

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**1,2,4-TRİAZOL-3-ON HALKASI İÇEREN POLİHETEROSİKLIK  
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE  
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Hakan BEKTAŞ**

**HAZİRAN 2010  
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**1,2,4-TRİAZOL-3-ON HALKASI İÇEREN POLİHETEROSİKLİK  
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE  
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Hakan BEKTAŞ**

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

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 11.06.2010  
Tezin Savunma Tarihi : 24.06.2010**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ  
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nurettin YAYLI  
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Faik Ahmet AYAZ  
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Haydar YÜKSEK  
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Olcay BEKİRCAN**

**Enstitü Müdürü: Prof. Dr. Salih TERZİOĞLU**

**Trabzon 2010**

## ÖNSÖZ

Değişik farmakolojik özelliklere sahip olabilmeleri nedeniyle beş üyeli halka içeren heterosiklik bileşiklerin sentezi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Triazol grup içeren bileşiklerin özellikle kanser önleyici ilaçlarda kullanılması bizim yeni triazol halkası içeren bileşikler sentezlememizde yol gösterici olmuştur.“ 1,2,4-Triazol-3-on Halkası İçeren Poliheterosiklik Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi’’ adlı bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalında “Doktora Tezi” olarak hazırlanmıştır. 107T333 kodlu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu çalışmada yer alan 73-113 nolu bileşikler 3 ayrı makale halinde Turkish Journal of Chemistry ve Molecules dergilerinde yayına kabul edilmiştir.

Tez konusunu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün güçlüklerin aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayarak değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ’a şükranlarımı sunarım. Doktora eğitimim boyunca ilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ’a teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek lisans ve doktora dönemlerimde desteğini biran olsun esirgemeyen kıymetli hocam sayın Doç. Dr. Olcay BEKİRCAN’a şükranlarımı sunarım. Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nurettin YAYLI ve Prof. Dr. Faik Ahmet AYZAZ’a, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan hocam sayın Şengün ALPAY KARAOĞLU’na, deneysel çalışmalarda bana her türlü yardımlarda bulunan değerli arkadaşlarım Deniz, Hacer, Şule, Seda ve Sibel’e teşekkür ederim. Ayrıca NMR çekimlerini yapan sayın Yrd. Doç. Dr. Miraç Nedim MISIR ve Uzm. Gülsev DİLBER’e, Kütle analiz sonuçlarını alan değerli arkadaşım sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet YAŞAR’a ve adını yazamadığım tüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasında her türlü desteğini esirgemedi sunan sevgili eşim Adile, canım kızım Nehir Berra’ma ve değerli aileme şükranlarımı sunarım.

Hakan BEKTAŞ  
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. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	25
2.1. 5-(4-Klorofenil)-4-[[fenilmetiliden]amino]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (71).....	25
2.2. 4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (74).....	26
2.3. 4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (75).....	26
2.4. Etil[4-benzilidenamino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1- il]asetat (76).....	27
2.5. Etil{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4- triazol-1-il}asetat (77).....	27
2.6. Etil{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4- triazol-1-il}asetat (78).....	28
2.7. 2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetohidrazid (79).....	28
2.8. 2-{3-(4-metilbenzil)-4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2, 4-triazol-1-il}asetohidrazid (80).....	29
2.9. 2-{3-(4-klorobenzil)-4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2, 4-triazol-1-il}asetohidrazid (81).....	29
2.10. 4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4- dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (82).....	29
2.11. 4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]-5-(4-metilbenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol- 2-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (83).....	30
2.12. 4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-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 (84).....	30

2.13.	5-(4-Klorofenil)-4-[(4-metoksifenil)metiliden]amino}-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (85).....	31
2.14.	5-(4-Klorofenil)-4-[(4-metoksifenil)metiliden]amino}-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (86).....	31
2.15.	5-(4-Klorofenil)-4-[(4-metoksifenil)metiliden]amino}-2-[[4-(morfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (87).....	32
2.16.	2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -[(2,6-dikloro) metiliden]asetohidrazid (88).....	32
2.17.	2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]asetohidrazid (89).....	32
2.18.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(3-florofenilmetiliden)asetohidrazid (90).....	33
2.19.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(4-metoksifenilmetiliden)asetohidrazid (91).....	33
2.20.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(2-hidroksifenilmetiliden)asetohidrazid (92).....	34
2.21.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(fenilmetiliden)asetohidrazid (93).....	34
2.22.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(2,6-diklorofenilmetiliden)asetohidrazid (94).....	35
2.23.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetiliden)asetohidrazid (95).....	35
2.24.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(pirrol-2-ilmetiliden)asetohidrazid (96).....	36
2.25.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(2-hidroksifenilmetiliden)asetohidrazid (97).....	36
2.26.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(fenilmetiliden)asetohidrazid (98).....	37
2.27.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(2,6-diklorofenilmetiliden)asetohidrazid (99).....	37
2.28.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -(pirrol-2-ilmetiliden)asetohidrazid (100).....	38
2.29.	2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -[(2-fenilhidrazinil)karbonotioil]asetohidrazid (101).....	38
2.30.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -[(2-fenilhidrazinil)karbonotioil]asetohidrazid (102).....	38
2.31.	2-{4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> -[(2-fenilhidrazinil)karbonotioil]asetohidrazid (103).....	39

2.32.	4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (104) .....	39
2.33.	4-Amino-5-(4-metilbenzil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (105) .....	40
2.34.	4-amino-5-(4-klorofenil)-2-{[5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (106) .....	40
2.35.	4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-yl)etil]-5-(4-klorobenzil)-2-{[5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (107).....	41
2.36.	4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-{[5-(metilsulfanil)-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (108) .....	41
2.37.	4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-{[5-(heptilsulfanil)-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (109) .....	42
2.38.	4-{(4-metoksifenil)metiliden}amino}-5-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (110) .....	42
2.39.	4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2-[(4-amino-5-sulfanil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (111).....	43
2.40.	4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2-[(4-amino-5-sulfanil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (112).....	43
2.41.	<i>N</i> '-(4-bromofenilsulfonil)-2-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (113).....	44
2.42.	<i>N</i> '-(4-klorofenilsulfonil)-2-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (114).....	44
2.43.	<i>N</i> '-(4-Bromofenilsulfonil)-2-{4-[2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (115).....	45
2.44.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları .....	45
2.44.1.	Materyal ve Metod .....	45
2.44.2.	Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi.....	45
2.44.3.	Misel Gelişiminin İnhibisyon Deneyi .....	46
2.44.4.	Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC) .....	46
3.	BULGULAR .....	48
4.	TARTIŞMA .....	72
5.	SONUÇLAR.....	79
6.	ÖNERİLER.....	81
7.	KAYNAKLAR .....	82
8.	EKLER .....	90
ÖZGEÇMİŞ		

## ÖZET

Bu çalışmada, bazı 1,2,4-triazol-3-on türevleri (71, 74 ve 75) sentez edildi ve bu bileşiklerin ester türevleri (76-78) karşılık gelen asit hidrazitlerine (79-81) dönüştürüldü. Hidrazitlerin (79-81) CS<sub>2</sub> ile muameleleri sonucu 1,3,4-oksadiazol çekirdeği içeren 1,2,4-triazol-3-on türevleri elde edildi. 82 Nolu bileşiğin schiff bazından (85) başlayarak karşılık gelen mannich bazları (86, 87) sentezlendi. Hidrazitlerin (79-81) değişik aldehitlerle reaksiyonlarından arilmetilidenasetohidrazitler (88-100) elde edildi. 79-81 Bileşiklerinin fenilzotiyosyanat ile reaksiyonlarından karbontiyol türevleri (101-103) elde edildi ve bu bileşikler asidik ve bazik ortamlarda [(4-fenil-5-sülfonil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol 3-on (104, 105) ve [5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (106, 107) bileşiklerine dönüştürüldü. 104 Bileşiğinin bazik ortamda metil iyodür ve 1-Bromoheptan ile reaksiyonlarından iki alkil türevi (108, 109) elde edildi. Üstelik 104 bileşiği schiff bazına (110) dönüştürüldü. 1,3,4-oksadiazol ve 3*H*-indol yapısını birlikte içeren bileşiklerin (83, 84) hidrazin hidrat ile muameleleri sonucu 1,3,4-oksadiazol halkası 4-amino-1,2,4-triazol halkasına dönüştürüldü (111, 112). Sonuçta hidrazitlerin (80, 81) 3-kloro veya 3-bromobenzen-sülfonil-klorür'lerle muamelelerinden karşılık gelen *N'*-(4-halojenofenil-sülfonil)asetohidrazit (113-115) türevleri elde edildi.

Yeni sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle doğrulandı. Sentezlenen tüm bileşiklere ilişkin antimikrobiyal testler Rize Üniversitesi, Biyoloji Bölümü öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu tarafından yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** 1,2,4-Triazol-3-on, 1,3,4-Tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 3*H*-indol, Schiff bazı, Mannich bazı, Antimikrobiyal test.

## SUMMARY

### Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activities of Poliheterocyclic Compounds Containing 1,2,4-Triazol-3-one Ring

In this study, some 1,2,4-triazol-3-one derivatives (71, 74, 75) were synthesized and then converted to the corresponding acid hydrazides (79-81) via the formation of ester derivatives (76-78). The treatment of hydrazides (79-81) with CS<sub>2</sub> afforded 1,2,4-triazol-3-one derivatives also containing 1,3,4-oxadiazole nucleus (82-84). The synthesis of the corresponding Mannich bases (86, 87) was performed starting from 82 via the formation of the corresponding Schiff base (85). Arilmethylidenacetohydrazides (88-100) were obtained from the reaction of hydrazides (79-81) with several aldehydes. Carbonothioyl derivatives (101-103) were obtained from the reaction of 79-81 with phenylisothiocyanate; and then converted to the compounds containing 4-phenyl-5-sulfanyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ones (104, 105) and [5-(phenylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ones (106, 107) in basic or acidic media. Two alkylated derivatives (108, 109) of 104 were obtained in basic media using methyl iodide or 1-Bromoheptane. Moreover, compound 104 were converted to a schiff base (110) containing 4-methoxybenzaldehyde. The treatment of the compounds containing both 1,3,4-oxadiazole and 3*H*-indol moieties (83, 84) with hydrazine hydrate resulted the conversion of 1,3,4-oxadiazol ring into 4-amino-1,2,4-triazole ring. Finally, the treatment of hydrazides (80, 81) with 3-chloro- or 3-bromobenzensulfonylchloride yielded the corresponding *N*-(4-halogenophenylsulfonyl) acetohydrazide (113-115) derivatives.

The structures of newly synthesized compounds were confirmed by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and Mass spectroscopic techniques. Antimicrobial properties were screened by Assoc. Prof. Şengül Alpay Karaoğlu (Rize Univ. Department Biology).

**Key Words:** 1,2,4-triazol-3-one, 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, 3*H*-indole, Schiff base, Mannich base, antimicrobial property.



## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

Tablo 1. 71, 74 ve 75 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	48
Tablo 2. 76-78 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	49
Tablo 3. 79-81 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	50
Tablo 4. 82-84 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	52
Tablo 5. 85-87 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	53
Tablo 6. 88, 89 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	54
Tablo 7. 90, 91 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	55
Tablo 8. 92, 93 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	56
Tablo 9. 94, 95 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	57
Tablo 10. 96, 97 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	58
Tablo 11. 98, 99 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	59
Tablo 12. 100 Nolu bileşiğin açık formülü .....	60
Tablo 13. 101, 102 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	61
Tablo 14. 103 Nolu bileşiğin açık formülü .....	62
Tablo 15. 104, 105 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	63
Tablo 16. 106, 107 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	64
Tablo 17. 108, 109 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	65
Tablo 18. 110 Nolu bileşiğin açık formülü .....	66
Tablo 19. 111, 112 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	66
Tablo 20. 113, 114 Nolu bileşiklerin açık formülü .....	67
Tablo 21. 115 Nolu bileşiğin açık formülü .....	68
Tablo 22. 71, 74-101, 104-110 Nolu maddelerin antimikrobiyal aktivite değerleri .....	70
Tablo 23. 102, 103, 105, 113-115 Nolu maddelerin antimikrobiyal aktivite değerleri .....	71

## SEMBOLLER DİZİNİ

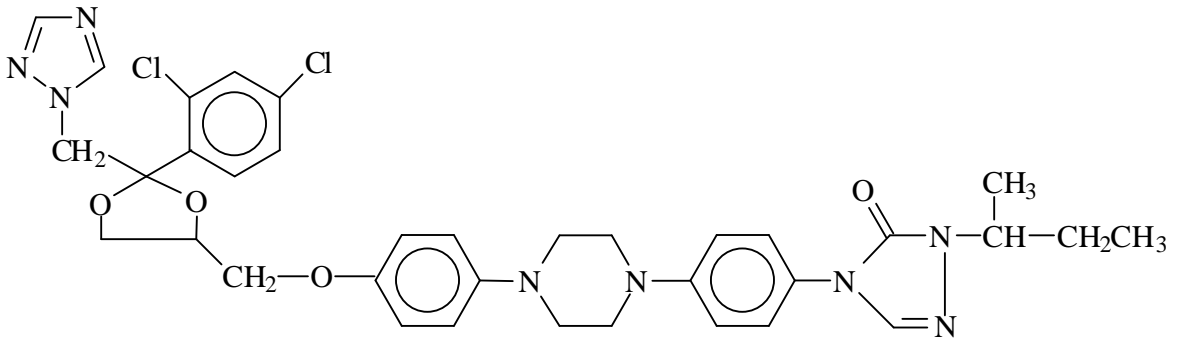
°C	: Santigrat derece
CaCl <sub>2</sub>	: Kalsiyum klorür
CDCl <sub>3</sub>	: Dötero kloroform
<sup>13</sup> C NMR	: Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
DMSO-d <sub>6</sub>	: Dötero dimetil sülfoksit
E.n	: Erime noktası
g	: gram
<sup>1</sup> H NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
Hz	: Hertz
IR	: Infrared
mL	: Mililitre
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
δ	: Kimyasal kayma değeri
J	: Jiromanyetik sabit
Trp	: Triptamin
FTIR	: Fourier Transform Infrared
MS(ESI)	: Electrospray Ionization Spectrometry

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

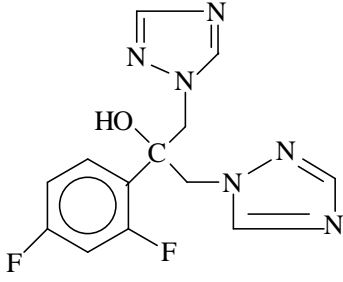
Enfeksiyonların tedavisinde etkili bir şekilde kullanılacak ve aynı zamanda yan etkileri de olabildiğince düşük olan yeni bileşiklerin sentezi bugün için organik kimyanın en önemli çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır. Bazı durumlarda özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyonları problemlili olan hastalarda antibiyotiklerin uzun süre kullanımları daha ileri sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Buna ilaveten, ilacın etkinliği-farmakoekonomik açıdan bakıldığında, yan etkileri düşük, güvenilirliği yüksek ve fiyatı makul seviyelerde olan ilaçların varlığı tercih konusu olmakta ve bu durum da araştırmacıları bu özelliklere sahip bileşiklerin sentezine yönlendirmektedir [1, 2].

Heterosiklik sistemler birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Bunlar arasında azot içeren heterosiklik sistemler değişik uygulama alanlarının varlığından dolayı bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. Bu tür bileşiklerin kullanım alanları arasında patlayıcılar, yağlayıcılar, pestisitler ve özellikle kemoterapi sayılabilir [3]. Medisinal kimya açısından bakıldığında, antimikrobiyal bileşikler içinde azoller, güvenilirliklerinin ve terapötik etkilerinin yüksek oluşundan dolayı en çok kullanılan bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Bunlar arasında Conazol'ler, örneğin Itrakonazol (1), Flukonazol (2) ve Ketokonazol (3) azol sınıfı ilaçların önemli bir grubudur [4-7]. Conazollerin diğer uygulama alanlarından biri de bitki koruma üzerinedir.

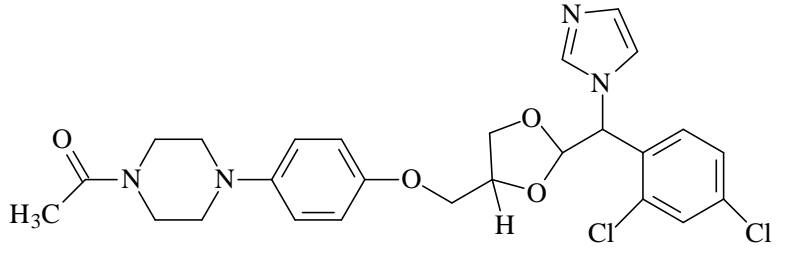


Itrakonazol

1

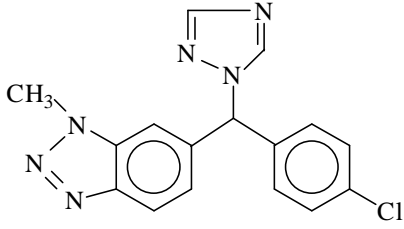


Flukonazol  
2

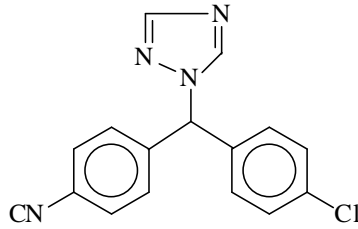


Ketokonazol  
3

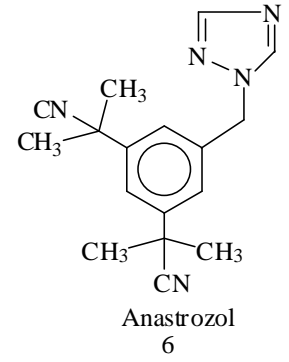
1,2,4-Triazol halkası içeren bileşikler olan Vorozol (4), Letrozol (5) ve Anastrozol (6) bugün için kanser tedavisinde kullanılan etkili bileşiklerdir [8, 9].



Vorozol  
4

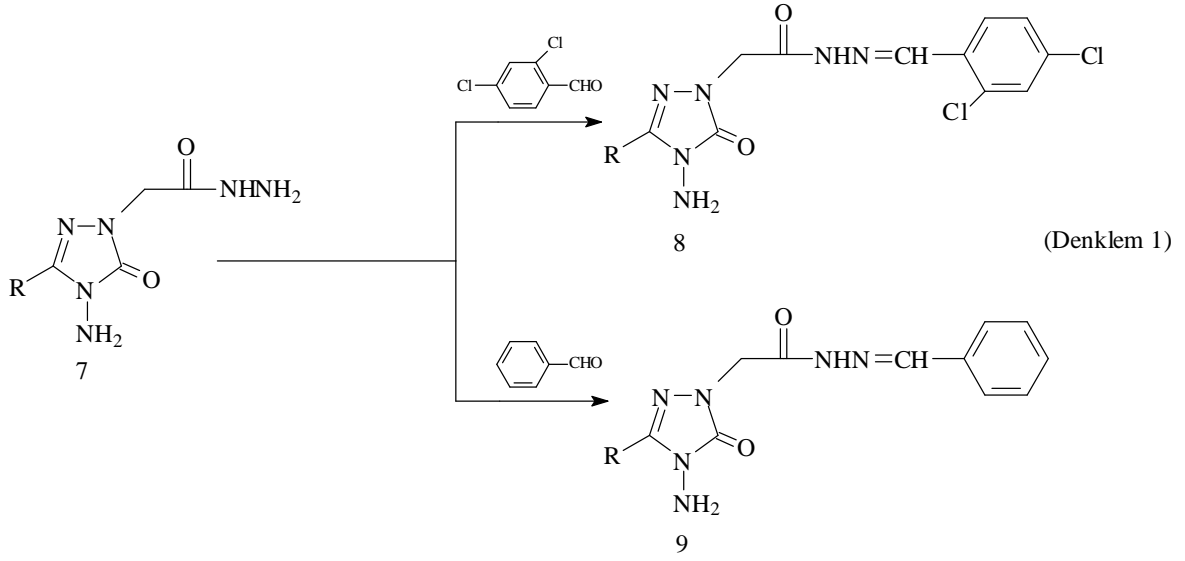


Letrozol  
5

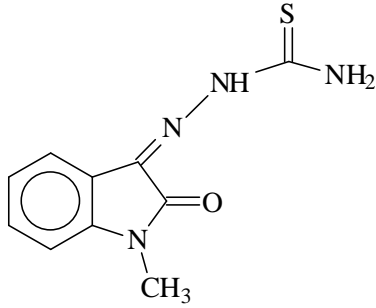


Anastrozol  
6

Günümüzde en çok ölümlle sonuçlanan hastalıklardan biri olan kanserin tedavisi için her ne kadar değişik yöntemler geliştirilmiş ve bu bağlamda değişik strüktürlere sahip bileşikler terapötik amaçlarla kullanılmakta ise de kanser en çok ölümlle sonuçlanan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmaların birinde 1,2,4-triazol-5-on halkası içeren arilidenhidrazidler (8, 9) meme kanserine karşı etkili bileşikler olarak sentez edilmiştir (Denklem 1) [10].



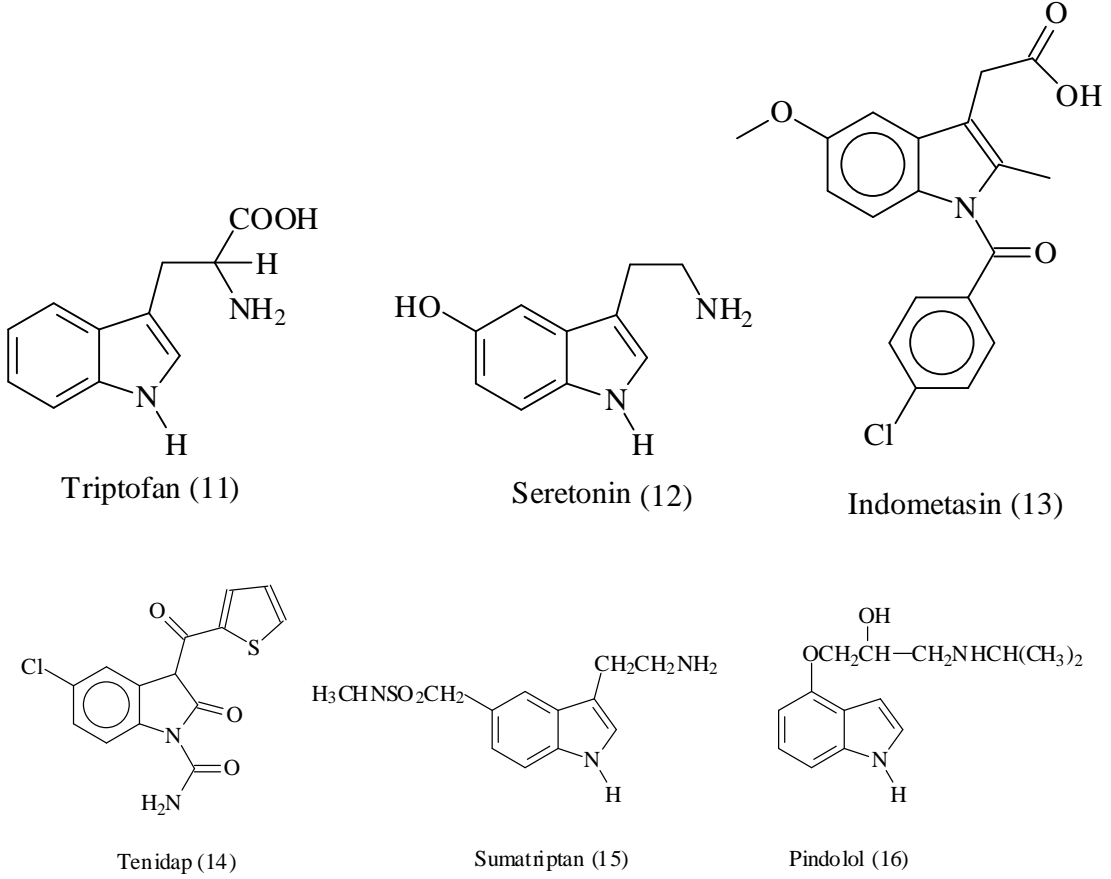
Heterosiklik sistemler içinde indol'ler değişik biyolojik özelliklerinden dolayı özel bir öneme sahiptir. 1*H*-İndol-2,3-dion çekirdeğinin özellikle beyin ve bazı enfeksiyon tipleri üzerine etkili bir grup olduğu bilinmektedir. Örneğin Methisazon (10) bazı viral hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bir ilaçtır.



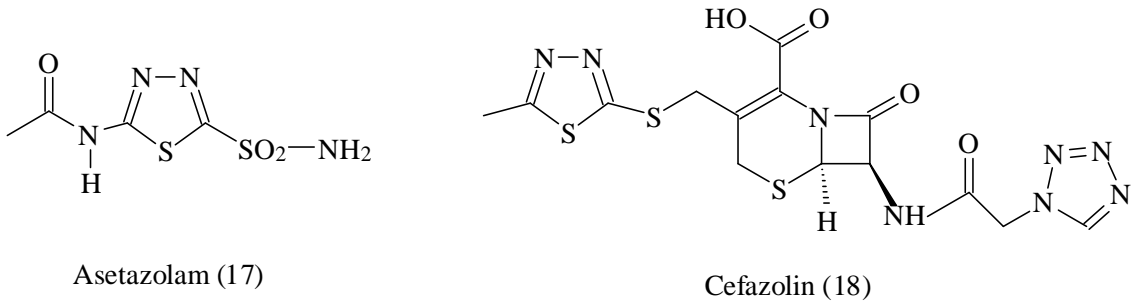
Methisazon (10)

Bir diğer indol türevi triptofan (11) birçok protein yapısında yer alan önemli bir amino asittir. İndol-3-asetik asit bitki büyümesinde ve gelişmesinde rol oynayan önemli bir büyüme düzenleyici hormondur. Serotonin (3-[2-aminoetil]-5-hidroksiindol) (12) ise merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde etkili olan önemli bir sinirsel ileticidir. Bu tür aktivitelerinden dolayı, indol halkası içeren yapılar farmasötik kimya açısından araştırmaların odağı olmuştur. Doğal ürünlerden izole edilebildikleri gibi indol türevleri sentetik olarak üretilmekte ve ilaç aktif madde olarak kullanılmaktadır. Ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaç olarak kullanılan indomethasin (13), romatoid artrit tedavisinde kullanılan tenidap (14), migren tedavisinde kullanılan Sumatriptan (15), yüksek tansiyon

ve kalp ritmini düzenleyici özellik gösteren Pindolol (16), ilaç aktif özellik gösteren indol türevlerine örnek gösterilebilir [11-15].

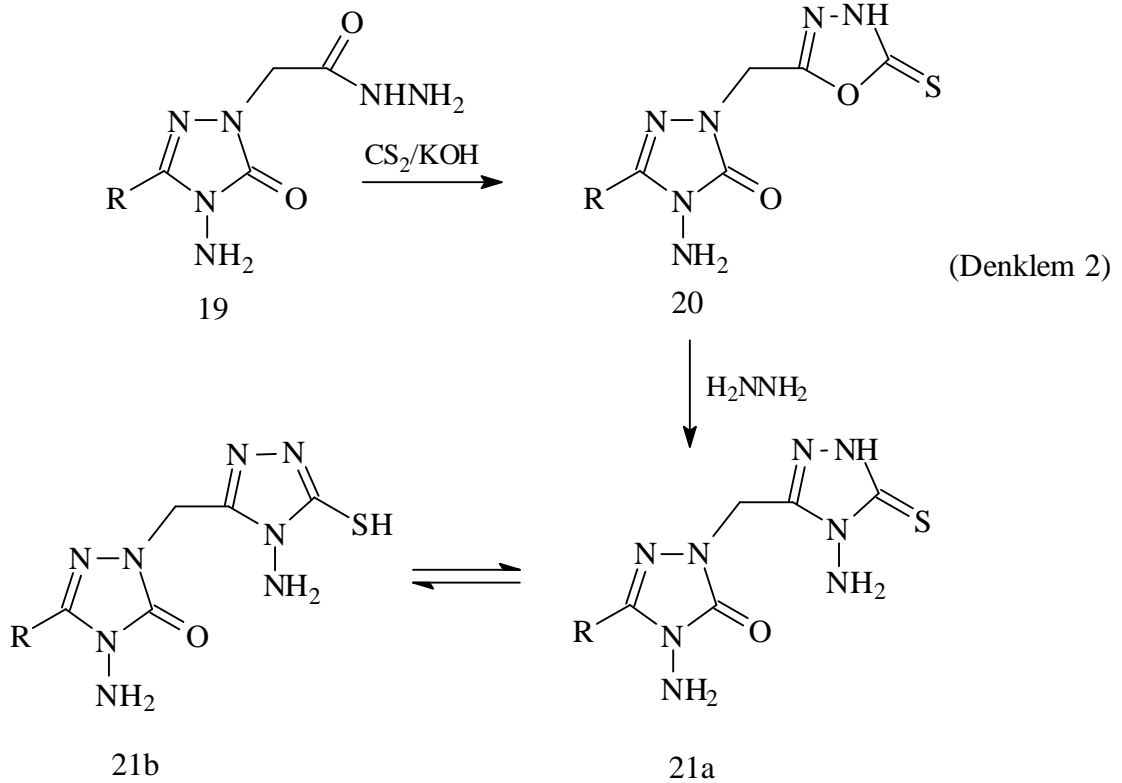


Bir diğer azol halkası olan 1,3,4-tiyadiazol halkası biyolojik olarak aktif çeşitli bileşiklerin yapısında yer almaktadır [16-18]. Bunlar arasında Asetazolam (17) bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve glokom, yükseklik hastalığı ve epilepsi gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [19]. 1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren bir diğer ilaç, Cefazolin (18), 1. jenerasyon sefazosporin sınıfı antibiyotiktir ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [20-22].

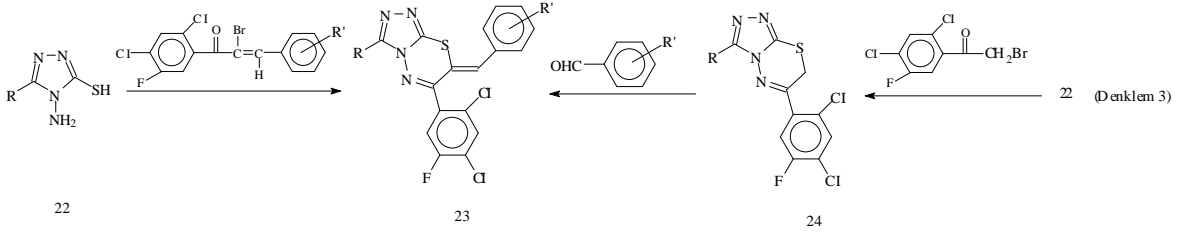


Değişik azol halkalarını birbirlerine gruplar aracılığıyla bağlı halde tek bir molekül içinde içeren bileşikler yanında bu halkaları birbirleriyle kaynaşmış halde içeren bileşiklerin sentezi de çeşitli biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır [23, 24]. Bu tür kaynaşmış bileşikler arasında en çok bilinen sistemler, genellikle triazol halkasının piridinler, piridazinler, pirimidinler, pirazinler ve triazinlerle kaynaştığı halkalardır ve tiyadiazinlerle veya tiyadiazollerle triazolun kaynaştığı çok sayıda bileşik bilinmemektedir. Ancak bu tipten bilinen pek çok bileşiğin bazı biyolojik özelliklere sahip oldukları bildirilmiştir [24, 25].

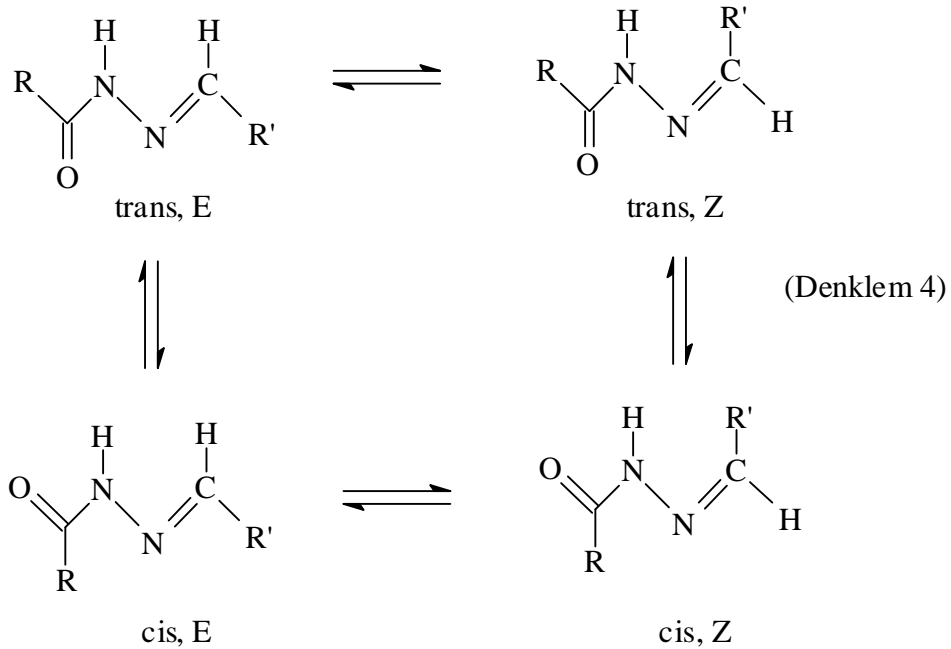
Triazolotiyadiazinlerin ve triazolotiyadiazollerin sentezi 4-amino-1,2,4-triazol-5-tion (21)'lerden başlanarak gerçekleştirilmektedir. Bu bileşiklerde bitişik konumlardaki amino ve merkaptto grupları kaynaşma için nükleofilik merkezler görevi görmektedir. 21 Tipi tion bileşikleri merkaptto formları ile tautomerik denge halinde bulunan bileşiklerdir ve hidrazidlerin (19) bazik ortamda CS<sub>2</sub> ile halka kapatılması ve ardından hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi yolu ile elde edilmektedir (Denklem 2) [24].



Nisbeten yakın zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise triazolotiyadiazinler antibakteriyel ve antikanser bileşikler olarak sentez edilmiştir (Denklem 3) [25].



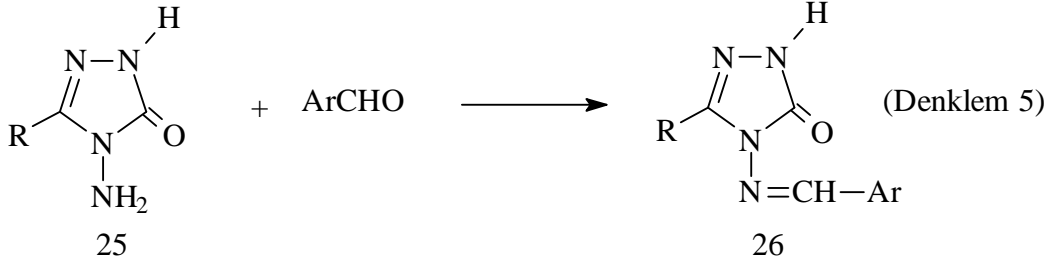
Biyolojik aktiviteye neden olan bir diğer farmakofor grup da imin bağıdır [26-29]. İmin bileşiklerinde,  $-N=CH$  çift bağı etrafında dönmenin engellenmiş olmasının sonucu olarak *E* ve *Z* geometrik izomerlerinin ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Hidrazidlerin kullanılması ile elde edilen Schiff bazlarında, *Z/E* izomerlerine ilaveten *cis-trans* amid konformerleri de denge karışımı halinde bulunmaktadır. Ancak,  $-N=CH$  bağı etrafındaki grupların büyük olması çift bağı aynı taraflarında bulunmalarını güçleştirdiği için elde edilen izomer genellikle *E* izomer olmaktadır. Özellikle DMSO gibi polar çözücüler de daha çok *E* izomerini desteklemektedir. *Z* izomer ise, daha çok molekül içi hidrojen bağının oluşma ihtimalinin olduğu durumlarda ve daha az polar çözücülerde oluşmaktadır [26-33]. *Cis/trans* konformerlerinin oranı ise,  $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR verileri kullanılarak hesaplanmaktadır (Denklem 4).



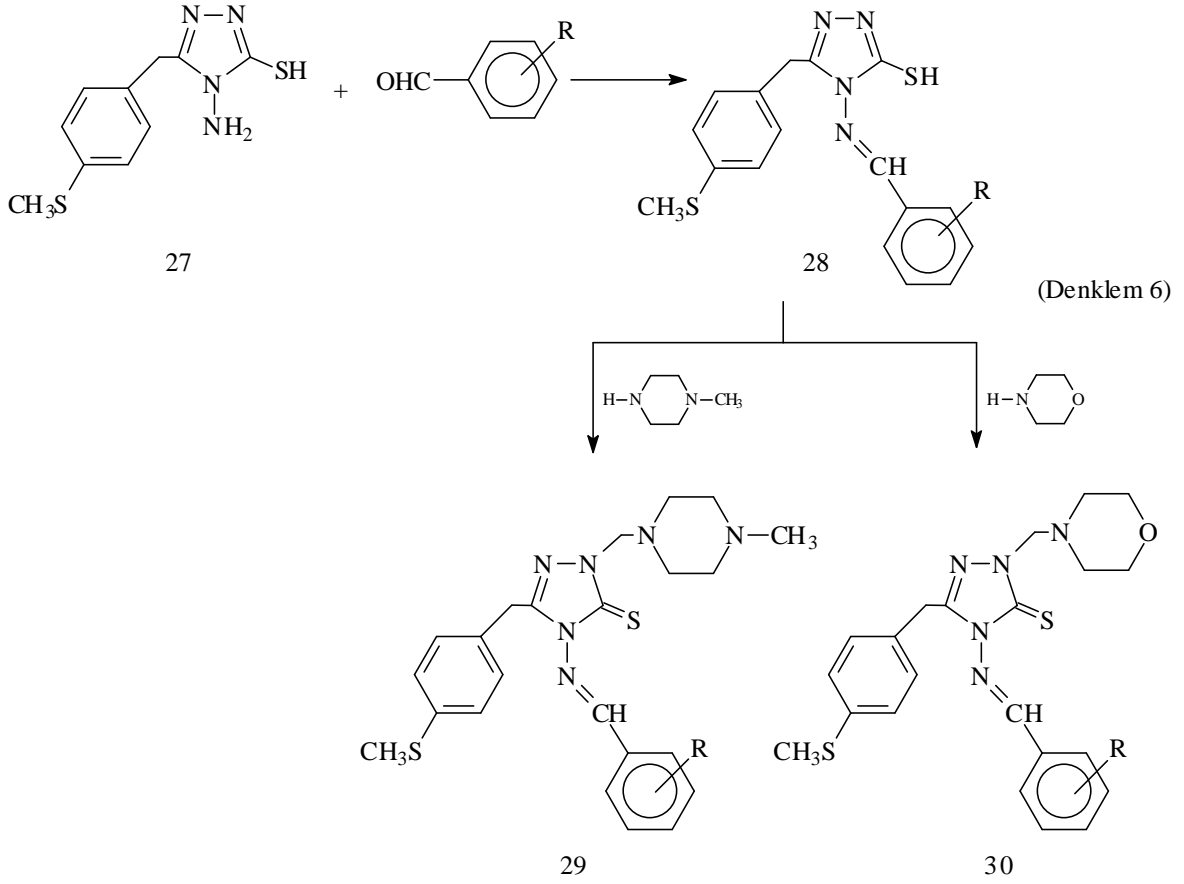
Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda imin bağı içeren bazı 1,2,4-triazol türevleri antitümör bileşikler olarak elde edilmiştir [27, 34, 35]. 1,2,4-Triazol bileşiklerinde imin



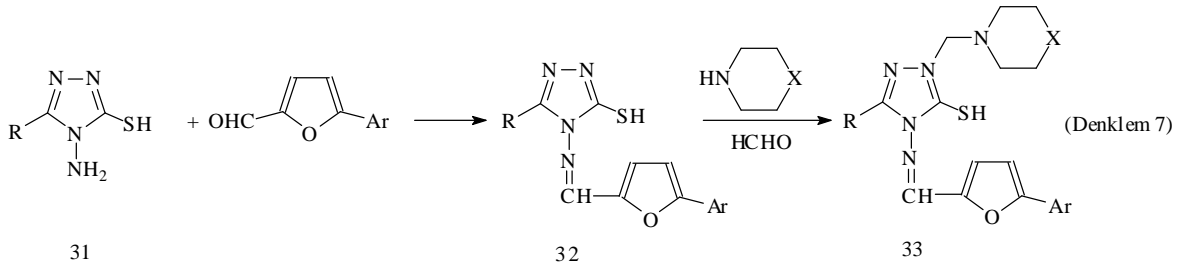
bağının varlığı, antitümör özellik yanında antimikrobiyal özelliğe de neden olabilmektedir. Bizim laboratuvarımızda gerçekleştirilen çalışmalarda da bu türden antimikrobiyal bileşikler elde edilmiştir (Denklem 5) [31, 32, 36-38].



Biyoaktif molekül elde etme çalışmalarında sıklıkla başvurulan bir diğer reaksiyon tipi de Mannich reaksiyonudur. Mannich reaksiyonu genel anlamda, bir primer veya sekonder aminin bir aldehid, (-ki bu genellikle formaldehiddir) varlığında enol yapısı oluşturabilen karbonil bileşikleri ile reaksiyonunu içermektedir. Bu reaksiyonlarda karbonil bileşeni olarak merkapto grubu içeren bileşikler de kullanılabilir. Örneğin, Holla ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada 27 tipi maddeleri önce shiff bazına ve ardından morfolin ve metil piperazin ile ayrı ayrı muamele ederek Mannich bazına dönüştürmek suretiyle antimikrobiyal özelliğe sahip moleküller elde etmişlerdir (Denklem 6) [39].

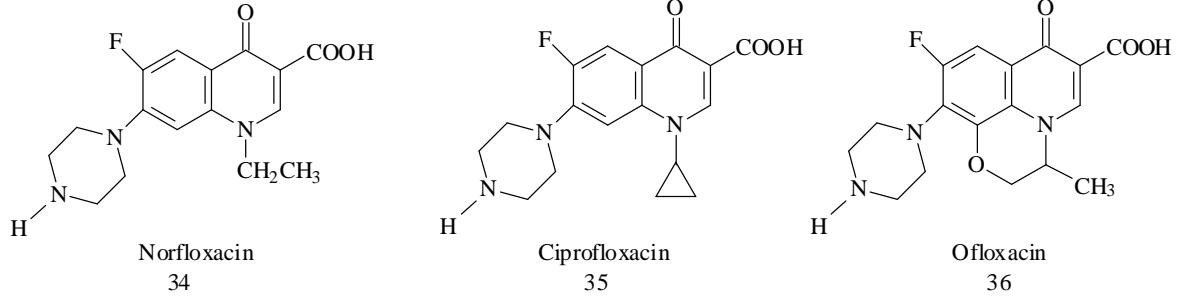


Yine aynı grubun yaptıkları çalışmalarda, 4-amino-5-merkпто-1,2,4-triazollerini öncelikle Schiff bazlarına ve ardından Mannich bazlarına dönüştürmek suretiyle antimikrobiyal özellikte bileşikler elde ettikleri görülmektedir (Denklem 7) [40-42].

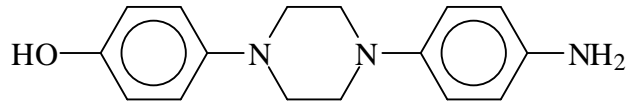


Denklem 7’de yer alan X’in genellikle oksijen veya metil bağlı azot atomu olduğu görülmektedir. Buna göre 33 tipi bileşiklerin yapılarına bakıldığında biyolojik aktiviteden sorumlu olabilecek farmakofor gruplar olarak imin bağı, 1,2,4-triazol halkası ve morfolin veya piperazin halkasının aynı molekülde yer aldığı görülmektedir. Yapılarında piperazin halkası içeren ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde ilaç olarak

kullılmakta olan bileşiklere örnek olarak Norfloxacin (34), Ciprofloxacin (35) ve Ofloxacin (36) verilebilir [43, 44].

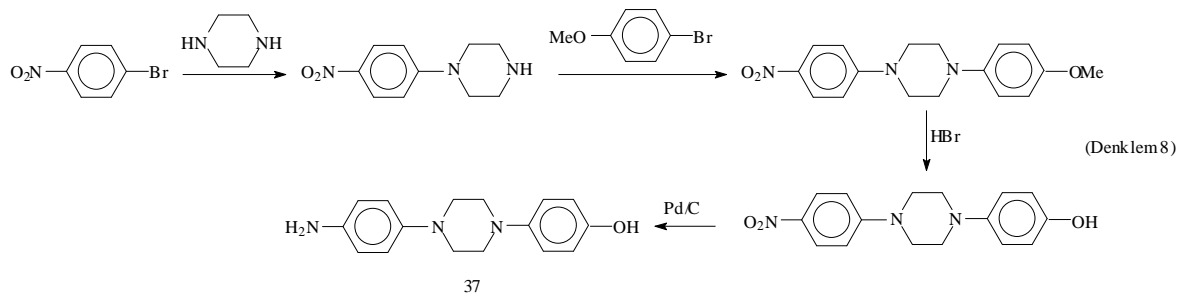


37 Tipi mono ve diarillendirilmiş piperazinlerin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerin elde edilmesinde önemli ara ürünler oldukları bilinmektedir [45].



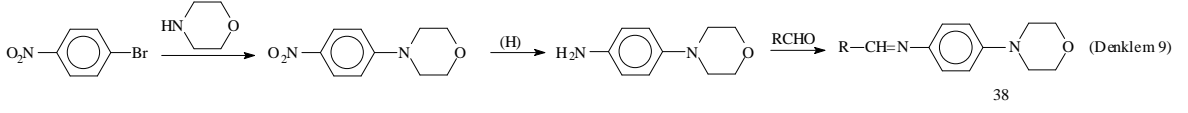
37

37 Tipi bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntem, anilinlerin monoaril piperazinler ile reaksiyonunu içermektedir. Bu tür substitue piperazinlerin sentezi için alternatif bir diğer sentez yönteminde ise elektron çekici grup içeren aril halojenürler piperazin ile veya azotlardan biri karbamat grubu gibi bir koruyucu grup ile kapatılmış piperazinler ile reaksiyona sokulmakta ve böylece mono- ve disubstie piperazinler karışımının elde edilmesi ihtimali de ortadan kalkmaktadır (Denklem 8) [45].

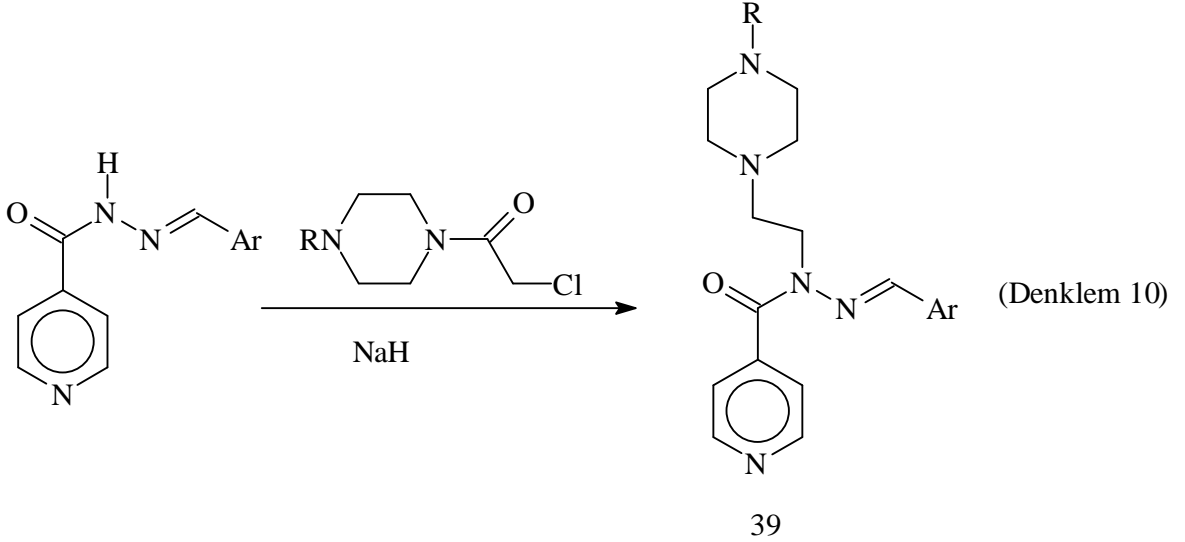


37 Tipi bileşiklerin oksijenli analogları olan ve piperazin halkası yerine morfolin halkası içeren 38 tipi bileşikler de antimikrobiyal, antienflamatuar ve merkezi sinir sistemi

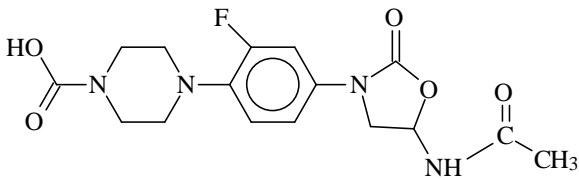
üzerine etkili bileşikler olarak literatürde bilinmektedir. Yakın zamanlarda yapılan ve antimikrobiyal bileşiklerin sentezini içeren bir çalışmada, aril morfolin türevlerinin aynı zamanda bir imin bağı da içerdiği görülmektedir (Denklem 9) [46].



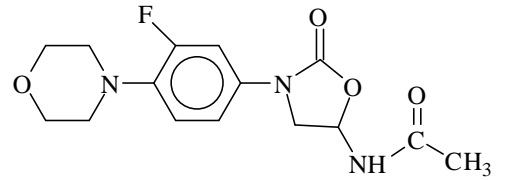
Yapılarında piperazin halkası yanında bir imin bağı içeren ve antitüberküloz özellik gösteren bazı bileşiklerin izonikotinic asit ariliden hidrazidlerden başlanarak sentez edildiği görülmektedir (Denklem 10) [47].



37, 38 ve 39 Tipi bileşiklerin yapıları incelendiğinde son yılların önemli antibiyotikleri olan Linezolid (40) ve Eperozolid (41) ile olan yapısal benzerlikler dikkati çekmektedir.



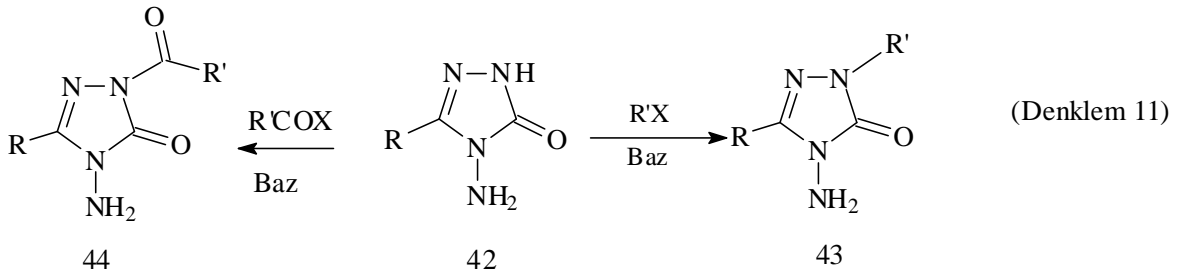
Eperozolid (40)



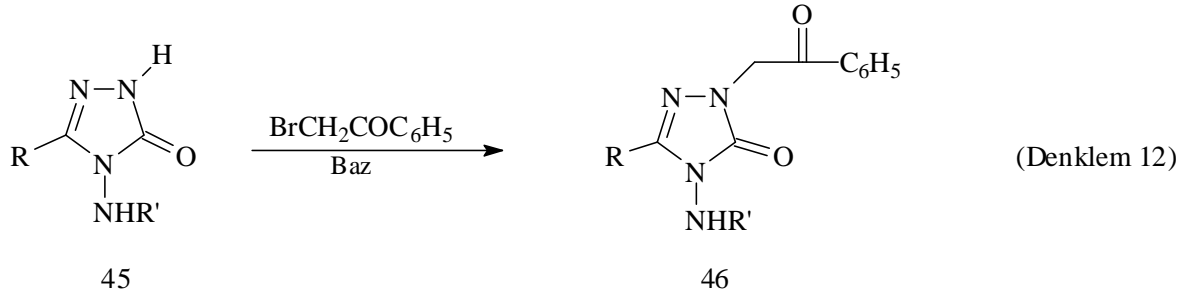
Linezolid (41)

Oksazolidinon sınıfı antibiyotikler olan Eperezolid'de piperazin halkası 1,3-oksazolidinon halkasına bir florofenilen grubu aracılığı ile bağlı iken Linezolid'de piperazin halkasının morfolin halkası ile yerdeğiştirdiği görülmektedir [48].

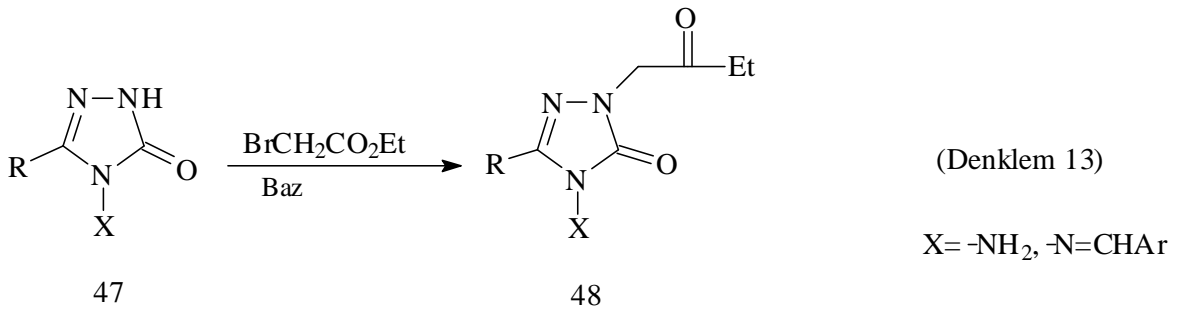
1,2,4-Triazol bileşiklerinin karbonil analogları olan 1,2,4-triazol-5-on (42) halkası üzerine de pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin N-2 pozisyonunda yer alan asidik hidrojeninin bir bazla koparılması üzerinden bir nükleofilik yerdeğiştirme ile alkil ve açıl türevleri elde edilmiştir (Denklem 11) [49, 50].



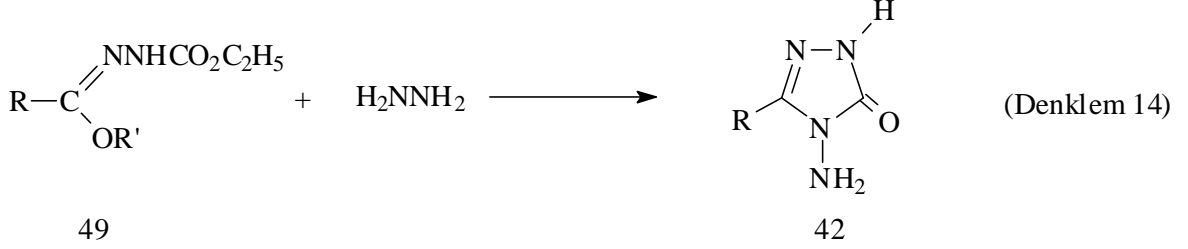
Bir diğer çalışmada ise, yine bu hidrojenin koparılması üzerinden asetofenon türevleri antimikrobiyal bileşikler olarak sentezlenmiştir (Denklem 12) [51].



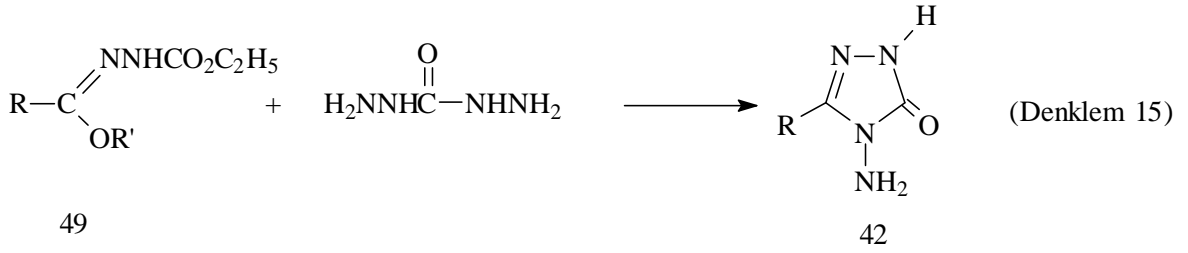
Bu hidrojenin etilbromoasetat ile substitusyonu ise asetat esterlerinin oluşumuna yol açmaktadır (Denklem 13) [51].



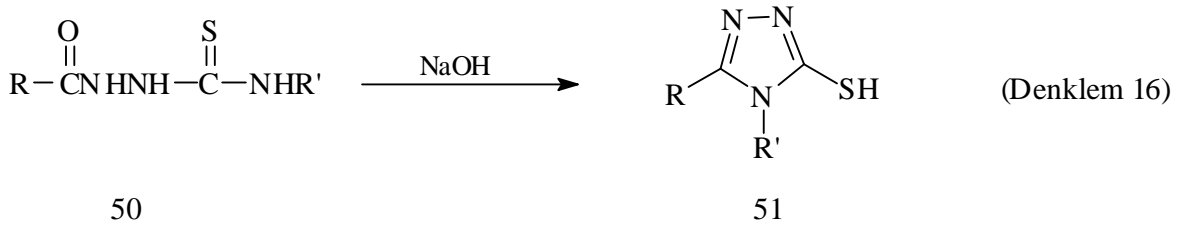
42 Tipi 1,2,4-triazol-3-on türevlerinin sentezi için değişik yöntemler geliştirilmiş olmakla birlikte en kullanışlı olanı ester etoksikarbonilhidrazonların (49) hidrazin hidrat ile reaksiyonunu içermektedir (Denklem 14) [52].



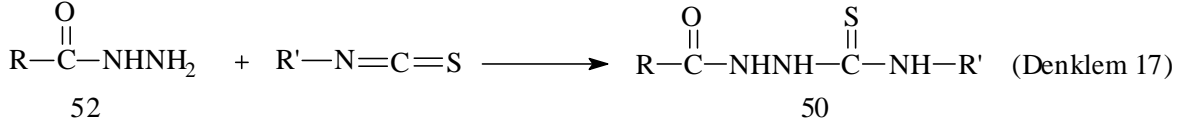
Bir diğer yöntemde ise ester etoksikarbonilhidrazonlar (49) karbohidrazid ile reaksiyona sokulmaktadır (Denklem 15) [53].



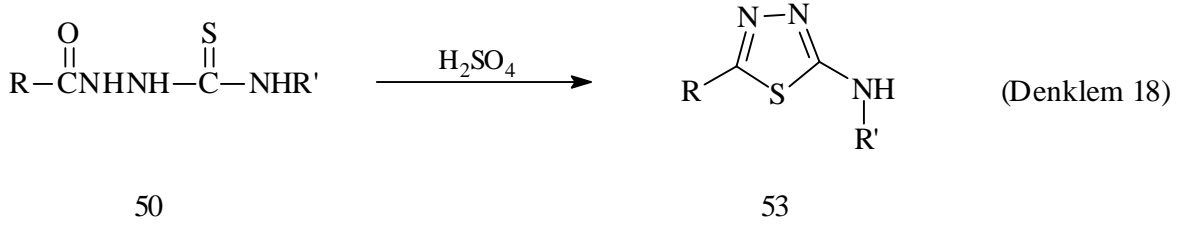
1,2,4-Triazollerin oluşumuna yol açan en kullanışlı yöntemlerden bir diğeri de karbotiyoamid türevlerinin baz ile muamelesidir (Denklem 16) [54-59].



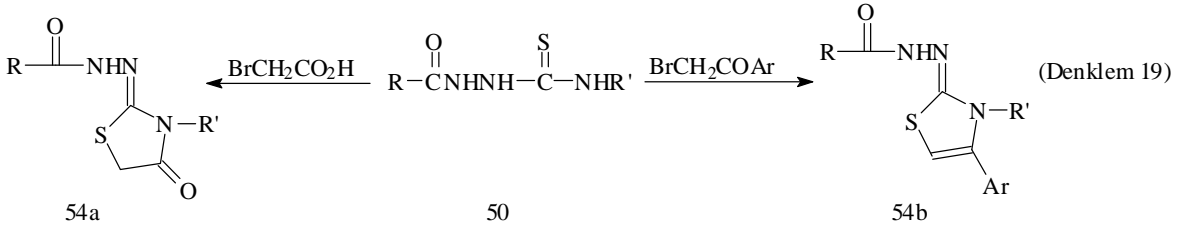
Bu reaksiyonlarda ara ürünler olarak kullanılan karbotiyoamid türevleri (50) hidrazid yapısı taşıyan bileşiklerin izotiyosyanatlara nükleofilik katılması ile elde edilmektedir (Denklem 17).



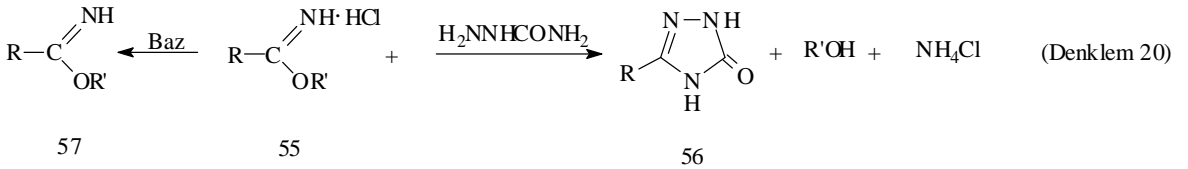
50 Tipi bileşikler diğer bazı heterosiklik halkaların oluşturulmasında da başlangıç bileşiği olarak kullanılabilir. Örneğin, 1,3,4-tiyadiazoller (53), 50 tipi bileşiklerin derişik sülfirik asit ile halkalanması sonucu elde edilmektedir (Denklem 18) [59].



Aynı başlangıç bileşiklerinin fenaçil bromürler ile ve kloroasetik asit ile kondenzasyonu ise 1,3-tiyazol halkası içeren bileşikler vermektir (Denklem 19) [60-63].

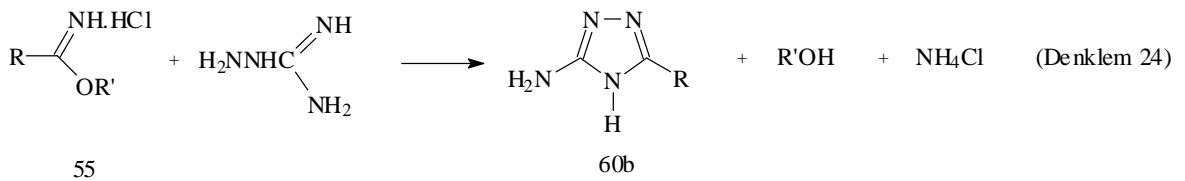
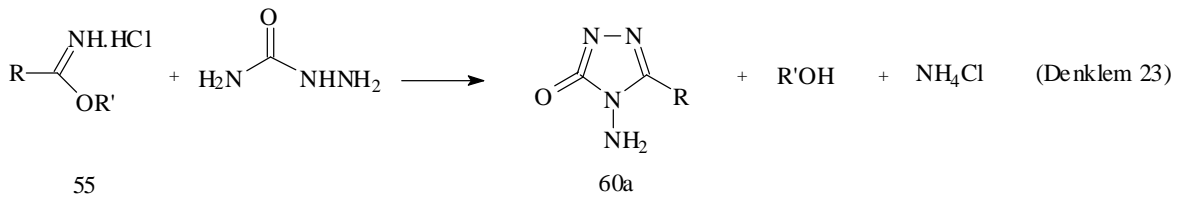
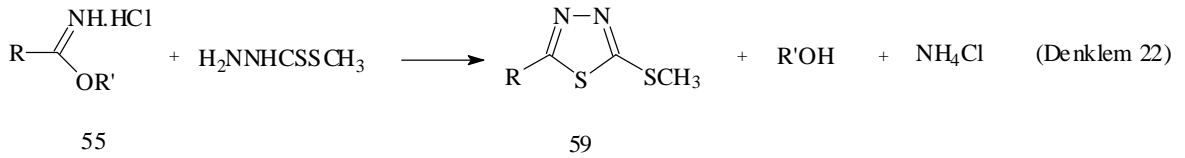
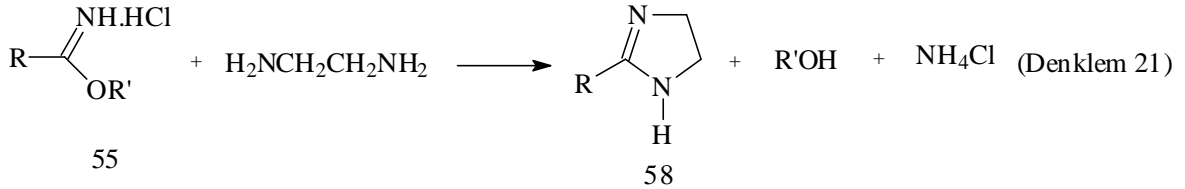


1,2,4-Triazol-3-on'lar iminoester hidroklorürlerden başlanarak da sentez edilebilmektedir (Denklem 20) [64].

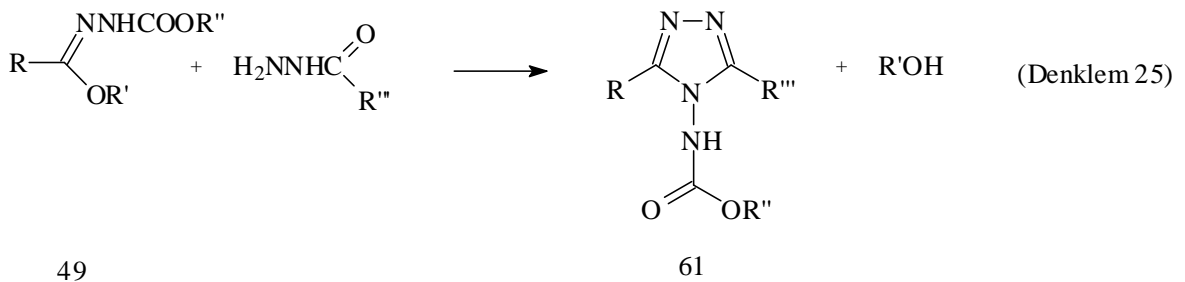


İminoester hidroklorürler (55) ve bunların hidroklorürlerinin nötralleştirilmesi ile ele geçen serbest iminoesterler (57) çok sayıda heterosiklik bileşiğin sentezinde başlangıç bileşiği olarak kullanılan ara ürün veya başlangıç bileşiği olma özelliğine sahiptirler. Bu bileşiklerin (55 ve 57) doğrudan halka kapanması ile heterosiklik bileşiklerin oluştuğu

reaksiyonlara örnek olarak diaminlerle imidazolinleri (58) (Denklem 21) [64], metil ditiyokarbazat ile 1,3,4-tiyadiazoller (59), semikarbazit ile 1,2,4-triazol-3-on (60a)'ları ve aminoguanidin ile de 3-amino-1,2,4-triazol (60b)'leri oluşturmaları verilebilir (Denklem 22, Denklem 23 ve Denklem 24) [65-68].

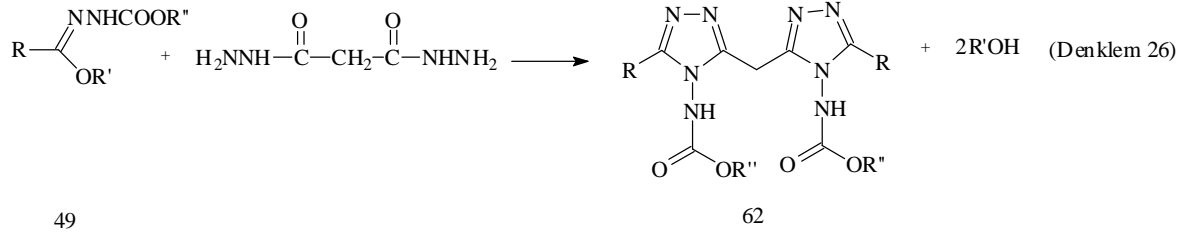


Triazollerin oluşumuna yol açan bir diğer reaksiyon, 49 tipi hidrazonların hidrazidler ile reaksiyonudur (Denklem 25) [69, 70].

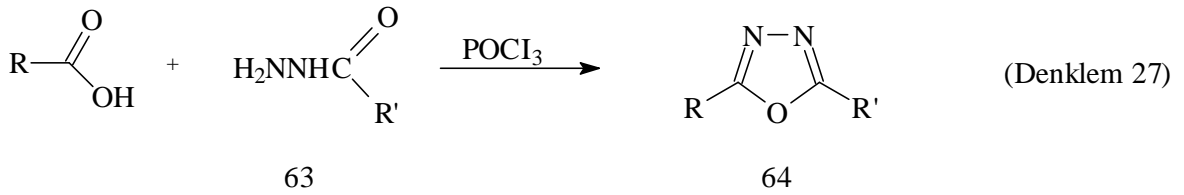




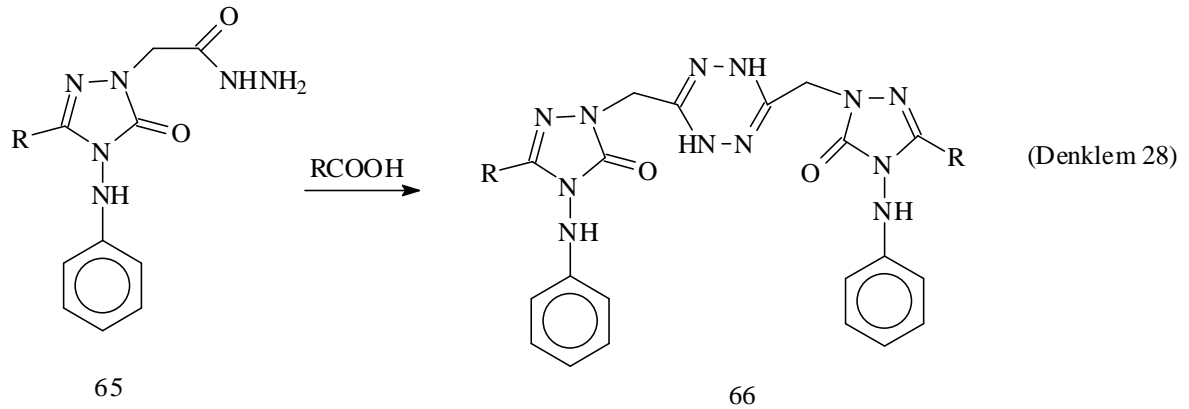
Denklem 26 ile gösterilen reaksiyonda bir dihidrazid olan malonohidrazidin kullanılması simetrik bitriazolil metan türevlerinin (62) oluşumuna yol açmaktadır (Denklem 26) [69, 70].



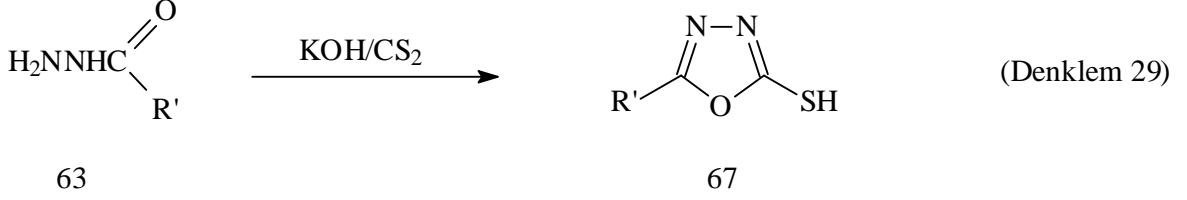
Heterosiklik halka oluşumunda kullanılan bir diğer ara ürün sınıfı da hidrazidlerdir (63). Yapılan bir çalışmada, hidrazidlerin karboksilli asitler ile  $\text{POCl}_3$  varlığında muamelesinden 1,3,4-oksadiazoller (64) elde edilmiştir (Denklem 27) [71, 72].



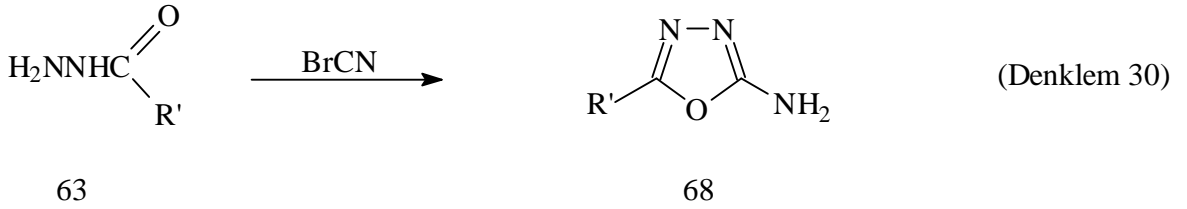
Yakın zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise hidrazid yapısına sahip bileşiklerin (65) karboksilliasitler ile reaksiyonunun tetrazinlerin (66) oluşumu ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Denklem 28) [73].



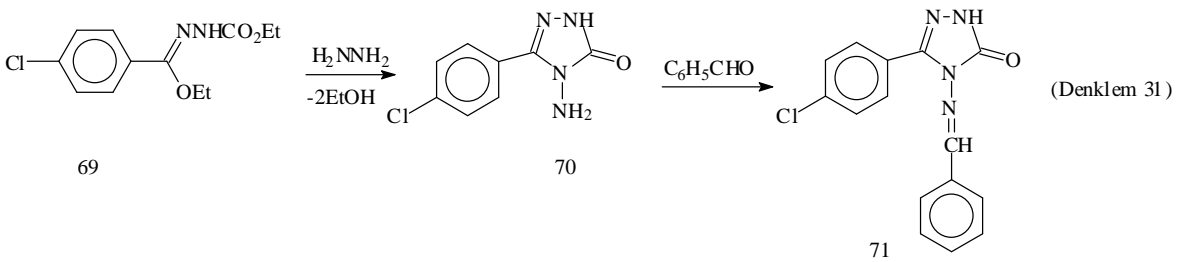
Hidrazidlerin verdiği bir diğer halka kapanması reaksiyonu, bazik ortamda karbonsülfür ile 2-merkpto-1,3,4-oksadiazollerini oluşturmalarıdır (Denklem 29) [71].



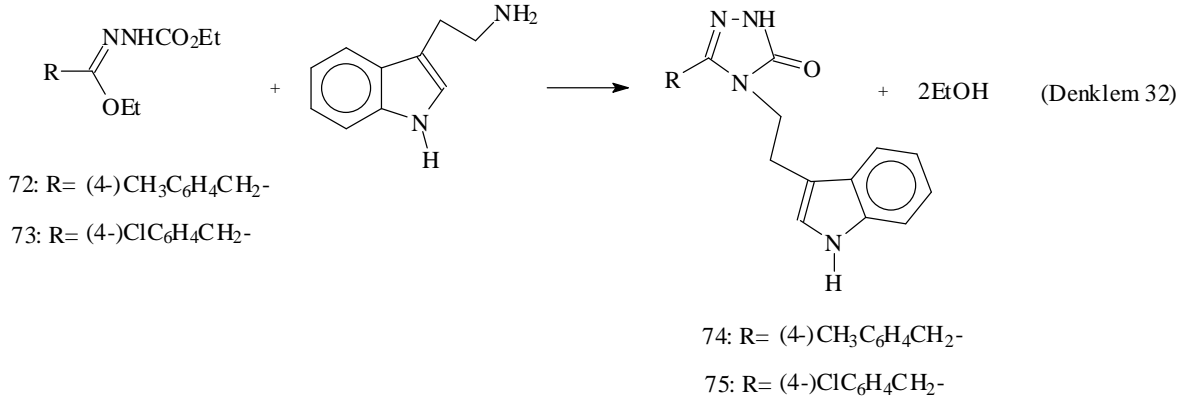
Denklem 30 ile gösterilen reaksiyonda karbon disülfür yerine syanojen bromür kullanılması ile ise 2-amino-1,3,4-oksadiazoller ele geçmektedir (Denklem 30) [71, 74].



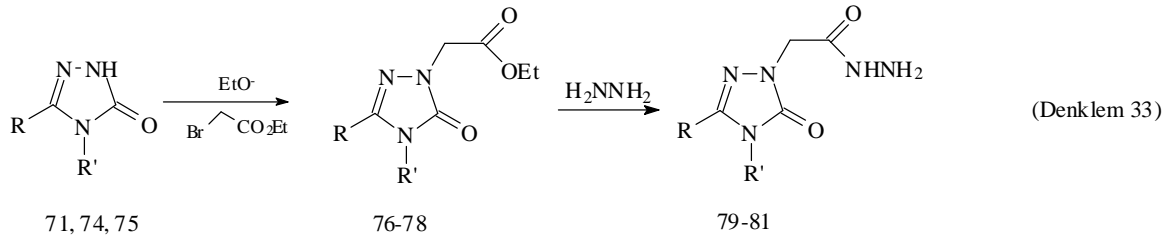
Şimdiki çalışmada ise, öncelikle 42 tipi bileşik olan 4-amino-5-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (70), bileşiği literatürde bildirilen yönteme göre [75], 69 bileşiğinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan elde edilmiş, ardından benzaldehit ile yine literatürde bilinen yönteme göre etkileştirilerek karşılık gelen Schiff bazına (71) dönüştürülmüştür (Denklem 31) [76].



74 ve 75 nolu bileşikler olan sırasıyla 4-[2-(1H-Indol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (74) ve 4-[2-(1H-Indol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (75) bileşikleri ise ilk defa bu çalışmada karşılık gelen ester etoksikarbonil hidrazonların (72 ve 73) bir primer amin olan triptamin [2-(1H-Indol-3-il)etilamin] ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 32).



Çalışmanın devamında, 71, 74 ve 75 bileşikleri bazik ortamda etilbromoasetat ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen asetat esterleri olan sırasıyla, etil [4-benzilidenamino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetat (76), etil{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetat (77), etil{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetat (78) bileşikleri elde edilmiş, ardından bu bileşiklerin her birinin ayrı ayrı olmak suretiyle hidrazin hidrat ile etkileştirilmesinden de karşılık gelen hidrazidler olan sırasıyla 2-[4-amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (79), 2-{3-(4-metilbenzil)-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (80), 2-{3-(4-klorobenzil)-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (81) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 33). Elde edilen spektroskopik veriler 76 nolu esterin hidrazin hidrat ile muamele ile 79 nolu hidrazide dönüşmesi sırasında benzilidenamino grubunun hidroliz olarak serbest amino grubuna dönüştüğünü göstermektedir. Bu hidroliz, literatür bilgileri ile de desteklenmektedir [24].



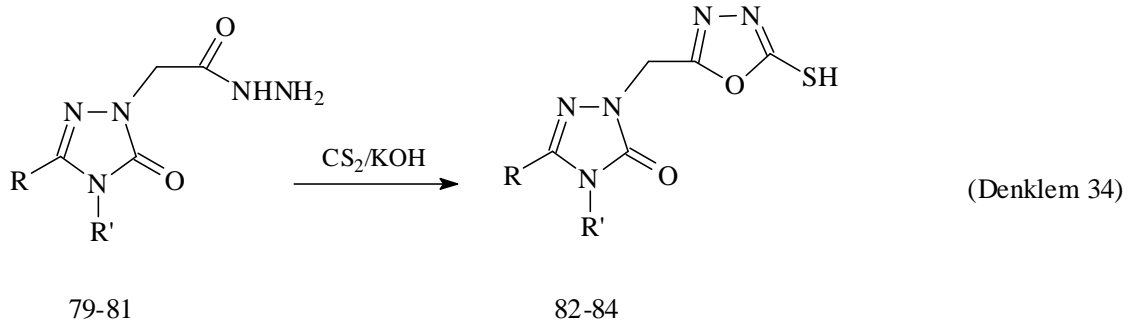
71, 76: R= (4-)ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, R'= C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=N-

79: R= (4-)ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, R'=-NH<sub>2</sub>

74, 77, 80: R=(4-)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, R'=

75, 78, 81: R= (4-)ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, R'=

Birer 1,3,4-oksadiazol türevi olan sırasıyla, 4-amino-5-(4-klorofenil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (82), 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (83) ve 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (84) bileşiklerinin sentezi, 79-81 nolu hidrazidlerin bazik ortamda karbondisülfür ile muameleleri sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 34).



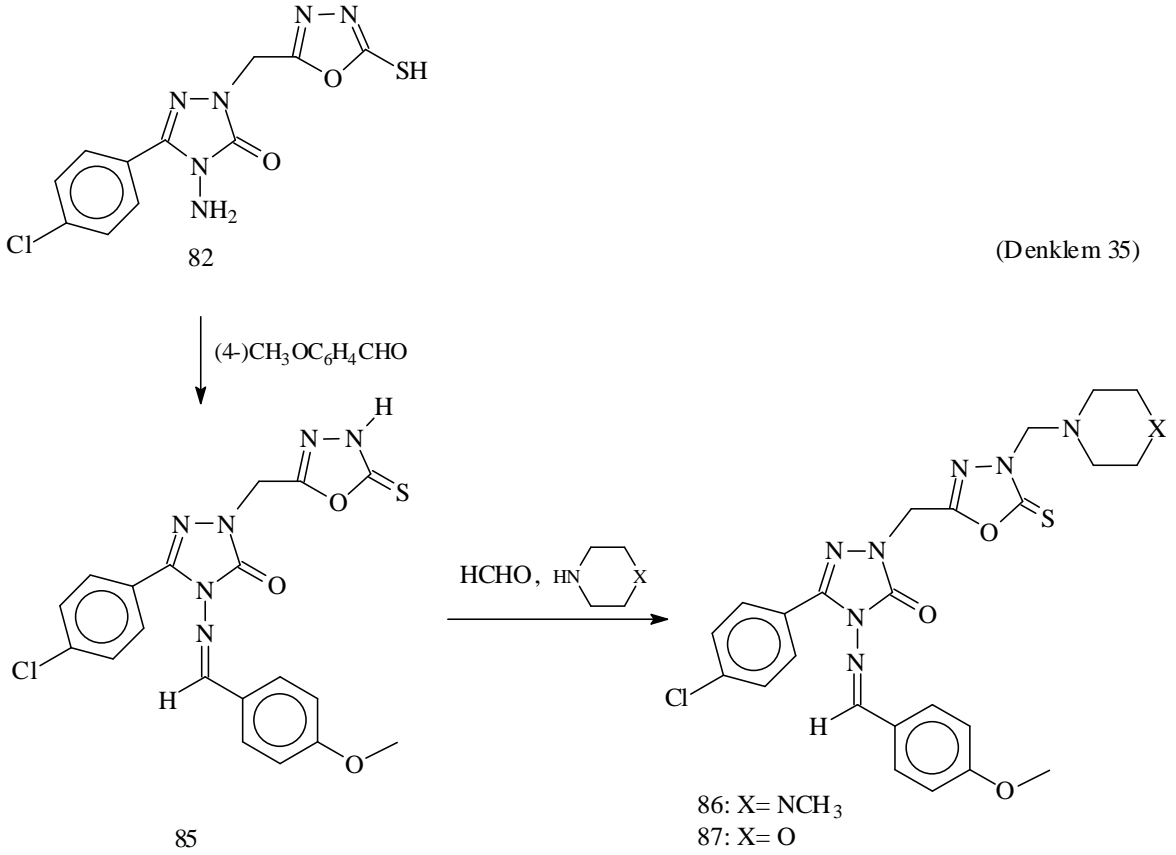
79, 82: R= (4-)ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, R'= H<sub>2</sub>N-

81, 84: R= (4-)ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, R'=

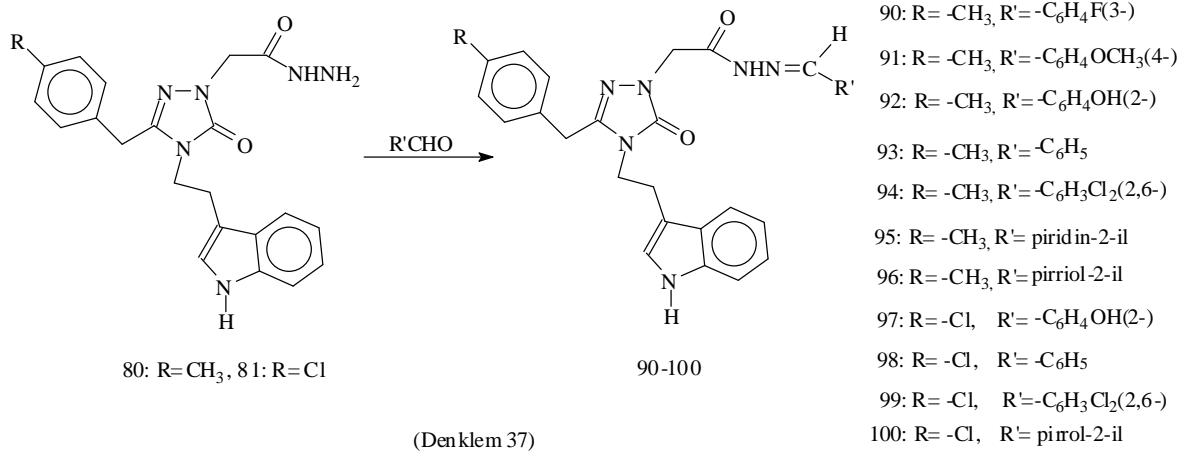
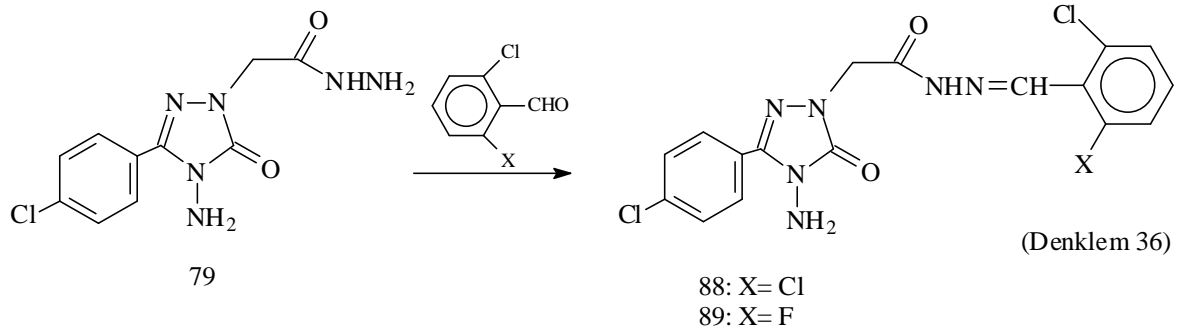
80, 83: R=(4-)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, R'=

Çalışmanın bu adımında, amino grubu serbest bulunan 82 bileşiği, 4-metoksibenzaldehid ile etkileştirilmek suretiyle öncelikle karşılık gelen Schiff bazı olan 5-

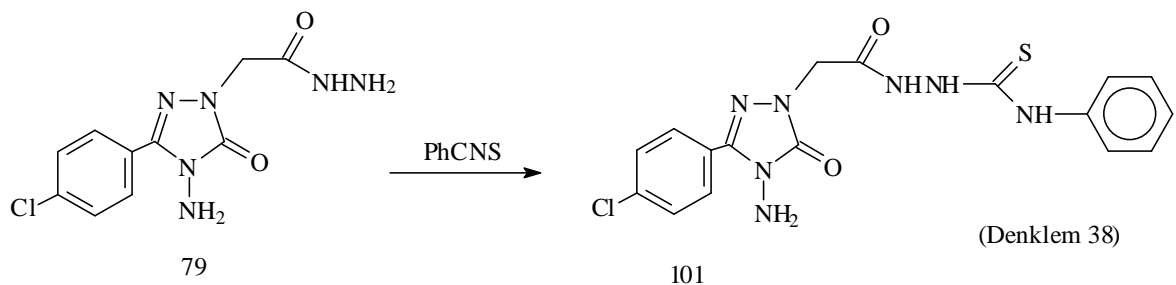
(4-klorofenil)-4-[[4-(4-metoksifenil)metiliden]amino]-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (85)'e ve ardından formaldehid varlığında metil piperazin ile ve morfolin ile ayrı ayrı muamele edilmek suretiyle de karşılık gelen Mannich bazları olan 5-(4-klorofenil)-4-[[4-(4-metoksifenil)metiliden]amino]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (86) ve 5-(4-klorofenil)-4-[[4-(4-metoksifenil)metiliden]amino]-2-[[4-(morfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (87) bileşiklerine dönüştürülmüştür (Denklem 35).

