

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ELDE EDİLEN
BİLEŞİKLERİN KAĞIT ENDÜSTRİSİNDE MİKROBİYOSİT OLARAK
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Şule CEYLAN

**HAZİRAN 2012
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ELDE EDİLEN
BİLEŞİKLERİN KAĞIT ENDÜSTRİSİNDE MİKROBİYOSİT OLARAK
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kimyager Şule CEYLAN

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

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 24.05.2012
Tezin Savunma Tarihi : 21.06.2012**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

İkinci Danışman : Prof. Dr. Hüseyin KIRCI

Trabzon 2012

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalında

Şule CEYLAN tarafından hazırlanan

**BAZI HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ELDE EDİLEN
BİLEŞİKLERİN KAĞIT ENDÜSTRİSİNDE MİKROBİYOSİT OLARAK
KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 29 / 05 / 2012 gün ve 1458 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda**

DOKTORA TEZİ

olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Üye : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ

Üye : Prof. Dr. Adem ÖNAL

Üye : Doç. Dr. Olcay BEKİRCAN

Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

107T333 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tez konusunu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün güçlüklerin aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a şükranlarımı sunarım. Sentezlediğimiz bileşiklerin kağıt endüstrisinde uygulanması kapsamında, her türlü bilgi ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Hüseyin KIRCI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmam süresince her türlü yardım ve imkanı sağlayan Doç. Dr. Sami İMAMOĞLU ve Doç. Dr. Hüseyin PEKER'e, aynı zamanda çalışmamda kullanmış olduğum bazı verilerin elde edilmesinde benden desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Emrah PEŞMAN ve Arş. Gör. Mehmet ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ ve Prof. Dr. Nurettin YAYLI'ya, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Doç. Dr. Şengül Alpay KARAOĞLU'na, bazı bileşiklerimizin geometrik optimizasyonları hesaplayan sayın Prof. Dr. Rza ABBASOV'a teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarım da benden her türlü yardım ve fedakarlığı esirgemeyen laboratuvar da birlikte çalıştığım arkadaşlarım Serap BAŞOĞLU, Yıldız UYGUN, Serpil DEMİRCİ, Havva ÖZTÜRK ve Nesrin KARAALİ'ye destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında her türlü sabrı gösterip, beni cesaretlendiren ve manevi destek sağlayan değerli arkadaşlarım Bakiye ÇAKIR, Özlem SARAL, Ayşegül SARAL ve Zeynep ÇELİK'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmayı, üzerimde her türlü emeği geçen, benden maddi, manevi hiçbir desteği esirgemeyen ve güler yüzleri ile çalışmama ışık tutan sevgili aileme, özellikle ağabeyim Fatih CEYLAN'a ithaf ederim.

Şule CEYLAN
Trabzon 2012

TEZ BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum ‘‘Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Elde edilen Bileşiklerin Kağıt Endüstrisinde Mikrobiyosit Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması’’ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 24 / 05 / 2012

Şule CEYLAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	IX
SUMMARY	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
SEMBOLLER DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2 Mikroorganizmaların Kağıt Üretiminde Ortaya Çıkardığı Sorunlar	22
1.2.1. Üretim Hızındaki Yavaşlama ve Üretim Miktarının Azalması	22
1.2.2. Makine Elamanlarının Performans Kaybı	22
1.2.3. Üretilen Kağıt Kalitesinin Düşmesi	23
1.2.4. Isı, Kimyasal Madde, Dolgu Maddesi, Lif ve Su Kaybı.....	24
1.3. Kağıt Endüstrisinde Bulunan Mikroorganizmalar	25
1.4. Biyofilm Oluşumu	27
1.5. Biyofilm Oluşum Kontrol Metotları	29
1.6. Mikrobiyositlerin Kullanımı	30
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....	46
2.1. 4-[2-(1H-İndol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (154)	46
2.2. Etil {4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetat (155)	47
2.3. 2-{4-[2-(1H-İndol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (156)	48
2.4. N'-[(3,4-Dihidroksifenil)metiliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (157)	48
2.5. 2-{3-Metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N'-[(4-nitrofenil)metiliden]asetohidrazid (158).....	49

2.6.	2-{3-Metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N'-(fenilsülfonil)asetohidrazid (159)	50
2.7.	N-(Benzil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid (160)	50
2.8.	N-(4-Florofenil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid (161)	51
2.9.	2-[(4-Benzil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (162).....	52
2.10.	2-{{4-(4-Florofenil)-5-sülfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il}metil}-5-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (163).....	52
2.11.	N'-[3-Benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-2-{4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (164).....	53
2.12.	N'-[(5-Benzil-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden)-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (165).....	54
2.13.	N'-[5-(4-Florofenil)-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid(166)	55
2.14.	2-{{4-(4-Florofenil)-1-(piperidin-1-il-metil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil}-5-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (167).....	55
2.15.	4-[2-(1H-İndol-3-il)etil]-5-metil-2-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (168)	56
2.16.	2-[(4-Amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (169) ...	57
2.17.	2-[(4-Fenilpiperazin-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (170) ...	57
2.18.	Etil {2-[(2-Etoksi-2-oksoetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat (172)	58
2.19.	2-(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)asetohidrazid (173).....	58
2.20.	2-(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid (174) ..	59
2.21.	2-(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)-N'-(2,6-diklorobenziliden)asetohidrazid (175).....	60
2.22.	2-[(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)asetil]-N-benzilhidrazin karboksiamid (176)	60
2.23.	5-[(2-Amino-1,3-tiyazol-5-il)metil]-4-benzil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (177)	61

2.24.	2-(2-Amino-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-4-il)-N'-[3-benzil-5-okso-1,3,4-oksadiazolidin-2-iliden]asetohidrazid (178)	61
2.25.	5-[(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tion (179) ...	62
2.26.	N-Benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazin karbotiyoamid (181)	62
2.27.	N-Fenil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid (182).....	63
2.28.	4-Benzil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (183)	64
2.29.	4-Fenil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (184)	64
2.30.	N-Benzil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (185)	65
2.31.	N-Fenil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (186).....	66
2.32.	N'-(3-Benzil-5-okso-1,3-tiyazolidindin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (187).....	66
2.33.	N'-[4-Okso-3-fenil-1,3-tiyazolidindin-2-iliden]piridin-3-karbohidrazid (188).....	67
2.34.	N'-[3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (189).....	67
2.35.	N'-[5-(4-Klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (190).....	68
2.36.	N-Benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarboksiamid (191)	69
2.37.	4-Benzil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (192).....	69
2.38.	N'-(3-Benzil-5-okso-1,3-oksazolindin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (193).....	70
2.39.	N'-[3-Benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3H)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (194).....	71
2.40.	4-Benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (195).....	71
2.41.	4-Fenil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (196).....	72
2.42.	4-Benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (197).....	73
2.43.	4-Fenil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (198).....	74
2.44.	4-Benzil-2- {[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil} -5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (199)	74

2.45.	4-Fenil-2-{{[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}}-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (200)	75
2.46.	4-Benzil-2-({[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (201)	76
2.47.	4-Fenil-2-({[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino}metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (202)	76
2.48.	2-[(Pentilamino)metil]-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (203).....	77
2.49.	2-{{(Furan-2-ilmetil)amino}metil}-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (204)	78
2.50.	4-Benzil-2-(morfolin-4-il-metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (205).....	78
2.51.	4-Benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (206).....	79
2.52.	4-Benzil-2-{{[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}}-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (207).....	80
2.53.	3-[4-Benzil-5-(metilsulfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (208)	81
2.54.	3-[5-(Metilsulfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (209).....	81
2.55.	3-[5-(Hegzilsulfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (210)	82
2.56.	3-[5-(Benzilsulfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (211).....	83
2.57.	Materyal ve Metod	83
2.57.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu	84
2.57.1.1.	Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi	84
2.57.2.	Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC).....	85
3.	TARTIŞMA	108
4.	SONUÇLAR	125
5.	ÖNERİLER.....	130
6.	KAYNAKLAR	132
7.	EKLER.....	143

ÖZGEÇMİŞ

Doktora Tezi

ÖZET

BAZI HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ELDE EDİLEN BİLEŞİKLERİN
KAĞIT ENDÜSTRİSİNDE MİKROBIYOSİT OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

Şule CEYLAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
2012, 142 Sayfa, 132 Sayfa Ek

Bu çalışmada, 1,2,4-triazol-3-on (154) bileşiği, hidrazinkarboksilat'dan elde edilmiş, ardından asetat esterine, hidrazidine dönüştürülmüştür. 171 bileşiğinden 1,3 tiyazol halkası içeren hidrazid (173) elde edilmiştir. Hidrazidler, izo(tiy)syanatlar ile muamele edilerek karbo(tiy)amidlere dönüştürülmüştür. Merkapt-1,2,4-triazol bileşikleri karşılık gelen karbo(tiy)amidlerin bazik ortamda halka kapanmaları ile elde edilmiştir. Merkapt triazoller olan 183 ve 184 bileşiklerinin çeşitli alkil halojenürler ile reaksiyonu, karşılık gelen S-alkil türevlerini vermiştir. Mannich bazları karşılık gelen bileşiklerin, aminlerle reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Karbo(tiy)amidlerin asidik ortamda halkalanmaları ise 1,3,4-tiyadiazol'leri vermiştir. 1,3-oksa(tiya)zoller, karbo(tiy)amidlerin 4-kloro fenaçilbromür ile kondenzasyonundan elde edilmiştir. Aynı ara ürünlerin etil bromoasetat ile reaksiyonu sonucu oksa(tiya)zolidin türevleri oluşmuştur. Hidrazidlerin aromatik aldehitler ile reaksiyonundan Schiff bazları sentezlenmiştir. Hidrazid 156'nın benzen sülfoniklorür ile muamelesi sülfonamid türevi (159)'ni vermiştir. 169 nolu aminotriazol, hidrazid 156'dan başlanarak ve 1,3,4-oksadiazol oluşumu üzerinden sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış, antimikrobiale aktivitelere bakılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kağıt endüstrisinde mikrobiyosite olarak kullanılabilirliği incelenmiş ve 33 adet bileşiğin test mikroorganizmalarına karşı orta-iyi derecede aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol, karbo(tiy)amid, schiff bazı, mannich bazı, antimikrobiale aktivite, kağıt endüstrisi, biyofilm, mikrobiyosite.

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF
THEIR USAGE AS MICROBIOCIDE IN PAPER INDUSTRY

Şule CEYLAN

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Neslihan DEMİRBAŞ
2011, 142 Pages, 132 Pages Appendix

In this study, 1,2,4-triazole-3-on (154) was synthesized starting from hydrazynecarboxylate, then, 154 was converted to acetate ester (155) and hydrazide (156), respectively. Hydrazides converted to carbo(thio)amides (160, 161, 176, 181, 182, 191) by the treatment with iso(thio)cyanates. The basic treatment of carbo(thio)amide derivatives afforded mercapto-1,2,4-triazoles. The treatment of mercapto triazoles (183 and 184) with several alkyl halides produced the corresponding S-alkyl derivatives. Mannich bases (170, 195-207), was obtained from the reaction of the corresponding compounds with several amines. The acidic treatment of carbothioamides (181, 182) produced the corresponding 1,3,4-thiadiazole derivatives (185, 186). The condensation of carbo(thio)amides (160, 161, 181, 182, 191) with 4-chloro phenacyl bromide resulted in the formation of the corresponding 1,3-thia(oxa)zoles. The reaction of karbo(thio)amides with ethyl bromoacetate led to the formation of oxa(thia)zolidine derivatives. Schiff bases were obtained from the reaction of the corresponding hydrazides with aromatic aldehydes. The reaction of hydrazide, 156 with benzene sulfonyl chloride afforded of sulfonylamide derivative (159).The aminotriazole (169) was obtained starting from compound 156 via the formation of 1,3-oxadiazole. The structures of the obtained compounds were confirmed by on the basis of spectroscopic methods, compounds were screened for their antimicrobial activities. Synthesized compounds was investigated their usage as microbicide in paper industry. 33 of them were found to possess good-moderate activities.

Key Words: 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, carbothioamide, Schiff base, Mannich base, antimicrobial activity, paper industry, biofilm, microbicide.

ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.	Biyofilm Oluşum Basamakları.....	28
Şekil 2.	Kağıt makinesinin ıslak parti kısmında bakterilerin oluşturduğu biyofilm büyümesi	28

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Mikrobiyolojik depozitlerde en yaygın bulunan mikroorganizmalar ..	26
Tablo 2. Sentezlenen yeni bileşiklerin ve çıkış bileşiklerinin formülleri	86
Tablo 3. 164, 178, 187, 188 ve 193 Nolu bileşikler için Chem Draw programı ile elde edilen teorik ¹³ C NMR verileri	92
Tablo 4. 164, 178, 187, 188 ve 193 Nolu bileşikler için ACD Lab programı ile elde edilen teorik ¹³ C NMR verileri	95
Tablo 5. Tablo 5. 165, 166, 189, 190 ve 194 Nolu bileşikler için ACD Lab programı ile elde edilen teorik ¹³ C NMR verileri.....	98
Tablo 6. 157-161, 163, 167-170 ve 177-179 Bileşiklerinin antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL)	102
Tablo 7. 182, 189, 194-202, 204-207, 210 ve 211 Bileşiklerinin antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL)	103
Tablo 8. 154-170 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL)	104
Tablo 9. 172-179 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL)	105
Tablo 10. 181-196 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL)	106
Tablo 11. 197-211 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri (µg/mL)	107

SEMBOLLER DİZİNİ

ACD	: Advanced Chemistry Development
APT	: Karbon türünü belirten spektrum
Ar	: Aromatik halka
brs	: Broad (geniş) singlet
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
cm	: Santimetre
COSY	: Proton Koralasyon Spektrumu
°C	: Santigrat derece
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dk	: Dakika
DMSO	: Dimetil sülfoksit
D ₂ O	: Dötero dimetil sülfoksit
1D	: Bir boyutlu
2D	: İki boyutlu
EI (MS)	: Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
HMBC-2D	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Hz	: Hertz
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Jiromanyetik sabit
m	: Multiplet
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MA	: Molekül ağırlığı
mL	: Mililitre
m/z	: Kütle / yük oranı
NMR	: Nükleer manyetik rezonans

q	: Kuartet
R	: Alkil grubu
RX	: Alkil halojenür
s	: Singlet
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
[M] ⁺	: Moleküler iyon
ν	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)
δ	: Kimyasal kayma (ppm)

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

İlk kez 1942 yılında ilk antibiyotik olan penisilinin tıbbi kullanıma girmesinin ardından, bilim adamları arasında yeni ilaç keşfetme yarışı başlamış ve bu spesifik “silahlanma yarışı” her geçen gün laboratuvarlarda binlerce biyoaktif bileşiğin sentezlenmesine neden olmuş ve olmaya da devam etmektedir [1]. Mikroorganizmalar çoğunlukla tek hücreli canlılar olup, hücresel yapıda olanlar ve hücresel yapıda olmayanlar olarak gruplandırılırlar. Hücresel yapıda olan mikroorganizmaları; bakteriler, mantarlar, protistler oluştururken, hücresel yapıda olmayanları; virüsler, viroidler, prionlar meydana getirmektedir.

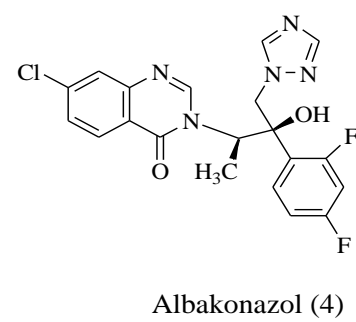
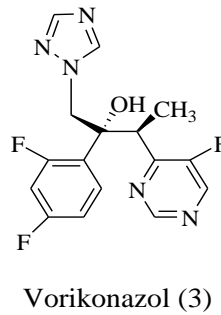
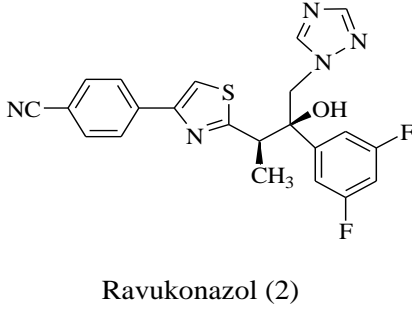
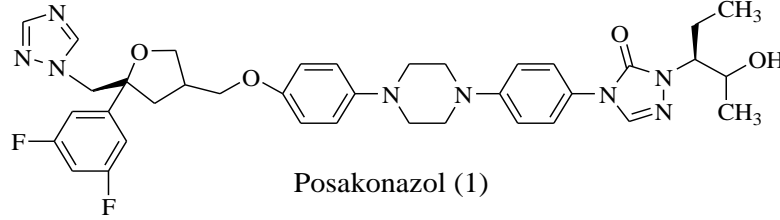
Günümüzde ise, antimikrobiyal tedavide karşılaşılan en önemli sorun antimikrobiyal ajanların çoğuna direnç gelişmesidir [2]. Antimikrobiyal; mikroorganizmalardan elde edilen, küçük dozlarda diğer mikroorganizmaları öldüren ve insan organizmasına zararlı etkisi görülmeyen doğal veya sentezlenmiş maddedir [3]. İlaçların düzensiz kullanılması ile birlikte, bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların sayısının artması sonucunda, bu ilaçların büyük bir kısmına hızla direnç gelişmektedir. Direnç, intrinsik (doğal), çevre ve şartlara bağlı ve kazanılmış direnç olmak üzere 3 farklı yoldan gelişebilir [2]. Değişik nedenlerden kaynaklanabilen bu direnç gelişmesi, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmakta ve buna bağlı olarak da, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların yol açtığı mortalite (bir hastalığın ölüm yapma oranı) ve morbidite (belirli bir nüfusta belirli bir zaman dilimi içerisinde hastalığa tutulanların sayısı, hastalık oranıdır) sayısı giderek artmaktadır [4-6].

Antimikrobiyal ajanlara karşı hızlı direnç gelişimi, araştırmacıları yeni ve etkili antimikrobiyal ilaç geliştirme konusunda yoğun çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Araştırmacılar özellikle, direnç gelişimini önlemenin, mevcut ilaçlardan farklı yapıdaki yeni moleküllerin geliştirilmesiyle mümkün olabileceği konusunda fikir birliği içerisindeyler. Bu nedenle farklı yapı taşıyan çok sayıda bileşik üzerinde araştırmalar yapılmaktadır [7-9].

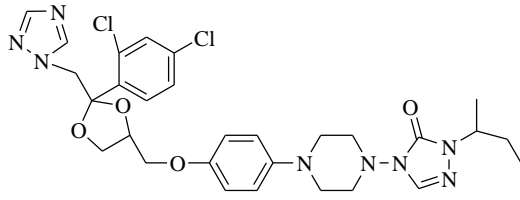
Heterosiklik bileşikler, farmakolojik açıdan önem taşıyan yeni yapıların sentezi için önemli başlangıç bileşikleridir. Antimikrobiyal bileşikler içinde azoller, güvenilirliklerinin

ve terapötik etkilerinin yüksek oluşundan dolayı en çok kullanılan bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Bilindiği üzere azoller, en az biri azot atomu olmak üzere bir veya daha fazla sayıda heteroatom içeren beş üyeli halkalı bileşikler sınıfını temsil etmektedir [10-13].

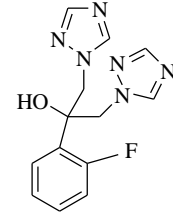
Azoller, bulaşıcı mantar enfeksiyonları ve dermatofitlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde önemli terapötik bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Mantarlarda hücre zarının yapı taşı olan ergosterol sentezini inhibe etmek suretiyle antifungal etki göstermektedirler. Triazol halkası içeren antifungal ilaçlara örnek olarak Posakonazol (1), Ravukonazol (2), Vorikonazol (3) ve Albakonazol (4) verilebilir [14-16].



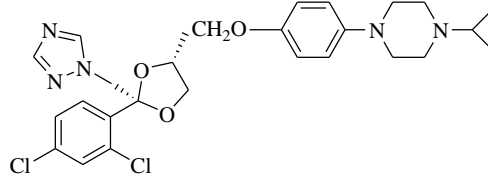
1,2,4-Triazol halkası içeren, Itrakonazol (5), Flukonazol (6) ve Terkonazol (7) gibi bileşikler de geniş spektrumlu antifungal ilaçlar olarak kullanılmaktadır [17].



Itrakonazol (5)

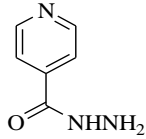


Flukonazol (6)

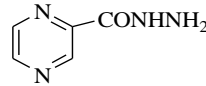


Terkonazol (7)

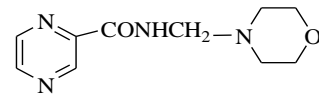
Azot içeren heterosiklik bileşikler içinde izoniazit (8, izonikotidik asit hidrazidi) *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde geniş ölçüde kullanılan bir bileşik durumundadır. Tüberküloz tedavisinde kullanılmakta olan diğer ilaçlar, Pirazinamid (9), Morfazinamid (10), Rifampin (11), Etambutol (12), ve Streptomisin (13)'dir. Bu ilaçların yapılarına bakıldığında, büyük bir çoğunluğunun azot içeren beşli veya altılı halkalardan oluştuğu görülmektedir [18].



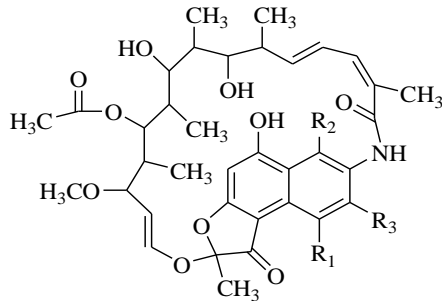
Izoniazit (8)



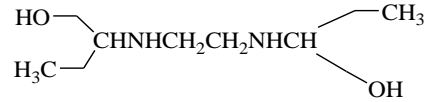
Pirazinamid (9)



Morfazinamid (10)

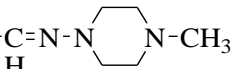


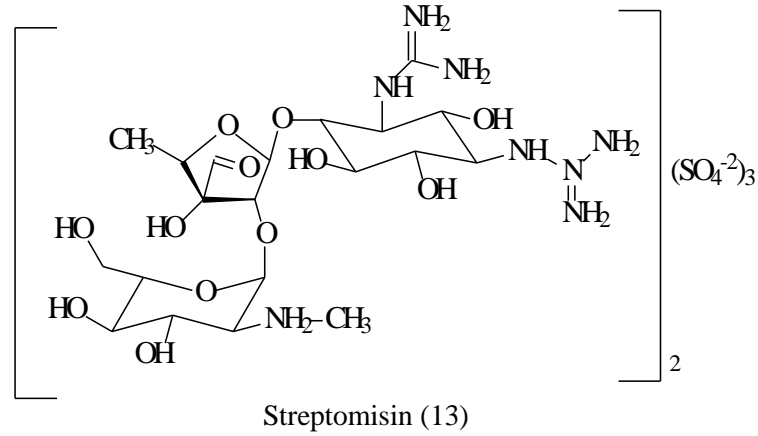
Rifampin (11)



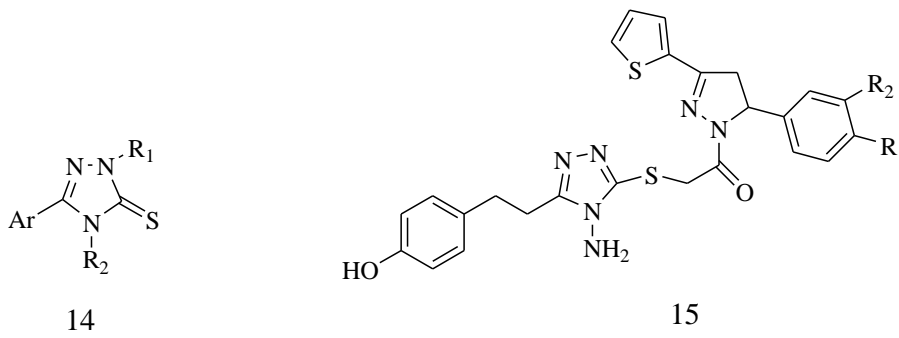
Etambutol (12)

Rifamisin B: R₁=-OCH₂COOH, R₂=-OH, R₃=-H

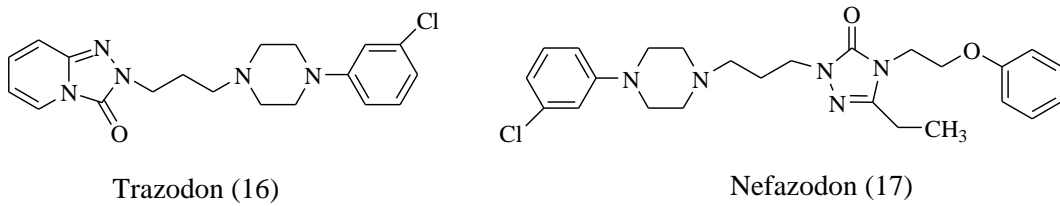
Rifampin (rifampisin): R₁= -OH, R₂= -OH, R₃= 



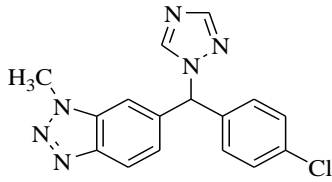
Triazol türevlerinin gösterdiği bir diğer farmakolojik özellik de antidepresan aktivitedir. Örneğin 14 ve 15 genel formülüne sahip bileşikler, antidepresan bileşikler olarak bildirilmiştir [19, 20].



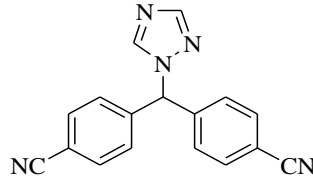
Yapısında 1,2,4-triazol halkası yanında fenil piperazin halkası içeren ve halen antidepresan olarak kullanılmakta olan iki ilaç, Trazodon (16) ve Nefazodon (17)'dir [19].



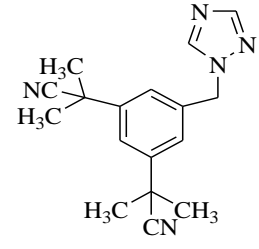
Meme kanseri tedavisinde kullanılmakta olan Vorozol (18), Letrozol (19) ve Anastrozol (20) isimli ilaçlar yapılarında birer triazol halkası içermektedir [21].



Vorozol (18)

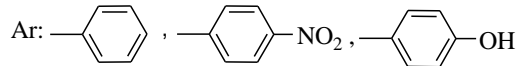
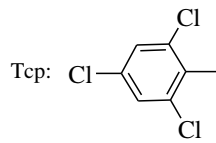
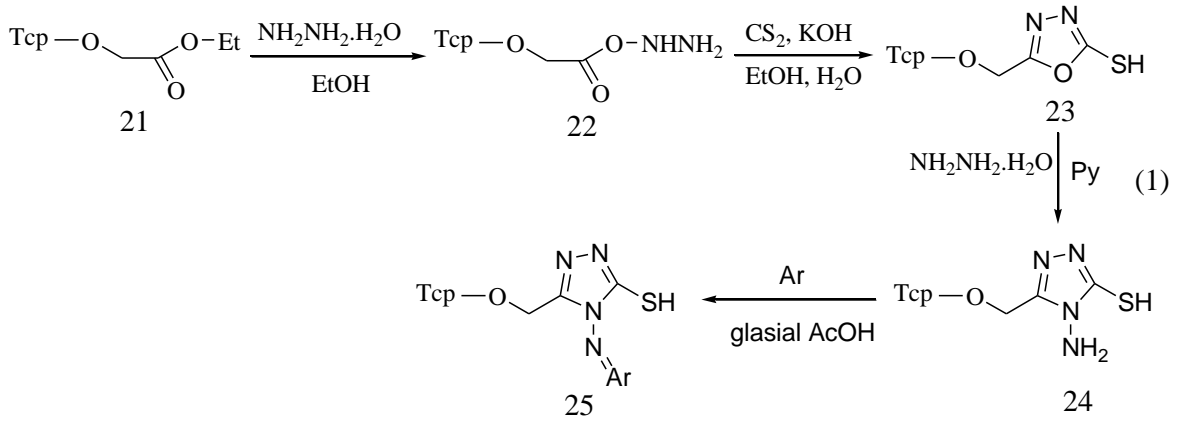


Letrozol (19)

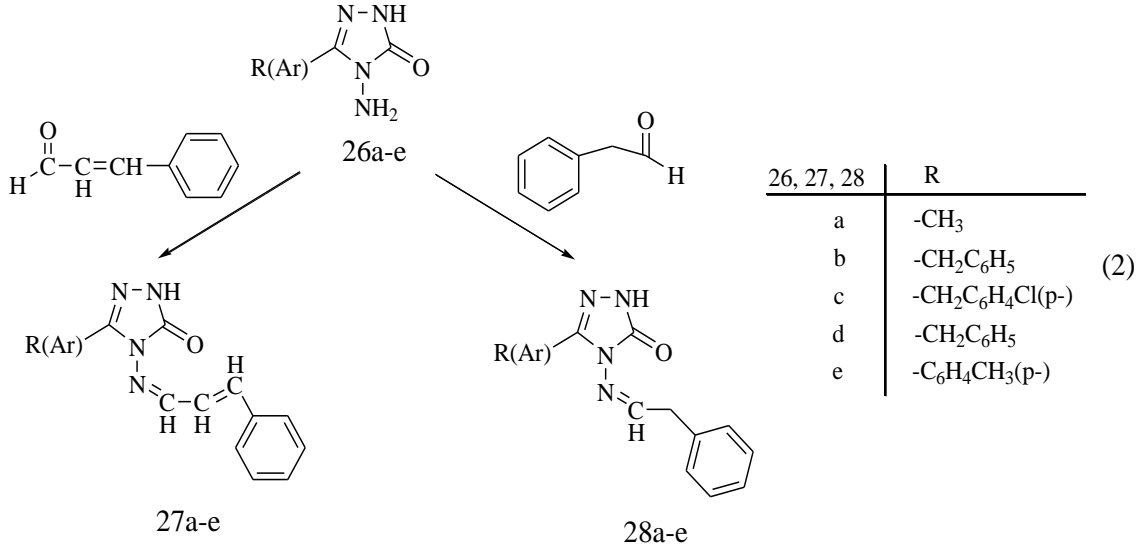


Anastrozol (20)

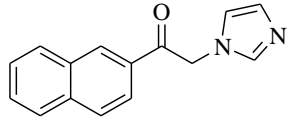
Substitue triazollerin biyolojik aktiviteleri üzerine çok sayıda literatür bilgisi mevcuttur [21, 22]. Örneğin, yapılan bir çalışmada etil 2-(2,4,6-triklorofenoksi)asetat (21) bileşiğinden başlanarak, 25 genel formülü ile gösterilen bileşik, antifungal ve antimikrobial reaktif olarak sentezlenmiştir [24] (Denklem 1).



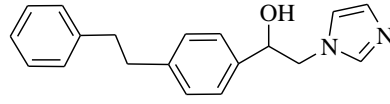
Bazı 4-arilidenamino-1,2,4-triazol-5-on (27a-e, 28a-e)'lar da antitümör bileşikler olarak sentez edilmiştir [25-27] (Denklem 2).



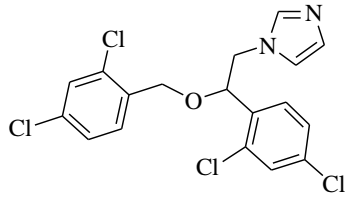
Azol sınıfı hetero halkalardan bir diğeri imidazol halkasıdır. Bu heterohalkayı içeren bazı bileşikler halen tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bunlara örnek olarak Nafimidon (29), Denzimol (30) gibi antiepileptik ilaçlar, Mikonazol (31) ve Fentikonazol (32) gibi antifungal ilaçlar verilebilir [28].



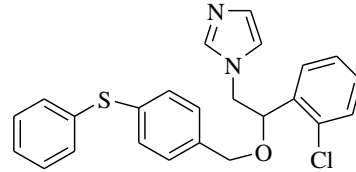
Nafimidon (29)



Denzimol (30)

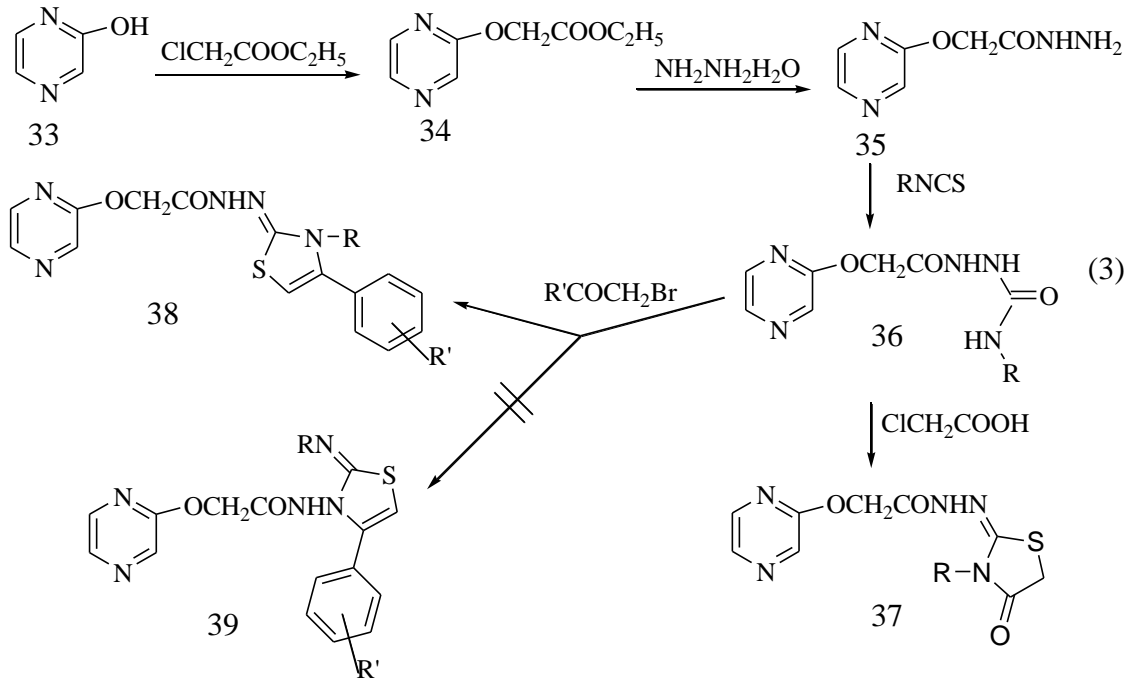


Mikonazol (31)



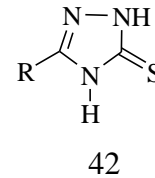
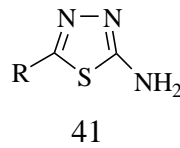
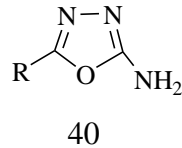
Fentikonazol (32)

Ayrıca yapılarında 1,3,4-tiyadiazol, 1,3-tiyazol, pirazol, 1,3-oksazol ve 1,3,4-oksadiazol halkalarının bir veya birkaçını içeren çok sayıda bileşik antimikrobiyal, antiinflamatoriyal, analjesik, antitümör, antihipertansif veya antiviral aktivitelere sahip bileşikler olarak da literatürde bildirilmiştir [29-33] (Denklem 3).

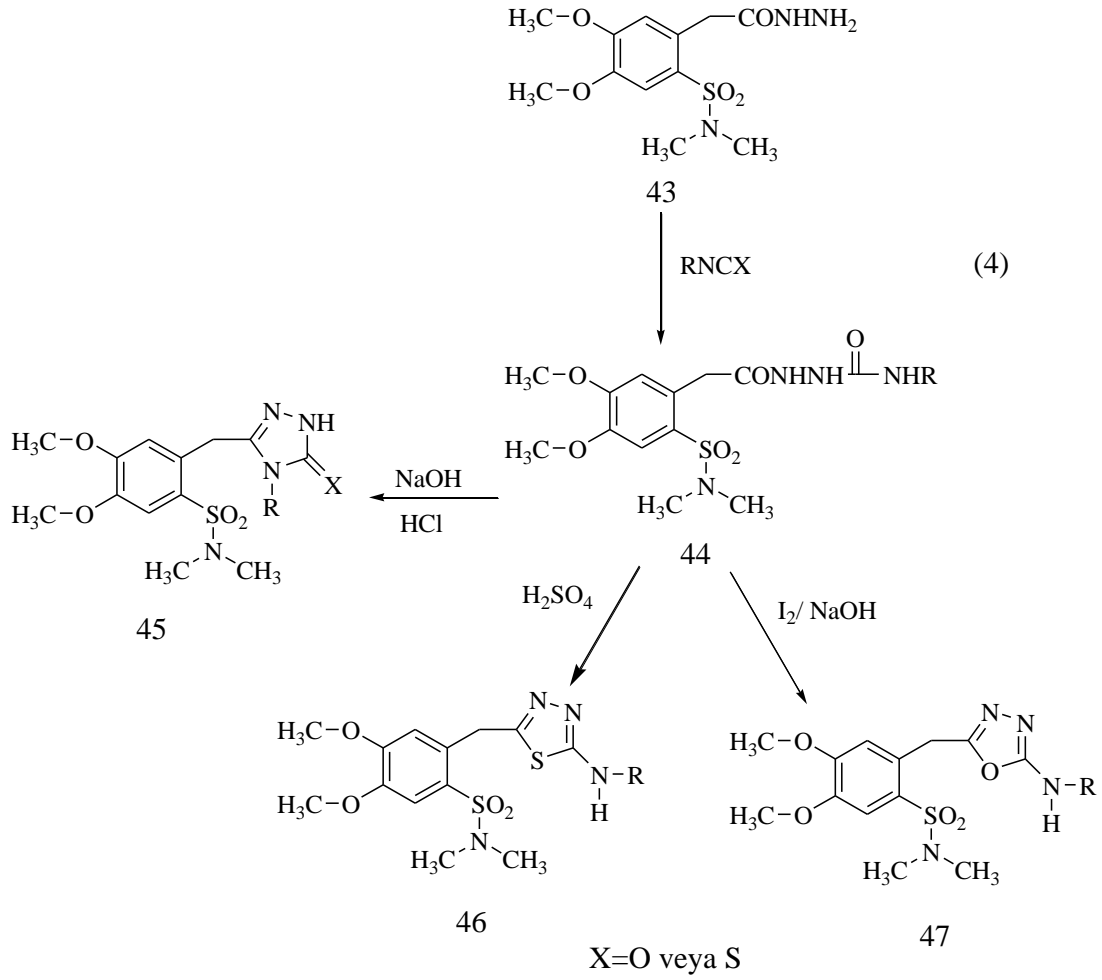


R: 4-kloro-2-nitrofenil, 4-klorofenil, 2,4-diklorofenil, 4-florofenil, n-bütül, t-bütül
 R': 4-bromo, 4-kloro, 4-floro, 4-metoksi, 4-hidroksi, 2,4-dikloro metil

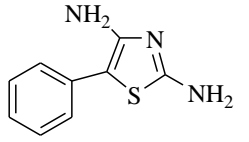
Benzer şekilde 1,3,4-oksadiazol (40), 1,3,4-tiyadiazol (41) ve 1,2,4-triazol-5-tiyon (42) yapısındaki bileşikler analjezik, antienflamatuar, antibakteriyal, pestisit, antiviral, hipoglisemik ve diüretik etki göstermektedir [34-36].



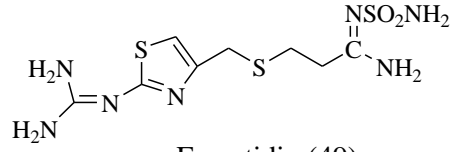
Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, karbo(tiy)amit türevlerinin (44), sülfürik asit veya sodyum hidroksit varlığında, halka kapatması reaksiyonlarına uğratılmasıyla, 1,2,4-triazol (45), 1,3,4-tiyadiazol (46) ve 1,3,4-oksadiazol (47) türevleri, antifungal bileşikler olarak sentezlenmiştir [37] (Denklem 4).



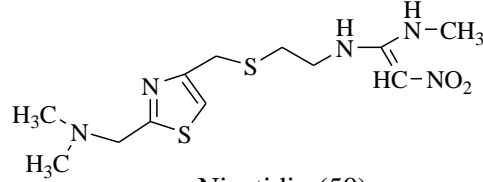
Farmakolojik açıdan önemli bir diğer azol halkası olan tiyazol halkası antibiyotik, antifungal, antiinflamatuvar, analjesik aktiviteye sahip birçok bileşiğin yapısında yer almakta ve ayrıca, herbisit ve böcek öldürücü etkiye sahip zirai ilaçların içeriğinde de bulunmaktadır [38, 39, 40]. Merkezi sinir sistemi uyarıcısı Amifenazol (48), ülser tedavisinde kullanılan Famotidin (49) ve Nizatidin (50), bağırsak parazitleri tedavisinde kullanılan antihelmintik Tiyabendazol (51) ve vitamin B1 olan Tiyamin (52) bu heterohalkayı içeren ilaçlara örnek olarak verilebilecek bileşiklerdir. [18, 41, 42].



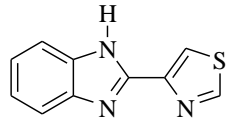
Amifenzol (48)



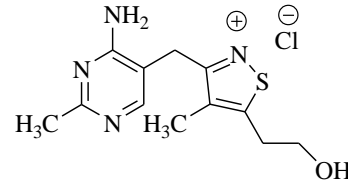
Famotidin (49)



Nizatidin (50)

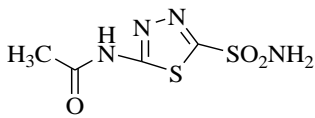


Tiyabendazol (51)

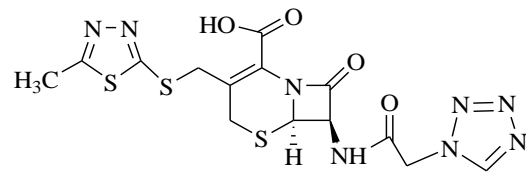


Tiyamin (52)

1,3,4-tiyadiazol halkası, biyoaktif bileşiklerin yapısında yer alan önemli bir diğer azol halkasıdır. Bu halkayı içeren ilaçlar arasında Asetazolamid (53), 1953 de tedaviye girmiştir ve ilk bulunan oral etkili karbonik anhidraz inhibitörüdür . Glokom, yükseklik hastalığı ve epilepsi gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [40]. Cefazolin (54) ise 1. jenerasyon sefalosporin sınıfı antibiyotiktir ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [43-45].

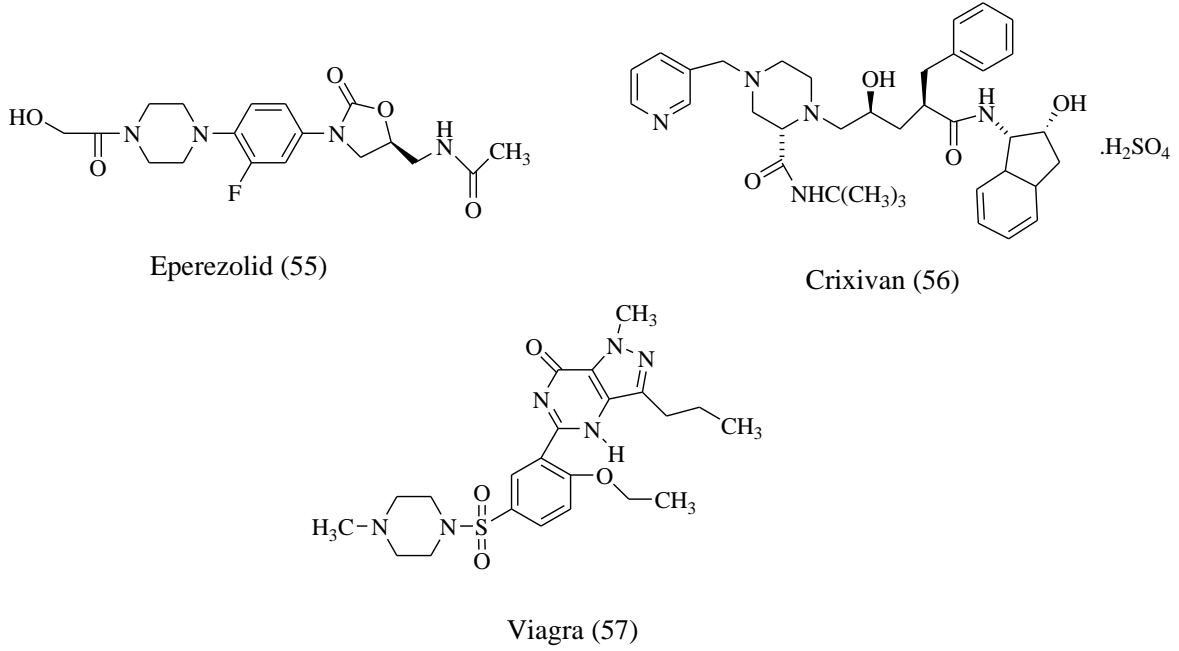


Asetazolamid (53)

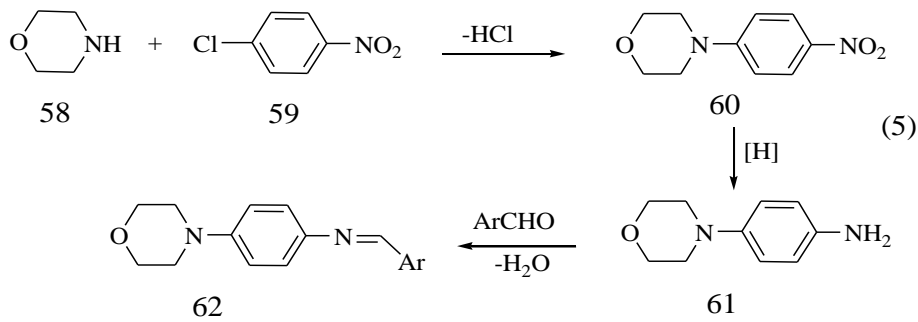


Cefazolin (54)

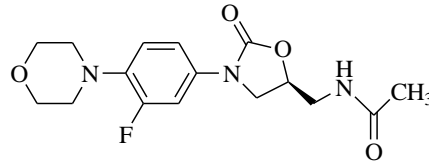
Çeşitli biyoaktivitelere sahip çok sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli farmakoforlardan bir diğeri ise piperazin halkasıdır. İtrakonazol (5), Eperezolid (55), Crixivan (56) ve Viagra (57) gibi çok sayıda önemli ilacın yapısında yer almaktadır. Özellikle arilsubstitue piperazinler önemli farmakolojik özelliklere sahip bileşikler olarak bildirilmiştir [46-54].



Piperazin halkası gibi morfolin halkası da biyolojik aktivite için önemli gruplardan biridir, özellikle 4-fenil morfolin türevlerinin antimikrobiyal özellikleri yanında anti-inflamator, merkezi sinir sistemi aktivitesi gibi diğer bazı biyolojik özellikleri de gösterdikleri bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 4-aminofenil morfolin bileşiğinin substitue benzaldehitler ve fenilasetaldehyt ile reaksiyonundan elde edilen Schiff bazları antimikrobiyal bileşikler olarak sentezlenmiştir [55-57] (Denklem 5).



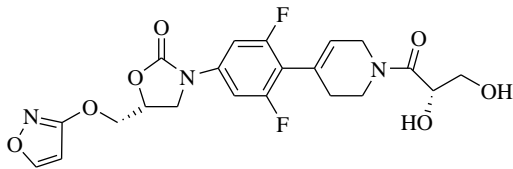
Yapısında bir azol halkası içeren ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan son yılların önemli bir antibiyotik sınıfı oksazolidinonlardır. Bu gün için bu sınıfın önemli iki örneği, Eperezolid (55) ve Linezolid (62)'dir [40].



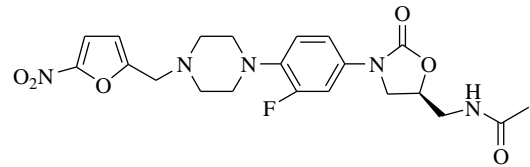
Linezolid (62)

Oksazolidinon sınıfının ilk üyesi olan Linezolid, FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2000 yılında onaylanmış olup, komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmış, bugün için ise pnömonilerde, tekrarlayan bakteremilerin de dahil olduğu vankomisin dirençli enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Ayrıca, Nocardia ve Mycobacterium türlerine karşı, aralarında santral sinir sistemi enfeksiyonlarının da bulunduğu daha birçok olguda etkin bir şekilde kullanılmaktadır [58,59]. Oksazolidinon halkası ayrıca antidepresant, antihistaminik, antihipertansif veya antifungal aktivitelere sahip bileşiklerin yapılarında da yer almaktadır [60].

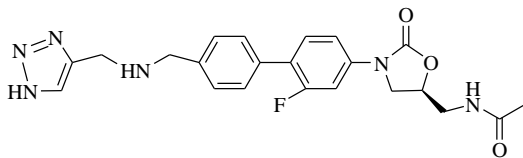
Linezolidin bakteriyel enfeksiyonlardaki tedaviye karşı göstermiş olduğu aktiviteden dolayı oksazolidinon sınıfından yeni bileşikler için klinik araştırmaları devam etmektedir. Bu bileşiklere örnek olarak Posizolid AZD-2563 (63), Ranbezolid RBx-7644 (64), Radezolid RX-1741 (65) ve Torezolid TR-701 (66) verilebilir [60-65].



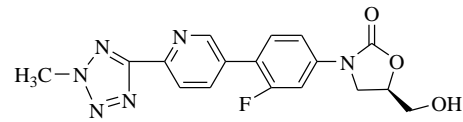
Posizolid AZD-2563 (63)



Ranbezolid RBx-7644 (64)

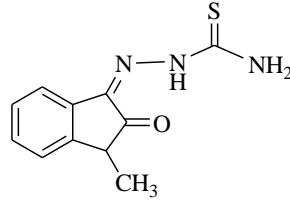


Radezolid RX-1741 (65)



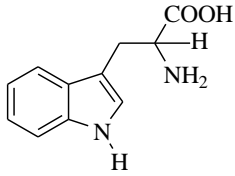
Torezolid TR-701(66)

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 (67) bazı viral hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan bir ilaçtır.

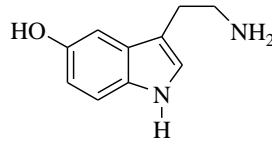


Methisazon (67)

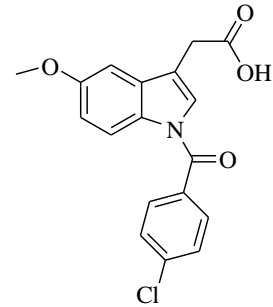
Bir diğ er indol türevi Triptofan (68) birçok protein yapısında yer alan önemli bir amino asittir. İ ndol-3-asetik asit bitki büyümesinde ve gelişmesinde rol oynayan önemli bir büyüme düzenleyici hormondur. Serotonin (3-[2-aminoetil]-5-hidroksiindol) (69) ise merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde etkili 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 üretilebilmekte ve ilaç aktif madde olarak kullanılmaktadır. Ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaç olarak kullanılan Indometasin (70), romatoid artrit tedavisinde kullanılan Tenidap (71), migren tedavisinde kullanılan Sumatriptan (72), yüksek tansiyon ve kalp ritmini düzenleyici özellik gösteren Pindolol (73), ilaç aktif özellik gösteren indol türevlerine örnek gösterilebilir [66-70].



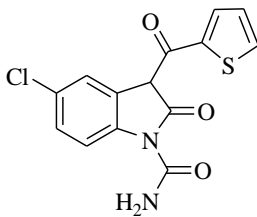
Triptofan (68)



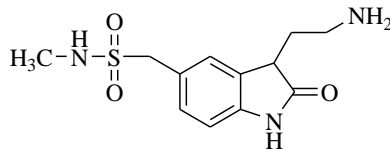
Serotonin (69)



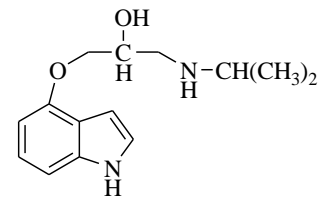
Indometasin (70)



Tenidap (71)

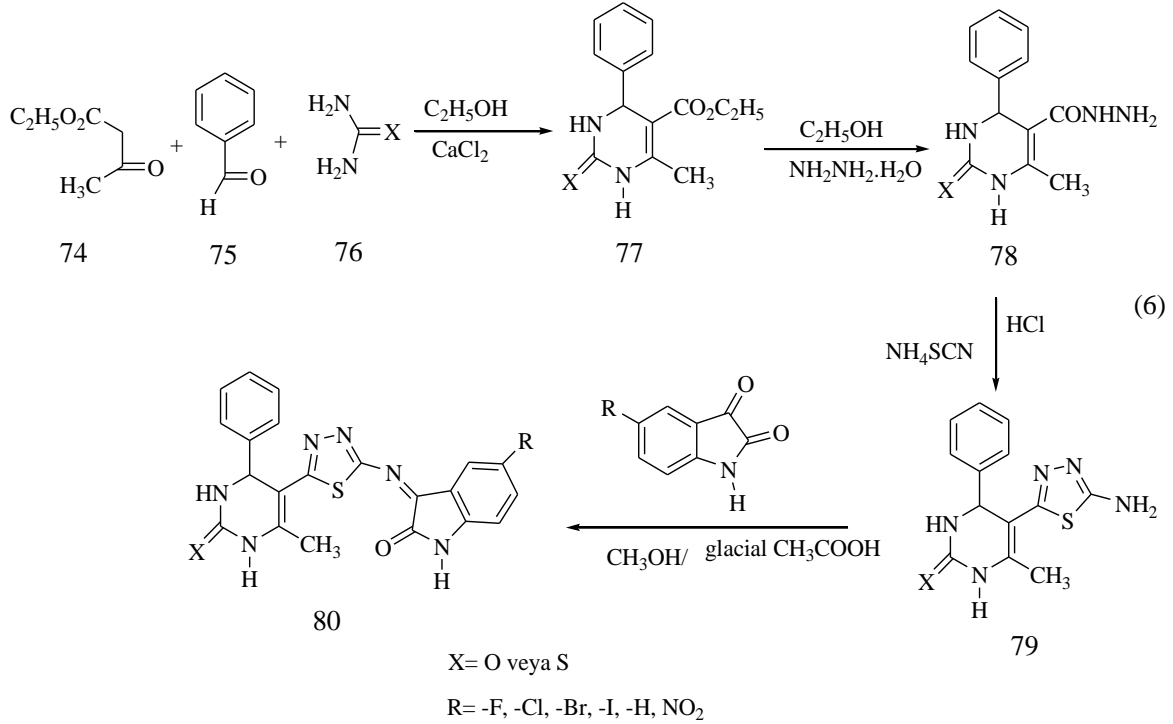


Sumatriptan (72)



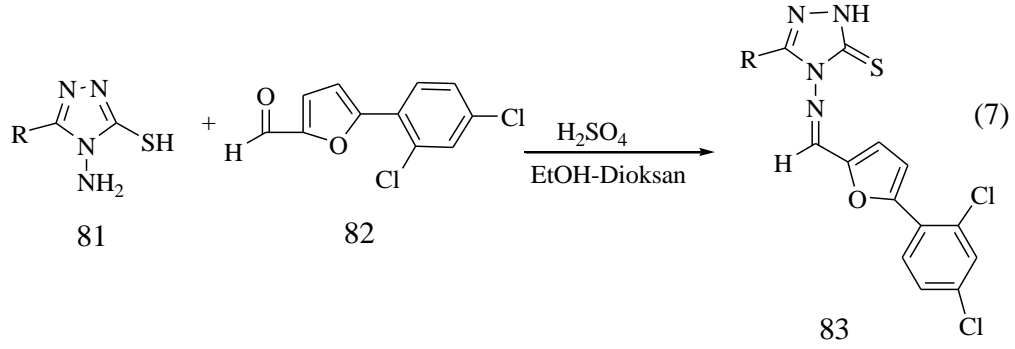
Pindolol (73)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada indol türevleri olan 80 tipi bileşikler antitüberküloz, anti HIV, antibakteriyel, antikonvulsan bileşikler olarak sentezlenmiştir [71] (Denklem 6).

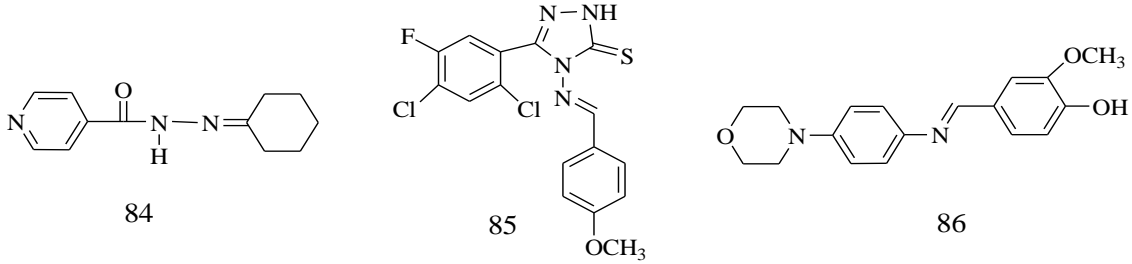


Biyolojik olarak önemli molekül sınıflarından biri olan Schiff bazları ilaç geliştirme çalışmalarında oldukça ilgi çekmektedirler. H. Schiff, azometin grubu içeren bu ilk bileşiği 1864 yılında primer aminler ile karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu sonucunda sentezlemiştir. Ana yapısında azometin (-CH=N-) grubu bulunan bu bileşikler, aminlerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Schiff bazları ayrıca biyokimyasal reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadırlar. Birçok enzim, aminoasitlerde bulunan -NH₂ grubunu kullanmak suretiyle aldehit ve ketonlarla imin bağı oluşturmaktadır [71]. Fonksiyonel grup olarak imin grubu taşıyan Schiff bazlarının antitümör, antibakteriyel, antimikrobiyal ve antifungal etkileri olduğu literatürde bildirilmiştir [73,74].

Holla ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerin kullanılarak elde edilen Schiff bazlarının (83) antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir [72] (Denklem 7).



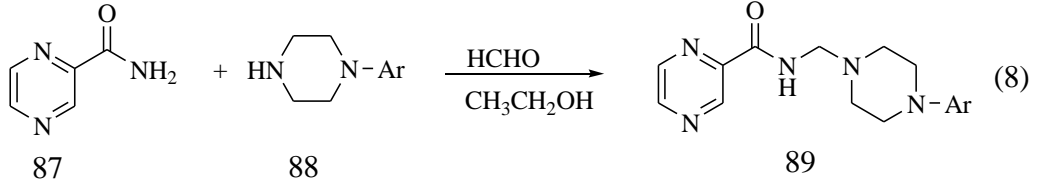
Yakın zamanda, Schiff bazlarının antimikrobiyal etkileri üzerine yapılan başka bir çalışmada, izoniazit türevi olan Schiff bazının (84), *Mycobacterium tuberculosis*'a karşı iyi derecede etkili olduğu, 1,2,4-tirazol içeren Schiff bazının (85), *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* bakterilerinin büyümesini inhibe ettiği, morfolin halkası içeren Schiff bazının (86) ise, *C. albicans* and *A. Niger* bakterilerine karşı etkili olduğu bildirilmiştir [75].



Multikomponent reaksiyonlar kısa reaksiyon süreleri ve yüksek verimlilik gibi özelliklerinden dolayı sentetik organik kimyanın önemli bir alanını oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar özellikle farklı fonksiyonel gruplar içeren etkin organik moleküllerin kolaylıkla sentezlenebilmesinden dolayı ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla başvurulan yöntemler haline gelmiştir. Proteinler ve nükleik asitler gibi doğal ürünlerin çok büyük bir çoğunluğu yapılarında bir azot atomu içermektedir. Bu nedenle de azot içeren yeni moleküllerin sentezi üzerine yeni yöntemlerin geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar, kimya biliminin gelişmeye başladığı ilk yıllardan beri organik kimyacıların ilgisini çekmektedir. Bu yöntemlerin en kullanışlılarından biri de Mannich reaksiyonudur. Mannich reaksiyonlarında β -aminokarbonil bileşikleri, β -aminoasitler, optikçe aktif aminoasitler ve β -laktamlar, bir primer veya sekonder amin ve iki farklı karbonil bileşiğinin oluşturduğu üç bileşenli bir reaksiyon sonucu ve tek adımda elde edilmektedir

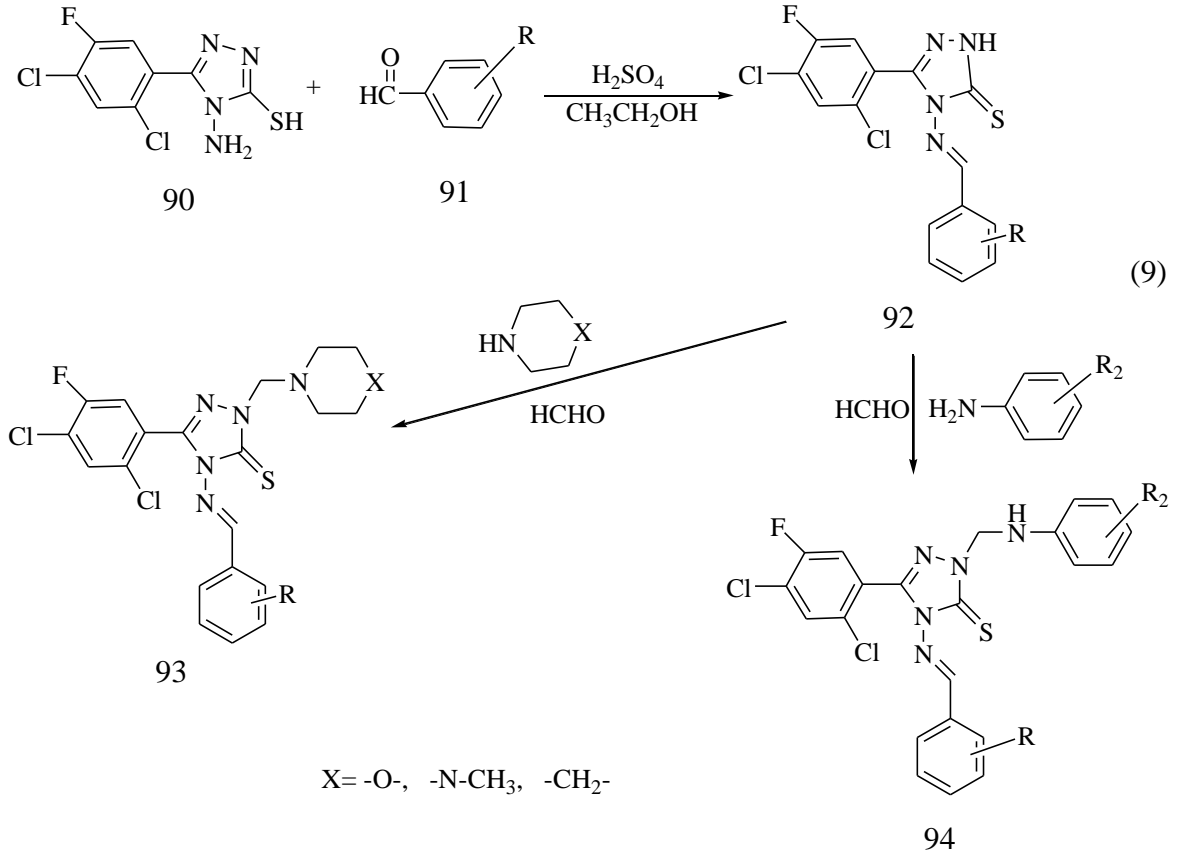
[76-78]. Mannich reaksiyonlarının fonksiyonel ve strüktürel açıdan çok farklı ürünlerin elde edilmesine olanak sağlaması, kimyacıların yaratıcılıklarının sınırlarını zorlamış ve bu reaksiyonların medisinal kimya alanında da kullanılmasına yol açmıştır [79].

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, antibakterial, antiviral, antifungal, antimalaryal ve antikanser aktivitelere sahip çok sayıda Mannich bazı bildirilmiştir [12, 78]. Örneğin, Shriram ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, pirazin amid (87) bileşiğinin çeşitli aminler ile reaksiyonu sonucu elde edilen Mannich bazlarının (89) Mycobacterium tuberculosis'a karşı antibakteriyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir [80] (Denklem 8).

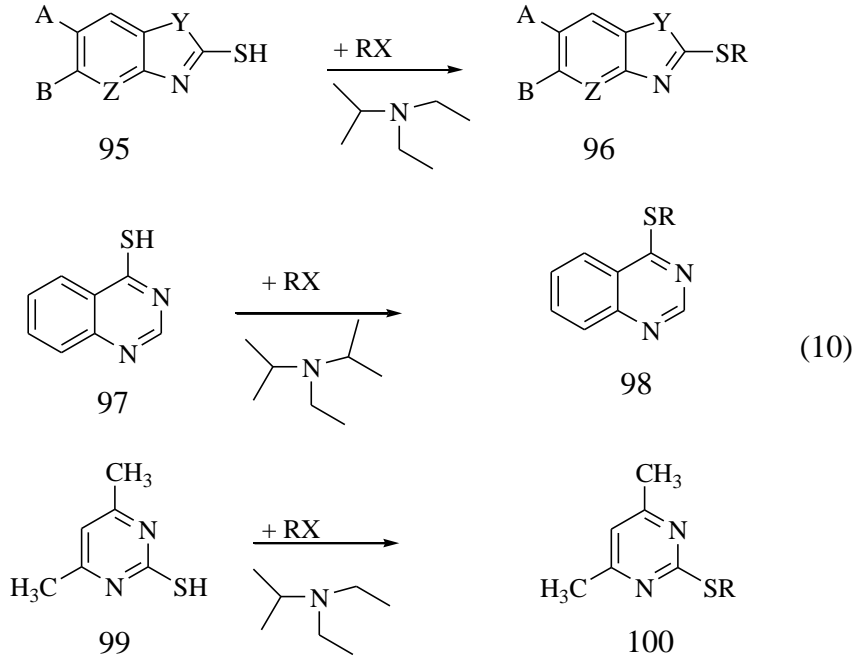


Ar: Benzil, fenil, 4-kloro fenil, 3-kloro fenil, 2-pirimidinil, 2-pridil, 2-metoksi fenil, 3-metoksi fenil, 4-metoksi fenil, 4-nitro fenil, metil, 4-florofenil, 4-triflorometil fenil

Literatürde bildirilen diğer bir çalışmada ise, 1,2,4-triazol çekirdeği içeren 90 nolu bileşiğinin değişik aldehitlerle reaksiyonu imin türevlerini (92) vermiş, daha sonra elde edilen bu Schiff bazlarının çeşitli aminlerle muamele edilmesi sonucunda karşılık gelen mannich bazları (93, 94) elde edilmiştir. Elde edilen bu Schiff ve Mannich bazlarının antibakteriyal ve antifungal etkilere sahip olduğu bildirilmiştir [81] (Denklem 9).

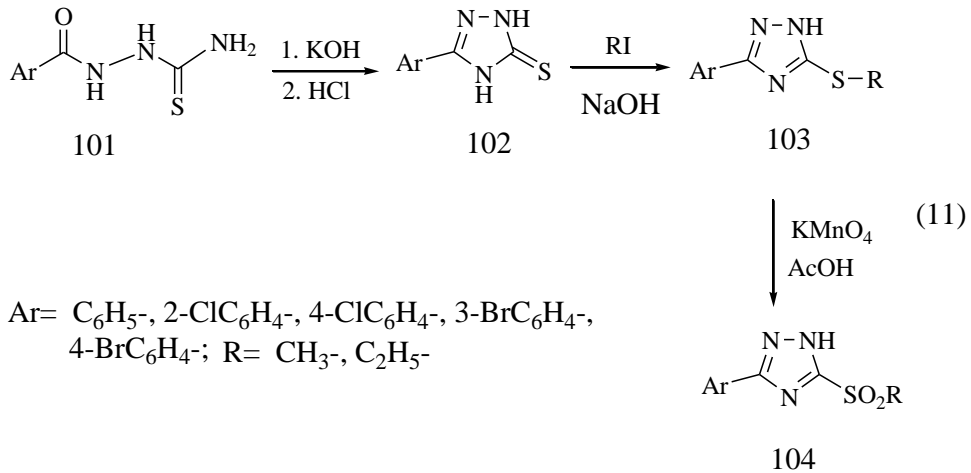


Biyolojik olarak aktif bileşik elde etmek için kullanılan önemli reaksiyonlardan bir tanesi de, -SH fonksiyonel grubunu içeren bileşiklerin alkil halojenürlerle reaksiyonudur. Bu tür alkilleme reaksiyonları sonucunda oluşan ürünlerin antibakteriyel, antifungal ve antitümör özelliğe sahip olacağı literatürde bildirilmiştir. Bu alanda bir çalışmada, 2-merkaptobenzotiyazol türevi (95), 2-merkaptobenzoksazol türevi (97) ve 2-merkaptobenzimidazol türevi (99) bileşiklerinin her biri ayrı ayrı olmak üzere çeşitli alkil halojenürlerle muamele edilmiş ve her biri karşılık gelen S-alkil türevlerine (96, 98 ve 100) dönüştürülmüştür [82] (Denklem 10).

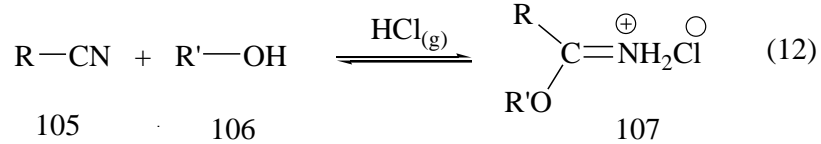


A, B = -H, -F, -Cl, -NH₂, -NO₂, -CH₃; X = -Br, -I; Y = -O-, -S-, -N; Z = -CH- veya -N
R = -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -CH₂C₆H₅, -CH₂CH=CH₂, -C₂H₄CN, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂

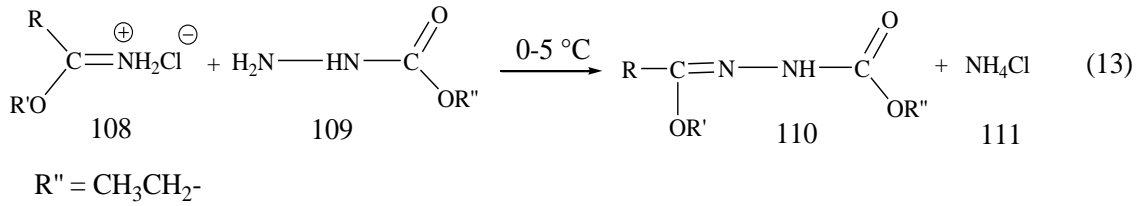
Tozkoparan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise tiyosemikarbazid türevlerinden (101) başlayarak, 1,2,4-triazol içeren bileşikler (102) elde edilmiş, bu bileşiklerin de metil iyodür veya etil iyodür ile reaksiyonundan karşılık gelen alkil tiyo türevleri sentezlenmiş (103), daha sonra da elde edilen alkil türevi bileşikler, alkil sülfon türevlerine (104) dönüştürülmüştür. Sentezlenen bu bileşiklerin (103, 104) antiinflamator-analjezik aktivite gösterdiği literatürde bildirilmiştir [83] (Denklem 11).



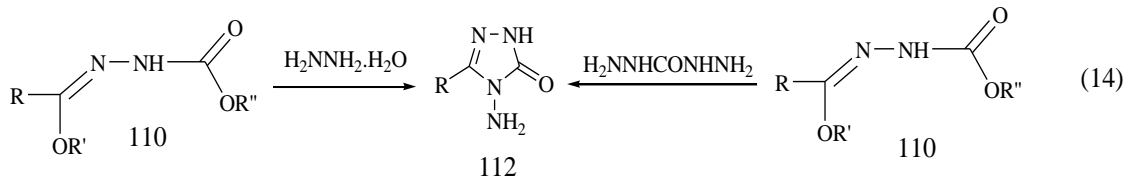
Alkan imidoat hidroklorürler (107) de, değişik heterosiklik halkaların oluşturulmasında kullanılan önemli başlangıç bileşikleridir. Bu bileşiklerin sentezi için değişik yöntemler geliştirilmiş olmakla birlikte en kullanışlı yöntem Pinner Yöntemi'dir. Bu yöntemde bir nitril (105) mutlak etanol ile kuru eter içinde soğukta kuru HCl gazı ile muamele edilmektedir [84] (Denklem 12).



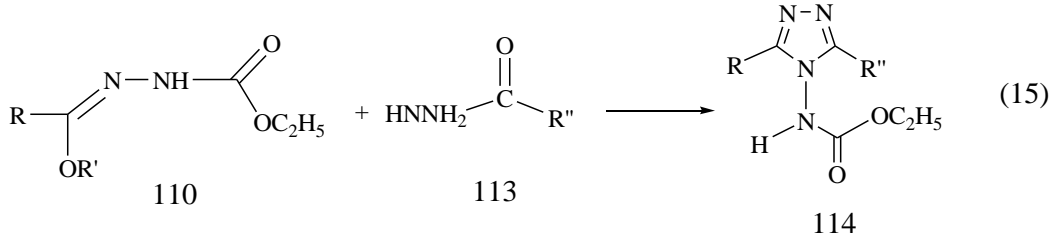
108 nolu bileşik'lerin, etil karbazat ile reaksiyonunun ester etoksi karbonilhidrazonlar (110)'ın oluşumuna yol açtığı bilinmektedir [85] (Denklem 13).



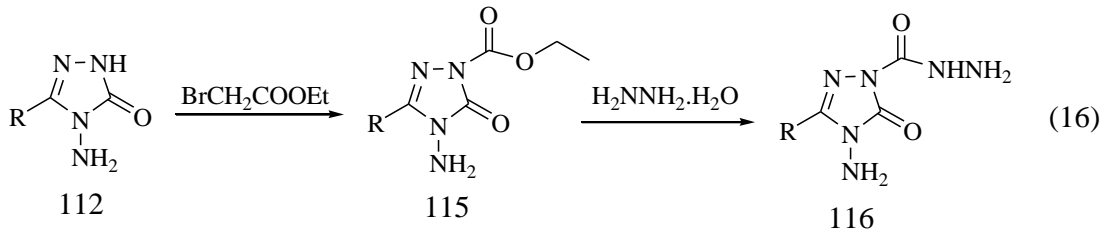
110 tipi hidrazon türevleri de heterosiklik bileşiklerin sentezi için uygun ara ürün olma özelliğine sahiptirler. Örneğin, hidrazin hidrat veya karbohidrazid ile muamele edildiklerinde 4-amino-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (112)'ları vermektedirler [86-88] (Denklem 14).



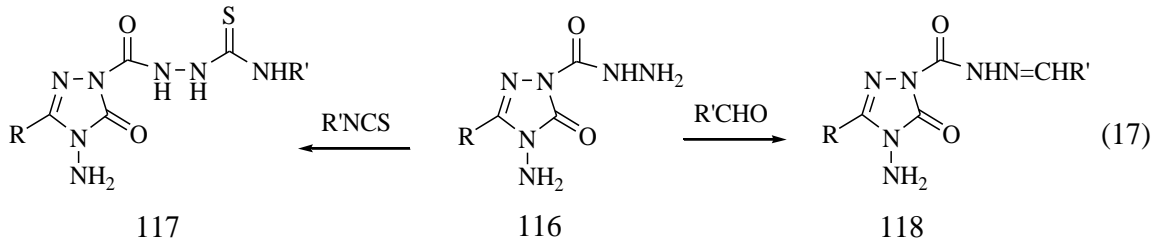
110 tipi bileşiklerin heterosiklik halka oluşumuna yol açan bir diğer reaksiyonu, hidrazidlerle kondenzasyona uğrayarak karşılık gelen 4*H*-1,2,4-triazol'leri vermeleridir ki bu yöntem asimetrik 3,5-disubstitue-4*H*-1,2,4-triazollerin (114) sentezi için geliştirilmiş genel bir yöntem niteliği taşımaktadır [89, 90] (Denklem 15).



112 tipi 1,2,4-triazol-3-on'ların bazik ortamda etil bromoasetat ile muamelesi N-2'de bir nükleofilik substitüsyon ile sonuçlanmakta ve 115 nolu bileşikler olan asetat esterlerini vermektedir. Bu esterlerin hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi de 116 tipi hidrazidlerin oluşumu ile sonuçlanmaktadır [91] (Denklem 16).

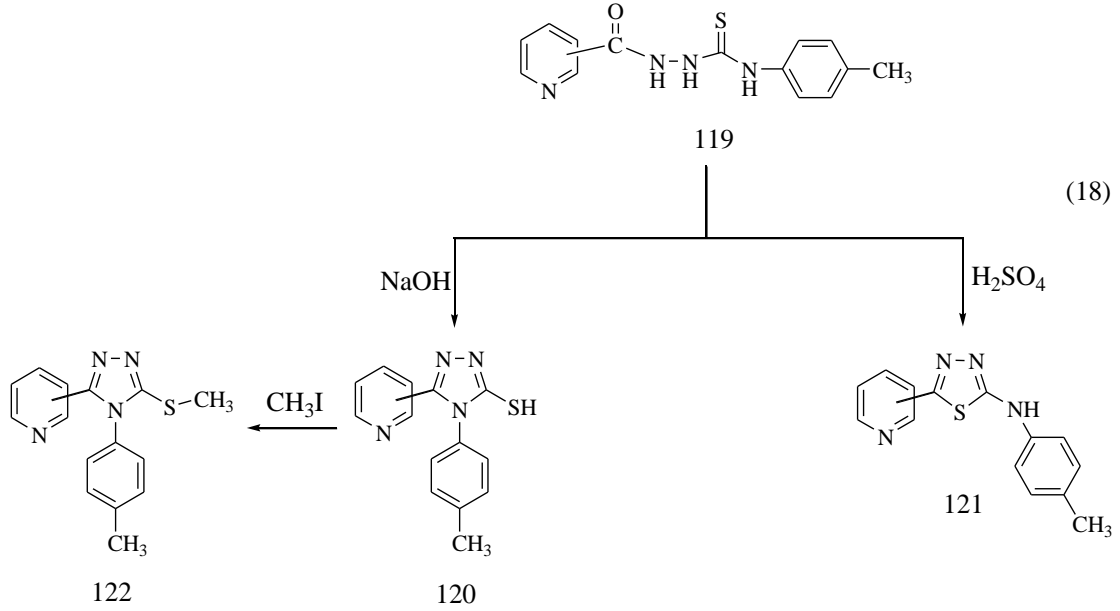


116 tipi hidrazidlerin çok sayıda reaksiyonu bildirilmiştir. Bunlardan biri izotiyosiyanatlar ile karbotiyamid türevlerini (117) vermeleridir [92-94]. Bir diğeri ise aldehytler ile karşılık gelen Schiff bazlarını (118) oluşturmalarıdır [30]. Yapılan çalışmalarda 1,2,4-triazol halkasının biyolojik aktivitedeki rolü de düşünülerek bu halkayı taşıyan bileşiklerin Schiff bazları sentezlenmiş ve bu iki farmakofor grup tek bir molekülde birleştirilmiştir [25, 95-97] (Denklem 17).

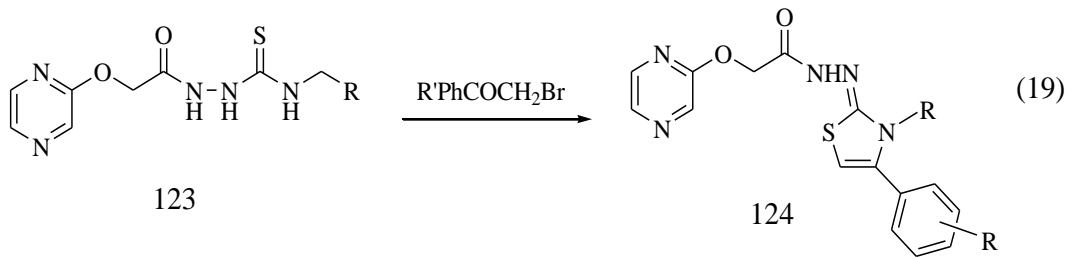


Hidrazid fonksiyonu içeren bileşiklerin izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan elde edilen karbotiyamid yapısındaki bileşikler de ileri halkalanma reaksiyonları için kullanışlı ara ürün olma niteliği taşıyan bileşiklerdir. Örneğin, denklem 16 da gösterilen reaksiyonda 113 nolu bileşik ayrı ayrı bazik ve asidik ortamlarda halka kapatılmasına uğratarak

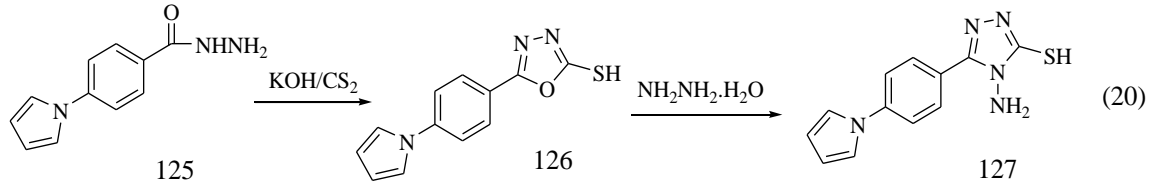
karşılık gelen 5-merkpto-1,2,4-triazol (120) ve 1,3,4-tiyadiazol (121) türevlerine dönüştürülmüştür. Ele geçen 114 nolu bileşiğin metil iyodür ile reaksiyonu sonucunda S-alkil türevi olan 122 nolu bileşik ele geçmiştir [92, 98] (Denklem 18).



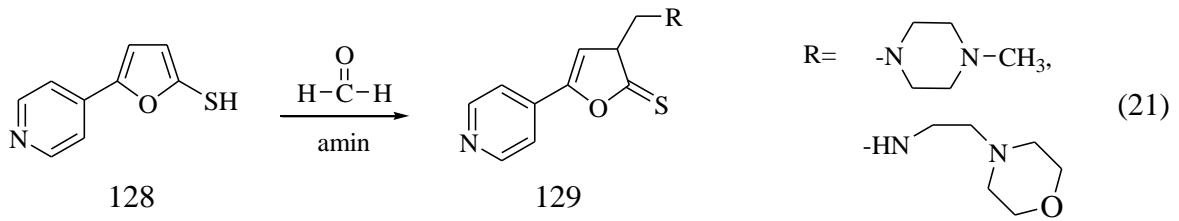
Yine bir karbotiyamid türevi olan 123 nolu bileşiğin, fenaçil bromürlerle kondenzasyonu sonucunda *N*'-[3,4-disubstitue-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-(pirazin-2-iloksi)asetohidrazid (124)'ler antimikrobal ve antibakteriyal etkiye sahip pirazin türevleri olarak elde edilmiştir [32] (Denklem 19).



Hidrazidlerin verdiği bir diğer halka kapanması reaksiyonu da bazik ortamda karbon disülfür ile muamele edildiklerinde 1,3,4-oksadiazol (126)'leri ve karbon disülfür muamelesinin ardından hidrazin hidrat ile etkileştirildiklerinde 4-amino-5-merkpto-1,2,4-triazol (127)'leri oluşturmalarıdır [99] (Denklem 20).



1,3,4-Oksadiazol halkası içeren 128 nolu bileşiğin çeşitli aminlerle Mannich reaksiyonu sonucunda karşılık gelen 129 tipi bileşikler sentezlenmiştir [96, 98] (Denklem 21).



Günümüzde kağıt üretimi 700-2000 m/dk hızda üretilmektedir. Kağıt üretimi dünyadaki endüstriyel üretim prosesleri arasında en fazla otomatik kontrol işleminin uygulandığı teknolojiler arasındadır. Kağıt fabrikasında depozitlerin oluşumu kağıt makinesinin performansını sınırlandıran en önemli faktörlerden birisidir. Depozitlerden kaynaklanan kağıt kusurları (yırtılmalar, delik ve leke oluşumu vb.), kağıt üretici ve tüketici şikayetlerinden en yaygın olanlarındandır [100]. Makine yüzeyinde veya kısımlarında biriken depozitler tarafından üretilen maddeler veya mikroorganizmalar biyofilm tabakasını oluşturur [101].

Kağıt endüstrileri, biyolojik atık sularının kullanımı ve proses sularının kirliliğinin sonlandırılması üzerine etkili çözümler araştırmaktadır. Günümüzde proses suyunun geri dönüştürülme sayısı gittikçe artmaktadır. 1970 yılında yaklaşık olarak her 1000 kg kağıt için 100 m³ su kullanılmakta iken günümüzde her 1000 kg kağıt için 10 m³'den daha az su tüketilmektedir. Bunun sonucu olarak proses suyunda mikroorganizmaların gelişmesi için daha yoğun bir besi ortamı oluşmaktadır [102]. Aynı zamanda sıcaklık, pH ve tuz konsantrasyonu mikroorganizmaların büyümesi için uygun ortamları oluşturmaktadır (40-60 °C, pH=5-10) [103].

1.2. Mikroorganizmaların Kağıt Üretiminde Ortaya Çıkardığı Sorunlar

Mikroorganizmalara maruz kalan yüzeyler kısa bir süre sonra bakteri tabakası ile çevrelenir. Yüksek miktarda mikroorganizma içeren depozitler yapışkan veya jelimsi karakterde olmasından dolayı şlaym ya da biyofilm olarak adlandırılır [103]. Mikroorganizmaların kağıt üretim hattında ortaya çıkardığı problemleri dört başlık altında incelemek mümkündür [104].

1.2.1. Üretim Hızındaki Yavaşlama ve Üretim Miktarının Azalması

Üretim hattı üzerinde mikroorganizmaların oluşturdukları biyofilm tabakaları, uygun şartların sağlanmasıyla birlikte yavaş yavaş gelişerek hacimlerini artırırlar, ardında da besin yetersizliği ve ağırlıklarını taşıyamamaları nedeniyle belirli aralıklarla koparak henüz formasyonu tamamlanmış kağıt safihasına ve diğer donanımlar üzerine yapışırlar. Kağıt safihası üzerinde heterojen bir yapının oluşmasıyla birlikte olası gerilmeler sonucu kopmalar meydana gelir. Bunun sonucu olarak da üretim hattının sık sık durdurulması, tekrar başlatılması ve elek altına verilen kağıt safihalarının tekrar hamurlaştırıcıya gönderilmesi gibi üretim hızını ve miktarını olumsuz etkileyen durumlar oluşmaktadır.

Diğer yandan mikroorganizmaların gelişmesi sonucu formasyon elekleri ve keçelerin tıkanması, stok transferinde kullanılan pompa ve iletim borularının etkin çalışmaması, emici kasalar, presler, kurutma keçeleri ve diğer makine donanımlarının fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememesi gibi durumlarla karşılaşmaktadır. Bu problemleri aşmak için periyodik olarak yoğun temizleme programlarının uygulanması veya işlevini tamamen yitirmiş parçaların yenileriyle değiştirilmesi gerekir. Yapılan bu temizlik, parça değiştirme ve bakım işlemleri sırasında üretimin durdurulması çoğu zaman zorunlu olduğu gibi bakım sonrası bazı makine elamanlarının bakım öncesi ayarlarına kavuşturulması da zaman almaktadır [104].

1.2.2. Makine Elamanlarının Performans Kaybı

Yaş parti kısmındaki formasyon eleklerinin, vakum kasaları ve diğer donanımların mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilm tabakaları ve mantar hüfleri ile tıkanması sonucu üretim hızı yavaşlar. Özellikle, ıslak bölüm donanımlarında meydana gelen bu performans düşüklüğü sonucu, kağıtta formasyon bozukluğu ve heterojenlik

oluşmakta, sonraki aşama olan pres kısmına aktarılma esnasında kopmalar gerçekleşmektedir. Diğer yandan, yaş presleme aşamasında yine mikroorganizmaların oluşturduğu problemlerden dolayı pres ve keçe yüzeylerinde meydana gelen kirlilikten dolayı su uzaklaştırma işlemi normalden daha düşük seviyede gerçekleştirilmekte ve bunun sonucunda da kurutma partisinde daha yüksek ısı kullanılmak zorunda kalınmaktadır.

Biyofilm tabakasının oluşmasıyla birlikte bakteri kapsülü etrafında koruyucu bir katman oluşur ve bu katman sayesinde oksijenin bakteri kapsülüne erişmesi engellenir. Bu durumda anaerobik bir sistem oluşur ve bu bakterilerin metabolizması sonucu asetik asit, bütirik asit, laktik asit gibi atık ürünler ortaya çıkar. Bu yan ürünler özellikle metal yüzeylerde korozyona ve kötü kokuların oluşmasına sebep olurlar. Diğer yandan sülfat indirgeyen bakteri (sülfobakteri) türleri, hidrojen sülfür üreterek beton ünitelerin zarar görmesine ve metal aksamlar üzerinde bölgesel korozyonların oluşmasına sebep olurlar. Diğer yandan nitratlayıcı bakteri türleri amonyak karışımlarından nitrik asit oluşturarak ve demir birikimi oluşturan bakteriler (siderobakteri) ise demir-II iyonlarını yükseltgeyerek çökmeler oluşturup makine elamanlarına ciddi derecede zarar verirler. Korozyona uğramış veya zarar görmüş makine donanımlarının yüzey düzgünlüğünün iyileştirilmesi veya değiştirilmesi için bakım işlemlerin uygulanmasına ihtiyaç duyulur [109]. Yalnız mikrobiyolojik sorunlardan doğan kaybın 1-5 dolar/ton ve daha fazla olabileceği hesaplanmıştır. Mikroorganizmaların kağıt fabrikasında neden olduğu kayıpları azaltmak için kontrolü şarttır [105].

1.2.3. Üretilen Kağıt Kalitesinin Düşmesi

Üretilen kağıt kalitesi açısından mikroorganizmaların zararları ele alınacak olur ise, en önemli problem, mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve belli bir hacme erişen biyofilm tabakasının koparak formasyonu henüz oluşmuş veya oluşmakta olan kağıt safihası üzerine yapışmasıdır. Kağıt safihası üzerinde heterojen bir yapının oluşması sonucu benekli bir görünüm veya delikli bir kağıt oluşmaktadır. Kağıt ürünleri için en önemli kriterlerden olan fiziksel dayanımını bu heterojen yapı ciddi şekilde azalttığı gibi parlaklık ve beyazlık gibi optik niteliklerde de düşüş kaçınılmaz olmaktadır. Aynı zamanda kağıt kopmalarına ve ürün kaybına neden olmaktadır [104]. Yakın zamanda Haapala ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kağıt üzerindeki boşlukların veya

depozitlerin sebep olduğu kağıt kopmalarının toplam kağıt kopmasının % 60'ını oluşturduğu belirlenmiştir [103].

Depolarda uzun süre bekletilen atık kağıtlar eğer gerekli önlemler alınmaz ise mikroorganizmalar tarafından saldırıya uğrayarak kağıdın fiziksel, kimyasal ve optik niteliklerinin düşmesine sebep olacak, bunun sonucunda da elde edilecek kağıdın nitelikleri zarar görecektir.

Yaş formasyon ve pres aşamalarında yeterli suyun uzaklaştırılmaması yüzünden kurutma bölümünde rutubet homojenliğini sağlamak için yüksek derecede kurutma zorunlu hale gelmekte, bunun sonucunda da gereğinden fazla kurumuş kağıt elde edilmektedir.

Mikroorganizmaların neden olduğu istenmeyen koku ve kirlerin üretilen kağıt üzerinde bulunması müşteri taleplerinin karşılanmasında sorunlar yaratabilir. Özellikle, gıda ambalajlanmasında kullanılacak kağıt ürünlerinde koku ve hijyen oldukça önemli bir konudur. Çünkü gıdaların doğrudan çeşitli mikroorganizmaları içeren veya etkilerini taşıyan kağıt ambalaj yüzeyi ile temas etmesi durumunda gıdanın bozulması ve/veya zehirlenmeler meydana gelebilir [104].

Gıda İlaç İdaresi (Food Drug Administration, FDA) düzenlemelerine göre, paketleme sanayisinde kullanılan liflerin ancak ürün ve tüketici güvenliği sağlandığında kullanımına izin verilmektedir. Bu uygulama uluslararası çapta uygulanmamaktadır. Yalnız bazı ülkelerde süt ve süt ürünleri ile unlu mamullü paketlemelerinde belirli değerlerle sınırlandırılmıştır. Buna karşın genel olarak aranan özellik ise maya, küf ve bakterinin düşük seviyede olması, özellikle patojenik bakteri (*Enterobacteria* ve *Escherichia Coli*) içermemesidir [102].

1.2.4. Isı, Kimyasal Madde, Dolgu Maddesi, Lif ve Su Kaybı

Hamur hazırlama ve kağıt üretim hattında mikroorganizmalardan kaynaklanan çeşitli problemler nedeniyle ciddi derecede ısı, kimyasal madde, dolgu maddesi, lif ve su kayıpları meydana gelmektedir. Sık sık yaşanan kağıt kopmaları ile elek altına büyük miktarlarda lif karışmakta, bunların bir kısmı tekrar kullanılrsa da, bir kısmı atık su ile birlikte kanala verilmektedir.

Kapalı devre su sistemi kullanılması durumunda ise proses suyuna karışan fazla miktardaki lif ve dolgu maddelerinin geri kazanılması ve suyun tekrar kullanılabilir hale getirilebilmesi ilave masraflara yol açmaktadır. Makine elamanları üzerinde

mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilm veya hüf yapısındaki kalıntıların uzaklaştırılması için ilave temizleyici kimyasal maddeler kullanılmakta, fiskiyelerden daha güçlü ve daha fazla su püskürtülmekte ve mekanik temizleme için zaman ve emek kaybı ortaya çıkmaktadır.

Özellikle kimyasal katkı maddelerinin ilave edildiği üretimlerde mikroorganizmalar çok uygun bir gelişme ortamı bulmaktadır. Buralarda gelişen mikroorganizmalar ilave edilen kimyasal maddenin yapısını bozarak etkisiz hale getirirler. Örneğin, nişasta mikroorganizmalar için ideal besin kaynağıdır. Mikroorganizmalar bu noktalarda nişastanın parçalanmasını sağlayarak viskozitesinin düşmesine ve ortamın pH seviyesinin bozulmasına sebep olurlar.

Islak bölümde yeteri kadar suyu uzaklaştırılmayan kağıt safihasının uygun rutubete getirilebilmesi için kurutma bölümünde daha fazla ısı kullanılmaktadır. Yaş formasyon aşamasında kullanılan eleklerin normalden daha fazla tıkanması sebebiyle pres kısmına aktarma aşamasında kopmalar yaşanır. Aktarma işleminin problemsiz yapılabilmesi için bu kısımda daha fazla suyun emilmesi vakum kasalarının emiş gücünü artırarak sağlanacağından bu durumda da ilave enerji masrafları ortaya çıkmaktadır.

1.3. Kağıt Endüstrisinde Bulunan Mikroorganizmalar

Kağıt endüstrisinde, biyofilm oluşturan mikroorganizmalar bakteri, mantar ve alg türleri olarak üç gruba ayrılır. Mantarlar da maya ve küflerden oluşur. Kağıt yapım sürecinde karşılaşılan sorunların çoğu, temelde bakteri aktiviteleri sonucunda meydana gelmektedir. Mantarlar kağıt üzerinde depozit bir tabaka oluştururken ilerlemiş depozitlerde nematod (kurtçuk) gibi yüksek yapılı organizmalar da bulunabilir. Algler ise büyümek için doğrudan güneş ışığına ihtiyaç duyduklarından kağıt yapım sürecinde biyofilm oluşturmazlar. Tablo 1'de mikrobiyolojik depozitlerde en yaygın bulunan mikroorganizmalar özetlenmiştir [106].

Tablo 1. Mikrobiyolojik depozitlerde en yaygın bulunan mikroorganizmalar

Bakteri	Mantar	Maya
<i>Acinetobacter</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Rhodotorula</i>
<i>Aeromonas</i>	<i>Cladosporium</i>	<i>Geotrichum</i>
<i>Alcaligenes</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Trichosporon</i>
<i>Bacillus</i>	<i>Geotrichum</i>	<i>Cryptococcus</i>
<i>Staphylococcus</i>	<i>Penicillium</i>	<i>Candida</i>
<i>Serratia</i>	<i>Phialophora</i>	<i>Monilia</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>Phoma</i>	<i>Torula</i>
<i>Micrococcus</i>	<i>Pulluloria</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>Pseudomonas</i>	<i>Trichoderma</i>	
<i>Desulfotomaculum</i>	<i>Mucor</i>	
<i>Desulfovibrio</i>	<i>Rhizopus</i>	
<i>Enterobacter</i>	<i>Alternaria</i>	
<i>Gallionella</i>	<i>Phycomyces</i>	
<i>Sphaerotilus</i>		
<i>Beggiatoa</i>		
<i>Acromonas</i>		
<i>Escherichia Coli</i>		
<i>Flavobacter</i>		
<i>Aerobacter</i>		
<i>Citrobacter</i>		
<i>Arthrobacter</i>		
<i>Proteus vulgaris</i>		

Hamur hazırlama ve kağıt üretim hattında mikroorganizmaların gelişebilmesi, uygun şartların yerine gelmesi ile mümkün olur. Bunlardan en önemlileri; beslenme kaynağı, rutubet, sıcaklık, ışık, oksijen ve ortamın kimyasal yapısıdır. Mikroorganizmaların büyük bir kısmı için tipik bir kağıt fabrikası besin ihtiyaçlarını rahatlıkla sağlayabilecek niteliktedir. Kağıt üretimi için gerekli olan temel hammaddeler içerdikleri selüloz, hemiselüloz, suda çözünen şekerler, nişasta, ekstraktifler gibi maddeler sayesinde doğal bir beslenme ortamı sağlarlar. Diğer yandan, atık kağıtlar da, gıda artıkları, nişasta, kuşe malzemesi gibi gerekli besin maddelerini içermeleri dolayısıyla toplama, depolama, hamur hazırlama ve kağıt üretimi aşamalarında mikroorganizmaların gelişmeleri için uygun bir ortam oluştururlar [107].

Tüm mikroorganizmalar yüksek rutubetli ortamlarda gelişirler. Atık kağıtların toplanması, depolanması ve fabrika içerisinde işlenmeleri sırasında bu ortam rahatlıkla oluşabilmektedir. Özellikle atık kağıtların fabrika açık alanlarında uzun süreli depolanması sırasında yağmurun da etkisi ile mikroorganizmalar için gerekli rutubetli ortam rahatlıkla oluşmaktadır. Kağıt balyalarındaki rutubet oranları % 12 ile % 20 arasında değişmektedir [108].

Rutubet miktarı ve depolama süresinin mikroorganizmaların gelişmesine yaptığı etkiyi görmek amacıyla yapılan bir çalışmada, eski oluklu mukavva kağıtları ıslatılarak % 25 rutubet oranına getirilmiş, ardından da birer hafta aralıklarla örnekler alınarak bir gram kağıt örneği içerisindeki mantar kolonileri sayılmıştır. Sonuç olarak başlangıçta alınan örnekte 1 gram'da 3.000 mantar kolonisi bulunurken 7 hafta sonrasında alınan örneklerdeki koloni sayısı 780.000 olarak tespit edilmiştir [107].

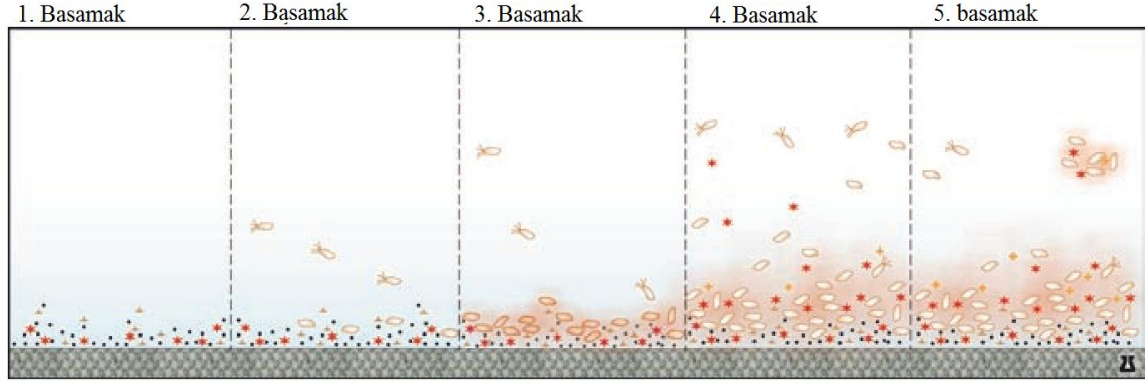
Kağıt yapım sistemlerinin çeşitliliği ve karmaşıklığından dolayı şlaym ve onların kontrolü de çeşitlilik gösterir. Bu yüzden kağıt fabrikalarındaki şlaym problemini çözmek, mikrobiyosit kullanımını önemli hale getirir. Şlaym kontrolünde asıl hedef şlaym oluşumu başlangıcında yani tam olarak gelişmemişken mikrobiyositlerle muamele edip gelişimini durdurmaktır. Kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar; *Aerobacter*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Achromabacter*, *Arthrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Aspergillus flavus*, *Rhodotorula*, *Acinetobacter*, *Escherichia Coli*, *Proteus vulgaris*, *Thiobacillus*.

Bu bakteriler kağıt fabrikalarında bulunan ortam şartları (30-37 °C, pH=5-8) ve kullanılan katkı maddelerine uyum gösterdiklerinden sıkça rastlanırlar [106].

1.4. Biyofilm Oluşumu

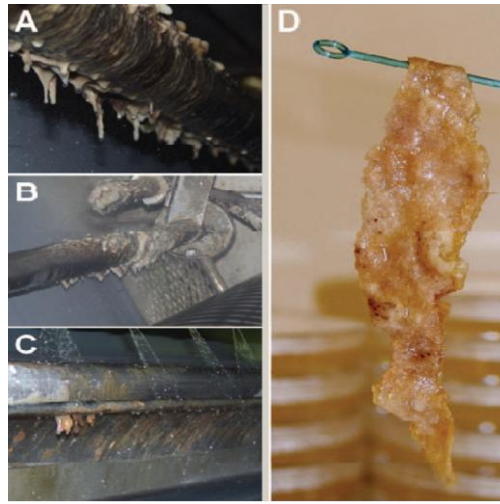
Biyofilm oluşumu belli aşamaları gerektirir. İlk aşaması, mikroorganizmaların tutunacağı uygun şartları taşıyan tabaka oluşumudur. İkinci aşamada ise mikroorganizmalar, uygun şartların sağlanmış olduğu bu tabakaya mikroorganizmaların tutunmasıdır. Üçüncü aşamada, yüzeye tutunan mikroorganizmalar büyümeye başlar. Daha sonra mikroorganizmalar hücre dışına polisakkarit salgılayarak biyofilm oluşumu için zemin hazırlar. Dördüncü aşamada biyofilm tabakasında az oksijen difüzlendiği için anaerobik bakteriler gelişmektedir. Bu da kağıt yapım makinelerinde korozyona neden olabilir ve bazı zehirli organik gazlar açığa çıkabilir. Beşinci aşamada ise gittikçe

kalınlaşan biyofilm tabakası koparak kağıt safihasına yapışır ve kağıt üretiminde lekeler, deliklere, yırtılmalara yol açar [100] (Şekil 1).



Şekil 1. Biyofilm Oluşum Basamakları

Mikrobiyolojik büyüme kontrol edilmedikçe, başlangıçta küçük olan organizmalar, oldukça fazla büyüebilmektedir. Kağıt makinelerinde, bazı bakterilerin neden olduğu şlaym oluşumu şekil 2’de gösterilmiştir [109]



Şekil 2. Kağıt makinesinin ıslak parti kısmında bakterilerin oluşturduğu biyofilm büyümesi.

Kağıt üretim süreci dışında, kağıt hamuru depolarında depolama süresinin uzamasıyla da mikrobiyolojik büyüme gerçekleşmektedir [101]. Kullanılan kağıt hamurları temiz, kaliteli ve sağlam olmalı, uygun koşullarda saklanmalıdır. % 30 nem oranında aylarca depo edilen kağıt hamuru mikroorganizmalar tarafından önemli zararlara uğratılacaktır. Kağıt fabrikasında büyük ve iyi karıştırılmayan hamur depolarında bulunan

hamurda doğal olarak bulunan nişasta ve kuşe kağıt atıklarından gelen protein mikroorganizmaların gelişmesi için iyi bir ortam yaratır. Bu hamurlardan yapılan kağıt koku yayabilir [110].

1.5. Biyofilm Oluşum Kontrol Metotları

Mikroorganizmaların üretim hattına, hammadde olarak kullanılan atık kağıt veya üretim işlemleri için gerekli olan taze su ile birlikte girmelerinin sınırlandırılması ve üretim hattı üzerinde mikroorganizmaların gelişmelerini engellemek için kullanılan bütün teknolojik modifikasyonlara rağmen fabrika içerisinde bu organizmaların tamamını yok etmek mümkün değildir. Çünkü, bu mikroorganizmalar herhangi bir kaynaktan fabrika içerisine girebilmekte ve metabolizmaları gereği hızlı şekilde gelişerek yayılabilmektedirler. Bu yüzden fabrika içerisinde fiziksel ve kimyasal mücadelenin de belirli bir plan dahilinde uygulanması zorunludur.

Hidro-pulper içerisinde ilave edilen kimyasal maddeler, lif özelliklerini iyileştirmenin yanında mikroorganizmaların yok edilmesinde de rol oynarlar. Örneğin, hidro-pulperde ağartma amaçlı kullanılan hidrojen peroksit daha üretim hattının başlangıcı sayılabilecek bir noktada mikroorganizmaların yok edilmesinde etkin olabilmektedir. Ancak, ileriki aşamalarda peroksitle muamele edilmiş bu hamurun atık su ile teması sonucunda tekrar mikroorganizmalar ile karışması kaçınılmaz bir durumdur.

Yüksek kesafetli dispersiyon aşamasında 80-120 °C sıcaklığın uygulanması ile mikrobiyolojik faaliyetlerin durdurulması tercih edilen bir yöntemdir. Yüksek sıcaklığın uygulanması ve kağıt üretiminin son aşamasındaki kurutma işlemi, elde edilen kağıdın mikrobiyolojik kalitesini artırmasına rağmen bakteri sporlarının tamamen uzaklaştırılması veya yok edilmesi konusunda etkisiz kalmaktadır.

Hamur hazırlama ve kağıt üretim hattında mikroorganizmaların zararlarının en düşük seviyede tutulması için yapılması gereken en önemli işlerden birisi de fabrika içerisinde uygulanacak planlı temizlik işlemleridir. Her şeyden önce üretim sistemi mümkün olduğu kadar temizlenmeye uygun şekilde tasarlanmalıdır. Kağıt hamuru eğer bekletilecek ise uygun koşullarda ve gerekli önlemler alınmalıdır. Hamurun 8 saatten fazla bekletilmesi durumunda bakterilerin ciddi şekilde geliştiği ve istenmeyen kokuların oluşmasına sebep olduğu tespit edilmiştir. Hamurun karıştırılması, havalandırılması ve koruyucu kimyasal maddelerin ilave edilmesi gereklidir. Üretimin durması durumunda tüm iletim hatları,

pompalar ve hamur kasalarının temizlenmesi önemlidir. Kağıt üretim donanımları üzerinde oluşabilecek mikrobiyolojik birikintilerin temizlenmesi son ürün kalitesi açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla, tüm makine elamanları sürekli kontrol altında tutulmalı ve müdahale edilmelidir.

Tüm bu önlemlere rağmen yine de mikroorganizmalar yok edilemiyor veya faaliyetleri durdurulamıyor ise son çare olarak fabrika içerisinde gelişen mikroorganizmaların gelişmelerini durdurmak ve oluşturdukları birikinti veya biyofilm tabakalarını uzaklaştırmak amacıyla planlı bir kimyasal ve biyolojik mücadele programı uygulanmalıdır [104].

1.6. Mikrobiyositlerin Kullanımı

Mikroorganizmaların, oksidatif etkiye sahip mikrobiyositlerle yapılarının bozulması veya organik mikrobiyositlerle yok edilmesi mikroorganizmalarla mücadelede uygulanan en önemli yöntemdir [109]. Kullanılan mikrobiyosit hamur içindeki diğer maddelerle uyumlu, geniş spektrumlu olmalı, kağıt özelliklerini olumsuz yönde etkilememeli ve ekipman için korozif olmamalıdır [108].

Geniş spektrumlu mikrobiyosit çeşitli tiplerdeki mikroorganizmalara karşı aynı anda etkili olan maddedir. Yalnızca bakterisit (bakteri öldüren) veya yalnızca fungusit (mantar öldüren) olan bir maddenin kullanılması diğer mikroorganizmaların gelişmesi için uygun ortam hazırlanması anlamına gelir.

Pratikteki uygulama sonuçlarına göre uzun yıllar bir bakterisit kullanılması aklimatizasyon (ortama uyum) sorunu yaratmaktadır. Bazı mikroorganizmalar selektif olarak azaldığı halde kalanlar daha hızlı üremektedir. Aklimatizasyon mikroorganizmanın zaman içinde mikrobiyosite alışarak ona bağışıklık kazanmasıdır. Böylece belirli bir süre mikroorganizmalar uygulanan mikrobiyositten etkilenmemektedir. Bunun nedeni bu organizmaların birkaç gün içinde veya daha kısa sürede bir jenerasyona uğramasıdır. 4-5 yıl içinde birkaç yüz jenerasyona uğramakta ve yeni gelen nesiller kromozomlarındaki değişimler sonucu mikrobiyosite kendisini uydurmaktadır. Bu durumda mikroorganizmaların alışmadığı yeni zehirler denemek gerekecektir [111].

Ticari olarak satılan mikrobiyositler toz halinde veya sıvı haldedirler. Kullanılan mikrobiyositlerin bazıları mikroorganizmaların metabolizmalarını bozarken, bazıları ise

protoplazmalarını tahrip ederek öldürürler. Mikroorganizmalar aktif büyüme fazına erişmeden önce yok edilmelidir aksi halde mücadele zorlaşır [112].

1920-1930 yılları arası mikroorganizmaların kontrolü için bakır sülfat ile beraber klor kullanılmaktaydı. 1950-1960 yılları arasında, fenil-civa asetat ve etil civa tuzları gibi bileşikler kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra civa içeren bileşikler çevreye ve insan sağlığına zararlı olduğu için yerini organik bileşiklere bırakmıştır [100, 101].

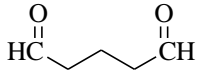
Genel olarak mikroorganizmalarla savaşta etkili olarak kullanılan mikrobiyositlerin kimyasal yapılarında bulunan aktif gruplar sırasıyla şunlardır; Alkoller, izotiyazolonlar, aktif halojen bileşikleri, fenol içeren bileşikler, aldehitler, asitler, esterler, bifeniller, üre türevleri, benzamidin, ftalamid, piridin türevleri, kuaterner amonyum ve fosfonyum bileşikleri, aminler amfoter bileşikler, ditiyokarbamatlar, peroksit gibi aktif oksijen içeren bileşikler, metal oksitler gibi inorganik tuzlar.

Bu aktif grupları içeren bileşikler tek başına kullanıldıkları gibi, bu aktif grupların birden fazlasına sahip olan bileşikler de mikrobiyosit olarak kullanılmaktadır [113].

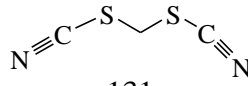
Kağıt makinesinin sulu kısmına mikrobiyositlerin eklenmesi mikrobiyolojik depozitlerin gelişimini kontrol etmede kullanılır. Depozitlerin kontrol edilmesi için birçok kimyasal madde kullanılmaktadır. Fakat bunların hepsi istenilen nitelikte sonuç vermemektedir. Bu nedenle bu maddeler dünyadaki bu konuda uzman kuruluşlar tarafından etkili ve sağlıklı olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır.

Günümüz kağıt endüstrisinde kullanılan mikrobiyositler şunlardır; Glutaraldehit (GDA) (130), Metilen bistiyosiyanat (MBT) (131), Potasyum dimetilditiyokarbomat (132), Sodyum dimetilditiyokarbomat (133), 2-n-oktil-4-izotiyazolin-3-on (134), 5-kloro-2-metil-4-izotiyazolin-3-on (CMIT) (135), 2-metil-4-izotiyazolin-3-on (MIT) (136), 1,2-benzotiyazolin-3-on (BIT) (137), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin (DBDMH) (138),

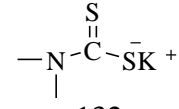
1-Bromo-3-kloro-5,5-dimetilhidantoin (BCDMH) (139), Dodesilguanidin hidroklorür (140), 3,5-Dimetiltetrahidro-1,3,5-tiyadiazin-2-tiyone (Dazomet) (141), N-alkil dimetilbenzil amonyum klorür (142), Benzotiyazol-2-tiyol (143), 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol (bronopol) (144), 2-bromo-4-hidroksi-asetofenon (BHAP) (145), 1,2-dibromo-2,4-disiyanobütan (146), 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamid (DBNPA) (147), 2-(Tiyosiyanometiltiy)benzotiyazol (TCMTB) (148), Tetra-(hidroksimetil)-fosfonyum sülfat (THPS) (149), Ethanperoksik asit (Perasetik asit) (150), Klor dioksit (151) [100, 101, 109].



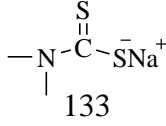
130



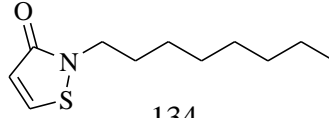
131



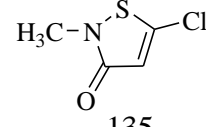
132



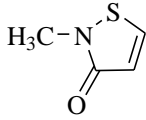
133



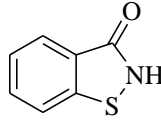
134



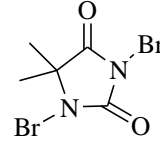
135



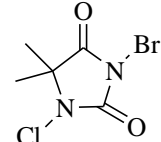
136



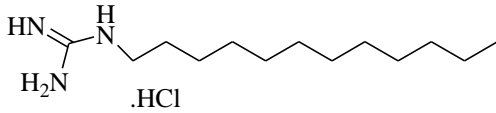
137



138

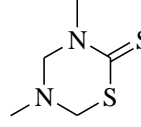


139

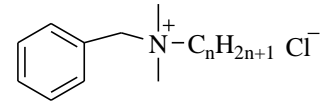


.HCl

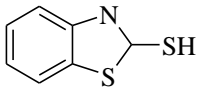
140



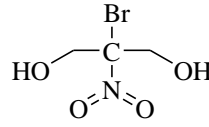
141



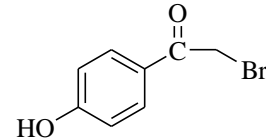
142



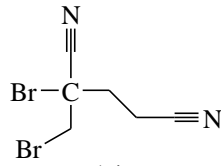
143



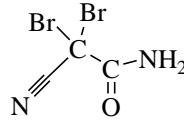
144



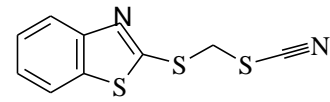
145



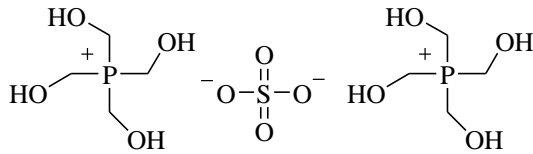
146



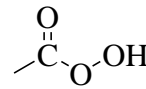
147



148



149



150



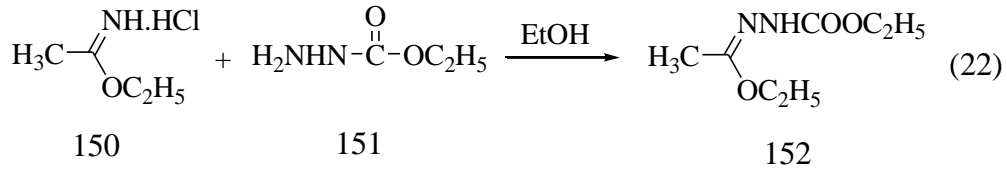
151

Fabrika içerisinde mikroorganizmaların faaliyetlerini sona erdirmek için kullanılan mikrobiyositlerin seçimini etkileyen sayısız faktör bulunmaktadır. Mikroorganizmaların türü ve üretim hattının fizikokimyasal yapısı uygulanacak müdahale yöntemini

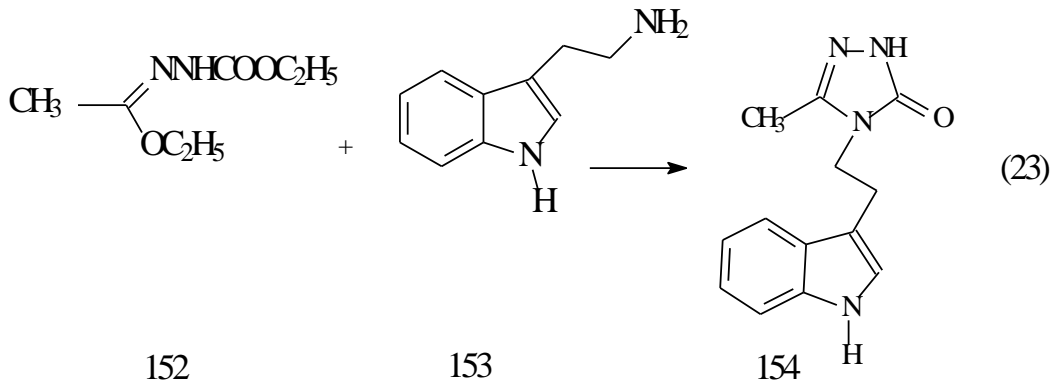
etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, fabrikada üretilen kağıt türüne bağlı olarak farklı mikrobiyosit türünün seçimi ve uygulanacak dozun önemi açıkça vurgulanmıştır [114].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada alkil dimetil benzil amonyum klorür (142), 2,2-dibromo-3-nitropropionamid (147) ve 2-(tiyosyanometiltiyo) benzotiyazol (148) bileşiklerinin, kağıt fabrikalarındaki beyaz suda oluşan mikroorganizmalar üzerine etkisi araştırılmış, içlerinden 2,2-dibromo-3-nitropropionamid bileşiğinin en geniş etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu bileşiğin her tür bakteri ve mantar üzerinde öldürücü etkiye sahip olduğu bulunmuş, bileşik kağıt kalitesini iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda makinenin duraklama zamanını azaltıcı etkide bulunmuştur [102].

Şimdiki çalışmanın birinci kısmında ise, öncelikle etil-2-(etoksietiliden) hidrazinkarboksilat (152), 150'den başlanarak literatürde bildirilen yöntemle elde edilmiştir [85] (Denklem 22).

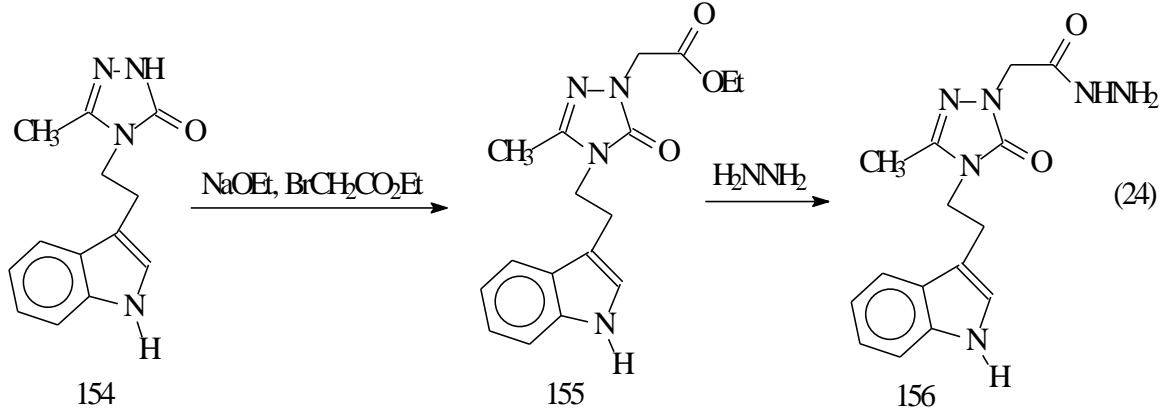


154 nolu bileşik olan 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği ise etil-2-(etoksietiliden) hidrazinkarboksilat (152)'in 2-(1*H*-indol-3-il) etilamin (triptamin) (153) ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 23).

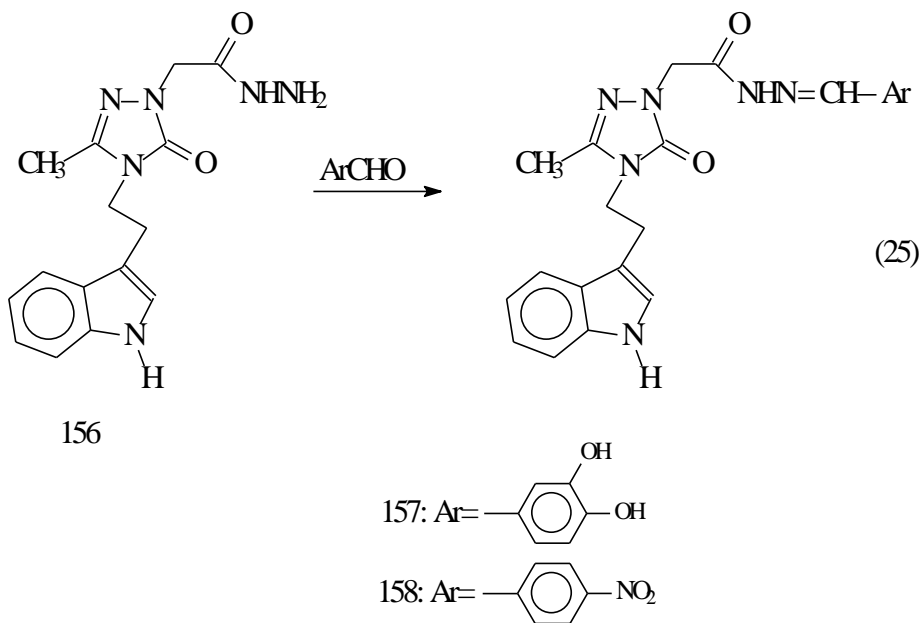


Çalışmanın devamında, 154 bileşiği bazik ortamda etilbromoasetat ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen asetat esteri olan etil {4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-

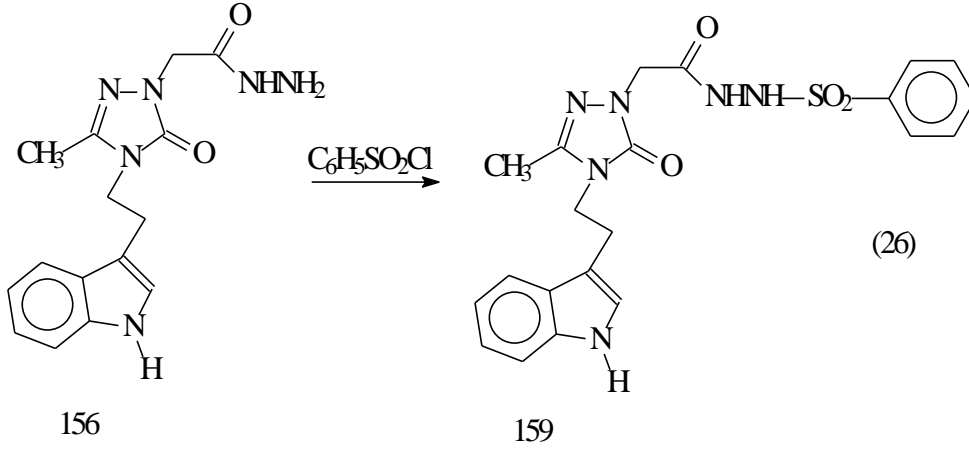
okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetat (155) elde edilmiş, ardından bu bileşiğin hidrazin hidrat ile muamelesinden karşılık gelen hidrazid 2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (156) sentezlenmiştir (Denklem 24).



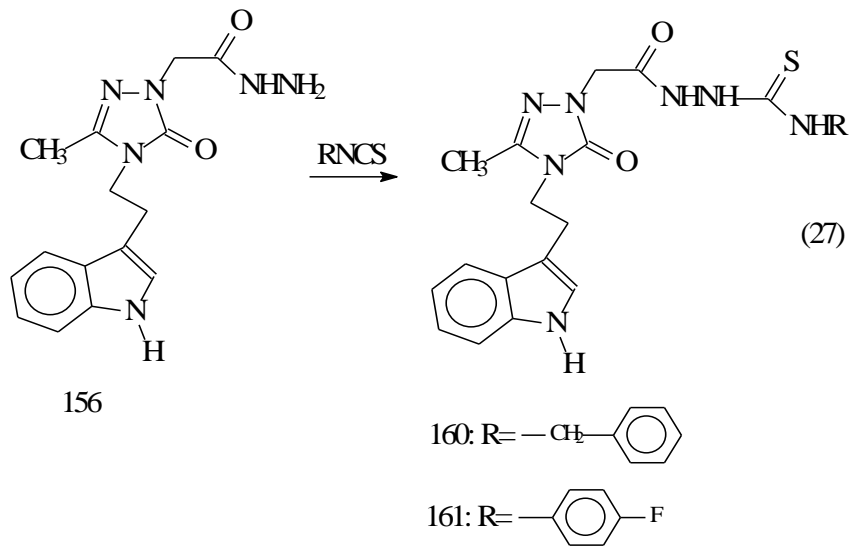
Çalışmanın 2. adımında, 2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (156) bileşiğinin ayrı ayrı olmak üzere 3,4-dihidroksi benzaldehit ve 4-nitrobenzaldehyt ile reaksiyonları incelenmiş ve karşılık gelen Schiff bazları, *N'*-[(3,4-dihidroksifenil)metiliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (157) ve 2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-[(4-nitrofenil)metiliden]asetohidrazid (158) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 25).



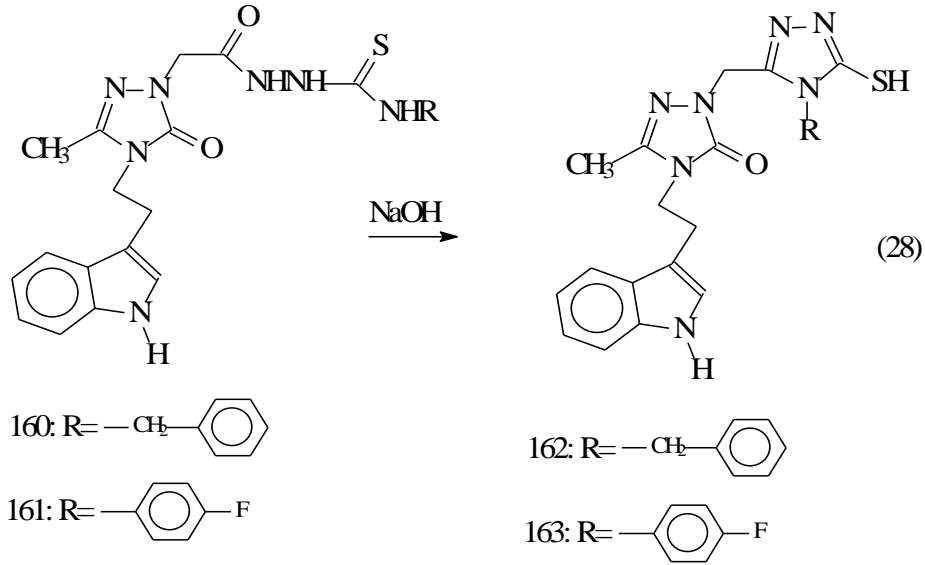
156 Nolu bileşiğinin benzen sülfoniklorür ile etkileştirilmesi suretiyle 2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-(fenilsülfonil)asetohidrazid (159) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 26).



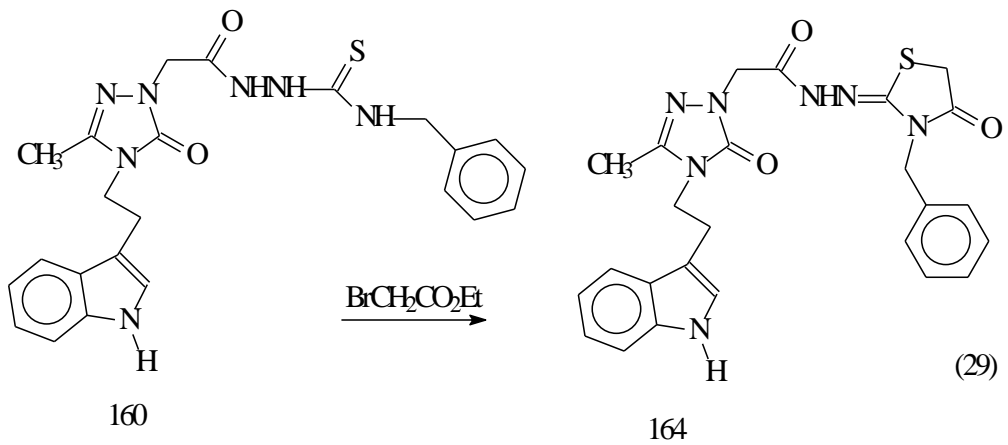
Çalışmanın bu adımında, 156 nolu bileşiğin benzil izotiyosyanat ile ve 4-florofenilzotiyosyanat ile reaksiyonları incelenmiş ve bu reaksiyonların, halka kapanmaları için önemli ara ürünler olan karbotiyamid türevleri *N*-(benzil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyamid (160) ve *N*-(4-florofenil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyamid (161) bileşiklerinin oluşumuna yol açtığı anlaşılmıştır (Denklem 27).



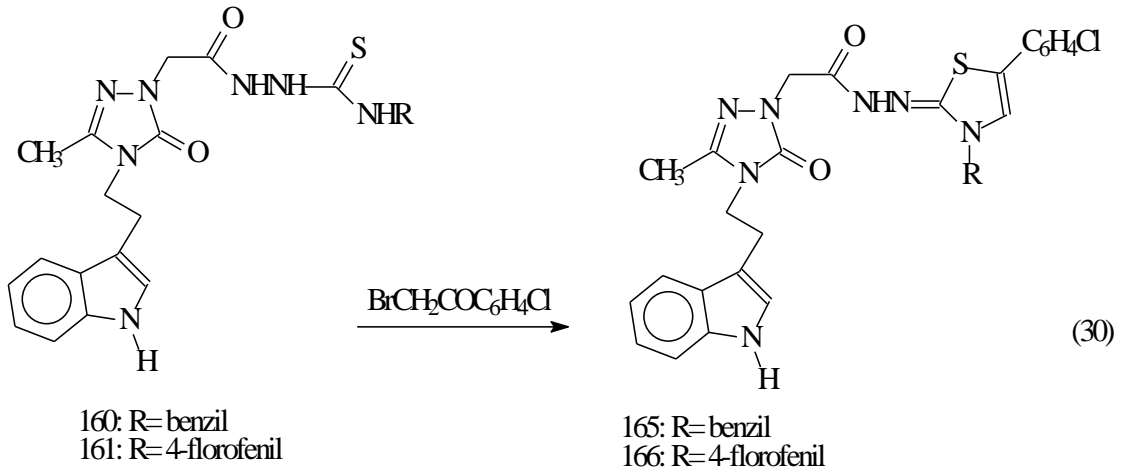
160 ve 161 nolu bileşiklerin bazik ortamda molekül içi halkalanma reaksiyonu molekülde ikinci bir triazol halkasının oluşumuna yol açmış ve sırasıyla 2-[(4-benzil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (162), 2-[[4-(4-florofenil)-5-sülfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (163) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 28).



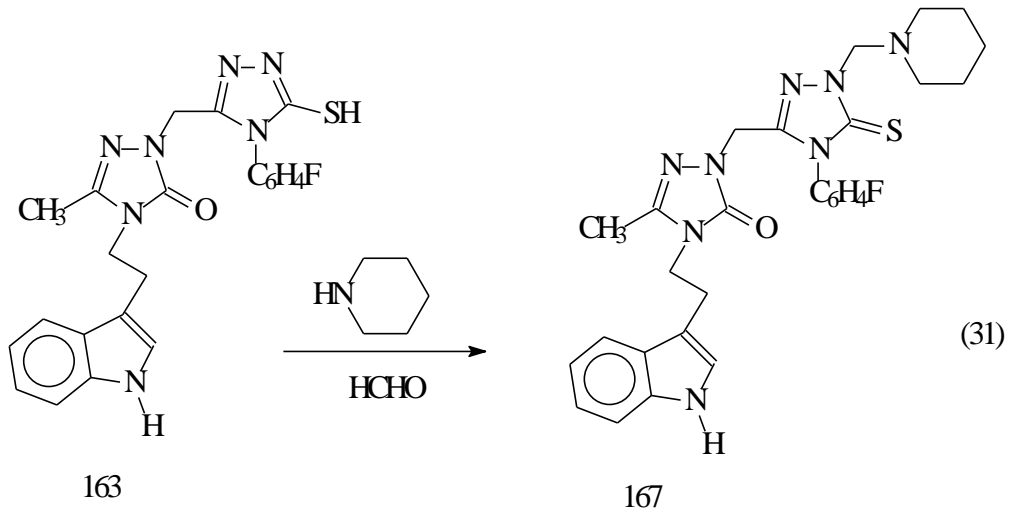
Çalışmanın devamında, *N'*-[3-benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (164), bileşiğinin sentezi için 160 nolu karbotiyoamid türevinin, sodyum asetat varlığında etilbromoasetat ile reaksiyonuna başvurulmuştur (Denklem 29).



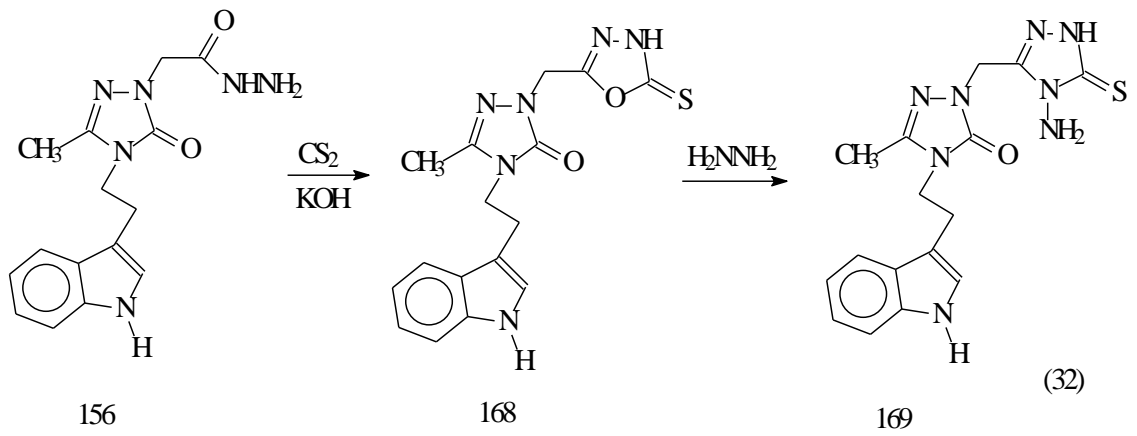
160 ve 161 nolu bileşiklerin, susuz etanol içerisinde 4-kloro fenaçil bromür ile kuru sodyum asetat varlığında reaksiyonları sonucunda, *N'*-[(5-benzil-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (165), *N'*-[5-(4-florofenil)-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (166) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 30).



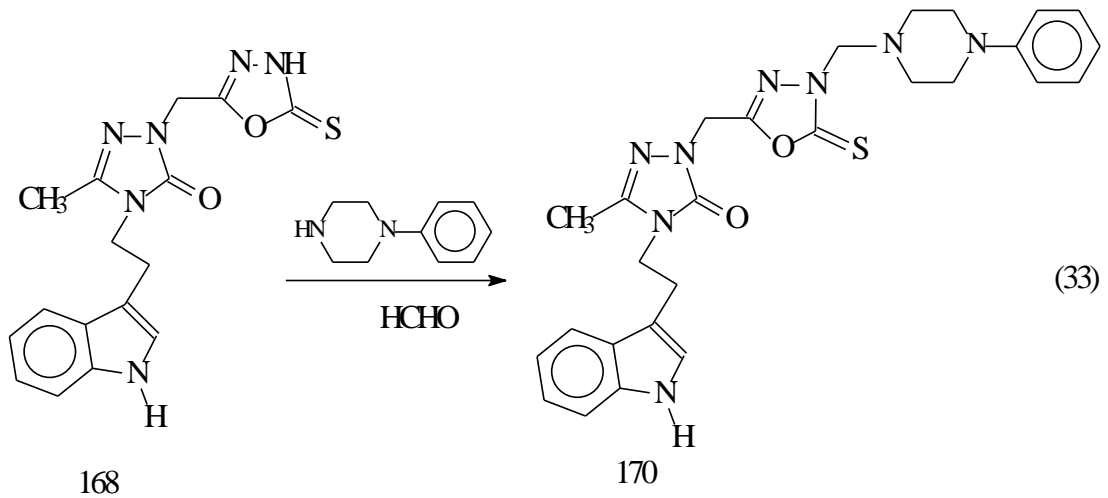
2-{[4-(4-florofenil)-5-sülfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (163) bileşiğinin formaldehid varlığında piperidin ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen Mannich bazı olan 2-{[4-(4-florofenil)-1-(piperidin-1-il-metil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (167) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 31).



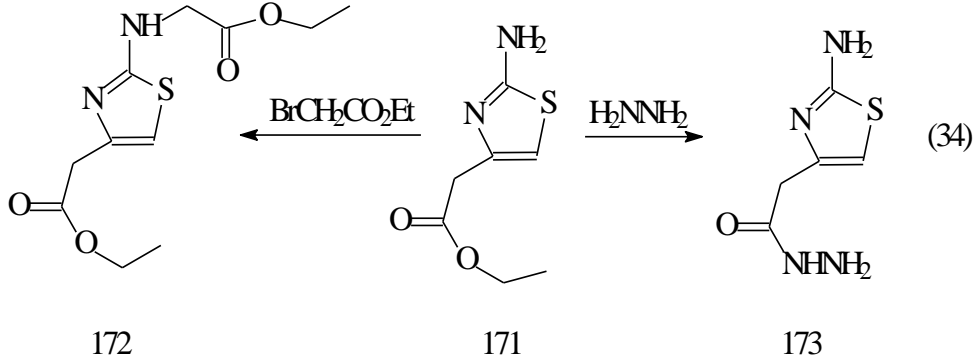
Çalışmanın bu bölümünde ise 2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (156) bileşiğinin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonundan 1,3,4-oksadiazol türevi olan 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil-2-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (168) bileşiği elde edilmiş, ardından bu bileşiğin hidrazin hidrat ile muamelesinden karşılık gelen, 2-[(4-amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (169) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 32).



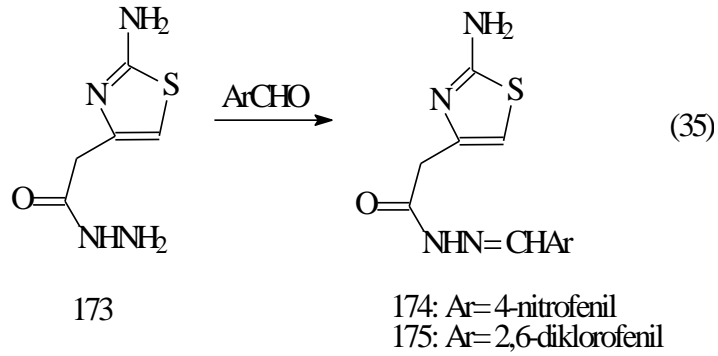
Bir 1,3,4-oksadiazol türevi olan 168 nolu bileşiğin, formaldehit varlığında *N*-fenil piperazin ile reaksiyonundan, yine bir Mannich bazı olan 2-[(4-fenilpiperazin-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (170) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 33).



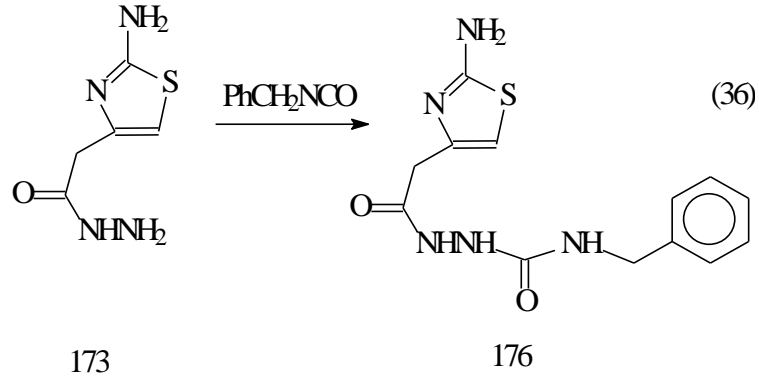
Çalışmanın bir diğer kısmında ise, ticari olarak hazır bulunan etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat (171) bileşiğinin, etil bromoasetat ile reaksiyonu incelenmiş ve etil {2-[(2-etoksi-2-oksoetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat (172) bileşiği elde edilmiştir. Aynı başlangıç bileşiğinin (171) hidrazin hidrat ile muamelesi ise, 2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetohidrazid (173), bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 34).



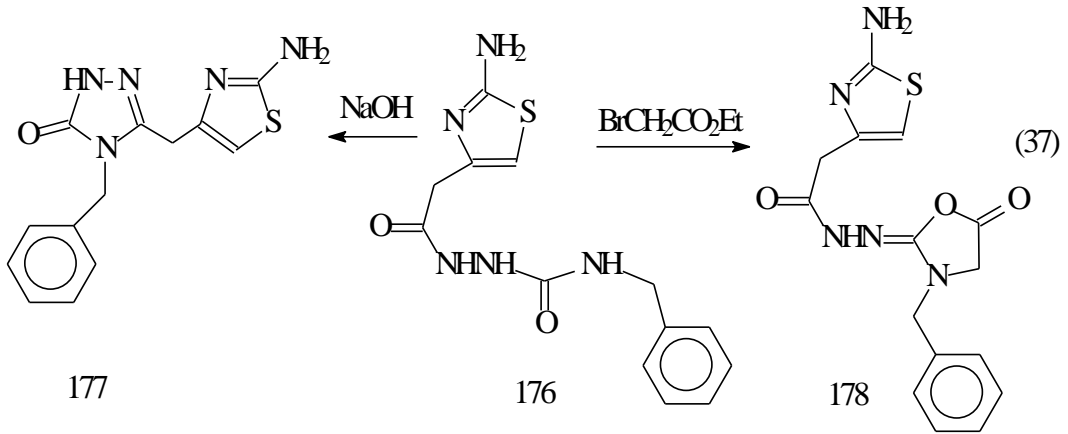
173 Nolu hidrazidin ayrı ayrı olmak üzere 4-nitrobenzaldehit ile ve 2,6-diklorobenzaldehit ile etkileştirilmesi ise sırasıyla 2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)-*N'*-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid (174) ve 2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)-*N'*-(2,6-diklorobenziliden)asetohidrazid (175) bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 35).



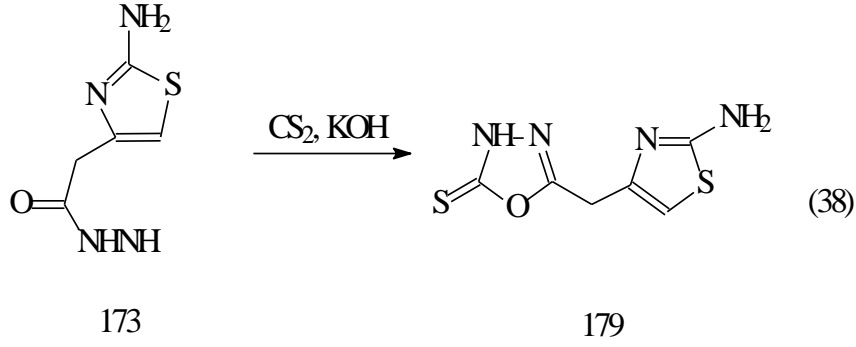
2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetohidrazid (173) bileşiğinin benzil izosiyanat ile reaksiyonu ise bir karboksiamid türevi olan, 2-[(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetil]-*N'*-benzilhidrazin karboksiamid (176) bileşiğini vermiştir (Denklem 36).



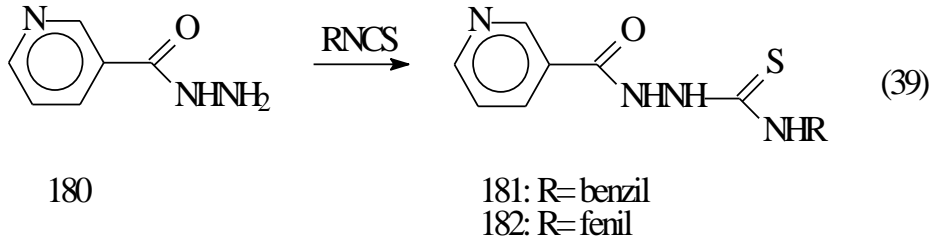
176 Nolu bileşiğin bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratılması, 5-[(2-amino-1,3-tiyazol-5-il)metil]-4-benzil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (177) bileşiğini verirken, etil bromoasetat kondenzasyonu bir oksazolidin türevi olan 2-(2-amino-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-4-il)-*N'*-[3-benzil-5-okso-1,3,4-oksadiazolidin-2-iliden]asetohidrazid (178) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 37).



