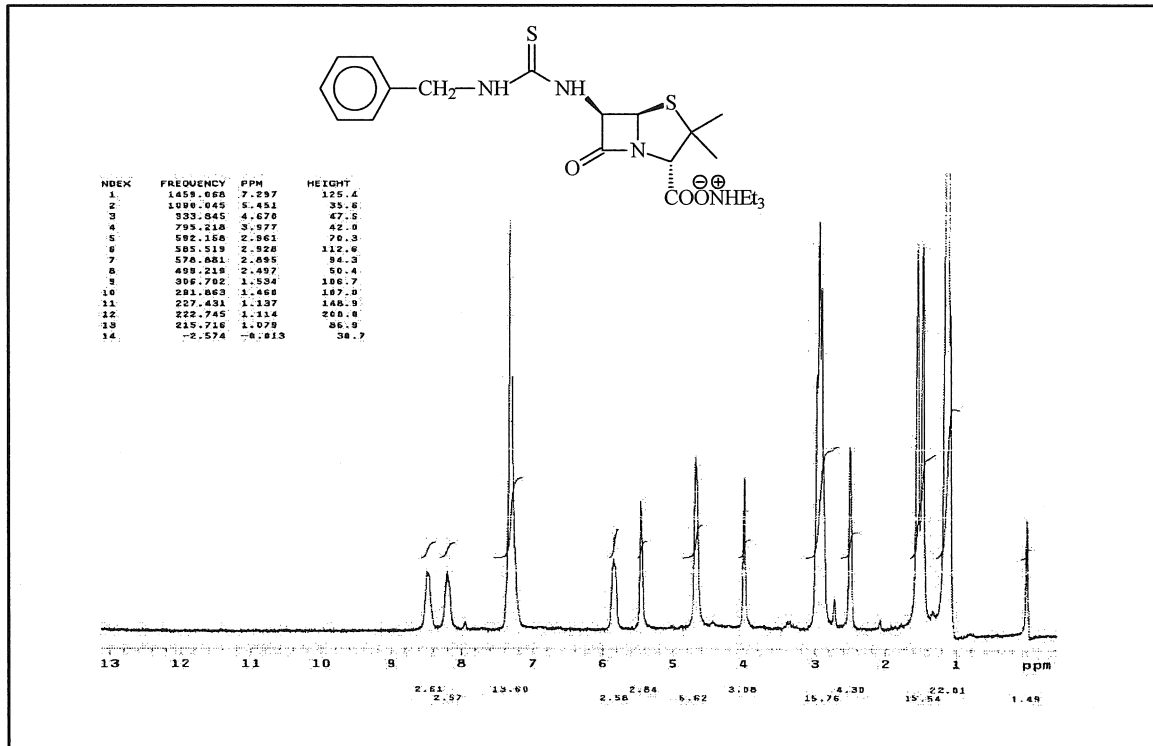
114. Yilmazer Musa M., Griffith A., Michels AJ., Schneider E. and Frei B., Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of alpha-amylase and alpha-glucosidase activity, J. Agric. Food Chem., 60,36 (2012) 8924–8929.
115. Kurihara H., Asami S., Shibata H., Fukami H. A. and Tanaka T. Hypolipemic effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in lipid-loaded mice, Biol. Pharm. Bull., 26(2003) 383–385.
116. Louie A, Castanheira M, Liu W, et al. Pharmacodynamics of β -lactamase inhibition by NXL104 in combination with ceftaroline, examining organisms with multiple types of β -lactamases, Antimicrob. Agents Chemother., 56,1 (2012) 258–270.
117. Srivastava, B. K., Soni, R., Patel, J. Z., Solanki, M., Valani, D., Gupta, S., Mishra, B., Takale, V., Pandya, P., Jain, M. R. and Patel, P. R., Synthesis and in vitro antibacterial activity of novel methylamino piperidinyloxazolidinones Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (2007) 5227-5232.
118. Lohray, B.B., Lohray, V. B., Srivastava, B. K., Kapadnis, P. B. ve Pandya, P., Novel tetrahydro-thieno pyridyl oxazolidinone: an antibacterial agent, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 4557-4564.
119. Rawal, R. K., Phabhakar, Y. S., Kati, S. B. and De Clercq, E., 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT Inhibitors, Bioorg. Med. Chem., 13 (2005) 6771-6776.
120. Bonde, C. G. and Gaikwad, N. J., Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 2151-2161.
121. Rawal, R. K., Tripathi, R., Kati, S. B., Pannecouque, C. and De Clercq, E., Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 1725-1731.
122. Kaplancikli, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A. ve Revial, G., New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 155-159.
123. Ün, R. ve İkizler, A., Preparations of Aliphatic Amide Carboethoxyhydrazones, Aliphatic Amide Carbamylhydrazones, Aliphatic Ester Carboethoxyhydrazones and the corresponding 3-Alkyl- and 3,4-Dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones, Chim. Acta Turc., 3 (1975) 113-132.
124. Sujith, K. V., Rao, J. N., Shetty, P. and Kalluraya, B., Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety, Eur. J. Med. Chem., 44(2009) 3697-3702.

125. Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Almajan, E. R., Draghici, C. ve Saramet, G., Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole Mannich bases carrying diphenylsulfone moieties, Eur. J. Med. Chem., 44(2009) 3083-3089.
126. Wyrzykiewicz, E. and Prukaha, D., New isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4- pyridinecarboxaldehydes, J. Het. Chem., 35 (1998) 381-387.
127. Rando, D.G., Sato, D. N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C.Q.F., Amaral, A.T., Ferreira, F.I. and Tavares, L.C., Potential tuberculostatic agents. Topical application on benzoic acid [(5-nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 557-560.
128. Demirbaş, A., A convenient synthesis of 3,6-disubstituted-1,4-dihydro-[1,2,4,5] tetrazines and preparation of new acetic acid derivatives containing 5-oxo-4-phenylamino-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole, Turk. J. Chem., 28 (2004) 311-323.
129. Todeschini, A., Miranda, A.N., Silva, K.C.M., Parrini, S.C. and Barreiro, E., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives, Eur. J. Med. Chem., 33 (1998) 189-199.
130. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Karaoglu, Ş. A. ve Bektaş, H., Synthesis and Antimicrobial Activities of 2-(5-mercapto)-1,3-Oxadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-Triazol-3-one Derivatives, Turk. J. Chem., 34 (2010) 347-358.
131. 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 — Part I, II Farmaco, 56 (2001) 565-570.
132. Göksen, S. U., Kelekci, N. G., Göktaş, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş., Aktay, G. ve Özalp, M., 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 5738-5751.
133. Palla, G., Predieri, G. ve Domiano, P., Conformational behaviour and E/Z isomerization of N-acyl and N-arylhydrazones, Tetrahedron 42 (1986) 3649-3654.
134. Panahi, F., Yousefi, R., Mehraban, M.H. ve Khalafi-Nezhad, A., Synthesis of new pyrimidine-fused derivatives as potent and selective antidiabetic α -glucosidase inhibitors, Carbohydr. Res., 380 (2013) 81-91.

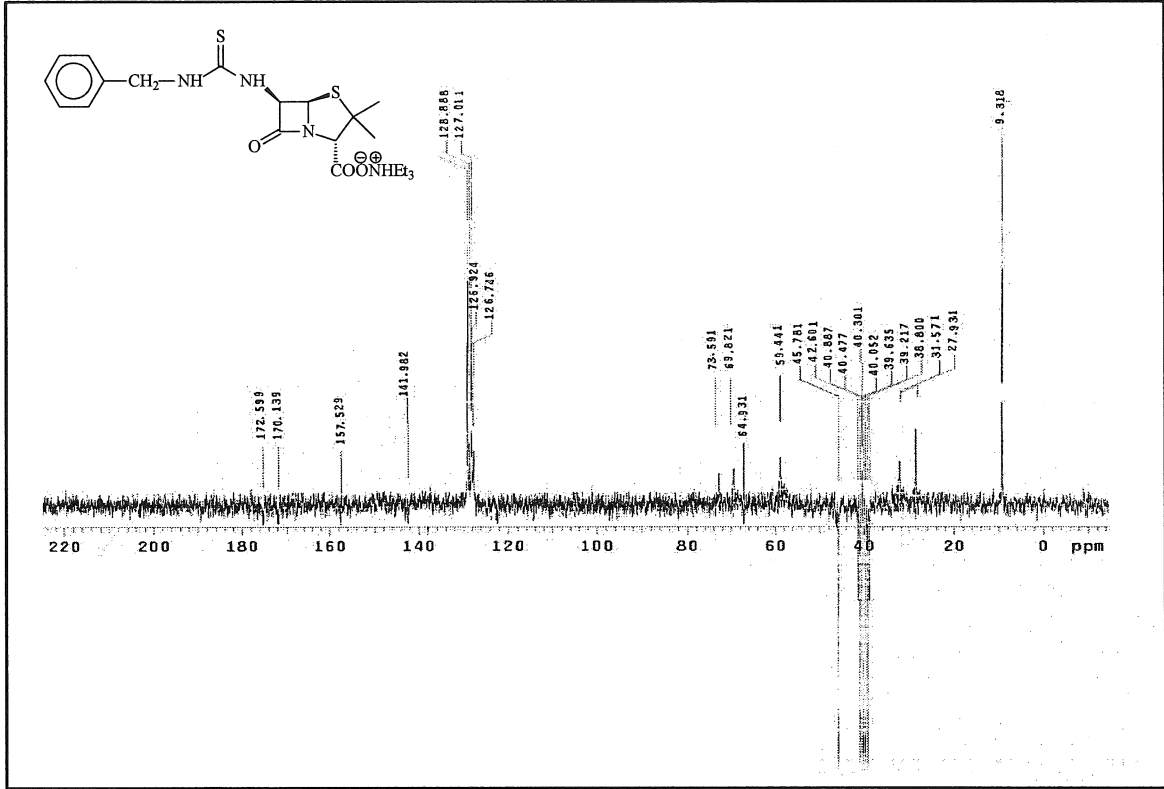
7. EKLER



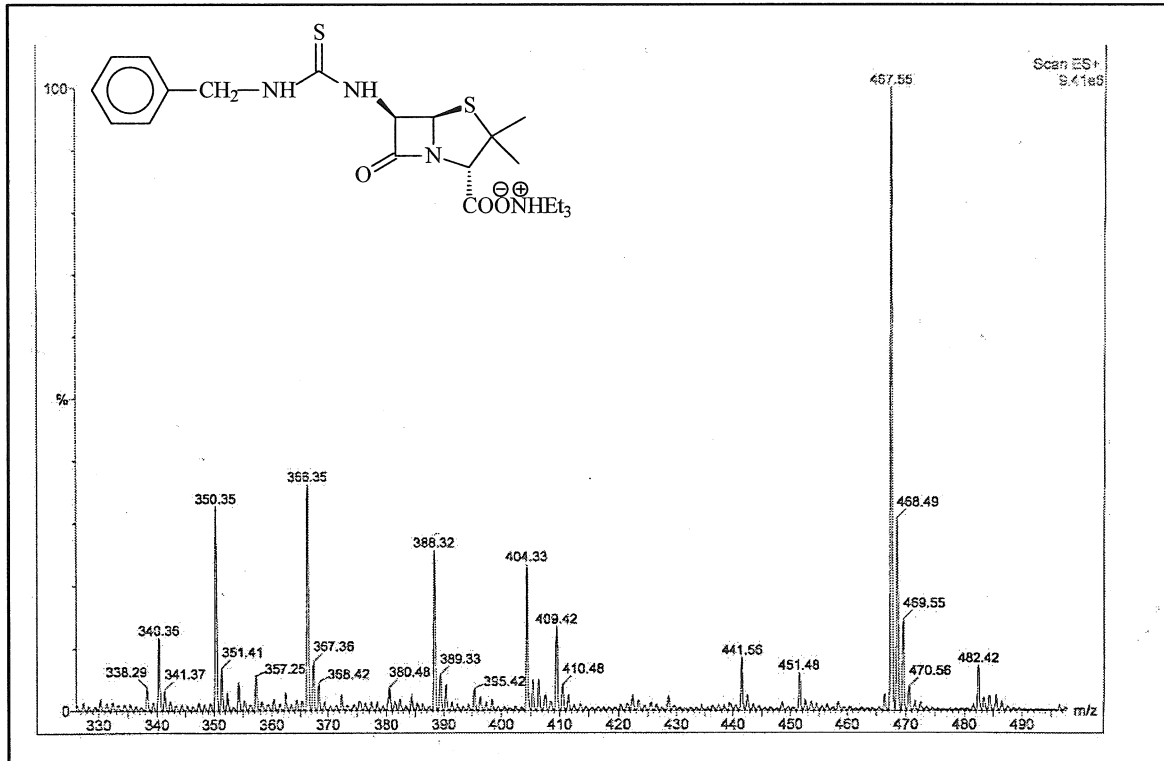
Ek Şekil 1. 97 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



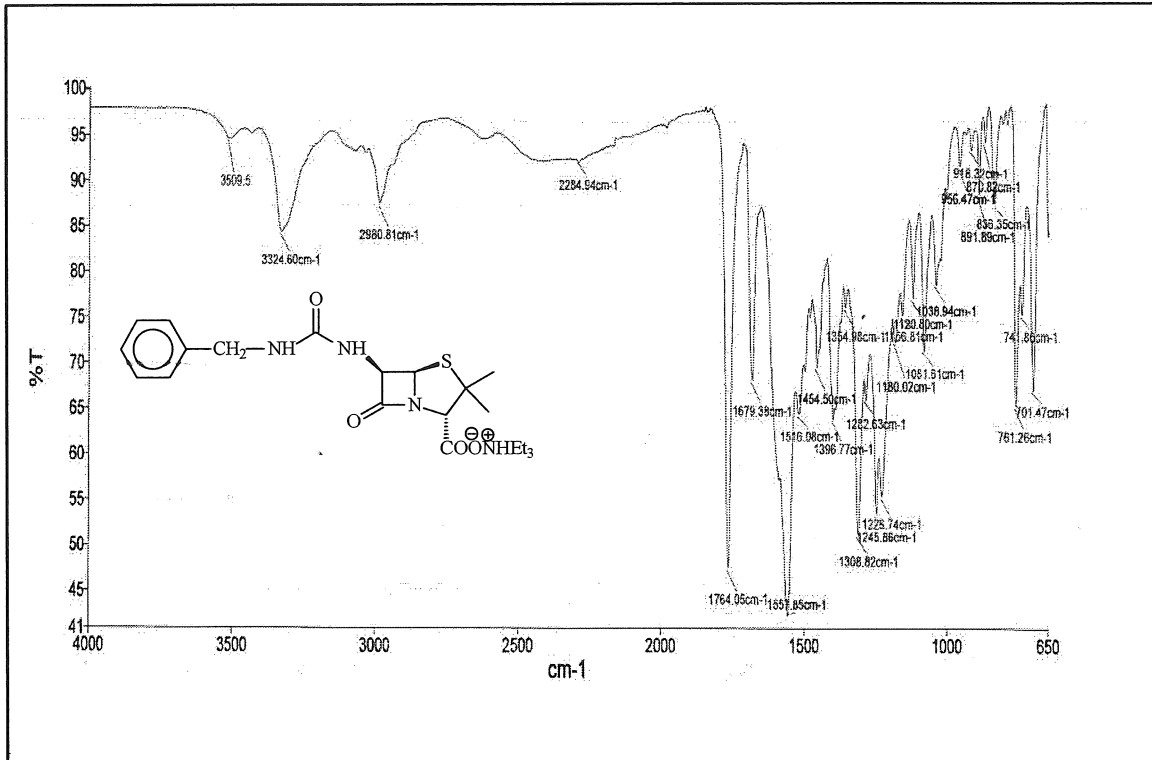
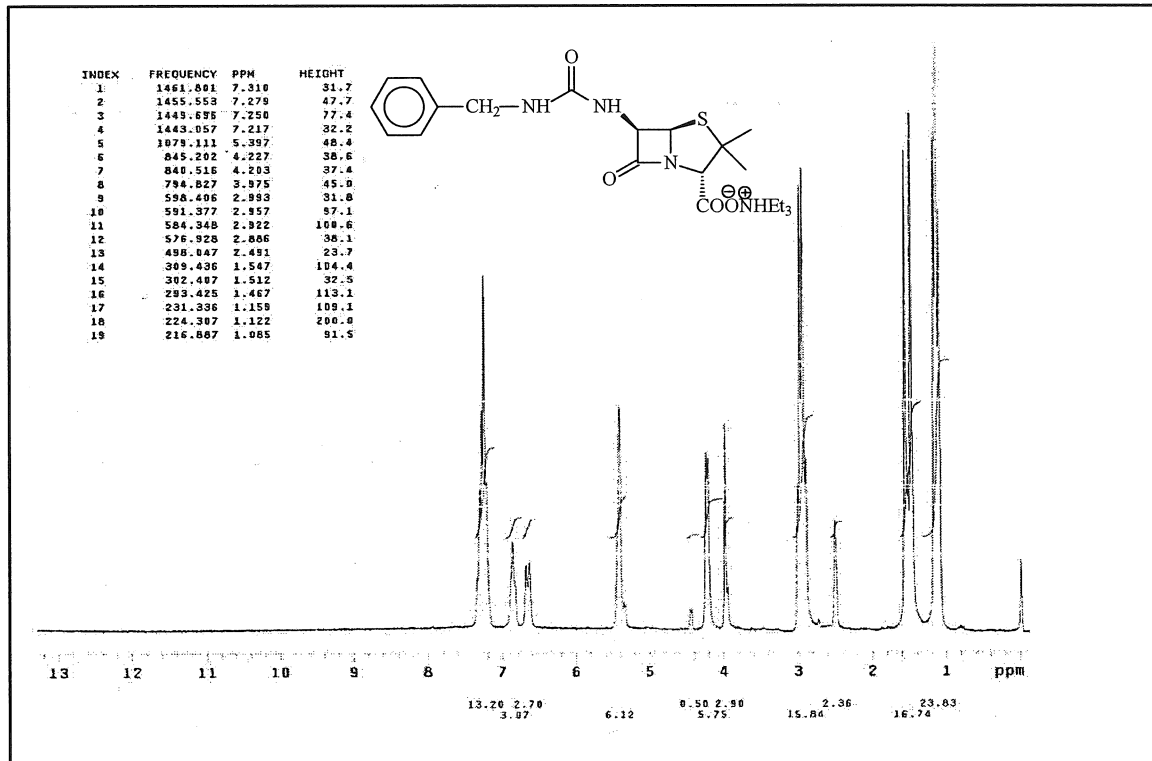
Ek Şekil 2. 97 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

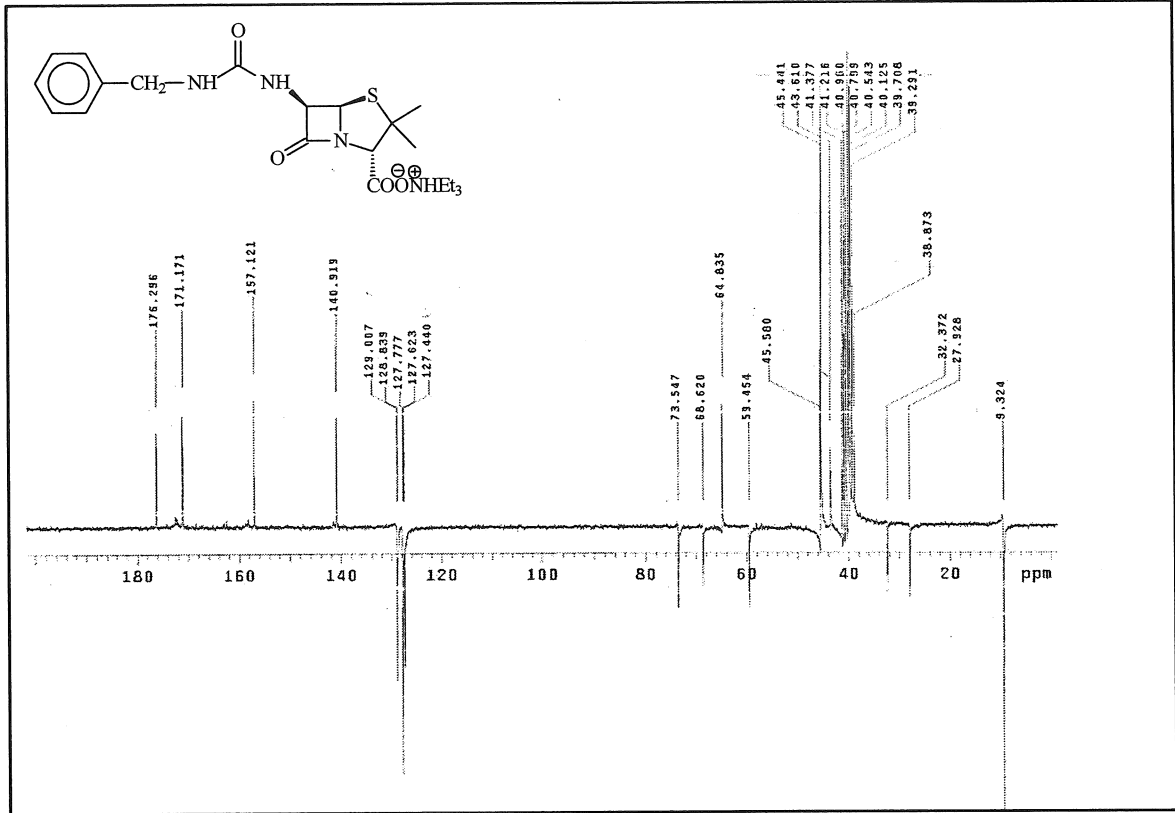


Ek Şekil 3. 97 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

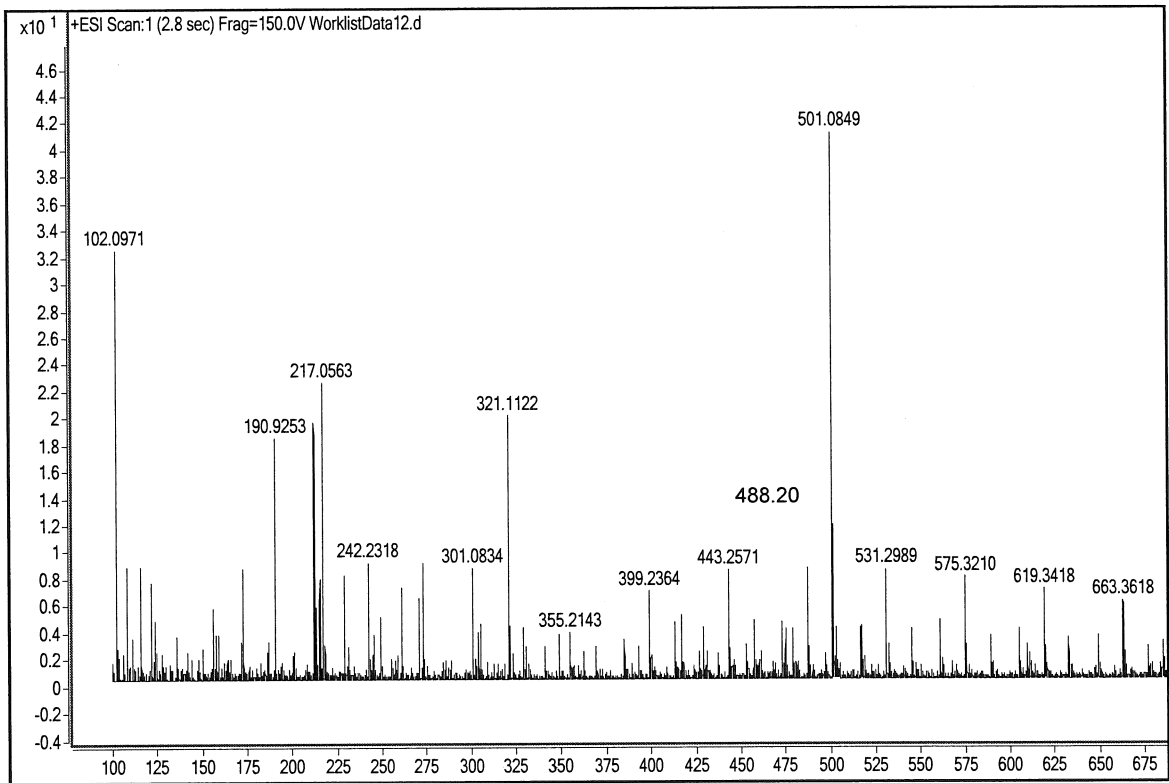


Ek Şekil 4. 97 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

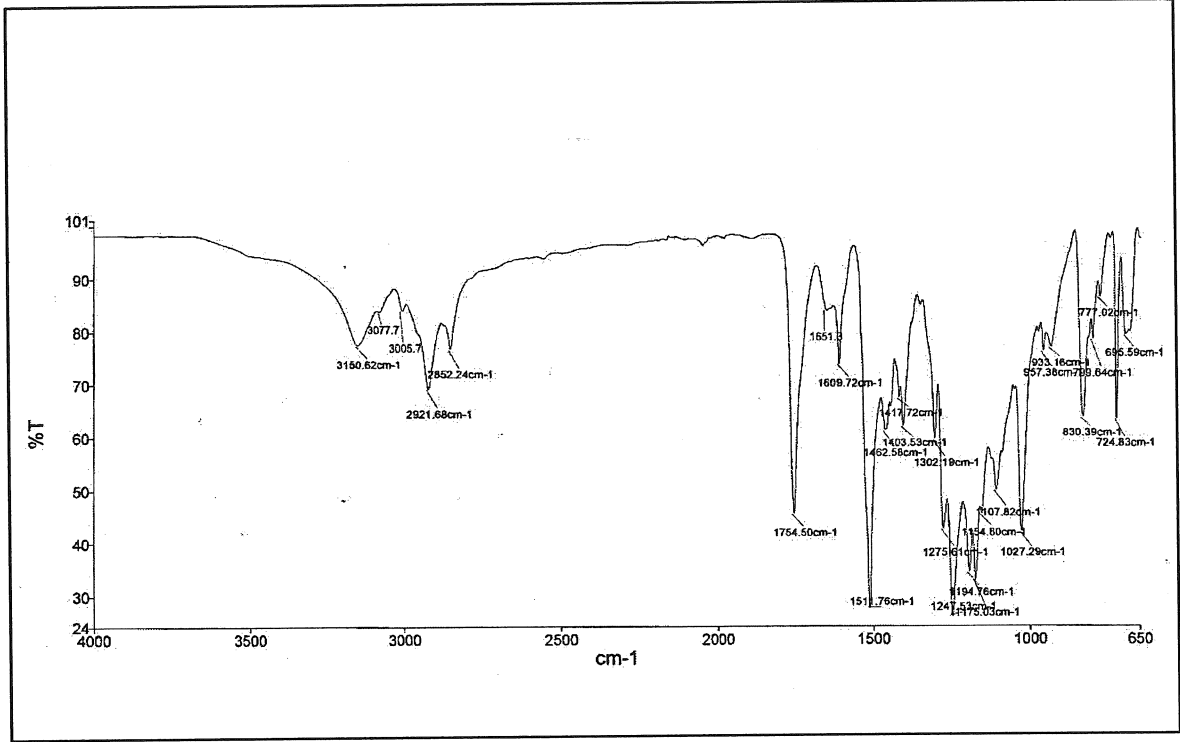
Ek Şekil 5. 98 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} cm⁻¹)Ek Şekil 6. 98 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



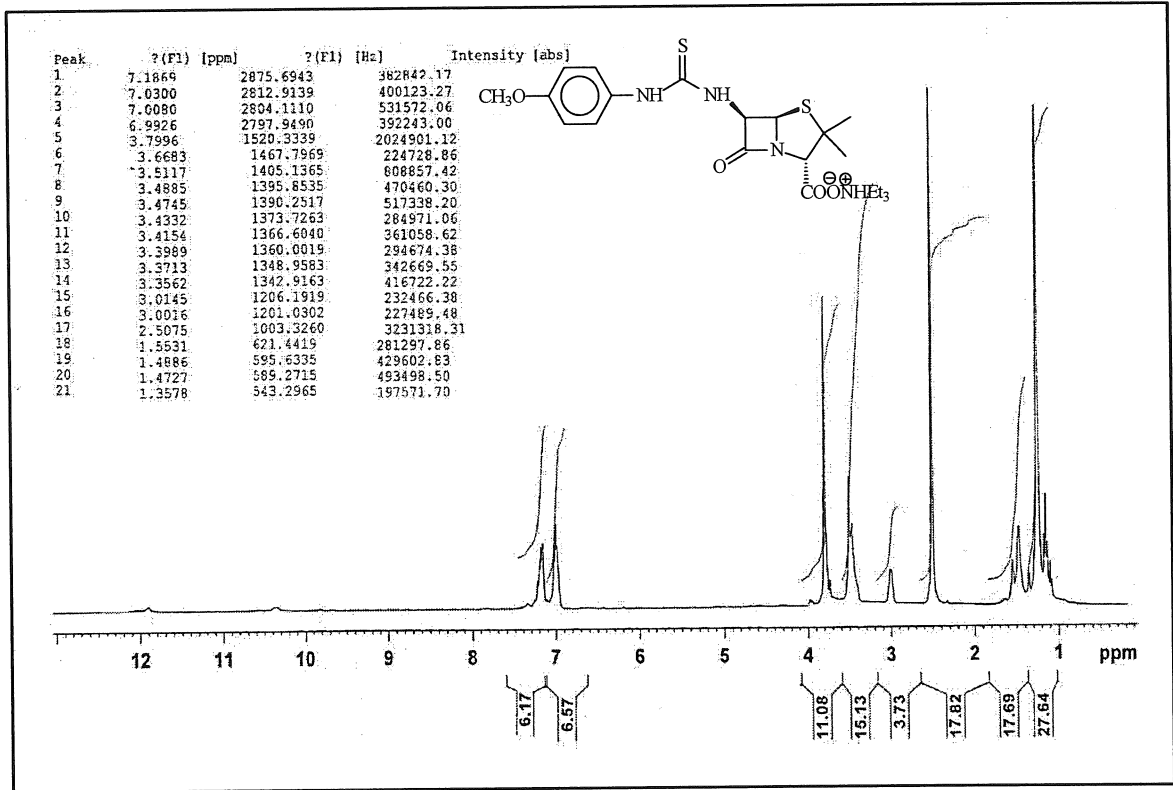
Ek Şekil 7. 98 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



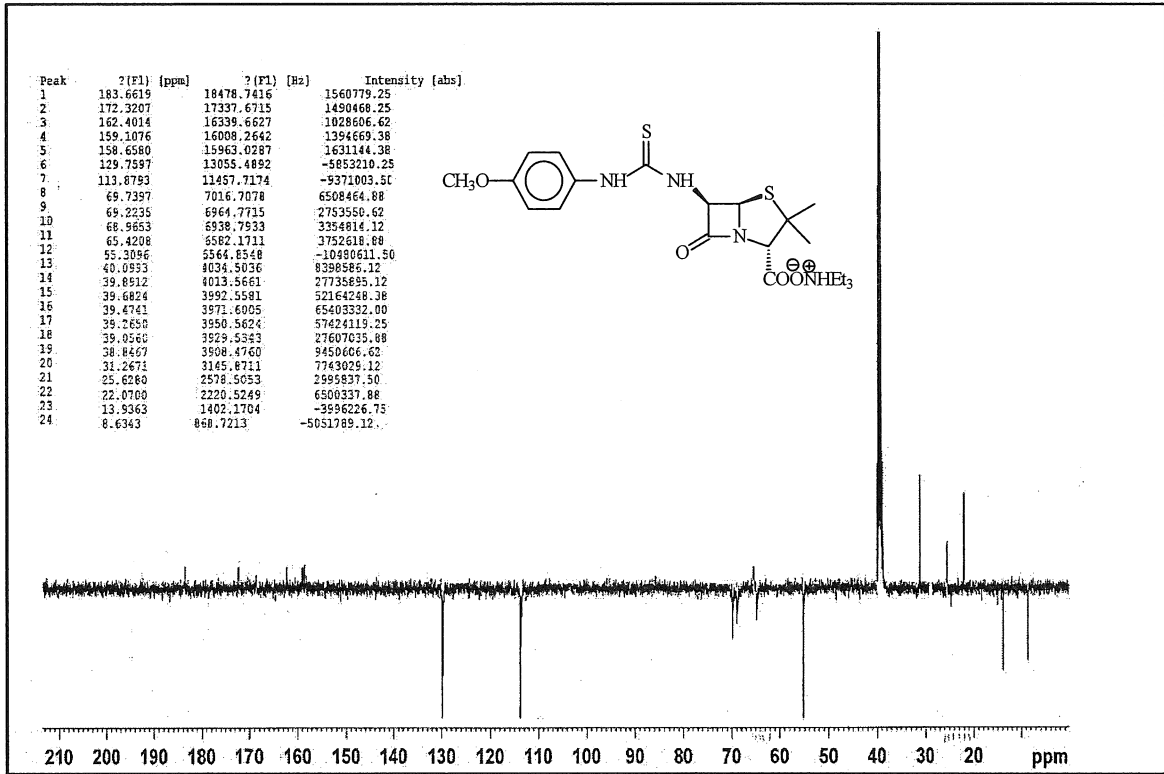
Ek Şekil 8. 98 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



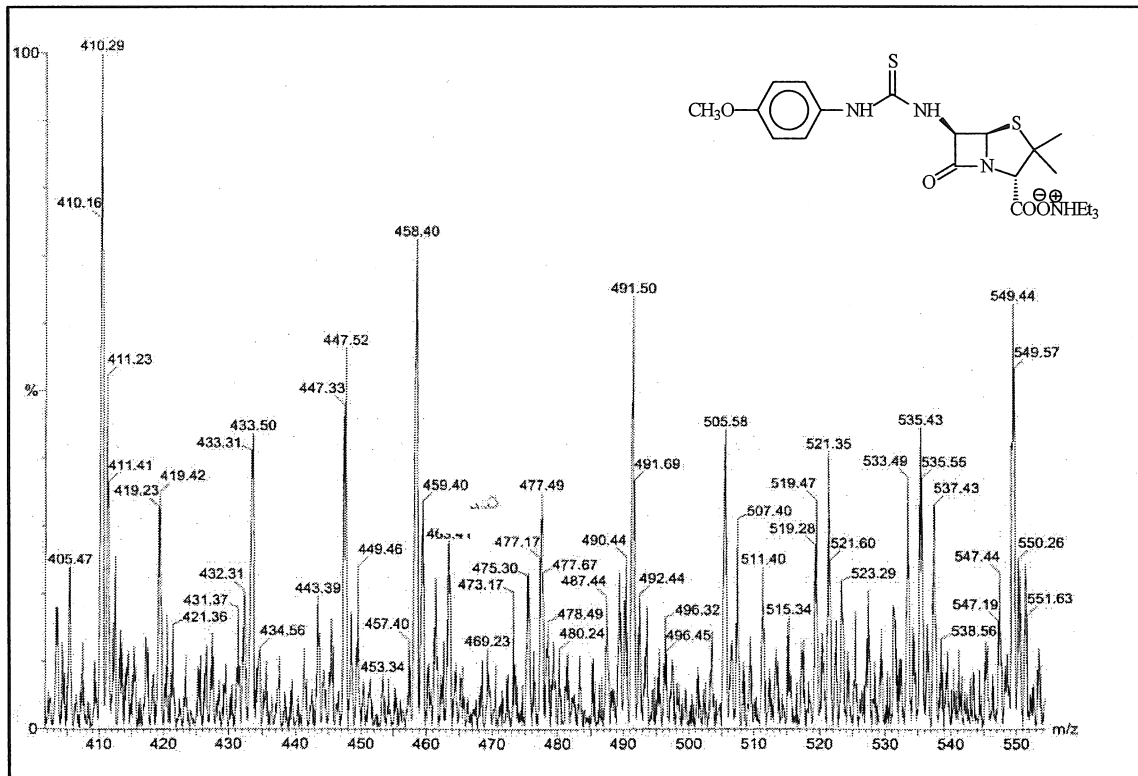
Ek Şekil 9. 99 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



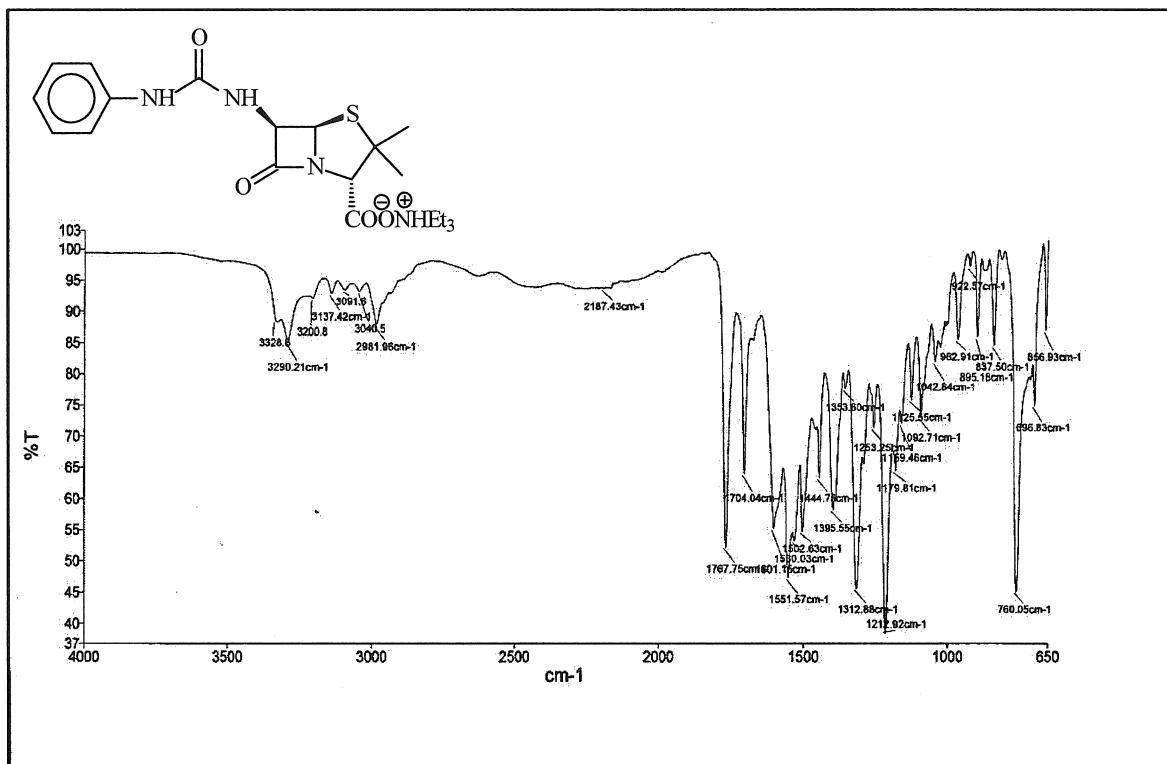
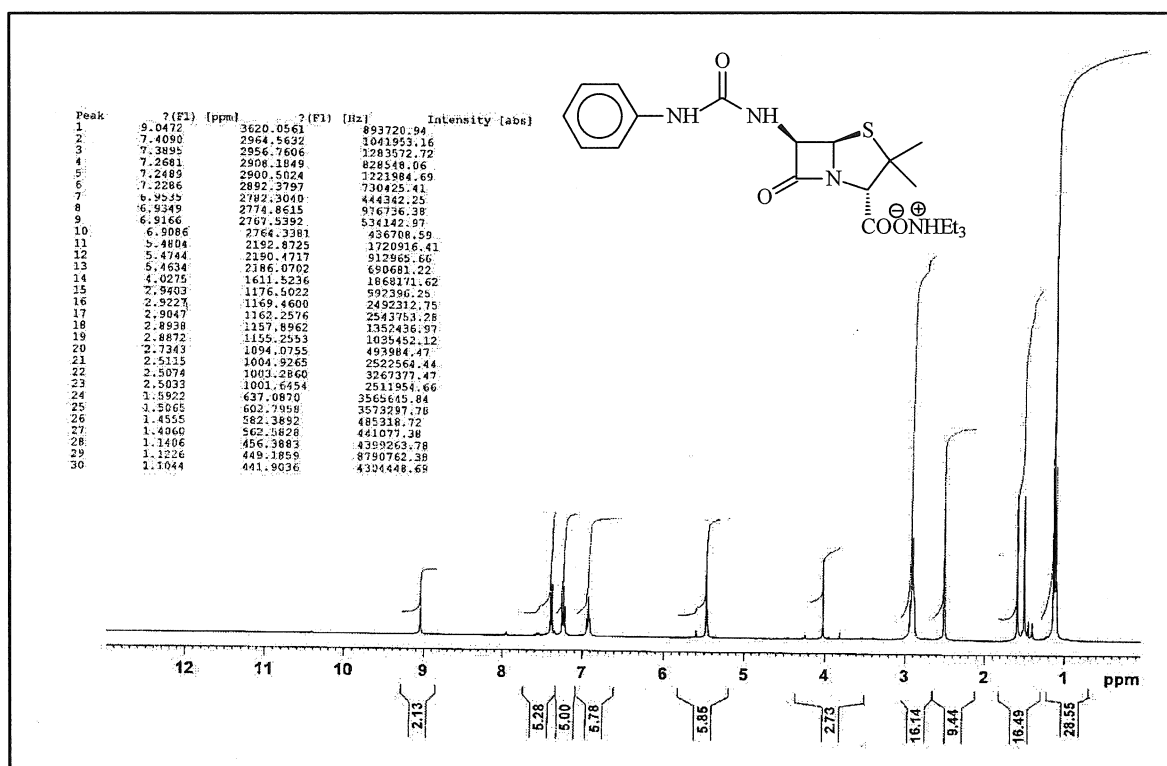
Ek Şekil 10. 99 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

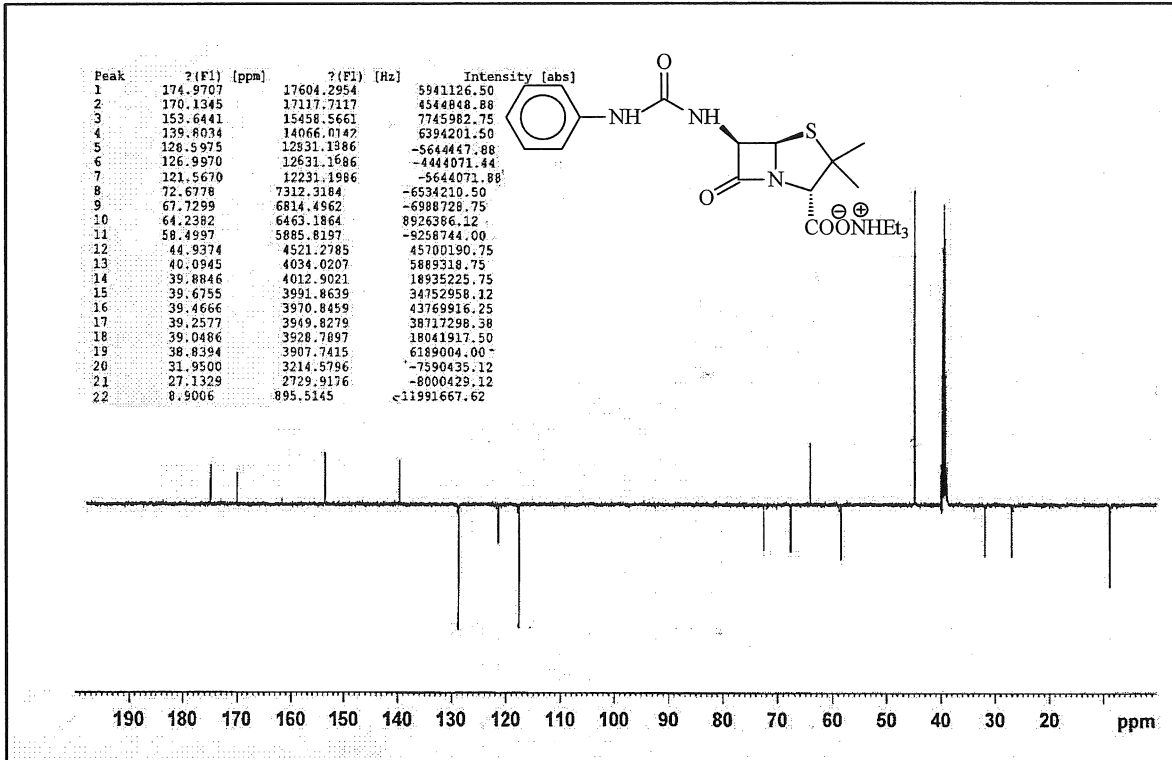


Ek Şekil 11. 99 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

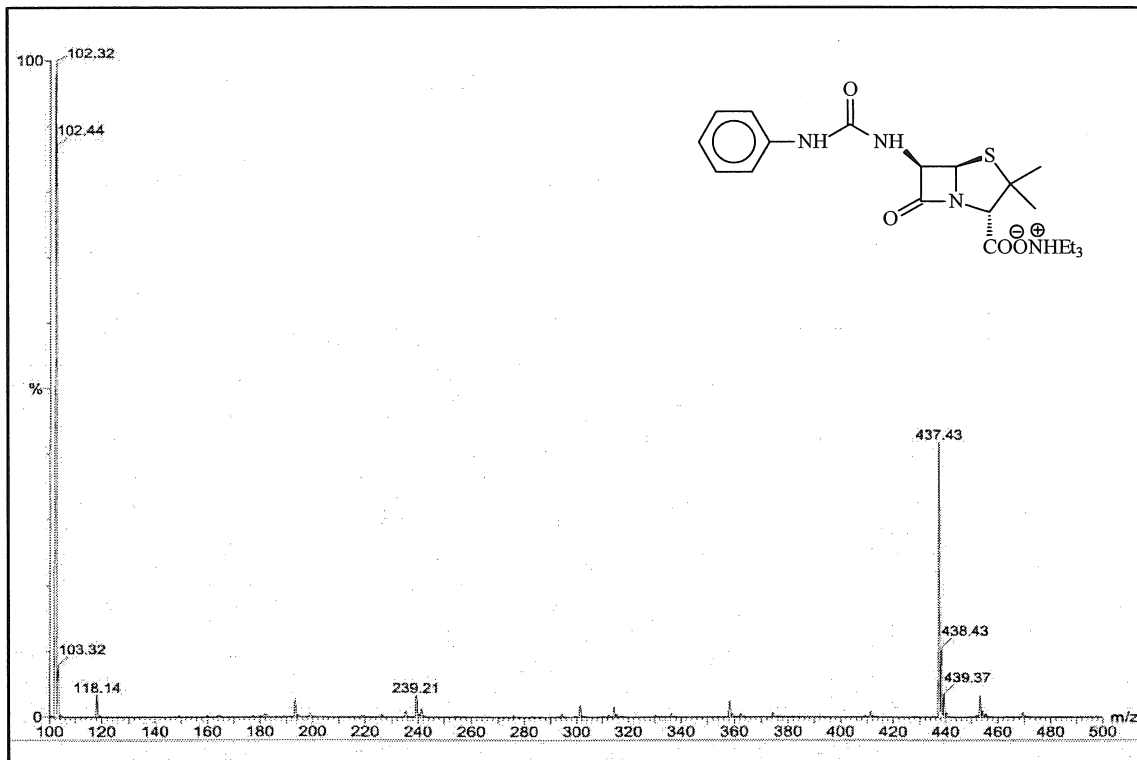


Ek Şekil 12. 99 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

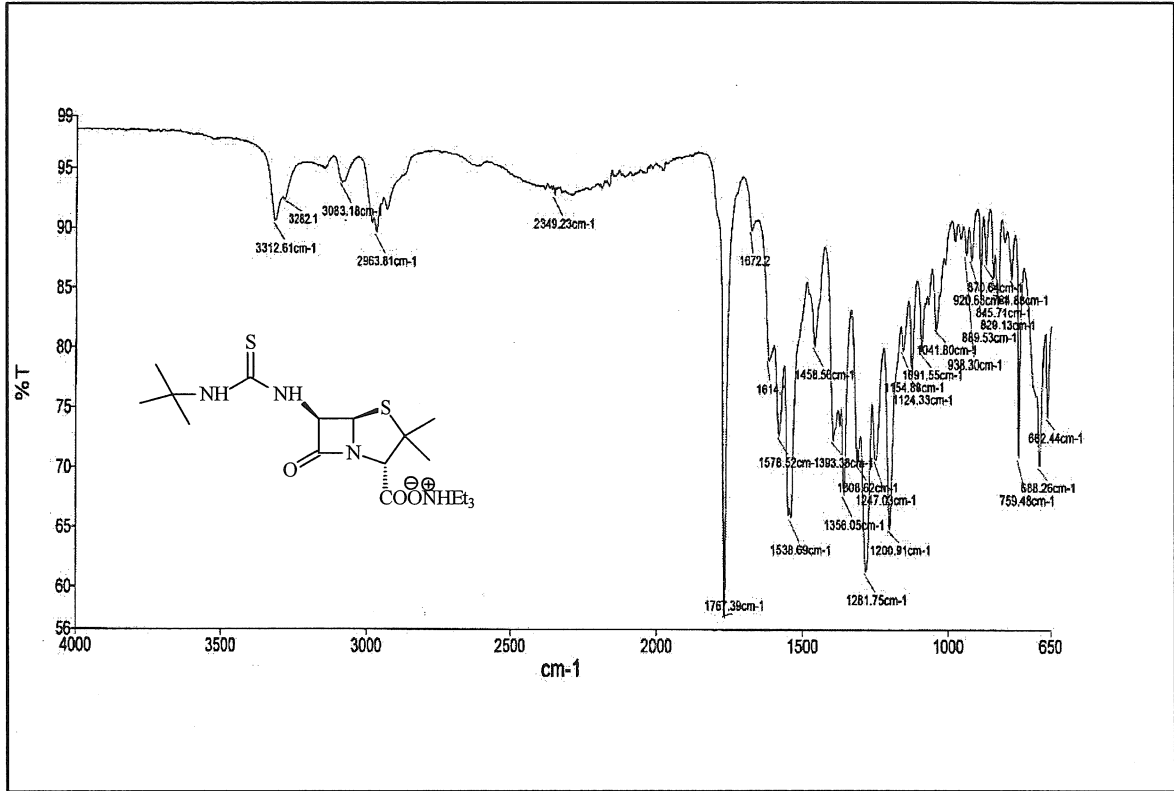
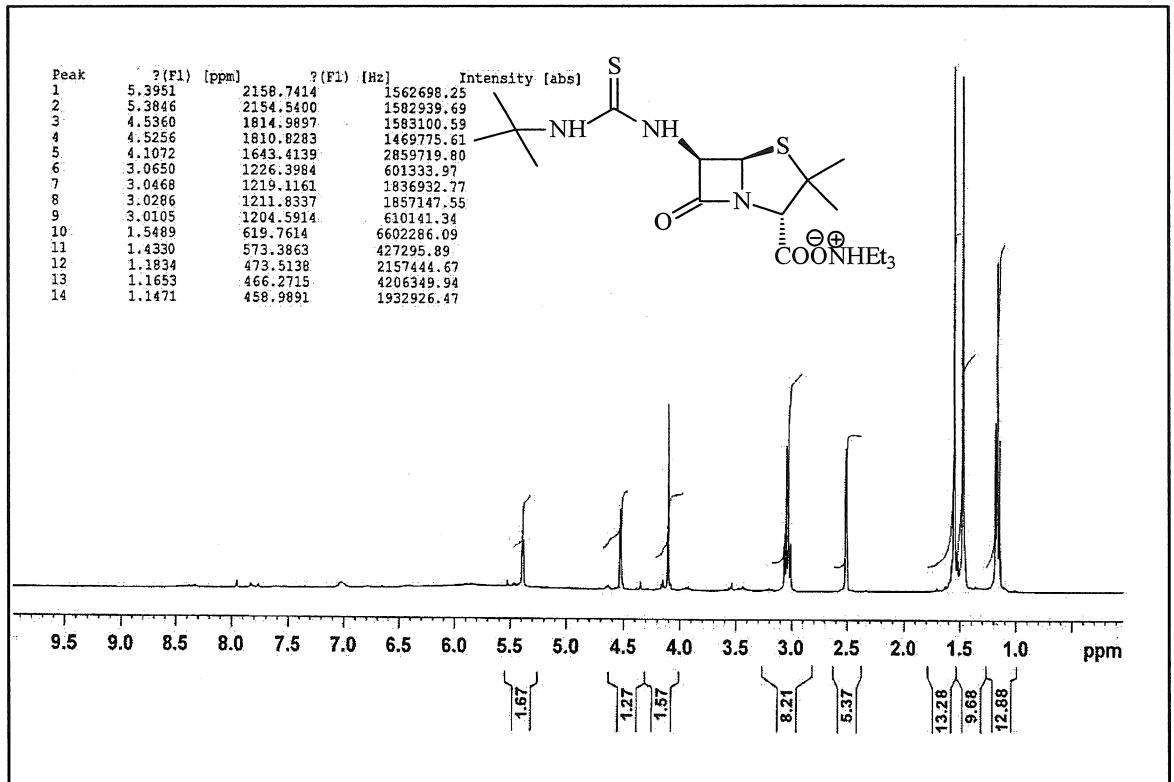
Ek Şekil 13. 100 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v, cm⁻¹)Ek Şekil 14.100 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

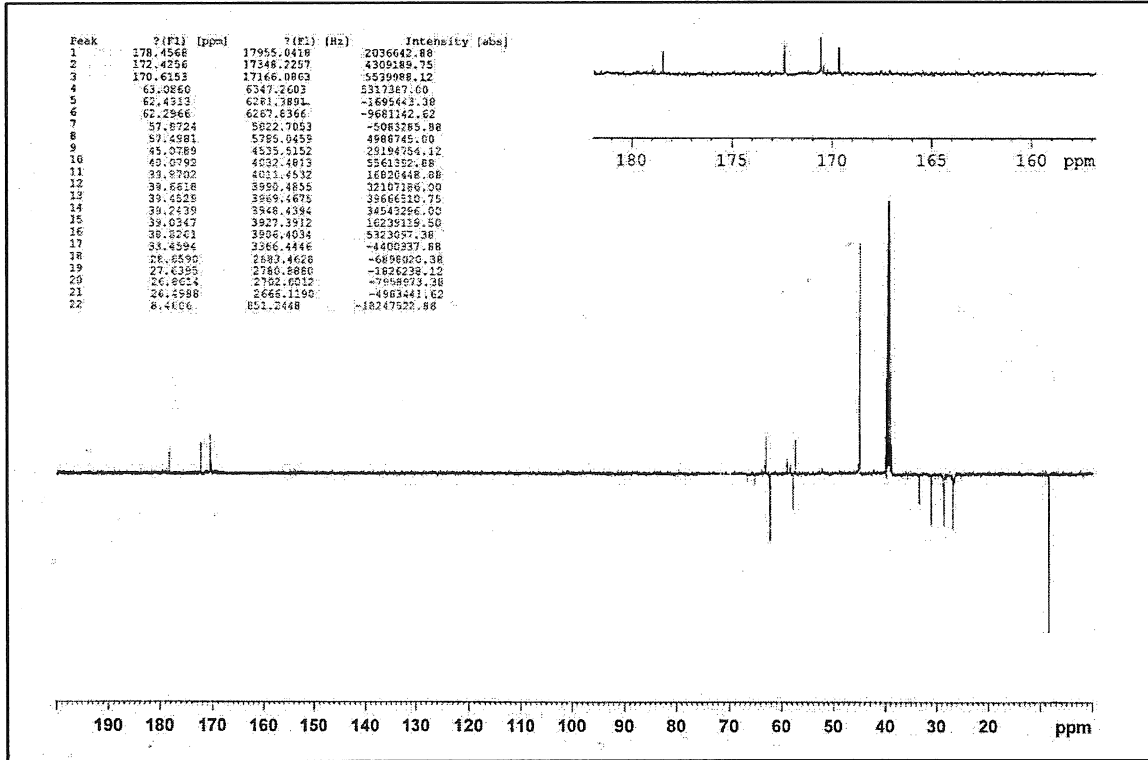


Ek Şekil 15. 100 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

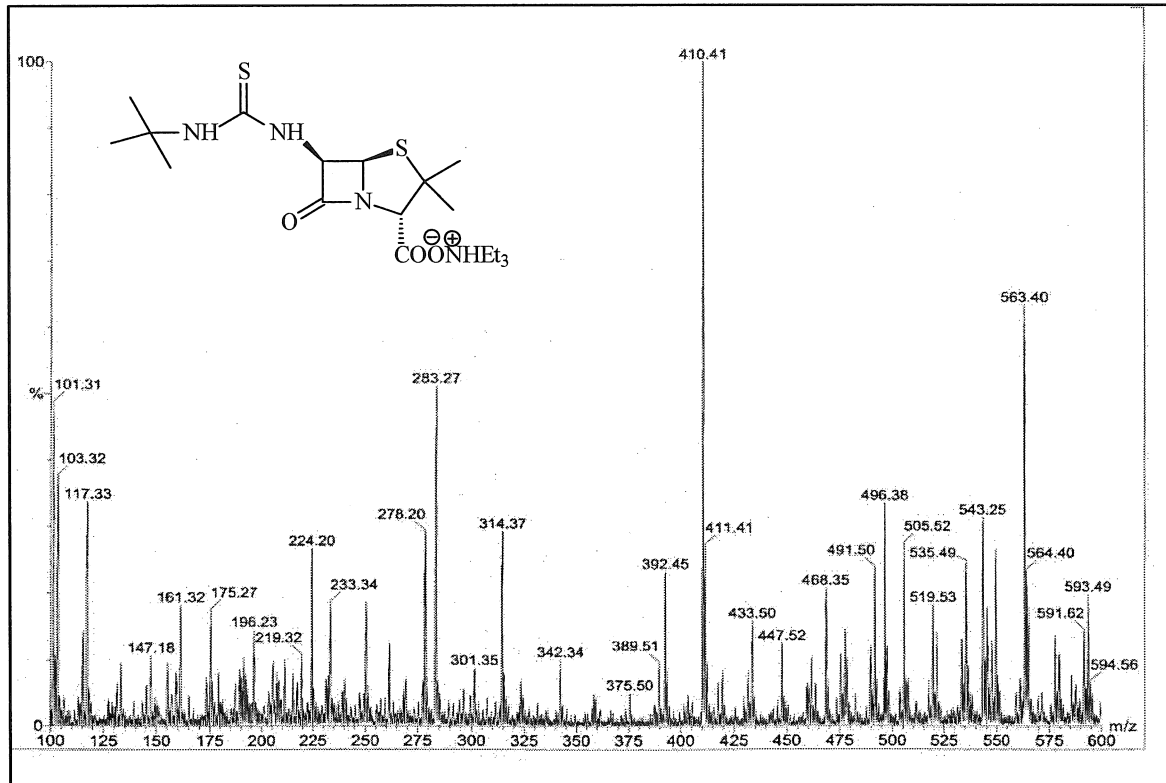


Ek Şekil 16. 100 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

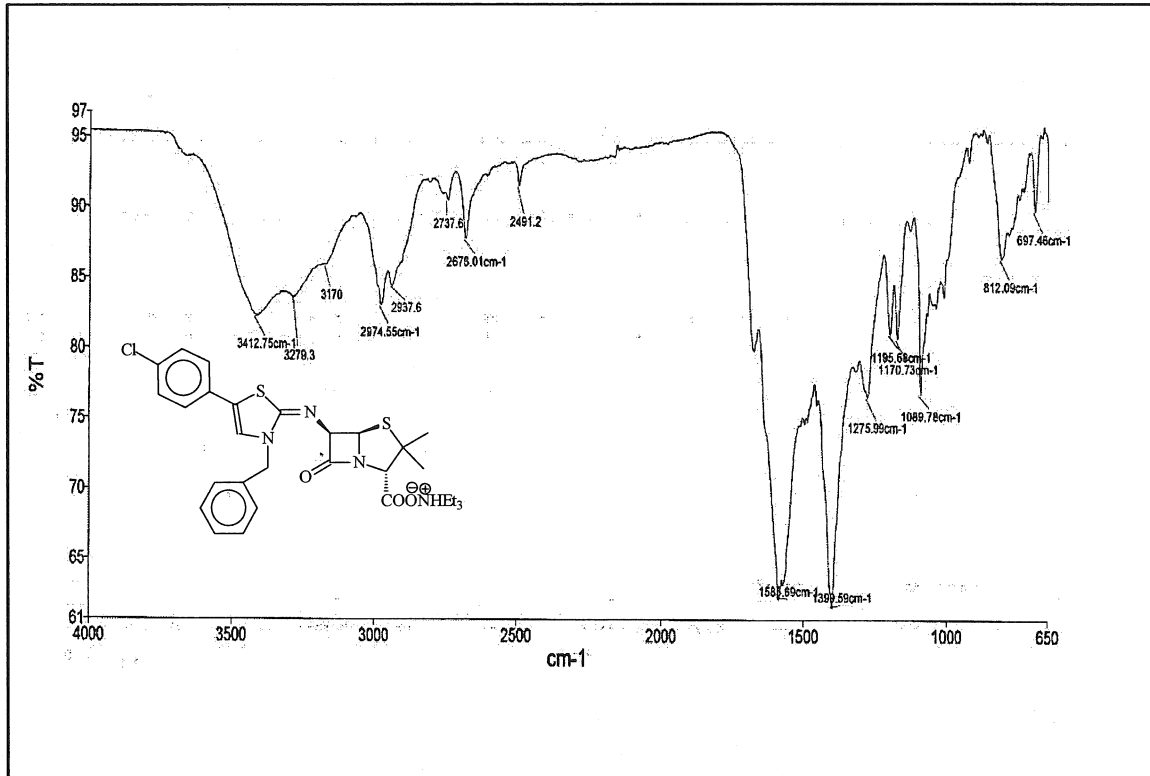
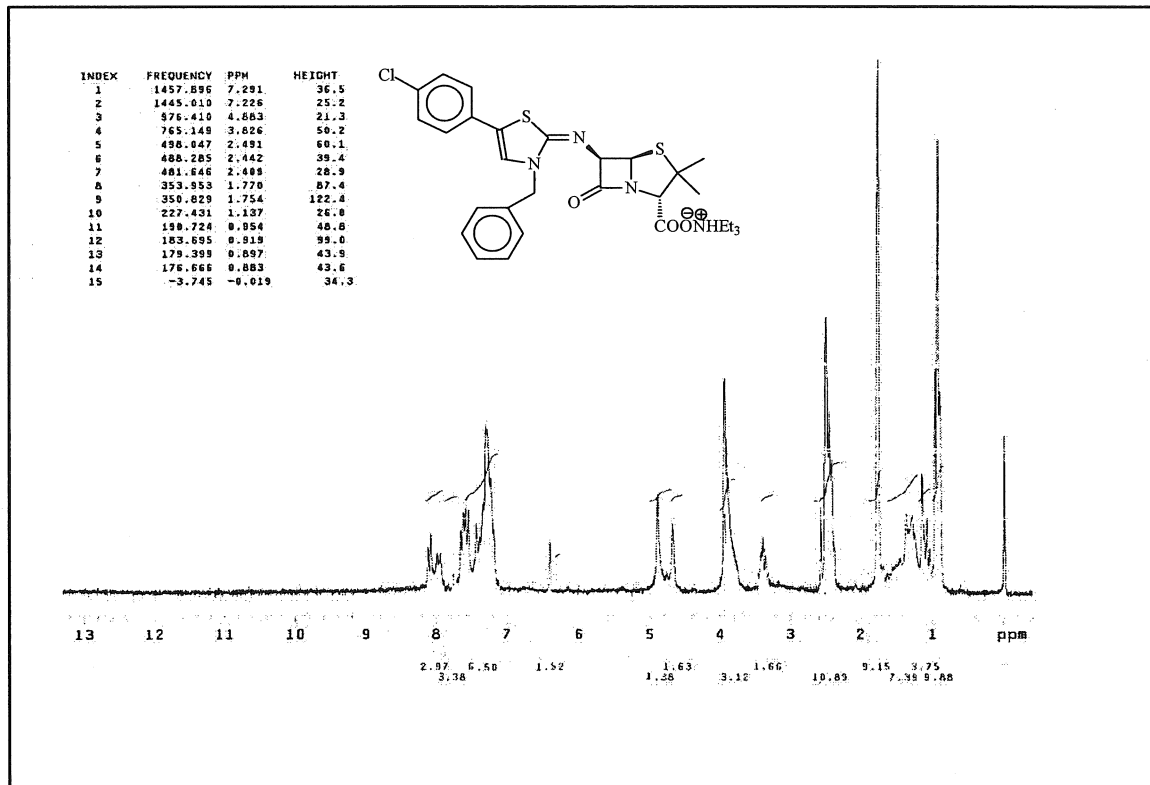
Ek Şekil 17. 101 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})Ek Şekil 18. 101 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

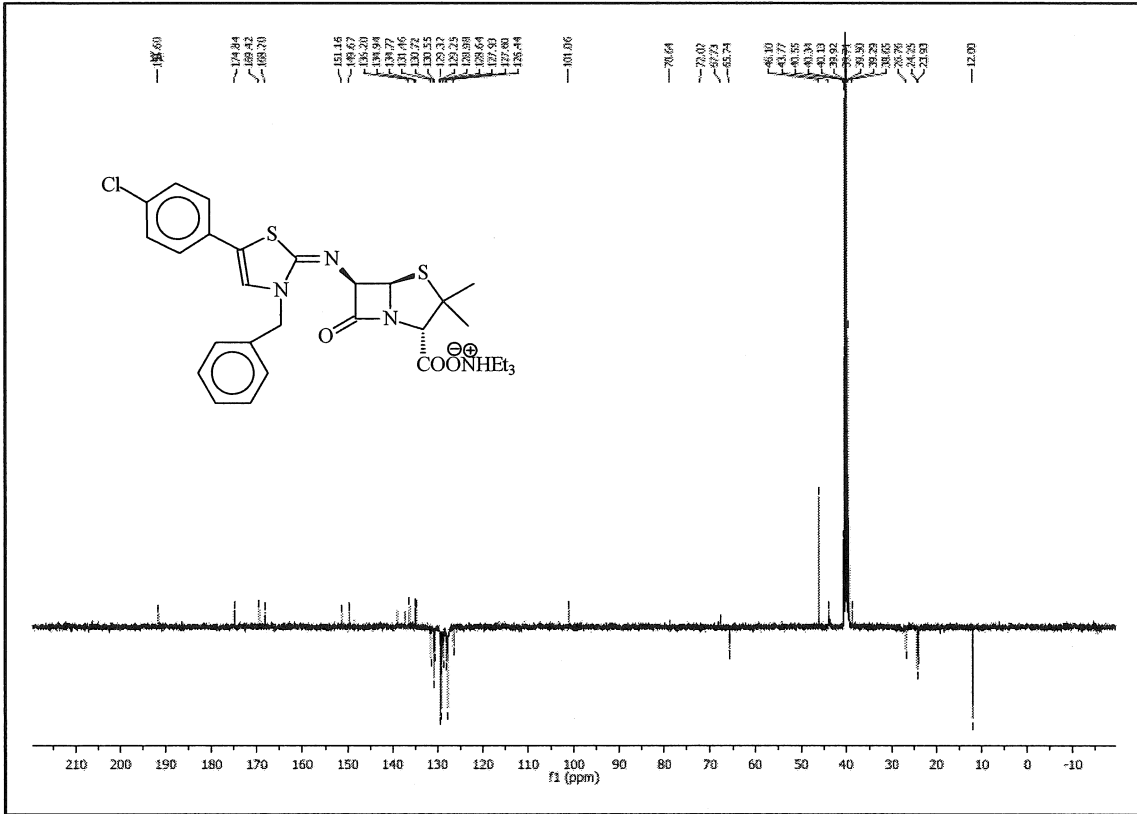


Ek Şekil 19. 101 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

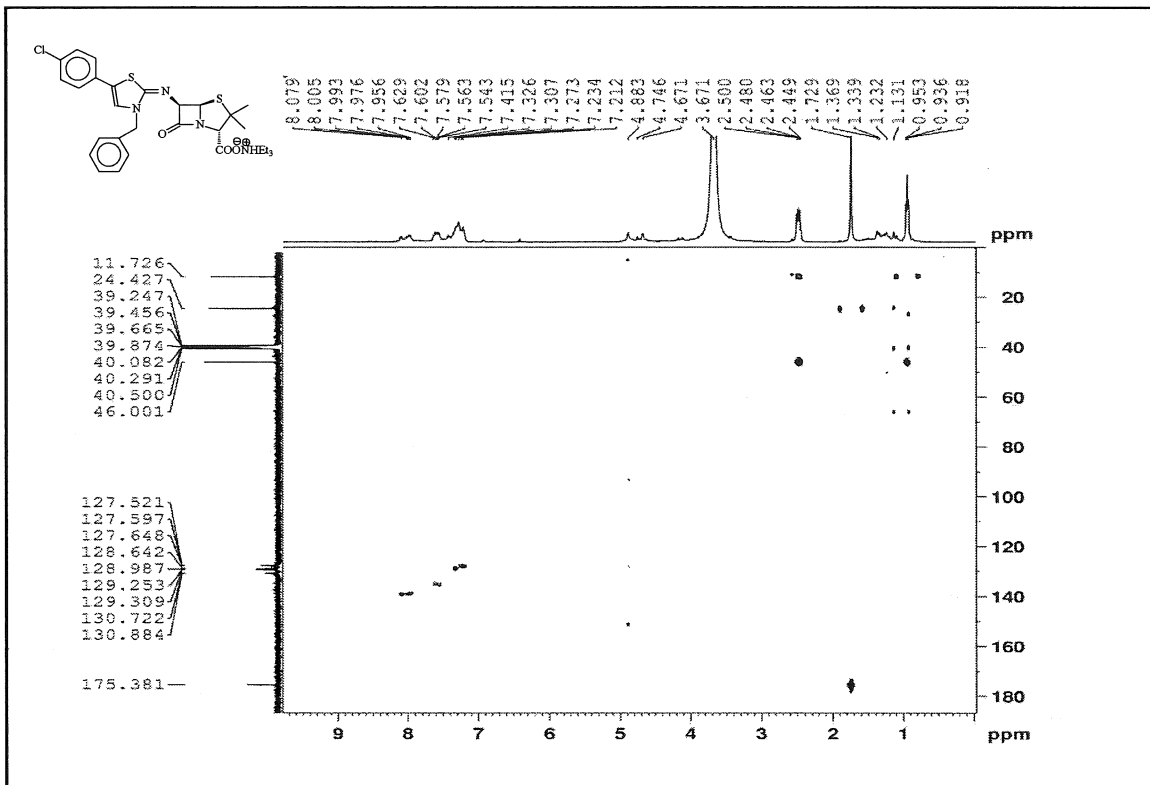


Ek Şekil 20. 101 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

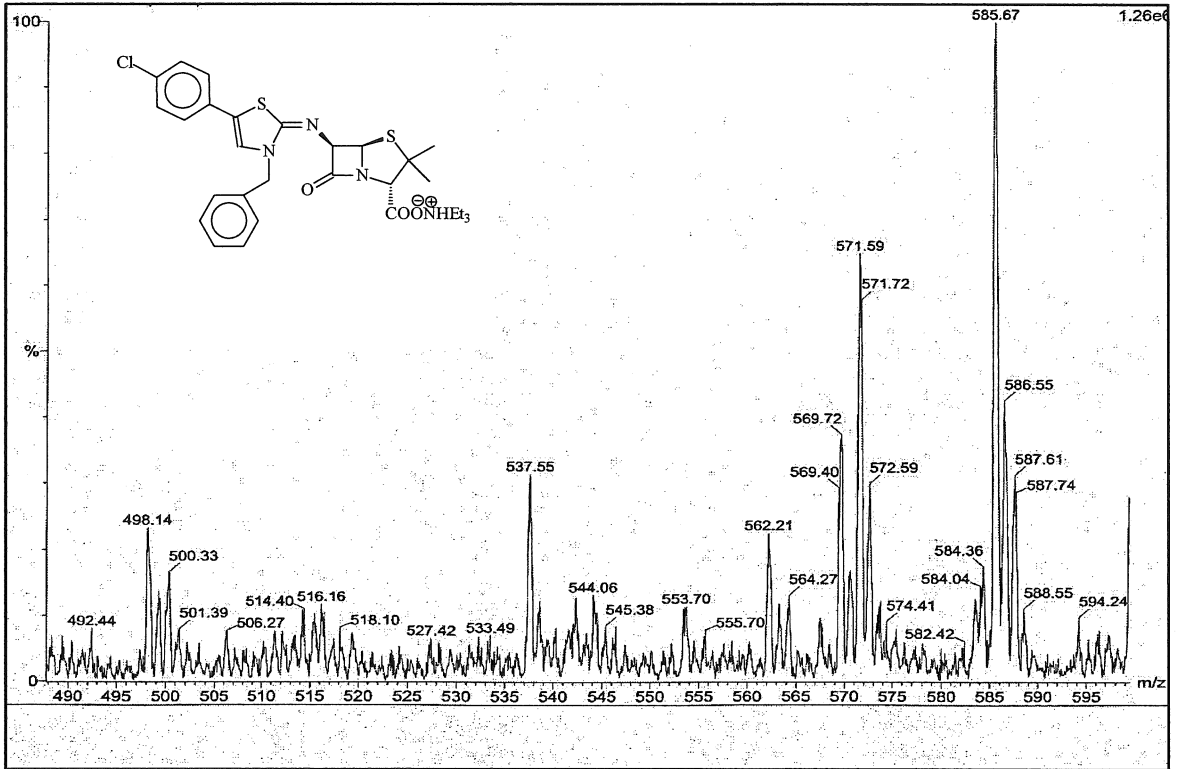
Ek Şekil 21. 102 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})Ek Şekil 22. 102 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



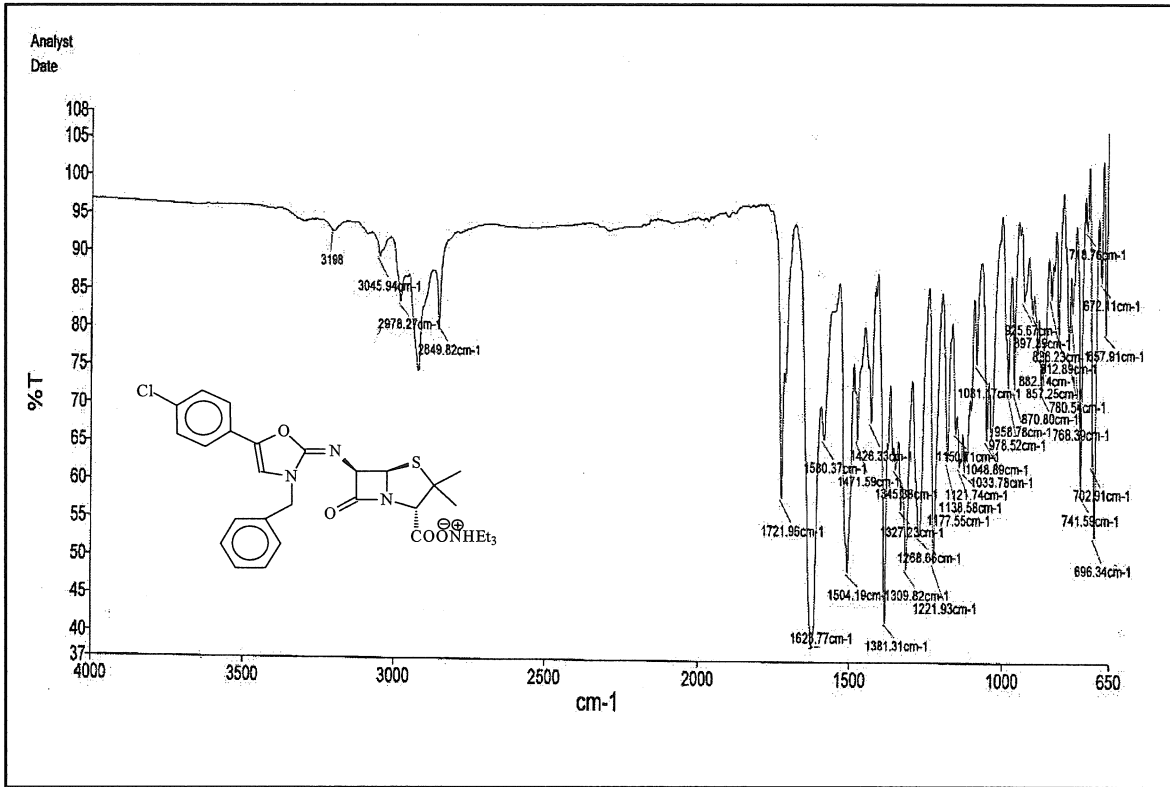
Ek Şekil 23. 102 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

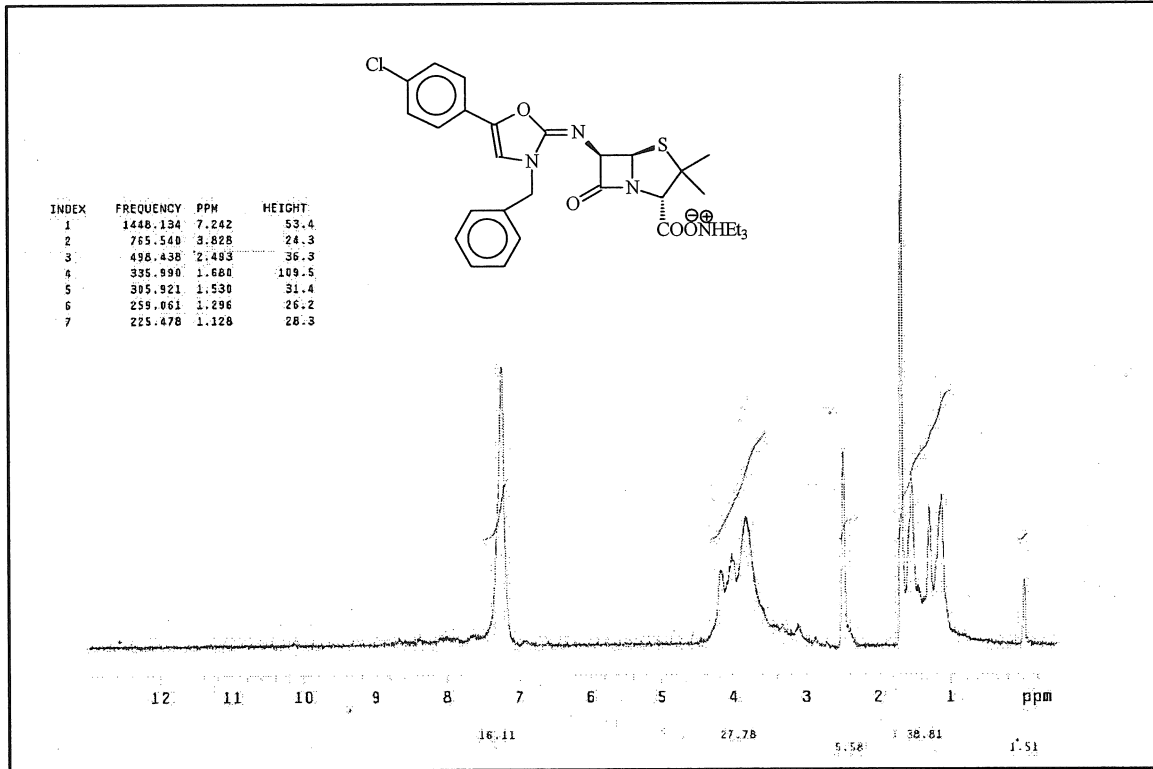


Ek Şekil 24. 102 Nolu Bileşiğinin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

