

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI Bİ-VE POLİHETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Hacer BAYRAK

NİSAN-2010

TRABZON

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI Bİ-VE POLİHETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Hacer BAYRAK

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
"Doktor (Kimya)"
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 07.04.2010
Tezin Savunma Tarihi : 29.04.2010**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Özdemir DOĞAN
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nurettin YAYLI
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Şule BAHÇECİ
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Kemal SANCAK**

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Salih TERZİOĞLU

Trabzon 2010

ÖNSÖZ

107T333 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen “Bazı Bi- ve Poliheterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Antimikrobiale Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu tez Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalında “Doktora Tezi” olarak hazırlanmıştır. Bu tezden 52-62 nolu bileşikler European Journal of Medicinal Chemistry dergisinde makale olarak yayınlanmıştır. 63-71 nolu bileşikler ile 41a-c, 42b, 43a-c, 45b ve 46-51 nolu bileşikler ayrı iki makale halinde European Journal of Medicinal Chemistry dergisine yayın için sunulmuş ve incelenme aşamasındadır.

Danışmanlığımı üstlenen ve tez konumu belirleyen değerli hocam Doç Dr. Neslihan DEMİRBAŞ’a çalışmalarım esnasında karşılaştığım zorlukları aşmamda yardımcı olması ve sürekli yol göstermesi, ayrıca her türlü imkanı sağlayarak desteğini esirgememiş olması bakımından teşekkür ediyorum. Doktora eğitimim boyunca bilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ’a da teşekkür ediyorum. KTÜ’de bulunduğum günden beri beni her zaman motive eden ve destekleyen, tecrübelerinden ve bilgisinden yararlandığım çok değerli hocam Prof. Dr. Nurettin YAYLI’ya da en içten duygularıyla teşekkür ediyorum. Laboratuvarda birlikte bulunduğumuz tüm arkadaşlarıma paylaşımlarımız adına teşekkür ediyorum.

Tanıdığım ilk günden bu yana bana destek veren, her an yanımda olan ve bana değer veren, varlığı ile huzur duyduğum o özel insana çok teşekkür ediyorum. Sadece bu tez çalışmam sırasında değil hayatın her evresinde yanımda olan, beni büyük fedakarlıklarla yetiştiren ve tüm bu imkanları sağlayan, her attığım adımda sorgusuz güvenen çok değerli babam ve anneme minnet borçluyum.

Hacer BAYRAK
Trabzon 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	VI
SUMMARY.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	IX
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1 Giriş.....	1
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....	20
2.1. Etil [3-(syanometil)-5-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41a).....	20
2.2. Etil [3-(syanometil)-5-(4-klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41b) .	21
2.3. Etil [3-(syanometil)-5-(4-metilbenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41c)..	22
2.4. Etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43a).....	23
2.5. Etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43b).....	24
2.6. Etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilbenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43c).....	25
2.7. Etil [3-[(5-asetilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (45b).....	25
2.8. <i>Tert</i> -butil [3-(4-klorobenzil)-5-(syanometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]karbamat (42b).....	26
2.9. [4-Amino-5-(4-klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (46).....	27
2.10. 5-{[4-Amino-5-(4-klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (47).....	28
2.11. [5-(4-Klorobenzil)-4-{[(2,6-diklorofenil)metilen]amino}-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (48).....	29
2.12. <i>Di-tert</i> -butil {metilenbis[5-(klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,4-diil]} biskarbamat (49).....	30
2.13. 3,3'-Metilenbis[5-(4-klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-amin] (50).....	31

2.14.	3-(4-Klorobenzil)-5- {[5-(4-klorobenzil)-4-[(2-hidroksifenilmetilen)amino]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil} - <i>N</i> -(2-hidroksifenilmetilen)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-amin (51)	32
2.15.	4-Fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (53)	33
2.16.	3-Metil-4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol (54a)	33
2.17.	3-İzobutil-4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol (54b)	34
2.18.	2-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tion (55)	35
2.19.	Etil [(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat (56)	36
2.20.	2-[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (57)	37
2.21.	<i>N'</i> -(arilmetilen)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58a-f) Genel Sentez Yöntemi	38
2.21.1.	<i>N'</i> -[(4-metoksifenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58a)	38
2.21.2.	<i>N'</i> -[(4-florofenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58b)	39
2.21.3.	<i>N'</i> -[(3,4-dihidroksifenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58c)	39
2.21.4.	<i>N'</i> -[(2-hidroksifenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58d)	40
2.21.5.	<i>N'</i> -[(2,6-diklorofenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58e)	41
2.21.6.	<i>N'</i> -(piridin-2ilmetilen)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58f)	42
2.22.	5- {[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil} -1,3,4-oksadiazol-2-tiol (59)	42
2.23.	<i>N</i> -(4-metilfenil)-2- {[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-tiyo]asetil}hidrazin karbotiyoamid (60).	43
2.24.	4-(4-Metilfenil)-5- {[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil} -4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (61)	44
2.25.	5- {[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil} -2(4-metilfenil)-amino-1,3,4-tiyadiazol (62)	45
2.26.	5-(4-Klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (63)	46
2.27.	Etil [4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetat (64)	47
2.28.	2-[4-(1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (65)	48

2.29.	2- {[4-(1,5-Dimetil-3-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil }- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamid (66a)	49
2.30.	2- {[4-(1,5-Dimetil-3-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(4-kloro benzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]asetil }- <i>N</i> -benzilhidrazin karbotiyoamid (66b)	50
2.31.	5-(4-Klorobenzil)-2-[(5-merkpto-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(1,5-dimetil-2-fenil-3-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (67a)	51
2.32.	5-(4-Klorobenzil)-2-[(5-merkpto-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(1,5-dimetil-2-fenil-3-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (67b)	52
2.33.	4-(1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-(4-klorobenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (68)	53
2.34.	1,5-Dimetil-4- {7-(4-klorobenzil)-3-tiyokso-2,10-dihidro-3 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -bis[1,2,4] triazolo[5,1- <i>c</i> :3',4'- <i>f</i>][1,2,4]triazin-6-il }-2-fenil-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -pirazol-3-on (70)	55
2.35.	2-[3-(4-Klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> '-[4-(4-kloro fenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden]asetohidrazid (71a)	56
2.36.	2-[3-(4-Klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> '-[4-(4-nitrofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden]asetohidrazid (71b)	57
2.37.	Materyal ve Metod	58
2.37.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu	58
2.37.1.1	Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi	59
2.37.2.	Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC)	59
3.	TARTIŞMA	63
4.	SONUÇLAR	75
5.	ÖNERİLER	78
6.	KAYNAKLAR	79
7.	EKLER	87

ÖZGEÇMİŞ

ÖZET

Bu çalışmada, heterosiklik karbamatlar olan 41a-c, 42b, 43a-c ve 49 bileşiklerinin sentezi, ester etoksikarbonilhidrazonlardan başlanarak gerçekleştirilmiştir. Karbamat grubunun serbest amino grubuna dönüştürülmesi için ise asidik hidroliz yolu seçilerek 46, 47 ve 50 tipi aminler elde edilmiştir. 46 ve 50 tipi aminlerin uygun aldehidler ile muamelesi de karşılık gelen Schiff bazlarını vermiştir.

2-[Etoksi(4-klorobenzil)metilen]hidrazinkarboksilat (39b)'ın antipirin ile reaksiyonundan elde edilen 3*H*-1,2,4-triazol-3-on (63) türevinin önce etil bromoasetat ve ardından hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi ile karşılık gelen asetohidrazid bileşiği (65), bunun da fenil- ve benzil izotiyosyanat ile ve yine bir hidrazid olan izonikotinic asit hidrazidinin (52) de 4-metilfenilizotiyosyanat ile ayrı ayrı olmak üzere reaksiyonlarına başvurulmuş ve her birine karşılık gelen karbotiyoamid türevleri (66a, 66b, 60) elde edilmiştir. 57 ve 65'in CS₂ ile ayrı ayrı reaksiyonları ise 1,3,4-oksadiazol türevlerinin (59 ve 68) oluşumuna yol açmıştır. 52, 60, 66a ve 66b'nin bazik muamelesi, karbotiyoamid yan zincirinin 5-merkaptto-1,3,4-triazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış 53, 61, 67a ve 67b bileşiklerini vermiştir. Asidik bir -SH içeren 53 bileşiğinin de sırasıyla etil bromoasetat, hidrazin hidrat ve 4-metilfenilizotiyosyanat ile reaksiyonu beklenen karbotiyoamidi (60) vermiş bunun da asidik ortamda halkalanması ise 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren 62 bileşiğini vermiştir. 53 Tipi 5-merkaptto-1,2,4-triazol bileşiğinin alkil halojenürlerle muamelesi, karşılık gelen S-alkil türevlerini 54a ve 54b verirken formaldehid varlığında metil piperazin ile etkileştirilmesi karşılık gelen Mannich bazının (55) oluşumuna yol açmıştır. Birer Schiff bazı olan 58a-f bileşiklerinin sentezi, karşılık gelen hidrazidin (57) uygun aldehidler ile reaksiyonu yoluyla gerçekleştirilmiştir. 68 Tipi 1,3,4-oksadiazol türevinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu, triazolotriazin türevini (70) vermiştir. 66a Tipi karbotiyoamid bileşiğinin 4-kloro ve 4-nitrofenaçil bromür ile ayrı ayrı kondenzasyonu ise karşılık gelen 71a ve 71b bileşikleri olan 1,3-tiyazol türevlerini vermiştir.

Sentezlenen bütün yeni bileşiklerin yapıları aydınlatılmış, antimikrobial aktiviteleri incelenmiş ve içlerinden bazılarının test mikroorganizmalarına karşı orta-iyi derecede aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antipirin, 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol, karbotiyoamid, karbamat, 1,3-tiyazol, antimikrobial aktivite

SUMMARY

Synthesis of Some Bi- and Polyheterocyclic Compounds and Investigation of Their Antimicrobial Activities.

In this study, heterocyclic carbamates, 41a-c, 42b, 43a-c and 49 were synthesized starting from ester ethoxycarbonylhydrazones. The conversion of carbamate function into free amino group was carried out by acidic hydrolysis and compounds 46, 47 and 50 were obtained. The treatment of 46 and 50 with suitable aldehydes afforded the corresponding Schiff bases.

The treatment of 3*H*-1,2,4-triazol-3-one (63) derivative that was obtained from the reaction of 2-[ethoxy(4-chlorobenzyl)methylene]hydrazinecarboxylate (39b) with antipyrine, with ethyl bromoacetate and followed by hydrazine hydrate, produced the corresponding acetohydrazide (65), then, this compound was treated with phenyl- and benzylisothiocyanate at the same time with the treatment of nicotinic acid hydrazide (52) with 4-methylphenylisothiocyanate, separately, to obtain the corresponding carbothioamides (66a, 66b and 60). The basic treatment of all carbothioamide derivatives synthesized in this study caused to the conversion of carbothioamide side chain into 5-merkapto-1,3,4-triazole nucleus, thus compounds 53, 61, 67a and 67b formed, while the cyclization of the same carbothioamides in acidic media afforded 1,3,4-thiadiazole ring (62).

The reaction of 57 and 65 with CS₂ resulted in the formation of 1,3,4-oxadiazole derivatives (59 and 68). The alkylation of 53 in basic media afforded the S-alkylated derivatives 54a and 54b, while the treatment of 53 with methyl piperazine in the presence of formaldehyde gave the corresponding Mannich base (55).

The synthesis of Schiff bases 58a-f were performed by the reaction of 57 with several aldehydes. The reaction of 1,3,4-oxadiazole (68) with hydrazine hydrate produced, triazolotriazine compound (70). The condensation of 66a with 4-chloro and 4-nitrophenacyl bromide resulted the corresponding 1,3-thiazole derivatives (71a and 71b).

The structures of the newly synthesized compounds were confirmed by IR, Mass, ¹H and ¹³C NMR spectroscopic methods and elemental analyses and all compounds were screened for their antimicrobial activities. Some of them were found to possess good-moderate activities.

Key Words: Antipyrine, 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, carbothioamide, carbamate, 1,3-thiazole, antimicrobial activity

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 41a-c, 42b, 43a-c ve 46-51 bileşiklerinin antimikrobiai aktivite deęerleri (µg/mL).....	60
Tablo 2. 53, 54a,b ve 55-62 bileşiklerinin antimikrobiai aktivite sonuçları (mm).....	61
Tablo 3. 63-68, 70 ve 71a,b bileşiklerinin antimikrobiai aktivite deęerleri (mm).....	62

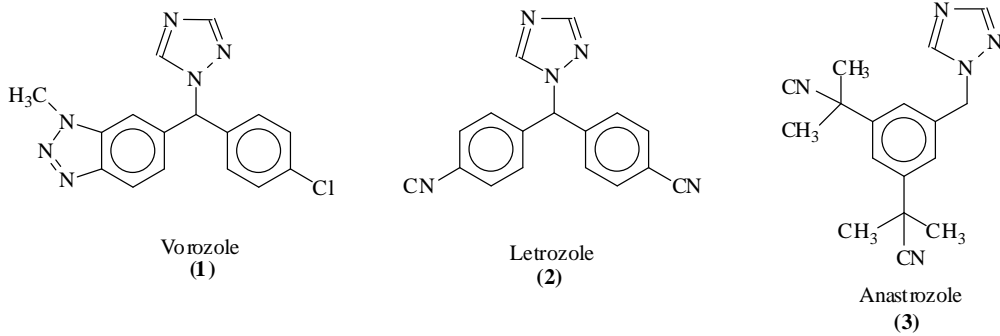
SEMBOLLER DİZİNİ

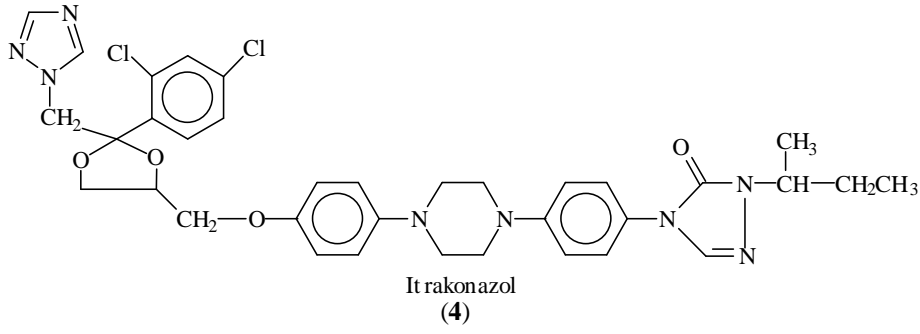
brs	: Broad singlet
CDCl ₃	: Dötoro kloroform
d	: Dublet
DMSO	: Dimetil sulfoksit
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spektromety)
THF	: Tetrahidrofuran
LC-MS	: Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi (Liquid Chromatography Mass Spektrometry)
s	: Singlet
t	: Triplet
q	: Quartet
¹ H NMR	: Proton Nukleik Magnetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon Nukleik Magnetik Rezonans
M ⁺	: Moleküler İyon
ν	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)
δ	: Kimyasal kayma (ppm)

1. GENEL BİLGİLER

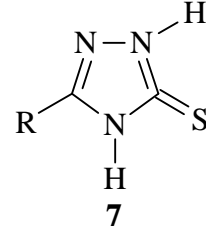
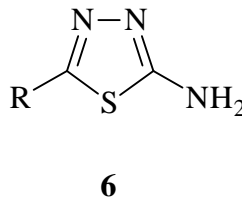
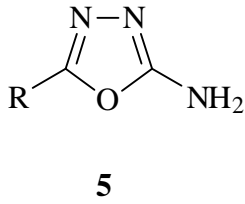
1.1. Giriş

Günümüzde patojenik mikroorganizmaların kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı geliştirdiği antimikrobiale direnç, bütün Dünya’da tehlike sınırlarına ulaşmış durumdadır. Bu artışın önemli nedenlerinden biri, kanser tedavisi gören, organ nakli geçiren veya HIV virüsü taşıyıcıları gibi bağışıklık problemlili hastaların varlığıdır. Örneğin Tüberküloz her ne kadar tedavi edilebilir bir enfeksiyon ise de hala en çok ölüme sonuçlanan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre Dünya üzerindeki insanların üçte biri Mycobacterium Tuberculosis ile enfekte olmuş durumdadır [1, 2]. Global Alliance’ın araştırmaları ise Dünya’da her yıl yaklaşık 8-10 milyon kişinin tüberküloza yakalandığını ve bu olgulardan üç milyonunun ölüm ile sonuçlandığını göstermektedir. Antimikrobiale direnç probleminin üstesinden gelebilmek için, halen kullanılmakta olan antibiyotiklerden farklı yapı ve etki mekanizmalarına sahip yeni antibiyotiklerin sentezi hayati önem arz etmektedir. Bu nedenle beş üyeli halka içeren heterosiklik bileşikler farmakolojik özelliklere sahip olmasından dolayı son yıllarda popüler bileşikler sınıfına girmişlerdir [3, 4]. Bu tür bileşiklere örnek olarak günümüzde kanser tedavisinde kullanılan ve bir azol halkası içeren Vorozole (1), Letrozole (2), Anastrozole (3) ve mantar tedavisinde kullanılan Itrakonazole (4) verilebilir [5-10].

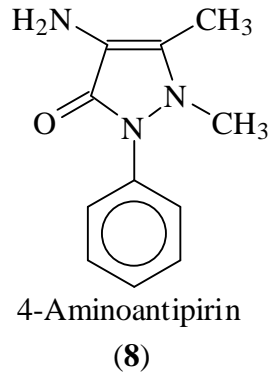




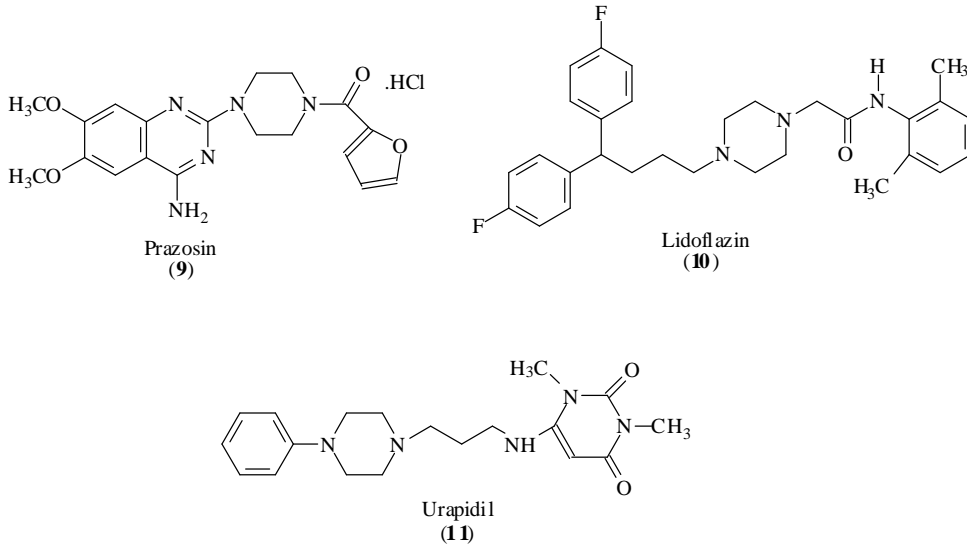
Ayrıca yapılarında 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3-tiyazol, pirazol, 1,3-oksazol ve 1,3,4-oksadiazol halkalarının bir veya birkaçını içeren çok sayıda bileşik antimikrobiyal, antiinflamatoriyal, analjesik, antitümör, antihipertansif veya antiviral aktivitelere sahip bileşikler olarak da literatürde bildirilmiştir [11-15]. Benzer şekilde 1,3,4-oksadiazol (5), 1,3,4-tiyadiazol (6) ve 1,2,4-triazol-5-tiyon (7) yapısındaki bileşikler analjezik, antiinflamatuvar, antibakteriyal, pestisit, antiviral, hipoglisemik ve diüretik etki göstermektedir [16-18].



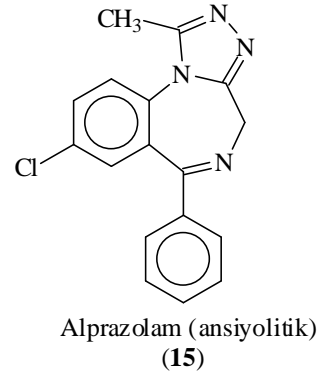
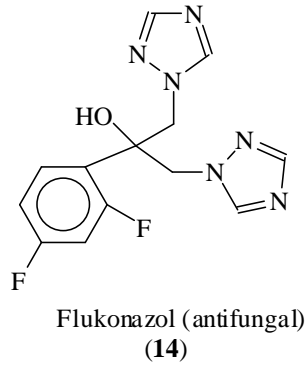
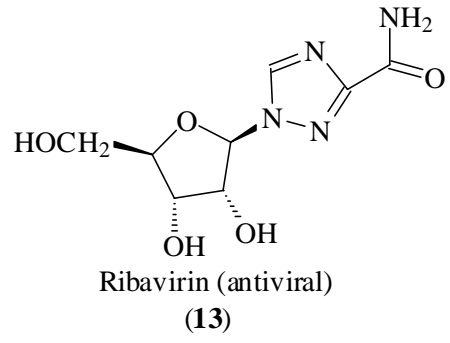
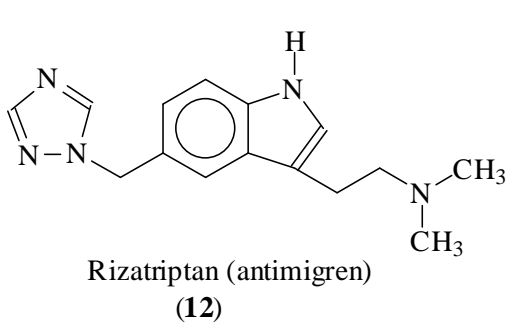
Ağrı ve enflamasyon durumlarında kullanılan ve birçok araştırmalarda aktivite gösteren ilk pirazol türevi, antipirin (2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on)'dir. 4-Aminoantipirin (8) kullanılarak elde edilen biyoaktif bileşikler literatürde bilinmektedir [19-23]. Antipirin türevi bileşikler; analjezik [24, 25], anti-inflamatuvar [26], antimikrobiyal [27-29] ve antikanser [30] gibi biyoaktif özelliklere sahip bileşiklerdir [31, 32].



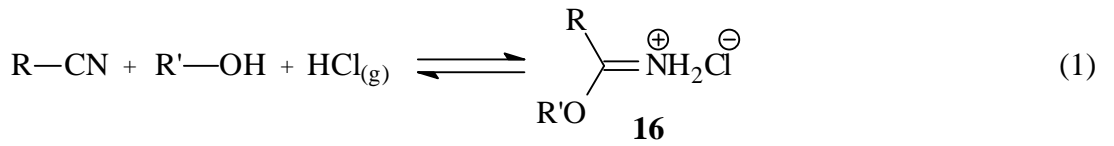
Multikomponent reaksiyonlar kısa reaksiyon süreleri ve yüksek verim gibi özelliklerinden dolayı sentetik organik kimyanın önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar özellikle farklı fonksiyonel gruplar içeren etkin organik moleküllerin kolaylıkla sentezlenebilmesinden dolayı ilaç geliştirme çalışmalarının sıklıkla başvurduğu yöntemler haline gelmiştir. Üç bileşenli ve tek basamaklı kondenzasyon reaksiyonları olan Mannich reaksiyonları da aktif hidrojen içeren bileşiklerin formaldehit varlığında aminler ile reaksiyonlarını içermektedir [33, 34]. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin çeşitli modifikasyonlarının elde edilmesi amacıyla aromatik bileşiklerin Mannich reaksiyonu yoluyla aminoalkillendirilmesi pratik öneme sahip yöntemler olarak bildirilmiştir [34]. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, antibakterial, antiviral, antifungal, antimalaryal ve antikanser aktivitelere sahip çok sayıda Mannich bazı sentezlenmiştir [13, 35-41]. Holla ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerinden *N*-metilpiperazin kullanılarak elde ettikleri Mannich bazlarının protozooidal ve antibakteriyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir [39-41]. Piperazin çekirdeği taşıyan ve halen tıpta ilaç olarak kullanılmakta olan bileşiklere örnek olarak Prazosin (9), Lidoflazin (10) ve Urapidil (11) verilebilir ki bu bileşikler kardiyovasküler sistem ilaçları olarak günümüzde kullanılmaktadır [42, 43].



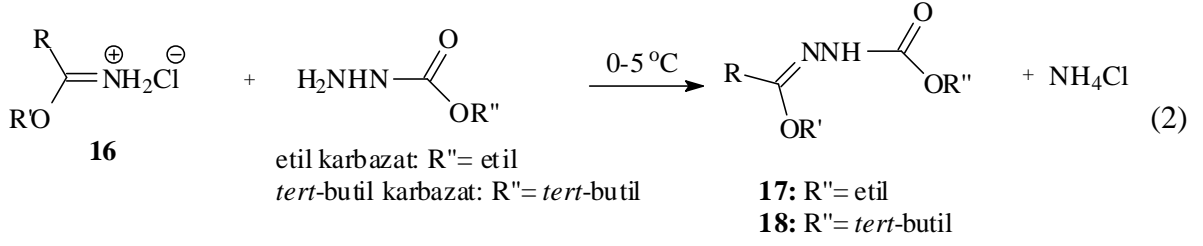
1,2,4-Triazol halkası terapötik bakımdan önemli daha birçok ilacın yapısında yer almaktadır. Örneğin Rizatriptan (antimigren) (12), Ribavirin (antiviral) (13), Flukonazol (antifungal) (14), Alprazolam (anxiolytic) (15) bunların en iyi örnekleridir. Bu bileşiklerin değişik biyolojik ve tıbbi özellikleri oldukları literatürlerde belirtilmiştir [16, 17, 44-47].



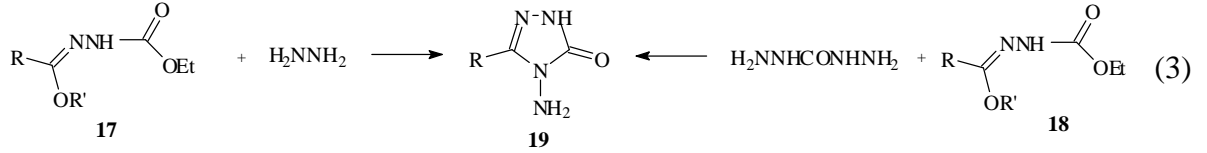
Alkan imidoat hidroklorürler (16) değişik heterosiklik halkaların oluşturulmasında kullanılan önemli başlangıç bileşikleridir. Bu bileşiklerin (16) sentezi için geliştirilen en kullanışlı yöntem Pinner Yöntemi [48]'dir. Pinner yöntemine göre nitrillerin mutlak etanol ile kuru eter içinde soğukta kuru HCl gazı varlığında reaksiyonundan alkan imidoat hidroklorürler (16) elde edilmektedir (Denklem 1).



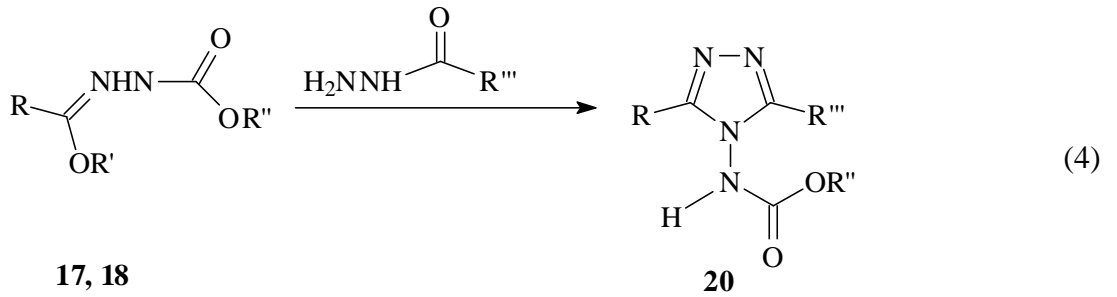
Alkan imidoat hidroklorürler (16)'in, soğukta etil karbazat veya *tert*-butilkarbazat ile reaksiyonunun ester etoksi (veya *tert*-butoksi)karbonilhidrazonlar (17, 18)'in oluşumuna yol açtığı bilinmektedir [49] (Denklem 2).



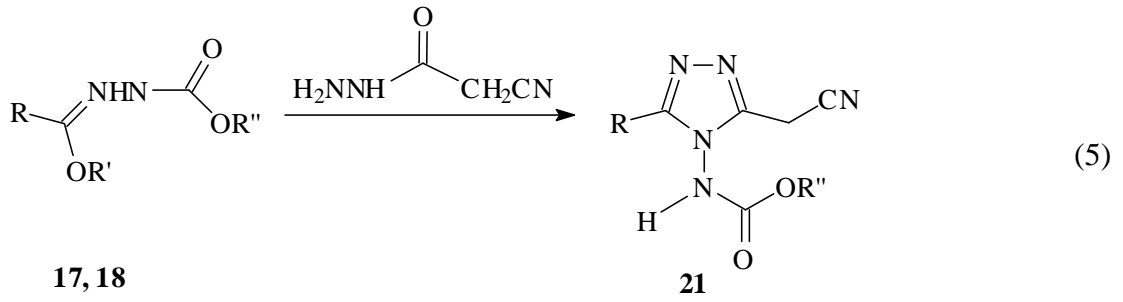
17 ve 18 Tipi bileşikler de heterosiklik bileşiklerin sentezi için uygun başlangıç bileşiği olma özelliğine sahiptirler. Örneğin, hidrazin hidrat veya karbohidrazid ile muamele edildiklerinde 4-amino-5-alkil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (19)'ları vermektedirler [50-52] (Denklem 3).



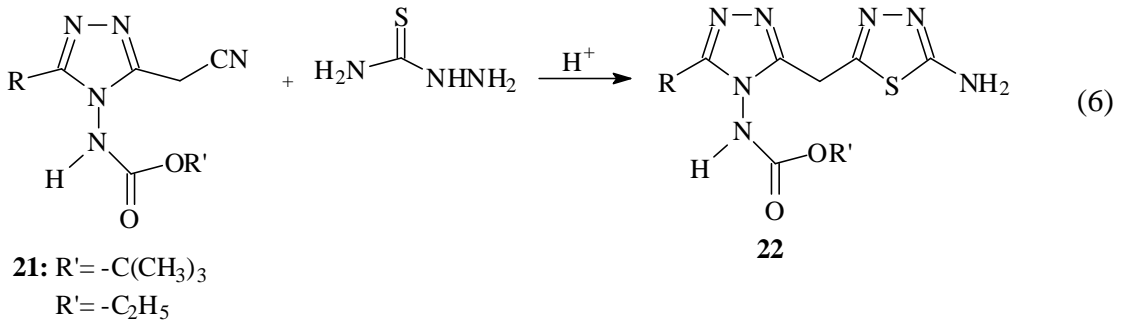
17 ve 18 Tipi bileşiklerin heterosiklik halka oluşumuna yol açan bir diğer reaksiyonu, hidrazidlerle kondenzasyona uğratarak karşılık gelen 4H-1,2,4-triazol'leri vermeleridir ki bu yöntem asimetrik 3,5-disubstitue-4H-1,2,4-triazollerin sentezi için geliştirilmiş genel bir yöntem niteliği taşımaktadır [53, 54].



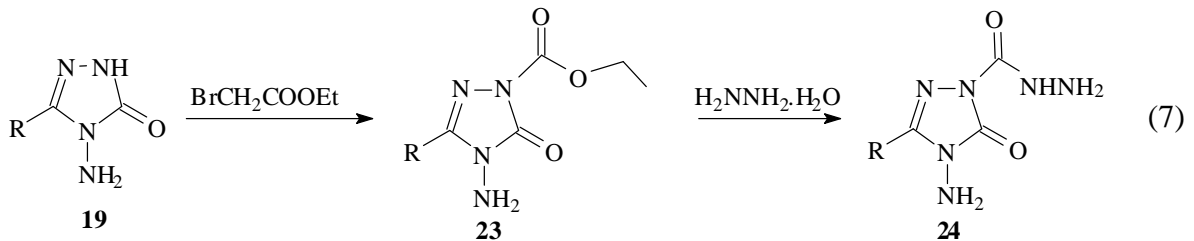
Hidrazonların syanoasethidrazid ile reaksiyonu da benzer bir halka kapanması ile 21 tipi syano bileşiklerini vermektedir [55] (Denklem 5).



21 Tipi bileşiklerdeki syano grubuna, tiyosemikarbazidin nükleofilik katılmasının bir halkalanma ile sonuçlandığı ve 1,3,4-tiyadiazol (22)'leri verdiği bilinmektedir [56, 57] (Denklemler 6).

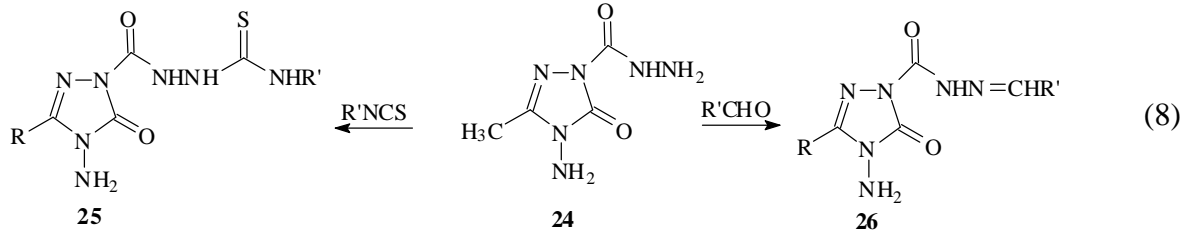


19 Tipi 1,2,4-triazol-3-on'ların bazik ortamda etil bromoasetat ile muamelesi N-2'de bir nükleofilik substitüsyon ile sonuçlanmakta ve 23 nolu bileşikler olan asetat esterlerini vermektedir. Bu esterlerin hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi de 24 tipi hidrazidlerin oluşumu ile sonuçlanmaktadır [58] (Denklemler 7).

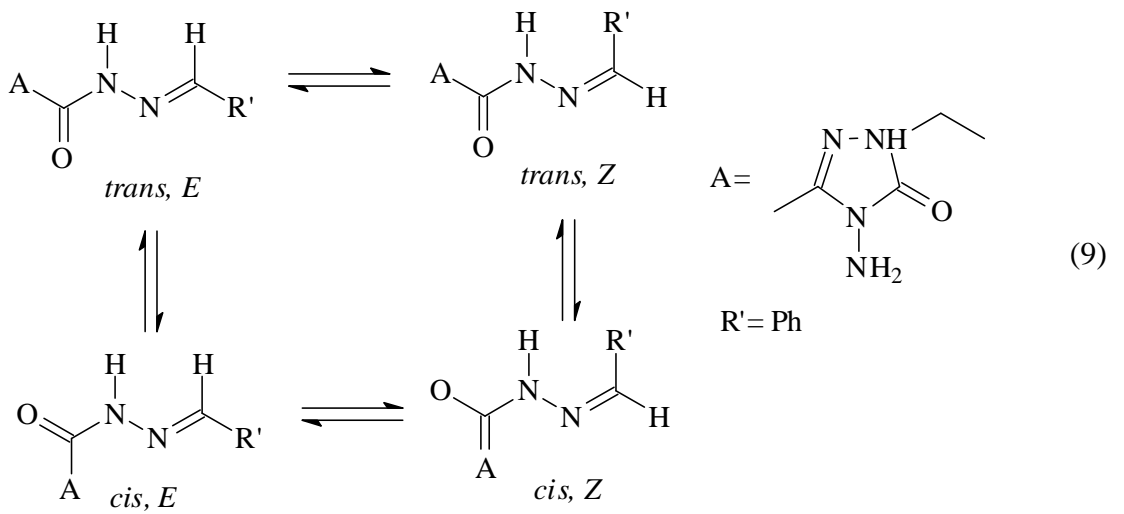


24 Tipi hidrazidlerin çok sayıda reaksiyonu bildirilmiştir. Bunlardan biri izotiyosiyanatlar ile karbotiyamid türevlerini (25) vermeleridir [59-62]. Bir diğeri ise aldehitler ile karşılık gelen Schiff bazlarını (26) oluşturmalarıdır [12]. Schiff bazı yapısına sahip bileşikler, biyolojik olarak önemli moleküller olmalarından dolayı ilaç geliştirme

çalışmalarında oldukça ilgi çekmektedirler. Fonksiyonel grup olarak imin grubu taşıyan Schiff bazlarının antitümör, antibakteriyel, antimikrobiyal ve antifungal etkileri olduğu literatürde bildirilmiştir [8, 63, 64-66]. Yapılan çalışmalarda 1,2,4-triazol halkasının biyolojik aktivitedeki rolü de düşünülerek bu halkayı taşıyan bileşiklerin Schiff bazları sentezlenmiş ve bu iki farmakofor grup tek bir molekülde birleştirilmiştir [67-70] (Denklem 8).

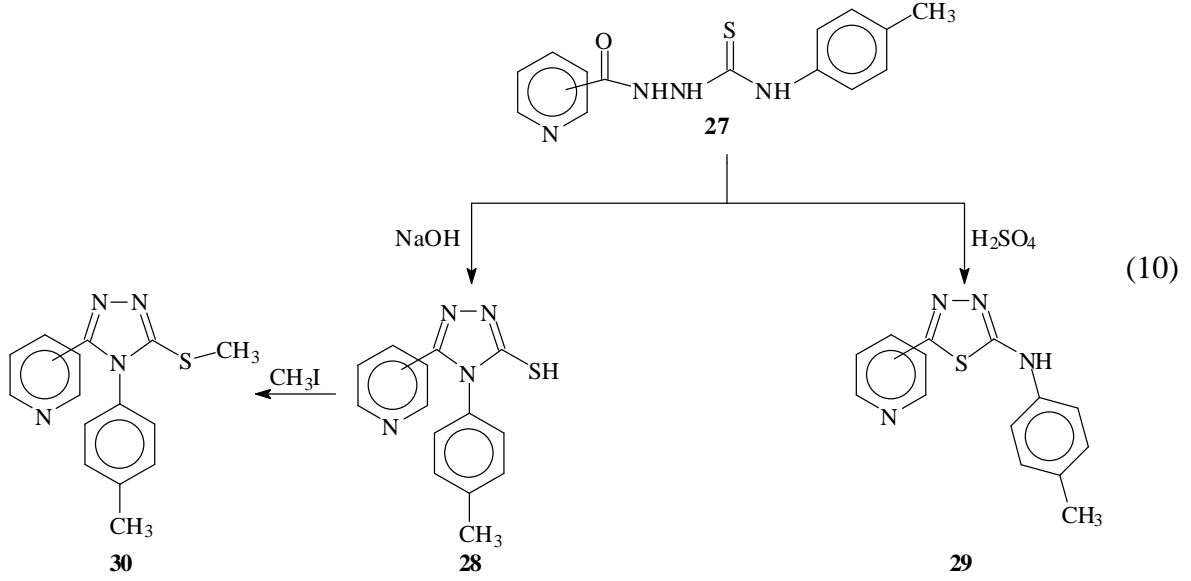


İmin bağı içeren bileşiklerde substituentlerin $-C=N-$ çift bağı etrafındaki geometrik düzenlenmesine bağlı olarak *E/Z* geometrik izomerlerinin ve bu izomerlerin her birine ait *cis/trans* amid konformerlerinin ortaya çıkabileceği bilinmektedir [12, 71, 72]. Literatür verilerine göre, imin bağı içeren bileşikler dimetil- d_6 sulfoksit çözücüsü içerisinde yüksek oranda *E* geometrik izomeri halinde bulunurlar. *Z* geometrik izomerinin oranında ise düşük polaritedeki çözücüler içerisinde ve molekül içi hidrojen bağı oluşumu imkanı bulunduğu durumlarda artış görülür [63, 67, 70, 73-76] (Denklem 9).

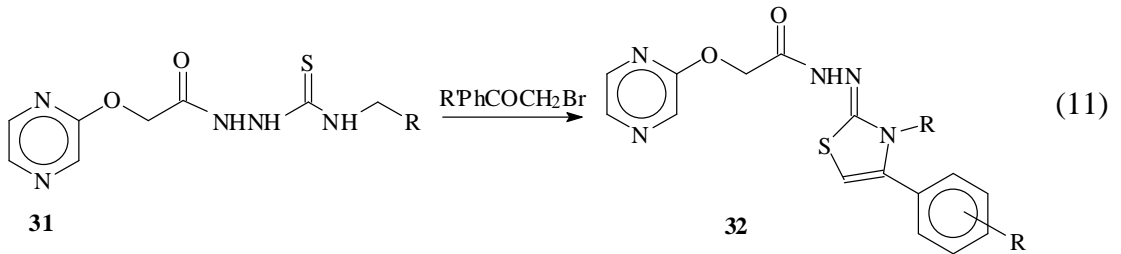


Hidrazid fonksiyonu içeren bileşiklerin izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan elde edilen karbotiyoaamid yapısındaki bileşikler de ileri halkalanma reaksiyonları için kullanışlı

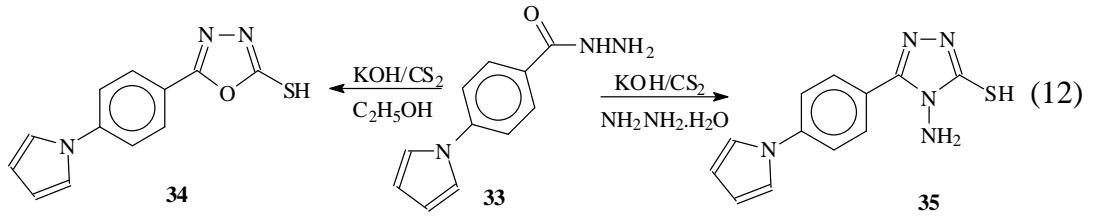
ara ürün olma niteliği taşıyan bileşiklerdir. Örneğin, denklem 10 da gösterilen reaksiyonda 27 nolu bileşik ayrı ayrı bazik ve asidik ortamlarda halka kapatılmasına uğratarak karşılık gelen 5-merkaptotriazol (28) ve 1,3,4-tiyadiazol (29) türevlerine dönüştürülmüştür. Ele geçen 28 nolu bileşiğin metil iyodür ile reaksiyonu sonucunda alkilleme ürünü olan 30 nolu bileşik ele geçmiştir [59, 77] (Denklem 10).



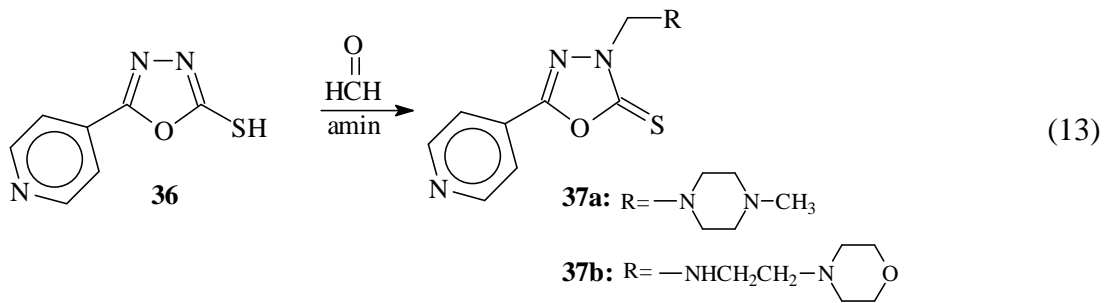
Yine bir karbotiyamid türevi olan 31 nolu bileşiğin, fenasil bromürlerle kondenzasyonu sonucunda *N*'-[3,4-disubstitue-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-(pirazin-2-iloksi)asetohidrazid (32)'ler antimikrobial ve antibakteriyal etkiye sahip pirazin türevleri olarak elde edilmiştir [14] (Denklem 11).



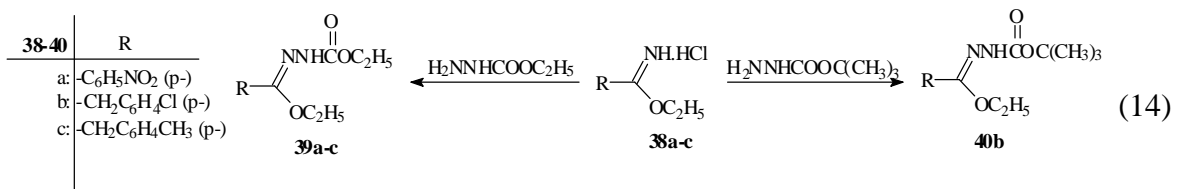
Hidrazidlerin verdiği bir diğer halka kapanması reaksiyonu da bazik ortamda karbon disülfür ile muamele edildiklerinde 1,3,4-oksadiazol (34)'leri ve karbon disülfür muamelesinin ardından hidrazin hidrat ile etkileştirildiklerinde 4-amino-5-merkaptotriazol (35)'leri oluşturmalarıdır [78, 79] (Denklem 12).



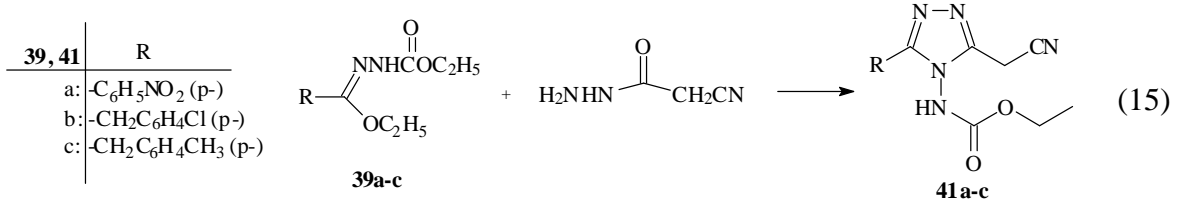
1,3,4-Oksadiazol halkası içeren 36 nolu bileşiğin çeşitli aminlerle Mannich reaksiyonu sonucunda karşılık gelen 37 tipi bileşikler bizim tarafımızdan sentez edilmiştir [69, 77] (Denklem 13).



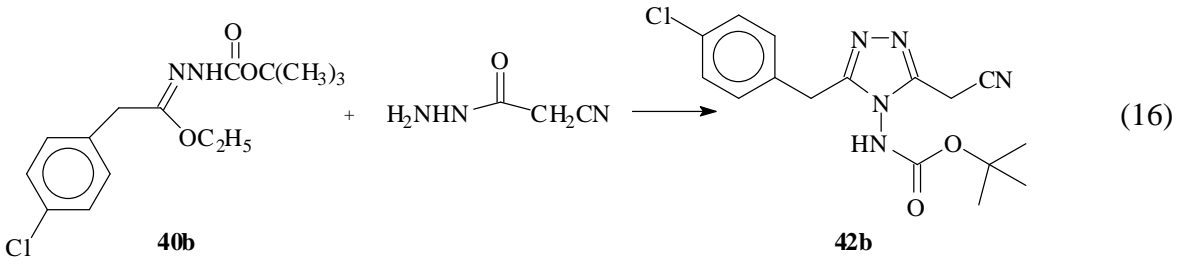
Şimdiki çalışmada ise, öncelikle başlangıç bileşikleri olan etil 4-nitrobenzenkarboksimidioat hidroklorür (38a), etil 2-(4-klorofenil)etanimidioat hidroklorür (38b) ve etil 2-(4-metilfenil)etanimidioat hidroklorür (38c) bileşiklerinin literatürde bildirilen yöntemle göre sentezlerinin ardından etil karbazat ile etkileştirilmeleri sonucu 2-[etoksi(4-nitrofenil)metilen]hidrazinkarboksilat (39a), 2-[etoksi(4-klorobenzil)metilen]hidrazinkarboksilat (39b) ve 2-[etoksi(4-metilbenzil)metilen]hidrazinkarboksilat (39c) bileşikleri elde edilmiştir [48, 49] (Denklem 14). Benzer şekilde *tert*-butil karbazat ile 38b'nin reaksiyonundan ise karşılık gelen 2-[*tert*-butoksi(4-klorobenzil)metilen]hidrazinkarboksilat (40b) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 14).



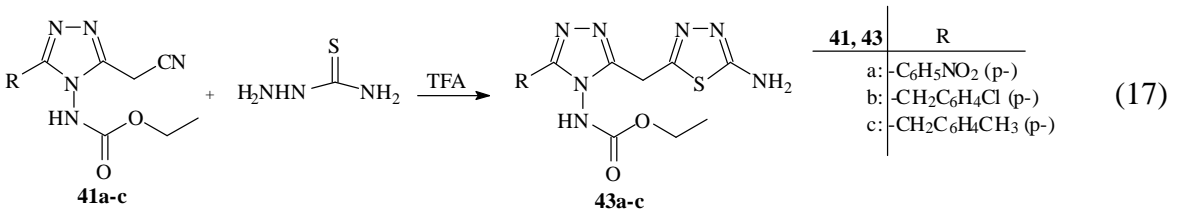
Çalışmanın bundan sonraki kısmında, 39a-c bileşikleri, syanoasethidrazid ile halka kapanmasına uğrayarak karşılık gelen etil [3-(syanometil)-5-aril(alkil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41a-c) bileşiklerine dönüşmüştür (Denklem 15) .



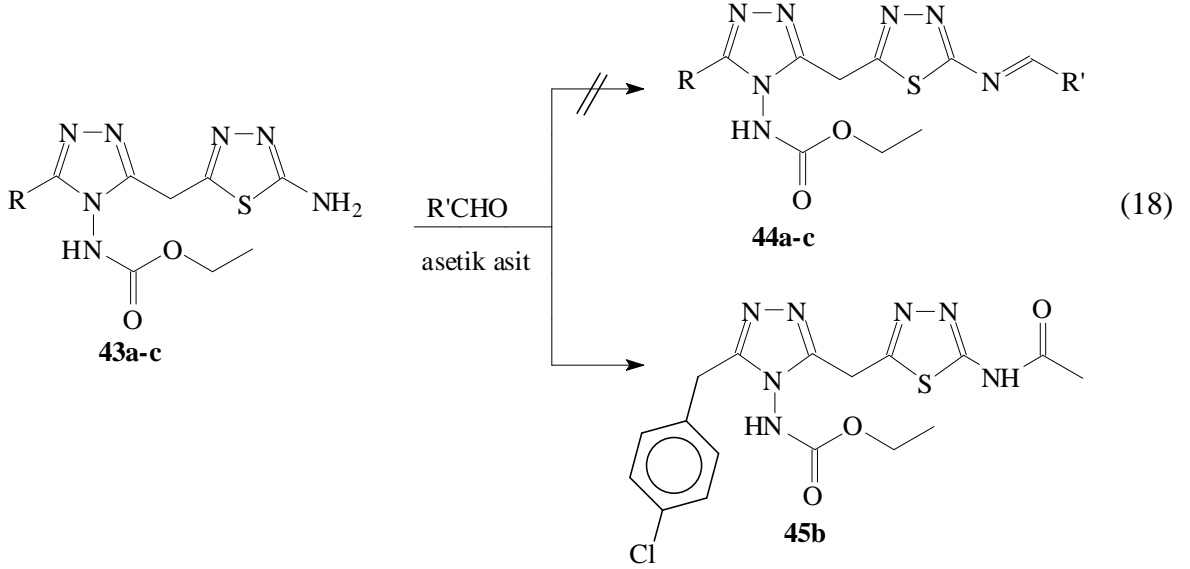
Aynı yöntemle göre 40b bileşiğinin syanoasethidrazid ile reaksiyonu da *tert*-butil [3-(4-klorobenzil)-5-(syanometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (42b) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 16).



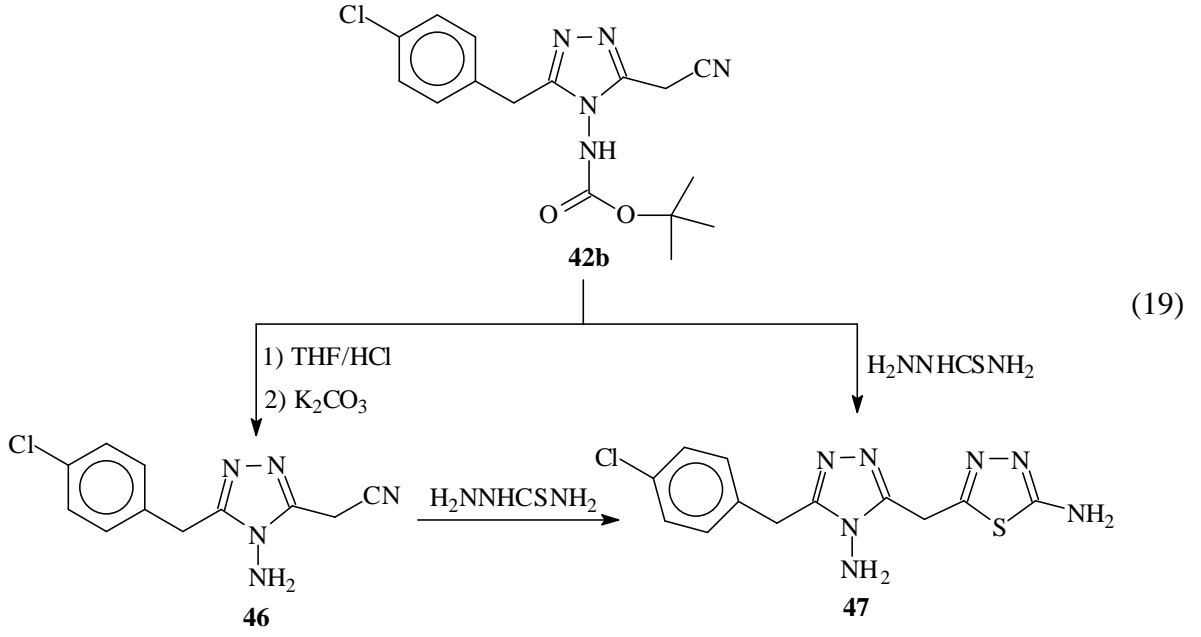
41a-c bileşiklerinde syano grubunu 1,3,4-tiyadiazol halkasına dönüştürmek için, bu bileşikler ayrı ayrı asidik ortamda tiyosemikarbazid ile reaksiyona sokulmuş ve sırasıyla etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43a), etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43b) ve etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilbenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43c) bileşikleri sentez edilmiştir (Denklem 17).



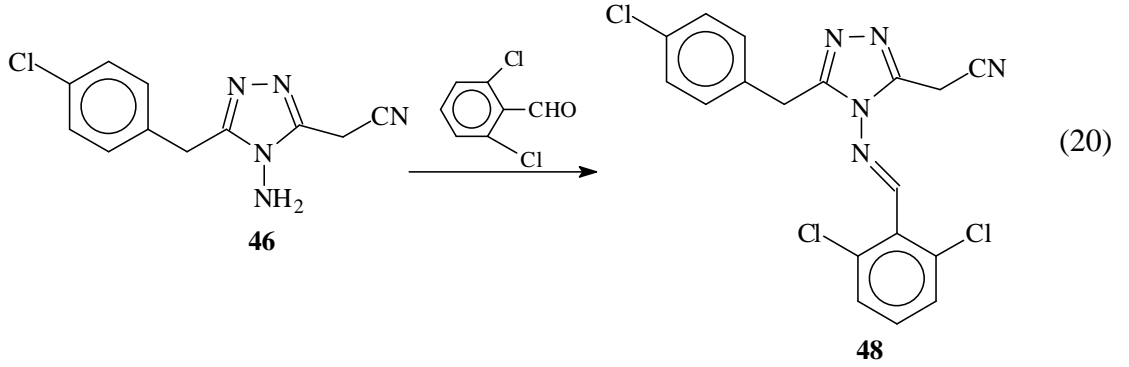
Çalışmanın devamında, 43a-c bileşiklerinin asetik asitli ortamda çeşitli aldehitlerle Schiff bazı reaksiyonları denenmiştir. Ancak, bu reaksiyonlarda beklenen Schiff bazları elde edilemeyip aldehide bağlı olmaksızın tek kararlı ürün olarak 45b bileşiği ele geçmiştir (Denklem 18).



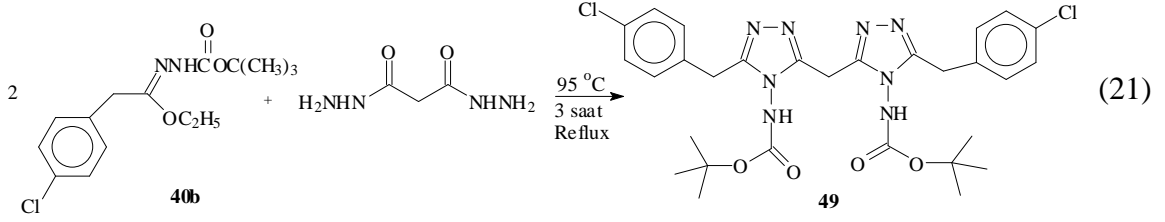
Çalışmanın bu adımında, 5-{{[4-amino-5-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (47) bileşiğinin sentezi için iki farklı yöntem denenmiştir. Birinci yöntem, *tert*-butil [3-(4-klorobenzil)-5-(syanometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (42b) bileşiğinin önce hidrolizi sonucu elde edilen [4-amino-5-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (46) bileşiğinin daha sonra tiyosemikarbazid ile muamelesidir. İkinci yöntem ise 42b bileşiğinin doğrudan tiyosemikarbazid ile reaksiyonunu içermektedir. Bu yöntemlerden birincisi daha yüksek verimle sonuçlanmıştır (Denklem 19). Buradaki amaç, 5-amino-1,3,4-tiyadiazol halkasındaki amino grubu üzerine hacimli gruplar içeren 1,2,4-triazol halkasının olası sterik engelini mümkün olduğunca azaltmak ve aldehitler ile reaksiyonlarını kolaylaştırmaktır. Triazol halkası üzerindeki amino grubunu serbest halde içeren 47 nolu bileşik, bu nedenle sentezlenmiştir. 43a-c Bileşiklerinin hidrolizi ile 47 tipi bileşiklerinin elde edilebileceği düşünülse bile etoksikarbonilamino grubunun hidrolize uğratılmadığı daha önce yaptığımız çalışmalarda anlaşılmıştır [63]. Bu amino grubunu serbest hale geçirmek için 42b nolu bileşikteki *tert*-butoksikarbonilamino grubunun hidrolizinin uygun bir yol olduğu bilinmektedir [53, 54].



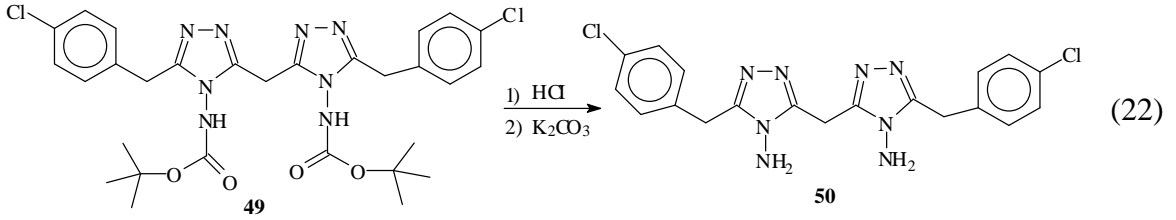
Sentezlenen 46 bileşiğinin 2,6-diklorobenzaldehit ile reaksiyonundan karşılık gelen Schiff bazı, [5-(4-klorobenzil)-4-[(2,6-diklorofenil)metilen]amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (48) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 20).



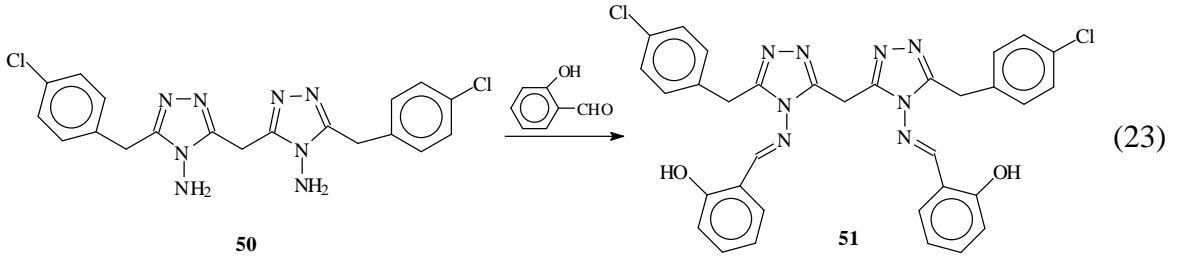
Çalışmanın bu bölümünde 40b bileşiğinin malondihidrazid ile reaksiyonu sonucunda simetrik bir yapı olan ve iki adet 1,2,4-triazol halkası içeren, di-*tert*-butil {metilenbis[5-(klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3,4-diil]}biskarbamat (49) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 21).



Denklem 19'daki hidroliz reaksiyonu 49 nolu bileşik için de uygulandığında karşılık gelen 3,3'-metilenbis[5-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amin] (50) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 22).

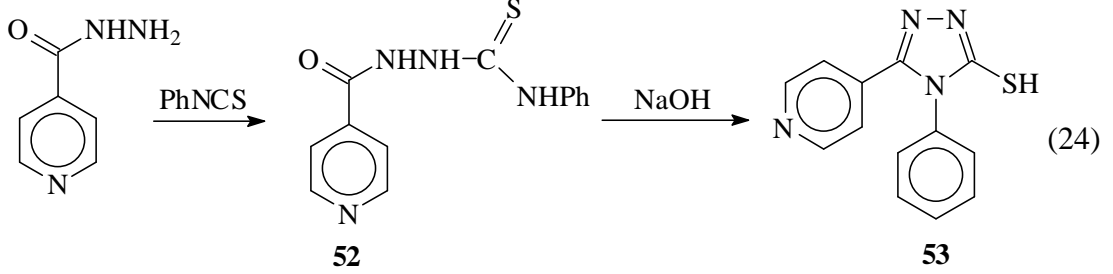


Çalışmanın bu adımında 50 nolu bileşiğin salisilaldehit ile reaksiyonu çalışılmış ve karşılık gelen Schiff bazı, 3-(4-klorobenzil)-5-[[5-(4-klorobenzil)-4-[(2-hidroksifenilmetilen)amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-*N*-(2-hidroksifenilmetilen)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amin (51) bileşiği sentez edilmiştir (Denklem 23).

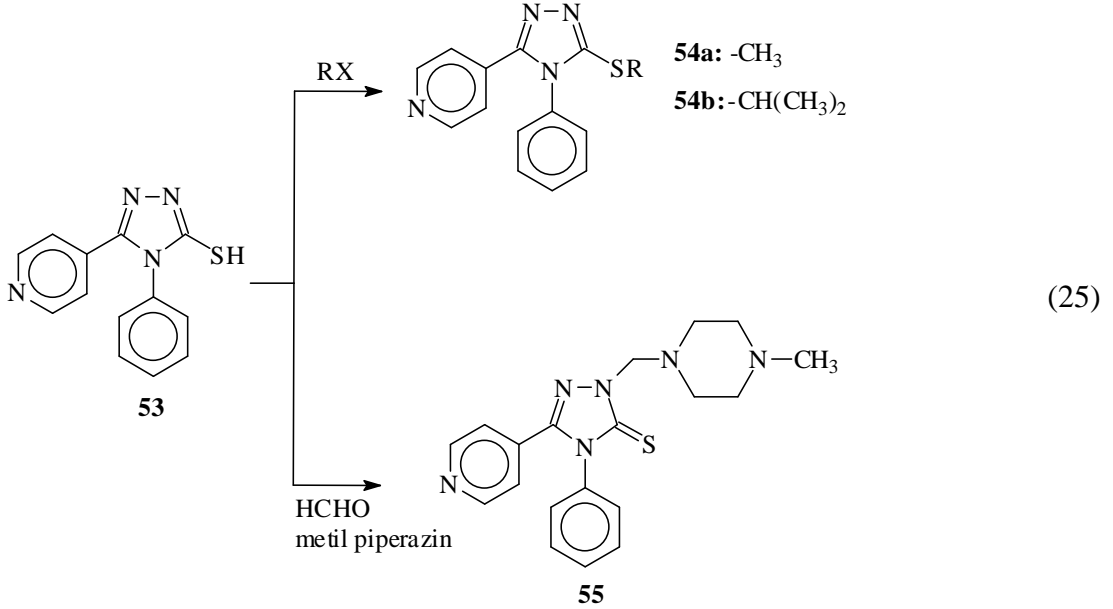


Bu çalışmada ilk defa sentezlenen hidrazidlerin halka kapanması reaksiyonlarının yanı sıra, ticari olarak hazır bulunan hidrazidler kullanılarak da halka kapanması reaksiyonları çalışılmıştır. Bu bağlamda, çalışmanın bu kısmında ticari olarak hazır bulunan hidrazidlerden biri olan izonikotinic asit hidrazidinin fenilzotiyosiyanat ile reaksiyonundan karşılık gelen karbotiyoamid türevi, 2-izonikotinoil-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (52) bileşiği elde edilmiş ve bunun da bazik ortamda halka

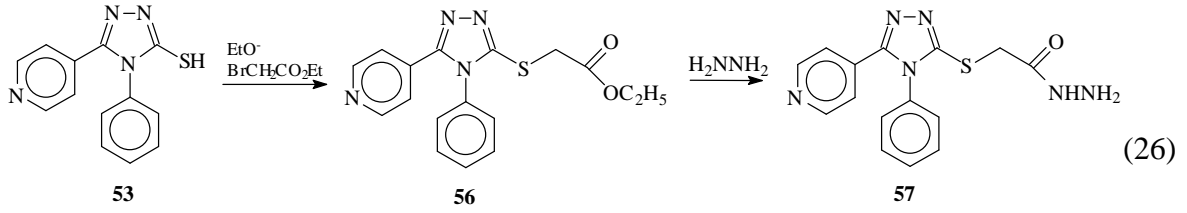
kapanmasına uğratılmasıyla 4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (53) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 24).



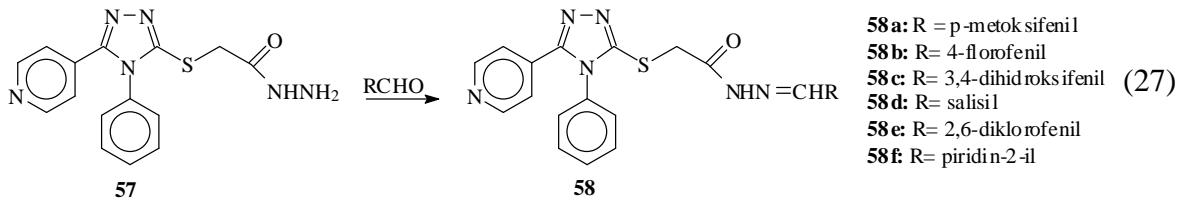
Biyoaktif molekül elde etmek amacıyla 53 nolu bileşik daha sonraki reaksiyon adımlarında, iki farklı alkil halojenür olan metil iyodür ve izobutil bromür kullanılması ile –SH’da alkillendirilmiş ve 3-alkil-4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol (54a,b) bileşikleri elde edilmiştir. Ayrıca amin olarak metil piperazin kullanılmasıyla da karşılık gelen Mannich bazı olan, 2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (55)’a dönüştürülmüştür (Denklem 25).



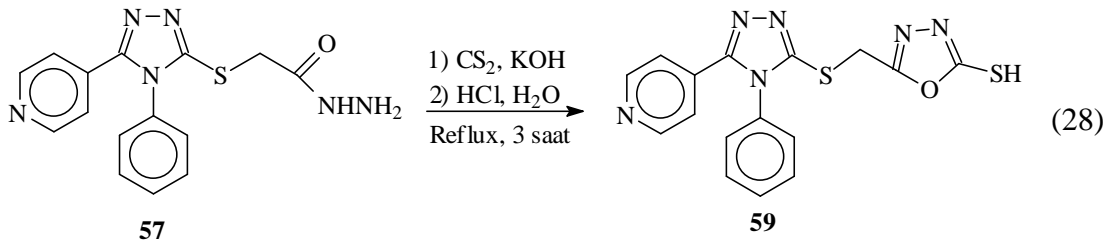
53 nolu bileşiğin etil bromoasetat ile reaksiyonundan etil [(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat (56) bileşiği elde edilmiş, ardından hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak karşılık gelen 2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (57) bileşiğine dönüştürülmüştür (Denklem 26).



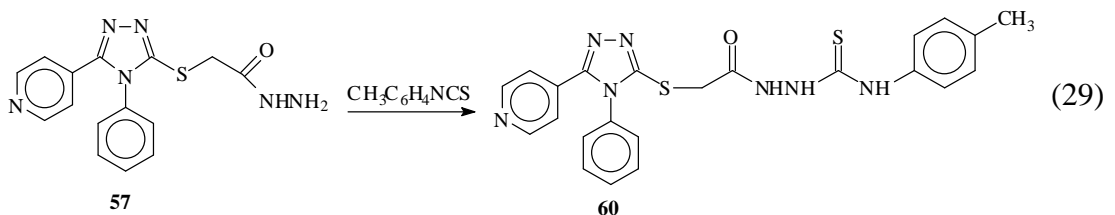
Denklem 27, 57 nolu bileşiğin çeşitli aldehidlerle reaksiyonu sonucu karşılık gelen Schiff bazları olan *N'*-(arilmetilen)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58a-f)'lerin oluşumunu göstermektedir.



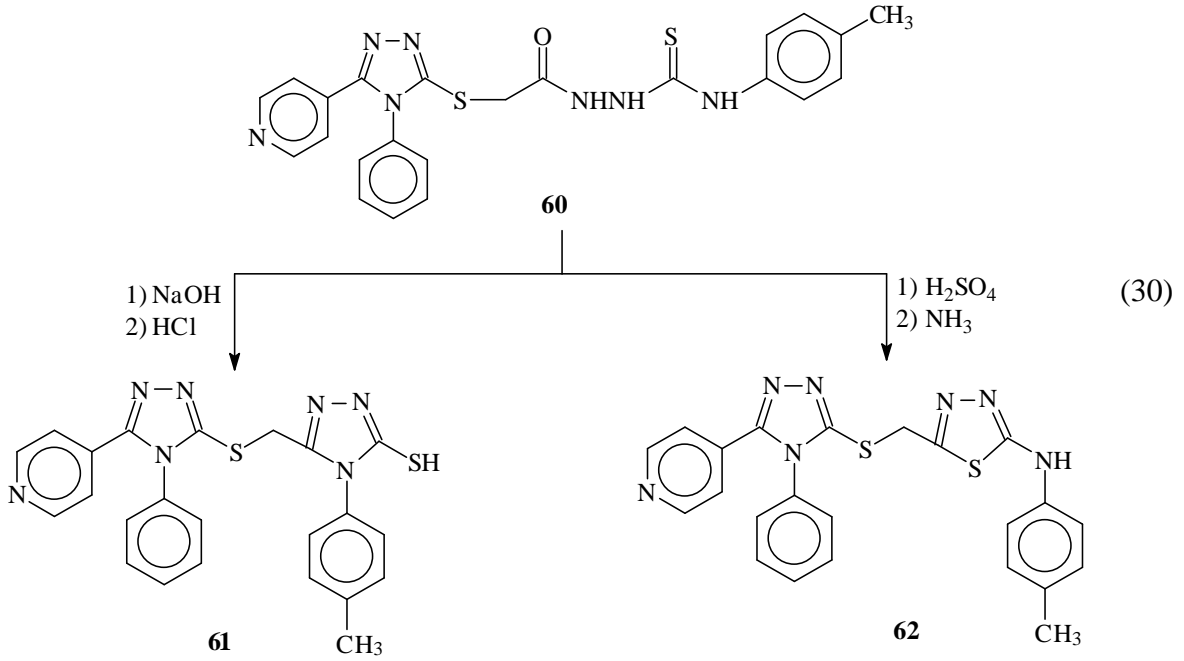
57 nolu hidrazidin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonu, bir halka kapanması ile sonuçlanmış ve karşılık gelen 1,3,4-oksadiazol türevi olan 5-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (59) bileşiğini vermiştir (Denklem 28).



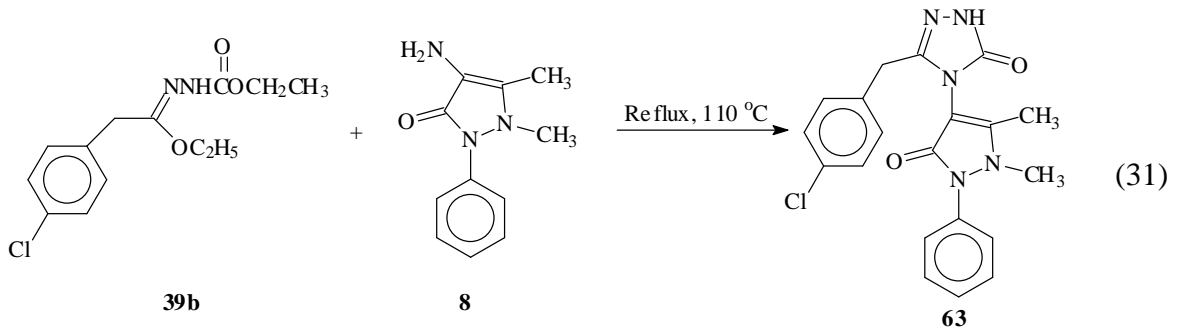
Çalışmanın bu adımında, 60 nolu karbotiyoamid türevi olan *N*-(4-metilfenil)-2-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetil}hidrazinkarbotiyoamid bileşiğinin sentezi Denklem 29 uyarınca gerçekleştirilmiştir.



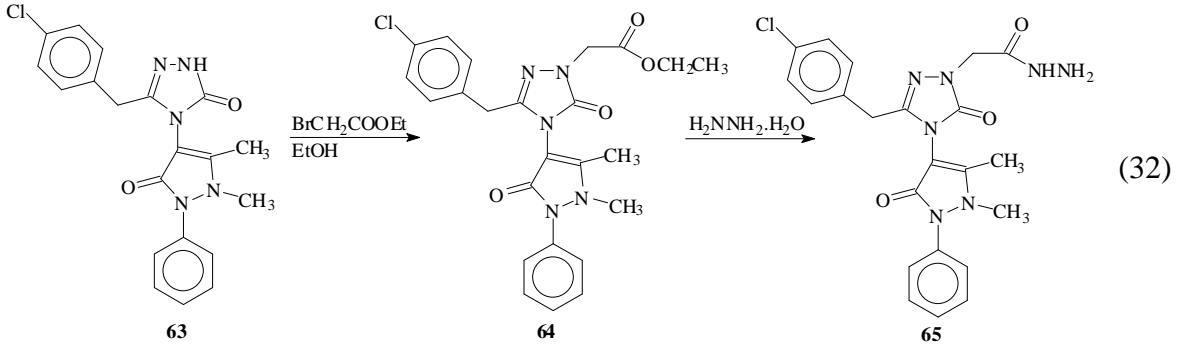
Ele geçen 60 nolu ara ürün, ayrı ayrı olmak üzere asidik ve bazik ortamlarda halka kapanmasına uğratılmak suretiyle karşılık gelen 5-merkapto-1,2,4-triazol türevi olan 4-(4-metilfenil)-5-[[[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (61) ve 1,3,4-tiyadiazol türevi olan 5-[[[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil]-2(4-metilfenil)-amino-1,3,4-tiyadiazol (62) bileşikleri sentez edilmiştir (Denklem 30).



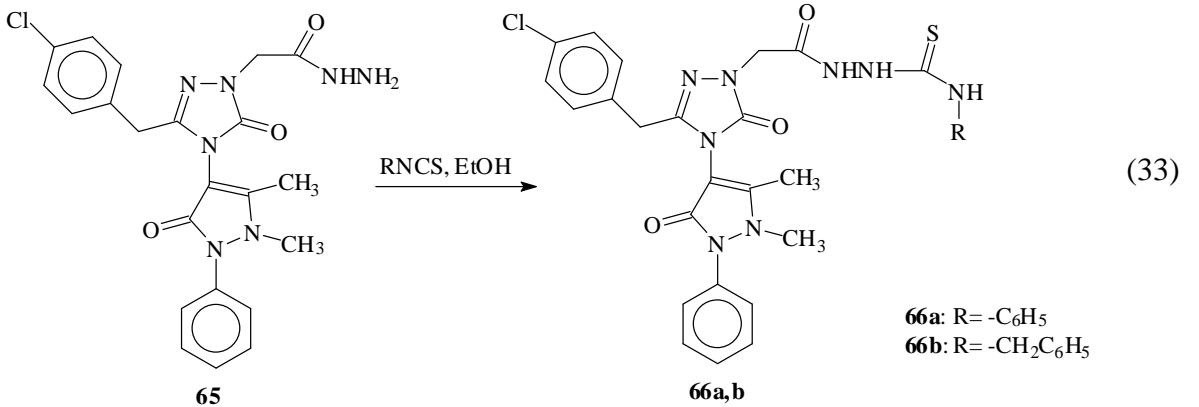
Çalışmanın bu bölümünde ise daha önce bahsedildiği gibi biyoaktif özelliklere sahip bir bileşik olan 4-aminoantipirinin 39b bileşiği ile reaksiyonuna başvurulmuş ve Denklem 31 ile gösterilen bu reaksiyon sonucu 5-(4-klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (63) elde edilmiştir (Denklem 31).



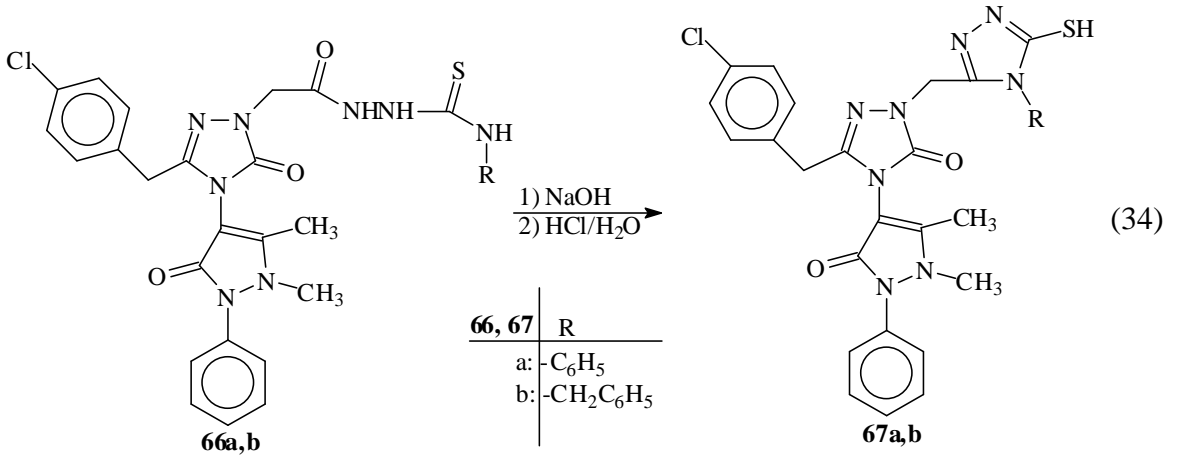
Denklem 25’de gösterilen reaksiyona benzer yol kullanılarak 63 nolu bileşiğin etil bromoasetat ve ardından da hidrazin hidrat ile muamelesinden sırasıyla karşılık gelen etil [4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (64) ve 2-[4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (65) bileşikleri Denklem 32 uyarınca sentez edilmiştir.



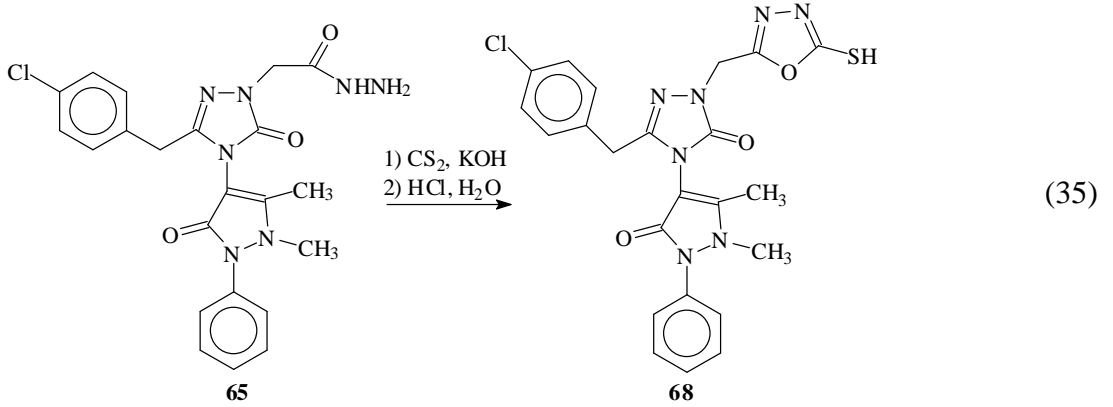
2-[4-(1,5-dimetil-3-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil}-*N*-(aril)hidrazinkarbotiyoamid (66a,b) türevi bileşiklerinin sentezi, 65 nolu bileşiğin çeşitli aril izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 33).



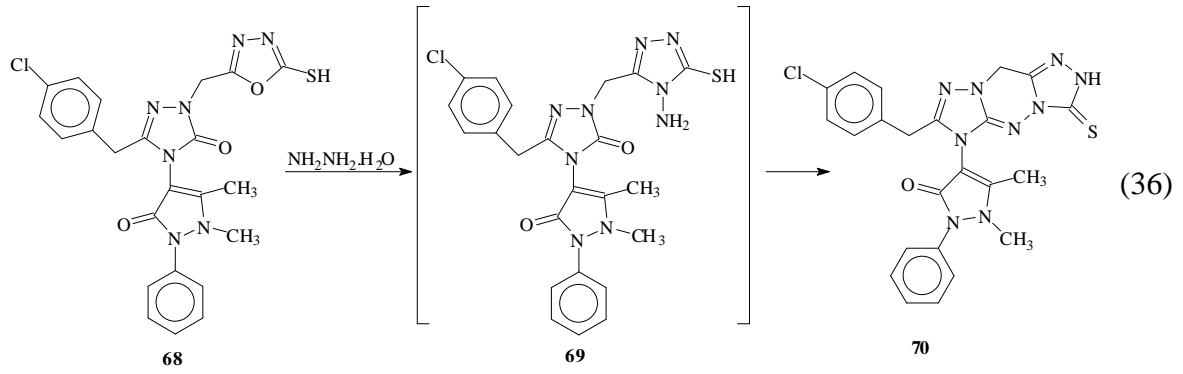
Çalışmanın devamında 66a,b bileşiklerinin bazik ortamda halka kapanması reaksiyonları sonucunda 5-(4-klorobenzil)-2-[(5-merkapt-4-aril-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(1,5-dimetil-2-fenil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (67a,b) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 34).



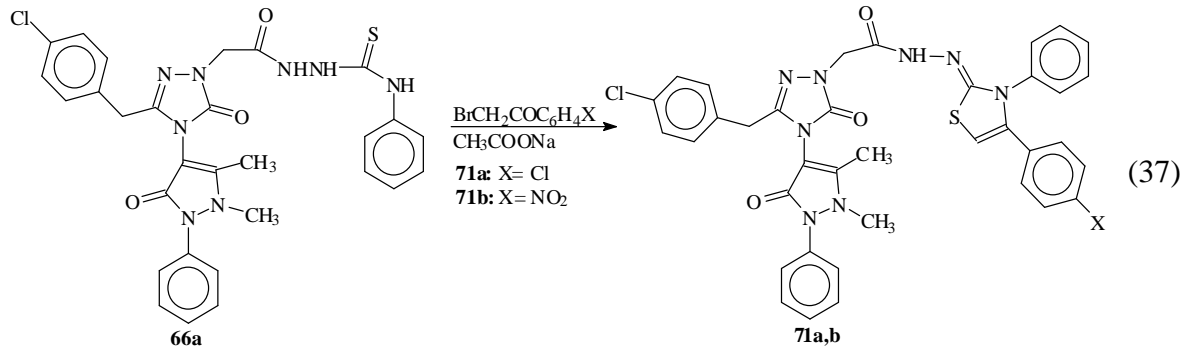
65 Nolu bileşiğin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonu 4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-klorobenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (68) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 35).



Çalışmanın devamında 68 bileşiğinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu incelenmiştir. Ancak, denklem 36 ile gösterilen bu reaksiyondan beklenen 69 nolu bileşik yerine 69'un daha ileri halkalanma ürünü olan 70 bileşiği olan 1,5-dimetil-4-{7-(4-klorobenzil)-3-tiyokso-2,10-dihidro-3*H*,6*H*-bis[1,2,4]triazolo[5,1-c:3',4'-f][1,2,4]triazin-6-il}-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-on (70)'un oluştuğu spektroskopik verilerden anlaşılmıştır (Denklem 36).



Çalışmanın son kısmında, 2-[3-(4-klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-(aril)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (71a,b) bileşiklerinin sentezi, 66a bileşiğinden yola çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Denklem 37 ile gösterilen bu reaksiyonda 66a bileşiğinin sodyum asetat varlığında fenaçil bromürler ile reaksiyonuna başvurulmuştur.



2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

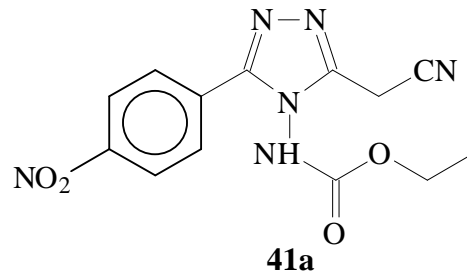
Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşiklerin erime noktaları Büchi B-540 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları KBr tabletleri halinde Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Quattro LC-MS cihazında, elementel analizler (41a-c, 42b, 43b, 43c, 46, 47, 51, 58e, 63, 64, 66a, 66b, 67b ve 68 nolu bileşikler için) ise Costech Elementel Combution System CHNS-O cihazında alınmıştır.

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

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

2.1. Etil [3-(syanometil)-5-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41a)

Yükseltme burusu takılı yuvarlak dipli bir balon içinde 2-[etoksi(4-nitrofenil)metilen]hidrazin karboksilat (39a) (2,8 g, 0,01 mol) ve syanoasethidrazid (0,99 g, 0,01 mol) karışımı 100 °C'de 1 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma etil asetat:dietil eter (1:2) karışımı ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,4 g, %77. e.n: 135-136 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3150 (NH), 2257 (CN), 1744 (C=O), 1635 ve 1604 (2C=N), 1525 ve 1351 (NO_2), 733 (monosubstitue aromatik halka), 806 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (3H, br, CH_3), 4.00-4.24 (4H, m, 2CH_2), 7.51 (2H, d, ArH, $J=8.4$ Hz), 8.20 (2H, d, ArH, $J=8.4$ Hz), 11.07 (1H, br, NH).

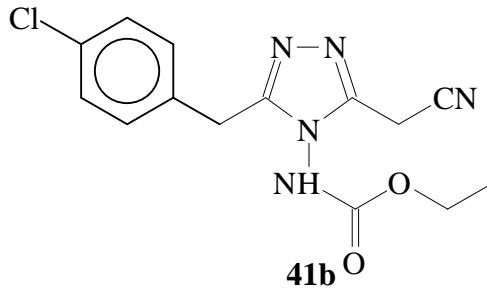
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 17.49 (CH_3), 24.41 (CH_2), 38.08-40.58 (DMSO+ CH_2), 116.13 (CN), arC: [127.45 (CH), 127.97 (CH), 129.31 (CH), 129.57 (CH), 141.13 (C), 164.45 (C)], 152.27 (triazol C-3), 156.74 (triazol C-5), 184.45 (C=O).

EI MS m/z (%): 115 (16), 123 (28), 138 (16), 229 (13), 259 (13), 285 (19), 303 (25), 331 (100), 332 (22), 353 (75), 390 (27).

Elementel Analiz	: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_6$ için
Hesaplanan	: C, 49.37; H, 3.82; N, 26.57
Bulunan	: C, 49.96; H, 3.88; N, 26.72

2.2. Etil [3-(syanometil)-5-(4-klorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41b)

Yükseltme borusu takılı yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 2-[etoksi(4-klorobenzil)metilen]hidrazin karboksilat (39b) (2,8 g, 0,01 mol) ve syanoasethidrazid (0,99 g, 0,01 mol) karışımı 100 °C'de 1 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma etil asetat:dietil eter (1:2) ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı süzülür ve etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,7 g, %84. e.n: 166-167 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3137 (NH+Aromatik CH), 2260 (CN), 1746 (C=O), 1555 ve 1537 (2C=N), 1244 (C-O), 795 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (3H, br, CH_3), 4.02 (4H, s, 2CH_2), 4.22 (2H, s, CH_2), 7.22 (2H, d, ArH, $J=8.7$ Hz), 7.41 (2H, d, ArH, $J=8.4$ Hz), 11.05 (1H, s, NH).

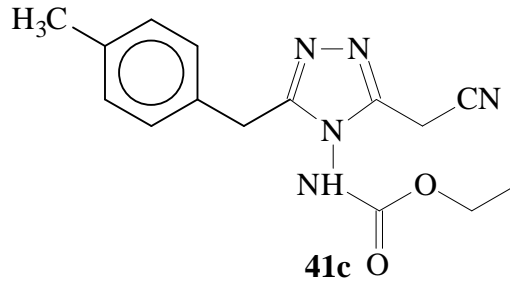
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.75 (CH₂), 14.77 (CH₃), 29.53 (CH₂), 63.01 (CH₂), 115.79 (CN), arC: [129.05 (2CH), 131.33 (2CH), 132.29 (C), 134.75 (C)], 147.13 (triazol C-3), 154.67 (C=O + triazol C-5).

EI MS m/z (%): 153 (25), 248 (27), 274 (19), 292 (31), 294 (11), 320 ([M]⁺, 100), 322 ([M+2]⁺, 44), 342 (35), 344 ([M+Na]⁺, 13).

Elementel Analiz : C₁₄H₁₄O₂N₅Cl için
 Hesaplanan : C: 52.59, H: 4.41, N: 21.90
 Bulunan : C: 52.60, H: 4.47, N: 21.66

2.3. Etil [3-(syanometil)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41c)

Yükseltme borusu takılı yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 2-[etoksi(4-metilbenzil)metilen]hidrazinkarboksilat (39c) (2,6 g, 0,01 mol) ve syanoasethidrazid (0,99 g, 0,01 mol) karışımı 110 °C'de 1 saat geri ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışıma etil asetat:dietil eter (1:2) ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,6 g, %88. e.n: 138-139 °C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3137 (NH), 3054 (Aromatik CH), 2260 (CN), 1741 (C=O), 1559 ve 1516 (2C=N), 1254 (C-O), 790 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.17 (3H, m, CH₃), 2.25 (3H, s, CH₃), 3.30 (2H, s, CH₂), 3.95 (2H, s, CH₂), 4.18 (2H, s, CH₂), 7.12 (4H, s, ArH), 10.98 (1H, s, NH).

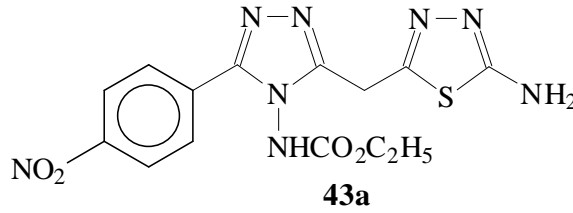
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 13.69 (CH₂), 14.06 (CH₃), 20.49 (CH₃), 29.01 (CH₂), 62.14 (CH₂), 115.07 (CN), arC: [128.49 (2CH), 128.86 (2CH), 131.87 (C), 135.76 (C)], 146.15 (triazol C-3), 154.23 (C=O + triazol C-5).

EI MS m/z (%): 228 (47), 229 (16), 254 ([M-OCH₂CH₃]⁺, 14), 272 (50), 273 (13), 300 ([M+1]⁺, 100), 301 (16), 322 ([M+Na]⁺, 47), 323 ([M+Na]⁺, 10).

Elementel Analiz	: C ₁₅ H ₁₇ O ₂ N ₅ için
Hesaplanan	: C: 59.79, H: 6.36, N: 23.24
Bulunan	: C: 59.56, H: 6.03, N: 23.45

2.4. Etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43a)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 41a bileşiği (3,2 g, 0.01 mol)'nin trifloroasetik asit içindeki çözeltisine ekivalent miktarda tiyosemikarbazid ilave edildi ve karışım 10 saat 60°C'de ısıtıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı amonyak çözeltisi ile nötrleştirildi. Çöken katı madde süzüldü ve etil asetatın kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1,4 g, %37. e.n: 175-176 °C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3118 (NH₂+NH), 1740 (C=O), 1658, 1583 ve 1457 (4C=N), 1514 ve 1399 (NO₂), 1109 (C-O), 729 (1,4-disubstitue aromatik halka).

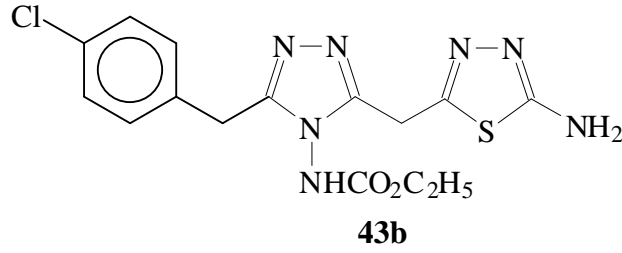
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.19 (3H, br, CH₃), 3.38 (2H, br, CH₂), 4.04 (2H, br, CH₂), 7.18 (2H, s, NH₂), 7.52 (2H, d, ArH, *J*=8.7 Hz), 8.21 (2H, d, ArH, *J*=8.9 Hz), 11.00 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.76 (CH₃), 29.96 (CH₂), 63.01 (CH₂), arC: [124.20 (2CH), 130.85 (2CH), 143.82 (C), 143.86 (C)], 147.14 (triazol C-3), 151.95 (triazol C-5 ve tiyadiazol C-5), 153.70 (tiyadiazol C-3), 170.20 (C=O).

EI MS *m/z* (%): 215 (25), 390 ([M]⁺, 100), 391 ([M+1]⁺, 25).

2.5. Etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-klorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43b)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 41b bileşiği (3,2 g, 0.01 mol)'nin trifloroasetik asit içindeki çözeltisine ekivalent miktarda tiyosemikarbazid ilave edildi ve karışım 10 saat 60 °C'de ısıtıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı amonyak çözeltisi ile nötralleştirildi. Çöken katı madde süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3,4 g, %86. e.n: 207-208 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3099 (NH ve aromatik CH), 1731 (C=O), 1654, 1626, 1534 ve 1514 (4C=N), 823 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (3H, br, CH_3), 3.98 (4H, br, 2CH_2), 4.22 (2H, s, CH_2), 7.17 (2H, s, NH_2), 7.19 (2H, d, ArH, $J= 8.4$ Hz), 7.34 (2H, d, ArH, $J=8.4$ Hz), 10.94 (1H, s, NH).

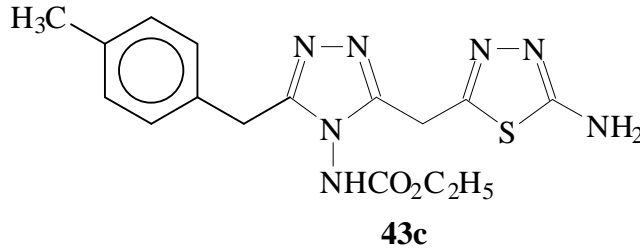
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 17.07 (CH_3), 25.12 (CH_2), 28.74 (CH_2), 62.03 (CH_2), arC: [128.24 (2CH), 130.53 (2CH), 131.86 (C), 134.28 (C)], 150.93 (triazol C-3), 151.53 (triazol C-5), 153.87 (C=O), 159.77 (tiyadiazol C-5), 169.38 (tiyadiazol C-3).

EI MS m/z (%): 136 (13), 215 (12), 250 (19), 277 (22), 348 (91), 350 (44), 394 ($[\text{M}]^+$, 100), 396 (38), 426 (16).

Elementel Analiz	: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_7\text{S}\text{Cl}$ için
Hesaplanan	: C: 45.74, H: 4.09, N: 24.89
Bulunan	: C: 46.00, H: 4.01, N: 24.75

2.6. Etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43c)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 41c bileşiği (2,9 g, 0.01 mol)'nin trifloroasetik asit içindeki çözeltisine ekivalent miktarda tiyosemikarbazid ilave edildi ve karışım 10 saat 60°C'de ısıtıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı amonyak çözeltisi ile nötrleştirildi. Çöken katı madde süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1,7 g, %46. e.n: 190-191 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3274 ve 3138 (NH_2+NH), 3138 (aromatik CH), 1742 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ve 1518 ($4\text{C}=\text{N}$), 1057 ($\text{C}-\text{O}$), 801 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.19 (3H, br, CH_3), 2.09 (2H, s, CH_2), 2.22 (3H, s, CH_3), 3.91 (2H, s, CH_2), 4.19 (2H, s, CH_2), 7.11 (6H, s, $\text{ArH}+\text{NH}_2$), 10.87 (1H, s, NH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 15.00 (CH_3), 21.40 (CH_3), 30.08 (CH_2), 38.08-40.60 ($\text{DMSO}-d_6+\text{CH}_2$), 63.72 (CH_2), arC: [129.52 (2CH), 130.14 (2CH), 132.25 (C), 137.48 (C)], 152.34 (triazol C-3), 153.50 (triazol C-5), 155.69 ($\text{C}=\text{O}$), gözlenmedi (tiyadiazol C-5), 170.99 (tiyadiazol C-3).

EI MS m/z (%) : 328 ($[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CH}_3]^+$, 100), 329 (22), 374 ($[\text{M}+1]^+$, 22).

Elementel Analiz : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_7\text{S}$ için

Hesaplanan : C: 51.46, H: 5.13, N: 26.26

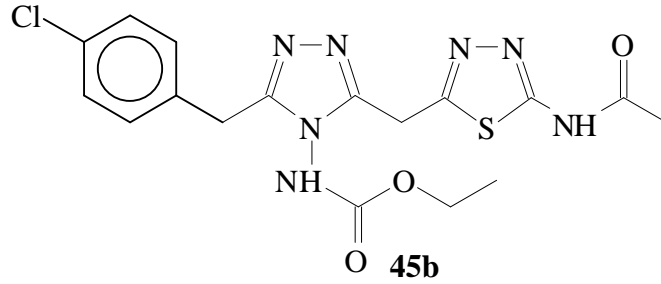
Bulunan : C: 51.44, H: 5.06, N: 26.13

2.7. Etil [3-[(5-asetilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(4-klorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (45b)

Yöntem 1: 43b Bileşiğinin (3.9 g, 0.01 mol) kuru benzendeki süspansiyonuna uygun bir aldehit (her defasında farklı bir aldehit kullanıldı) ilave edildi ve karışım birkaç damla glasial asetik asit varlığında Dean-Stark trap kullanarak geri soğutucu altında 24 saat

kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile ele geçen yağlı ürün üzerine aseton ilave edilip soğukta bekletildi. Çöken katı süzülüp etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2: 43b bileşiği (3.9 g, 0.01 mol) ve ekivalent miktarda aldehitin glisyal asetik asitteki çözeltisi 24 saat boyunca reflux edildi (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen vizkoz ürüne *n*-butil asetat ilave edilip bir gece soğukta bekletildi. Elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi. Verim: 4.01 g, %75. e.n: 237-239 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3149 (2NH), 1738 (C=O), 1699, 1561, 1519 ve 1492 (4C=N), 1241 (C-O), 791 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.19 (3H, br, CH_3), 2.17 (3H, s, CH_3), 3.99 (4H, s, 2 CH_2), 4.41 (2H, s, CH_2), 7.20 (2H, d, ArH, $J= 8.05$ Hz), 7.38 (2H, d, ArH, $J= 8.05$ Hz), 10.96 (1H, br, NH-triazol), 12.52 (1H, s, NH-amid).

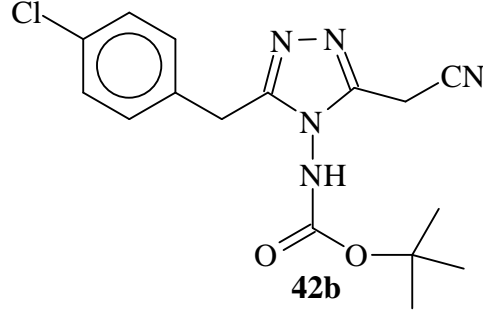
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 17.50 (CH_3), 23.03 (CH_3), 25.44 (CH_2), 29.54 (CH_2), 62.80 (CH_2), arC: [129.03 (2CH), 131.33 (2CH), 132.17 (C), 135.02 (C)], 151.65 (triazol C-3), 154.08 (triazol C-5), 158.41 (C=O + tiyadiazol C-5), 160.06 (tiyadiazol C-3), 169.32 (C=O).

EI MS m/z (%): 305.93 (11), 347.93 (14), 390.07 (38), 392.07 (16), 436.09 ($[\text{M}]^+$, 53), 458.09 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 39), 474.08 ($[\text{M}+1+\text{K}]^+$, 100), 476.09 (44).

2.8. *Tert*-butil [3-(4-klorobenzil)-5-(syanometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (42b)

Yükseltme borusu takılı yuvarlak dipli bir balon içinde *tert*-butil 2-[2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden]hidrazinkarboksilat (40b) (3,1 g, 0,01 mol) ve syanoasethidrazid (0,99 g, 0,01) karışımı yağ banyosunda 100 °C'de 1.5 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan

karışıma daha sonra etil asetat:eter (1:2) ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Meydana gelen katı süzülerek etil asetat:eter (1:2) karışımından kristallendirildi. Verim: 2,6 g, %72. e.n.: 105-106 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3140 (NH+Aromatik CH), 2261 (CN), 1728-1719 (C=O), 1537 ve 1489 (2C=N), 1156 (C-O), 797 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.38 (9H, s, 3CH₃), 4.01 (2H, s, CH₂), 4.19 (2H, s, CH₂), 7.20 (2H, d, ArH, $J=8.3$ Hz), 7.39 (2H, d, ArH, $J=8.3$ Hz), 10.79 (1H, br, NH).

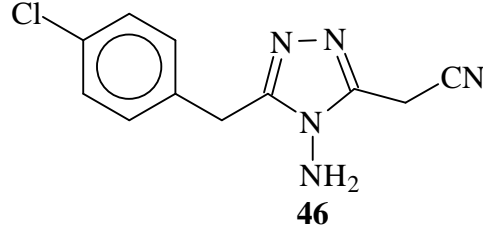
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 17.50 (CH₂), 29.51 (3CH₂), 36.34 (CH₂), gözlenmedi (CN), 74.98 (C), arC:[129.05 (2CH), 131.29 (2CH), 132.27 (C), 134.78 (C)], 151.30 (triazol C-3), 154.42 (triazol C-5), 170.43 (C=O).

EI MS m/z (%): 153 (16), 229 (22), 248 (25), 292 (100), 294 (31), 314 (36), 316 (11), 348 ([M]⁺, 19), 370 ([M+Na]⁺, 25).

Elementel Analiz	: C ₁₆ H ₁₈ N ₅ O ₂ Cl için
Hesaplanan	: C, 55.25; H, 5.22; N, 20.14
Bulunan	: C, 55.18; H, 5.28; N, 20.31

2.9. [4-Amino-5-(4-klorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (46)

42b bileşiğinin (3,5 g, 0,01 mol) tetrahidrofurandaki çözeltisine damla damla 6N HCl (21,49 mL) ilave edildi ve karışım 15 dakika su banyosu üzerinde ısıtıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen beyaz katı madde üzerine potasyum karbonat (0,01 mol)'ın sudaki çözeltisi küçük kısımlar halinde yavaşça ilave edilerek yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir gece soğukta bekletildikten sonra süzüldü ve etanol-su (1:1) karışımında kristallendirildi. Verim: 2 g, %80. e.n: 130-131 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3235 ve 3116 (NH_2 +Aromatik CH), 2261 (CN), 1526 ve 1490 ($2\text{C}=\text{N}$), 796 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 4.09 (2H, s, CH_2), 4.18 (2H, s, CH_2), 5.94 (2H, s, NH_2), 7.38 (4H, q, ArH, $J=8.4$ Hz).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 14.56 (CH_2), 29.12 (CH_2), 116.19 (CN), arC: [128.77 (2CH), 131.11 (2CH), 131.80 (C), 135.46 (C)], 147.27 (triazol C-3), 155.18 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 153 (44), 214 (41), 259 (17), 280 (34).

Elementel Analiz : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{Cl}$ için

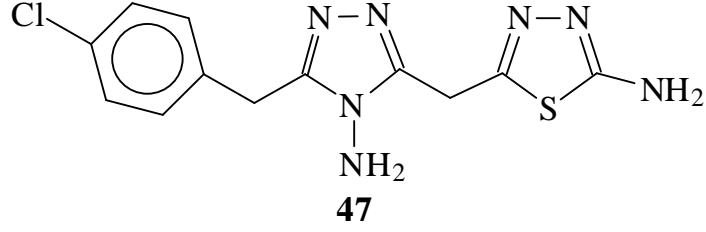
Hesaplanan : C, 53.34; H, 4.07; N, 28.26

Bulunan : C, 53.29; H, 4.03; N, 28.24

2.10. 5-[[4-Amino-5-(4-klorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (47)

Yöntem 1: 46 bileşiğinin trifloroasetik asit içindeki çözeltisine (2,5 g, 0,01 mol) tiyosemikarbazid (0,91 g, 0,01 mol) ilave edilip karışım 80°C 'de 9 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışım soğutuldu ve amonyak çözeltisi ile nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildikten sonra çöken katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2: 42b bileşiğinin (3,5 g, 0,01 mol) TFA'daki çözeltisine tiyosemikarbazid (0,91 g, 10 mmol) ilave edilip 80°C 'de 9 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda soğutulan karışım amonyak çözeltisi ile nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildikten sonra oluşan katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,5 g, %79. e.n: $247-248^\circ\text{C}$.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3337 ve 3110 (2NH₂+Aromatik CH), 1631, 1607, 1518 ve 1491 (4C=N), 798 (1,4-disubstitue aromatik halka).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.08 (2H, s, CH₂), 4.32 (2H, s, CH₂), 5.90 (2H, s, NH₂), 7.14 (2H, s, NH₂), 7.37 (4H, q, ArH, *J*=8.4 Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 25.34 (CH₂), 28.77 (CH₂), arC: [128.17 (2CH), 130.59 (2CH), 131.14 (C), 135.52 (C)], 151.24 (triazol C-3), 152.48 (tiyadiazol C-2), 153.63 (triazol C-5), 169.21 (tiyadiazol C-5)

EI MS *m/z* (%): 306 (17), 322 ([M]⁺, 100), 324 (41), 344 (31), 346 ([M+1+Na]⁺, 11).

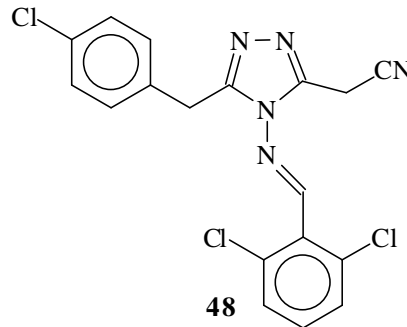
Elementel Analiz : C₁₂H₁₂N₇SCl için

Hesaplanan : C, 44.79; H, 3.76; N, 30.47

Bulunan : C, 44.16; H, 3.46; N, 30.89

2.11. [5-(4-Klorobenzil)-4-[(2,6-diklorofenil)metilen]amino]-4H-1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (48)

[4-Amin-5-(4-klorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (46)'in (2,5 g, 0,01 mol) glacial asetik asit içindeki çözeltisine 2,6-dikloro benzaldehit (2,16 g, 0,015 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaşmasıyla ele geçen yağlı ham ürüne 2-3 mL etanol ilave edildi ve karışım bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü ve asetonda kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3,4 g, % 83. e.n: 209-210 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3150 (Aromatik CH), 2235 (CN), 1434 ve 1425 ($2\text{C}=\text{N}$), 781 (1,4-disubstitue aromatik halka).

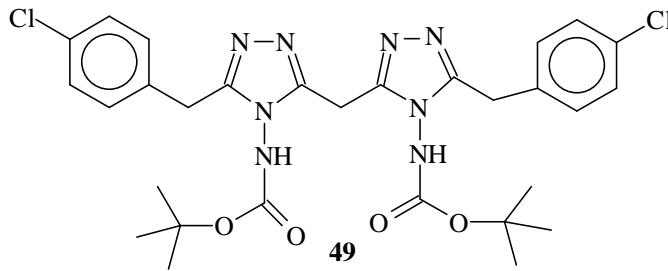
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.19 (2H, s, CH_2), 6.32 (2H, s, CH_2), 7.37 (4H, d, ArH, $J=8.2$ Hz), 7.51-7.63 (1H, m, ArH), 7.70 (2H, d, ArH, $J=8.0$ Hz), 8.56 (1H, s, CH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 29.23 (CH_2), 37.23-40.14 ($\text{DMSO}_4+\text{CH}_2$), 108.28 (CN), 113.91 (CH), arC:[126.84 (CH), 128.53 (2CH), 128.61 (2CH), 129.00 (2CH), 131.27 (CH), 132.033 (C), 133.16 (C), 135.46 (C), 143.16 (C)], 146.81 (triazol C-3), 157.22 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 104.79 (19), 392.01 (28), 408.00 (100), 410.00 (75), 412.01 (19).

2.12. Di-*tert*-butil {metilenbis[5-(klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3,4-diil]}biskarbamat (49)

Tert-butil 2-[2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden]hidrazinkarboksilat (40b) (6,2 g, 0,02 mol) ve malonohidrazid (1,3 g, 0,01 mol) karışımı yağ banyosu üzerinde 95 °C'de 3 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Daha sonra oda sıcaklığına soğutulan karışıma etil asetat (5 mL) ilave edilerek bir gece buzdolabında bekletildi. Meydana gelen beyaz katı süzüldü ve asetonla kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4,9 g, %78. e.n: 174-175 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3101 (2NH), 3060 (Aromatik CH), 1739 ($2\text{C}=\text{O}$), 1608, 1555, 1522 ve 1494 ($4\text{C}=\text{N}$), 804 (1,4-disubstitue aromatik halka).

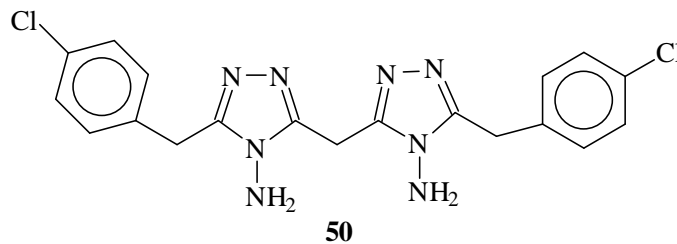
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35 (18H, m, 6CH_3), 3.89 (2H, s, CH_2), 4.00 (4H, s, 2CH_2), 7.34 (4H, d, ArH, $J=8.0$ Hz), 7.71 (4H, d, ArH, $J=7.7$ Hz), 10.75 (2H, br, 2NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 19.99 (CH_2), 27.47 (6CH_3), 28.75 (2CH_2), 81.64 (2C), arC: [128.24 (4CH), 130.44 (4CH), 131.35 (2C), 134.30 (2C)], 149.73 (triazol 2C-3), 153.12 (triazol 2C-5), 179.80 ($2\text{C}=\text{O}$).

EI MS m/z (%): 121(25), 146 (28), 149 (18), 155 (13), 188 (16), 210 (14), 229 (100), 230 (23), 246 (18), 273 (38), 279 (14), 313 (30), 335 (41), 357 (26), 365 (28), 367 (29), 368 (14), 399 (24), 429 (88), 431 (64), 432 (19), 451 (46), 453 (31), 473 (73), 475 (50), 529 (49), 531 (31), 532 (13), 551 (31), 553 (26), 574 (13), 629 ([M]⁺, 64), 631 (41), 652 ([M+Na]⁺, 19).

2.13. 3,3'-Metilenbis[5-(4-klorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-amin] (50)

49 Nolu bileşiğin (6,3 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine 6N HCl (5,45 mL) damla damla ilave edildi ve karışım 15 dakika su banyosunda ısıtıldı. Reaksiyon çözücüsünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile ele geçen beyaz katı üzerine potasyum karbonat çözeltisi (0,01 mol) kısım kısım ilave edilerek oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen beyaz katı, etanol:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3,5 g, %81. e.n: 214-215 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3252 ve 3197 (2NH₂+Aromatik CH), 1650, 1606, 1521 ve 1493 (4C=N), 799 (1,4-disubstitue aromatik halka).

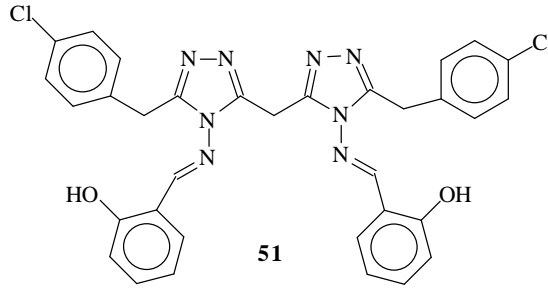
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.09 (4H, br, 2CH₂), 4.19 (2H, br, CH₂), 5.97 (4H, br, 2NH₂), 7.21-7.40 (8H, m, ArH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 21.08 (CH₂), 29.56 (2CH₂), arC: [129.00 (4CH), 131.38 (4CH), 131.87 (2C), 136.49 (2C)], 151.54 (triazol 2C-3), 154.48 (triazol 2C-5).

EI MS m/z (%): 116.65 (71), 134.69 (42), 148.65 (46), 163.49 (42), 179.90 (36), 180.72 (27), 196.63 (23), 208.76 (46), 229.07 (100), 244.66 (50), 245.10 (29), 273.27 (20), 287.92 (14), 313.07 (17), 357.09 (54), 367.21 (39), 367.34 (19), 371.05 (15), 399.21 (13), 412.92 (39), 415.31 (21), 429.21 ([M]⁺, 88), 431.09 (71), 451.15 ([M-1+Na]⁺, 71), 453.04 ([M+1+Na]⁺, 41).

2.14. 3-(4-Klorobenzil)-5-[[5-(4-klorobenzil)-4-[(2-hidroksifenilmetilen)amino]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-(2-hidroksifenilmetilen)-4H-1,2,4-triazol-4-amin (51)

50 nolu bileşiğin (4,3 g, 0,01 mol) glasiyal asetik asit içindeki çözeltilisine salisil aldehit (2.1 mL, %99'luk, 0,02 mol) ilave edildi ve karışım önce oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Sonra, geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Çözücünün oda sıcaklığında uzaklaştırılması ile ele geçen beyaz katı, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 5,5 g, %87. e.n: 207-208 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3413 (2OH), 3043 (Aromatik CH), 1621, 1596, 1491 ve 1452 (4C=N), 759 (1,4-disubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.13 (4H, s, 2CH_2), 4.44 (2H, s, CH_2), 6.83-6.96 (4H, m, ArH), 7.16 (4H, d, ArH, $J=8.2$ Hz), 7.38 (4H, d, ArH, $J=8.2$ Hz), 7.42 (2H, t, ArH, $J=7.4$ Hz), 7.62 (2H, d, ArH, $J=8.2$ Hz), 8.78 (2H, s, 2CH), 10.37 (2H, s, OH).

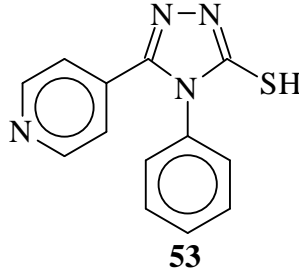
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 22.01 (CH_2), 29.57 (2CH_2), arC:[116.47 (2CH), 117.70 (2C), 119.33 (3CH), 127.90 (3CH), 128.24 (3CH), 130.27 (3CH), 131.22 (2C), 134.79 (2C), 146.44 (2C), 163.31 (2CH)], 134.47 (2CH), 149.25 (triazol $2\text{C}-3$), 158.42 (triazol $2\text{C}-5$).