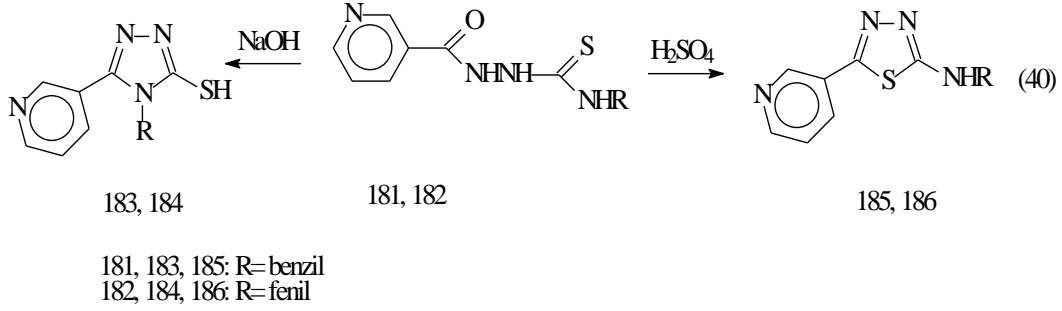
Çalışmanın devamında, 176 bileşiğinin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonu incelenmiş ve 5-[(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (179) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 38).



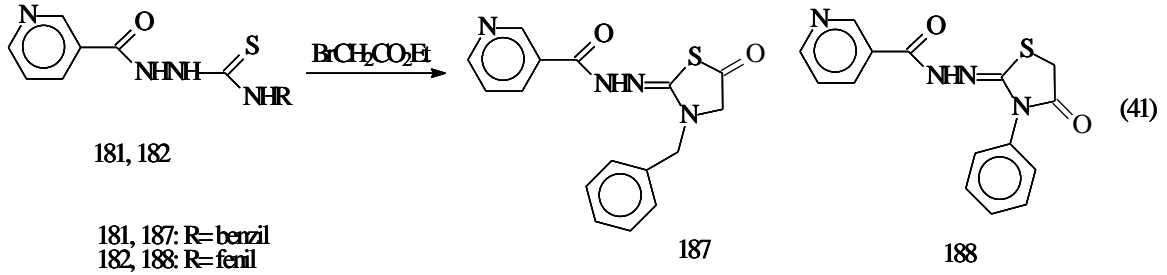
Bu çalışmada ilk defa sentezlenen hidrazidlerin halka kapanması reaksiyonlarının yanı sıra, ticari olarak hazır bulunan hidrazidler kullanılarak da halka kapanması reaksiyonları çalışılmıştır. Bu bağlamda, çalışmanın bu kısmında ticari olarak hazır bulunan hidrazidlerden biri olan nikotinic asit hidrazidinin (180), çeşitli aril izotiyosiyanatlarla reaksiyonlarından karşılık gelen karbotiyoamid türevleri olan *N*-benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazin karbotiyoamid (181) ve *N*-fenil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazin karbotiyoamid (182) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 39).



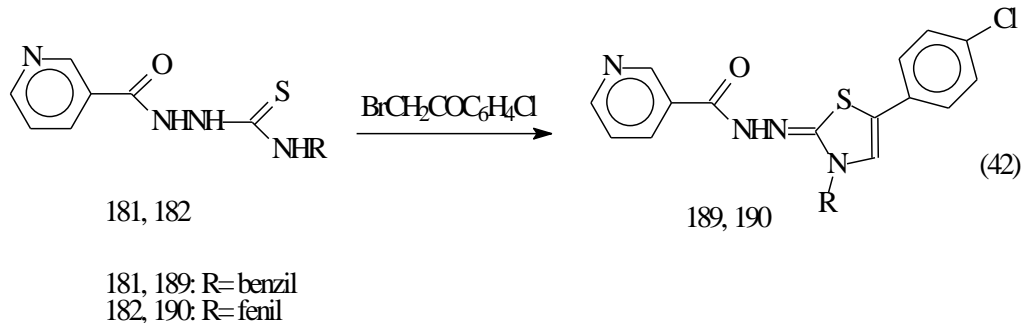
Çalışmanın bu adımında, 181 ve 182 bileşiklerinin öncelikle bazik ortamda molekül içi halkalanma reaksiyonları ile 183 ve 184 nolu bileşikler olan sırasıyla 4-benzil-5-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (183), 4-fenil-5-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (184) bileşikleri elde edilmiştir. Aynı ara ürünlerin (181, 182) asidik ortamda halka kapanmasına uğratılması ile ise, *N*-benzil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (185) ve *N*-fenil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (186) bileşikleri sentezlenmiştir (Denklem 40).



181 ve 182 bileşiklerinin sodyum etil bromoasetat ile kuru sodyum asetat varlığında muamelesinden ise sırasıyla *N'*-(3-benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (187), *N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]piridin-3-karbohidrazid (188) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 41).

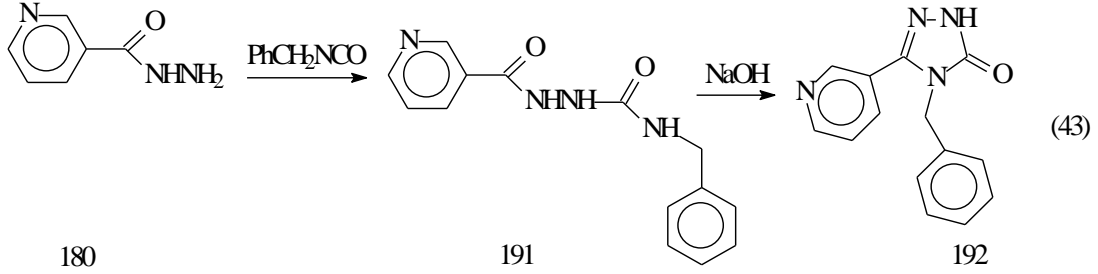


Birer tiyazol türevleri olan *N'*-[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (189) ve *N'*-[5-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (190) bileşiklerinin sentezi için ise yine 181 ve 182 bileşiklerinin sodyum asetat varlığında 4-kloro fenaçil bromür ile reaksiyonuna başvurulmuştur (Denklem 42).

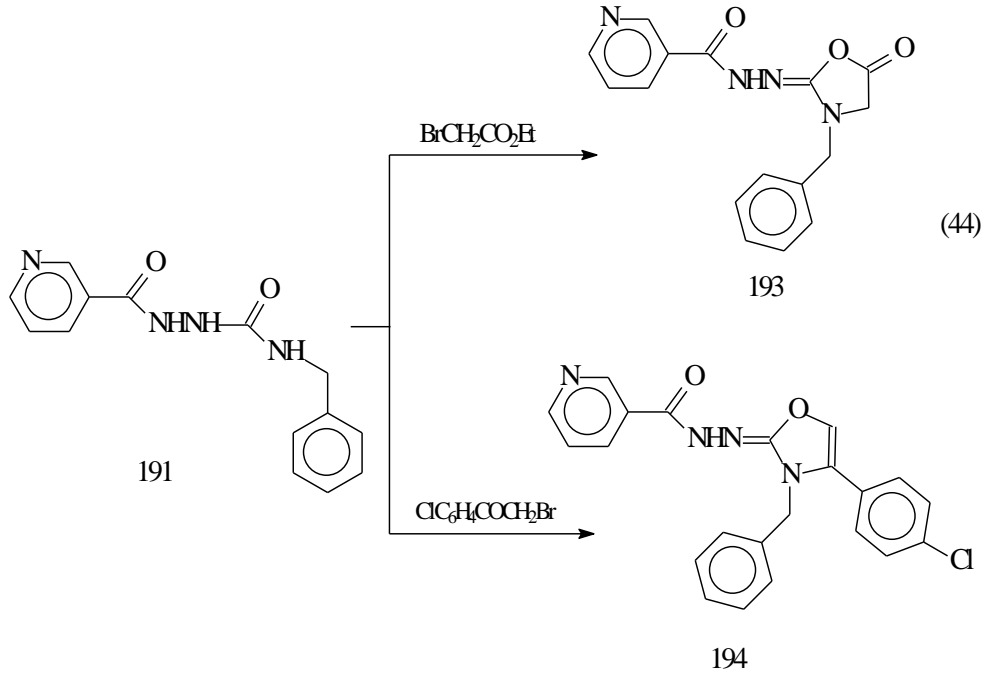


Çalışmanın devamında, yine nikotinic asit hidrazidinin (180) benzilzotiyosyanat ile reaksiyonundan elde edilen *N*-benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarboksiamid (191)

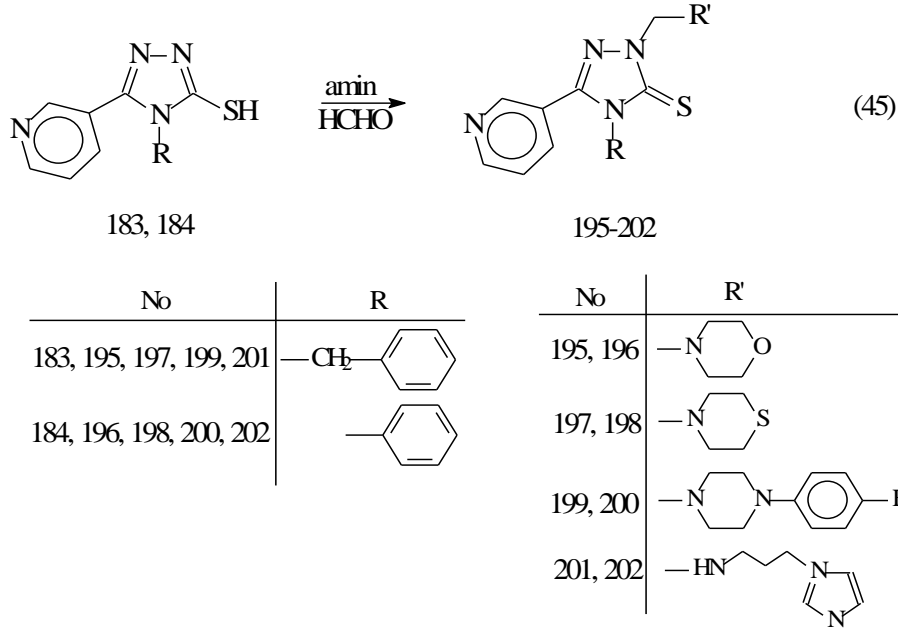
bileşiği bazik ortamda halka kapanmasına uğratılmış ve 4-benzil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-on (192) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 43).



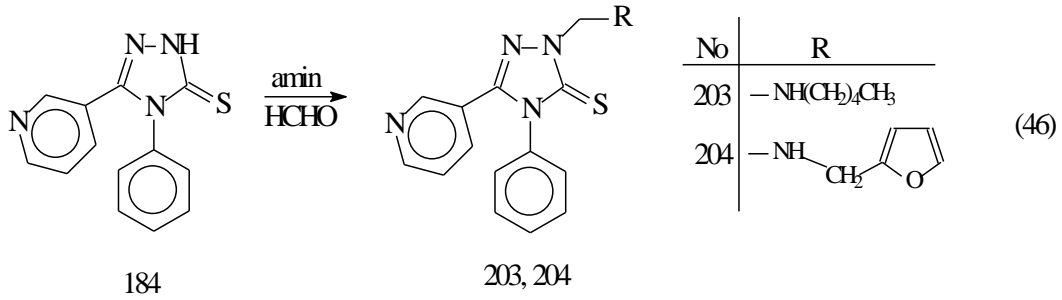
191 Nolu bileşiğin etil bromoasetat ile kondenzasyonundan *N'*-(3-benzil-5-okso-1,3-oksazolidin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (193) bileşiği elde edilirken, aynı ara ürünün (191), 4-klorofenaçil bromür ile reaksiyonu *N'*-[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (194) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 44).



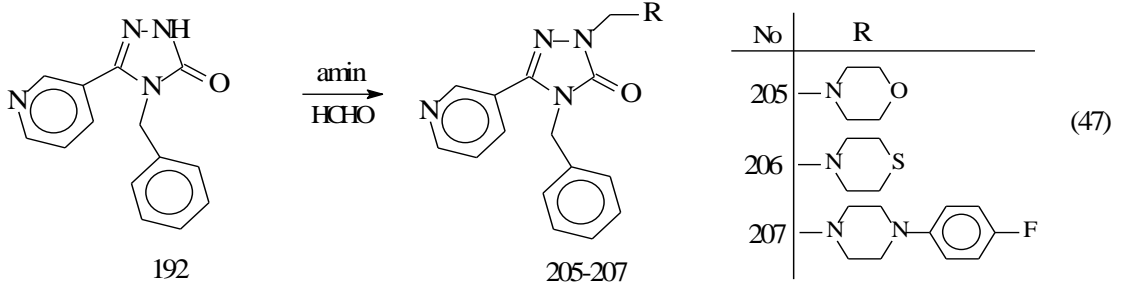
195-202 Nolu bileşiklerin olan 4-alkil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion'ların sentezi, 183 ve 184 nolu bileşikler ile çeşitli aminler arasında gerçekleşen Mannich reaksiyonu yardımı ile gerçekleştirilmiştir (Denklem 45).



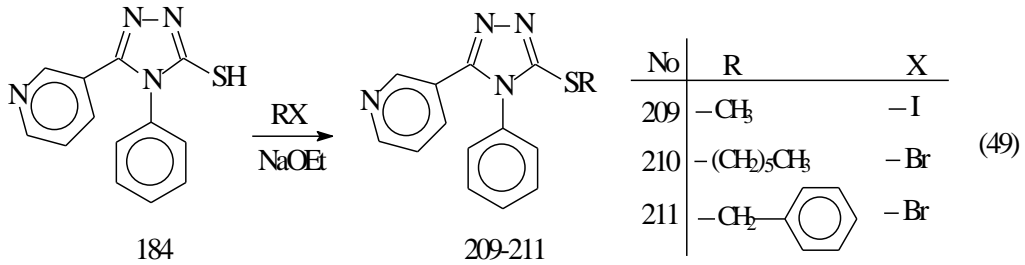
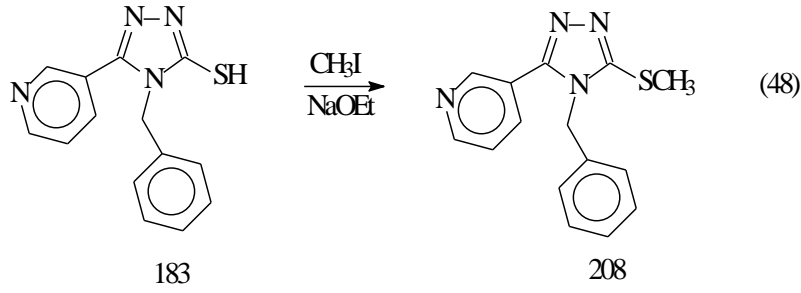
2-[(Pentilamino)metil]-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (203) ve 2-[[furan-2-ilmethyl)amino]metil]-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (204) bileşiklerinin sentezi için, 4-fenil-5-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (184) bileşiğinin formaldehit varlığında sırasıyla pentan-1-amin ve furan-2-il metanamin ile reaksiyonlarına başvurulmuştur (Denklem 46).



Yine birer Mannich bazı olan 4-benzil-2-(morfolin-4-il-metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (205), 4-benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-il-metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (206) ve 4-benzil-2-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (207) bileşikleri ise, 192 nolu bileşiğin sırasıyla morfolin, tiyomorfolin ve 1-(4-fenil)piperazin ile formaldehit varlığında etkileştirilmesi sonucu elde edilmiştir (Denklem 47).



183 ve 184 Nolu merkptoaminotriazol türevlerinin –S-alkilasyonu amacıyla, bu bileşiklerin bazık ortamda çeşitli alkil halojenürler ile reaksiyonlarına başvurulmuş ve sırasıyla 3-[4-benzil-5-(metilsülfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (208), 3-[5-(metilsülfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (209), 3-[5-(hegzilsülfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (210) ve 3-[5-(benzilsülfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (211) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 48 ve Denklem 49).



Çalışmanın son kısmında ise, bu sentezlenen bileşiklerin kağıt fabrikasında mikrobiosit olarak kullanılabilirliği incelenmiştir. Bunun için kağıt fabrikalarında en çok bulunan mikroorganizmalardan; *Serretia marcescens* (Sm.), *Klepsiella oitoka*,(Kp.), *Arthrobacter oxydans* (Ar.), *Proteus vulgaris* (Pv.), *Acinetobacter sp.*(Ac.), *Candida tropicalis* (Ct.), *Escherichia coli* ATCC 25922 (Ec.), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288 (Pa.), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Sa.), *Bacillus cereus* 702 Roma (Bc.),

Candida albicans ATCC 60193 (Ca.), *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 (Sc.),
üzerlerine etki eden antimikrobial aktivite değerleri bulunmuştur.

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşiklerin erime noktaları Büchi B-540 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları KBr tabletleri halinde Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Varian-Mercury 200 MHz ve Varian-Mercury 400 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Quattro LC-MS cihazında, elementel analizler ise Tübitak MAM Kimya Enstitüsünde, Thermo Finniga Flash EA 1112 cihazında alınmıştır.

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

Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Bileşiklerin IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ya da APT ve Kütle spektrumları Kimya Bölümünde, bazı bileşiklere ait ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY ve HMBC-2D spektrumları ise Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümünde alınmıştır. ¹³C NMR (APT) spektrumlarının yorumlanmasında ACD ve ChemDraw programlarından yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşikler içerisinde 157-159, 161, 163, 165, 167, 174, 175, 178, 179, 182, 183, 185, 187, 188, 191-193, 195, 196, 198-201, 204-206, ve 209-211 numaralı bileşiklerin ¹³C NMR (APT) spektrumları 180° ters olacak şekilde yorumlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobial özelliklerinin incelenmesi ise Rize Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde, Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.1. 4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (154)

Yuvarlak dipli bir balon içinde, etil 2-(1- etoksietiliden) hidrazinkarboksilat (1.74 g, 0.01 mol) ve triptamin (1.60 g, 0.01 mol) karışımı yağ banyosu üzerinde 110-120°C'de 2 saat ısıtıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile elde edilen katı madde dimetil sülfoksit : su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.94 g, verim % 80) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 154 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 250-252 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3220 ve 3044 (2NH), 1720 (C=O), 1590 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.78 (s, 3H, CH_3), 2.98 (d, 2H, CH_2 , $J=6.6$ Hz), 3.75 (t, 2H, CH_2 , $J=6.4$ Hz), 6.94-7.11 (m, 3H, arH), 7.37 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 7.53 (d, 1H, arH, $J=7.4$ Hz), 10.89 (s, 1H, indol NH), 11.37 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.81 (CH_3), 24.98 (CH_2), 41.88 (CH_2), arC: [111.14 (C), 112.16 (CH), 118.71 (CH), 119.18 (CH), 121.79 (CH), 123.94 (CH), 127.73 (C), 136.86 (C)], 145.17 (triazol C-3), 155.69 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$, MA= 242.28; 248.09 (12), 246.09 (100), 232.07 (50), 230.07 (25), 152.91 (38), 148.84 (41), 143.90 (38), 132.88 (28), 108.79 (21), 104.91 (34).

2.2. Etil {4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1il}asetat (155)

154 bileşiğinin (2.42 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyumun (0.23 g, 0,01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunarak geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra etil bromoasetat (1.2 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 14 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, su ile muamele edildikten sonra süzüldü. Elde edilen ham ürün etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.30 g, verim % 70) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 155 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 151-153 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3251 (NH), 1753 ve 1698 (2C=O), 1583 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20 (t, 3H, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.0$ Hz), 1.74 (s, 3H, CH_3), 2.98 (t, 2H, CH_2 , $J=6.6$ Hz), 3.79 (t, 2H, CH_2 , $J=7.2$ Hz), 4.14 (q, 2H, O-CH_2 , $J=7.0$ Hz), 4.47 (s, 2H, CH_2), 6.94-7.08 (m, 3H, arH), 7.34 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 7.52 (d, 1H, arH, $J=7.4$ Hz), 10.89 (s, 1H, indol NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.71 (CH_3), 11.02 (CH_3), 21.04 (CH_2), 38.79 (CH_2), 42.96 (CH_2), 58.01 (CH_2), arC: [107.11 (C), 108.37 (CH), 114.96 (CH), 115.45 (CH), 118.05 (CH), 120.31 (CH), 123.84 (C), 133.10 (C)], 141.01 (triazol C-3), 150.49 (triazol C-5), 164.95 (C=O).

EI MS m/z (%): C₁₇H₂₀N₄O₂, MA=328.37; 329.16 ([M+1]⁺, 100), 330.16 ([M+2]⁺, 20), 351.17 ([M+Na]⁺, 41), 352.17 ([M+1+Na]⁺, 25), 367.14 ([M+K]⁺, 12), 288.21 (16), 143.87 (44), 108.02 (22).

2.3. 2-{4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (156)

155 bileşiğinin (3.28 g, 0.01 mol) *n*-butanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat ile (1.2 mL, 0.025 mol) geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, elde edilen katı etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.35 g, verim % 75) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 156 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 180-182 °C.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3420 ve 3319 (NH₂), 3245 (2NH), 1699 (2C=O), 1590 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.76 (s, 3H, CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂, *J*=7.0 Hz), 3.42 (s, 2H, CH₂+H₂O), 3.78 (t, 2H, CH₂, *J*=7.0 Hz), 4.23 (s, 2H, NH₂), 6.95-7.13 (m, 3H, arH), 7.35 (d, 1H, arH, *J*=7.8 Hz), 7.53 (d, 1H, arH, *J*=7.6 Hz), 9.20 (s, 1H, NH), 10.88 (s, 1H, indol NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 10.78 (CH₃), 24.07 (CH₂), 41.80 (CH₂), 45.90 (CH₂), arC: [110.23 (C), 111.42 (CH), 111.99 (CH), 118.50 (CH), 121.08 (CH), 123.37 (CH), 126.90 (C), 136.10 (C)], 143.71 (triazol C-3), 153.63 (triazol C-5), 166.09 (C=O).

EI MS m/z (%): C₁₅H₁₈N₆O₂, MA=314.34; 355.19 ([M+2+H₂O]⁺, 33), 393.24 (53), 378.21 (24), 377.27 (100), 212.05 (25), 143.87 (42), 100.35 (21).

2.4. *N'*- [(3,4-Dihidroksifenil)metiliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (157)

156 bileşiğinin (3.14 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine 3,4-dihidroksi benzaldehid (1.38 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 1 damla derişik H₂SO₄ varlığında geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda, reaksiyon karışımının buzlukta bekletilmesi ile ele geçen katı madde süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.69 g, verim % 85) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 157 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 265-267 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3291(2OH), 3110 (2NH), 1670 (2C=O), 1584 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.74 (s, 3H, CH_3), 2.99 (brs, 2H, CH_2), 3.79 (brs, 2H, CH_2), 4.78 (s, 2H, CH_2), 6.77 (d, 1H, arH, $J=7.4$ Hz), 6.92-7.20 (m, 5H, arH), 7.34 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 7.54 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 7.83 (s, 1H, N=CH), 9.36 (brs, 2H, OH), 10.91 (s, 1H, indol NH), 11.44 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.51 (CH_3), 24.84 (CH_2), 42.53 (CH_2), 47.80 (CH_2), arC: [110.93 (C), 112.15 (CH), 113.47 (CH), 116.26 (CH), 118.77 (CH), 119.25 (CH), 120.90 (CH), 121.82 (CH), 124.18 (CH), 126.06 (C), 136.83 (C), 144.28 (C), 146.34 (C), 148.53 (C)], 145.36 (N=CH), 154.47 (triazol C-3), 163.58 (triazol C-5), 168.43 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$, MA=434.45; 475.52 ($[\text{M}+2+\text{K}]^+$, 100), 476.52 (31), 249.14 (21).

2.5. 2-{3-Metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-N'-[(4-nitrofenil)metiliden]asetohidrazid (158)

156 bileşiminin (3.14 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine 4-nitro benzaldehit (1,51 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 1 damla derişik H_2SO_4 varlığında geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımının buzlukta bekletilmesi ile çöken katı süzöldü, dimetil sülfoksit : su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.57 g, verim % 80) aynı çözücöden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 158 bileşimi olarak tanımlandı. e.n.: 257-259 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3299 ve 3211(2NH), 1716 (C=O), 1682 (C=O), 1592 (C=N), 1525 ve 1349 (NO_2).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.75 (s, 3H, CH_3), 2.99 (brs, 2H, CH_2), 3.80 (brs, 2H, CH_2), 4.89 (s, 2H, CH_2), 6.98-7.13 (m, 3H, arH), 7.34 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 7.53 (d, 1H, arH, $J=7.4$ Hz), 7.98 (d, 2H, arH, $J=8.6$ Hz), 8.09 (brs, 1H, arH), 8.22-8.31 (m, 2H, arH+N=CH), 10.92 (s, 1H, indol NH), 11.98 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.54 (CH_3), 24.84 (CH_2), 42.56 (CH_2), 46.73 (CH_2), arC: [110.94 (C), 112.15 (CH), 118.75 (CH), 119.23 (CH), 121.81 (CH), 124.12 (CH), 124.66 (2CH), 127.64 (C), 128.61 (2CH), 136.85 (C), 140.93 (C), 144.42 (C)], 142.41 (N=CH), 154.64 (triazol C-3), 164.52 (triazol C-5), 169.33 (C=O).

EI MS m/z (%): C₂₂H₂₁N₇O₄, MA=447.45; 429.53 (14), 428.59 (41), 176.87 (57), 174.94 (22), 160.91 (100), 107.92 (14), 100.28 (18).

2.6. 2-{3-Metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N'*-(fenilsülfonil)asetohidrazid (159)

156 bileşiğinin (3.14 g, 0.01 mol) tetrahidrofuran'daki çözeltisine benzen sülfonil klorür (1.28 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım trietilamin (2.82 mL, 0.02 mol) varlığında geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, dimetil sülfoksit : su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.50 g, verim % 55) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 159 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 230-232 °C.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3254 (3NH), 1732 (C=O), 1694 (C=O), 1587 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.75 (brs, 3H, CH₃), 2.98 (brs, 2H, CH₂), 3.75 (d, 2H, CH₂, *J*=6.0 Hz), 4.36 (s, 2H, CH₂), 6.98-7.11 (m, 5H, arH), 7.34 (d, 2H, arH, *J*=7.4 Hz), 7.54 (d, 3H, arH, *J*=7.2 Hz), 10.24 (s, 1H, NH), 10.91 (s, 1H, indol NH), hidrazid NH görülmedi.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.51 (CH₃), 24.79 (CH₂), 42.50 (CH₂), 46.34 (CH₂), arC: [106.98 (C), 108.25 (CH), 112.14 (CH), 114.77 (CH), 115.29 (CH), 117.89 (CH), 118.73 (CH), 119.22 (CH), 121.79 (2CH), 124.12 (CH), 127.60 (C), 132.89 (C), 136.81 (C)], 144.56 (triazol C-3), 154.40 (triazol C-5), 166.25 (C=O).

EI MS m/z (%): C₂₁H₂₂N₆O₄S, MA=454.50, 476.52 ([M-1+Na]⁺, 28), 475.52 ([M-2+Na]⁺, 100), 294.14 (33).

2.7. *N*-(Benzil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid (160)

156 bileşiğinin (3.14 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (1.33 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bir gece buzdolabında bekletilmekle çöken katı süzüldü, etanol: su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.11 g, verim % 67) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 160 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:118-120 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3469 ve 3230 (4NH), 1694 (2C=O), 1589 (C=N), 1193 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.73 (s, 3H, CH_3), 2.97 (t, 2H, CH_2 , $J=14.0$ Hz), 3.76 (d, 2H, CH_2 , $J=6.8$ Hz), 4.40 (s, 2H, CH_2), 4.74 (d, 2H, benzil- CH_2 , $J=6.0$ Hz), 6.97 (t, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 7.06 (t, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 7.04-7.34 (m, 7H, arH), 7.51 (d, 1H, arH, $J=7.6$ Hz), 8.49 (s, 1H, NH), 9.41 (s, 1H, NH), 10.08 (s, 1H, NH), 10.82 (s, 1H, indol NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.49 (CH_3), 24.74 (CH_2), 42.58 (CH_2), 46.88 (NCH_2CO), 47.41 (benzil- CH_2), arC: [110.93 (C), 113.12 (CH), 118.70 (CH), 119.20 (CH), 121.77 (CH), 124.07 (CH), 127.34 (CH), 127.66 (2C), 127.70 (2CH), 128.75 (2CH), 136.88 (C)], 139.82 (triazol C-3), 144.50 (triazol C-5), 154.46 (C=O), 167.28 (C=S).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$, MA=463.56; 464.40 ($[\text{M}+1]^+$, 30), 502.38 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100), 503.38 ($[\text{M}+1+\text{K}]^+$, 30), 353.33 (16), 338.31 (20), 315.29 (24), 196.96 (23), 177.00 (34), 160.98 (56), 144.03 (53), 118.93 (65).

2.8. *N*-(4-Florofenil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid (161)

156 bileşiğinin (3.14 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine, 4-florofenil izotiyosiyanat (1.53 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.31 g, verim % 71) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 161 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:174-176 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3273 ve 3000 (4NH), 1702 (C=O), 1675 (C=O), 1586 (C=N), 1201 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.73 (s, 3H, CH_3), 2.97 (brs, 2H, CH_2), 3.77 (brs, 2H, CH_2), 4.46 (brs, 2H, CH_2), 6.97-7.21 (m, 5H, arH), 7.31-7.49 (m, 4H, arH), 9.70 (brs, 1H, NH), 10.92 (s, 1H, indol NH), 2 NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.52 (CH_3), 24.74 (CH_2), 42.58 (CH_2), 46.90 (CH_2), arC: [103.14 (CH), 110.85 (C), 112.15 (CH), 115.31 (CH), 115.75 (CH), 118.71 (CH), 119.21 (CH), 121.79 (CH), 124.15 (CH), 127.59 (C), 128.87 (CH), 136.02 (C), 136.82 (C), 144.59 (C)], 154.48 (triazol C-3), 157.91 (triazol C-5), 167.39 (C=O), 181.60 (C=S).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$, MA=467.52; 476.54 (29), 475.47 (100), 249.15 (26).

2.9. 2-[(4-Benzil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (162).

160 bileşiğinin (4.64 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisine sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Ele geçen katı süzüldü ve etanol : su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.68 g, verim % 60) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 162 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 210-212 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3382 ve 3253 (2NH), 1695 (C=O), 1586 (C=N), 2593 (SH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.62 (s, 3H, CH_3), 2.81 (t, 2H, CH_2 , $J=7.2$ Hz), 3.47 (t, 2H, CH_2 , $J=6.8$ Hz), 4.88 (s, 2H, CH_2), 5.20 (s, 2H, benzil- CH_2), 6.94-7.07 (m, 5H, arH), 7.20-7.26 (m, 3H, arH), 7.32 (d, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 7.43 (d, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 10.70 (s, 1H, indol NH), SH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.39 (CH_3), 24.65 (CH_2), 40.01 (CH_2), 42.56 (CH_2), 46.54 (benzil- CH_2), arC: [110.88 (C), 112.15 (CH), 118.57 (CH), 119.18 (CH), 121.78 (CH), 123.95 (CH), 126.70 (2CH), 127.64 (C), 127.86 (2CH), 128.78 (CH), 135.52 (C), 136.86 (C)], 144.83 (triazol C-3), 148.91 (triazol C-3'), 153.34 (triazol C-5), 169.04 (triazol C-5').

EI MS m/z (%): $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{OS}$, MA=445.55; 446.36 ($[\text{M}+1]^+$, 21), 214.98 (22), 200.96 (27), 196.96 (100), 160.98 (43), 118.93 (68), 117.00 (89), 100.47 (25).

2.10. 2-[[4-(4-Florofenil)-5-sülfanil-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (163)

161 bileşiğinin (4.67 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi sodyum hidroksitin (0.4g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Ele geçen katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.24 g, verim % 72) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 163 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 212-214 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3309 (NH), 2516 (SH), 1715 (C=O), 1591 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.81 (brs, 3H, CH₃), 2.80 (brs, 2H, CH₂), 3.41 (brs, 2H, CH₂), 4.85 (s, 2H, CH₂), 6.93-7.10 (m, 3H, arH), 7.31 (d, 5H, arH, $J=6.2$ Hz), 7.47 (d, 1H, arH, $J=4.8$ Hz), 10.90 (s, 1H, indol NH), 14.09 (s, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 10.70 (CH₃), 24.07 (CH₂), 41.47 (CH₂), 55.97 (CH₂), arC: [110.07 (C), 111.41 (CH), 115.87 (CH), 116.34 (CH), 117.91 (CH), 118.43 (CH), 121.08 (CH), 123.10 (CH), 126.79 (C), 129.06 (C), 129.72 (CH), 129.90 (CH), 144.34 (C), 147.86 (C)], 152.27 (triazol C-3), 159.69 (triazol C-3'), 164.59 (triazol C-5), 168.49 (triazol C-5').

EI MS m/z (%): C₂₂H₂₀FN₇OS, MA=449.50; 450.30 ([M+1]⁺, 32), 472.26 ([M+Na]⁺, 26), 488.22 ([M+K]⁺, 58), 176.93 (27), 163.86 (30), 160.91 (75), 145.84 (100), 144.02 (72), 120.93 (28), 118.87 (76), 116.87 (66).

2.11. *N'*-[3-Benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (164)

160 bileşiğinin (4.64 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, etil bromoasetat ile (1.28 mL, 0.01 mol) susuz sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında içerisinde geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra dimetil sülfoksit : su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.17 g, verim % 63) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 164 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 194-196 °C.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3282 (2NH), 1698 (3C=O), 1589 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.76 (s, 3H, CH₃), 2.99 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂), 4.14 (s, 2H, SCH₂), 4.40 (s, 2H, benzil-CH₂), 4.83 (s, 2H, CH₂), 6.99-7.14 (m, 3H, arH), 7.33 (brs, 6H, arH), 7.54 (d, 1H, arH, $J=5.8$ Hz), 10.54 (s, 1H, NH), 10.91 (s, 1H, indol NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.51 (CH₃), 24.82 (CH₂), 33.54 (tiyazolidin-C5), 42.56 (CH₂), 46.16 (benzil-CH₂), 46.77 (CH₂), arC: [110.95 (C), 112.16 (CH), 118.76 (CH), 119.24 (CH), 121.82 (CH), 124.13 (CH), 127.64 (C), 128.27 (CH), 128.63 (2CH), 129.10 (2CH), 136.85 (C), 144.47 (C)], 154.64 (triazol C-3), 157.98 (tiyazolidin C-2), 163.97 (triazol C-5), 168.81 (tiyazolidin C-4), 172.12 (hidrazid-C=O).

EI MS m/z (%): C₂₅H₂₅N₇O₃S, MA=503.58; 504.51 ([M+1]⁺, 32), 453.63 (40), 360.03 (24), 359.46 (56), 246.27 (27), 213.04 (24), 197.02 (100), 172.00 (96), 152.97 (30), 144.09 (42), 119.06 (64).

2.12. N'-[(5-Benzil-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (165)

160 bileşiğinin (4.64 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, 4-klorofenaçil bromür ile (2.33 g, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra, etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.17 g, verim % 53) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 165 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 146-148 °C.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3273 (2NH), 1681 (2C=O), 1587 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.68 (s, 3H, CH₃), 2.75 (t, 2H, CH₂, *J*=6.8 Hz), 3.47 (t, 2H, CH₂, *J*=7.6 Hz), 4.88 (d, 2H, CH₂, *J*=12.0 Hz), 5.01(s, 1H, tiyazol-CH), 5.24 (s, 2H, benzil-CH₂), 6.85-7.07 (m, 6H, arH), 7.21-7.43 (m, 6H, arH), 7.59 (d, 1H, arH, *J*=8.0 Hz), 7.98 (d, 1H, arH, *J*=8.4 Hz), 10.84 (s, 1H, indol NH), hidrazid NH görülmedi.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.44 (CH₃), 24.66 (CH₂), 41.09 (CH₂), 42.45 (CH₂), 44.23 (benzil-CH₂), 126.44 (tiyazol C-4), arC: [110.88 (C), 112.14 (CH), 118.60 (CH), 119.17 (CH), 121.78 (CH), 123.89 (CH), 126.71 (CH), 127.63 (C), 128.19 (CH), 128.78 (CH), 128.98 (CH), 129.09 (CH), 129.59 (CH), 129.72 (CH), 130.37 (CH), 130.98 (CH), 134.69 (C), 135.54 (2C), 136.87 (C)], 139.34 (tiyazol C-5), 144.72 (triazol C-3), 151.29 (tiyazol C-2), 152.68 (triazol C-5), 153.36 (C=O).

EI MS m/z (%): C₃₁H₂₈ClN₇O₂S, MA=598.12; 598.50 ([M+1]⁺, 74), 600.45 ([M+2]⁺, 33), 235.27 (19), 234.20 (100), 181.97 (18), 161.02 (20), 149.00 (32), 145.98 (36), 118.98 (86).

2.13. *N'*-[5-(4-Florofenil)-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il} asetohidrazid (166)

161 bileşiğinin (4.67 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, 4-klorofenaçil bromür ile (2.33 g, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra, etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.43 g, verim % 57) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 166 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 182-184 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3268 (2NH), 1697 (2C=O), 1586 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.75 (s, 3H, CH₃), 2.94 (brs, 2H, CH₂), 3.91 (s, 2H, CH₂, $J=3.8$ Hz), 4.92 (d, 1H, CH₂, $J=10.0$ Hz), 6.31 (s, 1H, tiyazol-CH), 7.02-7.20 (m, 5H, arH), 7.32-7.66 (m, 8H, arH), 8.02 (s, 1H, NH), 10.99 (s, 1H, indol NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.54 (CH₃), 24.99 (CH₂), 42.23 (CH₂), 49.58 (CH₂), 124.23 (tiyazol C-4), arC: [110.96 (C), 112.17 (CH), 116.55 (CH), 116.98 (CH), 118.78 (CH), 119.15 (CH), 121.71 (CH), 123.02 (CH), 123.18 (CH), 123.92 (CH), 127.65 (C), 128.75 (CH), 129.65 (CH), 130.33 (C), 130.98 (2CH), 133.92 (C), 136.86 (C), 139.93 (C), 142.74 (C)], 148.04 (triazol C-3), 153.06 (tiyazol C-2), 154.27 (triazol C-5), 159.65 (tiyazol C-5), 170.99 (C=O).

EI MS m/z (%): C₃₀H₂₅ClFN₇O₂S, MA=602.08; 602.40 ([M]⁺, 10), 640.35 ([M-1+K]⁺, 12), 196.95 (20), 192.99 (44), 176.34 (100), 161.02 (56), 148.94 (31), 116.97 (24).

2.14. 2-[[4-(4-Florofenil)-1-(piperidin-1-il-metil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (167)

163 bileşiğinin (4.50 g, 0,01 mol) tetrahidrofurandaki çözeltisine piperidin (0.99 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) varlığında oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, benzenden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (4.05 g, verim % 74) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 167 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 82-84 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3071 (NH), 1707 (C=O), 1586 (C=N), 1156 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.22 (brs, 2H, CH_2), 1.41 (brs, 6H, 3CH_2), 1.76 (s, 3H, CH_3), 2.37 (brs, 4H, 2CH_2), 3.57 (brs, 2H, CH_2), 5.46 (d, 4H, 2CH_2 , $J=7.2$ Hz), 6.97-7.11 (m, 3H, arH), 7.32 (d, 4H, arH, $J=6.6$ Hz), 7.52 (t, 2H, arH, $J=8.6$ Hz), indol NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.55 (CH_3), 24.25 (CH_2), 24.50 (CH_2), 26.08 (CH_2), 42.25 (CH_2), 51.55 (CH_2), 51.85 (CH_2), 67.97 (CH_2), arC: [110.18 (C), 111.36 (CH), 116.73 (CH), 117.19 (CH), 118.76 (CH), 119.49 (CH), 122.11 (CH), 127.81 (C), 128.30 (CH), 129.02 (CH), 130.16 (C), 130.52 (CH), 137.77 (C), 145.15 (C)], 152.98 (triazol C-3), 160.53 (triazol C-3'), 165.44 (triazol C-5), 168.94 (triazol C-5').

EI MS m/z (%): $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_8\text{OS}$, MA=546.66; 547.43 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 548.43 ($[\text{M}+2]^+$, 34), 585.41 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 12), 462.39 (23), 370.41 (42), 255.15 (12), 176.94 (55), 160.98 (49), 156.04 (30).

2.15. 4-[2-(1*H*-İndol-3-il)etil]-5-metil-2-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4 oksadiazol-2-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (168)

156 bileşiğinin (3.14 g, 0.01 mol) 50 mL H_2O ve 50 mL *n*-bütanoldeki çözeltisine CS_2 (1.21 mL, 0,02 mol) ve KOH (0.56 g, 0,01 mol) ilave edildikten sonra karışım geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı % 37'lik HCl ile nötrleştirildi. Oluşan çökelek süzülüp su ile yıkandı ve dimetil sülfoksit : su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.03 g, verim % 85) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 168 bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 112-114 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3346 (2NH), 1693 (C=O), 1582 (C=N), 1159 (C=S), 1147 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.73 (s, 3H, CH_3), 2.99 (s, 2H, CH_2), 3.79 (s, 2H, CH_2), 4.99 (s, 2H, CH_2), 6.95-7.10 (m, 3H, arH), 7.33 (d, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 7.44 (d, 1H, arH, $J=7.2$ Hz), 10.81 (s, 1H, indol NH), oksadiazol NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.53 (CH_3), 24.70 (CH_2), 39.82 (CH_2), 42.98 (CH_2), arC: [110.99 (C), 111.15 (CH), 118.56 (CH), 119.26 (CH), 121.80 (CH), 124.01 (CH), 127.69 (C), 136.87 (C), 145.62 (C)], 153.79 (triazol C-3), 159.85 (triazol C-5), 178.80 (C=S).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, MA=156.40; 324.25 (20), 285.38 (21), 284.37 (100), 278.81 (30), 246.20 (39), 243.05 (49), 232.17 (33), 152.93 (32), 148.84 (72), 143.87 (64).

2.16. 2-[(4-Amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (169)

168 bileşiğinin (3.56 g, 0.01 mol) *n*-butanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat (1.2 mL, 0.025 mol) varlığında geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.96 g, verim % 80) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 169 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 238-240 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3336-3312 (NH+NH₂), 1667 (C=O), 1590 (C=N), 1137 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.76 (s, 3H, CH₃), 2.98 (t, 2H, CH₂, $J=6.8$ Hz), 3.78 (t, 2H, CH₂, $J=6.8$ Hz), 4.91 (s, 2H, CH₂), 5.54 (s, 2H, NH₂), 6.95-7.12 (m, 3H, arH), 7.33 (d, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 7.49 (d, 1H, arH, $J=7.6$ Hz), 10.84 (s, 1H, indol NH), triazol NH görülmedi.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.59 (CH₃), 24.81 (CH₂), 39.62 (CH₂), 42.70 (CH₂), arC: [110.99 (C), 112.14 (CH), 118.67 (CH), 119.20 (CH), 121.78 (CH), 124.06 (CH), 127.69 (C), 136.87 (C)], 144.93 (triazol C-3), 148.27 (triazol C'-3), 153.95 (triazol C-5), 167.07 (triazol C'-5).

EI MS m/z (%): C₁₆H₁₈N₈OS, MA=370.43; 371.15 ([M+1]⁺, 80), 393.18 ([M+Na]⁺, 53), 409.13 ([M+K]⁺, 29), 246.14 (65), 239.94 (70), 232.12 (40), 229.99 (36), 104.85 (47).

2.17. 2-[(4-Fenilpiperazin-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-metil-4-[2-(1H-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (170)

168 bileşiğinin (3.56 g, 0,01 mol) dimetil formamid'deki çözeltisine *N*-fenilpiperazin (1.53 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) varlığında oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, balona su ilave edildi. Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (4.14 g, verim % 78) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 170 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 98-100 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3414 (NH), 1703 (C=O), 1599 (C=N), 1153 (C=S), 1011 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.62 (brs, 3H, CH₃), 2.53 (brs, 4H, piperazin-2CH₂), 3.04 (brs, 4H, piperazin-2CH₂), 3.43 (d, 4H, 2CH₂+H₂O, $J=7.2$ Hz), 3.79 (s, 2H, CH₂),

4.98 (d, 2H, CH₂, *J*=13.0 Hz), 6.72-6.87 (m, 3H, arH), 7.04-7.14 (m, 6H, arH), 7.48-7.62 (m, 1H, arH), 10.90 (s, 1H, indol NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.62 (CH₃), 24.29 (CH₂), 39.28-41.03 (DMSO-*d*₆+CH₂), 42.75 (CH₂), 48.85 (2CH₂), 50.21 (2CH₂), 67.03 (CH₂), arC: [110.48 (2C), 111.37 (CH), 113.53 (2C), 116.28 (2CH), 118.85 (CH), 119.61 (2CH), 121.84 (CH), 122.26 (CH), 129.58 (2CH)], 127.95 (oksadiazol C-2), 137.74 (triazol C-3), 151.66 (triazol C-5), 153.77 (oksadiazol C-5).

EI MS *m/z* (%): C₂₇H₃₀N₈O₂S, MA=530.64; 531.48 ([M+1]⁺, 100), 532.48 ([M+2]⁺, 32), 592.61 (35), 591.61 (82), 447.50 (31), 417.47 (24).

2.18. Etil {2-[(2-etoksi-2-oksoetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat (172)

Etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat (171) bileşğinin (1.86 g, 0.01 mol) tetrahidrofuran'daki çözeltilisine etil bromoasetat (1.11 mL, 0.01 mol) ve trietilamin (1.35 mL, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Reaksiyon içeriğinin bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.47 g, verim % 54) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 172 bileşğı olarak tanımlandı. e.n.: 137-139 °C.

IR (KBr, *v*, cm⁻¹): 3298 (NH), 1738 (C=O), 1685 (C=O), 1581 (C=N), 1219 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.13-1.21 (m, 6H, 2CH₃), 3.99-4.13 (m, 4H, 2CH₂), 4.52 (d, 4H, 2CH₂, *J*=7.8 Hz), 5.14 (s, 1H, arH), 8.98 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 13.88 (CH₃), 14.18 (CH₃), 32.54 (CH₂), 44.02 (CH₂), 58.72 (CH₂), 60.86 (CH₂), arC: [89.11 (CH), 156.73 (2C)], 166.49 (C=O), 166.96 (C=O).

EI MS *m/z* (%): C₁₁H₁₆N₂O₄S, MA=272.32; 273.24 ([M+1]⁺, 100).

2.19. 2-(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)asetohidrazid (173)

171 bileşğinin (2.72 g, 0.01 mol), *n*-butanoldeki çözeltilisi hidrazin hidrat ile (1.2 mL, 0.025 mol) geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.20 g, verim %

70) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 173 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 178-180 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3274 (2NH₂+ NH), 1647 (C=O), 1540 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.19 (s, 2H, CH₂), 4.20 (s, 2H, NH₂), 6.23 (s, 1H, arH), 6.88 (s, 2H, NH₂), 9.04 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 36.70 (CH₂), arC: [102.18 (CH), 145.80 (C), 167.92 (C)], 168.40 (C=O).

EI MS m/z (%): C₅H₈N₄OS, MA=172.21; 173.06 ([M+1]⁺, 16), 213.11 ([M+2+K]⁺, 100), 251.09 (25), 140.96 (38).

2.20. 2-(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)-N'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid (174)

173 Bileşiğinin (1.72 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, 4-nitro benzaldehid ile (1.38 g, 0.01 mol) geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının buzlukta bekletilmesi ile çöken katı madde süzüldü ve dimetil sülfoksit: su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.62 g, verim % 86) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 174 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 224-226 °C (boz.).

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3339 ve 3286 (NH₂), 3124 (NH), 1677 (C=O), 1535 (C=N), 1514 ve 1340 (NO₂).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.83 (s, 2H, CH₂), 6.30 (d, 2H, NH₂, *J*=4.2 Hz), 6.90 (d, 4H, arH, *J*=9.0 Hz), 7.94 (s, 1H, arH), 8.28 (s, 1H, N=CH), 11.67 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 35.88 (CH₂), arC: [103.59 (CH), 124.71 (CH), 128.29 (CH), 128.60 (CH), 140.86 (CH), 146.00 (C), 148.42 (C), 166.72 (tiyazol C-2), 168.70 (tiyazol C-4)], 144.49 (N=CH), 172.44 (C=O).

EI MS m/z (%): C₁₂H₁₁N₅O₃S, MA=305.31; 306.32 ([M+1]⁺, 33), 328.34 ([M+Na]⁺, 80), 344.31 ([M+K]⁺, 28), 164.00 (38), 137.01 (38), 119.09 (90), 108.02 (88), 100.98 (100).

2.21. 2-(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)-N'-(2,6-diklorobenziliden)asetohidrazid (175)

173 Bileşiminin (1.72 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, 2,6-diklorobenzaldehit ile (1.75 g, 0.01 mol) geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının buzlukta bekletilmesi ile çöken katı madde etanol:su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.70 g, verim % 82) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 175 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 188-190 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3189 ($\text{NH}_2 + \text{NH}$), 1673 ($\text{C}=\text{O}$), 1558 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.88 (s, 2H, CH_2), 6.48 (d, 2H, NH_2 , $J=7.0$ Hz), 8.12 (brs, 2H, arH), 8.25 (s, 1H, arH), 8.38 (s, 1H, arH), 8.70 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 11.77 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 34.82 (CH_2), arC: [128.53 (CH), 129.69 (CH), 129.80 (CH), 129.90 (CH), 130.22 (C), 133.03 (C), 134.54 (C), 134.82 (tiyazol C-2), 169.66 (tiyazol C-4)], 157.44 ($\text{N}=\text{CH}$), 171.45 ($\text{C}=\text{O}$).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$, MA=329.20; 329.16 ($[\text{M}]^+$, 26), 331.17 ($[\text{M}+2]^+$, 23), 353.12 (28), 351.17 (41), 140.91 (100), 112.86 (42).

2.22. 2-[(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)asetil]-N-benzilhidrazin karboksiamid (176)

173 Bileşiminin (1.72 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, benzil izosiyanat (1.23 mL, 0.01 mol) ile geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.14 g, verim % 70) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 176 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 142-144 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3494 ve 3363 (NH_2), 3272 (3NH), 1678 (2 $\text{C}=\text{O}$), 1547 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.40 (s, 2H, CH_2), 4.24 (d, 2H, benzil- CH_2 , $J=5.4$ Hz), 6.29 (s, 1H, arH), 6.85 (s, 2H, NH_2), 6.99 (brs, 1H, arH), 7.15-7.31 (m, 4H, arH), 7.94 (s, 1H, NH), 9.05 (s, 1H, NH), 9.71 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 36.76 (CH_2), 42.59 (CH_2), arC: [102.47 (CH), 102.71 (CH), 126.52 (CH), 126.85 (CH), 126.99 (CH), 128.12 (CH), 140.43 (C), 145.31 (C), 158.15 (C)], 168.25 ($\text{C}=\text{O}$), 169.21 ($\text{C}=\text{O}$).

EI MS m/z (%): C₁₃H₁₅N₅O₂S, MA=305.36; 306.12 ([M+1]⁺, 72), 328.08 ([M+Na]⁺, 33), 235.00 (100).

2.23. 5-[(2-Amino-1,3-tiyazol-5-il)metil]-4-benzil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (177)

176 Bileşğinin (3.05 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltilisi sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltilisi ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltilisi ile nötralleştirildi. Ele geçen katı süzöldü ve etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.89 g, verim % 66) aynı çözücöden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 177 bileşği olarak tanımlandı. e.n.: 169-170 °C.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3564 ve 3375 (NH₂+NH), 1688 (C=O), 1513 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.57 (s, 2H, CH₂ + H₂O), 4.75 (s, 2H, benzil-CH₂), 6.24 (s, 1H, arH), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.12 (d, 2H, arH, *J*=6.6 Hz), 7.28 (d, 3H, arH, *J*=6.0 Hz), 11.67 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 29.23 (CH₂), 44.01 (CH₂), arC: [103.64 (CH), 127.51 (CH), 127.74 (CH), 128.16 (CH), 126.08 (CH), 129.29 (CH), 137.29 (C), 145.62 (C), 146.07 (C)], 155.98 (triazol C-3), 169.43 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₃H₁₃N₅OS, MA=287.34; 288.34 ([M+1]⁺, 34), 310.35 ([M+Na]⁺, 100), 153.18 (31).

2.24. 2-(2-Amino-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-4-il)-N'-[3-benzil-5-okso-1,3,4-oksadiazolidin-2-iliden]asetohidrazid (178)

176 bileşğinin (3.05 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltilisine etil bromoasetat (1.28 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, su ile muamele edildikten sonra süzöldü ve etanol : su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.31 g, verim % 67) aynı çözücöden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 178 bileşği olarak tanımlandı. e.n.: 103-105 °C.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3365 ve 3248 (NH₂+ NH), 1678 (2C=O), 1547 (C=N), 1273(C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.28 (s, 2H, CH_2), 3.43 (s, 2H, benzil- $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 4.23 (d, 2H, CH_2 , $J=4.2$ Hz), 6.30 (s, 1H, arH), 6.85 (s, 2H, NH_2), 7.24 (s, 5H, arH), 9.71 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 37.44 (CH_2), 43.23 (benzil- CH_2), 56.74 (oksazolidin CH_2), arC: [103.26 (CH), 127.18 (CH), 127.54 (2CH), 128.79 (2CH), 141.20 (C), 146.07 (2C)], 158.94 (oksazolidin C-2), 168.95 (oksazolidin C-5), 169.79 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, MA=345.38; 344.31 ($[\text{M}-1]^+$, 62), 316.31 ($[\text{M}+1]^+$, 19), 328.29 (100), 306.33 (22), 231.04 (46), 195.02 (29), 112.99 (54).

2.25. 5-[(2-Amino-1,3-tiyazol-4-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tion (179)

173 bileşiğinin (1.72 g, 0.01 mol) 50 mL H_2O ve 50 mL *n*-bütanoldeki çözeltisine CS_2 (1.21 mL, 0,02 mol) ve KOH (0.56 g, 0,01 mol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Soğutulan reaksiyon karışımı HCl çözeltisi ile nötrleştirildi. Oluşan çökelek süzülüp su ile yıkandı ve etilasetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.54 g, verim % 72) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 179 bileşiği olarak tanımlandı. e.n. 182-184 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3267 ve 3123 ($\text{NH}_2 + \text{NH}$), 1307 (C-O), 1119 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.96 (s, 2H, CH_2), 6.51 (s, 1H, arH), 7.50 (brs, 2H, NH_2), oksadiazol NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.69 (CH_2), arC: [105.12 (CH), 140.58 (C), 162.12 (C), 169.83 (oksadiazol C-2), 178.42 (oksadiazol C-5)].

EI MS m/z (%): $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, MA=198.20; 215.11 ($[\text{M}-1]^+$, 100), 113.05 (98).

2.26. N-Benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazin karbotiyoamid (181)

Nikotinik asit hidrazid (180)'inin (180, 1.37 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (1.33 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve dimetil sülfoksit : su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.09 g, verim % 73)

aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 181 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:195-196 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3297 (3NH), 1658 (C=O), 1195 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.75 (s, 2H, CH_2), 7.24 (d, 5H, arH, $J=3.2$ Hz), 7.51-7.57 (m, 1H, arH), 8.25 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 8.75 (s, 2H, arH+ NH), 9.08 (s, 1H, arH), 9.59 (s, 1H, NH), 10.67 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 47.47 (CH_2), arC: [124.15 (2CH), 127.34 (2CH), 127.73 (CH), 128.76 (CH), 128.91 (C), 136.30 (CH), 140.03 (C), 149.60 (CH), 153.06 (CH)], 165.47 (C=O), 182.97 (C=S).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$, MA=286.35; 287.27 ($[\text{M}+1]^+$, 36), 309.28 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 15), 180.03 (27), 166.13 (25), 138.02 (100), 132.80 (94), 121.04 (51).

Elementel Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ için

Hesaplanan : %58.72 C, %4.93 H, %19.57 N

Bulunan : %59.08 C, %4.89 H, %19.40 N

2.27. *N*-Fenil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid (182)

180 bileşiğinin (1.37 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, fenil izotiyosiyanat (1.19 mL, 0.01 mol) ile geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bir gece buzdolabında bekletilmekle çöken katı süzüldü ve dimetil sülfoksit : su (1:3) karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.12 g, verim % 78) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 182 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:181-183 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3219, 3163 ve 3106 (3NH), 1682 (C=O), 1156 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.45 (d, 6H, arH, $J=14$ Hz), 7.66 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 8.50 (s, 1H, arH), 8.59 (s, 1H, arH), 3 NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): arC: [122.99 (C), 124.17 (CH), 129.47 (CH), 130.12 (2CH), 130.32 (2CH), 134.84 (C), 136.56 (CH), 149.37 (CH), 151.69 (CH)], 149.21 (C=O), 169.46 (C=S).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$, MA=272.33; 273.12 ($[\text{M}+1]^+$, 57), 301.17 (38), 188.90 (25), 148.84 (82), 137.83 (100), 120.85 (76), 104.87 (37).

Elementel Analiz : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ için

Hesaplanan : %57.34 C, %4.44 H, %20.57 N

Bulunan : %57.44 C, %4.58 H, %20.27 N

2.28. 4-Benzil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (183)

181 bileşiğinin (2.86 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi sodyum hidroksitin (0.40 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltisi ile PH : 5' yapıldı. Ele geçen katı süzüldü ve etanol : su (1:3) karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.82 g, verim % 68) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 183 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 173-174 °C.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 2725 (SH), 1548 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.37 (s, 2H, CH₂), 7.00 (s, 2H, arH), 7.20 (d, 3H, arH, *J*=8.2 Hz), 7.46 (brs, 1H, arH), 7.93 (s, 1H, arH), 8.66 (s, 2H, arH), 14.30 (brs, 1H, SH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 47.37 (CH₂), arC: [123.16 (C), 124.46 (2CH), 127.21 (CH), 128.32 (CH), 129.34 (CH), 136.18 (C), 136.70 (2CH), 149.25 (CH), 152.16 (CH)], 149.87 (triazol C-3), 169.08 (triazol C-5).

EI MS *m/z* (%): C₁₄H₁₂N₄S, MA= 268.34; 269.22 ([M+1]⁺, 88), 270.22 ([M+2]⁺, 18), 179.03 (64), 177.96 (100), 150.03 (38), 132.93 (56), 120.03 (24).

Elementel Analiz : C₁₄H₁₂N₄S için

Hesaplanan : %62.66 C, %4.51 H, %20.88 N

Bulunan : %62.57 C, %4.53 H, %20.87 N

2.29. 4-Fenil-5-(piridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (184)

182 bileşiğinin (2.72 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi sodyum hidroksitin (0.40 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ile geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltisi ile pH : 5 yapıldı. Ele geçen katı süzüldü ve dimetil sülfoksit : su (1:3) karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.88 g, verim % 74) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 184 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 269-270 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2763 (SH), 1578 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.34-7.48 (m, 6H, arH), 7.66 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 8.50-8.59 (m, 2H, arH), 14.30 (s, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): arC: [122.87 (C), 124.47 (CH), 129.23 (2CH), 130.29 (2CH), 130.57 (CH), 134.47 (C), 136.94 (CH), 148.96 (CH), 151.59 (CH)], 149.31 (triazol C-3), 169.16 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$, MA= 254.31; 255.13 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 256.14 ($[\text{M}+2]^+$, 18), 175.94 (18), 148.90 (18).

Elementel Analiz : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ için

Hesaplanan : %61.40 C, %3.96 H, %22.03 N

Bulunan : %61.14 C, %4.28 H, %21.67 N

2.30. *N*-Benzil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (185)

Buz banyosuna yerleştirilmiş yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 181 bileşiği (2.86 g, 0.01 mol) üzerine derişik sülfürik asit (11 mL, 0.20 mol) damla damla ve karıştırarak 15 dakikalık süre içinde ilave edildi. Buz banyosundan çıkarılan reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat daha karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım soğuk su üzerine dökülüp amonyak ile nötralleştirildi. Elde edilen katı madde süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol : su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.39 g, verim % 52) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 185 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 217-218 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3271 (NH), 1578 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.37 (s, 2H, $\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 7.44 (brs, 1H, NH), 7.48-7.58 (m, 5H, arH), 8.10-8.14 (m, 2H, arH), 8.59 (d, 2H, arH, $J=4.2$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 38.90-41.41(DMSO- d_6 + CH_2), arC:[124.86 (2CH), 127.84 (C), 128.71 (C), 134.24 (3CH), 147.60 (2CH), 150.94 (2CH)], 153.95 (tiyadiazol C-5), 169.82 (tiyadiazol C-2).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$, MA=268.34; 269.22 ($[\text{M}+1]^+$, 15), 179.09 (100), 137.01 (22), 105.06 (50).

2.31. *N*-Fenil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (186)

Buz banyosuna yerleştirilmiş yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 182 bileşiği (2.72 g, 0.01 mol) üzerine derişik sülfirik asit (11 mL, 0.20 mol) damla damla ve karıştırarak 15 dakikalık süre içinde ilave edildi. Buz banyosundan çıkarılan reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat daha karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım soğuk su üzerine dökülüp amonyak ile nötrleştirildi. Elde edilen katı madde süzülüp, su ile yıkandıktan sonra etanol-su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.45 g, verim % 57) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 186 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 262-264 °C. boz.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3199 (NH), 1569 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.04 (d, 1H, arH, $J=6.6$ Hz), 7.39 (d, 2H, arH, $J=7.0$ Hz), 7.59-7.67 (m, 3H, arH), 8.68 (s, 1H, arH), 9.05 (s, 1H, arH), 10.67 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): arC:[118.32 (2CH), 123.00 (CH), 125.11 (CH), 127.36 (C), 129.91 (2CH), 135.02 (CH), 141.04 (C), 147.79 (CH), 151.32 (CH),], 155.22 (tiyadiazol C-5), 165.42 (tiyadiazol C-2).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$, MA=254.31; 255.00 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 256.07 ($[\text{M}+2]^+$, 17), 301.17 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 12), 166.83 (18), 148.96 (54), 113.93 (32).

2.32. *N'*-(3-Benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (187)

181 bileşiğinin (2.86 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözültisi, etil bromoasetat ile (1.28 mL, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra etil asetat : petrol eteri (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.66 g, verim % 51) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 187 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 160-162 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3202 (NH), 1722 (2C=O), 1602 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.70 (s, 2H, CH_2), 4.46 (s, 2H, benzil- CH_2), 6.85-7.06 (m, 6H, arH), 7.73 (s, 1H, arH), 8.26 (s, 1H, arH), 8.53 (s, 1H, arH), hidrazid NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 46.75 (benzil- CH_2), 60.50 (tiyazolidin C-4), arC: [124.29 (CH), 124.95 (CH), 128.13 (CH), 128.26 (CH), 128.50 (CH), 129.12 (CH), 129.86 (C), 135.85 (CH), 136.55 (C), 149.05 (CH), 152.68 (CH)], 162.44 (tiyazolidin C-2), 163.08 (tiyazolidin C-5), 172.55 (hidrazid-C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, MA=326.37; 327.10 ($[\text{M}+1]^+$, 42), 349.19 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 350.13 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 21), 229.12 (16).

2.33. *N'*-[4-Okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]piridin-3-karbohidrazid (188)

182 bileşiğinin (2.72 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, etil bromoasetat ile (1.28 mL, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Bu sürenin sonunda, karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra, etanol ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.09 g, verim % 67) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 188 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 228-230 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3207(NH), 1630 (C=O), 1613 (C=O), 1555 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.39 (s, 2H, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 6.98-7.05 (m, 1H, arH), 7.33-7.40 (m, 2H, arH), 7.62 (d, 3H, arH, $J=7.4$ Hz), 8.25 (d, 1H, arH, $J=7.0$ Hz), 8.74 (d, 1H, arH, $J=4.0$ Hz), 9.06 (s, 1H, arH), 10.80 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 31.38 (tiyazolidin C-5), arC: [117.84 (2CH), 121.10 (C), 122.74 (CH), 125.02 (CH), 129.83 (CH), 133.78 (CH), 139.17 (C), 146.96 (2CH), 152.21 (CH)], 156.56 (tiyazolidin C-2), 160.91 (tiyazolidin C-4), 207.29 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, MA=312.35; 301.23 (100), 239.09 (62), 148.90 (58), 134.94 (23), 118.90 (29).

2.34. *N'*-[3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (189)

181 bileşiğinin (2.86 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, 4-klorofenaçil bromür ile (2.33 g, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra, etil asetat: petrol eteri (1:3)

karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.40 g, verim % 57) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 189 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 185-187 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3224 (NH), 1613 (C=O), 1554 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.45 (d, 2H, CH_2 , $J=5.8$ Hz), 7.29-7.89 (m, 10H, arH + tiyazol-CH), 8.15 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 8.55 (s, 1H, arH), 8.69 (s, 1H, arH), 8.98 (s, 1H, arH), 1 NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 46.72 (CH_2), 124.94 (tiyazol-CH), arC: [121.33 (2C), 127.88 (CH), 128.11 (2CH), 129.07 (2CH), 130.27 (CH), 133.31 (2CH), 134.61 (CH), 139.32 (2C), 143.90 (CH), 146.59 (2CH), 151.78 (CH)], 156.56 (tiyazol C-2), 160.91 (tiyazol C-5), 176.33 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$, MA=420.91; 439.23 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 22), 443.23 ($[\text{M}-1+\text{Na}]^+$, 10), 459.25 ($[\text{M}-1+\text{K}]^+$, 33), 393.05 (100), 435.22 (27), 395.05 (70).

2.35. *N'*-[5-(4-Klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (190)

182 bileşiğinin (2.72 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, 4-klorofenaçil bromür ile (2.33 g, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra, etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.44 g, verim % 60) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 190 bileşiği olarak tanımlandı. e.n: 226-227 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3268 (NH), 1630 (C=O), 1555 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 6.98-7.05(m, 1H, tiyazol-CH), 7.33-7.40 (m, 3H, arH), 7.62 (d, 4H, arH, $J=7.0$ Hz), 8.24 (d, 2H, arH, $J=4.2$ Hz), 8.75 (s, 2H, arH), 9.06 (s, 2H, arH), 10.80 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 143.56 (tiyazol-CH), arC: [117.83 (2CH), 121.11 (C), 122.73 (2CH), 125.02 (2CH), 129.83 (2CH), 133.78 (2CH), 139.18 (2C), 146.94 (2CH), 150.56 (C), 152.19 (CH)], 156.56 (tiyazol C-5), 160.91 (tiyazol C-2), 172.33 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$, MA=406.89; 413.45 (100), 414.45 (27).

2.36. *N*-Benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarboksiamid (191)

180 bileşiğinin (1.37 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, benzil izosiyanat (1.24 mL, 0.01 mol) ile geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.89 g, verim % 70) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 191 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:164-165 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3331 ve 3219 (3NH), 1688 ve 1671 (2C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.25 (d, 2H, CH_2 , $J=5.6$ Hz), 7.21-7.28 (m, 6H, arH+ NH), 7.53 (t, 1H, arH, $J=5.4$ Hz), 8.08 (s, 1H, NH), 8.23 (d, 1H, arH, $J=8.0$ Hz), 8.73 (d, 1H, arH, $J=4.4$ Hz), 9.06 (s, 1H, arH), 10.38 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.29 (CH_2), arC: [124.19 (CH), 127.22 (CH), 127.60 (2CH), 128.81 (2CH), 129.09 (C), 136.07 (CH), 141.26 (C), 149.35 (CH), 152.95 (CH)], 159.08 (C=O), 165.84 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, MA=270.29; 271.17 ($[\text{M}+1]^+$, 34), 293.24 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 31), 214.18 (26), 192.99 (26), 181.04 (26), 166.01 (36), 136.87 (23), 149.97 (100), 137.89 (44), 106.95 (29).

Elementel Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ için

Hesaplanan : %62,21 C, %5.22 H, %20.73 N

Bulunan : %62.55 C, %5.60 H, %20.95 N

2.37. 4-Benzil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on (192)

191 bileşiğinin (2.70 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisi sodyum hidroksitin (0.40 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ile geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve %37'lik HCl çözeltisi ile PH : 5' yapıldı. Ele geçen katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.66 g, verim % 66) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 192 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 165-167 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3159 (NH), 1698 (C=O), 1574 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.97 (s, 2H, CH₂), 7.06 (s, 2H, arH), 7.24 (s, 3H, arH), 7.47 (d, 1H, arH, $J=4.2$ Hz), 7.92 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 8.66 (d, 2H, arH, $J=7.8$ Hz), 12.32 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 44.79 (CH₂), arC: [124.27 (C), 124.46 (CH), 127.10 (2CH), 128.21 (CH), 129.42 (CH), 135.92 (2CH), 137.21 (C), 148.69 (CH), 151.59 (CH)], 145.03 (triazol C-3), 156.08 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₄H₁₂N₄O₂, MA=252.27; 253.08 ([M+1]⁺, 40), 271.22 ([M+H₂O]⁺, 34), 275.16 ([M+Na]⁺, 62), 293.18 ([M+2+K]⁺, 64), 185.96 (17), 163.93 (22), 161.93 (41), 148.86 (35), 137.91 (100), 120.89 (88), 107.88 (32), 107.01 (54).

Elementel Analiz	: C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ için
Hesaplanan	: %66,65 C, %4,79 H, %22,21 N
Bulunan	: %66,51 C, %5,09 H, %22,05 N

2.38. *N'*-(3-Benzil-5-okso-1,3-oksazolidin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (193)

191 bileşiminin (2.70 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, etil bromoasetat ile (1.28 mL, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra dimetil sülfoksit : su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.80 g, verim % 58) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 193 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 98-100 °C.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3211 (NH), 1683 ve 1671 (2C=O), 1595 (C=N), 1116 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.38 (s, 2H, CH₂ + H₂O), 4.24 (d, 2H, benzil-CH₂, $J=4.6$ Hz), 7.27 (brs, 4H, arH), 7.53 (d, 1H, arH, $J=4.8$ Hz), 8.11 (s, 1H, arH), 8.23 (d, 1H, arH, $J=7.4$ Hz), 8.73 (s, 1H, arH), 9.05 (s, 1H, arH), 10.39 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.35 (benzil CH₂), 44.48 (oksazolidinon C-4), arC: [124.18 (CH), 127.21 (CH), 127.59 (2CH), 128.81 (2CH), 129.09 (2C), 136.07 (CH), 149.36 (CH), 152.90 (CH)], 141.28 (oksazolidinon C-2), 159.08 (oksazolidinon C-5), 165.82 (C=O).

EI MS m/z (%): C₁₆H₁₄N₄O₃, MA=310.31; 333.24 ([M+Na]⁺, 10), 332.24 ([M-1+Na]⁺, 65), 294.19 (16), 293.18 (100), 246.07 (16), 165.88 (24), 137.89 (29).

2.39. N'-[3-Benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3H)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (194)

191 bileşiğinin (2.70 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisi, 4-klorofenaçil bromür ile (2.33 g, 0.01 mol) sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi İTK ile belirlenmiştir). Karışımın bir gece buzdolabında bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandıktan sonra, etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.02 g, verim % 50) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 194 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 98-100 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3263 (NH), 1641 (C=O), 1531 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.24 (d, 2H, CH_2 , $J=5.4$ Hz), 7.27-7.61 (m, 9H, arH+ oksazol-CH), 7.95-8.21 (m, 3H, arH), 8.73 (s, 1H, arH), 9.05 (s, 1H, arH). 1 NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 67.10 (CH_2), 124.17 (oksazol C-5), arC: [127.20 (CH), 127.59 (CH), 127.98 (CH), 128.80 (CH), 129.13 (C), 129.64 (2CH), 129.77 (CH), 130.42 (CH), 130.80 (CH), 131.57 (CH), 136.06 (CH), 139.21 (C), 141.31 (C), 149.37 (CH), 152.93 (CH), 165.77 (C)], 159.08 (oksazol C-2), 167.17 (oksazol C-4), 168.57 (C=O).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$, MA=404.85; 445.30 ($[\text{M}+2+\text{K}]^+$, 19), 419.45 (36), 414.51 (25), 413.45 (100).

2.40. 4-Benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (195)

183 bileşiğinin (2.68 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine morfolin (0.87 mL, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı madde, n-bütülasetat : dietileter (1:3) karışımından çöktürüldü. Ele geçen katı madde etanol : su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.94 g, verim % 80) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 195 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 130-132 °C

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1578 (C=N), 1159 (C=S), 1112 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.72 (s, 4H, N-2CH₂), 3.55 (s, 4H, O-2CH₂), 5.16 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.54 (s, 2H, CH₂), 7.00 (s, 2H, arH), 7.21 (s, 3H, arH), 7.46 (d, 1H, arH, $J=7.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, arH, $J=7.8$ Hz), 8.66 (s, 2H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 48.46 (benzil-CH₂), 51.02 (N-2CH₂), 66.78 (O-2CH₂), 69.99 (CH₂), arC: [104.99 (CH), 122.75 (C), 124.50 (CH), 127.14 (2CH), 128.37 (CH), 129.39 (CH), 136.06 (C), 139.91 (CH), 149.38 (CH), 152.39 (CH)], 148.71 (triazol C-3), 170.09 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₉H₂₁N₅OS, MA= 367.47; 368.27 ([M+1]⁺, 39), 369.27 ([M+2]⁺, 14), 383.35 ([M-2+H₂O]⁺, 21), 385.23 ([M+H₂O]⁺, 16), 327.23 (69), 323.22 (100), 301.20 (66), 269.10 (58), 196.83 (36), 132.82 (31), 118.37 (31), 113.86 (32).

Elementel Analiz	: C ₁₉ H ₂₁ N ₅ OS için
Hesaplanan	: %62.10 C, %5.76 H, %19.06 N
Bulunan	: %62.47 C, %5.79 H, %19.24 N

2.41. 2-(Morfolinometil)-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tion (196)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine morfolin (0.87 mL, 0,01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0,05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etanol ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.07 g, verim % 87) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 196 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 209-210 °C.

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 1576 (C=N), 1154 (C=S), 1114 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.81 (brs, 4H, N-2CH₂), 3.60 (brs, 4H, O-2CH₂), 5.18 (brs, 2H, CH₂), 7.49 (brs, 6H, arH), 7.70 (d, 1H, arH, $J=8.2$ Hz), 8.55 (d, 2H, arH, $J=14$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.94 (N-2CH₂), 66.82 (O-2CH₂), 69.83 (CH₂), arC: [122.62 (C), 124.20 (CH), 129.49 (2CH), 130.16 (2CH), 130.45 (CH), 135.32 (C), 136.79 (CH), 149.50 (CH), 151.89 (CH)], 147.82 (triazol C-3), 170.42 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₈H₁₉N₅OS, MA=353.44; 354.26 ([M+1]⁺, 66), 355.45 ([M+2]⁺, 20), 377.41 ([M+1+Na]⁺, 35), 385.54 (43), 383.54 (100), 383.41 (76), 379.41 (36), 348.50 (30), 338.49 (46), 336.42 (69), 334.36 (51), 332.36 (42), 255.21 (64), 255.08 (85), 253.14 (51), 252.96 (40).

Elementel Analiz	: C ₁₈ H ₁₉ N ₅ OS için
Hesaplanan	: %61.17 C, %5.42 H, %19.81 N
Bulunan	: %61.28 C, %5.52 H, %19.92 N

2.42. 4-Benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (197)

183 bileşiğinin (2.68 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine tiyomorfolin (0.94 mL, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı madde üzerine *n*-bütilasetat : dietileter (1:3) karışımı ilave edilip buzlukta bekletildi. Çöken katı madde etanol : su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.19 g, verim % 83) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 197 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 127-129 °C

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 1595 (C=N), 1137 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.62 (s, 4H, N-2CH₂), 3.03 (s, 4H, S-2CH₂), 5.19 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.43 (s, 2H, CH₂), 7.01 (s, 2H, arH), 7.23 (s, 3H, arH), 7.51 (d, 1H, arH, *J*=4.0 Hz), 7.97 (d, 1H, arH, *J*=8.0 Hz), 8.70 (s, 2H, arH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 27.84 (N-2CH₂), 48.45 (benzil-CH₂), 53.06 (S-2CH₂), 71.39 (CH₂), arC: [122.75 (C), 124.53 (CH), 127.14 (2CH), 128.35 (CH), 129.45 (2CH), 136.06 (C), 136.88 (CH), 149.35 (CH), 152.41 (CH)], 148.73 (triazol C-3), 169.87 (triazol C-5).

EI MS *m/z* (%): C₁₉H₂₁N₅S₂, MA=383.53; 413.39 (46), 269.10 (55), 180.87 (34), 178.94 (100), 162.85 (30), 119.93 (34), 104.91 (44).

Elementel Analiz	: C ₁₉ H ₂₁ N ₅ S ₂ için
Hesaplanan	: %59.50 C, %5.52 H, %18.26 N
Bulunan	: %59.55 C, %5.42 H, %18.58 N

2.43. 4-Fenil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (198)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine tiyomorfolin (0.94 mL, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.25 g, verim % 88) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 198 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 175-176 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1575 (C=N), 1144 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.64 (brs, 4H, N-2CH₂), 3.10 (brs, 4H, S-2CH₂), 5.19 (s, 2H, CH₂), 7.44-7.50 (m, 6H, arH), 7.70 (d, 1H, arH, $J=8.2$ Hz), 8.52 (s, 1H, arH), 8.60 (d, 1H, arH, $J=4.6$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.88 (N-2CH₂), 52.92 (S-2CH₂), 71.21 (CH₂), arC: [122.62 (C), 124.21 (CH), 129.50 (2CH), 130.16 (2CH), 130.46 (CH), 135.31 (C), 136.75 (CH), 149.48 (CH), 151.91 (CH)], 147.82 (triazol C-3), 170.22 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₈H₁₉N₅S₂, MA=369.51; 370.34 ([M+1]⁺, 28), 345.18 (20), 337.17 (26), 301.26 (21), 255.15 (100).

Elementel Analiz : C₁₈H₁₉N₅S₂ için

Hesaplanan : %58.51 C, %5.18 H, %18.95 N

Bulunan : %58.18 C, %5.41 H, %18.55 N

2.44. 4-Benzil-2-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (199)

183 bileşiğinin (2.68 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine 1-(4-florofenil)piperazin (1.80 g, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı madde üzerine *n*-bütülasetat : dietileter (1:3) karışımı ilave edilip buzlukta bekletildi. Çöken katı madde etanol : su (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.91 g, verim % 85) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 199 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:102-103 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1567 (C=N), 1179 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.91 (s, 4H, N-2CH₂), 3.07 (s, 4H, N-2CH₂), 5.26 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.43 (s, 2H, CH₂), 7.00 (d, 6H, arH, $J=8.0$ Hz), 7.22 (s, 3H, arH), 7.49 (brs, 1H, arH), 7.96 (d, 1H, arH, $J=6.0$ Hz), 8.70 (s, 2H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 49.77 (benzil-CH₂), 50.53 (N-2CH₂), 56.75 (N-2CH₂), 69.74 (CH₂), arC: [115.73 (CH), 116.16 (CH), 118.02 (CH), 118.17 (CH), 122.73 (C), 124.53 (CH), 127.10 (2CH), 128.39 (CH), 129.41 (2CH), 136.01 (C), 136.91 (CH), 148.69 (C), 149.32 (CH), 152.39 (CH), 154.76 (C)], 159.10 (triazol C-3), 170.01 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₂₅H₂₅FN₆S, MA=460.57; 461.33 ([M+1]⁺, 11), 235.00 (100), 429.42 (14), 414.40 (26), 413.40 (16).

Elementel Analiz : C₂₅H₂₅FN₆S için

Hesaplanan : %65.19 C, %5.47 H, %18.25 N

Bulunan : %65.05 C, %5.37 H, %18.10 N

2.45. 4-Fenil-2-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (200)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine 1-(4-florofenil)piperazin (1.80 g, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etanolden kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.97 g, verim % 89) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 200 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:171-172 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1577 (C=N), 1173 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.99 (brs, 4H, N-2CH₂), 3.09 (s, 4H, N-2CH₂), 5.27 (s, 2H, CH₂), 6.95-7.08 (m, 4H, arH), 7.49 (brs, 6H, arH), 7.70 (d, 1H, arH, $J=8.2$ Hz), 8.57 (d, 2H, arH, $J=14$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 49.85 (N-2CH₂), 50.84 (N-2CH₂), 69.61 (CH₂), arC: [115.74 (CH), 116.17 (CH), 118.02 (CH), 118.17 (CH), 122.64 (C), 124.18 (CH), 129.50 (2CH), 130.16 (2CH), 130.43 (CH), 135.35 (C), 136.77 (CH), 147.80 (C), 148.72 (C), 149.52 (CH), 151.89 (CH)], 159.13 (triazol C-3), 170.39 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₂₄H₂₃FN₆S, MA=446.54; 137.96 (100), 414.46 (17), 413.46 (51), 181.07 (68).

Elementel Analiz : C₂₄H₂₃FN₆S için
 Hesaplanan : %64.55 C, %5.19 H, %18.82 N
 Bulunan : %64.31 C, %5.11 H, %18.79

2.46. 4-Benzil-2-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino)metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (201)

183 bileşiğinin (2.68 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine 1(3-aminopropil)imidazol (1.19 mL, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı madde, n-bütülasetat : dietileter (1:3) karışımı ilave edilip buzlukta bekletildi. Çöken katı madde benzen : dietileter (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.88 g, verim % 71) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 201 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:129-131 °C

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3107 (NH), 1576 (C=N) 1133 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.23-3.55 (m, 2H, CH₂+H₂O), 3.95 (brs, 4H, 2CH₂), 5.40 (brs, 2H, CH₂), 5.54 (brs, 2H, CH₂), 7.05 (d, 2H, arH, *J*=11 Hz), 7.14-7.34 (m, 4H, arH), 7.43-7.62 (m, 3H, arH), 7.89 (d, 1H, arH, *J*=8.2 Hz), 8.63-8.69 (m, 2H, arH), 1 NH görülmedi.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 28.84 (CH₂), 48.49 (benzil-CH₂), 56.74 (CH₂), 67.28 (CH₂), 74.07 (CH₂), arC: [119.80 (CH), 122.62 (C), 124.48 (CH), 127.14 (2CH), 128.37 (CH), 128.91 (CH), 129.37 (2CH), 135.92 (C), 136.76 (CH), 149.29 (CH), 152.19 (CH), 152.41 (CH)], 148.94 (triazol C-3), 169.13 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₂₁H₂₃N₇S, MA=405.52; 434.41 (100), 435.41 (26), 418.33 (46), 412.45 (81), 410.44 (18).

2.47. 4-Fenil-2-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino)metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (202)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine 1(3-aminopropil)imidazol (1.19 mL, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave

edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etil asetat ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.28 g, verim % 84) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 202 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:203-204 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3049 (NH), 1578 (C=N), 1140 (C=S),

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.94 (brs, 2H, CH_2), 3.39 (brs, 2H, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 4.04 (brs, 2H, CH_2), 5.53 (s, 2H, CH_2), 6.82 (s, 1H, arH), 7.15 (s, 1H, arH), 7.42-7.65 (m, 9H, arH), 8.48 (s, 1H, arH), 8.59 (d, 1H, NH, $J=3.8$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 28.19 (CH_2), 43.78 (CH_2), 46.13 (CH_2), 66.91 (CH_2), arC: [119.90 (CH), 122.55 (C), 124.20 (2CH), 129.39 (2CH), 130.19 (2CH), 130.52 (2CH), 135.16 (C), 136.67 (CH), 149.45 (CH), 151.92 (CH)], 148.03 (triazol C-3), 169.46 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{S}$, MA=391.49; 412.51 ($[\text{M}-2+\text{Na}]^+$, 23), 434.53 (30), 405.38 (25), 434.38 (100).

2.48. 2-[(Pentilamino)metil]-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (203)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine pentilamin (1.16 mL, 0,01 mol) ve formaldehit (%37, 3,72 mL, 0,05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etanol ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.86 g, verim % 81) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 203 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:229-231 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3050 (NH), 1576 (C=N), 1192 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.85 (brs, 2H, CH_2), 1.26 (brs, 3H, CH_3), 1.52 (brs, 2H, CH_2), 2.75 (d, 2H, CH_2 , $J=7.0$ Hz), 4.17 (brs, 2H, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 5.58 (s, 2H, CH_2), 7.47 (d, 6H, arH, $J=11.8$ Hz), 7.79 (d, 1H, arH, $J=7.0$ Hz), 8.56 (s, 1H, arH), 8.65 (d, 1H, arH, $J=4.0$ Hz), NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.40 (CH_2), 14.47 (CH_3), 22.33 (CH_2), 27.32 (CH_2), 28.60 (CH_2), 71.64 (CH_2), arC: [123.11 (C), 124.87 (CH), 129.42 (CH), 130.26 (CH),

130.56 (CH), 134.97 (C), 138.21 (CH), 147.79 (CH), 148.27 (CH), 150.07 (CH), 150.71 (CH)], 150.78 (triazol C-3), 169.16 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₉H₂₃N₅S, MA=353.48; 301.22 (91), 255.14 (24), 188.93 (48), 180.97 (34), 170.94 (30), 148.93 (100), 118.84 (76), 116.89 (36).

2.49. 2-[[Furan-2-ilmetil)amino]metil]-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion (204)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine furan-2-ilmetanamin (1.19 mL, 0,01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0,05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı madde üzerine *n*-bütilasetat-dietileter (1:3) karışımı ilave edilip buzlukta bekletildi. Çöken katı madde benzen:dietileter (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.87 g, verim % 79) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 204 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:167-168 °C.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3139 (NH), 1785 (C=N), 1146 (C=S), 1127 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.41 (brs, 2H, CH₂), 5.64 (brs, 2H, CH₂), 6.42 (brs, 1H, NH), 7.50 (brs, 9H, arH), 8.44-8.60 (m, 3H, arH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 67.55 (CH₂), 71.59 (CH₂), arC: [122.58 (C), 124.31 (2CH), 129.21 (CH), 129.40 (2CH), 130.27 (2CH), 130.56 (CH), 135.05 (C), 136.65 (CH), 136.83 (CH), 148.12 (C), 149.39 (CH), 151.92 (CH)], 152.62 (triazol C-3), 169.14 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₉H₁₇N₅OS, MA=363.44; 414.51 (28), 413.51 (100), 376.34 (22), 255.15 (26), 152.91 (13).

2.50. 4-Benzil-2-(morfolin-4-il-metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (205)

192 bileşiğinin (2.52 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine morfolin (0.87 mL, 0,01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0,05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, benzen : petrol eteri (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.95 g, verim % 84) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek

saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 205 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 110-112 °C

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1705 (C=O), 1572 (C=N), 1114 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.62 (s, 4H, N-2CH₂), 3.41 (s, 4H, O-2CH₂), 4.69 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.01 (s, 2H, CH₂), 7.05 (d, 1H, arH, $J=7.0$ Hz), 7.26 (d, 4H, arH, $J=7.0$ Hz), 7.44-7.50 (m, 1H, arH), 7.94 (d, 1H, arH, $J=7.2$ Hz), 8.64-8.70 (m, 2H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 45.40 (benzil-CH₂), 50.65 (N-2CH₂), 66.75 (O-2CH₂), 66.89 (CH₂), arC: [123.79 (C), 124.51 (CH), 127.06 (2CH), 128.31 (CH), 129.48 (2CH), 136.09 (CH), 137.00 (C), 148.78 (CH), 151.83 (CH)], 143.75 (triazol C-3), 155.26 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₉H₂₁N₅O₂, MA=351.40; 374.31 ([M+Na]⁺, 15), 249.15 (47).

Elementel Analiz : C₁₉H₂₁N₅O₂ için

Hesaplanan : %64,94 C, %6.02 H, %19.93 N

Bulunan : %64.57 C, %6.25 H, %19.61 N

2.51. 4-Benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-il-metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (206)

192 bileşiğinin (2.52 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine tiyomorfolin (0.94 mL, 0,01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0,05 mol) ilave edildikten sonra karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, benzen : petrol eteri (1:3) karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.01 g, verim % 82) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 206 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 103-104 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1699 (C=O), 1574 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.61 (s, 4H, N-2CH₂), 2.90 (s, 4H, S-2CH₂), 4.71 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.01 (s, 2H, CH₂), 7.05 (d, 2H, arH, $J=5.8$ Hz), 7.26 (d, 3H, arH, $J=7.0$ Hz), 7.48 (brs, 1H, arH), 7.95 (d, 1H, arH, $J=7.6$ Hz), 8.70 (s, 2H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 27.87 (N-2CH₂), 41.43 (benzil-CH₂), 52.72 (S-2CH₂), 68.31 (CH₂), arC: [123.79 (C), 124.52 (CH), 127.05 (2CH), 128.31 (CH), 129.02 (CH),

129.48 (CH), 136.06 (CH), 137.03 (C), 148.78 (CH), 151.84 (CH)], 143.70 (triazol C-3), 155.22 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₉H₂₁N₅OS, MA=367.47; 368.27 ([M+1]⁺, 62), 369.34 ([M+2]⁺, 19), 391.30 ([M+1+Na]⁺, 24), 390.30 (100), 352.32 (20), 326.41 (25), 275.11 (37), 253.14 (31), 249.14 (76), 246.20 (21), 210.16 (54), 210.03 (51), 209.09 (46), 201.02 (26), 189.07 (19), 170.80 (26).

Elementel Analiz	: C ₁₉ H ₂₁ N ₅ OS için
Hesaplanan	: %62.10 C, %5.76 H, %19.06 N
Bulunan	: %61.81 C, %5.55 H, %18.87 N

2.52. 4-Benzil-2-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (207)

192 bileşiğinin (2.52 g, 0,01 mol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine 1(4-florofenil)piperazin (1.80 g, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 3.72 mL, 0.05 mol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı, etil asetat : petrol eteri (1:3) karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (3.95 g, verim % 89) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 207 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.: 120-121 °C

IR (KBr, ν , cm⁻¹): 1699 (C=O), 1511 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.79 (s, 4H, N-2CH₂), 3.07 (s, 4H, N-2CH₂), 4.78 (s, 2H, benzil-CH₂), 5.02 (s, 2H, CH₂), 6.93-7.07 (m, 6H, arH), 7.26 (d, 3H, arH, *J*=7.0 Hz), 7.47 (t, 1H, arH, *J*=4.8 Hz), 7.94 (d, 1H, arH, *J*=8.6 Hz), 8.65-8.70 (m, 2H, arH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 45.42 (benzil-CH₂), 49.68 (N-2CH₂), 50.24 (N-2CH₂), 66.64 (CH₂), arC: [115.73 (CH), 116.16 (CH), 117.98 (CH), 118.12 (CH), 123.81 (C), 124.51 (CH), 127.08 (2CH), 128.32 (CH), 129.49 (CH), 136.09 (CH), 137.03 (C), 143.76 (C), 148.61 (C), 148.81 (CH), 151.84 (CH), 154.42 (CH)], 155.26 (triazol C-3), 159.11 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₂₅H₂₅FN₆O, MA=444.50; 445.36 ([M+1]⁺, 24), 467.38 ([M+Na]⁺, 14), 414.45 (26), 413.45 (100).

Elementel Analiz	: C ₂₅ H ₂₅ FN ₆ O için
------------------	--

Hesaplanan	: %67.55 C, %5.67 H, %18.91 N
Bulunan	: %62.47 C, %5.82 H, %18.53 N

2.53. 3-[4-Benzil-5-(metilsülfanil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (208)

183 bileşiğinin (2.68 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyum (0.23 g, 0,01 mol)'un susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında nemden korunmak suretiyle 2 saat karıştırıldı. Metil iyodür (1.25 mL, 0.02 mol) ilave edildikten sonra karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürün üzerine *n*-bütil asetat : dietileter (1:3) karışımı ilave edilip buzlukta bekletildi. Çöken katı madde etil asetat : dietileter (1:3) ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (1.61 g, verim % 57) aynı çözücüden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 208 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:90-92 °C

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1469 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.63 (s, 3H, CH_3), 5.26 (s, 2H, CH_2), 6.95 (s, 2H, arH), 7.26 (s, 3H, arH), 7.50 (brs, 1H, arH), 7.96 (d, 1H, arH, $J=6.6$ Hz), 8.69 (d, 2H, arH, $J=8.2$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.80 (CH_3), 48.07 (CH_2), arC: [123.98 (C), 124.62 (CH), 126.82 (2CH), 128.62 (CH), 129.63 (2CH), 135.84 (C), 136.55 (CH), 149.19 (CH), 151.63 (CH)], 153.71 (triazol C-3), 170.01 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$, MA=282.36; 305.26 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 306.26 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 19).

2.54. 3-[5-(Metilsülfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (209)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyum (0.23 g, 0,01 mol)'un susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunmak suretiyle oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Metil iyodür (1.25 mL, 0.02 mol) ilave edildikten sonra karışım 10 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde süzüldü ve su ile yıkandıktan sonra etanol : su (1:3) karışımından kristallendirildi. Elde edilen kristaller

(1.42 g, verim % 53) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 209 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:165-167 °C

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1498 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.63 (s, 2H, CH_3), 7.52 (d, 6H, arH, $J=14.0$ Hz), 7.72 (d, 1H, arH, $J=6.2$ Hz), 8.55 (s, 2H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.09 (CH_3), arC: [123.71 (C), 124.28 (CH), 128.34 (2CH), 130.80 (2CH), 130.99 (CH), 134.11 (C), 136.07 (CH), 148.96 (CH), 151.15 (CH)], 152.94 (triazol C-3), 154.18 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$, MA=268.34; 269.15 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 291.17 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 62), 270.10 ($[\text{M}+2]^+$, 17).

Elementel Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ için

Hesaplanan : %62.66 C, %4.51 H, %20.88 N

Bulunan : %62.55 C, %4.65 H, %20.53 N

2.55. 3-[5-(Hegzilsülfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (210)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyum (0.23 g, 0,01 mol)'un susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunmak suretiyle oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bromo hegzan (%98, 2.87 mL, 0.02 mol) ilave edildikten sonra karışım 10 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde süzüldü ve su ile yıkandıktan sonra etil asetat : petrol eteri (1:3) karışımı ile kristallendirildi. Elde edilen kristaller (2.06 g, verim % 61) aynı çözücünden birkaç defa daha kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 210 bileşiği olarak tanımlandı. e.n.:65-67 °C.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1592 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25 (brs, 9H, $3\text{CH}_2+\text{CH}_3$), 1.68 (brs, 4H, 2CH_2), 7.57 (brs, 5H, arH), 8.18 (brs, 2H, arH), 8.56 (brs, 1H, arH), 9.21 (d, 1H, arH, $J=21$ Hz),

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.60 (CH_3), 25.58 (CH_2), 28.32 (CH_2), 29.60 (CH_2), 31.37 (CH_2), 32.74 (CH_2), arC: [127.63 (C), 128.33 (CH), 128.45 (CH), 128.68 (CH), 130.72 (CH), 130.95 (CH), 131.34 (CH), 133.25 (C), 136.06 (CH), 143.67 (CH), 148.98 (CH)], 150.02 (triazol C-3), 154.73 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₁₉H₂₂N₄S, MA=338.47; 339.30 ([M+1]⁺, 100), 340.30 ([M+2]⁺, 24), 255.15 (48).

2.56. 3-[5-(Benzilsülfanil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin (211)

184 bileşiğinin (2.54 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyum (0.23 g, 0,01 mol)'un susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunmak suretiyle oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Benzil bromür (%98, 2.42 mL, 0.02 mol) ilave edildikten sonra karışım 10 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı süzüldü, su ve etanol ile yıkandıktan sonra 211 bileşiği olarak tanımlandı.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 1496 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 5.89 (s, 2H, CH₂), 7.24-7.50 (m, 12H, arH), 8.09-8.17 (m, 1H, arH), 8.31 (d, 1H, arH, *J*=7.4 Hz).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 38.78 (benzil-CH₂), arC: [128.85 (CH), 129.90 (C), 130.25 (CH), 130.37 (CH), 130.48 (CH), 131.01 (CH), 131.20 (CH), 131.39 (CH), 131.58 (CH), 131.88 (CH), 132.17 (CH), 132.40 (CH), 132.97 (CH), 133.16 (CH), 133.63 (CH), 134.97 (C), 136.37 (C)], 139.55 (triazol C-3), 152.17 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): C₂₀H₁₆N₄S, MA=344.43; 345.31 ([M+1]⁺, 100), 344.25 ([M-1]⁺, 72), 367.27 ([M+Na]⁺, 20), 374.40 (22), 373.34 (63), 346.31 (28), 343.37 (22), 276.98 (22).

2.57. Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara) elde edildi. Bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria monocytogenes* ATCC 43251, *Bacillus cereus* 702 Roma, *M. smegmatis* ATCC607, *Serratia marcescens*, *Klebsiella oxitoka*, *Arthrobacter oxydans*, *Acinetobacter sp.*, *Proteus vulgaris*, maya olarak *Candida albicans* ATCC 60193, *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 ve *Candida tropicalis* ATCC 13803 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/ml konsantrasyonlarında DMSO'da çözüldü.

2.57.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [90, 91]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10^6 cfu/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstrelı sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 10^7 cfu/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 500 µg/50 ml olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat, maya ihtiva eden petripler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

2.57.1.1. Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi

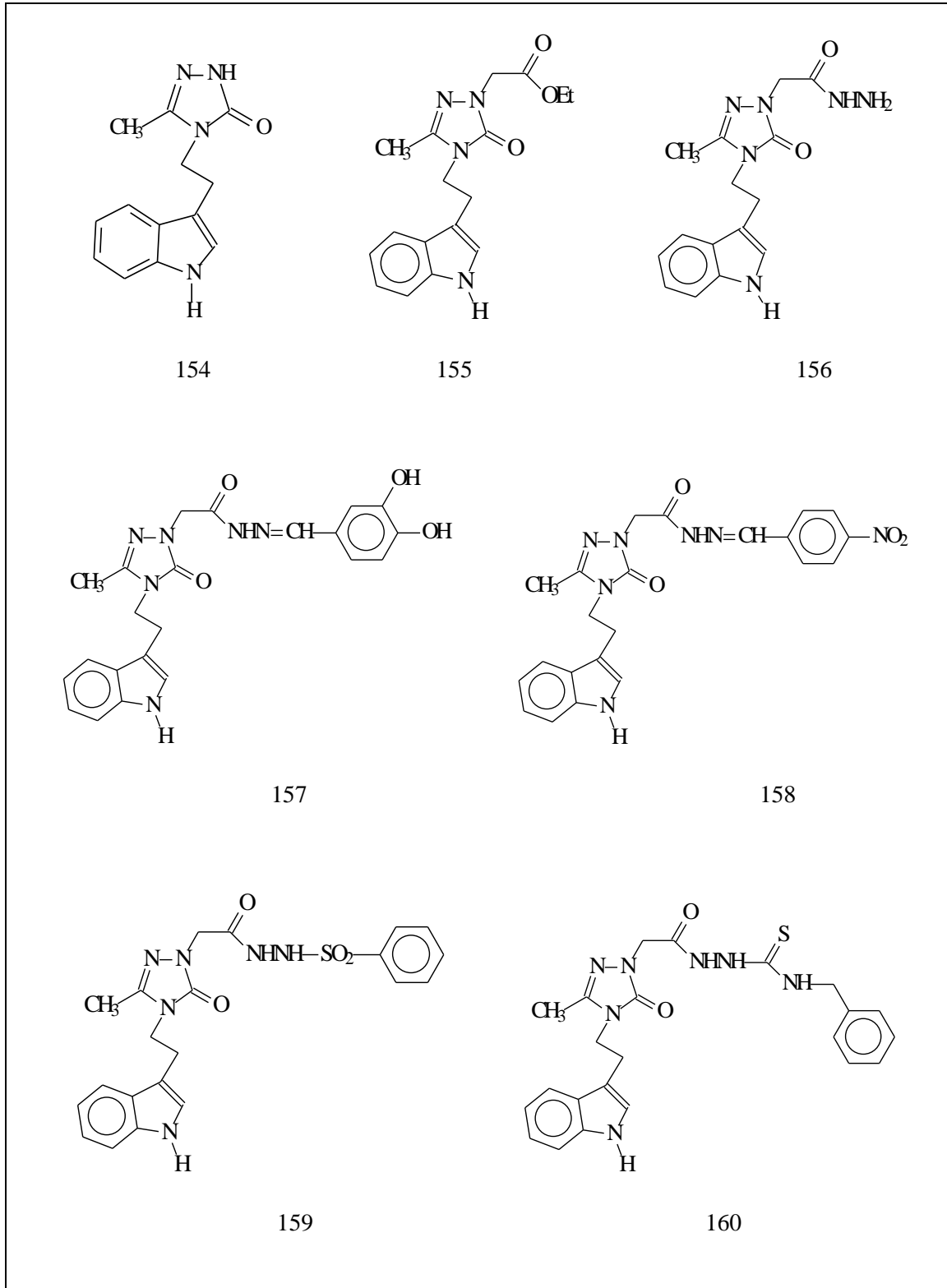
Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroz agar (PDA) besiyerinde bir hafta 30°C'de üretilmiş *Aspergillus niger* RSKK 4017 Suşu kullanıldı. PDA besiyeri hazırlanıp otoklav edildikten sonra 48 °C'ye soğutuldu ve 500 µg/ml miktarında madde miktarı içerecek şekilde 3 ml PDA ile karıştırılıp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

2.57.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MİK)

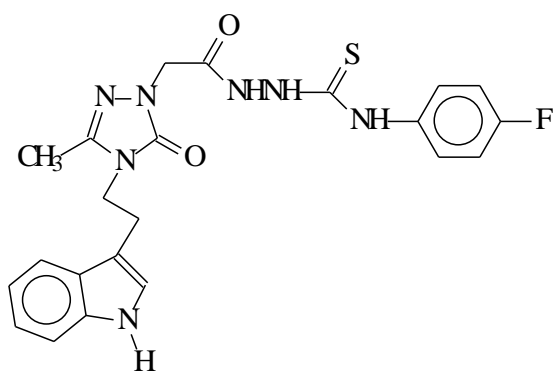
Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) belirleme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla kullanılan besiyerleri; bakteriler için Mueller-Hinton agar (MHA) ve sıvı (MHB) (H.7.3) (Difco, Detroit, MI), maya mantarları için Yeast Nitrogen Base sıvı (YNBB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) ve Patates dekstroz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Test için kullanılan bakteriler MHA, mayalar ise PDA besiyerlerinde bir gecelik taze kültürleri hazırlandı. NCCLS standartlarının belirlediği yönteme göre minimal inhibisyon konsantrasyon testi uygulandı [90, 91]. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu $\mu\text{g/ml}$ cinsinden belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin, mayalar için flukonazol ve standart çözücü kontrolü olarak da dimetil sulfoksit (DMSO) kullanıldı (Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11).

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin formülleri toplu olarak Tablo 2' de verilmiştir.

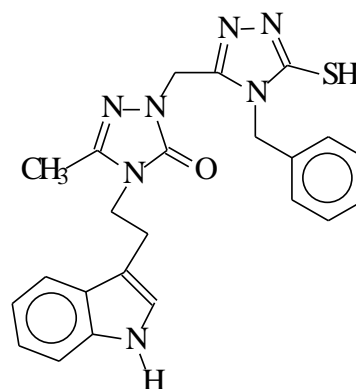
Tablo 2. Sentezlenen yeni bileşiklerin ve çıkış bileşiklerinin formülleri



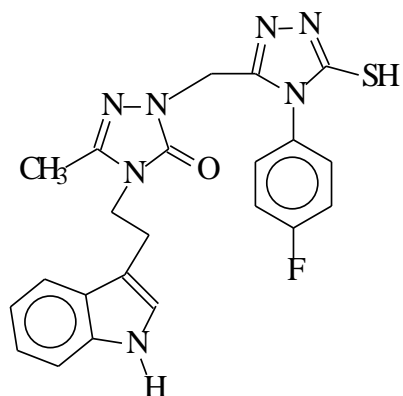
Tablo 2'nin devamı



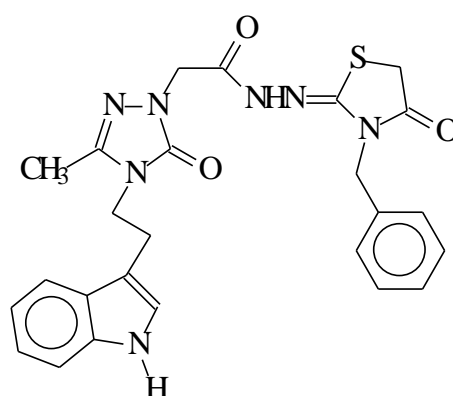
161



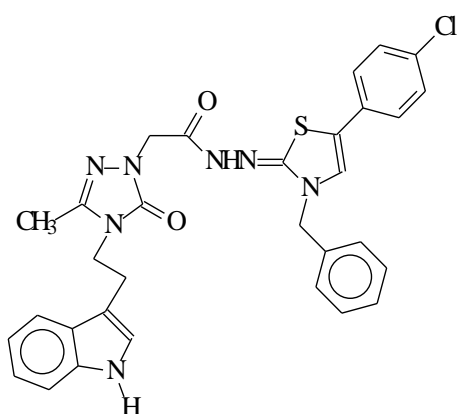
162



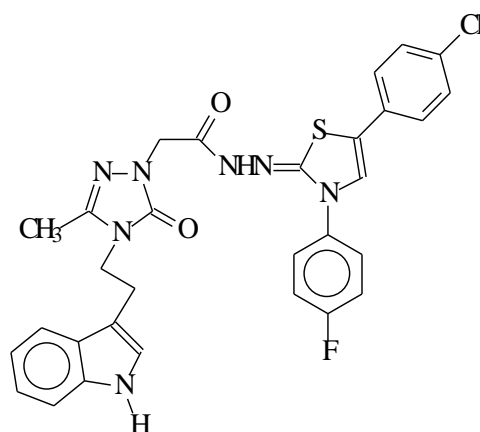
163



164

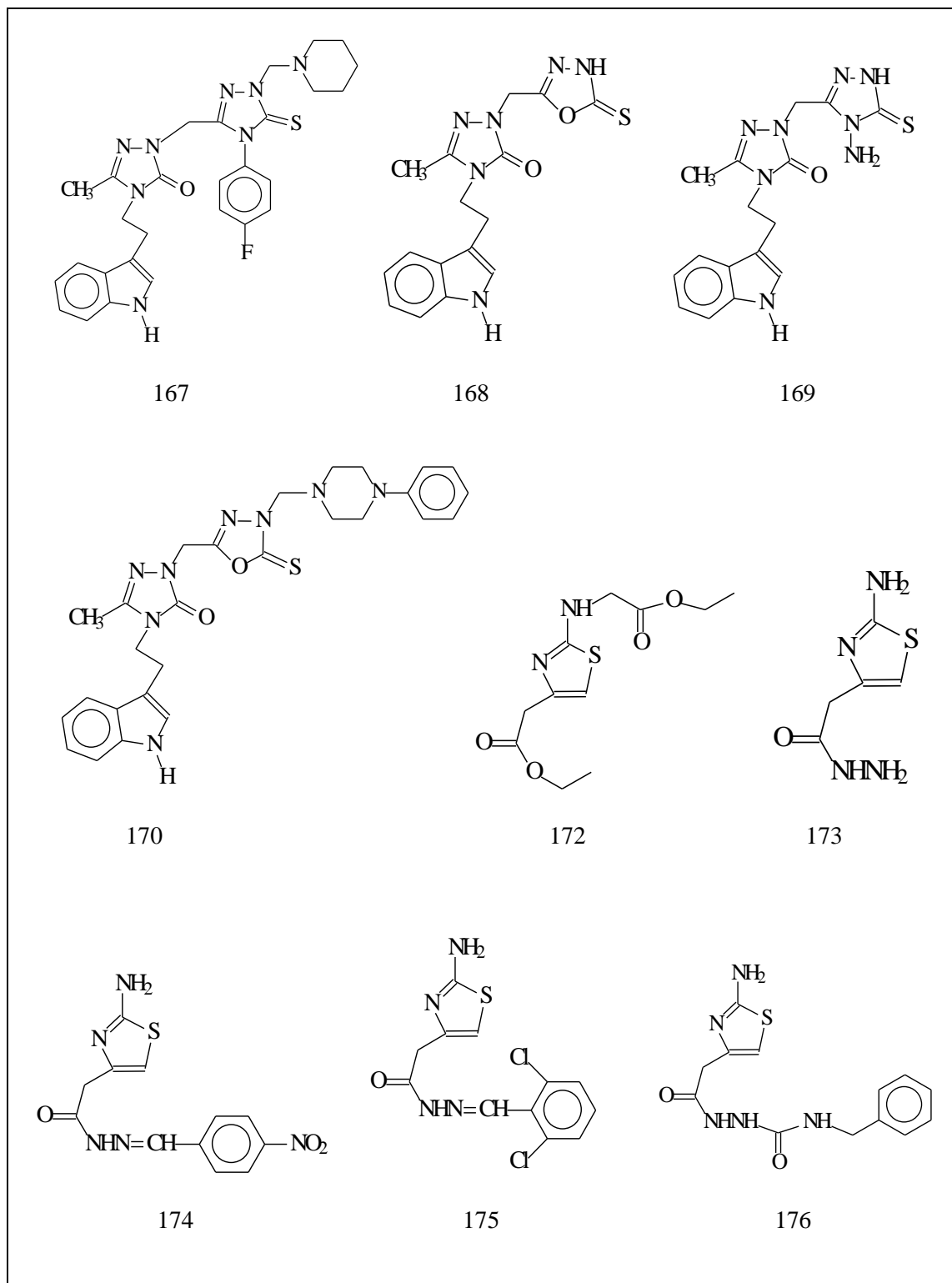


165

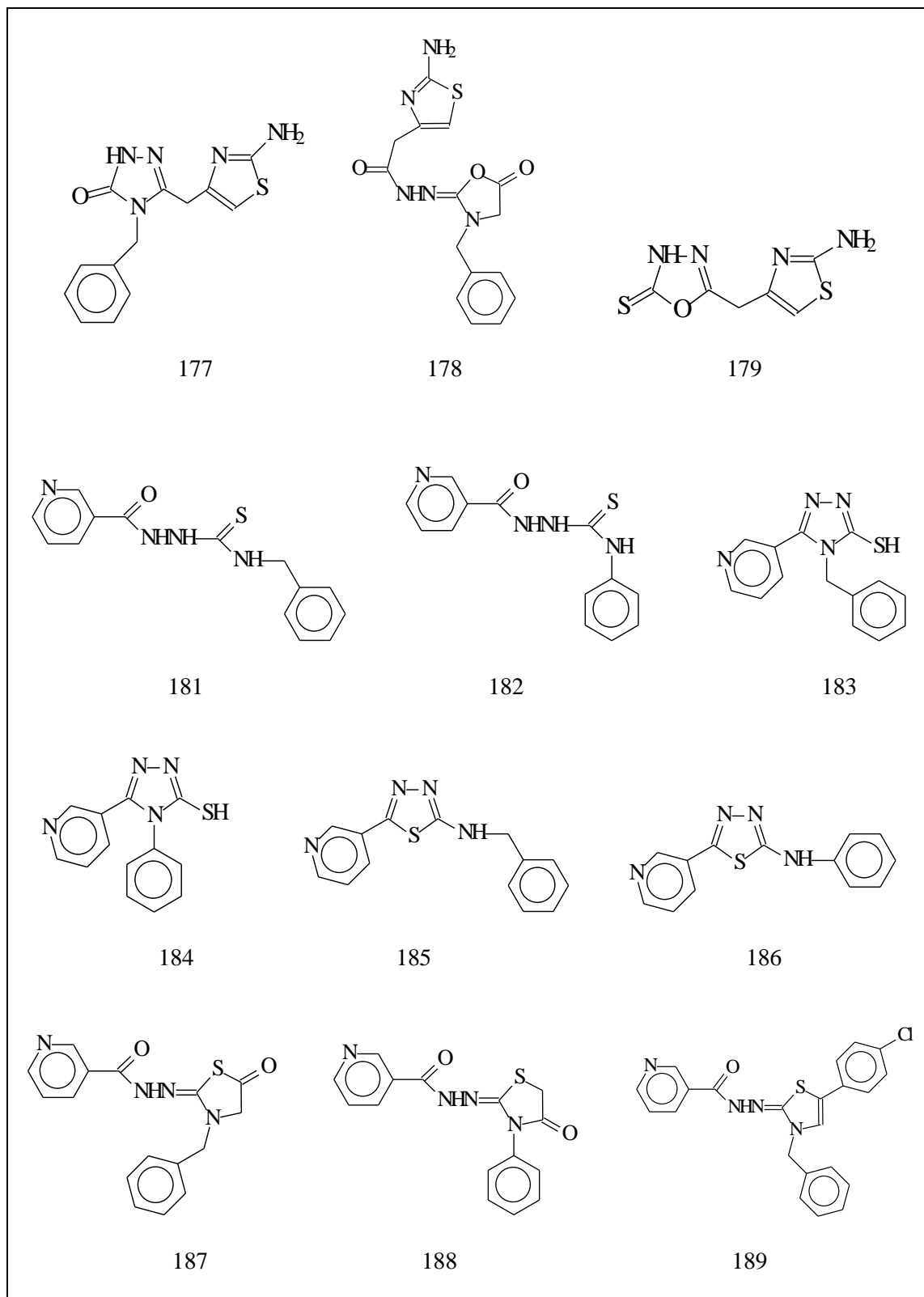


166

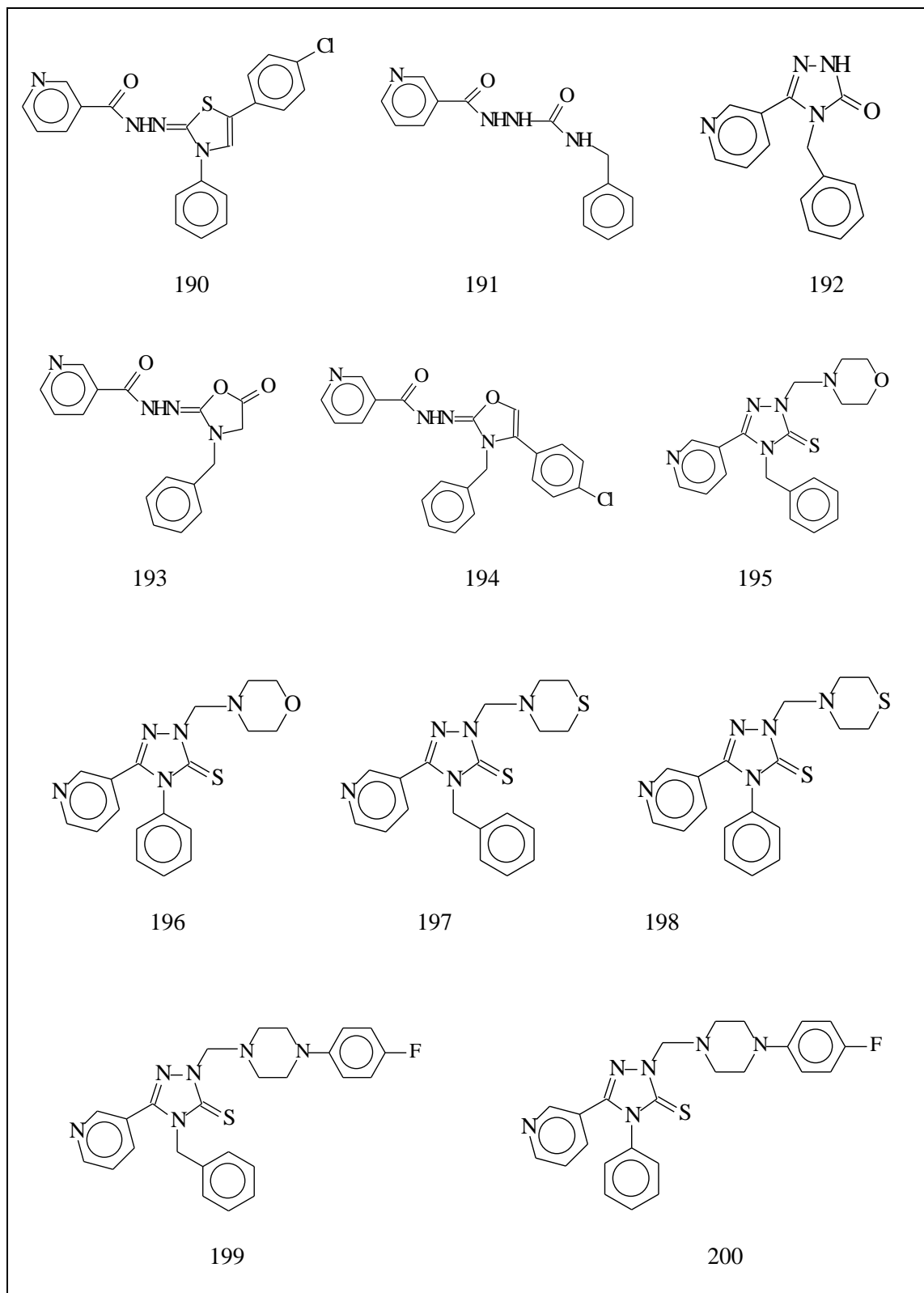
Tablo 2'nin devamı



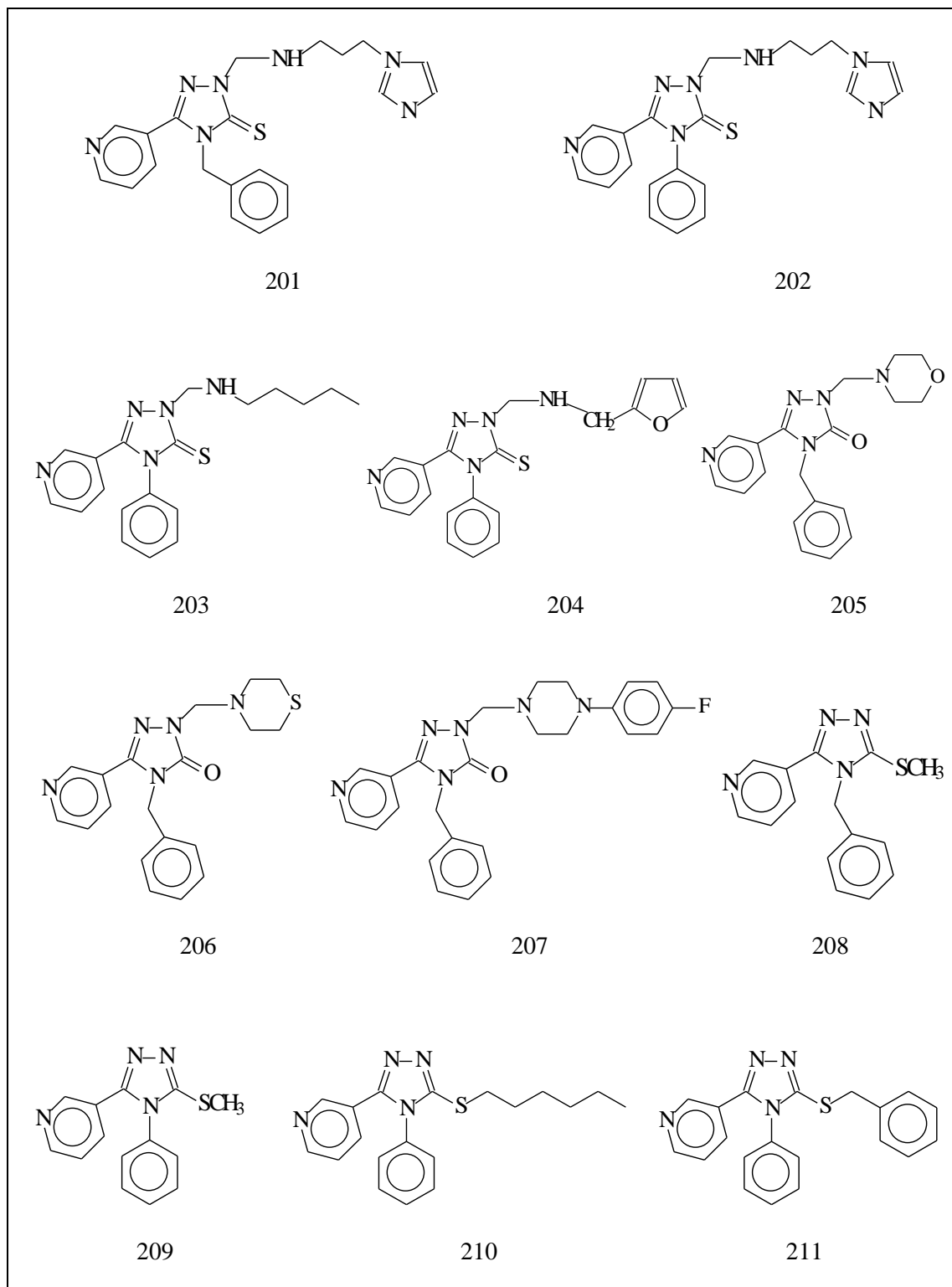
Tablo 2'nin devamı



Tablo 2'nin devamı



Tablo 2'nin devamı



Tablo 3. 164, 178, 187, 188 ve 193 Nolu bileşikler için Chem Draw programı ile elde edilen teorik ^{13}C NMR verileri

<p>164 bileşiği için A izomeri</p>	
<p>164 bileşiği için B izomeri</p>	
<p>178 bileşiği için A izomeri</p>	

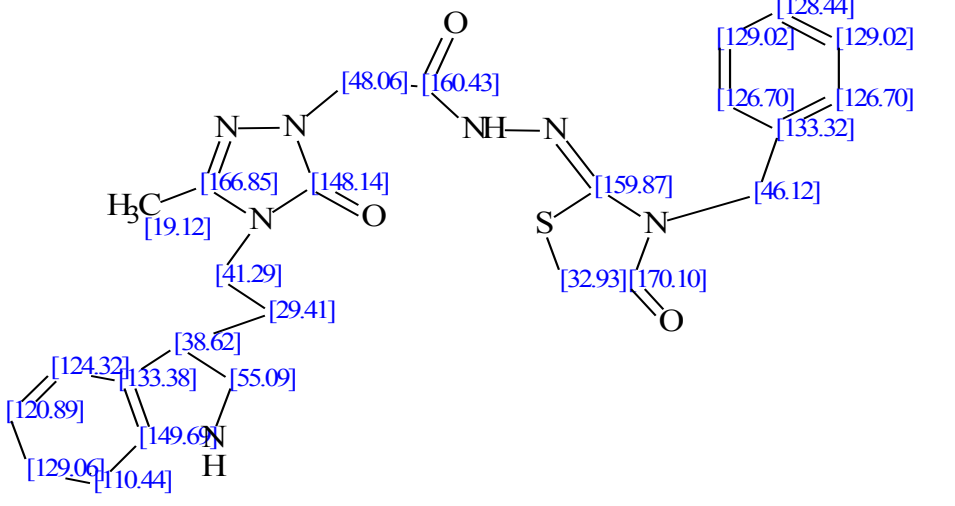
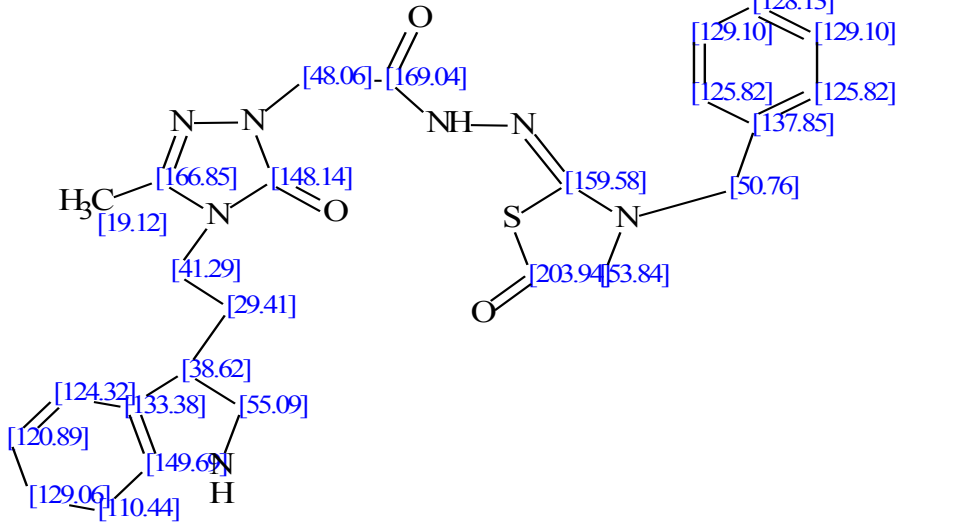
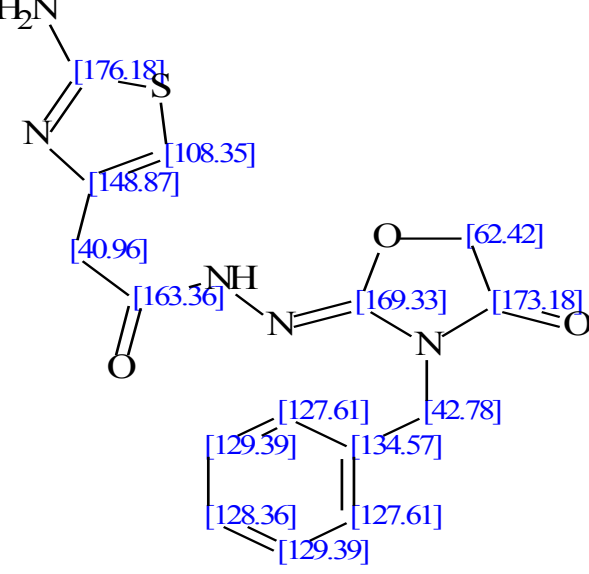
Tablo 3'ün devamı

<p>178 bileşiği için B izomeri</p>	<p>Chemical structure of compound 178 (B isomer) showing 13C NMR peaks (ppm): 128.6, 128.0, 51.8, 127.1, 136.5, 177.8, 154, 128.0, 173, 128.6, 104.3, 150.8, 38.6, 169.2.</p>
<p>187 bileşiği için A izomeri</p>	<p>Chemical structure of compound 187 (A isomer) showing 13C NMR peaks (ppm): 153.7, 148.2, 130.7, 138.0, 125.1, 151.7, 30.3, 171, 41.0, 127.0, 141.7, 127.0, 128.6, 128.6, 126.8.</p>
<p>187 bileşiği için B izomeri</p>	<p>Chemical structure of compound 187 (B isomer) showing 13C NMR peaks (ppm): 153.7, 148.2, 163.0, 130.7, 125.1, 138.0, 154, 194.2, 63.1, 51.9, 128.0, 136.5, 128.0, 128.6, 128.6, 127.1.</p>

Tablo 3'ün devamı

188 bileşiği için A izomeri	
188 bileşiği için B izomeri	
193 bileşiği için A izomeri	
193 bileşiği için B izomeri	

Tablo 4. 164, 178, 187, 188 ve 193 Nolu bileşikler için ACD Lab programı ile elde edilen teorik ^{13}C NMR verileri

<p>164 bileşiği için A izomeri</p>	 <p>Chemical structure of compound 164 isomer A with theoretical ^{13}C NMR shifts (ppm) in brackets: [19.12], [41.29], [29.41], [124.32], [133.38], [55.09], [120.89], [129.06], [110.44], [149.69], [148.14], [48.06], [160.43], [166.85], [128.44], [129.02], [129.02], [126.70], [126.70], [133.32], [46.12], [159.87], [32.93], [170.10].</p>
<p>164 bileşiği için B izomeri</p>	 <p>Chemical structure of compound 164 isomer B with theoretical ^{13}C NMR shifts (ppm) in brackets: [19.12], [41.29], [29.41], [124.32], [133.38], [55.09], [120.89], [129.06], [110.44], [149.69], [148.14], [48.06], [169.04], [166.85], [128.13], [129.10], [129.10], [125.82], [125.82], [137.85], [50.76], [159.58], [203.94], [53.84].</p>
<p>178 bileşiği için A izomeri</p>	 <p>Chemical structure of compound 178 isomer A with theoretical ^{13}C NMR shifts (ppm) in brackets: [176.18], [108.35], [148.87], [40.96], [163.36], [62.42], [169.33], [173.18], [127.61], [42.78], [129.39], [134.57], [128.36], [127.61], [129.39].</p>

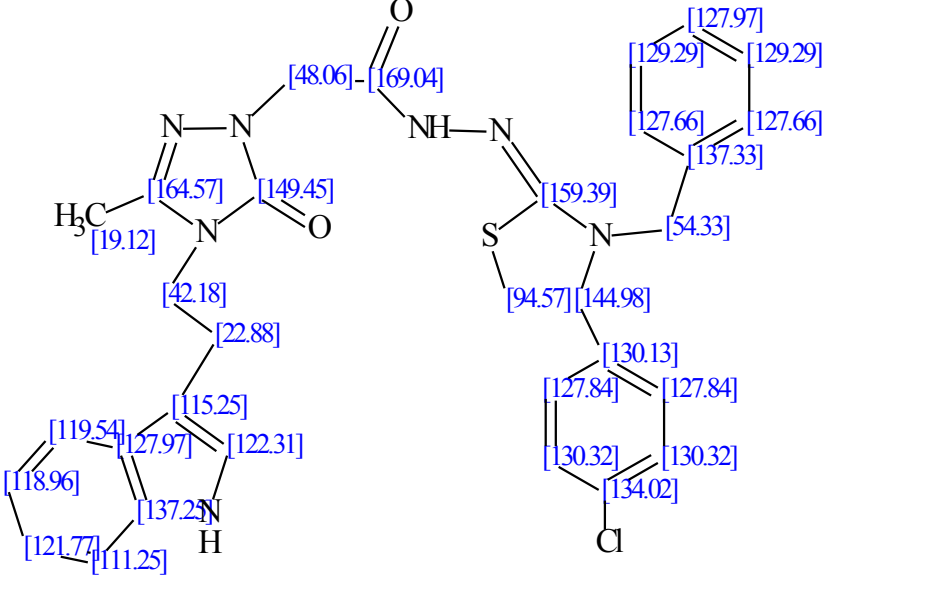
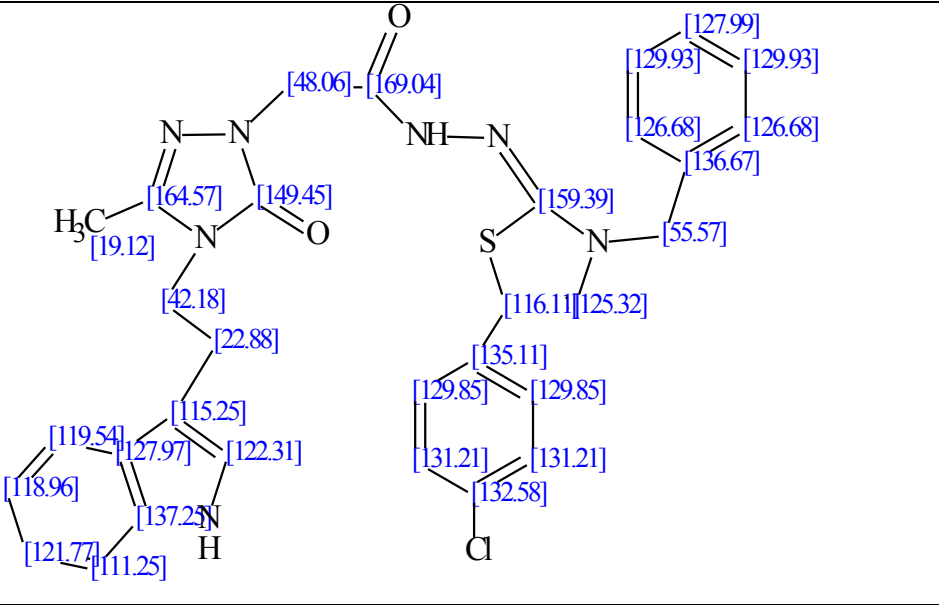
Tablo 4'ün devamı

<p>178 bileşiği için B izomeri</p>	
<p>187 bileşiği için A izomeri</p>	
<p>187 bileşiği için B izomeri</p>	

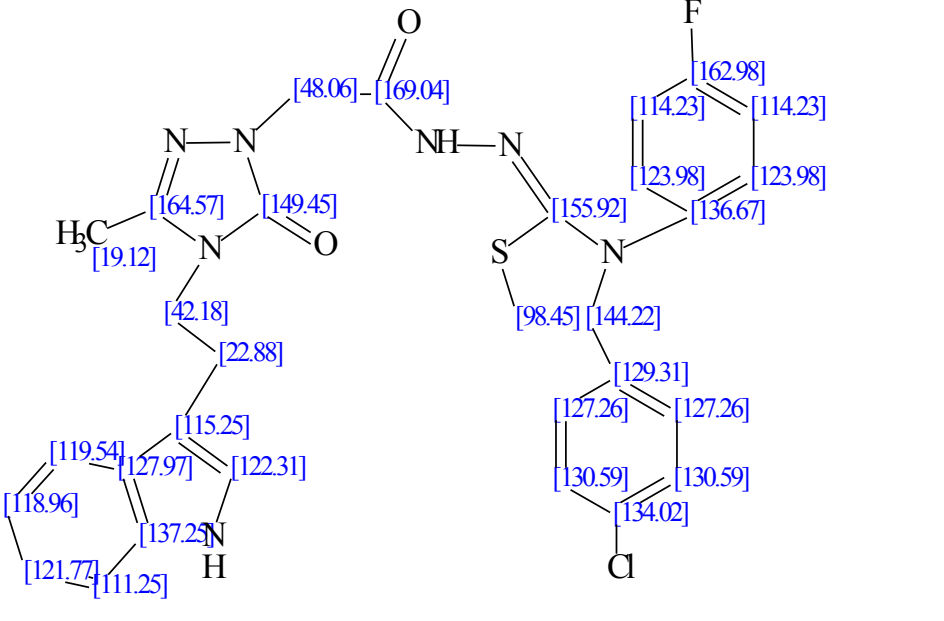
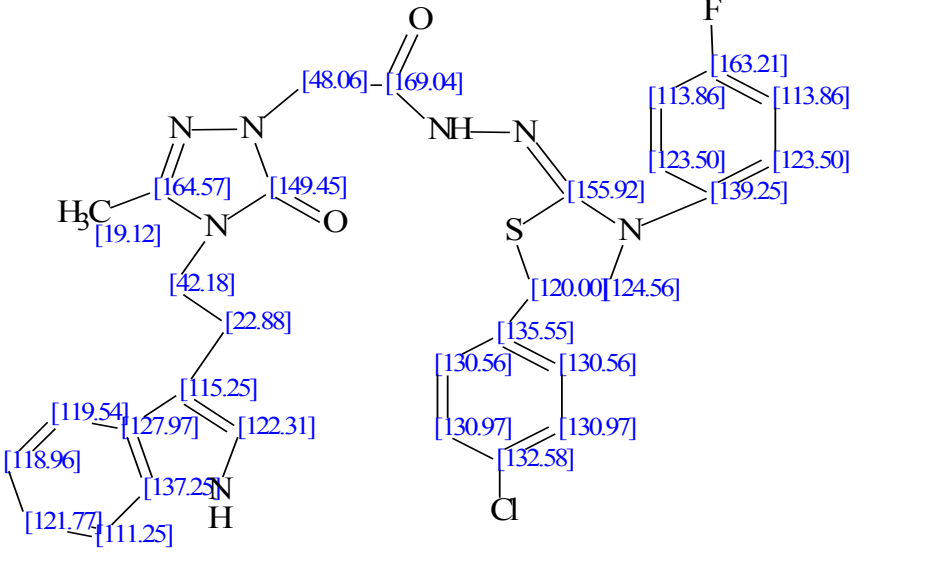
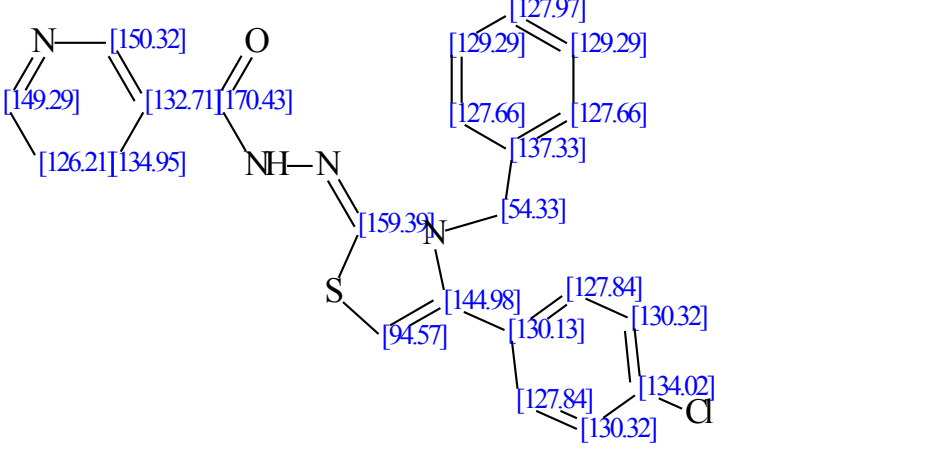
Tablo 4'ün devamı

188 bileşiği için A izomeri	
188 bileşiği için B izomeri	
193 bileşiği için A izomeri	
193 bileşiği için B izomeri	

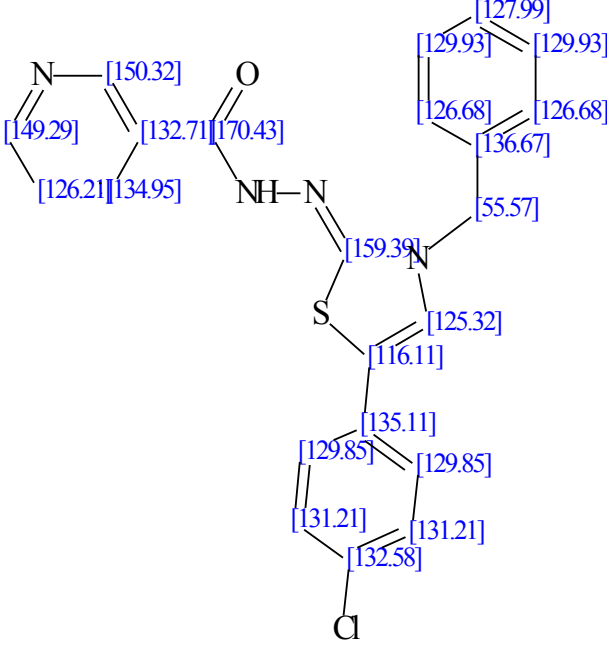
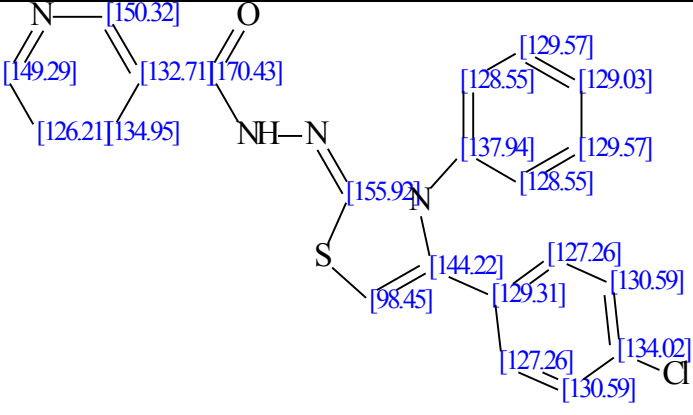
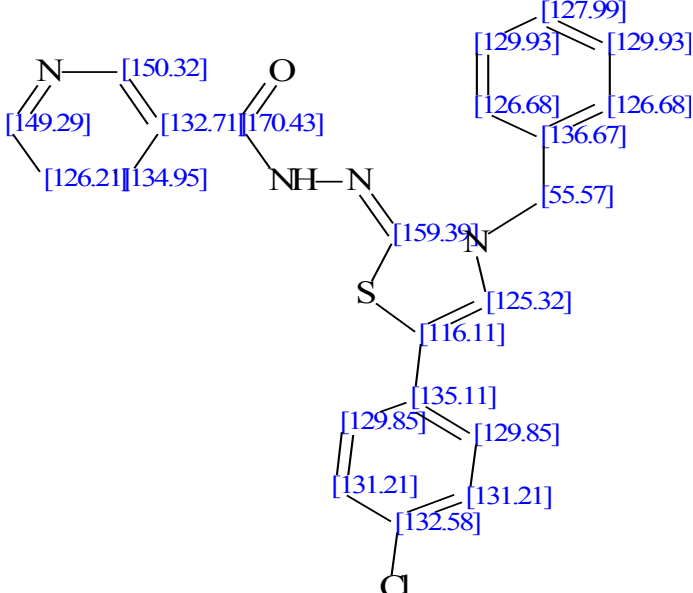
Tablo 5. 165, 166, 189, 190 ve 194 Nolu bileşikler için ACD Lab programı ile elde edilen teorik ^{13}C NMR verileri

<p>165 bileşiği A tipi izomer</p>	 <p>The structure shows a methyl-substituted imidazole ring connected via a methylene bridge to another imidazole ring. This second imidazole ring is linked to a thiadiazole ring, which is further connected to a chlorinated benzene ring. Theoretical ^{13}C NMR shifts are provided for each carbon atom in the structure.</p>
<p>165 bileşiği B tipi izomer</p>	 <p>This structure is identical to the A-type isomer but represents a different isomer. The theoretical ^{13}C NMR shifts for each carbon atom are listed in brackets next to the corresponding carbon in the structure.</p>

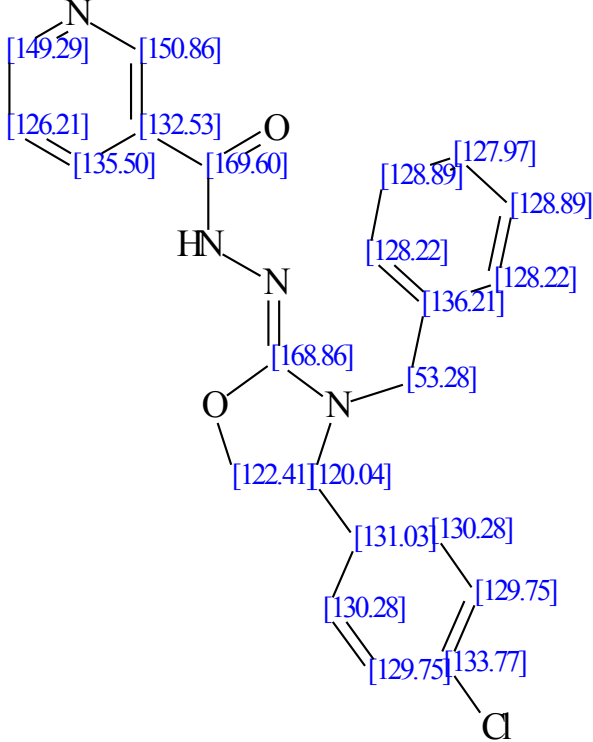
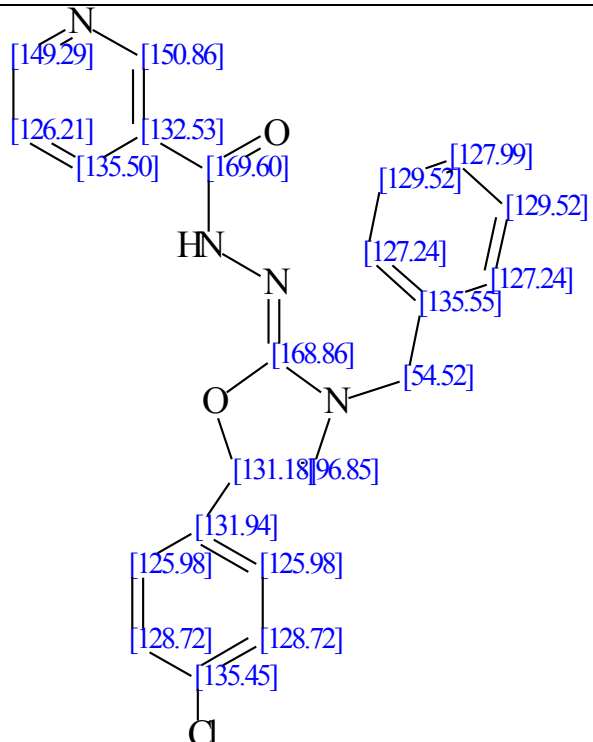
Tablo 5'in devamı

<p>166 bileşiği A tipi izomer</p>	 <p>Chemical structure of 166 A-type isomer. The structure consists of a 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group (H₃C) and a carbonyl group (C=O). This is linked via a hydrazine bridge (-NH-NH-) to a 5-membered thiadiazole ring substituted with a fluorine atom (F) and a chlorine atom (Cl). The 13C NMR shifts are indicated in brackets: [19.12], [42.18], [22.88], [115.25], [118.96], [119.54], [121.77], [127.97], [137.25], [149.45], [164.57], [169.04], [170.43], [180.06], [129.31], [127.26], [130.59], [134.02], [155.92], [98.45], [144.22], [114.23], [123.98], [136.67], [162.98].</p>
<p>166 bileşiği B tipi izomer</p>	 <p>Chemical structure of 166 B-type isomer. The structure is similar to the A-type isomer but with a different thiadiazole ring substitution pattern. The 13C NMR shifts are indicated in brackets: [19.12], [42.18], [22.88], [115.25], [118.96], [119.54], [121.77], [127.97], [137.25], [149.45], [164.57], [169.04], [170.43], [180.06], [129.31], [127.26], [130.59], [134.02], [155.92], [98.45], [144.22], [114.23], [123.98], [136.67], [163.21], [113.86], [123.50], [139.25], [120.00], [124.56], [135.55], [130.56], [130.97], [132.58].</p>
<p>189 bileşiği A tipi izomer</p>	 <p>Chemical structure of 189 A-type isomer. The structure features a 1,2,4-triazole ring substituted with a carbonyl group (C=O). This is linked via a hydrazine bridge (-NH-NH-) to a 5-membered thiadiazole ring substituted with a chlorine atom (Cl). The 13C NMR shifts are indicated in brackets: [149.29], [126.21], [134.95], [150.32], [132.71], [170.43], [180.06], [129.29], [127.66], [137.33], [159.39], [54.33], [144.98], [94.57], [127.84], [130.13], [130.32], [127.84], [134.02], [130.32].</p>

Tablo 5'in devamı

<p>189 bileşiği B tipi izomer</p>	
<p>190 bileşiği A tipi izomer</p>	
<p>190 bileşiği B tipi izomer</p>	

Tablo 5'in devamı

<p>194 bileşiği A tipi izomer</p>	 <p>Chemical structure of 194 A type isomer. The structure consists of a pyridine ring connected to a hydrazine group, which is further connected to a five-membered ring containing an oxygen atom and a nitrogen atom. This five-membered ring is connected to a six-membered ring containing a chlorine atom. The 13C NMR shifts are indicated in brackets next to the corresponding carbon atoms.</p>
<p>194 bileşiği B tipi izomer</p>	 <p>Chemical structure of 194 B type isomer. The structure is similar to the A type isomer, but the connectivity of the rings is different. The 13C NMR shifts are indicated in brackets next to the corresponding carbon atoms.</p>

Tablo 6. 157-161, 163, 167-170 ve 177-179 Bileşiklerinin antimikrobial aktivite değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Değerleri									
	Ec.	Yp.	Pa.	Sa.	Ef.	Li	Bc.	Ms	Ca.	Sc.
156	-	-	-	-	-	-	-	-	125	500
157	-	-	-	-	-	-	125	-	-	-
158	-	-	-	-	-	-	500	-	-	-
159	-	-	-	-	-	-	250	-	62.5	15.6
160	-	-	-	-	-	-	500	250	-	-
161	-	-	-	-	-	-	-	31.3	-	-
163	-	-	-	-	-	-	-	500	-	-
167	62.5	62.5	-	125	-	125	125	-	-	-
168	-	-	-	-	-	-	500	62.5	-	-
169	-	-	-	250	-	-	-	-	-	31.3
170	15.2	15.2	250	15.2	125	62.5	125	15.2	-	31.3
177	-	-	-	-	-	-	62.5	-	-	-
178	-	-	-	-	-	-	500	-	-	-
179	-	-	-	250	-	-	250	-	250	250
Amp.	10	18	18	35	10	10	15		-	-
Strep								35		
Flu.									25	> 25

Tablo 7. 182, 189, 194-202, 204-207, 210 ve 211 Bileşiklerinin antimikrobiale aktivite değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Değerleri								
	Ec.	Yp.	Pa.	Sa.	Ef.	Bc.	Ms.	Ca.	Sc.
182	-	-	-	250	250	500	-	500	250
189	250	250	-	250	-	250	125	-	-
194	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	15.6	-	-
195	31.3	31.3	31.3	31.3	15.6	31.3	31.3	500	125
196	500	500	500	-	-	500	31.3	-	-
197	31.3	31.3	31.3	31.3	15.6	31.3	31.3	500	500
198	250	250	500	500	500	250	31.3	-	-
199	500	500	500	250	250	250	125	500	500
200	250	250	500	500	500	500	62.6	-	-
201	31.3	31.3	31.3	31.3	15.6	31.3	31.3	62.5	31.3
202	31.3	31.3	62.5	31.3	15.6	31.3	31.3	250	62.5
204	31.3	31.3	31.3	31.3	7.8	31.3	31.3	-	250
205	31.3	31.3	62.5	31.3	31.3	62.5	15.6	500	250
206	31.3	31.3	62.5	62.5	31.3	62.5	15.6	500	250
207	31.3	31.3	31.3	31.3	31.3	62.5	15.6	-	-
210	15.6	15.6	15.6	<1.9	<1.9	7.8	1.9	3.9	1.9
211	62.5	62.5	62.5	<1.9	<1.9	<1.9	1.9	125	125
Amp.	2	32	>128	2	2	<1			
Strep.							4		
Flu.								<8	<8

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ms: *M. smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampisilin, Strep.: Streptomycin, Flu.: Flukonazol, (—): Aktivite yok.