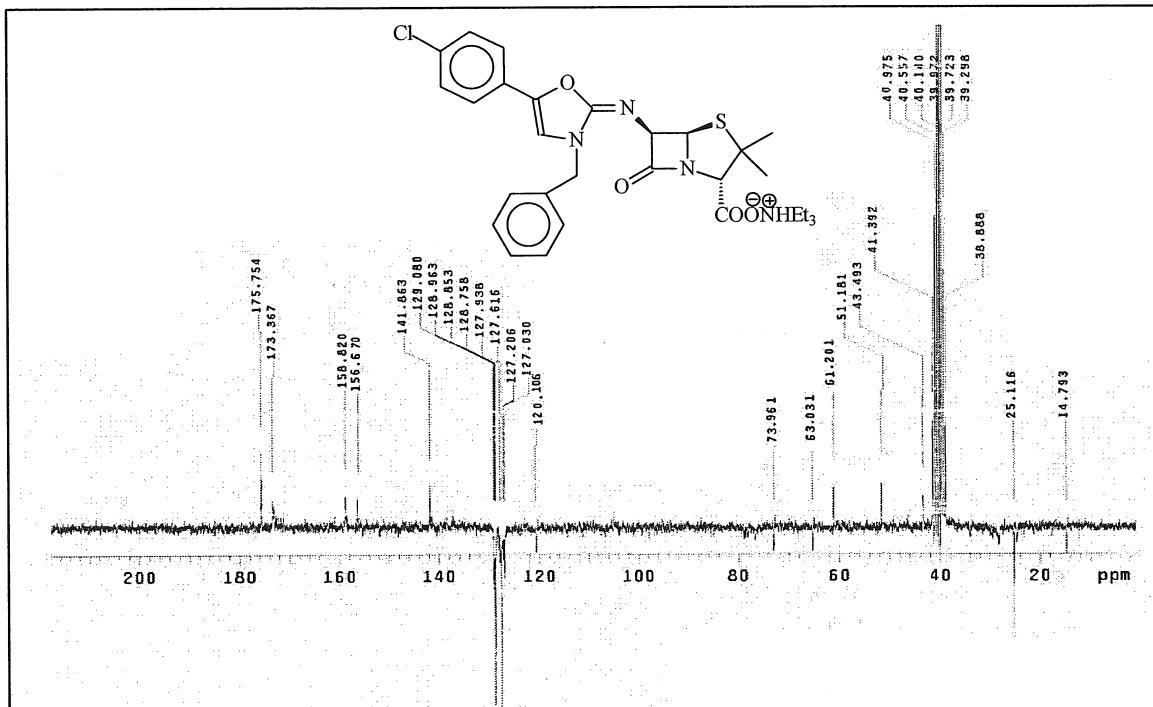


Ek Şekil 25. 102 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

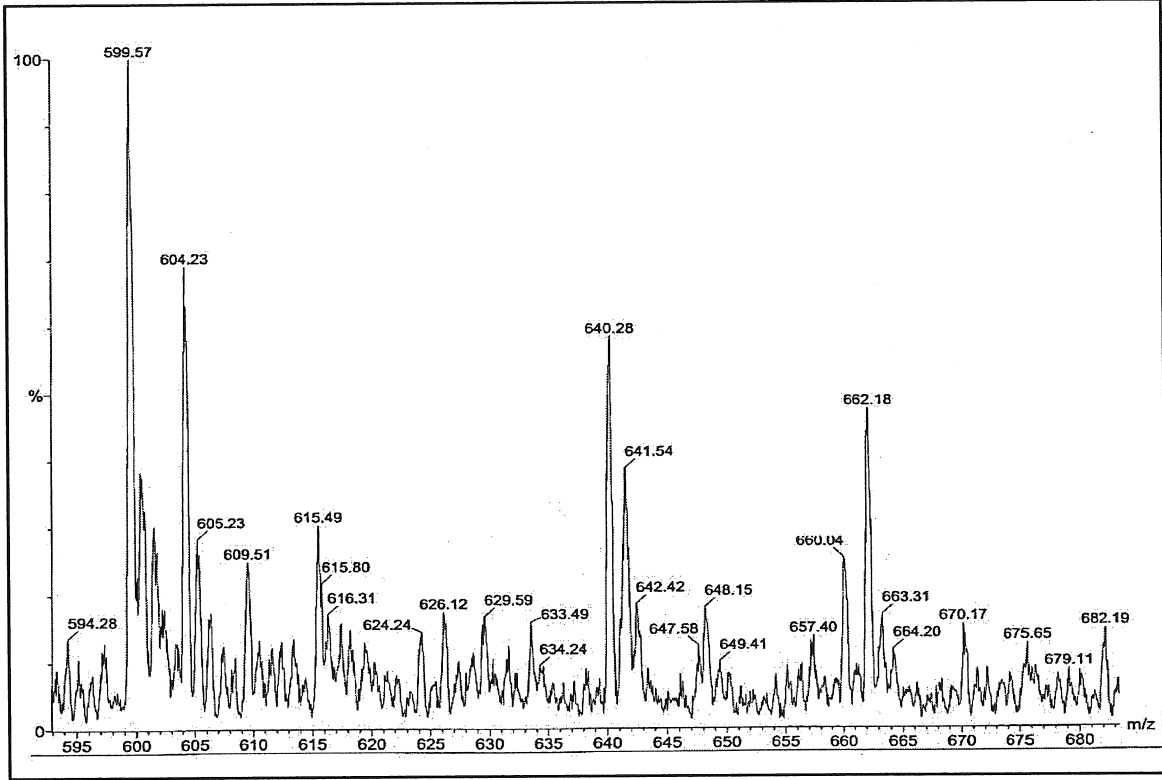
Ek Şekil 26. 103 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



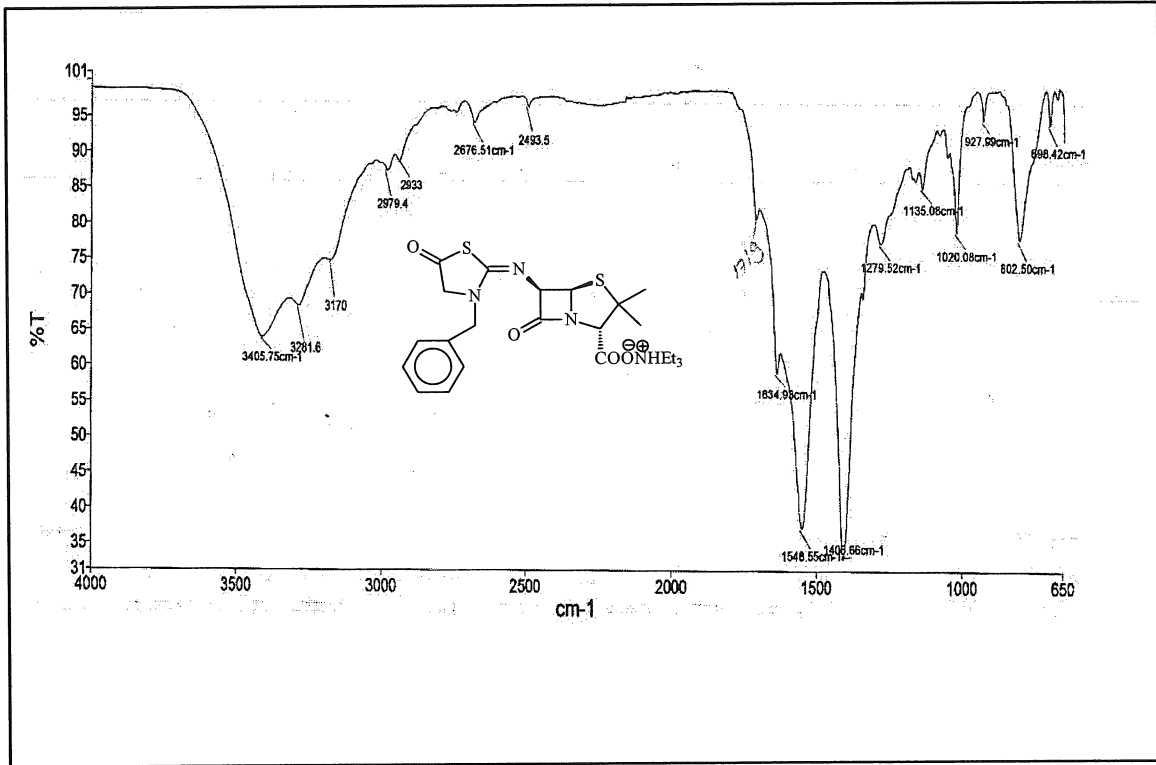
Ek Şekil 27. 103 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

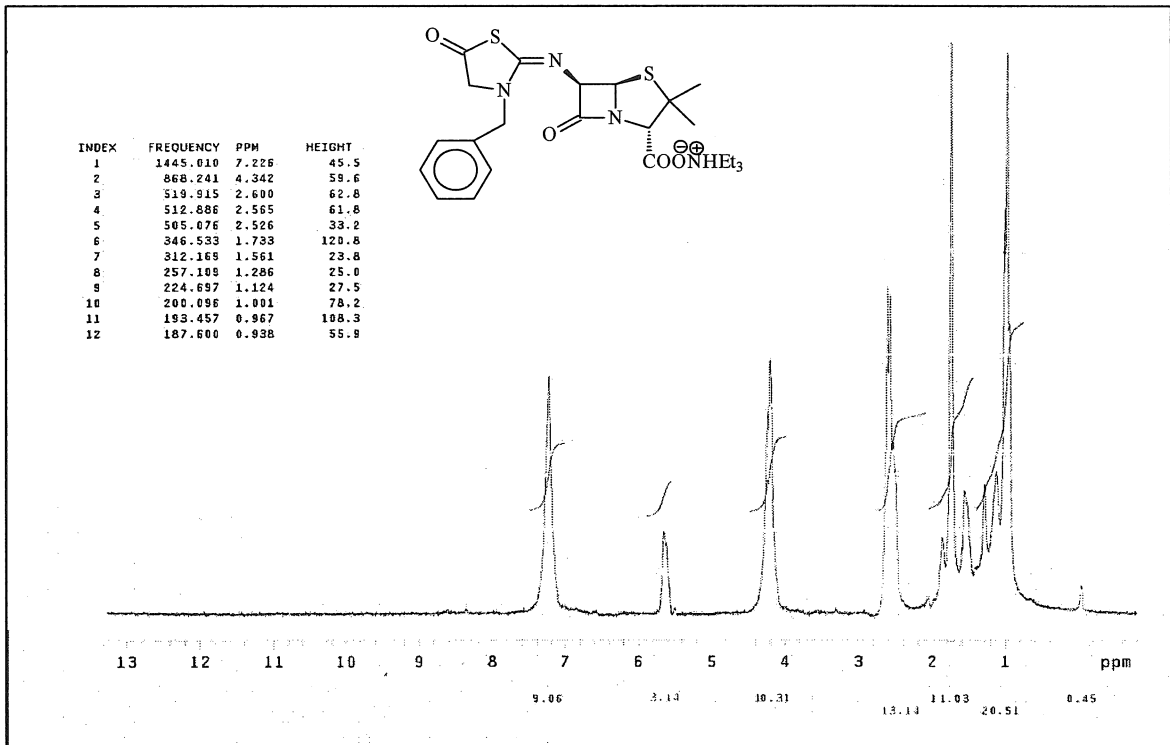


Ek Şekil 28. 103 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

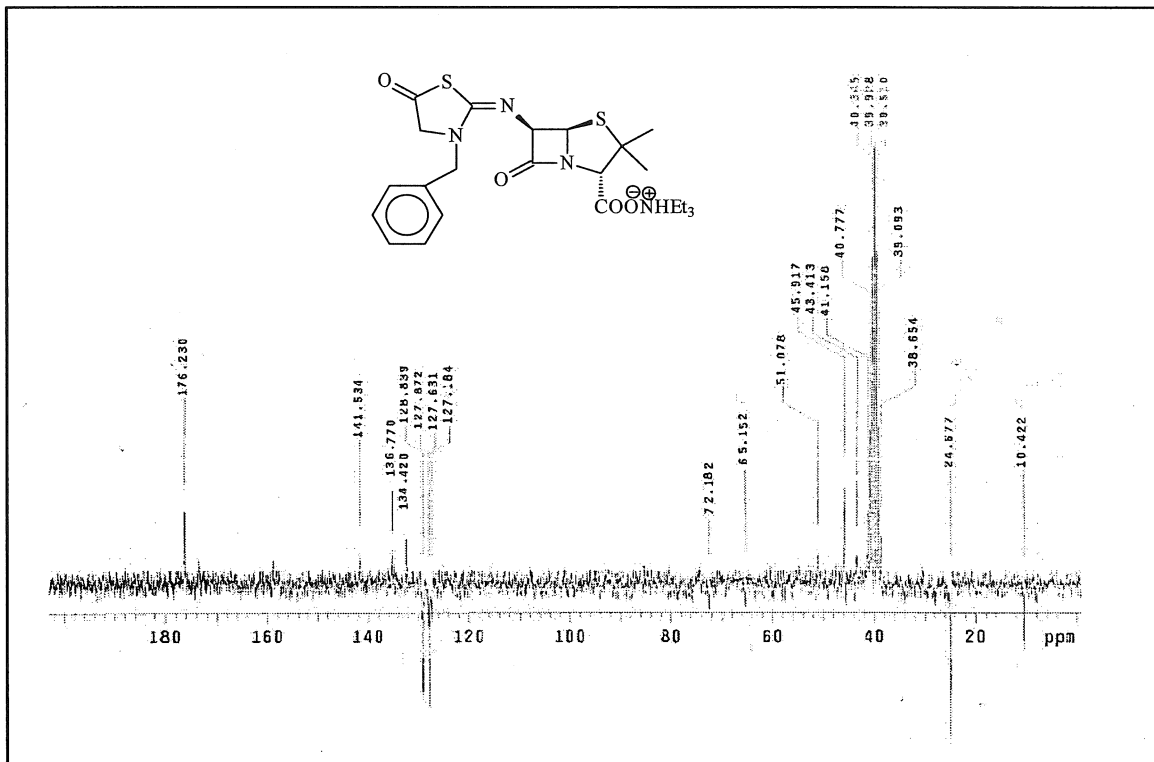


Ek Şekil 29. 103 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

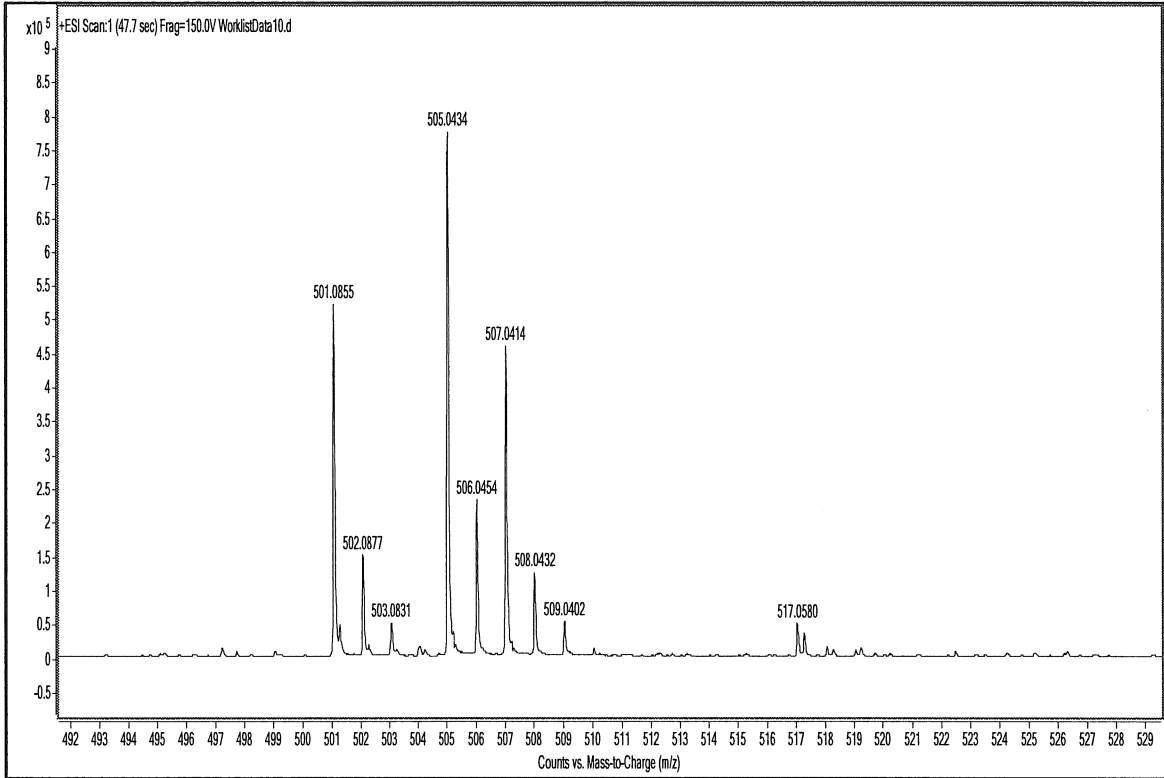
Ek Şekil 30. 104 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



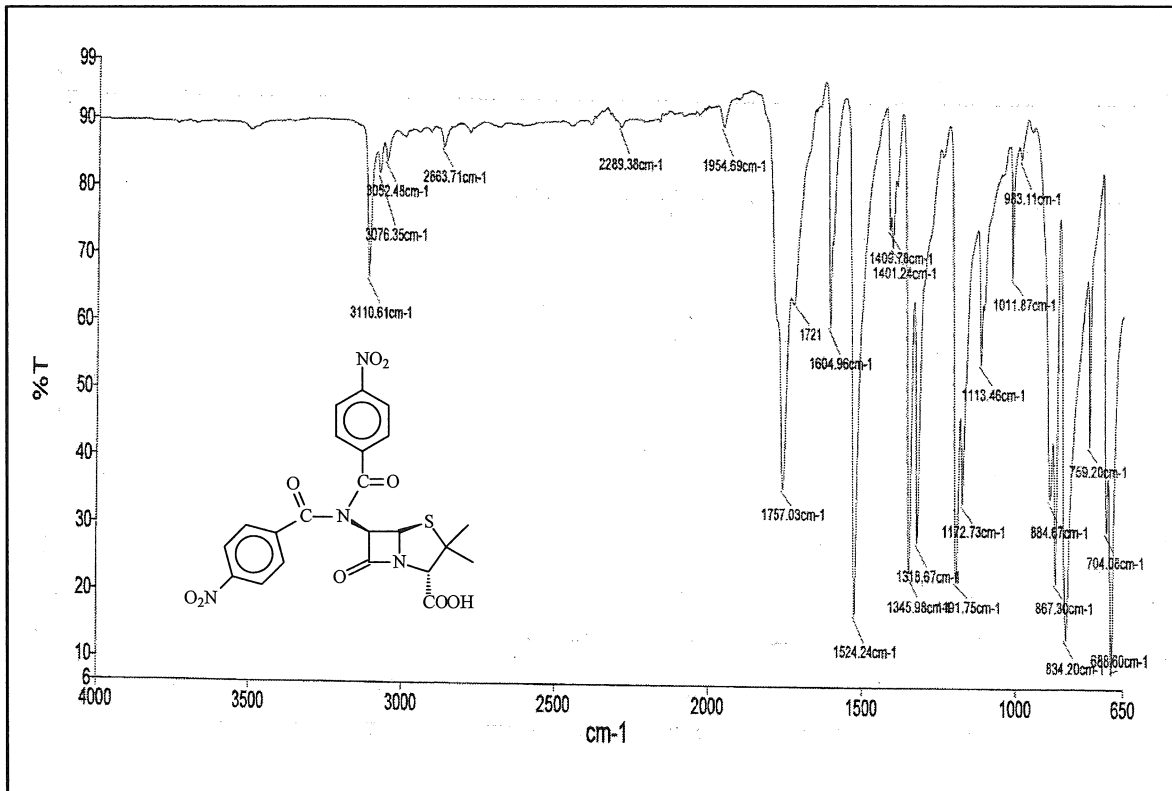
Ek Şekil 31.104 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

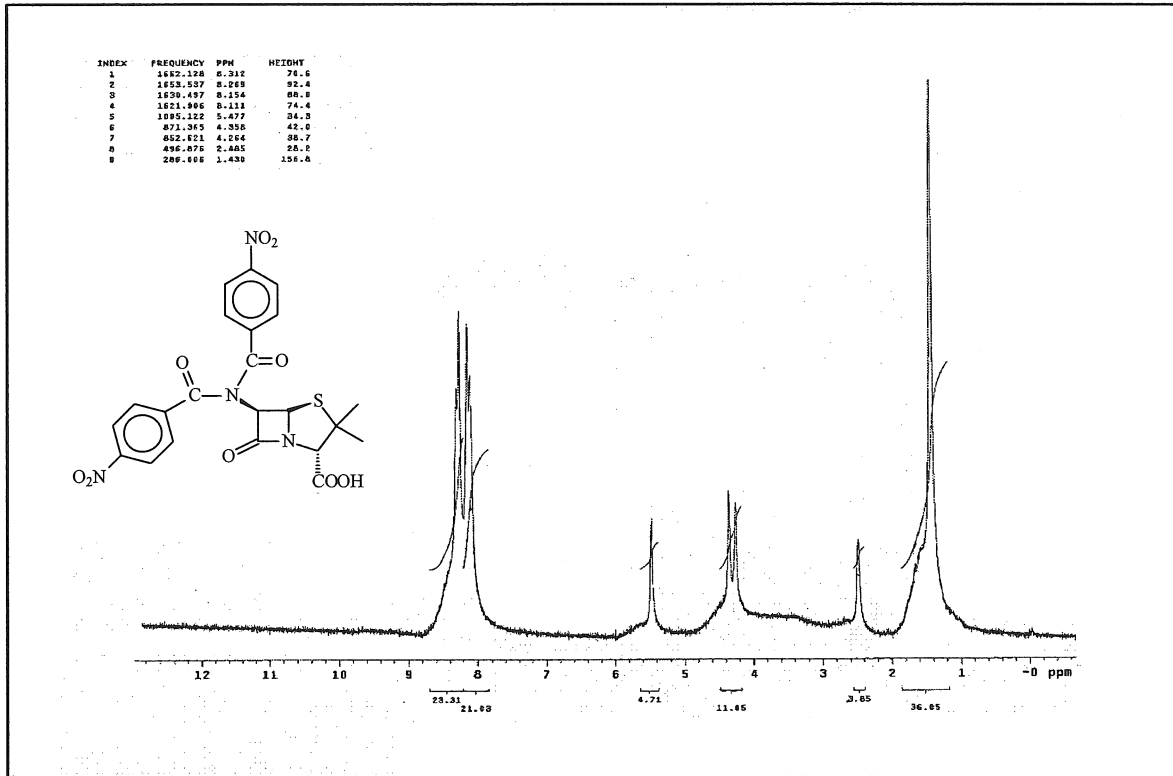


Ek Şekil 32. 104 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

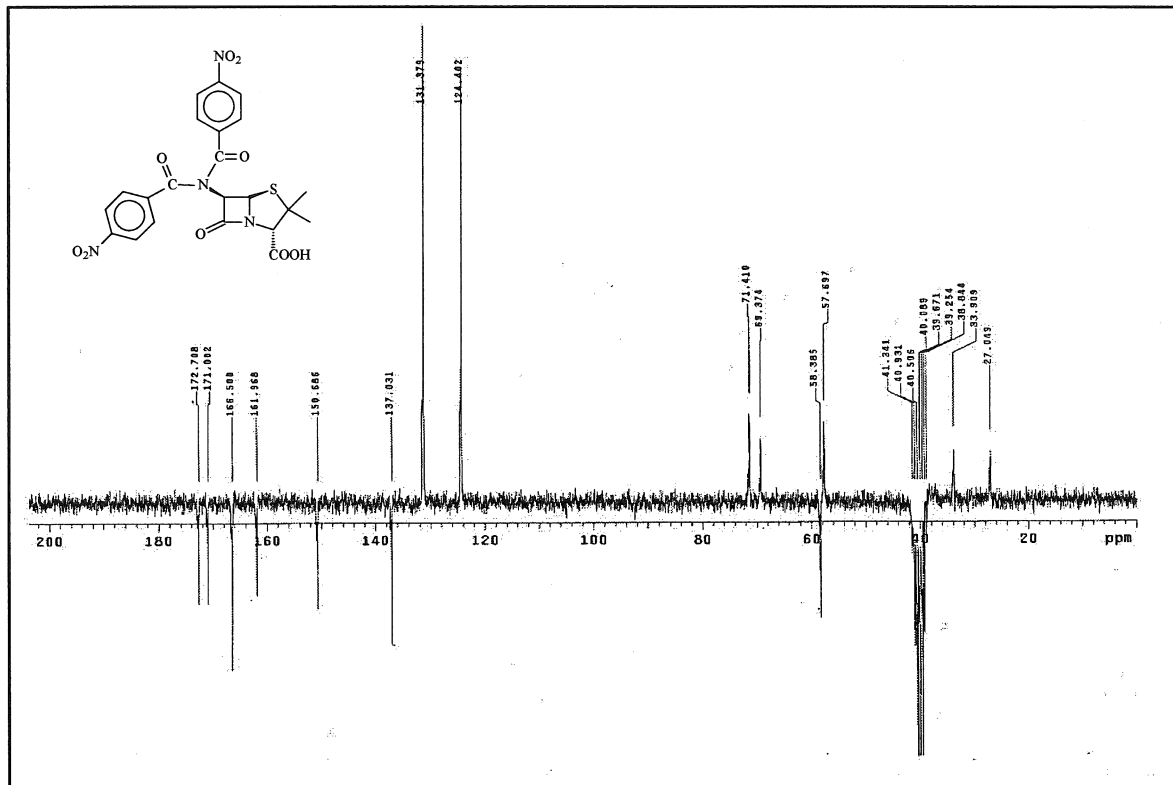


Ek Şekil 33. 104 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

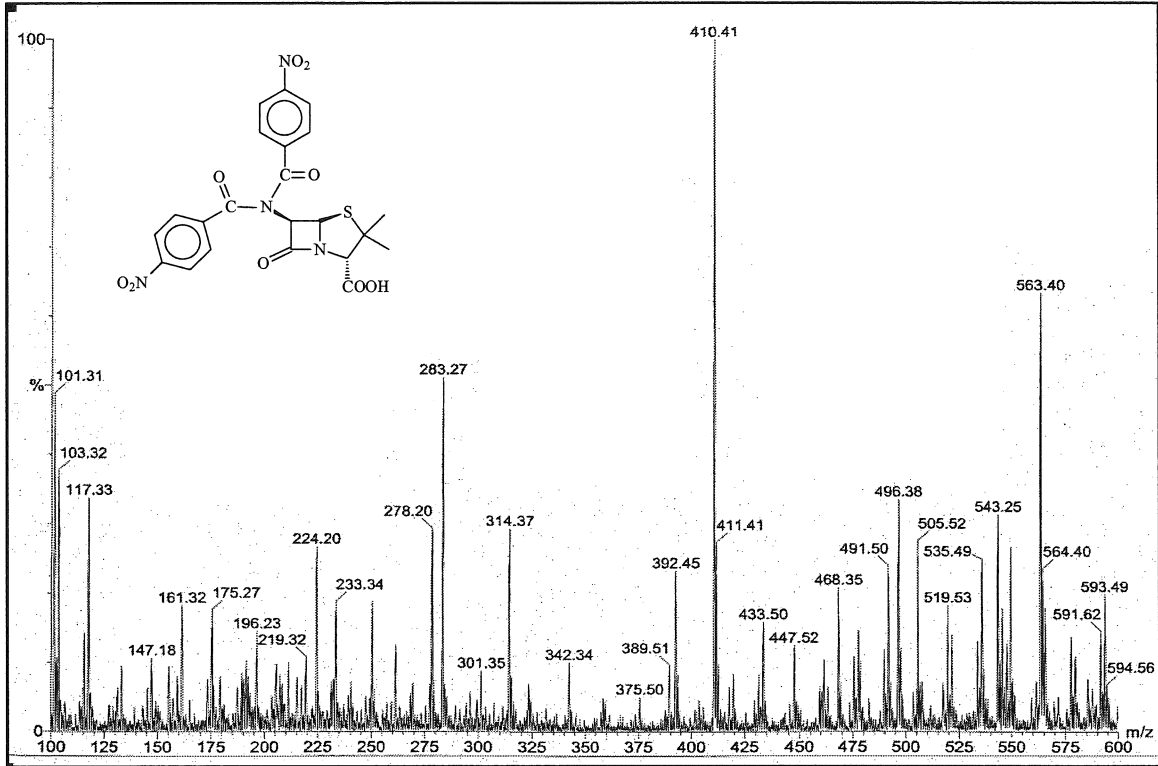
Ek Şekil 34.106 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (KBr, ν , cm⁻¹)



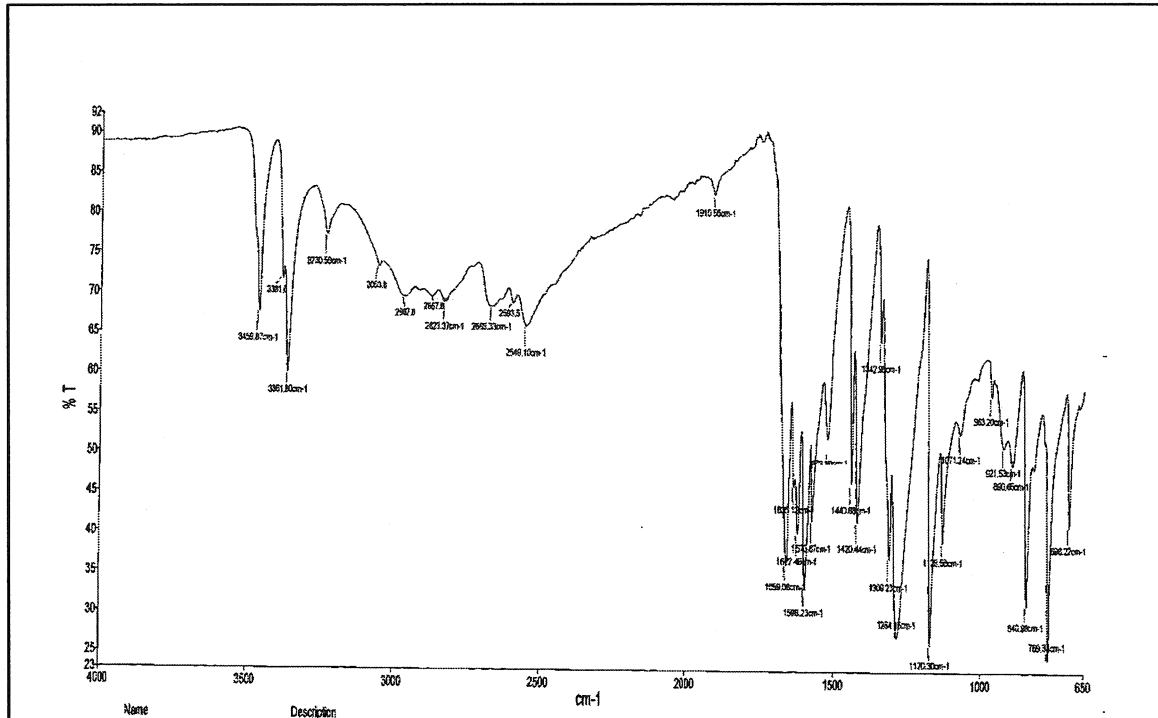
Ek Şekil 35.106 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

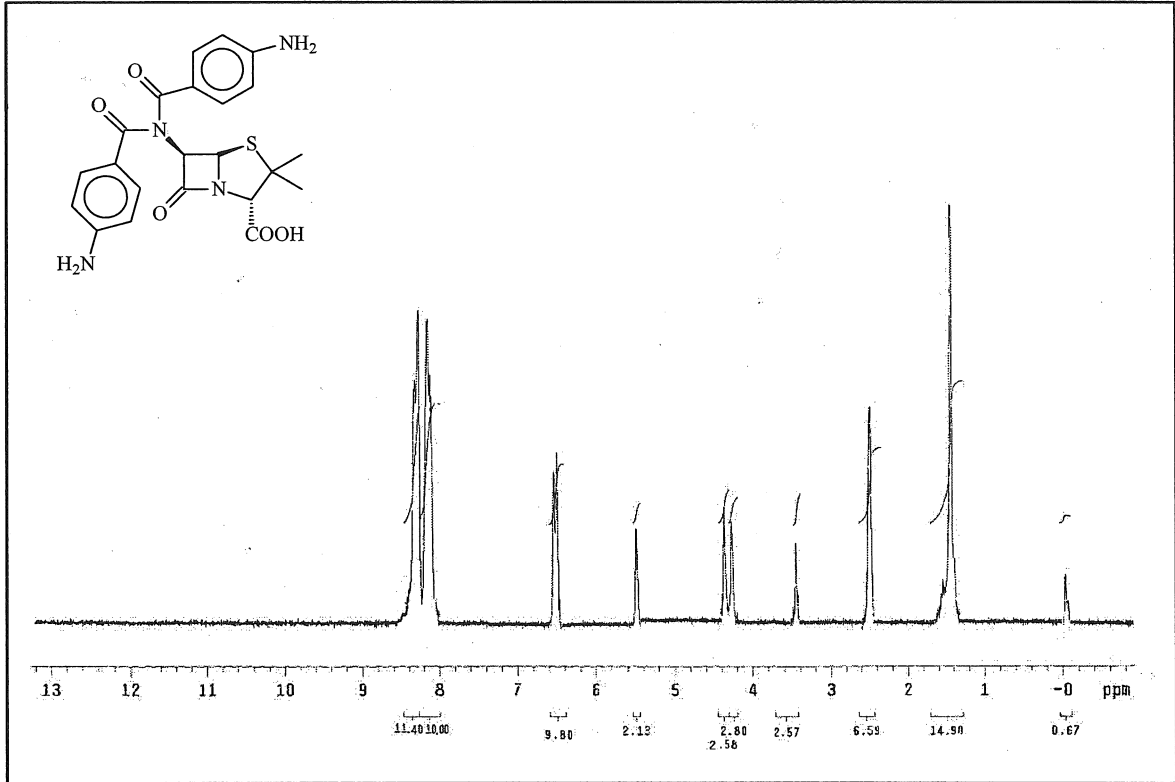


Ek Şekil 36. 106 Nolu Bileşiğin APT Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

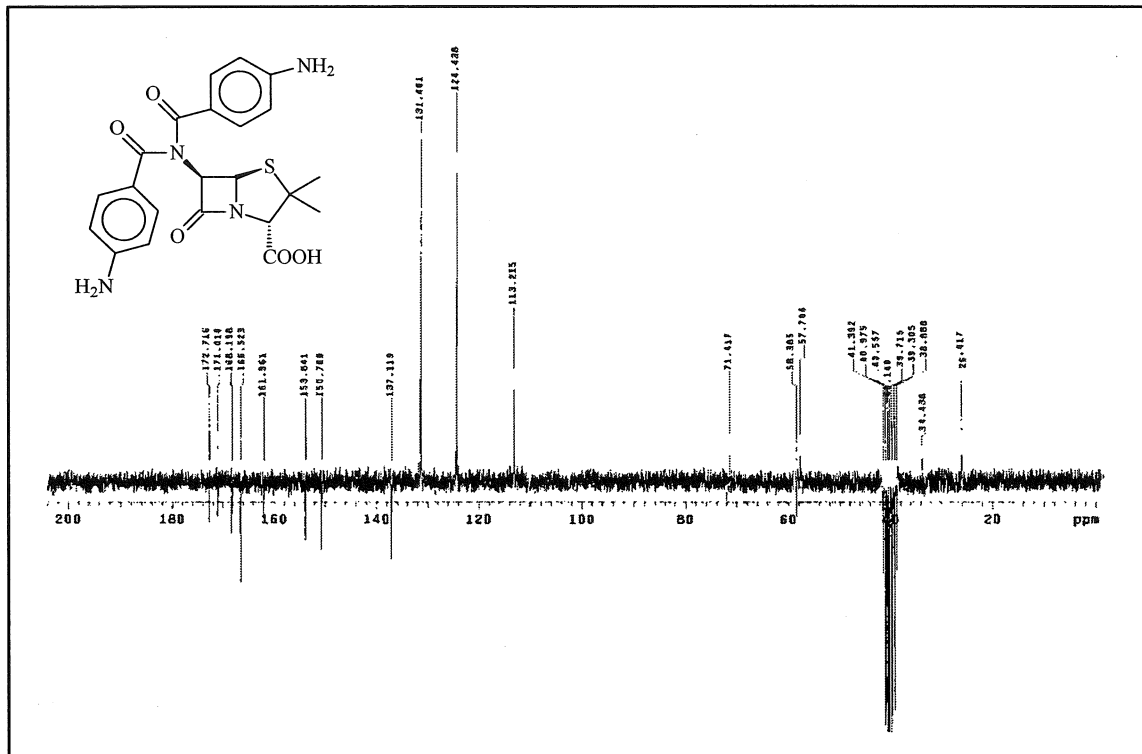


Ek Şekil 37. 106 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

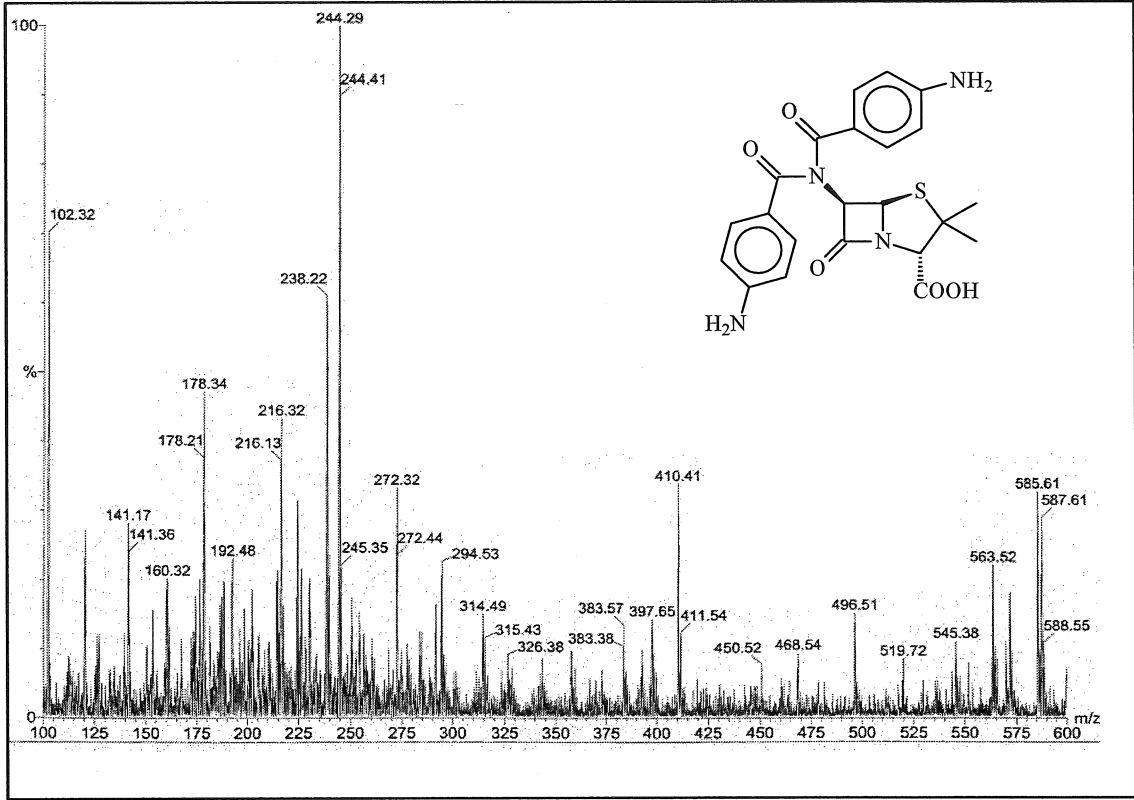
Ek Şekil 38. 107 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν , cm⁻¹)



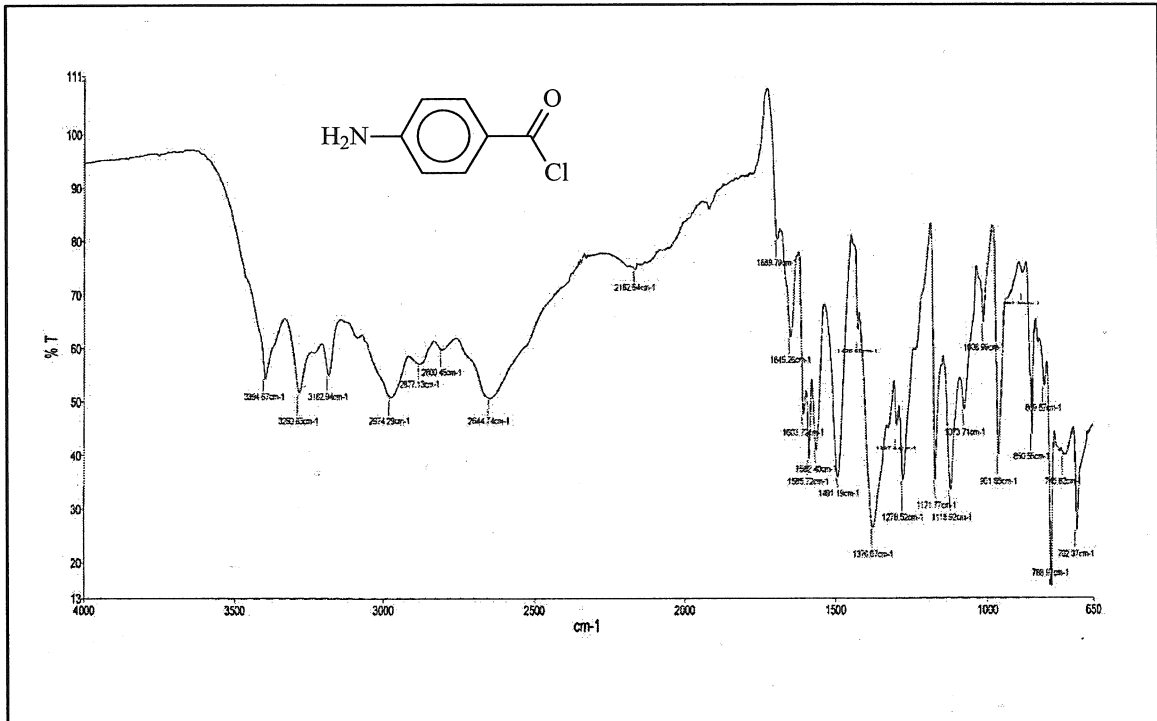
Ek Şekil 39. 107 Nolu Bileşiğin $^1\text{H NMR}$ Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

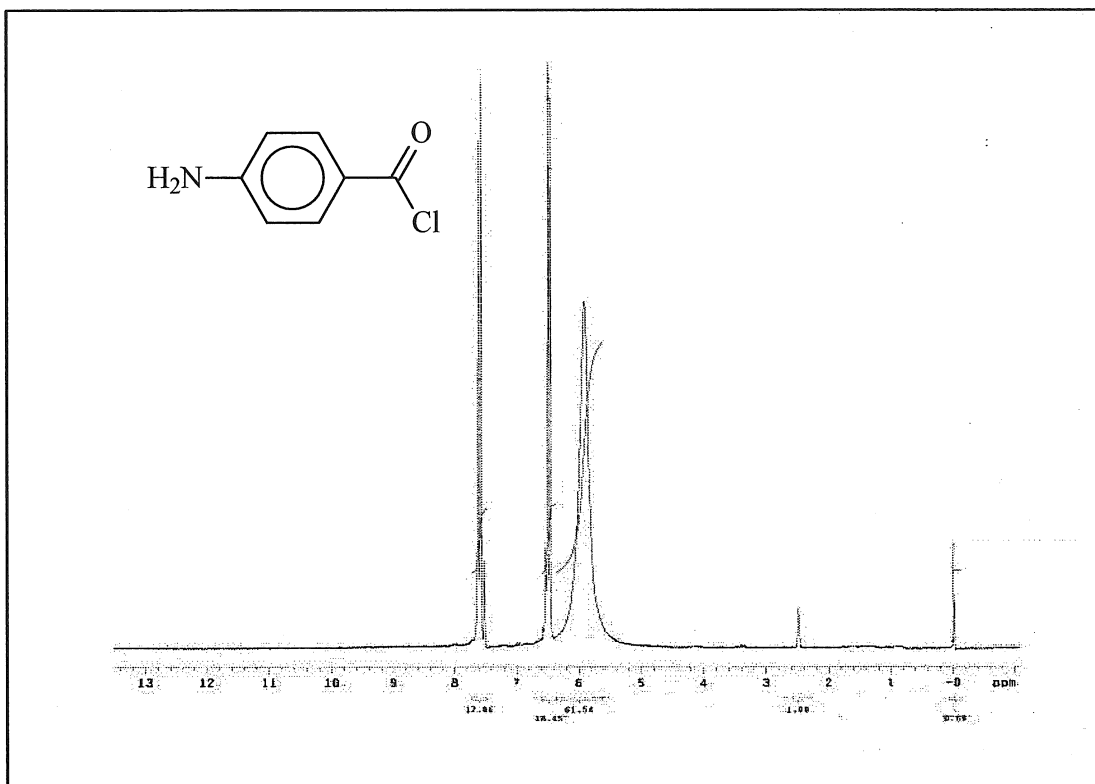


Ek Şekil 40. 107 Nolu Bileşiğin $^{13}\text{C NMR}$ (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

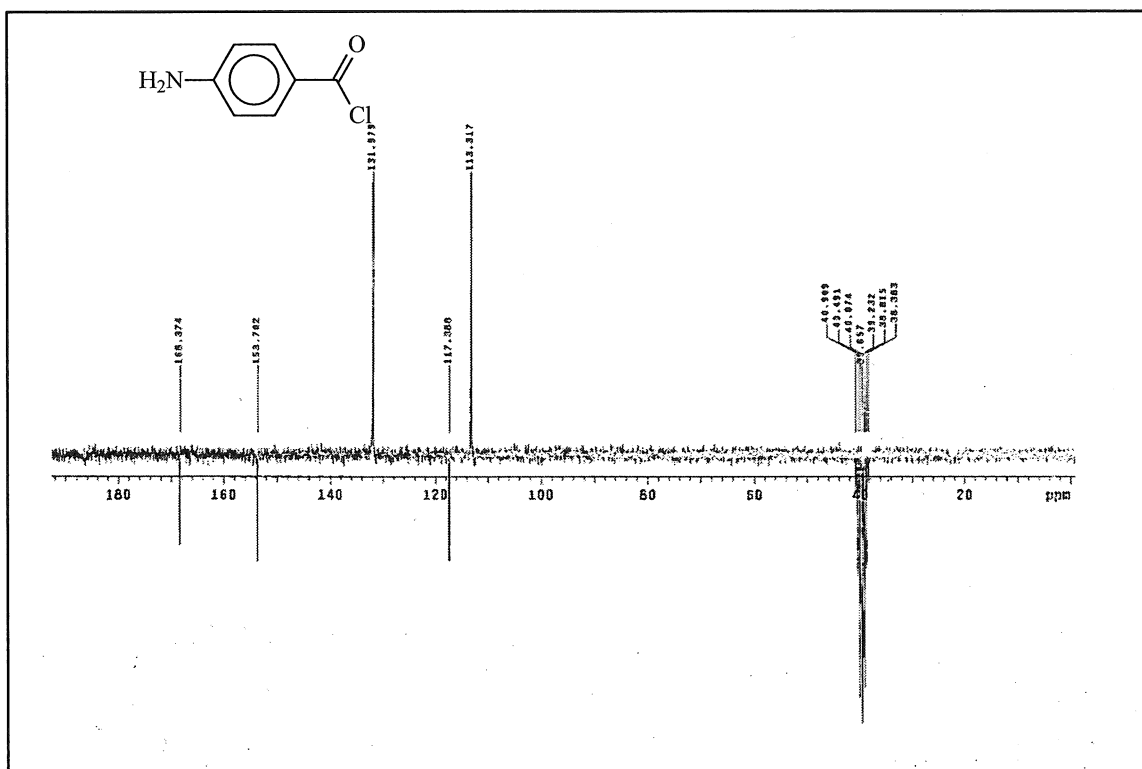


Ek Şekil 41. 107 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

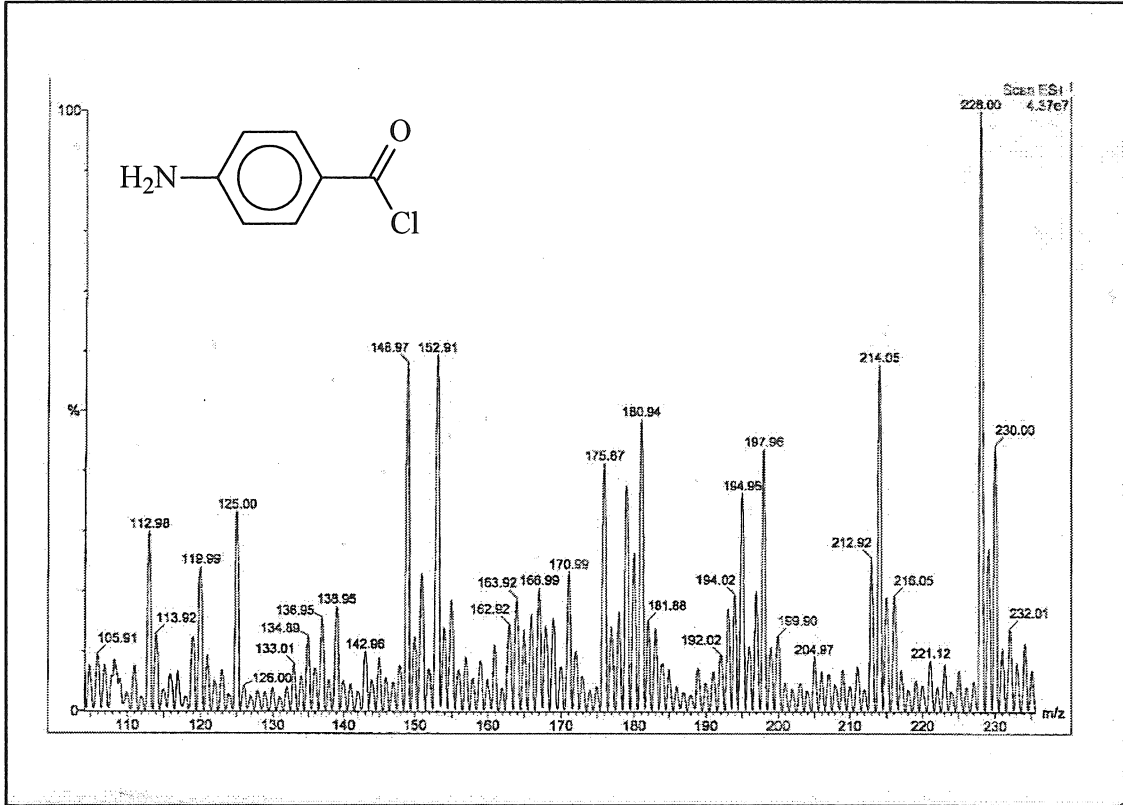
Ek Şekil 42. 108 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν, cm⁻¹)



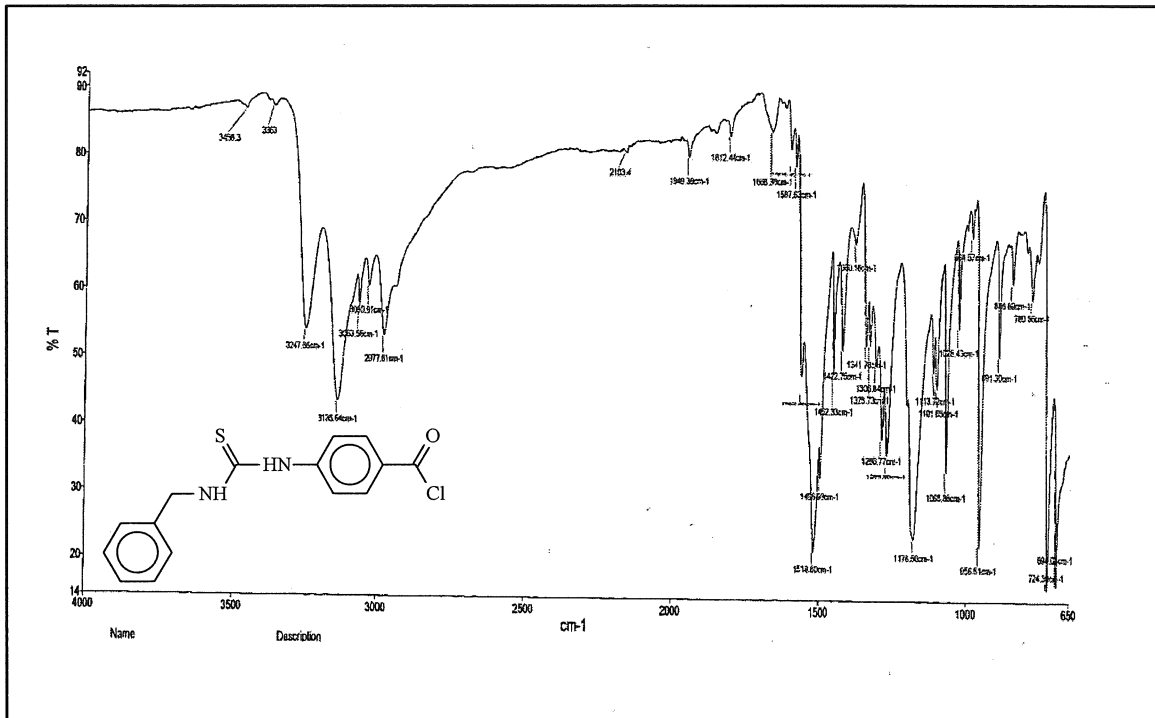
Ek Şekil 43.108 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



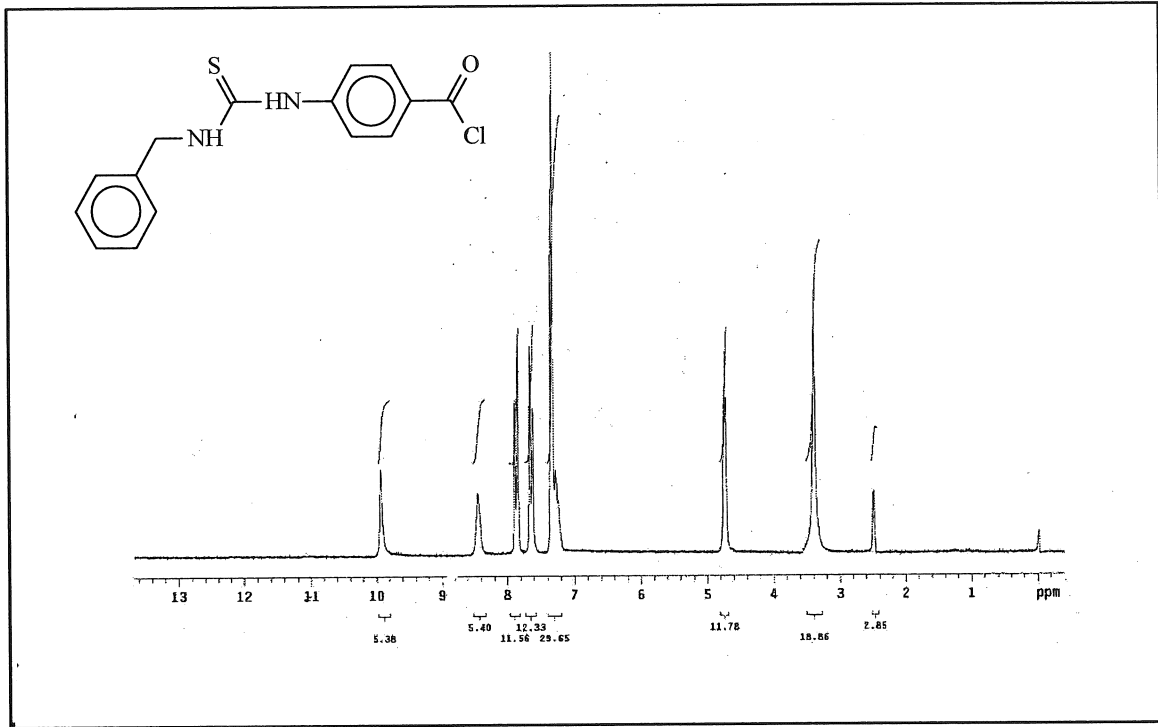
Ek Şekil 44. 108 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



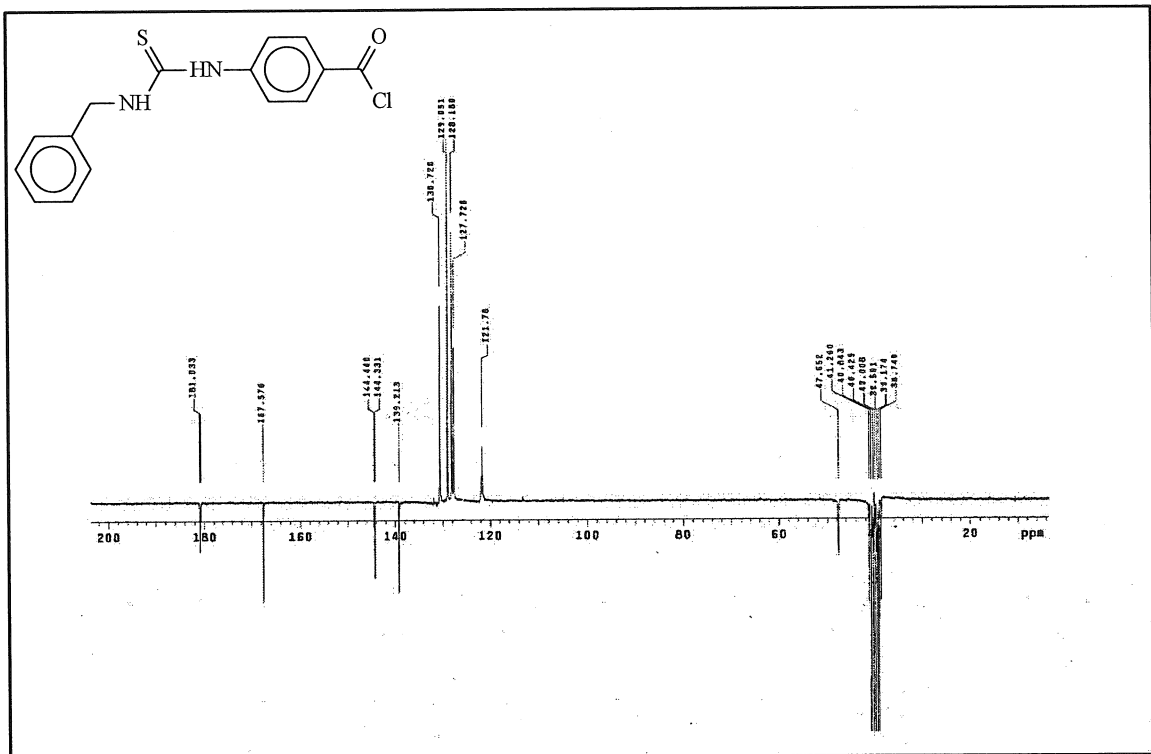
Ek Şekil 45. 108 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



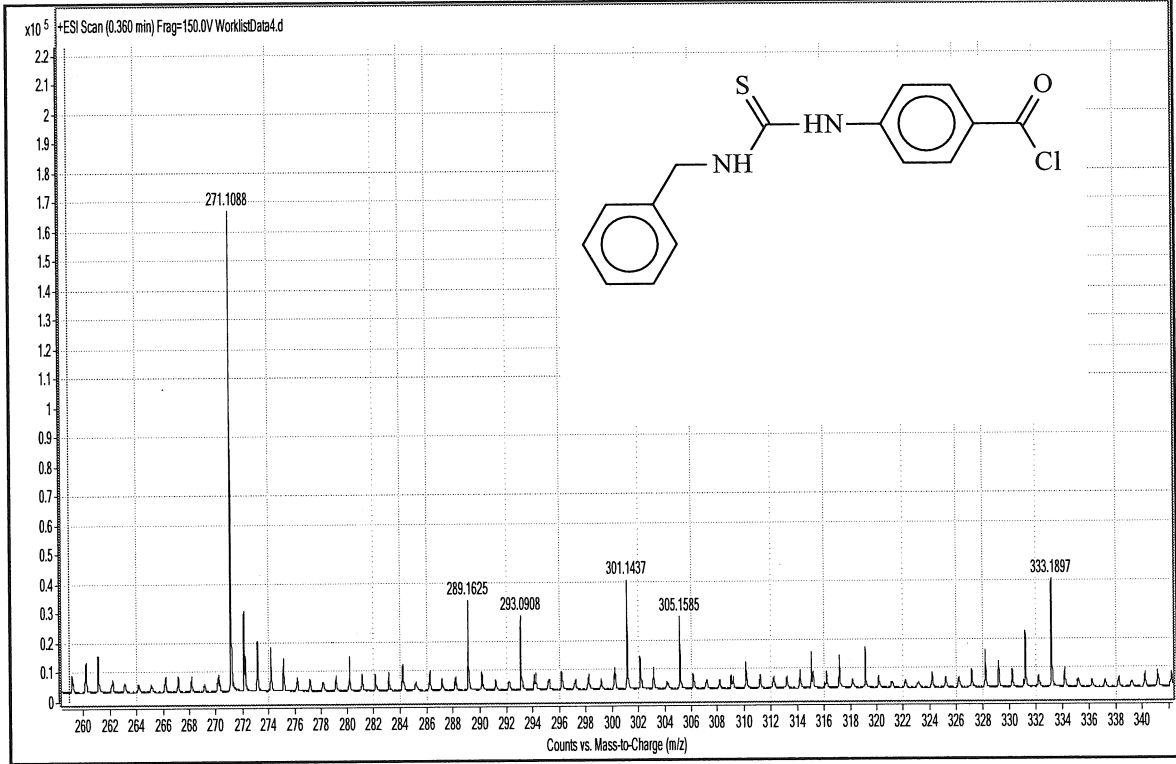
Ek Şekil 46. 110a Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν, cm-1)



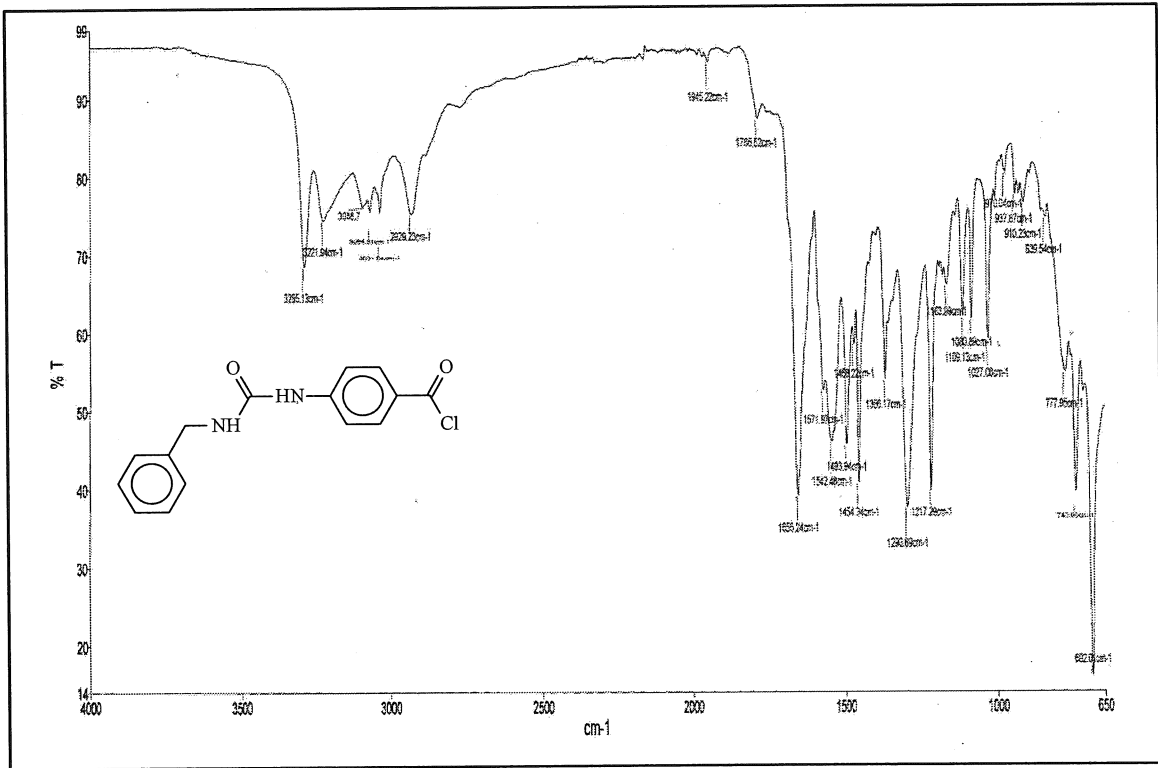
Ek Şekil 47. 110a Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

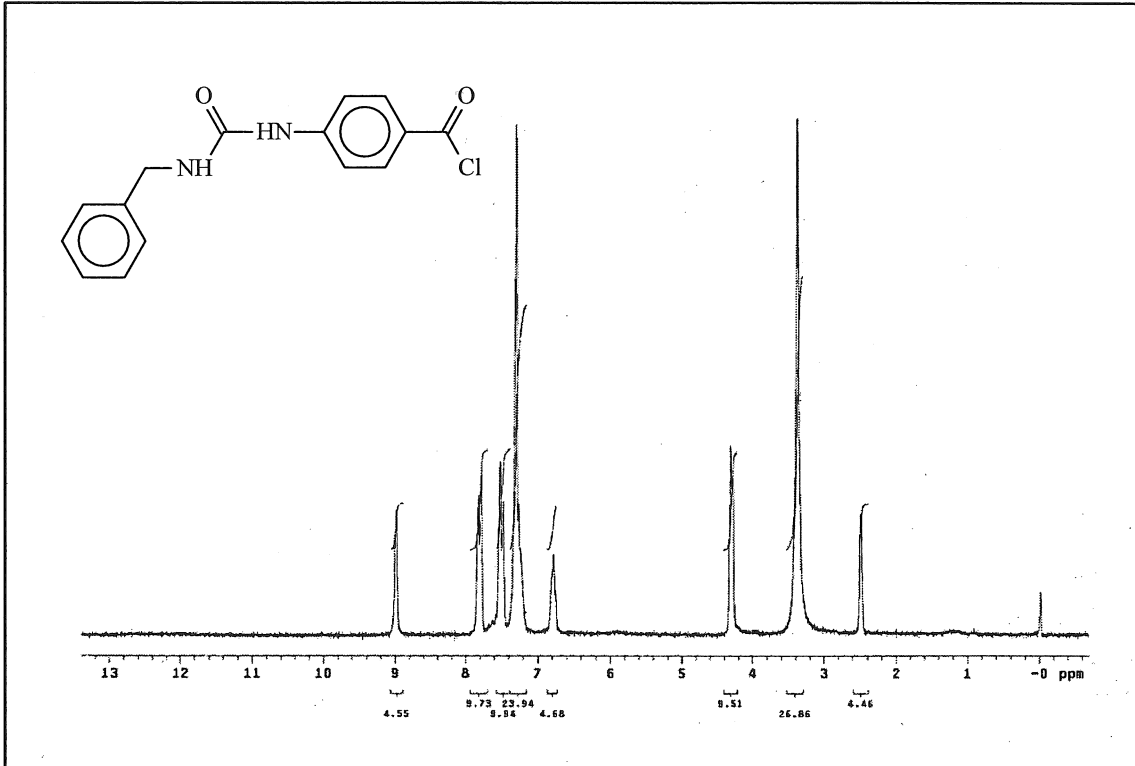


Ek Şekil 48. 110a Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

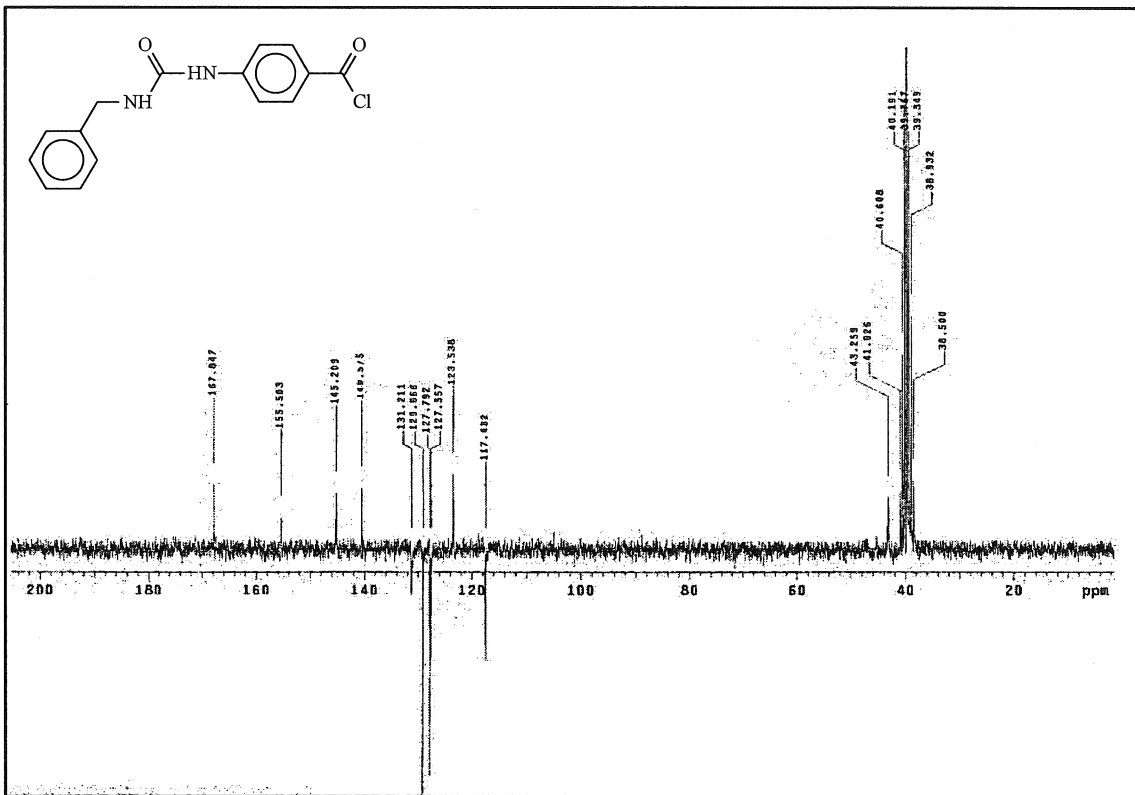


Ek Şekil 49. 110a Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

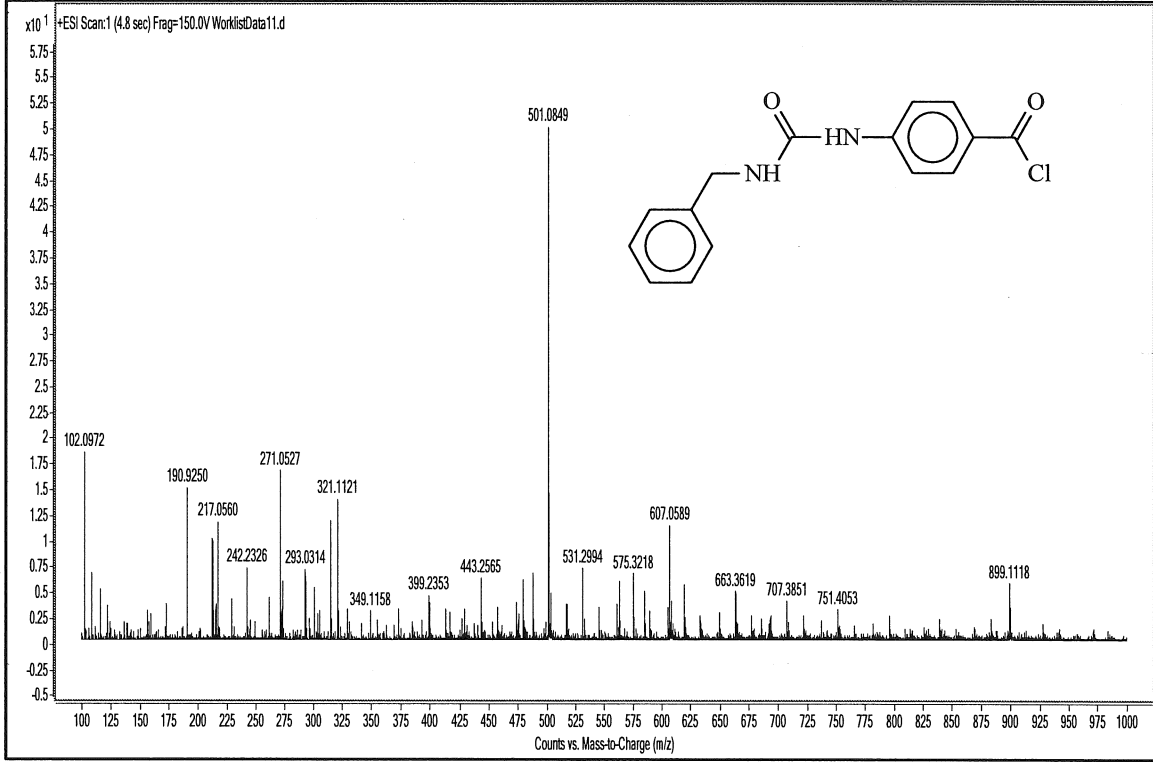
Ek Şekil 50. 110b Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



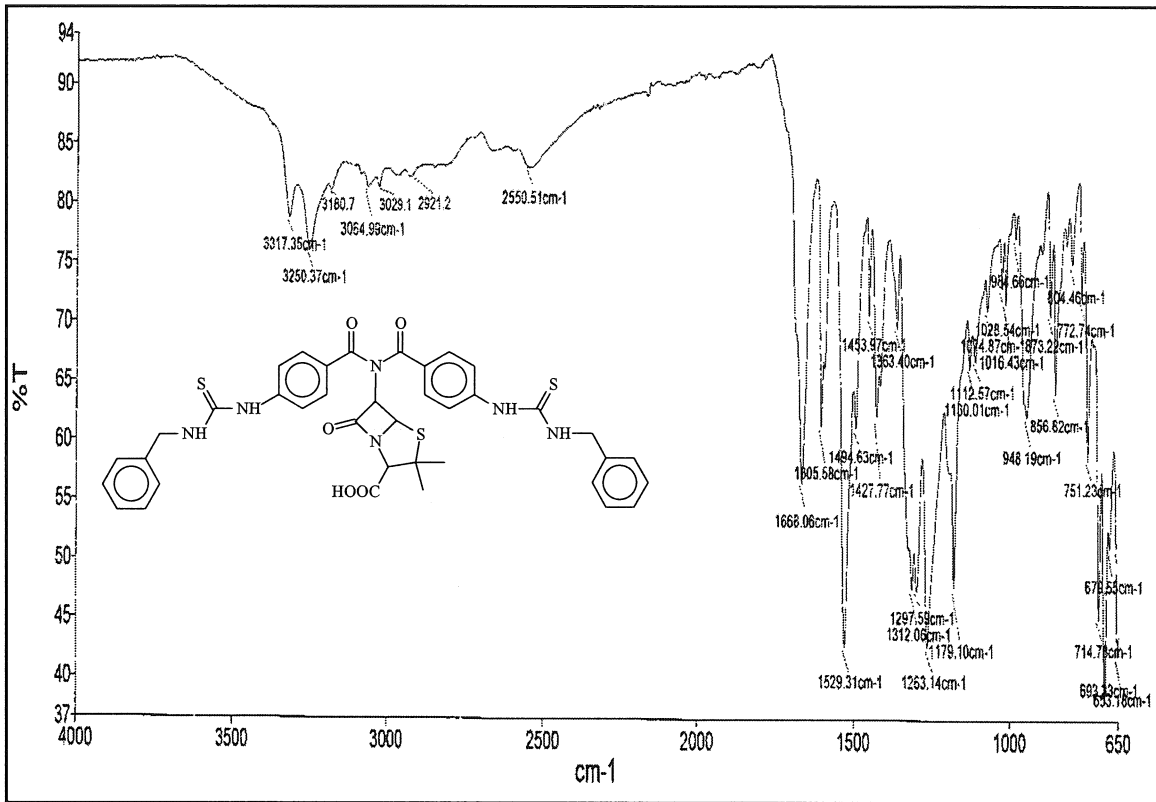
Ek Şekil 51. 110b Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