EI MS m/z (%): 104.98 (41), 134.92 (54), 152.99 (13), 169.00 (13), 209.95 (18), 349.18 (34), 351.18 (14), 399.07 (14), 518.17 (29), 540.17 (23), 542.17 (14), 637.21 ($[\text{M}]^+$, 59), 659.15 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 81), 675.15 (100), 677.16 ($[\text{M}+1+\text{K}]^+$, 77).

Elementel Analiz : $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_8\text{Cl}_2$ için
 Hesaplanan : C, 62.17; H, 4.11; N, 17.58
 Bulunan : C, 62.03; H, 4.33; N, 17.88

2.15. 4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (53)

52 Bileşiği (2,7 g, 0,01 mol)'nin etanoldeki çözeltisi 2N NaOH (0,4 g, 0,01 mol) çözeltisi ile geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışım soğutulmuş olarak %37'lik HCl çözeltisi ile pH 3-4 aralığına kadar asitlendirildi. Meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,1 g, %83. e.n: 199-200 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2652 (SH), 1608 ve 1570 (2C=N), 1326 (C=S), 831 (disubstitue aromatik halka), 765 (monosubstitue aromatik halka).

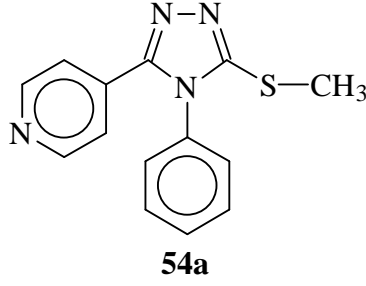
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.18 (2H, d, ArH, $J=6.0$ Hz), 7.39-7.62 (5H, m, ArH), 8.45-8.60 (2H, m, ArH), 14.36 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): arC: [121.74 (2CH), 128.49 (2CH), 129.36 (2CH), 129.63 (CH), 133.00 (C), 133.97 (C), 149.90 (2CH)], 148.24 (triazol C-5), 169.02 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 103.95 (41), 104.89 (21), 118.78 (100), 119.91 (27), 148.94 (19), 156.86 (31), 180.87 (12), 181.75 (22), 193.94 (13), 196.83 (23), 248.05 (14), 255.03 ($[\text{M}+1]^+$, 62), 256.10 ($[\text{M}+2]^+$, 12).

2.16. 3-Metil-4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol (54a)

53 Bileşiği (2,5 g, 0,01 mol)'nin mutlak etanol içindeki çözeltisi, metalik sodyum (0,23 g, 0,01 mol) varlığında oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma metil iyodür (0,02 mol) ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, etanol-su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1,2 g, %46. e.n: 168-170 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3057 (Aromatik CH), 1655 ve 1600 ($2\text{C}=\text{N}$), 826 (disubstitue aromatik halka), 700 (monosubstitue aromatik halka).

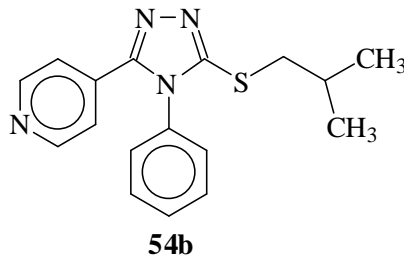
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.74 (3H, s, CH_3), 7.31 (2H, s, ArH), 7.53 (1H, t, ArH, $J=7.4$ Hz), 7.55-7.63 (4H, m, ArH), 8.54 (2H, br, ArH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.22 (CH_3), arC: [121.33 (2CH), 127.40 (3CH), 130.04 (2CH), 130.32 (2CH), 133.25 (C), 133.73 (C)], 149.92 (triazol C-5), 152.08 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 101.87 (88), 103.89 (38), 104.83 (26), 148.83 (64), 149.84 (12), 180.90 (16), 252.01 (14), 268.98 ($[\text{M}]^+$, 100), 269.99 (20), 290.99 (80), 292.06 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 14).

2.17. 3-İzobutil-4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol (54b)

53 Bileşiği (2,5 g, 0,01 mol)'nin mutlak etanoldeki çözeltisine metalik sodyum (0,23 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma izobutilbromür (0,02 mol) ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, etanol:su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1,7 g, %54. e.n: 182-184 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3058 (Aromatik CH), 1600 ve 1557 ($2\text{C}=\text{N}$), 831 (disubstitue aromatik halka), 692 (monosubstitue aromatik halka).

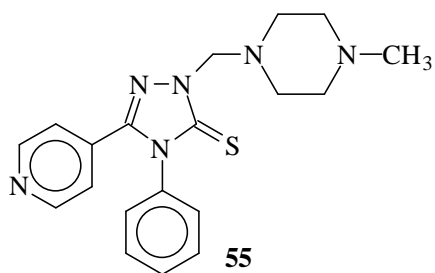
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.96 (6H, d, 2CH_3 , $J=6.4$ Hz), 1.89-2.09 (1H, m, CH), 3.12 (2H, d, CH_2 , $J=7$ Hz), 7.24 (2H, d, ArH, $J=7.0$ Hz), 7.48 (2H, t, ArH, $J=7.4$ Hz), 7.61 (3H, t, ArH, $J=7.0$ Hz), 8.57 (2H, d, ArH, $J=6.4$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 21.20 (2CH_3), 27.73 (CH), 38.49-40.16 (DMSO- $d_6+\text{CH}_2$), arC: [121.31 (2CH), 127.48 (CH), 129.98 (2CH), 130.26 (2CH), 133.37 (C), 133.76 (C), 149.90 (2CH)], 151.98 (triazol C-5), 153.34 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 254.87 (94), 255.88 (15), 311.06 ($[\text{M}+1]^+$, 27), 333.08 (100), 334.08 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 21).

2.18. 2-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (55)

53 Bileşiği (2,5 g, 0,01 mol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine uygun bir amin (0,01 mol) ilave edildi ve karışım formaldehit (%37, 1.55 mL) varlığında oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, kurutuldu ve dimetisulfoksit:su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3,4 g, %93. e.n: 170-171 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3034 (Aromatik CH), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1325 ($\text{C}=\text{S}$), 831 (disubstitue aromatik halka), 790 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.18 (3H, s, CH_3), 2.38 (4H, br, 2CH_2), 2.81 (4H, br, 2CH_2), 5.18 (2H, s, CH_2), 7.25 (2H, s, ArH), 7.25-7.70 (5H, m, ArH), 8.59 (2H, d, ArH, $J=5.1$ Hz).

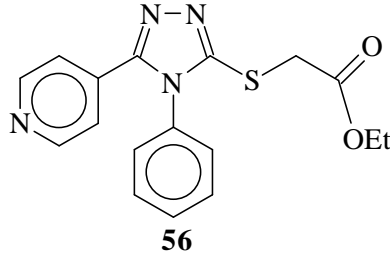
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 46.25 (CH_3), 50.13 (2CH_2), 55.12 (2CH_2), 69.69 (CH_2), arC: [122.57 (2CH), 122.77 (CH), 129.35 (2CH), 130.26 (2CH), 130.61 (2CH), 133.52 (C), 135.52 (C)], 145.60 (triazol C-5), 150.83 (triazol C-3).

EI MS m/z (%): 112.74 (100), 118.74 (32), 119.68 (11), 148.71 (11), 254.83 (15), 336.92 (15), 367.08 ($[\text{M}+1]^+$, 52), 368.08 (11), 386.98 (19).

2.19. Etil [(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat (56)

Yöntem 1: 53 Bileşiği (2,5 g, 0,01 mol)'nin mutlak etanoldeki çözeltisine metalik sodyum (0,23 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra etil bromoasetat (1,2 mL, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım 3 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, etanol:su karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2: 53 Bileşiğinin (2,5 g, 0,01 mol) etanoldeki çözeltisine, etil bromoasetat (1,2 mL, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra trietilamin (0,01 mol) varlığında 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı, etanol:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,4 g, %71. e.n: 119-120 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3048 (Aromatik CH), 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1599 ve 1499 ($2\text{C}=\text{N}$), 1182 ($\text{C}-\text{O}$), 831 (disubstitue aromatik halka), 693 (monosubstitue aromatik halka).

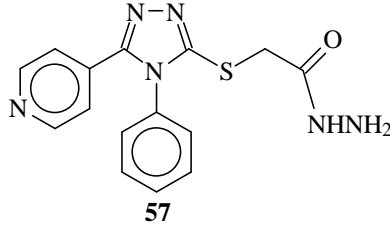
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.29 (3H, t, CH_3 , $J=7$ Hz), 4.13 (2H, s, S- CH_2), 4.22 (2H, q, CH_2 , $J=7.0$ Hz), 7.26-7.35 (4H, m, ArH), 7.54-7.63 (3H, m, ArH) 8.57 (2H, br, ArH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.11 (CH₃), 34.46 (S-CH₂), 62.19 (O-CH₂), arC: [121.44 (2CH), 127.13 (2CH), 130.43 (3CH), 130.67 (2CH), 133.42 (C), 133.89 (C)], 152.68 (triazol C-5), 153.22 (triazol C-3), 168.09 (C=O).

EI MS m/z (%): 101.87 (100), 103.89 (58), 104.83 (25), 148.83 (73), 152.92 (22), 223.90 (31), 252.01 (23), 269.04 (23), 341.17 ([M+1]⁺, 12), 363.18 ([M+Na]⁺, 12).

2.20. 2-[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (57)

56 bileşğinin (3,4 g, 0,01 mol) *n*-butanoldeki çözültisi hidrazin hidrat ile (0,4 mL, 0,03 mol) geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması ile ele geçen beyaz katı, dimetilsulfoksit:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3,2 g, %98. e.n: 239-241°C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3321 ve 3243 (NH-NH₂), 1673 (C=O), 1619 ve 1600 (2C=N), 827 (disubstitue aromatik halka), 686 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.90 (2H, s, S-CH₂), 4.32 (2H, s, NH₂), 7.27 (2H, dd, ArH, $J=6$ Hz), 7.44-7.48 (2H, m, ArH), 7.68-7.74 (3H, m, ArH), 8.58 (2H, d, ArH, $J=5.4$ Hz), 9.38 (1H, s, NH).

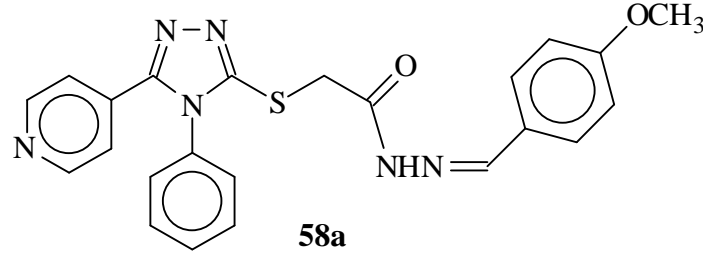
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 34.01 (CH₂), arC: [121.34 (2CH), 127.40 (2CH), 130.05 (2CH), 130.38 (2CH), 133.14 (C), 133.65 (C), 149.96 (CH)], 152.07 (triazol C-5), 152.78 (triazol C-3), 165.73 (C=O).

EI MS m/z (%): 116.62 (13), 118.62 (26), 131.63 (11), 156.72 (15), 254.77 (100), 255.77 (16), 294.88 (15), 326.91 ([M]⁺, 33), 348.94 ([M-1+Na]⁺, 30).

2.21. *N'*-(arilmetilen)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58a-f) Genel Sentez Yöntemi

57 bileşiğinin (3,3 g, 0,01 mol) absolu etanoldeki çözeltisi uygun bir aldehit varlığında (0,01 mol) 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile ele geçen katı madde dimetilsulfoksit:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.21.1. *N'*-[(4-metoksifenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58a)



Verim: 4,3 g, %97. e.n: 224-225 °C. *Cis/trans* konformer oranı: 66/34.

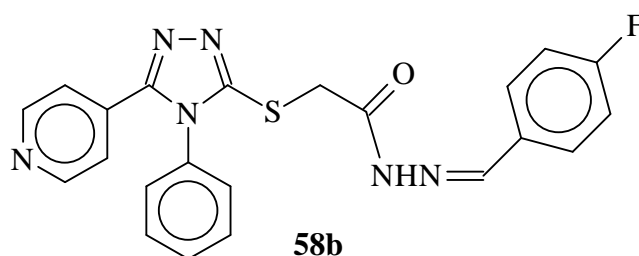
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3108 (NH), 3036 (aromatik CH), 1670 (C=O), 1600 ve 1577 (2C=N), 831 (disubstitue aromatik halka), 691(monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.80 (3H, s, CH_3), 4.18 ve 4.58 (2H, s, S- CH_2 , *cis/trans* konformeri), 6.98 (2H, d, ArH, $J=8.7$ Hz), 7.29-7.31 (2H, m, ArH), 7.42-7.78 (7H, m, ArH), 7.98 ve 8.19 (1H, s, N=CH, *cis/trans* konformeri), 8.58 (2H, d, ArH, $J=5.0$ Hz), 11.60 ve 11.70 (1H, s, NH, *cis/trans* konformeri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 34.48 (CH_2), 54.81 (CH_3), 113.82 (N=CH), arC: [120.99 (2CH), 122.34 (C), 125.23 (C), 127.06 (3CH), 127.97 (2CH), 129.71 (3CH), 133.34 (C), 143.26 (CH), 149.59 (2CH), 160.24 (C)], 147.67 (triazol C-5), 152.48 (triazol C-3), 167.64 (C=O).

EI MS m/z (%): 118.62 (100), 134.64 (31), 148.78 (42), 156.73 (54), 176.69 (27), 196.71 (50), 223.81 (15), 254.90 (15), 268.98 (23), 292.95 (15), 294.89 (56), 383.12 (23), 445.12 ($[\text{M}]^+$, 96), 467.03 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 29).

2.21.2. *N'*-[(4-florofenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58b)



Verim: 4,1 g, %94. e.n: 231-232 °C. *Cis/trans* konformer oranı: 67/33.

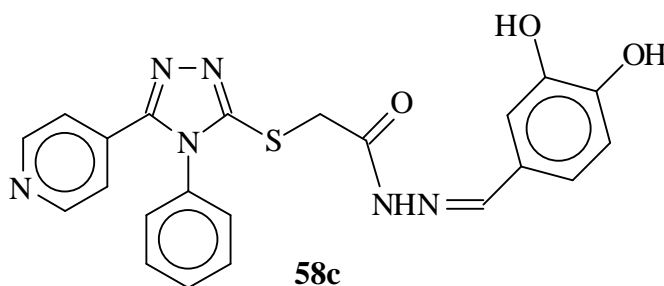
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3186 (NH), 3081 (aromatic CH), 1681 (C=O), 1616 ve 1600 (2C=N), 829 (disubstitue aromatik halka), 695 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.15 ve 4.55 (2H, s, S-CH₂, *cis/trans* konformeri), 7.22-7.38 (4H, m, ArH), 7.51-7.79 (7H, m, ArH), 8.02 ve 8.21 (1H, s, N=CH, *cis/trans* konformeri), 8.58 (2H, br, ArH), 11.75 ve 11.97 (1H, s, NH, *cis/trans* konformeri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 34.44 (CH₂), 115.24 ve 115.67 (N=CH, *cis/trans* konformeri), arC: [121.13 (2CH), 127.10 (2CH), 128.67 (2CH), 129.75 (2CH), 130.05 (2CH), 132.90 (C), 133.34 (C), 136.27 (C), 142.26 (2CH), 149.63 (CH)], 151.71 (triazol C-5 ve C-3), 167.92 (C=O).

EI MS m/z (%): 118.68 (32), 134.70 (24), 149.71 (28), 156.72 (100), 164.73 (32), 179.75 (28), 193.76 (36), 240.82 (16), 254.83 (16), 277.92 (12), 294.88 (26), 433.10 ([M+1]⁺, 30).

2.21.3. *N'*-[(3,4-dihidroksifenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58c)



Verim: 4,0 g, %89. e.n: 243-245 °C. *Cis/trans* konformer oranı: 64/36.

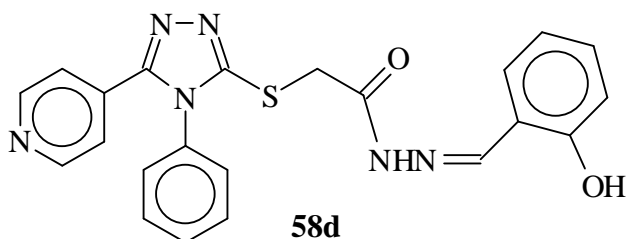
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3174 (NH), 3055 (aromatik CH), 1672 (C=O), 1604 ve 1585 (2C=N), 837 (disubstitue aromatik halka), 690 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.11 ve 4.54 (2H, s, S-CH₂, *cis/trans* konformeri), 6.77 (1H, d, ArH, $J=8.1$ Hz), 6.81-6.98 (1H, m, ArH), 7.19 (1H, d, ArH, $J=8.3$ Hz), 7.23-7.39 (2H, m, ArH), 7.42-7.63 (4H, m, ArH), 7.84 ve 8.12 (s, N=CH *cis/trans* konformeri), 8.65 (2H, br, 2OH), 9.37-9.58 (2H, m, ArH), 11.50 ve 11.59 (1H, s, NH, *cis/trans* konformeri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 35.05 (CH₂), 112.21 ve 112.42 (N=CH, *cis/trans* konformeri), arC: [115.31 (CH), 120.17 (2CH), 120.48 (2CH), 121.37 (CH), 125.08 (C), 125.20 (C), 127.32 (2CH), 130.04 (CH), 130.32 (CH), 133.07 (C), 133.16 (C), 133.89 (C), 144.53 (CH), 149.60 (CH)], 152.82 (triazol C-3), 162.44 (triazol C-5), 167.59 (C=O).

EI MS m/z (%): 118.81 (100), 136.94 (31), 156.76 (78), 156.95 (88), 179.83 (15), 193.96 (15), 214.91 (12), 248.05 (23), 254.99 (23), 293.07 (12), 295.01 (38), 447.23 ([M+1]⁺, 96), 448.23 (27), 469.18 ([M+Na]⁺, 12).

2.21.4. *N'*-[(2-hidroksifenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58d)



Verim: 4,1 g, %95. e.n: 236-237 °C. *Cis/trans* konformer oranı: 48/52.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3192 (NH), 3057 (aromatik CH), 1677 (C=O), 1607 ve 1571 (2C=N), 828 (disubstitue aromatik halka), 694 (monosubstitue aromatik halka).

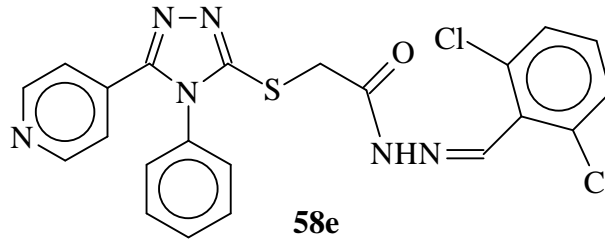
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.16 ve 4.54 (2H, s, CH₂, *cis/trans* konformeri), 6.87-7.00 (3H, m, ArH), 7.21-7.38 (4H, m, ArH), 7.52-7.69 (6H, m, ArH), 8.33 ve 8.44 (1H, s, N=CH, *cis/trans* konformeri), 10.10 ve 10.98 (1H, s, ar-OH, *cis/trans* konformeri), 11.66 ve 12.04 (1H, s, C-NH, *cis/trans* konformeri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 34.44 ve 34.89 (CH₂, *cis/trans* konformeri), 116.03 ve 116.22 (N=CH *cis/trans* konformeri), arC: [119.29 (2CH), 126.04 (CH), 127.40 (2CH), 128.97 (CH), 130.14 (CH), 130.42 (CH), 131.20 (CH), 131.42 (CH), 141.15 (CH), 146.98

(CH), 149.98 (CH), 152.71 (C), 156.30 (C), 157.13 (C), 157.13 (C)], 152.07 (triazol C-3), 163.01 (triazol C-5), 167.95 (C=O).

EI MS m/z (%): 118.74 (32), 131.69 (32), 176.75 (32), 254.90 (32), 294.94 (84), 295.94 (16), 431.09 ([M+1]⁺, 100), 432.09 (28), 469.07 (16).

2.21.5. N'-[(2,6-diklorofenil)metilen]-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58e)



Verim: 4,7 g, %98. e.n: 265-267 °C. *Cis/trans* konformer oranı: 79/21.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3075 (NH+aromatik CH), 1690 (C=O), 1605 ve 1553 (2C=N), 826 (disubstitue aromatik halka), 695 (monosubstitue aromatik halka).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.19 ve 4.50 (2H, s, S-CH₂, *cis/trans* konformeri), 7.21-7.37 (2H, m, ArH), 7.39-7.70 (8H, m, ArH), 8.22 ve 8.41 (1H, s, N=CH, *cis/trans* konformeri), 8.57 (2H, br, ArH), 11.99 ve 12.14 (1H, s, NH, *cis/trans* konformeri).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 34.60 (CH₂), 108.57 (N=CH), arC: [121.39 (2CH), 127.40 (3CH), 128.90 (2CH), 129.26 (CH), 130.07 (CH), 130.41 (C), 133.22 (C), 131.00 (CH), 133.20 (2CH), 133.76 (C), 138.77 (2C)], 149.93 (triazol C-3), 152.02 (triazol C-5), 168.58 (C=O).

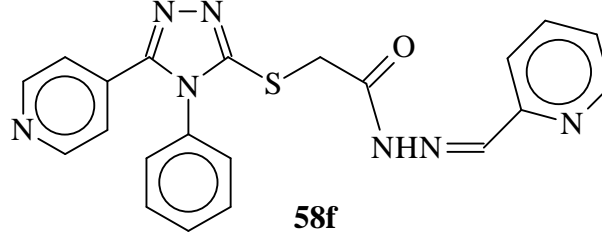
EI MS m/z (%): 118.56 (100), 134.76 (32), 148.66 (48), 163.67 (32), 181.76 (40), 192.83 (24), 196.65 (20), 252.84 (16), 254.84 (28), 194.95 (68), 296.01 (14), 475.28 (32), 483.04 ([M]⁺, 24), 505.01 ([M-1+Na]⁺, 12).

Elementel Analiz : C₂₂H₁₆N₆O₂SCl için

Hesaplanan : C: 54.66, H: 3.34, N: 17.39

Bulunan : C: 54.68, H: 3.37, N: 17.41

2.21.6. N'-(piridin-2ilmetilen)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (58f)



Verim: 3,7 g, %89. e.n: 180-181 °C. *Cis/trans* konformer oranı: 67/33.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3076 (NH+aromatik CH), 1701 (C=O), 1608 ve 1586 (2C=N), 825 (disubstitue aromatik halka), 695 (monosubstitue aromatik halka).

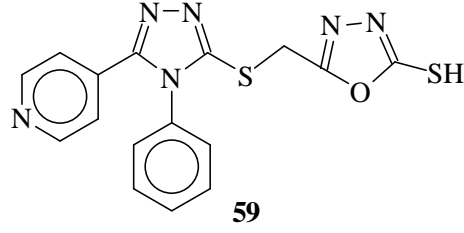
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.27 ve 4.58 (2H, s, S-CH₂, *cis/trans* konformerleri), 7.21-7.32 (1H, m, ArH), 7.39-7.72 (9H, m, ArH), 7.84-7.98 (1H, m, ArH), 8.07 ve 8.22 (1H, s, N=CH, *cis/trans* konformerleri), 8.57-8.70 (2H, m, ArH), 11.92 ve 12.07 (1H, s, NH, *cis/trans* konformerleri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 34.61 (CH₂), 119.68 ve 119.87 (N=CH, *cis/trans* konformerleri), arC:[121.36 (CH), 124.30 (CH), 127.44 (CH), 130.16 (CH), 130.43 (CH), 133.11 (C), 133.24 (C), 133.71 (C), 136.81 (CH), 144.13 (CH), 147.16 (CH), 149.42 (CH), 149.96 (CH), 152.08 (CH), 152.18 (CH), 152.57 (CH)], 152.86 (triazol C-3), 163.44 (triazol C-5), 168.53 (C=O).

EI MS m/z (%): 101.75 (38), 118.66 (50), 138.66 (13), 148.78 (35), 156.77 (100), 180.85 (15), 196.76 (27), 215.75 (12), 223.93 (12), 295.06 (23), 416.13 ([M+1]⁺, 19), 438.21 ([M+Na]⁺, 15), 454.12 (19).

2.22. 5-[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (59)

2-[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (57) (3,3 g, 0,01 mol)'in 50 mL H₂O ve 50 mL etanoldeki çözeltisine CS₂ (0.60 mL, 0,01 mol) ve KOH (0.56 g, 0,01 mol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Oluşan çökelek süzülüp su ile yıkandı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1,9 g, %57. e.n: 293-294 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2565 (SH), 1617, 1596, 1496 ve 1448 (4C=N), 834 (disubstitue aromatik halka), 692 (monosubstitue aromatik halka).

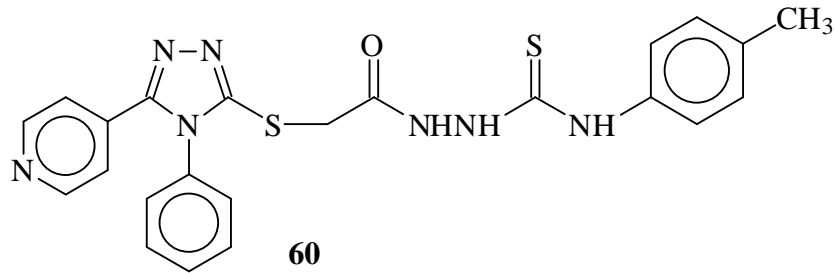
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.54 (2H, s, CH_2), 7.29 (2H, d, ArH, $J=6.04$ Hz), 7.42-7.76 (5H, m, ArH), 7.60 (2H, s, ArH), 14.45 (1H, br, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 26.03 (CH_2), arC: [121.50 (2CH), 127.30 (2CH), 130.07 (CH), 130.49 (2CH), 149.77 (2CH), 132.95 (C), 133.73 (C)], 151.02 (triazol C-5 ve oksadiazol C-5), 152.48 (triazol C-3), 160.12 (oksadiazol C-2).

EI MS m/z (%): 102.54 (17), 116.62 (28), 134.57 (26), 152.66 (13), 253.83 (17), 254.83 (24), 263.91 (11), 350.00 (16), 368.90 ($[\text{M}]^+$, 100), 369.90 ($[\text{M}+1]^+$, 23), 370.90 (16), 386.92 (19).

2.23. N-(4-metilfenil)-2-[[[4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]asetil]hidrazinkarbotiyoamid (60)

2-[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (57) (3,3 g, 0,01 mol)'in etanoldeki çözeltisi 4-metilfenilizosiyanat (1,5 g, 0,01 mol) varlığında geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra meydana gelen beyaz katı süzüldü ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4 g, %85. e.n: 122-123 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3154 (3NH), 1720 (C=O), 1602 ve 1551 (2C=N), 1181 (C=S), 832 (disubstitue aromatik halka), 694 (monosubstitue aromatik halka).

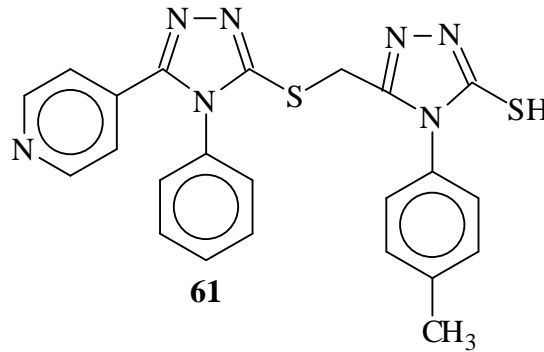
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.28 (3H, s, CH_3), 4.06 (2H, s, CH_2), 7.12 (2H, d, ArH, $J=7.8$ Hz), 7.25 (2H, d, ArH, $J=5.5$ Hz), 7.36 (2H, d, ArH, $J=7.8$ Hz), 7.50 (2H, m, ArH), 7.61 (3H, m, ArH), 8.56 (2H, d, ArH, $J=5.5$ Hz), 9.62 (1H, s, NH), 9.74 (1H, s, NH), 10.46 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 21.41 (CH_3), 34.33 (CH_2), arC: [121.32 (2CH), 125.59 (CH), 127.40 (2CH), 128.33 (2CH), 130.12 (2CH), 130.49 (2CH), 149.98 (2CH), 133.08 (C), 133.54 (C), 134.20 (C), 136.18 (C)], 152.03 (triazol C-5), 152.94 (triazol C-3), 166.57 (C=O), 180.65 (C=S).

EI MS m/z (%): 118.68 (22), 148.76 (27), 156.82 (100), 254.93 (11), 476.13 ($[\text{M}]^+$, 10), 530.10 (10).

2.24. 4-(4-Metilfenil)-5-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (61)

60 Bileşiği (4,7 g, 0,01 mol)'nin 50 mL etanol ve 50 mL sudaki çözeltisine 2N NaOH (0,4 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım, %37'lik HCl (0,8 mL) çözeltisi ile pH 3-4 aralığına kadar asitlendirildi. Meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve etanol:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,2 g, %48. e.n: 276-277 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2732 (SH), 1607, 1516, 1495 ve 1439 (4C=N), 829 (disubstitue aromatik halka), 698 (monosubstitue aromatik halka).

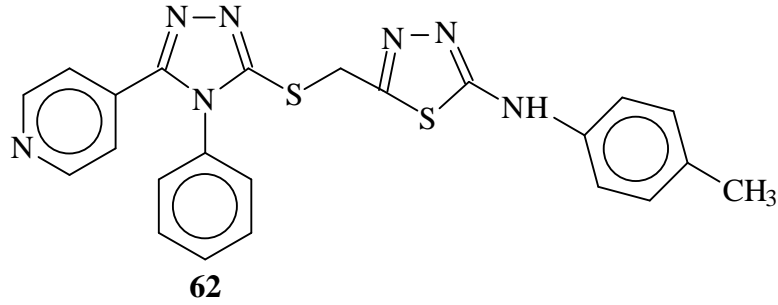
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.33 (3H, s, CH₃), 4.18 (2H, s, CH₂), 7.01-7.43 (8H, m, ArH), 7.58 (3H, s, ArH), 8.55 (2H, s, ArH), 13.86 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 21.47 (CH₃), 27.94 (CH₂), arC: [122.20 (2CH), 128.14 (2CH), 128.67 (2CH), 130.54 (2CH), 130.86 (2CH), 131.18 (2CH), 131.23 (C), 133.86 (C), 134.34 (C), 140.02 (C), 150.86 (CH)], 148.97 (triazol C-5), 151.73 (triazol C-3), 153.19 (triazol C-5'), 168.94 (triazol C-3').

EI MS m/z (%): 118.67 (90), 134.78 (31), 156.74 (31), 181.66 (18), 196.70 (46), 203.81 (41), 204.06 (33), 254.85 (100), 268.88 (25), 192.92 (24), 458.06 ([M+1]⁺, 77), 459.13 (22), 480.08 ([M+Na]⁺, 17), 496.08 ([M+K]⁺, 27).

2.25. 5-[[4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]metil]-2(4-metilfenil)-amino-1,3,4-tiyadiazol (62)

Dıştan buzlu su ile soğutulan *N*-(4-metilfenil)-2-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]asetil]hidrazinkarbotiyoamid (60) (4,7 g, 0,01 mol) üzerine derişik sülfirik asit (28 mL) damla damla ve karıştırarak ilave edildi ve karışım buz banyosunda 10 dakika karıştırıldıktan sonra 30 dakika da oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım buzlu suya dökülerek amonyak çözeltisi ile nötrleştirildi. Oluşan katı süzülerek kurutuldu ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,9 g, %63. e.n: 211-212 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3054 (NH+aromatik CH), 1614, 1602, 1569 ve 1517 (4C=N), 827 (disubstitue aromatik halka), 697 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.25 (3H, s, CH₃), 4.73 (2H, s, CH₂), 7.15 (2H, d, ArH, $J= 8.4$ Hz), 7.31 (2H, br, ArH), 7.43-7.55 (4H, m, ArH), 7.60 (3H, t, ArH), 8.59 (2H, br, ArH), 10.24 (1H, s, NH).

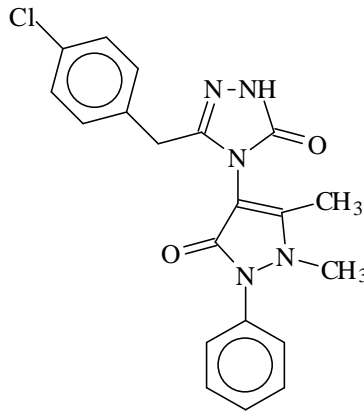
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 20.26 (CH₃), 30.55 (CH₂), arC: [117.40 (2CH), 127.43 (2CH), 129.40 (2CH), 130.13 (2CH), 130.51 (2CH), 130.78 (2CH+C), 133.10 (C), 133.59 (C), 138.02 (C), 150.06 (CH)], 151.99 (triazol C-5), 152.54 (triazol C-3), 155.37 (tiyadiazol C-5), 165.47 (tiyadiazol C-3).

EI MS m/z (%): 131.48 (12), 137.48 (24), 145.91 (12), 200.99 (12), 205.19 (16), 277.53 (51), 338.20 (24), 381.99 (11), 401.95 (11), 407.53 (11), 443.92 (11), 458.54 ([M+1]⁺, 11), 494.44 (100).

2.26. 5-(4-Klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (63)

Yöntem 1: Yükseltme borusu takılı yuvarlak dipli bir balon içinde 39b bileşiği (2,8 g, 0,01 mol) ve 4-aminoantipirin (2,0 g, 0,01 mol) 110 °C'de 1,5 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda karışıma *n*-butil asetat:eter (1:2) ilave edilerek bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü asetonunda kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2: 39c Bileşiği (2,8 g, 0,01 mol)'nin sudaki çözeltisine 4-aminoantipirin (2,0 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu sistem altında 5 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile ele geçen yağimsı katıya *n*-butil asetat ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu ve etil asetatta kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1 g, %78. e.n: 270-271 °C.



63

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3094 (NH+aromatik CH), 1724 ve 1651 (2C=O), 1623 (C=N), 759 (disubstitue aromatik halka), 696 (monosubstitue aromatik halka).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.80 (3H, s, CH₃), 3.09 (3H, s, CH₃), 3.80 (2H, AB sistemi, CH₂), 7.13 (2H, d, ArH, *J*=8.3 Hz), 7.30-7.50 (5H, m, ArH), 7.59 (2H, t, ArH, *J*=7.8 Hz), 11.78 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.56 (CH₃), 32.15 (CH₂), 34.82 (CH₃), 100.95 (antipirin C-5), arC:[124.66 (2CH), 126.67 (CH), 127.19 (2CH), 128.35 (CH), 128.42 (CH), 129.20 (2CH), 134.04 (C), 135.07 (2C)], 147.20 (antipirin C-4), 152.87 (triazol C-5), 154.15 (antipirin C-3), 160.31 (triazol C-3).

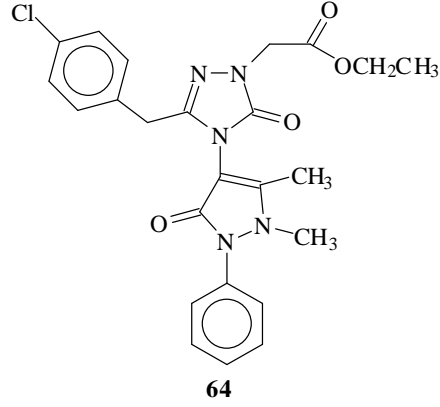
EI MS *m/z* (%): 102 (20), 215 (100), 216 (19), 316 (13), 396 ([M]⁺, 78), 398 (28), 418 (20).

Elementel Analiz	: C ₂₀ H ₁₈ N ₅ O ₂ Cl için
Hesaplanan	: C, 60.69; H, 4.58; N, 17.69
Bulunan	: C, 60.68; H, 4.61; N, 17.49

2.27. Etil [4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (64)

Yöntem 1: 5-(4-Klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (63) (3,9 g, 0,01 mol)'un mutlak etanol içindeki çözeltisine ekivalent miktarda metalik sodyum (0,23 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu sistem altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma etil bromoasetat (1,1 mL, 0,01 mol) ilave edildi ve 8 saat daha kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile ele geçen katı etanol:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2: 63 (3,9 g, 0,01 mol) Bileşiğinin etanol içerisindeki çözeltisine etil bromoasetat (1,1 ml, 0,01 mol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Karışıma trietilamin ilave edildi ve geri soğutucu sistem altında 4 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile meydana gelen katı, etanol:su (1:2) karışımdan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,8 g, %59. e.n: 167-168°C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3046 (Aromatik CH), 1753, 1724 ve 1662 (3C=O), 1592 (C=N), 1207 (C-O), 765 (disubstitue aromatik halka), 697 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.21 (3H, t, CH_3 , $J=7.0$ Hz), 1.82 (3H, s, CH_3), 3.11 (3H, s, CH_3), 3.89 (2H, AB sistemi, CH_2), 4.18 (2H, q, CH_2 , $J=7.3$ Hz), 4.63 (2H, s, CH_2), 7.10 (2H, d, ArH, $J=8.3$ Hz), 7.32-7.42 (5H, m, ArH), 7.57 (2H, t, ArH, $J=7.5$ Hz).

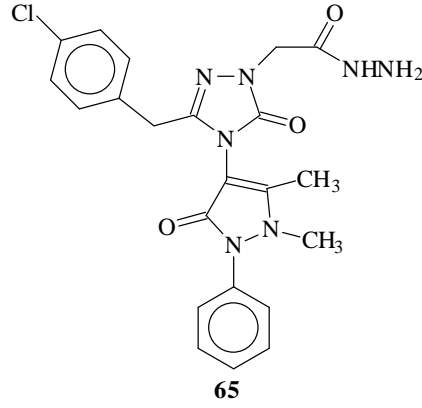
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.71 (CH_3), 13.88 (CH_3), 31.05 (CH_2), 34.72 (CH_3), 46.46 (CH_2), 61.08 (CH_2), 100.85 (antipirin C-5), arC:[124.92 (2CH), 127.36 (CH), 128.30 (2CH), 129.21 (2CH), 130.32 (2CH), 131.48 (C), 133.72 (C), 133.86 (C)], 146.36 (triazol C-5), 152.35 (antipirin C-4), 152.88 (triazol C-3), 159.88 (antipirin C-3), 167.69 (C=O).

EI MS m/z (%): 134.76 (22), 482.11 ($[\text{M}]^+$, 17), 504.07 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 506.07 (38), 520.09 (25).

Elementel Analiz	: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}$ için
Hesaplanan	: C, 59.81; H, 5.02; N, 14.53
Bulunan	: C, 59.81; H, 5.00; N, 14.28

2.28. 2-[4-(1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (65)

64 bileşiğinin (4,7 g, 0,01 mol) etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat ile (0,5 mL, 0,03 mol) geri soğutucu sistem altında 5 saat kaynatıldı (süre TLC ile kontrol edildi). Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımına aseton ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Meydana gelen katı süzülüp vakum altında kurutulduktan sonra etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4,5 g, %96. e.n: 267-268°C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3190 ve 3093 (NH-NH_2), 1732 ve 1655 (3C=O), 1596 (C=N), 763 (disubstitue aromatik halka), 697 (monosubstitue aromatik halka).

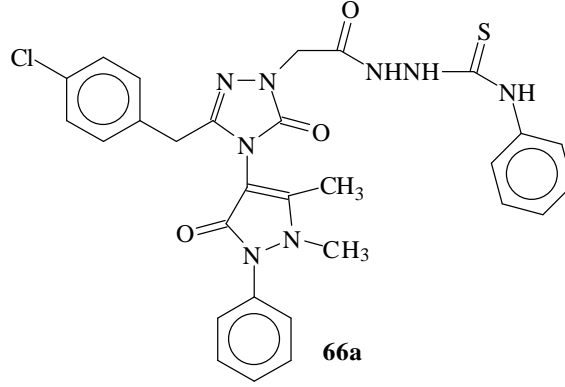
^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 1.78 (3H, s, CH_3), 3.06 (3H, s, CH_3), 3.37 (s, $\text{H}_2\text{O}+\text{CH}_2$), 3.78 (2H, AB sistem, CH_2), 7.10 (4H, d, $\text{ArH}+\text{NH}_2$, $J=8.2$ Hz), 7.23-7.42 (5H, m, ArH), 7.56 (2H, t, ArH , $J=8.2$ Hz), 11.77 (2H, s, NH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 10.57 (CH_3), 32.14 (CH_2), 35.62 (CH_3), 39.27-40.94 ($\text{DMSO-}d_6+\text{CH}_2$), 101.61 (antipirin C-5), arC:[125.51 (CH), 125.66 (CH), 128.01 (2CH), 129.04 (2CH), 129.99 (2CH), 131.18 (CH), 132.14 (C), 134.58 (C), 134.77 (C)], 147.65 (triazol C-5), 153.51 (antipirin C-4), 154.88 (triazol C-3), 160.99 (C=O), 166.56 (antipirin C-3).

EI MS m/z (%): 100.84 (31), 132.76 (17), 134.83 (23), 148.75 (23), 243.98 (33), 244.92 (13), 284.23 (13), 356.02 (14), 396.15 (44), 398.09 (17), 418.15 (16), 508.19 (100).

2.29. 2-[[4-(1,5-Dimetil-3-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid (66a)

65 Bileşinin (4,7 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi fenil izotiyosiyanat (1,2 mL, 0.01 mol) ile geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çözücü evaporatörde buharlaştırıldı ve elde edilen yağlı ürün üzerine 1-2 mL aseton ilave edilerek bir gece buzlukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 5,7 g, %95. e.n: 165-166 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3232 (3NH), 1704 ve 1651 (3C=O), 1615 (C=N), 1191 (C=S), 755 (disubstitue aromatik halka), 696 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.84 (3H, s, CH₃), 3.10 (3H, s, CH₃), 3.82 (2H, AB sistem, CH₂), 4.58 (2H, s, CH₂), 7.11-7.21 (3H, m, ArH), 7.34-7.52 (8H, m, ArH), 7.56-7.60 (3H, m, ArH), 9.69 (1H, s, NH), 9.78 (1H, s, NH), 10.38 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.81 (CH₃), 31.06 (CH₃), 34.76 (CH₂), 38.05-40.58 (DMSO- d_6 +CH₂), 100.57 (antipirin C-5), arC: [124.90 (2CH), 125.21 (2CH), 127.36 (2CH), 128.01 (2CH), 128.29 (2CH), 129.23 (2CH), 130.40 (2CH), 131.45 (C), 133.74 (C), 133.89 (C), 138.84 (C)], 146.10 (triazol C-3), 152.48 (antipirin C-4), 153.19 (triazol C-5), 159.93 (antipirin C-3), 166.401 (C=O), 181.98 (C=S).

EI MS m/z (%): 176 (19), 229 (17), 357 (10), 468 (44), 490 (20), 532 (17), 585 (27), 603 ([M]⁺, 56), 625 (100), 627 (45), 648 (19).

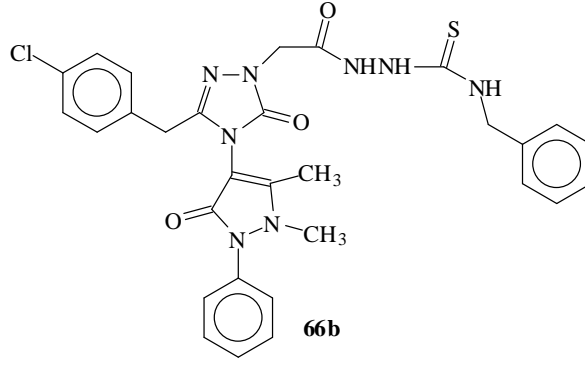
Elementel Analiz : C₂₉H₂₇O₃N₈SCl için

Hesaplanan : C, 57.75; H, 4.51; N, 18.50

Bulunan : C, 57.61; H, 4.24; N, 18.00

2.30. 2-[[4-(1,5-Dimetil-3-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-N-benzilhidrazinkarbotiyoamid (66b)

65 Bileşinin (4,7 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi benzil izotiyosiyanat (1,4 mL, 0.01 mol) ile geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çözücü evaporatörde buharlaştırıldı ve elde edilen yağlı ürün üzerine 1-2 mL aseton ilave edilerek bir gece buzlukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 5,4 g, %87. e.n: 140-141 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3288 ve 3164 (3NH), 1708 and 1652 (3C=O), 1548 (C=N), 1189 (C=S), 743 (disubstitue aromatik halka), 695 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.83 (3H, s, CH₃), 3.09 (3H, s, CH₃), 3.79 (2H, AB sistem, CH₂), 4.51 (2H, s, CH₂), 4.76 (2H, s, CH₂), 7.10 (3H, d, ArH, $J=8.6$ Hz), 7.14-7.44 (9H, m, ArH), 7.59 (2H, t, ArH, $J=7.5$ Hz), 8.58 (1H, s, NH), 9.49 (1H, s, NH), 10.18 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.83 (CH₃), 31.17 (CH₂), 34.76 (CH₃), 38.49-40.17 (DMSO- d_6 +CH₂), 46.49 (CH₂), 100.61 (antipirin C-5), arC: [124.89 (2CH), 126.55 (CH), 126.81 (CH), 127.36 (2CH), 127.98 (2CH), 128.28 (2CH), 129.23 (2CH), 130.38 (2CH), 131.46 (C), 133.74 (C), 133.88 (C), 139.05 (C)], 146.06 (triazol C-5), 152.45 (antipirin C-4), 153.17 (triazol C-3), 159.93 (antipirin C-3), 166.40 (C=O), 181.98 (C=S).

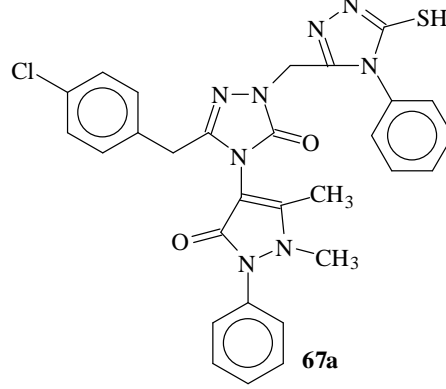
EI MS m/z (%): 116.78 (29), 116.90 (25), 124.70 (22), 203.67 (16), 203.98 (22), 228.94 (28), 270.32 (14), 337.97 (16), 356.08 (20), 357.15 (29), 358.09 (15), 467.94 (33), 468.19 (53), 507.99 (21), 530.25 (23), 532.26 (20), 617.21 ([M]⁺, 64), 639.03 (91), 639.16 (100), 641.11 ([M+1+Na]⁺, 51), 642.30 (19).

Elementel Analiz	: C ₃₀ H ₂₉ N ₈ O ₃ SCI için
Hesaplanan	: C: 58.39, N: 18.16, H: 4.74
Bulunan	: C: 58.37, N: 18.15, H: 4.88

2.31. 5-(4-Klorobenzil)-2-[(5-merkпто-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(1,5-dimetil-2-fenil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (67a)

66a Bileşiği (5,9 g, 0,01 mol)'nin 50mL etanol ve 50 mL sudaki çözeltisine 2N NaOH (0,4 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu sistem 3 saat altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım %37'lik HCl (0,8 mL) çözeltisi ile pH 3-4

aralığına kadar asitlendirildi. Meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve etanol:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4,4 g, %76. e.n: 247-248 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3050 (Aromatik CH), 2857 (SH), 1703 ve 1681 (2C=O), 1594, 1492 ve 1423 (3C=N), 1224 (SH), 763 (disubstitue aromatik halka), 699 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.59 (3H, s, CH_3), 3.06 (3H, s, CH_3), 3.63 (2H, AB sistemi, CH_2), 4.93 (2H, AB sistemi, CH_2), 7.04 (2H, d, ArH, $J=8.3$ Hz), 7.29-7.61 (11H, m, ArH), 14.04 (1H, s, SH).

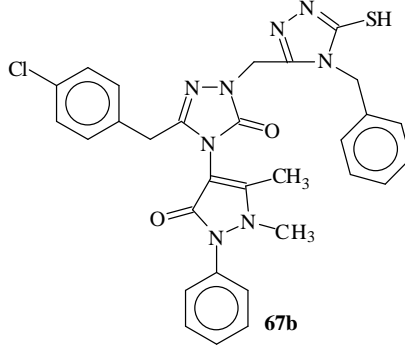
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 10.51 (CH_3), 31.85 (CH_2), 35.44 (CH_3), 38.84-41.35 (DMSO- d_6 + CH_2), 100.96 (antipirin C-5), arC: [125.74 (2CH), 128.19 (3CH), 129.08 (3CH), 130.03 (3CH), 131.13 (3CH), 132.30 (C), 133.67 (C), 134.36 (C), 134.58 (C)], 147.28 (triazol C-5), 148.03 (triazol C-3), 152.45 (antipirin C-4), 152.96 (triazol C-3'), 160.51 (antipirin C-3), 169.23 (triazol C-5').

EI MS m/z (%): 121 (41), 123 (44), 148 (41), 171 (22), 188 (41), 189 (19), 197 (16), 211 (13), 229 (28), 263 (22), 273 (16), 344 (16), 357 (16), 447 (11), 585 ($[\text{M}]^+$, 66), 607 (100), 609 (44), 610 (19), 629 (16), 663 (19).

2.32. 5-(4-Klorobenzil)-2-[(5-merkapt-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(1,5-di metil-2-fenil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (67b)

66b Bileşiği (6,2 g, 0,01 mol)'nin 50mL etanol ve 50 mL sudaki çözeltisine 2N NaOH (0,4 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu sistem altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışım %37'lik HCl (0,8 mL) çözeltisi ile pH 3-4 aralığına kadar

asitlendirildi. Meydana gelen katı süzüldü, kurutuldu ve etanol:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4,8 g, % 80, m.p. 212-213 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2923 (SH), 1685 (2C=O), 1592, 1490 ve 1455 (3C=N), 759 (disubstitue aromatik halka), 695 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.63 (3H, s, CH₃), 3.06 (3H, s, CH₃), 3.78 (2H, AB sistemi, CH₂), 4.92 (2H, AB sistemi, CH₂), 5.26 (2H, s, CH₂), 7.05 (2H, d, ArH, $J=8.2$ Hz), 7.17 (2H, d, ArH, $J=7.4$ Hz), 7.21-7.43 (8H, m, ArH), 7.52 (2H, t, ArH, $J=8.2$ Hz), 14.02 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.64 (CH₃), 31.04 (CH₂), 34.67 (CH₃), 38.08-40.59 (DMSO- d_6 +CH₂), 45.84 (CH₂), 100.19 (antipirin C-5), arC: [124.94 (2CH), 126.55 (2CH), 127.39 (CH), 127.54 (CH), 128.26 (2CH), 128.58 (2CH), 129.21 (2CH), 130.43 (2CH), 131.48 (C), 133.47 (C), 133.81 (C), 135.20 (C)], 146.92 (triazol C-5), 147.75 (triazol C-3), 152.28 (antipirin C-4), 152.52 (triazol C-3'), 159.76 (antipirin C-3), 167.93 (triazol C-5').

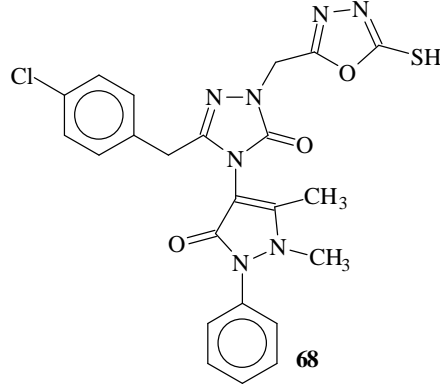
EI MS m/z (%): 599.18 ([M]⁺, 25), 601.19 (13), 621.27 (100), 623.21 ([M+1+Na]⁺, 46), 624.21 (17).

Elementel Analiz	: C ₃₀ H ₂₇ O ₂ N ₈ SCl için
Hesaplanan	: C, 60.14; N, 18.70; H, 4.54
Bulunan	: C, 60.09; N, 18.68; H, 4.58

2.33. 4-(1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-(4-klorobenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (68)

2-[4-(1,5-Dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (65) (4,7 g, 0,01 mol)'in 50 mL H₂O ve

50 mL etanoldeki çözeltisine CS₂ (0.60 mL, 0,01 mol) ve KOH (0.56 g, 0,01 mol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımının HCl çözeltisi ile nötrleştirilmesi sonucu ele geçen çökelek süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4,5 g, %88. e.n: 232-233 °C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3043 (Aromatik CH), 2549 (SH), 1722 ve 1640 (2C=O), 1615, 1588 ve 1491 (3C=N), 766 (disubstitue aromatik halka), 693 (monosubstitue aromatik halka).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.85 (3H, s, CH₃), 3.13 (3H, s, CH₃), 3.82 (2H, AB sistemi, CH₂), 5.15 (2H, s, CH₂), 7.15 (2H, d, ArH, *J*= 8.2 Hz), 7.24-7.42 (5H, m, ArH), 7.57 (2H, t, ArH, *J*= 7.8 Hz), 14.73 (1H, br, SH).

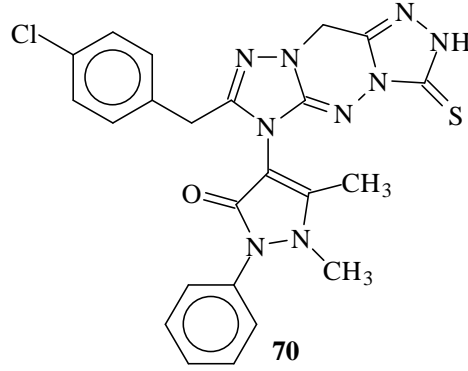
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.91 (CH₃), 31.30 (CH₂), 34.80 (CH₃), 38.10-40.60 (DMSO-*d*₆+CH₂), 100.13 (antipirin C-5), arC: [125.40 (2CH), 127.86 (CH), 128.55 (2CH), 129.50 (2CH), 130.62 (2CH), 131.77 (C), 133.62 (2C)], 133.87 (oksadiazol C-2), 147.51 (triazol C-3), 152.32 (antipirin C-4), 152.76 (triazol C-5), 159.09 (antipirin C-3), 160.01 (oksadiazol C-5).

EI MS *m/z* (%): 134.76 (44), 383.12 (13), 508.14 (63), 510.08 ([M+1]⁺, 81), 530.10 (100), 532.11 ([M+Na]⁺, 84), 533.98 (27), 548.06 ([M+K]⁺, 22).

Elementel Analiz	: C ₂₃ H ₂₀ O ₃ N ₇ SCl için
Hesaplanan	: C, 54.17; N, 19.23; H, 3.95; S: 6.29
Bulunan	: C, 54.12; N, 19.21; H, 3.15; S: 6.21

2.34. 1,5-Dimetil-4-{7-(4-klorobenzil)-3-tiyokso-2,10-dihidro-3H,6H-bis[1,2,4]triazolo[5,1-c:3',4'-f][1,2,4]triazin-6-il}-2-fenil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on (70)

68 bileşiği (5,1 g, 0,01 mol)'nin etanoldeki çözeltisi, hidrazin hidrat (1,45 mL, 0,03 mol) ile geri soğutucu sistemde 4 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının bir gece soğukta bekletilmesi ile meydana gelen katı, süzüldü, su ile yıkandı ve etanol:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3,8 g, %75. e.n: 219-220 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3195 (NH), 3021 (Aromatik CH), 1681 (C=O), 1607, 1590, 1547 ve 1489 (4C=N), 782 (disubstitue aromatik halka), 694 (monosubstitue aromatik halka).

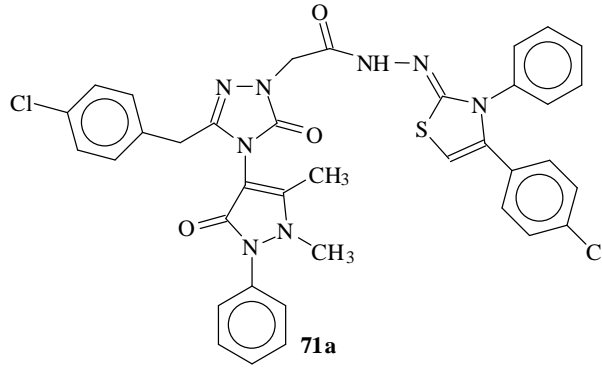
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.01 (3H, s, CH₃), 2.98 (3H, s, CH₃), 3.35 (2H, s, CH₂), 3.58 (2H, s, CH₂), 7.20-7.38 (6H, m, ArH), 7.40-7.56 (3H, m, ArH), 9.35 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.90 (CH₃), 36.67 (CH₃), 39.31-40.98 (DMSO-*d*₆+CH₂), 41.87 (CH₂), 108.14 (antipirin C-5), arC: [124.11 (2CH), 126.90 (2CH), 128.89 (2CH), 129.78 (2CH+C), 131.56 (CH+C), 135.65 (C)], 135.93 (antipirin C-4), 152.86 (triazol C-5), 158.22 (triazol C-3), 162.56 (triazol C-5+antipirin C-3), 170.06 (C=S).

EI MS *m/z* (%): 120.81 (19), 134.82 (41), 148.78 (11), 356.08 (22), 378.05 (100), 380.05 (39), 394.13 (28), 396.01 (11), 504.20 ([M-1]⁺, 11).

2.35. 2-[3-(4-Klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-[4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]asetohidrazid (71a)

66a bileşiği (5,9 g, 0.01 mol)'nin mutlak etanoldeki çözeltisine 4-klorofenaçil bromür (2,3 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım sodyum asetat (2,5 g, 0,03 mol) varlığında ve nemden korunarak 7.5 saat geri soğutucu sistem altında kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen yağlı ürün sudan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 5,8 g, %79. e.n: 180-181 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3126 (NH), 3059 (aromatic CH), 1719 ve 1673 (3C=O), 1603 (C=N), 759 (disubstitue aromatik halka), 694 (monosubstitue aromatik halka).

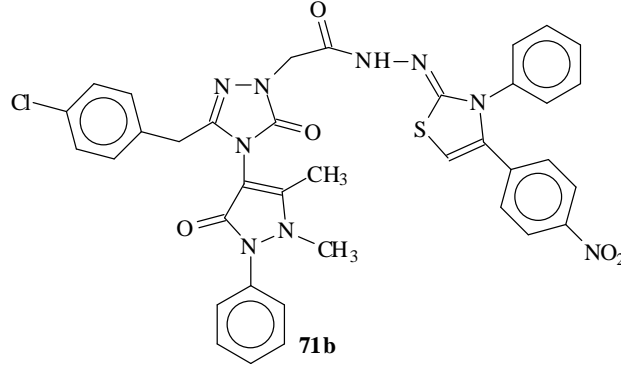
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.60 (3H, s, CH₃), 3.06 (3H, s, CH₃), 3.60-3.90 (4H, m, 2CH₂) 4.11 (1H, s, CH), 6.98-7.21 (5H, m, ArH), 7.23-7.79 (10H, m, ArH), 7.98-8.17 (3H, m, ArH), 10.68 (1H, m, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 9.81 (CH₃), 31.21 (CH₂), 34.69 (CH₃), 38.48-40.59 (DMSO- d_6 +CH₂), 100.29 (antipirin C-5), 116.90 (tiyazol C-5), arC: [125.08 (2CH), 125.19 (2CH), 126.56 (2CH), 127.54 (2CH), 128.36 (2CH), 128.94 (2CH), 129.07 (CH), 129.34 (CH), 129.67 (CH), 129.92 (CH), 130.31 (CH), 130.44 (CH), 131.60 (C), 132.17 (2C), 133.65 (C), 133.84 (C), 138.70 (C)], 146.44 (tiyazol C-4), 146.97 (triazol C-3), 151.78 (triazol C-5), 152.21 (antipirin C-4), 152.30 (tiyazol C-2), 155.07 (antipirin C-3), 159.84 (C=O).

EI MS m/z (%): 100.17 (29), 134.86 (65), 152.71 (16), 284.94 (14), 301.91 (22), 569.19 (25), 737.12 ([M]⁺, 100), 739.07 (72), 740.14 (30).

2.36. 2-[3-(4-Klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-[4-(4-nitrofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]asetohidrazid (71b)

66a bileşiği (5,9 g, 0.01 mol)'nin mutlak etanoldeki çözeltisine 4-nitrofenil bromür (2,4 g, 0,01 mol) ilave edildi ve karışım sodyum asetat (2,5 g, 0,03 mol) varlığında nemden korunarak geri soğutucu sistemde 7.5 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen yağlı ürün üzerine etanol ilave edilerek buzlukta 1 gece bekletildi. Oluşan katı süzüldü ve etanol:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 6,1 g, %81. e.n: 192-193 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3230 (NH), 3032 (Aromatik CH), 1701 ve 1643 (3C=O), 1592 (C=N), 1519 ve 1351 (NO_2), 764 (disubstitue aromatik halka), 693 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 1.79 (3H, s, CH_3), 3.09 (3H, s, CH_3), 3.38 (2H, s, $\text{DMSO}+\text{CH}_2$), 3.75 (2H, br, CH_2), 4.40 (1H, br, CH), 6.91-6.95 (2H, d, ArH, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.22 (3H, m, ArH), 7.34-7.46 (7H, m, ArH), 7.56 (2H, t, ArH, $J=7.5$ Hz), 7.99 (2H, d, ArH, $J=9.1$ Hz), 8.25 (2H, d, ArH, $J=8.1$ Hz), 10.04 (1H, s, NH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 9.74 (CH_3), 31.17 (CH_2), 34.73 (CH_3), 38.48-40.15 ($\text{DMSO-}d_6+\text{CH}_2$), 91.39 (antipirin C-5), 116.87 (tiyazol C-5), arC: [121.18 (2CH), 123.06 (2CH), 123.55 (2CH), 125.02 (2CH), 127.44 (2CH), 128.30 (2CH), 129.04 (CH), 129.28 (CH), 130.33 (2CH), 129.89 (2CH), 131.48 (2C), 133.88 (3C), 138.62 (C)], 146.03 (tiyazol C-4), 147.01 (triazol C-3), 151.98 (triazol C-5), 152.67 (antipirin C-4), 152.30 (tiyazol C-2), 160.04 (antipirin C-3), 179.69 (C=O).

EI MS m/z (%): 104.88 (28), 229.95 (16), 252.01 (22), 298.95 (22), 591.19 (44), 607.15 (25), 609.17 (11), 748.12 ($[M]^+$, 25), 766.16 ($[M+H_2O]^+$, 100), 804.12 (88), 806.07 (46), 807.13 (19).

2.37. Materyal ve Metod

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

2.37.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [80, 81]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10^6 cfu/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstrelı sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 10^7 cfu/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 500 µg/50 ml olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

2.37.1.1. Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi

Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroz agar (PDA) besiyerinde bir hafta 30°C’de üretilmiş *Aspergillus niger* RSKK 4017 Suşu kullanıldı. PDA besiyeri hazırlanıp otoklav edildikten sonra 48 °C’ye soğutuldu ve 500 µg/ml miktarında madde miktarı içerecek şekilde 3 ml PDA ile karıştırılıp 3 mm çaplı petri kaplarına tevzi edildi [82, 83]. 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 2 ve Tablo 3).

2.37.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC)

Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) belirleme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla kullanılan besiyerleri; bakteriler için Mueller-Hinton agar (MHA) ve sıvı (MHB) (H.7.3) (Difco, Detroit, MI), maya mantarları için Yeast Nitrogen Base sıvı (YNBB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) ve Patates dekstroz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Test için kullanılan bakteriler MHA, mayalar ise PDA besiyerlerinde bir gecelik taze kültürleri hazırlandı. NCCLS standartlarının belirlediği yöntemle göre minimal inhibisyon konsantrasyon testi uygulandı [80, 81]. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu µg/ml cinsinden belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin, mayalar için flukonazol ve standart çözücü kontrolü olarak da dimetil sulfoksit (DMSO) kullanıldı (Tablo 1).

Tablo 1. 41a-c, 42b, 43a-c ve 46-51 bileşiklerinin antimikrobiale aktivite deęerleri ($\mu\text{g/mL}$).

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MIC) Deęerleri										
	Ec	Ea	Yp	Kp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Ct
41a	>500	>500	>500	125	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
41b	250	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
41c	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
42b	<0.12	0.24	<0.12	<0.12	<0.12	0.24	0.24	0.24	>500	>500	>500
43a	<0.12	1.95	0.49	0.24	1.95	15.6	125	31.3	>500	>500	>500
43b	<0.12	1.95	0.98	0.49	1.95	3.91	62.5	31.3	>500	>500	>500
43c	<0.12	1.95	0.98	0.49	1.95	3.91	62.5	31.3	>500	>500	>500
46	<0.12	0.49	0.49	0.24	0.98	1.95	1.95	0.49	>500	>500	>500
47	<0.12	0.98	<0.12	<0.12	0.24	0.24	0.49	0.49	>500	>500	>500
48	>500	>500	>500	>500	250	250	>500	250	250	>500	>500
49	>500	250	250	>500	>500	250	>500	250	250	>500	>500
50	250	>500	>500	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
51	>500	>500	>500	>500	250	>500	250	250	>500	>500	>500
Amp.	10	10	>18	>18	>18	35	10	15			
Strep.									35		
Flu.										25	25

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922,
 Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911,
 Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288,
 Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,
 Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607,
 Ct: *Candida tropicalis* ATCC 13803,
 Strep.: Streptomisin

Ea: *Enterobacter aeruginosa* ATCC 13048,
 Kp: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883,
 Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,
 Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma,
 Ca: *Candida albicans* ATCC 60193,
 Amp.: Ampicillin, Flu.: Fluconazol,

Tablo 2. 53, 54a,b ve 55-62 bileşiklerinin antimikrobiale aktivite sonuçları (mm).

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon çapları (mm)							
	Ec.	Yp.	Pa.	Ef.	Sa.	Bc.	Ct.	Ca.
53 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
54a ^a	30	30	30	30	25	30	9	9
54b ^a	25	30	30	30	25	30	8	8
55 ^a	24	24	30	28	24	23	-	-
56 ^a	-	-	-	-	-	-	13	13
57 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
60 ^a	-	-	-	-	-	-	7	7
58a ^a	24	30	30	28	28	25	-	-
58b ^a	30	25	38	30	30	23	-	-
58c ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
58d ^a	30	30	30	30	25	25	-	-
58e ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
58f ^a	42	30	40	20	24	20	-	-
59 ^b	-	-	-	-	8	6	6	6
61 ^b	-	-	-	15	-	6	-	-
62 ^b	31	22	35	20	25	20	-	-
Etanol	-	-	-	-	-	-	11	11
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.	10	18	18	10	35	15		
Flu.							25	25

Ec.: *Escherichia coli* ATCC 25922,
Pa.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,
Sa.: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,
Ct.: *Candida tropicalis* ATCC 13803,
Amp.: Ampicillin,
(—): Aktivite yok.

Yp.: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911,
Ef.: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,
Bc.: *Bacillus cereus* 702 Roma,
Ca.: *Candida albicans* ATCC 60193.
Flu.: Fluconazol,
^a DMSO ^b Etanol

Tablo 3. 63-68, 70 ve 71a,b bileşiklerinin antimikrobiale aktivite deęerleri (mm).

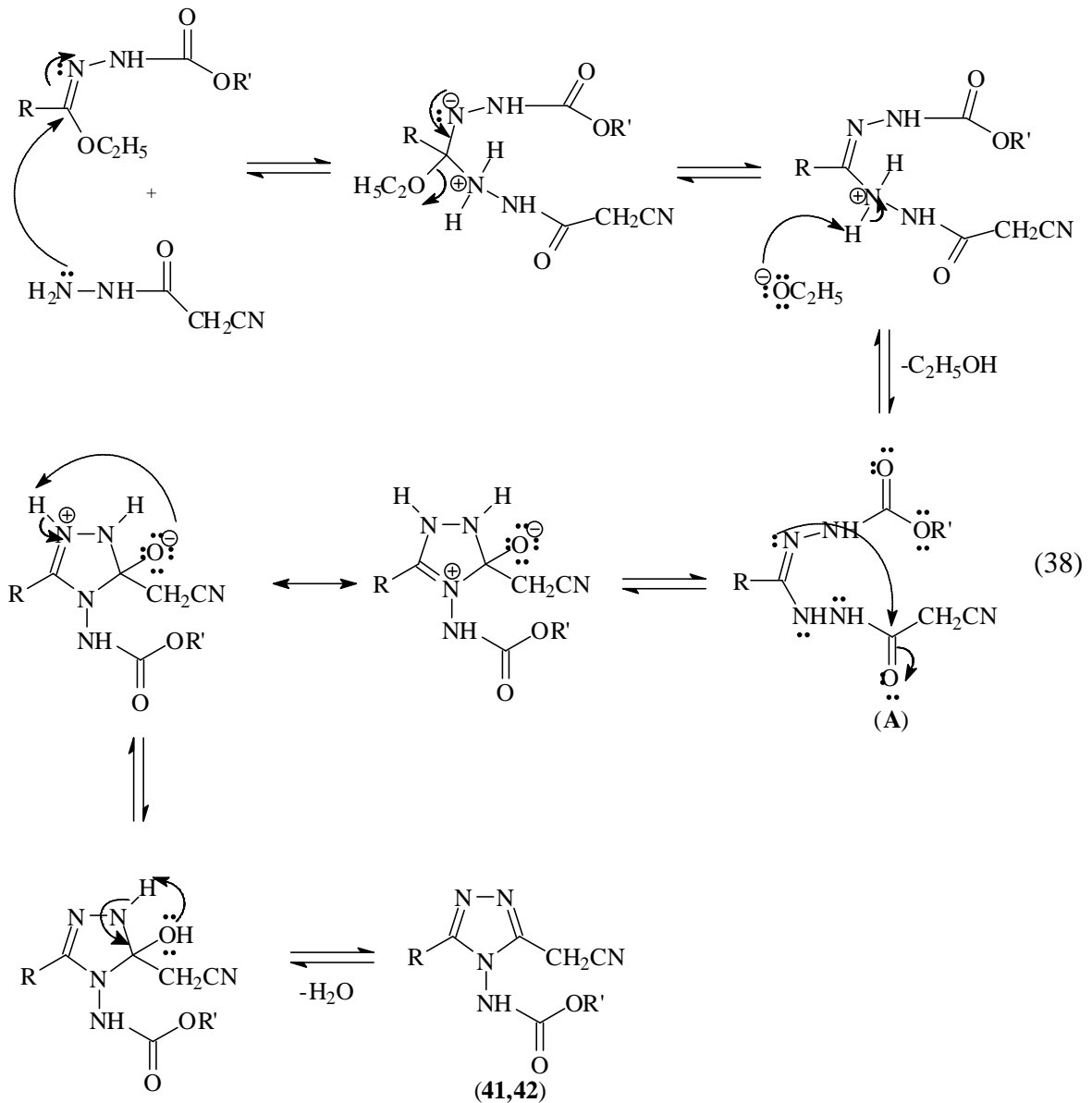
Bileşik No	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon çapları (mm)											
	Ec	Ea	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Ct	Sc	An
63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66a	10	-	8	8	8	8	10	10	-	-	-	-
66b	15	10	10	10	10	8	10	15	-	-	-	-
67a	25	25	30	30	25	20	30	34	-	-	-	-
67b	35	30	30	30	30	28	30	33	-	-	-	-
68	35	30	30	30	30	28	30	38	-	-	-	-
70	35	30	28	28	30	28	28	40	-	-	-	-
71a	15	-	12	-	-	-	-	10	-	-	-	-
71b	15	-	30	20	30	18	20	25	-	-	-	-
Amp.	10	10	18	18	35	10	15					
Strep.								35				
Flu									25	25	>25	ND*

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922,
Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911,
Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,
Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma,
Ca: *Candida albicans* ATCC 60193,
Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251,
Amp.: Ampisilin,
Flu.: Flukonazol,
ND: Deęerlendirilemedi.

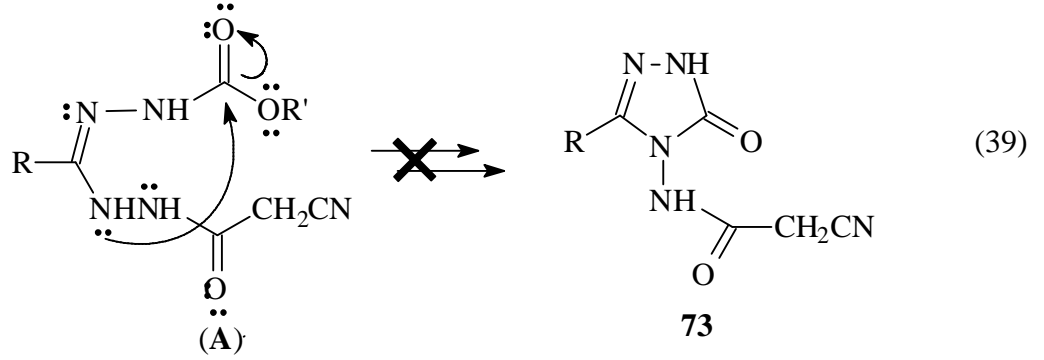
Ea: *Enterobacter aeruginosa* ATCC 13048,
Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288,
Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,
Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607,
Ct: *Candida tropicalis* ATCC 13803,
An: *Aspergillus niger* RSKK 4017,
Strep.: Streptomisin,
(—): Aktivite yok,

3. TARTIŞMA

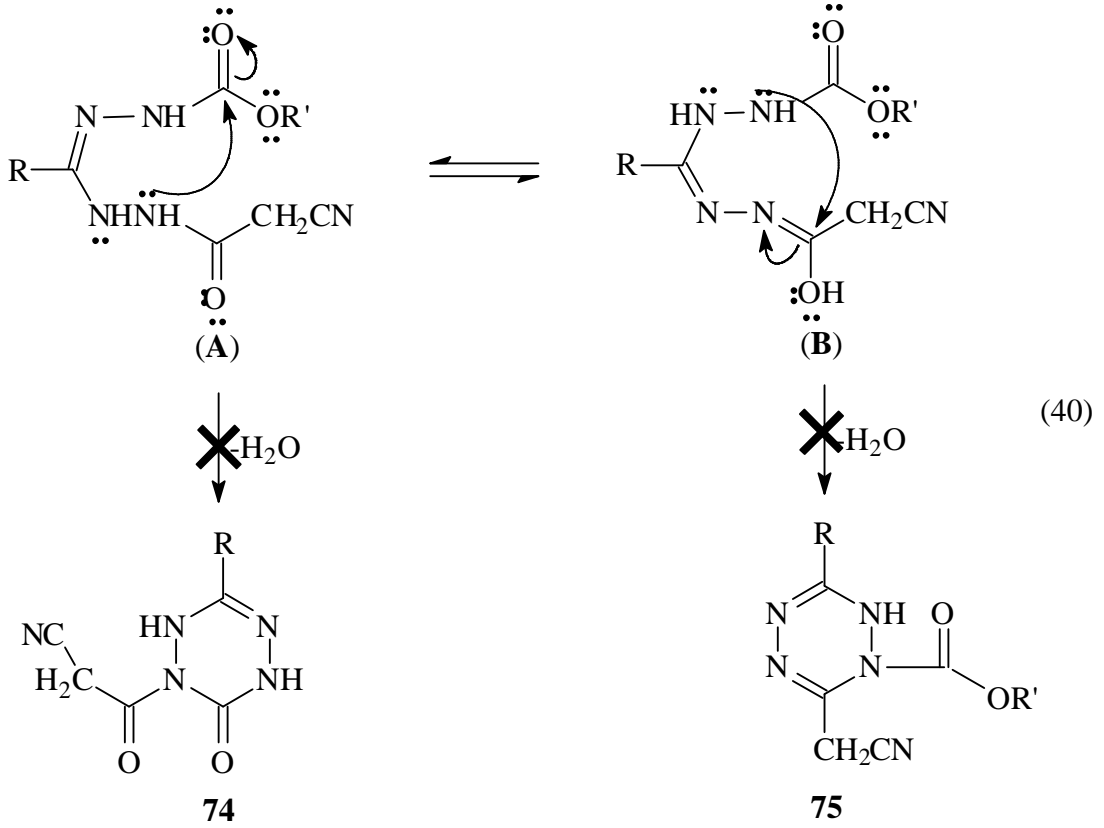
2-[Etoksi(aril)metilen]hidrazinkarboksilat (39a-c) ve 2-[*tert*-butoksi(aril)metilen]hidrazinkarboksilat (40b) bileşiklerinin hidrazin ya da hidrazin türevleri ile reaksiyonunda ilk saldırı merkezinin, azota bağlı –COOR’ grubu karbonu olmayıp, –OC₂H₅ grubunun bağlı olduğu karbon atomu olduğu bilinmektedir [65, 66]. Denklem 38 ile gösterilen mekanizmada görüldüğü gibi, reaksiyon, syanoasethidrazidin -NH₂ grubu, hidrazin karboksilat bileşiğinde –OC₂H₅ grubunu taşıyan karbon atomuna nükleofilik saldırısı ile başlamakta ve bir halka kapanması ile sonuçlanmaktadır.



Yukarıdaki denklemde oluşan A ara ürün üzerinden oluşabilecek bir diğer ürün ise 73 tipi bileşiklerdir. Ancak reaksiyonun bu şekilde yürümediği spektroskopik verilerden anlaşılmaktadır (Denklem 39).

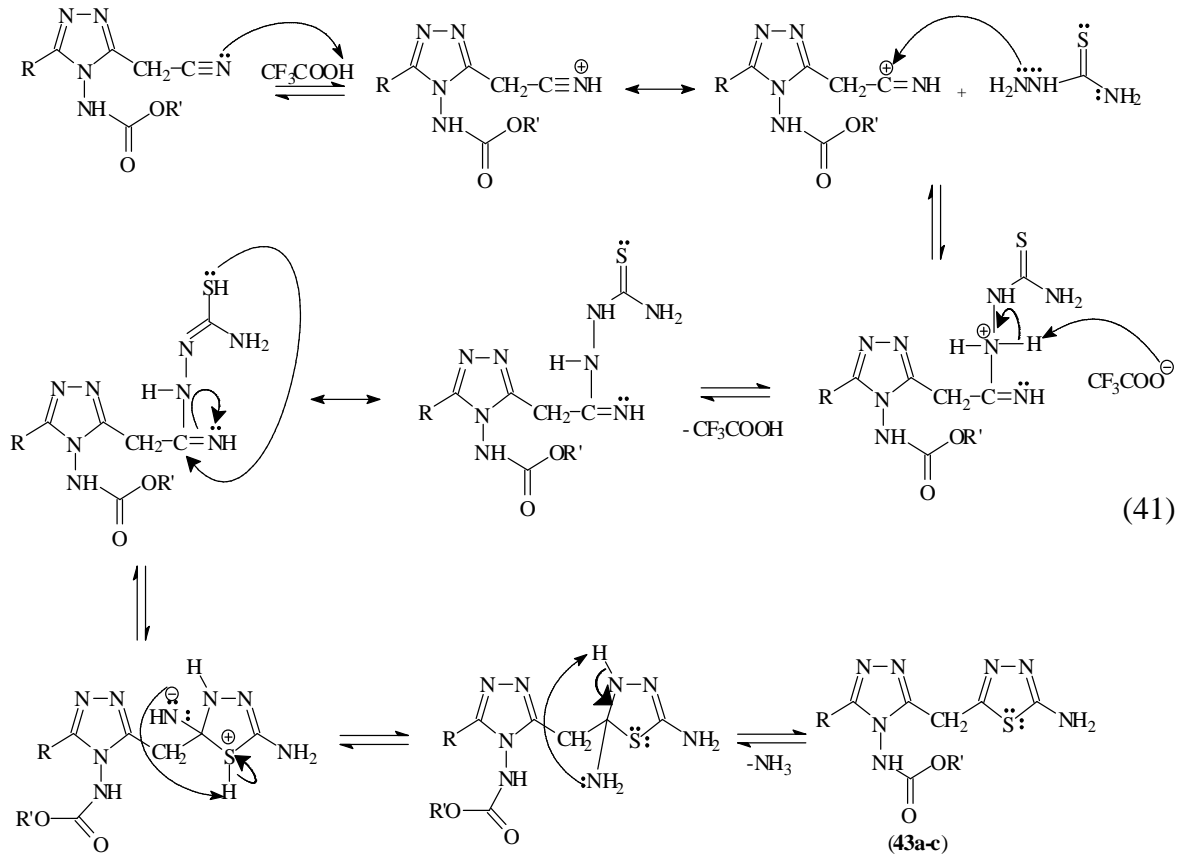


Denklem 38 ile gösterilen reaksiyonun 5 üyeli bir halka oluşumu ile sonuçlandığı ortaya koyulmuştur [84]. Ancak 6 üyeli bir halkanın oluşuma ihtimali de göz önünde bulundurulabilir. Şöyle ki; denklem 40'daki A ve B ara ürünlerinden halkalaşmanın olabileceği pozisyonlar gösterilmiştir. Reaksiyonun devamında suyun ayrılmasıyla karşılık gelen 74 ve 75 nolu bileşikler elde edilebileceği düşünülebilir. Fakat 74 ve 75 tipi bileşiklerin genelde kararsız oldukları ve 100 °C'nin yukarısında ya bozdukları ya da 1,2,4-triazol türevlerine dönüştükleri literatürde bildirilmiştir [58,59]. Bu çalışmada 100 °C'nin üzerinde reaksiyon gerçekleştirildiğinden 6'lı halka oluşma olasılığı ortadan kalkmaktadır. Alınan spektroskopik verilerden de 5 üyeli halka içeren 41 ve 42 tipi bileşiklerin elde edildiği kanıtlanmıştır (Denklem 40).



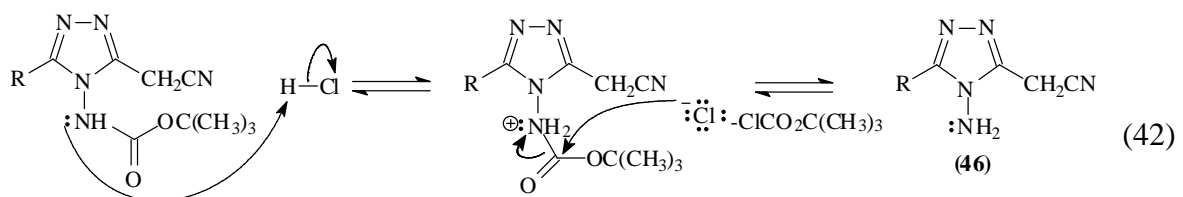
41a-c, 42b ve 49 Nolu bileşiklerin sentezinin ayrıntılı yürüyüşü Denklem 38'de gösterilmiştir. 41a-c Bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ grubundaki $-\text{CH}_2-$ sinyalleri 3.95-4.02 ppm'de görülürken, $-\text{CH}_3$ sinyalleri 1.17-1.18 ppm arasında izlenmiştir. 42b ve 49 nolu bileşikte ise etoksi grubu yerine *tert*-butoksi grubu bulunmaktadır ve bu gruba karşılık gelen $-\text{CH}_3$ sinyalleri, 42b için 1.38 ppm ve 49 için 1.35 ppm'de kaydedilmiştir. 41a-c, 42b ve 49 nolu bileşiklerde $-\text{NH}$ grubu ise 10.75-11.07 ppm aralığında rezonans olmuştur. IR spektrumunda karakteristik pikler olarak $-\text{C}=\text{O}$ ve $-\text{CN}$ absorpsiyonları gözlenmiştir. Bu absorpsiyonlara karşılık gelen sinyaller 41a-c bileşikleri için sırasıyla $1689\text{-}1746\text{ cm}^{-1}$ ve $2257\text{-}2261\text{ cm}^{-1}$ arasında, 42b bileşiği için ise $1719\text{-}1728\text{ cm}^{-1}$ ve 2261 cm^{-1} 'de ortaya çıkmıştır. Ayrıca, 41a bileşiğinde bulunan $-\text{NO}_2$ grubuna ait gerilim bandları IR spektrumunda 1525 ve 1351 cm^{-1} de gözlenmiştir. 49 nolu bileşiğe ait karakteristik karbonil piki ise 1739 cm^{-1} de kaydedilmiştir.

Çalışmanın devamında ise 41a-c bileşiklerinin tiyosemikarbazid ile muamelesi, syano grubuna bir nükleofilik katılma ve halkalanma ile 43a-c bileşiklerini vermiştir (Denklem 41).



43a-c bileşiklerinin elde edildiğinin kanıtı olarak IR spektrumunda syano grubunun varlığını gösteren herhangi bir sinyalin bulunmayışı, onun yerine, amino fonksiyonunun varlığına işaret eden iki sinyalin 3274 ve 3118 cm^{-1} 'de ortaya çıkması verilebilir. $^1\text{H NMR}$ spektrumunda $-\text{NH}_2$ ve $-\text{NH}-$ sinyalleri 43a-c bileşikleri sırasıyla $7.11-7.19$ ppm ve $10.87-11.00$ arasında görülmüş, bunların $-\text{NH}_2$ ve $-\text{NH}-$ gruplarına ait olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır.

42b bileşiğinin *tert*-butoksi grubunun, asidik ortamda hidrolizi, aşağıda Denklem 42 ile gösterilmiştir. Ayrıca 49 nolu bileşiğin 50 nolu bileşiğe dönüşümü de bu reaksiyon mekanizması üzerinden gerçekleşmiştir.



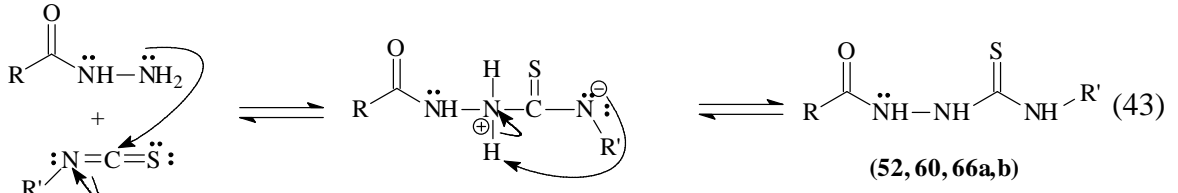
R: $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (-p)

46 Bileşiğinin IR spektrumunda 42b bileşiğine ait karakteristik karbonil pikinin olmadığı, onun yerine 46 nolu bileşiğin oluşumunu destekleyen $-\text{NH}_2$ grubuna ait yayvan pikin 3235 cm^{-1} bulunduğu gözlenmiştir. 46 Bileşiğinin oluşumunu destekleyen bir diğer kanıt olarak ^1H NMR spektrumunda *tert*-butoksi grubuna ait metil sinyallerinin bulunmayışı, onun yerine, 5.94 ppm'de gelen $-\text{NH}_2$ sinyalinin varlığı verilebilir.

42b Bileşiğinin 47 nolu bileşiğe dönüştürülmesi iki farklı yöntemle gerçekleştirilmiştir. Bunlardan biri, denklem 19'da olduğu gibi 42b ile tiyosemikarbazid'in reaksiyonudur. Diğer yöntem ise, öncelikle 42b'nin 46'ya dönüşümünü sonraki adımda ise 46 bileşiğinin tiyosemikarbazid ile reaksiyonunu içermektedir. Bu iki yöntemden ikincisi daha yüksek verimle sonuçlanmaktadır (Denklem 19). 46 Nolu bileşiğin IR spektrumunda 2261 cm^{-1} 'de görülen $-\text{CN}$ grubuna ait pikin 47 nolu bileşiğin spektrumunda kaybolduğu görülmüştür. Buna ilaveten, 47 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5. pozisyonunda bulunan $-\text{NH}_2$ grubu 7.14 ppm rezonans olmuş, bu pikin amino grubuna ait olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır.

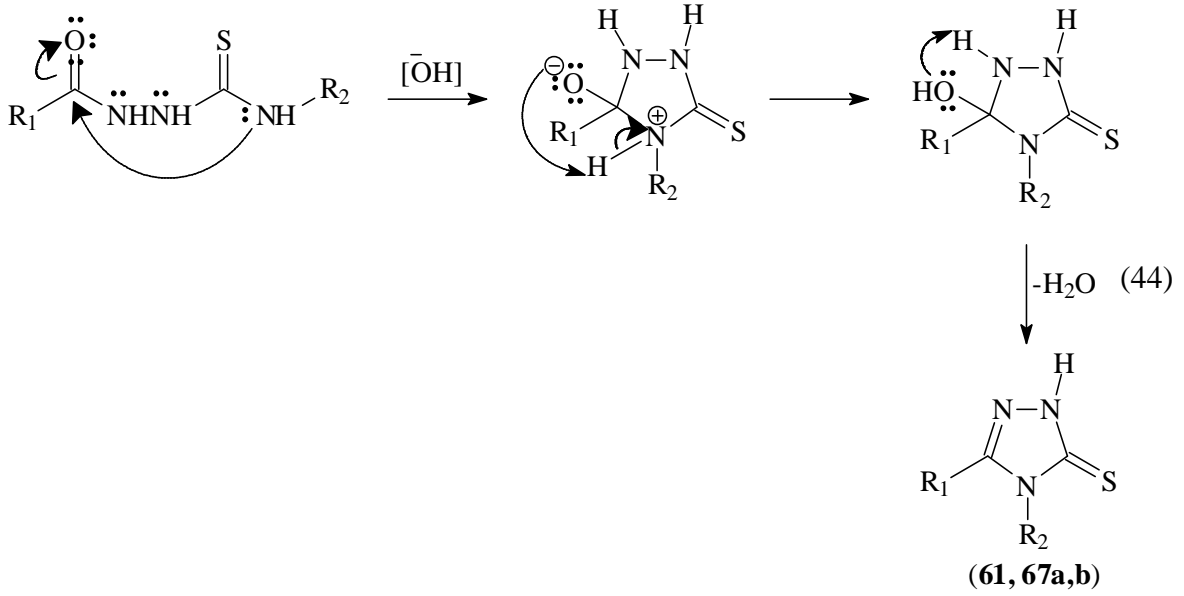
46 Nolu bileşiğin 2,6-diklorobenzaldehit ile etkileştirilmesi ile elde edilen 48 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda başlangıç bileşiğinden farklı olarak $-\text{NH}_2$ grubuna ait herhangi bir sinyalin bulunmadığı, onun yerine, imin grubuna ait pikin 8.56 ppm'de ortaya çıktığı görülmüştür. İmin grubu, 48 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 113.91 ppm'de görülürken aromatik karbonlara ait piklerin sayısındaki artış da dikkati çekmektedir.

49 ve 50 ve nolu bileşiklerin sentezi daha önce bahsedilen 41a-c, 42b ve 46 ve nolu bileşiklerin sentez mekanizmasıyla benzerdir (Denklem 38 ve 42). 50 Nolu bileşiğin IR spektrumunda, başlangıç maddesinden farklı olarak karbonil grubunun varlığını gösteren herhangi bir sinyalin bulunmadığı, onun yerine $-\text{NH}_2$ grubuna ait pikinin 3252 cm^{-1} 'de geldiği görülmüştür. Ayrıca, 50 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda karbonil grubuna ait sinyalin yanı sıra metil grubu sinyallerinin de kaybolduğu görülmektedir. 51 nolu Schiff bazı ürünün oluşumu ise IR spektrumunda 3413 cm^{-1} 'de $-\text{OH}$ grubunu gösteren pikinin varlığı ve ayrıca ^1H NMR spektrumunda $-\text{N}=\text{CH}$ grubuna ait sinyalin 8.78 ppm'de ve $-\text{OH}$ sinyalinin 10.37 ppm'de ortaya çıkması ile anlaşılmıştır. 10.37 ppm'de görülen pik, D_2O ilavesi ile kaybolmaktadır. 51 Nolu bileşiğe ait imin karbonu 163.31 ppm'de rezonans olmaktadır. Ayrıca, ^{13}C NMR'ında aromatik karbonlara ait sinyallerin sayısının artması da bu yapının oluşumunu desteklemektedir. Bu bileşiğin kütle spektrumunda moleküler iyon piki 637.21'de görülmektedir.

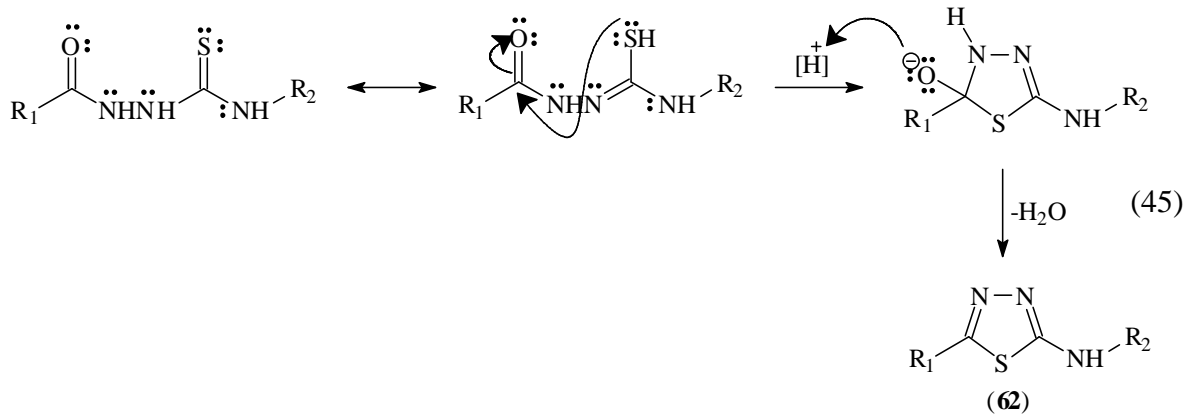


Birer karbotiyoamid türevi olan 52, 60 ve 66a,b bileşiklerinin sentezi, karşılık gelen hidrazidlerin çeşitli izotiyosiyanatlarla etkileştirilmesi yolu ile gerçekleştirilmiştir. Denklem 43'de gösterildiği üzere, hidrazidlerin izotiyosiyanatlara nükleofilik katılmasını içeren bu reaksiyon, amino grubunun izotiyosiyanat fonksiyonunun karbonuna nükleofilik saldırısı ile başlamaktadır. Karbotiyoamid türevleri olan 60 ve 66a,b bileşiklerinin IR spektrumlarında NH gerilimleri 3154 ile 3288 cm^{-1} de görülürken $-\text{C}=\text{S}$ sinyalleri 1181-1189 cm^{-1} aralığında ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklere ait ^1H NMR spektrumlarında, üçer adet $-\text{NH}-$ grubunun varlığını gösteren sinyaller 8.58 ile 11.00 ppm arasında gözlenmiş, bunların NH sinyali olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır. Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında ise, başlangıç bileşiklerinden farklı olarak $-\text{C}=\text{S}$ sinyaline ait değerler 60, 66a ve 66b bileşikleri için sırasıyla 187.62 ppm ve 181.98 ppm'de görülmüştür.

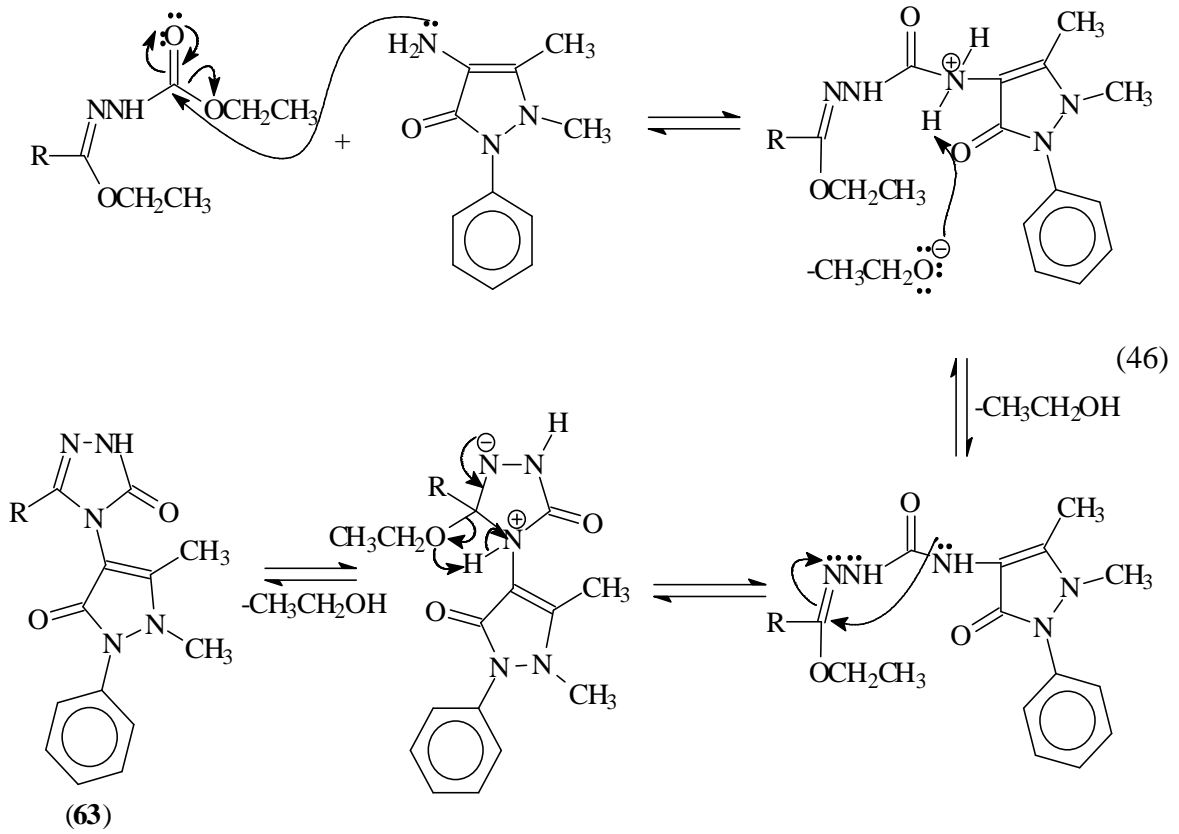
52, 60 ve 66a,b Bileşiklerinin bazik ortamda halka kapanmasına uğrayarak 53, 61 ve 67a,b bileşiklerini veren reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü denklem 44'de verilmiştir. 61 ve 67a,b nolu bileşiklerin IR spektrumunda başlangıç maddelerine ait karbonil piklerinin kaybolduğu, onun yerine $-\text{SH}$ grubuna ait sinyallerin yaklaşık 2850 cm^{-1} ortaya çıktığı görülmektedir. $-\text{SH}$ sinyalleri ^1H NMR spektrumunda ise 13.89-14.04 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kütle analizinde bileşiklere ait moleküler iyon pikinin varlığı 67a için 585'de görülürken, 67b için ise 599'da görülmüştür.



Aynı karbotiyoamid türevlerinin (60) 62 bileşiğın oluşumu ile sonuçlanan asidik ortamda halka kapanması reaksiyonu ise aşağıda denklem 45 ile gösterilen yolu izlemektedir. 62 bileşiğının ^1H NMR spektrumunda yapıya ait $-\text{NH}$ sinyali 10.24 ppm'de görülmektedir. Bu bileşiğın kütle spektrumu ise 458.54'de bir $\text{M}+1$ piki içermektedir.

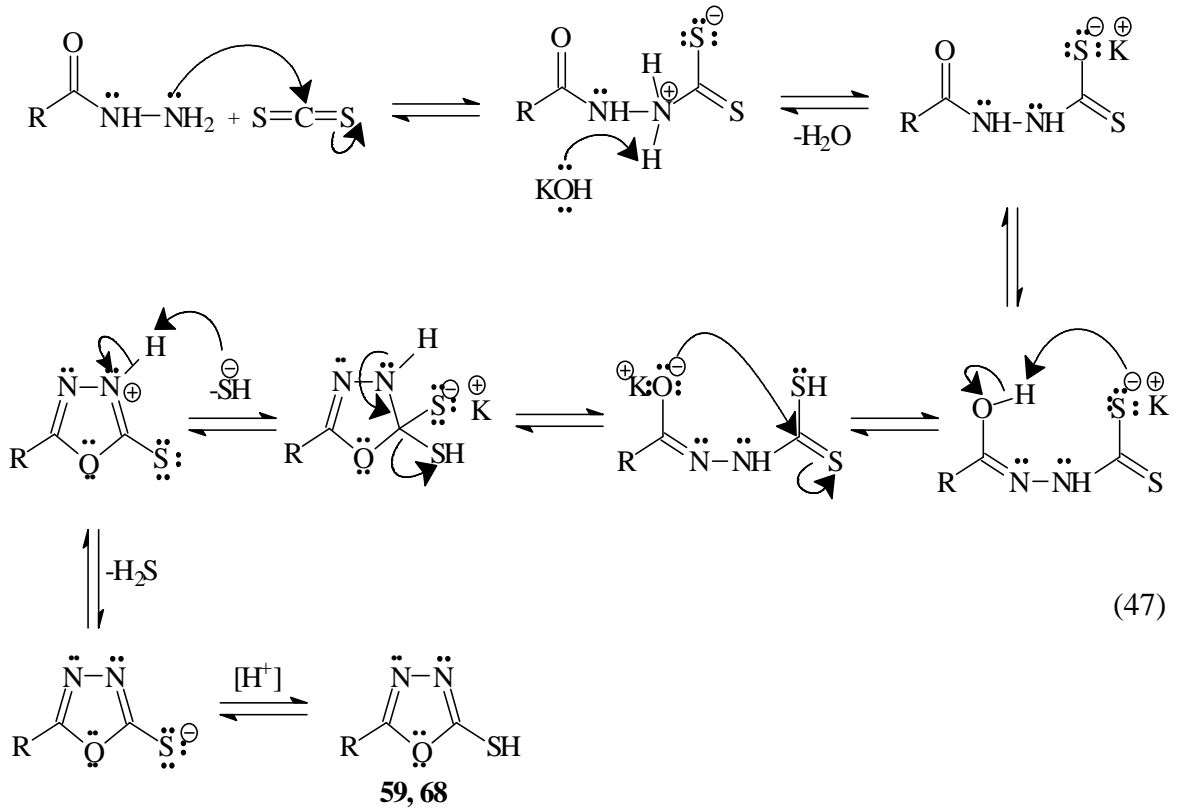


63 Nolu bileşiğın oluşumuna yol açan reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü, aşağıda denklem 46 ile verilmiştir. Bu bileşiğın IR spektrumunda karbonil grubuna ait iki adet pik 1724 cm^{-1} ve 1651 cm^{-1} izlenmektedir. $-\text{C}=\text{N}$ gerilimine ait sinyal ise 1623 cm^{-1} 'de görülmüştür. Bu bileşiğın ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları da önerilen yapıyı doğrular nitelikte olup kütle spektrumunda da $m/z=396$ moleküler iyon piki görülmüştü.

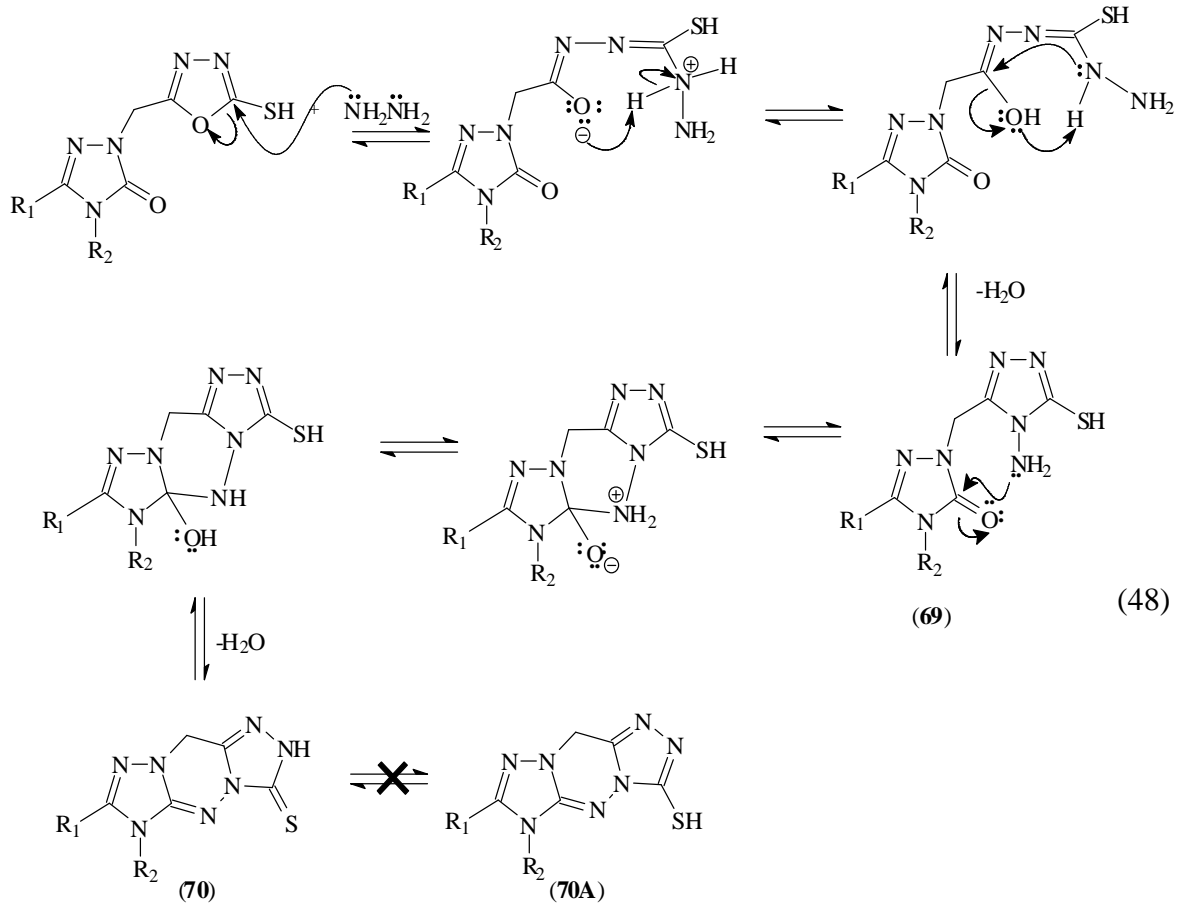


63 Bileşiminin etil bromoasetat ile kondenzasyon ürünü olan 64 nolu bileşiminin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ grubuna ait sinyallerin ilgili kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıktığı görülmektedir. 64'ün hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi ile elde edilen 65 bileşiminin ^1H - ve ^{13}C NMR spektrumunda ester grubunun varlığına işaret eden herhangi bir sinyal gözlenmezken hidrazid strüktüründen ileri gelen iki sinyal 7.10 ppm ve 11.77 ppm'de kaydedilmiştir. $-\text{NHNH}_2$ grubundan ileri gelen gerilim bandları bu bileşimin IR spektrumunda 3190-3093 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

57 ve 65 Nolu bileşiklerin bazik ortamda karbon disülfür ile halka kapanmasına uğrayarak 1,3,4-oksadiazol türevlerini (59, 68) verdiği reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü aşağıda denklem 47 ile gösterilmiştir. Bu bileşiklerin IR spektrumunda hidrazid fonksiyonuna ait karbonil pikinin kaybolduğu görülmektedir. ^1H NMR spektrumunda da $-\text{NHNH}_2$ sinyalleri kaybolmuş, onun yerine $-\text{SH}$ gruba ait pik, 59 için 14.45 ppm ve 68 için 14.73 ppm değerlerinde ortaya çıkmıştır.

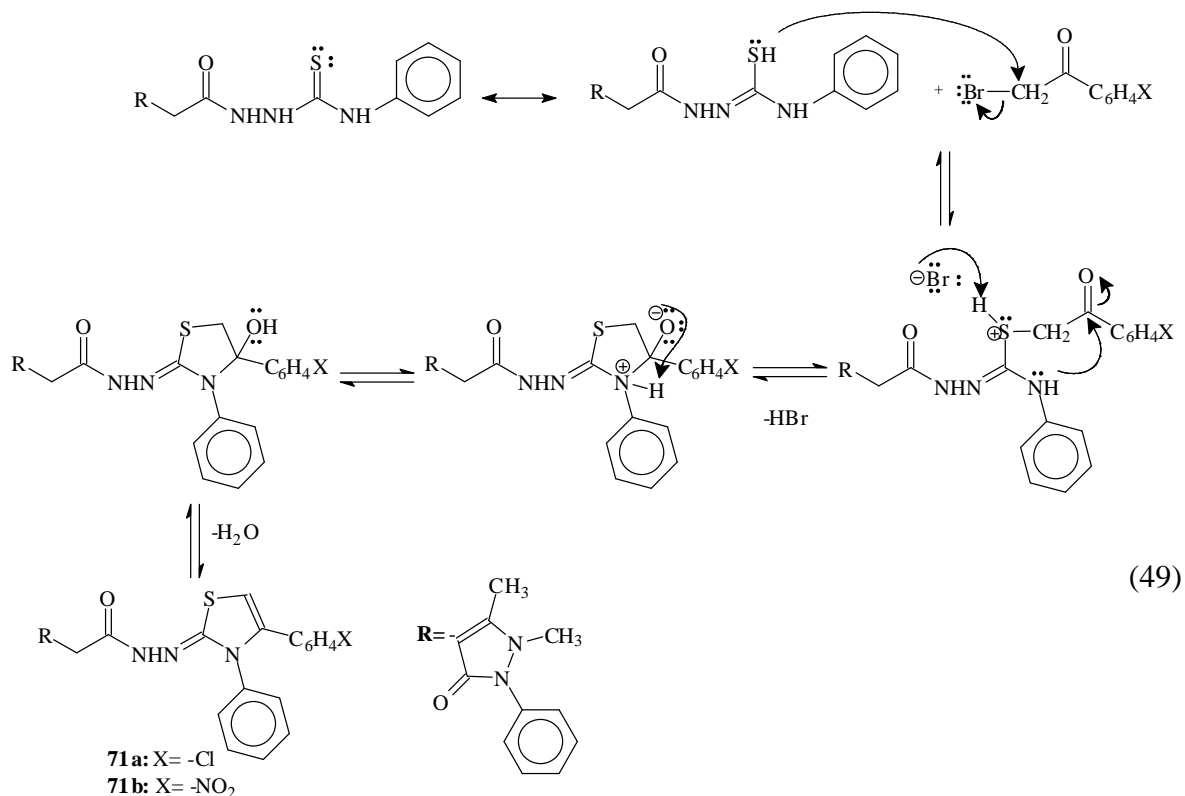


68 Bileşiğinin hidrazinhidrat ile reaksiyonunun 69 nolu bileşiğin oluşumu ile sonuçlanması beklenmektedir. Ancak elde edilen spektroskopik veriler 69 bileşiğinin bir mol su eliminasyonu ile daha ileri halka kapanmasına uğrayarak 70 bileşiğini verdiğini göstermektedir. 68 nolu bileşiğin varlığına ait 2549 cm^{-1} de $-\text{SH}$ piki ve 1722 cm^{-1} de $-\text{C}=\text{O}$ piki gözlemlendi. Oluşması beklenen 69 nolu bileşiğe ait $-\text{NH}_2$ pikinin olmaması, bunu yerine 3195 cm^{-1} 'de $-\text{NH}$ grubu ve 1681 cm^{-1} 'de 4-aminoantipirin'e ait $-\text{C}=\text{O}$ piki görülmektedir. NMR spektrumunda ise 70 nolu bileşiğin varlığına ait 9.35 ppm 'de $-\text{NH}$ sinyali görülmektedir. Bunlara ilaveten bu bileşiğin kütle spektrumunda M-1 pikinin görülmesi yapının oluşumunu doğrulamaktadır (Denklem 48).



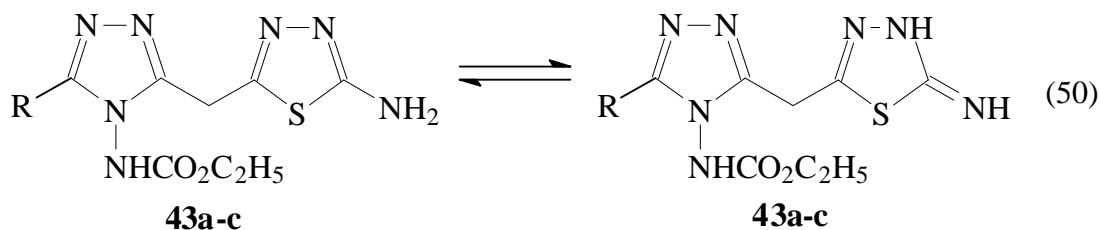
-NHC=S bağı içeren bileşiklerde tion-tiol tautomerisinin ortaya çıkabileceği bilinmektedir [68, 69]. Bu tür bileşiklerde tion yapısına ait NH piki yaklaşık 9.0-10.0 ppm'de gözlenirken -SH grubu daha düşük alanda, yaklaşık 13-14 ppm civarında rezonans olmaktadır [69, 70]. 70 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 9.35 ppm'de D_2O ilavesi ile yok olan ve bir protona karşılık gelen sinyalin bulunması, bu bileşiğin 70A struktürünü içermediğini ve başlıca tion formunda bulunduğunu göstermektedir. Bunun bir diğer kanıtı da, bu bileşiğin IR spektrumunda, 3195 cm^{-1} de halka NH'ına ait pik mevcut iken $2500\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ civarında -SH'dan ileri gelen herhangi bir sinyalin bulunmamasıdır.

66a Tipi karbotiyoamid türevlerinin fenaçil bromürler ile kondenzasyonunun ayrıntılı yürüyüşü Denklem 49'da görülmektedir.



71a,b bileşiklerinin ¹H NMR spektrumunda tiyazol halkasına ait S-CH sinyalleri 71a için 4.11 ppm ve 71b için 4.40 ppm’de görülmüştür. Bu sinyaller bu bileşiklere ait ¹³C NMR spektrumlarında ise sırasıyla 116.90 ve 116.87 ppm değerinde kaydedilmiştir. Aynı zamanda her iki bileşiğe ait N=C sinyali 152.30 ppm’de kaydedilmiştir.

43a-c Bileşiklerinde 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5 pozisyonunda yer alan amino grubunun aldehitlerle reaksiyon vermemesinin nedeni muhtemelen, amin-imin tautomerisinden dolayı 43a-c bileşiklerinin primer amin yapısını kaybetmesidir [85] (Denklemler 50).



45b Bileşiğinin oluşumu ise kullanılan aldehitlerden bağımsız olarak tek bir ürün oluşumu ile sonuçlanmıştır. 43b Bileşiğinden farklı olarak ¹H NMR spektrumunda 2.17 ppm’de ikinci bir -CH₃ ve 12.52 ppm’de de ikinci bir -NH-’in yapıya dahil olduğu

görülmektedir. Ayrıca alınan kütle spektrumunda da moleküler iyon pikinin varlığını gösteren $m/z=436$ 'da sinyal bulunmaktadır.

Literatür verilerine [63, 67, 70, 73-76] dayanılarak bu çalışmada sentezlenen 58 tipi ariliden hidrazidlerin *E* izomeri şeklinde bulunduğu söylenebilir. Ancak, bu izomerlerde C-N tek bağı etrafında dönme sonucu *cis/trans* konformerlerinin varlığı NMR verilerinden anlaşılmaktadır. Her bir 58 bileşiği için *cis/trans* konformer oranı hesaplanmıştır. Bu oranın 79/21 aralığında değiştiği ve *cis* konformerin daha baskın olduğu görülmektedir. Bu değer sadece 58d bileşiği için 48/52 oranında olduğu ve *trans* konformerin baskın olduğu bulunmuştur. Bu bileşik için *trans* konformerin baskın olması, muhtemelen fenil halkası üzerindeki hidroksil grubunun karbonil grubu ile hidrojen bağı yapmasından ileri gelmektedir.