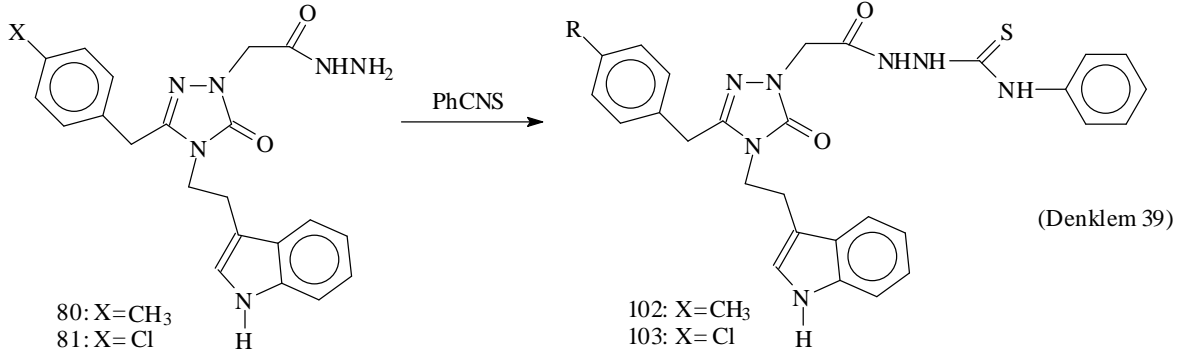


Birer substituefenilmetilen asetohidrazid türevi olan 2-[4-amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[(2,6-diklorofenil)metiliden]asetohidrazid (88), 2-[4-amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]asetohidrazid (89) ve 2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-substituebenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(arilmetiliden)asetohidrazid (90-100) bileşiklerinin sentezi Denklem 36 ve Denklem 37 ile gösterilmiştir.

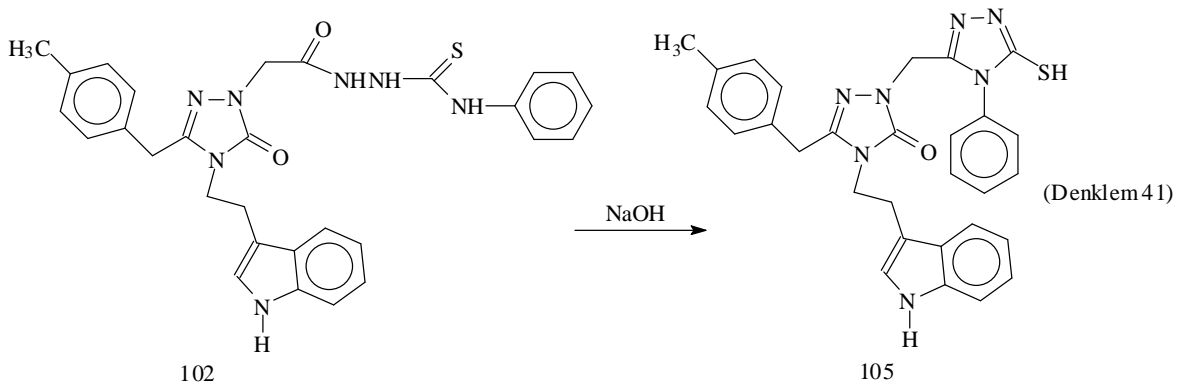
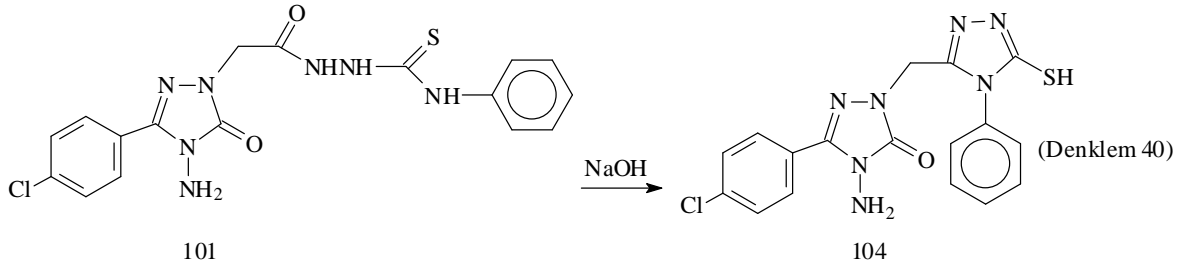


Çalışmanın bu adımında, birer karbotiyoamid türevi olan 2-[4-amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[(2-fenilhidrazinil)karbonotioil]asetohidrazid (101) ve 2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-substituebenzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[(2-fenilhidrazinil)karbono-tioil]asetohidrazid'ler (102, 103) karşılık gelen hidrazidlerden başlanarak denklem 38 ve denklem 39 uyarınca elde edilmiştir.



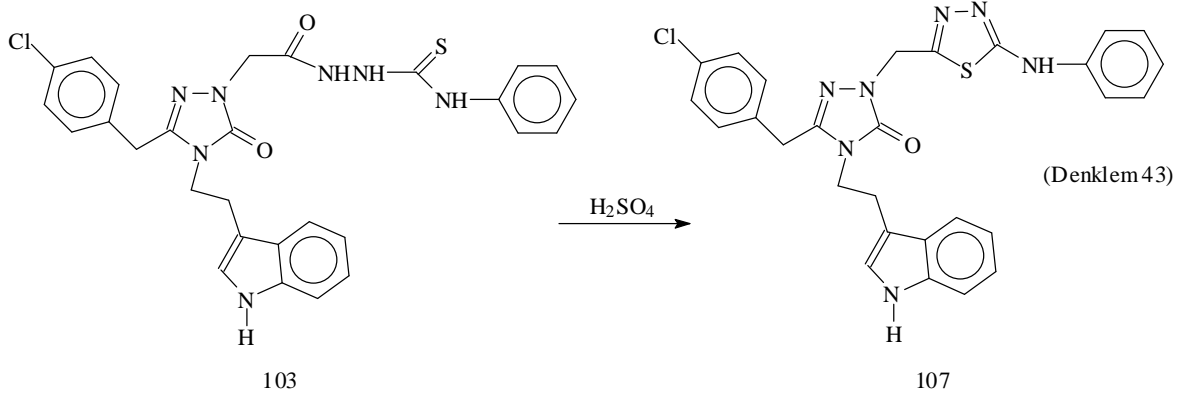
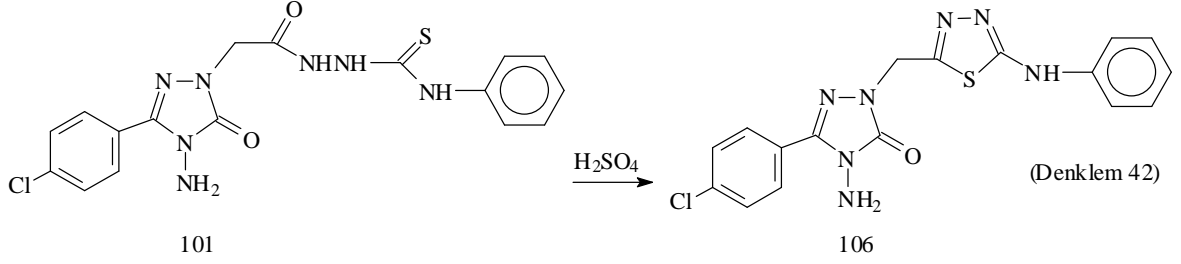


101 ve 102 Nolu karbotiyoamidlerin bazik ortamda molekül içi halkalanma reaksiyonu molekülde ikinci bir triazol halkasının oluşumuna yol açmış ve sırasıyla 4-amino-5-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (104) ve 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (105) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 40, Denklem 41).

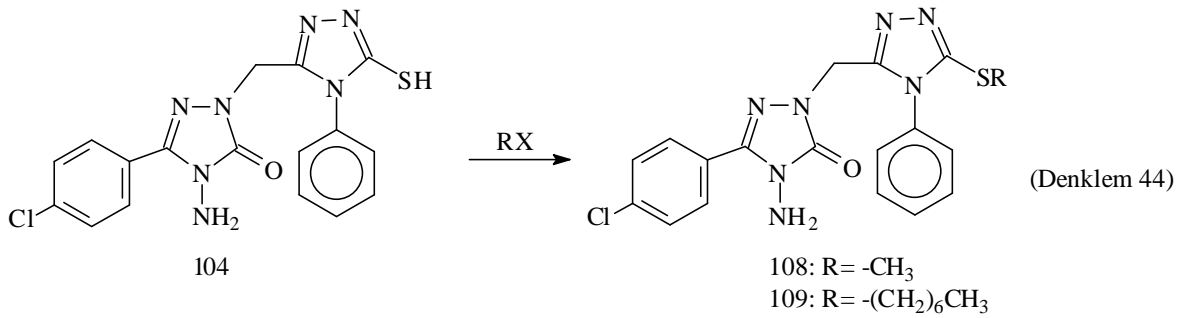


101 ve 103 Bileşiklerinin asidik ortamda halkalanmaları ise yan zincirin 1,3,4-tiyadiazol halkasını oluşturacak şekilde molekül içi kapanmasına neden olmuş ve

4-amino-5-(4-klorofenil)-2-{{5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (106) ve 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-(4-korobenzil)-2-{{5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (107) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 42, 43).

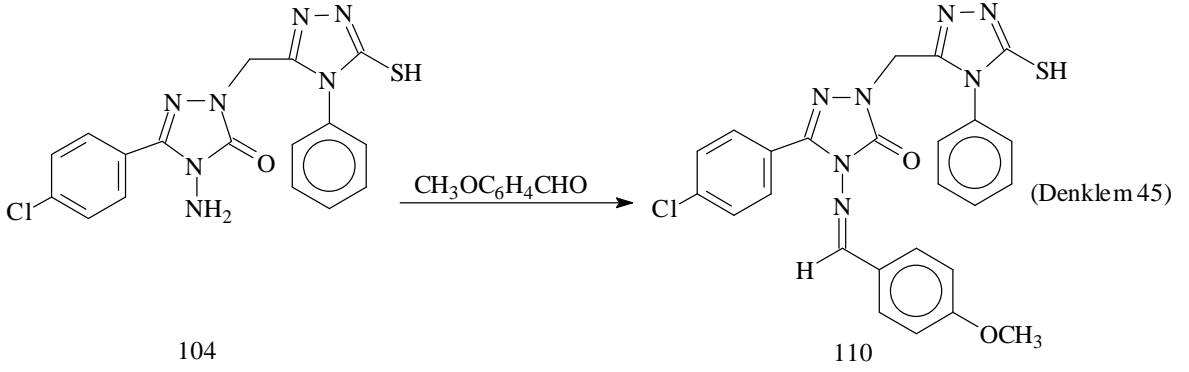


Çalışmanın bu adımında, 104 bileşiğinde alkilendirme reaksiyonları incelenmiştir. Bu amaçla, 104 bileşiğinin bazik ortamda metil iyodür ile ve 1-bromoheptan ile ayrı ayrı reaksiyonuna başvurulmuş ve 4-amino-5-(4-klorofenil)-2-{{5-(metilsulfanil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (108) ve 4-amino-5-(4-klorofenil)-2-{{5-(heptilsulfanil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (109) bileşikleri, denklem 44 uyarınca elde edilmiştir.

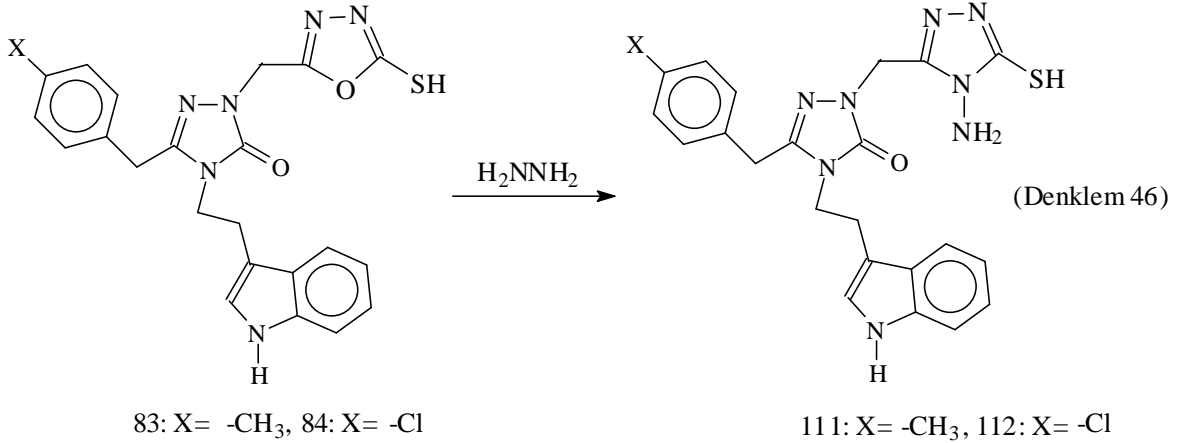




Çalışmanın devamında, aynı ara ürün (104), 4-metoksibenzaldehit ile etkileştirilmiş ve 110 bileşik olan 4-[(4-metoksifenil)metiliden]amino]-5-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one (110) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 45).

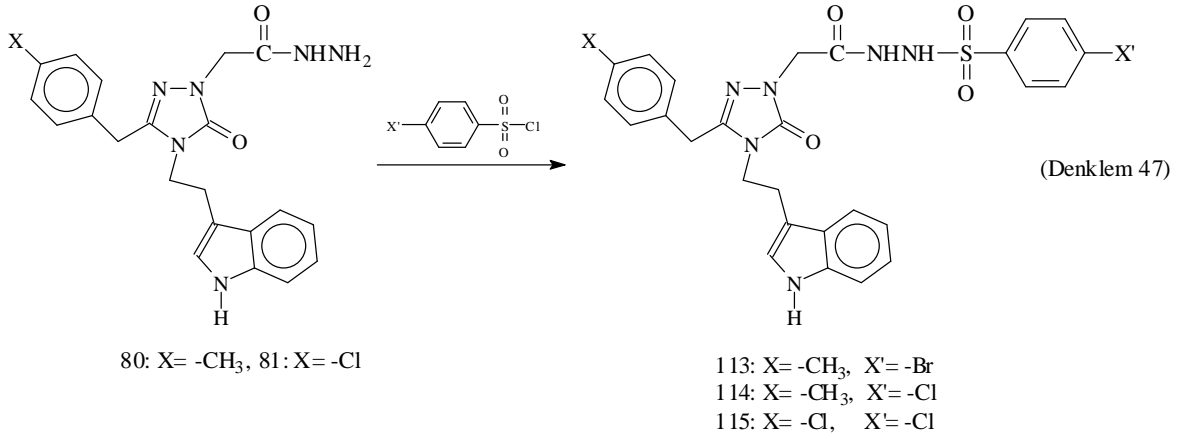


111 ve 112 Nolu bileşikler olan 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2-[(4-amino-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (111) ve 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2-[(4-amino-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (112)'lerin sentezi, karşılık gelen oksadiazoller olan 83 ve 84 bileşiklerinin hidrazid hidrat ile reaksiyonu yoluyla gerçekleştirilmiştir (Denklem 46).



Çalışmanın son adımında ise, 80 ve 81 nolu hidrazidlerin ayrı ayrı olmak üzere klorofenil sülfonil klorür ile ve bromofenil sülfonil klorür ile reaksiyonlarına başvurulmuş ve Denklem 47 ile gösterilen bu reaksiyonlar sonucunda *N*'-(4-bromofenilsulfonil)-2-{4-[2-

(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (113), *N'*-(4-klorofenilsulfonyl)-2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (114) ve *N'*-(4-klorofenilsulfonyl)-2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (115) bileşikleri elde edilmiştir.



## 2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

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

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Büchi marka erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları, Varian Mercury marka 200 MHz'lik NMR cihazında DMSO-*d*<sub>6</sub> ile alınmıştır. IR spektrumları, KBr tabletleri halinde Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrofotometresinde kaydedilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin kütle spekturumları ise Quattro LC-MS (70 eV) cihazında alınmıştır.

DeneySEL çalışmaların tümü, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Yapı aydınlatılmasına ilişkin spektroskopik çalışmalar anılan bölümün spektroskopi laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri, Rize Üniversitesi, Biyoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

### 2.1. 5-(4-Klorofenil)-4-{{fenilmetiliden}amino}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (71)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 70 bileşiği (2.10 g, 0.01 mol) üzerine ekivalent miktarda benzaldehit (1.06 g, 0.01 mol) ilave edilerek yağ banyosunda bir hava soğutucusu takılarak 165-170 °C'de 2 saat reflaks edildi. Bu süre sonunda sıcak etanol ile muamele edildi, soğutulduktan sonra süzldü. Etanolden tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 71 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.87 g (% 96), e.n: 237-238 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 1
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 2
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 3
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 4

**2.2. 4-[2-(1*H*-Indol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (74)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 72 bileşiğinin (2.64 g, 0.01 mol) üzerine ekivalent miktarda triptamin bileşiği (1.6 g, 0.01 mol) ilave edilerek yağ banyosunda 125 °C'de 2 saat muamele edildi. Önce eriyerek sıvı bir hal alan madde zamanla katılaştı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan katı madde sıcak etil asetatla muamele edilerek soğukta bekletildi ve çöken katı madde süzülerek alındı. Alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 74 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.33 g (% 70), e.n: 222-223 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 5
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 6
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 7
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 8

**2.3. 4-[2-(1*H*-Indol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (75)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 73 bileşiğinin (2.84 g, 0.01 mol) üzerine ekivalent miktarda triptamin bileşiği (1.6 g, 0.01 mol) ilave edilerek yağ banyosunda 125 °C'de 2 saat muamele edildi. Önce eriyerek sıvı bir hal alan madde zamanla katılaştı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan katı madde sıcak etil asetatla muamele edilerek soğukta bekletildi ve çöken katı madde süzülerek alındı. Alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 75 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.11 g (% 60), e.n: 224-225 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 9
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 10
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 11
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 12

#### 2.4. Etil[4-benzilidenamino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetat (76)

Yuvarlak dipli çift boyunlu bir balon içinde bulunan 71 bileşiğinin (2.98 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi üzerine ekivalent miktardaki (0.23 g) Na'un mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve çözelti 2 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığındaki çözeltiye ekivalent mol etilbromoasetat ( 1.67 g, 0.01 mol ) ilave edildikten sonra 6 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Bir gece bekletilen çözeltiden ele geçen ham ürün süzüldü, su ile yıkandı ve alkol-su (1:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 76 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.68 g (% 96), e.n: 131-132 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 13
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 14
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 15
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 16

#### 2.5. Etil{4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetat (77)

Yuvarlak dipli çift boyunlu bir balon içinde bulunan 74 bileşiğinin (3.32 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi üzerine ekivalent miktardaki (0.23 g) Na'un mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve çözelti 2 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığındaki çözeltiye ekivalent mol etilbromoasetat ( 1.67 g, 0.01 mol ) ilave edildikten sonra 6 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Bir gece bekletildi ve alkol evapore edilerek ortamdan uzaklaştırıldı. Ele geçen katı maddeye su ile yıkanarak ortamdaki tuz uzaklaştırıldı. Madde süzüldü ve etanol - su (1:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 77 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.50 g (% 87), e.n: 127-128 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 17
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 18
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 19
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 20

## 2.6. Etil{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetat (78)

Yuvarlak dipli çift boyunlu bir balon içinde bulunan 75 bileşiğinin (3.52 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi üzerine ekivalent miktardaki (0.23 g) Na'un mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve çözelti 2 saat reflaks edildikten sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Oda sıcaklığındaki çözeltiye ekivalent mol etilbromoasetat ( 1.67 g, 0.01 mol ) ilave edildikten sonra 6 saat geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Bir gece bekletildi ve alkol evapore edilerek ortamdaki uzaklaştırıldı. Ele geçen katı maddeye su ile yıkanarak ortamdaki tuz uzaklaştırıldı. Madde süzüldü ve etanol - su (1:1)'dan kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 78 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.80 g (%90), e.n: 129-130 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 21
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 22
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 23
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 24

## 2.7. 2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (79)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 76 bileşiğinin (3.84 g, 0.01 mol) 1-bütanol içindeki çözeltisi üzerine 2.5 ekivalent mol hidrazin hidrat ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı ve etanolla kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 79 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.99 g (% 98), e.n: 215-218 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 25
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 26
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 27
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 28

**2.8. 2-{3-(4-metilbenzil)-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (80)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 77 bileşiğinin (4.18 g, 0.01 mol) etanol içindeki çözeltisi üzerine 2.5 ekivalent mol hidrazin hidrat ilave edilerek 18-20 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı ve etanolle kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 80 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.47 g (% 65), e.n: 170-171 °C

IR Spektrumu, Ek Şekil 29

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 30

<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu, Ek Şekil 31

MS (ESI): *m/z* (%) Ek Şekil 32

**2.9. 2-{3-(4-klorobenzil)-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (81)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 78 bileşiğinin (4.38 g, 0.01 mol) etanol içindeki çözeltisi üzerine 2.5 ekivalent mol hidrazin hidrat ilave edilerek 18-20 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Soğukta bekletilen madde tamamen çöktükten sonra süzülerek alındı ve etanolle kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 81 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.51 g (% 76), e.n: 169-170 °C

IR Spektrumu, Ek Şekil 33

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu, Ek Şekil 34

<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu, Ek Şekil 35

MS (ESI): *m/z* (%) Ek Şekil 36

**2.10. 4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (82)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 79 bileşiğinin (2.82 g, 0.01 mol) etanol içindeki çözeltisine KOH ( 0.056 g, 0.01 mol)'ın sudaki çözeltisi ve CS<sub>2</sub> ( 0.066 ml, 0.01 mol) ilave edilerek 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına

soğutulan çözelti seyreltik HCl ilavesiyle nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi ve çöken katı madde süzülerek alındı. Etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 82 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 1.89 g (% 89), e.n: 220-221 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 37
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 38
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 39
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 40

#### 2.11. 4-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-5-(4-metilbenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (83)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine KOH ( 0.056 g, 0.01 mol)'ın sudaki çözeltisi ve CS<sub>2</sub> ( 0.066 ml, 0.01 mol) ilave edilerek 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan çözelti seyreltik HCl ilavesiyle nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi ve çöken katı madde süzülerek alındı. Etanol-su (1:1)'den kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 83 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.01 g (% 90), e.n: 158-159 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 41
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 42
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 43
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 44

#### 2.12. 4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (84)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 81 bileşiğinin (4.24 g, 0.01 mol) etanol içindeki çözeltisine KOH ( 0.056 g, 0.01 mol)'ın sudaki çözeltisi ve CS<sub>2</sub> ( 0.066 ml, 0.01 mol) ilave edilerek 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan çözelti seyreltik HCl ilavesiyle nötrleştirildi. Bir gece soğukta bekletildi ve çöken katı madde süzülerek alındı. Etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 84 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.72 g (% 80), e.n: 154-155 °C



IR Spektrumu,	Ek Şekil 45
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 46
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 47
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 48

**2.13. 5-(4-Klorofenil)-4-[[4-(4-metoksifenil)metiliden]amino]-2-[(5-sulfanil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (85)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 82 bileşiğinin (3.24 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 4-metoksibenzaldehit (1.2 ml, 0.01 mol) ve bir damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 85 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.03 g (% 71), e.n: 229-230 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 49
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 50
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 51
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 52

**2.14. 5-(4-Klorofenil)-4-[[4-(4-metoksifenil)metiliden]amino]-2-[[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (86)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 85 bileşiğinin (4.42 g, 0.01 mol) 30 ml diklorometan içindeki çözeltisi üzerine formaldehit (7.5 ml) ve 1-metil piperazin (1 ml) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Çözücü evapore edilerek uzaklaştırıldı ve ele geçen katı madde etil asetatın birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 86 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 1.70 g (% 75), e.n: 165-167 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 53
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 54
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 55
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 56

**2.15. 5-(4-Klorofenil)-4-[(4-metoksifenil)metiliden]amino}-2-[[4-(morfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (87)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 85 bileşiğinin (4.42 g, 0.01 mol) 30 ml diklorometan içindeki çözeltisi üzerine formaldehit (7.5 ml) ve morfolin (0.88 ml) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Çözücü evapore edilerek uzaklaştırıldı ve ele geçen madde bütil asetat-petrol eteri (1:3) ile birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 87 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.15 g (% 78), e.n: 175-176 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 57
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 58
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 59
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 60

**2.16. 2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-(2,6-dikloro) metiliden]asetohidrazid (88)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 79 bileşiğinin (2.82 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2,6-diklorobenzaldehit (1.75 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 88 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.66 g (% 84), e.n: 258-259 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 61
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 62
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 63
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 64

**2.17. 2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-(2-kloro-6-florofenil)metiliden]asetohidrazid (89)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 79 bileşiğinin (2.82 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2-klor-6-florbenzaldehyt (1.58 g, 0.01 mol)

ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 79 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.49 g (% 83), e.n: 229-230 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 65
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 66
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 67
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 68

**2.18. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-(3-florofenilmetiliden)asetohidrazid (90)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 3-florobenzaldehit (1.24 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 90 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.90 g (% 78), e.n: 286-287 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 69
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 70
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 71
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 72

**2.19. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-(4-metoksifenilmetiliden)asetohidrazid (91)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 4-metoksibenzaldehit (1.22 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 91 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.04 g (% 80), e.n: 256-257 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 73
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 74

<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 75
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 76

**2.20. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(2-hidroksifenilmetiliden)asetohidrazid (92)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2-hidroksibenzaldehit (1.14 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 92 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.31 g (% 85), e.n: 273-274 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 77
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 78
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 79
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 80

**2.21. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(fenilmetiliden)asetohidrazid (93)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda benzaldehit (1.06 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 93 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.24 g (% 87), e.n: 270-271 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 81
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 82
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 83
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 84

**2.22. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(2,6-diklorofenilmetiliden)asetohidrazid (94)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2,6-diklorobenzaldehit (1.75 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 94 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.4 g (% 75), e.n: 248-249 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 85
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 86
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 87
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 88

**2.23. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(piridin-2-ilmetiliden)asetohidrazid (95)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda piridin-2-karbaldehit (1.07 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 95 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.04 g (% 90), e.n: 244-245 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 89
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 90
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 91
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 92

**2.24. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(pirrol-2-ilmetiliden)asetohidrazid (96)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda pirol-2-karbaldehit (0.95 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 96 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.21 g (% 88), e.n: 238-239 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 93
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 94
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 95
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 96

**2.25. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(2-hidroksifenilmetiliden)asetohidrazid (97)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 81 bileşiğinin (4.24 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2-hidroksibenzaldehit (1.14 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 97 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.76 g (% 71), e.n: 250-251 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 97
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 98
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 99
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 100

**2.26. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(fenilmetiliden)asetohidrazid (98)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 81 bileşiğinin (4.24 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda benzaldehit (1.06 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 98 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.59 g (% 70), e.n: 245-246 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 101
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 102
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 103
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 104

**2.27. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(2,6-diklorofenilmetiliden)asetohidrazid (99)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 81 bileşiğinin (4.24 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 2,6-diklorobenzaldehit (1.75 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 99 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.89 g (% 84), e.n: 114-116 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 105
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 106
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 107
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 108

**2.28. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(pirrol-2-ilmetiliden)asetohidrazid (100)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 81 bileşiğinin (4.24 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda pirrol-2-karbaldehit (0.95 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde DMSO-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 100 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.32 g (% 80), e.n: 212-213 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 109
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 110
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 111
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 112

**2.29. 2-[4-Amino-3-(4-klorofenil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(2-fenilhidrazinil)karbonotioil]asetohidrazid (101)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 79 bileşiğinin (2.82 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine fenilizotiyosyanat (1.35 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 101 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.77 g (% 91), e.n: 192-193 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 113
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 114
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 115
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 116

**2.30. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-(2-fenilhidrazinil)karbonotioil]asetohidrazid (102)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiğinin (4.04 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine fenilizotiyosyanat (1.35 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım



nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 102 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 5.09 g (% 92), e.n: 182-183 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 117
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 118
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 119
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 120

### 2.31. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)}-*N'*-(2-fenilhidrazinil)karbonotiil]asetohidrazid (103)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 81 bileşiğinin (4.24 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine fenilizotiyosyanat (1.35 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 103 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.63 g (% 90), e.n: 172-173 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 121
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 122
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 123
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 124

### 2.32. 4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (104)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 101 bileşiğinin (4.17 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra karışım 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda balon içeriğinin pH'ı seyreltik HCl ile 4 yapıldıktan sonra karışım bir gece buzlukta bekletildi. Reaksiyon karışımından ayrılan beyaz çökelek süzüldü, su ile birkaç kez yıkandı, alkol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 104 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.70 g (% 93), e.n: 177-178 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 125
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 126
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 127
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 128

### 2.33. 4-Amino-5-(4-metilbenzil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (105)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 102 bileşiğinin (5.39 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra karışım 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda balon içeriğinin pH'ı seyreltik HCl ile 4 yapıldıktan sonra karışım bir gece buzlukta bekletildi. Reaksiyon karışımından ayrılan beyaz çökelek süzüldü, su ile birkaç kez yıkandı, alkol-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 105 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.27 g (% 82), e.n: 185-186 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 129
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 130
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 131
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 132

### 2.34. 4-amino-5-(4-klorofenil)-2-[[5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (106)

Manyetik karıştırıcı üzerinde buz banyosunda yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 101 bileşiğinin (4.17 g, 0.01 mol) üzerine derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (26.6 ml, 0.01 mol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu suya döküldü ve seyreltik NH<sub>3</sub> ile pH'ı 8 yapıldı. Karışım bir gece buzlukta bekletildi. Reaksiyon karışımından ayrılan beyaz çökelek süzüldü. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile birkaç kez yıkandı, alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 106 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.60 g (% 92), e.n: 206-208 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 133
---------------	--------------

<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 134
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 135
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 136

**2.35. 4-[2-(1*H*-Indol-3-yl)etil]-5-(4-klorobenzil)-2-{[5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (107)**

Manyetik karıştırıcı üzerinde buz banyosunda yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 103 bileşiğinin (5.60 g, 0.01 mol) üzerine derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (26.6 ml, 0.01 mol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Bir saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu suya döküldü ve seyreltik NH<sub>3</sub> ile pH'ı 8 yapıldı. Karışım bir gece buzlukta bekletildi. Reaksiyon karışımından ayrılan beyaz çökelek süzüldü, su ile birkaç kez yıkandı, aseton-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 107 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.44 g (% 61), e.n: 224-225 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 137
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 138
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 139
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 140

**2.36. 4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-{[5-(metilsulfanil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (108)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 104 bileşiğinin (4.13 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi üzerine (0.23 g, 0.01 mol) metalik sodyuma mutlak etanol ilavesiyle hazırlanan sodyum etoksit çözeltisi ilavesi yapıldı. Çözelti nemden korunarak oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı ve üzerine ekivalent mol metil iyodür (1.41 g, 0.01 mol) karıştırılarak ilave edildi. 4 saat reflaks işlemi yapıldı ve çözücü ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile yıkandı, aseton-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 108 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 2.76 g (% 67), e.n: 145-148 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 141
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 142

<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 143
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 144

**2.37. 4-Amino-5-(4-klorofenil)-2-{{5-(heptilsulfanil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (109)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 104 bileşiğinin (4.13 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi üzerine (0.23 g, 0.01 mol) metalik sodyuma mutlak etanol ilavesiyle hazırlanan sodyum etoksit çözeltisi ilavesi yapıldı. Çözelti nemden korunarak oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı ve üzerine ekivalent mol 1-bromoheptan (1.79 g, 0.01 mol) karıştırılarak ilave edildi. 4 saat reflaks işlemi yapıldı ve çözücü ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile yıkandı, aseton-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 109 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.68 g (% 74), e.n: 107-108 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 145
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 146
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 147
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 148

**2.38. 4-{{(4-metoksifenil)metiliden}amino}-5-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (110)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 104 bileşiğinin (3.99 g, 0.01 mol) 50 ml etanol içindeki çözeltisi üzerine ekivalent miktarda 4-metoksibenzaldehit (1.2 ml, 0.01 mol) ve bir damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzülerek alındı. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 110 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.29 g (% 83), e.n: 138-140 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 149
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 150
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 151
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 152

**2.39. 4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-5-(4-metilbenzil)-2-[(4-amino-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (111)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 83 bileşiğinin (4.46 g, 0.01 mol) 50 ml etil alkol içindeki çözeltisi üzerine üç ekivalent mol hidrazin hidrat ilave edilerek karışım geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı ve oda sıcaklığında üç saat karıştırıldı. Ayransı görünümdeki madde su ilavesiyle çöktürüldü ve açık pembe renkli kristaller elde edildi. Elde edilen açık pembe katı madde etanol-su (1:4)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 111 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.17 g (% 69), e.n: 182-184 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 153
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 154
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 155
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 156

**2.40. 4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-5-(4-klorobenzil)-2-[(4-amino-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (112)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 84 bileşiğinin (4.66 g, 0.01 mol) 50 ml etil alkol içindeki çözeltisi üzerine üç ekivalent mol hidrazin hidrat ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bunu takiben oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımı üç saat de oda sıcaklığında karıştırıldı. Emülsiyon haline dönüşen reaksiyon karışımı su ilavesiyle çöktürüldü. Elde edilen katı madde etanol-su (1:4)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 112 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 3.74 g (% 78), e.n: 183-184 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 157
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 158
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 159
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 160

**2.41. *N'*-(4-bromofenilsulfonyl)-2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (113)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiminin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml tetrahidrofuran içindeki çözeltisi üzerine ekivalent mol 4-bromobenzenülfonylchlorür (3.56 g, 0.01 mol) ve ekivalent mol trietilamin (1.37 ml, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzüldü. Su ile birkaç kez yıkandı. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 113 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.98 g (% 80), e.n: 175-177 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 161
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 162
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 163
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 164

**2.42. *N'*-(4-klorofenilsulfonyl)-2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (114)**

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 80 bileşiminin (4.04 g, 0.01 mol) 50 ml tetrahidrofuran içindeki çözeltisi üzerine ekivalent mol 4-klorobenzenülfonylchlorür (2.12 g, 0.01 mol) ve ekivalent mol trietilamin (1.34 ml, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzüldü. Su ile birkaç kez yıkandı. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 114 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 4.80 g (% 83), e.n: 203-205 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 165
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 166
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 167
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 168

### 2.43. *N'*-(4-Bromofenilsulfonyl)-2-[4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (115)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 81 bileşiğinin (4.24 g, 0.01 mol) 50 ml tetrahidrofuran içindeki çözeltisi üzerine ekivalent mol 4-bromobenzensülfonilklorür (3.56 g, 0.01 mol) ve ekivalent mol trietilamin (1.34 ml, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımından çöken madde süzüldü. Su ile birkaç kez yıkandı. Elde edilen katı madde etanol-su (1:1)'dan birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl<sub>2</sub> üzerinden kurutuldu ve 115 bileşiği olarak tanımlandı.

Verim: 5.01 g (% 78), e.n: 185-187 °C

IR Spektrumu,	Ek Şekil 169
<sup>1</sup> H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 170
<sup>13</sup> C-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 171
MS (ESI): <i>m/z</i> (%)	Ek Şekil 172

## 2.44. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

### 2.44.1. Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara) sağlanmıştır. 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.

### 2.44.2. Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon yöntemi kullanıldı [77, 78]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Muellen

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 ekimler yapıldı. Mayalar için maya ekstrelı sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 107 cfu/mL olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımı ile 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 500 µg/50 mL olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petri ler 24 saat, maya ihtiva eden petri ler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çaplar ölçüldü. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10 µg), mayalar için fluconazole (5 µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

#### 2.44.3. Misel Gelişiminin İnhibisyon 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 içecek şekilde 3 mL PDA ile karıştırılıp 3 mm çaplı petri kaplarına tevzi edildi [79, 80]. Besiyerleri donduktan sonra 5 mm çaplı silindir delici yardımıyla steril koşullarda petri ortasından 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 .

#### 2.44.4. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC)

Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) 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



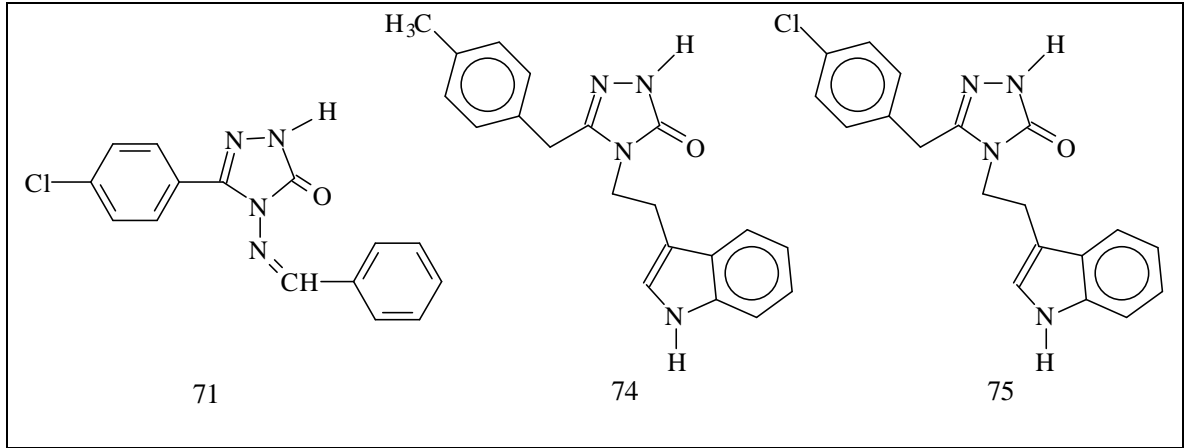
Yeast Nitrogen Base sıvı (YNBB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) ve Patates dekstrozu agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Test için kullanılan bakteriler MHA, mayalar ise PDA besiyerlerinde bir gecelik taze kültürleri hazırlandı. NCCLS standartlarının belirlediği yönteme göre minimal inhibisyon konsantrasyon testi uygulandı [77, 78]. MIC değeri, mikrodilasyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en d şuk antimikrobik madde konsantrasyonu  $\mu\text{g/mL}$  cinsinden belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için ampisilin, mayalar için flukonazol ve standart  oz c  kontrolü olarak da dimetil sülfoksit (DMSO) kullanıldı.

### 3. BULGULAR

Sentezlenen tümü orijinal nitelikte olan bileşiklerin yapı aydınlatılmalarını gerçekleştirmek üzere IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler bileşiklerin kodlarının hemen altında verilmiştir. Tümü katı formda elde edilen orijinal bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çözünürlük problemleri nedeniyle NMR spektrumları DMSO- $d_6$ 'da alınmıştır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında DMSO- $d_6$ 'dan ileri gelen metil pikleri 2.45-2.63 ppm civarında, su pikleri ise 3.30-3.45 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötoro çözücülerde kullanılan TMS (tetrametilsilan) esas alınmıştır.

Sentezlenen tüm bileşiklere ilişkin IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR / APT ve kütle spektrum verileri madde kodlarının yanında verilmiştir.

Tablo 1. 71, 74 ve 75 Nolu bileşiklerin açık formülü

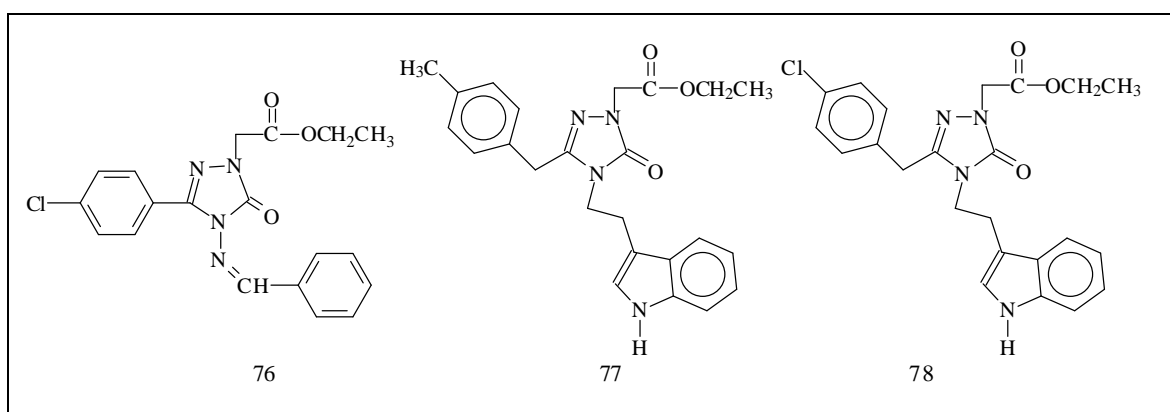


71 Nolu bileşik: IR (KBr,  $v$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3156 (NH), 1712 (C=O), 1578 (C=N), 1235 (C-O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50-7.63 (m, 5H, ar-H), 7.78-7.94 (m, 4H, ar-H), 9.66 (s, N=CH), 12.46 (s, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): arC: [126.11 (C), 128.63 (2C), 129.21 (2C), 129.80 (2C), 130.36 (2C), 132.44 (C), 133.92 (C), 135.57 (C)], 144.33 (triazol C-5), 151.97 (triazol C-3), 157.17 (N=CH); MS (ESI):  $m/z$  (%) 300 (M+2, 10), 271 (100).

74 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3301 (2NH), 1719 (C=O), 1590 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.75 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $j=7.6$  Hz), 3.46 (s, 2H,  $\text{benzil-CH}_2$ ), 3.60 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $j=7.6$  Hz), 6.89-6.98 (m, 3H, ar-H), 7.04-7.12 (m, 4H, ar-H), 7.35 (m, 2H, ar-H), 10.90 (s, 1H,  $\text{trp-NH}$ ), 11.52 (s, 1H,  $\text{triazol-NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 21.29 ( $\text{CH}_3$ ), 24.78 ( $\text{trp-CH}_2$ ), 31.62 ( $\text{benzil-CH}_2$ ), 42.12 ( $\text{trp-CH}_2$ ), ar-C: [111.10 (C), 112.22 (CH), 118.76 (CH), 119.16 (CH), 121.85 (CH), 123.86 (CH), 127.64 (C), 129.06 (2CH), 129.86 (2CH), 132.87 (C), 136.66 (C), 136.89 (C)], 147.11 ( $\text{triazol C-5}$ ), 155.87 ( $\text{triazol C-3}$ ); MS (ESI):  $m/z$  (%) 333 (M+1, 20), 355 (M+Na $^+$ , 100), 229 (28), 144 (etilindol, 100).

75 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3322, 3173 (2NH), 1705 (C=O), 1578 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.81 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $j=6.4$  Hz), 3.51 (s, 2H,  $\text{benzil-CH}_2$ ), 3.66 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $j=6.4$  Hz), 6.95-7.13 (m, 5H, ar-H), 7.32-7.41 (m, 4H, ar-H), 10.93 (s, 1H,  $\text{trp-NH}$ ), 11.56 (s, 1H,  $\text{triazol-NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 24.82 ( $\text{trp-CH}_2$ ), 32.06 ( $\text{benzil-CH}_2$ ), 43.03 ( $\text{trp-CH}_2$ ), ar-C: [111.94 (C), 113.11 (CH), 119.57 (CH), 120.09 (CH), 122.73 (CH), 124.80 (CH), 128.51 (C), 130.02 (2CH), 132.09 (2CH), 133.11 (C), 135.82 (C), 137.74 (C)], 147.58 ( $\text{triazol C-5}$ ), 156.66 ( $\text{triazol C-3}$ ); MS (ESI):  $m/z$  (%) 353 (M+1, 6), 254 (20), 222 (22), 153 (189), 144 (etilindol, 100).

Tablo 2. 76-78 Nolu bileşiklerin açık formülü



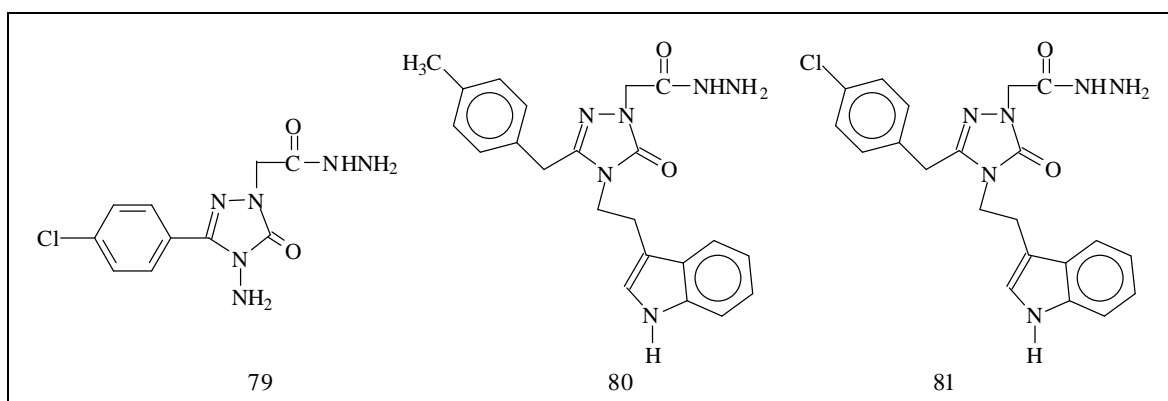
76 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1742 (ester C=O), 1714 ( $\text{triazol C=O}$ ), 1579 (C=N), 1230 (C-O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $j=7.0$  Hz), 4.18 (k, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $j=7.0$  Hz), 4.77 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.48-7.65 (m, 5H, ar-H), 7.81-7.95 (m, 4H, ar-H), 9.62 (s,  $\text{N=CH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 15.81 ( $\text{CH}_3$ ), 48.65 ( $\text{CH}_2$ ), 63.18 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [126.51 (C), 129.91 (2C), 130.65 (2C), 130.92 (2C), 132.43 (2C), 133.77 (C),

134.75 (C), 137.14 (C)], 144.70 (triazol C-5), 151.54 (triazol C-3), 159.24 (N=CH), 169.28 (ester C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 407 (M+Na, 100), 409 (40), 303 (22).

77 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3391 (NH), 2989, 2923 ( $\text{CH}_2$ ), 1735 (ester C=O), 1716 (triazol C=O), 1581 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=6.8$  Hz), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.78 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $J=6.2$  Hz), 3.40 (s, 2H,  $\text{benzil-CH}_2$ ), 3.66 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $J=6.2$  Hz), 4.17 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=6.8$  Hz), 4.57 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.85-6.88 (m, 2H, ar-H), 6.99-7.11 (m, 5H, ar-H), 7.34-7.43 (m, 2H, ar-H), 10.93 (s, 1H,  $\text{trp-NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.72 (ester  $\text{CH}_3$ ), 21.28 (p-tolil  $\text{CH}_3$ ), 24.58 ( $\text{trp-CH}_2$ ), 31.25 ( $\text{benzil-CH}_2$ ), 42.77 ( $\text{trp-CH}_2$ ), 46.88 ( $\text{OCH}_2$ ), 61.81 ( $\text{NCH}_2$ ), ar-C:[110.85 (C), 112.22 (CH), 118.77 (CH), 119.23 (CH), 121.89 (CH), 124.02 (CH), 127.55 (C), 129.05 (2CH), 129.87 (2CH), 132.41 (C), 136.78 (C), 136.90 (C)], 146.63 (triazol C-5), 154.49 (triazol C-3), 168.71 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 419 (M, 20), 420 (M+1, 10), 461 (M+Na<sup>+</sup>, 100), 276 (14), 144 (etilindol, 100).

78 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390 (NH), 1736 (ester C=O), 1716 (triazol C=O), 1581 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $j=6.8$  Hz), 2.82 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $j=7.2$  Hz), 3.45 (s, 2H,  $\text{benzil-CH}_2$ ), 3.69 (t, 2H,  $\text{trp-CH}_2$ ,  $j=7.2$  Hz), 4.14 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $j=6.8$  Hz), 4.55 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.94-7.13 (m, 5H, ar-H), 7.32-7.42 (m, 4H, ar-H), 10.94 (s, 1H,  $\text{trp-NH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.72 (ester  $\text{CH}_3$ ), 24.60 ( $\text{trp-CH}_2$ ), 30.84 ( $\text{benzil-CH}_2$ ), 42.82 ( $\text{trp-CH}_2$ ), 46.89 ( $\text{OCH}_2$ ), 61.82 ( $\text{NCH}_2$ ), ar-C: [110.83 (C), 112.23 (CH), 118.74 (CH), 119.29 (CH), 121.91 (CH), 124.07 (CH), 127.55 (C), 129.18 (2CH), 131.19 (2CH), 132.36 (C), 134.46 (C), 136.88 (C)], 146.25 (triazol C-5), 154.39 (triazol C-3), 168.66 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 439 (M+1, 20), 440 (M+2), 461 (M+Na, 98), 357 (22), 188 (32), 144 (etilindol, 65), 129 (58), 121 (40).

Tablo 3. 79-81 Nolu bileşiklerin açık formülü

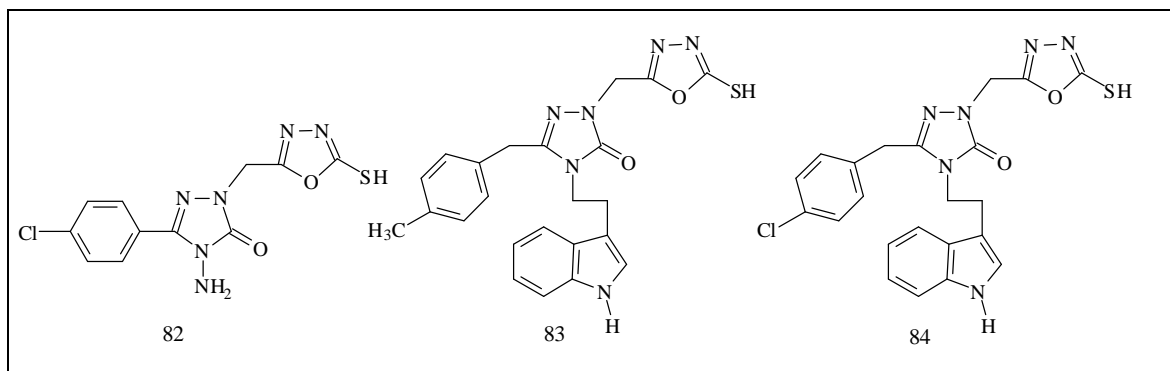


79 Nolu bileşik: IR (KBr, v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 3213 ( $\text{NH}+2\text{NH}_2$ ), 1717 (triazol  $\text{C}=\text{O}$ ), 1668 (amit  $\text{C}=\text{O}$ ), 1577 ( $\text{C}=\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.29 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.35 (s, 2H,  $\text{NHNH}_2$ ), 5.54 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.54-7.58 (d, 2H, ar-H,  $j=8.2$  Hz), 7.99-8.03 (d, 2H, ar-H,  $j=8.6$  Hz), 9.26 (s,  $\text{NHNH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 46.59 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [125.36 (C), 128.40 (2CH), 128.89 (2CH), 134.51 (C)], 143.57 (triazol C-5), 153.52 (triazol C-3), 165.62 ( $\text{C}=\text{O}$ ); MS (ESI):  $m/z$  (%) 282 ( $\text{M}^+$ , 10), 283 ( $\text{M}+1$ , 24), 305 ( $\text{M}+\text{Na}$ , 100), 273 (34), 229 (48).

80 Nolu bileşik: IR (KBr, v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 3049 ( $2\text{NH} + \text{NH}_2$ ), 1714 (triazol  $-\text{C}=\text{O}$ ), 1695 (hidrazit  $-\text{C}=\text{O}$ ), 1580 ( $\text{C}=\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.78 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $j=6.6$  Hz), 3.43 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $j=6.6$  Hz), 4.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.87-6.91 (m, 2H, ar-H), 6.99-7.12 (m, 5H, ar-H), 7.34-7.41 (m, 2H, ar-H), 9.25 (bs, 1H, NH), 10.92 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 21.31 ( $\text{CH}_3$ ), 24.62 (trp- $\text{CH}_2$ ), 31.38 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 42.77 (trp- $\text{CH}_2$ ), 46.79 ( $\text{NCH}_2$ ), ar-C: [110.93 (C), 112.22 (CH), 118.78 (CH), 119.21 (CH), 121.87 (CH), 124.05 (CH), 127.57 (C), 129.14 (2CH), 129.85 (2C), 132.52 (C), 136.73 (C), 136.88 (C)], 146.25 (triazol C-5), 154.64 (triazol C-3), 166.84 ( $\text{C}=\text{O}$ ); MS (ESI):  $m/z$  (%) 405 ( $\text{M}+1$ , 32), 427 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100), 357 (18), 229 (80), 144 (etilindol, 10).

81 Nolu bileşik: IR (KBr, v,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3298, 3181 ( $2\text{NH} + \text{NH}_2$ ), 1704 (triazol- $\text{C}=\text{O}$ ), 1677 (hidrazit  $-\text{C}=\text{O}$ ), 1573 ( $\text{C}=\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $j=6.4$  Hz), 3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $j=6.4$  Hz), 4.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.30 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.99-7.09 (m, 5H, ar-H), 7.32-7.41 (m, 4H, ar-H), 9.23 (s, 1H, NH), 10.93 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 23.86 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.19 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 42.04 (trp- $\text{CH}_2$ ), 46.05 ( $\text{NCH}_2$ ), ar-C: [110.14 (C), 111.48 (CH), 117.98 (CH), 118.53 (CH), 121.14 (CH), 123.34 (CH), 126.81 (C), 128.39 (2CH), 130.49 (2CH), 131.57 (CH), 133.81 (C), 136.10 (C)], 145.11 (triazol C-5), 153.82 (triazol C-3), 166.05 ( $\text{C}=\text{O}$ ); MS (ESI):  $m/z$  (%) 425 ( $\text{M}+1$ , 12), 188 (20), 144 (etilindol, 100).

Tablo 4. 82-84 Nolu bileşiklerin açık formülü



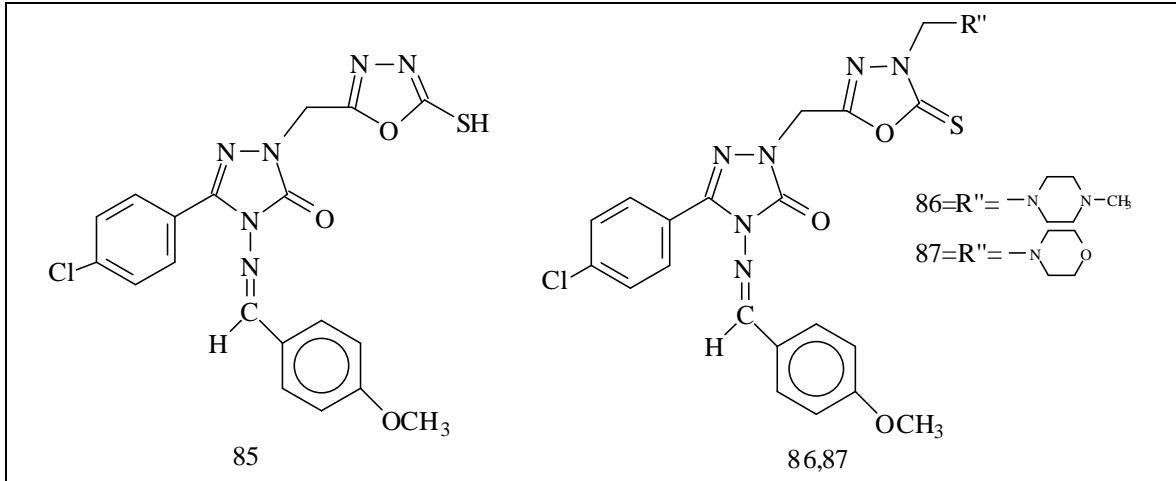
82 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323, 3203 ( $\text{NH}_2$ ), 1679( $\text{C}=\text{O}$ ), 1518 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1164 ( $\text{C}=\text{S}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.63 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.55-7.59 (d, 2H, arH,  $j= 8.4$  Hz), 7.98-8.02 (d, 2H, arH,  $j= 8.4$  Hz), 14.65 (bs, 1H, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 38.84-41.34 ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{CH}_2$ ), arC: [125.64 (C), 129.29 (2C), 130.06 (2C), 135.75 (C)], 145.53 (triazol C-5), 153.84 (triazol C-3), 159.58 (oksadiazol C-2), 178.65 (oksadiazol C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 325 (M+1, 36), 347 (M+Na, 12), 363 (100), 223 (54), 123 (84).

83 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321 (NH), 1694 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 1574 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1158 ( $\text{C}=\text{S}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.83 (t, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ,  $j= 7.0$  Hz), 3.46 (bs, 2H,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{benzil CH}_2$ ), 3.71 (t, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ,  $j= 7.0$  Hz), 5.09 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 6.83-6.87 (m, 2H, ar-H), 6.96-7.10 (m, 5H, ar-H), 7.33-7.38 (m, 2H, ar-H), 10.92 (s, 1H, NH), 13.85 (s, 1H, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 21.24 ( $\text{CH}_3$ ), 24.35 (trp- $\text{CH}_2$ ), 31.14 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 38.53-41.04 ( $\text{DMSO-}d_6$ -trp- $\text{CH}_2$ ), 43.21( $-\text{NCH}_2$ ), ar-C:[ 110.85 (C), 112.17 (C), 118.51 (C), 119.35 (C), 121.92 (C), 123.81 (C), 127.49 (C), 129.08 (2C), 129.87 (2C), 131.92 (C), 136.62 (C), 136.89 (C)], 147.61 (triazol C-5), 154.08 (triazol C-3), 159.80 (oksadiazol C-2), 178.56 (oksadiazol C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 447 (M+1, 10), 405 (35), 144 (etilindol, 100).

84 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330 (NH), 1682 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 1583 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1149 ( $\text{C}=\text{S}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (bs, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ), 3.42 (bs, 2H,  $\text{DMSO-}d_6$ -benzil  $\text{CH}_2$ ), 3.68 (t, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ,  $j= 6.4$  Hz), 5.06 (s, 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 6.91-7.02 (m, 5H, ar-H), 7.28-7.36 (m, 4H, ar-H), 10.91 (s, 1H, NH), 13.49 (s, 1H, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 24.52 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.85 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 38.87-41.37 ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{trp-CH}_2$ ), 43.18 ( $-\text{NCH}_2$ ), ar-C:[ 110.87 (C), 112.22 (C), 118.54 (C), 119.32 (C), 121.88 (C), 124.05 (C), 127.59 (C), 129.17 (2C), 131.25 (2C), 132.35 (C), 134.22 (C), 136.82 (C)], 147.09 (triazol

C-5), 153.96 (triazol C-3), 159.83 (oksadiazol C-2), 178.71 (oksadiazol C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 467 (M+1, 14), 468 (M+2), 203 (42), 144 (etilindol, 100).

Tablo 5. 85-87 Nolu bileşiklerin açık formülü



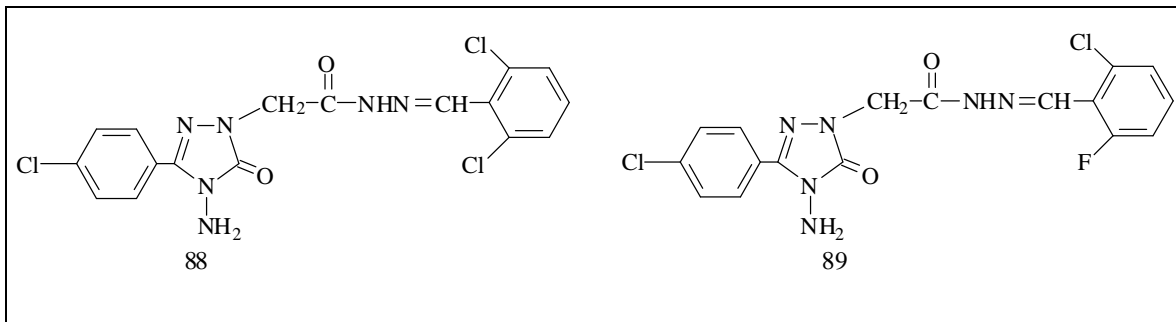
85 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1705 (C=O), 1628, 1605, 1566 (3C=N), 1170 (C=S);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.28 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.07 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.6 Hz), 7.60 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.2 Hz), 7.74 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.6 Hz), 7.92 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.2 Hz), 9.49, 9.63 (s, 1H, -N=CH, *E/Z* geometrik izomer (%75*E* / %25*Z*)), 14.74 (bs, 1H, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 38.05-40.57 (DMSO- $d_6$  + CH<sub>2</sub>), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), arC: [114.46 (2C), 124.49 (C), 125.15 (2C), 127.97 (C), 128.66 (2C), 129.68 (2C), 135.24 (C), 162.19 (C)], 143.21 (triazole C-5), 149.21 (triazole C-3), 157.73 (-N=CH), 158.47 (oksadiazol C-2), 177.93 (oksadiazol C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 443 (M<sup>+</sup>, 10), 445 (M+2, 8), 340 (10), 168 (100).

86 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1716 (C=O), 1607 (C=N), 1176 (C=S);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 2.29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.52 (bs, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.78 (bs, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.21 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.08 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.6 Hz), 7.62 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.2 Hz), 7.81 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.6 Hz), 7.93 (d, 2H, ar-H,  $j$  = 8.2 Hz), 9.50, 9.64 (s, 1H, -N=CH, *E/Z* geometrik izomer (%83*E* / %17*Z*));  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 42.98 (NCH<sub>3</sub>), 43.87 (CH<sub>2</sub>), 48.15 (CH<sub>2</sub>), 52.03 (CH<sub>2</sub>), 52.83 (CH<sub>2</sub>), 53.24 (NCH<sub>2</sub>), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 59.73 (NCH<sub>2</sub>N), arC : [114.48 (2C), 124.59 (C), 125.22 (C), 128.67 (2C), 129.47 (2C), 129.92 (2C), 135.15 (C), 162.18 (C)], 142.87 (triazol C-5), 149.31 (triazol C-

3), 157.32 (-N=CH), 162.18 (oksadiazol C-2), 171.02 (oksadiazol C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 555 ( $M^+$ , 18), 557 ( $M+2$ , 15), 518 (100), 481 (68).

87 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1712 (C=O), 1606, 1515 (2C=N), 1177 (C=S);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 2.69 (bs, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.56 (bs, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.30 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.08 (d, 2H, ar-H,  $j=8.8$  Hz), 7.62 (d, 2H, ar-H,  $j=8.6$  Hz), 7.80 (d, 2H, ar-H,  $j=8.6$  Hz), 7.92 (d, 2H, ar-H,  $j=8.8$  Hz), 9.49, 9.63 (s, 1H, N=CH,  $E/Z$  geometrik izomer (%85E / %15Z));  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 50.5 (2C, 2CH<sub>2</sub>), 56.13 (OCH<sub>3</sub>), 64.16 (NCH<sub>2</sub>), 66.65 (2C, 2CH<sub>2</sub>), 70.43 (NCH<sub>2</sub>N), arC: [115.28 (2C), 125.29 (C), 125.95 (C), 129.48 (2C), 130.49 (2C), 130.72 (2C), 136.07 (C), 163.03 (C)], 144.08 (triazol C-5), 150.18 (triazol C-3), 157.61 (-N=CH), 158.55 (oksadiazol C-2), 178.68 (oksadiazol C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 542 ( $M+2$ , 10), 546 ( $M+4$ , 18), 508 (32), 292 (30), 215 (83), 210 (94), 153 (100).

Tablo 6. 88, 89 Nolu bileşiklerin açık formülü



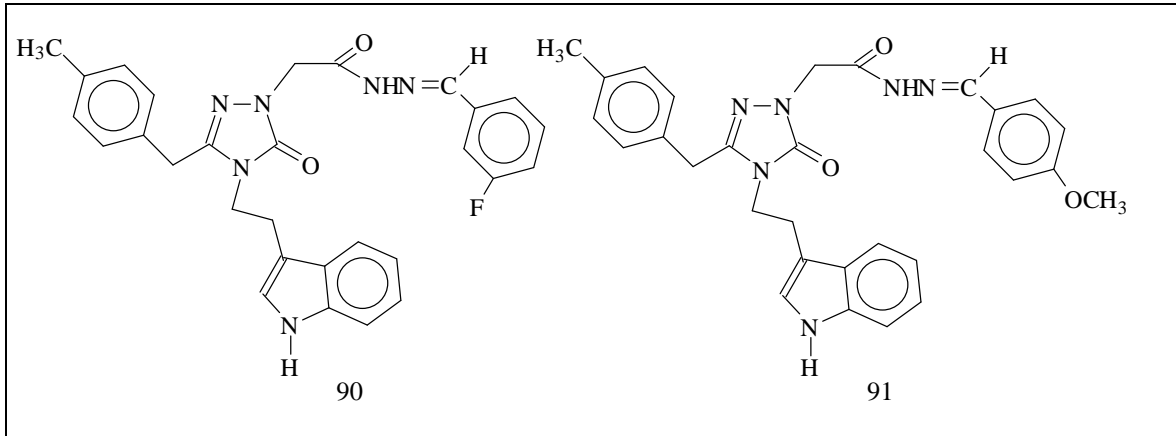
88 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3206, 3067 (NH+NH<sub>2</sub>), 1714, 1687 (C=O), 1585 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.62, 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>,  $E/Z$  geometrik izomer (%85E / %15Z)), 5.62 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.33-7.56 (m, 4H, ar-H), 7.58-8.05 (m, 3H, ar-H), 8.27, 8.41 (s, 1H, N=CH,  $E/Z$  geometrik izomer (%85E / %15Z)), 12.02 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 46.73 (CH<sub>2</sub>), arC: [125.28 (C), 128.38 (2CH), 128.22 (2CH), 129.25 (2CH), 130.93 (CH), 133.86 (2C), 134.62 (C), 163.24 (C)], 139.24 (N=CH), 143.63 (triazol C-5), 153.88 (triazol C-3), 168.07 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 439 ( $M^+$ , 20), 441 ( $M+2$ , 10), 396 (52), 328 (68), 229 (100), 215 (50).

89 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3208, 3131, 3070 (NH+NH<sub>2</sub>), 1716, 1693 (C=O), 1566 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.59, 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>,  $E/Z$  geometrik izomer (%75E / %25Z)), 5.62 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.33-7.50 (m, 3H, ar-H), 7.58 (d, 2H, ar-H,  $j=7.2$  Hz), 8.05 (d, 2H, ar-H,  $j=7.0$  Hz), 8.27, 8.44 (s, 1H, N=CH,  $E/Z$  geometrik izomer), 11.94



(s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 47.32 (CH<sub>2</sub>), arC: [115.98 (C), 120.40 (C), 125.80 (C), 127.00 (C), 129.24 (2C), 129.96 (2C), 134.13 (C), 135.60 (C), 138.18 (C), 163.65 (C)], 144.77 (triazol C-5), 154.71 (triazol C-3), 158.63 (N=CH), 168.96 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 423 (M<sup>+</sup>, 8), 445 (M+Na, 40), 229 (100).

Tablo 7. 90, 91 Nolu bileşiklerin açık formülü

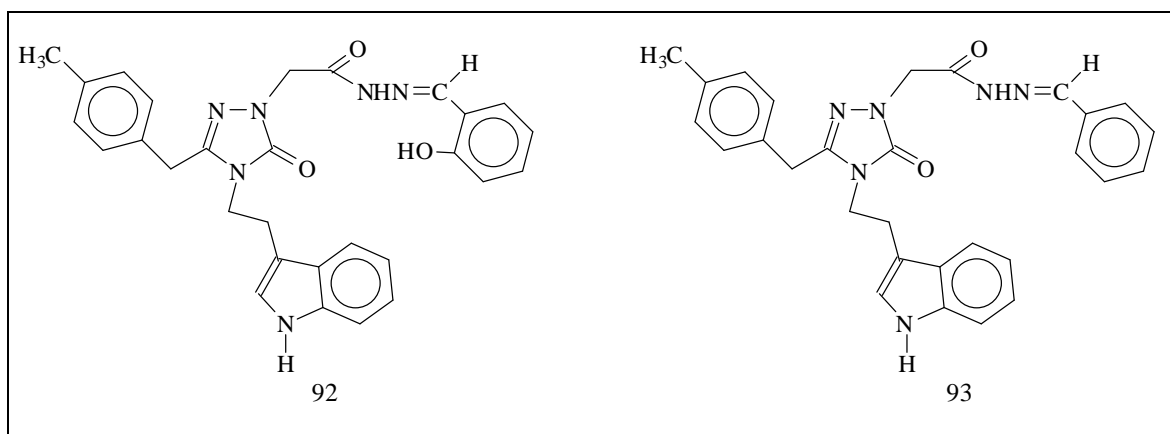


90 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3345, 3193 (NH), 1704 (triazol C=O), 1692 (hidrazit C=O), 1581(C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.51, 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *cis-trans* amid konformer (%74*E* / %26*Z*)), 6.88 (d, 2H, ar-H,  $j=8.2$  Hz), 7.01-7.07 (m, 5H, ar-H), 7.26-7.66 (m, 6H, ar-H), 8.02, 8.23 (s, 1H, N=CH, *E/Z* amid konformer), 10.94 (s, 1H, NH), 11.79 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.49 (CH<sub>3</sub>), 23.78 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.46 (CH<sub>2</sub>), 41.88 (CH<sub>2</sub>), 46.23 (NCH<sub>2</sub>), ar-C:[ 110.07 (C), 111.37 (C), 112.44 (C), 117.96(C), 118.37 (C), 121.04 (C), 123.26 (C), 123.51 (C), 126.72 (C), 128.23 (2C), 129.02 (2C), 130.71 (C), 131.74 (C), 135.88 (C), 136.03 (C), 136.32 (C), 136.48 (C), 163.32 (C)], 142.52 (-N=CH), 145.62 (triazol C-5), 154.03 (triazol C-3), 168.21 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 511 (M+1, 26), 533 (M+Na, 42), 229 (100), 129 (18).

91 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323 (NH), 1707 (triazol C=O), 1687 (hidrazit-C=O), 1606(C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.81 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.66 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.48, 4.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (%70*E* / %30*Z*)), 6.86-7.15 (m, 9H, ar-H), 7.36-7.45 (m, 2H, ar-H), 7.84 (d, 2H, arH,  $j=8.2$  Hz), 7.98, 8.16 (s, 1H, *E/Z* amid konformer), 10.95 (s, 1H, trp-NH), 11.56 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 21.28 (CH<sub>3</sub>), 24.61 (trp-

CH<sub>2</sub>), 31.27 (benzil-CH<sub>2</sub>), 42.73 (trp-CH<sub>2</sub>), 46.94 (N-CH<sub>2</sub>), 55.96 (OCH<sub>3</sub>), ar-C:[ 110.90 (C), 112.20 (C), 114.97 (2C), 118.79 (C), 119.23 (C), 121.88 (C), 124.08 (C), 127.21 (C), 127.53 (C), 129.11 (2C), 129.65 (2C), 132.48 (2C), 136.71 (C), 136.86 (C), 161.50 (C), 163.70 (C)], 144.67 (-N=CH), 146.21 (triazol C-5), 154.84 (triazol C-3), 168.56 (C=O); MS (ESI): *m/z* (%) 523 (M+1,88), 545 (M+Na, 100), 380 (24), 144 (28).

Tablo 8. 92, 93 Nolu bileşiklerin açık formülü

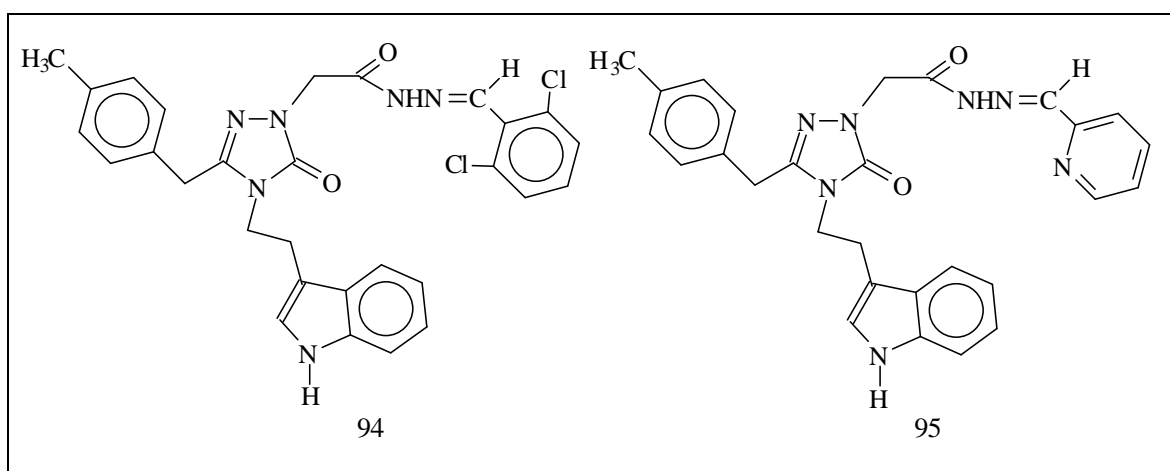


92 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3396 (OH), 3198 (NH), 1710 (triazol C=O), 1684 (hidrazit -C=O), 1618 (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.81 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>, *j*= 6.6 Hz), 3.40 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.66 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>, *j*= 6.6 Hz), 4.87, 4.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (%53*E* / %47*Z*)), 6.82-7.10 (m, 9H, ar-H), 7.14-7.45 (m, 3H, ar-H), 7.58, 7.77 (s, 1H, ar-H, *E/Z* amid konformer), 8.34, 8.45 (s, 1H, N=CH, *E/Z* amid konformer), 10.07 (s, 1H, OH), 10.97 (s, 1H, trp-NH), 11.62, 11.94 (s, 1H, NH, *E/Z* amid konformer); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 20.49 (CH<sub>3</sub>), 23.80 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.49 (benzil-CH<sub>2</sub>), 41.90 (trp-CH<sub>2</sub>), 46.43 (NCH<sub>2</sub>), ar-C:[ 110.08 (C), 111.36 (C), 112.48 (C), 117.95(C), 118.37 (C), 119.25 (C), 121.01 (C), 123.25 (C), 126.15 (C), 126.72(C), 128.28 (2C), 129.00 (2C), 130.75 (C), 131.62 (C), 131.74 (C), 135.84 (C), 136.02 (C), 163.35 (C)], 145.28 (N=CH), 154.08 (triazol C-5), 157.14 (triazol C-3), 167.64 (C=O); MS (ESI): *m/z* (%) 509 (M+1, 48), 531 (M+Na, 100), 357 (28), 229 (100).

93 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3338, 3052 (NH), 1705 (triazol C=O), 1691 (hidrazit C=O), 1615 (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.66 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 4.51, 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (%75*E* / %25*Z*)), 6.88 (d, 2H, ar-H, *j*= 7.8 Hz), 6.97-7.14 (m, 6H, ar-H),

7.35-7.44 (m, 4H, ar-H), 7.16-7.74 (m, 2H, ar-H), 8.03, 8.22 (s, 1H, N=CH, *E/Z* amid konformer), 10.95 (s, 1H, trp-NH), 11.70 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.49 (CH<sub>3</sub>), 23.83 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.49 (benzil-CH<sub>2</sub>), 41.87 (trp-CH<sub>2</sub>), 46.13 (NCH<sub>2</sub>), ar-C:[110.07 (C), 111.37 (C), 117.96 (C), 118.37(C), 121.04 (C), 123.25 (C), 126.72 (C), 126.85(2C), 128.23 (2C), 128.67(2C), 129.02 (2C), 129.88 (C), 131.74 (C), 133.80 (C), 135.87 (C), 136.03 (C)], 145.36 (N=CH), 143.89 (triazol C-5), 153.89 (triazol C-3), 163.12, 167.99 (C=O, *E/Z* amid konformer ); MS (ESI):  $m/z$  (%) 493 (M<sup>+</sup>, 28), 515 (M+Na, 100), 357 (18), 229 (24), 144 (etilindol, 24).

Tablo 9. 94, 95 Nolu bileşiklerin açık formülü

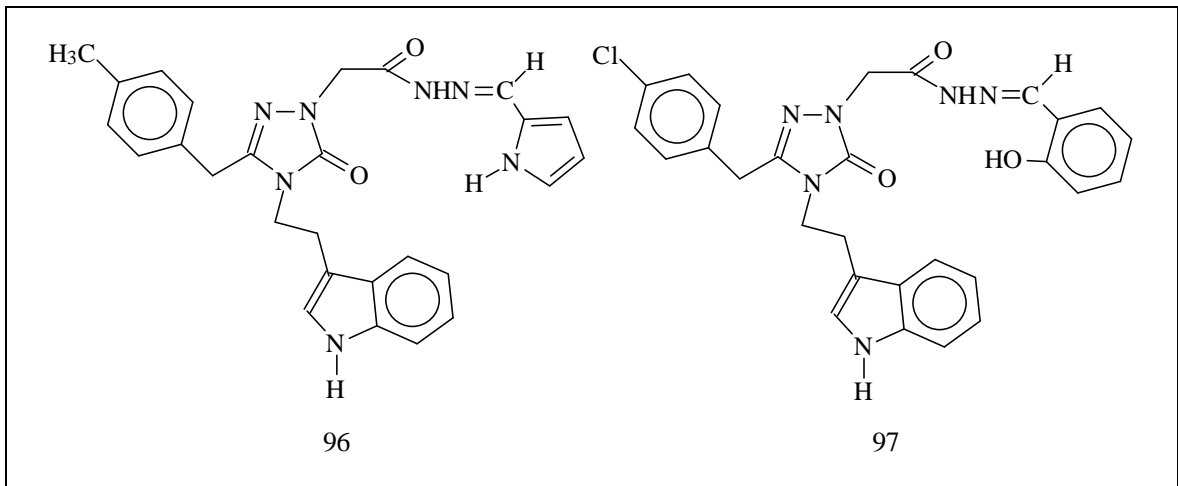


94 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307, 3211 (NH), 1700 (2C=O), 1581 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.80 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.53, 4.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (%79*E* / %21*Z*)), 6.90 (d, 2H, ar-H,  $j = 7.4$  Hz), 6.97-7.12 (m, 5H, ar-H), 7.35-7.48 (m, 3H, ar-H), 7.58 (d, 2H, ar-H,  $j = 8.2$  Hz), 8.30, 8.41 (s, 1H, N=CH, *E/Z* amid konformer), 10.95 (s, 1H, NH), 11.98 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.52 (CH<sub>3</sub>), 23.78 (CH<sub>2</sub>), 30.49 (CH<sub>2</sub>), 41.91 (CH<sub>2</sub>), 46.04 (NCH<sub>2</sub>), ar-C: [ 110.07 (C), 111.40 (C), 117.99 (C), 118.40(C), 121.08 (C), 123.31 (C), 126.75 (C), 128.30(2C), 128.93 (2C), 129.25(2C), 129.37 (2C), 131.07 (C), 131.75 (C), 133.86 (C), 135.94 (C), 163.44 (C)], 145.49 (N=CH), 139.09 (triazol C-5), 154.14 (triazol C-3), 168.29 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 561 (M<sup>+</sup>, 52), 583 (100), 357 (21), 144 (38).

95 Nolu bileşik: IR ( KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327 (NH), 1704 (triazol C=O), 1691 (hidrazit-C=O), 1581 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.80 (bs, 2H, trp-

CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.66 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 4.53, 4.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (%74*E* / %26*Z*)), 6.87 (d, 2H, ar-H, *j*= 7.8 Hz), 6.97-7.14 (m, 5H, ar-H), 7.40 (t, 3H, ar-H, *j*= 7.8 Hz ), 7.83-7.92 (m, 1H, ar-H), 8.02 (s, 1H, ar-H), 8.60 (s, 1H, ar-H), 8.07, 8.23 (s, 1H, *E/Z* amid konformer), 10.95 (s, 1H, trp-NH), 11.92 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 21.30 (CH<sub>3</sub>), 24.64 (trp-CH<sub>2</sub>), 31.27 (benzil-CH<sub>2</sub>), 42.72 (trp-CH<sub>2</sub>), 46.93 (N-CH<sub>2</sub>), ar-C: [ 110.88 (C), 112.19 (C), 118.78 (C), 119.20 (C), 120.60 (C), 121.87 (C), 124.06 (C), 125.07 (C), 127.55 (C), 129.07 (2C), 129.85 (2C), 132.51 (C), 136.70 (C), 136.86 (C), 137.58 (C), 150.14 (C), 154.72 (C) ], 145.21 (N=CH), 146.27 (triazol C-5), 153.51 (triazol C-3), 169.07 (C=O); MS (ESI): *m/z* (%) 494 (M+1, 96), 516 (M+Na,98), 351 (32), 144 (38).

Tablo 10. 96, 97 Nolu bileşiklerin açık formülü

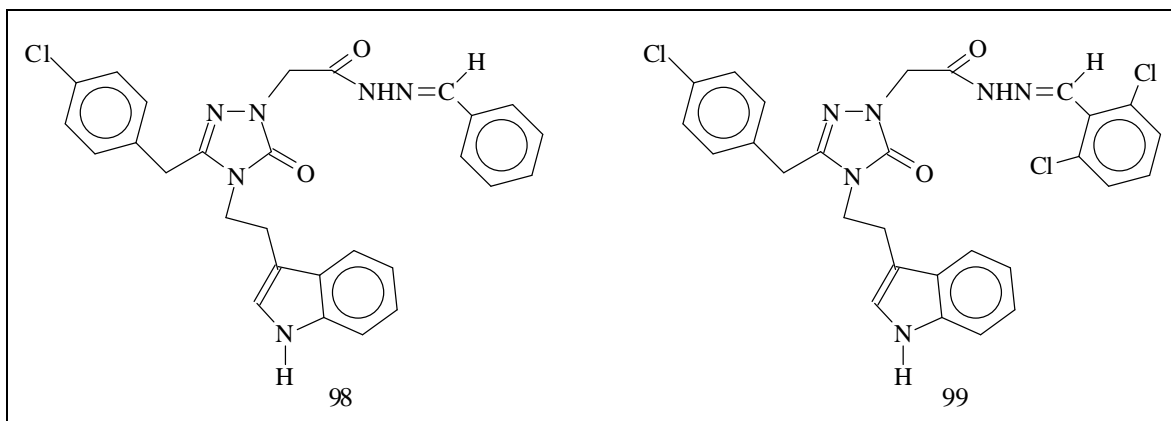


96 Nolu bileşik: IR ( KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3221, 3146 (NH), 1692 (triazol C=O), 1671 (hidrazit-C=O), 1577 (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.28 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.83 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>, *j*= 7.4 Hz), 3.44 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.67 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>, *j*= 7.4 Hz ), 4.43, 4.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (%68*E* / %32*Z*)), 6.15 (bs, 1H, ar-H), 6.48 (bs, 1H, ar-H), 6.89-7.14 (m, 8H, ar-H), 7.38-7.47 (m, 2H, ar-H), 7.87, 8.08 (s, 1H, *E/Z* amid konformer), 10.97 (s, 1H, trp-NH), 11.40, 11.52 (s, 2H, 2NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 20.52 (CH<sub>3</sub>), 23.81 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.48 (benzil-CH<sub>2</sub>), 41.97 (trp-CH<sub>2</sub>), 46.17 (N-CH<sub>2</sub>), ar-C:[ 104.21 (C), 109.11 (C), 110.117 (C), 111.39 (C), 112.59 (C), 117.98 (C), 118.42 (C), 121.07 (C), 123.28 (C), 126.60 (C), 126.76 (C), 127.03 (C), 128.28 (2C), 129.06 (2C), 131.73 (C), 136.06 (C) ], 145.41 (N=CH), 145.58 (triazol C-5), 154.17 (triazol C-3),

167.54 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 482 (M+1,46), 504 (M+Na, 64), 345 (22), 229 (100), 108 (40).

97 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3399 (OH), 3203 (NH), 1713 (triazol C=O), 1683 (hidrazit -C=O), 1620 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (bs, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 3.70 (bs, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ), 4.50, 4.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $E/Z$  amid konformer (%54*E* / %46*Z*)), 6.81-7.13 (m, 6H, ar-H), 7.20-7.44 (m, 5H, ar-H), 7.56 (d, 1H, ar-H,  $j=8.2$  Hz), 7.75 (d, 1H, ar-H,  $j=7.8$  Hz), 8.33, 8.43 (s, 1H, N=CH,  $E/Z$  amid konformer), 10.06 (s, 1H, OH), 10.97 (s, 1H, trp-NH), 11.60, 11.90 (s, 1H, NH,  $E/Z$  amid konformer);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 23.88 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.16 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 41.88 (trp- $\text{CH}_2$ ), 45.16 (N $\text{CH}_2$ ), ar-C:[110.11 (C), 111.40 (CH), 116.54 (CH), 118.47 (CH), 118.93 (CH), 119.16(CH), 121.23 (CH), 122.76 (CH), 123.45 (CH), 126.86 (C), 128.64 (2CH), 129.27 (2CH), 130.36 (C), 131.71 (C), 132.82 (C), 132.85(C), 137.37 (C), 156.12 (C)], 143.35 (N=CH), 145.48 (triazol C-5), 153.67 (triazol C-3), 167.95 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 529 (M, 22), 531 (M+2, 100), 551 (78), 357 (18), 189 (24), 144 (etilindol, 30).