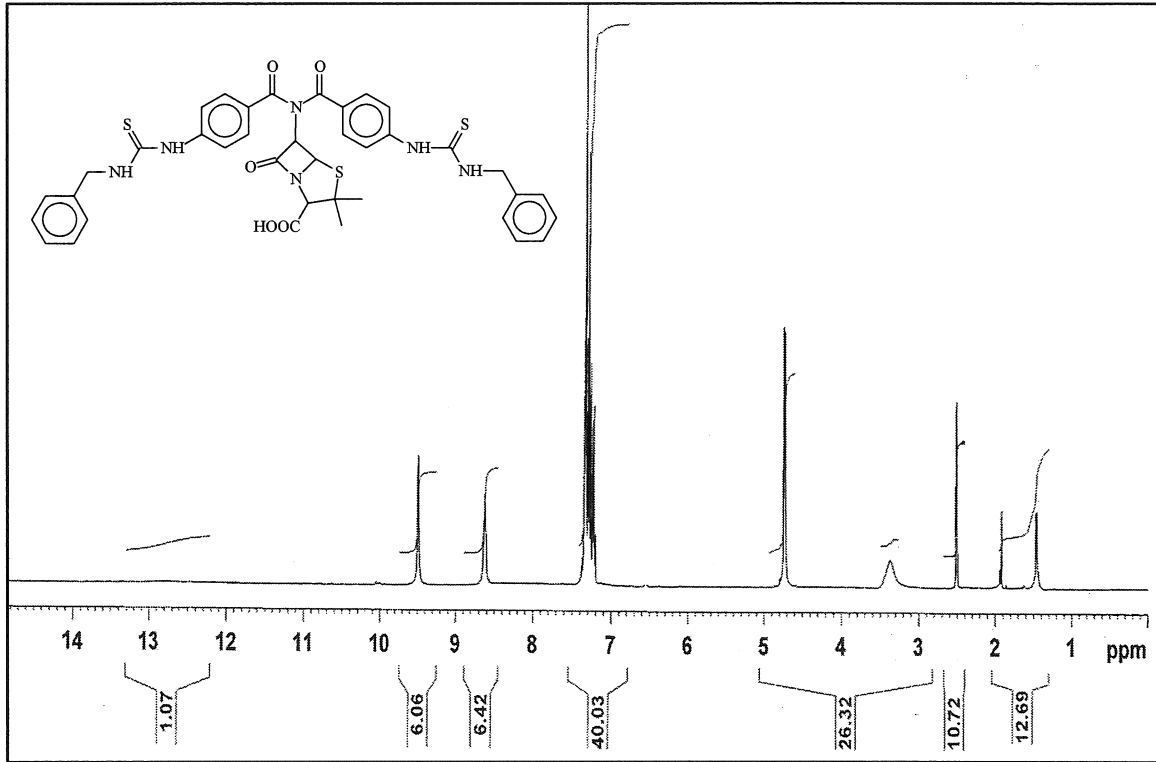


Ek Şekil 52. 110b Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

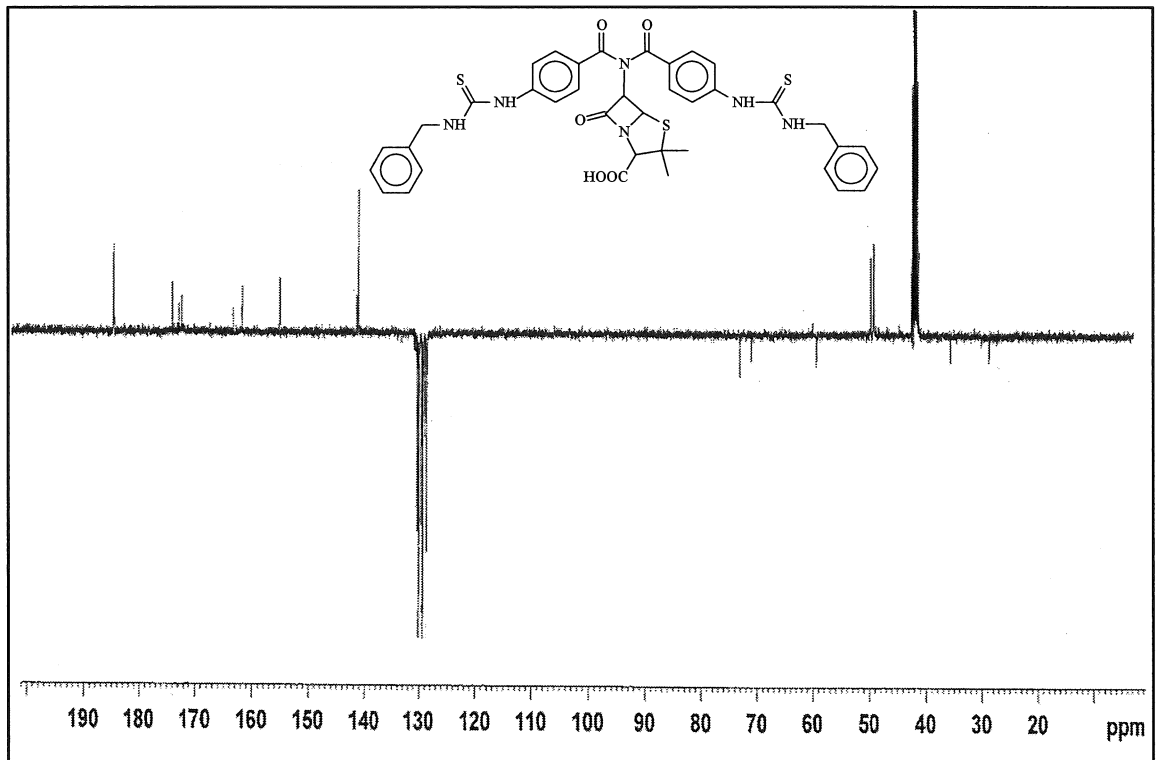


Ek Şekil 53. 110b Nolu Bileşiğin kütle Spektrumu

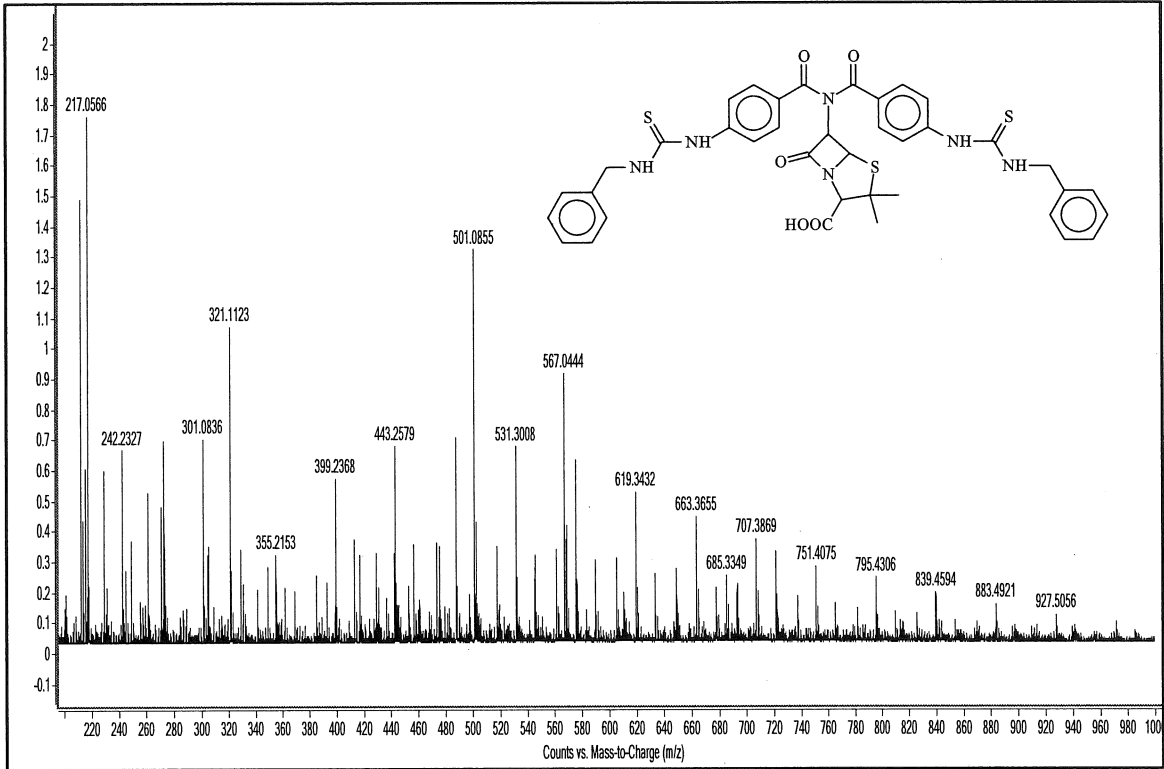
Ek Şekil 54. 111a Nolu bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



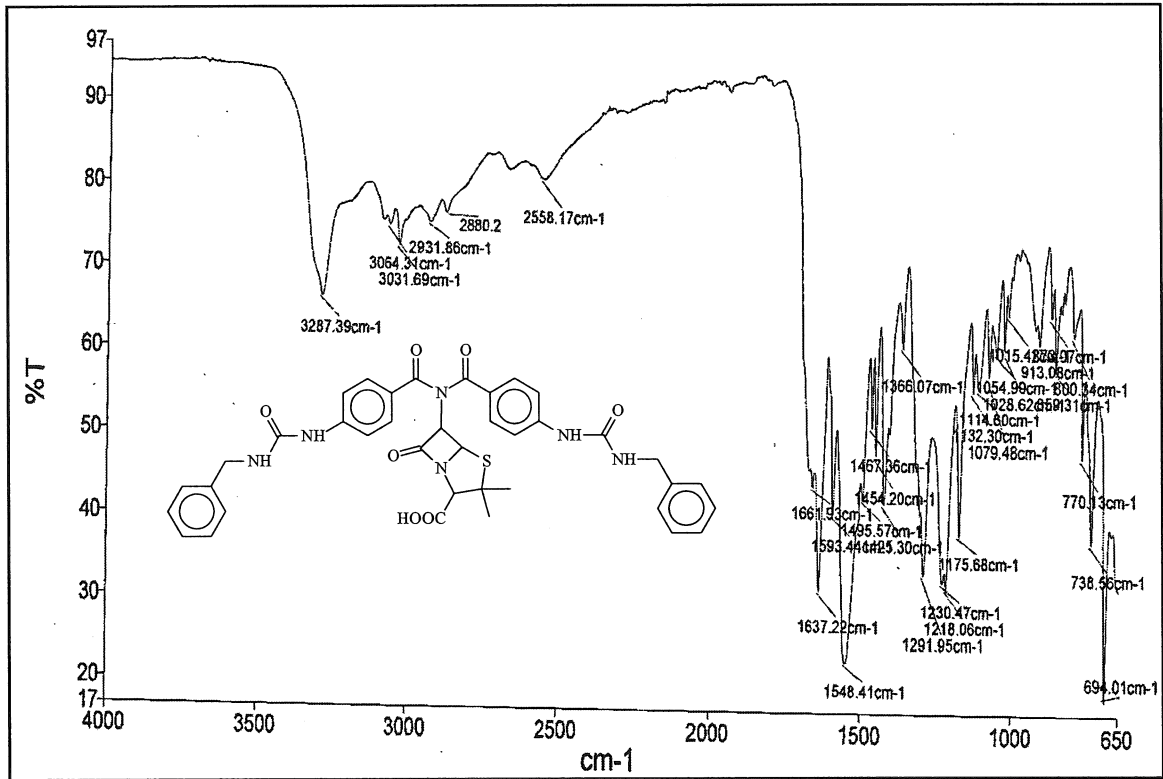
Ek Şekil 55. 111a Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



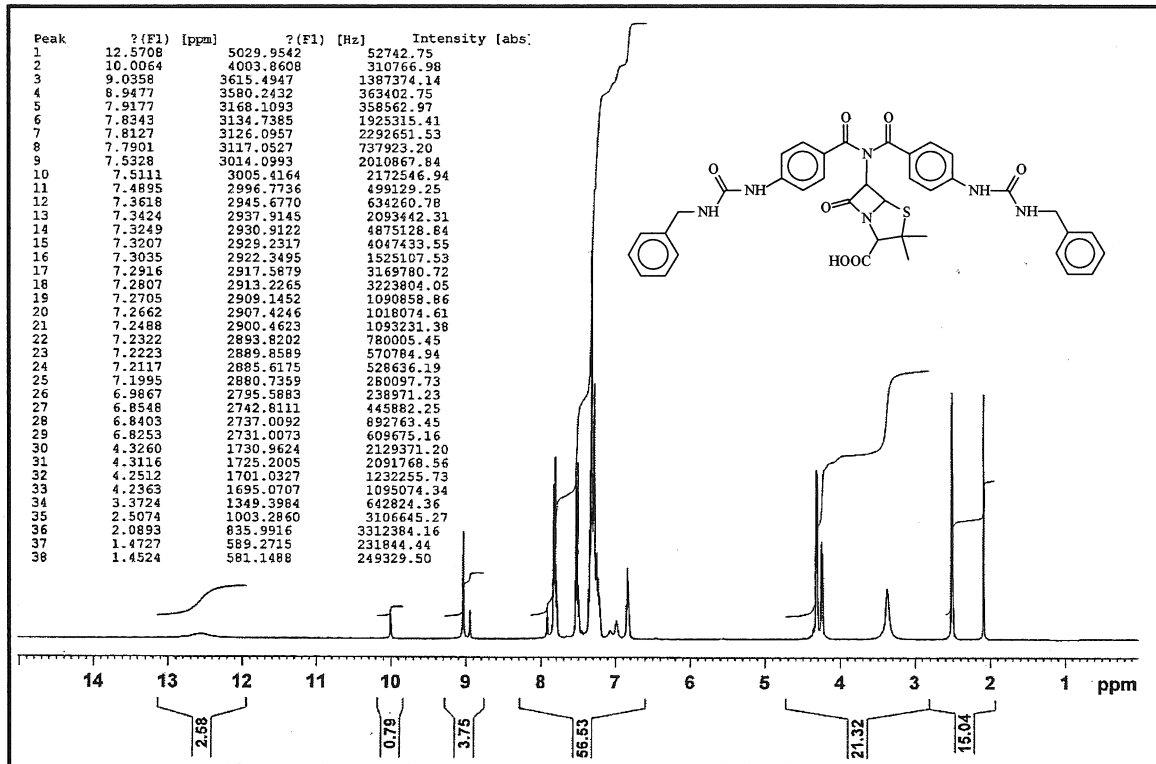
Ek Şekil 56. 111a Nolu Bileşiğin $^{13}\text{C NMR}$ (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



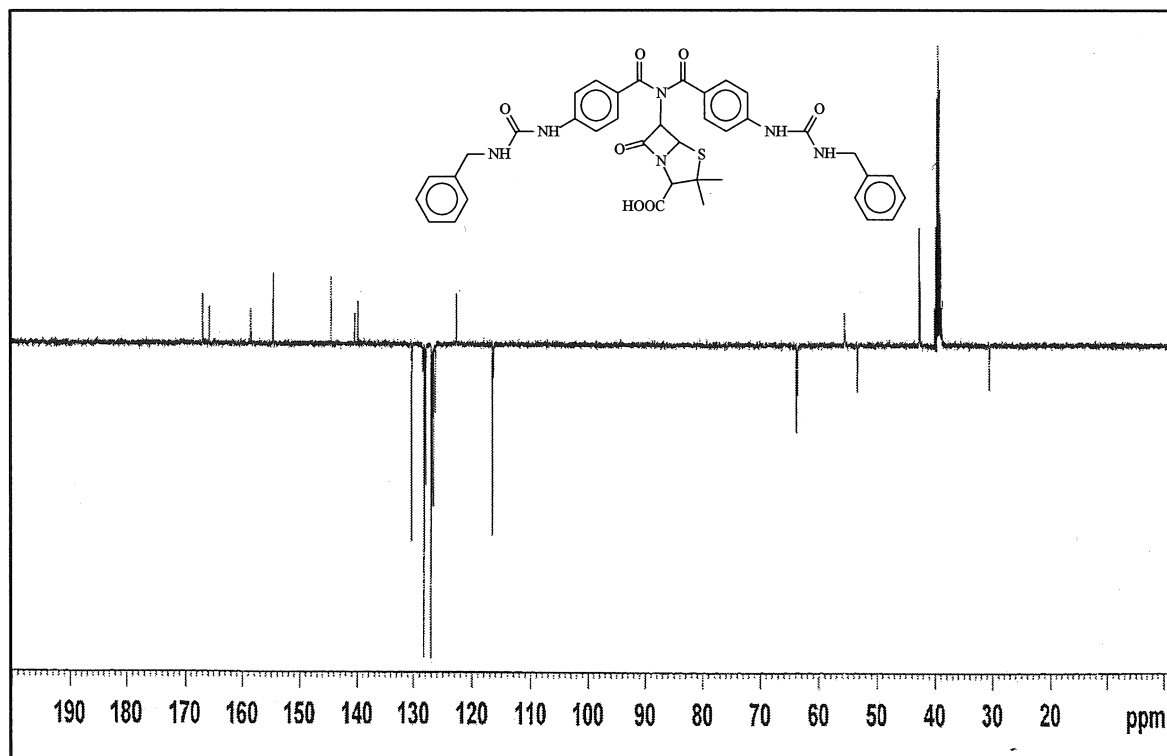
Ek Şekil 57. 111a Nolu bileşiğin kütle spektrumu



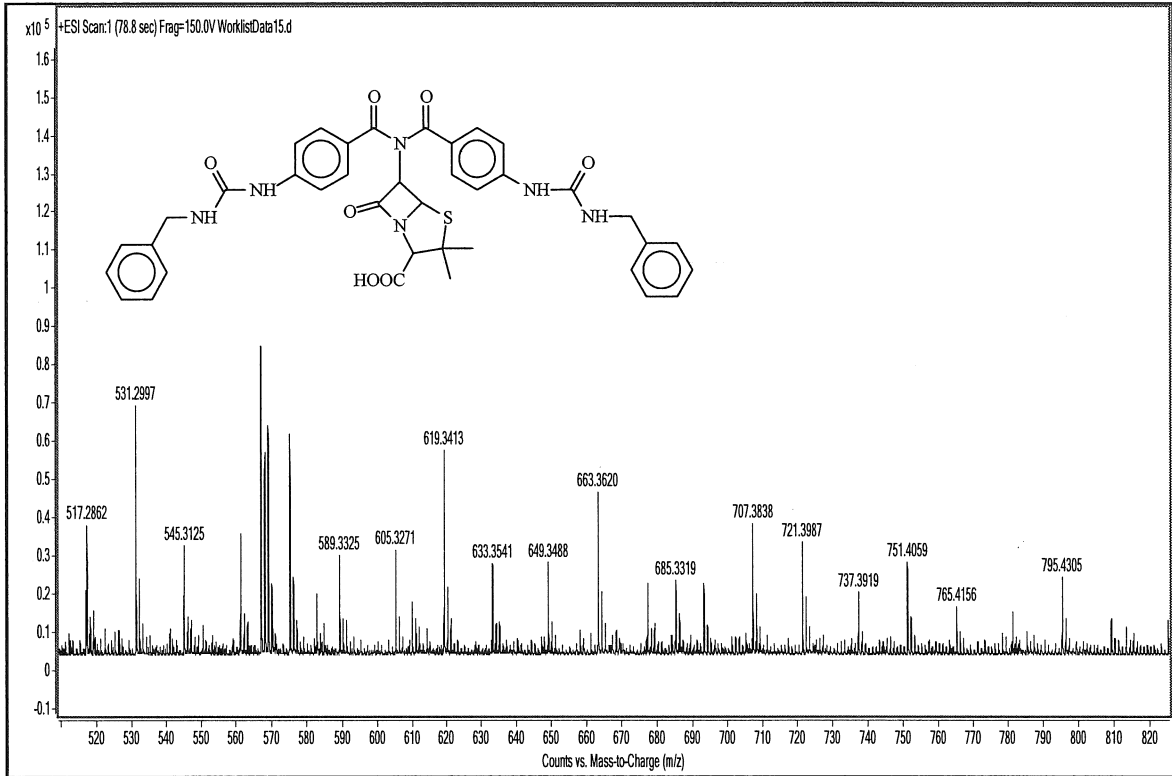
Ek Şekil 58. 111b Nolu bileşiğin FT IR Spektrumu



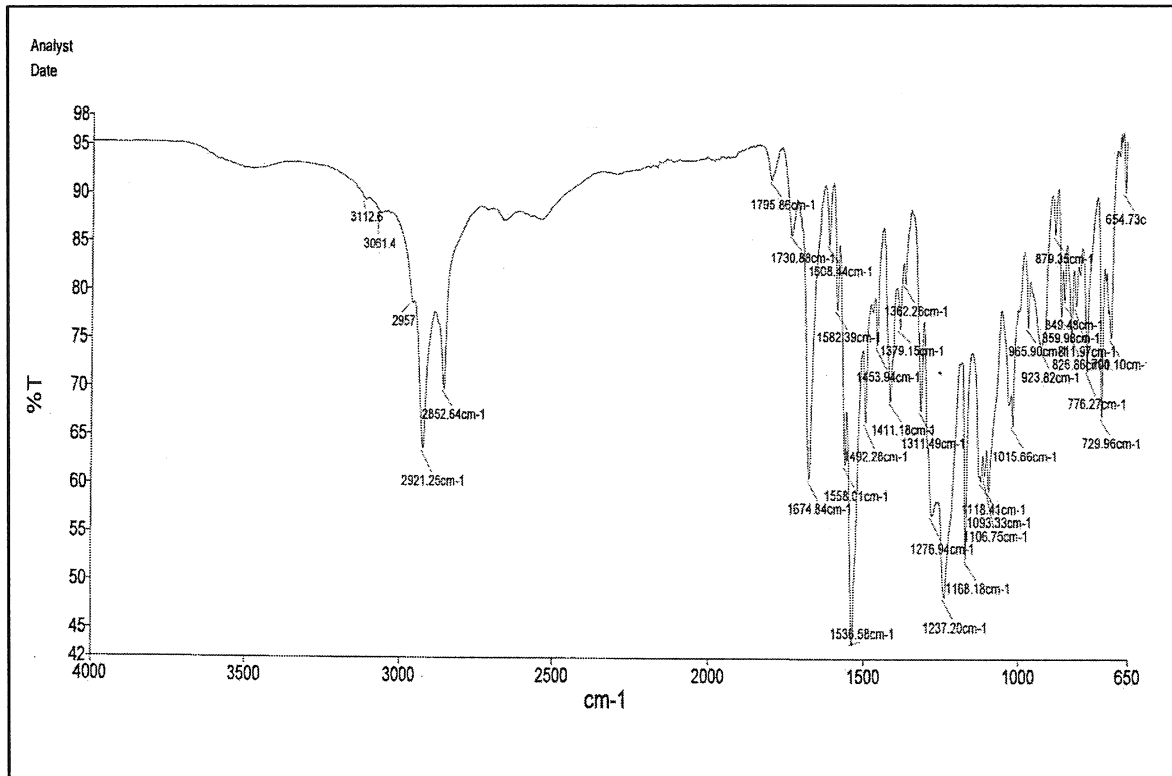
Ek Şekil 59. 111b Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

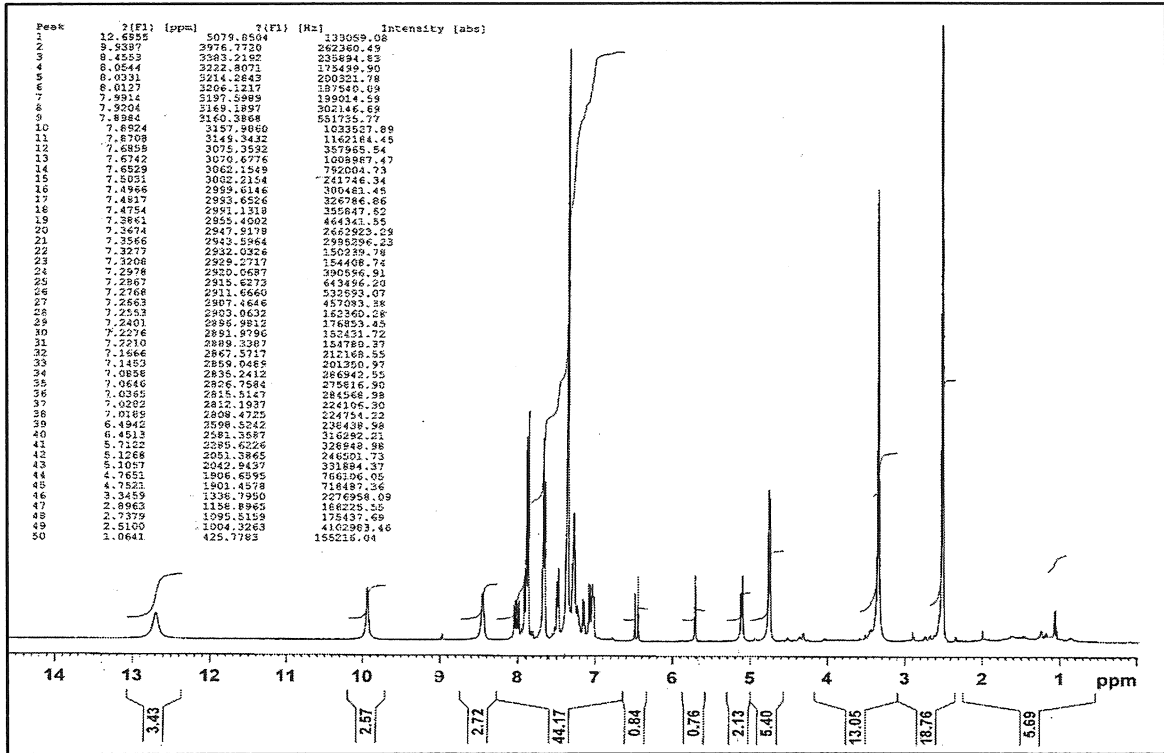


Ek Şekil 60. 111b Nolu Bileşiğin APT spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

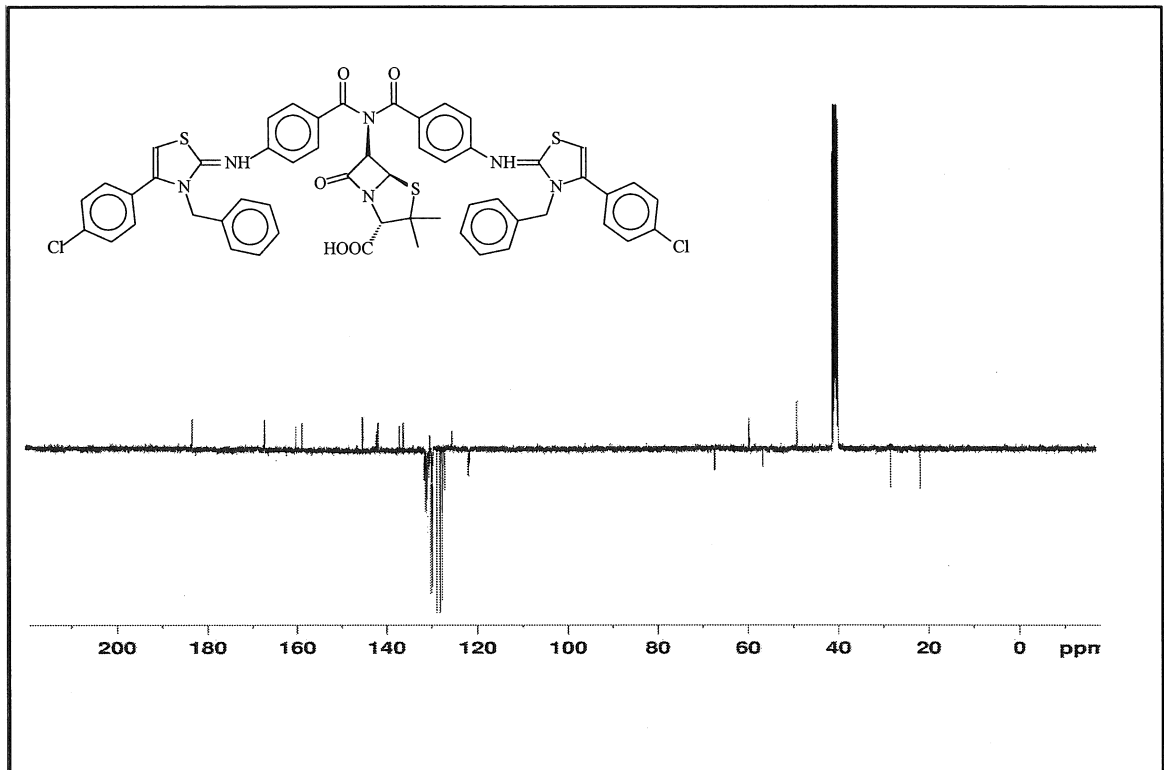


Ek Şekil 61. 111b Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

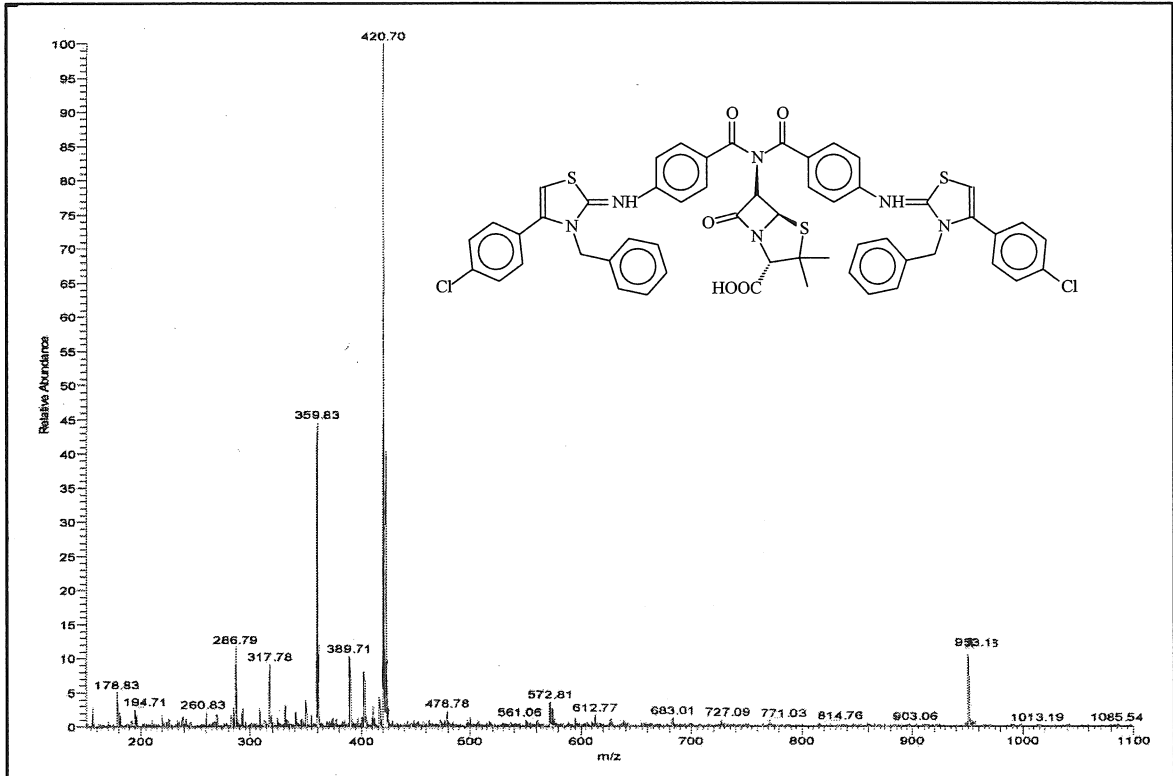
Ek Şekil 62.112 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



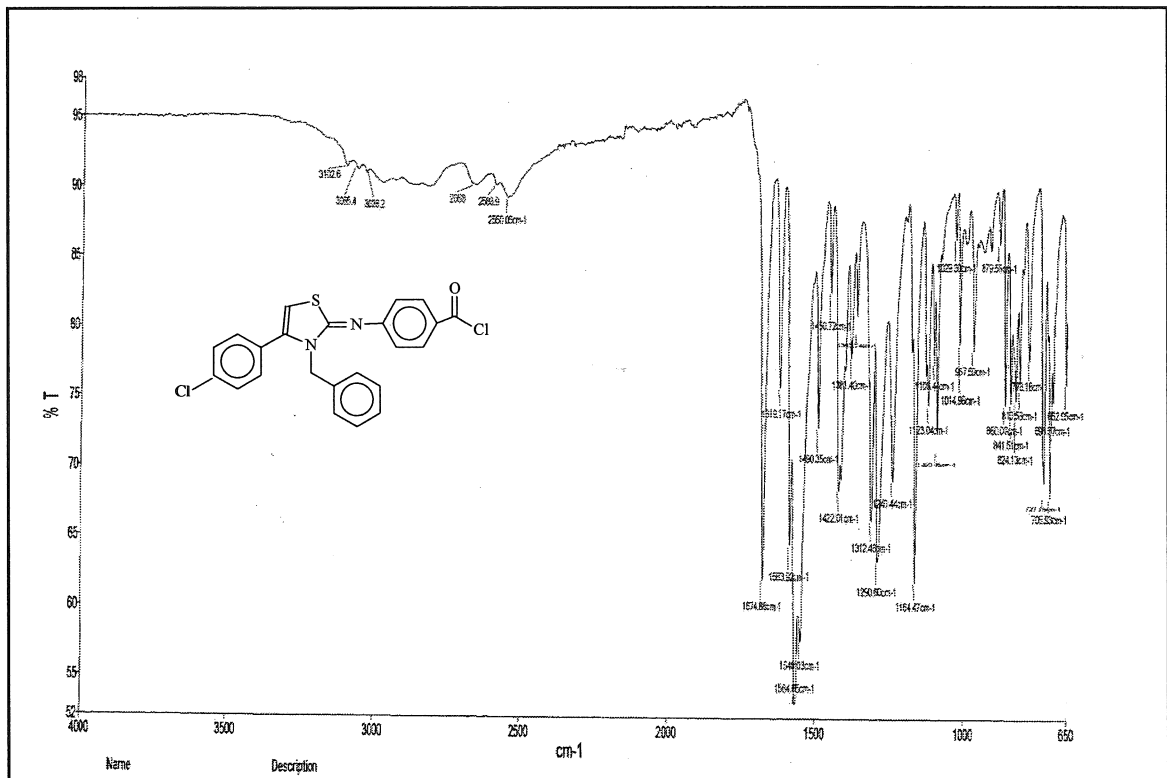
Ek Şekil 63. 112 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

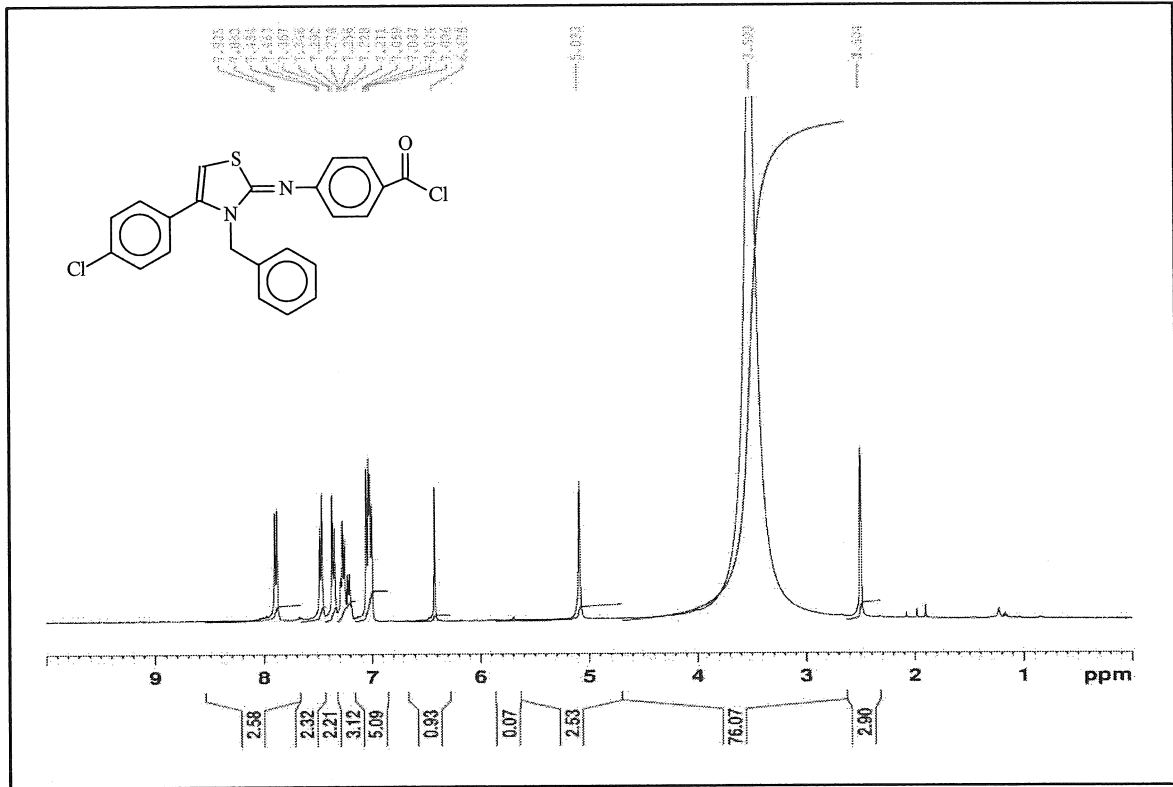


Ek Şekil 64. 112 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

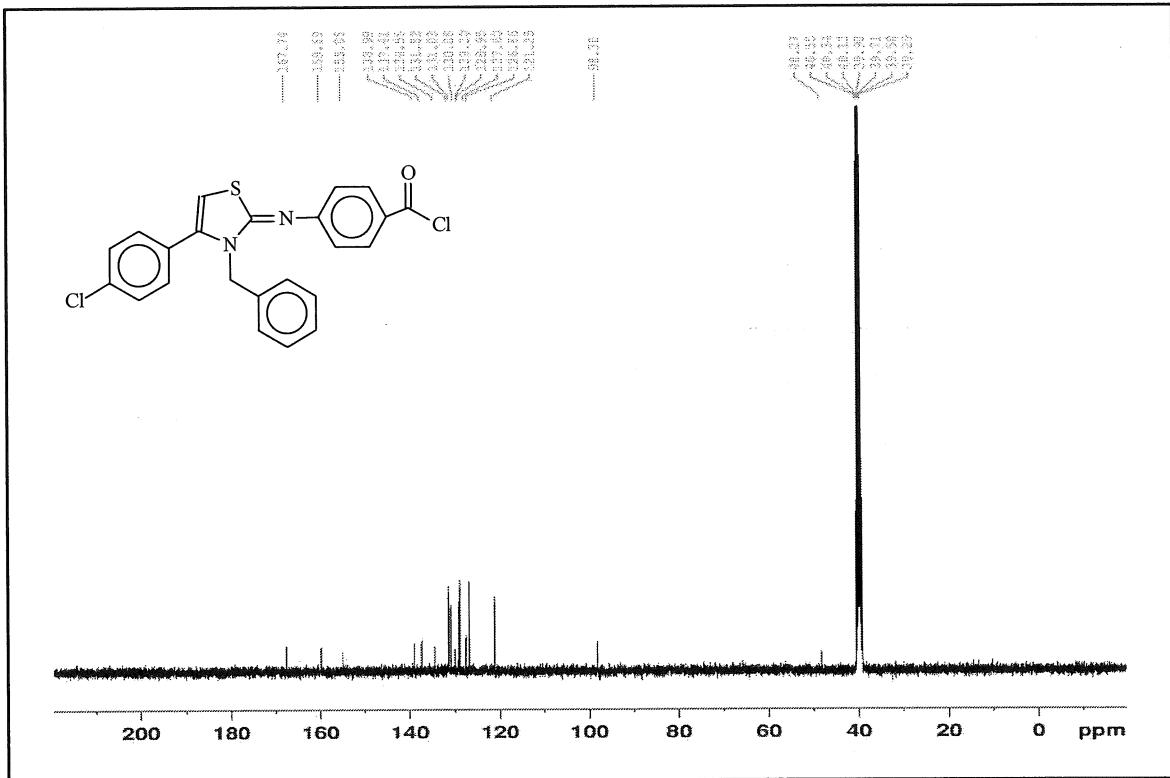


Ek Şekil 65. 112 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

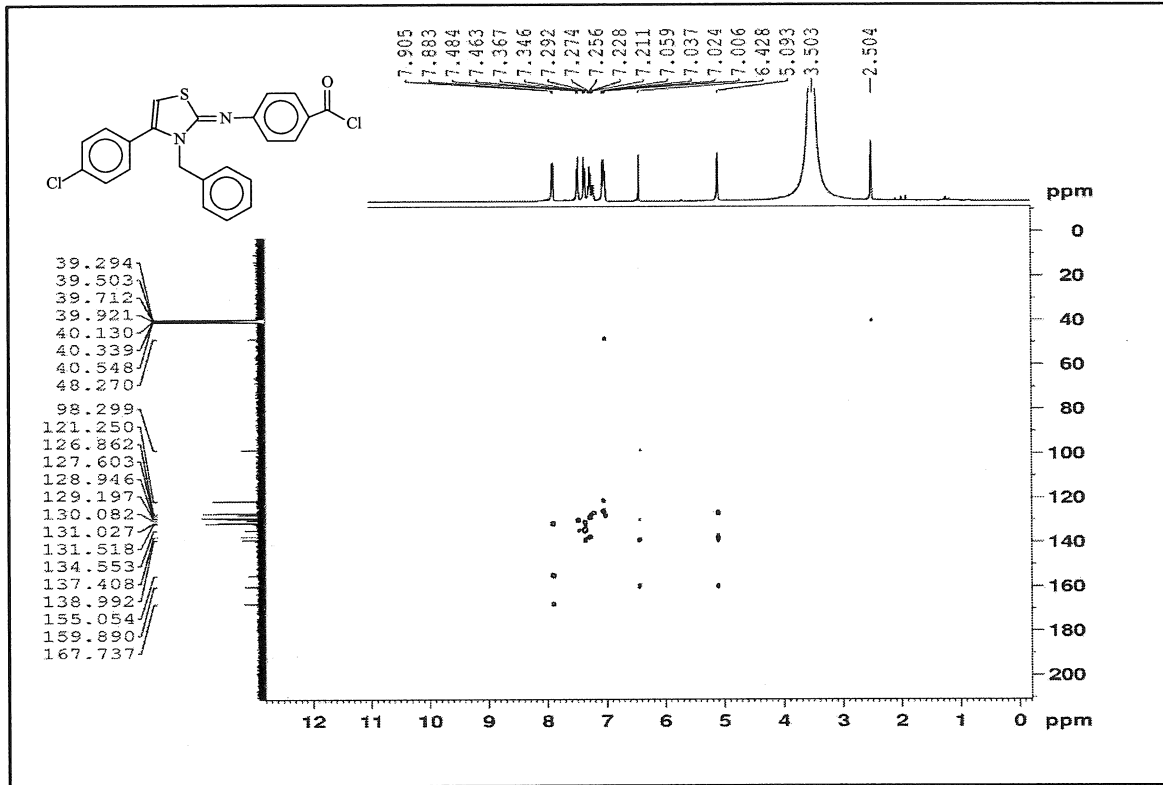
Ek Şekil 66. 113 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν , cm⁻¹)



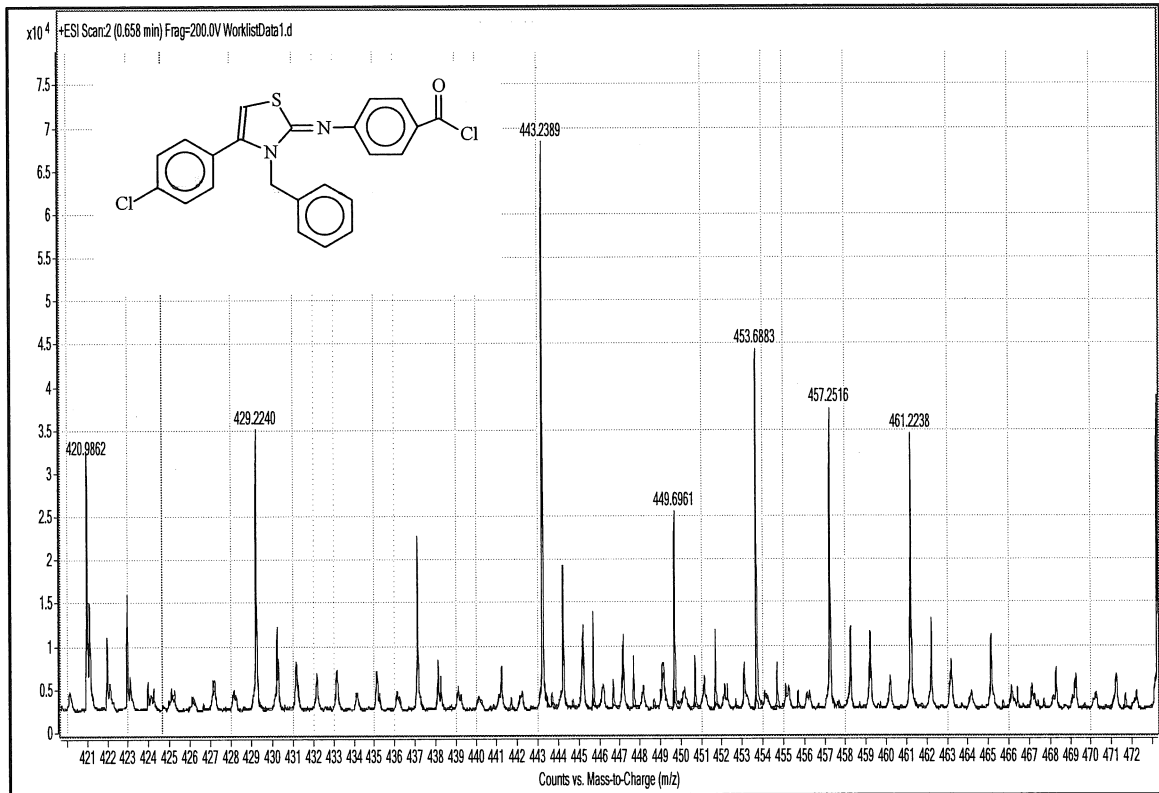
Ek Şekil 67. 113 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



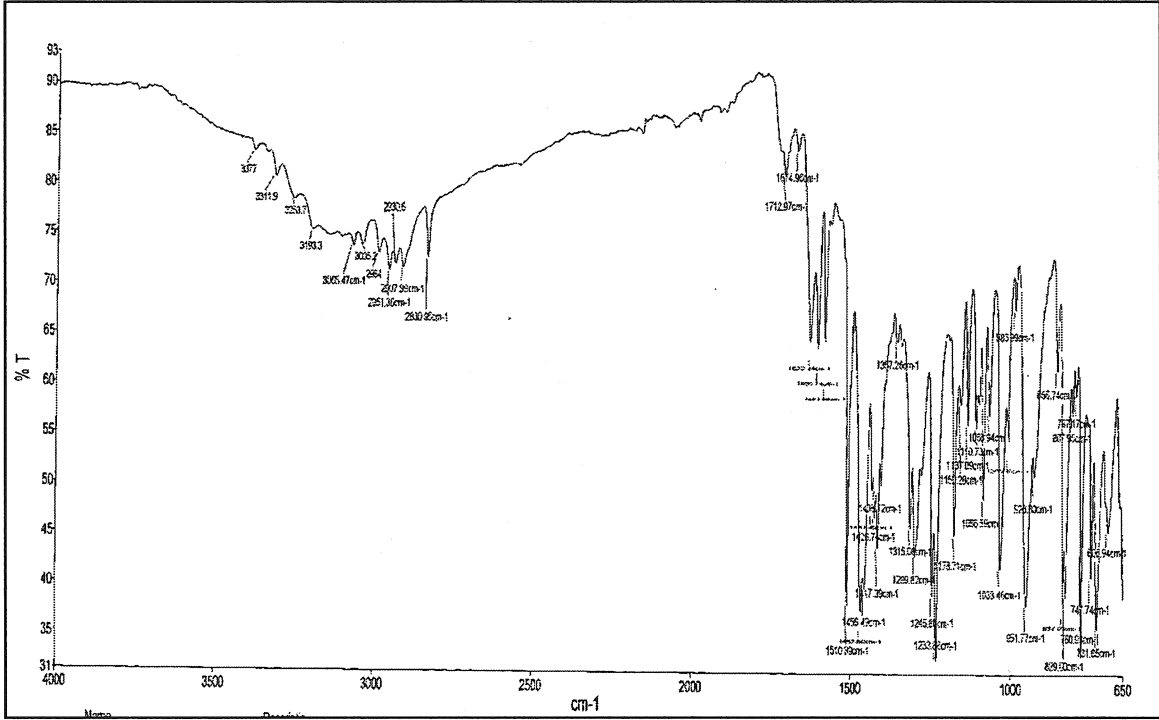
Ek Şekil 68. 113 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



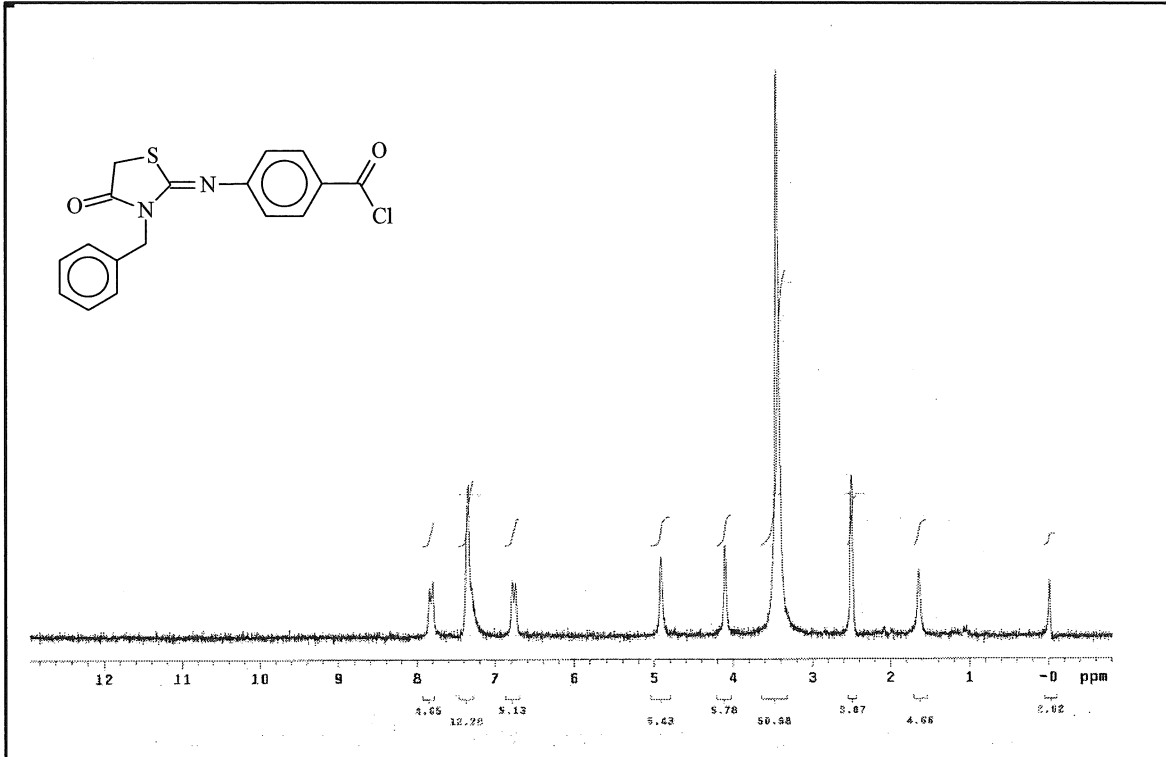
Ek Şekil 69.113 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



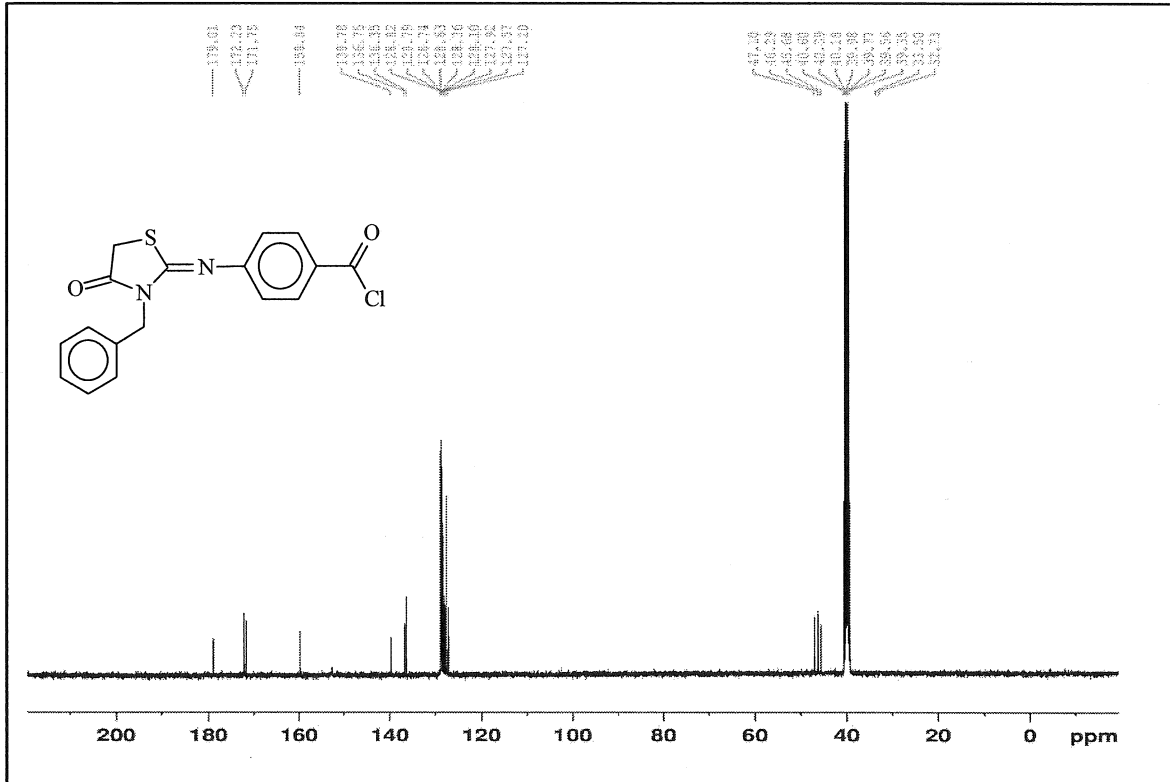
Ek Şekil 70. 113 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



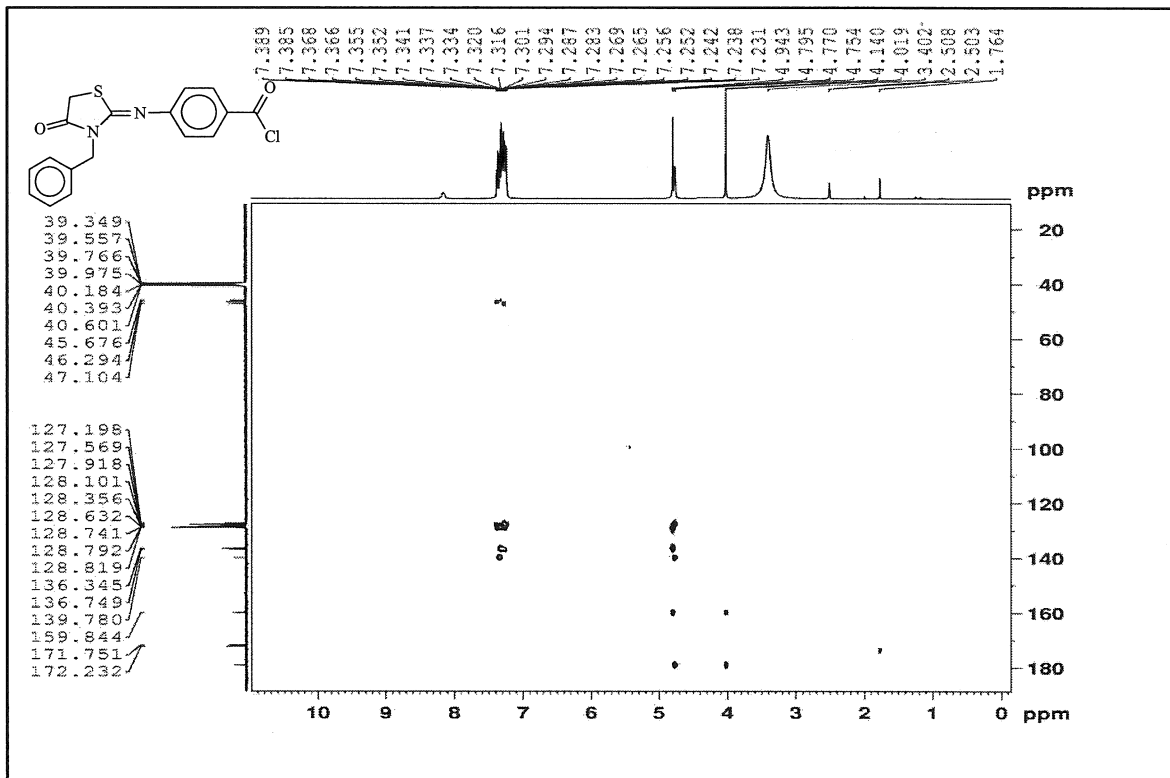
Ek Şekil 71. 114 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



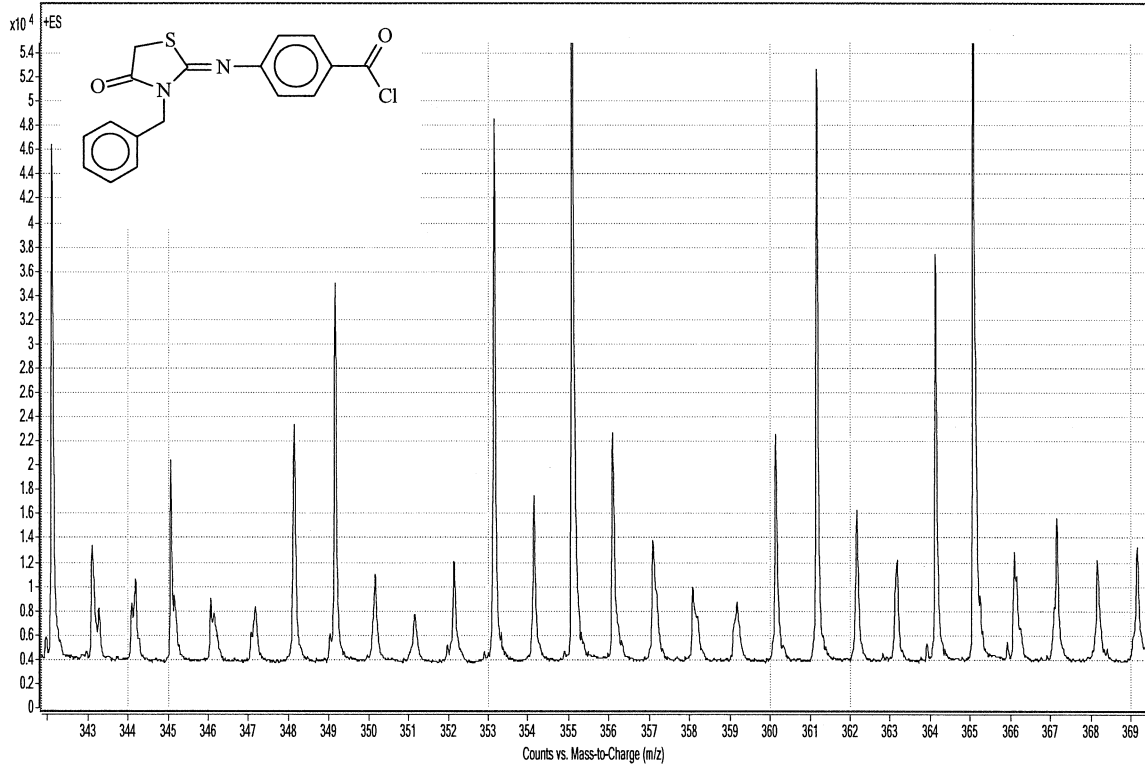
Ek Şekil 72. 114 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



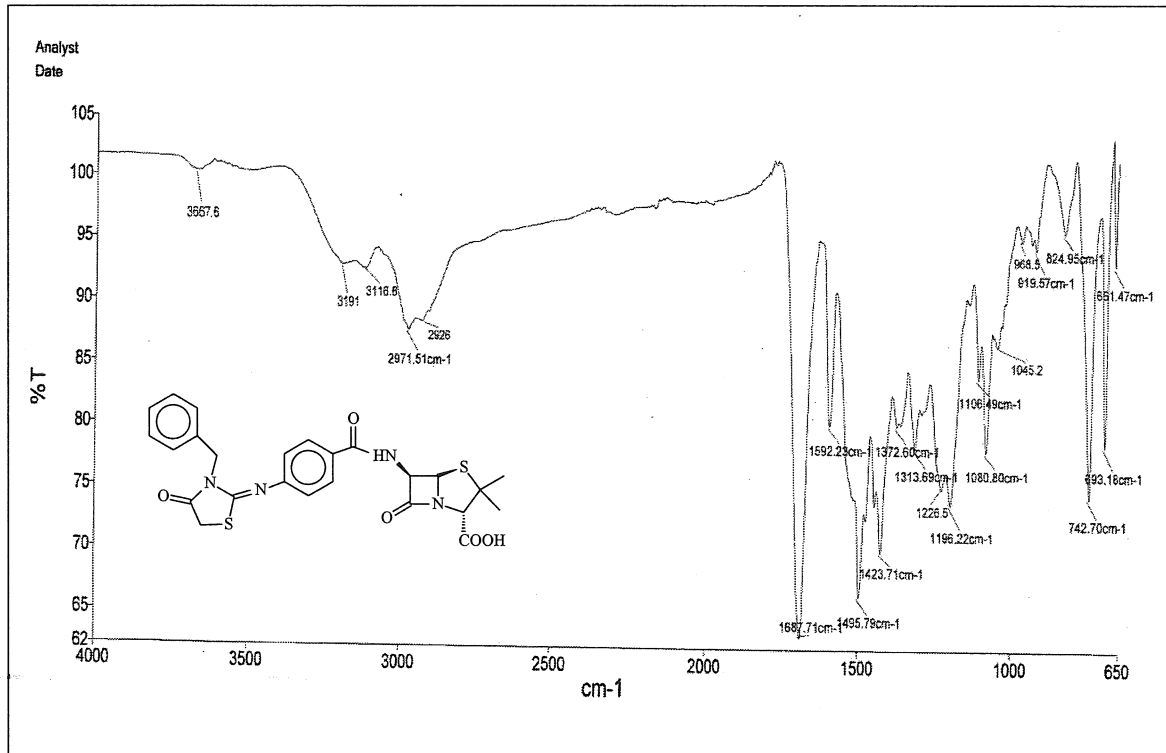
Ek Şekil 73. 114 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

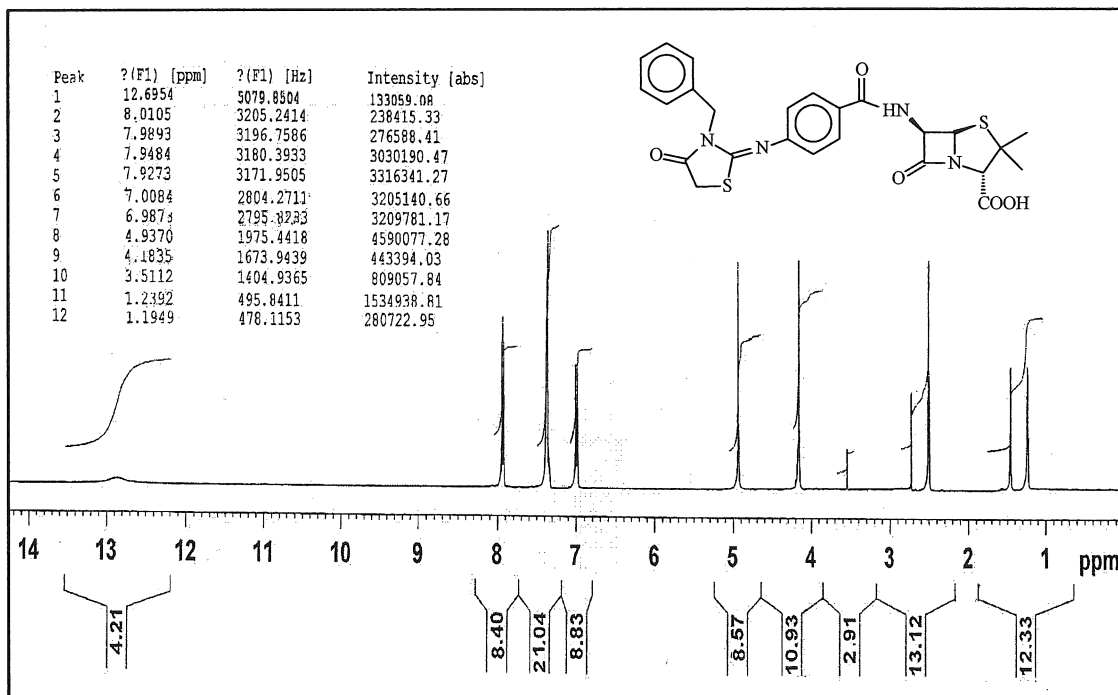


Ek Şekil 74. 114 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

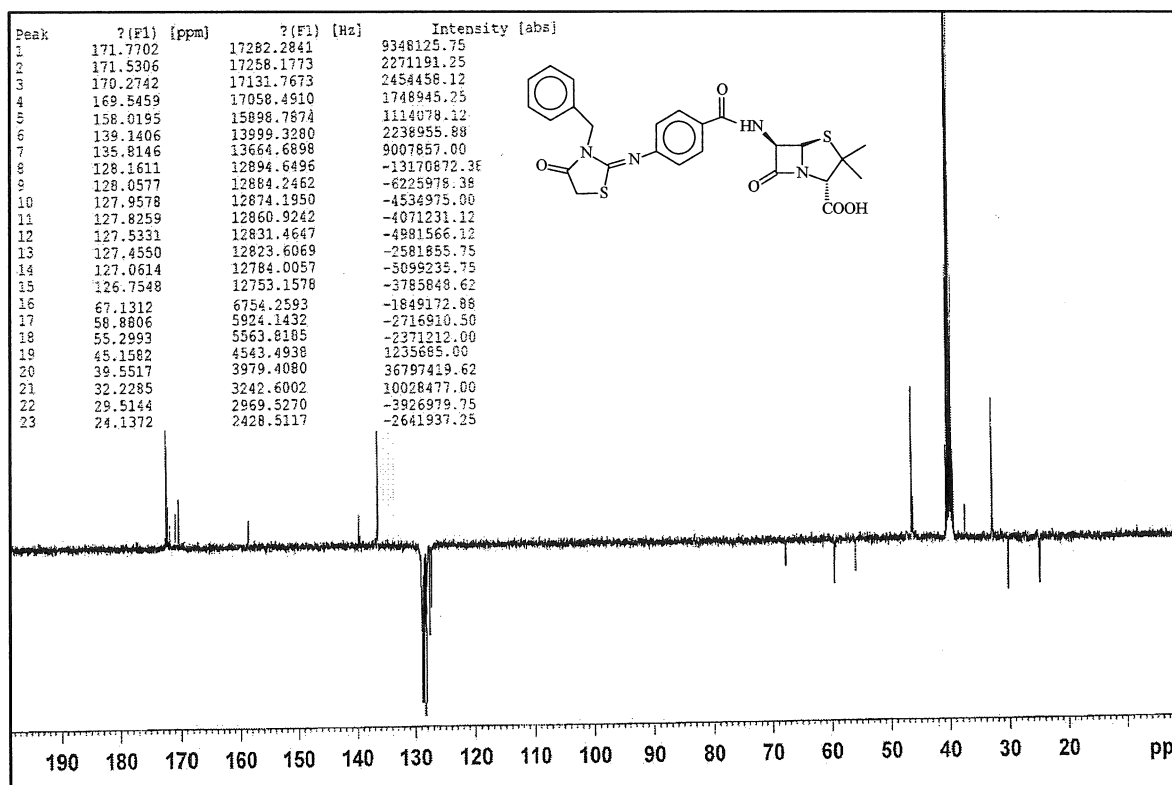


Ek Şekil 75. 114 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

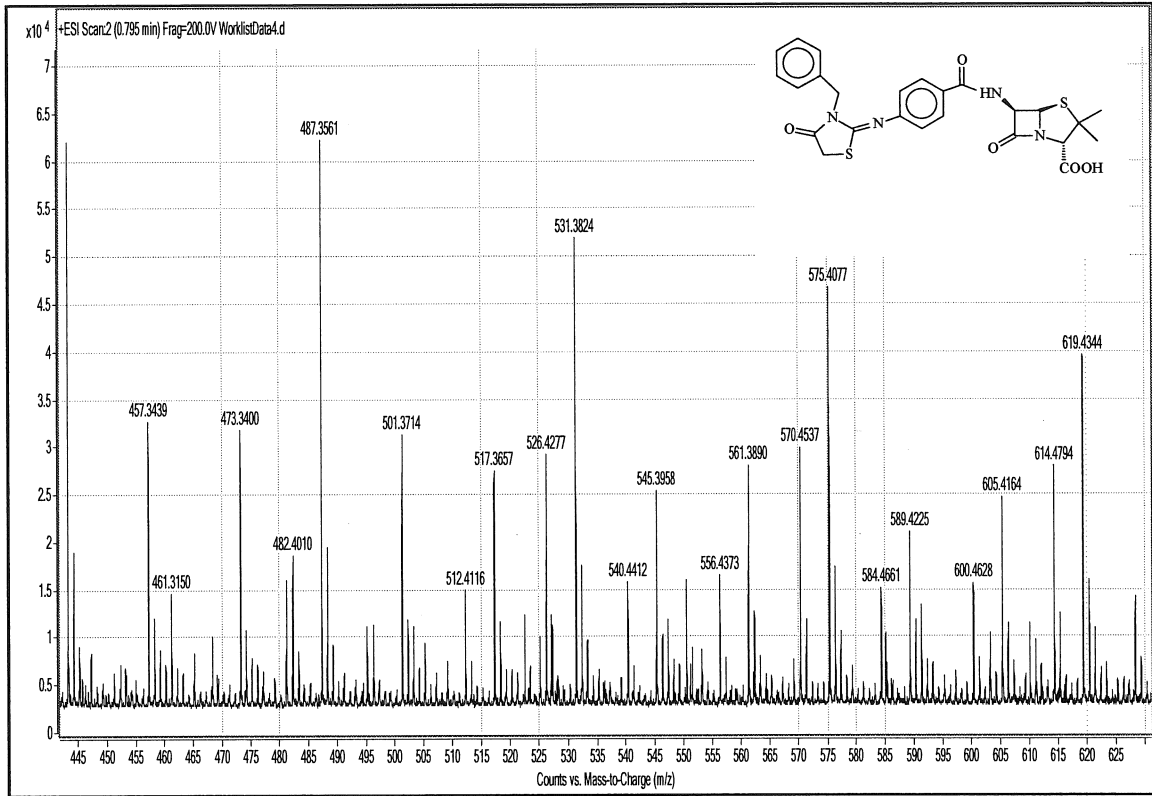
Ek Şekil 76. 115 Nolu Bileşiğin (ν , cm⁻¹)



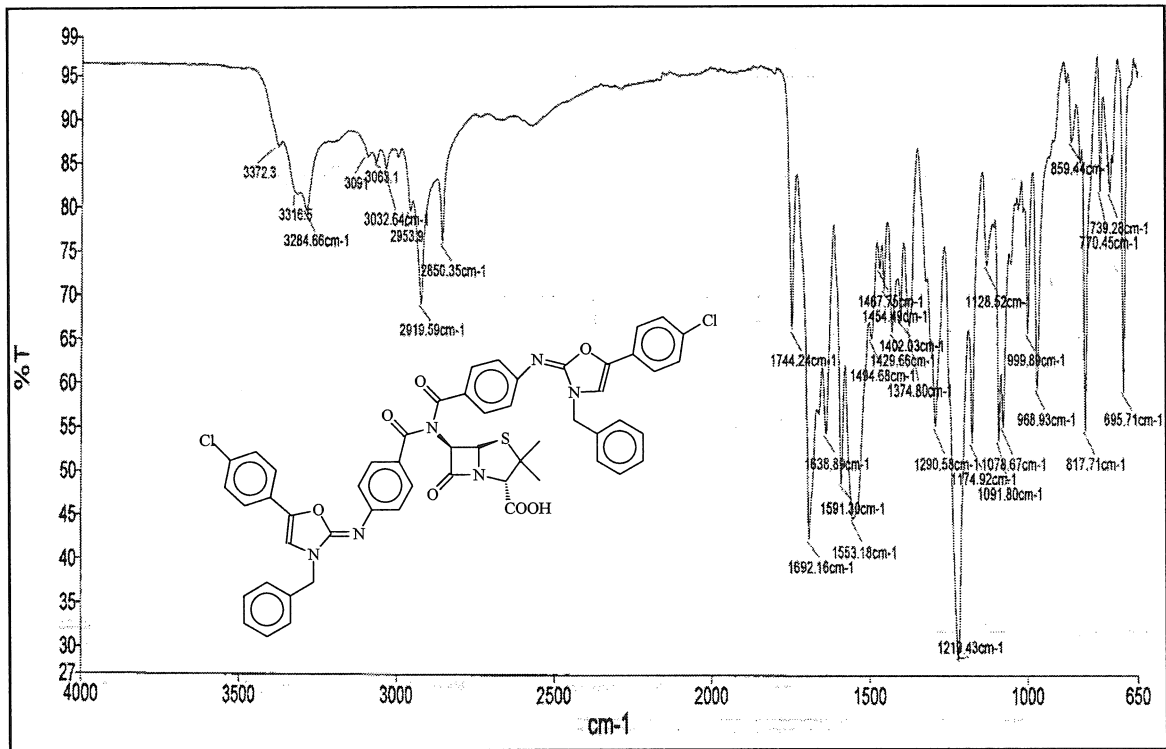
Ek Şekil 77. 115 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

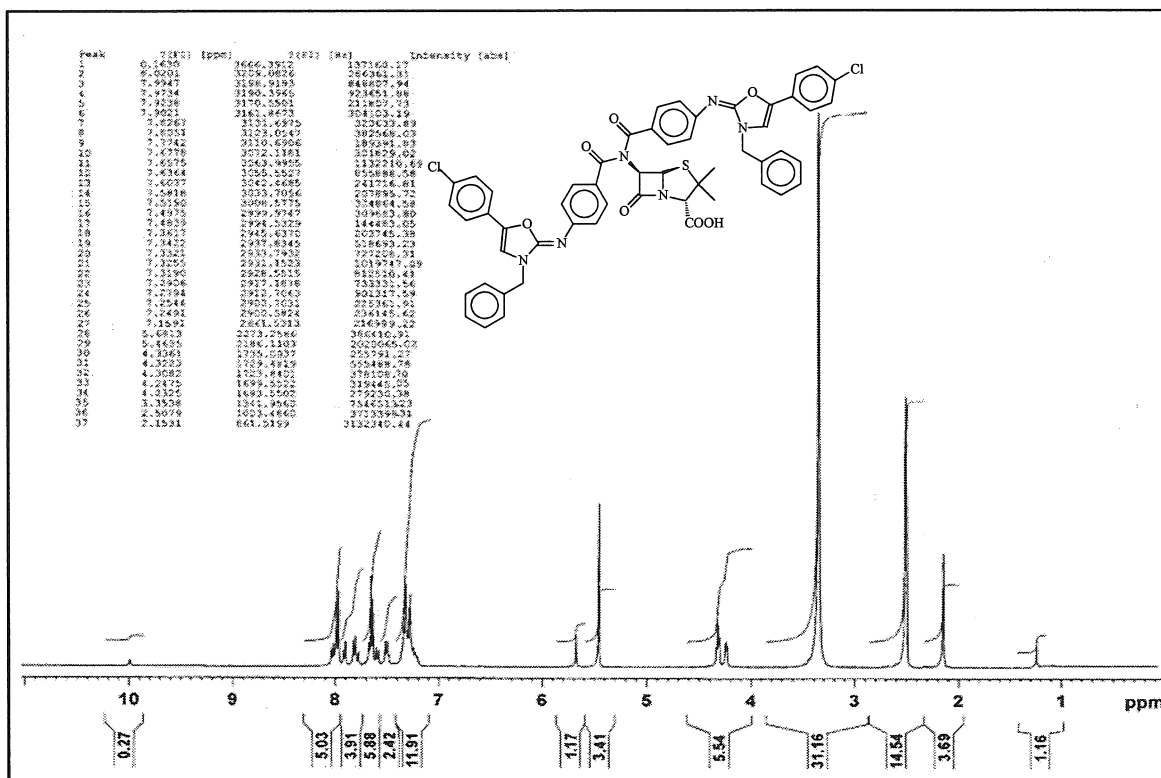
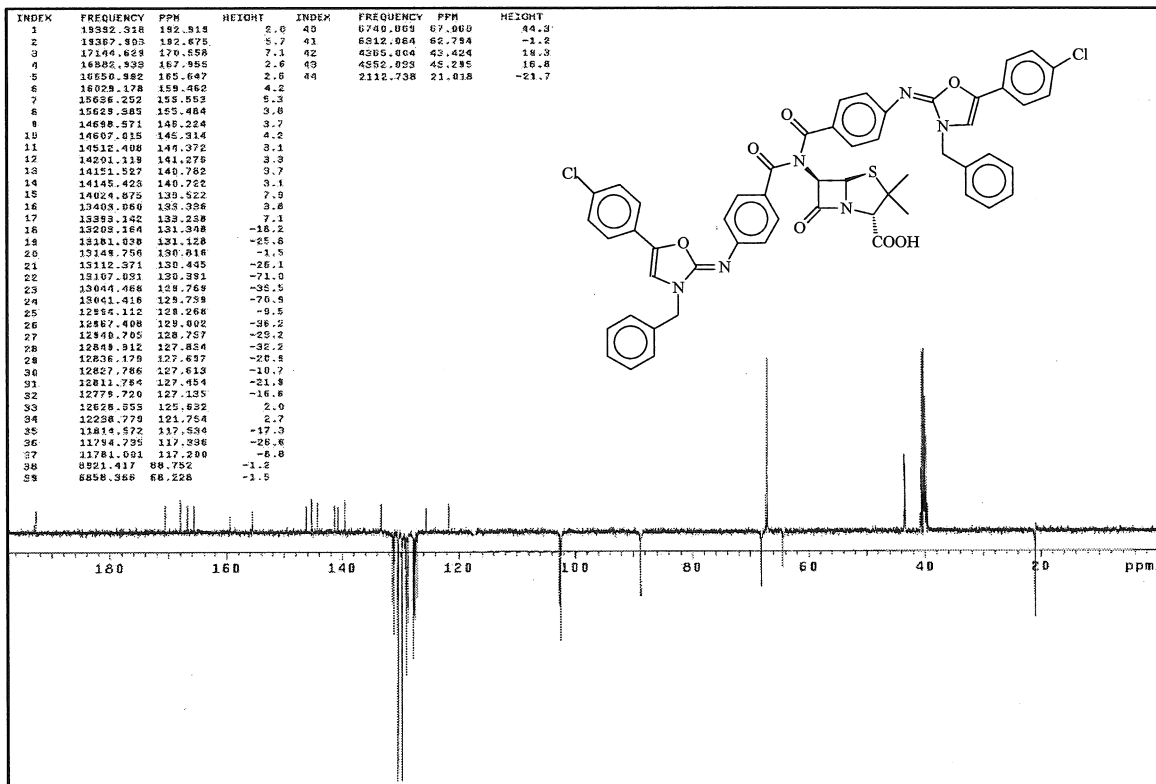