Tablo 8. 154-170 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Değerleri											
	Sm.	Ko.	Ar.	Pv.	Ac.	Ct.	Ec.	Pa.	Sa.	Bc.	Ca.	Sc.
154	-	250	125	-	-	250	-	-	-	-	-	-
155	-	250	125	-	-	250	-	-	-	-	-	-
156	-	-	250	-	-	-	-	-	-	-	125	500
157	125	250	62.5	-	-	250	-	-	-	125	-	-
158	-	-	-	-	-	250	-	-	-	500	-	-
159	125	125	125	250	-	125	-	-	-	250	62.5	15.6
160	-	-	-	-	-	-	-	-	-	500	-	-
161	125	250	15.6	-	-	125	-	-	-	-	-	-
162	-	-	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-
163	-	-	125	-	-	250	-	-	-	-	-	-
164	62.5	125	125	250	125	250	-	-	-	-	-	-
165	-	-	250	-	-	250	-	-	-	-	-	-
166	-	-	125	-	-	250	-	-	-	-	-	-
167	250	250	15.6	31.3	-	250	62.5	-	125	125	-	-
168	-	-	125	-	-	125	-	-	-	500	-	-
169	-	-	-	125	-	250	-	-	250	-	-	31.3
170	125	250	<3.9	125	-	125	15.2	250	15.2	125	-	31.3
Amp.	>128	32	32	32	>128		10	18	35	15		
Flu.						<8					25	>25

Tablo 9. 172-179 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Değerleri											
	Sm.	Ko.	Ar.	Pv.	Ac.	Ct.	Ec.	Pa.	Sa.	Bc.	Ca.	Sc.
172	-	-	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-
173	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
174	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
175	-	-	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-
176	-	-	-	-	15.6	-	-	-	-	-	-	-
177	31.3	250	31.3	125	-	-	-	-	-	62.5	-	-
178	-	-	-	-	15.6	-	-	-	-	500	-	-
179	125	250	62.5	125	-	-	-	-	250	250	250	250
Amp.	>128	32	32	32	>128		10	18	35	15		
Flu.						<8					25	> 25

Tablo 10. 181-196 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Değerleri											
	Sm.	Ko.	Ar.	Pv.	Ac.	Ct.	Ec.	Pa.	Sa.	Bc.	Ca.	Sc.
181	-	250	125	-	-	250	-	-	-	-	-	-
182	125	250	7.8	125	500	250	-	-	250	500	500	250
183	-	-	-	-	-	125	-	-	-	-	-	-
184	-	250	15.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
185	-	-	-	-	-	125	-	-	-	-	-	-
186	-	250	15.6	-	500	-	-	-	-	-	-	-
187	-	-	250	-	-	250	-	-	-	-	-	-
188	-	250	7.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
189	250	250	125	-	-	125	250	-	250	250	-	-
190	-	250	7.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
191	-	-	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-
192	-	-	250	-	-	-	-	-	-	-	-	-
193	-	-	125	-	-	-	-	-	-	-	-	-
194	-	250	125	-	-	125	62.5	62.5	62.5	62.5	-	-
195	250	125	7.8	31.3	125	125	31.3	31.3	31.3	31.3	500	125
196	-	250	7.8	125	500	-	500	500	-	500	-	-
Amp.	>128	32	32	32	>128		2	>128	2	<1		
Flu.						<8					<8	<8

Tablo 11. 197-211 Bileşiklerinin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial aktivite değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Değerleri											
	Sm.	Ko.	Ar.	Pv.	Ac.	Ct.	Ec.	Pa.	Sa.	Bc.	Ca.	Sc.
197	125	62.5	7.8	<3.9	125	125	31.3	31.3	31.3	31.3	500	500
198	-	125	7.8	-	-	250	250	500	500	250	-	-
199	-	-	-	-	-	125	500	500	250	250	500	500
200	500	250	31.3	125	250	-	250	500	500	500	-	-
201	62.5	62.5	7.8	<3.9	-	125	31.3	31.3	31.3	31.3	62.5	31.3
202	125	500	31.3	62.5	15.6	125	31.3	62.5	31.3	31.3	250	62.5
203	500	-	15.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
204	15.6	31.3	15.6	15.6	15.6	125	31.3	31.3	31.3	31.3	-	250
205	125	-	15.6	31.3	-	250	31.3	62.5	31.3	62.5	500	250
206	125	250	15.6	31.3	-	250	31.3	62.5	62.5	62.5	500	250
207	-	-	7.8	31.3	-	250	31.3	31.3	31.3	62.5	-	-
208	-	-	-	-	-	125	-	-	-	-	-	-
209	-	-	31.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
210	0.9	-	<3.8	62.5	-	500	15.6	15.6	<1.9	7.8	3.9	1.9
211	1.9	-	<3.8	62.5	7.8	15.6	62.5	62.5	<1.9	<1.9	125	125
Amp.	>128	32	32	32	>128		2	>128	2	<1		
Flu.						<8					<8	<8

Sm: *Serratia marcescens*, Ko: *Klebsiella oxitoka*, Ar: *Arthrobacter oxydans*, Pv: *Proteus vulgaris*, Ac: *Acinetobacter sp.*, Ct: *Candida tropicalis*, Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampisilin, Flu.: Flukonazol, (—): Aktivite yok.

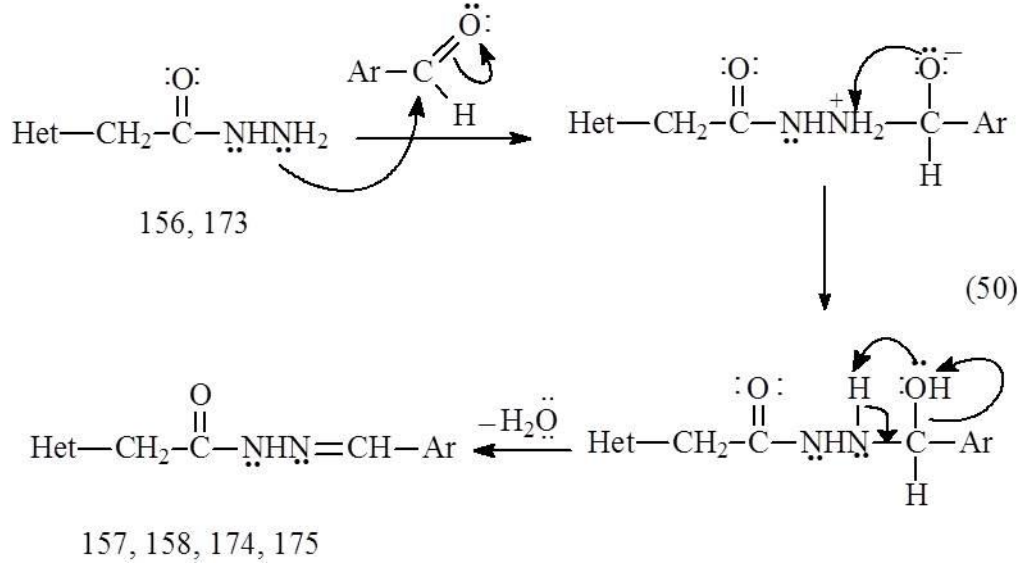
3. TARTIŞMA

154 Nolu bileşik olan 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on, ilk defa bu çalışmada karşılık gelen etil asetat etoksikarbonil hidrazon'un bir primer amin olan triptamin [2-(1*H*-indol-3-il)etilamin] bileşiği ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. 154 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda 10.89 ve 11.37 ppm değerlerinde görülen ve D₂O ilavesi ile kaybolan iki sinyal yapıda yer alan iki NH grubuna atfedilmiştir. İndol grubundan ileri gelen sinyaller, bu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarında, ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. ¹³C NMR spektrumunda 145.17 ppm ve 155.69 ppm'de gözlenen ve triazol halkasının 3 ve 5 nolu karbonlarına karşılık gelen pikler, 152 ve 153 nolu bileşikler arasındaki kondenzasyonu destekler niteliktedir.

Bu çalışmada, ester fonksiyonun sahip üç farklı bileşik (155, 171 ve 173) ara ürün olarak kullanılmıştır. Bunlardan 155 bileşiği olan etil {4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetat ve 172 nolu bileşik, etil {2-[(2-etoksi-2-oksoetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat bileşiği, ayrı ayrı olmak üzere, 154'ün ve ticari olarak hazır bulunan 171 bileşiğinin bazik ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu bileşiklerin (155 ve 172) FT-IR ve ¹H NMR spektrumlarında triazol-NH'ndan ileri gelen herhangi bir pik bulunmazken -CH₂CO₂Et grubu ¹H ve ¹³C NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde rezonans olmuştur. Ayrıca, bu bileşiklerin kütle spektrumu, [M+1], [M+2], [M+Na] veya [M+K] moleküler iyonlarına karşılık gelen pikleri, ilgili *m/z* değerlerinde içermektedir. Diğer ester türevi olan 171 nolu etil (2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat bileşiği ise satın alma yoluyla temin edilmiştir.

Birer asetohidrazid türevi olan 156 ve 173 nolu bileşikler, karşılık gelen esterlerin (155 ve 172) hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi yoluyla elde edilmiştir. Bu bileşiklerin (156 ve 173) NMR spektrumlarında ester grubunun varlığını gösteren herhangi bir pik bulunmamaktadır, buna karşılık, hidrazid fonksiyonundan ileri gelen pikler FT-IR ve ¹H NMR spektrumlarında kaydedilmiştir. Hidrazid grubuna ait NH protonu, ¹H NMR spektrumunda 4.20 ppm değerinde izlenmektedir. NH₂ protonları ise, 156 bileşiği için 6.88 ppm'de D₂O ilavesi ile kaybolan bir singlet halinde NMR spektrumunda yer alırken, 173 bileşiği için bu protona ait sinyalin daha düşük alana kaydığı ve 9.20 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir.

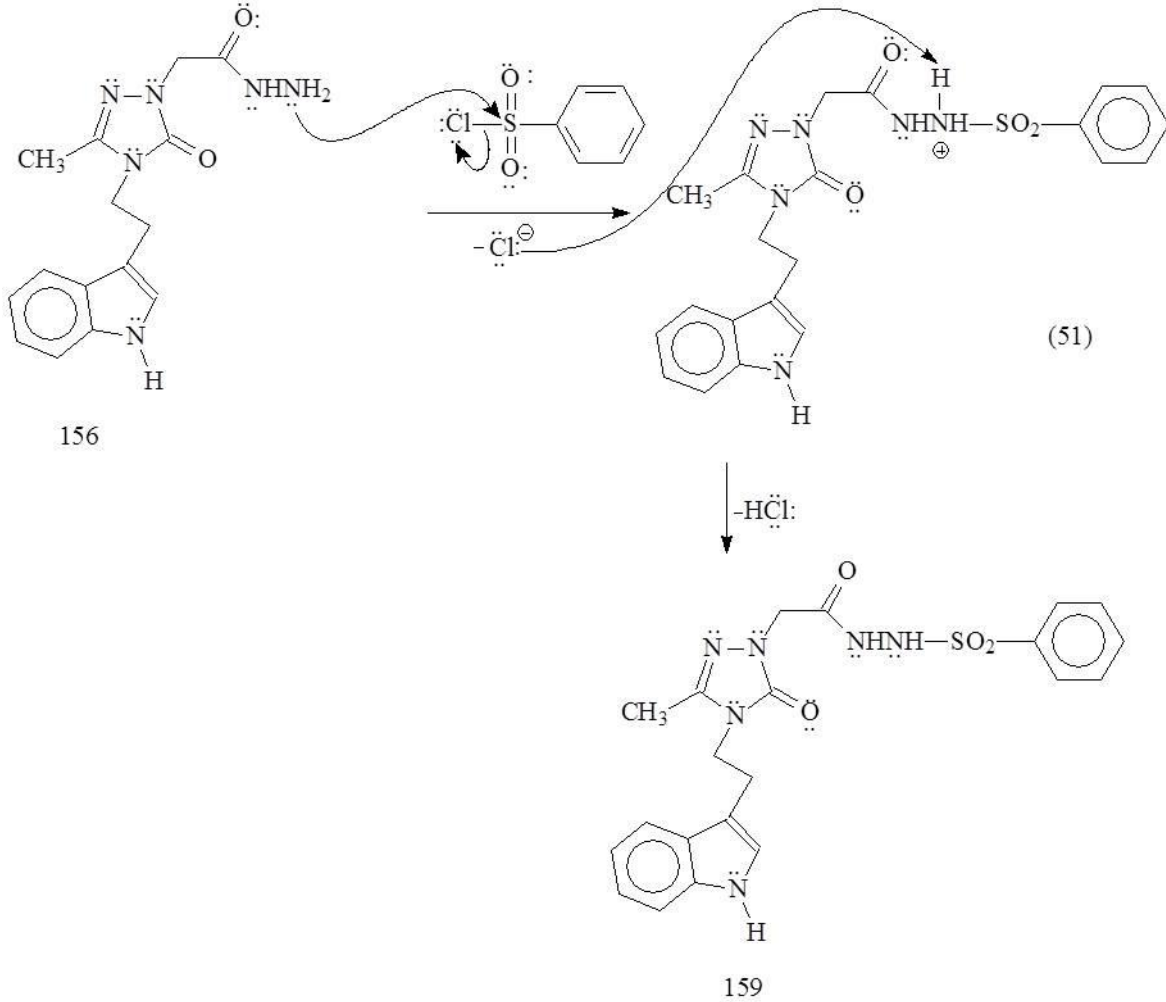
157, 158, 174 ve 175 nolu imin bileşikleri, karşılık gelen hidrazid-amin grubunun (156 ve 173) çeşitli aromatik aldehytlerin karbonil karbonuna nükleofilik katılması üzerinden elde edilmiştir (Denklem 50).



Elde edilen Schiff bazlarının (157, 158, 174 ve 175) ^1H NMR spektrumlarında başlangıç bileşiğinde var olan $-\text{NHNH}_2$ grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmamaktadır; onun yerine 7.83-8.70 ppm aralığında ortaya çıkan ve bir protona karşılık gelen sinyal imin bağına atfedilmiştir. ^{13}C NMR spektrumlarında bu gruba ait sinyaller ise sırasıyla 144.49-157.44 ppm aralığında kaydedilmiştir. Ayrıca, NMR spektrumlarında aromatik bölgedeki kalabalıklaşma, kondenzasyonu desteklemektedir. Buna ilaveten, bu bileşiklerin EI-MS spektrumları da önerilen yapıları desteklemektedir.

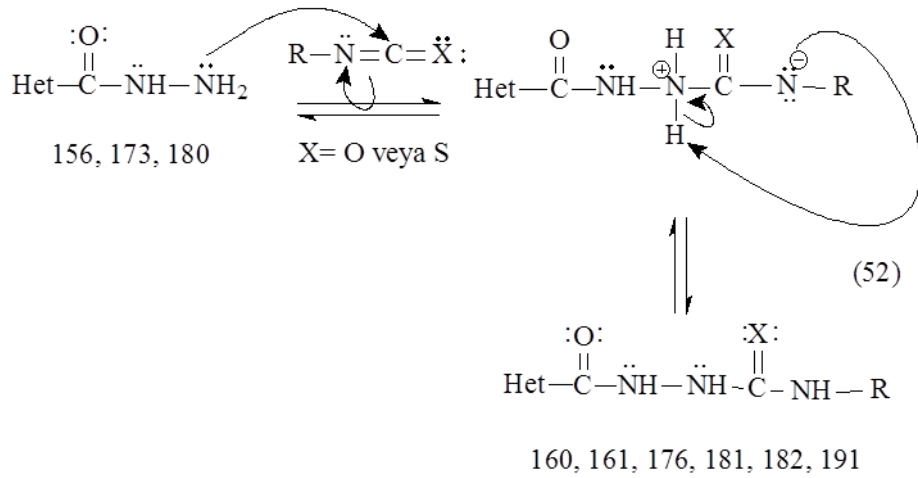
İmin bağı içeren bileşiklerde substituentlerin $-\text{C}=\text{N}-$ çift bağı etrafındaki geometrik düzenlenmesine bağlı olarak *E/Z* geometrik izomerlerinin ve bu izomerlerin her birine ait *cis/trans* amid konformerlerinin ortaya çıkabileceği bilinmektedir [30, 115, 116]. Literatür verilerine göre, imin bağı içeren bileşikler dimetil- d_6 sulfoksit çözücüsü içerisinde yüksek oranda *E* geometrik izomeri halinde bulunurlar. *Z* geometrik izomerinin oranında ise düşük polaritedeki çözücüler içerisinde ve molekül içi hidrojen bağı oluşumu imkânı bulunduğu durumlarda artış görülür [25,74, 97, 117-119]. Bu çalışmada sentezlenen Schiff bazları olan 157,158, 174, 175 bileşiklerinin NMR spektrumları, bu bileşiğin tek bir izomer, muhtemelen daha karalı izomer olan *E* izomeri şeklinde bulunduğunu göstermektedir.

2-{3-Metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-(fenilsülfonil)asetohidrazid (159) bileşiğinin sentezi ise, 156 nolu hidrazid ile benzensülfonil klorür arasındaki kondenzasyon ile gerçekleştirilmiştir (Denklem 51).



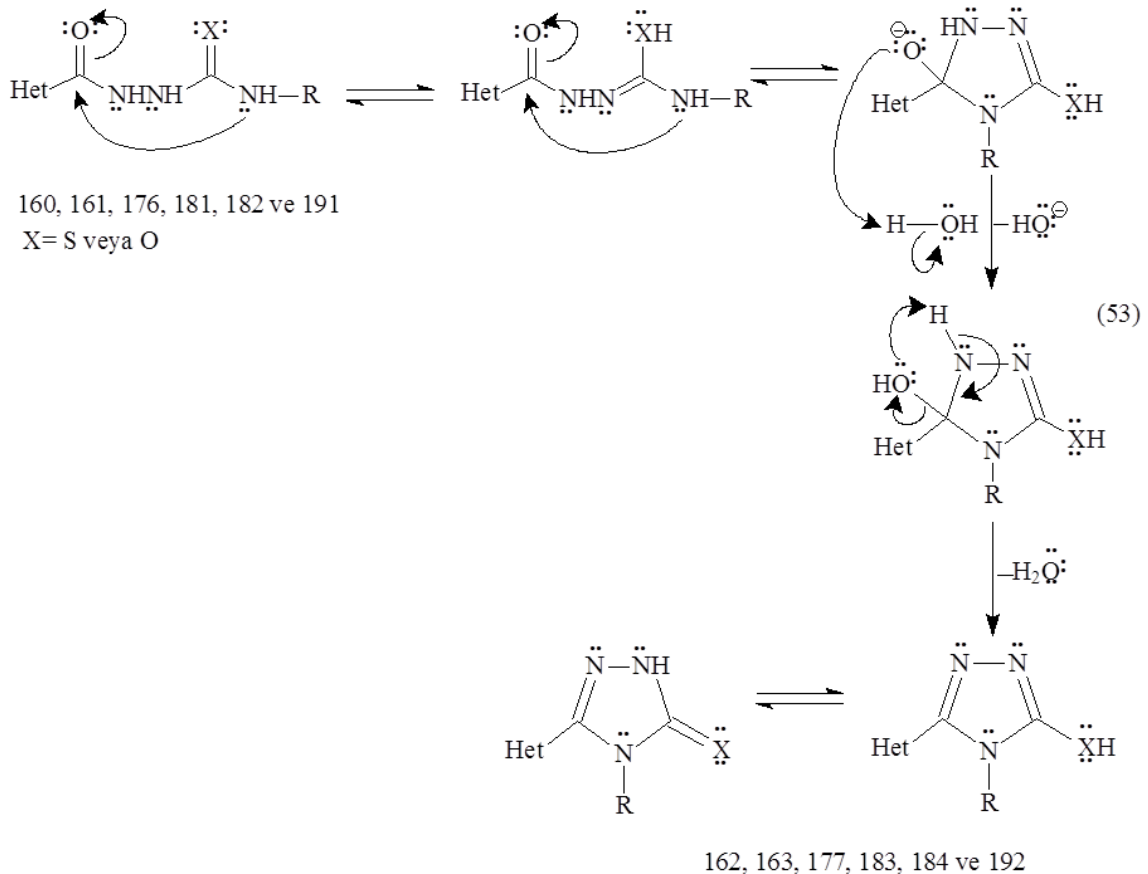
FT-IR ve ^1H NMR spektrumlarında amino grubundan ileri gelen herhangi bir pik bulunmazken, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında aromatik bölgede kalabalıklaşmanın görülmesi, bu bileşiğin (159) oluşumuna ait kanıtlardan birini oluşturmaktadır. Bileşiğin EI-MS spektrumunda ise, $[\text{M}-1+\text{Na}]$ iyon pikine karşılık gelen sinyal, ilgili m/z değerinde kaydedilmiştir.

160, 161, 176, 181, 182 ve 191 nolu karbo(tiyo)amid türevlerinin sentezi için, karşılık gelen hidrazidlerin izosyanat veya izotiyosyanatlar ile reaksiyonlarına başvurulmuştur. Reaksiyon, hidrazid- NH_2 'sinin, izo(tiyo)syanat grubuna nükleofilik katılmasını içermektedir (Denklem 52).



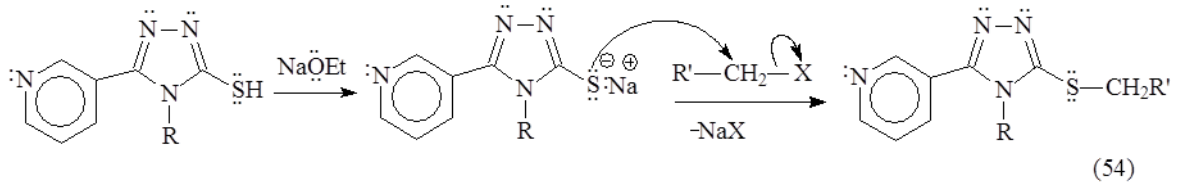
Elde edilen 160, 161, 176, 181, 182 ve 191 nolu karbotiyo- ve karboksamid türevleri yapıları ile uyumlu FT-IR, NMR ve EI-MS spektrumları vermiştir.

Bu çalışmada sentezlenen karboksamid ve karbotiyoamid türevlerinin (160, 161, 176, 181, 182 ve 191) sulu NaOH ile muamelesi, yan zincirin molekül içi halka kapanması üzerinden 1,2,4-triazol halkasının oluşumuna yol açmıştır (Denklem 53).



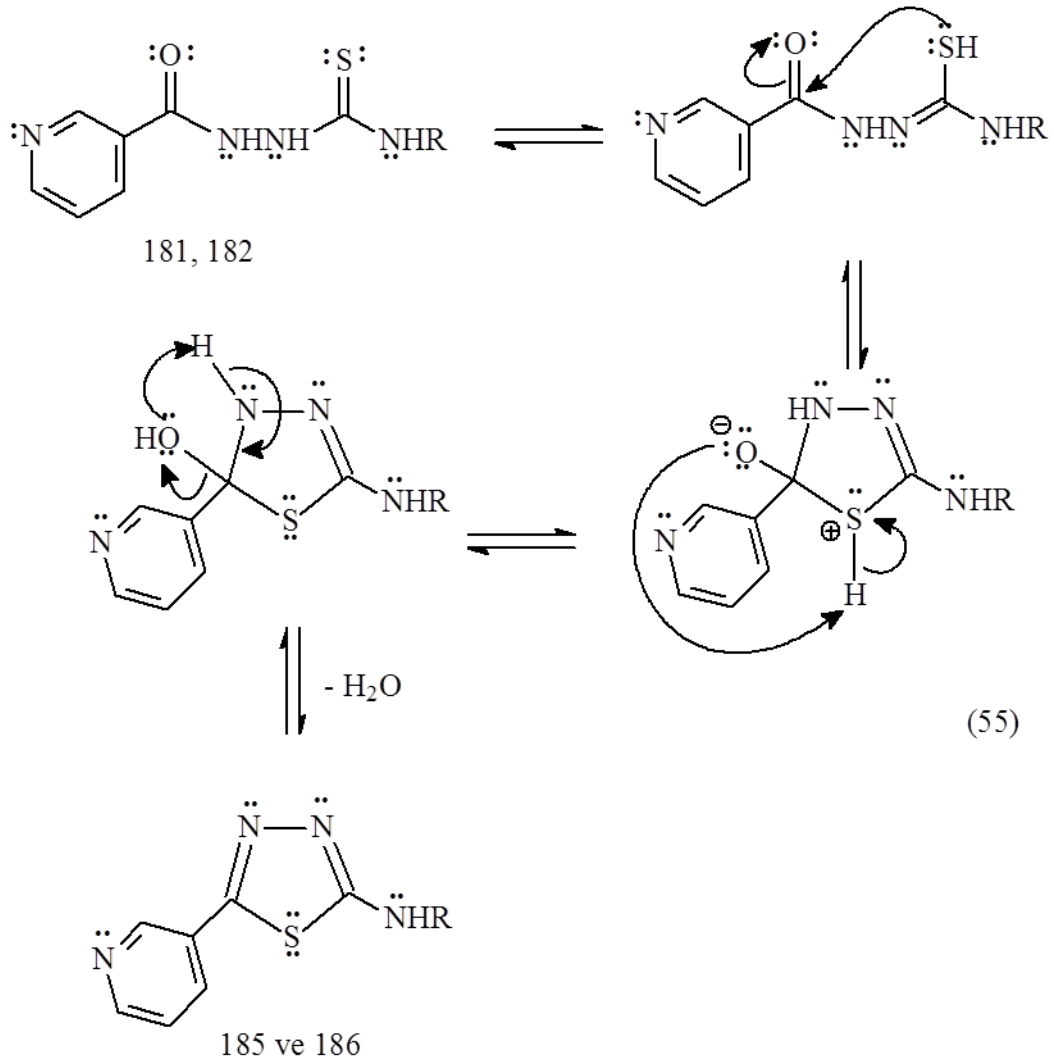
Burada ilginç olan nokta, 177 ve 192 nolu bileşikler için baskın olan tautomerik form karbonil formu iken 162, 163, 183 ve 184 nolu bileşikler için baskın formun merkaptol formu olmasıdır. Bileşikler, yapıları ile uyumlu IR, NMR ve EI-MS spektrumu vermiştir.

183 ve 184 bileşiklerinin etanol içinde metalik sodyum varlığında alkil halojenürler ile muamelesi sırasıyla, -S-alkil türevlerinin (208, 209-211) oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 54).



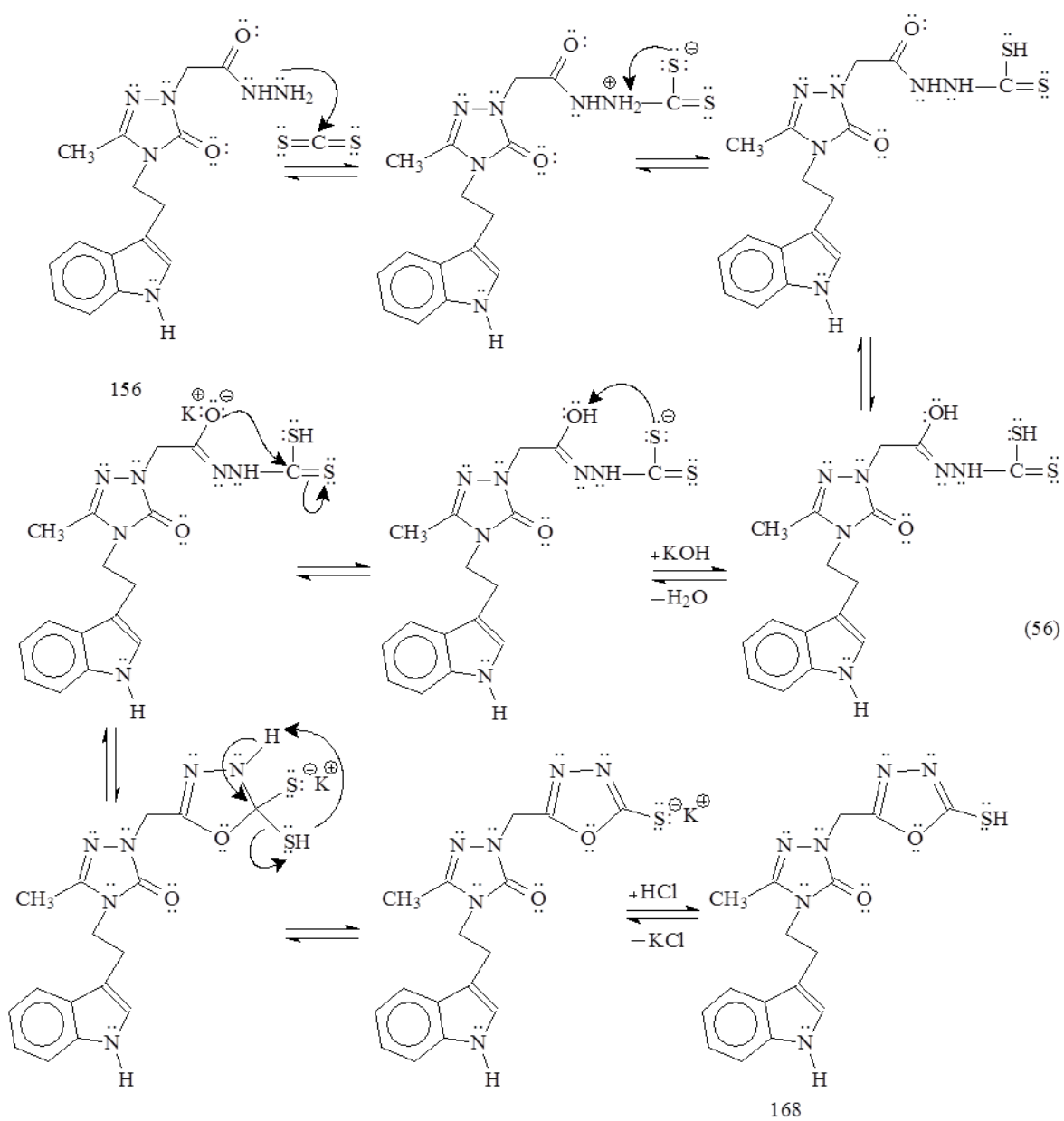
208, 209, 210 ve 211 bileşiklerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında, alkil grubundan ileri gelen pikler ilgili kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkarken, -SH grubuna işaret eden herhangi bir sinyalin bulunmadığı görülmektedir. Bu ürünlerin IR spektrumlarında -SH grubuna işaret eden herhangi bir sinyal de bulunmamaktadır. Bu bileşiklerin kütle spektrumları da önerilen yapıları desteklemektedir.

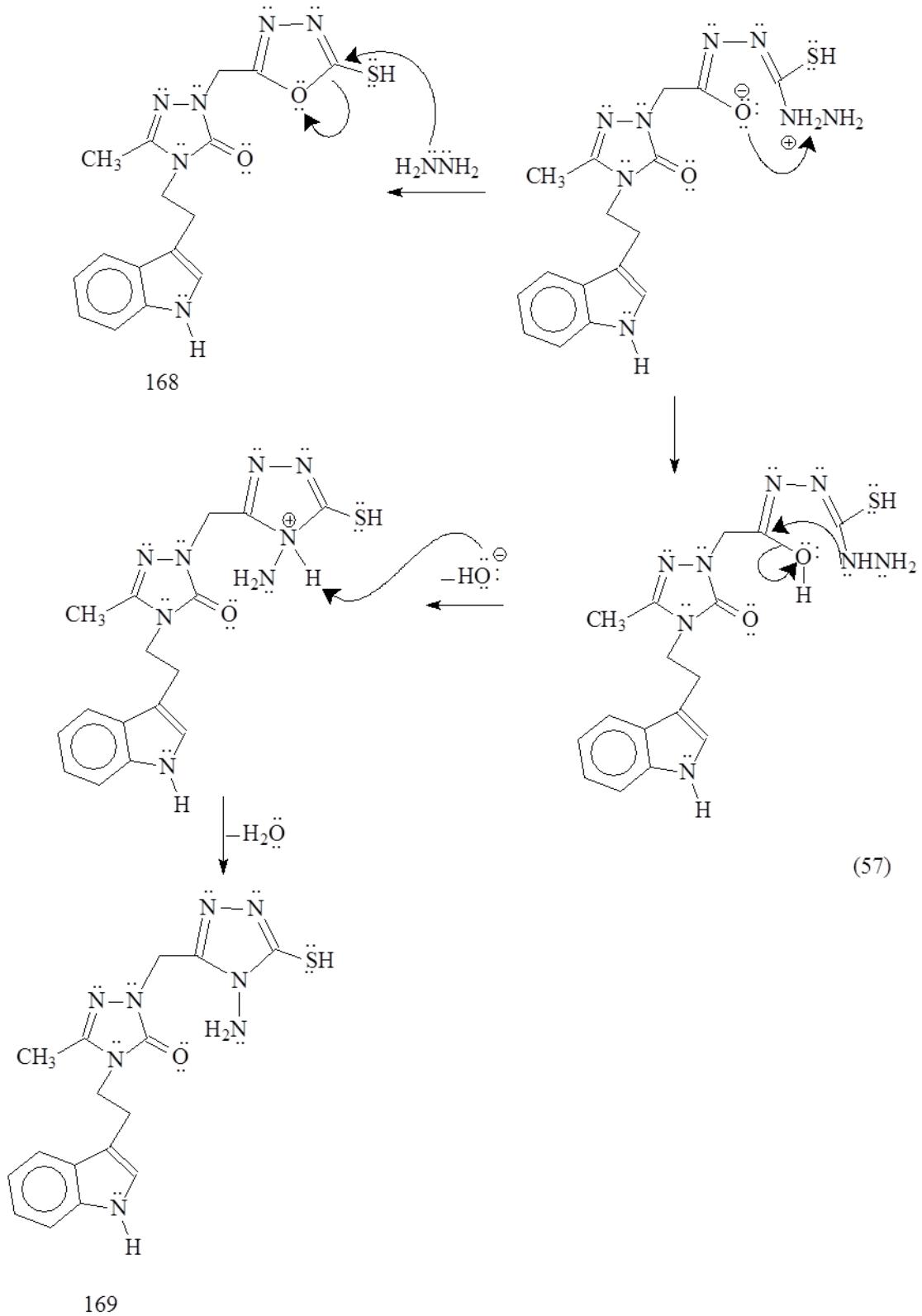
181 ve 182 nolu karbotiyoamidlerin asidik ortamda halka kapanmasına uğratılması ise birer 1,3,4-tiyadiazol türevi olan 185 ve 186 nolu bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 55).



Bu bileşiklerin yapısında yer alan NH grubu protonunun 185 bileşiği için 7.44 ppm'de, 186 bileşiği için ise 10.67 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumlarında ise, tiyadiazol halkasının 2 ve 5 nolu karbon atomları 185 bileşiği için sırasıyla 169.82 ve 153.95 ppm değerlerinde kaydedilmiştir. Bu değerler 186 bileşiği için ise sırasıyla 165.42 ppm ve 155.22 ppm değerlerinde izlenmektedir. Bu bileşiklerin EI-MS spektrumlarında $[\text{M}+1]$, $[\text{M}+2]$ ve/veya $[\text{M}+2+\text{Na}]$ iyon pikleri ilgili m/z değerlerinde kaydedilmiştir.

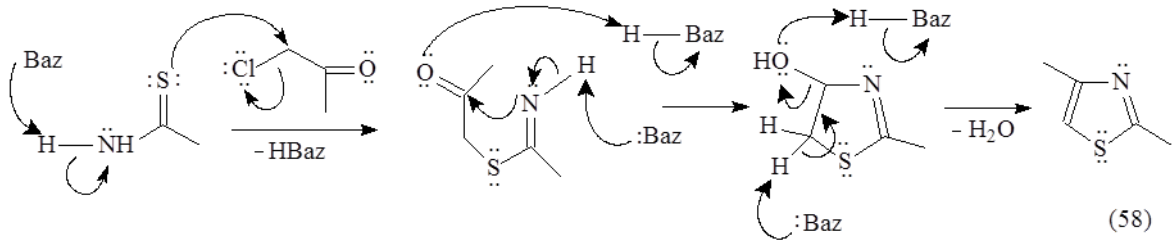
169 Nolu bileşik olan 2-[(4-amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'un sentezi, 156 nolu hidrazid'den başlanarak ve 2-[[4-(4-florofenil)-1-(piperidin-1-il-metil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (168) oluşumu üzerinden gerçekleştirilmiştir (Denklemler 56 ve 57).





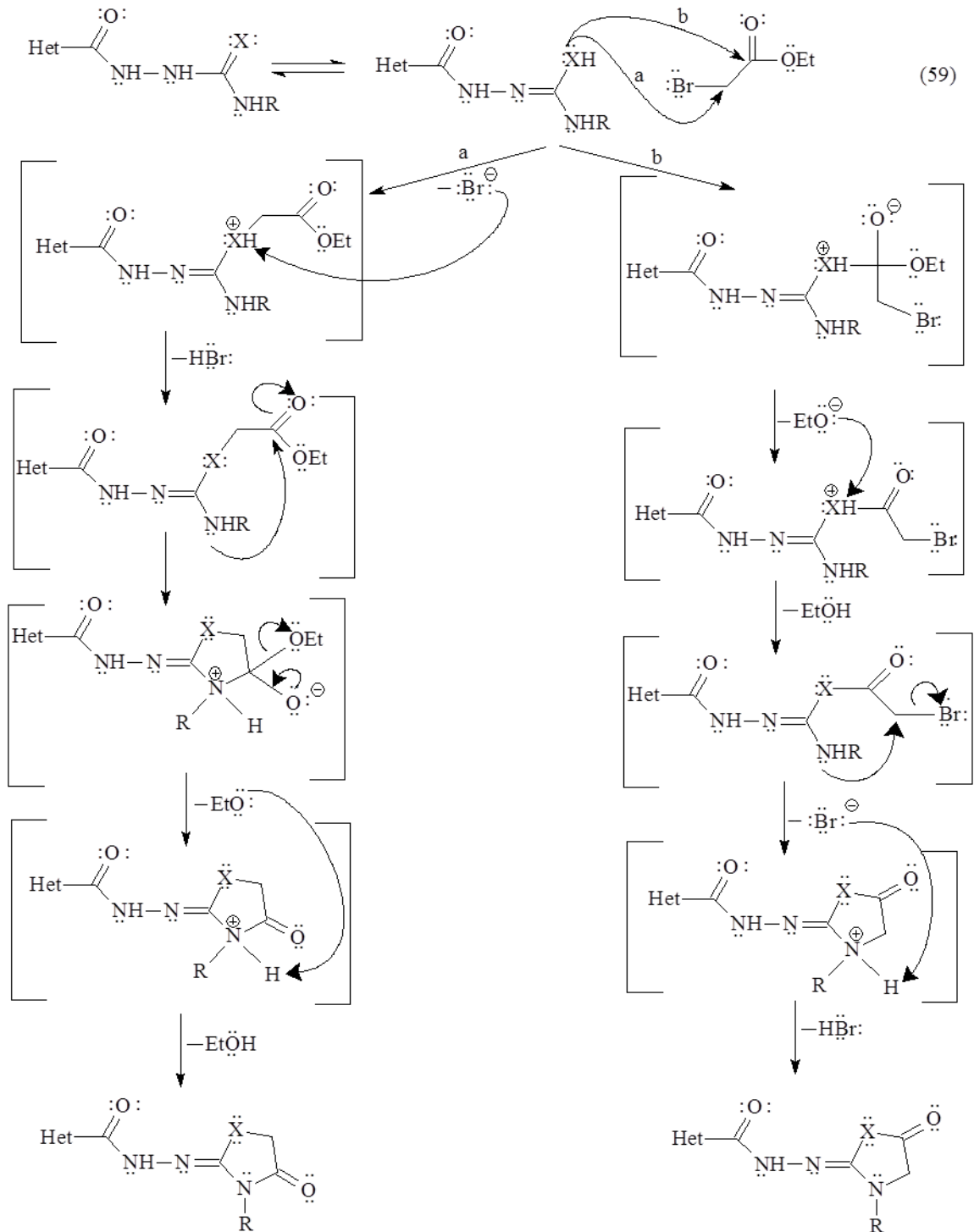
169 Bileşiğinin yapısında yer alan amino grubu ^1H NMR spektrumunda 5.54 ppm'de D_2O ilavesi ile kaybolan bir pik halinde izlenirken SH protonuna ait pik gözlememiştir. Bu bileşiğe ait diğer bütün spektroskopik veriler, yapısı ile uyum içindedir.

1,3-Tiyazollerin sentezi için bu güne kadar çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılan Hantzsch sentezidir ki yer seçimli olduğu bilinen bu yöntem, tiyoamidlerin α -halokarbonil bileşikleriyle kondenzasyonunu içermektedir. Reaksiyon, tiyoamidin kükürt atomunun, α -halokarbonil bileşiğinin halojen atomunu taşıyan karbonuna saldırısı ile başlamaktadır. HBr çıkışı ile kapanan halkadan bir mol su eliminasyonu ile de 1,3-tiyazol elde edilmektedir (Denklem 58) [120, 121].



Bu çalışmada 164, 187 ve 188 nolu 1,3-tiyazol türevleri ile 178 ve 193 nolu 1,3-oksazol türevleri, karşılık gelen karboksamid veya karbotiyoamidlerin (161, 176, 181, 182 ve 191) etil bromoasetat ile kondenzasyonundan elde edilmiştir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında, NH protonunun varlığına işaret eden ve 10.39-10.80 ppm arasında kaydedilen sadece bir sinyalin bulunması, kondenzasyonu desteklemektedir.

Bu reaksiyonların 1. adımında, nükleofil SH'ın öncelikle brom atomunu taşıyan karbona saldırısı veya açıl karbonuna saldırısı ile başlayan iki farklı mekanizma ile iki farklı izomerin oluşma ihtimalinin bulunduğu görülmektedir. Literatürde her iki tip ürünün de yer aldığı çalışmalar bildirilmiştir [32, 91, 122, 123] (Denklem 59).

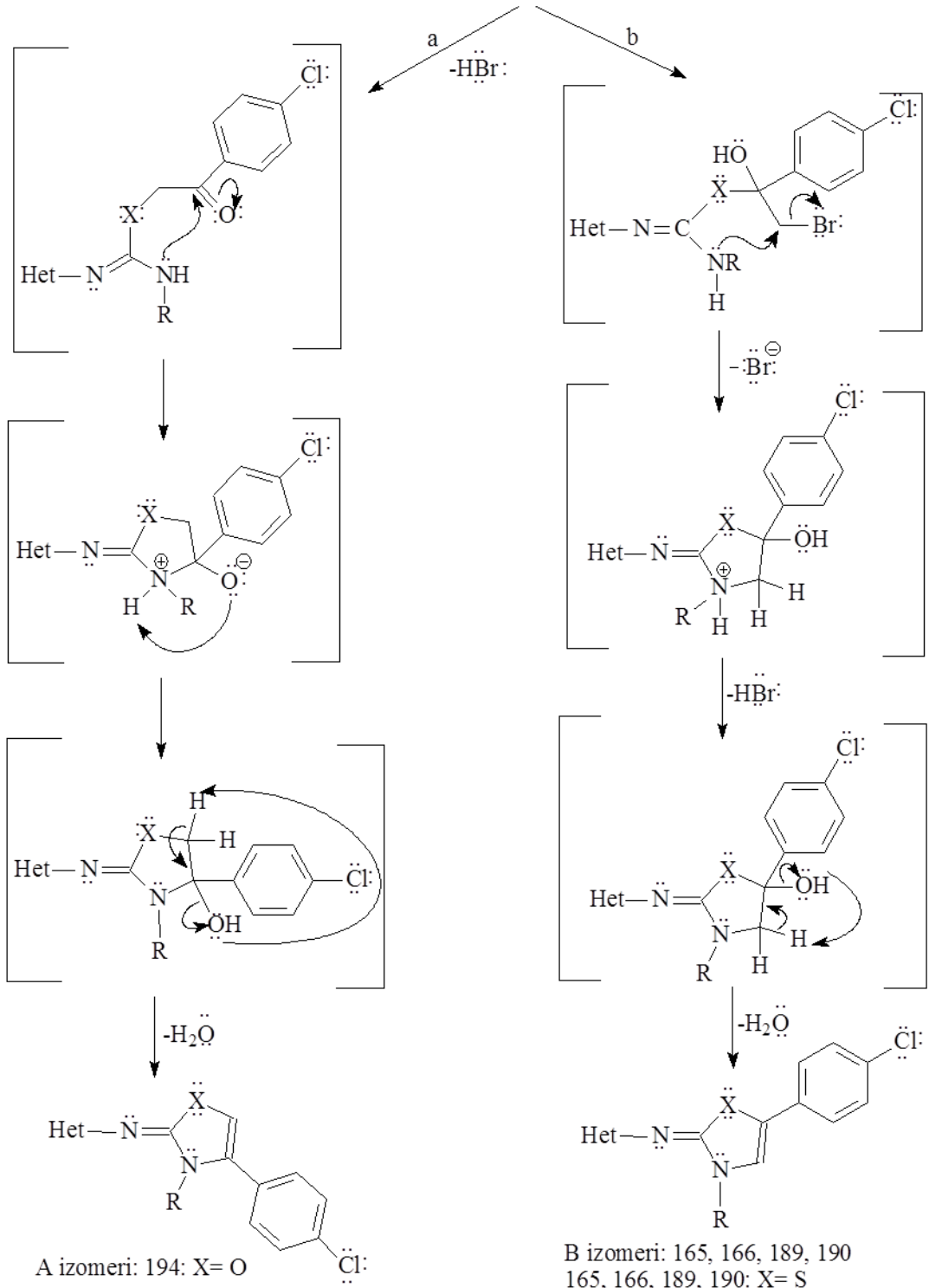
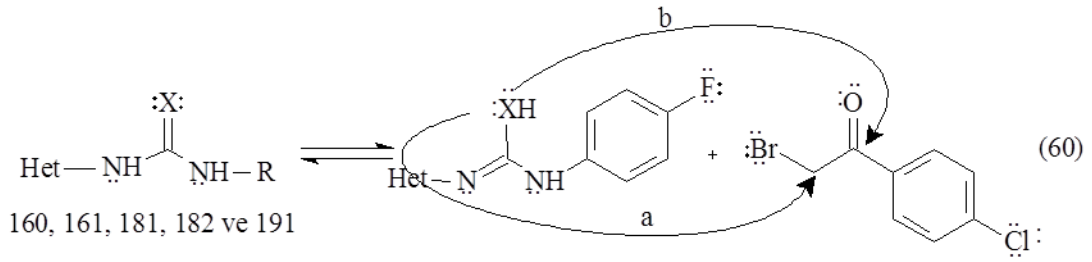


A tipi izomerler SH'nin CH₂ karbonuna saldırısı ile başlayan mekanizma ile elde edilirken, B tipi izomerlerin SH'nin 1. adımda açıl karbonuna saldırısı üzerinden oluştuğu görülmektedir. Bu reaksiyonlarla elde edilen ürünler olan 164, 178, 187, 188, 193 nolu bileşiklerin hangi tip izomer olduğunu anlayabilmek için bu bileşiklerin, Chem Draw ve

ACD Lab programları kullanılarak teorik ^{13}C NMR spektrumları elde edilmiş ve her bir karbon atomuna ait kimyasal kayma değeri Tablo 3 ve Tablo 4’de toplu olarak verilmiştir. 164 nolu bileşik için Chem Draw programı, A tipi izomer için tiyazol halkasında yer alan CH_2 karbonunun kimyasal kayma değerini 30.3 ppm olarak verirken B tipi izomer için bu değer 63.1 ppm olarak verilmiştir. ACD lab programında bu değerlerin karşılığı ise A ve B tipi izomerler için sırasıyla 32.93 ve 53.84 ppm’dir. Her iki program da A tipi izomer için söz konusu bu karbonun kimyasal kayma değerini, B tipi izomere göre daha düşük ppm olarak vermektedir. 164 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda ise, tiyazolidin halkasına yer alan tek CH_2 karbonunun 46.77 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir. B izomeri için teorik olarak bulunan 53.84-63.1 ppm değerlerinde ise herhangi bir pik spektrumda yer almamaktadır. Buna göre 164 bileşiği için mevcut izomerin A izomeri olduğu söylenebilir.

178 bileşiğinde ise, yine her iki program, Chem Skech ve ACD Lab., ^{13}C NMR spektrumunda, tiyazol CH_2 ’sine ait kimyasal kayma değerini A izomer için daha yüksek bir değer (sırasıyla 70.3 ve 62.42) olarak verirken B izomer için daha düşük (54.9 ve 49.72) vermektedir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda, 56.74 ppm’de görülen sinyal, daha çok B izomerini desteklemektedir. Benzer şekilde 187 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 60.50 ppm de görülen sinyal de B izomerini destekler niteliktedir. 188 Nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 31.38 ppm’deki pik, A tipi izomeri desteklerken, 193 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda görülen 44.48 ppm değeri, B tipi izomerin elde edilen ürün olduğu düşüncesini desteklemektedir. Denklem 58 ile gösterilen ve A ve B tipi ürünlerin oluşumuna yol açan reaksiyonlar muhtemelen yarışan reaksiyonlardır ve aynı reaksiyon ortamında her ikisi de farklı oranlarda meydana gelmektedir. Ancak, uygulanan saflaştırma yöntemleriyle izomerlerden sadece biri izole edilebilmektedir.

160, 161, 181 ve 182 nolu karbotiyamidlerin 4-klorofenaçil bromür ile kondenzasyonu, birer 5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol türevi olan 165, 166, 189 ve 190 nolu bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. 191 nolu karboksamid ise 4-klorofenaçil bromür ile kondenzasyon sonucu ise bir 4-(4-klorofenil)-1,3-oksazol (194) türevi elde edilmiştir (Denklem 60).



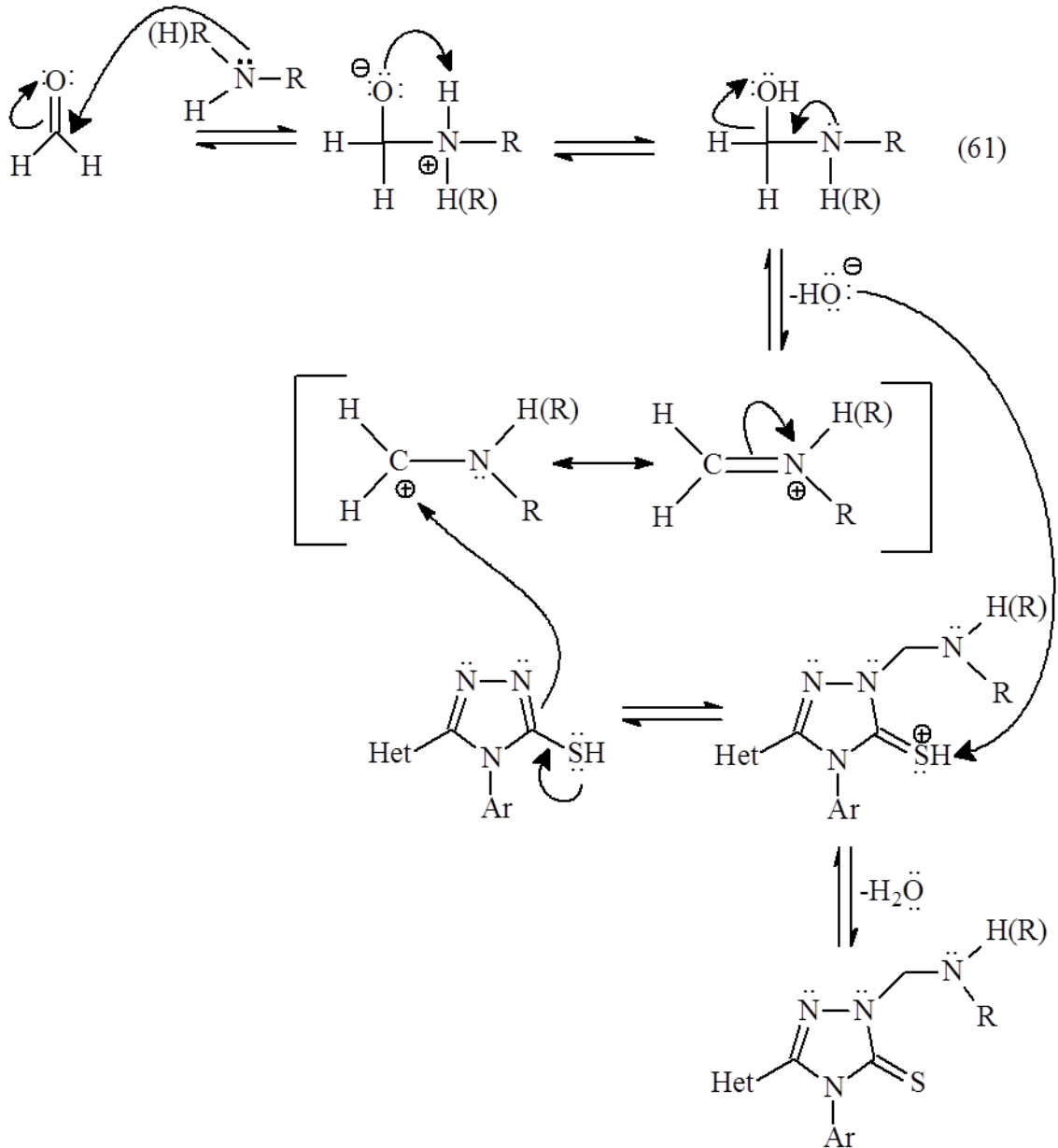
165, 189, 194: R= benzil; 166, 190: R= fenil

Bu reaksiyonlarda da A tipi ve B tipi olmak üzere iki çeşit izomerin oluşma ihtimalinin bulunduğu görülmektedir. Literatürde her iki tip ürünün de yer aldığı çalışmalar bildirilmiştir [32, 91, 122, 123].

Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatılmalarına yardımcı olmak amacıyla, 165, 166, 189, 190 ve 194 nolu bileşikler için de ACD lab programı kullanılarak teorik ^{13}C NMR spektrumları elde edilmiş ve her bir karbon atomuna ait kimyasal kayma değeri Tablo 5’de toplu olarak sunulmuştur. A tipi izomer için ACD Lab yardımı ile teorik olarak bulunan kimyasal kayma değerleri, 1,3-tiyazol türevleri olan 165, 166, 189 ve 190 nolu bileşiklerin B tipi izomer halinde bulunduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu düşüncenin en önemli kanıtlarından birini, A tipi izomerlerde 1,3-tiyazol halkasının 5 nolu karbonu için ACD lab 94.57 ppm veya 98.45 ppm değerini vermesi, buna karşılık bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında bu değerlere yakın bölgelerde pik bulunmaması oluşturmaktadır. Aynı zamanda 165 bileşiği için alınan HMBC-2D spektrumu da önerilen yapıyı destekler niteliktedir.

194 nolu 1,3-oksazol türevinde ise 1,3-tiyazol türevlerindeki ters bir durumun ortaya çıkmıştır. 194 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu, ACD Lab kullanılarak elde edilen teorik veriler ile karşılaştırıldığında A tipi izomerin muhtemel ürün olduğu anlaşılmaktadır. Çünkü ACD Lab ile elde edilen veriler, B tipi izomerde oksazol C4 karbonu için 96.85 ppm değerini verirken bileşiğin spektrumunda bu bölgeye yakın bölgelerde herhangi bir pik bulunmamaktadır. 194 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu, A tipi izomer ile uyum içindedir.

167, 170, 195-211 Nolu Mannich bazları, karşılık gelen merkapto triazol’lerin formaldehit varlığında uygun aminler ile etkileştirilmesi ile elde edilmiştir. Bu reaksiyonların aşağıda denklem 34 ile gösterilen mekanizma üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir (Denklem 61).



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

Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiale özellikleri incelenmiş ve içlerinde aktivite gösterenlere ait sonuçlar Tablo 6, ve Tablo 7’de sunulmuştur. Tablo 6’ya bakıldığında, bir mannich bazı olan, 170 bileşiminin test edilen tüm mikroorganizma gruplarına [*Candida albicans* (*Ca.*) hariç], 167 bileşiminin ise daha az etkinlikte Gram pozitif ve negatif bakterilere [*E. Faecalis* (*Ef.*) ve *P. Aeruginosa* (*Pa.*) hariç] karşı etkili

oldukları görülmüştür. Karbotiyamid yapısına sahip 161 ve 1,3,4-oksadiazol türevi olan 168 bileşikleri *Mycobacterium smegmatis* (*Ms.*) ATCC607 suşuna karşı oldukça iyi düzeyde etkili oldukları, 160 ve 163 bileşiklerinin ise aynı suşa zayıf etki gösterdiği bulunmuştur. Bir sülfonamide türevi olan 159 bileşiği maya mantarlarına, aminotriazol türevi olan 169 bileşiği ise non patojen maya mantarlarına karşı orta derecede aktivite göstermiştir. Schiff bazları olarak sentezlenen 157 ve 158 bileşikleri ise sporlu basil olan *Bacillus cereus* (*Bc.*)' a karşı zayıf etkisi olduğu görülmüştür. 172, 173, 174, 175 ve 176 bileşikleri, kullanılan test mikroorganizmalarının hiçbirine karşı aktivite göstermemiştir. 1,2,4-triazol türevi olan 177 bileşiğinin sporlu basil olan *Bc.*' a karşı iyi derecede aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bir oksadiazol türevi olan 179 bileşiğin, Gram pozitif kok olan *Staphylococcus aureus* (*Sa.*), ve maya mantarları olan *Candida albicans* (*Ca.*), *Saccharomyces cerevisiae* (*Sc.*) ve *Bc.*'a karşı zayıf etki gösterdiği bulunmuştur.

Tablo 7'de 4-benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (195) bileşiğinin kullanılan test mikroorganizmaların hepsine karşı antimikrobial etkisi olduğu görülmektedir. Bir oksazol türevi olan 194 bileşiğinin Gram pozitif ve negatif bakterilerin hepsine iyi derecede etkili olduğu belirlenmiştir. Morfolin halkası içeren ve Mannich bazı olan 196 bileşiği, tüberküloz etkenlerinden biri olan *Ms*' e karşı iyi derecede aktivite göstermiştir. 197, 199, 201, 202, 205, 206, 210 ve 211 bileşiklerinin kullanılan test mikroorganizmalarının hepsine karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Bunlardan 201, 210 ve 211 nolu bileşikler kullanılan mikroorganizmaların hepsine karşı çok iyi derecede etkili olduğu belirtilmiştir. Özellikle alkilleme ürünleri olan 210 ve 211 bileşiğinin Gram pozitif kok ve basillere karşı daha etkili oldukları gözlenmiştir. 197, 204, 205, 206 ve 207 bileşikleri maya mantarları hariç diğer mikroorganizmalara iyi derecelerde aktivite sergilemişlerdir. Tiyomorfolin halkası içeren 198 nolu bileşik ile piperazin halkası içeren 200 nolu bileşikler tüm Gram negatif ve pozitif bakterilere karşı etkili oldukları bulunmuş, özellikle *Ms*' e karşı iyi derecede aktivite göstermişlerdir. Bir imidazol halkası içeren 4-fenil-2-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino)metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (202) bileşiği *Ca.* hariç tüm mikroorganizmalara karşı aktif olduğu bulunmuştur. Bu bileşiklerin sentezinde kullanılan 183, 184 ve 192 nolu bileşiklerde ise hiç aktivite gözlenmemiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobial özellikleri de incelenmiş ve içlerinde aktivite gösterenlere ait sonuçlar Tablo 8, Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11'de sunulmuştur. Tablo

8'e bakıldığında fenil piperazin içeren 170 bileşiği test edilen tüm mikroorganizma gruplarına [*Acinetobacter* sp. (*Ac.*) ve *Candida albicans* (*Ca.*) hariç], aktivite gösterirken, bir karbotiyamid türevi olan 160 nolu bileşik, mikroorganizmaların herhangi birine aktivite göstermediği görülmektedir. Bir Mannich bazı olan 170 bileşiği, gram pozitif enterik bakterilerden olan *Arthrobacter oxydans* (*Ar.*) ve *Staphylococcus aureus* (*Sa.*), gram negatif enterik bakteri olan *Escherichia coli* (*Ec*) ve maya mantarı olan *Saccharomyces cerevisiae* (*Sc.*)'ye karşı çok iyi derecede aktivite göstermiştir. Bir Schiff bazı olan 157 nolu bileşik gram negatif kok olan *Serratia marcescens* (*Sm.*) ve *Klebsiella oxitoka*, (*Ko.*)' gram pozitif kok olan *Bacillus cereus* 702 Roma (*Bc.*) ve maya mantarı olan *Candida tropicalis* (*Ct.*)'ye zayıf etki gösterirken *Ar*'ye iyi derecede aktivite sergilemiştir. Bir sülfonamide türevi olan 159 bileşiği gram pozitif ve gram negative bakterilere karşı zayıf etki gösterirken, maya mantarları olan *Candida albicans* ATCC 60193 (*Ca.*) ve *Sc*'ye karşı daha etkili oldukları bulunmuştur. Bir karbotiyamid türevi olan 161 nolu bileşik, *Ar.* 'ye , tiyazol türevi olan 164 bileşiği *Sm.* 'ye , aminotriazol türevi olan 169 bileşiği ise *Sc*'ye karşı iyi derecede aktivite göstermiştir. Piperidin halkası içeren 167 bileşiği test edilen mikroorganizmaların çoğuna zayıf etki gösterirken, gram negatif bakteri olan *Proteus vulgaris* (*Pv.*) ve *Ec.* İle gram pozitif bakteri olan *Ar*'ye karşı iyi derecede aktif olduğu bulunmuştur.

Tablo 9'da 172-179 bileşiklerinin antimikrobiale aktivite sonuçları görülmektedir. Buna göre, 173 ve 174 bileşikleri, kullanılan test mikroorganizmalarının hiçbirine karşı aktivite göstermemiştir. Bir karbotiyamid türevi olan 176 ile oksazolidin türevi olan 178 bileşikleri test mikroorganizmalardan sadece *Acinetobacter* sp. (*Ac.*)'ye karşı iyi derecede aktivite sergilemiştir. 1,2,4-triazol türevi olan 177 nolu bileşik maya mantarlarına karşı hiç etki göstermezken, *Sm.*, *Ar.* ve sporlu basil olan *Bc.*'ye karşı iyi derecede aktivite gösterdiği dikkat çekmektedir. Bir oksadiazol türevi olan 179 bileşiği ise test mikroorganizmaların çoğuna zayıf etki göstermişken *Ar.*'ye karşı iyi derecede aktivite göstermiştir.

Tablo 10'a göre, morfolin halkası içeren 195 nolu bileşik kullanılan test mikroorganizmaların hepsine karşı aktiftir. Fenil halkası içeren 182, 184, 186, 188 ve 190 nolu bileşiklerin hepsi sadece gram pozitif kok olan *Ar*'ye karşı çok iyi derecede aktivite sergilemiştir. Bir tiyazol türevi olan 189 nolu bileşik kullanılan test mikroorganizmaların çoğuna karşı zayıf etki göstermiştir. Bir oksazol türevi olan 194 bileşiğinin Gram pozitif

bakterilerden *Bc.* ve *Sa.*'ya, gram negatif bakterilerden ise *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288 (*Pa.*) ve *Ec.*'ye karşı iyi derecede etkili olduğu belirlenmiştir.

Tablo 11'de 4-benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (197) ve 4-fenil-2-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino)metil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (202) bileşiklerinin kullanılan test mikroorganizmaların hepsine karşı antimikrobial etkisi olduğu görülmüştür. Tiyomorfolin halkası içeren 198 bileşiği ile fenil piperazin halkası içeren 200 nolu bileşik test mikroorganizmaların çoğuna karşı zayıf etki gösterirken, sadece *Ar.*'ye karşı iyi derecede aktivite göstermiştir. İmidazol halkası içeren 201 nolu bileşiğin test edilen tüm mikroorganizmalara [*Acinetobacter sp.* (*Ac.*) hariç], karşı iyi derecede aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bir mannich bazı olan 203 nolu bileşik ile alkilleme ürünü olan 209 nolu bileşik sadece *Ar.*'ye karşı iyi derecede aktivite sergilemiş, diğer mikroorganizma gruplarına hiçbir etki göstermemiştir. 204-207 bileşikleri maya mantarlarına karşı zayıf etki gösterirken, gram pozitif ve gram negatif bakterilerinin çoğuna karşı iyi derecede aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bir alkilleme ürünü olan 3-(5-(heksiltiyo)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin (210) bileşiğinin *Ko.* ve *Ac.* hariç tüm mikroorganizmalara karşı aktif olduğu, özellikle gram pozitif bakterilerden *Ar.*, *Sa.* ve *Bc.*'ye, gram negatif kok olan *Sm.*'ye ve maya mantarlarından *Ca.* ve *Sc.*'ye çok iyi derecede aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Benzil halkası içeren alkilleme ürünü olan 3-(5-(benziltiyo)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin (211) bileşiği ise *Ko.* ve maya mantarlarından olan *Ca.* ve *Sc.* hariç tüm mikroorganizmalara karşı iyi derecede antimikrobial aktivite göstermiştir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışma üç bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın birinci bölümünde, öncelikle başlangıç bileşiği olan alkan imidoat hidroklorür türevi (150) elde edilip daha sonraki basamakta ise ester etoksi karbonil hidrazon'a (152) dönüştürülmüştür. 154 nolu bileşik, karşılık gelen etil-2-(etoksietiliden) hidrazinkarboksilat'ın (152) primer amin olan triptamin (153) ile etkileştirilmesi sonucu elde edilmiştir.

Çalışmanın devamında 154 nolu bileşiğin öncelikle etil bromoasetat ve ardından hidrazin hidrat ile reaksiyonu, daha ileri sentezler için önemli birer ara ürün olma özelliği taşıyan hidrazit yapısına sahip bileşiğin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Serbest amino grubu içeren bu hidrazid türevinin ilk önce, çeşitli aldehitlerle reaksiyonu karşılık gelen Schiff bazları olan, *N'*-[(3,4-dihidroksifenil)metiliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (157) ve 2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-[(4-nitrofenil) metiliden]asetohidrazid (158) nolu ürünleri vermiş, daha sonra benzen sülfoniklorür ile etkileştirilmesi suretiyle 2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}-*N'*-(fenilsülfonil)asetohidrazid (159) bileşiği elde edilmiştir.

Hidrazit türevi 2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (156), bileşiğinin izotiyosyanatlarla reaksiyonundan karbotiyoamid türevleri elde edilmiştir. Elde edilen *N*-(benzil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid (160) ve *N*-(4-florofenil)-2-({3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetil)hidrazinkarbotiyoamid (161) bileşikleri ayrı ayrı olmak üzere bazik muameleye tabii tutulmuş ve yan zincirin halkalanması ile sırasıyla karşılık gelen 2-[(4-benzil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (162), 2-[[4-(4-florofenil)-5-sülfanil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (163) bileşik-leri elde edilmiştir. Daha sonra 163 nolu bileşiğinin formaldehit varlığı içerisinde, piperidin ile muamelesi sonucu karşılık gelen Mannich bazı olan 2-[[4-(4-florofenil)-1-(piperidin-1-il-metil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (167) bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın bu bölümünde 160 nolu bileşiğin etilbromoasetat ile halka kapatma reaksiyonu sonucu *N*'-[3-benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-2-{4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (164) bileşiği elde edilmiştir. Ayrıca 160 ve 161 nolu bileşiklerin *N*'-[5-benzil-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (165), *N*'-[5-(4-florofenil)-3-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-2-{3-metil-5-okso-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il}asetohidrazid (166) bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın devamında ise (156) bileşiğinin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonundan 1,3,4-oksadiazol türevi olan (168) bileşiği elde edilmiş, ardından bu bileşiğin sırayla ilk başta, hidrazin hidrat ile muamelesinden karşılık gelen, 2-[(4-amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (169), ardından *N*-fenil piperazin ile reaksiyonundan, mannich bazı olan 2-[(4-fenilpiperazin-5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-5-metil-4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (170) bileşiği sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise ticari olarak hazır bulunan etil(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetat (171) bileşiği kullanılmıştır. Bu bileşiğin sırasıyla ilk önce etilbromoasetat ile muamele edilmesi ile karşılık gelen asetat esteri olan etil {2-[(2-etoksi-2-oksoetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}asetat (172), bileşiği elde edilmiş, daha sonra hidrazin hidrat ile muamelesinden karşılık gelen hidrazid, 2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetohidrazid (173) bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın devamında 173 nolu hidrazid türevi bileşiğinin çeşitli aldehitlerle reaksiyonları sonucu, Schiff bazları olan 2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)-*N*'-(4-nitrobenziliden)asetohidrazid (174) ve 2-(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)-*N*'-(2,6-diklorobenziliden)asetohidrazid (175) bileşikleri oluşmuştur, benzil izosiyanat ile reaksiyonu ise bir karboksiamid türevi olan, 2-[(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)asetil]-*N*-benzilhidrazin karboksiamid (176) bileşiğini vermiştir. Çalışmanın devamında ise bir karboksiamid türevi olarak elde edilen 176 nolu bileşiğin ilk olarak bazik ortamda halka kapanmasına uğratarak, 5-[(2-amino-1,3-tiyazol-5-il)metil]-4-benzil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (177) bileşiği, daha sonra, sodyum asetat varlığı içerisinde etilbromoasetat ile muamelesinden 2-(2-amino-4,5-dihidro-1,3-tiyazol-4-il)-*N*'-[3-benzil-5-okso-1,3,4-oksadiazolidin-2-iliden]asetohidrazid (178) bileşiği sentezlenmiş, ardından yine

176 bileşiğinin bazik ortamda karbon disülfür ile reaksiyonundan 5-[(2-amino-1,3-tiyazol-4-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (179) bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın üçüncü ve son bölümünde ise, ticari olarak hazır alınan nikotinic asit hidrazidin (180, piridin-3-karbohidrazid), izotiyosyanatlarla ve benzilizosyanatla reaksiyonundan karbotiyoamid ve karboksamid türevleri elde edilmiştir. Elde edilen *N*-benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazin karbotiyoamid (181) ve *N*-fenil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid (182) ve *N*-benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarboksiamid (191) bileşikleri ayrı ayrı olmak üzere bazik muameleye tabii tutulmuş ve yan zincirin halkalanması ile sırasıyla karşılık gelen 4-benzil-5-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (183), 4-fenil-5-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (184) ve 4-benzil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-on (192) bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmanın devamında 181, 182 ve 191 nolu bileşiklerin ayrı ayrı olmak üzere etilbromoasetat ile muame edilmesi ile sırasıyla karşılık gelen *N*-(3-benzil-5-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (187), *N*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]piridin-3-karbohidrazid (188) ve *N*-(3-benzil-5-okso-1,3-oksazolidin-2-iliden)piridin-3-karbohidrazid (193) nolu bileşikler sentezlenmiştir. Ayrıca yine 181, 182 ve 191 nolu bileşiklerin 4-kloro fenaçil bromür ile kondenzasyonu, *N*-[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (189), *N*-[5-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (190) ve *N*-[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden]piridin-3-karbohidrazid (194) nolu bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen 181 ve 182 bileşiklerinin sırasıyla asidik ortamda halka kapanmasına uğratarak *N*-benzil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (185) ve *N*-fenil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (186) bileşikleri elde edilmiştir.

183, 184 ve 192 nolu bileşiklerinin formaldehit varlığı içerisinde, amin olarak morfolin kullanılması ile karşılık gelen Mannich bazları olan 4-benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (195) ve 4-fenil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (196) ve 4-benzil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (205), amin olarak tiyomorfolin kullanılması ile karşılık gelen 4-benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (197) ve 4-fenil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (198), 4-benzil-5-(piridin-3-il)-2-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (206), amin olarak 1-4-fenilpiperazin kullanılması ile ise 4-benzil-2-{[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-

(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (199), 4-fenil-2-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il}metil}-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (200) ve 4-benzil-2-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il}metil}-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (207) bileşikleri sentez edilmiştir. Ayrıca 183 ve 184 bileşiklerinin 1(3-amino propil imidazol) ile muamesinden ise 4-benzil-2-{{3-(1*H*-imidazol-1-il)propil}amino}metil}-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (201) ve 4-fenil-2-{{3-(1*H*-imidazol-1-il)propil}amino}metil}-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (202), bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışmanın devamında 184 nolu bileşiğinin Mannich bazlarına dönüştürülmek suretiyle pentil amin ve furfuril amin gibi farklı farmakofor gruplar moleküle sokulmak suretiyle muhtemel biyoaktif bileşikler olan 2-[(pentilamino)metil]-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (203) ve 2-[[furan-2-ilmethylamino]metil]-4-fenil-5-(piridin-3-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion (204) nolu bileşikler sentezlenmiştir.

Daha sonra 183 bileşiğinin metil iyodür ile alkilleme reaksiyonu gerçekleştirilerek 3-[4-benzil-5-(metilsülfanil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin (208) bileşiği elde edilmiş, 184 nolu bileşiğin ise farklı alkil halojenürlerle alkilleme reaksiyonu gerçekleştirilerek 3-(5-(alkilsülfanil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin (209-211) bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın diğer kısmında ise bu sentezlenen bileşiklerin kağıt fabrikasında mikrobiosit olarak kullanılabilirliği incelenmiştir. Bunun için, kağıt fabrikalarında en çok bulunan mikroorganizmalar [*Serretia marcescens* (Sm.), *Klepsiella oxitoka*, (Kp.), *Arthrobacter oxydans* (Ar.), *Proteus vulgaris* (Pv.), *Acinetobacter* sp.(Ac.), *Candida tropicalis* (Ct.), *Escherichia coli* ATCC 25922 (Ec.), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288 (Pa.), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Sa.), *Bacillus cereus* 702 Roma (Bc.), *Candida albicans* ATCC 60193 (Ca.), *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 (Sc.)] üzerine antimikrobiale aktivite değerlerine bakılmıştır.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin erime noktaları tayin edilmiş ve bütün bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleriyle, bazıları da COSY, HMBC-2D spektrumları ve elementel analiz ile aydınlatılmış, antimikrobiale aktiviteleri incelenmiştir.

Sentezlenen 56 adet yeni bileşiklerin tamamının antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve sentezlenen 56 bileşikten 17'sinin iyi derecede, 4'ünün orta derecelerde olmak üzere 21 bileşiğin antimikrobiale aktivite gösterdiği bulunmuştur.

Çalışmanın ikinci kısmı için, 56 adet yeni bileşiğin tamamının, kağıt fabrikalarında en çok rastlanan mikroorganizma grupları üzerindeki antimikrobiyal aktivitelerine bakılmış ve sentezlenen 56 bileşikten 27'sinin iyi derecede, 6'sının orta derecelerde olmak üzere toplam 33 bileşiğin antimikrobial aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler ile 107T333 nolu TUBİTAK projesi ve 2007.111.002.5 nolu BAP projeleri tamamlanmıştır.

Bu doktora çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen ve henüz yayın için sunulmamış bileşiklerin makale haline getirilmesi çalışmaları devam etmektedir.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen heterohalkalı bileşiklerin herbiri, oldukça geniş farmakolojik özelliklere sahiptir. Bu yüzden sentez kimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan triazol bileşikleri, ayrıca indol halkası da farmakolojideki yeri ve önemi iyi bilinen bir halkadır. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler, kendilerinin muhtemel biyoaktif bileşikler olmaları yanında, birçoğunun $-NH_2$, $-SH$, $-NH$ gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif bileşiklerin sentezi için uygun ara ürünler olma özelliği de taşımaktadır. Literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada sentezlenen Schiff bazlarının kloroetanoil klorür ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen β -laktam türevine dönüştürülebilir. β -Laktam halkasının penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin yapısında yer alan önemli bir farmakofor olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu şekilde elde edilecek bileşiğin de antimikrobial özelliğe sahip olma potansiyelinin yüksek olduğu görülmektedir.

Ayrıca yine bu çalışmada sentezlenen ve 1,2,4-triazol halkasının bitişik konumlarında birer $-NH_2$ ve $-SH$ grubu içeren bileşikler, triazolotriazin, triazolotiyadiazol, triazolotriazol gibi kaynaşmış değişik heterohalka içeren bileşiklerin sentezinde uygun ara ürün olma özelliği taşımaktadır.

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

Çalışmanın ikinci kısmında, sentezlenen bileşiklerin kağıt hamuru ve kağıt endüstrisinde oluşan mikrobiyolojik sorunlara karşı mikrobiyosit olarak kullanılabilirliği araştırılmış ve çoğu bileşiğin mikroorganizmalara karşı aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bununla birlikte bu bileşiklerin kağıt endüstride uygulanabilirliklerinin de araştırılması gerekmektedir. Öyle ki mikrobiyosit özelliği çok iyi olan bir bileşik, kağıt makinesi üzerinde drenajın düşmesi, uygulanan kimyasalların tutunma özelliklerini olumlu veya olumsuz etkilemesi gibi bir çok soruna neden olabilir. Bu yüzden sentezlenen bileşiklerin kağıt endüstrisinde kullanılan ekipmanlar üzerindeki etkileri incelenebilir ve üretilen kağıtların sağlamlık ve optik özellikleri üzerindeki etkilerine bakılabilir.

Ayrıca bu bileşiklerin atık sulara bırakılması durumunda çevreye zararlı etkilerinin olup olmadığı araştırılmalıdır. Her ne kadar kağıt üretimi yapan fabrikalar kapalı devre

sistemler olsa da özellikle kağıt hamuru üreten fabrikalar çevrede önemli ölçüde organik atık yükü meydana getirmektedir. Bu fabrikalarda kullanılan bazı kimyasallar organik bileşenlerle reaksiyona girerek oldukça tehlikeli olan organik halojenürleri oluşturabilmektedir. Bu yüzden bu tez çalışması kapsamında kullanılan kimyasalların özellikleri çok iyi araştırılmalı ve çevre açısından kağıt endüstrisinde kullanılabilirliği ileride yapılacak çalışmalar ile daha ayrıntılı olarak irdelenmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Plech, T., Wujec, M., Siwek, A., Kosikowska, U. and Malm, A., Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (2011) 241-248.
2. Ustaçelebi Ş. ve Dilek Ç., Antimikrobiyal İlaçlar ve Etki Mekanizması, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 81-89, Ankara, 1999.
3. Çolak D., Antimikrobiyal İlaçlar ve Etki Mekanizması, Ustaçelebi Ş., Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 81-89, Güneş Basımevi, Ankara, 1999.
4. Pfaller M., Diekema D. J., Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*, J Clin Microbiol, 42 (2004) 4419.
5. Graffunder E. M. and Venezia R. A., Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials, J Antimicrob Chemother, 49 (2002) 999–1050.
6. Hvk Anderson M. E. C. and Lefebvre S. L., Weese SJ. Evaluation of prevalence and factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference, Veterinary microbiology, 129 (2008) 410–7.
7. Özdemir A., Turan-Zitouni G., Kaplancıklı Z. A., İşcan G., Khan S. and Demirci F., Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine derivatives, Eur J Med Chem, 45 (2010) 2080–2084.
8. Luo Y., Lu Y. H., Gan L. L., Zhou C. H., Wu J., Geng R. X. and Zhang Y. Y., Synthesis antibacterial and antifungal activities of novel 1,2,4-triazolium derivatives, Arch Pharm Chem Life Sci, 342 (2009) 386–393.
9. Fang B., Zhou C. H. and Rao X. C., Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents, Eur J Med Chem, 45 (2010) 4388-4398.
10. Yu, L. T., Ho, M. T., Chang, C. Y. and 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.
11. Gupta, A., Unadkat, J. D. and Mao, Q., Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent, J. Pharm. Sci., 96 (2007) 3226-3235.

12. Schiller, S. D. and Fung, H. B., Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent, Clinical Therapeutics, 29 (2007) 1862-1886.
13. Ashok, M., Holla, B. S. and Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 1095-1101.
14. Gupta A. K. and Tomas E., New antifungal agents, Dermatol Clin., 21 (2003) 565-576.
15. Kauffman C. A., Clinical efficacy of new antifungal agents, Current Opinion Microbiology, 9 (2006) 483-488.
16. Maertens J. A., History of the development of azole derivatives, Clinical Microbiology and Infection, 10 (2004) (Suppl 1) : 1-10.
17. Somchit, N., Wong, C. W., Zuraini, A., Bustamam, A. A., Hasiah, A. H., Khairi, H. M., Sulaiman, M. R. and Israf, D. A., Involvement of Phenobarbital and SKF 525A in the Hepatotoxicity of Antifungal Drugs Itraconazole and Fluconazole in rats, Drug and Chemical Toxicology, 29 (2006) 237-253.
18. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A., A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D., D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C. ve Tozkoparan, B., Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004.
19. Kane, J. M., Dudley, M. W., Sorensen, S. M. and Miller, F. P., 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents, Journal Med. Chem., 31 (1988) 1253-1258.
20. Kaplancıklı, Z. A., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Altıntop, M. D. ve Can, Ö. D., New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 4383-4387.
21. 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.
22. Rao, G.K., Rajasekaran, S. ve Attimard, M., Synthesis and anti-microbial activity of some 5-phenyl-4-substituted amino-3-mercapto (4H), 1,2,4-triazoles, Indian J. Pharm. Sci., Nov-Dec. (2000) 475-477.
23. Udipi R., H., Kushnoor A. ve Bhatt A., R., Triazoles: As a Promising Medicinal Agents, J. Indian Chem. Soc., 76 (1999) 461-62.
24. Patel, K. D., Mistry, B. D. ve Desai, K. R., Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,4-triazoles, J. Indian Chem. Soc., 79 (2002) 964-965.

25. Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. ve Demirbaş, A., Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-Alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents, Bioorgan.Med.Chem., 10 (2002) 3717-3723.
26. 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.
27. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis of Novel 4-Alkylidene- and 4-Alkylamino-5-Oxo-4,5-Dihydro-[1,2,4]Triazole Derivatives and Investigation of Their Antitumor Activities, Turk.J.Chem., 28 (2004) 559-571.
28. Karakurt A., Özalp M., Işık Ş., Stables J, P. ve Dalkara S., Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18 (2010) 2902–2911.
29. Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A. and Shekari, M., Syntheses of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 32 (1995) 1235-1239.
30. Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A. and 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.
31. Amir, M. ve Shikka, K., Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, 6 (2004) 535-545.
32. 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.
33. Dolezal, M., Jampilek, J., Osicka, Z., Kunes, J., Buchta, P. and Vichova, P., Substitued 5-arylpyrazine-2-carboxylic acid derivatives: synthesis and biological activity, II Farmaco, 58 (2003) 1105-1109.
34. Singh, H. H., Nager, S., Chaudheri, A. and Parmar, S. S., Inhibition of Pyruvic Acid Oxidation by 2,5-Substitued 1,3,4-Oxadiazoles, J. Pharm. Sci., 62 (1973) 504.
35. Aboulwafa, O. M. and El-Metwalli, M. A. E., Benzo[b]thiophenes: Synthesis of Novel Benzo[b]thienylhydrazine and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Potential Antidepressant Agents, Arch.Pharm., 325 (1992) 603-608.
36. Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoğlu, S. A. and 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.

37. Zoumpoulakis, P., Camoutsis, Ch., Pairas, G., Soković M., Glamočlija J., Potamitis, C. and Pitsas, A., Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20 (2012) 1569–1583.
38. Sarojini, K. B., Krishna, G. B., Darshanraj, G. C., Bharath, R. B. and Manjunatha, H., Synthesis, characterization, in vitro and molecular docking studies of new 2,5-dichloro thienyl substituted thiazole derivatives for antimicrobial properties, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2010) 3490-3496.
39. Holla, B. S., Malini, K.V., Rao, B. S., Sarojini, B. K. and Kumari, N. S., Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (2003) 313-318.
40. Bondock, S., Fadaly, W. and Metwally, M. A., Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2010) 3692-3701.
41. Rossiter, S., Peron, J., M., Whitfield, P., J. and Jones, K., Synthesis and anthelmintic properties of arylquinolines with activity against drug-resistant nematodes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (2005) 4806–4808.
42. Thomas, A., A., Huerou, Y., Le., Meese J. D., Gunawardana, I., Kaplan, T., Romoff T., T., Gonzales, S., S., Condroski, K., Boyd, S., A., Ballard, J., Bernat, B., DeWolf, W., Han, M., Lee, P., Lemieux, C., Pedersen, R., Pheneger, J., Poch, G., Smith, D., Sullivan, F., Weiler, S., Wright, S., K., Lin, J., Brandhubera, B., and Vigersa, G., Synthesis, in vitro and in vivo activity of thiamine antagonist transketolase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 (2008) 2206–2210.
43. Stephenson, G. A. and Diserod, B. A., Structural relationship and desolvation behavior of cromolyn, cefazolin and fenoprofen sodium hydrates, *International Journal of Pharmaceutics*, 198 (2000) 167-177.
44. Crucq, A. S., Slegers, C., Deridder, V. and Tilquin, B., Radiosensitivity study of cefazolin sodium, *Talanta*, 52 (2000) 873-877.
45. Fujimura, S., Sato, T., Mikami, T., Kikuchi, T., Gami, K. and 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.
46. Das, B., Rudra, S., Yadav, A., Ray, A., Rao, A., V., S., R., Srinivas, A., S., S., V., Saini, S., Shukla, S., Pandya, M., Bhateja, P., Malhotra, S., Mathur, T., Arora, S. K., Rattan, A. ve Metha, A., Synthesis and SAR of novel oxazolidinones: Discovery of ranbezolid, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2005) 4261-7.

47. Herold, F., Krol, M., Kleps, J. and Nowak, G., Synthesis of new hexahydro and octahydropyrido[1,2-c]pyrimidine derivatives with an arylpiperazine moiety as ligands for 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 125-34.
48. Chandra, J.,N.,N.,S., Sadashiv, C.,T., Kavitha, V. and Rangappa, K.,S., Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel N-alkyl and N-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 6621-7.
49. Papadopoulou, C., Geronikaki, A., Litina, D. H., Synthesis and biological evaluation of new thiazolyl/benzothiazolyl-amides, derivatives of 4-phenyl-piperazine, II Farmaco, 60 (2005) 969-73.
50. Mari, S., Rossi, M., Valenti P. and Da Re, P., Flavone and xanthone derivatives related to fluoroquinolones, II Farmaco, 54 (1999) 411-5.
51. Ottana, R., Maccari, R., Barreca, M. L., Bruno, G., Rotondo, A., Rossi, A., Chiricosta, G., Di Paola, R., Sautebin, L., Cuzzocrea, S. and Vigorita, M. G., 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents, Bioorg. Med. Chem., 13 (2005) 4243-52.
52. Cui, Y., Dang, Y., Yang, Y., Zhang, S. and Ji, R., Syntheses and antibacterial activity of a series of 3-(pyridine-3-yl)-2-oxazolidinone, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 209-14.
53. Foroumadi, A., Ghodsi, S., Emami, S., Najjari, S., Saamadi, N., Faramarzi, M. A., Beikmohammadi, L., Shirazi, F., H. and Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of new fluoroquinolones containing a substituted N-(phenethyl)piperazine moiety, Bioorg. Med. Chem. Lett., 13 (2006) 3499-503.
54. Takahashi, T., Sakuraba, A., Hirohashi, T., Shibata, T., Hirose, M., Haga, Y., Nonoshita, K., Kanno, T., Ito, J., Iwaasa, H., Kanatani, A., Fukami, T. and Sato, N., Novel potent neuropeptide Y Y₅ receptor antagonists: Synthesis and structure-activity relationships of phenylpiperazine derivatives, Bioorg. Med. Chem., 22 (2006) 7501-11
55. Wyrzykiewicz, E., Wendzonka, M. and Kedzia, B., Synthesis and antimicrobial activity of new (E)-4-[piperidino (4'-methylpiperidino-, morpholino-) N-alkoxy]stilbenes, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 519-25.
56. Dixit, P. P., Nair, P. S., Patil, V. J., Jain, S., Arora, S. K. and Sinha, N., Synthesis and antibacterial activity of novel (un)substituted benzotriazolyl oxazolidinone derivatives, Bioorg. Med. Chem.Lett., 15 (2005) 3002-05.
57. Panneerselvam, P., Nair, R.R., Vijayalakshimi, G., Subramanian, E., H. and Sridhar, S.K., Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 225-229.
58. Ünal, S., Mrsa Problemi Ankem Dergi, 23 (2009) 1-12.

59. Varshney, V., Mishra, N. N., Shukla, K. P. and Sahu, P. D., Synthesis of nitroimidazole derived oxazolidinones as antibacterial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 661–666.
60. Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
61. Livermore, D. M., Mushtaq, S., Warner, M. and Woodford, N., Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and resistant staphylococci and enterococci, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 63 (2009) 713–715.
62. Howe, R. A., Wootton, M., Noel, A. R., Bowker, K. E., Walsh, T. R. and MacGowan, A. P., Activity of AZD2563, a novel oxazolidinone, against *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to vancomycin or linezolid, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 47 (2003) 3651–3562.
63. Kalia, V., Miglani, R. and Purnapatre, K. P., Mode of action of Ranbezolid against staphylococci and structural modeling studies of its interaction with ribosomes, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53 (2009) 1427–1433.
64. Im, B. W., Choi, H. S., Park, Y. J., Choi, H. S., Finn, J. and Yoon, H. S., Discovery of Torezolid as a novel 5-hydroxymethyl-oxazolidinone Antibacterial Agent, European Journal of Medicinal Chemistry, 46(2011) 1027-1039.
65. Jones, R.N., Moet, G. J., Sader, H. S., Mendes, R. E. and Castanheira, M., TR-700 in vitro activity against and resistance mutation frequencies among Gram-positive pathogens, Journal of Antimicrob Chemother, 63 (2009) 716-720.
66. Radwan, M. A. A., Ragab, E. A., Sabrya, N. M. and 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.
67. Tlabo, C., Leboho, A., Joseph, P., Michael, A., Willem, A. L., Van Otterlo, A., Sandy, F., Van Vuuren Charles, B. and 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.
68. Kutschy, P., Suchy, M., Andreani, A., Dzurilla, M., Kovačič, V., Alfořdi, J., Rossib, M. and 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 cyclobassinon, Tetrahedron, 58 (2002) 9029–9039.
69. Ryu, C. K., Lee, J. Y., Park, R. E., Ma, M. Y. and Nho, J. H., Synthesis and antifungal activity of 1H-indole-4,7-diones, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17 (2007) 127–131.

70. Samosorn, S., John B., Bremner, A., Ballb, A. and Lewis, K., Synthesis of functionalised 2-aryl-5-nitro-1H-indoles and their activity as bacterial NorA efflux pump inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 857–865.
71. Akhaja, T. N. and Raval, P. J., 1,3-dihydro-2H-indol-2-ones derivatives: Design, Synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antitubercular study, European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (2011) 5573-5579.
72. Ünsalan, S., 1,2,4-Triazol-3-Tiyonlardan elde edilen Schiff bazlarının sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, İstanbul, 2009.
73. Bektas, H., Demirbas, A., Demirbas, N. and Karaoglu, S. A., Synthesis of Some New Biheterocyclic Triazole Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, Turk. J. Chem., 34 (2010) 165-180.
74. 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.
75. Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo L. V., Alves, R. V., De Resende, M. A., Martins, C. V. B., de Fátima, A., Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities, Journal of Advanced Research 2 (2011) 1–8.
76. List, B., The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction, J. Am. Chem. Soc. 122 (2000) 9336-9337.
77. Matsuo, J., Tanaki, Y. and Ishibashi, H., Oxidative Mannich Reaction of N-Carbobenzyloxy Amines with 1,3-Dicarbonyl Compounds, Org. Lett., 8 (2006) 19.
78. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. and Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 759-67.
79. Coardova, A., The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction, Acc. Chem. Res., 37 (2004) 102-112.
80. Sriram, D., Yogeewari, P. and Reddy, S.P., Synthesis of pyrazinamide Mannich Bases and its antitubercular properties, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16 (2006) 2113-2116.
81. Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., Bhat, K. S., Holla, B.S. and Kumari, N. S., Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 7482-7489.
82. Deligeorgiev, T., Kaloyanova, S., Lesev, N. and Vaquero, J. J., An easy and fast ultrasonic selective S-alkylation of hetaryl thiols at room temperature, Ultrasonics Sonochemistry, 17 (2010) 783-788.

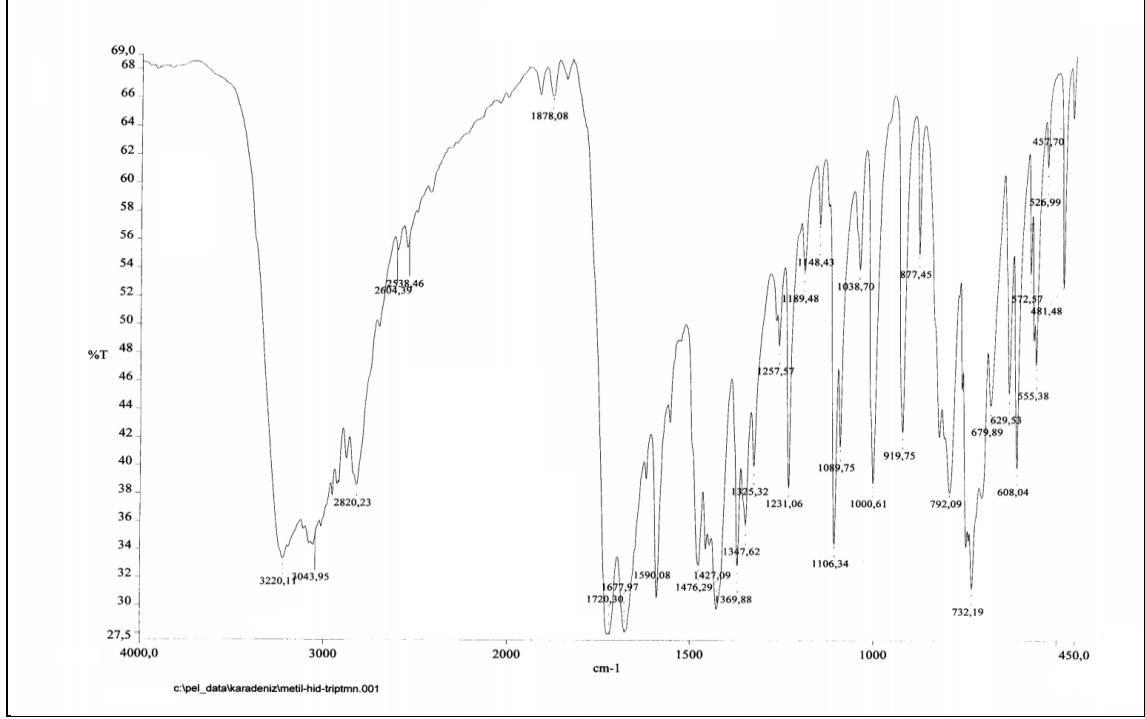
83. Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E. and Ertan, M., Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 1808-1814.
84. Pinner, A., Die Imidooether und Ihre Derivative, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin, 1892. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W., Çeviri: Menteş, G., Ersöz, B., Harper'in Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul, 1993.
85. Pesson, M., Dupin, S. and Antoine, M., Recherches sur les derives du triazole-1,2,4 .3. emploi de lhydrazinocarbonate dethyle pour la synthese des hydroxy-3 triazoles-1,2,4, Bull. Soc. Chim. France, (1962) 1364-1371.
86. Ün, R. and İkizler, A., Preparations of Aliphatic Amide Carbethoxyhydrazones, Aliphatic Amide Carbamylhydrazones, Aliphatic Ester Carbethoxyhydrazones and the corresponding 3-Alkyl- and 3,4-Dialkyl- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones, Chim. Acta Turc., 3 (1975) 113-132.
87. Milcent, R. and Redeuilh, C., The Synthesis of 4-Amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5(4H)ones has been accomplished by four methods, J. Het. Chem., 16 (1979) 403-407.
88. Demirbaş, A., Demirbaş, N. and İkizler, A.A., A Study on 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-ones, Indian J. Het. Chem., 9 (1999) 87-94.
89. İkizler, A., Demirbaş, N. and İkizler, A.A., A Convenient synthesis of 4-amino-3,5-dialkyl-4H-1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 33 (1996) 1765-1769.
90. İkizler, A., Demirbaş, N., Demirbaş, A. and İkizler, A.A., The Reaction of Ester Ethoxycarbonylhydrazones with Carboxylic Acid Hydrazides, Polish J. Chem., 70 (1996) 1114-1120.
91. Demirbas, A., Ceylan, S. and Demirbas, N., Synthesis of some new five membered heterocycles, a facile synthesis of oxazolidinones, J. Heterocyclic Chem., 44, 1271-1280 (2007).
92. Zamani, K., Fahhihi, K., Sangi, M. R. and Zolgharnein, J., Synthesis of Some New Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole and Their Derivatives, Turk. J. Chem., 27 (2003) 119-125.
93. Kumar, H., Javed, S. A., Khan, S. A. and Amir, M., 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 2688-2698.
94. Mavrova, A. T., Wasselinova, D., Tsenov, Y. A. and Denkova, P., Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 63-69.

95. Demirbas, N., Demirbas, A. and Karaoğlu, S. A., Synthesis and biological activities of new 1,2,4-triazol-3-one derivatives, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 31 (2005) 387–397.
96. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. and Karaoglu, S. A., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4362-4366.
97. Demirbas, A., Sahin D., Demirbas N. and Karaoglu S. A., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2896–2903.
98. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoğlu, S., A. and Demirbas, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 1057-1066. 103
99. Joshi, S.D., Vagdevi, H.M. Vaidya, V.P. and Gadaginamath, G.S., Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: A novel class of potential antibacterial and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 1989-1996.
100. Thorn, I., Au, C. O., Applications of Wet-End Paper Chemistry, Springer Science + Business Media B. V., Bristol, 2009.
101. Ögvist, C. K., Microbial life and deposits in paper machine circuits, PhD Thesis, Department of Applied Chemistry and Microbiology Division of Microbiology University of Helsinki, Helsinki, 2008.
102. Dutt, D. and Tyagi, C. H., The effect of 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamide, 2-(thiocyanomethylthio) benzothiazole and alkali dimethyl benzyl ammonium chloride on microorganisms in a paper machine white water system, on machine runnability and paper quality, Cellulose Chem. Technol., 45 (2011) 649-655.
103. Ekman, J., Bacteria colozining paper machines, PhD Thesis, Department of Food and Environmental Sciences Faculty of Agriculture and Forestry University of Helsinki, Helsinki, 2011.
104. İmamoğlu, S., Atik, C. ve Karademir, A., Atık kağıt kullanan kağıt-karton fabrikalarında ortaya çıkan mikrobiyolojik sorunlar, Kafkas Üniversitesi Artvin Orman Fakültesi Dergisi, 6 (1-2) (2005) 179-190.
105. Bucman, J. S. and May, W. O., Deposits Control in Pulp and Paper Manufacture, Mac Donald, 103-130 pp., TAPPI, 1970.
106. Chaudhary, A., Gupta, L.K., Gupta, J.K. and Banerjee, U.C., Studies on slime-forming organisms of a paper mill-slime production and its control, Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 18 (1997) 348-352.

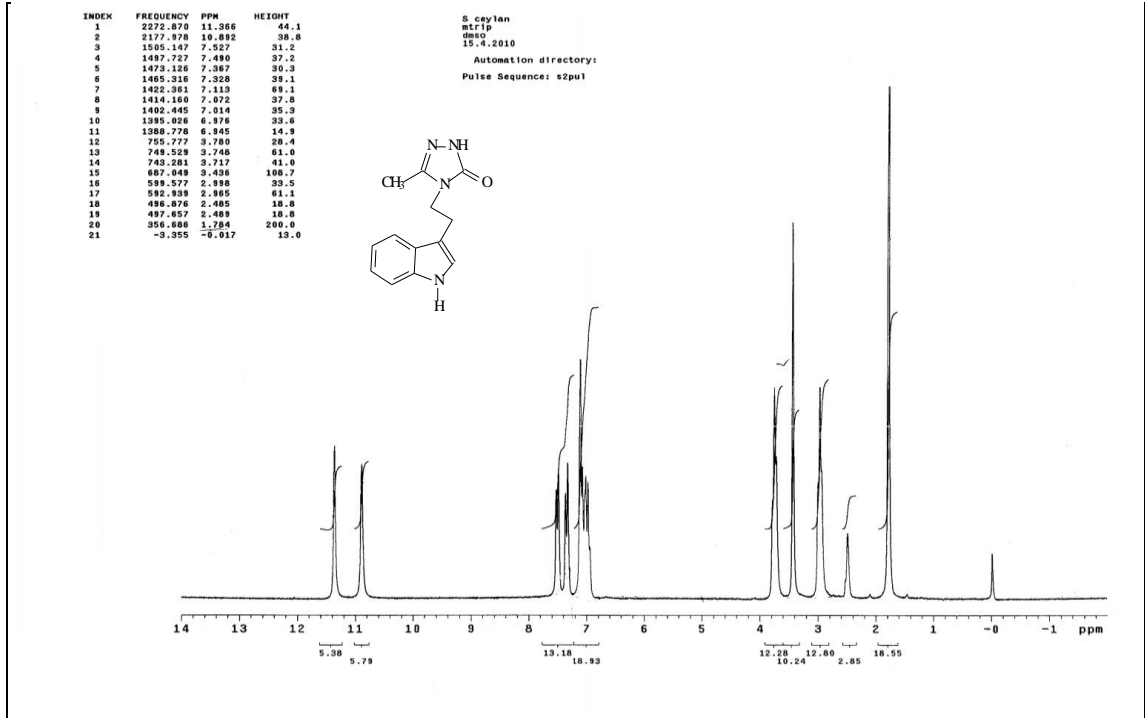
107. Sorrelle, P.H. and Belgard, W.E., Growth in Recycling Escalates Cost for Paper Machine Biological Control, *Advances in Paper Recycling*, Patrick, K.L., s. 113-118, Miller Freeman Books, San Francisco, 1994.
108. Smith W.E., Bunker, L., The Impact of Secondary Fibre on the Paper Machine, *Secondary Fibre Recycling*, Spangenberg, R. J., s. 29-36, Tappi Press, Atlanta, 1993.
109. Ullah, S., Biocides in papermaking chemistry, University of Jyväskylä Department of Chemistry Applied Chemistry, Master's thesis, Jyväskylä, 2011.
110. Eroğlu, H. ve Usta, M., Kağıt ve Karton Üretim Teknolojisi Ders Notları, 1. Cilt, Esen Ofset Matbaacılık, Trabzon, 2004.,
111. Carson,R., *Silent Spring*, 317 pp., Penguin Books, 1962.
112. Diehm, R.A., *Microbiology of Pulp and Paper*, in *Pulp and Paper Science and Technology*, Volume II Paper, C.e. Libby, Mc Graw Hill Book Company, New York, 1962.
113. Huff, J., Qureshi, S., Hodgkinson, D., Nicklin, C., Götttsche, R., Hettler, W., Roper, D. V., Google. <http://www.google.com/patents/US20090186860?printsec=abstract#v=onepage&q&f=false> 4 Nisan 2012
114. Merwe, T., Wolfaardt, F., Riedel, K.H., Analysis of the Functional Diversity of the Microbial Communities in a Paper Mill Water System, *Water SA*, 29 (1) (2003) 31-34.
115. Mamolo, M.G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L. and Banfi, E., Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide derivatives, *Il Farmaco*, 56 (2001) 587-592.
116. Wyrzykiewicz, E. and Prukaha, D., New isomeric N-substitued hydrazones of 2-, 3- and 4- pyridinecarboxaldehydes, *J. Het. Chem.*, 35 (1998) 381-387.
117. Rando, D.G., Sato, D, N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C.Q.F., Amarl, A.T., Ferreira, F.I. and Tavares, L.C., Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series, *Bioorg. Med. Chem.*, 10 (2002) 557-560.
118. Todeschini, A., Miranda, A.N., Silva, K.C.M., Parrini, S.C. and Barreiro,E., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 33 (1998) 189-199.
119. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Karaoglu, Ş. A. and Bektaş, H., Synthesis and Antimicrobial Activities of 2-(5-mercapto)-1,3-Oxadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-Triazol-3-one Derivatives, *Turk. J. Chem.*, 34 (2010) 347-358.

120. Amin, M. K., Abdel Rahman, D. E. and Al-Eryani, Y. A., Synthesis and Preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents, Bioorg. Med. Chem., 16 (2008) 5377-5888.
121. Egan, R. S, Tadanier, J., Intermediats in the Hantzsch Thiazole Synthesis, J. Org. Chem., 33 (1968) 4422-4426.
122. Başoğlu, S., Yolal, M., Demirbaş, A., Bektaş, H., Abbasoğlu, R. Ve Demirbaş, N., Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Turk J Chem., 36 (2012) 37-53.
123. Yolal, M., Başoğlu, S., Bektaş, H., Demirci, S., Karaoğlu, Ş. A. ve Demirbaş, A., Synthesis of Eperezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, (Ref: RJBC 2012), baskıda.

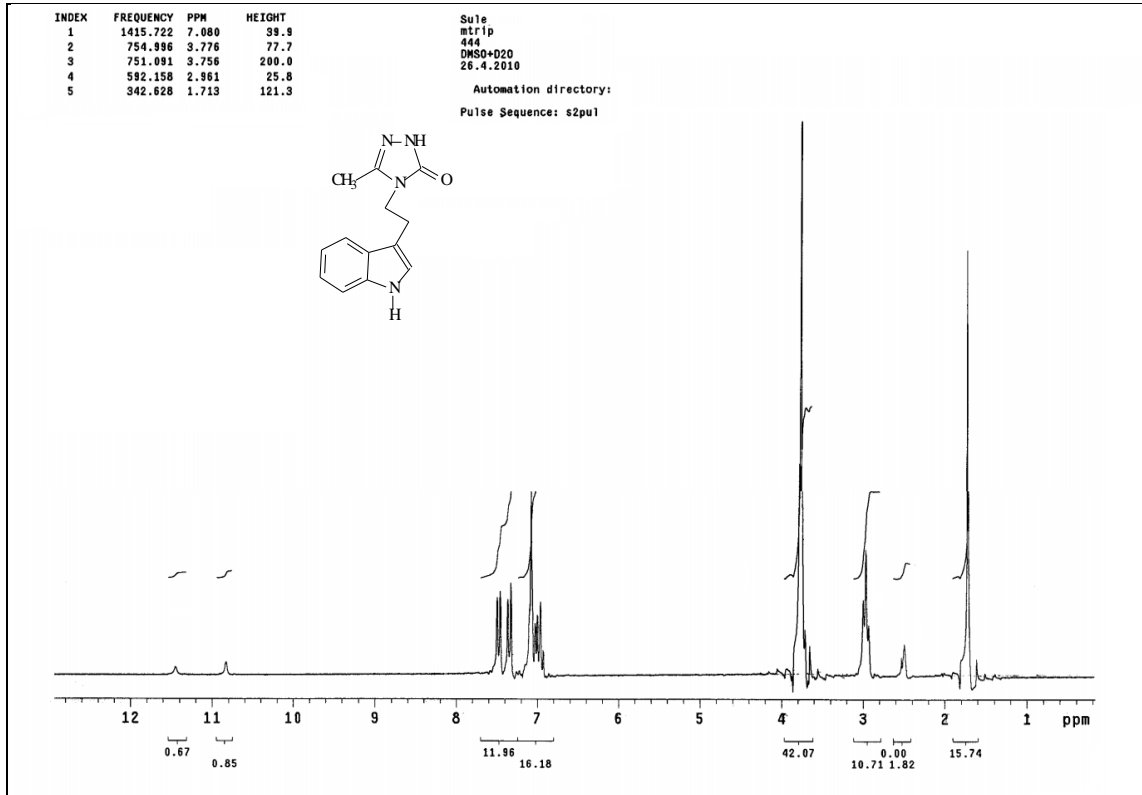
7. EKLER



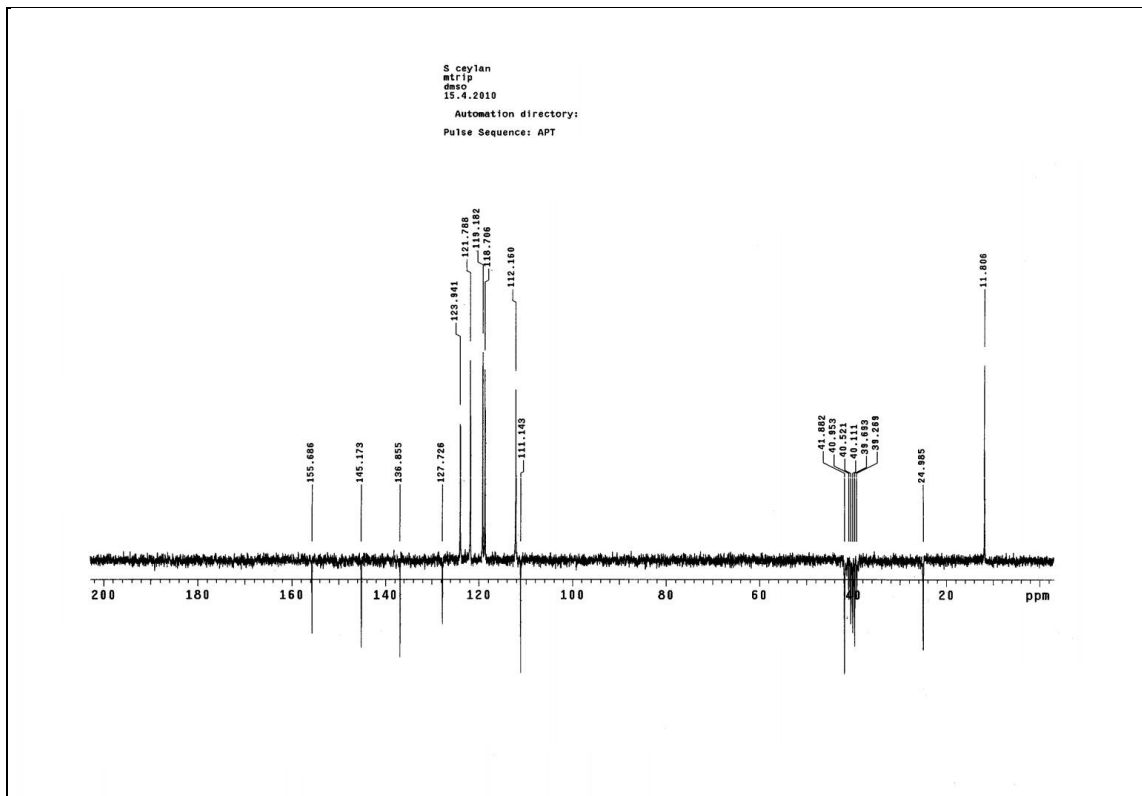
Ek Şekil 1. 154 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



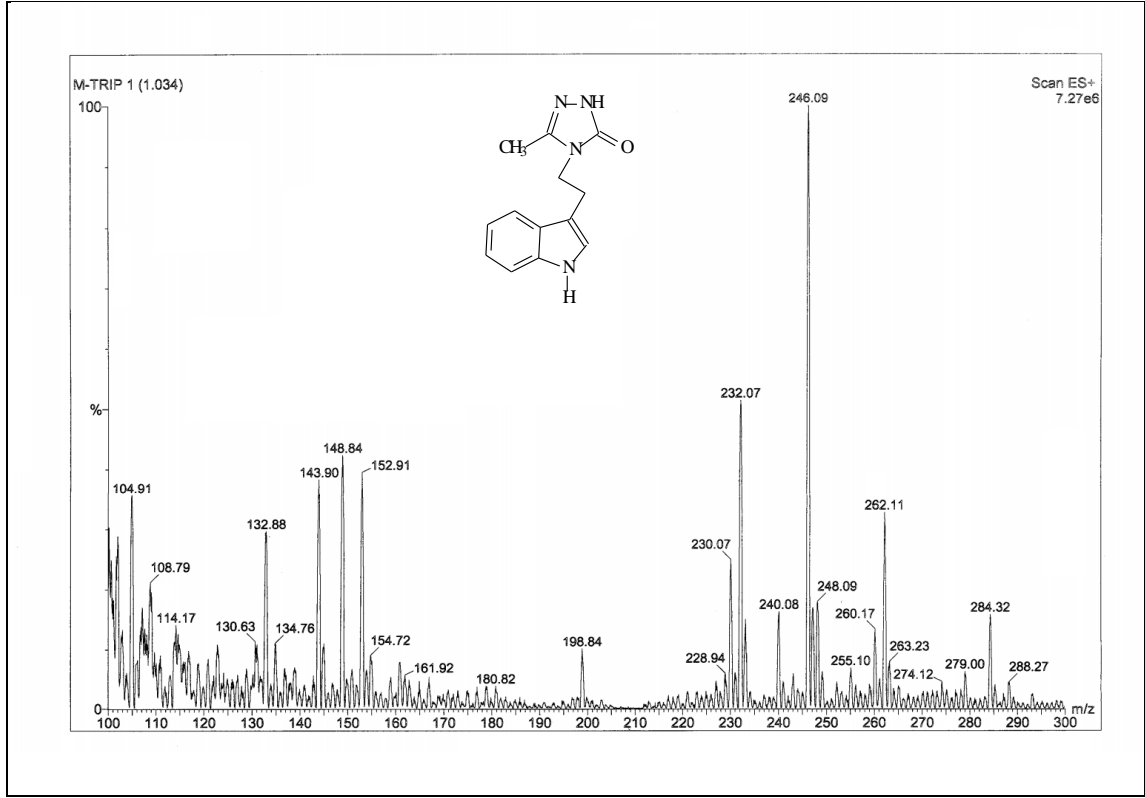
Ek Şekil 2. 154 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



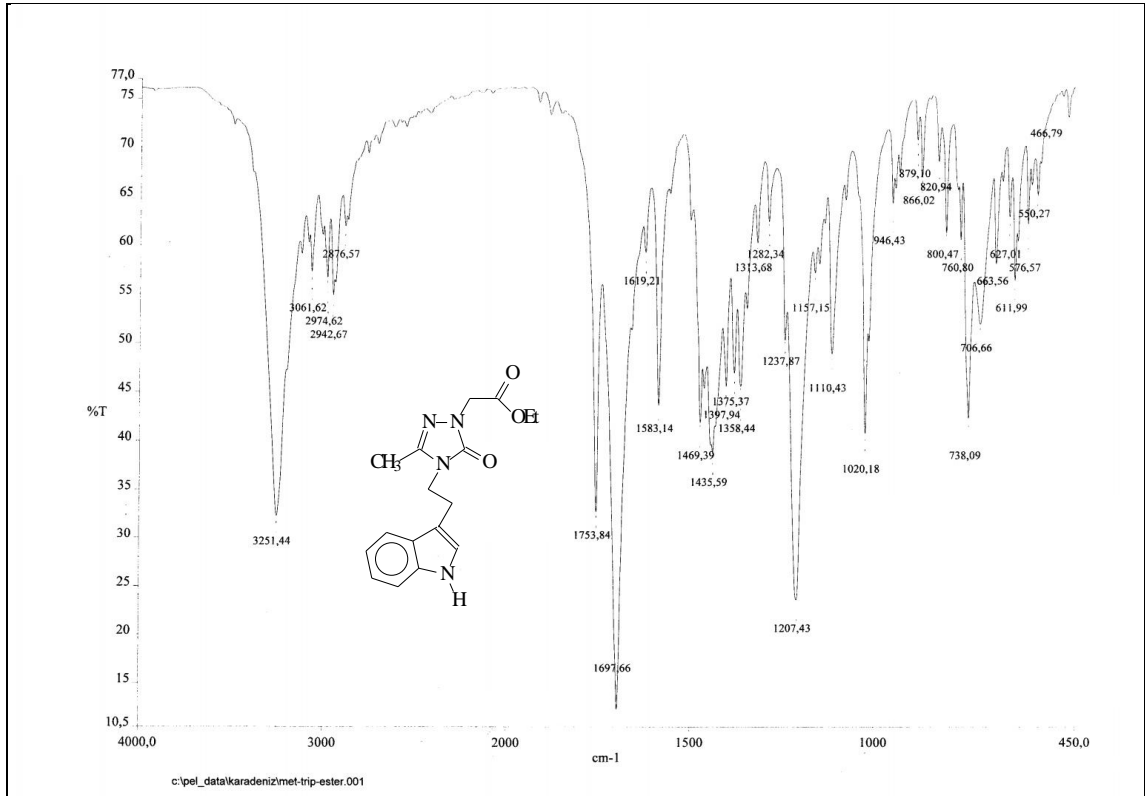
Ek Şekil 3. 154 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

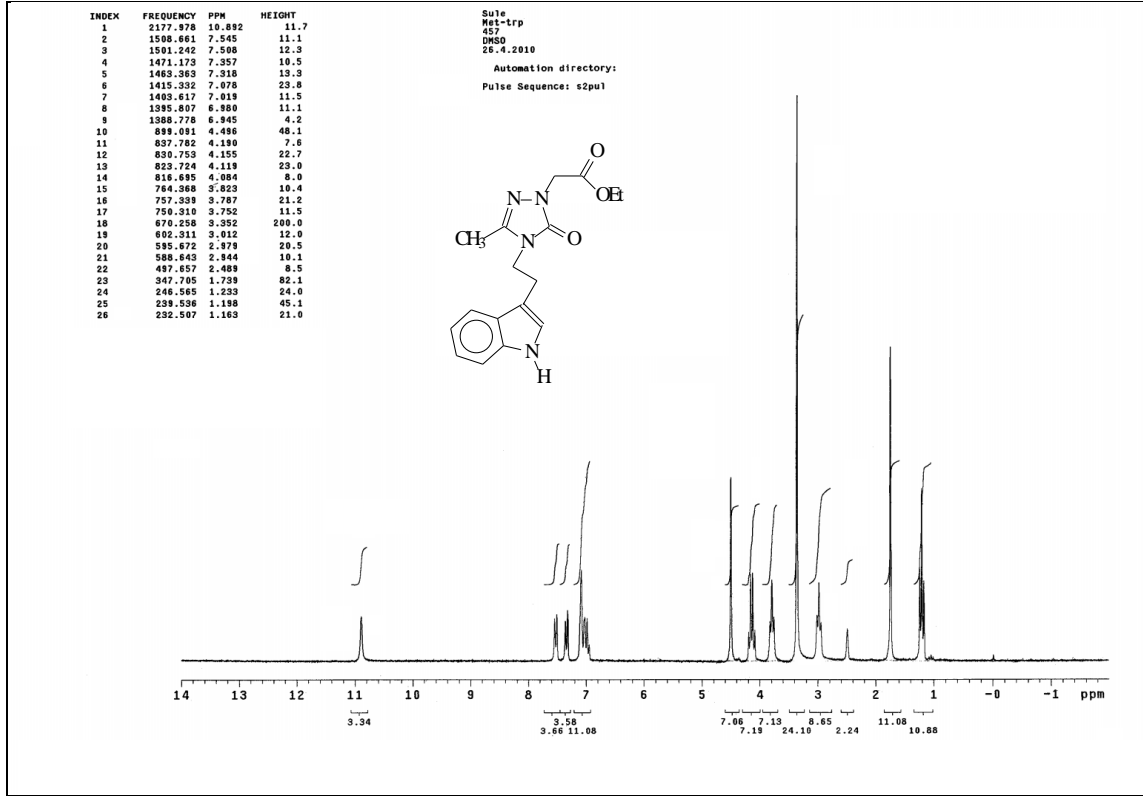


Ek Şekil 4. 154 Nolu Bileşimin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

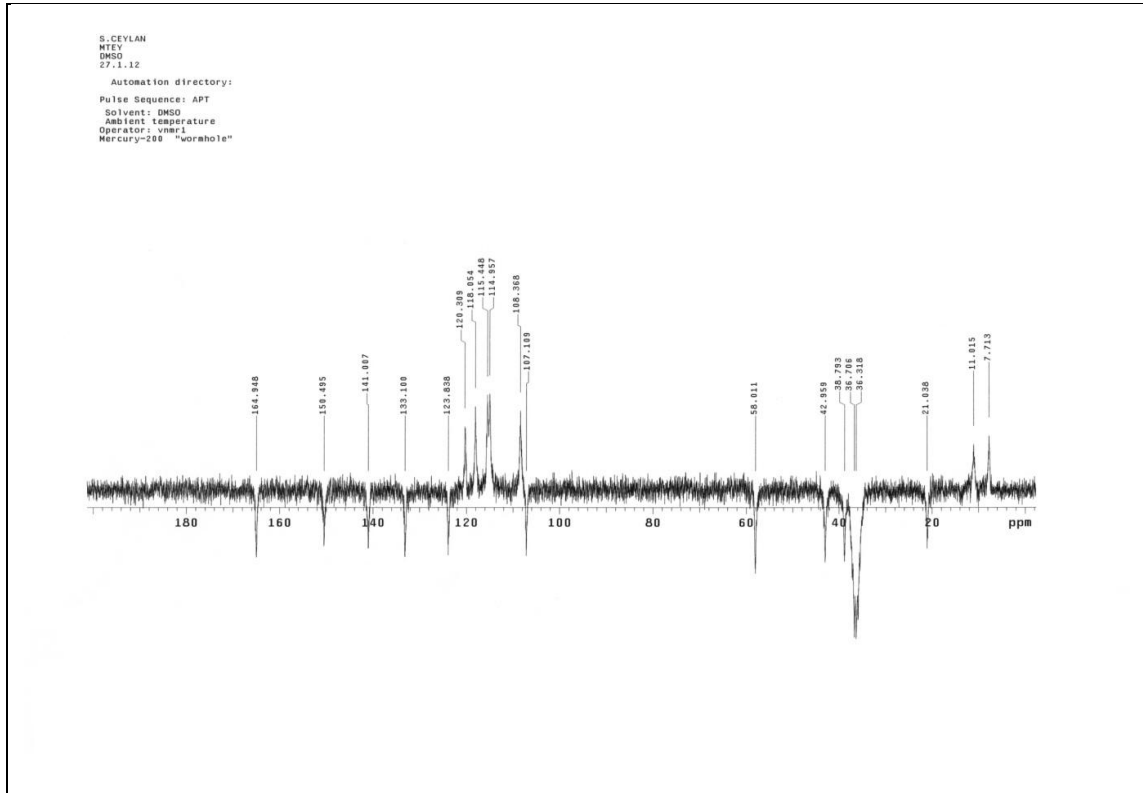


Ek Şekil 5. 154 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

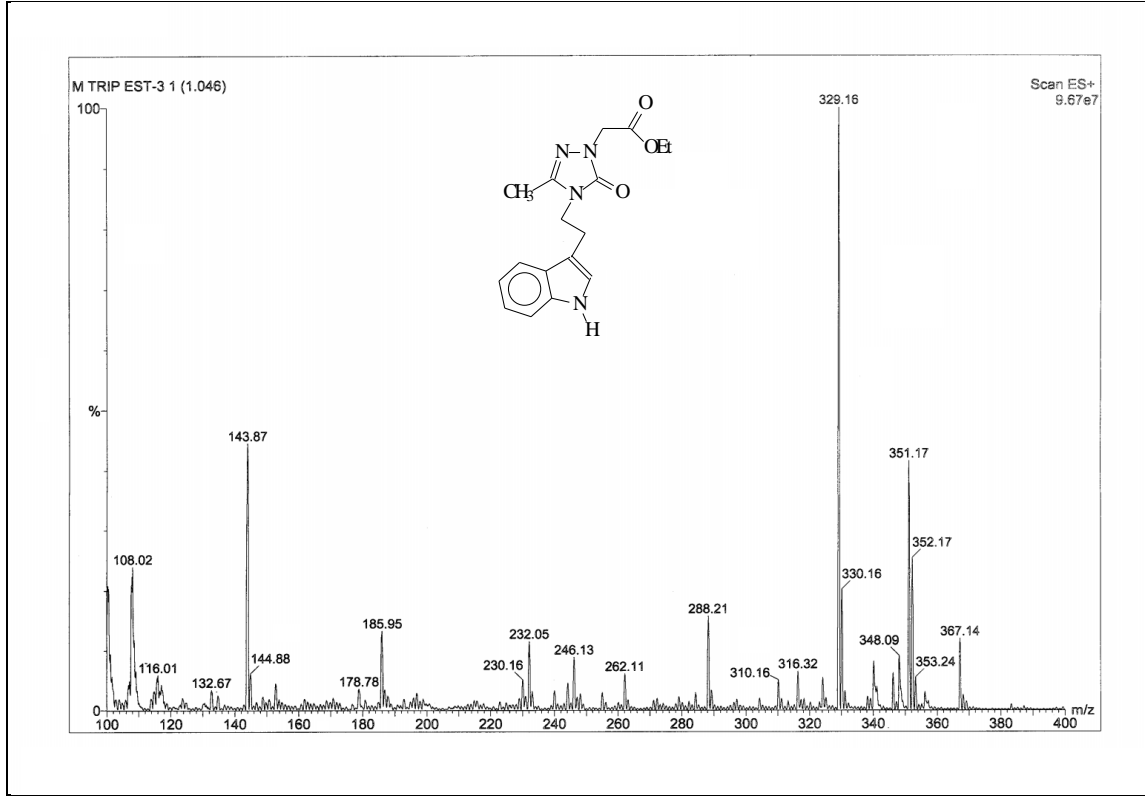
Ek Şekil 6. 155 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektromu (KBr, ν , cm^{-1})



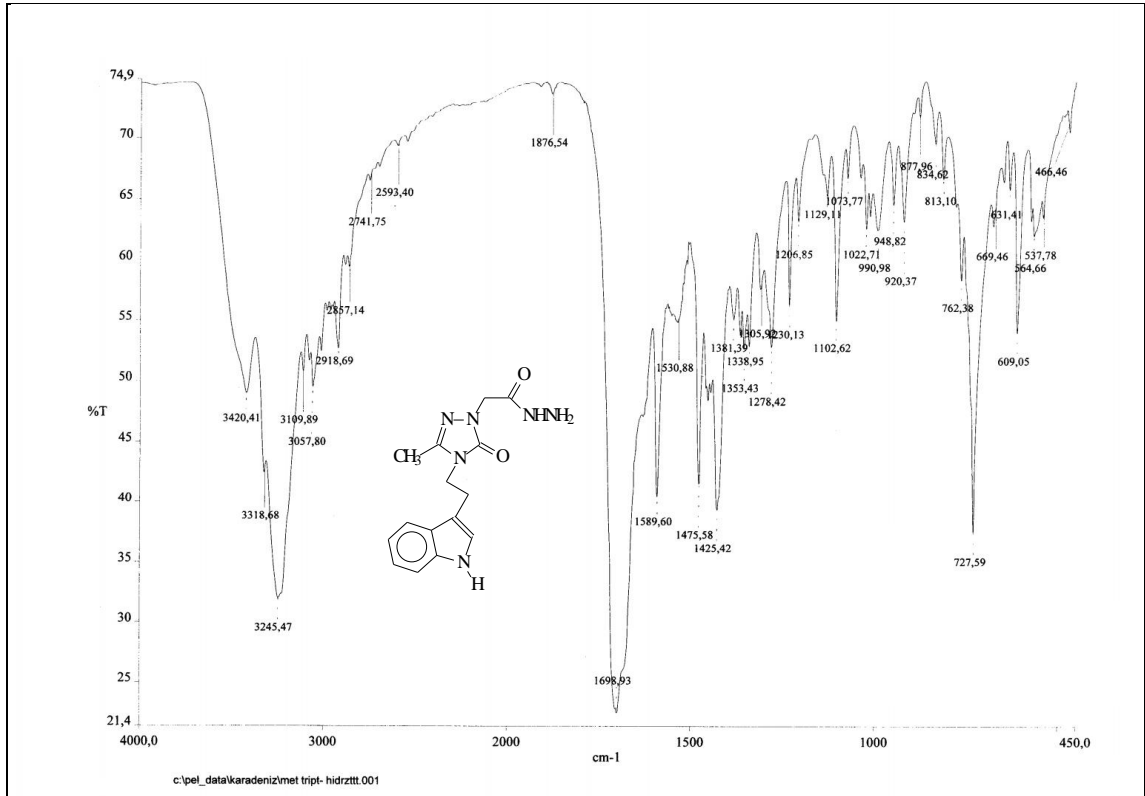
Ek Şekil 7. 155 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

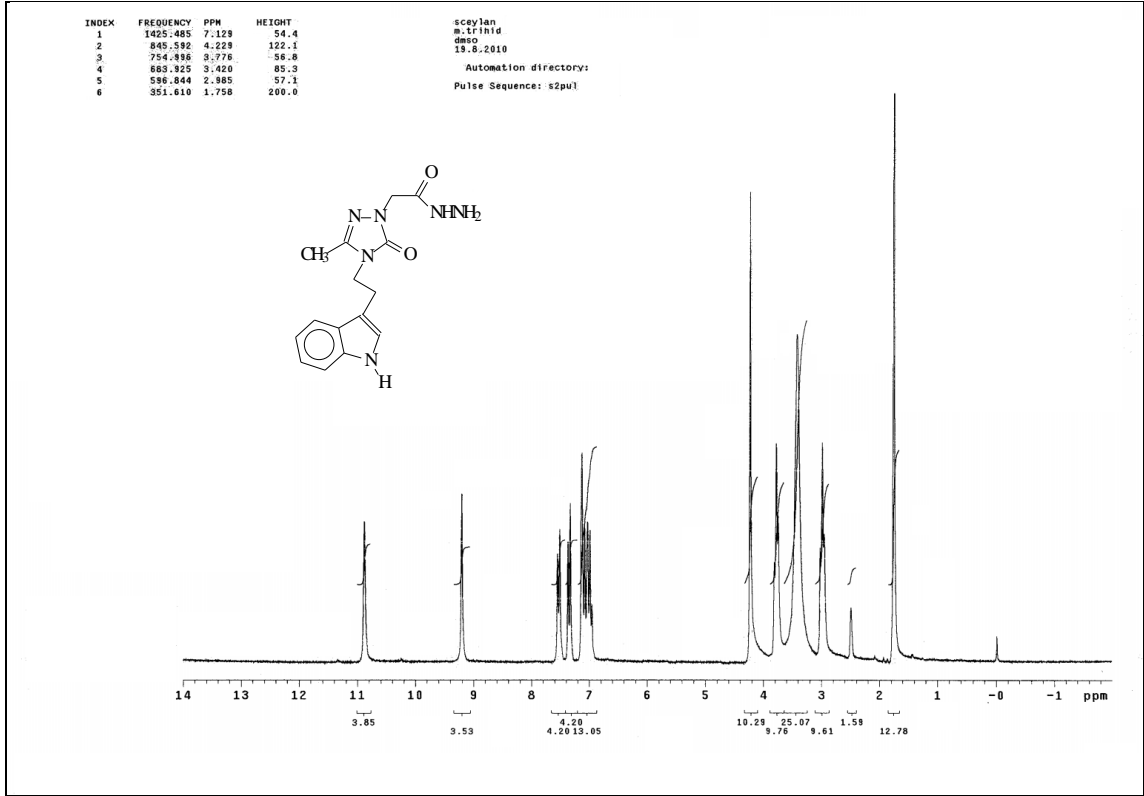


Ek Şekil 8. 155 Nolu Bileşimin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

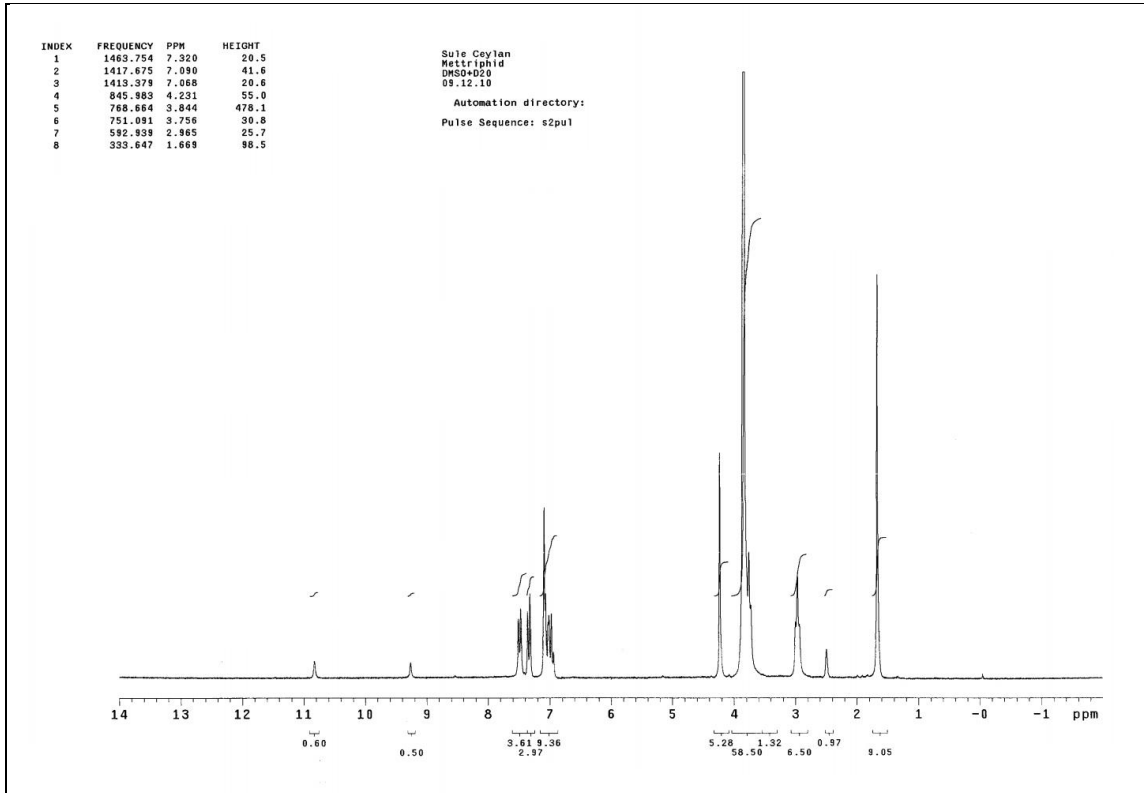


Ek Şekil 9. 155 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

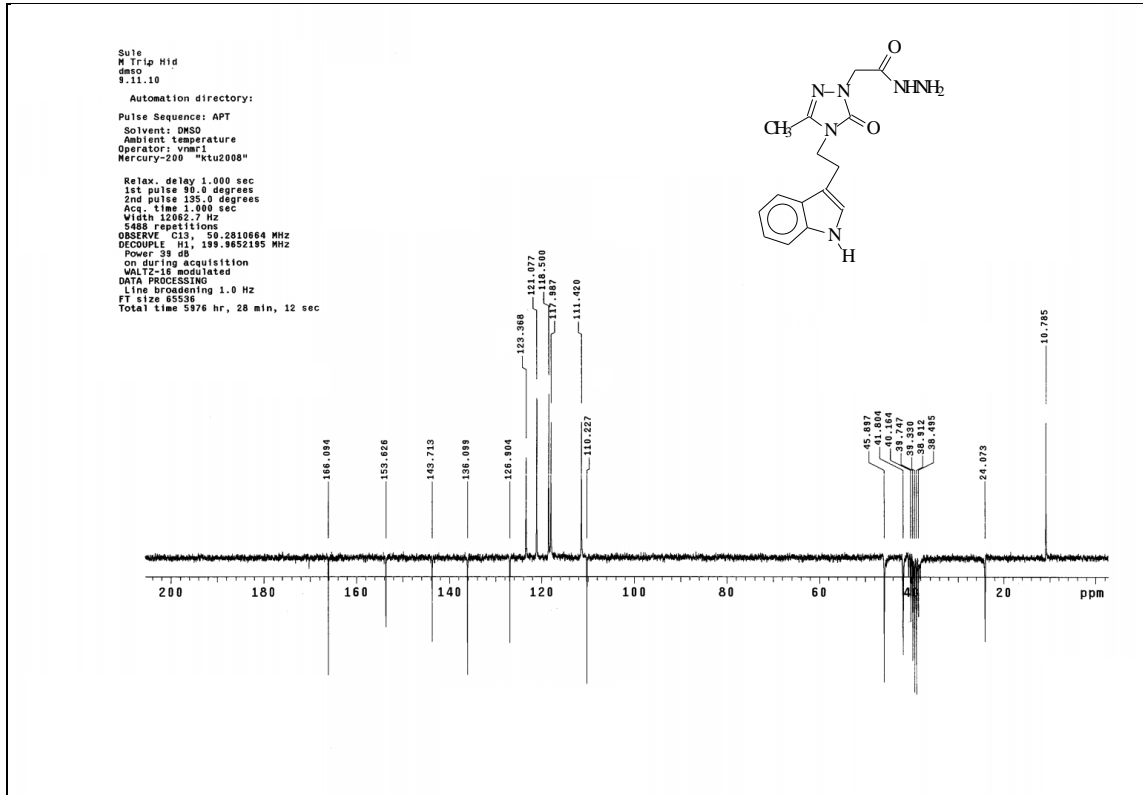
Ek Şekil 10. 156 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektromu (KBr, ν , cm^{-1})



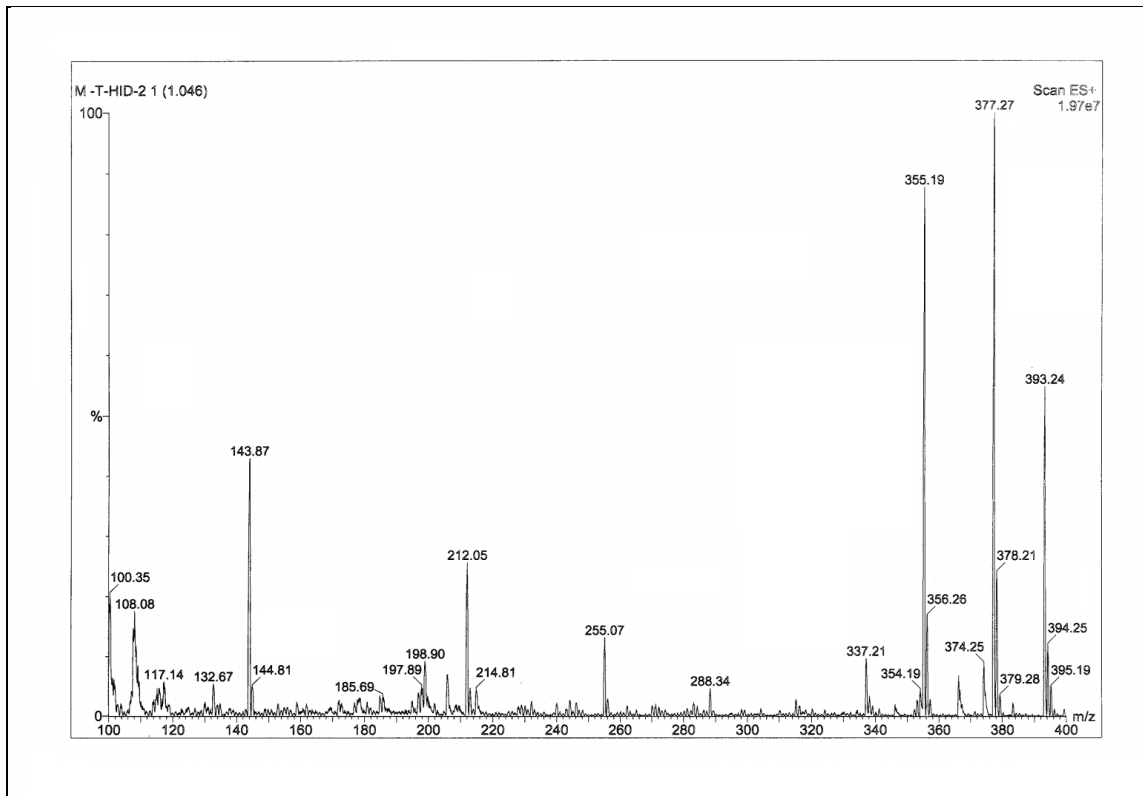
Ek Şekil 11. 156 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