Tablo 11. 98, 99 Nolu bileşiklerin açık formülü

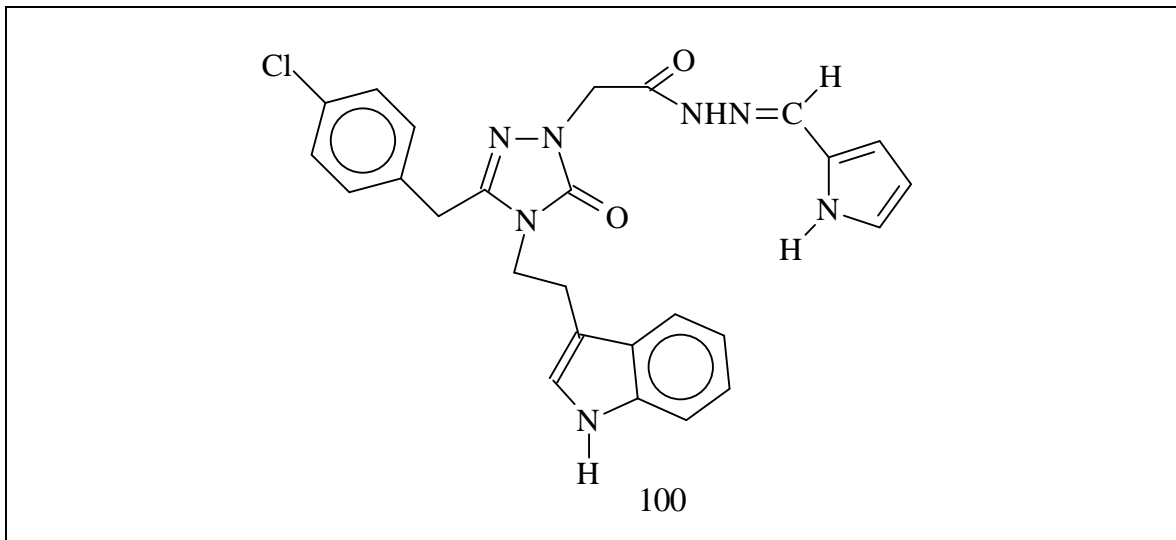


98 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3344, 3186 (NH), 1707 (triazol C=O), 1690 (hidrazit C=O), 1619 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (bs, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2$ ), 3.70 (bs, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ), 4.48, 4.88 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $E/Z$  amid konformer (%71*E* / %29*Z*)), 6.96-7.13 (m, 5H, ar-H), 7.31-7.45 (m, 7H, ar-H), 7.71-7.73 (m, 2H, ar-H), 8.02, 8.21 (s, 1H, N=CH,  $E/Z$  amid konformer), 10.95 (s, 1H, trp-NH), 11.68 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 23.84 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.06 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 41.95 (trp- $\text{CH}_2$ ), 46.16 (N $\text{CH}_2$ ), ar-C: [110.06 (C), 111.40 (CH), 117.94 (CH), 118.46 (CH), 121.08 (CH),

123.31 (CH), 126.75 (2CH), 126.86 (C), 128.34 (2CH), 128.67 (2CH), 129.86 (CH), 130.36 (2CH), 131.48 (C), 133.82 (C), 133.98 (C), 136.04 (C)], 143.92 (N=CH), 145.02 (triazol C-5), 154.01 (triazol C-3), 167.98 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 512 (M, 38), 535 (M+Na, 100), 357 (20), 229 (16), 144 (etilindol, 34).

99 Nolu bileşik: IR ( KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 3205 (NH), 1710 (triazol C=O), 1684 (hidrazit C=O), 1618 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.83 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 3.47 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.69 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 4.51, 4.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (78*E* / %22*Z*)), 6.98-7.13 (m, 5H, ar-H), 7.32-7.66 (m, 7H, ar-H), 8.29, 8.39 (s, 1H, N=CH, *E/Z* amid konformer), 10.94 (s, 1H, trp-NH), 11.96 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 23.86 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.11 (benzil-CH<sub>2</sub>), 41.91 (trp-CH<sub>2</sub>), 46.49 (NCH<sub>2</sub>), ar-C: [110.01 (C), 111.37 (CH), 117.92 (CH), 118.41 (CH), 121.04 (CH), 123.28 (CH), 126.72 (C), 128.39 (2CH), 128.88 (CH), 129.07 (CH), 129.29 (2CH), 130.36 (CH), 130.96 (C), 131.50 (C), 133.78 (C), 133.88 (C), 135.16(C), 136.03 (C)], 142.57 (N=CH), 145.04 (triazol C-5), 154.03 (triazol C-3), 168.21 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 581 (M, 10), 419 (14), 254 (32), 188 (48), 144 (etilindol, 100).

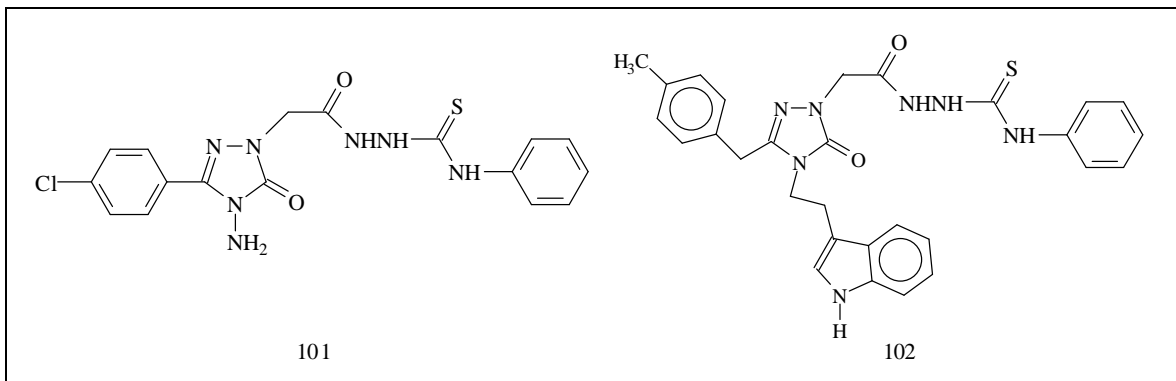
Tablo 12. 100 Nolu bileşiklerin açık formülü



100 Nolu bileşik: IR ( KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3280, 3110 (NH), 1693 (triazol C=O), 1668 (hidrazit-C=O), 1574 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>,  $j = 6.8$  Hz), 3.47 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.74 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>,  $j = 6.8$  Hz), 4.42, 4.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>, *E/Z* amid konformer (%75*E* / %25*Z*)), 6.11 (s, 1H, ar-H), 6.44 (d, 1H, ar-H), 6.90-7.14 (m, 6H,

ar-H), 7.32-7.44 (m, 4H, ar-H), 7.83, 8.04 (s, 1H, *E/Z* amid konformer), 10.98 (s, 1H, trp-NH), 11.38, 11.42 (s, 2H, 2NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 24.66 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.90 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 42.84 (trp- $\text{CH}_2$ ), 47.05 (N- $\text{CH}_2$ ), ar-C:[ 109.93 (CH), 110.91 (C), 112.23 (CH), 113.42 (CH), 118.76 (CH), 119.31 (CH), 121.92 (CH), 122.66 (CH), 124.14 (CH), 127.41 (C), 127.58 (C), 129.16 (2CH), 131.20 (2CH), 132.33 (C), 134.61 (C), 136.87 (C) ], 137.11 (N=CH), 145.83 (triazol C-5), 154.66 (triazol C-3), 168.32 (C=O), MS (ESI):  $m/z$  (%) 502 (M+1,48), 524 (M+Na, 100), 345 (22), 144 (etilindol, 28).

Tablo 13. 101, 102 Nolu bileşiklerin açık formülü

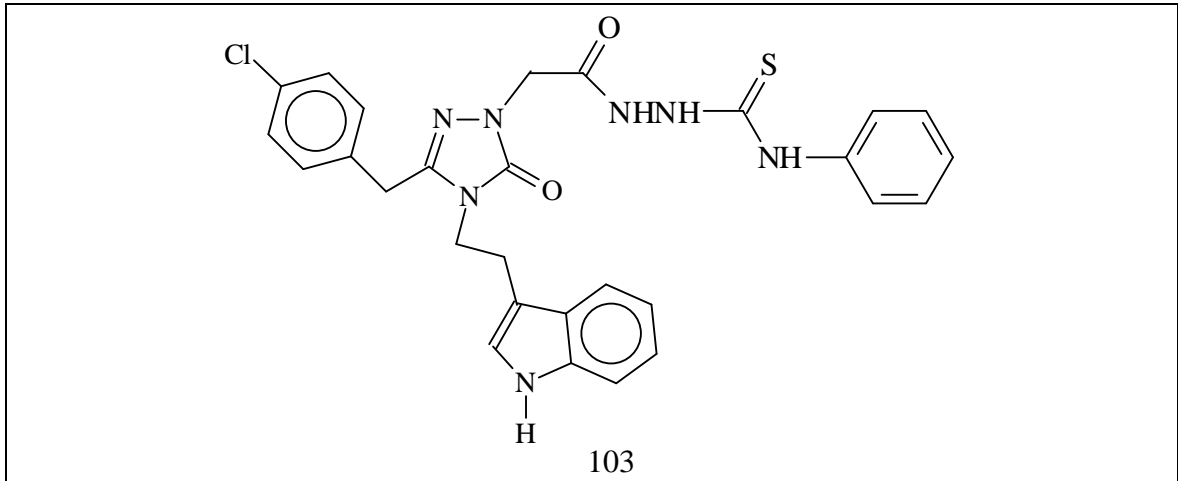


101 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3206 (3NH+NH $_2$ ), 1719 (triazol -C=O), 1683 (ekzosiklik -C=O), 1598 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.62 (s, 2H, NCH $_2$ ), 5.61 (s, 2H, NH $_2$ ), 7.20 (t, 1H, ar-H,  $j=7.0$  Hz), 7.30-7.44 (m, 4H, ar-H), 7.58 (d, 2H, ar-H,  $j=8.6$  Hz), 8.03 (d, 2H, ar-H,  $j=8.6$  Hz), 9.67 (s, 1H, NH), 9.76 (s, 1H, NH), 10.36 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 47.65 (CH $_2$ ), arC: [125.78 (C), 126.22 (CH), 128.91 (2CH), 129.15 (2CH), 129.27 (2CH), 129.99 (2CH), 135.65 (C), 139.42 (C)], 144.95 (triazol C-5), 154.57 (triazol C-3), 167.19 (C=O), 181.89 (C=S). MS (ESI):  $m/z$  (%) 418 (M+1, 18), 419 (M+2, 6), 370 (30), 168 (100).

102 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3272 (NH), 1697 (C=O), 1618 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (s, 3H, CH $_3$ ), 2.79 (t, 2H, CH $_2$ ,  $j=7.6$  Hz), 3.39 (s, 2H, CH $_2$ ), 3.64 (t, 2H, CH $_2$ ,  $j=7.6$  Hz), 4.53 (s, 2H, CH $_2$ ), 6.85-6.8 (m, 3H, ar-H), 6.94-7.21 (m, 5H, ar-H), 7.30-7.46 (m, 6H, ar-H), 9.69 (s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, NH), 10.34 (s, 1H, NH), 10.93 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.53 (CH $_3$ ), 23.78 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.52 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 42.03 (trp- $\text{CH}_2$ ), 46.19 (NCH $_2$ ), ar-C:[110.06 (C), 111.44 (CH), 117.97 (CH), 118.45 (CH), 121.11 (CH), 123.31 (CH), 125.30 (CH), 126.76 (C), 128.05 (2CH),

128.38 (2CH), 128.56 (2CH), 129.07 (2CH), 131.62 (C), 135.97 (C), 136.08 (C), 138.91 (C), 145.68 (triazol C-5), 153.99 (triazol C-3), 166.73 (C=O), 180.22 (C=S); MS (ESI):  $m/z$  (%) 540 (M+1, 80), 562 (M+Na, 100), 427 (28), 146 (62), 144 (etilindol, 52), 129 (86).

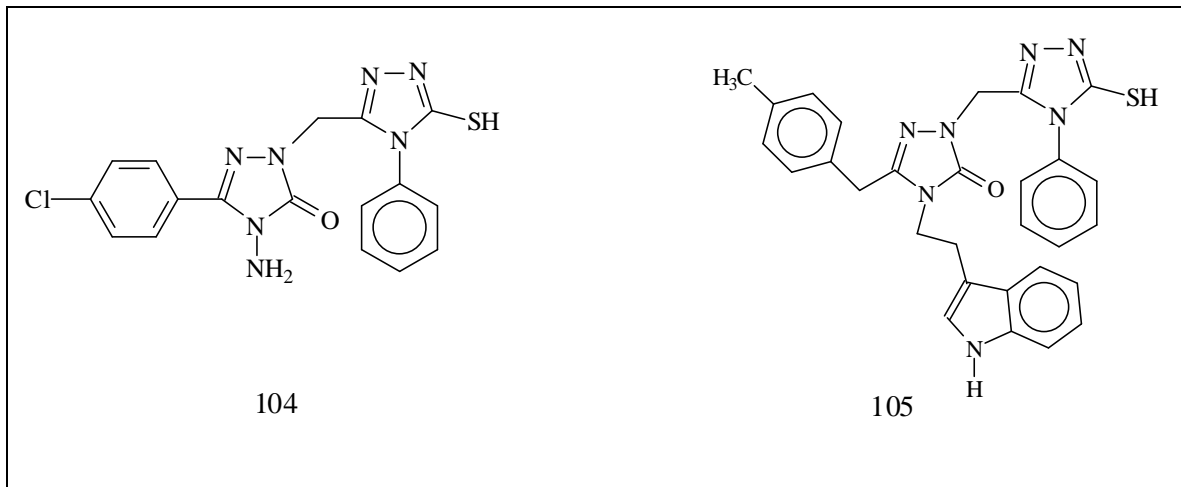
Tablo 14. 103 Nolu bileşiğin açık formülü



103 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3213, 3115 (NH), 1694 (C=O), 1593 (C=N);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.83 (bs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (bs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.96-7.21 (m, 5H, ar-H), 7.29-7.46 (m, 6H, ar-H), 7.53 (d, 3H, ar-H,  $j=7.4$  Hz), 9.73 (s, 1H, NH), 9.91 (s, 1H, NH), 10.34 (s, 1H, NH), 10.95 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 23.81 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.07 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 42.01 (trp- $\text{CH}_2$ ), 44.14 (N $\text{CH}_2$ ), ar-C:[110.04 (C), 111.45 (CH), 115.19 (CH), 117.48 (CH), 118.53 (CH), 120.95 (C), 121.13 (CH), 123.36 (CH), 124.33 (2CH), 126.77 (2CH), 128.06 (2CH), 129.08 (2CH), 131.56 (C), 133.66 (C), 136.08 (C), 138.89 (C)], 145.28 (triazol C-3), 153.45 (triazol C-5), 166.61 (C=O), 178.61 (C=S); MS (ESI):  $m/z$  (%) 560 ( $\text{M}^+$ , 54), 562 (M+2, 38), 582 (58), 362 (40), 210 (40), 129 (100).



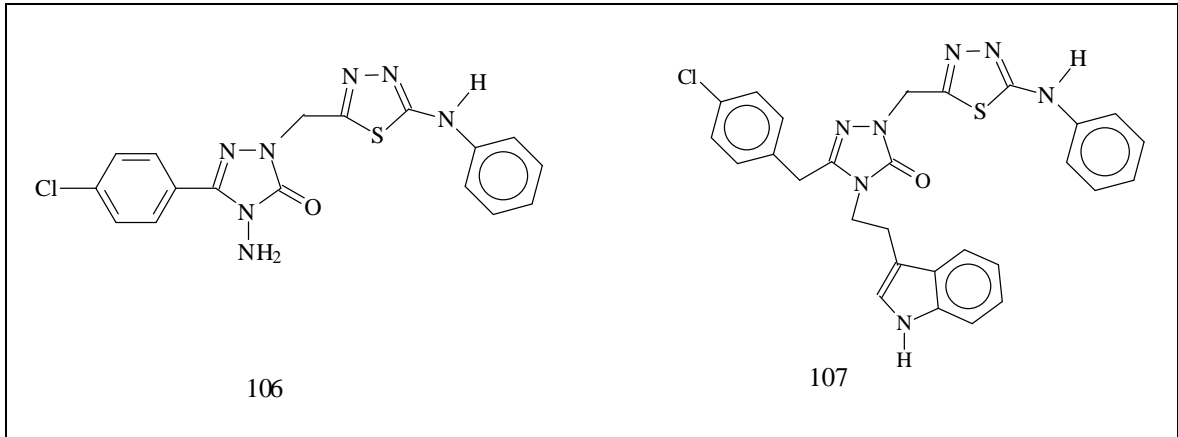
Tablo 15. 104, 105 Nolu bileşiklerin açık formülü



104 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305, 3101 ( $\text{NH}_2$ ), 2741 (SH), 1698 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1491 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1342 ( $\text{C}=\text{S}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.97 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.36 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.35-7.57 (m, 7H, ar-H), 7.87 (d, 2H, ar-H,  $j=8.6$  Hz), 13.99 (s, 1H, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 38.07-40.81 ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{CH}_2$ ), arC: [124.88 (C), 127.58 (2CH), 128.40 (2CH), 129.10 (2CH), 129.15 (2CH), 129.41 (CH), 132.79 (C), 134.71 (C)], 143.96 (triazol C-5), 147.37 (triazol C-5'), 152.50 (triazol C-3), 168.30 (triazol C-3'); MS (ESI):  $m/z$  (%) 400 ( $\text{M}^+$ , 75), 402 ( $\text{M}+2$ , 32), 423 ( $\text{M}+\text{Na}$ , 92), 229 (95), 211 (40).

105 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3291, 3120 (NH), 2736 (SH), 1697 ( $\text{-C}=\text{O}$ ), 1323 ( $\text{C}=\text{S}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55 (s, 2H, trp- $\text{CH}_2$ ), 3.36-3.43 (bs, 2H,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CH}_2$ ), 3.47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.87-7.15 (m, 7H, ar-H), 7.28-7.46 (m, 7H, ar-H), 10.89 (s, 1H, NH), 13.99 (s, 1H, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.58 ( $\text{CH}_3$ ), 23.77 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.55 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 38.49-40.24 ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{CH}_2$ ), 41.88(trp- $\text{CH}_2$ ), ar-C:[ 110.06 (C), 111.45 (CH), 117.95 (CH), 118.44 (CH), 121.13 (CH), 123.06 (CH), 126.73 (C), 127.46 (2CH), 128.39 (2CH), 129.13 (2CH), 129.32 (2CH), 129.42 (CH), 131.54 (C), 132.84 (C), 136.07 (C), 136.11 (C)], 146.04 (triazol C-5), 147.67 (triazol C-5'), 152.56 (triazol C-3), 168.42 (triazol C-3'); MS (ESI):  $m/z$  (%) 522 ( $\text{M}+1$ , 62), 544 ( $\text{M}+\text{Na}$ , 98), 229 (40), 129 (54).

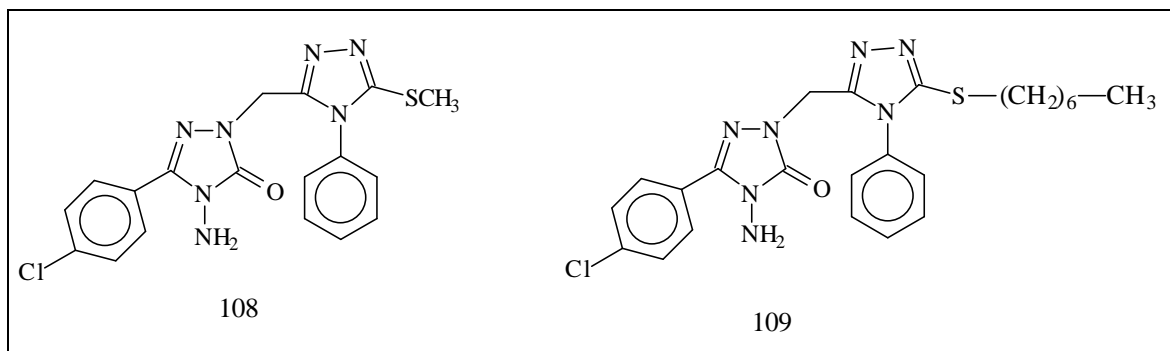
Tablo 16. 106, 107 Nolu bileşiklerin açık formülü



106 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324, 3115 (NH+NH<sub>2</sub>), 1711 (C=O), 1601 (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 5.27 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.60 (s, NH<sub>2</sub>), 6.82-7.08 (m, 1H, ar-H), 7.28-7.36 (t, 2H, ar-H,  $j=7.4$  Hz), 7.57 (d, 4H, ar-H,  $j=8.4$  Hz), 8.03 (d, 2H, ar-H,  $j=8.2$  Hz), 10.36, 10.42 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 44.85 (CH<sub>2</sub>), arC: [118.12 (2CH), 122.71 (CH), 125.88 (C), 129.31 (2CH), 129.81 (2CH), 129.99 (2CH), 135.64 (C), 141.13 (C)], 145.19 (triazol C-5), 153.76 (triazol C-3), 154.83 (tiyadiazol C-2), 166.18 (tiyadiazole C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 400 (M, 75), 422 (92), 229 (38), 190 (100).

107 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (NH), 1695 (C=O), 1605 (C=N); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.84 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94-7.10 (m, 6H, ar-H), 7.31-7.39 (m, 6H, ar-H), 7.58-7.62 (d, 2H, ar-H,  $j=8.2$  Hz), 10.40 (s, 1H, NH), 10.93 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 23.75 (trp-CH<sub>2</sub>), 31.12 (benzil-CH<sub>2</sub>), 43.43 (trp-CH<sub>2</sub>), 54.40 (NCH<sub>2</sub>), ar-C:[110.11 (C), 111.43 (C), 117.33 (C), 117.78 (C), 118.46 (C), 121.09 (C), 121.92 (C), 123.23 (C), 126.78 (2C), 128.37 (2C), 129.05 (2C), 130.47 (2C), 131.53 (C), 133.54 (C), 136.02 (C), 140.38 (C)], 145.96 (triazol C-3), 152.93 (triazol C-5), 154.48 (tiyadiazol C-2), 165.39 (tiyadiazol C-5); MS (ESI):  $m/z$  (%) 541 (M<sup>+</sup>, 45), 542 (M+1<sup>+</sup>, 36), 564 (M+Na<sup>+</sup>, 100), 357 (28), 229 (38), 144 (etilindol, 28).

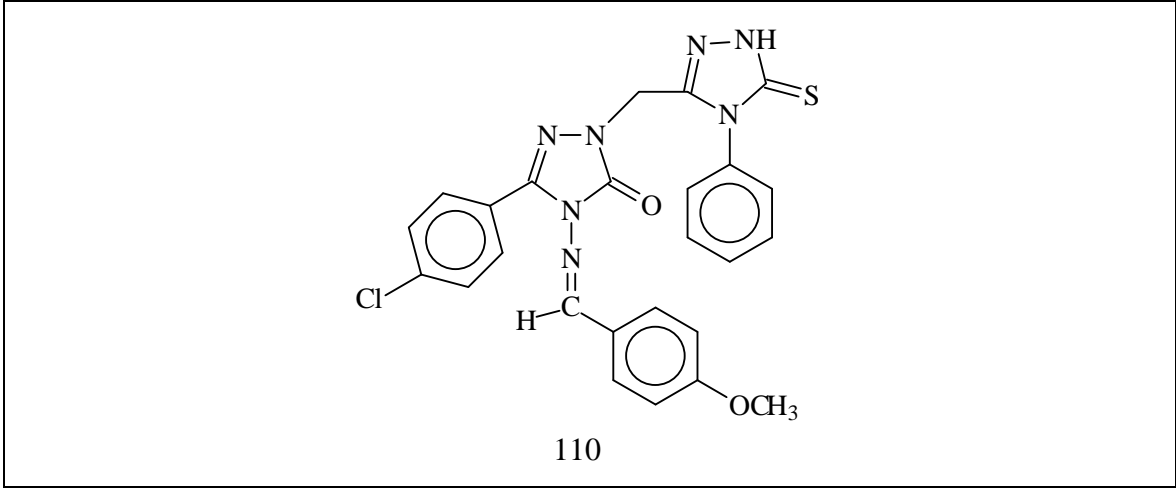
Tablo 17. 108, 109 Nolu bileşiklerin açık formülü



108 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3297 ( $\text{NH}_2$ ), 1709 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1497 ( $\text{C}=\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.06 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.37 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.36-7.49 (m, 7H, ar-H), 7.86-7.89 (d, 2H, ar-H,  $J=7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.18 ( $\text{CH}_3$ ), 38.09-40.59 ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NCH}_2$ ), arC: [124.97 (C), 126.73 (2C), 128.39 (2C), 129.12 (2C), 129.57 (2C), 129.95 (C), 132.12 (C), 134.65 (C)], 143.75 (triazol C-3), 150.88 (triazol C-3'), 152.52 (triazol C-5), 154.15 (triazol C-5'); MS (ESI):  $m/z$  (%) 414 ( $\text{M}^+$ , 100), 416 ( $\text{M}+2$ , 42), 271 (22), 204 (28), 153 (82).

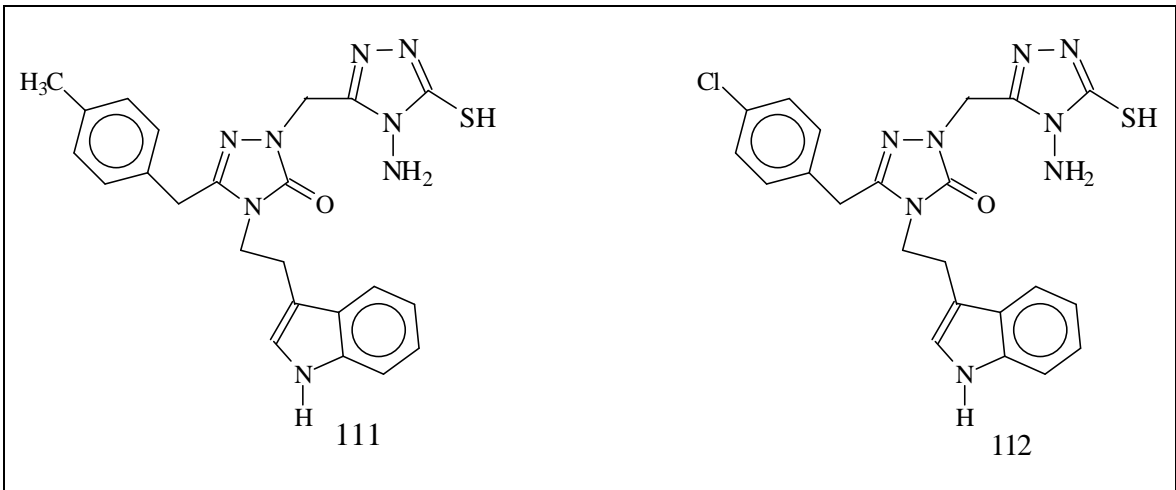
109 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3294 ( $\text{NH}_2$ ), 1709 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1496 ( $\text{C}=\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.86 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $j=6.2$  Hz), 1.18 (bs, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.11 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $j=7.2$  Hz), 5.06 (d, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $j=7.0$  Hz), 5.38 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.34-7.39 (m, 2H, ar-H), 7.49-7.69 (m, 5H, ar-H), 7.86-7.92 (d, 2H, ar-H,  $j=8.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 14.59 ( $\text{CH}_3$ ), 22.67 ( $\text{CH}_2$ ), 28.49 ( $\text{CH}_2$ ), 28.78 ( $\text{CH}_2$ ), 29.54 ( $\text{CH}_2$ ), 31.77 ( $\text{CH}_2$ ), 32.69 ( $\text{CH}_2$ ), 38.09-41.26 ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NCH}_2$ ), arC: [125.72 (C), 127.30 (2CH), 127.59 (2CH), 129.17 (2CH), 129.79 (2CH), 129.95 (CH), 132.99 (C), 135.51 (C)], 143.97 (triazol C-5), 151.62 (triazol C-5'), 153.34 (triazol C-3), 154.32 (triazol C-3'); MS (ESI):  $m/z$  (%) 498 ( $\text{M}^+$ , 100), 500 ( $\text{M}+2$ , 48), 483 (34), 168 (48).

Tablo 18. 110 Nolu bileşiğin açık formülü



110 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3155 (NH), 2726 (SH), 1712 (C=O), 1490 (C=N), 1254 (C=S);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.09 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.05-7.09 (d, 2H, ar-H,  $J=8.6$  Hz), 7.33-7.48 (m, 5H, ar-H), 7.57- 7.61 (d, 2H, ar-H,  $J=8.6$  Hz), 7.72-7.81 (m, 4H, ar-H), 9.18 (s, N=CH), 14.08 (s, SH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 43.50 (CH<sub>2</sub>), 55.37 (OCH<sub>3</sub>), arC: [110.17 (C), 111.48 (C), 114.40 (C), 117.38 (C), 121.14 (C), 123.27 (C), 124.42 (C), 126.83 (C), 127.52 (C), 128.39 (C), 129.67 (C), 131.61 (C), 132.91 (C), 133.53 (C), 135.22 (C), 140.43 (C), 142.9(C), 157.02 (C)], 147.28 (CH), 148.64 (triazol C-3), 152.99 (triazol C-3'), 162.23 ( triazol C-5), 168.49 (triazol C-5'); MS (ESI):  $m/z$  (%) 518 (M,100), 520 (M+2, 60), 486 (34), 365 (42), 313 (44).

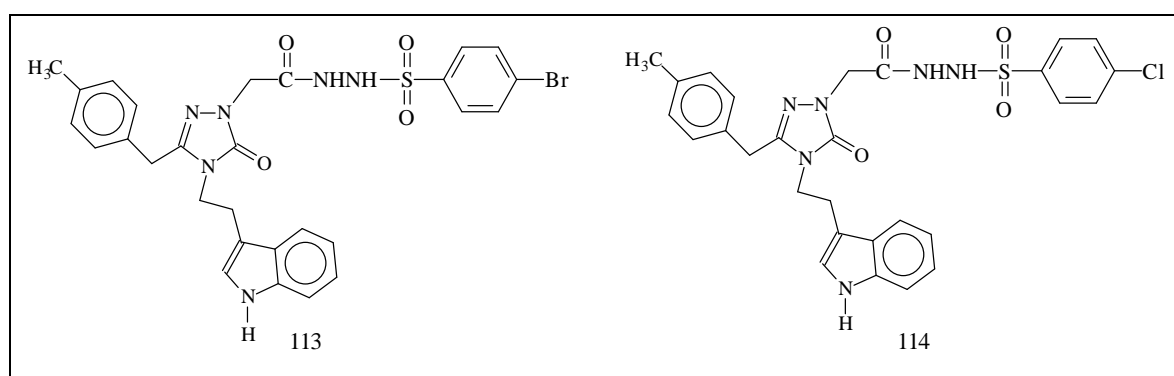
Tablo 19. 111, 112 Nolu bileşiklerin açık formülü



111 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3373, 3269, 3170 (NH+NH<sub>2</sub>), 1686 (-C=O); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.74 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.60 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.78 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 6.87-7.04 (m, 7H, ar-H), 7.31-7.42 (m, 2H, ar-H), 10.88 (s, 1H, NH), 13.70 (s, 1H, SH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 21.30 (CH<sub>3</sub>), 24.56 (trp-CH<sub>2</sub>), 31.28 (benzil-CH<sub>2</sub>), 38.82-41.33 (DMSO-*d*<sub>6</sub>-trp-CH<sub>2</sub>), 42.87 (-NCH<sub>2</sub>), ar-C:[ 110.85 (C), 113.21 (C), 112.17 (C), 118.70 (C), 119.18 (C), 121.85 (C), 124.02 (C), 127.52 (C), 129.04 (2C), 129.87 (2C), 132.38 (C), 136.74 (C)], 146.77 (triazol C-5), 148.37 (triazol C-3), 154.21 (oksadiazol C-2), 167.10 (oksadiazol C-5); MS (ESI): *m/z* (%) 460 (M<sup>+</sup>, 35), 461 (M+1, 58), 148 (100).

112 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3277, 3079 (NH), 2924 (CH<sub>2</sub>), 1685 (-C=O); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.78 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.65 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 4.95 (s, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 5.57 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.65-7.06 (m, 5H, ar-H), 7.28-7.33 (m, 4H, ar-H), 10.90 (s, 1H, NH), 13.71 (s, 1H, SH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 23.83 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.13 (benzil-CH<sub>2</sub>), 38.07-40.58 (DMSO-*d*<sub>6</sub> + trp-CH<sub>2</sub>), 42.14 (-NCH<sub>2</sub>), ar-C:[ 110.05 (C), 111.42 (C), 117.90 (C), 118.48 (C), 121.10 (C), 123.30 (C), 126.75 (C), 128.41 (2C), 130.38 (2C), 131.53 (C), 133.72 (C), 136.04 (C)], 145.61 (triazol C-5), 147.57 (triazol C-3), 153.42 (oksadiazol C-2), 166.35 (oksadiazol C-5); MS (ESI): *m/z* (%) 483 (M+2, 100), 503 (M+Na, 18), 156 (30).

Tablo 20. 113, 114 Nolu bileşiklerin açık formülü

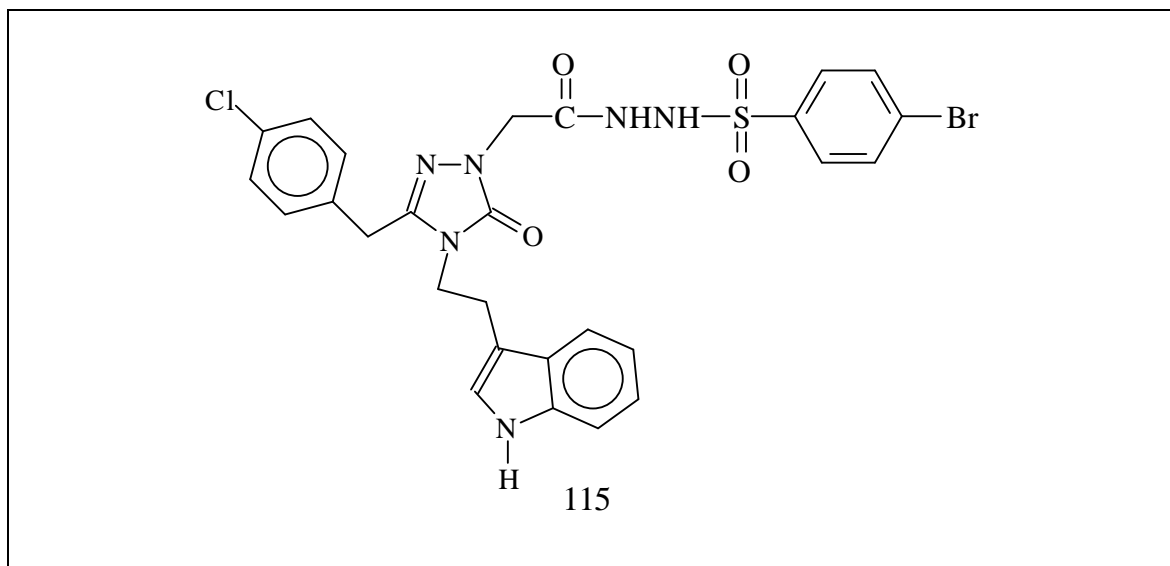


113 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3225 (NH), 1710, 1694(-C=O); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.77 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz), 3.42 (s, 2H, benzil-CH<sub>2</sub>), 3.61 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>, *J*=6 Hz), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.85-6.89 (d, 3H, ar-H, *J*=7.6 Hz), 6.94-7.12 (m, 5H, ar-H), 7.34-7.39 (m, 2H, ar-H), 7.59 (s, 3H, ar-H), 10.15 (s, 1H, NH),

10.38 (s, 1H, NH), 10.90 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.55 (CH<sub>3</sub>), 23.83 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.55 (benzil-CH<sub>2</sub>), 42.01 (trp-CH<sub>2</sub>), 45.60 (CH<sub>2</sub>), ar-C:[ 110.11 (C), 111.43 (C), 117.99 (C), 118.43 (C), 121.01 (C), 124.13 (C), 126.63 (C), 128.18 (2C), 129.07 (2C), 129.53 (2C), 131.65 (2C), 132.44 (C), 135.96 (C), 138.09 (C), 145.03 (C), 147.85 (C)], 153.72 (triazol C-5), 165.78 (triazol C-3), 170.18 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 623 (M<sup>+</sup>, 100), 646 (M+Na, 68), 202 (50).

114 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3226, 3093 (NH), 2921, 2851 (CH<sub>2</sub>), 1706, 1695 (-C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (t, 2H, trp-CH<sub>2</sub>,  $J=5.8$  Hz), 3.40 (s, 2H, DMSO- $d_6$ -benzil-CH<sub>2</sub>), 3.62 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.85-6.89 (m, 2H, ar-H), 6.95-7.07 (m, 5H, ar-H), 7.35-7.39 (m, 2H, ar-H), 7.48-7.64 (m, 2H, ar-H), 7.73-7.85 (m, 2H, ar-H), 10.17 (s, 1H, NH), 10.41 (s, 1H, NH), 10.92 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 20.56 (CH<sub>3</sub>), 23.87 (trp-CH<sub>2</sub>), 30.56 (benzil-CH<sub>2</sub>), 42.03 (trp-CH<sub>2</sub>), 45.67 (CH<sub>2</sub>), ar-C:[ 110.17 (C), 111.46 (C), 118.02 (C), 118.49 (C), 121.14 (C), 123.26 (C), 126.82 (C), 128.36 (2C), 129.10 (2C), 129.51 (2C), 131.67 (2C), 136.00 (C), 136.15 (C), 137.65 (C), 137.96 (C), 145.58 (C)], 153.78 (triazol C-5), 165.83 (triazol C-3), 170.14 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 579 (M<sup>+</sup>, 100), 581 (M+2, 48), 401 (70).

Tablo 21. 115 Nolu bileşiğin açık formülü



115 Nolu bileşik: IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3225 (NH), 2846 (CH<sub>2</sub>), 1702, 1697 (-C=O);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.81 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 3.47 (s, 2H, -benzil-CH<sub>2</sub>), 3.66 (bs, 2H, trp-CH<sub>2</sub>), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.00-7.10 (m, 6H, ar-H), 7.32-7.36 (m, 4H, ar-H), 7.75 (s, 3H,

ar-H), 10.16 (s, 1H, NH), 10.38 (s, 1H, NH), 10.93 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 23.89 (trp- $\text{CH}_2$ ), 30.18 (benzil- $\text{CH}_2$ ), 42.09 (trp- $\text{CH}_2$ ), 45.69 ( $\text{CH}_2$ ), ar-C:[ 110.14 (C), 111.49 (C), 117.99 (C), 118.56 (C), 121.17 (C), 123.31 (C), 126.81 (C), 127.76 (C), 128.42 (2C), 129.57 (C), 129.91 (2C), 130.47 (C), 131.62 (C), 132.46 (C), 133.74 (C), 136.12 (C), 138.08 (C), 145.20 (C)], 153.72 (triazol C-5), 165.80 (triazol C-3), 170.85 (C=O); MS (ESI):  $m/z$  (%) 643 ( $\text{M}^+$ , 18), 645 ( $\text{M}+2$ , 10), 153 (100).

Tablo 22. 71, 74-101, 104-110 Nolu maddelerin antimikrobiyal aktivite değerleri

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları (MİK) Değerleri									
	Ec	Kp	Yp	En	Pa	Sa	Ef	Bc	Ca	Ct
71	250	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
74	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
75	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
76	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
77	250	>500	>500	500	>500	250	250	250	250	>500
78	250	>500	>500	>500	>500	62.5	62.5	250	250	>500
79	>500	>500	>500	62.5	>500	125	125	62.5	>500	>500
80	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
81	62.5	125	62.5	62.5	62.5	62.5	125	125	62.5	125
82	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	>500	>500
83	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	>500	>500
84	>500	500	250	7.81	250	15.63	125	1.95	>500	>500
85	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	>500	>500
86	>500	500	250	7.81	250	15.63	125	1.95	>500	>500
87	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	>500	>500
88	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95
89	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95	<1.95
90	62,5	62.5	>500	>500	>500	125	125	125	62,5	62.5
91	125	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125	250
92	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
93	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
94	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
95	125	125	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125	125
96	125	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125	250
97	125	250	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125	250
98	125	125	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125	125
99	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
100	125	125	>500	>500	>500	>500	>500	>500	125	125
101	>500	>500	>500	62.5	>500	125	125	125	>500	>500
104	>500	>500	>500	125	>500	125	125	125	>500	>500
106	<1.95	<1.95	<1.95	3.90	<1.95	1.95	7.81	3.90	<1.95	<1.95
107	125	>500	>500	>500	>500	125	125	125	125	>500
108	>500	500	250	7.81	500	15.63	125	1.95	>500	500
109	>500	500	250	7.85	500	16.75	125	1.95	>500	250
110	>500	>500	>500	125	>500	125	125	62.5	>500	>500
Amp.	10	>128	18	>128	18	35	10	15	>500	>500
Flu.									<1	8

Ec.: *Escherichia coli* ATCC 35218,  
Yp.: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911,  
Pa.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145,  
Ef.: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,  
Ca: *Candida albicans* ATCC 60193,

Kp.: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883,  
En.: *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048,  
Sa.: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923,  
Bc.: *Bacillus cereus* 709 Roma,  
Ct: *Candida tropicalis*, Amp.: Ampicillin



Tablo 23. 102, 103, 105, 114-116 Nolu maddelerin antimikrobiyal aktivite değerleri

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon çapları (mm)											
	Stok.	Ec	Ea	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Ct	Sc
102		-	-	-	7	12	-	7	15	-	-	-
103		-	-	-	10	15	-	10	30	-	-	-
105		-	-	-	6	-	-	6	-	-	-	-
113		-	-	-	10	-	-	8	7	-	-	-
114		-	-	-	10	7	-	10	9	-	-	-
116		-	-	-	12	8	-	12	9	-	-	-
Amp.		10	10	>18	>18	35	10	15	-	-	-	-
Strep.									35			
Flu.										25	25	>25

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,

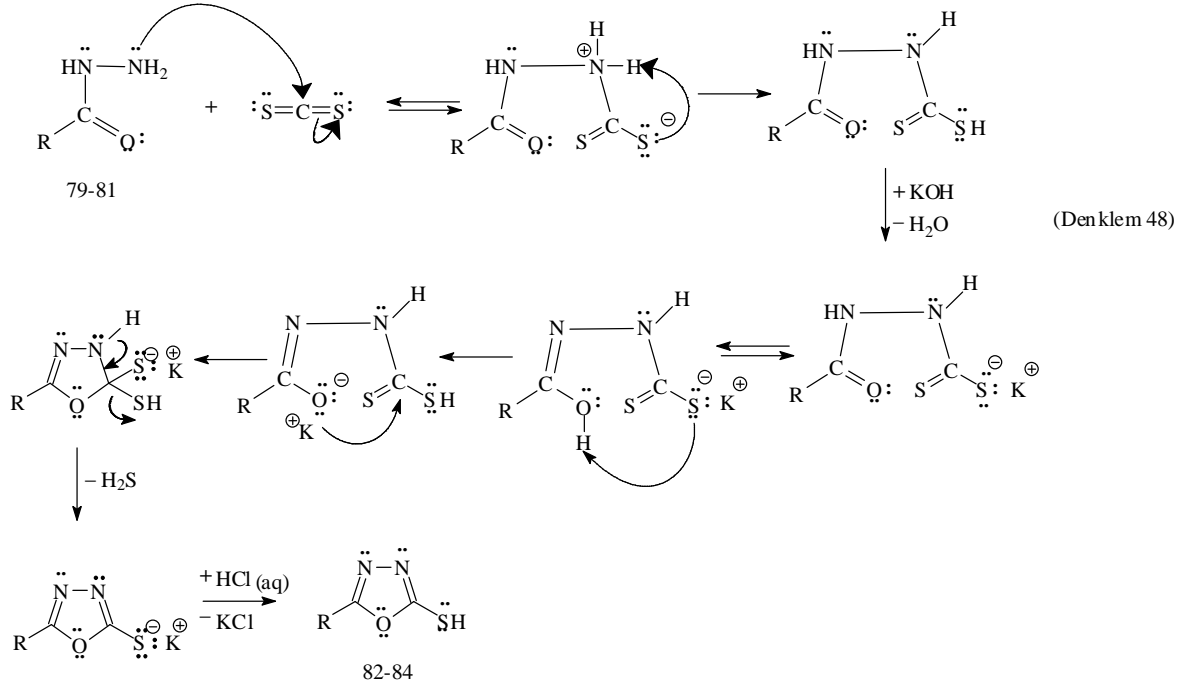
Ea: *Enterobacter aeruginosa* ATCC 13048,  
Pa.: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288,  
Ef.: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,  
Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607,  
Ct: *Candida tropicalis*, Flu.: Fluconazole.

#### 4. TARTIŞMA

70 ve 71, bileşikleri literatürde [81] verilen yöntemlere göre etil p-klorofenilasetat etoksikarbonilhidrazon'un hidrazin hidrat ile ve ardından benzaldehit ile etkileştirilmesi yoluyla elde edilmiştir. 74 ve 75 tipi bileşikler ise, ilk defa bu çalışmada karşılık gelen ester etoksikarbonilhidrazonların bir primer amin olan triptamin ([2-(1*H*-Indol-3-il)etilamin]) bileşiği ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. 74 ve 75 nolu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında 11.54-11.56 ppm arasında görülen ve D<sub>2</sub>O ilavesi ile kaybolan bu singlet sinyal triazol halkasında, 2 nolu azota bağlı hidrojenlerden ileri gelmektedir. Bu bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan triptaminden ve ester etoksikarbonilhidrazondan gelen sinyaller, ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. Buna ilaveten, her iki bileşiğin (74, 75) kütle spektrumlarında M+1 pikleri görülmektedir.

71, 74 ve 75 bileşiklerinin ayrı ayrı etilbromoasetat ile reaksiyonları sonucu karşılık gelen etilasetat esterleri iyi bir verimle elde edilmiştir (76-78). Bu bileşikleri IR spektrumlarında iki karbonil grubunun varlığı triazol halkasından gelen 1715 ve esterden gelen 1750 cm<sup>-1</sup> aralığında olmak üzere görülmektedir. Ayrıca, C-O geriliminden ileri gelen sinyal, 1230 cm<sup>-1</sup> de kaydedilmiştir. Bu bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et ileri gelen pikler sırasıyla 4.77, 4.57, 4.55, (-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et); 1.22, 1.22, 1.21 ppm (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ve 4.18, 4.17, 4.14 ppm (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) değerlerinde görülmüştür. Bu grupların <sup>13</sup>C NMR spektrumunda ise 48.65, 46.88, 46.89 ppm (-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et); 15.81, 14.72, 14.72 ppm (-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ve 63.18, 61.81, 61.82 ppm (-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) değerlerinde rezonans oldukları görülmektedir. Bu bileşiklerin karşılık gelen hidrazidlere (79-81) dönüştürülmesi ile ester grubundan ileri gelen pikler <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumlarında kaybolmuş, onun yerine -NHNH<sub>2</sub> grubundan ileri gelen sinyaller 9.19-10.93 ppm (-NH) ve 4.22-4.33 ppm (-NH<sub>2</sub>) değerlerinde ortaya çıkmıştır. Bu piklerin -NHNH<sub>2</sub> grubuna ait olduğu, D<sub>2</sub>O ilavesi ile kanıtlanmıştır. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında, 3100-3350 cm<sup>-1</sup> de görülen absorpsiyon bandları NHNH<sub>2</sub> grubundan ileri gelmektedir. Bunlara ilaveten, bu bileşiklerin kütle spektrumlarında M+1 piklerinin varlığı, önerilen yapıyı desteklemektedir.

79-81 bileşiklerinin bazik ortamda karbon disülür ile reaksiyonları, yapılarında yer alan hidrazit grubunun 5-merkpto-1,3,4-oksadiazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış ve 82-84 bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 48).



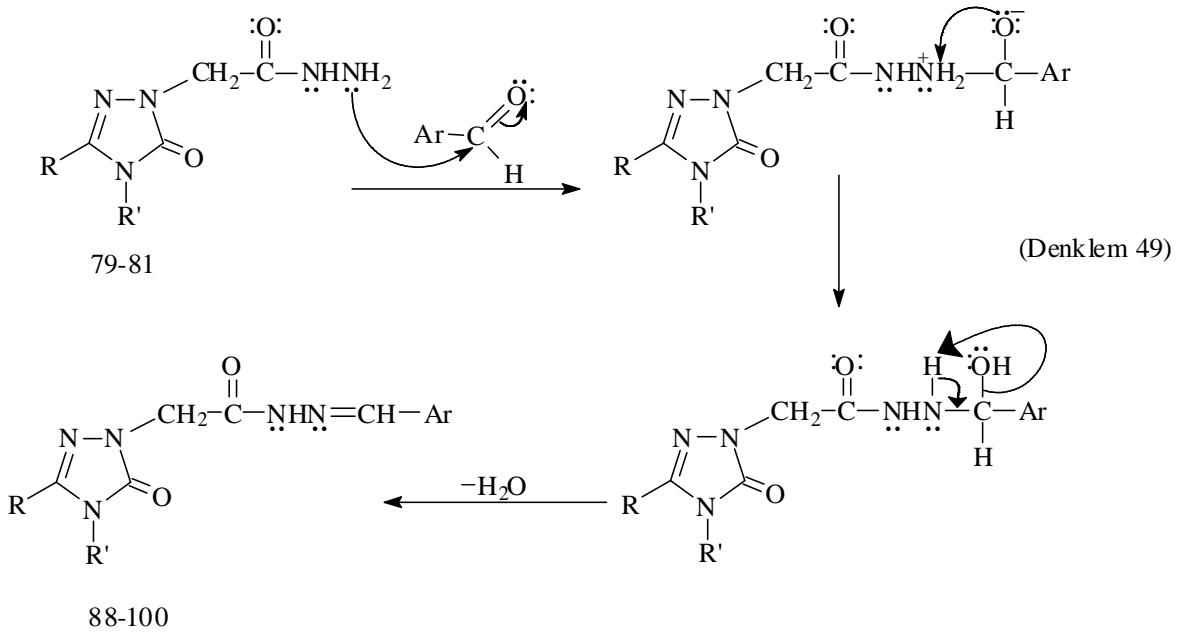
5-Merkpto-1,3,4-oksadiazol türevleri, tiokso formları ile denge halinde bulunduğu bilinen bileşiklerdir [37, 73, 82]. Bu tautomerinin varlığı, IR spektrumlarında 2750  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde  $-\text{SH}$  ve 1164  $\text{cm}^{-1}$ 'lerde  $-\text{C}=\text{S}$  gerilim bandlarının varlığından anlaşılmaktadır.  $^1\text{H}$  NMR'da, 13.0-14.5 ppm aralığında görülen sinyal  $-\text{SH}$  grubundan ileri gelmektedir. Tiokso formundan ileri gelen  $-\text{C}=\text{S}$  grubuna ait sinyal ise  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında yaklaşık 175 ppm' de görüldüğü bilinmektedir [33, 36-38, 73].

82 Nolu bileşiğin 4-metoksibenzaldehit ile muamelesi sonucu elde edilen 85 bileşiğinin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında, 4-metoksibenzilidenamino grubundan ileri gelen ilave pikler, ilgili kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkmıştır. Buna karşın, başlangıç bileşiğinin yapısında varolan serbest amino grubunun varlığını gösteren herhangi bir sinyal ürününün (85 bileşiği)  $^1\text{H}$  NMR ve IR spektrumlarında gözlenmemiştir. 85 Nolu bileşiğin diklorometan içinde formaldehit varlığında metil piperazin ve morfolin ile ayrı ayrı reaksiyonu sonucu karşılık gelen Mannich bazları olan 86 ve 87 bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır. Bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında  $-\text{SH}$  grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmamasına karşın, metil piperazin veya morfolin halkasının

varlığından ileri gelen ilave pikler hem  $^1\text{H}$  ve hem de  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında gözlenmiştir.

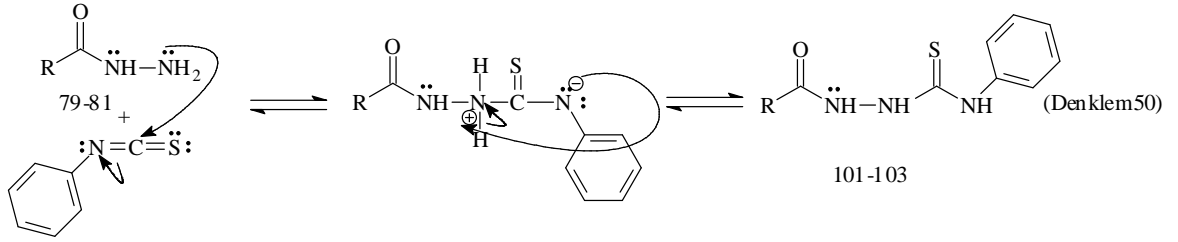
İmin bağı içeren bileşiklerin *E* ve *Z* izomerleri halinde bulunabileceği bilinmektedir. *Z* izomer daha çok molekül içi hidrojen bağının oluşma ihtimalinin bulunduğu yapılarda baskın izomer olmasına karşılık, imin bağı etrafında büyük gruplar içeren moleküllerin daha çok *E* izomerleri şeklinde bulunduğu bilinmektedir. Hidrazid-Schiff bazlarında ise, *E* izomer DMSO- $d_6$  çözücüsünde çözüldüğü zaman amid tek bağı etrafında serbest dönmeden kaynaklanan ve *cis-trans* amid konformerlerinin bir karışımını içeren bir denge oluşturmaktadır ki bu dengede *cis* konformerin daha baskın olduğu bilinmektedir (Denklem 4). Bu tür bileşiklere ait NMR spektrumlarında bazı sinyallerin ikili setler halinde ortaya çıktığı gözlenmektedir. İki set halinde ortaya çıkan piklerden daha yüksek alanda rezonans olanlar *cis* konformerine, daha düşük alanda gelenler ise *trans* konformerine atfedilmektedir [26-33, 82-84].

79-81 Tipi hidrazidlerin değişik aromatik aldehytlerle reaksiyonları sonucu karşılık gelen yeni 13 adet Schiff bazı (88-100) elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar, hidrazit yapısında yer alan serbest amino grubunun aldehitin karbonil karbonuna beklenen nükleofilik saldırısı ve katılması ile başlamakta ve reaksiyon bir mol su eliminasyonu ile son bulmaktadır (Denklem 49).

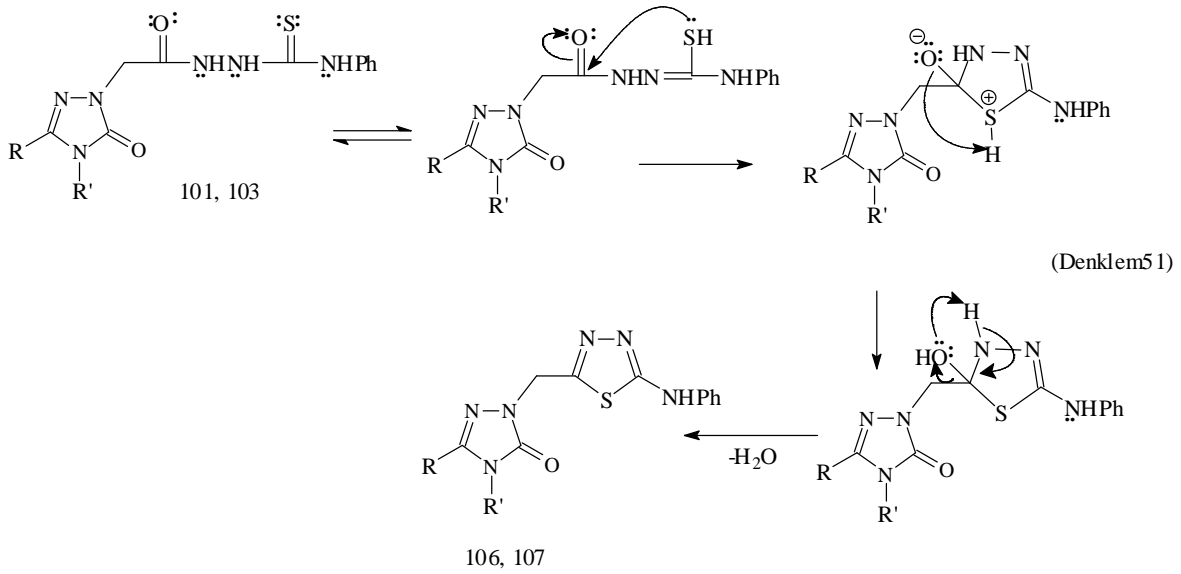


Elde edilen Schiff bazlarının  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında başlangıç bileşiğinde varolan  $-\text{NHNH}_2$  grubundan ileri gelen herhangi bir sinyalin bulunmayışı, onun yerine 8.02-9.66 ppm arasında bir protona karşılık gelen, genellikle trans/cis amid konformerlerden kaynaklanan ve iki set halinde gözlenen pikler  $-\text{N}=\text{CH}-$  grubunun varlığını gösteren piklerdir. İmin karbonuna ait sinyal ise 145-153 ppm aralığında kaydedilmiştir.

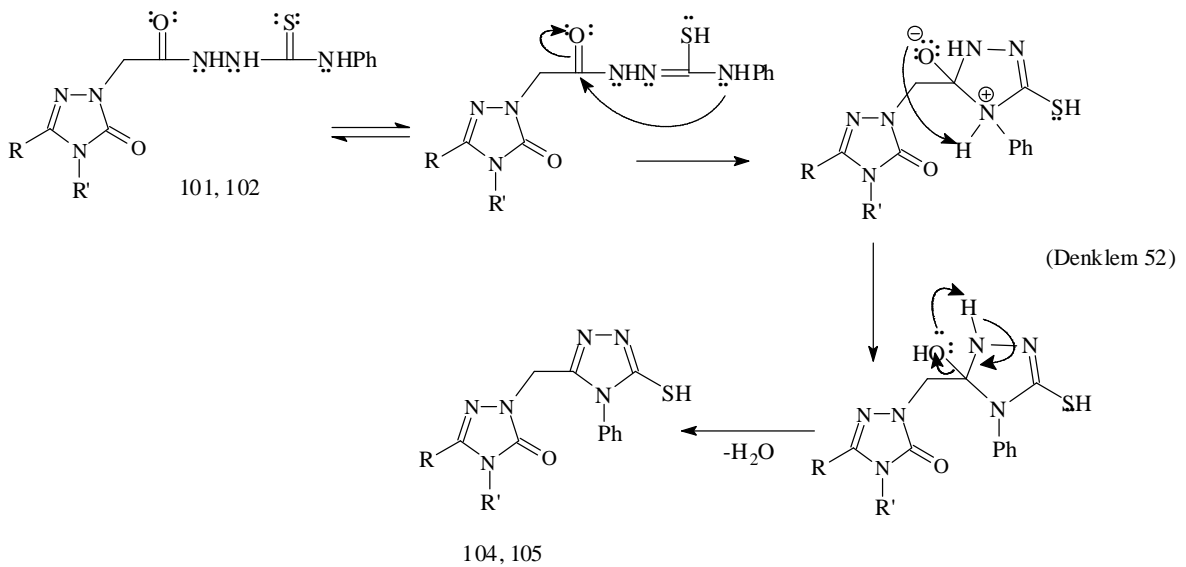
79-81 Tipi bileşiklerin fenilizotiyosyanat ile verdikleri reaksiyon sonucu bu bileşiklerin karşılık gelen karbotiyoamid türevleri yüksek verimlerle elde edilmiştir (101-103) (Denklem 50). Sentezlenen bu karbotiyoamid türevleri ileri aşamada sentezleri gerçekleştirilecek siklizasyon reaksiyonları için başlangıç maddesi konumundadır. Karbotiyoamid yapısından ileri gelen üç adet  $-\text{NH}$  piki IR spekturumunda  $3250\text{-}3270\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde gözlenmiştir. Bu protonlar  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda ise 9.40-10.00 ppm arasında rezonans olmuştur.



101, 103 Tipi bileşiklerin derişik  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ile muamelesi molekül içi bir halka kapanmasına neden olmaktadır. Halka kapanması, kükürt atomunun amid karboniline saldırısı ile başlamakta ve bir mol su eliminasyonu ile 1,3,4-tiyadiazol türevleri ele geçmektedir (Denklem 51). Halka kapanmasıyla elde edilen 106, 107 bileşiklerinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında bir adet  $-\text{NH}$  grubunun varlığını gösteren sinyal sırasıyla 10.36 ve 10.40 ppm değerinde görülmektedir. Bu sinyallerin NH pikleri olduğu  $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile anlaşılmıştır.



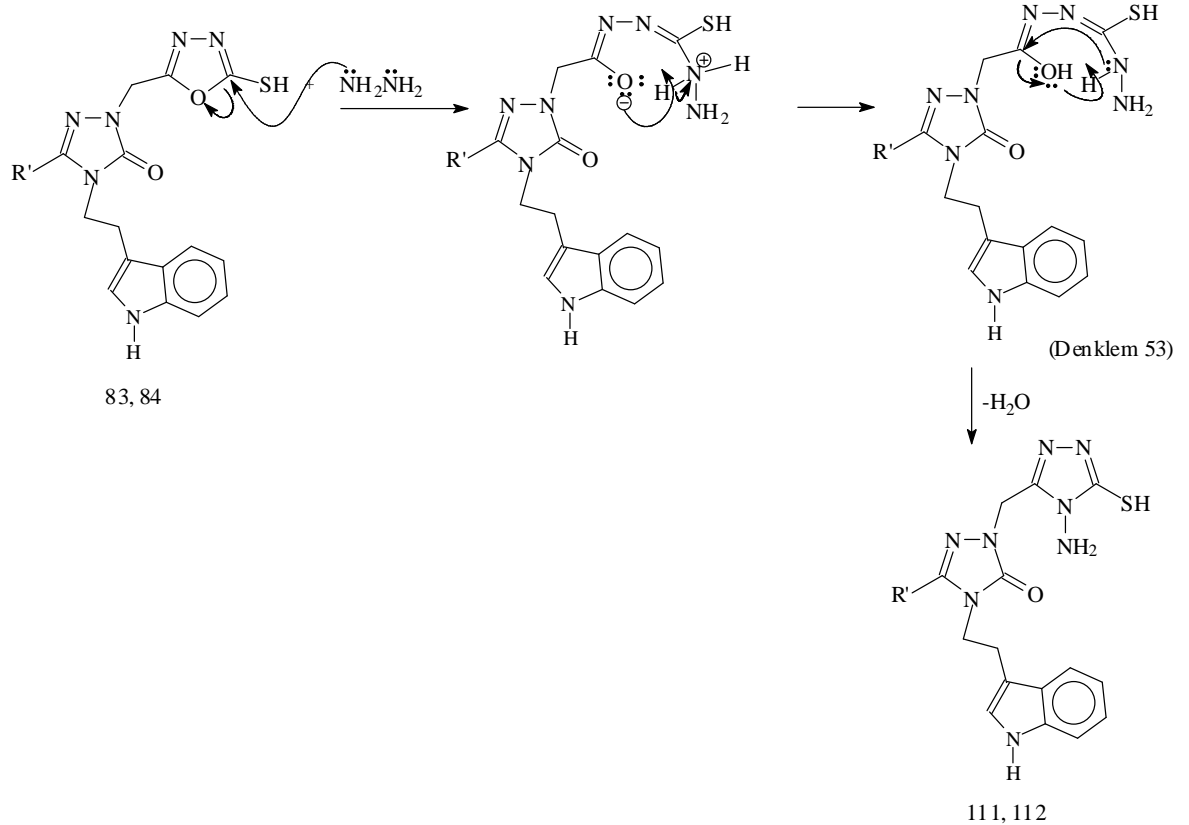
101, 102 Nolu ürünlerin bazik ortamda halka kapanmaları ise 104, 105 nolu bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 52). Bu bileşiklerin yapılarında yer alan –SH grubu  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında sırasıyla 14.00 ve 13.99 ppm’de rezonans olurken IR spektrumunda  $2667$  ve  $2736\text{ cm}^{-1}$ ’de kaydedilmiştir. 104 ve 105 nolu bileşiklerinin IR spektrumlarında  $1342$  ve  $1323\text{ cm}^{-1}$ ’de görülen  $-\text{C}=\text{S}$  absorpsiyon pikleri ve ayrıca,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda  $168.31$  ve  $168.42$  ppm değerlerinde görülen ve  $-\text{C}=\text{S}$  tiol grubunun varlığına işaret eden sinyal, bu bileşiklerin de 82-84 bileşiklerine benzer şekilde tion formları ile tautomerik bir denge oluşturduğunu göstermektedir. Elde edilen spektroskopik veriler literatür bilgileri ile uyum içindedir [32-36].



108 ve 109 nolu bileşikler, 104 bileşiğinin -SH grubunun bazik ortamda metillendirilmesi veya heptillendirilmesi ile elde edilen ürünlerdir. Bu ürünlerin (108, 109)  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında alkil grubundan ileri gelen pikler ilgili kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkarken, NH veya SH grubuna işaret eden herhangi bir sinyalin bulunmadığı görülmektedir. Buna ilaveten, bu ürünler, yapıları ile uyumlu IR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve kütle spektrumları vermiştir.

Yapısında serbest bir amino grubu içeren 104 nolu bileşiğin anisaldehit ile reaksiyonu asit katalizörü varlığında gerçekleştirilmiştir. 110 nolu bileşiğin IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarına  $-\text{NH}_2$  grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmazken 4-metoksibenzilidenamino grubundan ileri gelen pikler,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir.

83 ve 84 Nolu bileşiklerin hidrazin hidrat ile reaksiyonu, 1,3,4-oksadiazol halkasının 4-amino-1,2,4-triazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış, 111 ve 112 bileşikleri elde edilmiştir. 111 Nolu bileşiğin IR spektrumunda  $3320$  ve  $3210\text{ cm}^{-1}$  de görülen  $\text{NH}+\text{NH}_2$  absorpsiyonu ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda  $5.57\text{ ppm}$ 'de görülen  $-\text{NH}_2$  piki, yapıyla uyum içindedir. Bu bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR ve kütle spektrumları da yapılarını doğrulamaktadır (Denklem 53).



113-115 Bileşiklerinin sentezi, 80 ve 81 nolu bileşiklerinin 4-klorobenzen sülfoniklorür ve 4-bromobenzen sülfonil klorürler ile ayrı ayrı reaksiyonu yoluyla gerçekleştirilmiş ve yapıları ile uyumlu spektroskopik veriler elde edilmiştir.



## 5. SONUÇLAR

Çalışmamızda kullandığımız başlangıç maddeleri olan 71, 74 ve 75 nolu bileşiklerden 71 nolu bileşik literatürde bildirilen yöntemlere göre elde edilmişken [81] 74 ve 75 nolu bileşikler karşılık gelen ester etoksikarbonilhidrazonların bir primer amin olan triptamin ile etkileştirilmesi sonucu elde edilmişlerdir. 71, 74 ve 75 bileşiklerinin öncelikle etil bromoasetat ve ardından hidrazin hidrat ile reaksiyonu, daha ileri sentezler için önemli birer ara ürün olma özelliği taşıyan hidrazit yapısına sahip bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Örneğin, 79-81 nolu hidrazitlerin etanol içinde potasyum hidroksit / karbondisülfür ile halka kapanması reaksiyonları oksadiazol halkası içeren bileşiklerin oluşumuna yol açarken değişik aldehitlerle muameleleri karşılık gelen arilmetiliden asetohidrazitlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Buna ilaveten, bu çalışmada sentezlenen hidrazitlerin (79-81) fenilzotiyosyanat ile reaksiyonu, yine ileri halka kapanmaları için reaktif birer ara ürünler olan karbonotioil türevlerini vermiş, bu ara ürünler de (101-103) ayrı ayrı olmak üzere asidik ve bazik ortamlarda halka kapanmalarına uğratarak karşılık gelen 4-fenil-5-sulfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'lar (104, 105) ve [5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'lar (106, 107) elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşikler içinde serbest amino grubu içerenler, karşılık gelen Schiff bazlarına ve ardından Mannich bazlarına dönüştürülmek suretiyle imin bağı, morfolin veya metil piperazin halkası gibi farklı farmakofor gruplar moleküle sokulmak suretiyle muhtemel biyoaktif bileşikler elde edilmiştir. Mannich reaksiyonu, ayrıca indol halkası içeren bileşiklerde de çalışılmıştır. Oksadiazol türevlerinin (83, 84) hidrazin hidrat ile muamelesi, yine daha ileri halka kapanmaları ve kaynaşmış halka sistemlerinin elde edilmeleri için kullanışlı ara ürünler olan 4-amino-5-merkaptio-1,2,4-triazollerin (111, 112) oluşumuna yol açmıştır. Bu çalışmada sentezlenen ve yapılarında 3*H*-indol halkası gibi önemli bir farmakofor gurup içeren hidrazitlerin (80, 81) sülfonilklorürler ile reaksiyonları ise, sülfonamid gurubu gibi bir diğer önemli farmakoforun moleküle girişi ile sonuçlanmış ve tablo 23'de de görüldüğü gibi antimikrobiyal özellik gösteren (113-115) üç bileşik elde edilmiştir.

Çalışmada sentezlenen tüm orijinal bileşiklerin erime noktaları tayin edilmiş ve yapıları IR,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin üzerinde gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite belirlenmesi çalışmaları, yeni sentezlenen 43 bileşikten 10'unun orta veya iyi derecede, 18'inin düşük derecelerde olmak üzere 28 bileşiğin antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Triazol halkası içeren bileşiklerin geniş farmakolojik özellikleri göz önüne alınarak gerçekleştirilen bu doktora çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen 43 bileşik içinde 74-82, 85-93, 97-99, 101-110 nolu bileşikler 2 ayrı makale halinde Turkish Journal of Chemistry ve Molecules adlı iki dergide 3 ayrı makale halinde yayınlanmıştır. Bu çalışmada sentezlenen ve henüz yayın için sunulmamış bileşiklerin makale haline getirilmesi çalışmaları da devam etmektedir.

## 6. ÖNERİLER

Triazol bileşikleri, oldukça geniş farmakolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı sentez kimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca indol halkası da farmakolojideki yeri ve önemi iyi bilinen bir halkadır. Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşikler, kendilerinin muhtemel biyoaktif bileşikler olmaları yanında,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-NH$  gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyeli taşıyan bileşiklerdir. Literatür bilgileri göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada sentezlenen ve imin grubu içeren bileşiklerin,  $\beta$ -laktam halkalarının oluşturulmasında kullanılabilir yapılar oldukları anlaşılmaktadır. Ayrıca yine bu çalışmada sentezlenen ve 1,2,4-triazol halkasının bitişik konumlarında birer  $-NH_2$  ve  $-SH$  grubu içeren bileşiklerde bu grupların, triazolotriazin, triazolotiyadiazol, triazolotriazol gibi değişik heterosiklik halkaları kaynaşmış halde tek bir molekülde içeren bileşiklerin sentezi için nükleofilik merkezler oldukları açıkça görülmektedir. Bu doktora çalışması, yeni sentezlenen karbotiyoamid türevlerinin asidik ve bazik ortamlarda halka kapanması reaksiyonlarını da içermektedir. Ancak, karbotiyoamid türevlerinin değişik reaktiflerle verebileceği ve 1,3-tiyazol halkası gibi önemli bir diğer farmakoforun oluşumuna yol açan kondenzasyon reaksiyonları da bilinmektedir ve bu alandaki çalışmalarımız devam etmektedir.

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

## 7. KAYNAKLAR

1. Bekhit, A. A., El-Sayed, O. A., Aboulmagd, E. ve Park, J. Y., Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents, Eur. J. Med. Chem., 39 (2004) 249-255.
2. Farghaly, A. M., Bekhit, A. A. ve Park, J. Y., Design and synthesis of some oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, and thiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 33 (2000) 53-57.
3. Chavez, D. E. ve Parrish, D. A., New Heterocycles from Tetrazines and Oxadiazoles, J. Het. Chem., 46 (2009) 88-90.
4. Yu, L. T., Ho, M. T., Chang, C. Y. ve Yang, T. K., Asymmetric zinc-Reformatsky reaction of Evans chiral imide with acetophenones and its application to the stereoselective synthesis of triazole antifungal agents, Tetrahedron: Asim., 18 (2007) 949-962.
5. Gupta, A., Unadkat, J. D. ve Mao, Q., Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent, J. Pharm. Sci., 96 (2007) 3226-3235.
6. Schiller, S. D. ve Fung, H. B., Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent, Clinical Therapeutics, 29 (2007) 1862-1886.
7. 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.
8. Demirbas, 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.
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. Demirbaş, N., Karaoglu-Alpay, S., 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 (2004) 793-804.
11. Radwan, M. A. A., Ragab, E. A., Sabrya, N. M. ve El-Shenawy, S. M., Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 3832-3841.

12. Tlabo, C., Leboho, A., Joseph, P., Michael, A., Willem, A. L., Van Otterlo, A., Sandy, F., Van Vuuren Charles, B. ve Koning, D., The synthesis of 2- and 3-aryl indoles and 1,3,4,5-tetrahydropyrano[4,3-b]indoles and their antibacterial and antifungal activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19 (2009) 4948–4951.
13. Kutschy, P., Suchy, M., Andreani, A., Dzurilla, M., Kovačičik, V., Alfořdi, J., Rossib, M. ve Gramatova, M., A new approach to the synthesis of rare thiazino[6,5-b]indol-4-one derivatives. First total synthesis of the indole phytoalexin cyclobrassinon, Tetrahedron, 58 (2002) 9029–9039.
14. Ryu, C. K., Lee, J. Y., Park, R. E., Ma, M. Y. ve Nho, J. H., Synthesis and antifungal activity of 1H-indole-4,7-diones, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17 (2007) 127–131.
15. Samosorn, S., John B., Bremner, A., Ballb, A. ve Lewis, K., Synthesis of functionalised 2-aryl-5-nitro-1H-indoles and their activity as bacterial NorA efflux pump inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 857–865.
16. Almajan, G. L., Innocenti, A., Puccetti, L., Manole, G., Barbuceanu, S., Saramet, I., Scozzafava, A. ve Supuran, C. T., Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols, Bioorg Med. Chem. Lett., 15 (2005) 2347-2352.
17. Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T. ve Altinok, G., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones, II Farmaco, 57 (2002) 101-107.
18. Karakuş, S. ve Rollas, S., Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas, II Farmaco, 57 (2002) 577-581.
19. Temperini, C., Cecchi, A.; Scozzafava, A. ve Supuran, C. T., Carbonic anhydrase inhibitors. Comparison of chlorthalidone, indapamide, trichloromethiazide, and furosemide X-ray crystal structures in adducts with isozyme II, when several water molecules make the difference, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 1214-1221.
20. Stephenson, G. A. ve Diserod, B. A., Structural relationship and desolvation behavior of cromolyn, cefazolin and fenoprofen sodium hydrates, International Journal of Pharmaceutics, 198 (2000) 167-177.
21. Crucq, A. S., Slegers, C., Deridder, V. ve Tilquin, B., Radiosensitivity study of cefazolin sodium, Talanta, 52 (2000) 873-877.
22. Fujimura, S., Sato, T., Mikami, T., Kikuchi, T., Gami, K. ve Watanabe, A., Combined efficacy of clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against, *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices, Int. J. Antimic. Agents., 32 (2008) 481-484.

23. Holla, B. S., Sarojini, B. K., Sooryanarayana, R., Akberali, P. M., Kumari, N. S. ve Shetty, V., Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies, II Farmaco, 56 (2001) 565-570.
24. 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.
25. Rostoda, S. A. F., Shalaby, M. A. ve El-Demellawy, A., Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide Analogs and Some Derived Ring Sstems. A novel Class of Potential Antitumor and Anti-HCV Agents, Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 959-974.
26. Holla, B. S., Sarojini, B. K., Sooryanarayana, R., Akberali, P. M., Kumari, N. S. ve Shetty, V., Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies — Part I, II Farmaco, 56 (2001) 565-570.
27. 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.
28. Demirbaş, N., Ugurluoglu, R. ve Demirbaş, A., Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 10 (2002) 3717-3723.
29. 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, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 10 (2002) 557-560.
30. 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.
31. Bayrak, H., Demirbas, A., Bektaş, H., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 1,2,4-Triazole Derivatives, Eur. J. Med. Chem., yayına sunulmuş çalışma (ref No: EJMECH-D-10-00009R1).
32. Demirbas, A., Sahin D., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 2896–2903.
33. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Alpay Karaoglu, S. 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.

34. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis and Antitumor Activities of Some New 4-(1-Naphthylidenamino)- and 4-(1-Naphthylmethylamino)-1,2,4-Triazol-5-one Derivatives, Turk.J.Chem., 28 (2004) 679-690.
35. 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.
36. Bektas, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Synthesis of Some New Biheterocyclic Triazole Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, Turk. J. Chem., 2010 baskıda.
37. Bayrak, H., Demirbas, A., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbas, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 1057-1066.
38. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 4362–4366.
39. 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.
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. Holla, B. S., Rao, B. S., Shrinidhara, 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, II Farmaco, 55 (2000) 338-344.
42. Holla, B. S., Shivananda, M. K., Shenoy, S. M. ve Antony, G., Studies on arylfuran derivatives: Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents, II Farmaco, 53 (1998) 531-535.
43. Li, Z. ve Junfeng, S., Voltammetric behavior of urapidil and its determination at multi-wall carbon nanotube paste electrode, Talanta, 73 (2007) 943-947.
44. Foroumadi, A. R., Emami, S., Monsauri, S., Javidnia, A., Saeid-Adeli, N., Shirazi, F. H. ve Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of levofloxacin derivatives with certain bulky residues on piperazine ring, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 985-992.

45. Hepperle, M., Eckert, J., Gala, D., Shen, L., Evans, C. A. ve Goodman, A., Mono N-arylation of piperazine(III): metal-catalyzed N-arylation and its application to the novel preparations of the antifungal posaconazole and its advanced intermediate, Tetrahedron Lett., 43 (2002) 3359-3363.
46. Panneerselvam, P., Nair, R. R., Vijayalakshmi, G., Subramanian, E. H. ve Sridhar, S. K., Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents, Eur J Med. Chem., 40 (2005) 225-229.
47. Sinha, N., Jain S., Tilekar, A., Upadhayaya, S. R., Kishore, N., Jana, G. H. ve Arora, S. K., Synthesis of isonicotinic acid N'-arylidene-N-[2-oxo-2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-hydrazides as antituberculosis agents, Bioorg. Med. Chem. Letts., 15 (2005) 1573-1576.
48. Gupta, A., Unadkat, J. D. ve Mao, Q., Role of the Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) in Drug Transport, Drug Discovery Interface., 96 (2007) 3226-3235.
49. Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve İkizler, A.A., A Study On 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-ones, Indian J.Het.Chem., 9 (1999) 87-94.
50. İkizler, A. A. ve Yüksek, H., Reaction of 4-Amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-ones with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, Collec. Czech. Chem. Comm., 59 (1994) 731-735.
51. Demirbas, N., Demirbas, A. ve Alpay Karaoğlu, S., Synthesis and biological activities of new 1,2,4-triazol-3-one derivatives, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 31, (2005) 387-397.
52. İkizler, A. ve Ün, N., Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amino type compounds, Chim. Acta. Turc., 7 (1979) 269-290.
53. Varvarasou, A., Siatra-Papastaikoudi, T., Tsotunis, A., Tsatili-Kakoulidou, A. ve Vamvakides, A., Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole, II Farmaco, 53 (1998) 320-326.
54. Küçükgül, S. G., Rollas, S., Erdeniz, H. ve Kiraz, M., Synthesis, Characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate, Eur. J. Med. Chem., 34 (1999) 153-160.
55. El-Khawass, S. D. M. ve Habib, N. S., Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiazine derivatives of benzotriazole, J. Het. Chem., 26 (1989) 177-181.
56. Ram, V. J., Ram, V. J. ve Vlietinck, A. J., Synthesis and Pesticidal activities of Sulphides and Sulphones Derived from bis[4-Aryl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkane and 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione, J. Heterocyclic Chem., 25 (1988) 253-259

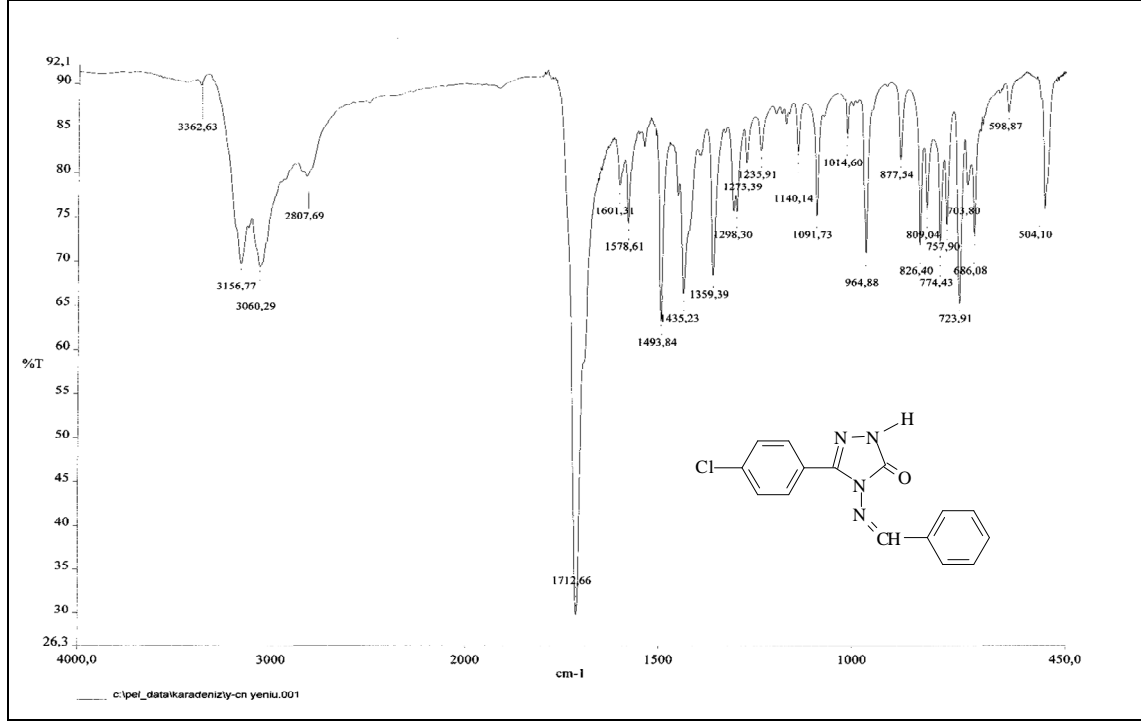


57. Amir, M. ve Shikha, K., Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic, Ulserogenic and Lipid Peroxidation Activities of Some New 2-[(2,6-Dichloroanilino)phenyl]acetic Acid Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39 (2004) 535-545.
58. Karakus, S. ve Rollas, S., Synthesis and Antituberculosis Activity of New N- Phenyl-N' -[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas, II Farmaco, (2002) 577-581.
59. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Erol, K. ve Kiliç, F. S., Synthesis and Analgesic Activity of Some Triazoles and Triazolothiadiazines, II Farmaco, 54 (1999) 218-223.
60. Mohareb, R. M., Aziz, S. I., Abdel-Sayed, N. I. ve El-Banna, A. H., Reaction of Carbo disulfide with cyanoacetic acid hydrazide: Novel Synthesis of triazole and triazolo[4,5-c]pyrazole, J. Chem., Res., (1999) 10-11.
61. Vainilavicius, P., Smicius, R., Jakubkiene, V. ve Tumkevicius, S., Synthesis of 5-(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its Reactions with Polyfunctional Electrophiles, Monatshefte für Chemie Chemical Monthly, 132 (2001) 825-831.
62. 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.
63. Gürsoy, A., Terzioğlu, N. ve Ötük, G., Syththesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials, Eur. J. Med. Chem., 32 (1997) 753-757.
64. Demirbas, A., Ceylan, S. ve Demirbas, N., Synthesis of some new five membered heterocycles, a facile synthesis of oxazolidinones, J. Heterocyclic Chem., 44 (2007) 1271-1280.
65. Weidinger, H. ve Kranz, J., Synthese von 1,2,4-triazolen, Chem. Ber., 96 (1963) 1064-1070.
66. Roger, R. ve Neilson, D. G., The Chemistry of Imidates, Chem. Rewv., 61 (1961) 179-211.
67. Weidinger, H. ve Kranz, J., Synthese von 1,2,4-triazolen, Chem. Ber. 96 (1963) 1064-1070.
68. Ayça, E., İkizler, A. A. ve Aslan, R., Preparations and Some reactions of Aromatic Ester Thiosemicarbazones, Chim. Acta Turc., 12 (1984) 305-314.
69. İkizler, A., Demirbaş, N. ve İkizler, A. A., J. Het.Chem., 33 (1996) 1765-1769.
70. İkizler, A., Demirbas, N., Demirbas, A. ve İkizler, A. A., The reaction of ester ethoxycarbonylhydrazones with carboxylic acid hydrazides, Polish J., Chem., 70 (1996) 1114-1120.

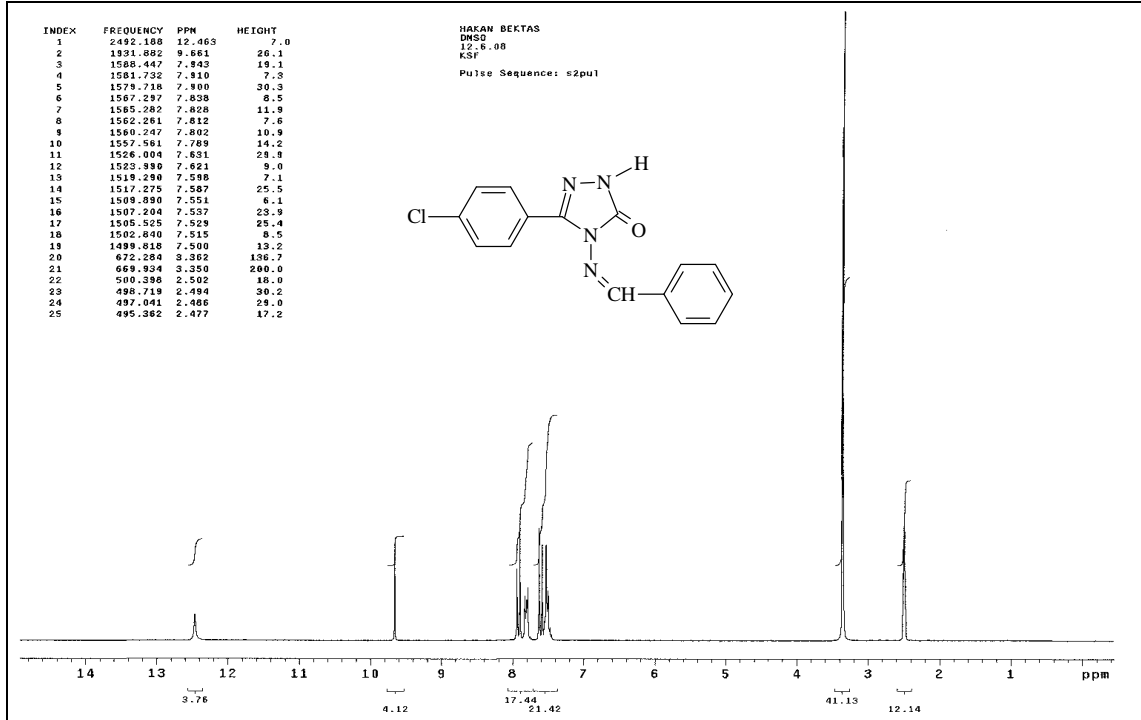
71. Amir, M. ve Shikha, K., Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic, Ulserogenic and Lipid Peroxidation Activities of Some New 2-[(2,6-Dichloroanilino)phenyl]acetic acid Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39 (2004) 535-545.
72. Kilburn, J. P., Lau, J. ve Jones, R. C. F., 1,3,4-Oksadiazole formation ; a Novel Solid Support Strategy, Tetrahedron Letters, 42 (2001) 2583-2586.
73. Demirbas, 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.
74. Almasirad, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Kebriazeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A. ve Shafiee, A., Synthesis and Anticonvulsant Activity New 2-Substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles, Bioorg. Med. Chem., 14 (2004) 6057-6059.
75. Milcent, R. ve Redeuilh, C., The Synthesis of 4-Amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)ones has been accomplished by four methods, J. Heterocycl. Chem., 16 (1979) 403-407
76. Demirbas, N., Karaoglu-Alpay, S., 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.
77. Perez, C., Pauli, M. ve Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
78. Ahmad, I., Mehmood, Z. ve Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
79. Isaaccson, D. M. ve Plantt, T. B., In; O'Leary, W.M. Eds, Pratical Handbook of Microbiology. CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, (1989) 621.
80. Berdy, J., In: Bushell, M.E. and Grafe V.Ed., Bioactive Methabolites from Microorganisms, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 3 (1989).
81. Yüksek, H., 3-alkil(aril)-4-amino-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5-on'ların bazı reaksiyonlarının incelenmesi, Fen bilimleri enstitüsü, Doktora tezi, 1992, Trabzon
82. Göksen, S, U., Kelekci, N, G.,Göktas, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş.,Aktay, G. ve Özalp, M., 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones:Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 15 (2007) 5738-5751.
83. Palla, G., Predieri, G. ve Domiano, P., Conformational behaviour and E/Z isomerization of N-acyl and N-aroylhydrazones, Tetrahedron 42 (1986) 3649-3654.