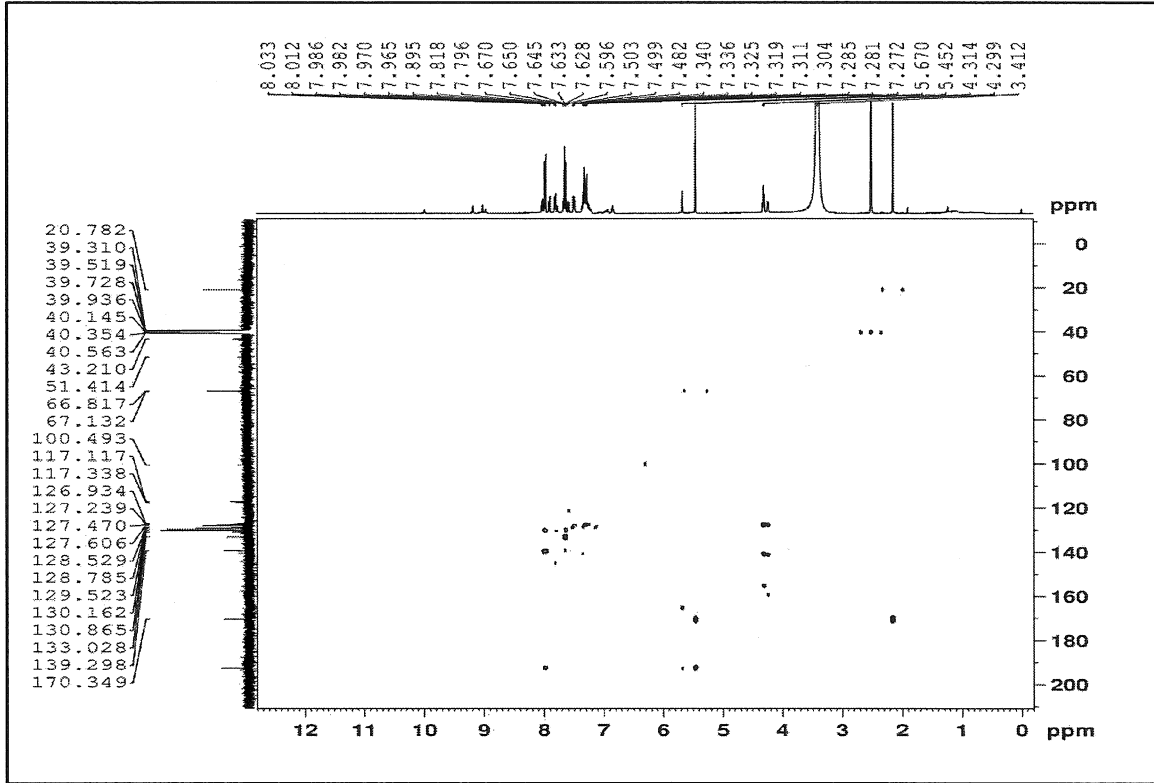
Ek Şekil 78. 115 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



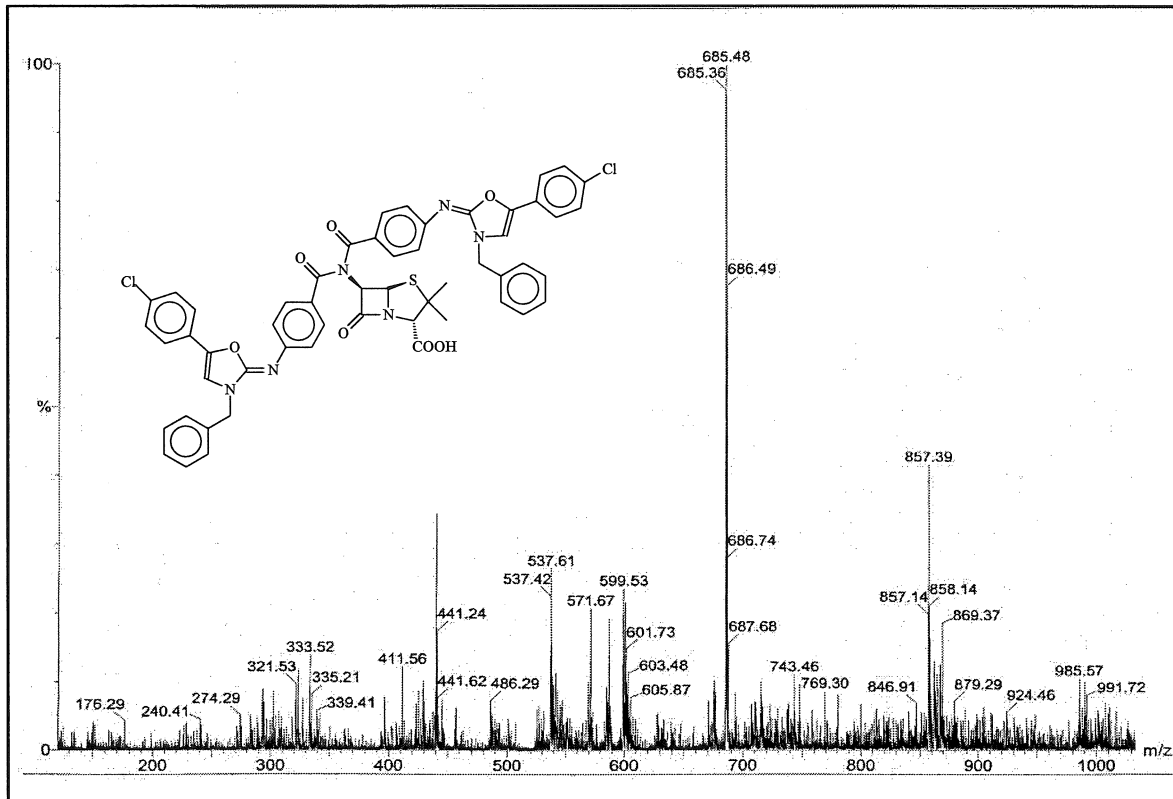
Ek Şekil 79. 115 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 80. 116 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)

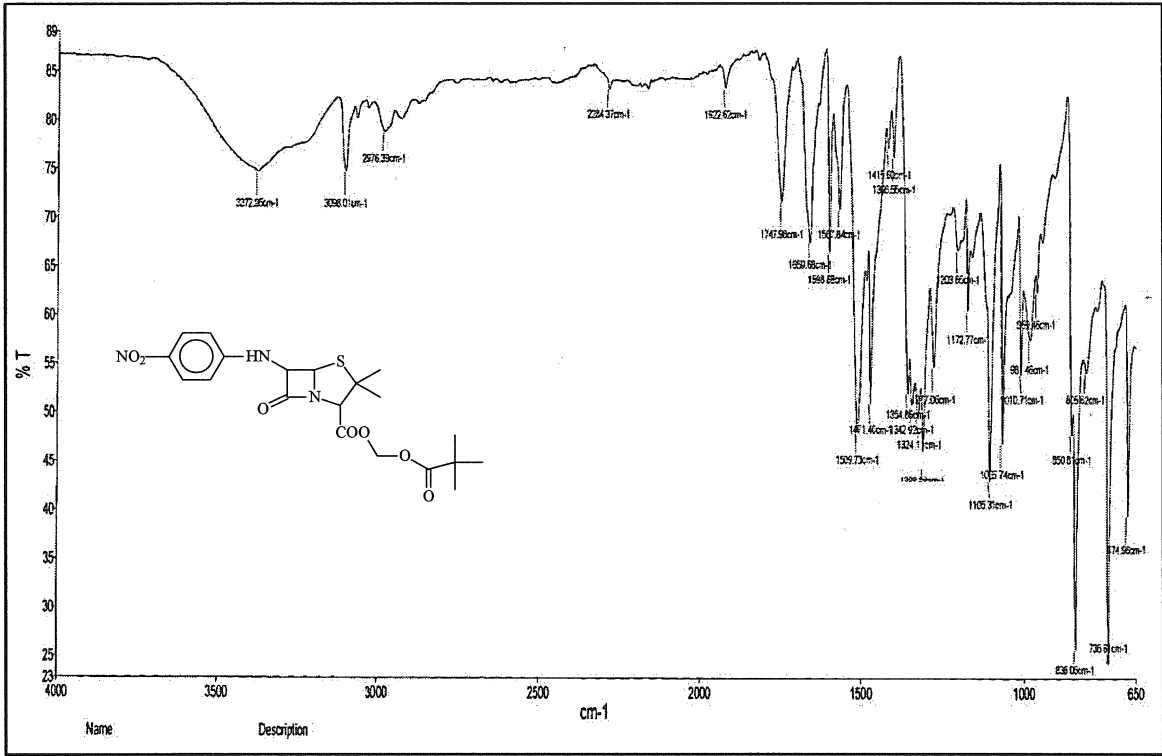
Ek Şekil 81. 116 Numaralı Bileşiğin ^1H Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)Ek Şekil 82. 116 Numaralı Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



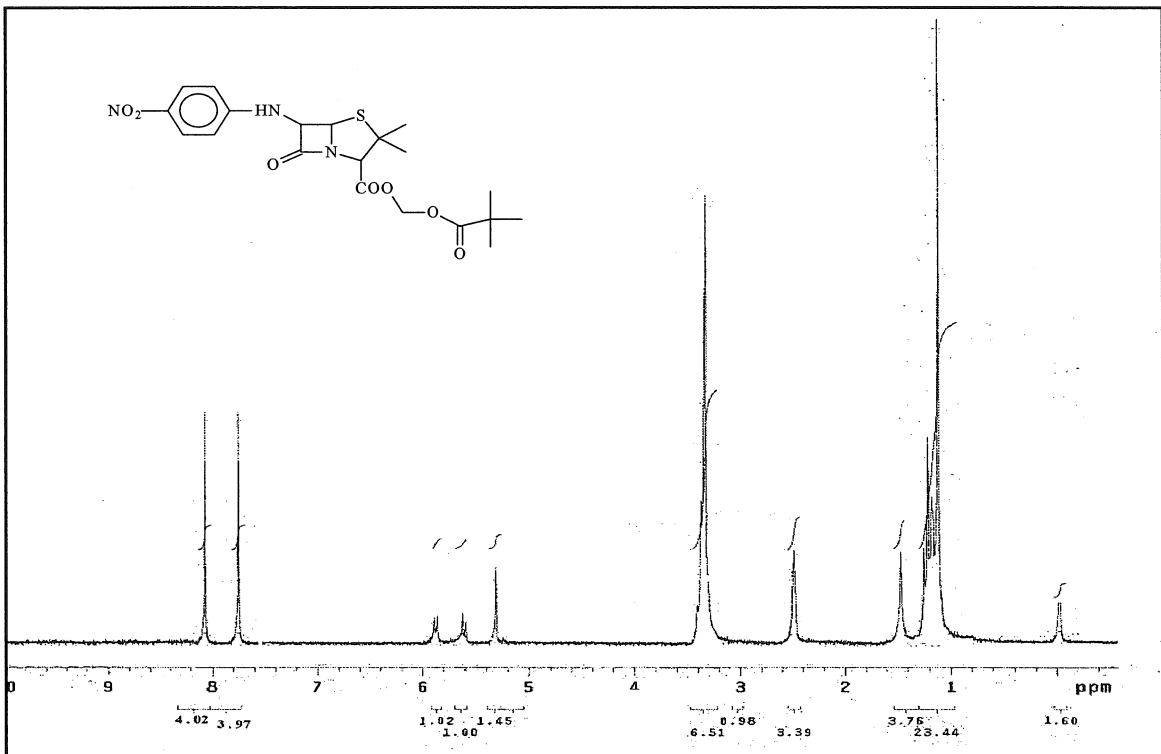
Ek Şekil 83.116 Nolu Bileşiğinin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



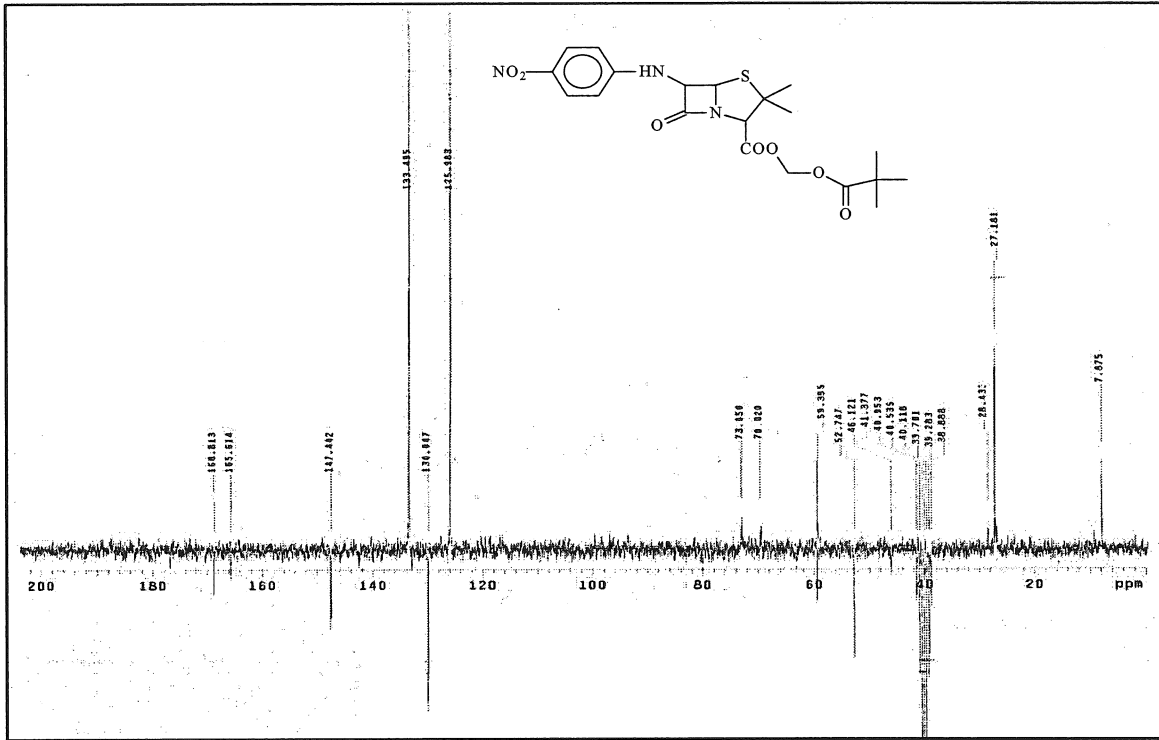
Ek Şekil 84. 116 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



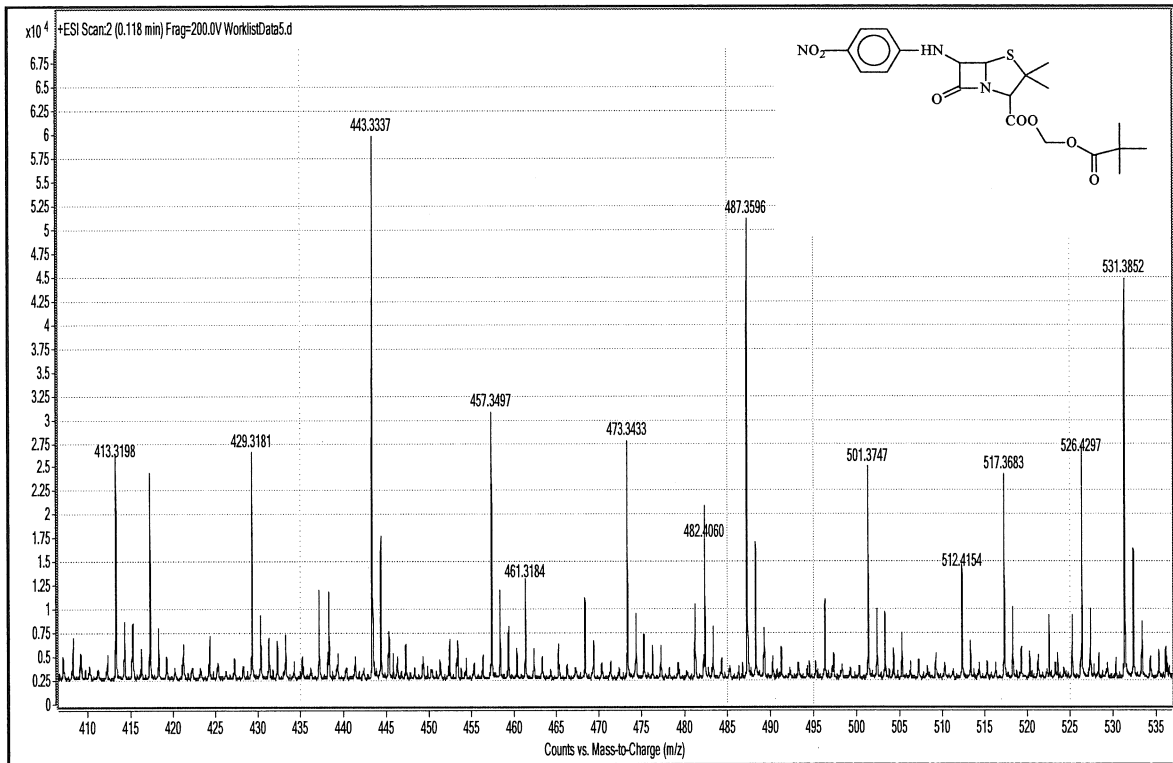
Ek Şekil 85. 118 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v, cm⁻¹)



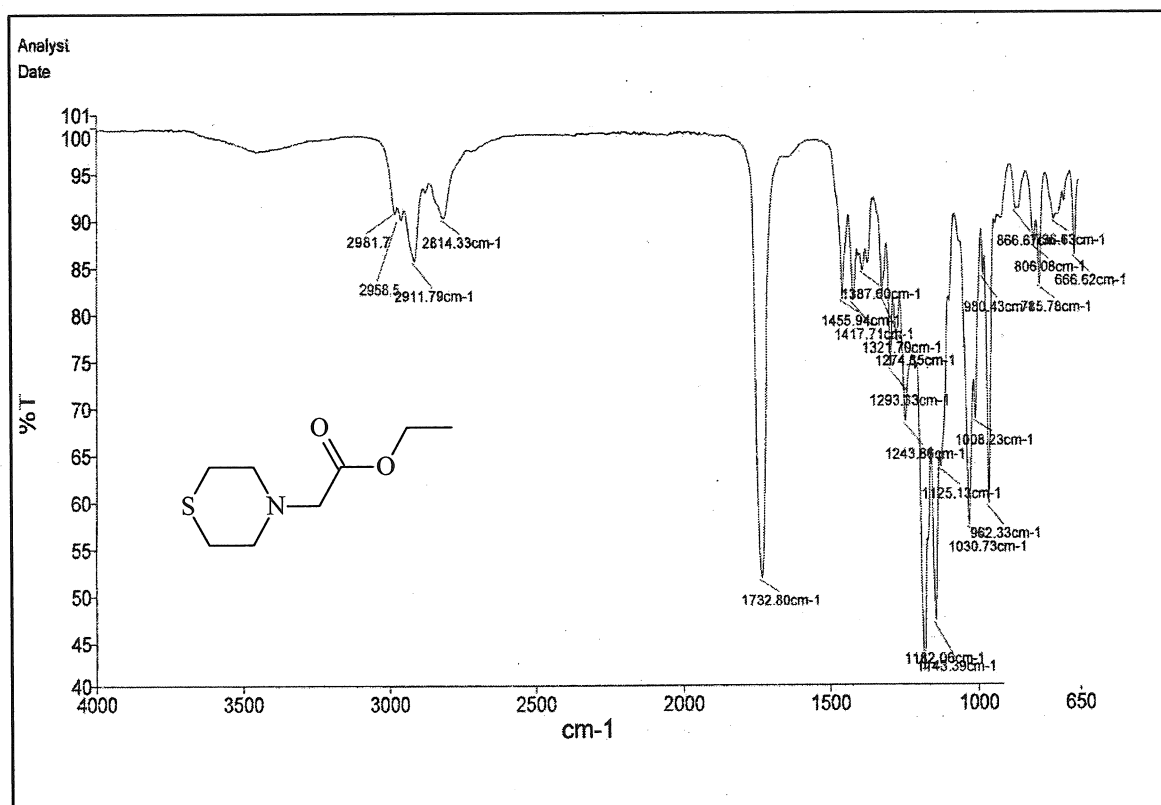
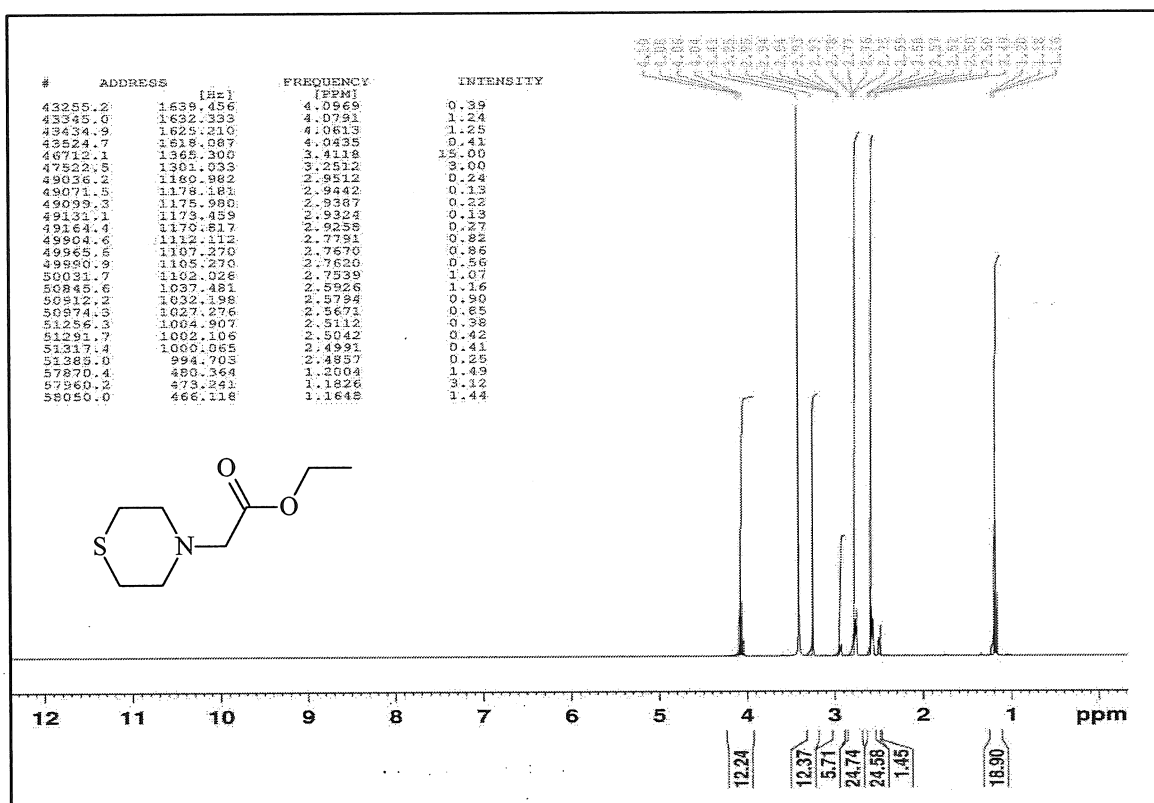
Ek Şekil 86. 118 Nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu(200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

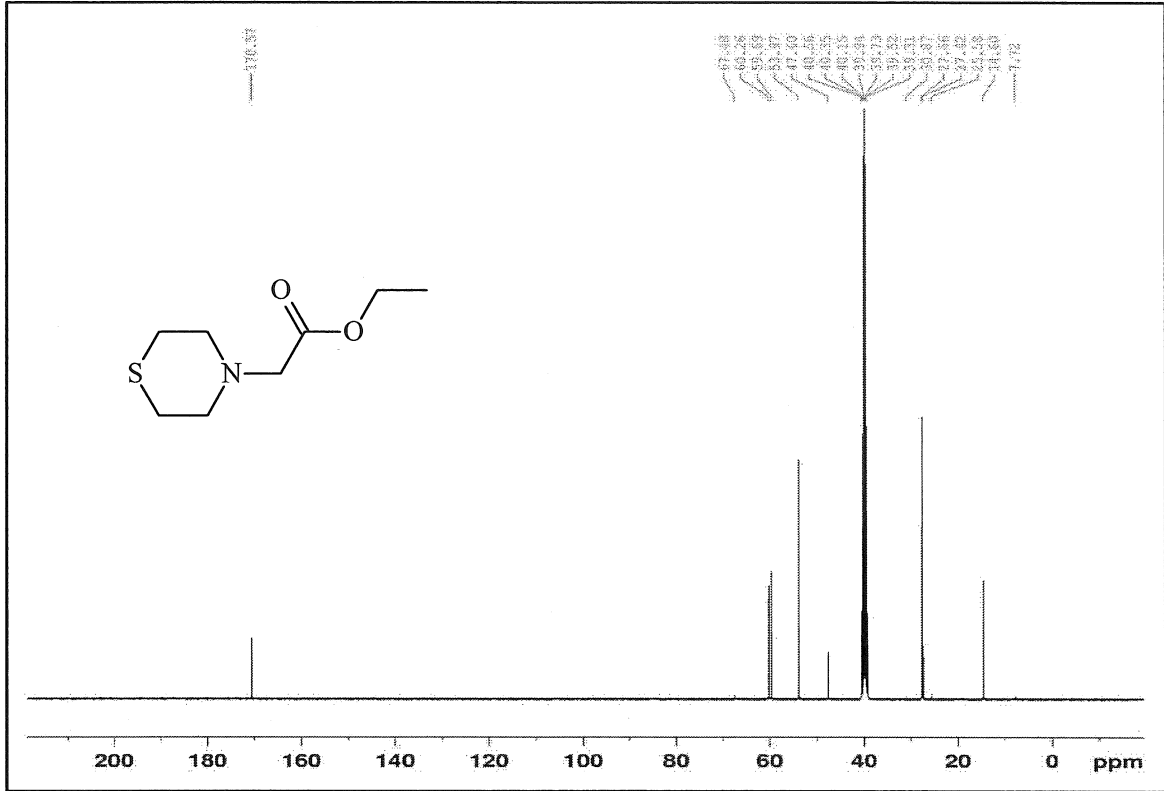


Ek Şekil 87. 118 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

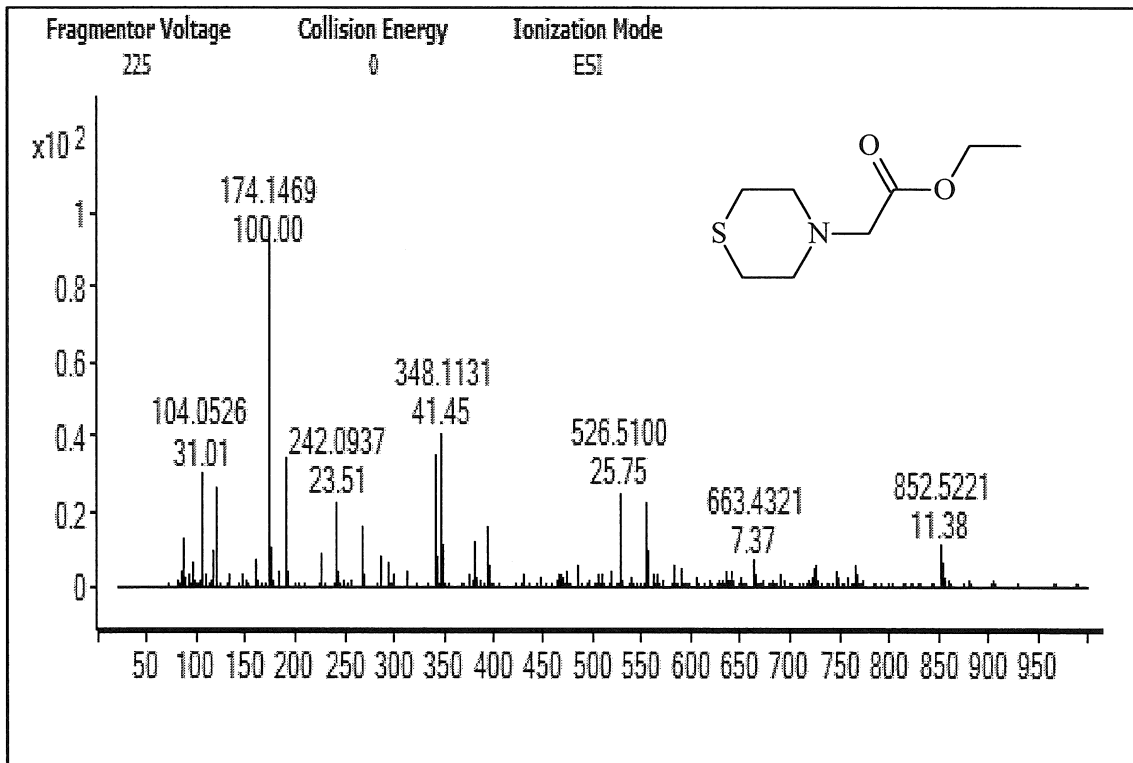


Ek Şekil 88. 118 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

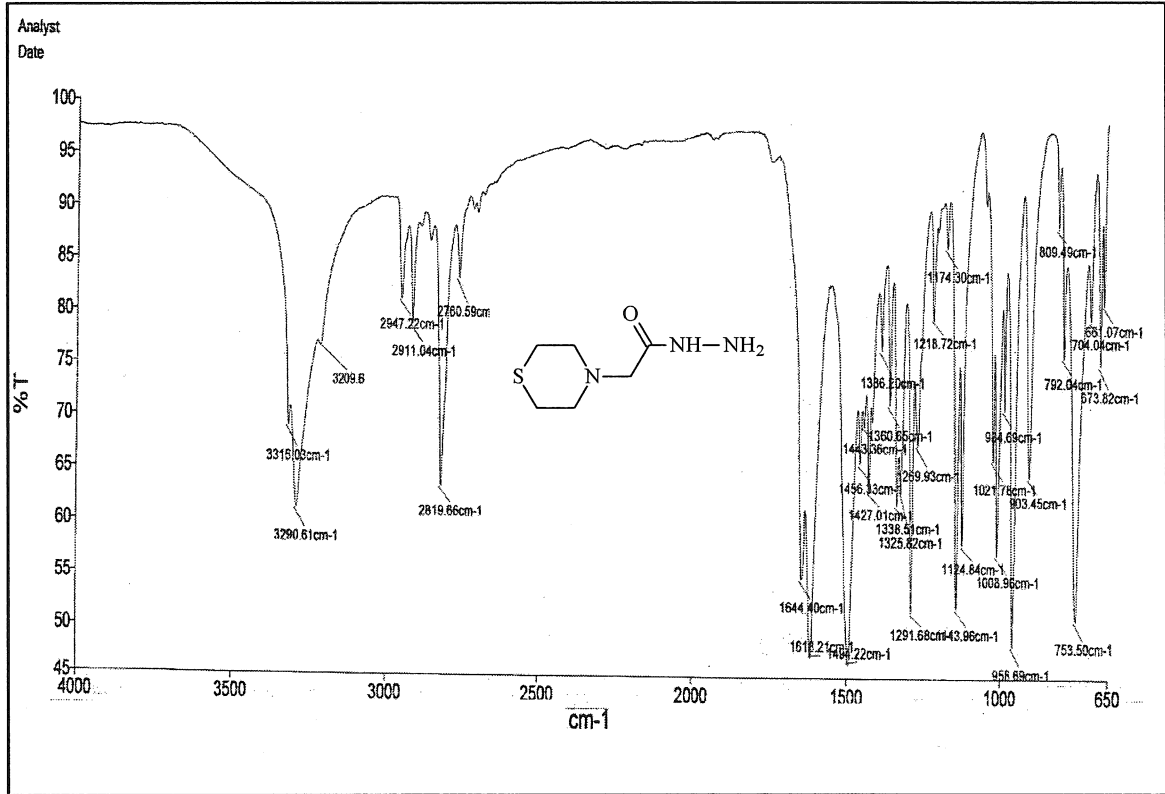
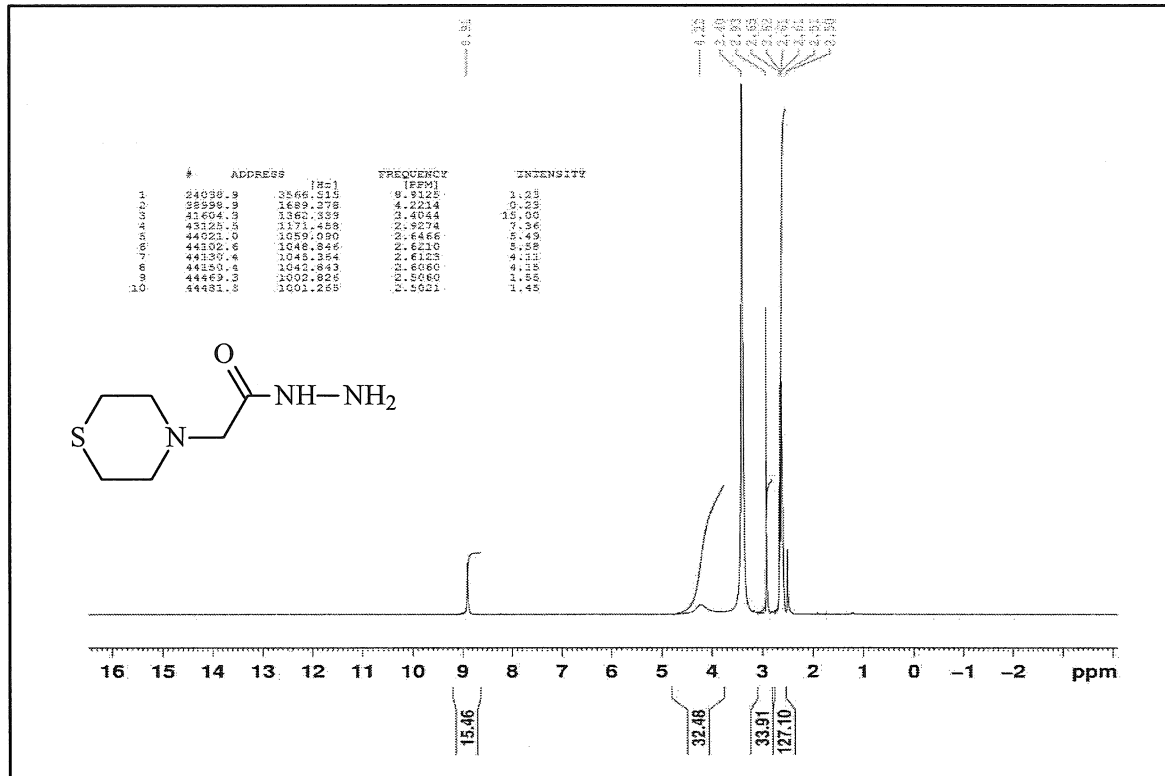
Ek Şekil 89.122 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 90.122 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

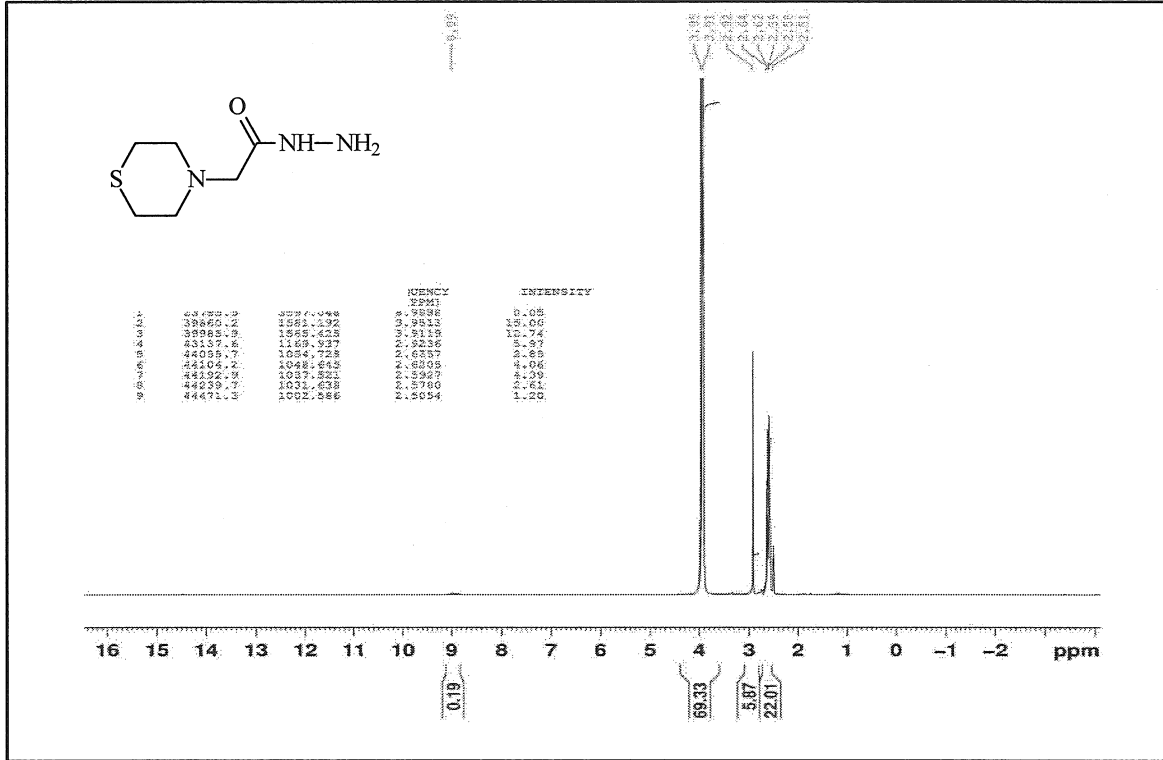


Ek Şekil 91. 122 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

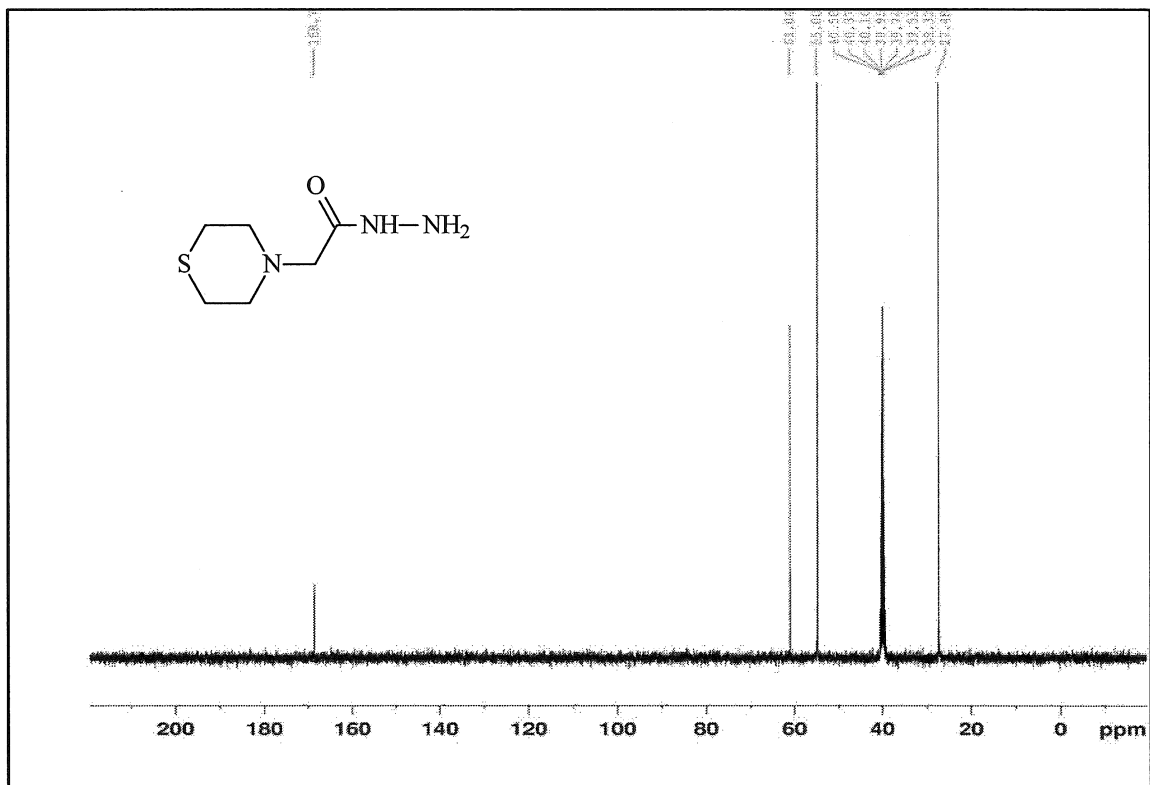


Ek Şekil 92. 122 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

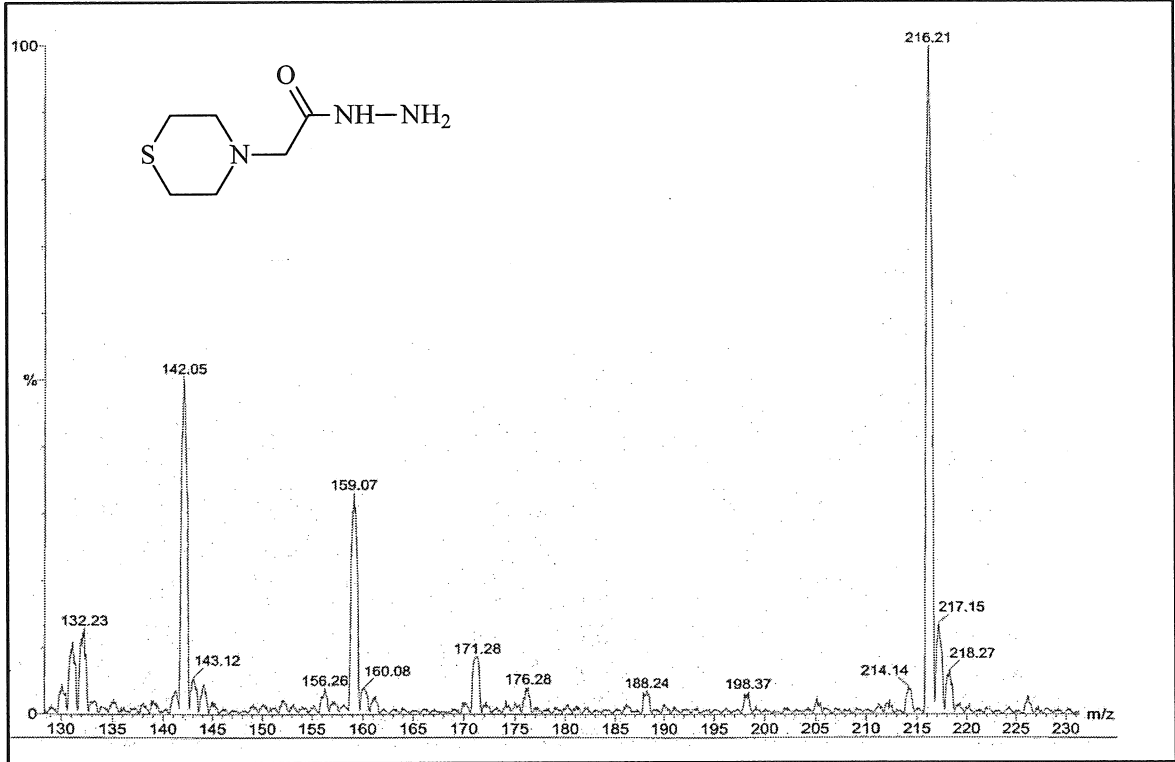
Ek Şekil 93.123 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 94.123 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



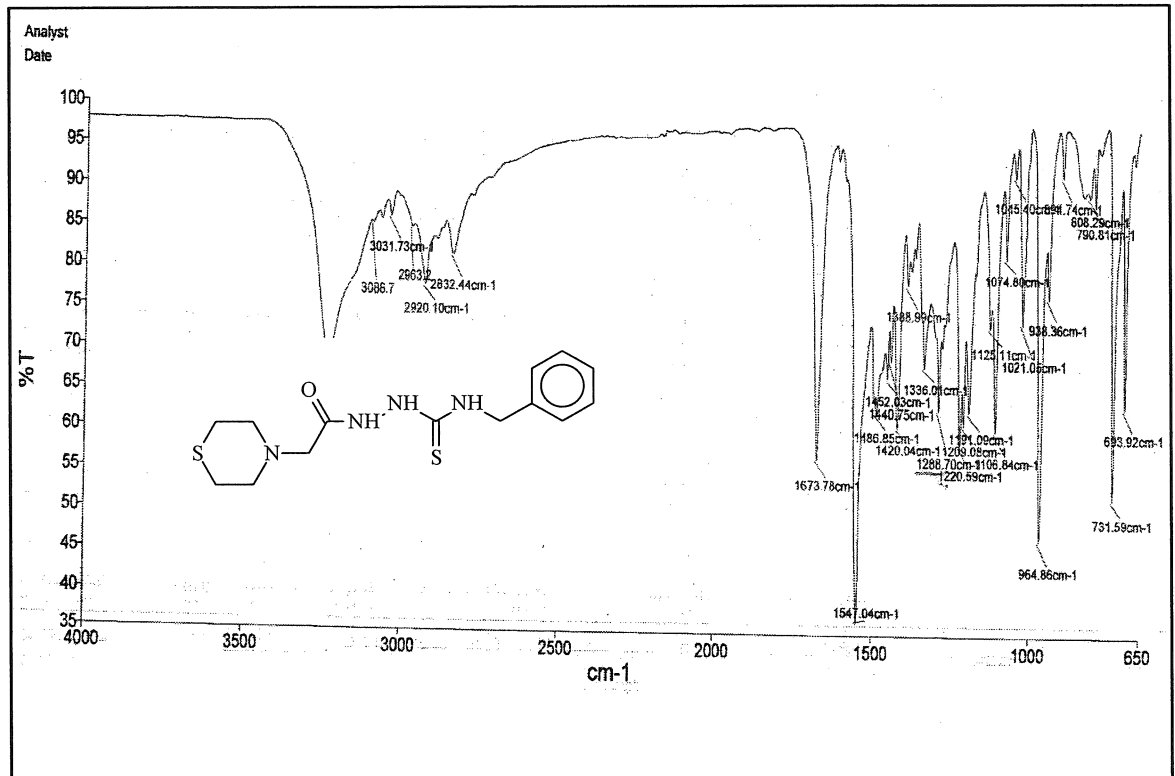
Ek Şekil 95. 123 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

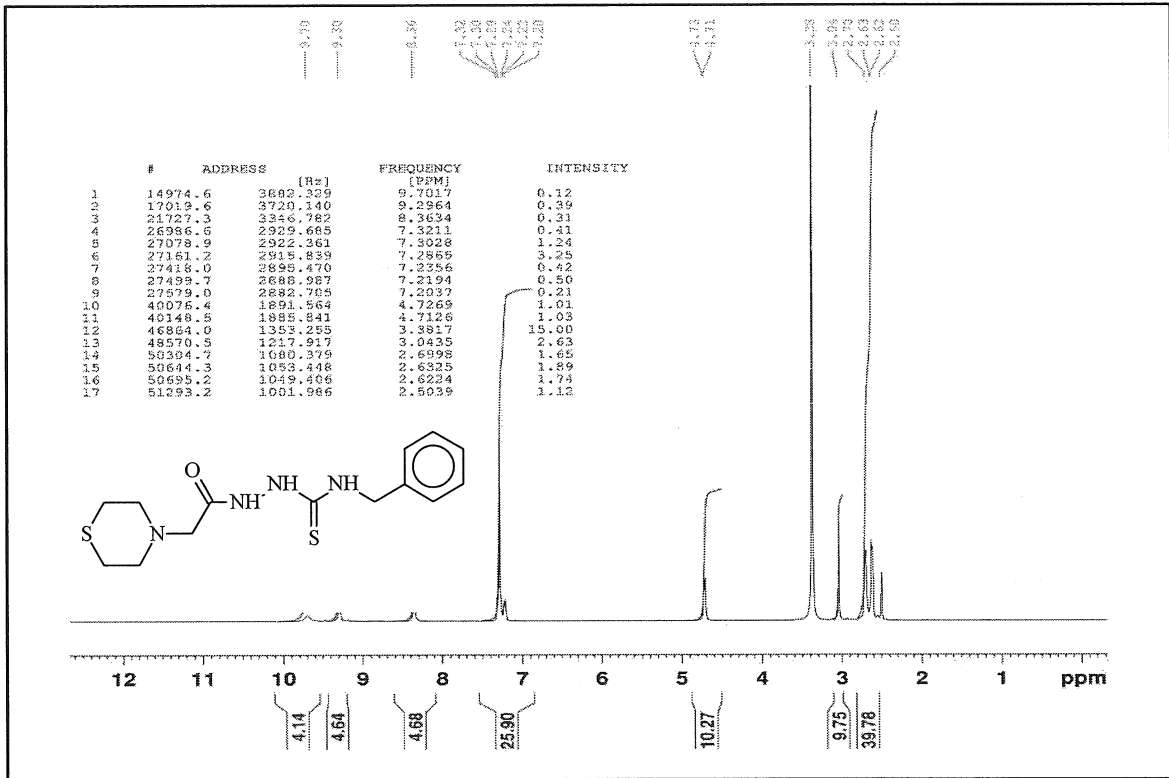
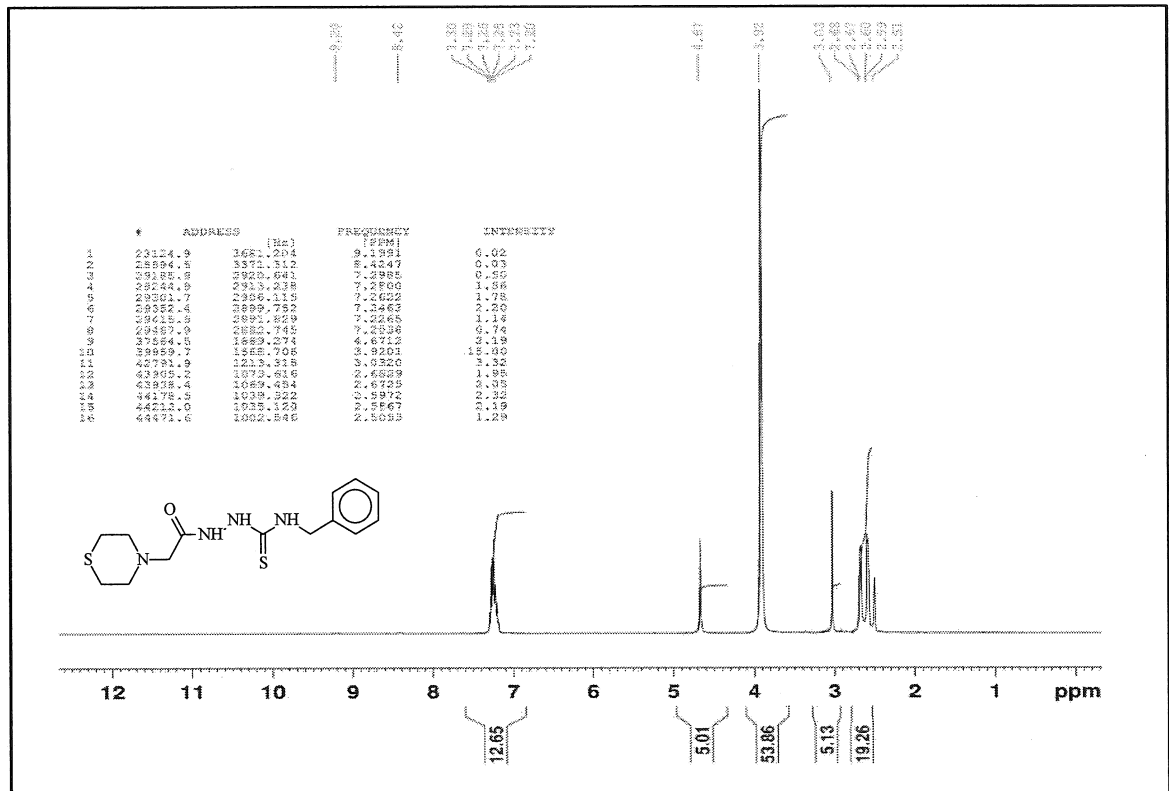


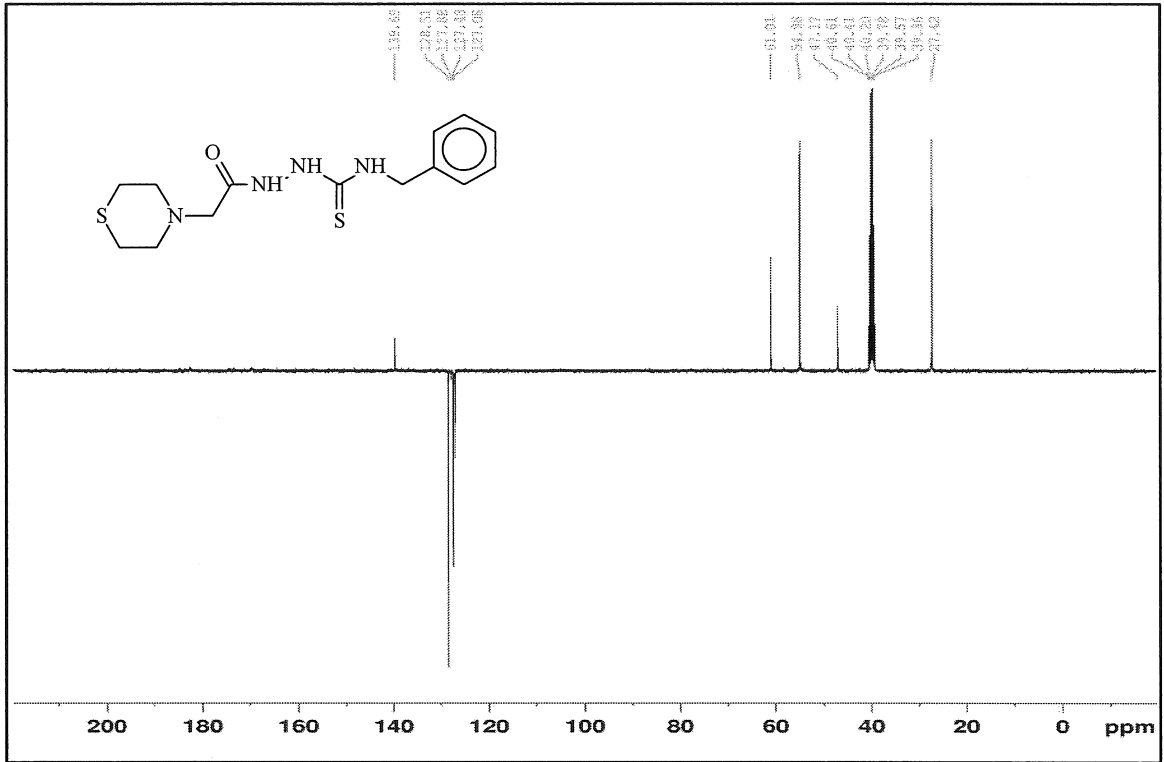
Ek Şekil 96. 123 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



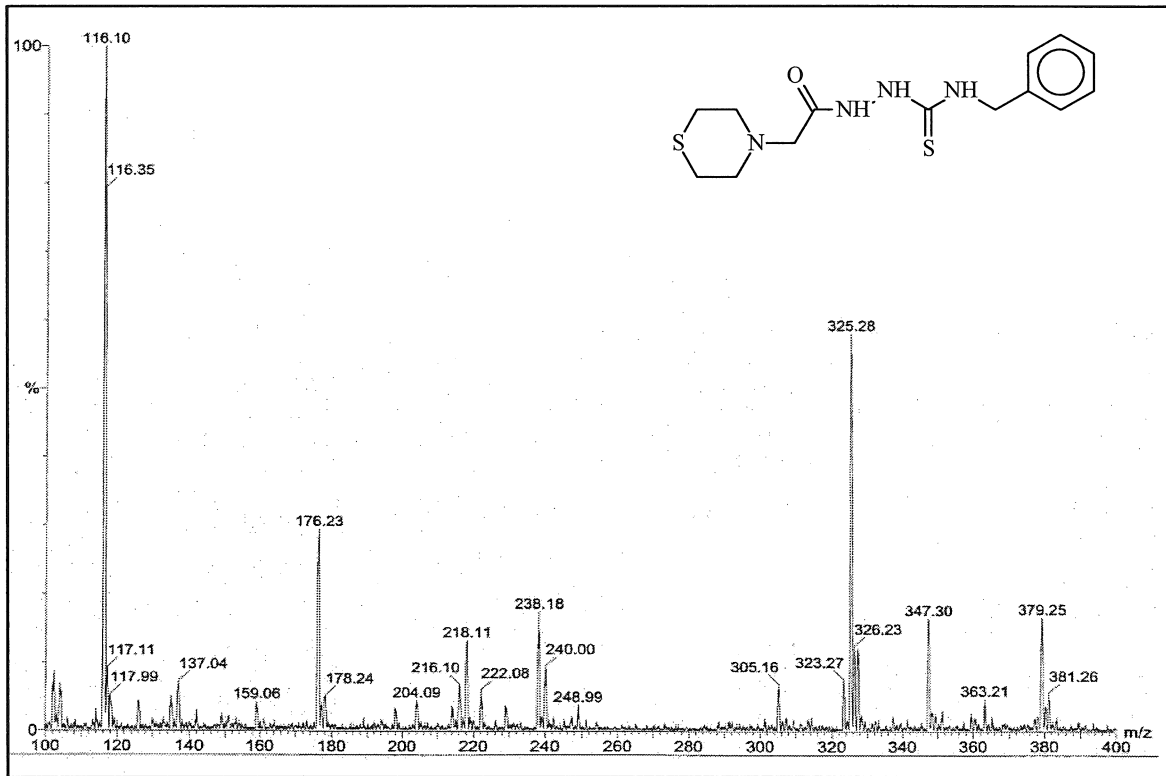
Ek Şekil 97. 123 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 98.124 Nolu Bileşiğin Spektrumu (ν , cm⁻¹)

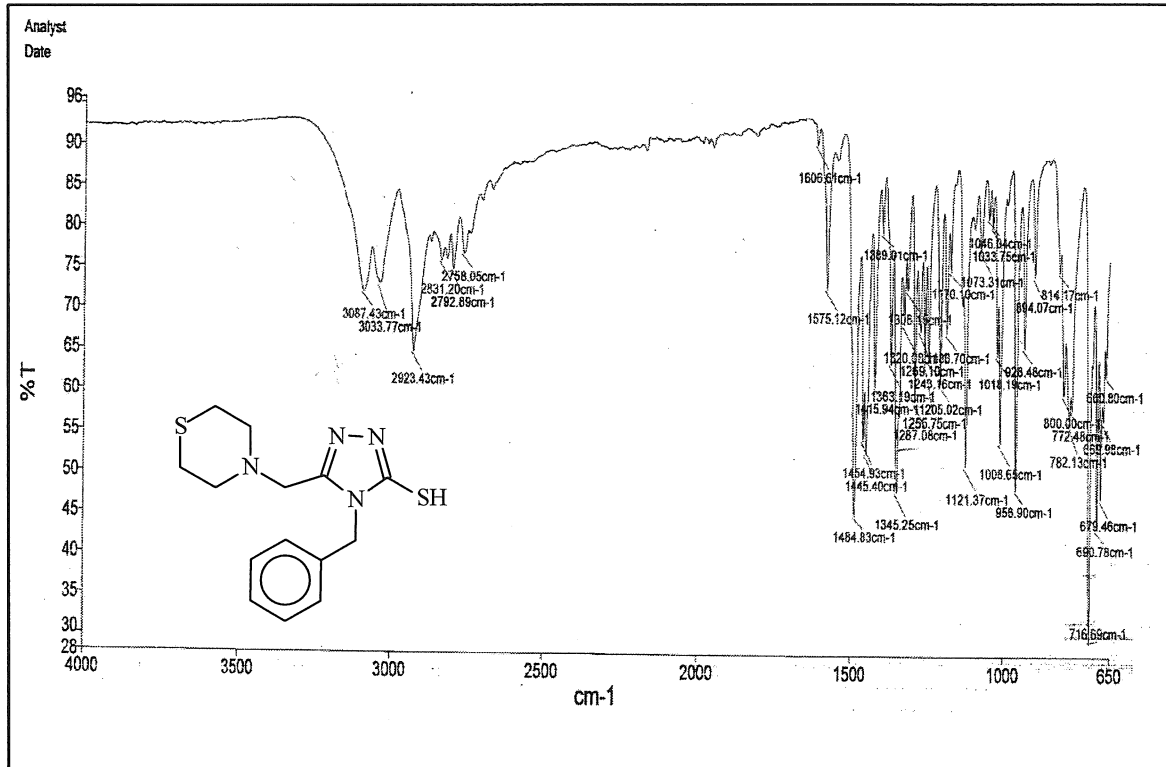
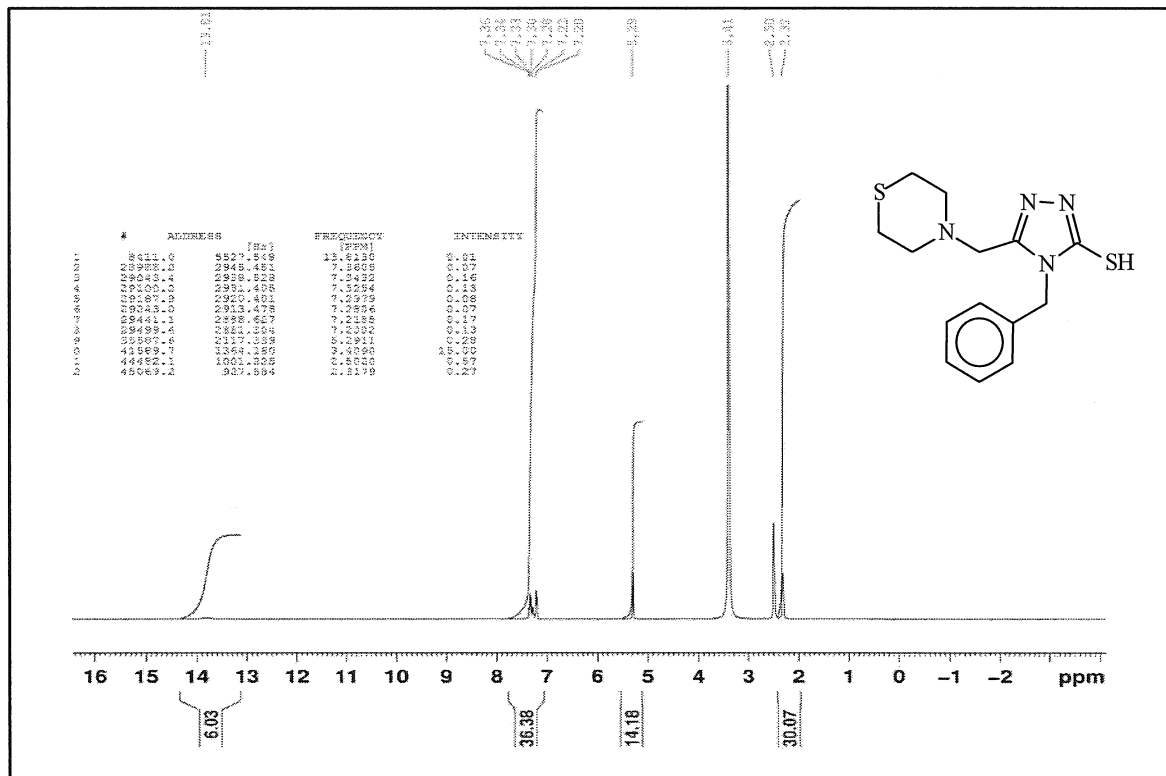
Ek Şekil 99.124 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)Ek Şekil 100. 124 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

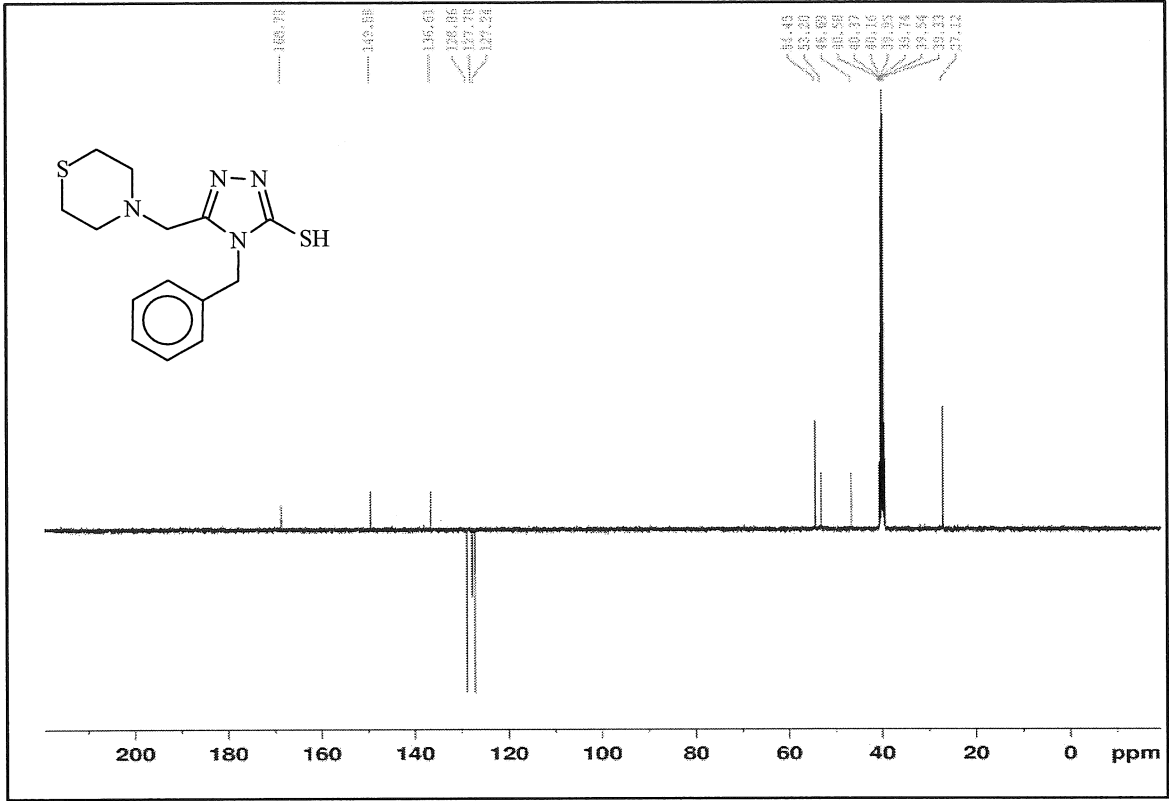


Ek Şekil 101. 124 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

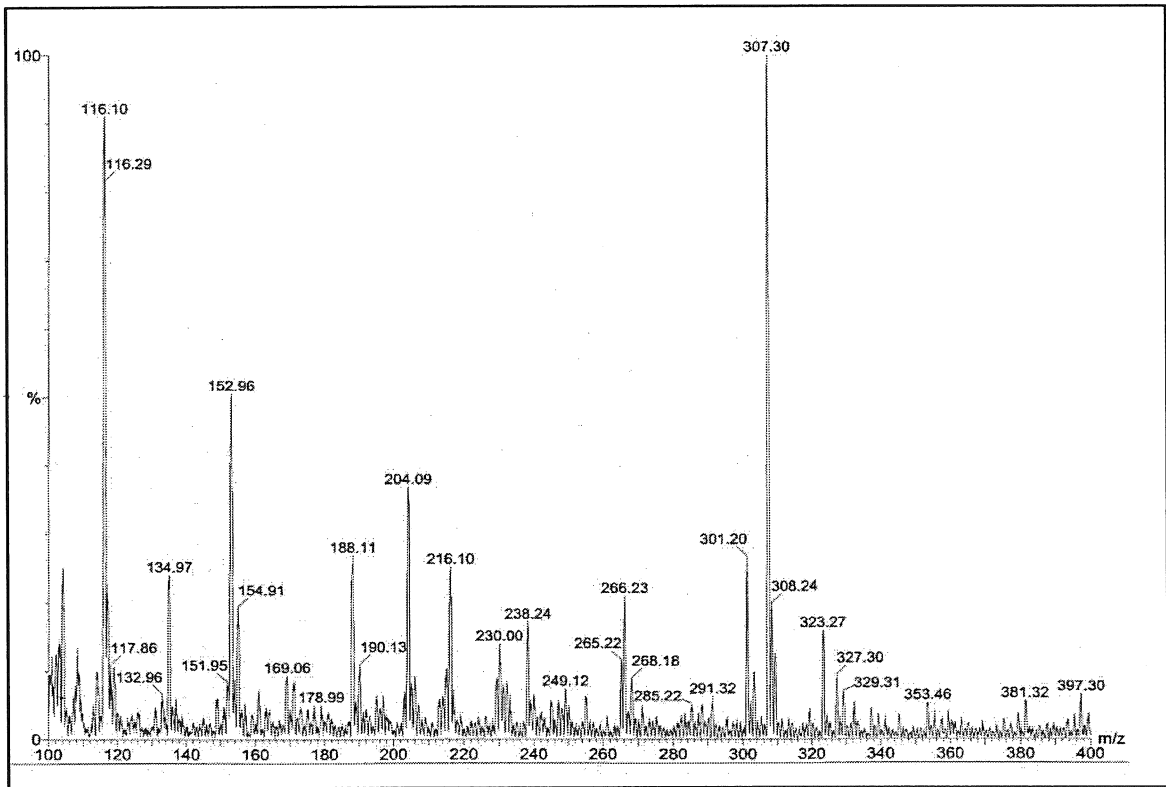


Ek Şekil 102. 124 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

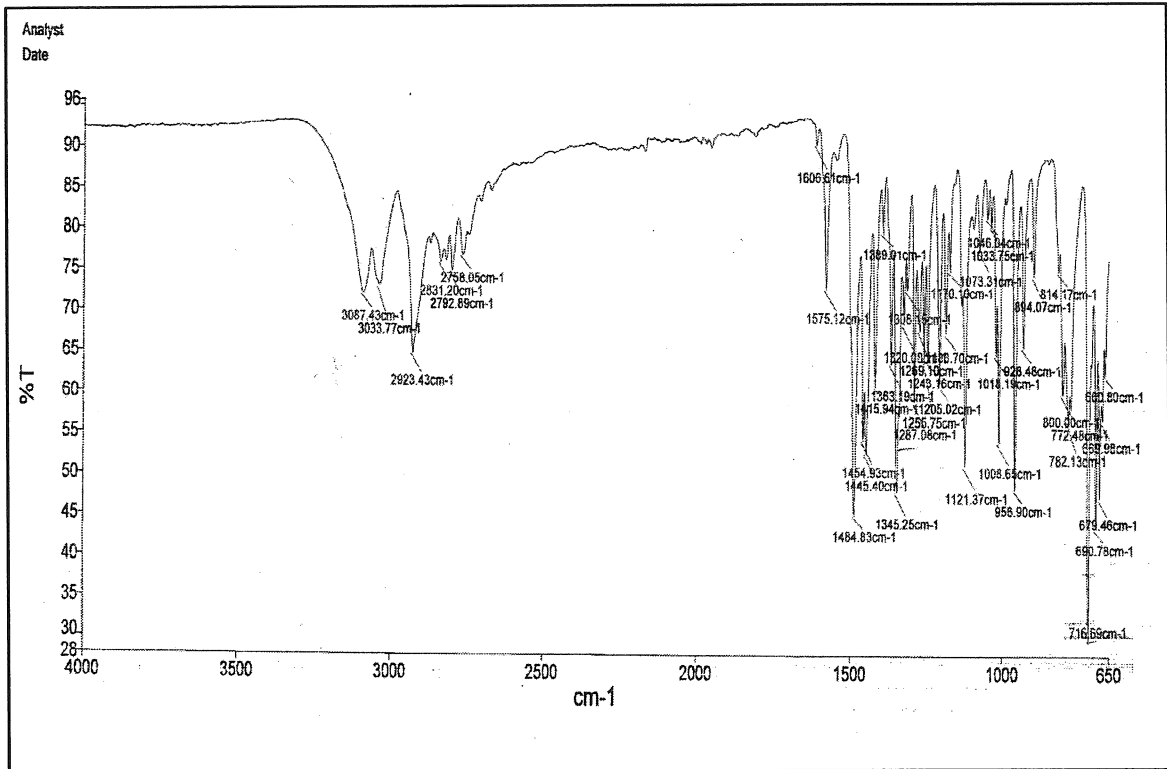
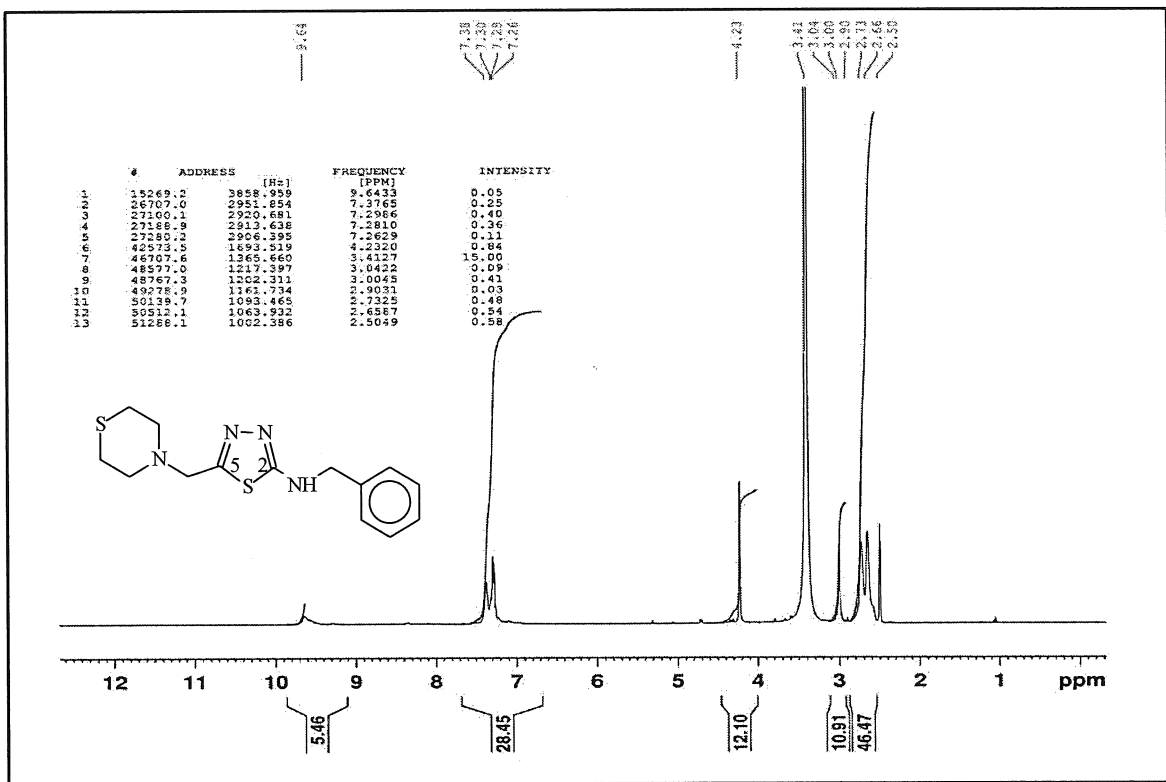
Ek Şekil 103. 125 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})TEk Şekil 104. 125 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

