

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**BAZI YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KONDENZASYON  
REAKSİYONLARININ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Havva ÖZKAN**

**HAZİRAN 2012  
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**BAZI YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KONDENZASYON  
REAKSİYONLARININ VE ANTİMİKROBİAL AKTİVİTELERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Kimyager Havva ÖZKAN**

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

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 29.05.2012  
Tezin Savunma Tarihi : 20.06.2012**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ**

**Trabzon 2012**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Kimya Anabilim Dalında**

**Havva ÖZKAN tarafından hazırlanan**

**BAZI YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KONDENZASYON  
REAKSİYONLARININ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN  
İNCELENMESİ**

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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Üyeleri**

**Başkan : Prof. Dr. Nurettin YAYLI** .....

**Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ** .....

**Üye : Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ** .....

**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tez konusunu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün güçlüklerin aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkanı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Prof.Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a şükranlarımı sunarım. Yüksek Lisans eğitimim boyunca ilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın Prof.Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Prof.Dr. Nurettin YAYLI'ya, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Doç. Dr. Şengül KARAOĞLU'na, deneysel çalışmalarda bana her türlü yardımda bulunan Dr. Hacer BAYRAK'a, deneysel çalışmalarda birlikte çalıştığım arkadaşım Yıldız UYGUN'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımdaya benden her türlü desteğini ve ilgisilerini esirgemeyen laboratuvardaya birlikte çalıştığım arkadaşlarım Serap BAŞOĞLU, Serpil DEMİRCİ ve Şule CEYLAN'a ve Meltem MENTEŞE'ye destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her türlü desteğini esirgemedi sunan anneme babama kardeşlerime ve eşime şükranlarımı sunarım.

Havva ÖZKAN  
Trabzon 2012

## TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı yeni azol türevlerinin sentezi, kondenzasyon reaksiyonlarının ve antimikrobial aktivitelerinin incelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Ahmet 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.

21/05/2012

Havva ÖZTÜRK

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET .....	VII
SUMMARY .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ .....	X
1. GENEL BİLGİLER .....	1
1.1 Giriş.....	1
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....	19
2.1. 3-((3-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)propilamino)metil)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3 <i>H</i> )-tion (95) .....	21
2.2. 5-(Piridin-4-il)-3-(tiyomorfolinometil)-1,3,4-oksadiazol-2(3 <i>H</i> )-tion (96) .....	21
2.3. Etil 2-(4-amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetat (97) .....	22
2.4. 2-(4-Amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetohidrazid (98) .....	22
2.5. <i>N</i> -(4-bromobenziliden)-2-(4-amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetohidrazid(99) .....	23
2.6. <i>N</i> -(4-Metoksibenziliden)-2-(4-amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetohidrazid(100) .....	23
2.7. <i>N</i> -(2-Hidroksibenziliden)-2-(4-amino-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo)asetohidrazid(101) .....	24
2.8. 4-(4-Metoksibenzilidenamino)-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol (102).....	25
2.9. 2-((3-Merkapto-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-ilimino)metil)fenol (103) .....	25
2.10. 5-((3-Merkapto-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-ilimino)metil)-2-metoksi fenol (104) .....	26
2.11. 4-(5-(2-Kloro-4-nitrofeniltiyo)-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin (105).....	26
2.12. 3-Kloro-4-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo)benzenamin (106).....	27
2.13. Materyal ve Metod .....	28

2.13.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu .....	28
2.13.2.	Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC) .....	29
3.	TARTIŞMA .....	31
4.	SONUÇLAR .....	38
5.	ÖNERİLER.....	39
6.	KAYNAKLAR .....	40
7.	EKLER.....	45
ÖZGEÇMİŞ		

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

BAZI YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KONDENZASYON  
REAKSİYONLARININ VE ANTİMİKROBİAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Havva ÖZKAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ  
2012, 44 Sayfa, 57 Sayfa Ek

Bu çalışmada ilk olarak 5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (35) bileşiği, literatürde bildirilen yöntemlere göre sentez edilmiş, ardından, uygun aminler ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen Mannich bazları olan 5-(piridin-4-il)-3-alkil-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (95 ve 96) bileşiklerine dönüştürülmüştür. 2-{[4-Amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}-*N'*-(arilmetiliden)asetohidrazit (99-101)'lerin sentezi, 4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (32)'den başlanarak, sırasıyla ester (97) ve hidrazid (98) oluşumu üzerinden gerçekleştirilmiştir. 99-101 nolu bileşiklerden farklı tipte Schiff bazları olan 4-(arilmetilidenamino)-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol (102-104) bileşiklerinin sentezi için ise, yine 32'nin çeşitli aromatik aldehytlere ile reaksiyonuna başvurulmuştur. 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (28) bileşiğinin bazik ortamda 3,4-dikloronitrobenzen ile reaksiyonu 4-{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)sülfanil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridin (105) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. 105 Nolu bileşiğin nitro gruplarının Pd-C katalizörü yanında hidrazin hidrat ile indirgenmesi ise, 3-kloro-4-{[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}anilin (106) bileşiğini vermiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, EI-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobiale aktivitelele, Rize Üniversitesi, Biyoloji Bölümünde incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol, piridin-4-il, Mannich reaksiyonu, Schiff bazı, antimikrobiale aktivite.



Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS AND CONDENSATION REACTIONS OF SOME NEW AZOLE  
DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF  
ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Havva ÖZKAN

Karadeniz Technical University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Prof. Ahmet DEMİRBAŞ  
2012, 44 Pages, 57 Pages Appendix

In the present study, first of all, 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (35) was synthesised as reported in the literature and then converted to the corresponding 5-(pyridin-4-yl)-3-alkyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-thion (95 and 96) by the treatment with suitable amines. The synthesis of 2-{{4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}sulfanyl}-*N'*-(arilmethyliden)acetohidrazides (99-101) was performed starting from 4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (32) via the formation of ester (97) and hydrazide (98). Other type Schiff bases, 4-(arylmethylidenamino)-5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (102-104) were obtained from the condensation between 32 and several aromatic aldehydes. The condensation of 4-phenyl-5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (28) with 3,4-dichloronitrobenzene in basic media afforded 4-{5-[(2-chloro-4-nitrophenyl)sulfanyl]-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}pyridin (105). The reduction of two nitro groups of 105 to amino groups was performed by the treatment of 105 with hidrazin hydrate in the presence of Pd-C as catalyst. The structures of synthesized compounds were confirmed on the basis of spectroscopic techniques. New synthesis compounds were screened for their antimicrobial activities in the Rize University, department of Biology.

**Key Words:** 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, pyridin-4-yl, Mannich reaction, Schiff base, antimicrobial activity.