Tablo 1'de görüldüğü üzere, 41a-c, 42b, 43a, 43b ve 46-51 nolu bileşikler içinde, 42b, 43a, 43b tipi karbamatlar ile 46 ve 47 tipi aminlerin, bir tüberküloz etmeni olan *Mycobacterium smegmatis*, ve patojen olabilen mayalardan *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* hariç, kullanılan test mikroorganizmalarına karşı iyi derecede aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

Tablo 2'de 53, 54a, 54b ve 55-62 bileşiklerinin antimikrobial aktivite sonuçları görülmektedir. Tablo 2'ye göre 53, 57, 58c ve 58e bileşikleri, kullanılan test mikroorganizmalarının hiçbirine karşı aktivite göstermemiştir. 58 tipi, yapısında bir piridin-4-il grubu içeren asetat esteri ve yine bir piridin-4-il grubu içeren karbotiyoamid türevi olan 60 bileşiği *Candida albicans* (Ca.) ve *Candida tropicalis* (Ct.)'e karşı düşük bir aktive gösterirken yapısında piridin halkasına ilaveten bir 1,3,4-oksadiazol çekirdeği de bulunan 59 bileşiği *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*'e ilaveten Gram pozitif kok olan *Staphylococcus aureus* (Sa.) ve Gram pozitif sporlu bakteri olan *Bacillus cereus* (Bc.)'a karşı da düşük derecede aktif oldukları bulunmuştur. Alkillendirilmiş bileşikler olan 54a, 54b bileşikleri, 55 tipi Mannich bazı, 58a, 58b, 58d, 58f tipi Schiff bazları ve 62 tipi 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikleri içinde, 54a ve 54b bileşiklerinin bütün test mikroorganizmalarına karşı aktif oldukları gözlenirken diğerleri, Ct. ve Ca. hariç test mikroorganizmalarına karşı iyi derecelerde aktivite sergilemişlerdir.

Tablo 3, 63-68 ile 70, 71a ve 71b bileşiklerinin inhibisyon çaplarını göstermektedir. Tabloya göre, 67a, 67b, 68 ve 70 bileşikler, Ca., Ct., Sc. ve An. hariç test mikroorganizmalarına karşı iyi derecelerde aktivite gösterirken 66a, 66b, 71a ve 71b bileşikleri test mikroorganizmalarının bazılarında karşı orta derecelerde aktif oldukları bulunmuştur.

4. SONUÇLAR

Bu çalışma dört bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın birinci bölümde, öncelikle başlangıç bileşikleri olan alkan imidoat hidroklorür türevleri (38a-c) elde edilip daha sonraki basamakta ise ester etoksi (ya da *tert*-butoksi)karbonil hidrazon'lara (39a-c ve 40b) dönüştürülmüştür. 39a-c ve 40b bileşikleri daha sonra syanoasethidrazid ile bir katılma-ayrılma reaksiyonu ile meydana gelen etil [3-(syanometil)-5-(aril)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (41a-c) türevleri ve *tert*-butil [3-(4-klorobenzil)-5-(syanometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (42b) halkalaşma ürünleri sentez edilmiştir. Elde edilen karbamat'ların daha ileri reaksiyonlarında ise tiyosemikarbazid ile bir nükleofilik katılmayla halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirilerek syano grubu 1,3,4-tiyadiazol halkasına dönüştürülmüş ve karşılık gelen etil [3-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-(aril)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]karbamat (43a-c) bileşikleri ve 5-[[4-amino-5-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (47) bileşiği elde edilmiştir. 43b Bileşiğinin asetik asitli ortamda çeşitli aldehitlerle muamelesi karşılık gelen N-asetilamino türevini vermiştir (45b). Çalışmanın devamında ise 42b'nin hidrolizi karşılık gelen serbest amino bileşiğini vermiş (46), bu bileşiğin de 2,6-diklorobenzaldehit ile etkileştirilmesi [5-(4-klorobenzil)-4-[[2,6-diklorofenil]metilen]amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]asetonitril (48) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise başlangıç bileşiği olarak sentezlenen 40b'nin malondihidrazid ile nükleofilik katılma reaksiyonu bir halkalanma ile sonuçlanmış ve di-*tert*-butil {metilenbis[5-(klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-3,4-diil]}biskarbamat (49) bileşiği sentez edilmiştir. 49 Bileşiğinin hidrolizi 3,3'-metilenbis[5-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amine] (50) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. 50 nolu bileşiğin salisil aldehit ile Schiff bazı reaksiyonu denenmiş ve karşılık gelen Schiff bazı ürünü olan 3-(4-klorobenzil)-5-[[5-(4-klorobenzil)-4-[(2-hidroksifenilmetilen)amino]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-*N*-(2-hidroksifenilmetilen)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amin (51) bileşiği sentez edilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde, ticari olarak hazır alınan izonikotinic asit hidrazidin fenilzotiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen karbotiyoamid türevi, 2-izonikotinoil-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (52)'in bazik ortamda halka kapanması sonucunda 4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (53) bileşiği sentez edilmişti. Daha sonra 53 nolu bileşiğin farklı alkil halojenürlerle alkilleme reaksiyonu gerçekleştirilerek 3-alkil-4-fenil-5-

piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol (54a,b) bileşikleri ve amin olarak metil piperazin kullanılması ile de karşılık gelen Mannich bazı olan 2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-4-fenil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ion (55) bileşiği elde edilmiştir. 53 Nolu bileşiği etil bromoasetat ile muamele edilerek karşılık gelen ester türevi (56), bu bileşiğin de hidrazin hidrat ile reaksiyonunu ise 2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (57) bileşiğini vermiştir. 57 Nolu bileşiğin çeşitli aldehitlerle reaksiyonu karşılık gelen Schiff bazları olan 58a-f ürünleri ile sonuçlanmıştır. Yine 57 nolu bileşiğin bazik ortamda karbondisülfür ile reaksiyonu bir halka kapanması ile sonuçlanarak 59 nolu 1,3,4-oksadiazol türevinin oluşumuna yol açmıştır. 57 tipi hidrazidin 4-metilfenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu karşılık gelen karbotiyamid'i (60) vermiştir. Bu bileşiğin (60) de sırasıyla bazik ve asidik ortamda halka kapanma reaksiyonları karşılık gelen 4-(4-metilfenil)5-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil}-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (61) ve 5-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil}-2(4-metilfenil)-amino-1,3,4-tiyadiazol (62) bileşiklerin oluşumuyla sonuçlanmıştır.

Çalışmanın dördüncü ve son bölümünde ise önemli biyolojik özelliklere sahip bir amin olan 4-aminoantipirin (8) kullanılarak biyoaktif bileşiklerin sentezi düşünülmüştür. Başlangıç maddesi olarak 8 nolu bileşik ile 39b bileşiği arasındaki bir siklokondenzasyon ile karşılık gelen 5-(4-klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (63) bileşiği elde edilmiştir. Bunun ardından, daha önceki ester ve hidrazidlerin elde edilmiş yöntemi kullanılarak 63 bileşiği de karşılık gelen ester (64) ve ardından hidrazid türevleri olan 2-[4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (65)'e dönüştürülmüştür. 65 Nolu bileşiğin fenil izotiyosiyanat ve benzil izotiyosiyanat ile ayrı ayrı reaksiyonundan karşılık gelen 2-[[4-(1,5-dimetil-3-okso-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-*N*-arilhidrazinkarbotiyamid (66a,b)'ler elde edilmiştir. Çalışmanın bu kısmında 66a,b bileşikleri ayrı ayrı olmak üzere bazik muameleye tabii tutulmuş ve yan zincirin halkalanması ile sırasıyla karşılık gelen 5-(4-klorobenzil)-2-[(5-merkapt-4-aril-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(1,5-dimetil-2-fenil-3-okso-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (67a,b)'lar elde edilmiştir. Bileşik 65'in bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonu 4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-5-(4-klorobenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (68) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. 68'un ileri reaksiyonunda ise hidrazin hidrat ile

muamelesinden beklenen ürün yerine daha ileri bir molekül içi halkalaşma reaksiyonu meydana gelerek 70 nolu triazolotriazin türevinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Son olarak 2-[3-(4-klorobenzil)-4-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-(aril)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (71a,b)'lerin sentezi 66a bileşiğinin çeşitli fenaçil bromürlerle kondenzasyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bütün bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleri ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır, antimikrobial özellikleri incelenmiştir.

Sentezlenen yeni bileşikler genel olarak patojenik olabilen mayalara karşı etkili olmadıkları anlaşılmışken, sentezlenen 41 yeni bileşik içinde 21'inin, test için kullanılan Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalar ve tüberküloz etmeni olan Ms.'ye karşı iyi-orta derecede aktiviteye sahip oldukları anlaşılmıştır.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşikler $-NH_2$, $-SH$, $-NH$ gibi aktif gruplar içerdiğinden daha ileri reaksiyonların gerçekleştirme olasılığının yanında farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyeli taşımaktadır. Bu çalışmada sentezlenen Schiff bazlarının, β -laktam halkalarının oluşumu için kullanılacak önemli ara ürünler olduğu literatür kaynaklarından da anlaşılmaktadır. 4-Aminoantipirin (8)'in farmakolojideki yeri ve önemi bilinen bir bileşiktir. Bu nedenle de çalışmanın ilgili kısmında sentezlenen bu triazol bileşiklerin daha ileri halkalaşma ve kaynaşma reaksiyonlarının farmakolojik özelliklere sahip olabileceği düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Pablos-Mendez, A., Raviglione, M. C., Laszlo, A., Binkin, N., Rieder, H. L., Bustreo, F., Chon, D. L. Weezenbeek, C. S. L., Kim, S. J., Chaulet, P. ve Nunn, P., Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997, N. Engl. J. Med. 338 (1998) 1641-1649.
2. Mallikarjuna, B. P., Sastry, B. S., Kumar, G. V. S., Rajendraprasad, Y., Chandrashekar, S. M. ve Sathisha, K., Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazide analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring system- A novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4739-4746.
3. Shiradkar, M., Kumar, G. V. S., Dasari, V., Tatikonda, M., Akula, K. C. ve Shah, R., Clubbed triazoles: A novel approach to antitubercular drugs, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 807-816.
4. Shridkar, M. R., murahari, K. K., Gangadasu, H. R., Syresh, T., Kalyan, C. A., Panchal, D., Kaur, R., Burange, P., Ghogare, J., Mokale, V. ve Raut, M., Synthesis of new S-derivatives of clubbed triazolyl thiazole as anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents, Eur. J. Med. Chem., 15 (2007) 3997-4008.
5. Sun, S., Lou, H., Gao, Y., Fan, P., Ma, B., Ge, W. ve Wang, X., Liquid chromatography–tandem mass spectrometric method for the analysis of fluconazole and evaluation of the impact of phenolic compounds on the concentration of fluconazole in *Candida albicans*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 34 (2004) 1117-1124.
6. Verreck, G., Six, K., Mooter, G. V., Baert, L., Peeters, J. ve Brewser, M. E., Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethyl cellulose prepared by melt extrusion-part I, International Journal of Pharmaceutics, 251 (2003) 165-174.
7. Marchand, P., Borgne, L. M., Palzer, M., Baut, L. G. ve Hartmann, R. W., Preparation and Pharmacological Profile of 7-(α -Azolylbenzyl)-1H-indoles and Indolines as New Aromatase Inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15 (2003) 1553-1555.
8. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis and Antimitumor Activity of Some New 4-(1-Naphthylidnamino)- and 4-(1-Naphthylmethylamino)-1,2,4-Triazol-5-one Derivatives, Turk. J. Chem., 28 (2004) 679-690.
9. Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Aline, P. ve Chenault, J., Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (2002) 2105-2108.

10. İközler, A.A., Ucar, F.I., Demirbaş, N.D., Yasa, I., Demirbaş, A. ve Genzer, T., Antimicrobial Activities of some 4*H*-1,2,4-triazoles, Indian J. Pharm. Sci., 61 (1999) 271-274.
11. Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A. ve Shekari, M., Syntheses of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 32 (1995) 1235-1239.
12. Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A. ve Sancak, K., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-Phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4] triazole Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, 9 (2004) 793-804.
13. Amir, M. ve Shikka, K., Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, 6 (2004) 535-545.
14. Bonde, G., C. ve Gaikwad, N., Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 2151-2161.
15. Dolezal, M., Jampilek, J., Osicka, Z., Kunes, J., Buchta, P. ve Vichova, P., Substitued 5-aryolpyrazine-2-carboxylic acid derivatives: synthesis and biological activity, II Farmaco, 58 (2003) 1105-1109.
16. Singh, H. H., Nager, S., Chaudheri, A. ve Parmar, S. S., Inhibition of Pyruvic Acid Oxidation by 2,5-Substitued 1,3,4-Oxadiazoles, J. Pharm. Sci., 62 (1973) 504.
17. Aboulwafa, O. M. ve El-Metwalli, M. A. E., Benzo[b]thiophenes: Synthesis of Novel Benzo[b]thienylhydrazine and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Potential Antidepressant Agents, Arch.Pharm., 325 (1992) 603-608.
18. Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoğlu, S. A. ve Çelik, E., Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, Arkivoc, (2005) 75-91.
19. Jain, S.C., Sinha, J., Bhagat, S., Errington, W. ve Olsen, C.E., A facile synthesis of novel spiro-[indole-pyrazolinyl-thiazolidine]-2,4'-dione, Synth. Commun., 33 (2003) 563-577.
20. Gürsoy, A., Demirayak, S., Capan, G., Erol, K. ve Vurual, K., Synthesis and preliminary evaluation of new 5-pyrazolinone derivatives as analgesic agents, Eur. J. Med. Chem., 35 (2000) 359-364.
21. Turan-Zitouni, G., Sivaci, M., Kilic, F.S. ve Erol, K., Synthesis of some triazolyl-antipyrine derivatives and investigation of analgesic activity, Eur. J. Med. Chem., 36 (2001) 685-689.

22. Abu-Elmaati, T.M., Reaktionen with Heterocyclic Amidines: New Routes for the Benzo 4,5]imidazo[1,2-a]Pyrimidine, some Pyridine, Pyran and Pyrazole derivatives Containing the Antipyrene Moiety, Acta Chim. Slov., 49 (2002) 721-732.
23. Abdel-Latif, E., Versatile Synthesis of N,S-Heterocycles Containing the Antipyrene Moiety, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 181 (2006) 125-139.
24. Filho, V.C., Correa, Z., Vaz, J.B., Calixto, R.J., Nunes, T.R., Pinheiro, A.D. ve Andricopulo, R.A., Yunes, Further studies on analgesic activity of cyclic imides, II Framaco, 53 (1998) 55-57.
25. Sondhi, S.M., Sharma, V.K., Verma, R.P., Singhal, N., Shukla, R., Raghubir, R. ve Dubey, M.P., Synthesis, Anti-Inflammatory and Analgesic Activity Evolution of Some Mercapto Pyrimidine and Pyrimidobenzimidazole Derivatives, Synthesis, (1999) 878-884.
26. İsmail, M.M.F., Ammar, Y.A., El-Zahaby, H.S.A., Eisa, S.I. ve Barakat, S.E., Synthesis of novel 1-pyrazolylpyridin-2-ones as potential anti-inflammatory and analgesic agents, Arch. Pharm. Life Sci., 340 (2007) 476-482.
27. Mishra, A.P., Physicochemical and antimicrobial studies on nickel(II) and copper(II) Schiff base complexes derived from 2-furfuraldehyde, J. Indian Chem. Soc., 76 (1999) 35-37.
28. Raman, N., Kulandaisamy, A. ve Jeyasubramanian, K., Synthesis, Spectral, Redox and Antimicrobial Activity of Schiff Base Transition Metal (II) Complexes Derived from 4-Aminoantipyrene and Benzil, Synth. React. Inorg. Met., 32 (2002) 1583-1610.
29. Raman, N., Kulandaisamy, A. ve Jeyasubramanian, K., Synthesis, Structural Characterization, Redox, and Antibacterial Studies of 12-Membered Tetraaza Macrocyclic Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), and VO(IV) Complexes Derived from 1,2-(Diimino-4'-antipyrinyl)-1,2-diphenylethane and *o*-Phenylenediamine Synth. React. Inorg. Met., 34 (2004) 17-43.
30. Sondhi, S.M., Singhal, N., Verma, S.K., Arora, S.K. ve Dastidar, S.G., Synthesis of hemin and porphrin derivatives and their evaluation for anticancer activity, Indian J. Chem., Sect. B 40 (2001) 113-119.
31. Bondock, S., Rabie, R., Etman, H.A. ve Fadda, A.A., Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrene moiety, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 2122-2129.
32. Rostom, S.A.F., El-Ashmawy, I.M., Abd El Razik, H.A., Badr, M.H. ve Ashour, H.M.A., Design and synthesis of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of antipyrene as potential non-acidic anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 882-895.

33. Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., Bhat, K. S., Holla, B. S. ve Kumari, N. S., Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 7482-7489.
34. Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Almajan, E. R., Draghici, C. ve Saramet, G., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some triazole Mannich bases carrying diphenylsulfone moieties, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 3083-3089.
35. Holla, B. S., Poojary, B., Rao, S. ve Shivananda, M. K., New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents, Eur. J. Med. Chem., 37 (2002) 511-517.
36. Walczak, K., Gondela, A. ve Suwinski, J., Synthesis and anti-tuberculosis activity of *N*-aryl-*C*-nitroazoles, Eur. J. Med. Chem., 39 (2004) 849-853.
37. Holla, B.S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M.S., Poojary, B., Akberali, P.M. ve Kumari, N. S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 1173-1178.
38. Holla, B. S. Shivananda, M. K., Shenoy, M. S. ve Antony, G., Studies on arylfuran derivatives Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents, Il Farmaco, 53 (1998) 531-535.
39. Holla, B. S., Rao, B. S., Shridhara, K. ve Akberali, P. M., Studies on arylfuran derivatives Part XI. Synthesis, characterisation and biological studies on some Mannich bases carrying 2,4-dichlorophenylfurfural moiety, Il Farmaco, 55 (2000) 338-344.
40. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. ve Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 759-767.
41. Ashok, M., Holla, B. S. ve Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 1095-1101.
42. Ridley, J. M., Dooley, P. C., Milnes, J. T., Witchel, H. J. ve Hancox, J. C., Lidoflazine is a high affinity blocker of the HERG K⁺ channel, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 36 (2004) 701-705.
43. Li, Z. ve Junfeng, S., Voltametric behavior of urapidil and its determination at multi-wall carbon nanotube paste electrode, Talanta, 73 (2007) 943-947.
44. Chandra, J. N. N. S., Sadashiva, C.T., Kavitha, C.V. ve Rangappa, K.S., Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel *N*-alkyl and *N*-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 6621-6627.

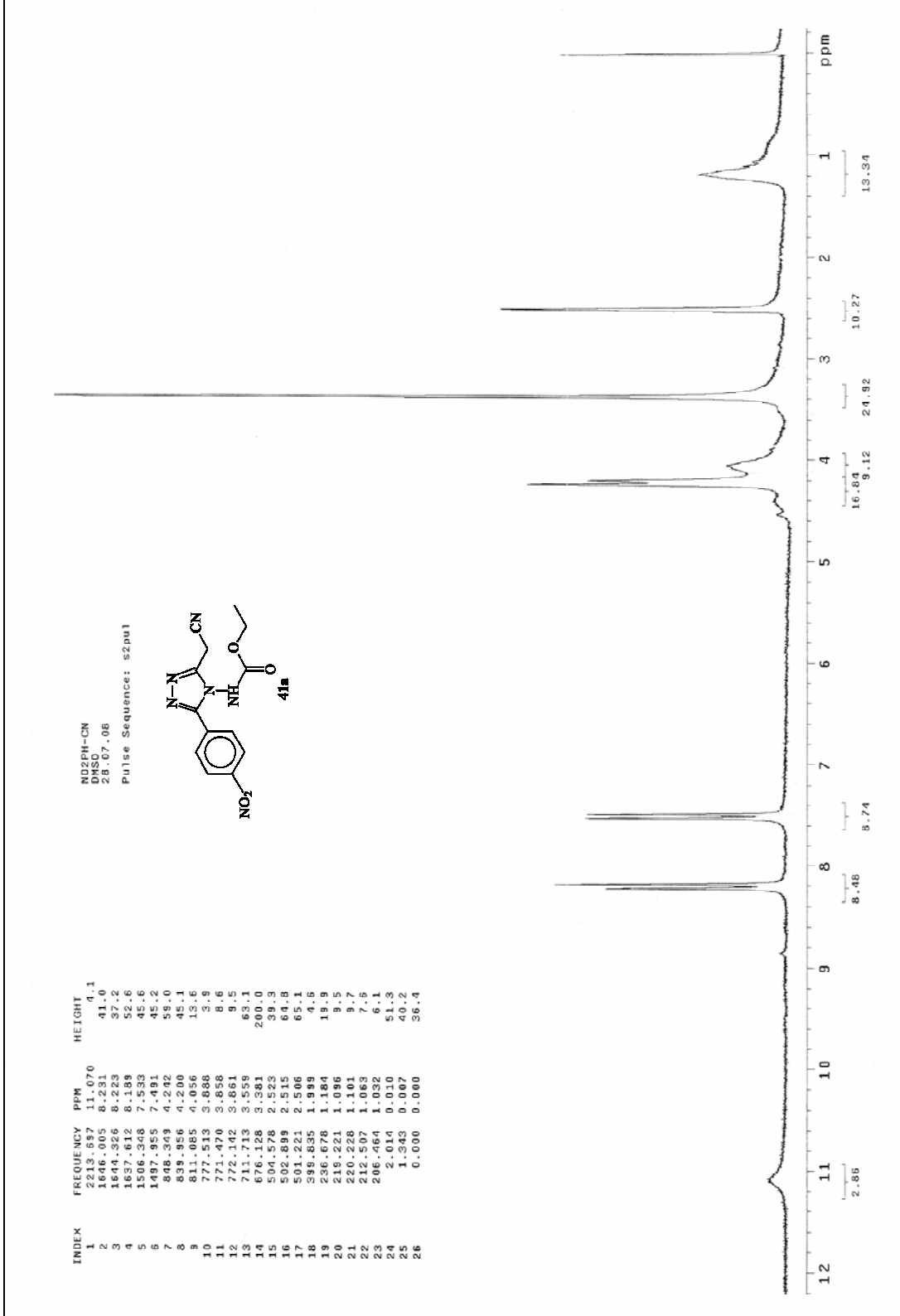
45. Dixit, P.P., Patil, V.J., Nair, P.S., Jain, S., Sinha, N. ve Arora, S.K., Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluorophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 423-428.
46. Castellano, S., Stefancich, G., Chillotti, A. ve Poni, G., Synthesis and antimicrobial properties of 3-aryl-1-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1H-imidazol-1-yl)propanes as 'carba-analogues' of the *N*-arylmethyl-*N*-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-1H-imidazol-1-amines, a new class of antifungal agents, Il Farmaco, 58 (2003) 563-568.
47. Rao, B. M., Sangaraju, S., Srinivasu, M. K., Madhavan, P., Devi, M. L., Kumar, P. R., Chandrasekhar, K. B., Arpitha, C. ve Balaji, T. S., Development and validation of a specific stability indicating high performance liquid chromatographic method for rizatriptan benzoate, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 41 (2006) 1146-1151.
48. Pinner, A., Die Imidioather und Ihre Derivative, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin, 1892. Murray, R.K., granner, D.K., Mayes, P.A. ve Rodwell, V.W., Çeviri: Menteş, G., Ersöz, B., Harper'in Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul, 1993.
49. Pesson, M., Dupin, S. ve 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.
50. Ün, R. ve İkizler, A., Preparations of Aliphatic Amide Carbethoxyhydrazones, Aliphatic Amide Carbamylhydrazones, Aliphatic Ester Carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-Alkyl- and 3,4-Dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones, Chim. Acta Turc., 3 (1975) 113-132.
51. Milcent, R. ve Redeuilh, C., The Synthesis of 4-Amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4*H*)ones has been accomplished by four methods, J. Het. Chem., 16 (1979) 403-407.
52. Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve İkizler, A.A., A Study on 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-ones, Indian J. Het. Chem., 9 (1999) 87-94.
53. İkizler, A., Demirbaş, N. ve İkizler, A.A., A Convenint synthesis of 4-amino-3,5-dialkyl-4*H*-1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 33 (1996) 1765-1769.
54. İkizler, A., Demirbaş, N., Demirbaş A. ve İkizler, A.A, The Reaction of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Carboxylic Acid Hydrazides, Polish J. Chem., 70 (1996) 1114-1120.
55. Demirbaş, N., Demirbaş, A. ve Sancak, K., Synthesis and Characterization of Some 3-alkyl-4-amino-5-cyanomethyl-4*H*-1,2,4-triazoles, Turk. J. Chem., 26 (2002) 801-806.
56. Demirbas, A., Ceylan, S. ve Demirbas, N., Synthesis and Characterizations of some new 4*H*-1,2,4-triazole derivatives, Turk. J. Chem., 32 (2008) 1-8.

57. Foroumadi, A., Emami, S., Pournourmohammadi, S., Kharazmi, A. ve Shafiee, A., Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(1-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-2-yl)-5-substitued-1,3,4-thiadiazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 1346-1350.
58. Demirbas, A., Ceylan, S. ve Demirbas, N., Synthesis of some new five membered heterocycles, a facile synthesis of oxazolidinones, J. Heterocyclic Chem., 44, 1271-1280 (2007).
59. Zamani, K., Fahhihi, K., Sangi, M. R. ve Zolgharnein, J., Synthesis of Some New Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole and Their Derivatives, Turk. J. Chem., 27 (2003) 119-125.
60. Zamani, K., Fahhihi, K., Sangi, M. R. ve Zolgharnein, J., Synthesis of Some New Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole and Their Derivatives, Turk. J. Chem., 28 (2004) 95-100.
61. Kumar, H., Javed, S. A., Khan, S. A. ve Amir, M., 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 2688-2698.
62. Mavrova, A. T., Wasselinova, D., Tsenov, Y. A. ve Denkova, P., Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent sells, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 63-69.
63. 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.
64. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis of Novel 4-Alkylidene- and 4-Alkylamino-5-oxo-4,5-Dihydro-[1,2,4] triazole Derivatives and Investigation of Their Antitumor Activities, Turk. J. Chem., 28 (2004) 559-572.
65. Bektas, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of Some New Biheterocyclic Triazole Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, Turk. J. Chem., 2010 baskıda.
66. 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 1, II Farmaco, 56 (2001) 565-570.
67. Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. ve Demirbaş, A., Synthesis of 3-alkyl(Aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 3717-3723.

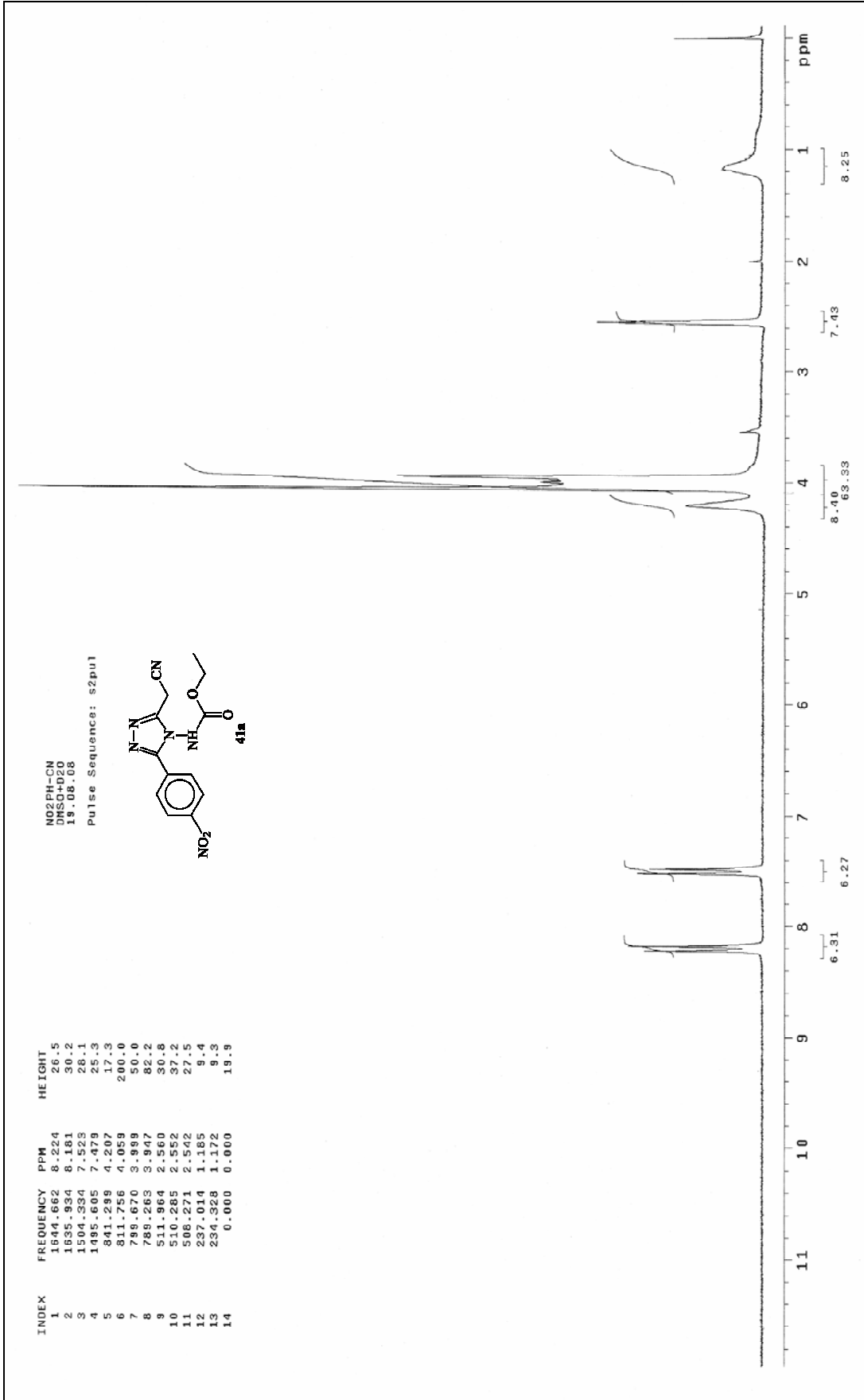
68. Demirbas, N., Demirbas, A. ve Karaoğlu, S. A., Synthesis and biological activities of new 1,2,4-triazol-3-one derivatives, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 31 (2005) 387–397.
69. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4362-4366.
70. Demirbas, A., Sahin D., Demirbas N. ve Karaoglu S. A., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2896–2903.
71. Mamolo, M.G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L. ve Banfi, E., Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide derivatives, Il Farmaco, 56 (2001) 587-592.
72. Wyrzykiewicz, E. ve Prukaha, D., New isomeric *N*-substitued hydrazones of 2-, 3- and 4- pyridinecarboxaldehydes, J. Het. Chem., 35 (1998) 381-387.
73. Rando, D.G., Sato, D. N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C.Q.F., Amarl, A.T., Ferreira, F.I. ve Tavares, L.C., Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 557-560.
74. Todeschini, A., Miranda, A.N., Silva, K.C.M., Parrini, S.C. ve Barreiro,E., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives, Eur. J. Med. Chem., 33 (1998) 189-199.
75. 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., 2010, baskıda.
76. Bayrak, H., Demirbas, A., Bektaş, H., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 1,2,4-Triazole Derivatives, yayına sunulmuş çalışma (Eur. J. Med. Chem., ref No: EJMECH-D-10-00009R1).
77. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoğlu, S., A. ve Demirbas, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 1057-1066.
78. Joshi, S.D., Vagdevi, H.M. Vaidya, V.P. ve Gadaginamath, G.S., Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: A novel class of potential antibacterial and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 1989-1996.
79. Şahin, G., Palaska, E., Ekizoğlu, M. ve Özalp, M., Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives, Il Farmaco, 57 (2002) 539-542.

80. Perez, C., Pauli, M. ve Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
81. Ahmad, I., Mehmood, Z. ve Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
82. Isaaccson, D.M. ve Plantt, T.B., In; O'Leary, W.M. Eds, Pratical Handbook of Microbiology. CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
83. Berdy, J., In: Bushell, M.E. ve Grafe V.Ed., Bioactive Methabolites from Microorganisms, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989.
84. İközler, A. A. ve Ün., R., Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amino type compounds, Chim. Acta Turc., 7 (1979) 269-290.
85. Ra, D. Y., Cho, N. S. ve Cho, J. J., Acylation of 5-Amino-3*H*-1,3,4-Thiadiazolin-2-one, J. Heterocyclic Chem., 35 (1998) 525.

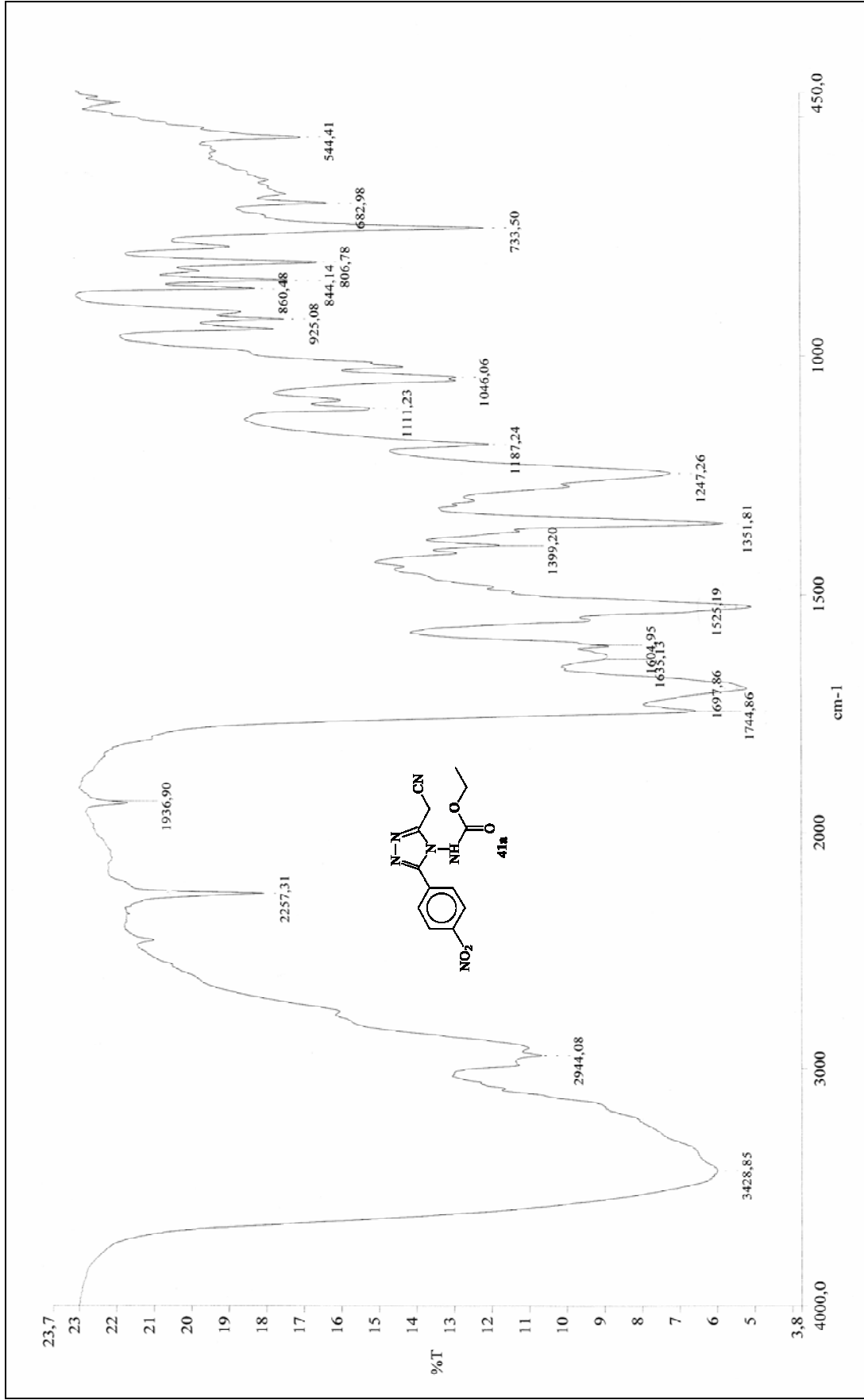
7. EKLER



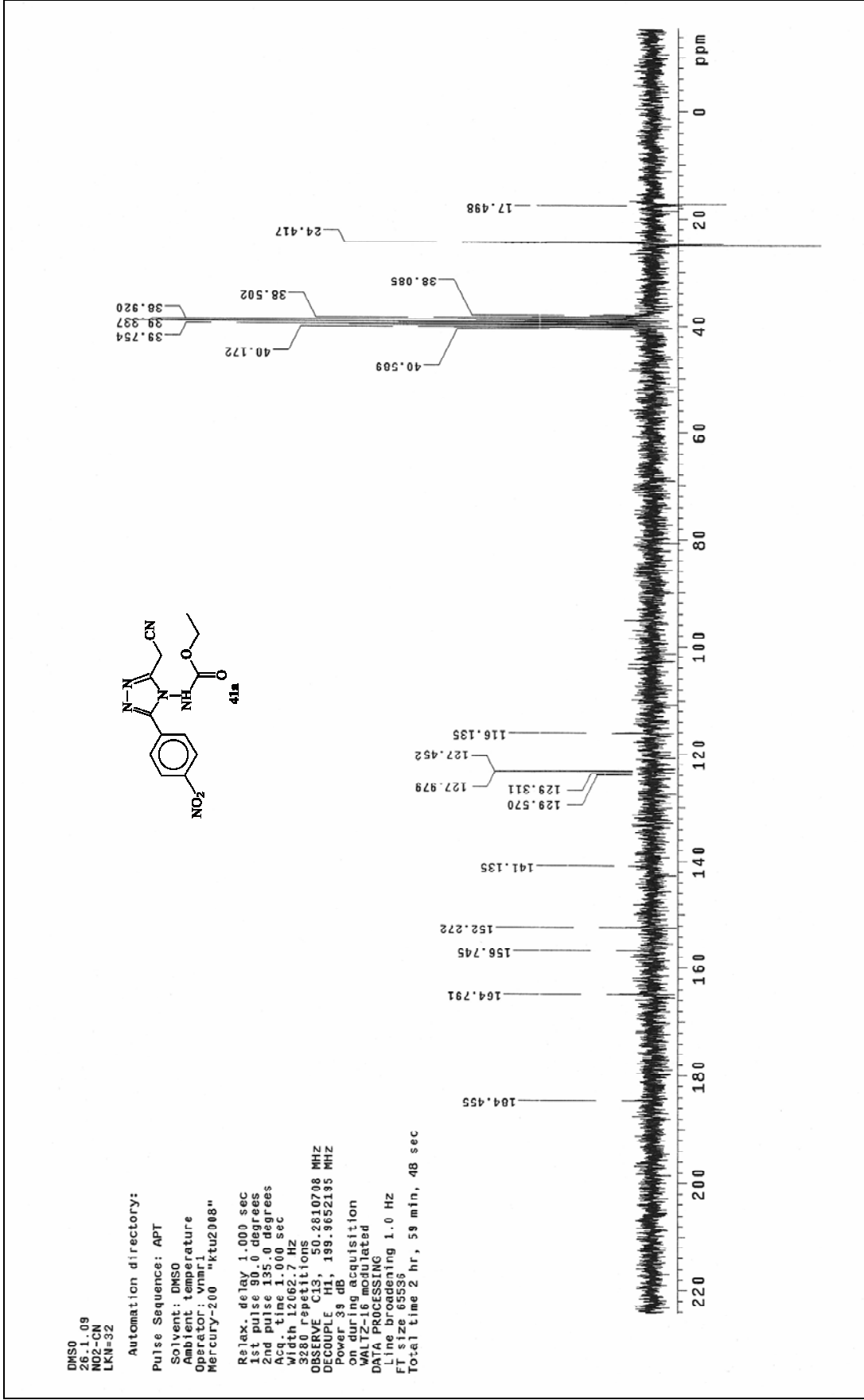
Ek Şekil 1. **41a** nolu Bileşik ¹H NMR (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



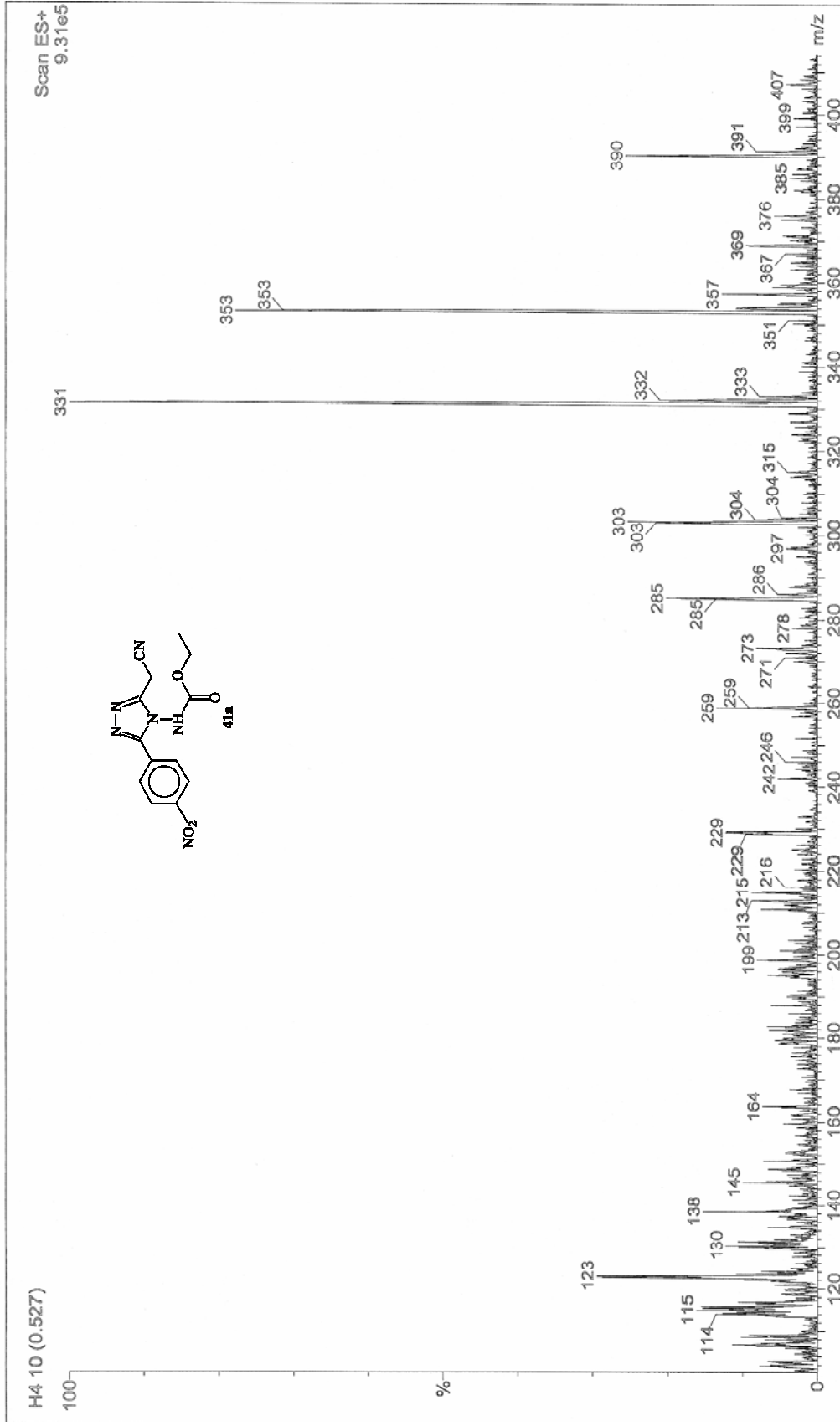
Ek Şekil 2. **41a** nolu Bileşik ¹H NMR (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)



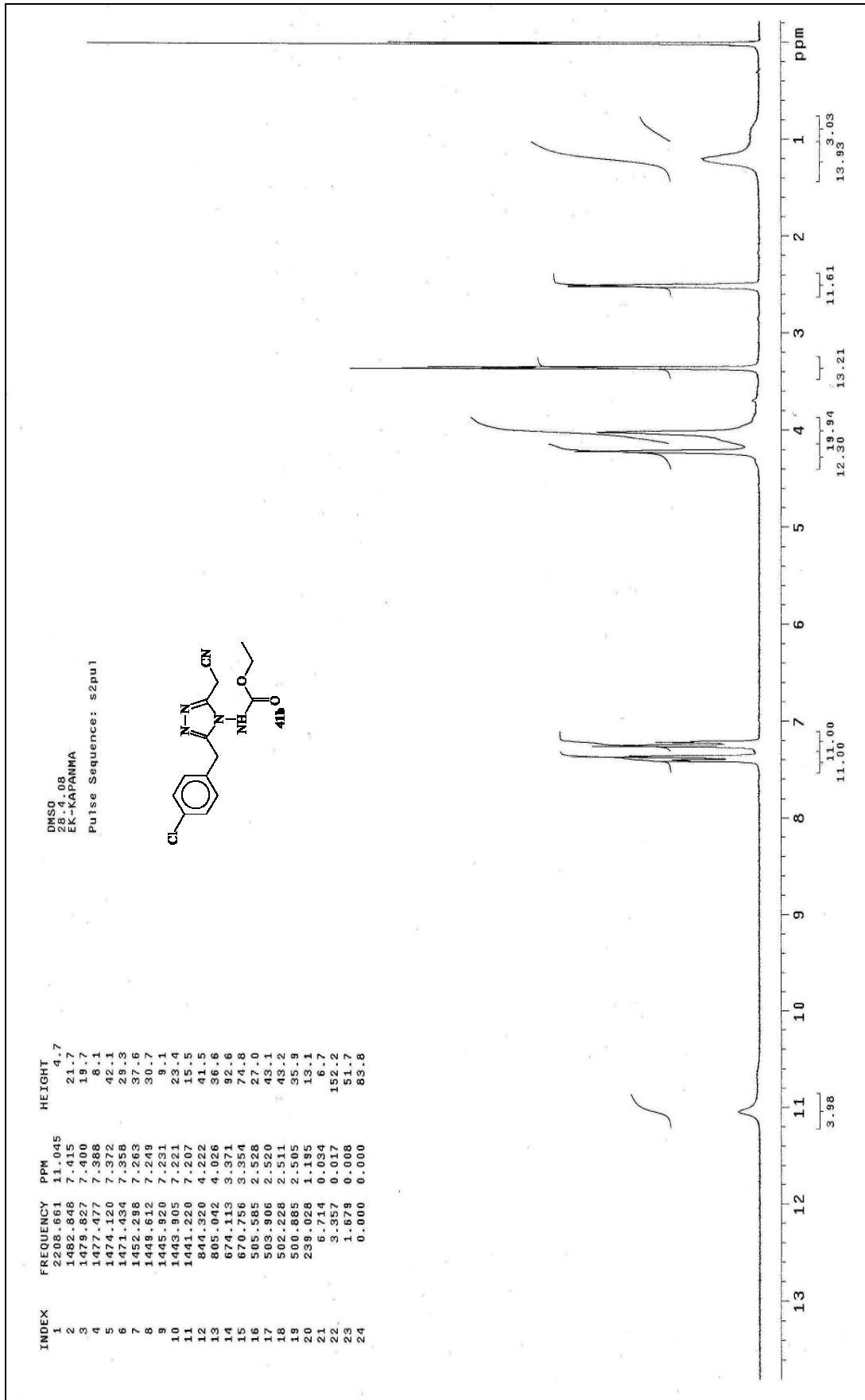
Ek Şekil 3. 41a nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

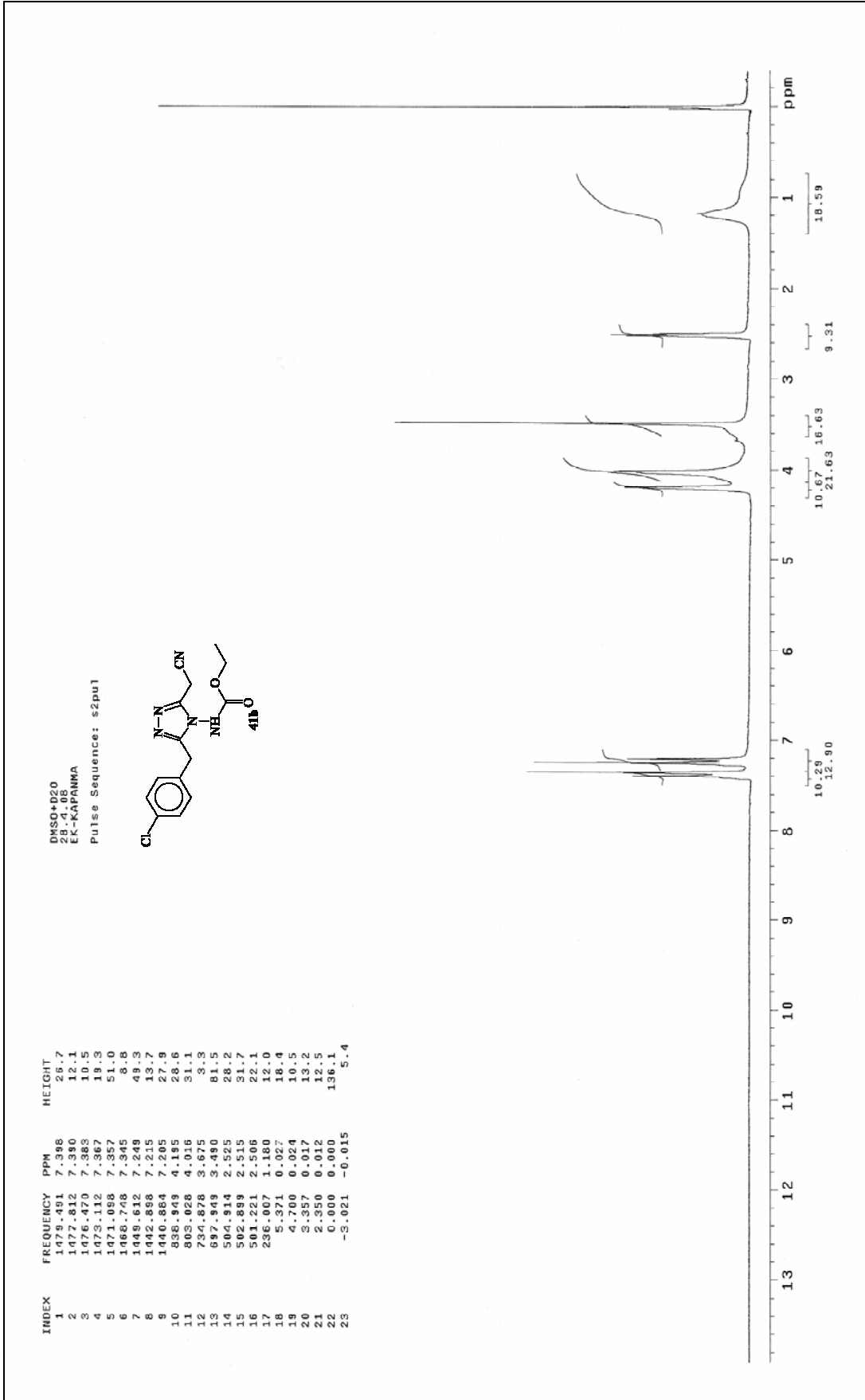


Ek Şekil 4. **41a** nolu Bileşimin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

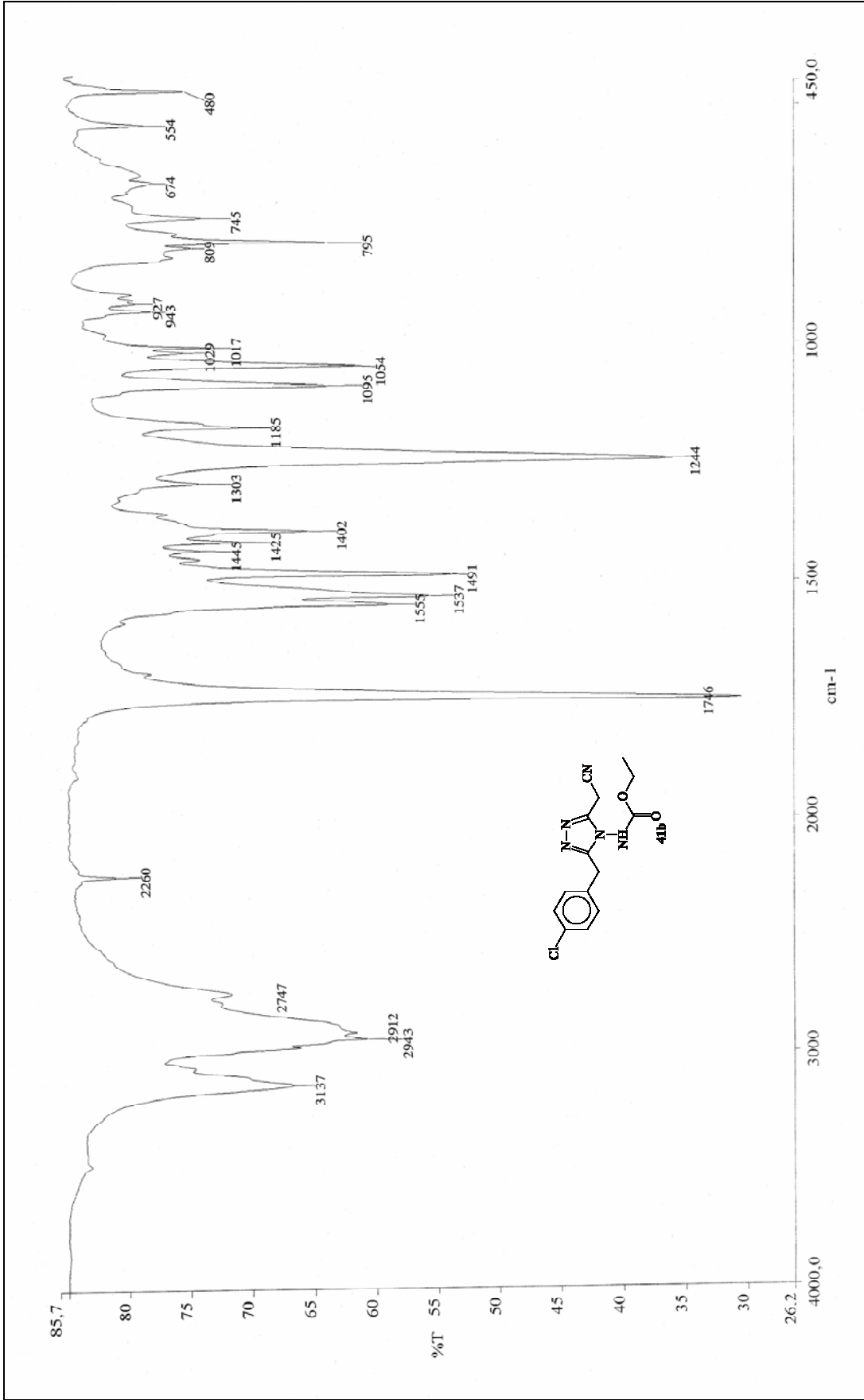


Ek Şekil 5. 41a nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

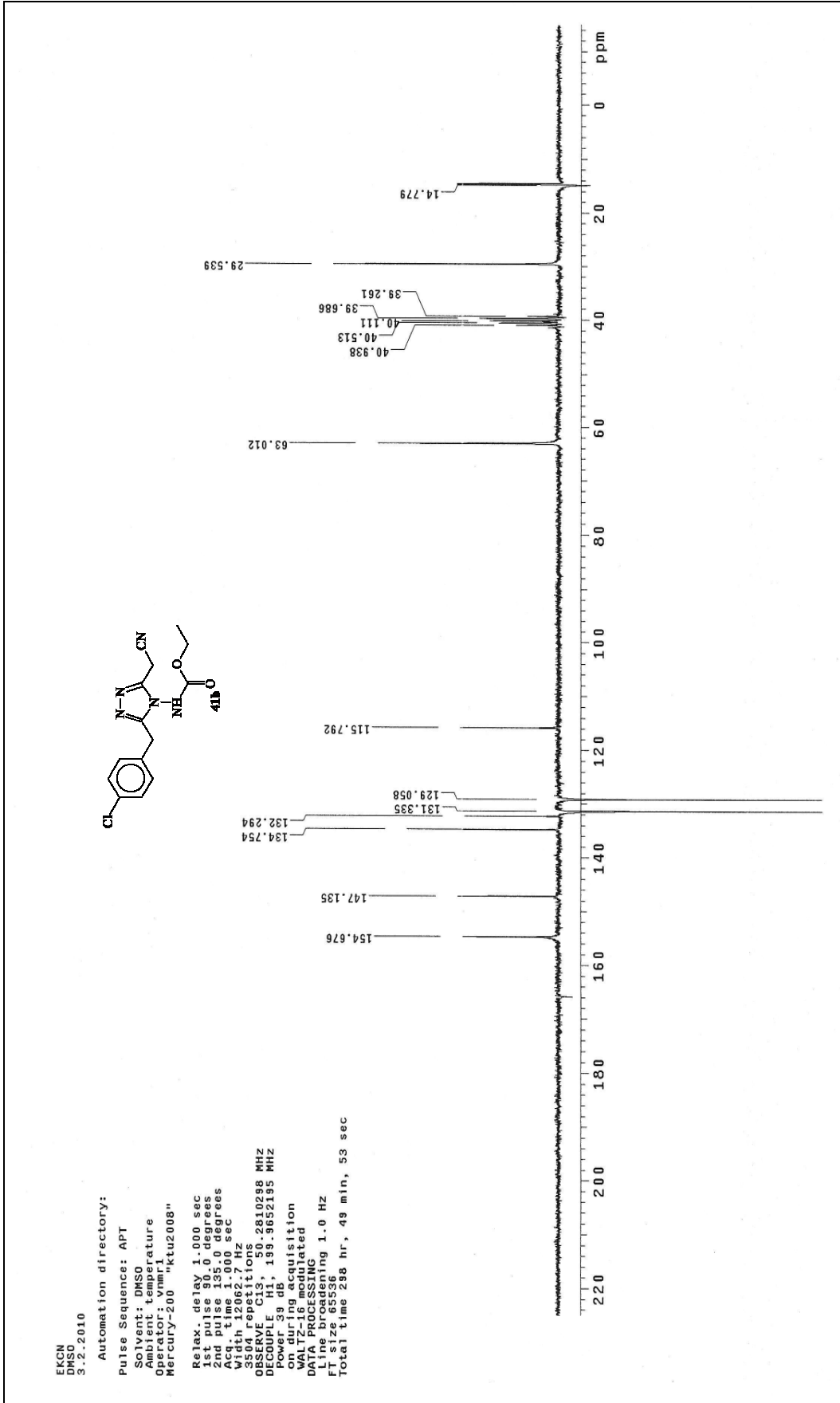

 Ek Şekil 6. **41b** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



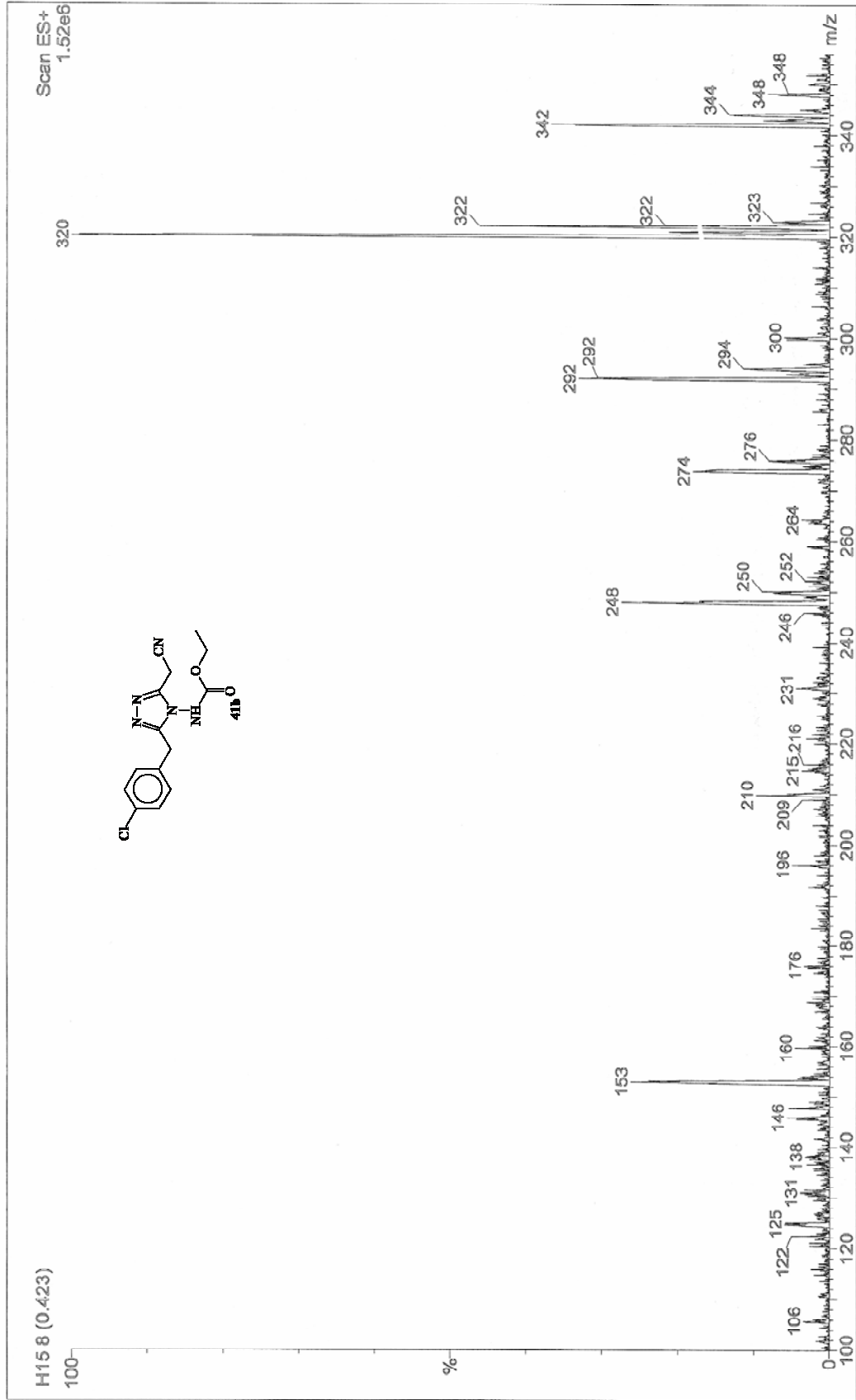
Ek Şekil 7. 41b nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)



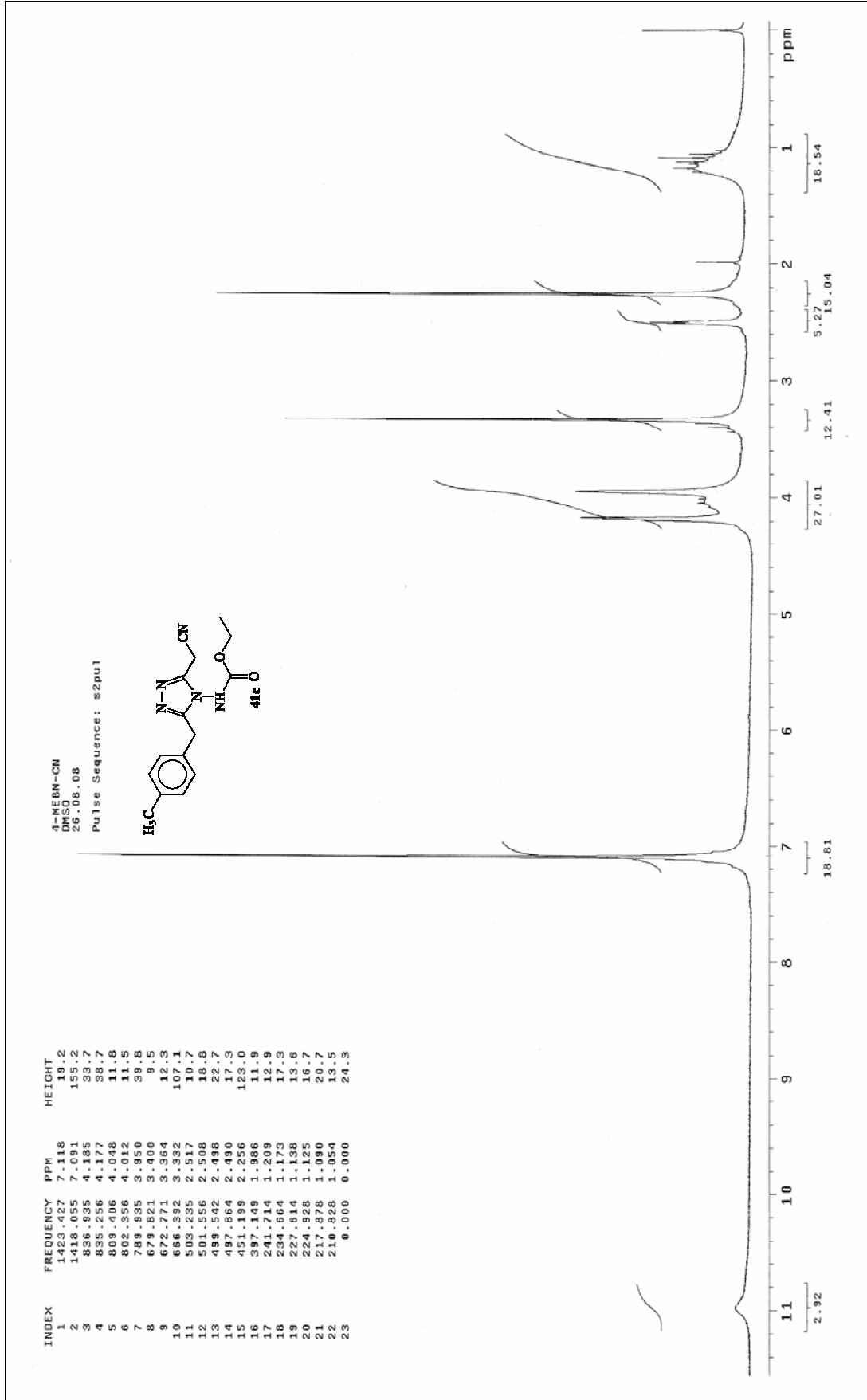
Ek Şekil 8. **41b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



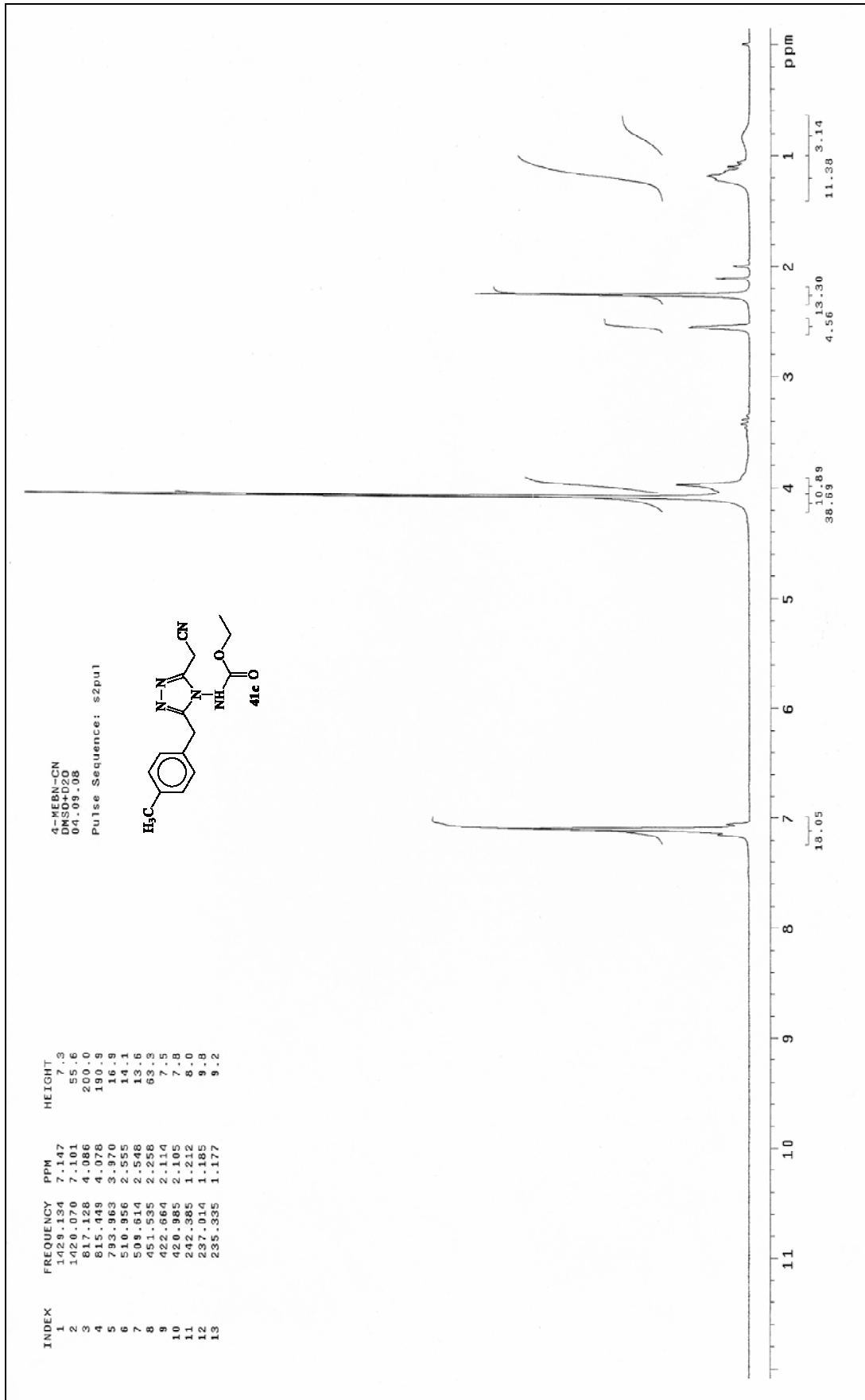
Ek Şekil 9. **41b** nolu Bileşimin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



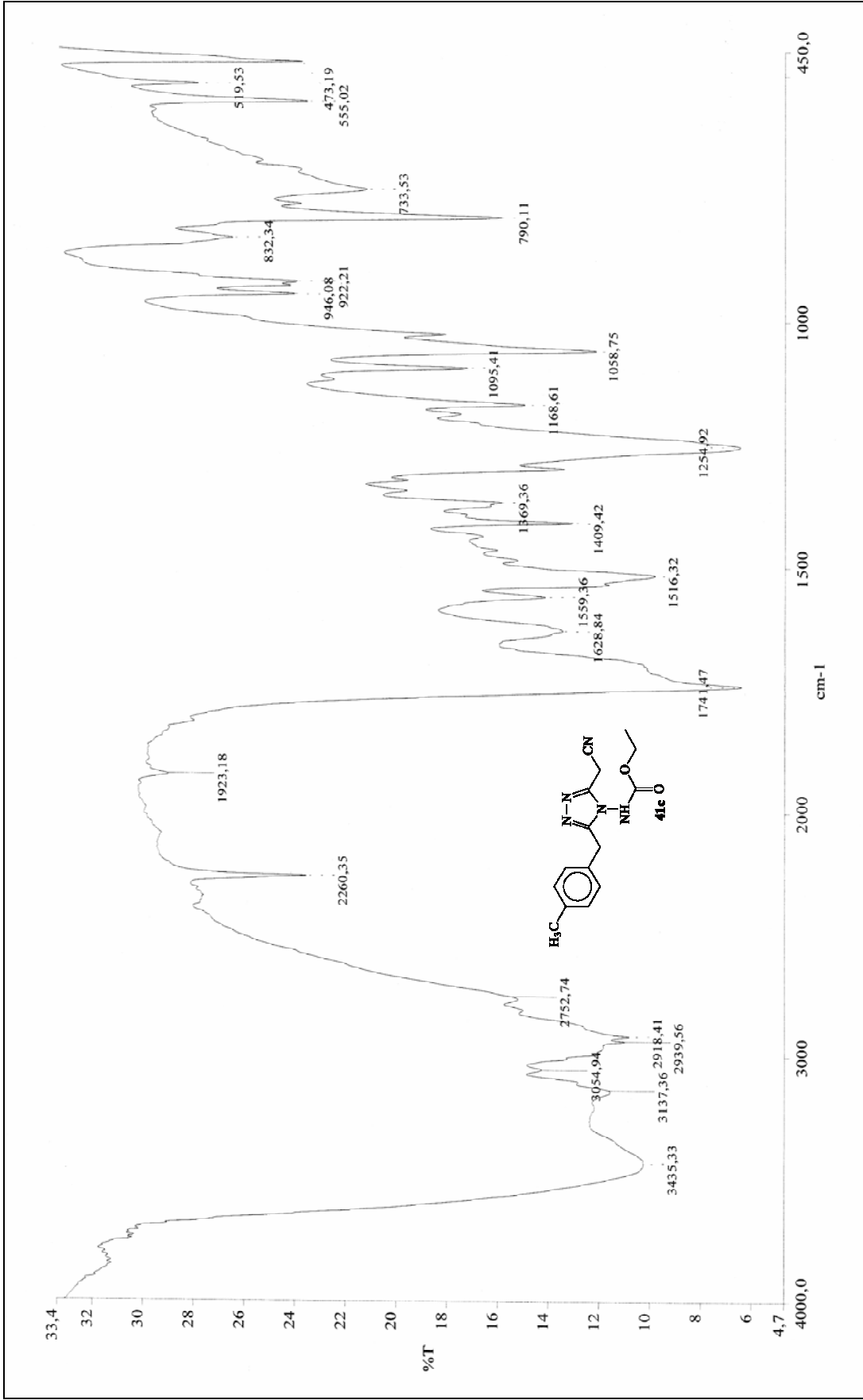
Ek Şekil 10. 41b nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



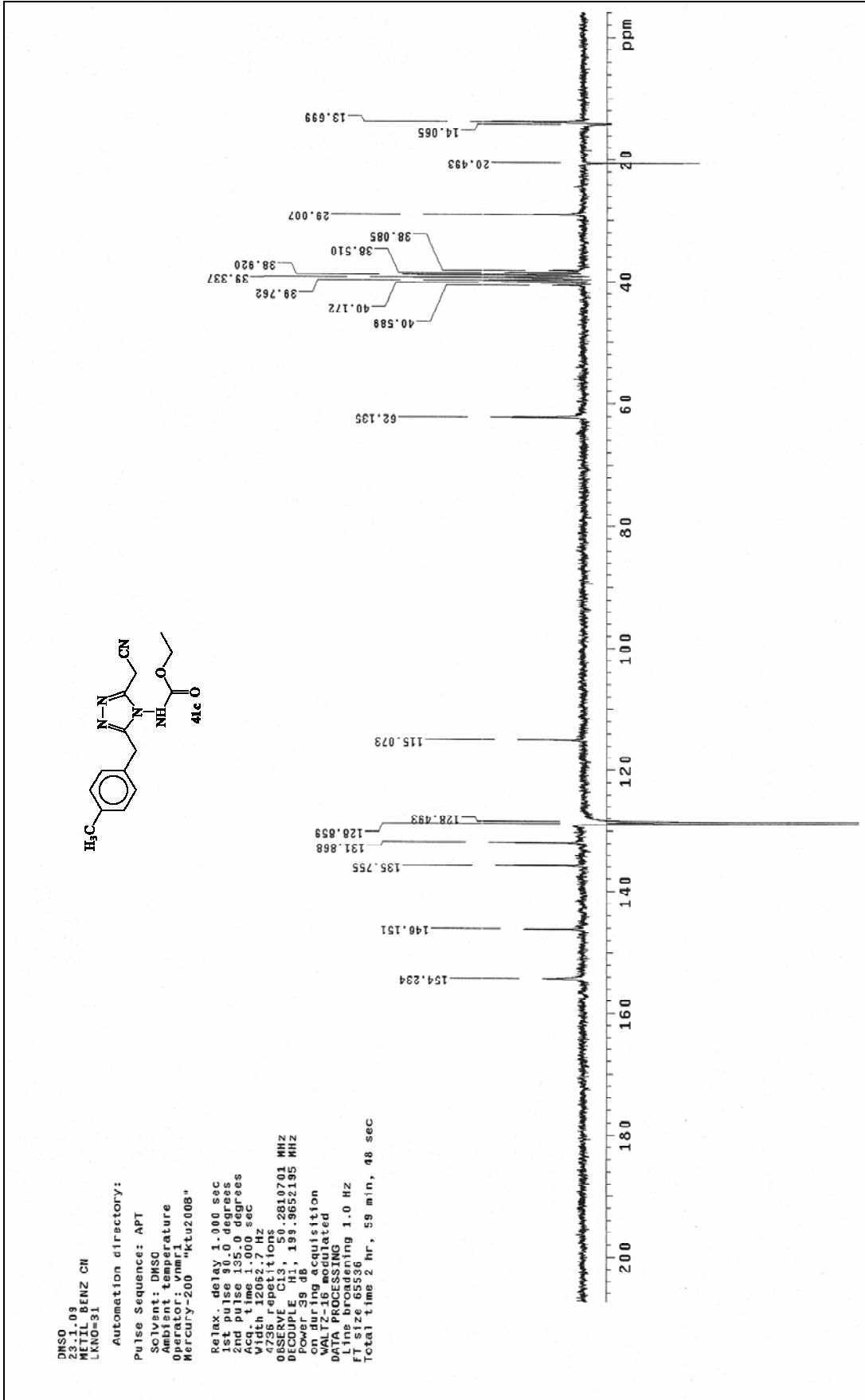
Ek Şekil 11. 41c nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

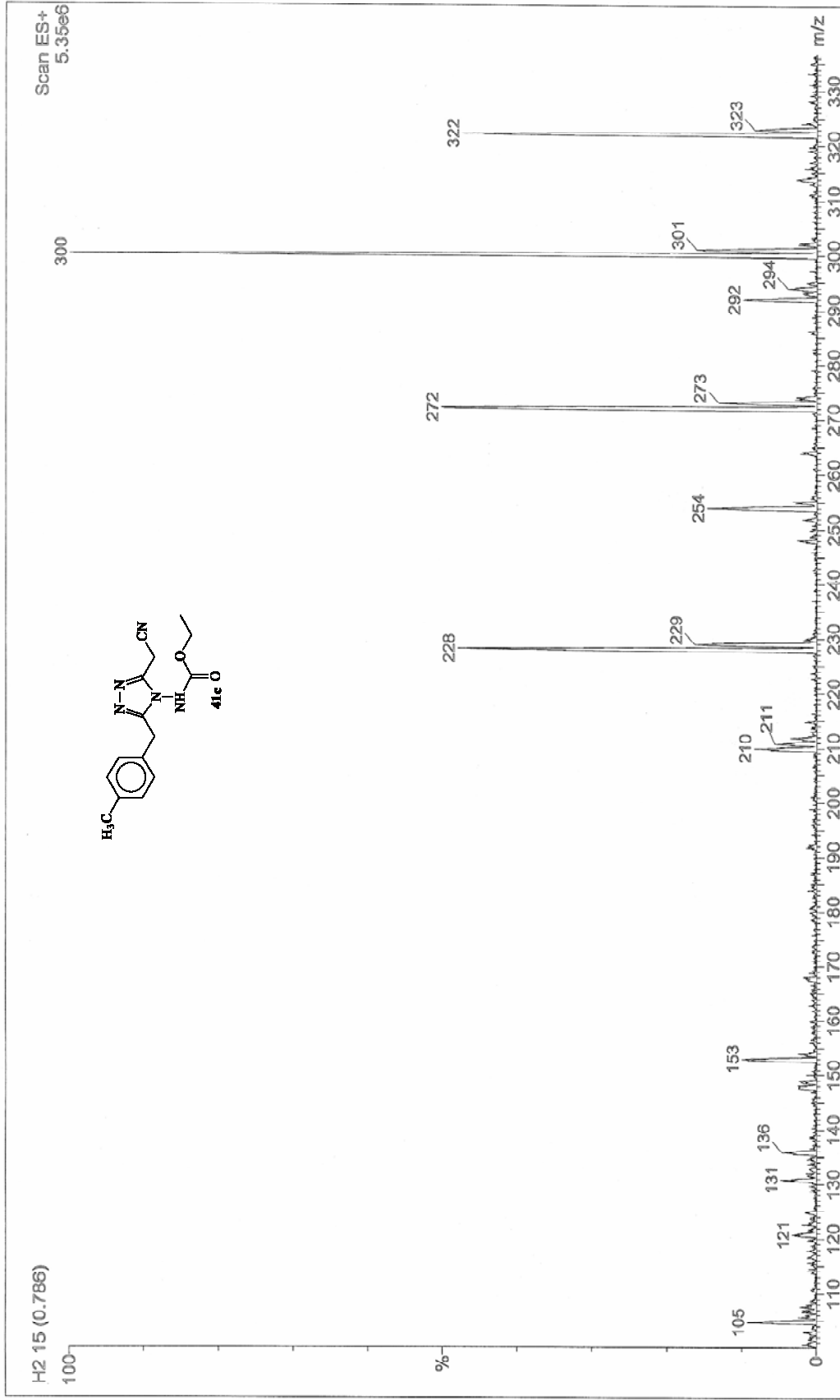


Ek Şekil 12. **41c** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

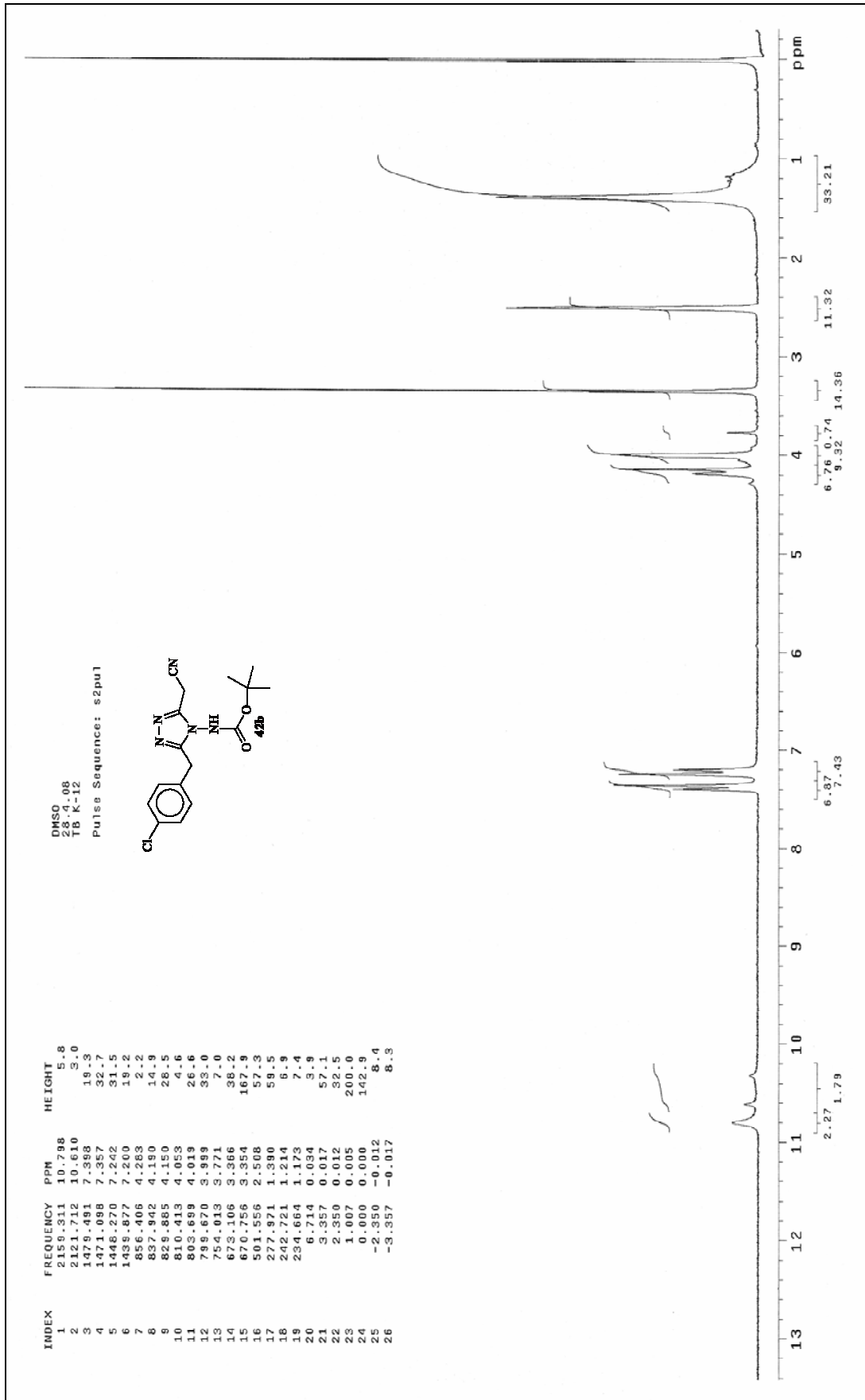


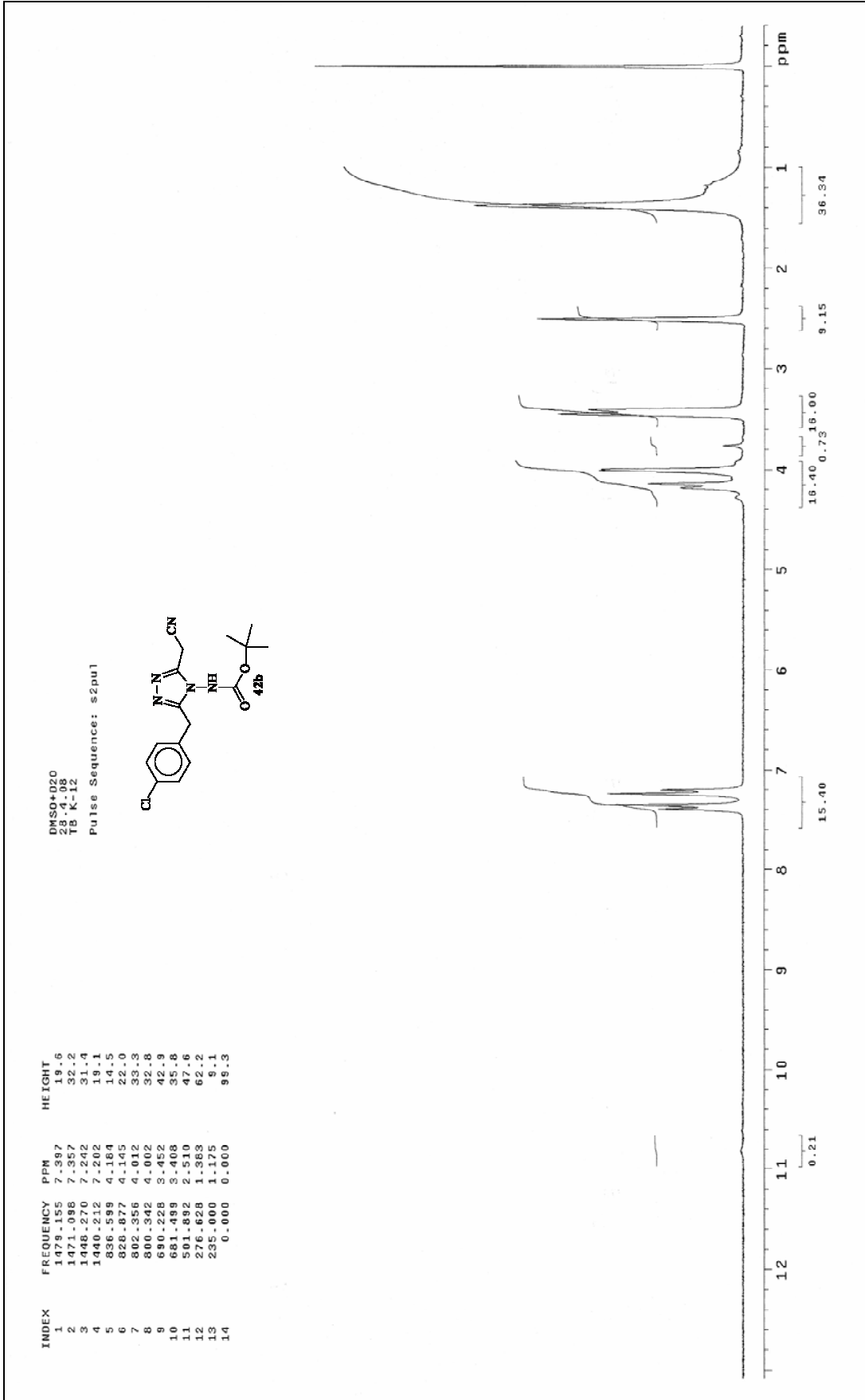
Ek Şekil 13. 41c nolu Bileşğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)


 Ek Şekil 14. **41c** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

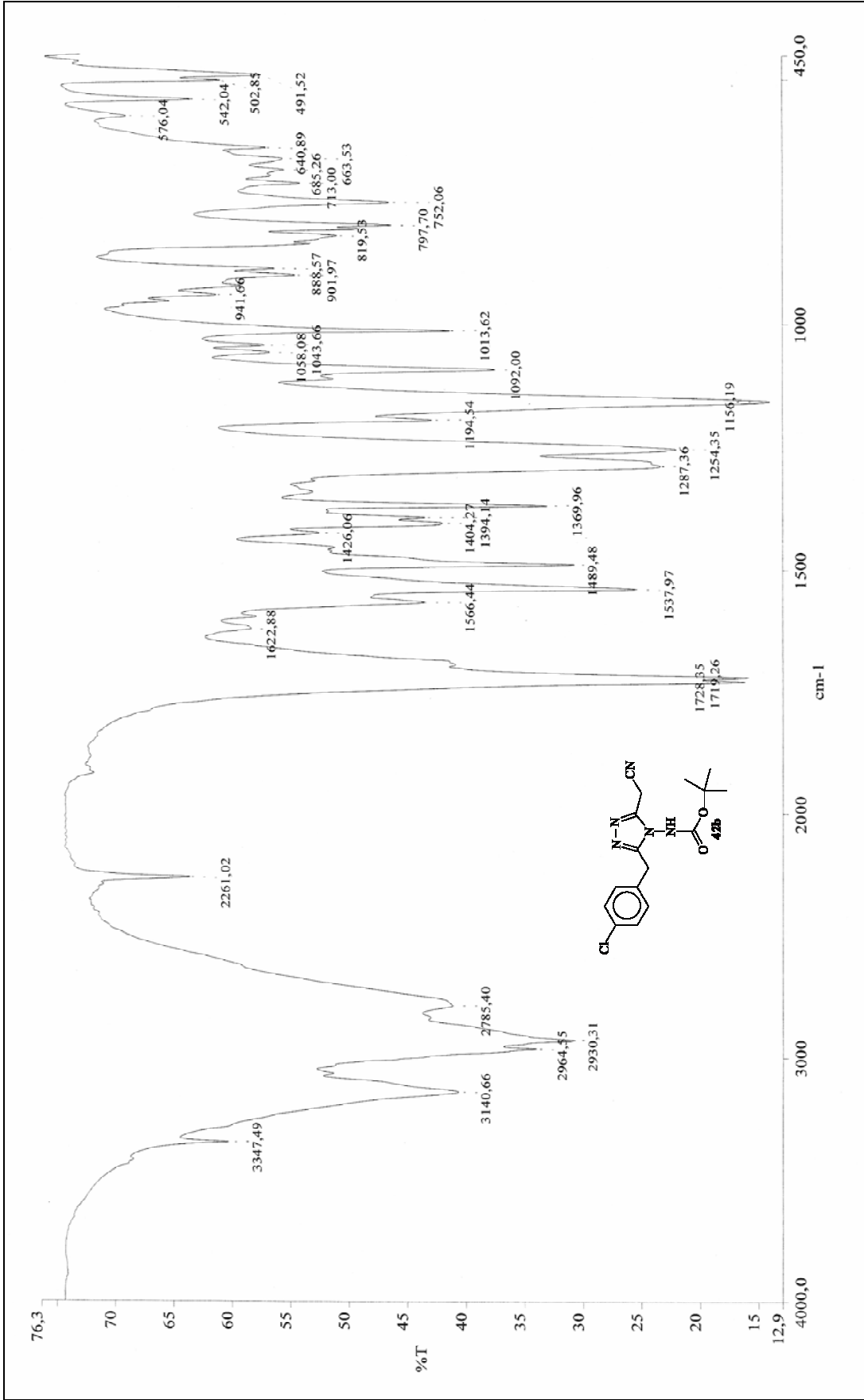


Ek Şekil 15. 41c nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)buradaki spektrumda 13 olan piki siteceksin
hacer

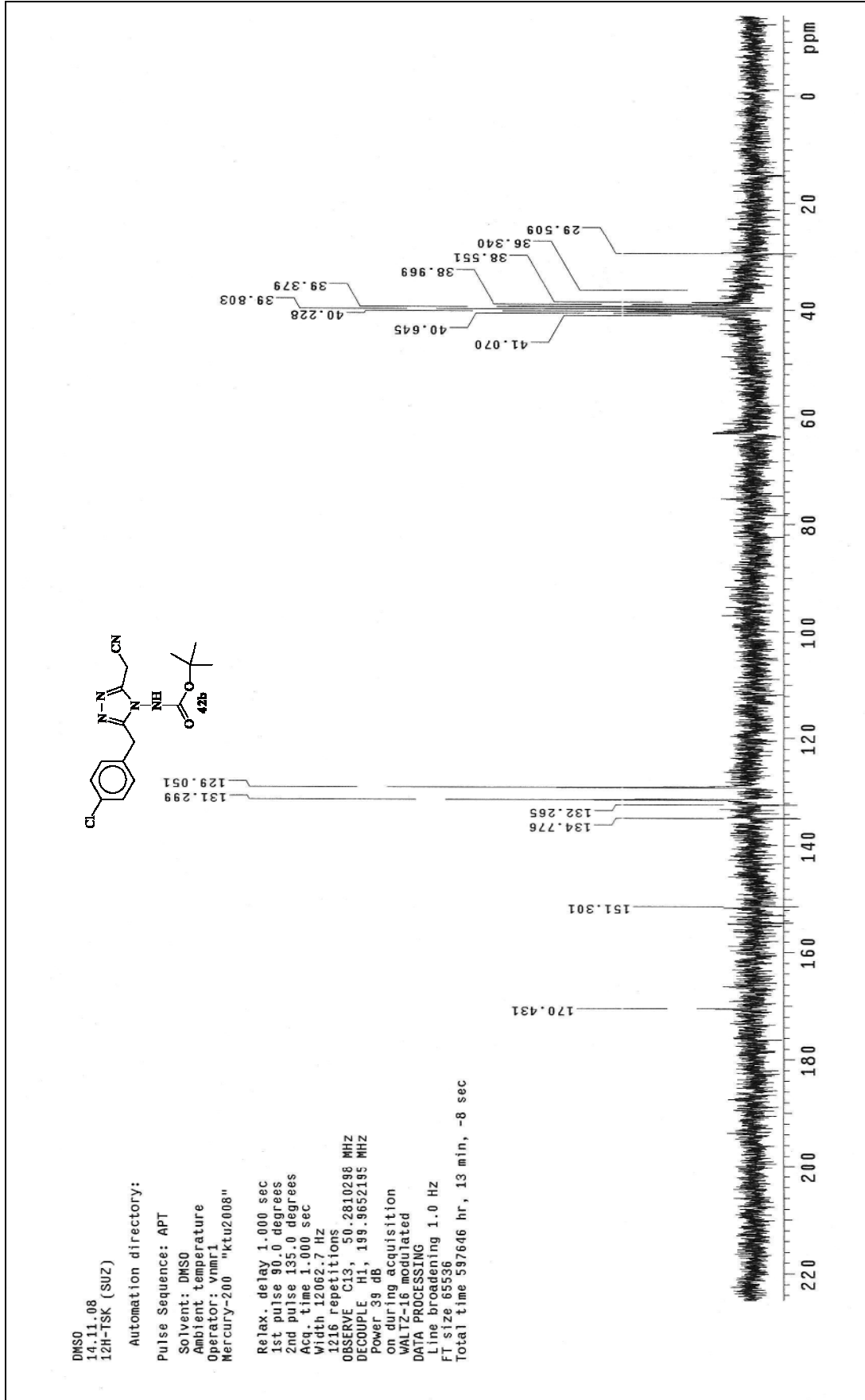

 Ek Şekil 16. **42b** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

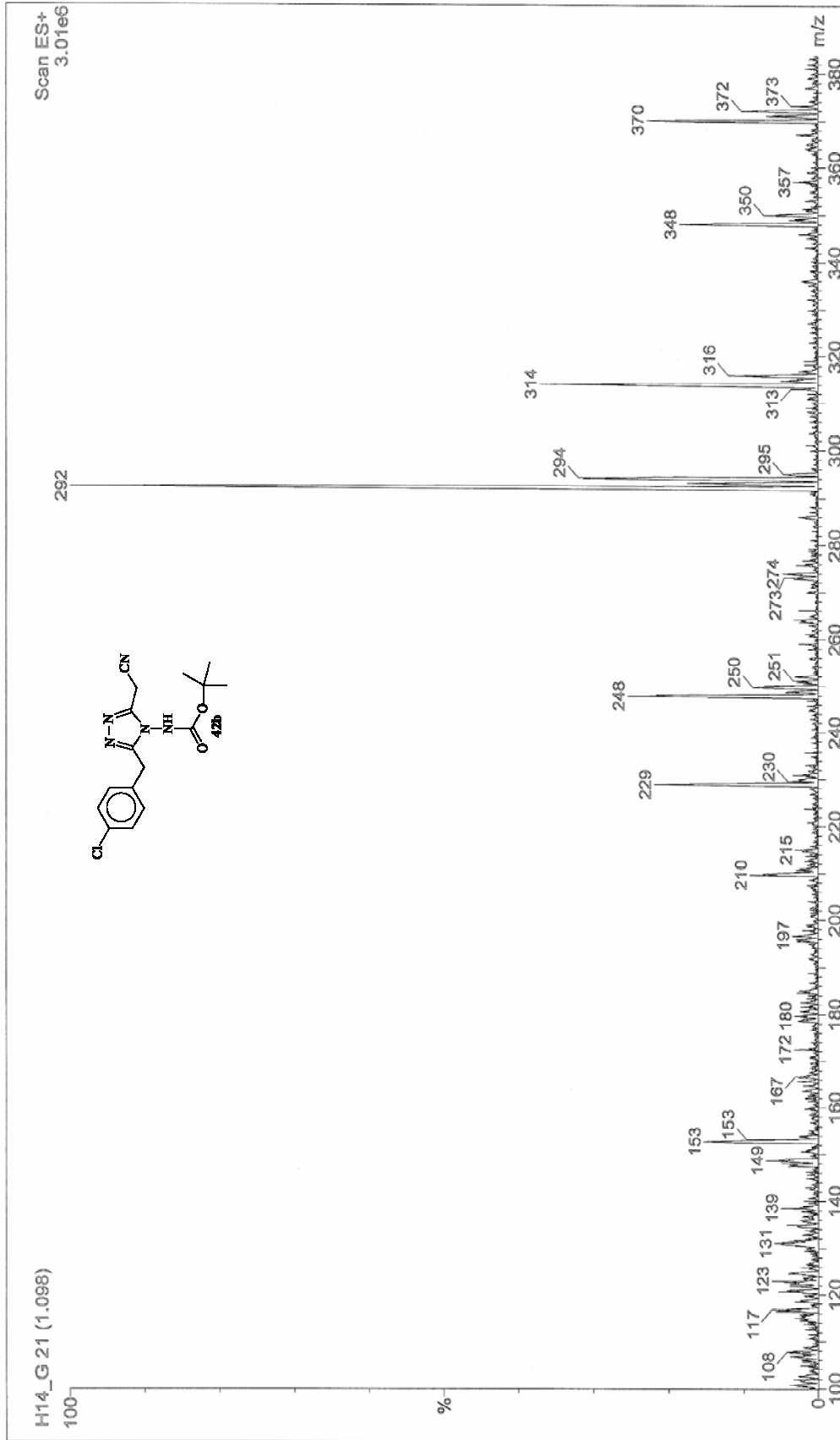


Ek Şekil 17. **42b** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

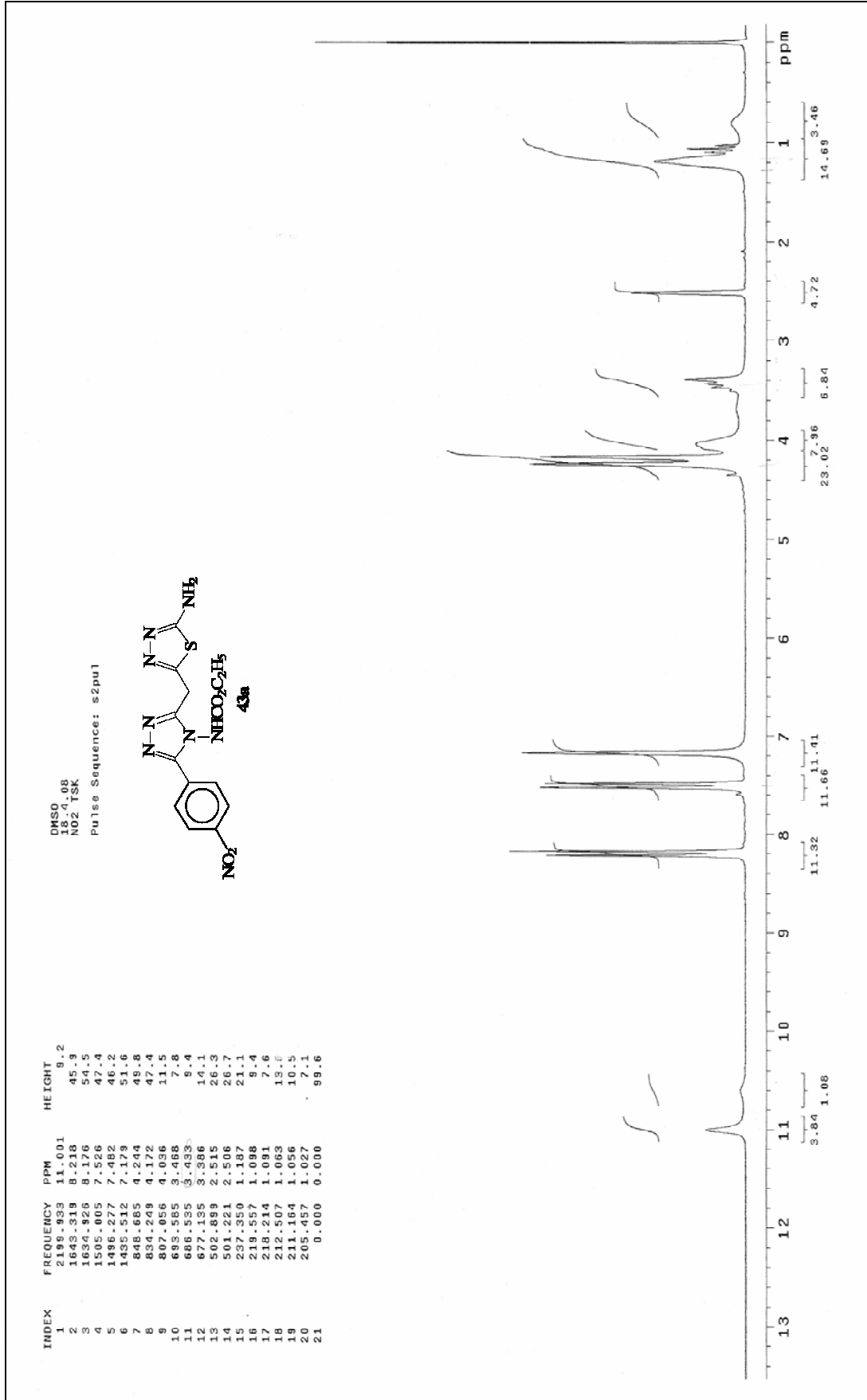


Ek Şekil 18. 42b nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

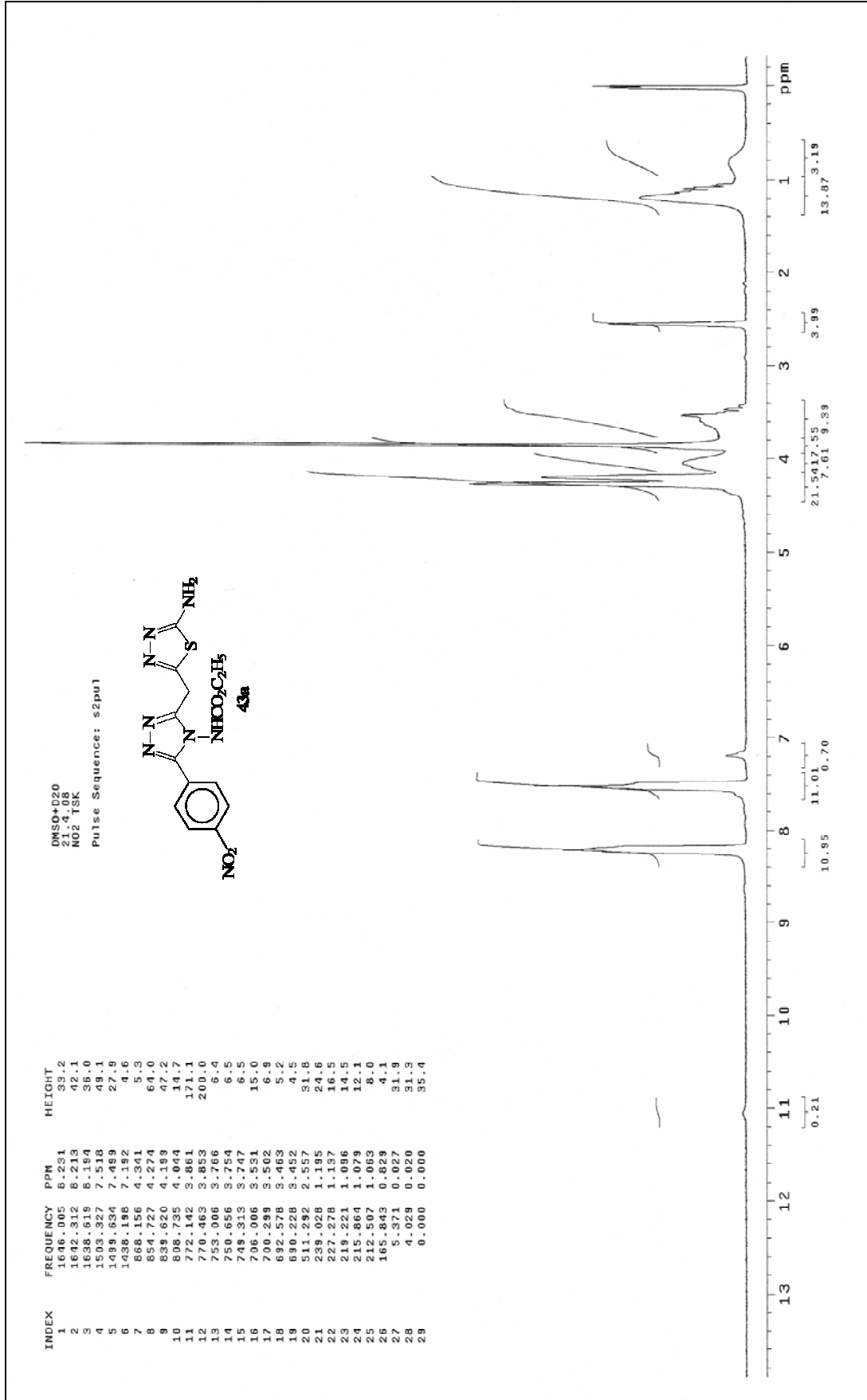
Ek Şekil 19. **42b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



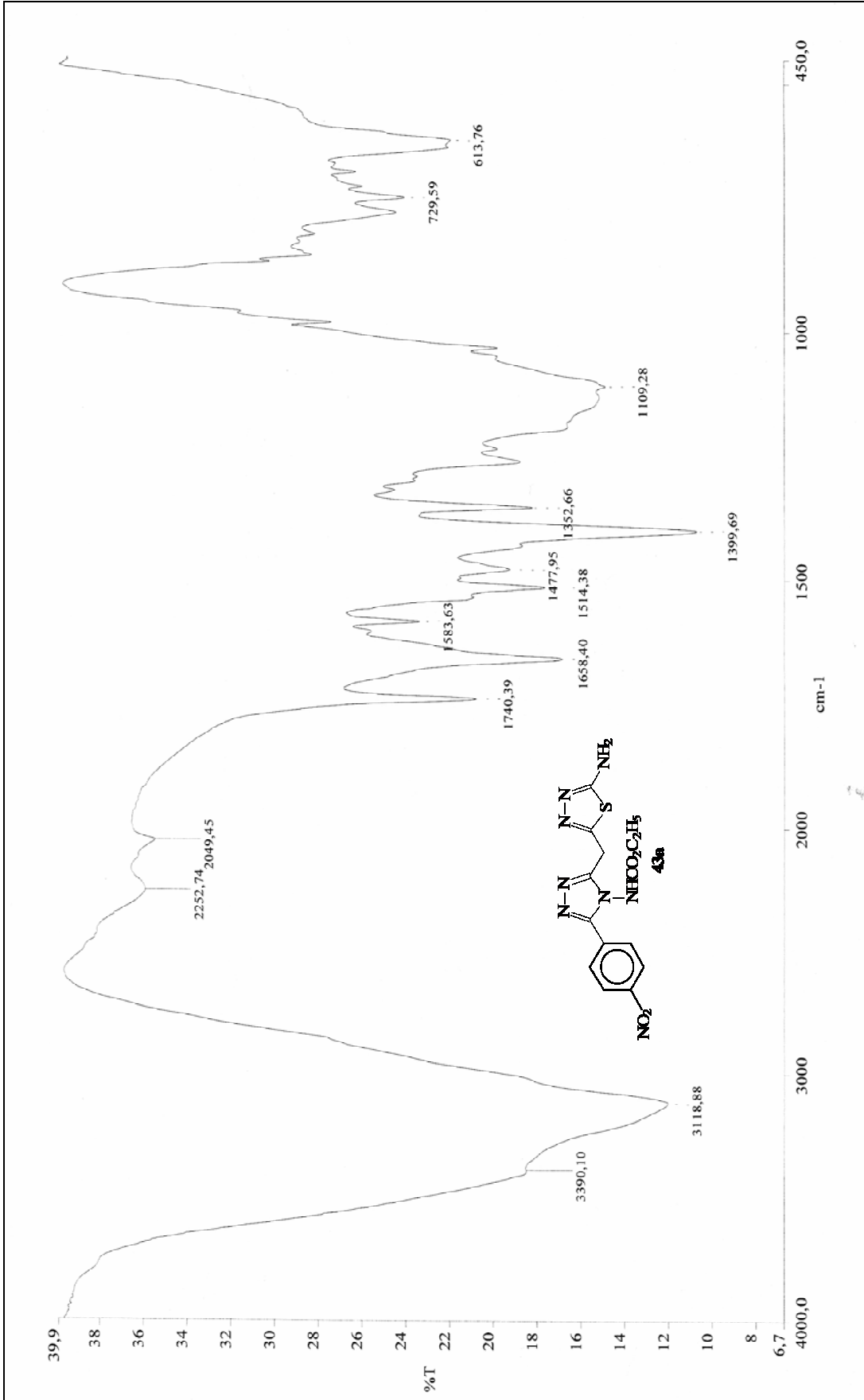
Ek Şekil 20. 42b nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



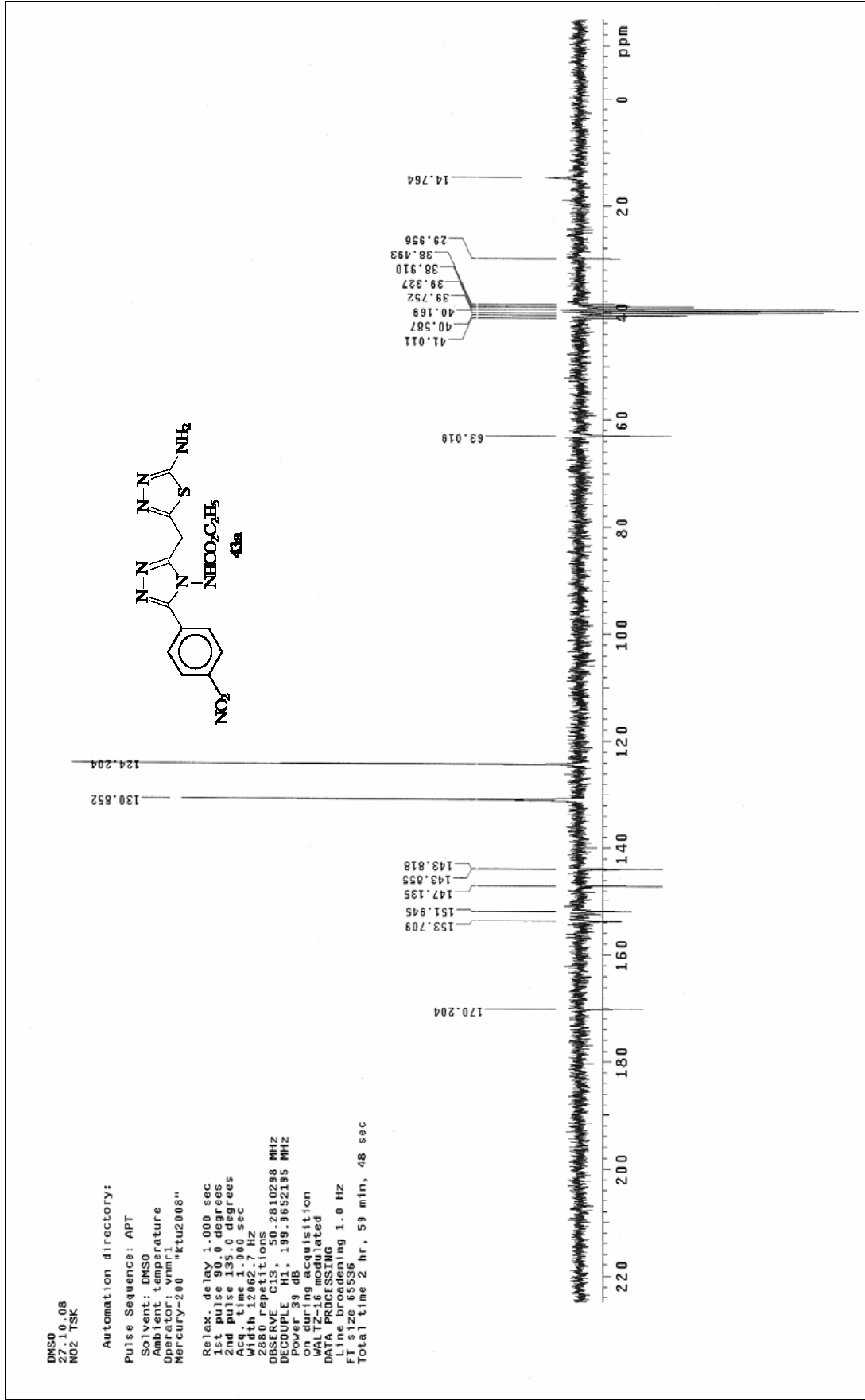
Ek Şekil 21. **43a** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