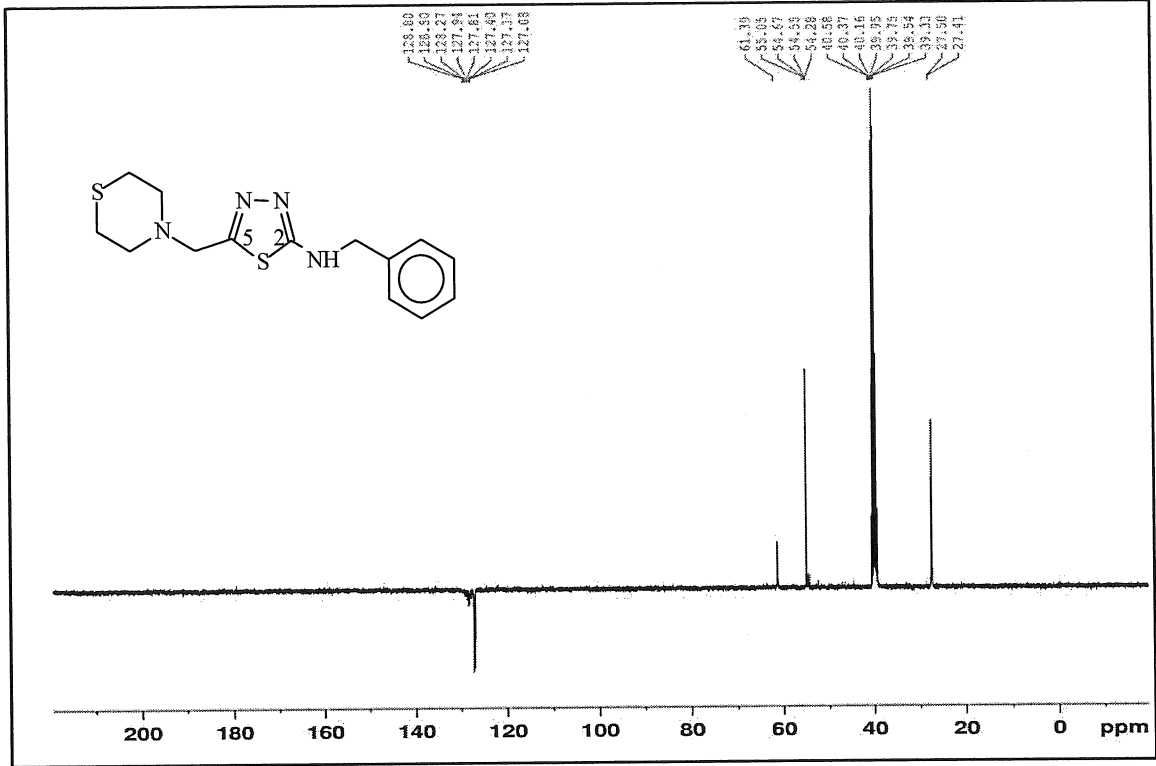


Ek Şekil 105. 125 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

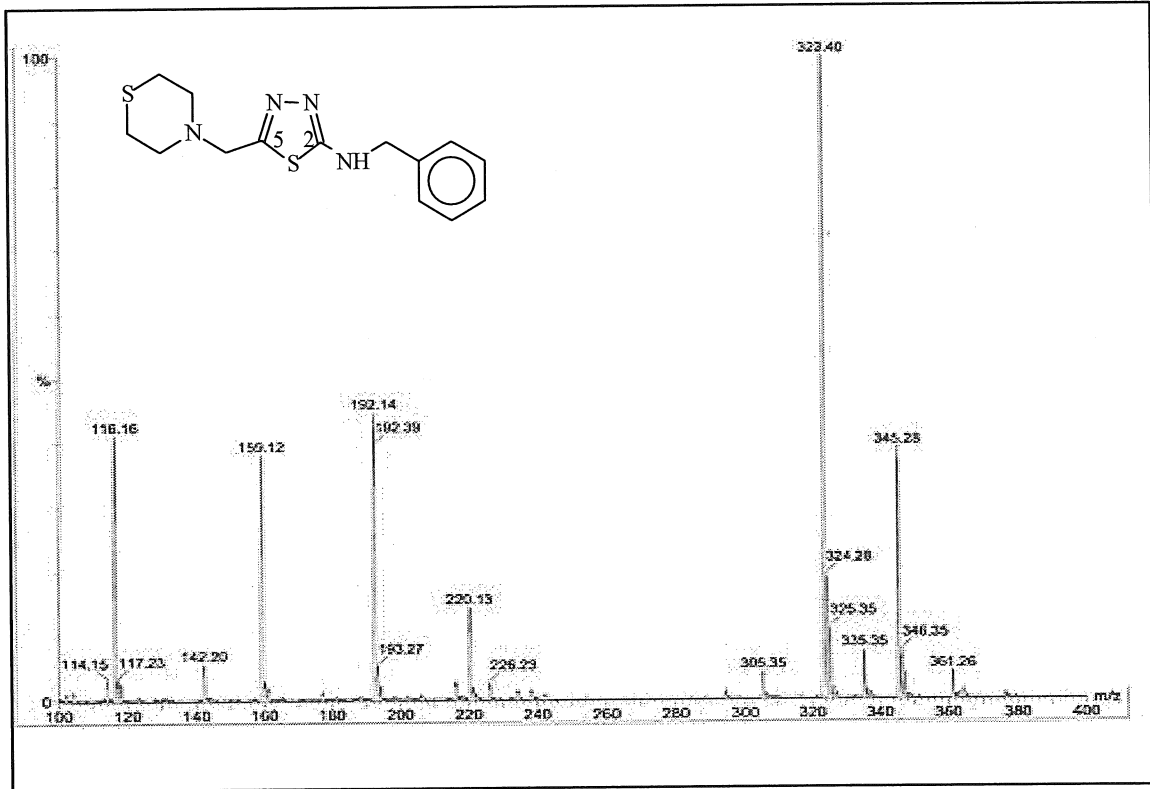


Ek Şekil 106. 125 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

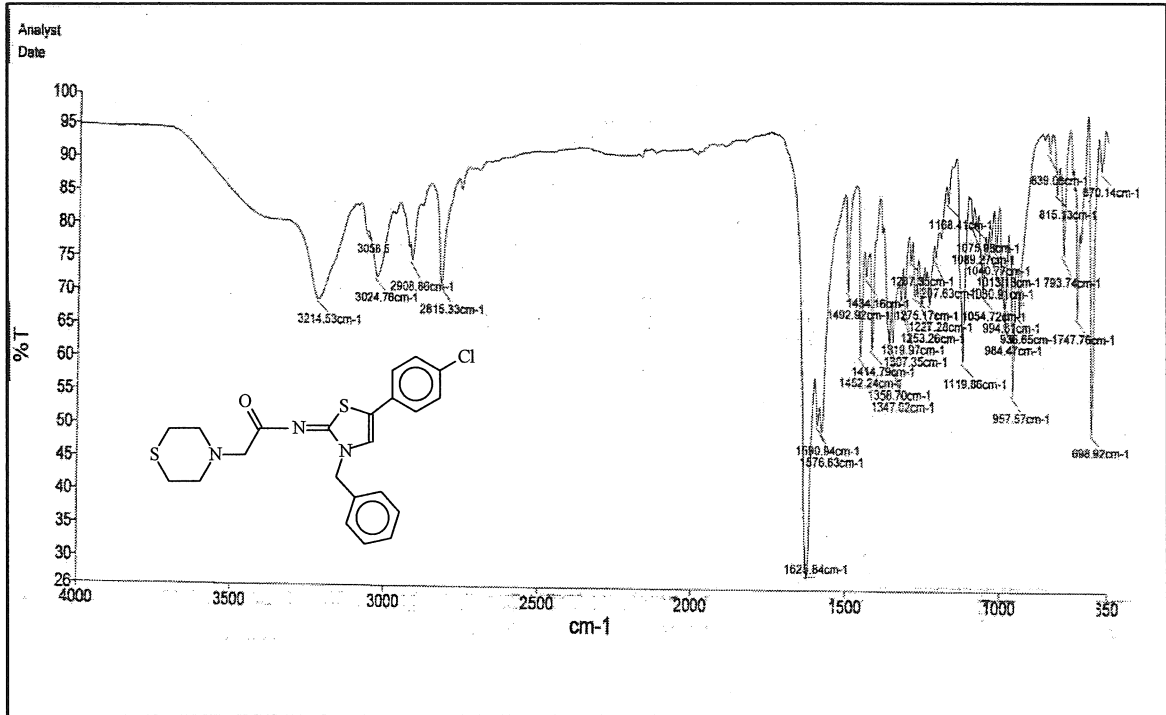
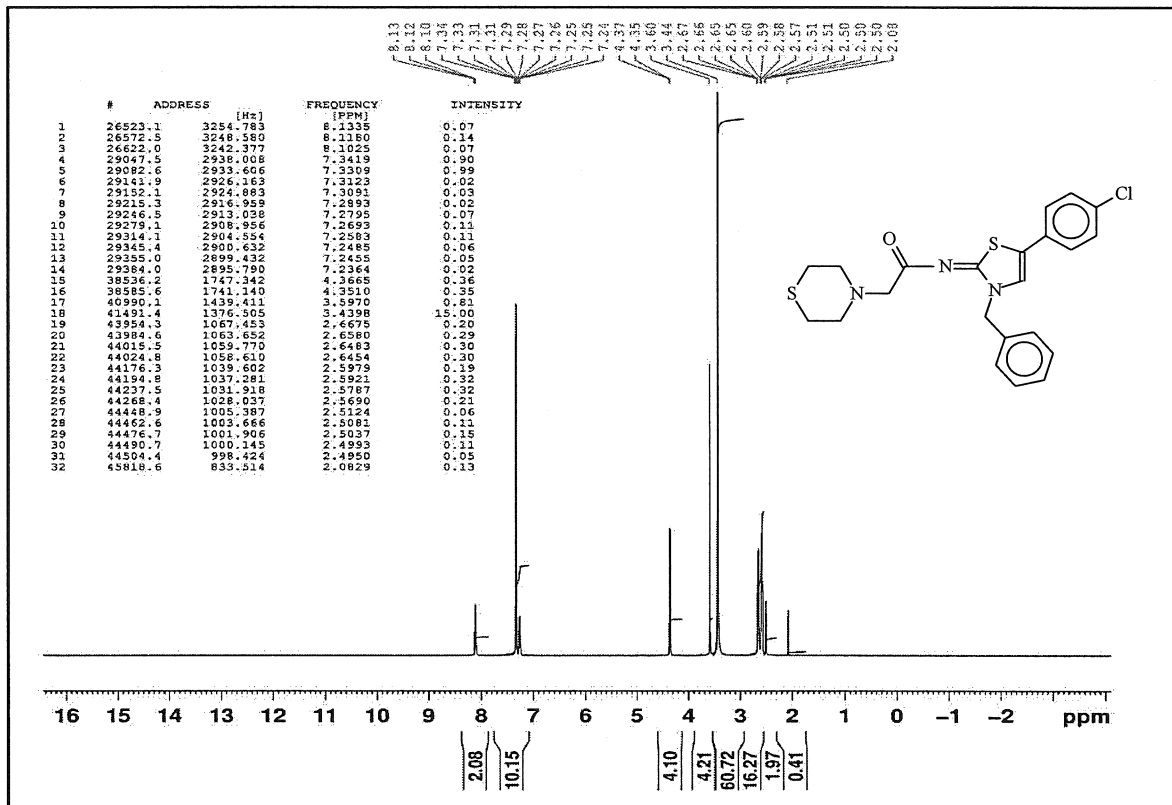
Ek Şekil 107.126 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 108.126 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

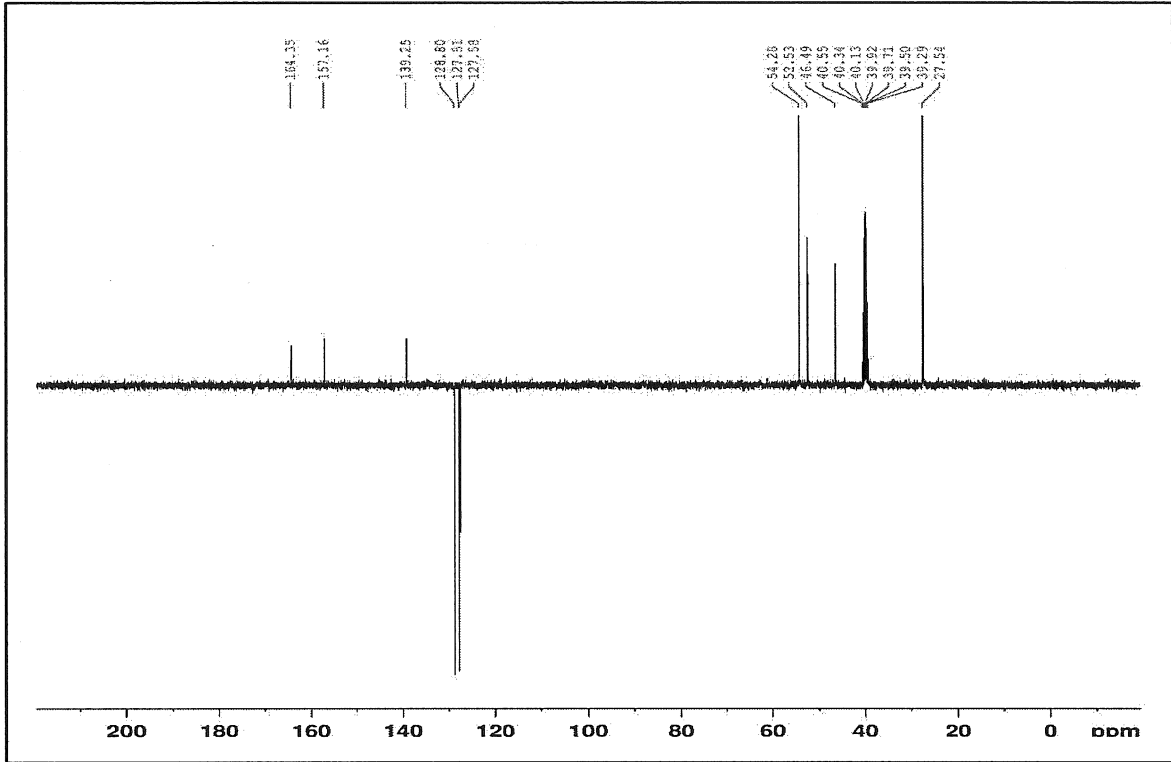


Ek Şekil 109. 126 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

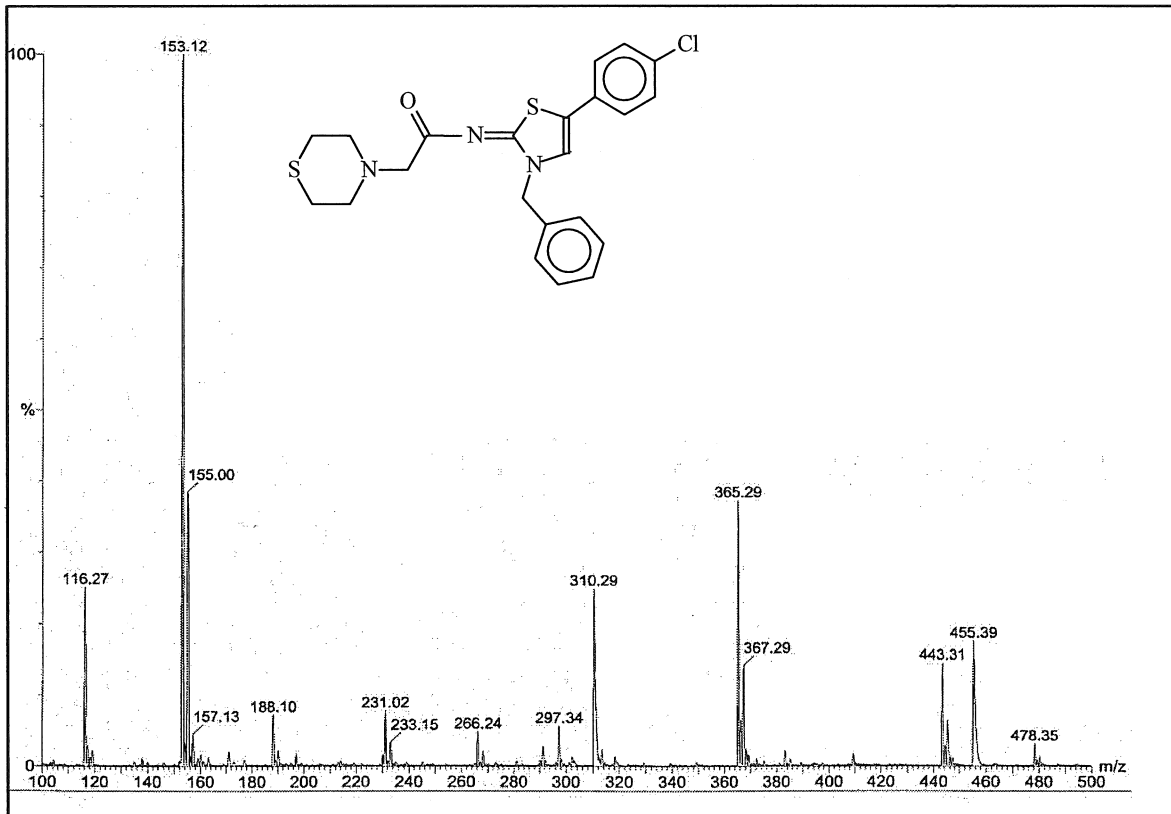


Ek Şekil 110. 126 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

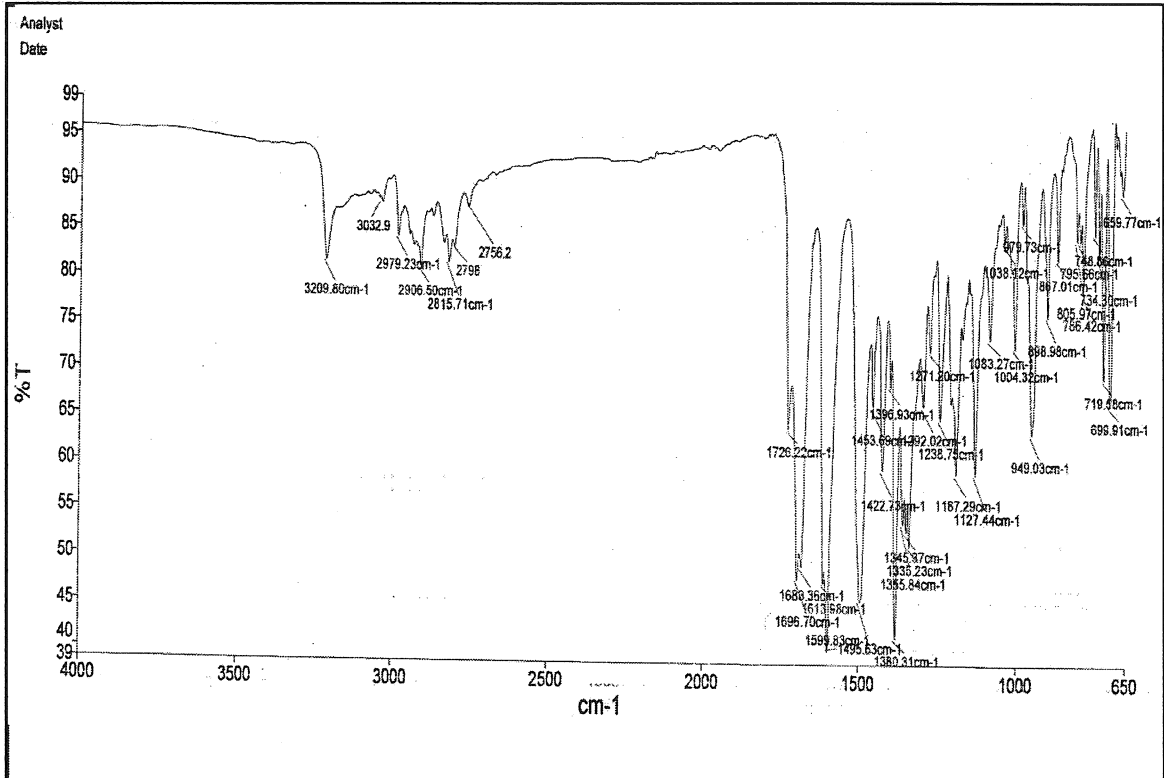
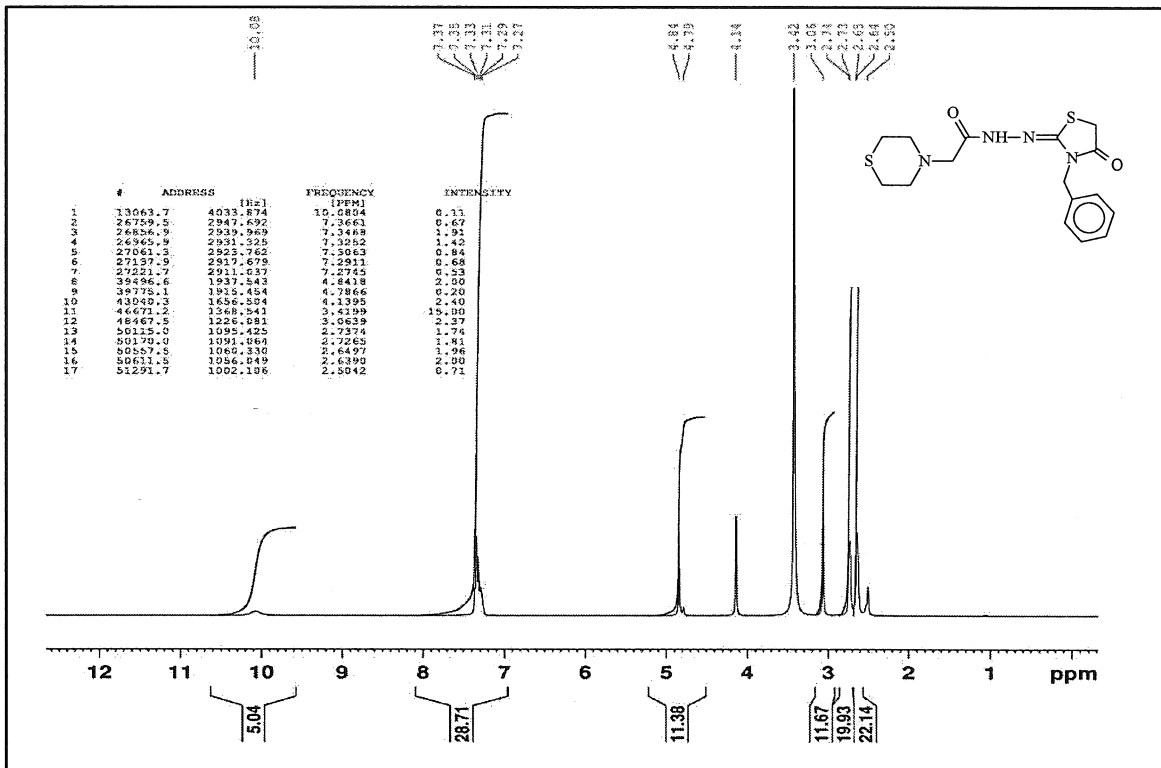
Ek Şekil 111.127 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 112. 127 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

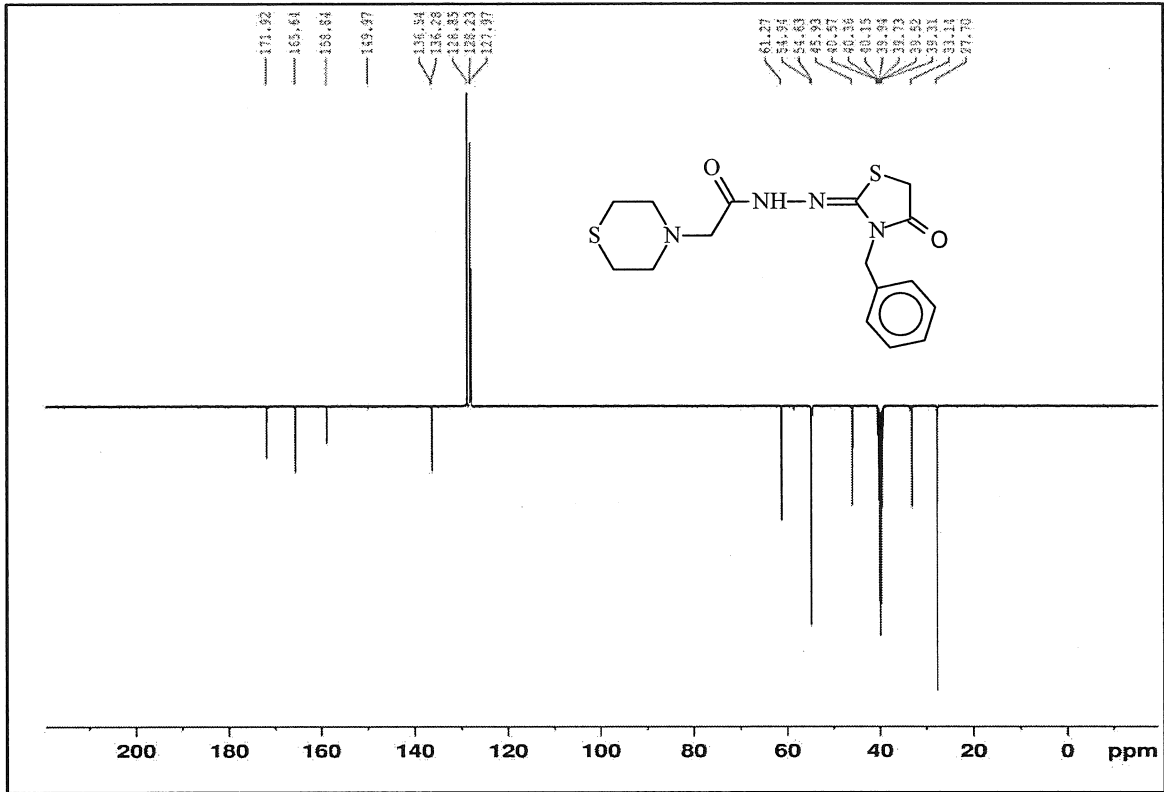


Ek Şekil 113. 127 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

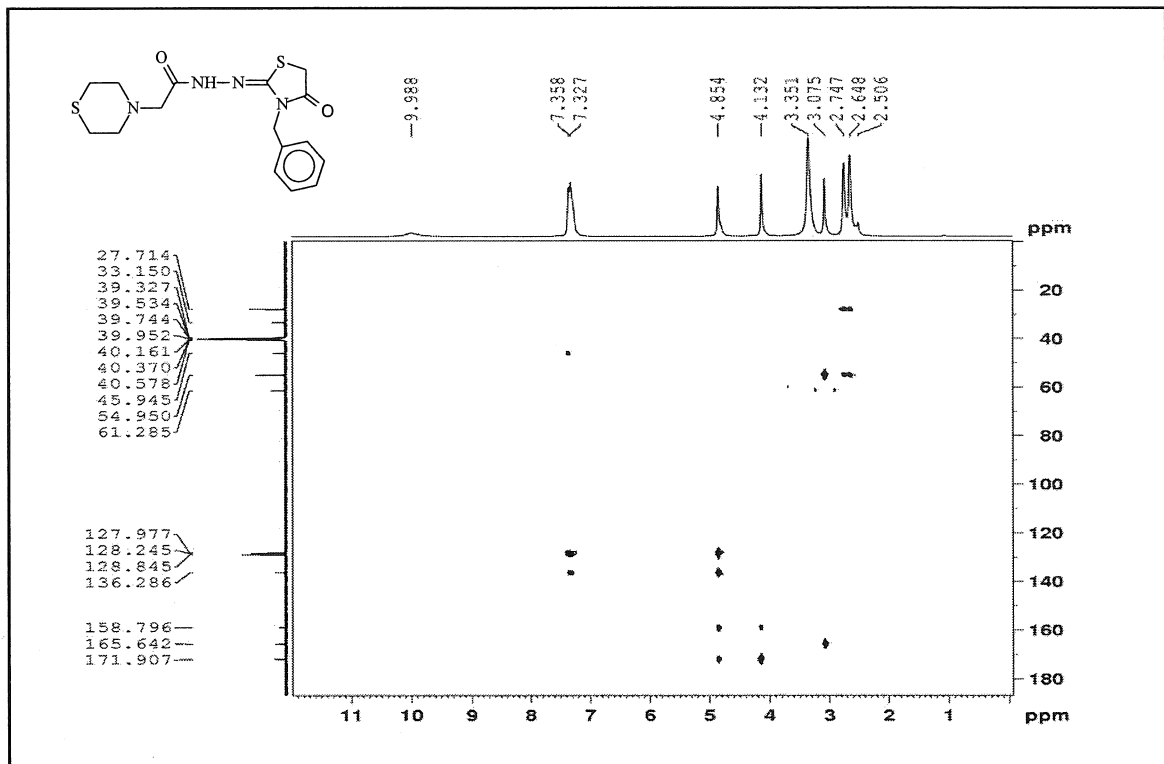


Ek Şekil 114. 127 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

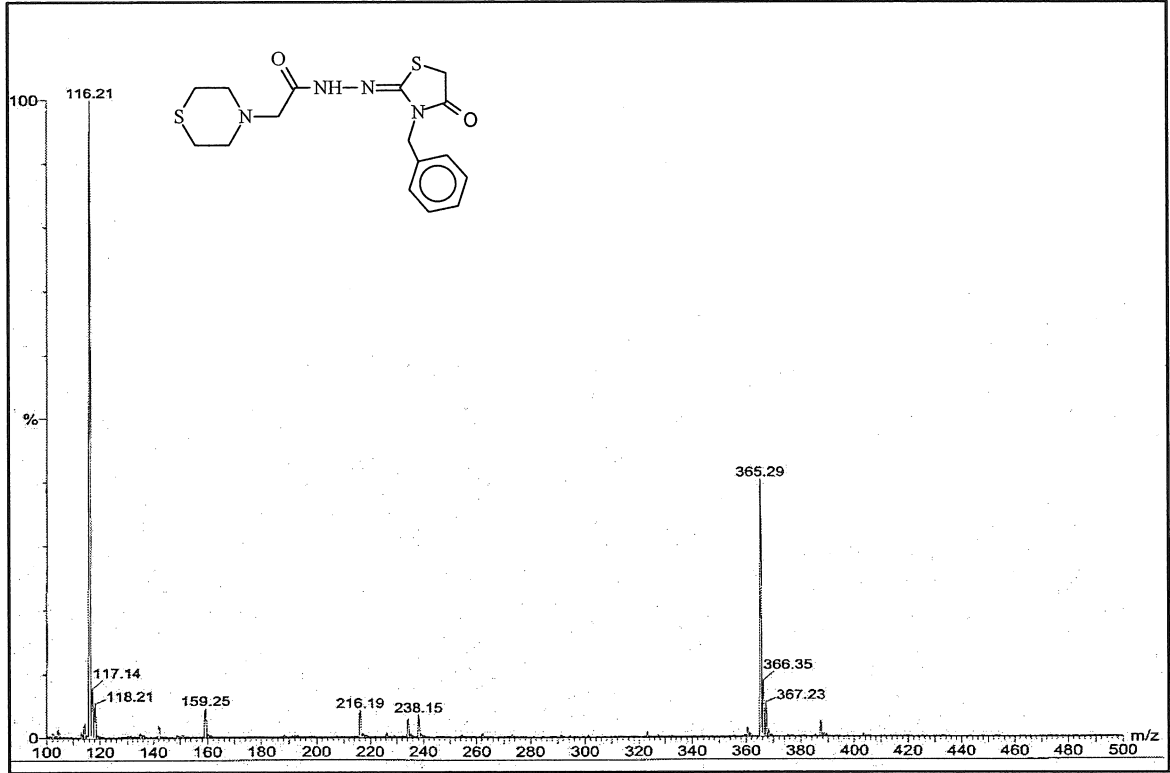
Ek Şekil 115.128 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 116. 128 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



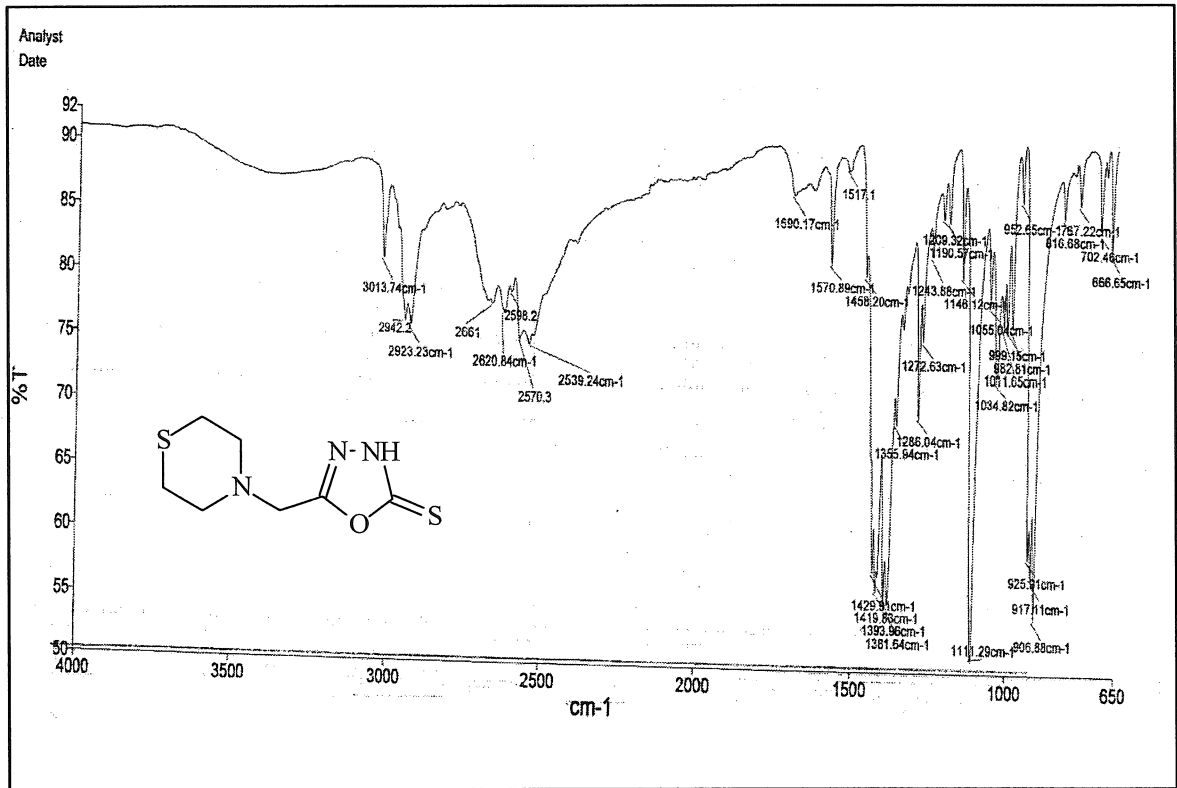
Ek Şekil 117. 128 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

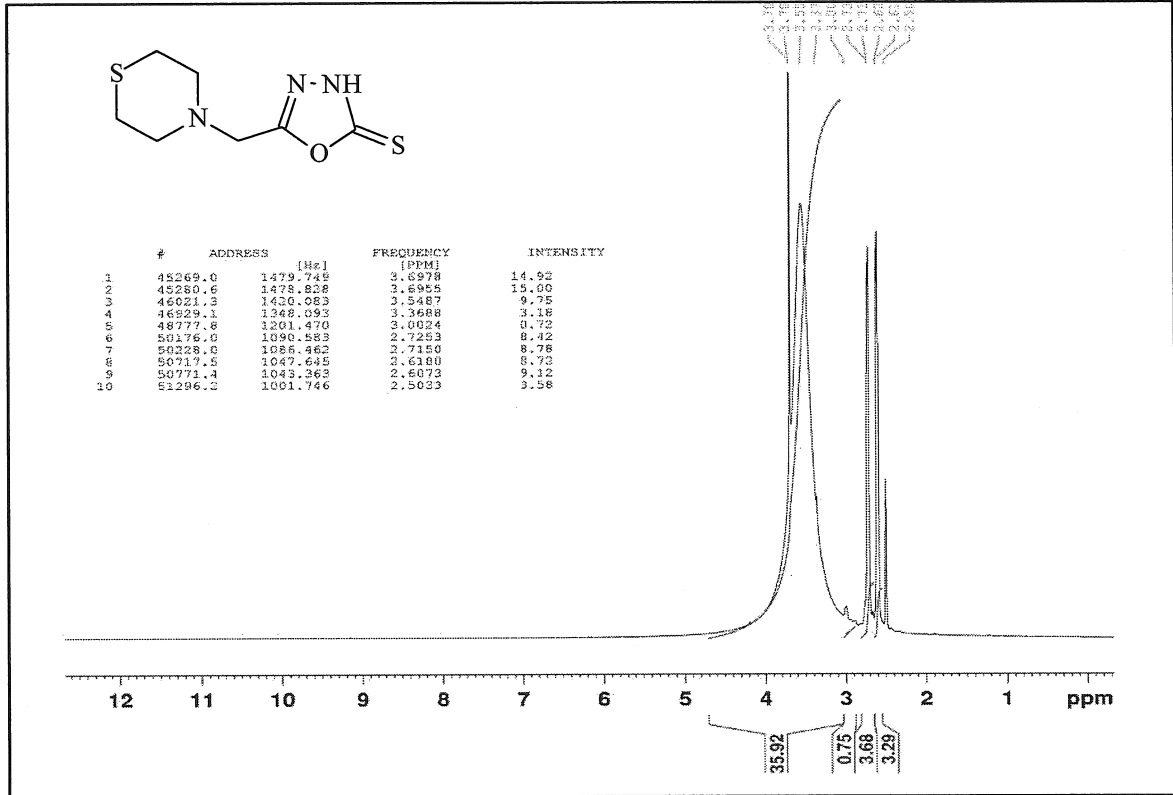


Ek Şekil 118. 128 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

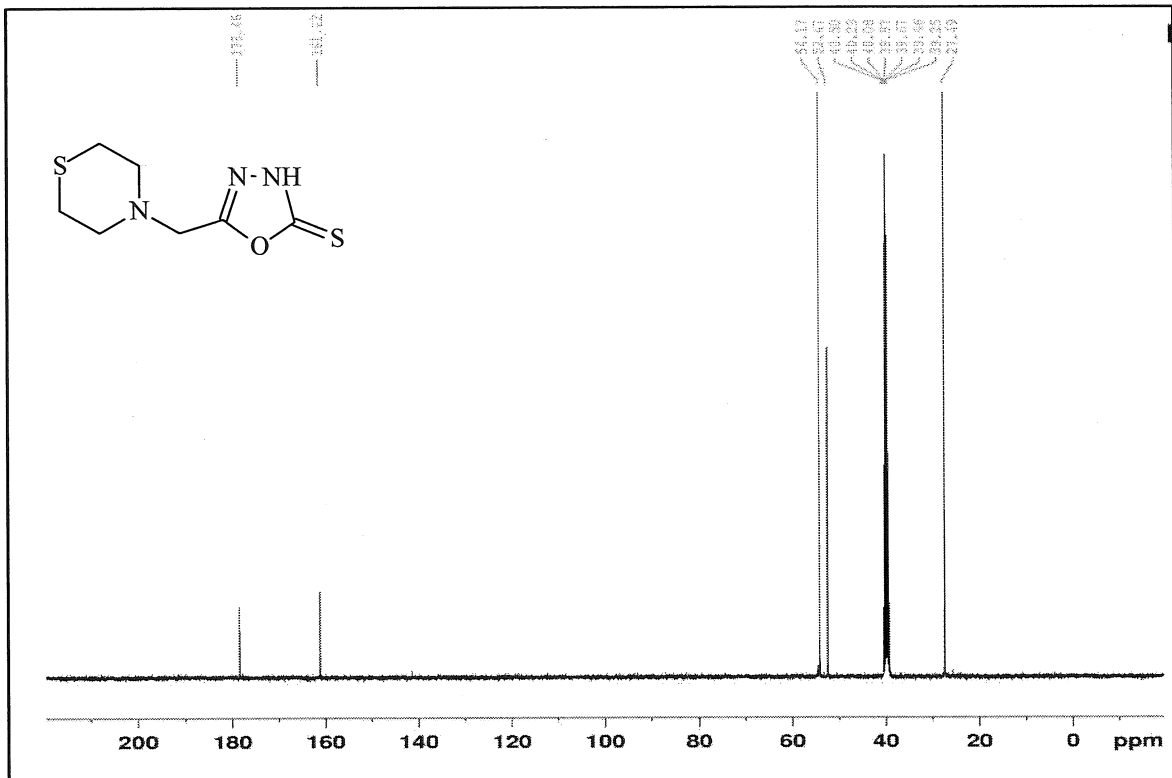


Ek Şekil 119. 128 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

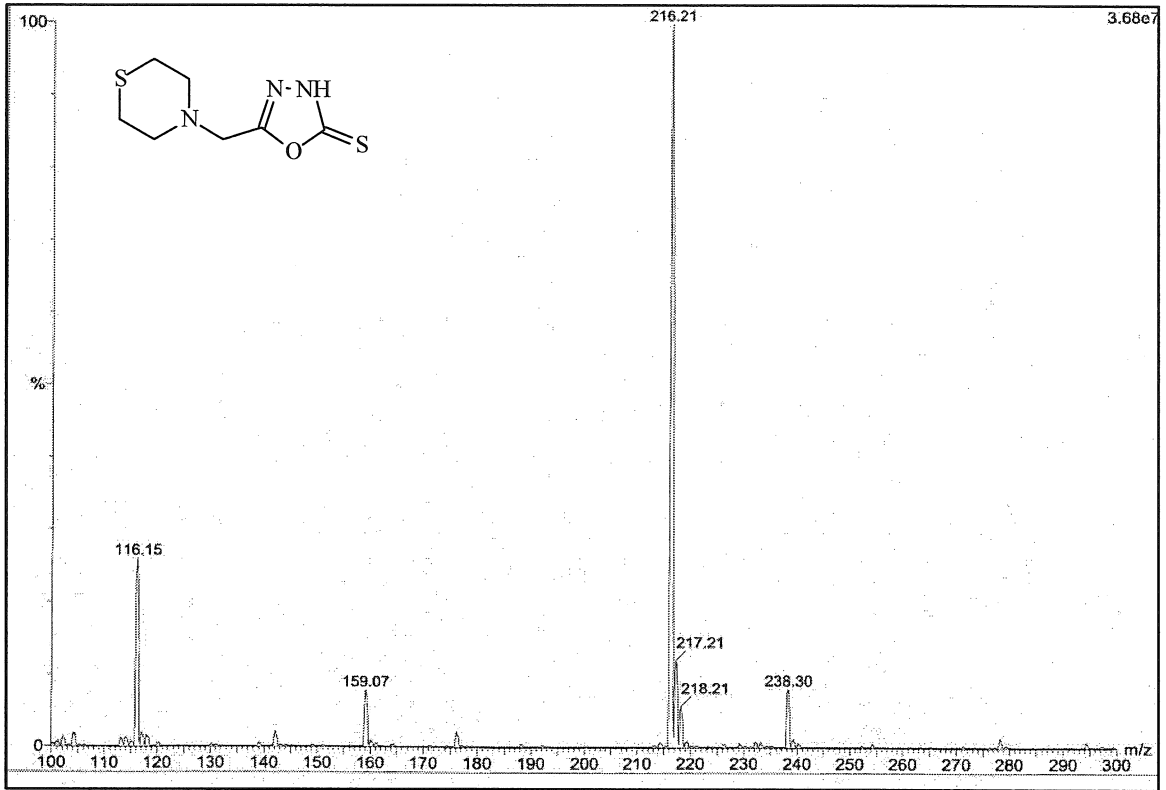
Ek Şekil 120.129 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



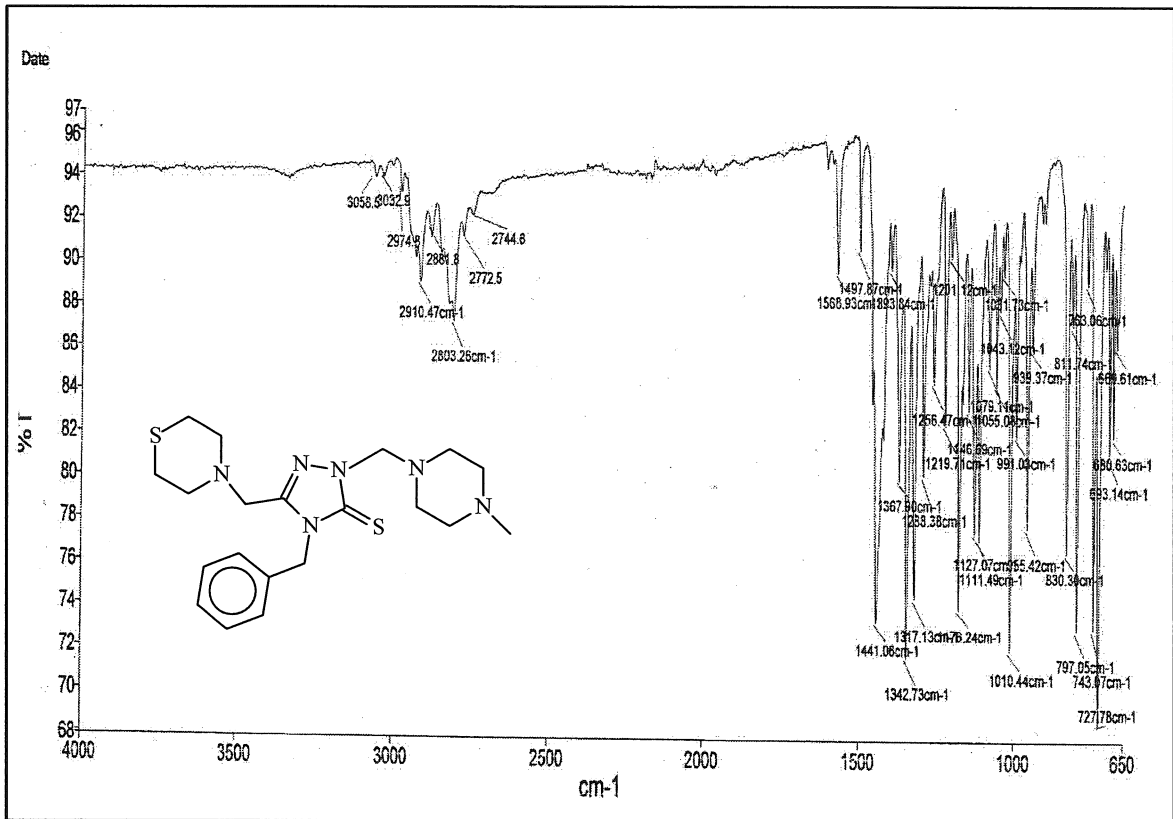
Ek Şekil 121.129 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

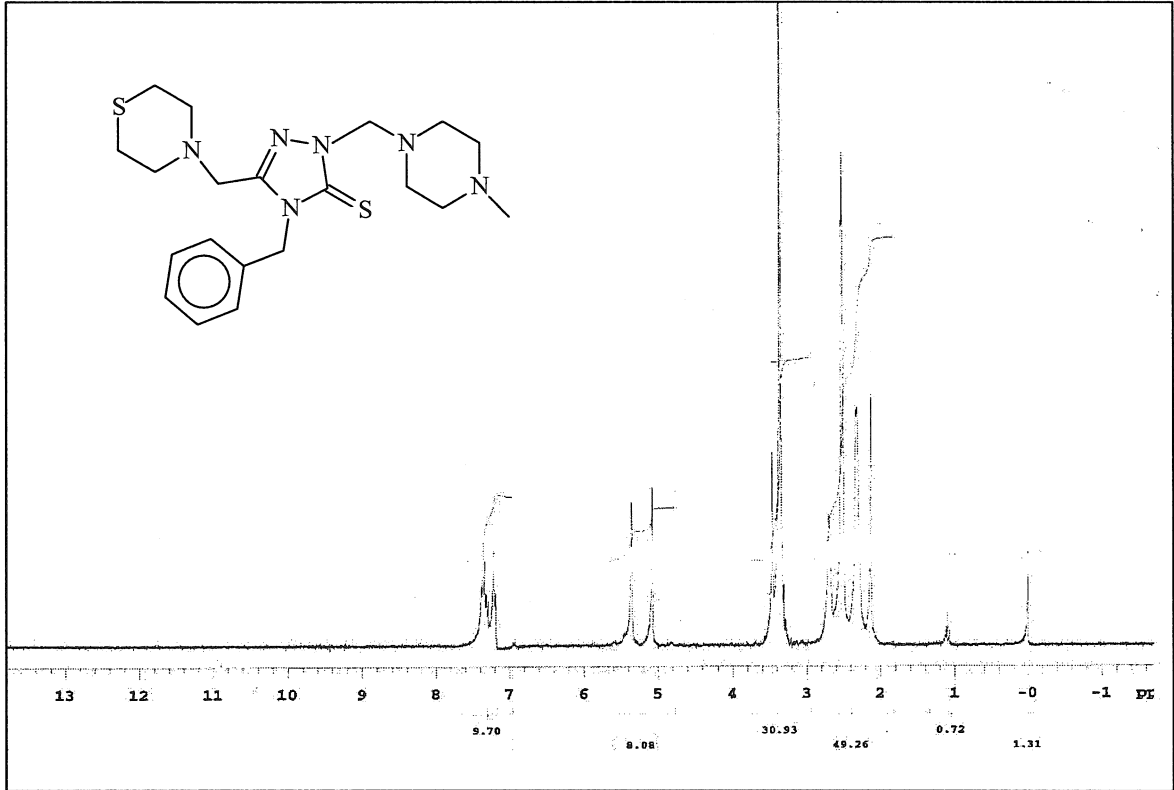


Ek Şekil 122. 129 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

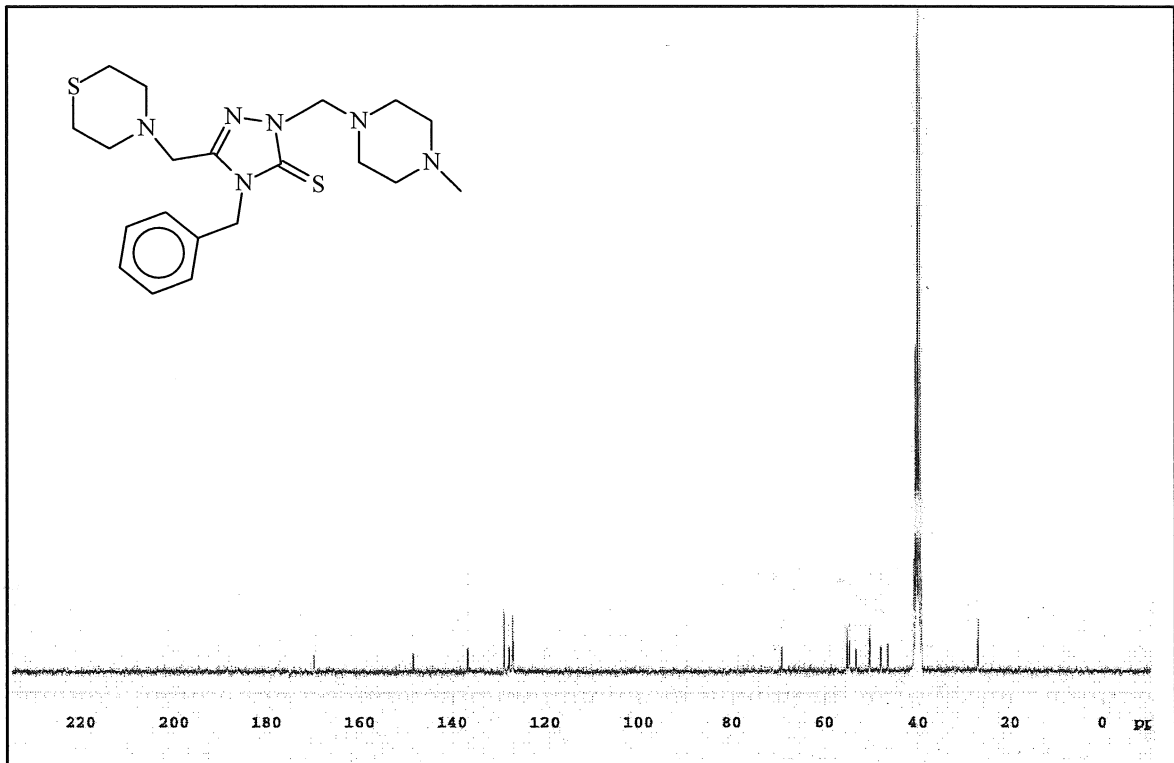


Ek Şekil 123. 129 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

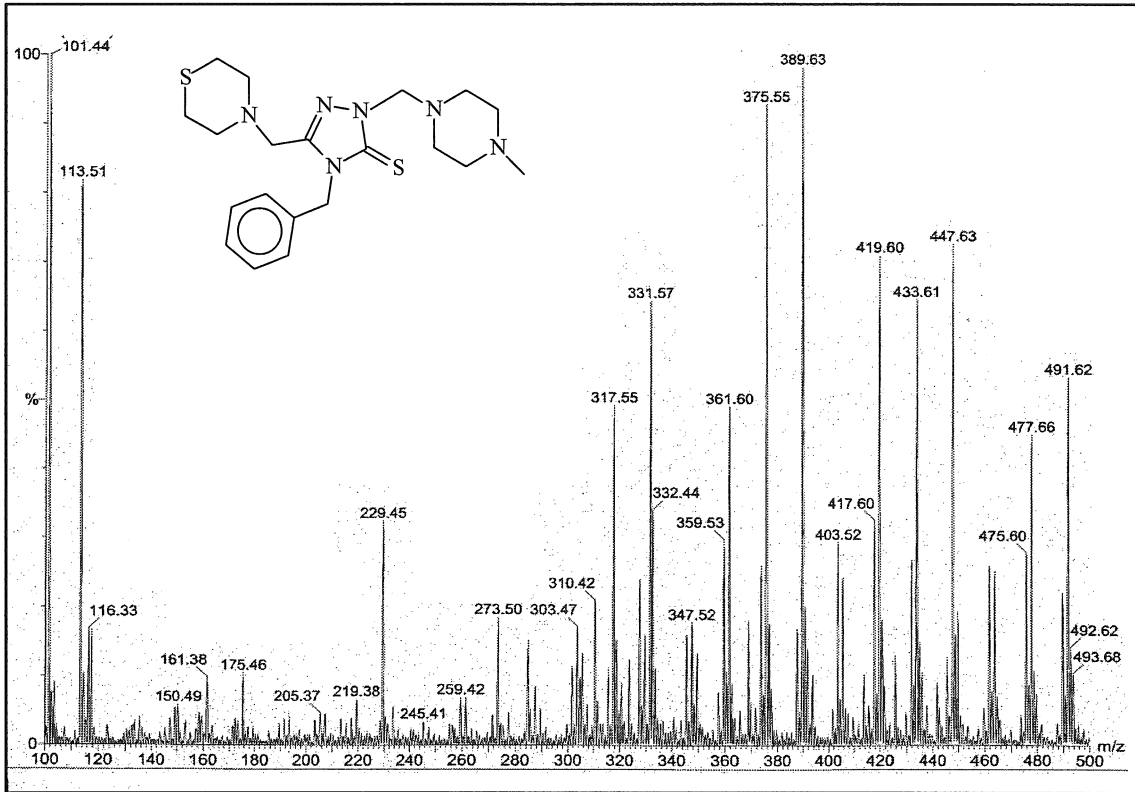
Ek Şekil 124. 130 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



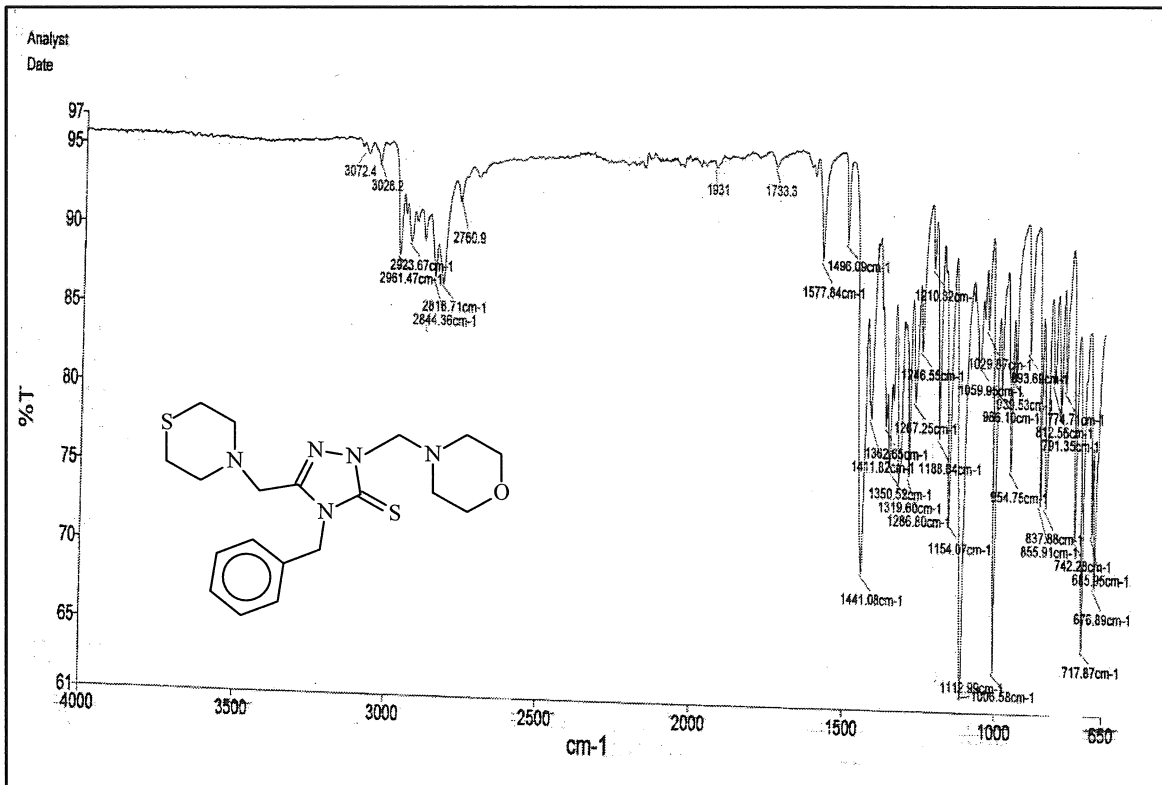
Ek Şekil 125.130 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

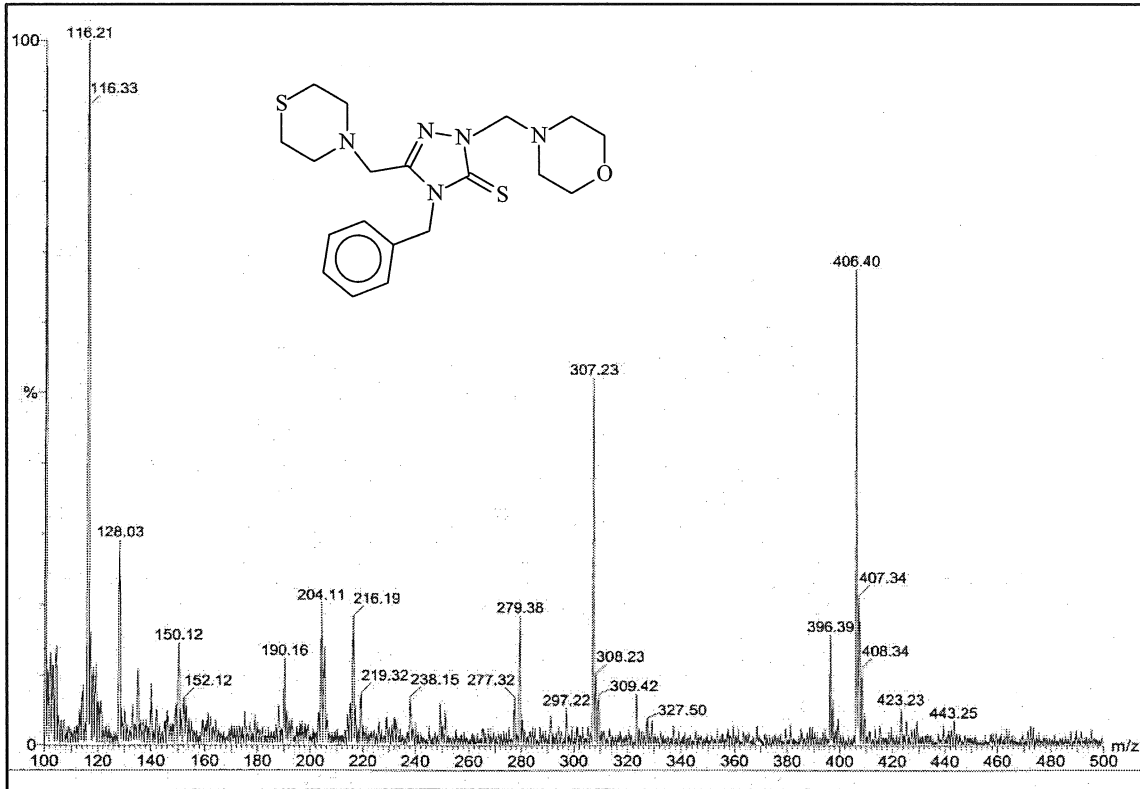


Ek Şekil 126. 130 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

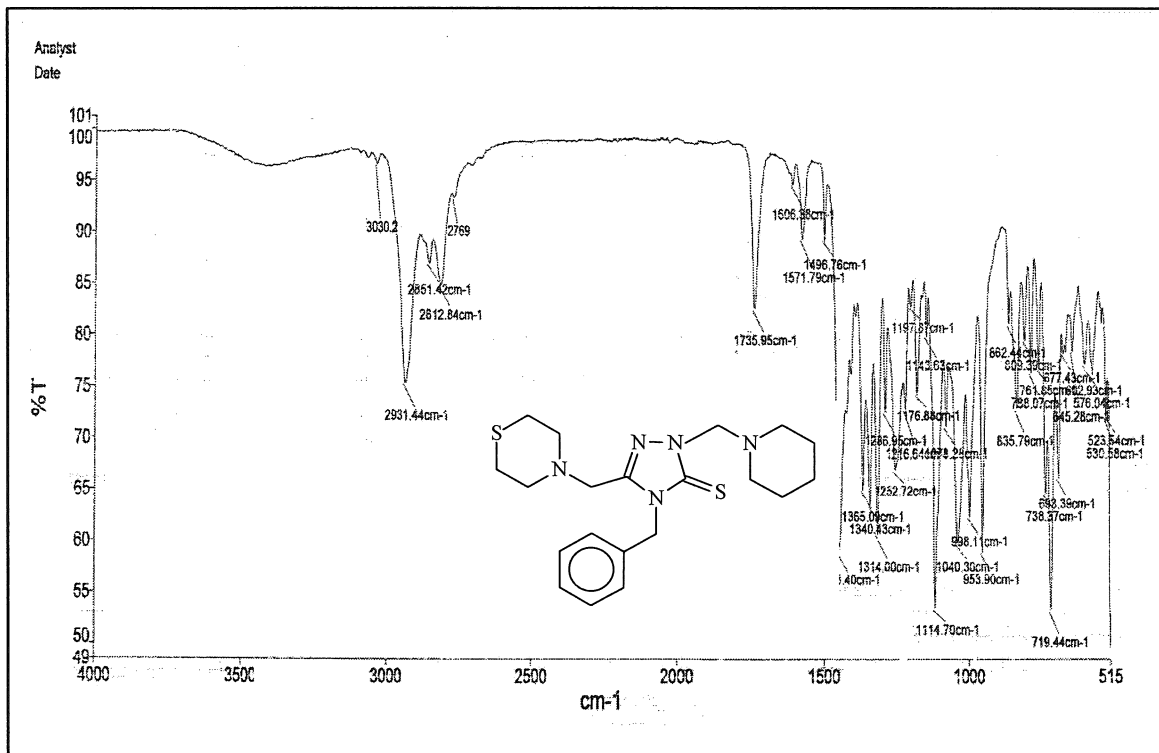


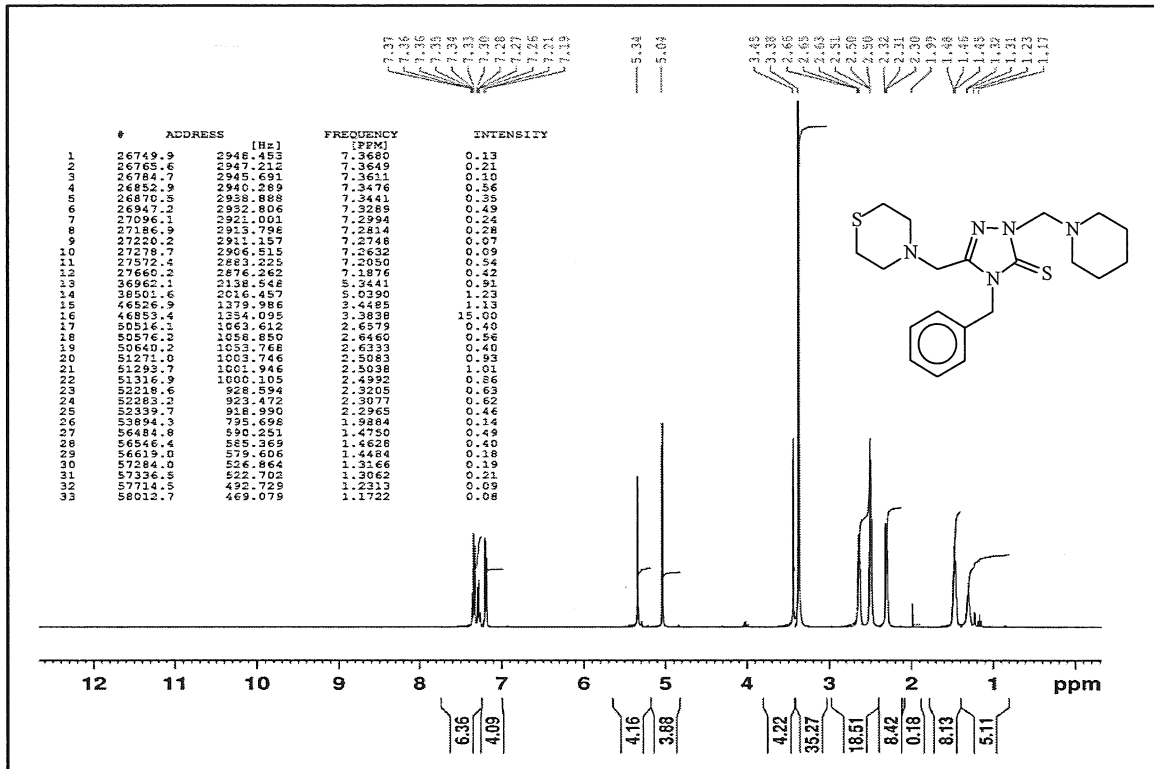
Ek Şekil 127. 130 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 128.131 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)

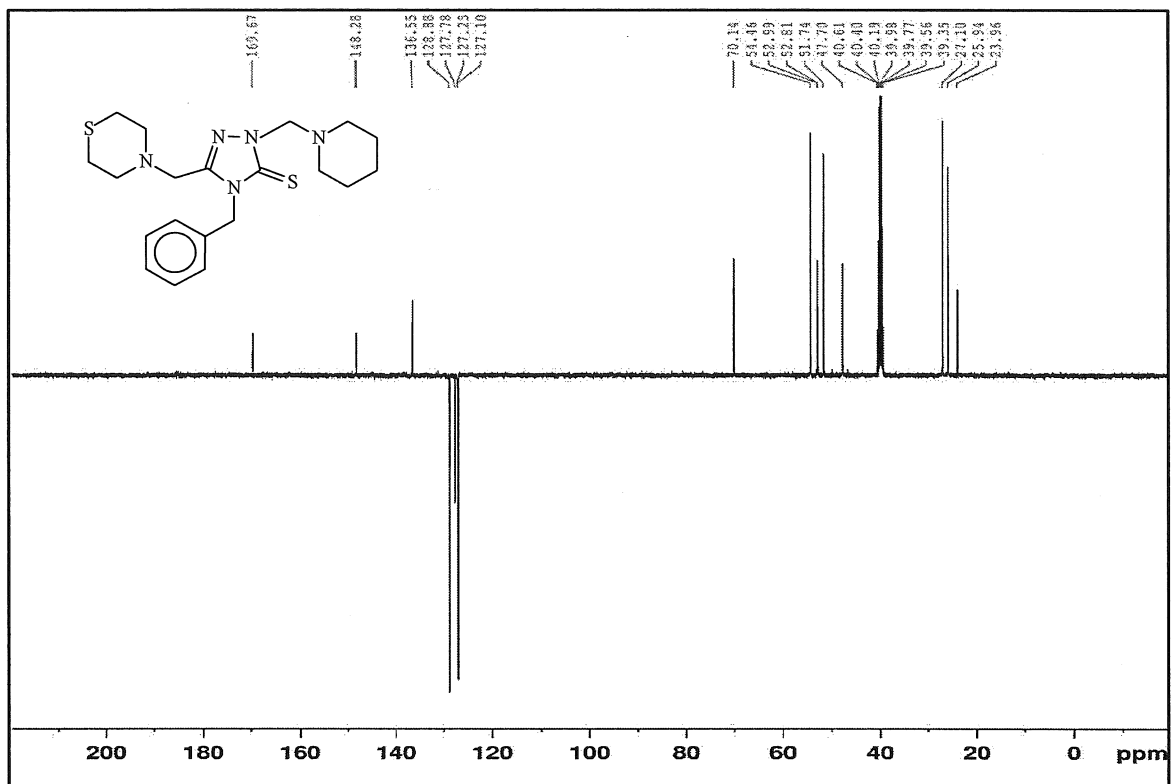


Ek Şekil 131. 131 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

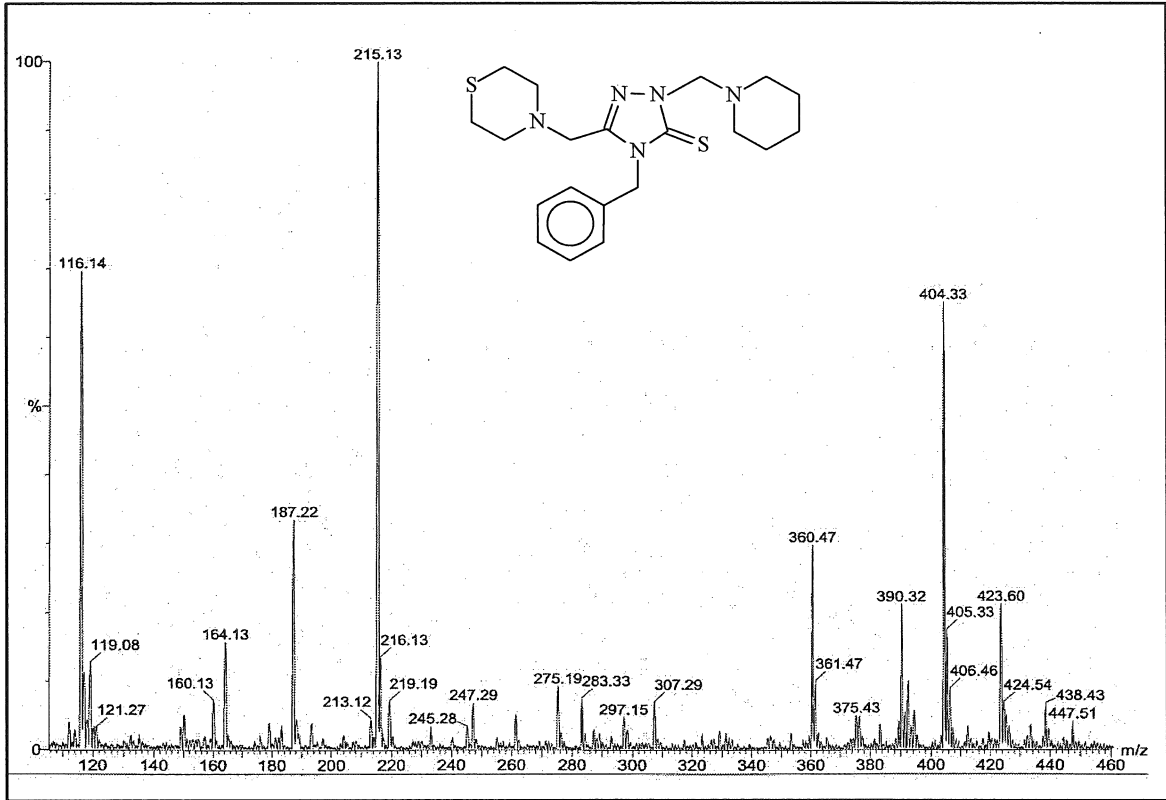
Ek Şekil 132. 132 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



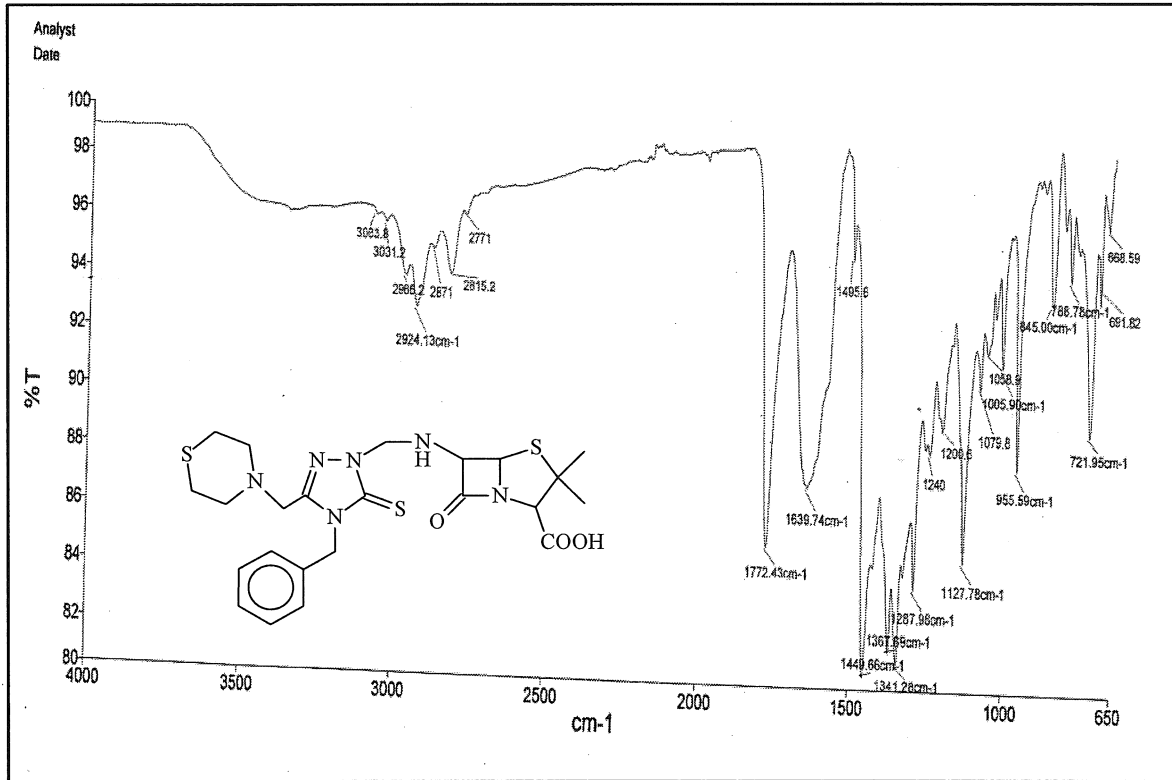
Ek Şekil 133. 132 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

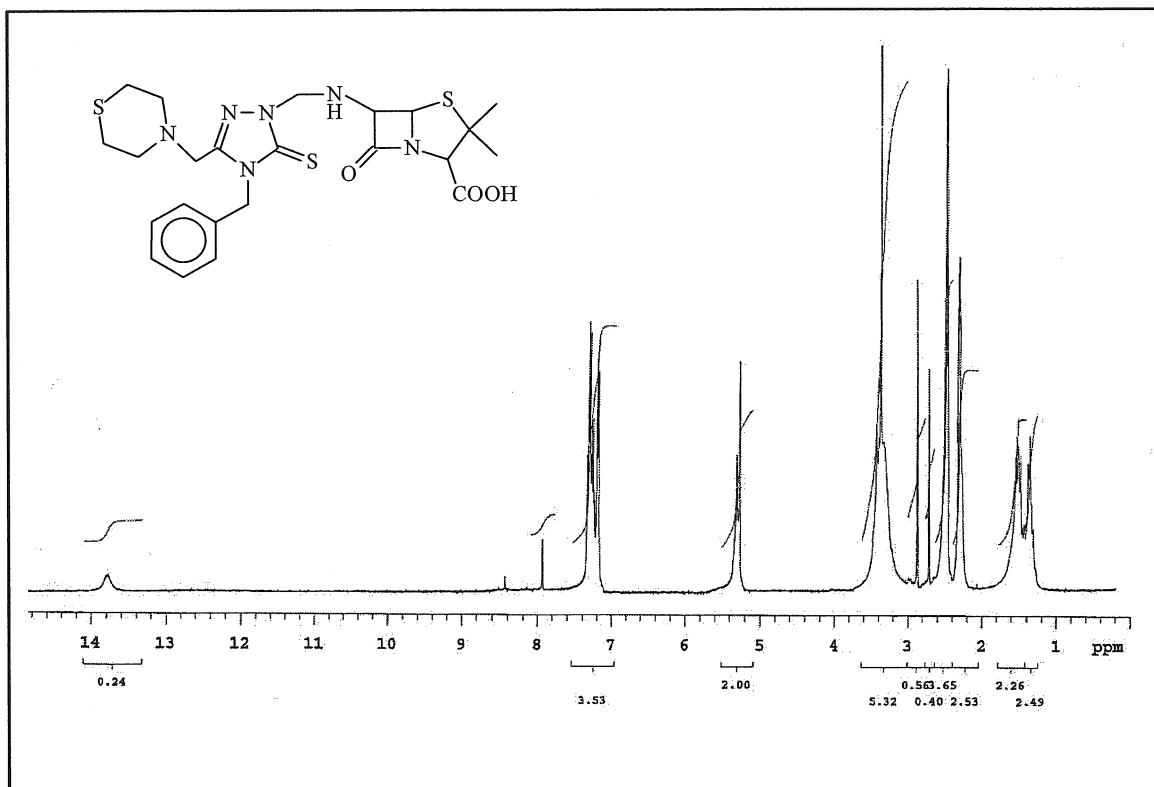


Ek Şekil 134. 132 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

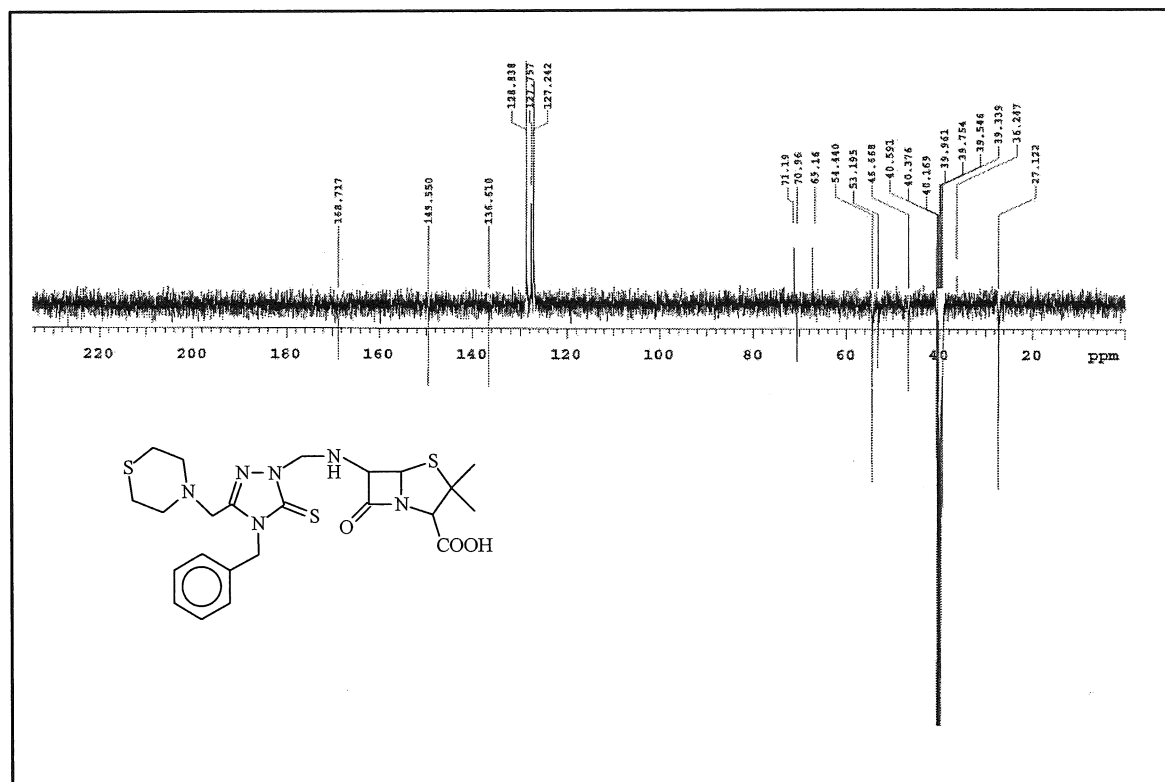


Ek Şekil 135. 132 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

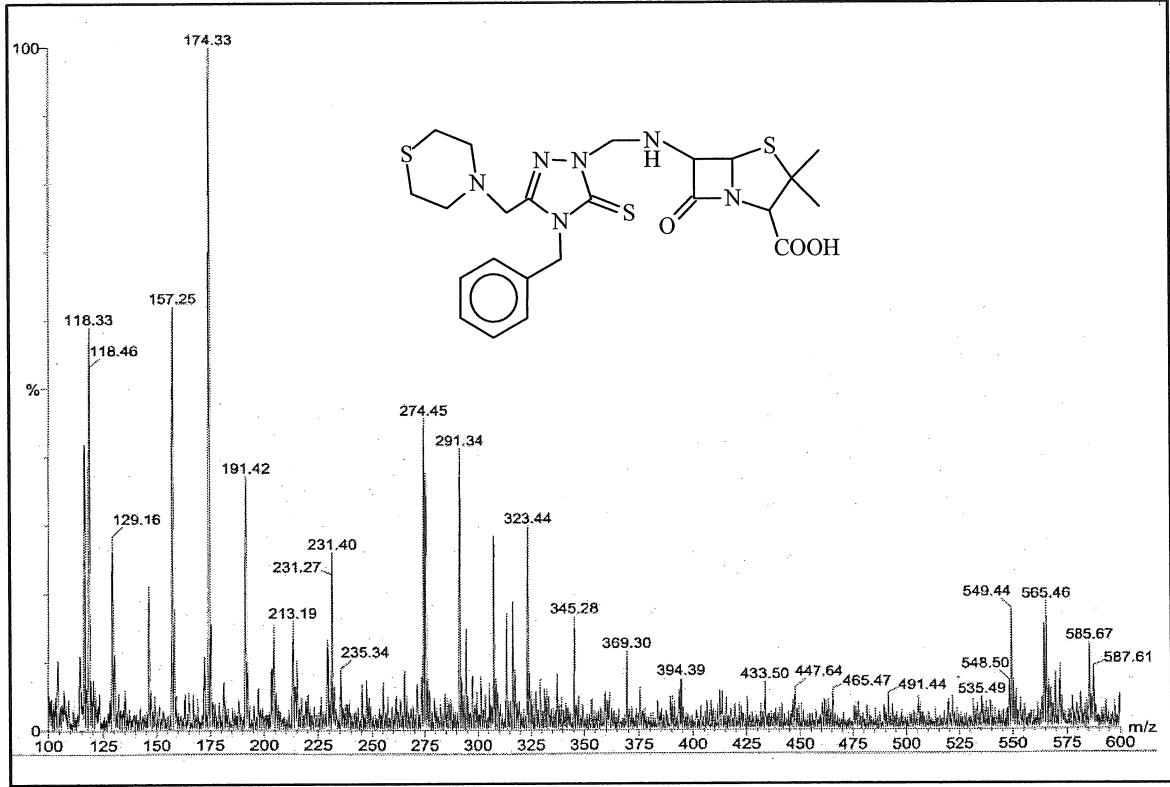
Ek Şekil 136.133 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (KBR, ν , cm⁻¹)