84. Wyrzykiewicz, E. ve Pukała, D., New isomeric *N*-substituted hydrazones of 2-, 3-and 4-pyridinecarboxaldehydes, J. Heterocyclic Chem., 35 (1998)381-387.

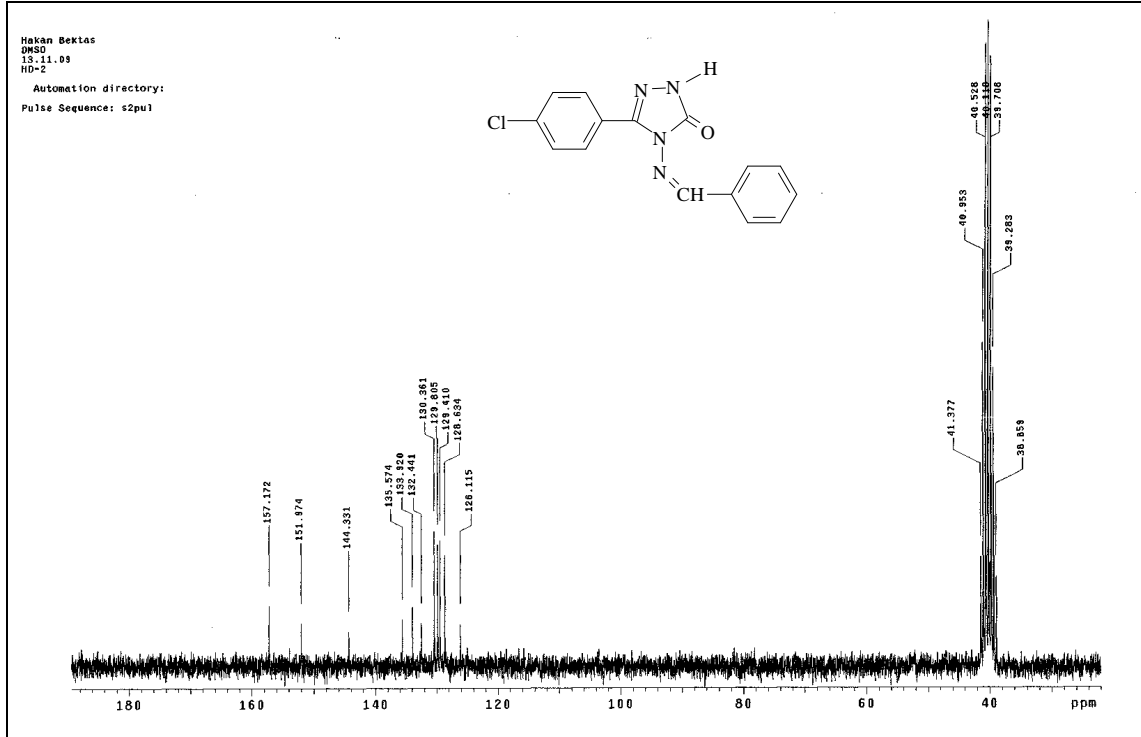
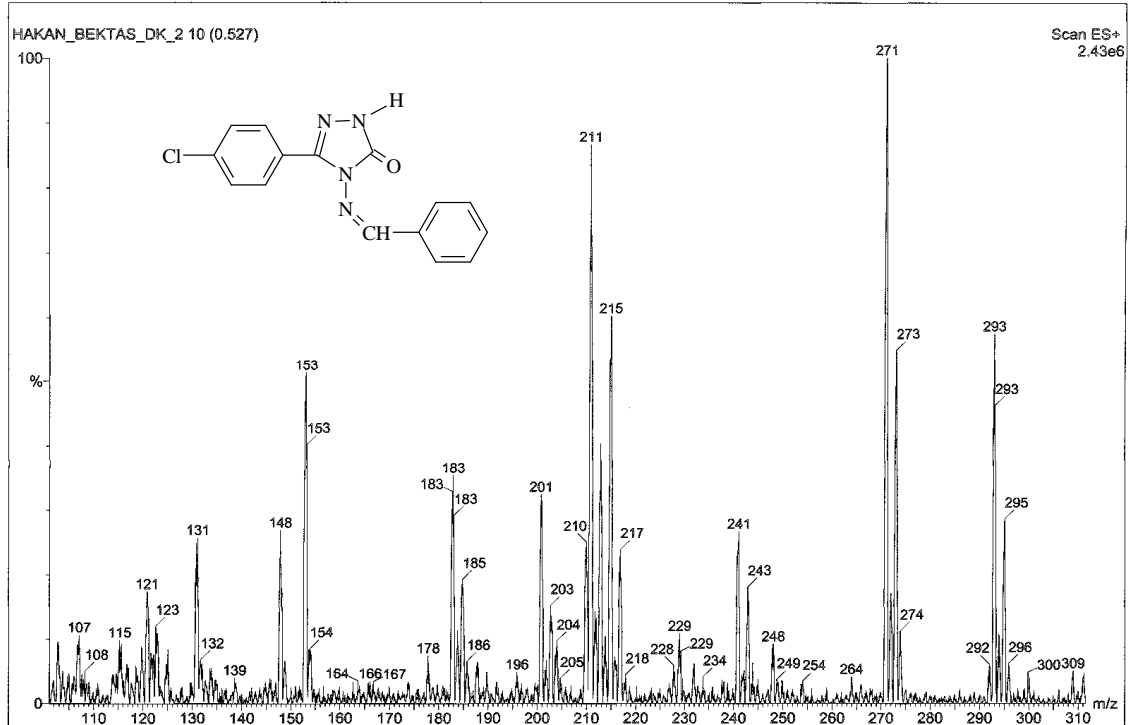
## 8. EKLER



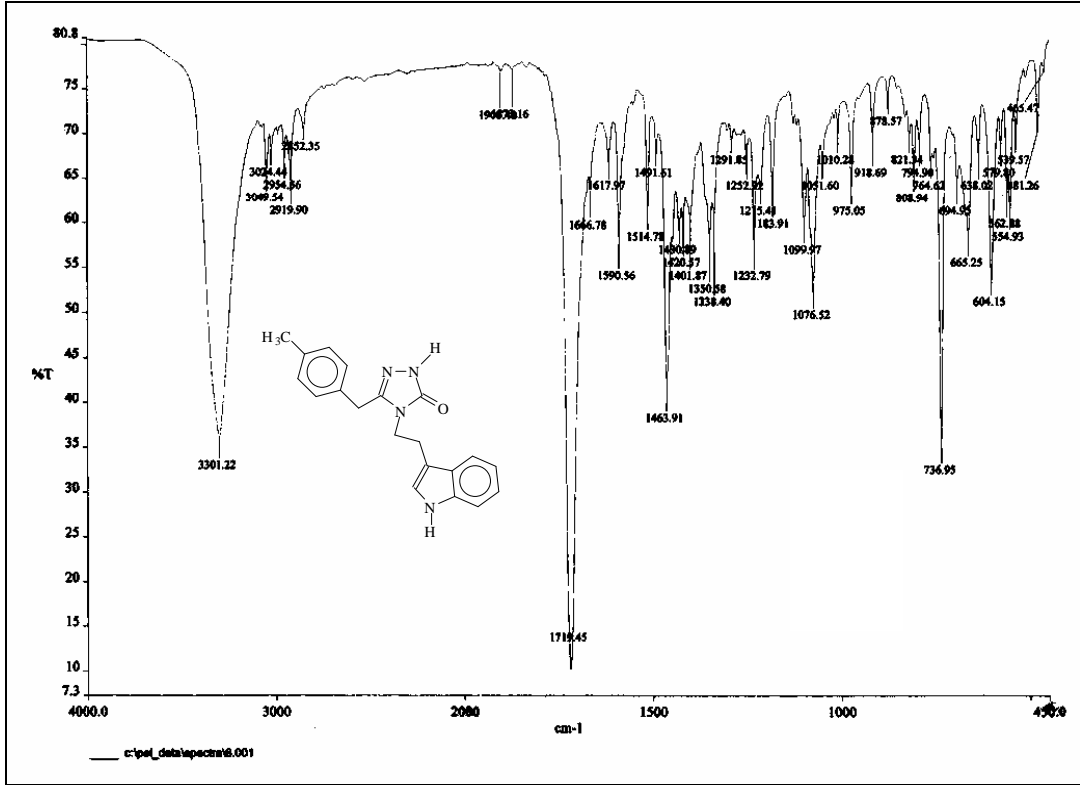
Ek Şekil 1. 71 Bileşiğinin IR spektrumu



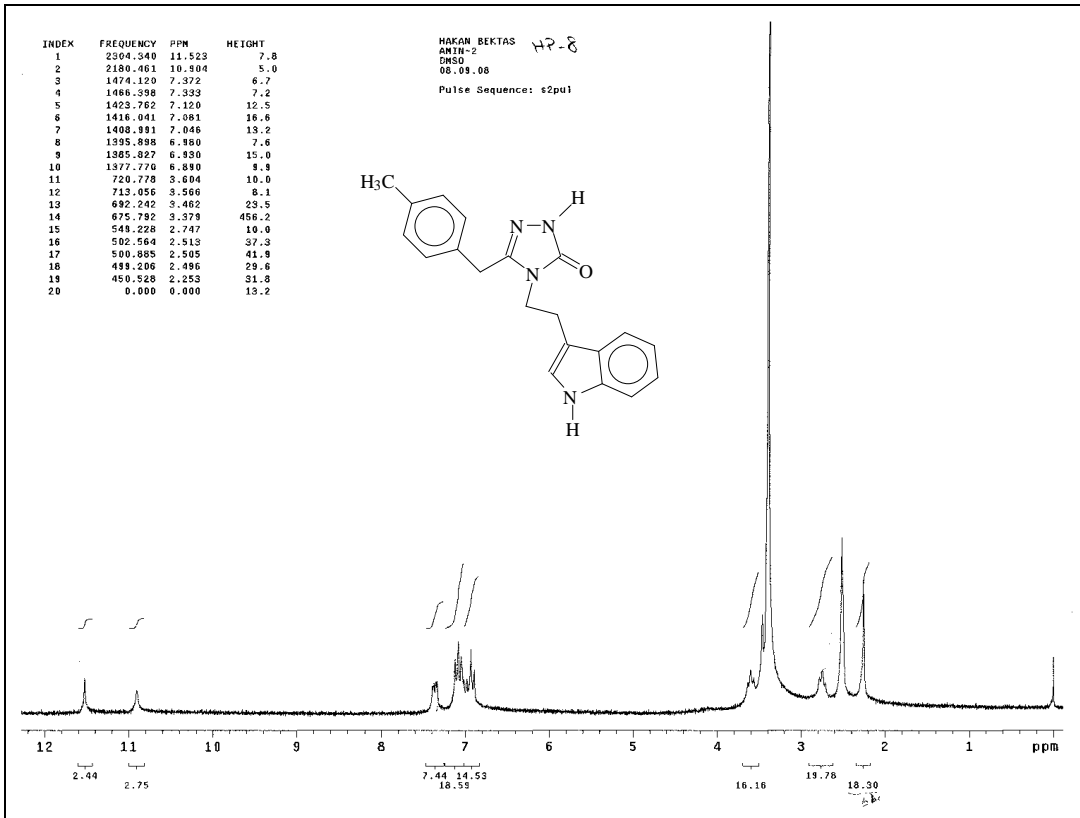
Ek Şekil 2. 71 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

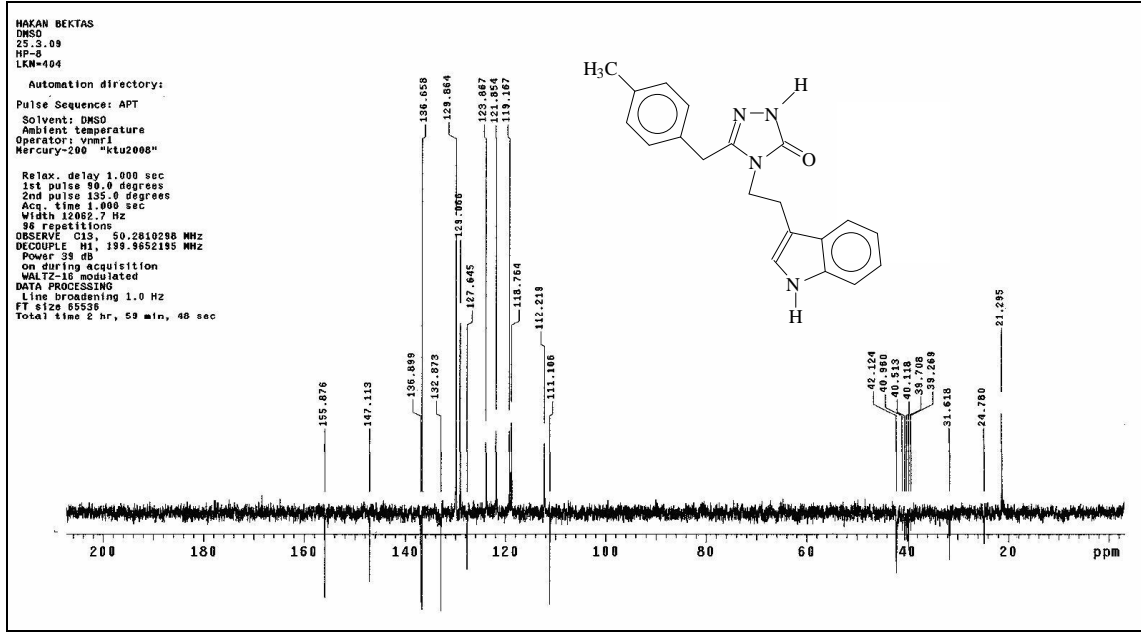
Ek Şekil 3. 71 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 4. 71 Bileşiğinin Kütle spektrumu

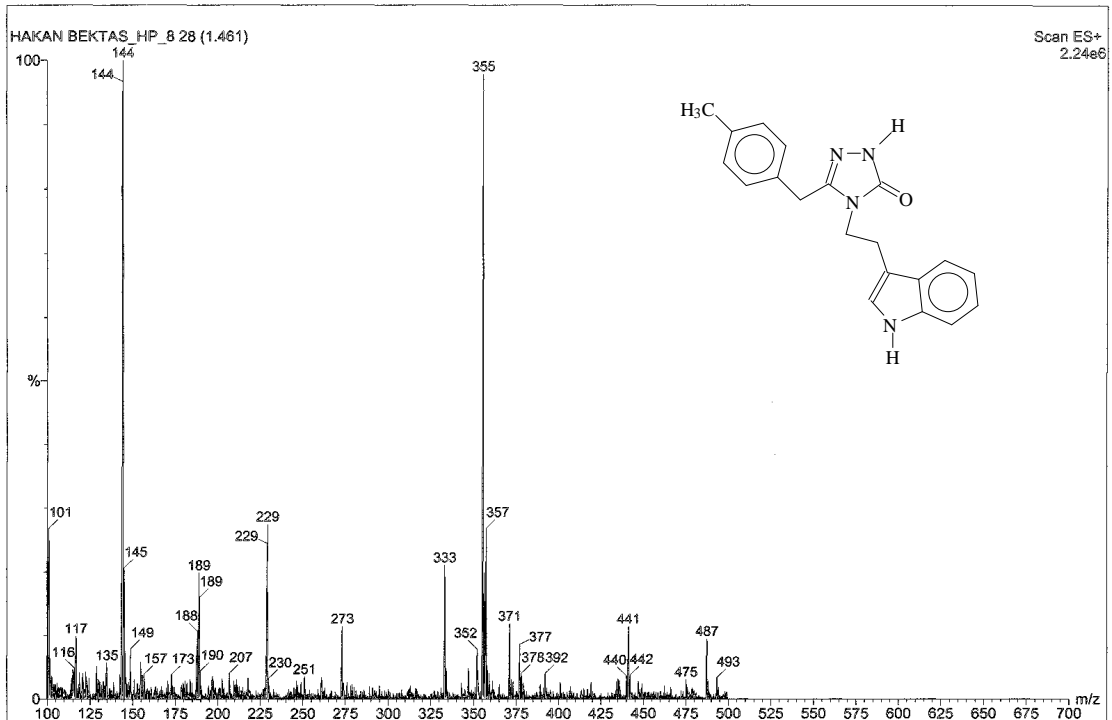


Ek Şekil 5. 74 Bileşinin IR spektrumu

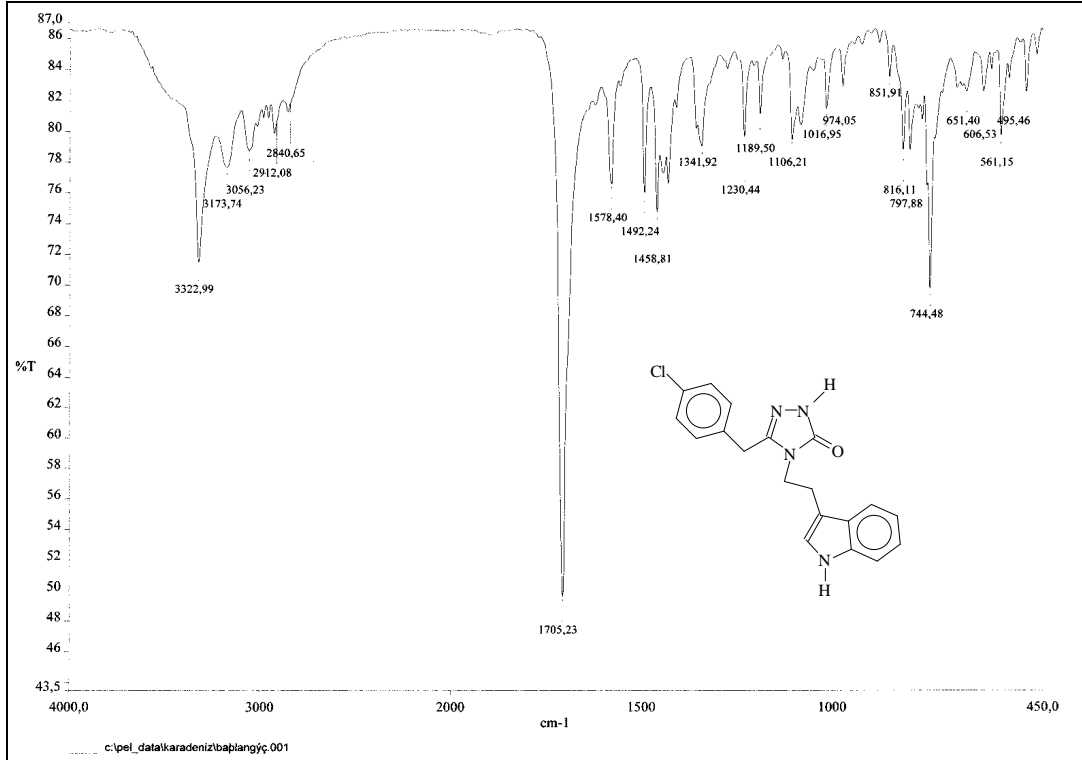
Ek Şekil 6. 74 Bileşinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



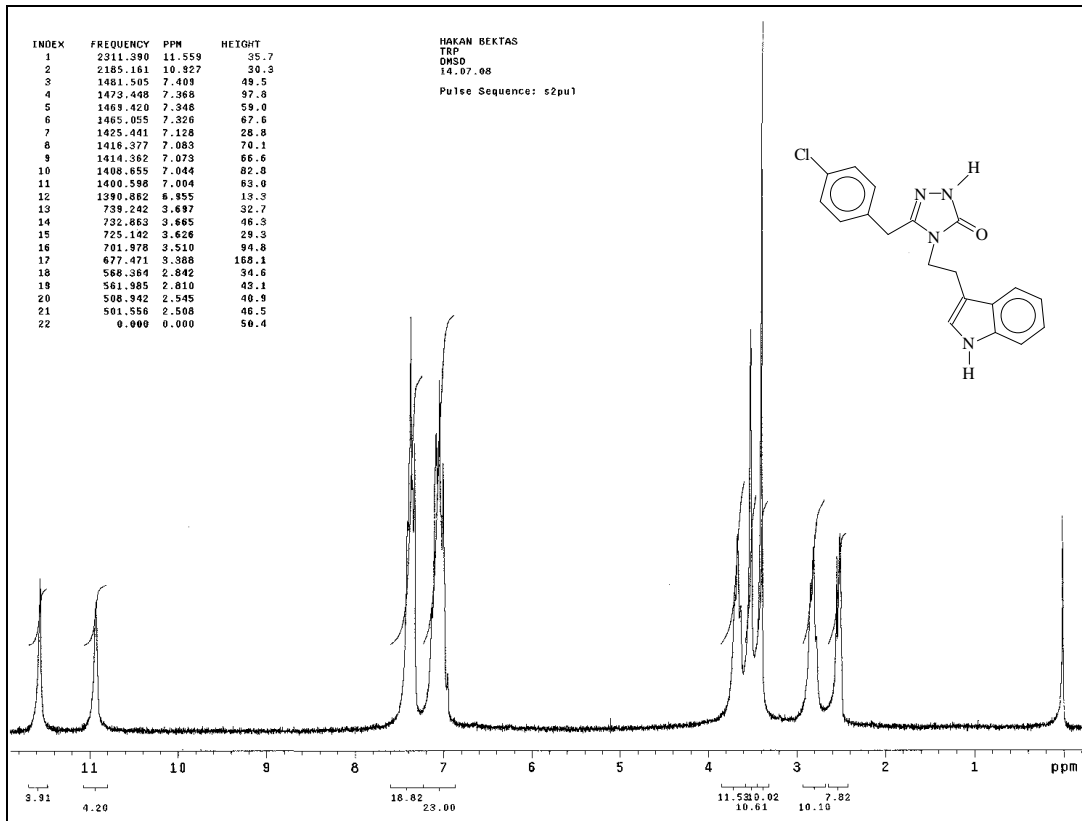
Ek Şekil 7. 74 Bileşiğinin APT spektrumu



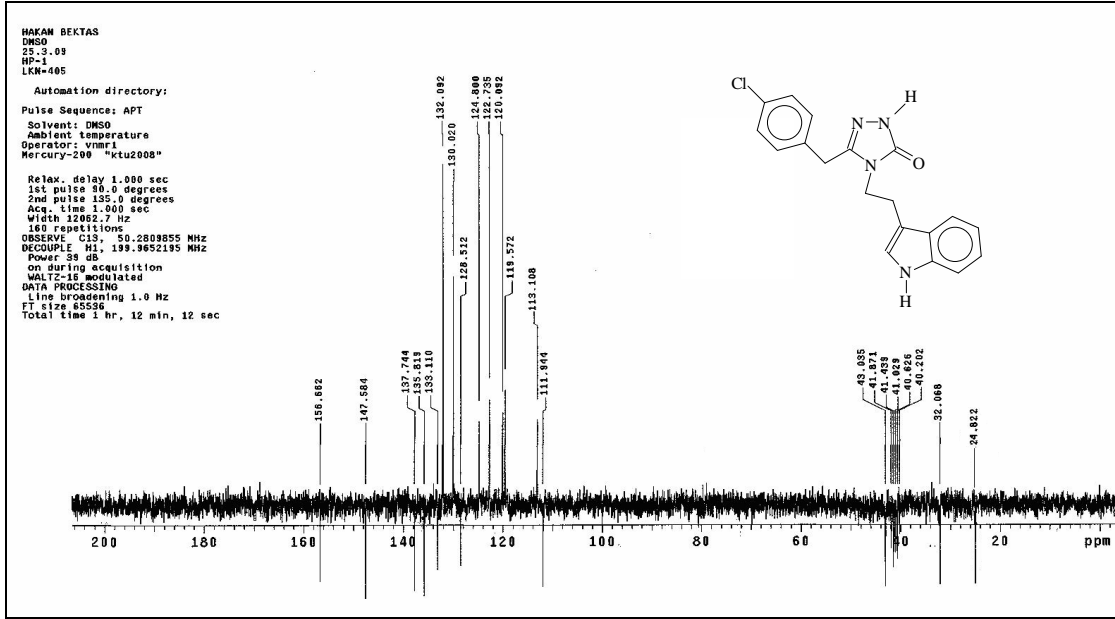
Ek Şekil 8. 74 Bileşiğinin Kütle spektrumu



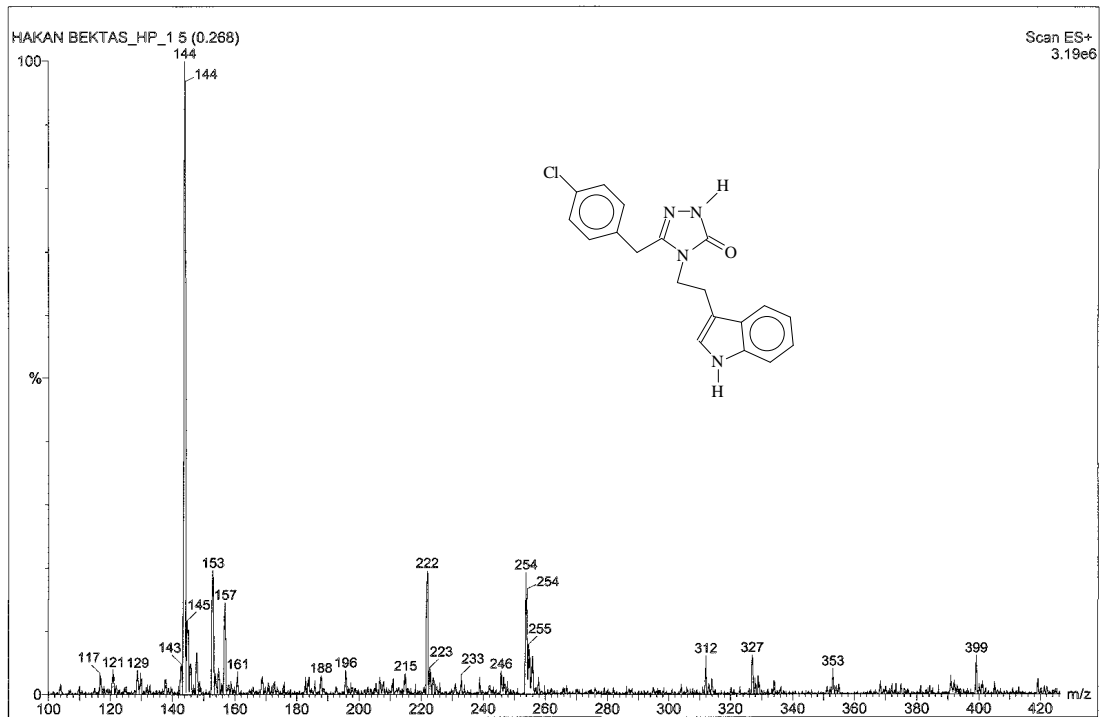
Ek Şekil 9. 75 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 10. 75 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

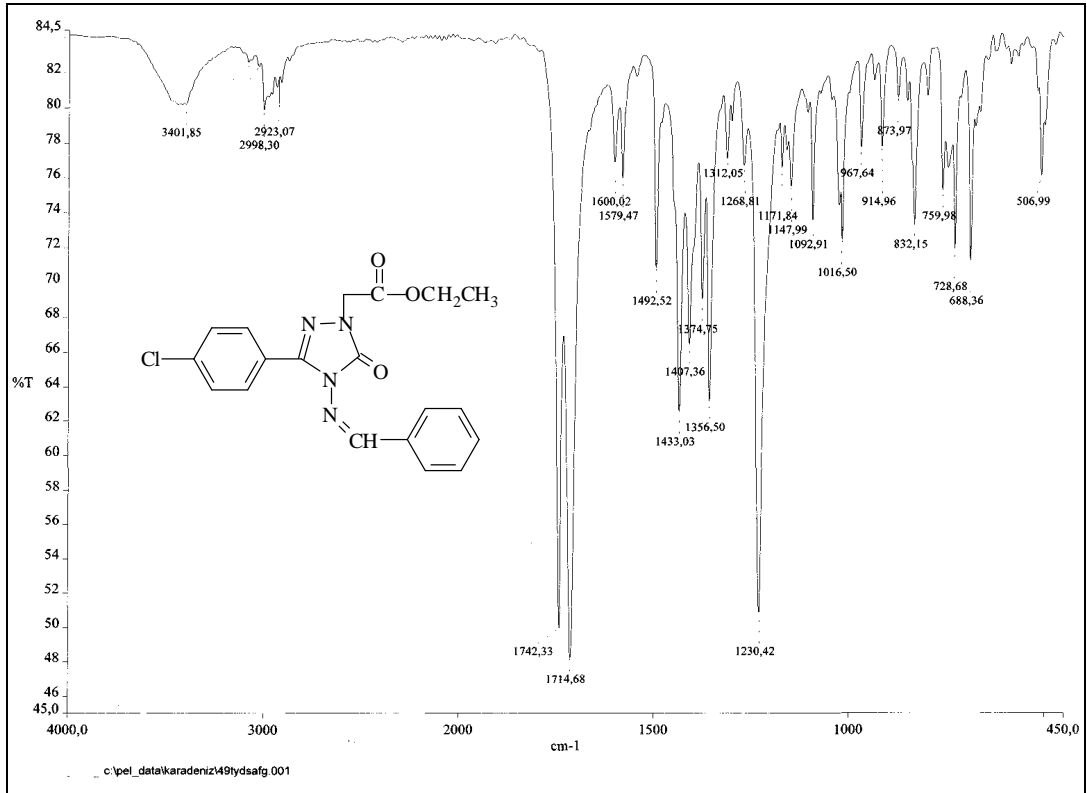




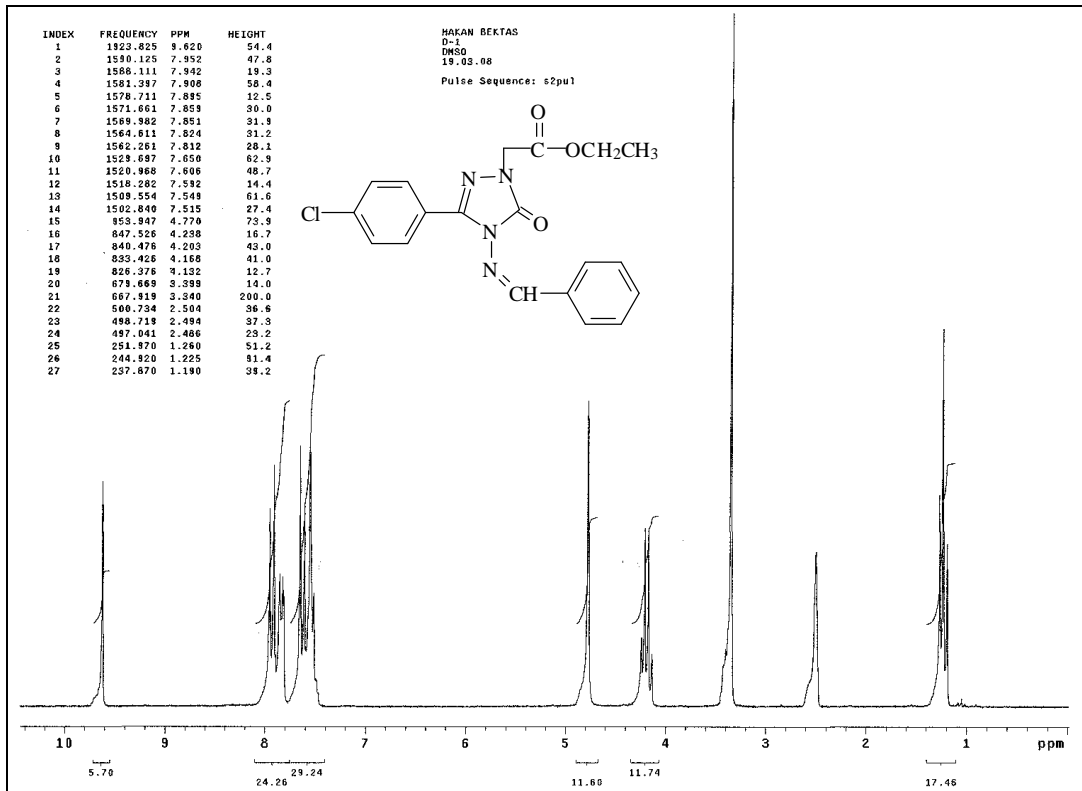
Ek Şekil 11. 75 Bileşiğinin APT spektrumu

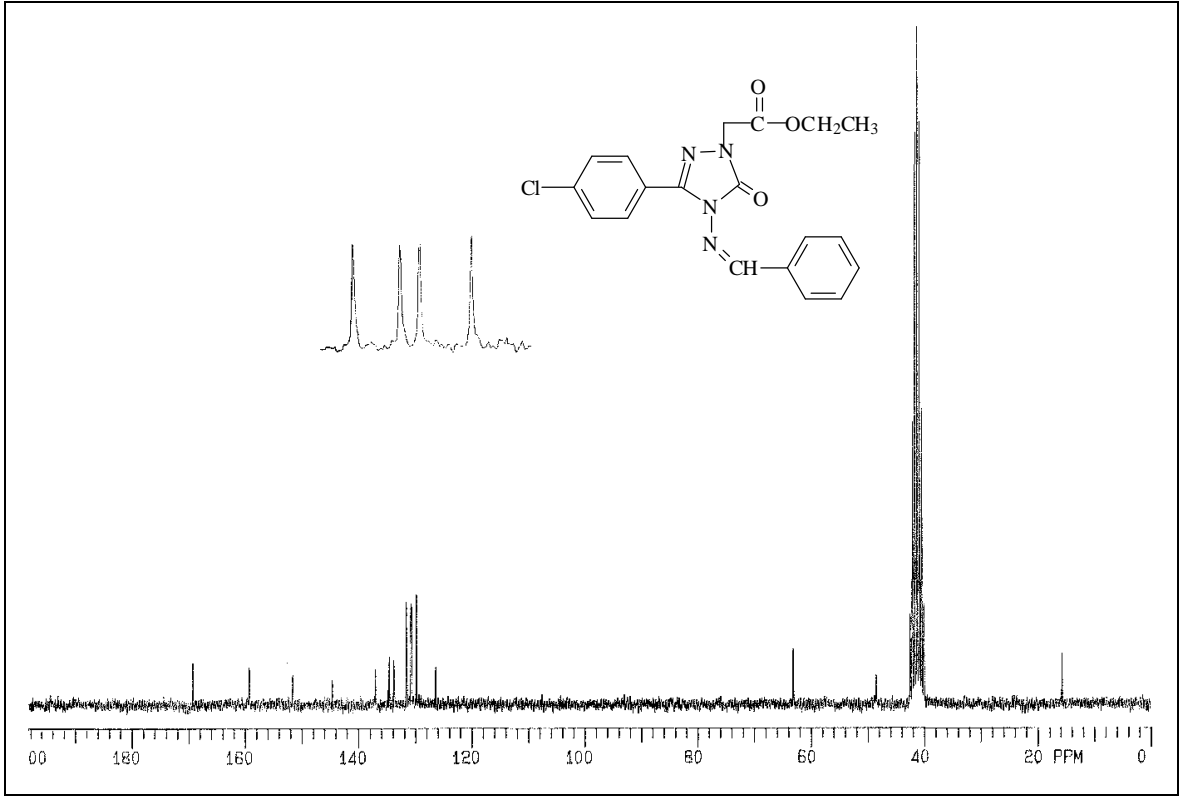


Ek Şekil 12. 75 Bileşiğinin Kütle spektrumu

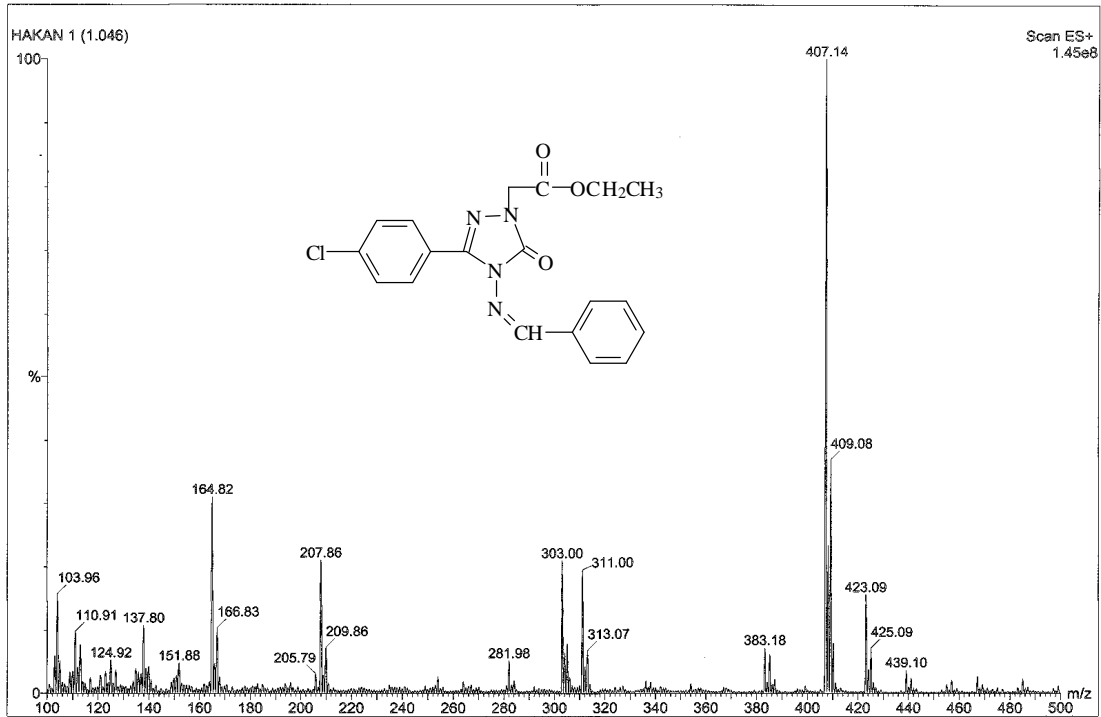


Ek Şekil 13. 76 Bileşiğinin IR spektrumu

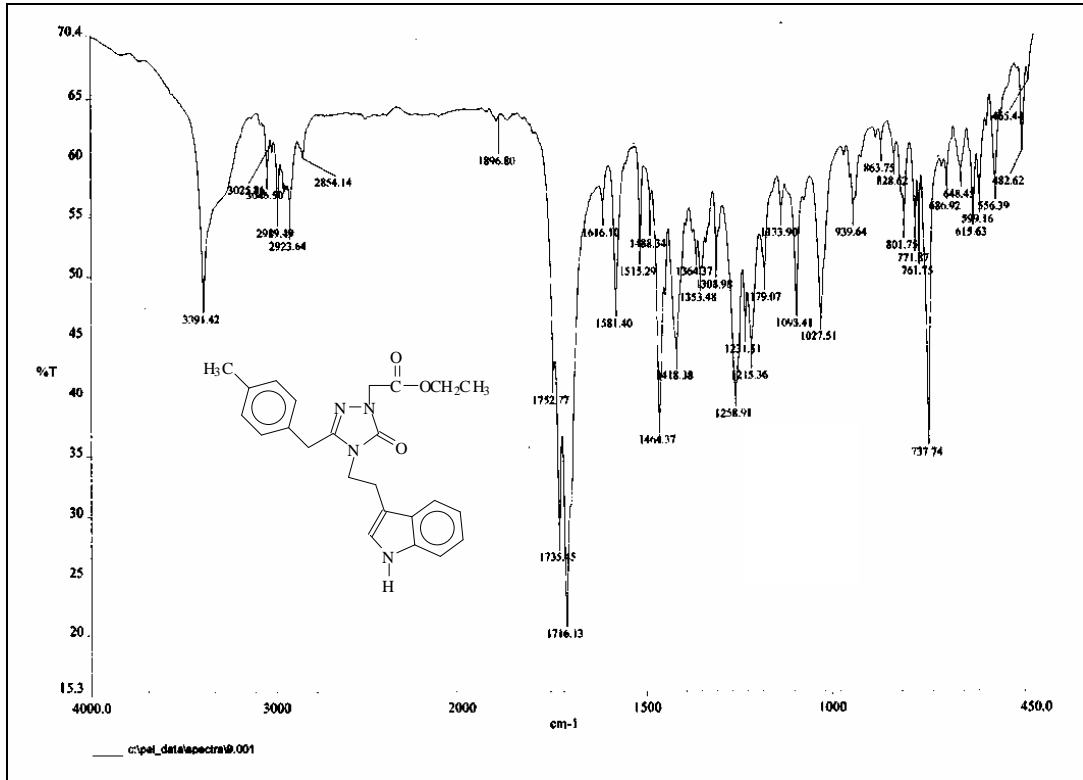
Ek Şekil 14. 76 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



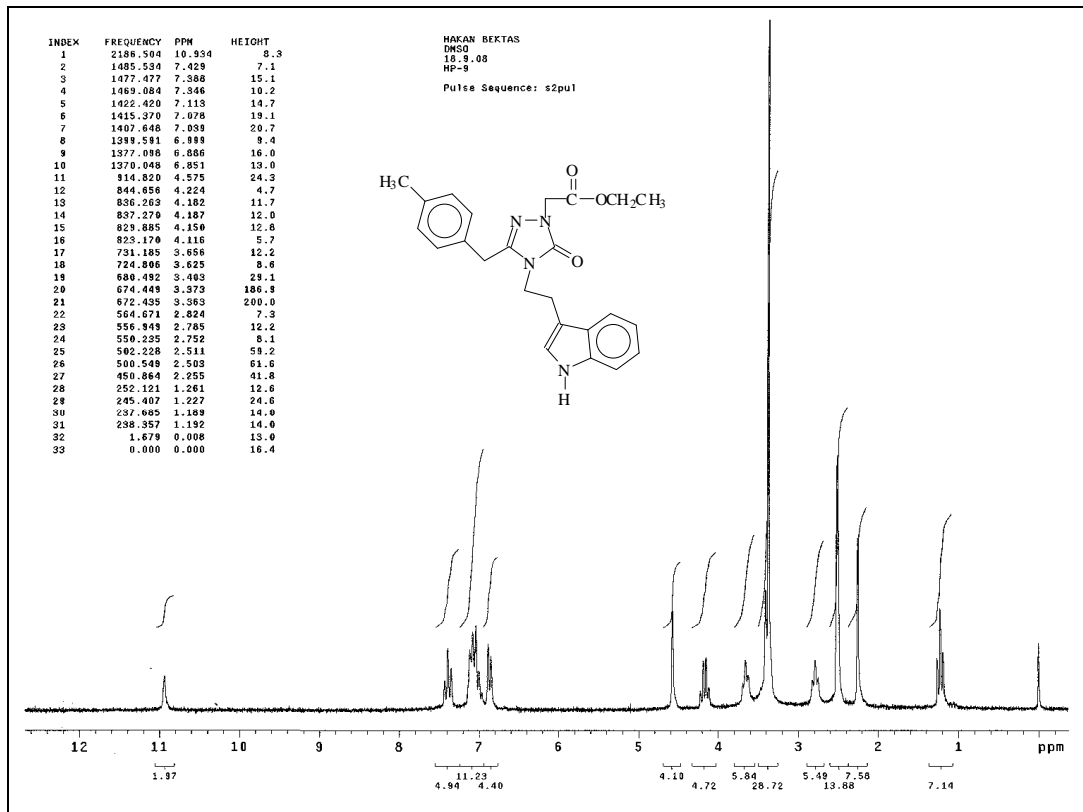
Ek Şekil 15. 76 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

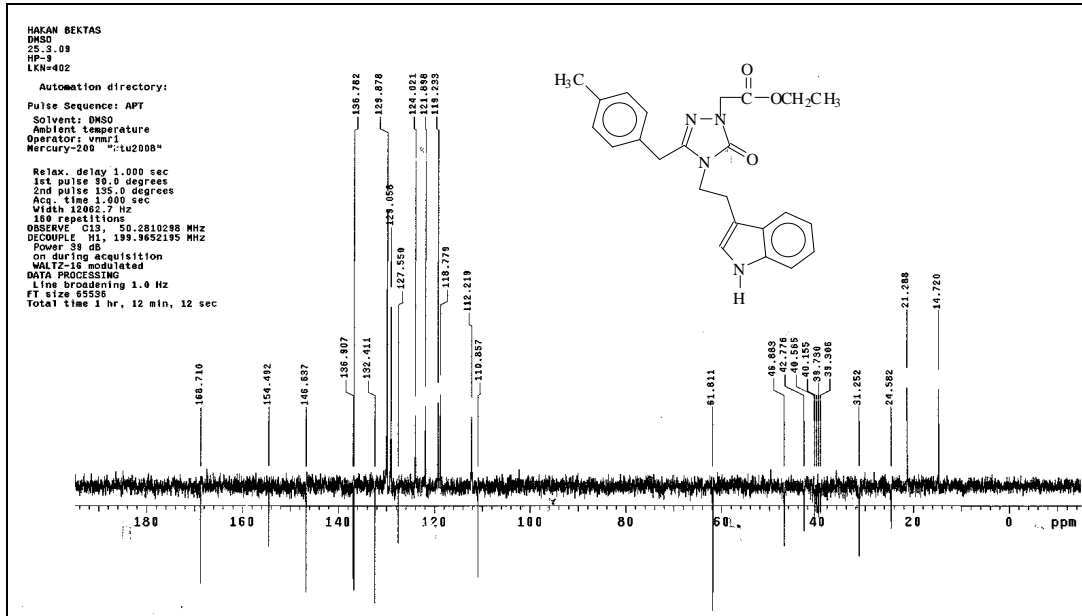


Ek Şekil 16. 76 Bileşiğinin Kütle spektrumu

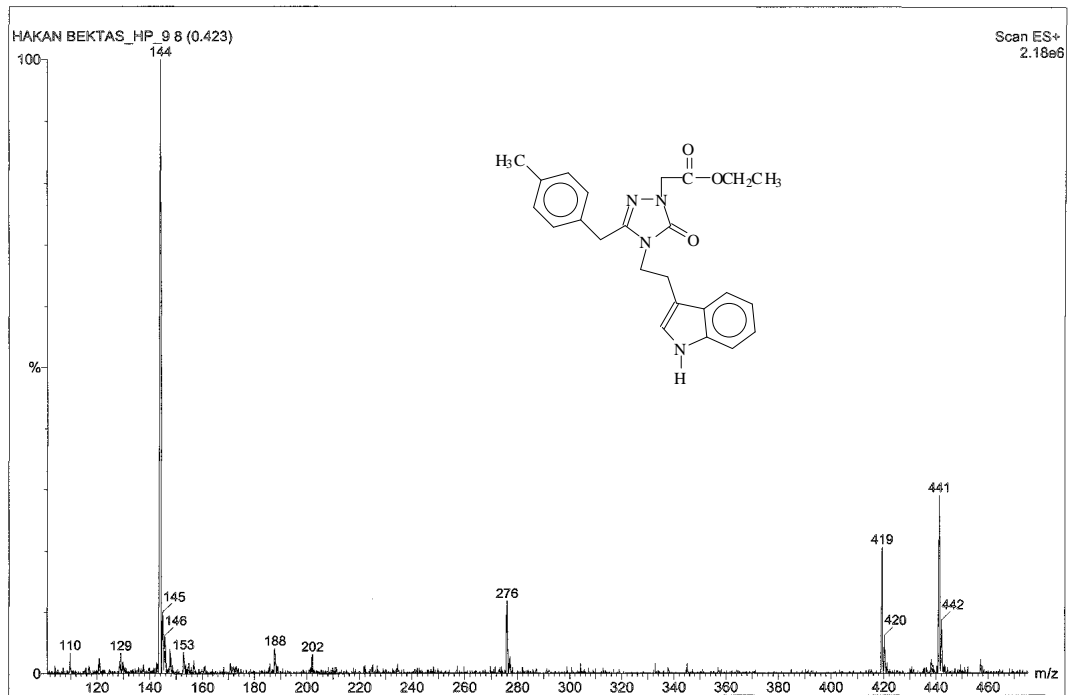


Ek Şekil 17. 77 Bileşiğinin IR spektrumu

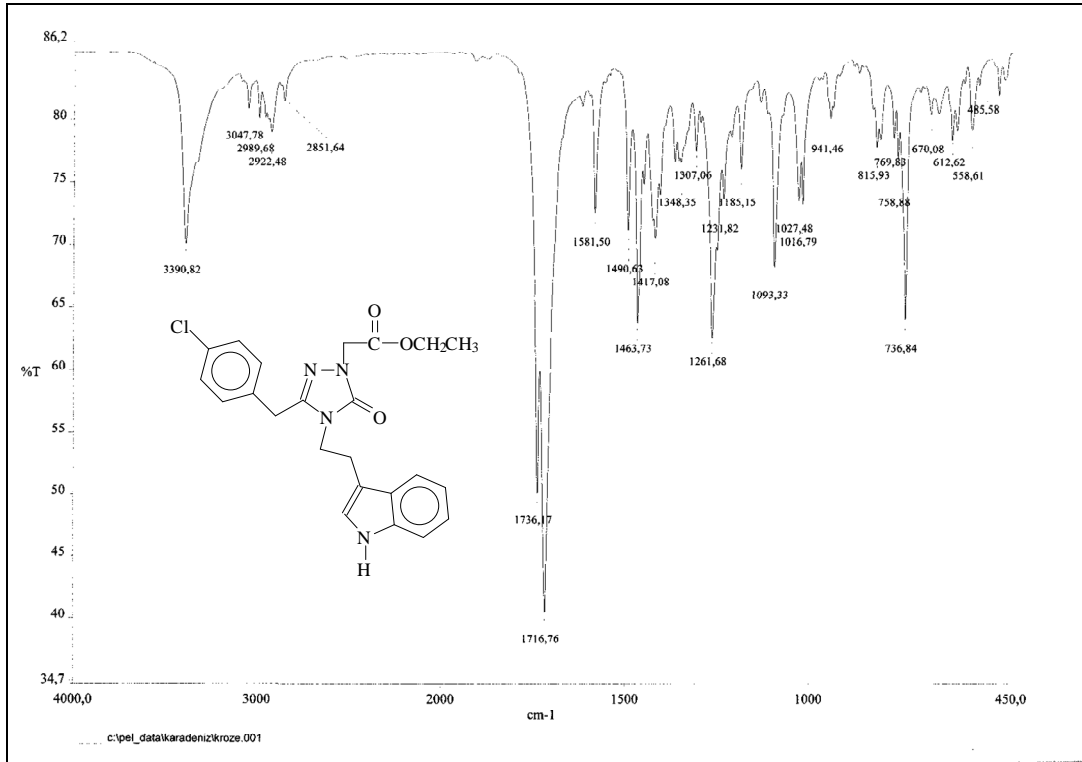
Ek Şekil 18. 77 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



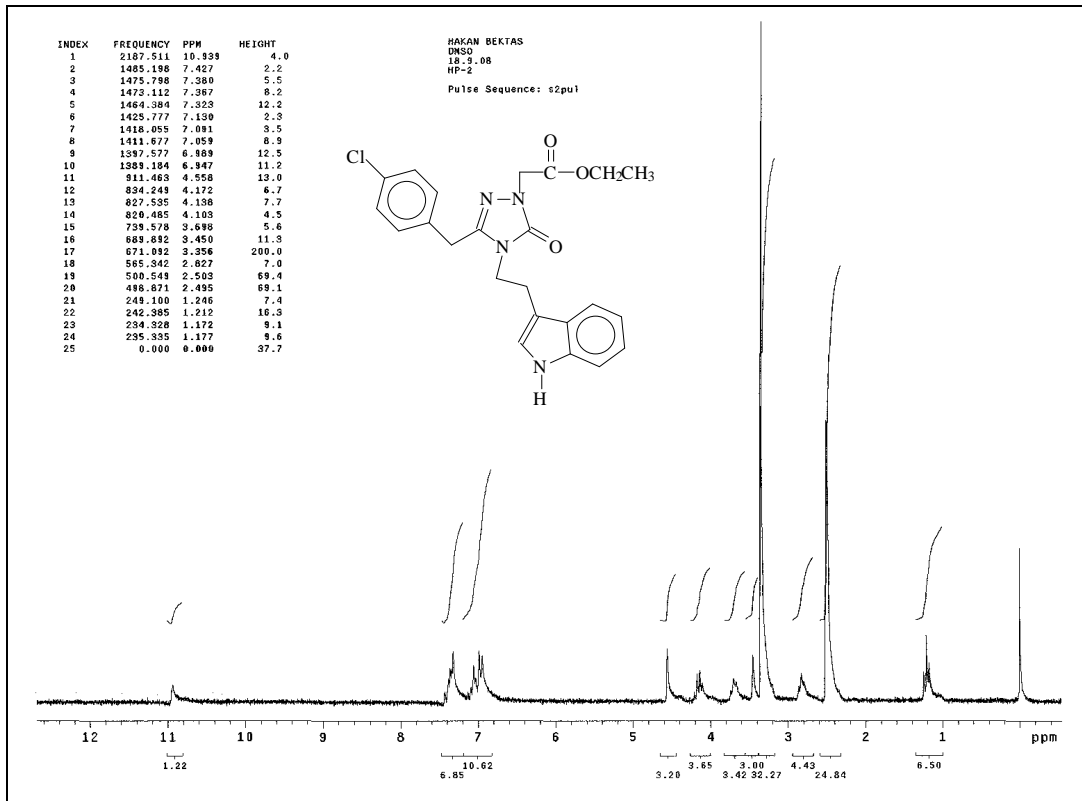
Ek Şekil 19. 77 Bileşiğinin APT spektrumu

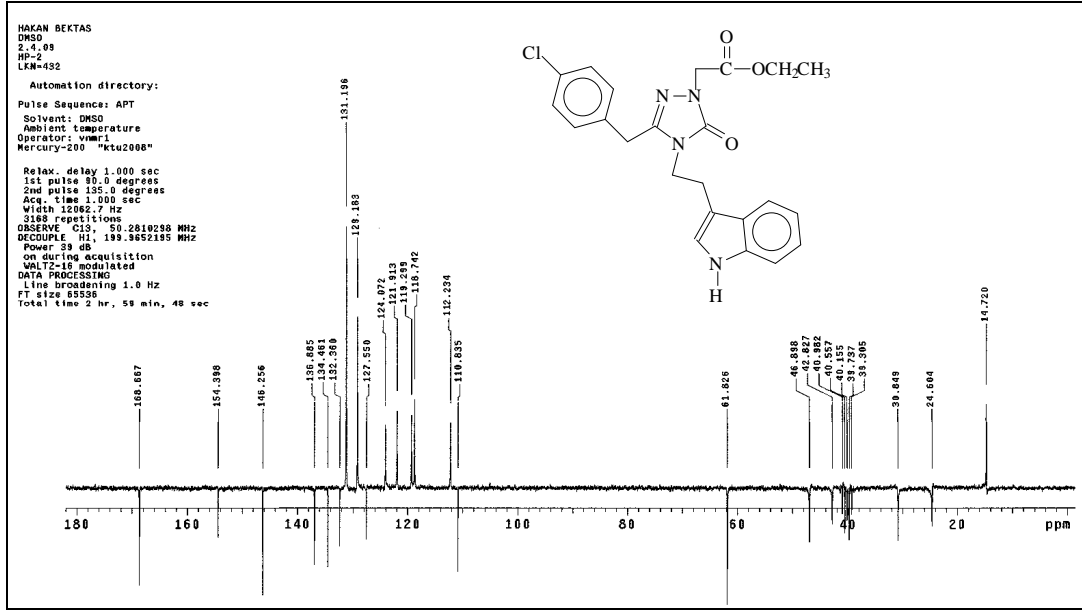


Ek Şekil 20. 77 Bileşiğinin Kütle spektrumu

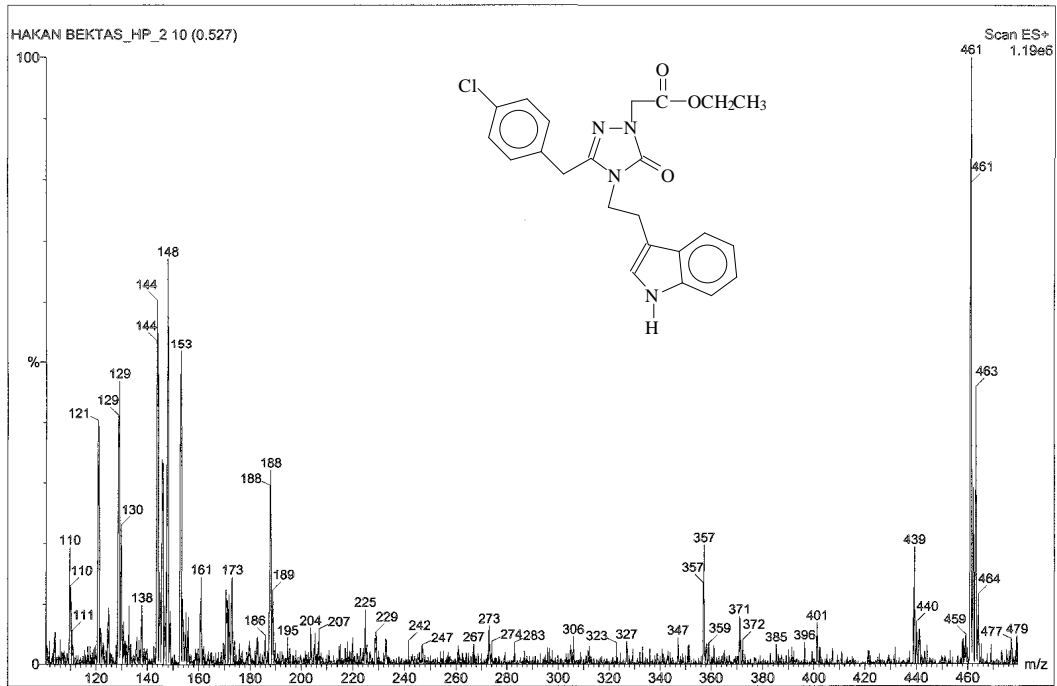


Ek Şekil 21. 78 Bileşiğinin IR spektrumu

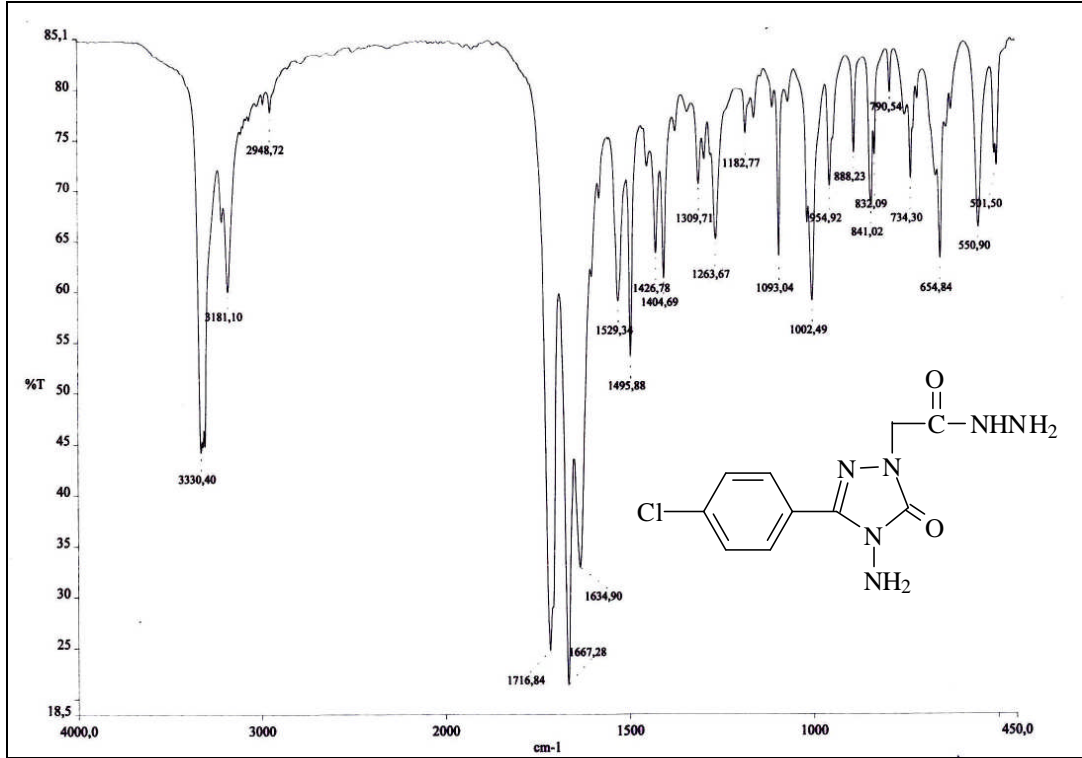
Ek Şekil 22. 78 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



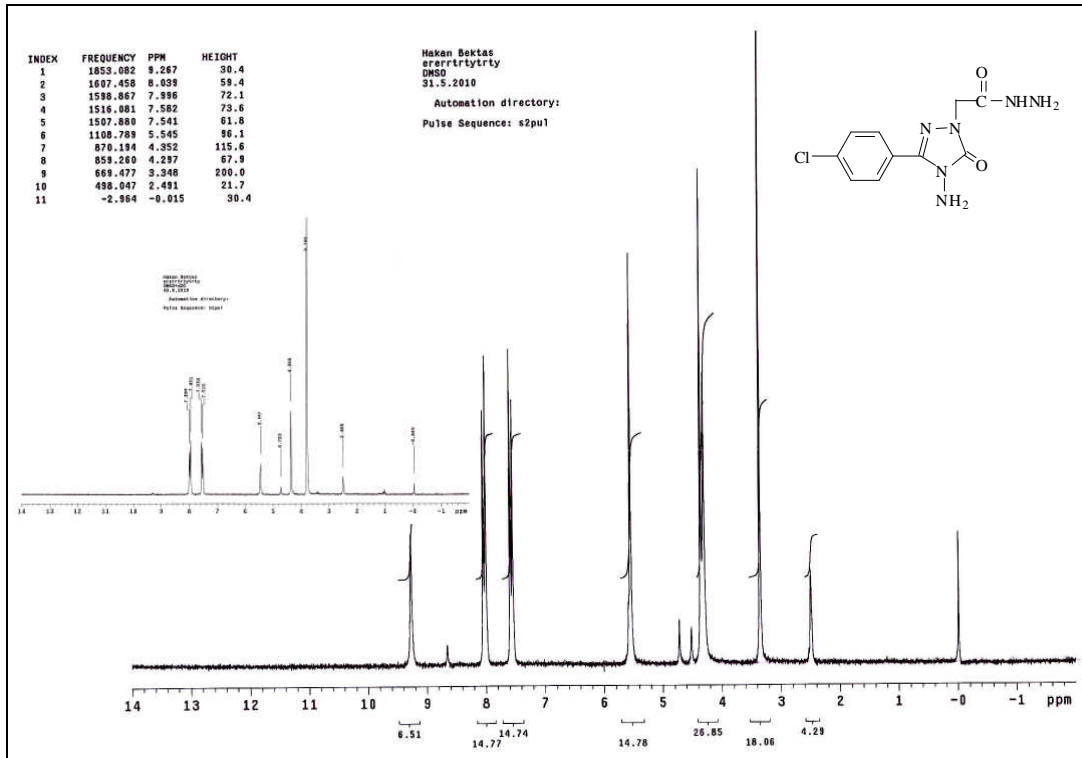
Ek Şekil 23. 78 Bileşiğinin APT spektrumu



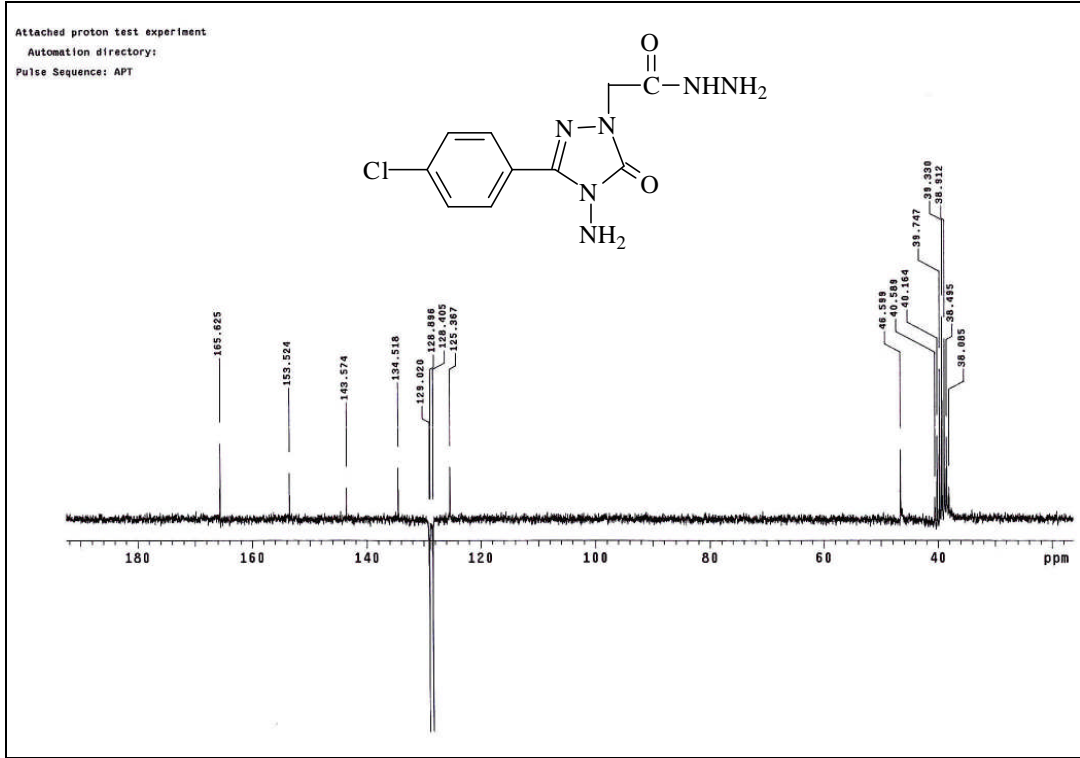
Ek Şekil 24. 78 Bileşiğinin Kütle spektrumu



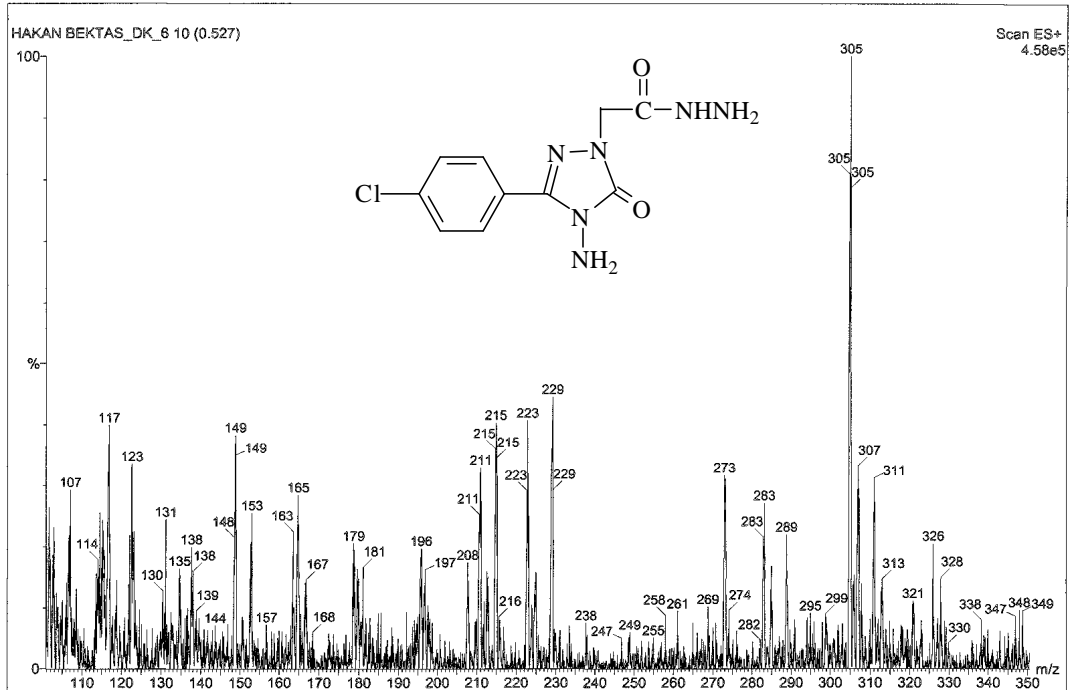
Ek Şekil 25. 79 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 26. 79 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

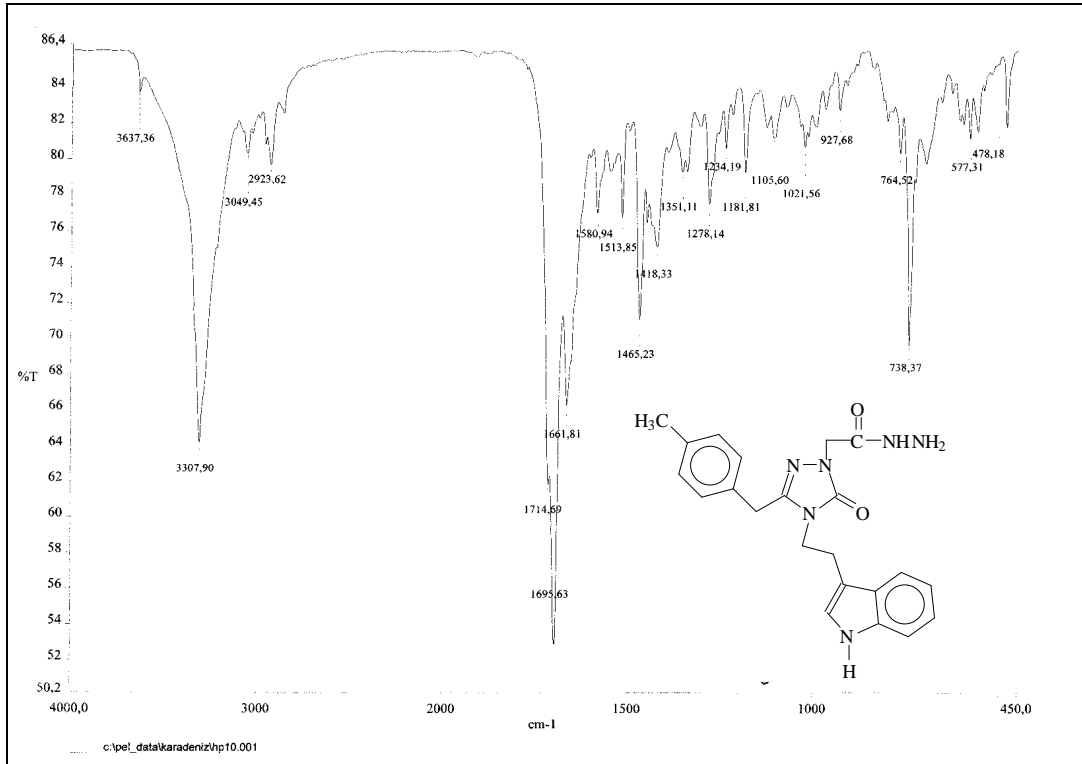




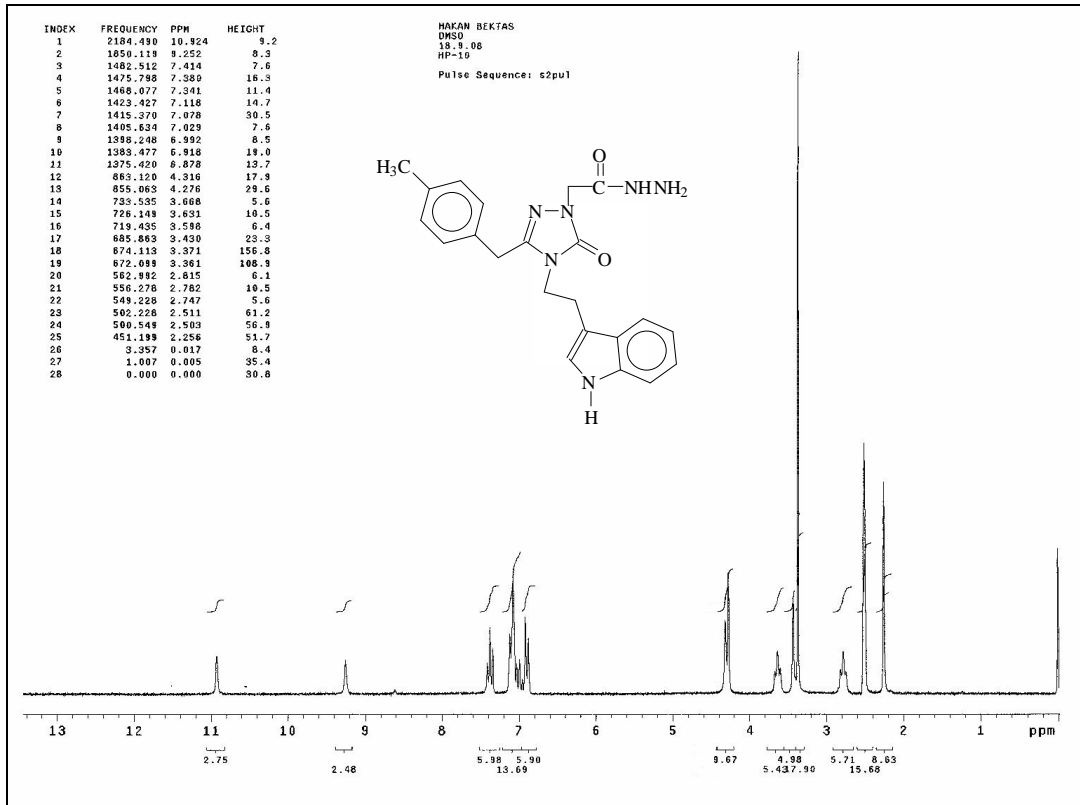
Ek Şekil 27. 79 Bileşiğinin APT spektrumu

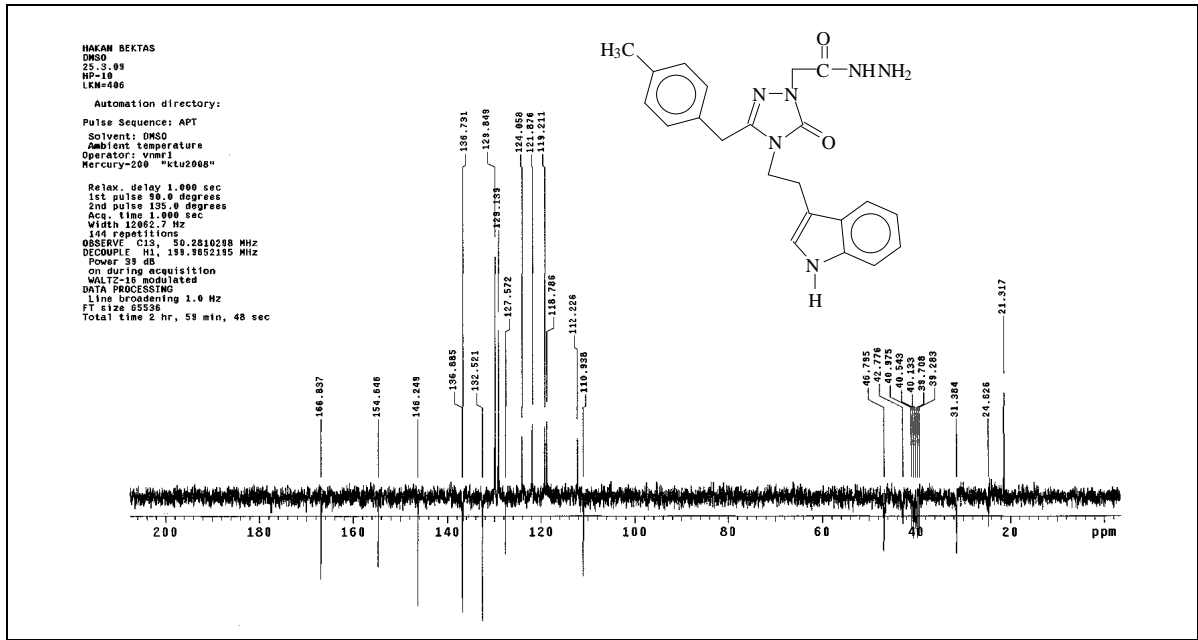


Ek Şekil 28. 79 Bileşiğinin Kütle spektrumu

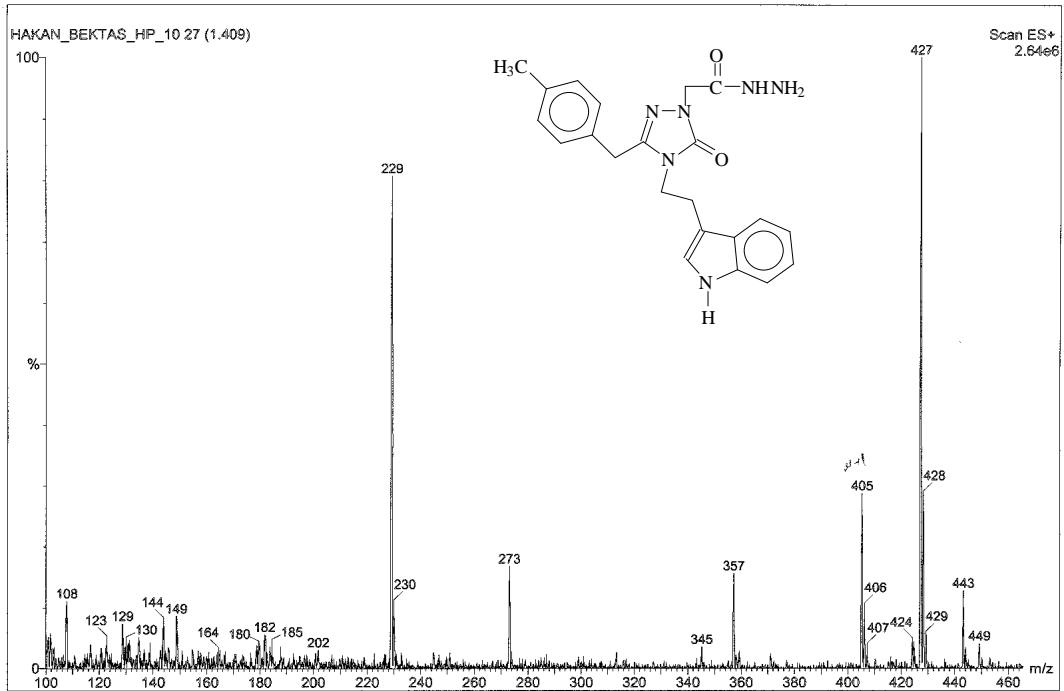


Ek Şekil 29. 80 Bileşiğinin IR spektrumu

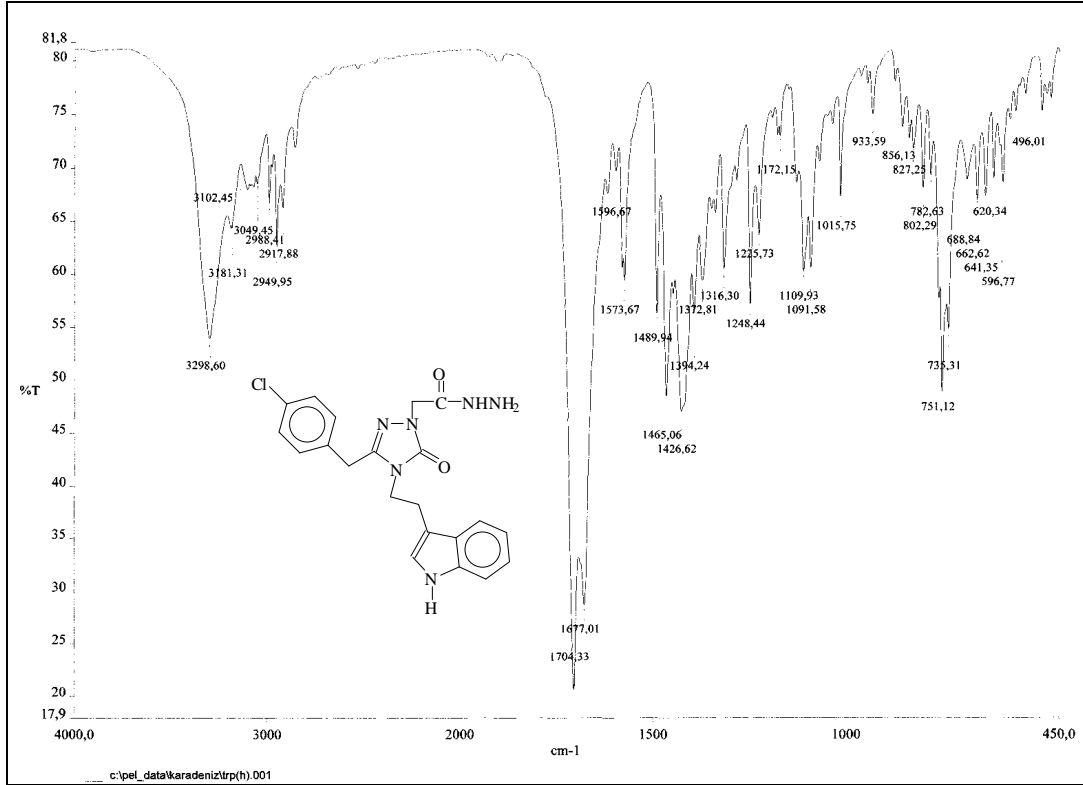
Ek Şekil 30. 80 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



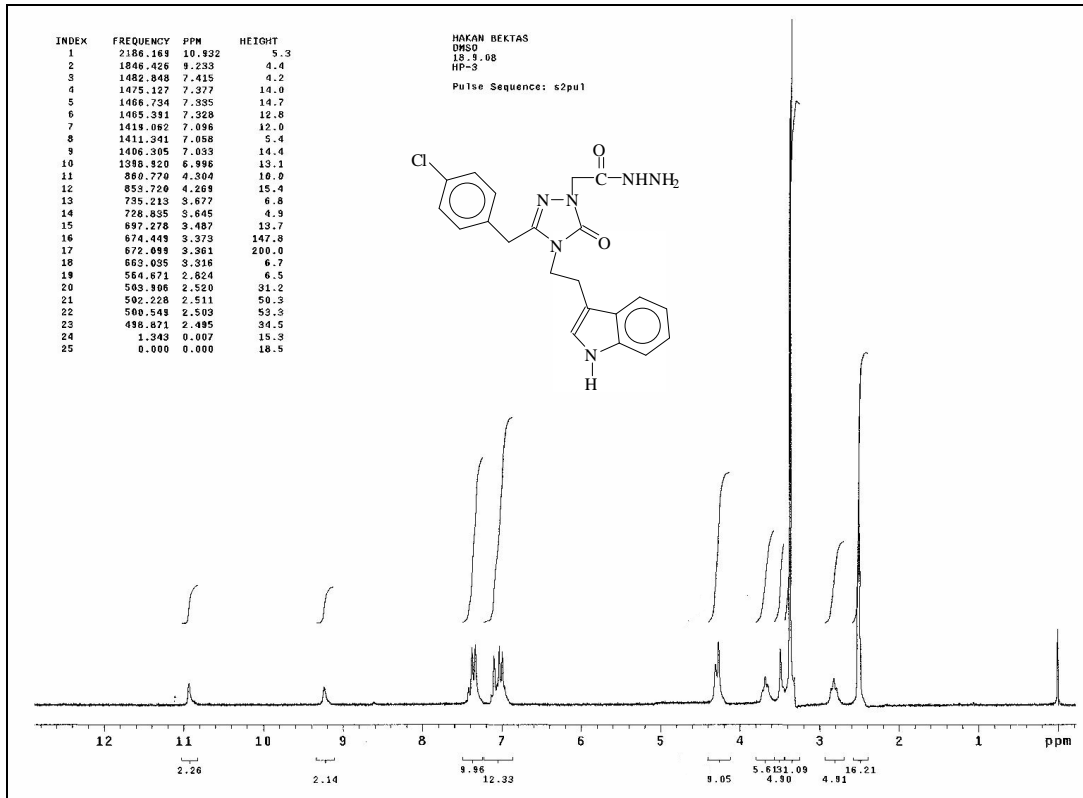
Ek Şekil 31. 80 Bileşiğinin APT spektrumu