## TABLolar DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Formüller Tablosu: Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin formülleri .....	20
Tablo 2. 101 Nolu bileşiğin antimikrobiyal aktivite sonuçları .....	29
Tablo 3. 105-106 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları .....	29
Tablo 4. 95 ve 96 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları .....	30

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

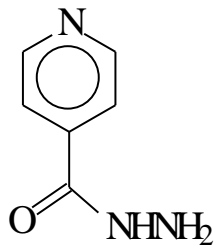
brs	: Broad (geniş) singlet
d	: Dublet
DBSA	: Dodosilbenzen sülfonik asit
dd	: Dubletin dubleti
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	: Dötero dimetil sülfoksit
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
INH	: İzoniazid
m	: Multiplet
q	: Kuartet
s	: Singlet
t	: Triplet
TB	: Tüberküloz
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
<sup>1</sup> H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
<sup>13</sup> C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
EI (MS)	: Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
[M] <sup>+</sup>	: Moleküler iyon
Hz	: Hertz
$\nu$	: Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )
$\delta$	: Kimyasal kayma (ppm)
J	: Jiromanyetik sabit
°C	: Santigrat derece
e.n	: Erime noktası
mL	: Mililitre

## 1. GENEL BİLGİLER

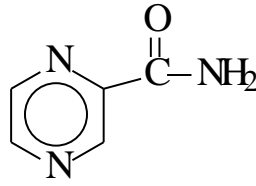
### 1.1. Giriş

Azot içeren heterosiklik bileşikler içinde izoniazid bir başka isimle izonikotinic asit hidrazidi (1, INH) *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde geniş ölçüde kullanılan bir bileşiktir. Tüberküloz tedavisinde kullanılmakta olan diğer ilaçların yapılarına bakıldığında, büyük bir çoğunluğunun azot içeren beşli veya altılı halkalardan oluştuğu görülmektedir. Bu ilaçlar terapötik uygunluğu bakımından ve yan etkilerine göre primer ve sekonder ilaçlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Primer ilaçlar tüberküloz olgularının çoğunun tedavisinde kullanılırlar. Sekonder ilaçlar ise primer ilaçların tolere edilemediği veya bakterinin dirençli olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Primer ilaçlar izoniazid (1), pirazinamit (2), morfazinamit (3), etambutol (4), rifampin (5) ve streptomisin (6)'dir. Sekonder ilaçlar etiyonamit (7), protiyonamit (8), sikloserin (9), p-aminosalisilik asit (10), kapreomisin (11) ve tiyasetazon (12)'dur. Terapötik dozlarda izoniazid , pirazinamit, rifampin ve streptomisin bakterisit, etambutol ve sekonder ilaçlar bakteriostatiktir [1].

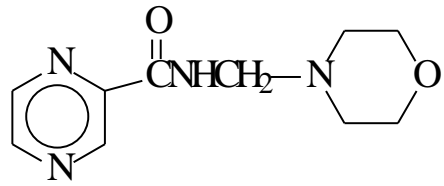
Primer ilaçlar:



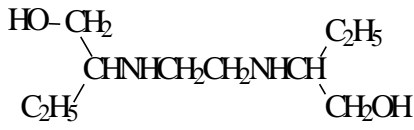
Isoniazid (1)



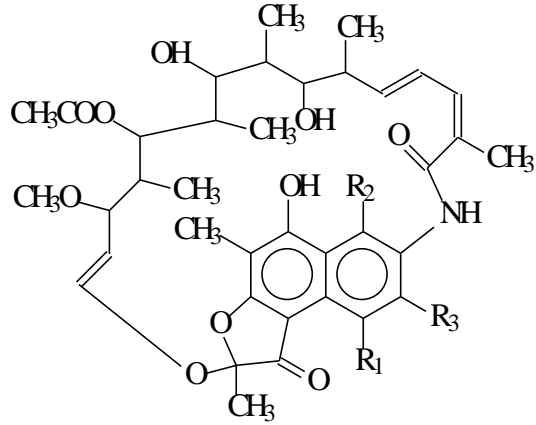
Pirazinamit (2)



Morfazinamit (3)



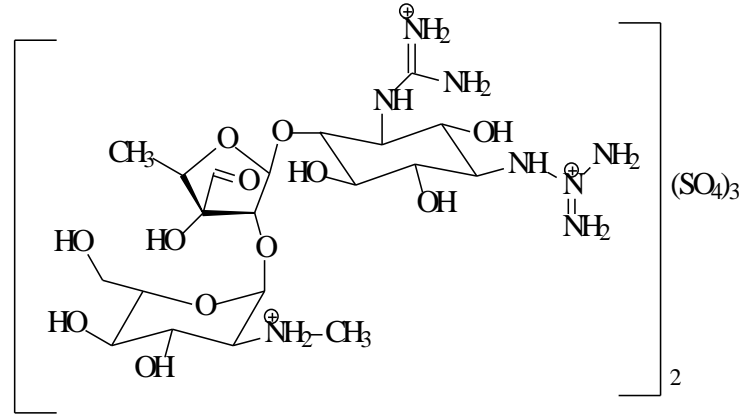
Etambutol (4)



Rifampin (5)

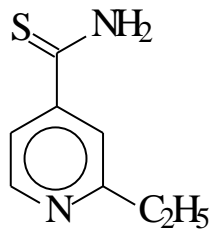
Rifamisin B: R<sub>1</sub>=OCH<sub>2</sub>COOH, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=H

Rifampin(rifampisin): R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=-CH=N-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

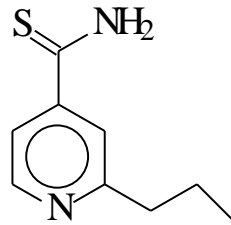


Streptonisin (6)

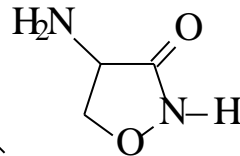
Sekonder ilaçlar:



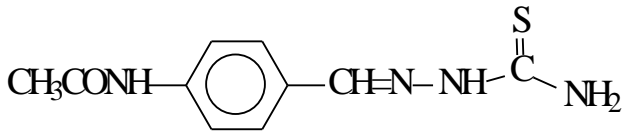
Etiyoamit (7)



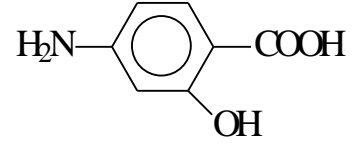
Protiyoamit (8)