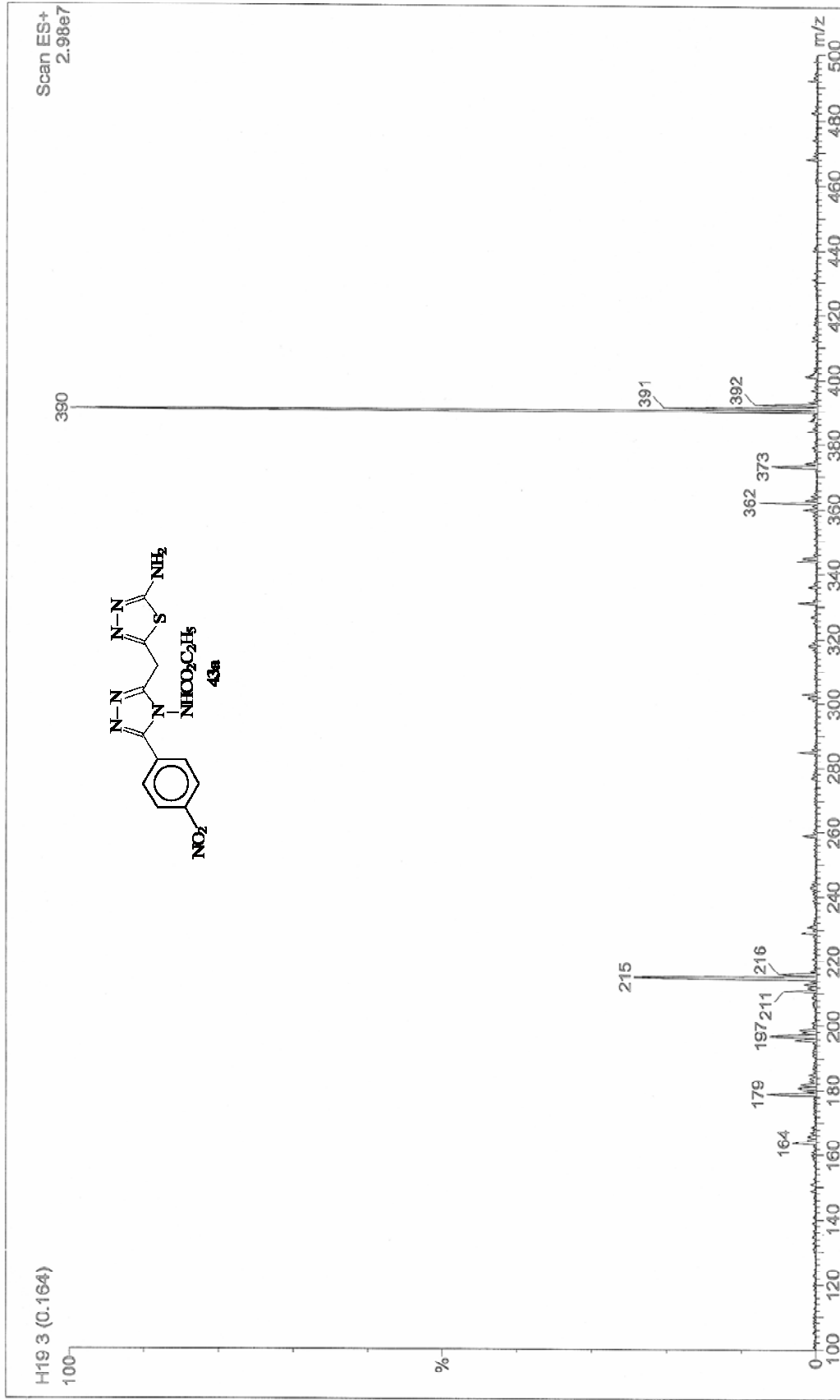


Ek Şekil 22. **43a** nolu Bileşiğin NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

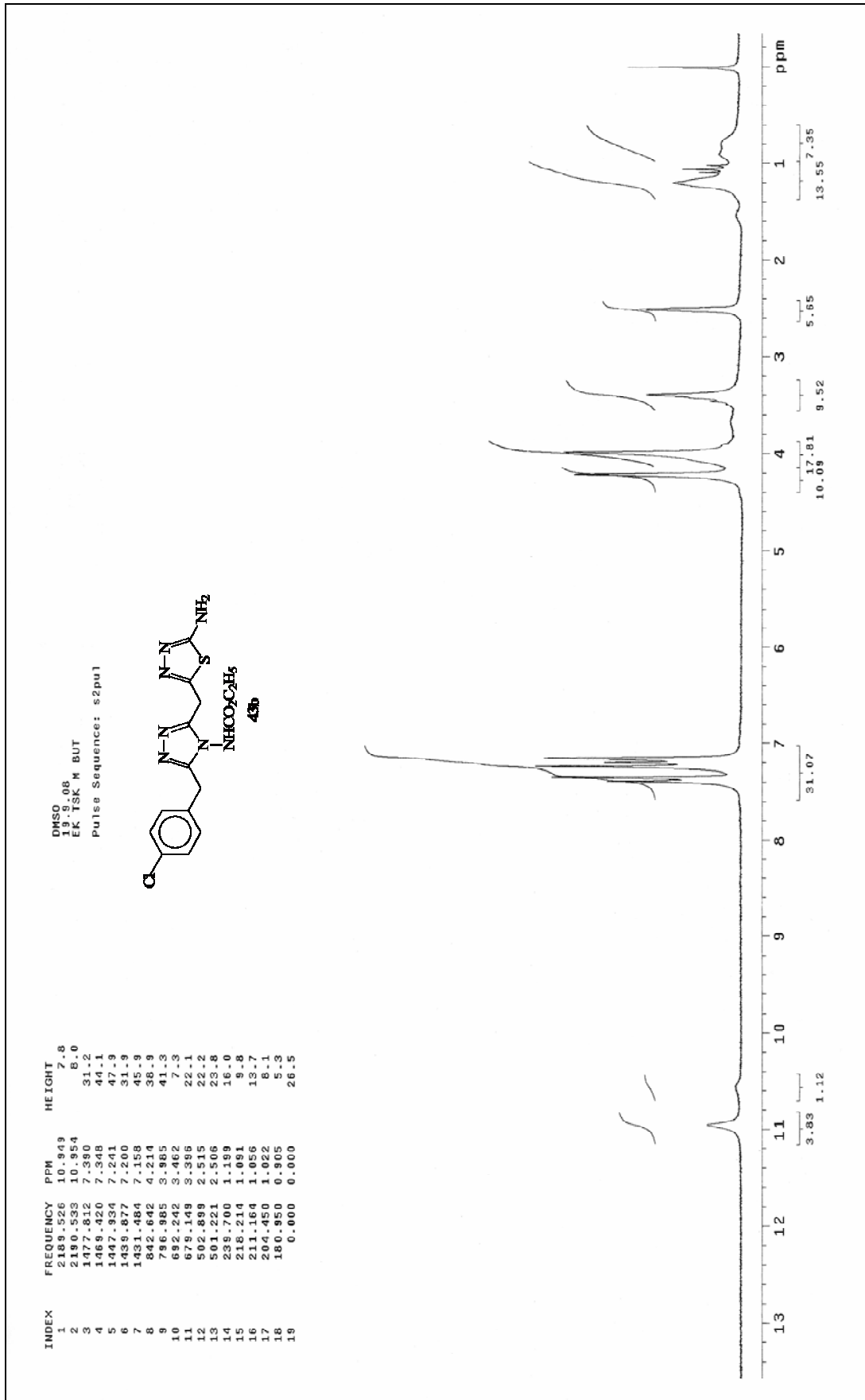


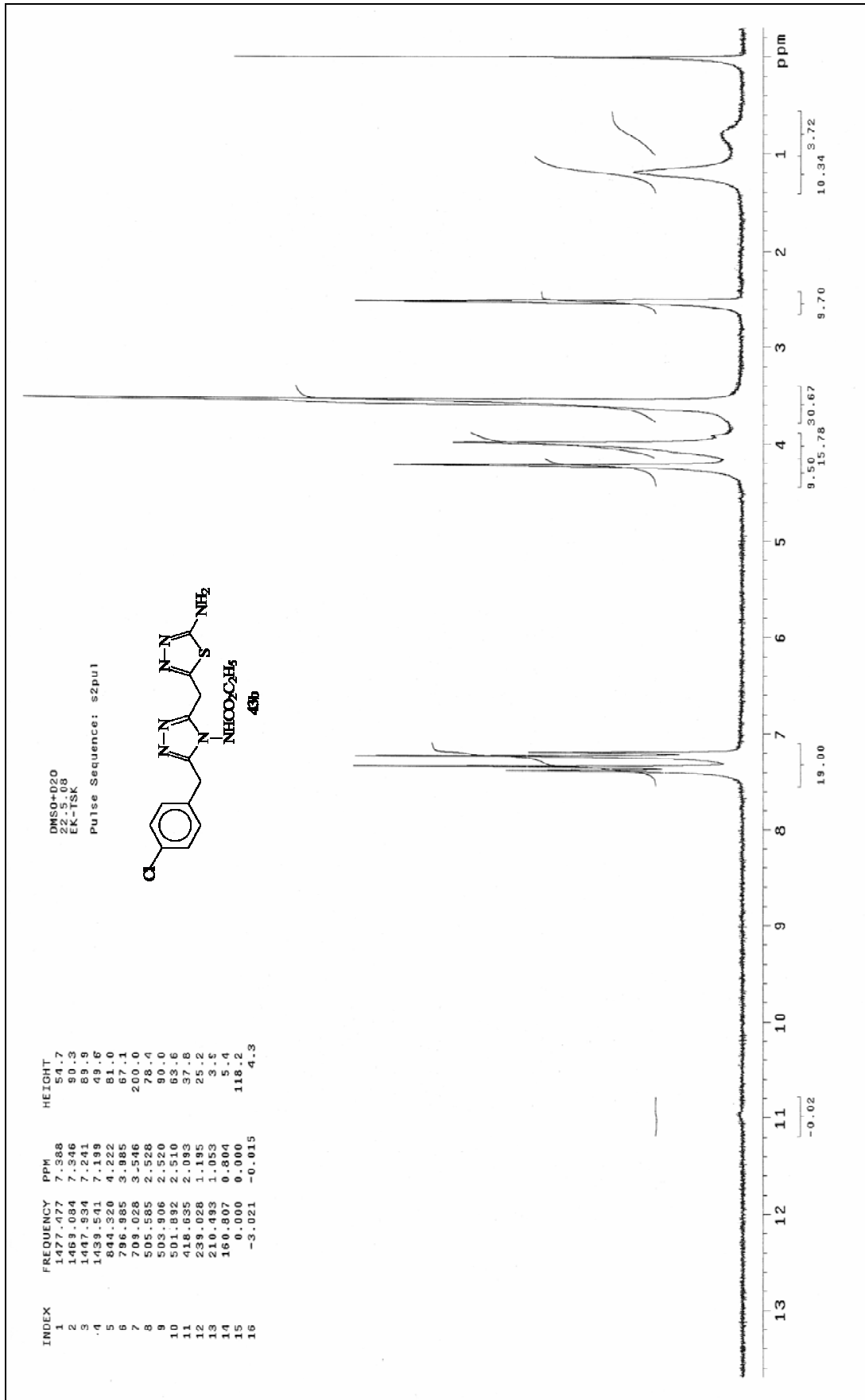
Ek Şekil 23. 43a nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)


 Ek Şekil 24. **43a** nolu Bileşimin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

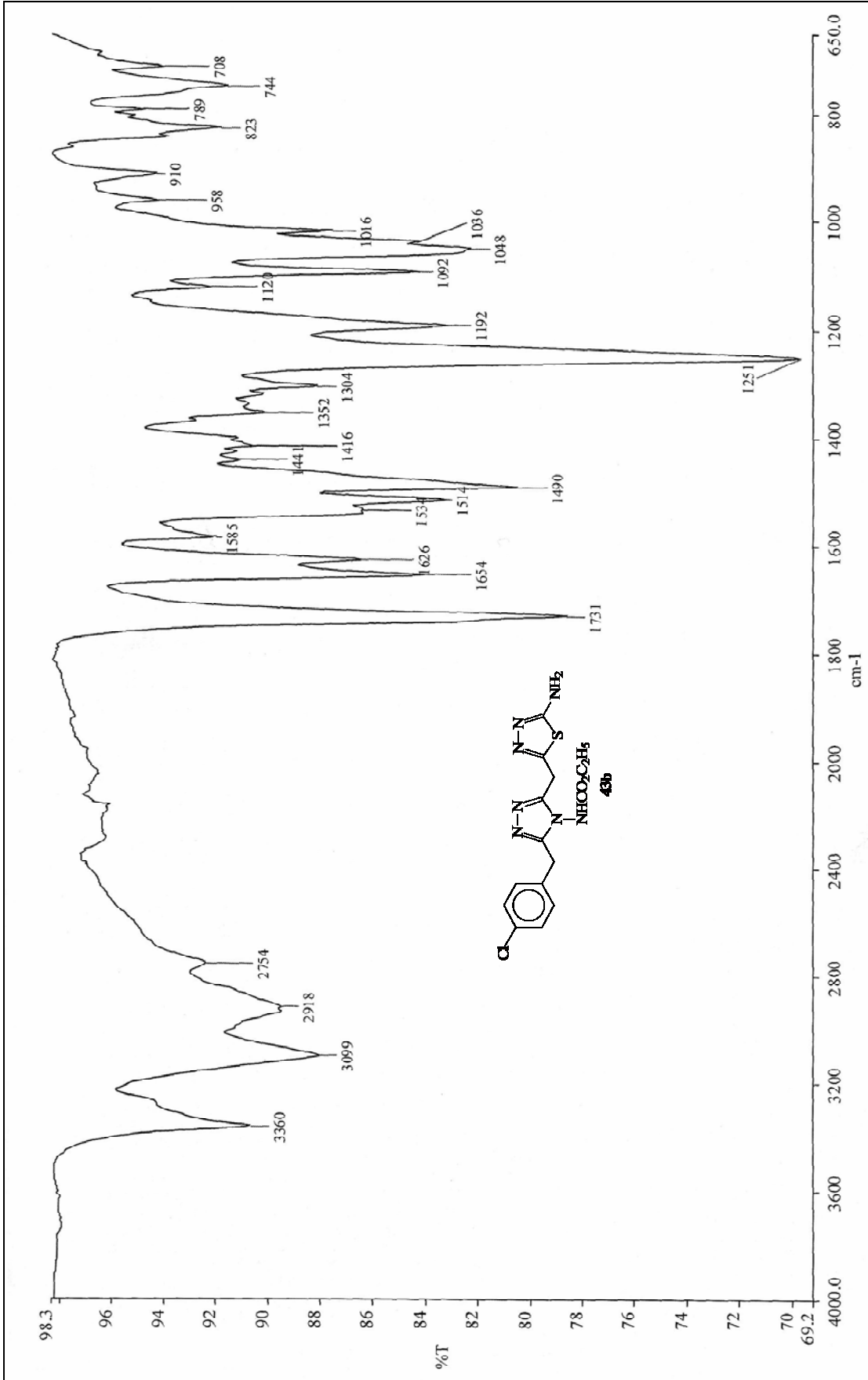


Ek Şekil 25. 43a nolu Bileşğin Kütle Spektromu

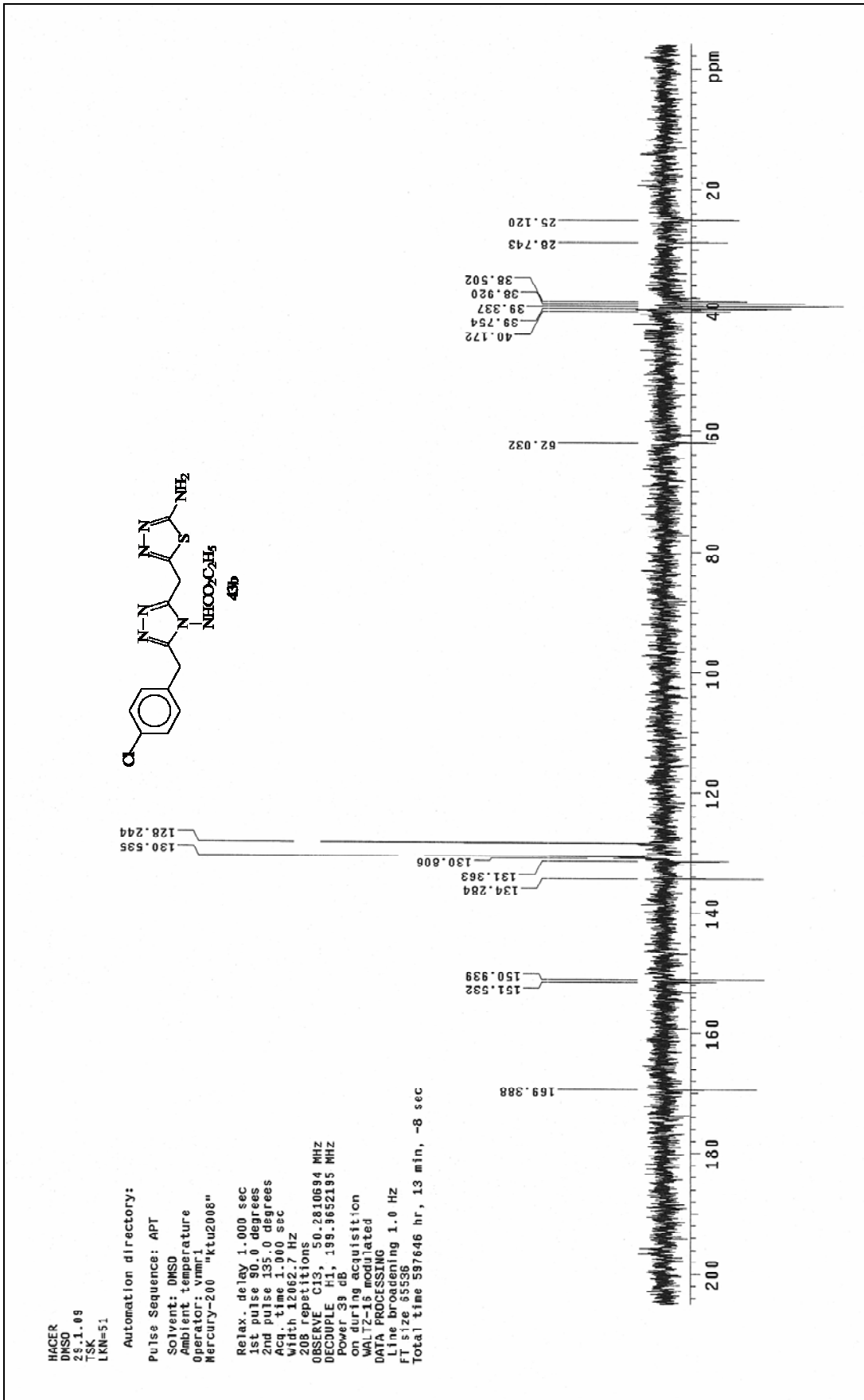

 Ek Şekil 26. **43b** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



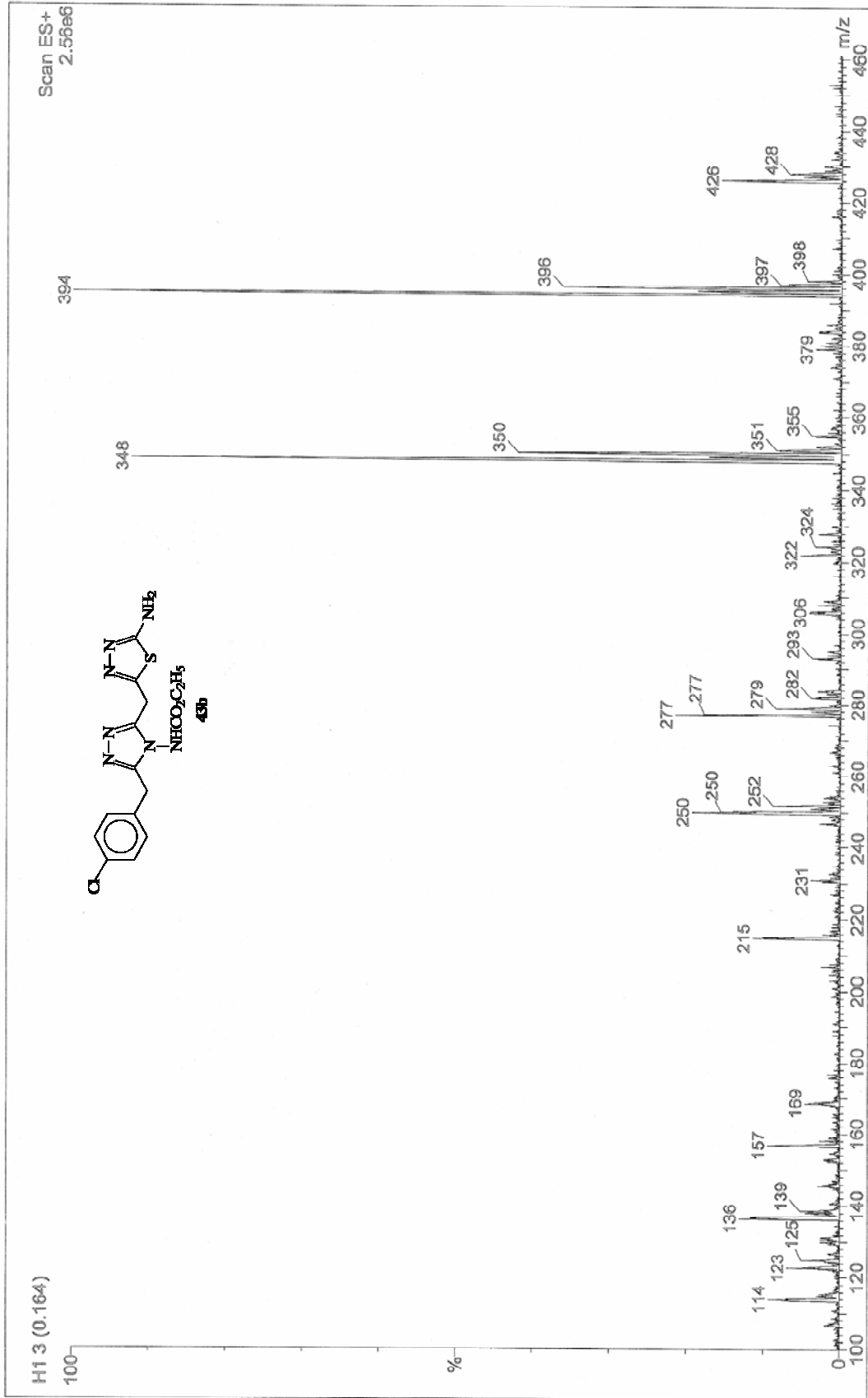
Ek Şekil 27. **43b** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

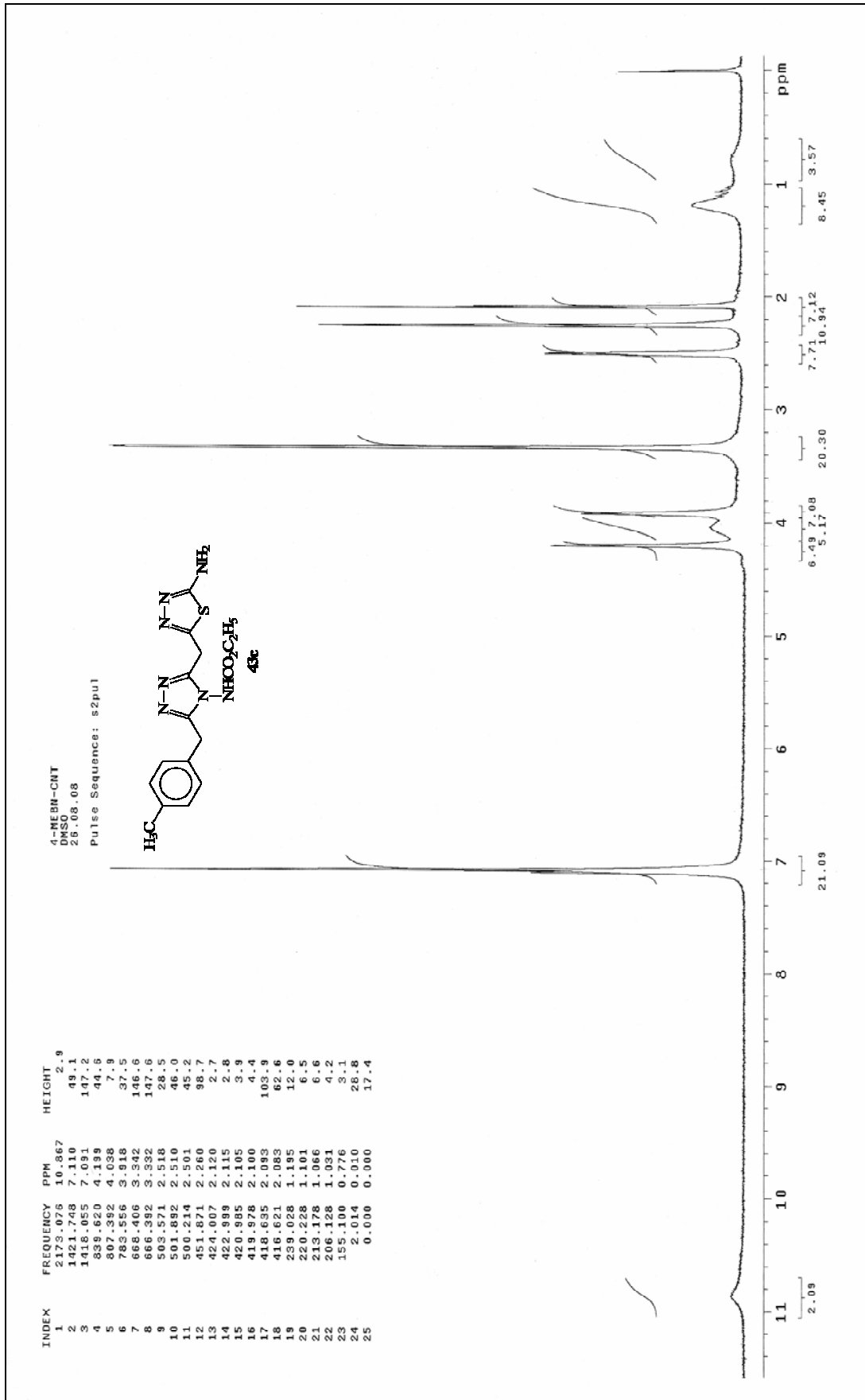


Ek Şekil 28. **43b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)

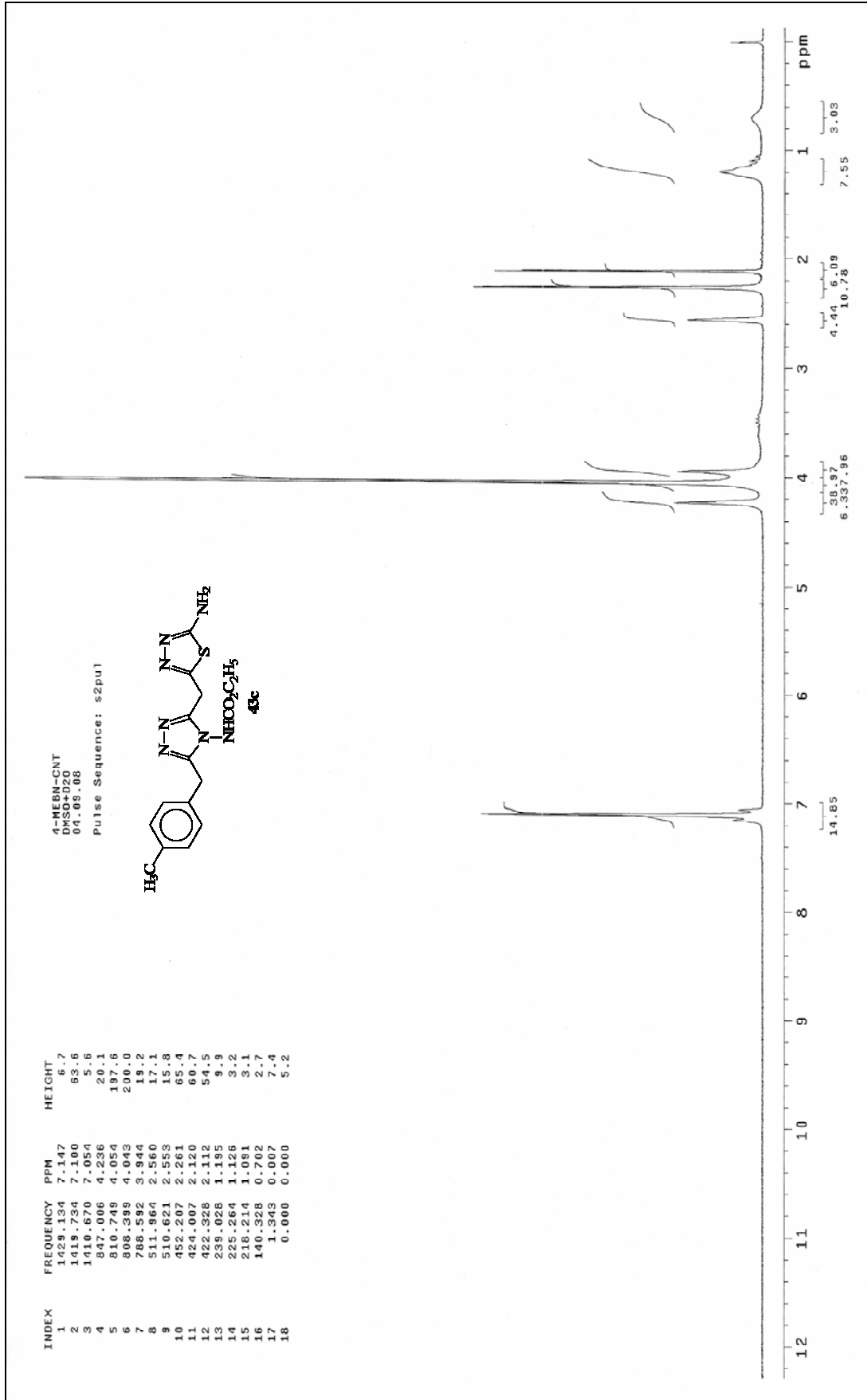


Ek Şekil 29. **43b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

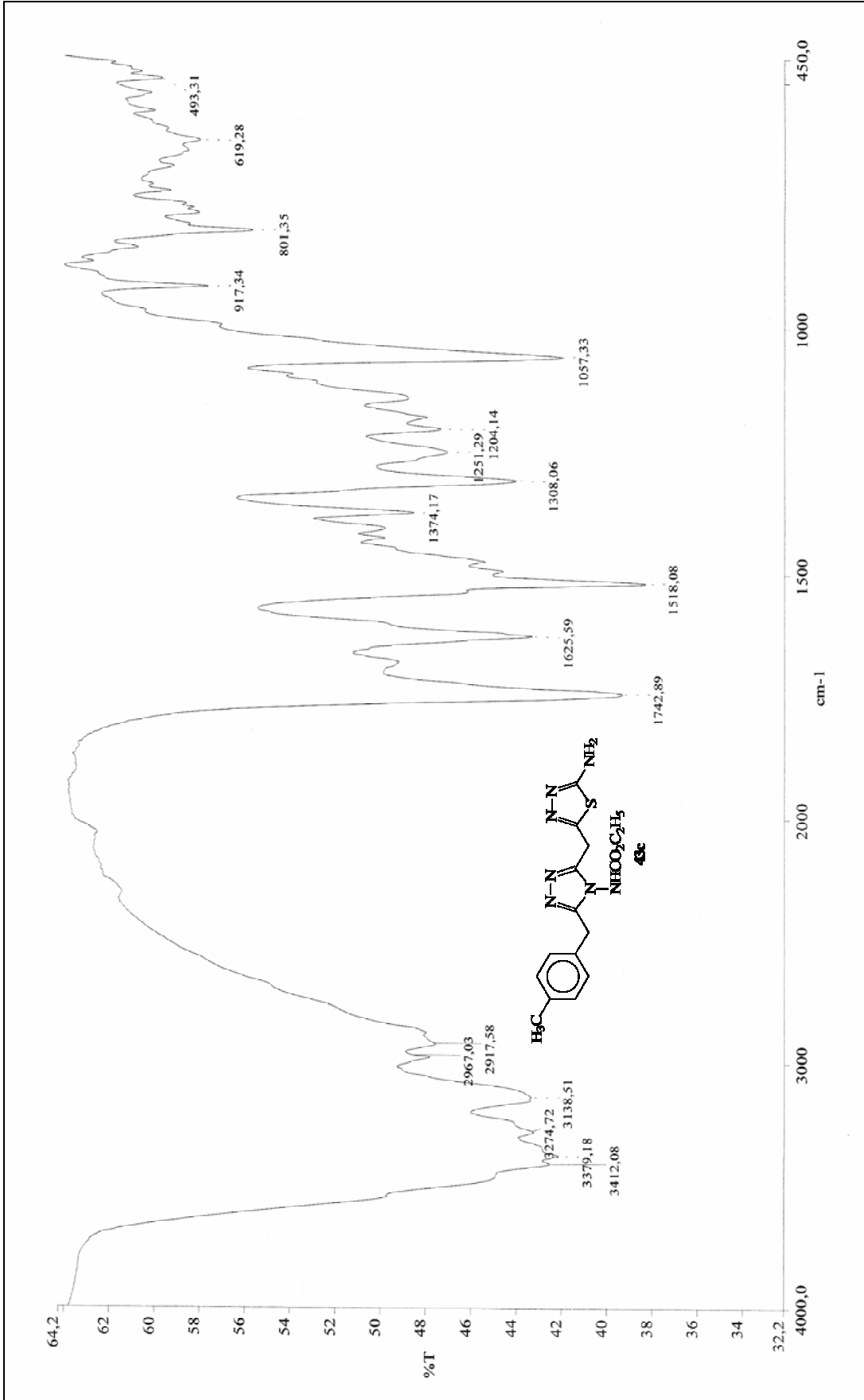
Ek Şekil 30. **43b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



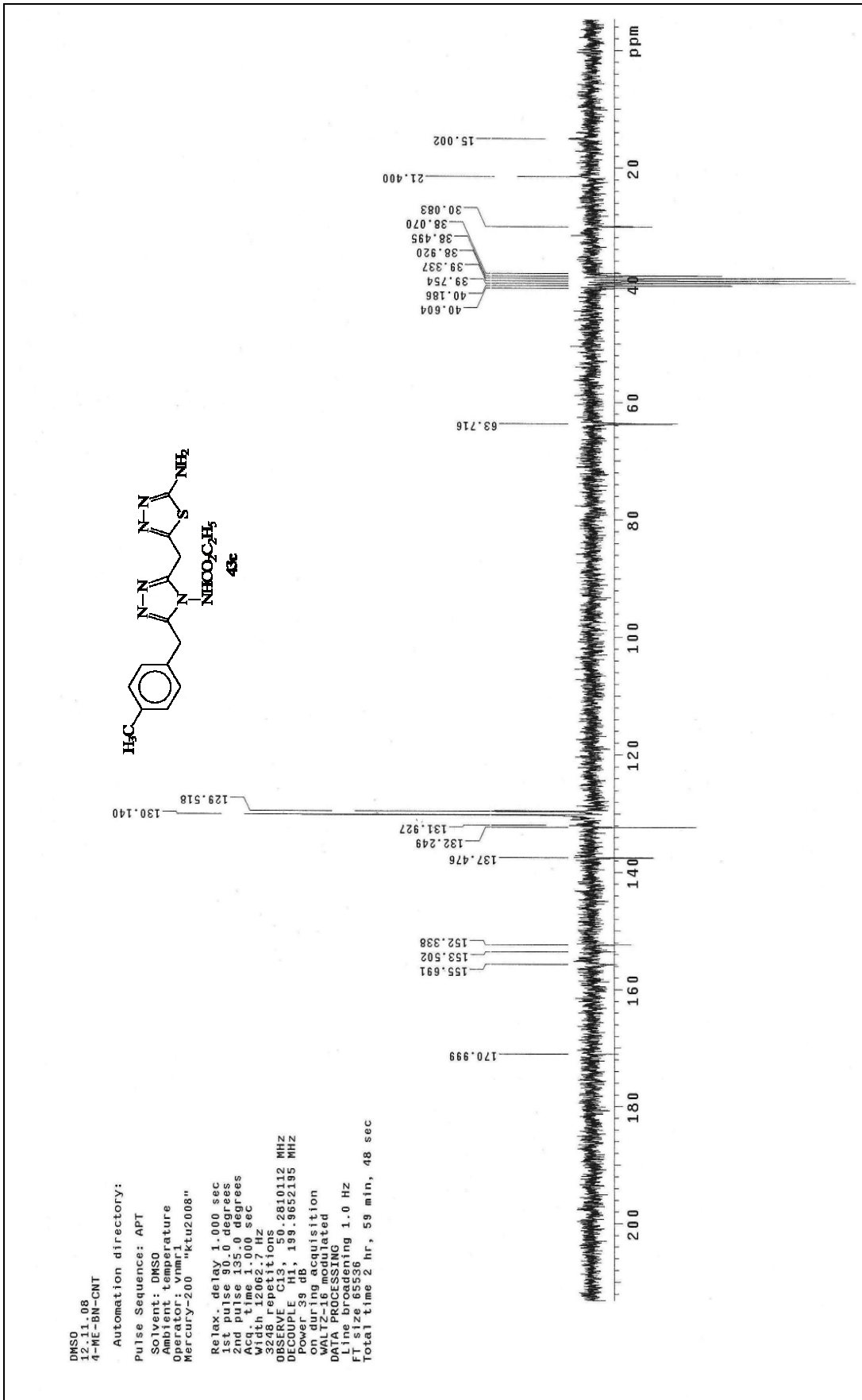
Ek Şekil 31. **43c** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

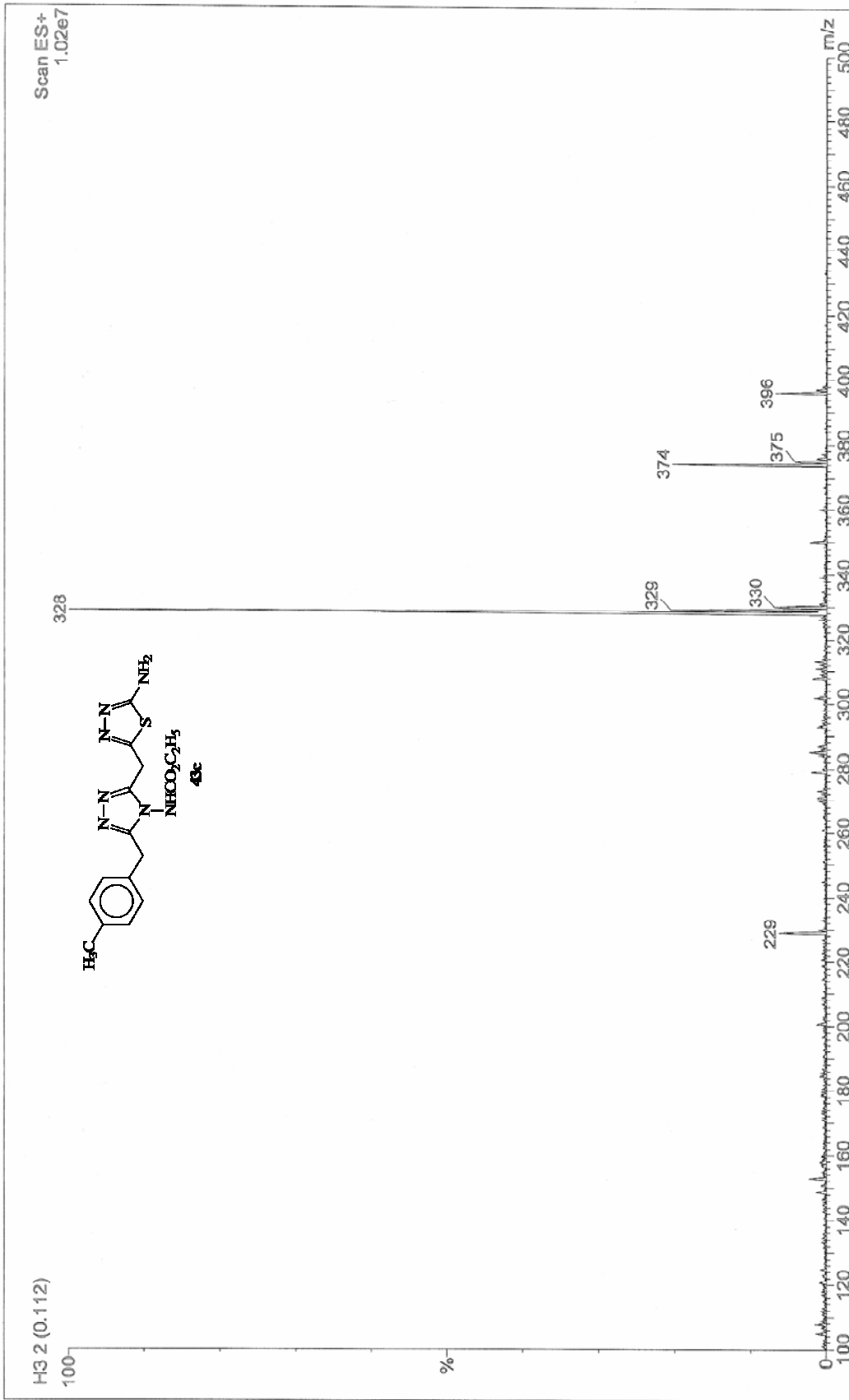


Ek Şekil 32. **43c** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

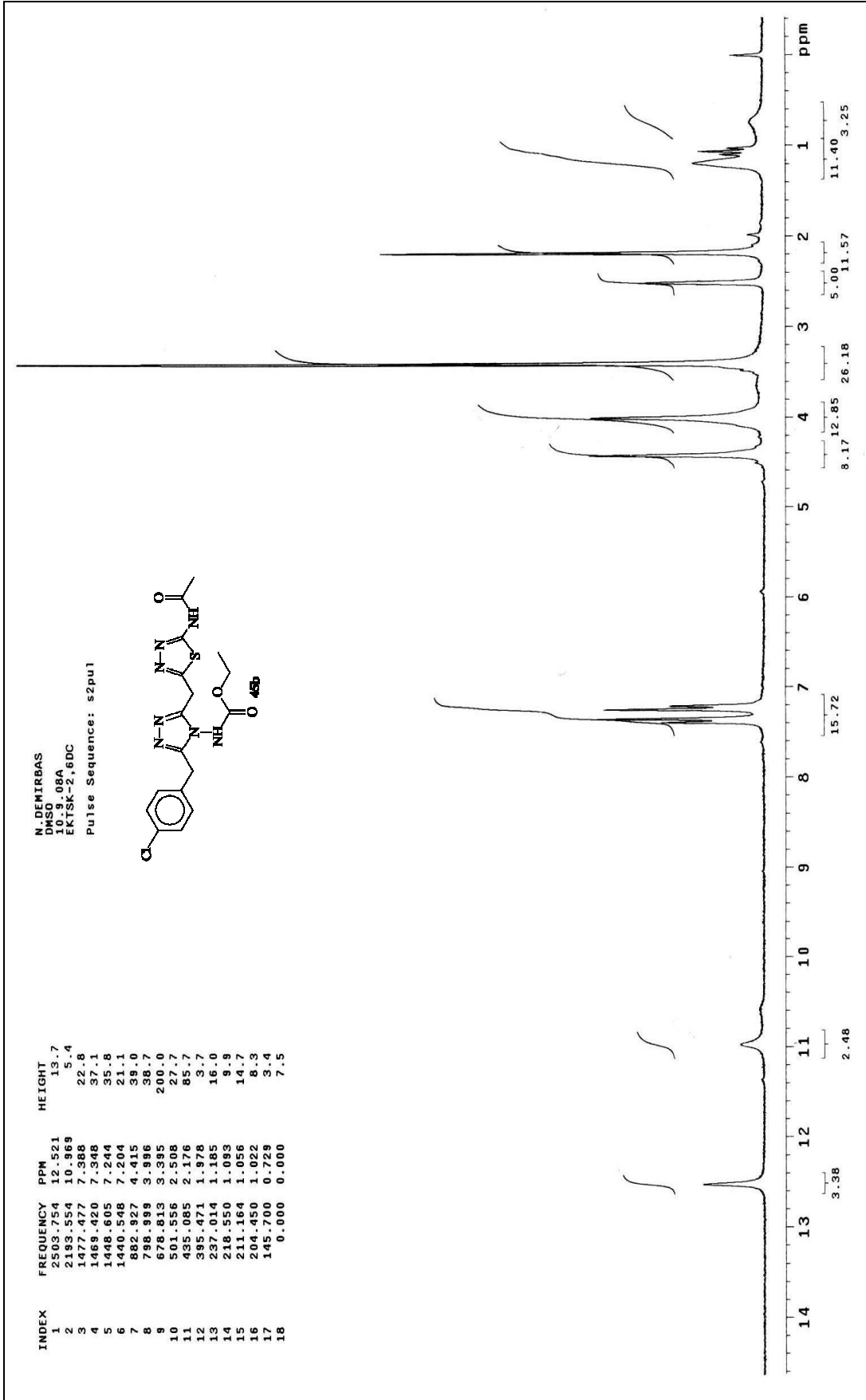


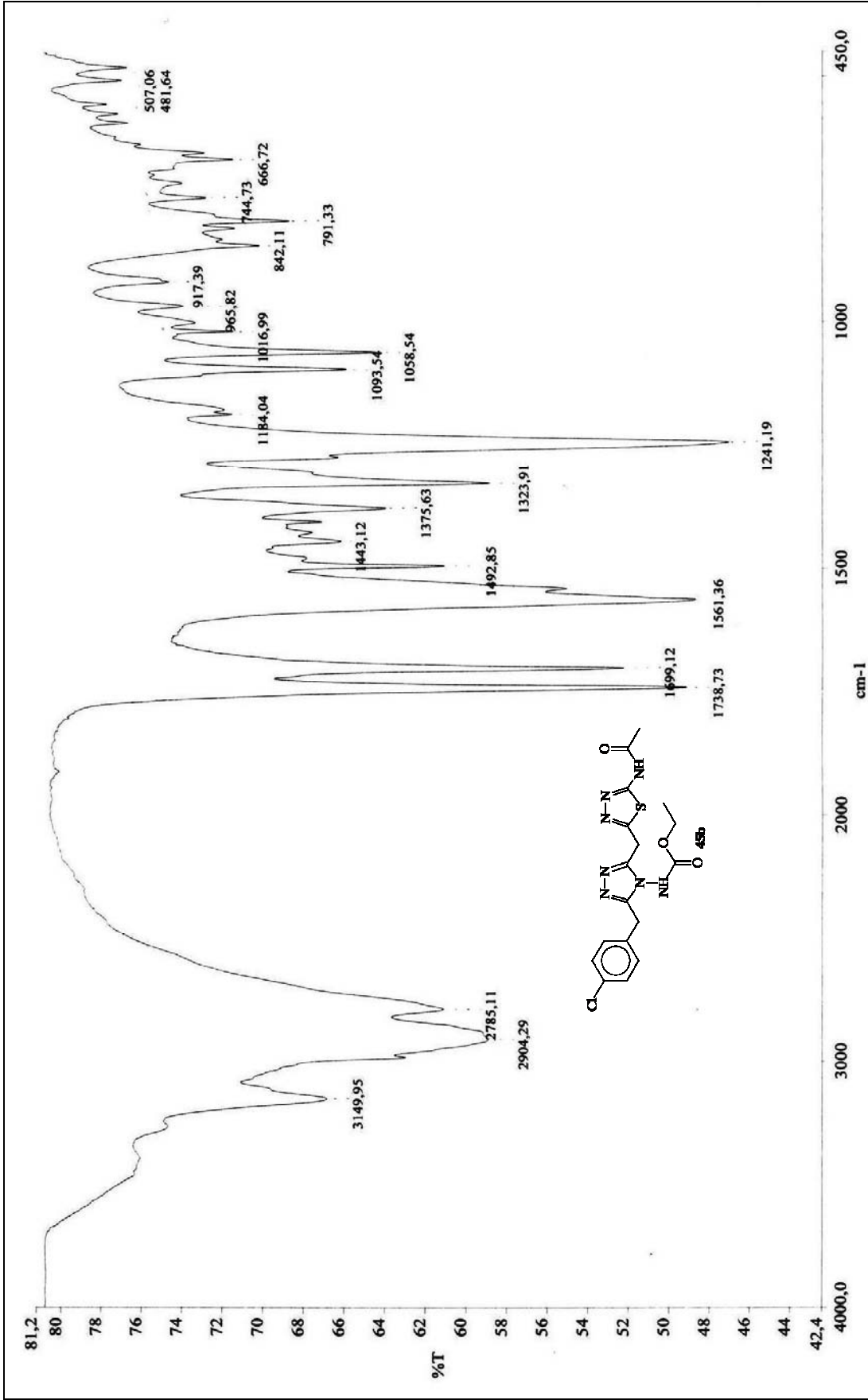
Ek Şekil 33. 43c nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)


 Ek Şekil 34. **43c** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

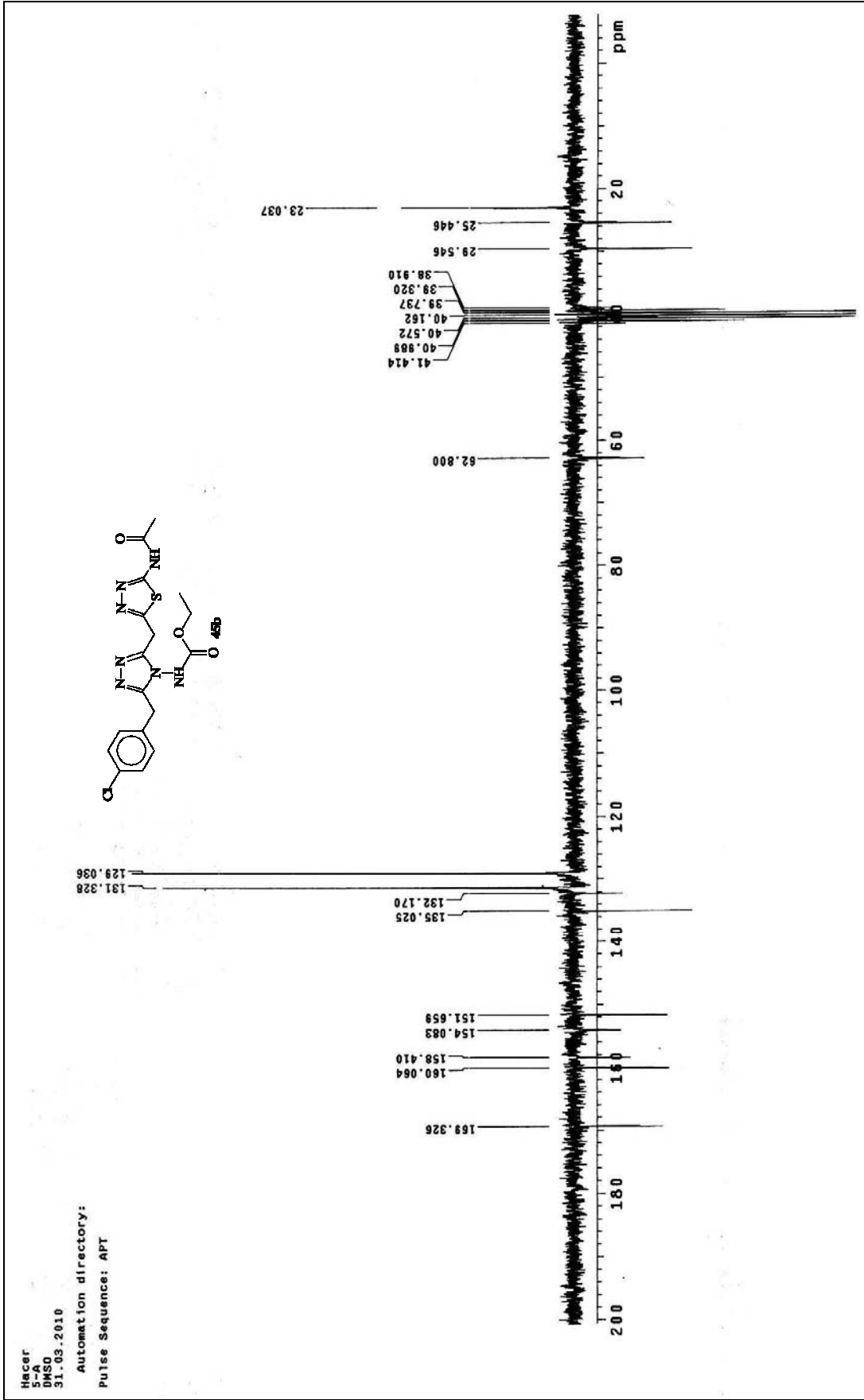


Ek Şekil 35. 43c nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

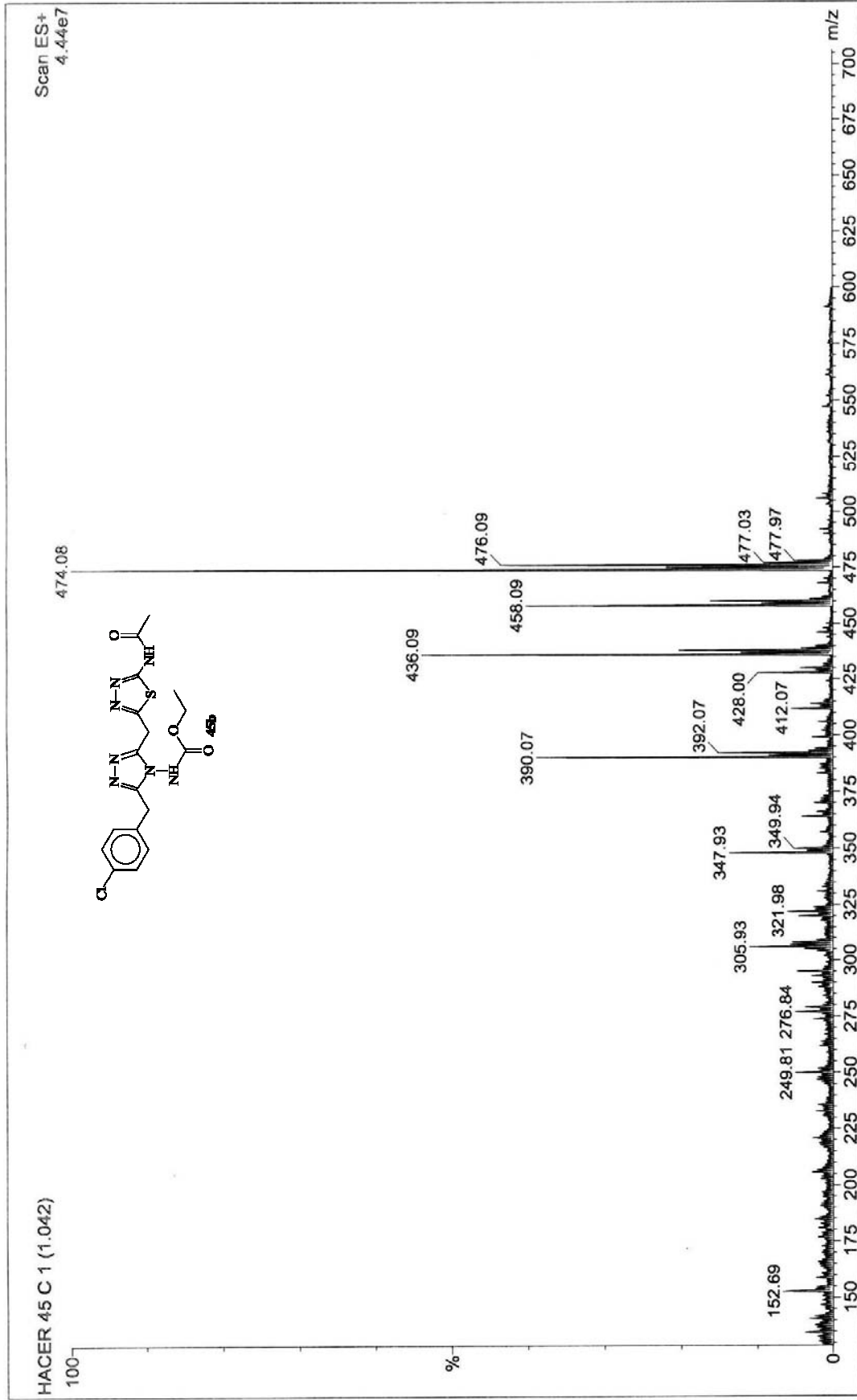
Ek Şekil 36. **45b** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

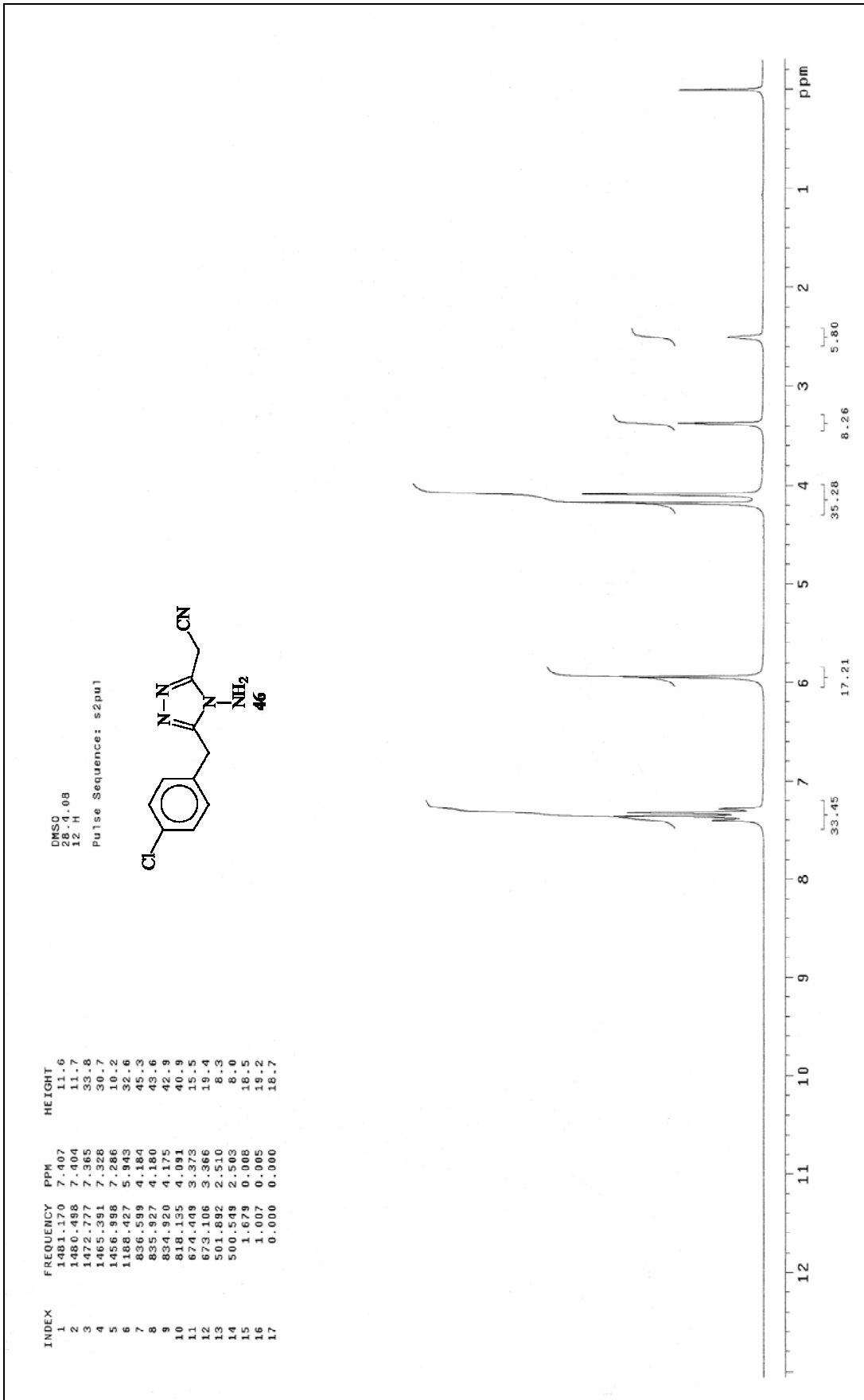


Ek Şekil 37. 45b nolu Bileşiğin IR Spektrumu

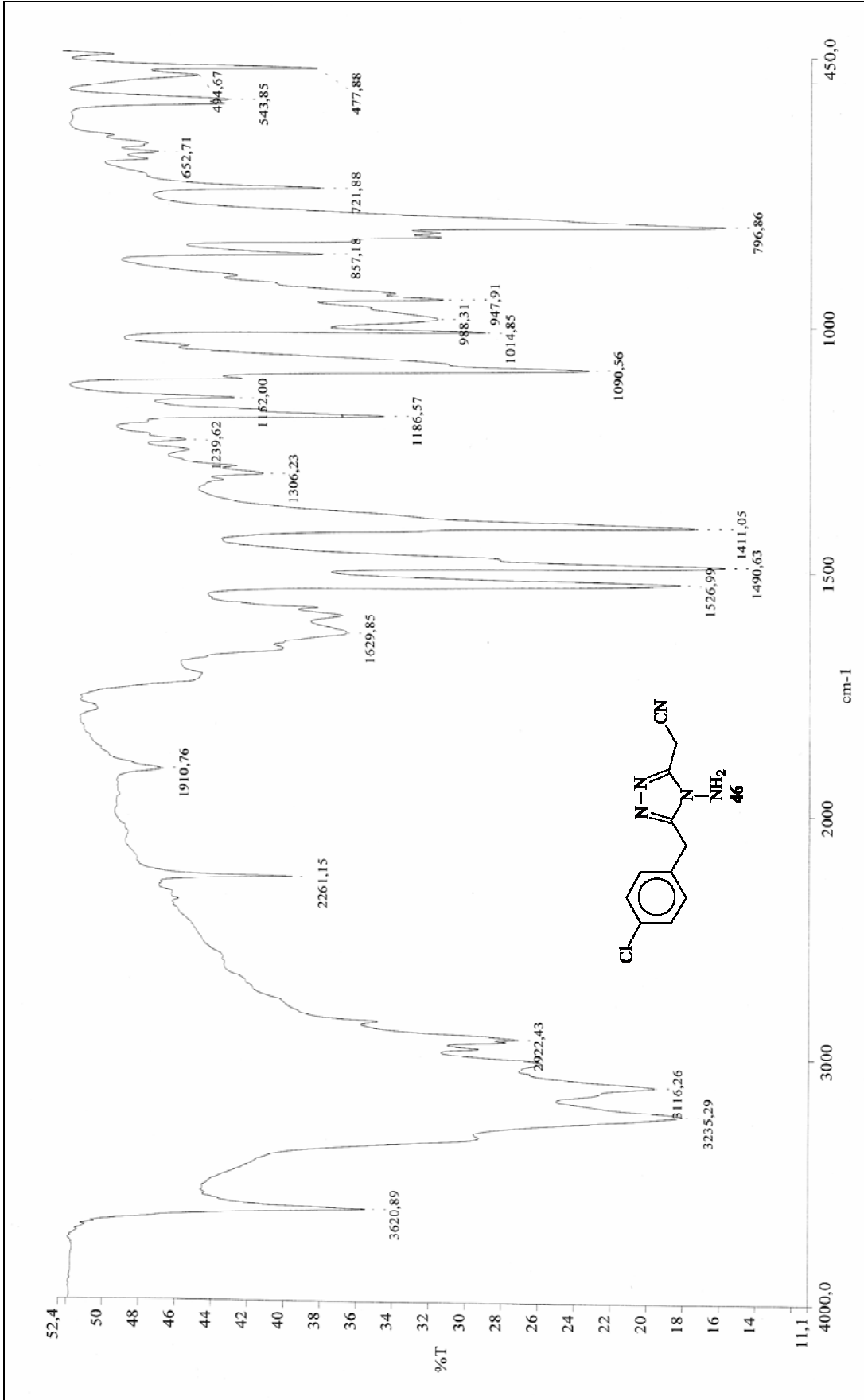


Ek Şekil 38. 45b nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

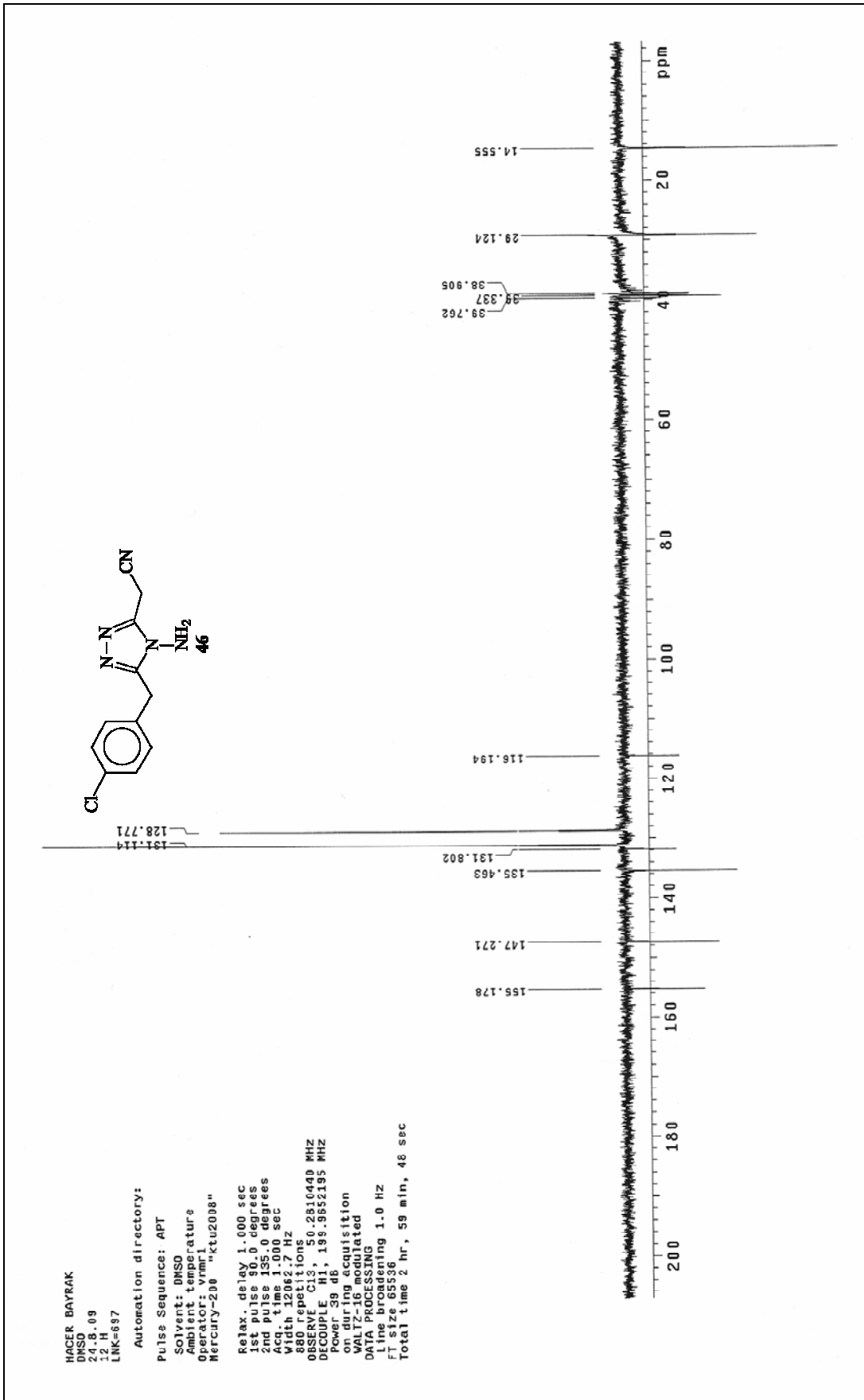
Ek Şekil 39. **45b** nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



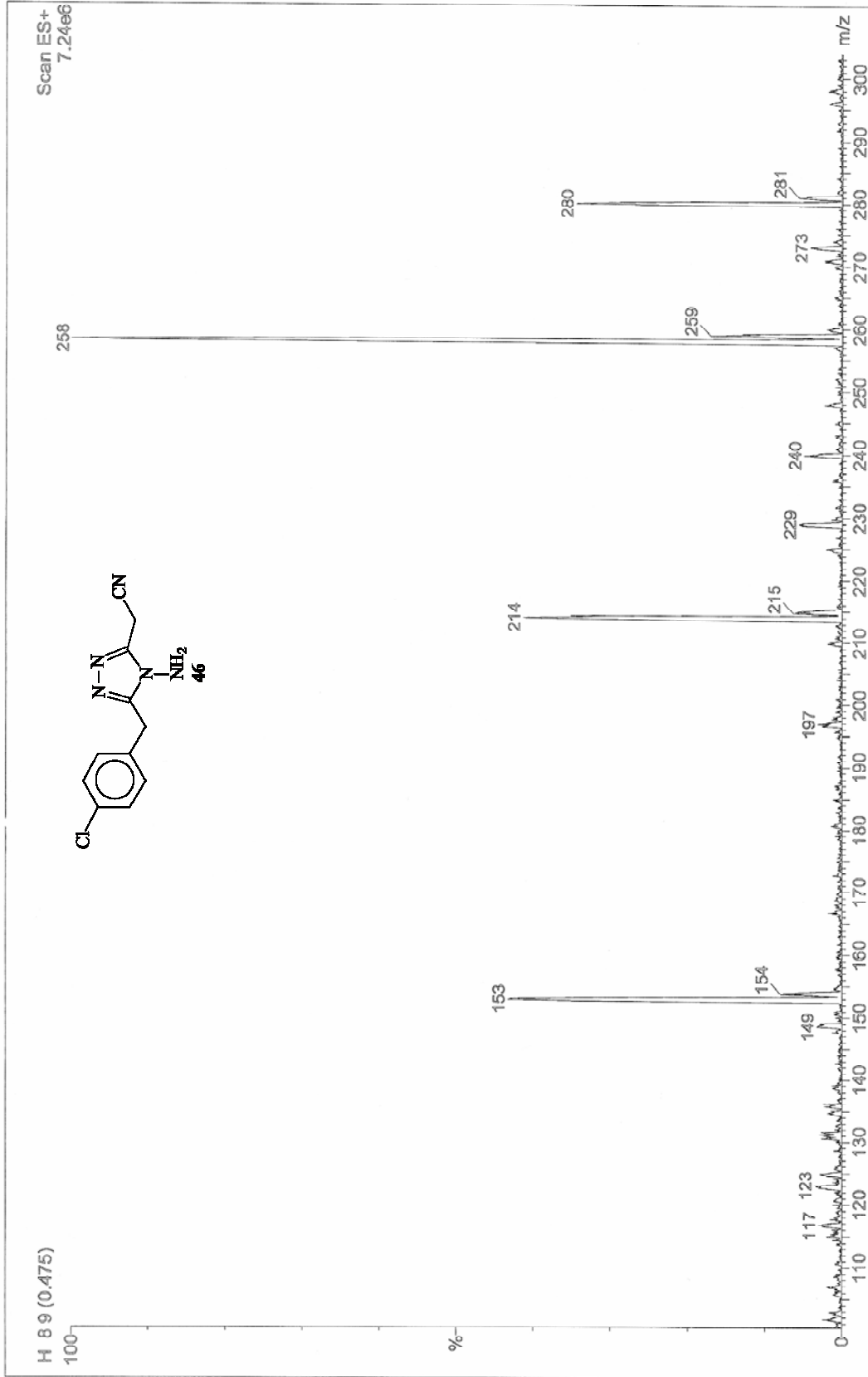
Ek Şekil 40. **46** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



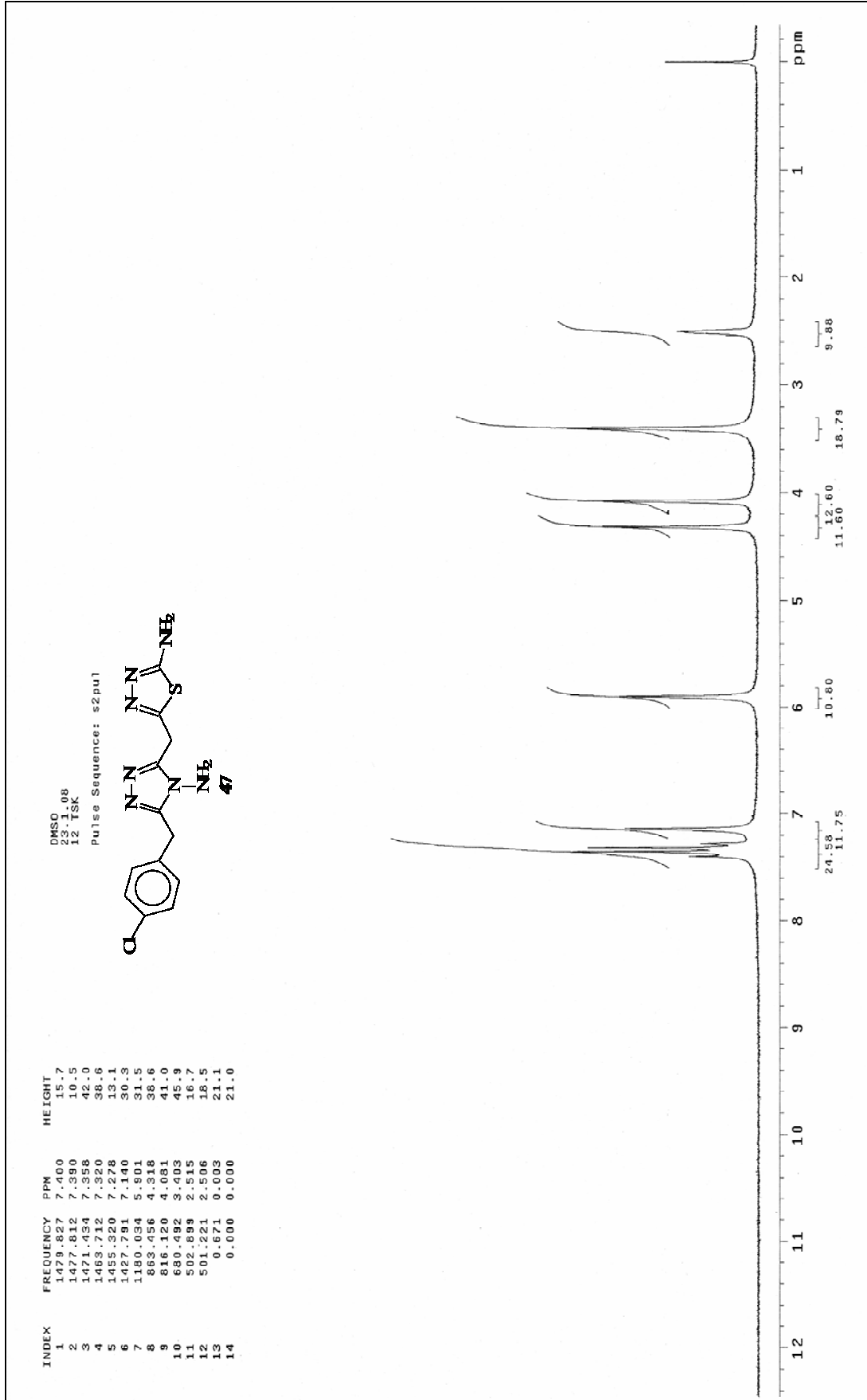
Ek Şekil 41. **46** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



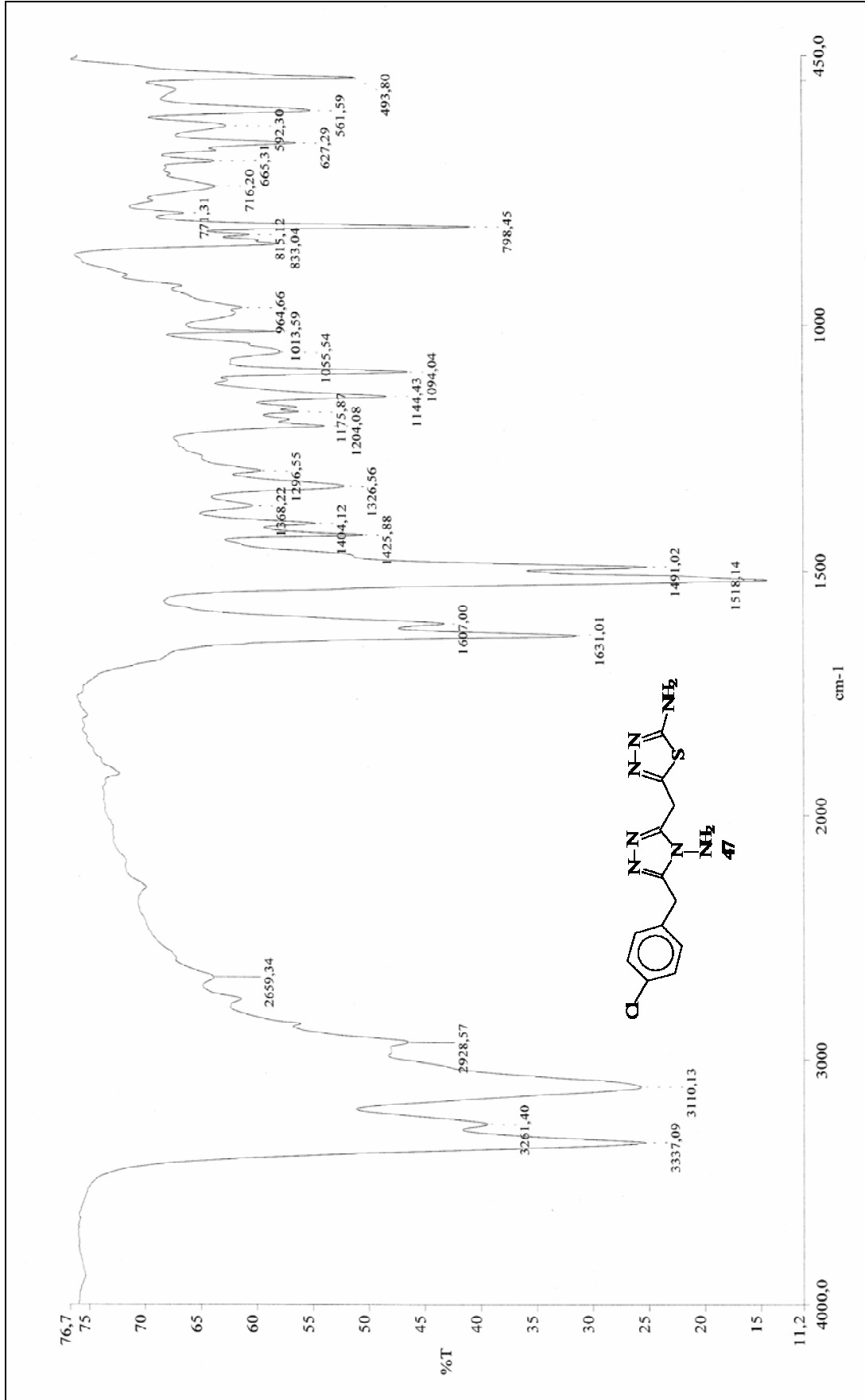
Ek Şekil 42. 46 nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



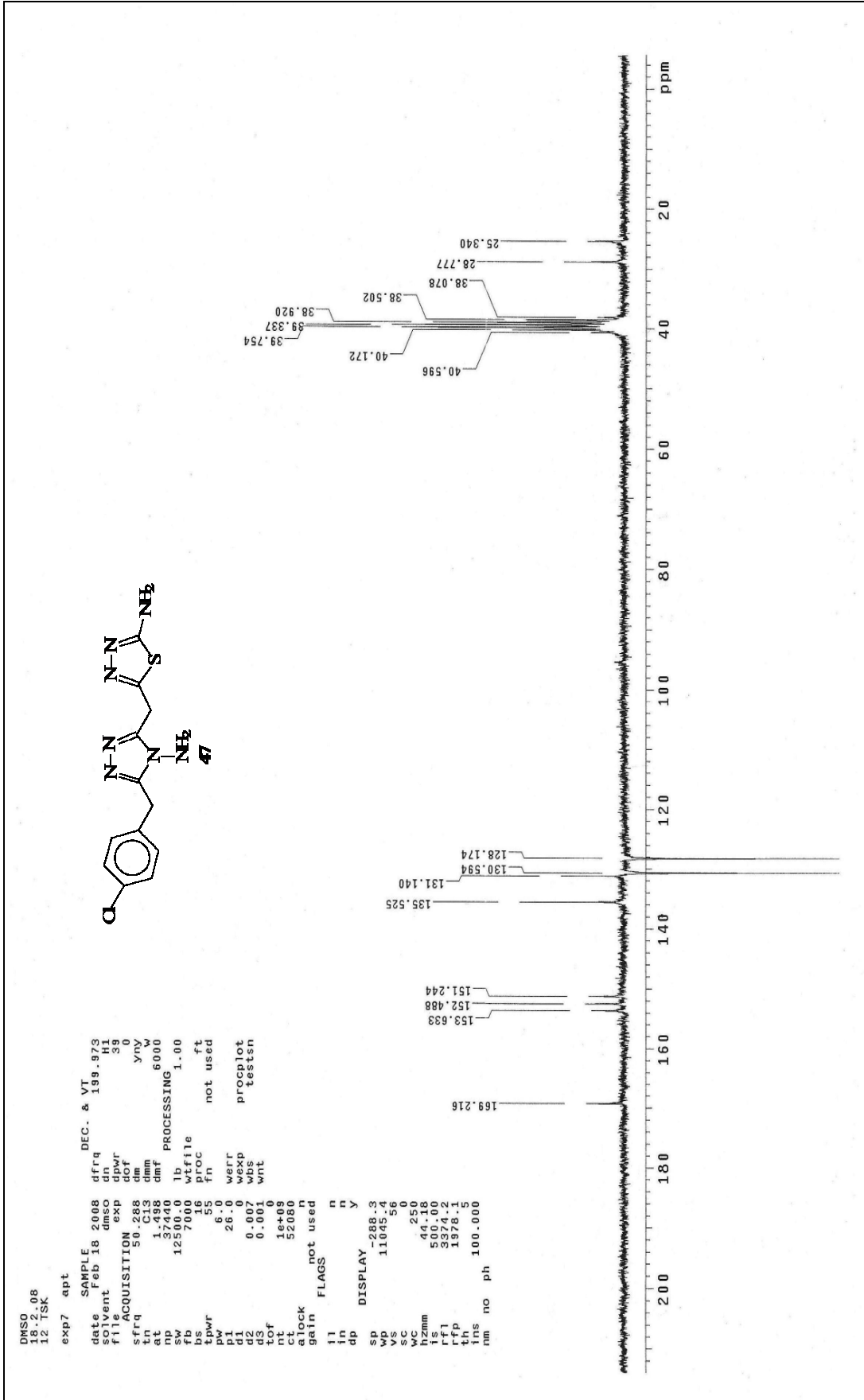
Ek Şekil 43. 46 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

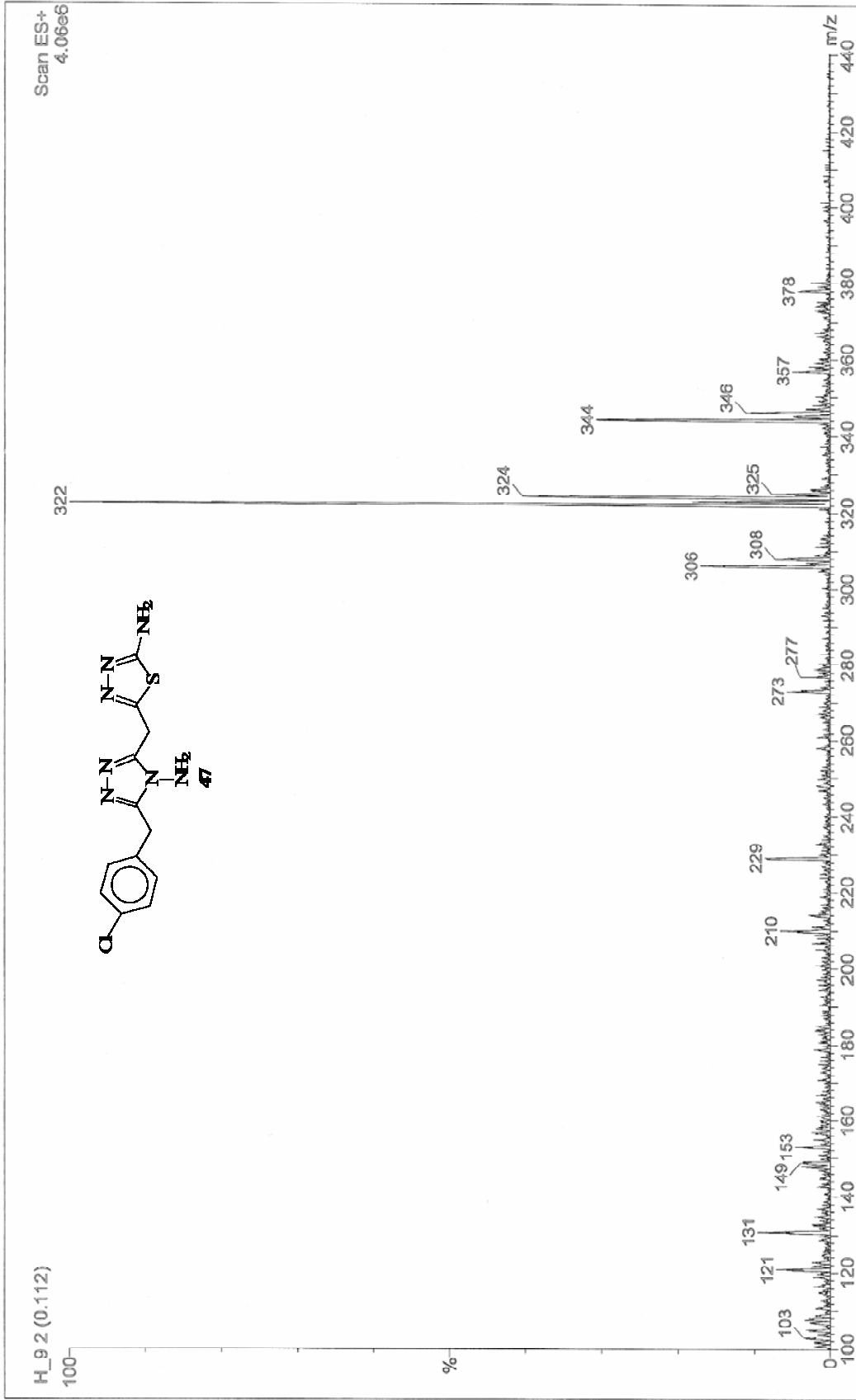


Ek Şekil 44. 47 nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

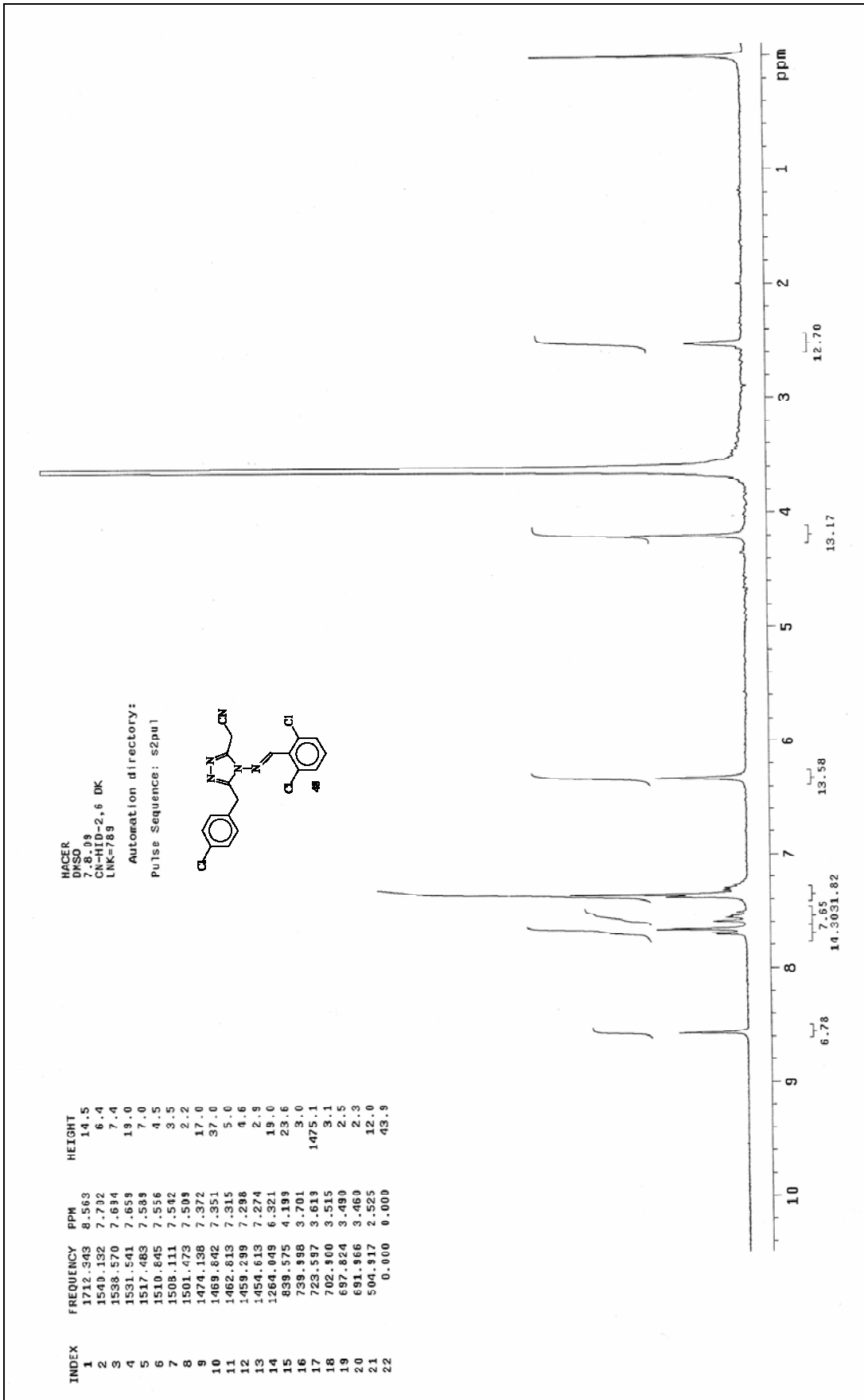


Ek Şekil 45. 47 nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

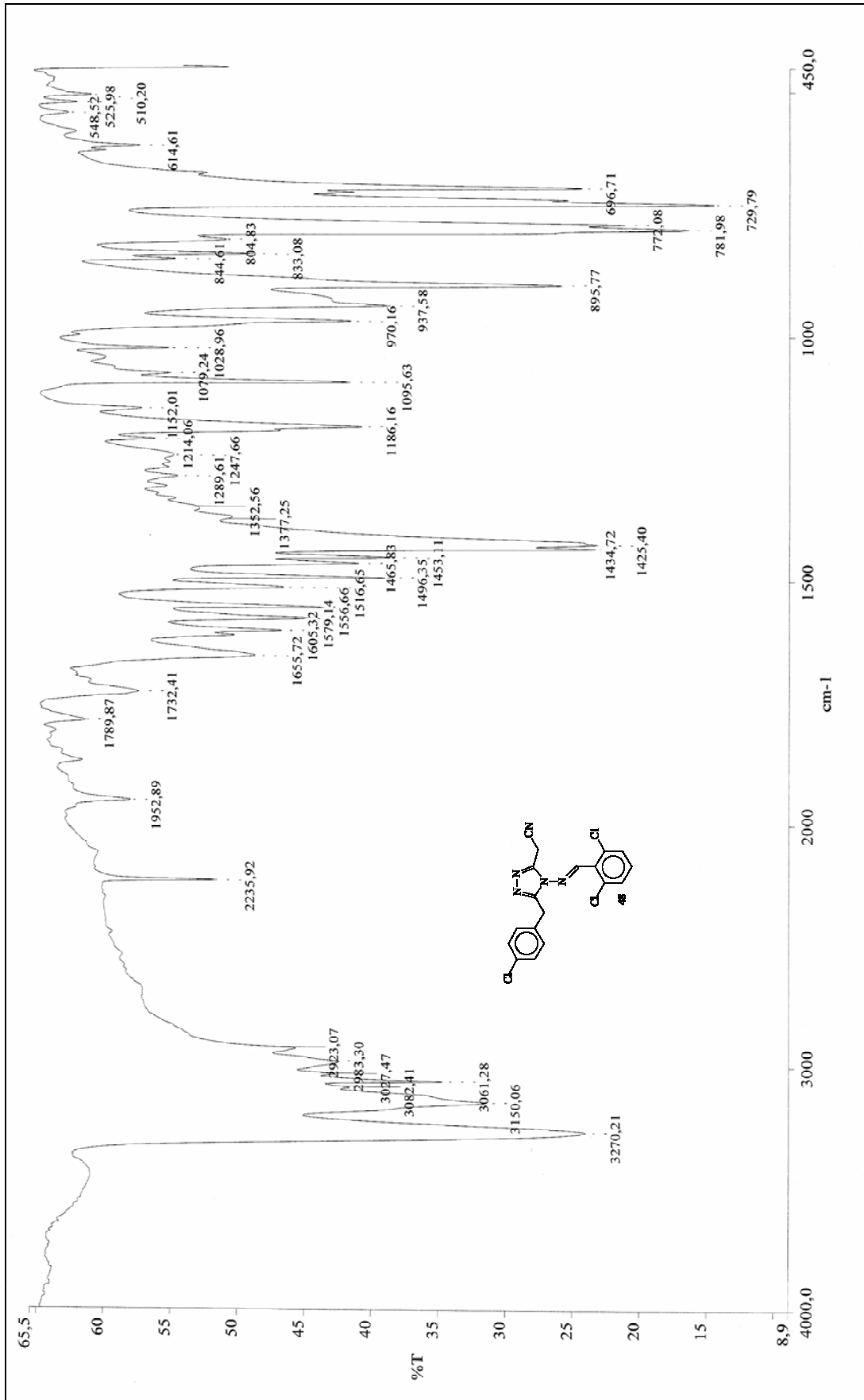

 Ek Şekil 46. **47** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



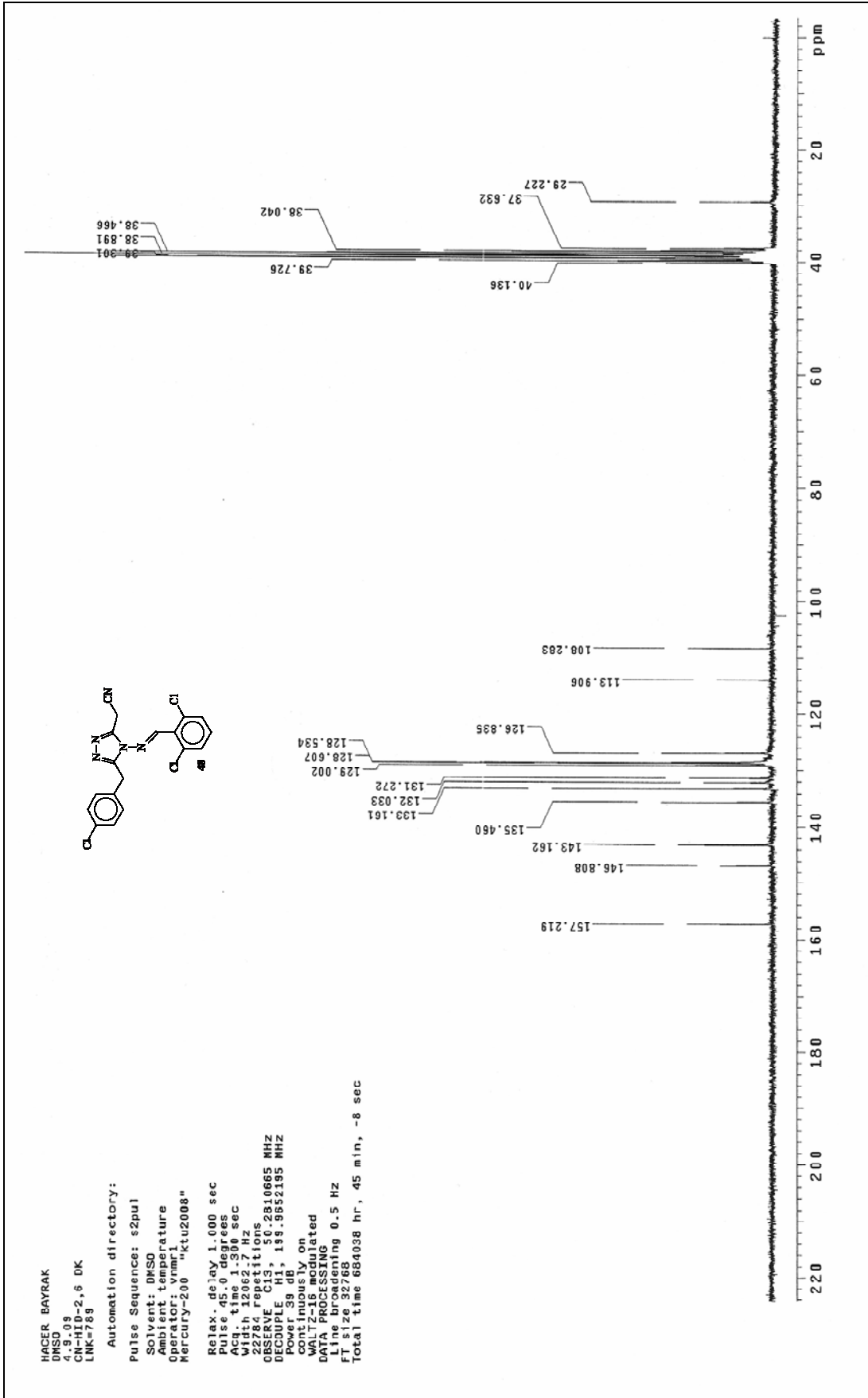
Ek Şekil 47. 47 nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



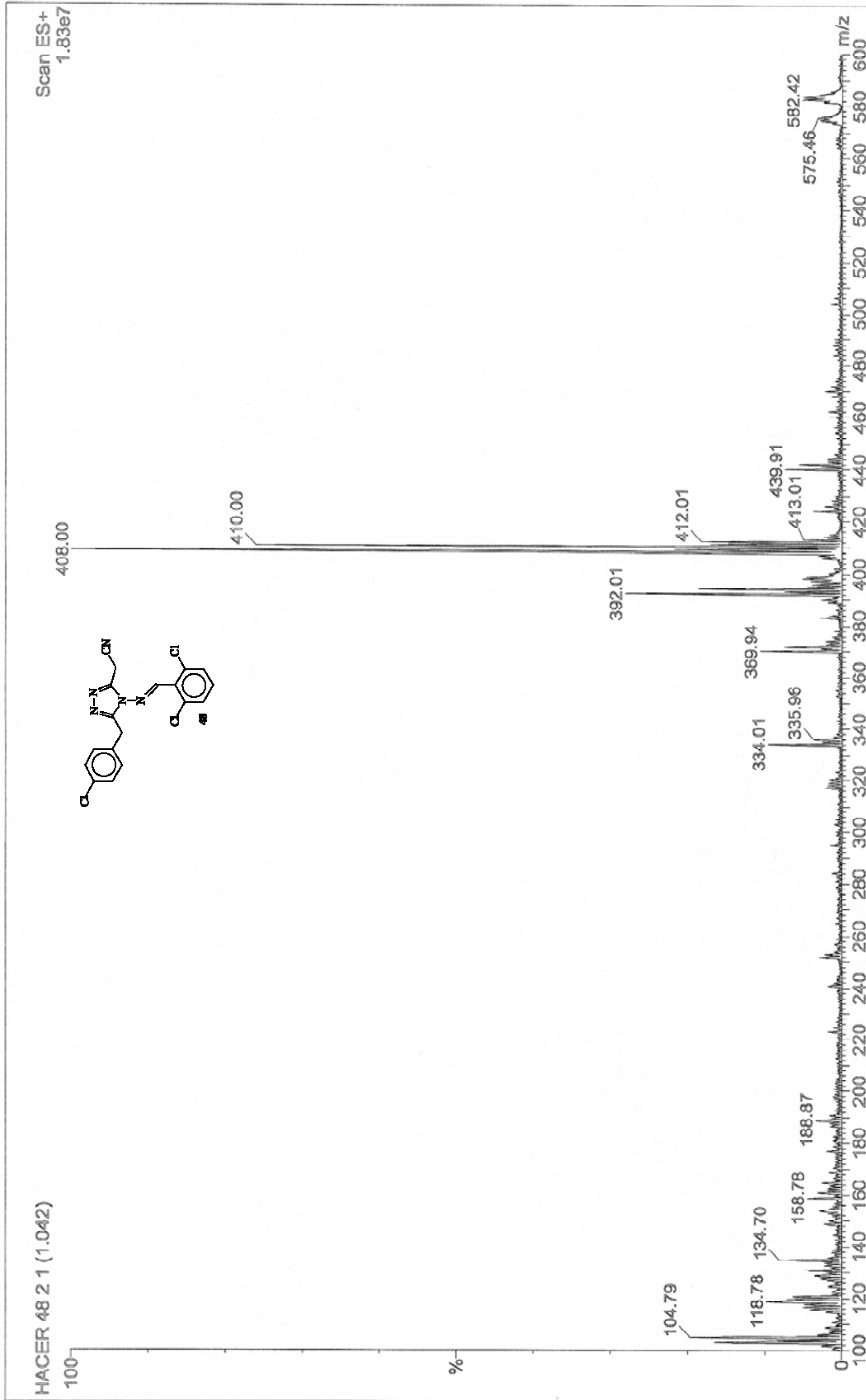
Ek Şekil 48. **48** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



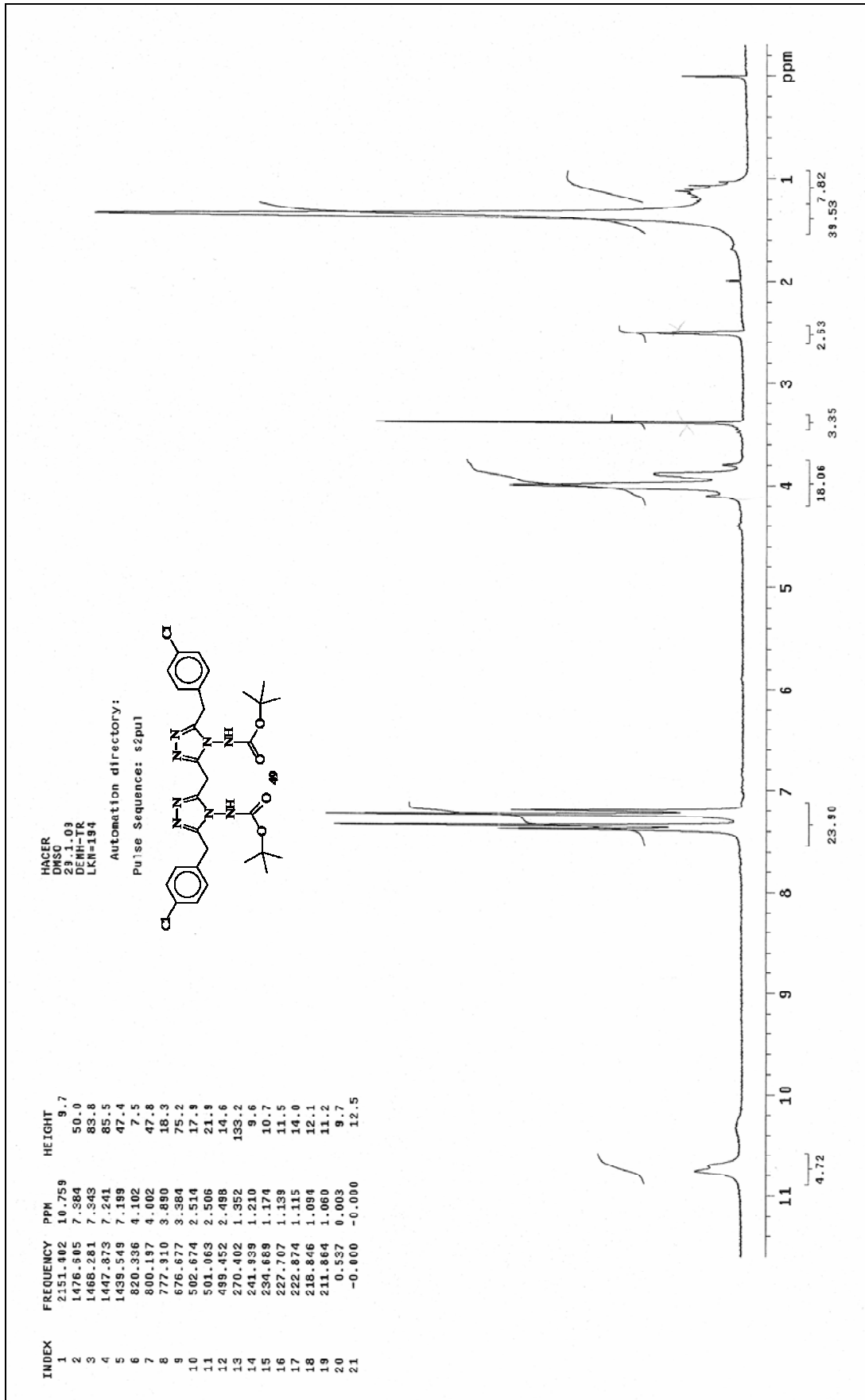
Ek Şekil 49. **48** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



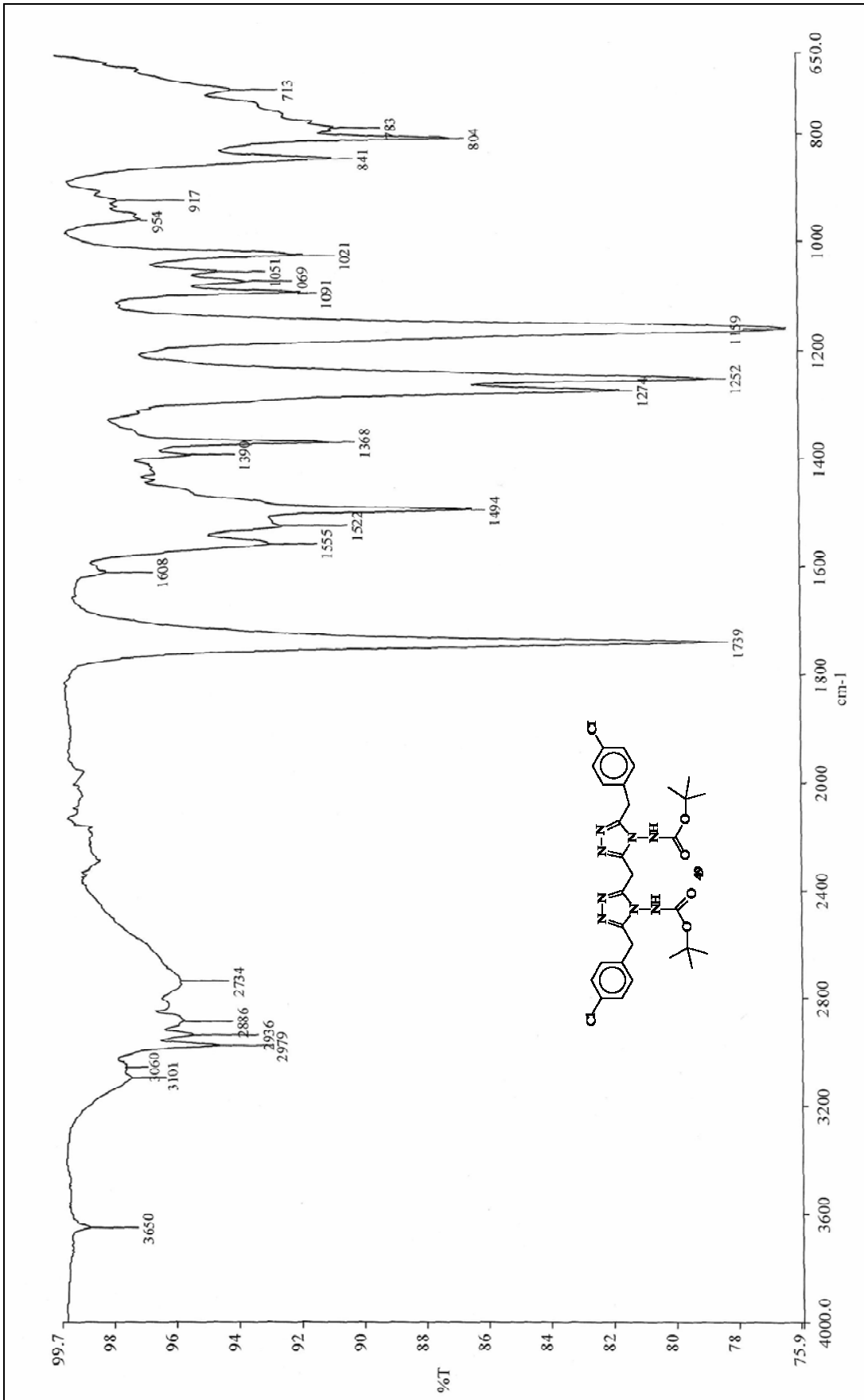
Ek Şekil 50. 48 nolu Bileşğin ^{13}C NMR Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



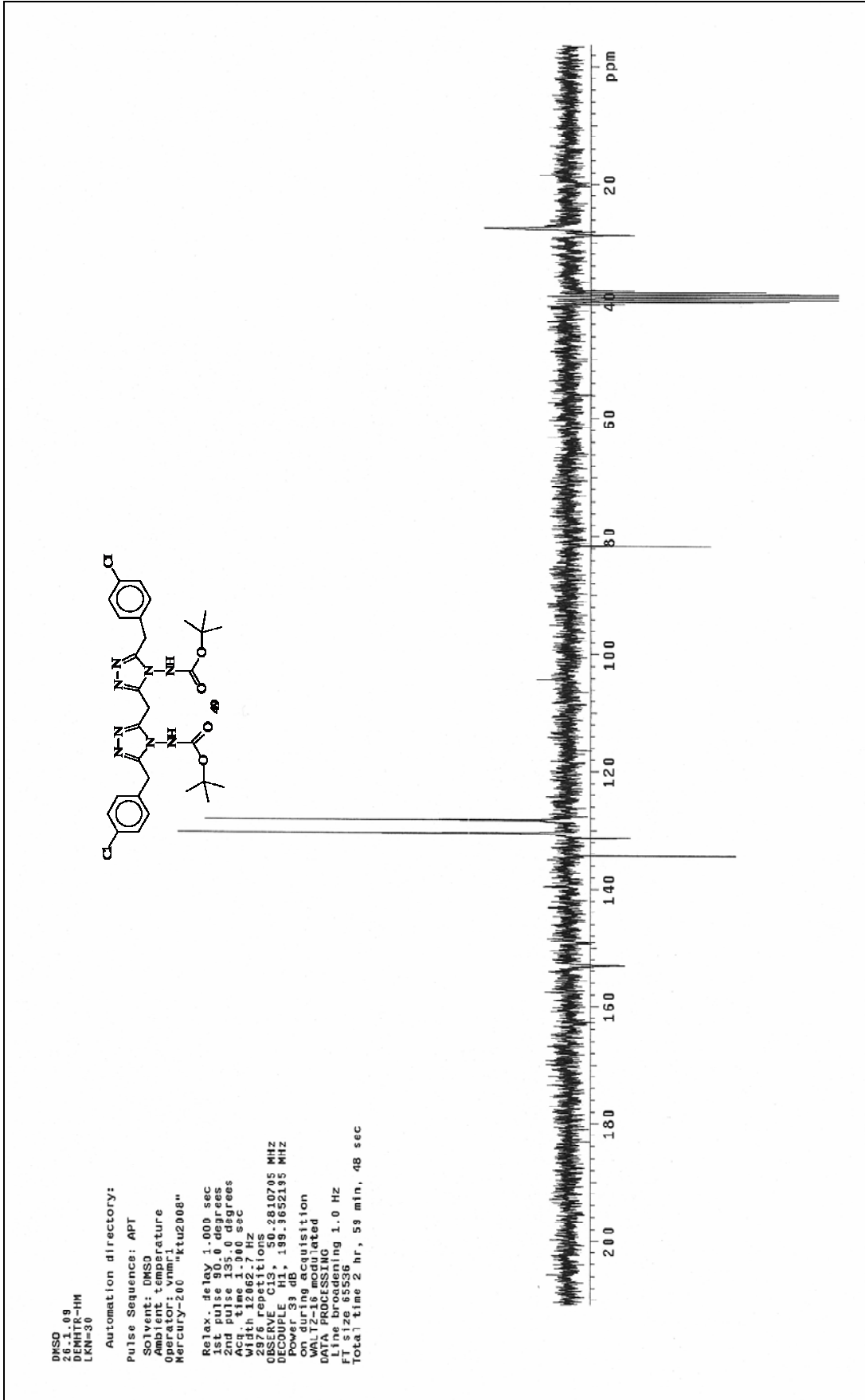
Ek Şekil 51. 48 nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