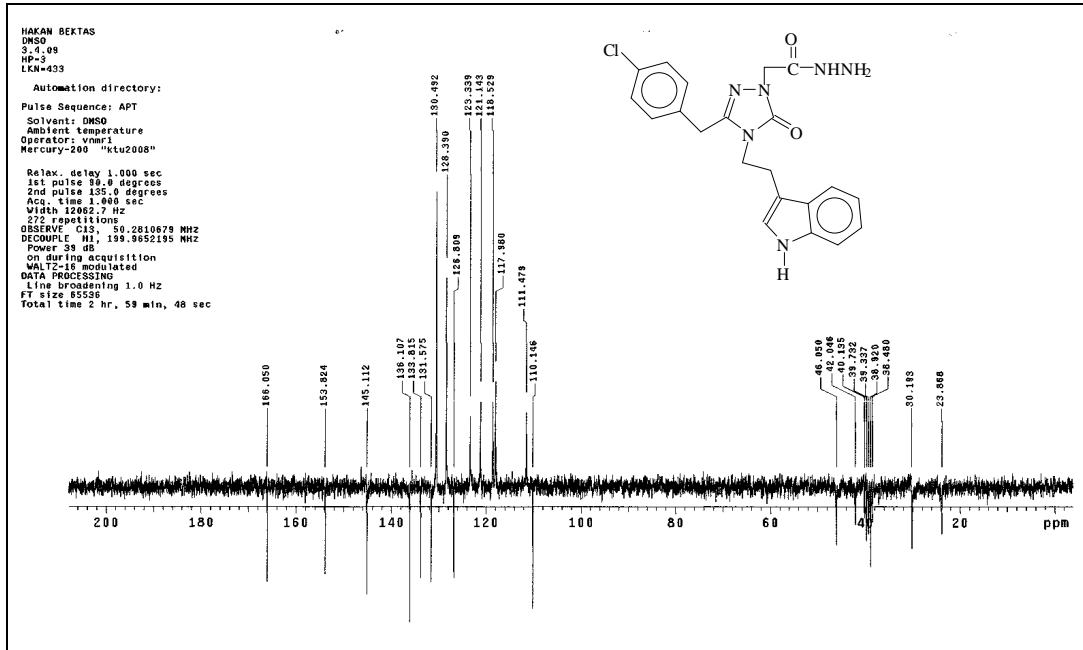


Ek Şekil 32. 80 Bileşiğinin Kütle spektrumu

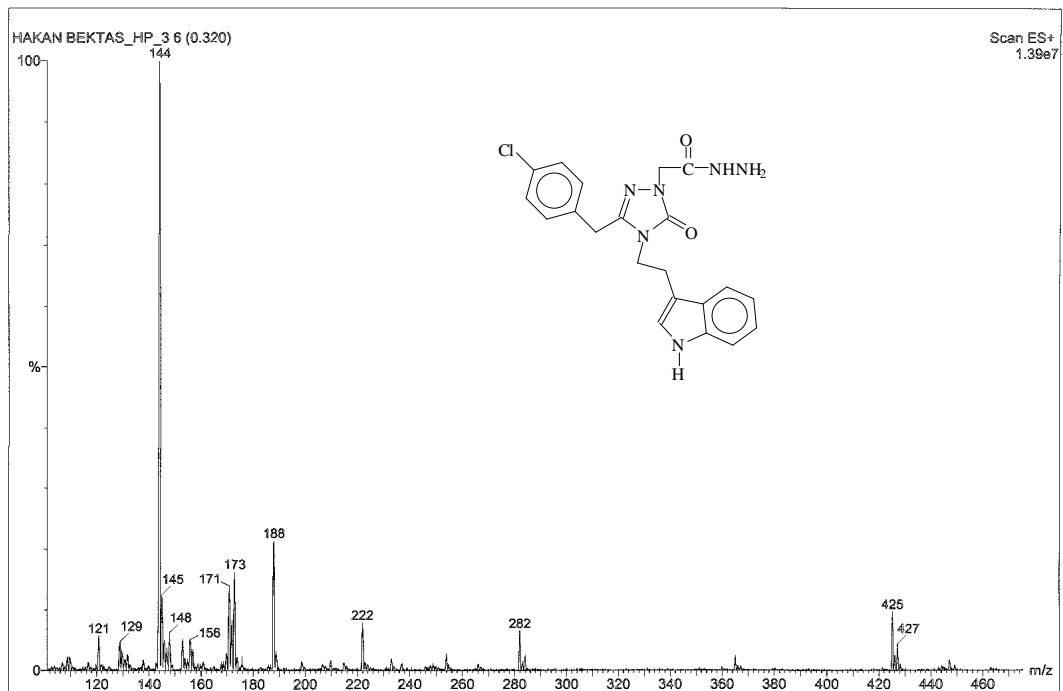


Ek Şekil 33. 81 Bileşiğinin IR spektrumu

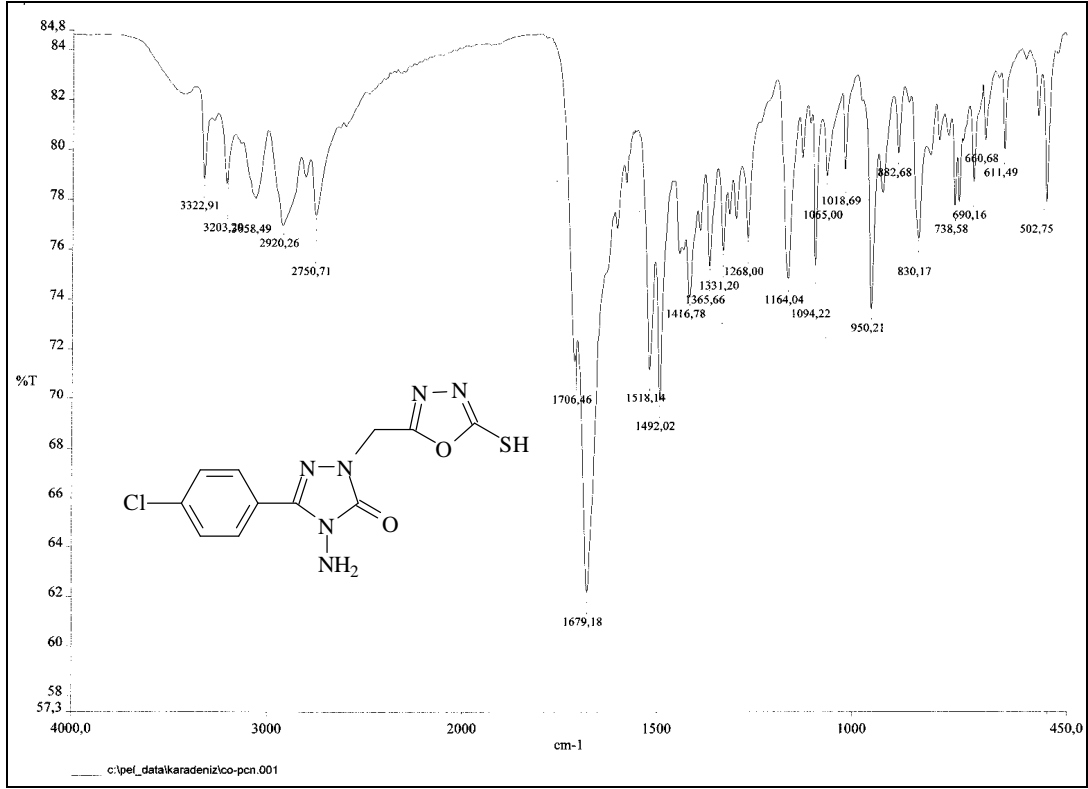
Ek Şekil 34. 81 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



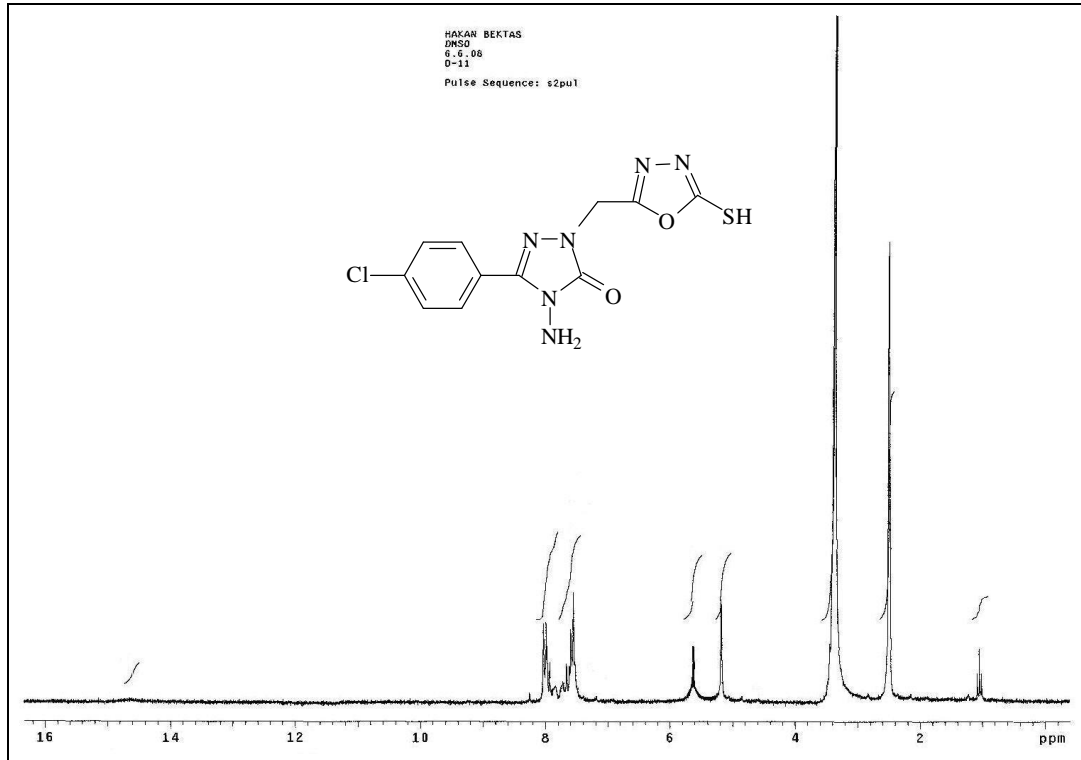
Ek Şekil 35. 81 Bileşiğinin APT spektrumu

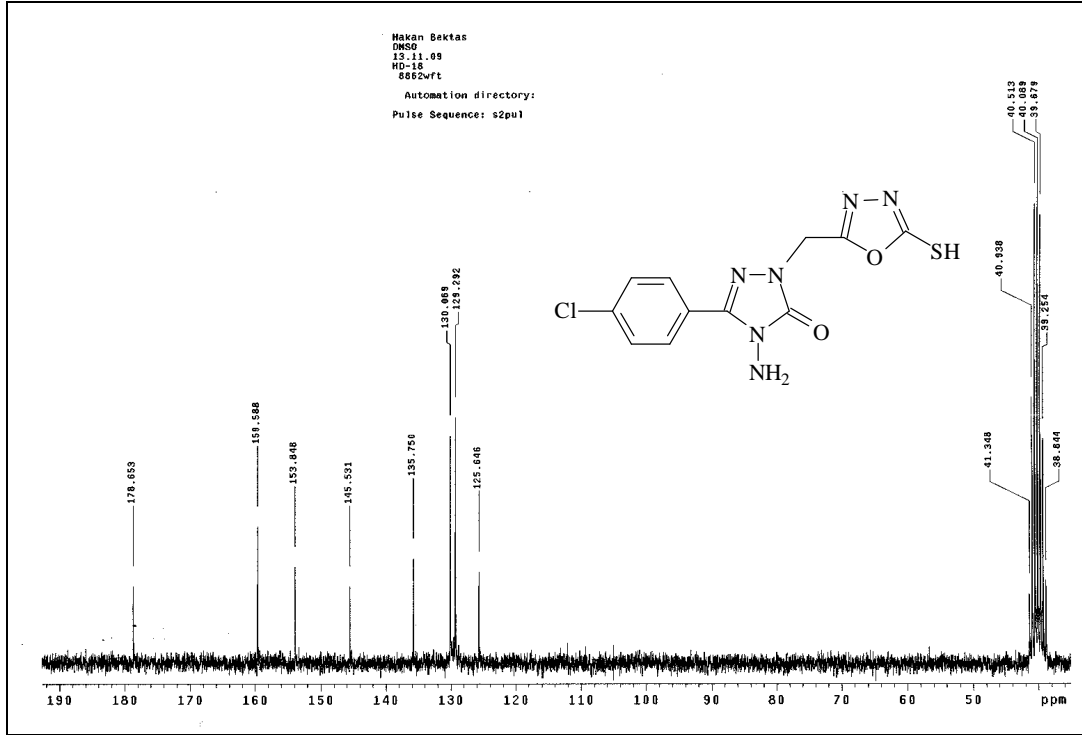
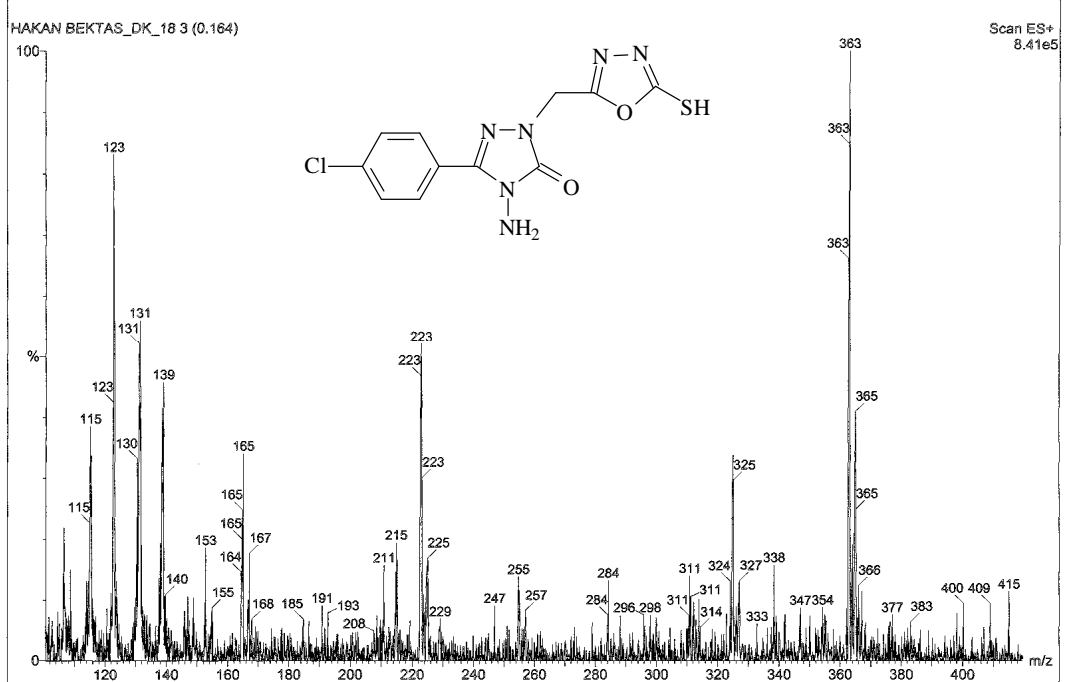


Ek Şekil 36. 81 Bileşiğinin Kütle spektrumu

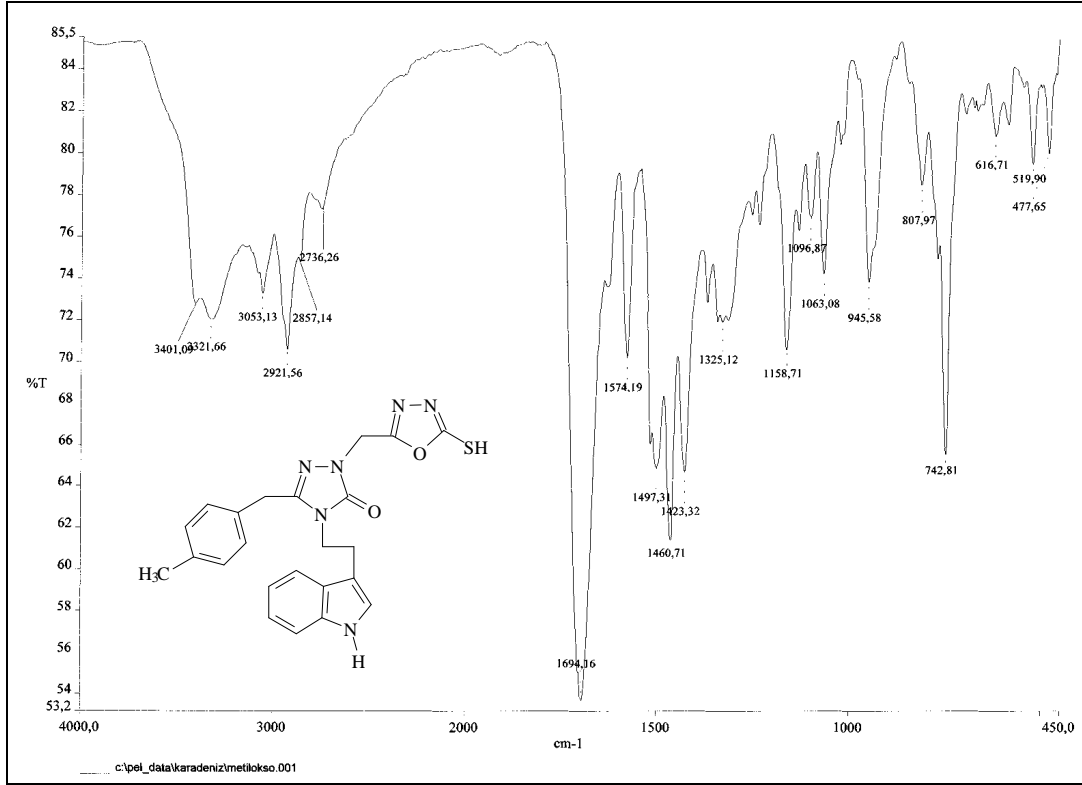


Ek Şekil 37. 82 Bileşiğinin IR spektrumu

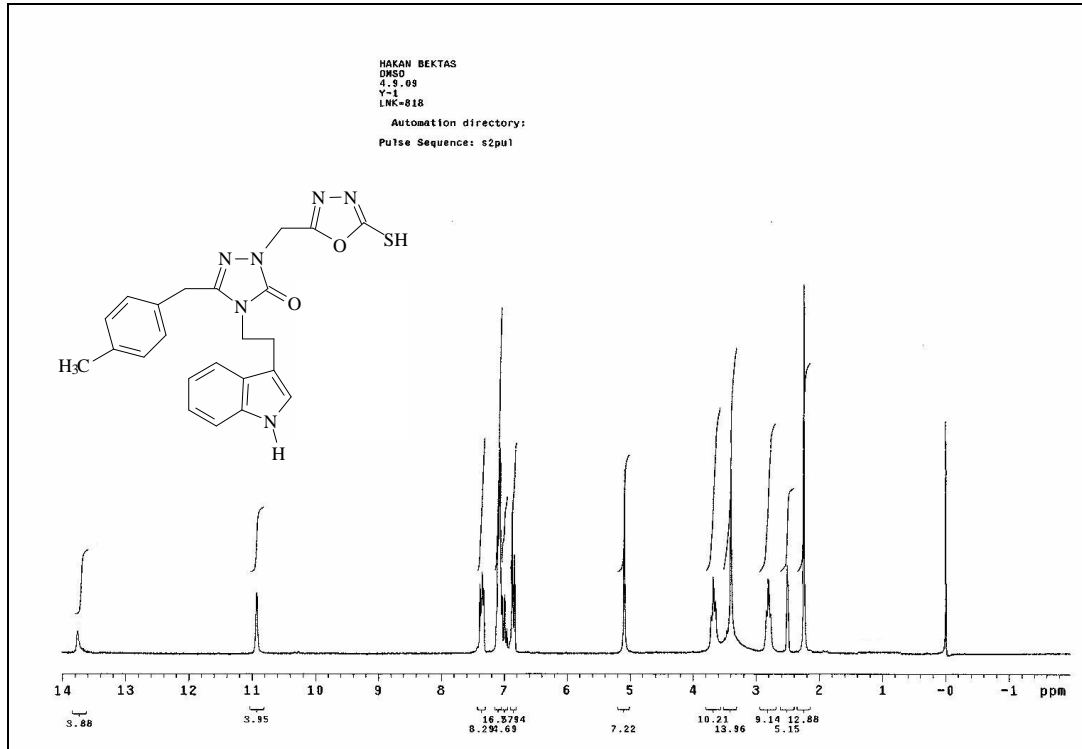
Ek Şekil 38. 82 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Ek Şekil 39. 82 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

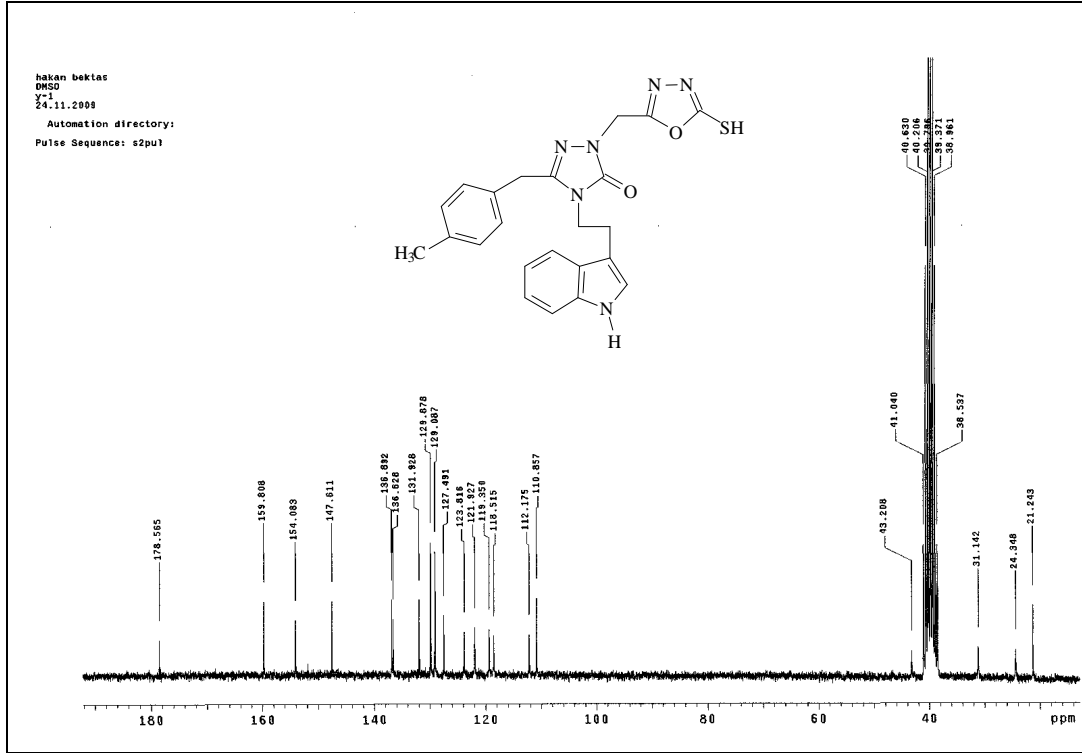
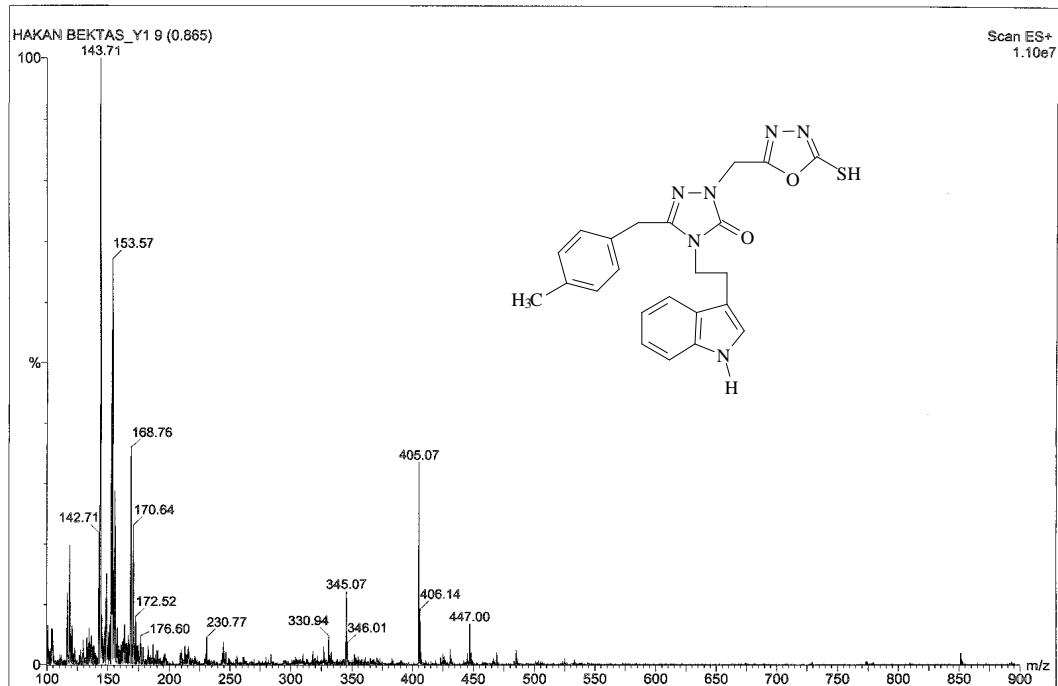
Ek Şekil 40. 82 Bileşiğinin Kütle spektrumu



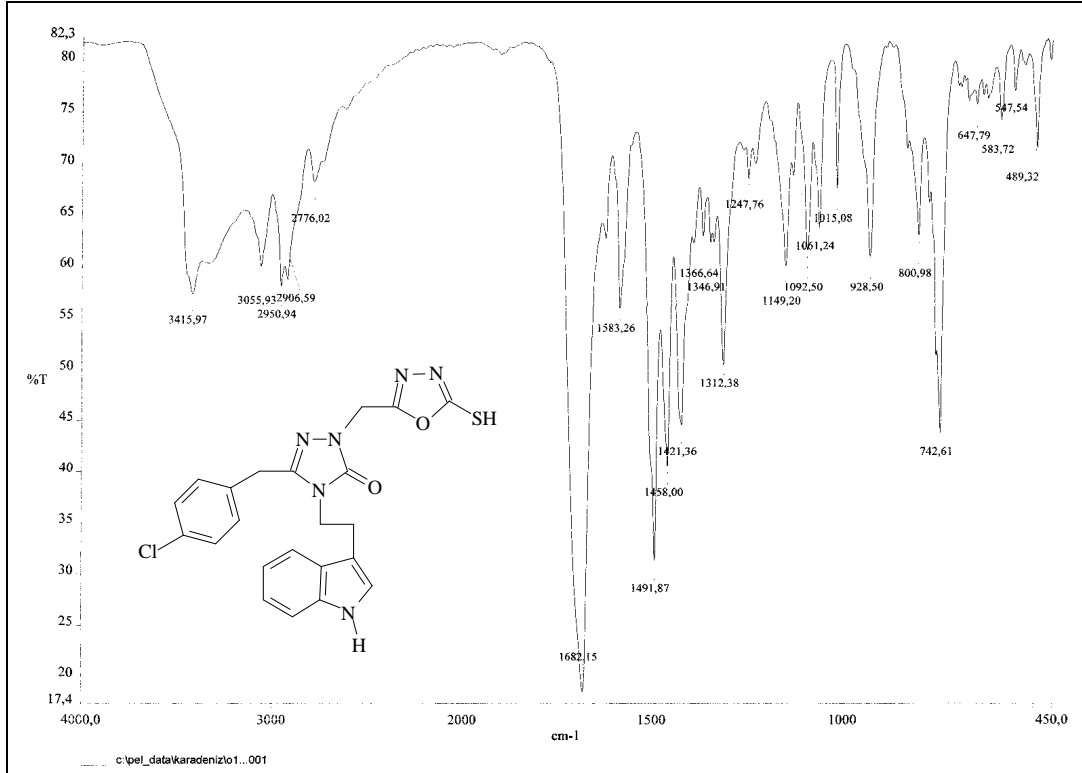
Ek Şekil 41. 83 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 42. 83 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

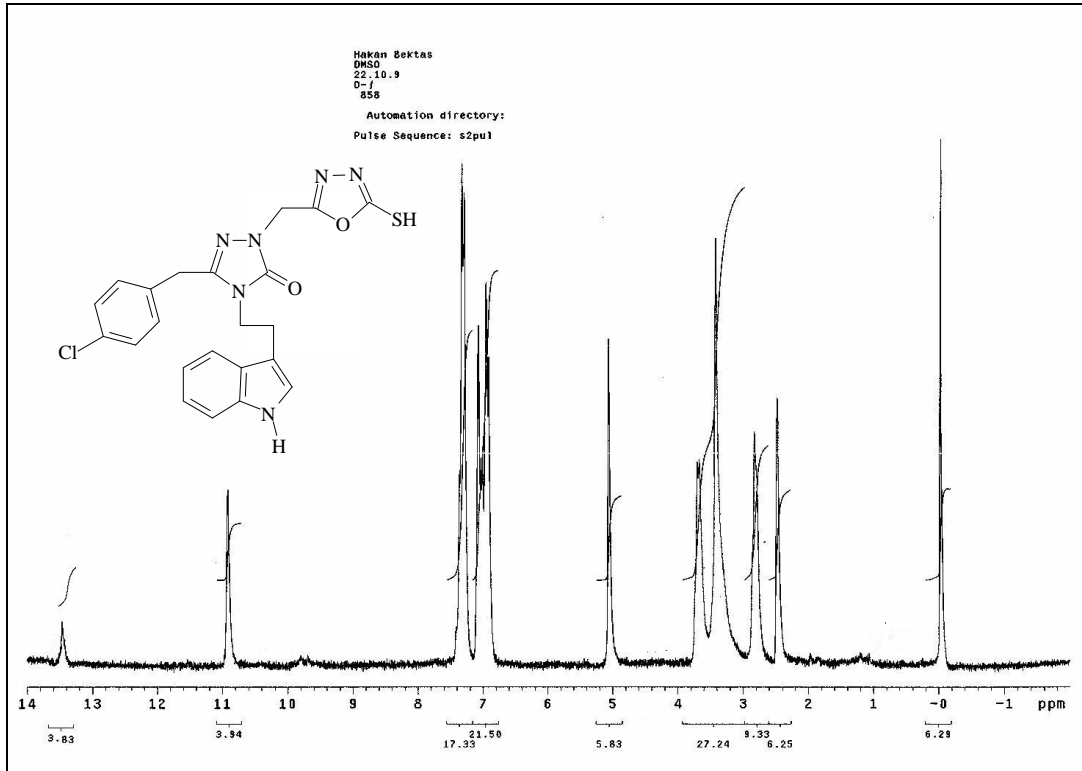


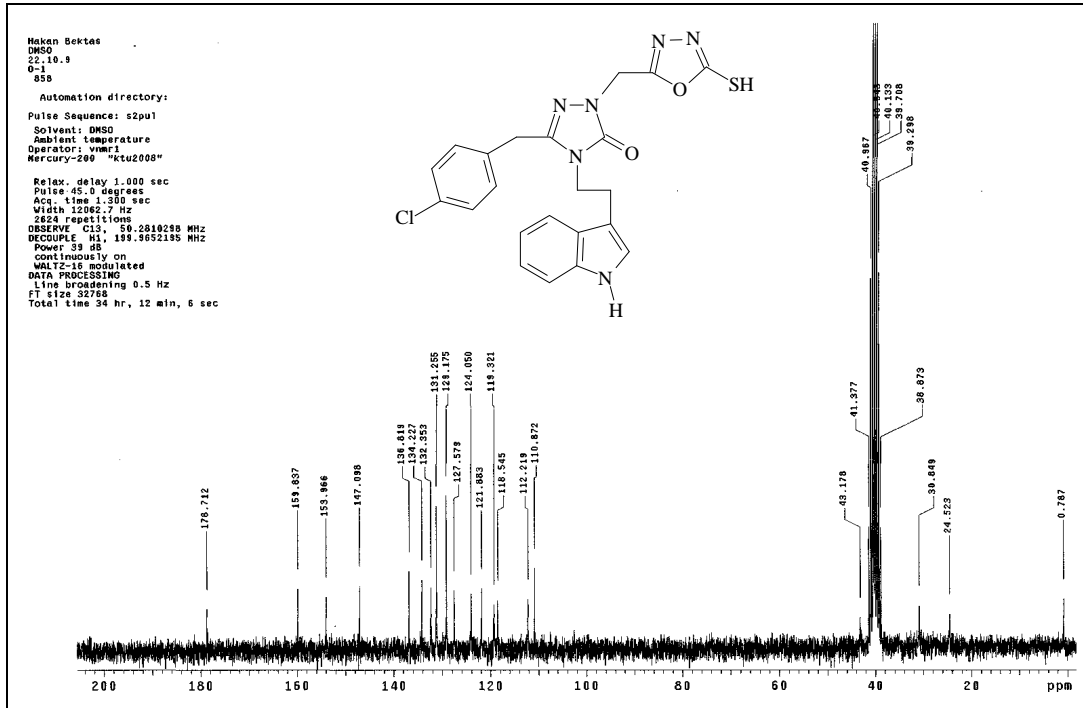
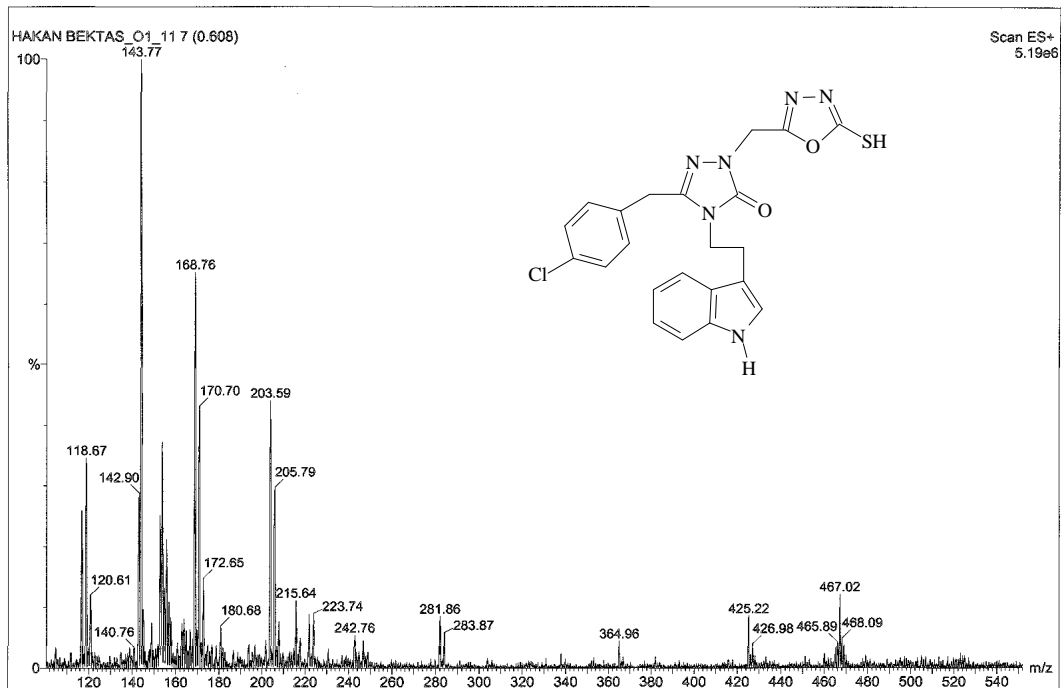
Ek Şekil 43. 83 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 44. 83 Bileşiğinin Kütle spektrumu

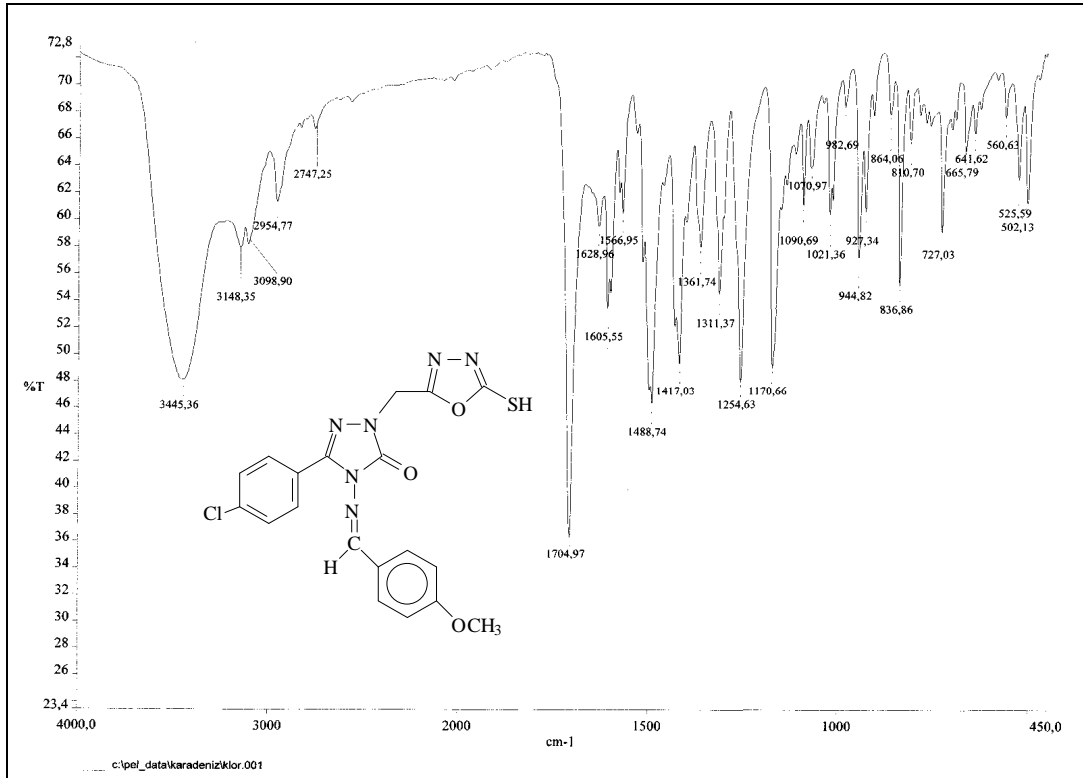


Ek Şekil 45. 84 Bileşiğinin IR spektrumu

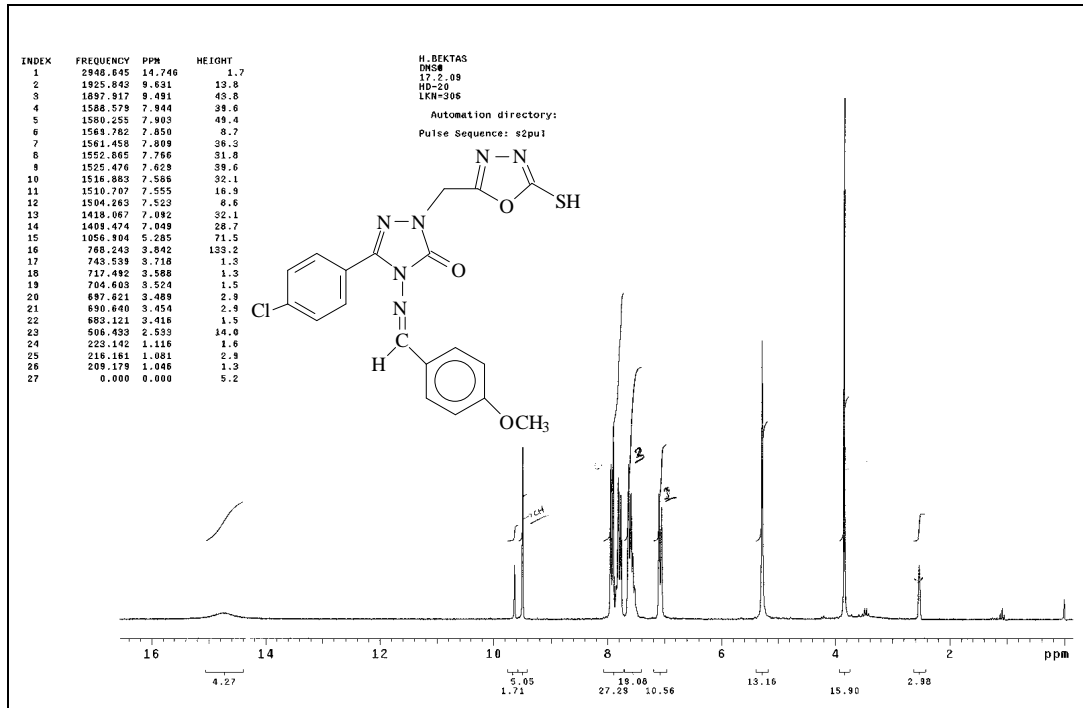
Ek Şekil 46. 84 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

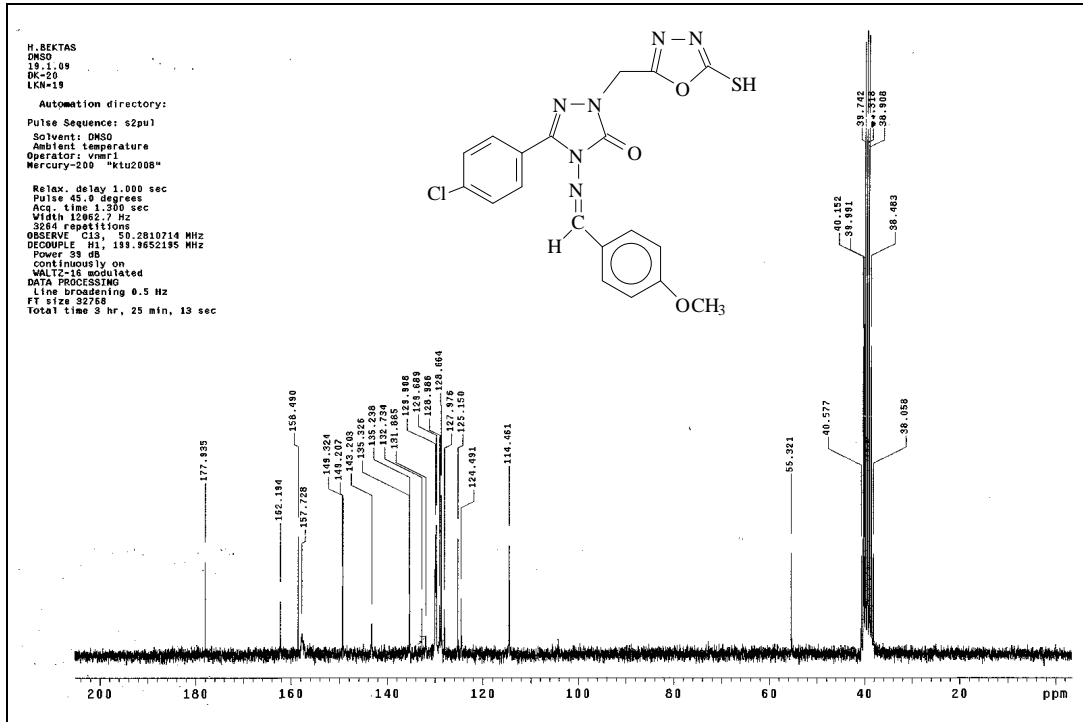
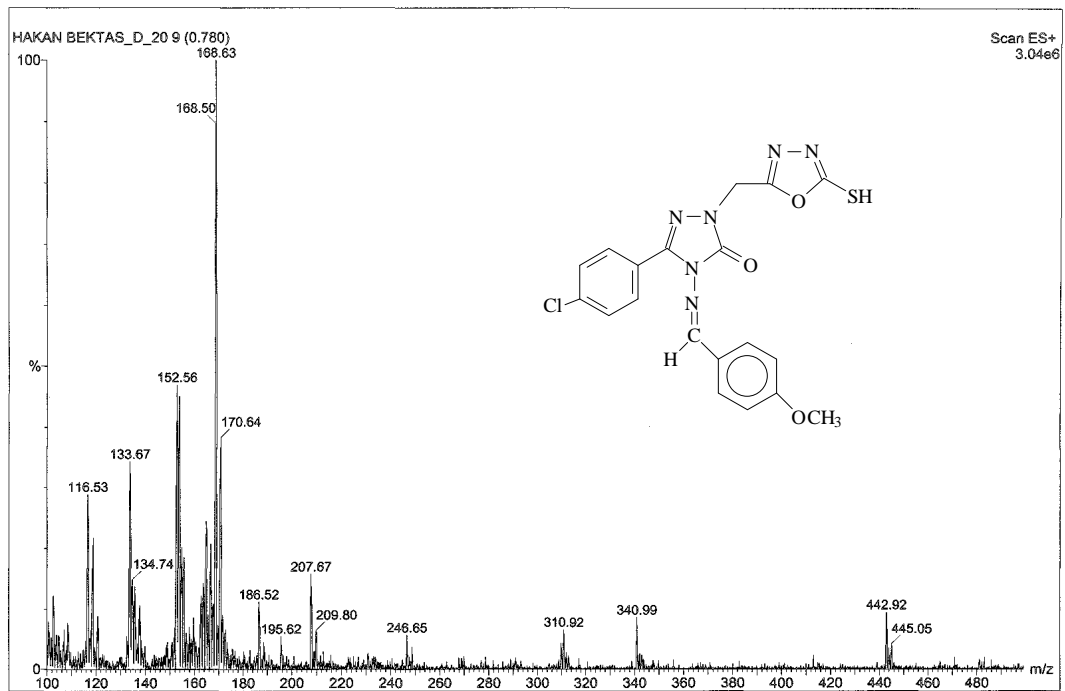
Ek Şekil 47. 84 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 48. 84 Bileşiğinin Kütle spektrumu

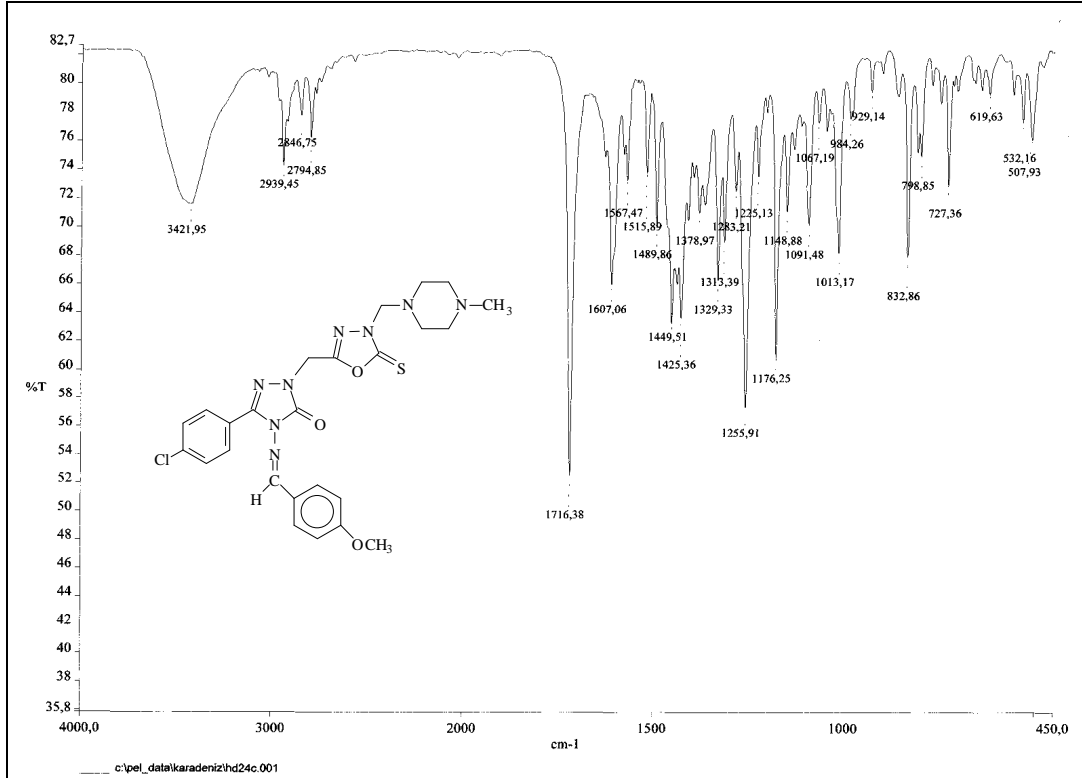


Ek Şekil 49. 85 Bileşiğinin IR spektrumu

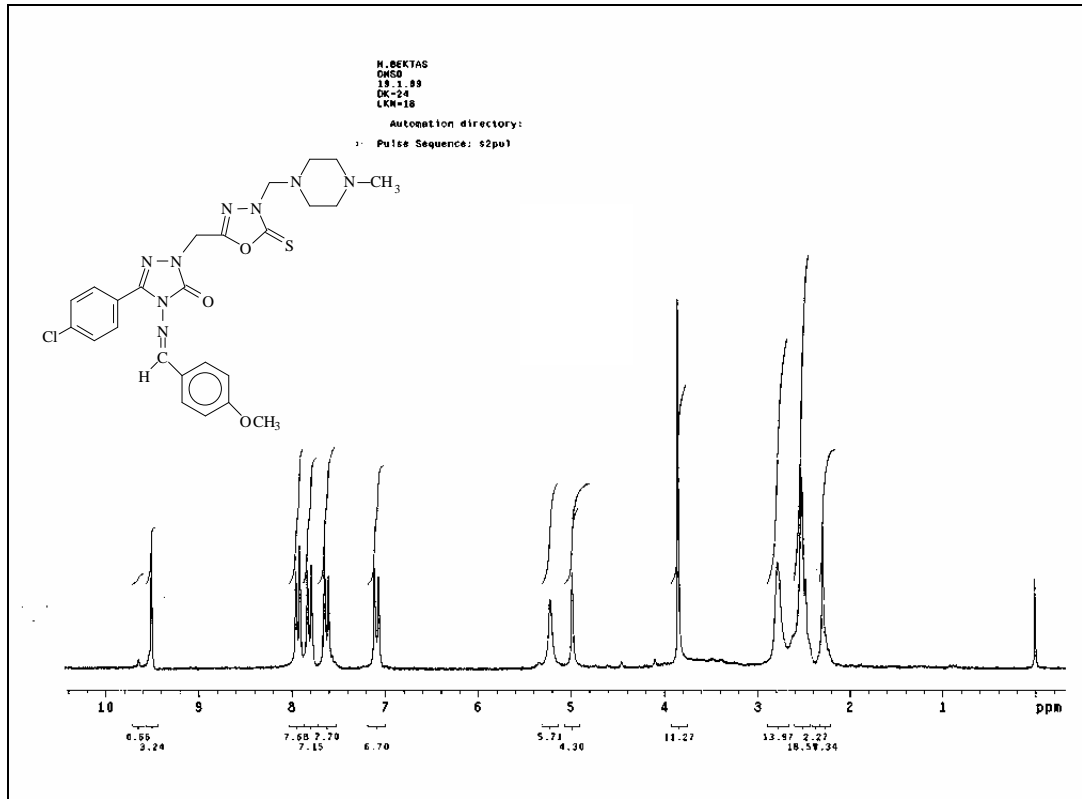
Ek Şekil 50. 85 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

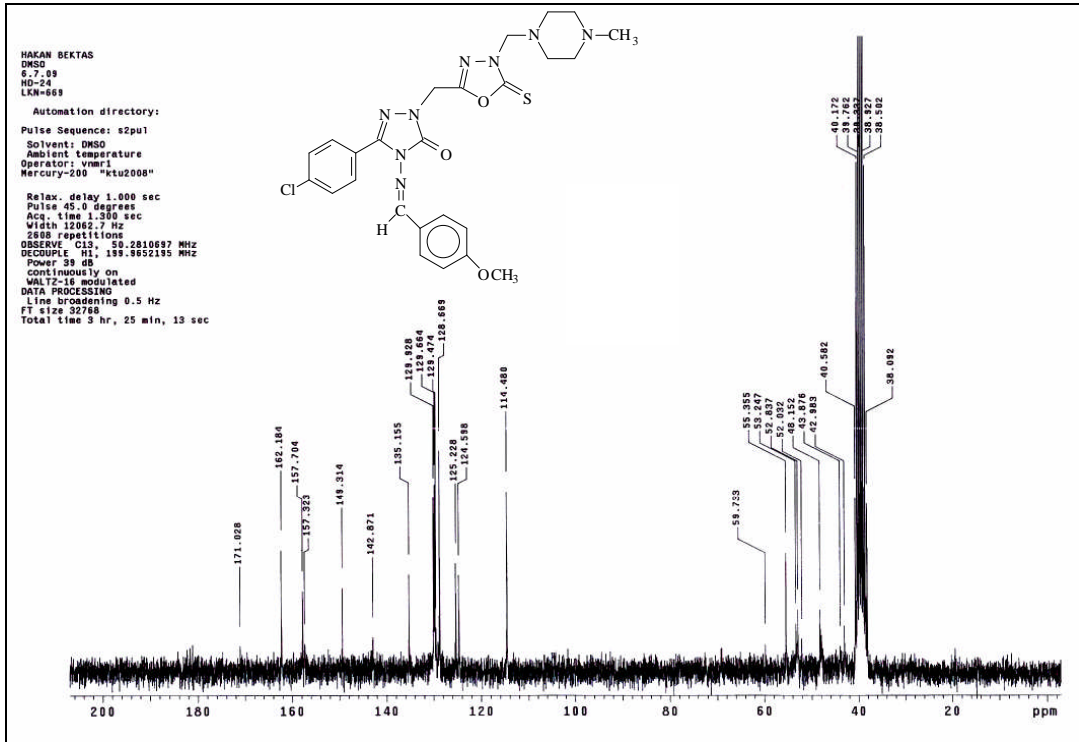
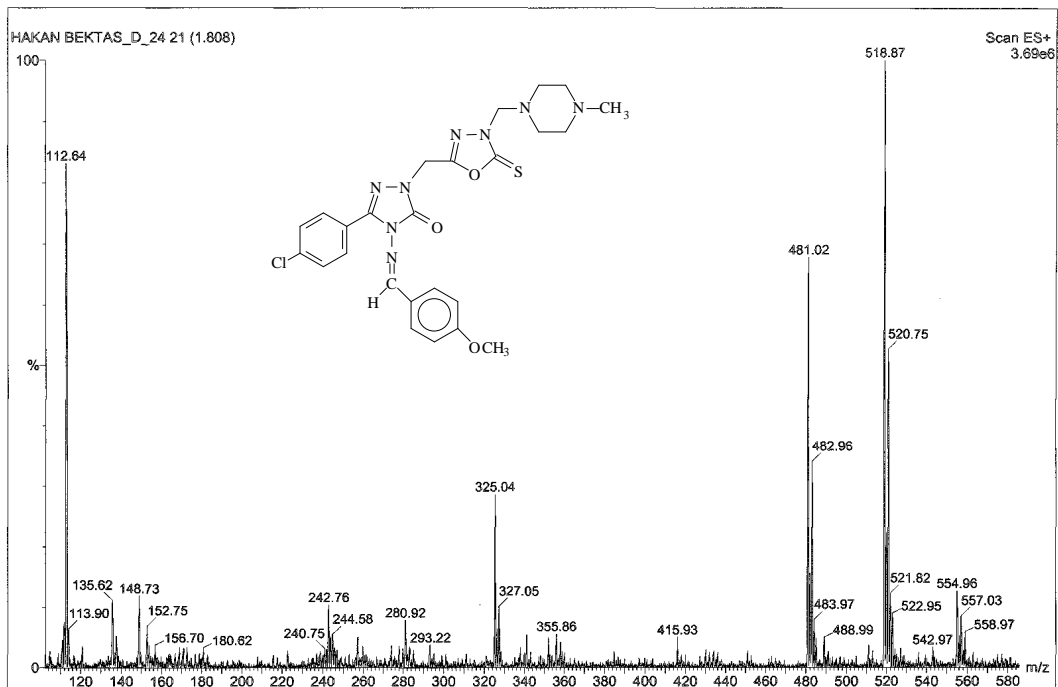
Ek Şekil 51. 85 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 52. 85 Bileşiğinin Kütle spektrumu

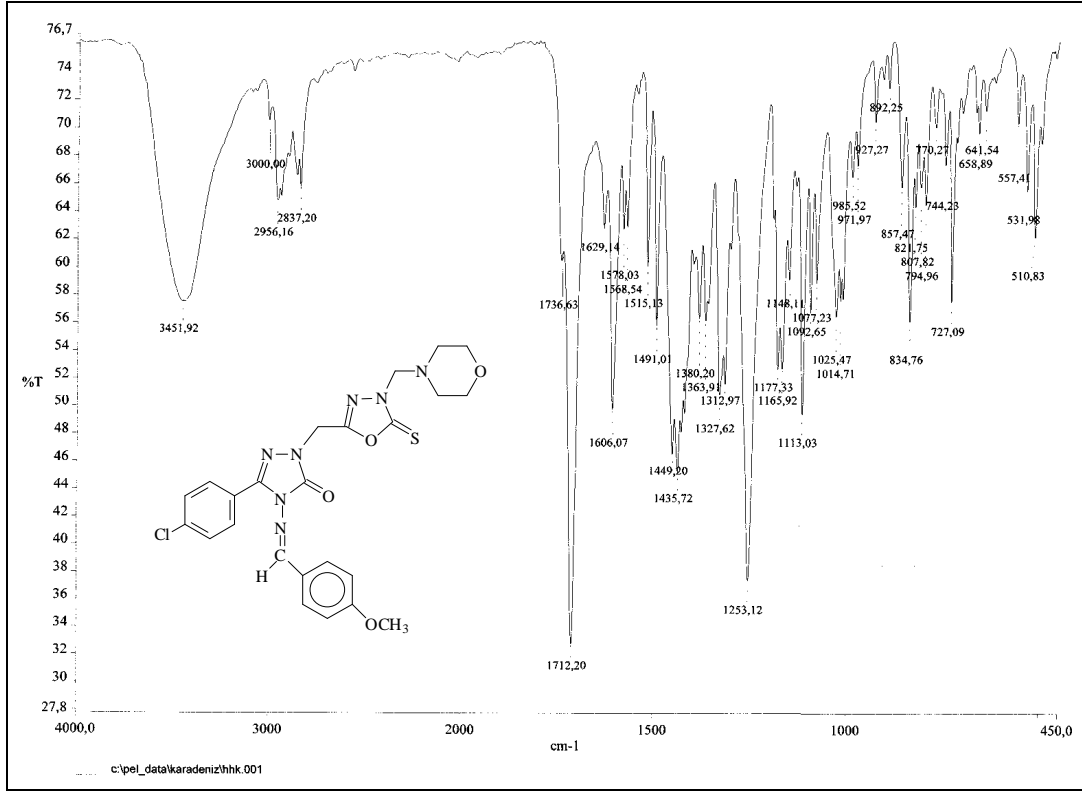


Ek Şekil 53. 86 Bileşiğinin IR spektrumu

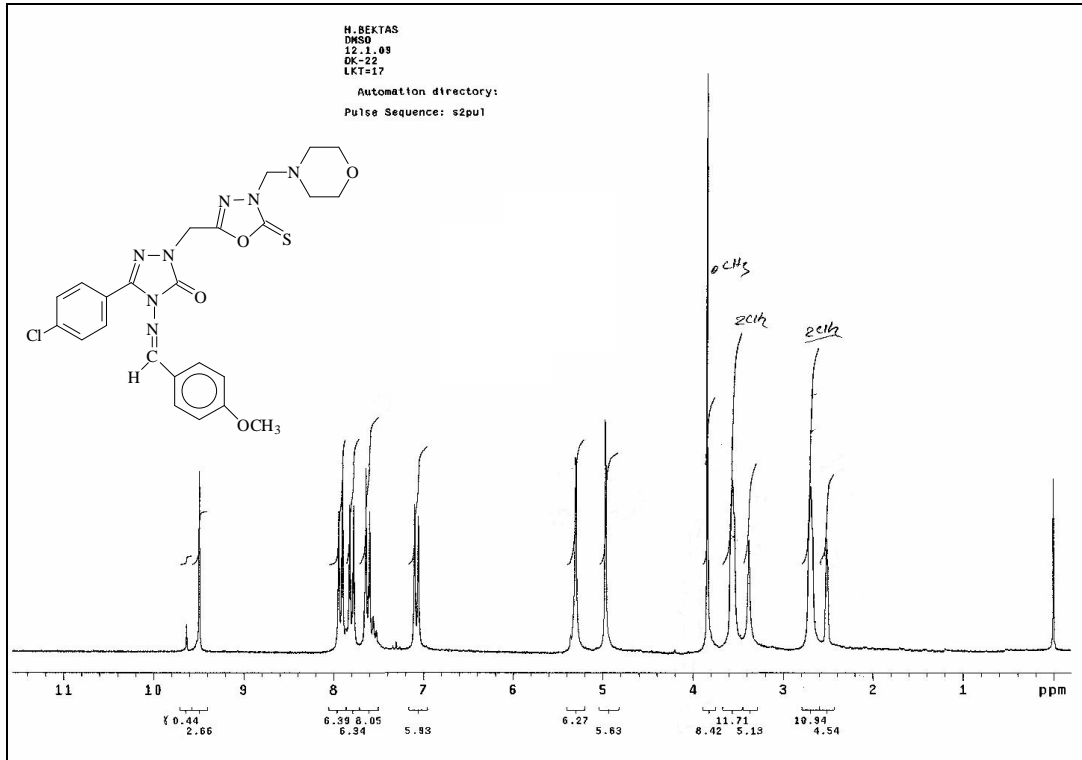
Ek Şekil 54. 86 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Ek Şekil 55. 86 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

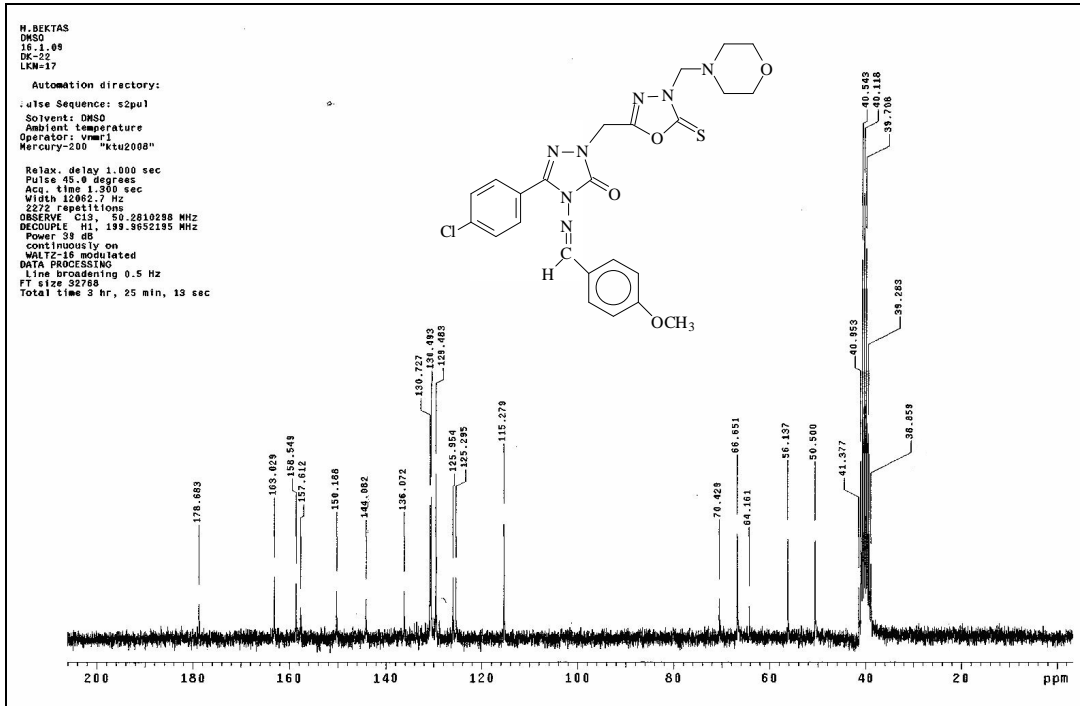
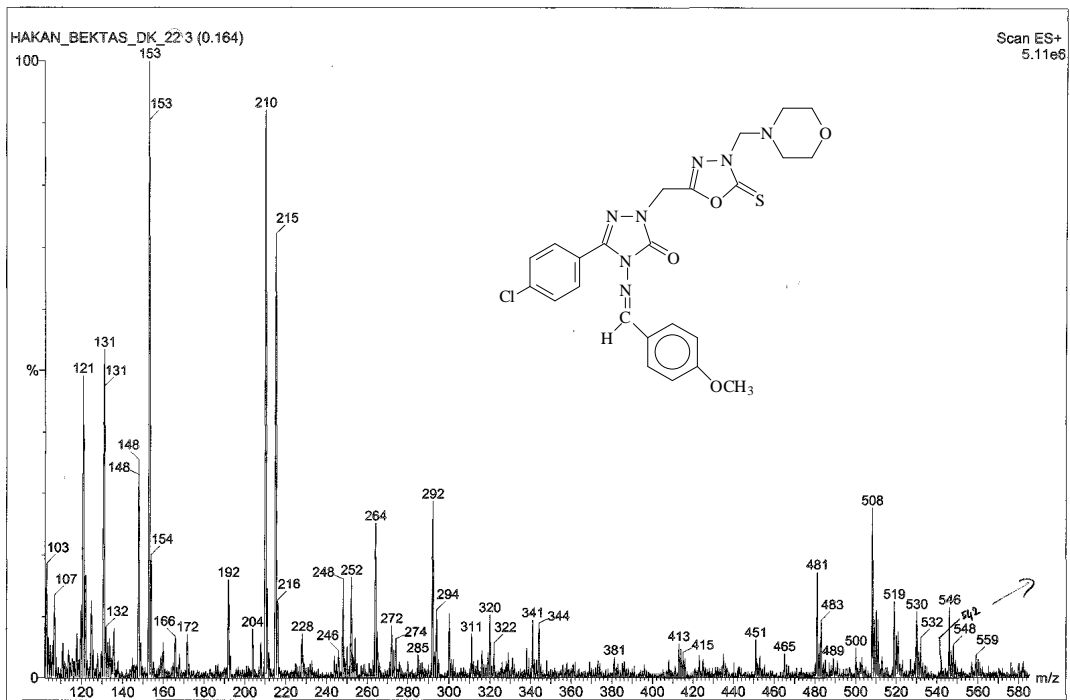
Ek Şekil 56. 86 Bileşiğinin Kütle spektrumu



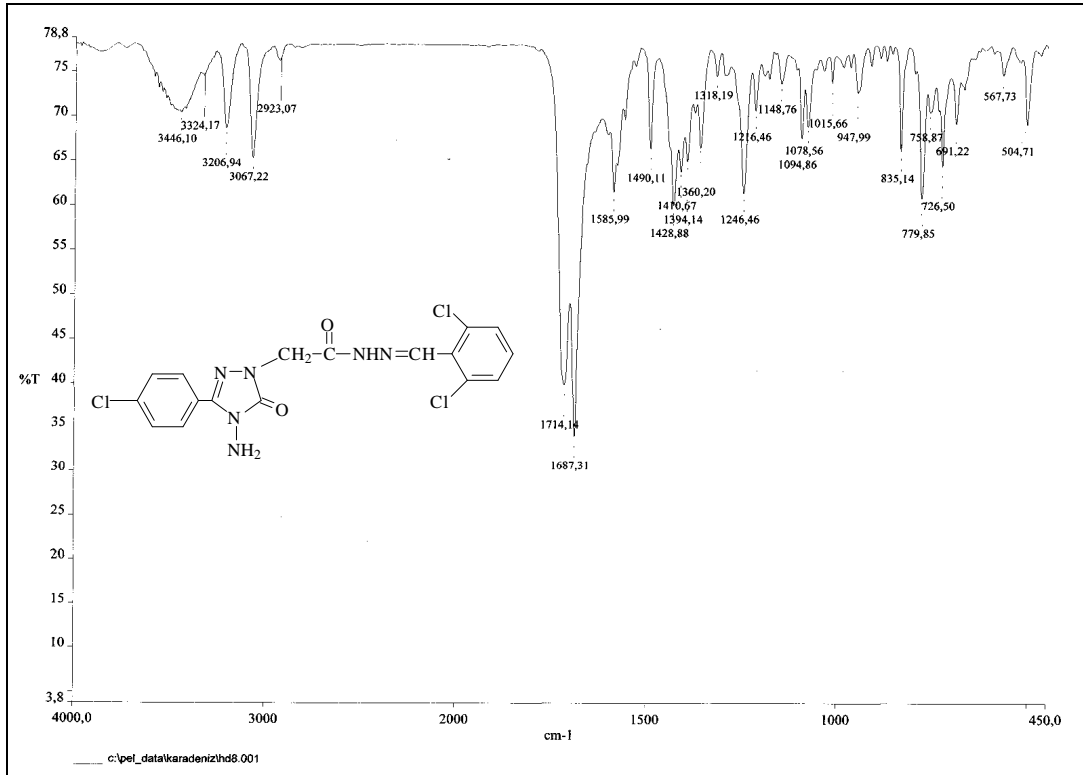
Ek Şekil 57. 87 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 58. 87 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

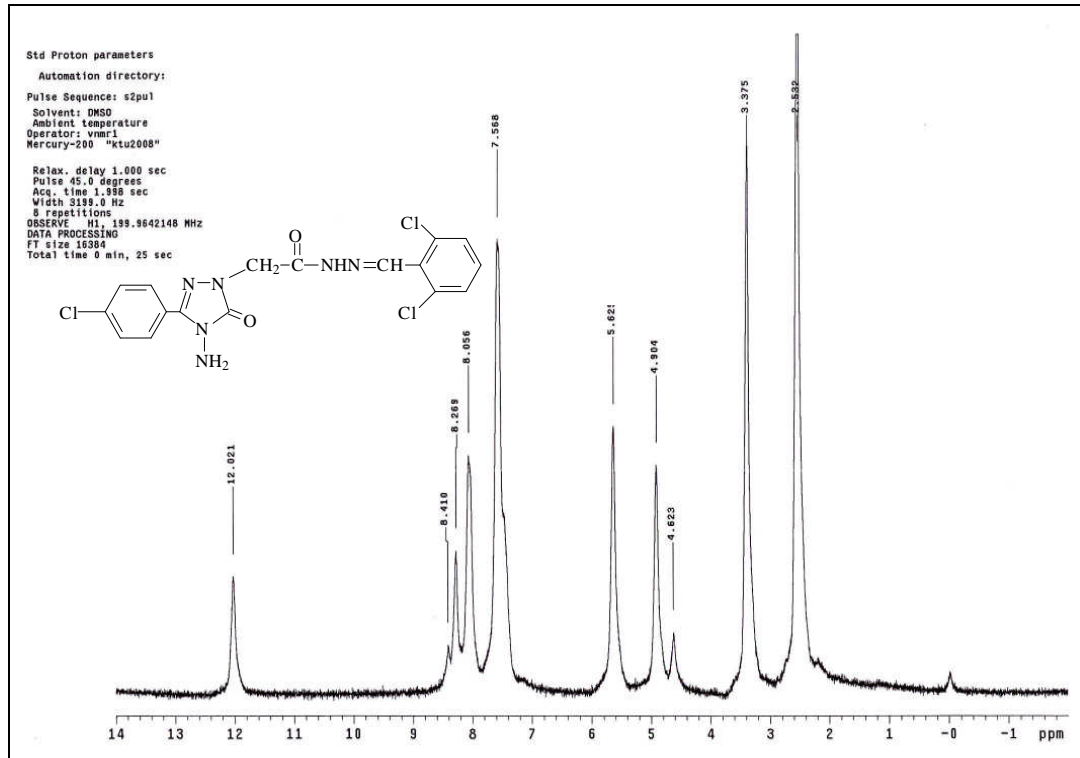


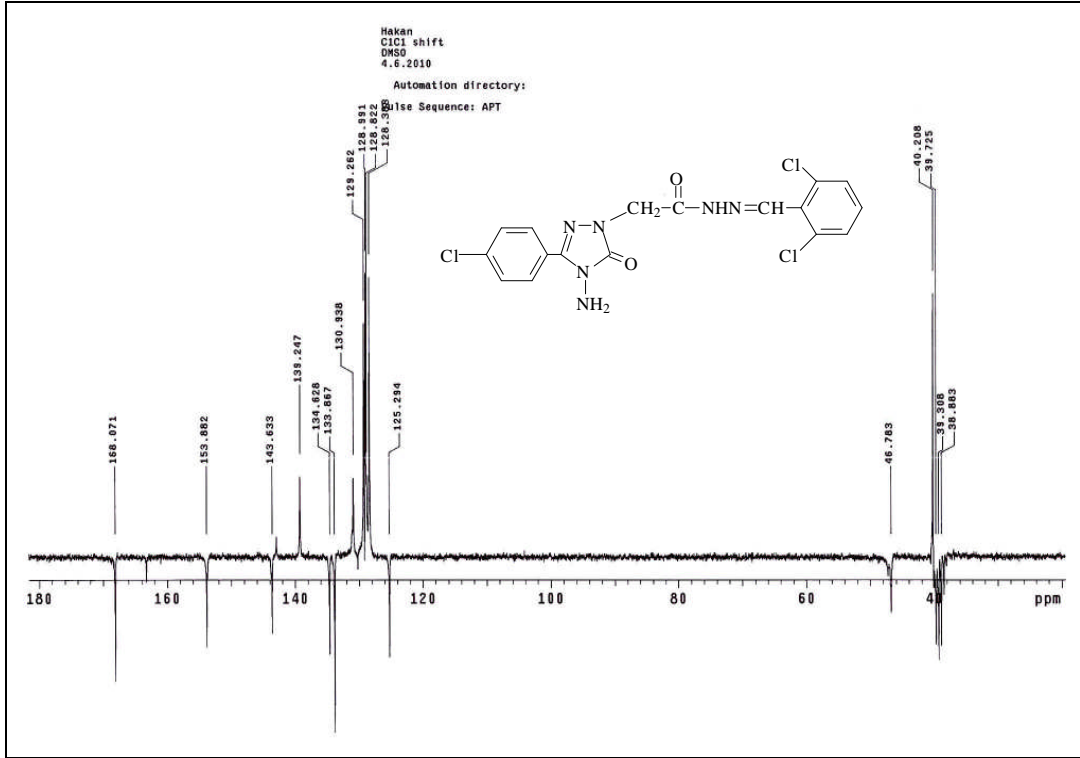
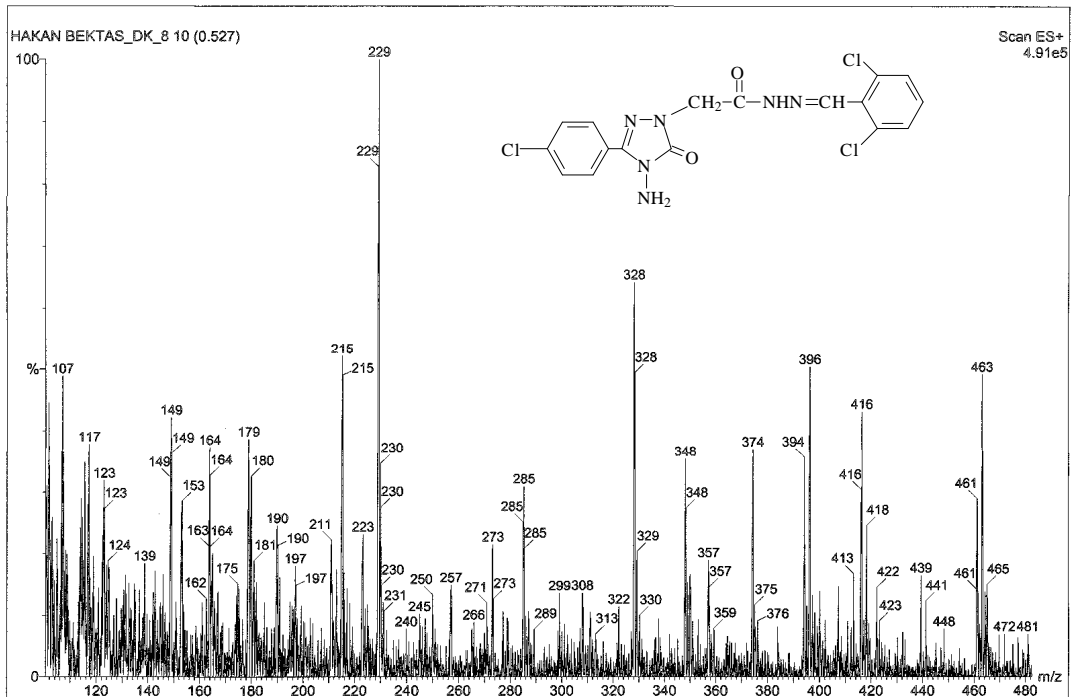
Ek Şekil 59. 87 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 60. 87 Bileşiğinin Kütle spektrumu

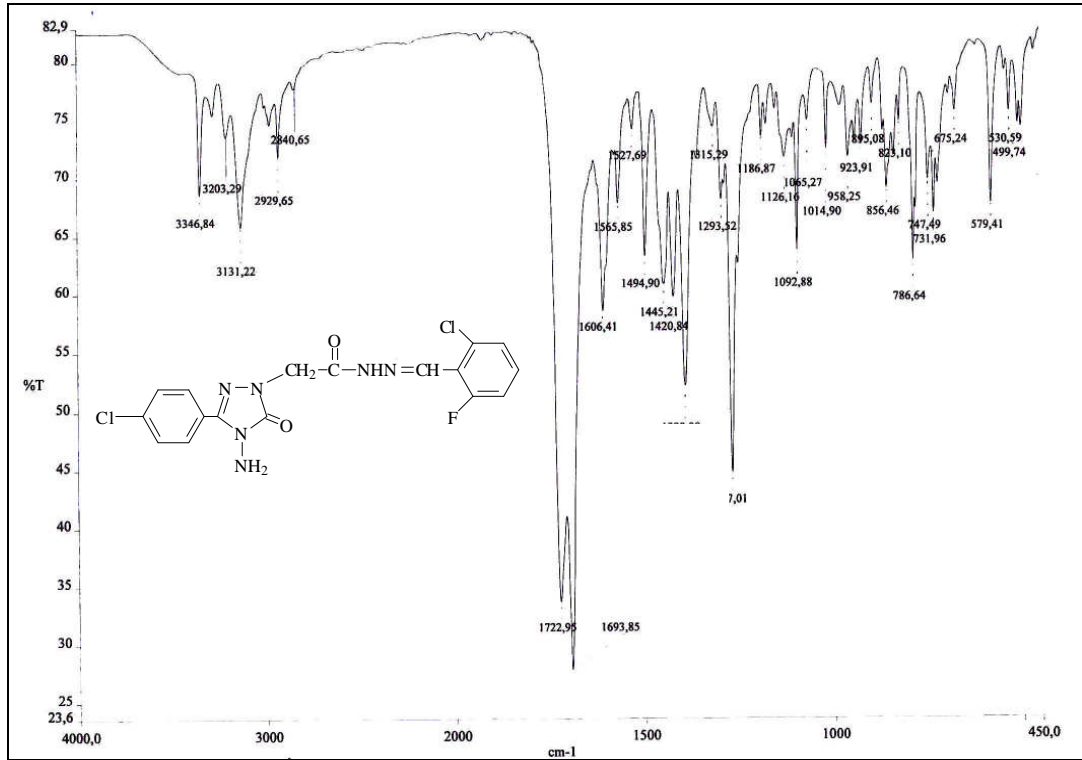


Ek Şekil 61. 88 Bileşiğinin IR spektrumu

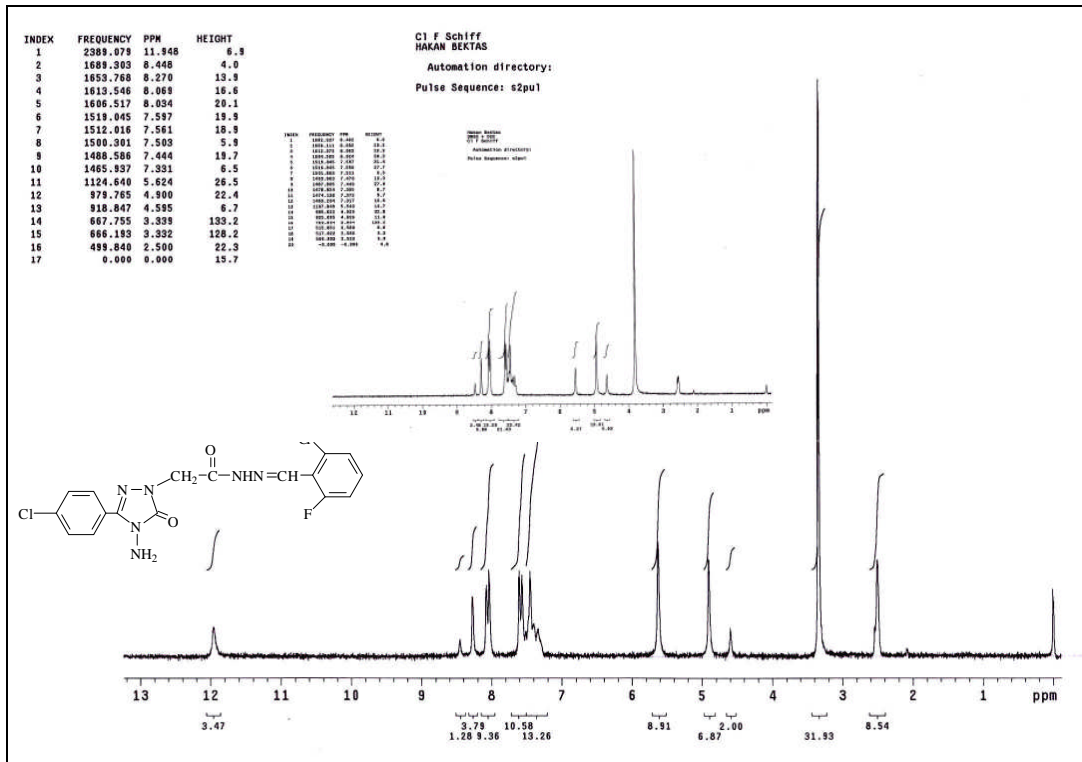
Ek Şekil 62. 88 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

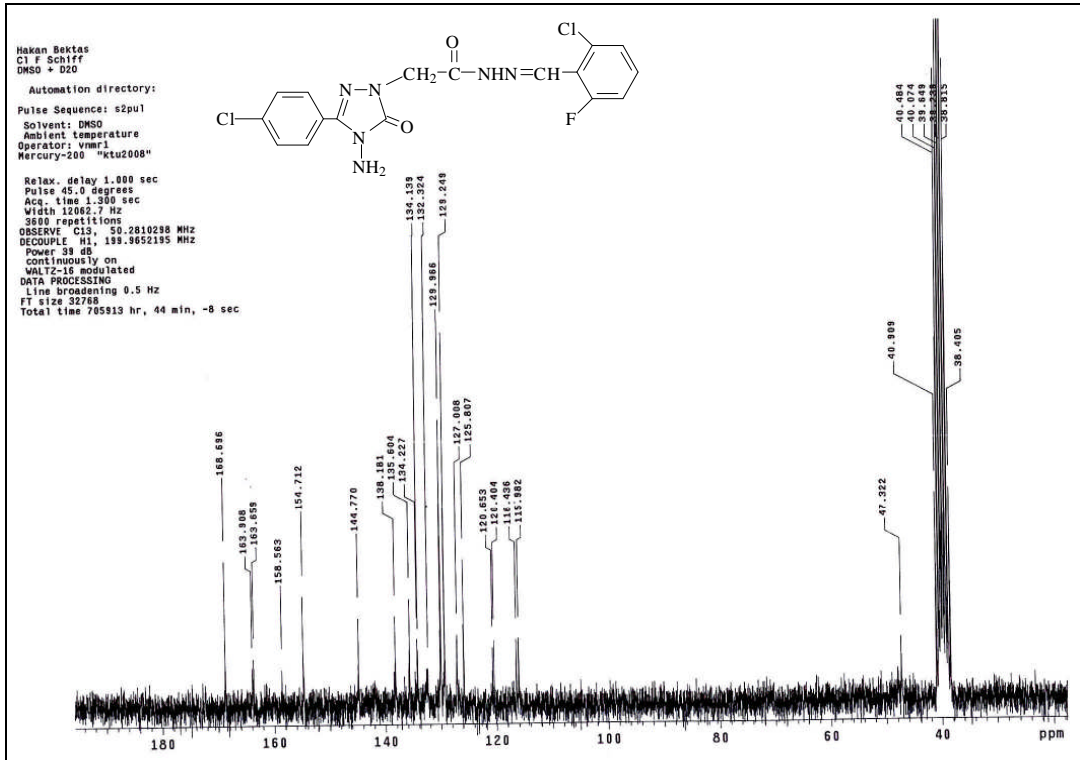
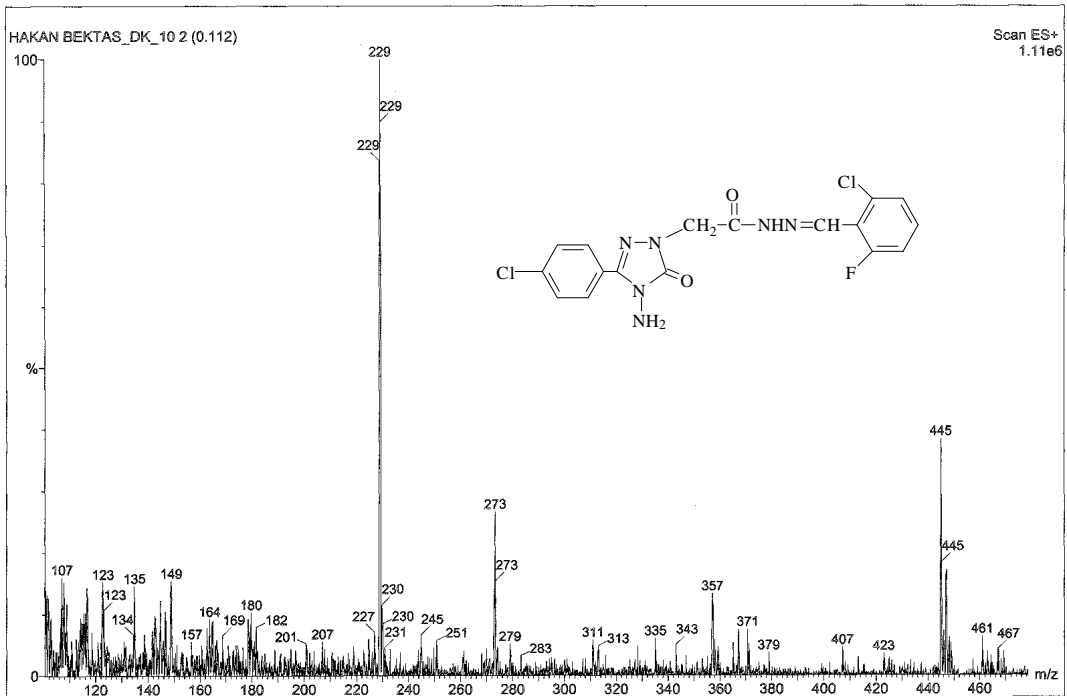
Ek Şekil 63. 88 Bileşinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 64. 88 Bileşinin Kütle spektrumu

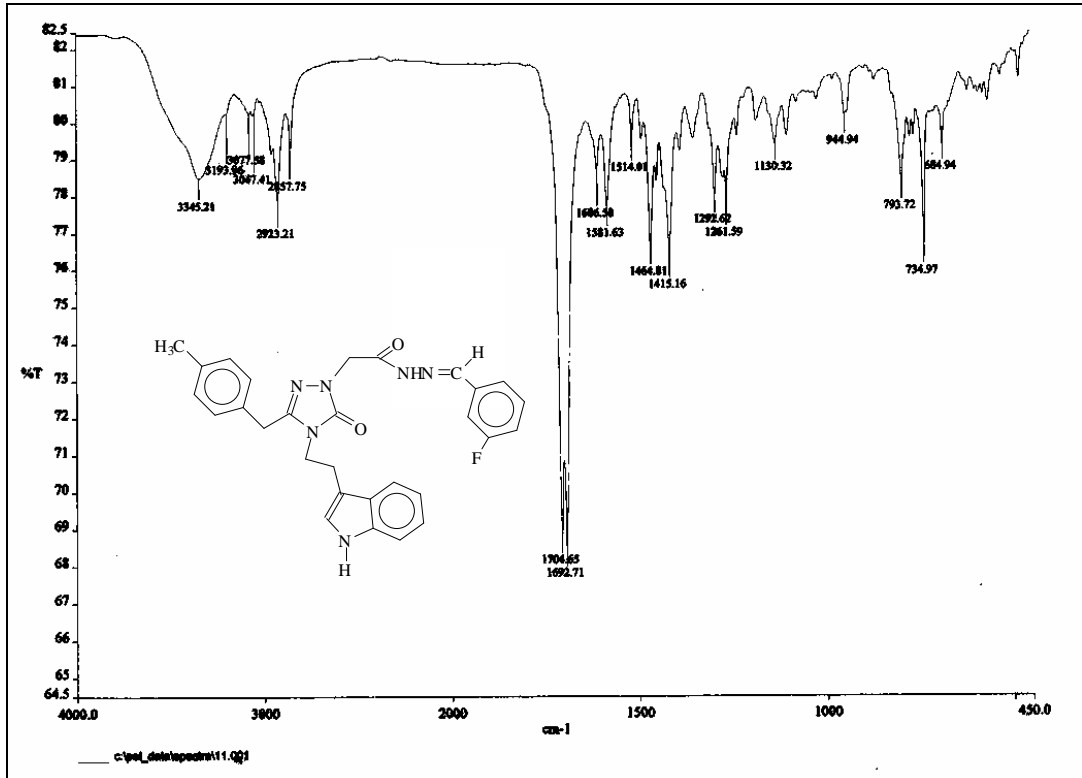


Ek Şekil 65. 89 Bileşiğinin IR spektrumu

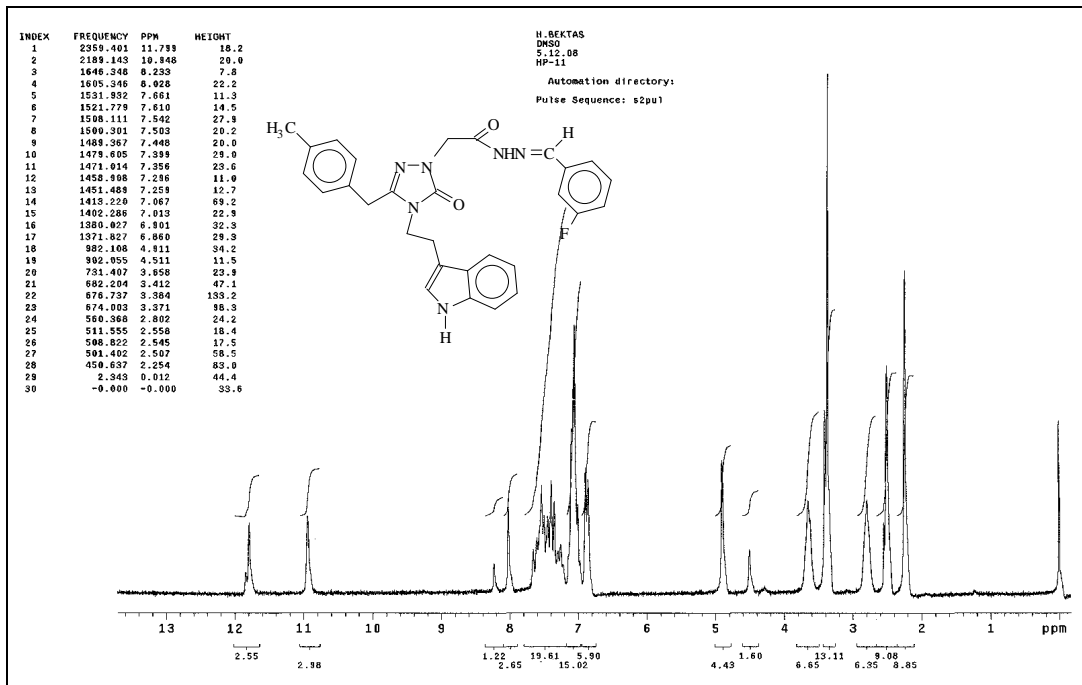
Ek Şekil 66. 89 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