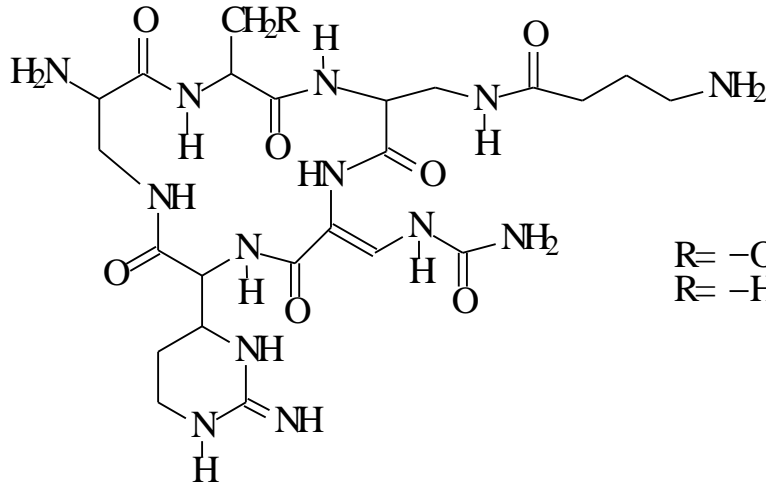
Sikloserin (9)



Tiyasetazon (10)



p-Aminosalisilik asit (11)

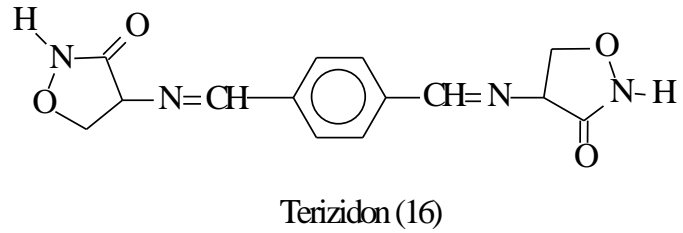
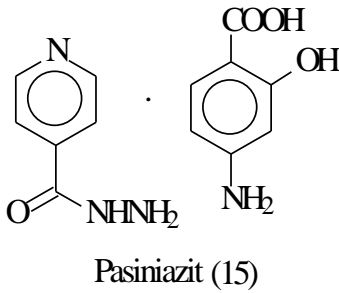
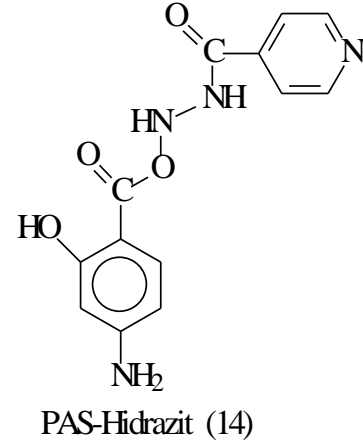
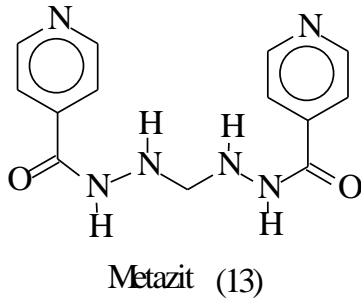


K apreomisin (12)

R= -OH: Kapreomisin IA  
R= -H: Kapreomisin IB

Bu bileşiklerin yapılarına bakıldığında hemen hemen hepsinin azotlu heterosiklik bileşikler ve hatta birçoğunun izoniazid türevleri oldukları görülmektedir.

Tüberküloz basilinin dirençli suşlarının ortaya çıkmasını önlemek amacıyla klinikte iki veya üç ilacın birlikte kullanılmasını dikkate alan medisinal kimyacılar, moleküler birleştirme yöntemini kullanmak suretiyle aynı veya farklı antimikrobakteriyel ilacı bir arada içeren yeni etkin antitüberküler ilaçların sentezini yapmışlardır [1]. Metazin (13) (izoniazid molekülünün duplikasyonu), pashidrazit (14) (*p*-aminosalisilik asidin izoniazid ile hibridizasyonu), pasiniazit (15) (*p*-aminosalisilik asidin izoniazid molekülüne katılması), terizidon (16) böyle ilaçlardır [1].

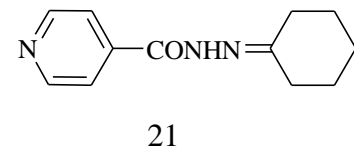
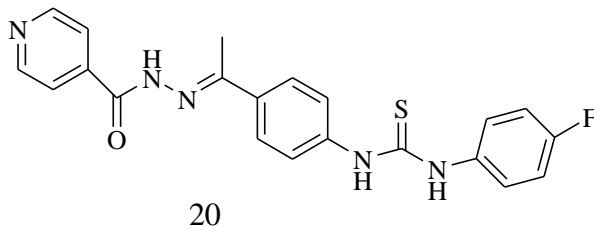
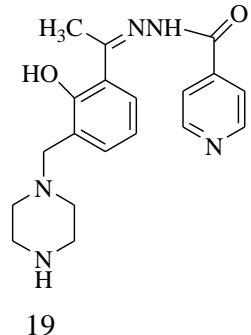
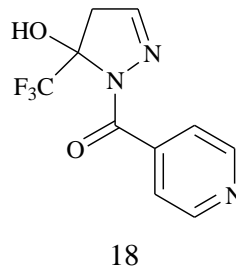
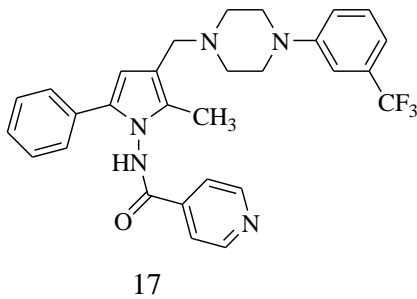


Kronik bir hastalık olan tüberküloz genellikle akciğerleri tutmakla birlikte lenfatik, ürogenital veya sinir sistemi ile gastrointestinal kanal da kapsayabilir. Hastalığın etkeni *Mycobacterium tuberculosis*'dir. Bu bakteri yavaş gelişen, çoğalmaksızın uzun süre canlı kalabilen, hücre içinde yerleşme eğilimi gösteren ve tedavide sorun yaratan bir bakteridir. Tüberküloz başlangıcını gösteren semptomların bulunmaması nedeniyle hastalık sadece röntgen bulguları ile teşhis edilebilir. Tüberkülin testi de hastalığın teşhisinde yararlıdır. Hastalığın ileri safhalarında görülen belirti öksürüktür. Aktif tüberküloz geliştiğinde hastalık ilerleyerek öldürücü olabilir ve diğer hassas kişilere bulaşabilir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı seçici aktivite gösterirler [1, 2].