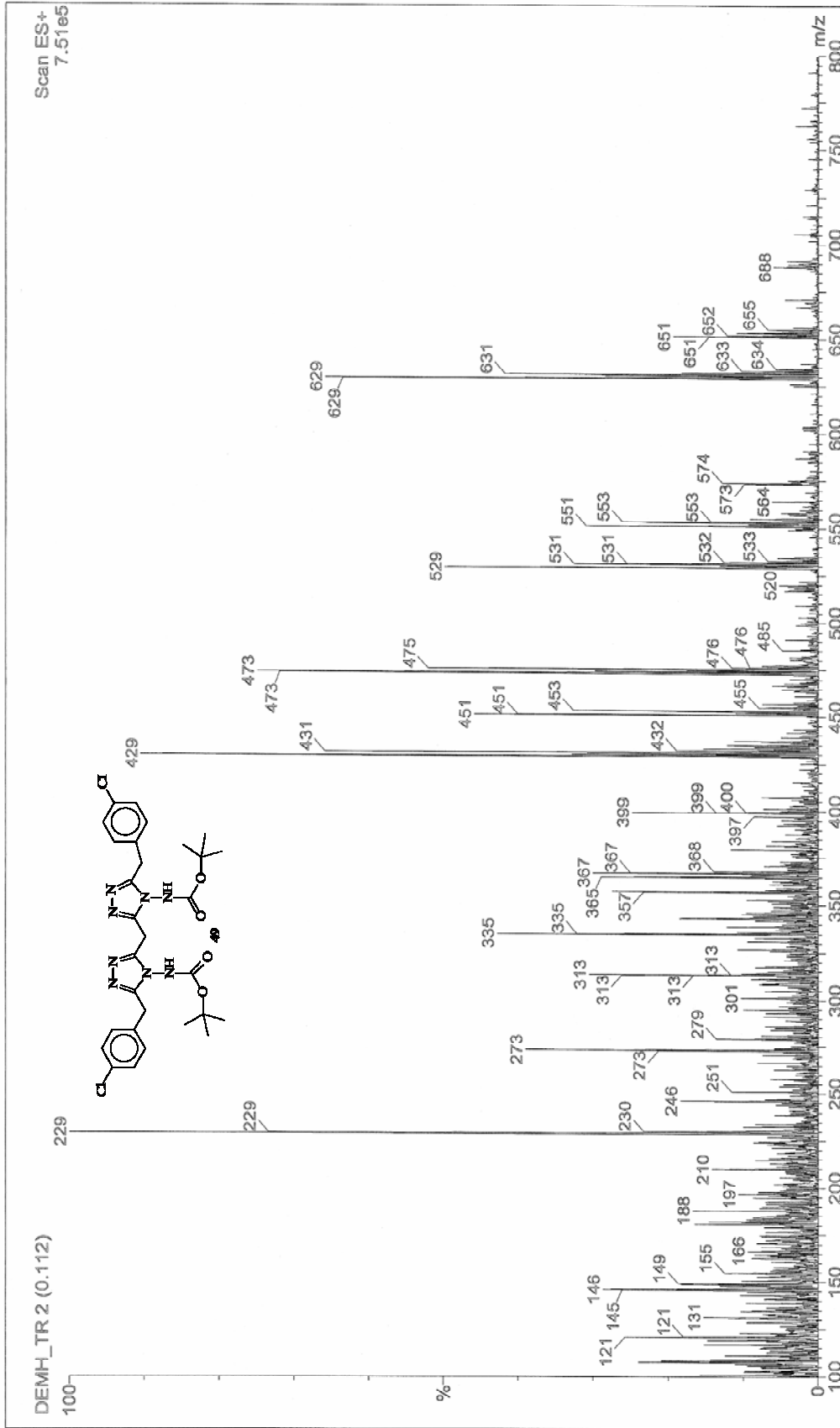


Ek Şekil 52. **49** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

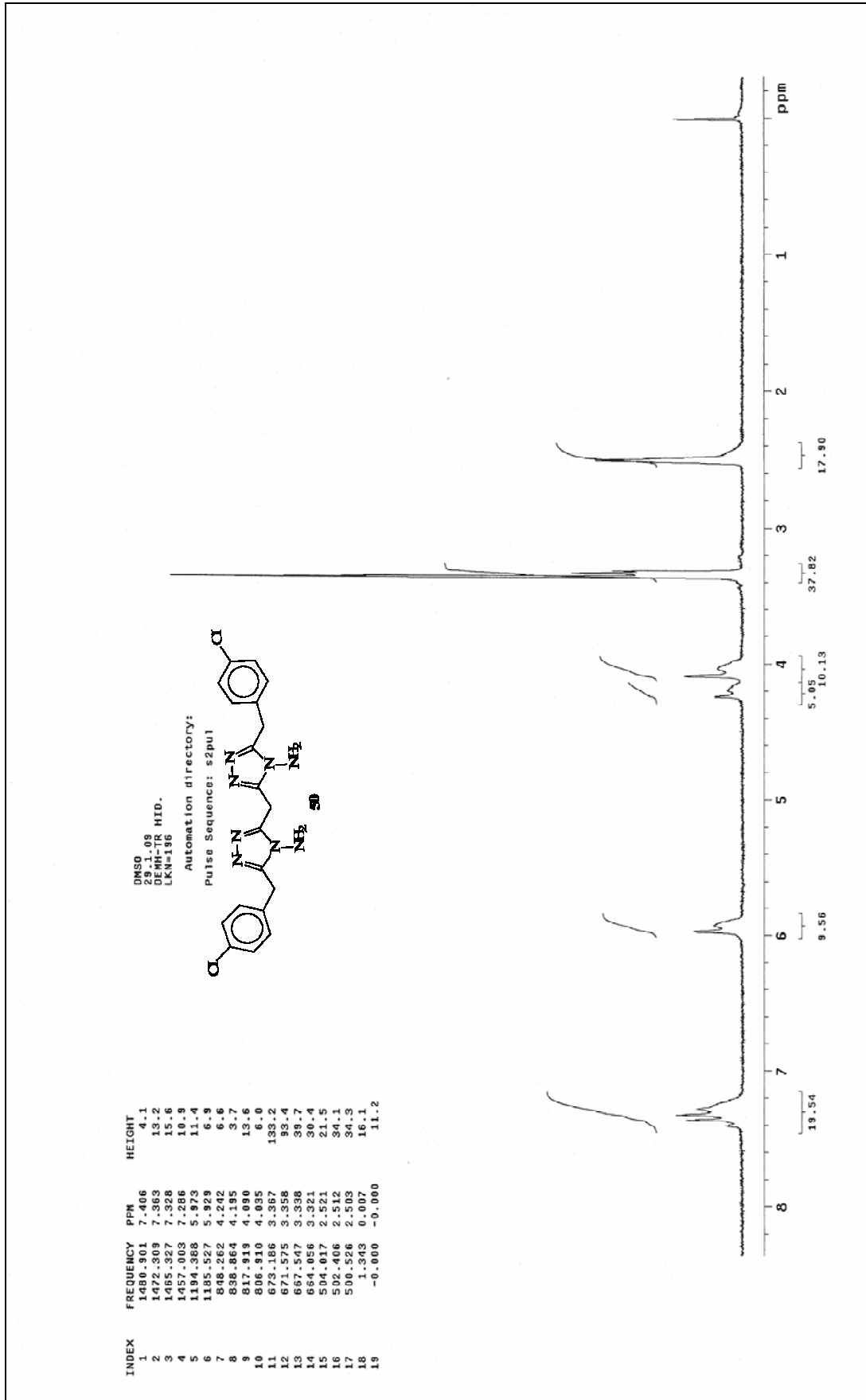


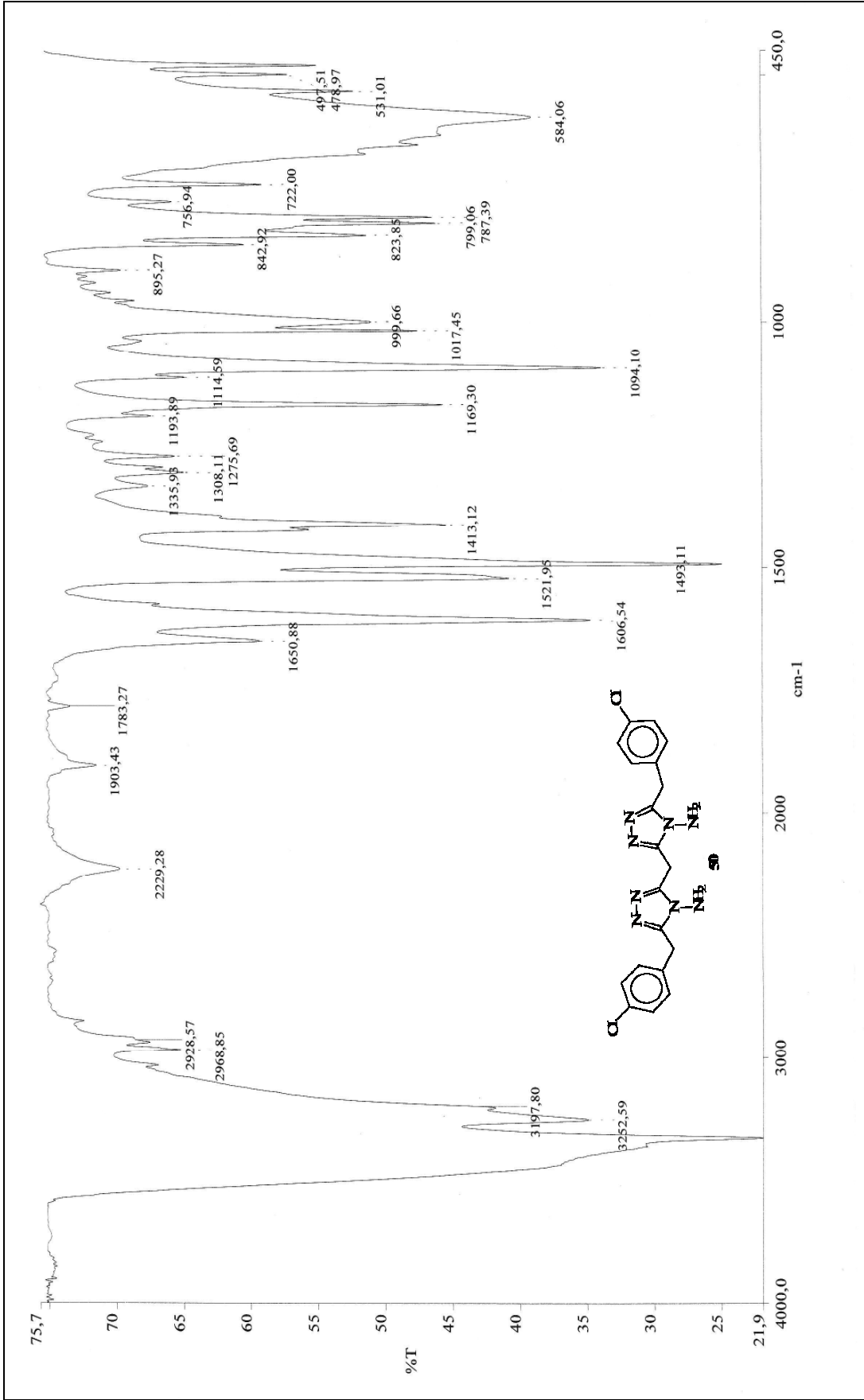
Ek Şekil 53. 49 nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})


 Ek Şekil 54. 49 nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

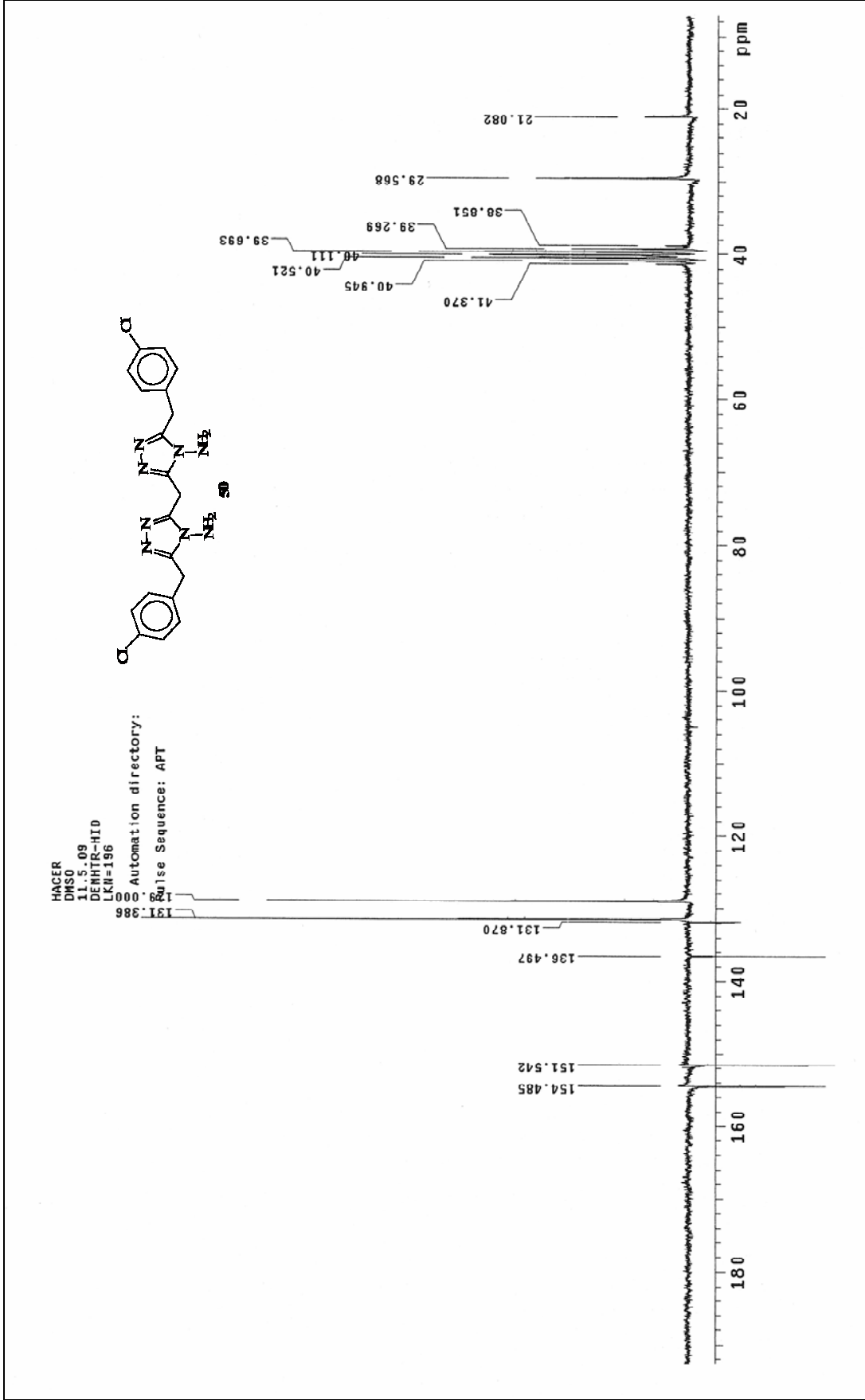


Ek Şekil 55. 49 nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

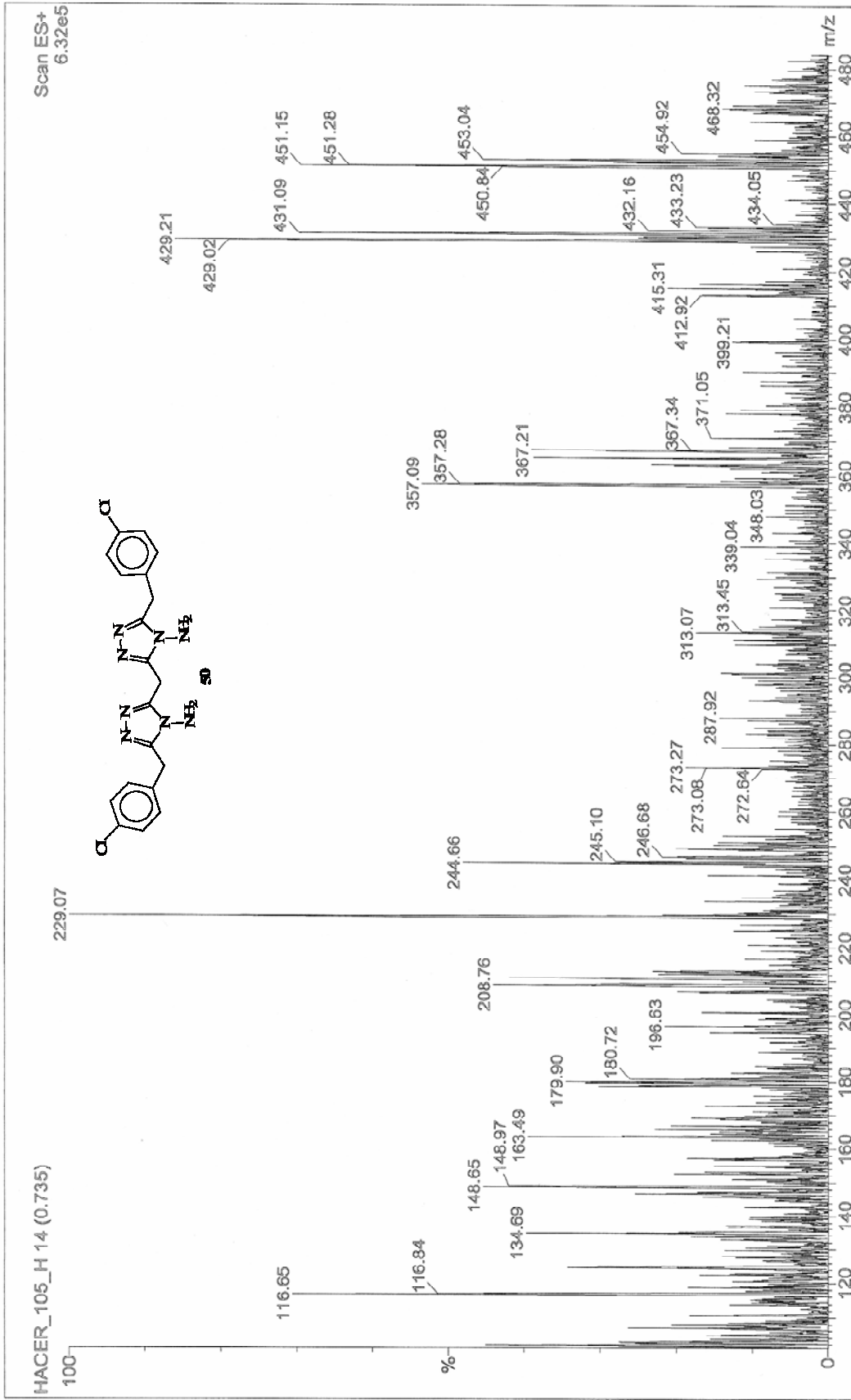

 Ek Şekil 56. **50** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



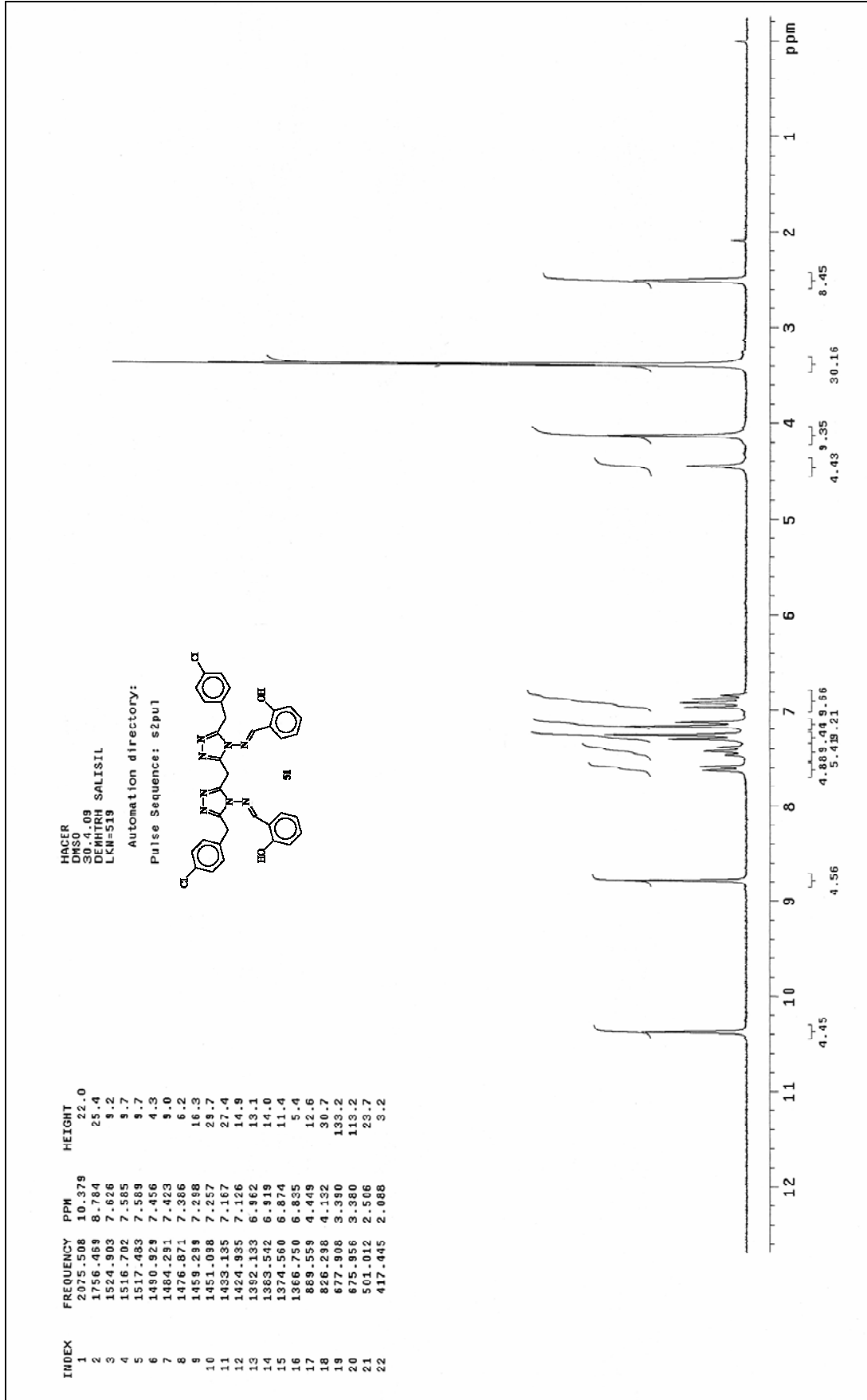
Ek Şekil 57. **50** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

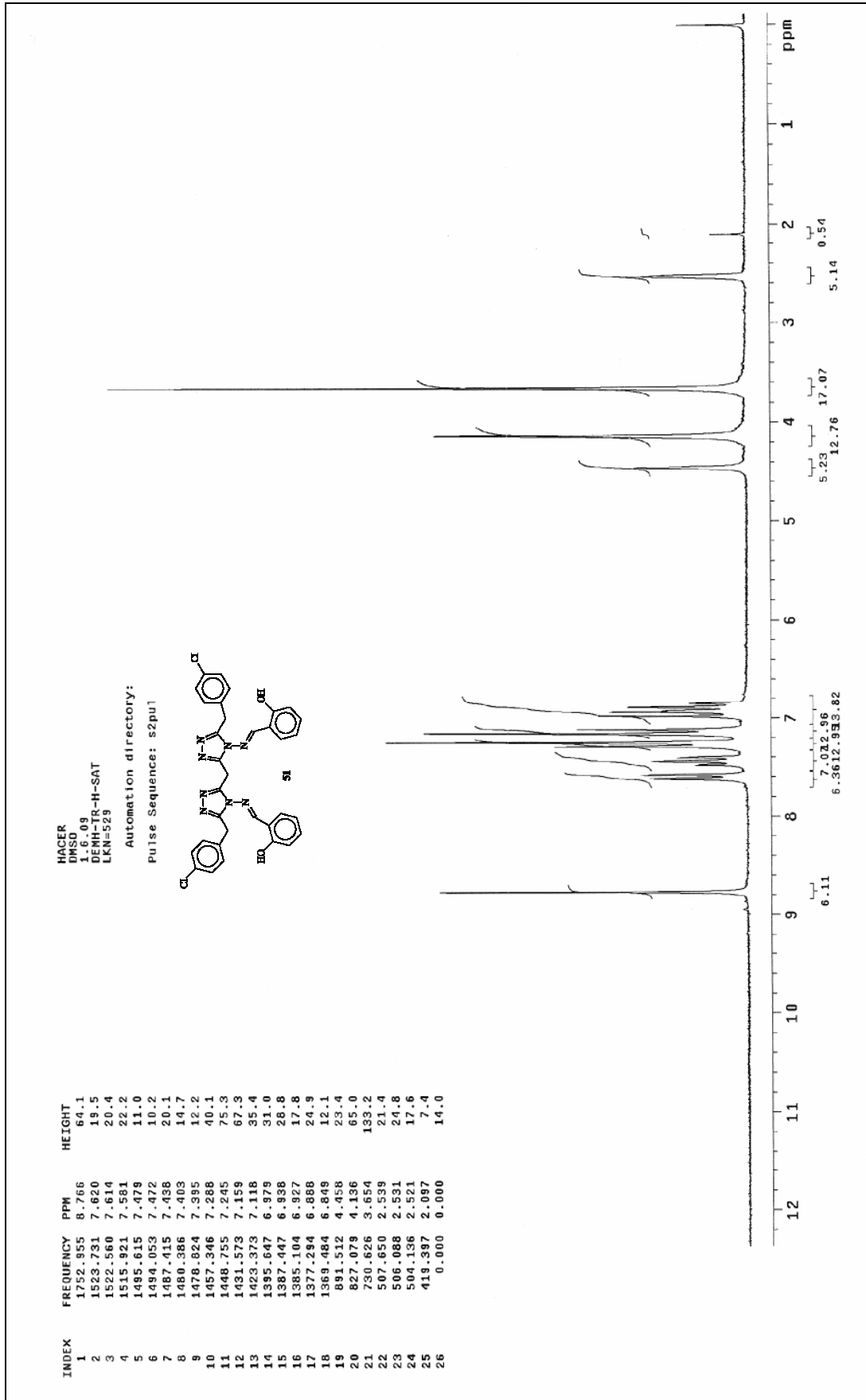


Ek Şekil 58. **50** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

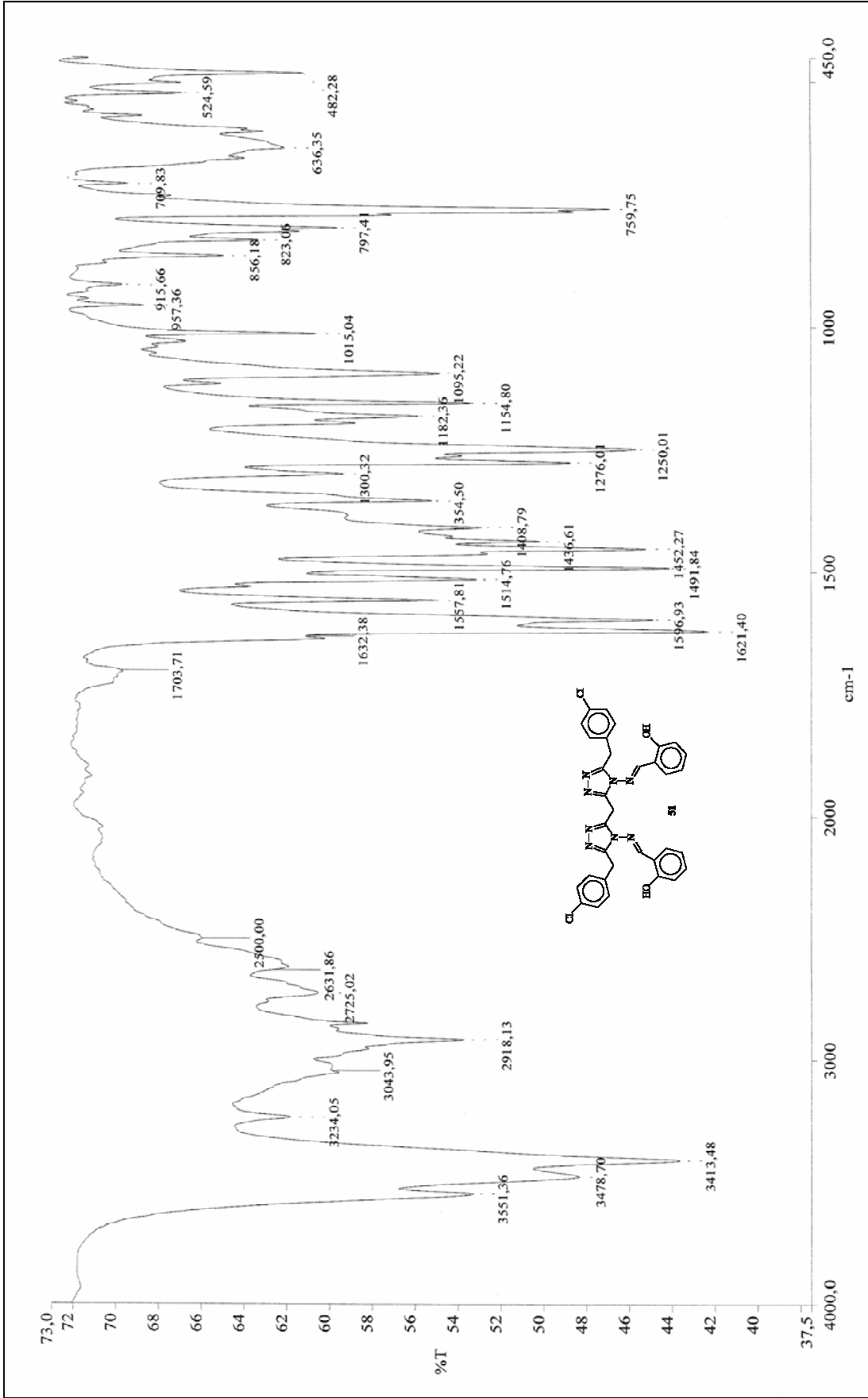


Ek Şekil 59. 50 nolu Bileşimin Kütle Spektrumu

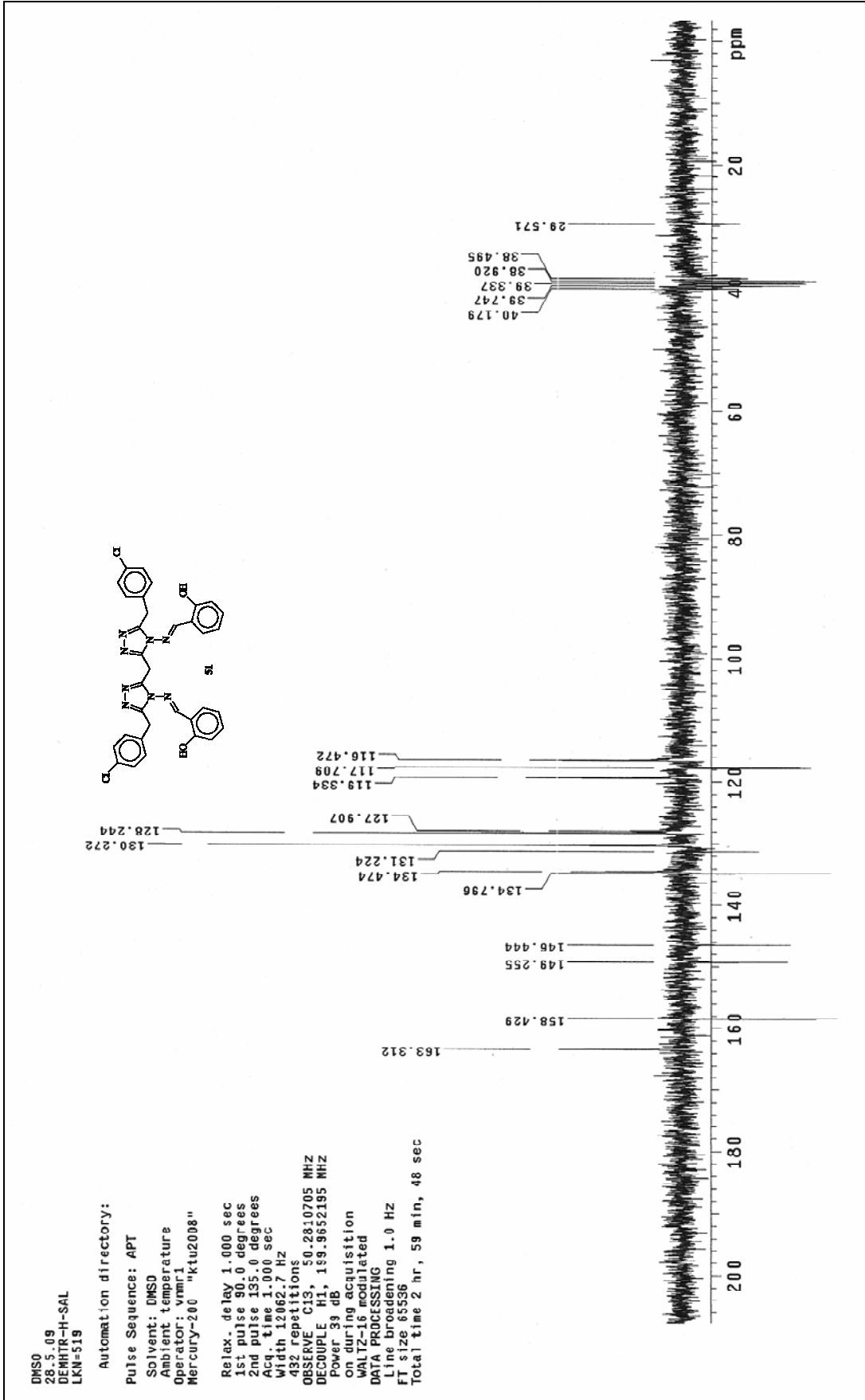

 Ek Şekil 60. **51** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

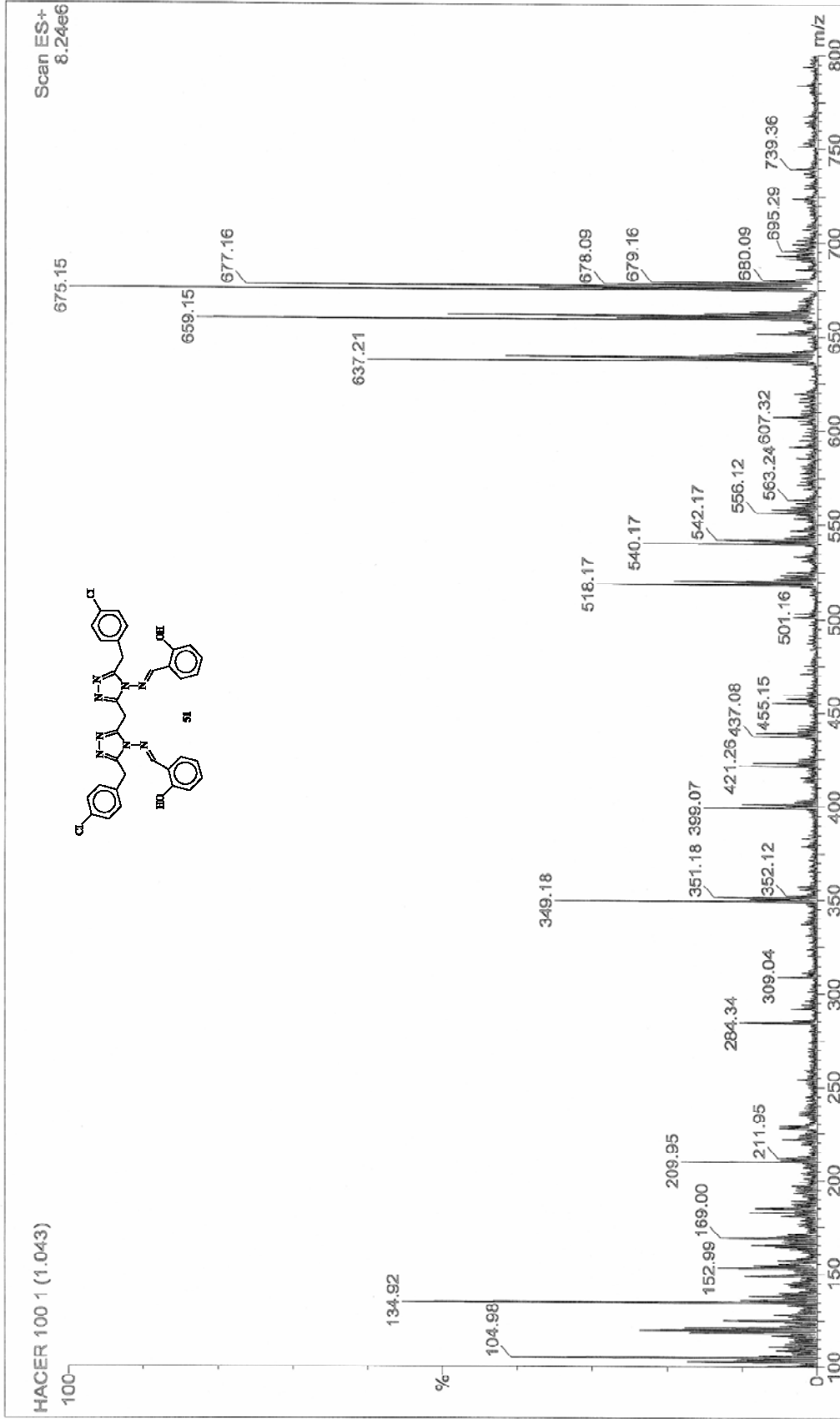


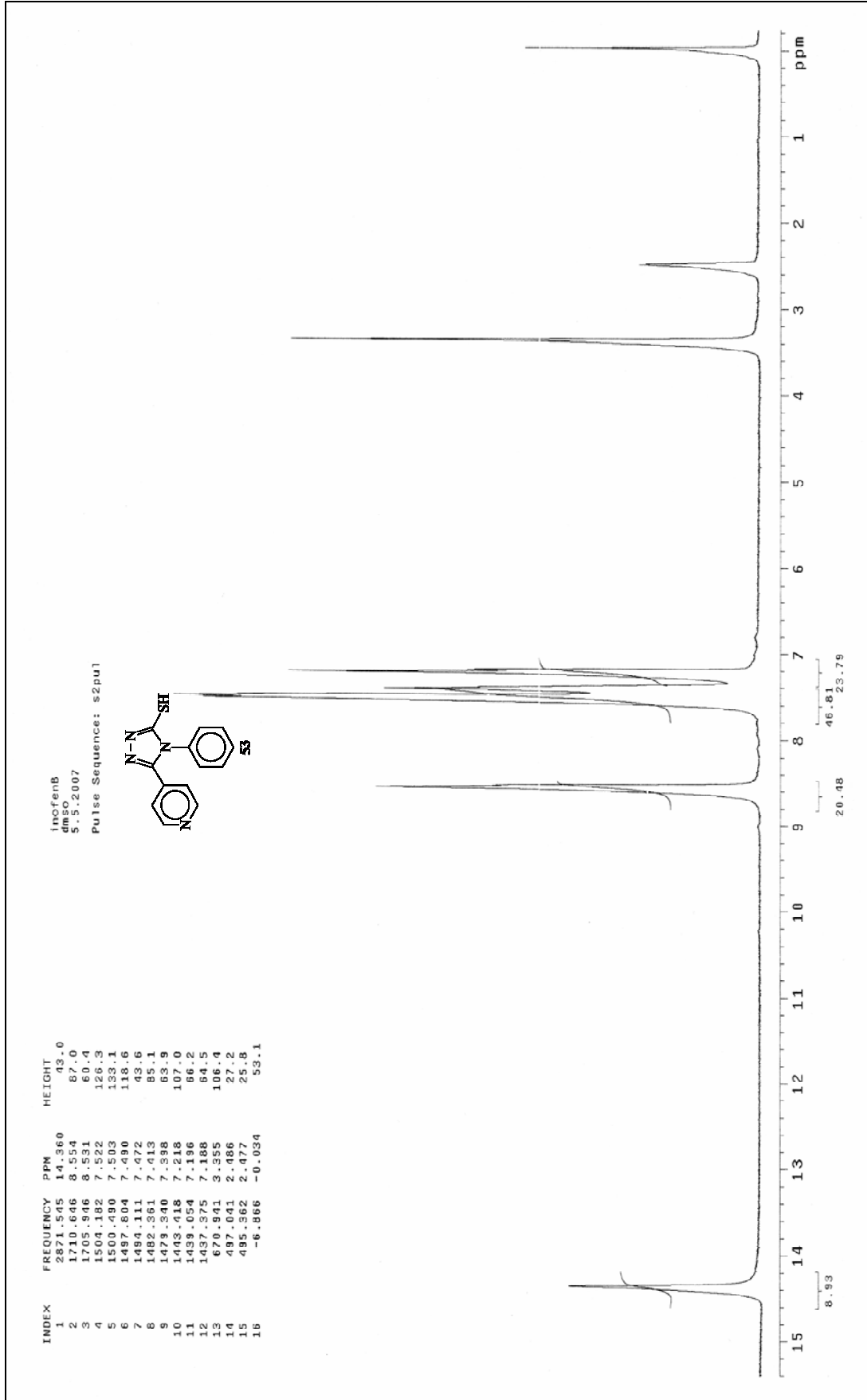
Ek Şekil 61. **51** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



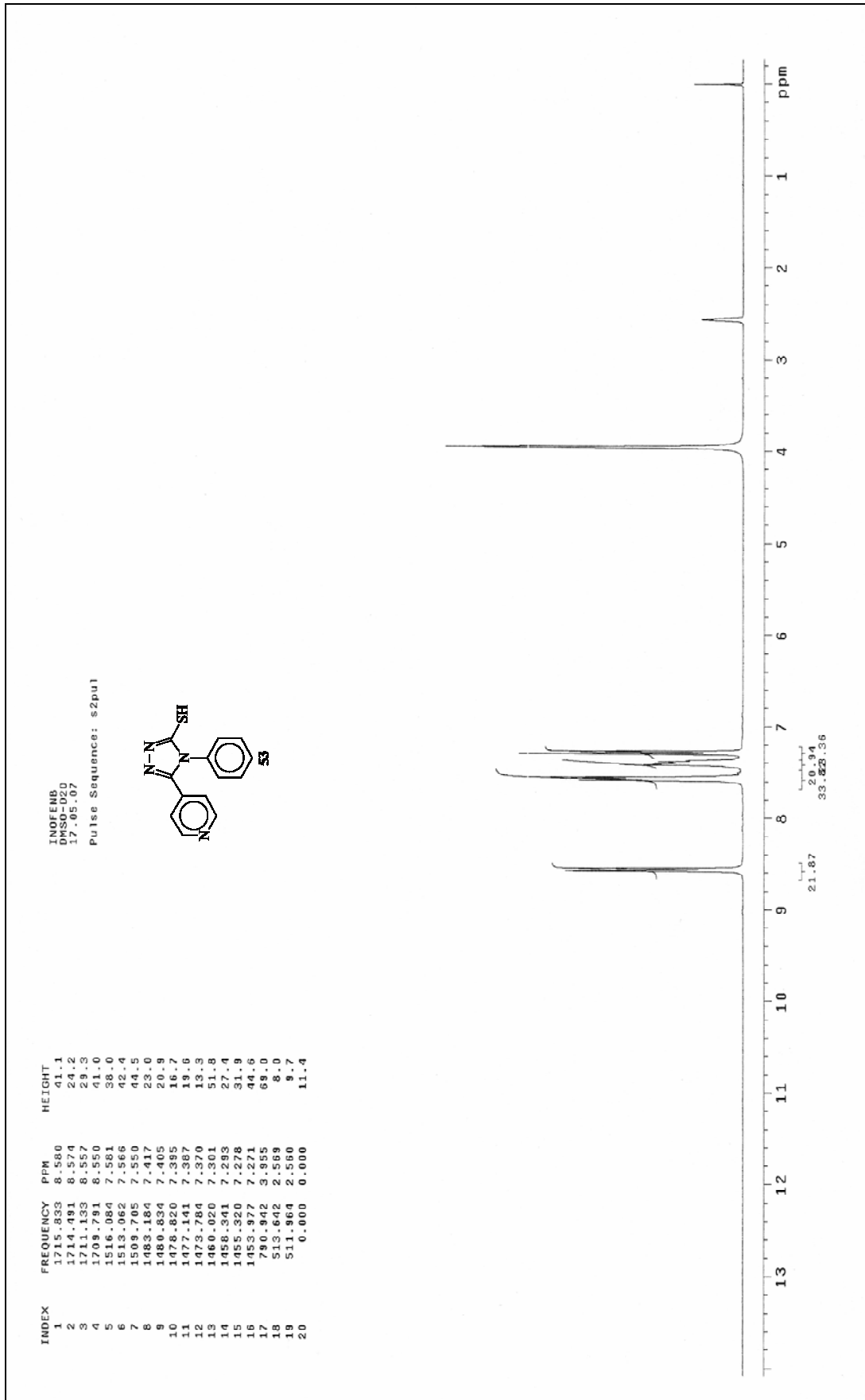
Ek Şekil 62. **51** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

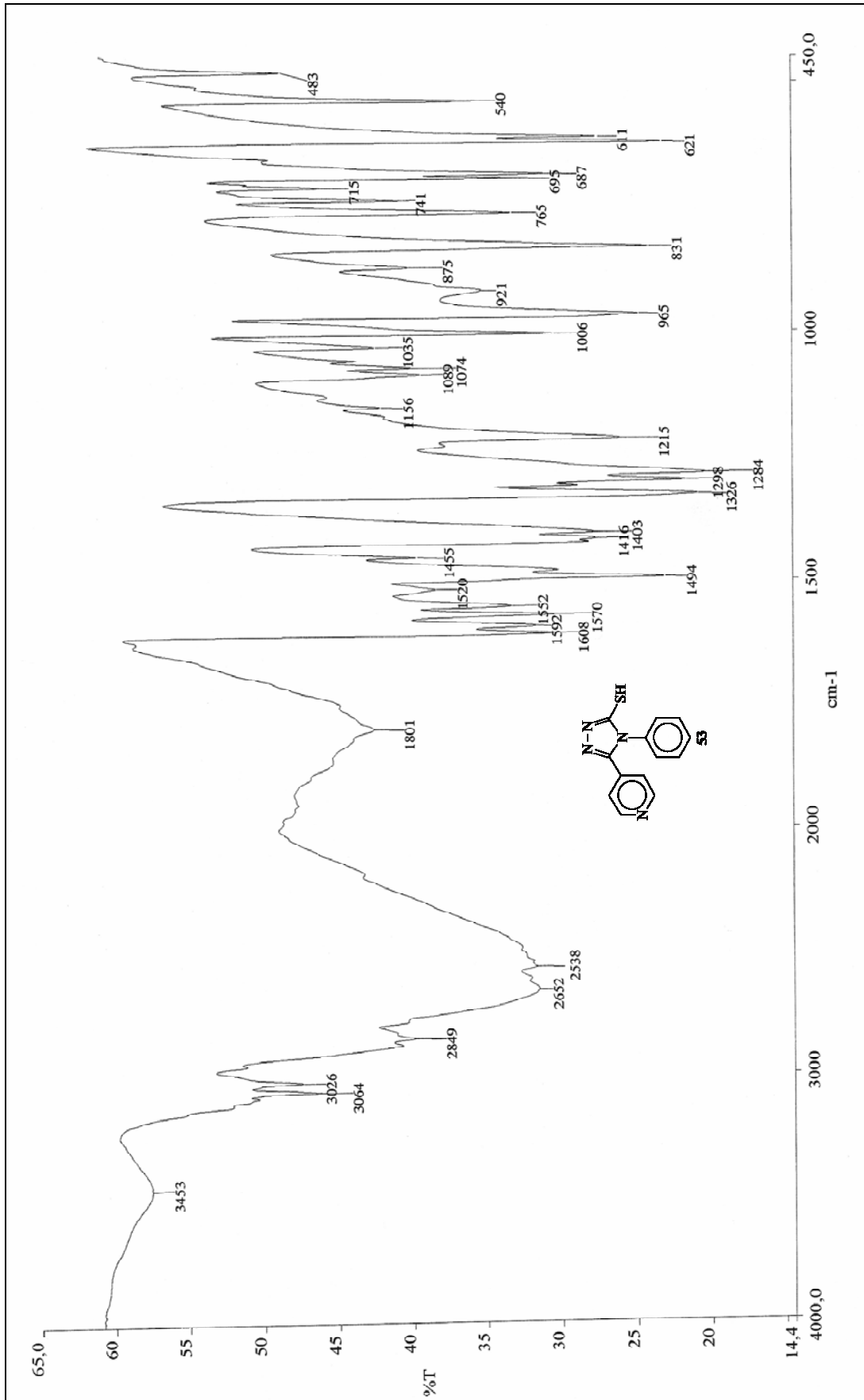
Ek Şekil 63. **51** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

Ek Şekil 64. **51** nolu Bileşimin Kütle Spektrumu

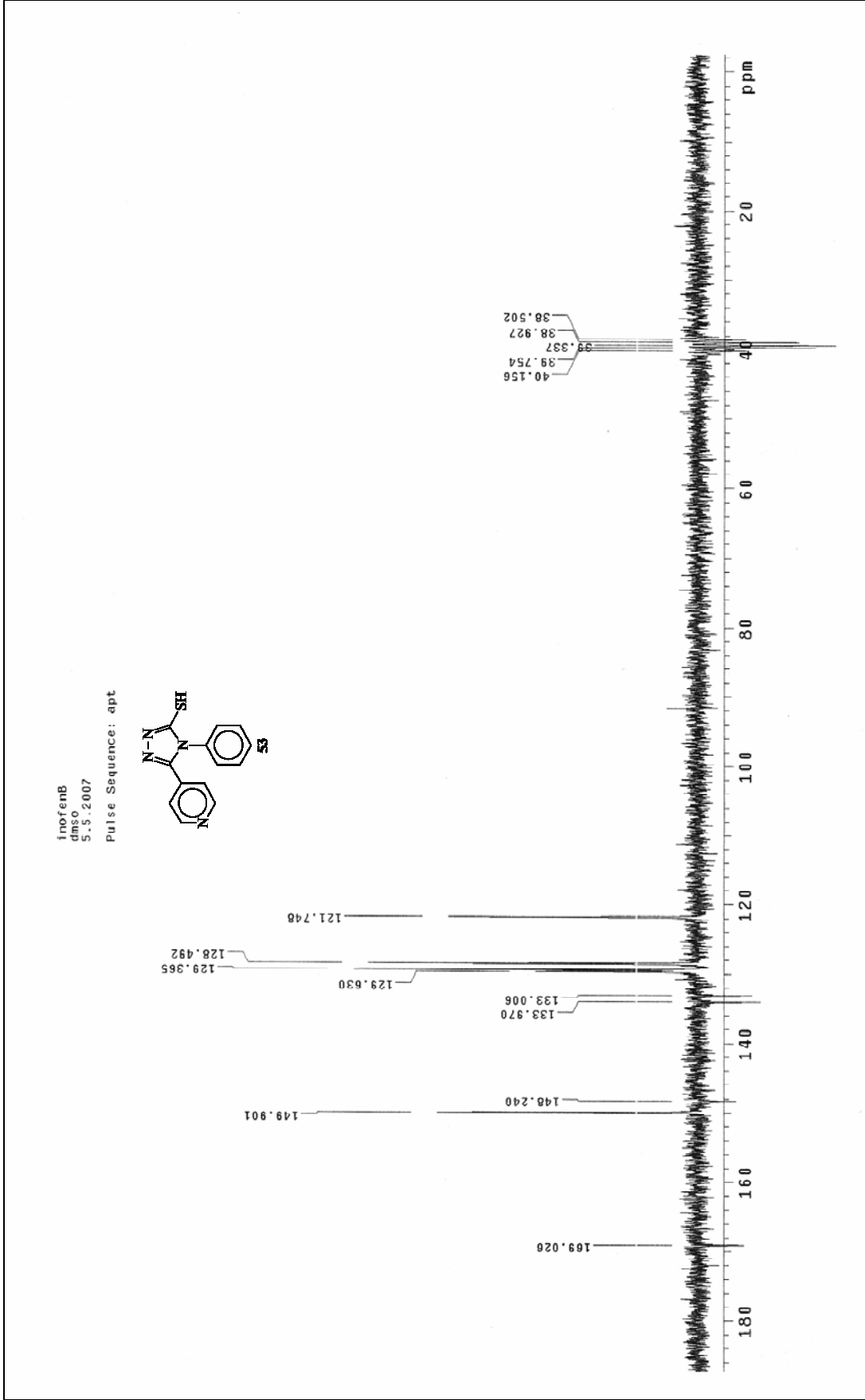


Ek Şekil 65. **53** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

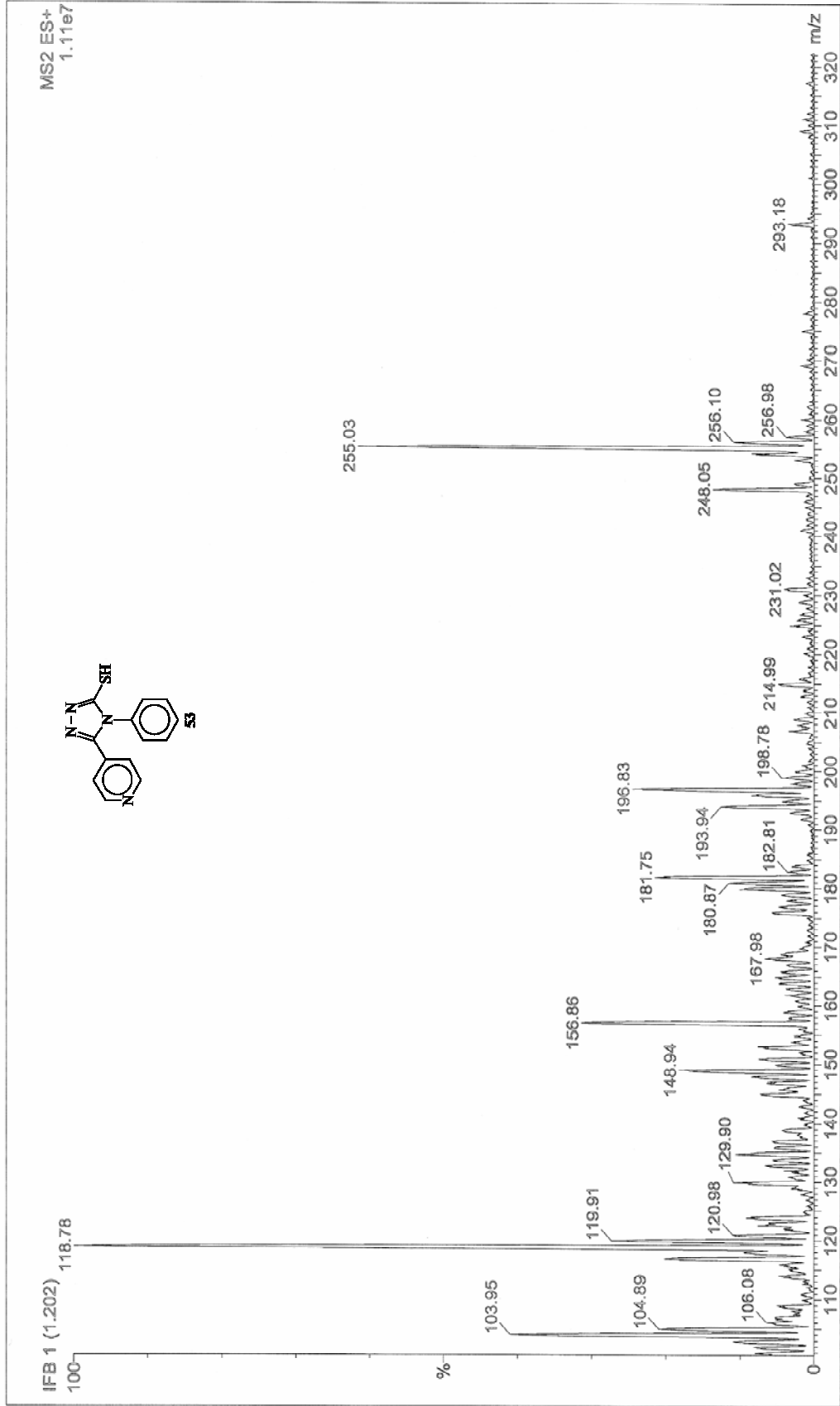

 Ek Şekil 66. **53** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

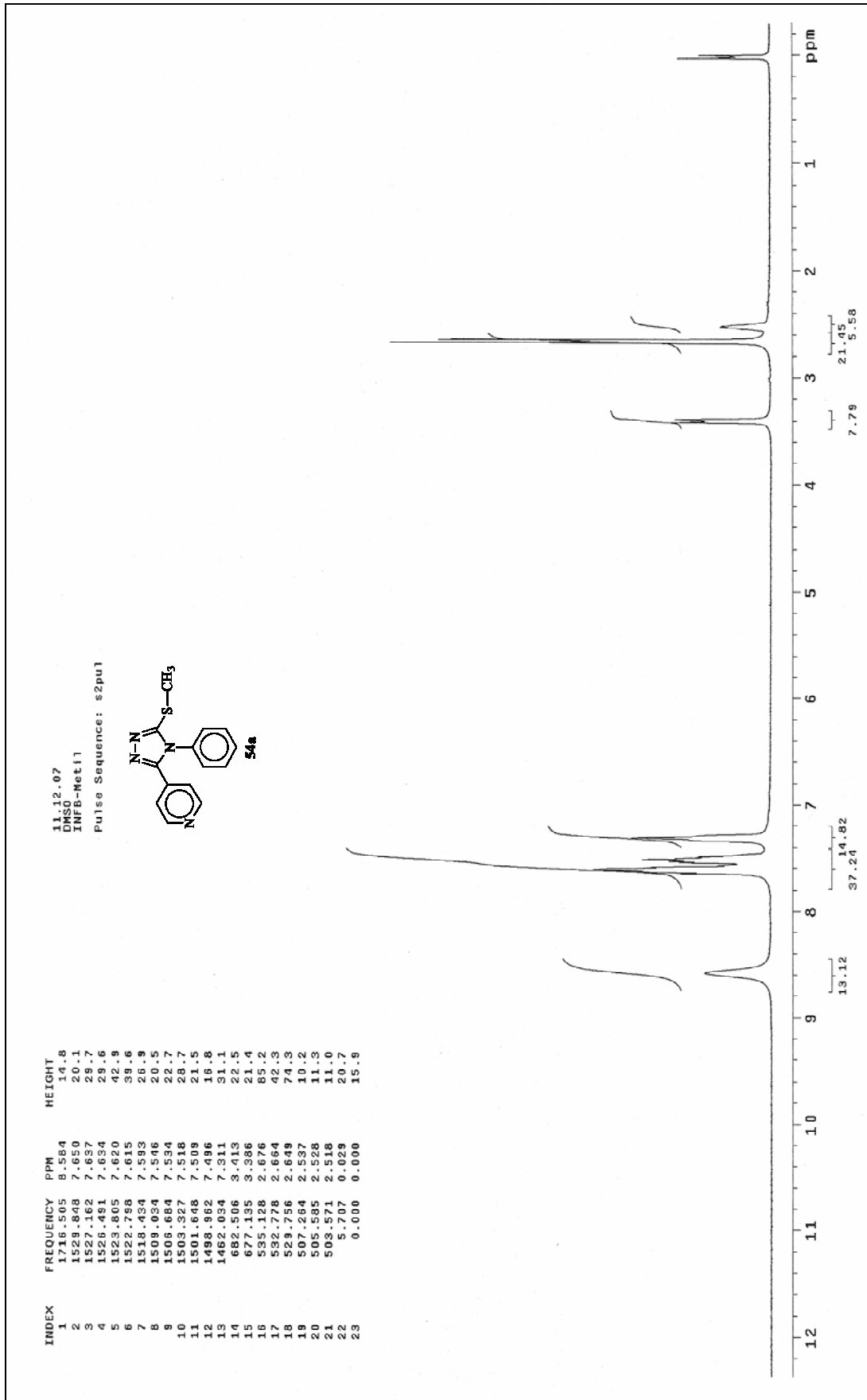


Ek Şekil 67. **53** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr , ν , cm^{-1})

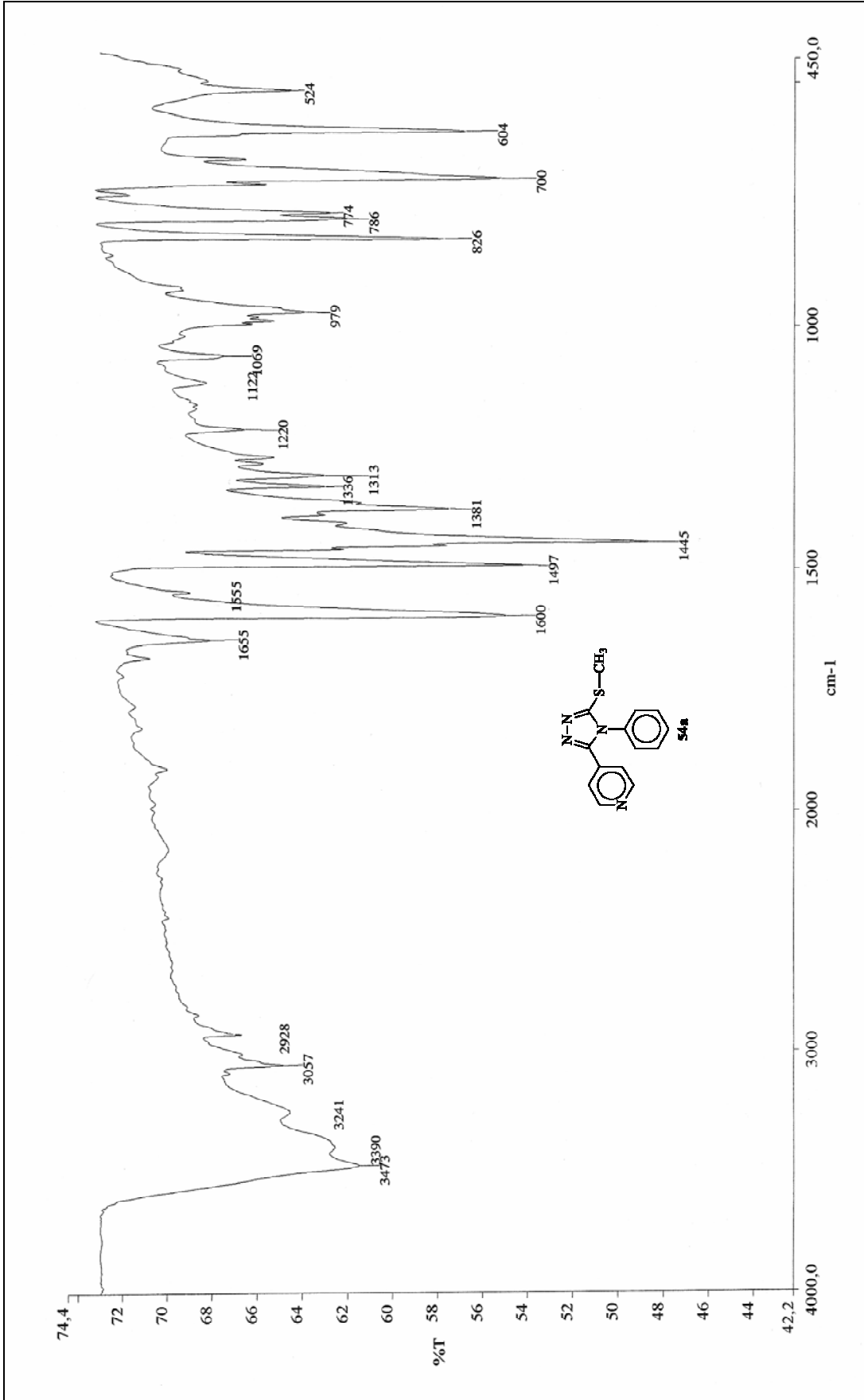


Ek Şekil 68. **53** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

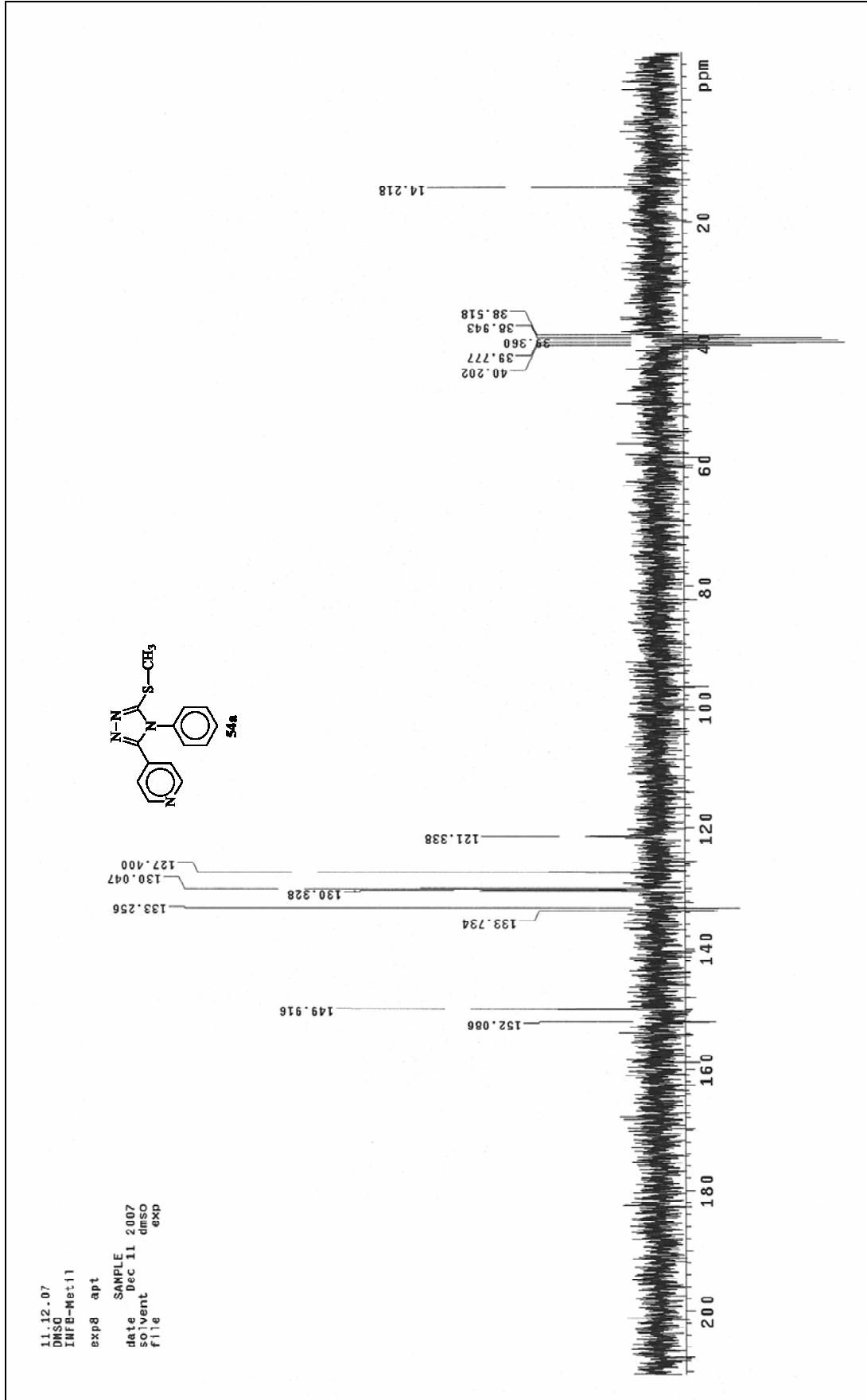
Ek Şekil 69. **53** nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



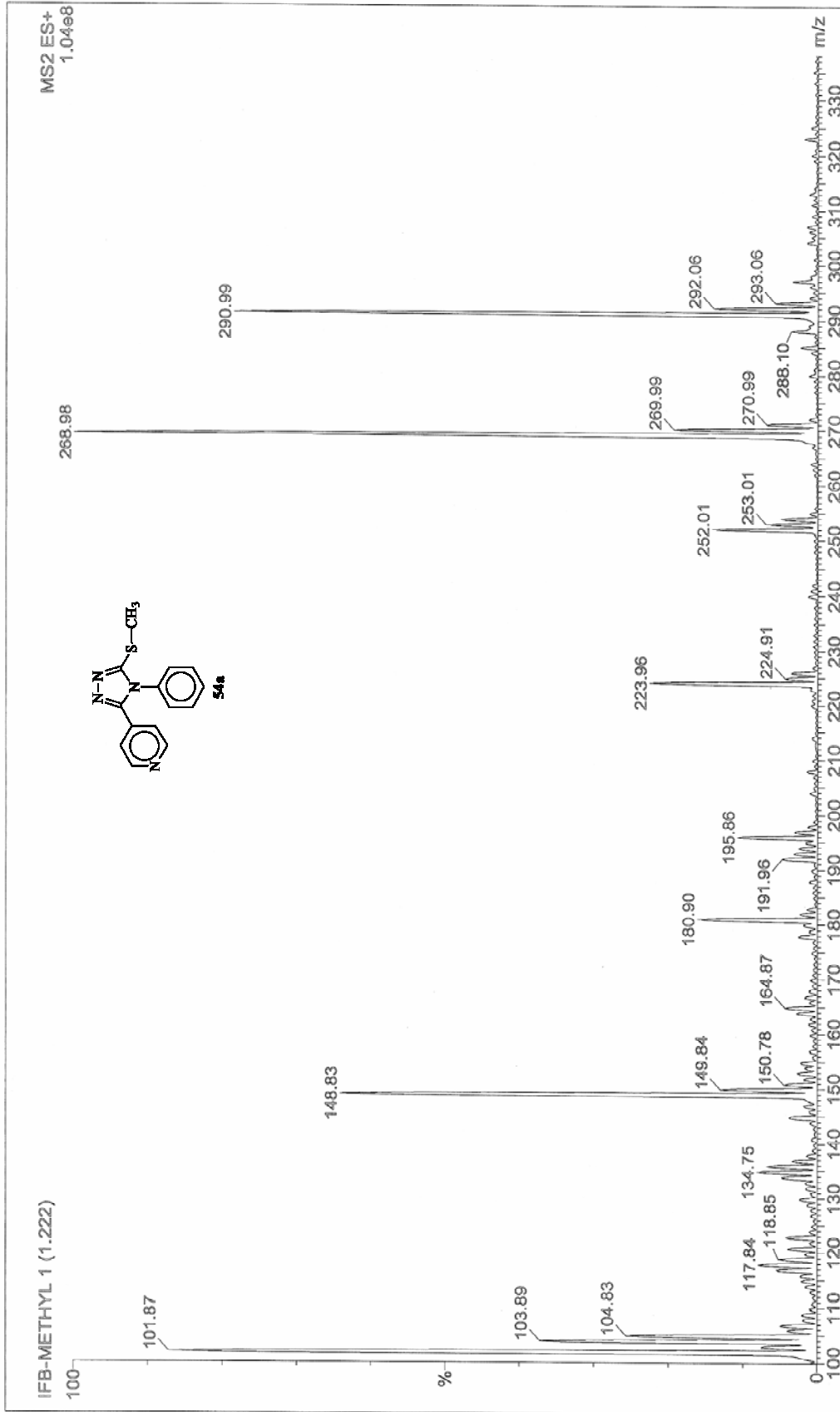
Ek Şekil 70. **54a** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



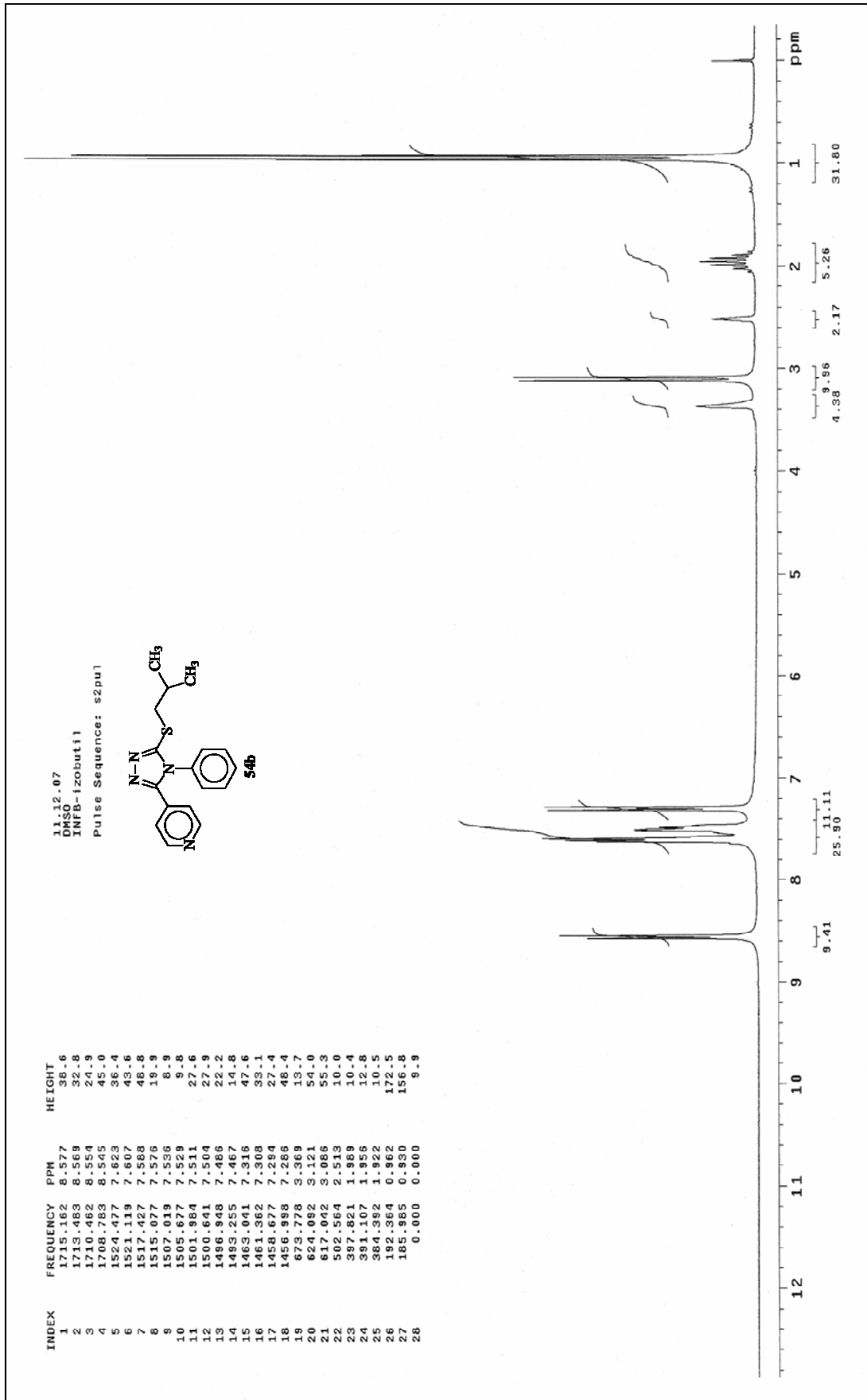
Ek Şekil 71. 54a nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



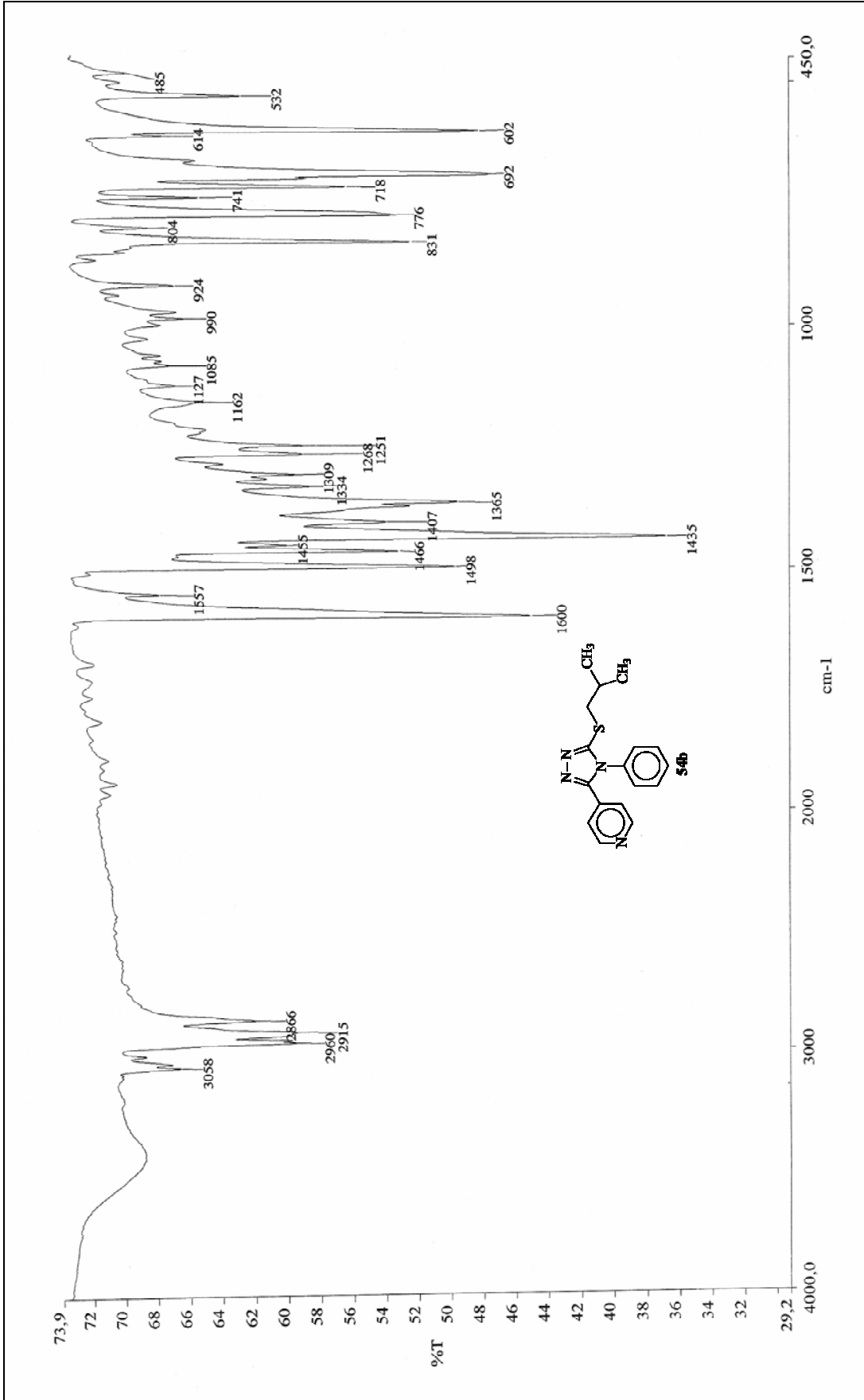
Ek Şekil 72. 54a nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



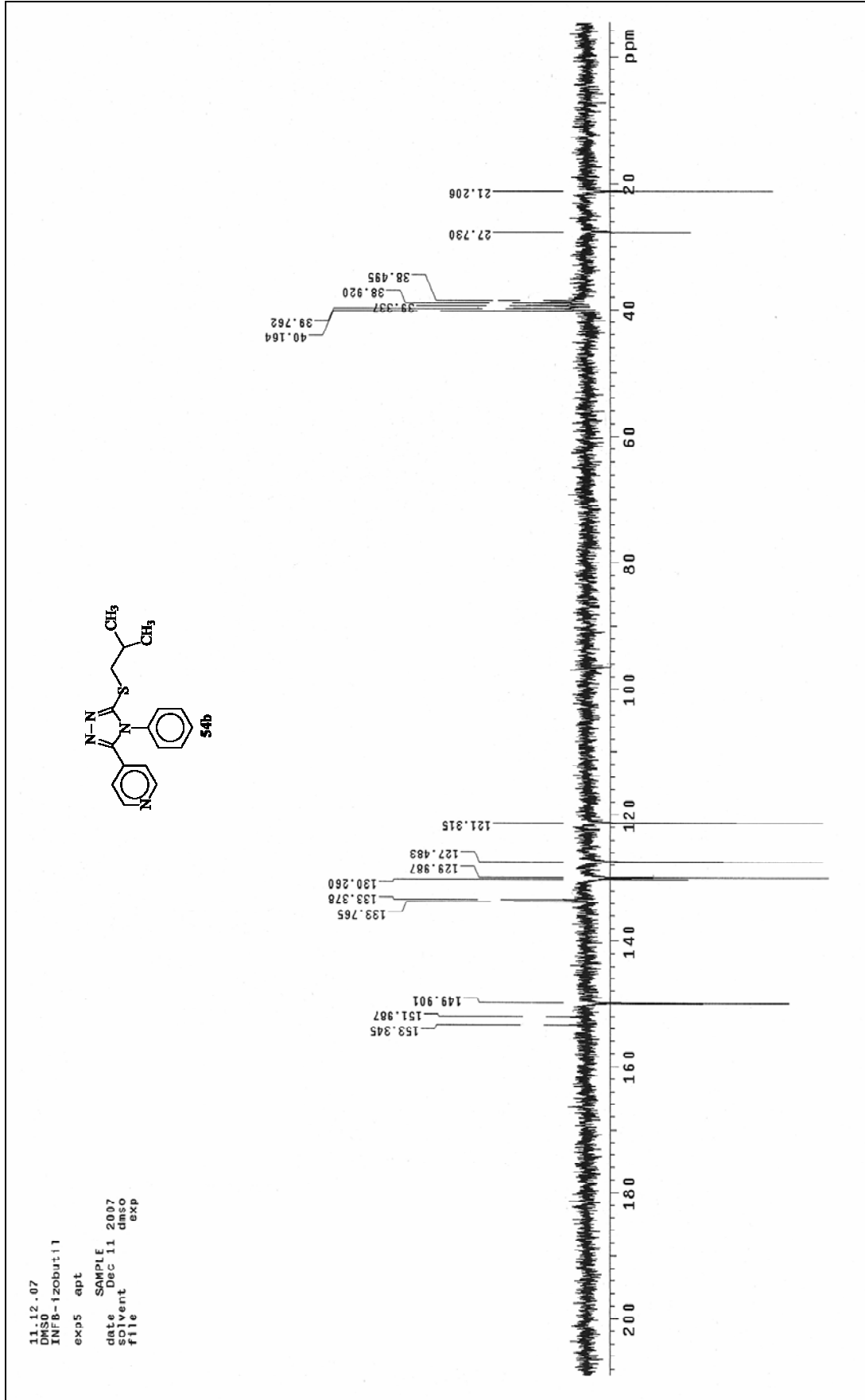
Ek Şekil 73. 54a nolu Bileşin Kütle Spektromu



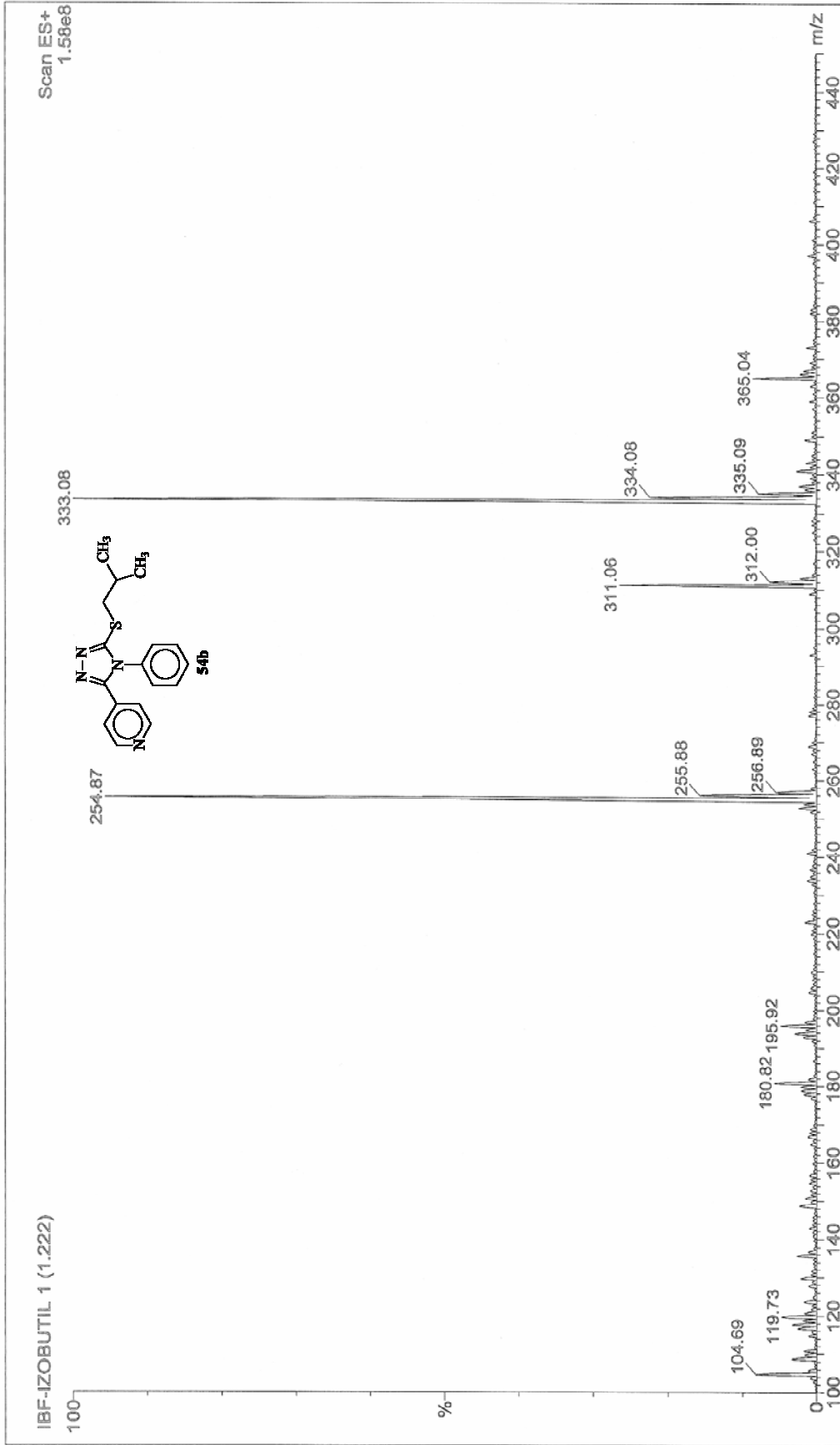
Ek Şekil 74. **54b** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

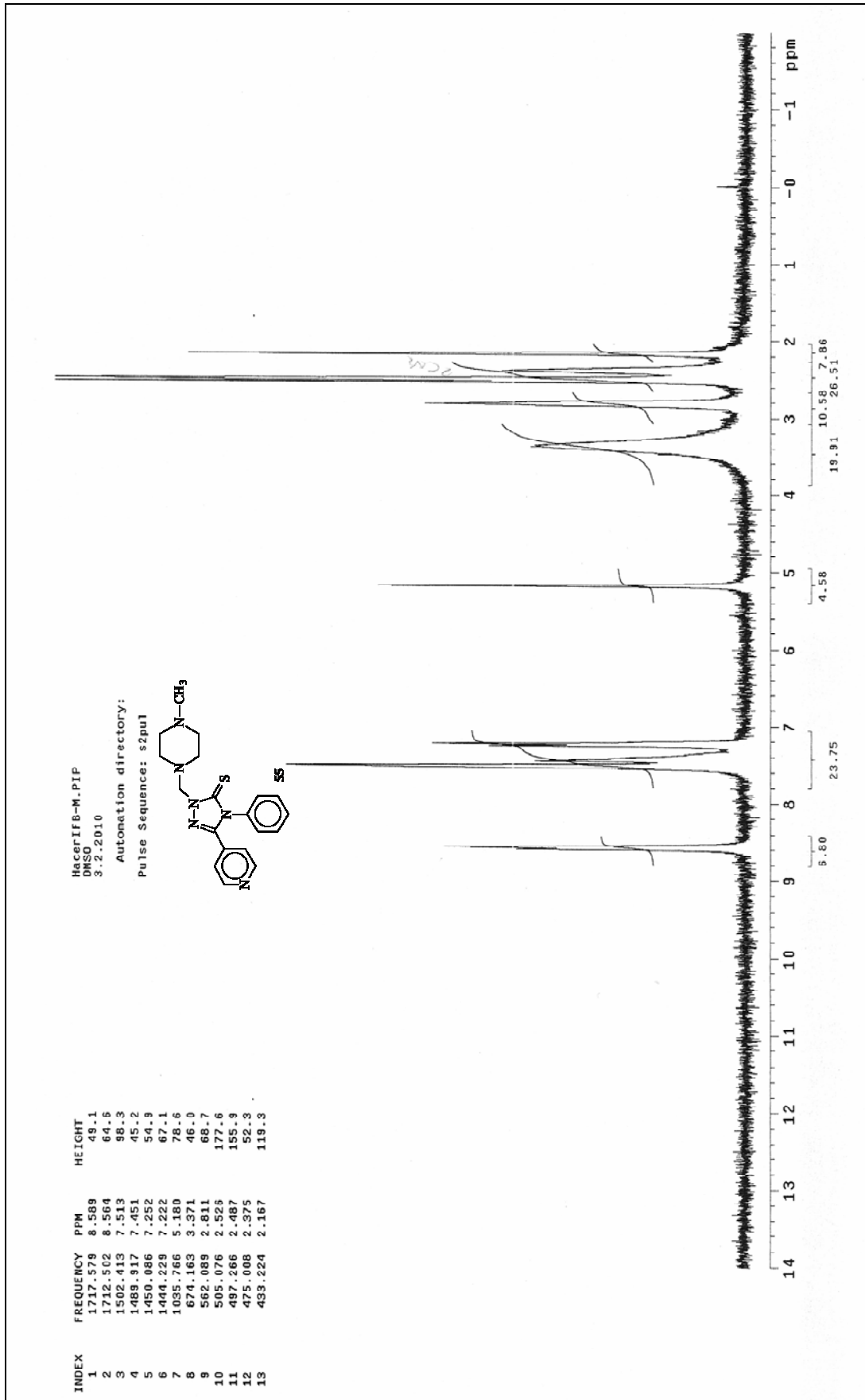


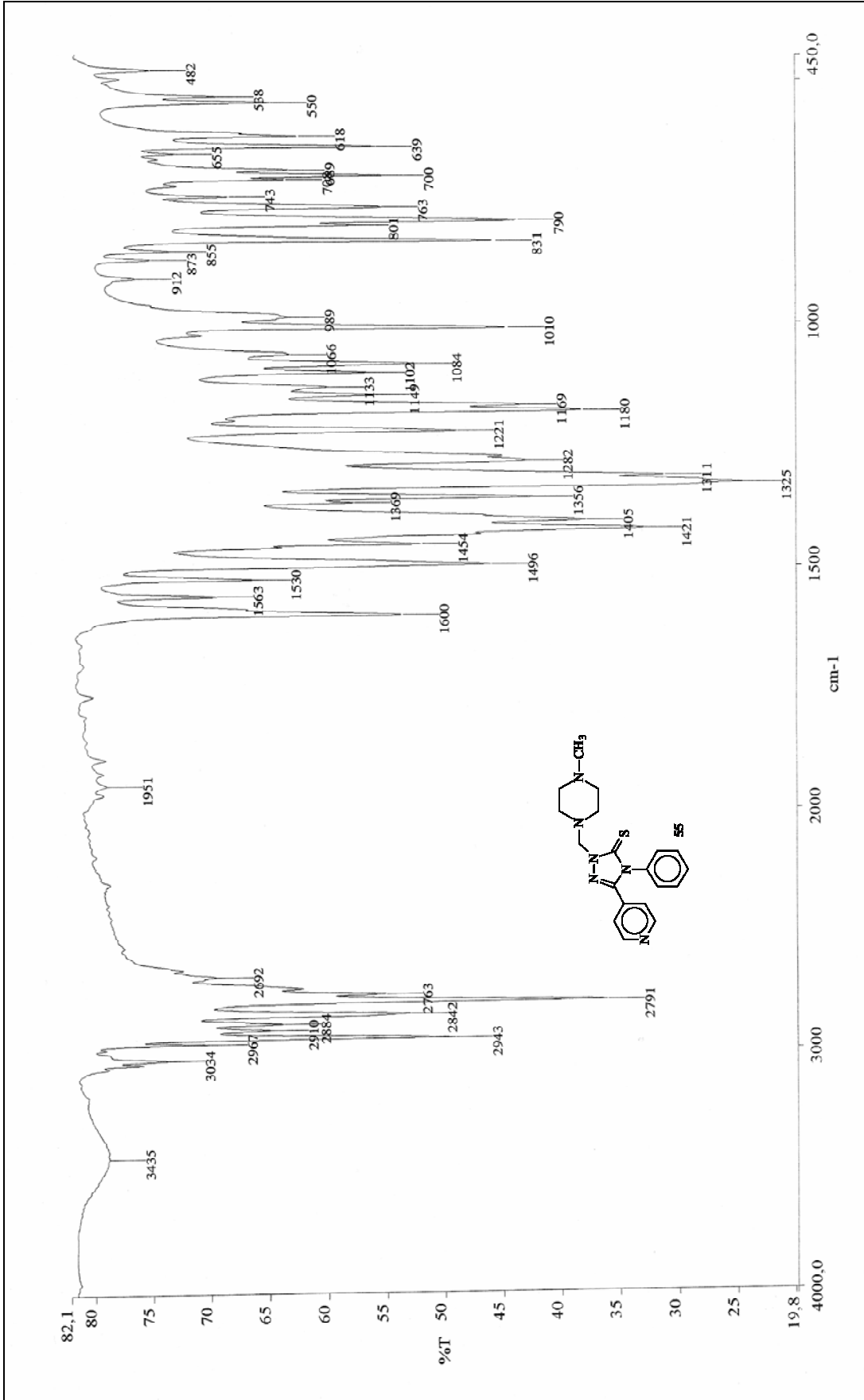
Ek Şekil 75. **54b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



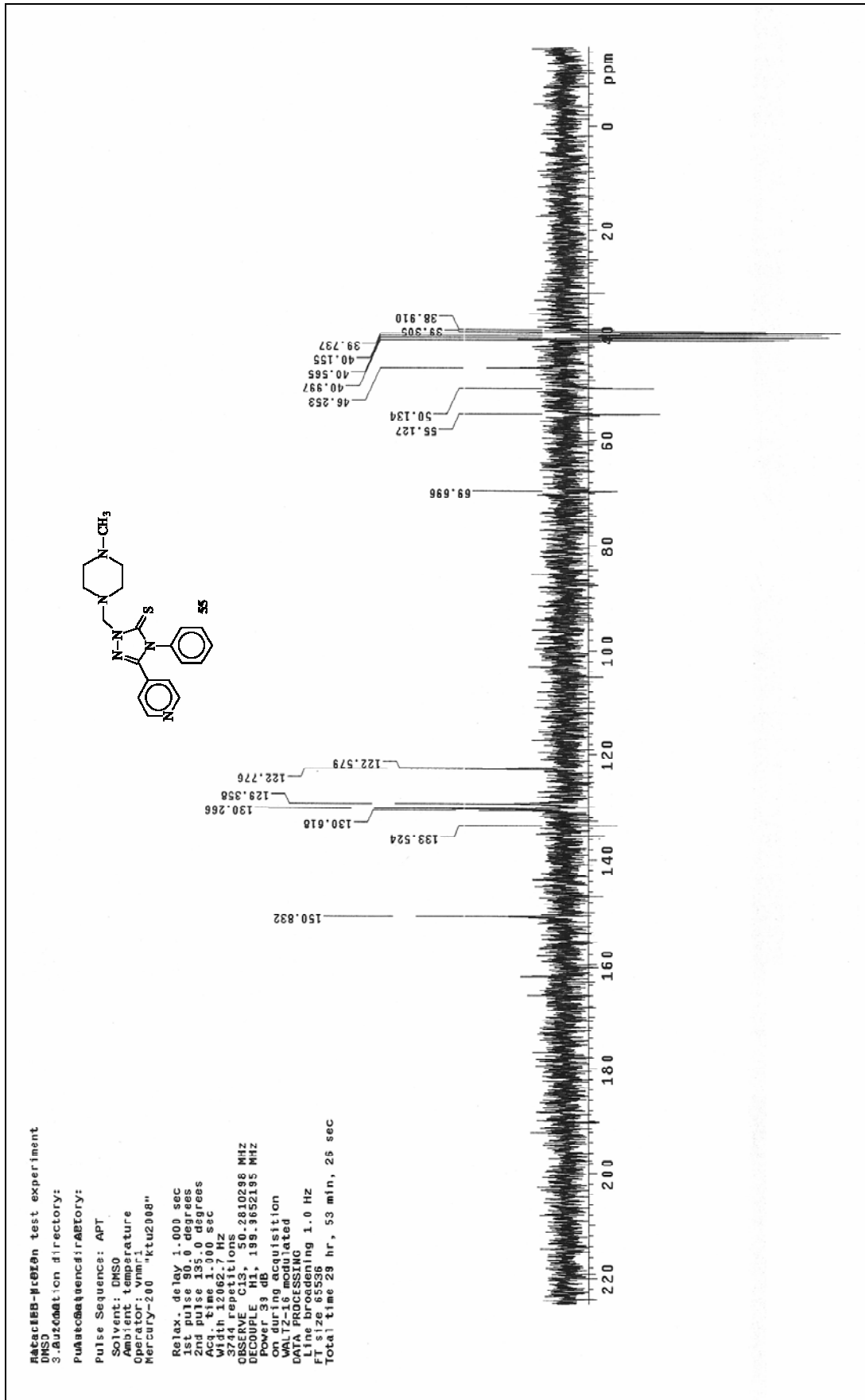
Ek Şekil 76. **54b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

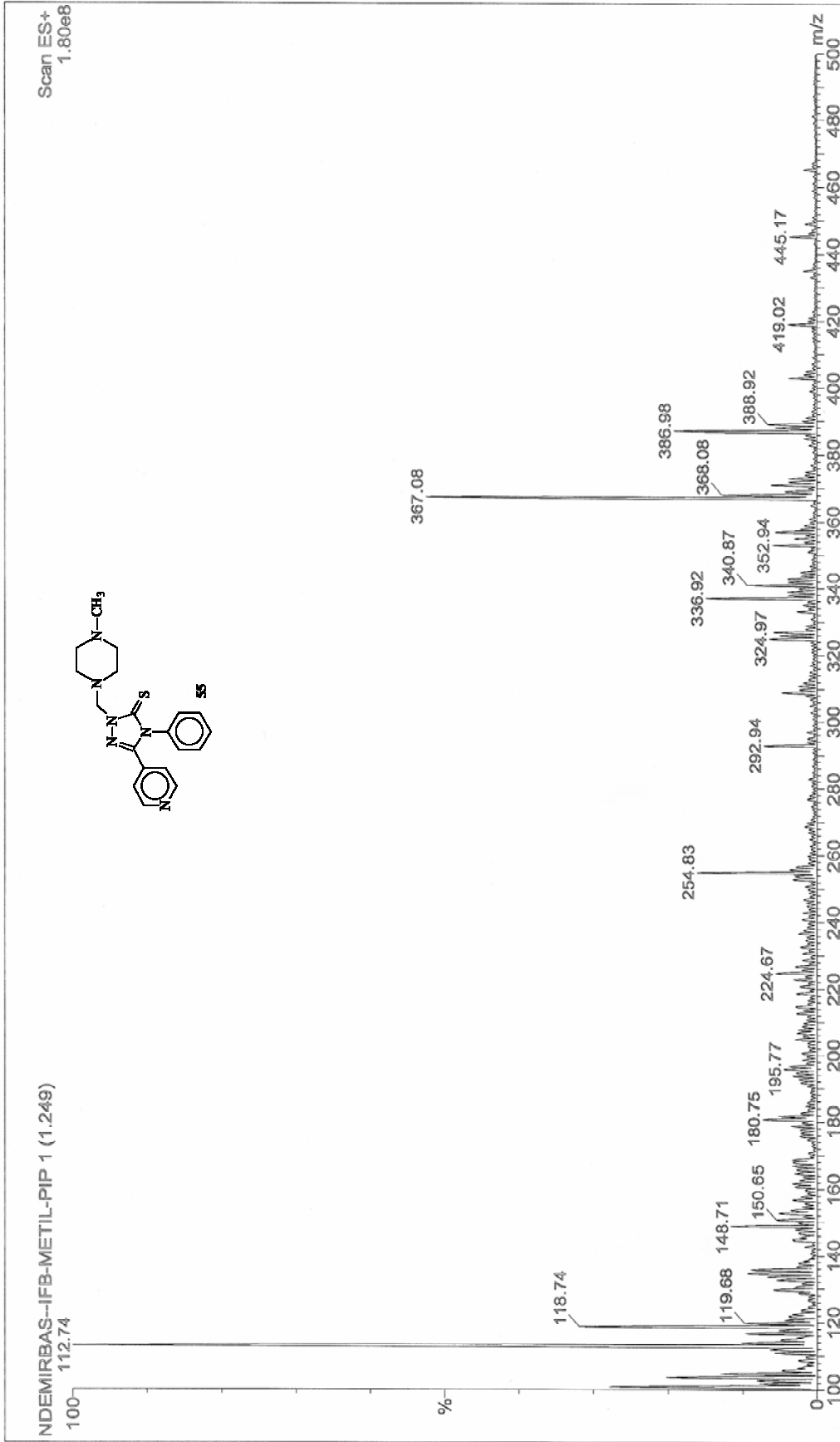
Ek Şekil 77. **54b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu


 Ek Şekil 78. **55** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

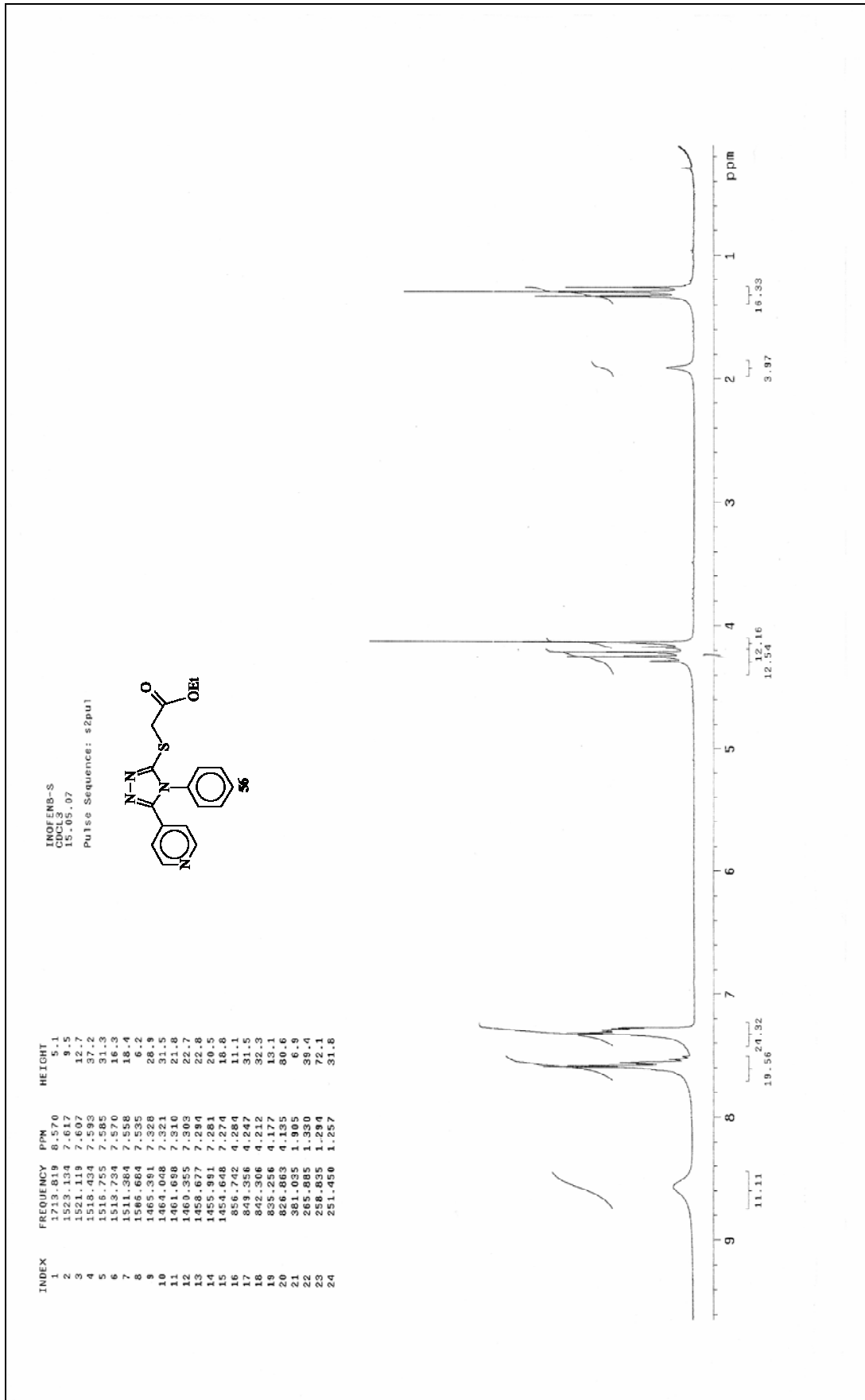


Ek Şekil 79. **55** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

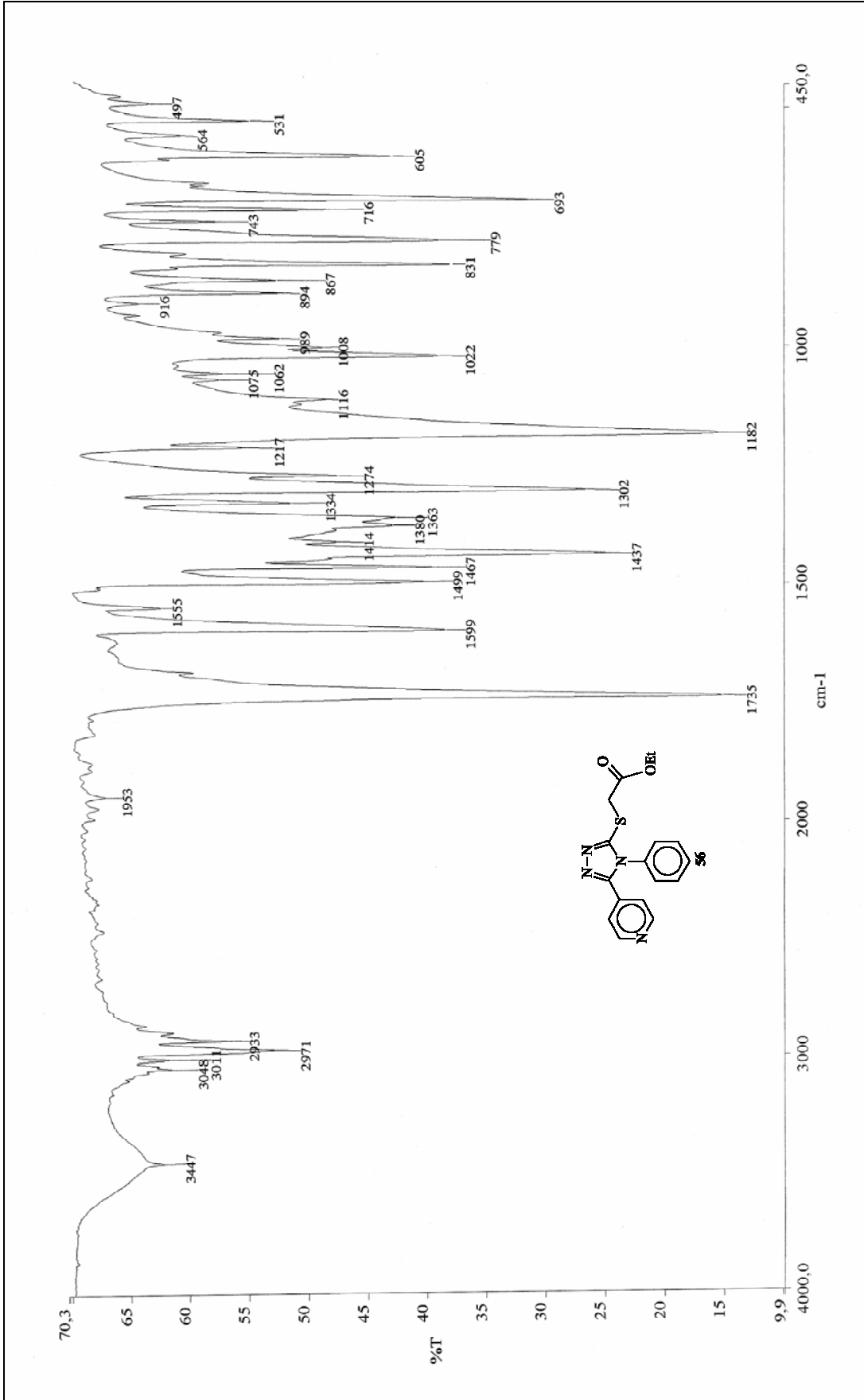

 Ek Şekil 80. **55** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



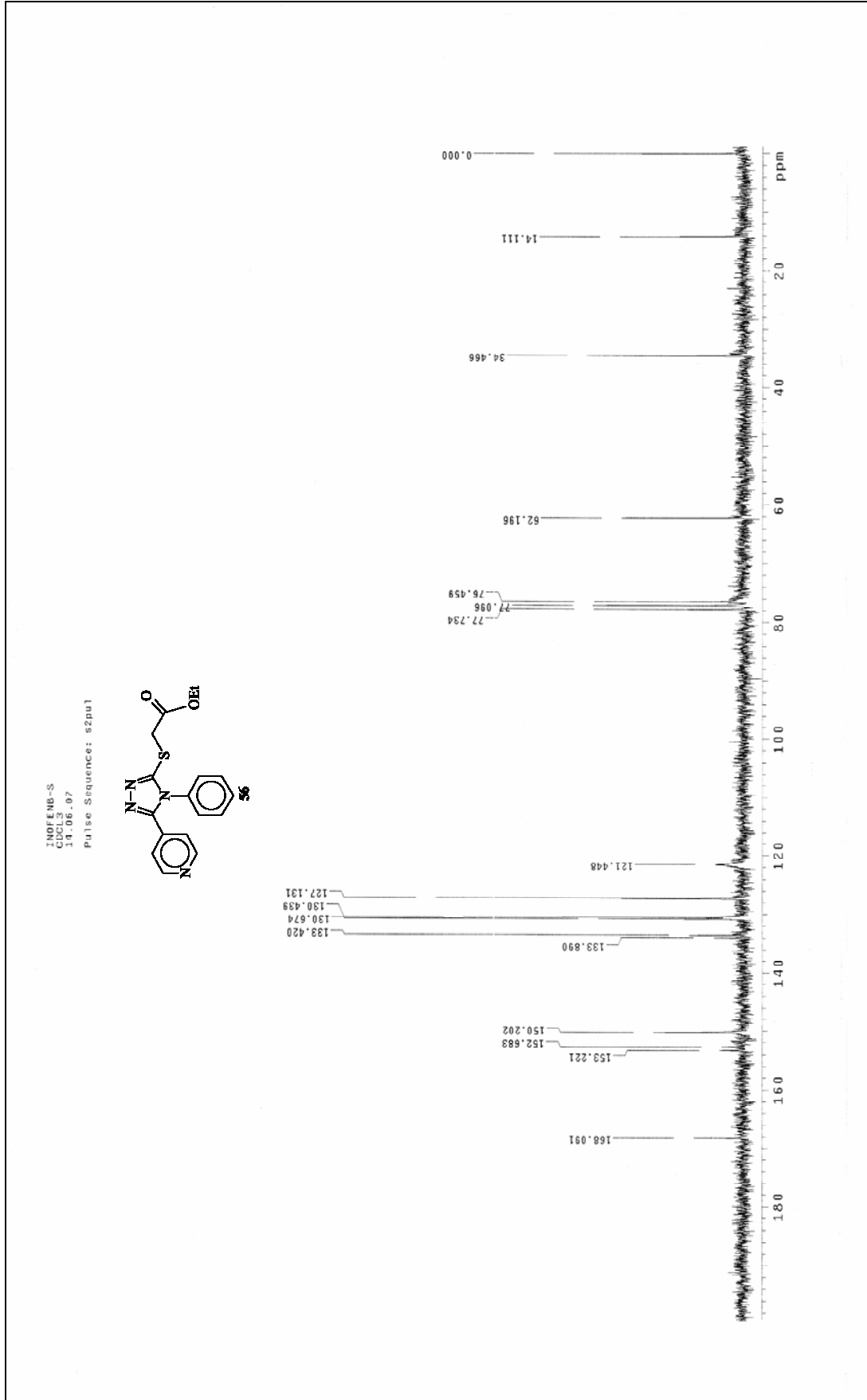
Ek Şekil 81. 55 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

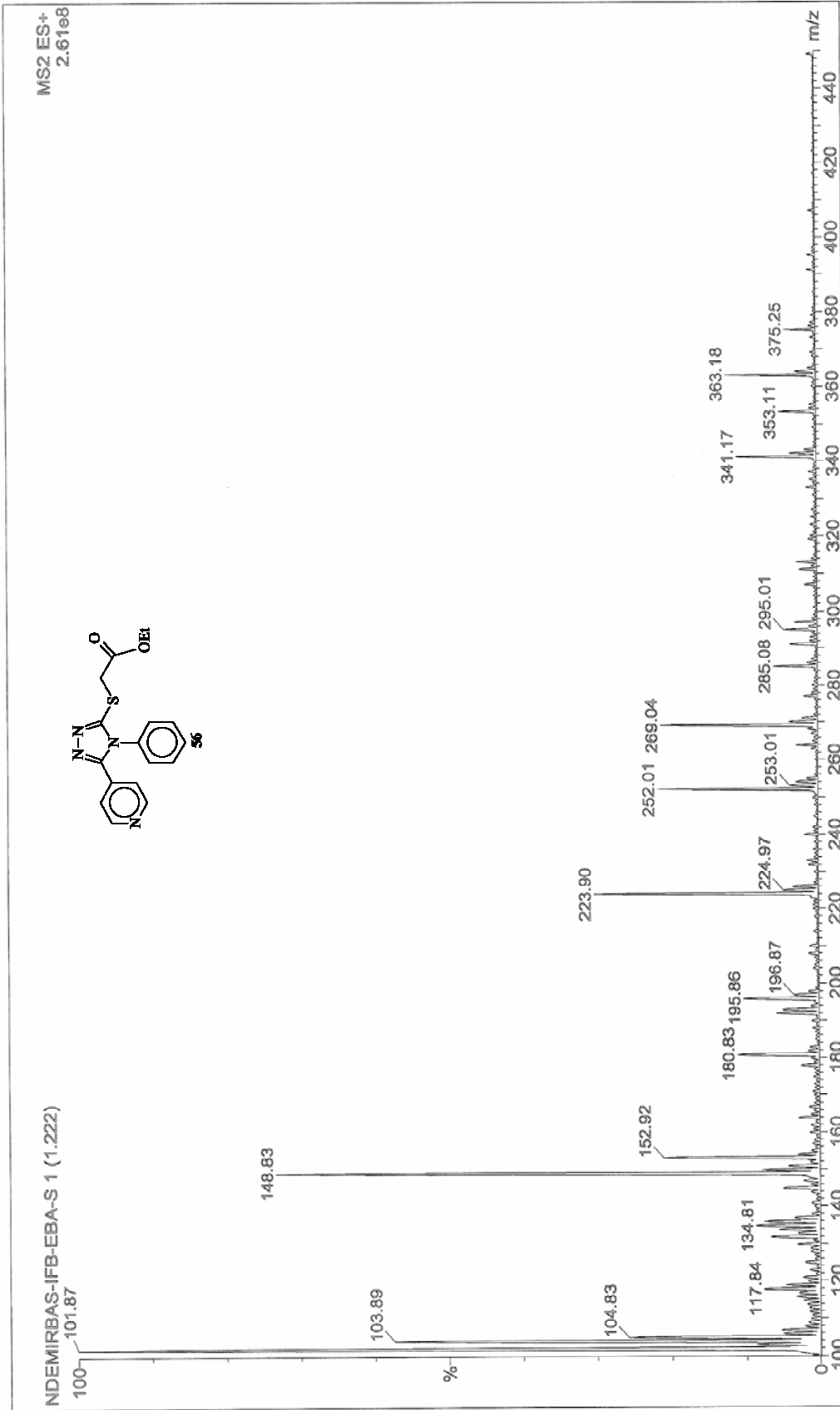


Ek Şekil 82. **56** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

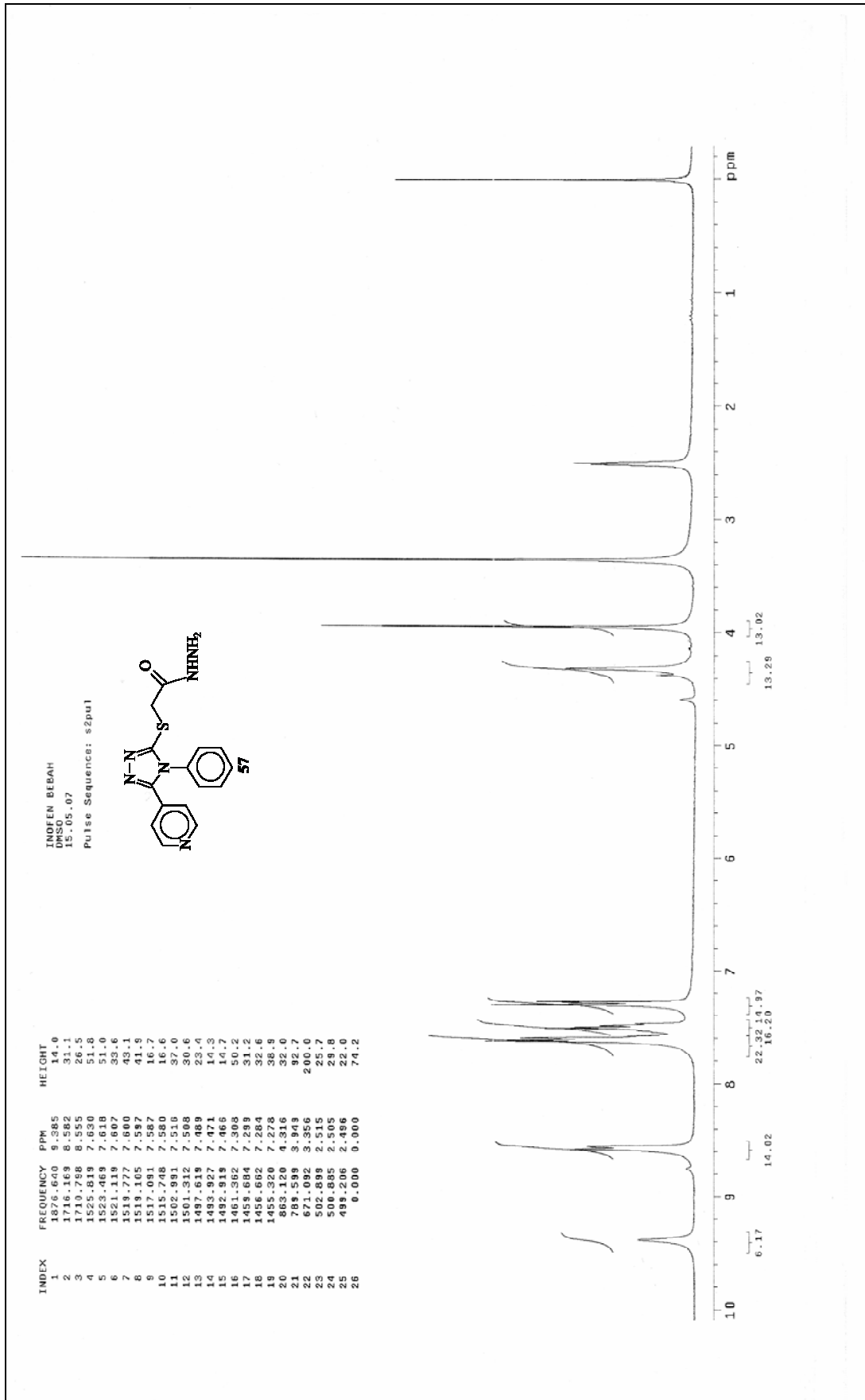


Ek Şekil 83. **56** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)