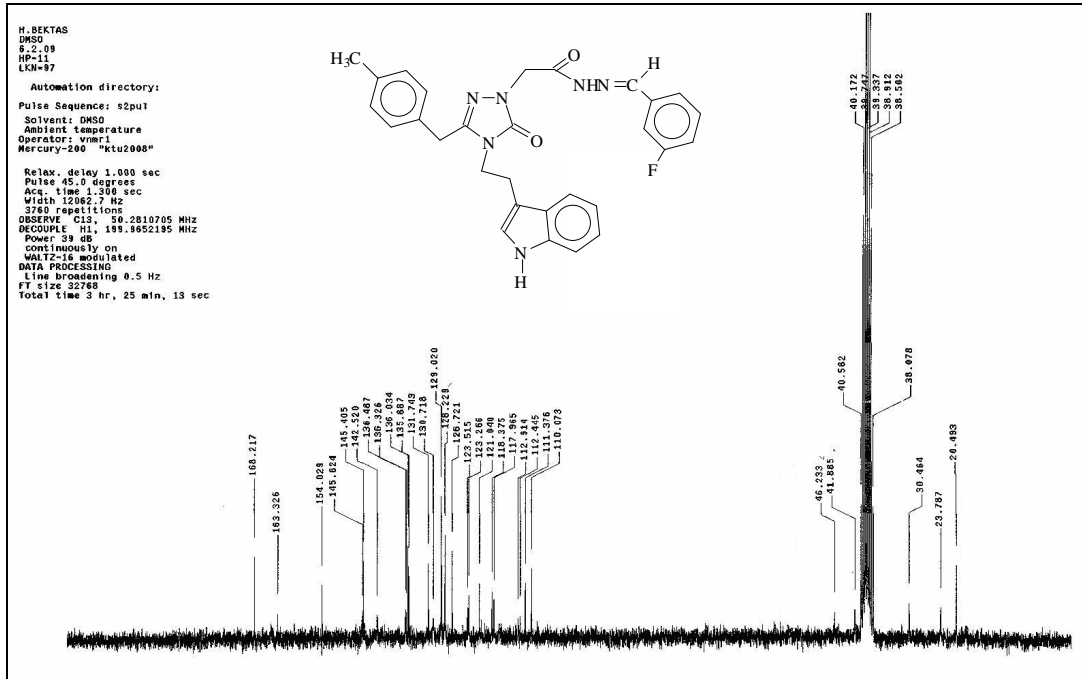
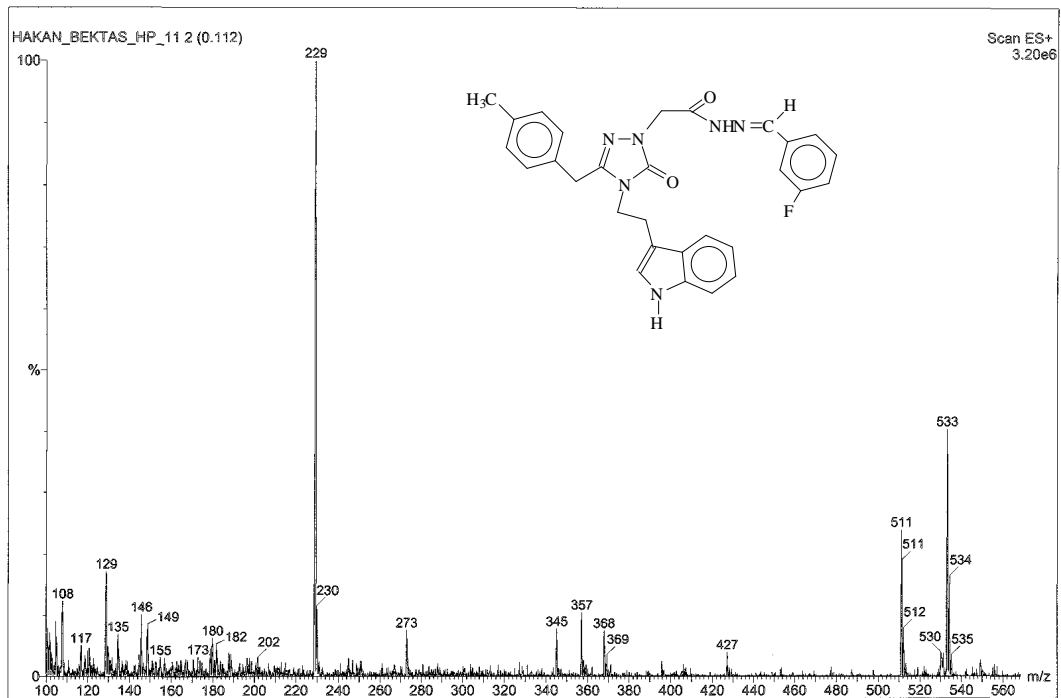
Ek Şekil 67. 89 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 68. 89 Bileşiğinin Kütle spektrumu

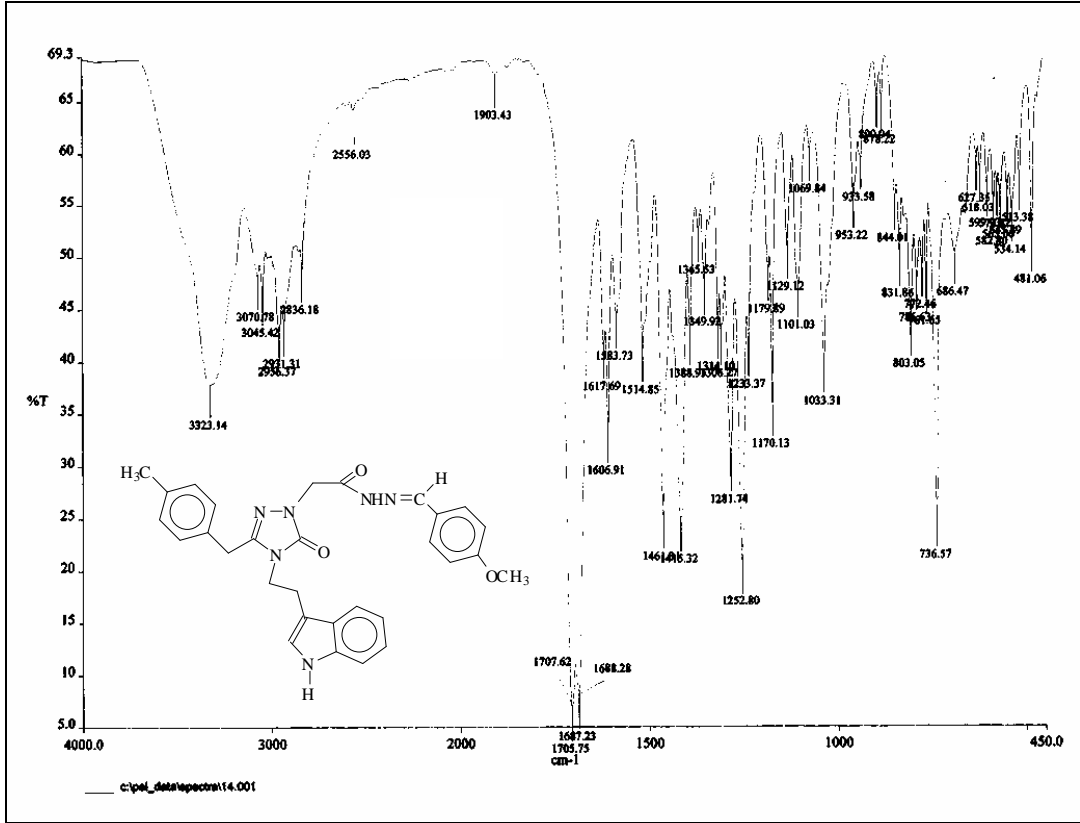


Ek Şekil 69. 90 Bileşiğinin IR spektrumu

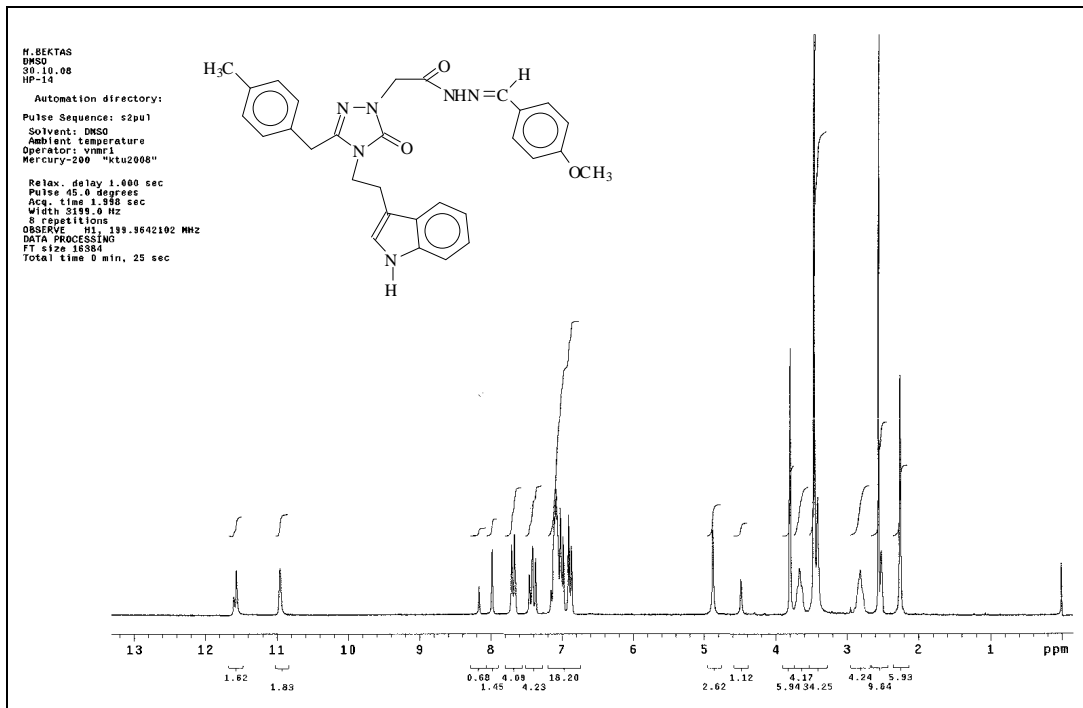
Ek Şekil 70. 90 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Ek Şekil 71. 90 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

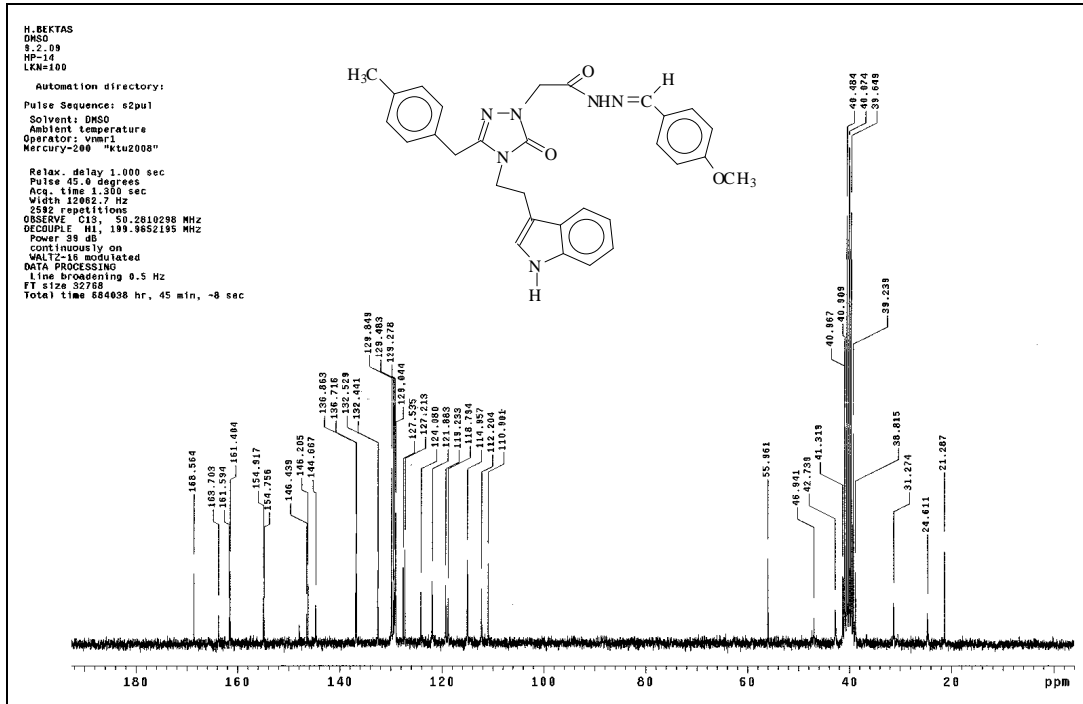
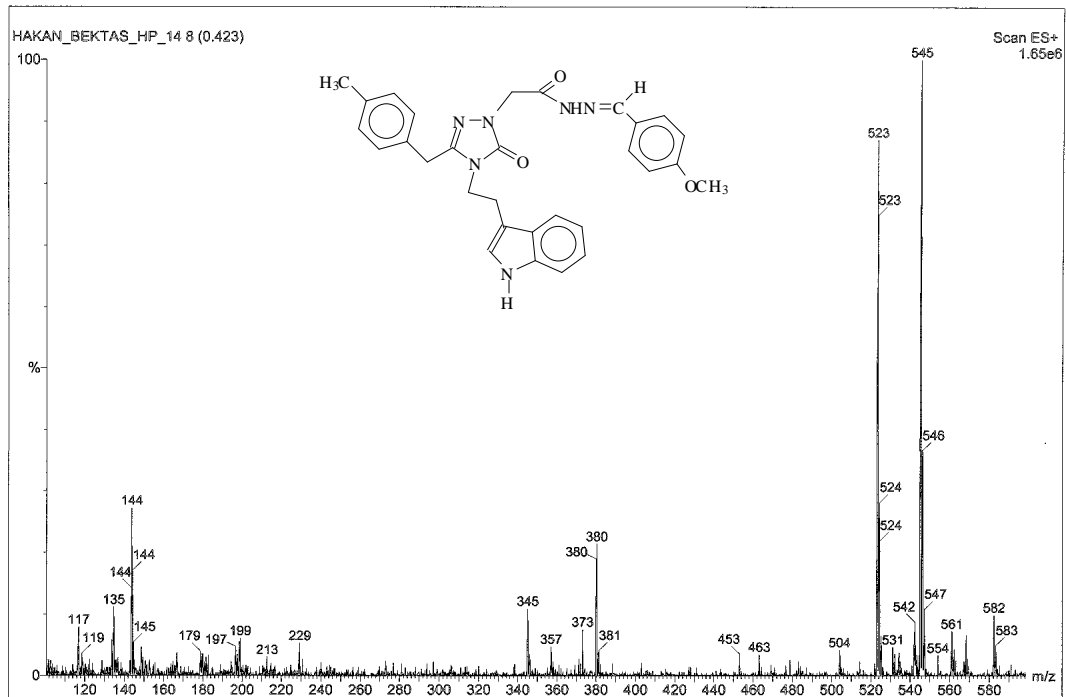
Ek Şekil 72. 90 Bileşiğinin Kütle spektrumu



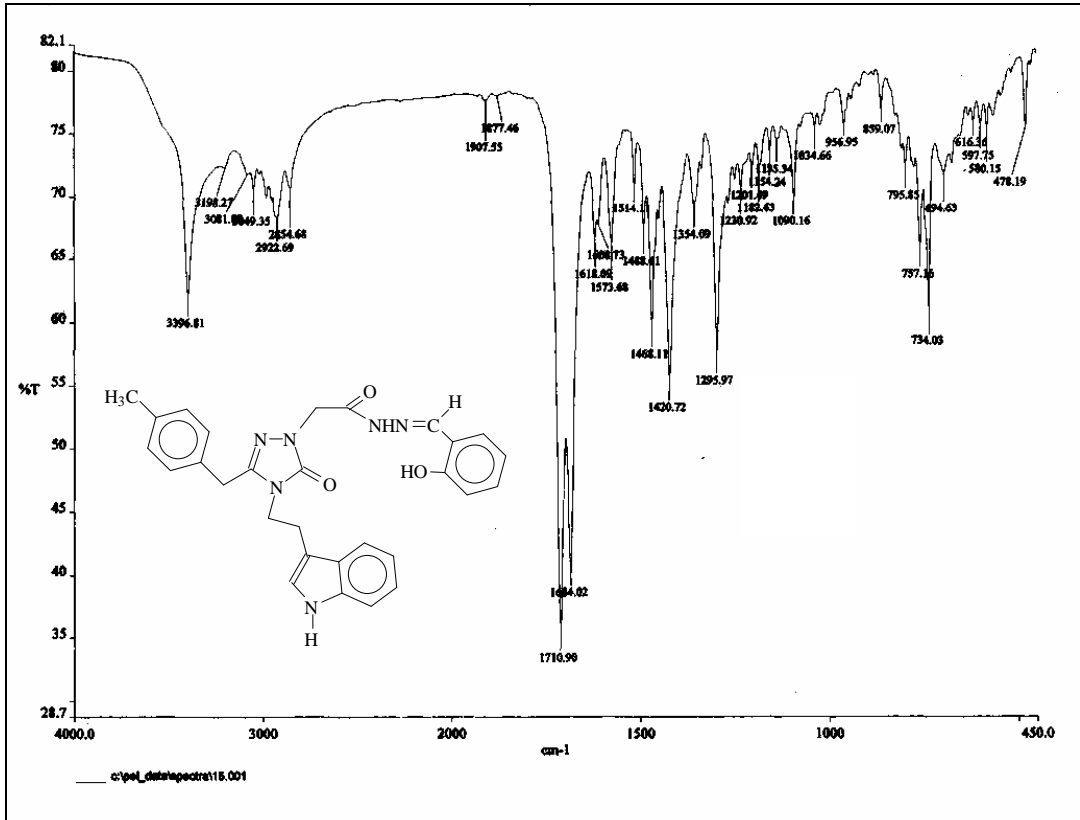
Ek Şekil 73. 91 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 74. 91 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

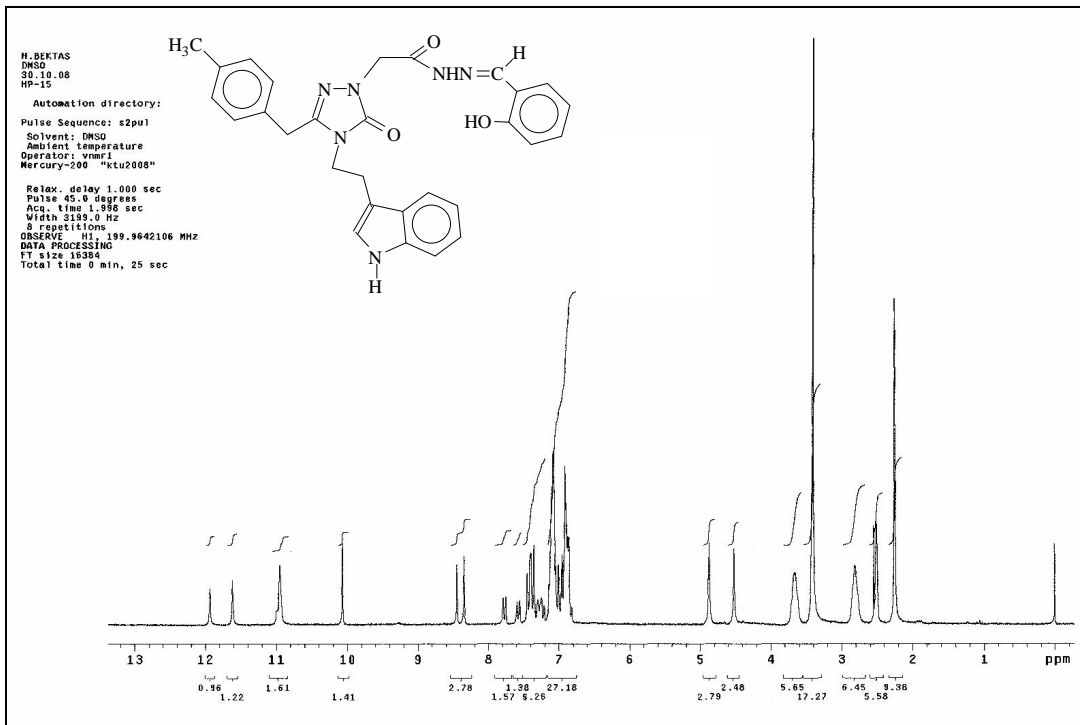


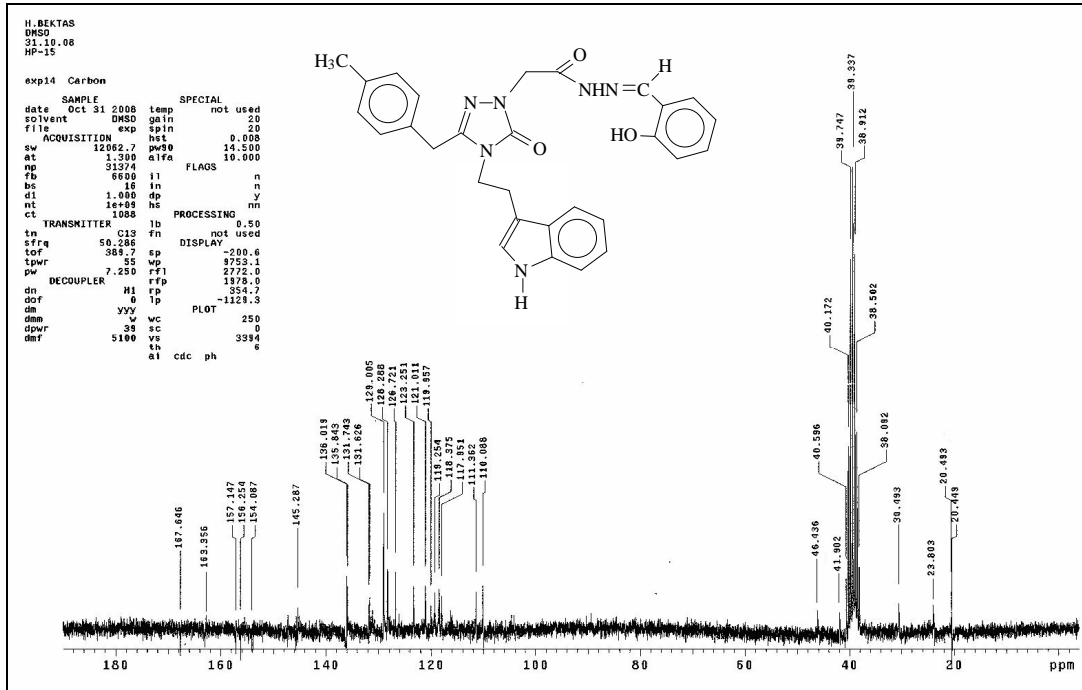
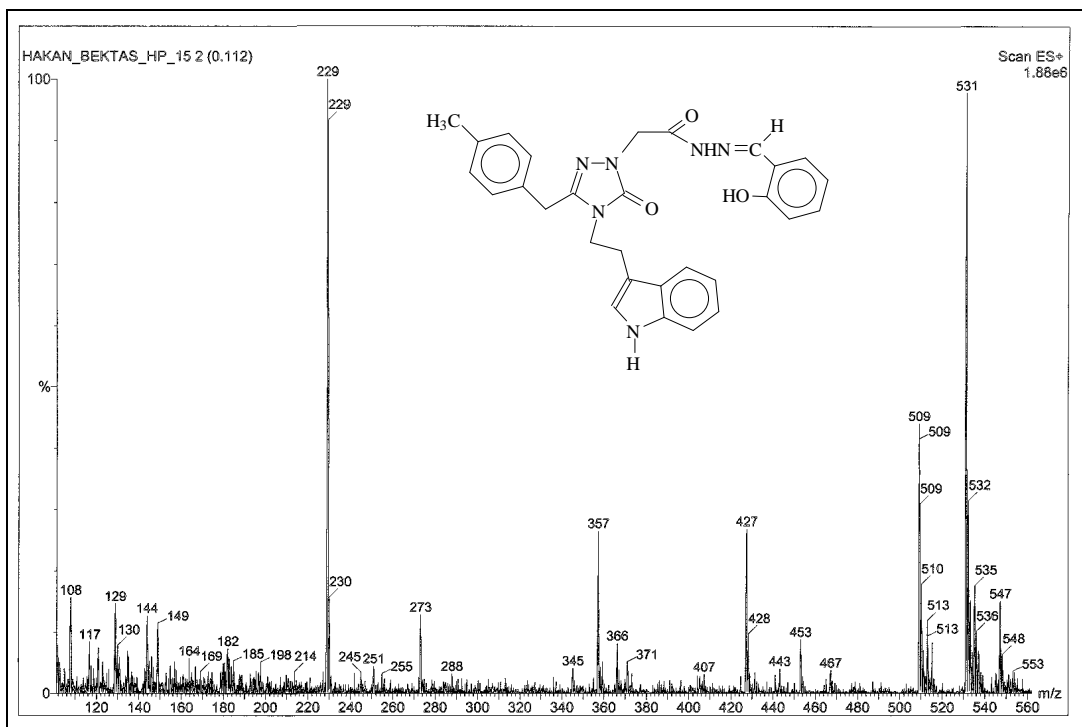
Ek Şekil 75. 91 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 76. 91 Bileşiğinin Kütle spektrumu

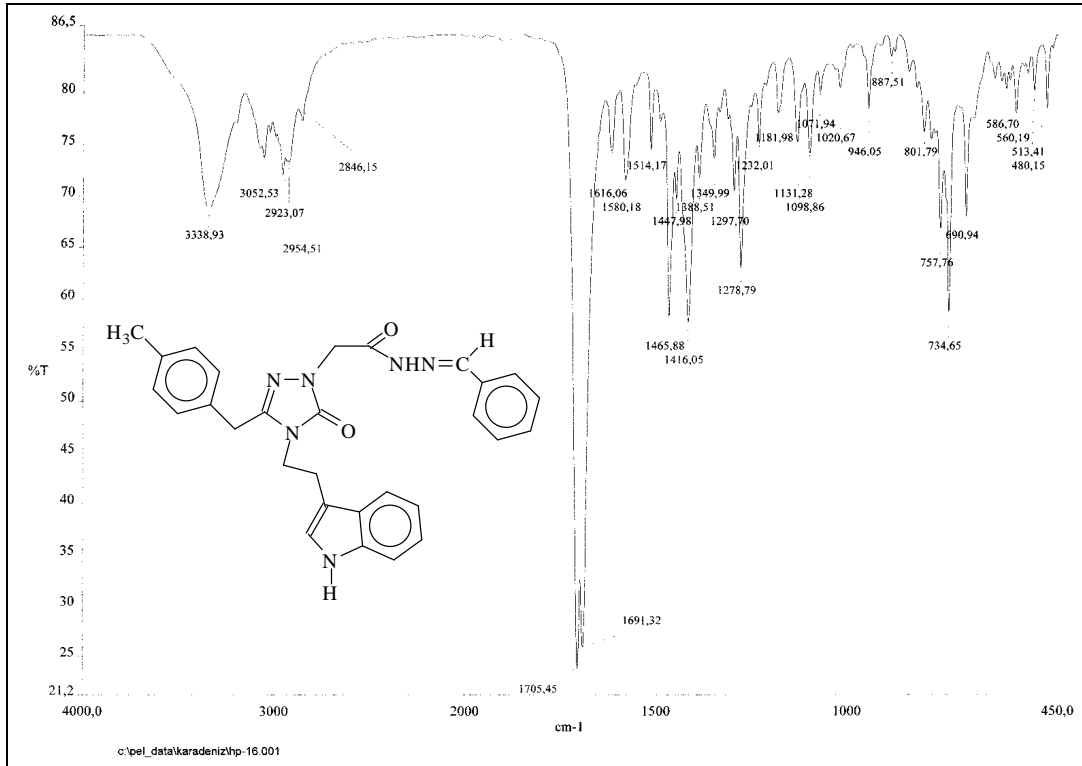


Ek Şekil 77. 92 Bileşiğinin IR spektrumu

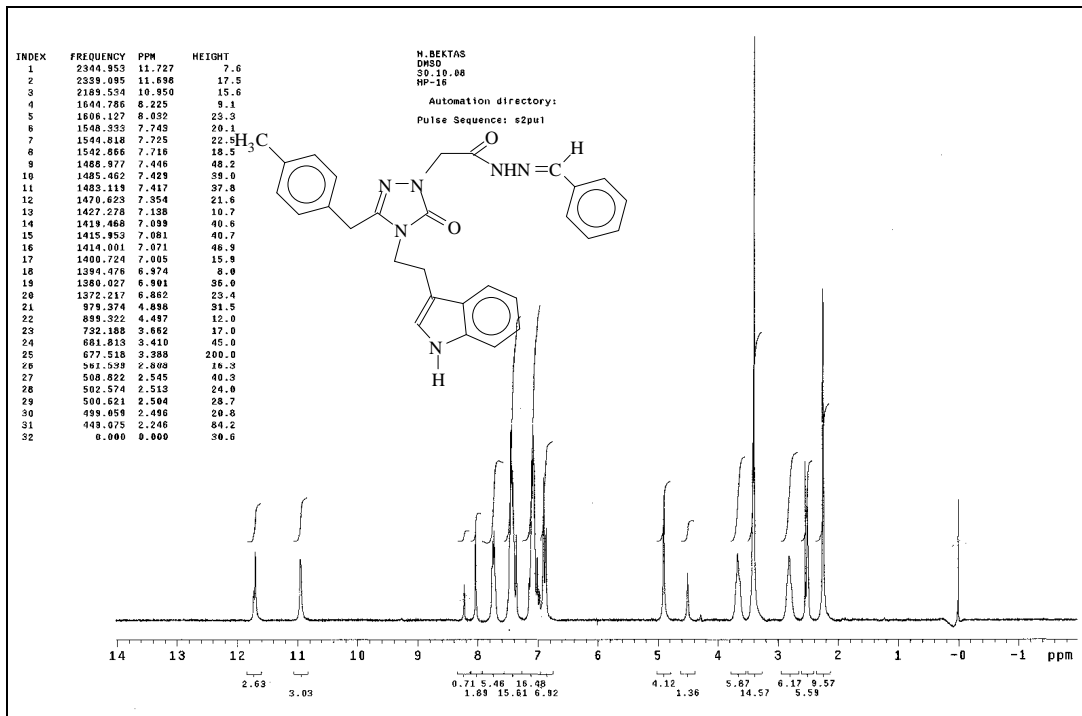
Ek Şekil 78. 92 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

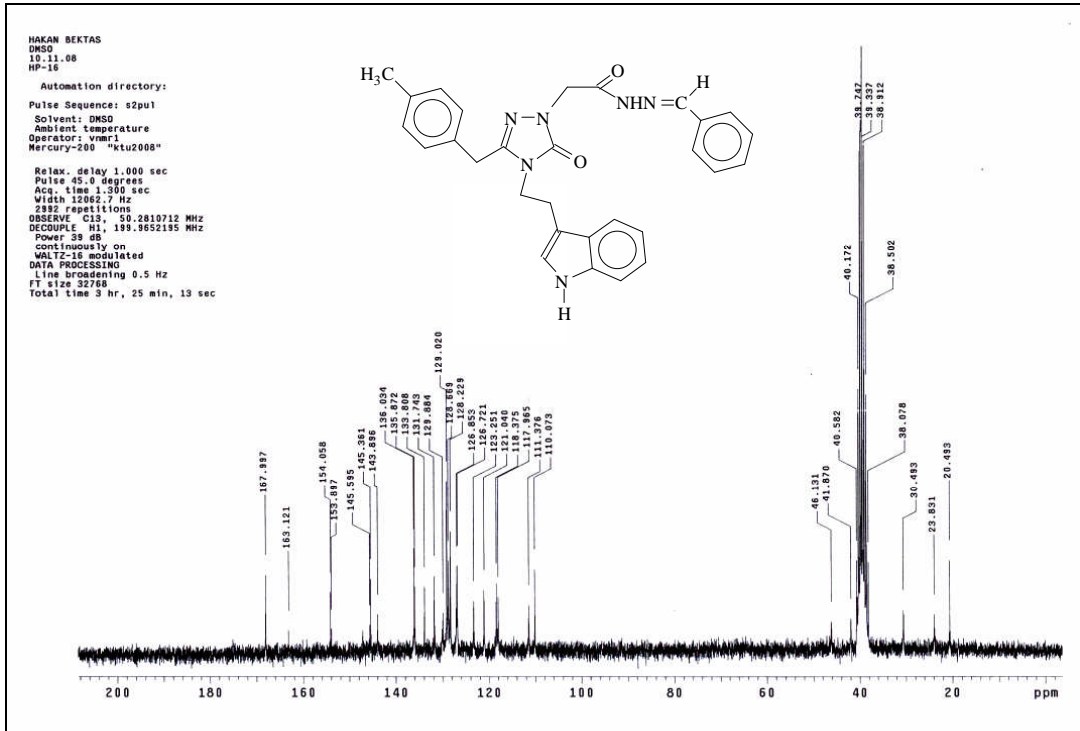
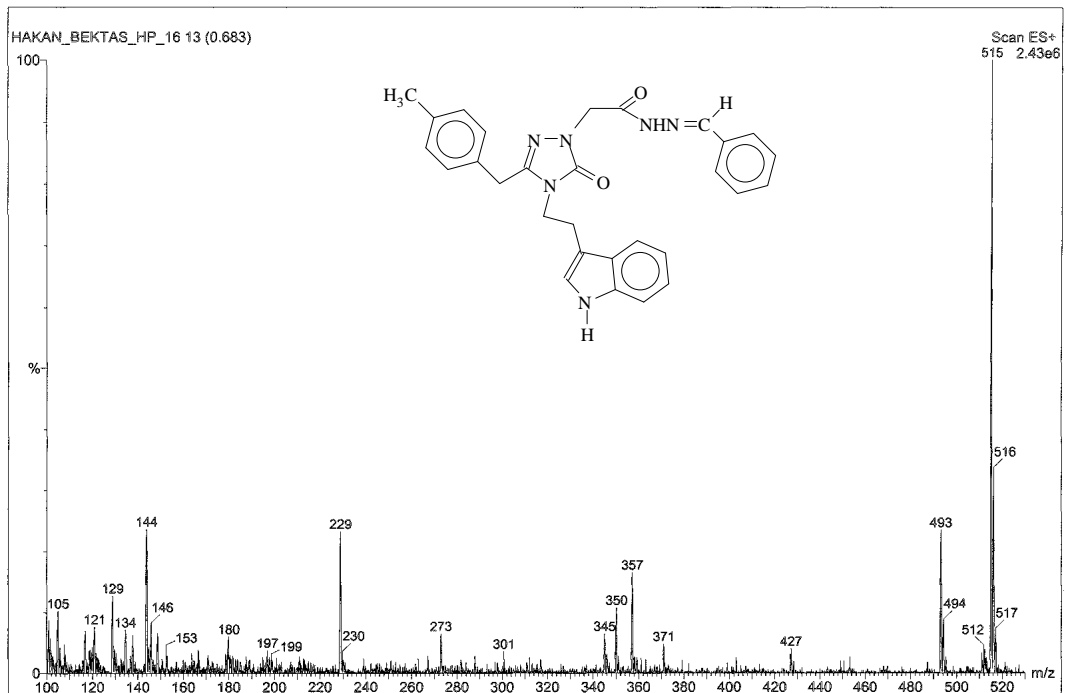
Ek Şekil 79. 92 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 80. 92 Bileşiğinin Kütle spektrumu

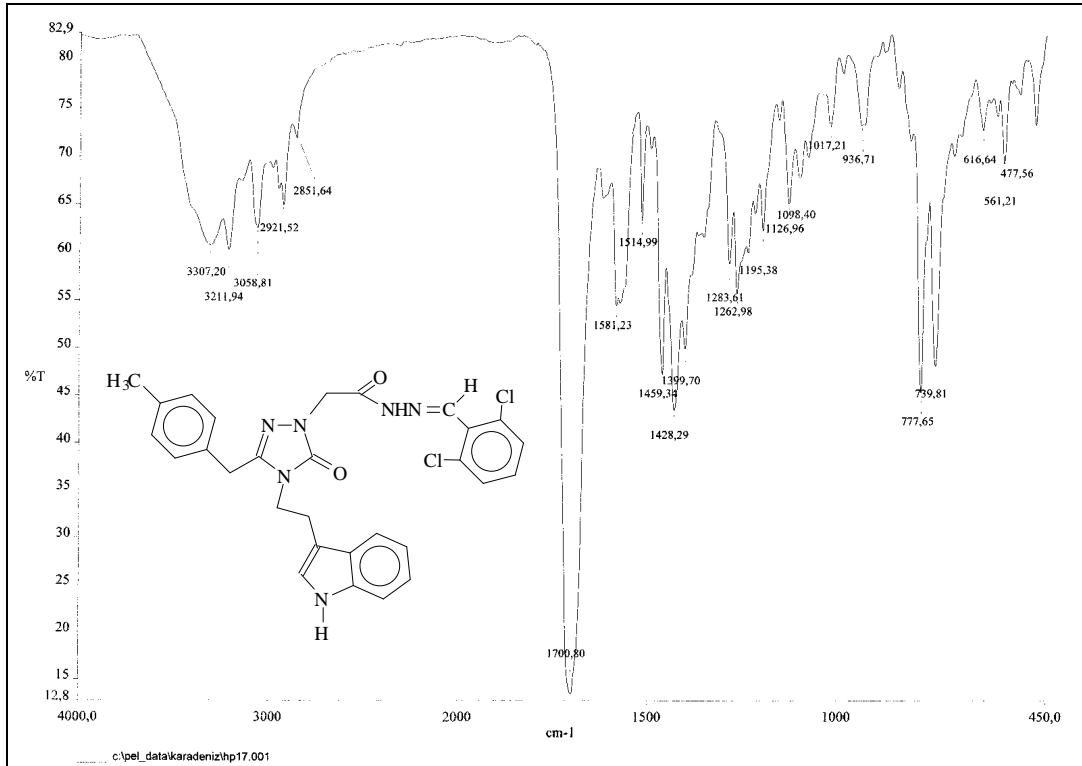


Ek Şekil 81. 93 Bileşiğinin IR spektrumu

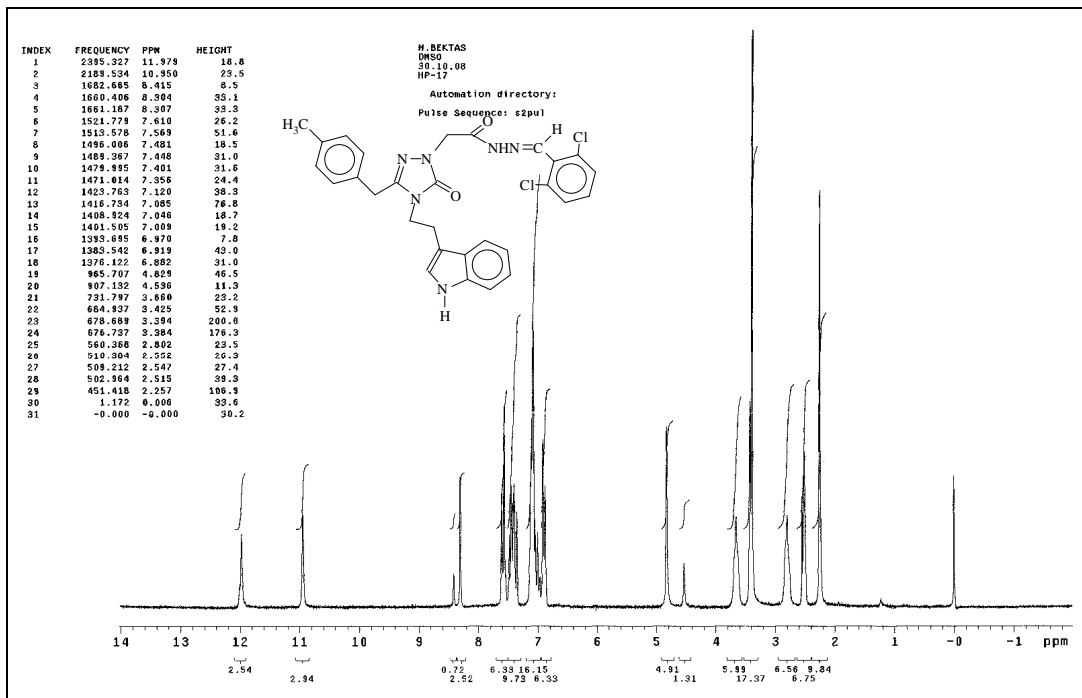
Ek Şekil 82. 93 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

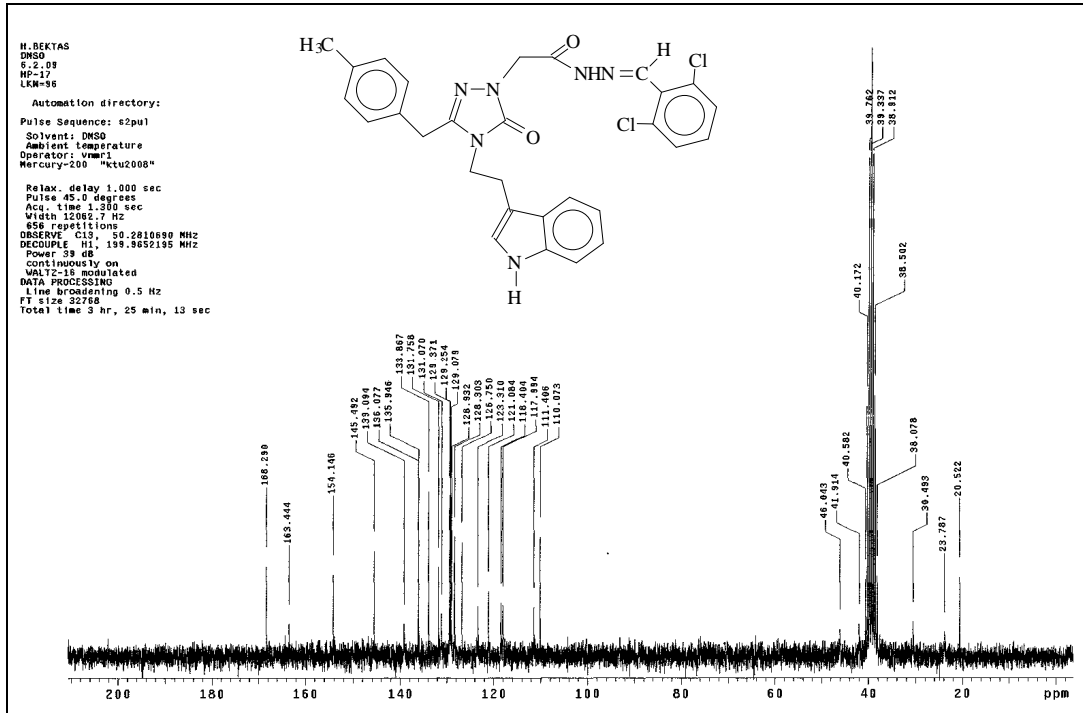
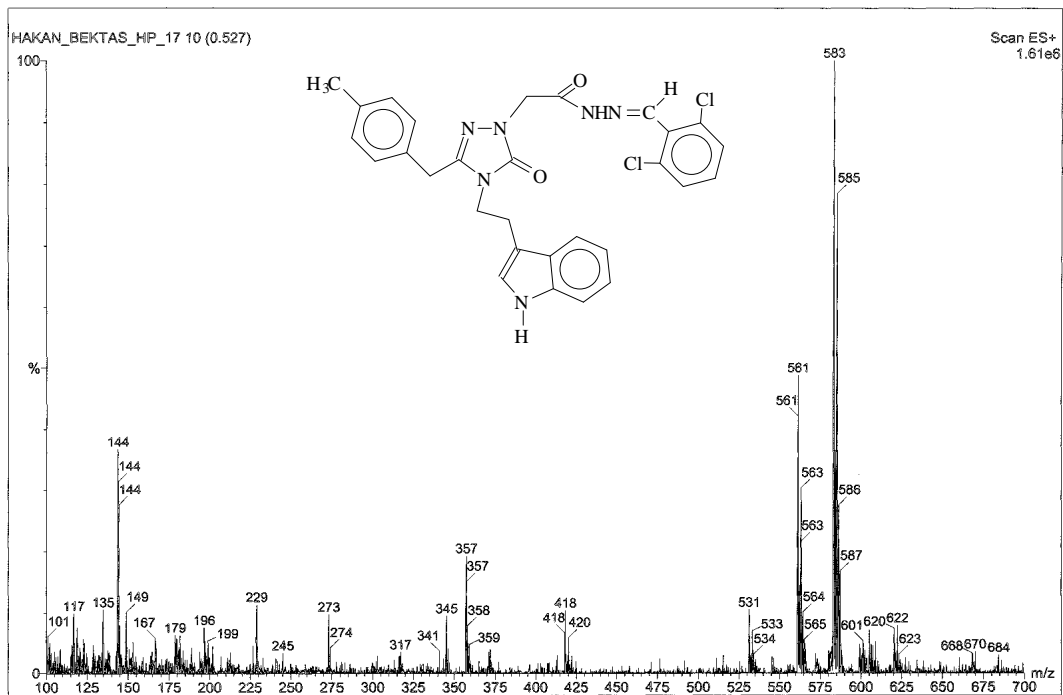
Ek Şekil 83. 93 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 84. 93 Bileşiğinin Kütle spektrumu

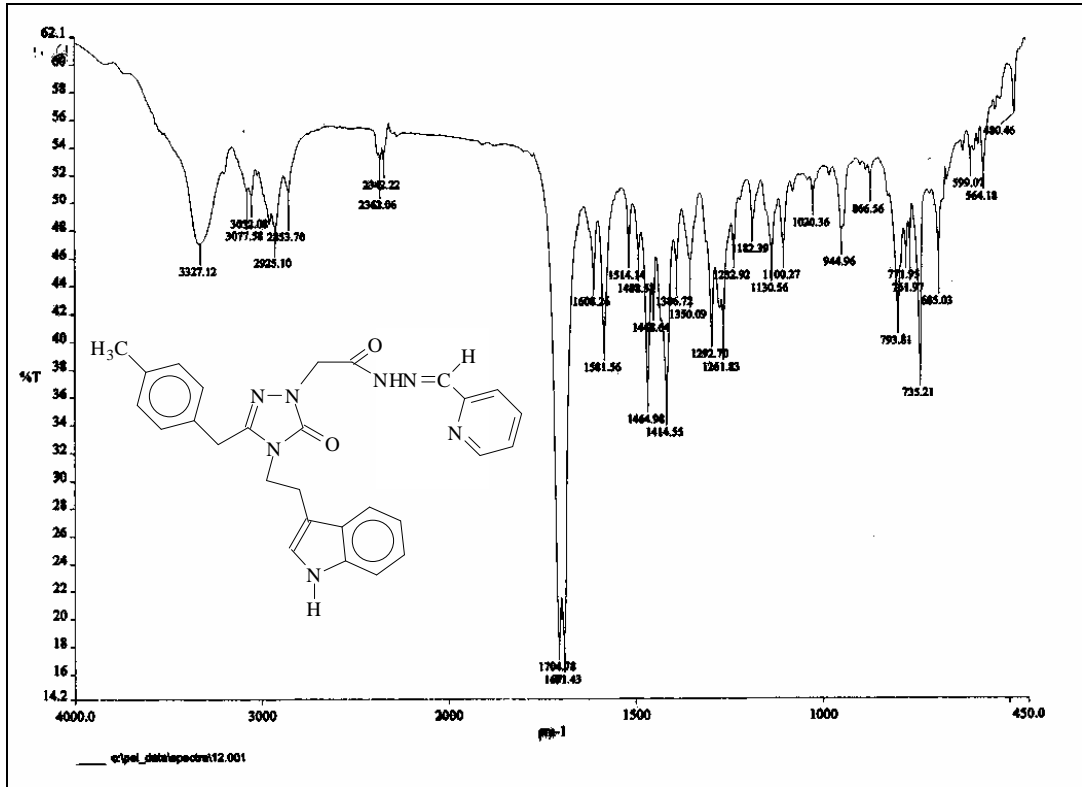


Ek Şekil 85. 94 Bileşiğinin IR spektrumu

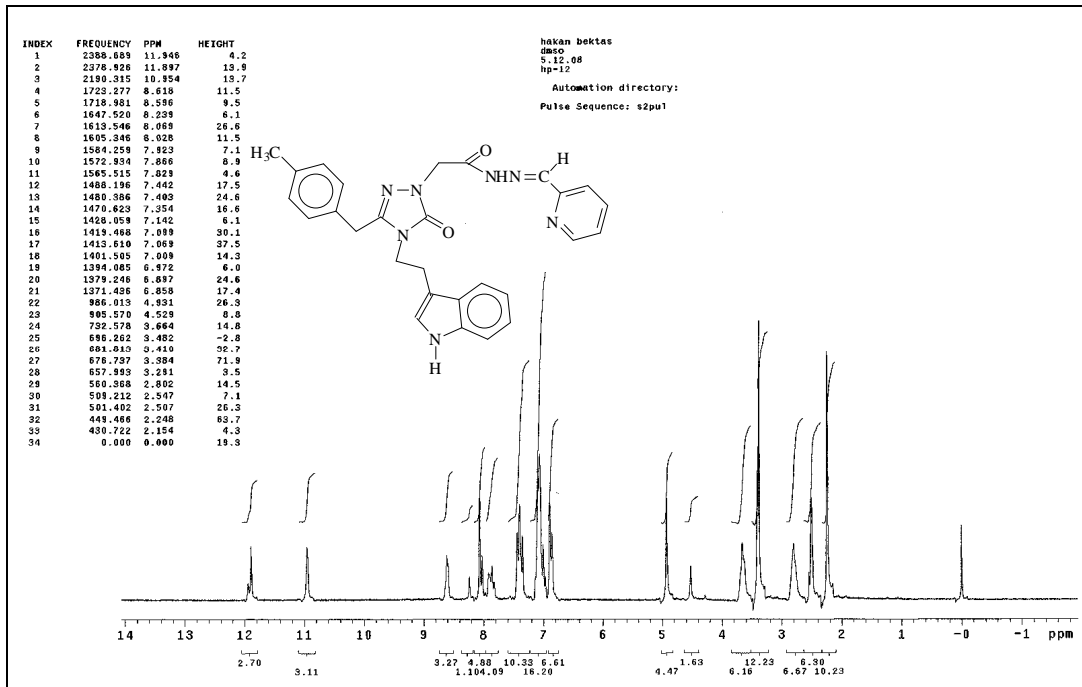
Ek Şekil 86. 94 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Ek Şekil 87. 94 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

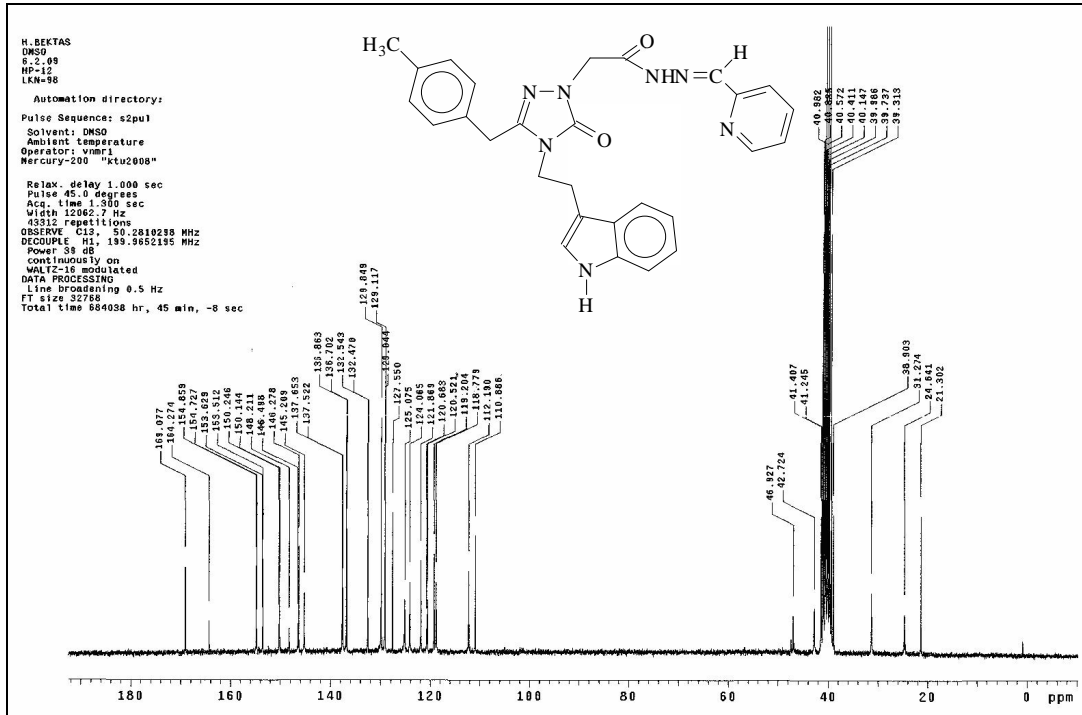
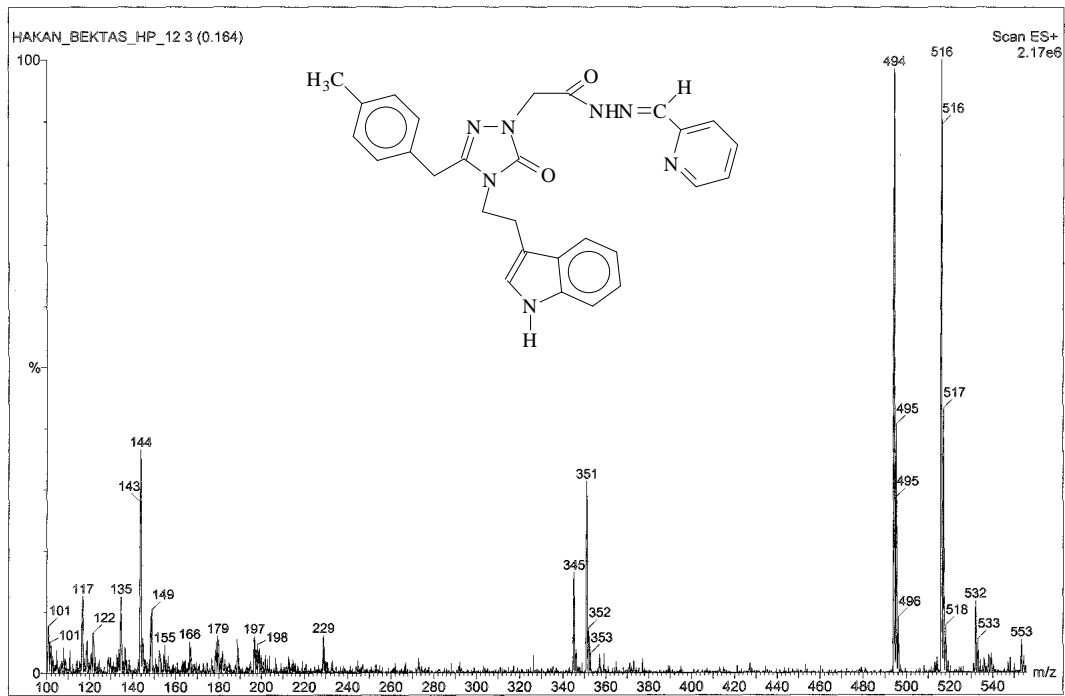
Ek Şekil 88. 94 Bileşiğinin Kütle spektrumu



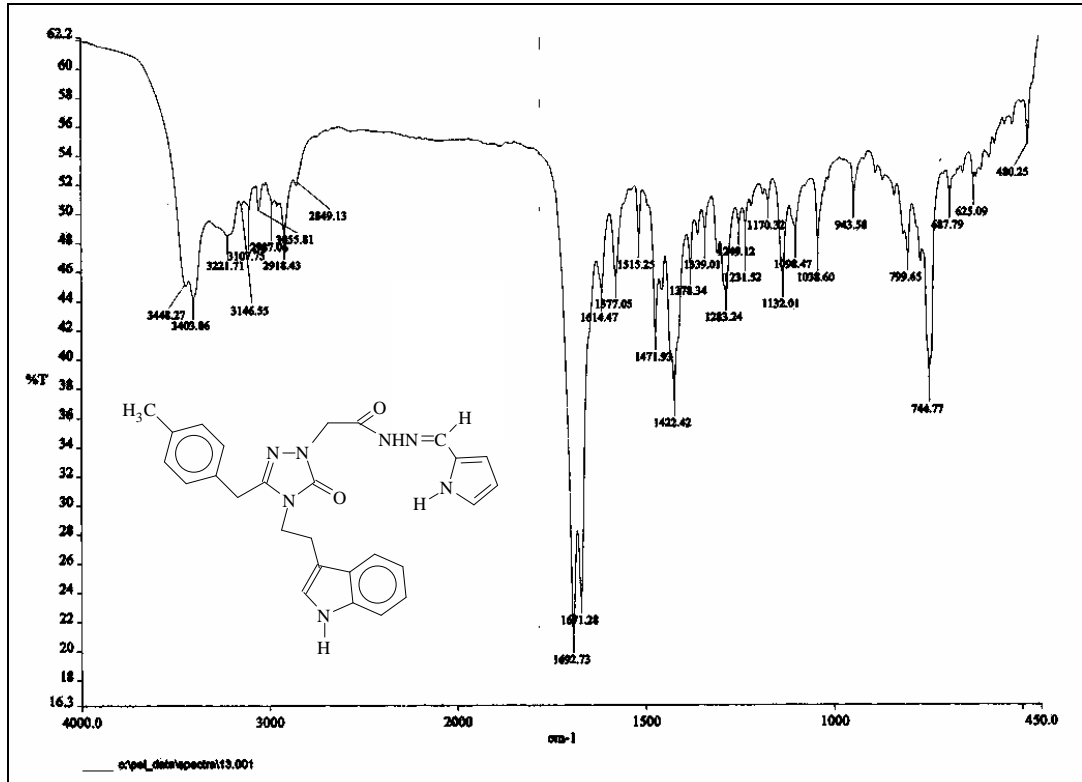
Ek Şekil 89. 95 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 90. 95 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

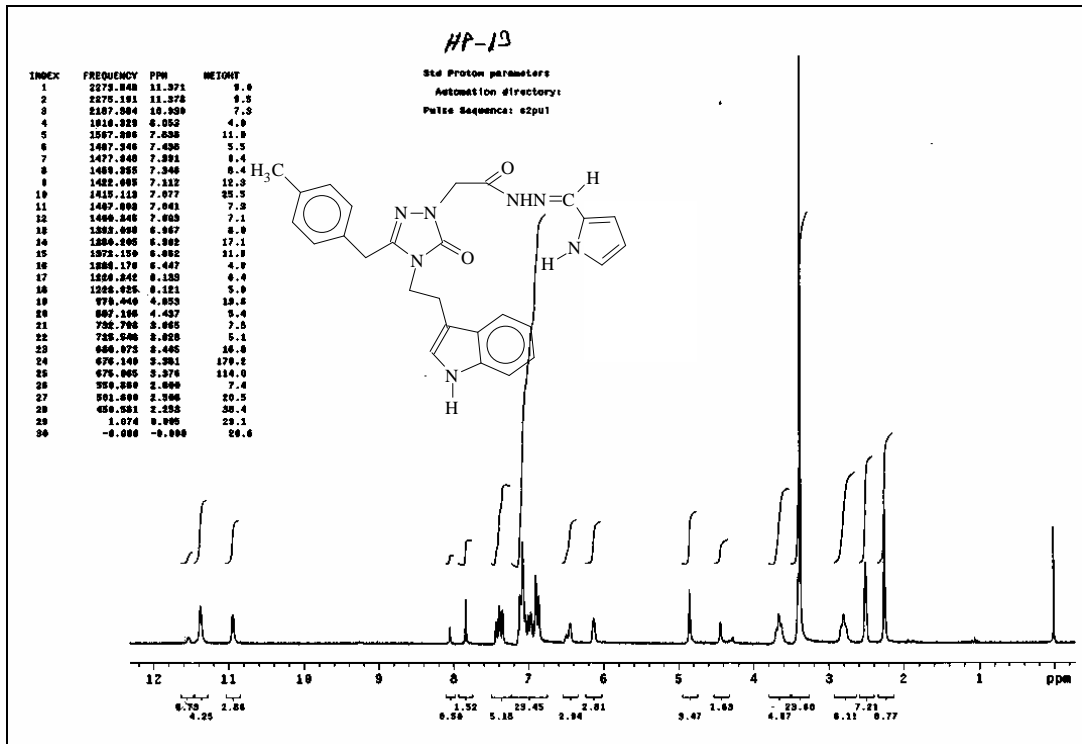


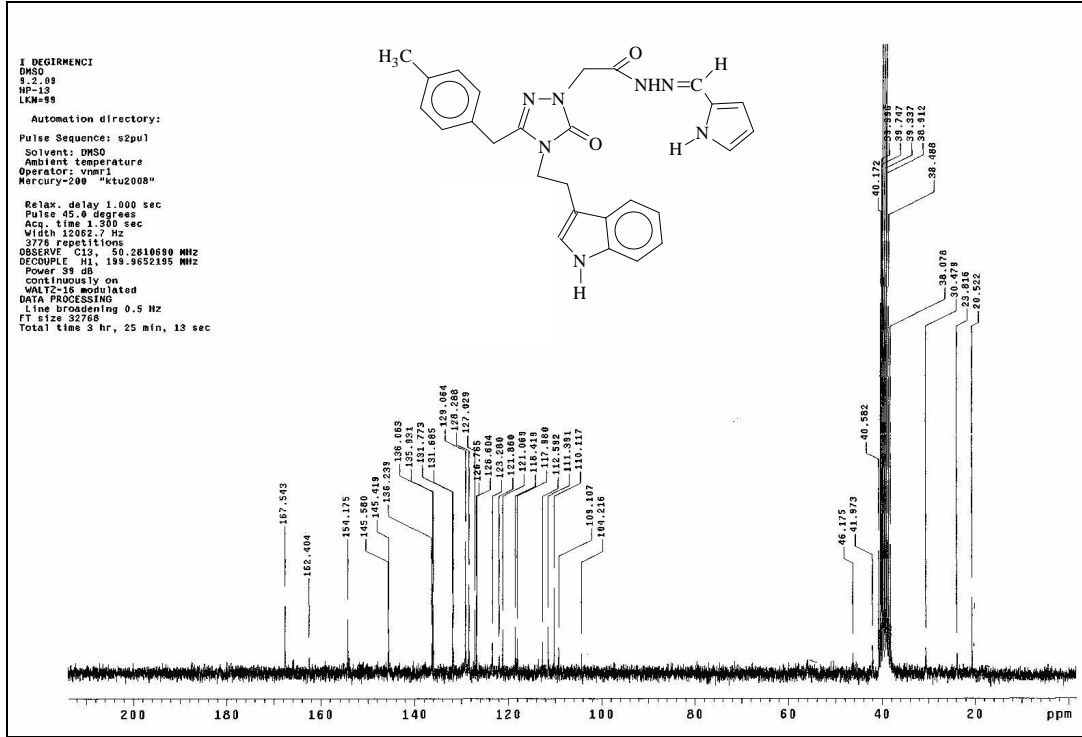
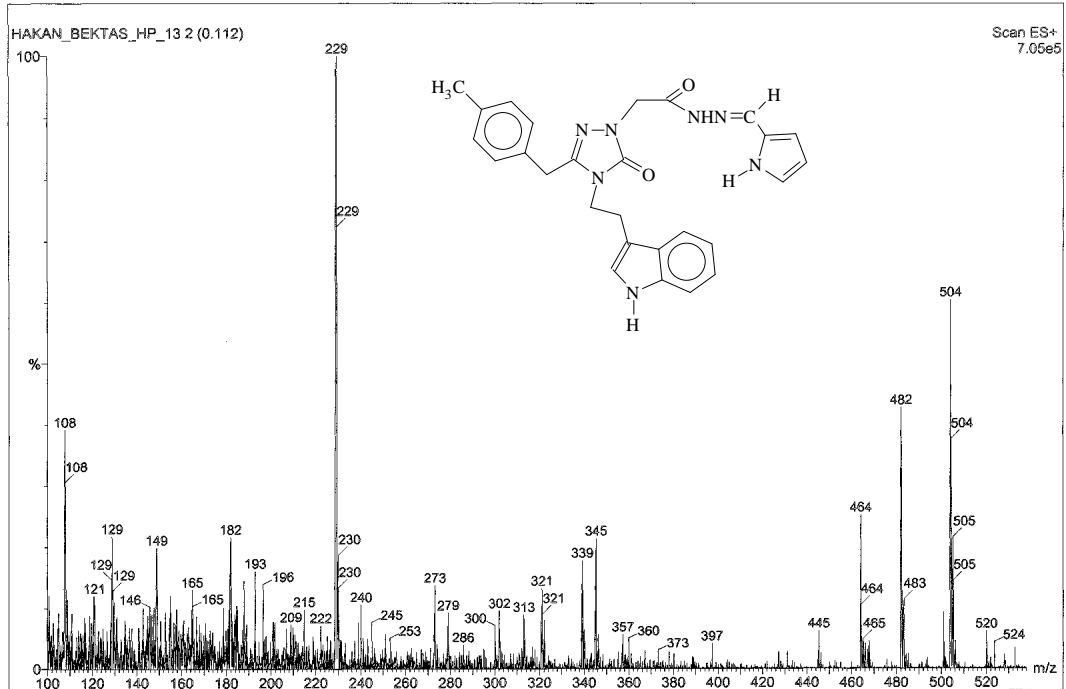
Ek Şekil 91. 95 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 92. 95 Bileşiğinin Kütle spektrumu

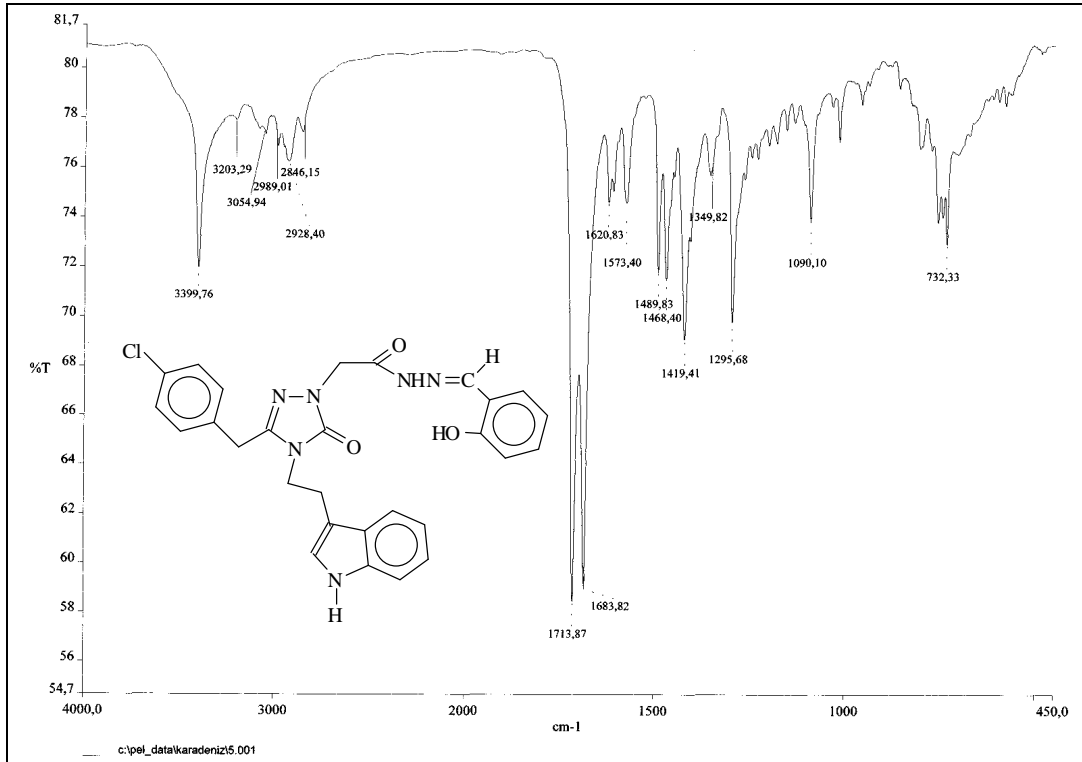


Ek Şekil 93. 96 Bileşiğinin IR spektrumu

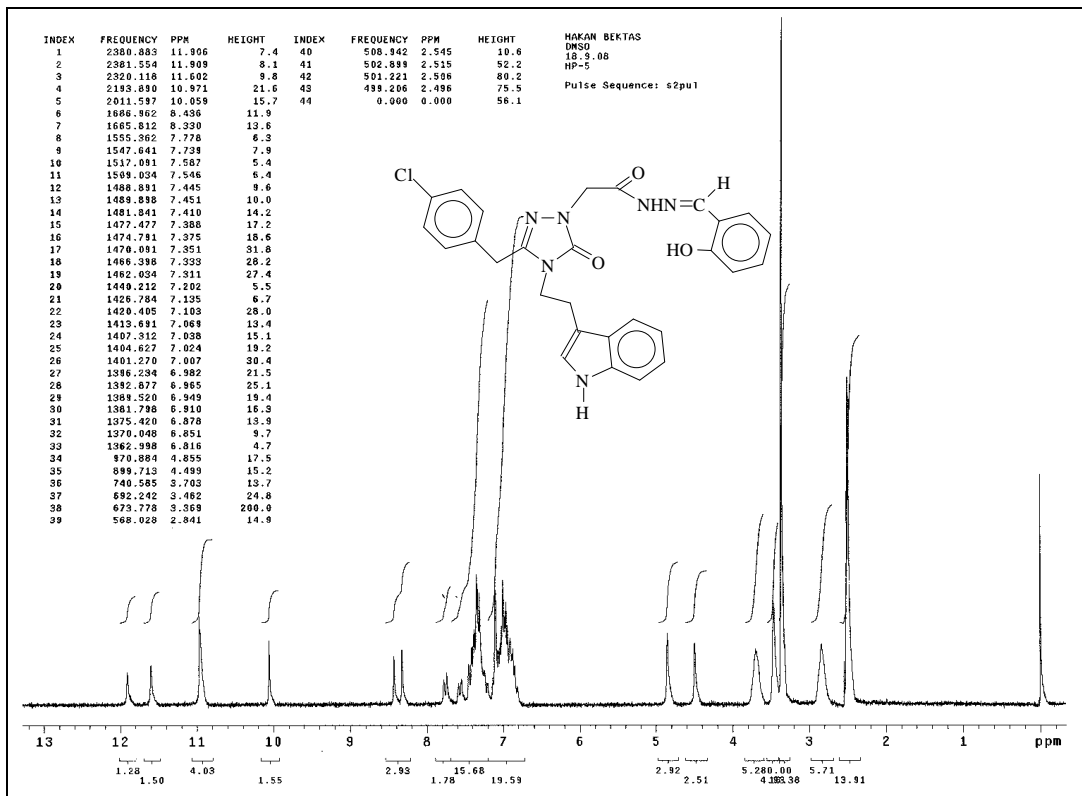
Ek Şekil 94. 96 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

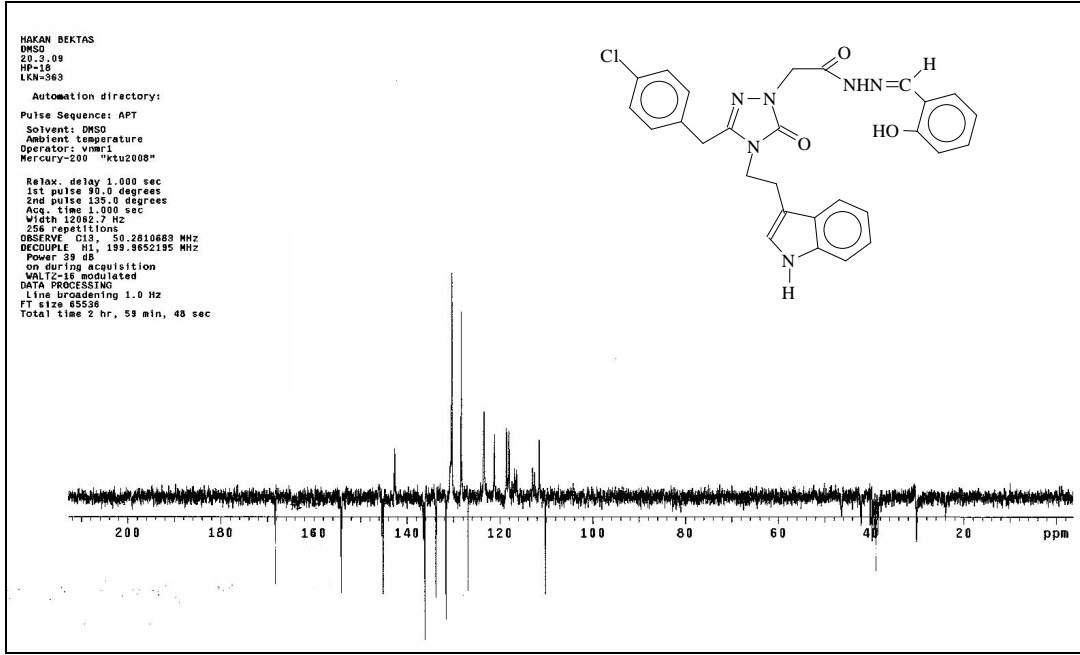
Ek Şekil 95. 96 Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

Ek Şekil 96. 96 Bileşiğinin Kütle spektrumu

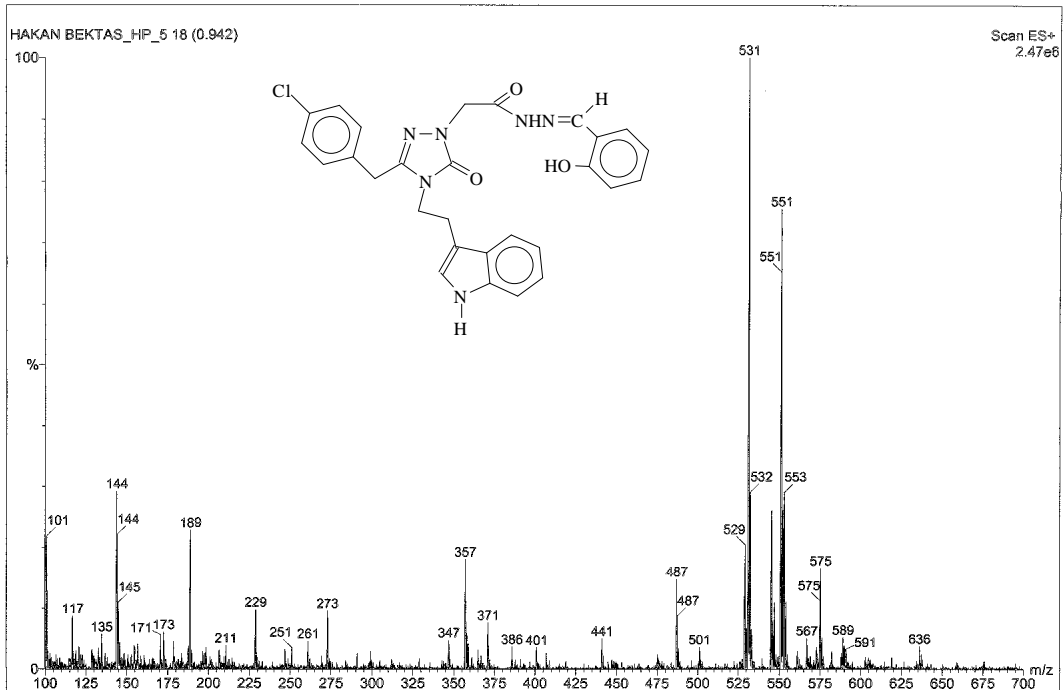


Ek Şekil 97. 97 Bileşiğinin IR spektrumu

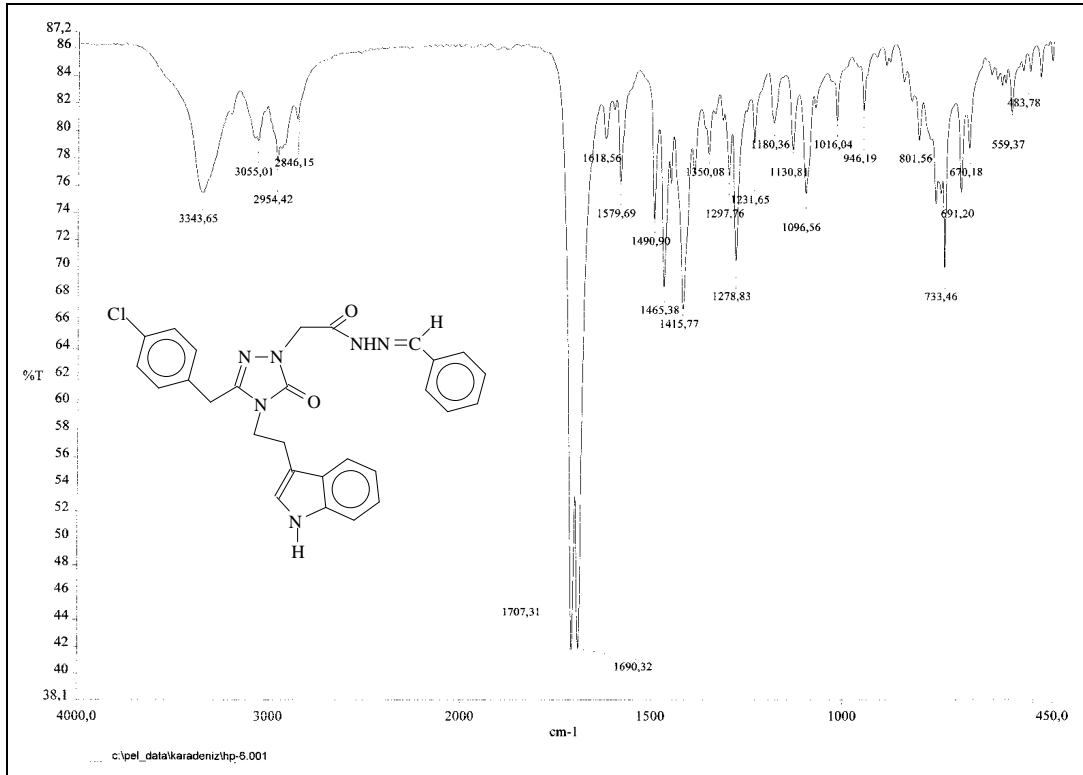
Ek Şekil 98. 97 Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



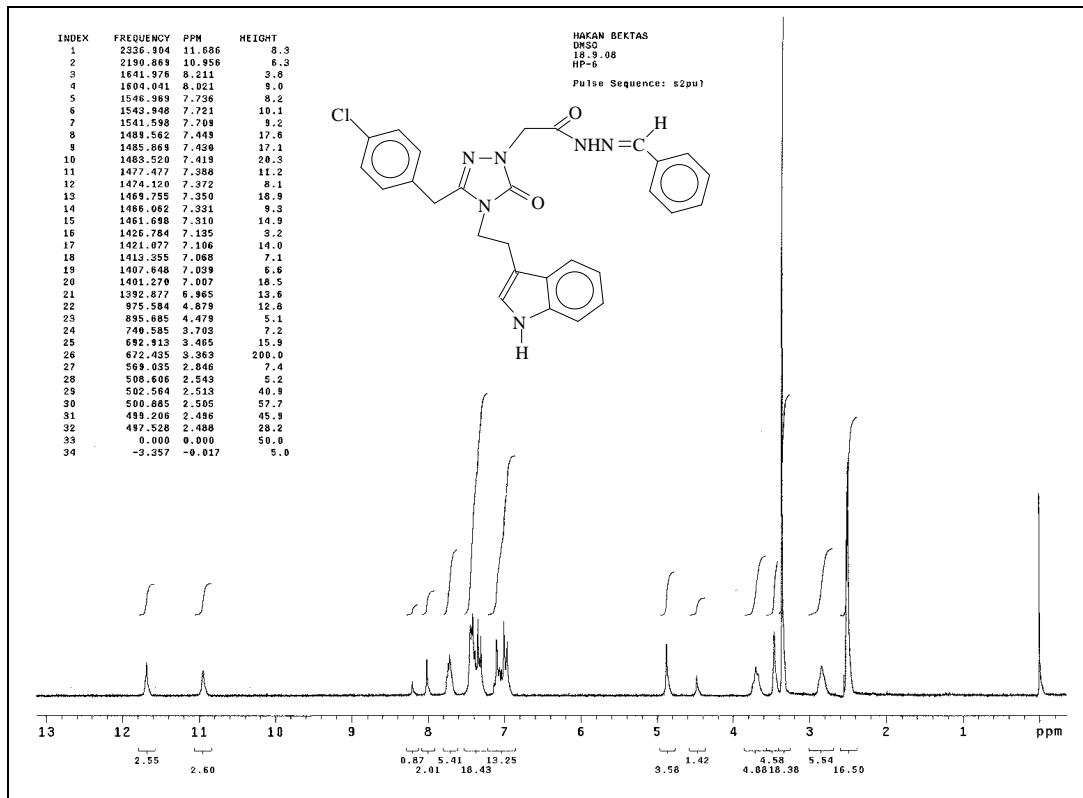
Ek Şekil 99. 97 Bileşiğinin APT spektrumu

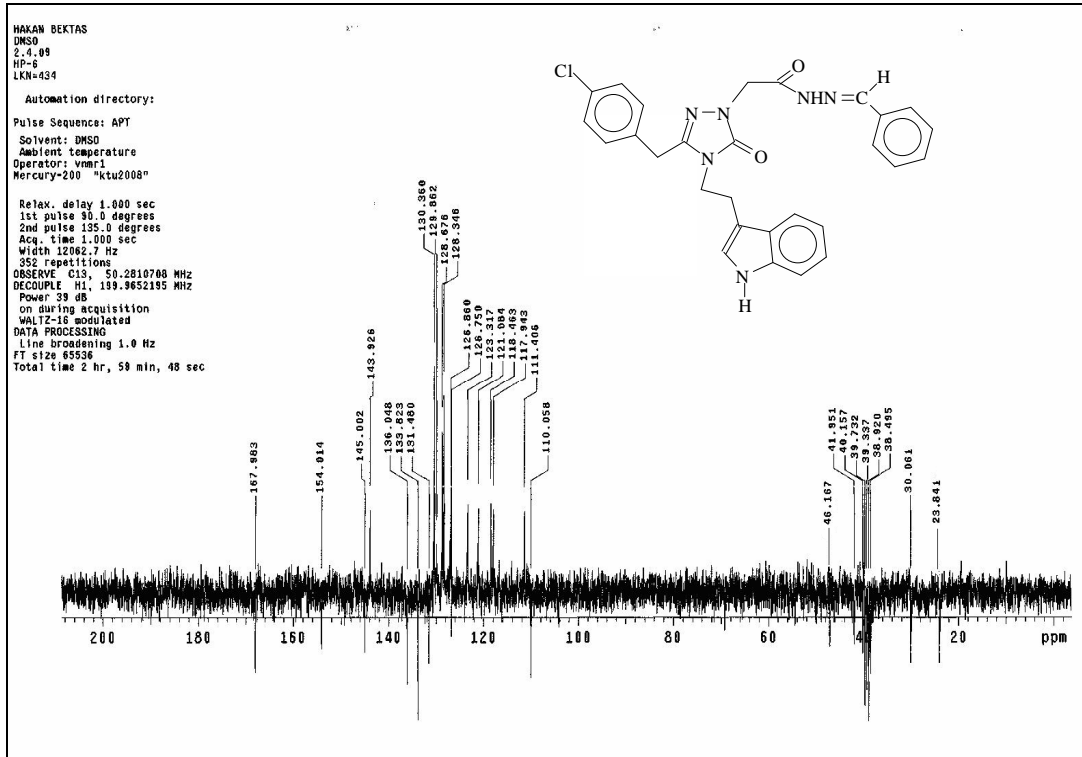


Ek Şekil 100. 97 Bileşiğinin Kütle spektrumu

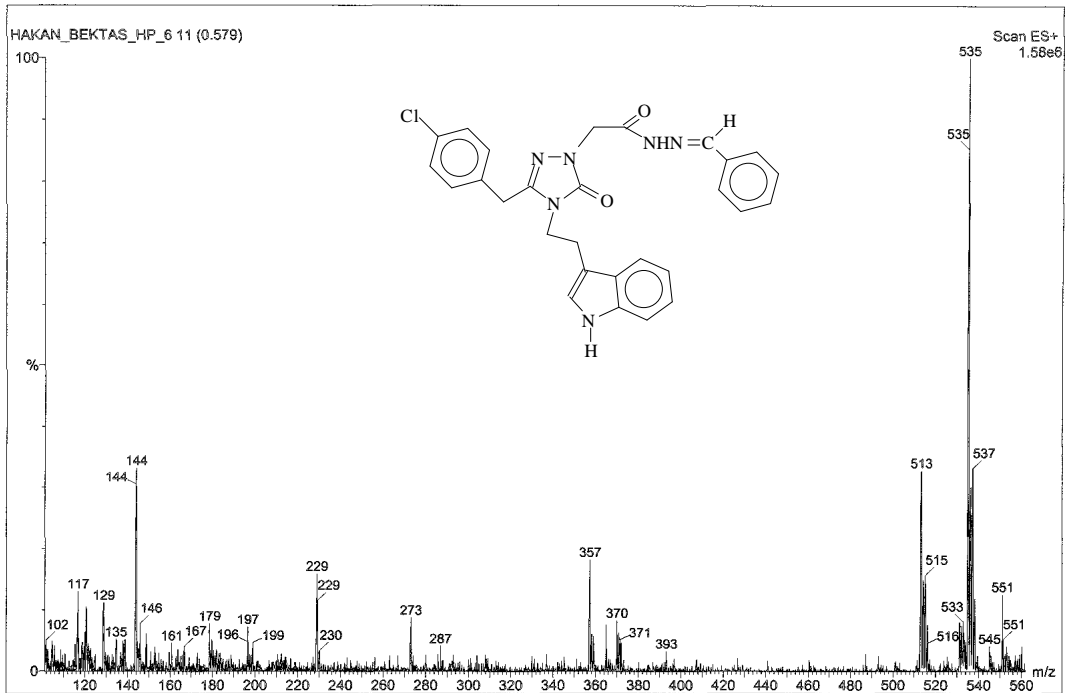


Ek Şekil 101. 98 Bileşiğinin IR spektrumu

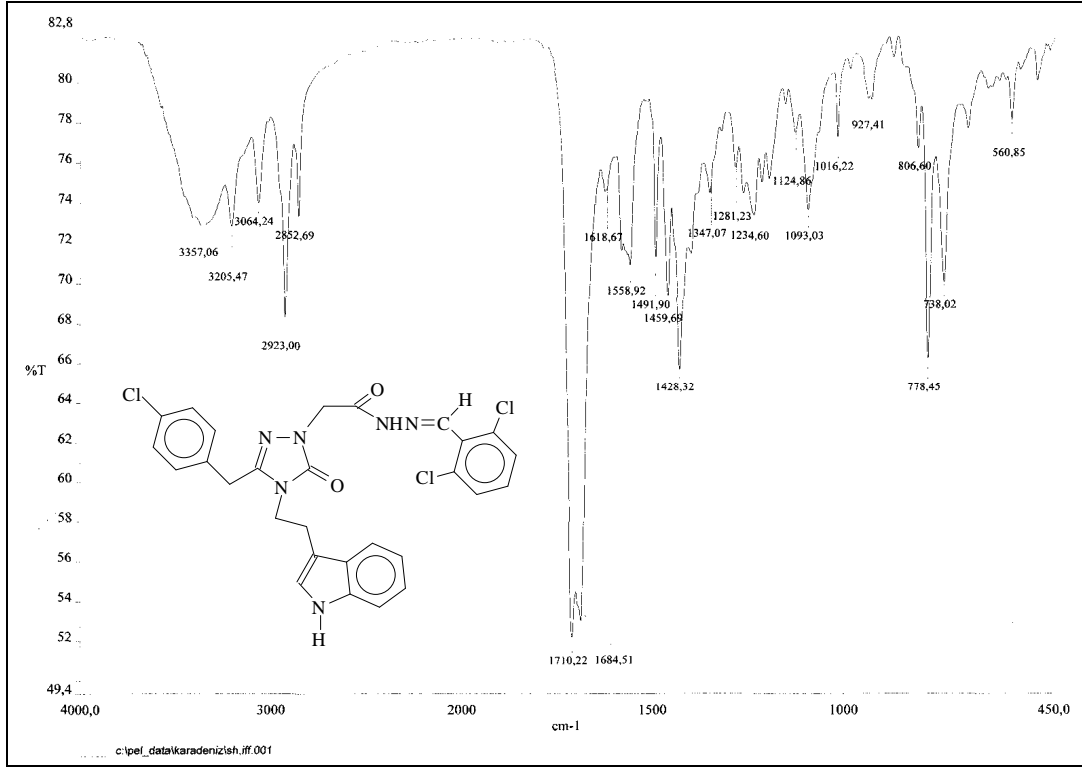
Ek Şekil 102. 98 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