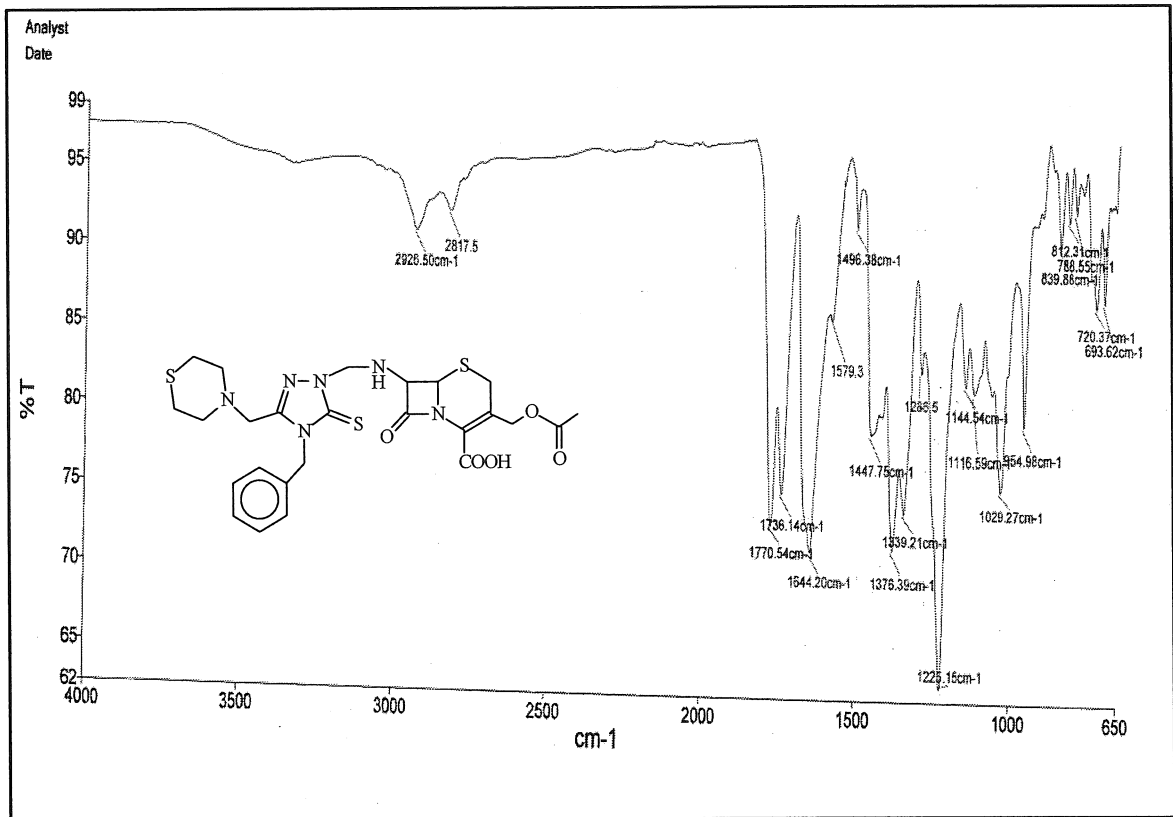
Ek Şekil 137.133 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

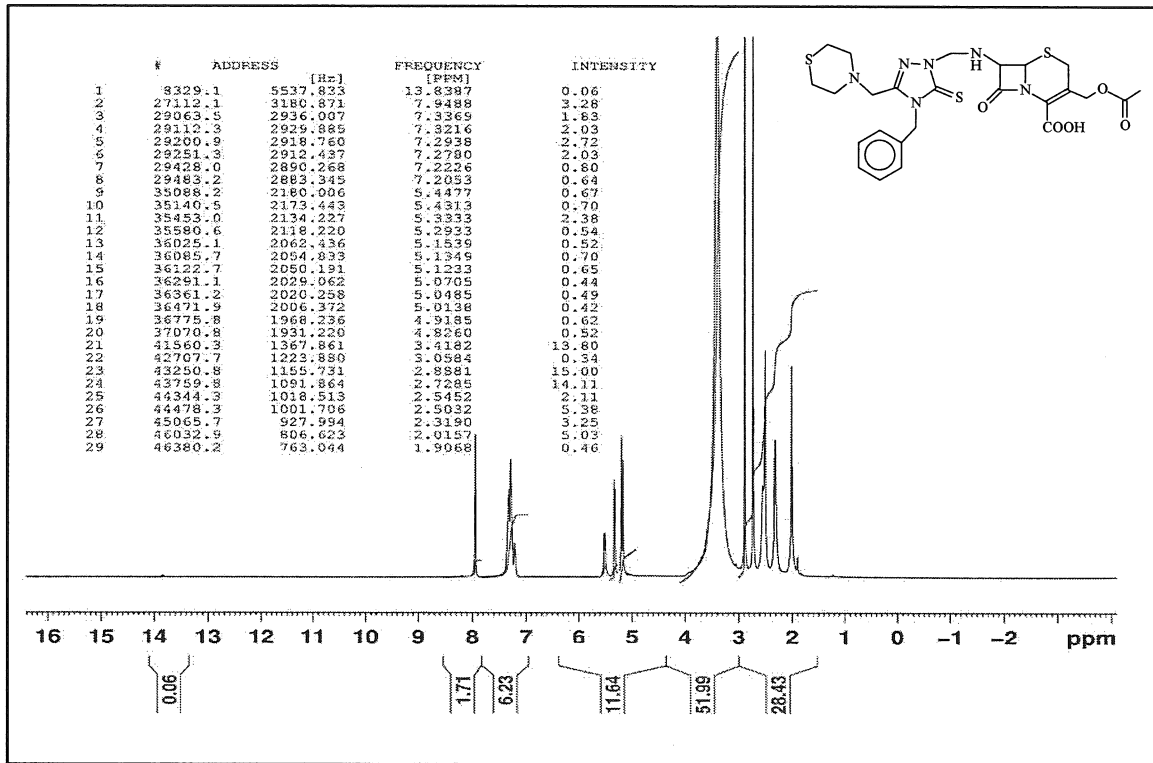


Ek Şekil 138. 133 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

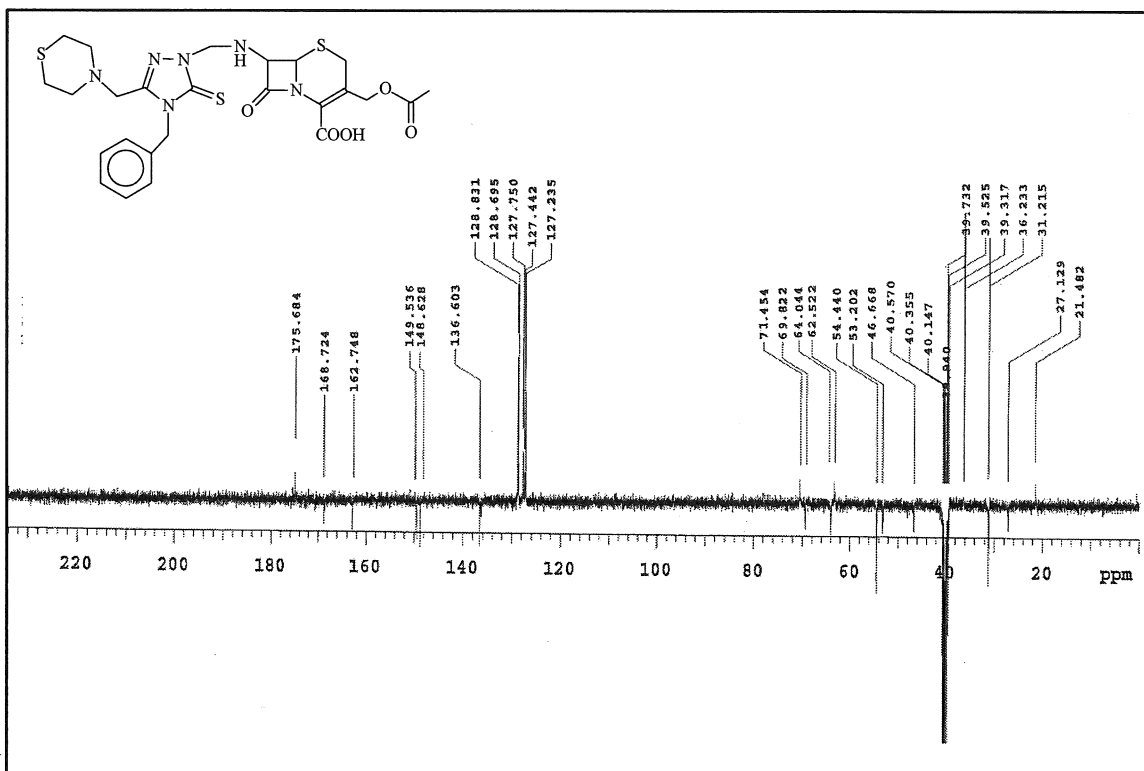


Ek Şekil 139. 133 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

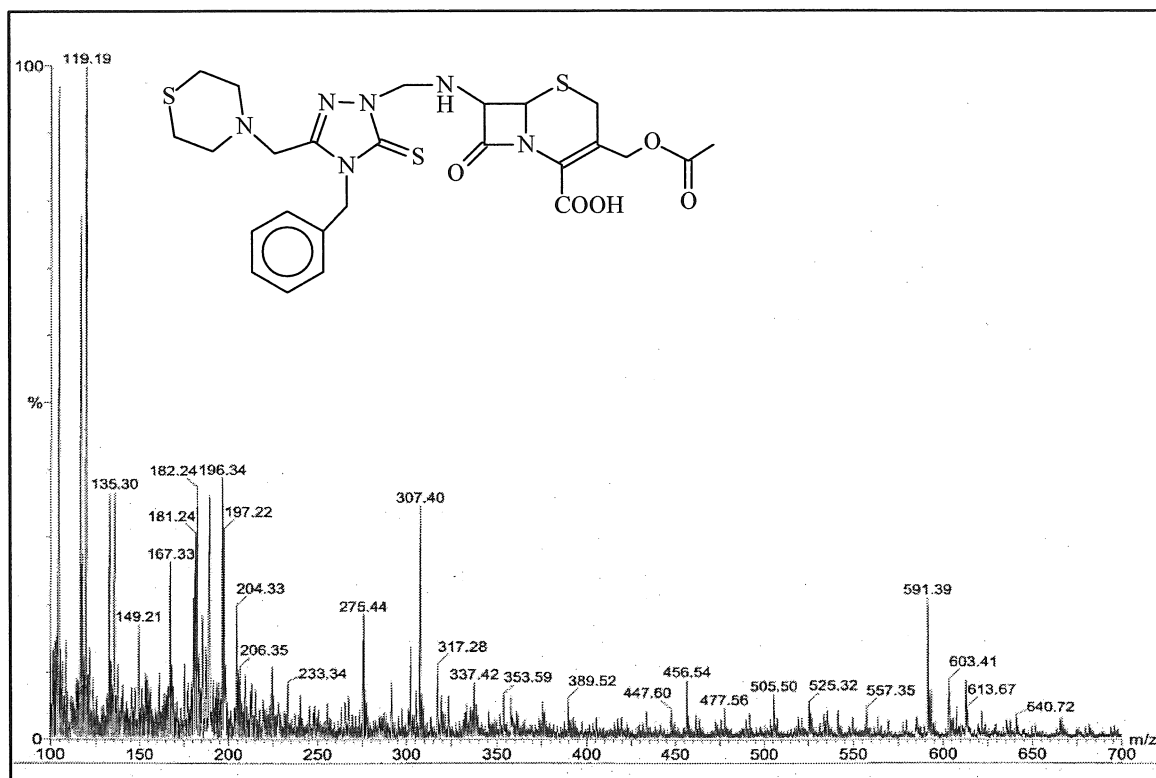
Ek Şekil 140.134 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



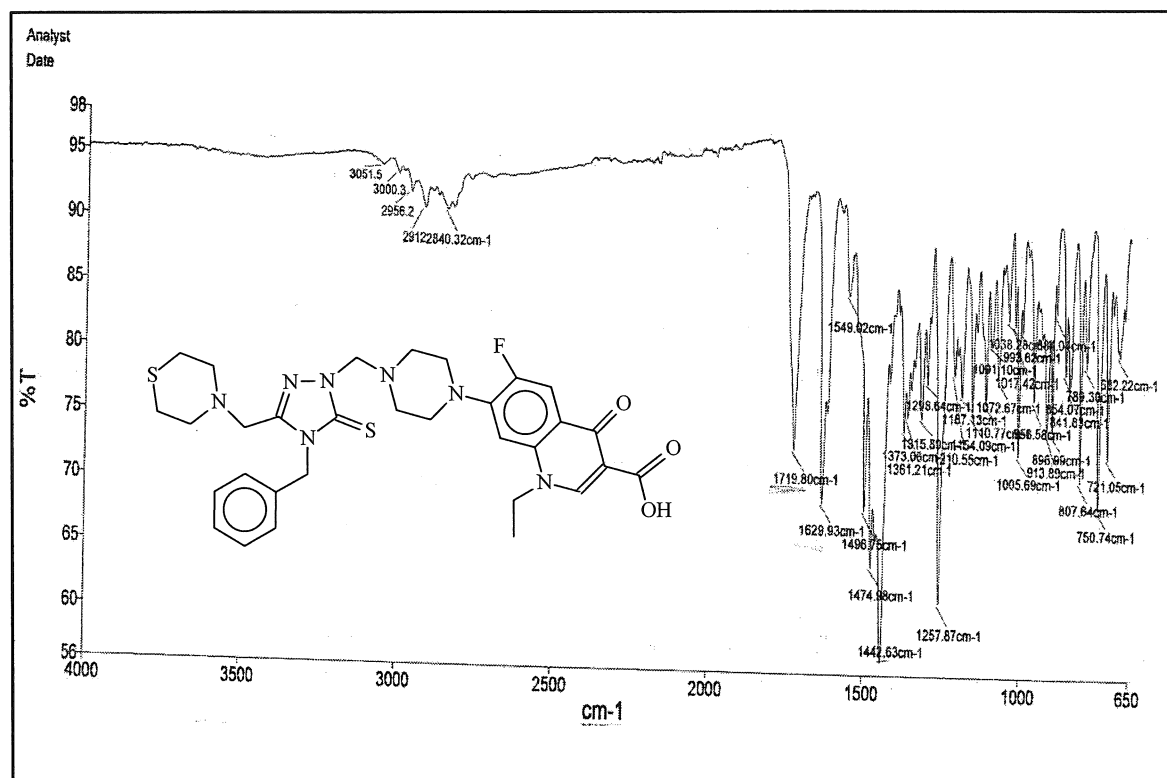
Ek Şekil 141. 134 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

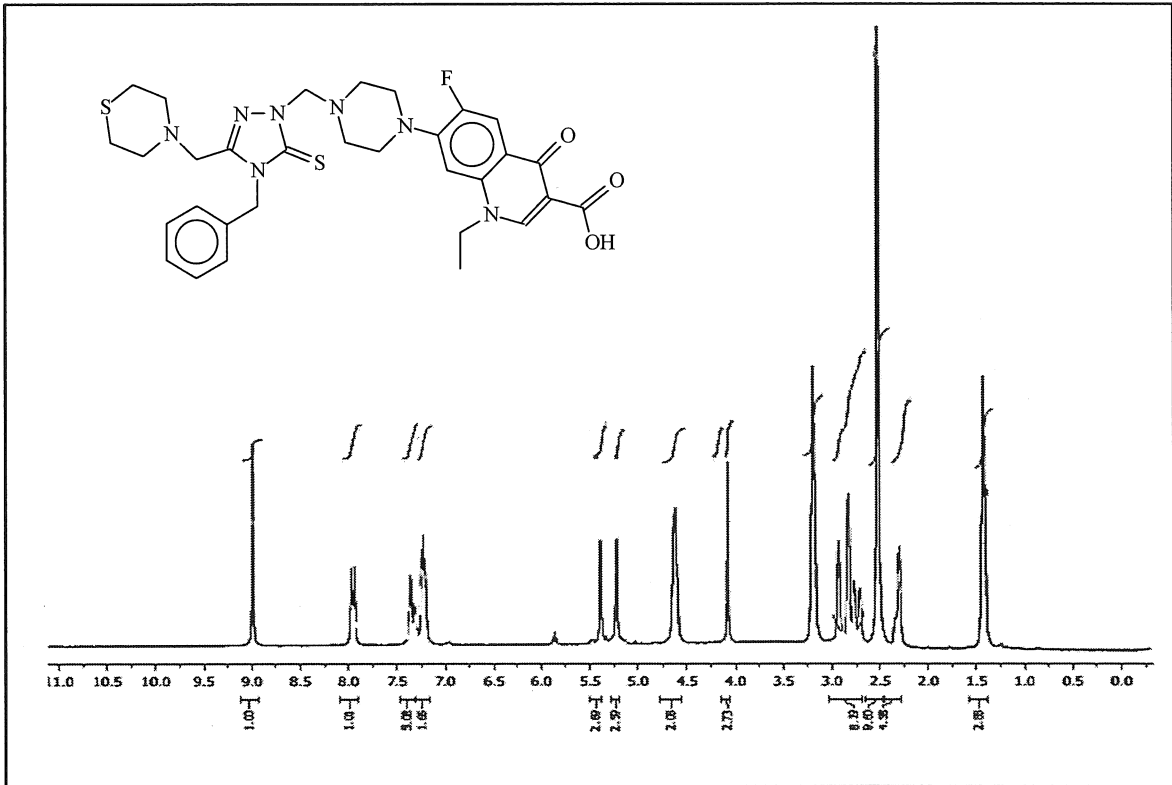


Ek Şekil 142. 134 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

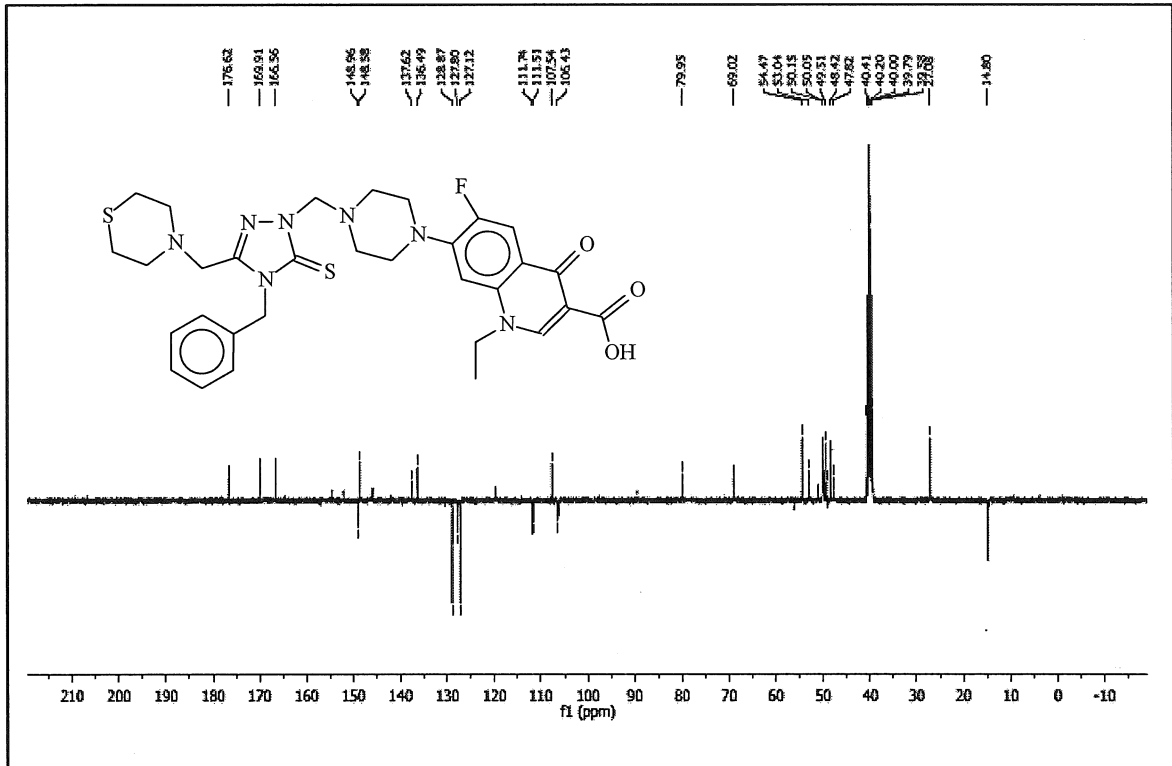


Ek Şekil 143. 134 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

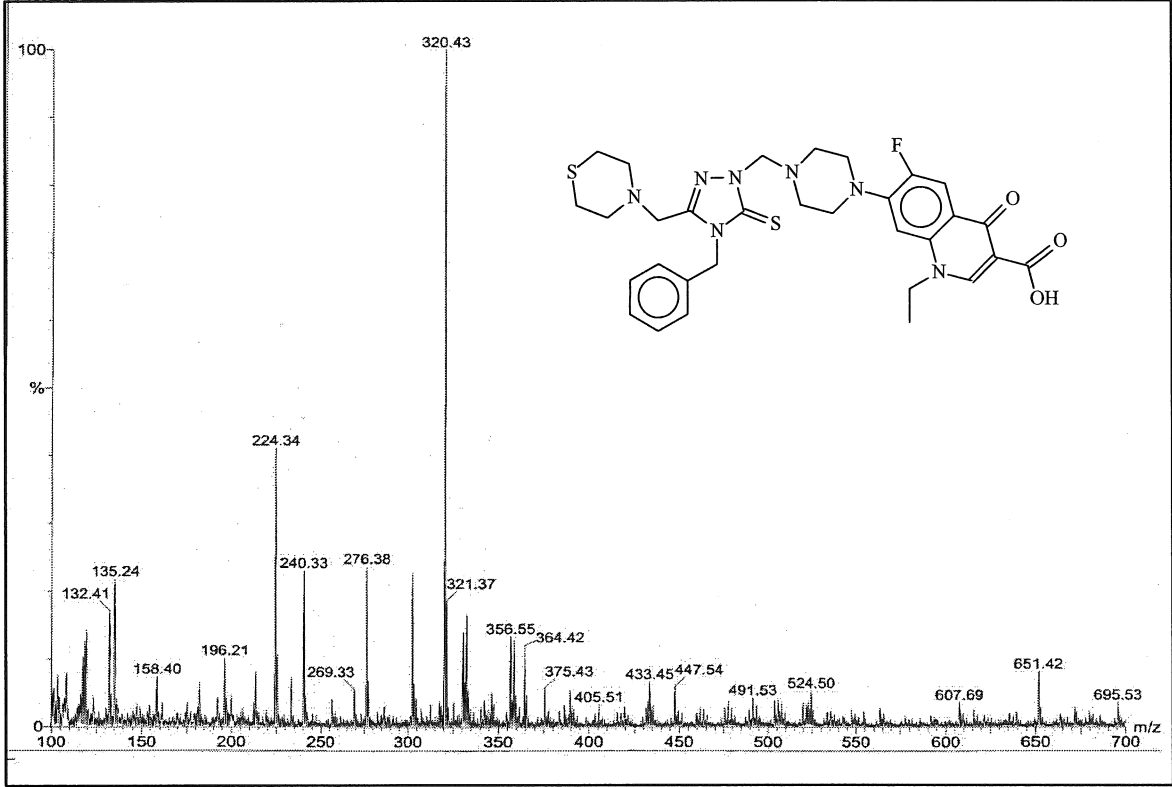
Ek Şekil 144.135 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



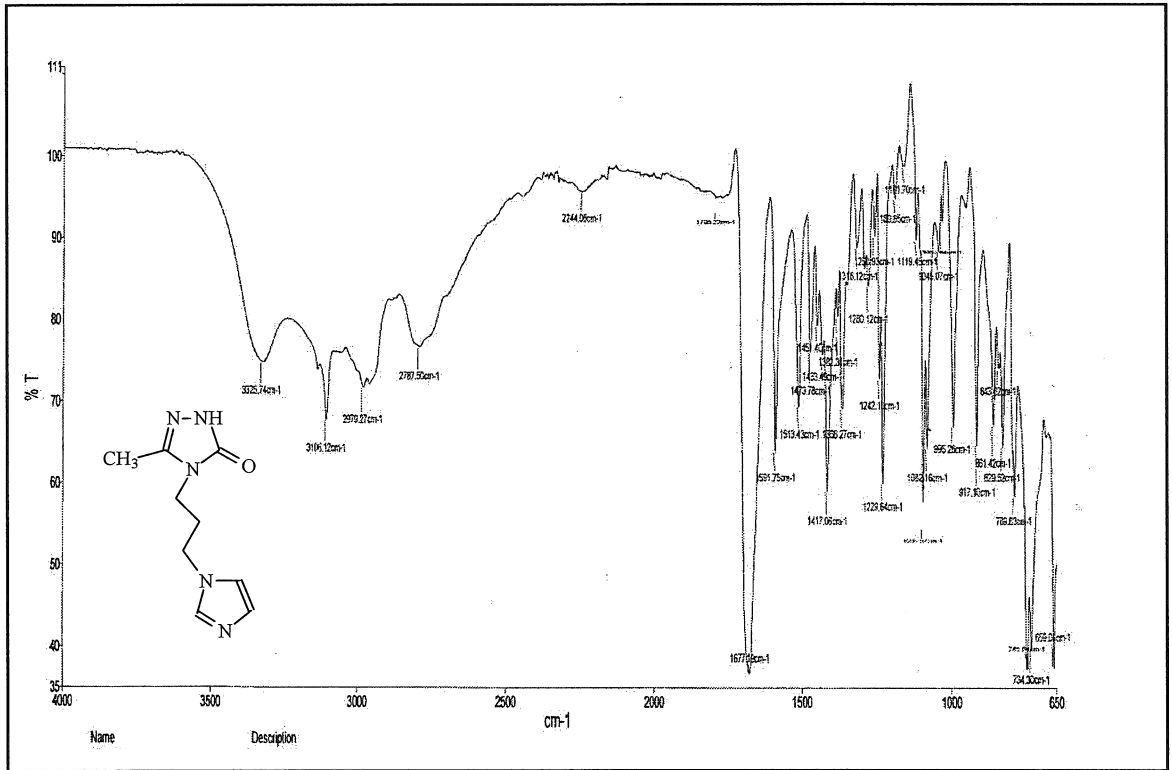
Ek Şekil 145. 135 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

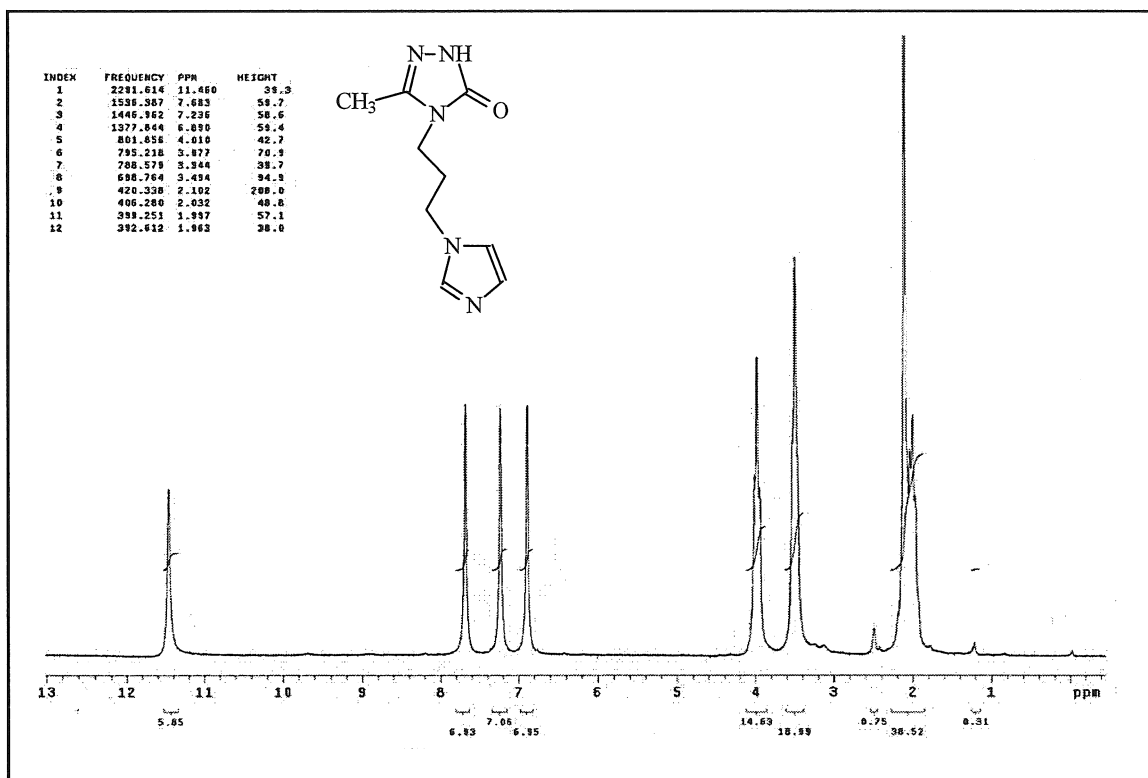


Ek Şekil 146. 135 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

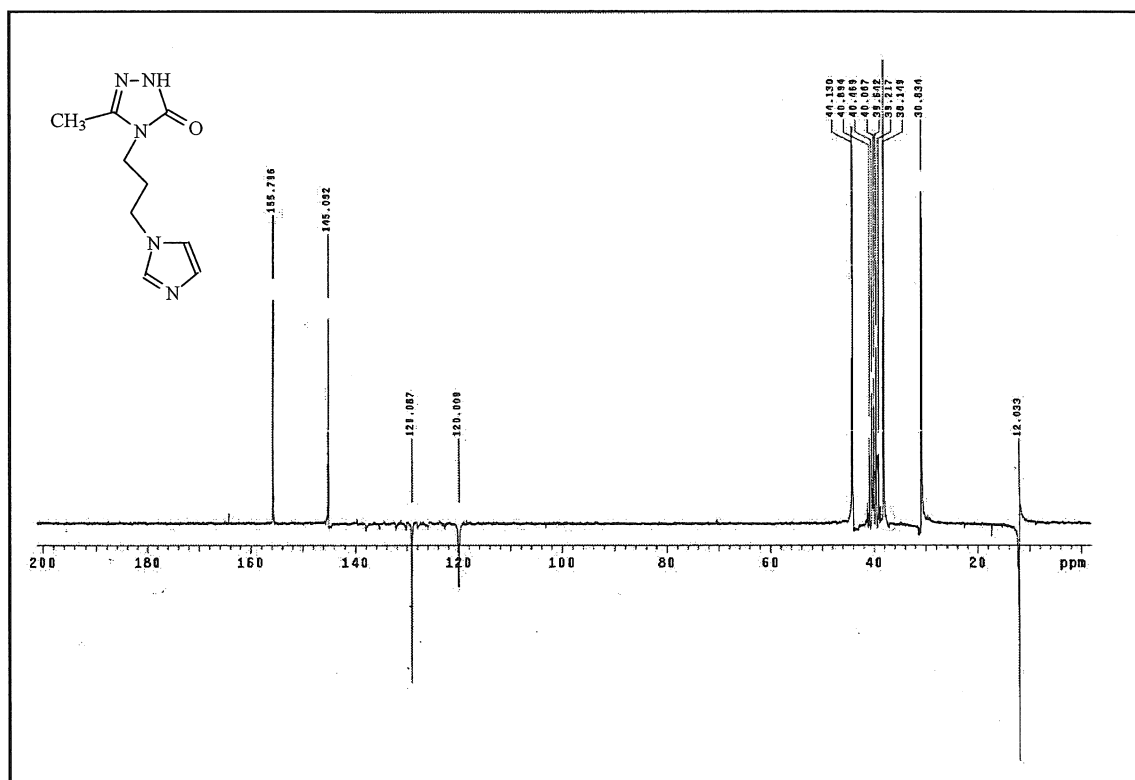


Ek Şekil 147. 135 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

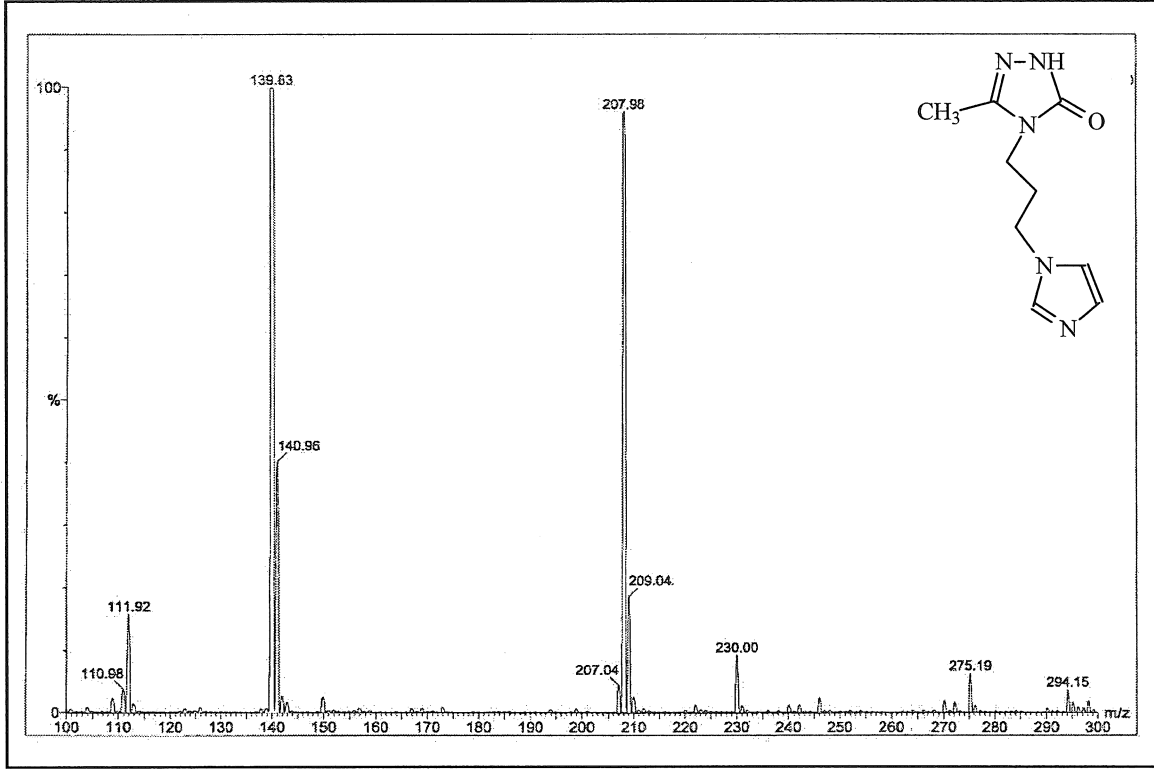
Ek Şekil 148. 142 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



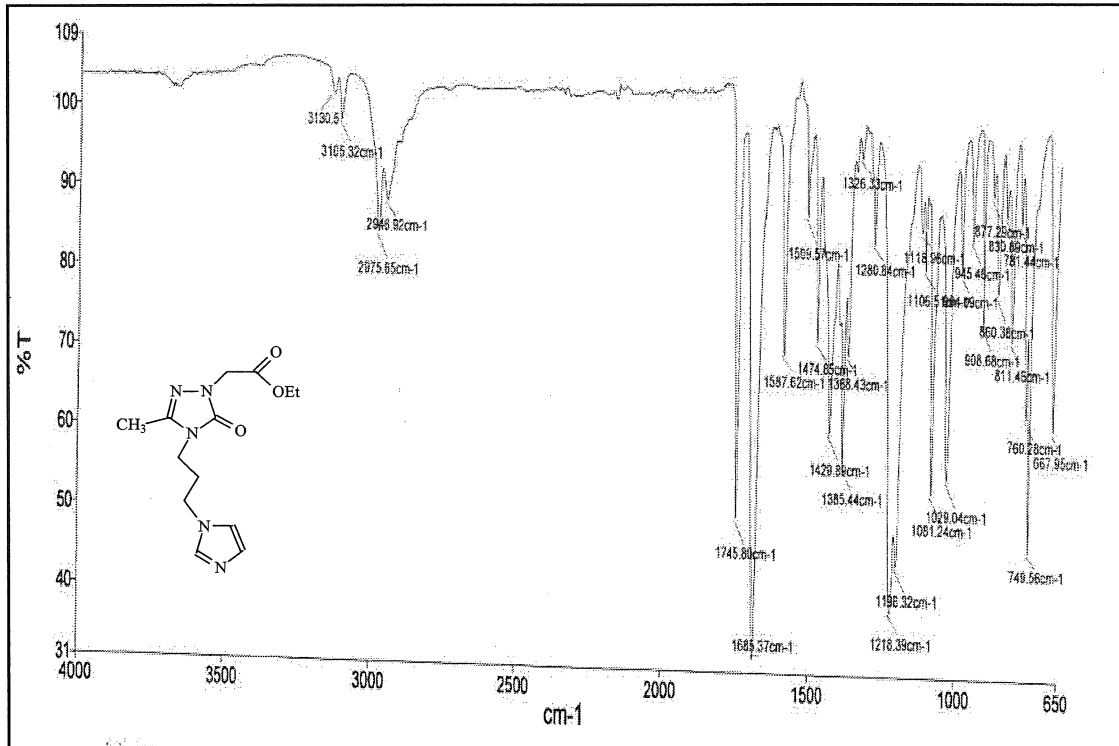
Ek Şekil 149. 142 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

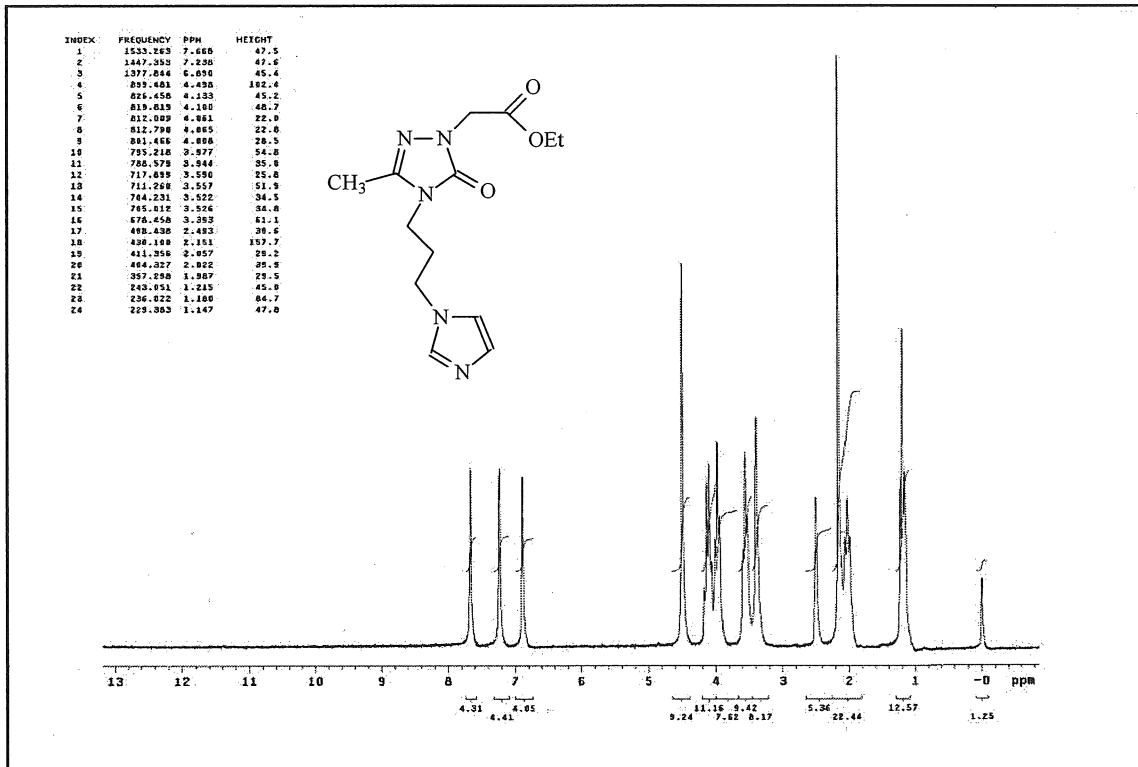


Ek Şekil 150. 142 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

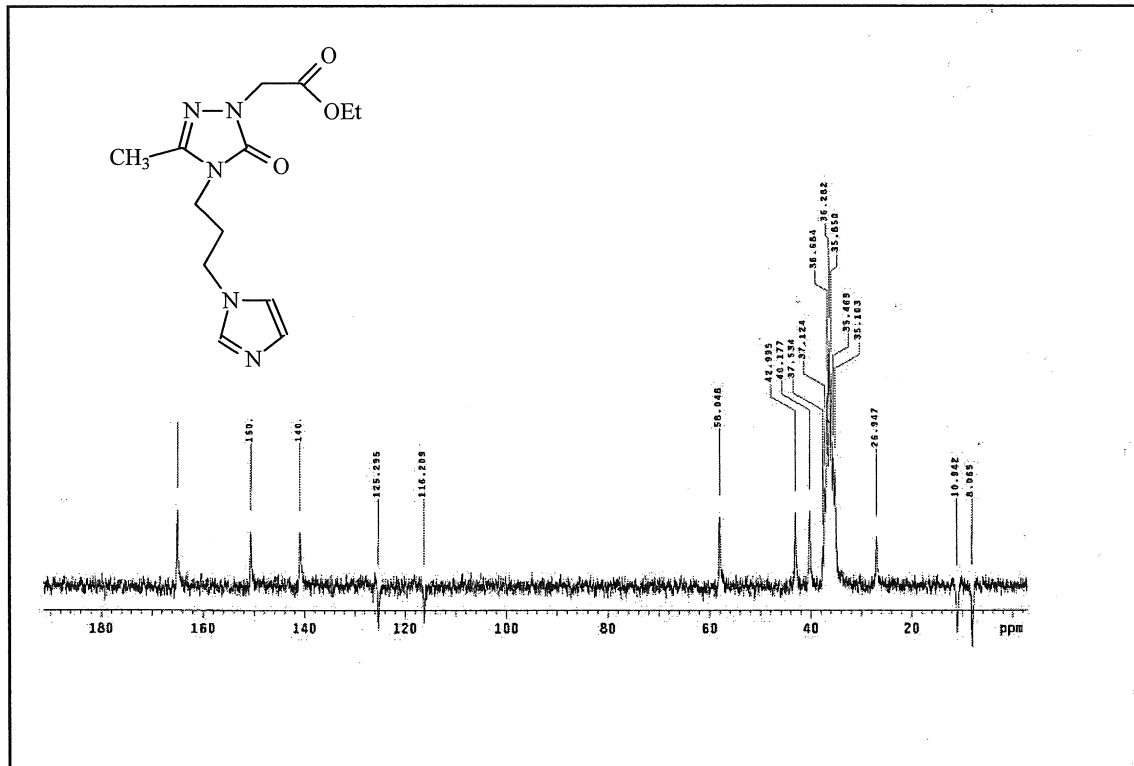


Ek Şekil 151. 142 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

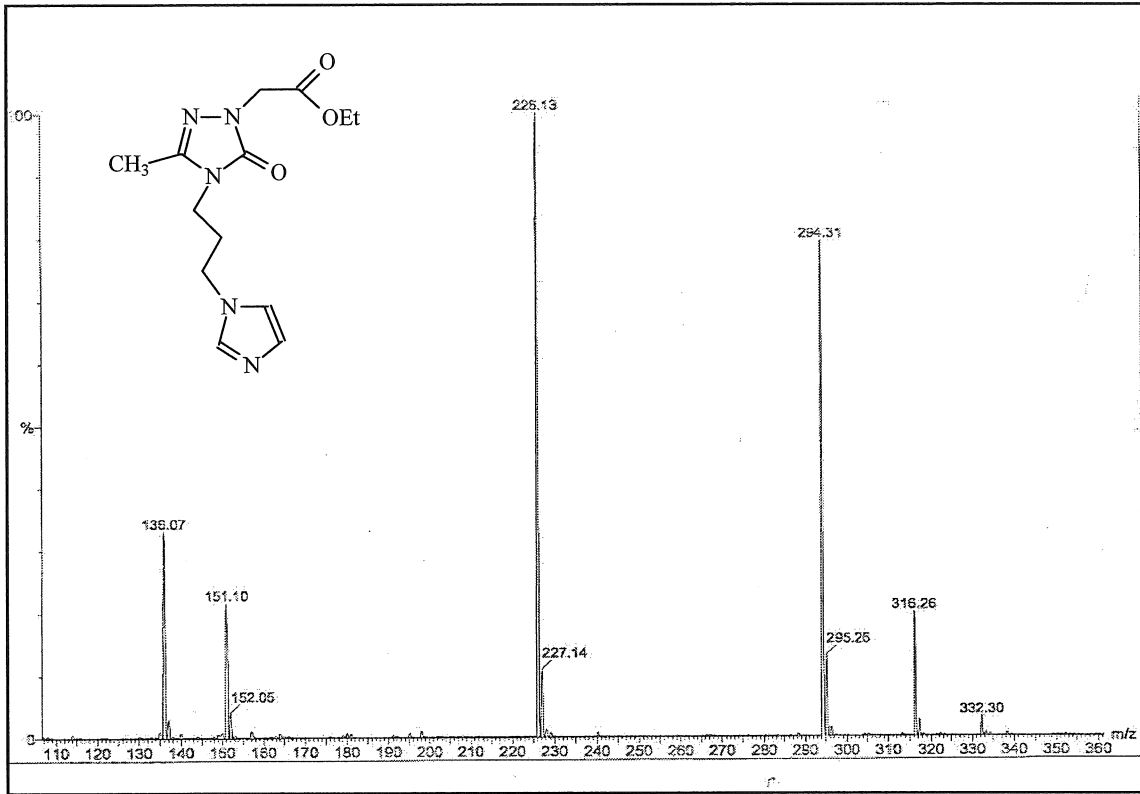
Ek Şekil 152. 143 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



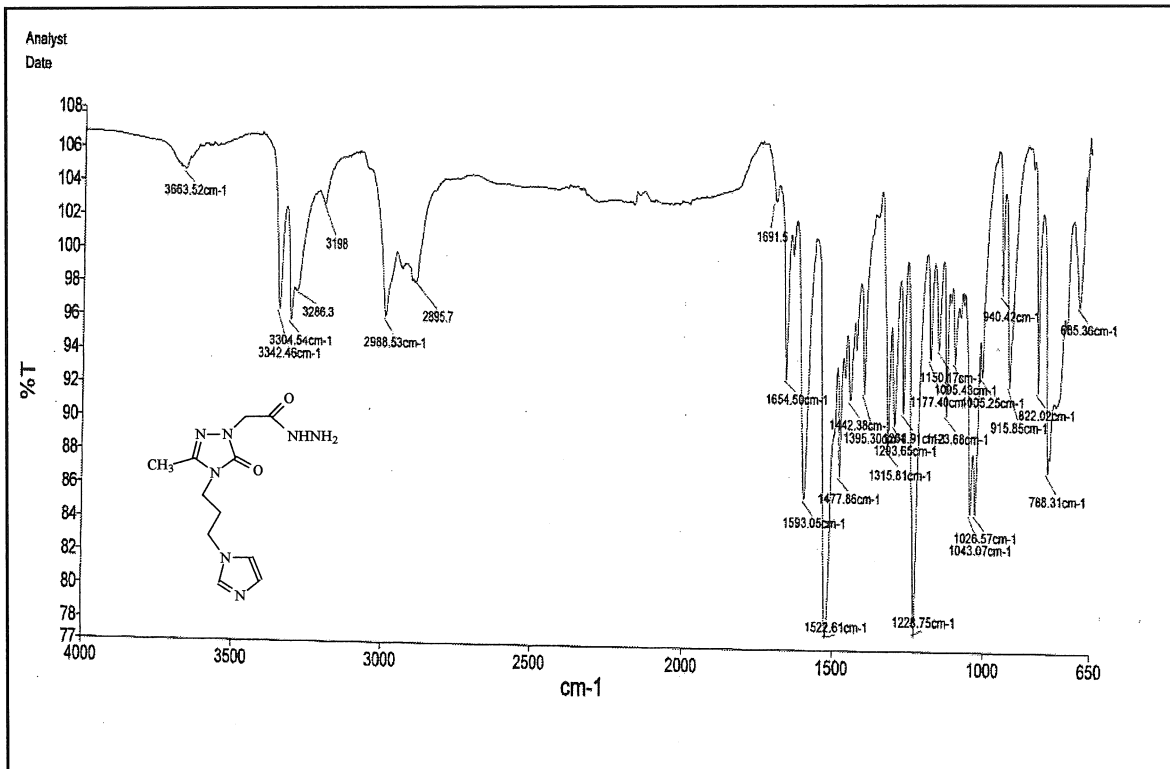
Ek Şekil 153.143 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

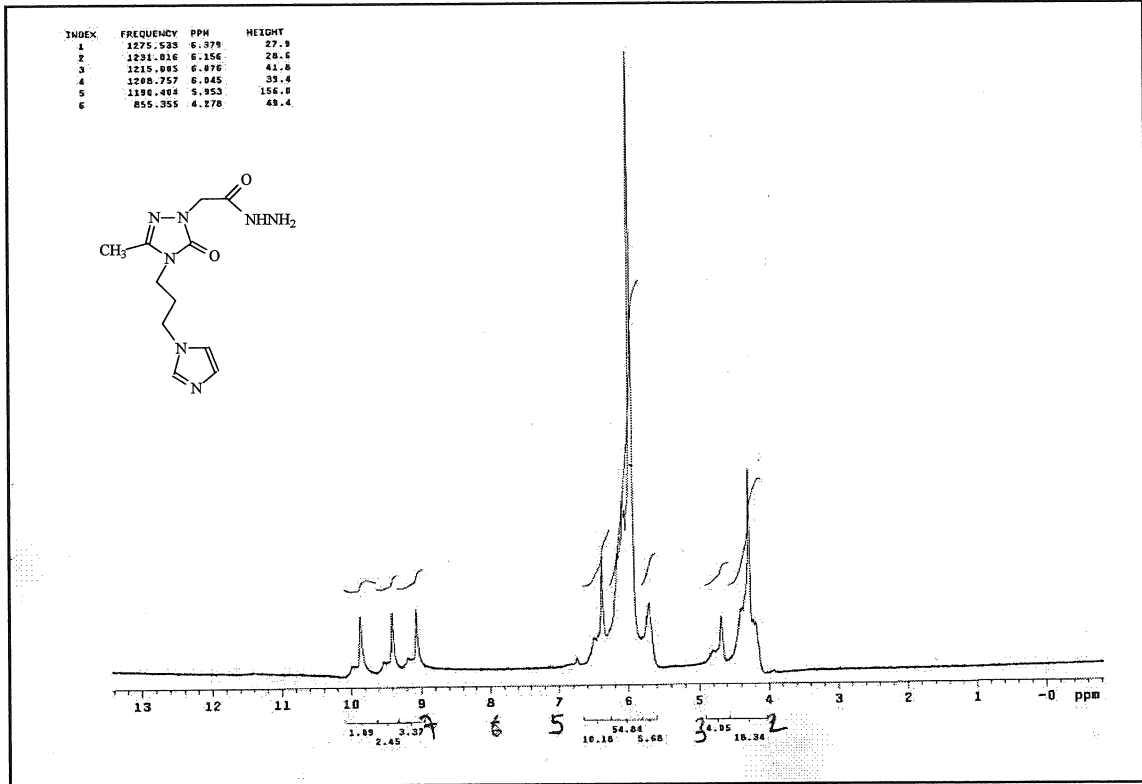


Ek Şekil 154. 143 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

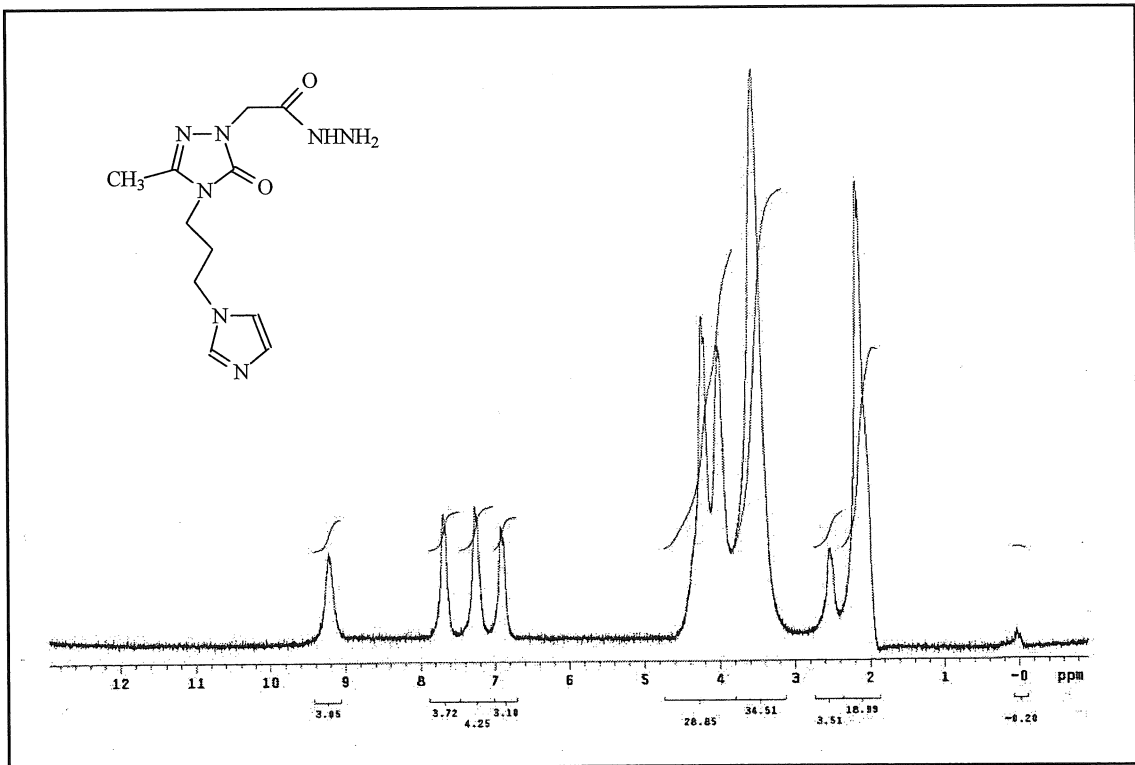


Ek Şekil 155. 143 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

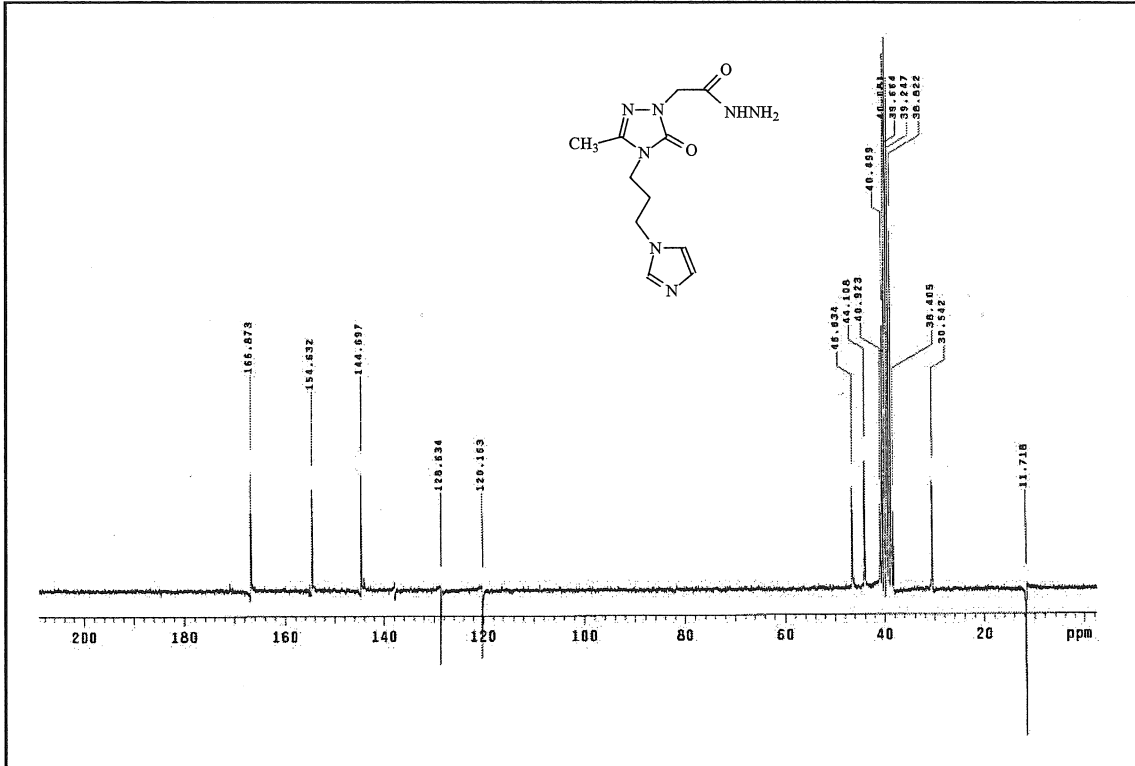
Ek Şekil 156. 144 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν, cm^{-1})



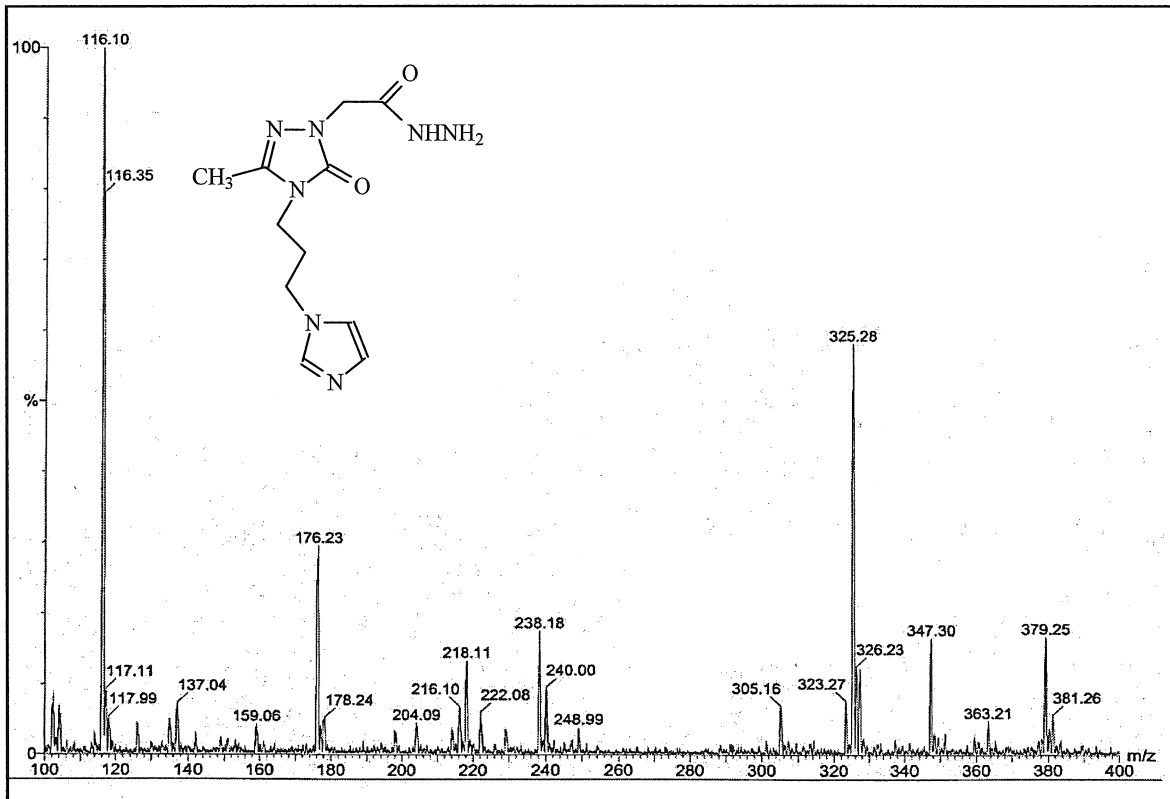
Ek Şekil 157. 144 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



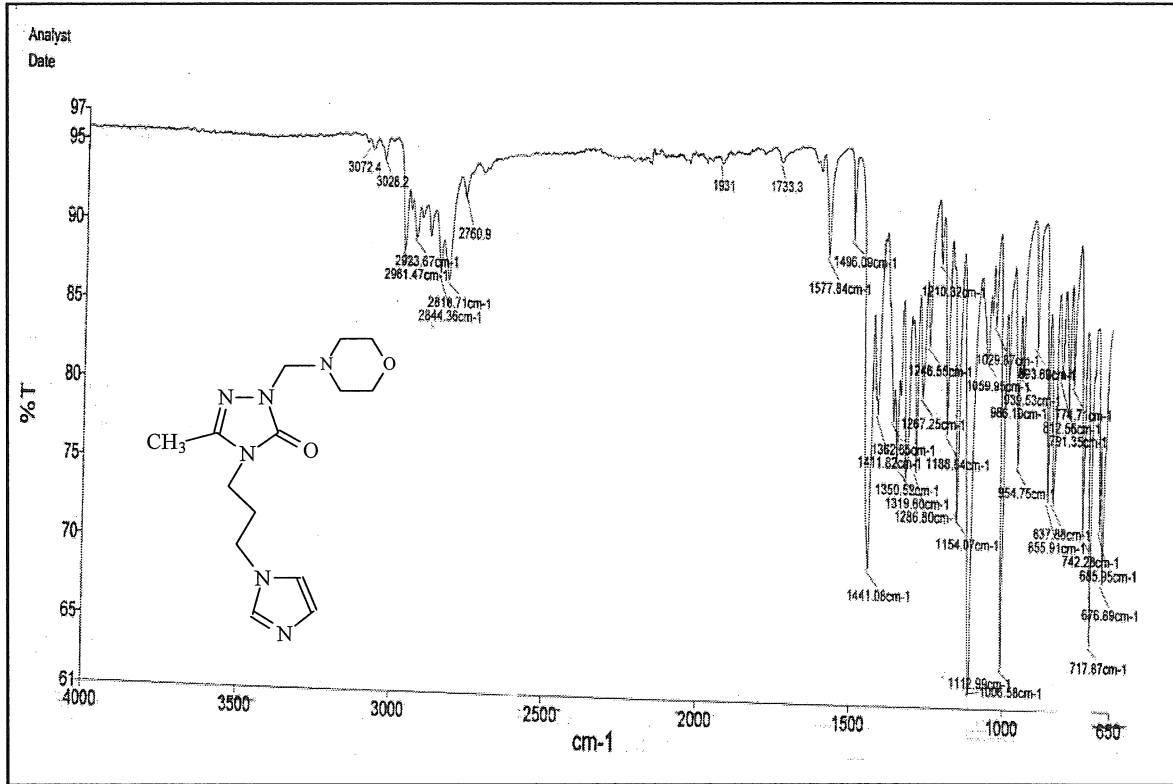
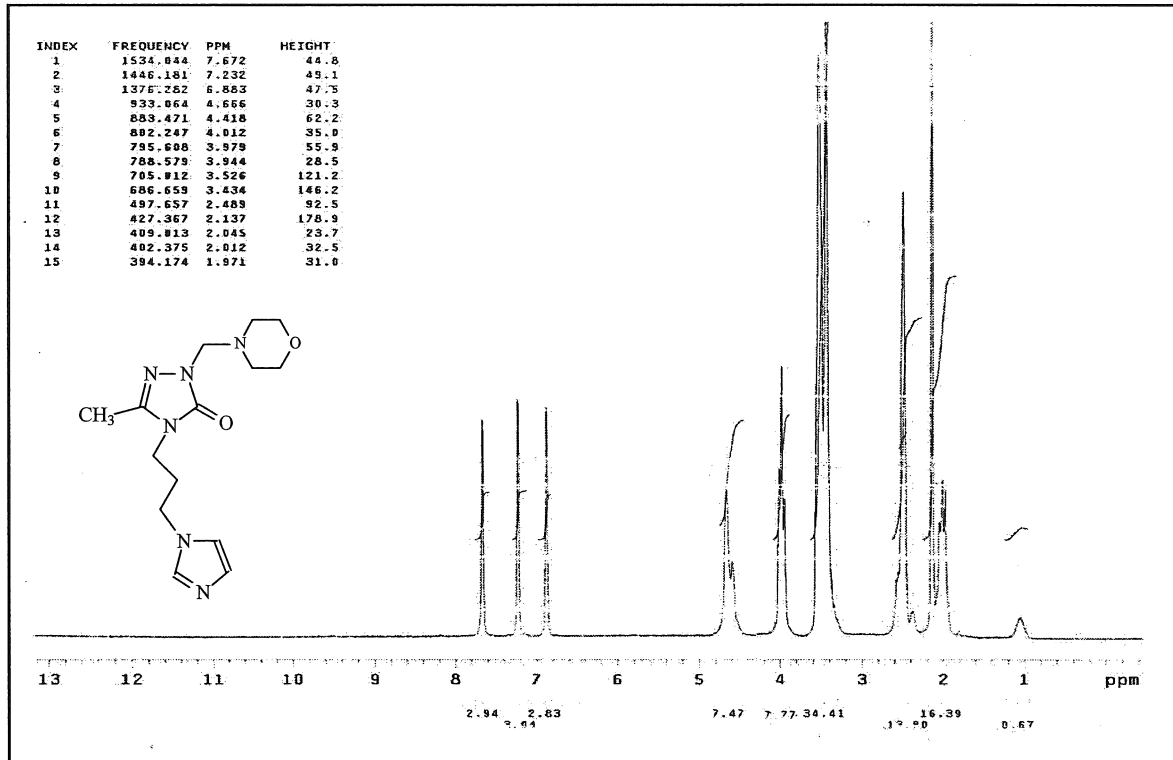
Ek Şekil 158. 144 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

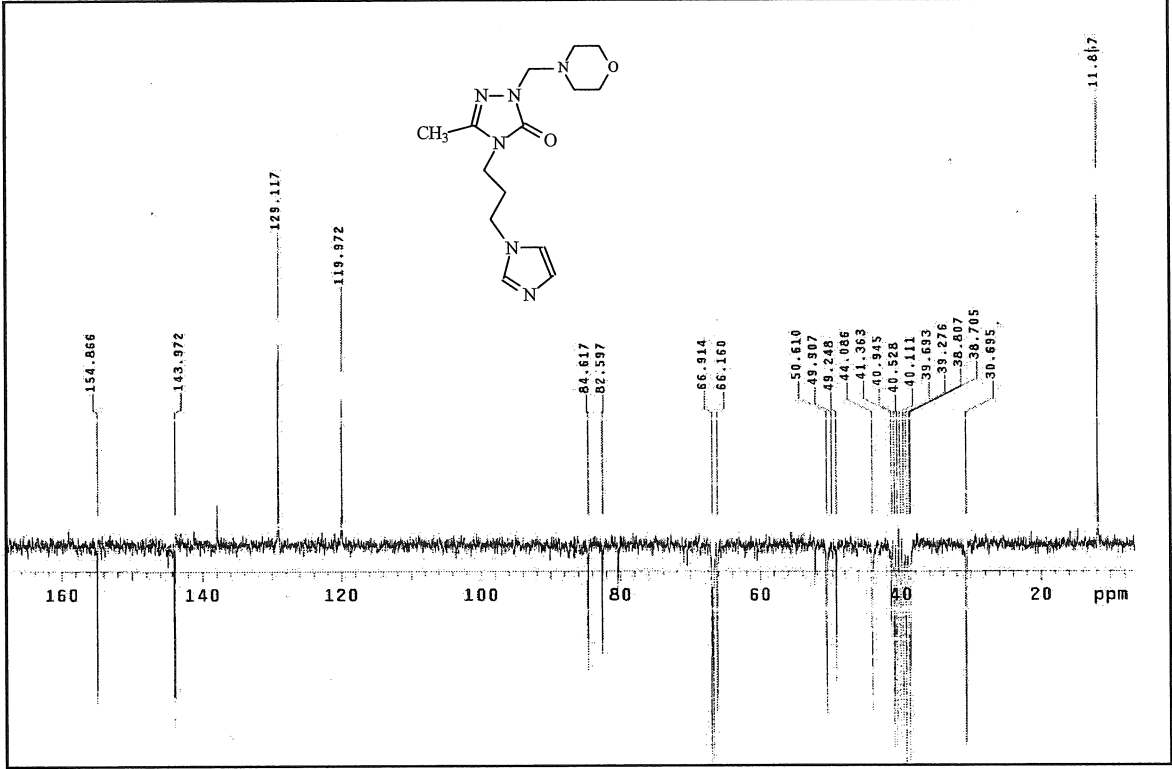


Ek Şekil 159. 144 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

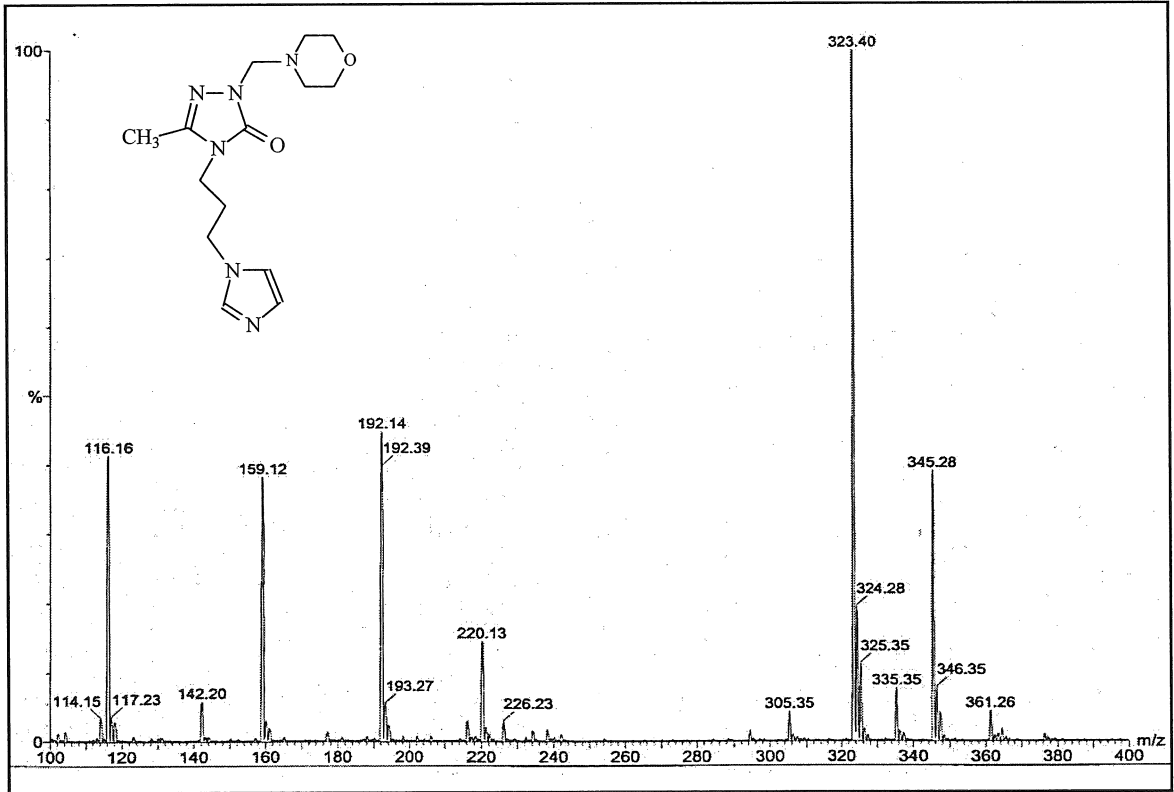


Ek Şekil 160. 144 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

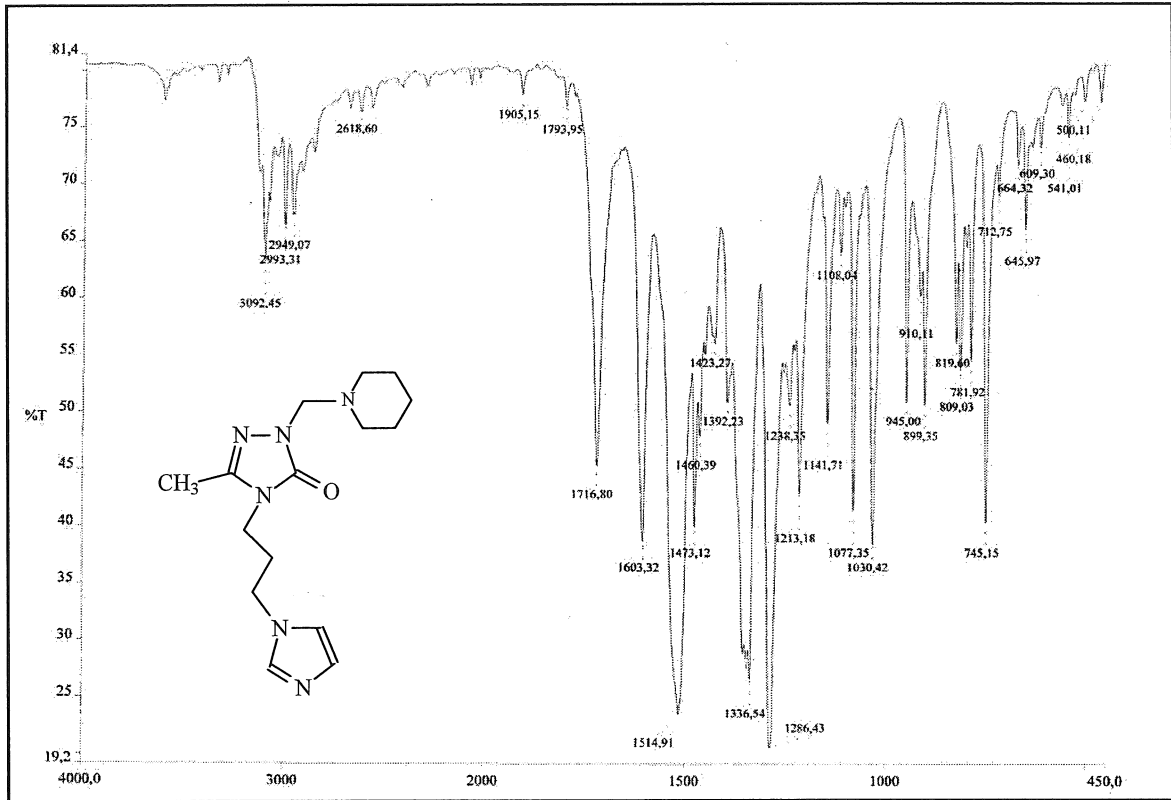
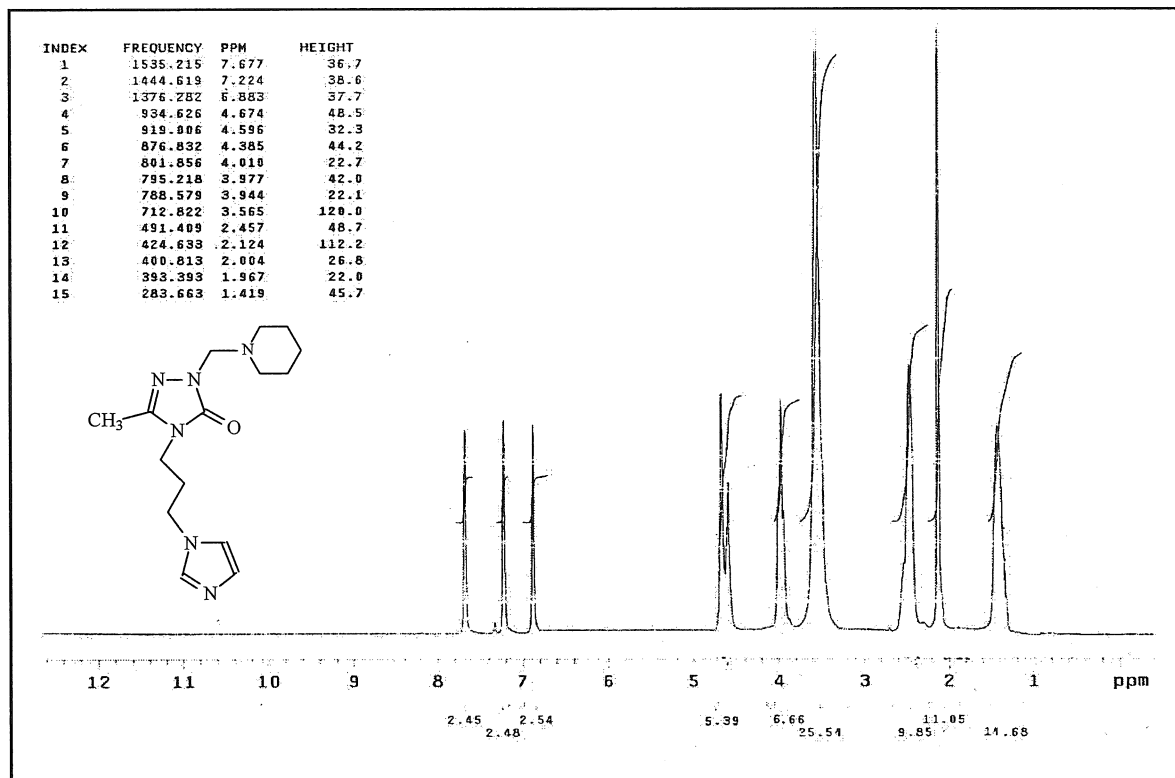
Ek Şekil 161. 145 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 162. 145 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