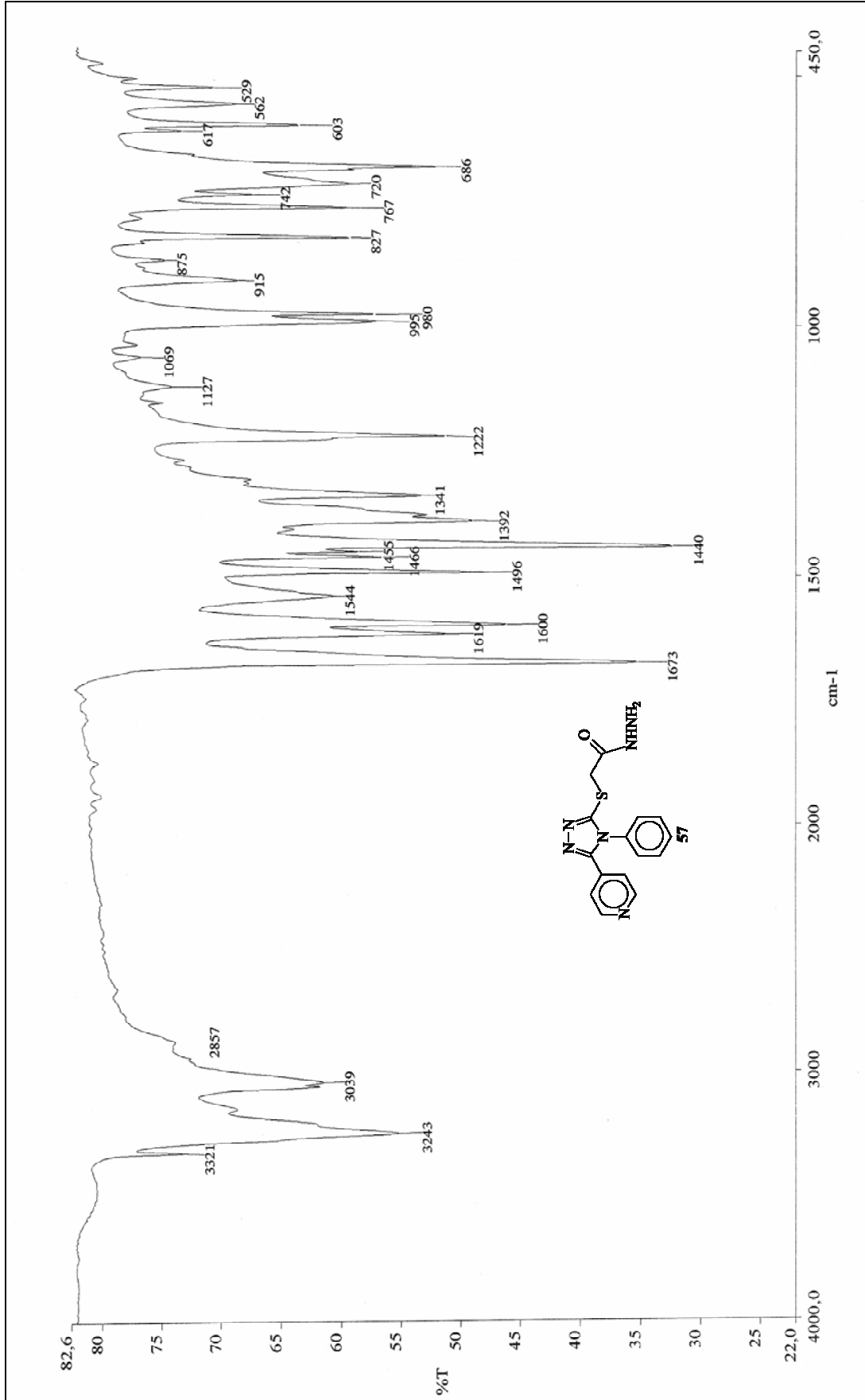

 Ek Şekil 84. **56** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



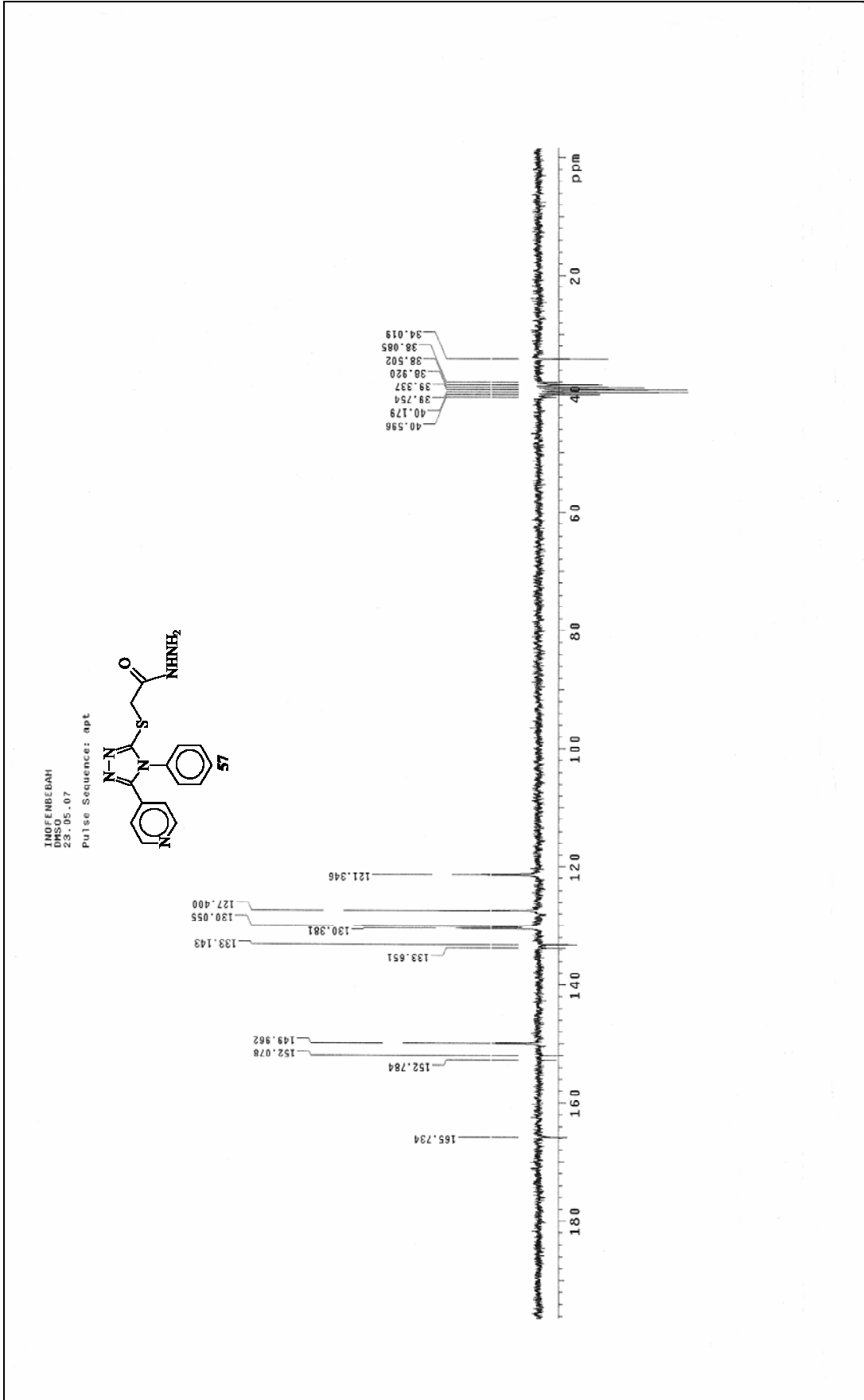
Ek Şekil 85. 56 nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

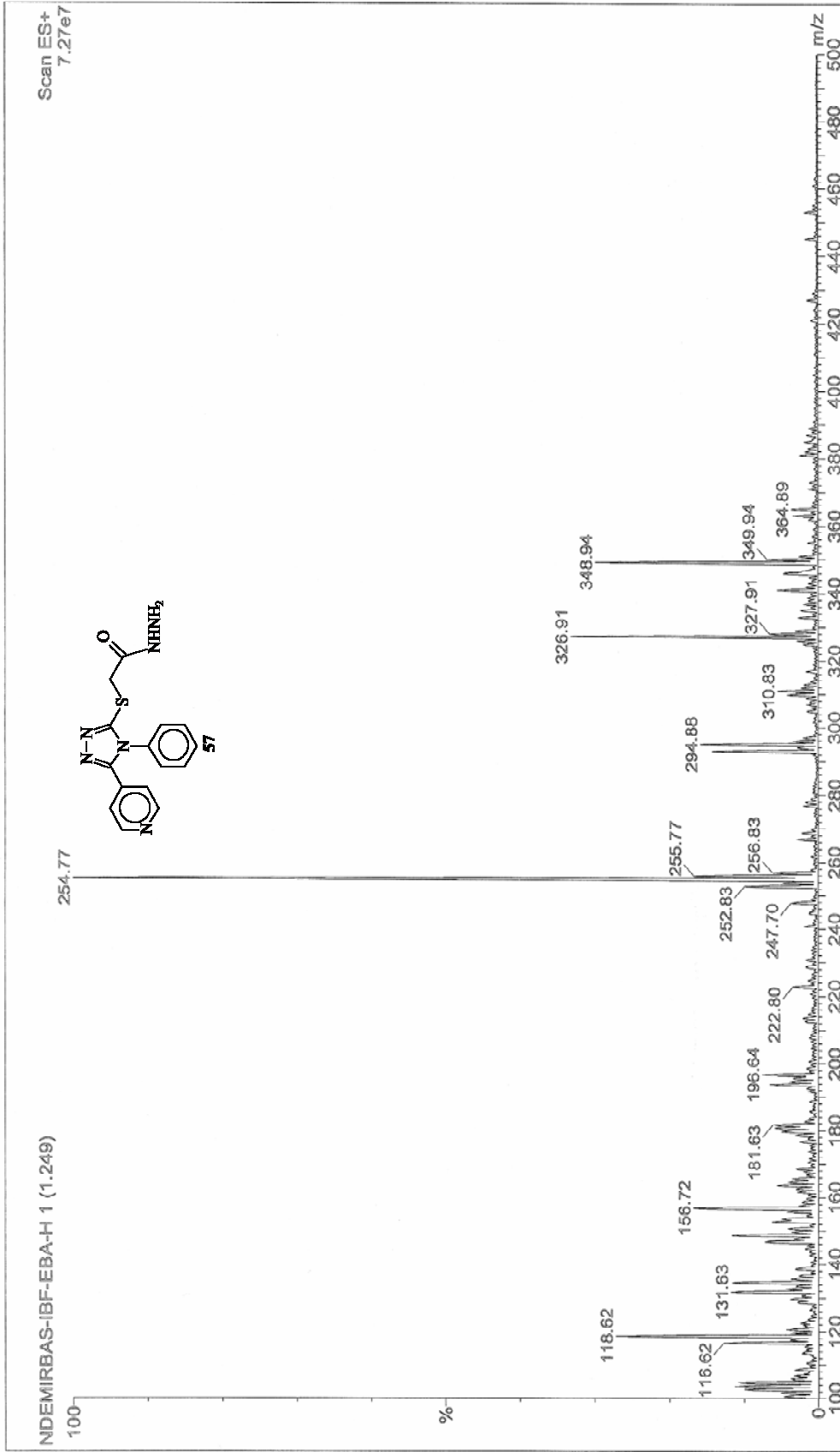


Ek Şekil 86. **57** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

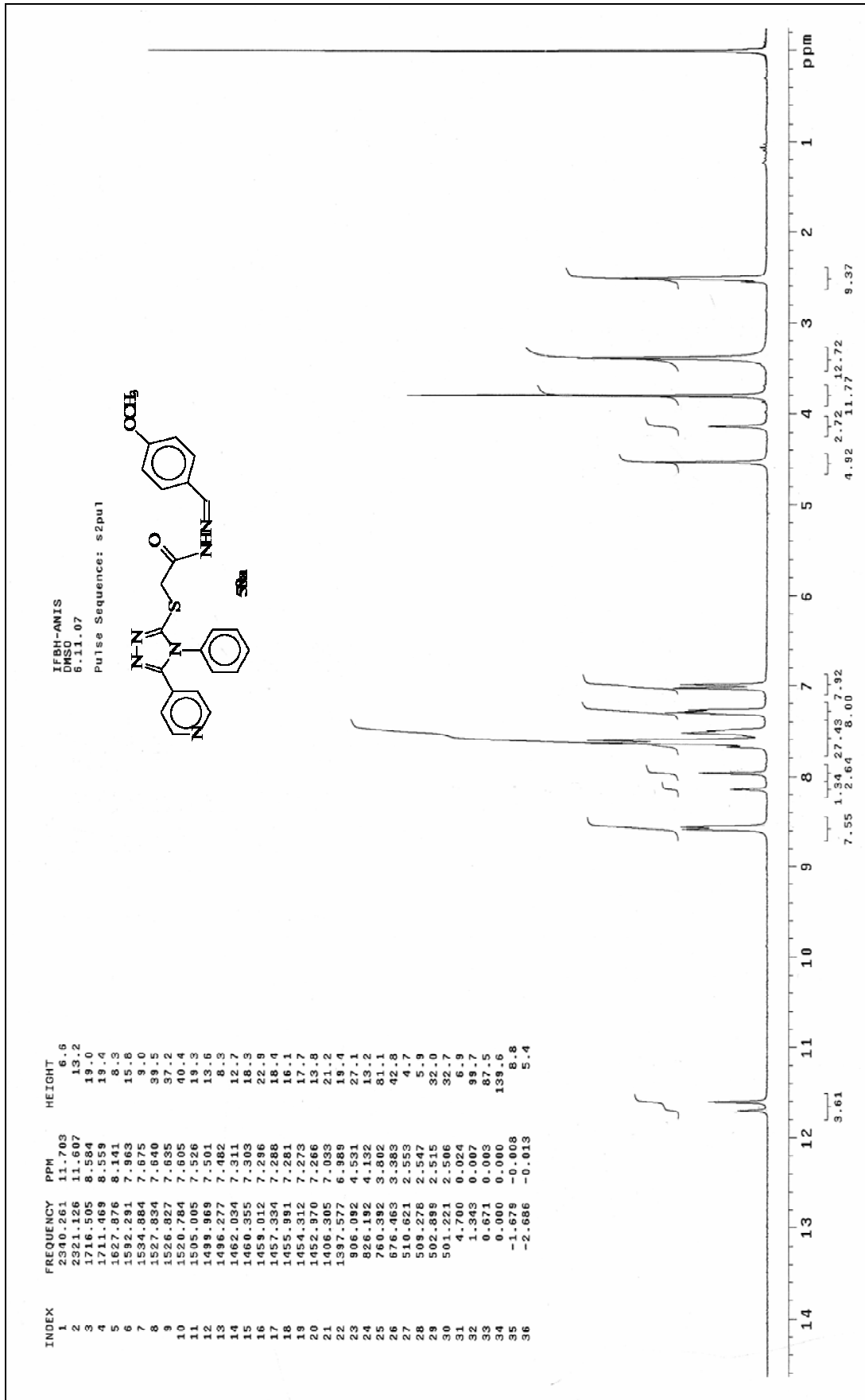


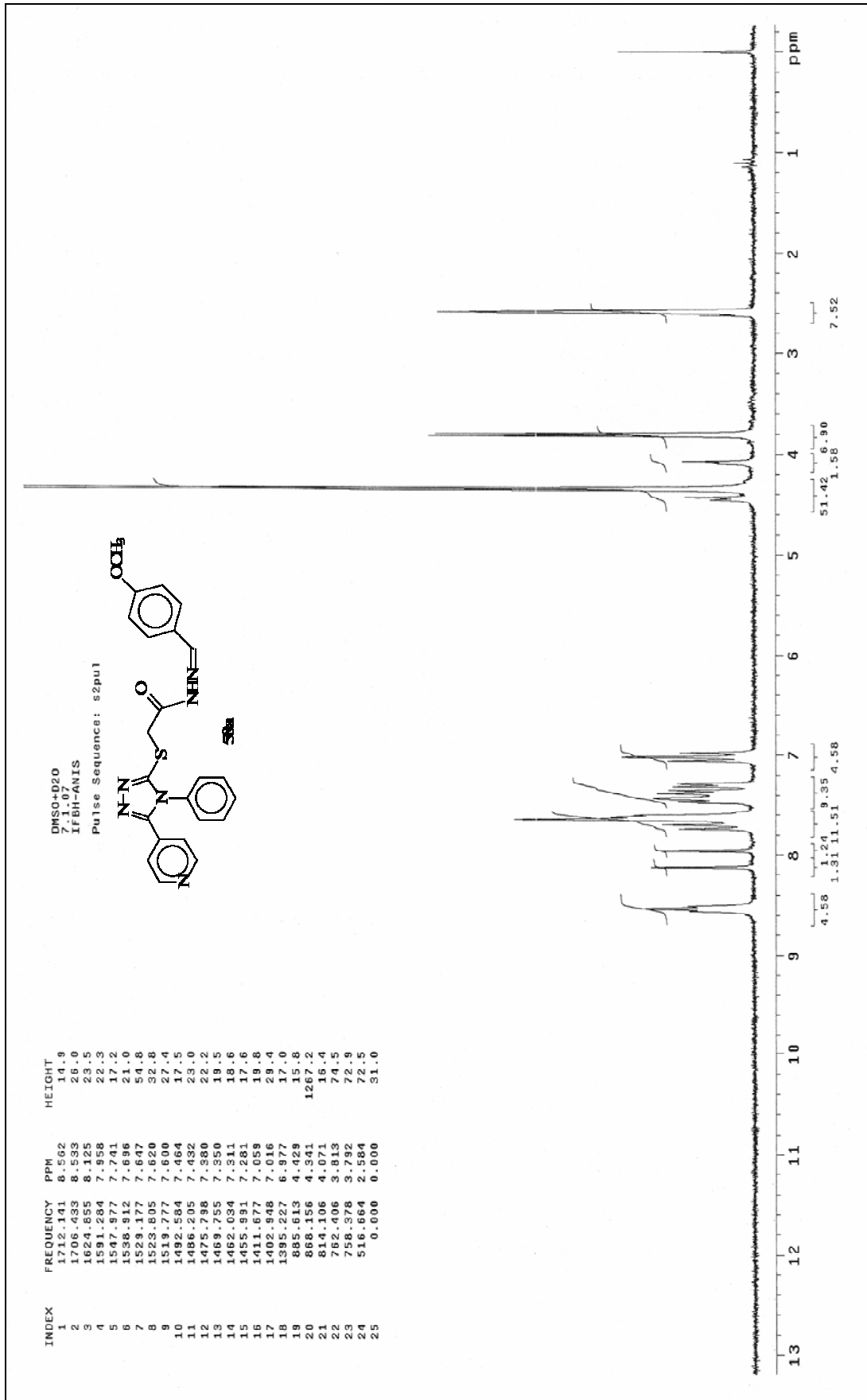
Ek Şekil 87. **57** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

Ek Şekil 88. **57** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

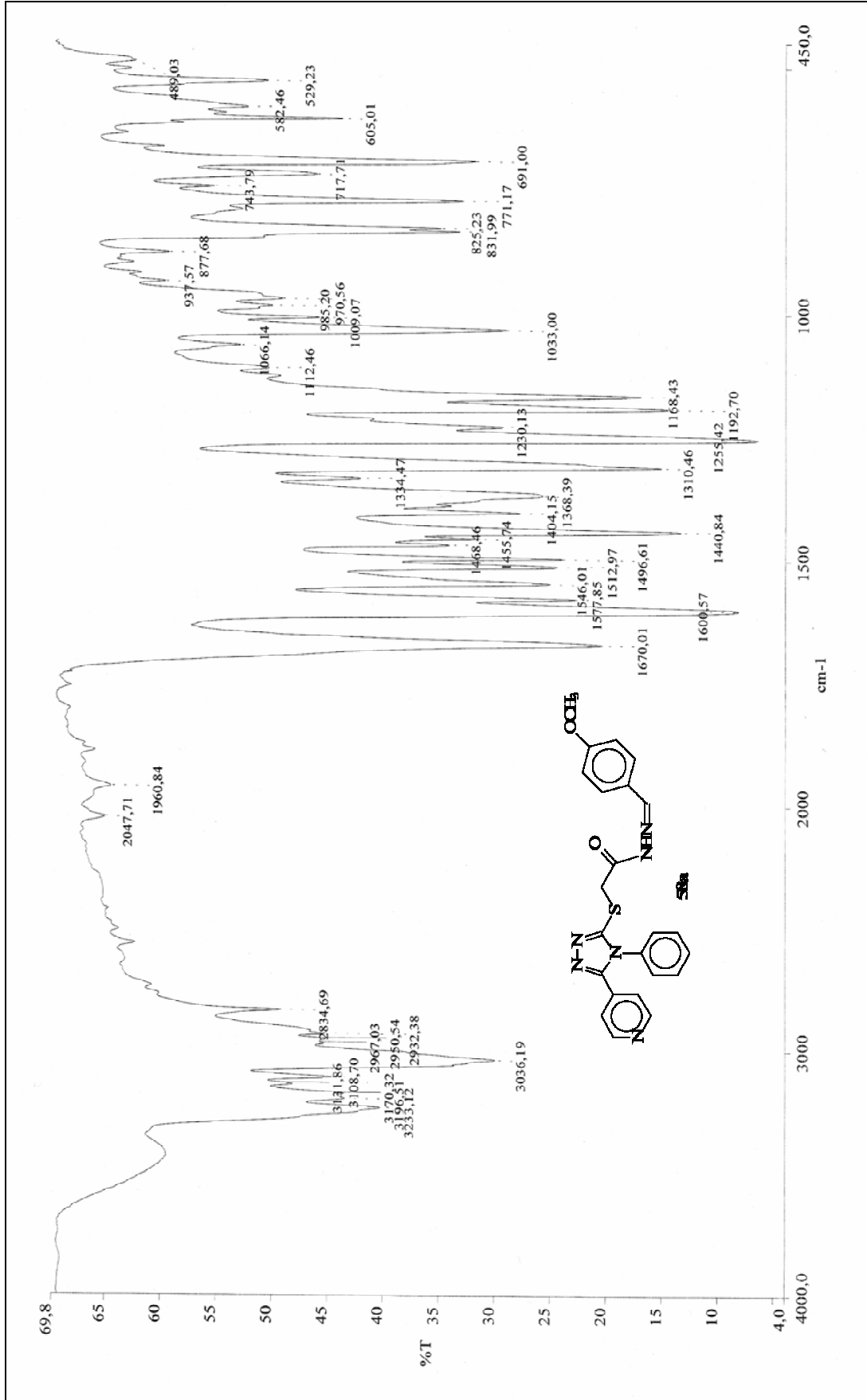


Ek Şekil 89. 57 nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

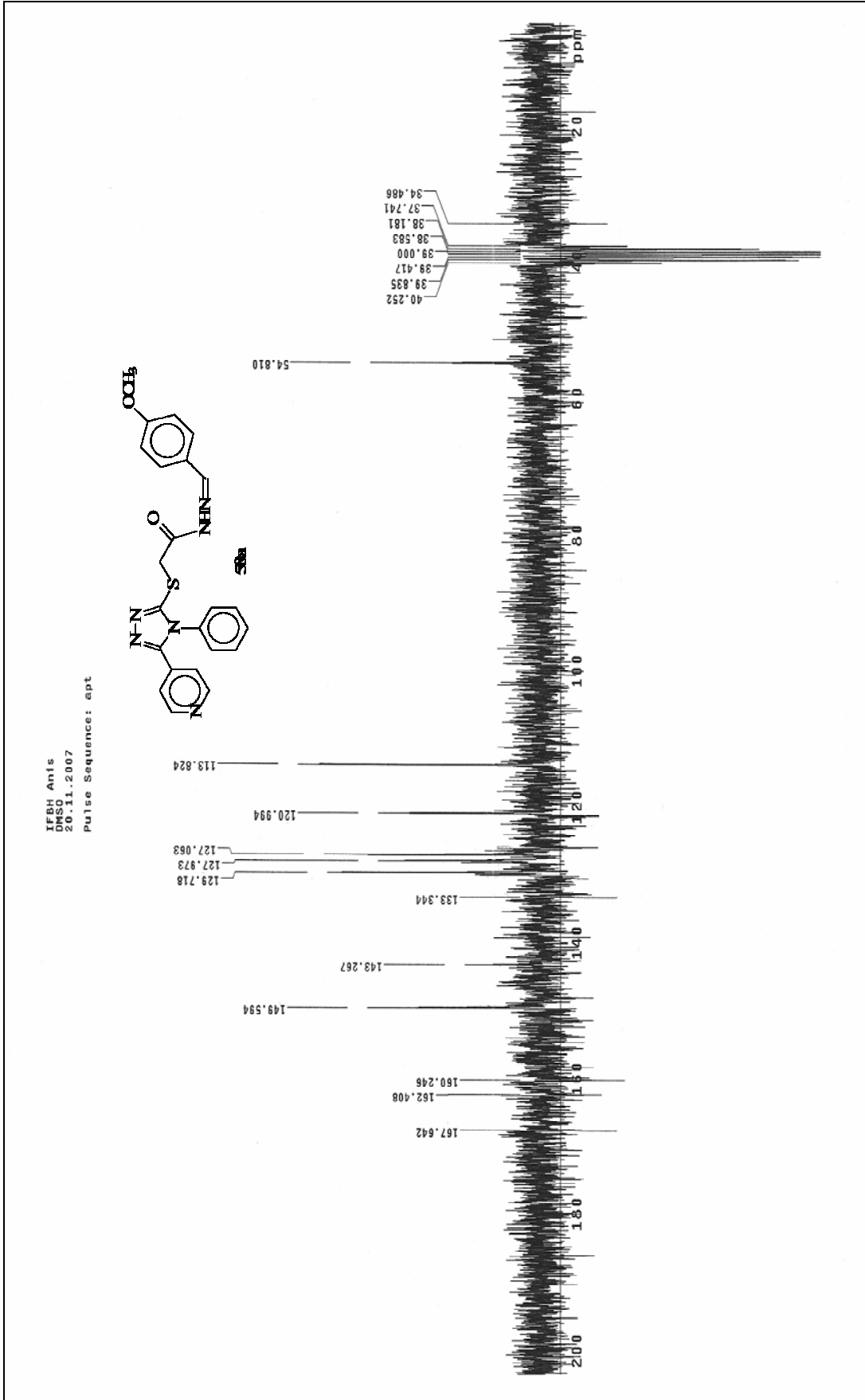
Ek Şekil 90. 58a nolu Bileşin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



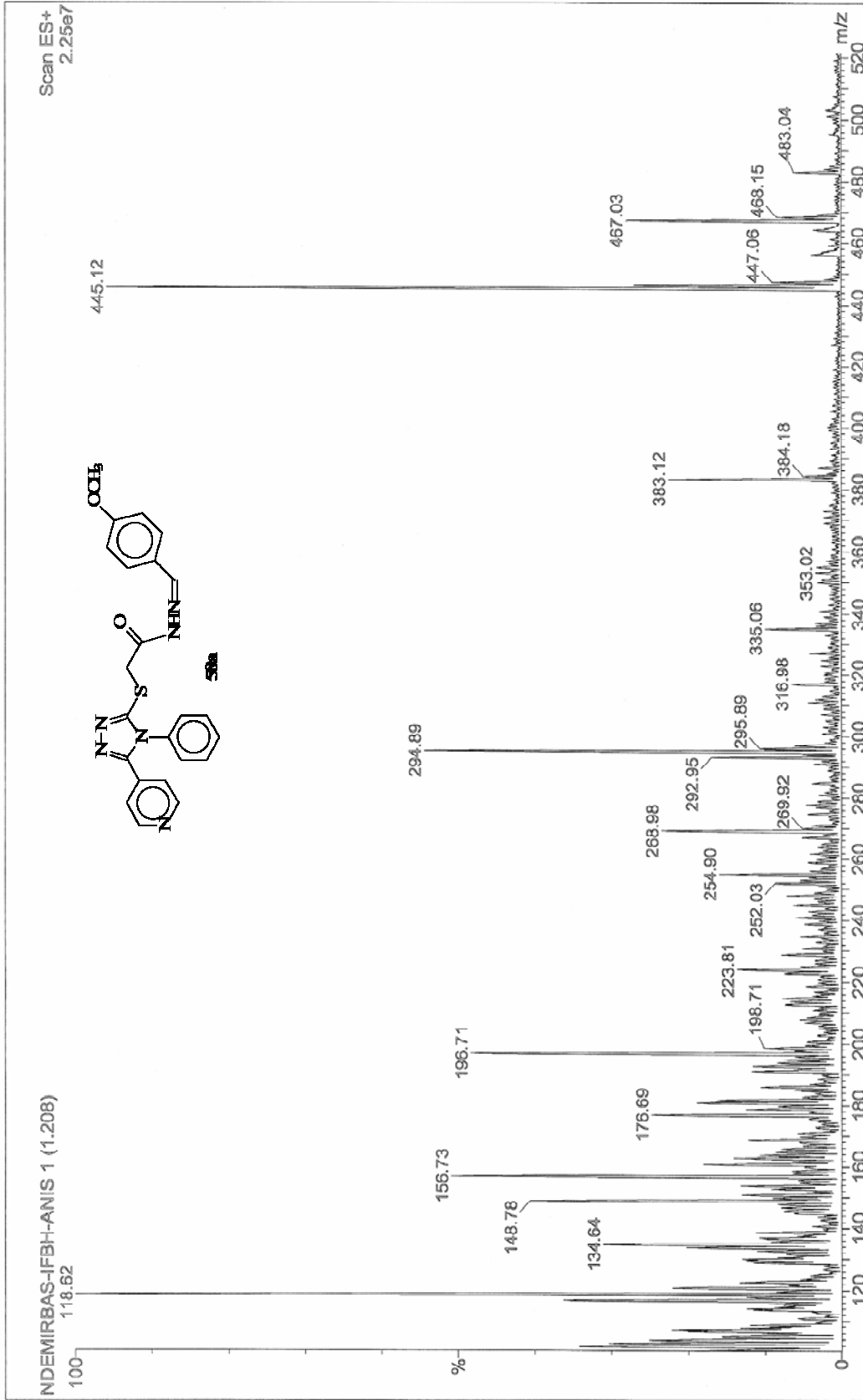
Ek Şekil 91. **58a** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 + D_2O , δ ppm)



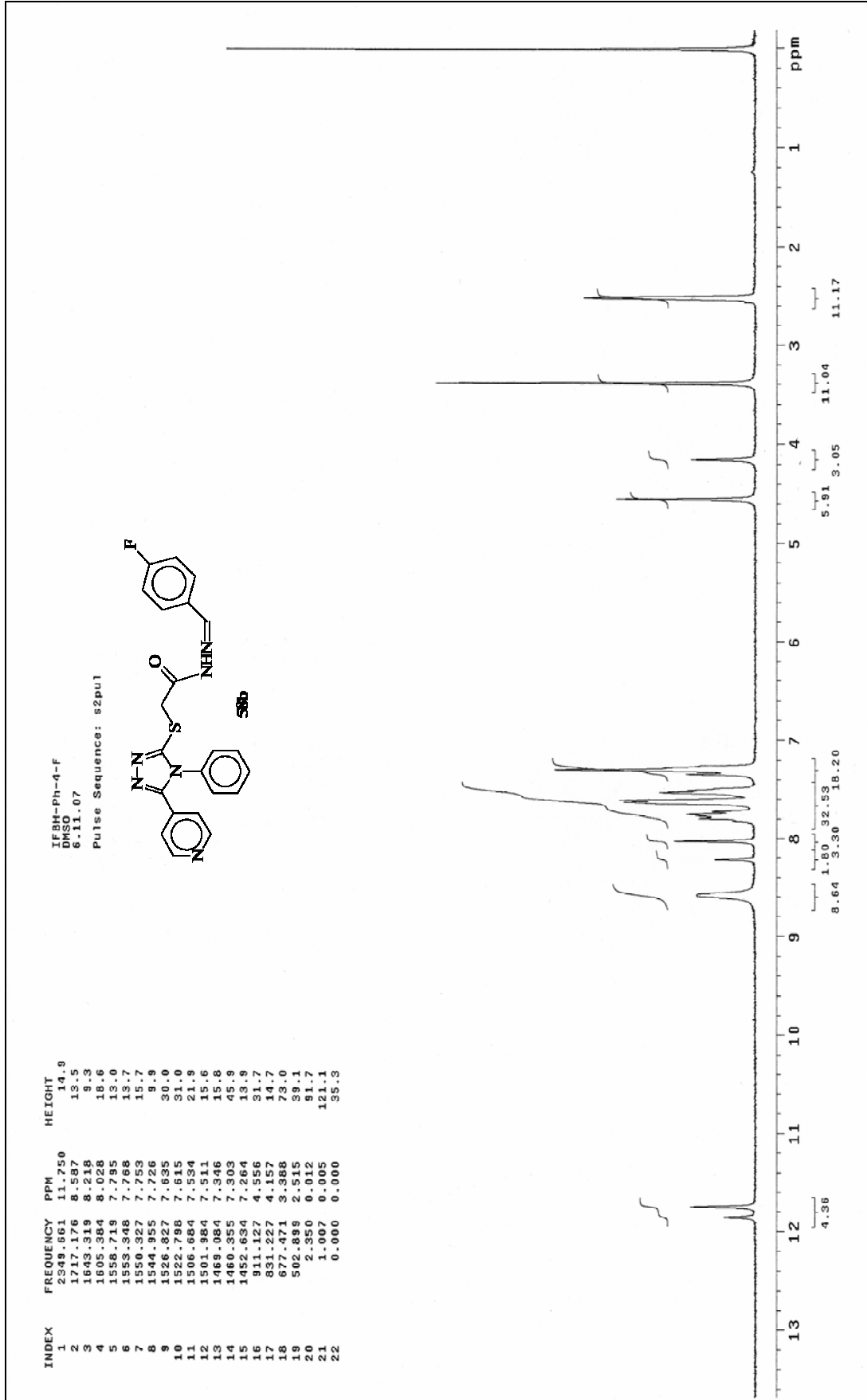
Ek Şekil 92. **58a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



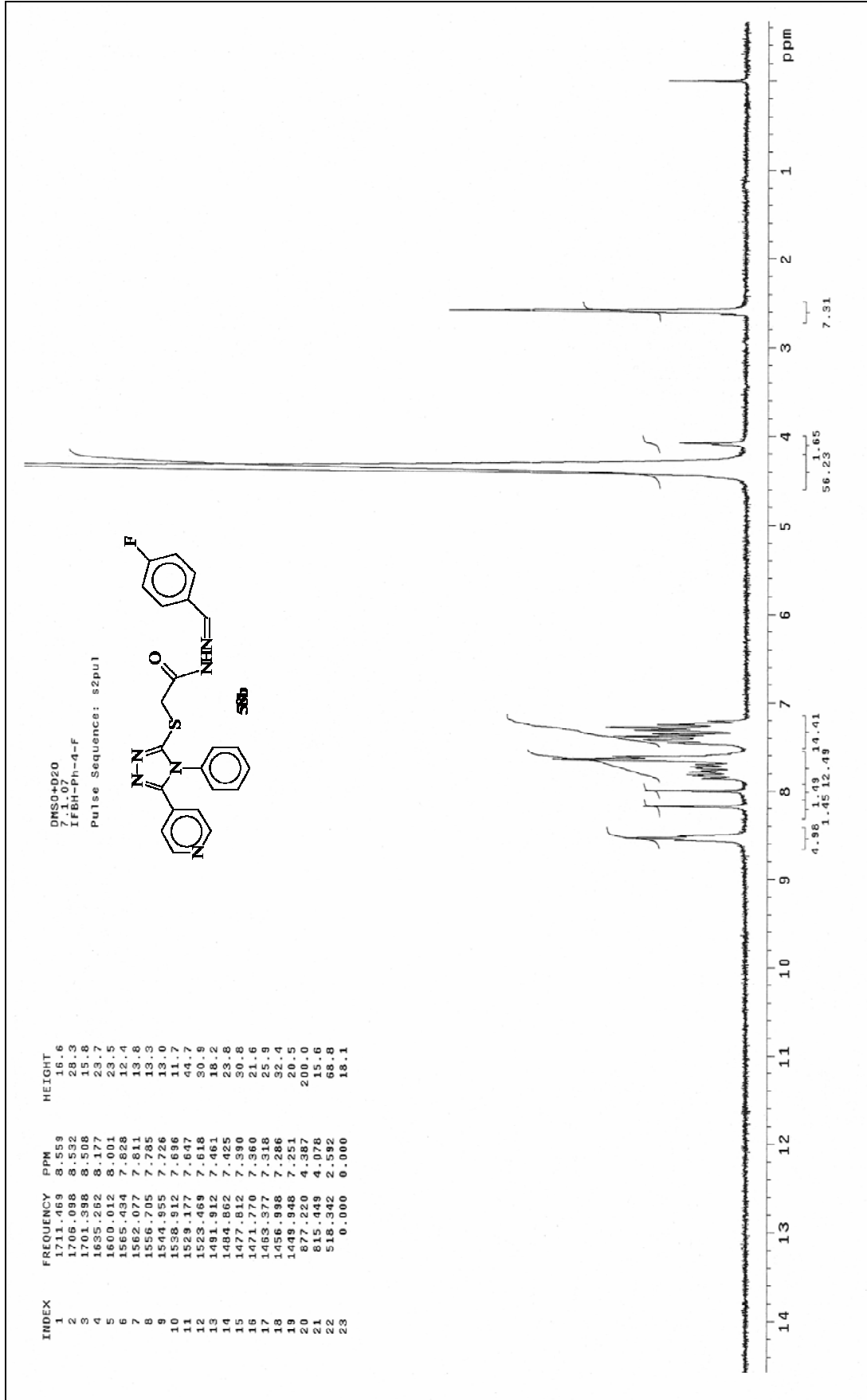
Ek Şekil 93. **58a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



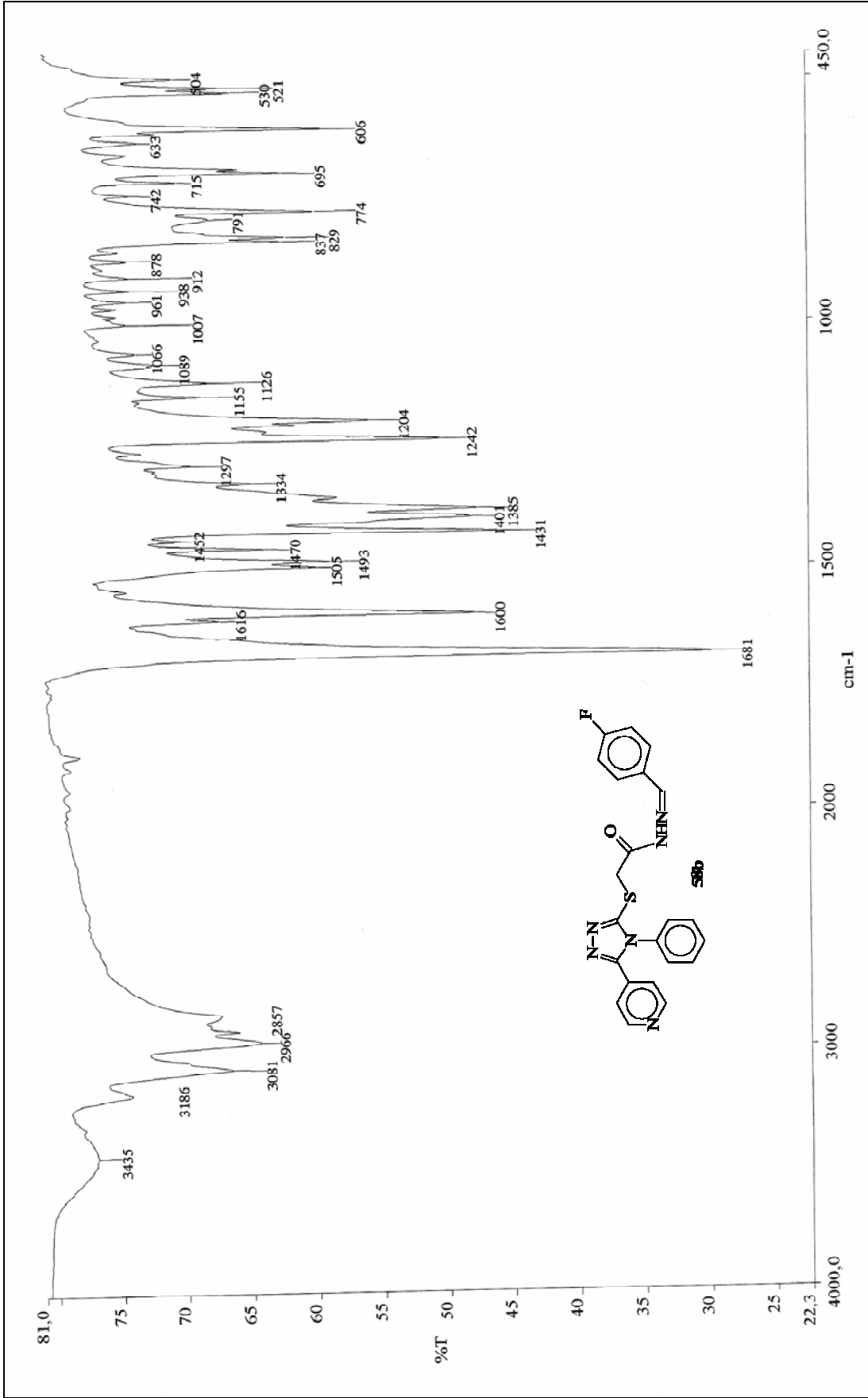
Ek Şekil 94. 58a nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

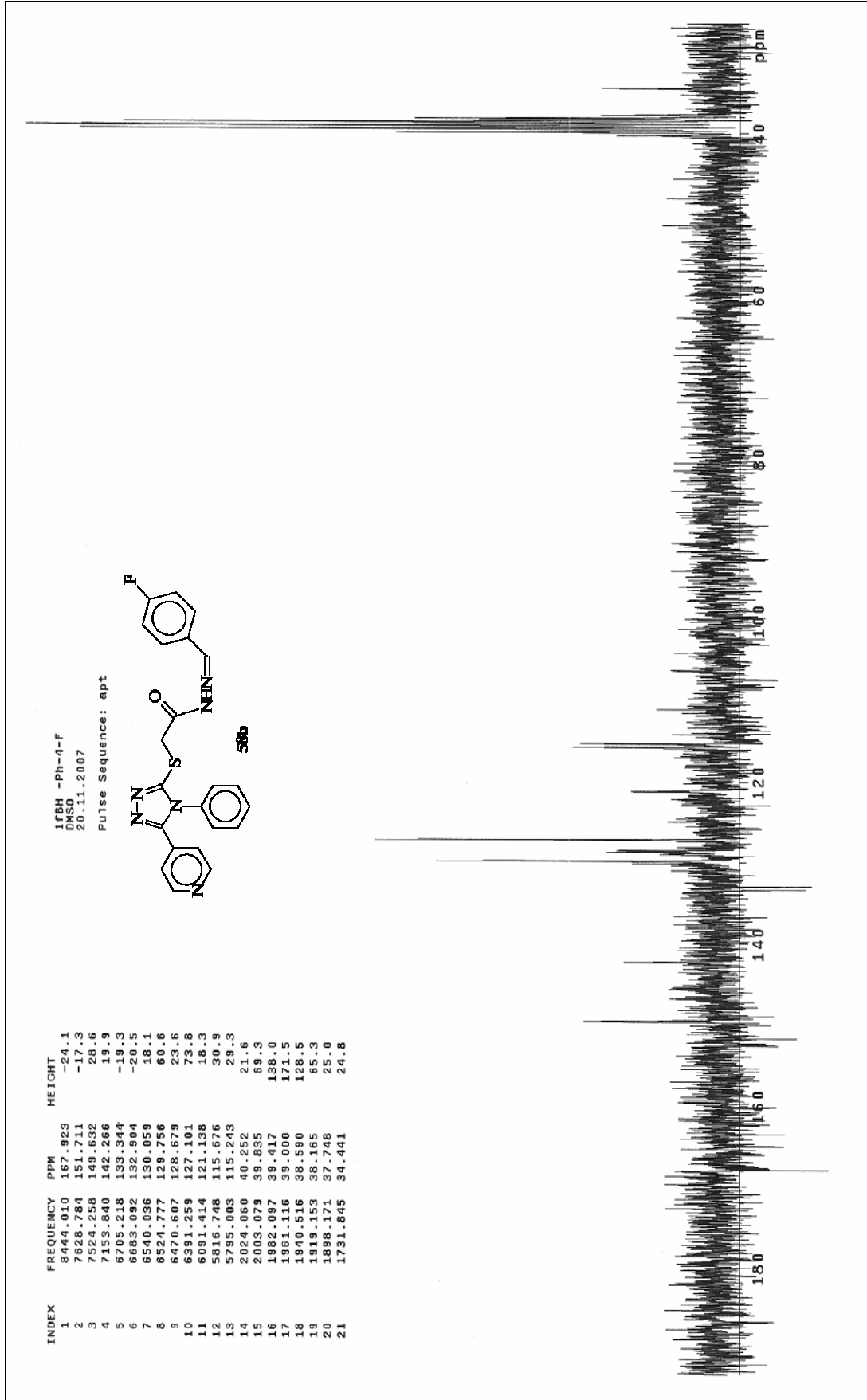


Ek Şekil 95. **58b** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

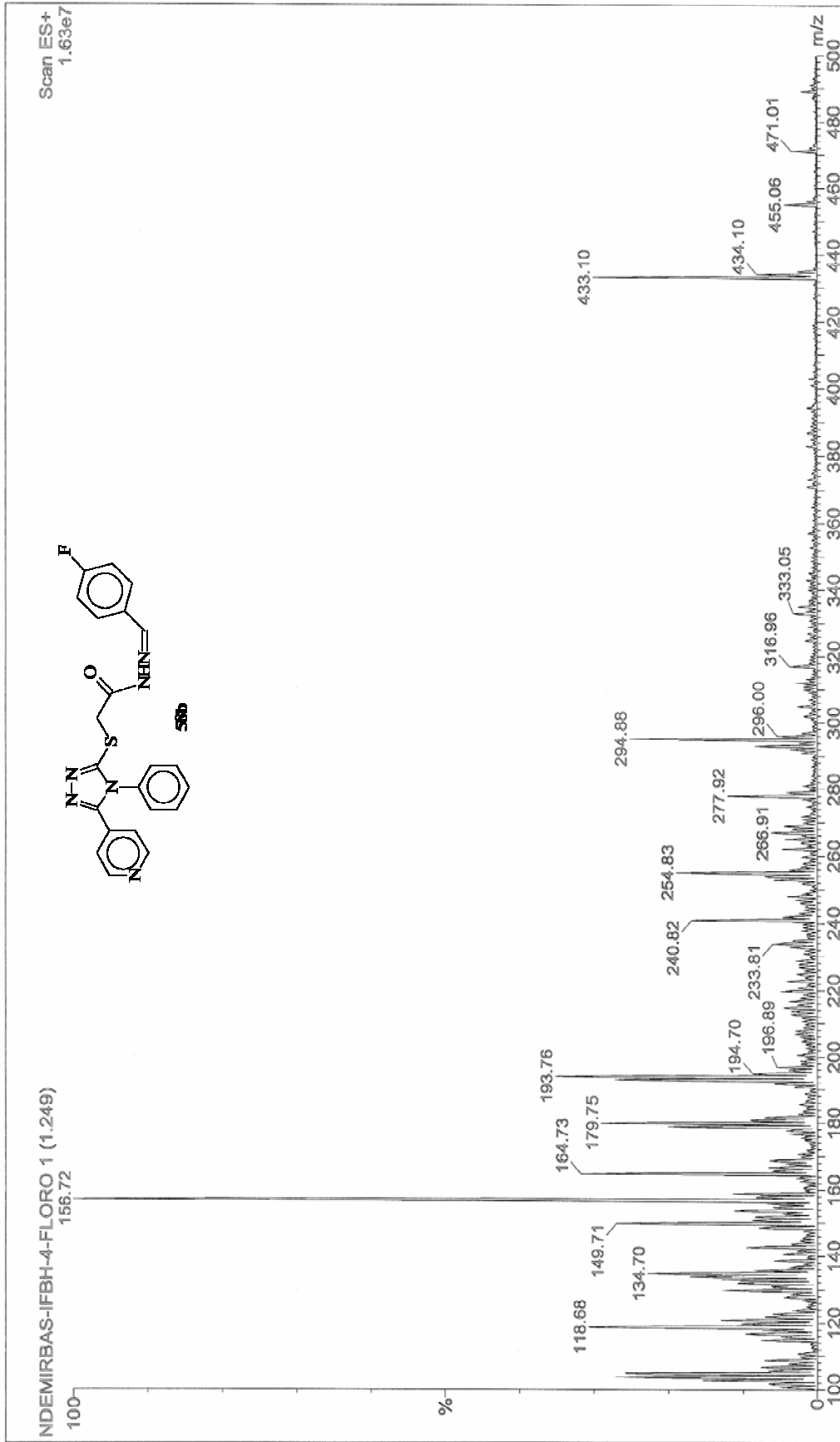


Ek Şekil 96. **58b** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

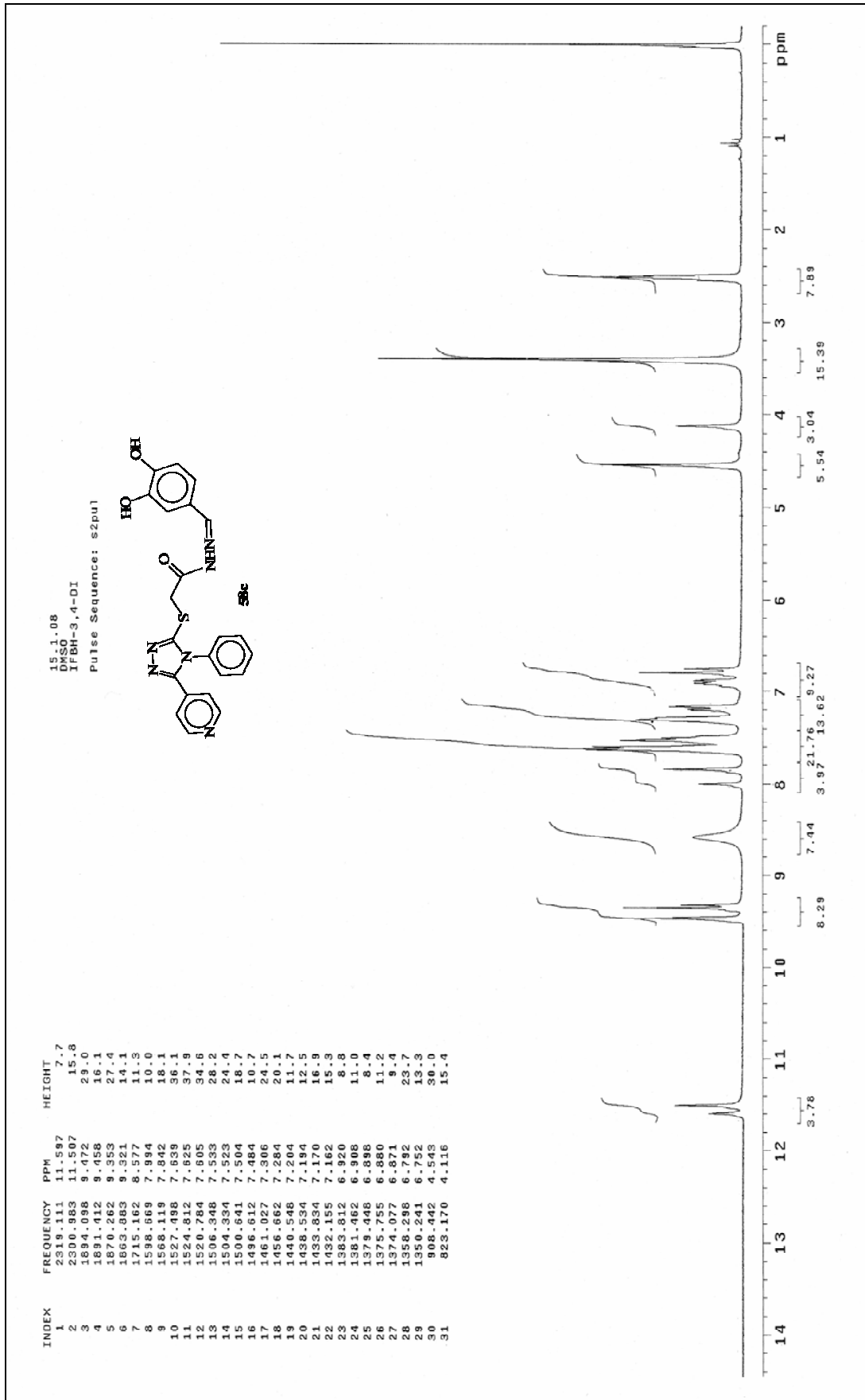
Ek Şekil 97. **58b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



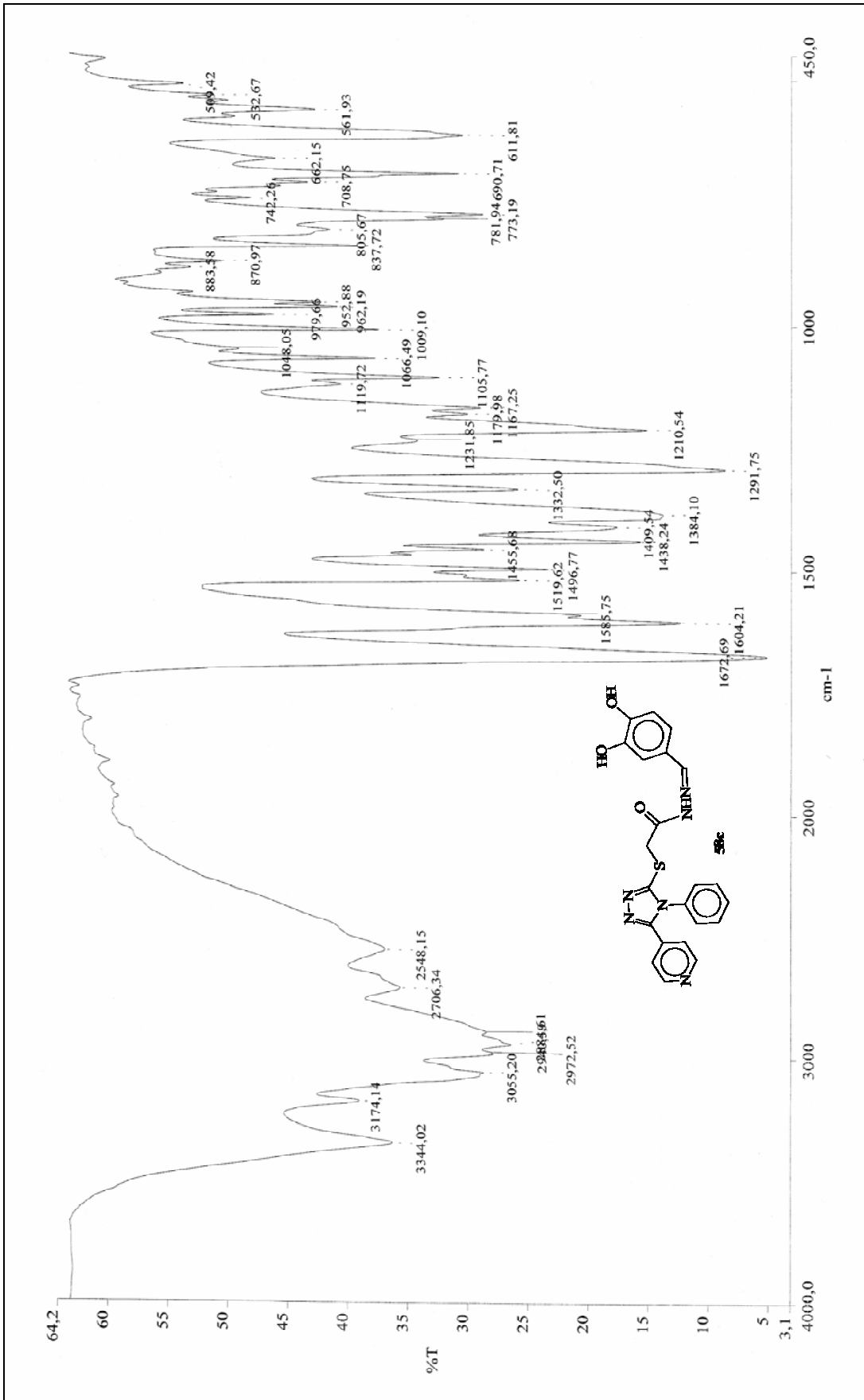
Ek Şekil 98. **58b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



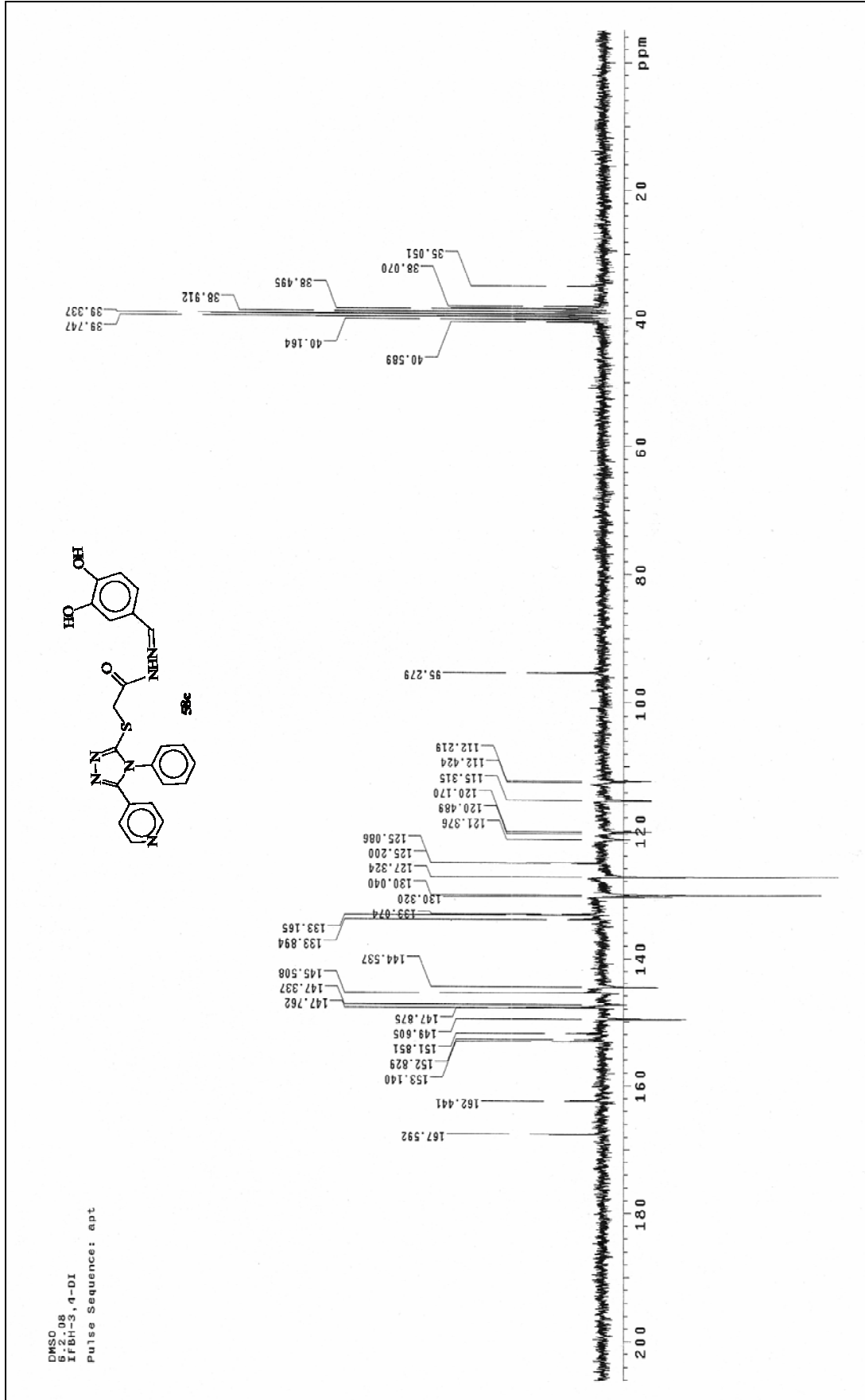
Ek Şekil 99. 58b nolu Bileşimin Kütle Spektromu



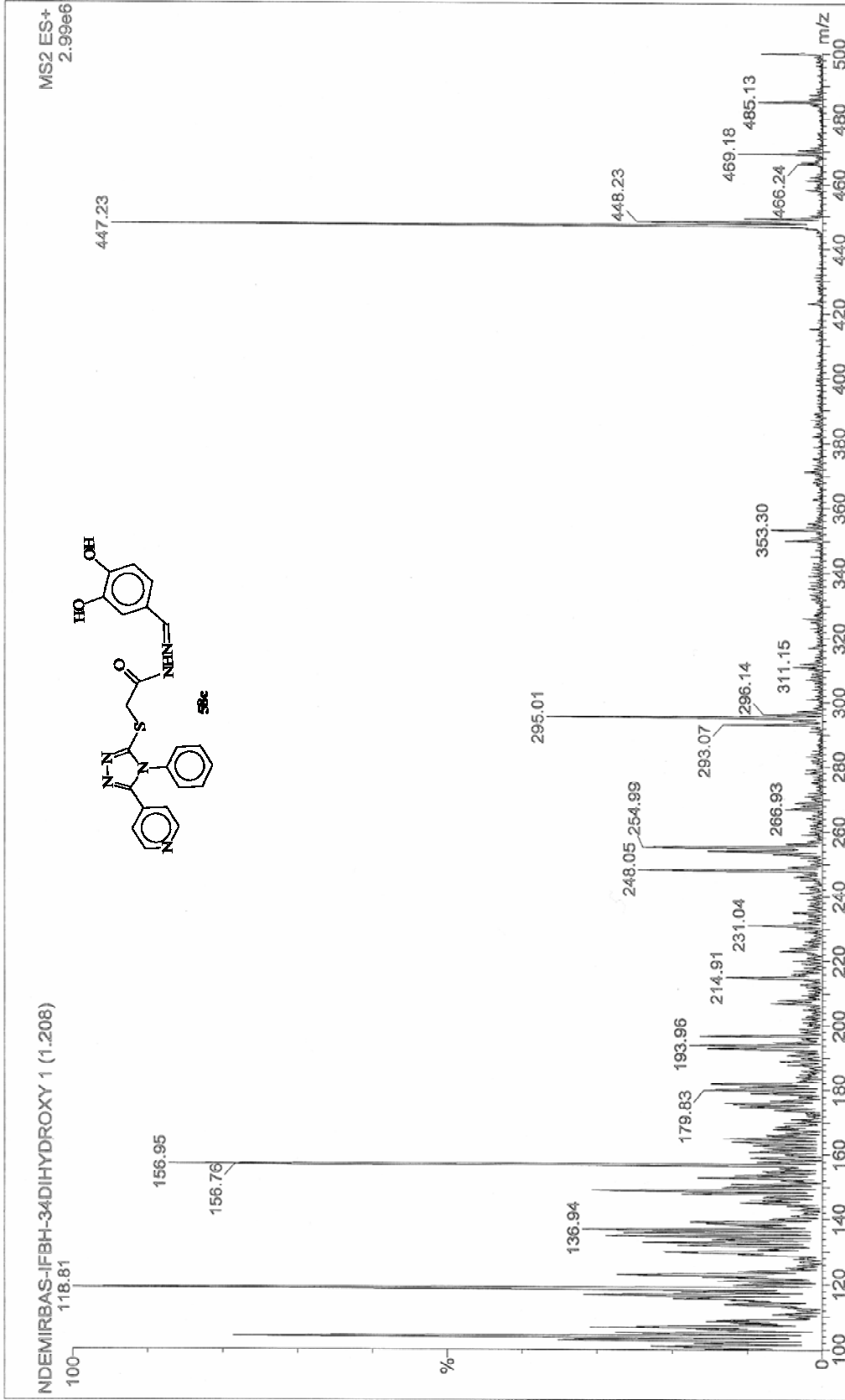
Ek Şekil 100. **58c** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



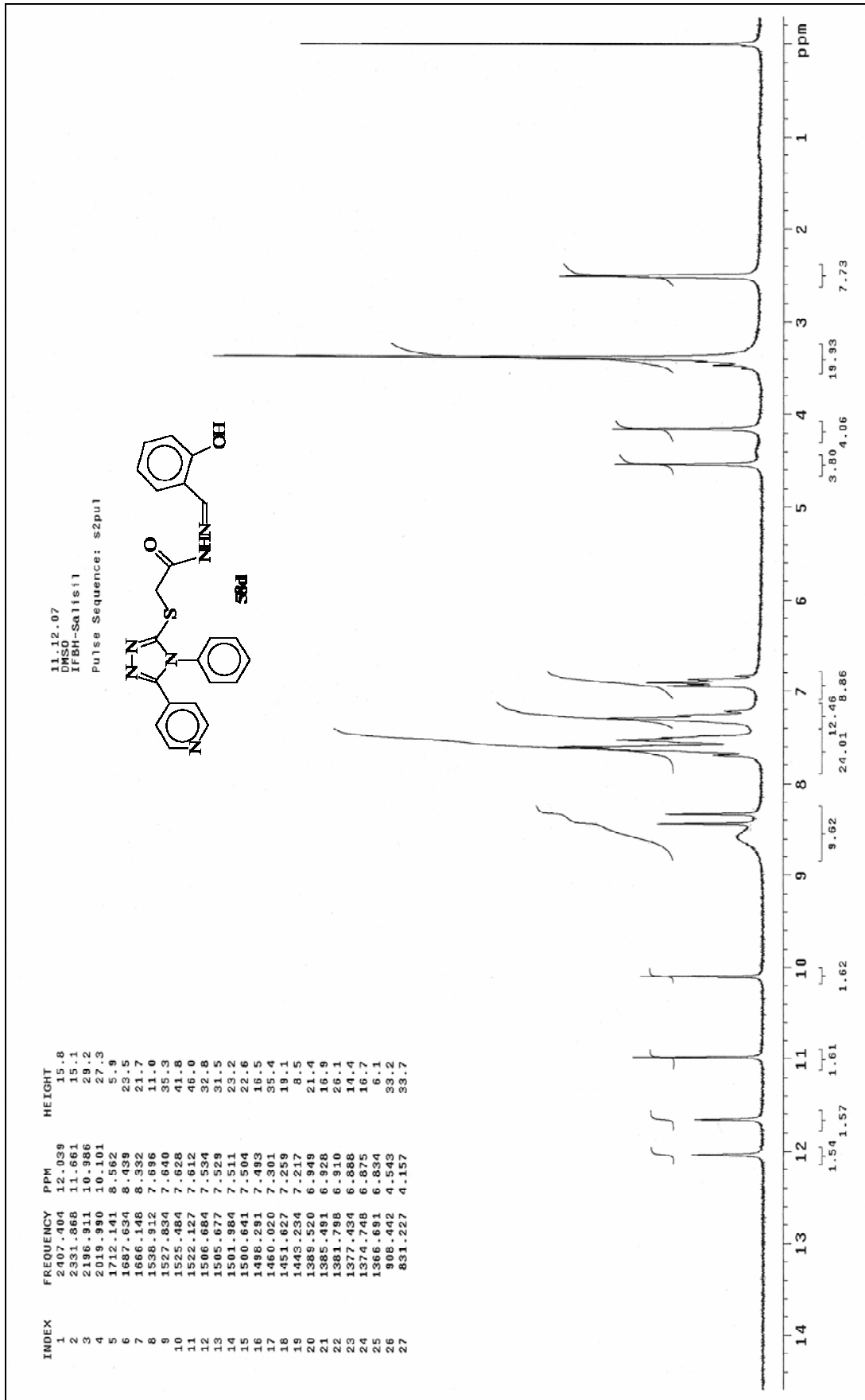
Ek Şekil 101. **58c** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



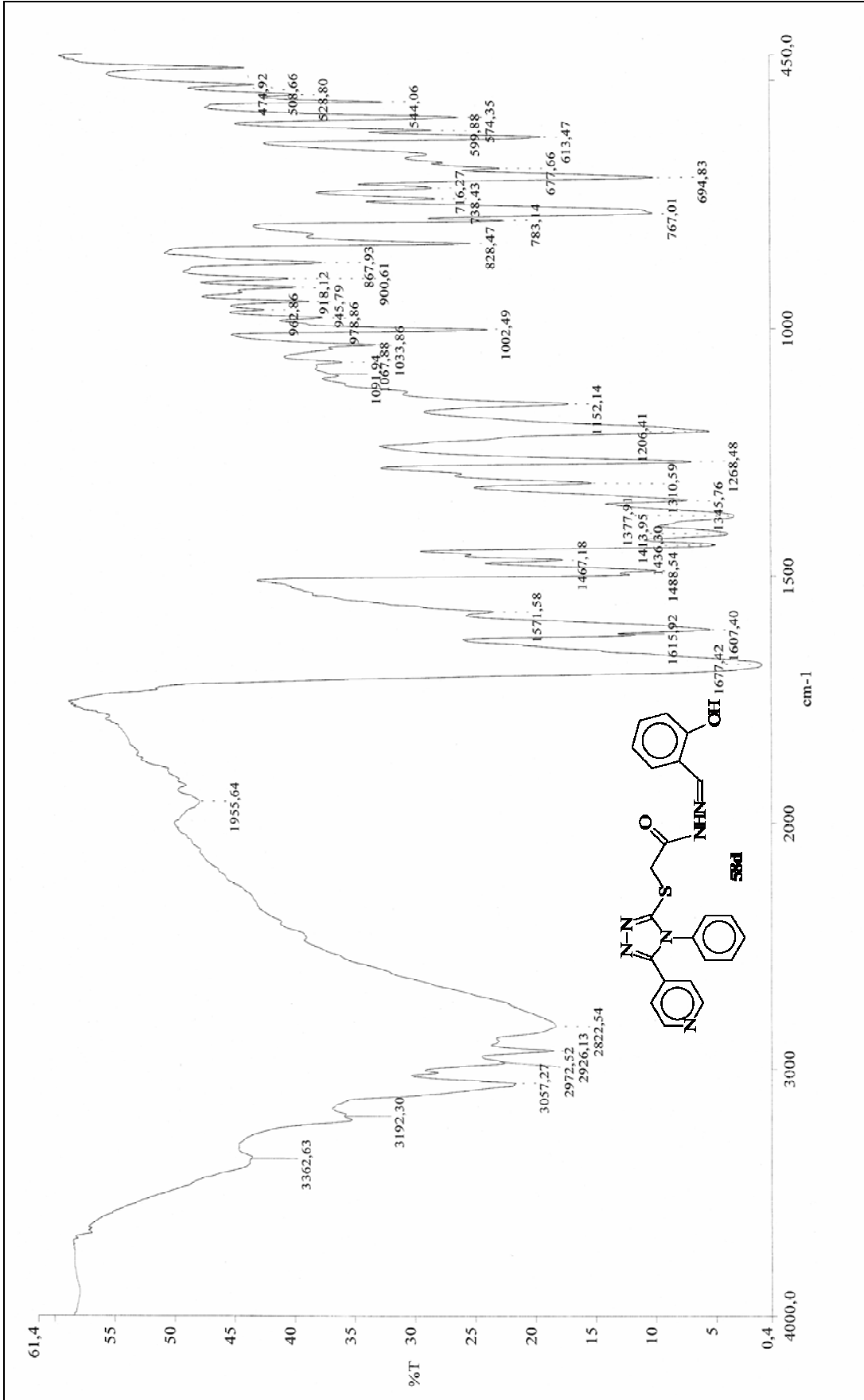
Ek Şekil 102. **58c** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



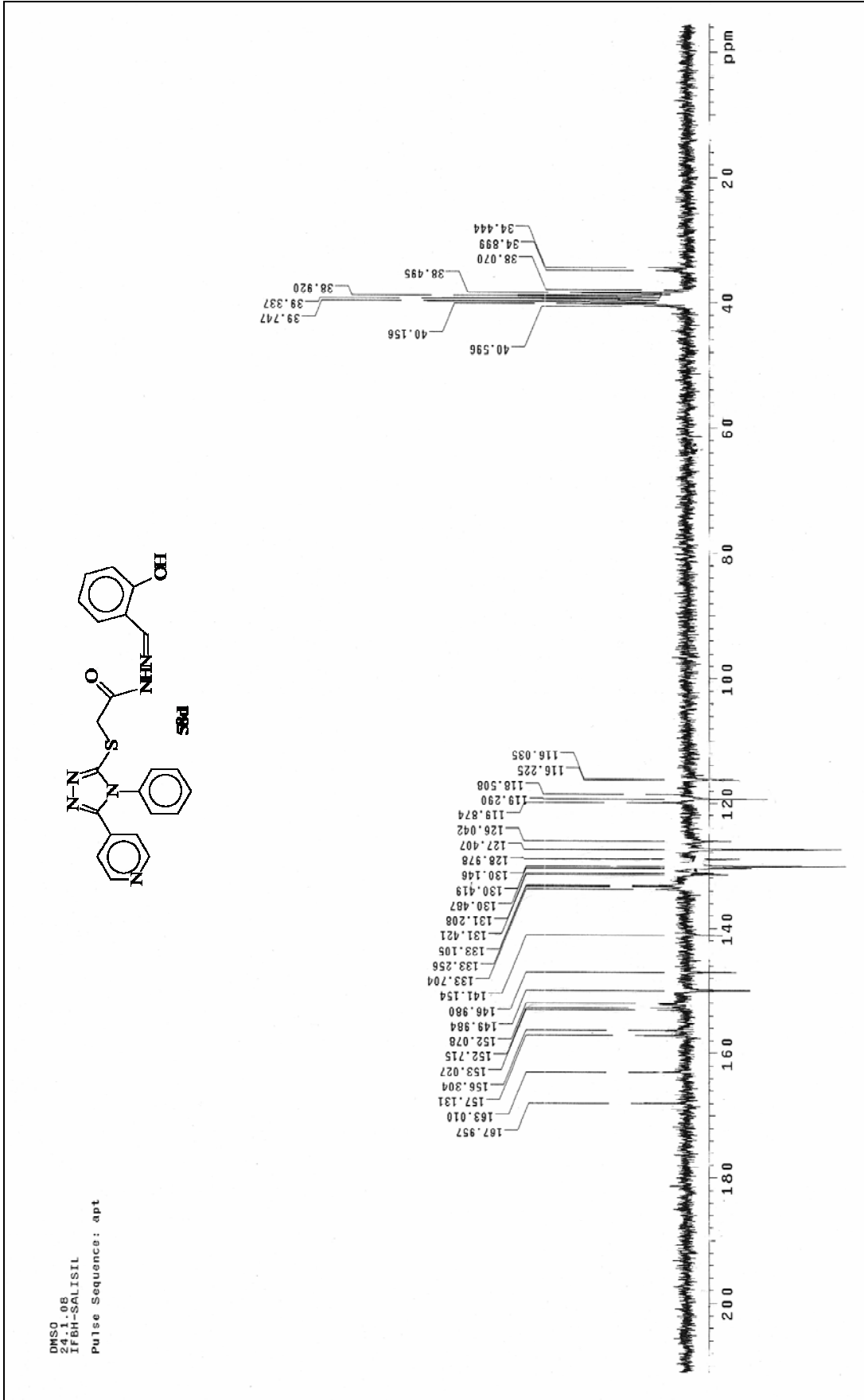
Ek Şekil 103. 58c nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



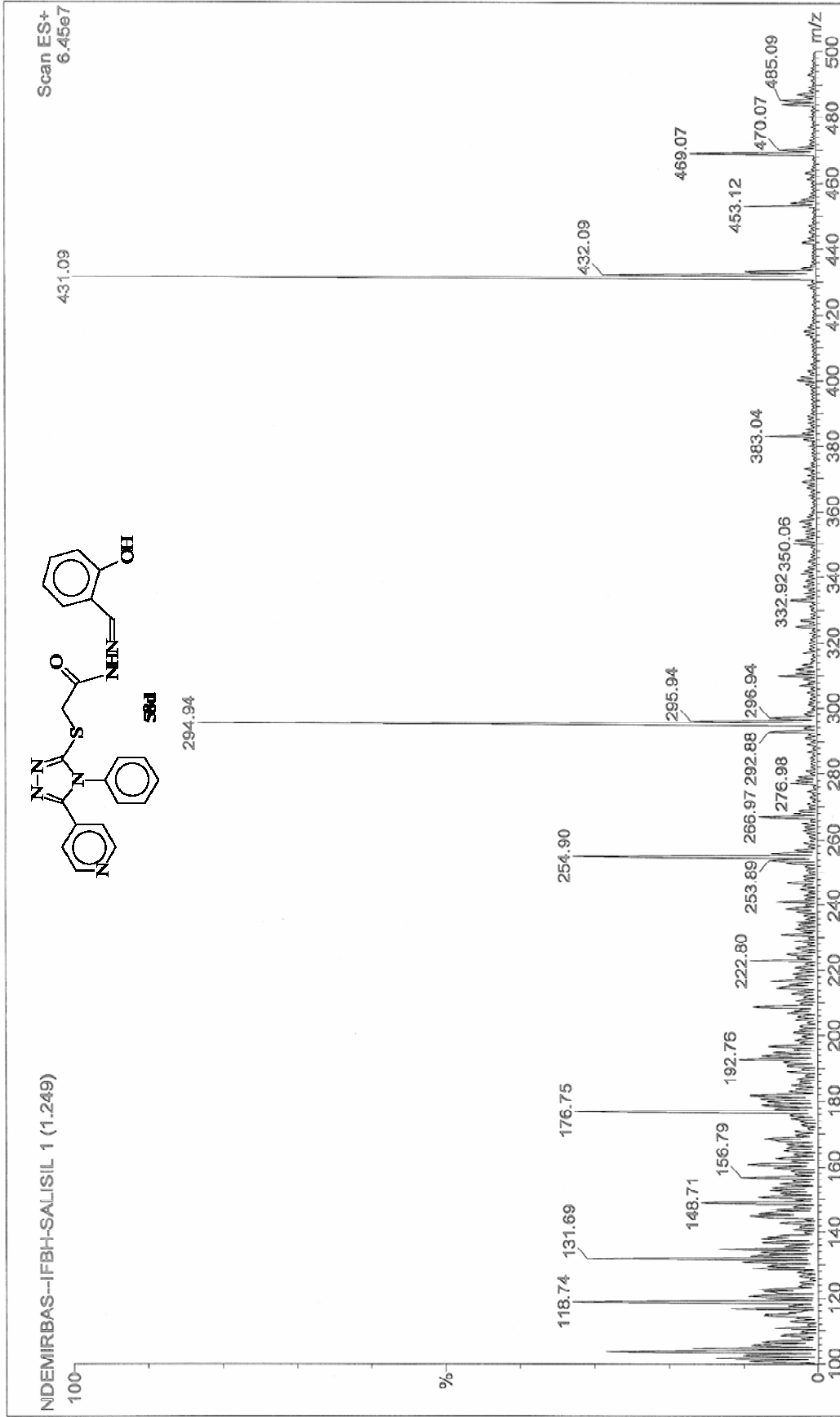
Ek Şekil 104. **58d** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



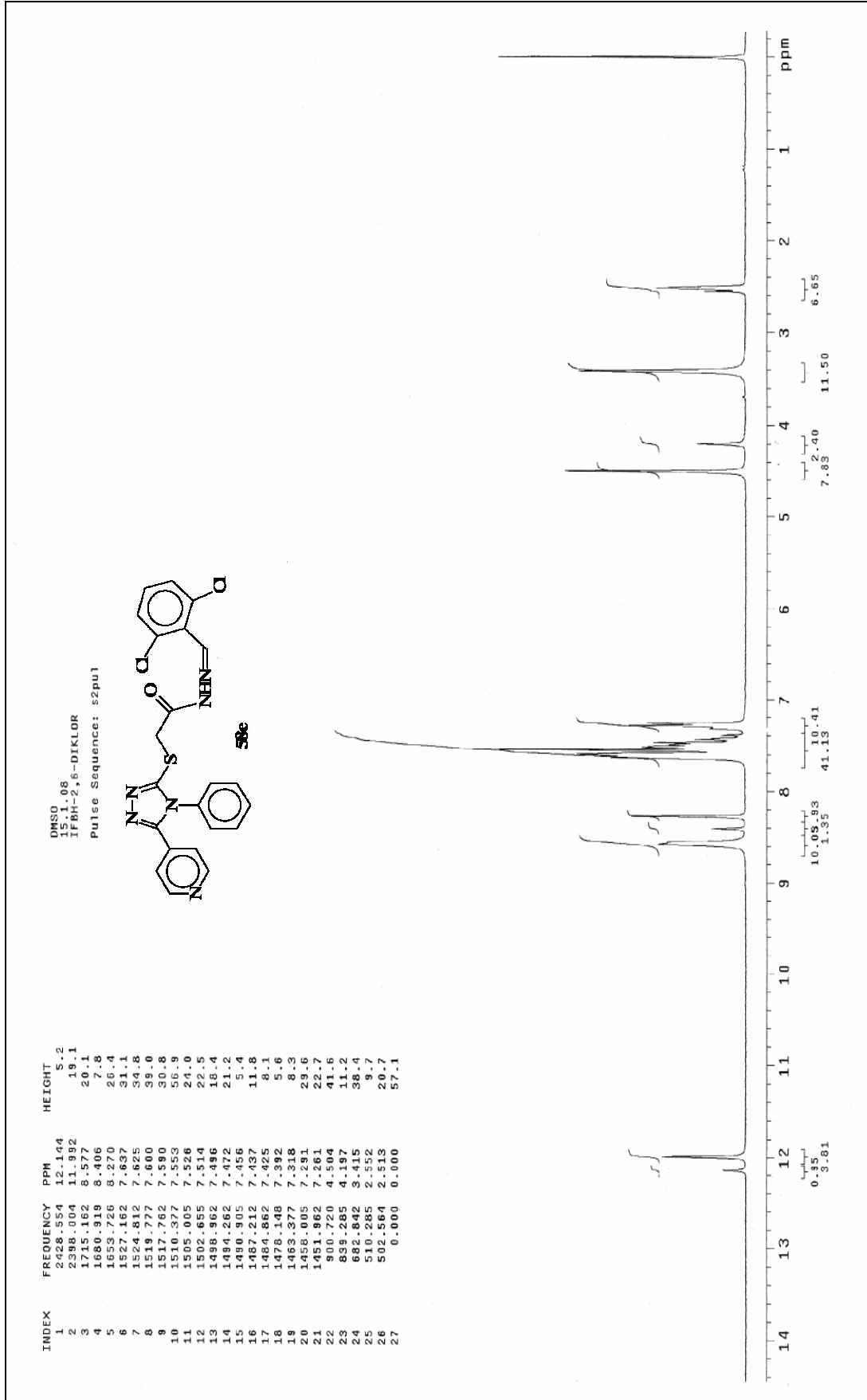
Ek Şekil 105. **58d** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



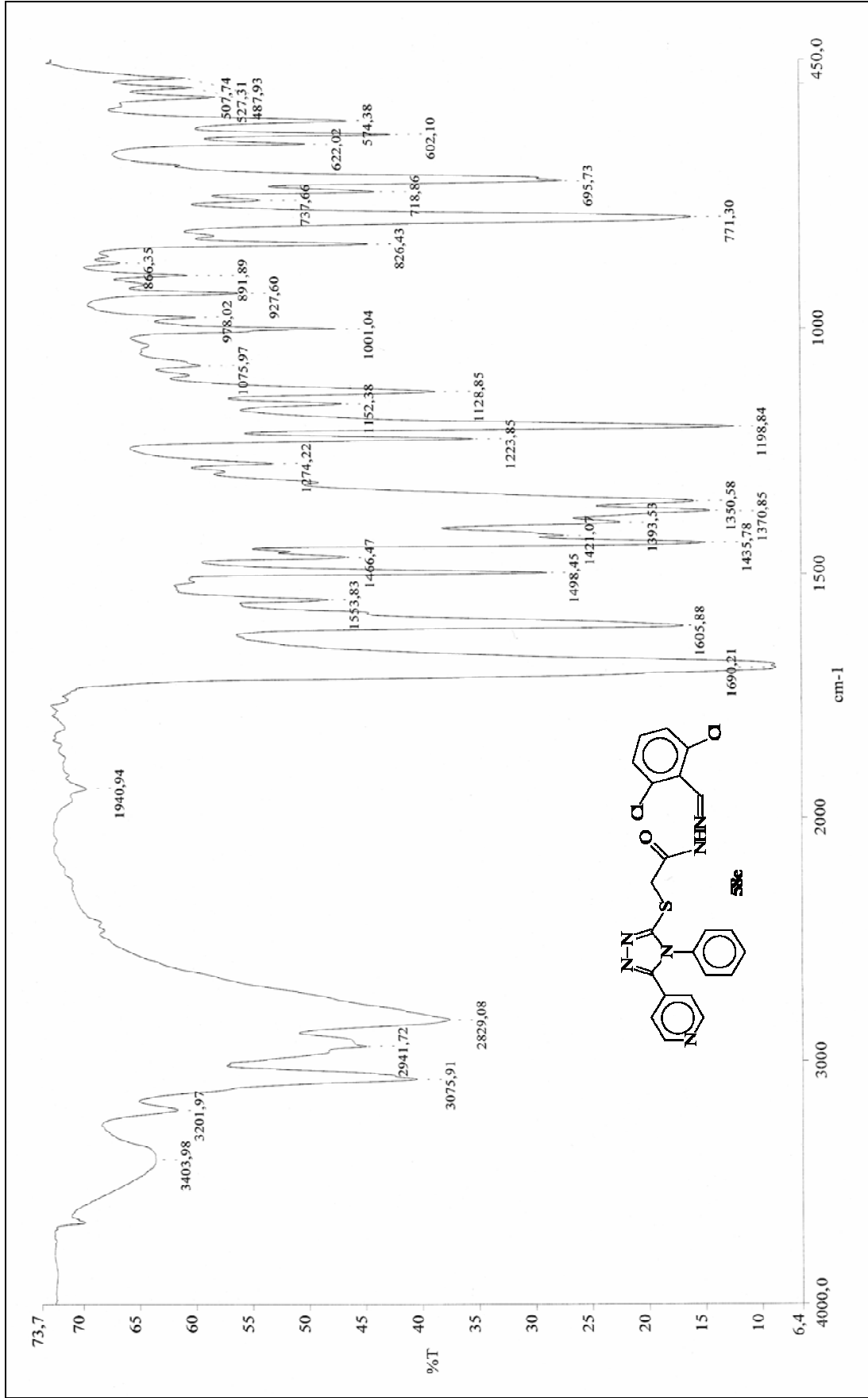
Ek Şekil 106. **58d** nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



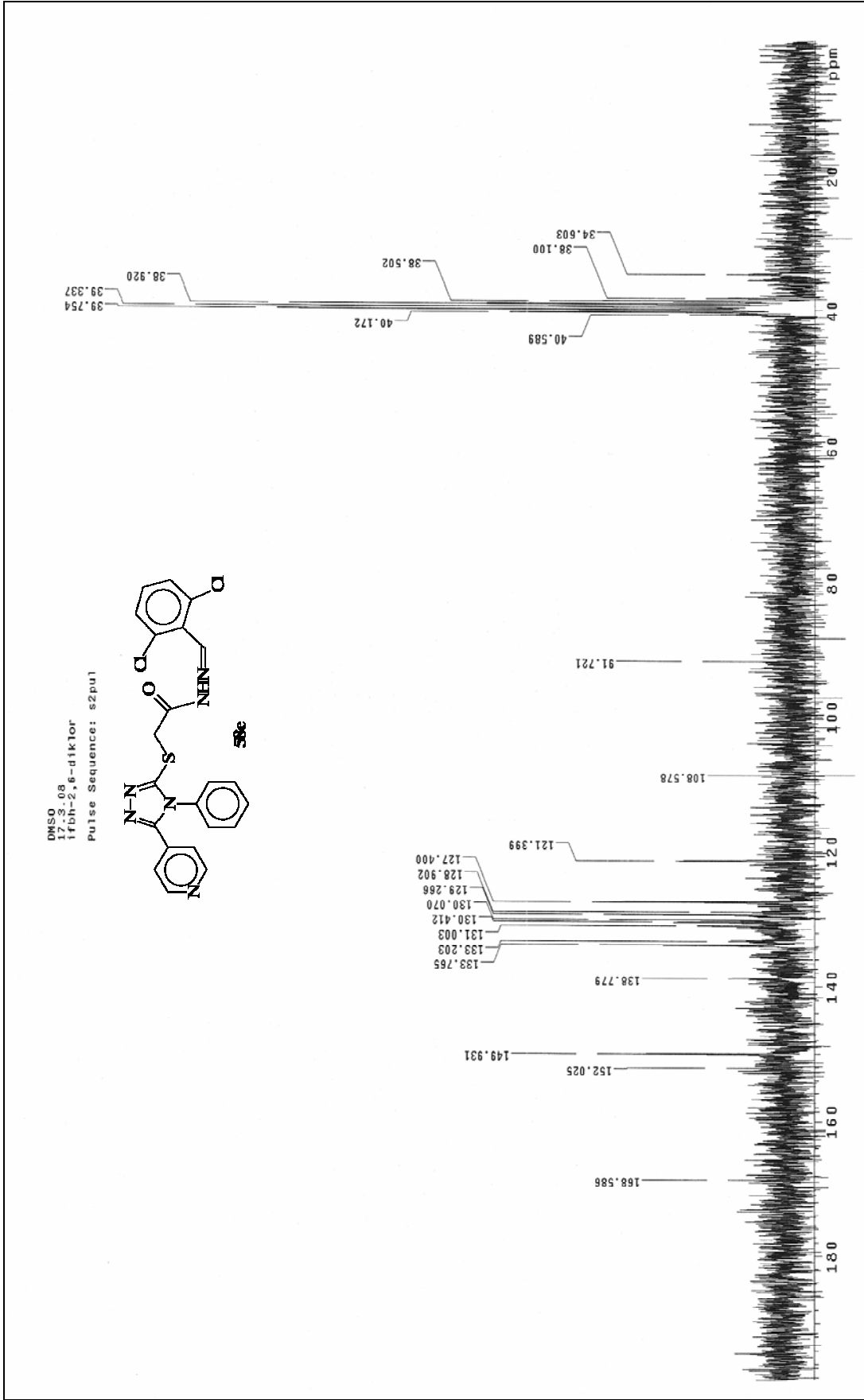
Ek Şekil 107. **58d** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

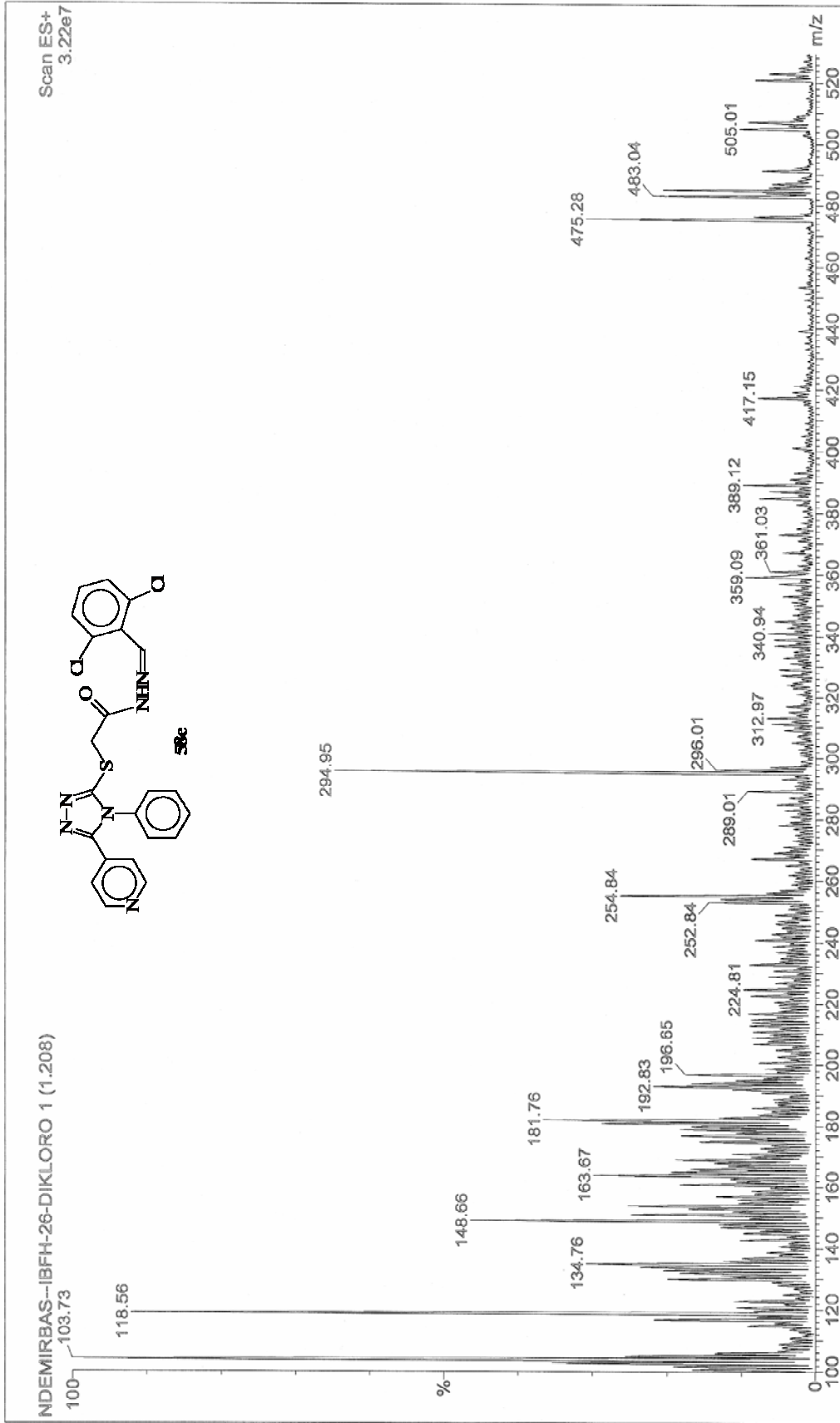


Ek Şekil 108. **58e** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 + D_2O , δ ppm)

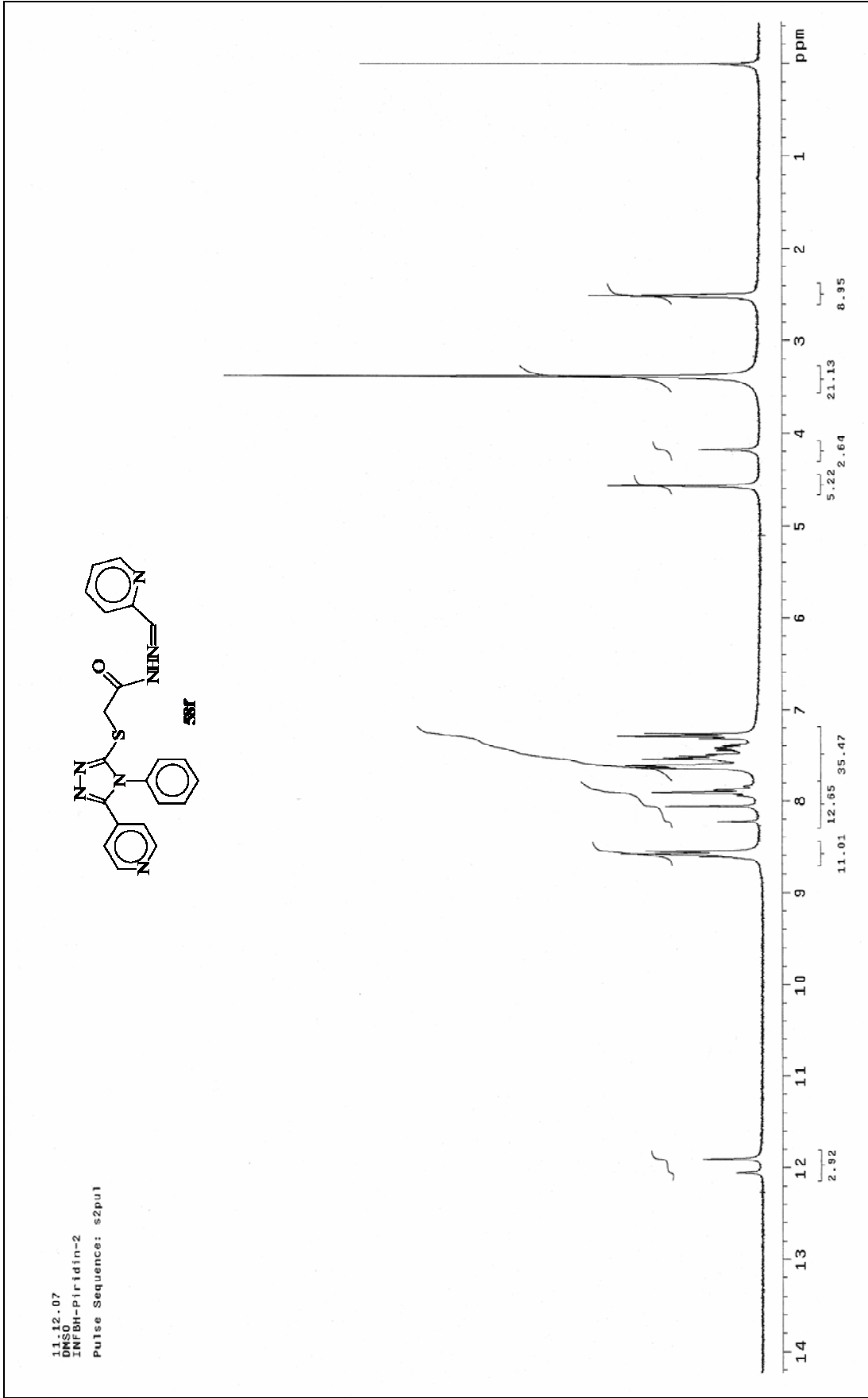


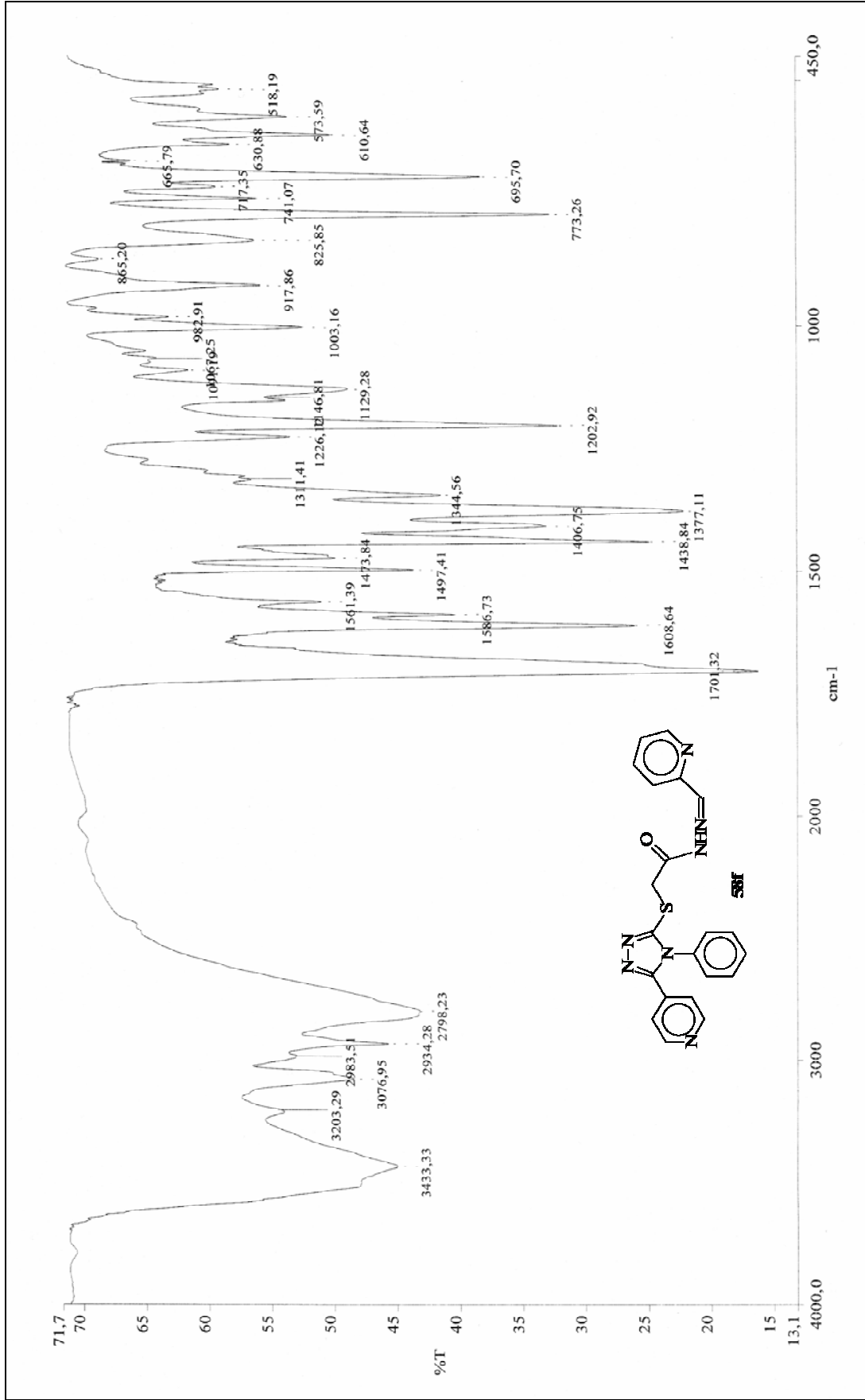
Ek Şekil 109. **58e** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})


 Ek Şekil 110. **58e** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

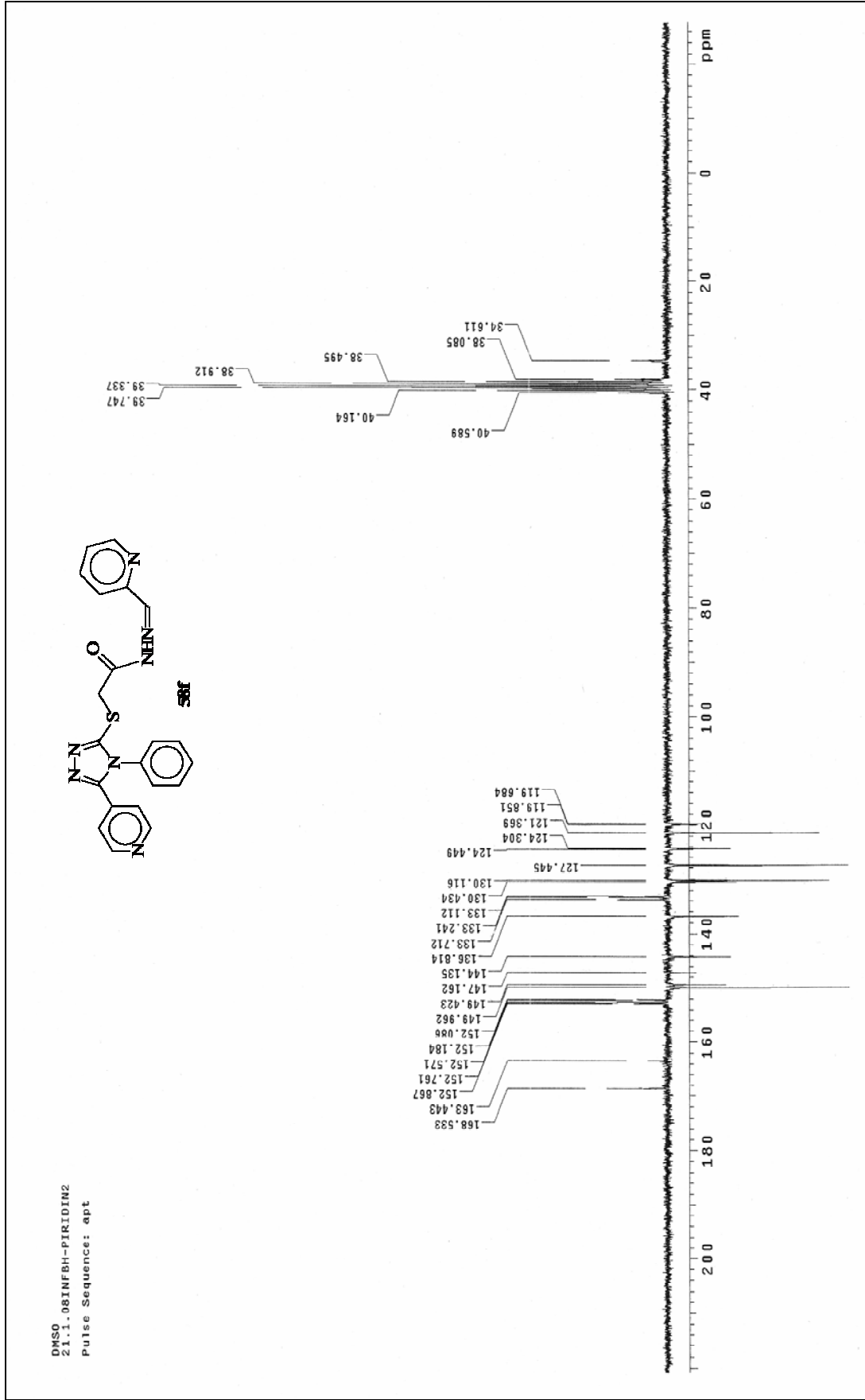


Ek Şekil 111. 58e nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

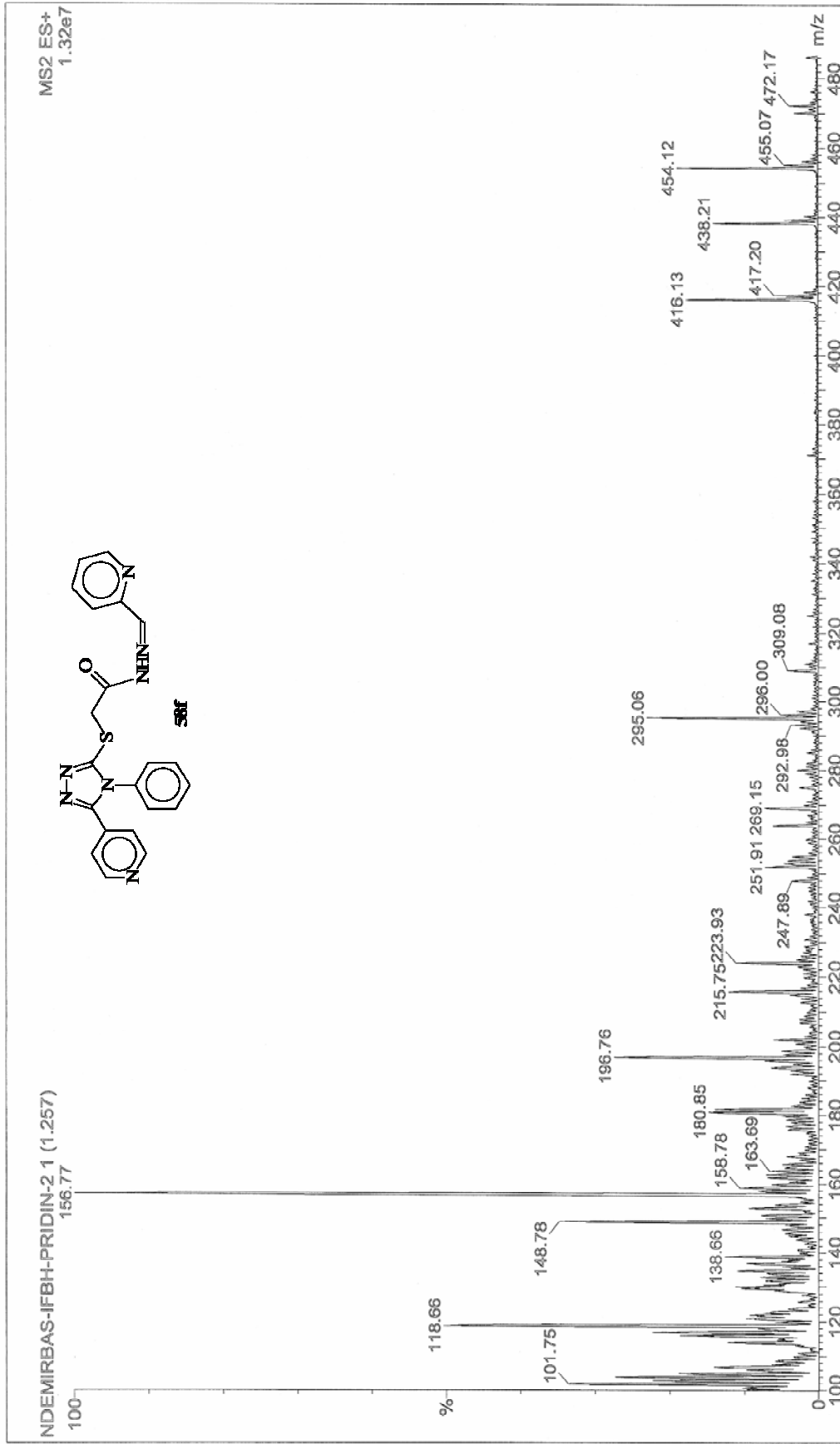
Ek Şekil 112. **58f** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



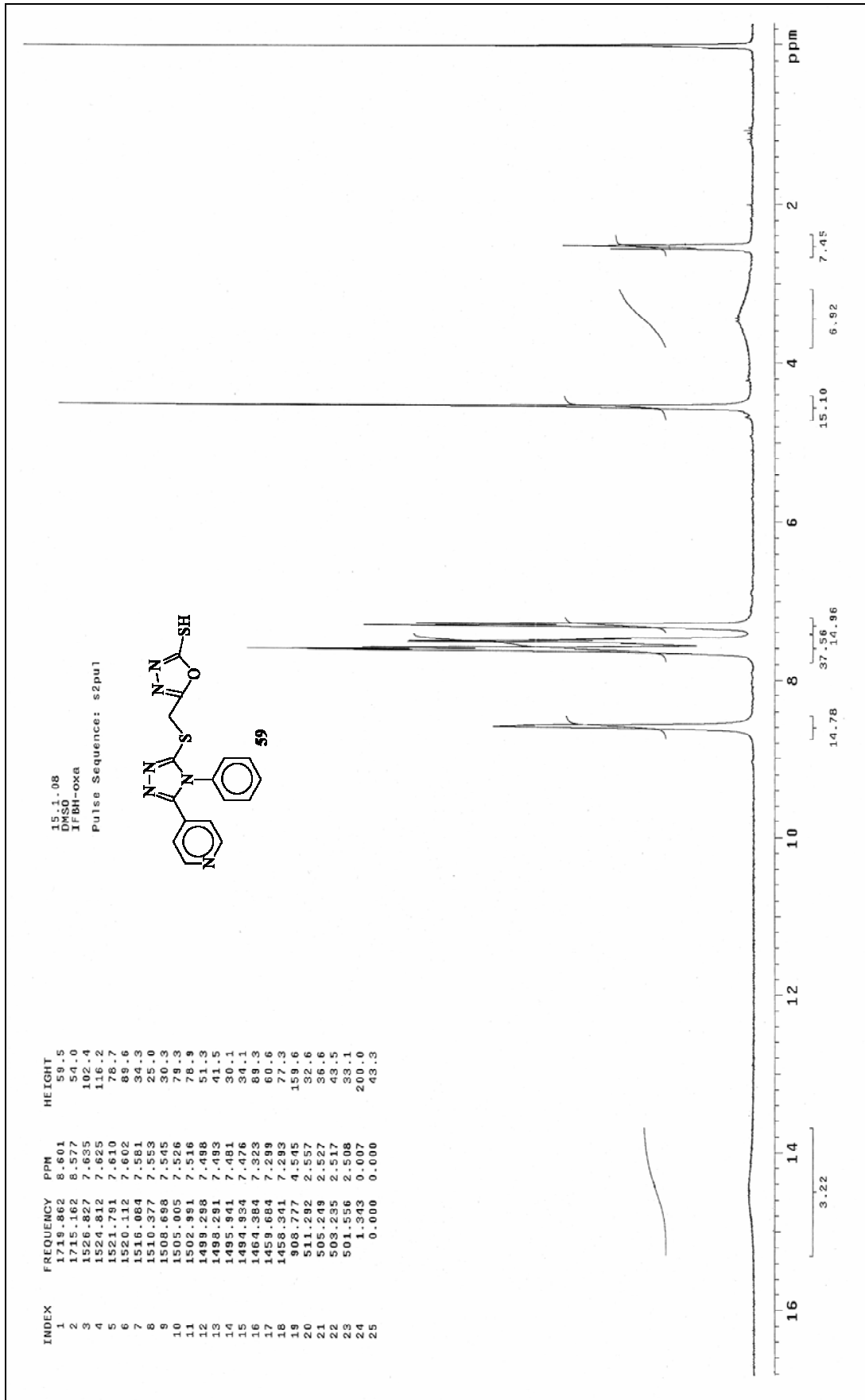
Ek Şekil 113. **58f** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm⁻¹)