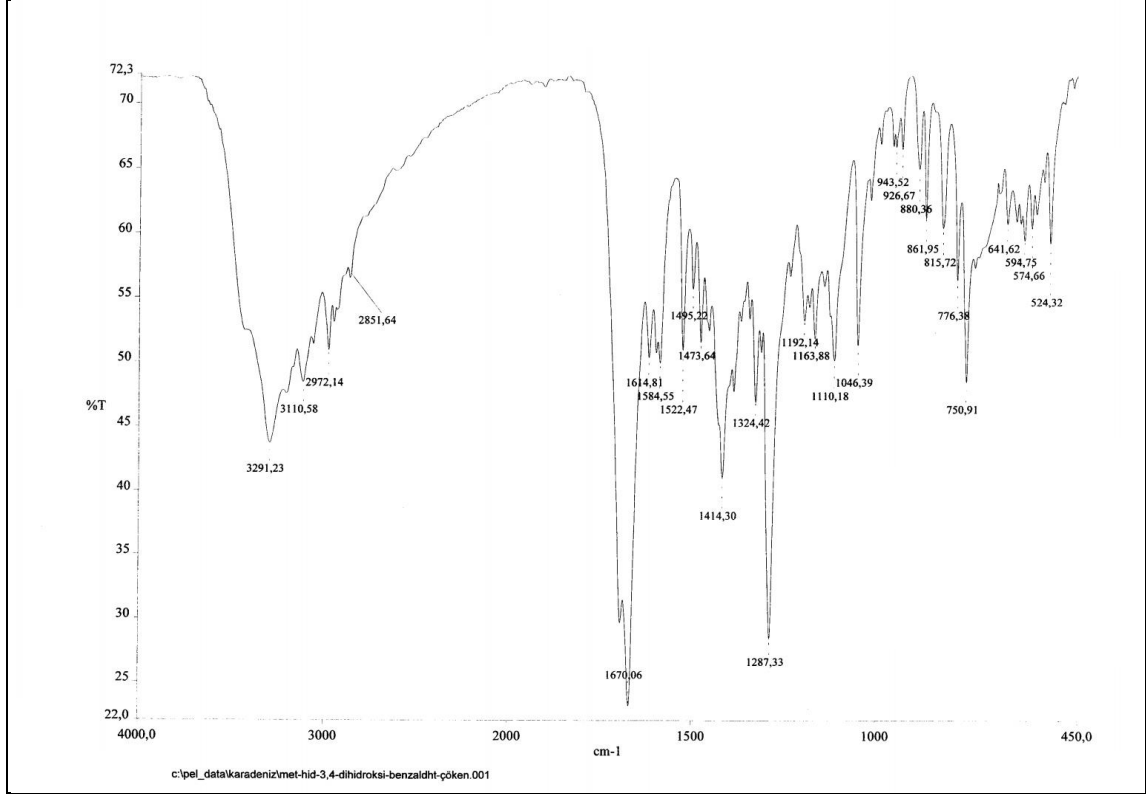
Ek Şekil 12. 156 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



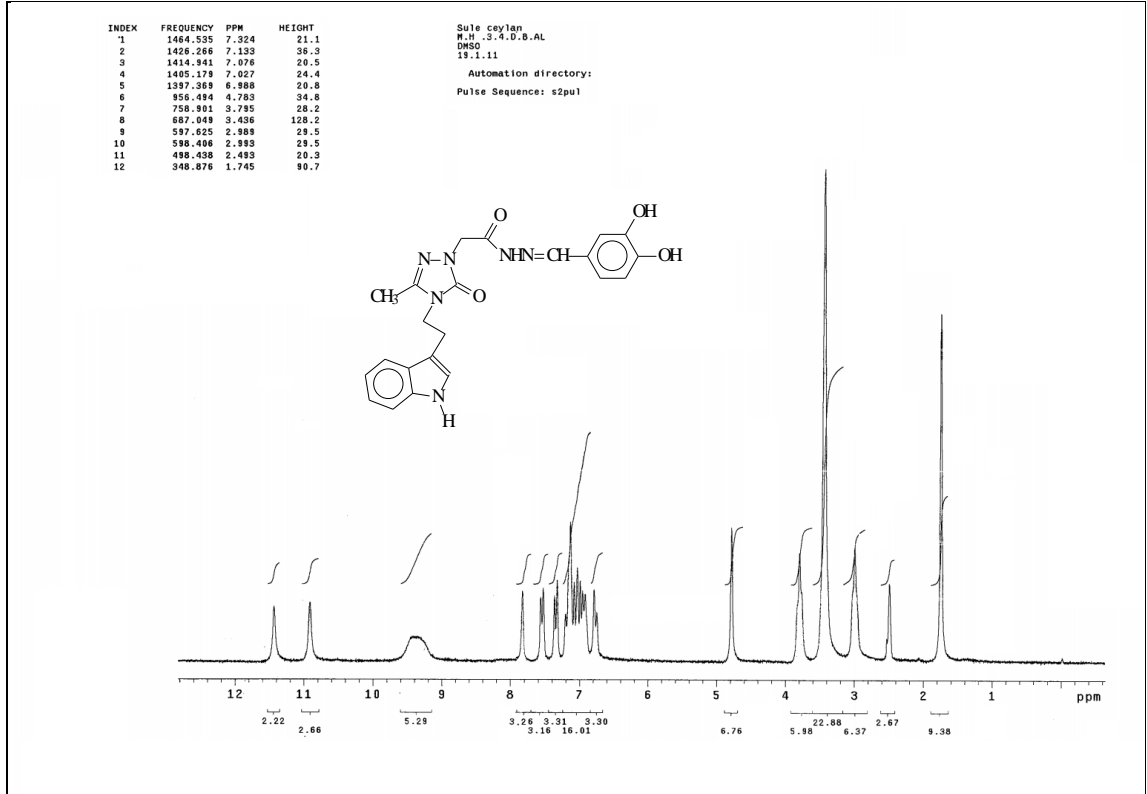
Ek Şekil 13. 156 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



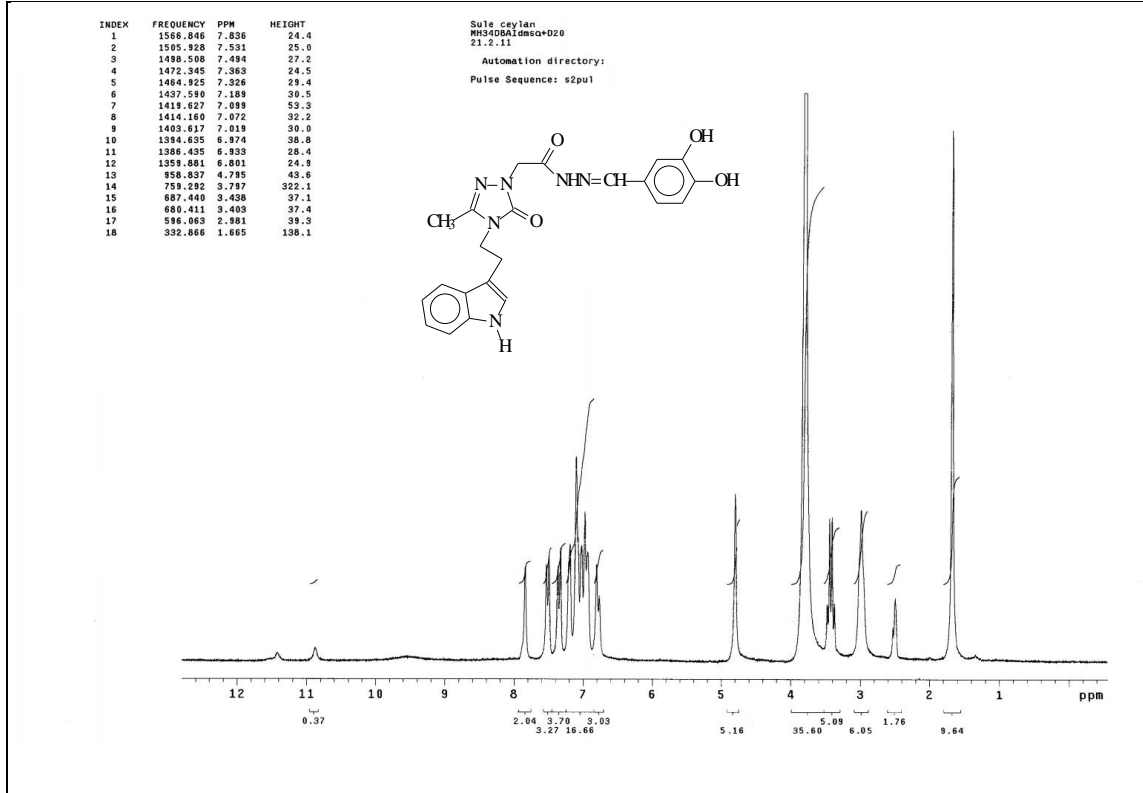
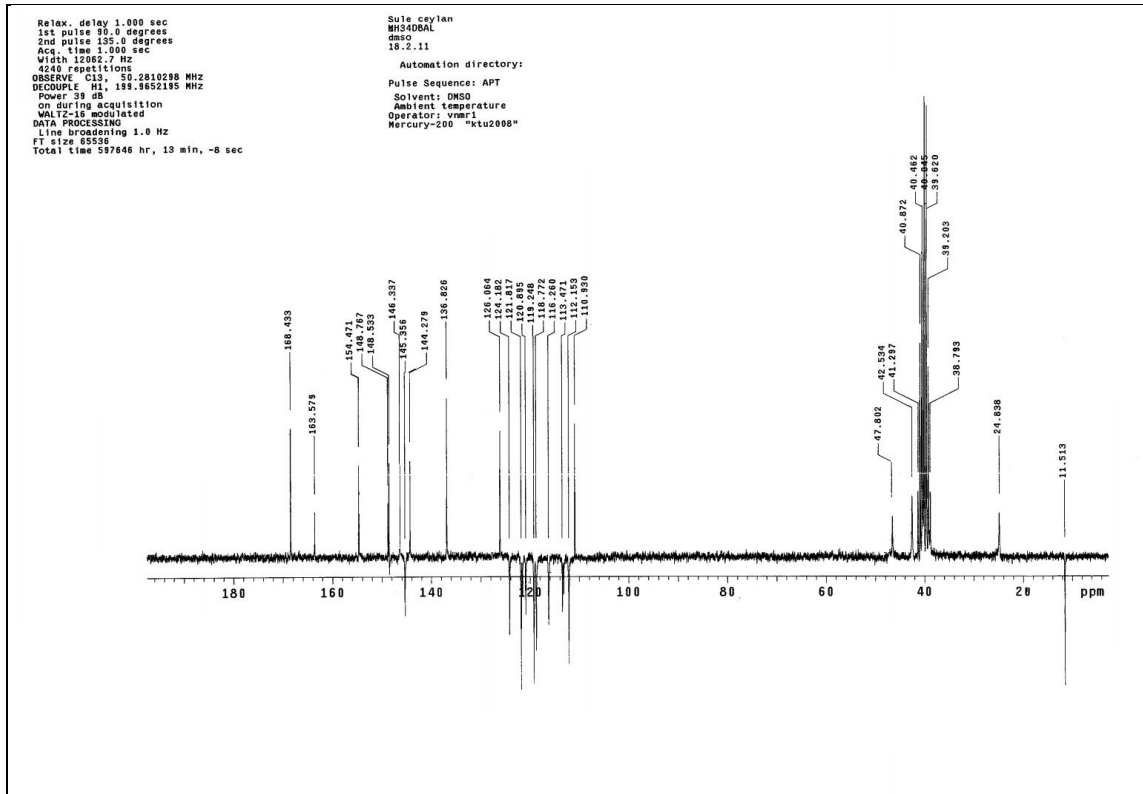
Ek Şekil 14. 156 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

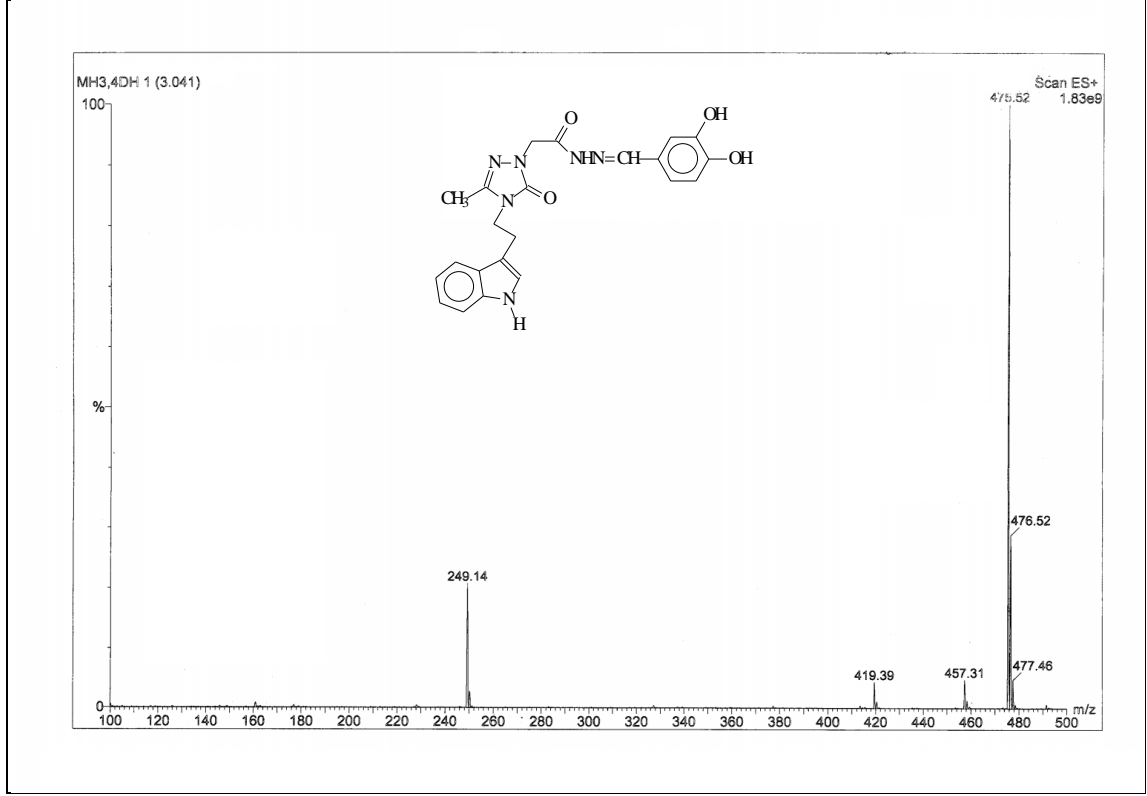


Ek Şekil 15. 157 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

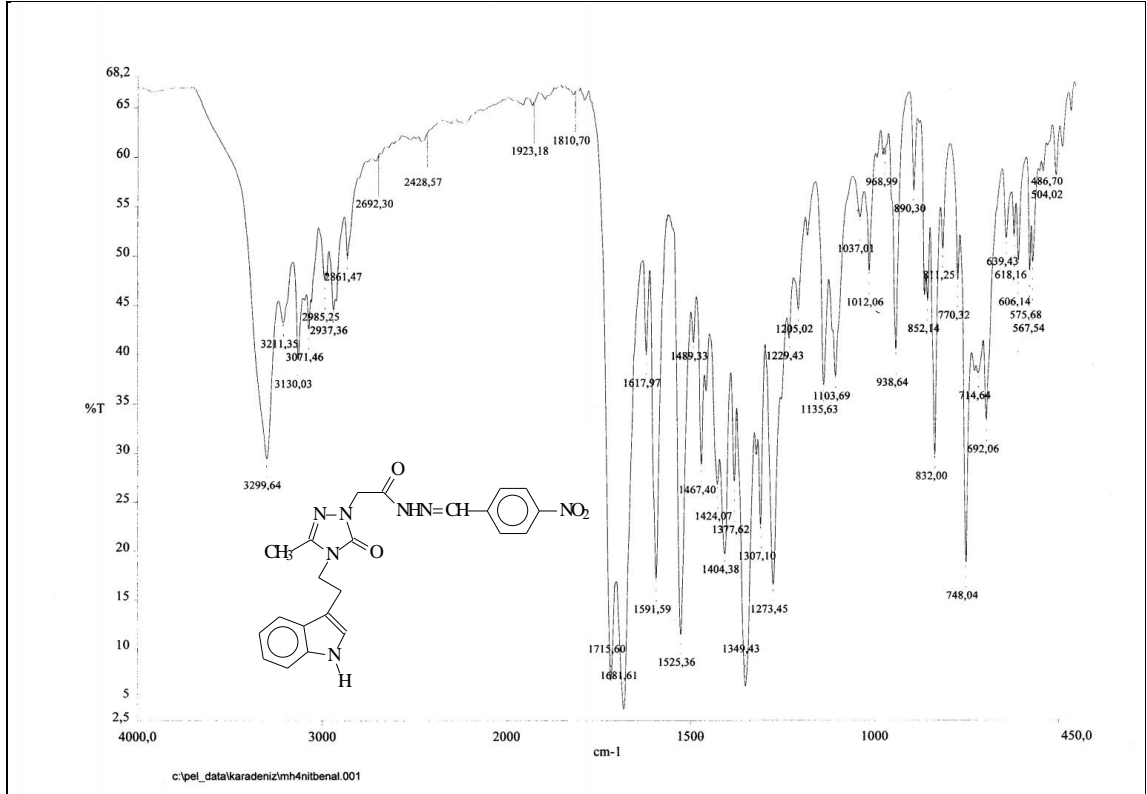


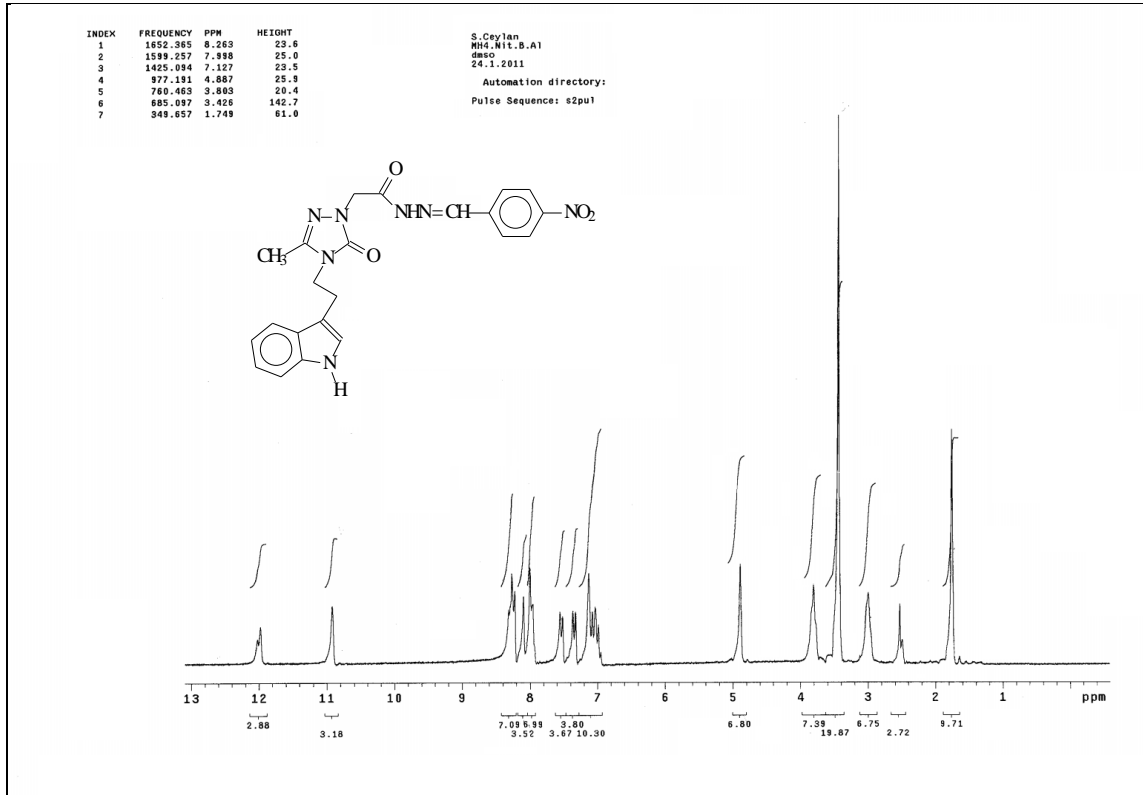
Ek Şekil 16. 157 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

Ek Şekil 17. 157 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)Ek Şekil 18. 157 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

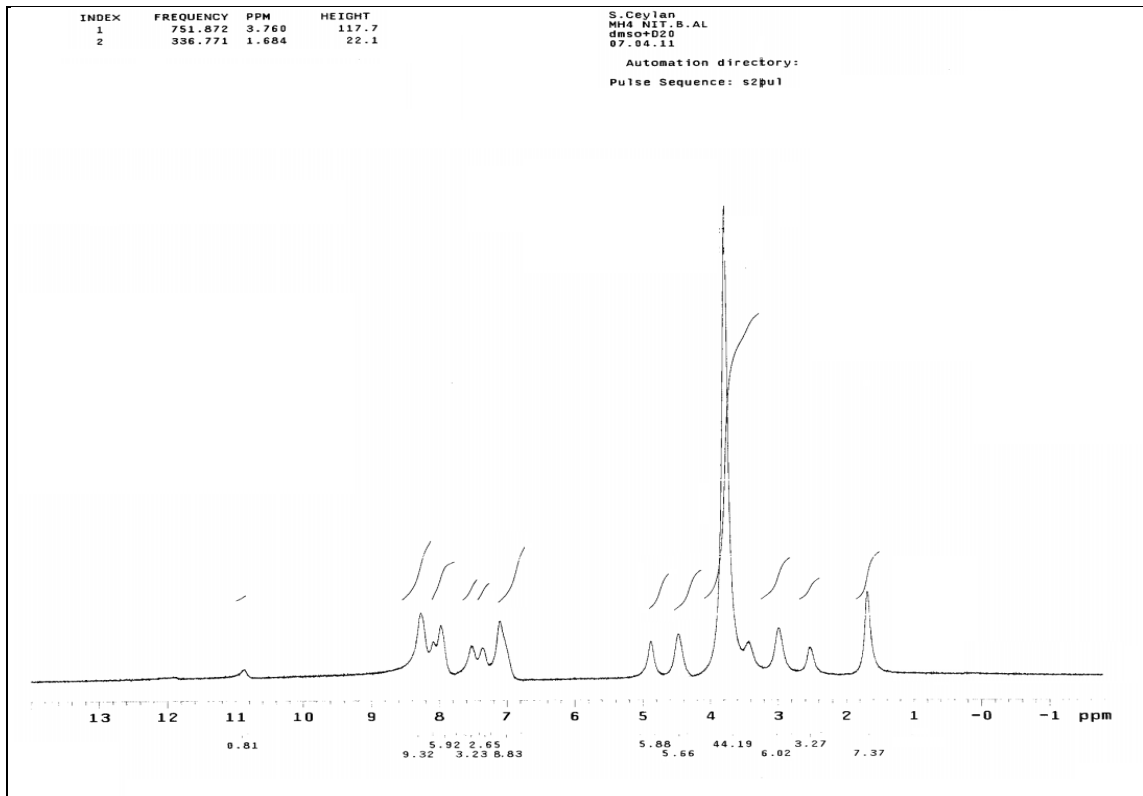


Ek Şekil 19. 157 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

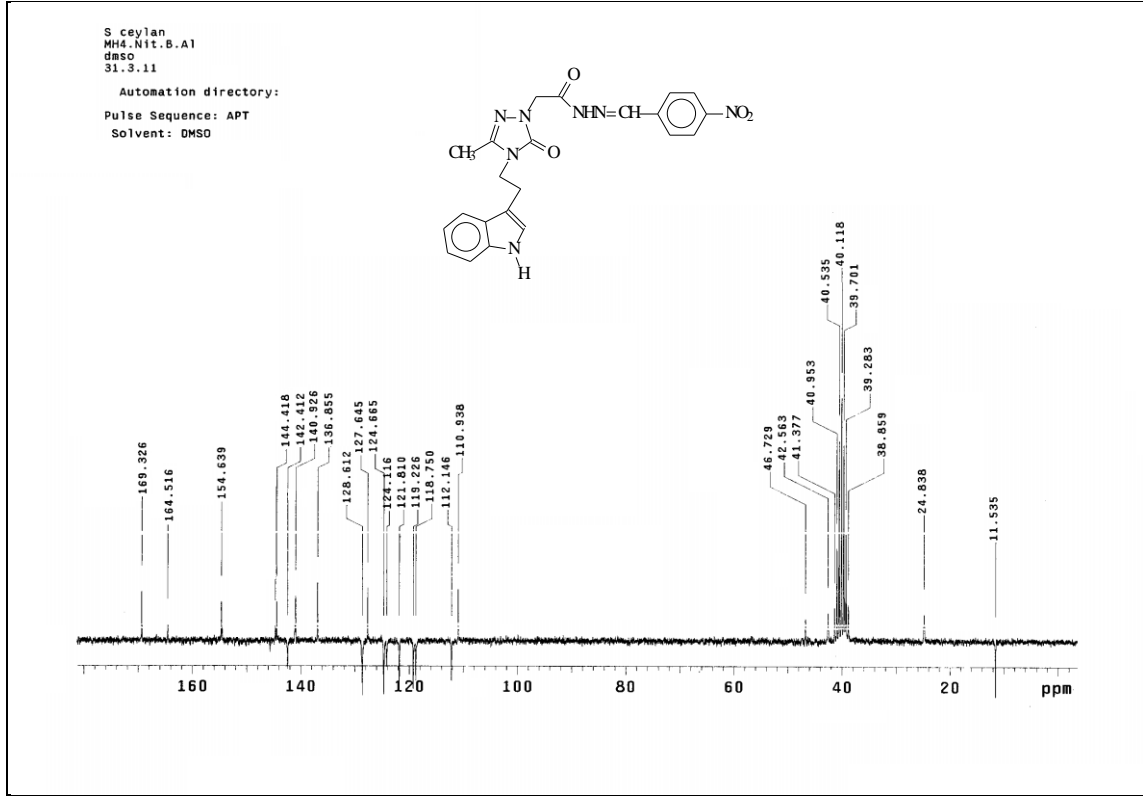
Ek Şekil 20. 158 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



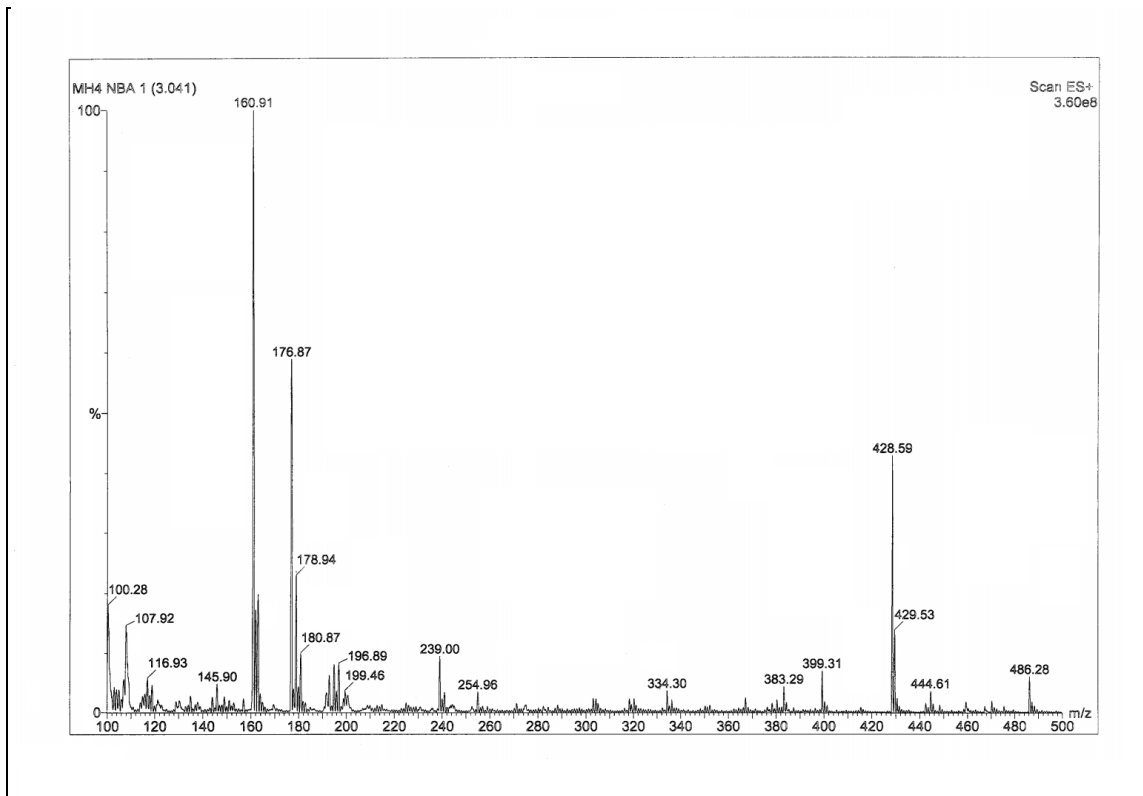
Ek Şekil 21. 158 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



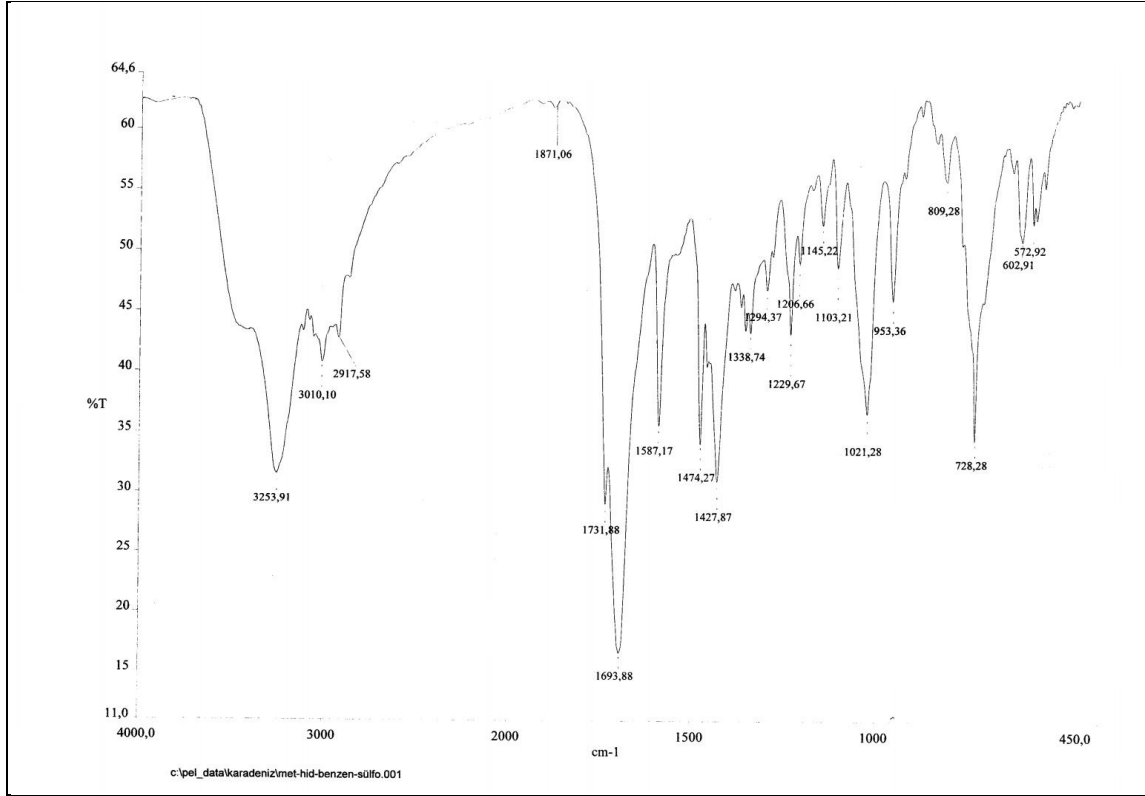
Ek Şekil 22. 158 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



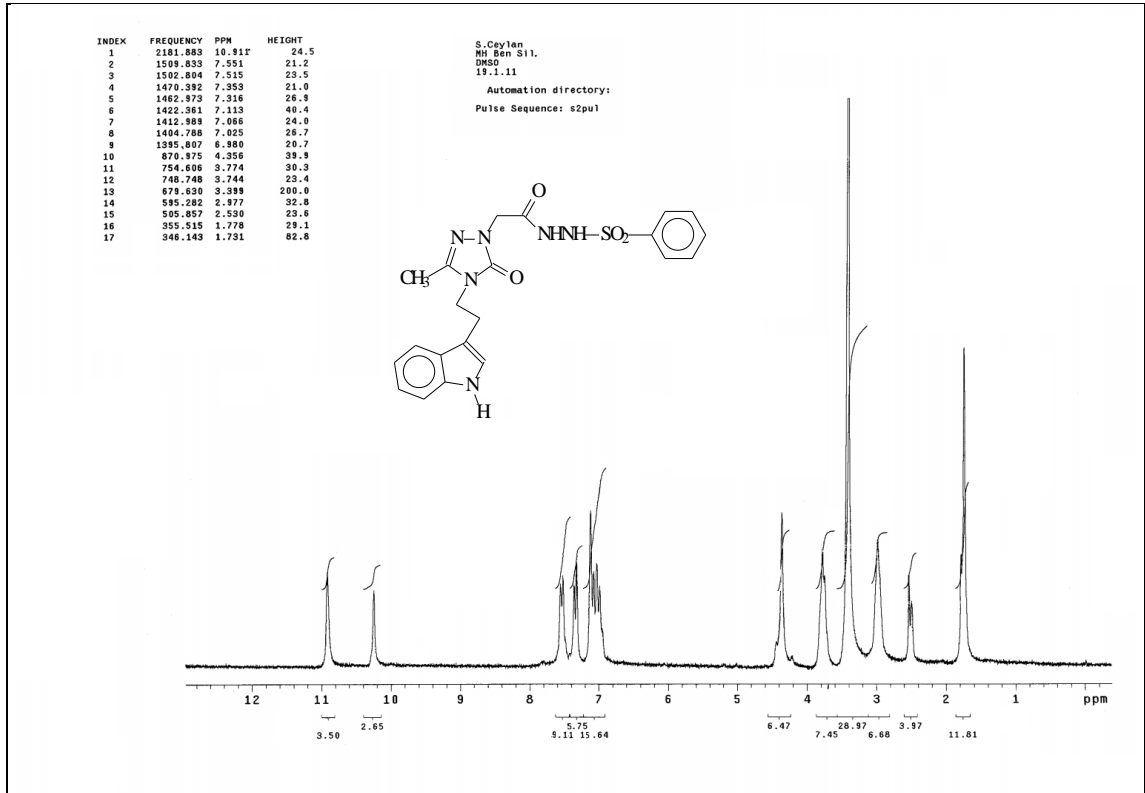
Ek Şekil 23. 158 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



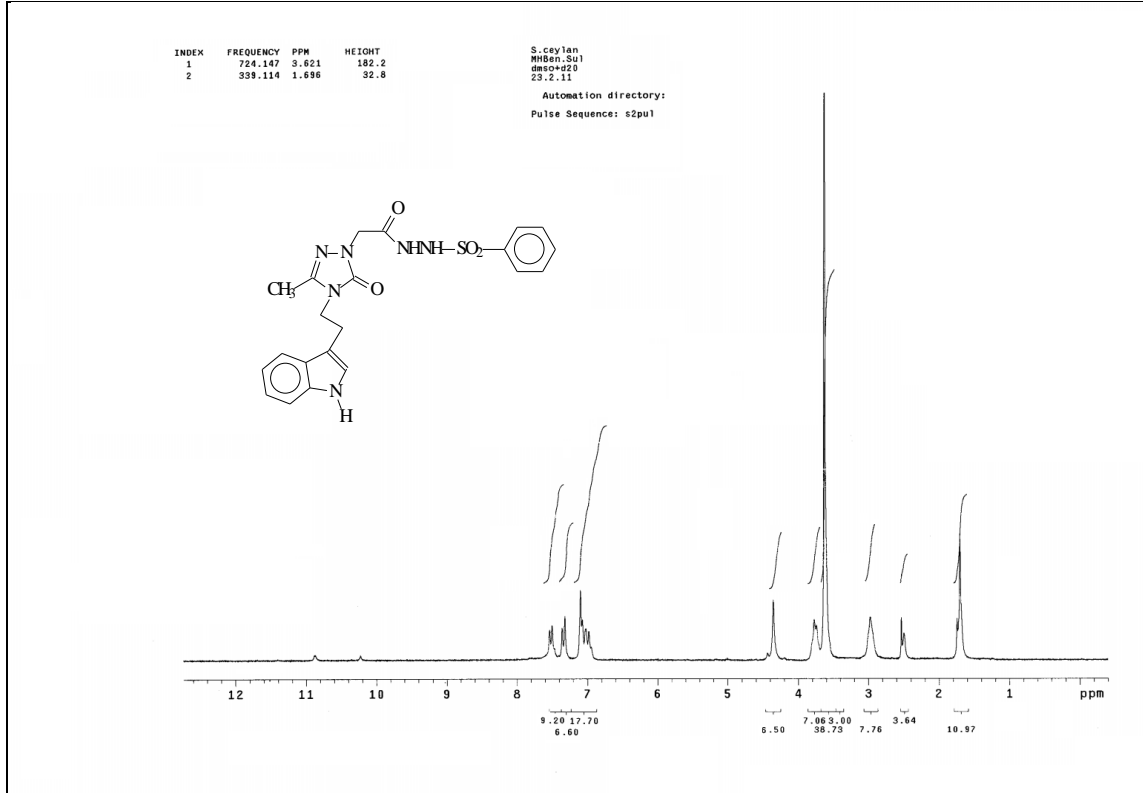
Ek Şekil 24. 158 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



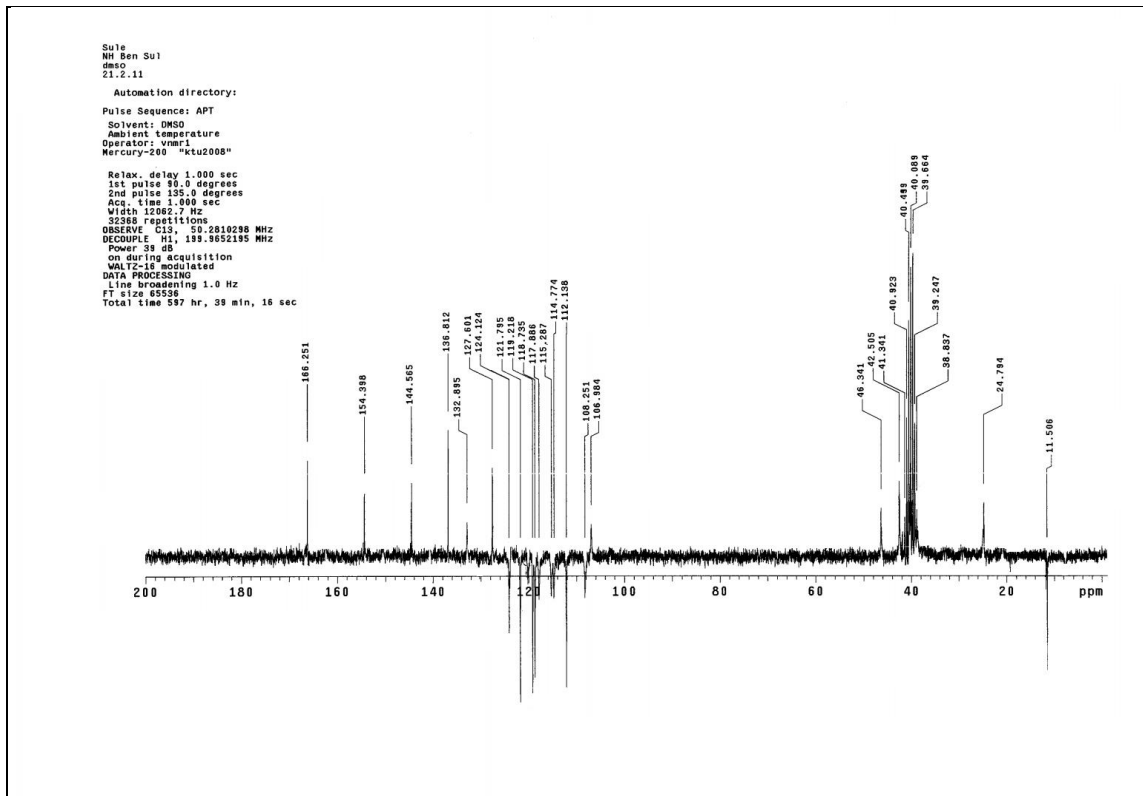
Ek Şekil 25. 159 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



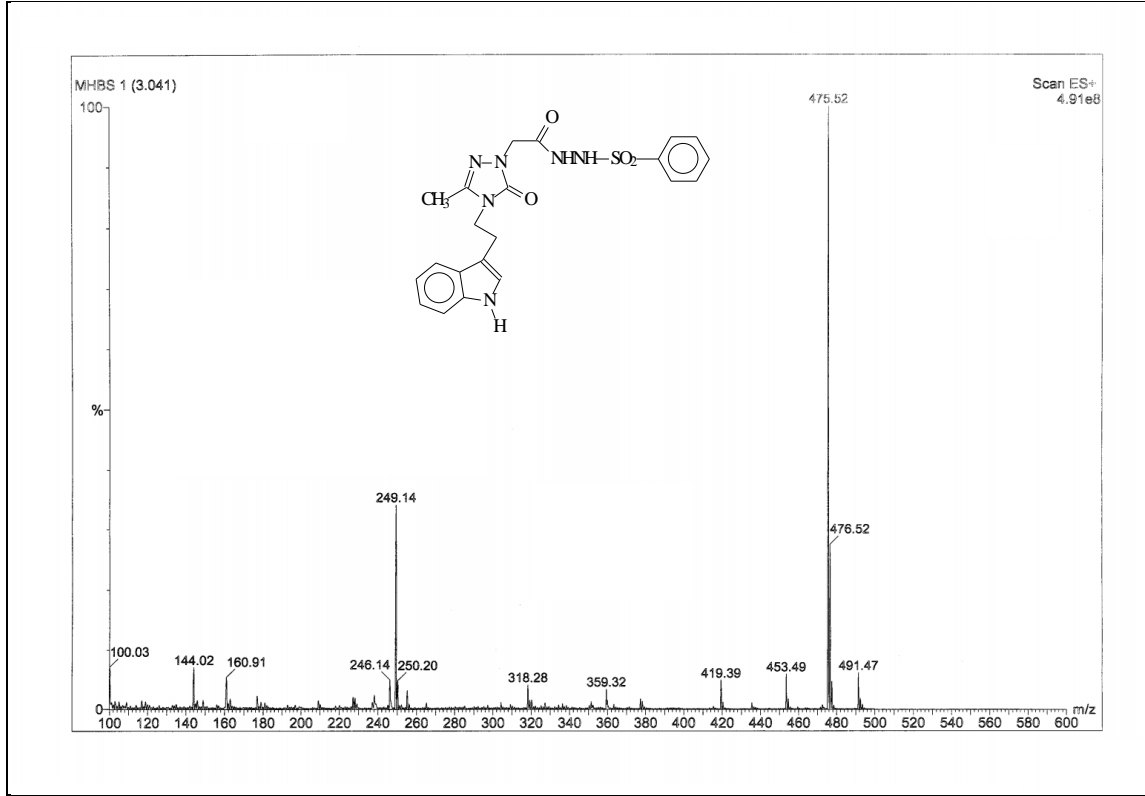
Ek Şekil 26. 159 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



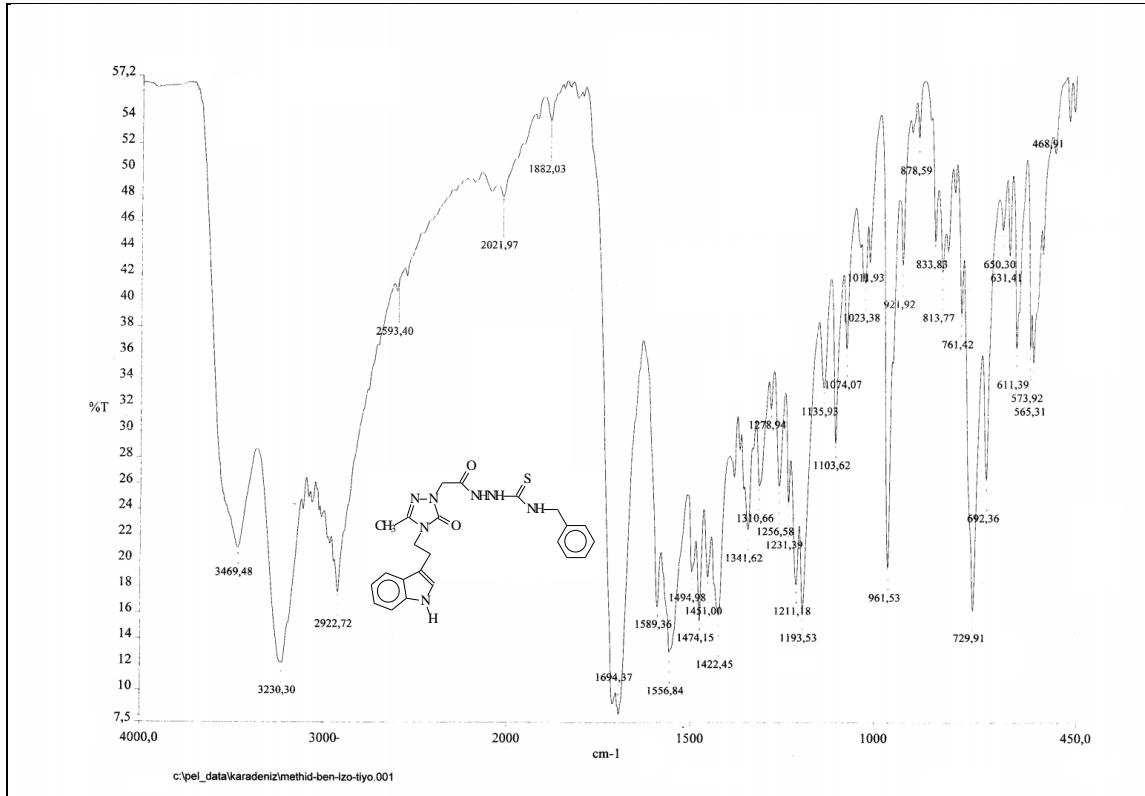
Ek Şekil 27. 159 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

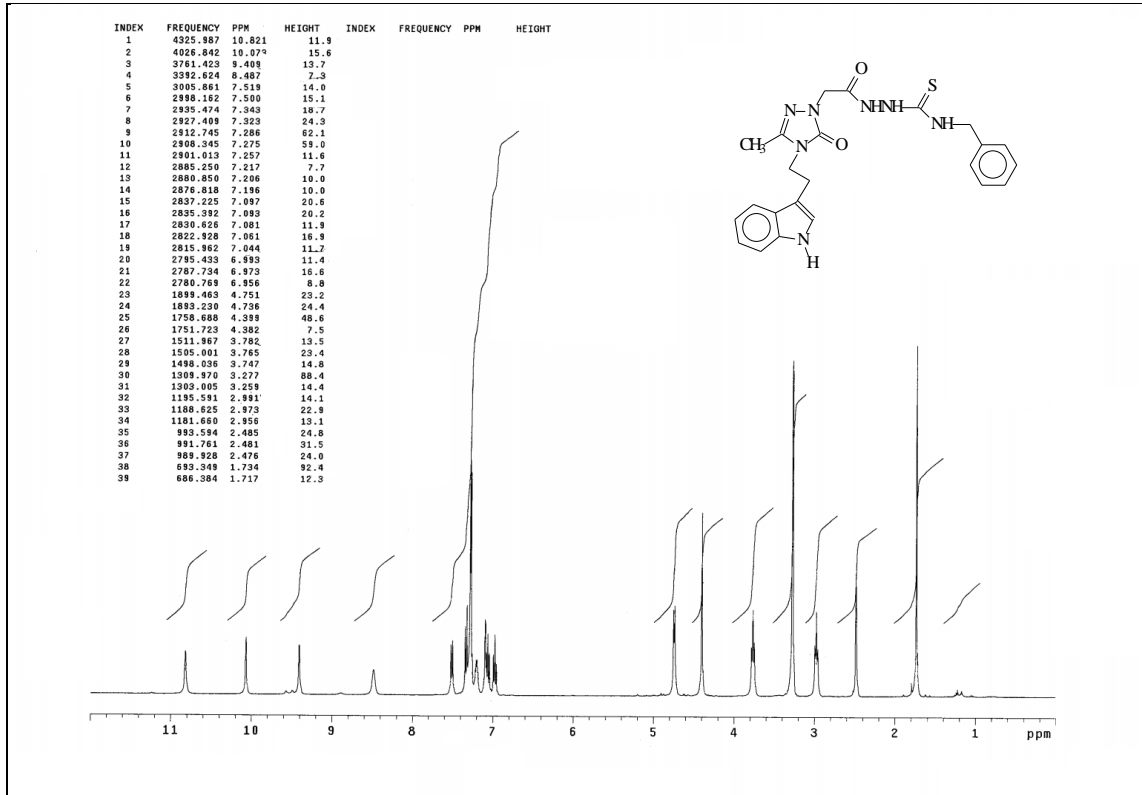


Ek Şekil 28. 159 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

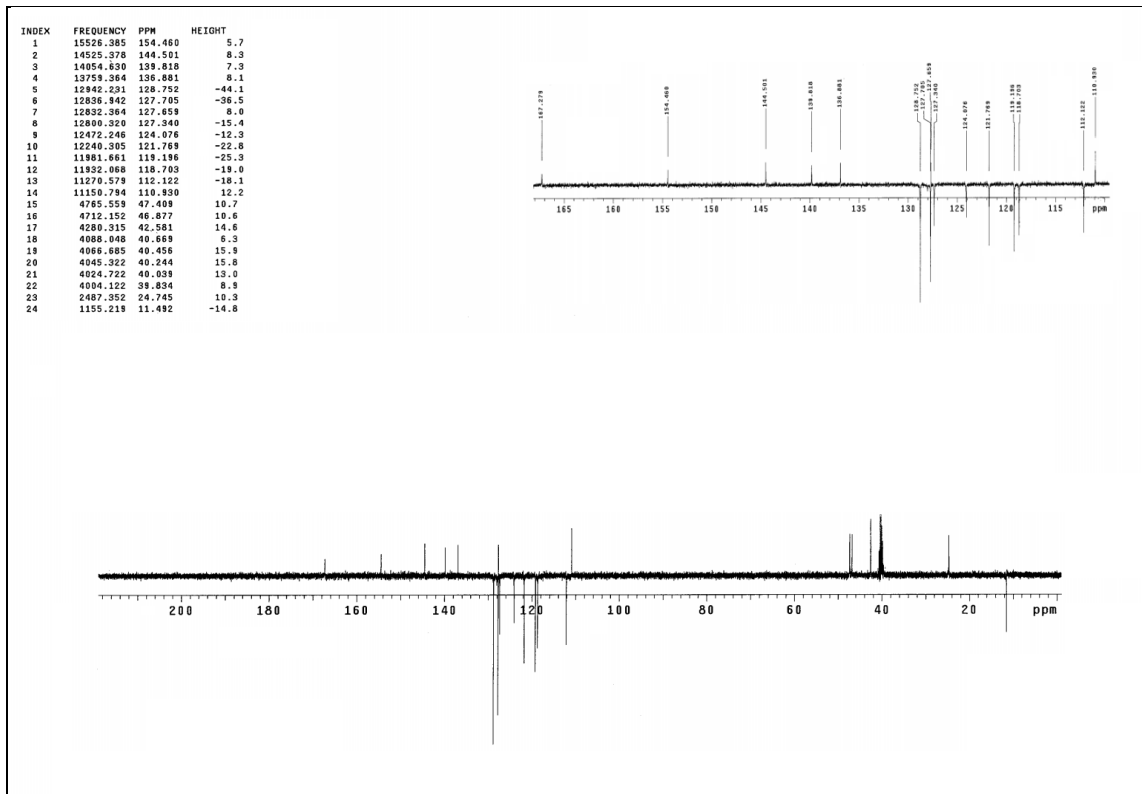


Ek Şekil 29. 159 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

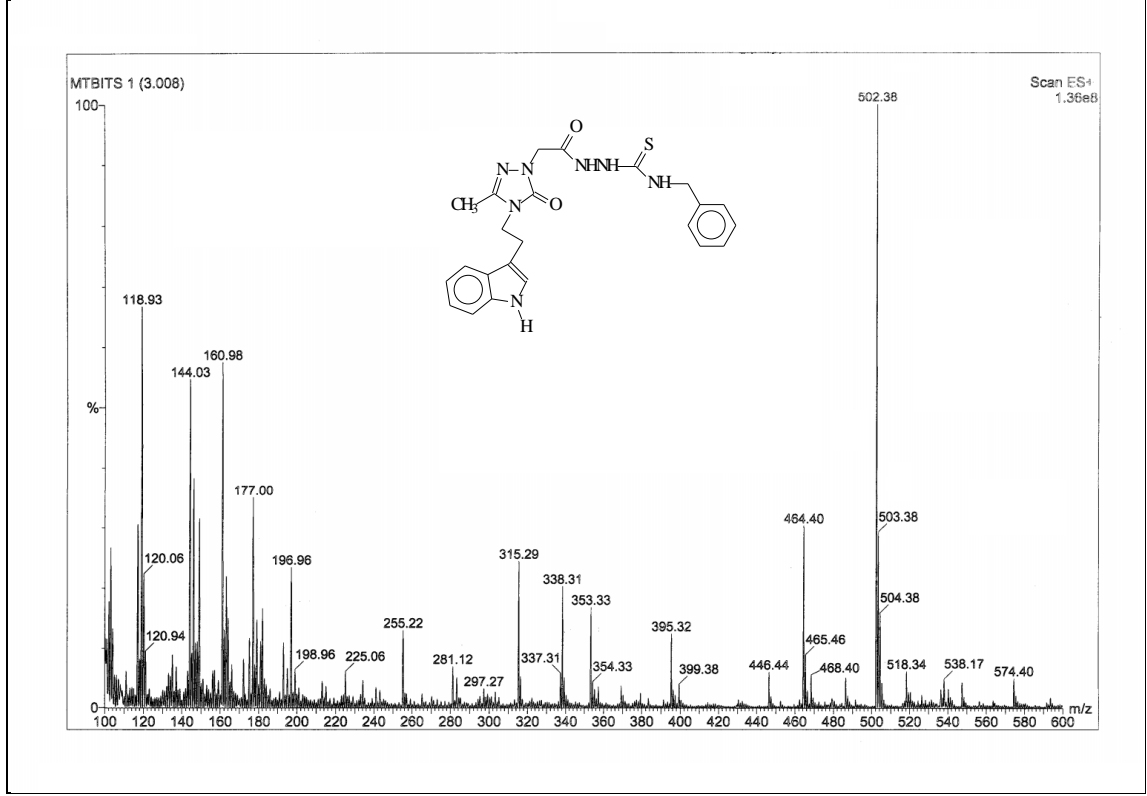
Ek Şekil 30. 160 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



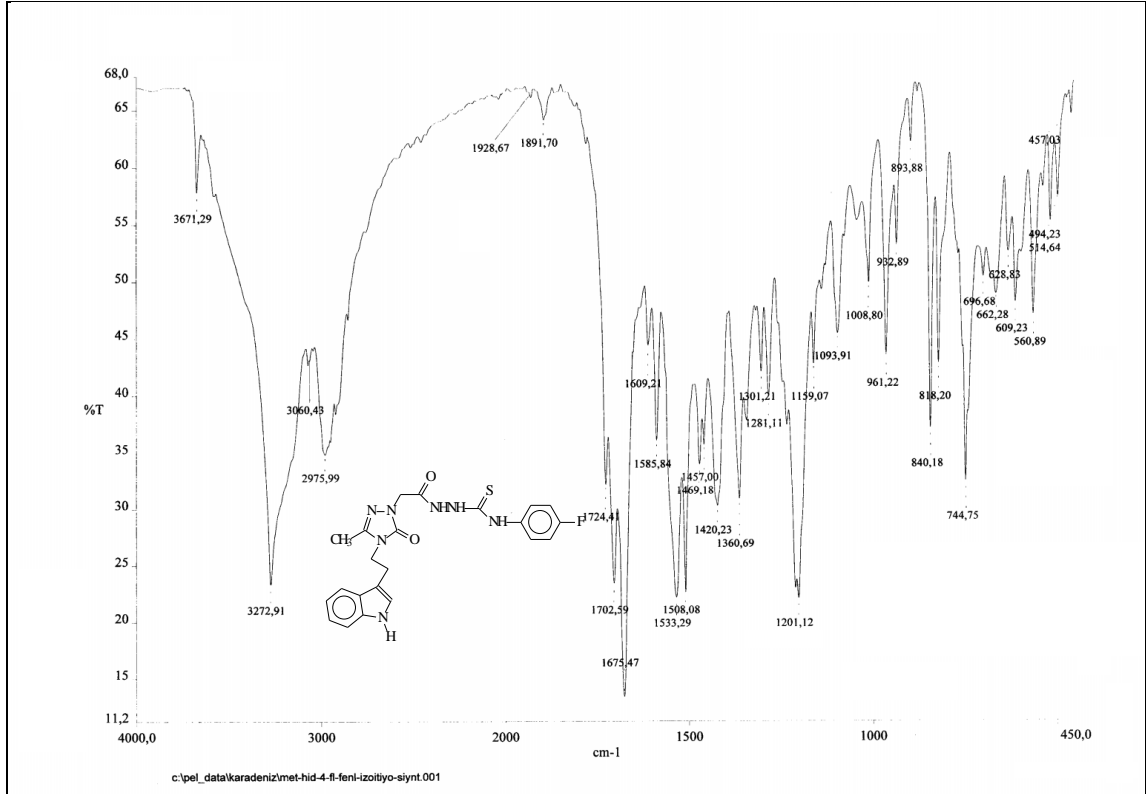
Ek Şekil 31. 160 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

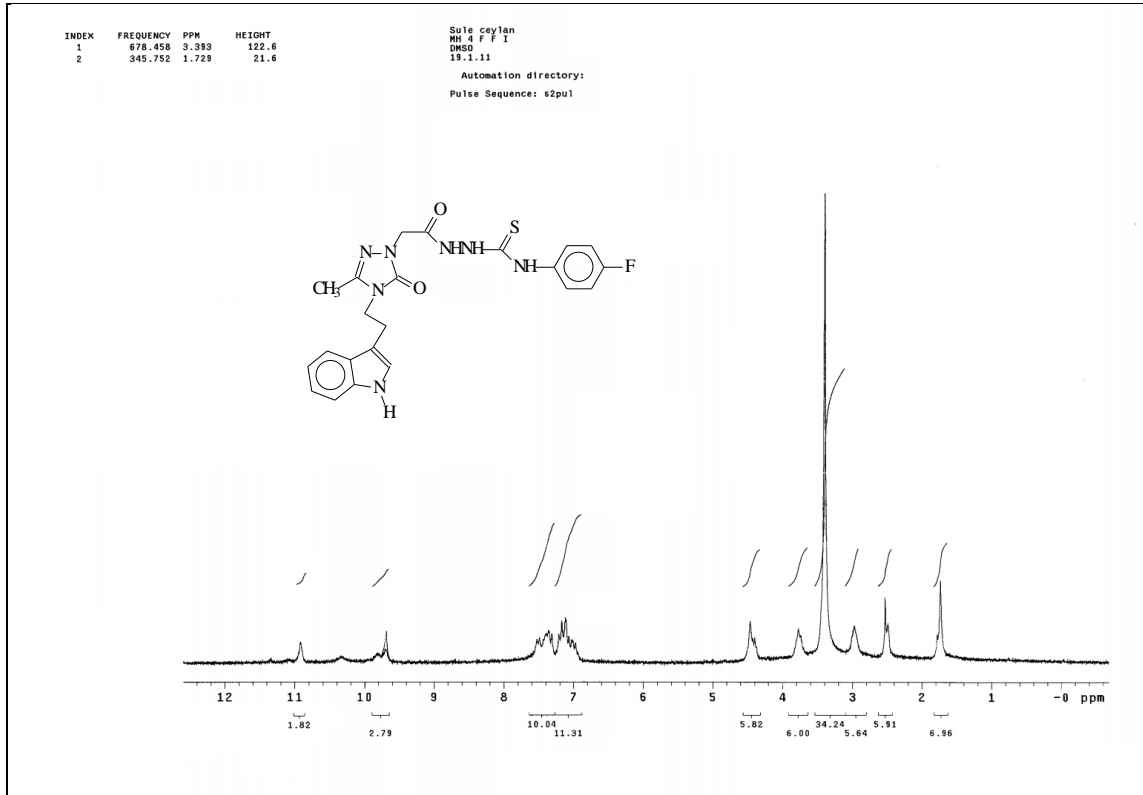


Ek Şekil 32. 160 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

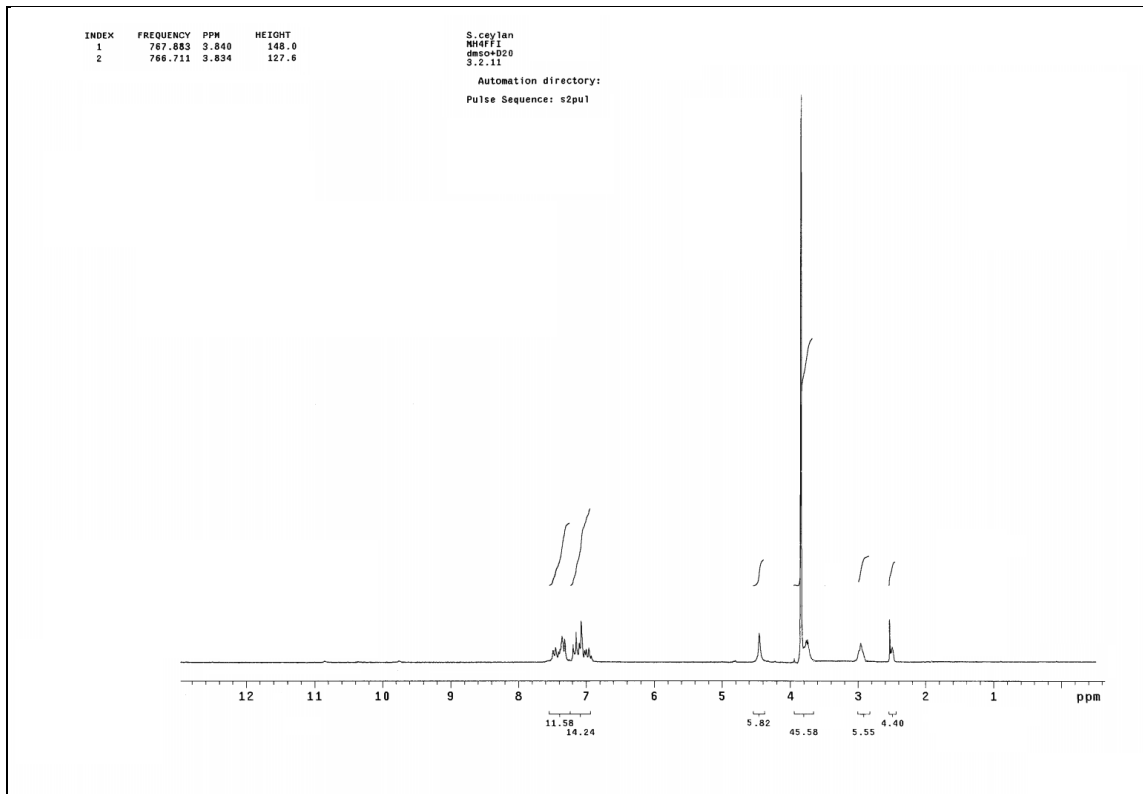


Ek Şekil 33. 160 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

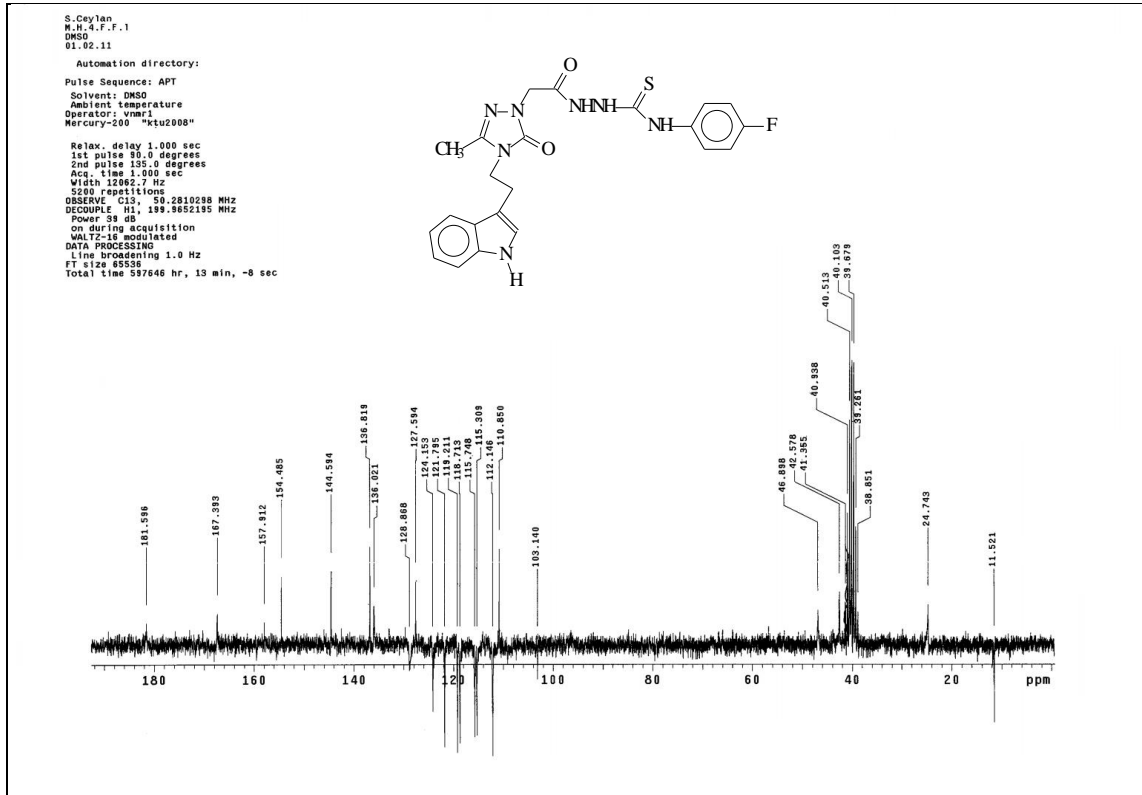
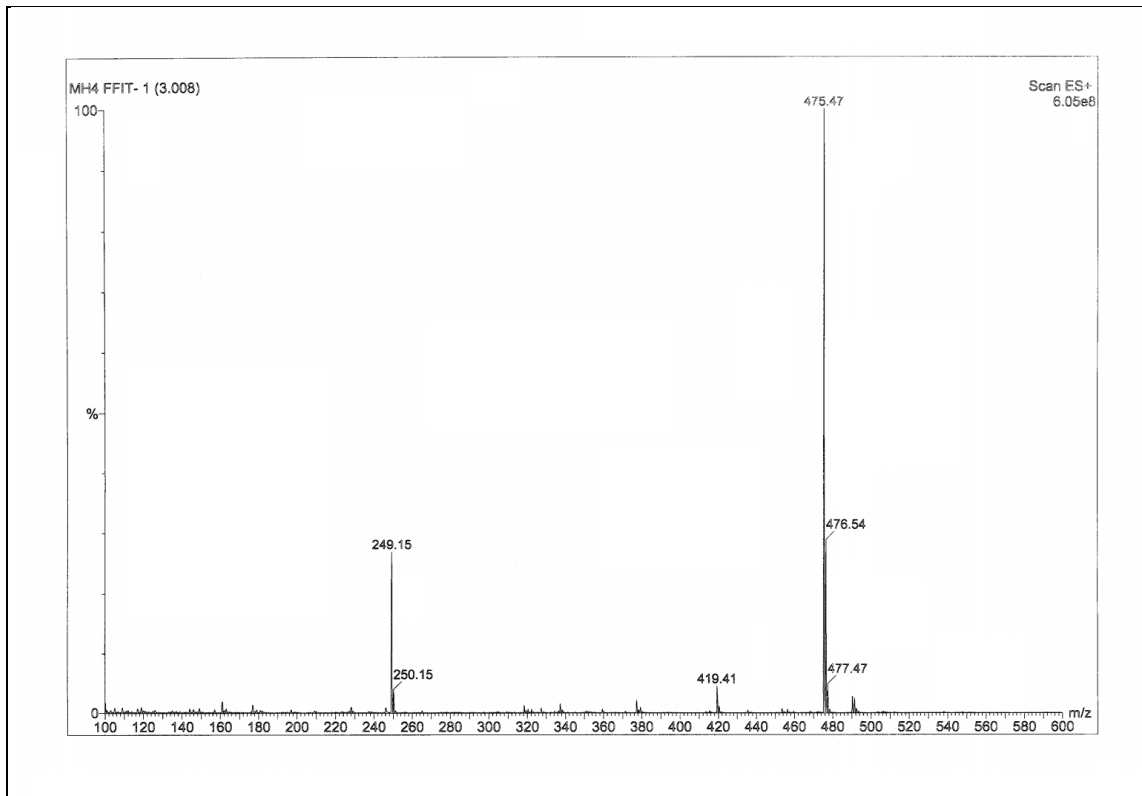
Ek Şekil 34. 161 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



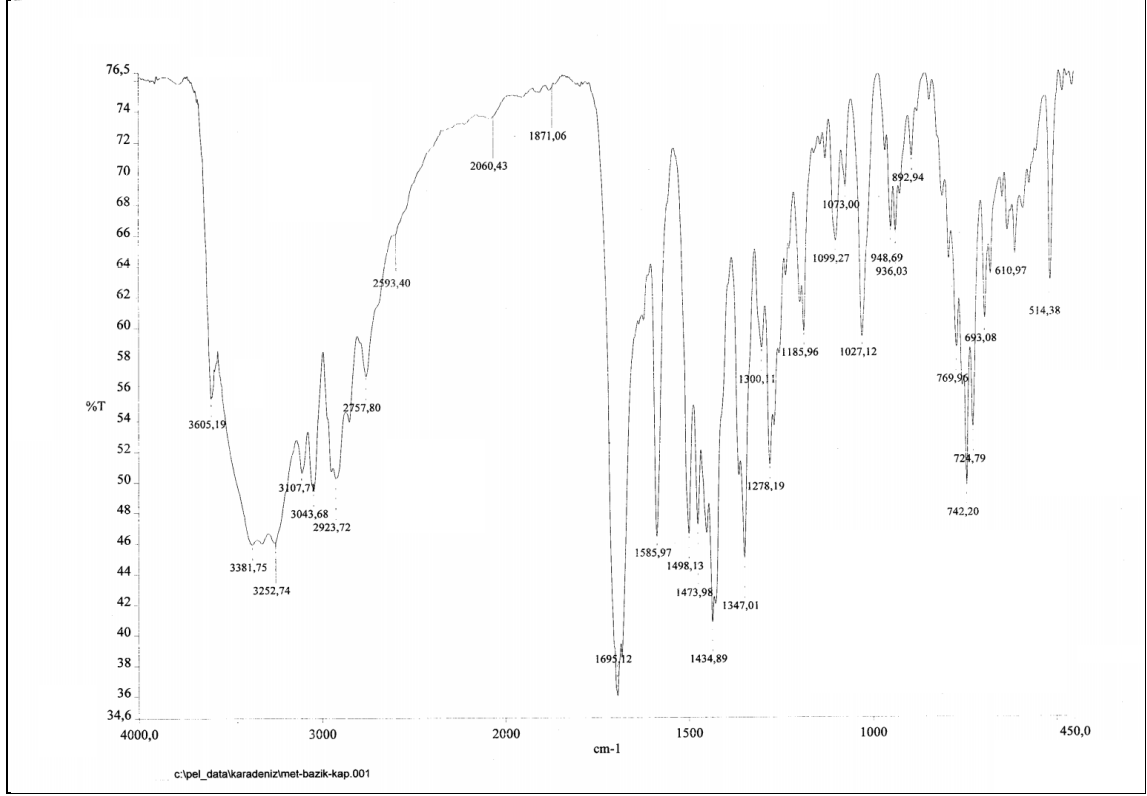
Ek Şekil 35. 161 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



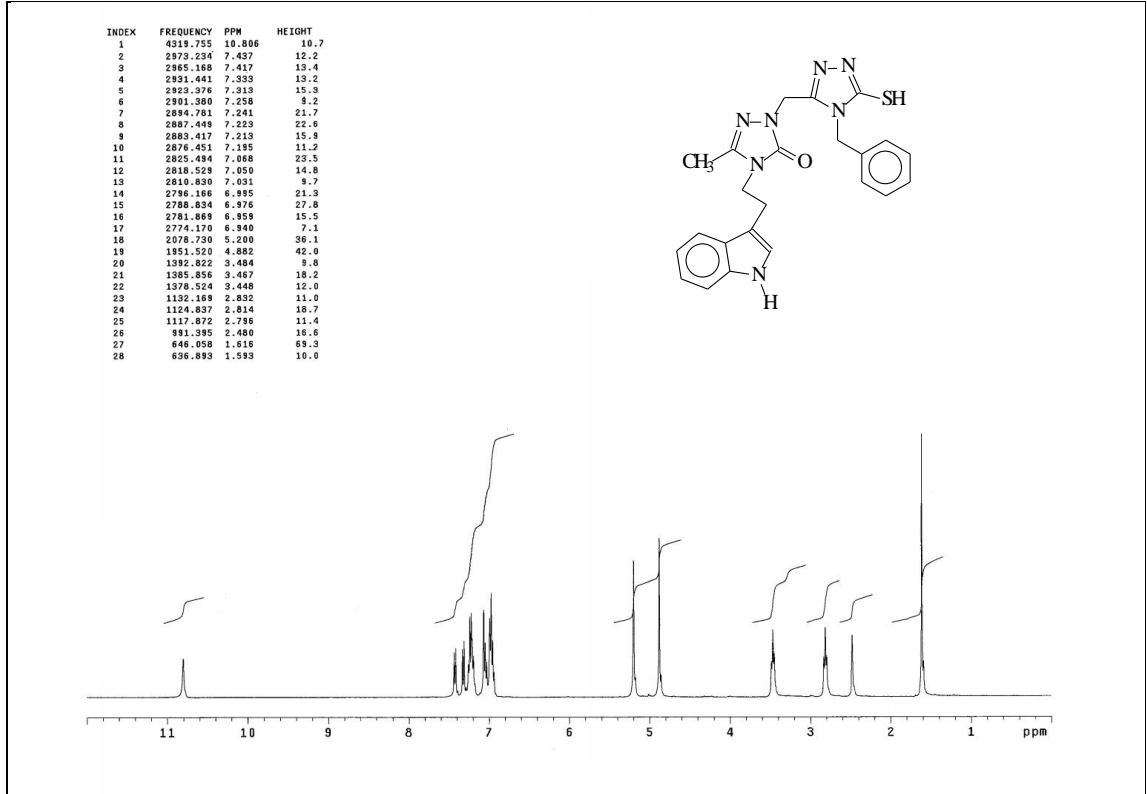
Ek Şekil 36. 161 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

Ek Şekil 37. 161 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

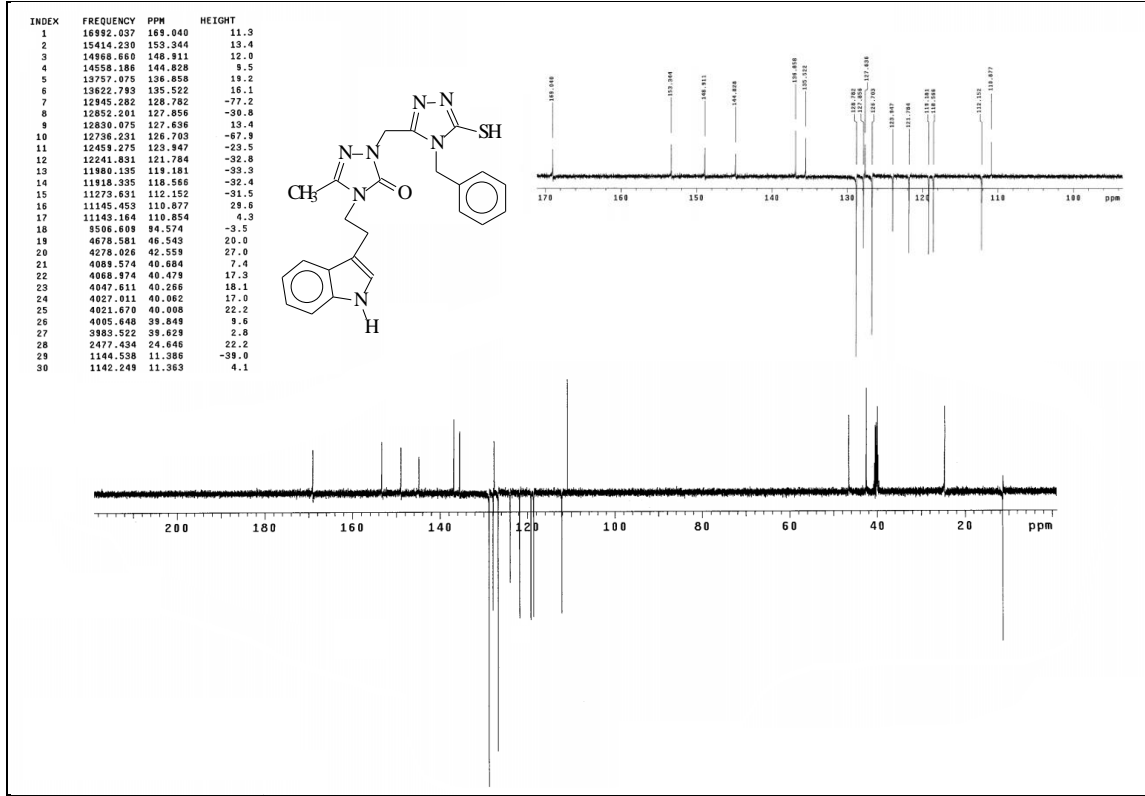
Ek Şekil 38. 161 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



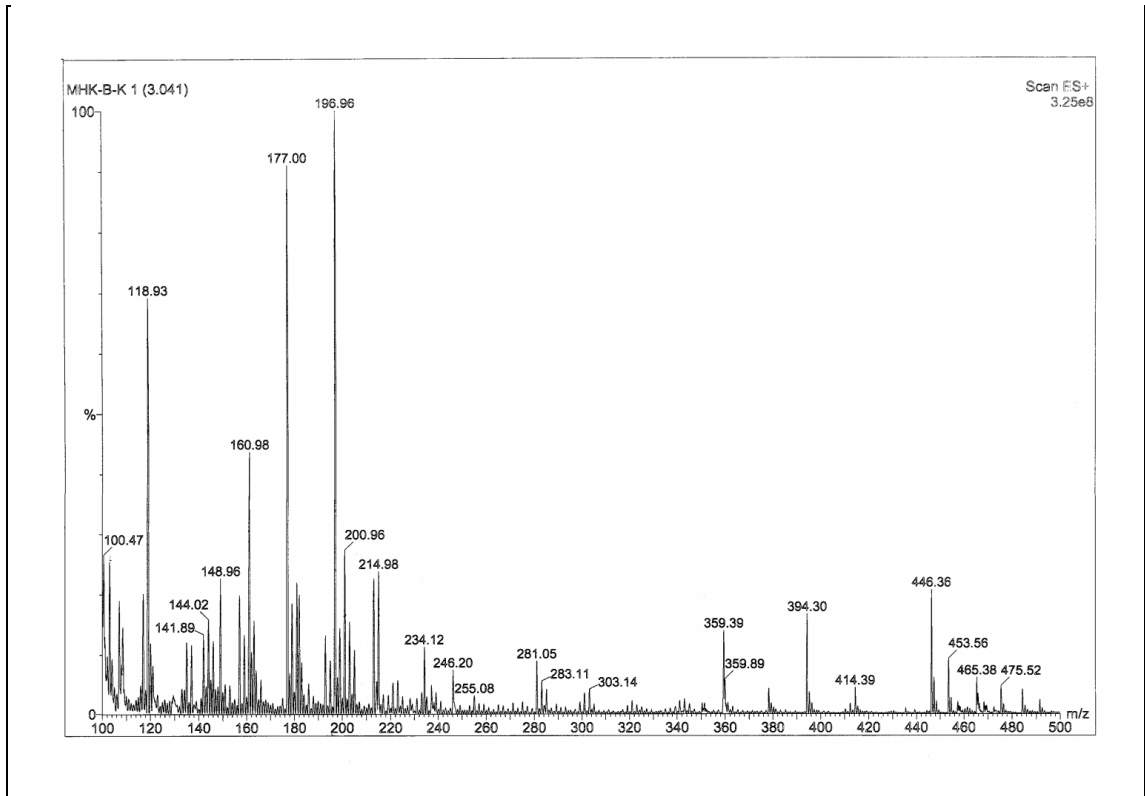
Ek Şekil 39. 162 Nolu Bileşğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



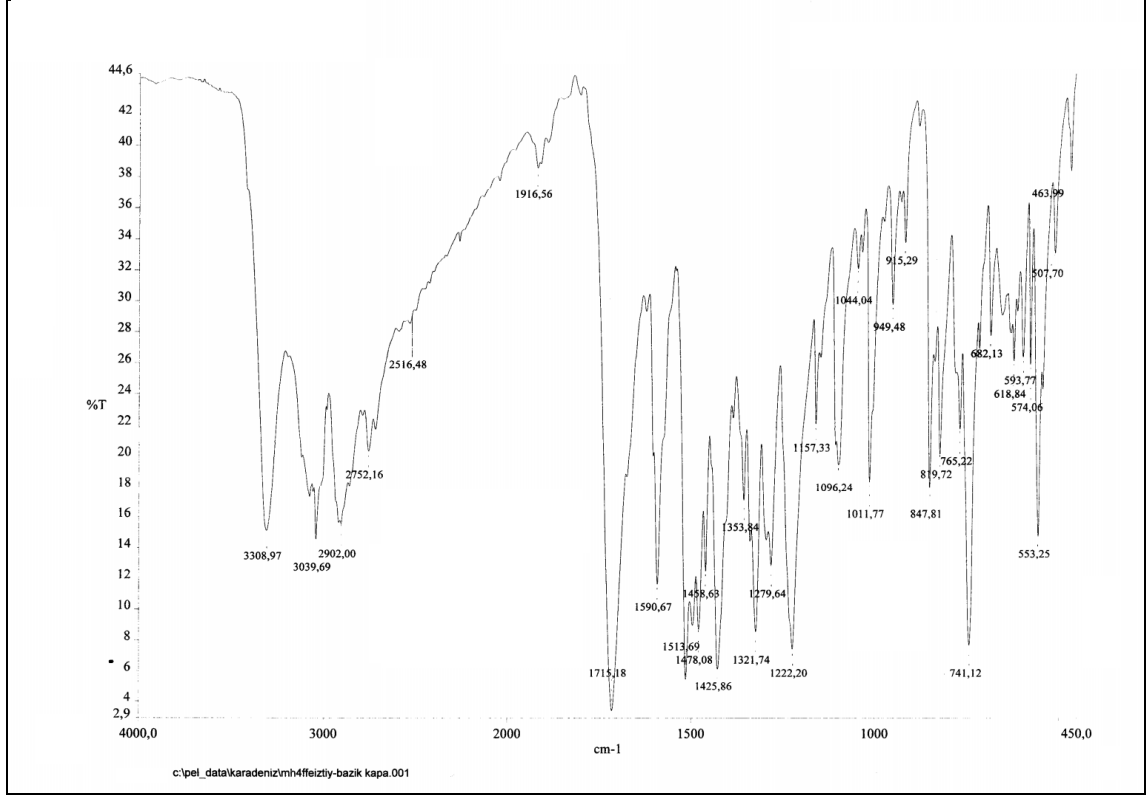
Ek Şekil 40. 162 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



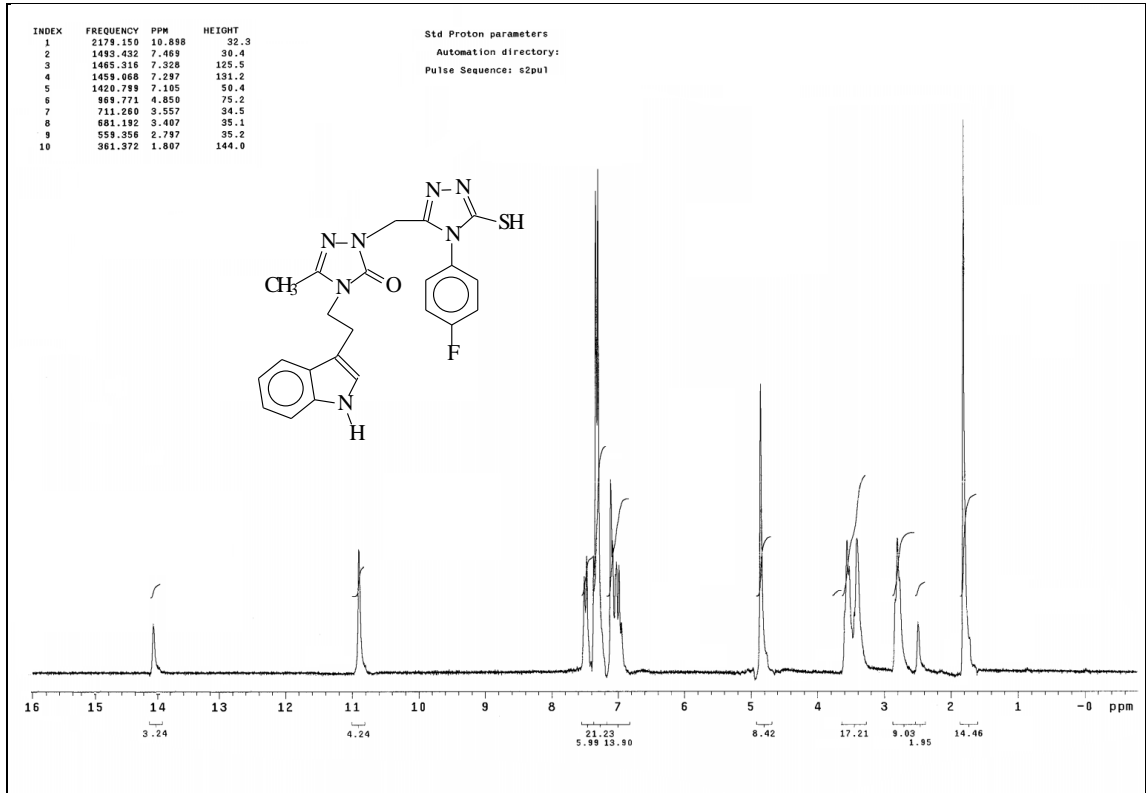
Ek Şekil 41. 162 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



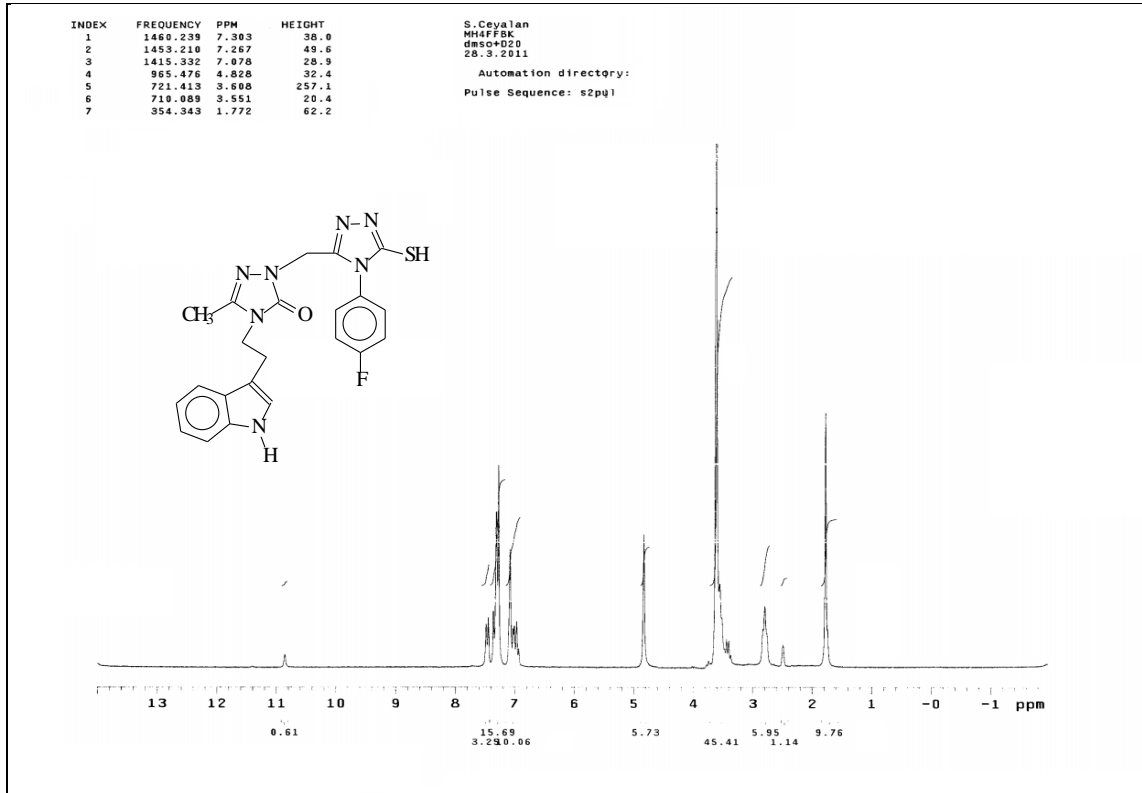
Ek Şekil 42. 162 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



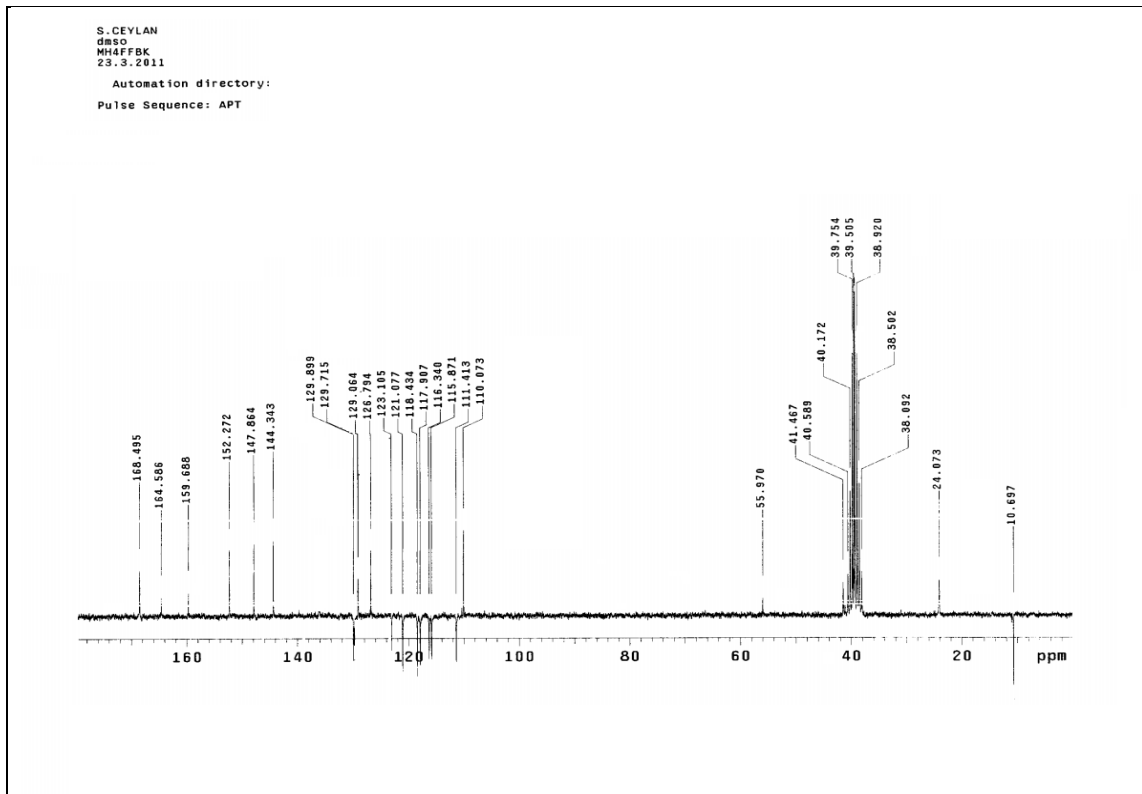
Ek Şekil 43. 163 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



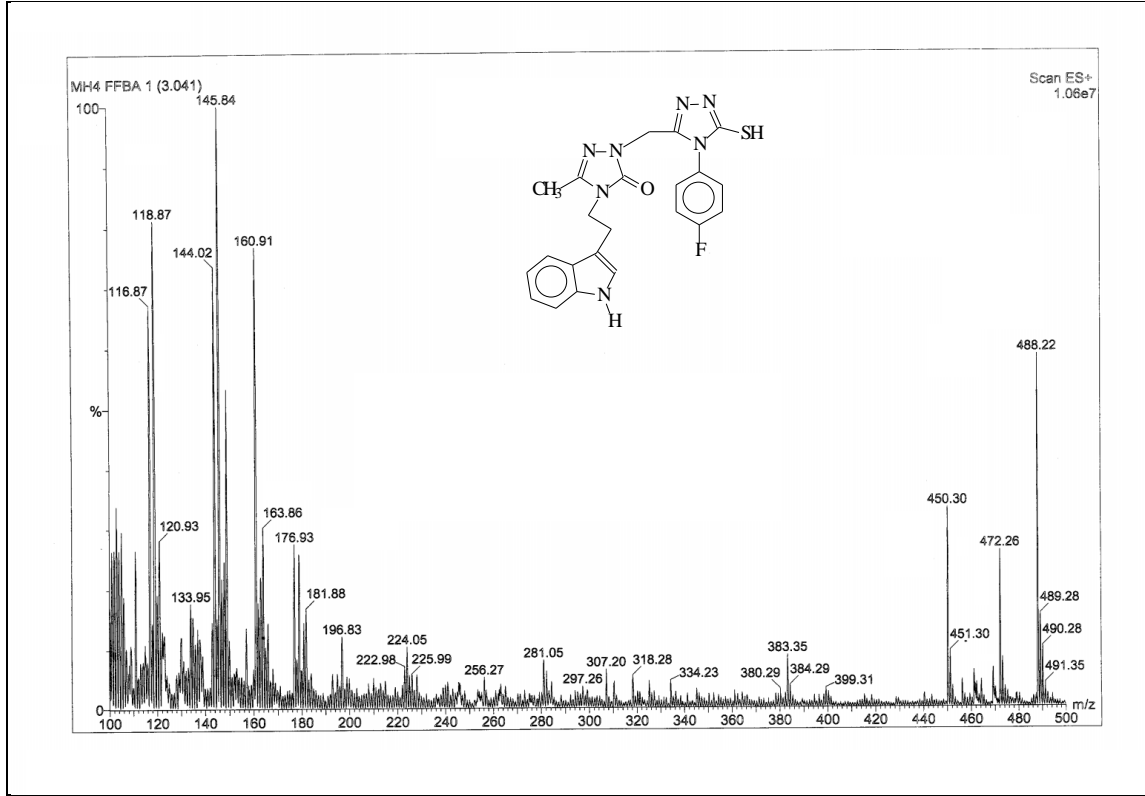
Ek Şekil 44. 163 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



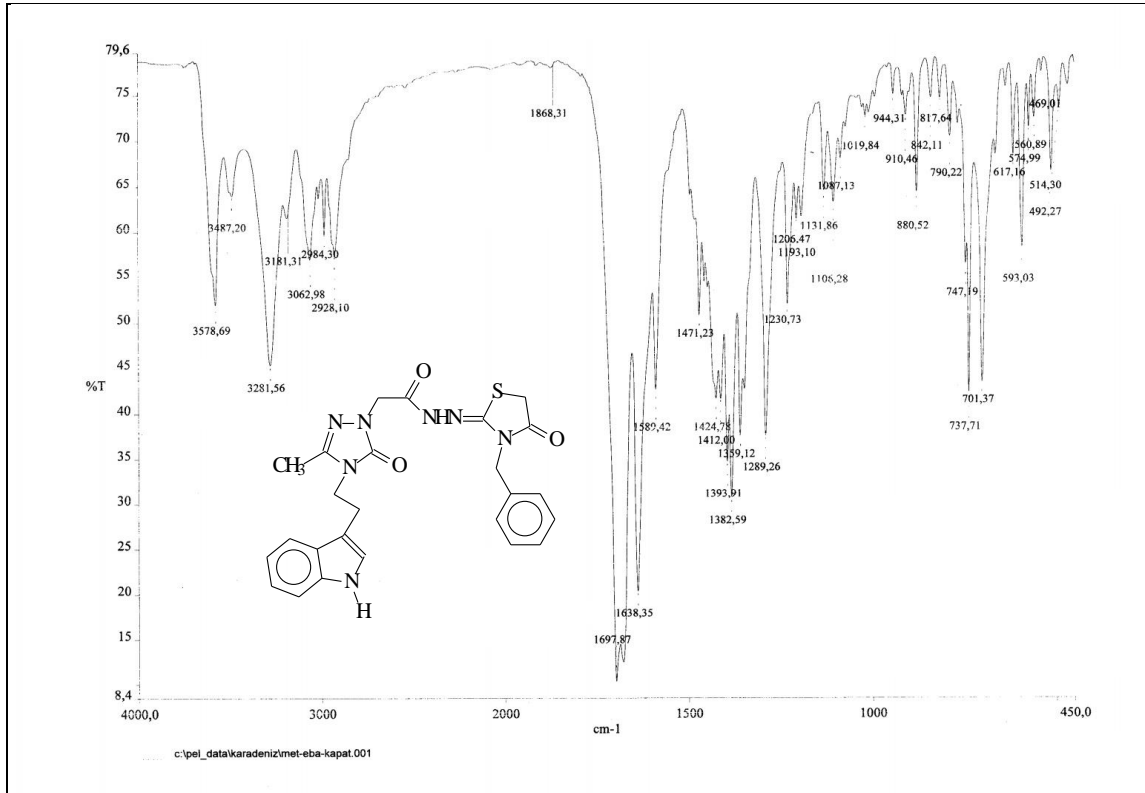
Ek Şekil 45. 163 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

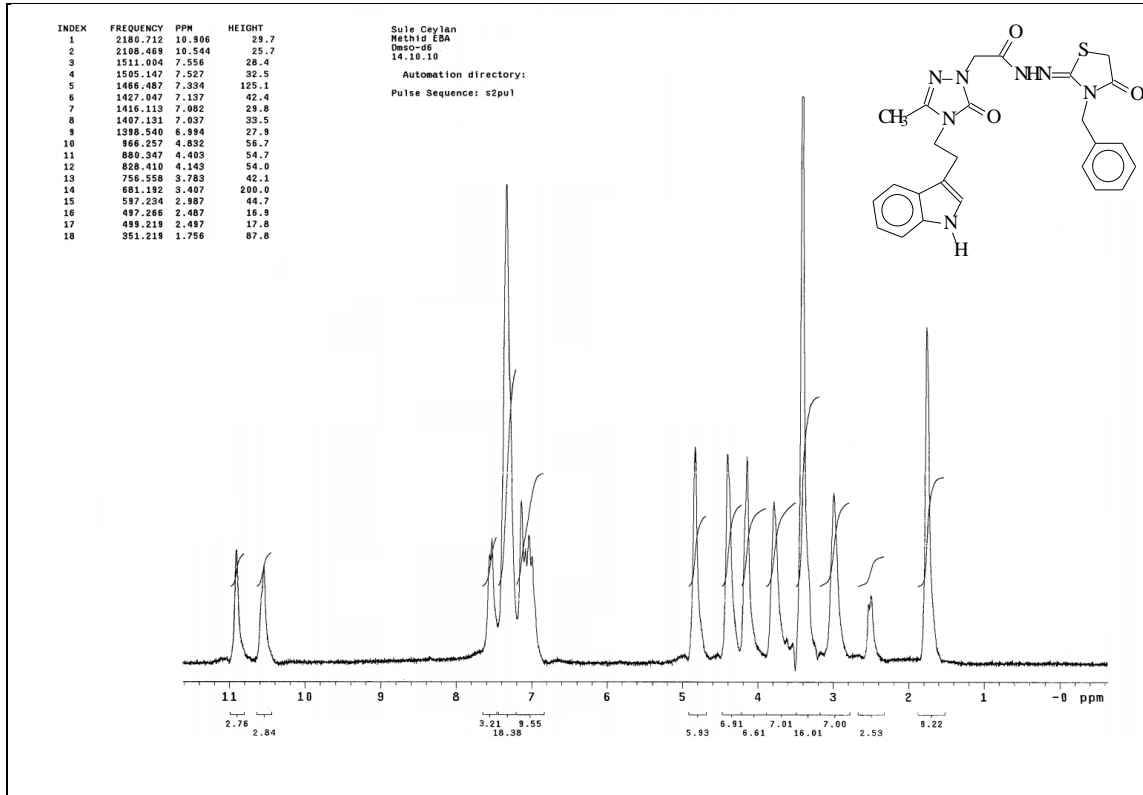
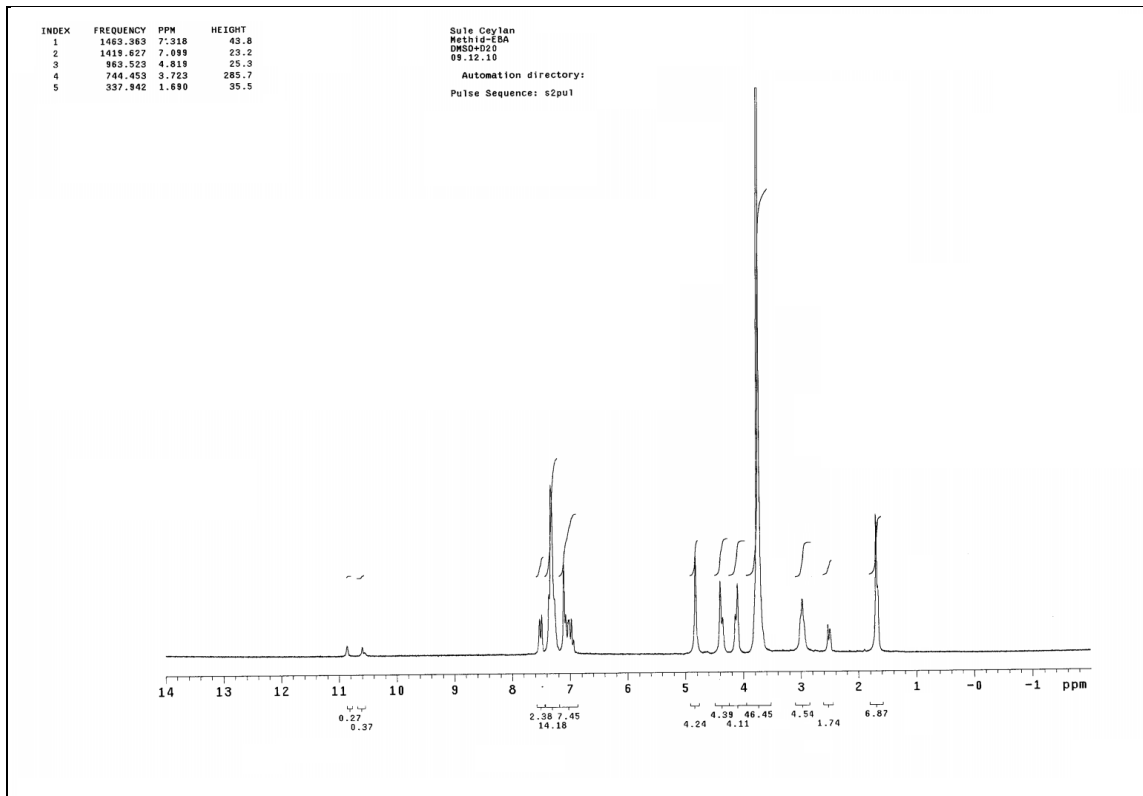


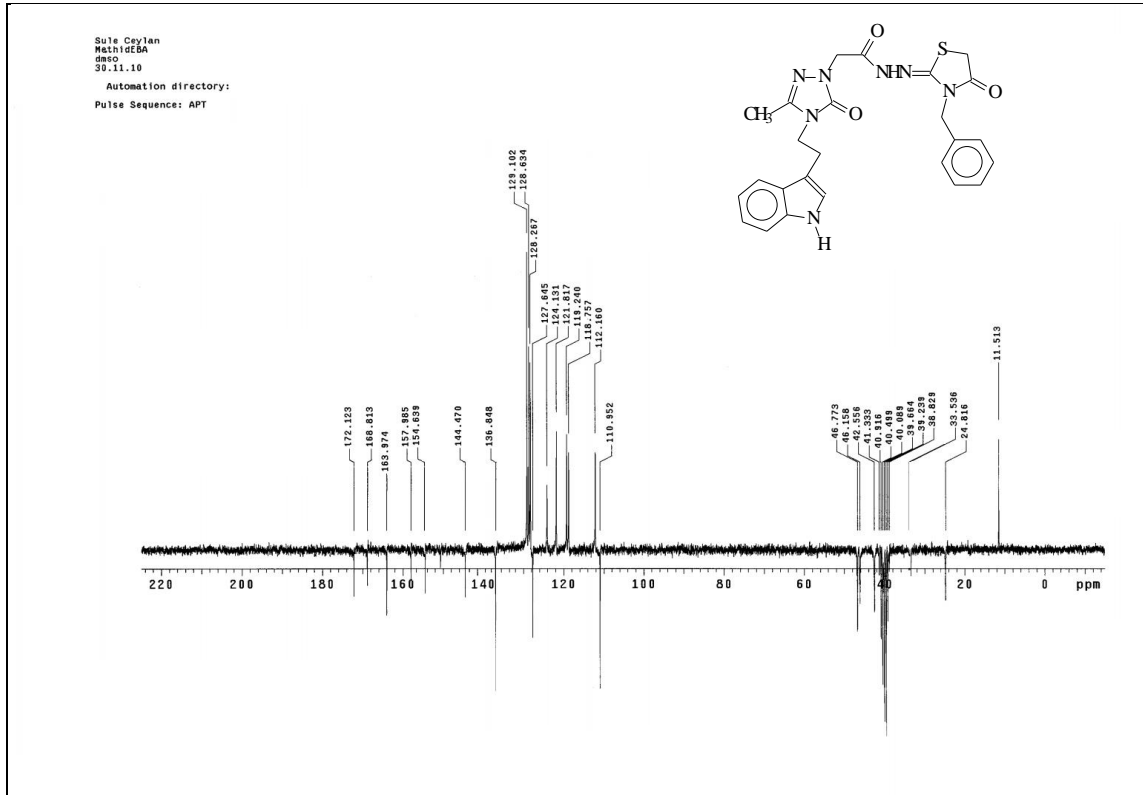
Ek Şekil 46. 163 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



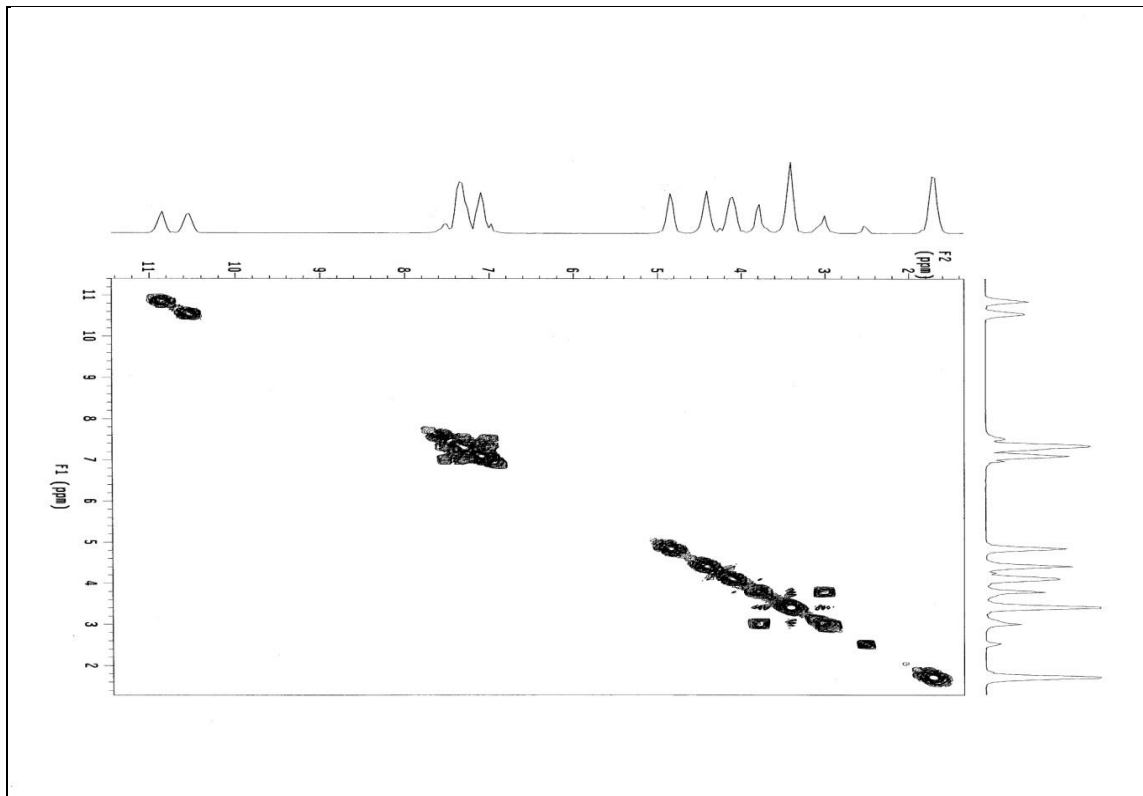
Ek Şekil 47. 163 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 48. 164 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

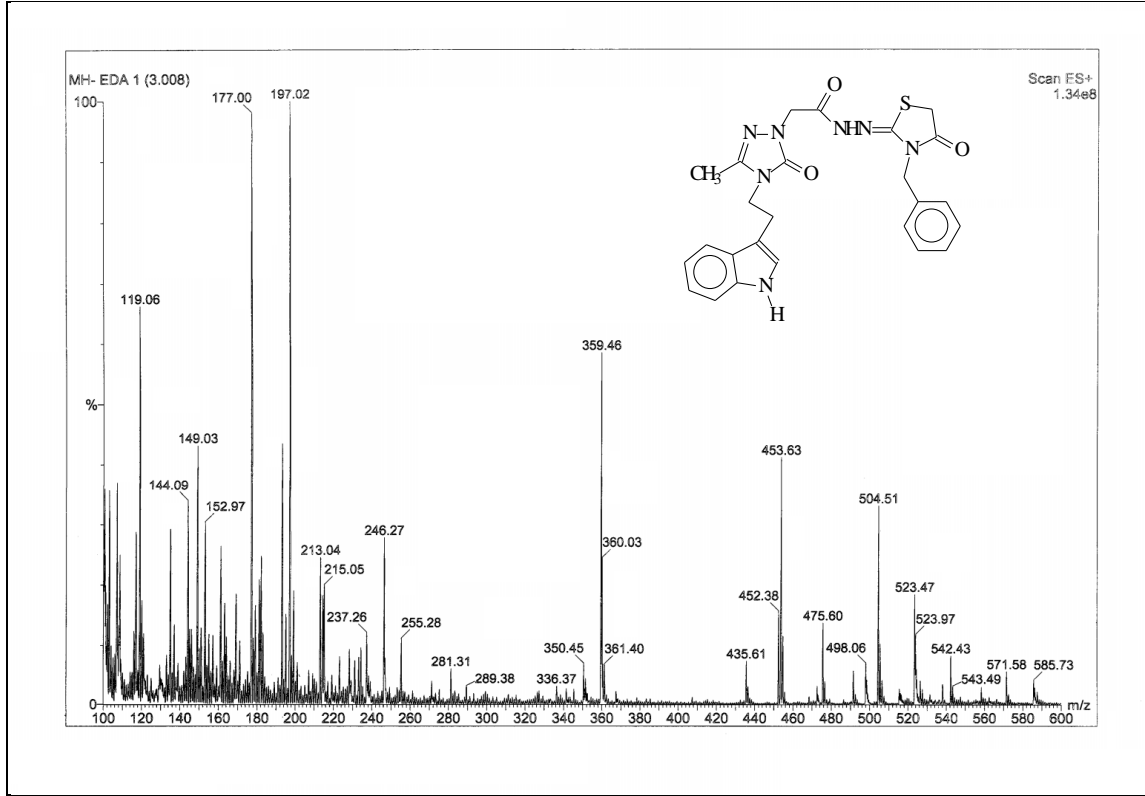
Ek Şekil 49. 164 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)Ek Şekil 50. 164 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



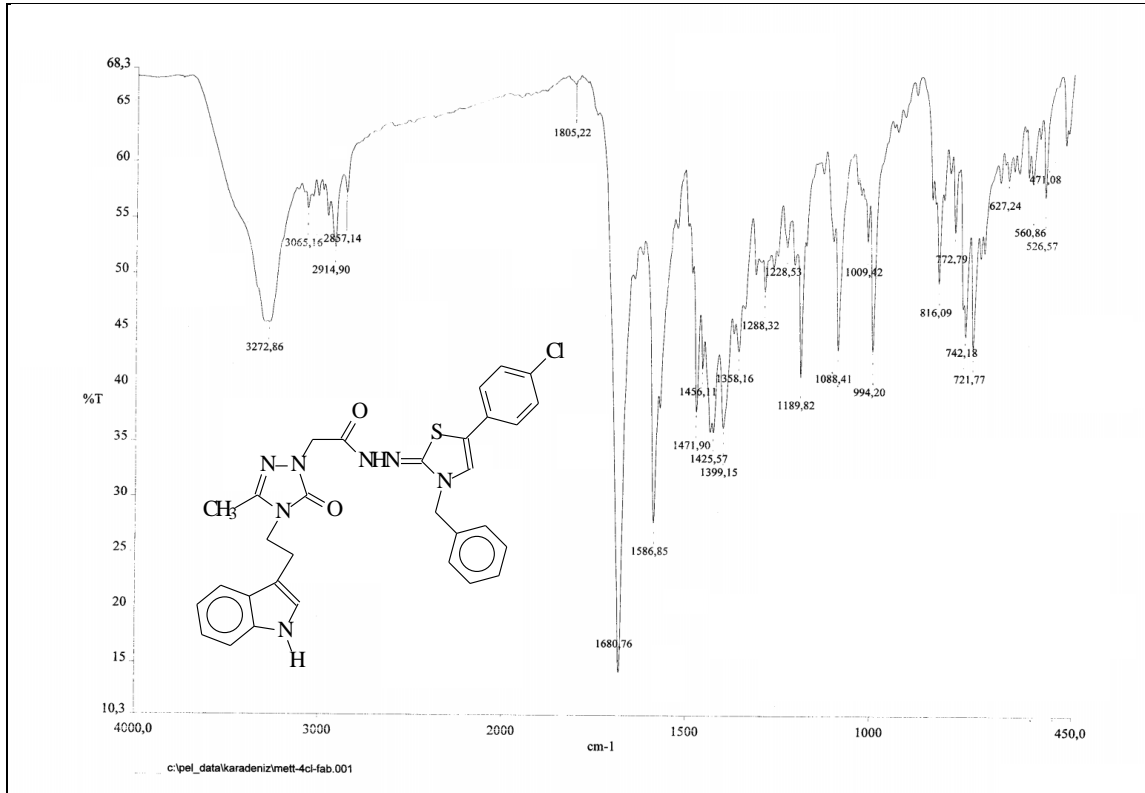
Ek Şekil 51. 164 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

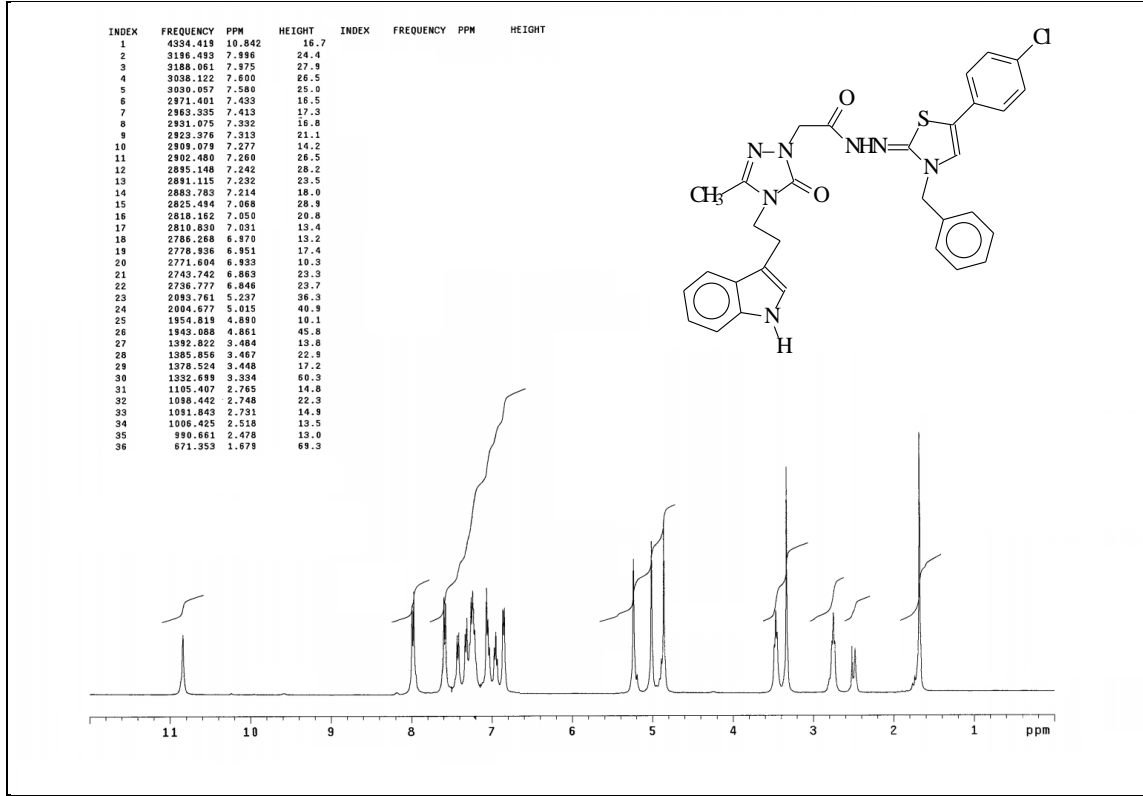
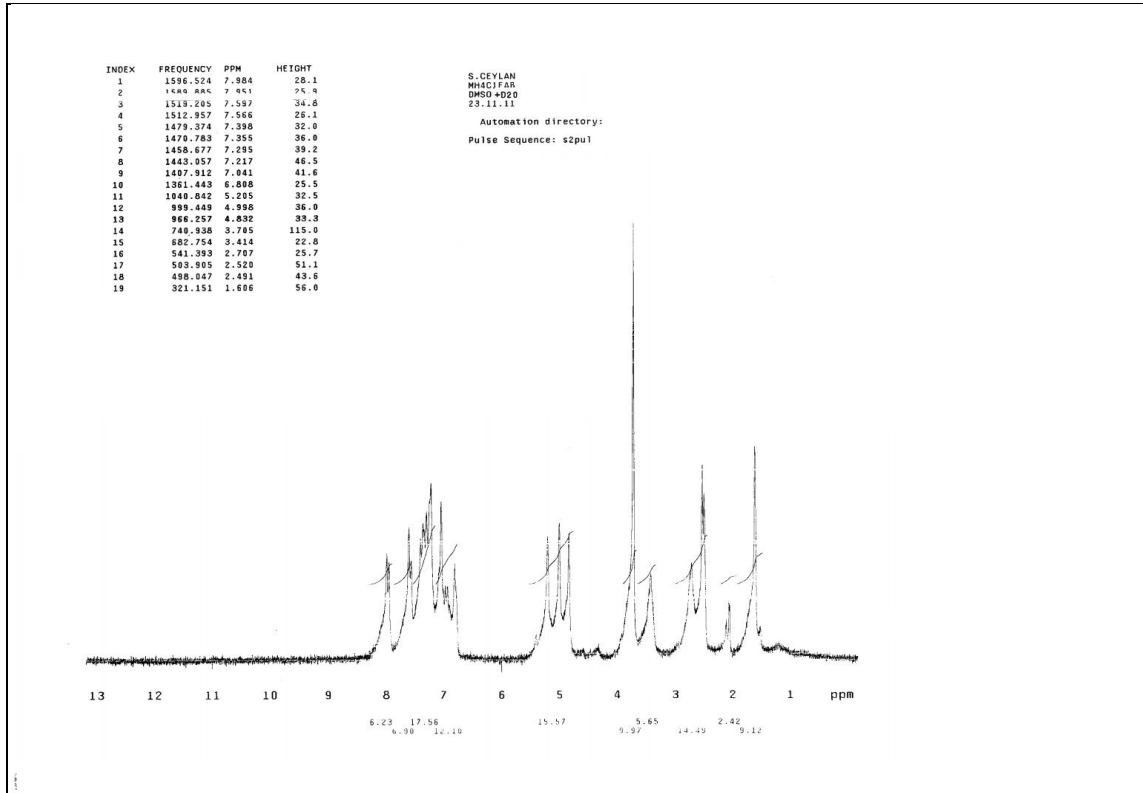


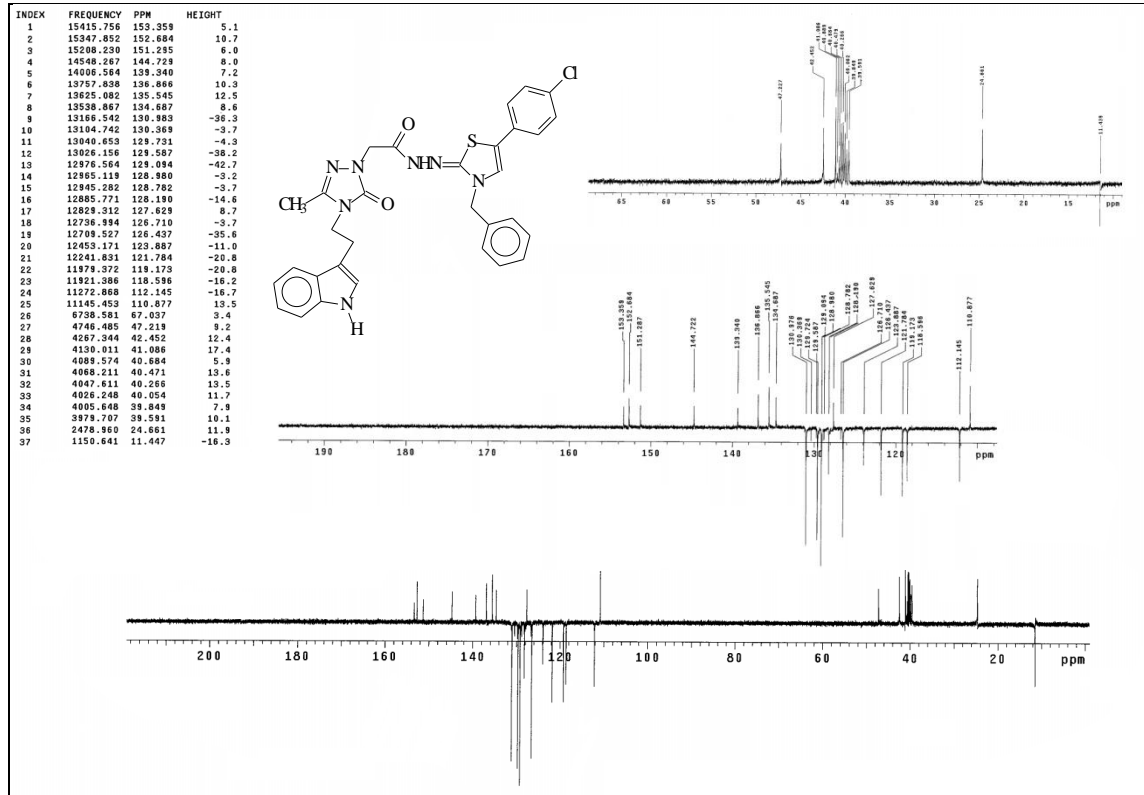
Ek Şekil 52. 164 Nolu Bileşğin COSY Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



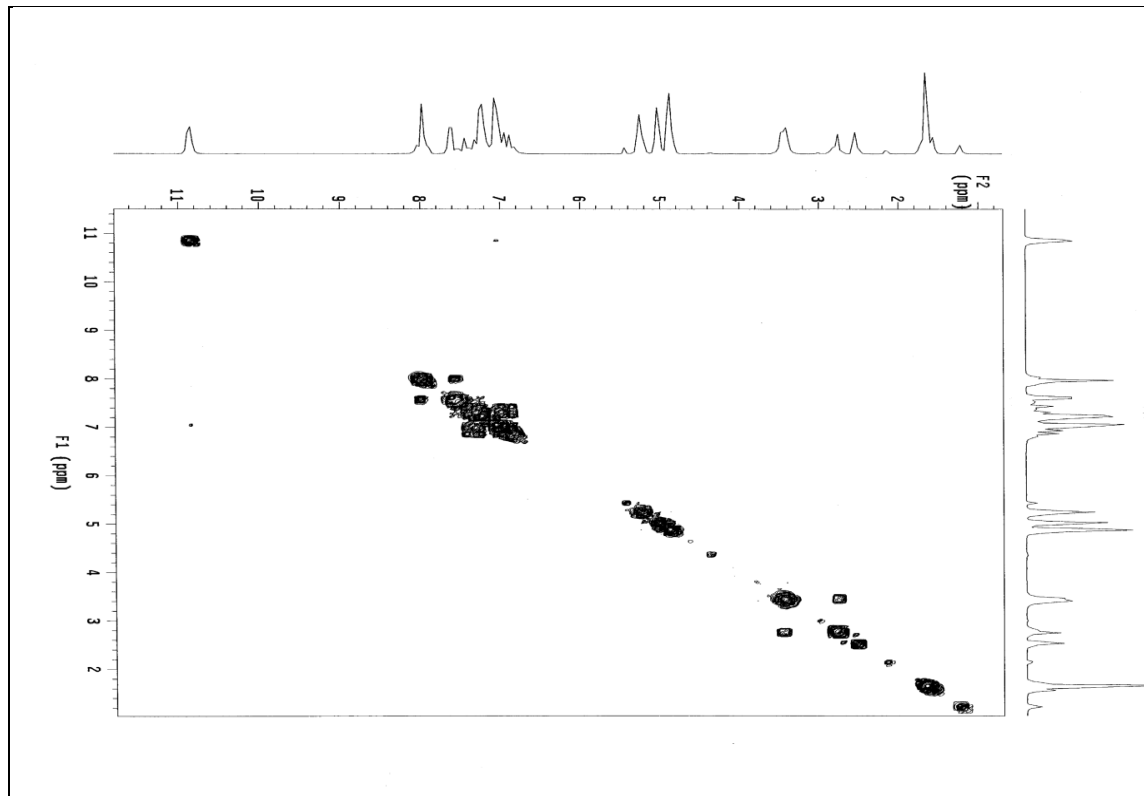
Ek Şekil 53. 164 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 54. 165 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

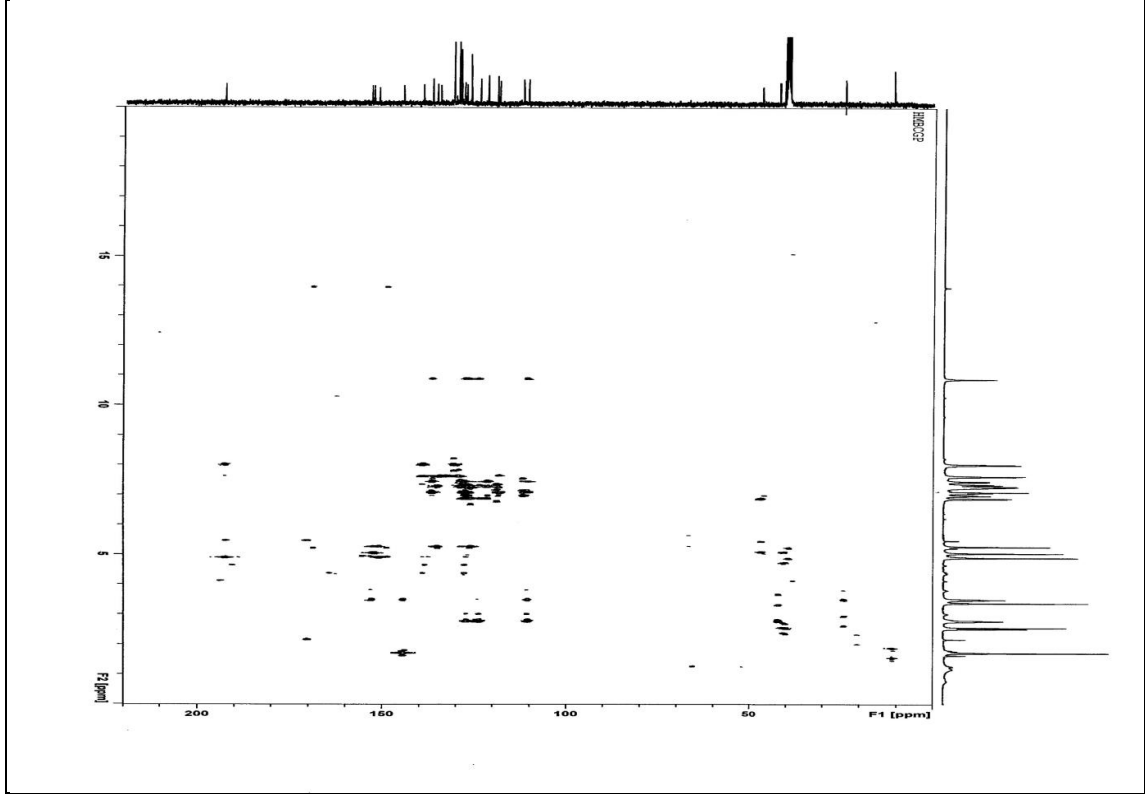
Ek Şekil 55. 165 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)Ek Şekil 56. 165 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



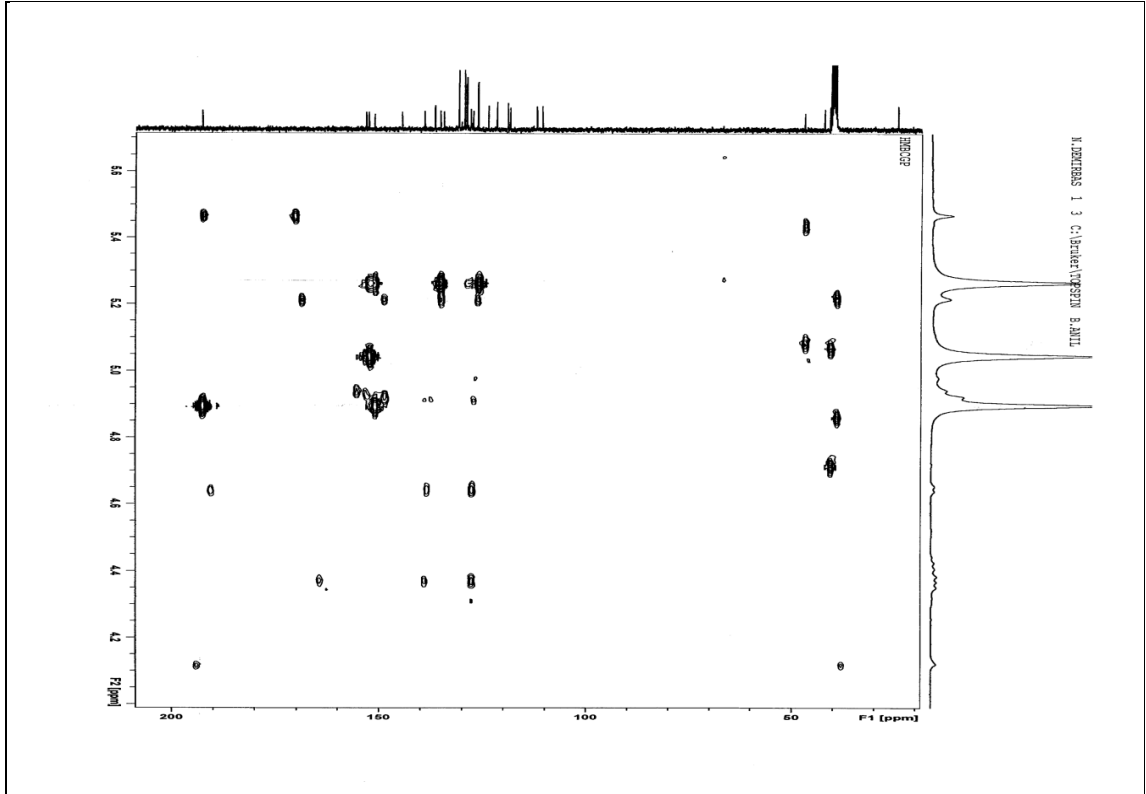
Ek Şekil 57. 165 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



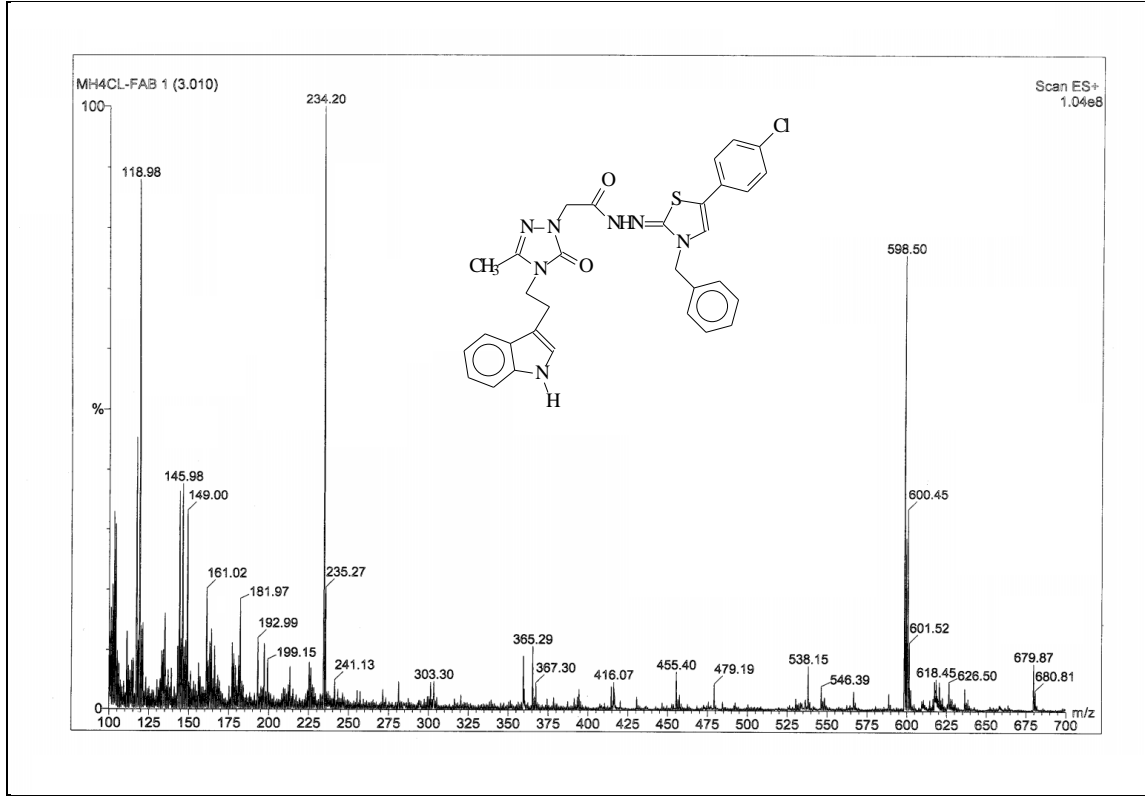
Ek Şekil 58. 165 Nolu Bileşiğin COSY Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



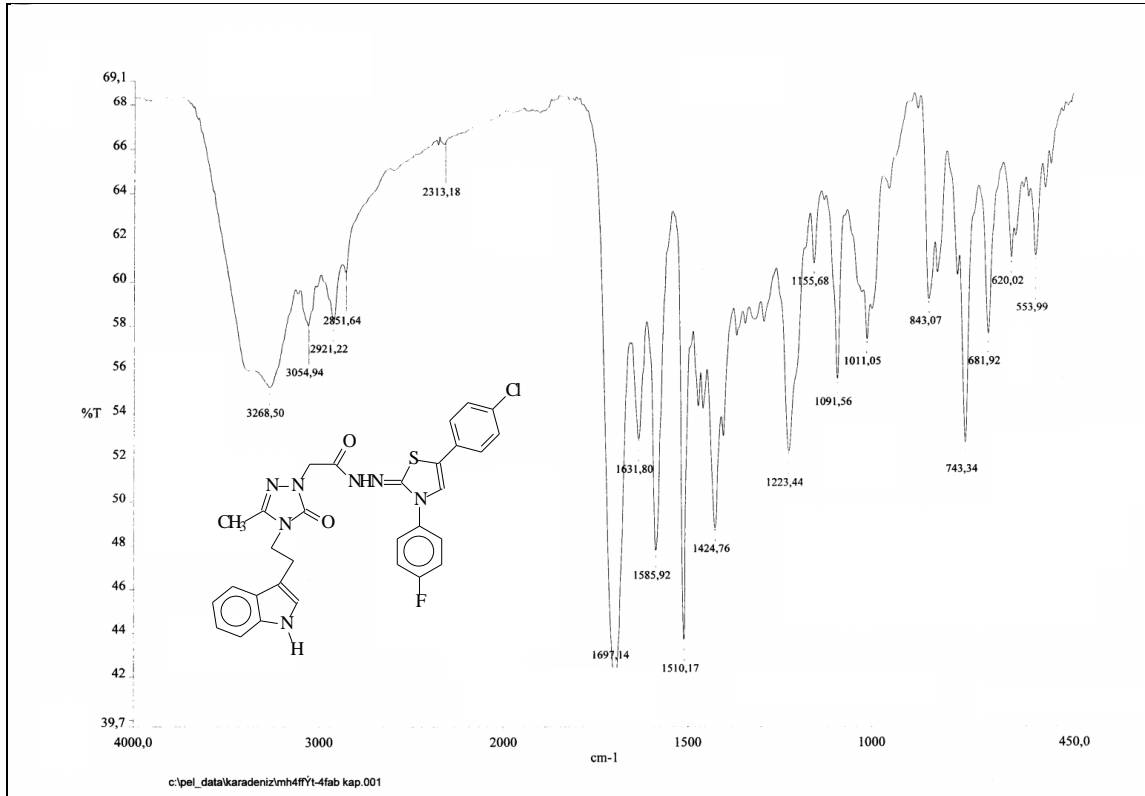
Ek Şekil 59. 165 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

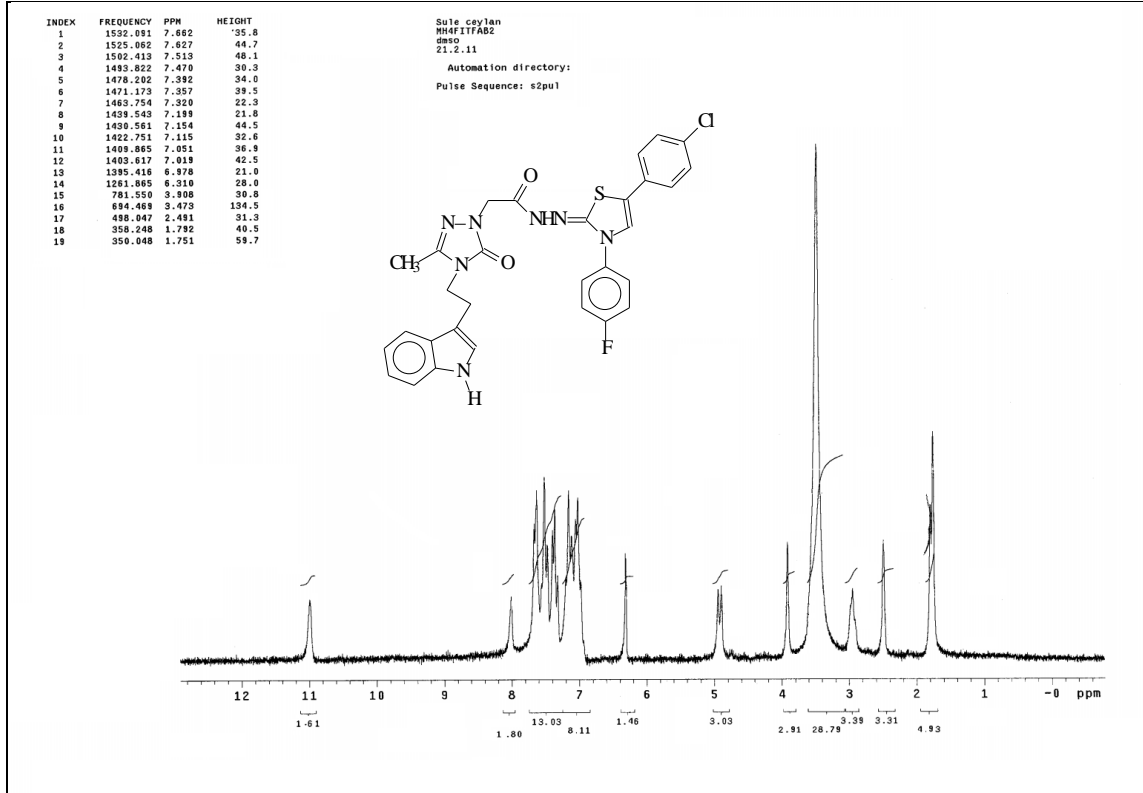


Ek Şekil 60. 165 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

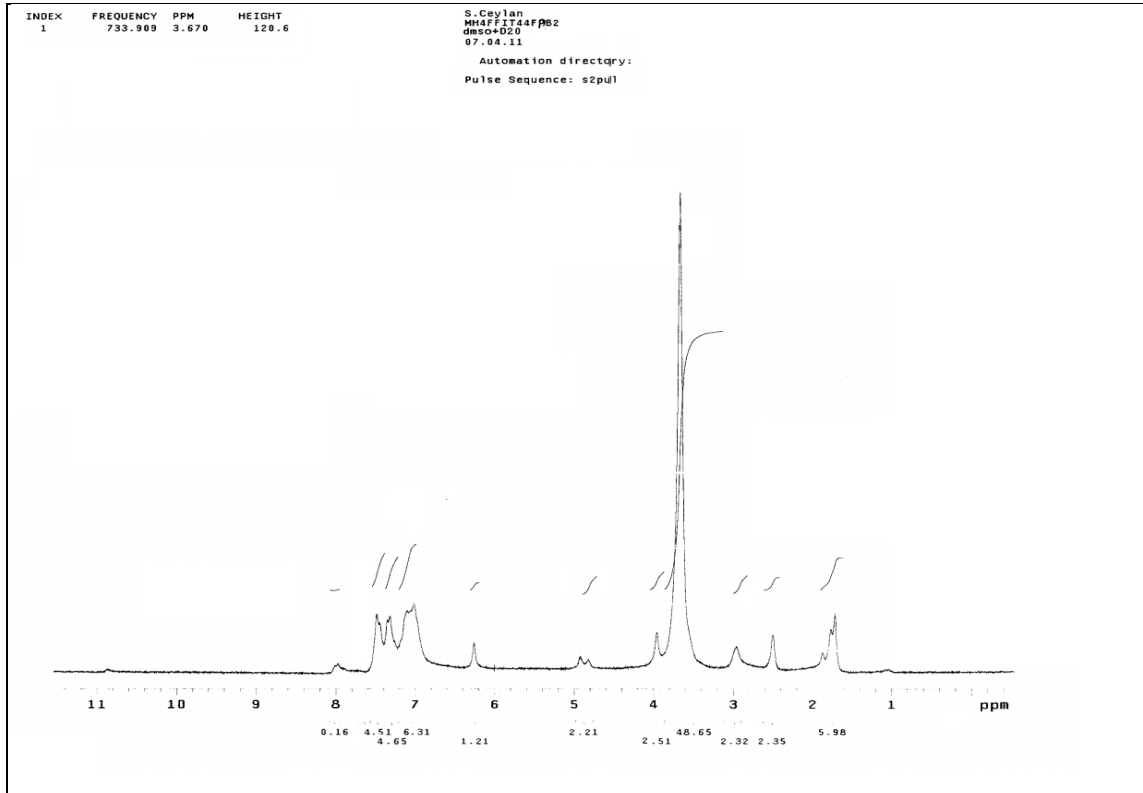


Ek Şekil 61. 165 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

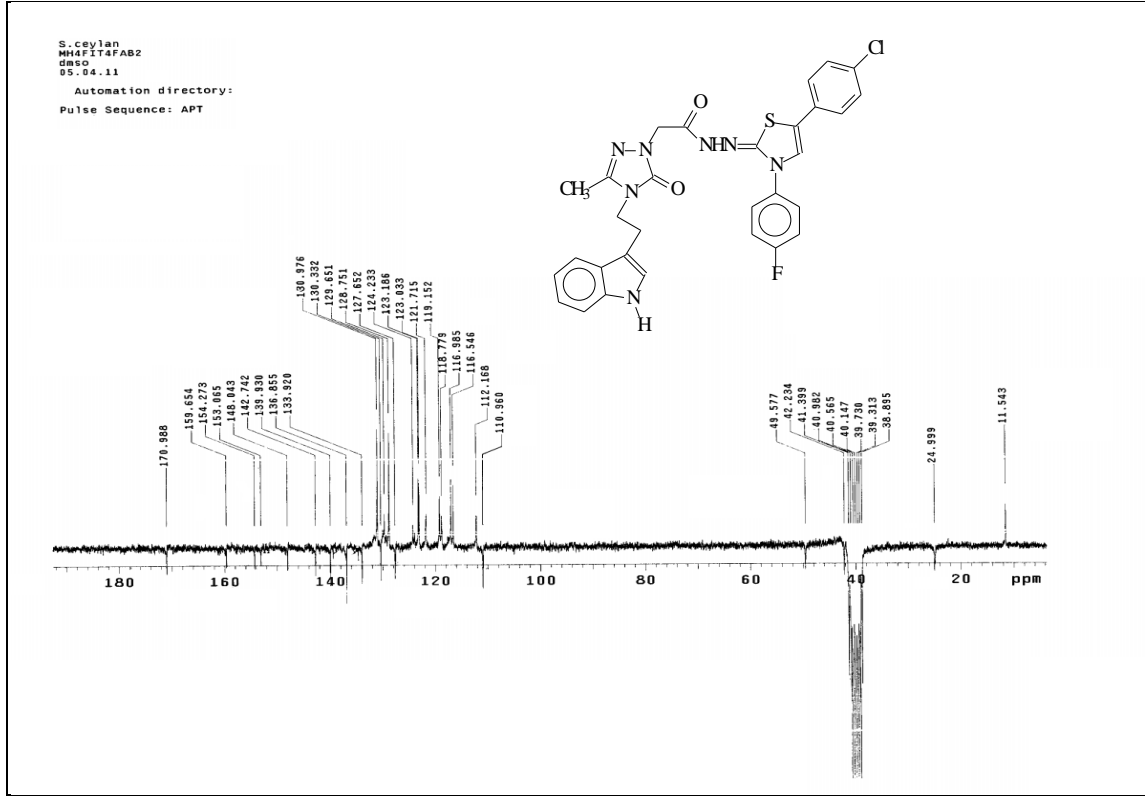
Ek Şekil 62. 166 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