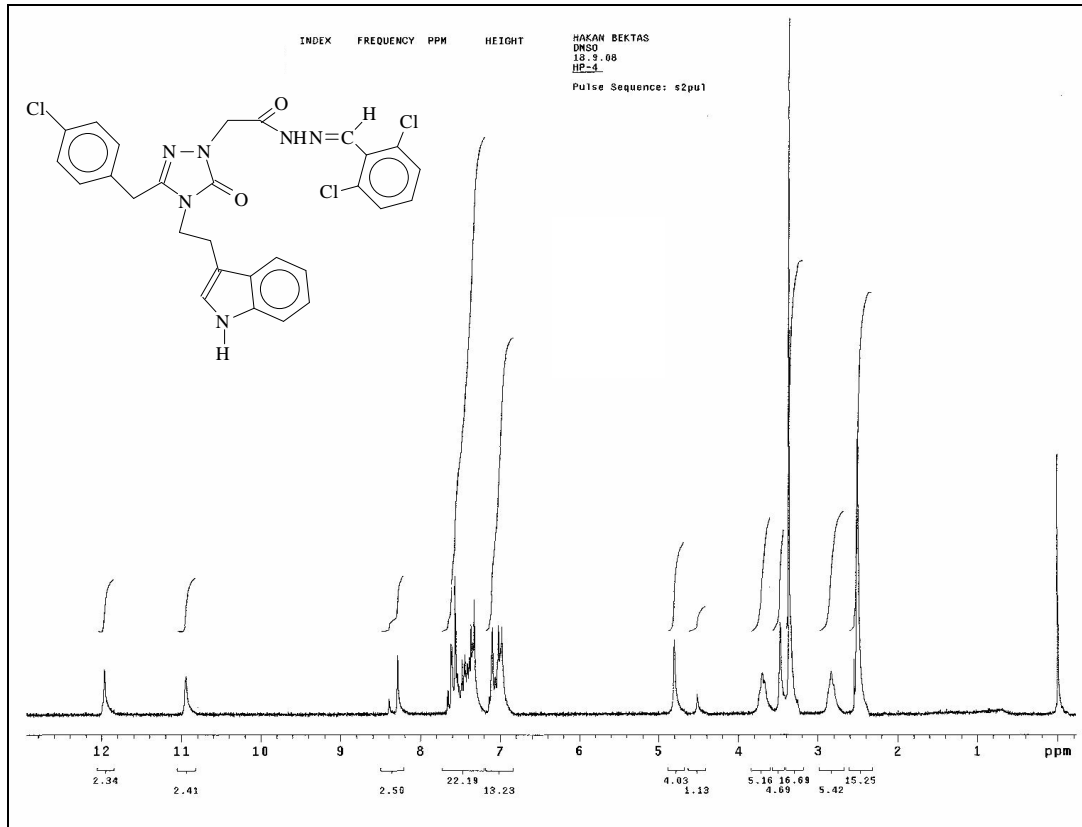
Ek Şekil 103. 98 Bileşiğinin APT spektrumu



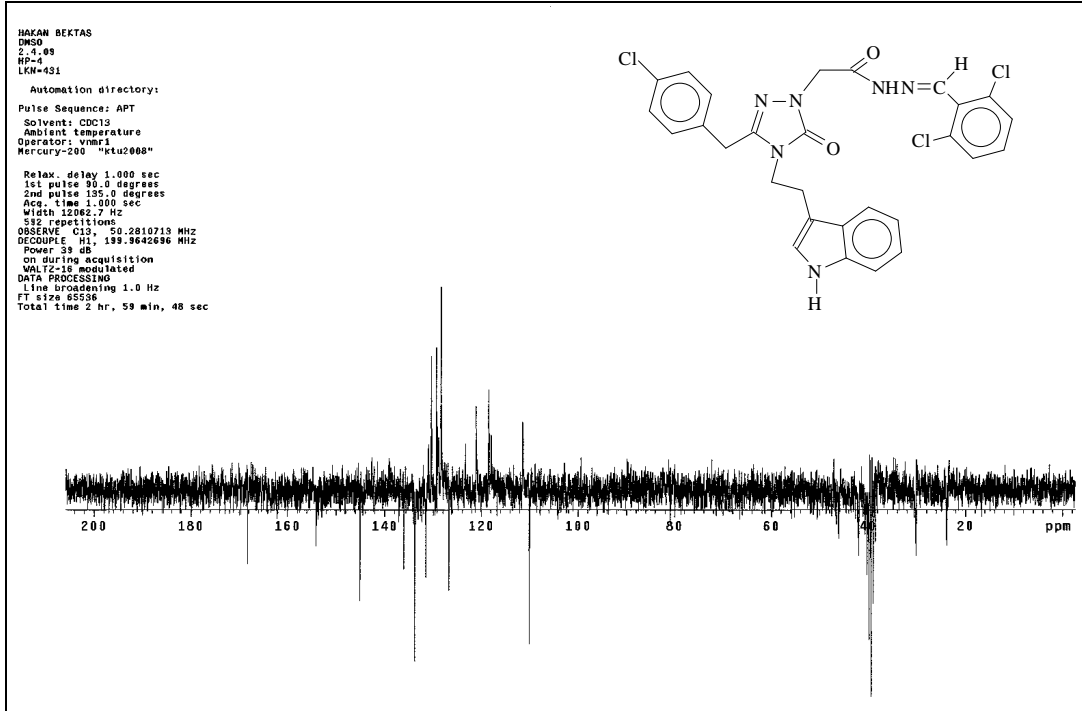
Ek Şekil 104. 98 Bileşiğinin Kütle spektrumu



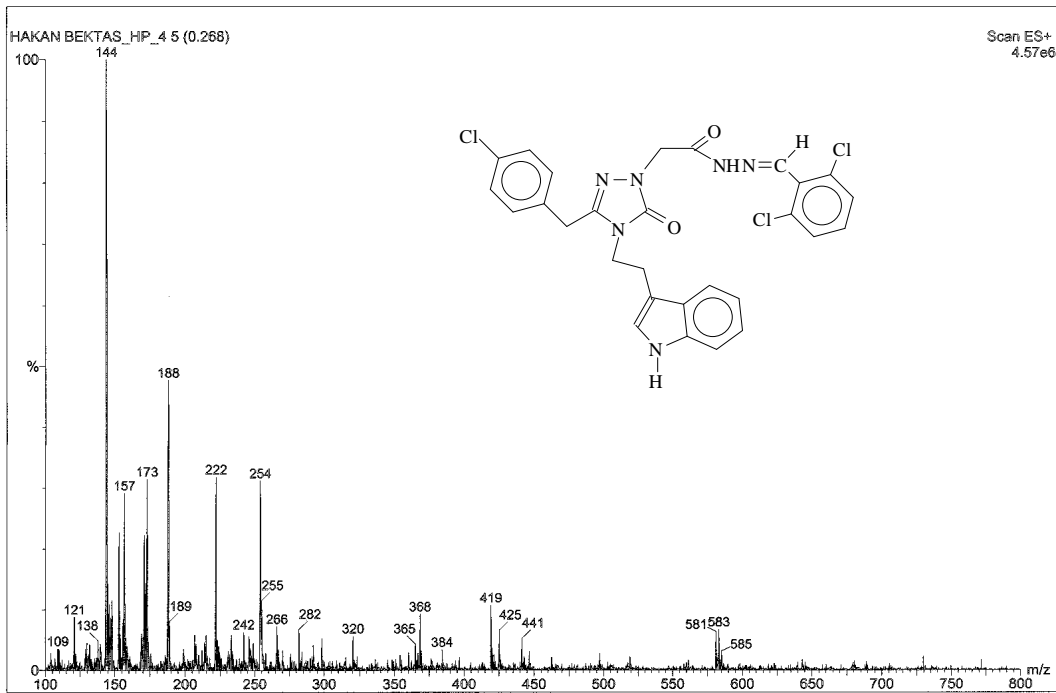
Ek Şekil 105. 99 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 106. 99 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

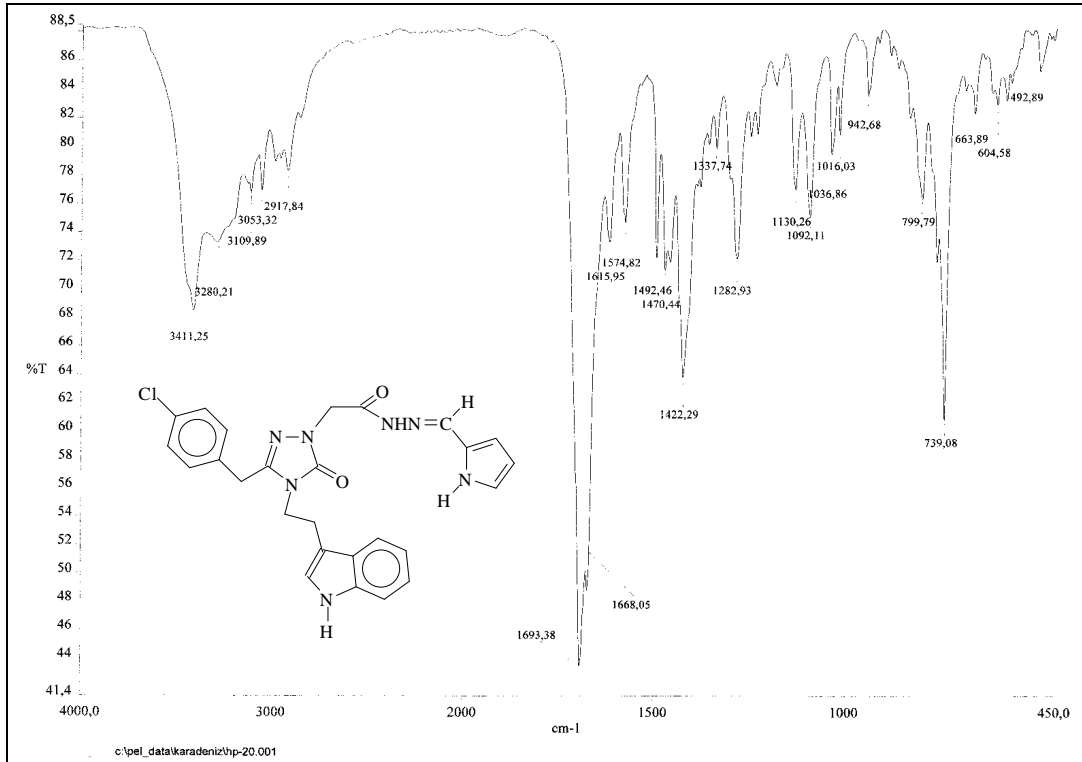




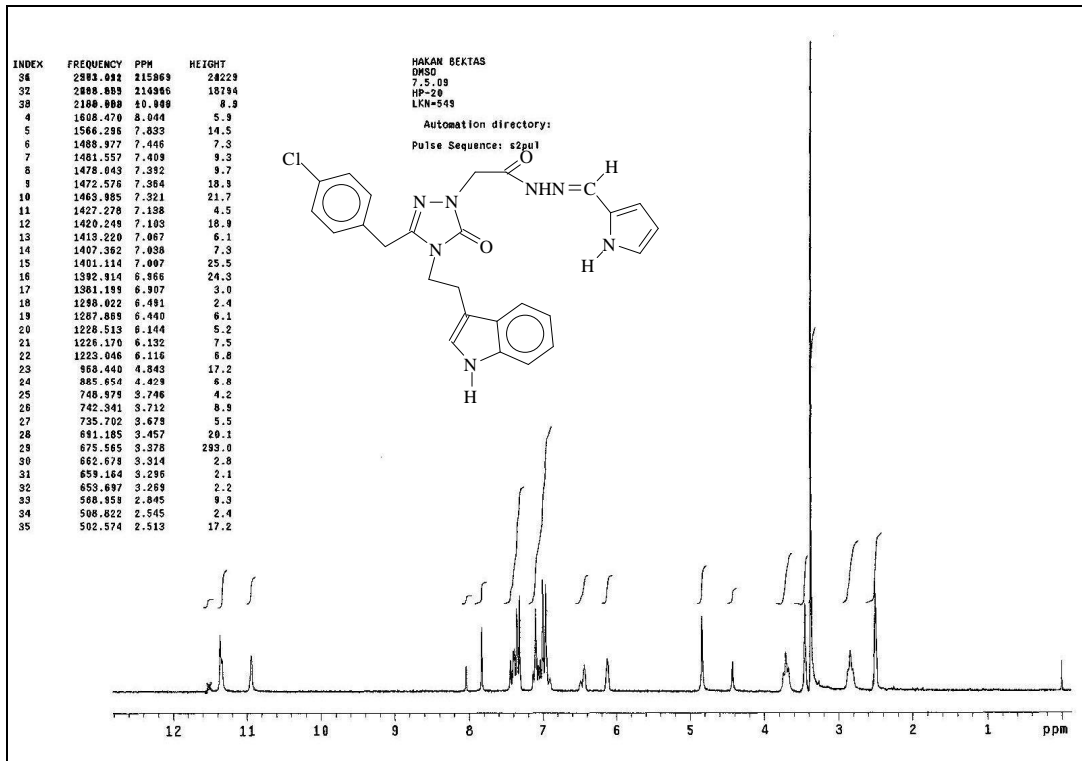
Ek Şekil 107. 99 Bileşiğinin APT spektrumu

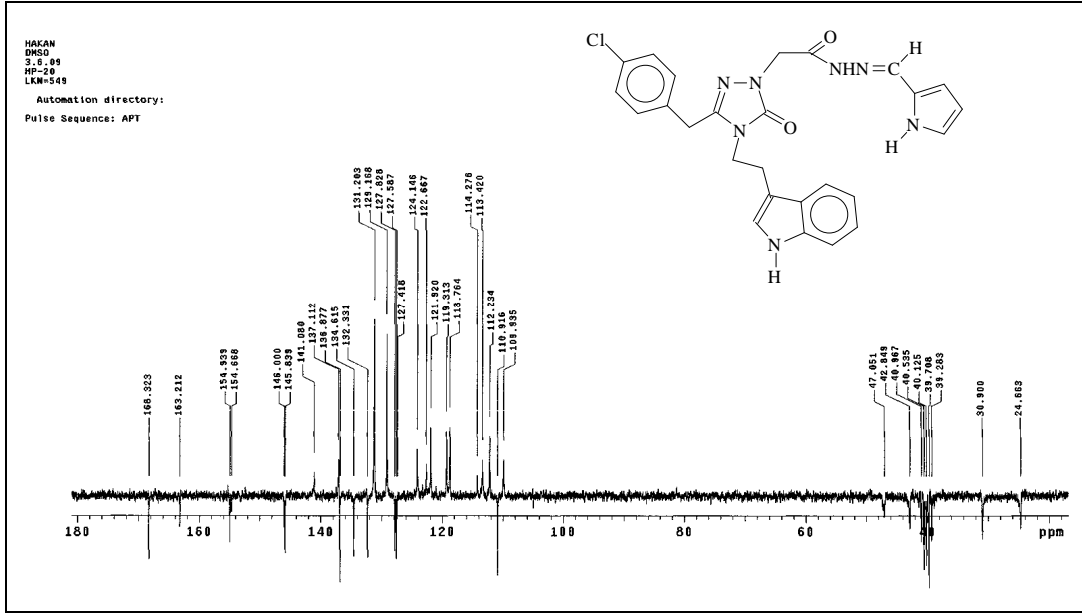


Ek Şekil 108. 99 Bileşiğinin Kütle spektrumu

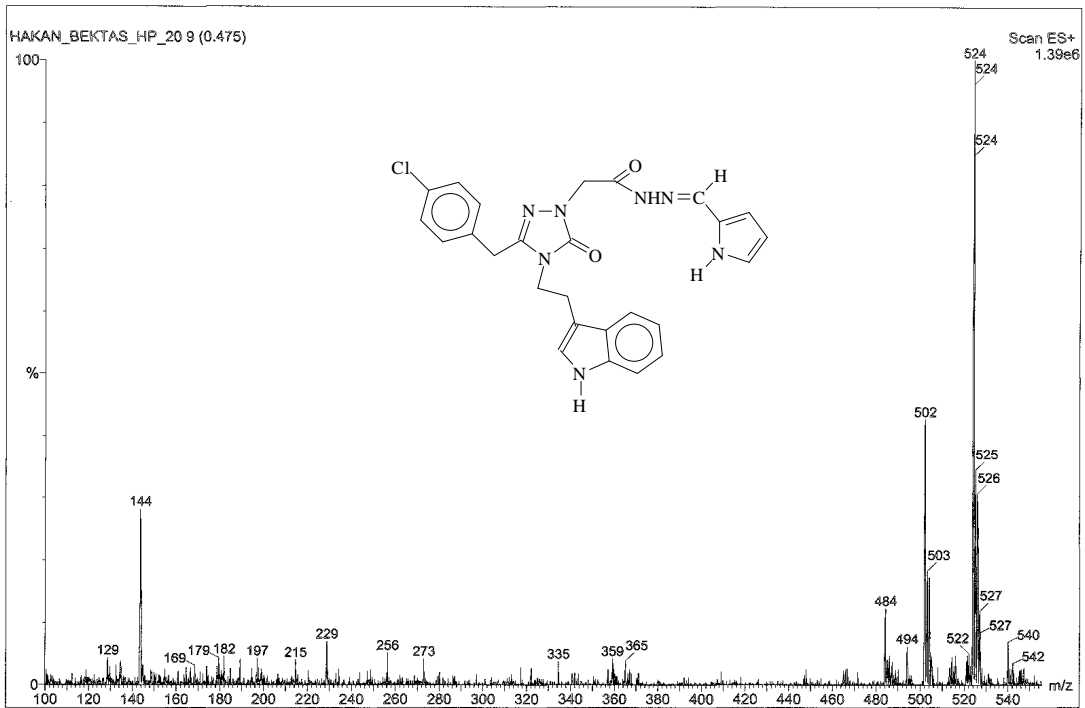


Ek Şekil 109. 100 Bileşiğinin IR spektrumu

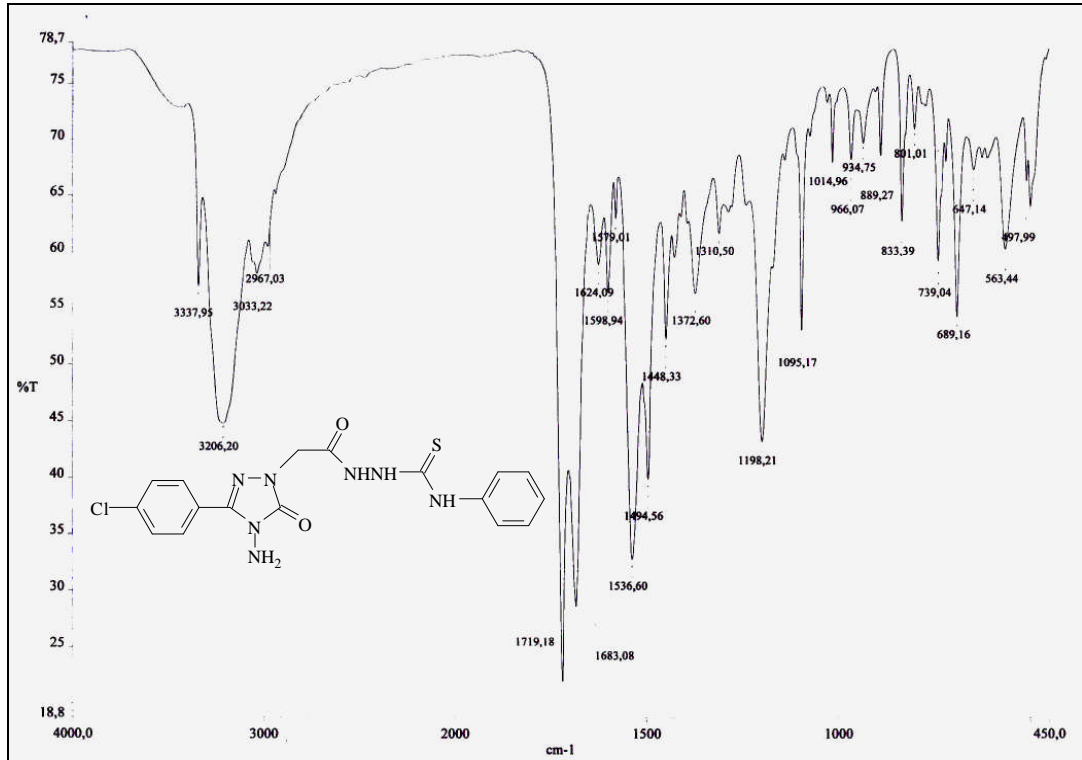
Ek Şekil 110. 100 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



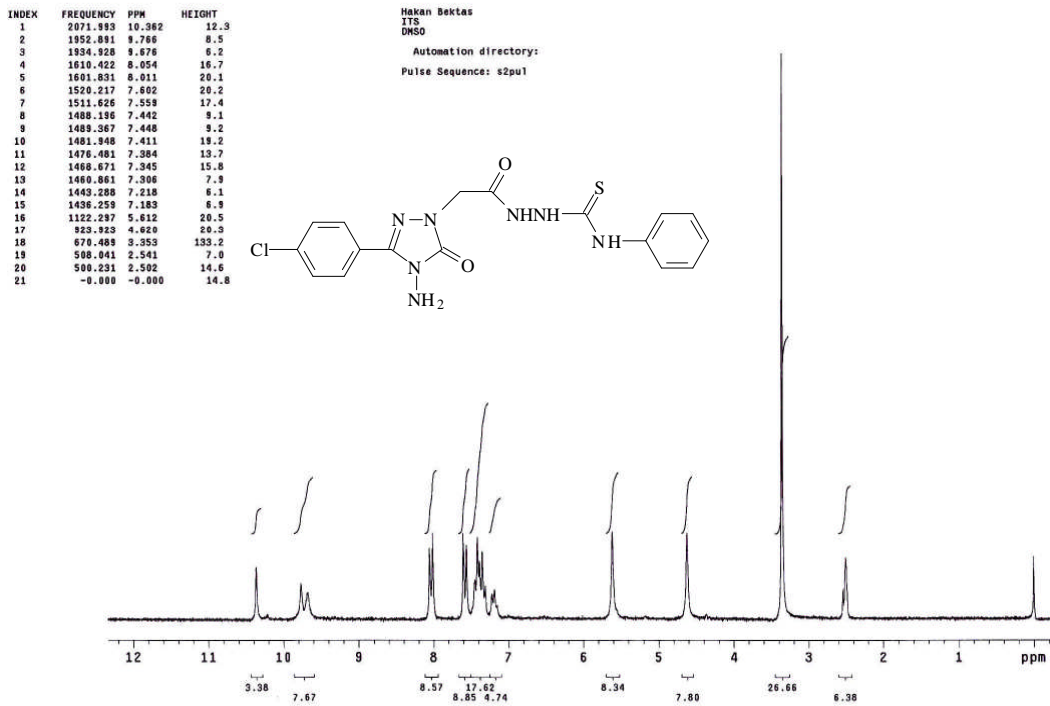
Ek Şekil 111. 100 Bileşiğinin APT spektrumu

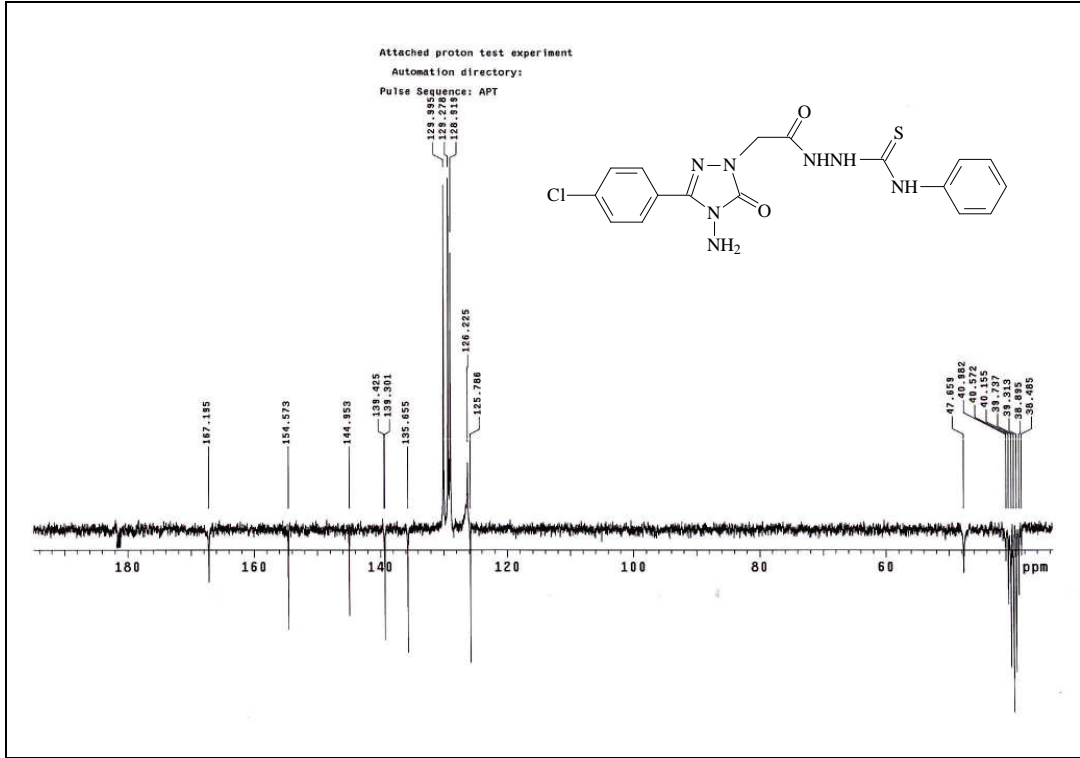


Ek Şekil 112. 100 Bileşiğinin Kütle spektrumu

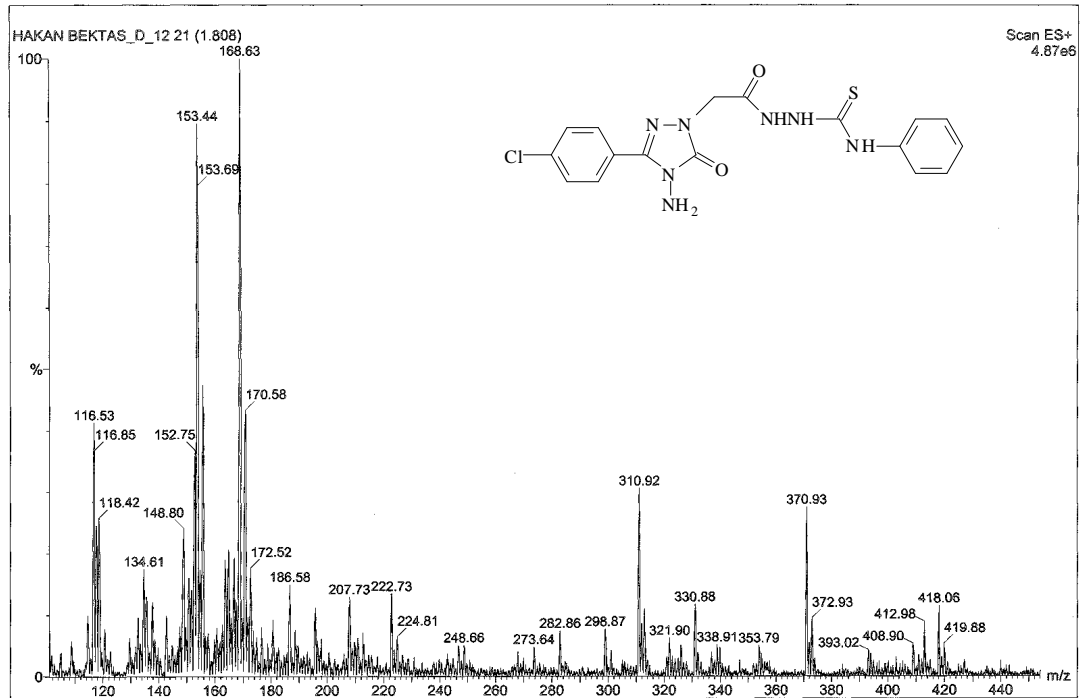


Ek Şekil 113. 101 Bileşiğinin IR spektrumu

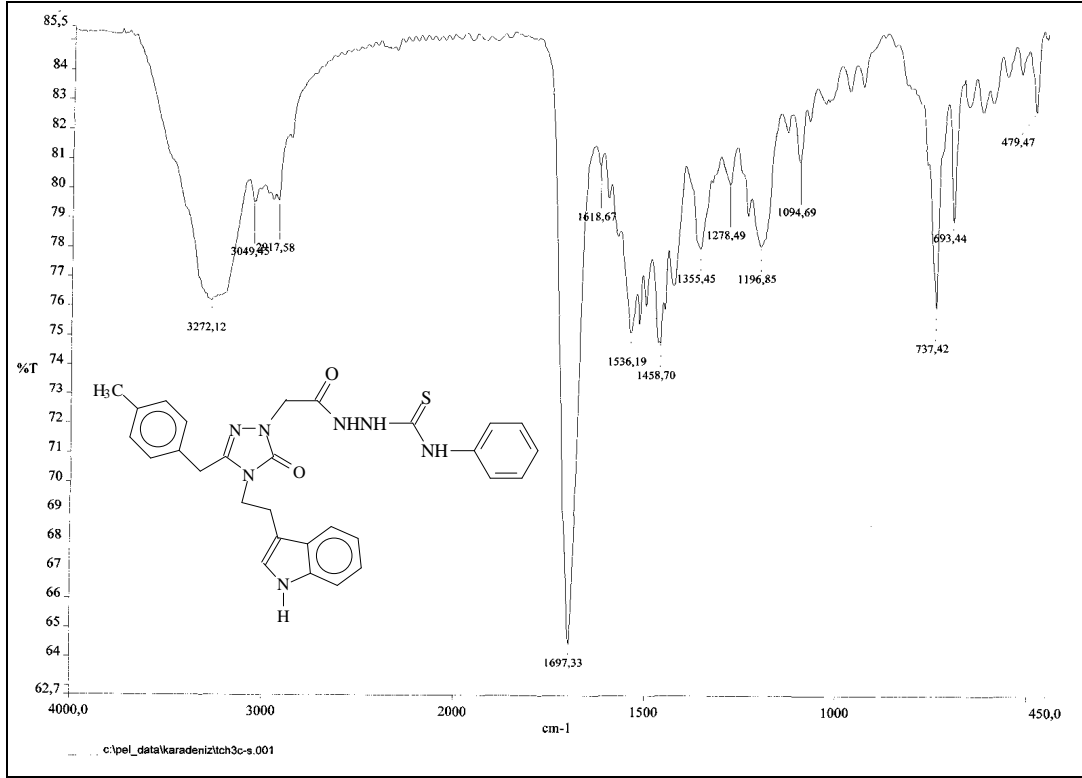
Ek Şekil 114. 101 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



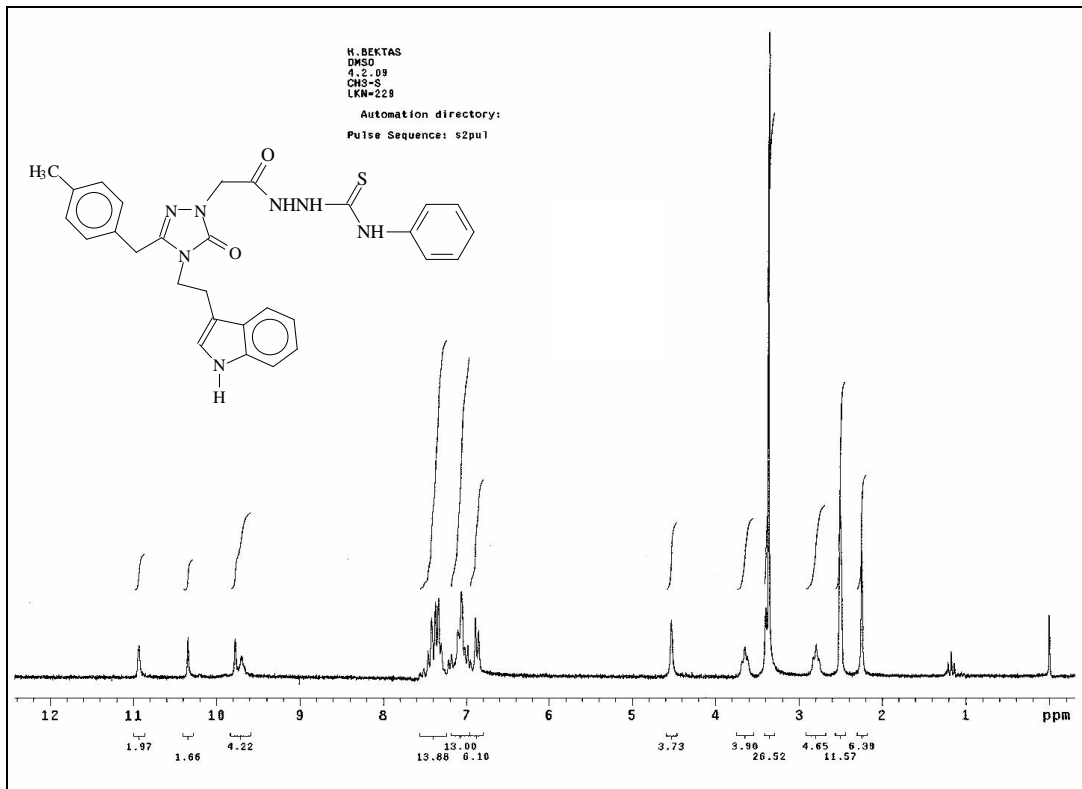
Ek Şekil 115. 101 Bileşiğinin APT spektrumu

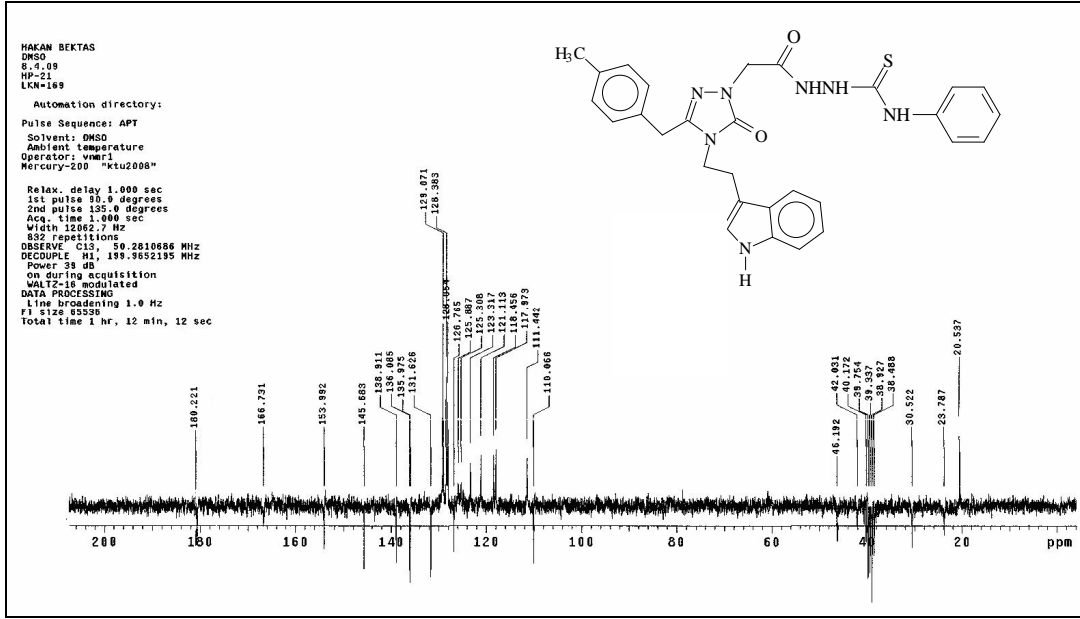


Ek Şekil 116. 101 Bileşiğinin Kütle spektrumu

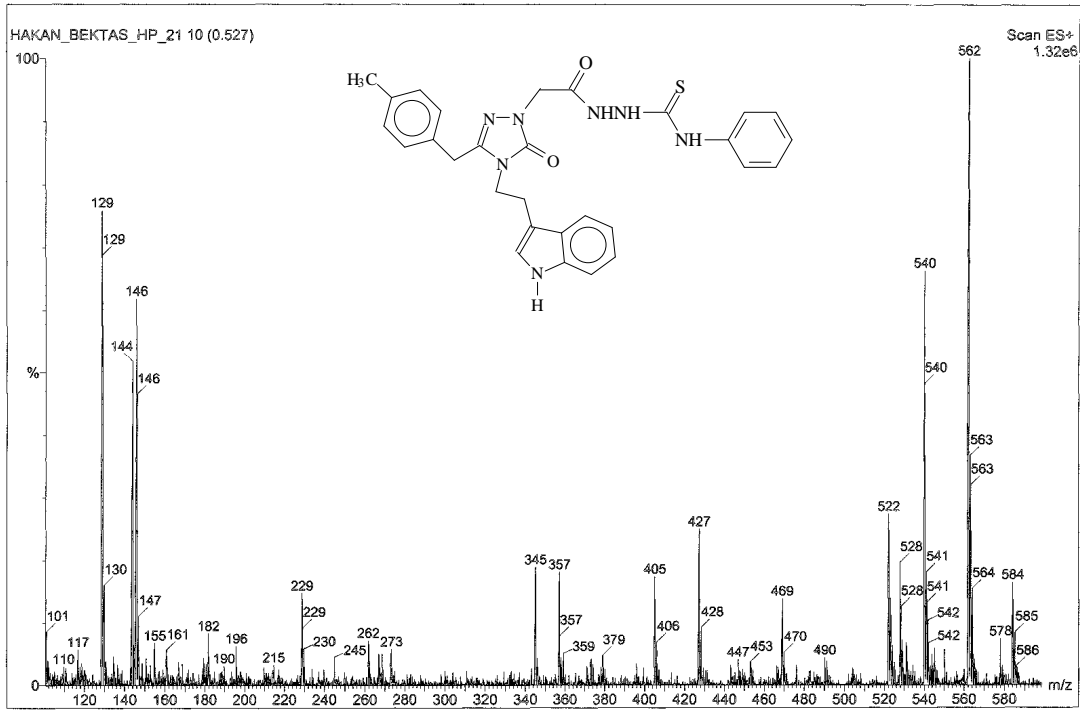


Ek Şekil 117. 102 Bileşiğinin IR spektrumu

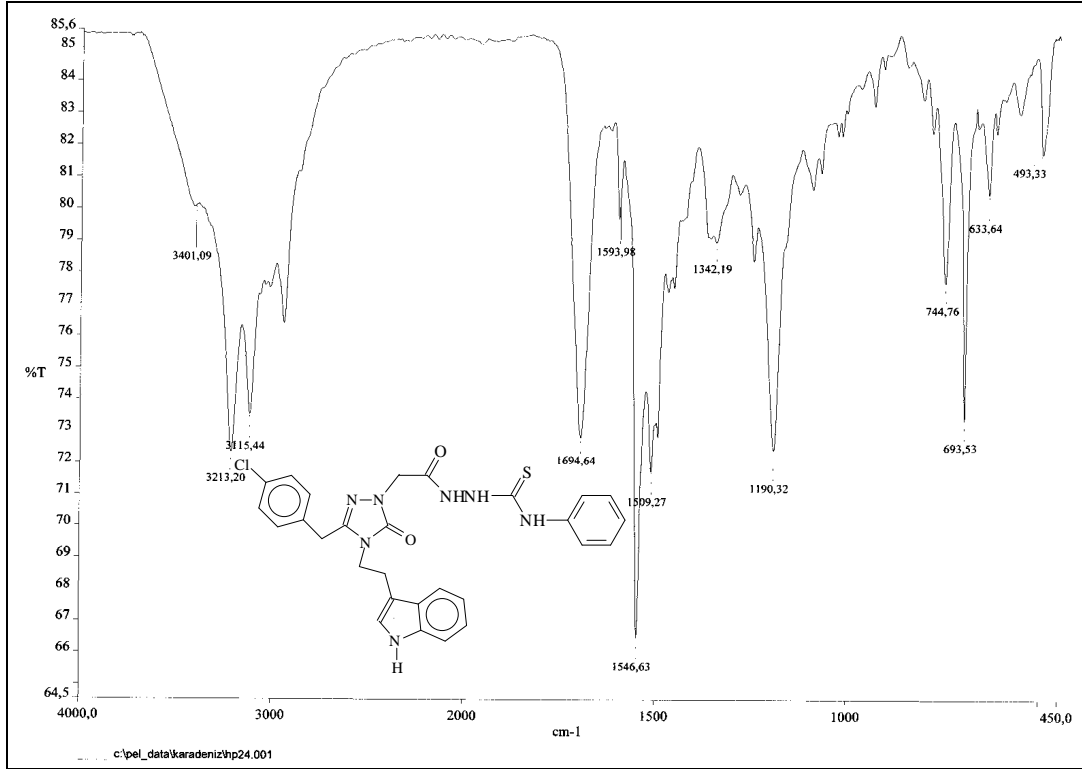
Ek Şekil 118. 102 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



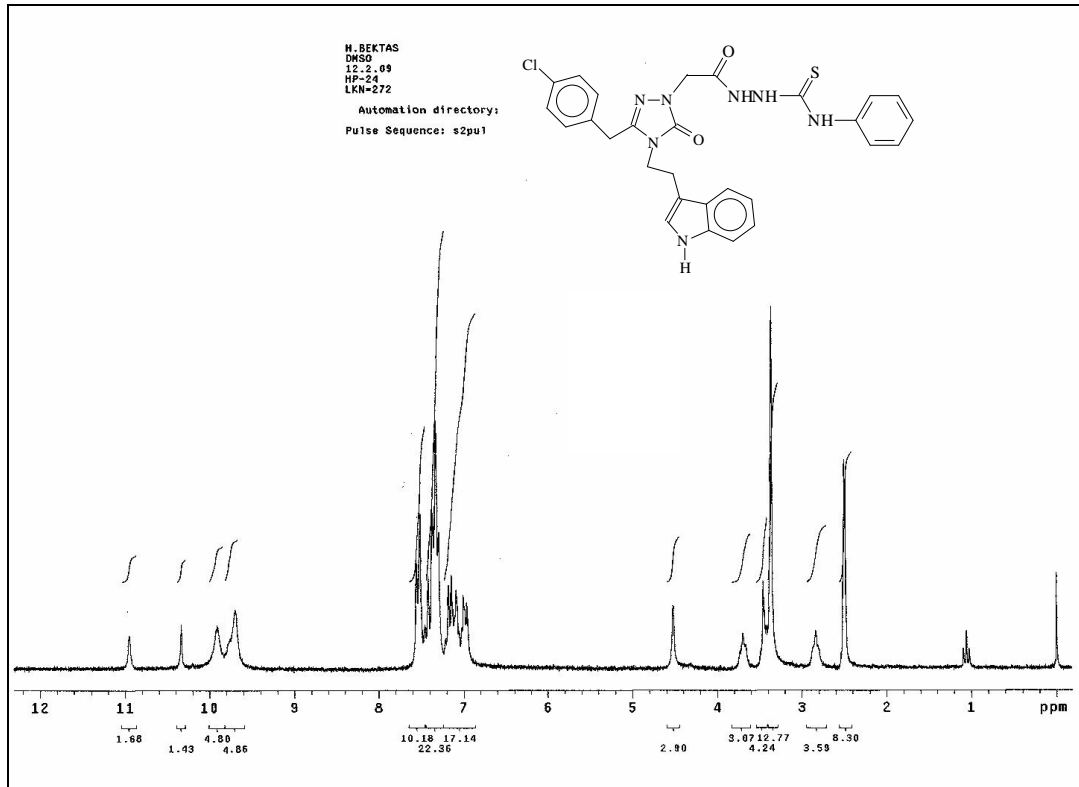
Ek Şekil 119. 102 Bileşiğinin APT spektrumu



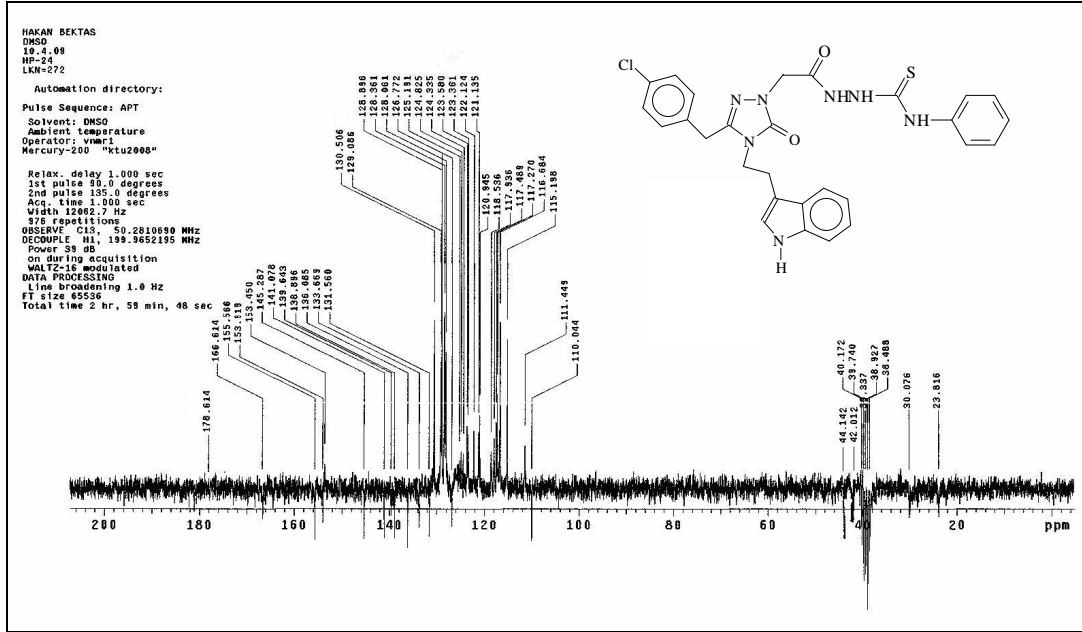
Ek Şekil 120. 102 Bileşiğinin Kütle spektrumu



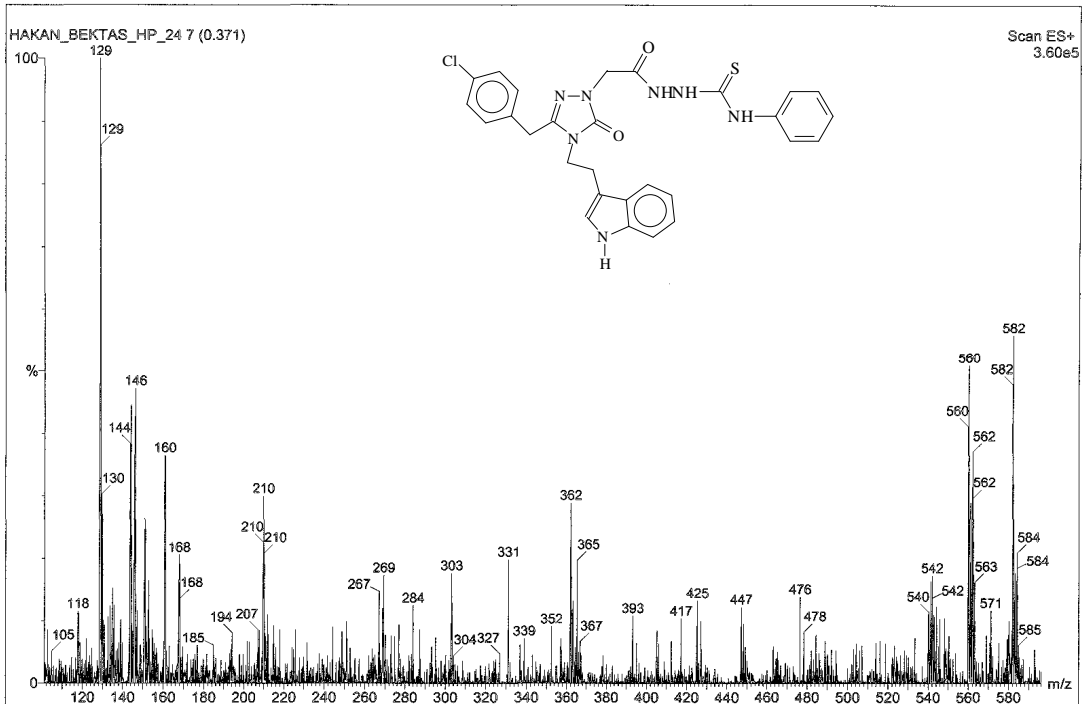
Ek Şekil 121. 103 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 122. 103 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

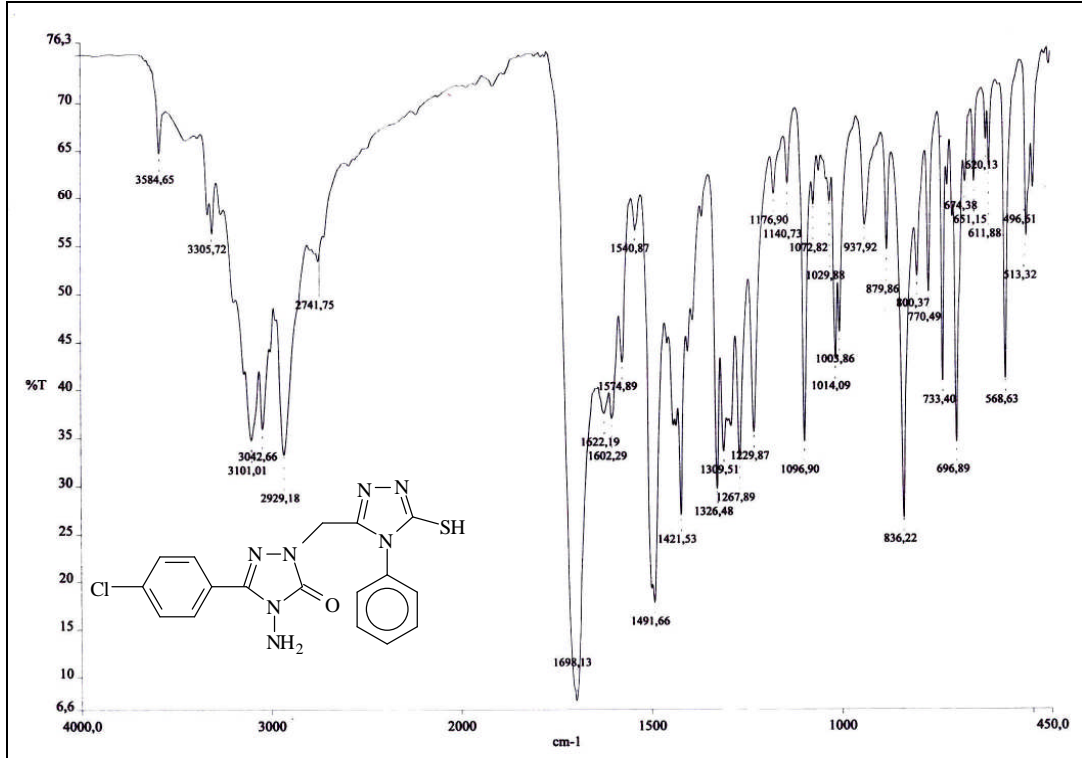




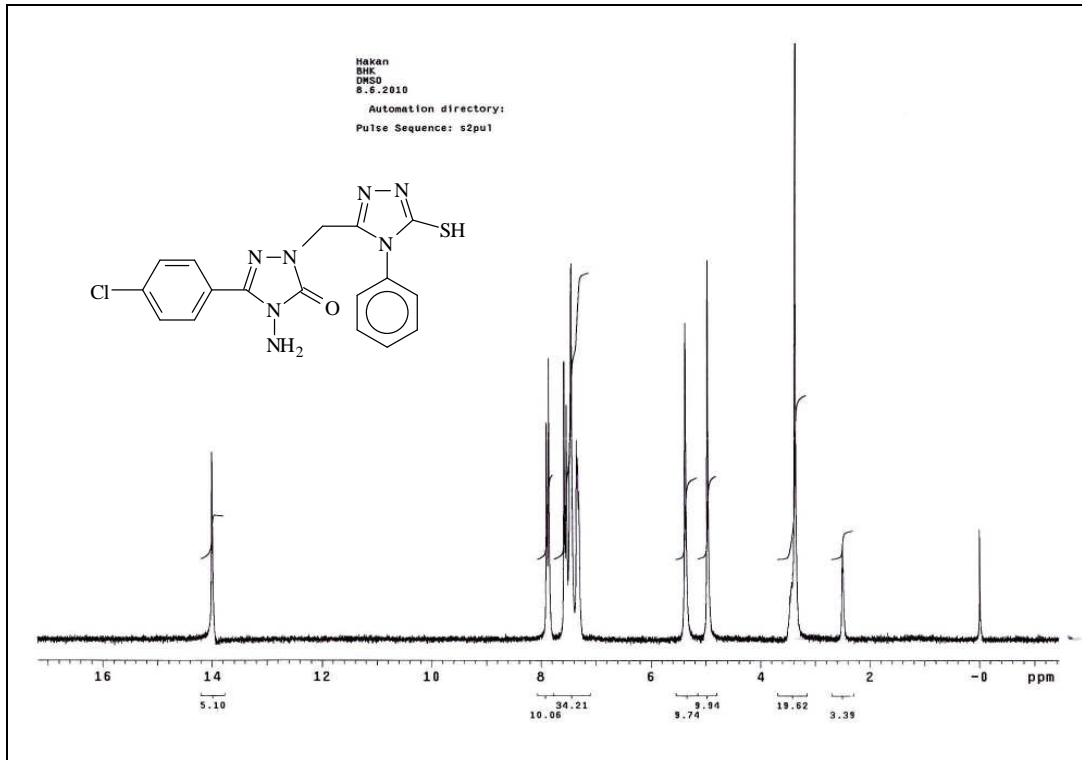
Ek Şekil 123. 103 Bileşiğinin APT spektrumu

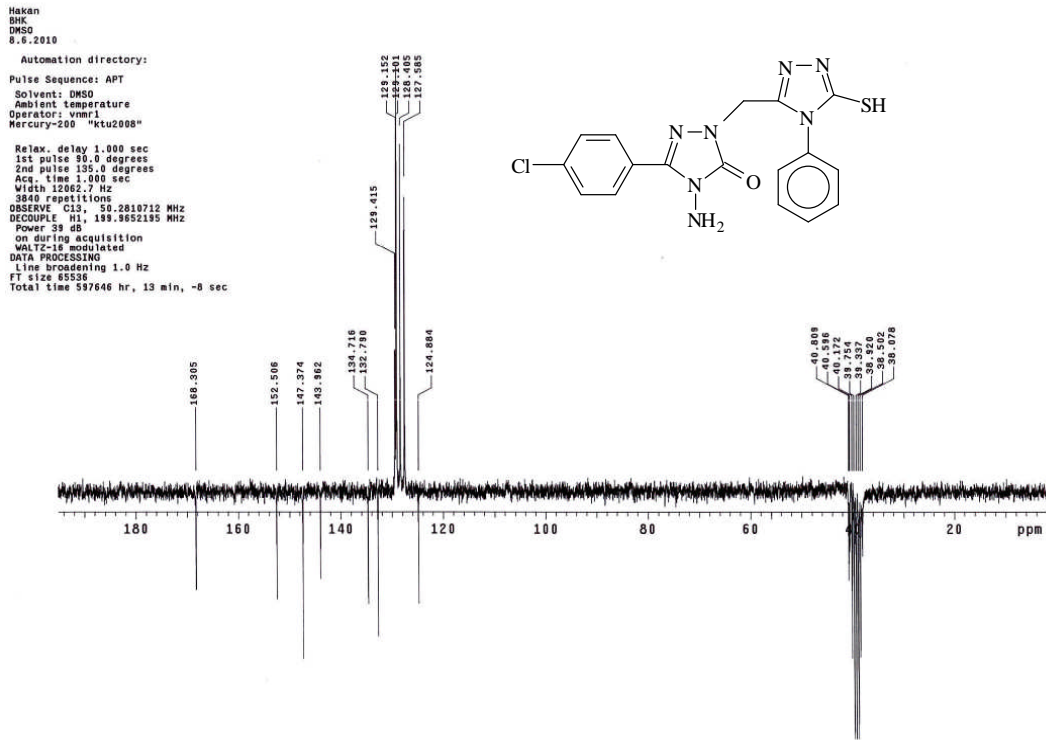


Ek Şekil 124. 103 Bileşiğinin Kütle spektrumu

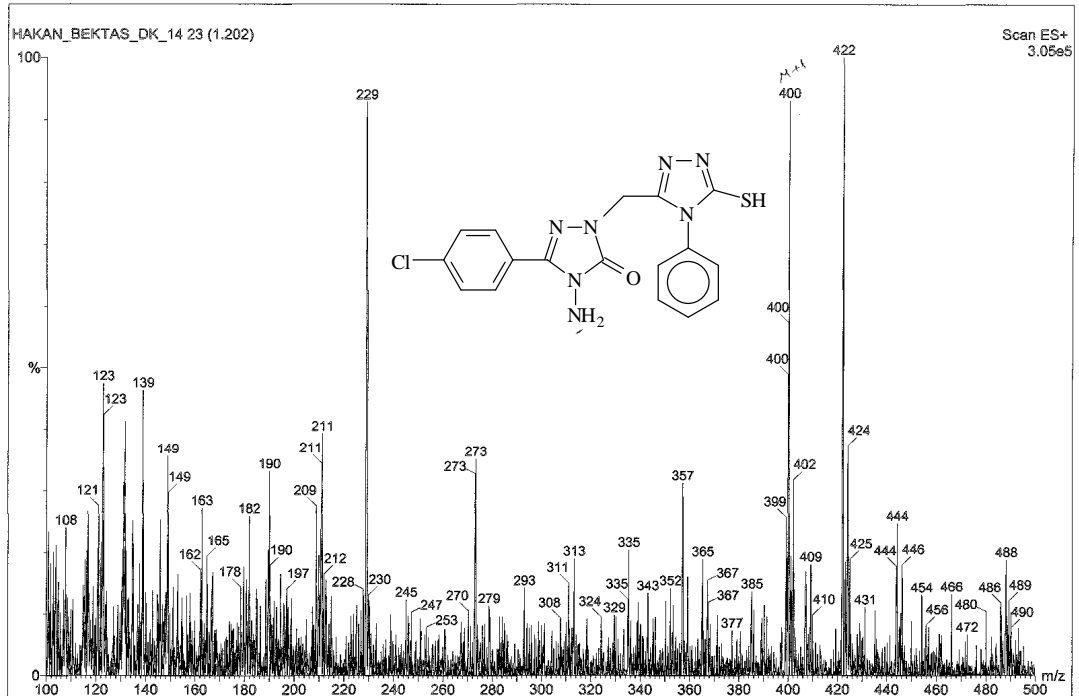


Ek Şekil 125. 104 Bileşiğinin IR spektrumu

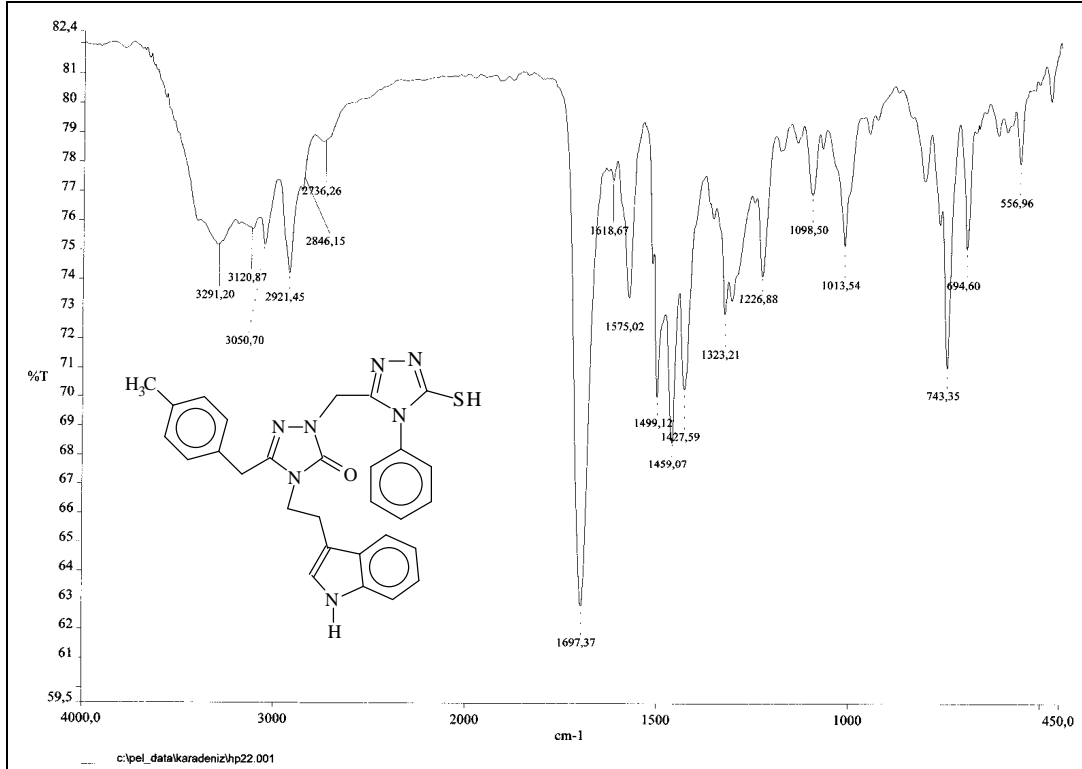
Ek Şekil 126. 104 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



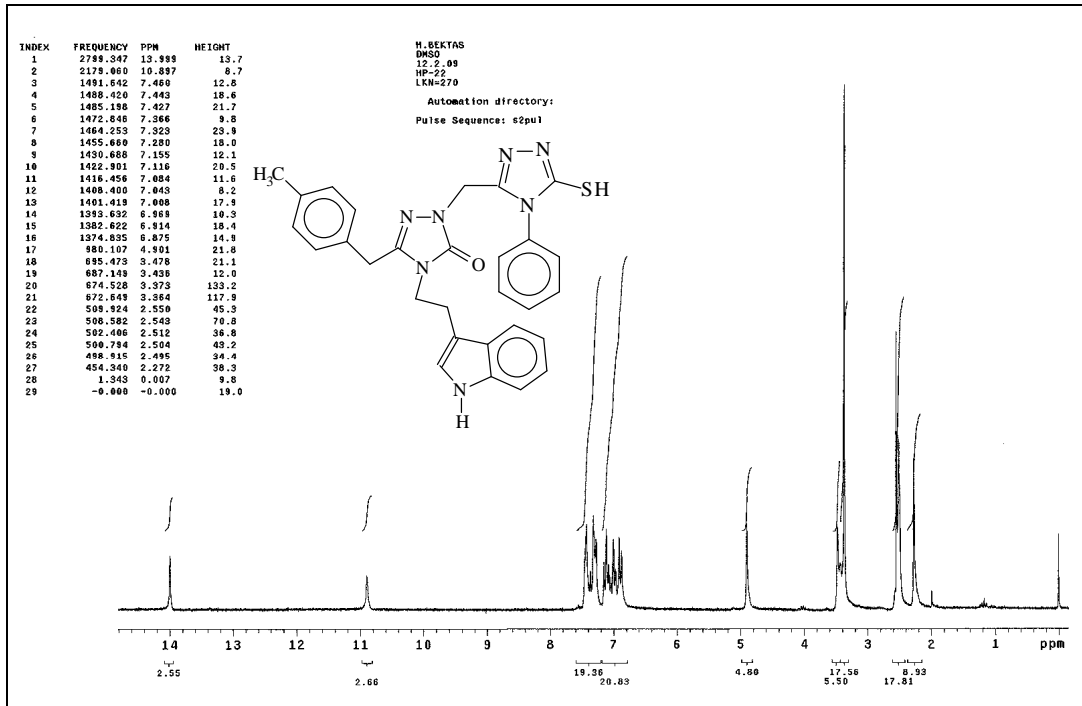
Ek Şekil 127. 104 Bileşiğinin APT spektrumu

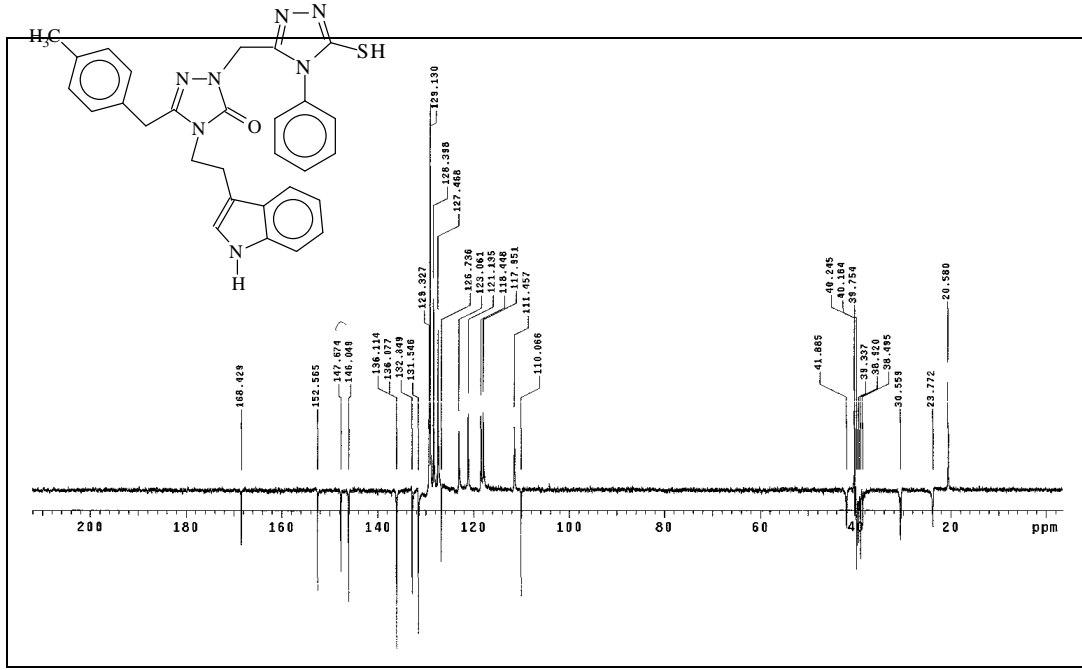


Ek Şekil 128. 104 Bileşiğinin Kütle spektrumu

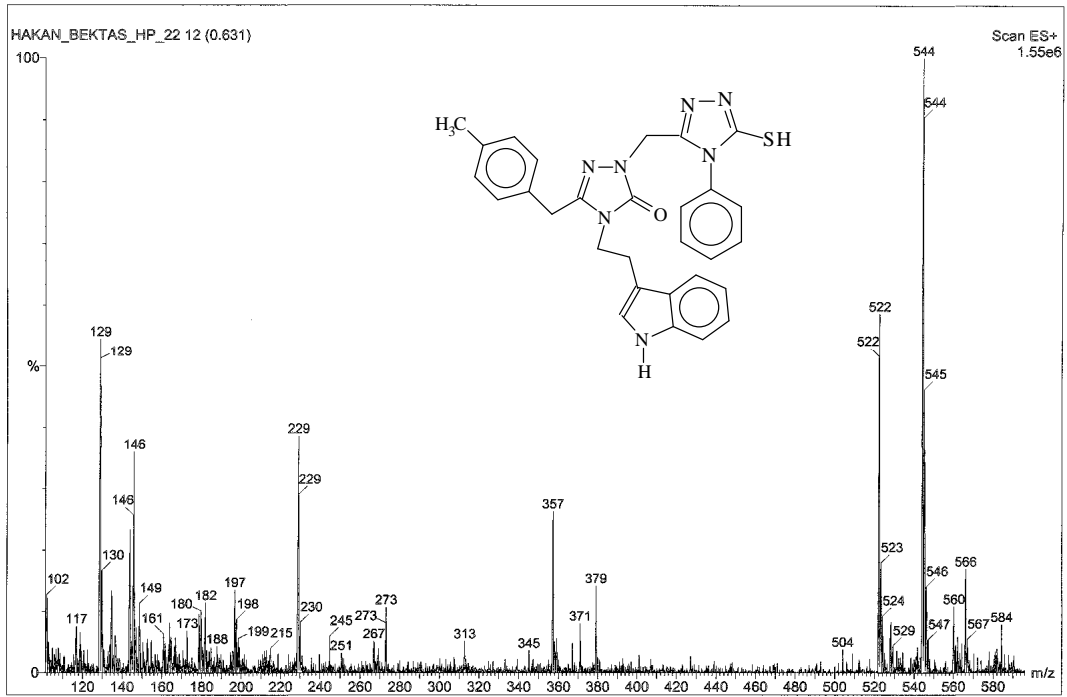


Ek Şekil 129. 105 Bileşiğinin IR spektrumu

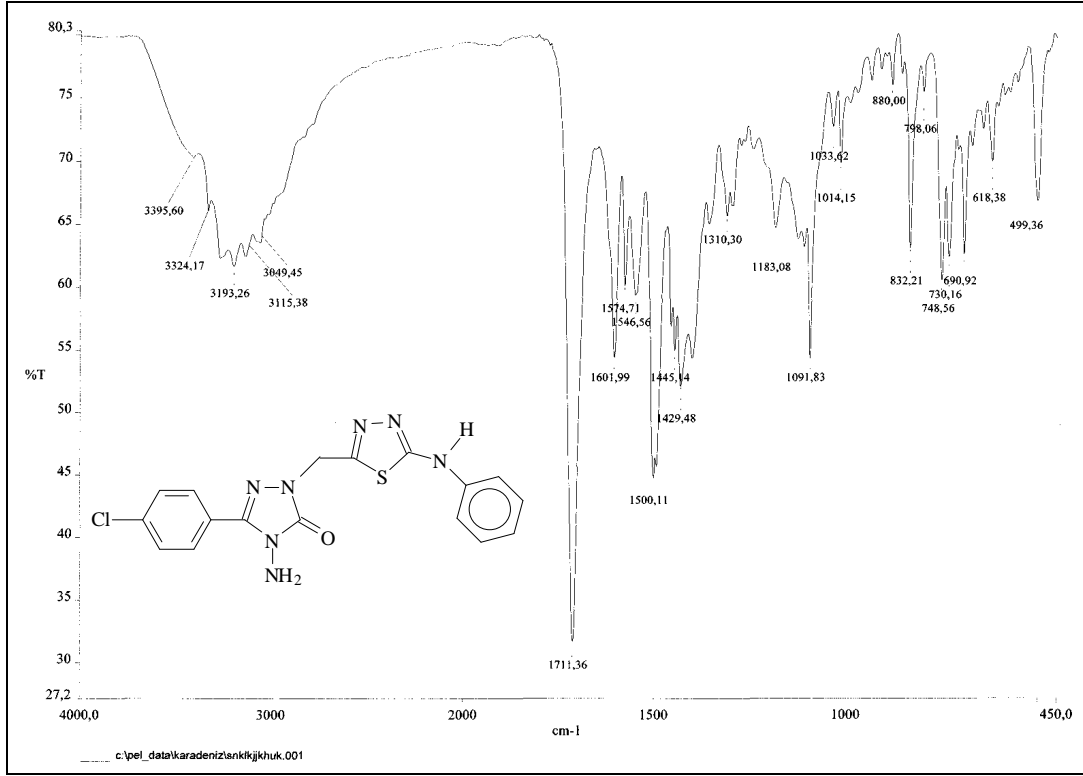
Ek Şekil 130. 105 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



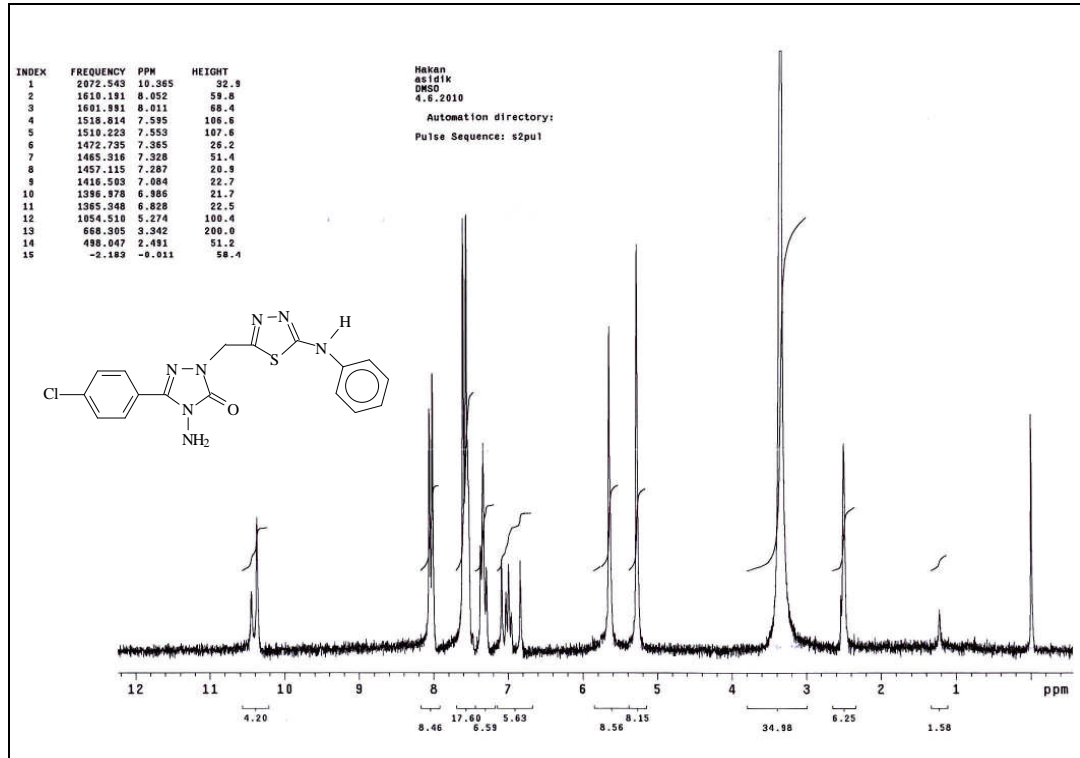
Ek Şekil 131. 105 Bileşiğinin APT spektrumu

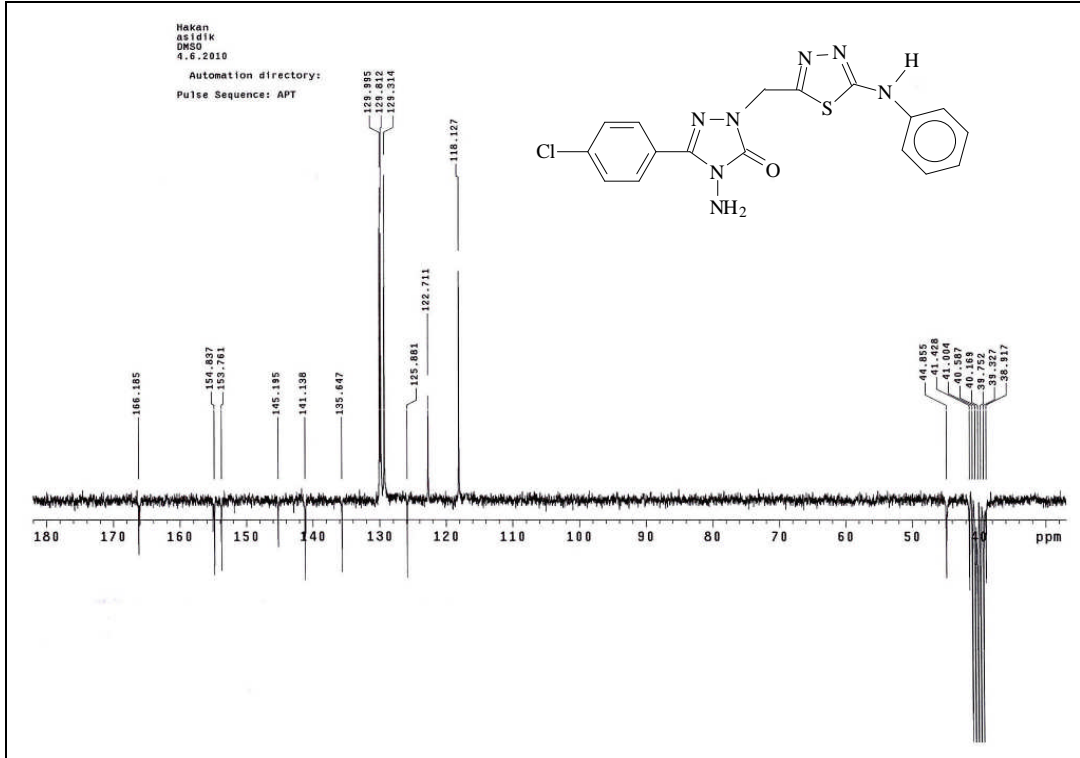
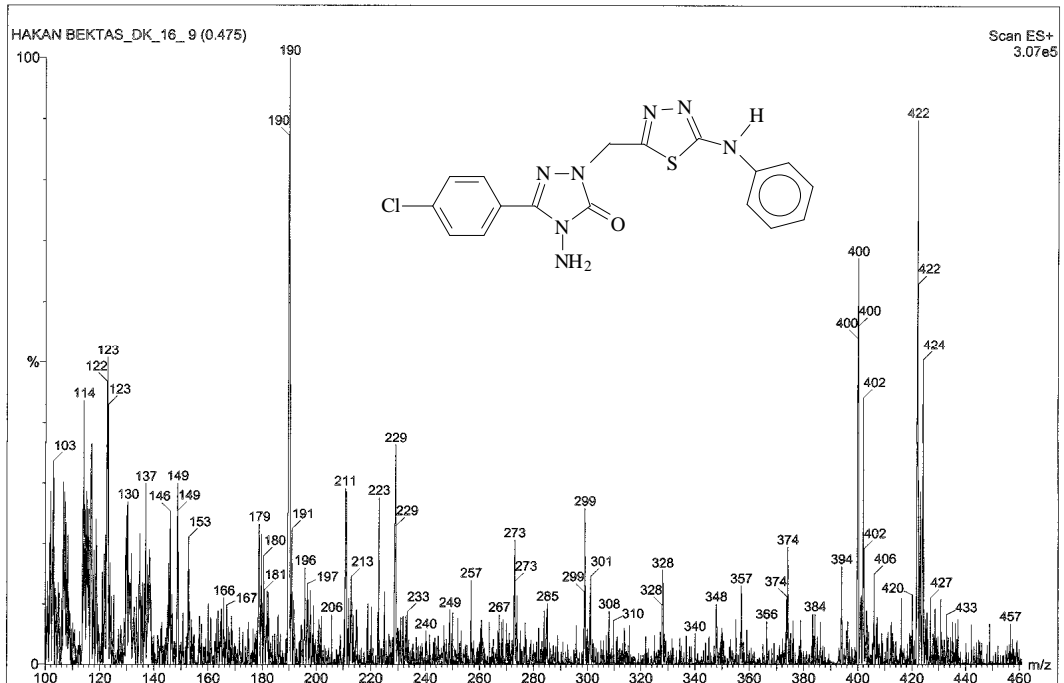


Ek Şekil 132. 105 Bileşiğinin Kütle spektrumu

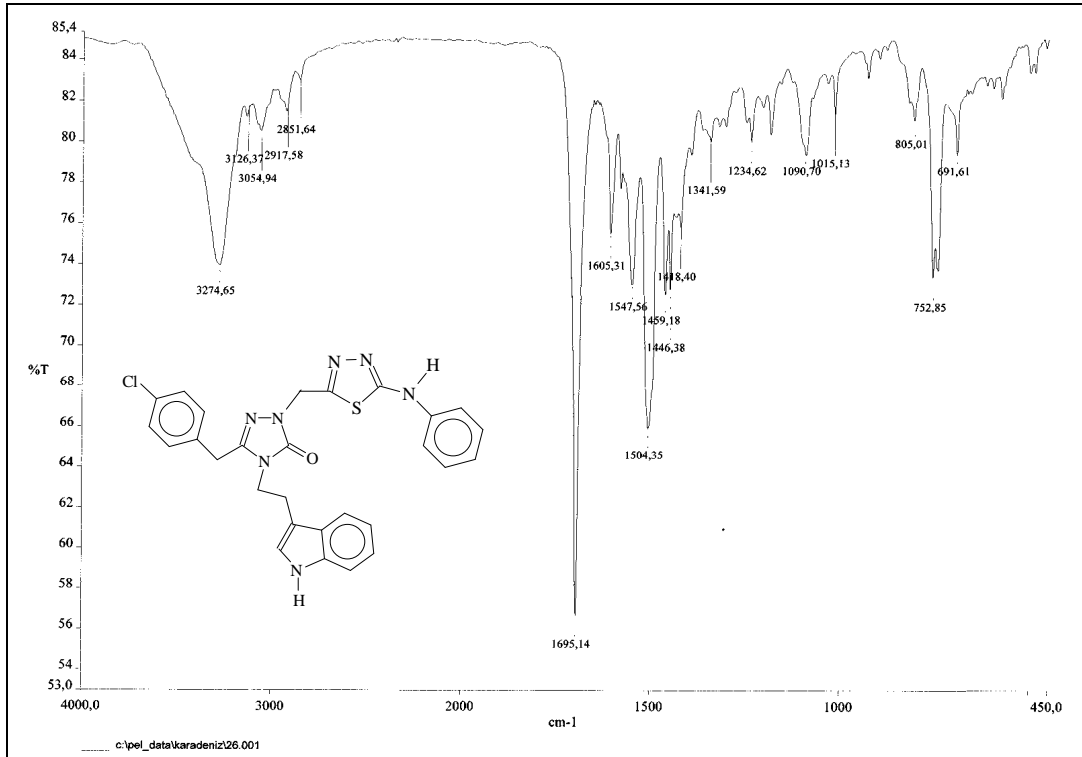


Ek Şekil 133. 106 Bileşiğinin IR spektrumu

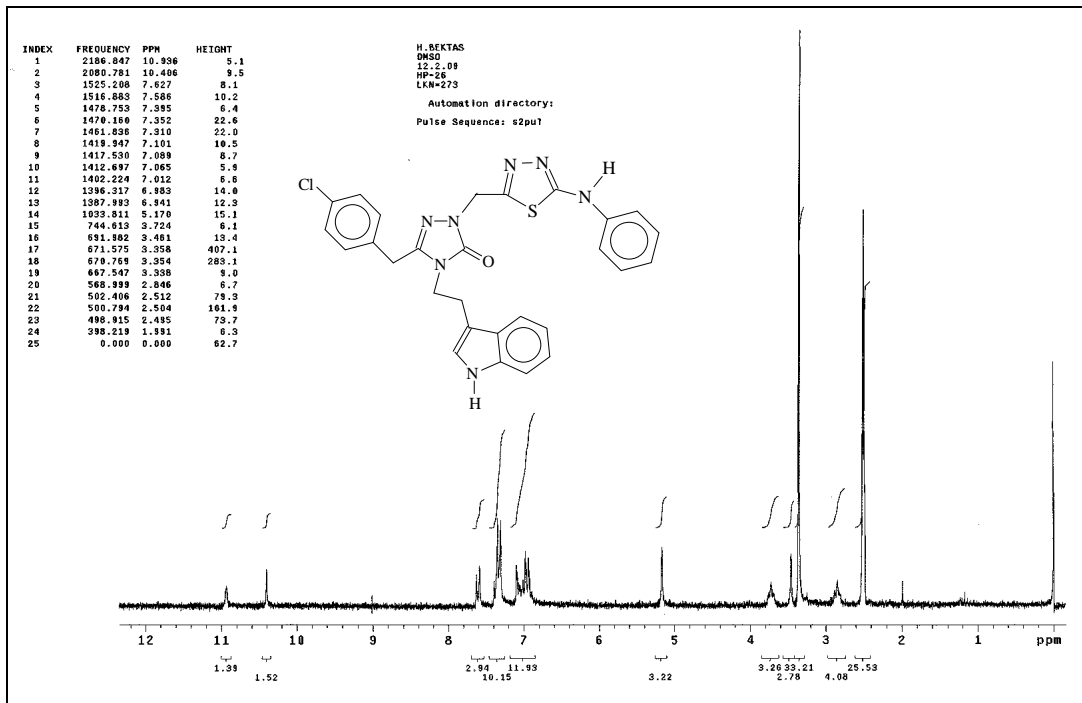
Ek Şekil 134. 106 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Ek Şekil 135. 106 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