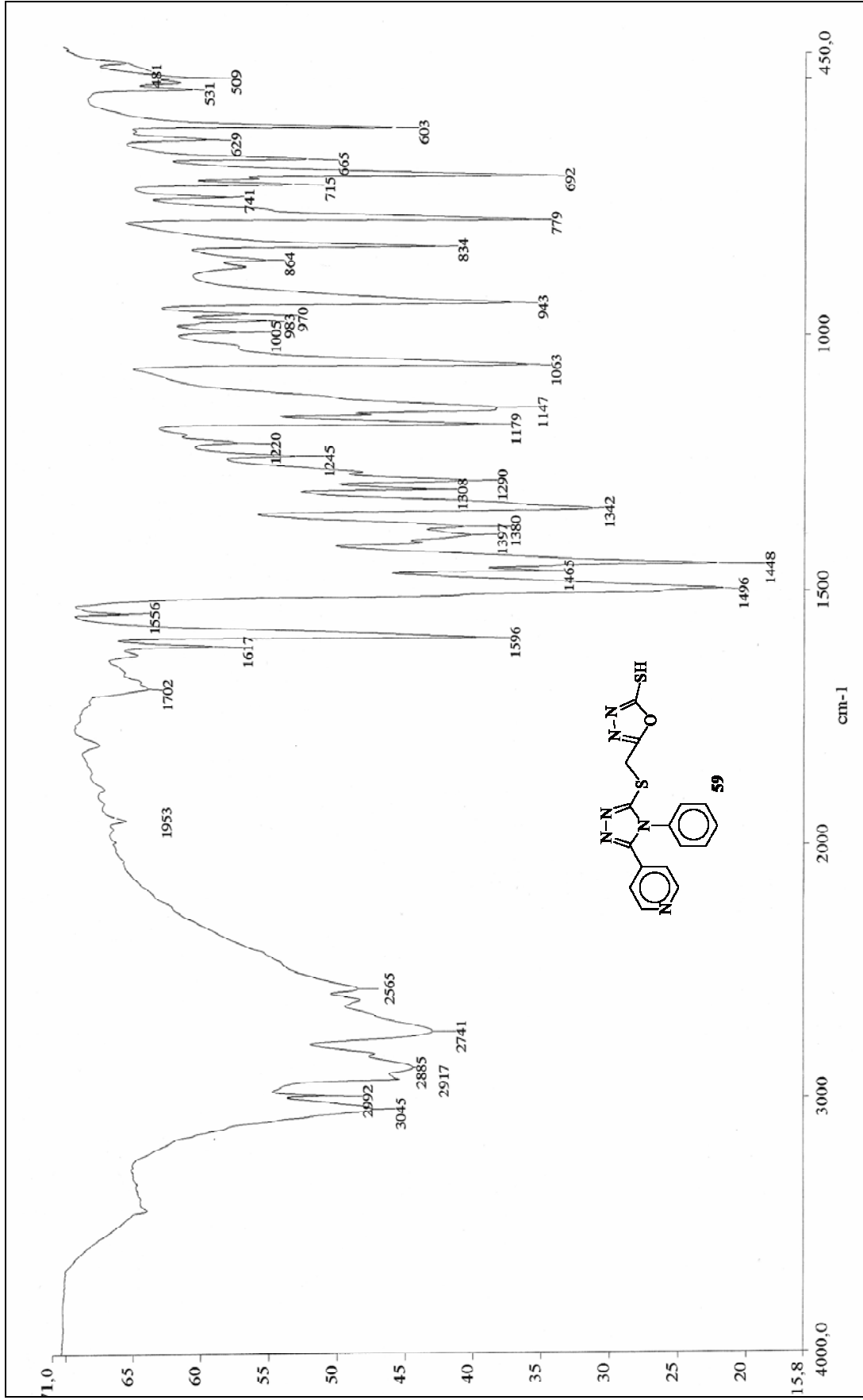
Ek Şekil 114. **58f** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



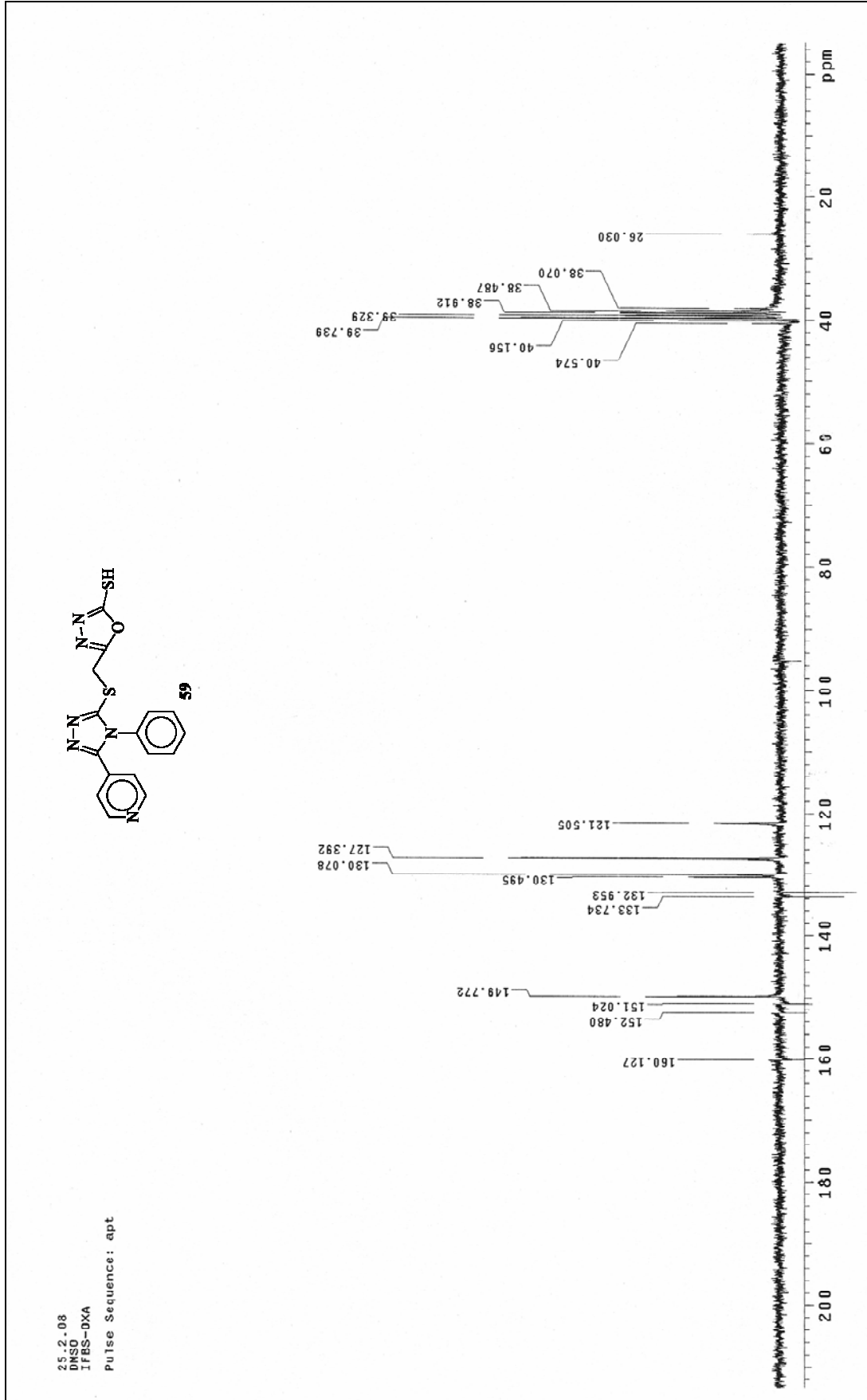
Ek Şekil 115. 58f nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



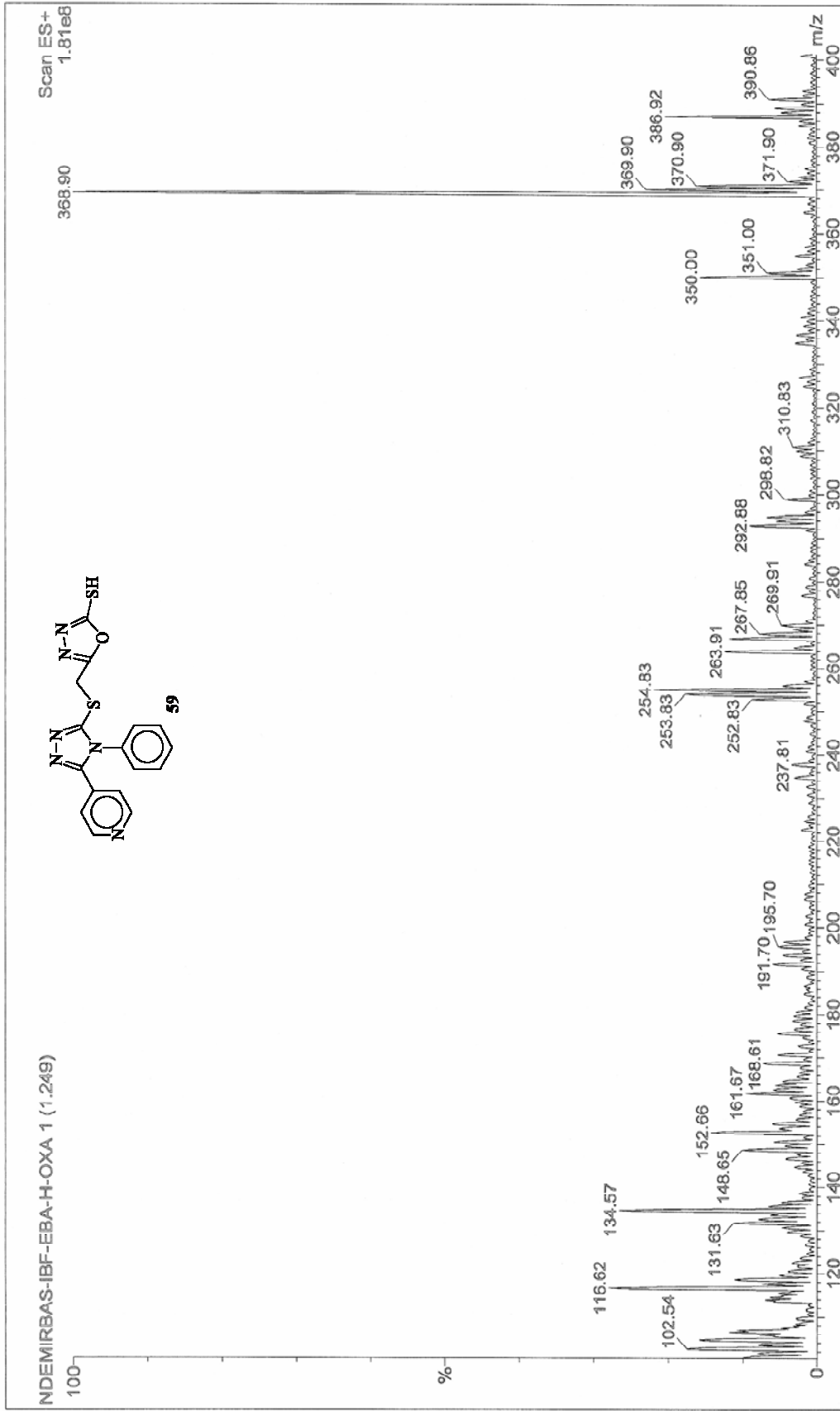
Ek Şekil 116. **59** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



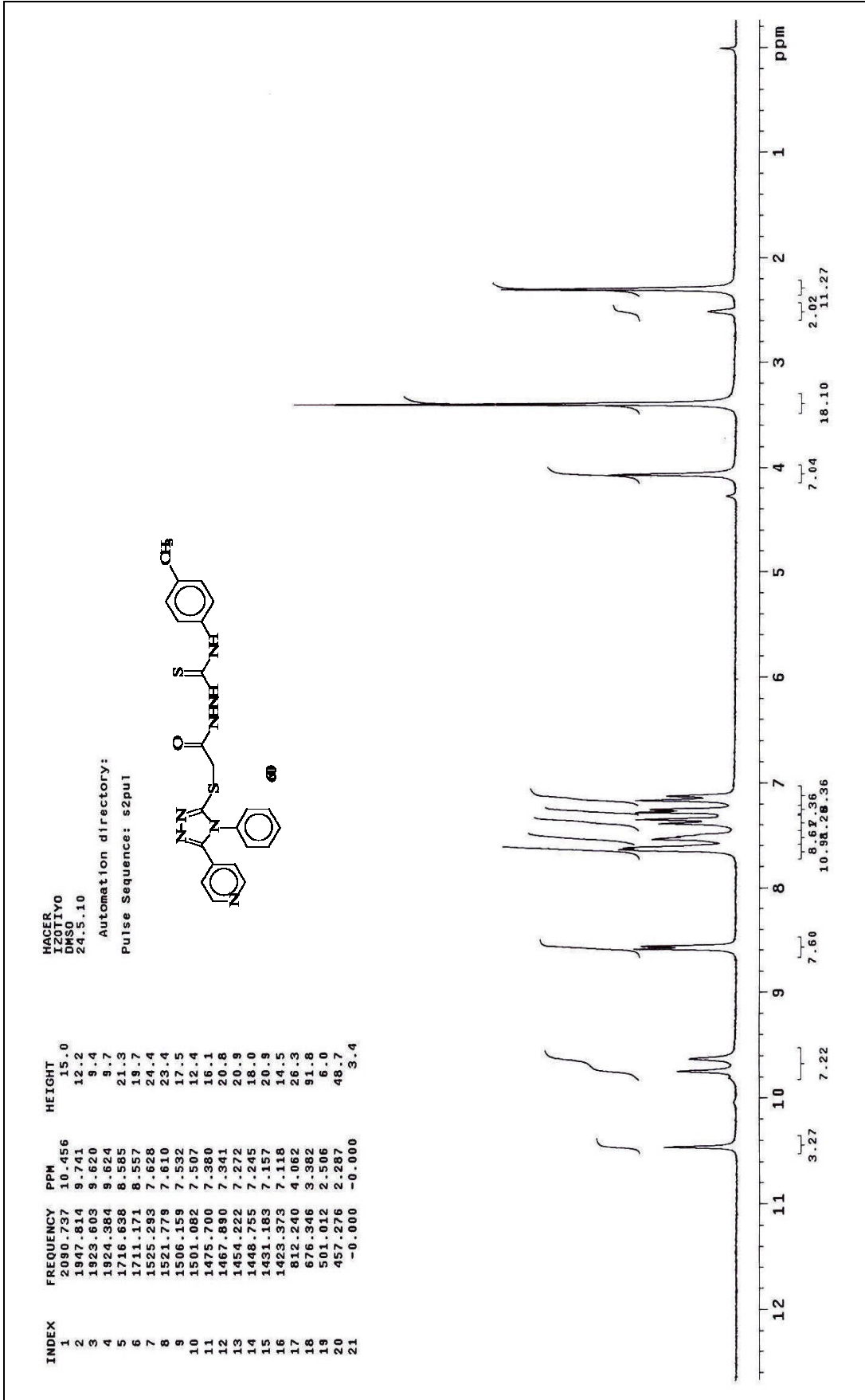
Ek Şekil 118. **59** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)

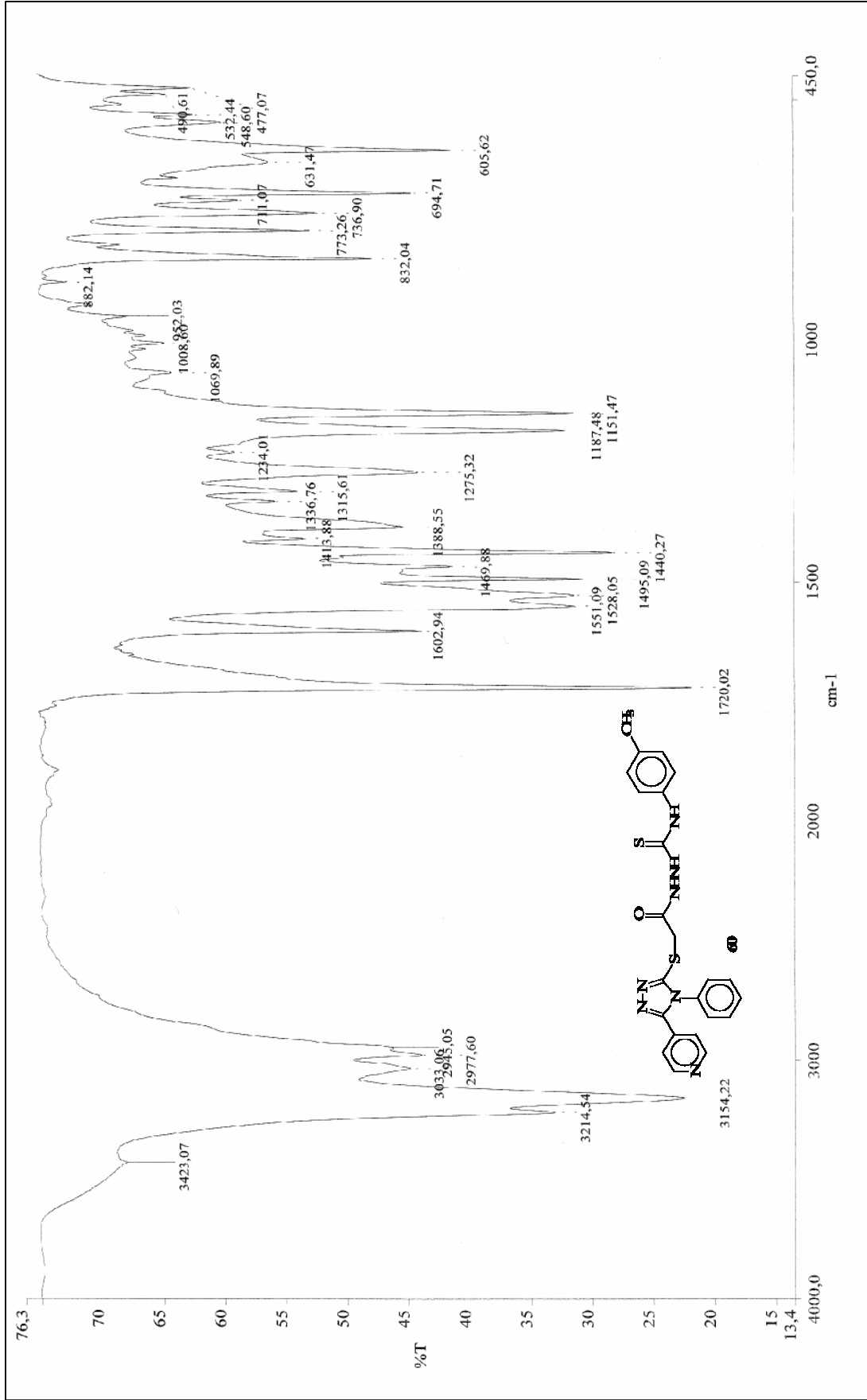


Ek Şekil 119. **59** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

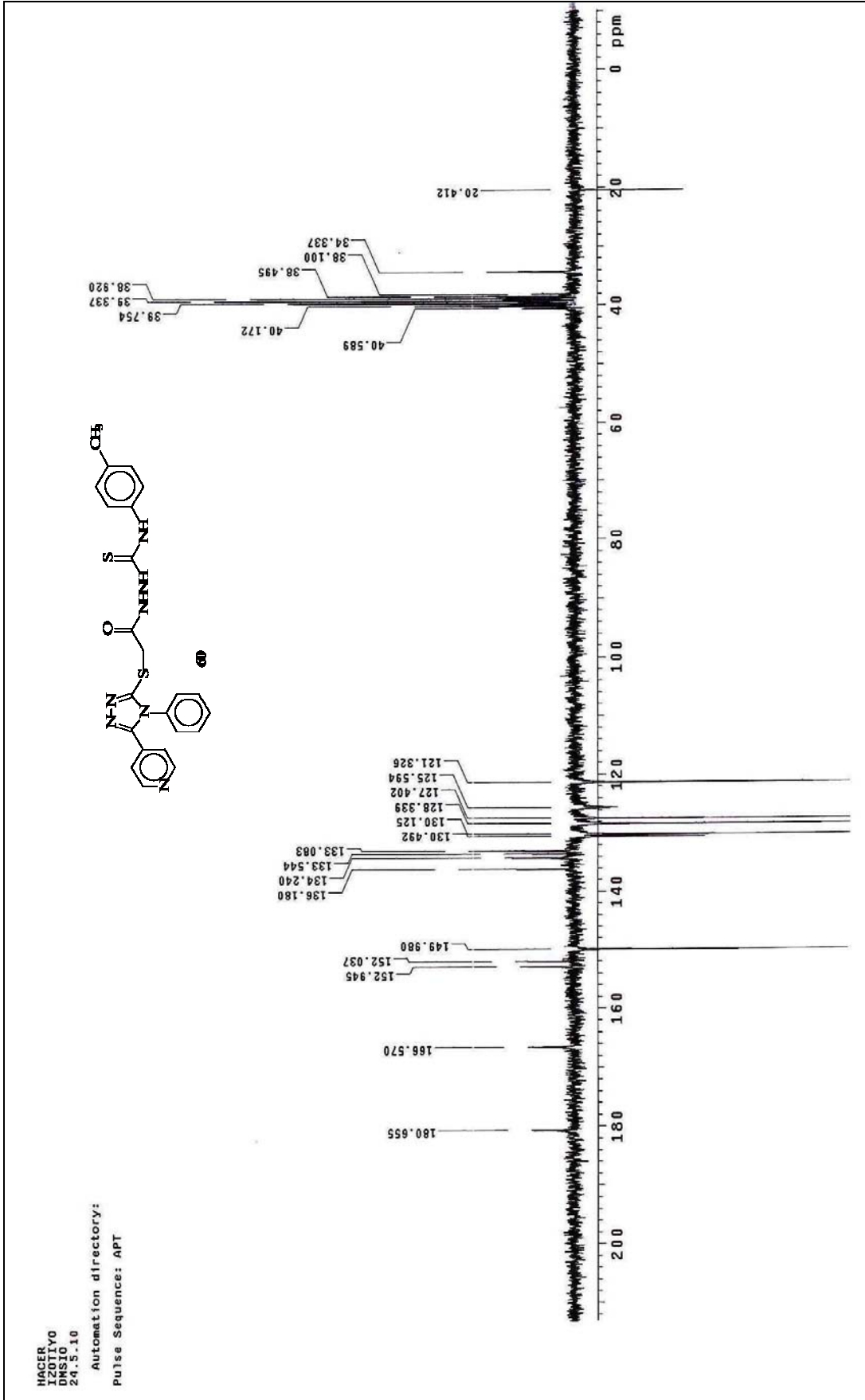


Ek Şekil 120. 59 nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

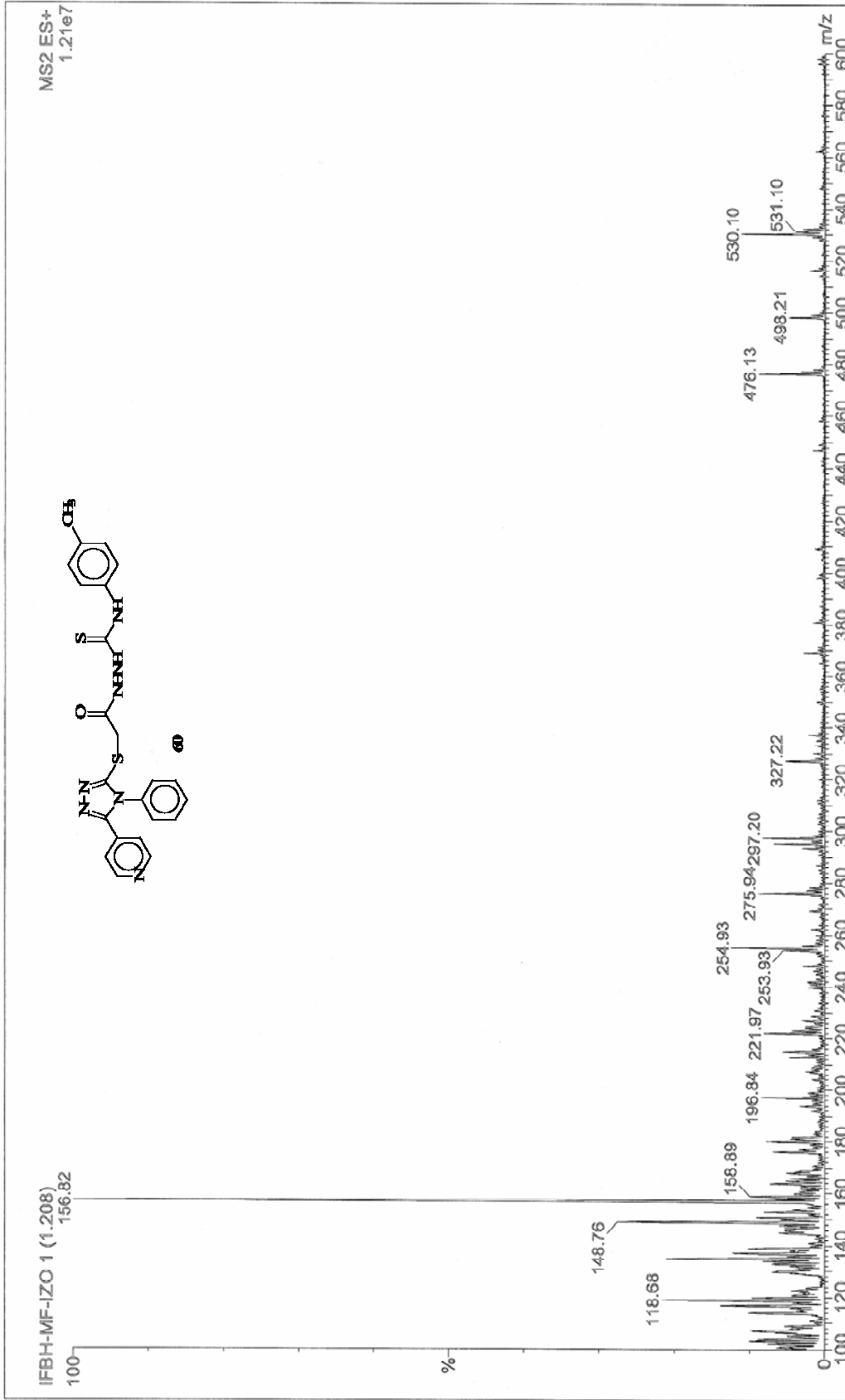

 Ek Şekil 121. **60** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



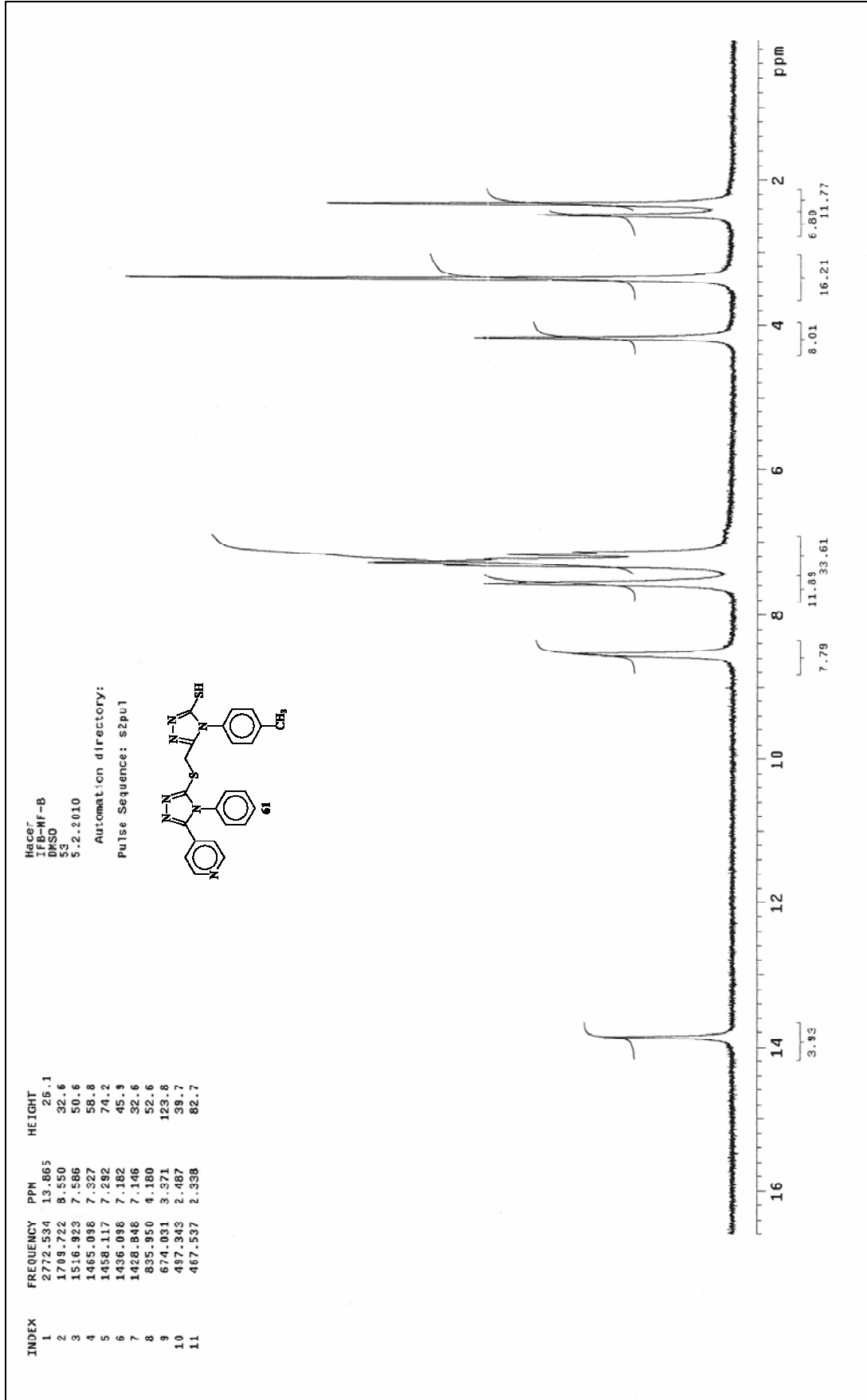
Ek Şekil 122. **60** nolu Bileşğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

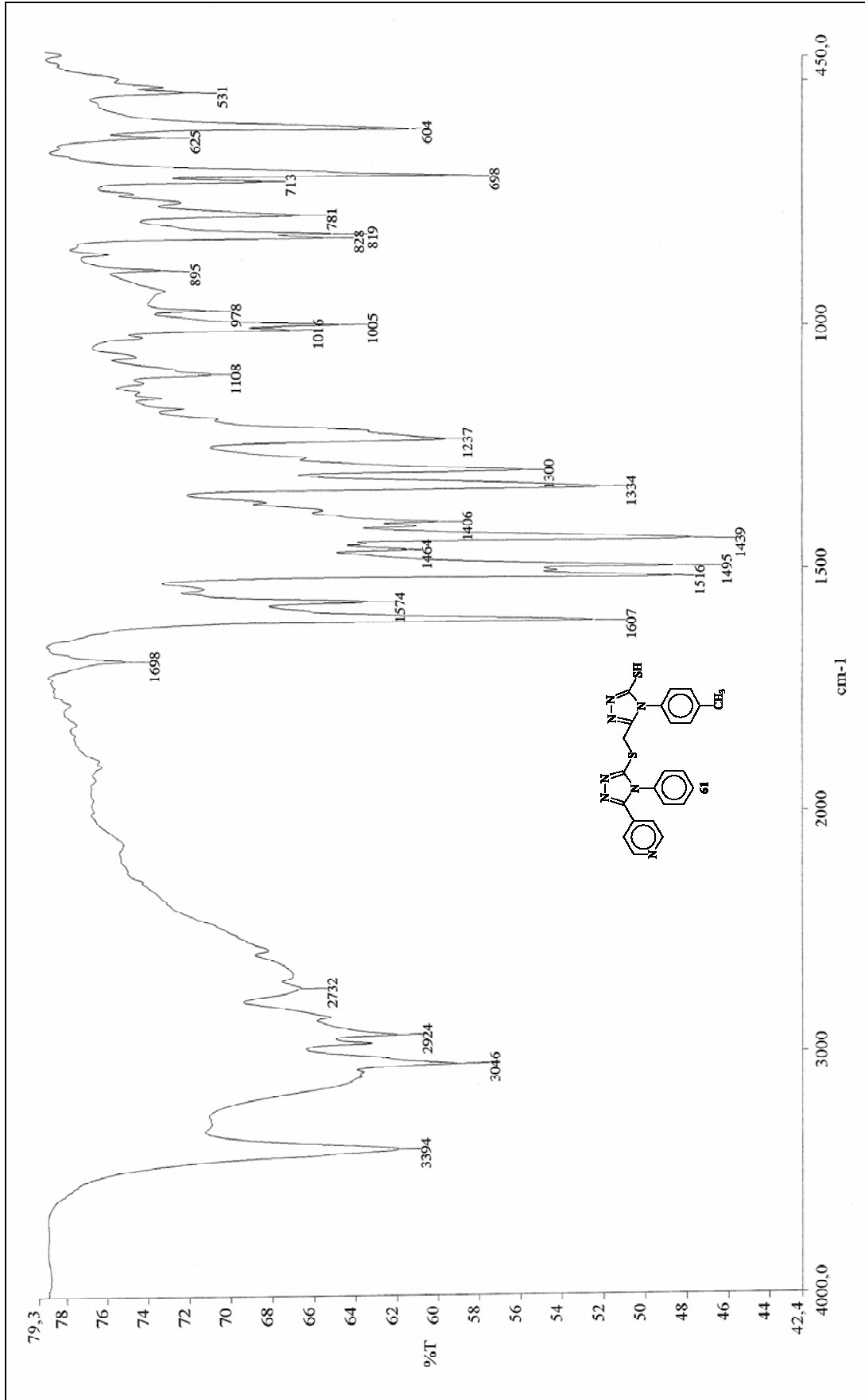


Ek Şekil 123. 60 nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

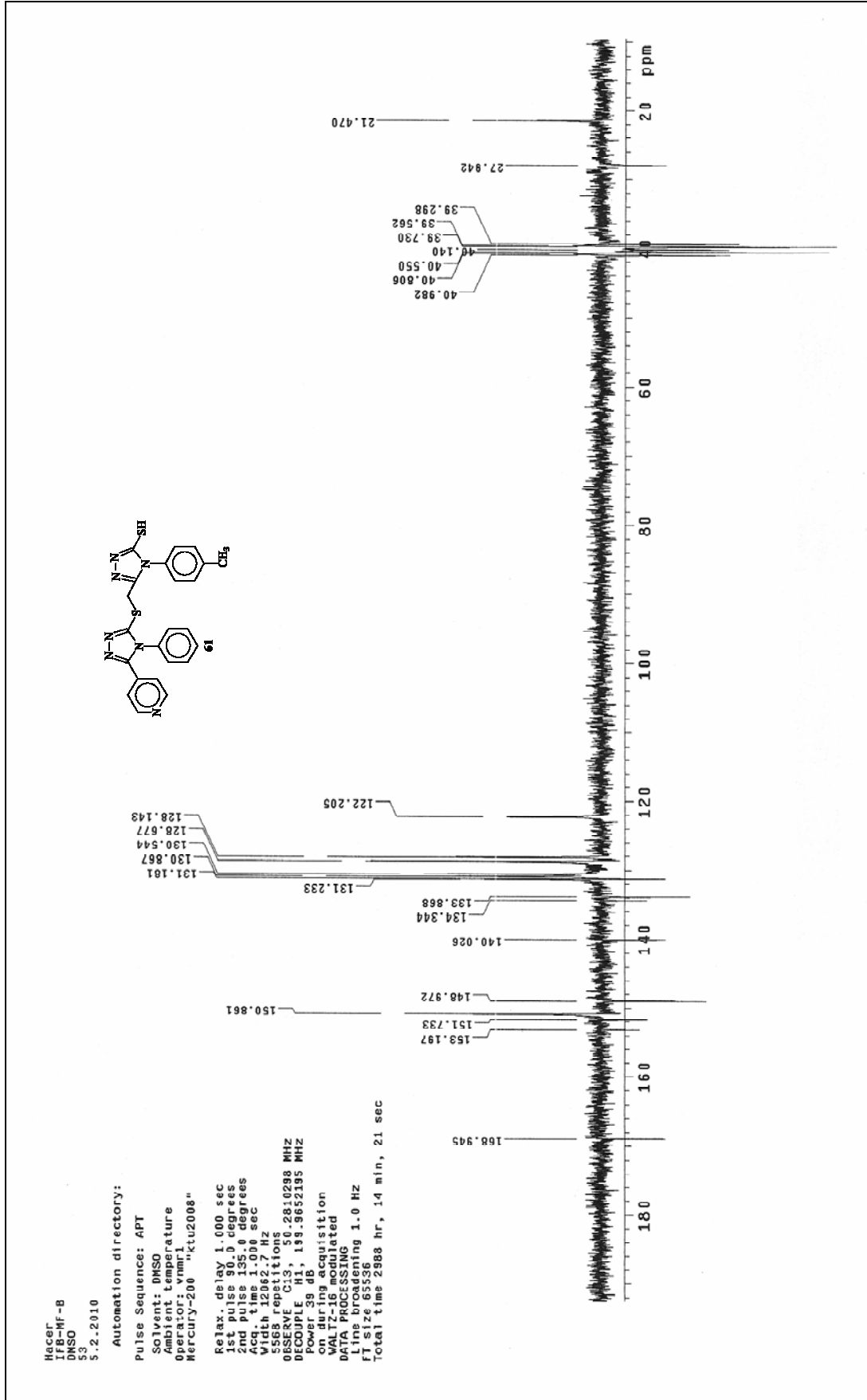


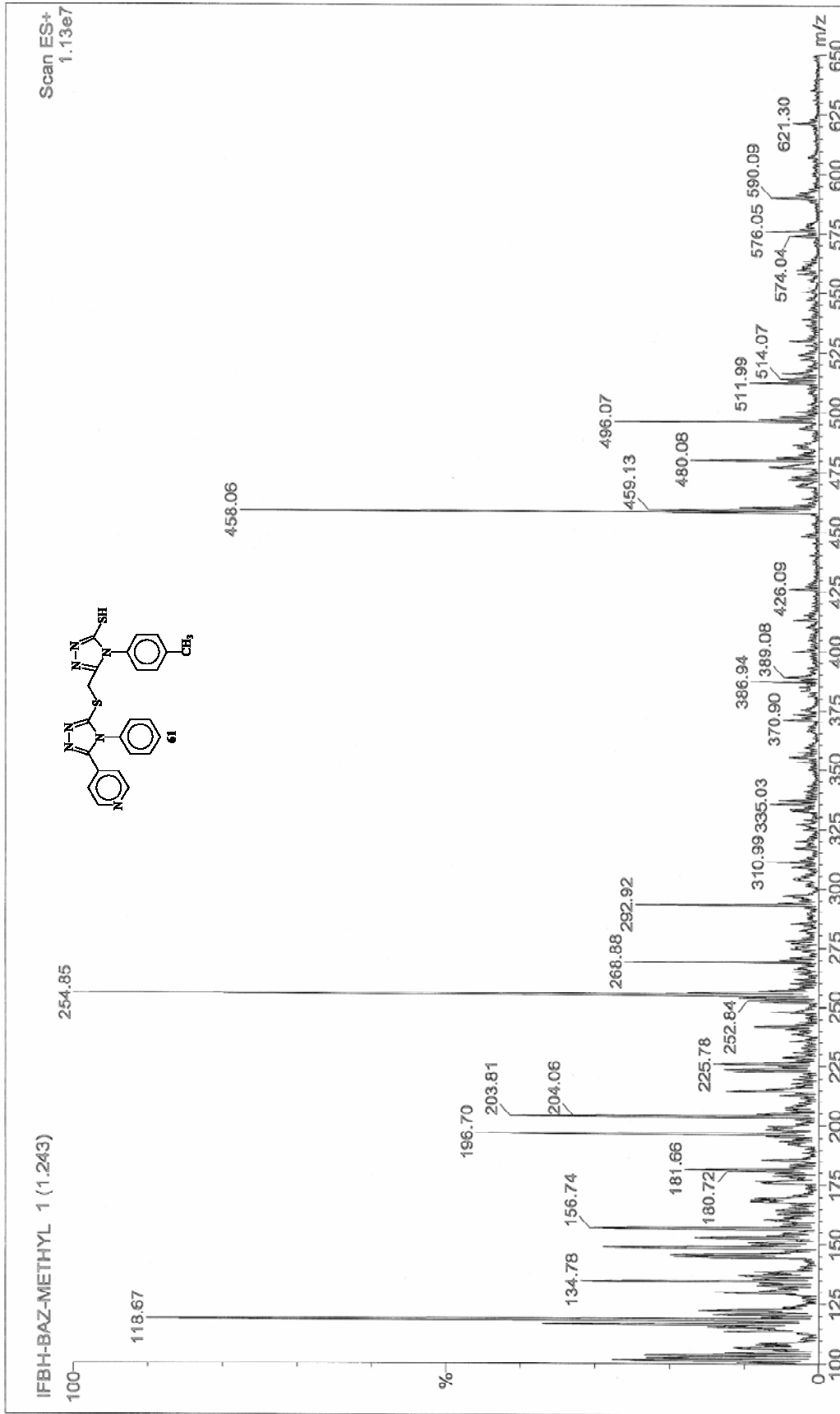
Ek Şekil 124. 60 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

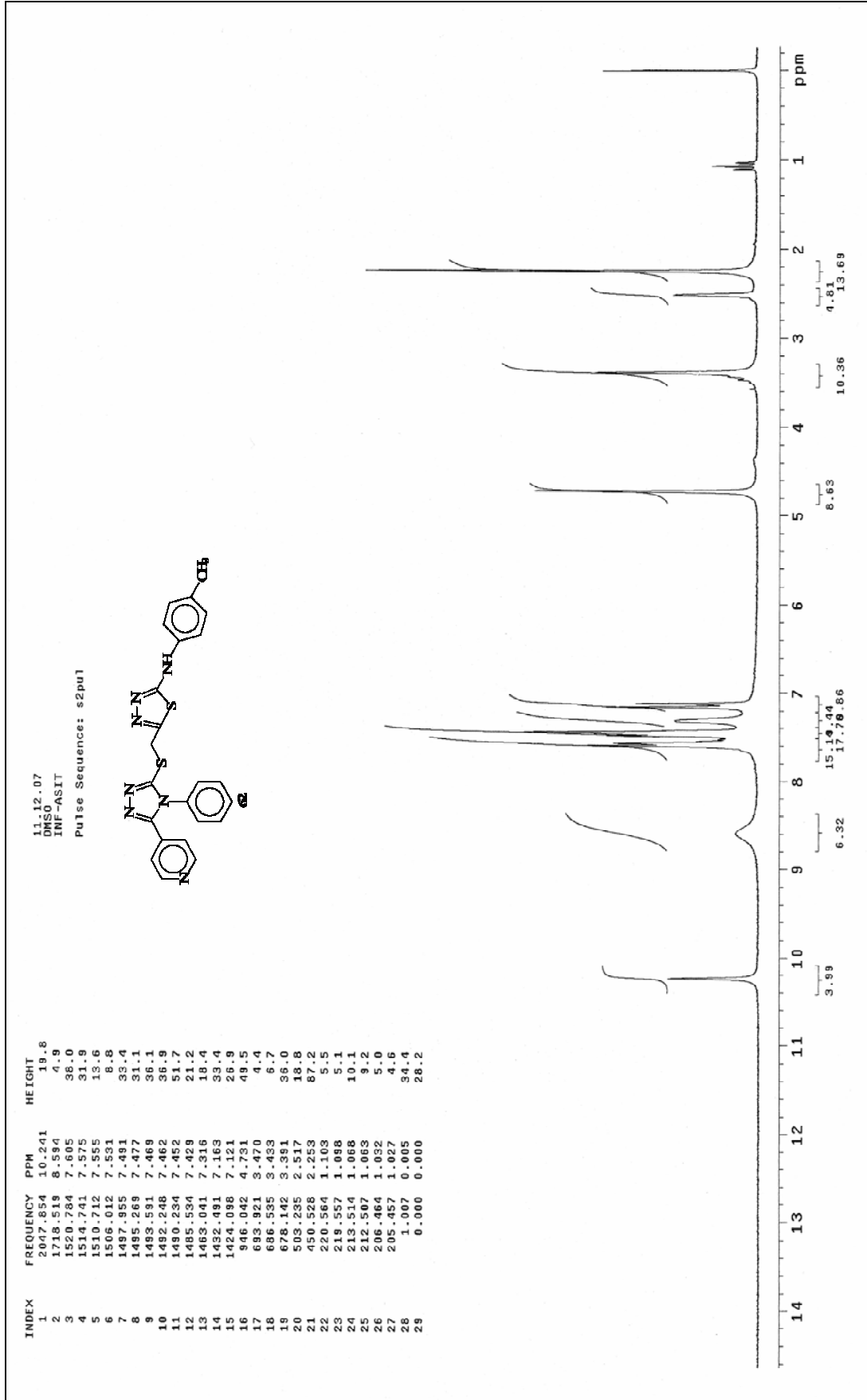

 Ek Şekil 125. **61** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

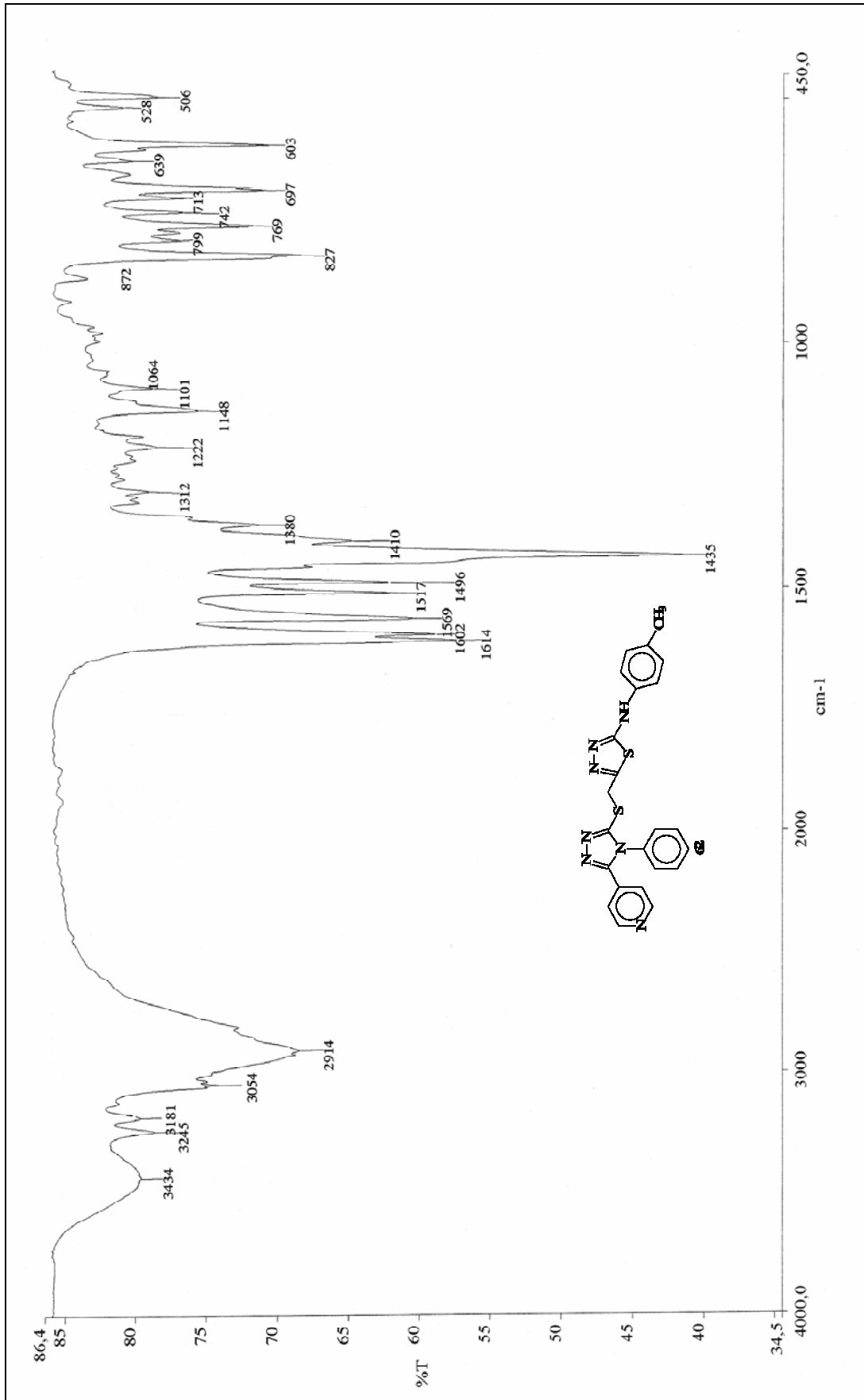


Ek Şekil 126. **61** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)

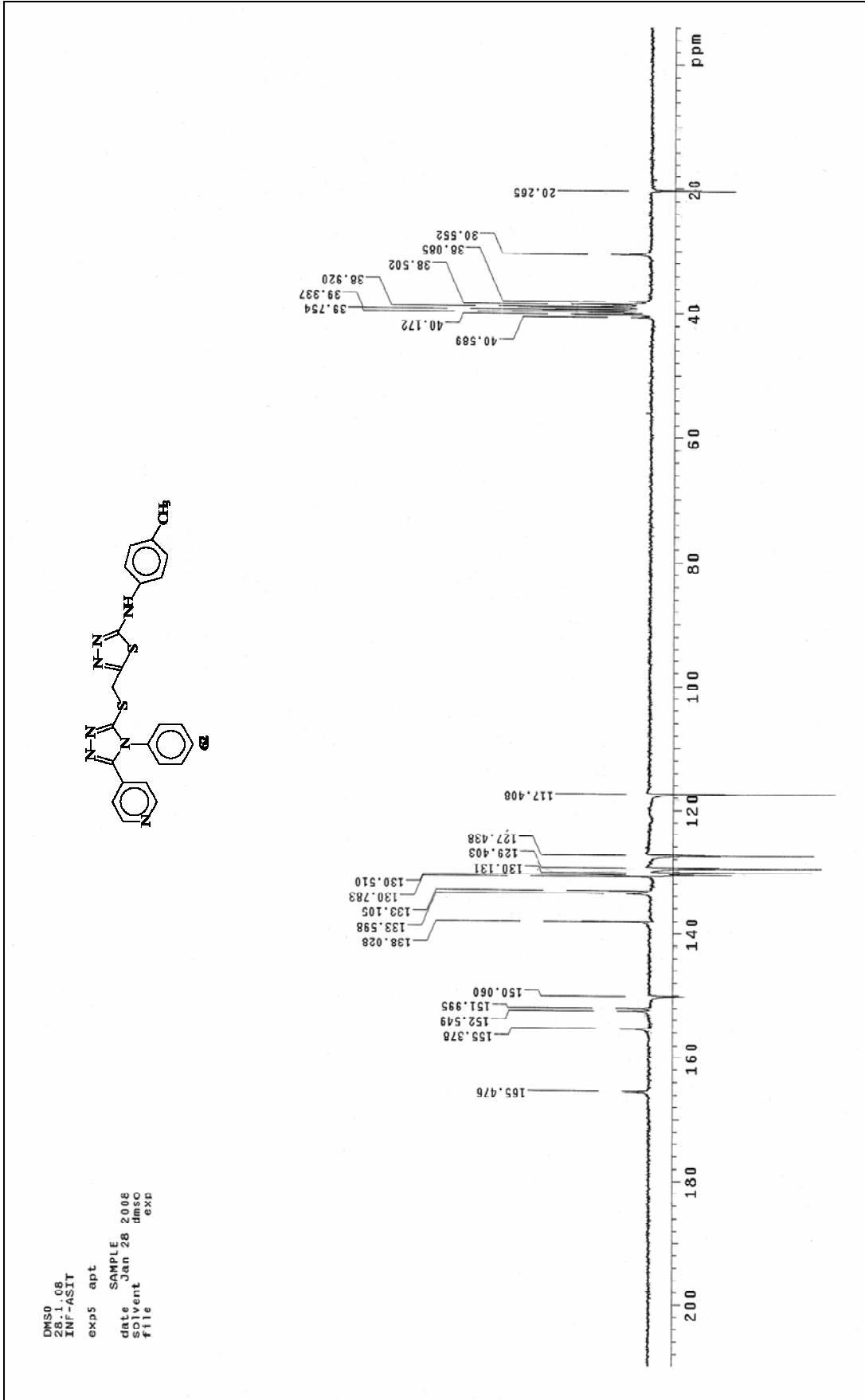

 Ek Şekil 127. **61** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

Ek Şekil 128. **61** nolu Bileşğin Kütle Spektromu

Ek Şekil 129. 62 nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



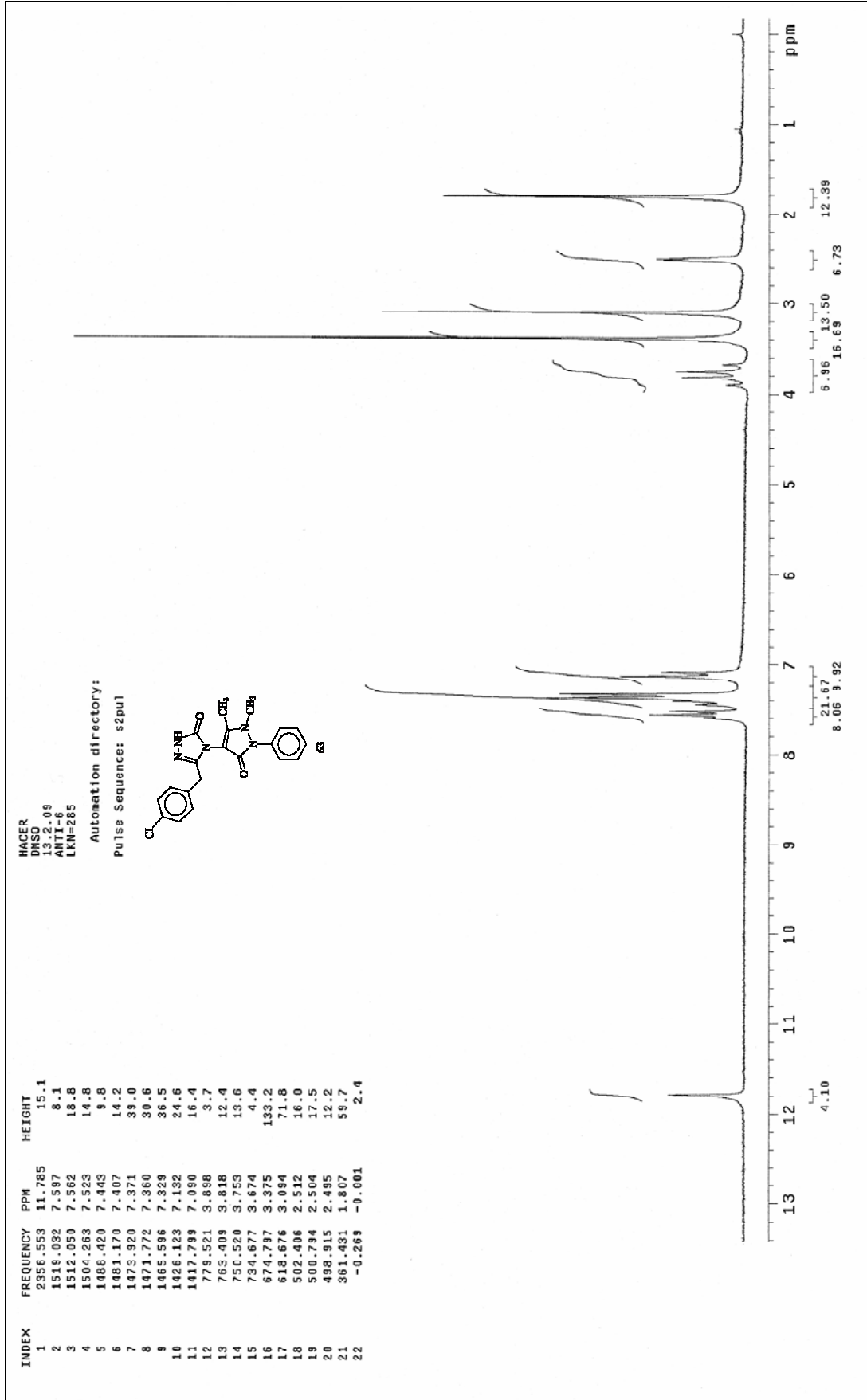
Ek Şekil 130. **62** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



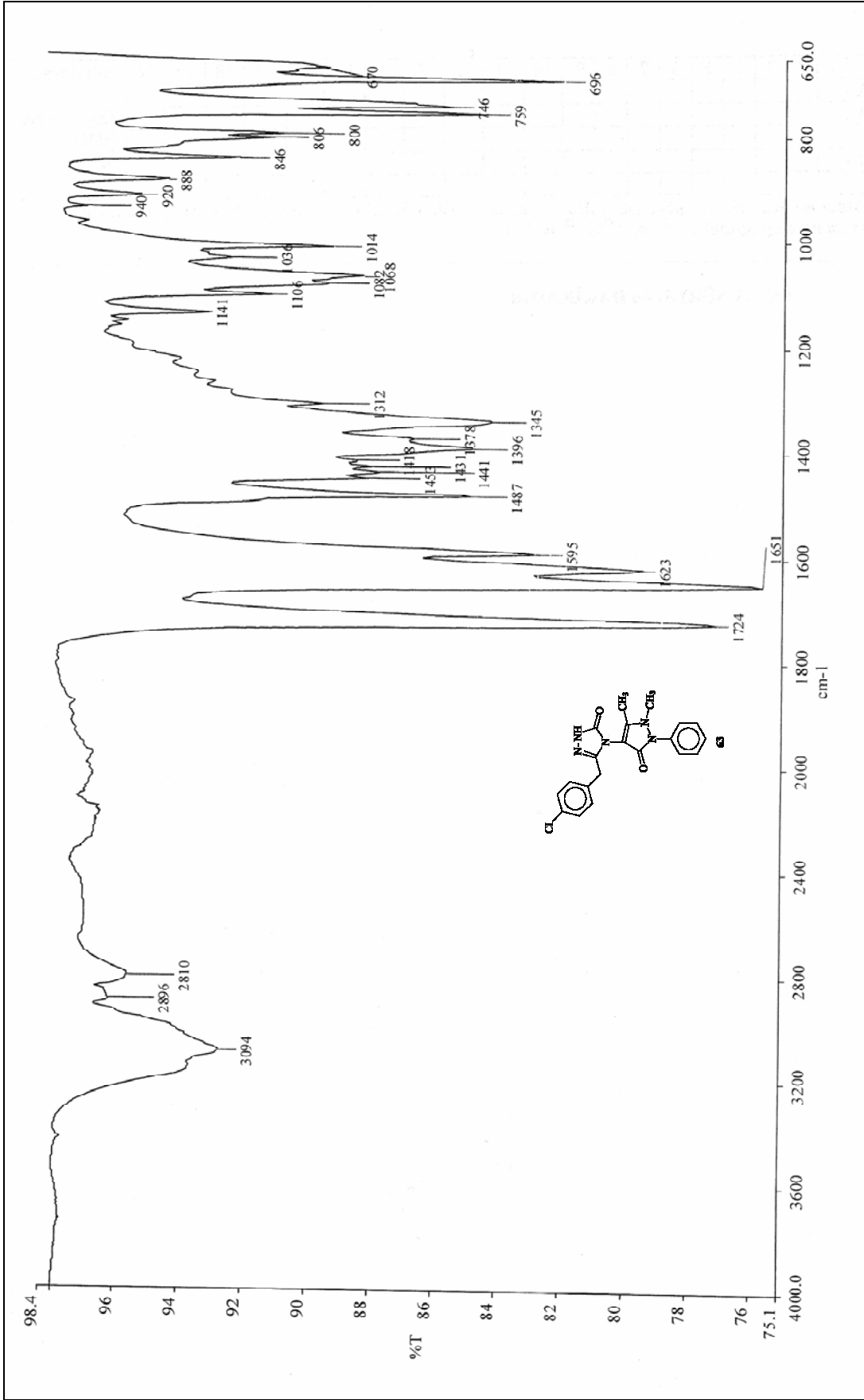
Ek Şekil 131. 62 nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



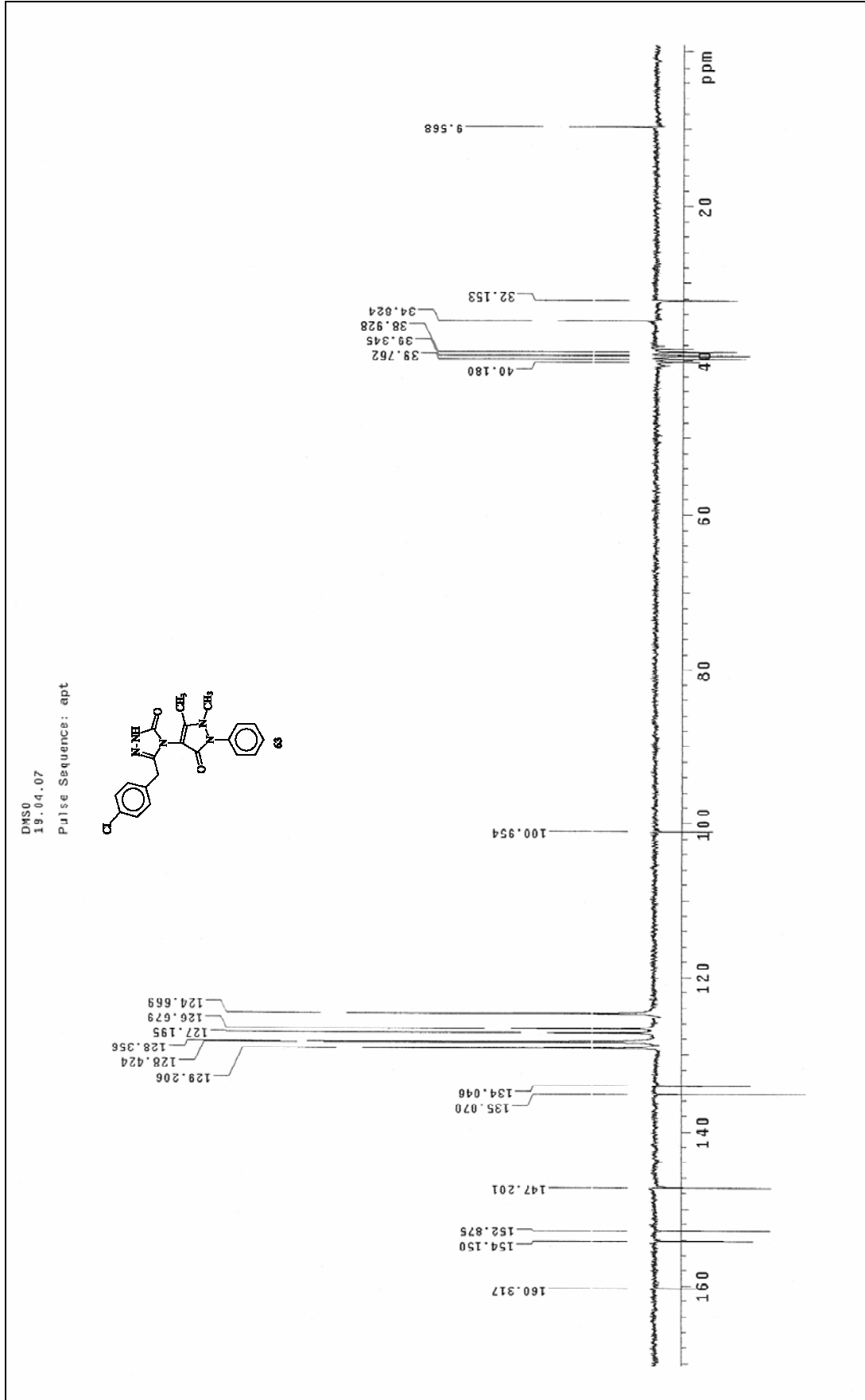
Ek Şekil 132. 62 nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



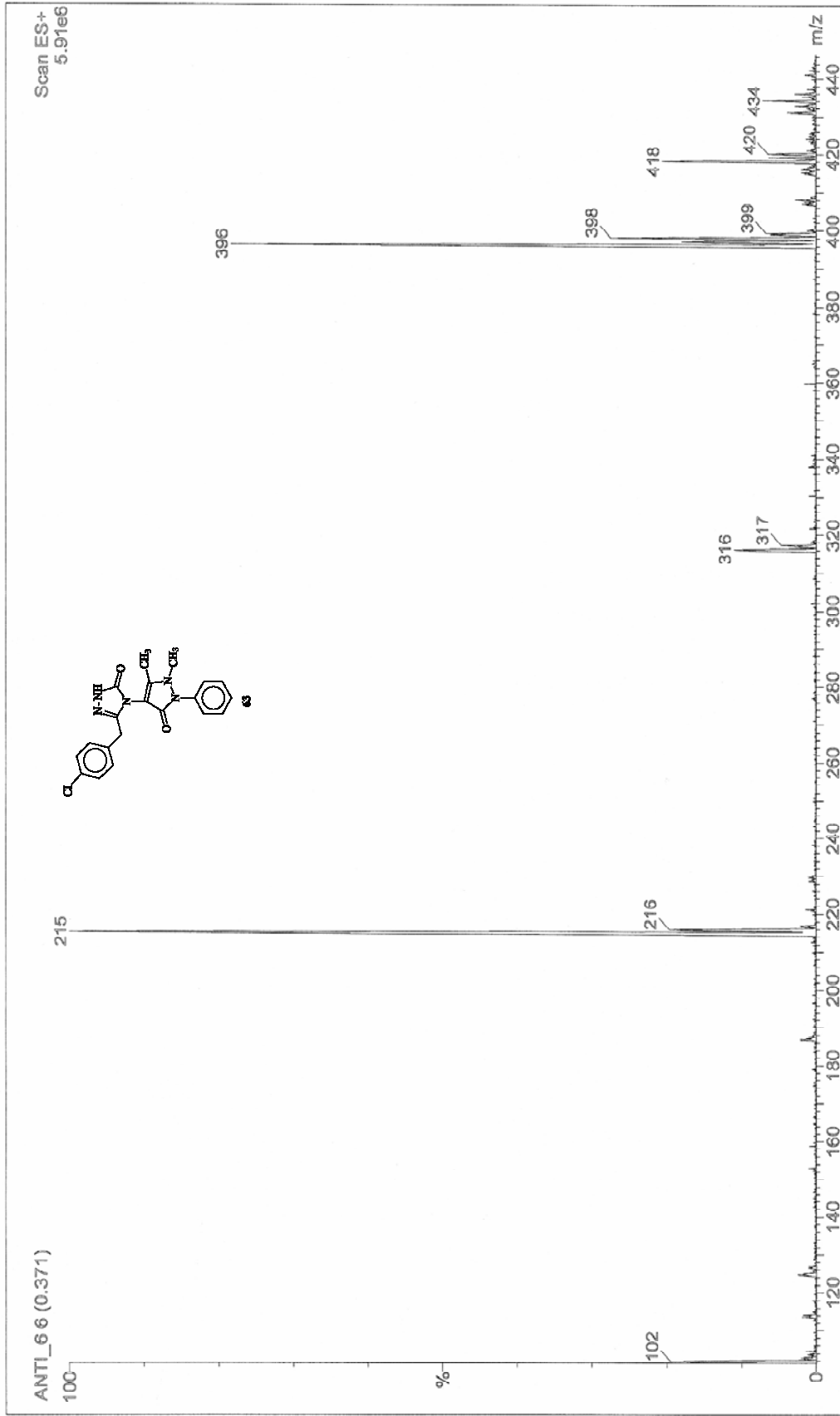
Ek Şekil 133. **63** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

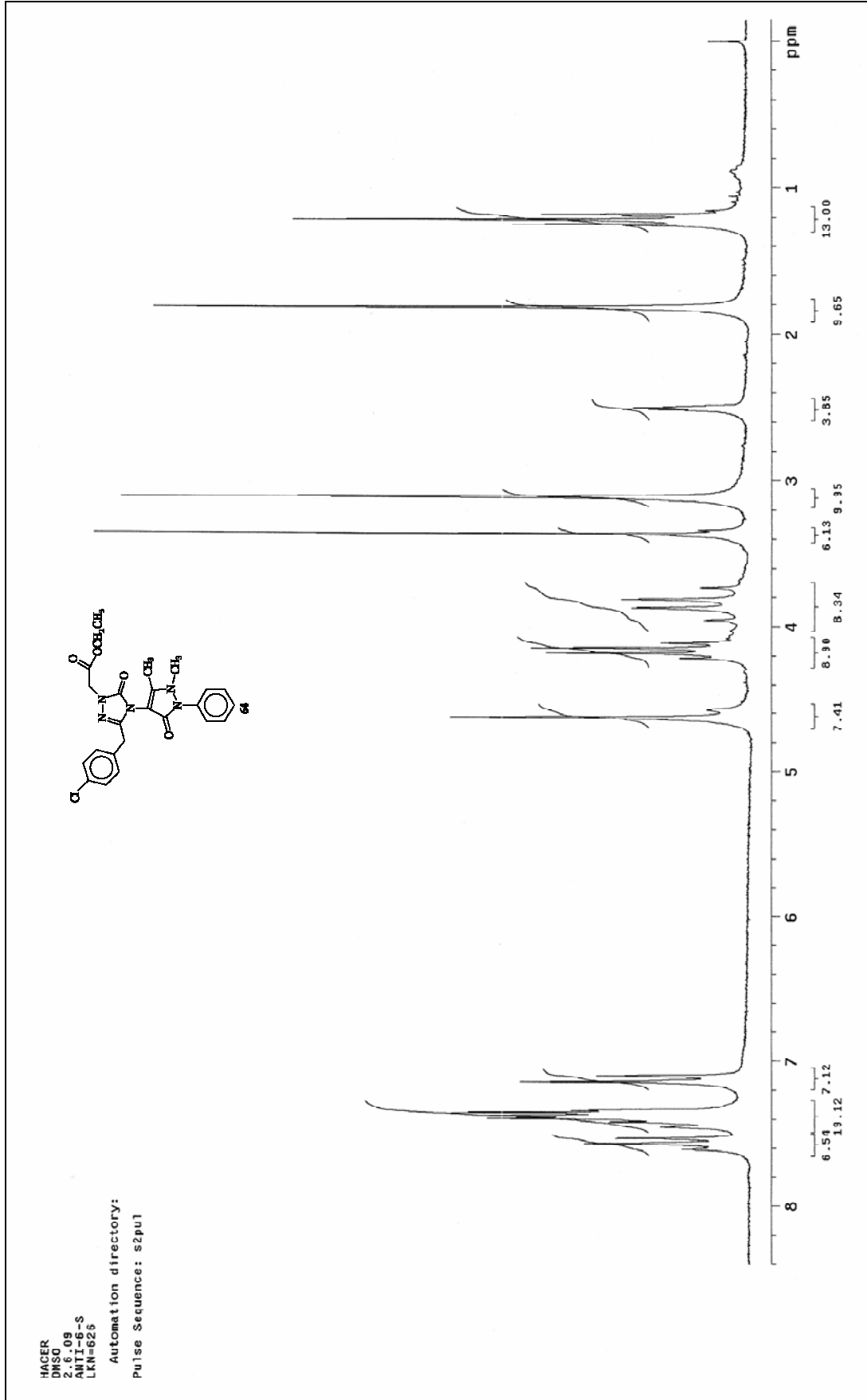


Ek Şekil 134. **63** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

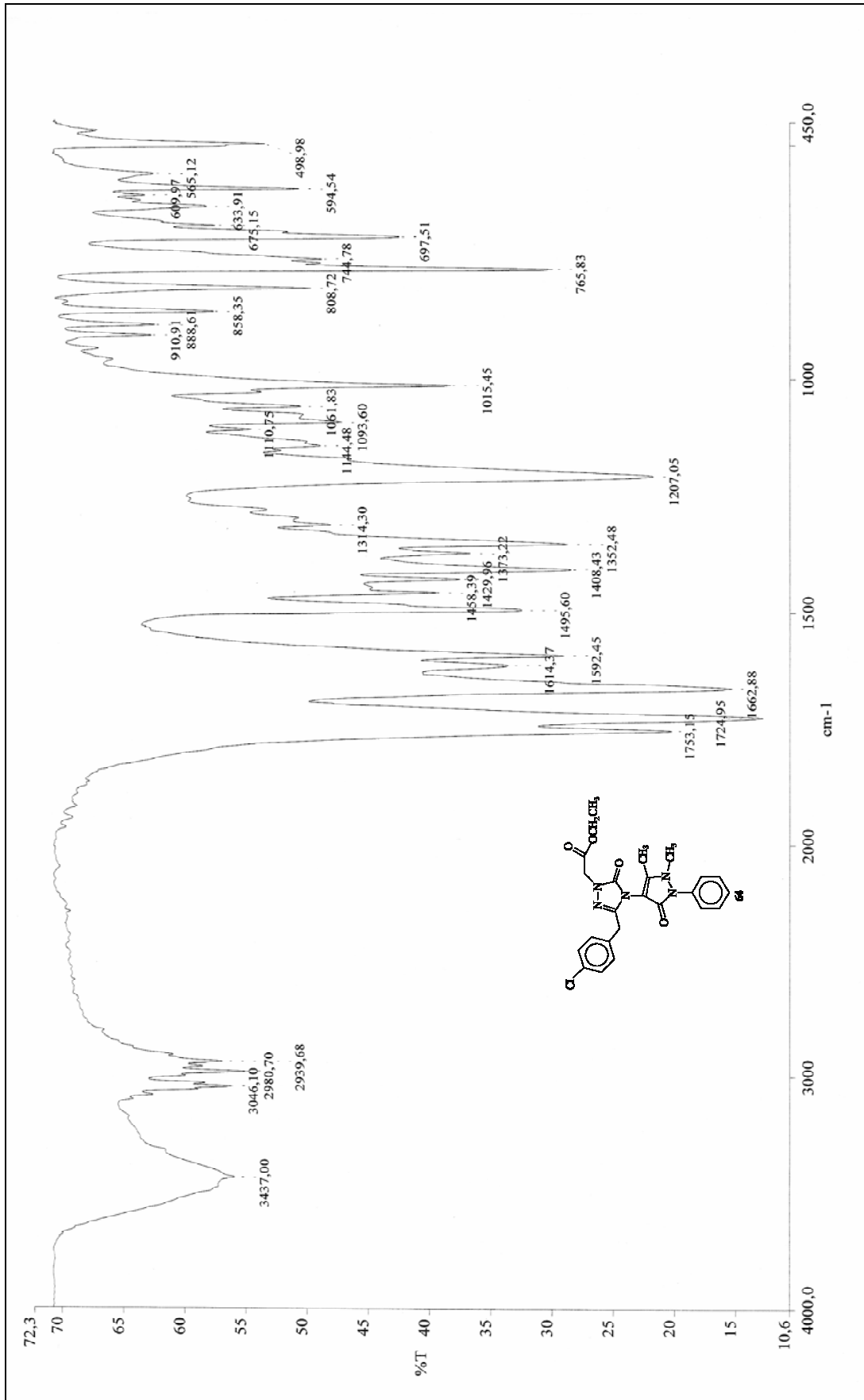


Ek Şekil 135. **63** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

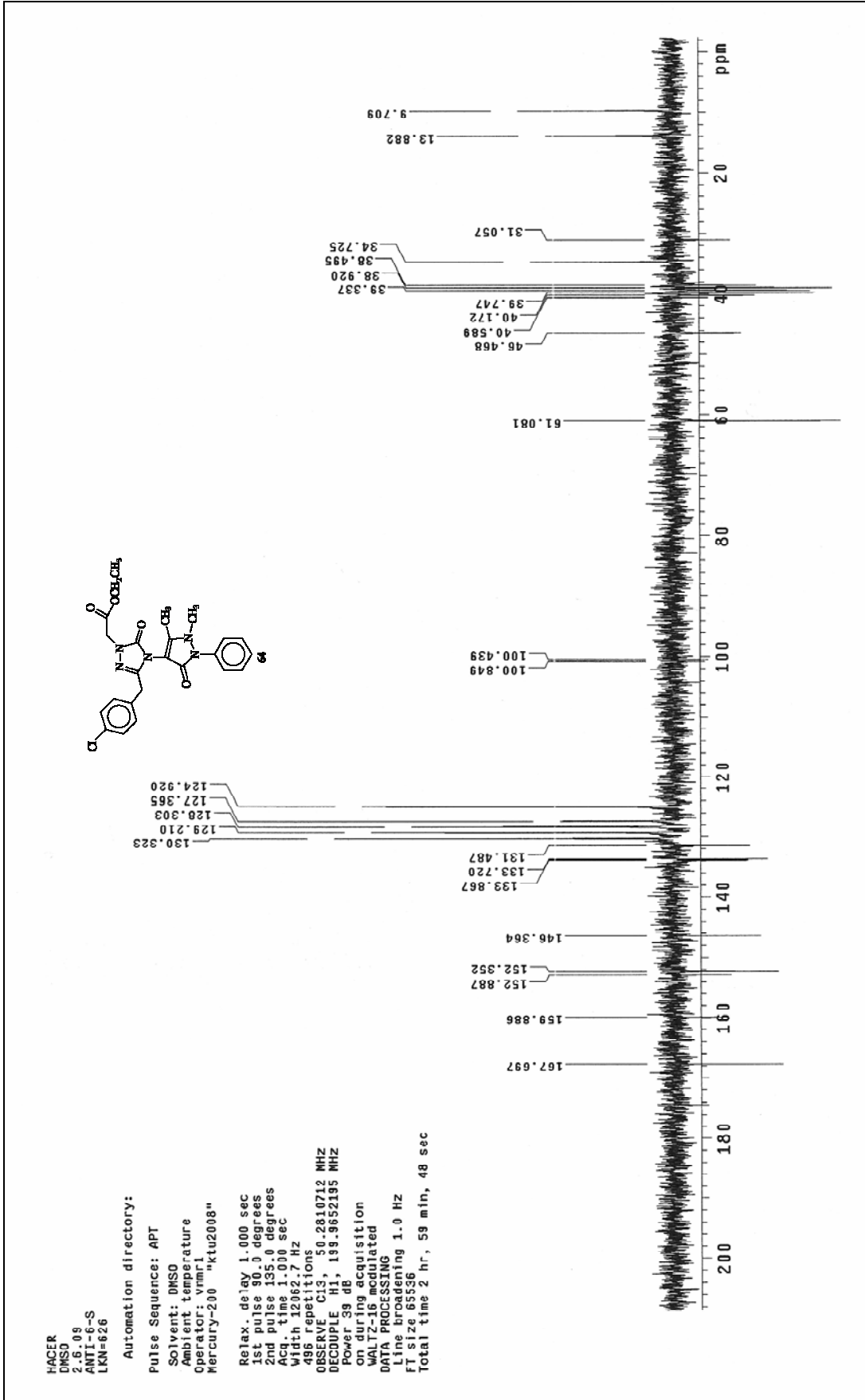
Ek Şekil 136. **63** nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



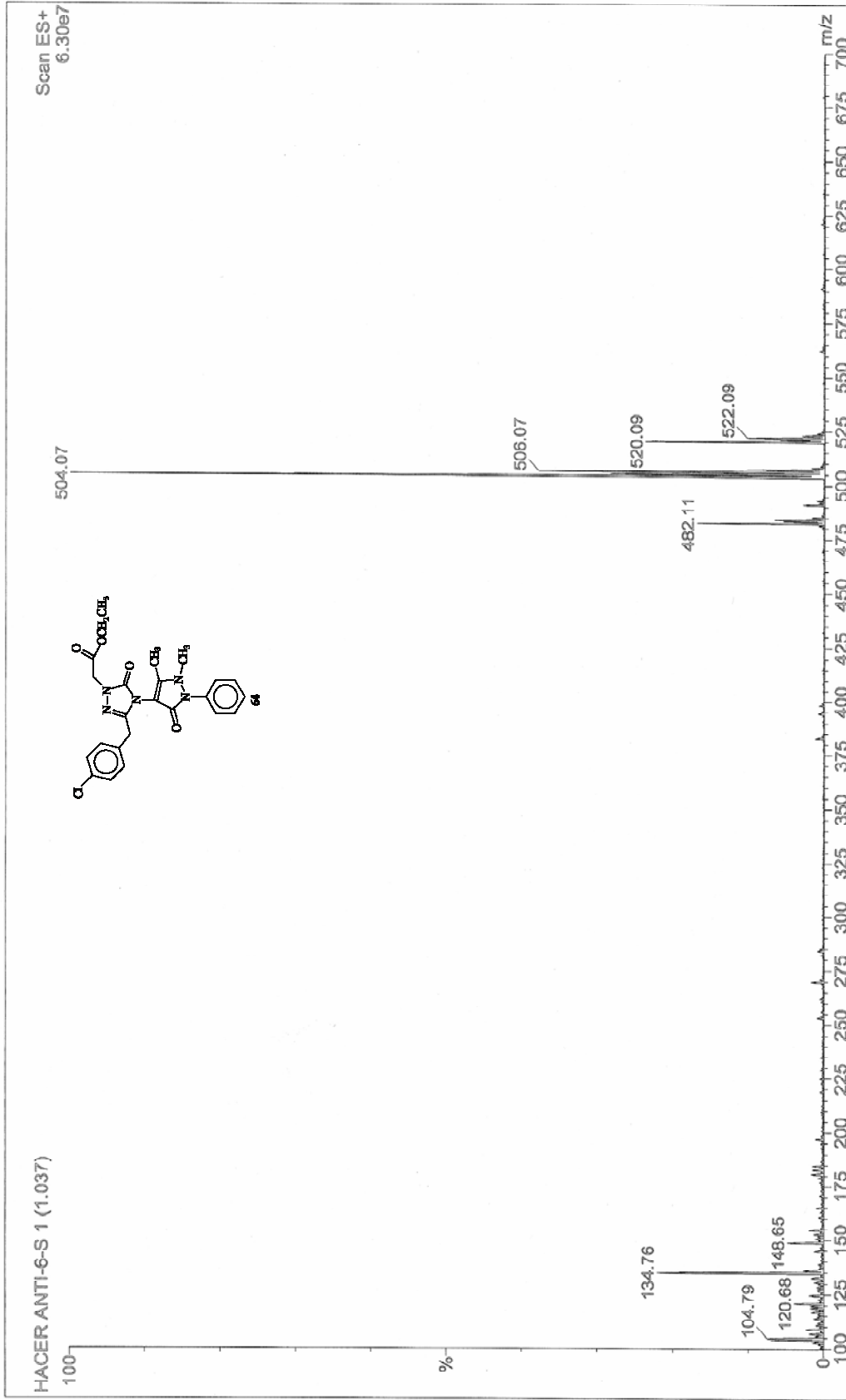
Ek Şekil 137. 64 nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



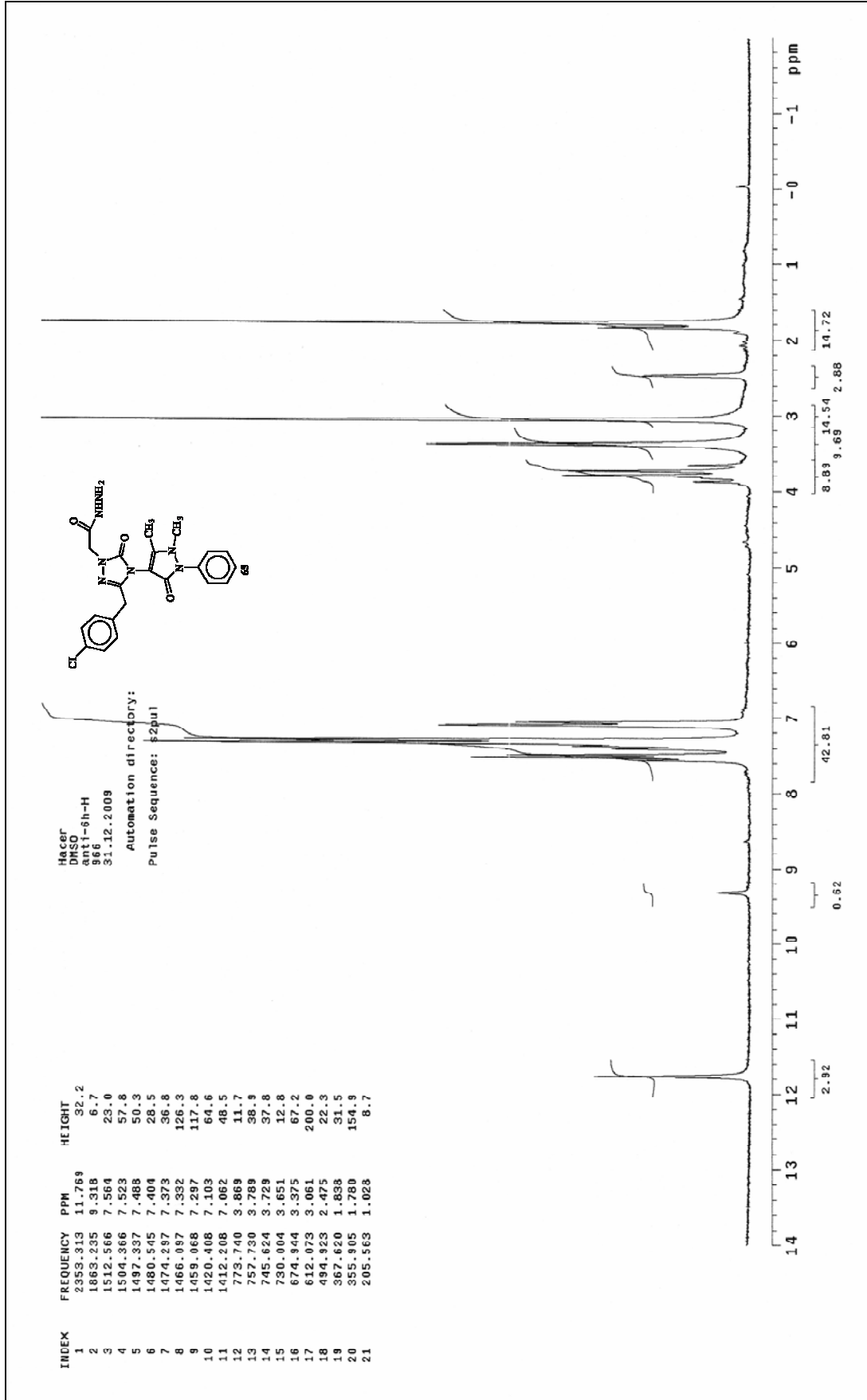
Ek Şekil 138. **64** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

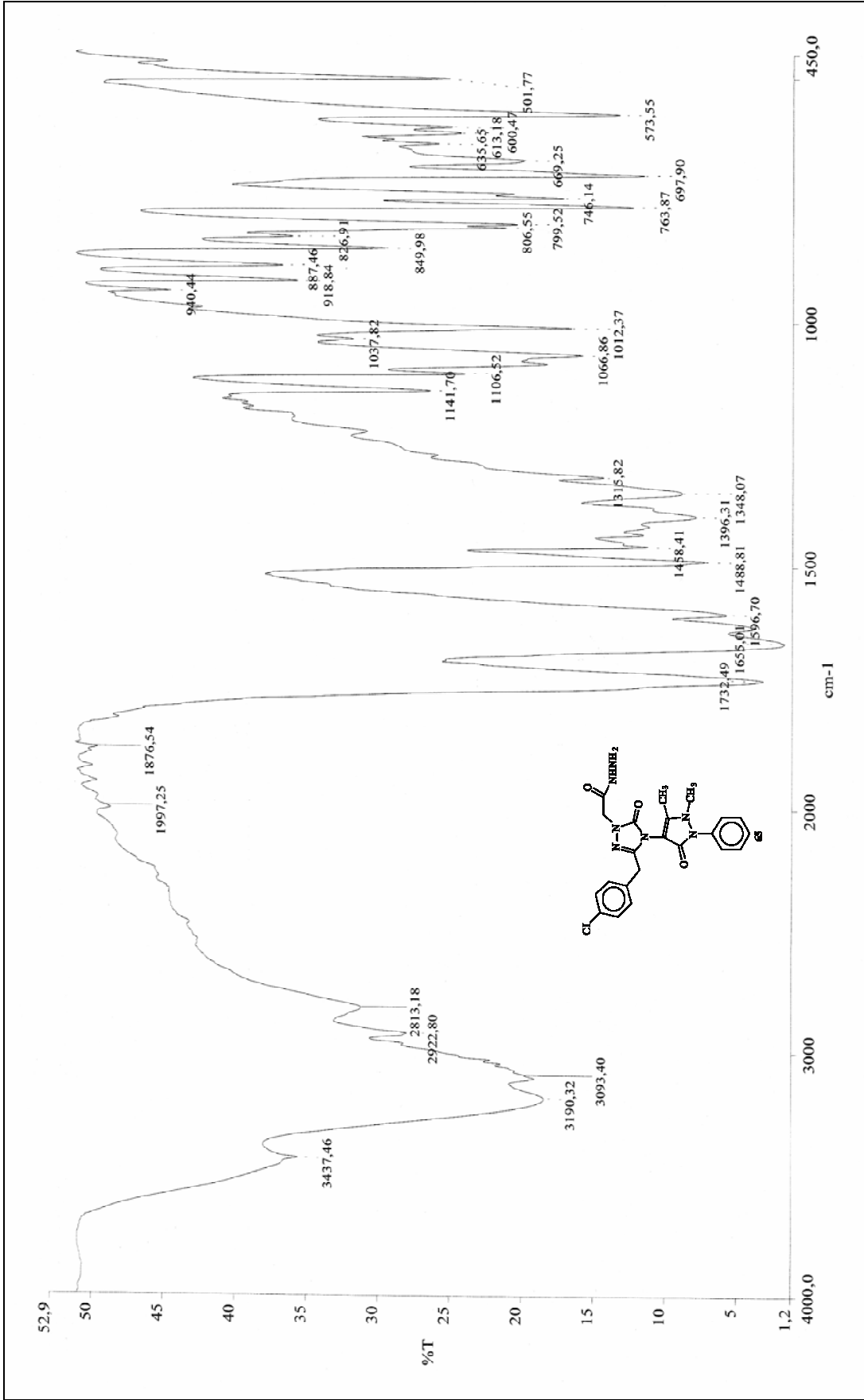


Ek Şekil 139. **64** nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

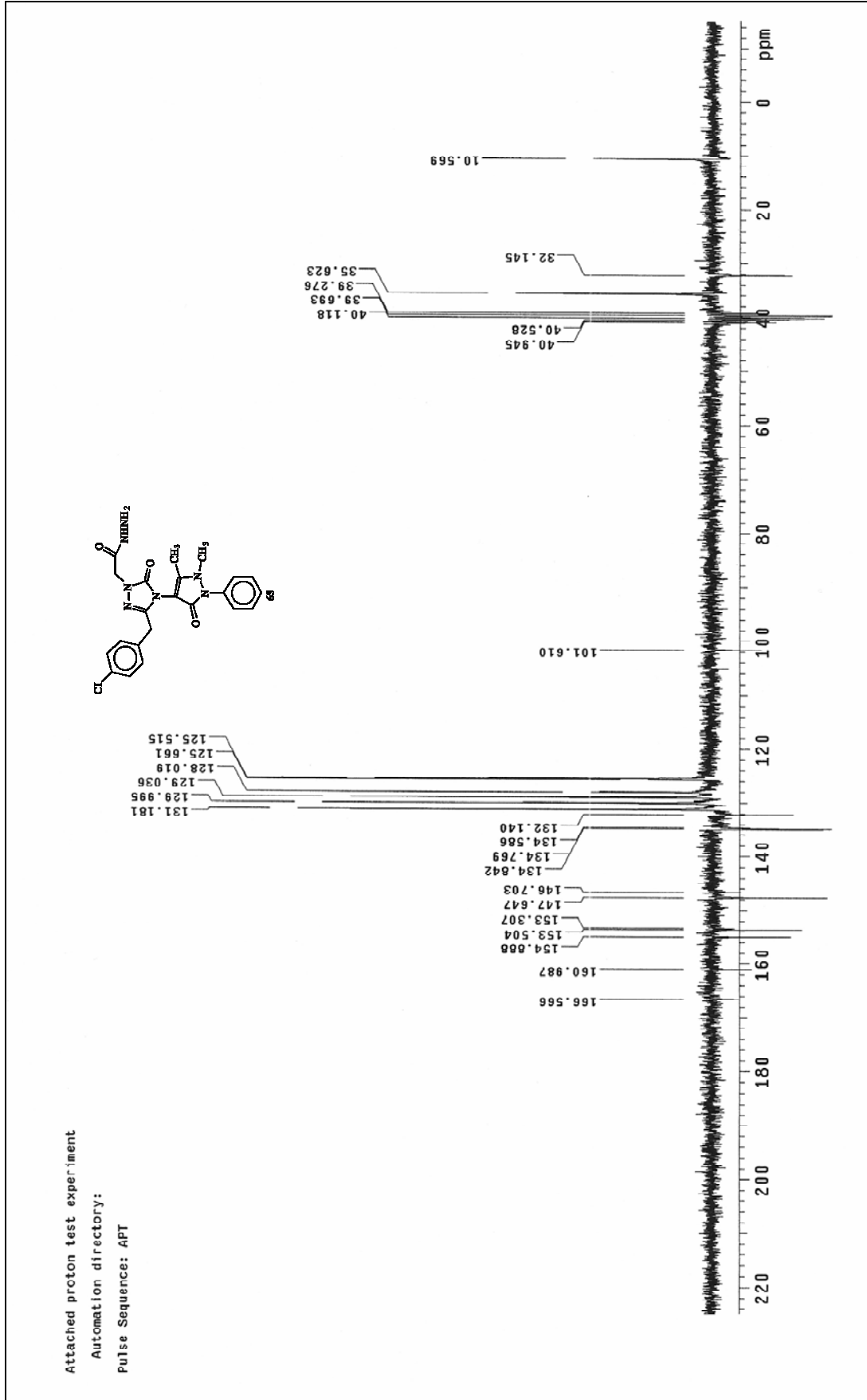


Ek Şekil 140. 64 nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

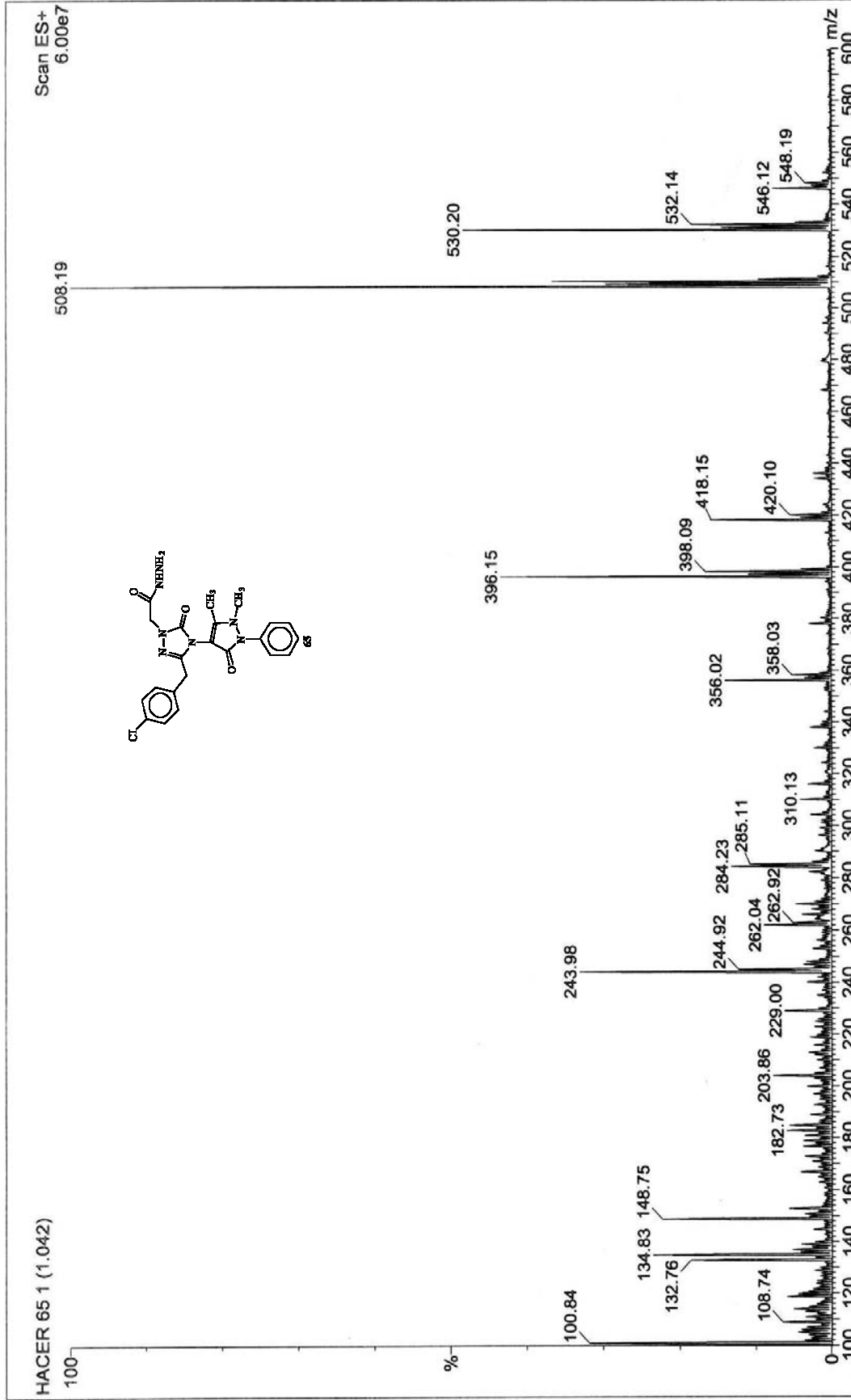

 Ek Şekil 141. **65** nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

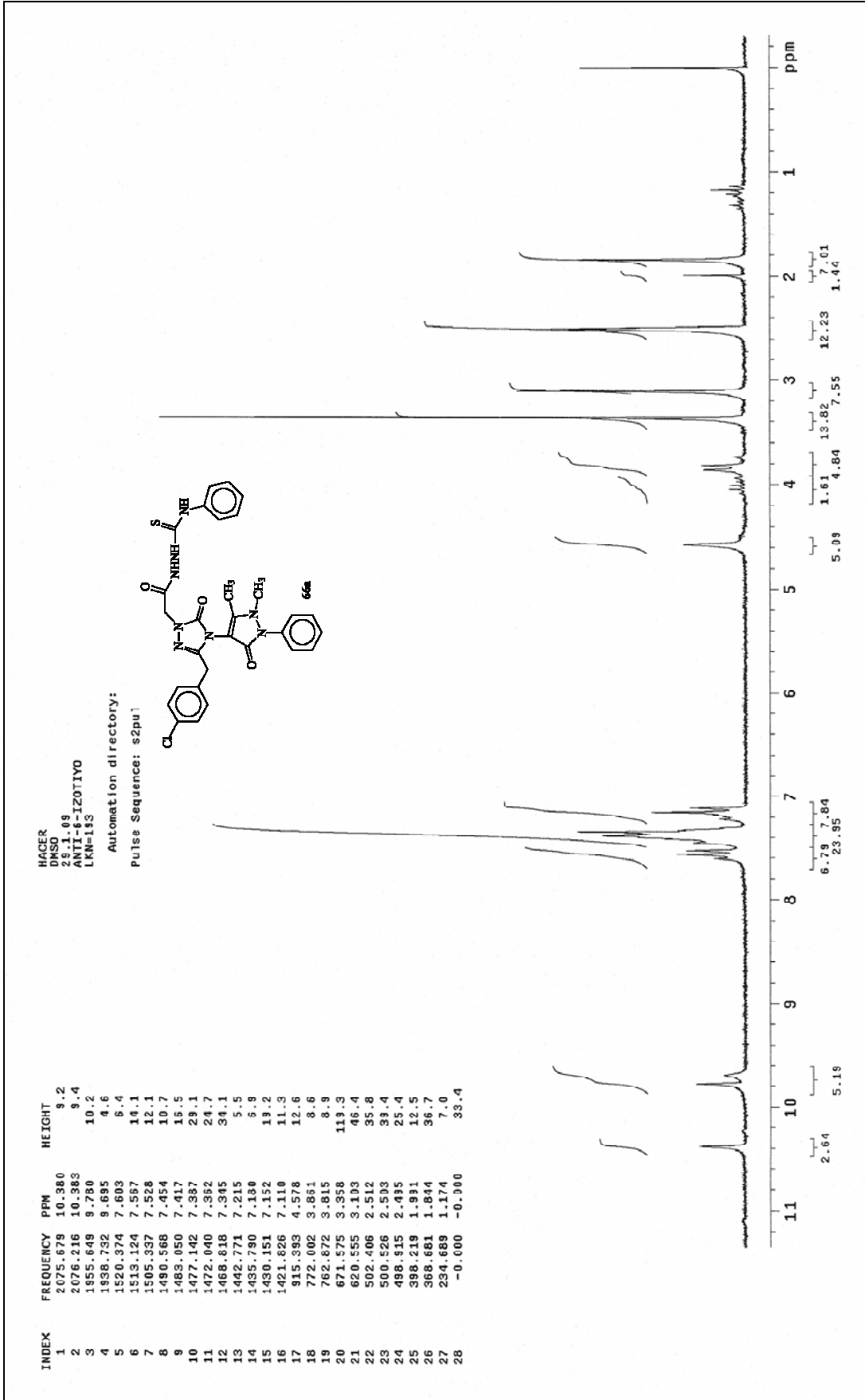


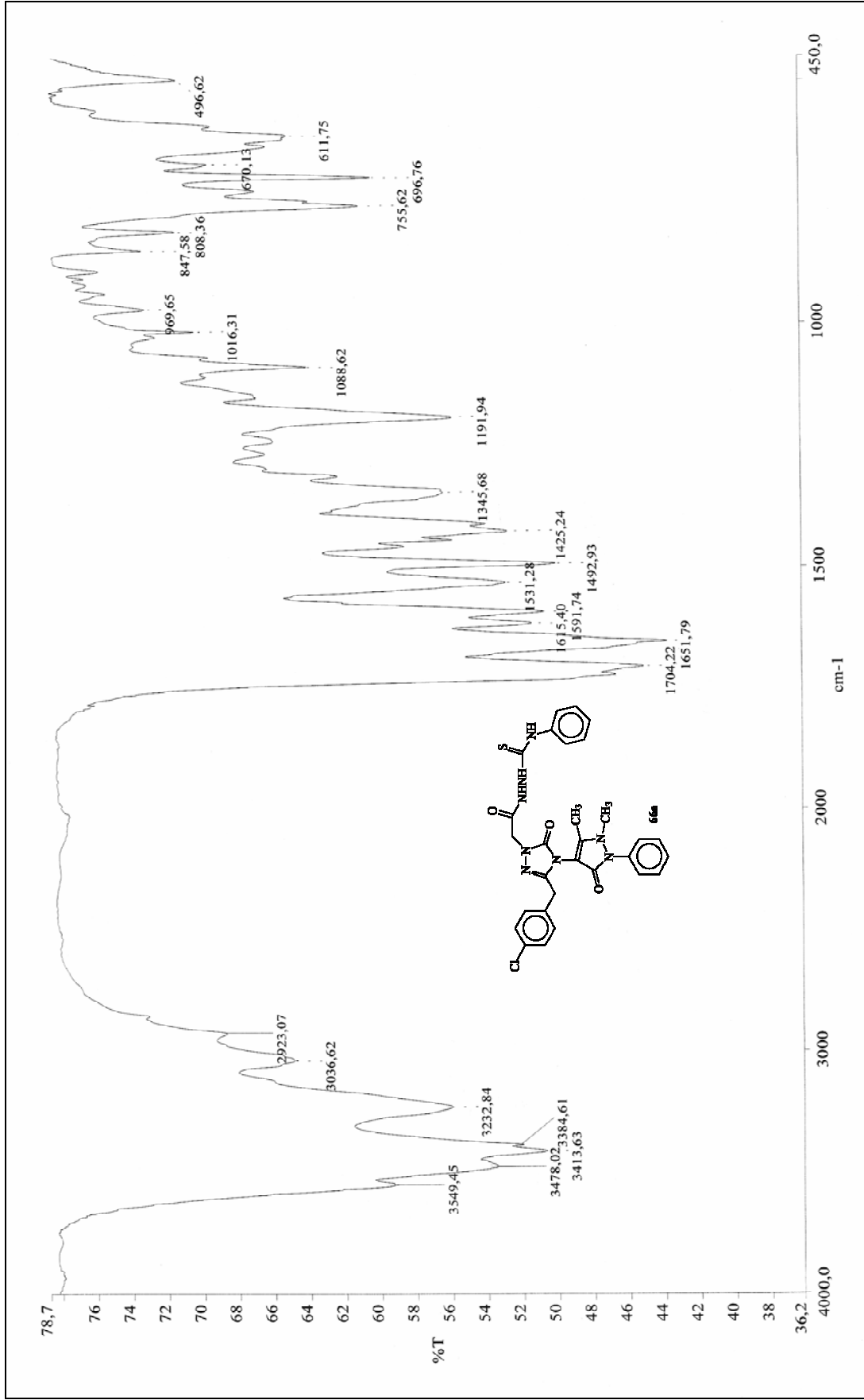
Ek Şekil I42. **65** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



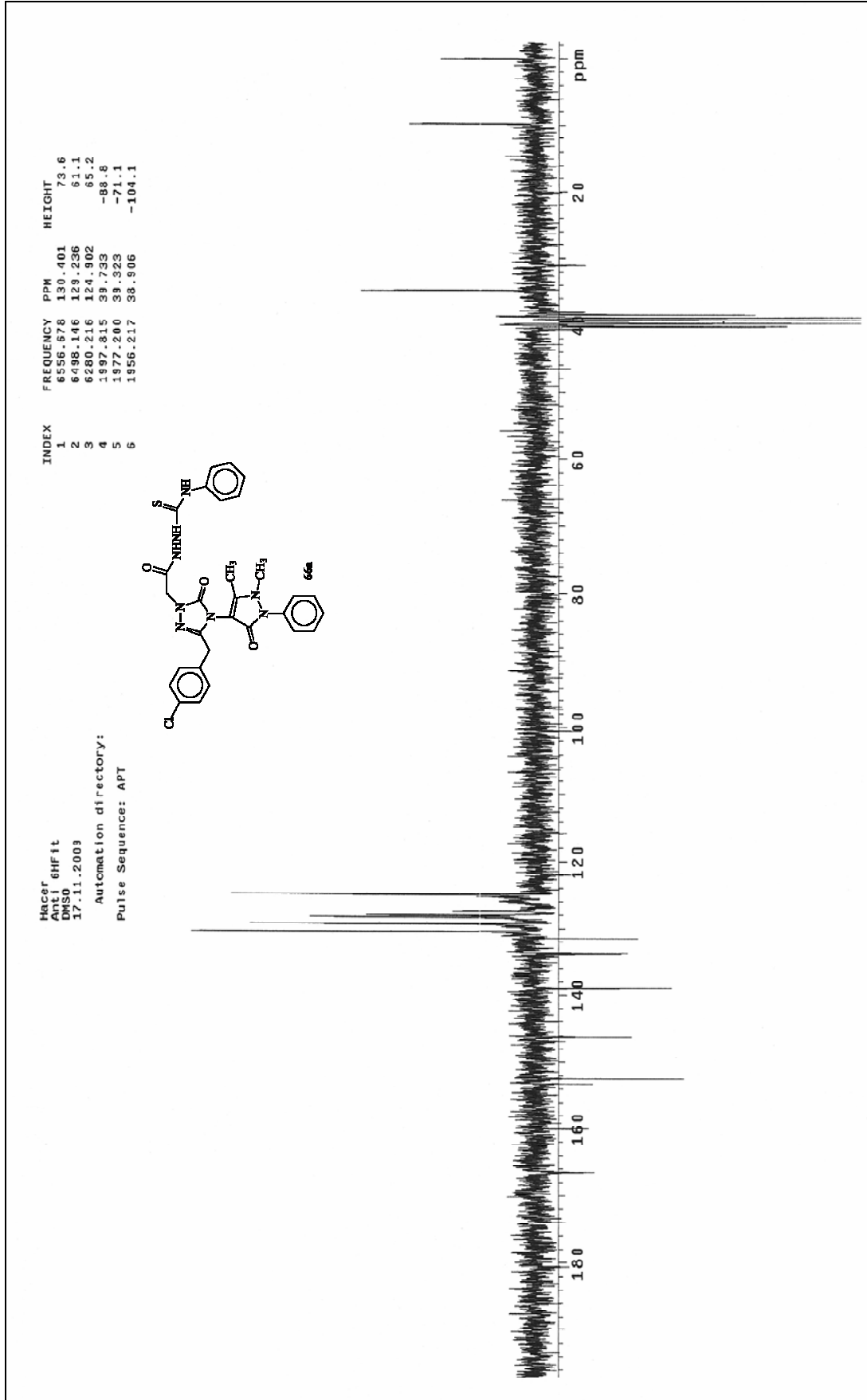
Ek Şekil 143. 65 nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

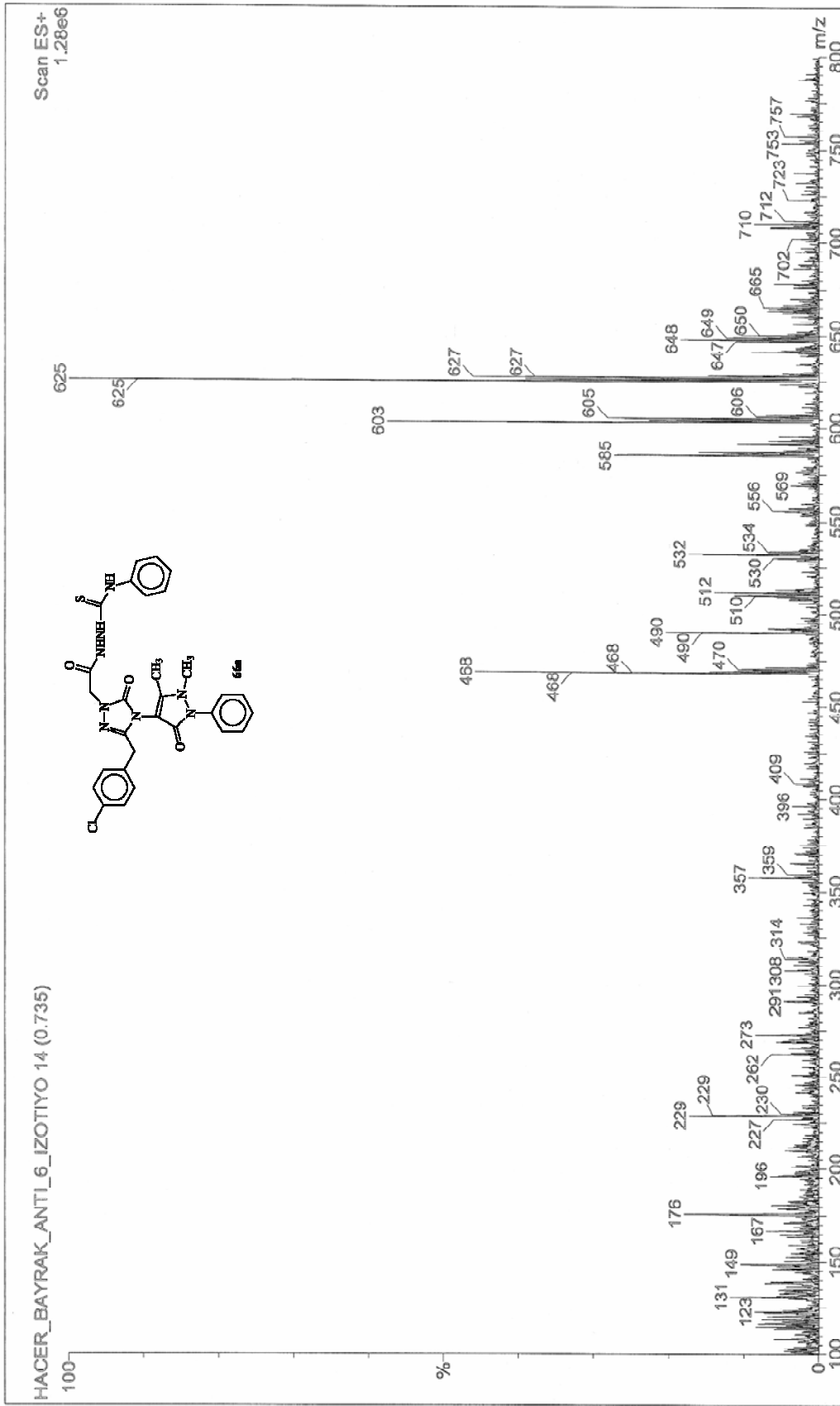
Ek Şekil 144. **65** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

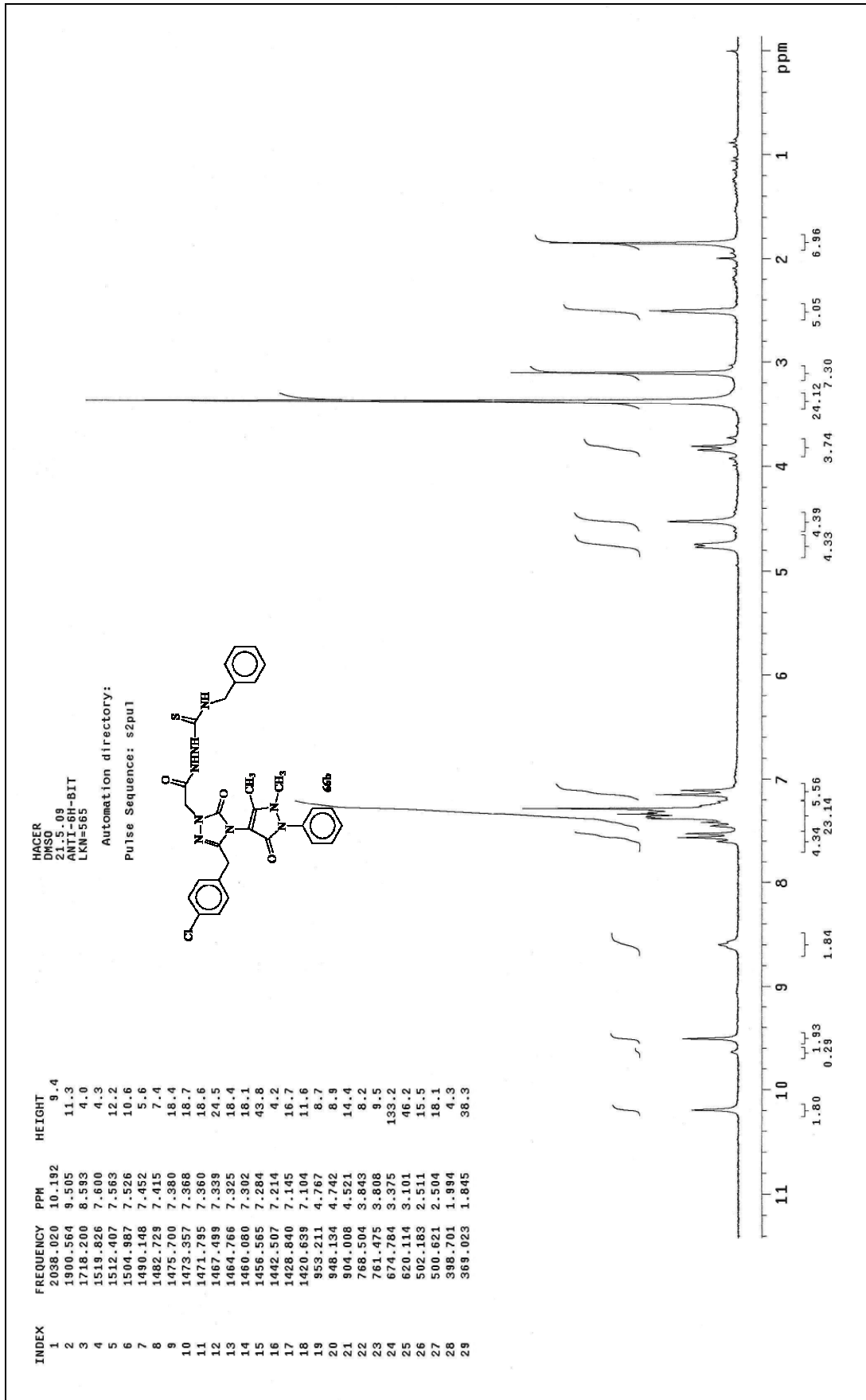
Ek Şekil 145. **66a** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