1980'li yılların başında Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu ile birlikte özellikle endüstrileşmiş ülkelerde yeniden gündemin ilk sıralarına oturan çağımızın vebası tüberküloz (TB) ile savaş, insanlık tarihi kadar eskidir. Altı bin yılı aşkın insan iskeletlerinde TB hastalığının izlerine rastlanmıştır. Samuel Johnson, Jean-Jacques Rousseau, John Keats ve Fyodor Dostoyevski ünlü TB hastalarından sadece birkaçıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) ile enfekte olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2006 verilerine göre, Dünya'da 9,2 milyon TB olgusunun bulunduğu, bunların 4,1 milyonunun yayma pozitif olgulardır. 2000

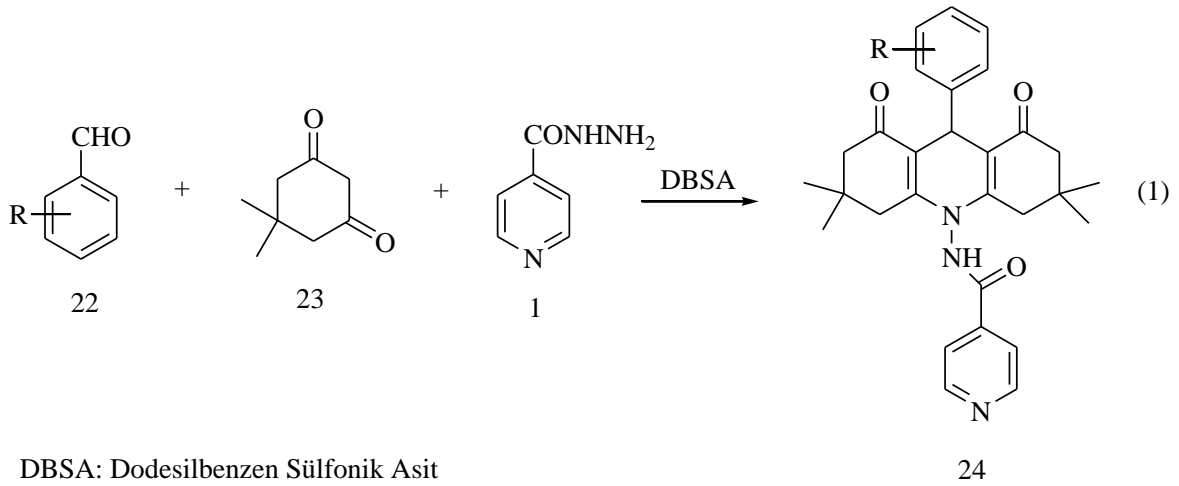
yılı itibarıyla TB Dünya’da enfeksiyon hastalıkları içinde HIV/AIDS’den sonra ikinci sıklıkla ölüme neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır [3, 4].

İzoniazid, antitüberküloz ilaçlar içinde üzerinde en çok çalışılanıdır ve mikolik asit sentezini bozarak bakterisidal etkili bir antibiyotiktir. Ayrıca, daha ileri sentezler için önemli fonksiyonel grup olan hidrazid yapısı içermesi nedeniyle diğer biyoaktif bileşiklerin sentezi için önemli ara ürün olma özelliği taşımaktadır. INH (izoniazid) molekülünün hidrazin kısmının çeşitli modifikasyonları ile antitüberküloz özellik kaybolmaksızın yeni bileşikler elde edilebilmektedir. Böylelikle hem terapötik özellikleri daha geliştirilmiş yeni bileşikler elde edilmekte hem de INH karşı direnç azaltılabilmektedir [5]. Örneğin son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hidrofobik grupların INH molekülüne bağlanması ile elde edilen yeni moleküller, hasta dokularına ve bakteri hücre duvarına daha iyi geçiş yapabilmektedir. Yapılan çalışmalar, özellikle heteroaromatik grupların izoniazid molekülüne girişinin, antitüberküloz aktivitede artışa neden olduğunu göstermektedir [5-9]. Literatür verileri, 17-21 nolu bileşikleri, oldukça yüksek aktiviteye sahip antitüberküloz ajanlar olarak bildirilmiştir [5].

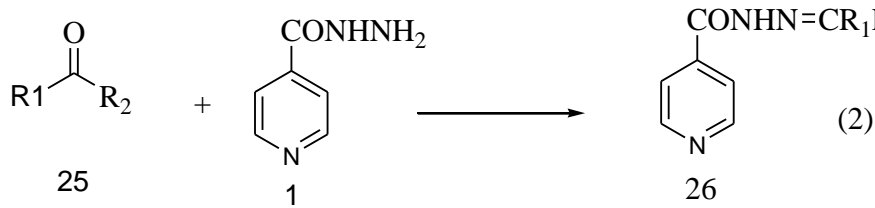


Çok yakın zamanda bildirilen bir çalışmada ise, oldukça aktif yeni izoniazid türevleri mikrodalga enerji kullanılarak su gibi ucuz ve çevre dostu bir çözücü içinde 16 dakikalık reaksiyon süresinde elde edilmiştir [5] (Denklem 1).