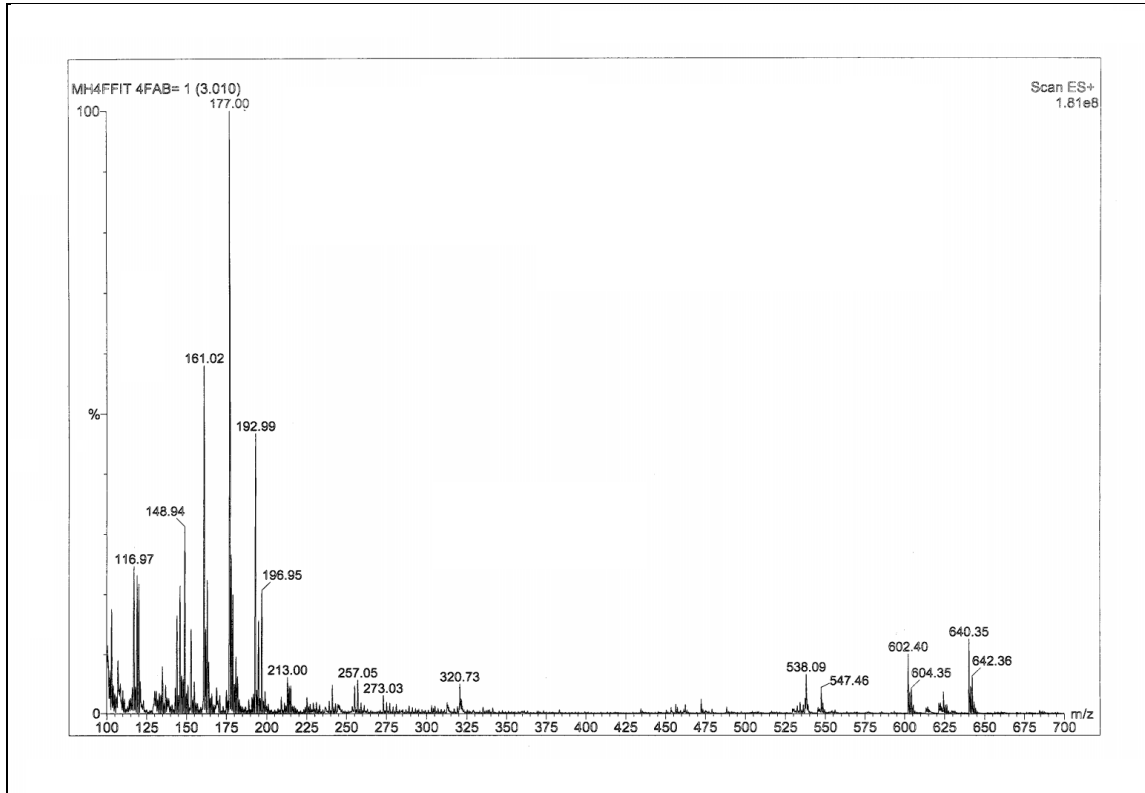
Ek Şekil 63. 166 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



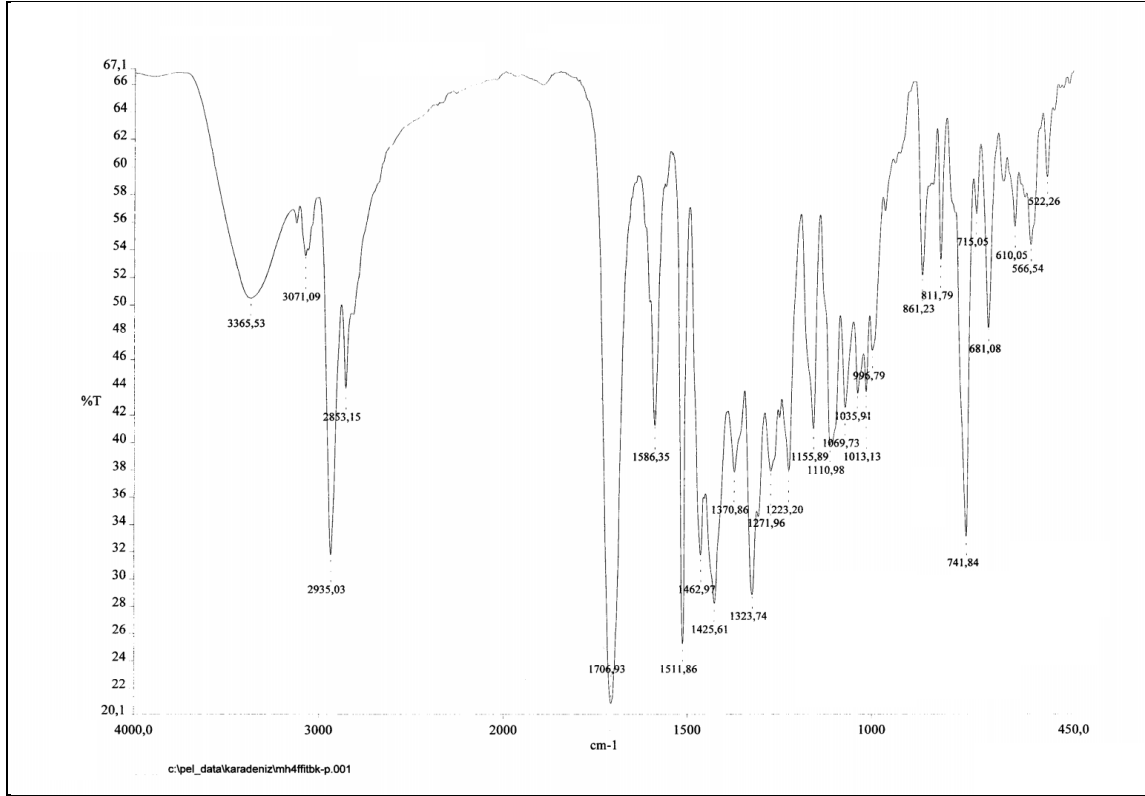
Ek Şekil 64. 166 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



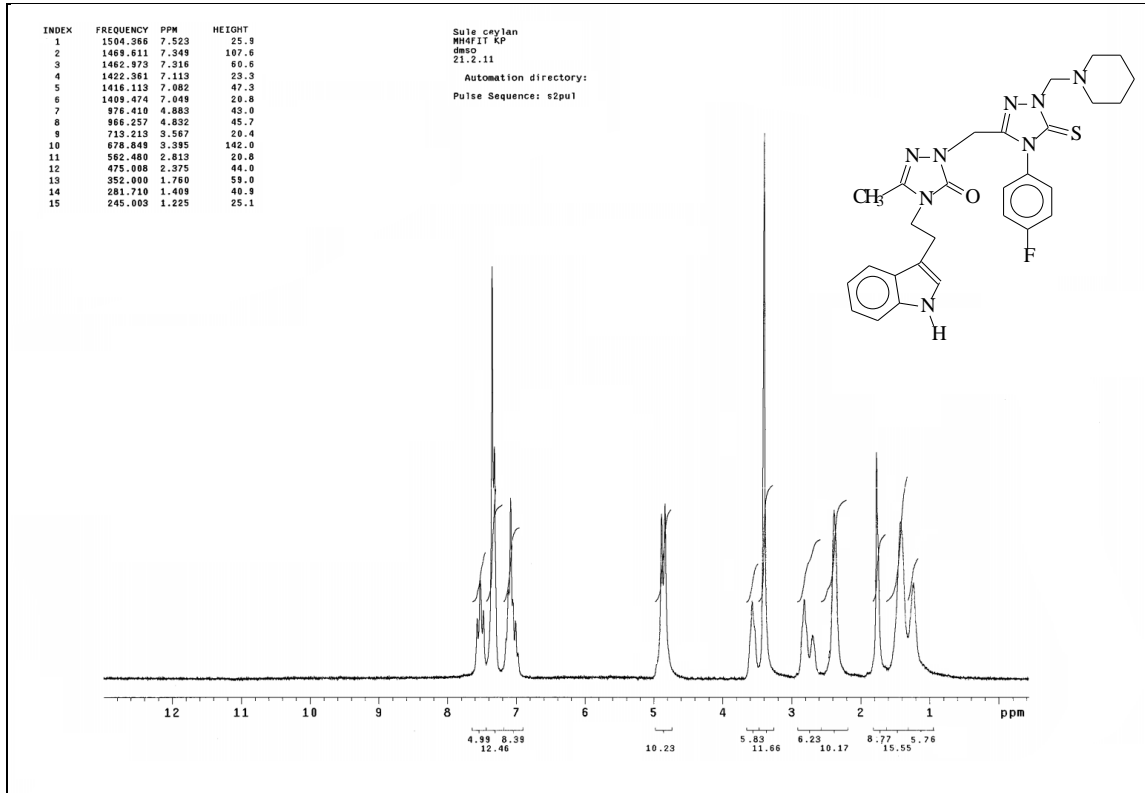
Ek Şekil 65. 166 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



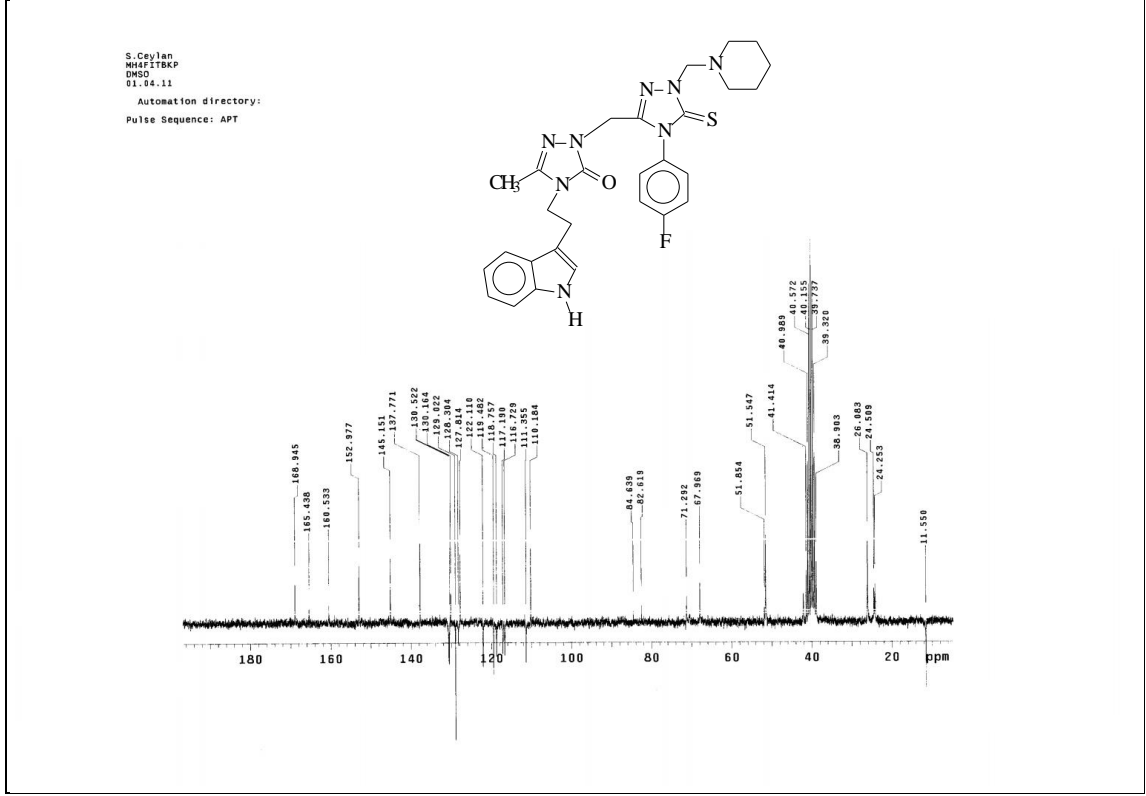
Ek Şekil 66. 166 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



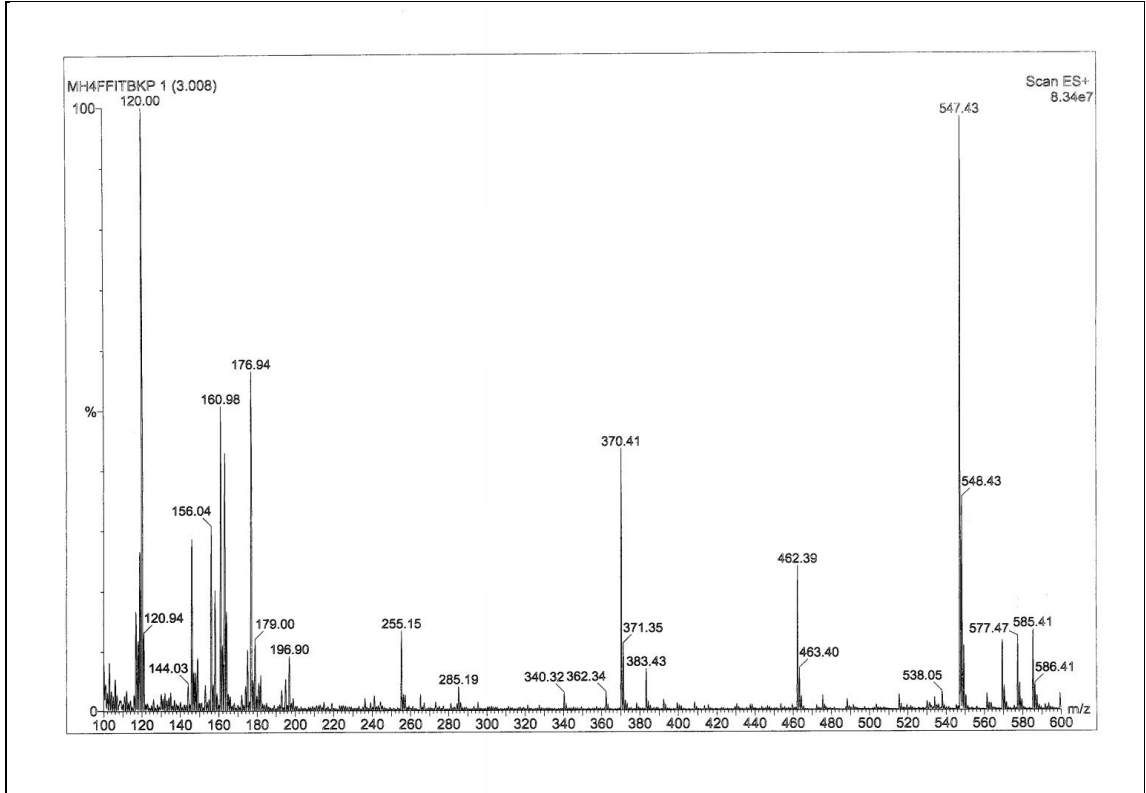
Ek Şekil 67. 167 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



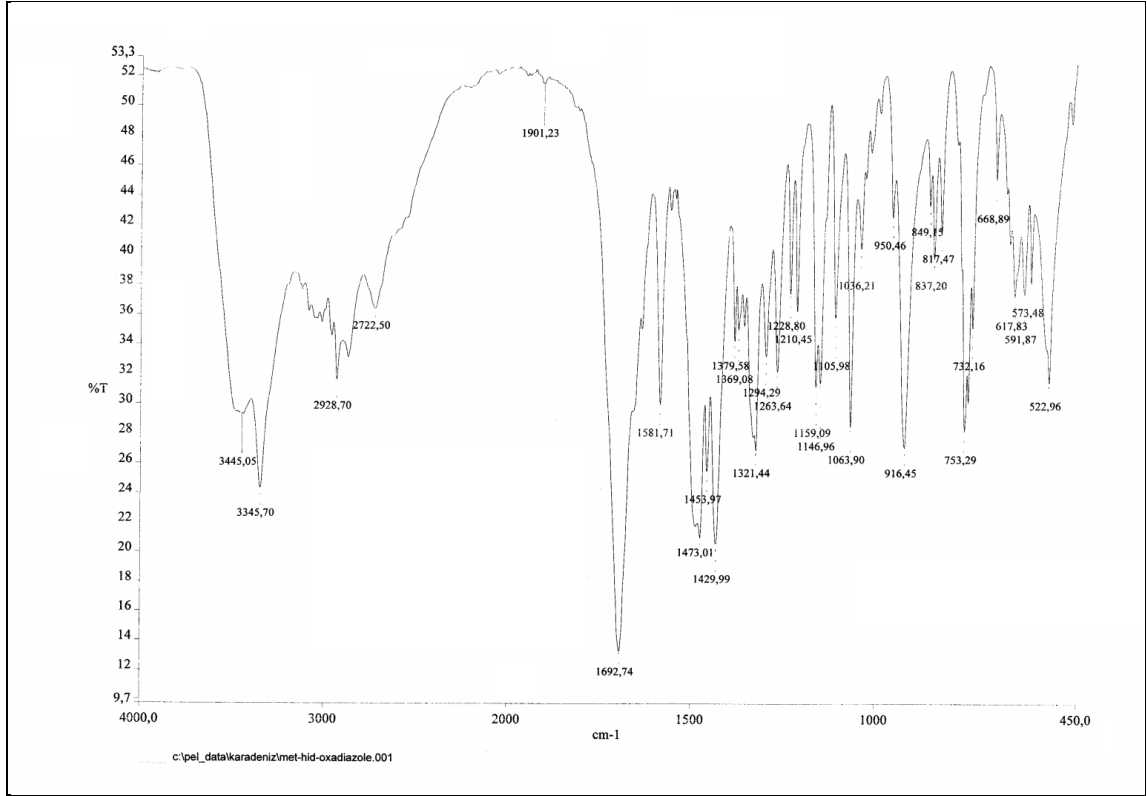
Ek Şekil 68. 167 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ , ppm)



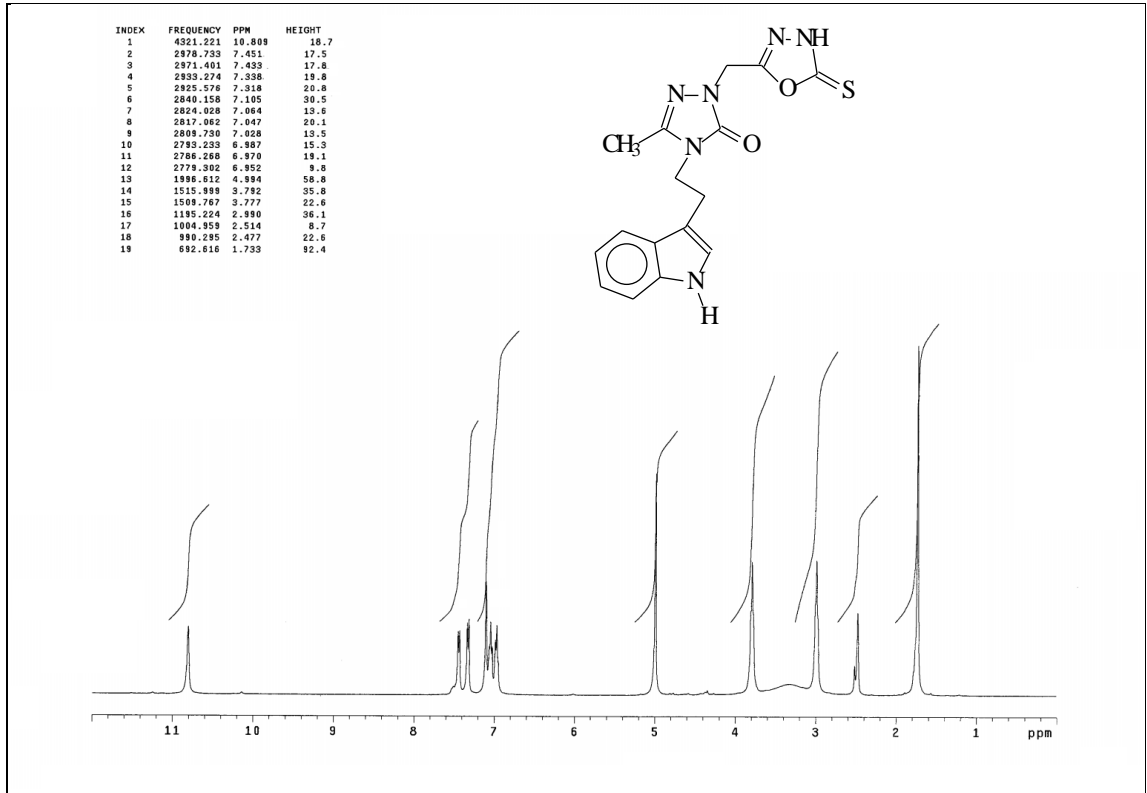
Ek Şekil 69. 167 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



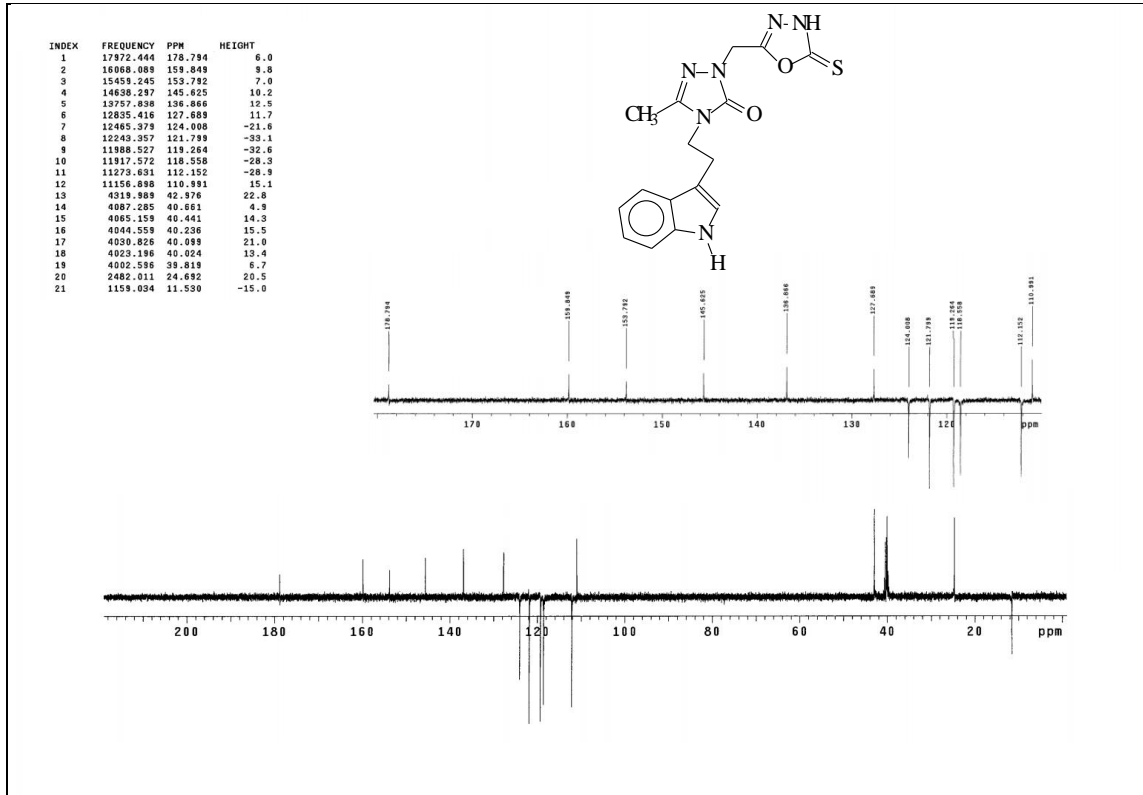
Ek Şekil 70. 167 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



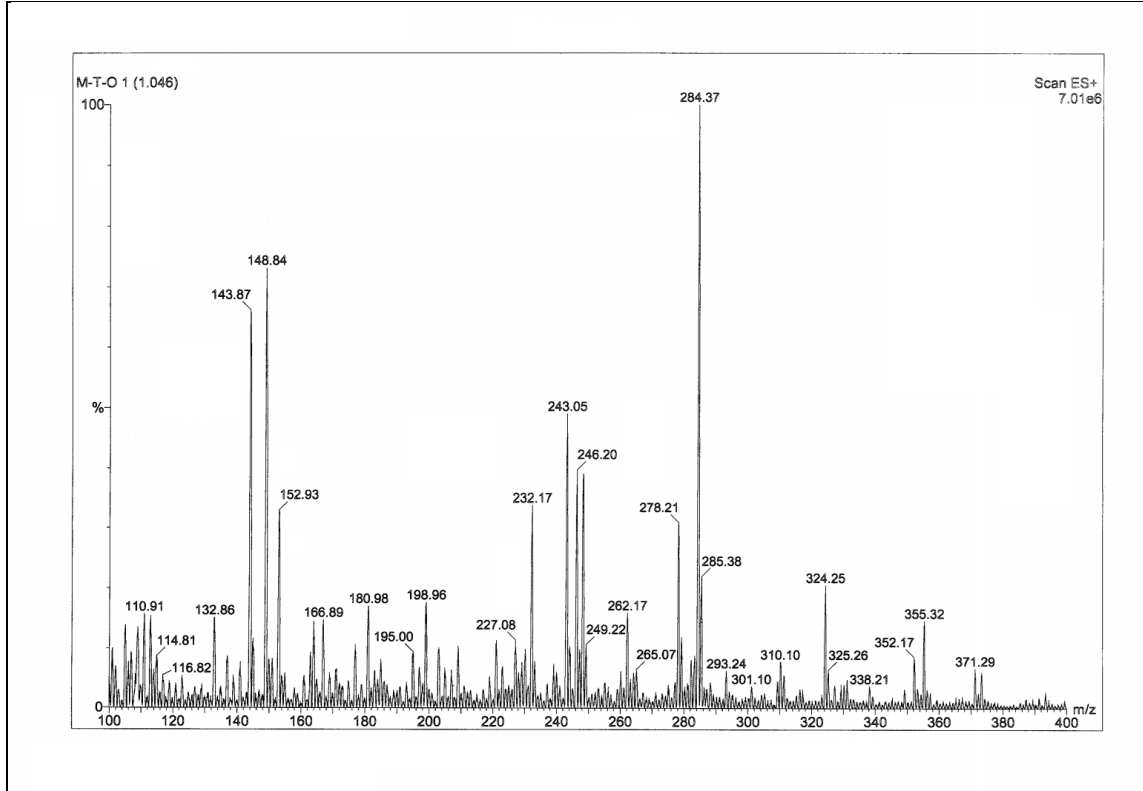
Ek Şekil 71. 168 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



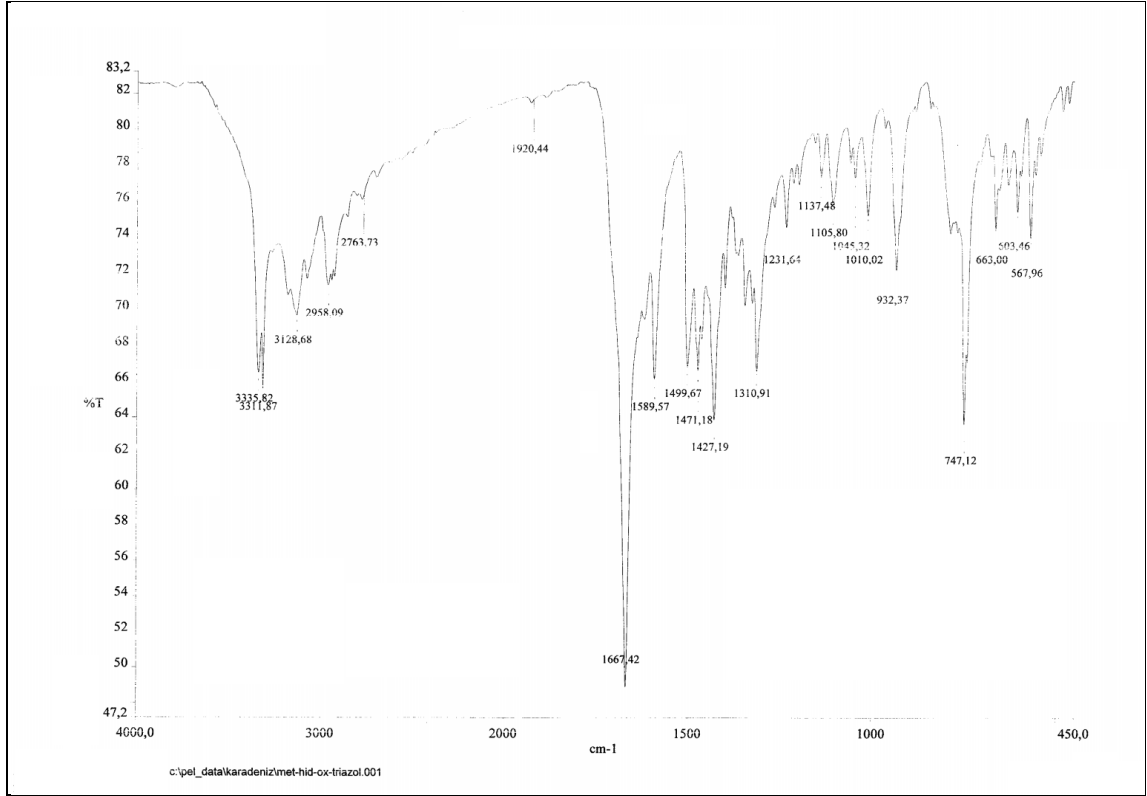
Ek Şekil 72. 168 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



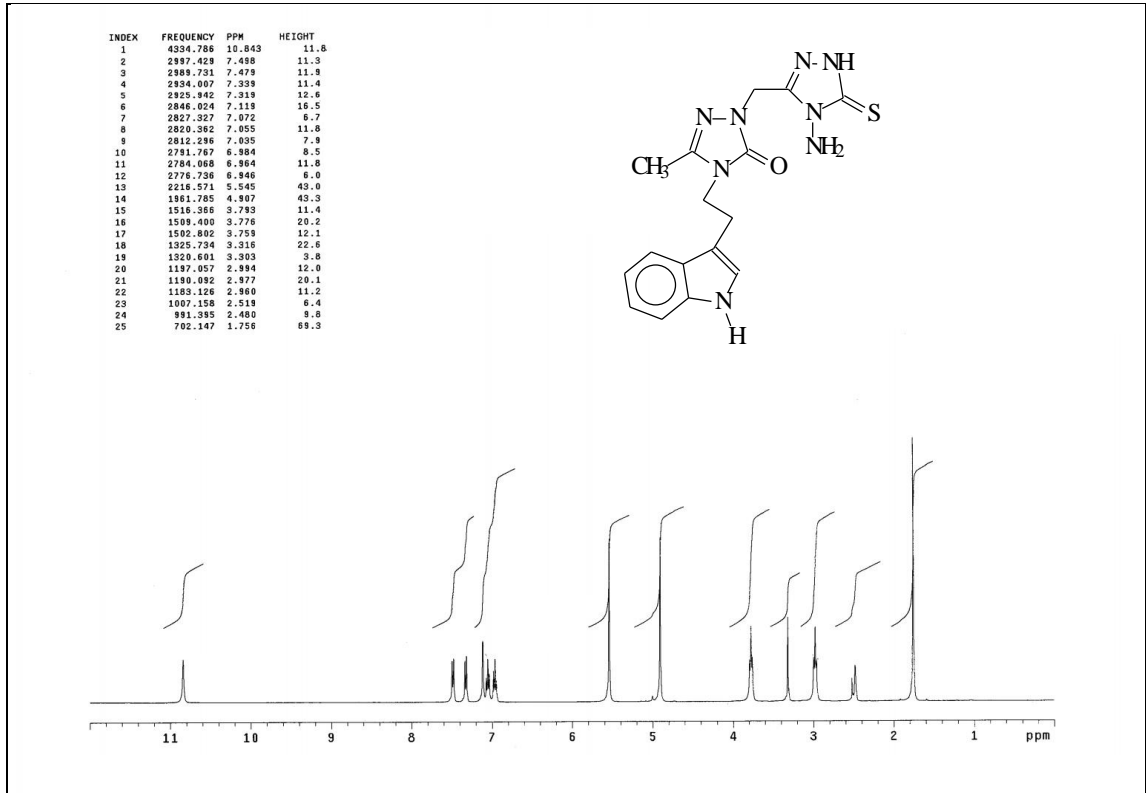
Ek Şekil 73. 168 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



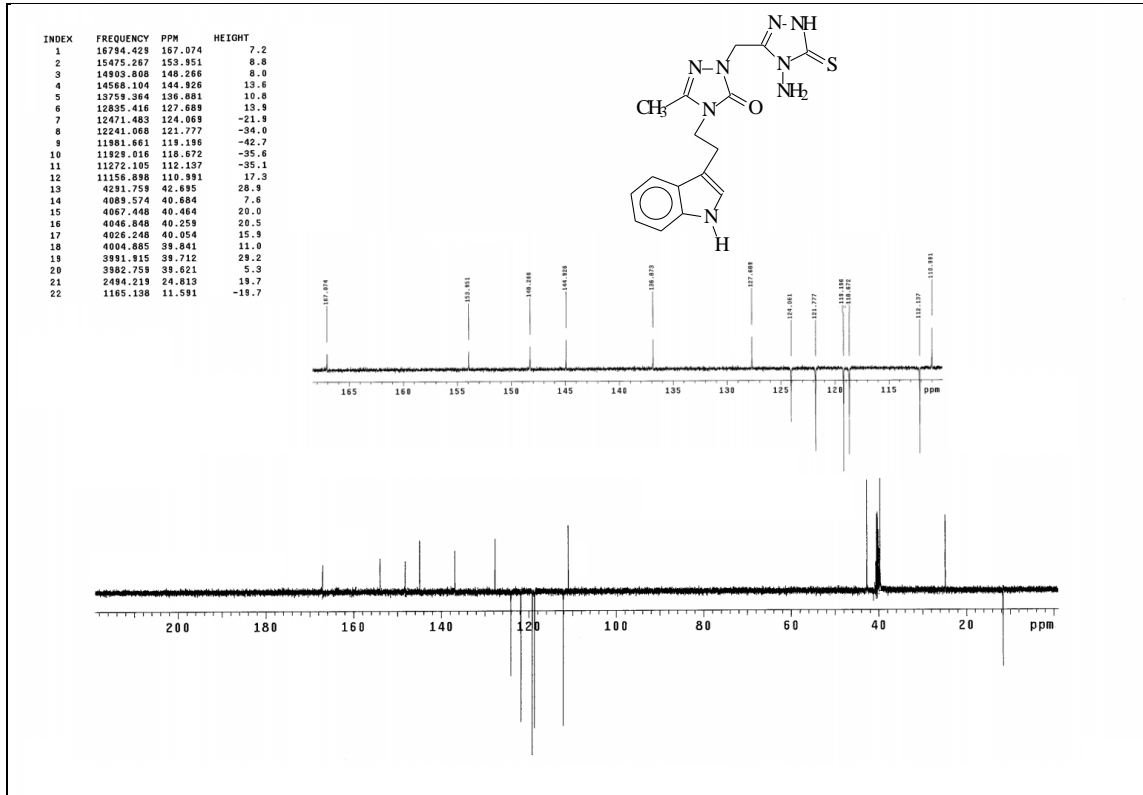
Ek Şekil 74. 168 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



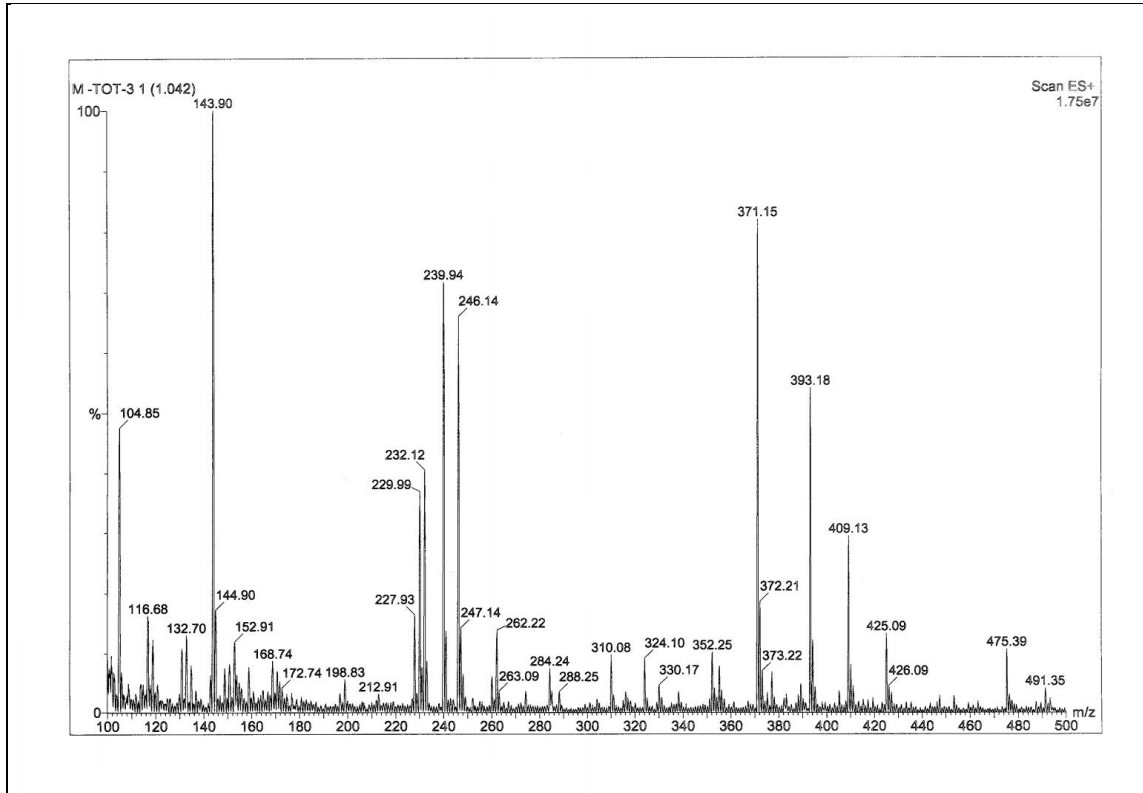
Ek Şekil 75. 169 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



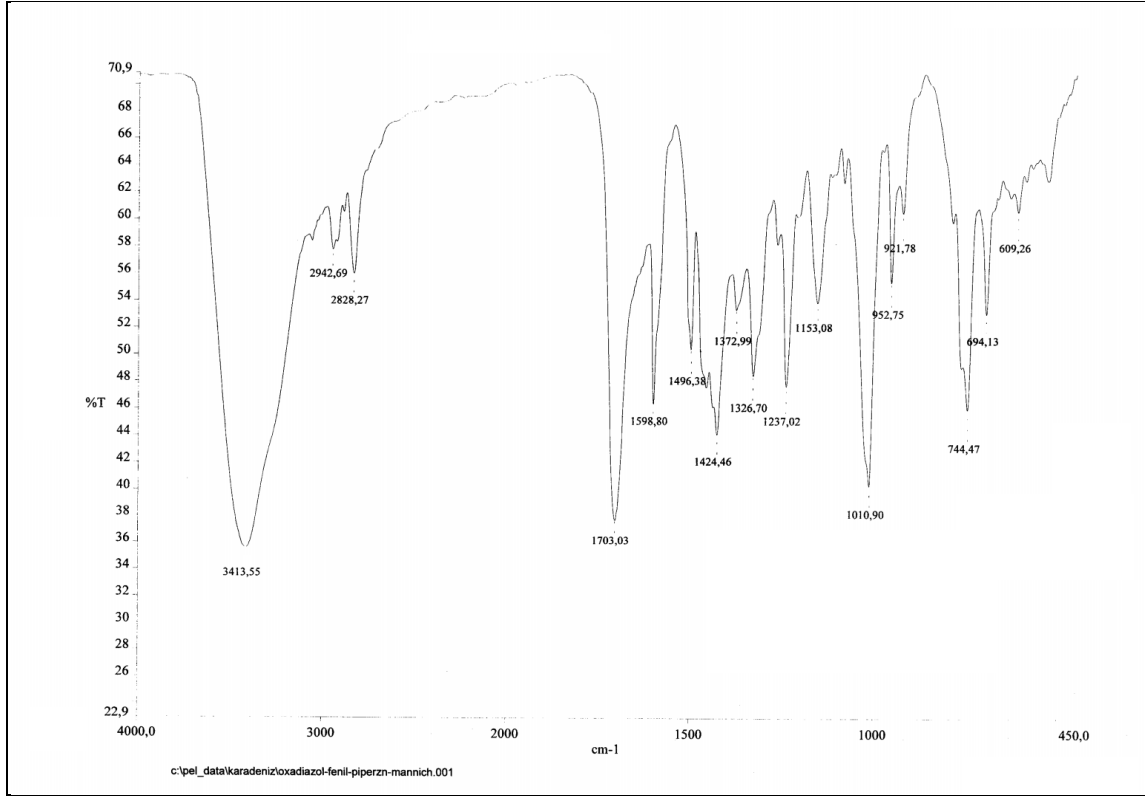
Ek Şekil 76. 169 nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



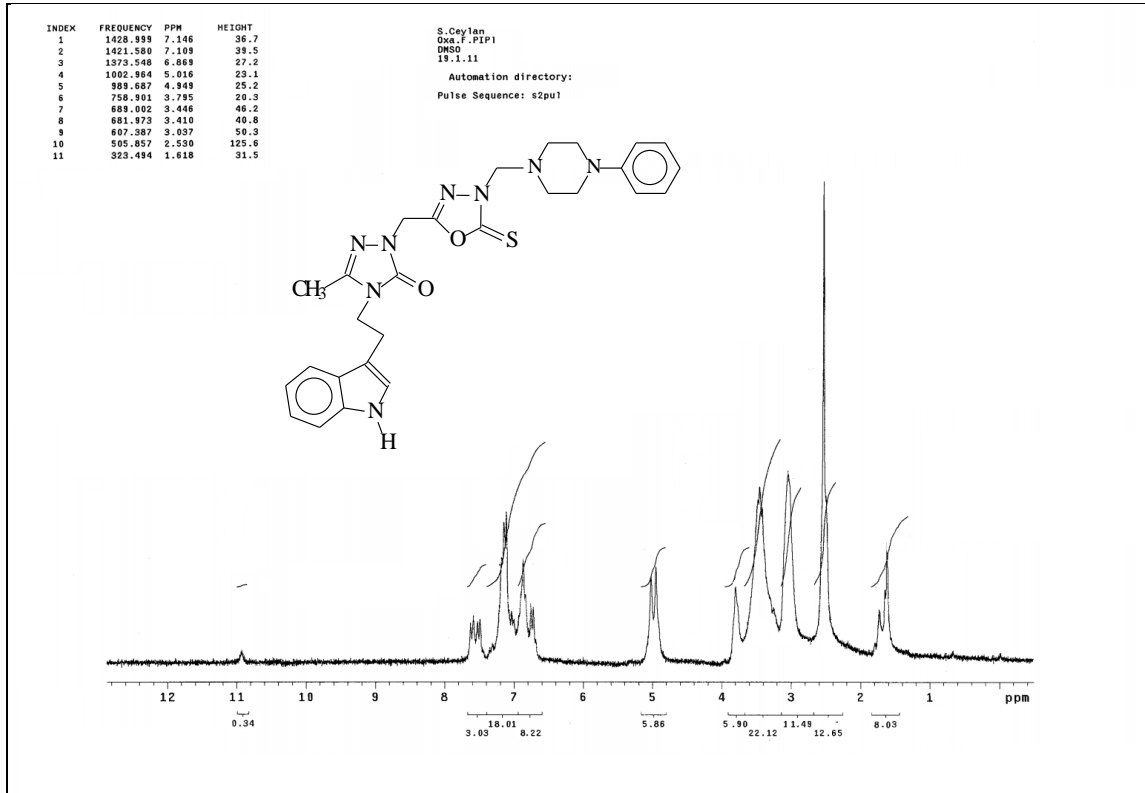
Ek Şekil 77. 169 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



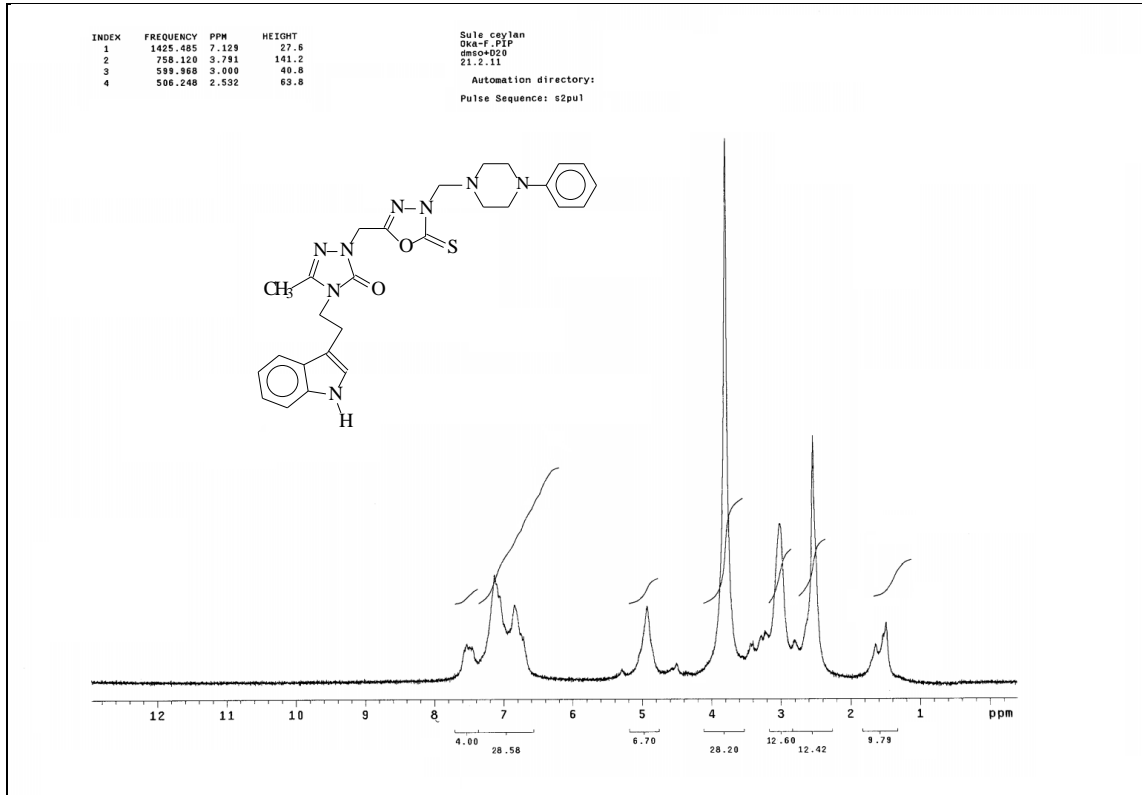
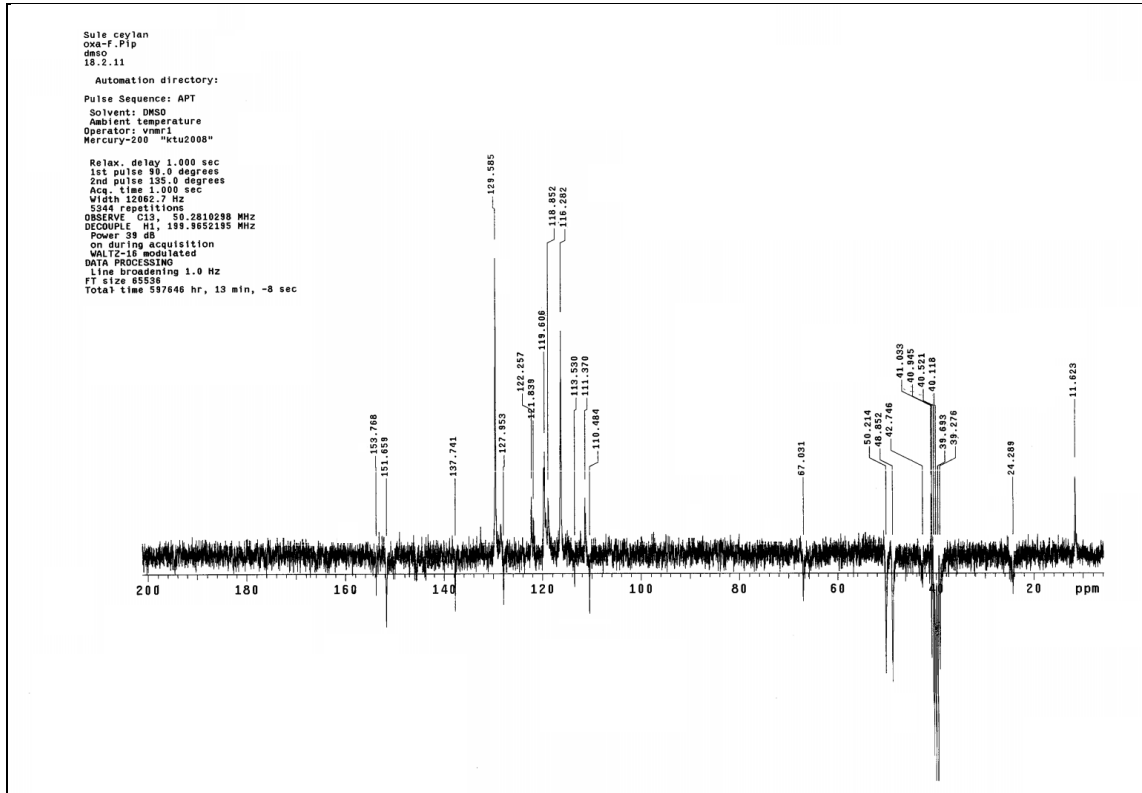
Ek Şekil 78. 169 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

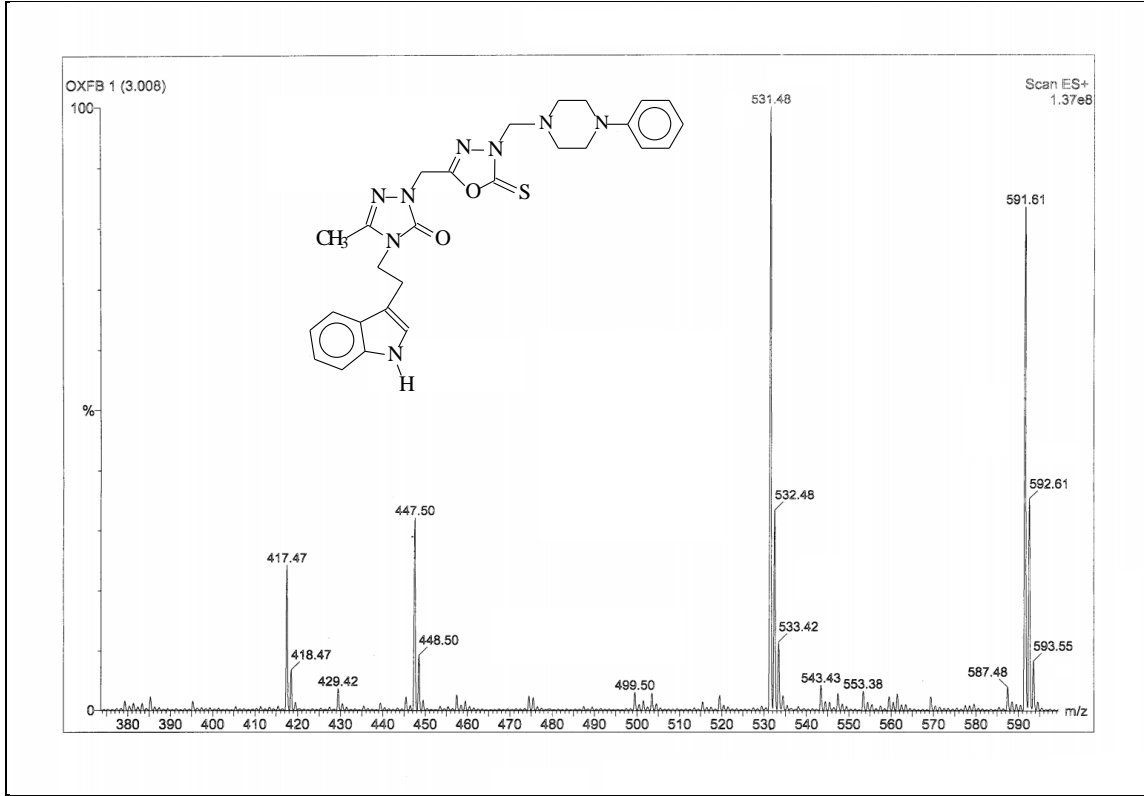


Ek Şekil 79. 170 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

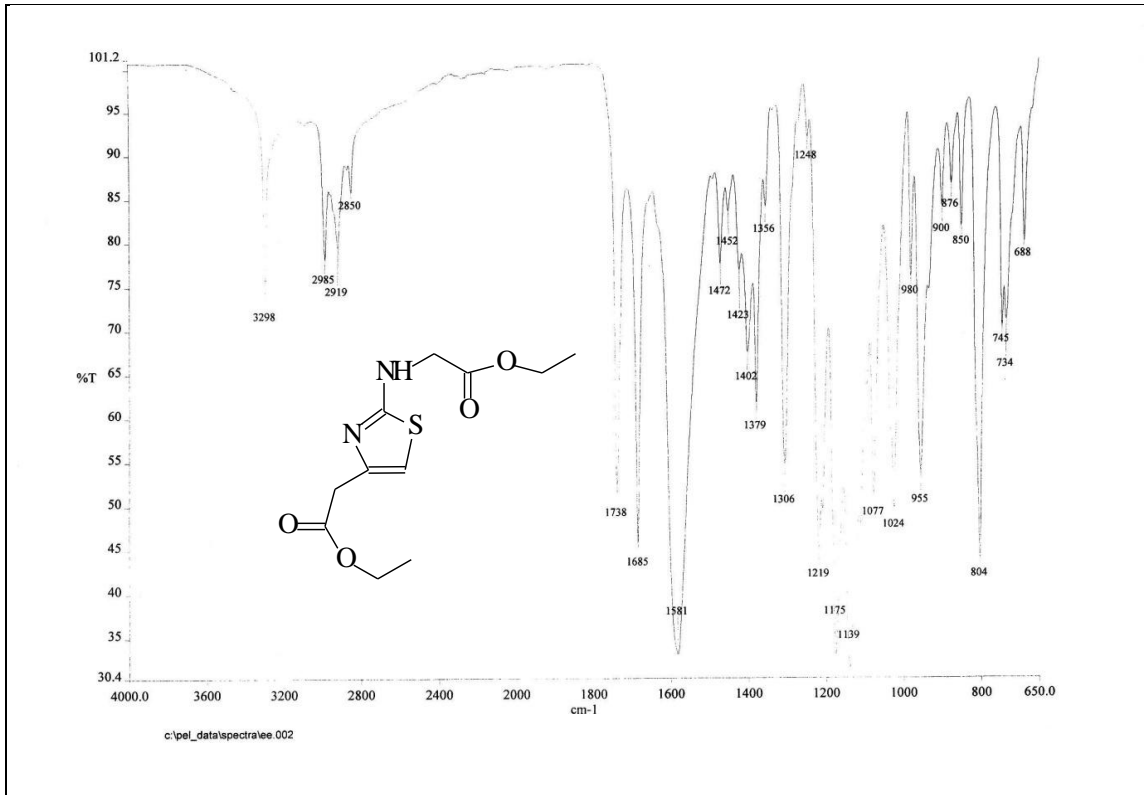


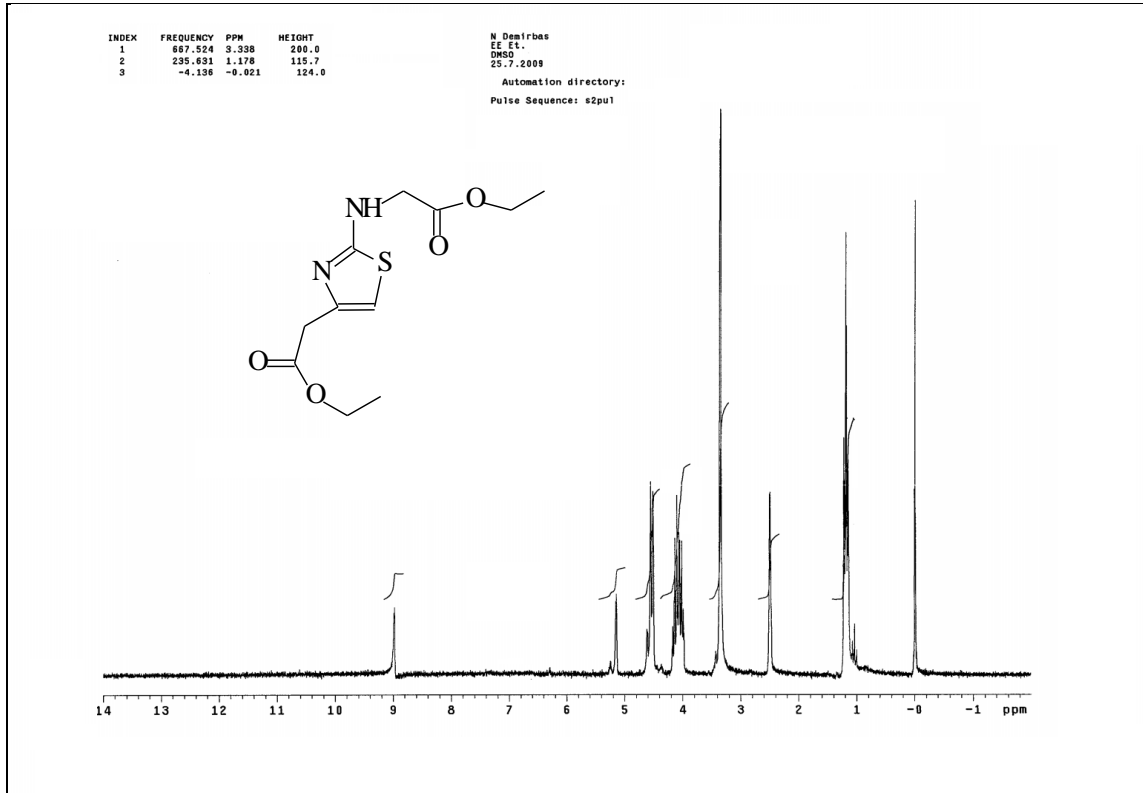
Ek Şekil 80. 170 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

Ek Şekil 81. 170 nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)Ek Şekil 82. 170 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

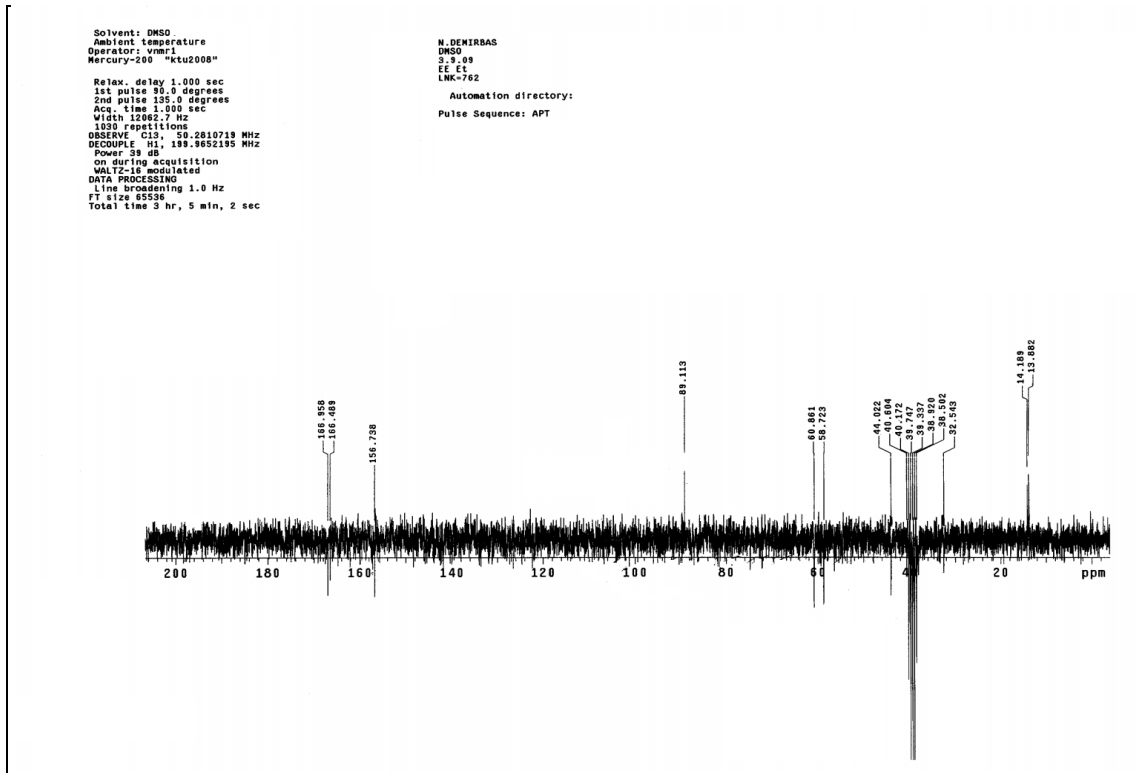


Ek Şekil 83. 170 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

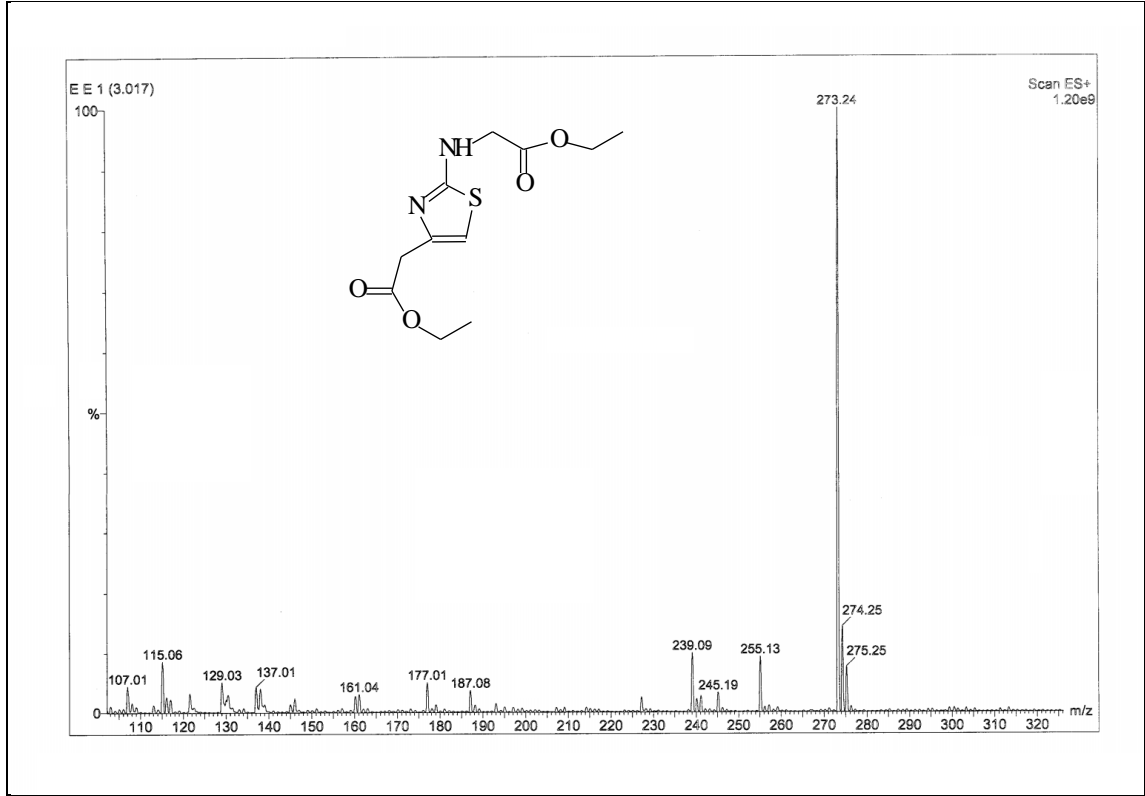
Ek Şekil 84. 172 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



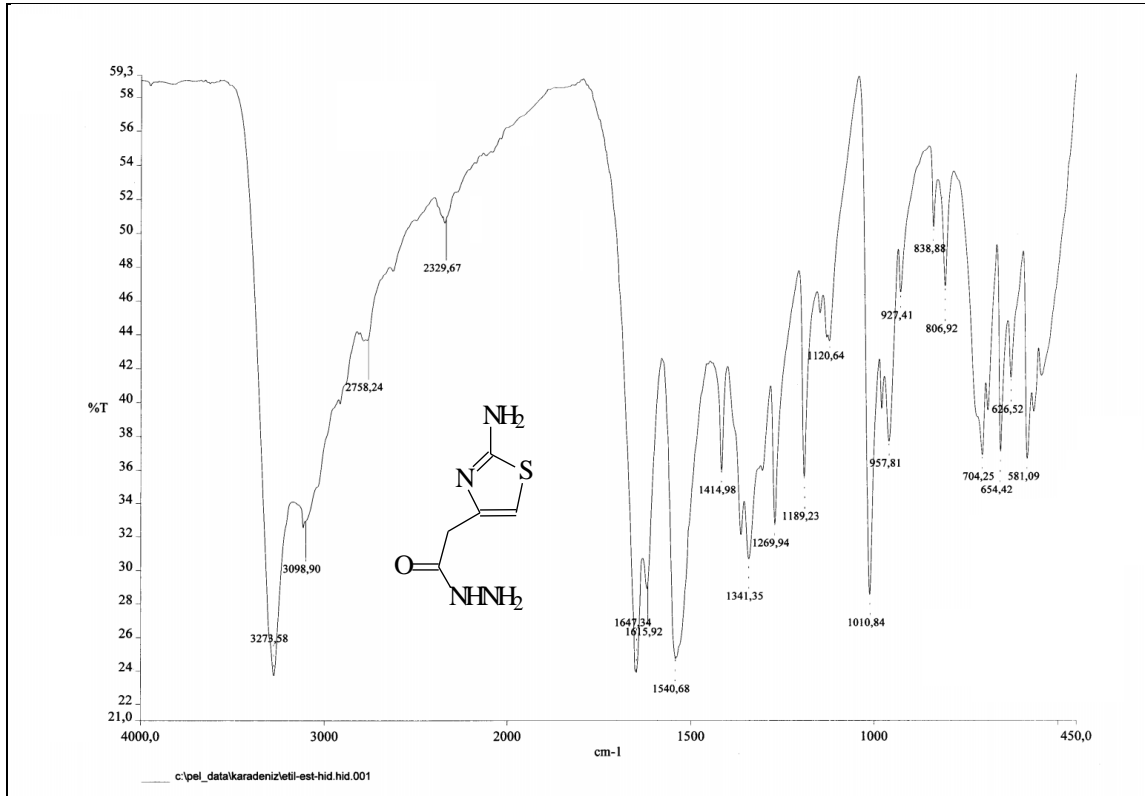
Ek Şekil 85. 172 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

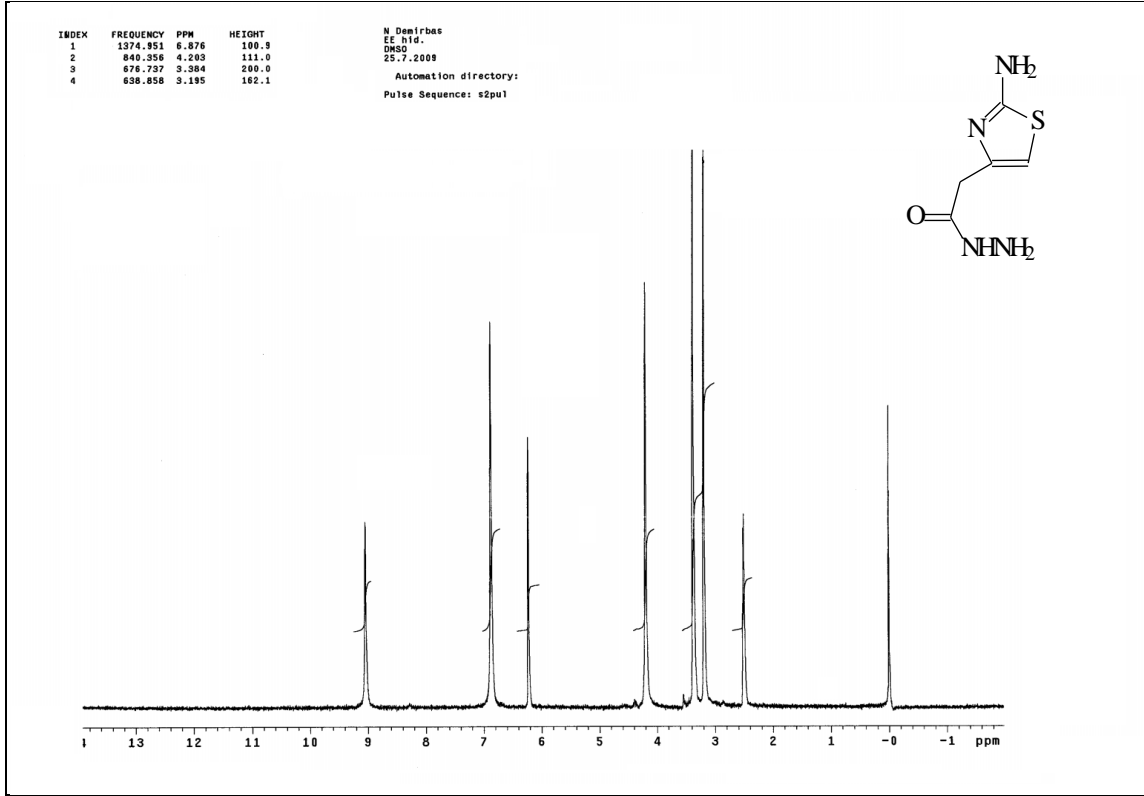


Ek Şekil 86. 172 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

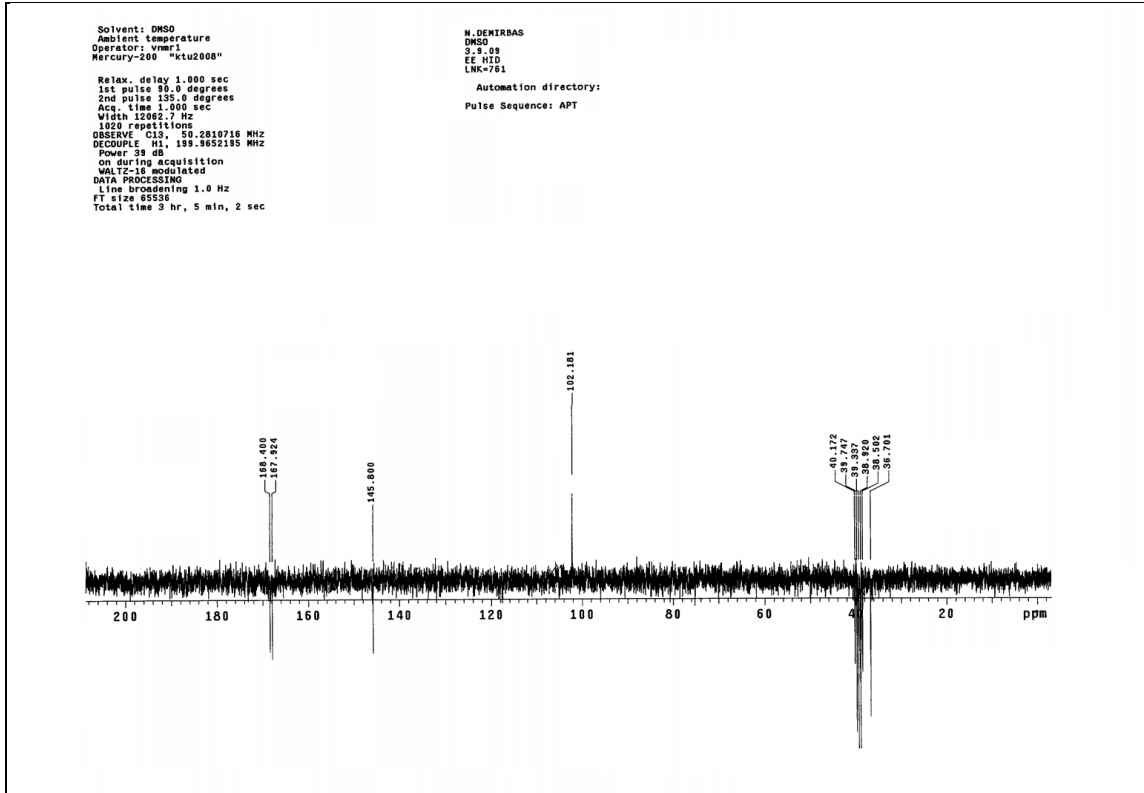


Ek Şekil 87. 172 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

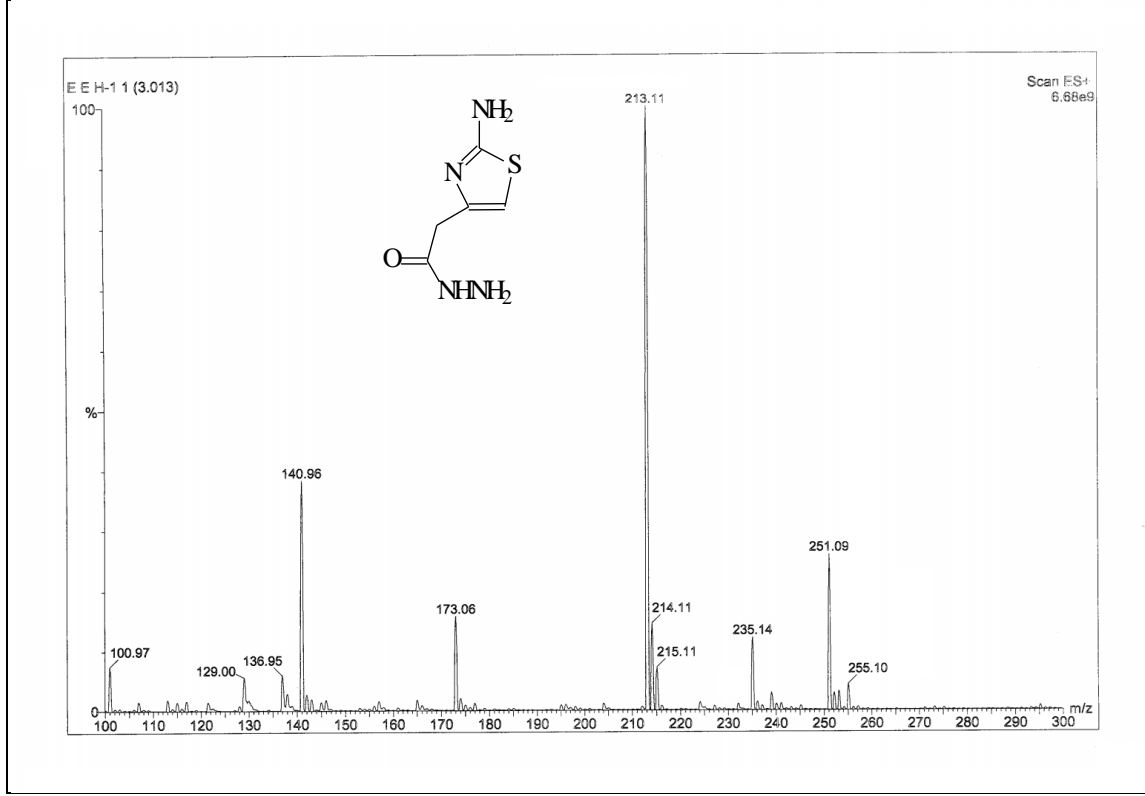
Ek Şekil 88. 173 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



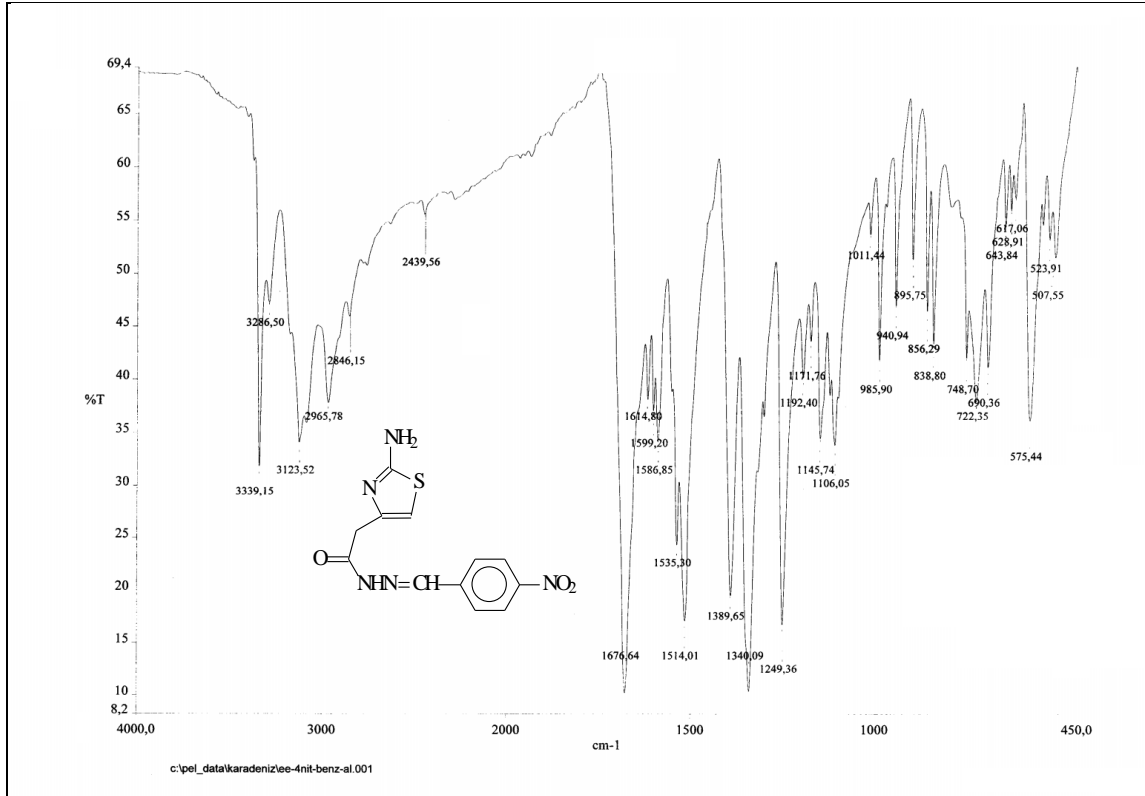
Ek Şekil 89. 173 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

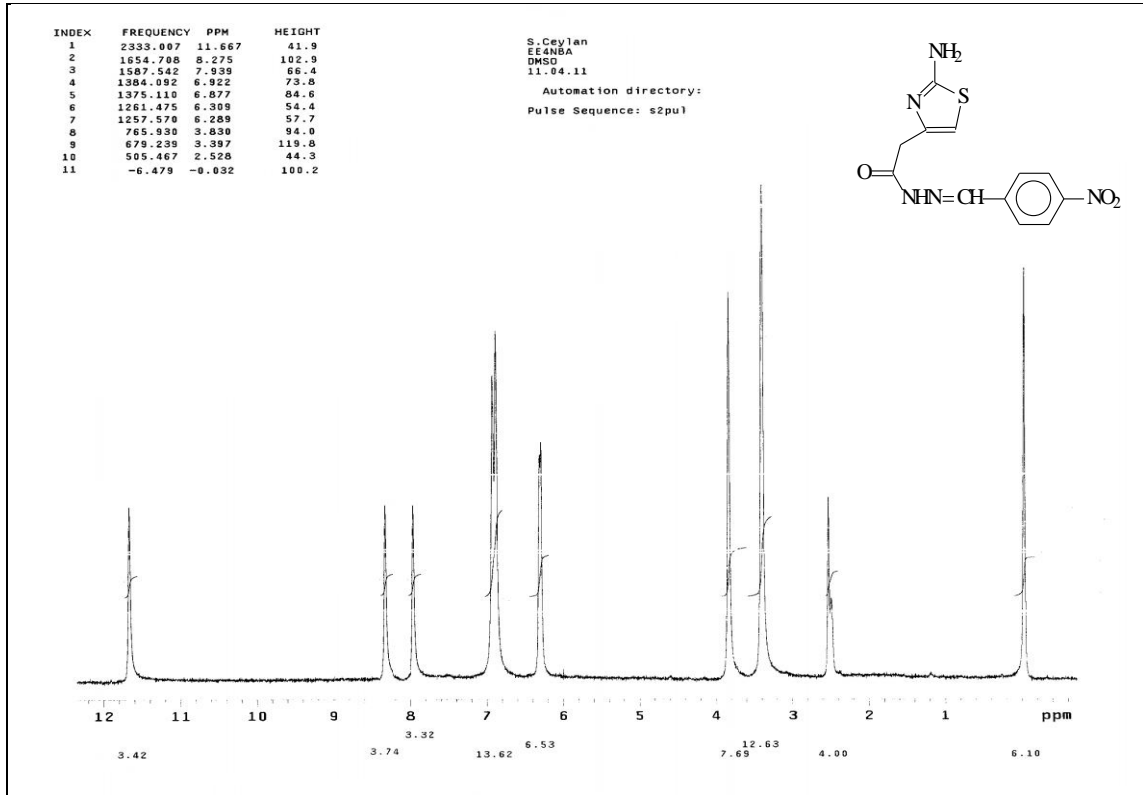


Ek Şekil 90. 173 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

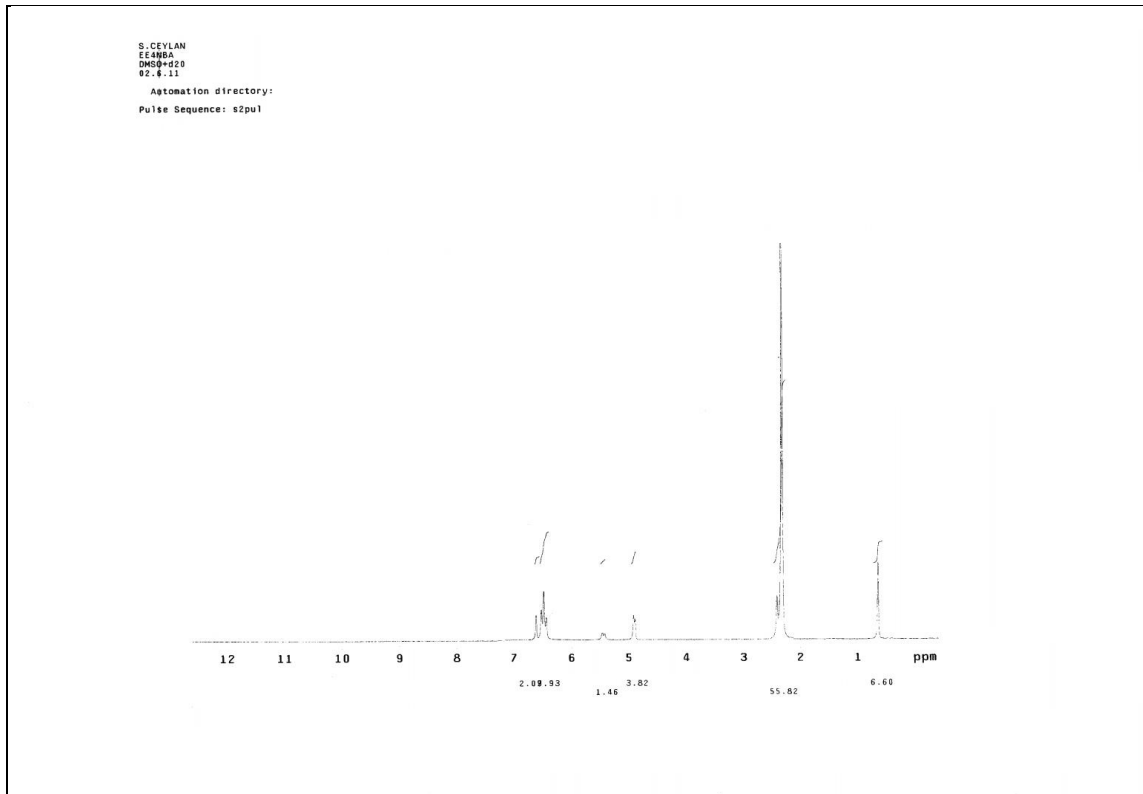


Ek Şekil 91. 173 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

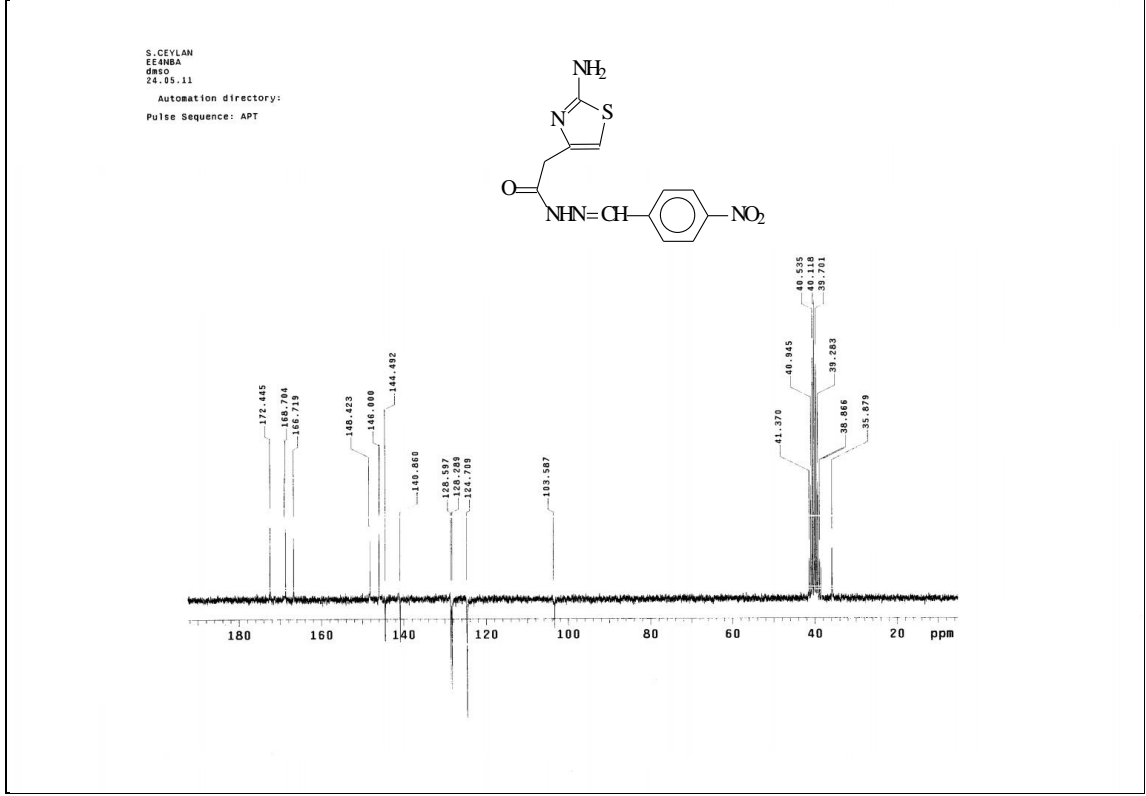
Ek Şekil 92. 174 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



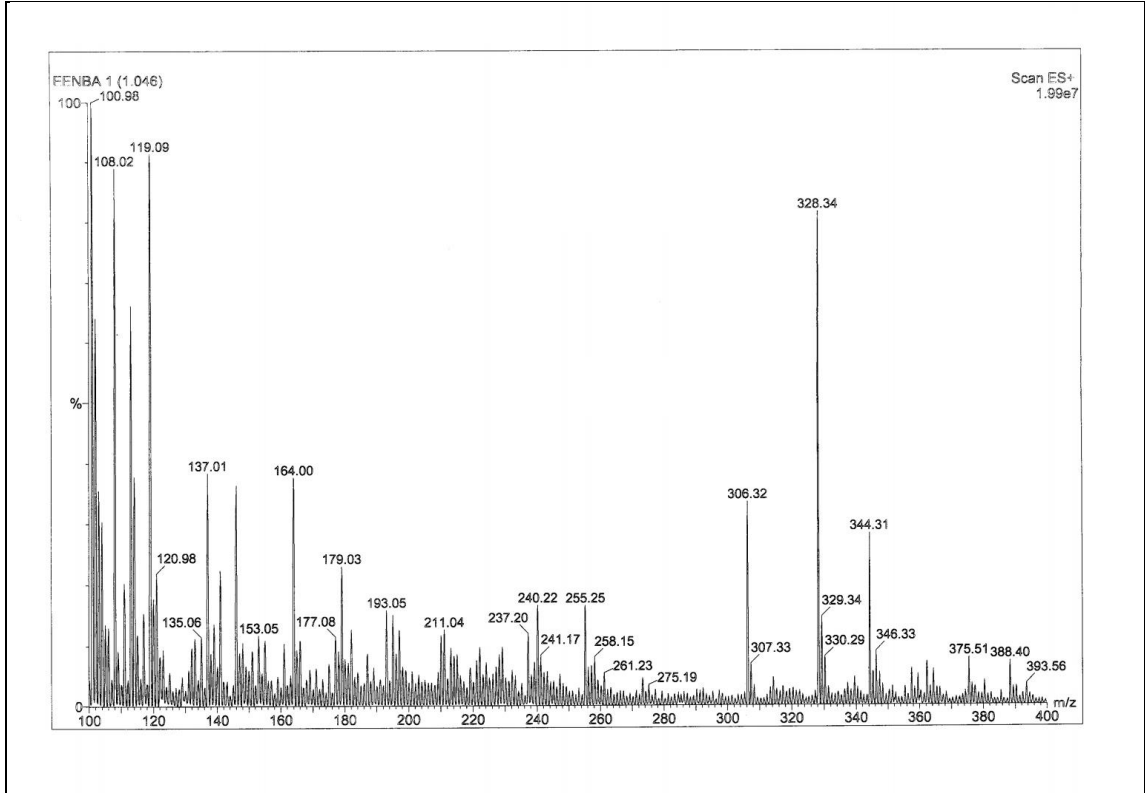
Ek Şekil 93. 174 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



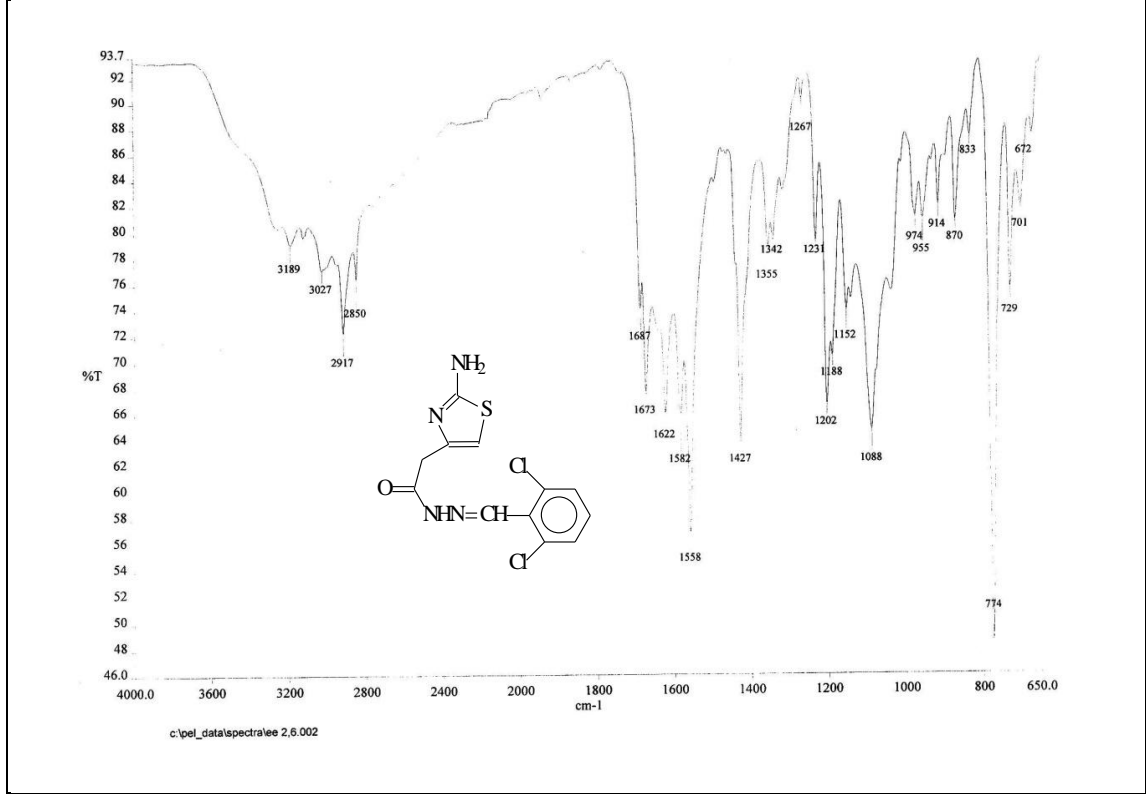
Ek Şekil 94. 174 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



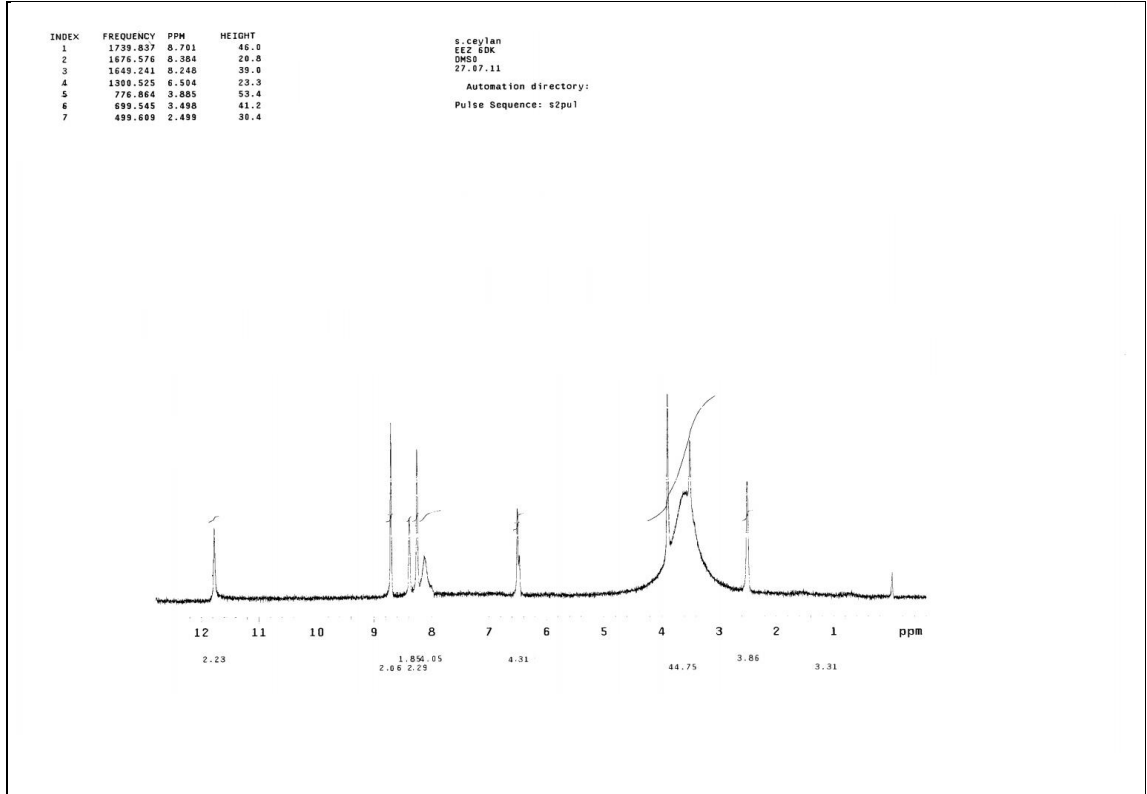
Ek Şekil 95. 174 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



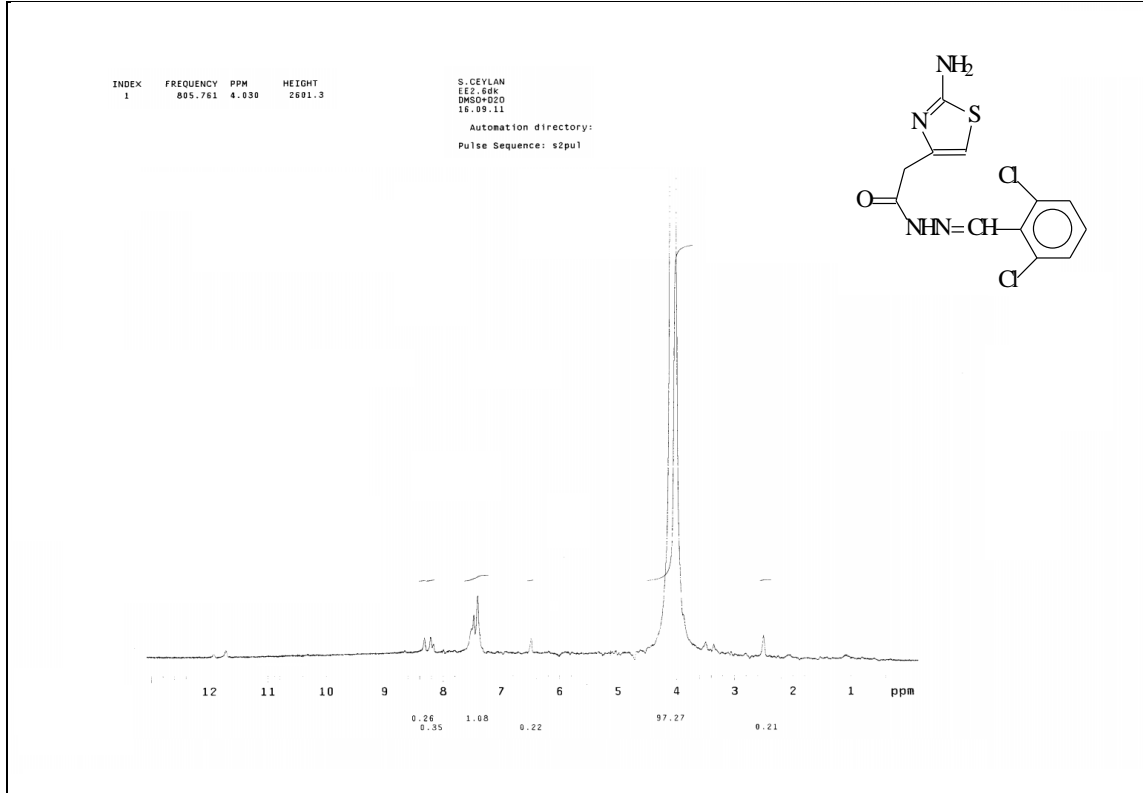
Ek Şekil 96. 174 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



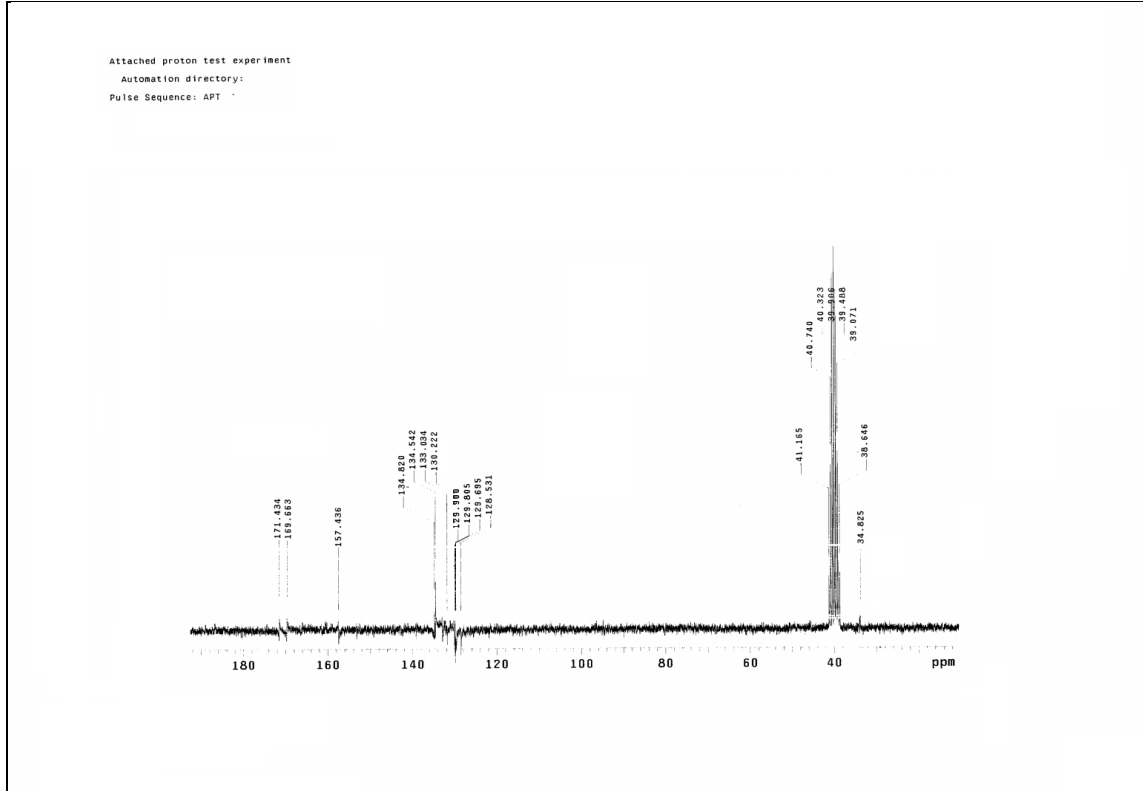
Ek Şekil 97. 175 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



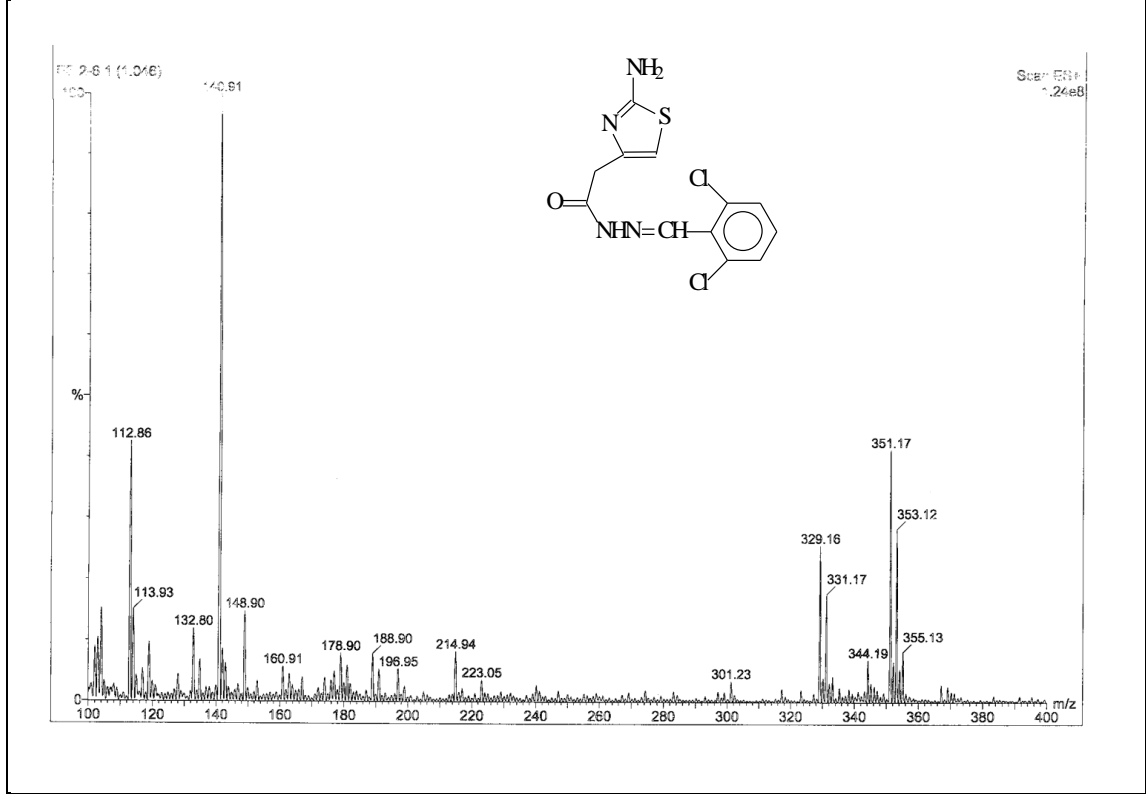
Ek Şekil 98. 175 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



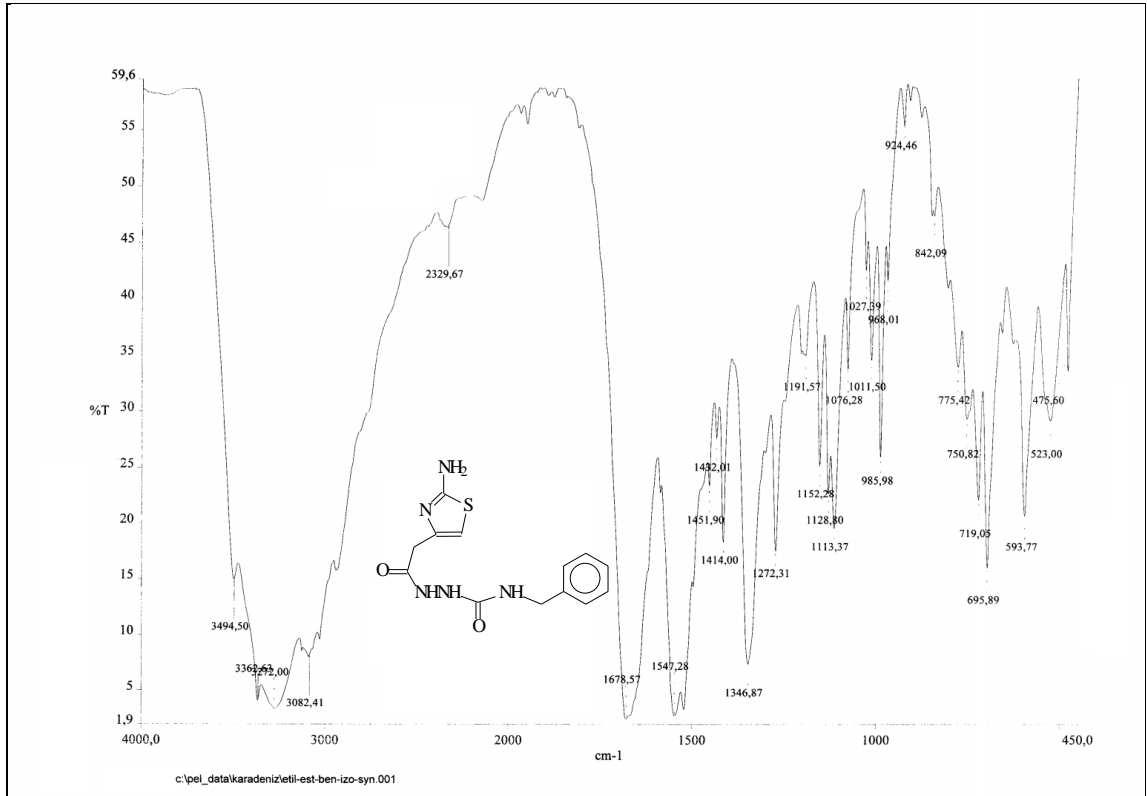
Ek Şekil 99. 175 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 + D_2O , δ ppm)

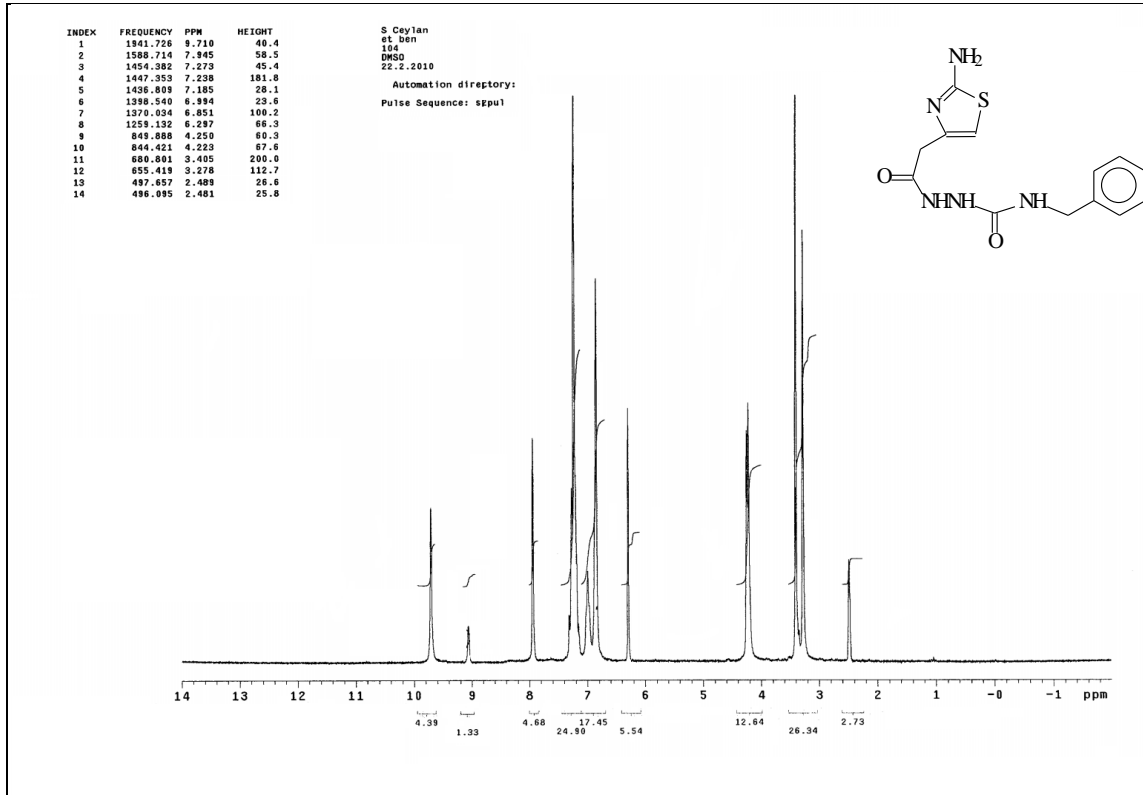
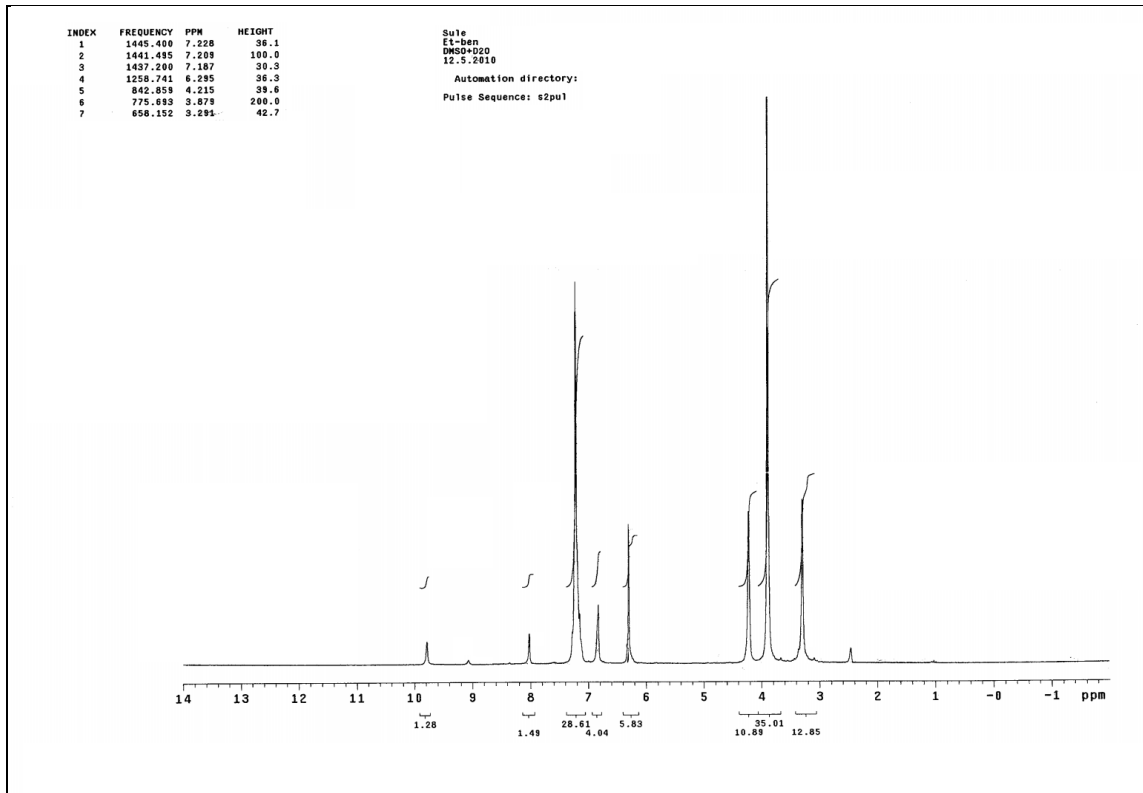


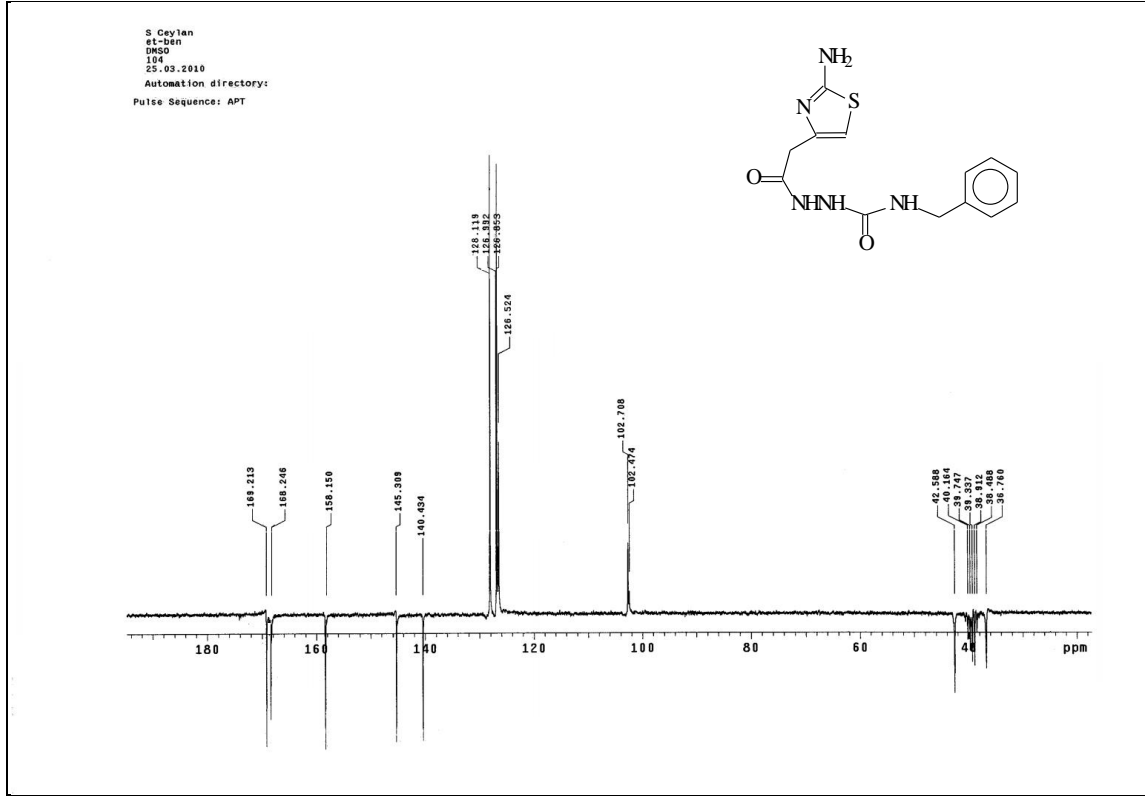
Ek Şekil 100. 175 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



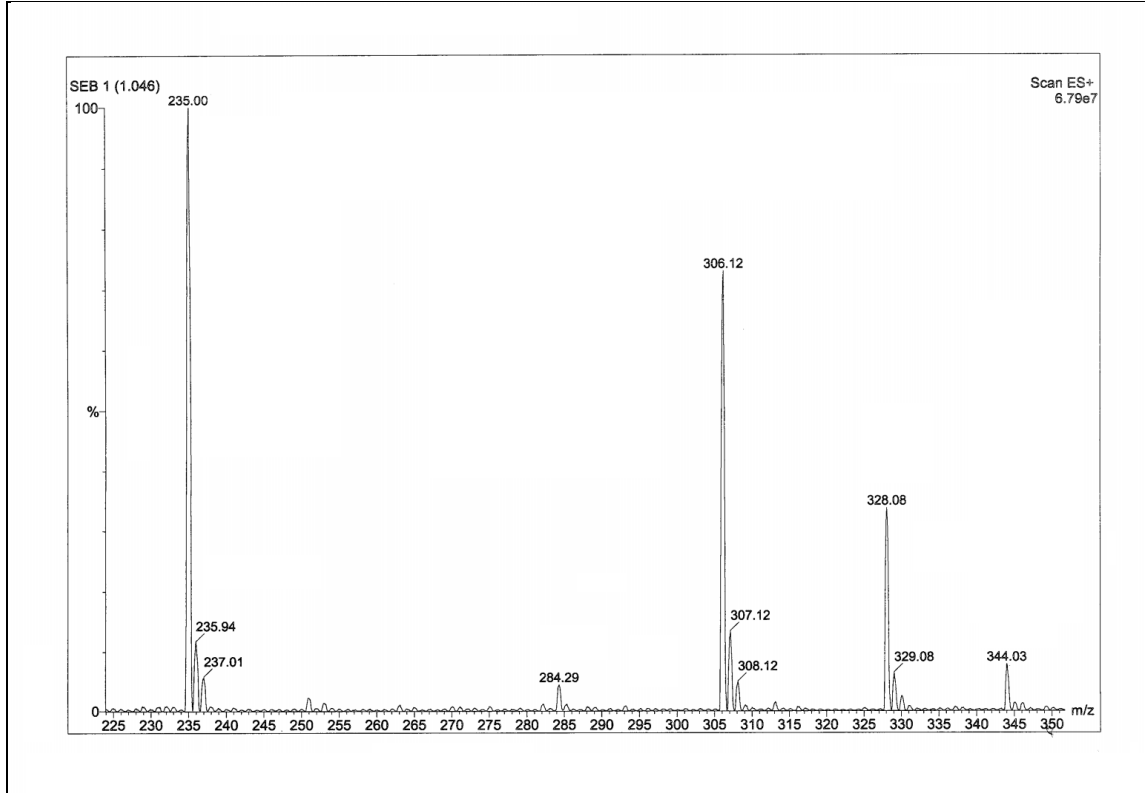
Ek Şekil 101. 175 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 102. 176 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)

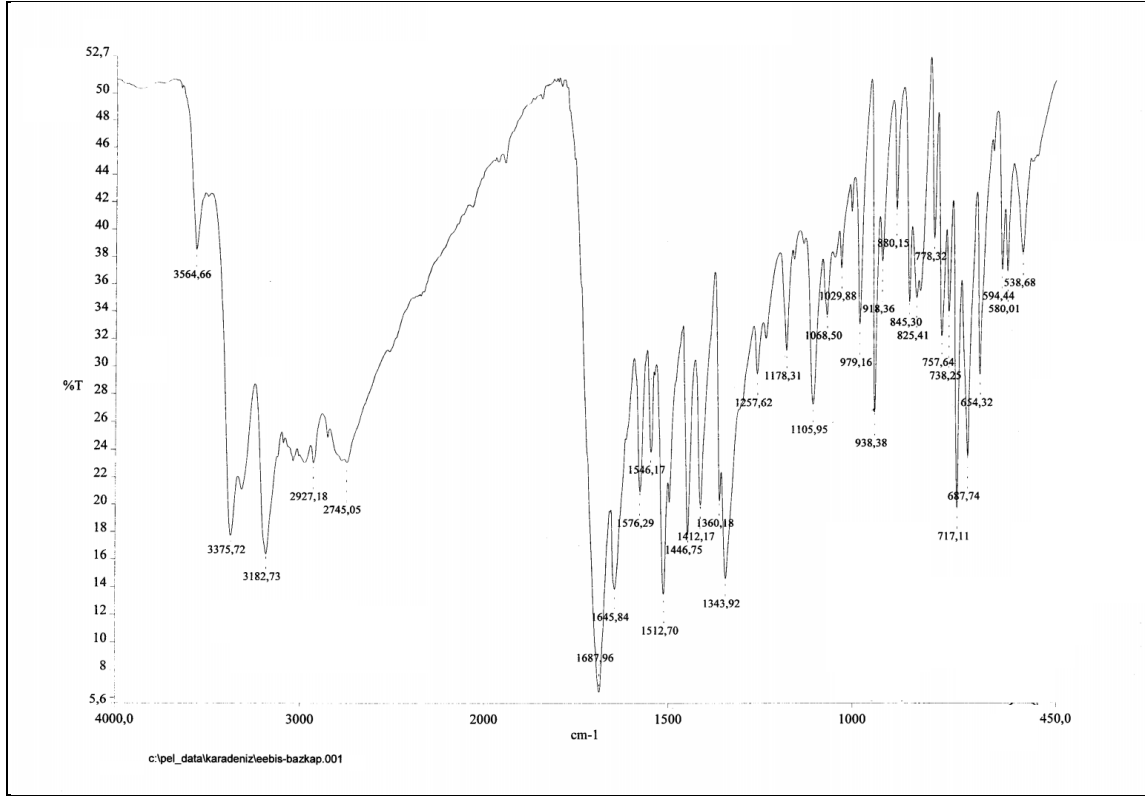
Ek Şekil 103. 176 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)Ek Şekil 104. 176 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



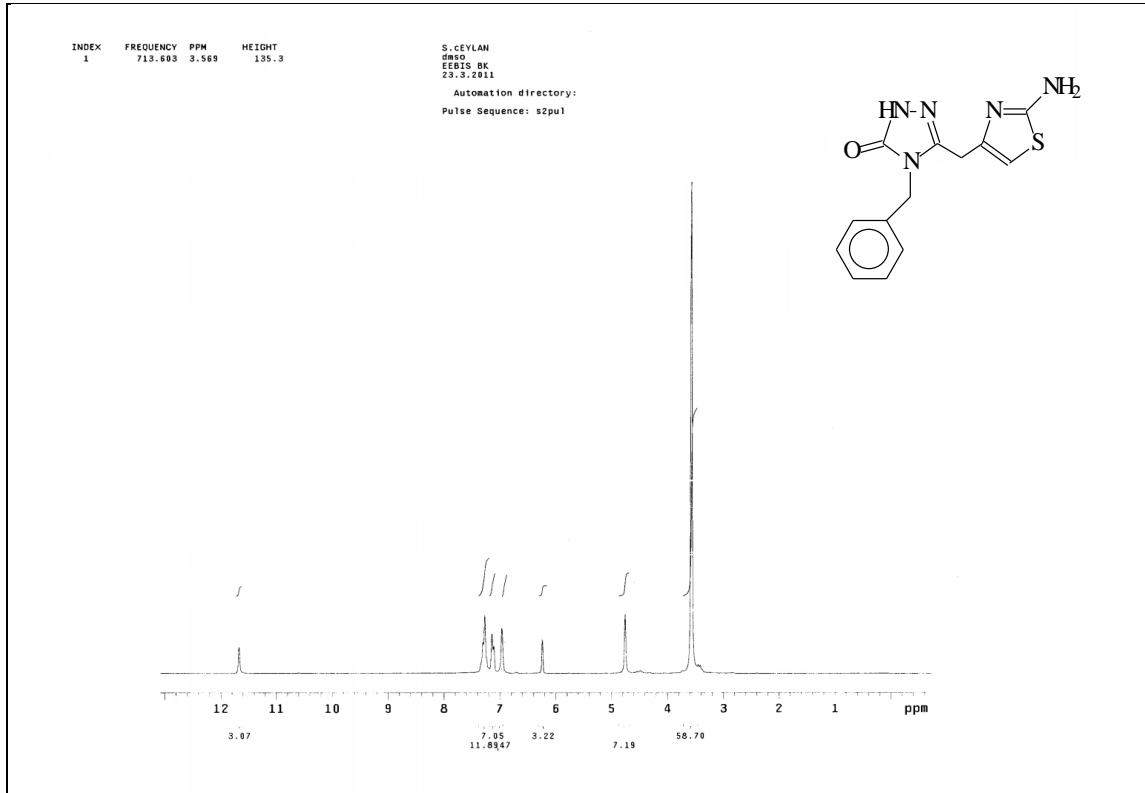
Ek Şekil 105. 176 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



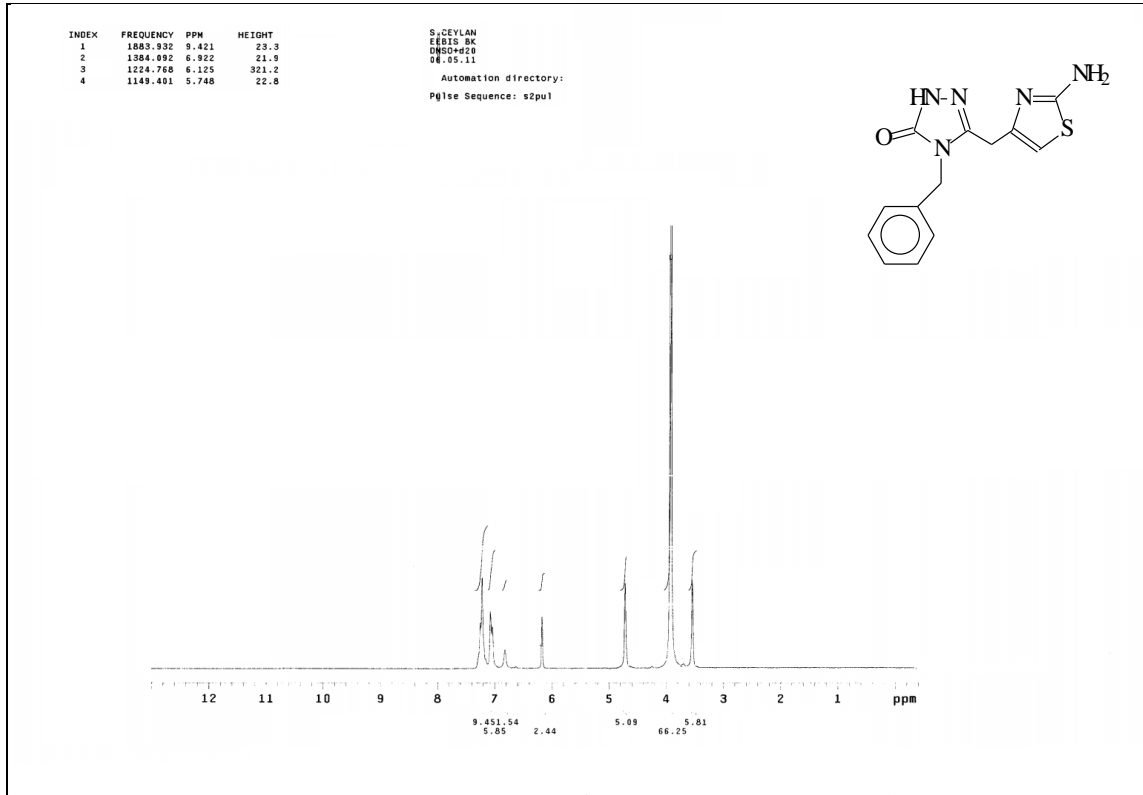
Ek Şekil 106. 176 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



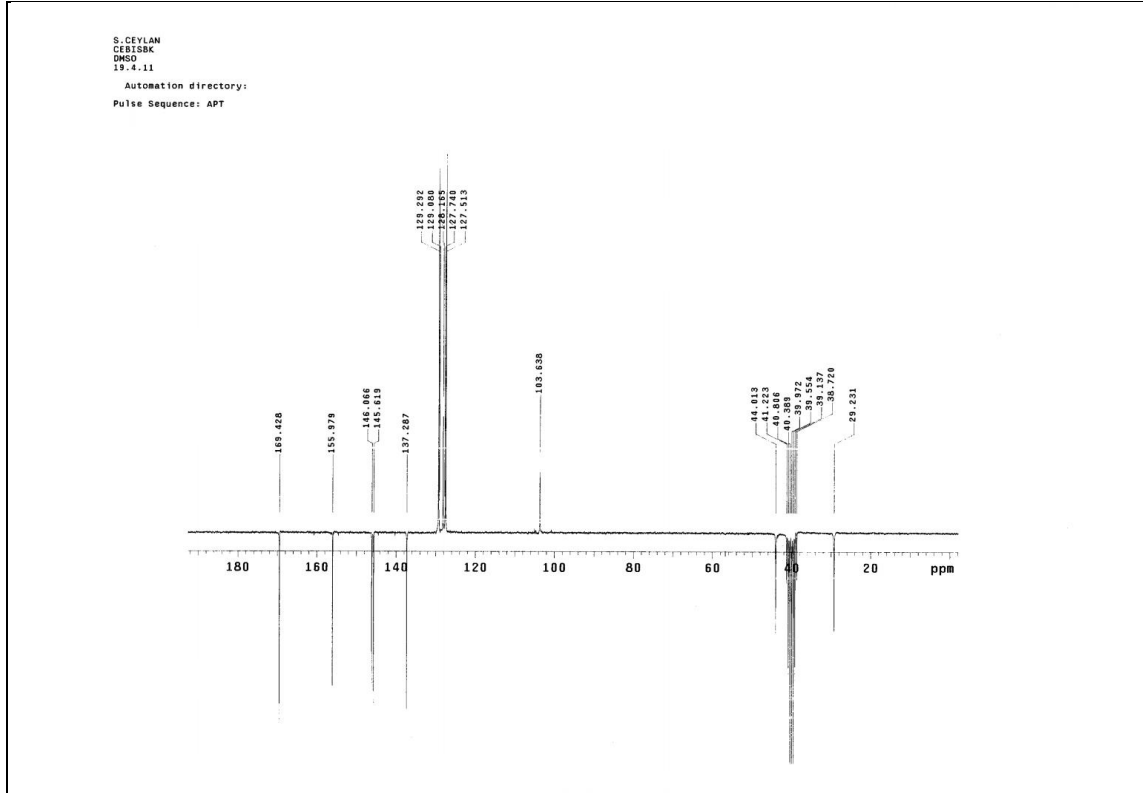
Ek Şekil 107. 177 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



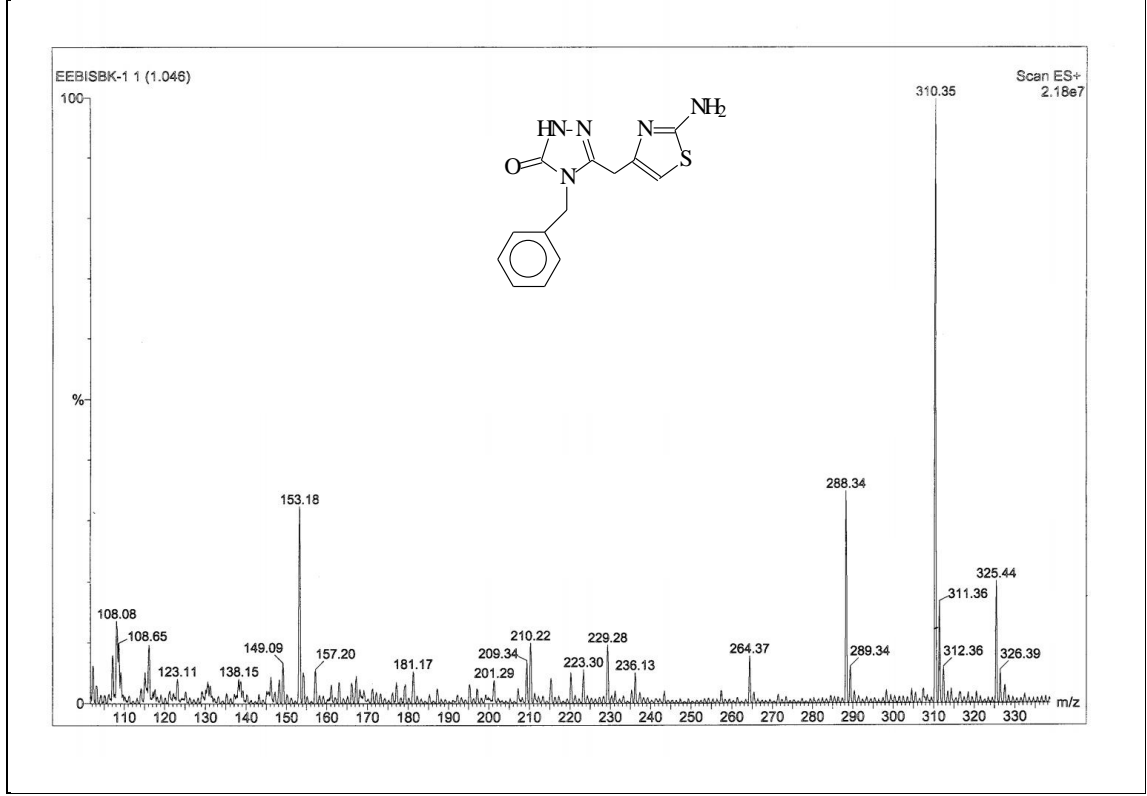
Ek Şekil 108. 177 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



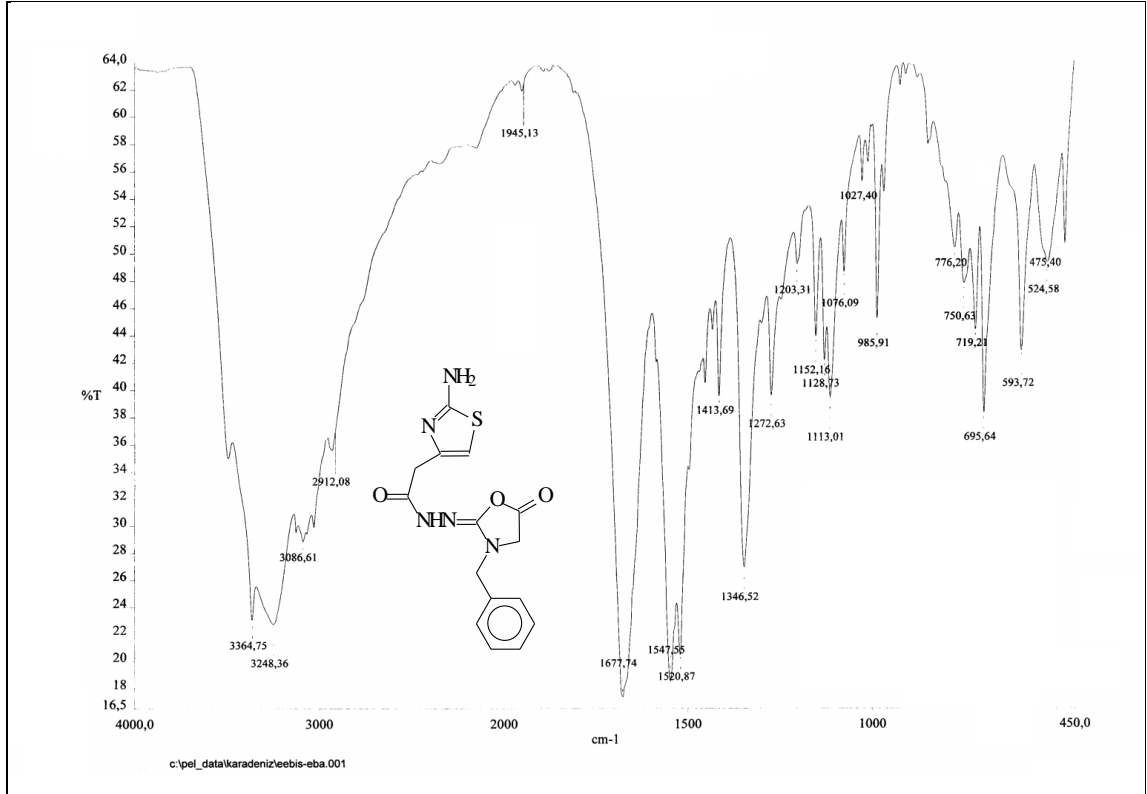
Ek Şekil 109. 177 Nolu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

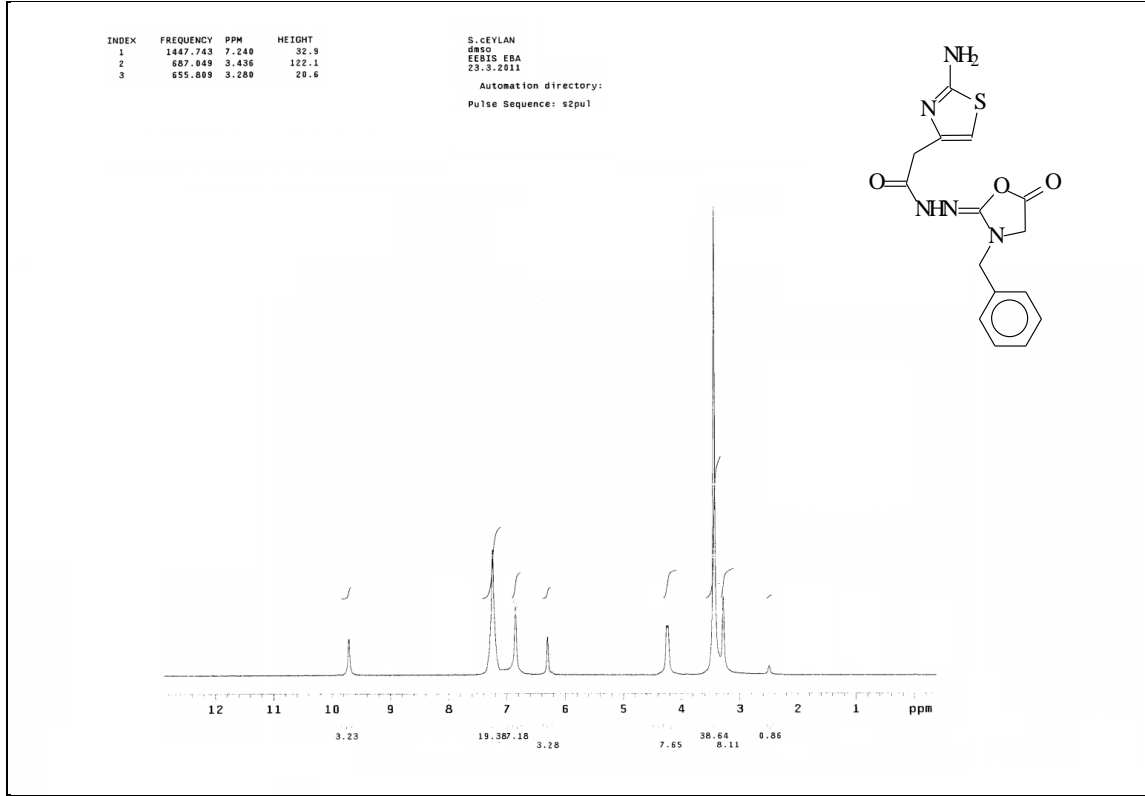


Ek Şekil 110. 177 Nolu Bileşğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