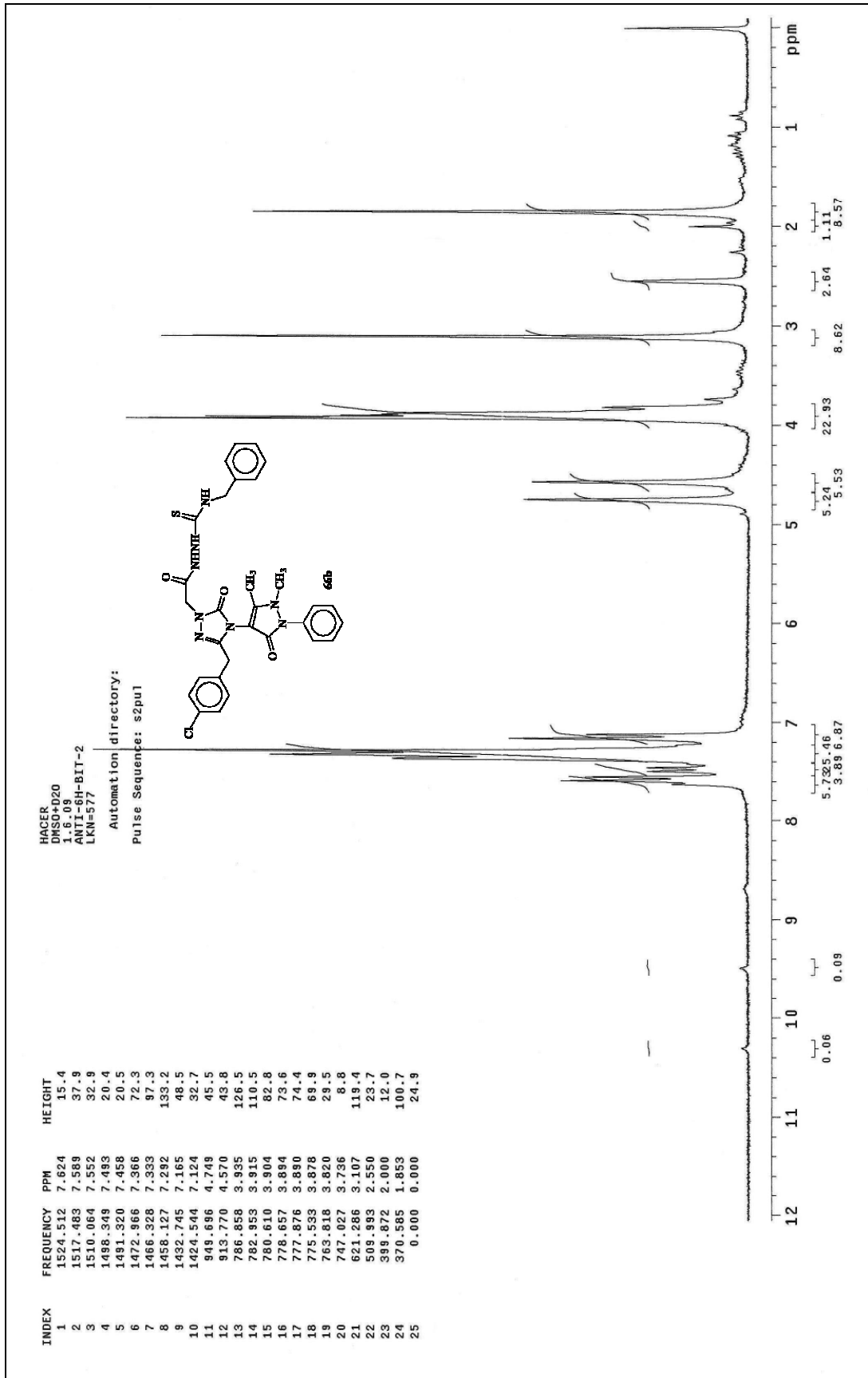
Ek Şekil 146. **66a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)


 Ek Şekil 147. 66a nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

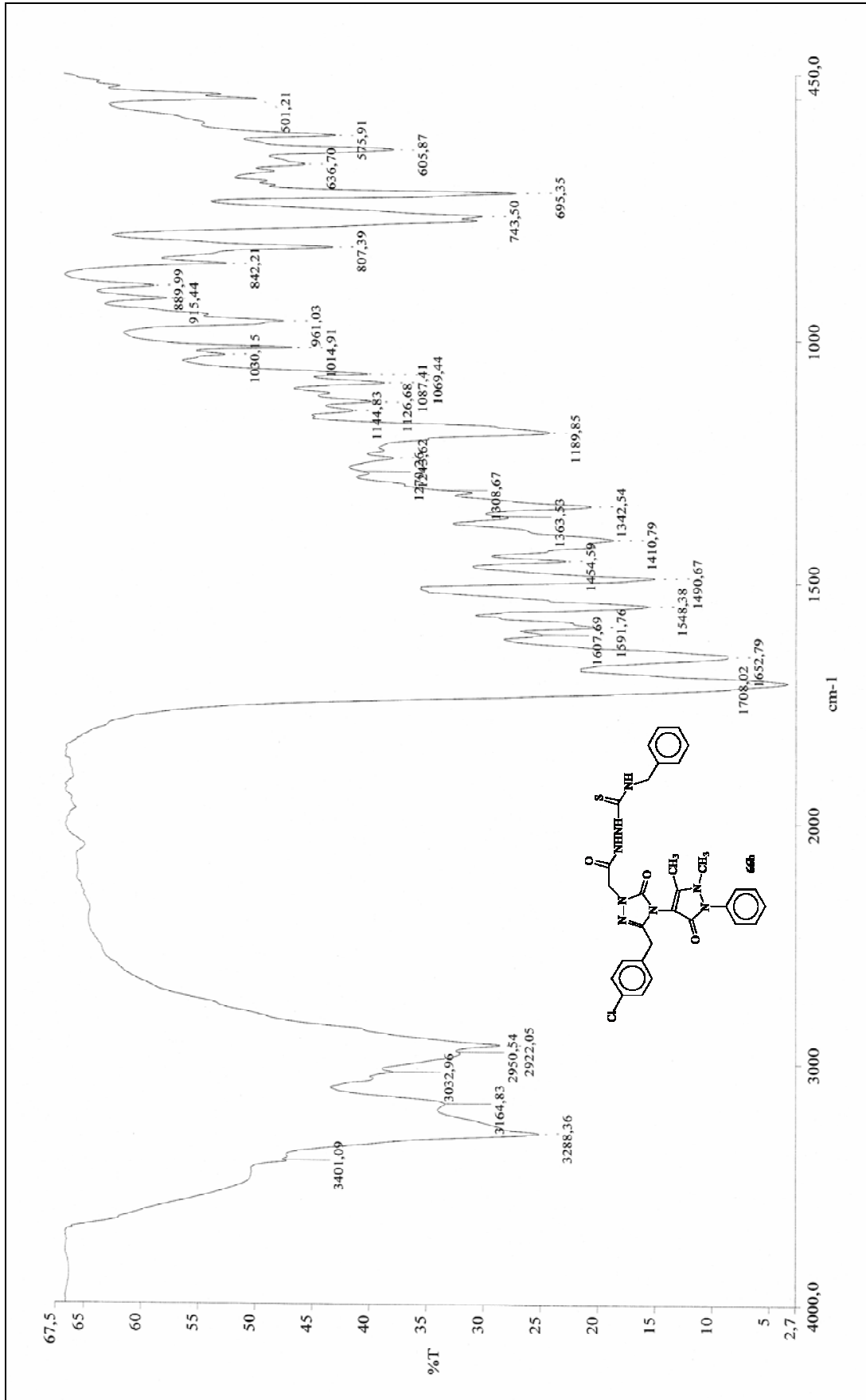
Ek Şekil 148. **66a** nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı



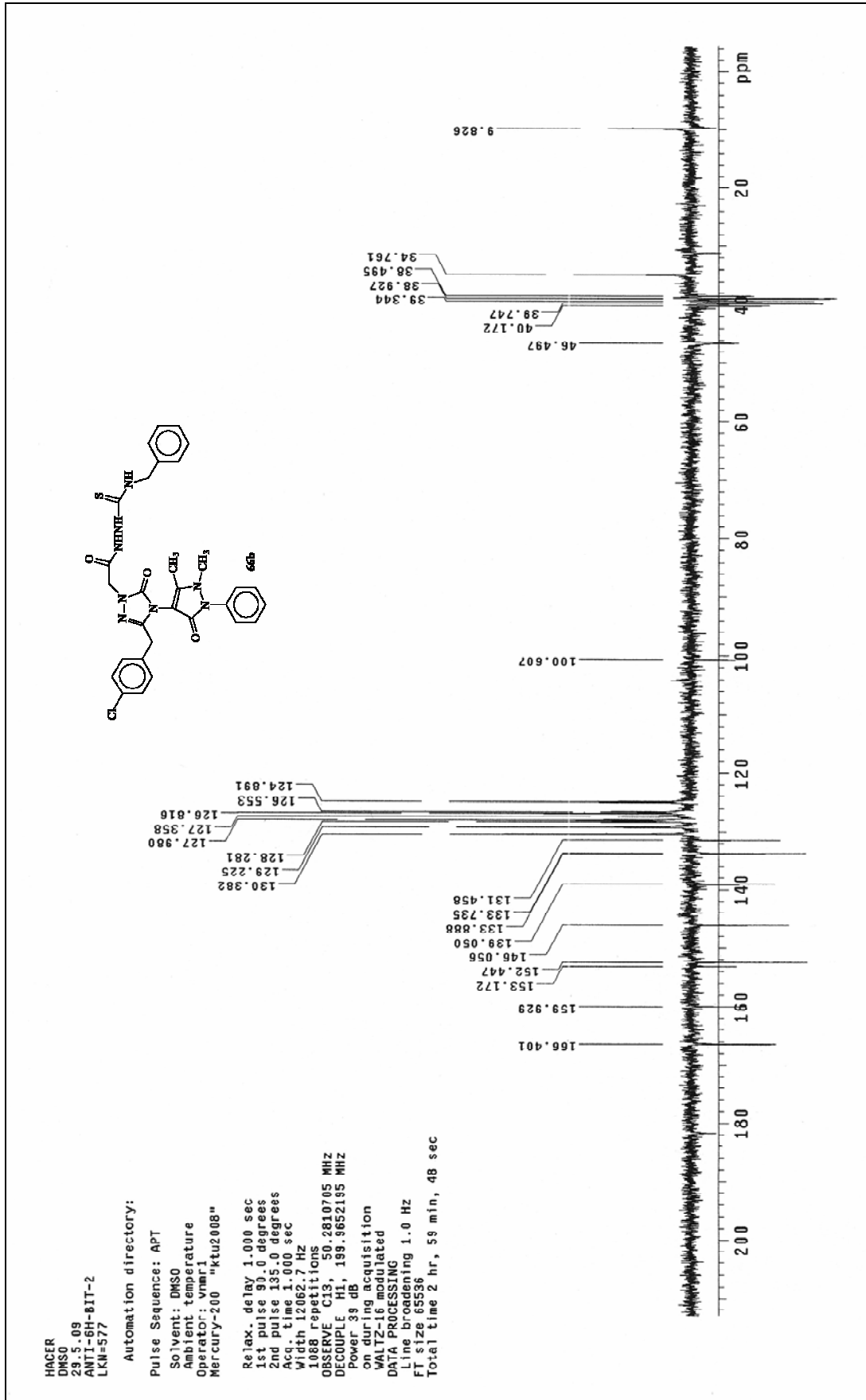
Ek Şekil 149. **66b** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

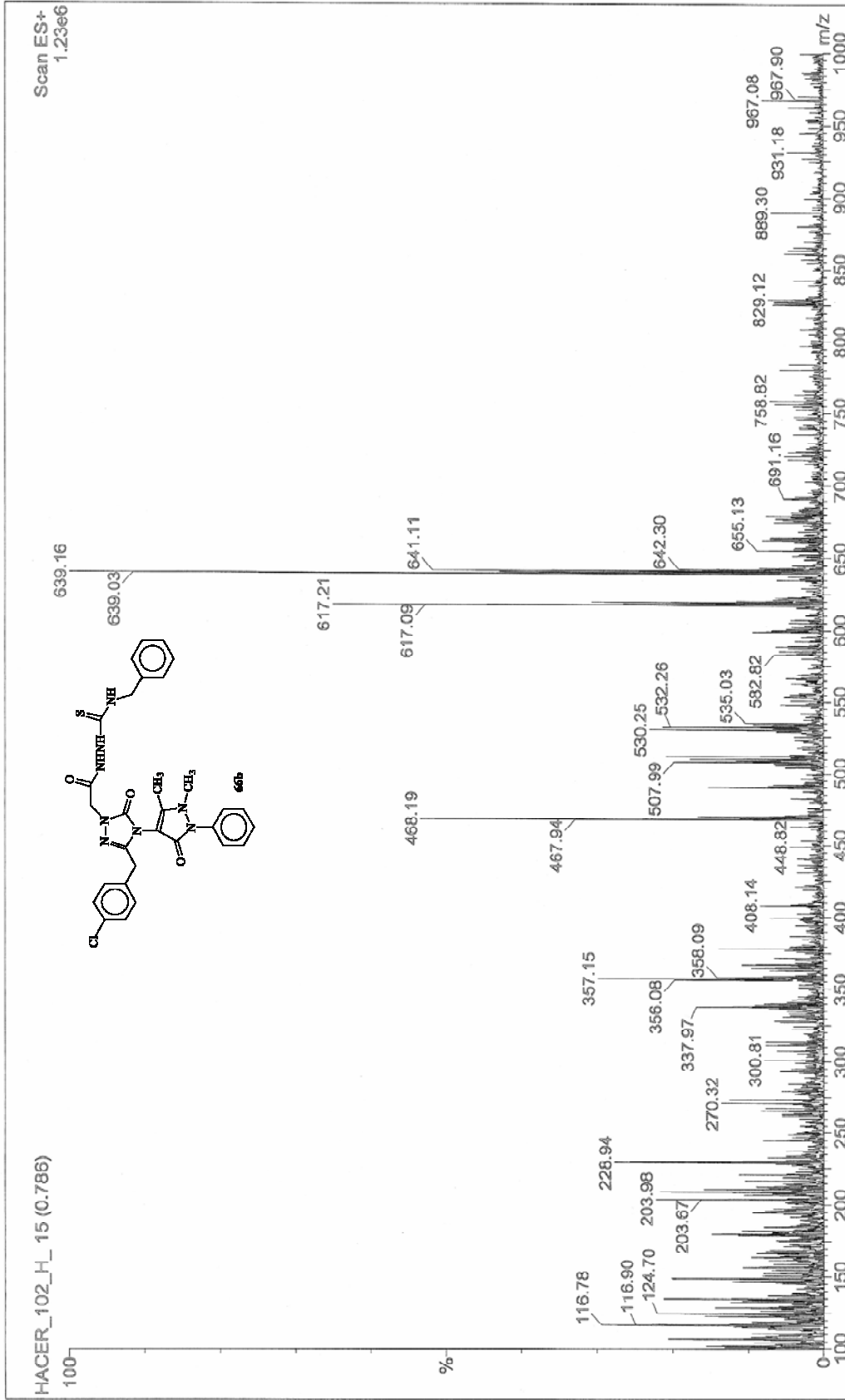


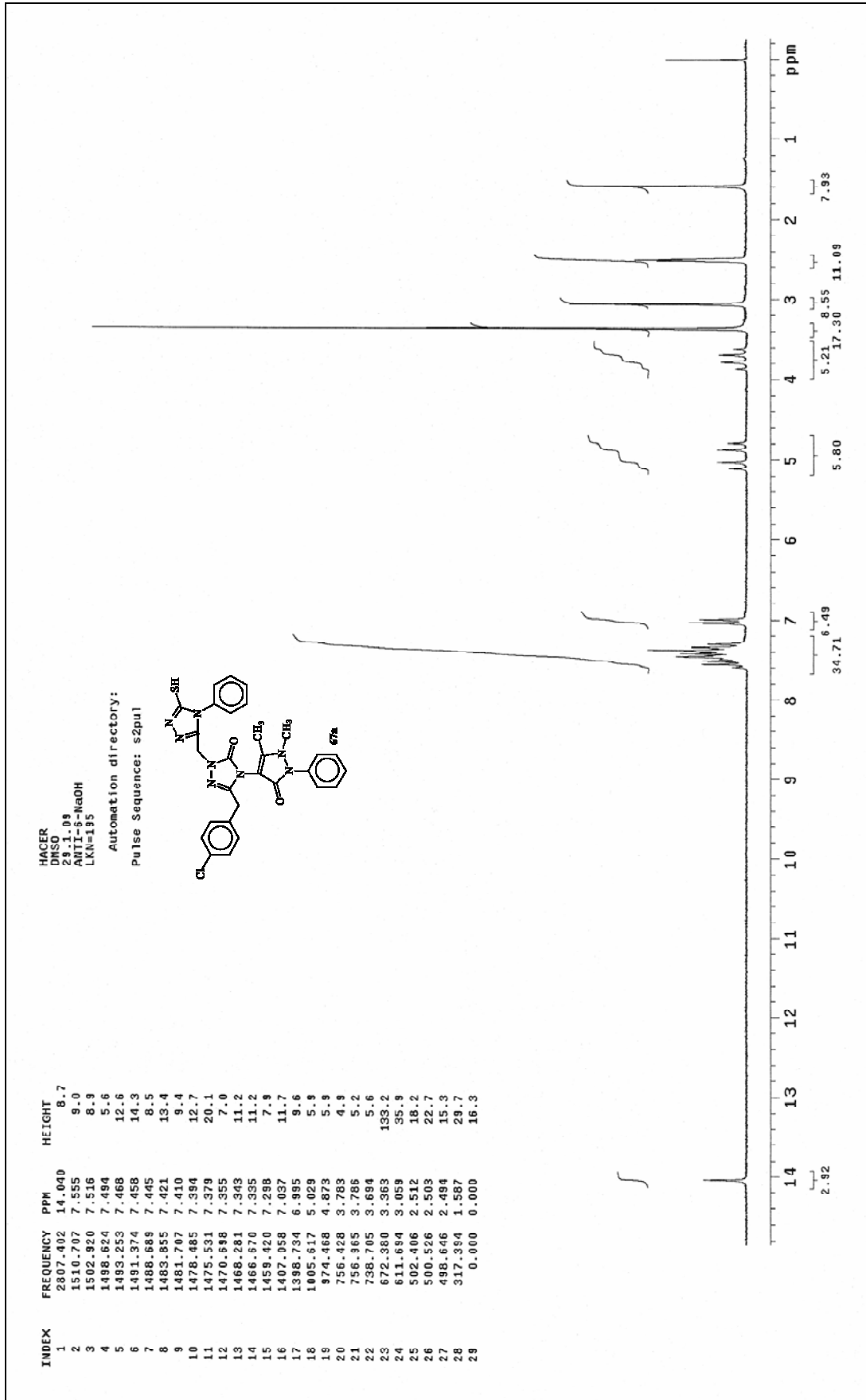
Ek Şekil 150. **66b** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)



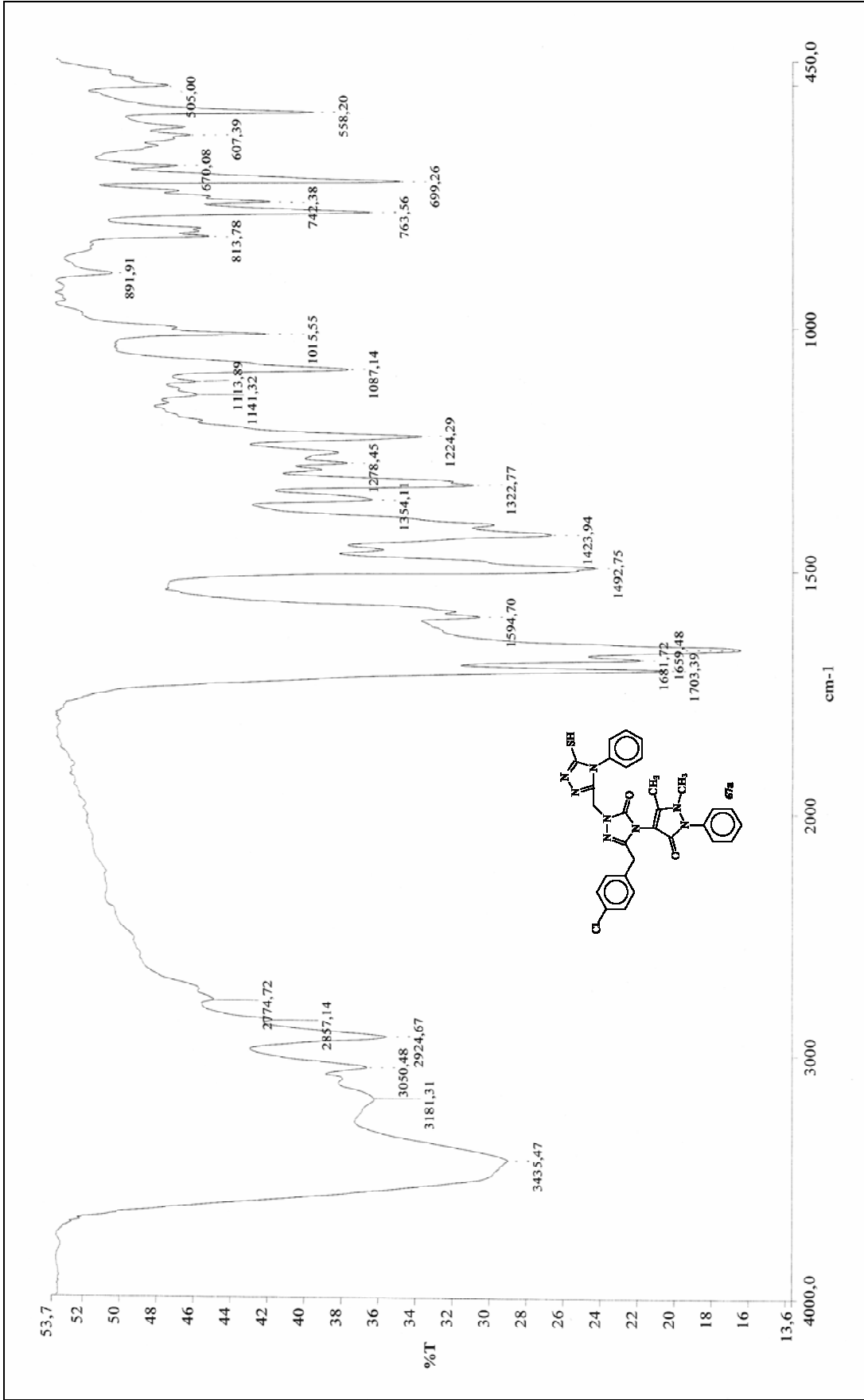
Ek Şekil 151. **66b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

Ek Şekil 152. **66b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

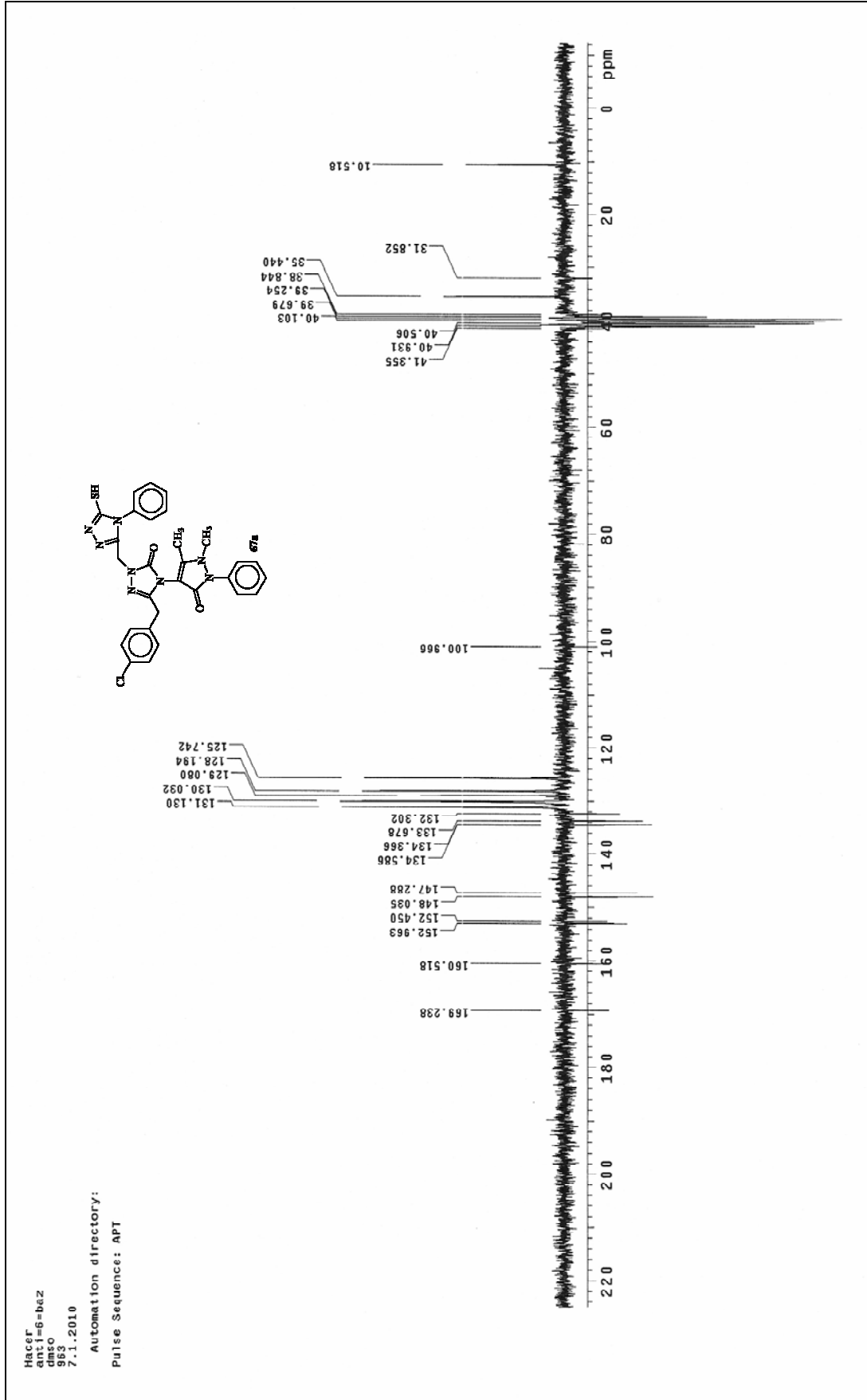
Ek Şekil 153. **66b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



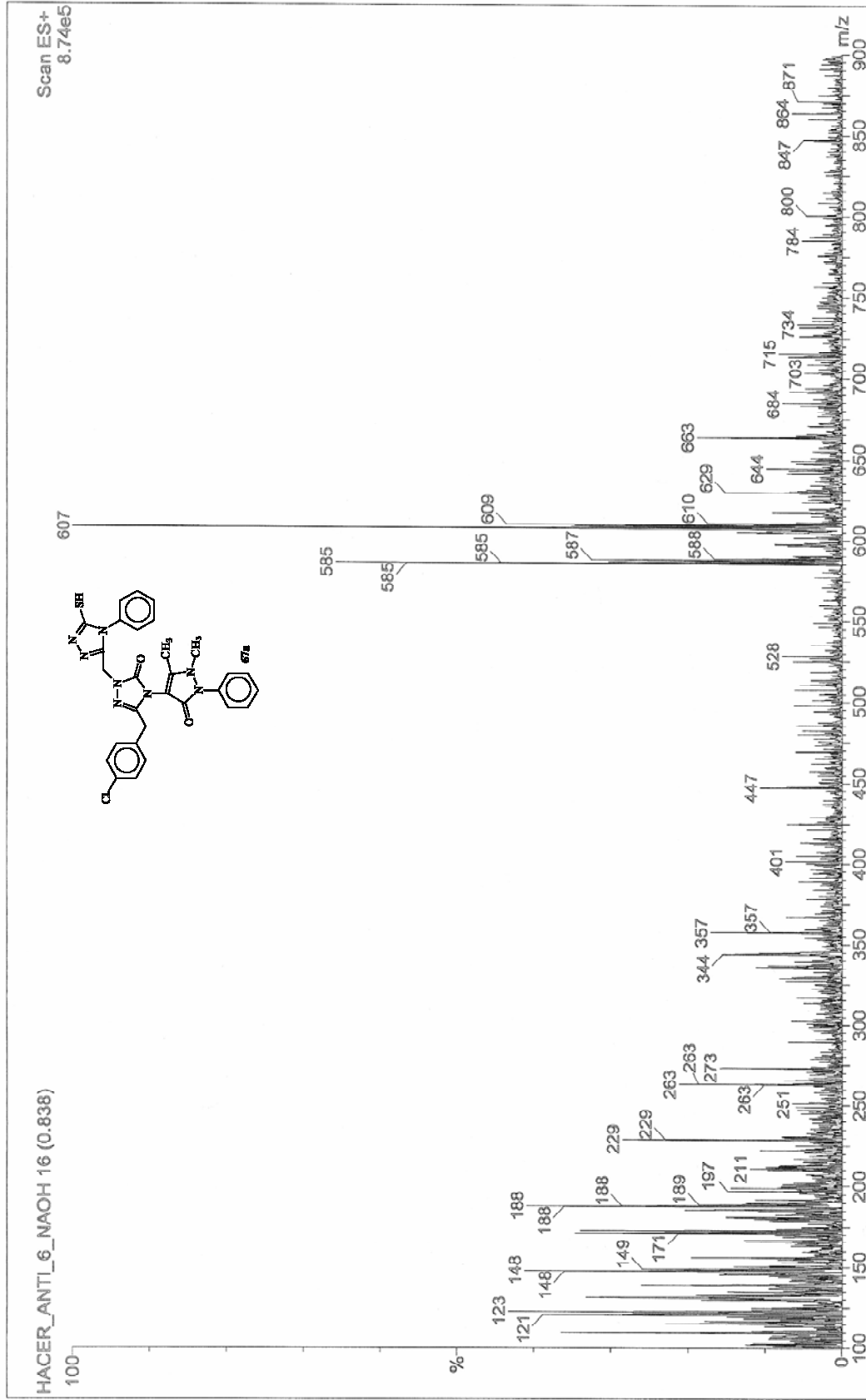
Ek Şekil 154. **67a** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



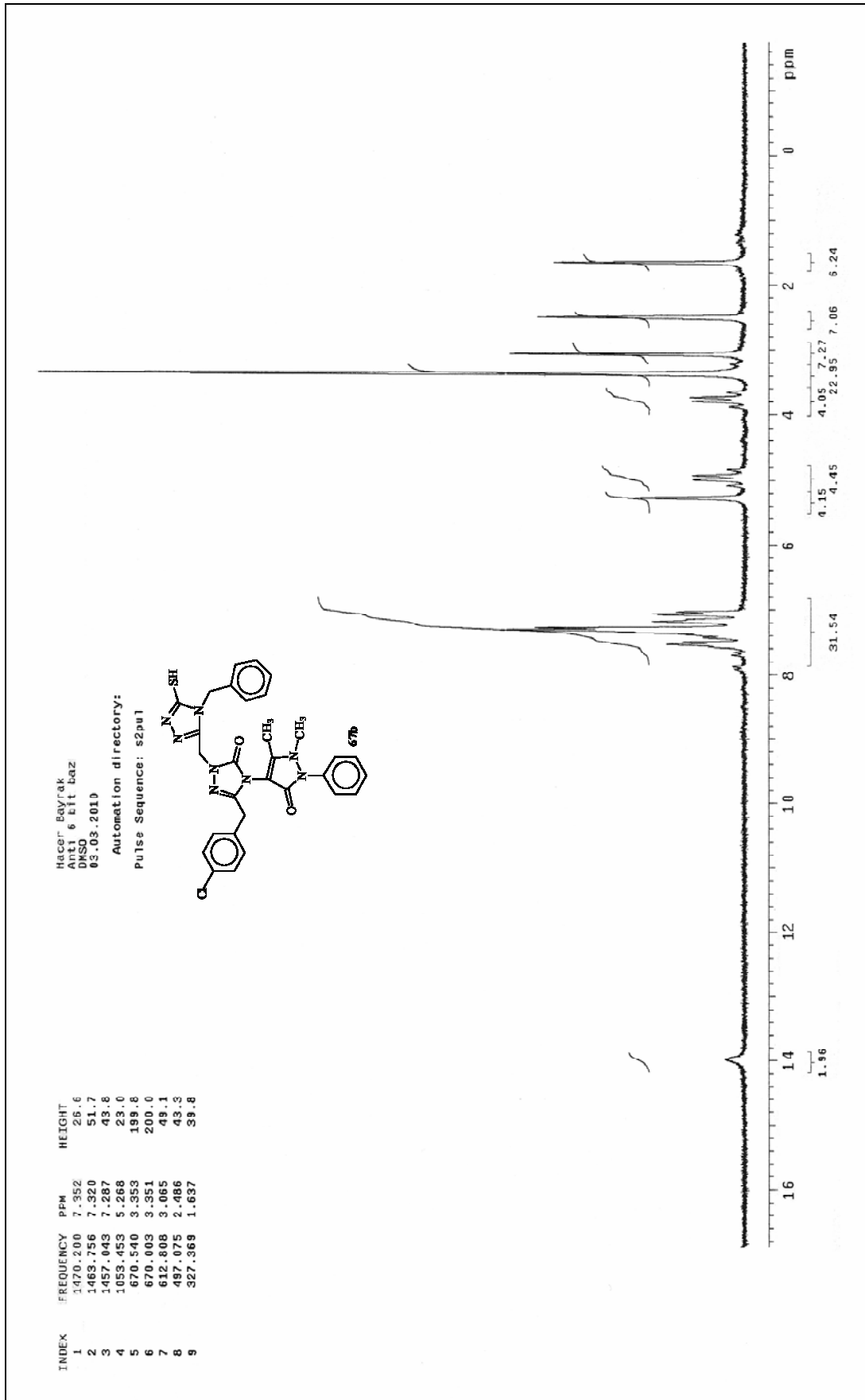
Ek Şekil 155. **67a** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



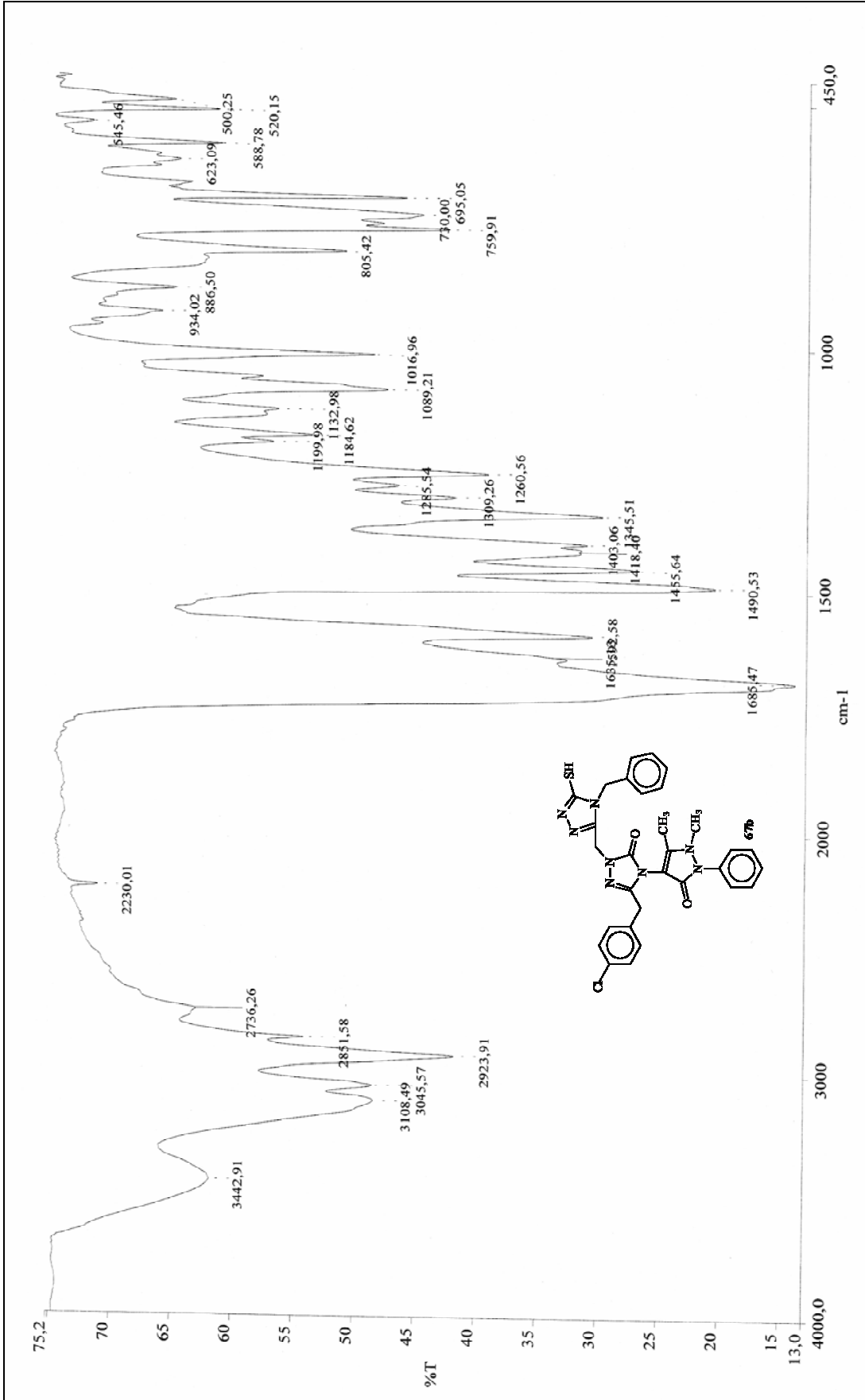
Ek Şekil 156. **67a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

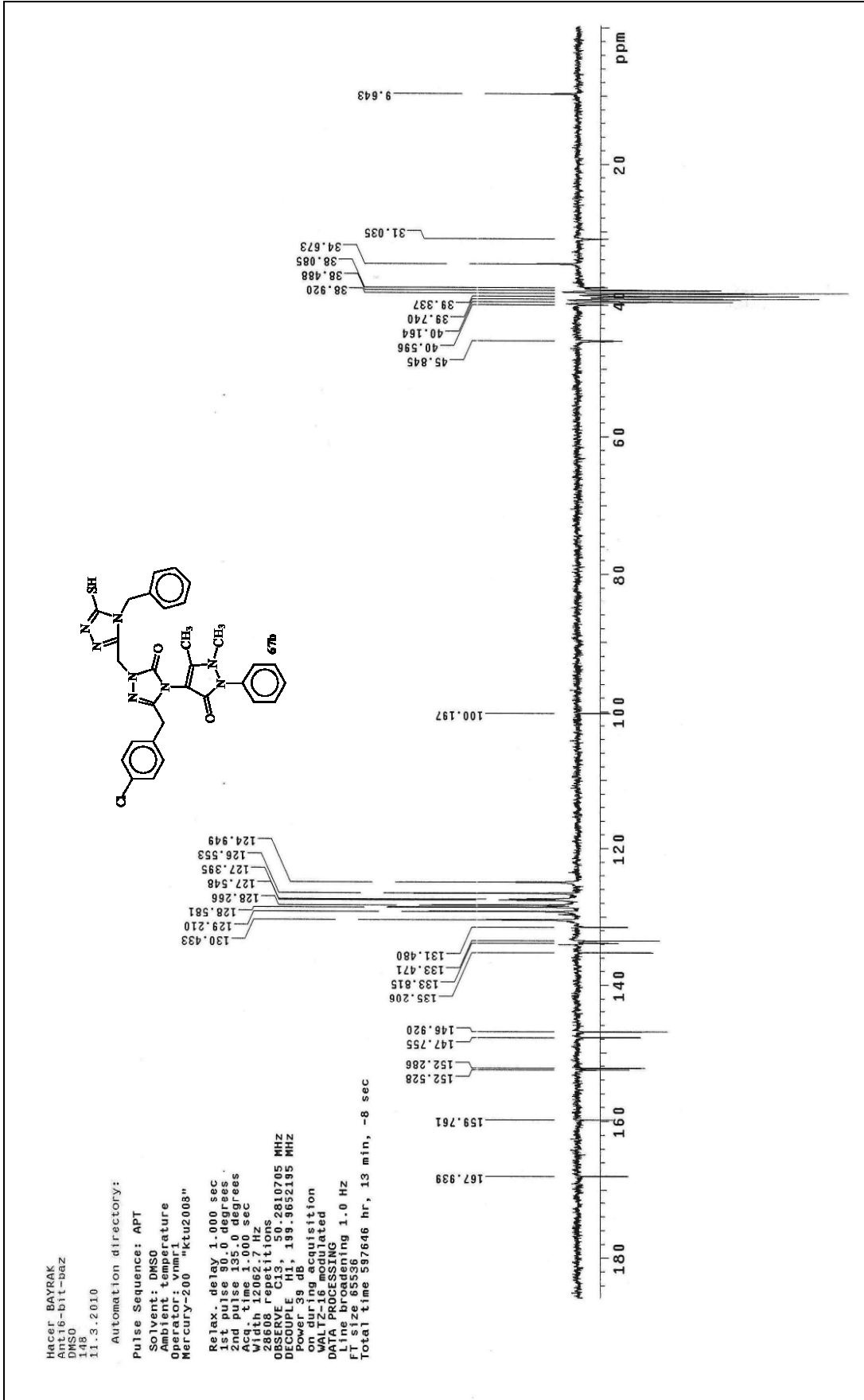


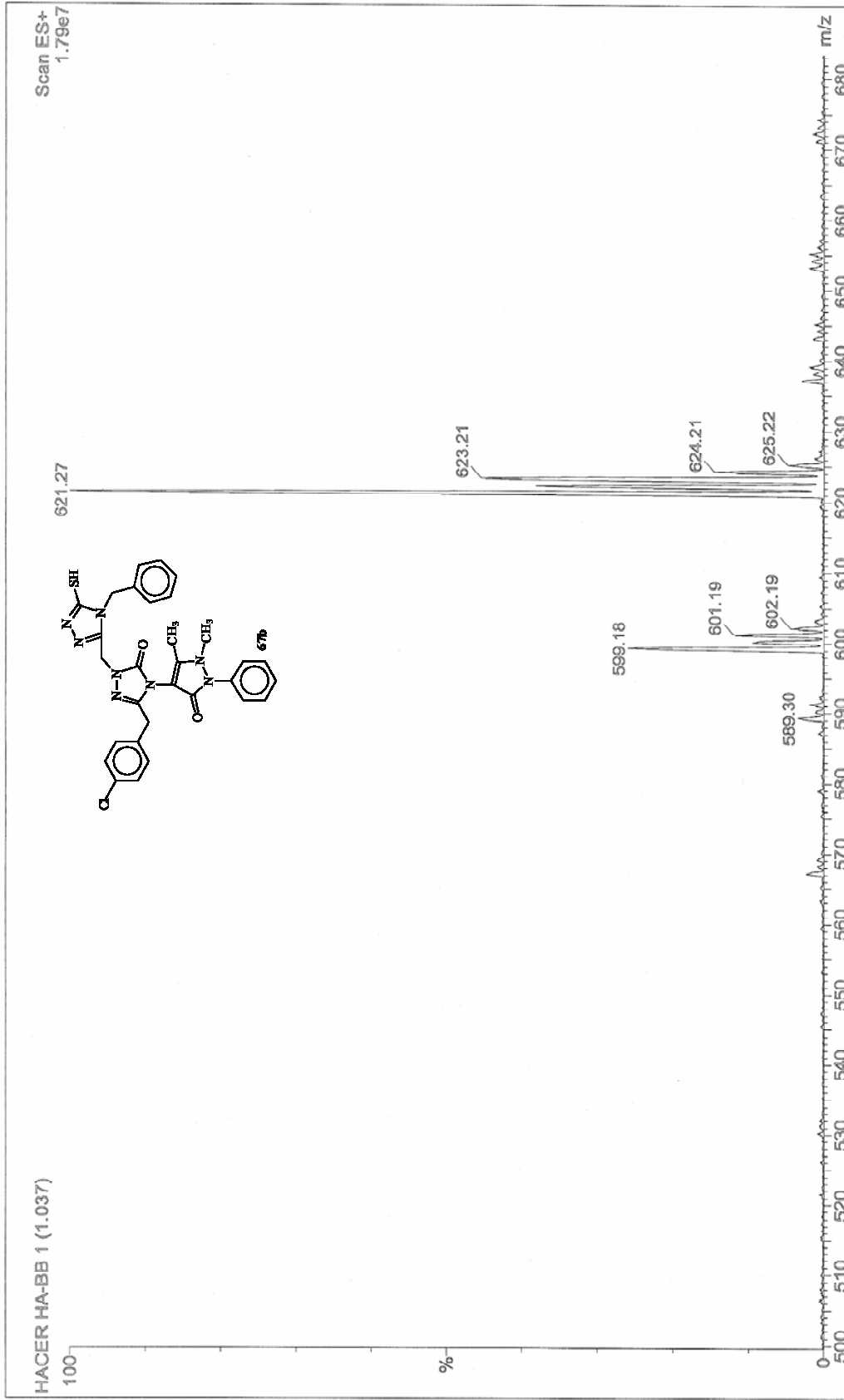
Ek Şekil 157. 67a nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



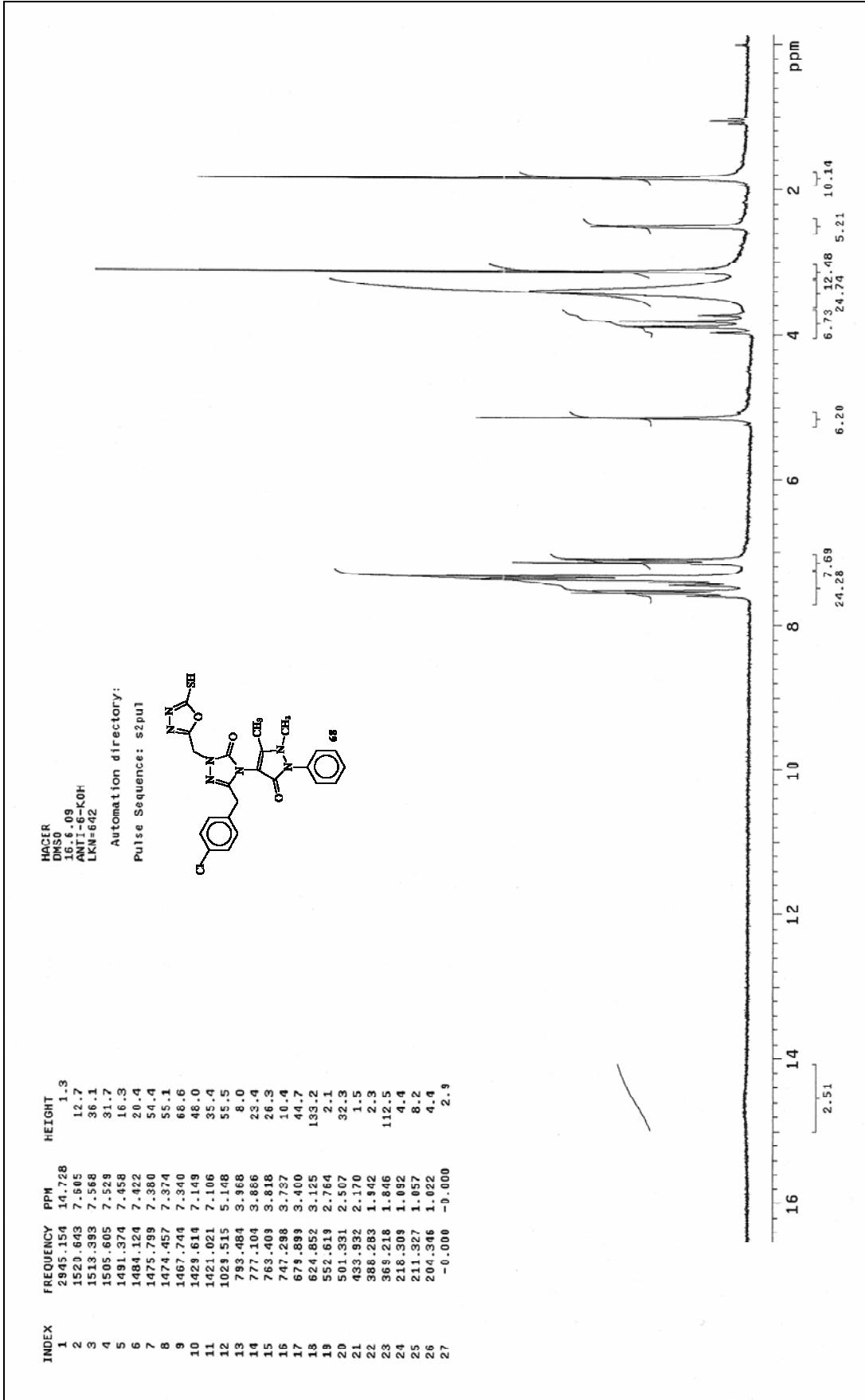
Ek Şekil 158. **67b** nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

Ek Şekil 159. **67b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu

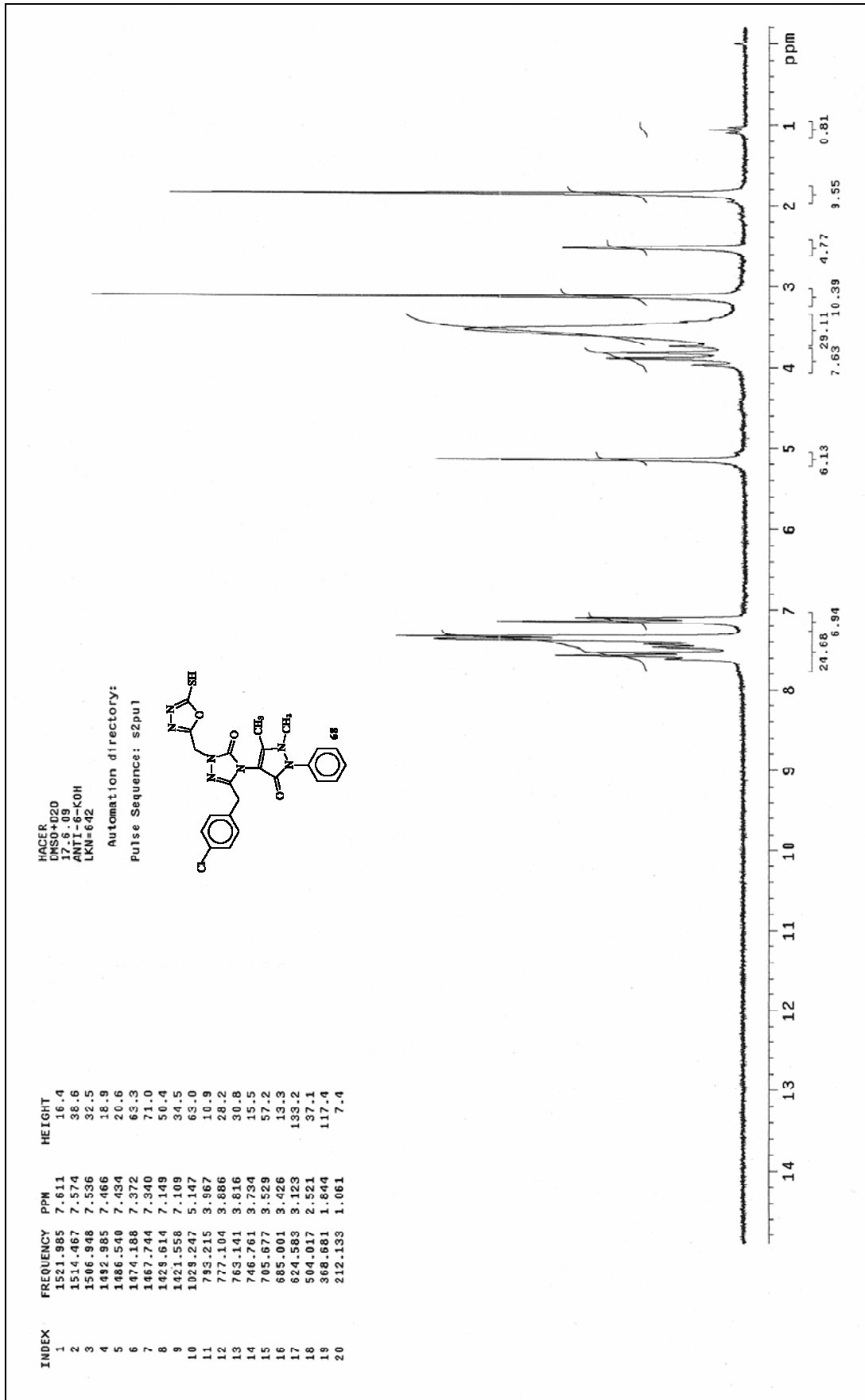

 Ek Şekil 160. **67b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



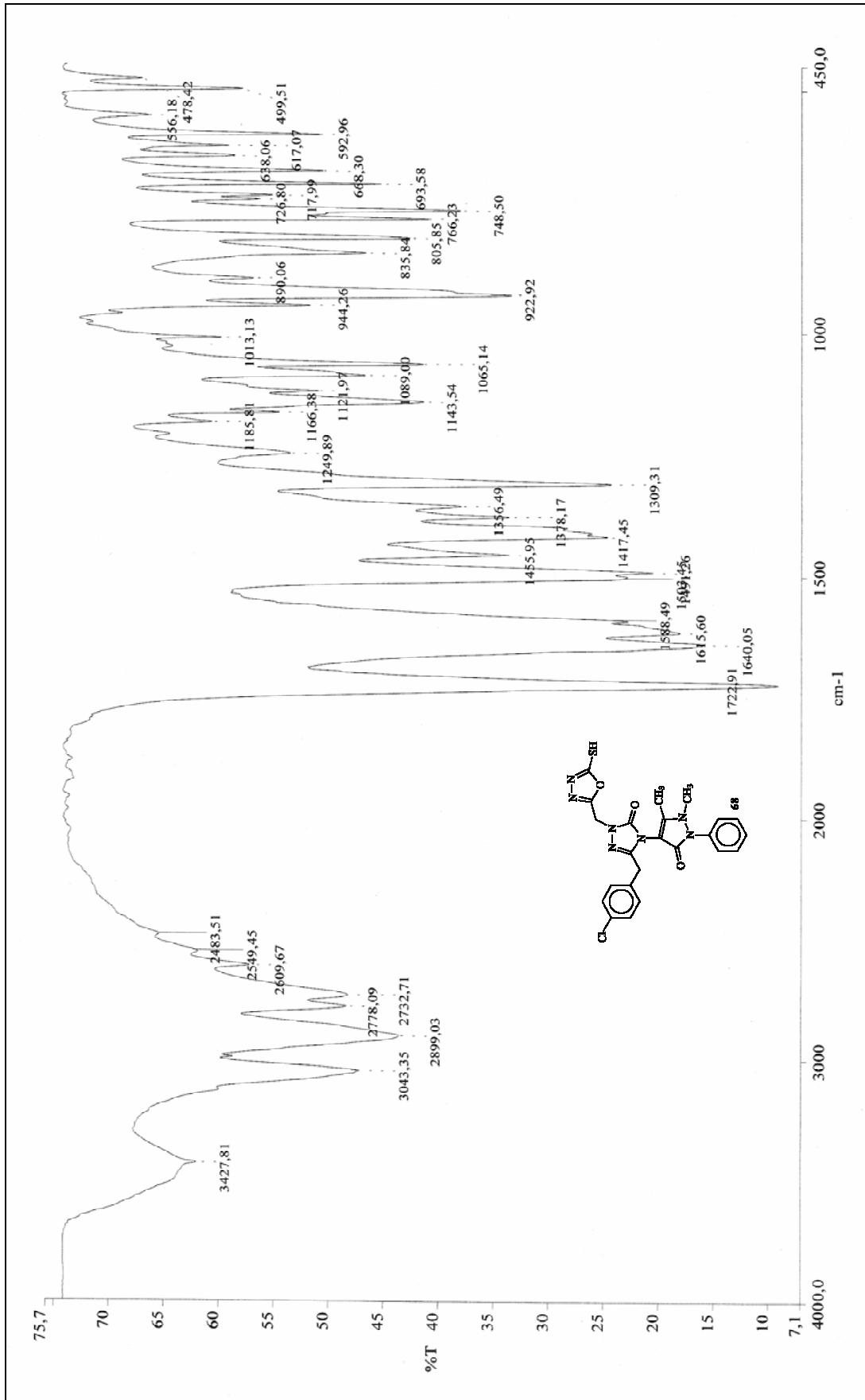
Ek Şekil 161. **67b** nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



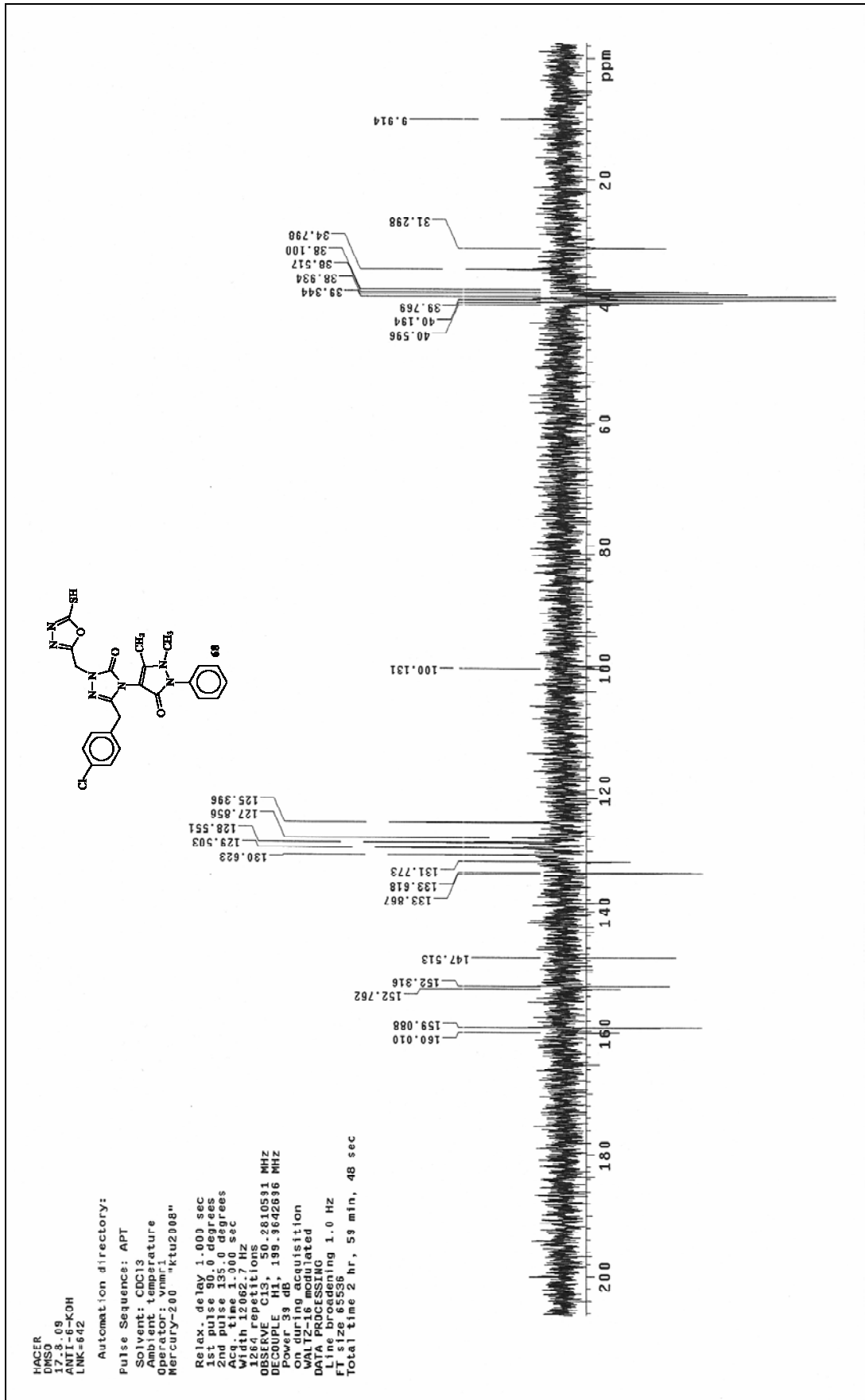
Ek Şekil 162. **68** nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



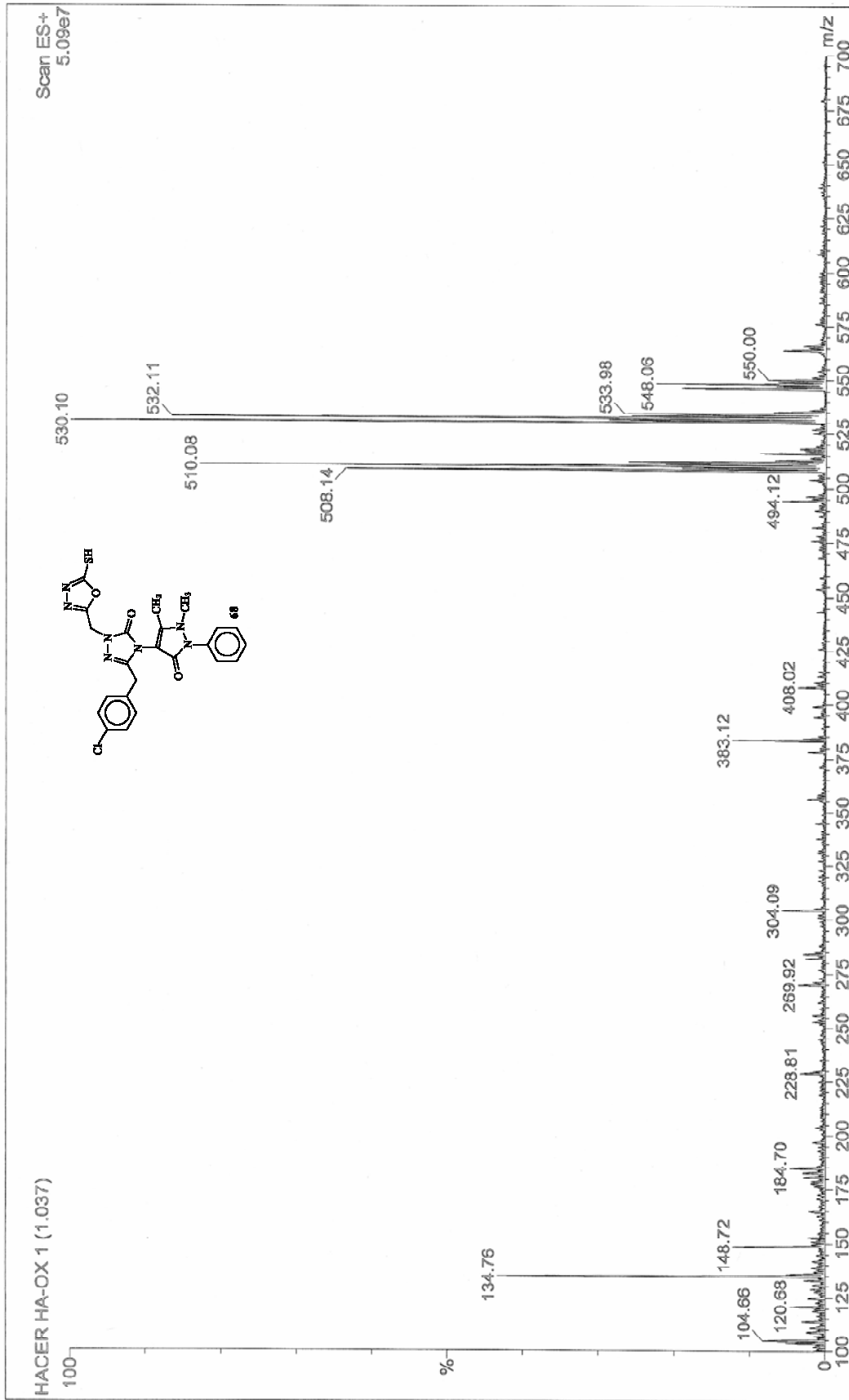
Ek Şekil 163. **68** nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)



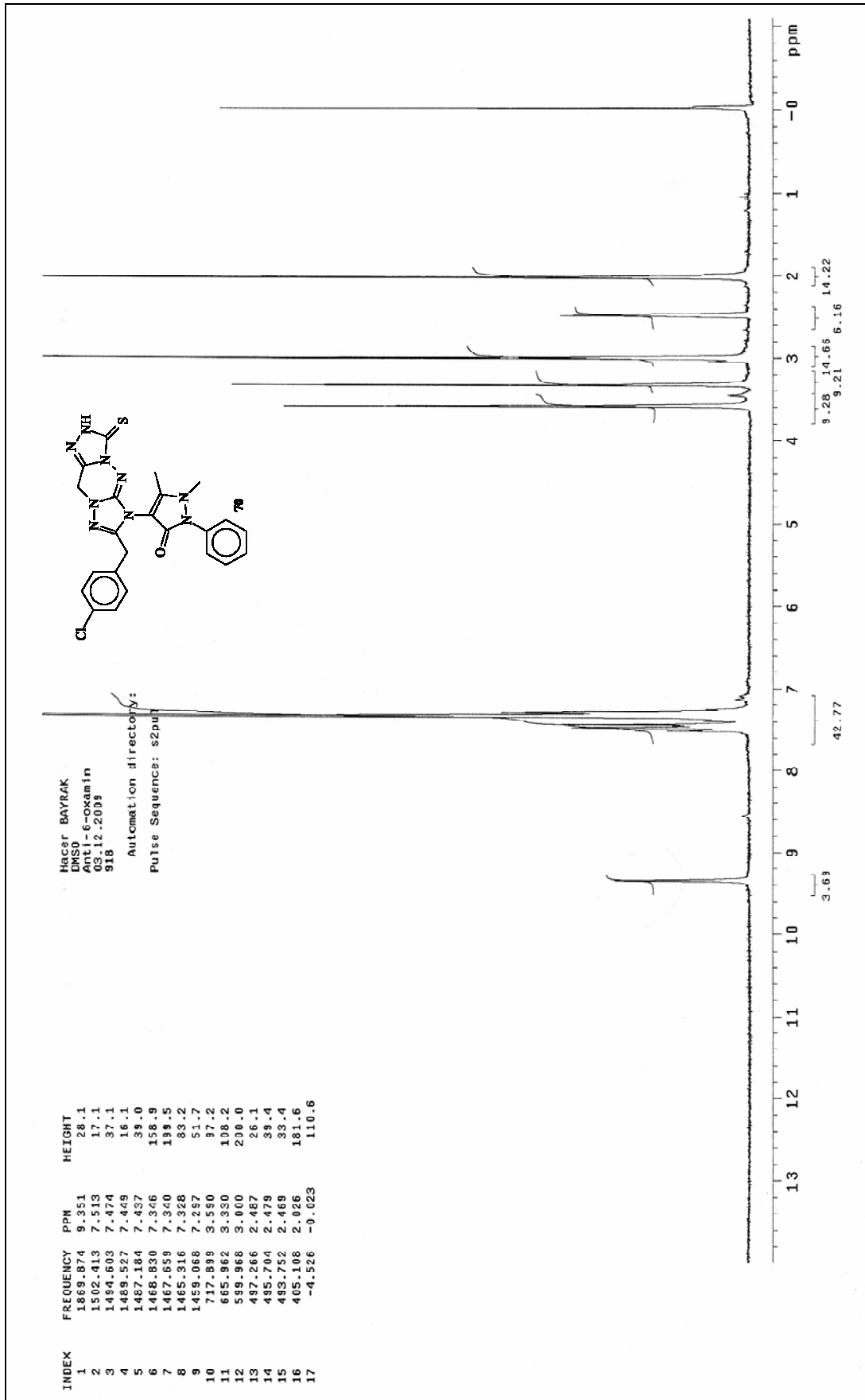
Ek Şekil 164. **68** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



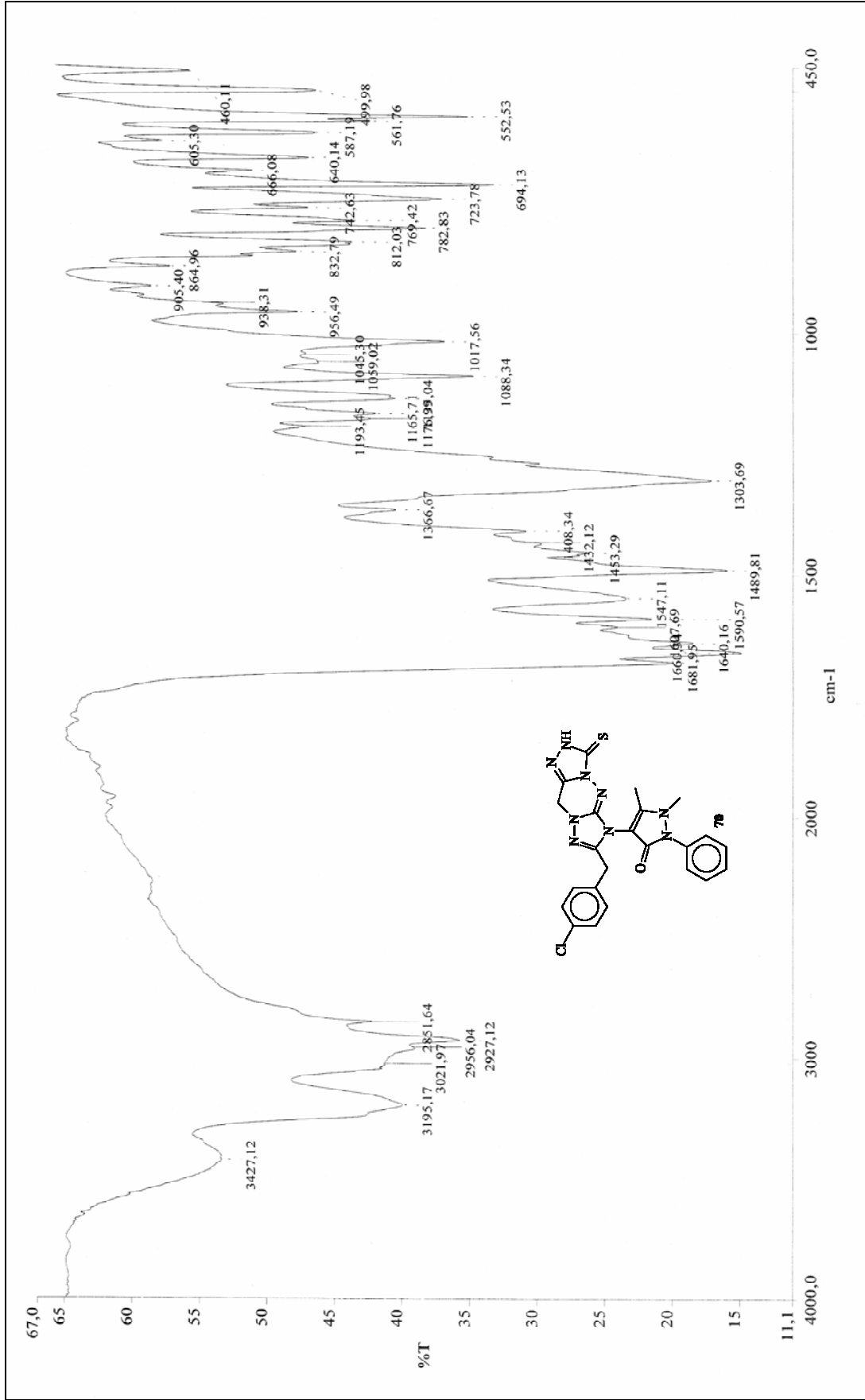
Ek Şekil 165. **68** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



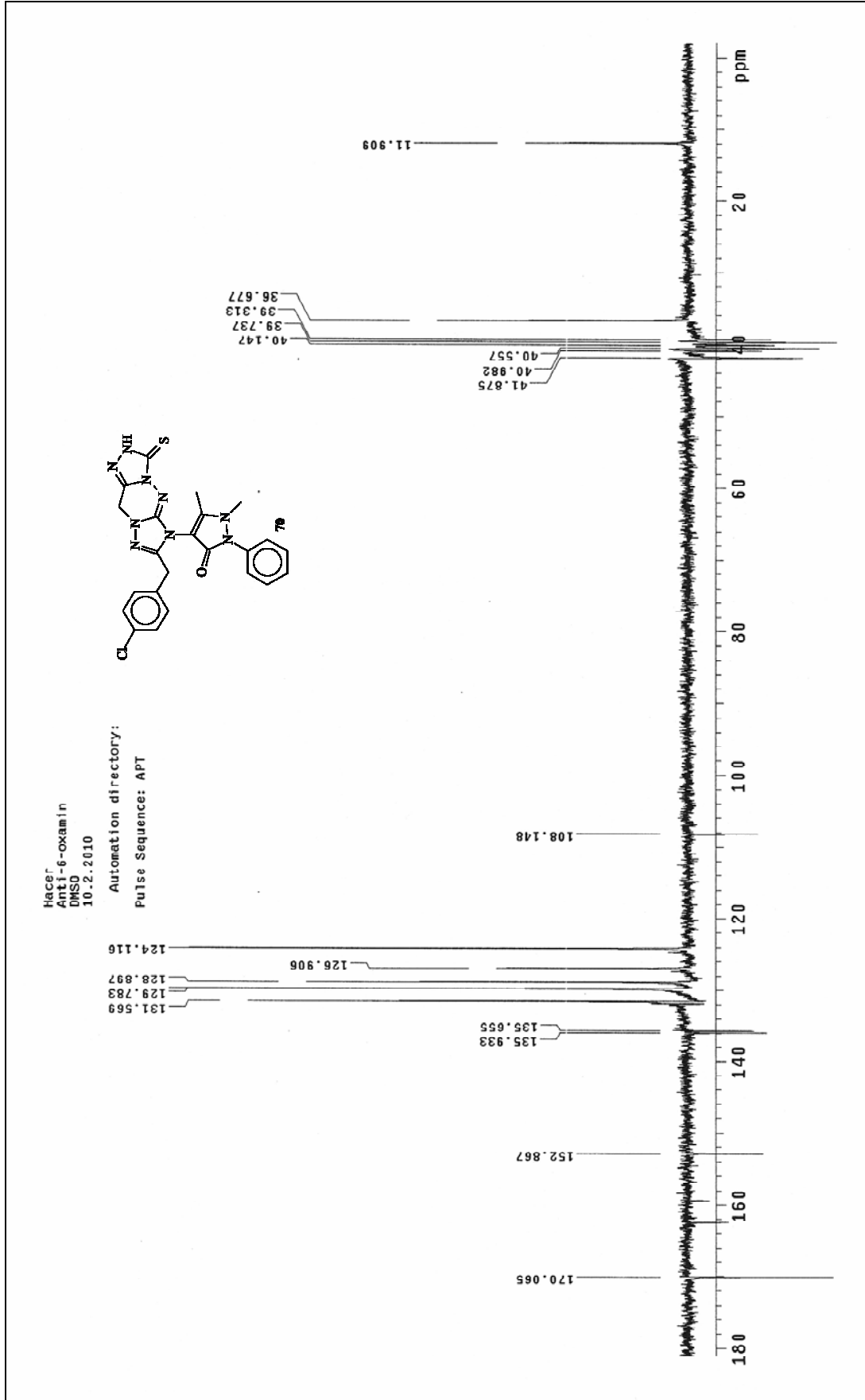
Ek Şekil 166. 68 nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

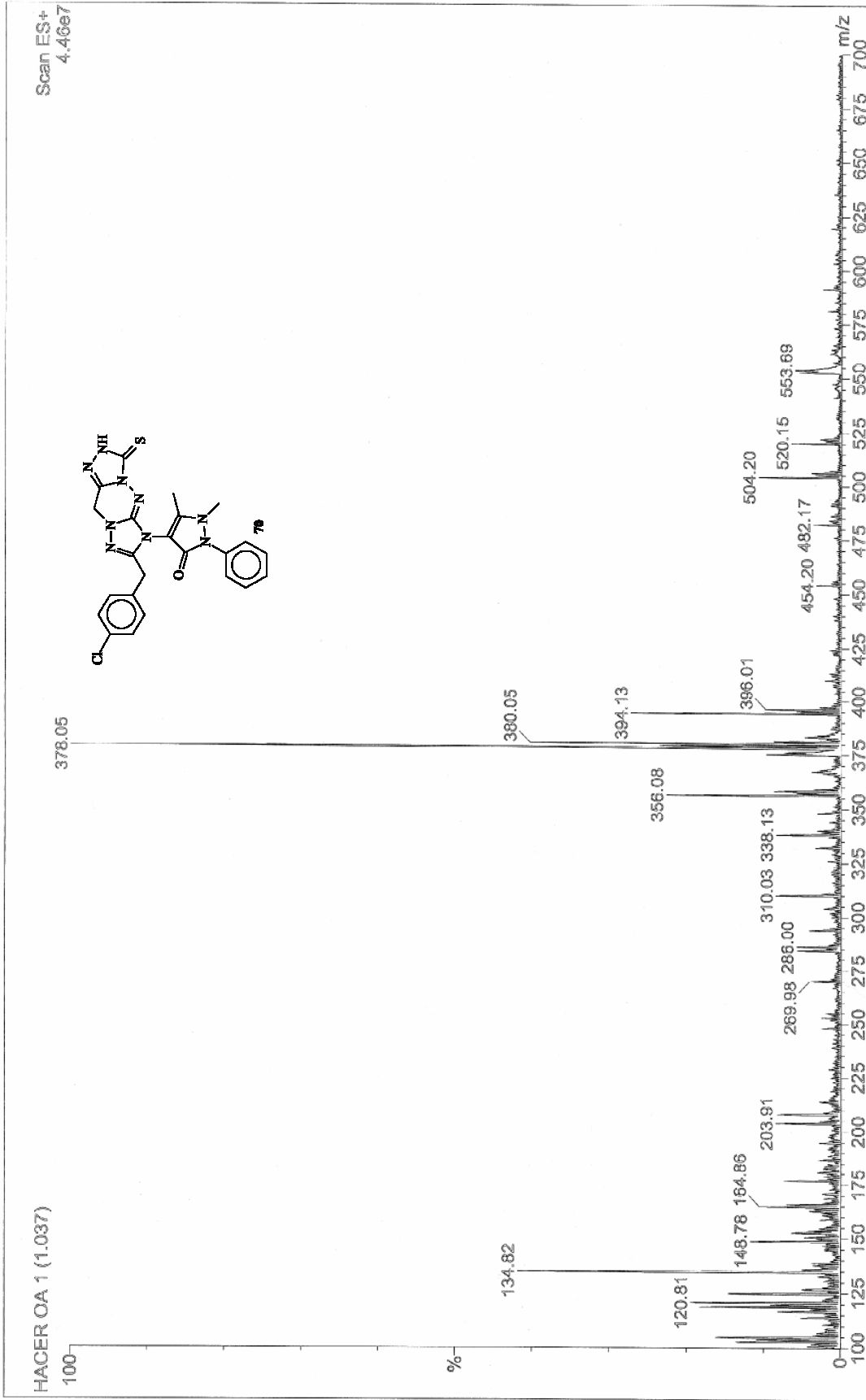


Ek Şekil 167. 70 nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

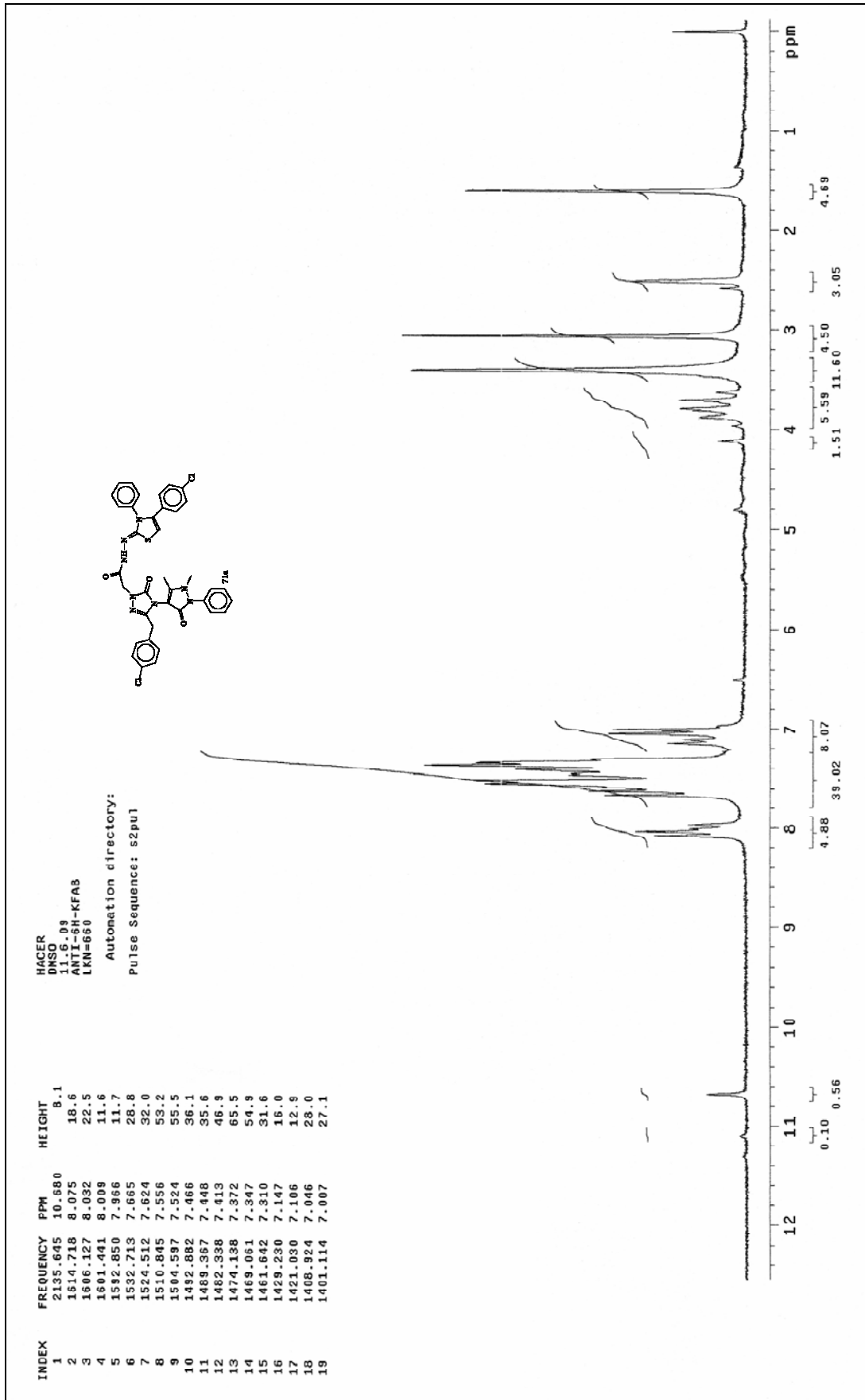


Ek Şekil 168. 70 nolu Bileşğin IR Spektrumu (KBr, v, cm⁻¹)

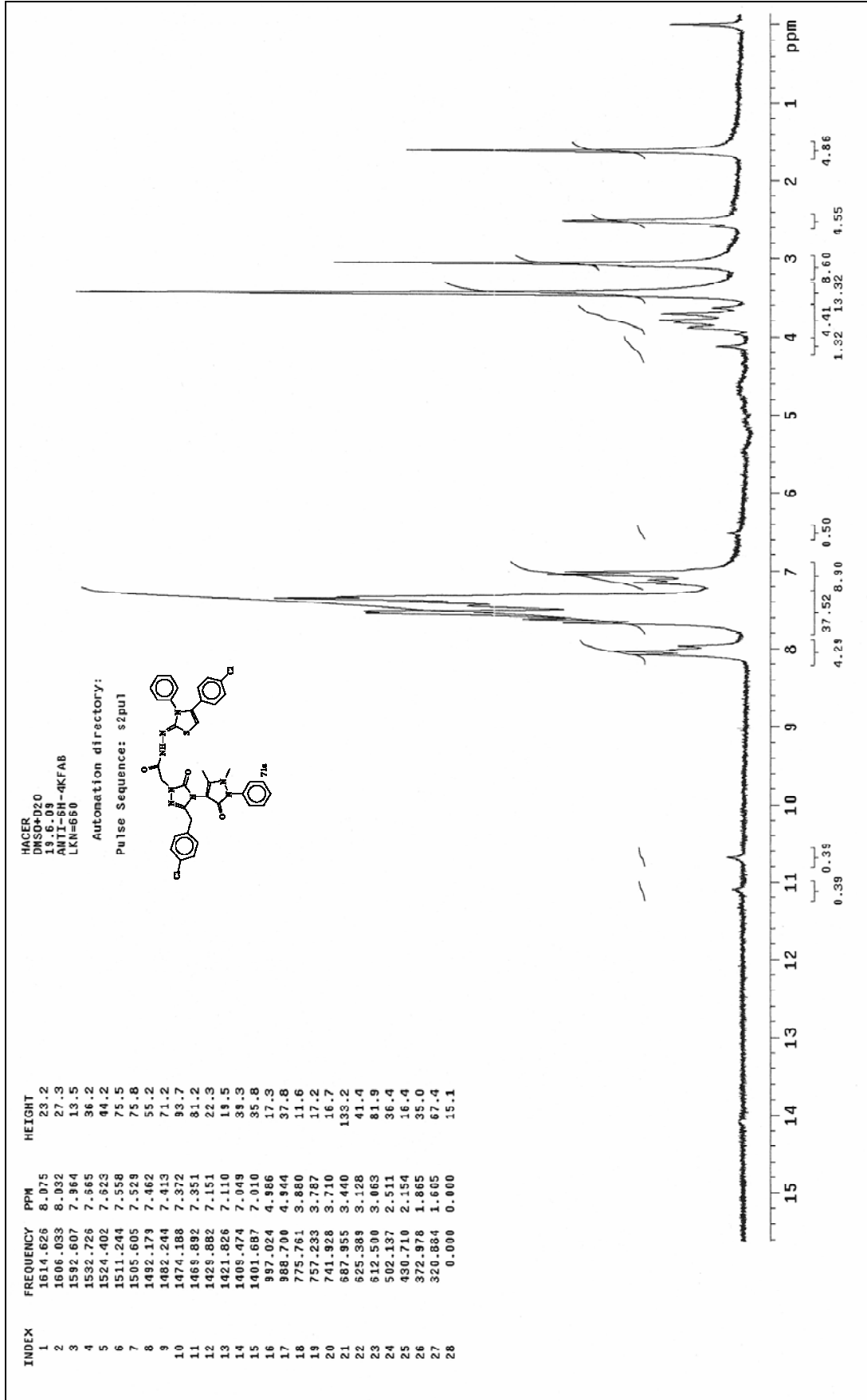

 Ek Şekil 169. **70** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



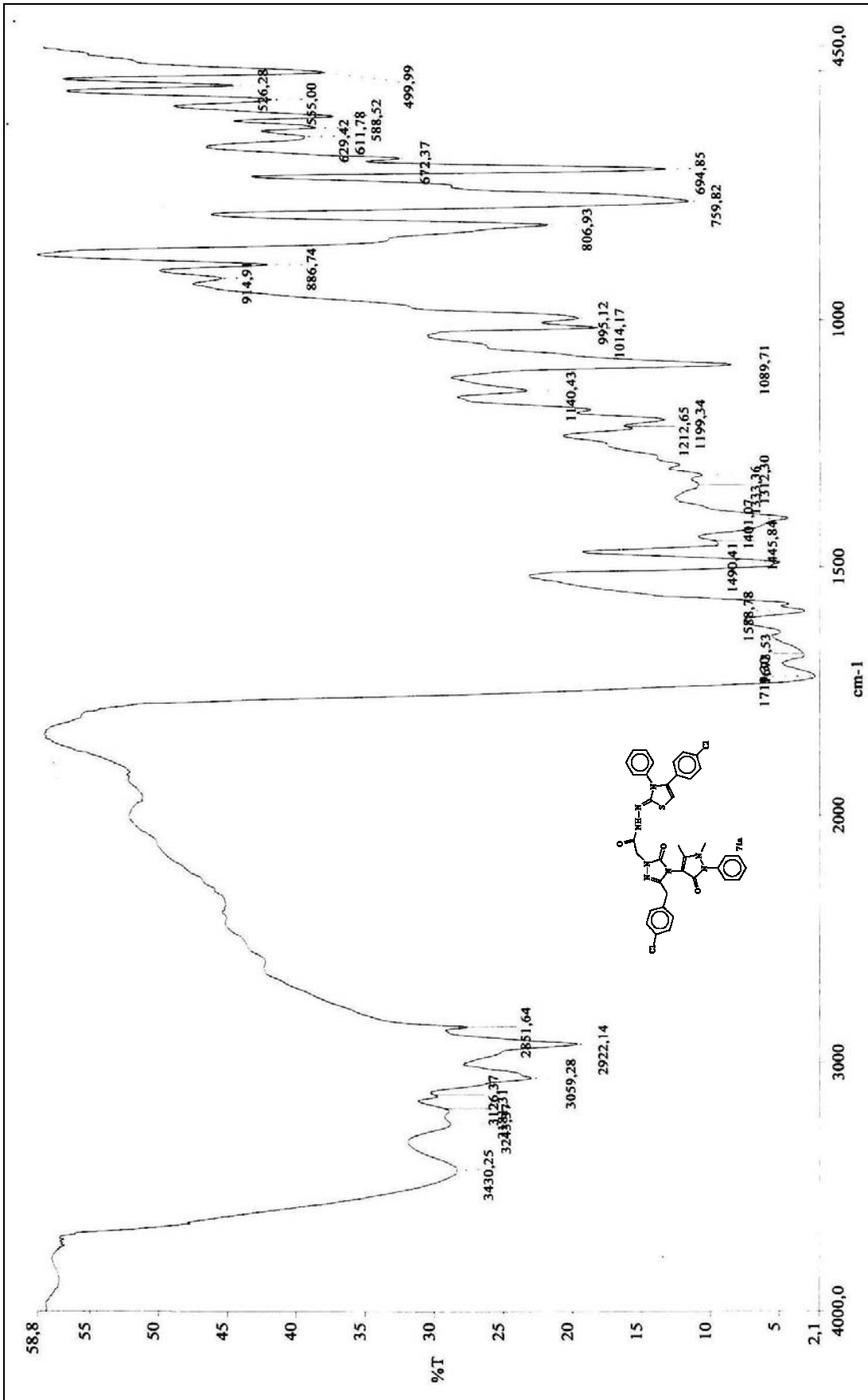
Ek Şekil 170. 70 nolu Bileşğin Kütle Spektromu



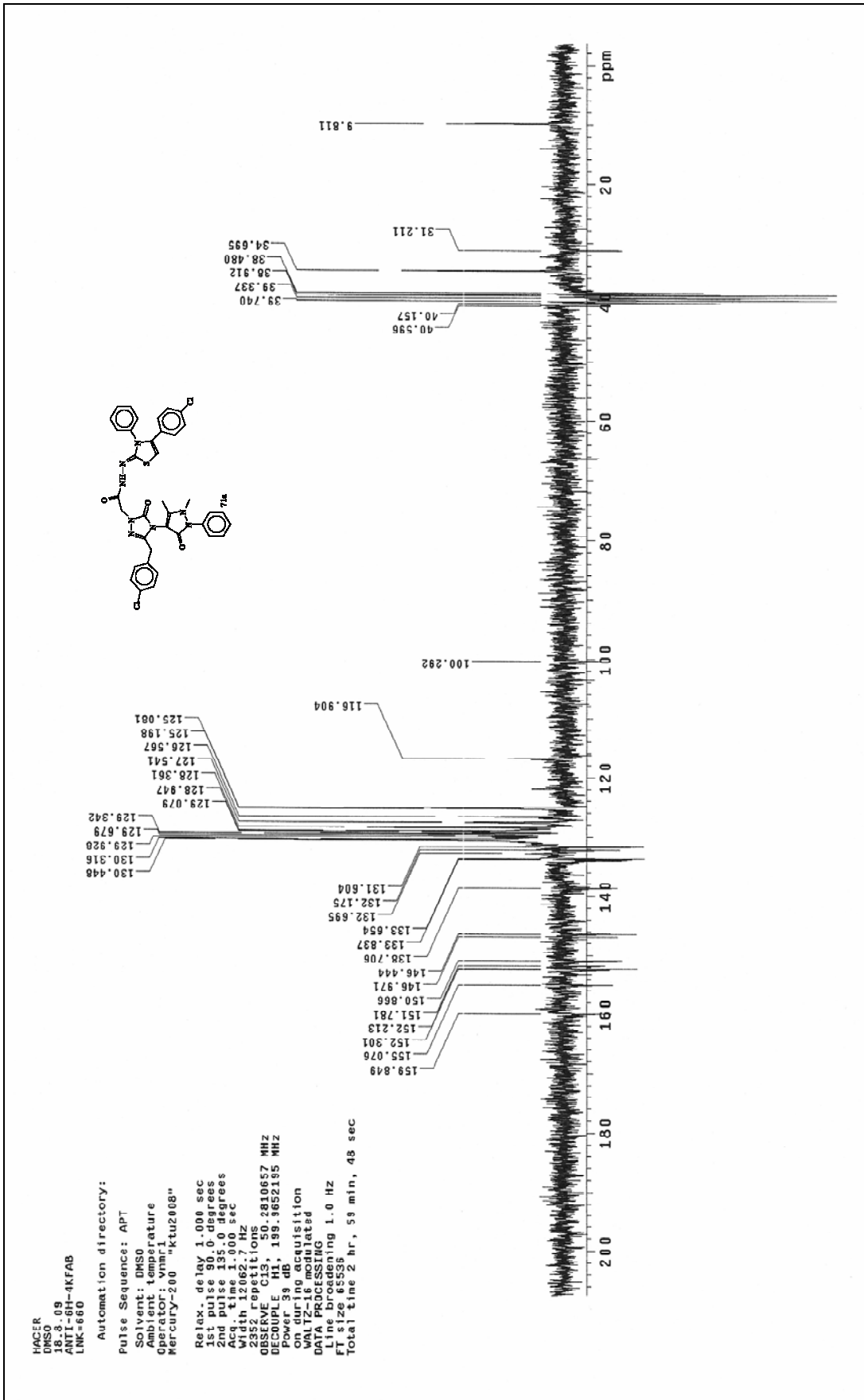
Ek Şekil 171. 71a nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

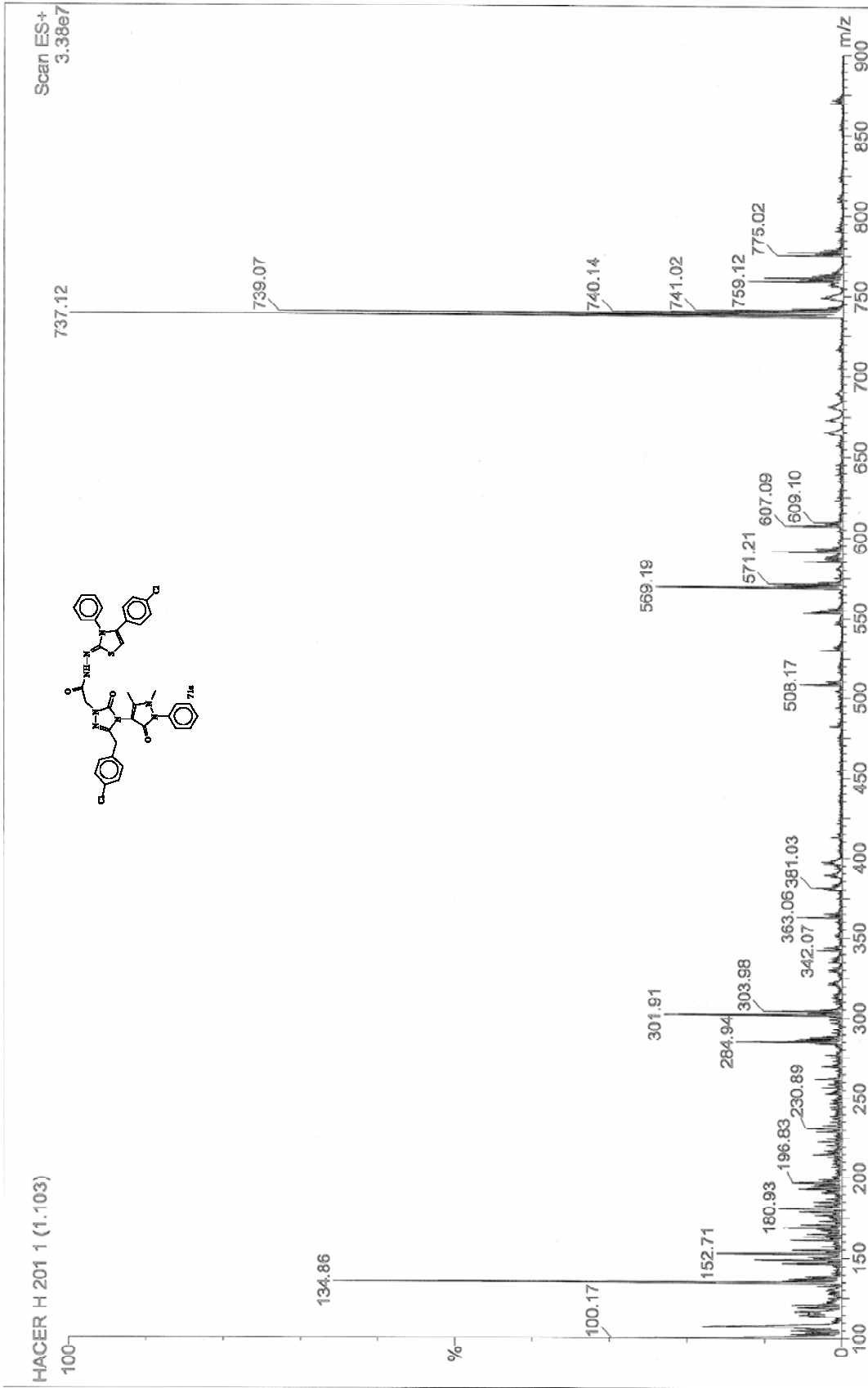


Ek Şekil 172. 71a nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

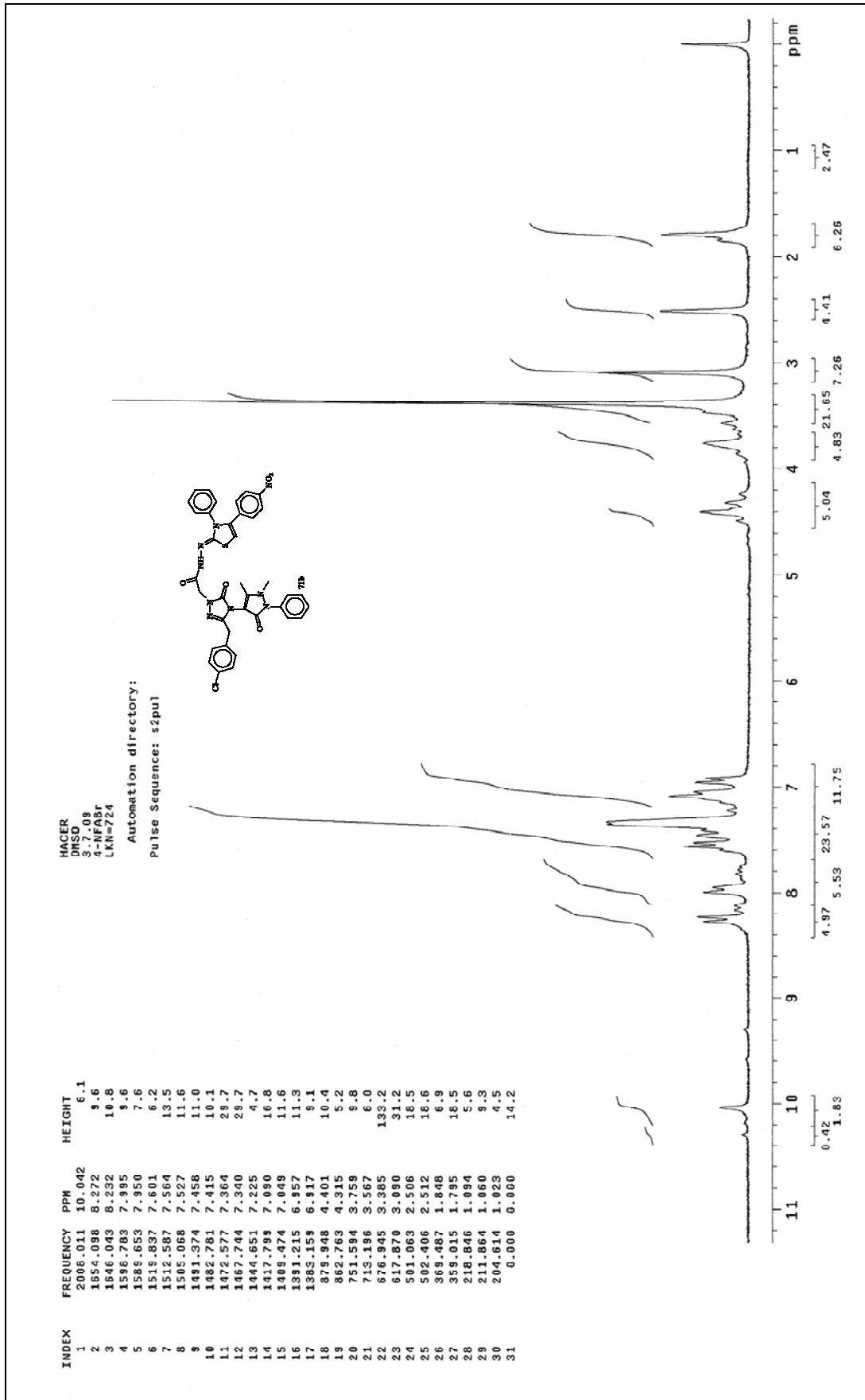


Ek Şekil 173. 71a nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

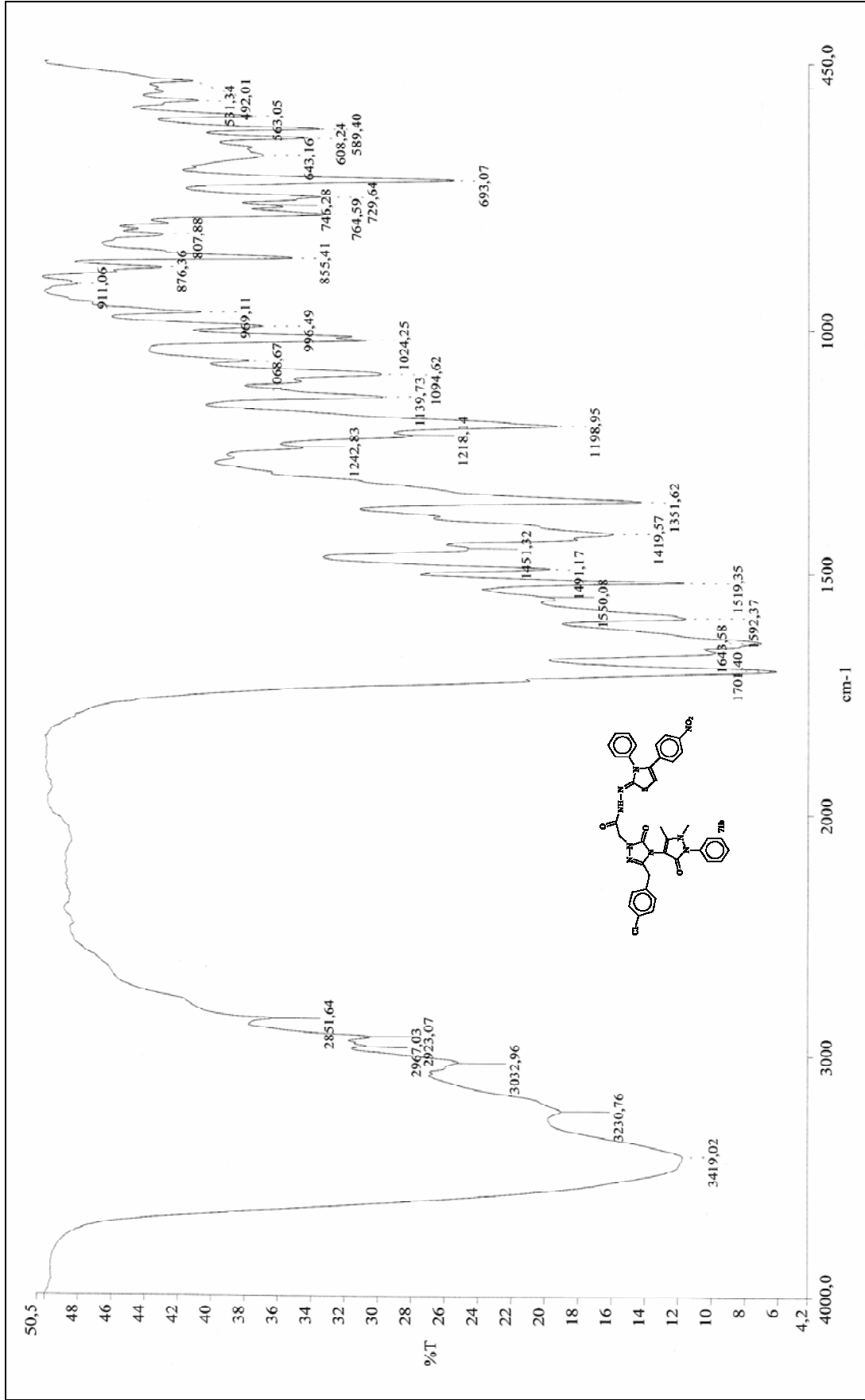

 Ek Şekil 174. **71a** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



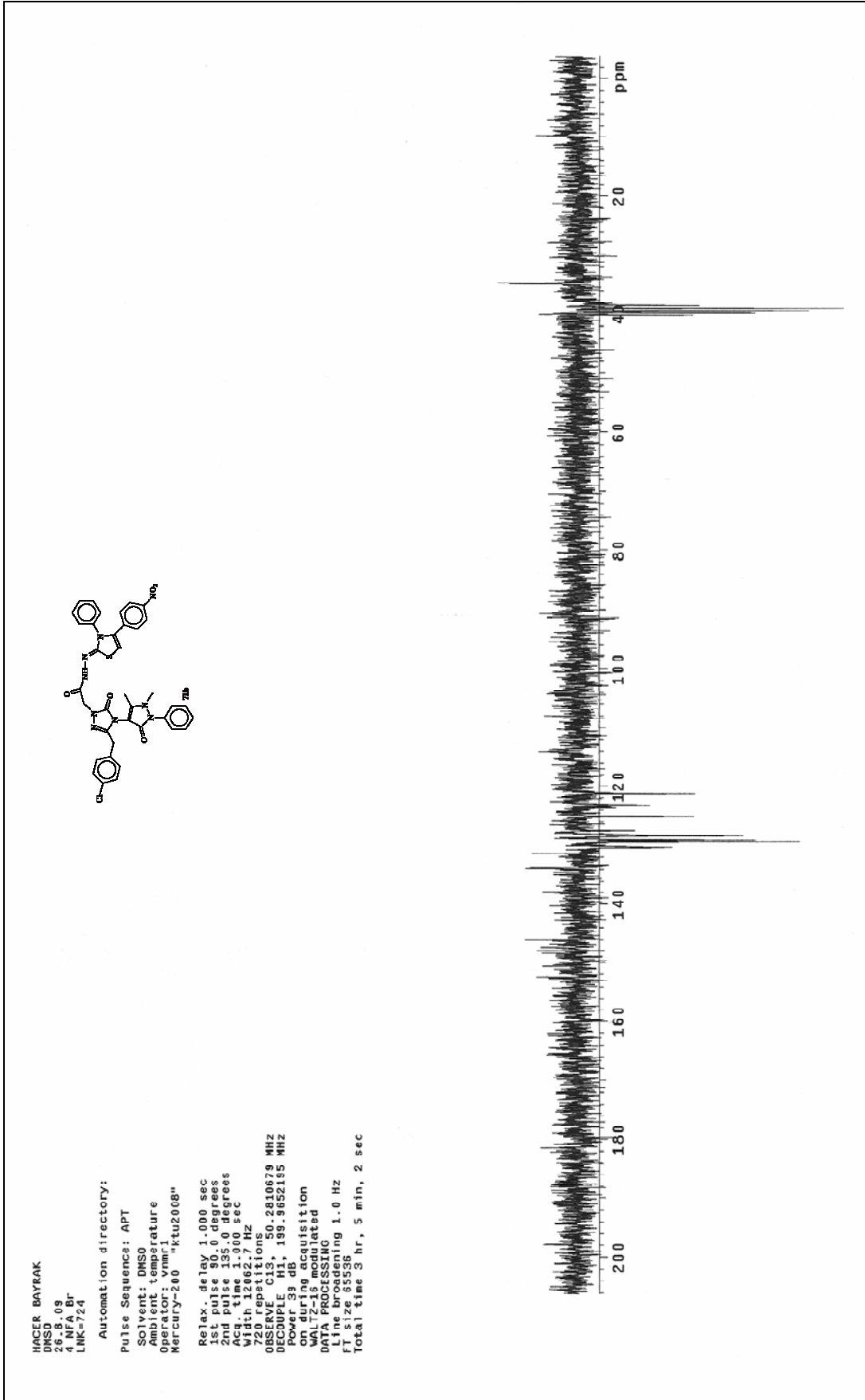
Ek Şekil 175. 71a nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



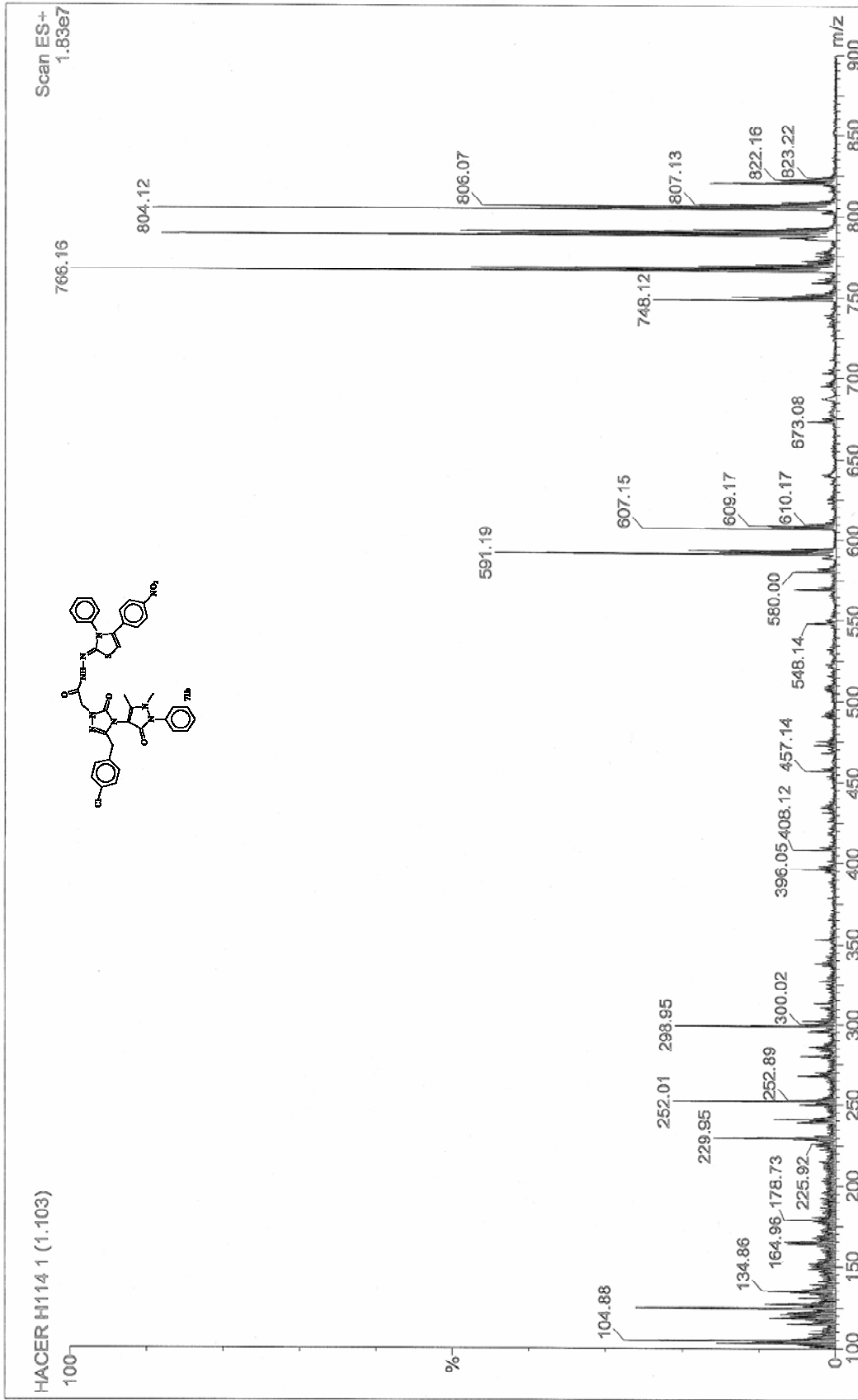
Ek Şekil 176. **71b** nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 177. **71b** nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



Ek Şekil 178. **71b** nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



Ek Şekil 179. 71b nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Almanya'nın Braunschweig şehrinde doğdu. İlk okulu Almanya da Sophienen Schule'de, ortaokulu Zonguldak Uzunmehmet Ortaokulunda ve liseyi Zonguldak Özel Mehmet Çelikel Lisesi'nde tamamladı. 1999-2003 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Rize Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Lisans eğitimini tamamladı. 2003-2006 yılları arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında Organik Kimya alanında Yüksek lisans programında eğitimini tamamladı. 2006-2007 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında Doktora devam etti. Daha sonra 2007 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında Doktora geçiş yaptı. 2009 yılından itibaren KTÜ Prof. Dr. Saadettin Güner Petrol Araştırma Laboratuvarında, Enstrumantal Laboratuvarı Sorumlusu ve Laboratuvar Analiz Sorumlusu olarak çalışmaya başladı. Halen bu Laboratuvarında aynı görevde çalışmaktadır. İyi derecede İngilizce ve Almanca bilmektedir.