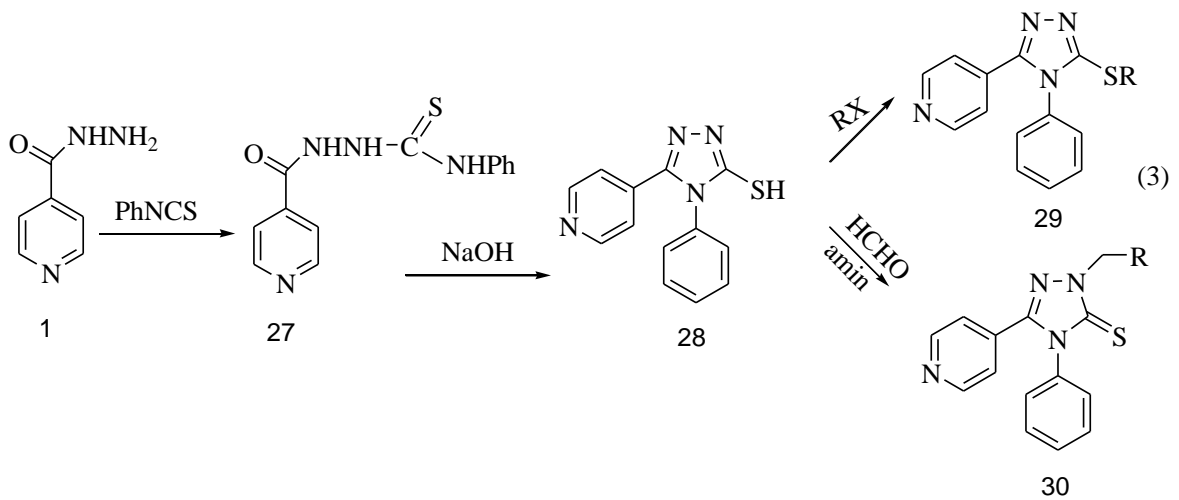




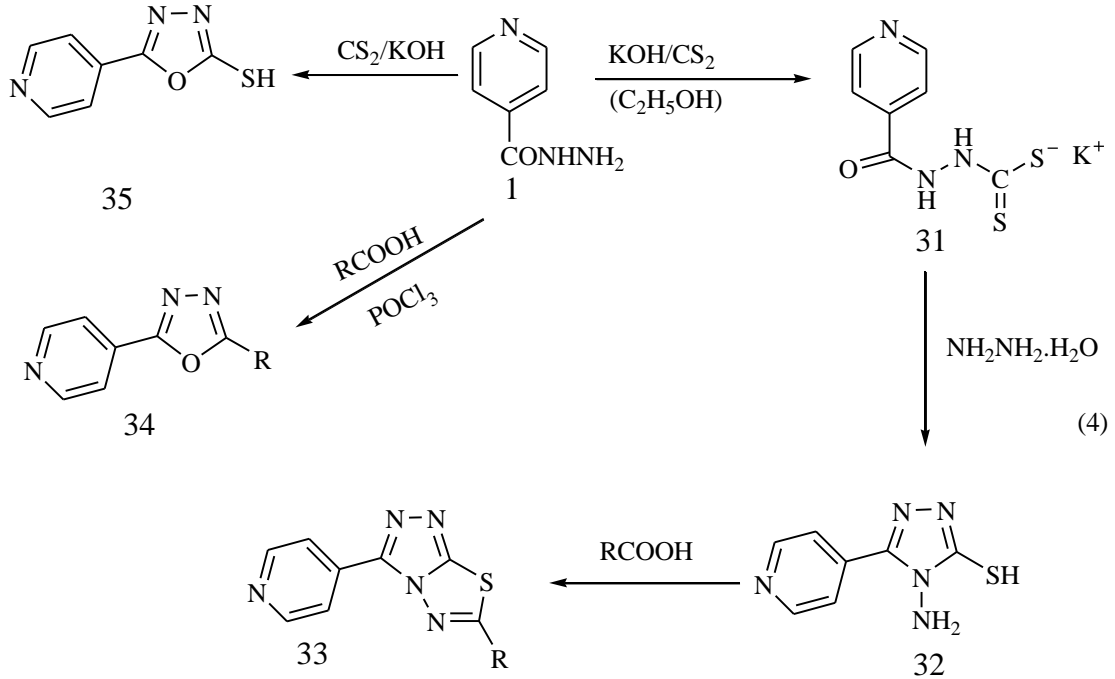
İzoniazid molekülünden elde edilen Schiff bazları da antitüberküler bileşikler olarak bildirilmiştir [10] (Denklem 2).



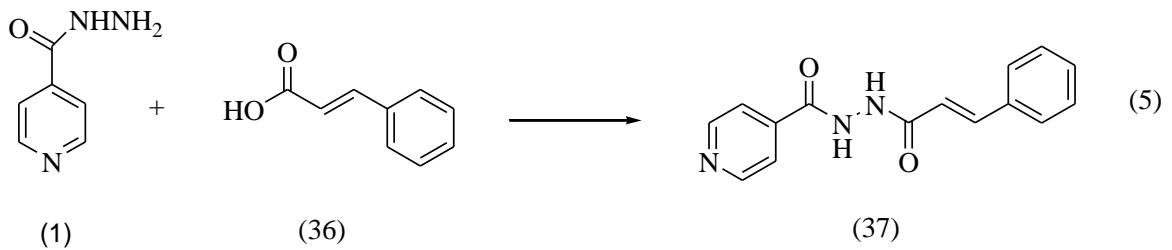
Yakın zamanlarda yapılan bir başka çalışmada, INH'den başlanarak piridin halkası içeren triazol türevleri antimikrobiyal bileşikler olarak elde edilmiştir [11] (Denklem 3).



Literatürde bildirilen bir diğer çalışmada, INH'den başlanarak antiinflamator ve analgesik özelliklere sahip biheterosiklik bileşikler, denklem 4 ile gösterilen yolla elde edilmiştir (Denklem 4) [12].

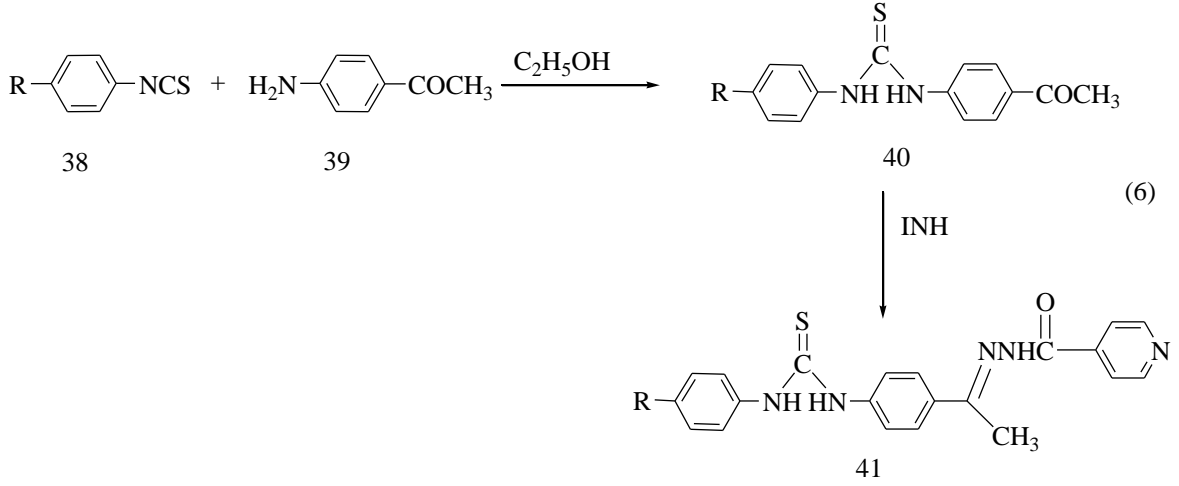


Yeni ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla başvurulan bir yöntem, farklı ilaçların aktif kısımlarını tek bir hibrit molekülde içeren bileşiklerin elde edilmesi şeklinde uygulanmaktadır [1]. Bu bağlamda, literatürde bildirilen bir çalışmada, izoniazid molekülü; türevleri, antitümör, antioksidan ve antibakteriyel gibi değişik farmakolojik aktiviteler gösterdiği bilinen trans-sinamik asit ile amidleştirilmek suretiyle antimikobakteriyel aktivite gösteren bileşikler elde edilmiştir [13] (Denklem 5).

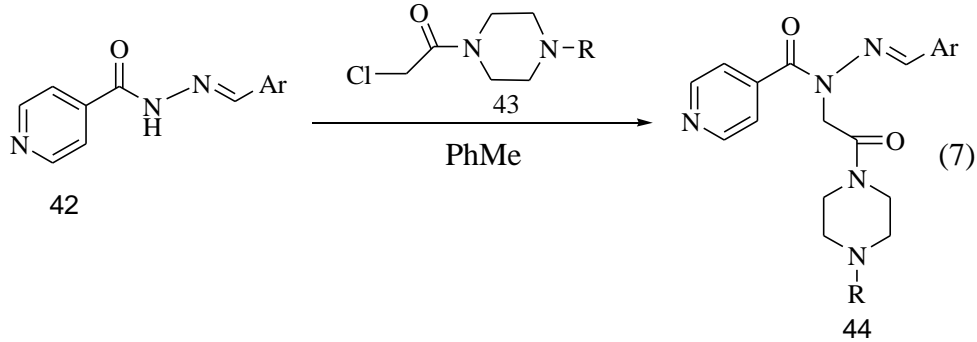


Direnç gelişimini önleme çalışmalarının yanı sıra, izoniazid molekülünün farmakokinetik özellikleri ve hücre içine girişini iyileştirmek amacıyla karşılık gelen

hidrazonlara dönüştürülmüş ve bu şekilde elde edilen yeni bileşiklerden bazılarının INH'nin kendisine göre *M. tuberculosis*'e karşı daha aktif oldukları bulunmuştur [14] (Denklem 6).