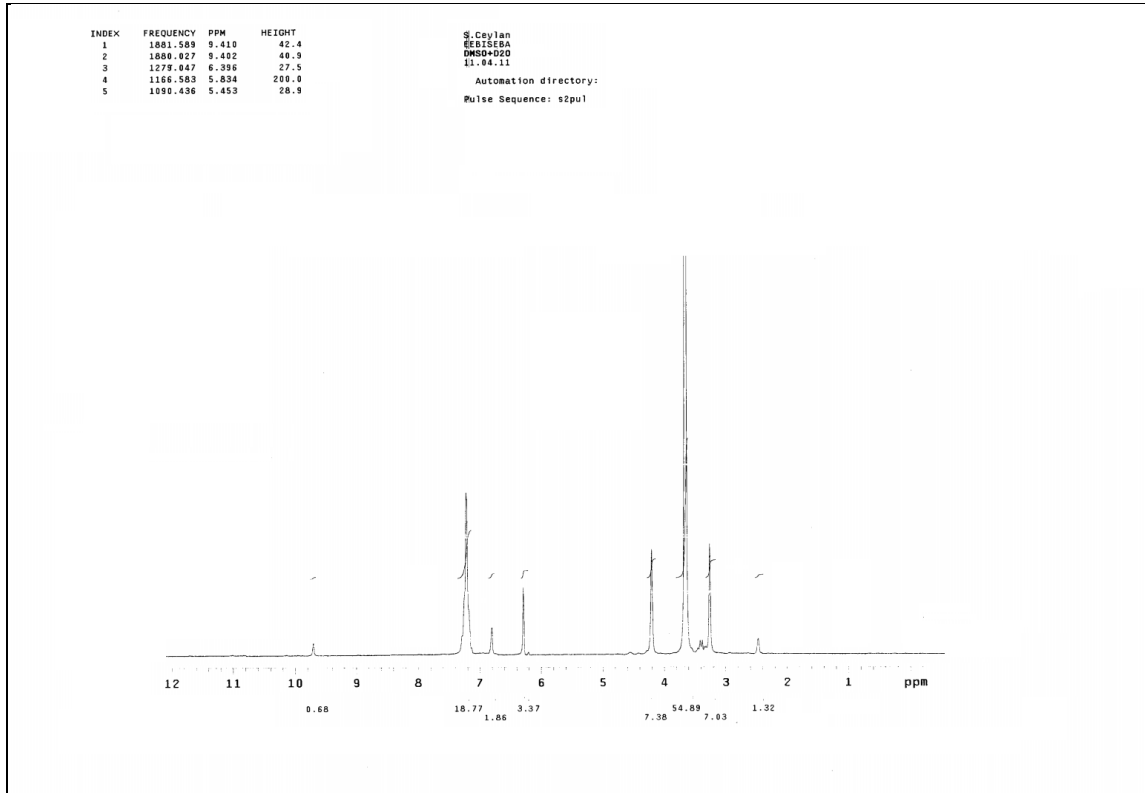


Ek Şekil 111. 177 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

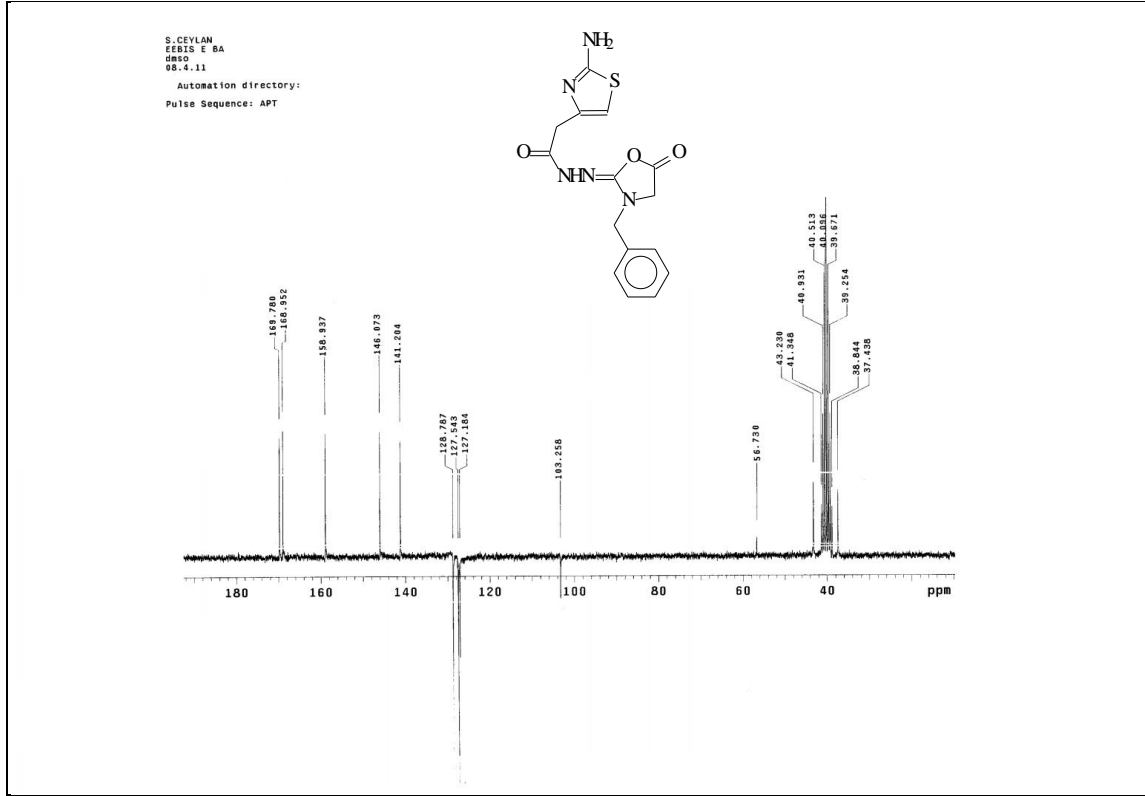
Ek Şekil 112. 178 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



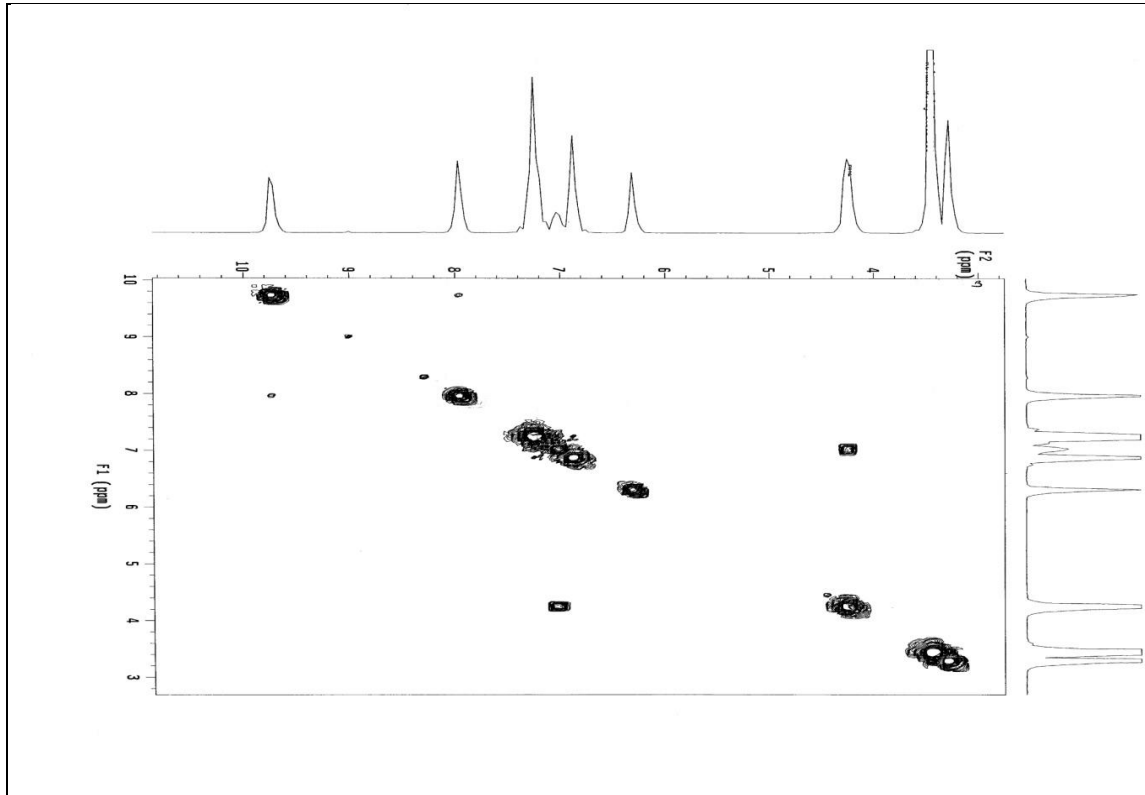
Ek Şekil 113. 178 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



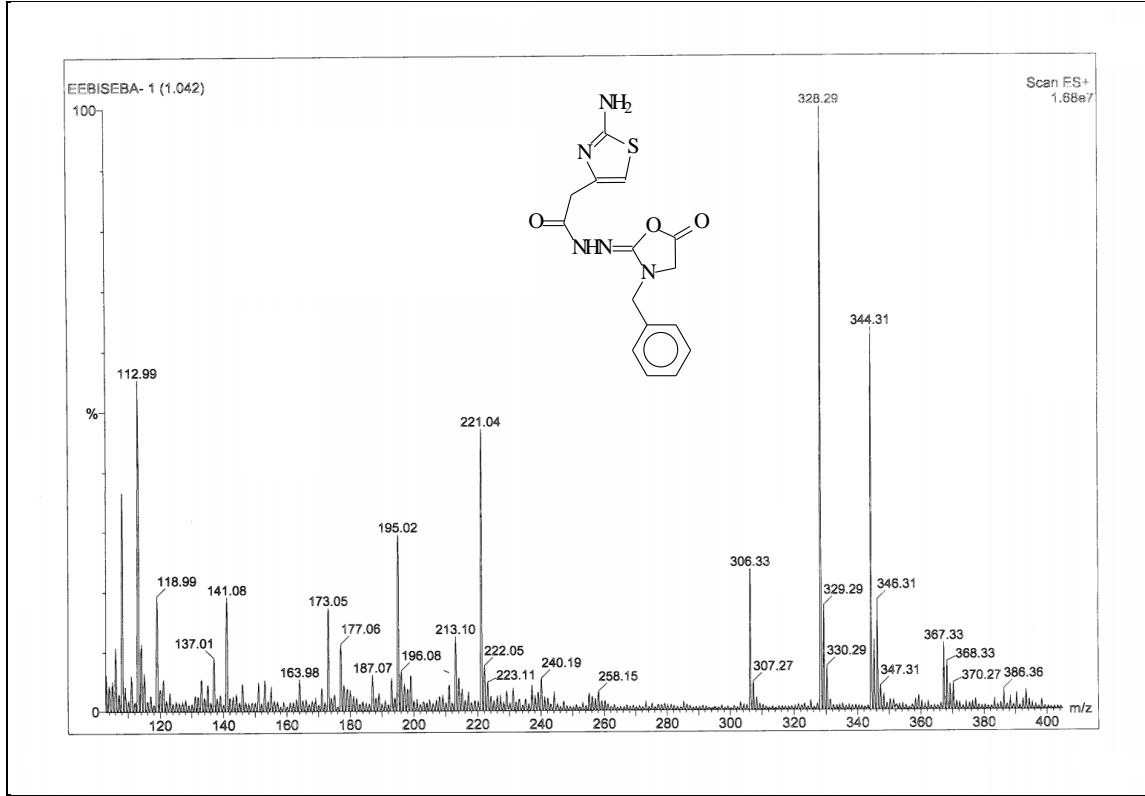
Ek Şekil 114. 178 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



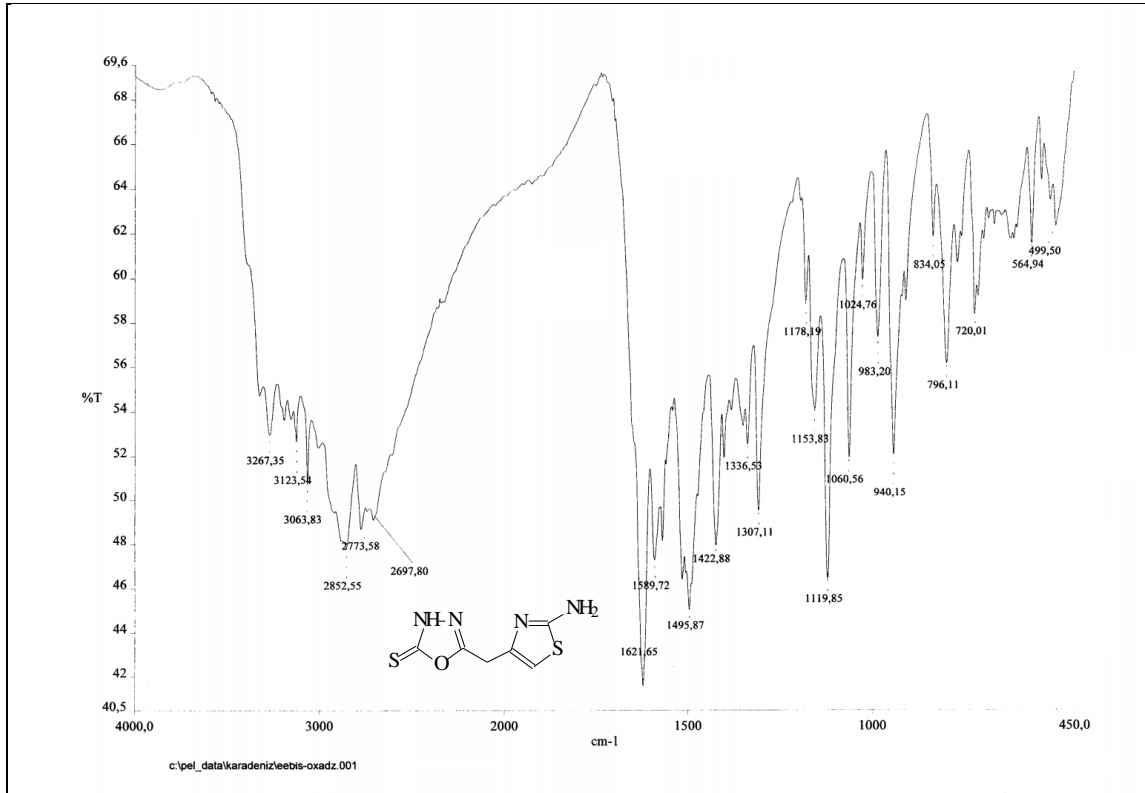
Ek Şekil 115. 178 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

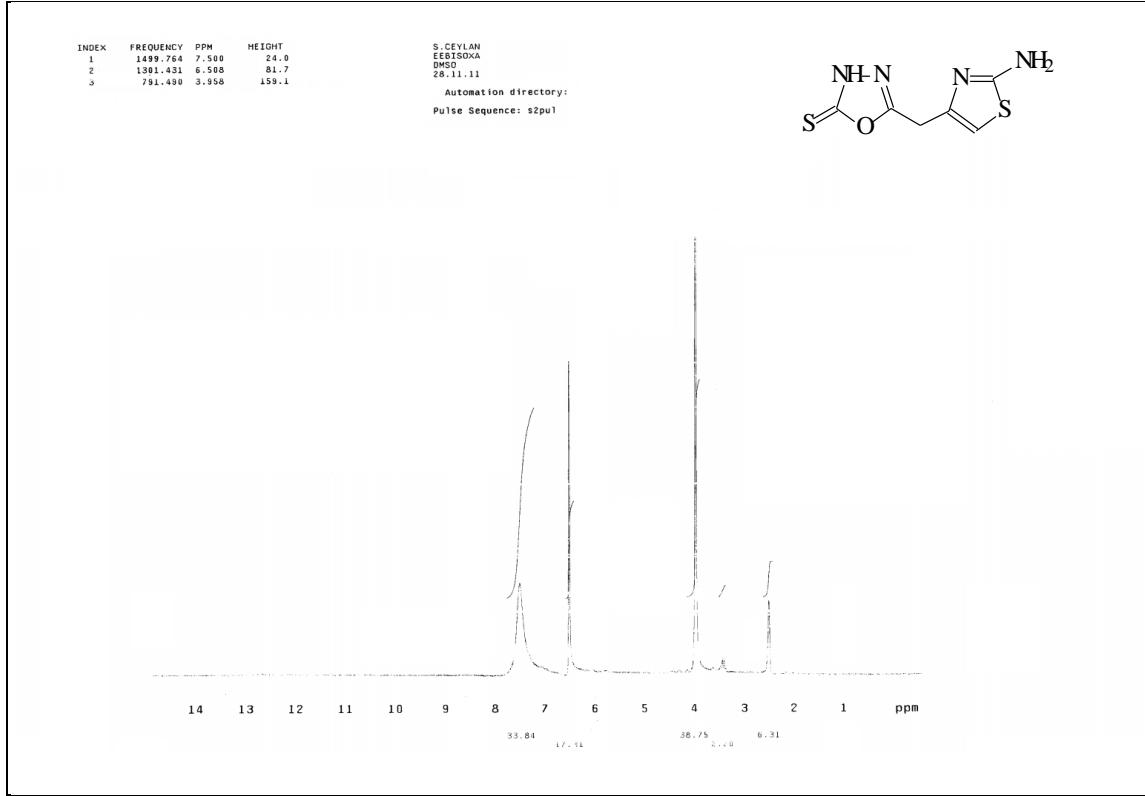


Ek Şekil 116. 178 Nolu Bileşiğin COSY Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

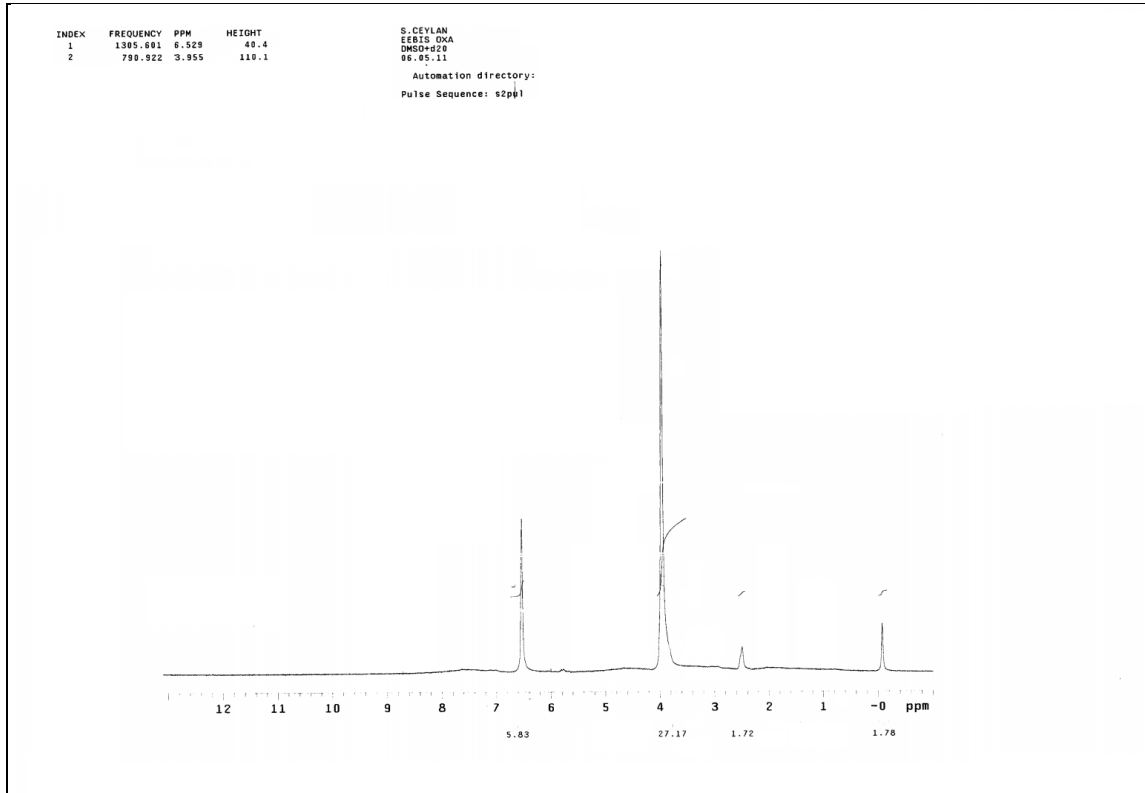


Ek Şekil 117. 178 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

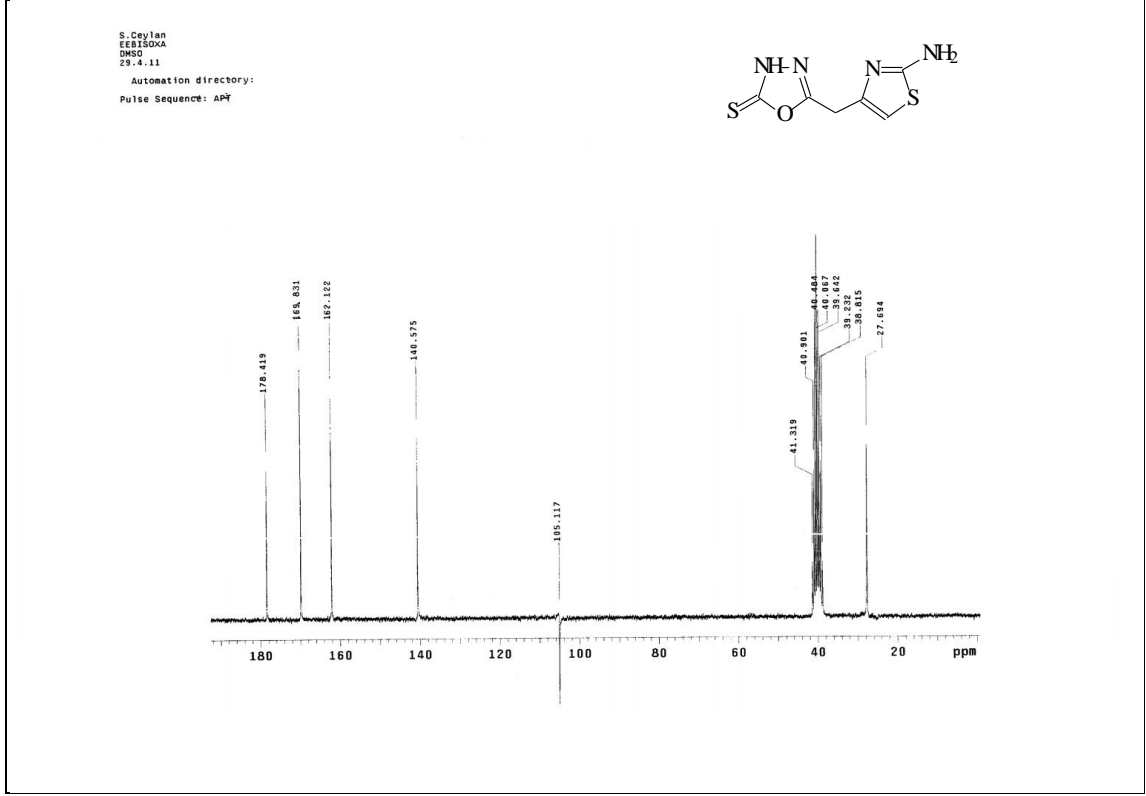
Ek Şekil 118. 179 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



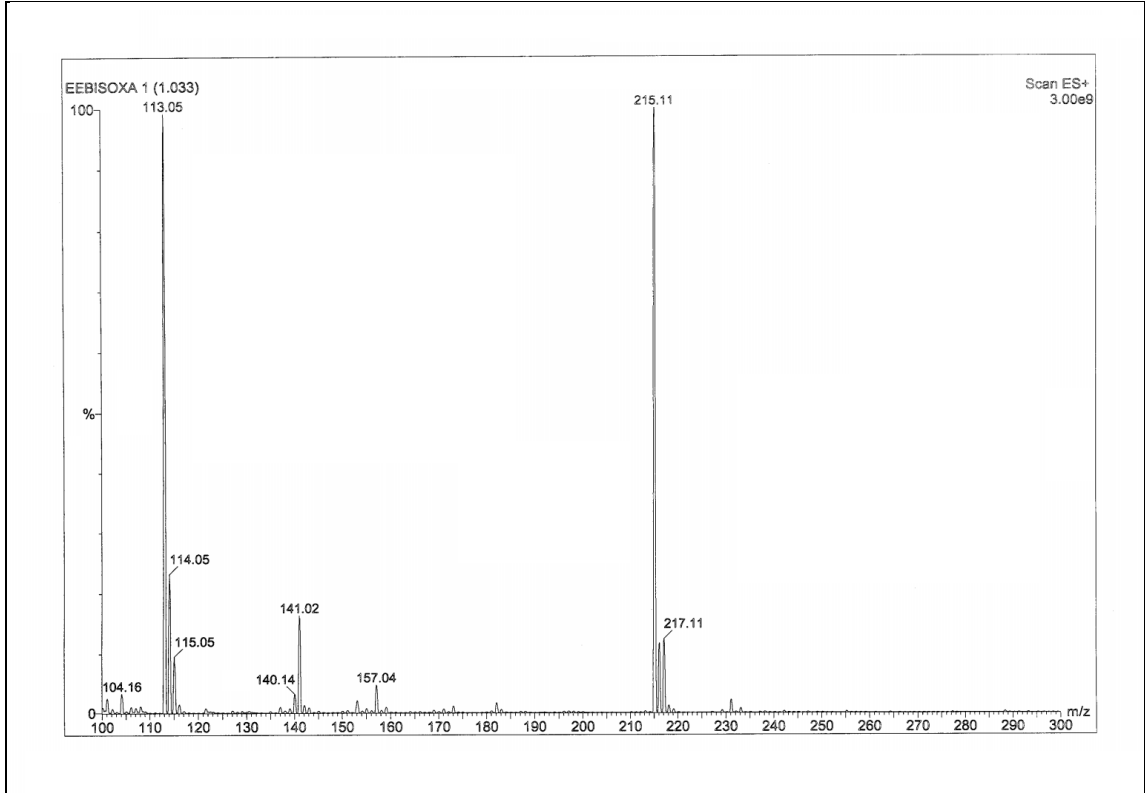
Ek Şekil 119. 179 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



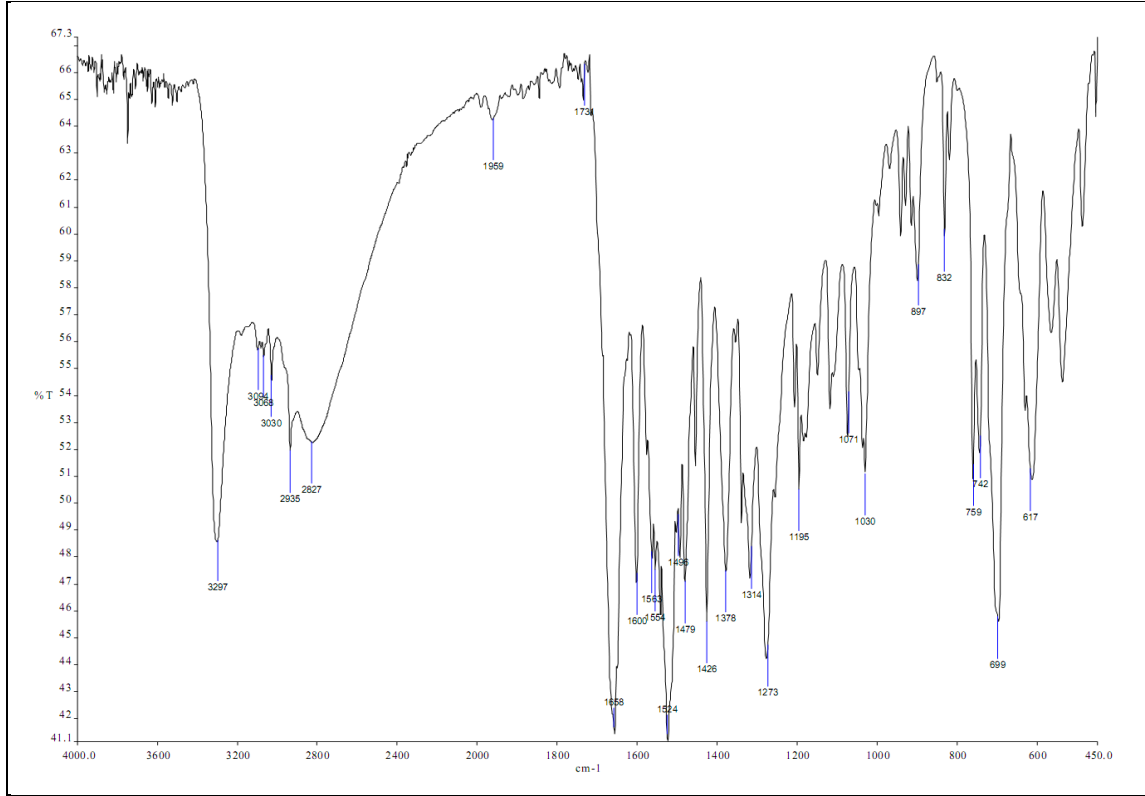
Ek Şekil 120. 179 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



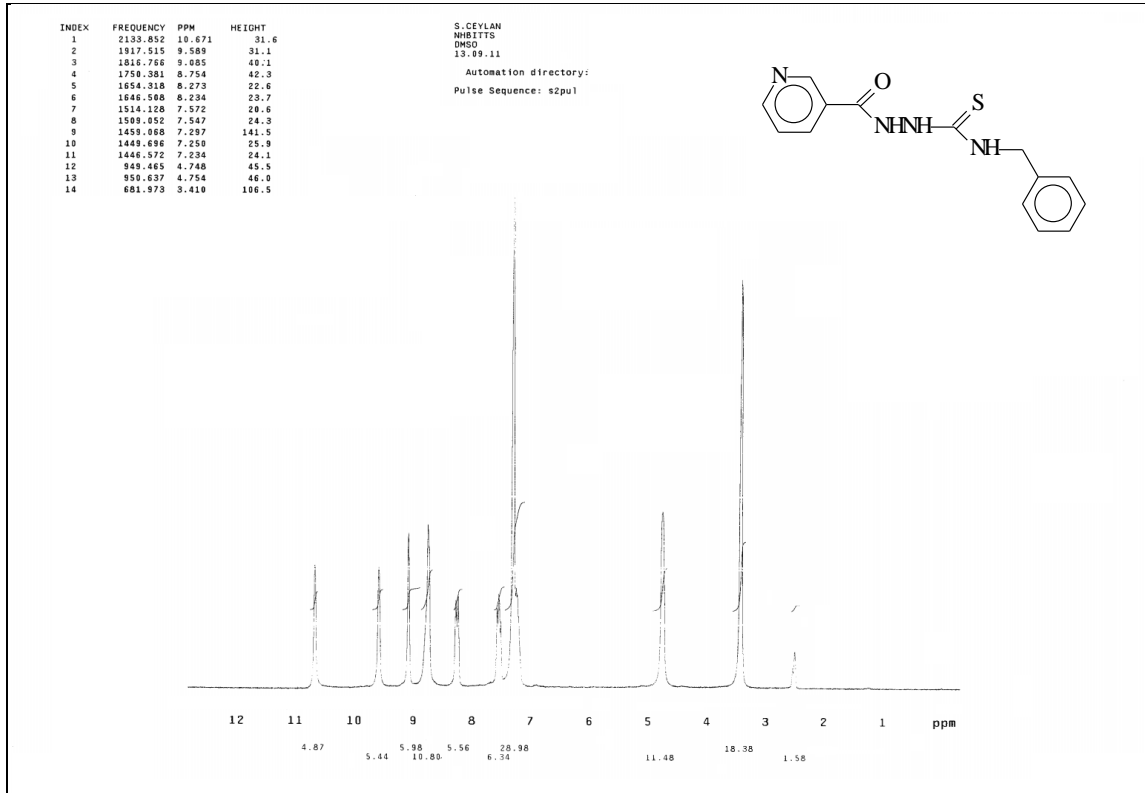
Ek Şekil 121. 179 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



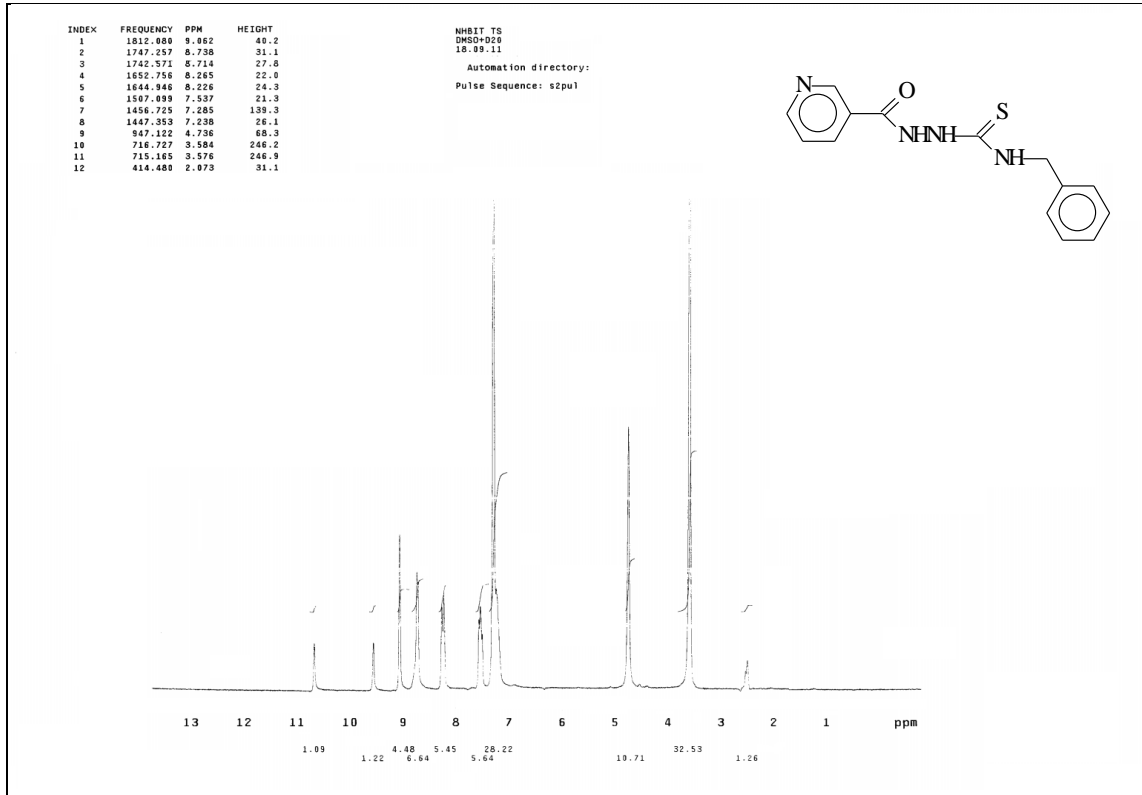
Ek Şekil 122. 179 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



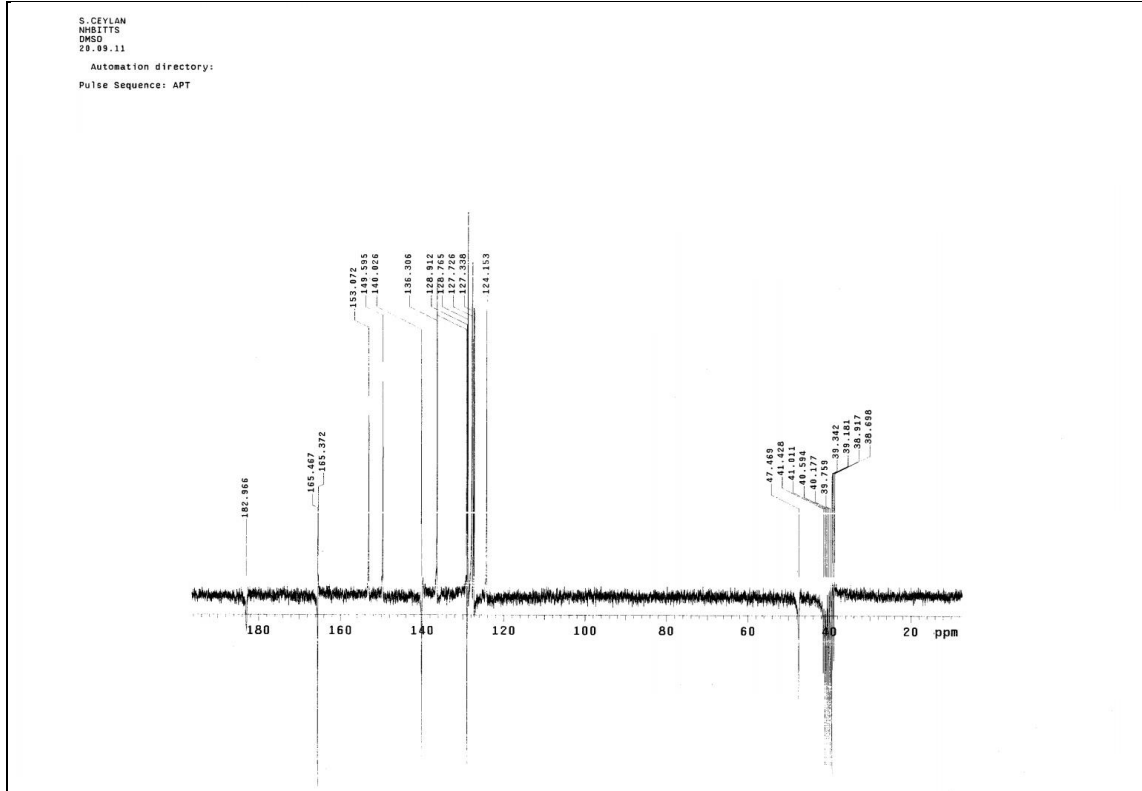
Ek Şekil 123. 181 Nolu Bileşğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



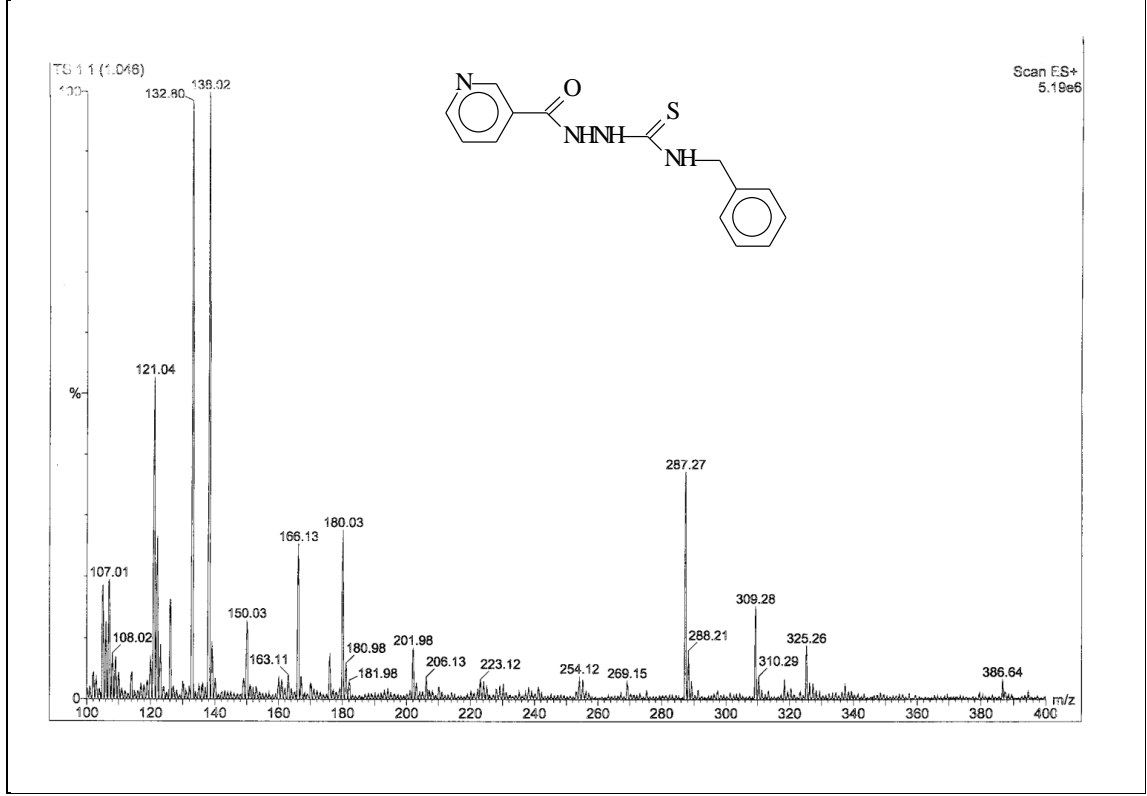
Ek Şekil 124. 181 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



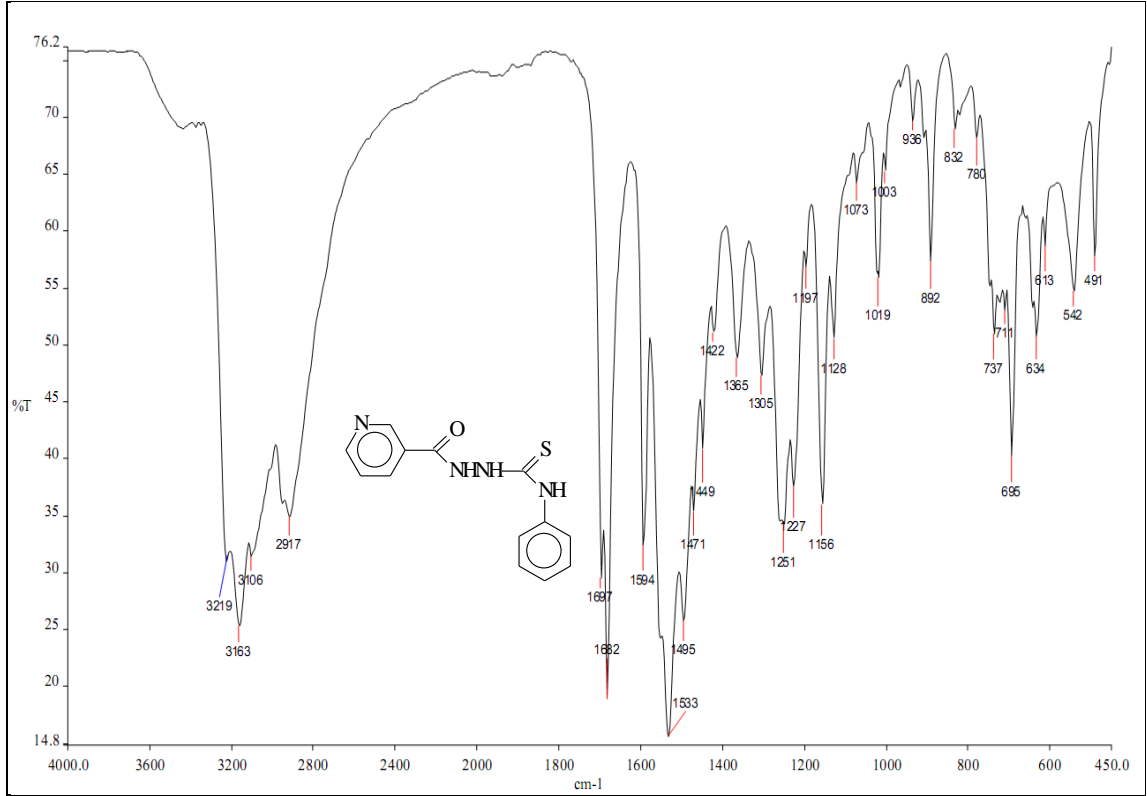
Ek Şekil 125. 181 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

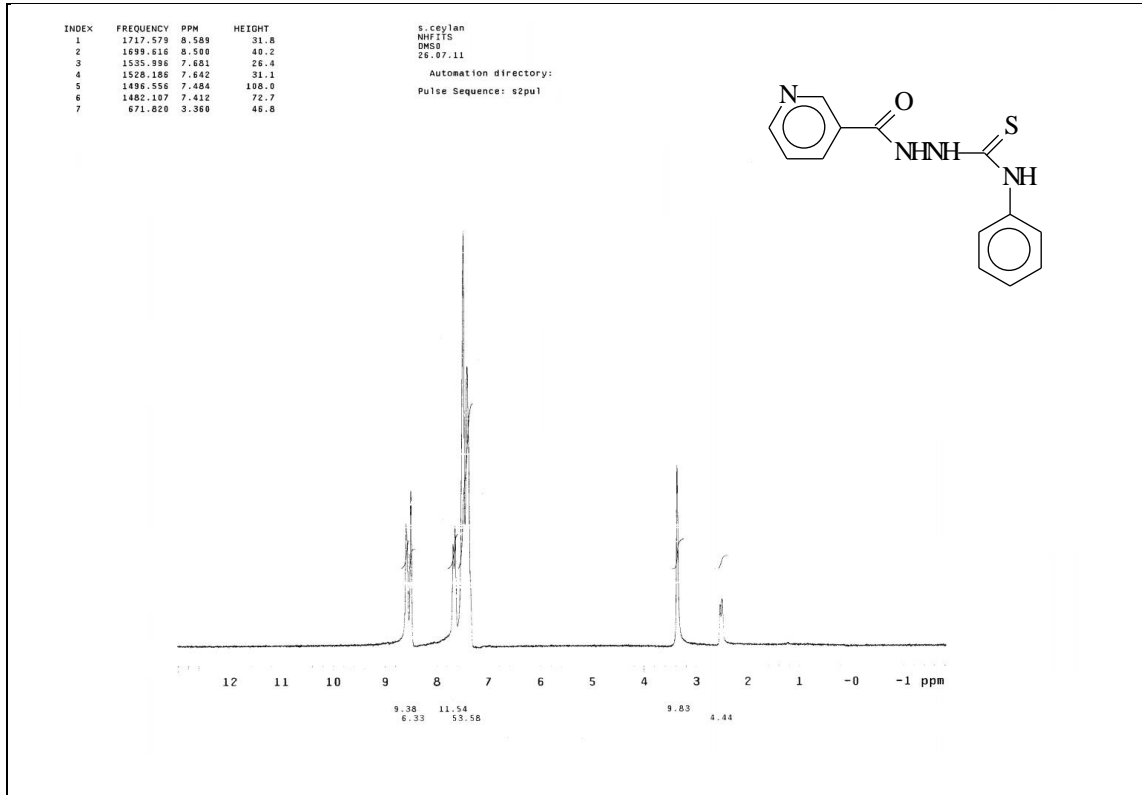


Ek Şekil 126. 181 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

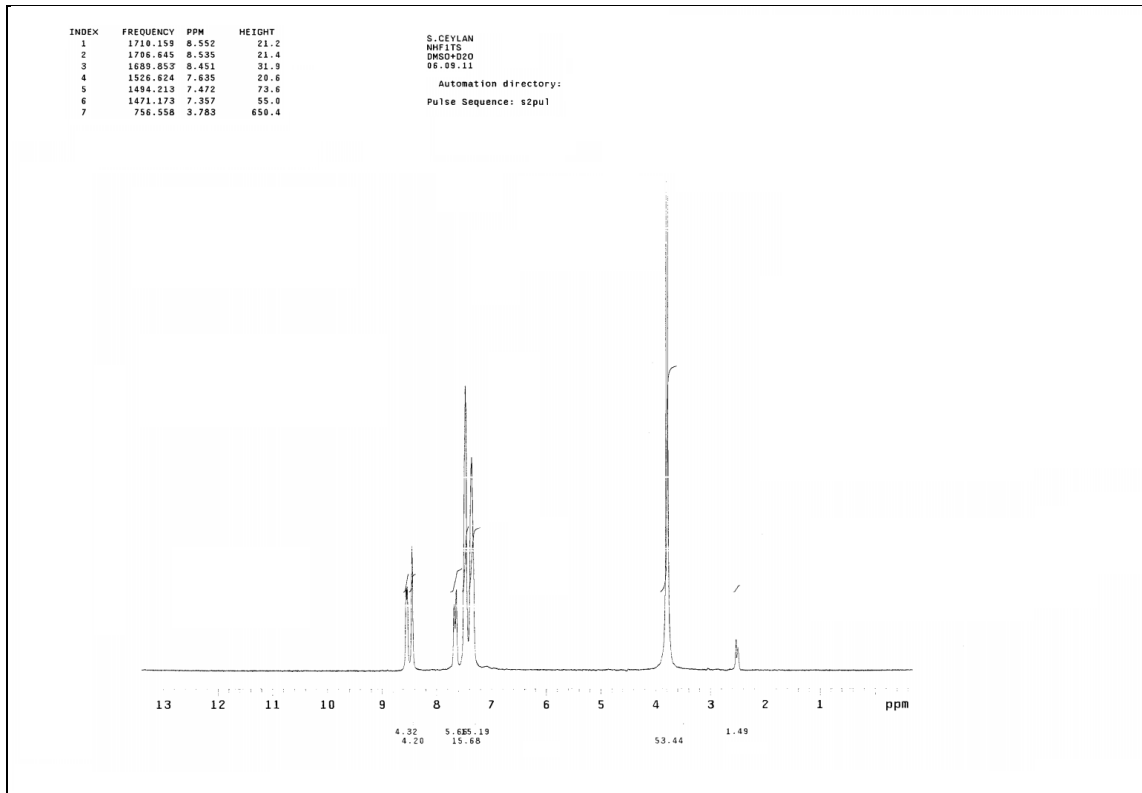


Ek Şekil 127. 181 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

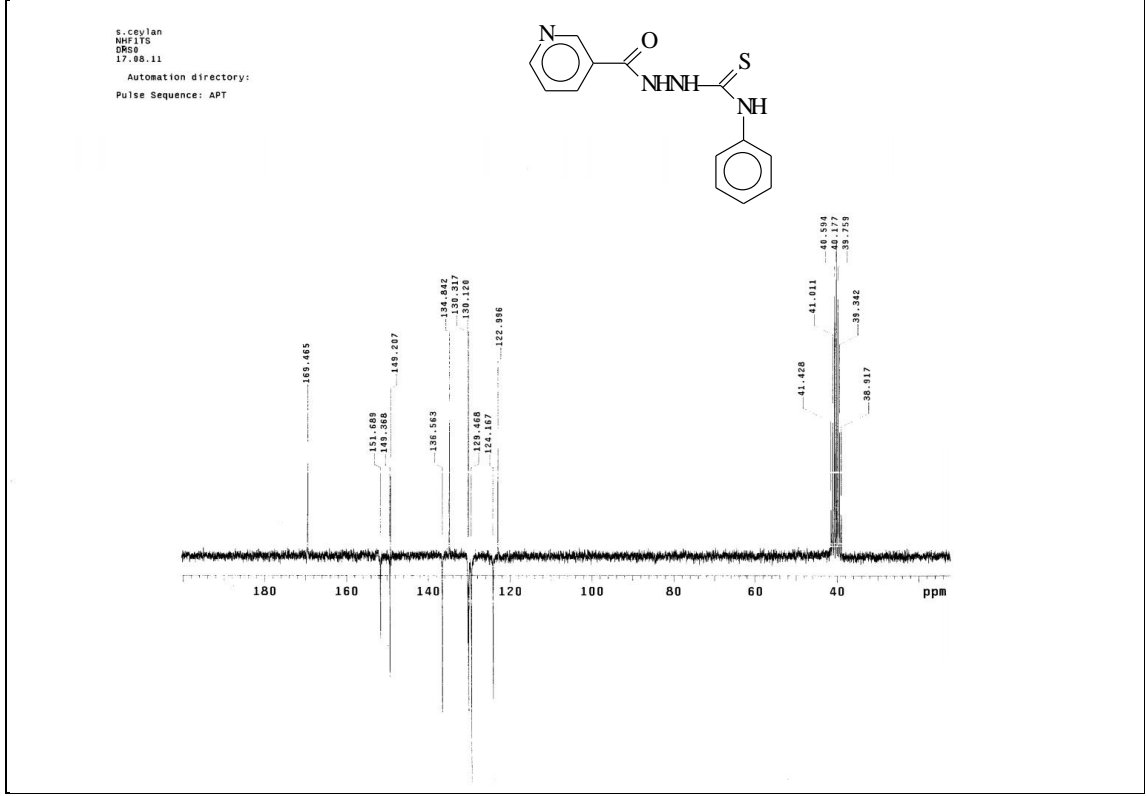
Ek Şekil 128. 182 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



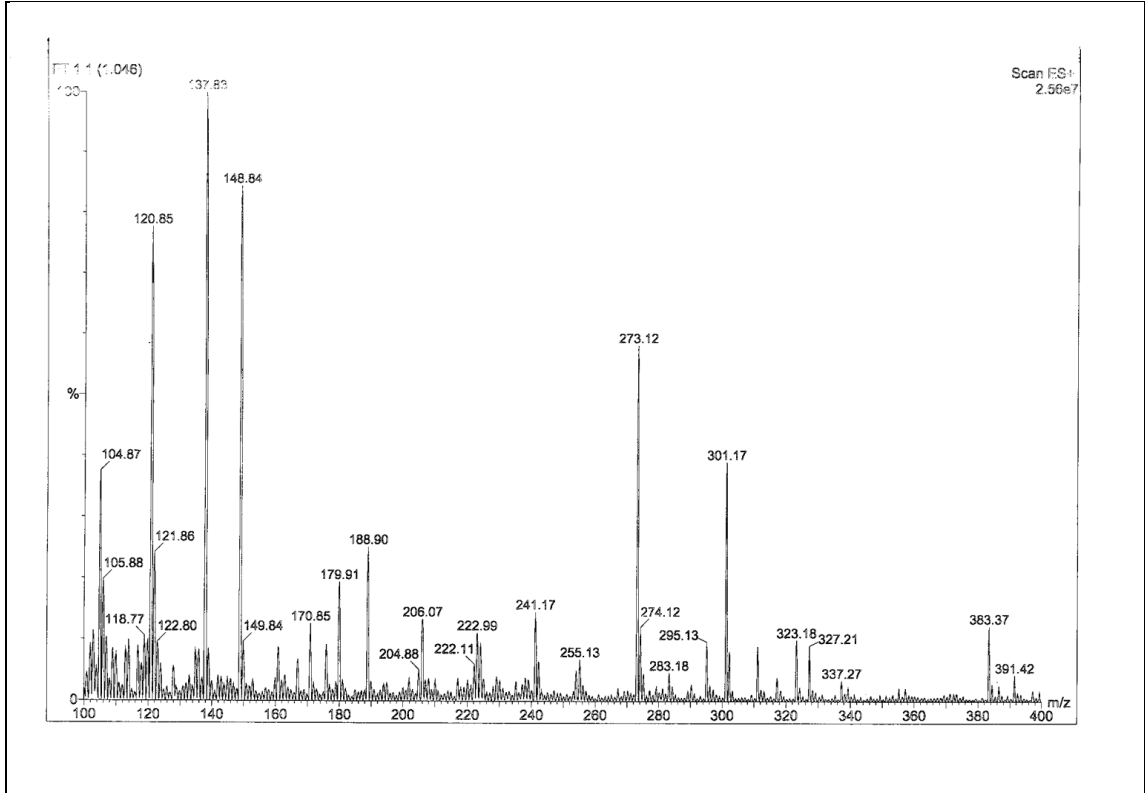
Ek Şekil 129. 182 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



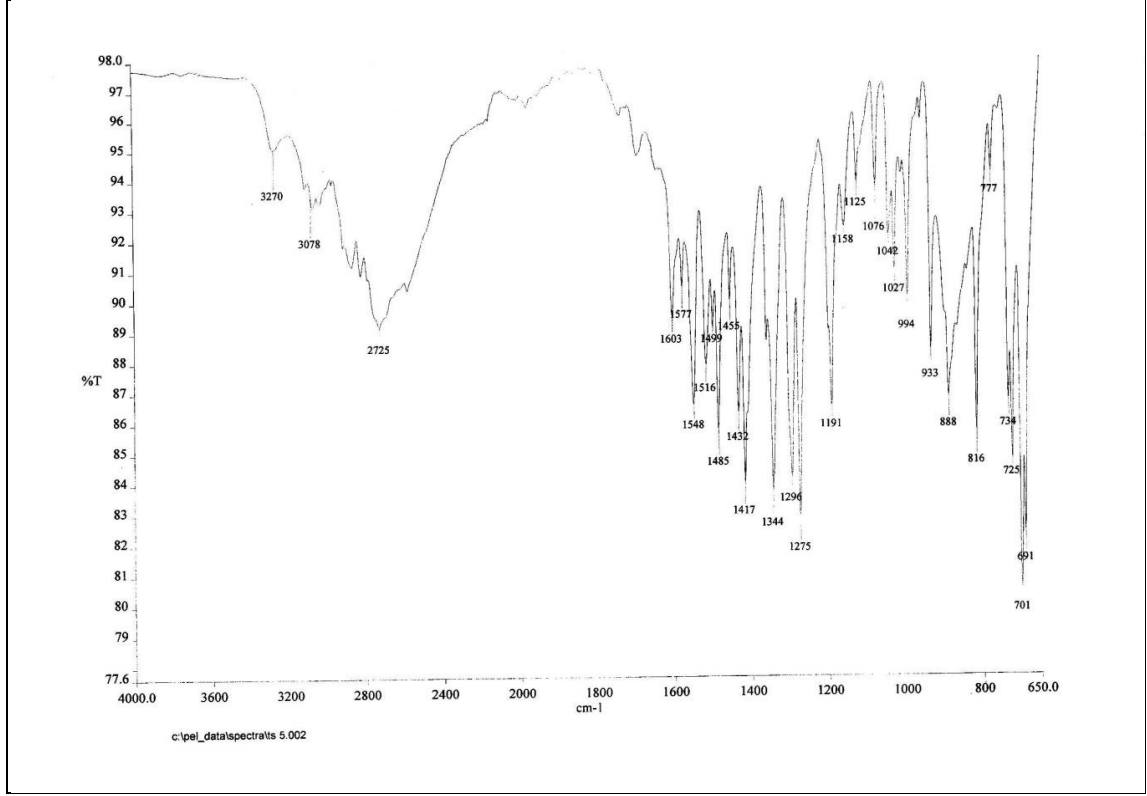
Ek Şekil 130. 182 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆ + D₂O, δ ppm)



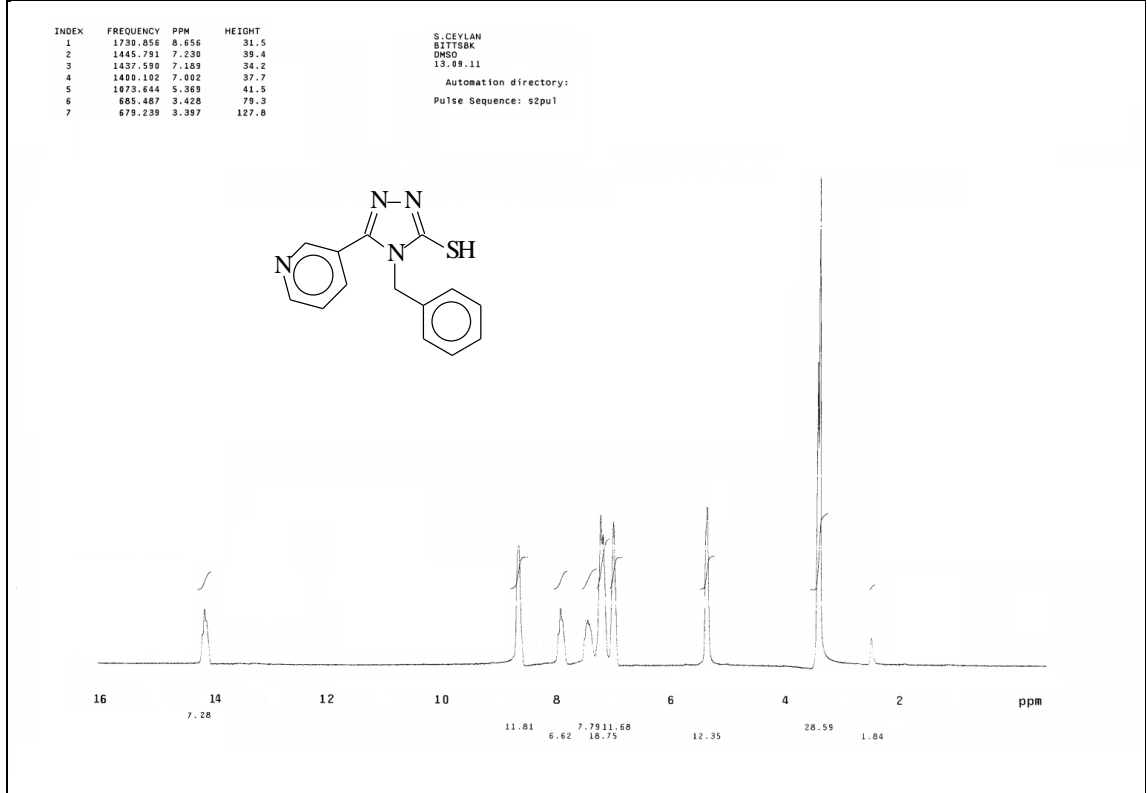
Ek Şekil 131. 182 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



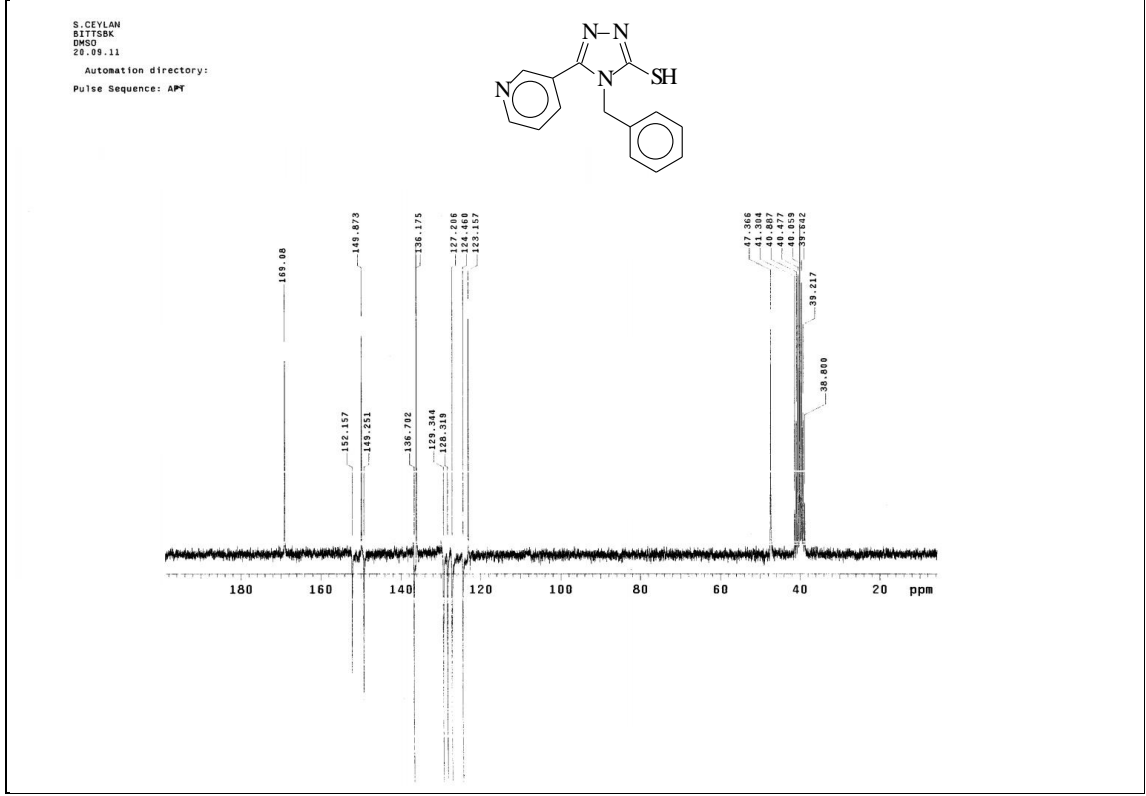
Ek Şekil 132. 182 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



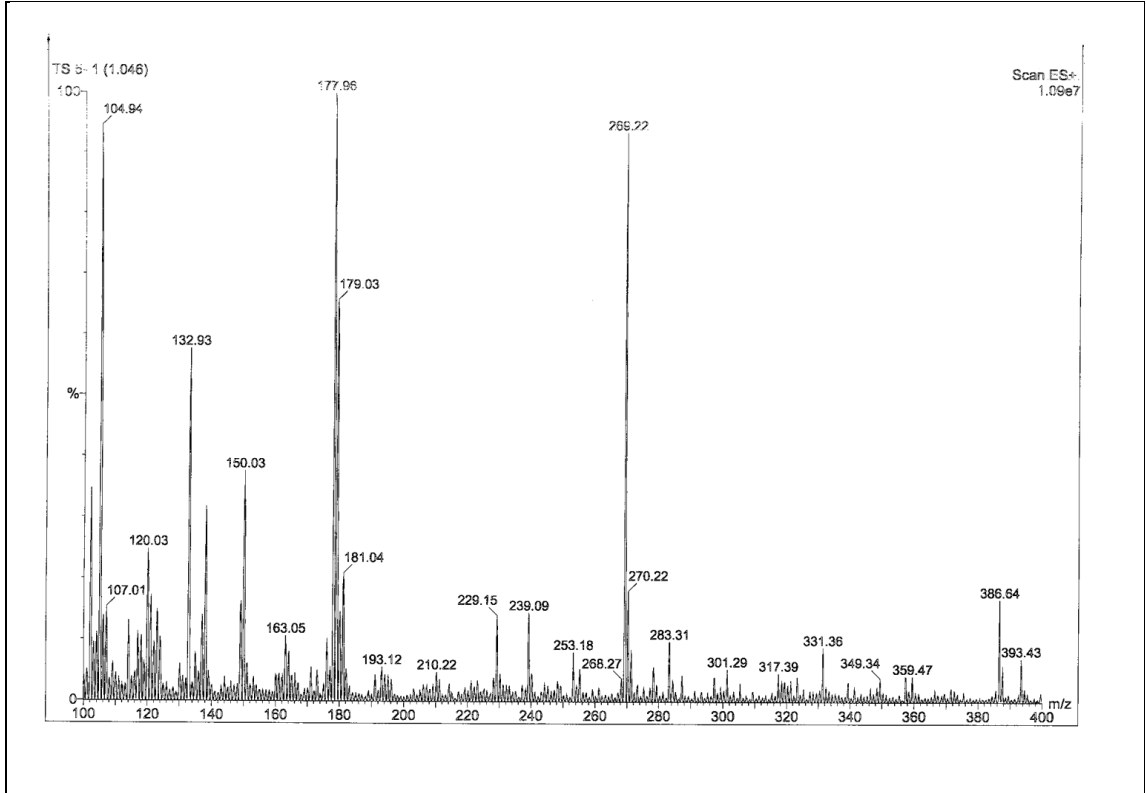
Ek Şekil 133. 183 Nolu Bileşğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



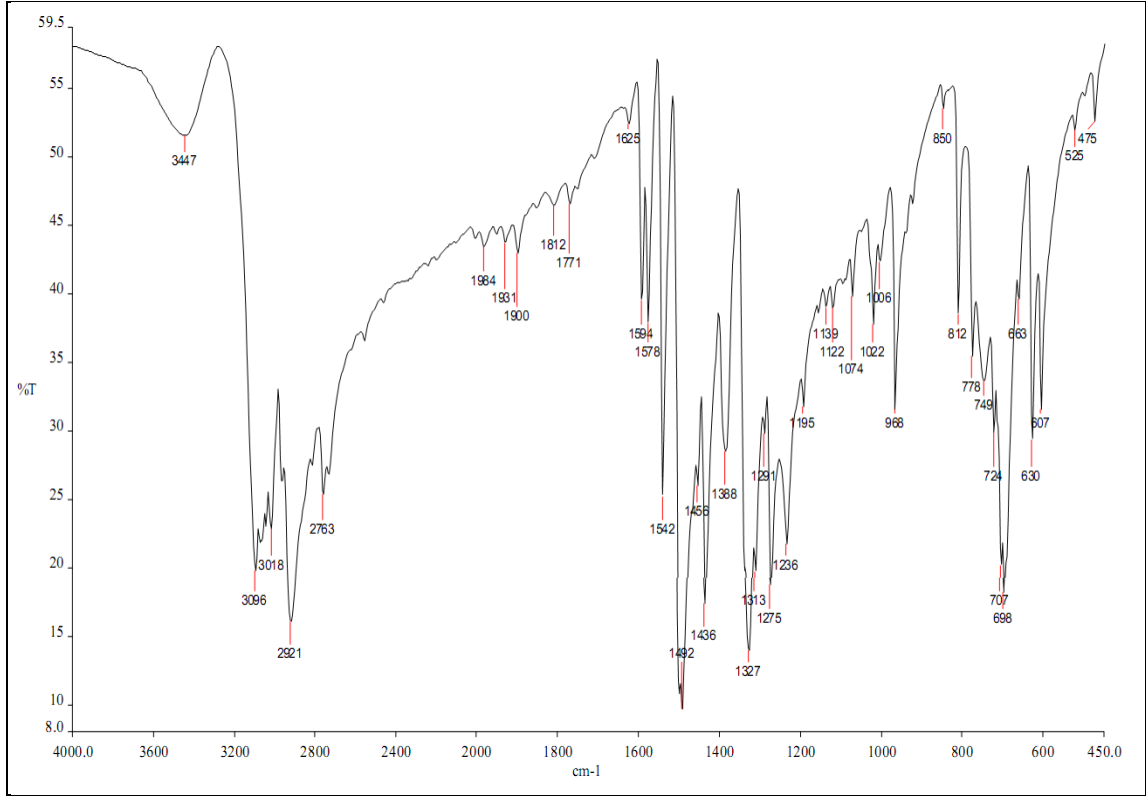
Ek Şekil 134. 183 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



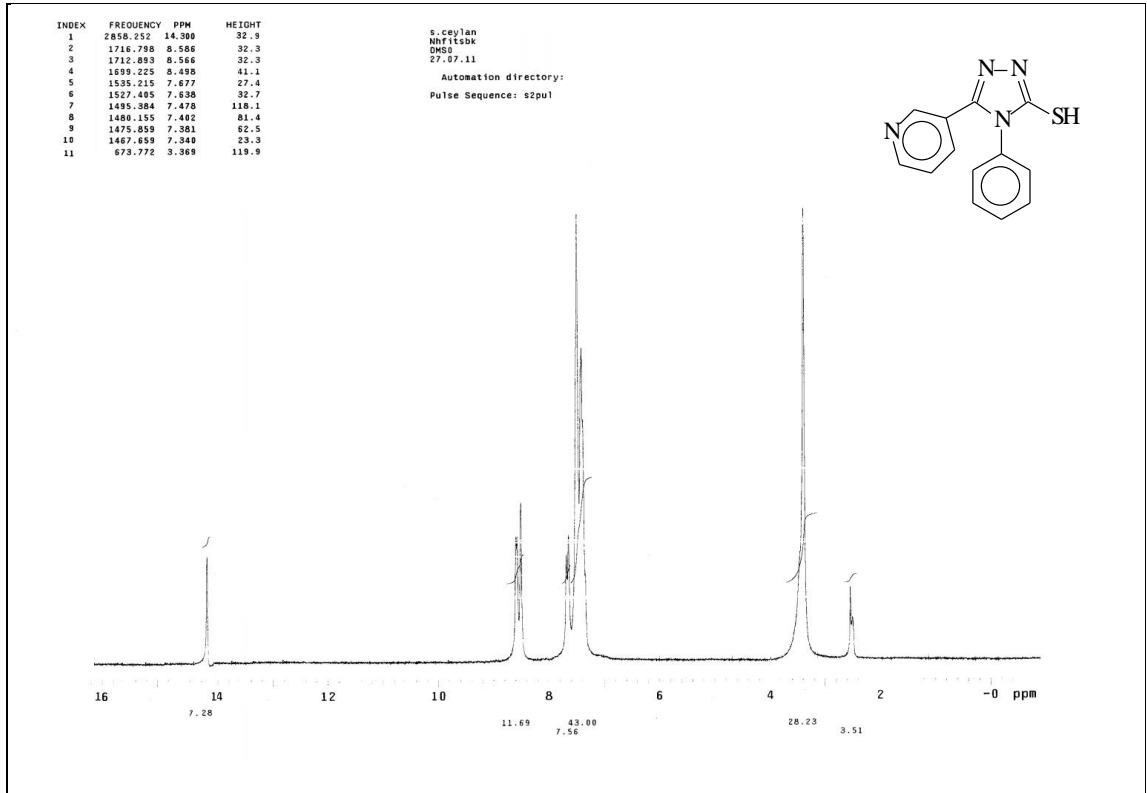
Ek Şekil 135. 183 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



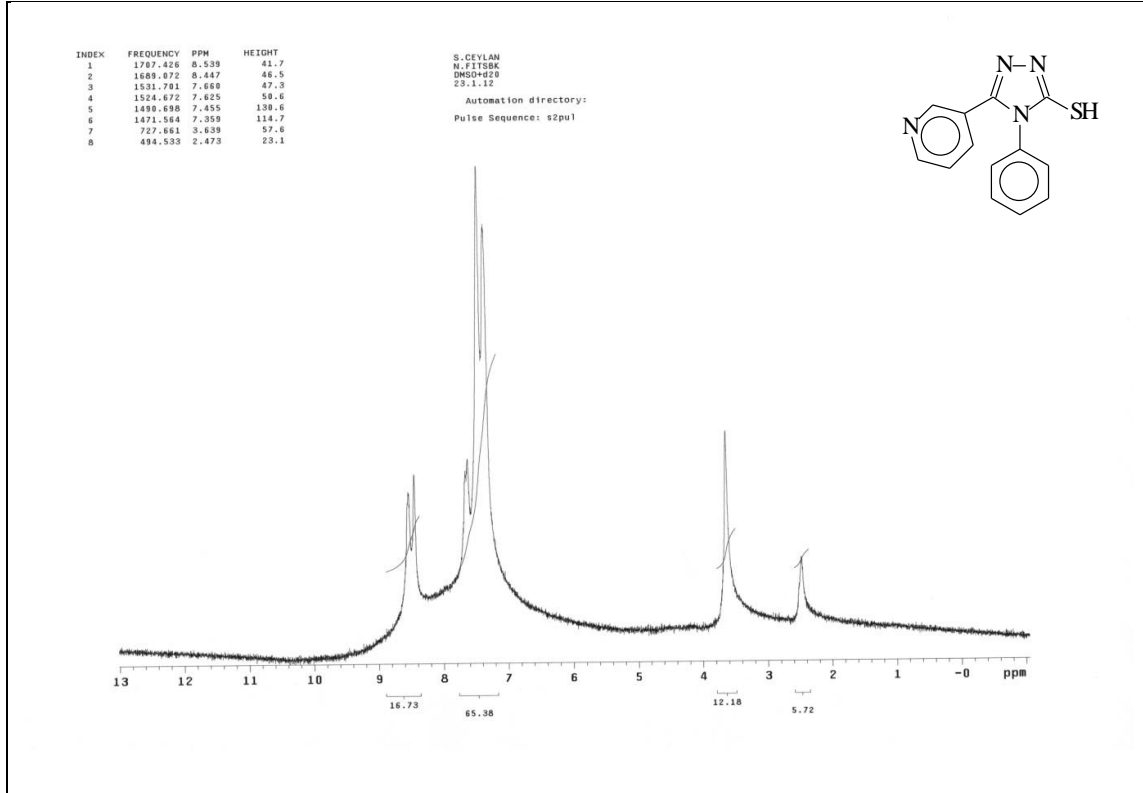
Ek Şekil 136. 183 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



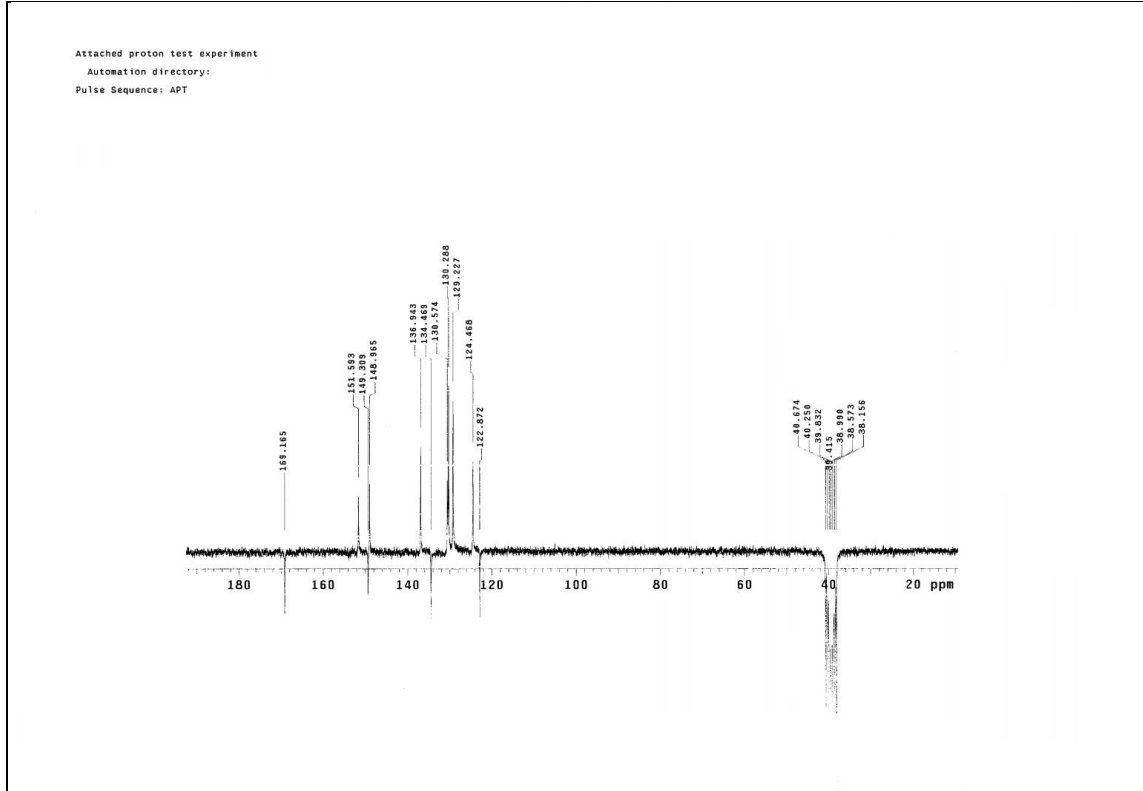
Ek Şekil 137. 184 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



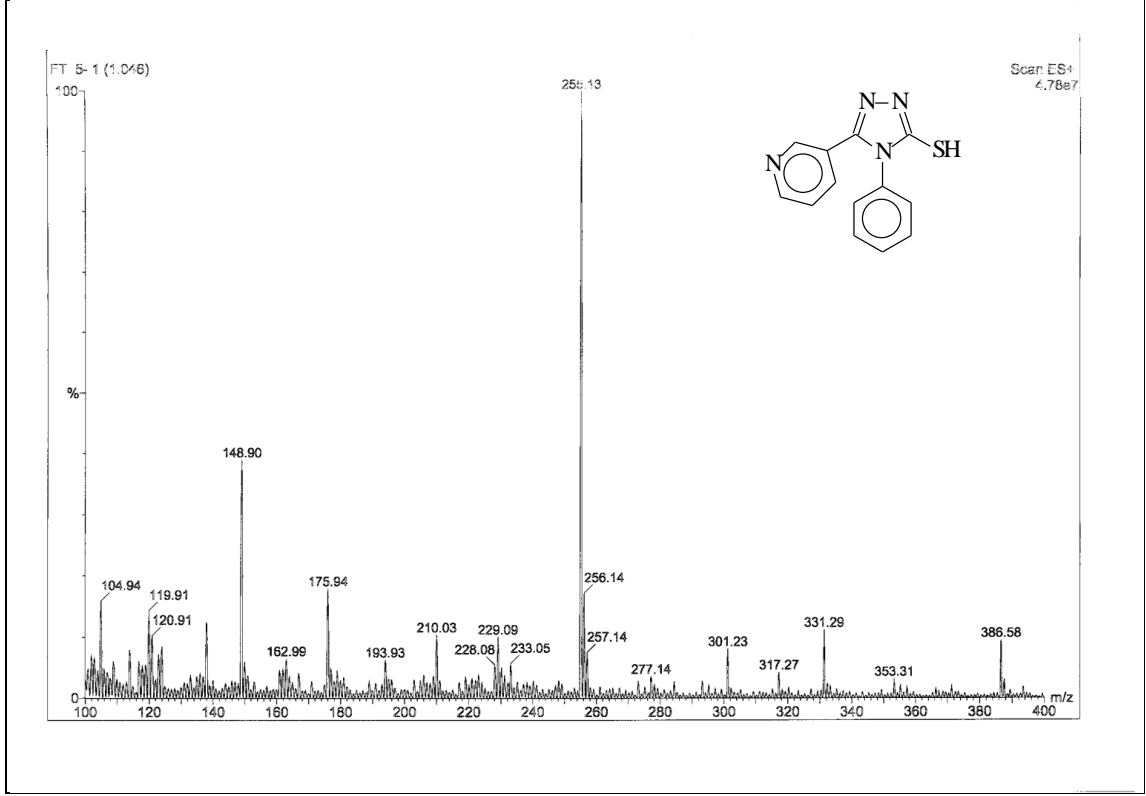
Ek Şekil 138. 184 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



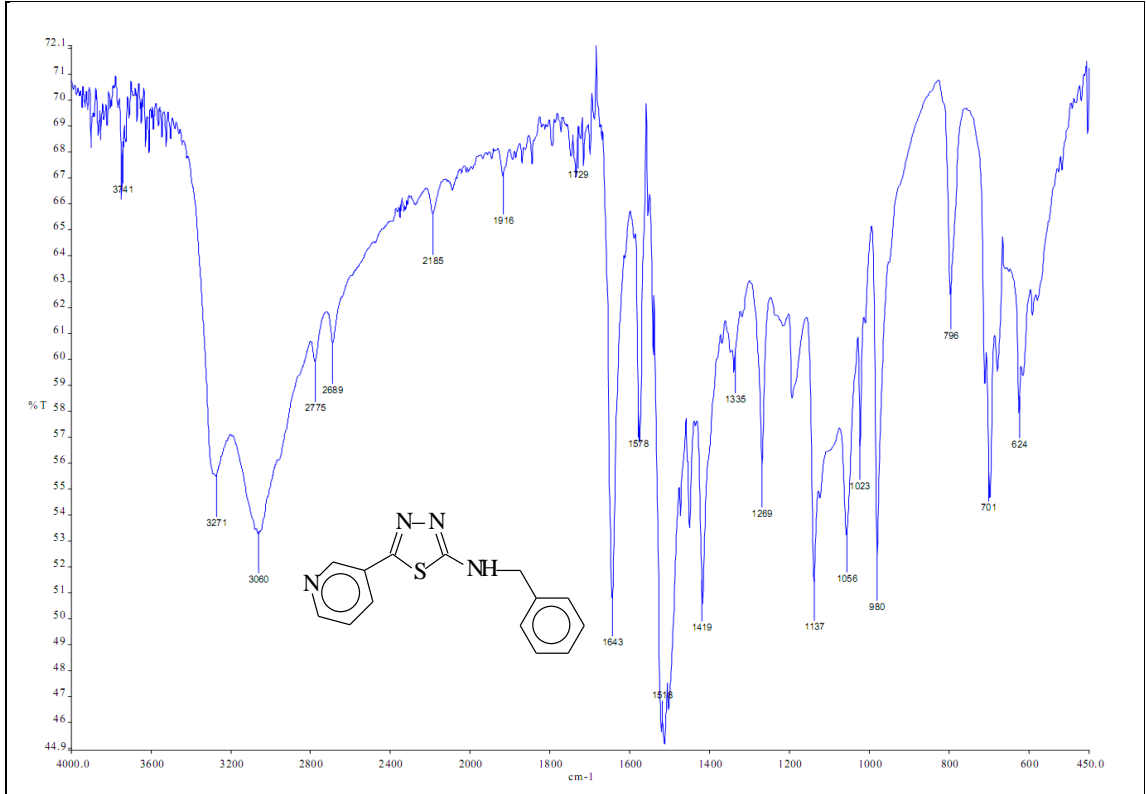
Ek Şekil 139. 184 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

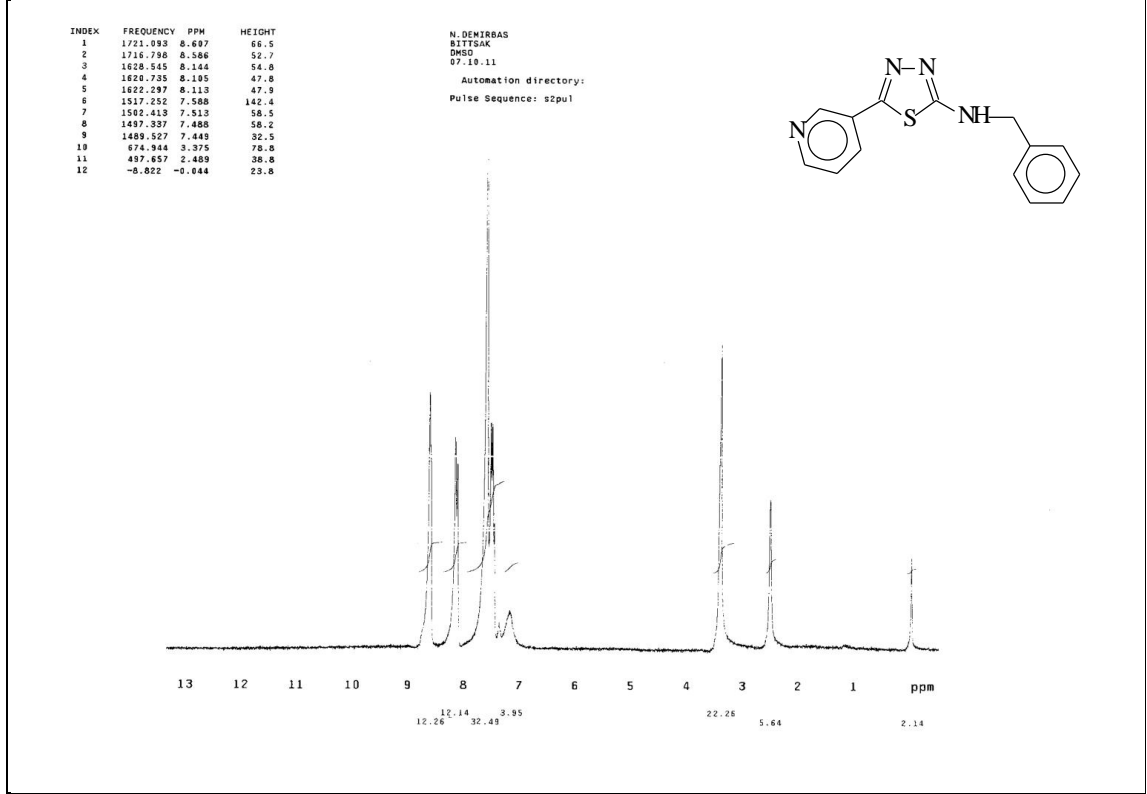


Ek Şekil 140. 184 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

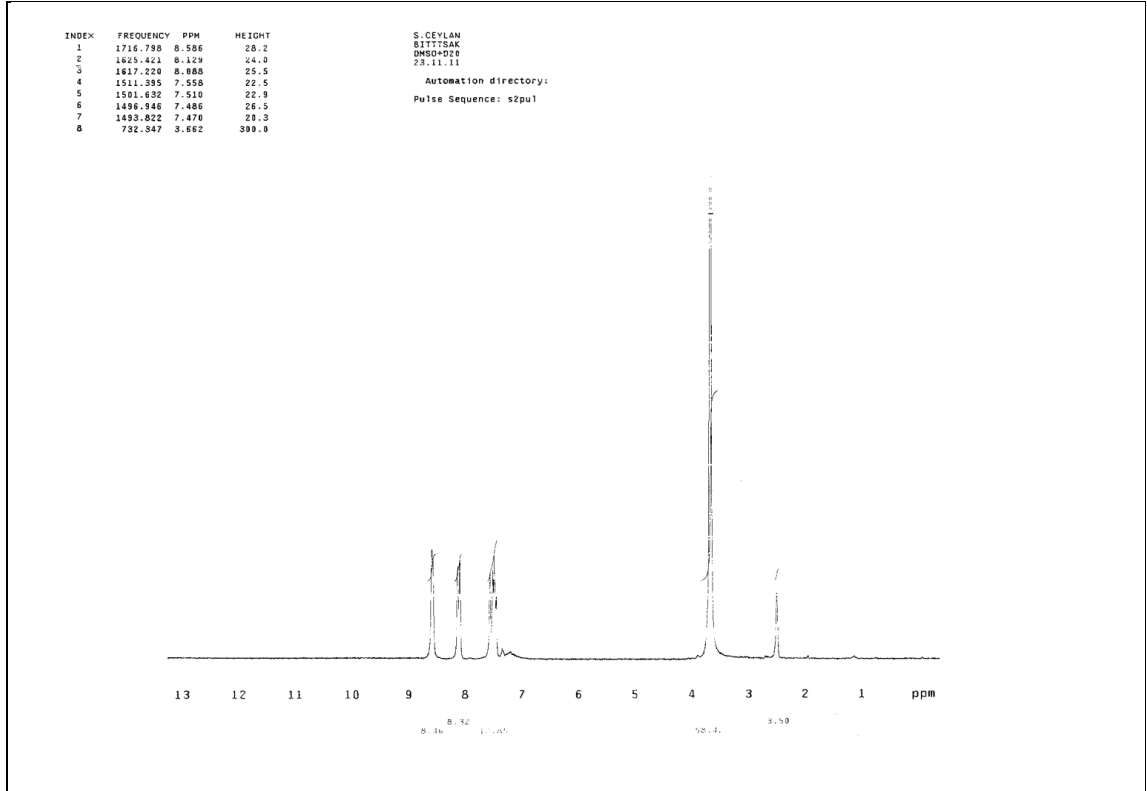


Ek Şekil 141. 184 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

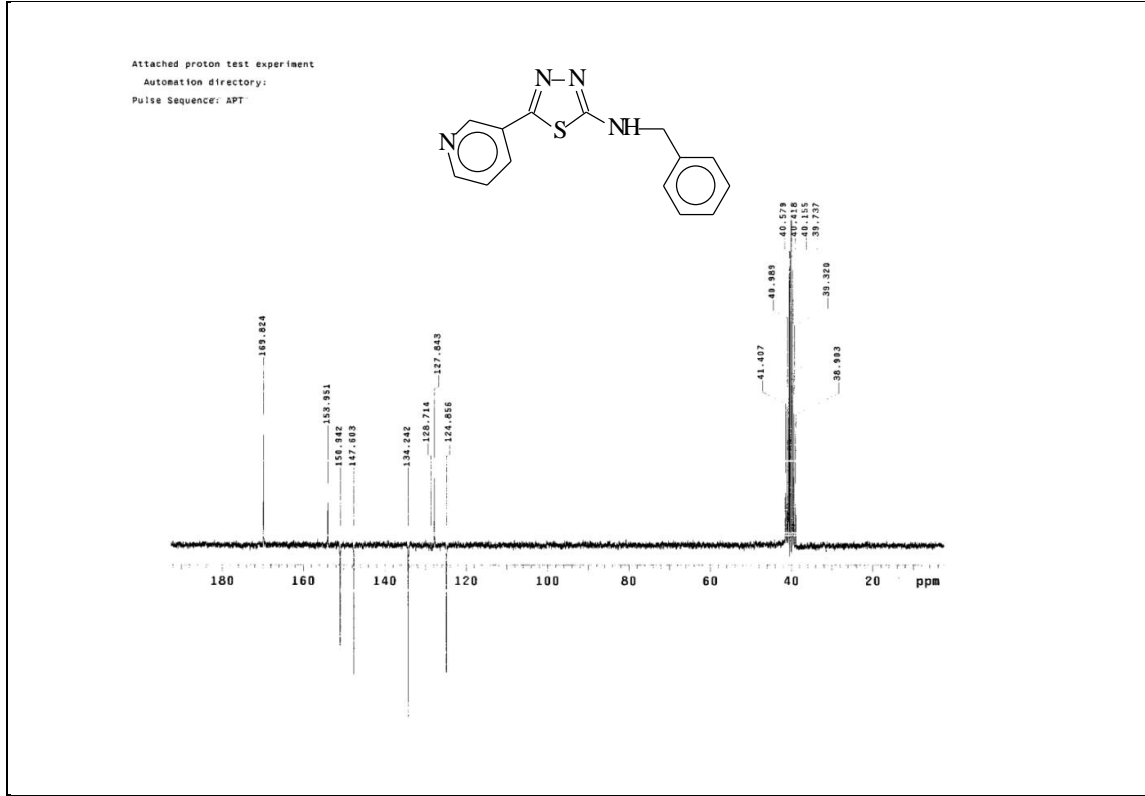
Ek Şekil 142. 185 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



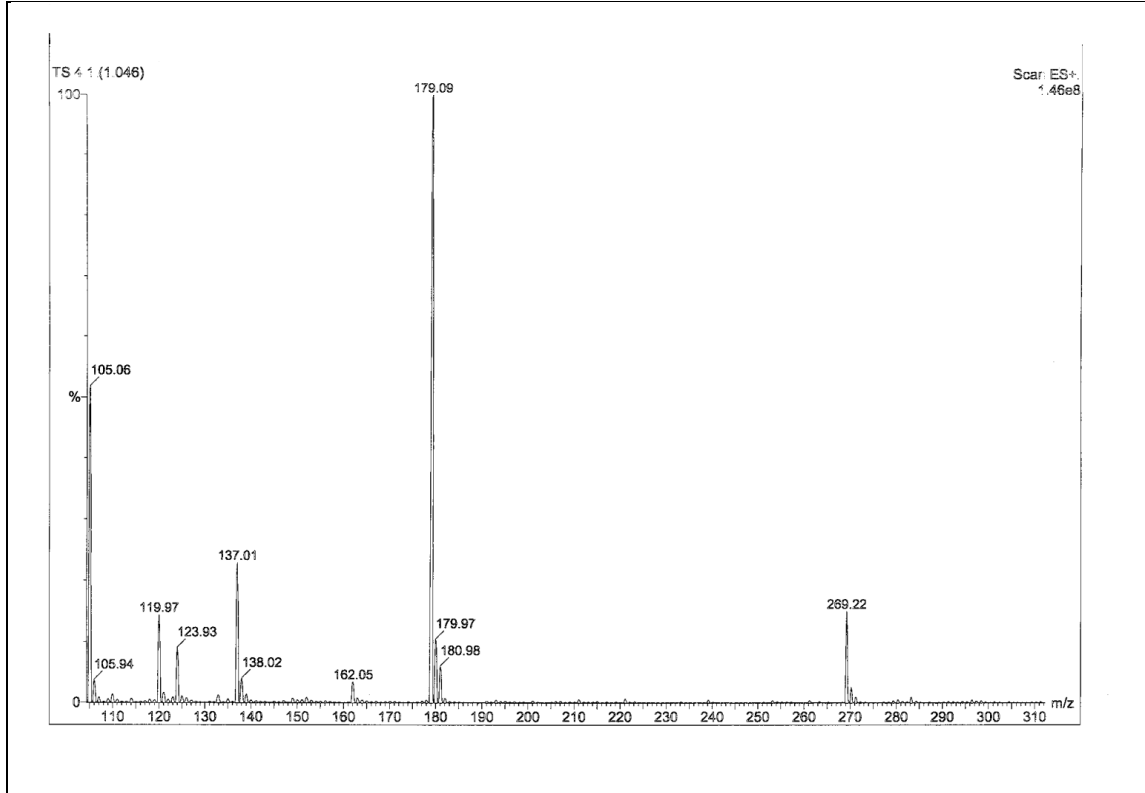
Ek Şekil 143. 185 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



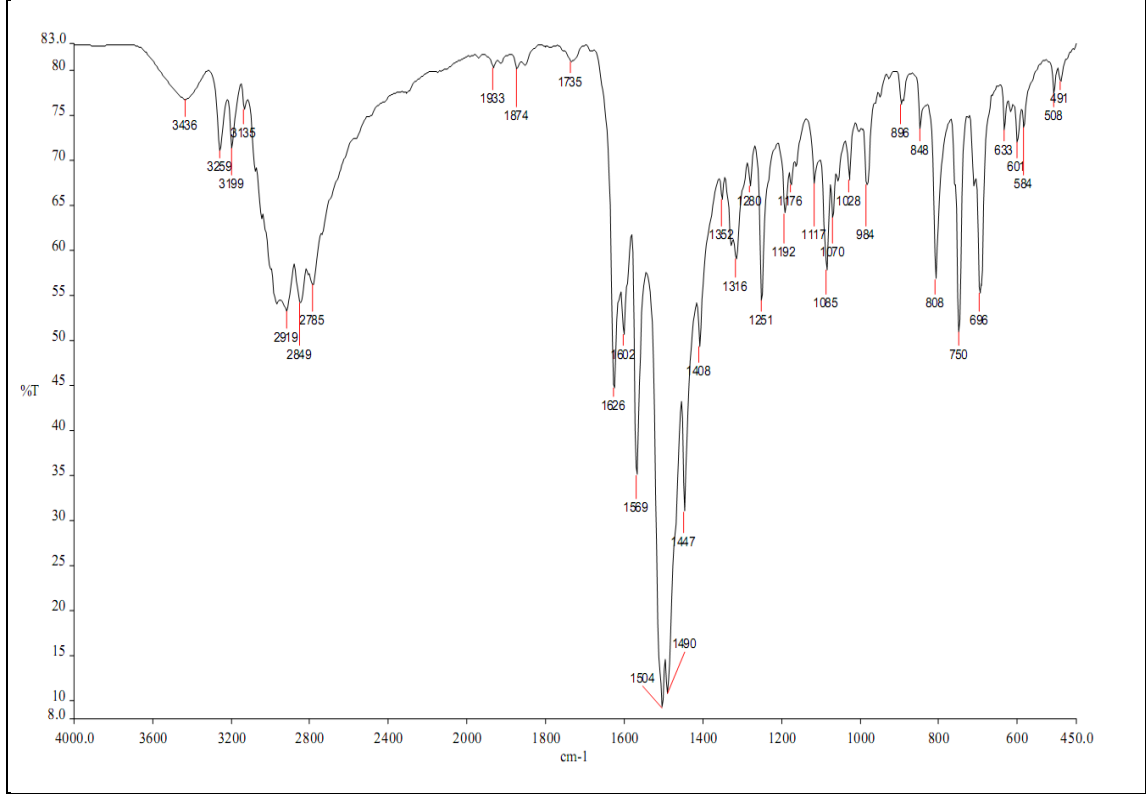
Ek Şekil 144. 185 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



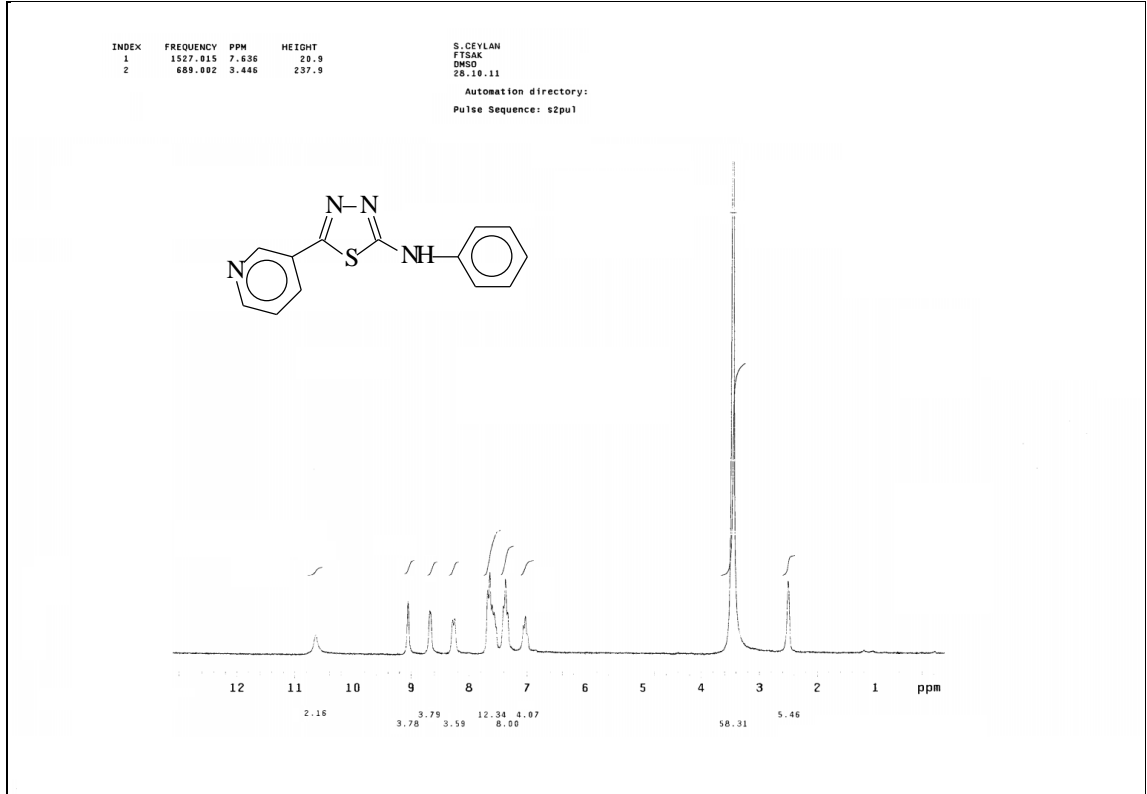
Ek Şekil 145. 185 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



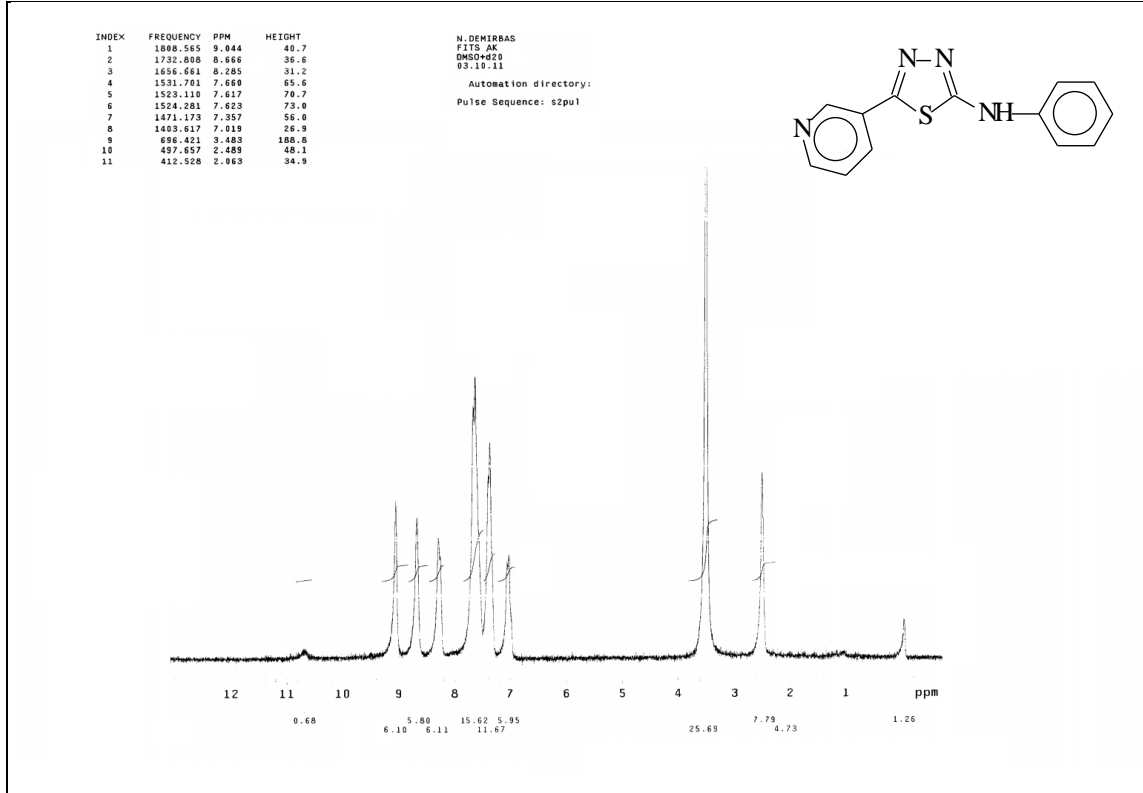
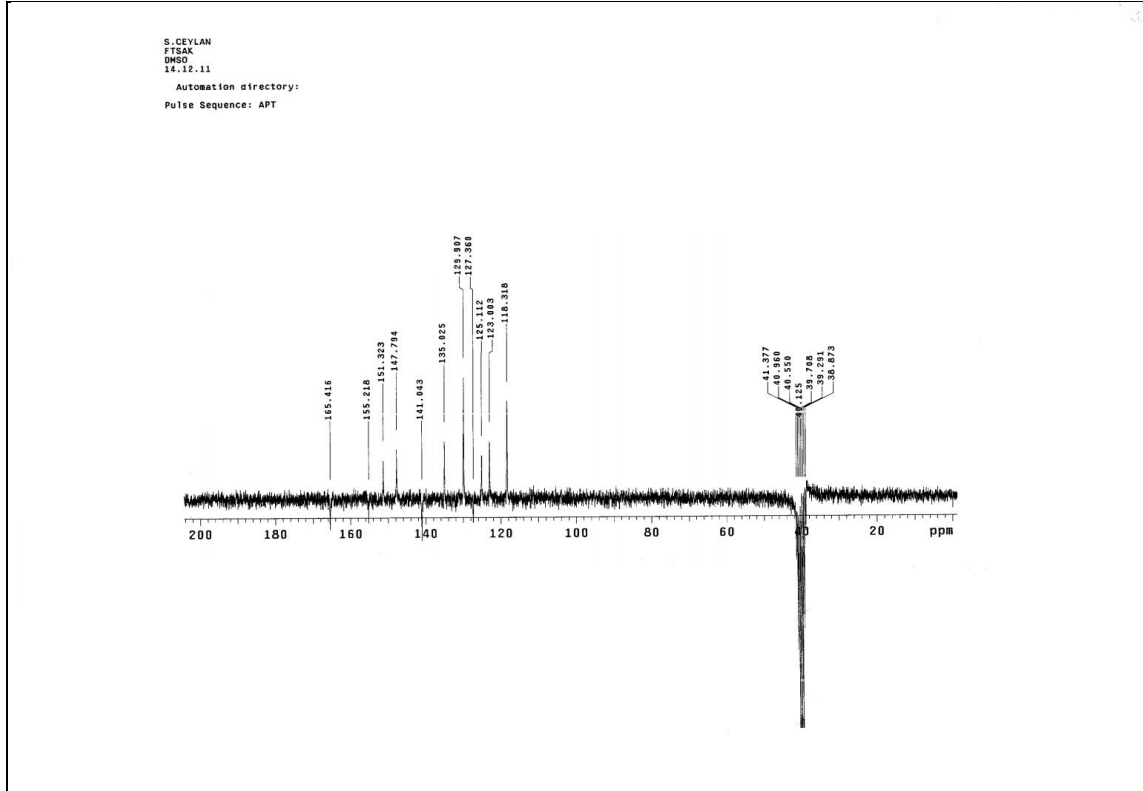
Ek Şekil 146. 185 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

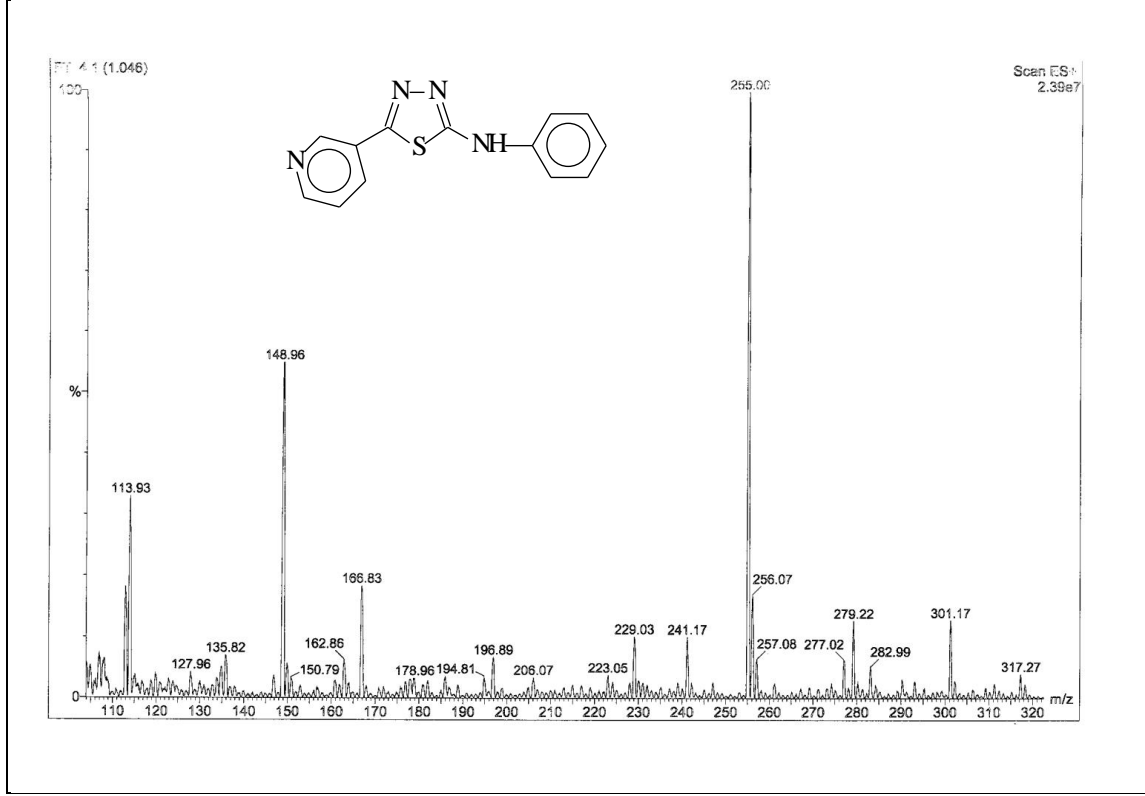


Ek Şekil 147. 186 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

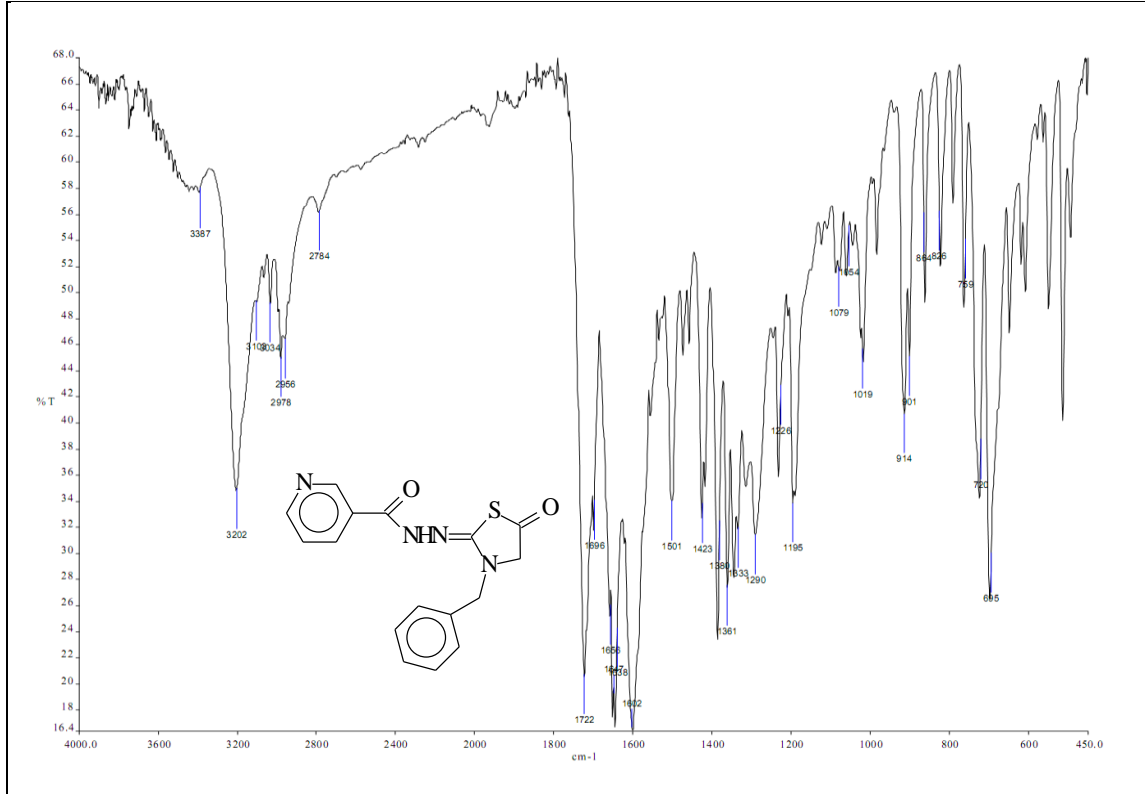


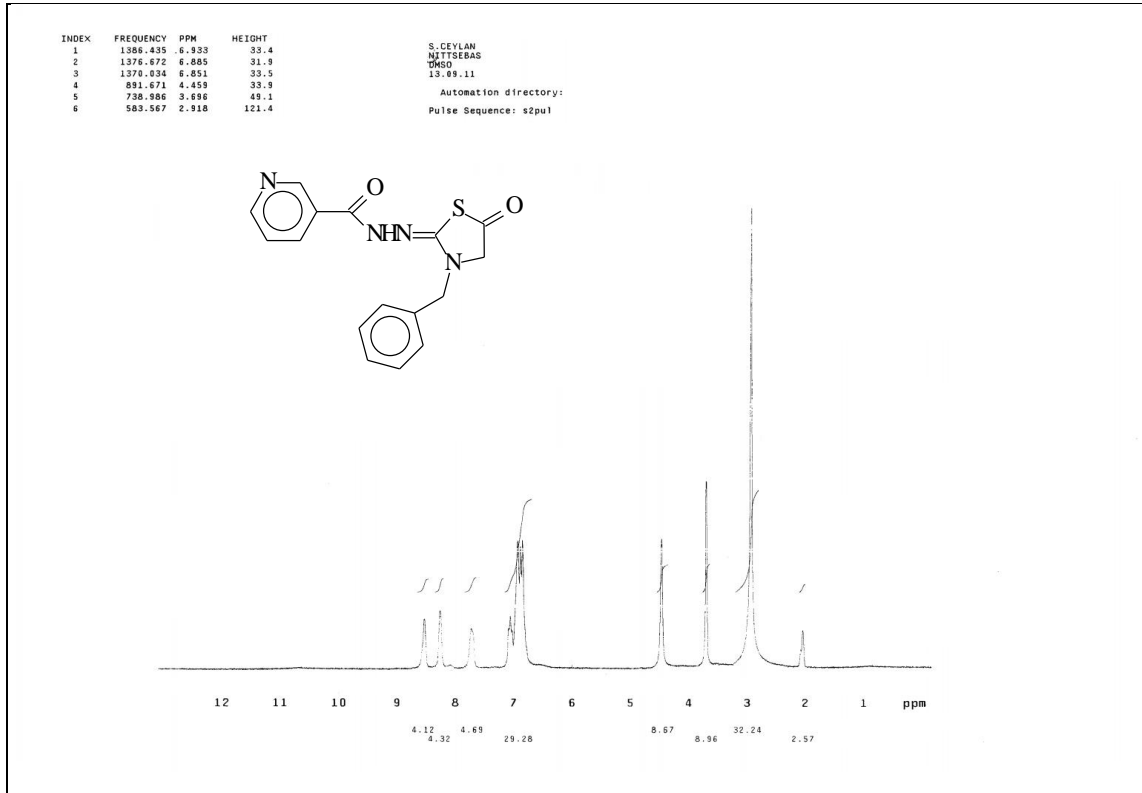
Ek Şekil 148. 186 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

Ek Şekil 149. 186 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)Ek Şekil 150. 186 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

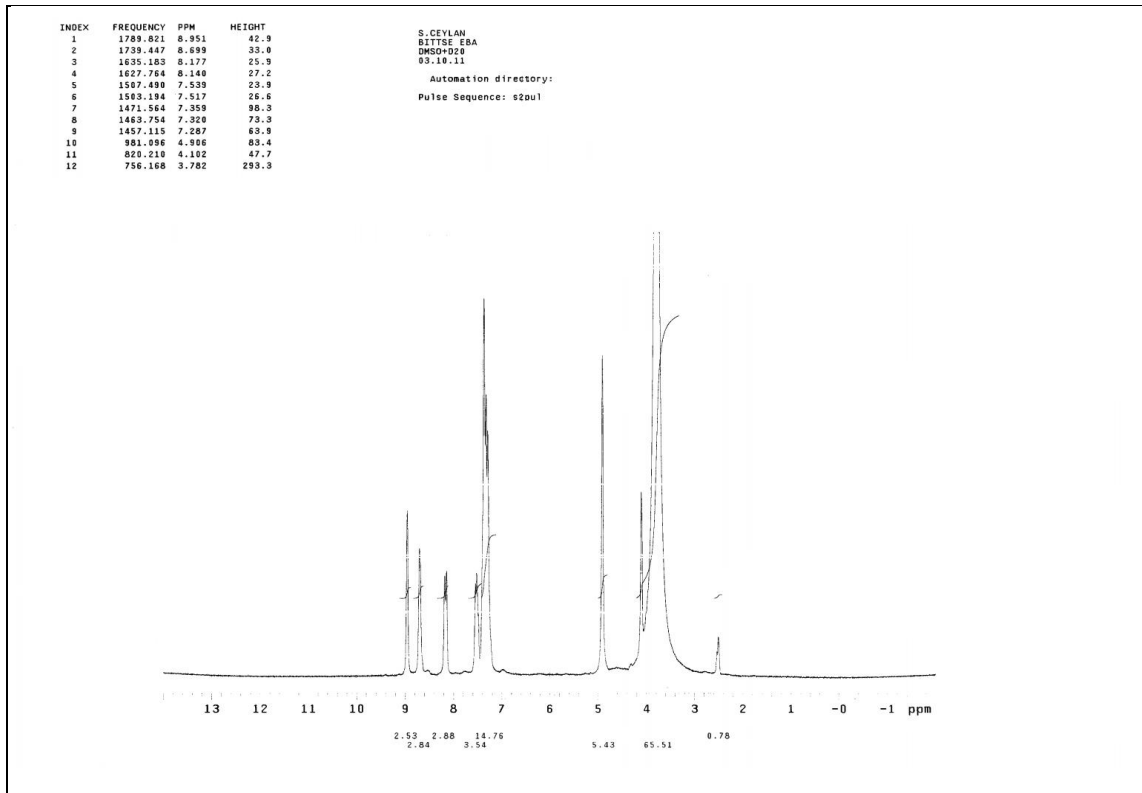


Ek Şekil 151. 186 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

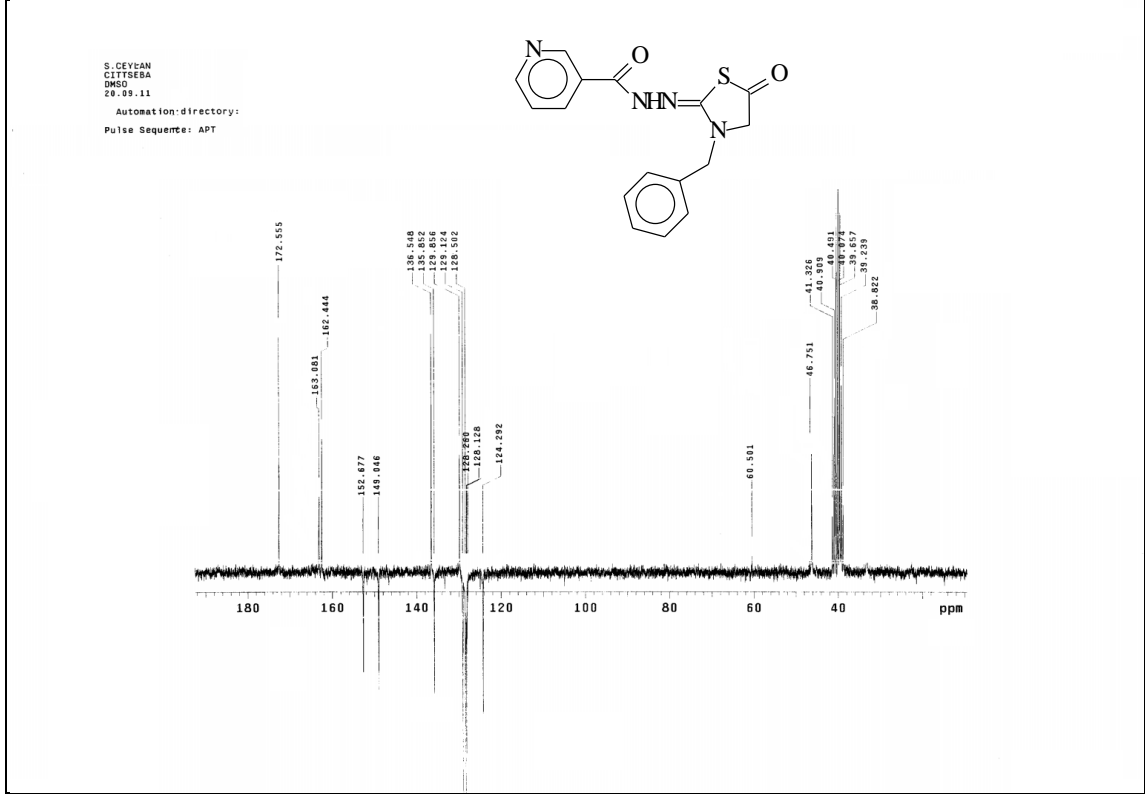
Ek Şekil 152. 187 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



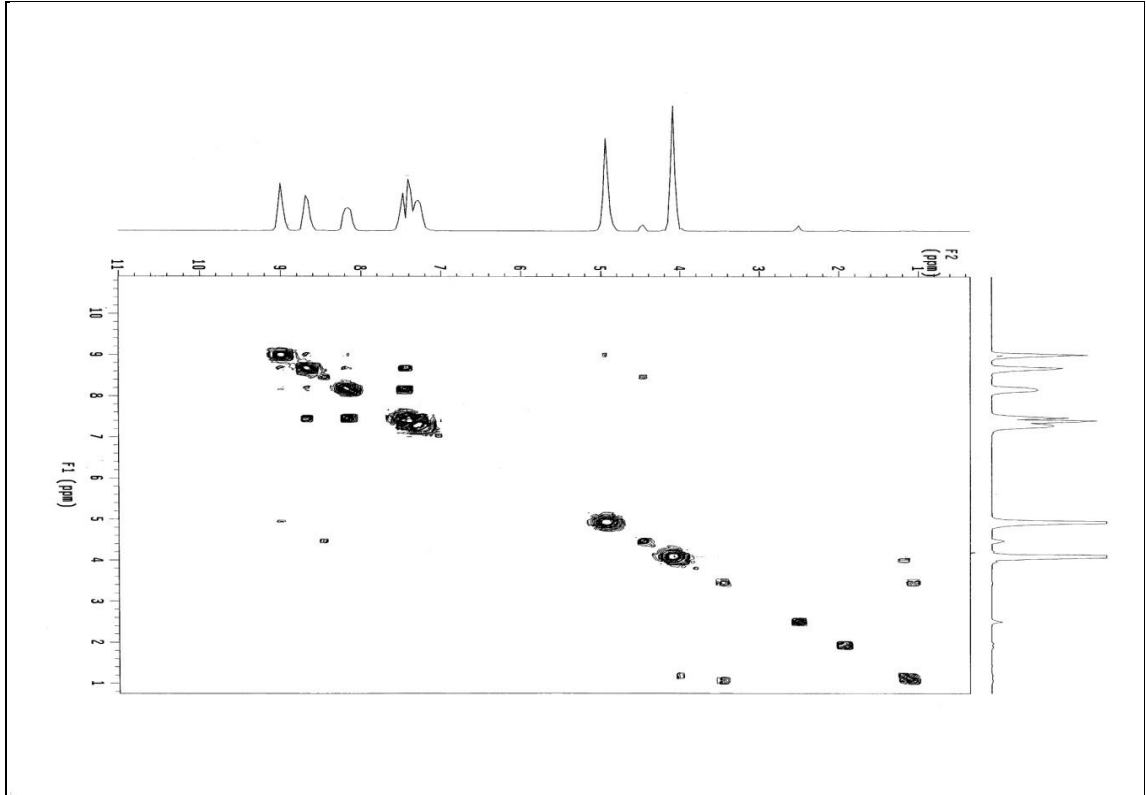
Ek Şekil 153. 187 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



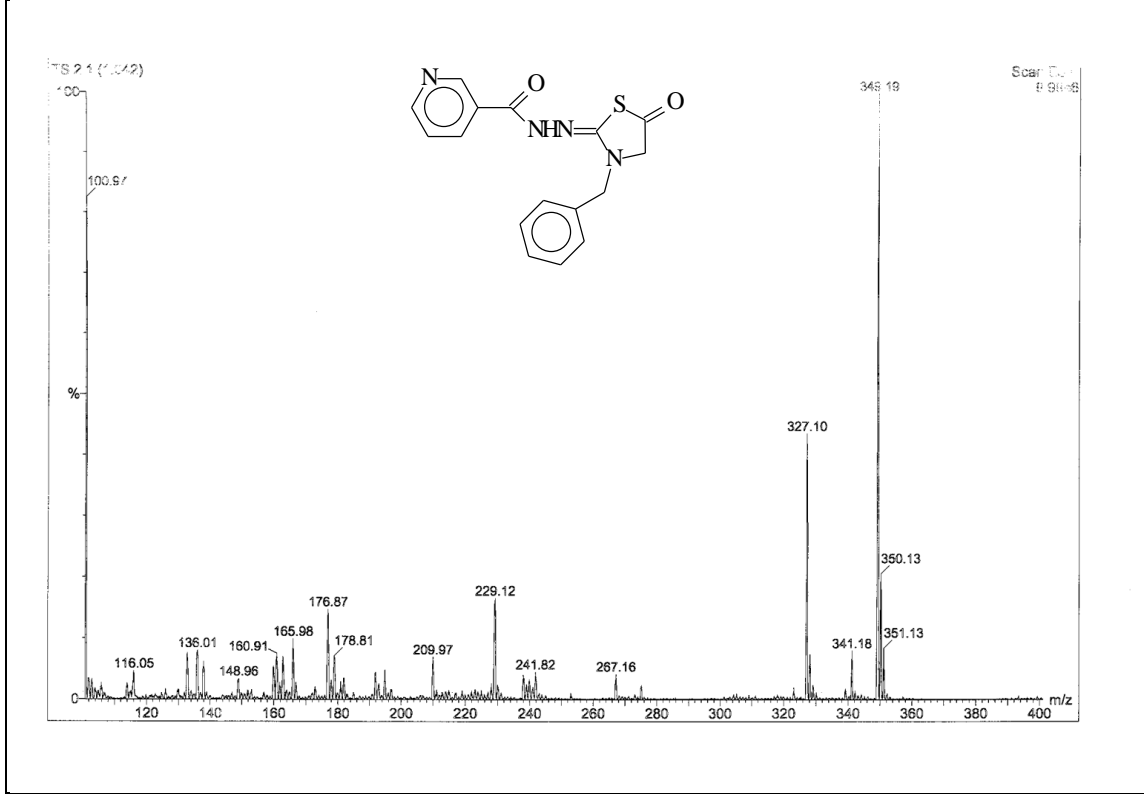
Ek Şekil 154. 187 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



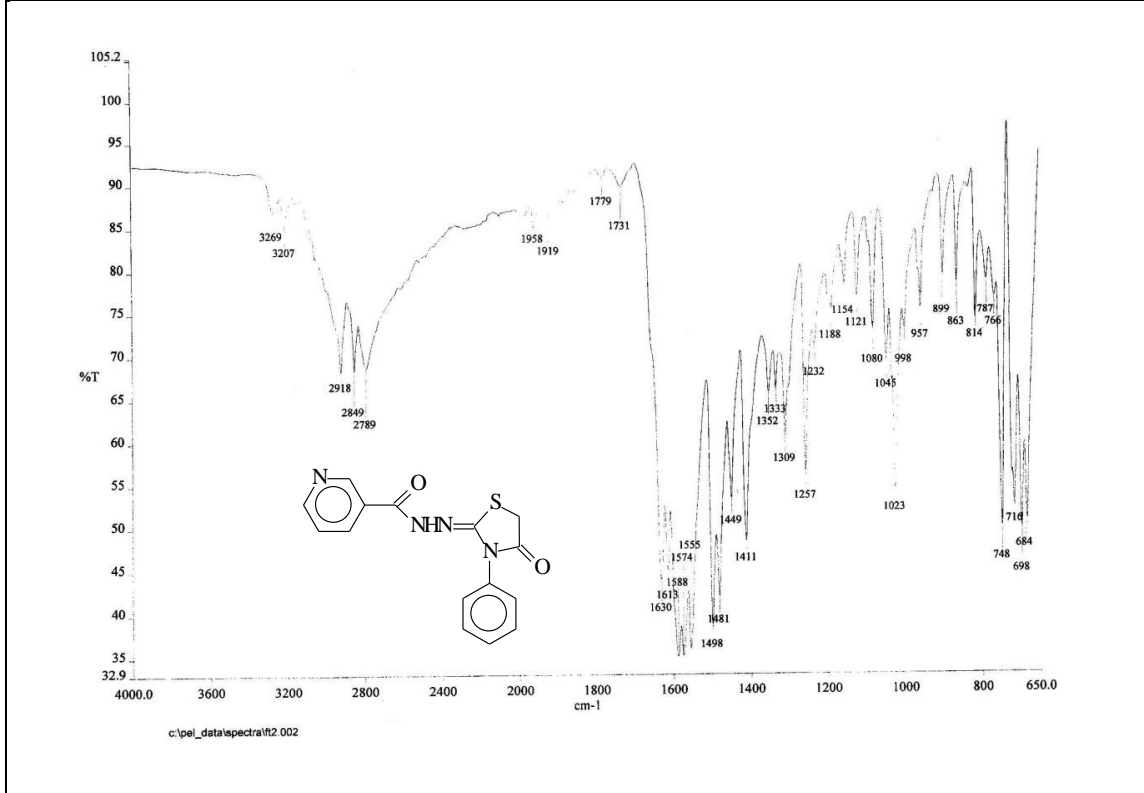
Ek Şekil 155. 187 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

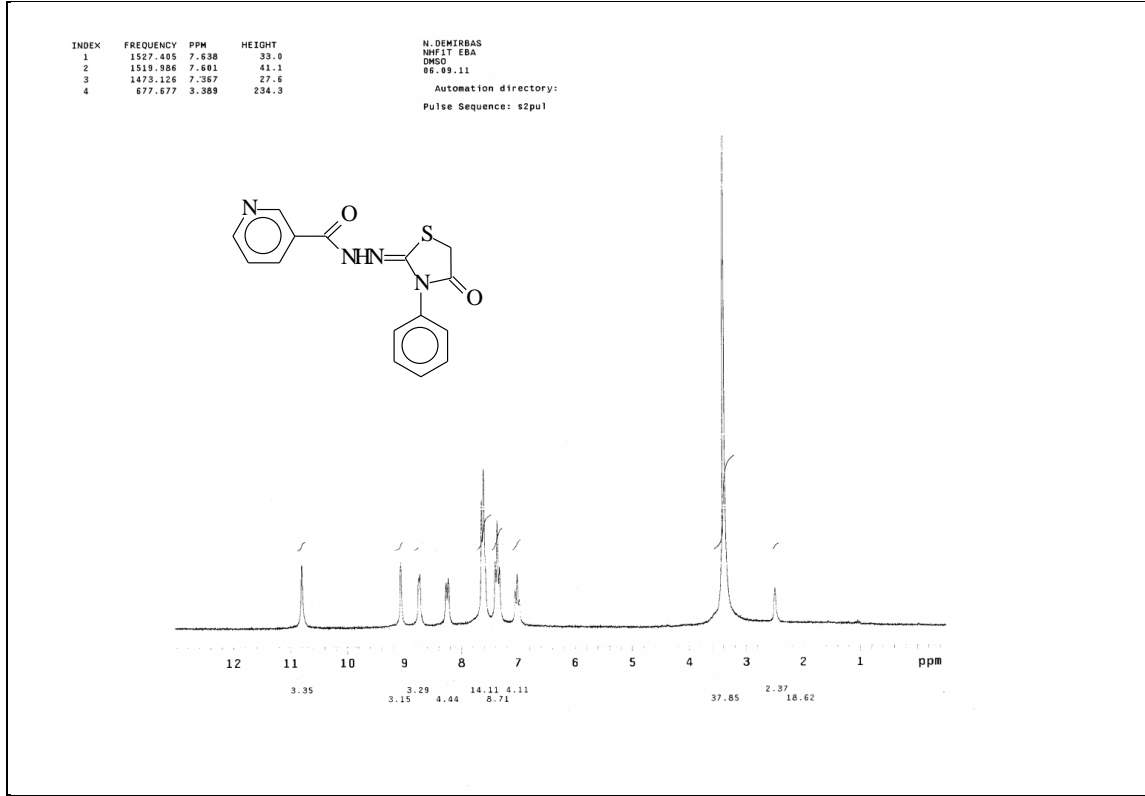


Ek Şekil 156. 187 Nolu Bileşiğin COSY Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

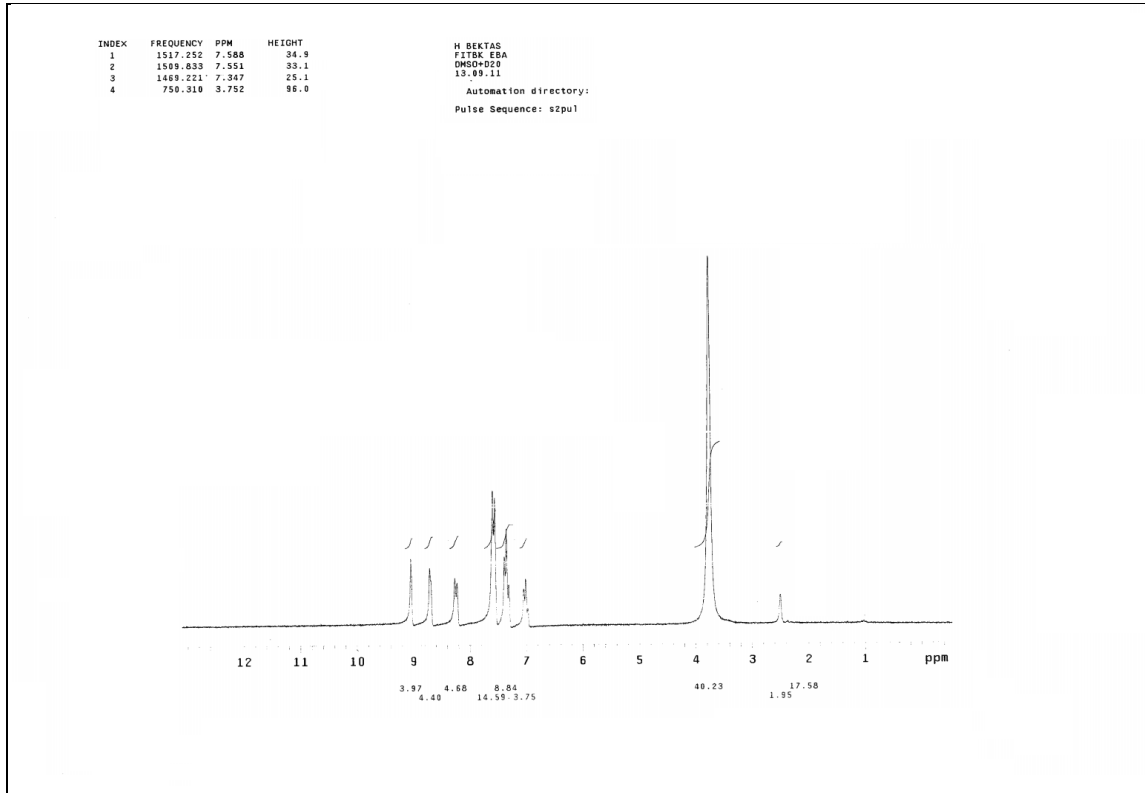


Ek Şekil 157. 187 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

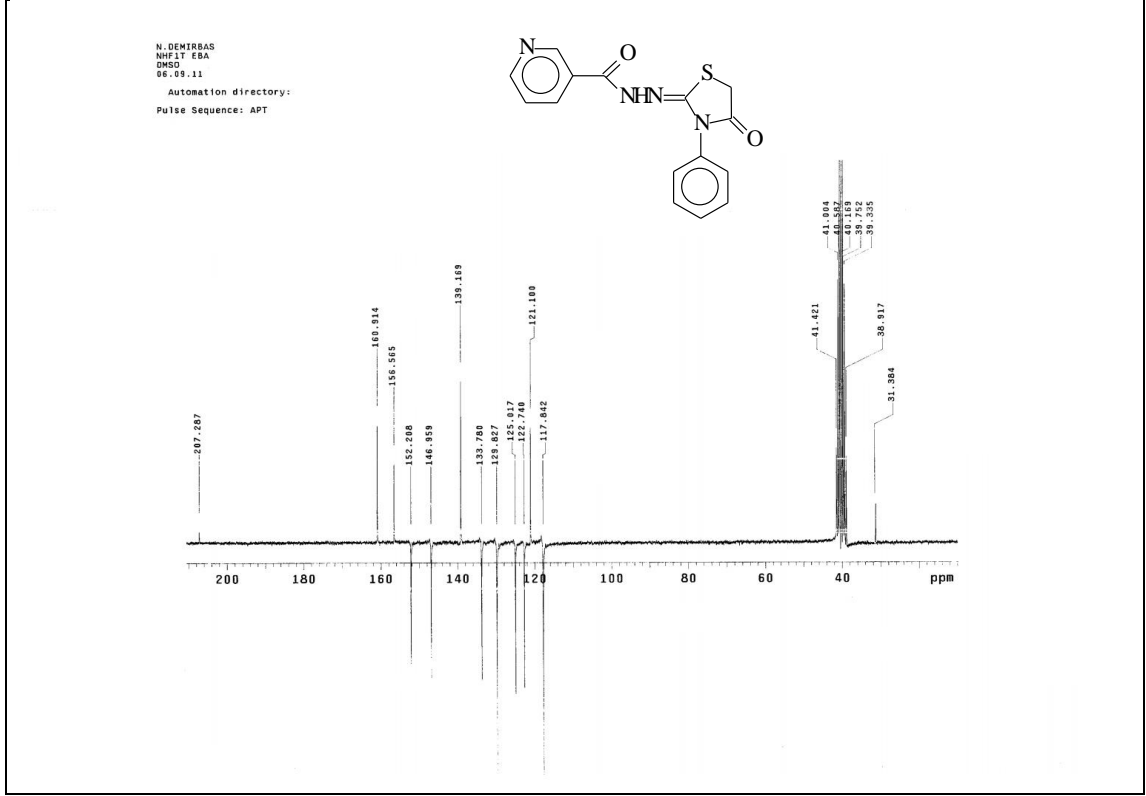
Ek Şekil 158. 188 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



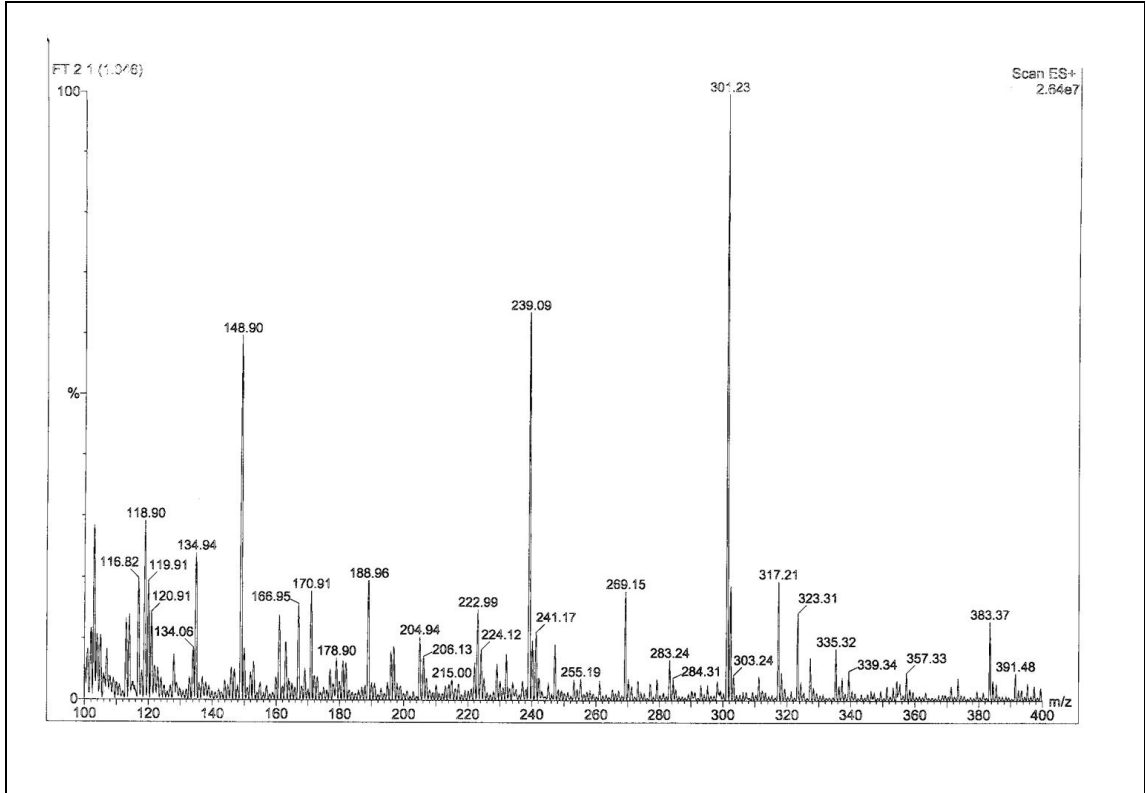
Ek Şekil 159. 188 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



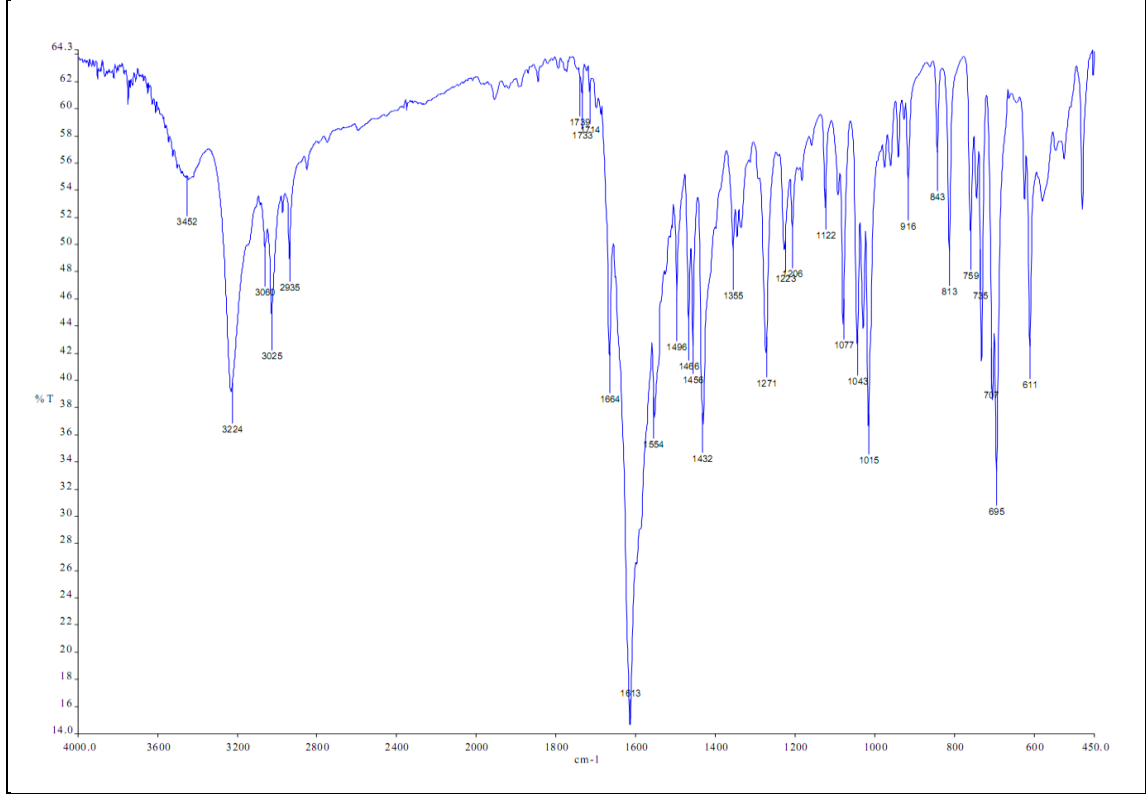
Ek Şekil 160. 188 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



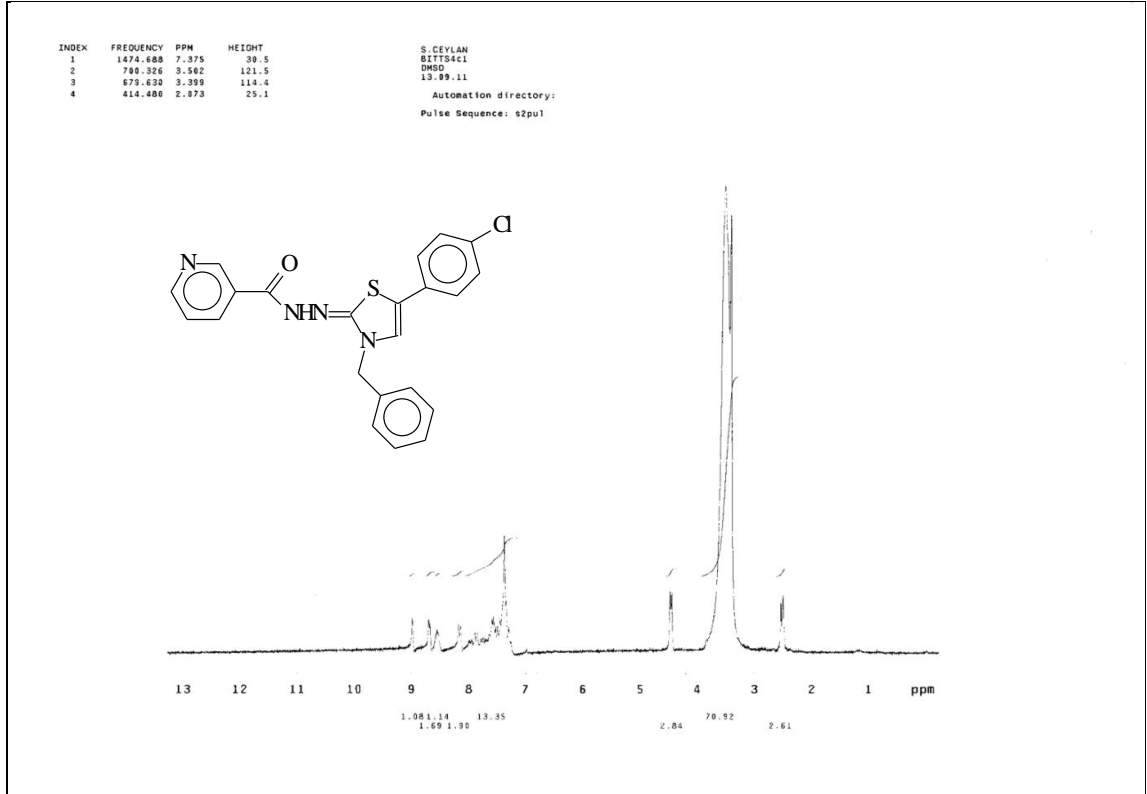
Ek Şekil 161. 188 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