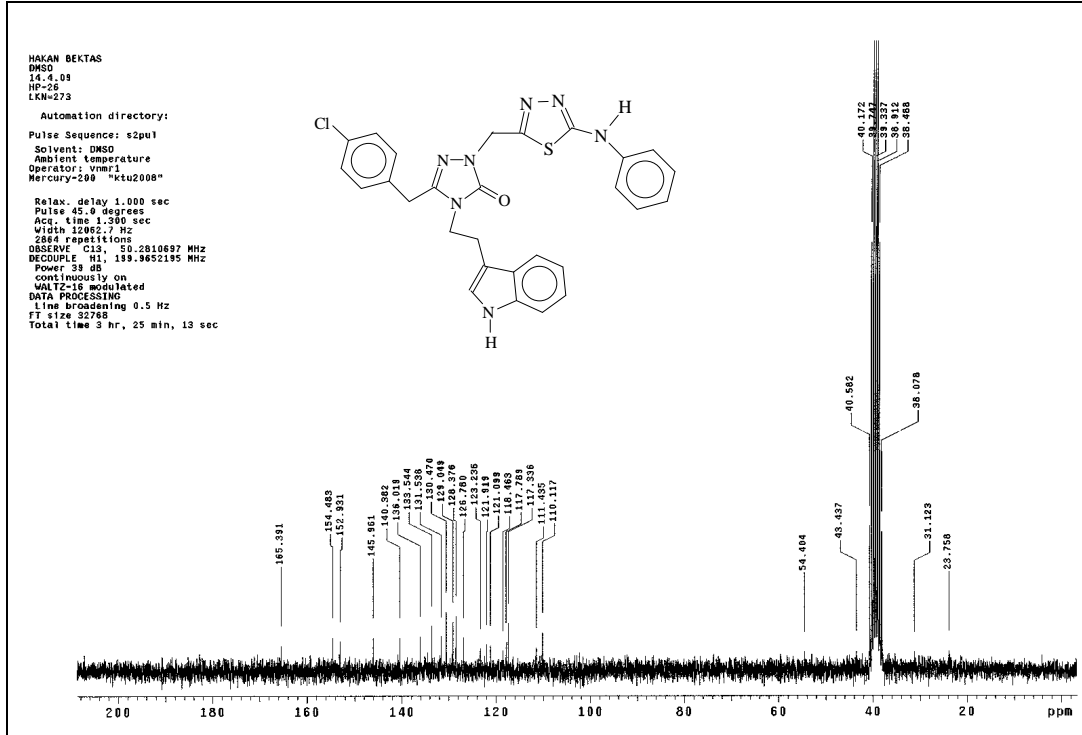
Ek Şekil 136. 106 Bileşiğinin Kütle spektrumu



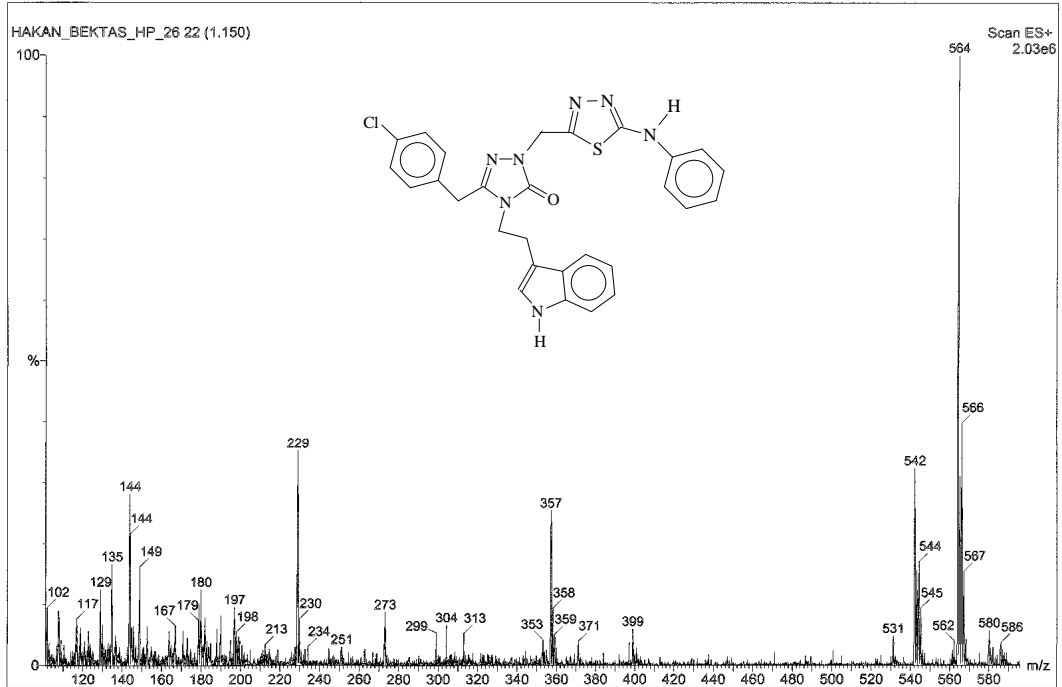
Ek Şekil 137. 107 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 138. 107 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

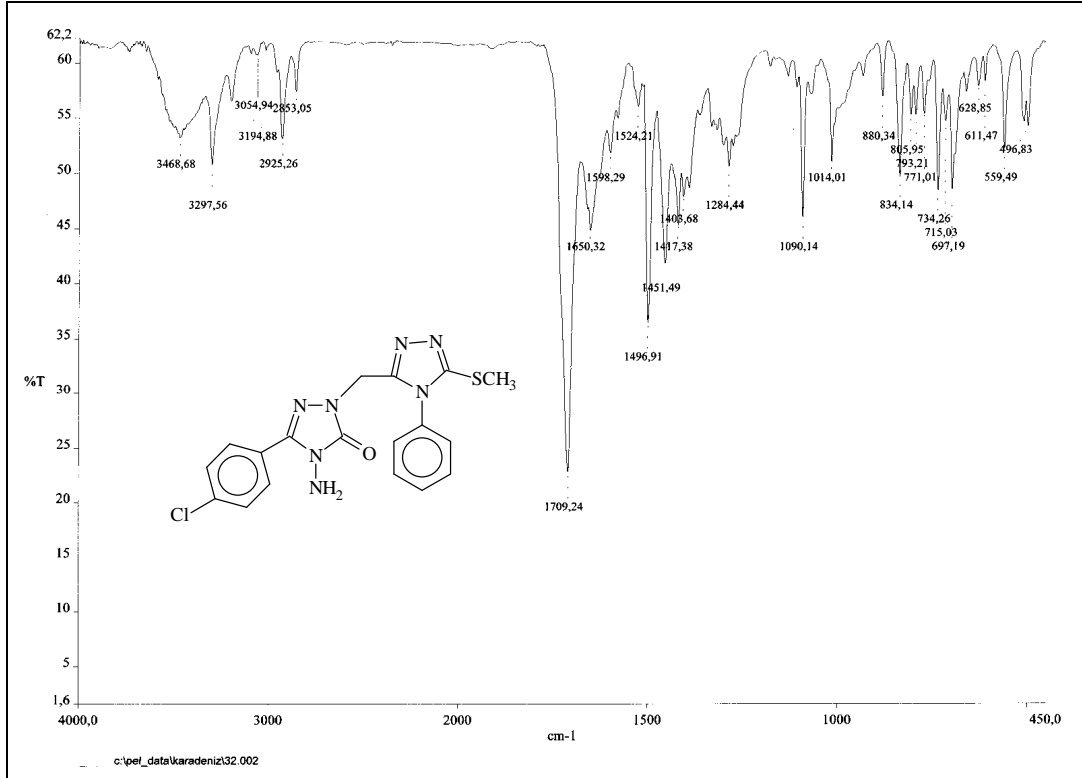




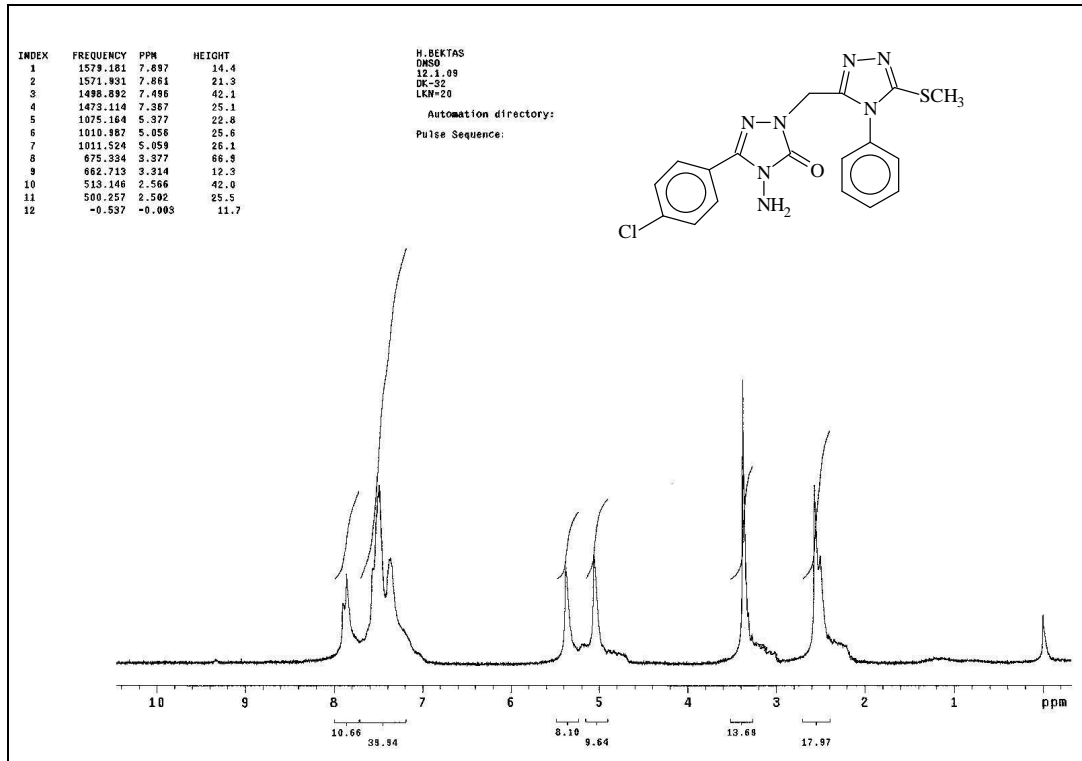
Ek Şekil 139. 107 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

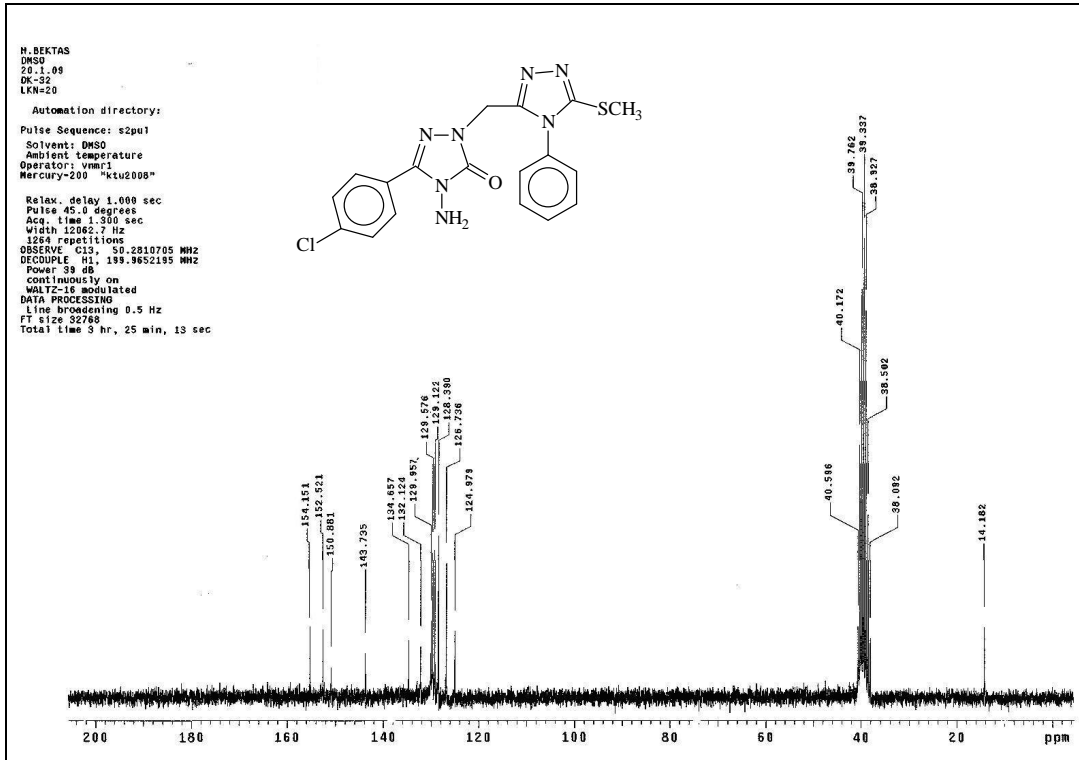
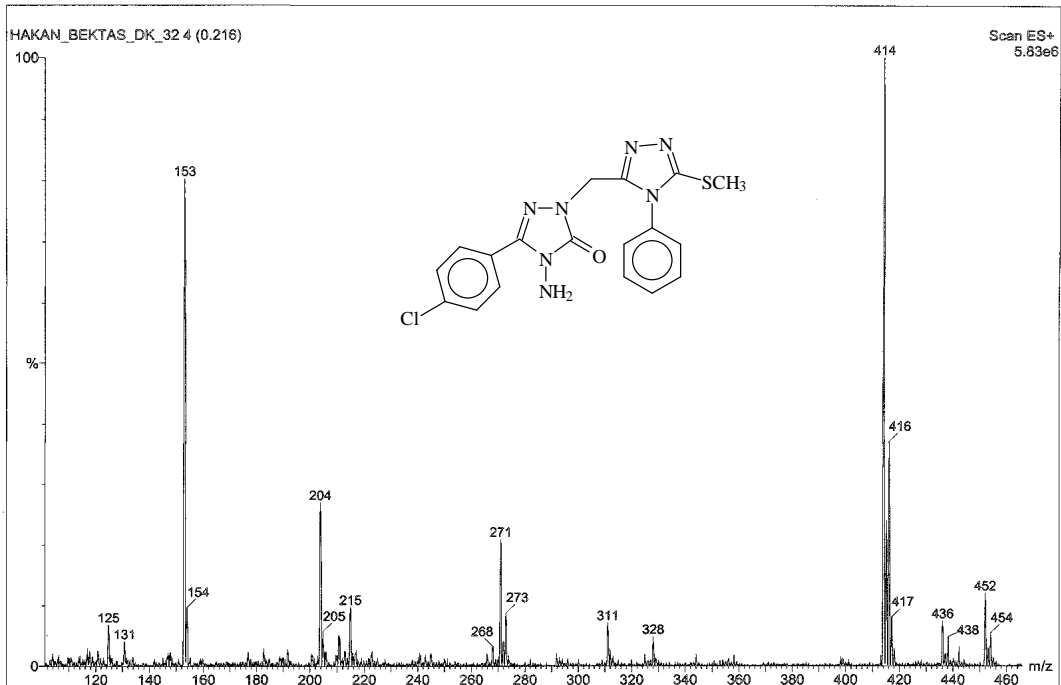


Ek Şekil 140. 107 Bileşiğinin Kütle spektrumu

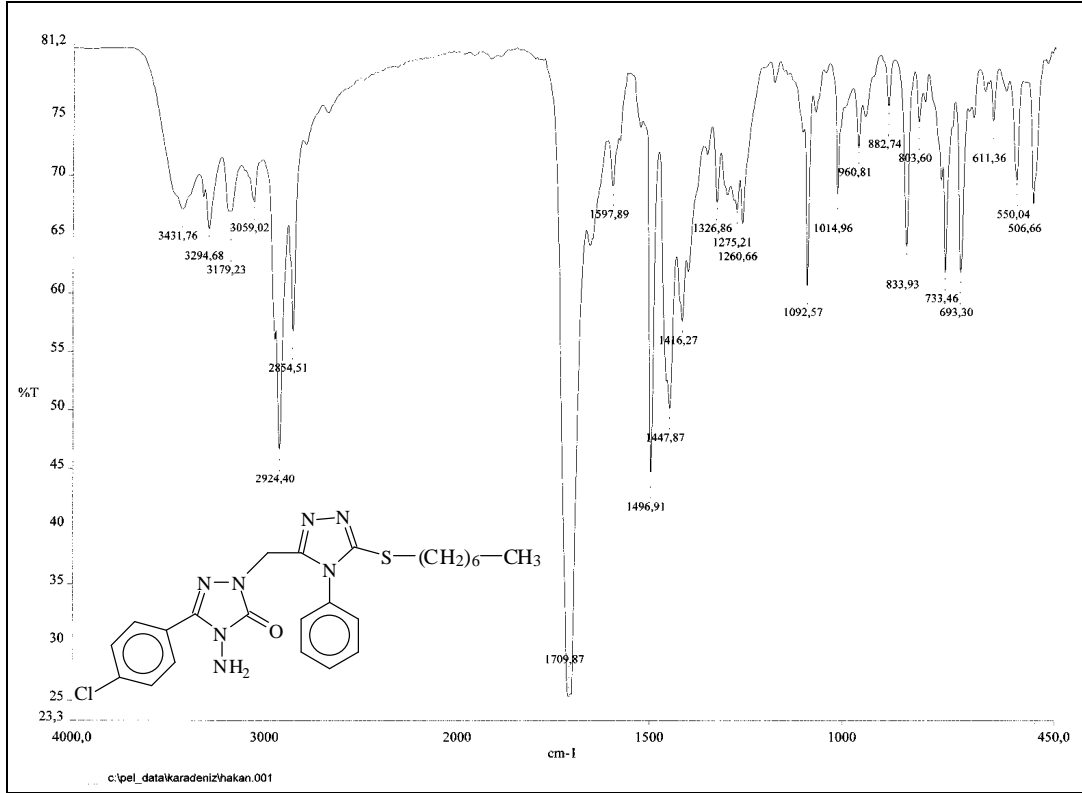


Ek Şekil 141. 108 Bileşiğinin IR spektrumu

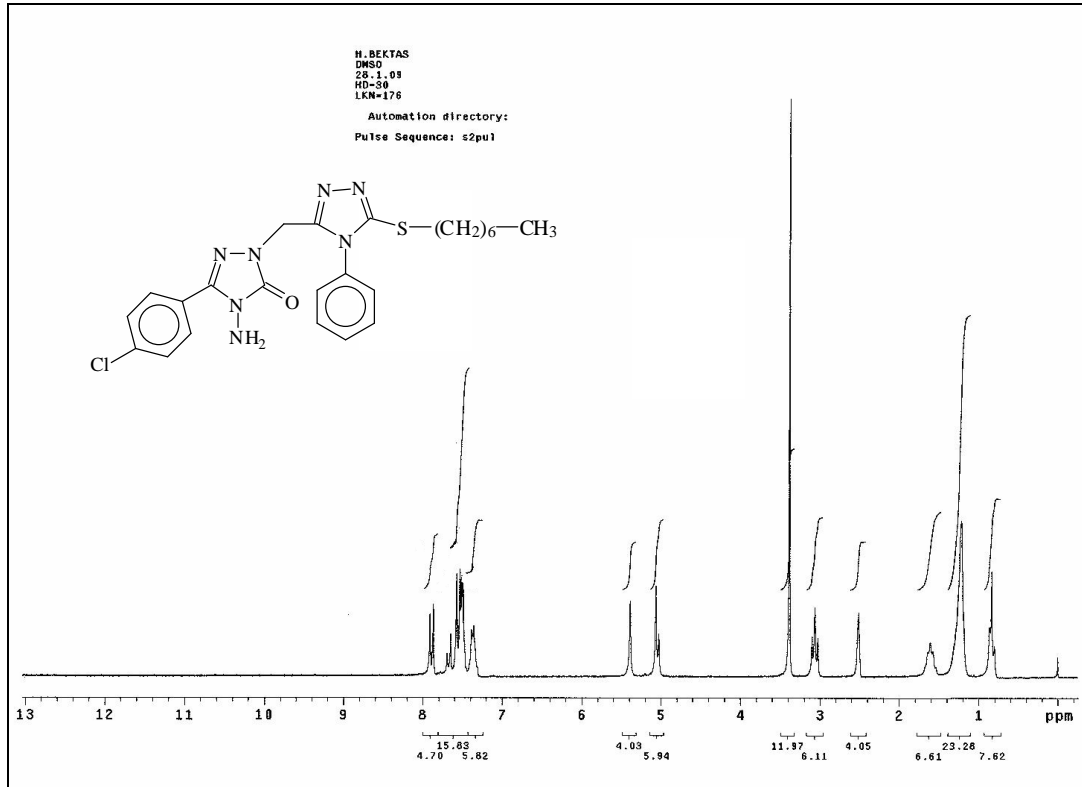
Ek Şekil 142. 108 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

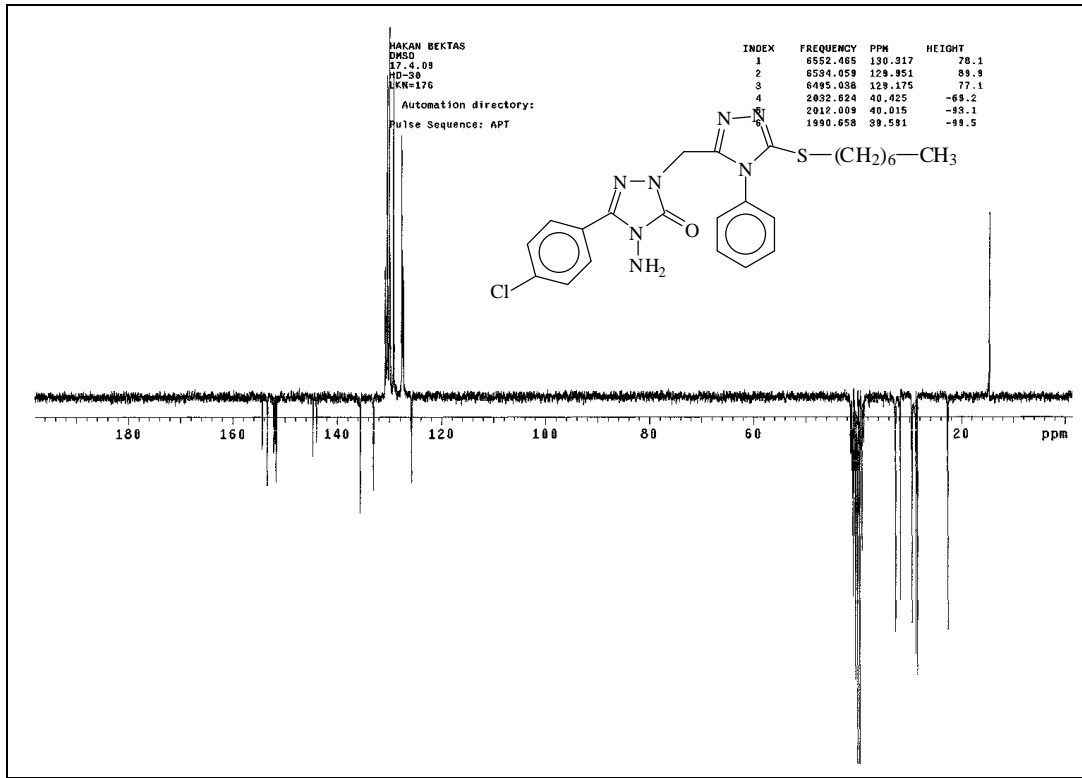
Ek Şekil 143. 108 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 144. 108 Bileşiğinin Kütle spektrumu

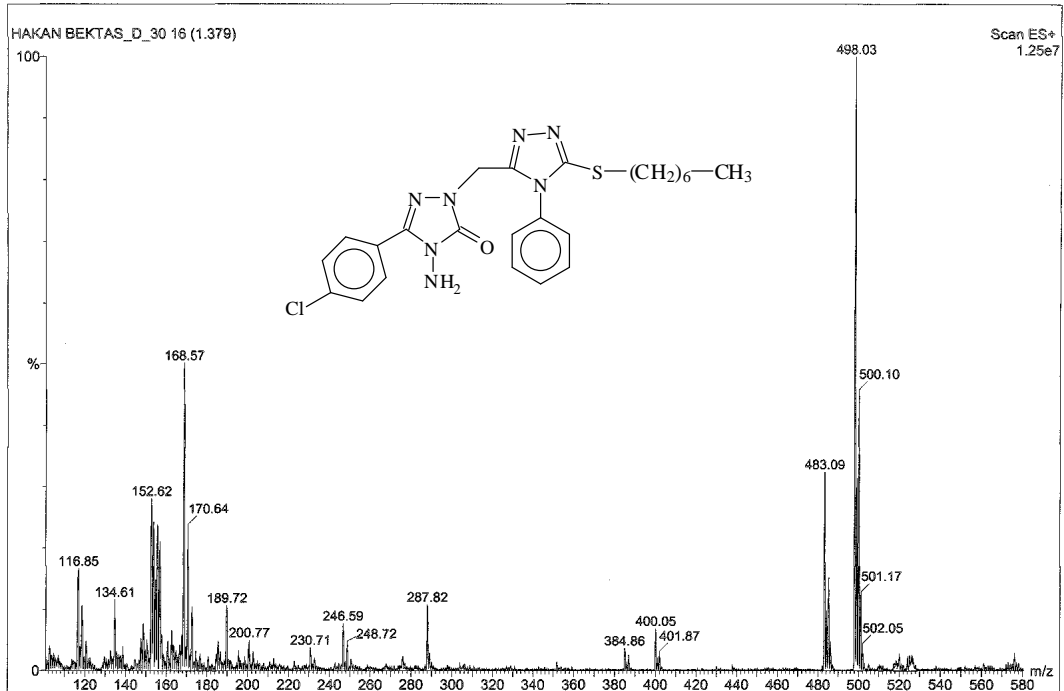


Ek Şekil 145. 109 Bileşiğinin IR spektrumu

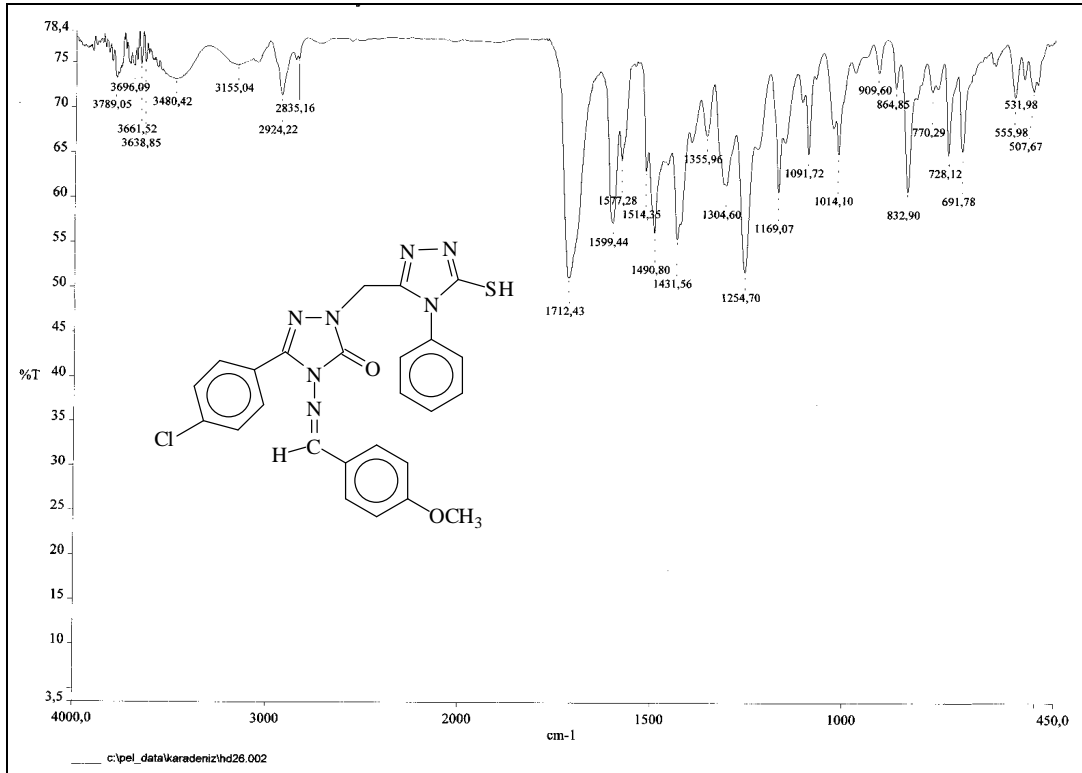
Ek Şekil 146. 109 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



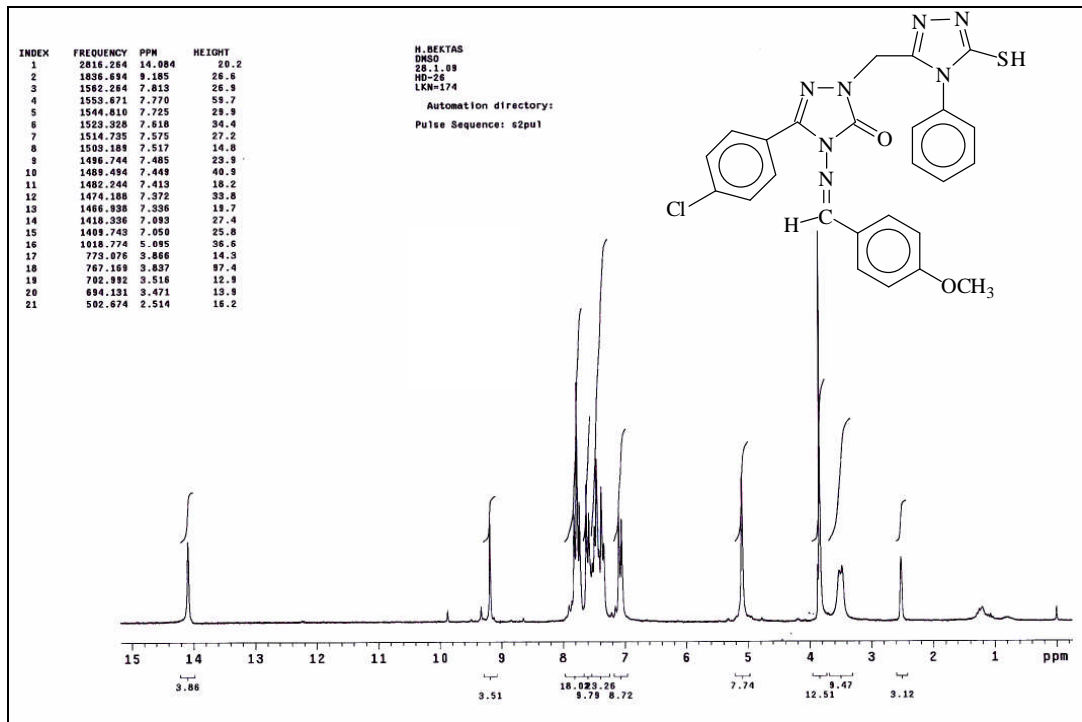
Ek Şekil 147. 109 Bileşiğinin APT spektrumu

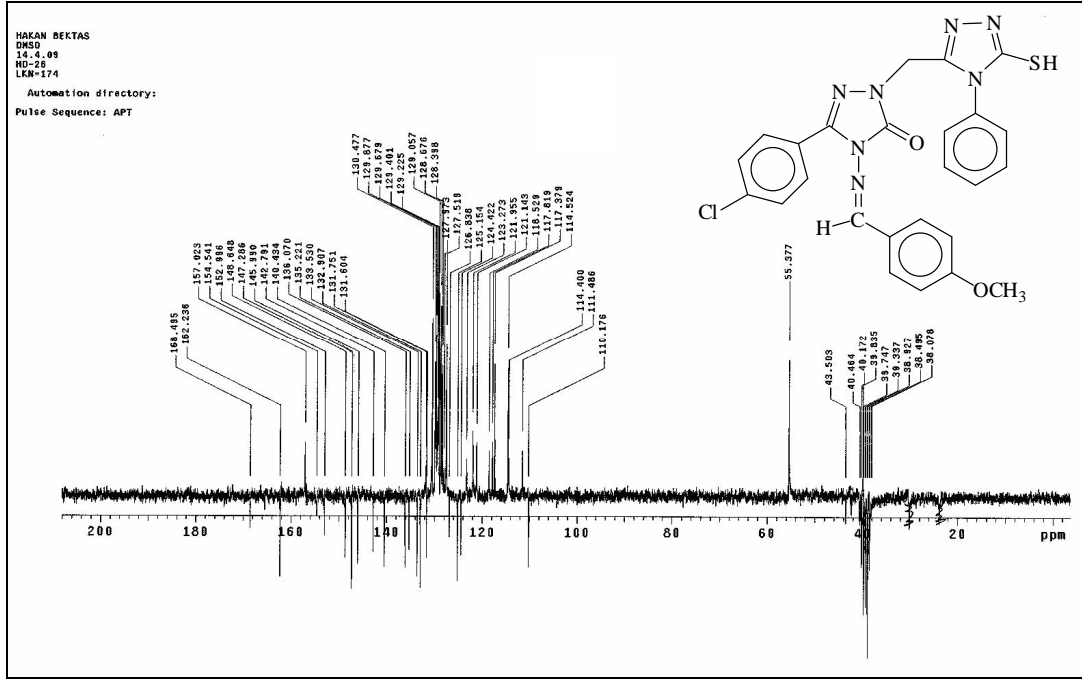


Ek Şekil 148. 109 Bileşiğinin Kütle spektrumu

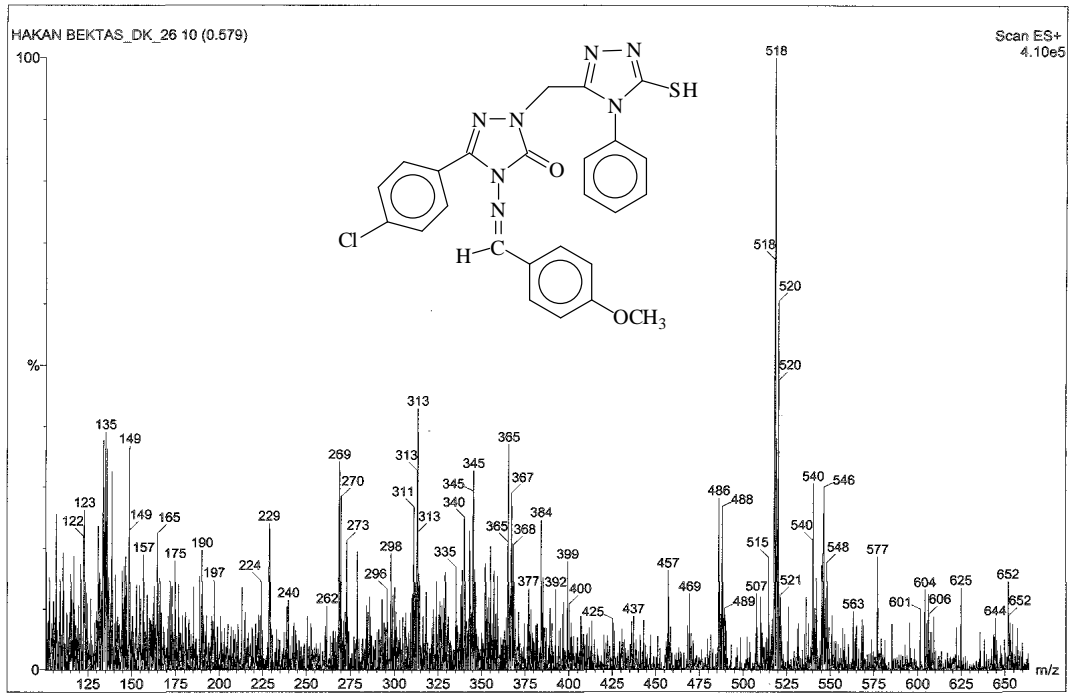


Ek Şekil 149. 110 Bileşiğinin IR spektrumu

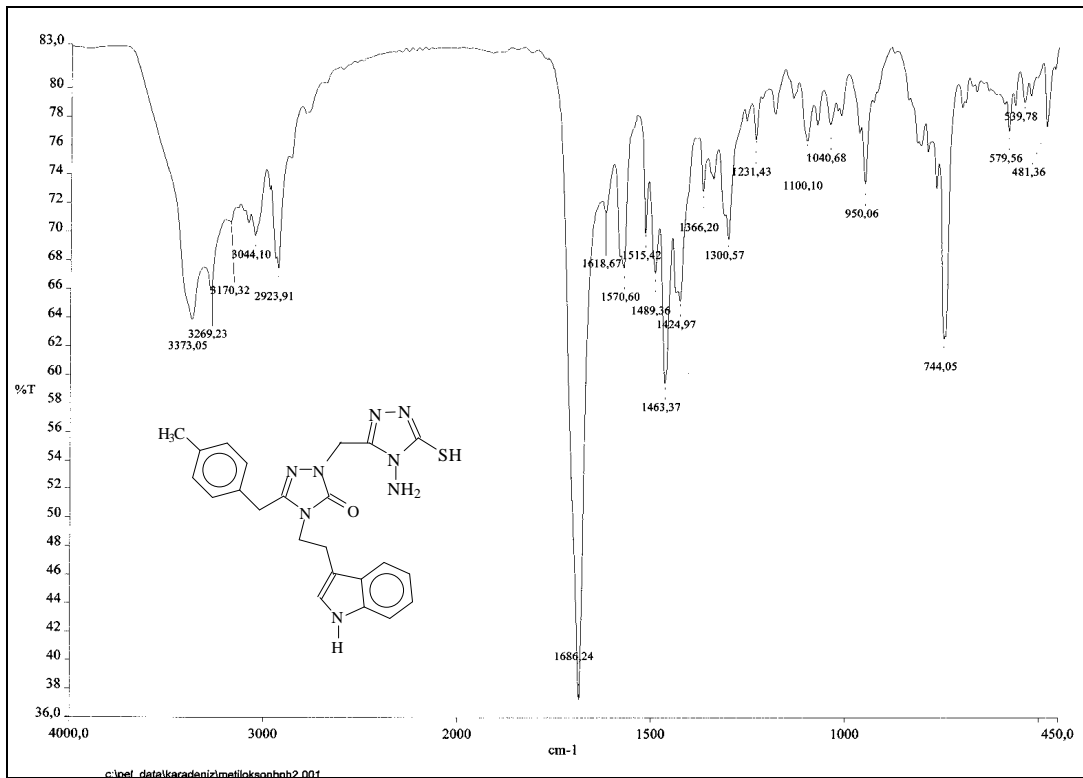
Ek Şekil 150. 110 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



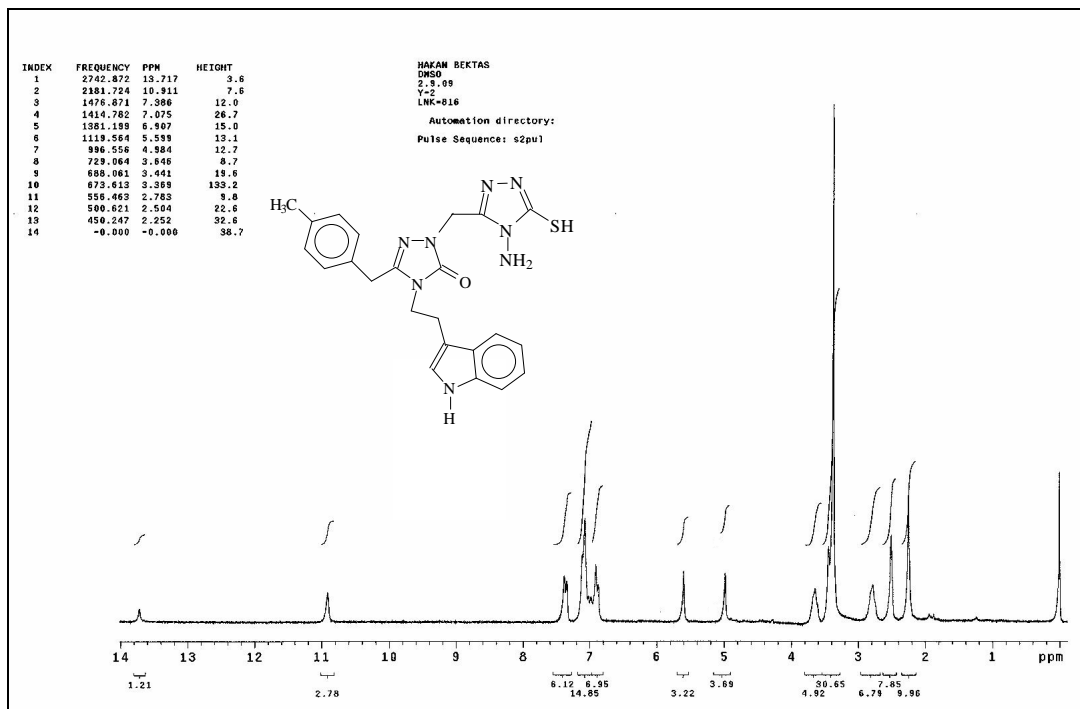
Ek Şekil 151. 110 Bileşiğinin APT spektrumu



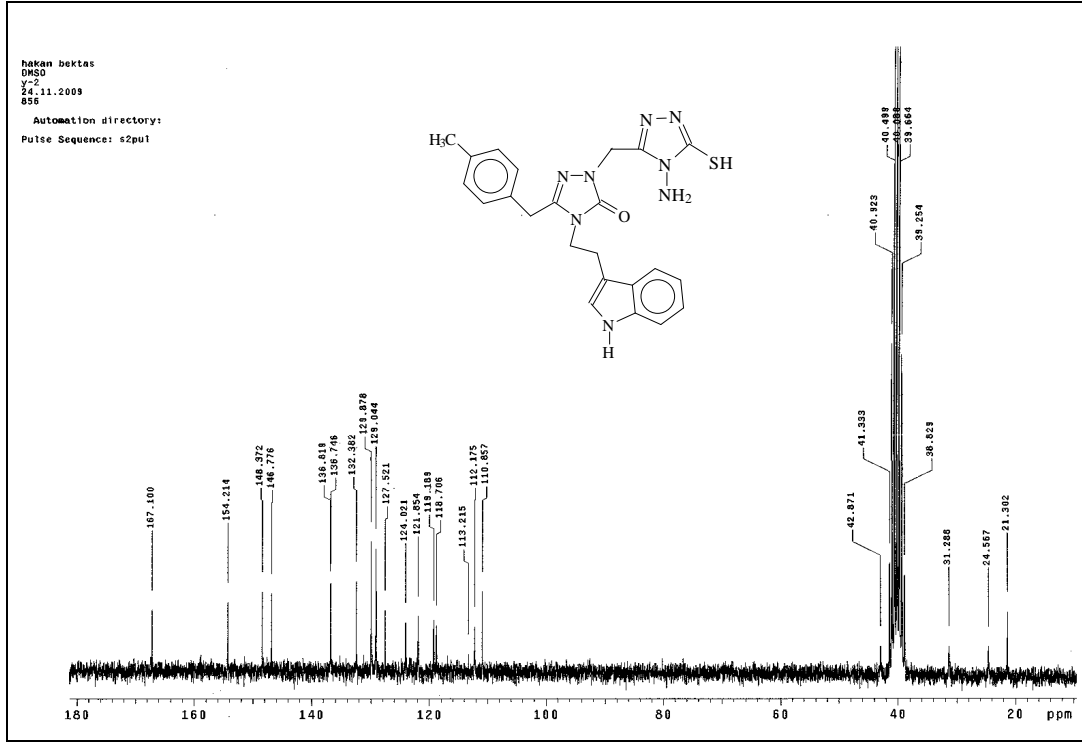
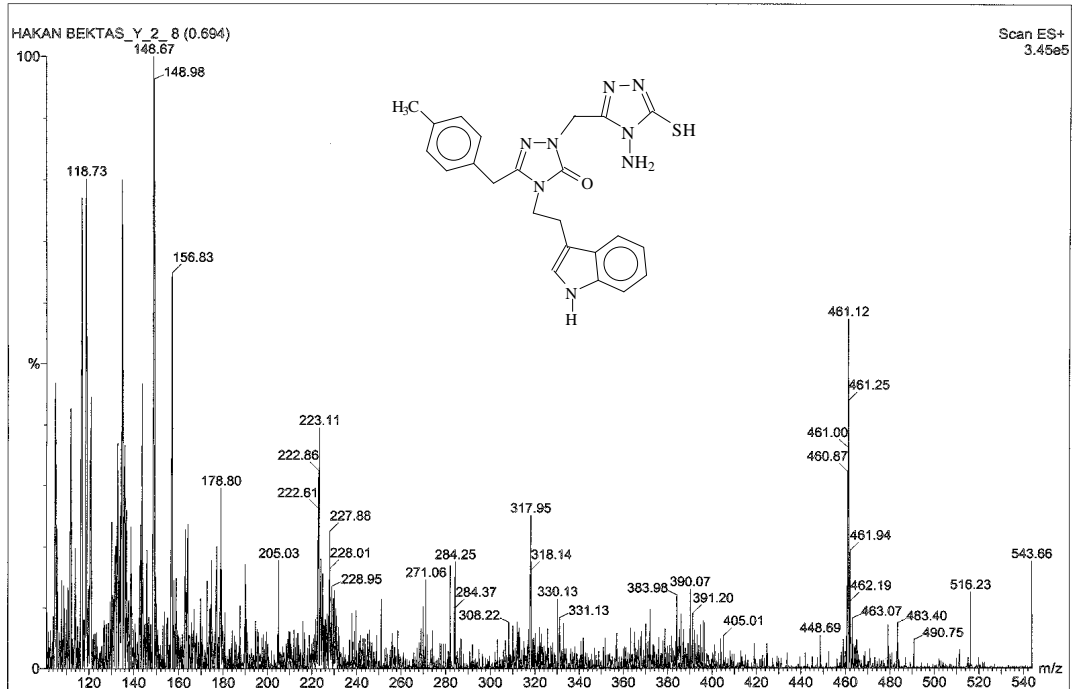
Ek Şekil 152. 110 Bileşiğinin Kütle spektrumu



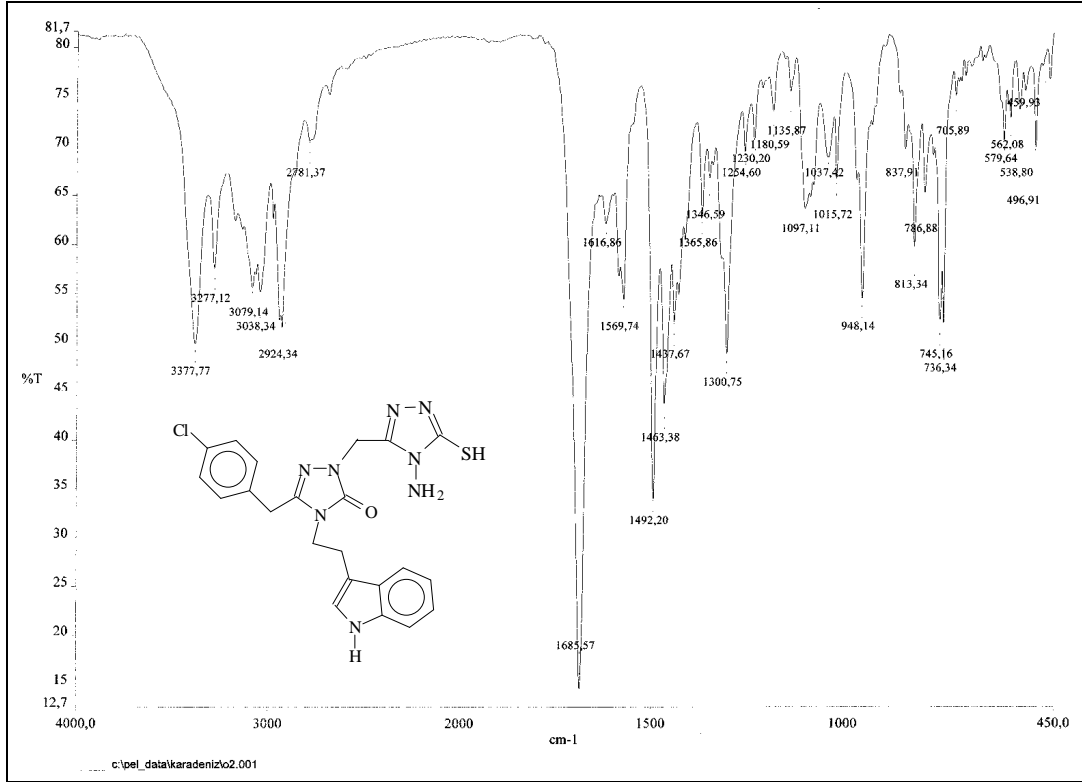
Ek Şekil 153. 111 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 154. 111 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

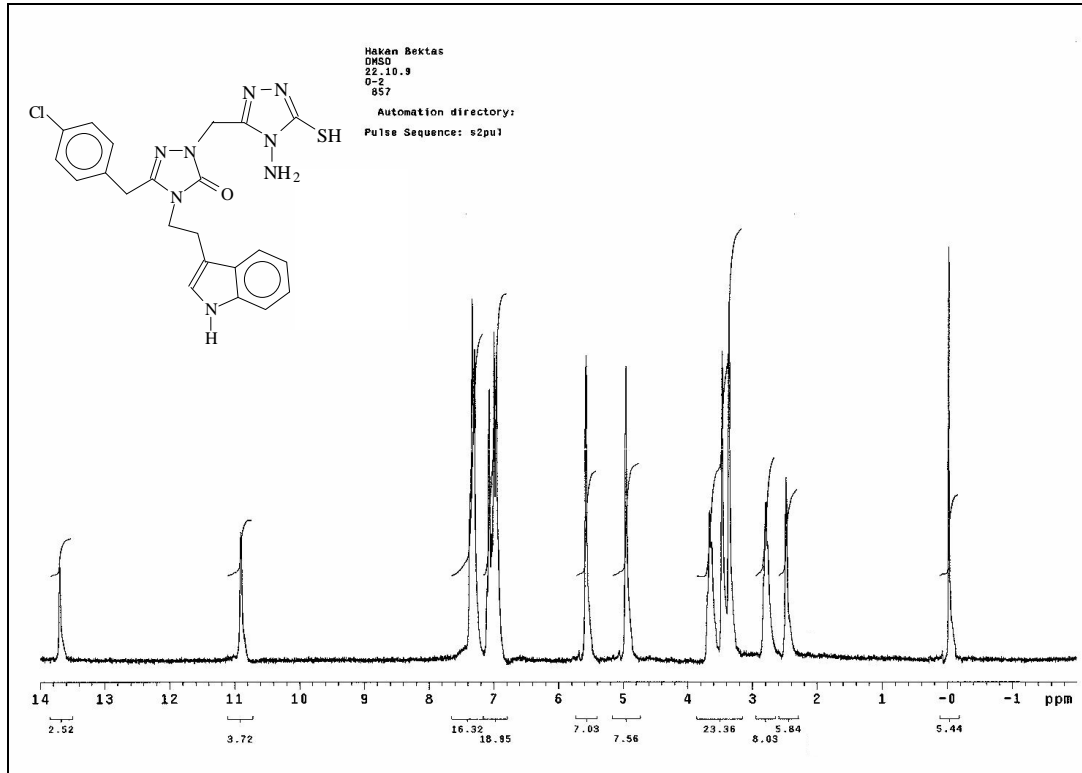


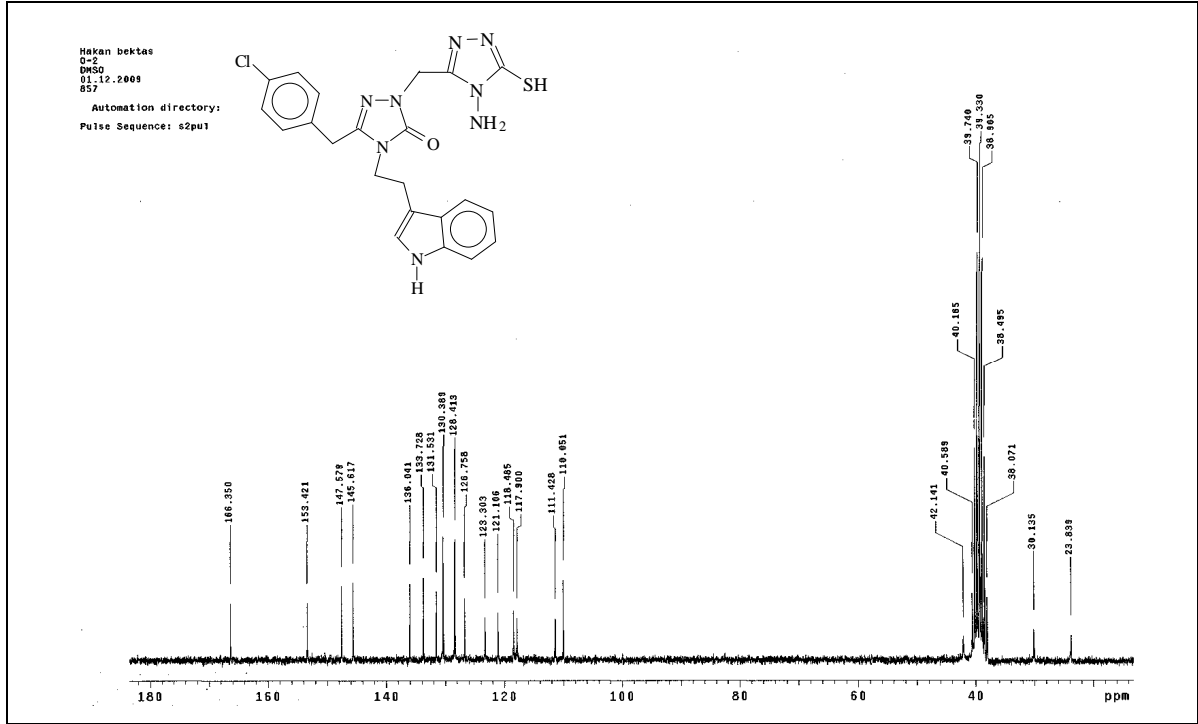
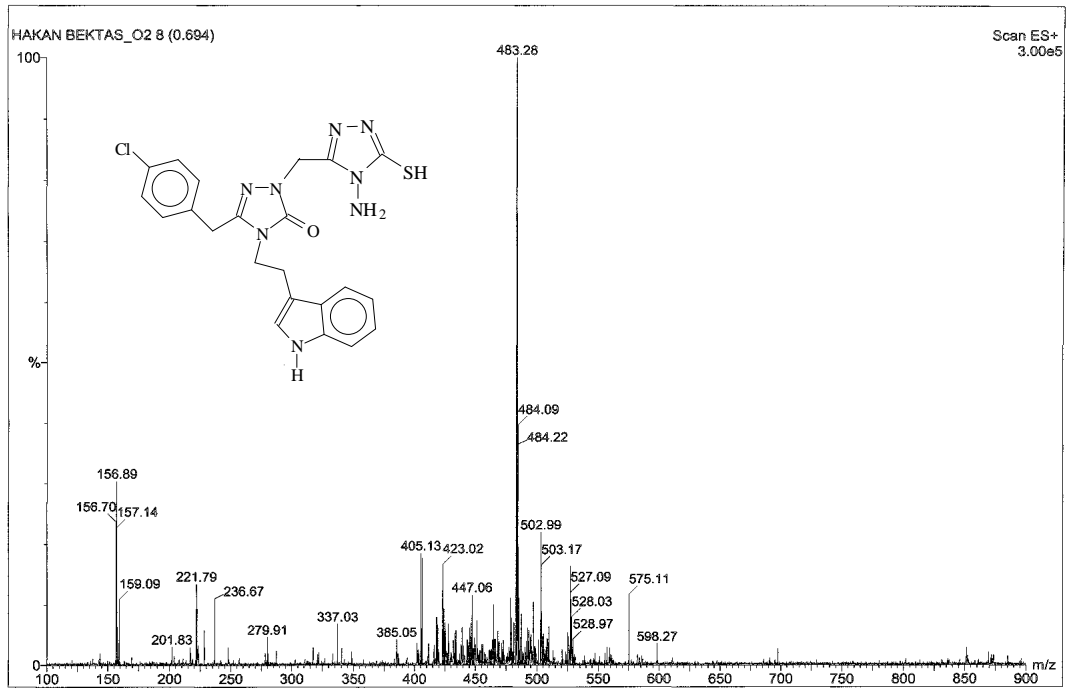
Ek Şekil 155. 111 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 156. 111 Bileşiğinin Kütle spektrumu

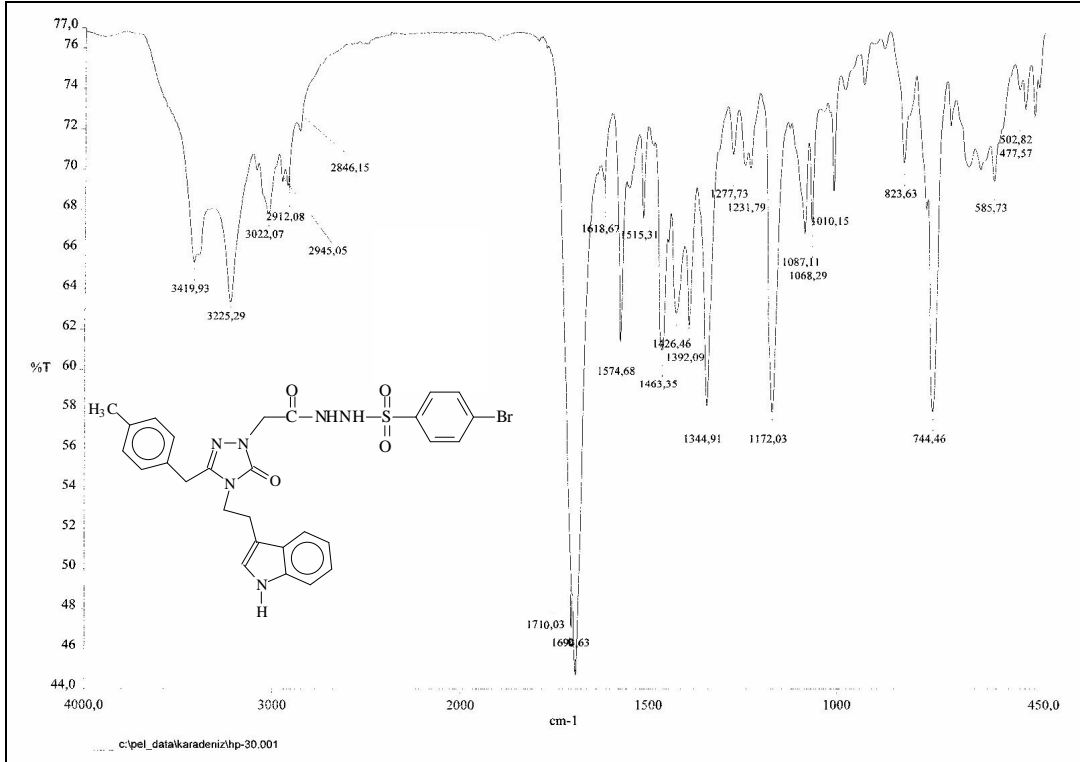


Ek Şekil 157. 112 Bileşiğinin IR spektrumu

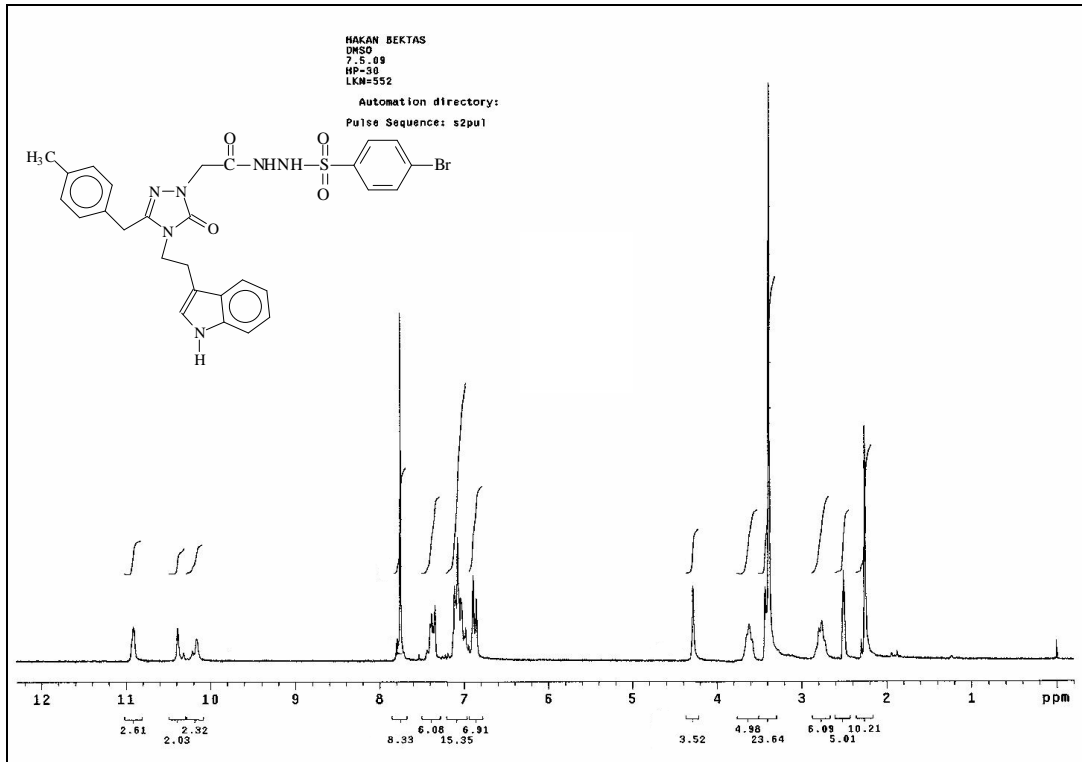
Ek Şekil158. 112 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

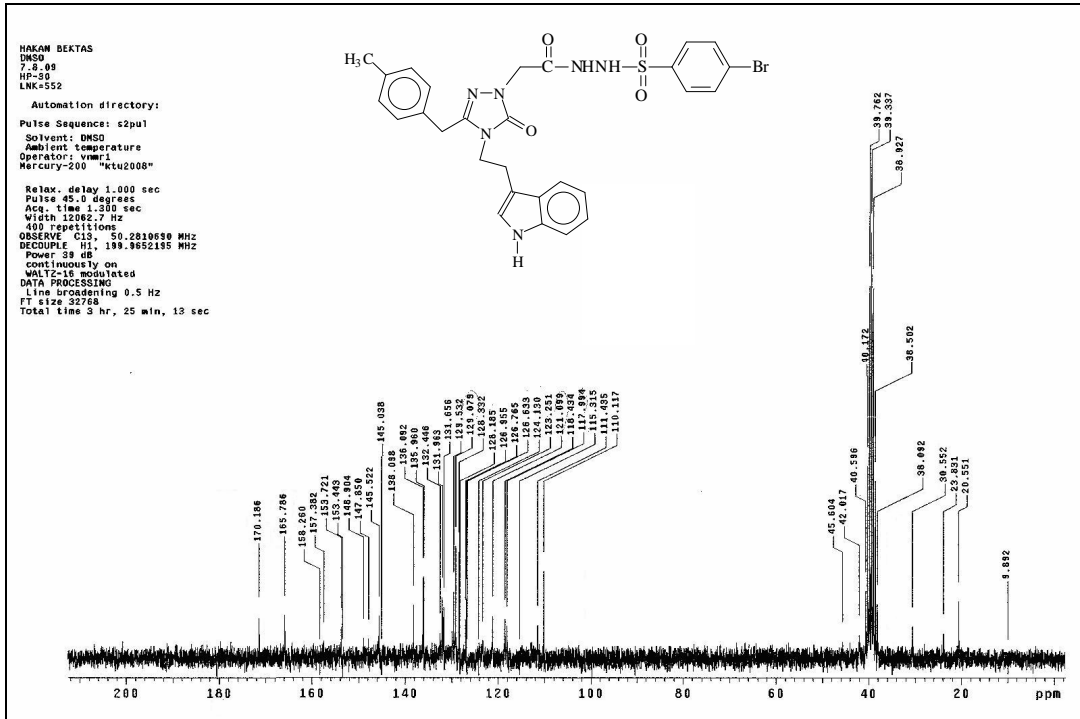
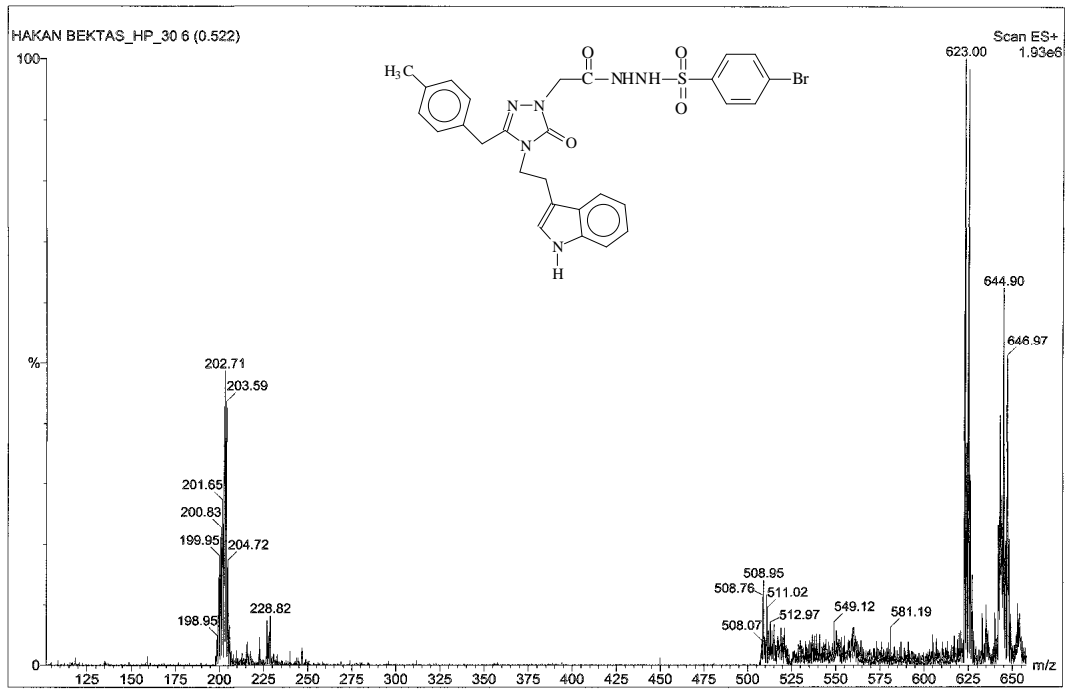
Ek Şekil 159. 112 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 160. 112 Bileşiğinin Kütle spektrumu

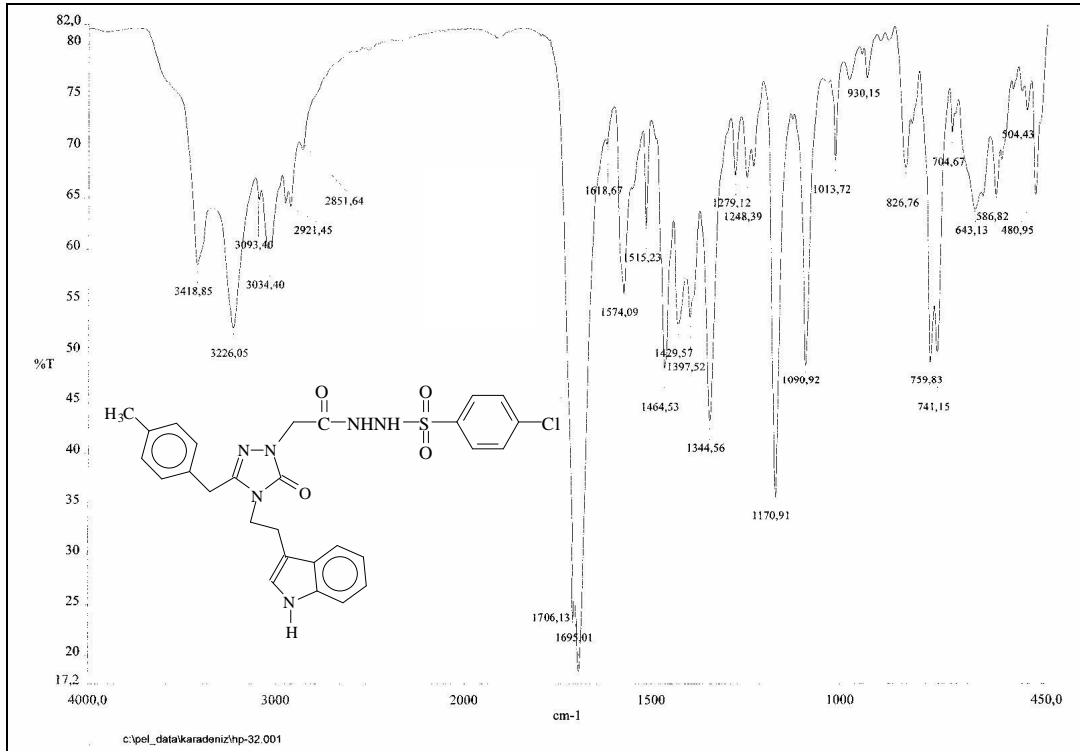


Ek Şekil 161. 113 Bileşiğinin IR spektrumu

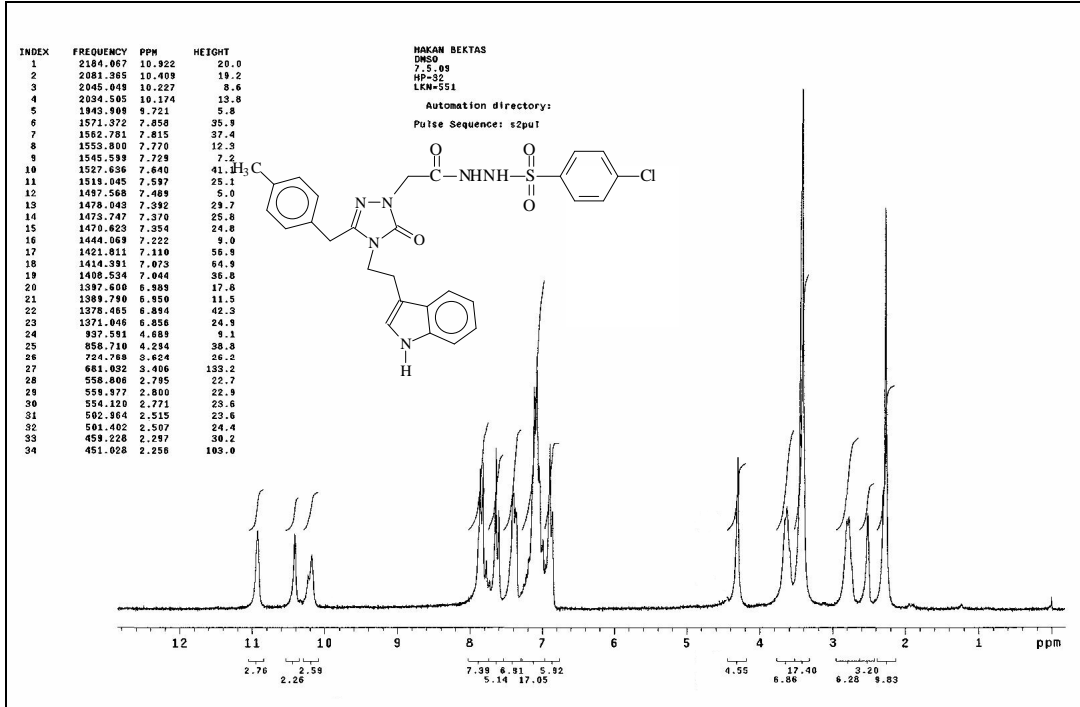
Ek Şekil 162. 113 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

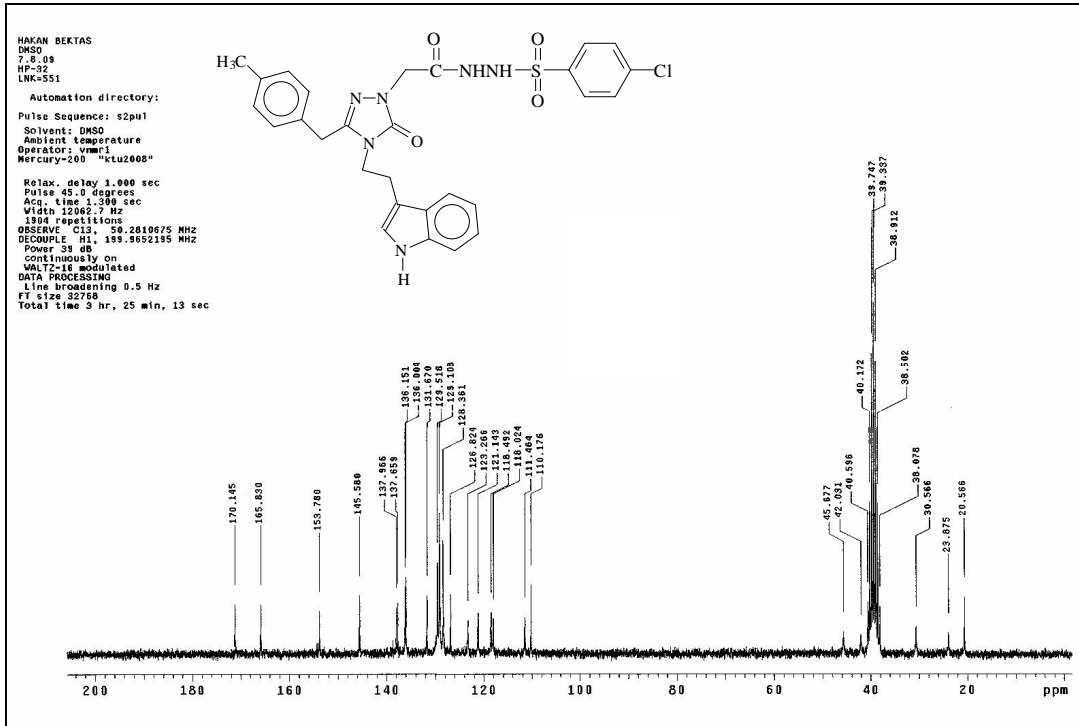
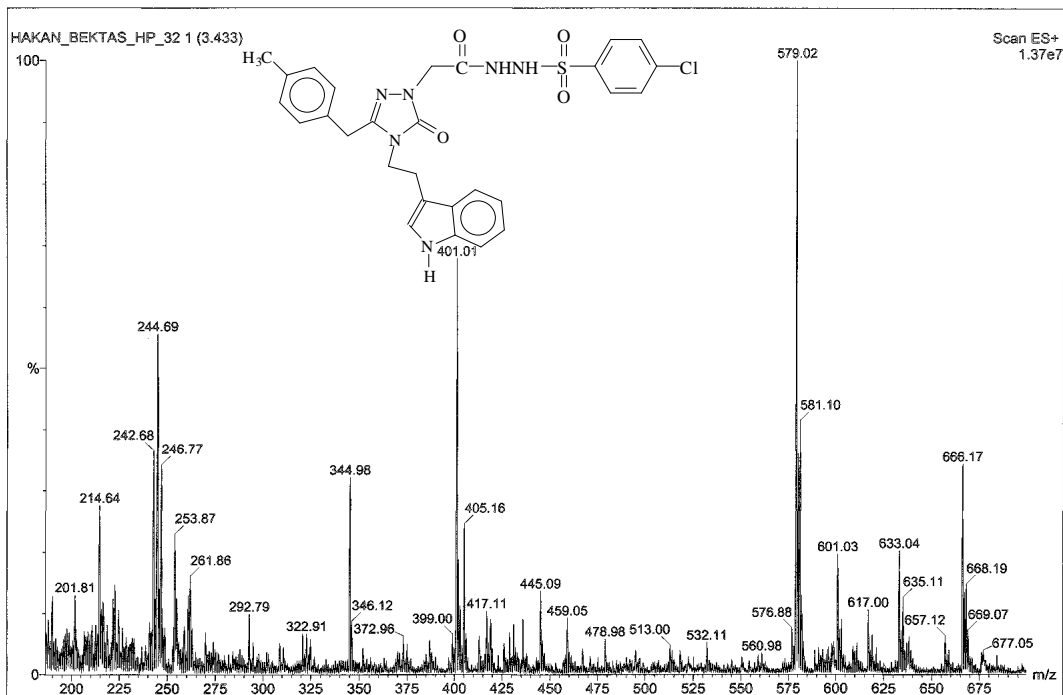
Ek Şekil 163. 113 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Ek Şekil 164. 113 Bileşiğinin Kütle spektrumu

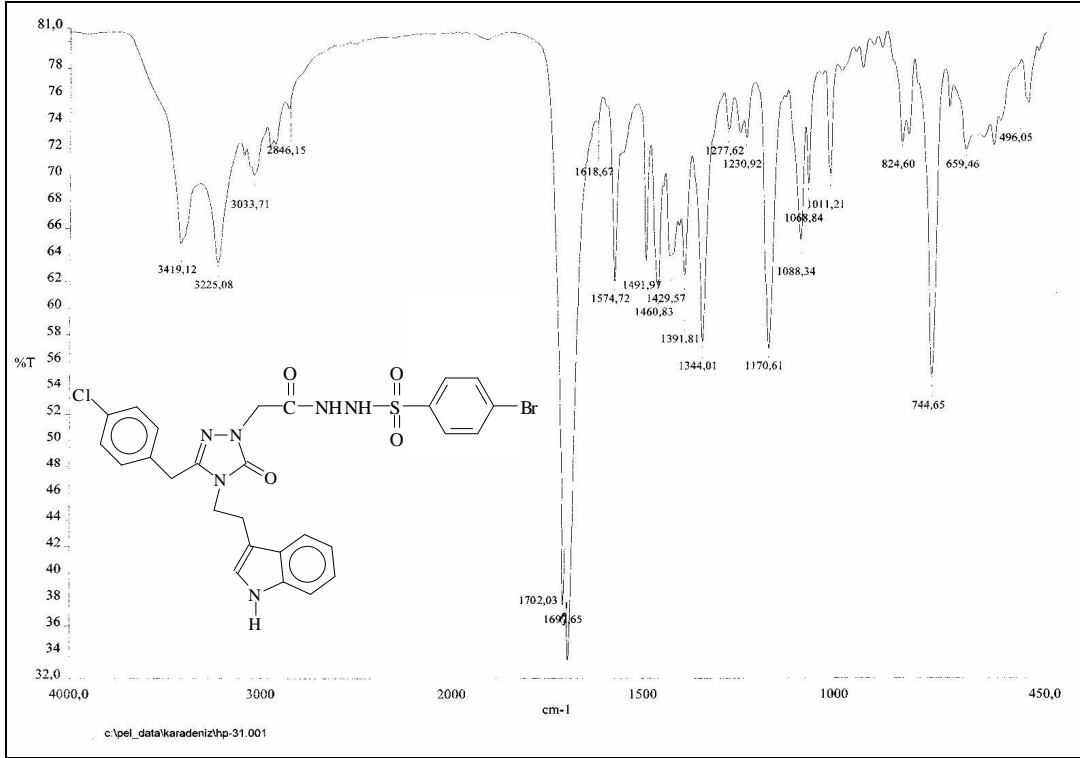


Ek Şekil 165. 114 Bileşiğinin IR spektrumu

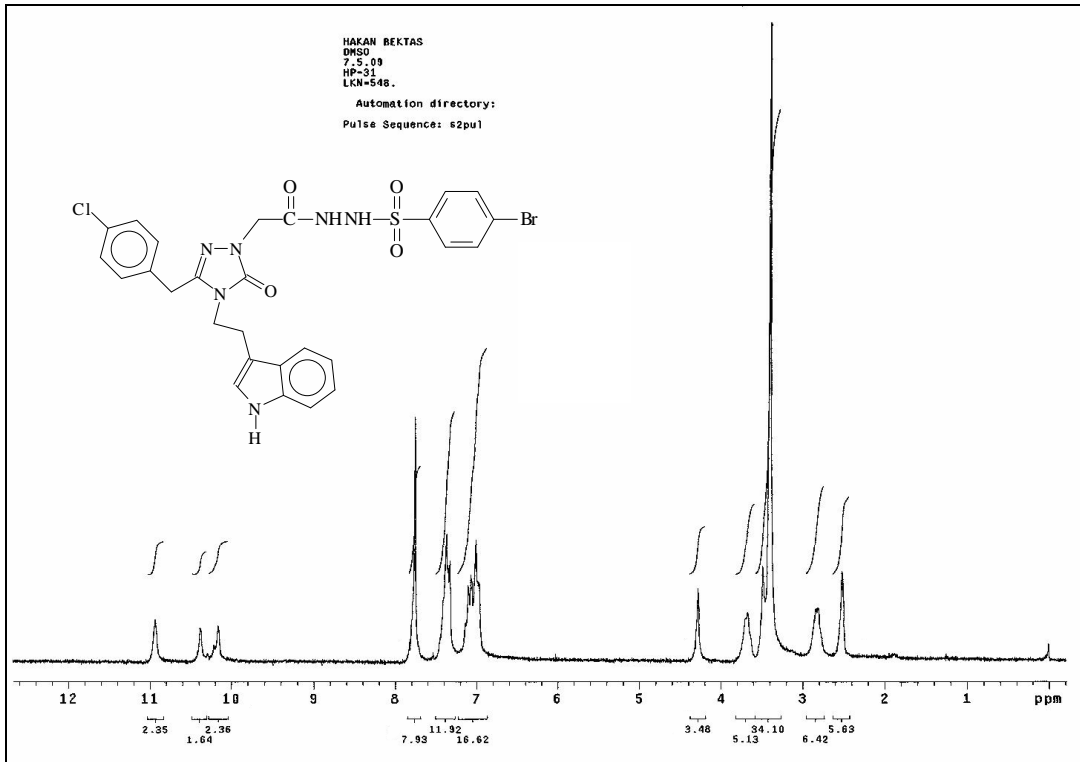
Ek Şekil 166. 114 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Ek Şekil 167. 114 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

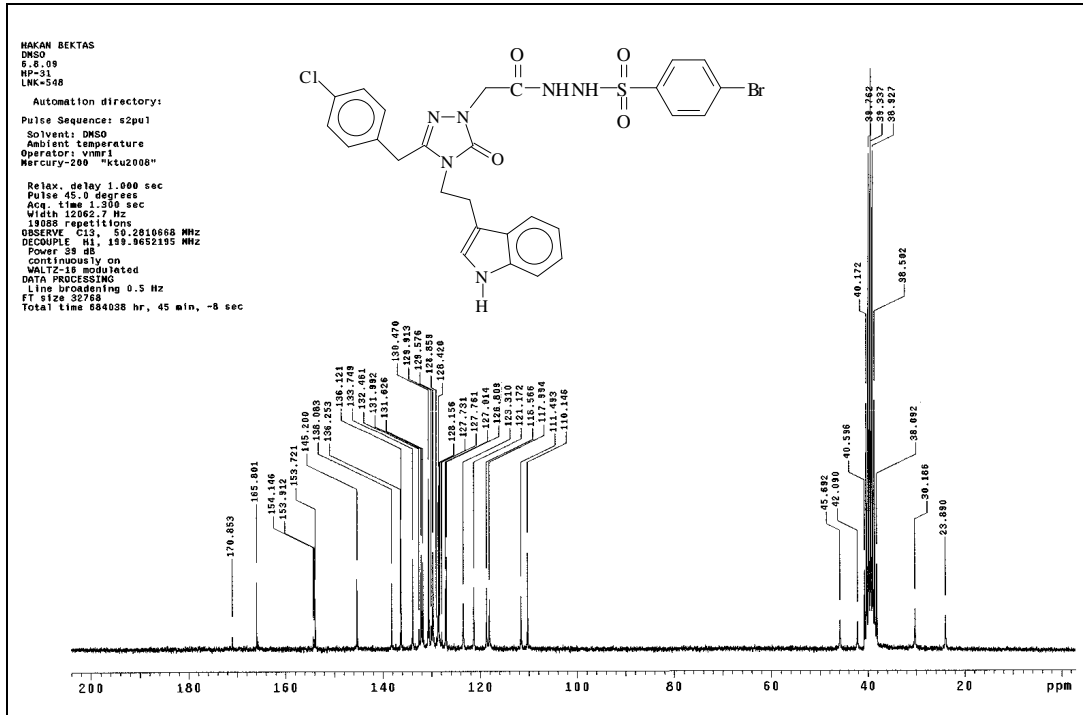
Ek Şekil 168. 114 Bileşiğinin Kütle spektrumu



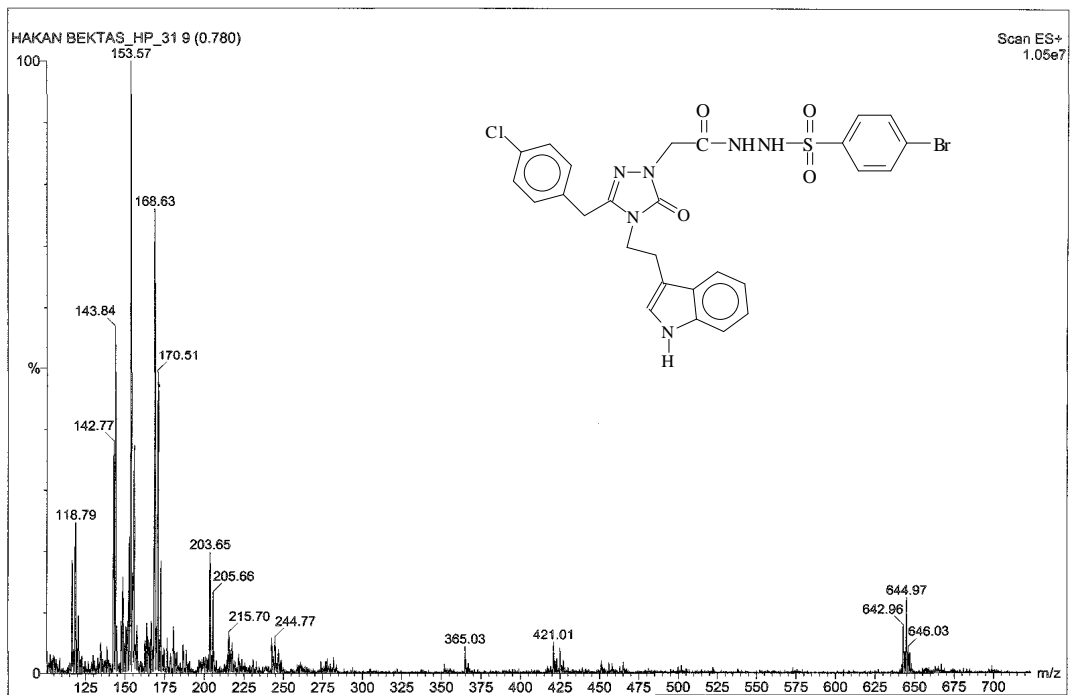
Ek Şekil 169. 115 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 170. 115 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu





Ek Şekil 171. 115 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Ek Şekil 172. 115 Bileşiğinin Kütle spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Giresun'da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Görele'de tamamladı. 2002 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya bölümü Yüksek lisans programını kazandı. 2005 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda doktora başladı. 2003 yılından itibaren KTÜ Giresun Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Halen Giresun Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.