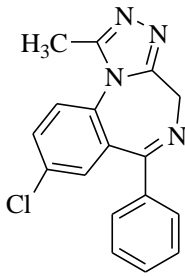


INH'nin çeşitli karbonil bileşikleri ile hazırlanmış Schiff bazlarının da aktif olduğu bilinmektedir. Literatürde bildirilen bir çalışmada INH Schiff bazları kullanılarak piperazin substitue hidrazon türevleri elde edilmiştir. Ancak yeni elde edilen bileşiklerin izoniazid molekülünün kendisine göre aktivitelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir [15] (Denklem 7).

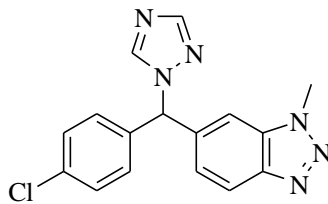


Biyolojik aktivite için önemli bir diğer heterosiklik halka 1,2,4-triazol halkasıdır ve çok sayıda doğal ürünün yapısında da yer almaktadır. Bu nedenle, bu halkayı içeren bileşiklerin sentezleri, zirai ilaç alanları ve farmasötik kimya alanlarında gösterdikleri çeşitli biyolojik aktivitelerden dolayı kimyacıların ve biyologların ilgisini çekmektedir [16]. Çok sayıda 1,2,4-triazol türevi antibakteriyel [17, 18], antifungal [17, 19], anti-inflammatör [20], antikonvulsan [21], antidepresan [22], antitüberküler [23], antitümöral [24], antihipertansif [25], analjesik [26], enzim inhibitör [27], hipoglisemik [28], sakinleştirici, uyku verici [29], antiparasitik, herbisidal, insektisidal ve bitki büyütme

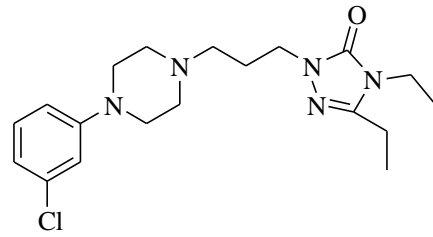
aktiviteleri göstermektedir [30]. Bu heterohalkayı içeren çok sayıda ilaç tıpta tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Örneğin, Alprazolam (45, anksiyolitik, trankilizan), Vorozol (46, antineoplastik), Estazolam (48, hipnotik, sedatif, trankilizan), Etoperidon (47, antidepresan), Itraconazole ve Fluconazole (51, 52, antifungal), Ribavirin (49, antiviral), Rilmazafon (50, hipnotik, anksiyolitik), Rizatriptan (53, antimigren), Trazodon (55, antidepressant) ve Triazolam (56, sedative ve hipnotik) bu heterohalkayı içeren biyoaktif bileşiklere birer örnek olarak verilebilir. [31].



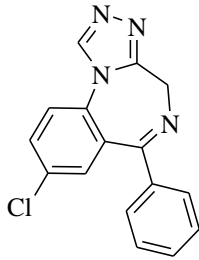
Alprazolam 45



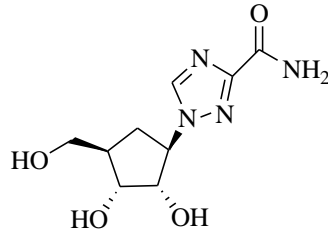
Vorozol 46



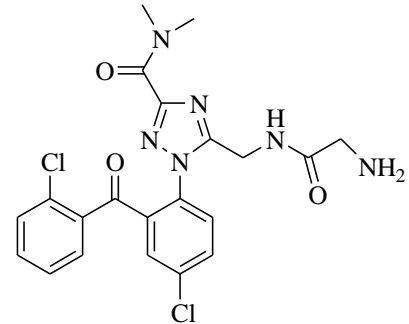
Etoperidon 47



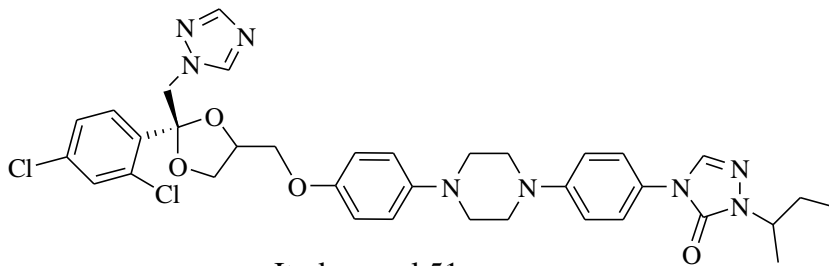
Estazolam 48



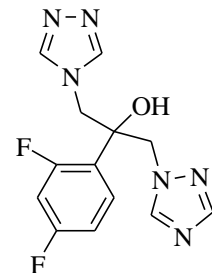
Ribavirin 49



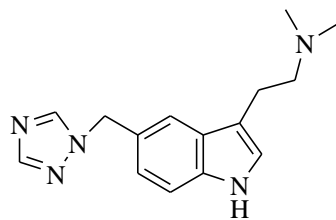
Rilmazafon 50



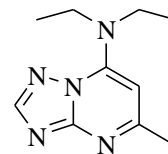
Itrakonazol 51



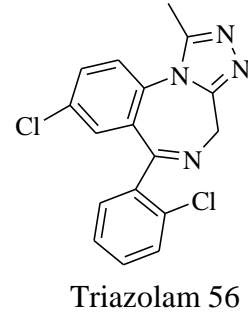
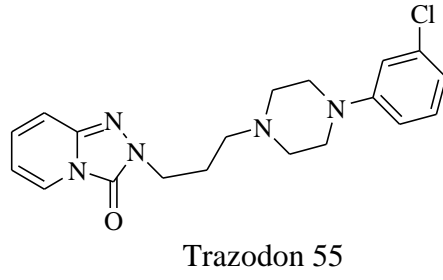
Flukonazol 52