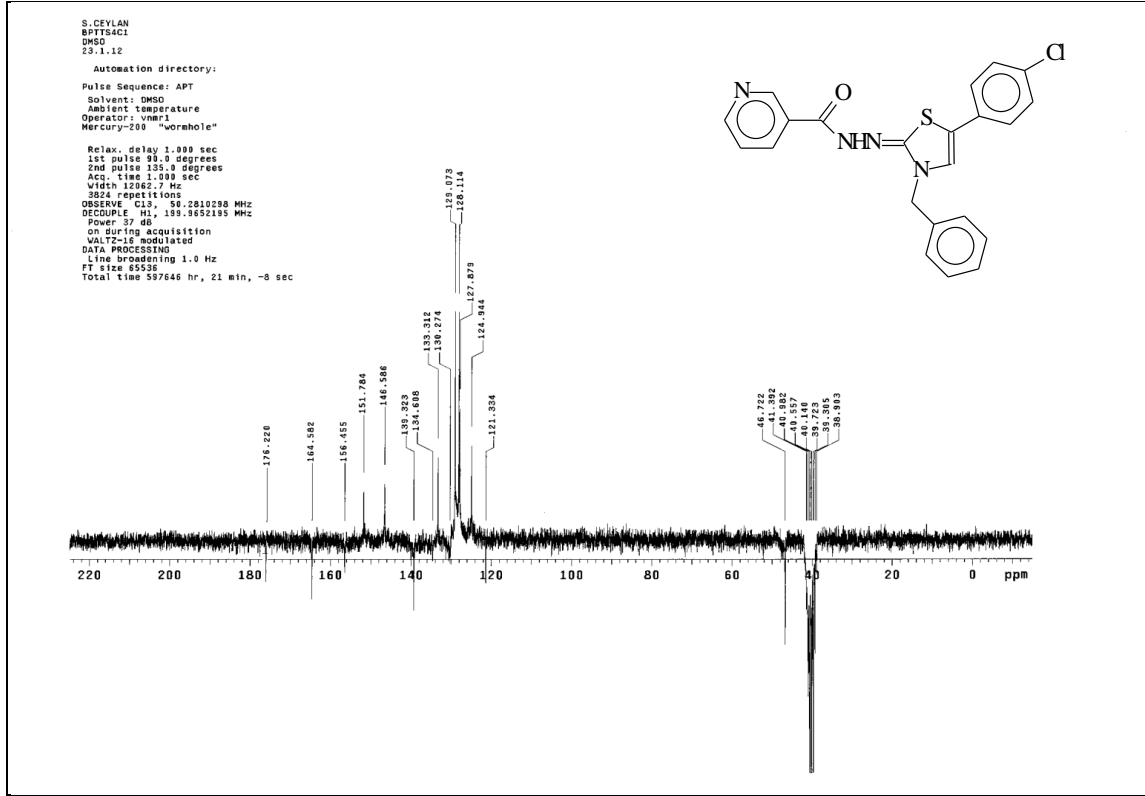
Ek Şekil 162. 188 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



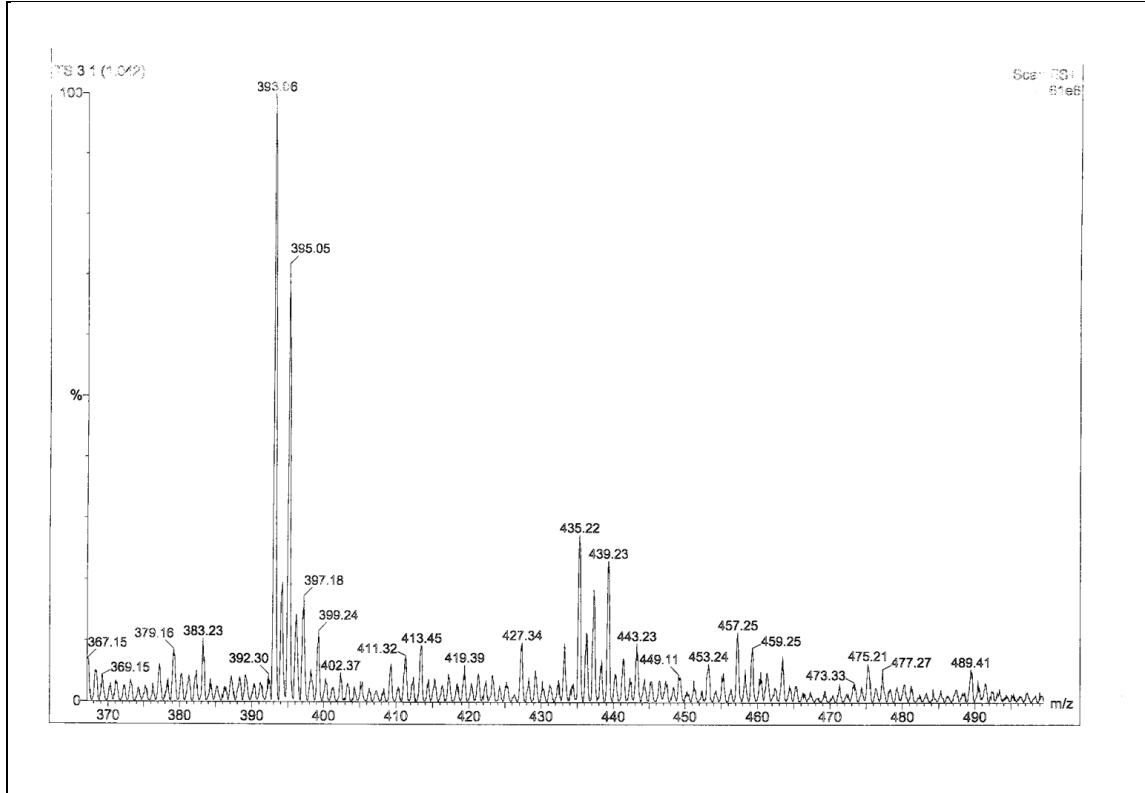
Ek Şekil 163. 189 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



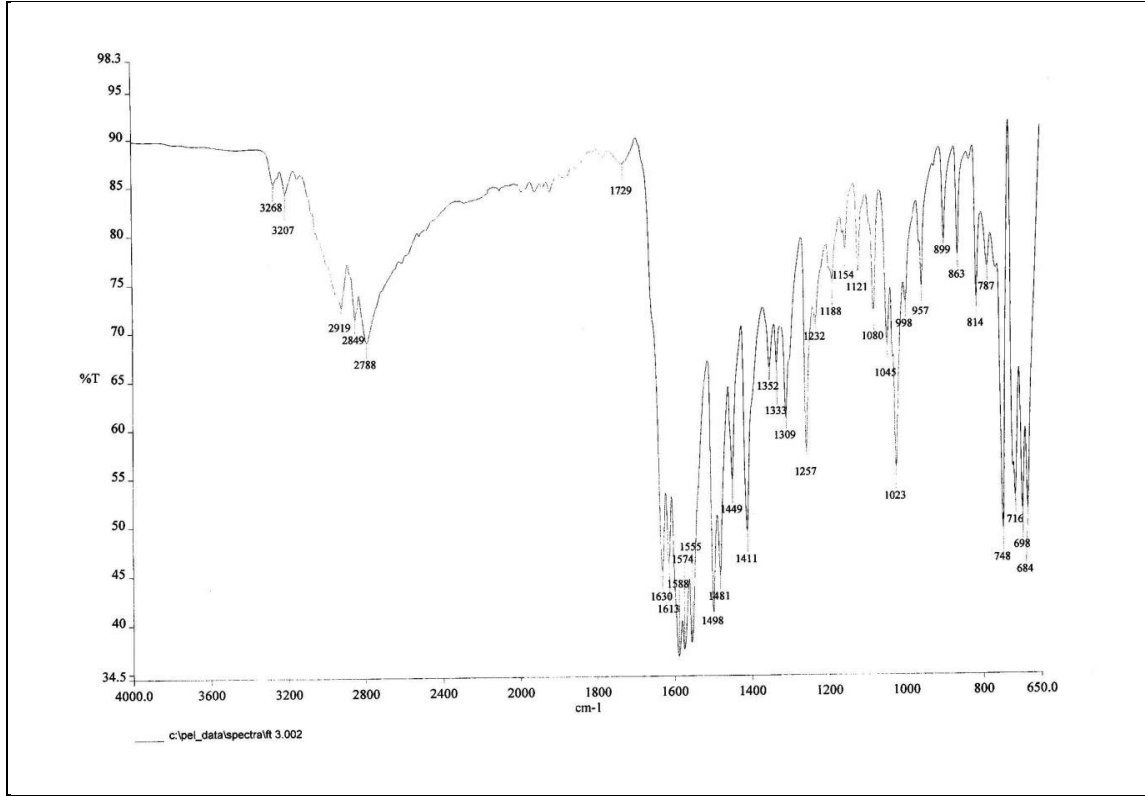
Ek Şekil 164. 189 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



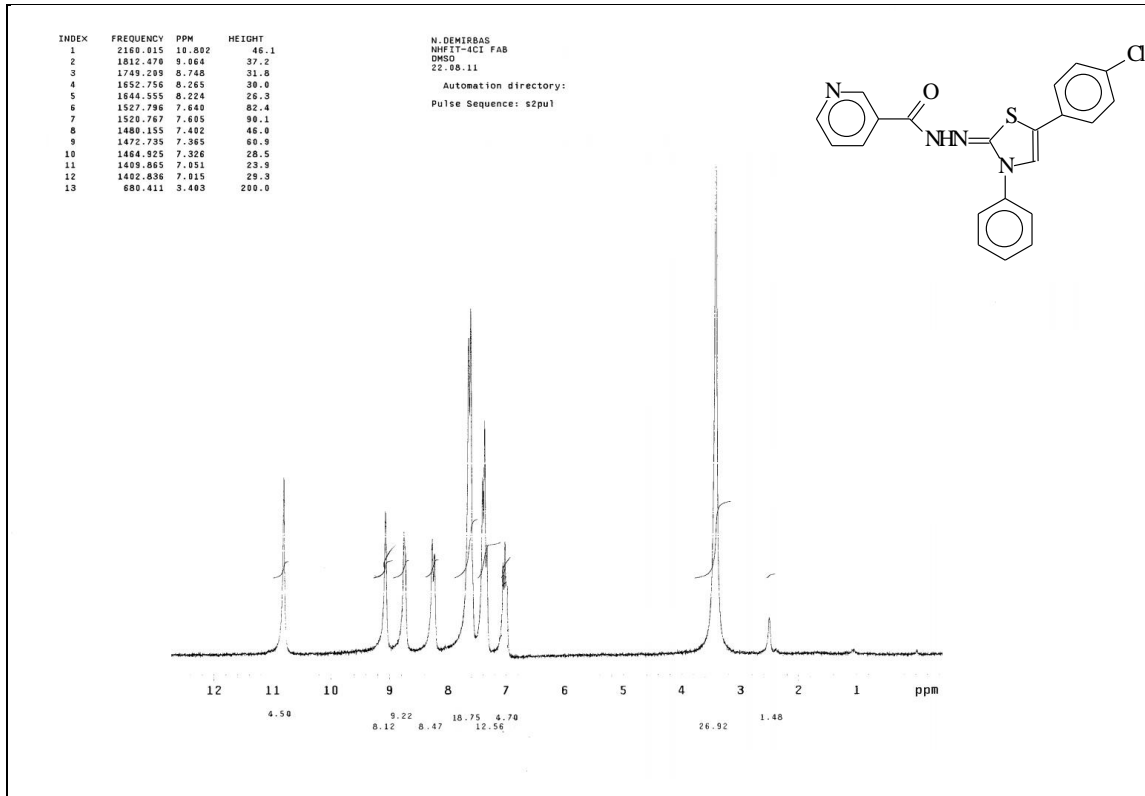
Ek Şekil 165. 189 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



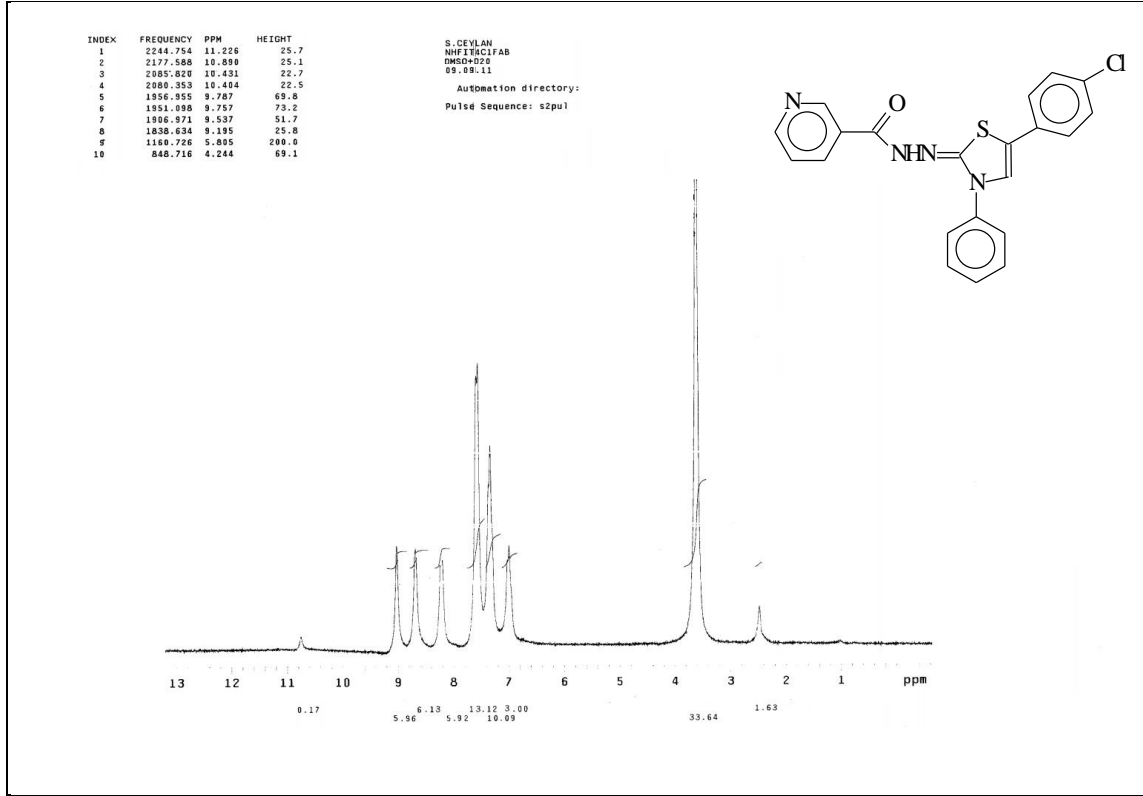
Ek Şekil 166. 189 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



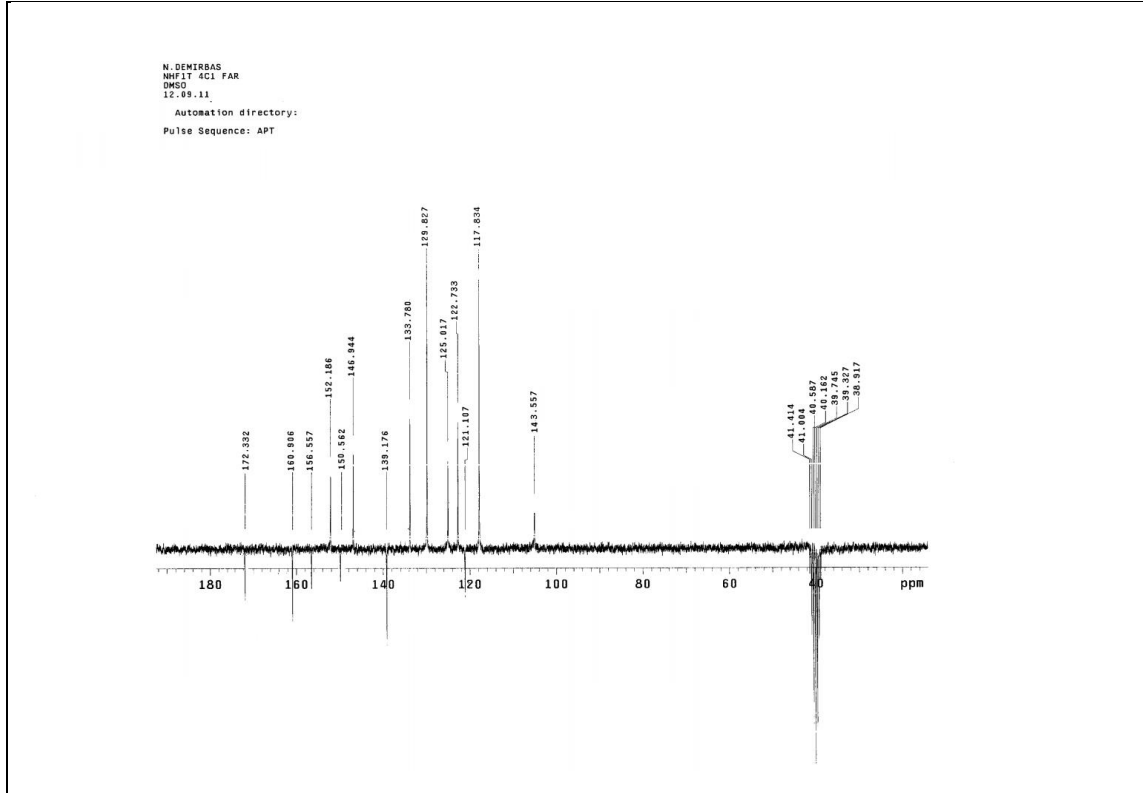
Ek Şekil 167. 190 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



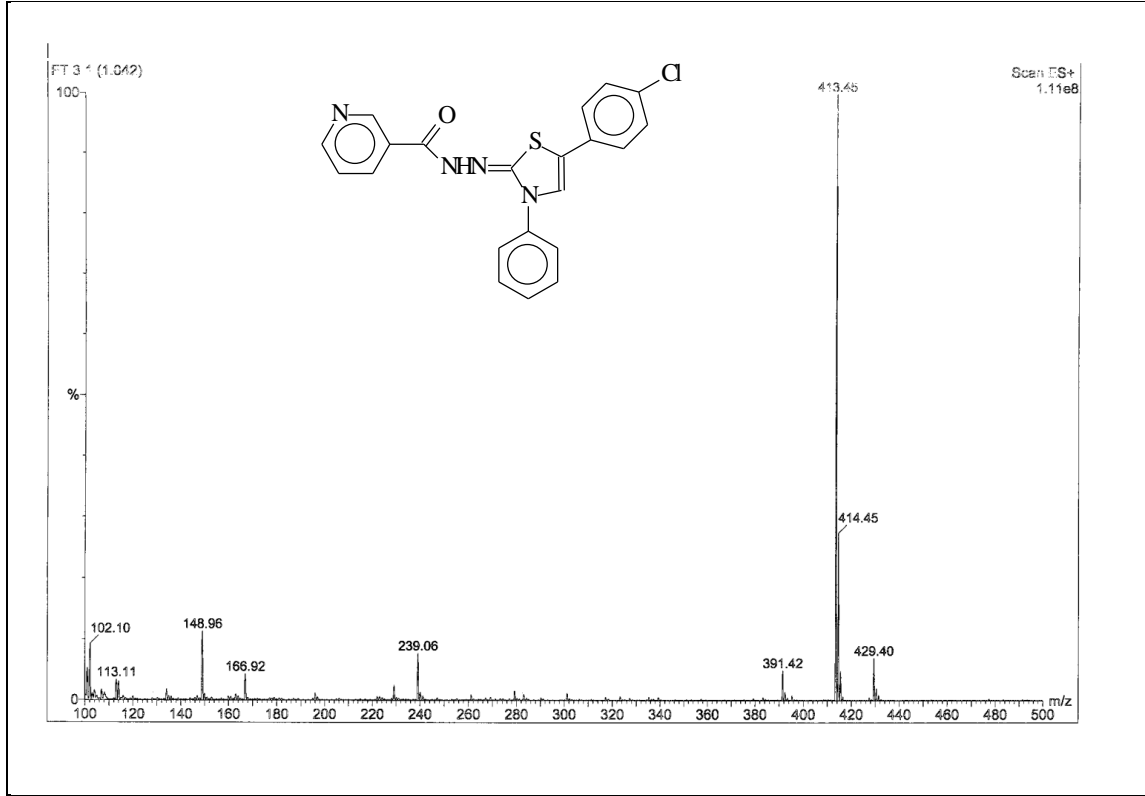
Ek Şekil 168. 190 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ , ppm)



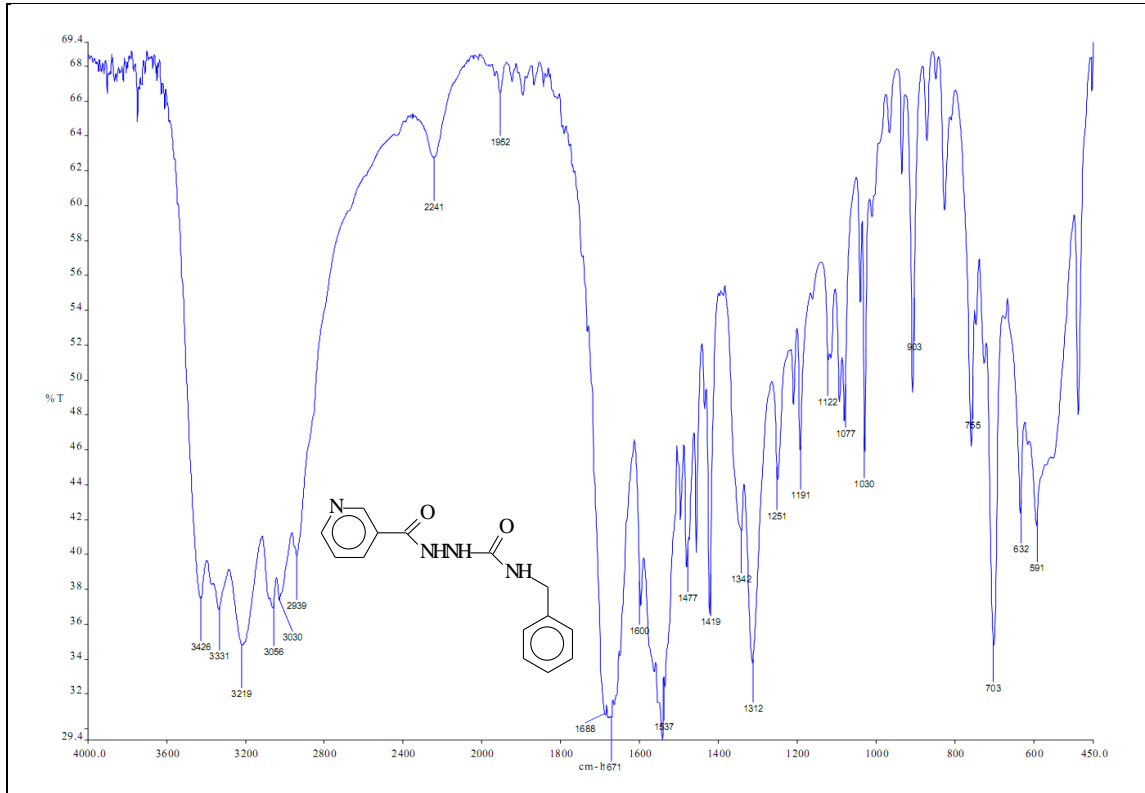
Ek Şekil 169. 190 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

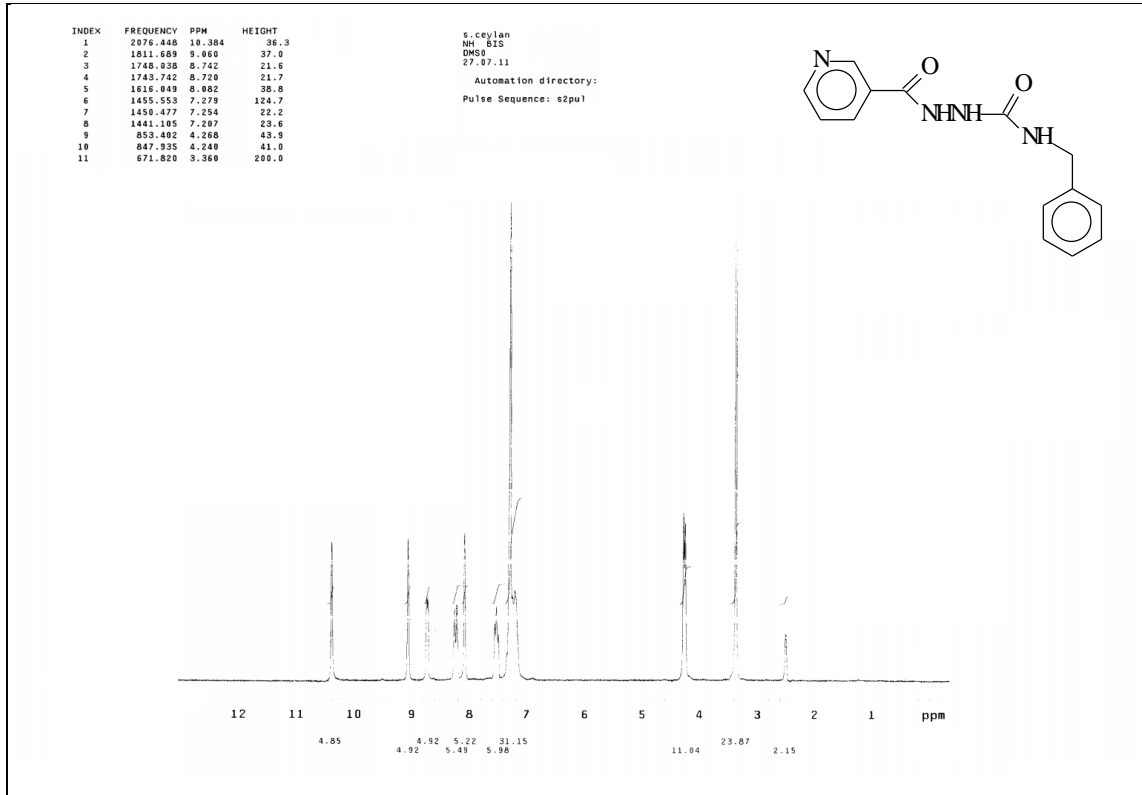
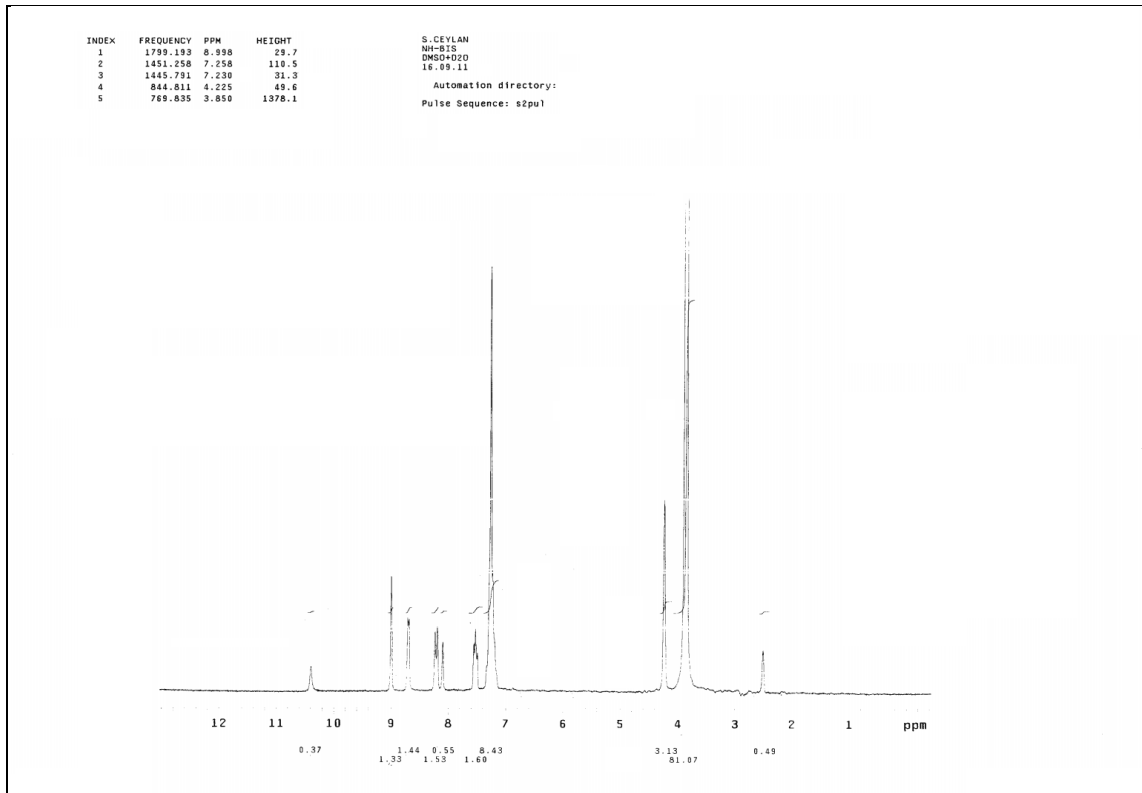


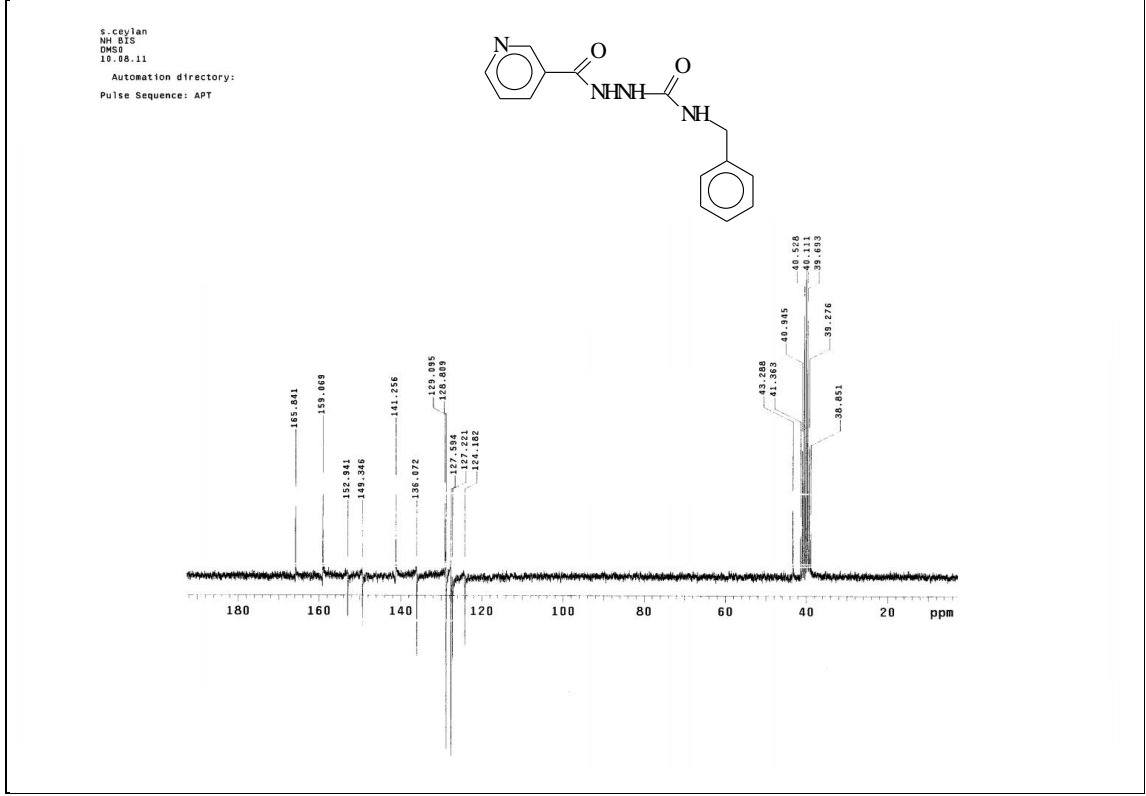
Ek Şekil 170. 190 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



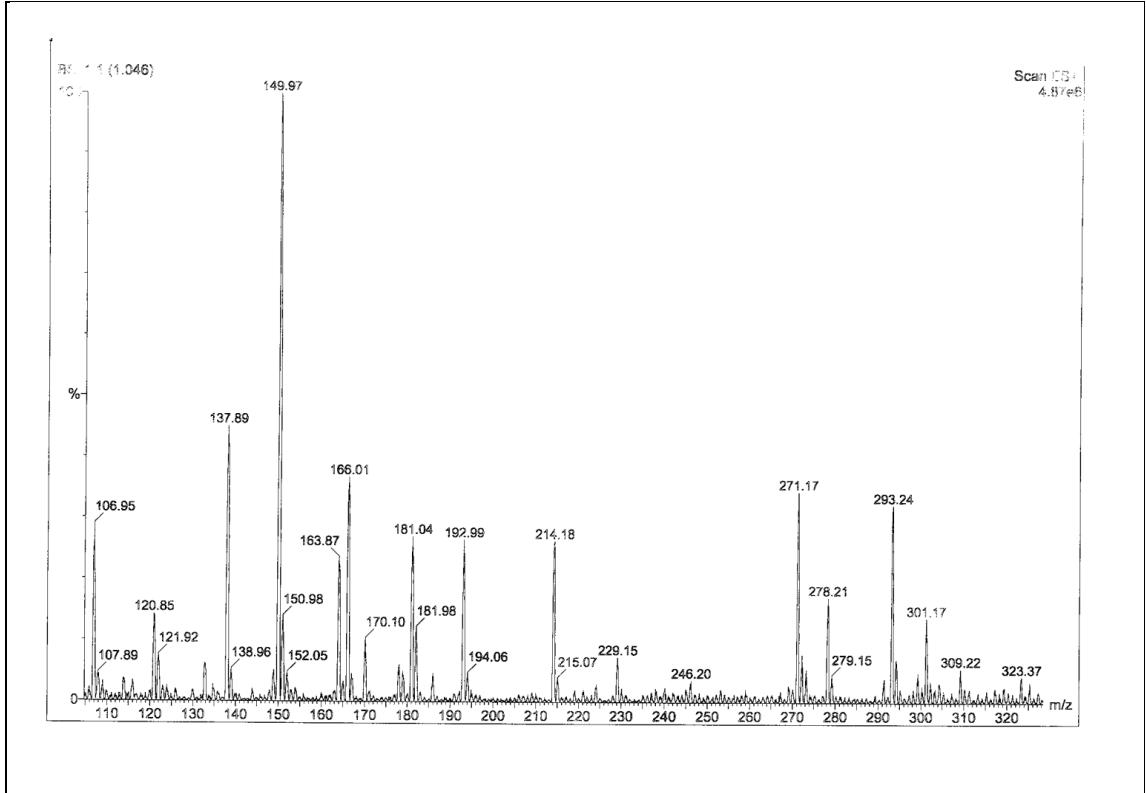
Ek Şekil 171. 190 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 172. 191 nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

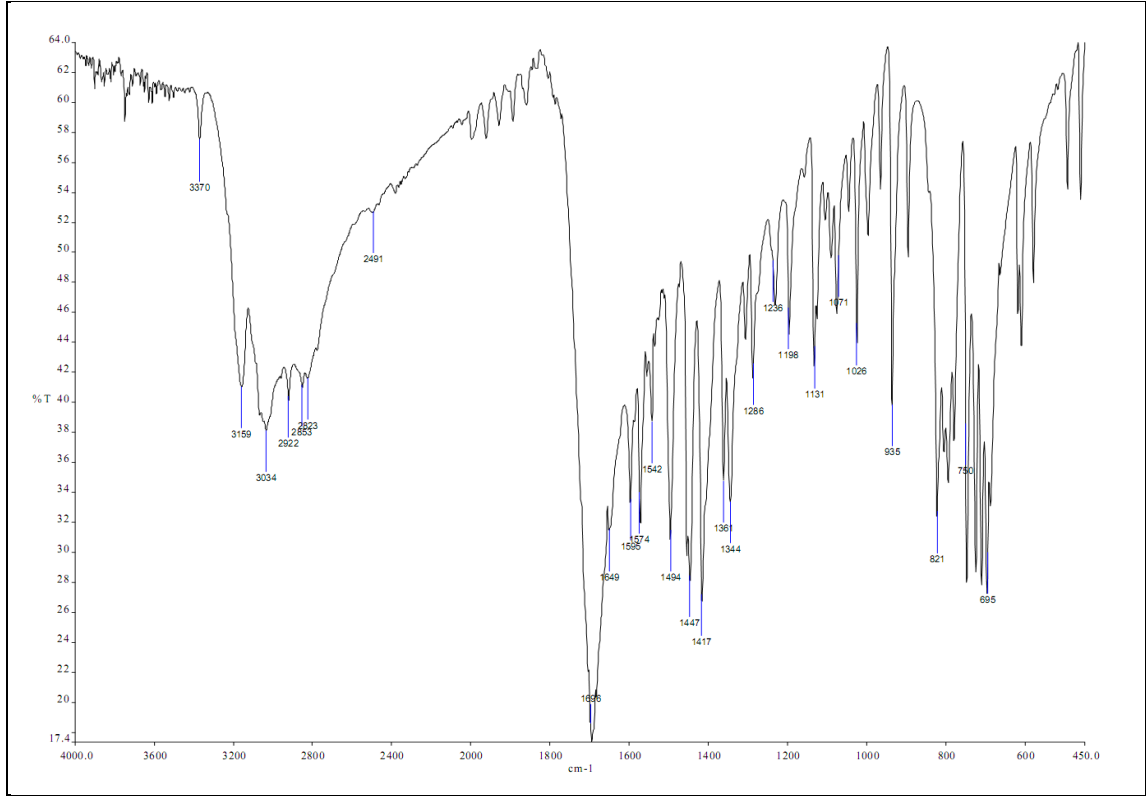
Ek Şekil 173. 191 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)Ek Şekil 174. 191 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆ + D₂O, δ ppm)



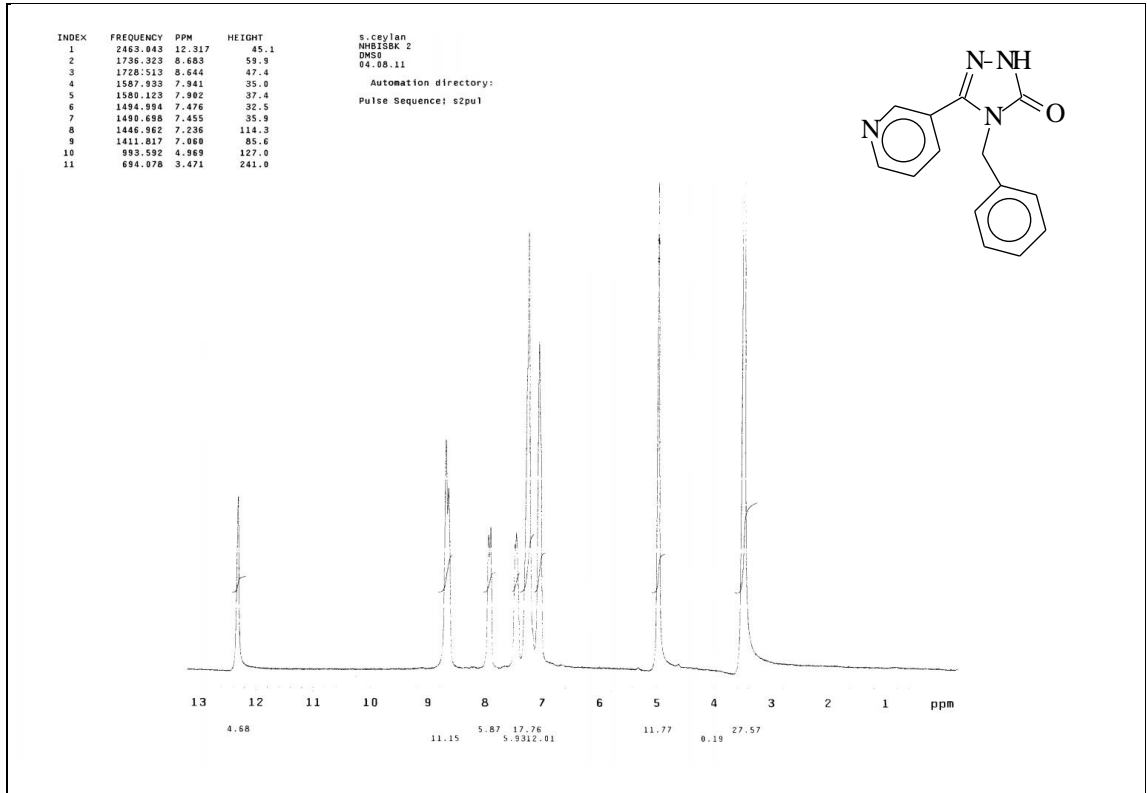
Ek Şekil 175. 191 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



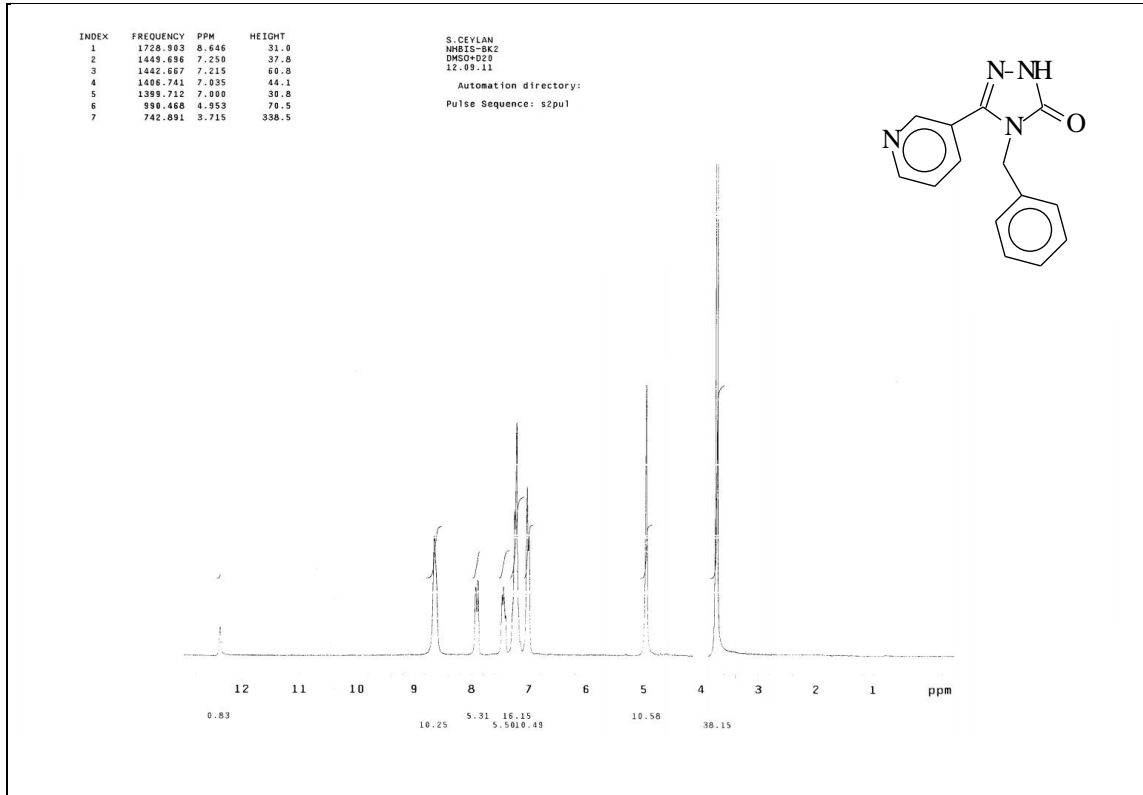
Ek Şekil 176. 191 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



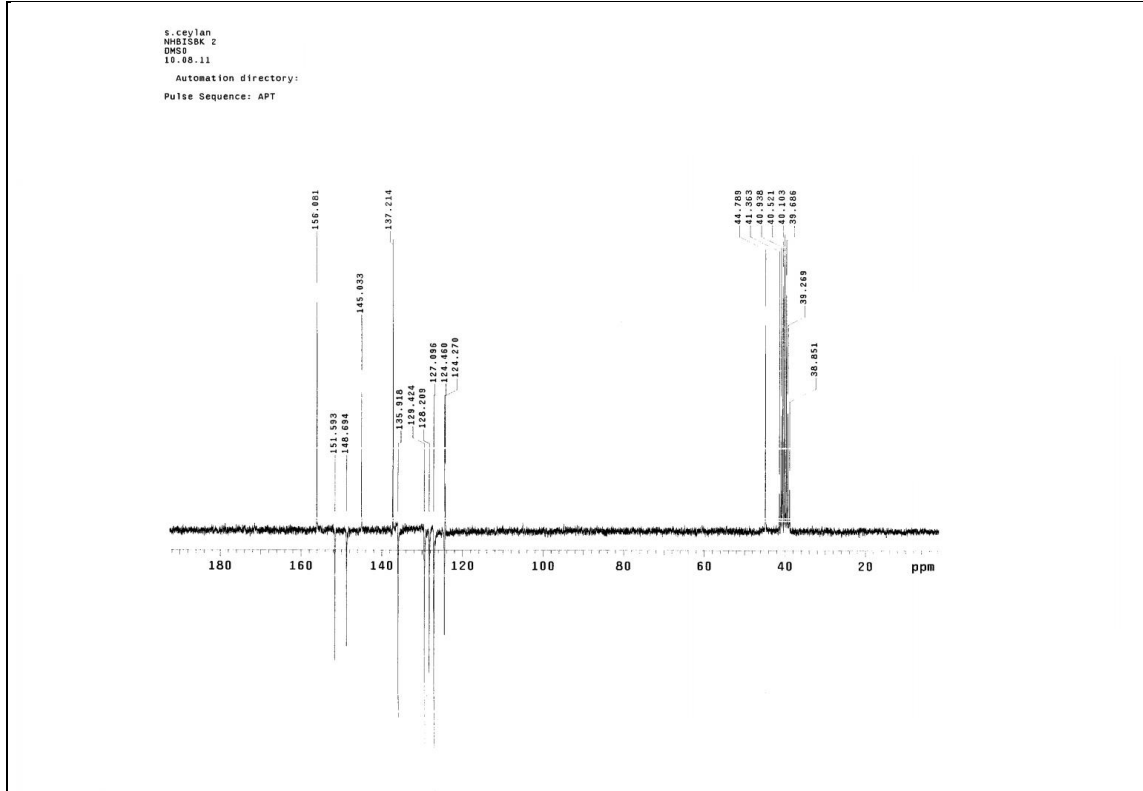
Ek Şekil 177. 192 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



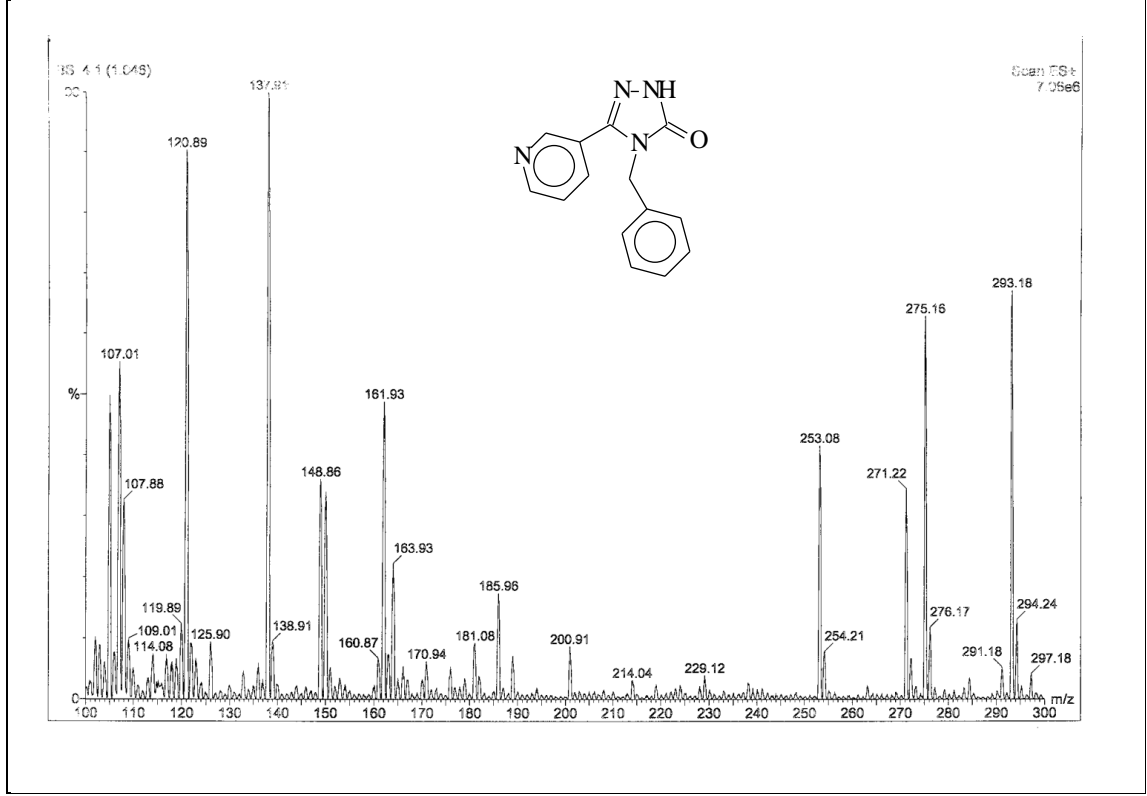
Ek Şekil 178. 192 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



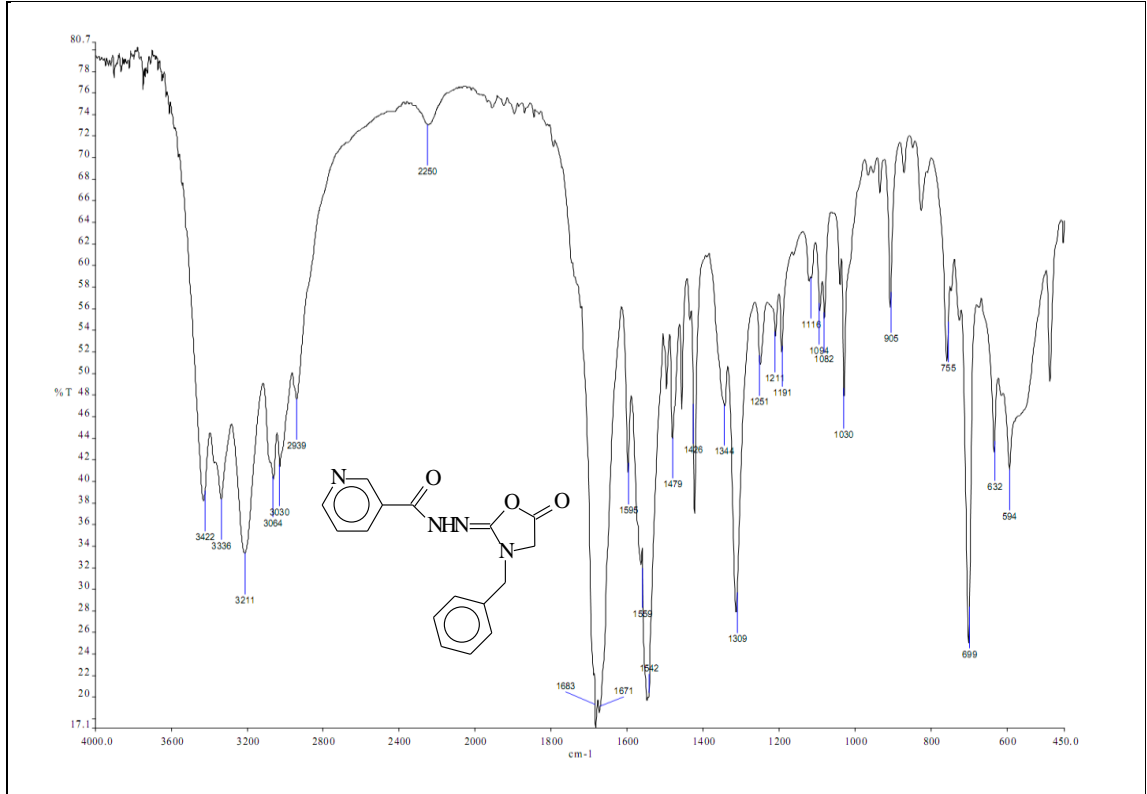
Ek Şekil 179. 192 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

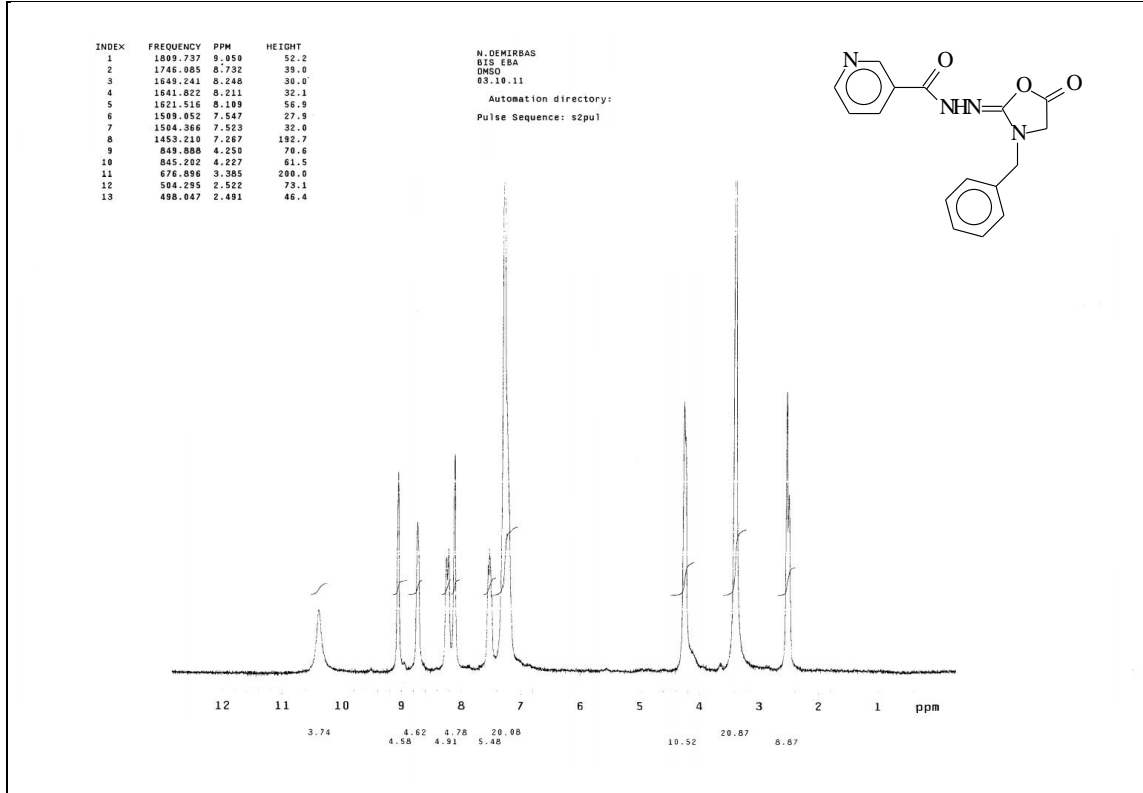


Ek Şekil 180. 192 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

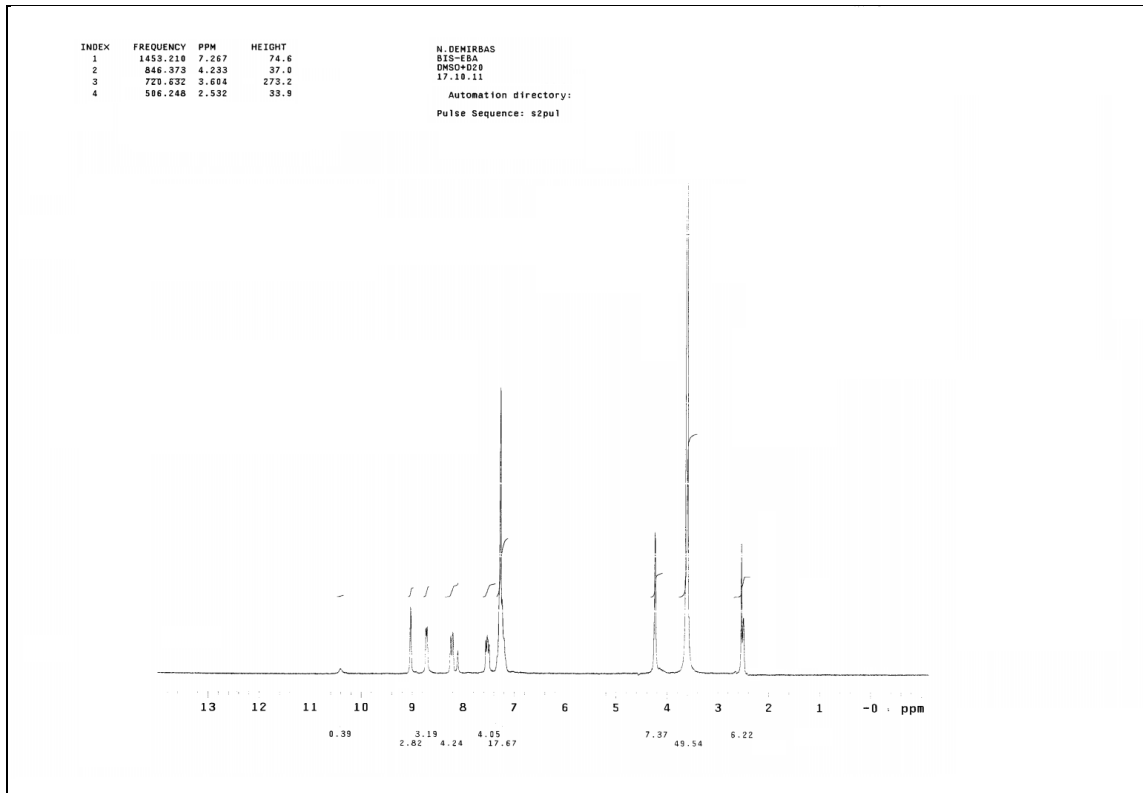


Ek Şekil 181. 192 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

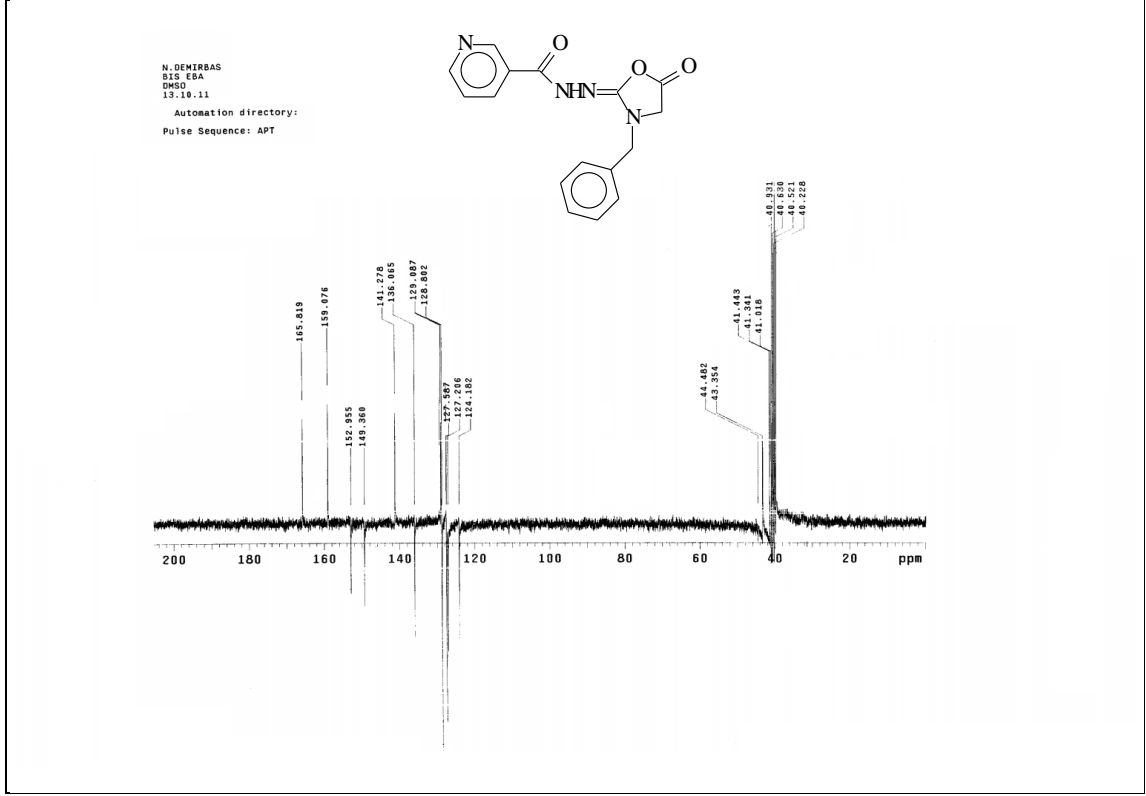
Ek Şekil 182. 193 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



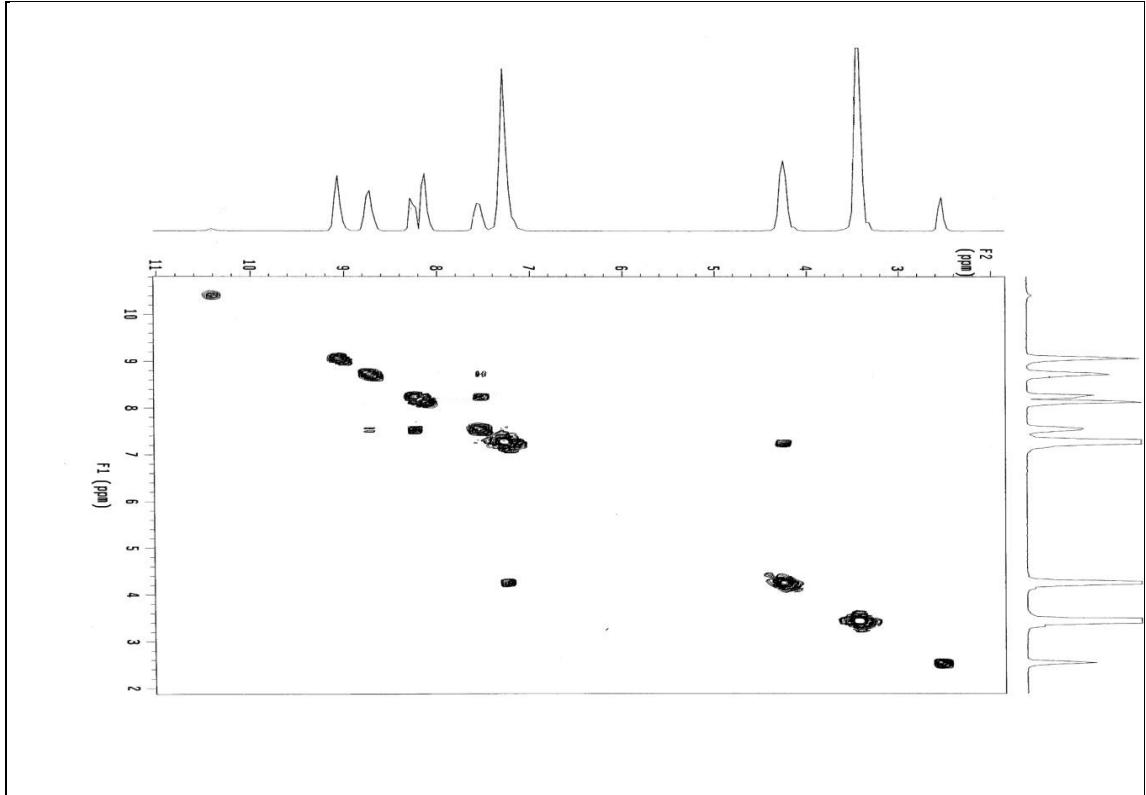
Ek Şekil 183. 193 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



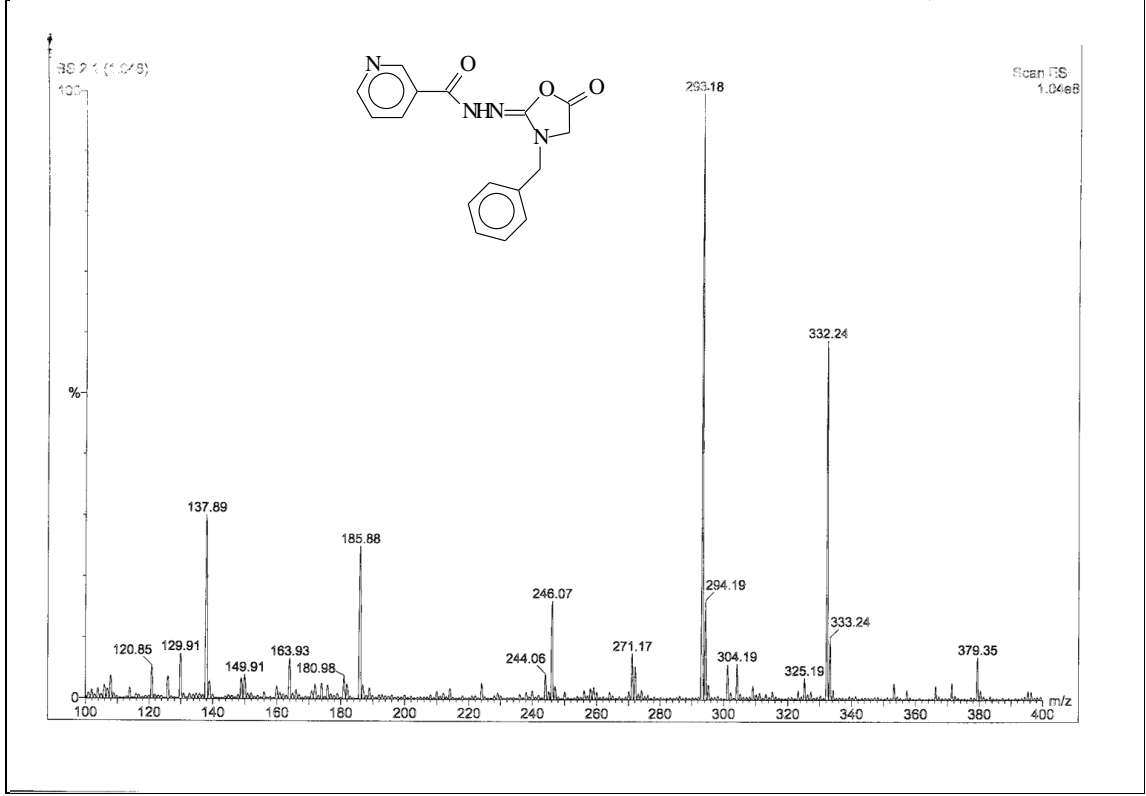
Ek Şekil 184. 193 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



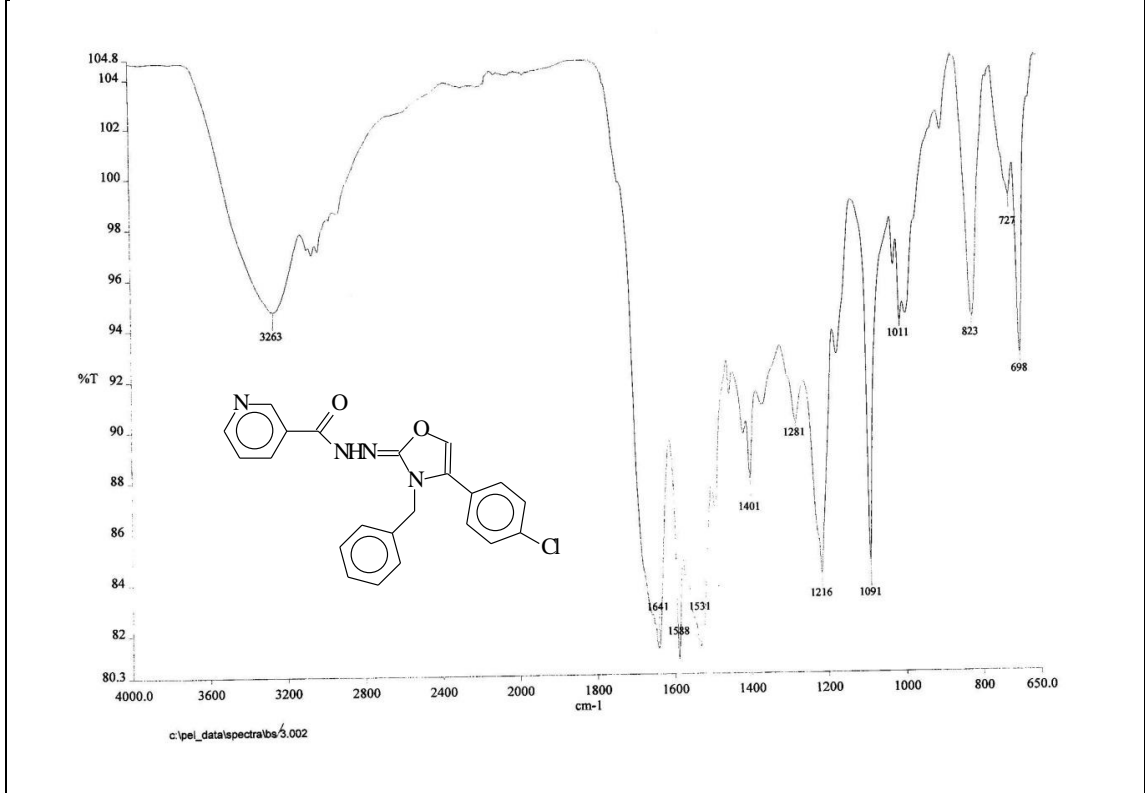
Ek Şekil 185. 193 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

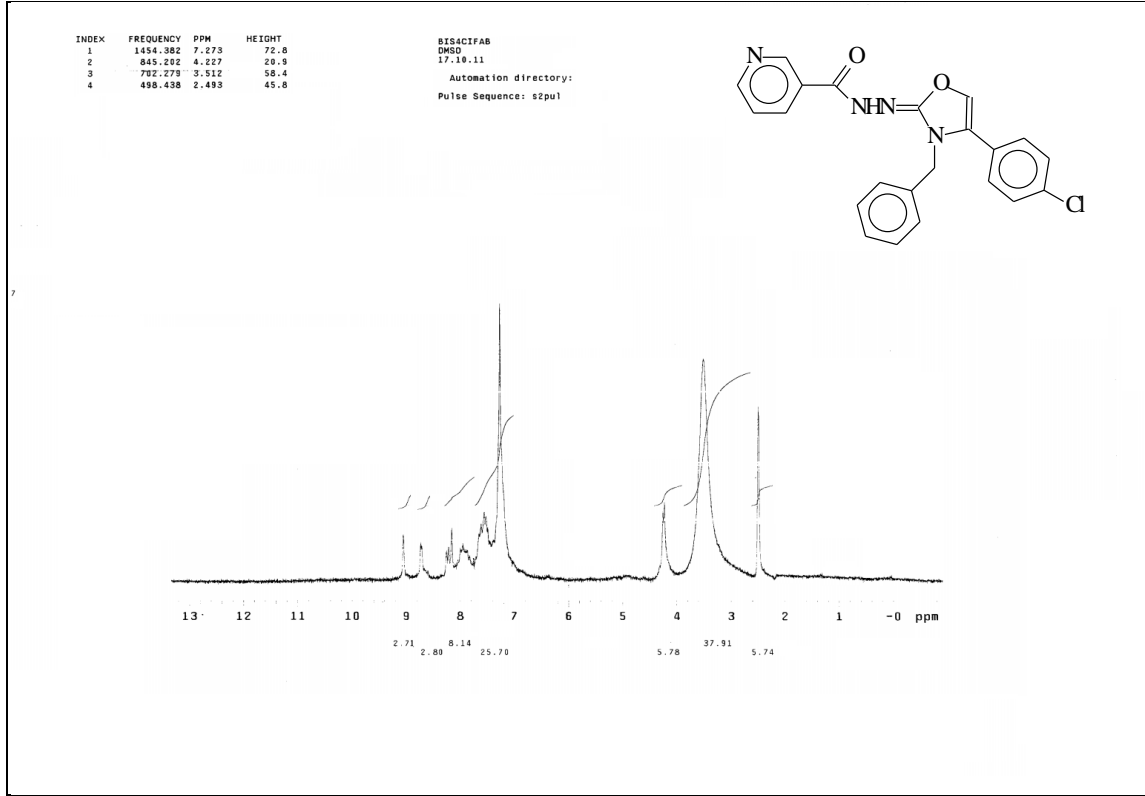


Ek Şekil 186. 193 Nolu Bileşiğin COSY Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

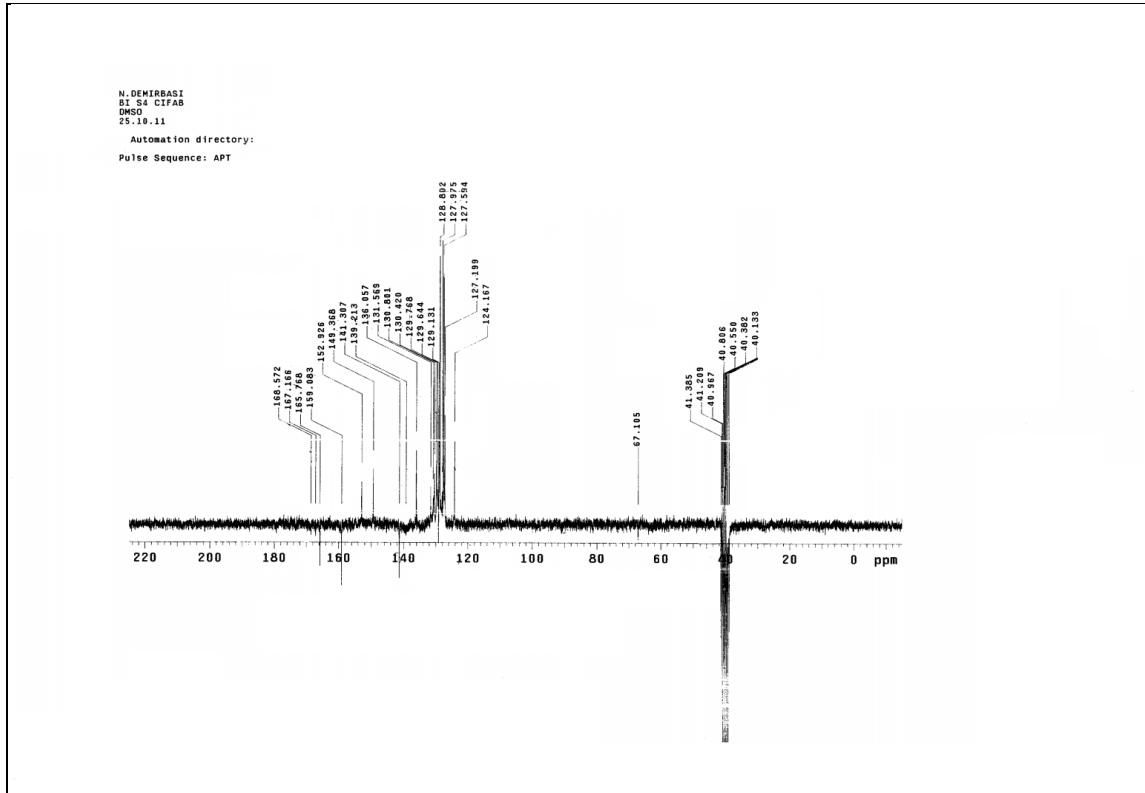


Ek Şekil 187. 193 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

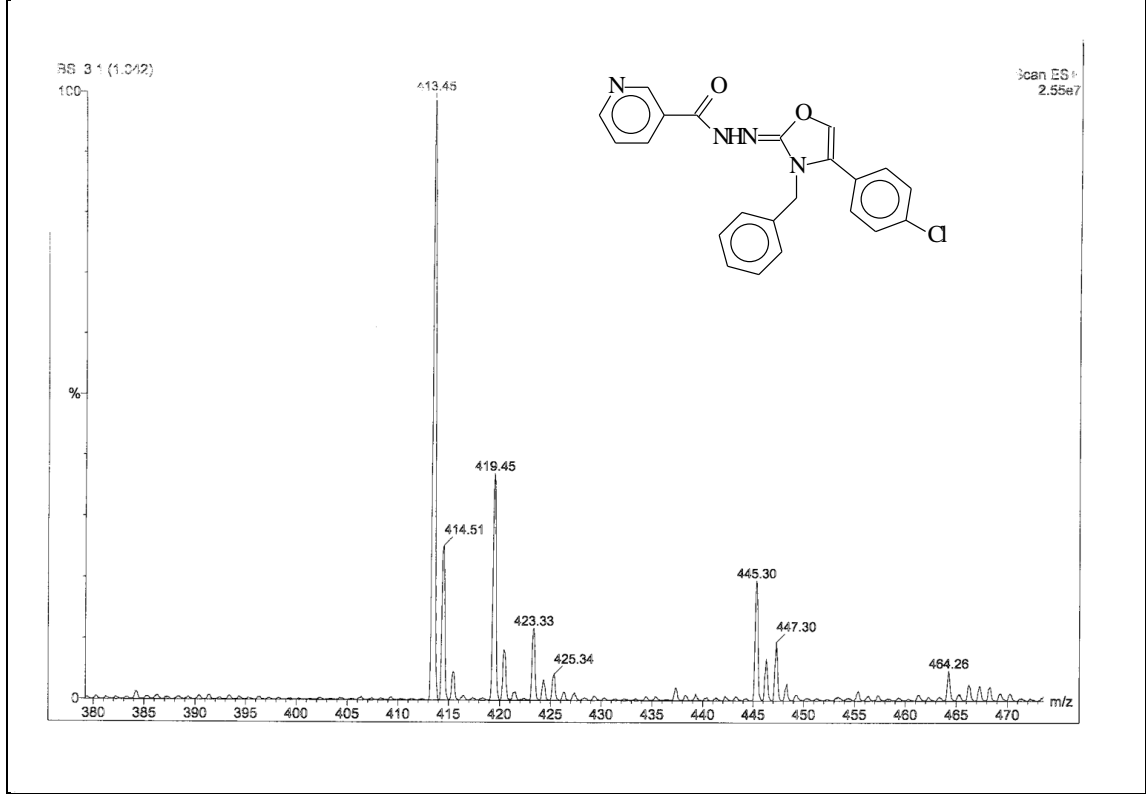
Ek Şekil 188. 194 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



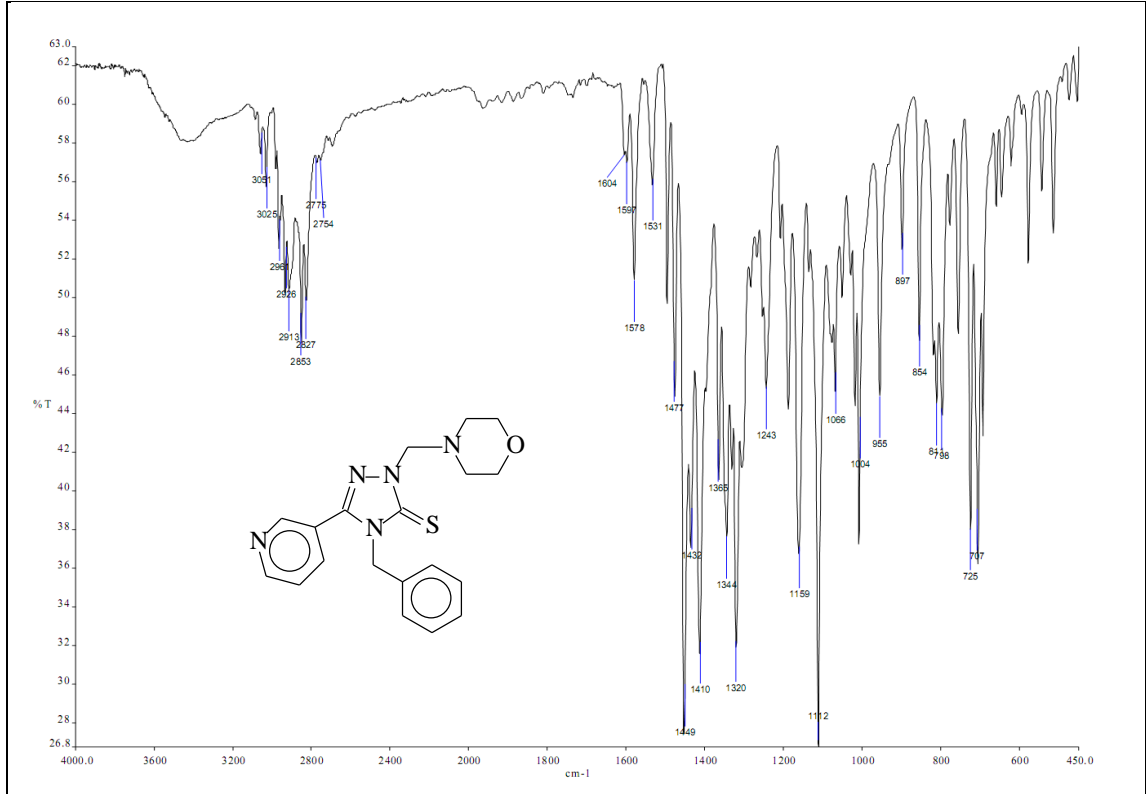
Ek Şekil 189. 194 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

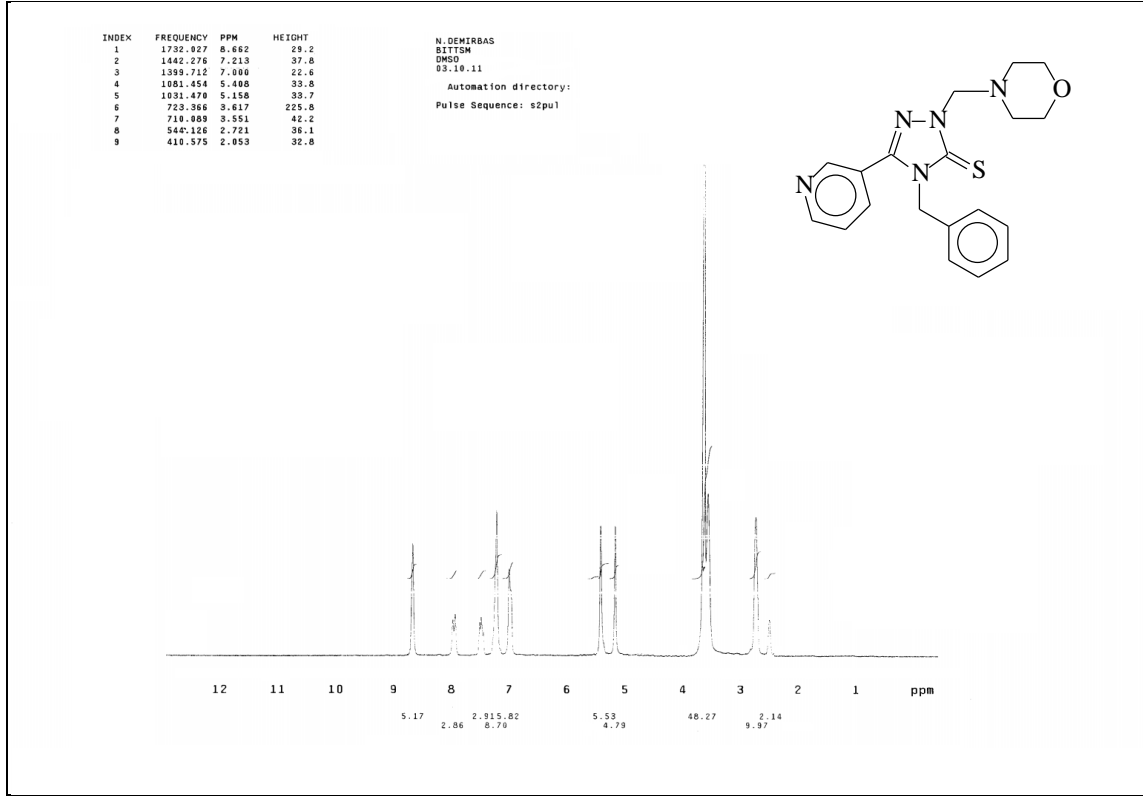


Ek Şekil 190. 194 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

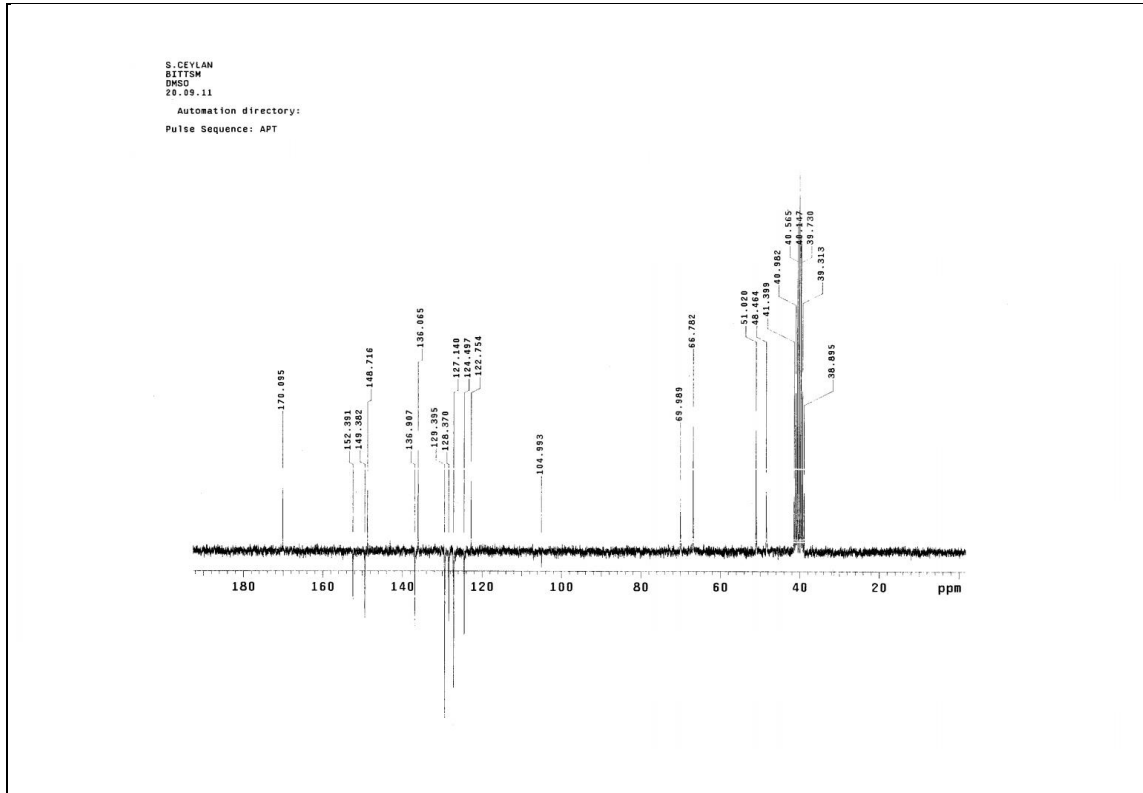


Ek Şekil 191. 194 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

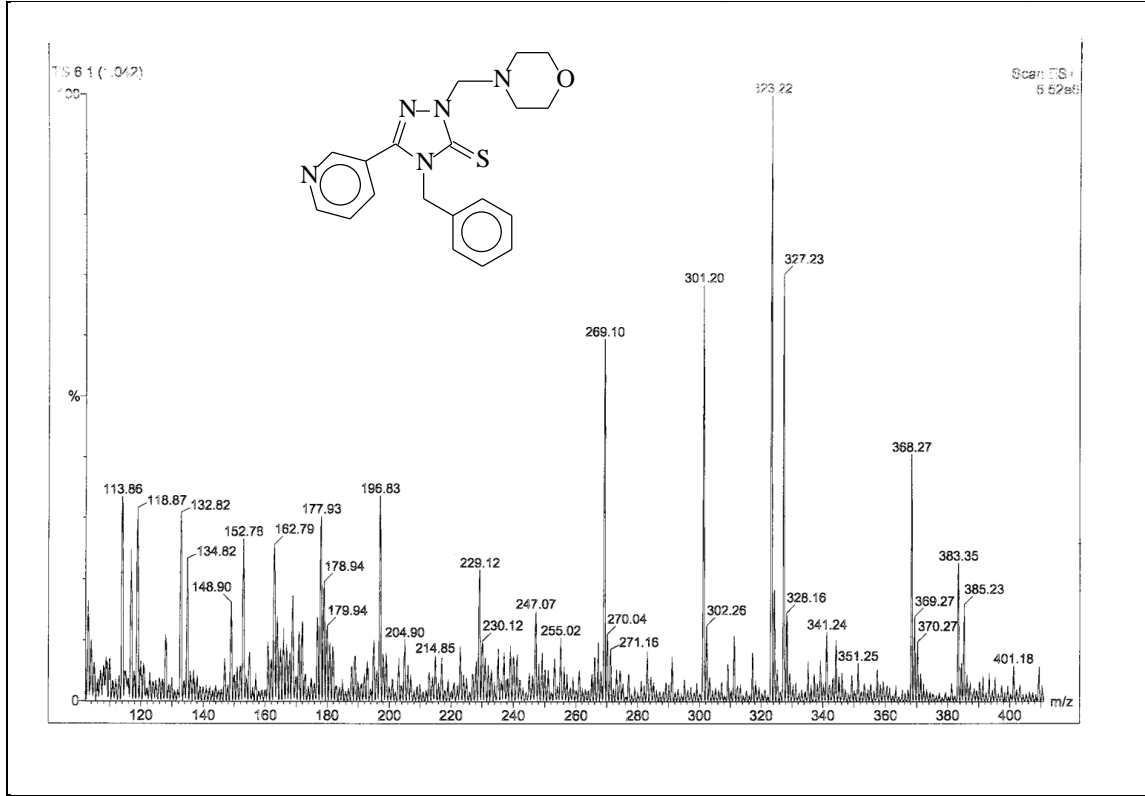
Ek Şekil 192. 195 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



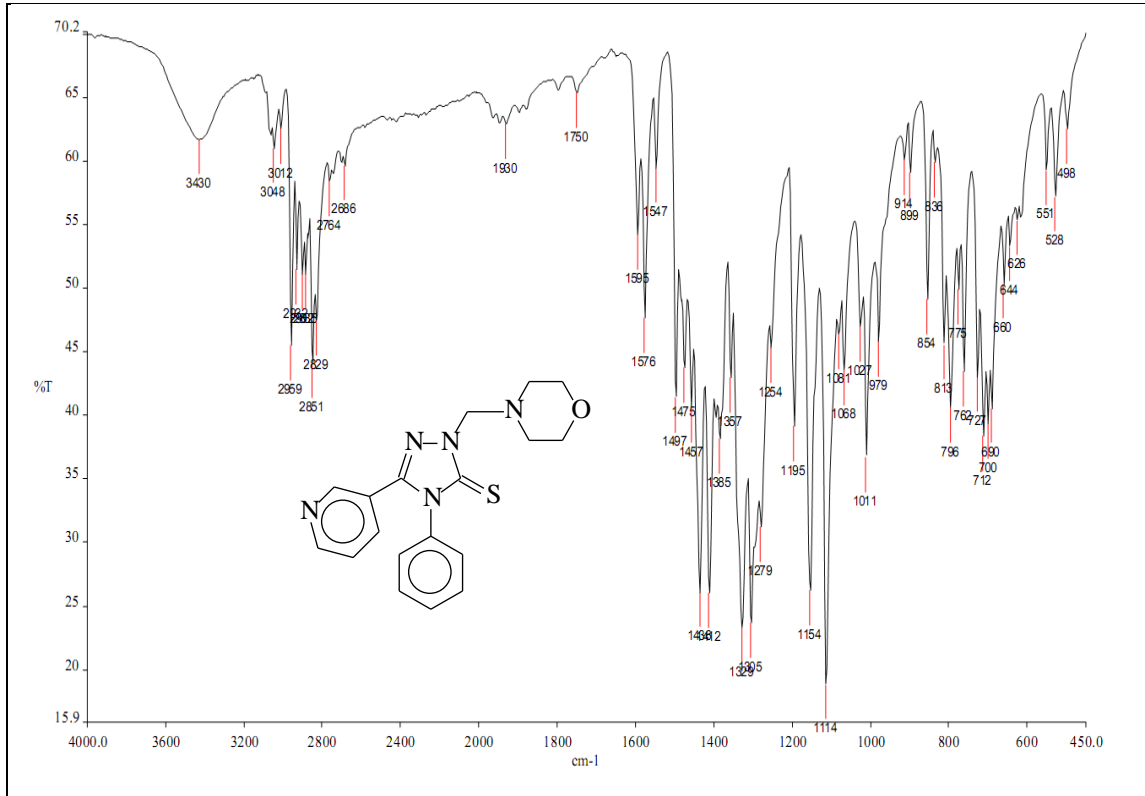
Ek Şekil 193. 195 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

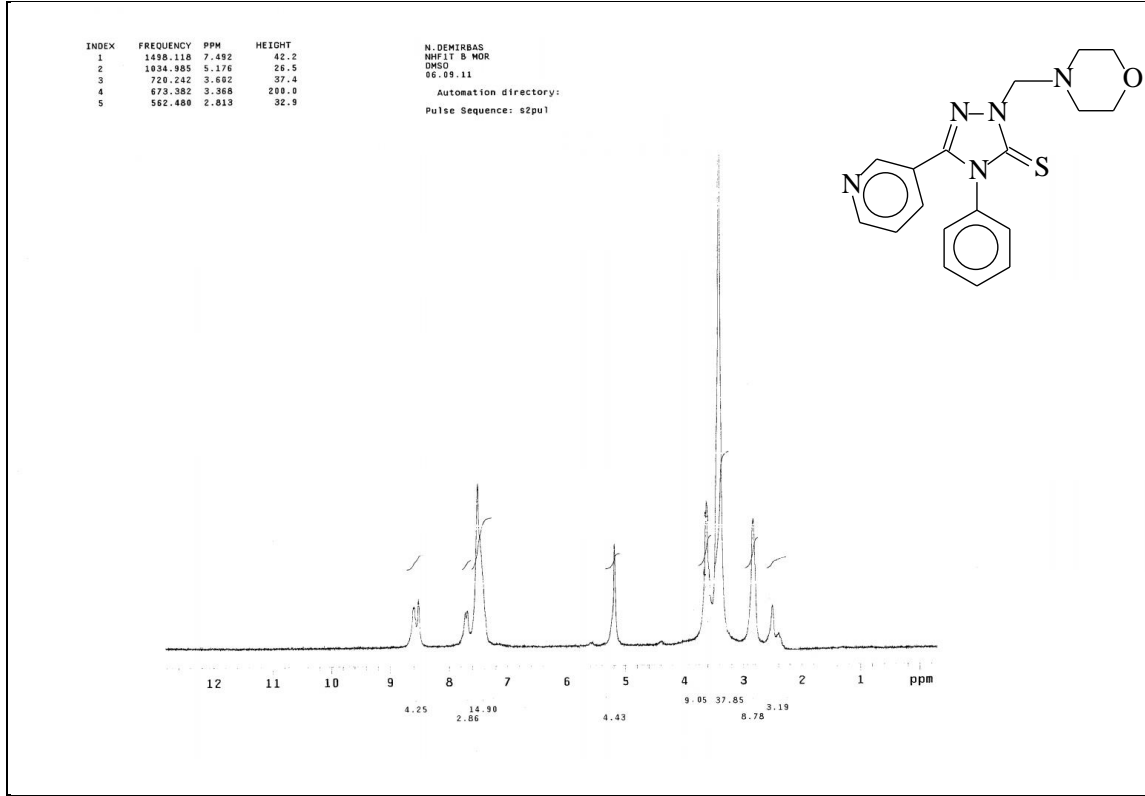


Ek Şekil 194. 195 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

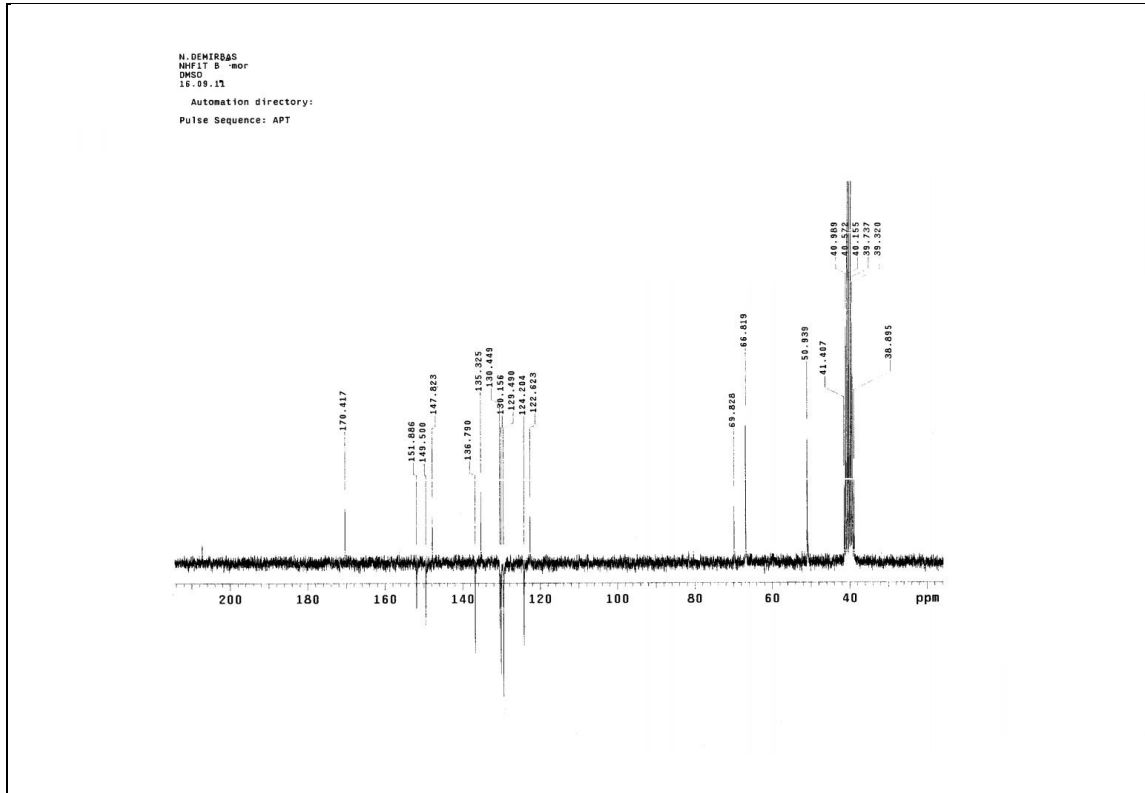


Ek Şekil 195. 195 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

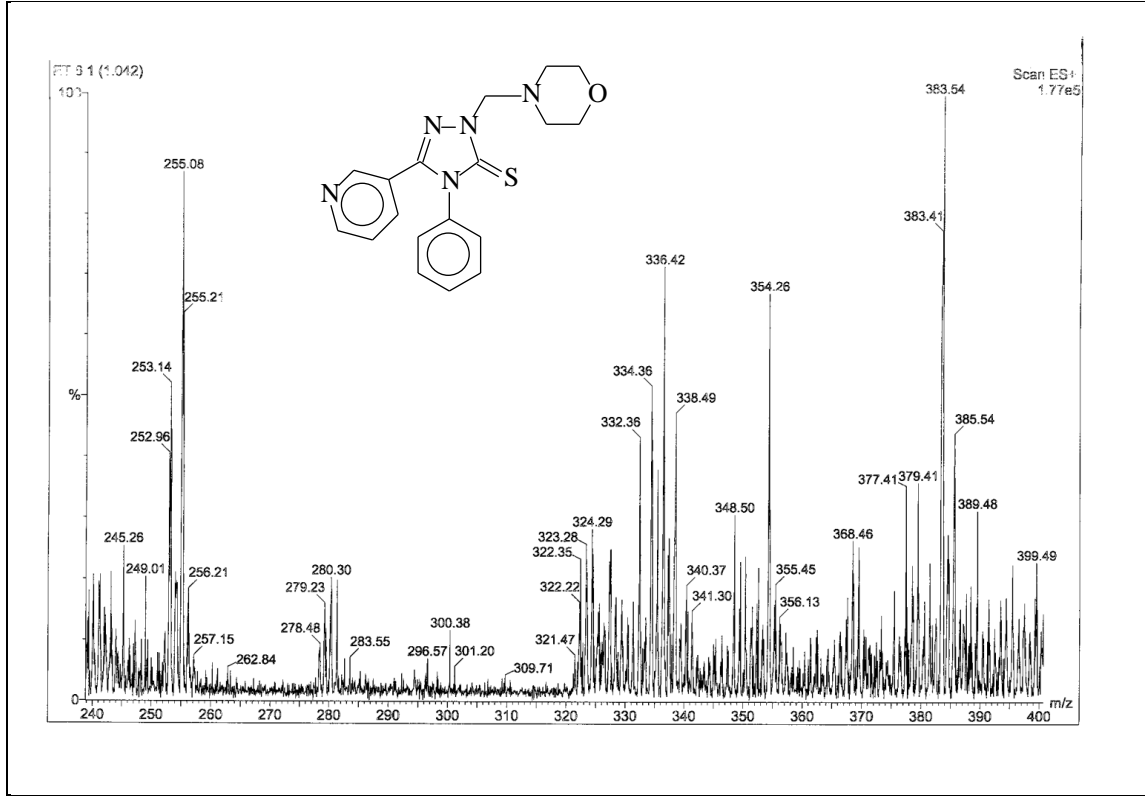
Ek Şekil 196. 196 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



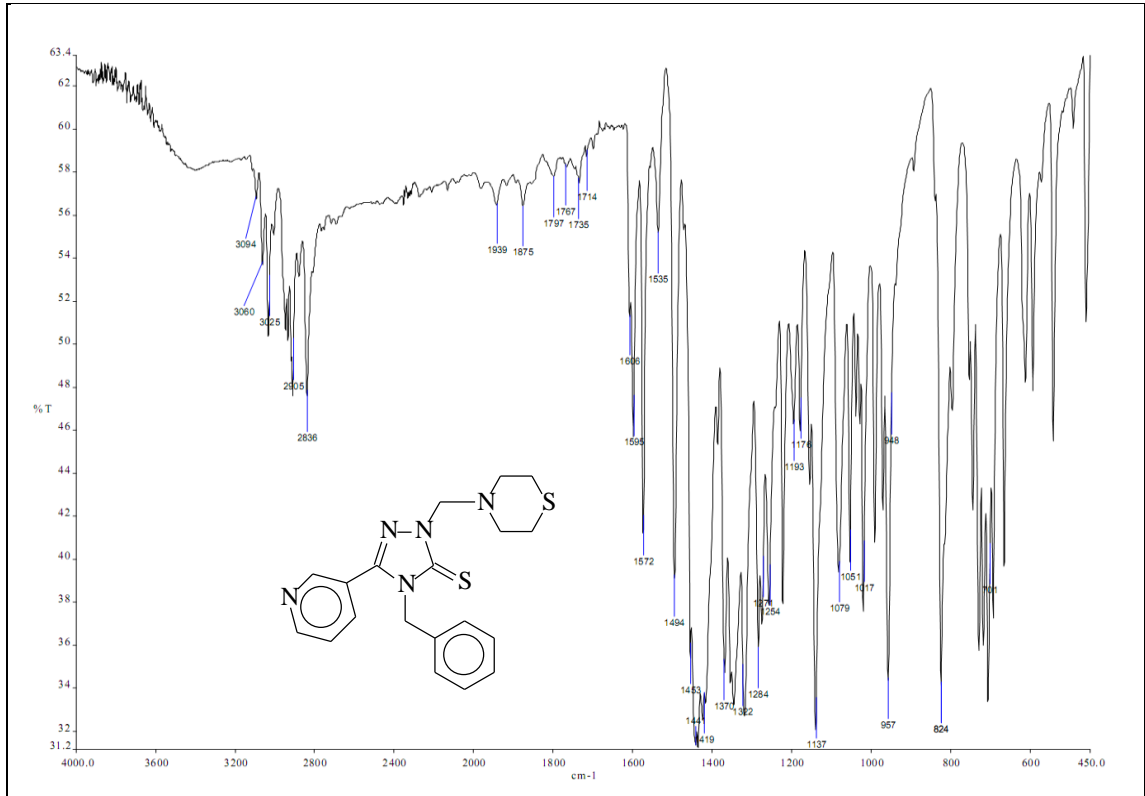
Ek Şekil 197. 196 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

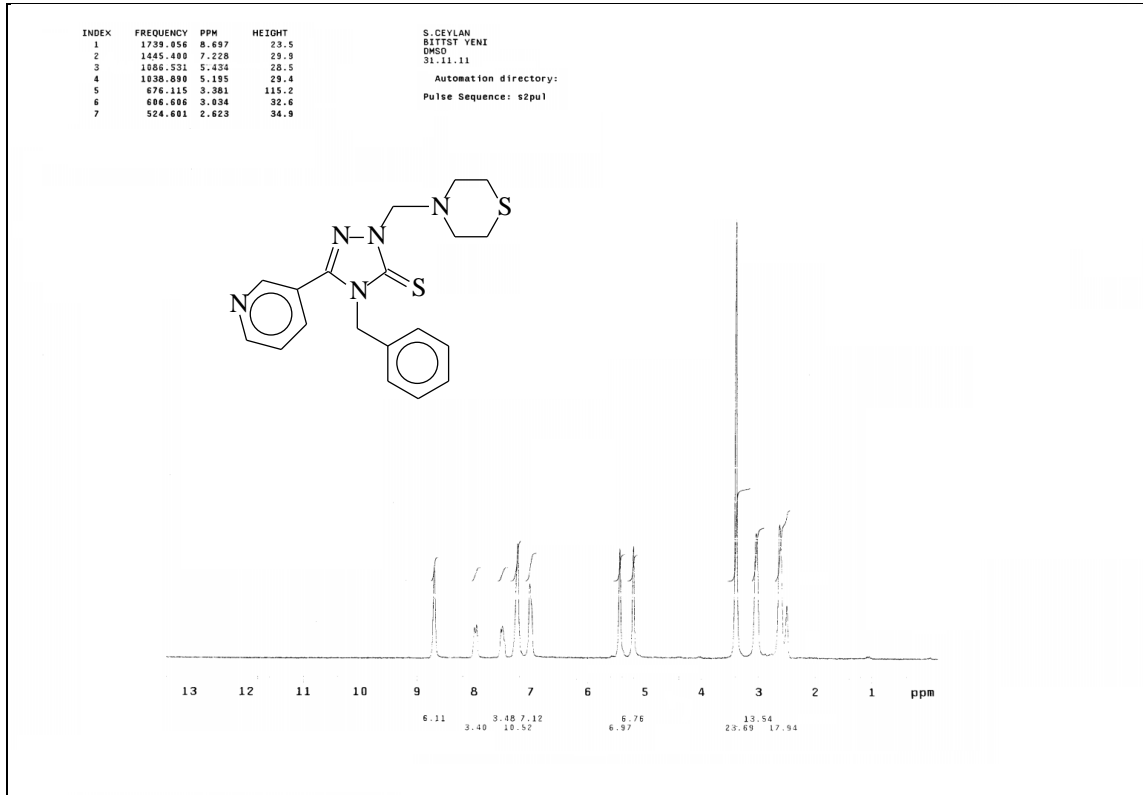


Ek Şekil 198. 196 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

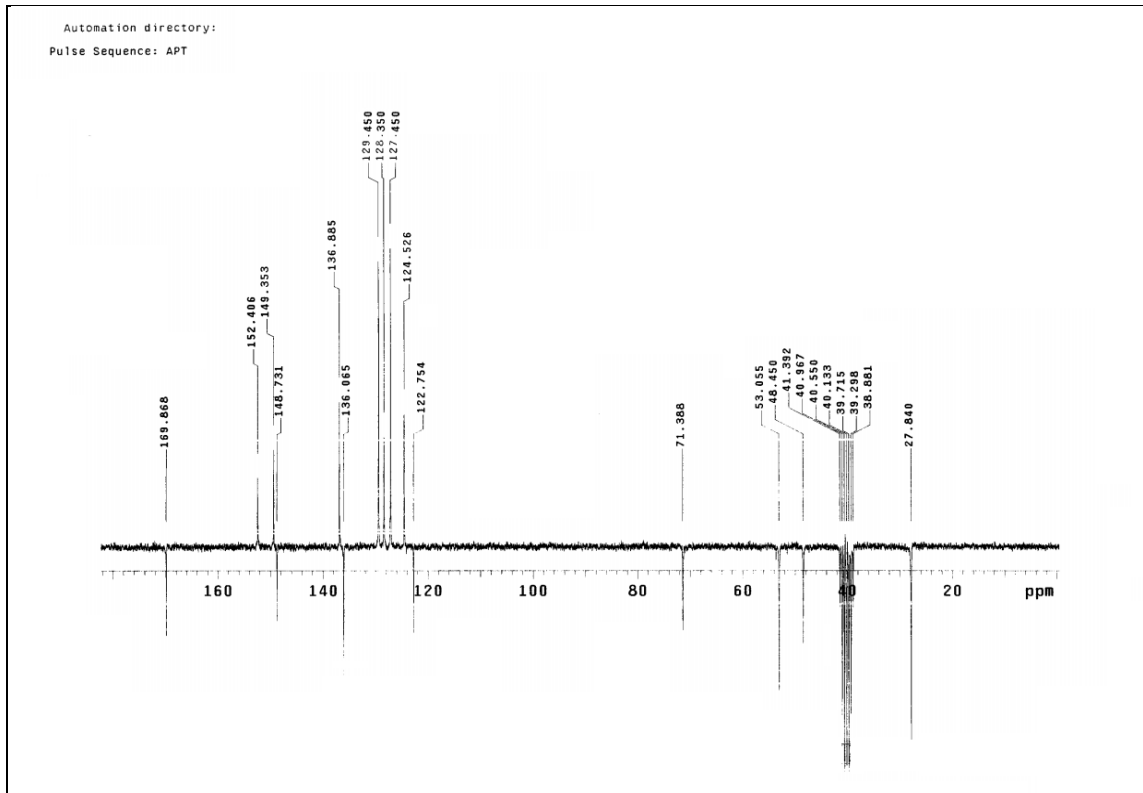


Ek Şekil 199. 196 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

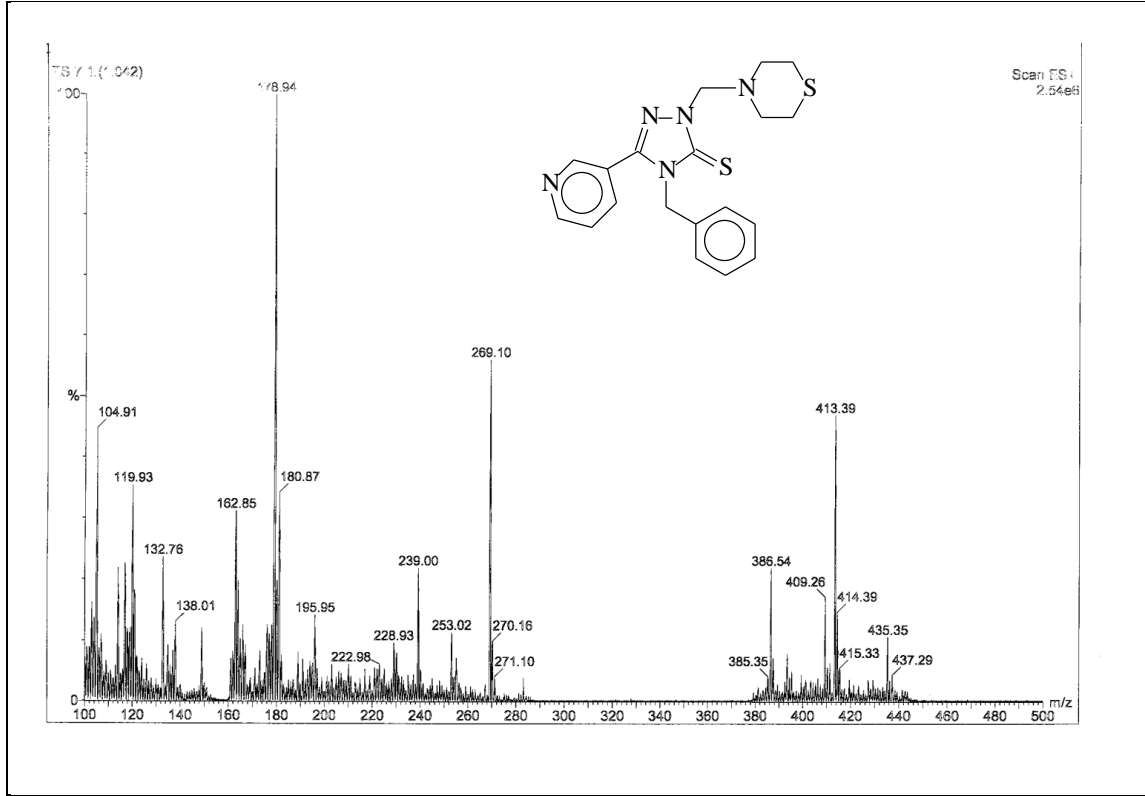
Ek Şekil 200. 197 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



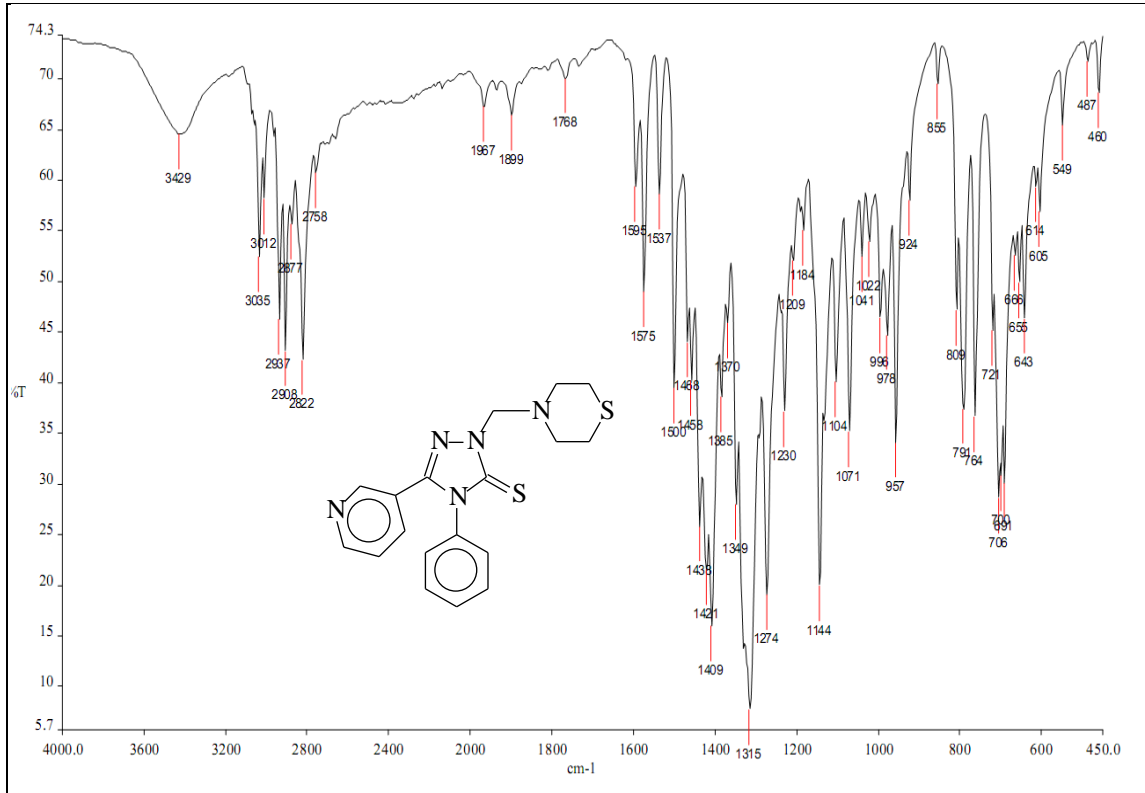
Ek Şekil 201. 197 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

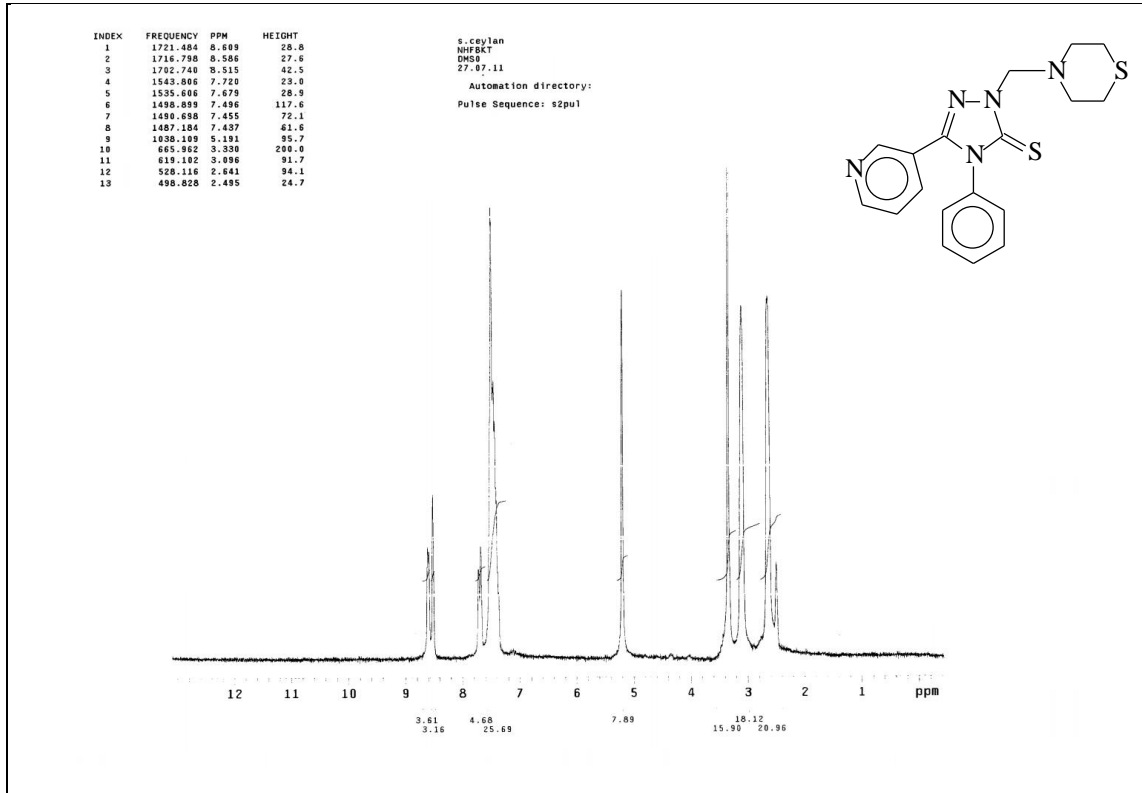


Ek Şekil 202. 197 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

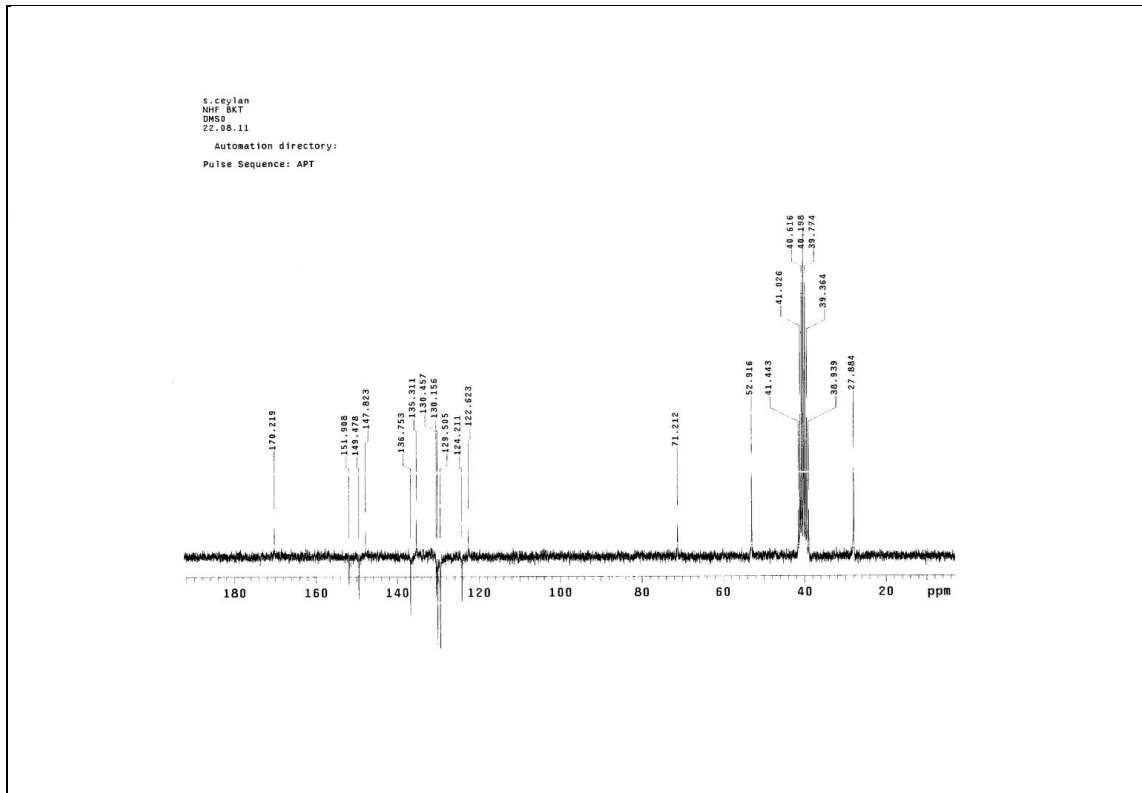


Ek Şekil 203. 197 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

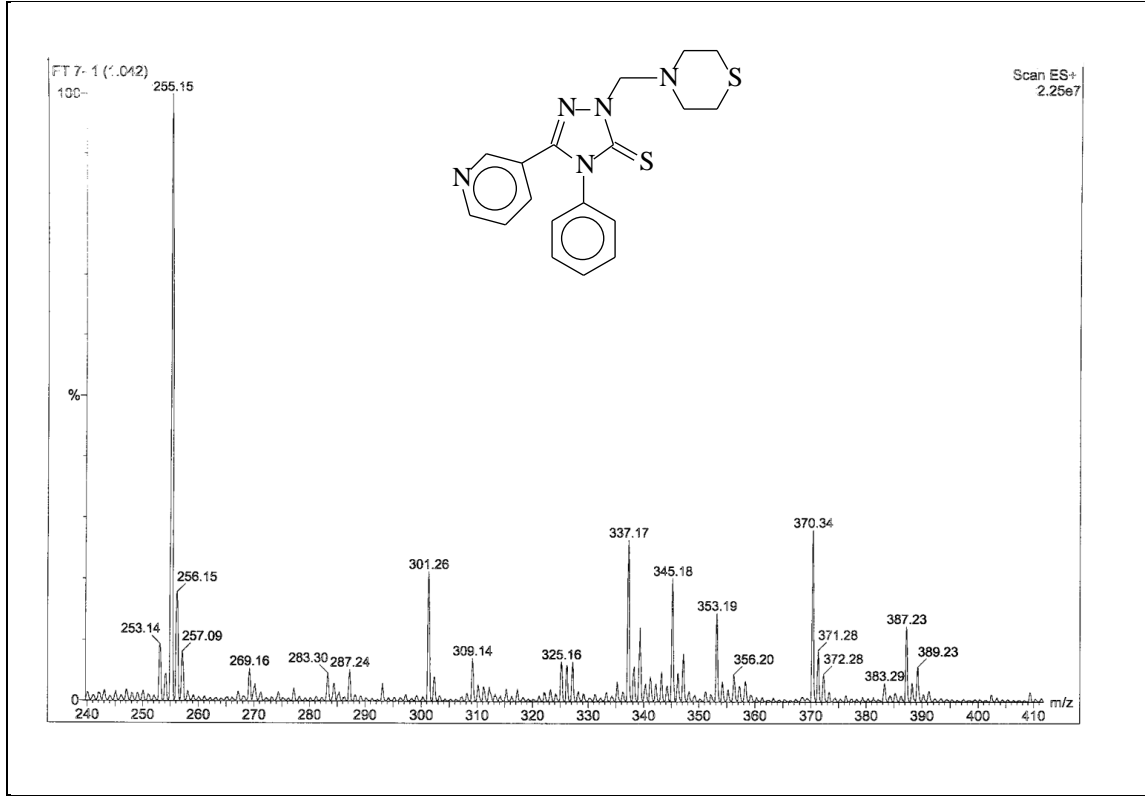
Ek Şekil 204. 198 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



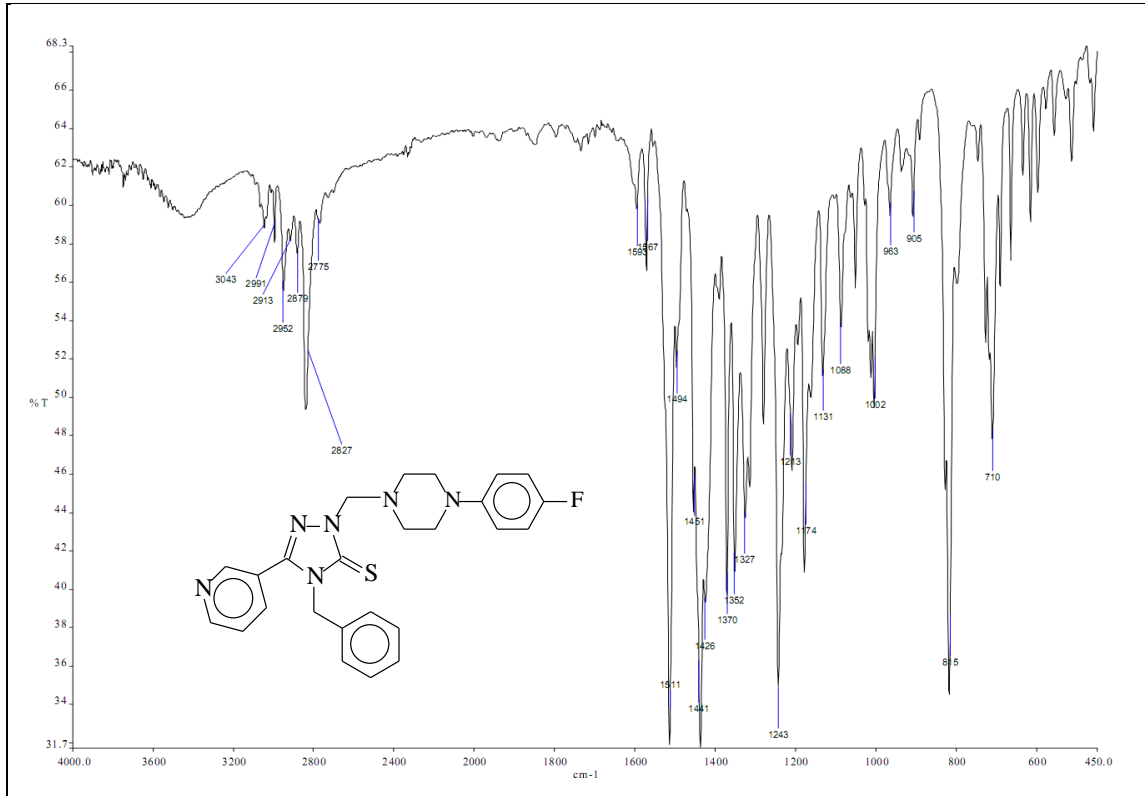
Ek Şekil 205. 198 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

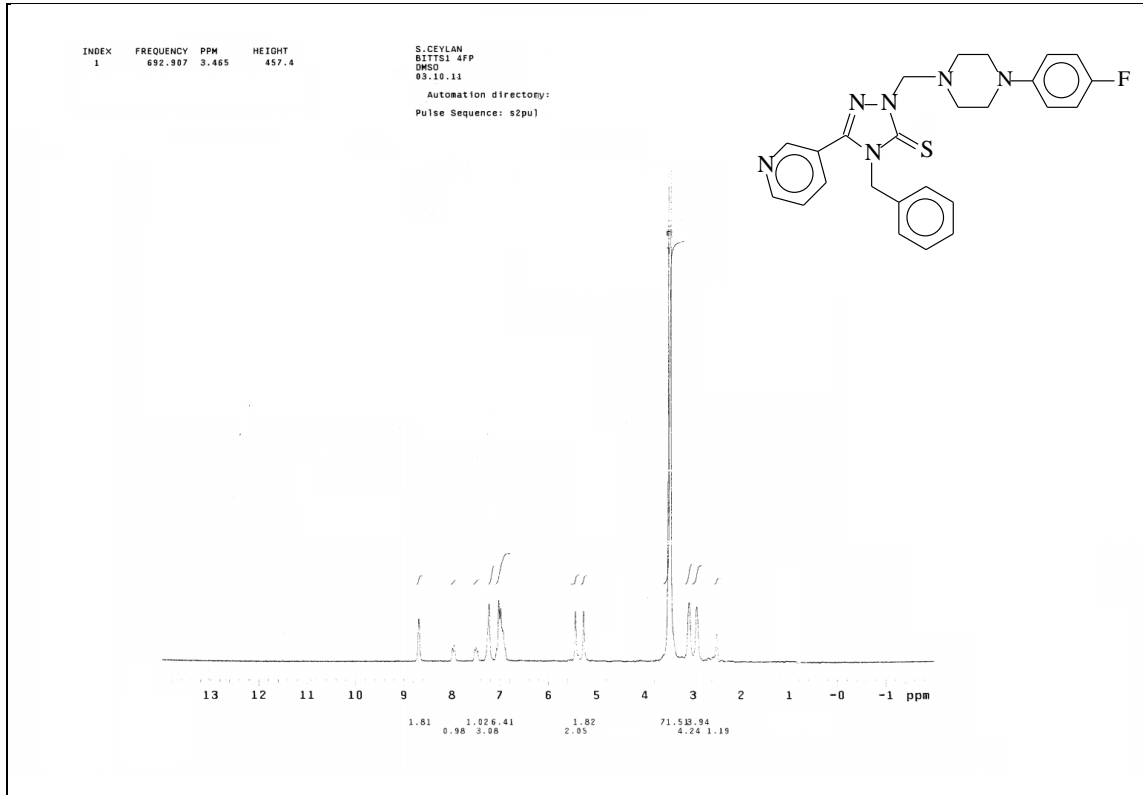


Ek Şekil 206. 198 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

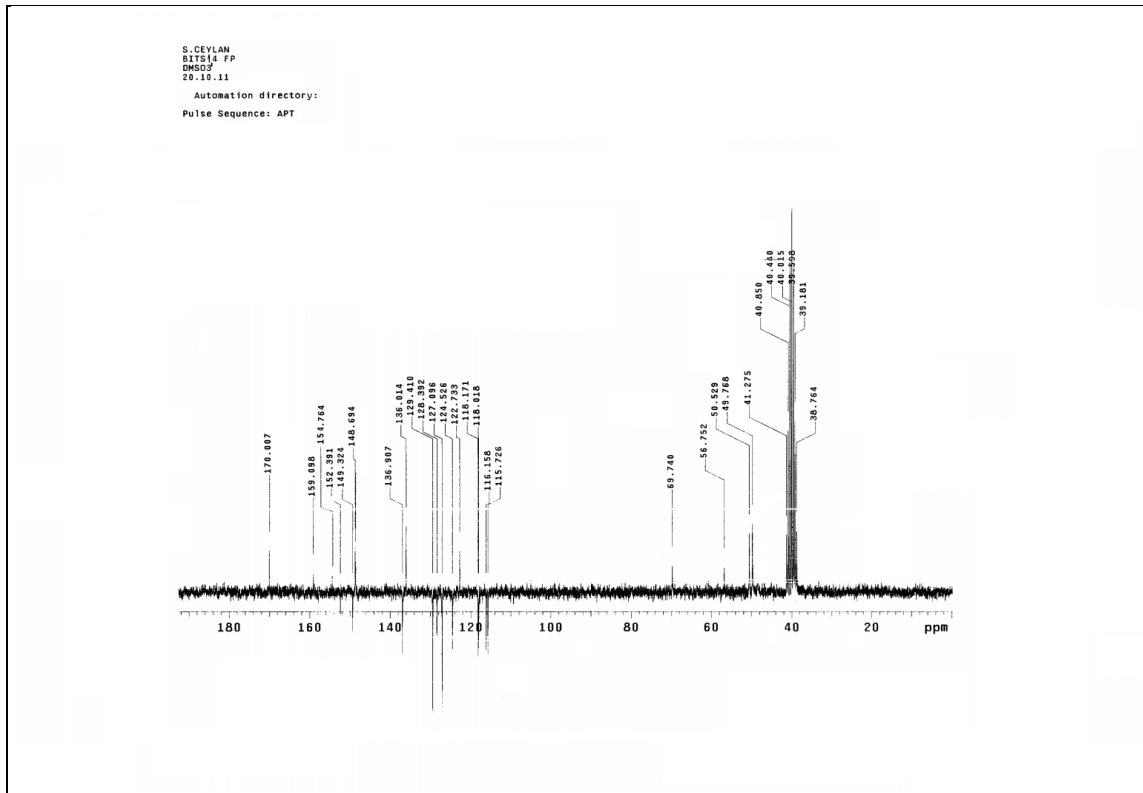


Ek Şekil 207. 198 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

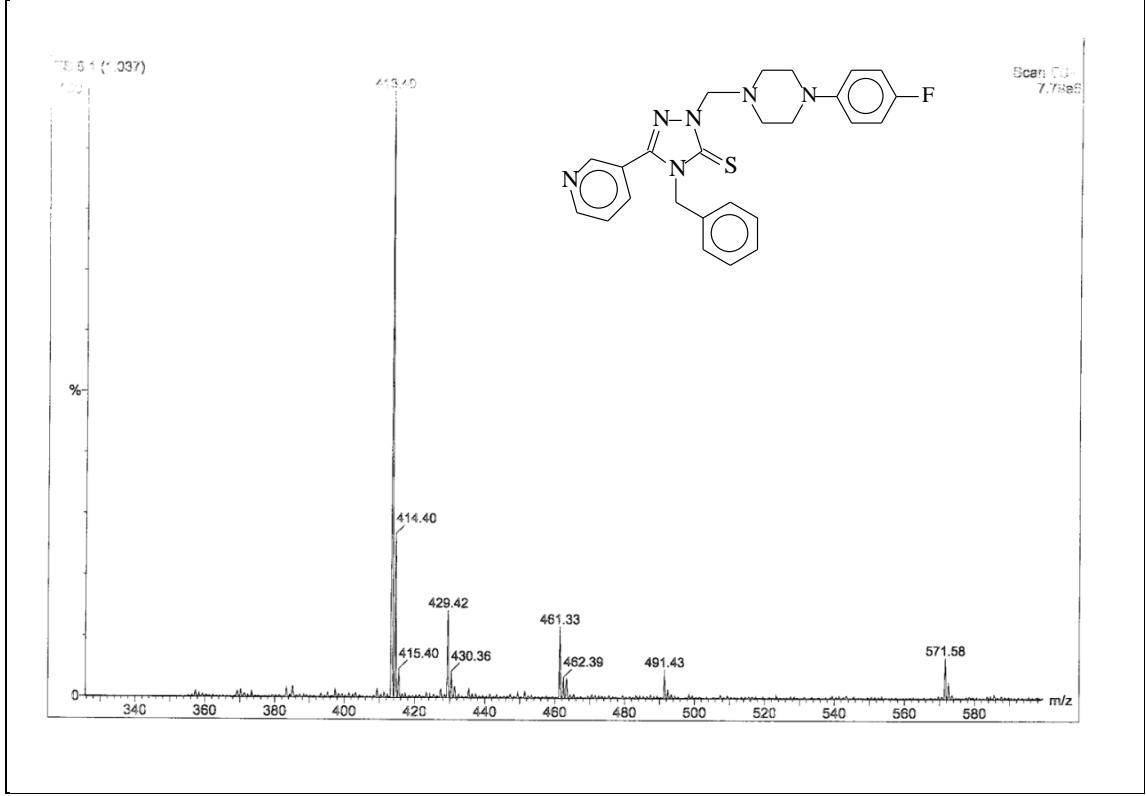
Ek Şekil 208. 199 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



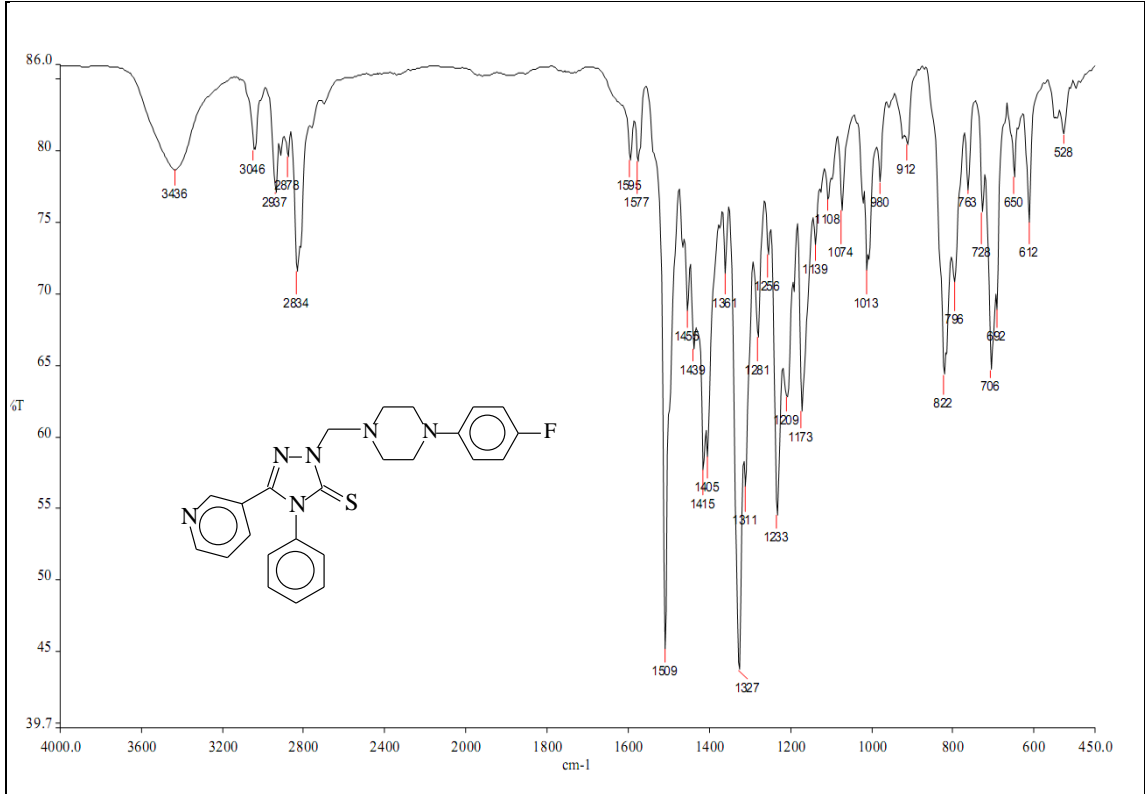
Ek Şekil 209. 199 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

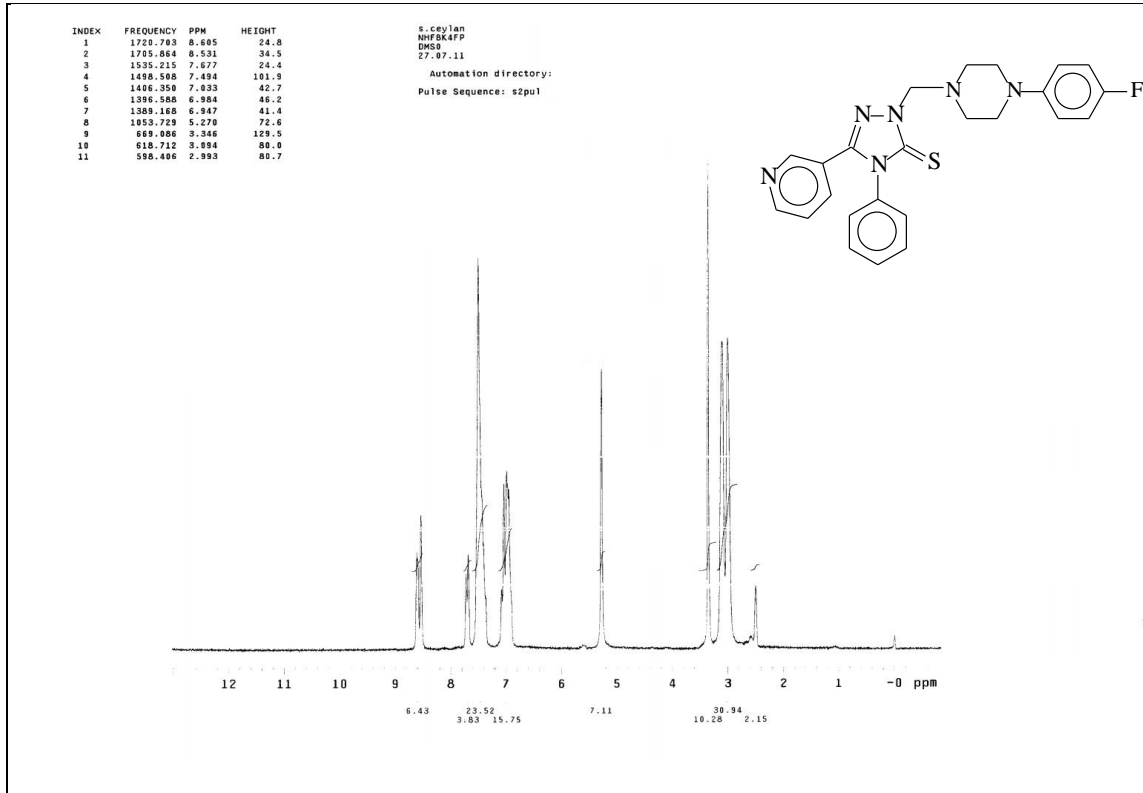


Ek Şekil 210. 199 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

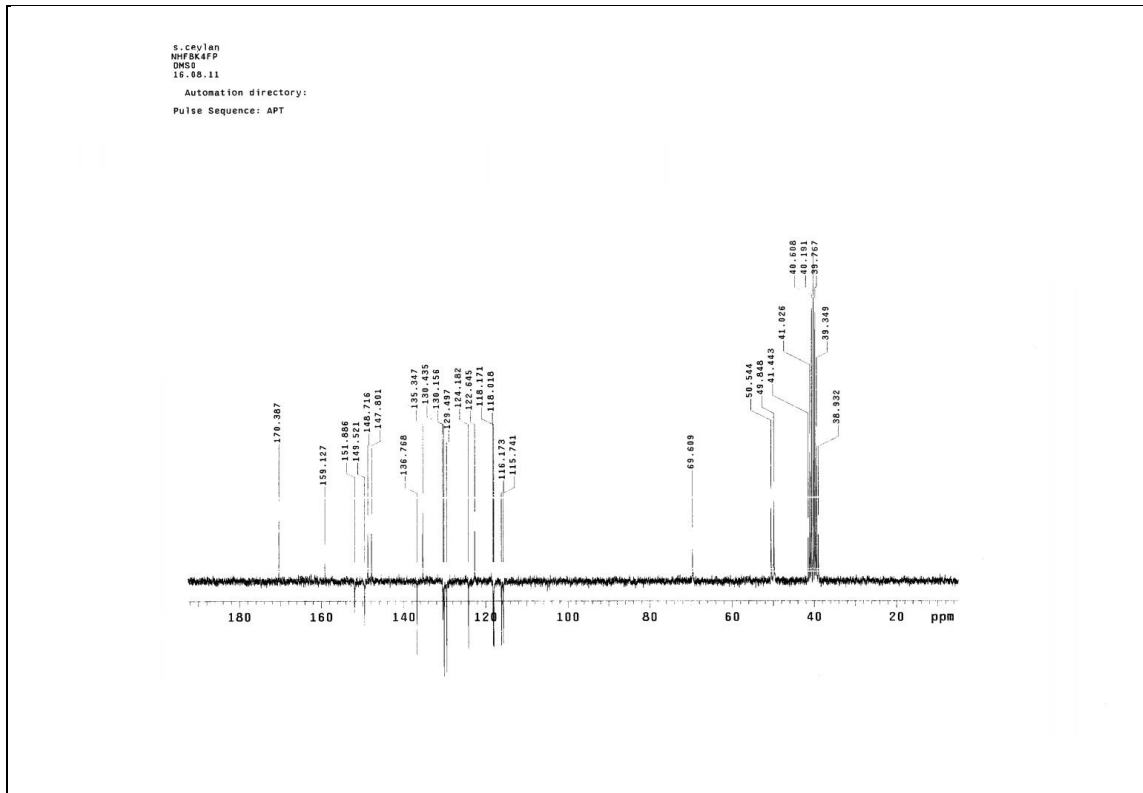


Ek Şekil 211. 199 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

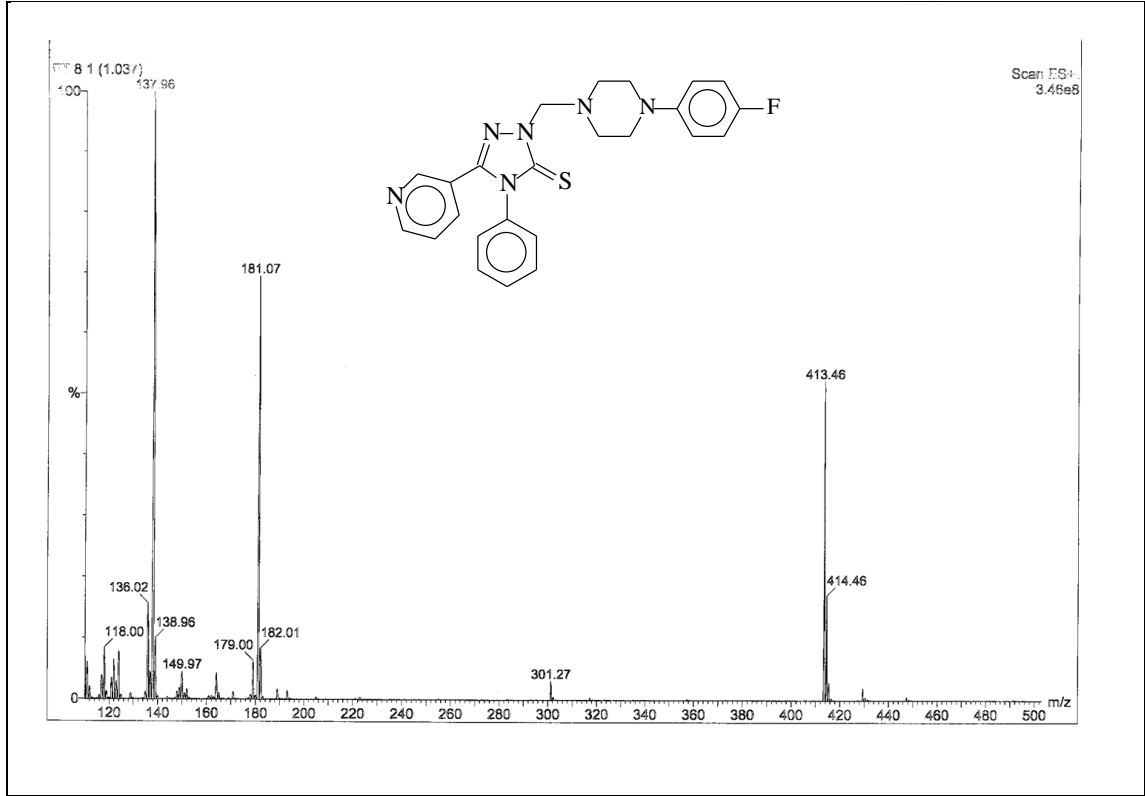
Ek Şekil 212. 200 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