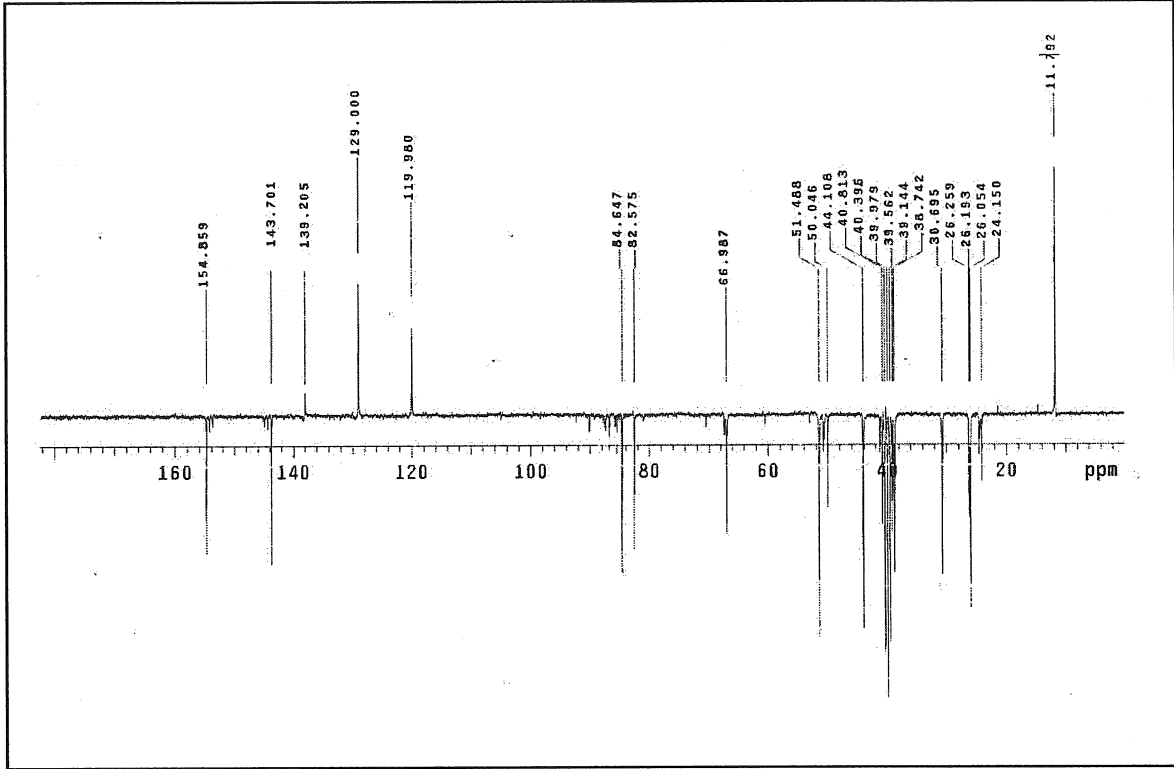


Ek Şekil 163. 145 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

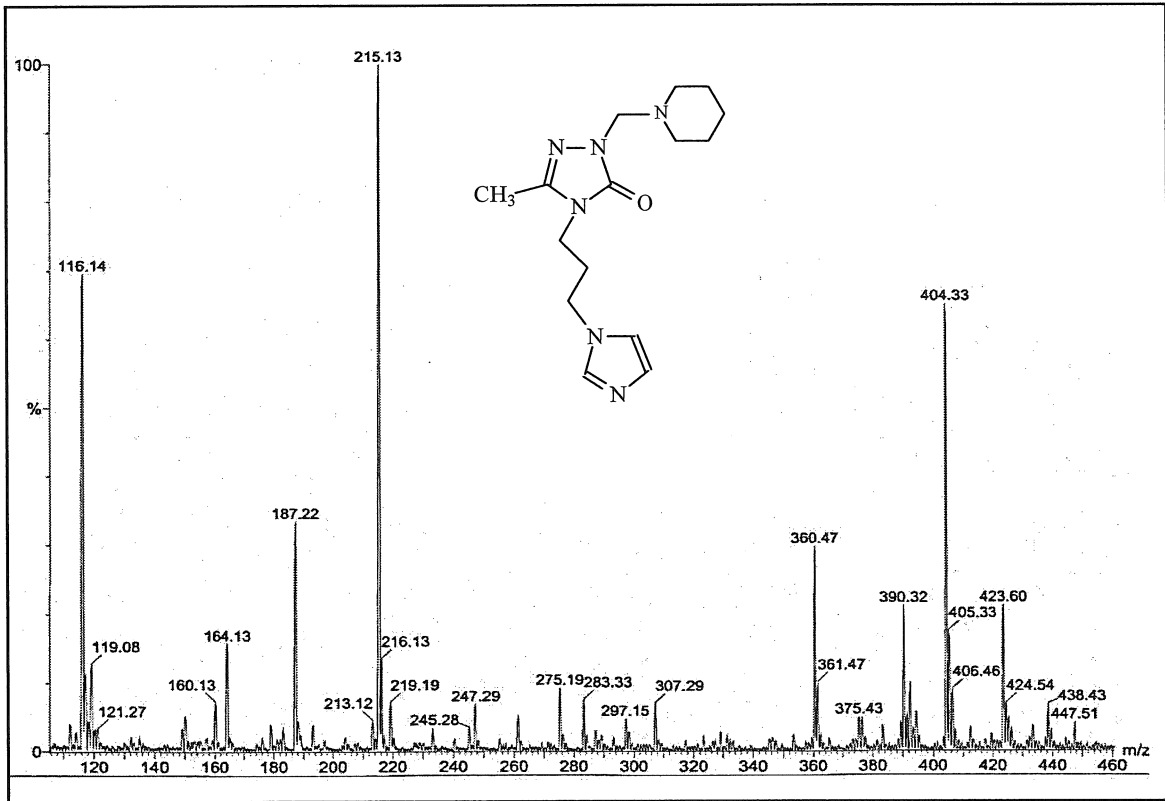


Ek Şekil 164. 145 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

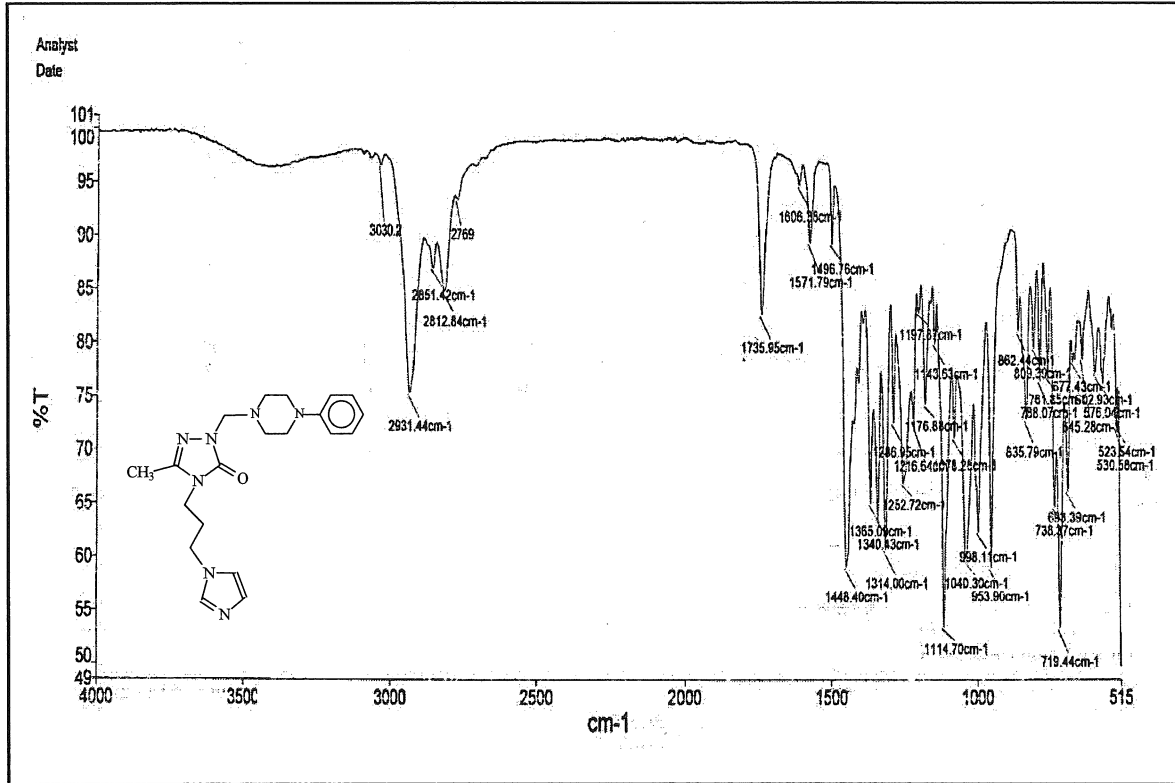
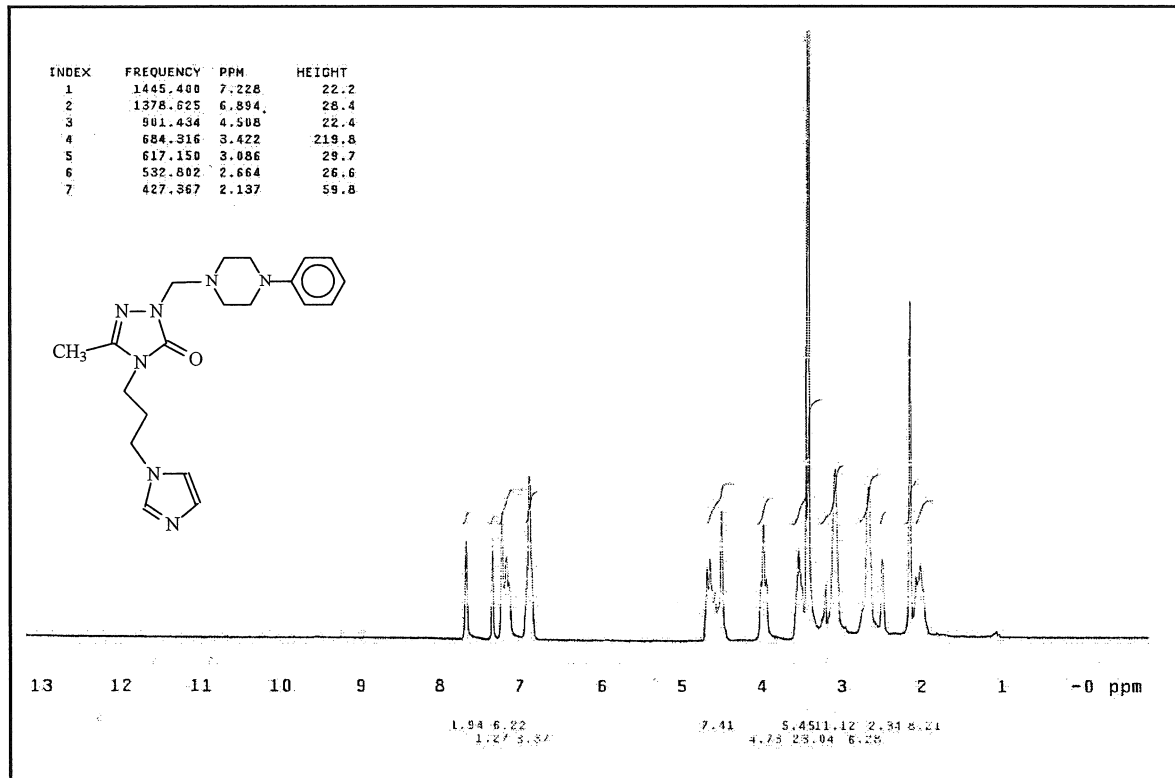
Ek Şekil 165. 146 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (KBr , ν , cm^{-1})Ek Şekil 166. 146 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

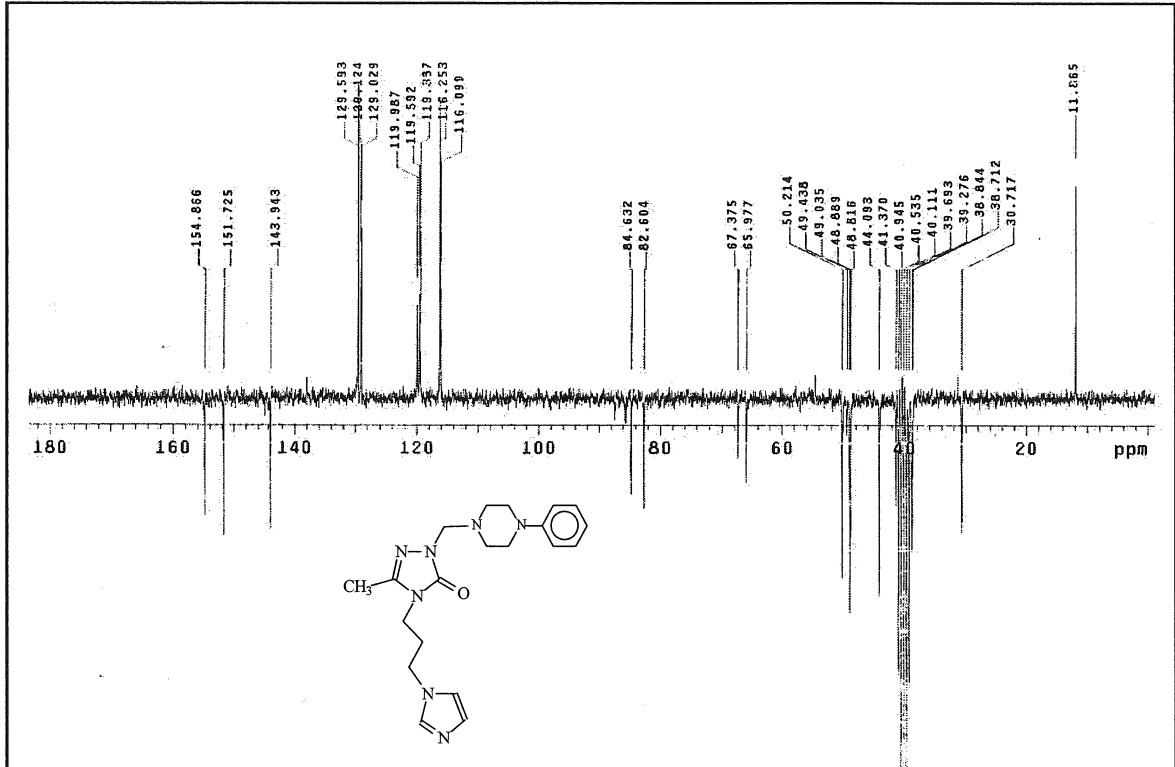


Ek Şekil 167. 146 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

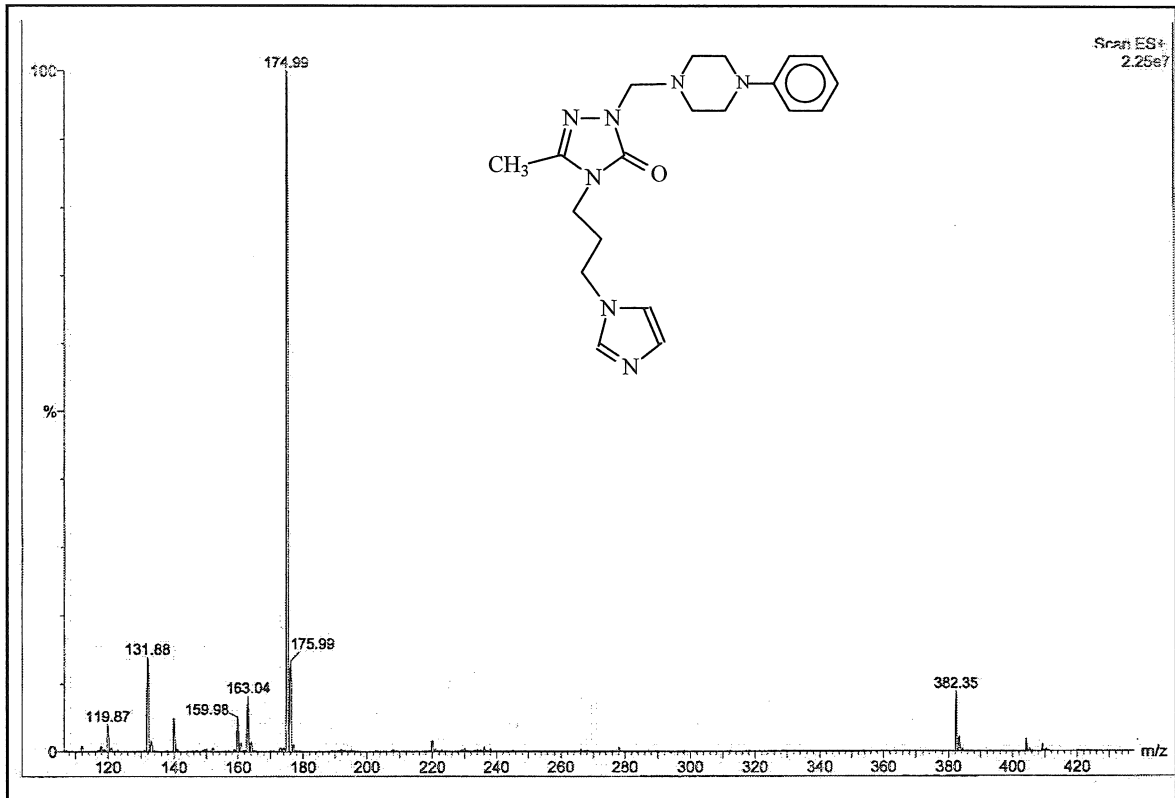


Ek Şekil 168. 146 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

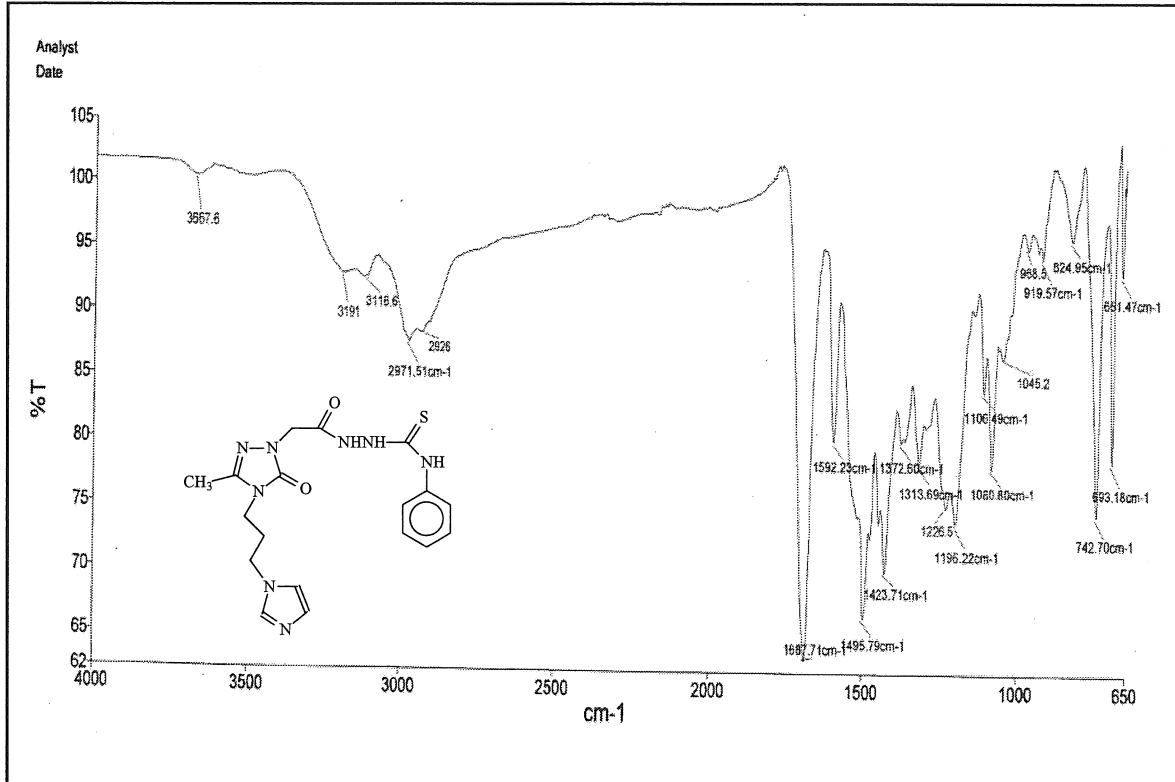
Ek Şekil 169. 147 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 170. 147 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



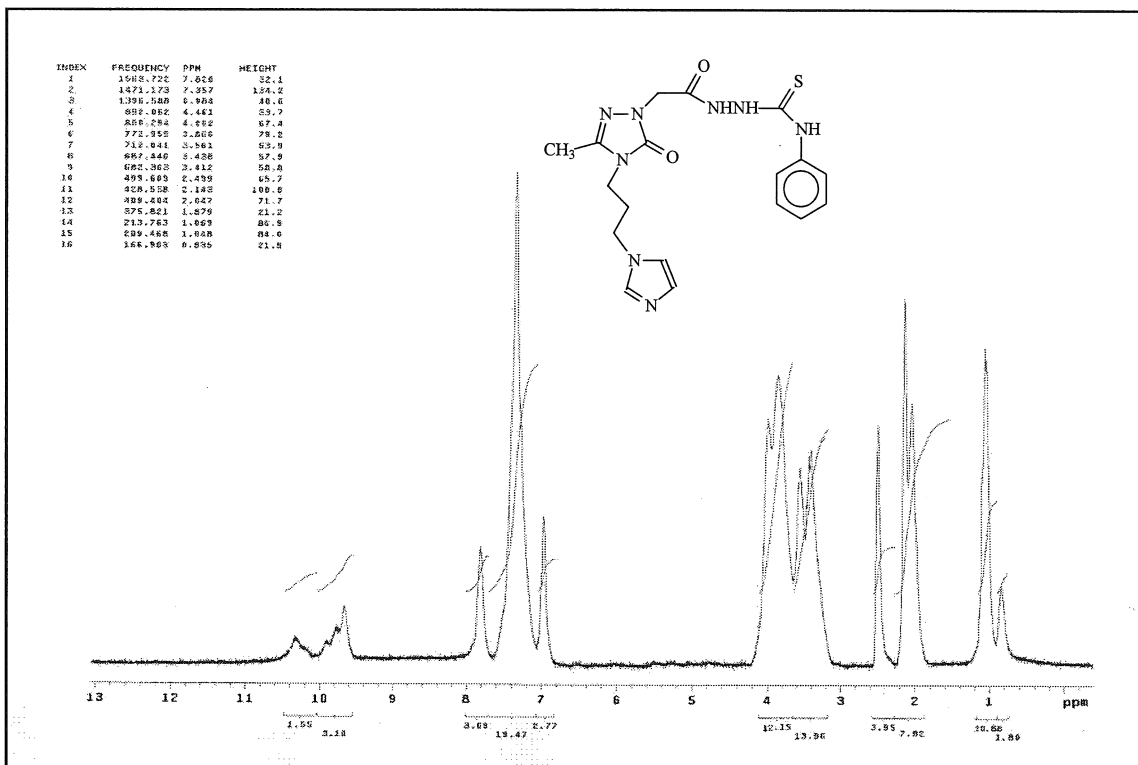
Ek Şekil 171. 147 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



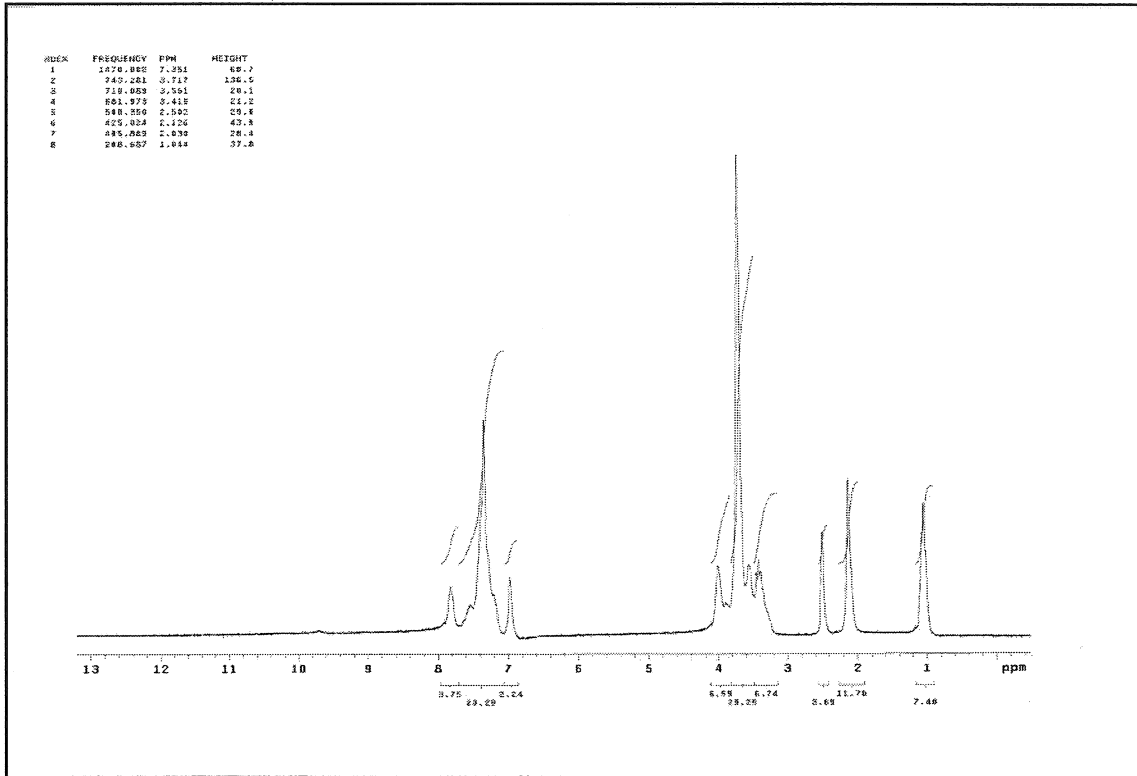
Ek Şekil 172. 147 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



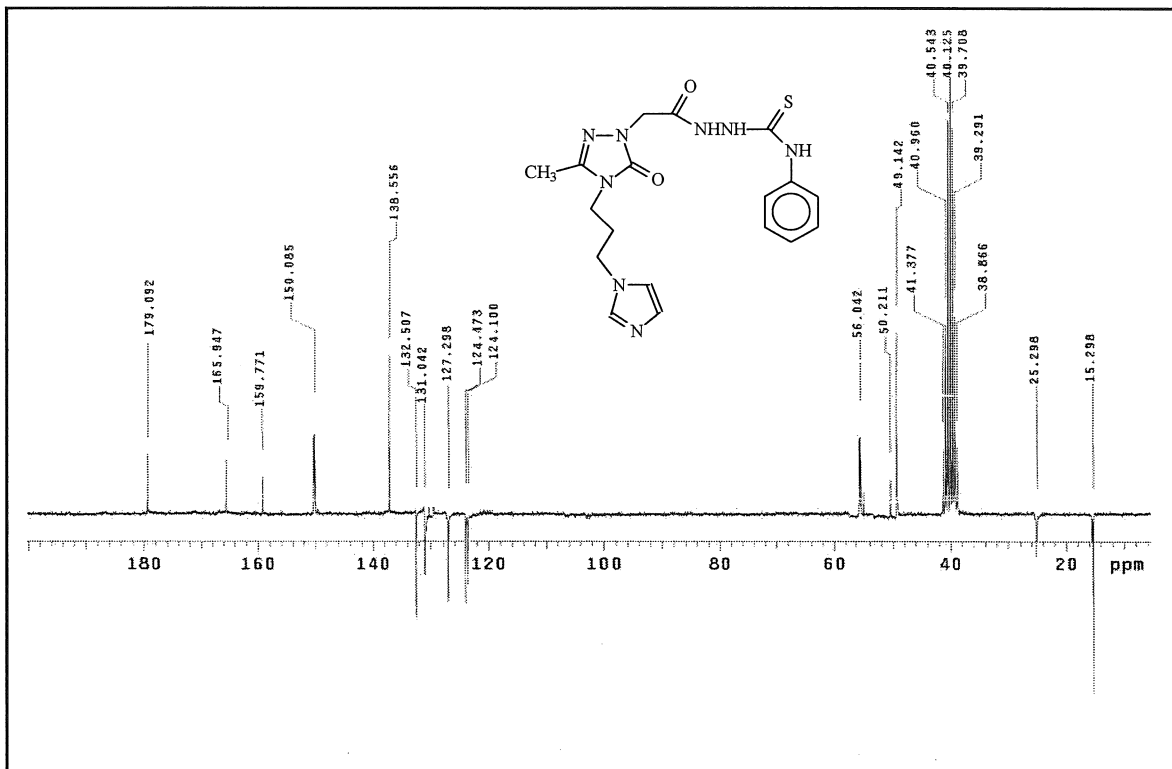
Ek Şekil 173. 148 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



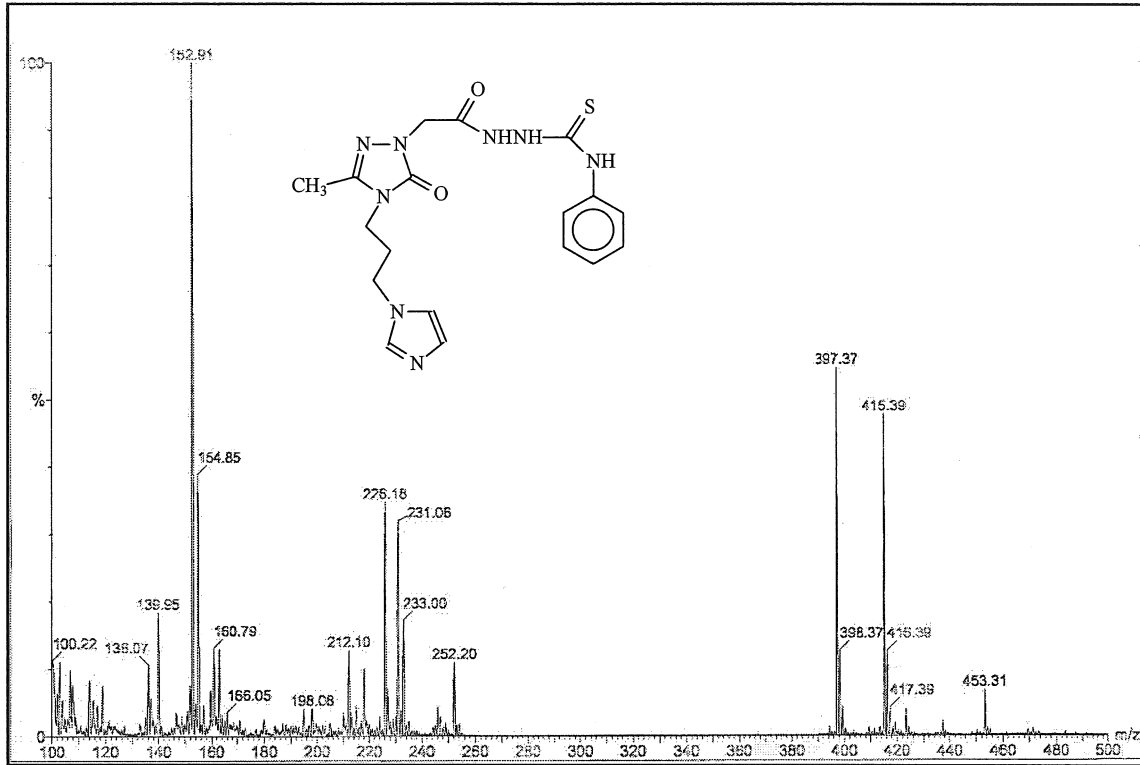
Ek Şekil 174. 148 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



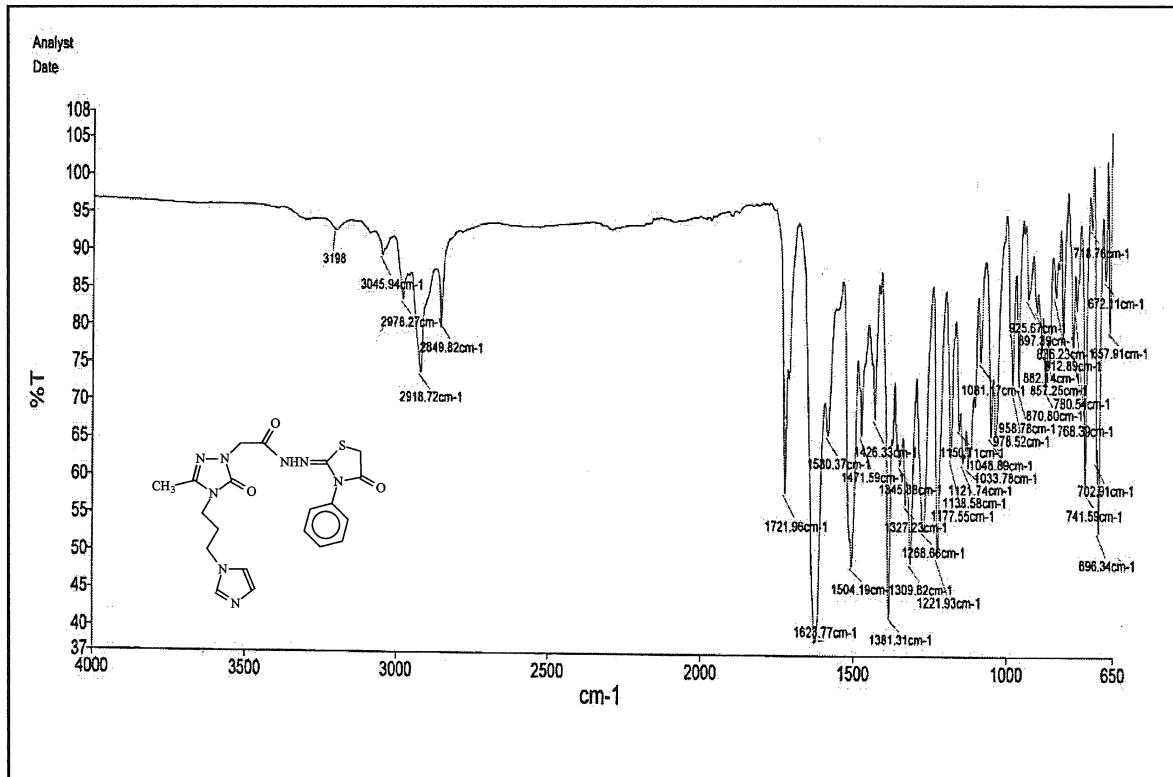
Ek Şekil 175. 148 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

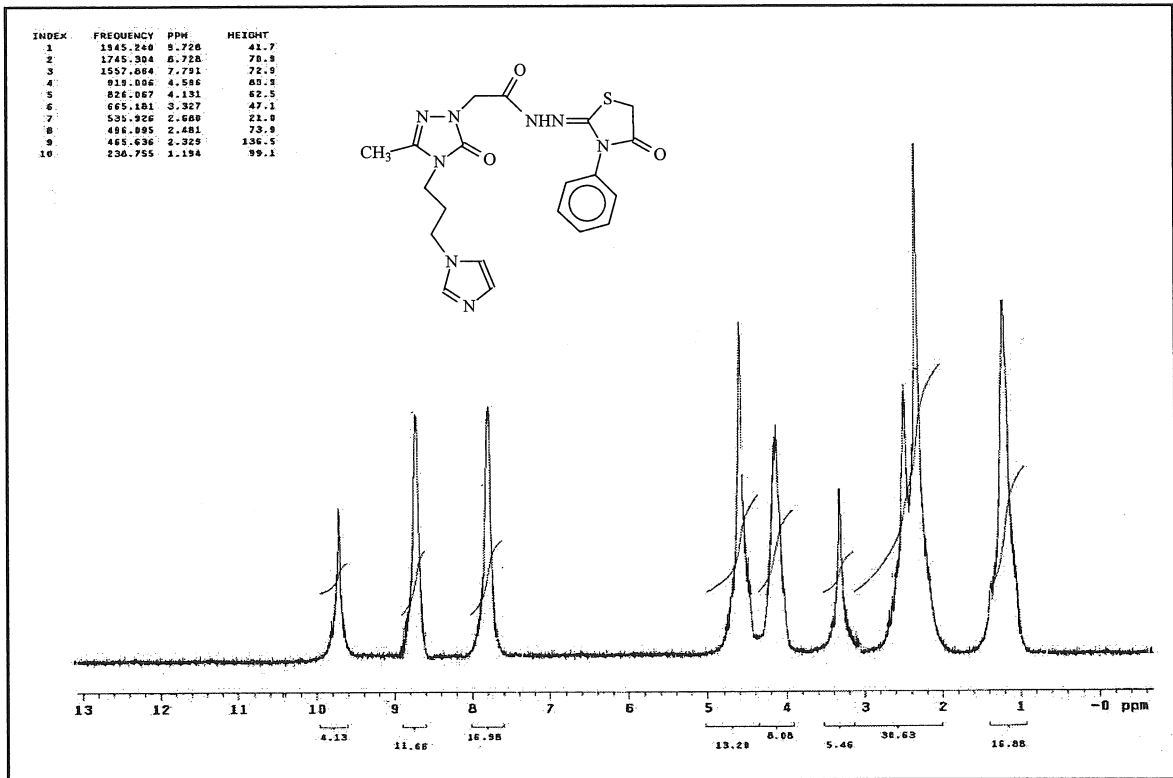


Ek Şekil 176. 148 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

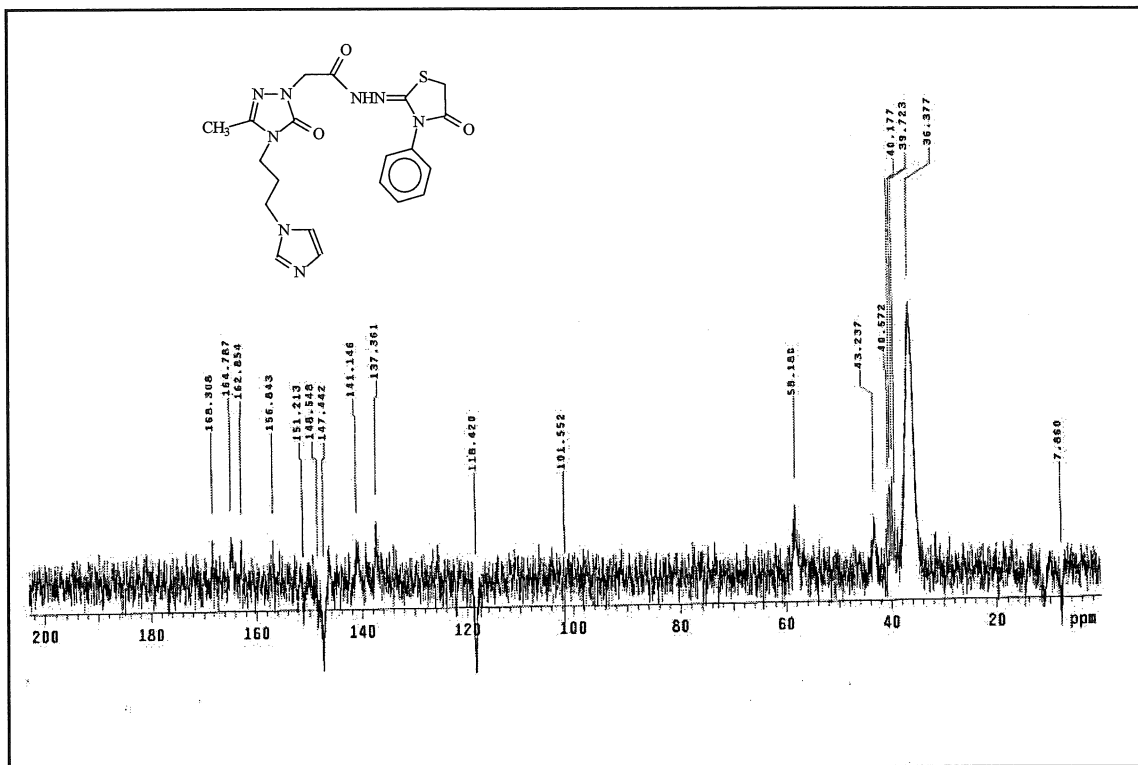


Ek Şekil 177. 148 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

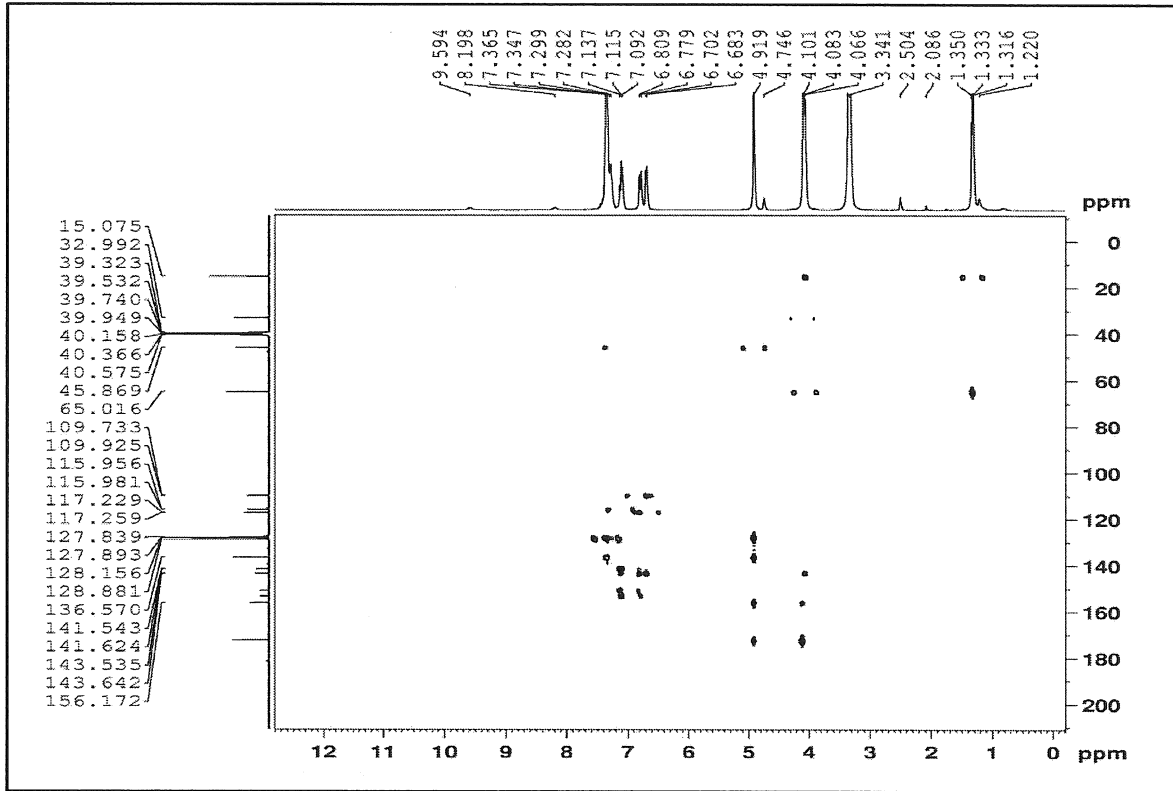
Ek Şekil 178. 149 Bileşiğin FT FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



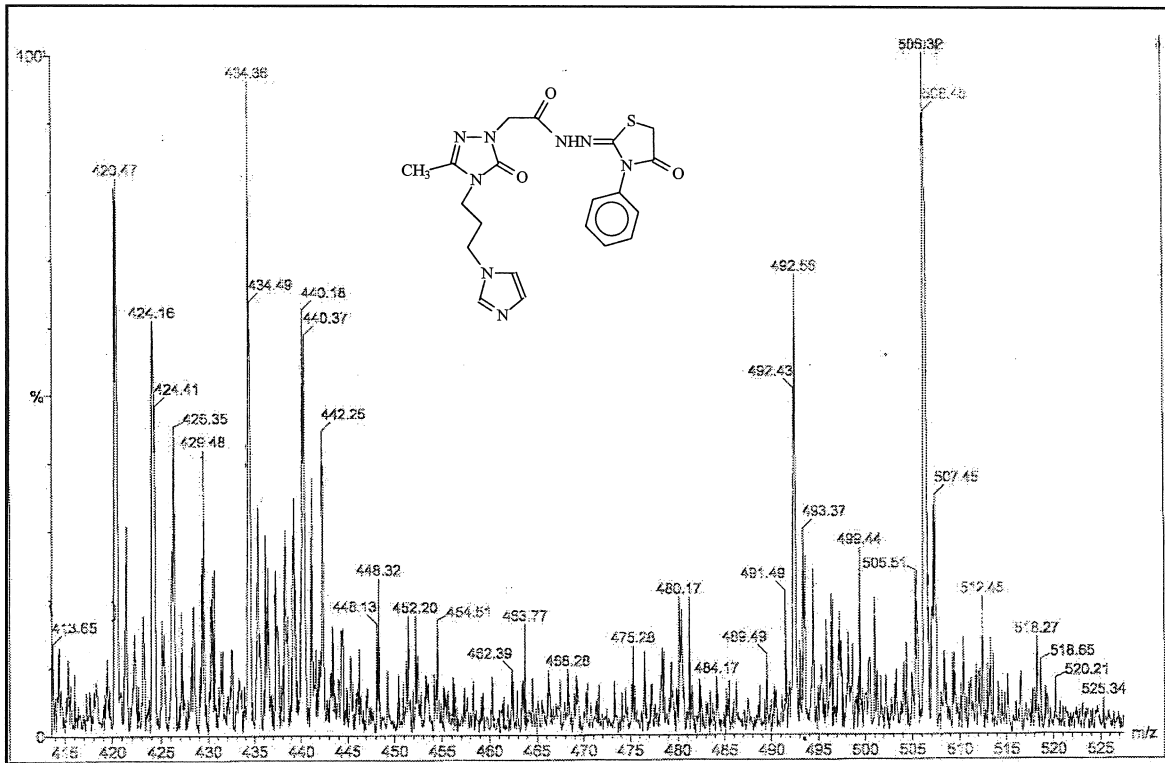
Ek Şekil 179. 149 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



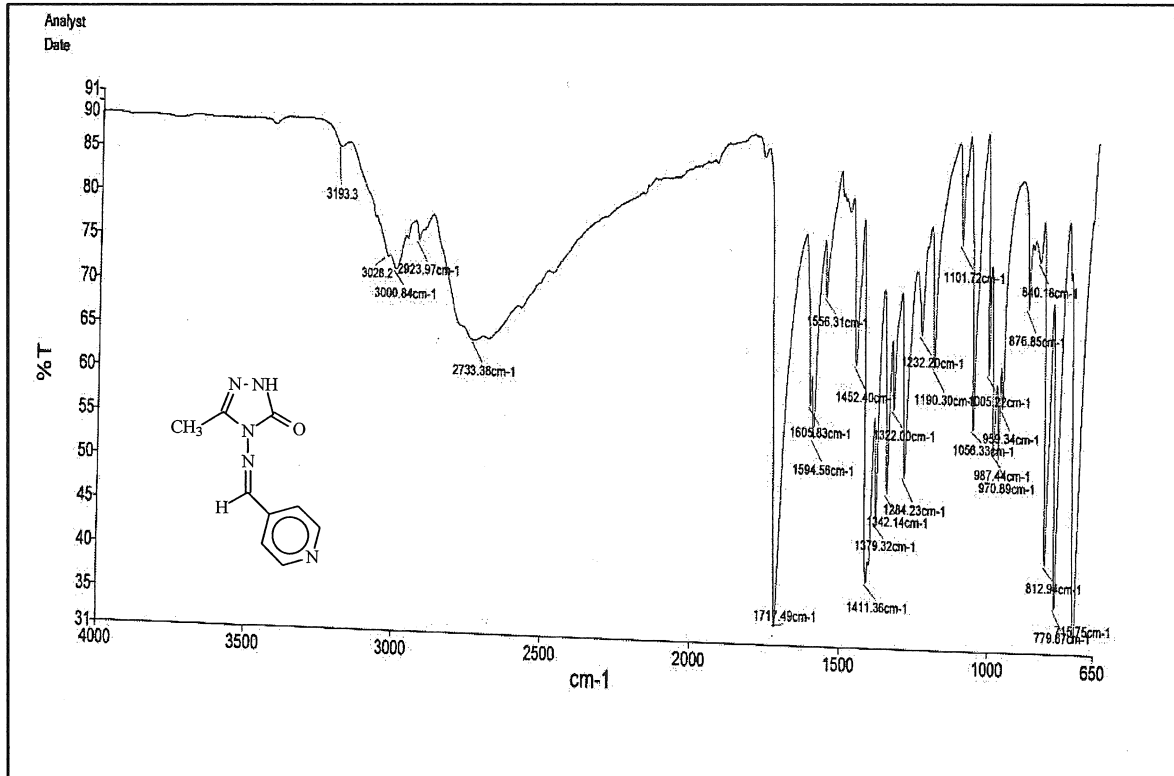
Ek Şekil 180. 149 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



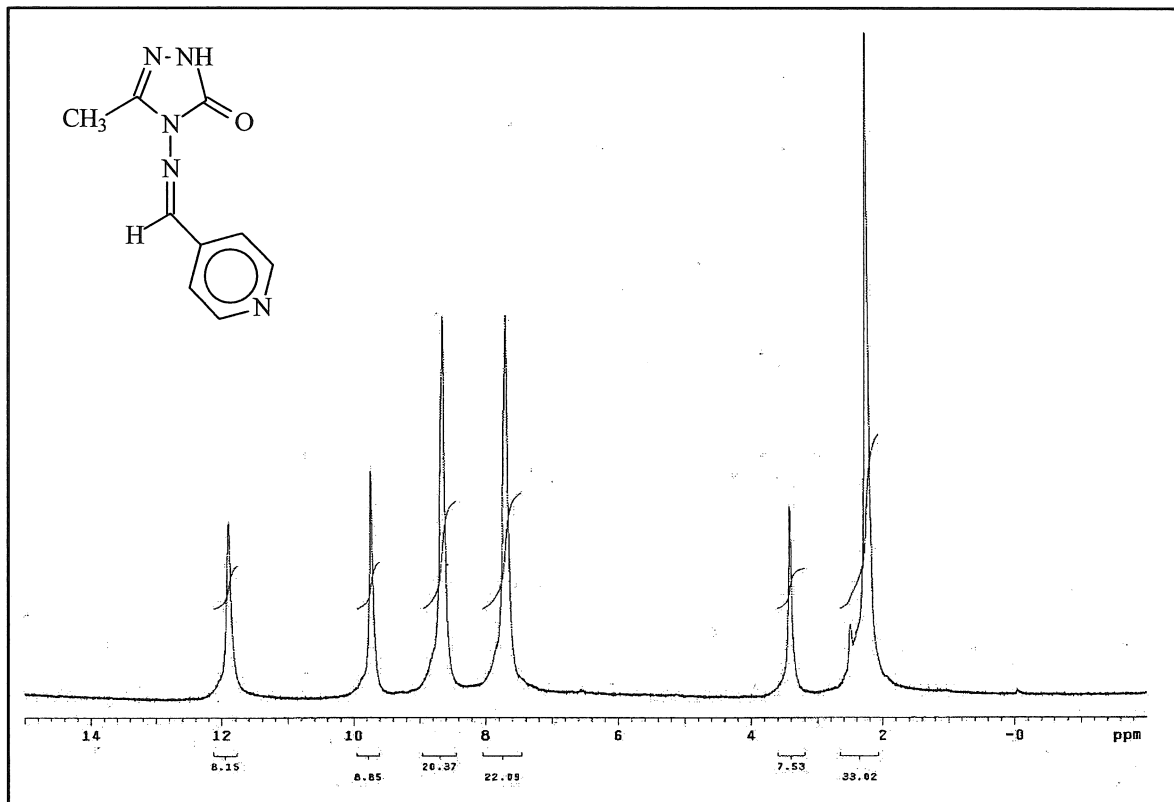
Ek Şekil 181.149 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



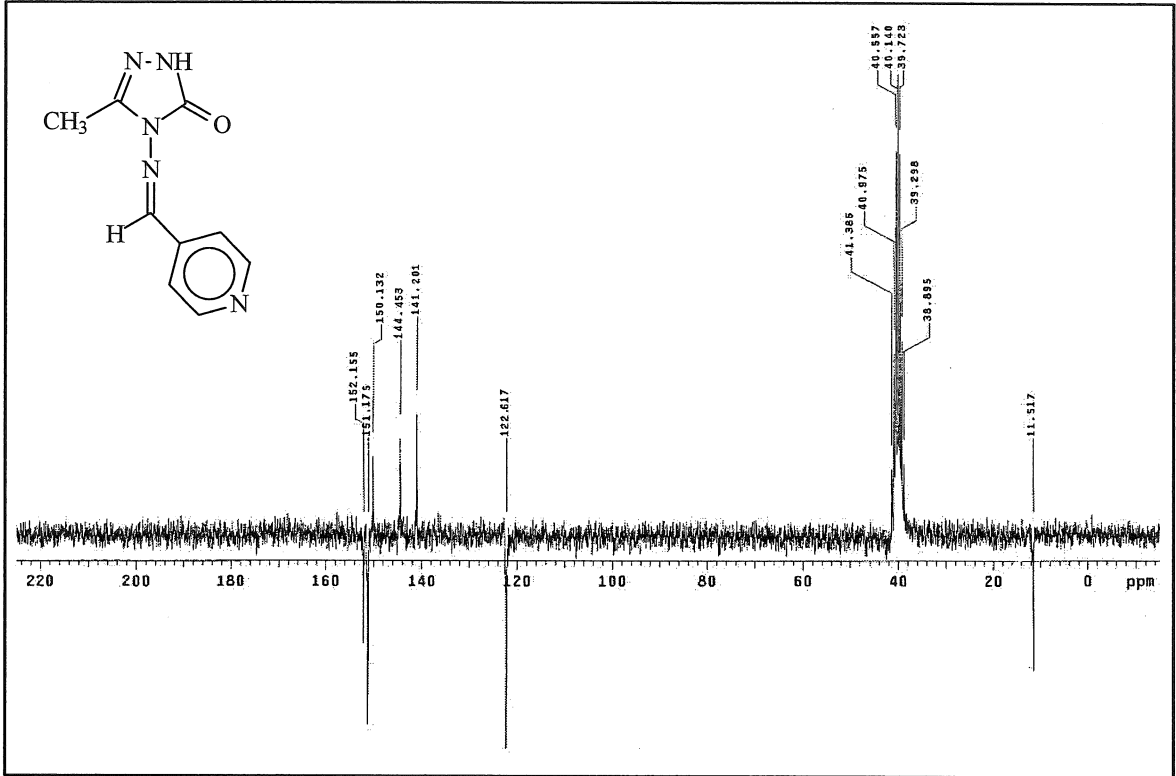
Ek Şekil 182. 149 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



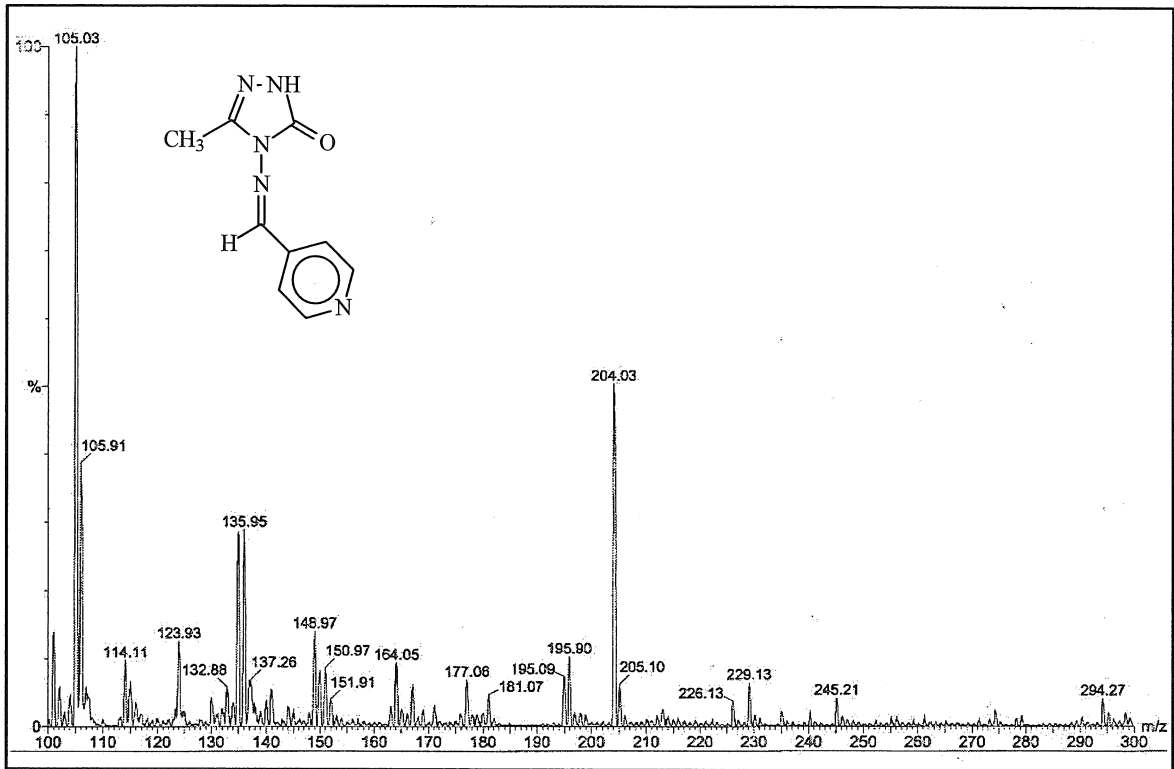
Ek Şekil 183. 152 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



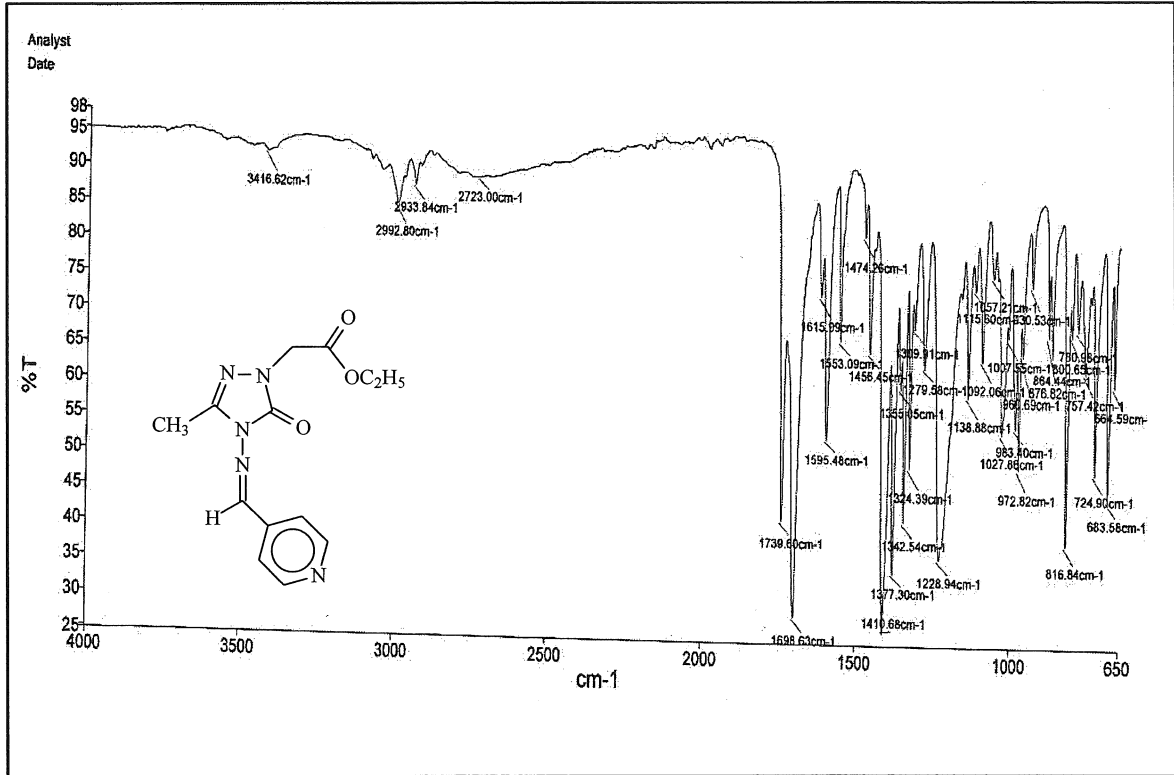
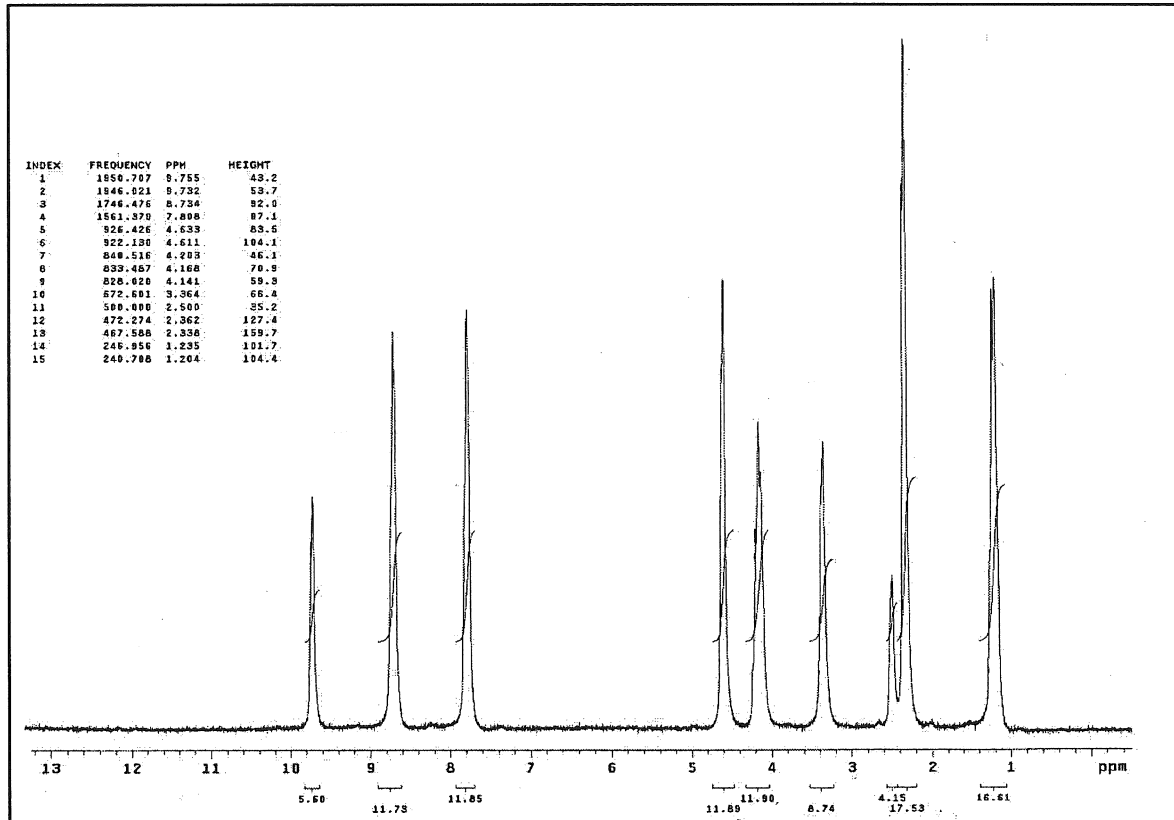
Ek Şekil 184. 152 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

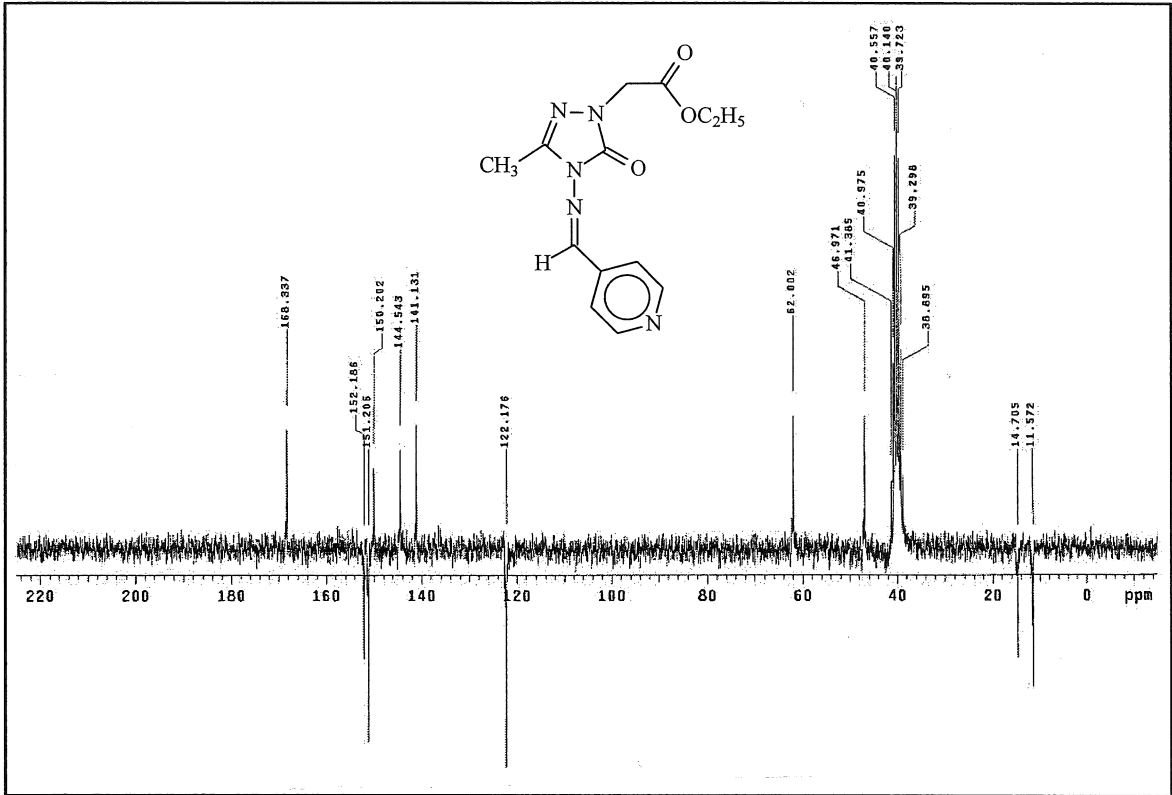


Ek Şekil 185. 152 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

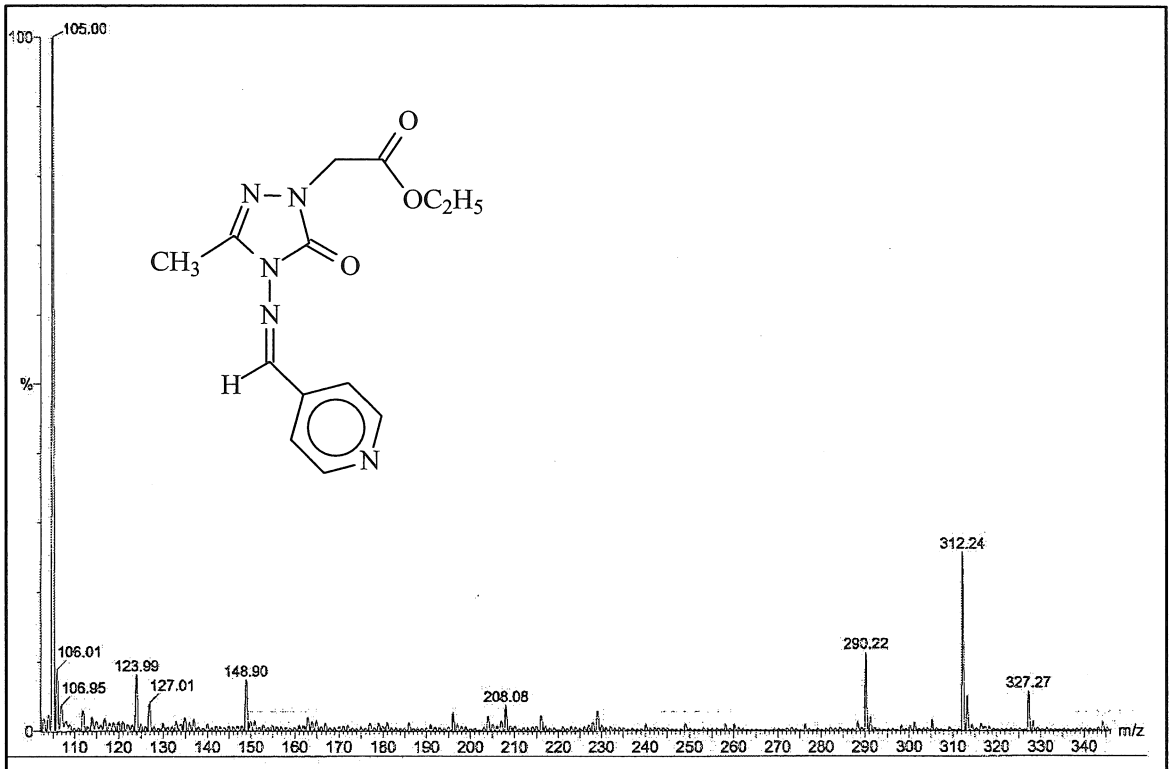


Ek Şekil 186. 152 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

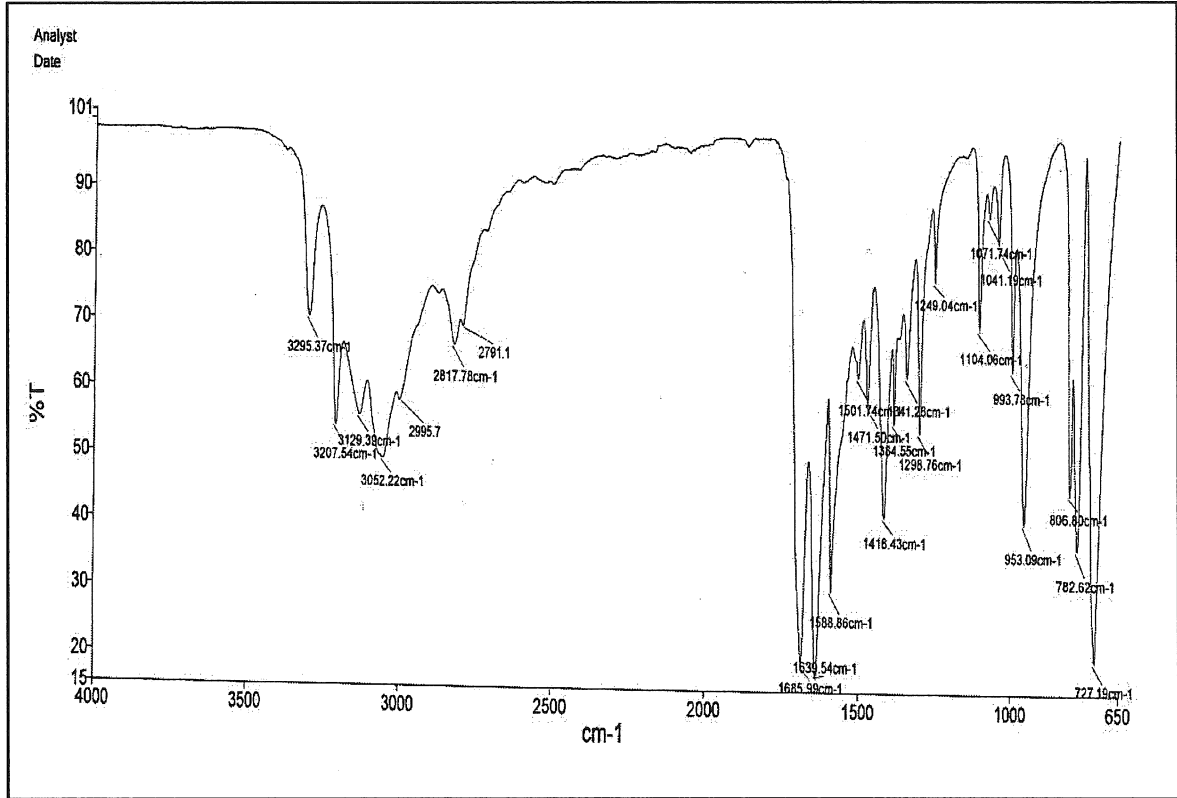
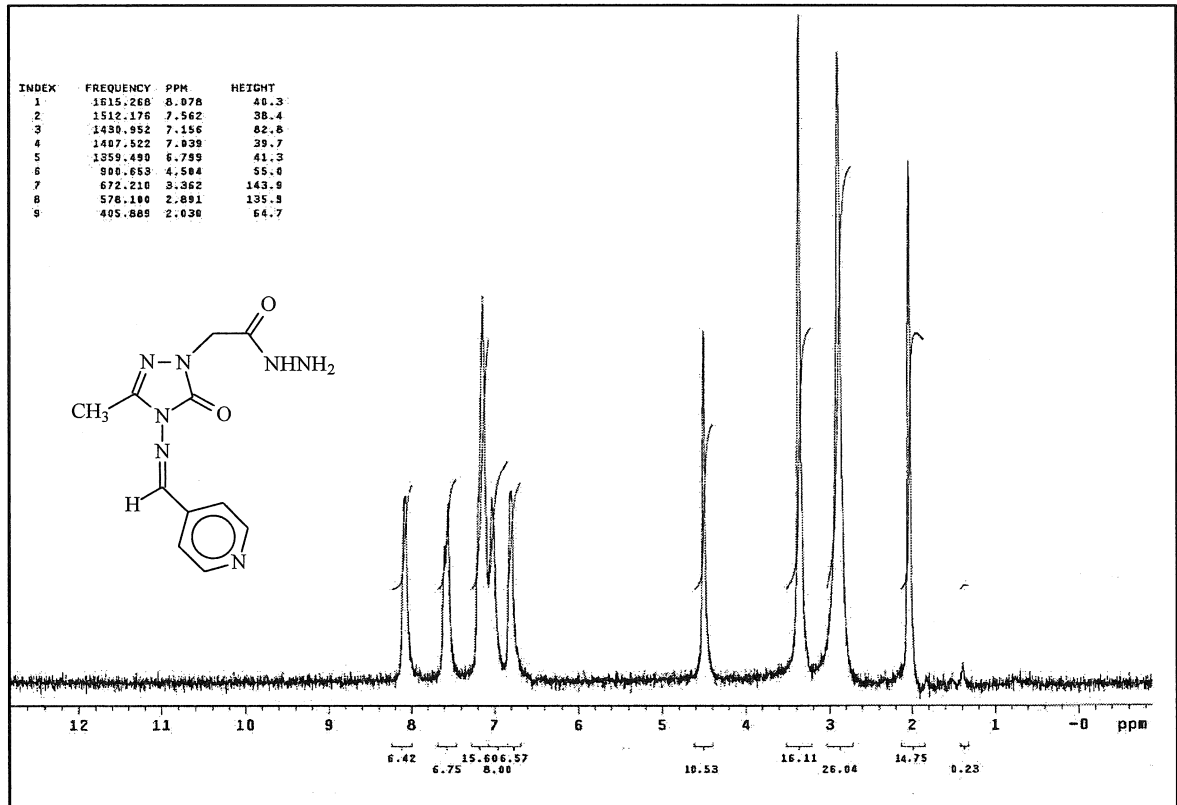
Ek Şekil 187. 153 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 188. 153Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