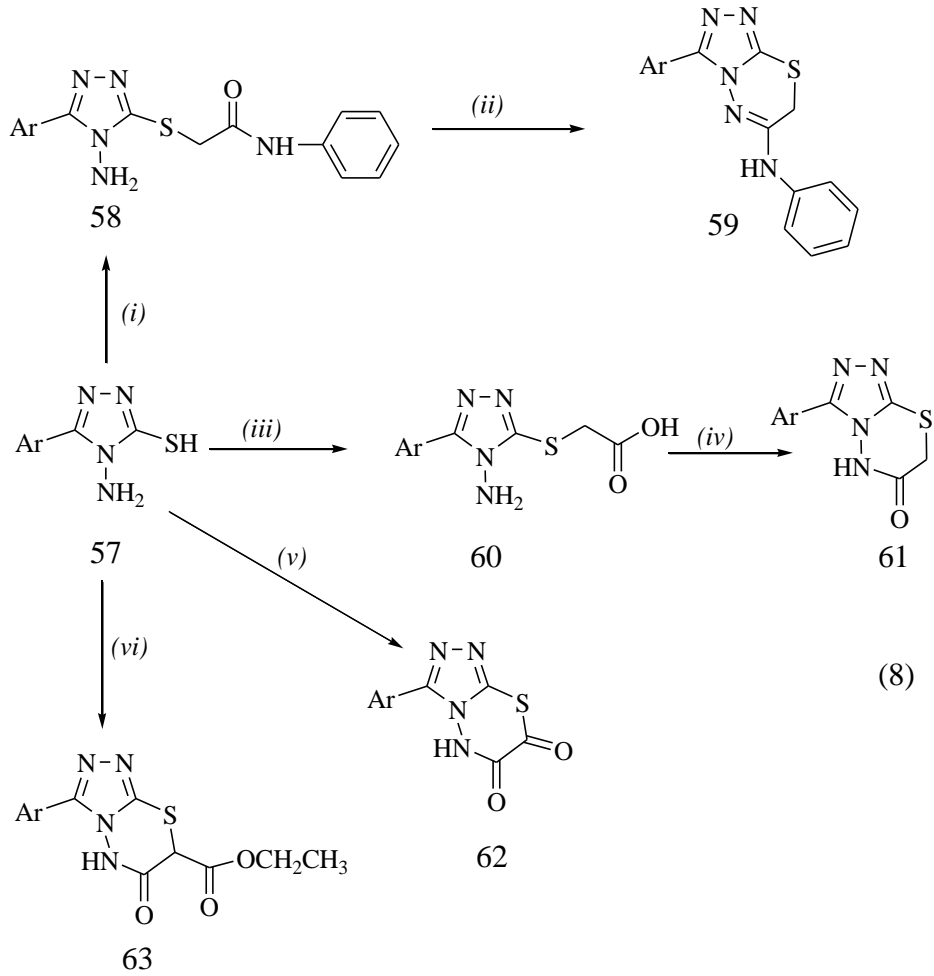
Rizatriptan 53



Trazodon 54

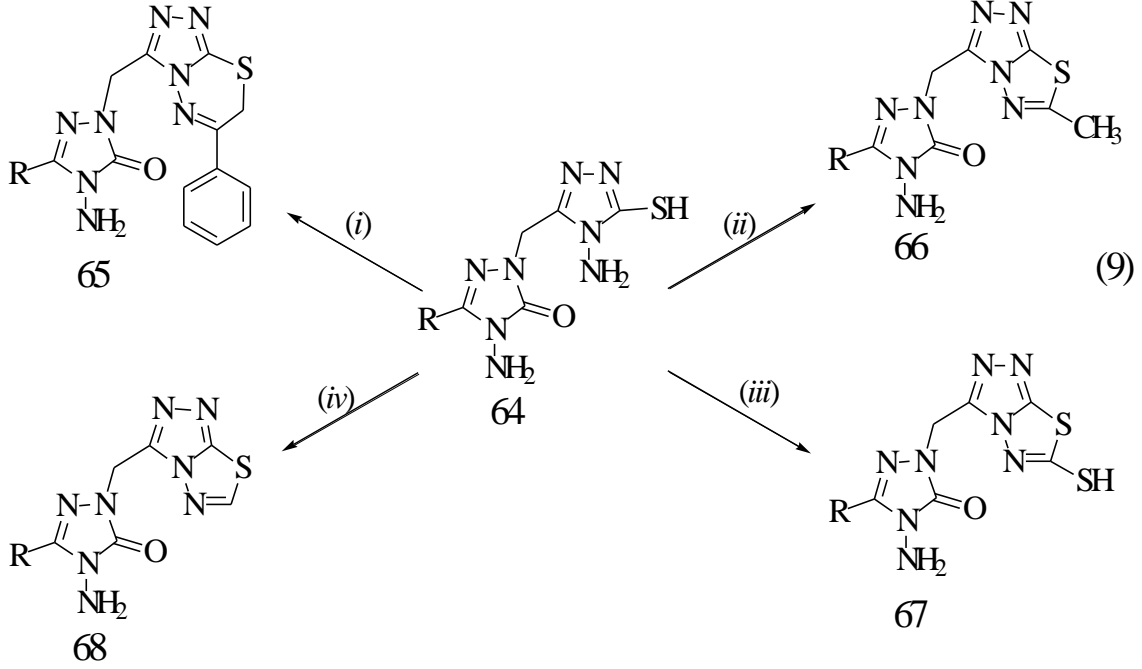


Triazol türevleri içinde 1,2,4-triazoline-3-tion'lar ve bunların 1,2,4-triazol halkasının başka heterohalkalar ile kaynaştığı yapılar da, çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Örneğin, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin türevleri antimikrobiyal bileşikler olarak bildirilmiştir [32] (Denklem 8).