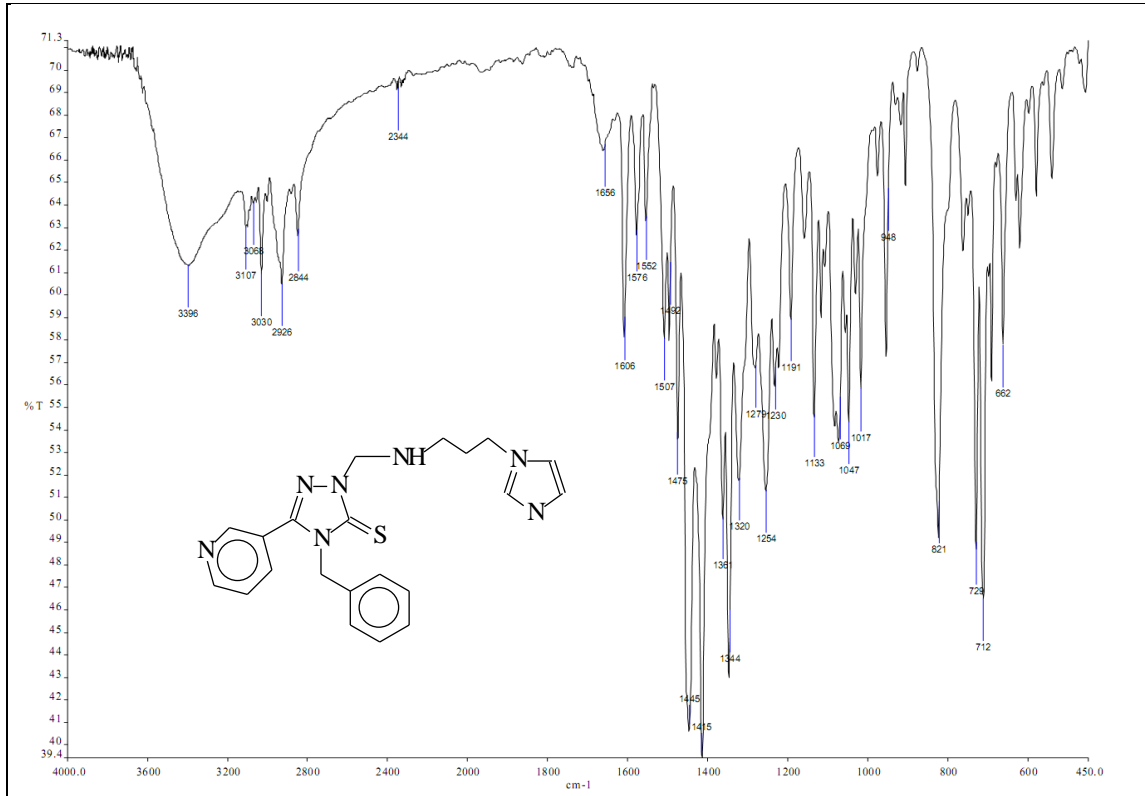
Ek Şekil 213. 200 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

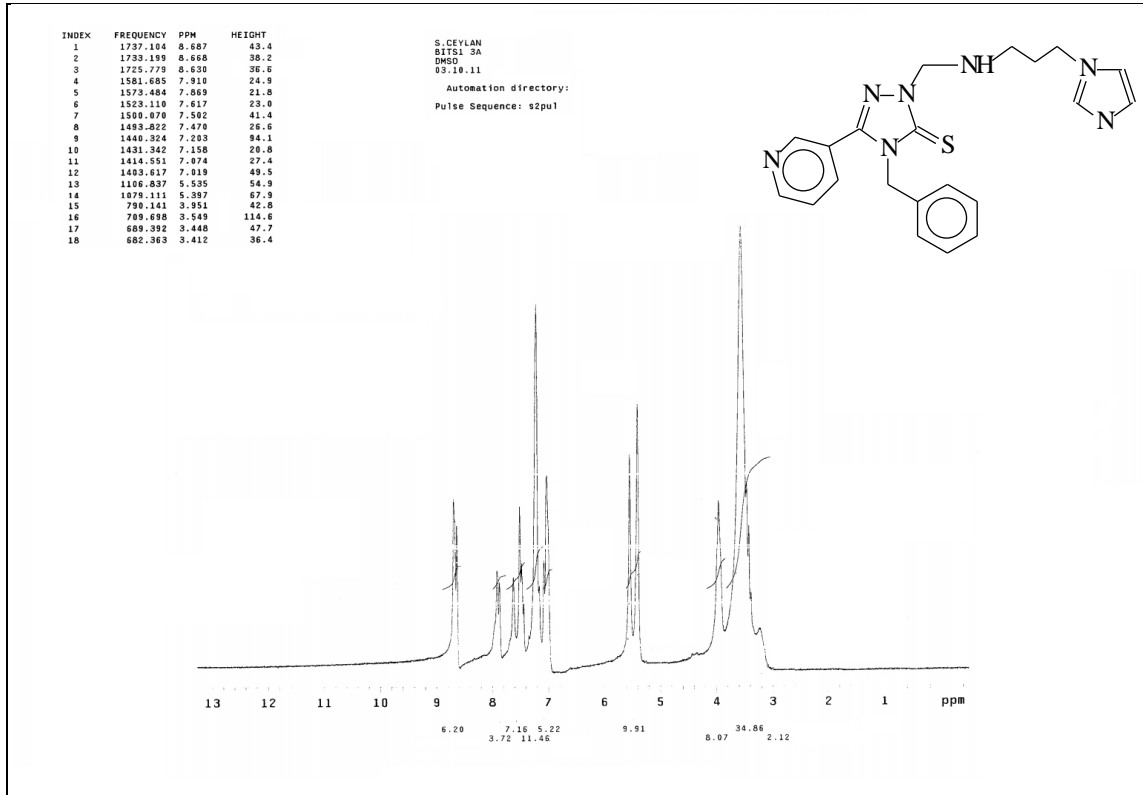


Ek Şekil 214. 200 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

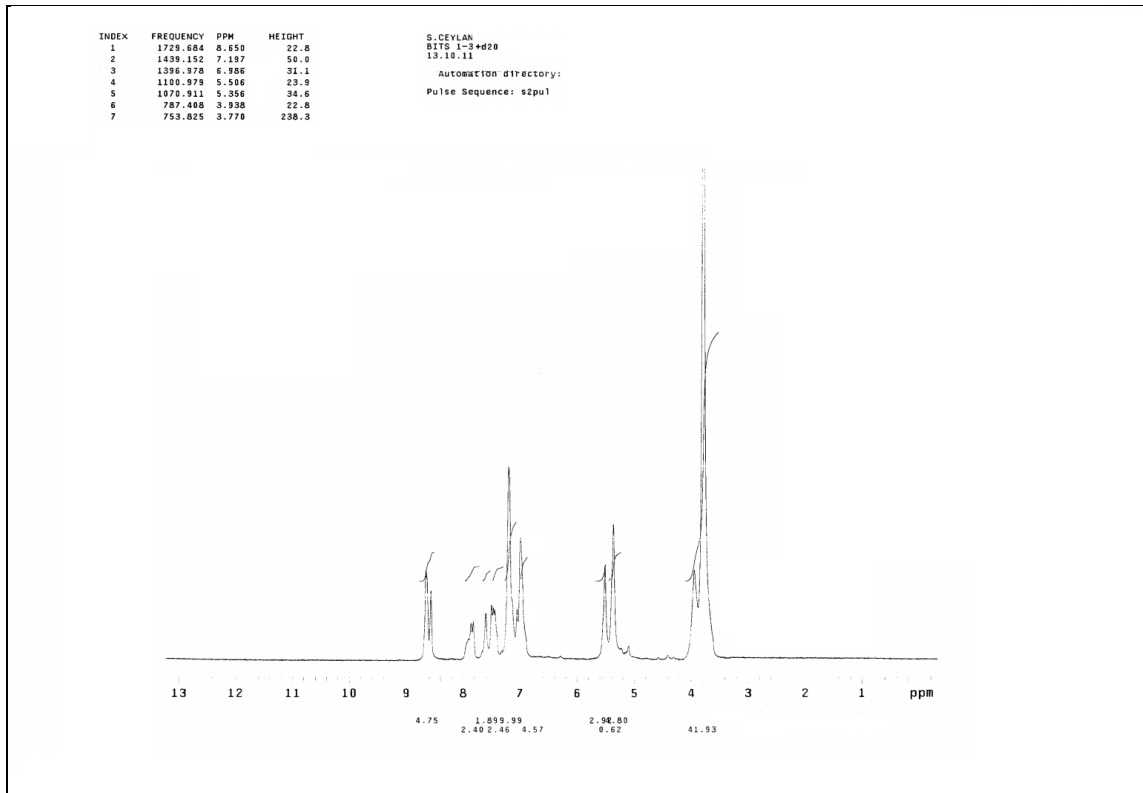


Ek Şekil 215. 200 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

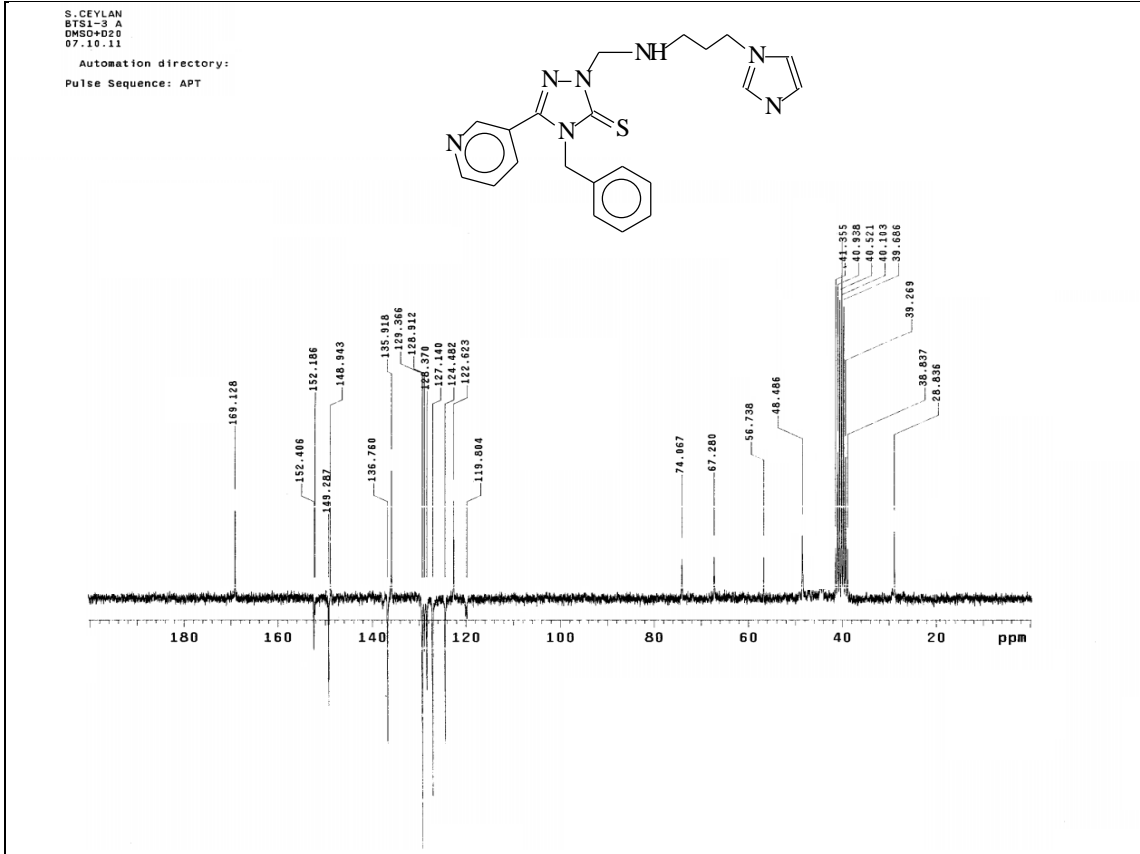
Ek Şekil 216. 201 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



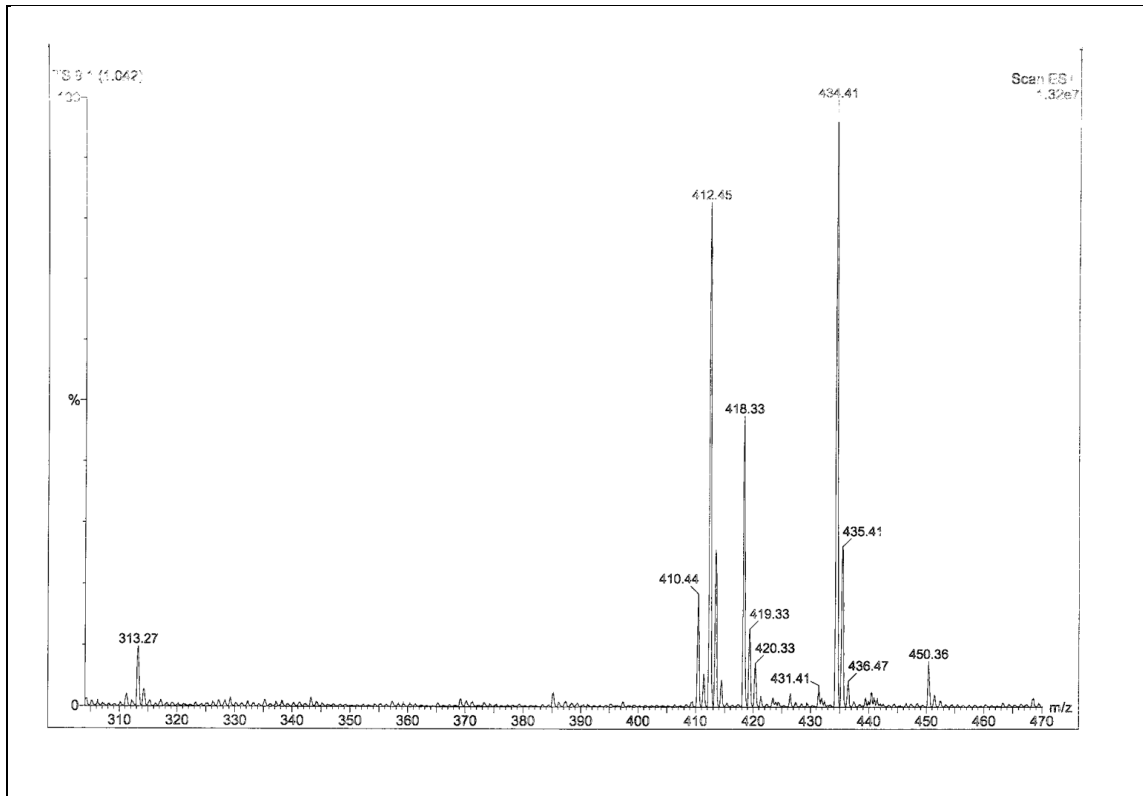
Ek Şekil 217. 201 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



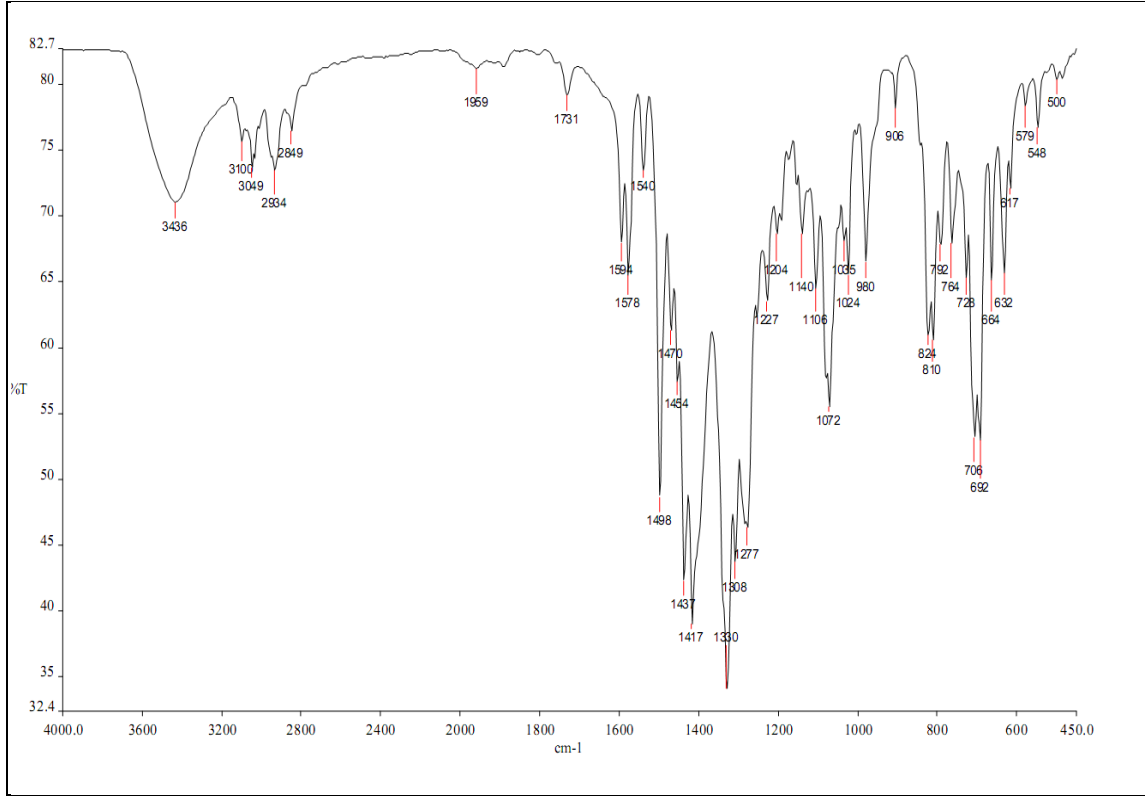
Ek Şekil 218. 201 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



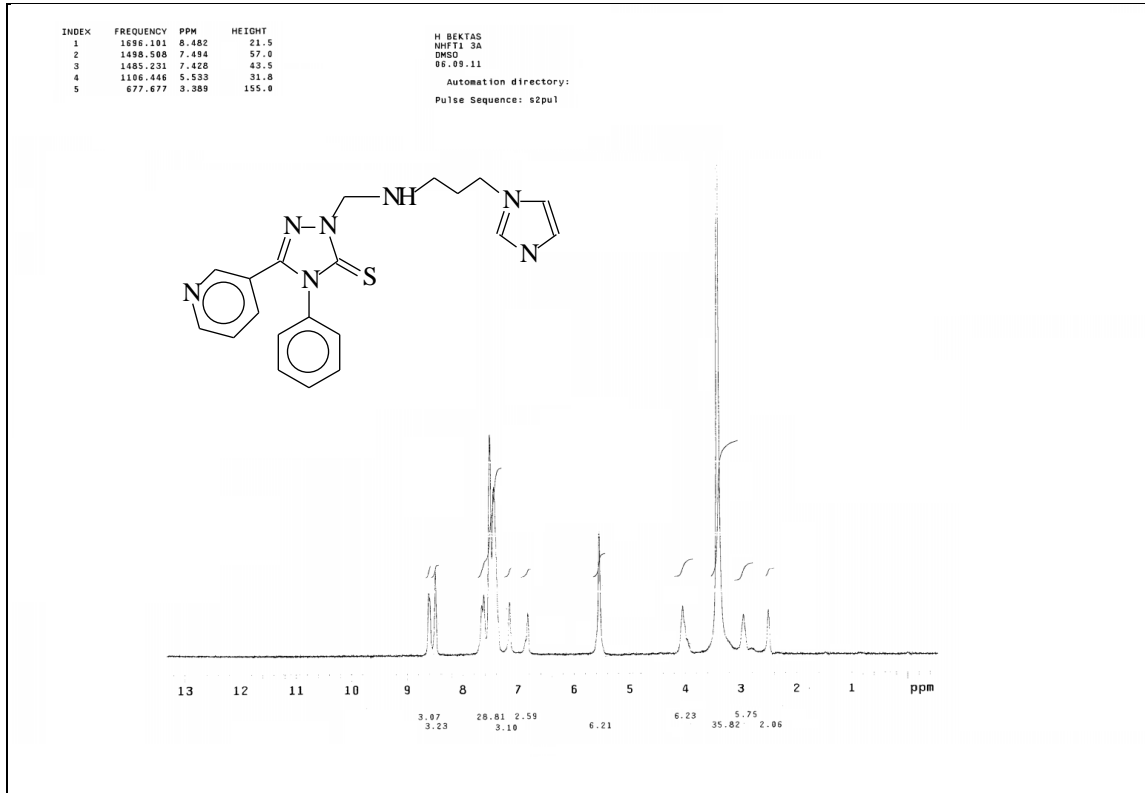
Ek Şekil 219. 201 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



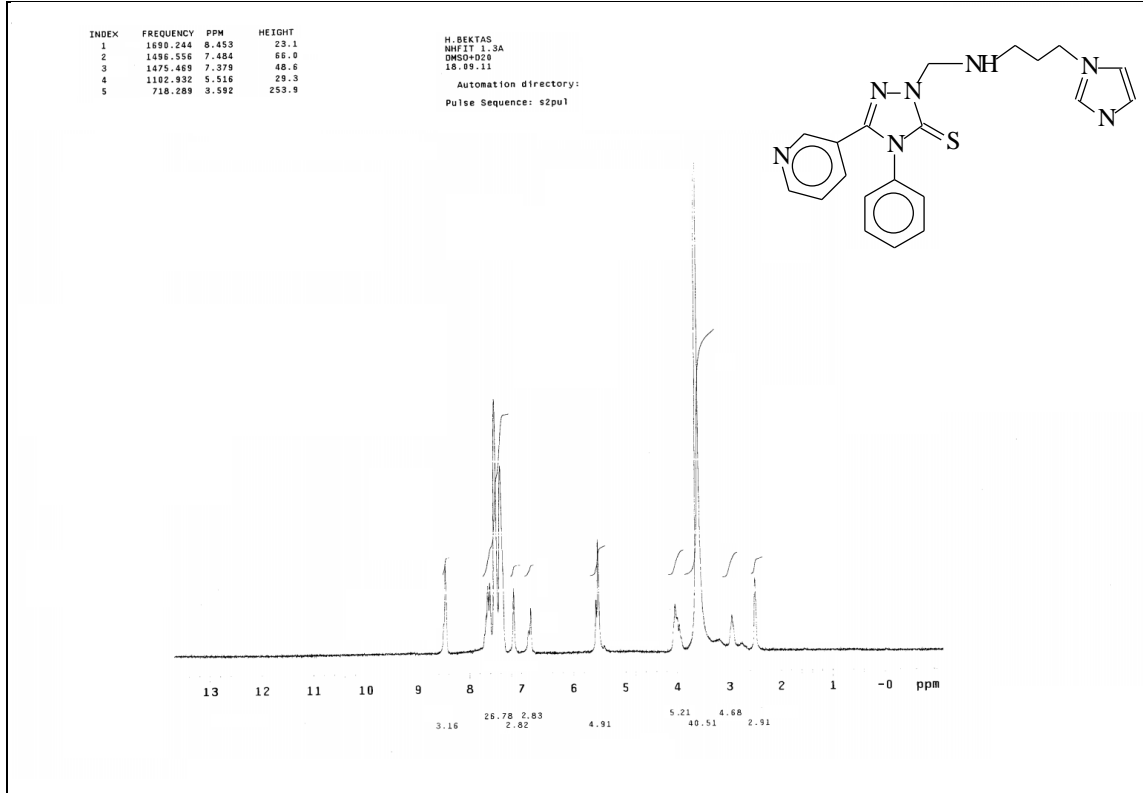
Ek Şekil 220. 201 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



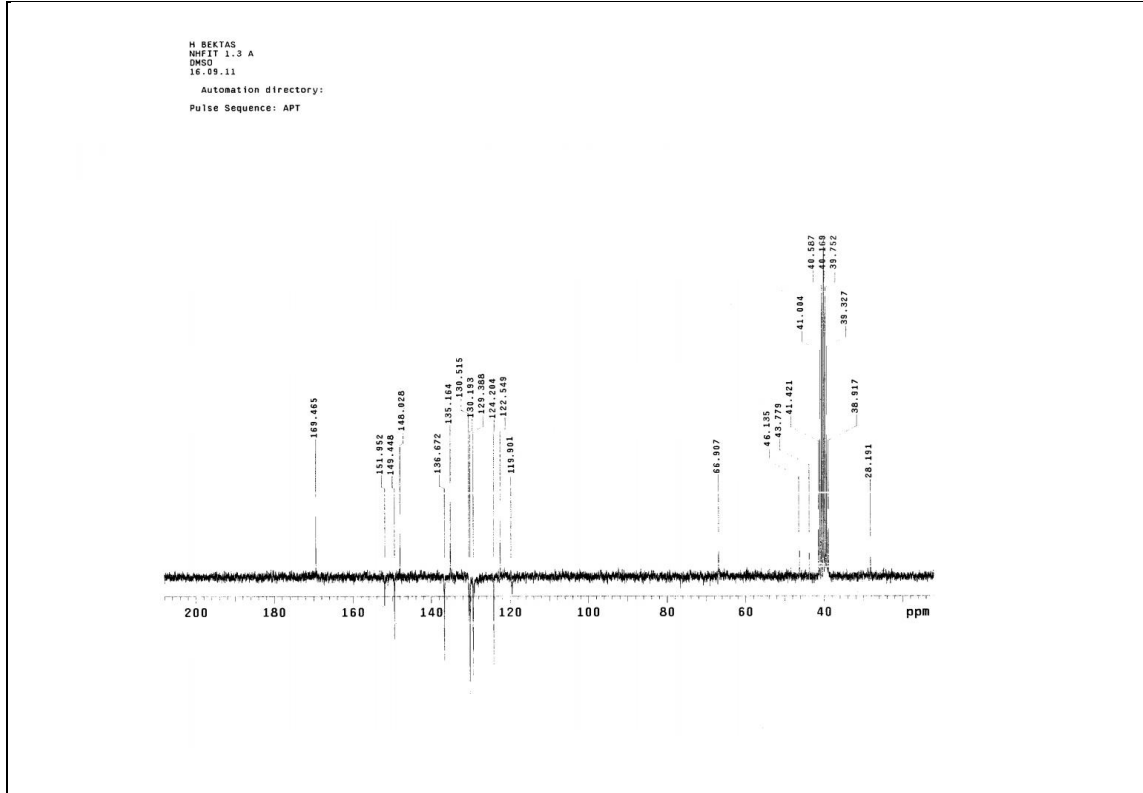
Ek Şekil 221. 202 Nolu Bileşğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



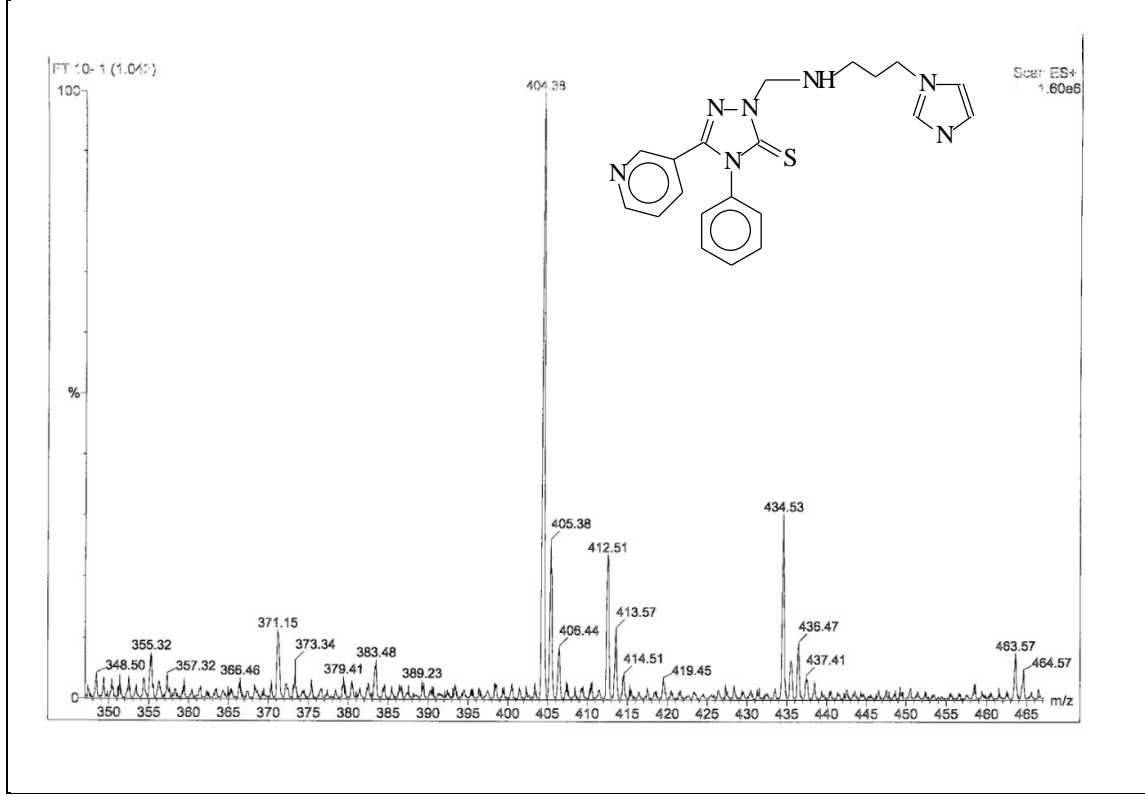
Ek Şekil 222. 202 nolu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



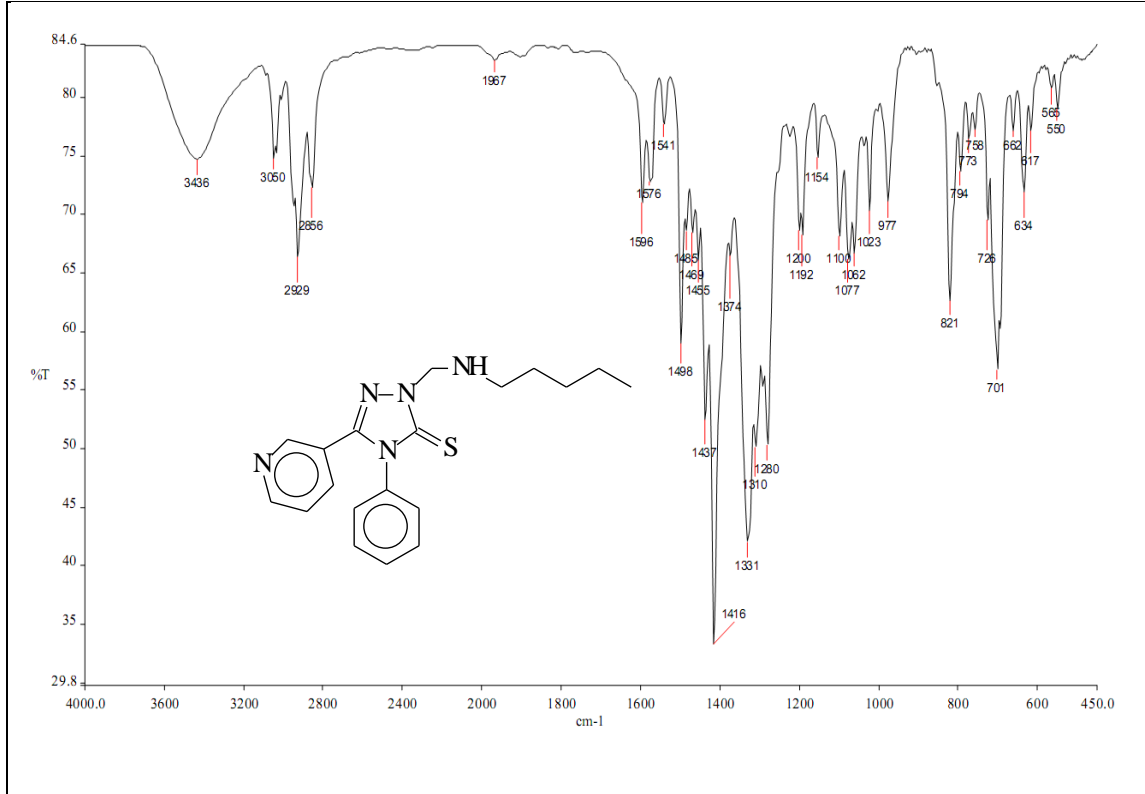
Ek Şekil 223. 202 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

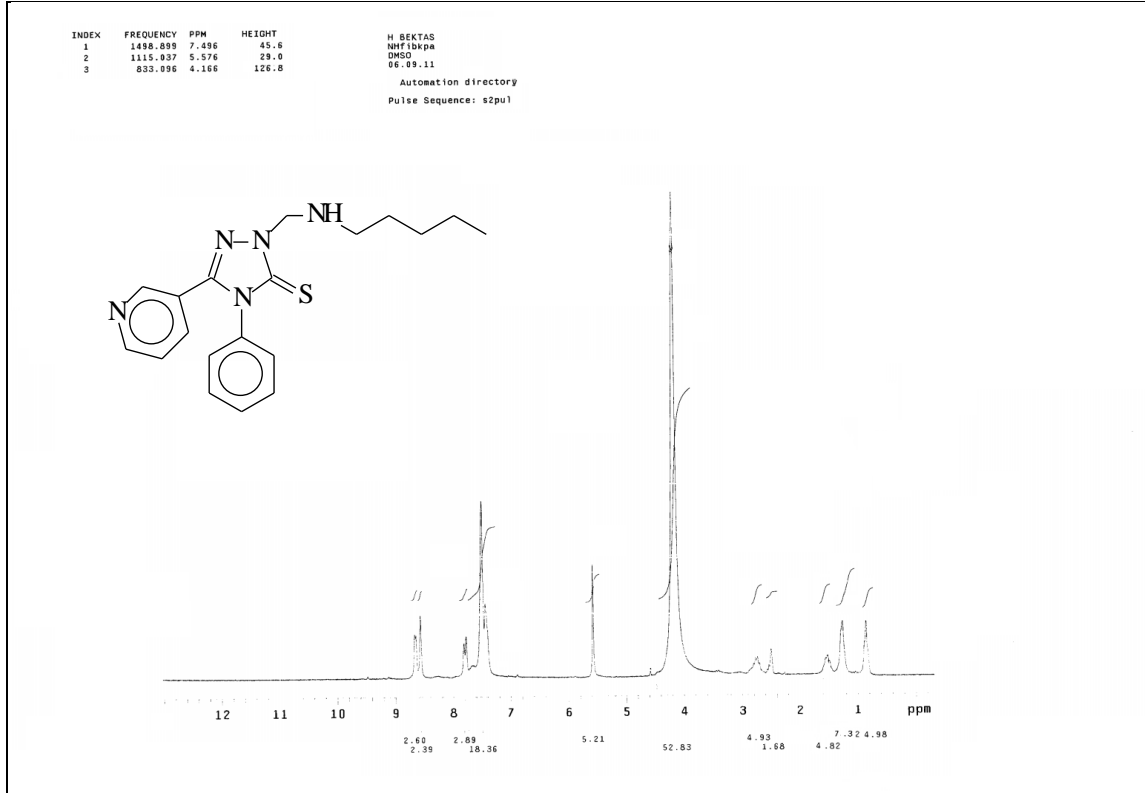


Ek Şekil 224. 202 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

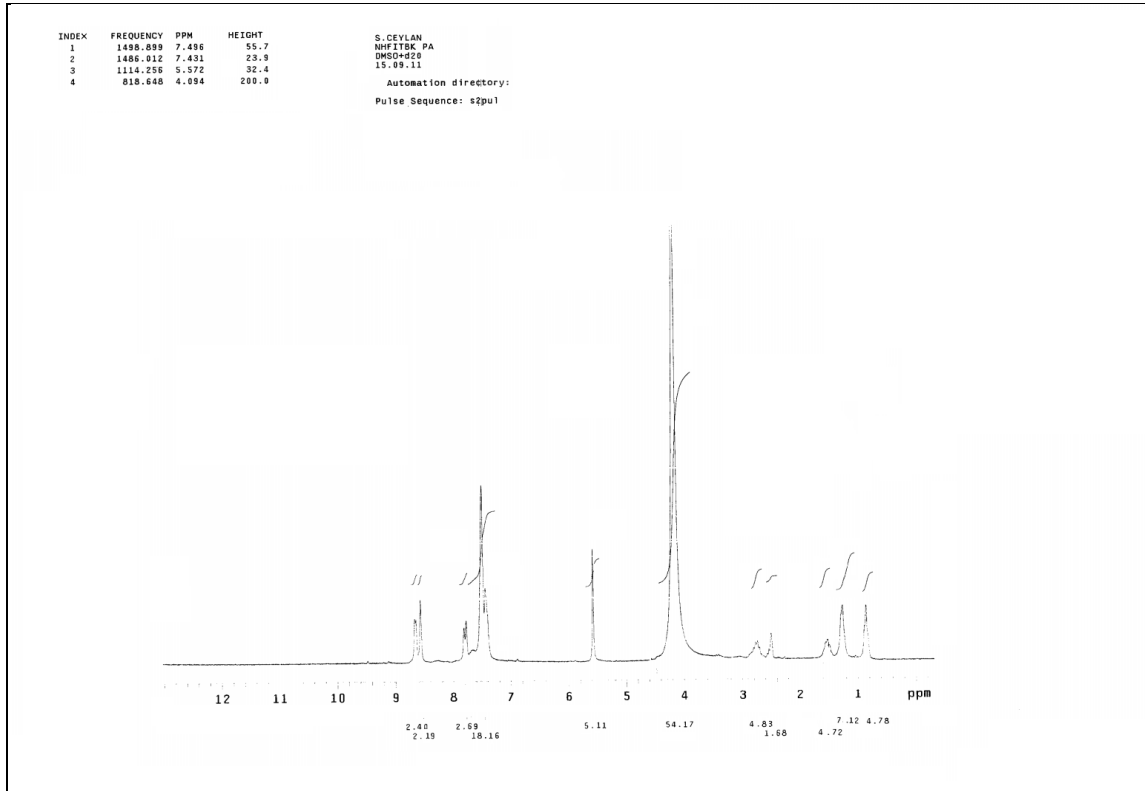


Ek Şekil 225. 202 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

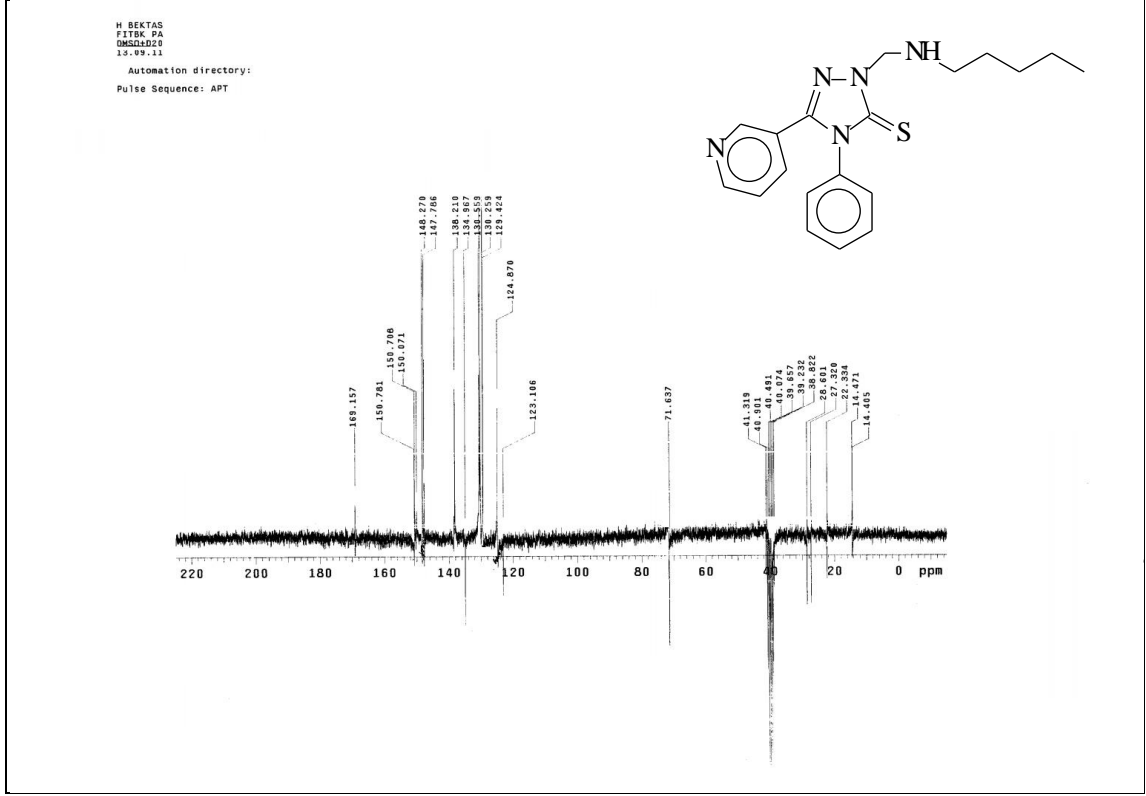
Ek Şekil 226. 203 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



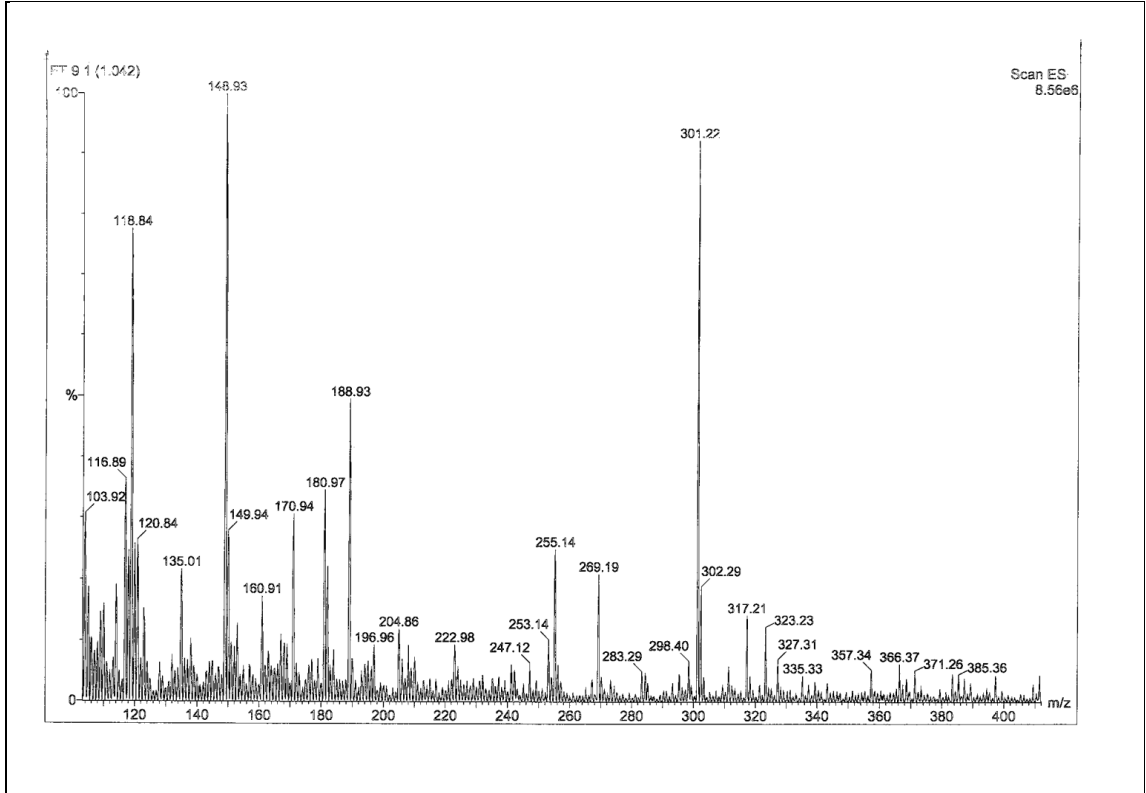
Ek Şekil 227. 203 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



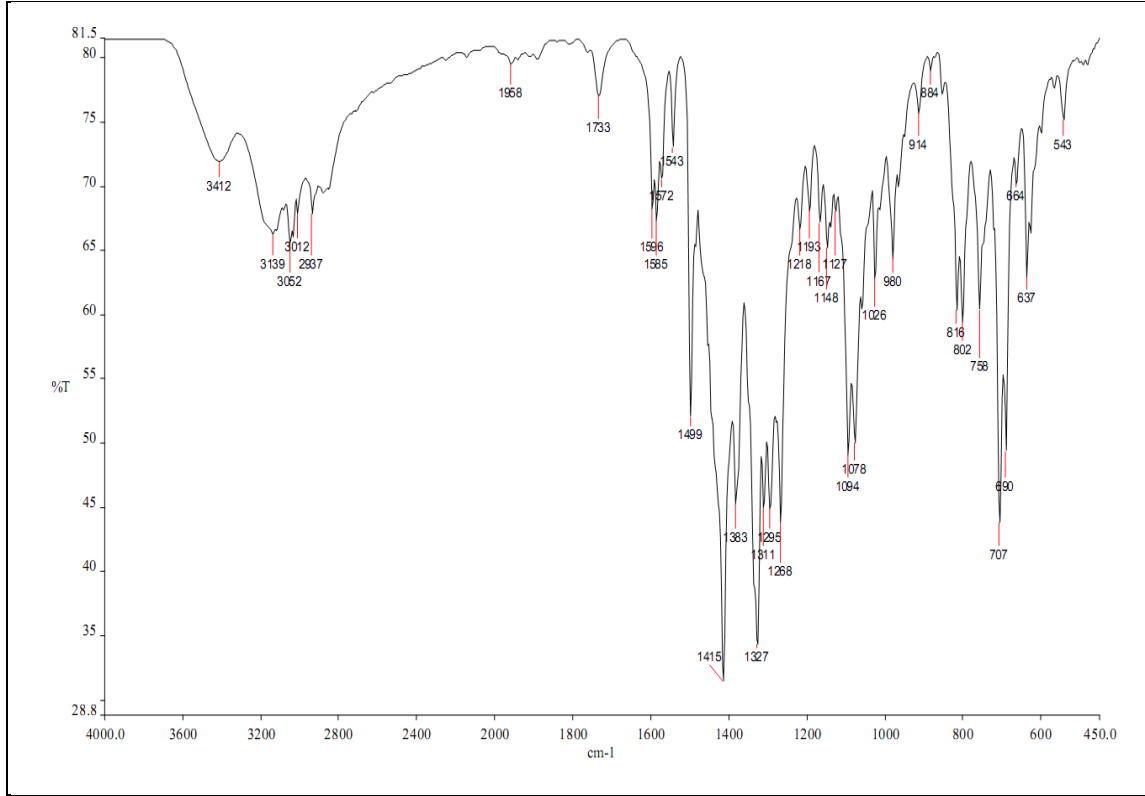
Ek Şekil 228. 203 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆ + D₂O, δ ppm)



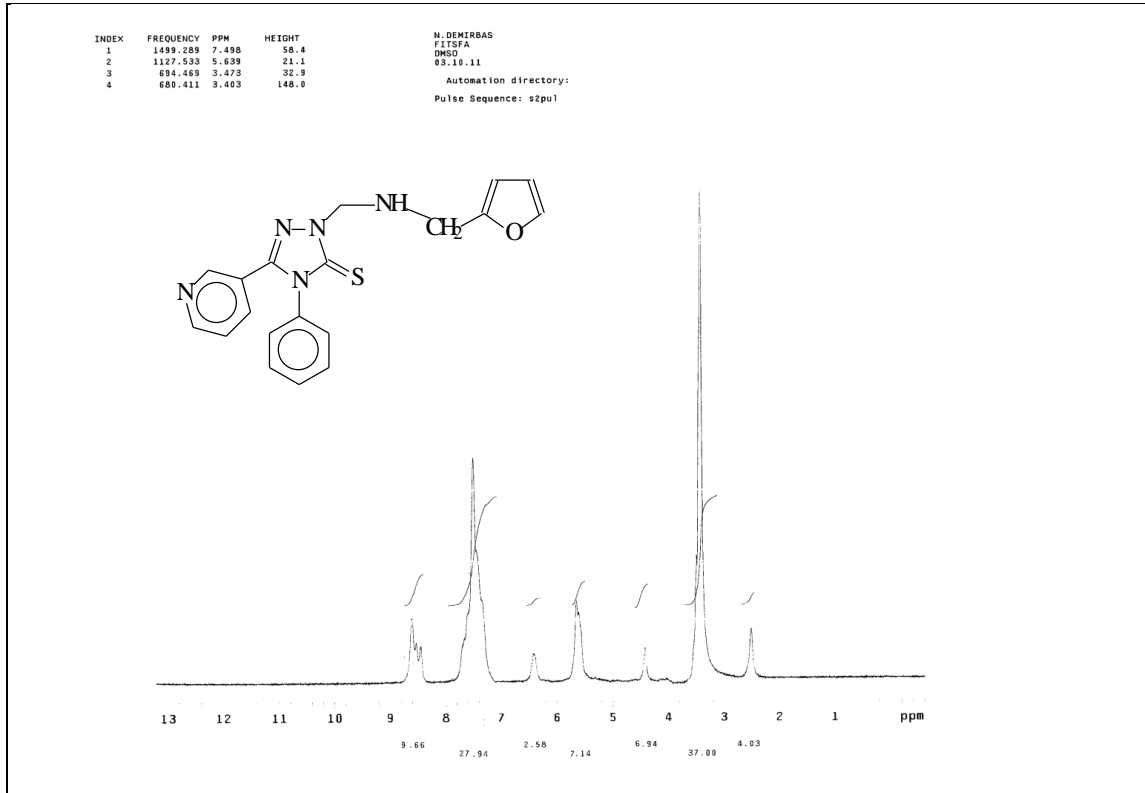
Ek Şekil 229. 203 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



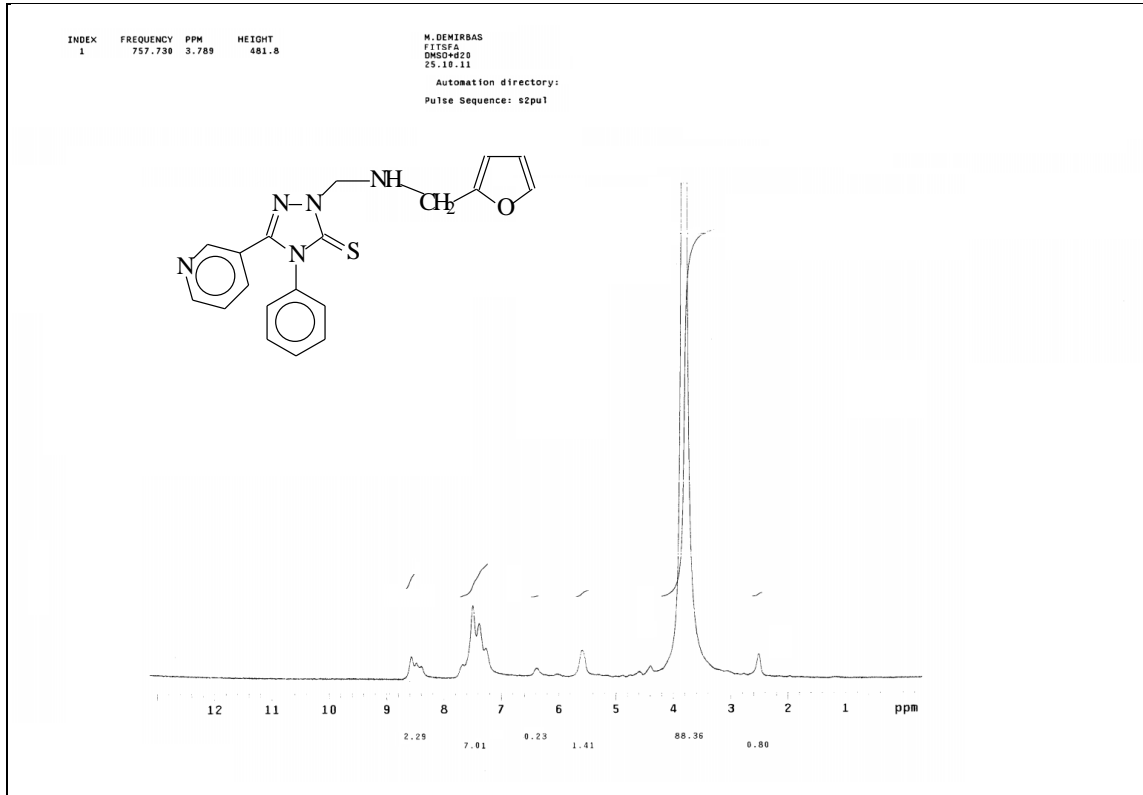
Ek Şekil 230. 203 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



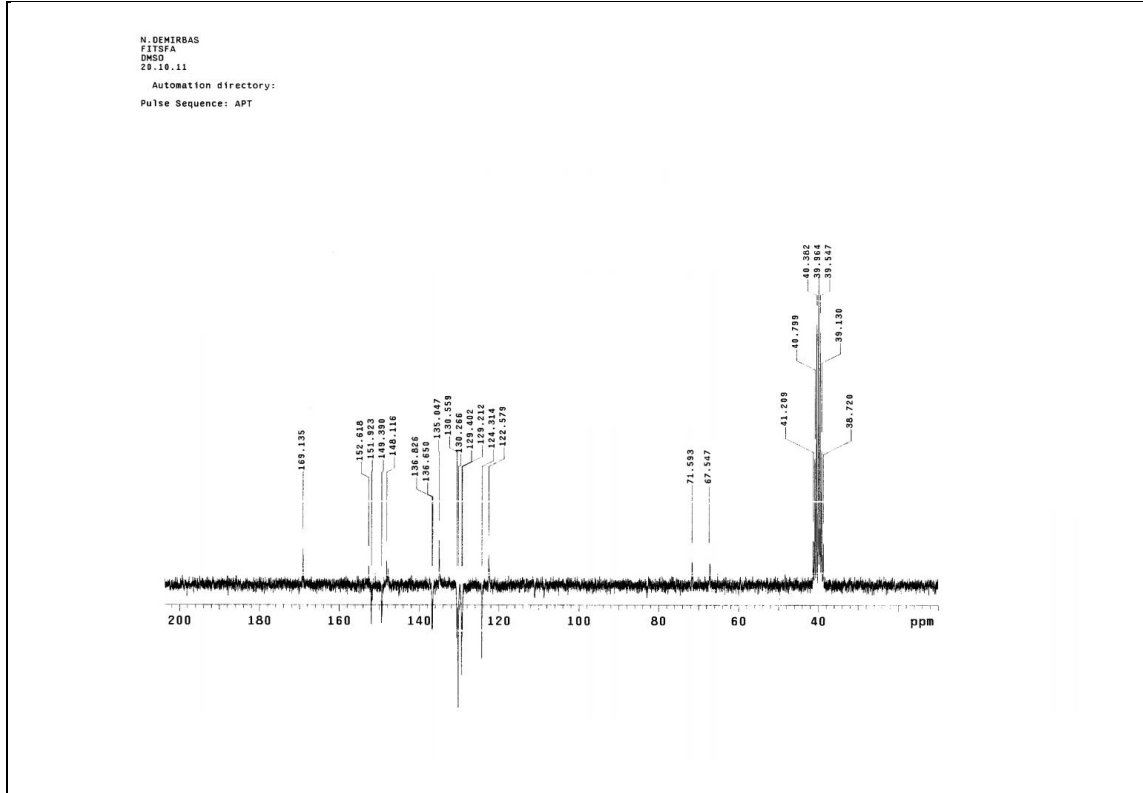
Ek Şekil 231. 204 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



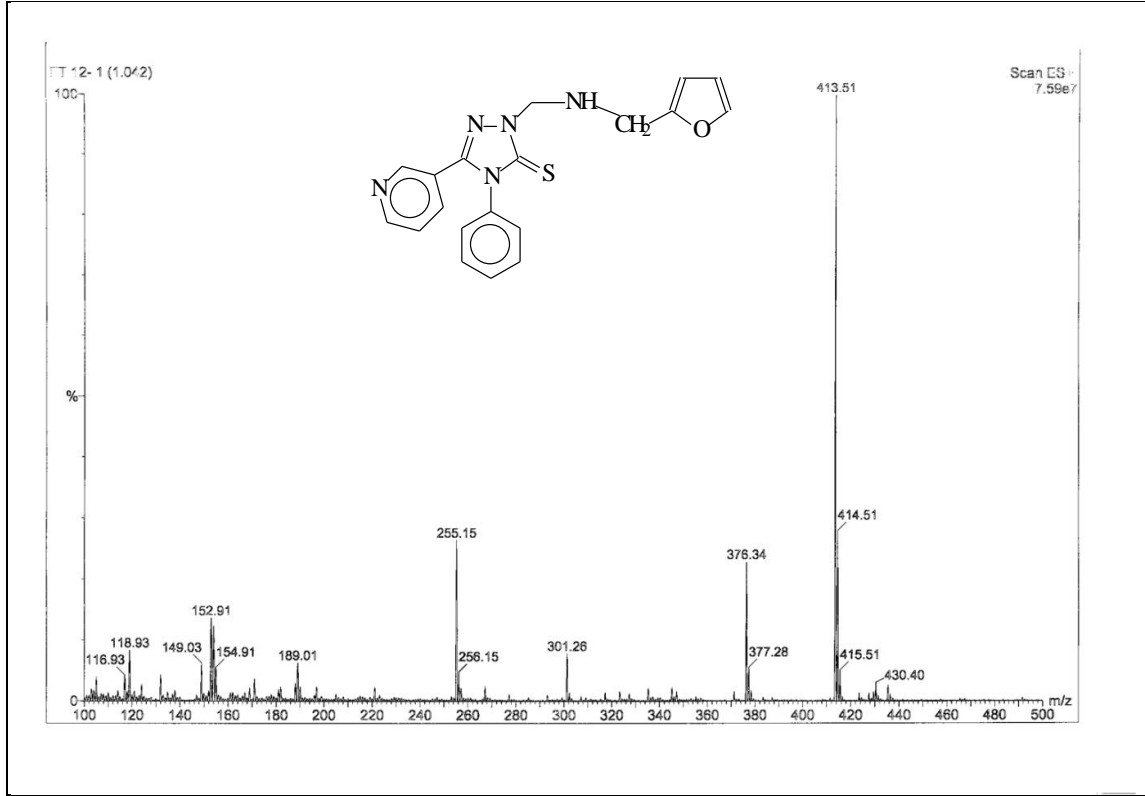
Ek Şekil 232. 204 nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



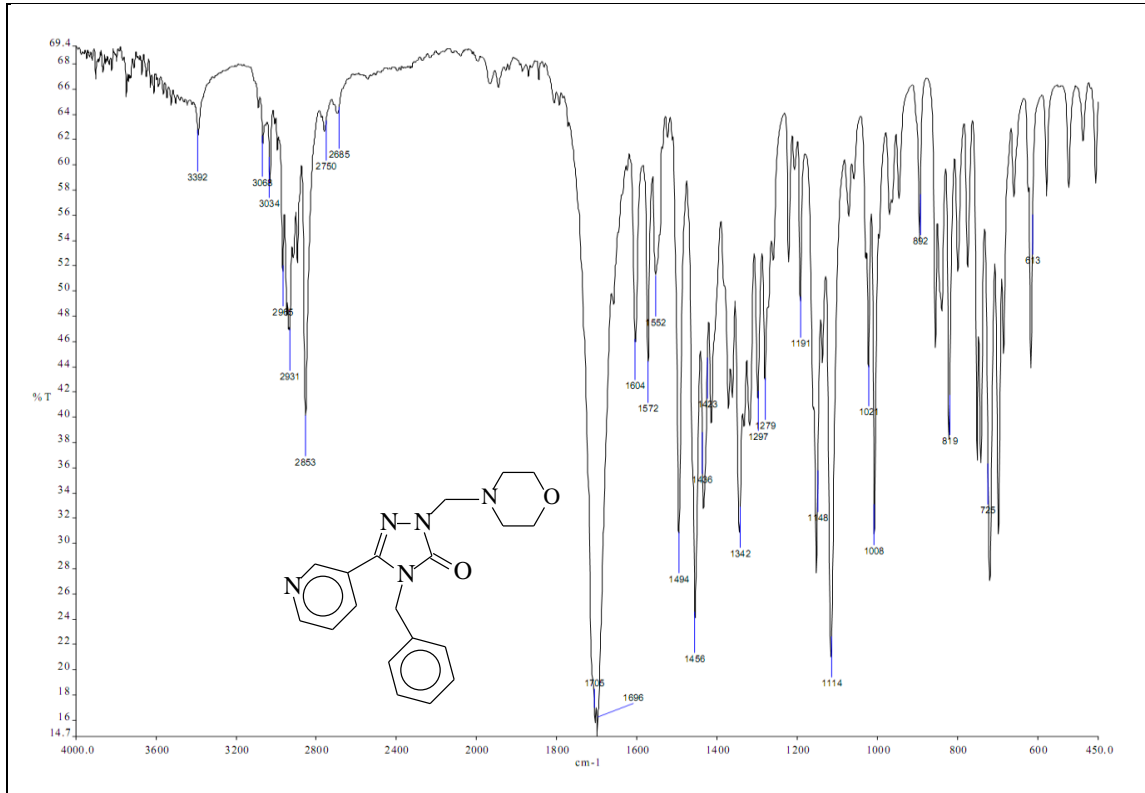
Ek Şekil 233. 204 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

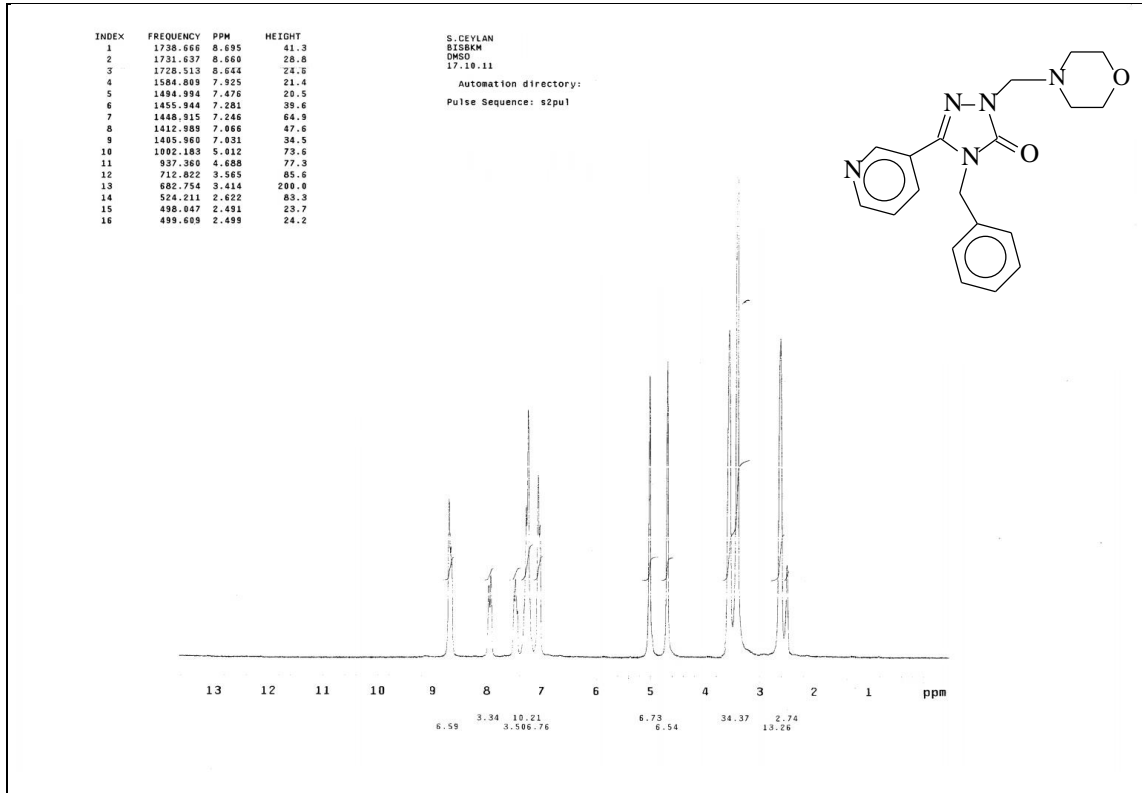
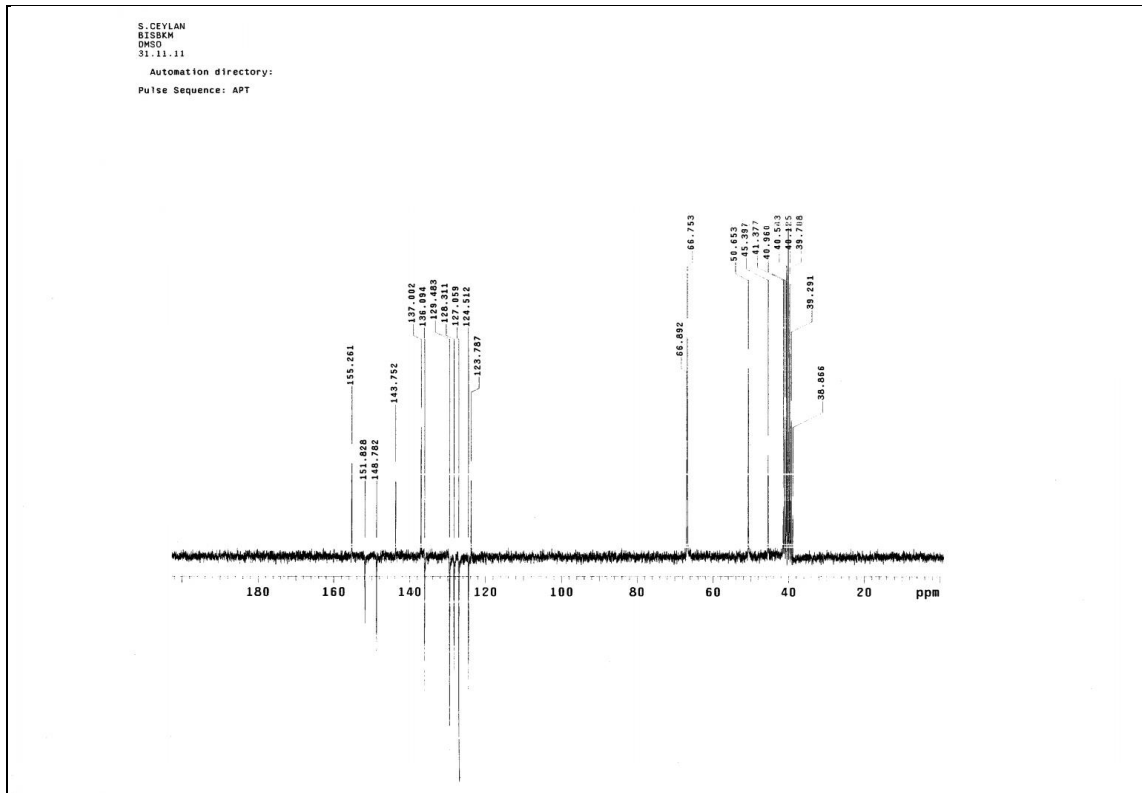


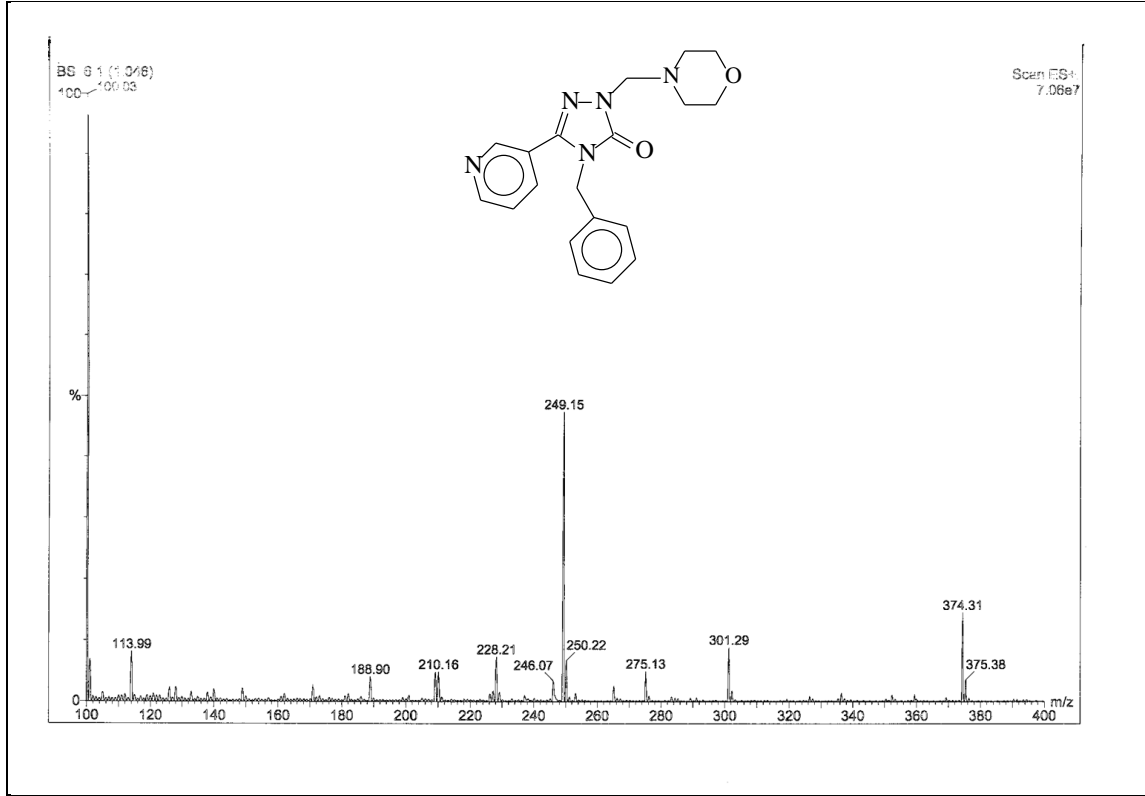
Ek Şekil 234. 204 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



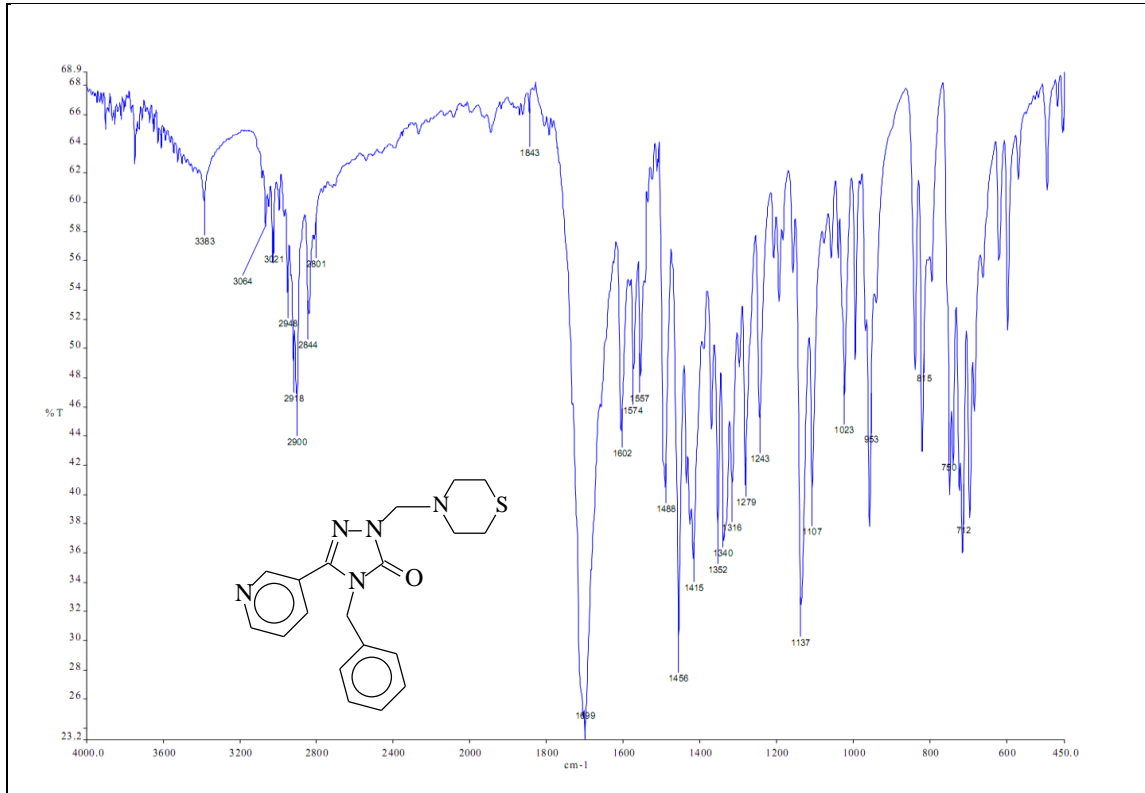
Ek Şekil 235. 204 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

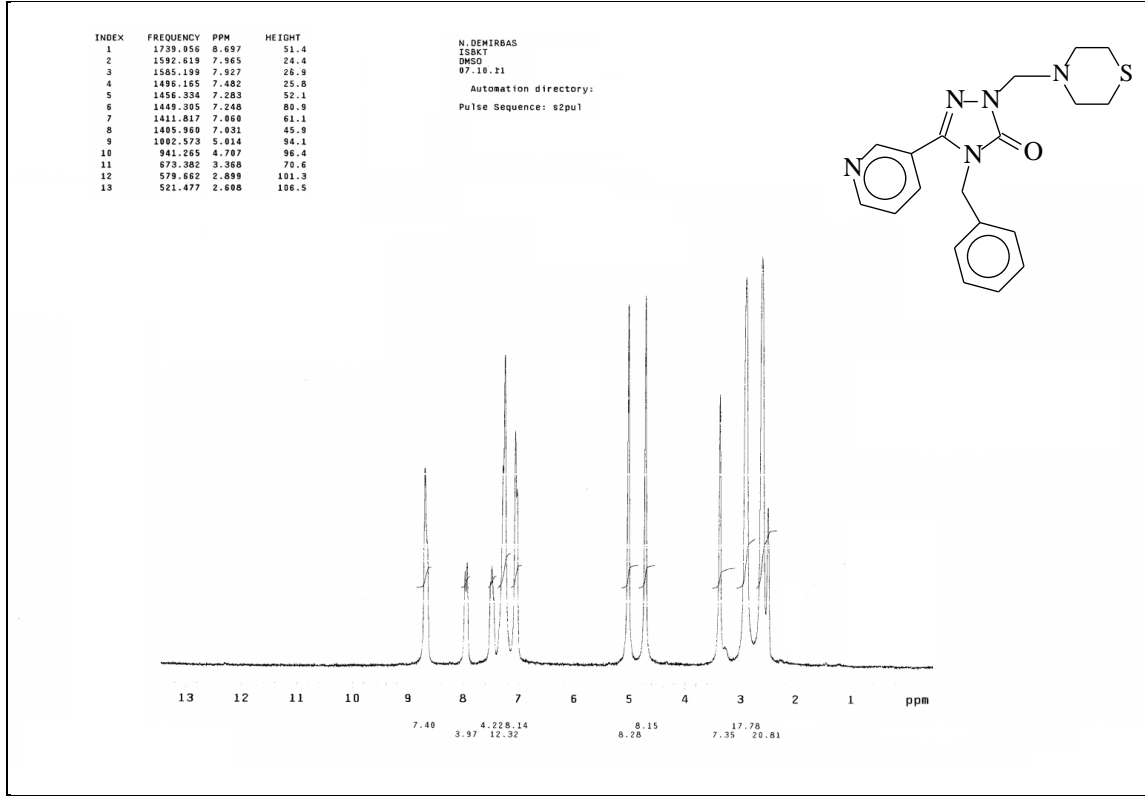
Ek Şekil 236. 205 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

Ek Şekil 237. 205 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)Ek Şekil 238. 205 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

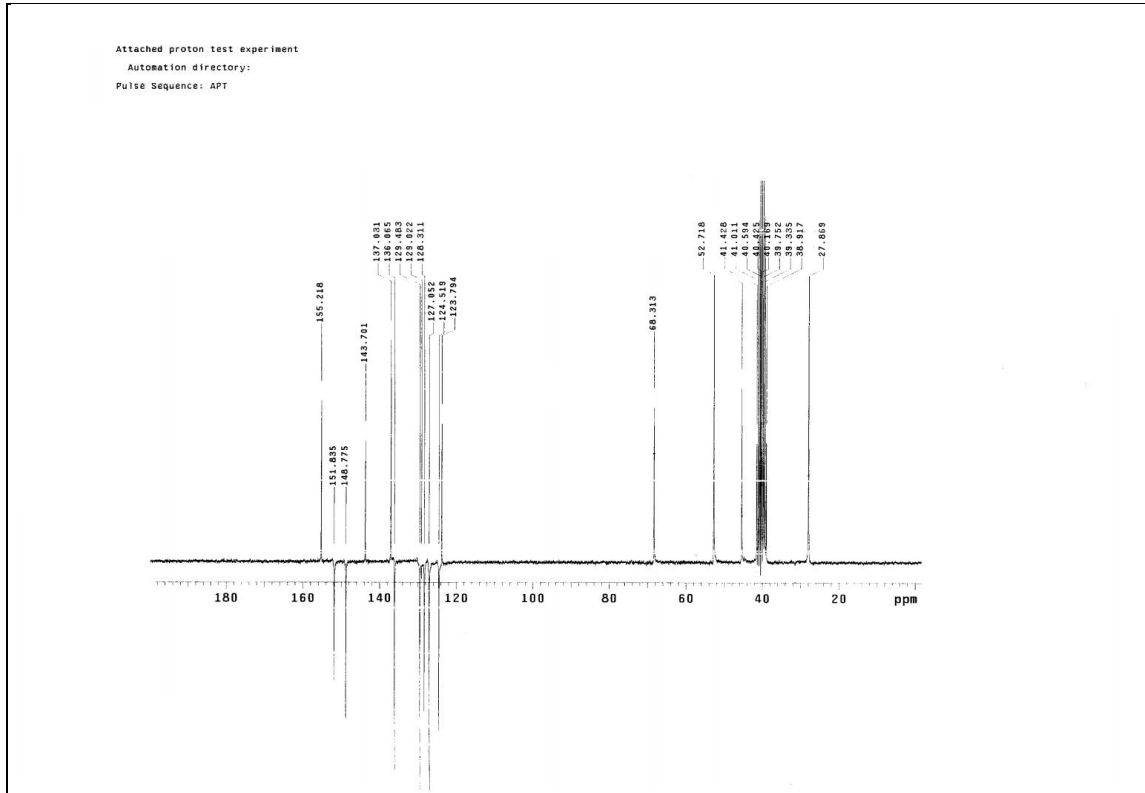


Ek Şekil 239. 205 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

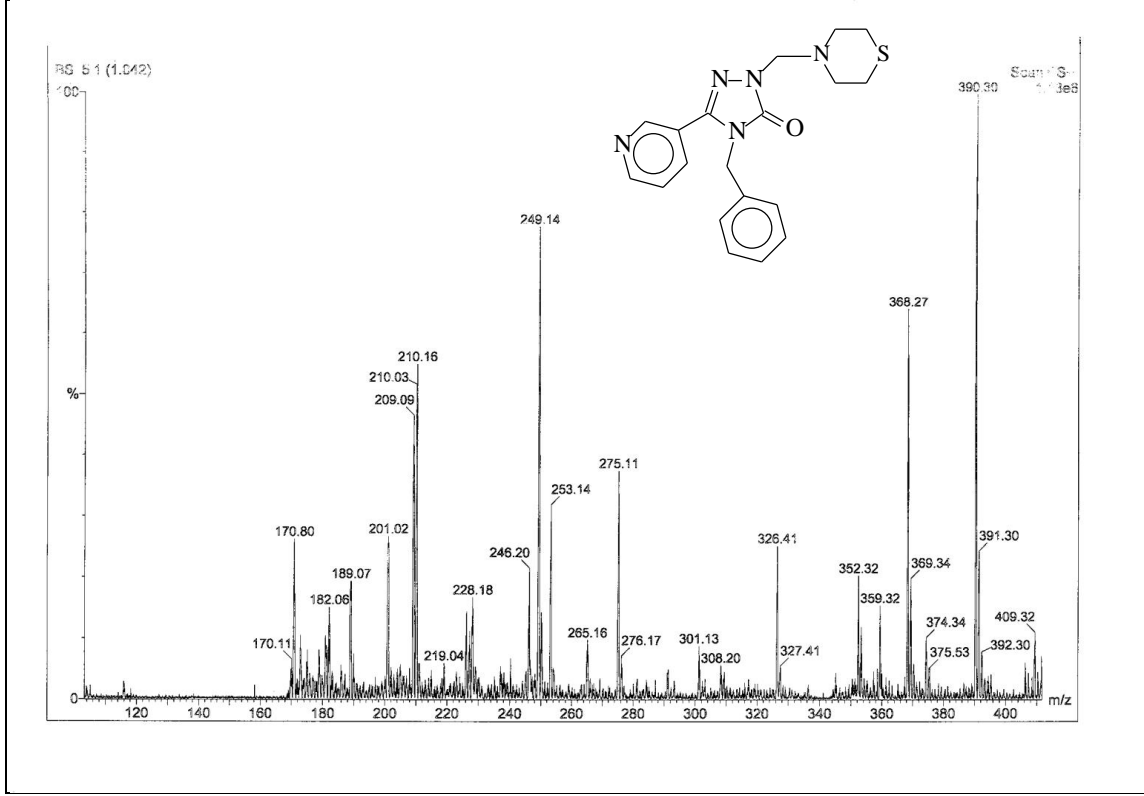
Ek Şekil 240. 206 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



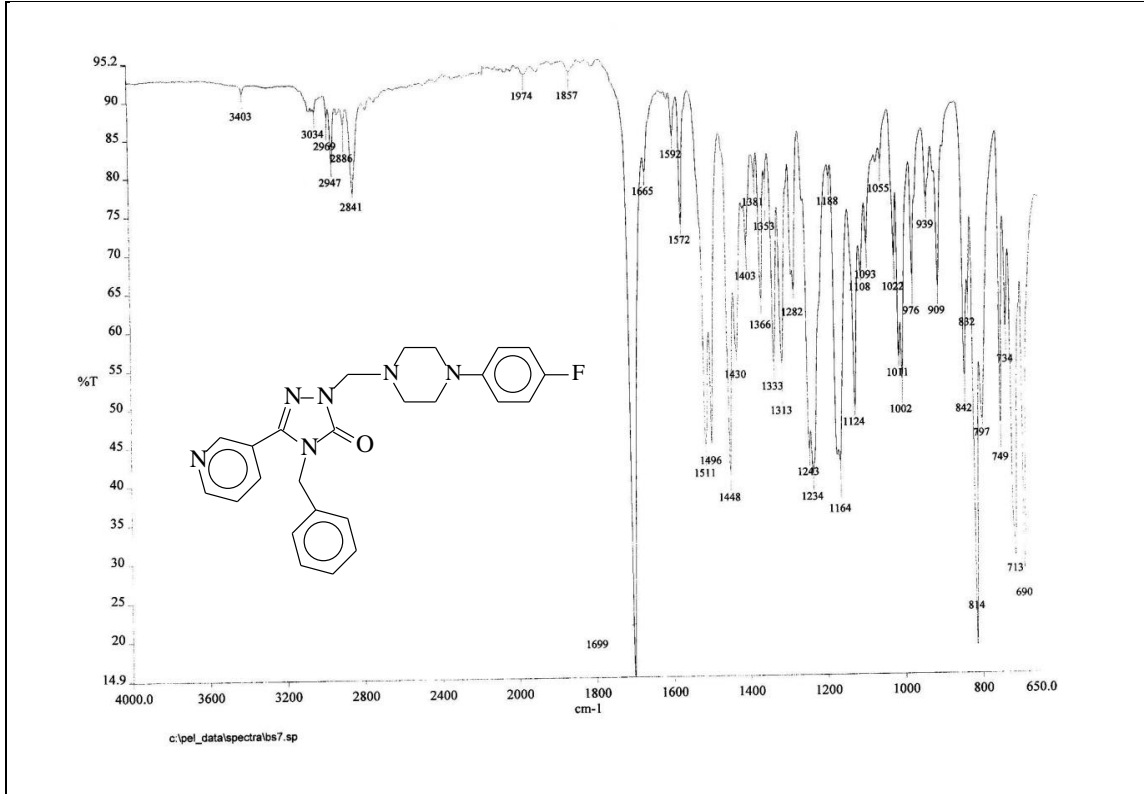
Ek Şekil 241. 206 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

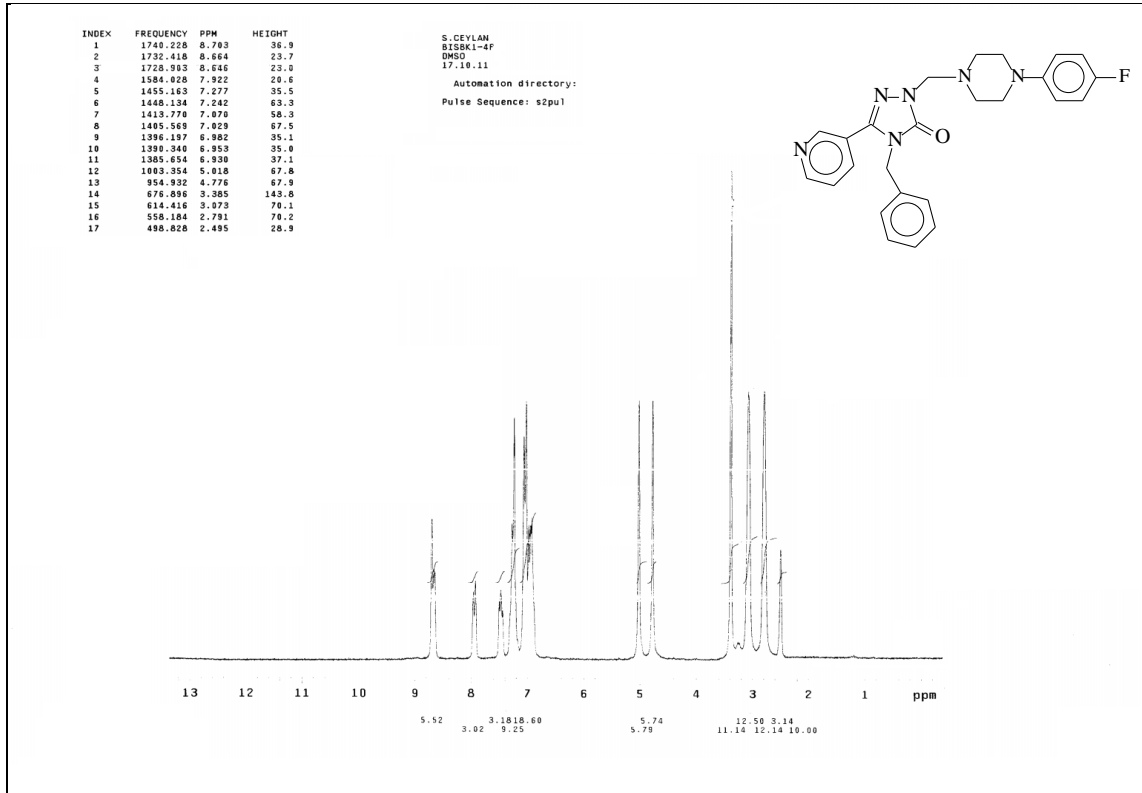


Ek Şekil 242. 206 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

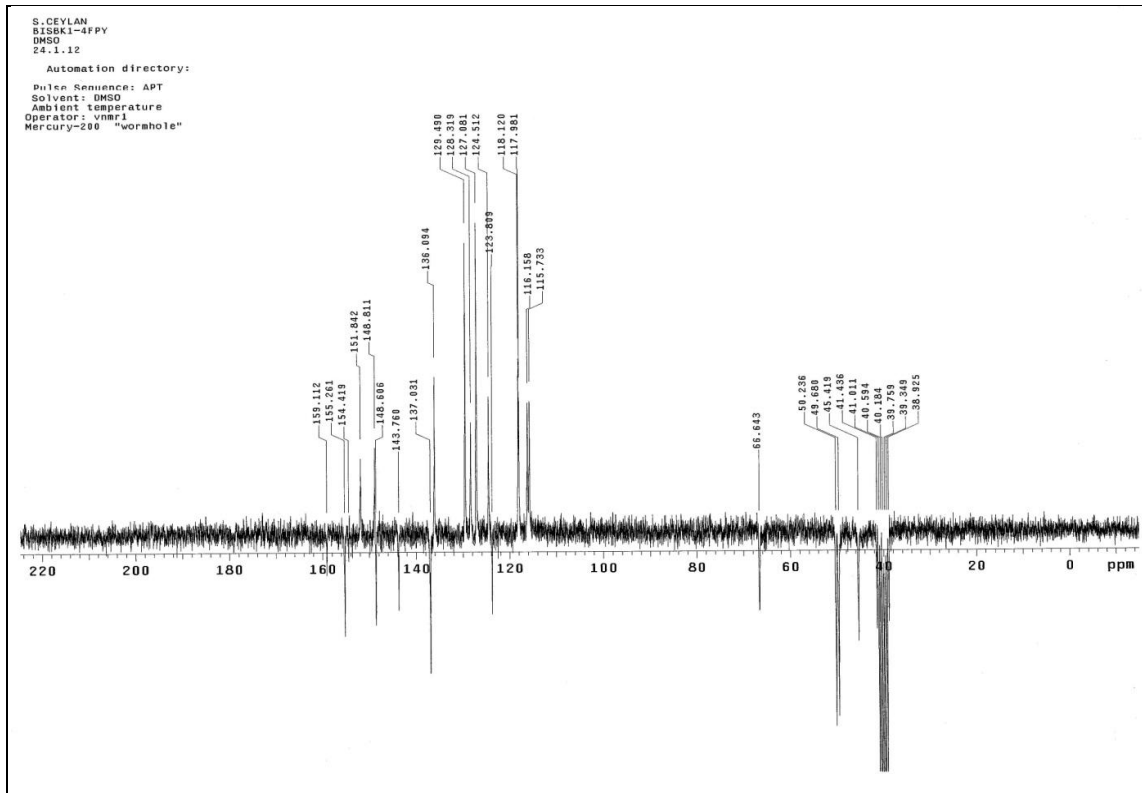


Ek Şekil 243. 206 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

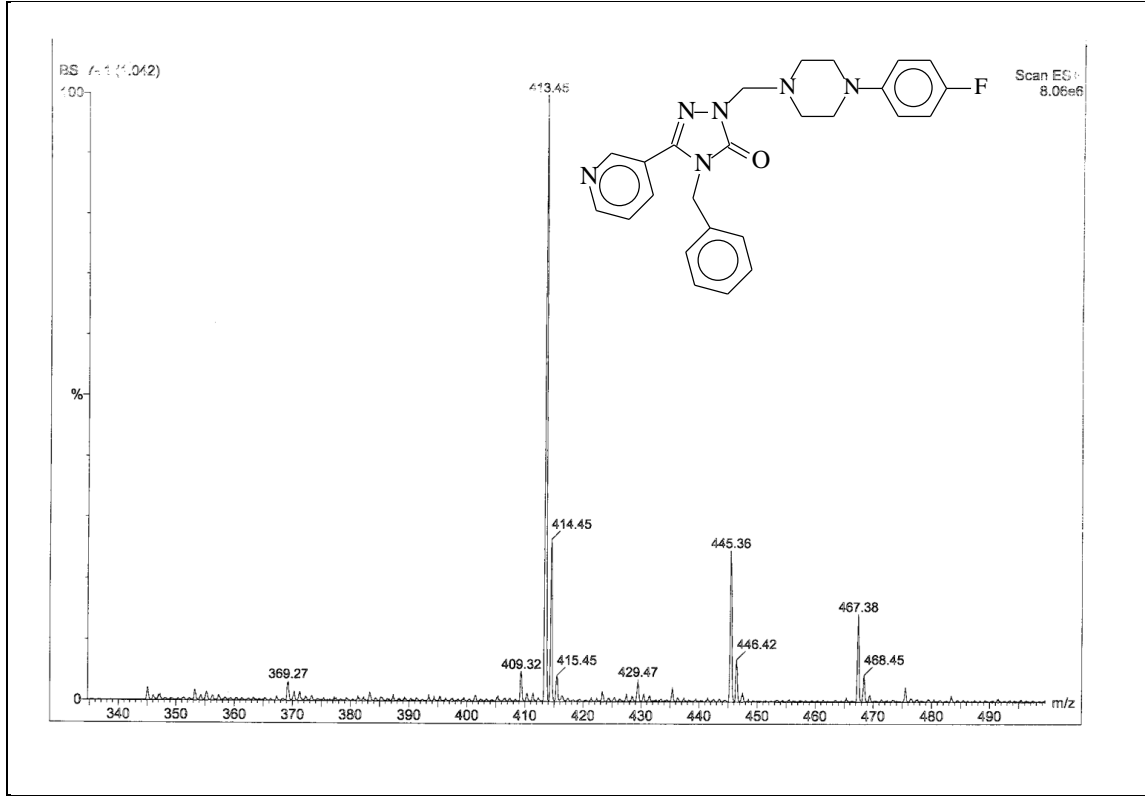
Ek Şekil 244. 207 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



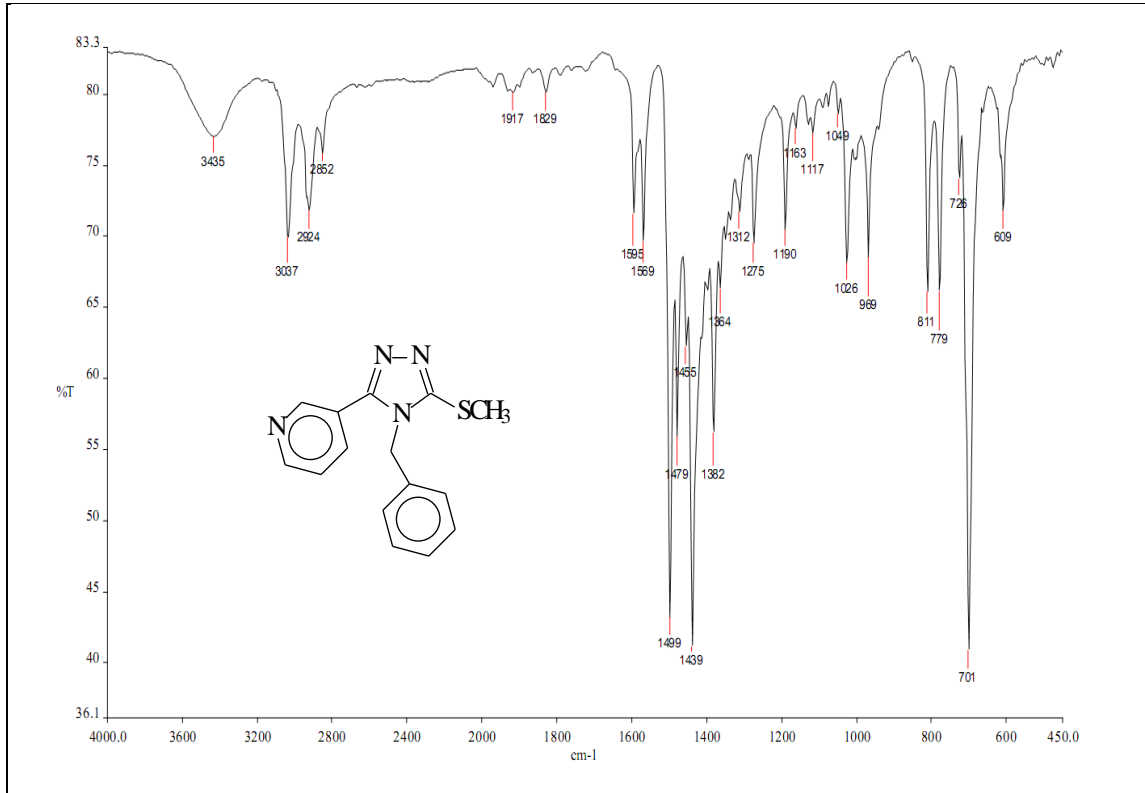
Ek Şekil 245. 207 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

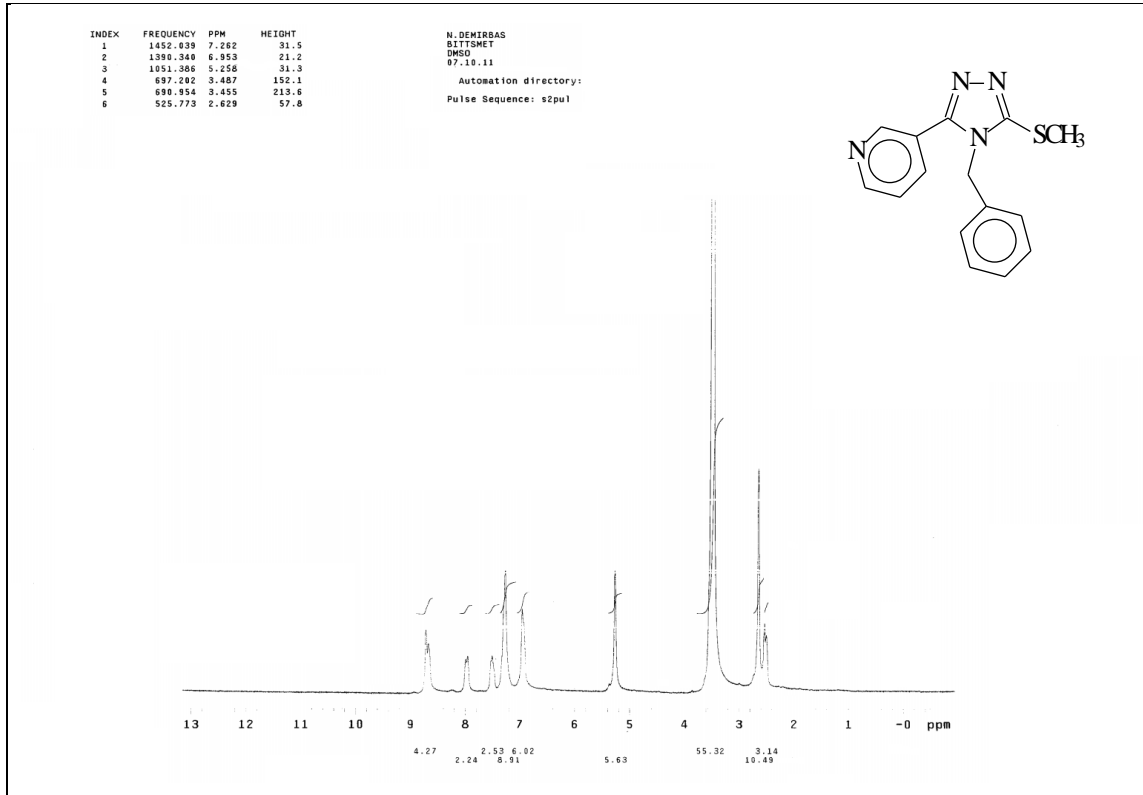


Ek Şekil 246. 207 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

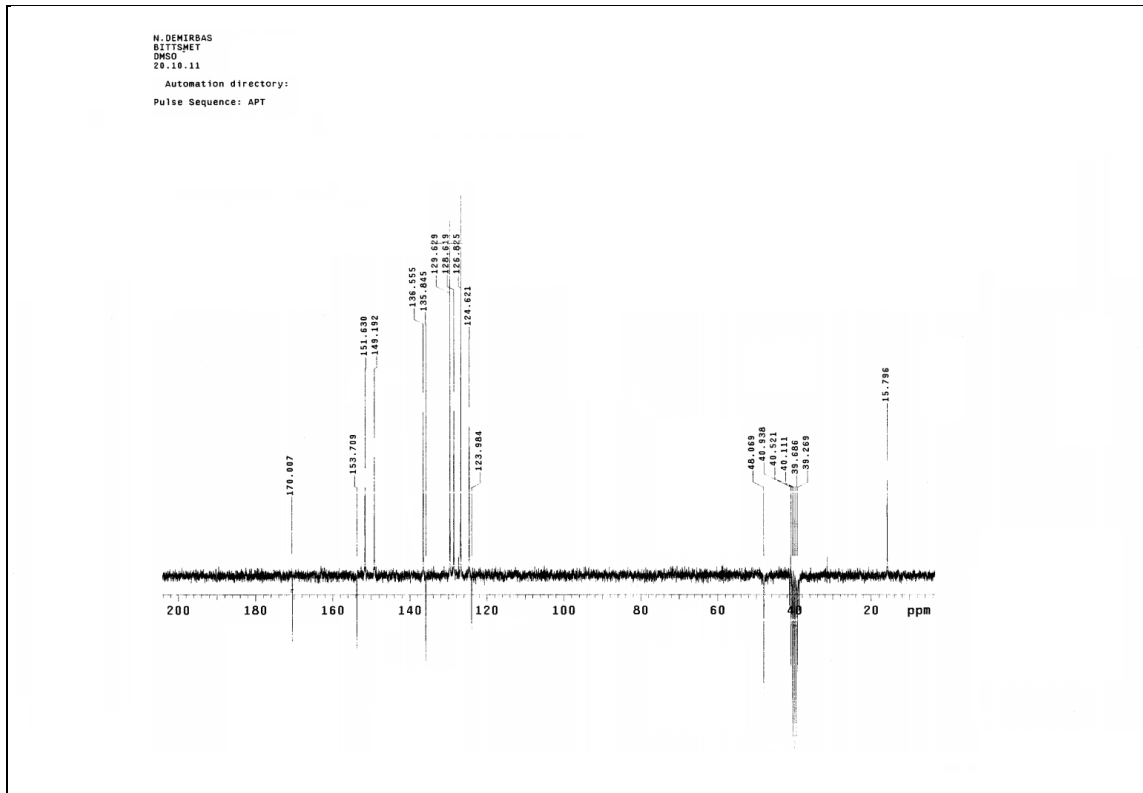


Ek Şekil 247. 207 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

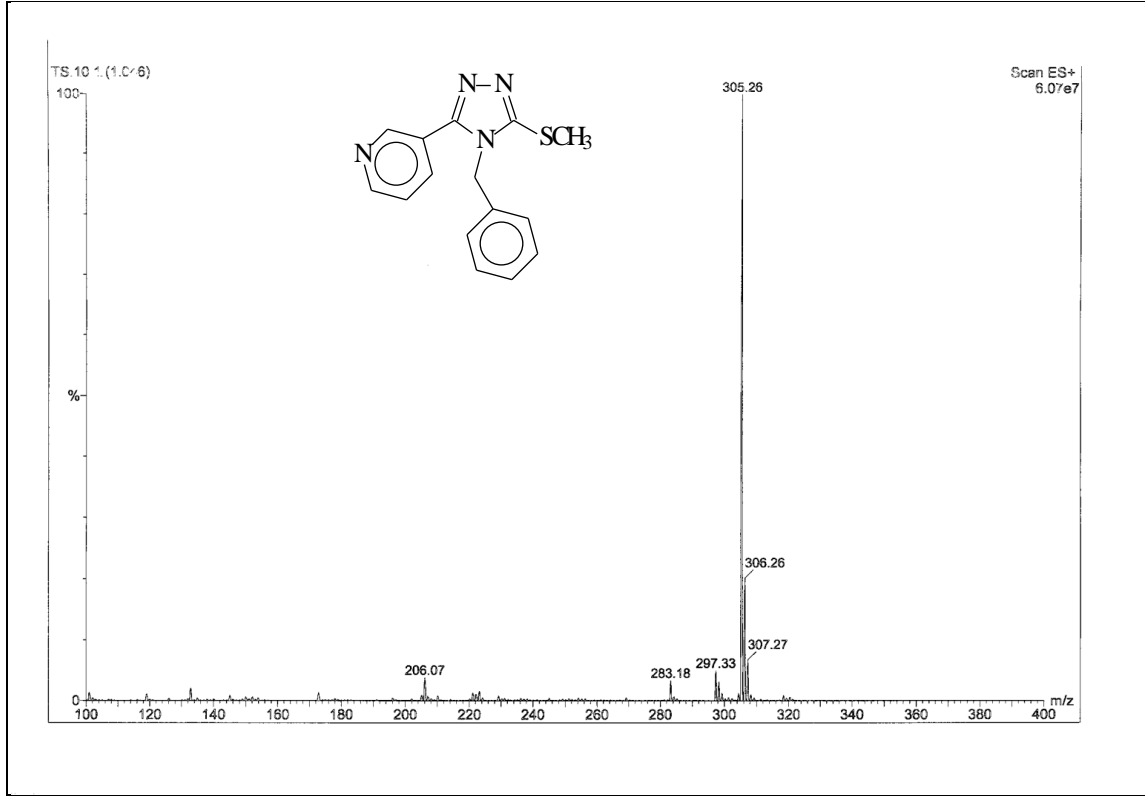
Ek Şekil 248. 208 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



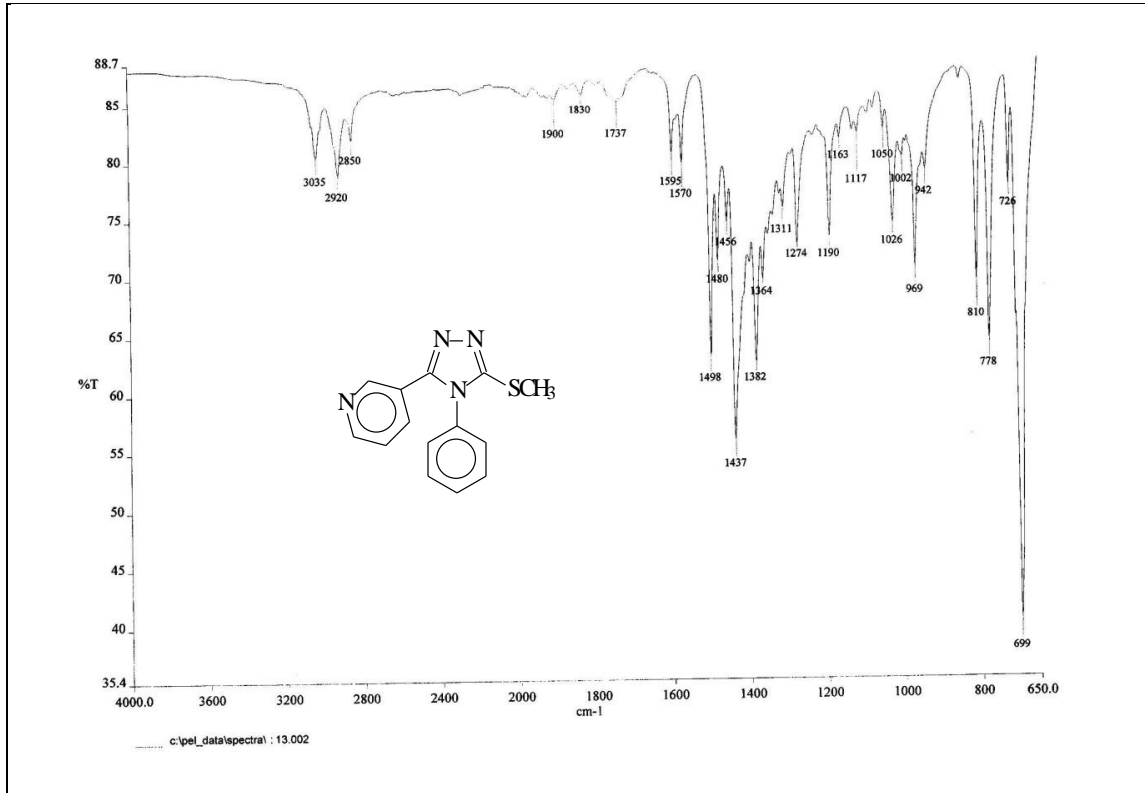
Ek Şekil 249. 208 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

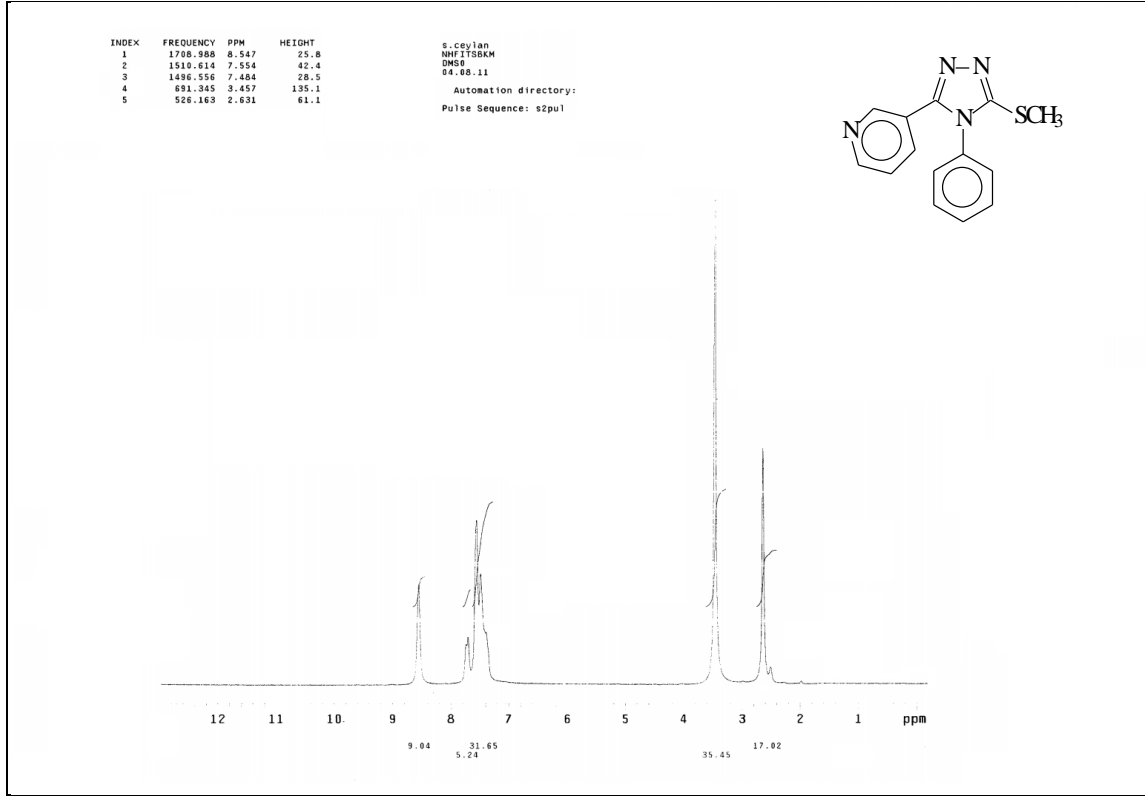


Ek Şekil 250. 208 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

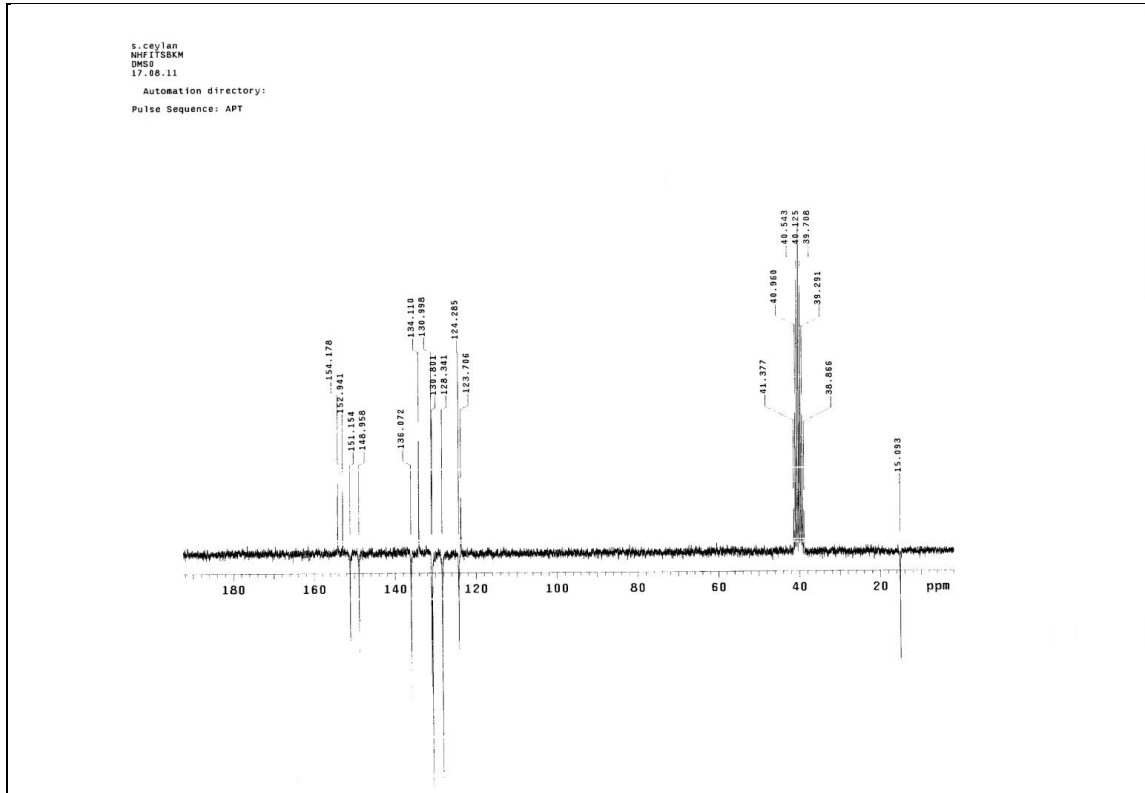


Ek Şekil 251. 208 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

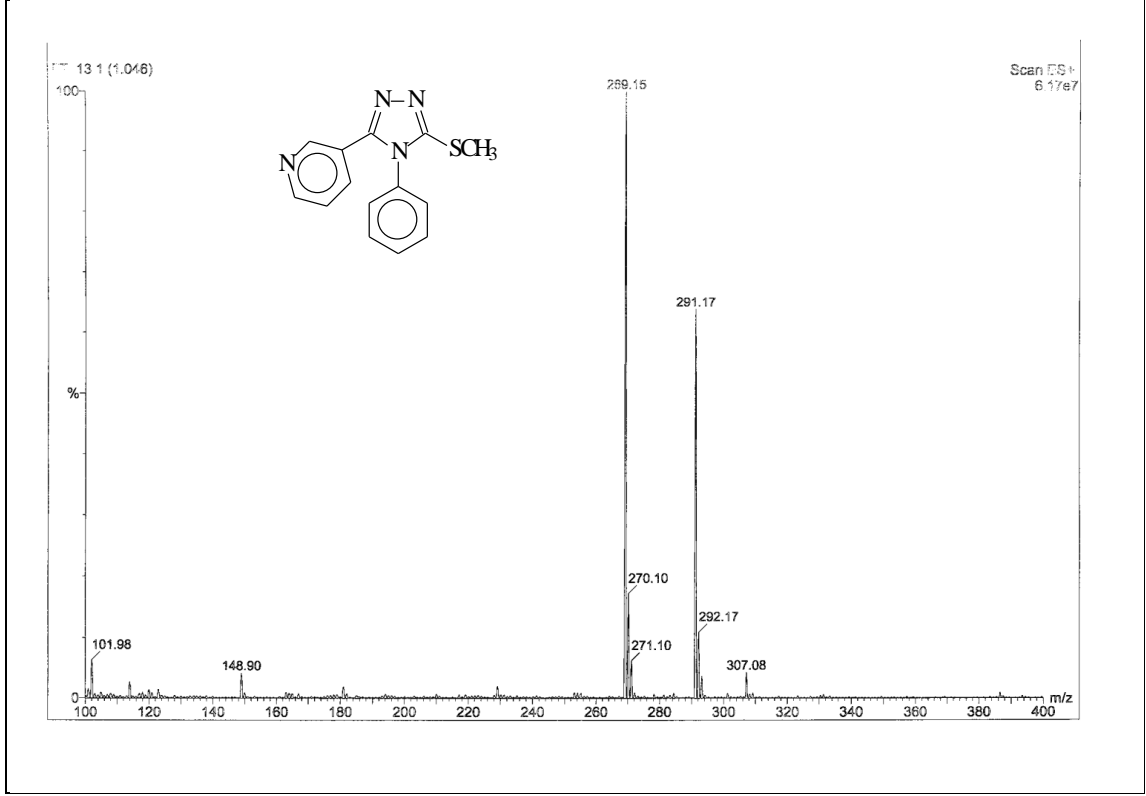
Ek Şekil 252. 209 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



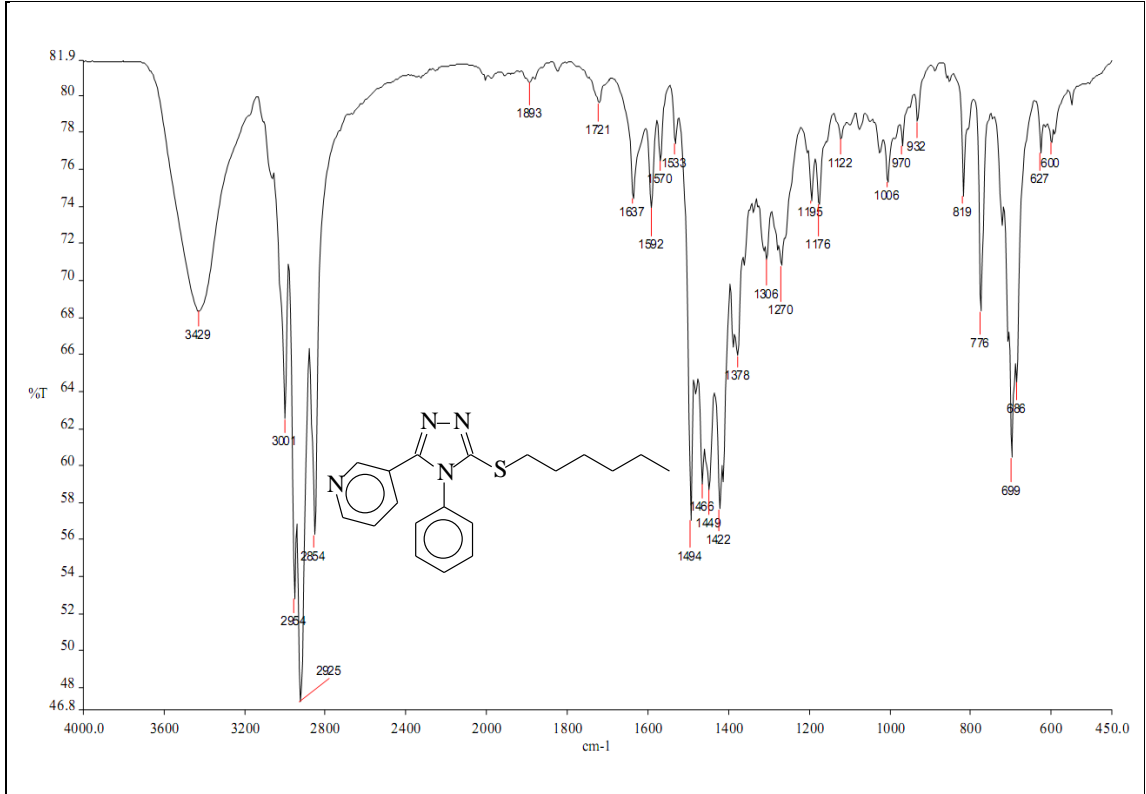
Ek Şekil 253. 209 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

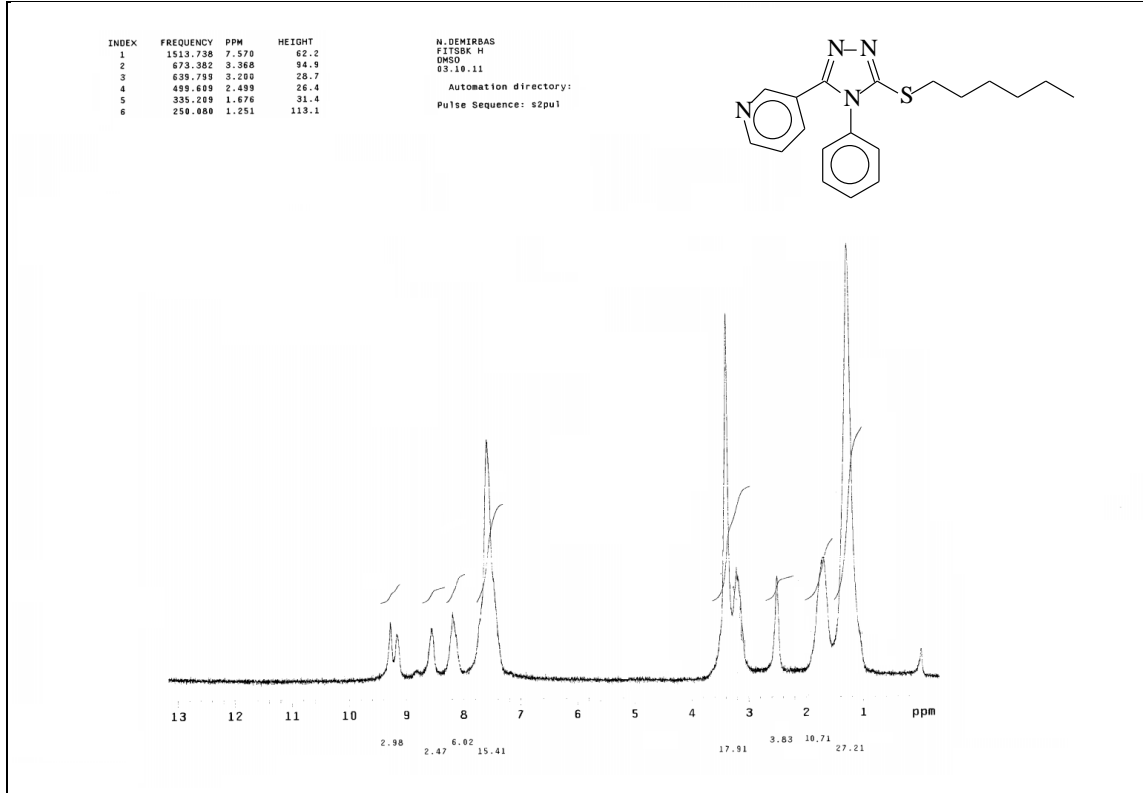


Ek Şekil 254. 209 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

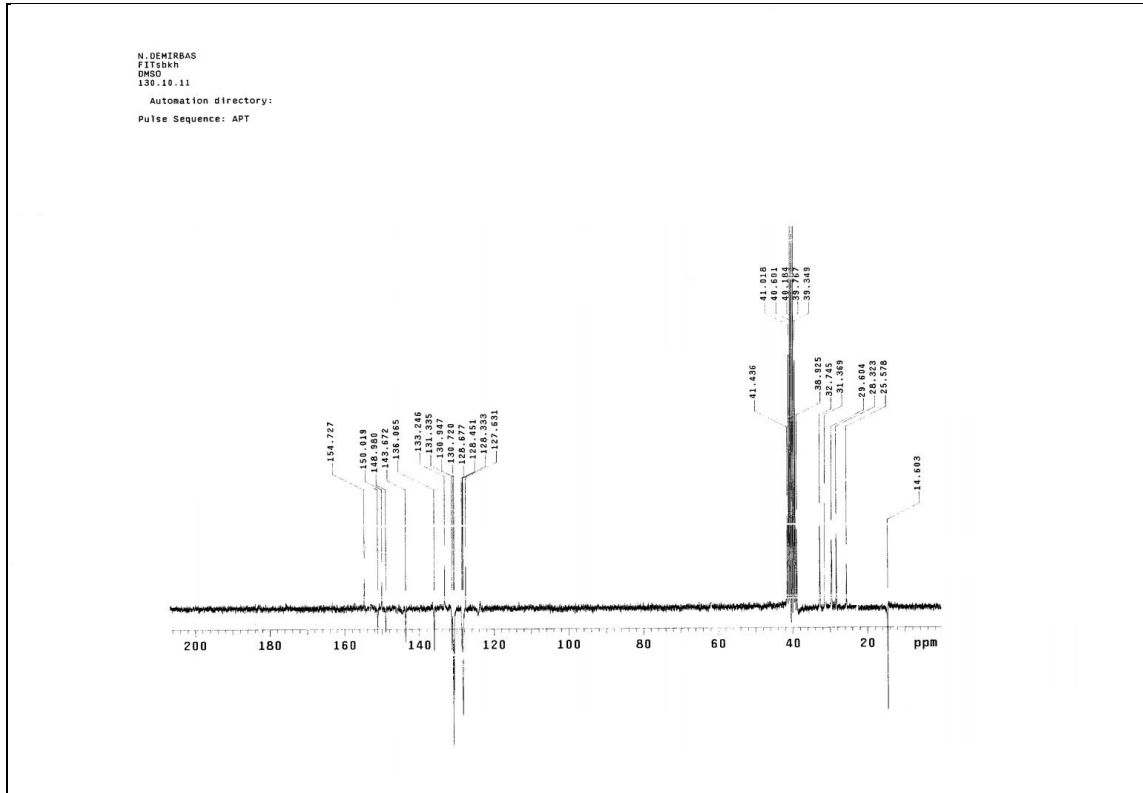


Ek Şekil 255. 209 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

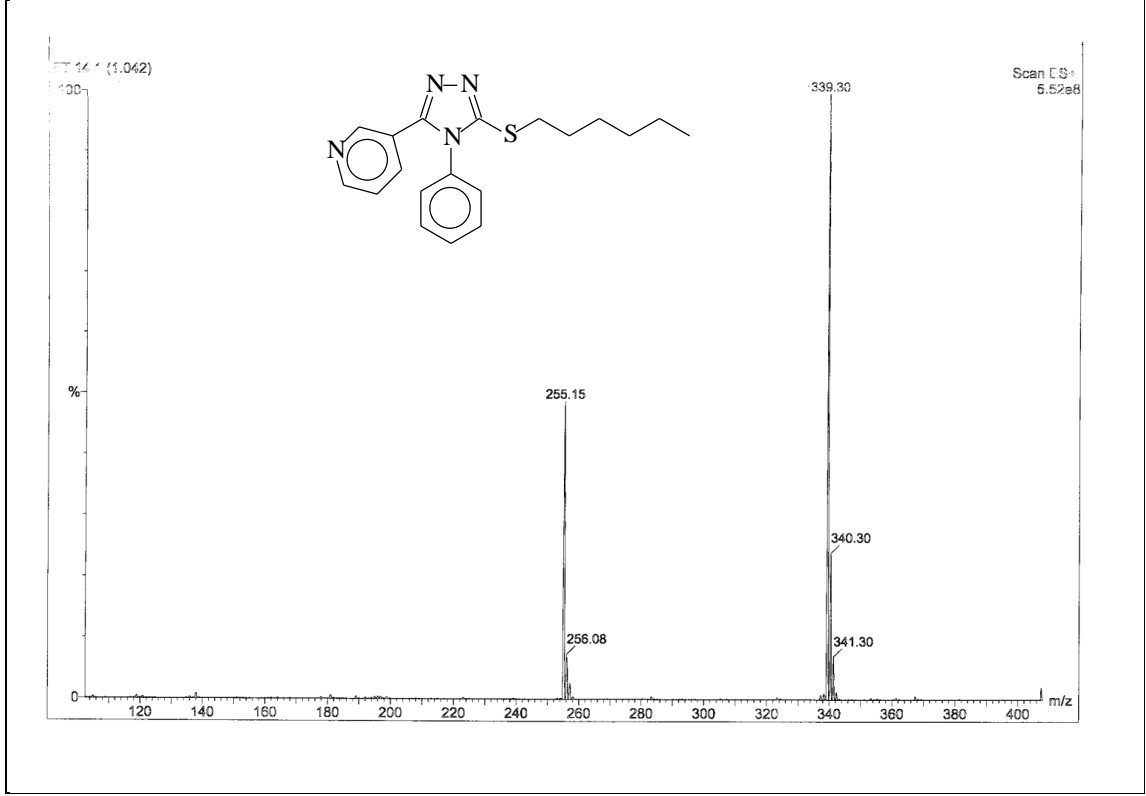
Ek Şekil 256. 210 nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



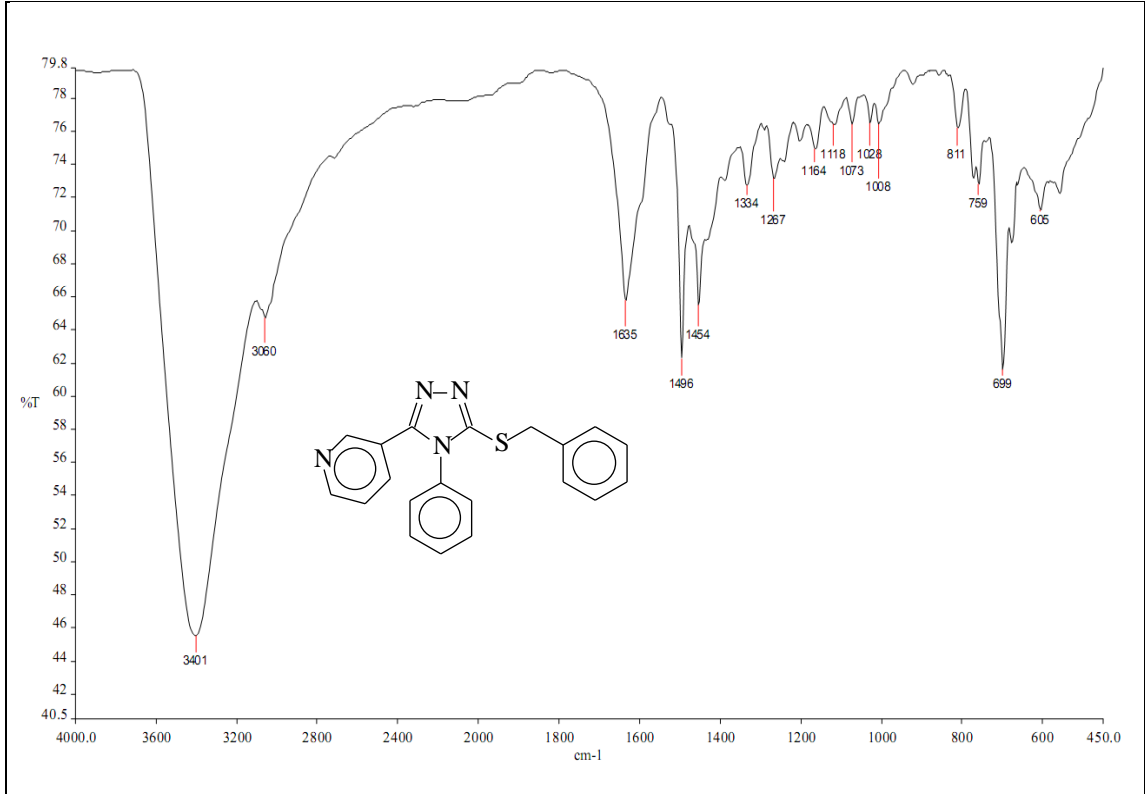
Ek Şekil 257. 210 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

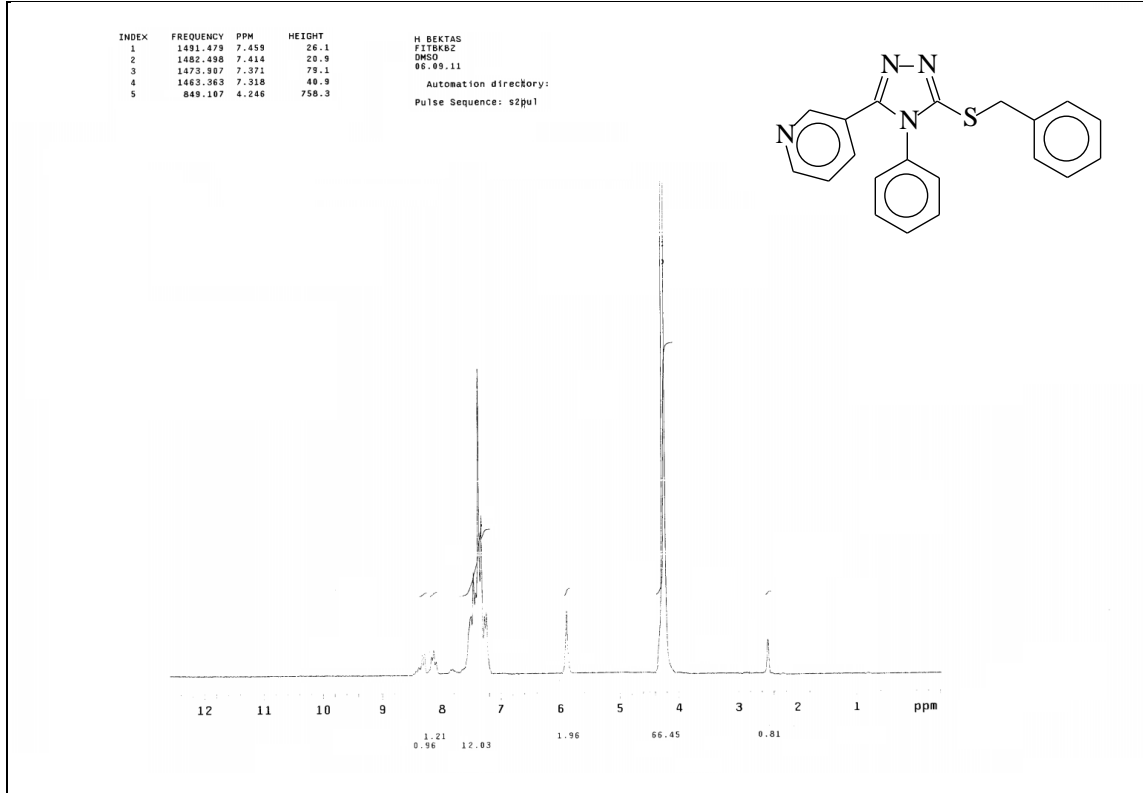


Ek Şekil 258. 210 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

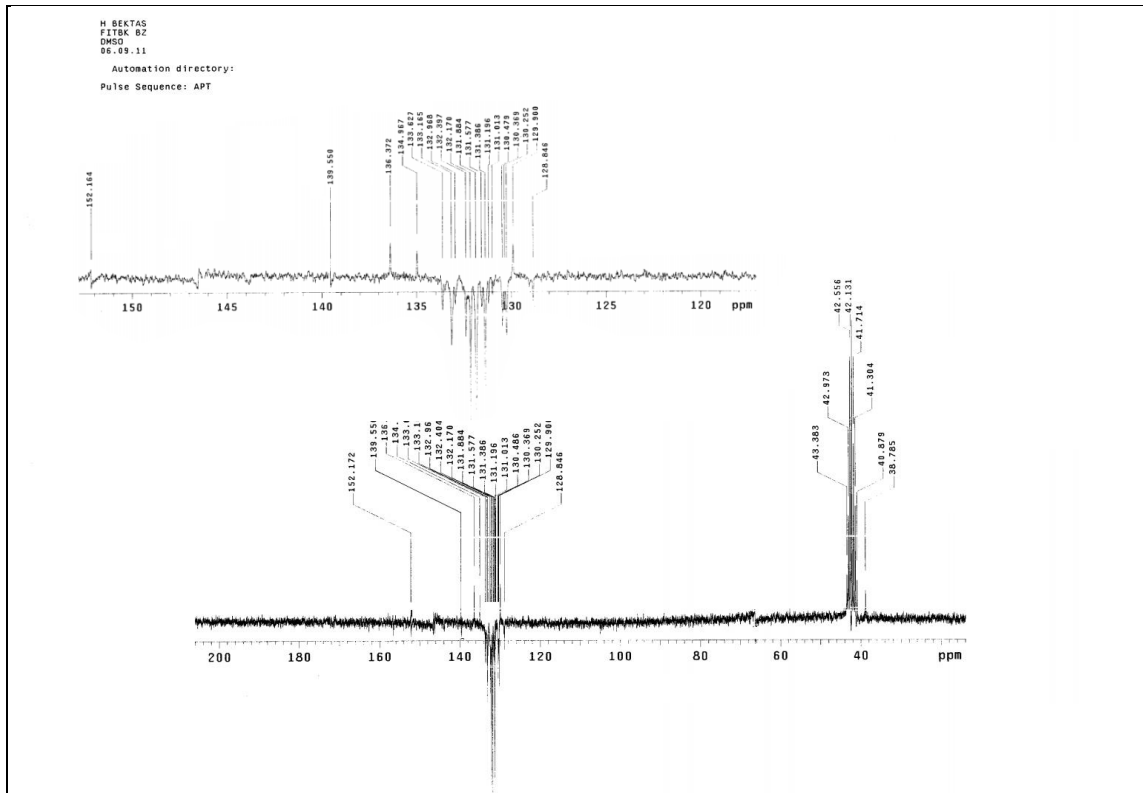


Ek Şekil 259. 210 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

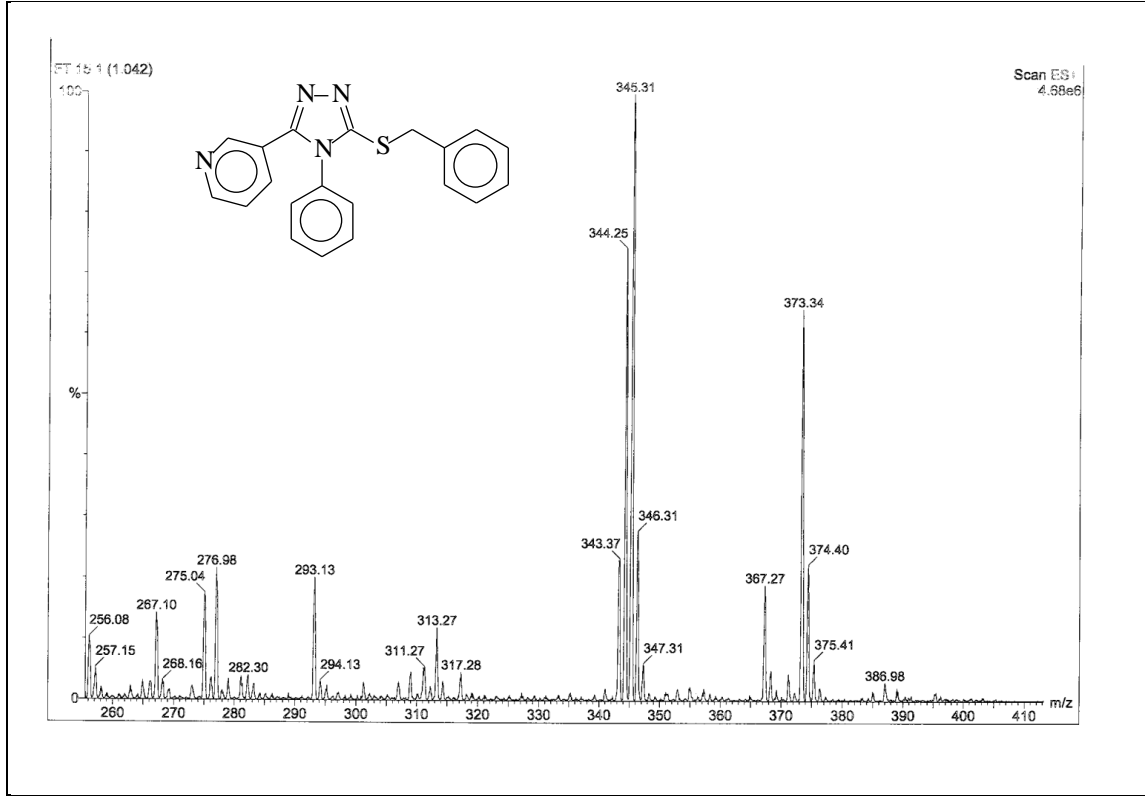
Ek Şekil 260. 211 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



Ek Şekil 261. 211 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 262. 211 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 263. 211 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

19.05.1982 yılında Mersin’de doğdu. İlk okulu Osmaniye İlk Okulu’nda, ortaokulu 19 Mayıs İlköğretim Okulu’nda ve lise öğrenimini 19 Mayıs Lisesi’nde, Mersin’de tamamladı. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager ünvanı ile mezun oldu. 2006 yılında KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında Yüksek Lisans ve Fen Bilimleri Enstitüsü O.F.M.A Kimya Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisans eğitimlerini başarıyla tamamladı. 2006 yılında KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında doktora öğrenimine başladı. Doktora dönemi içerisinde 2007-2008 eğitim yılında bir yıl süreyle Erasmus programı çerçevesinde Viyana Teknik Üniversitesi’nde öğrenim gördü. 2009 yılında Artvin Çoruh Üniversitesi, Orman Fakültesi, Orman Endüstri Mühendisliği Bölümü’ne Öğretim Görevlisi olarak atandı. Halen Orman Ürünleri Kimyası ve Teknolojisi Anabilim Dalı’nda Öğretim Görevlisi olarak görev yapan Şule CEYLAN iyi derecede İngilizce bilmektedir.