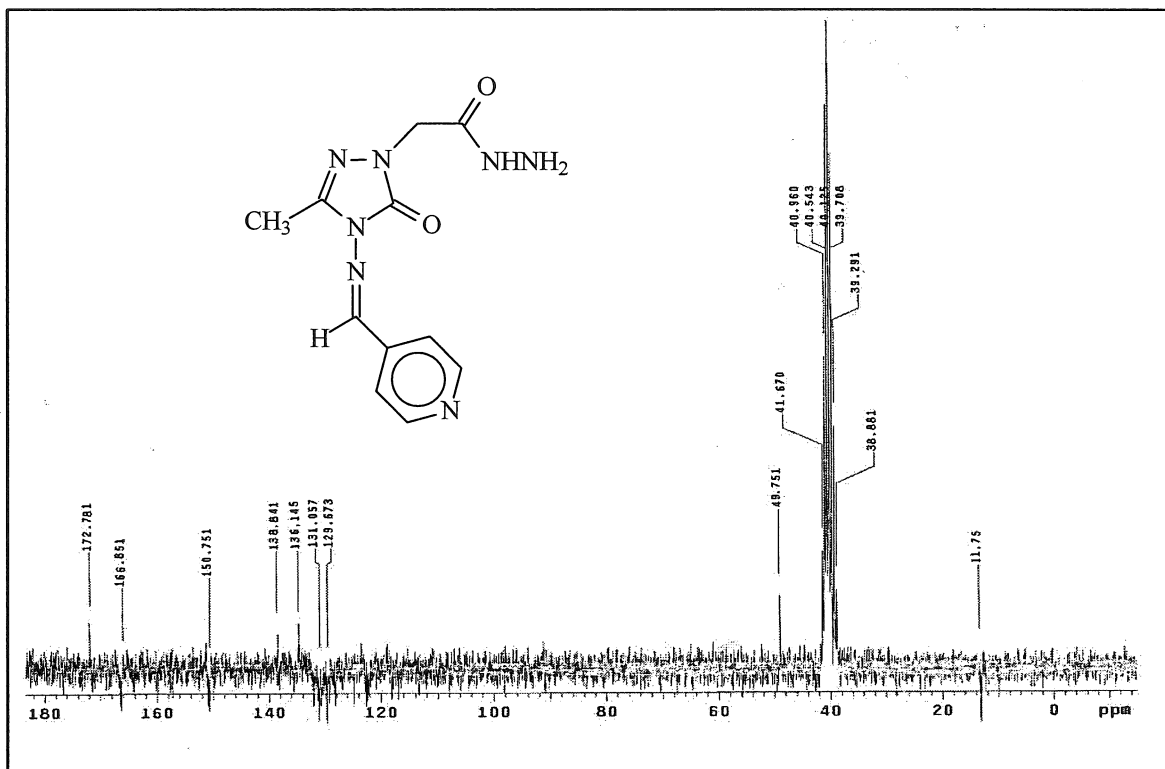


Ek Şekil 189. 153 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

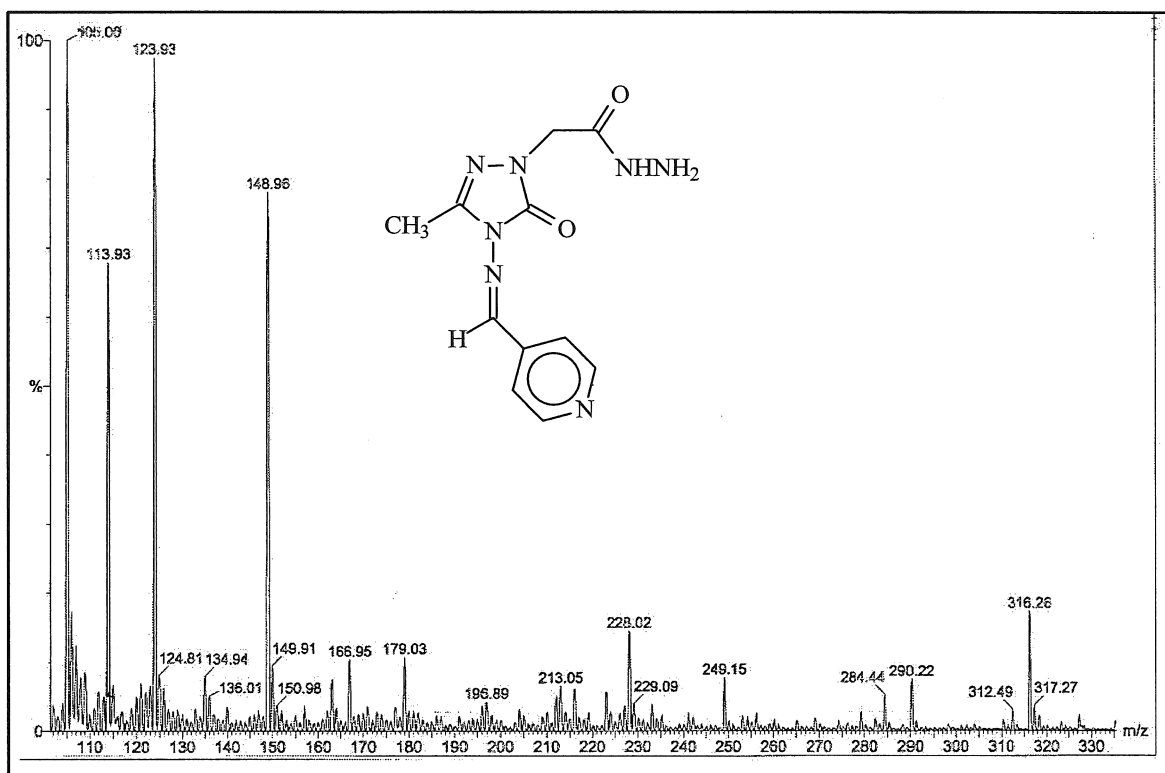


Ek Şekil 190. 153 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

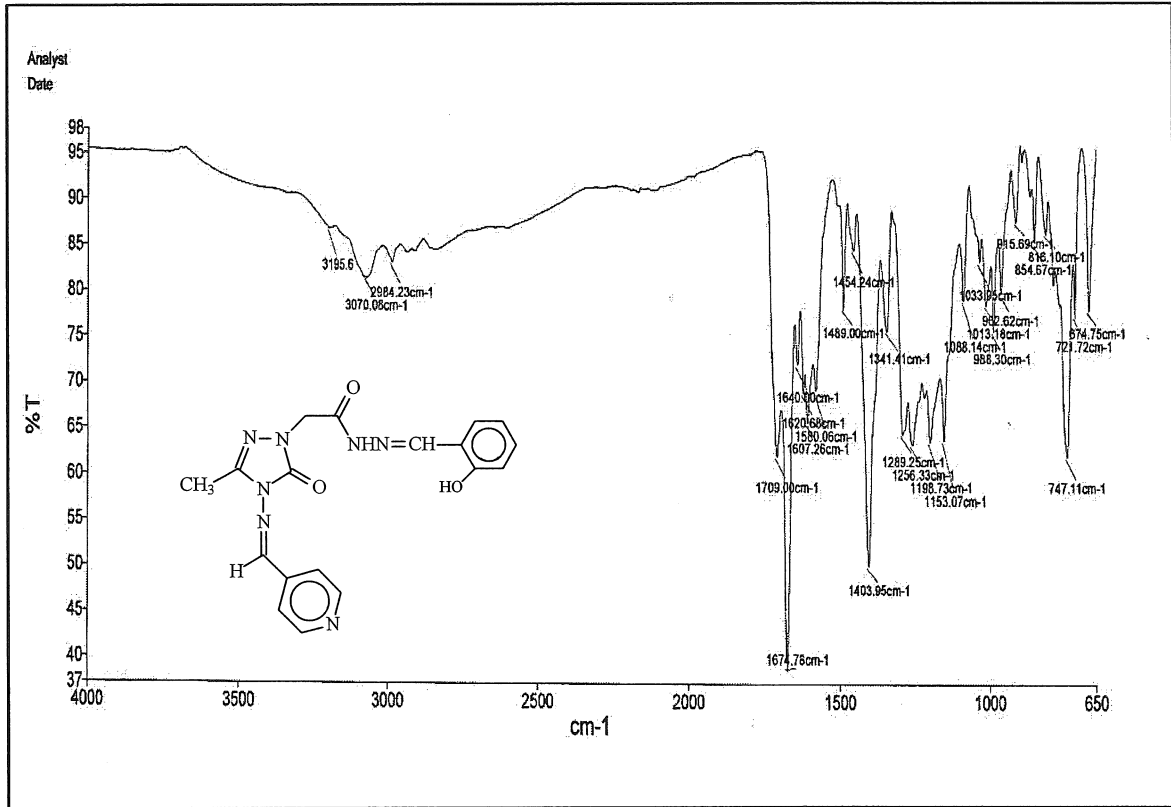
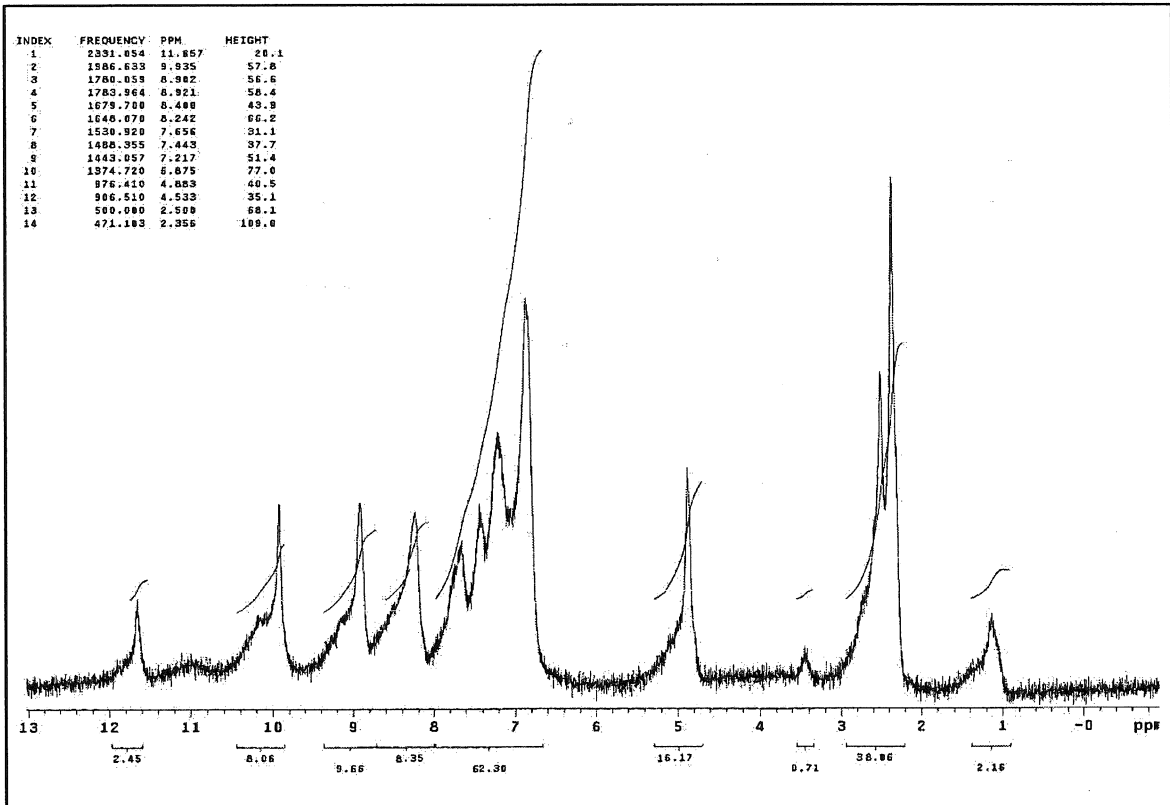
Ek Şekil 191. 154 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)Ek Şekil 192. 154 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

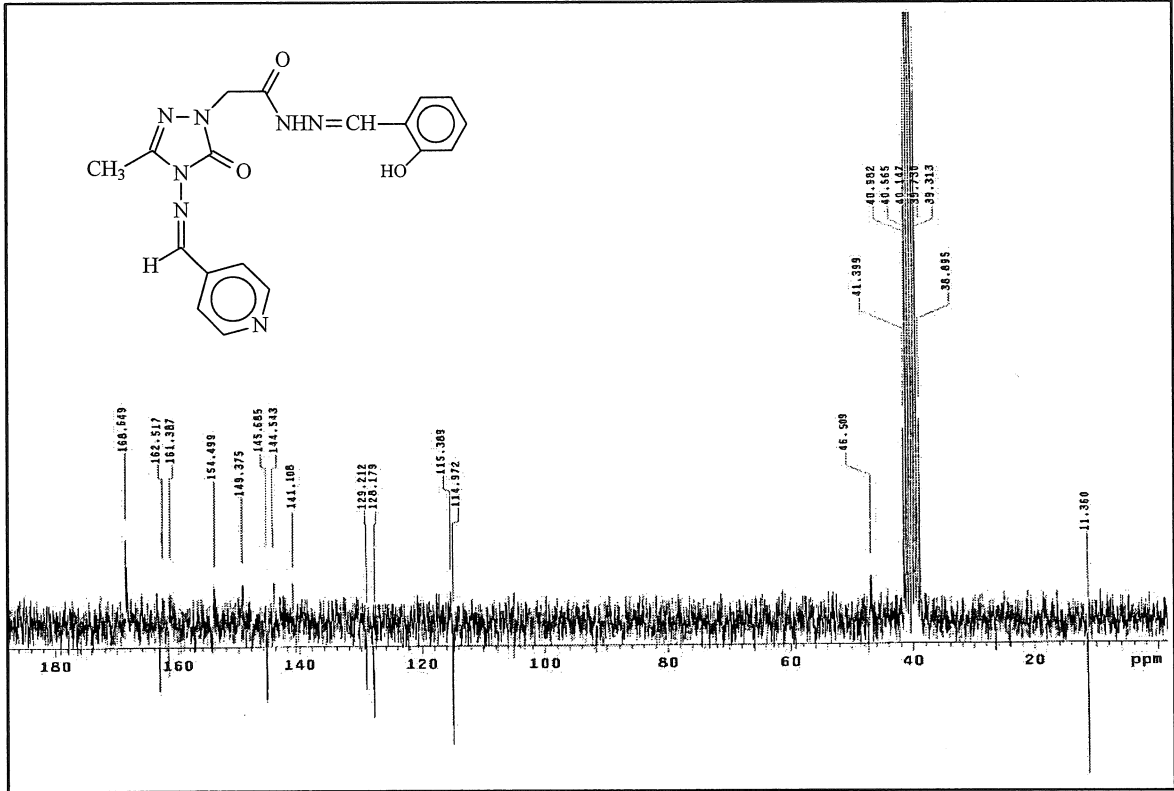


Ek Şekil 193. 154 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (CDCl_3 , δ ppm)

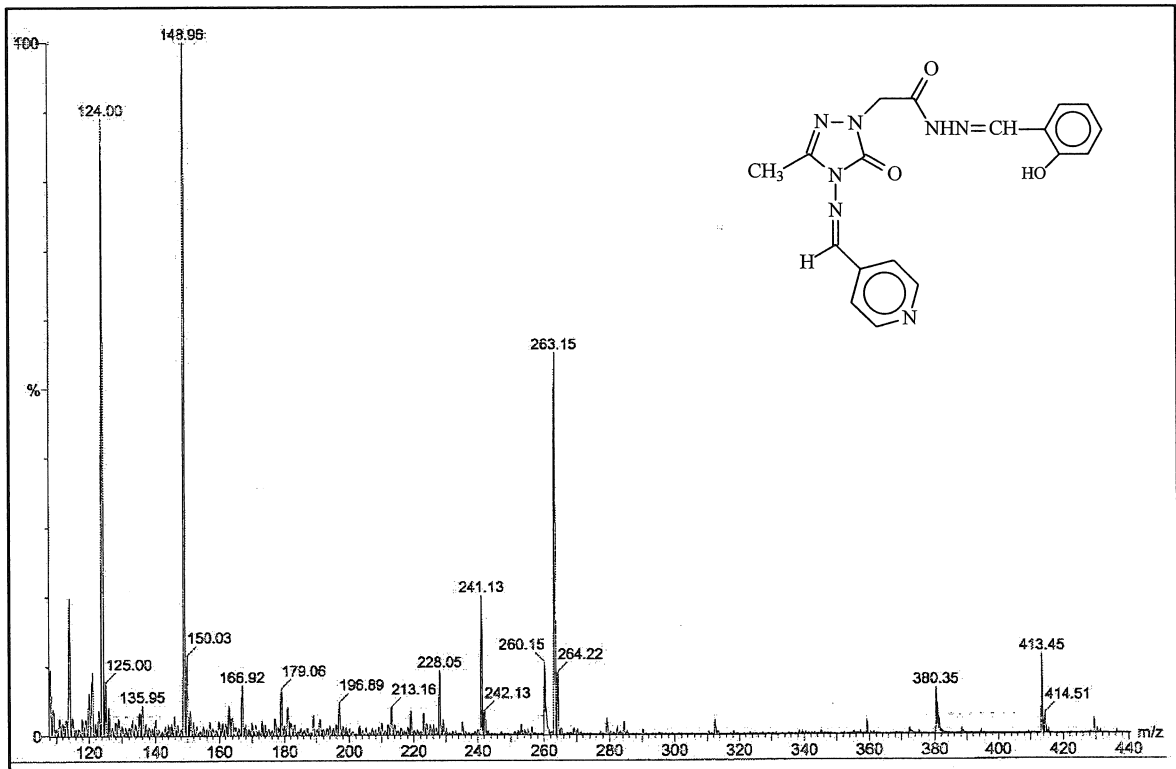


Ek Şekil 194. 154 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

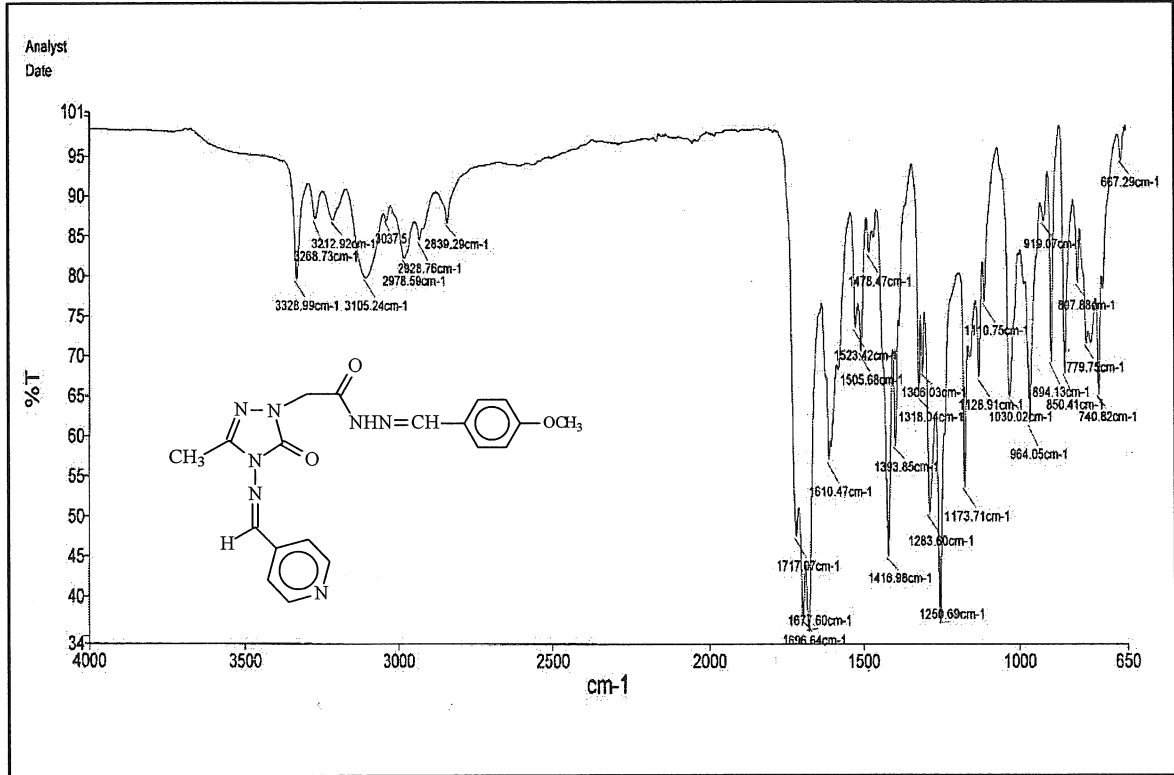
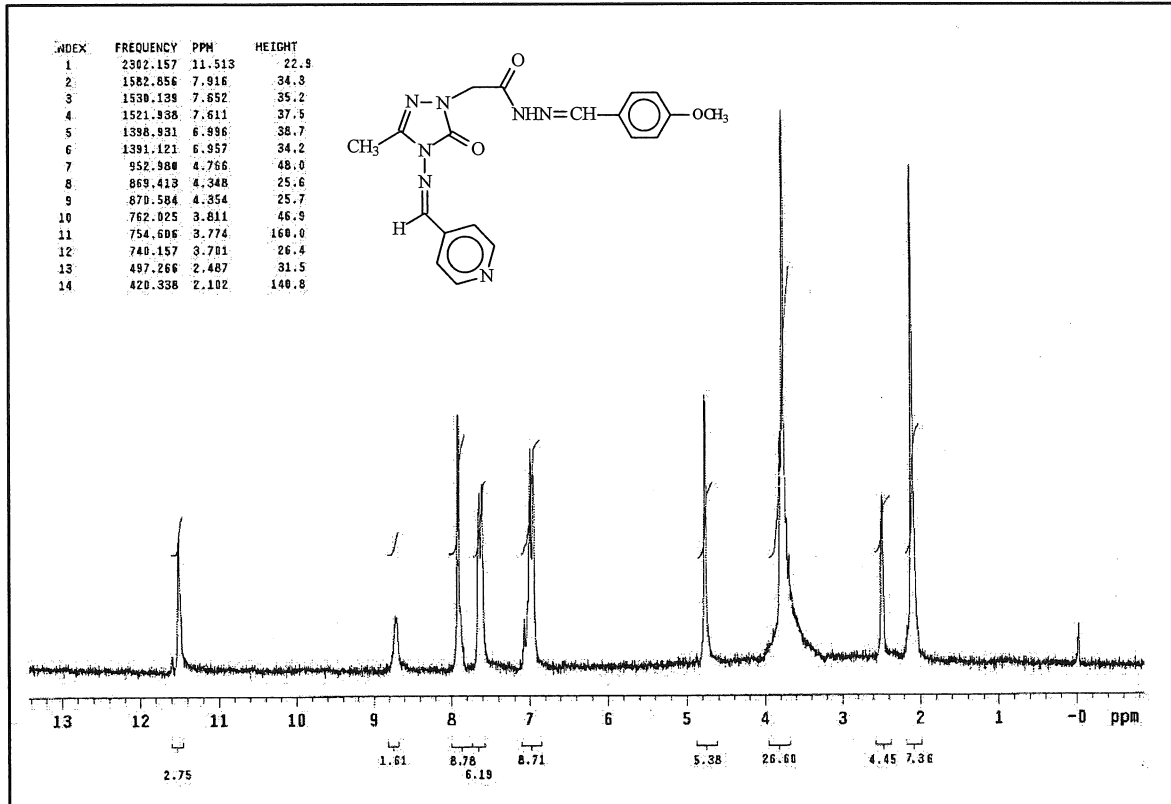
Ek Şekil 195. 156 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 196. 156 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

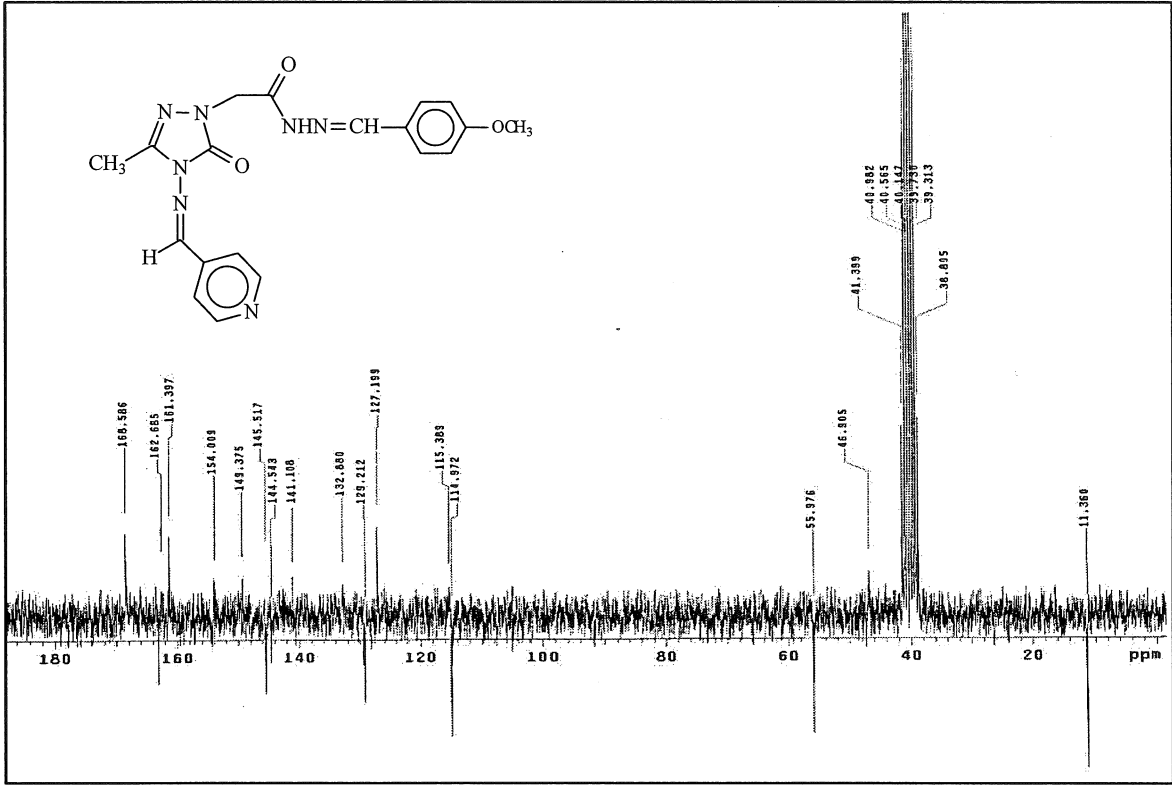


Ek Şekil 197. 156 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

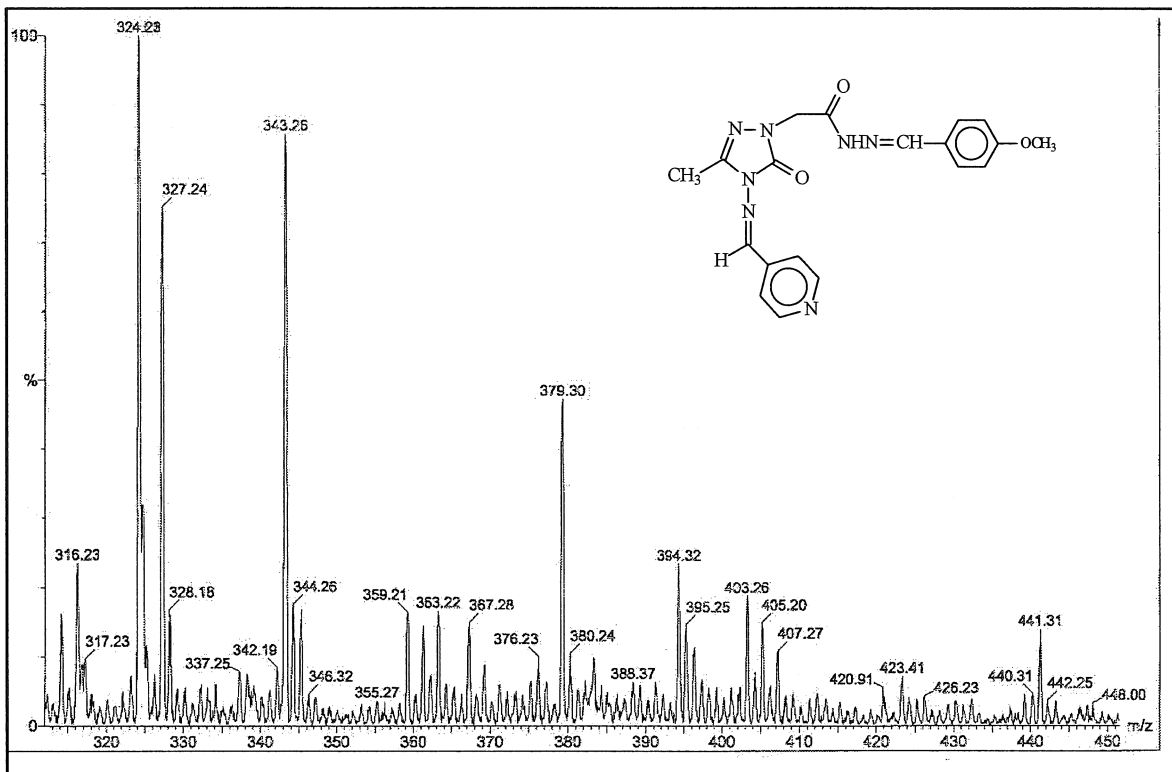


Ek Şekil 198. 156 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

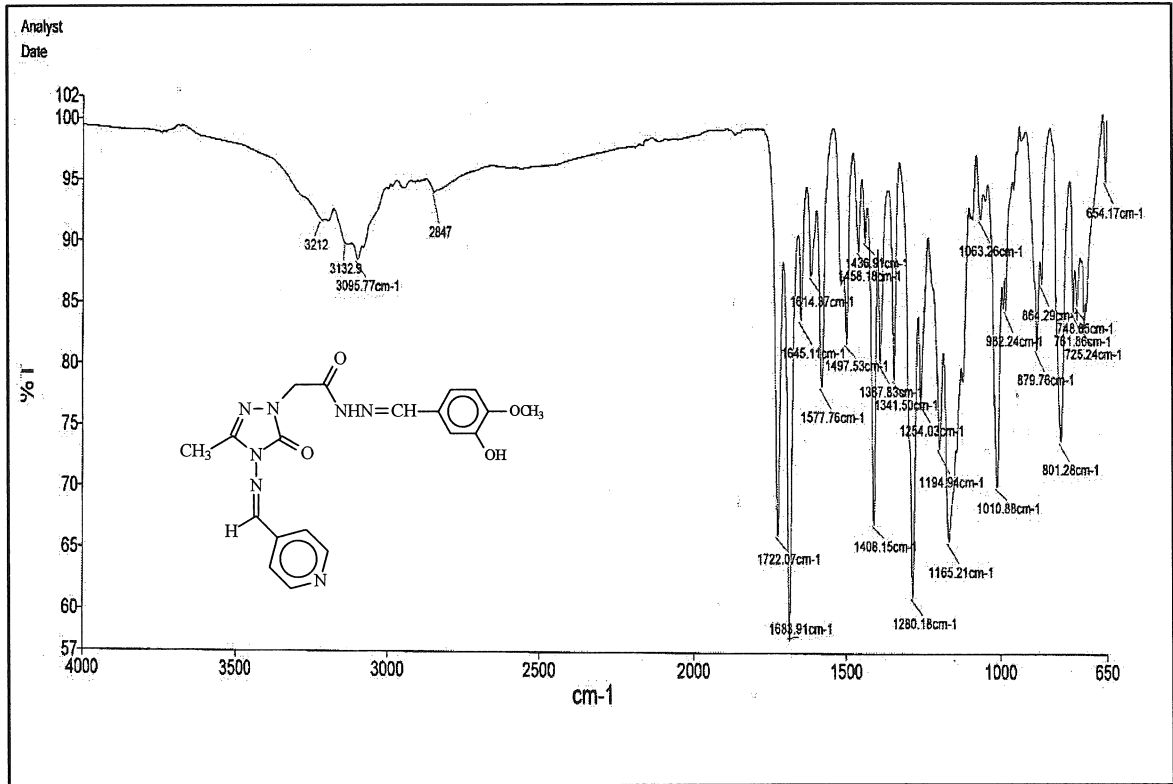
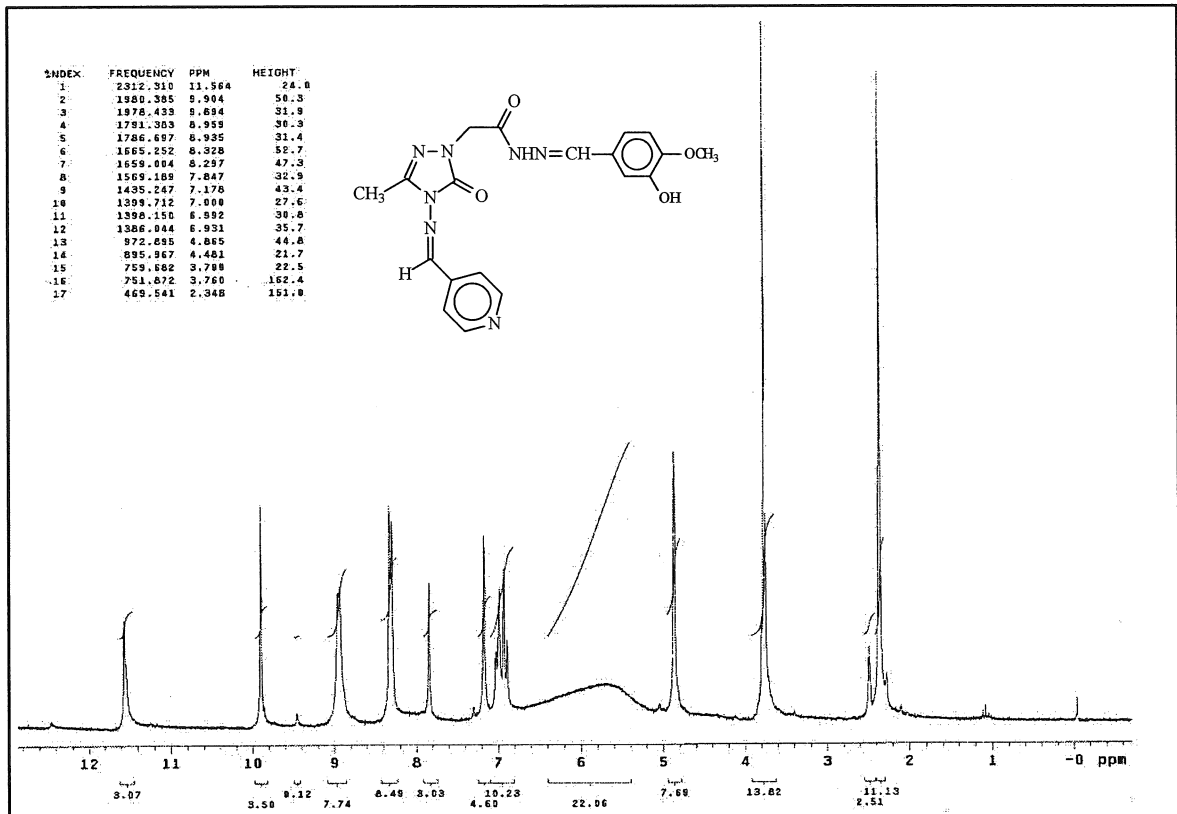
Ek Şekil 199. 158 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 200. 158 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

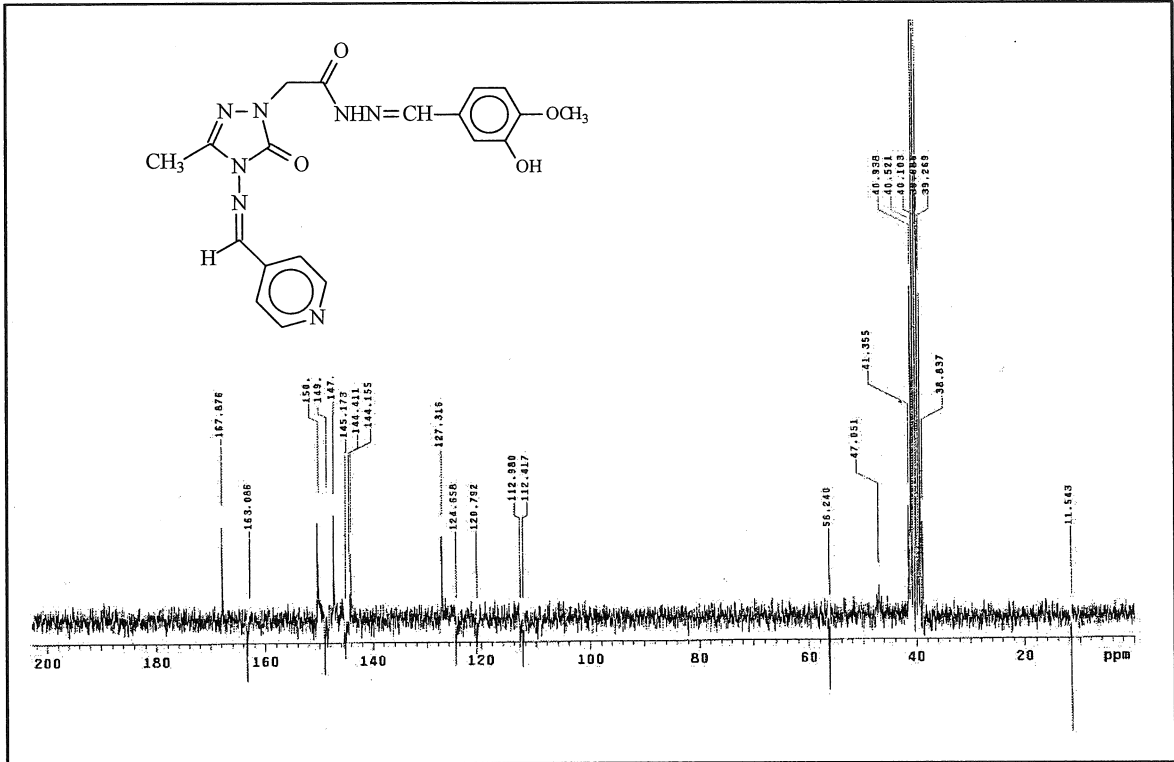


Ek Şekil 201. 158 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

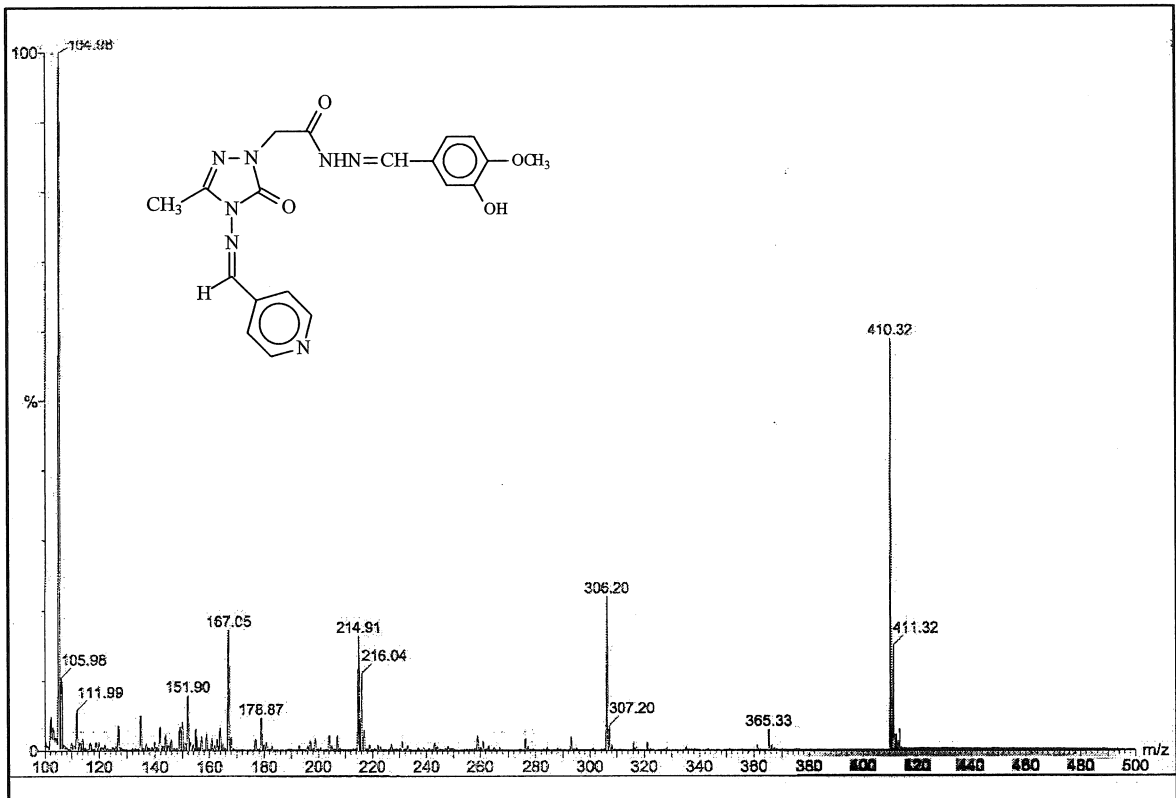


Ek Şekil 202. 158 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

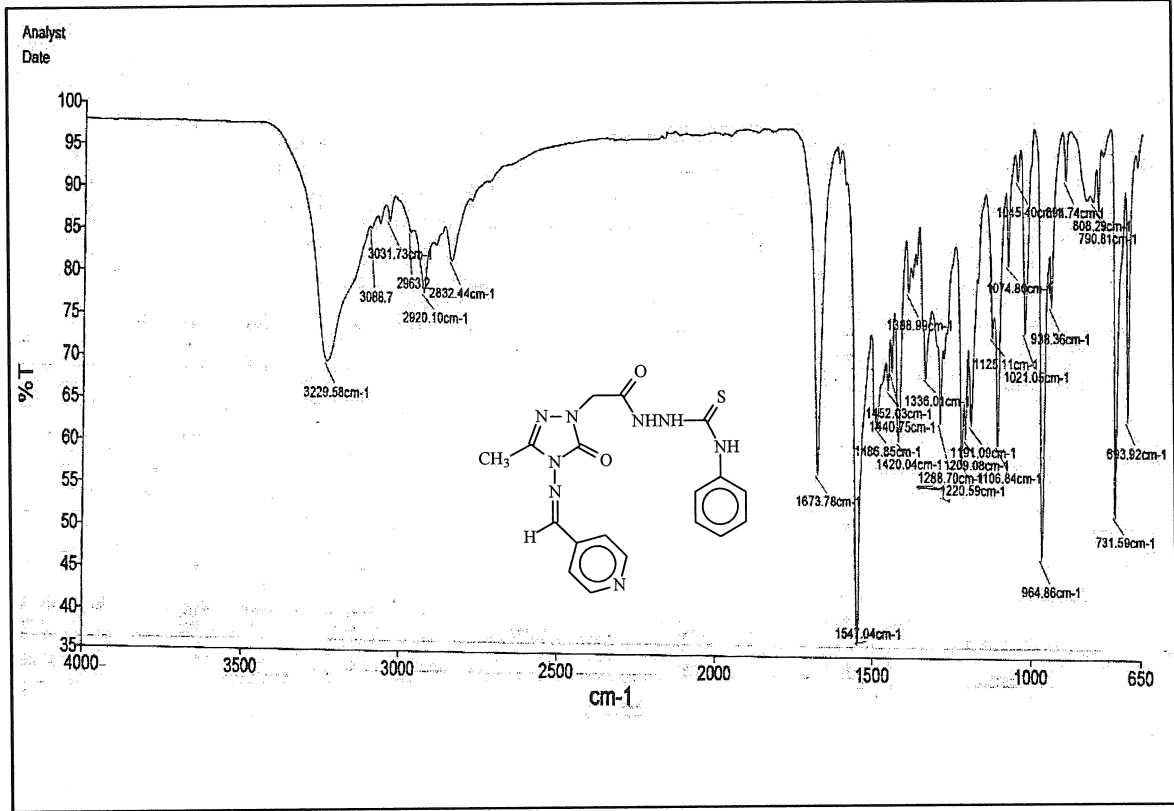
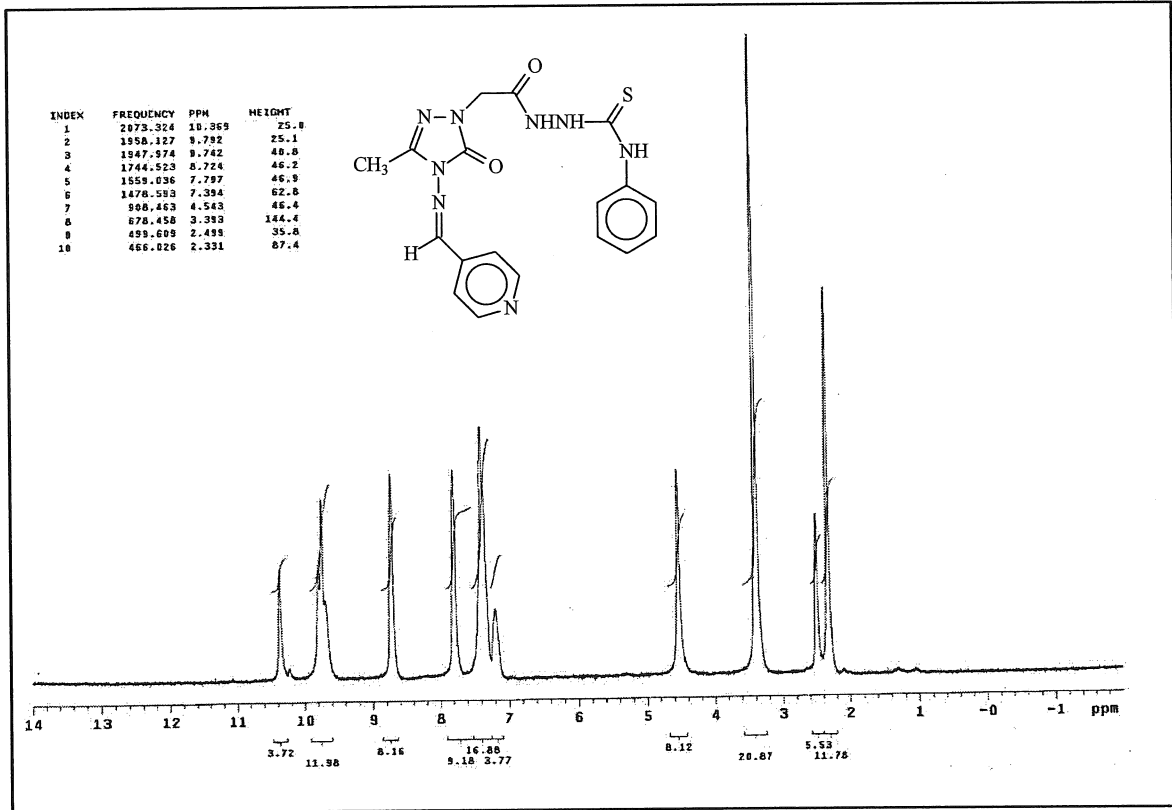
Ek Şekil 203. 160 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 204. 160 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

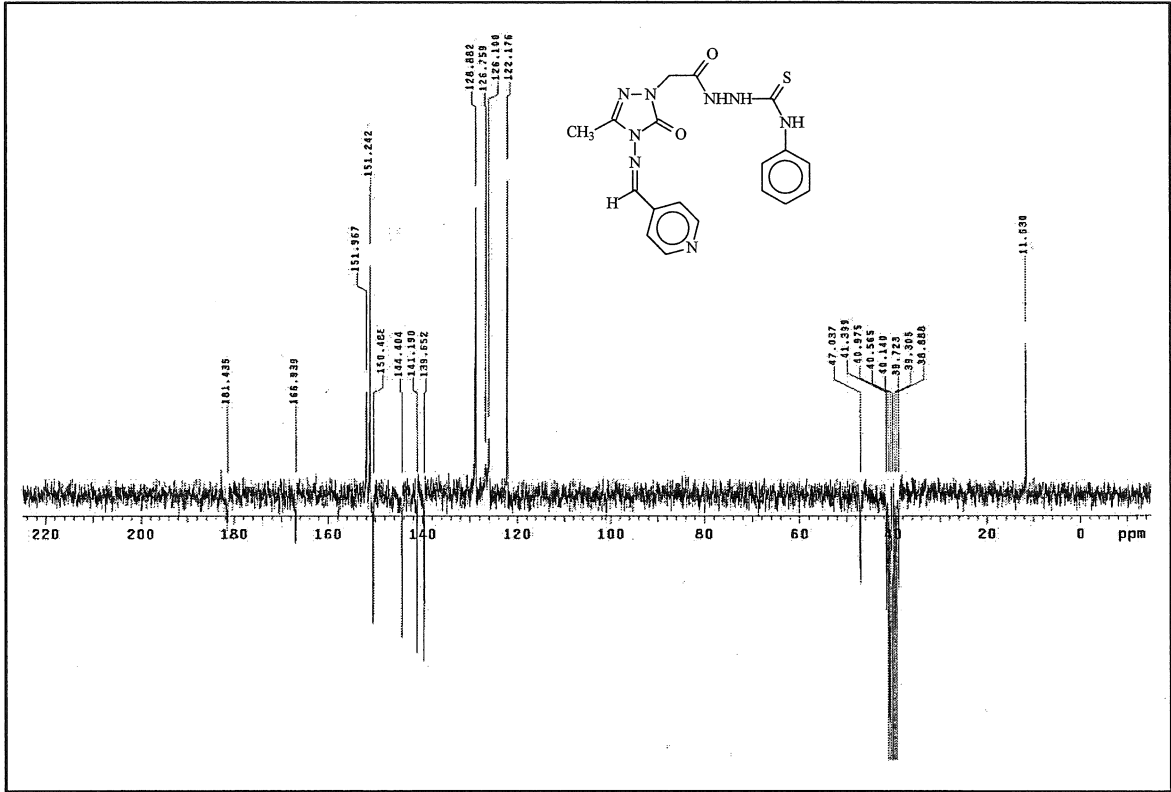


Ek Şekil 205. 160 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

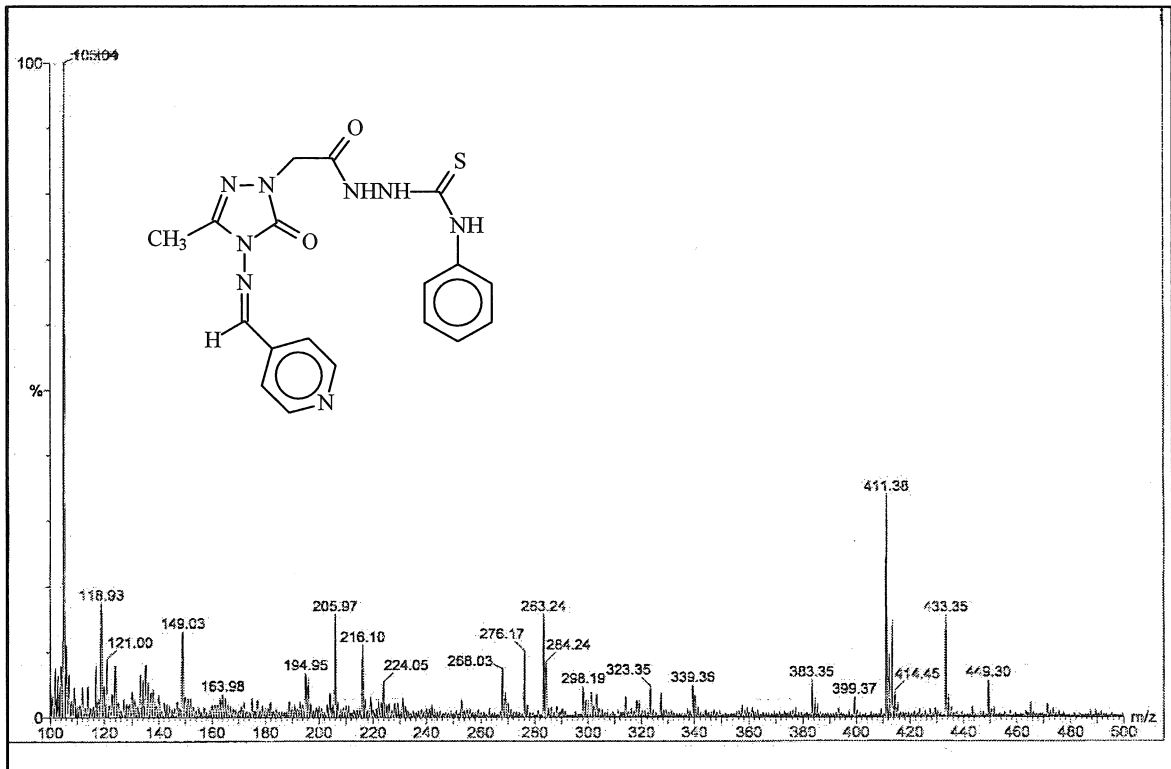


Ek Şekil 206. 160 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

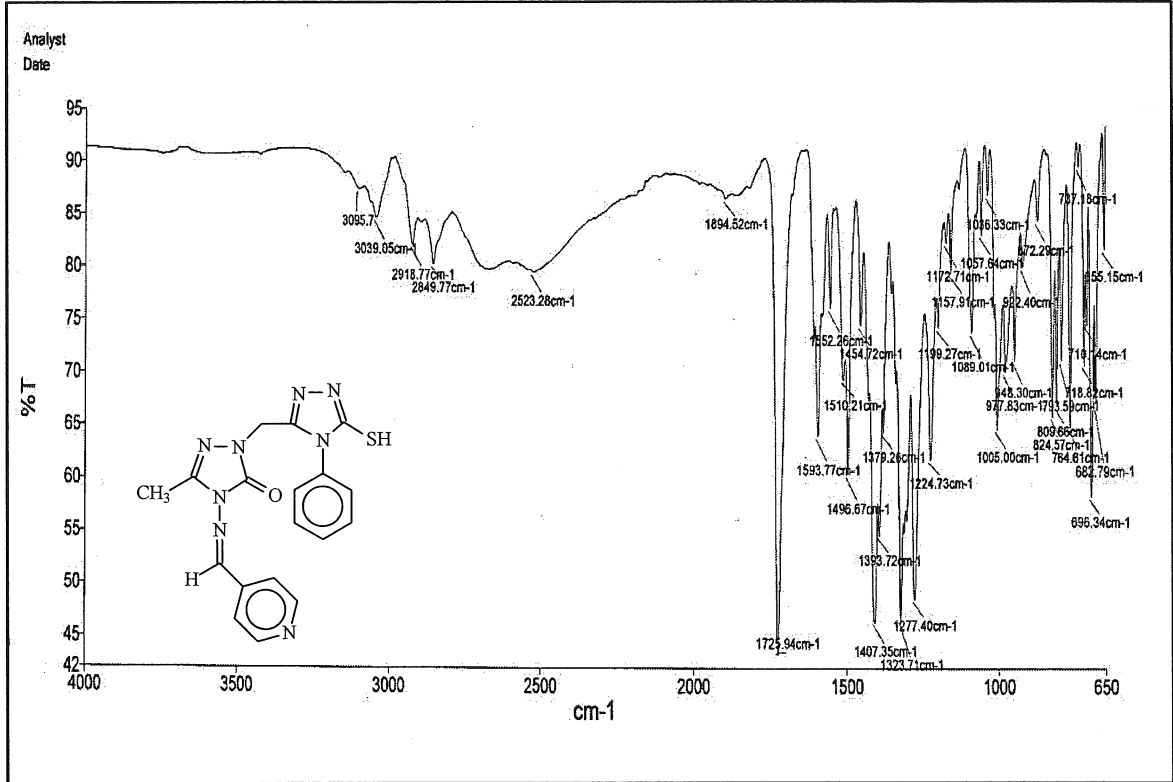
Ek Şekil 207. 161 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 208. 161 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



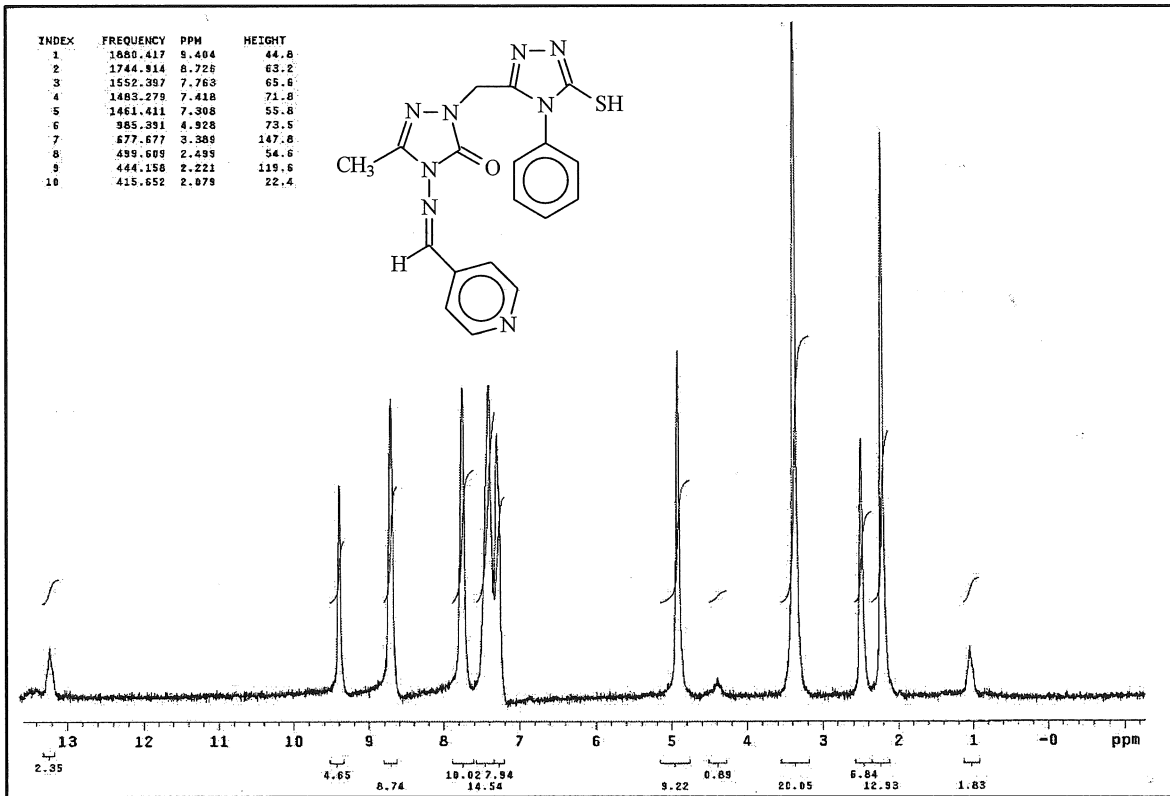
Ek Şekil 209. 161 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



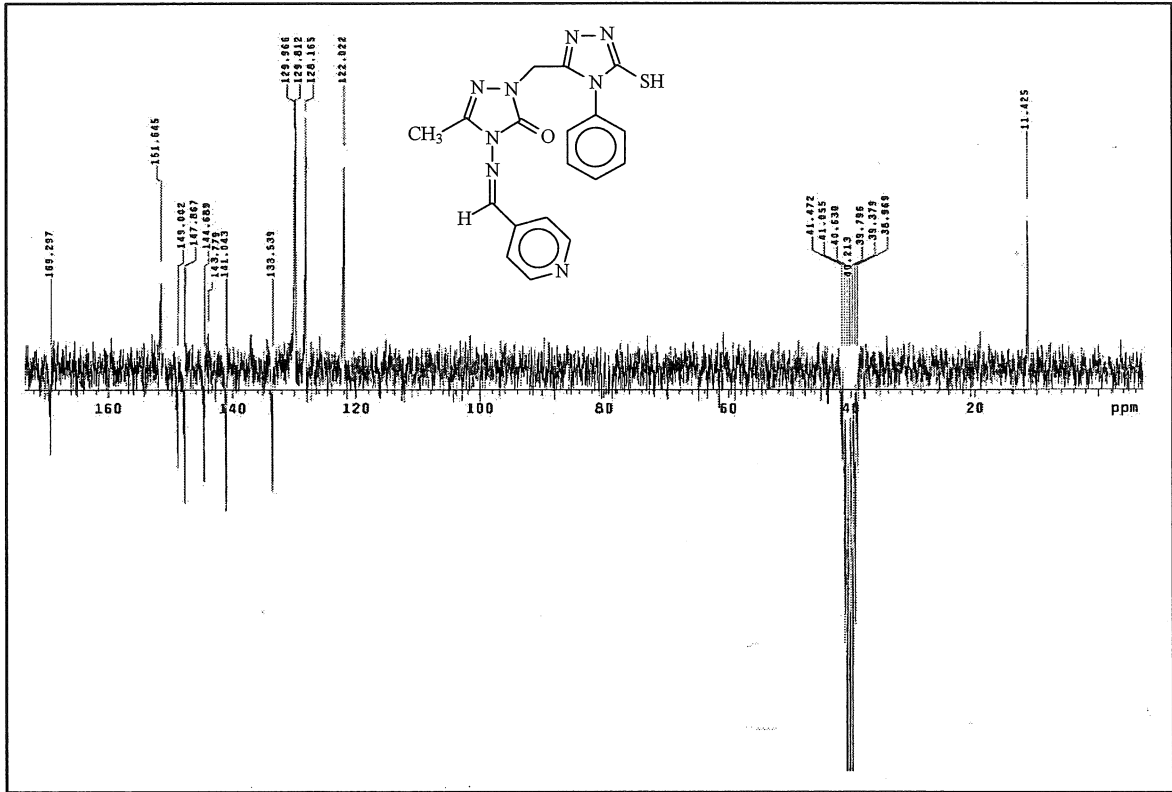
Ek Şekil 210. 161 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



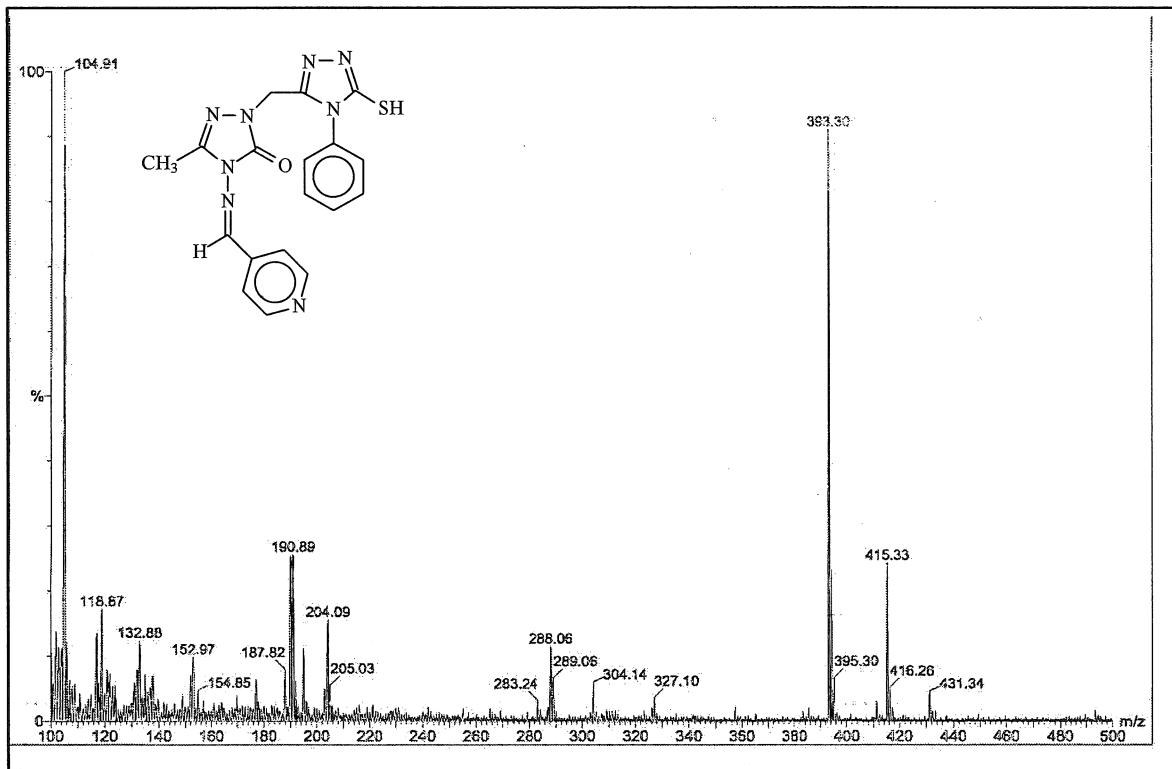
Ek Şekil 211. 162 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



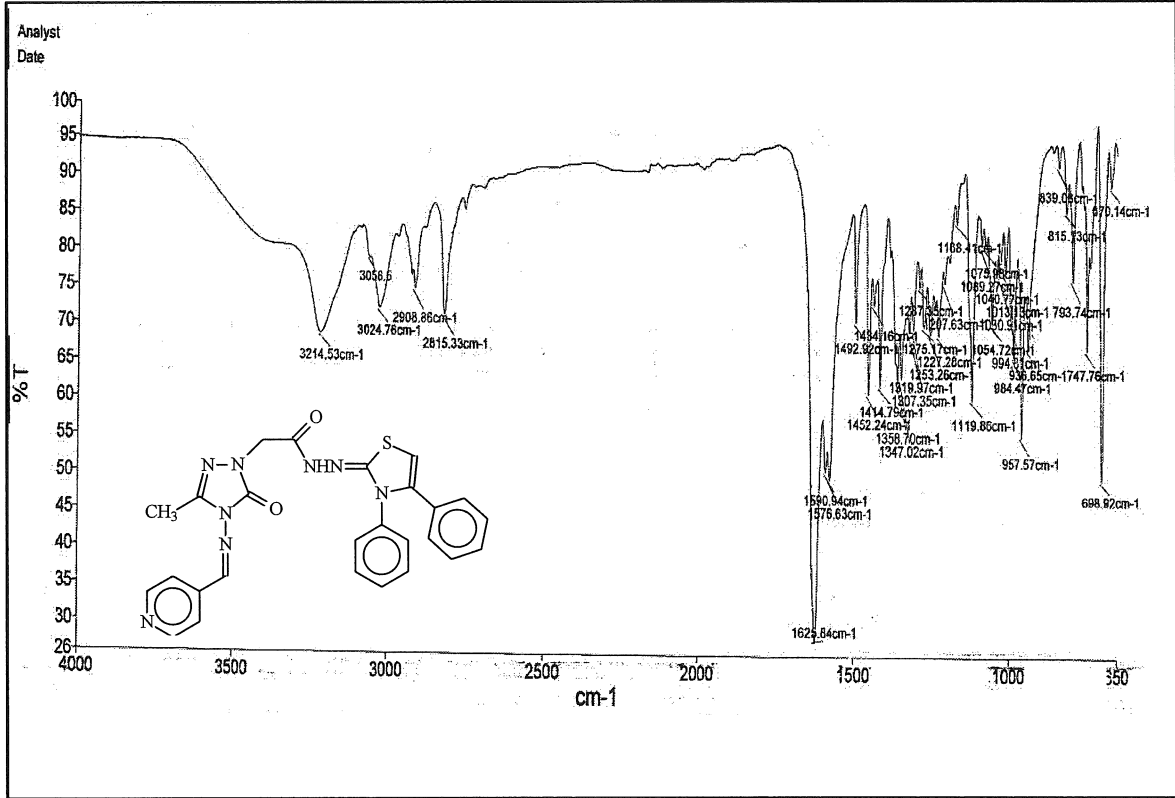
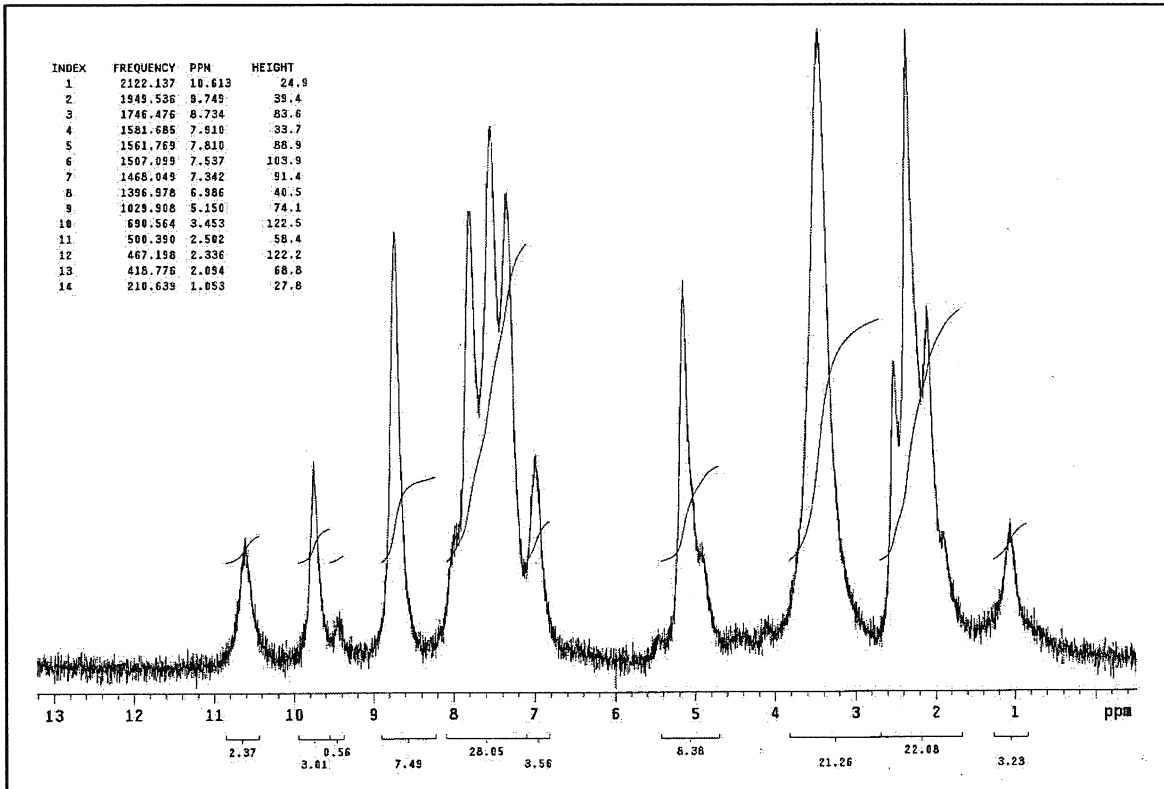
Ek Şekil 212. 162 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

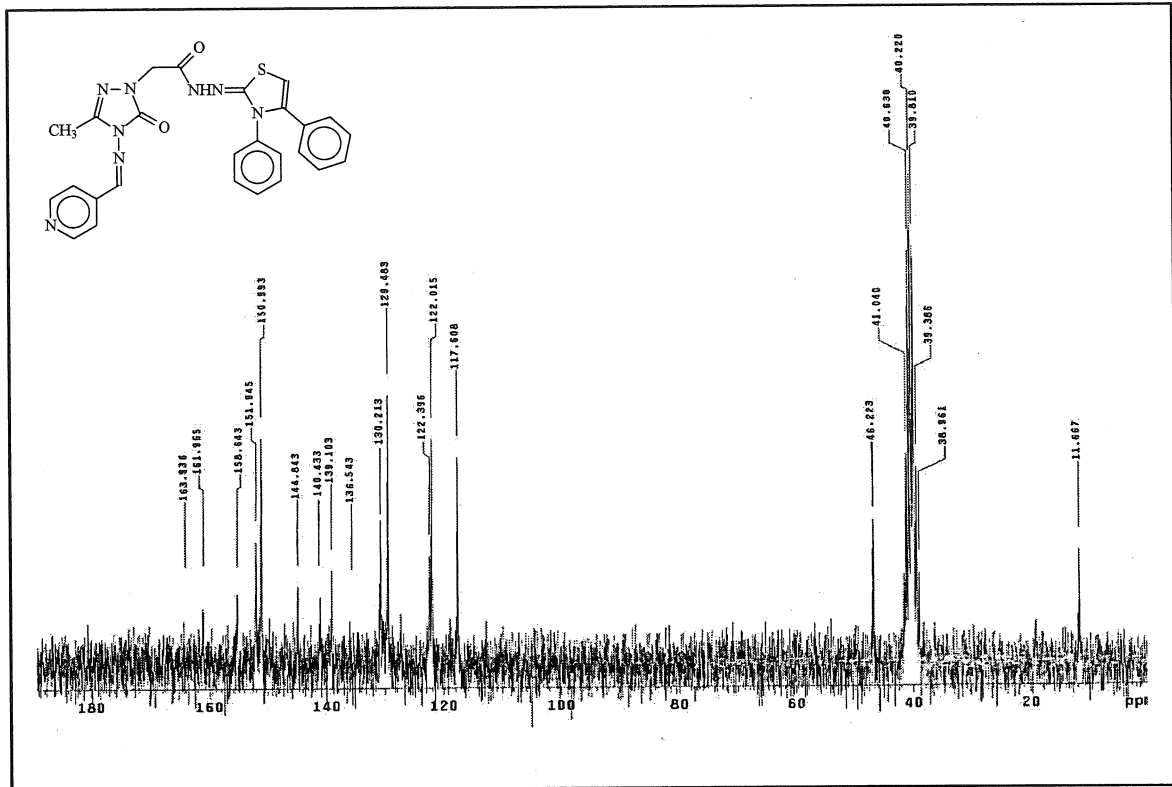


Ek Şekil 213. 162 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

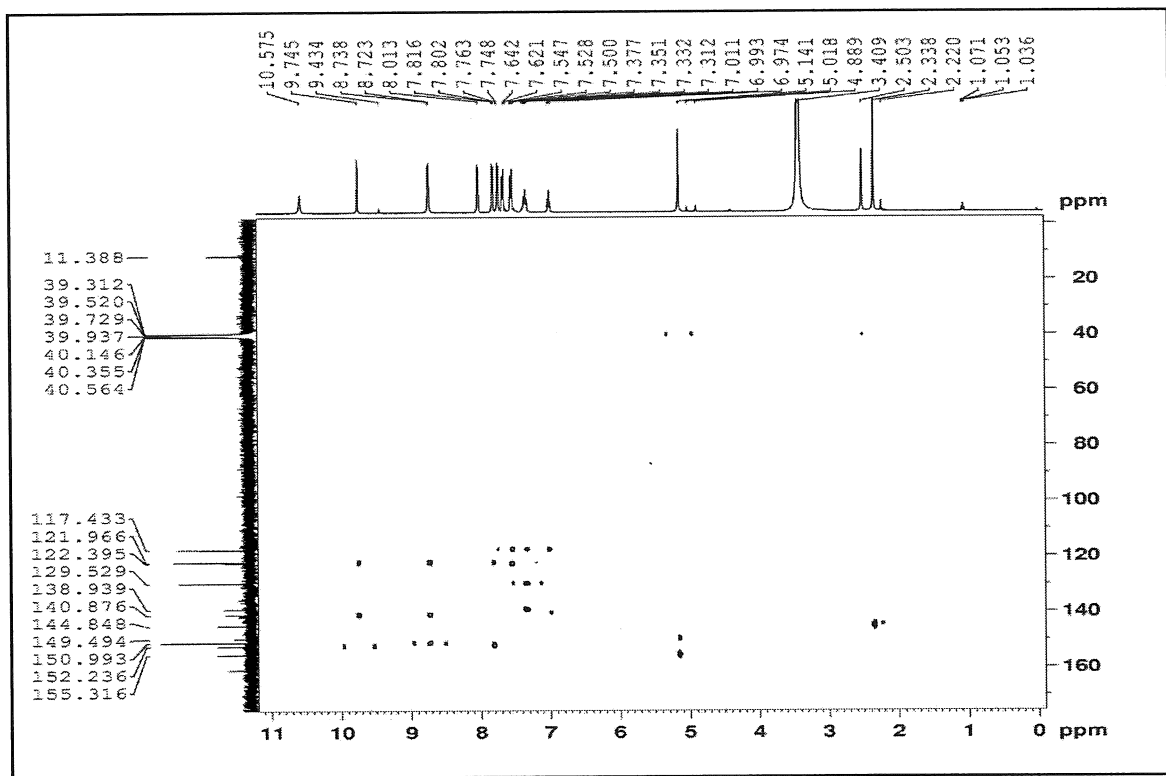


Ek Şekil 214. 162 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

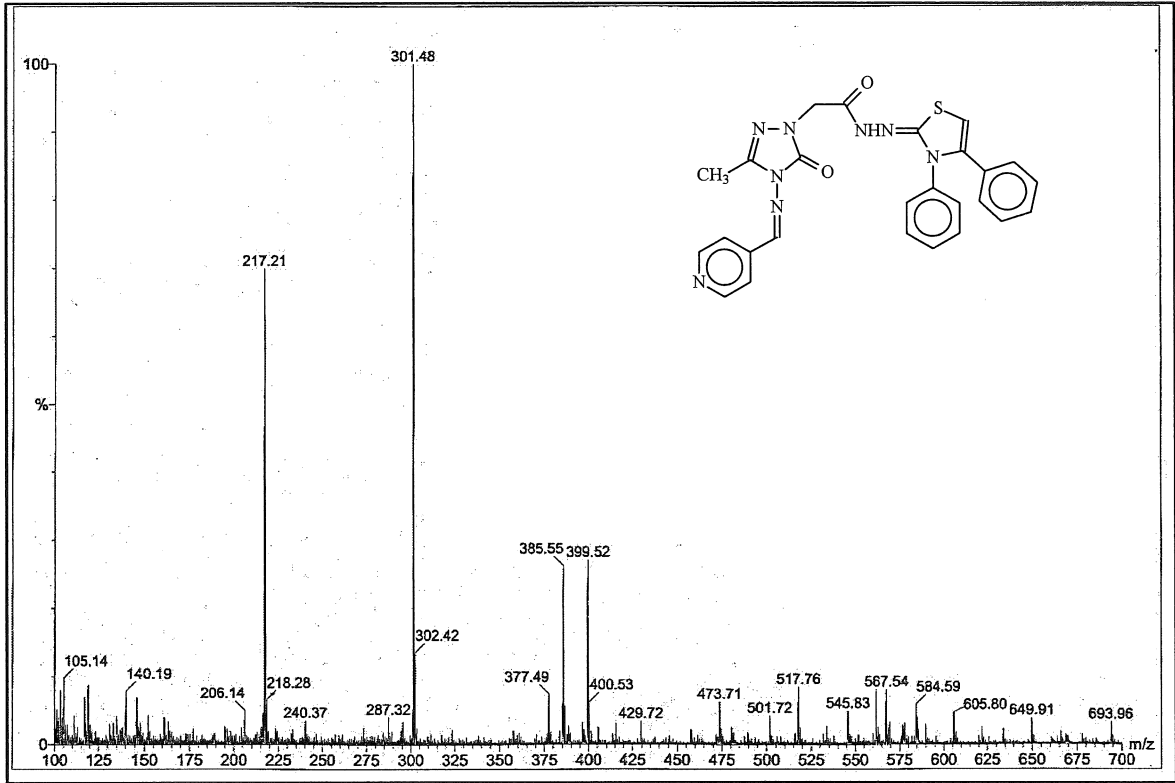
Ek Şekil 215. 163 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)Ek Şekil 216. 163 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



Ek Şekil 217. 163 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 218. 163 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 219. 163 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

29.01.1980 yılında Erzincan'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini burada tamamladıktan sonra, 1998 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 2002 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden Kimyager ünvanı ile mezun oldu. 2005 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında Yüksek Lisans eğitimini başarıyla tamamladı. 2008 yılında KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında doktora öğrenimine başlayan Serpil DEMİRCİ evli ve bir çocuk annesidir.