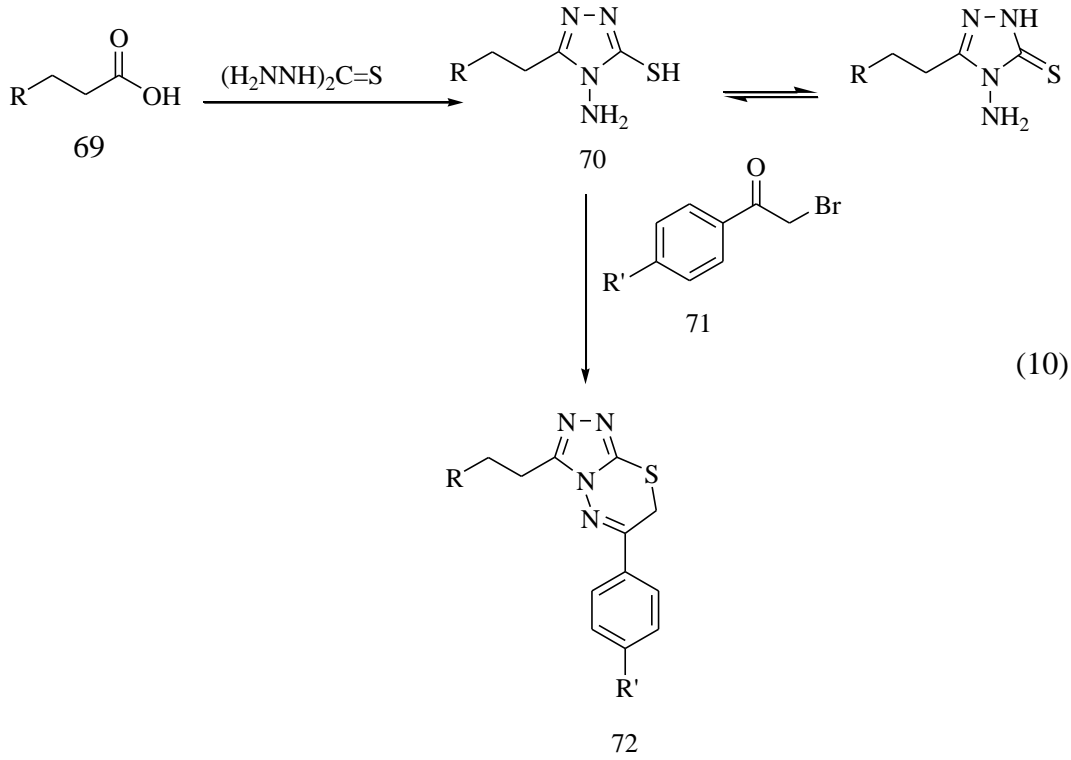
*i:* PhNHCOCH<sub>2</sub>Cl/KOH, *ii:* POCl<sub>3</sub>, *iii:* ClCH<sub>2</sub>COOH/CH<sub>3</sub>COONa/EtOH, *iv:* POCl<sub>3</sub>, *v:* ClCOCOCi/PhH, *vi:* BrCH(COOEt)<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>COONa/EtOH.

Yapılan bir diğer çalışmada ise [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol türevleri de antimikrobiyal bileşikler olarak bildirilmiştir [33] (Denklem 9).

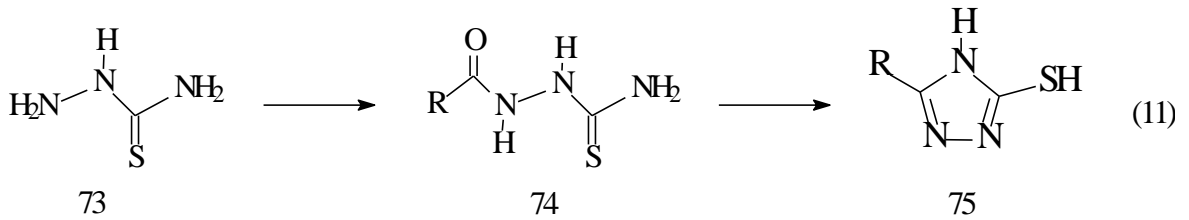


*i:*  $\text{BrCH}_2\text{COPh}$ , *ii:*  $\text{AcOH/ POCl}_3$ , *iii:*  $\text{CS}_2/ \text{KOH}$ , *iv:*  $\text{HCOOH/ H}_2\text{SO}_4$

Literatürde bildirilen bir diğer çalışmada triazolotiyadiazin türevleri aminomerkaptotriazol'lerden başlanarak antifungal bileşikler olarak elde edilmiştir [34] (Denklem 10).

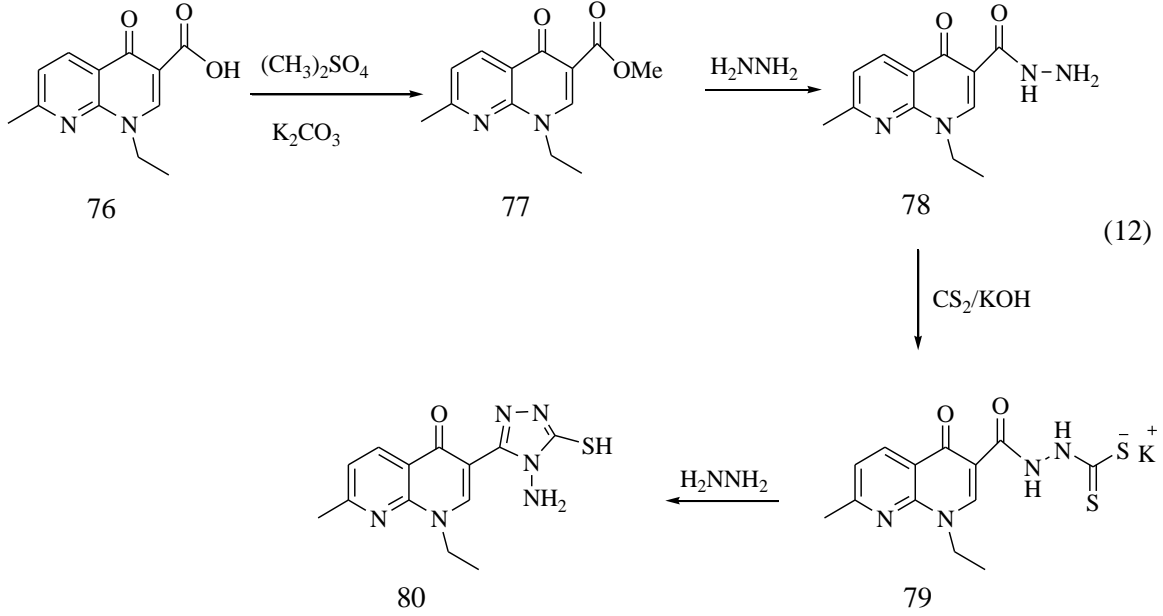


Kaynaşmış heterosiklik bileşiklerin elde edildiği çok sayıda reaksiyonda ara ürün olarak kullanılan 1,2,4-triazole-3-tiol'lerin sentezi açıl tiyosemikarbazid'lerin kuvvetli bazlar ile (sulu NaOH veya etanol içinde sodyum etoksit) reaksiyonundan elde edilmektedir. Açıl tiyosemikarbazid'ler ise tiyosemikarbazid'in doğrudan karboksilli asitlerle termal kondenzasyonu veya açıl klorürler ya da asit anhidritler yardımıyla açillendirilmesi yoluyla elde edilmektedir [35] (Denklem 11).



Triazollerin biyoaktivitelerinden dolayı çok sayıda türevi elde edilmiştir. Örneğin, bir 1,8-naftiridin türevi olan nalidiksik asid (76), ilk sentetik kinolon türevidir ve üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Kinolonlar giraz inhibitörü olarak bilinen antibakteriyel bileşiklerdir ve özellikle Gram negatif bakterilere karşı etkilidirler [1]. Çok yakın zamanlarda bildirilen bir çalışmada, hibrit molekül elde etme çabalarının bir sonucu

olarak, kinolon-triazol yapısı içeren ve antimikrobal aktivite gösteren bileşikler nalidiksik asitten başlanarak elde edilmiştir [36] (Denklem 12).

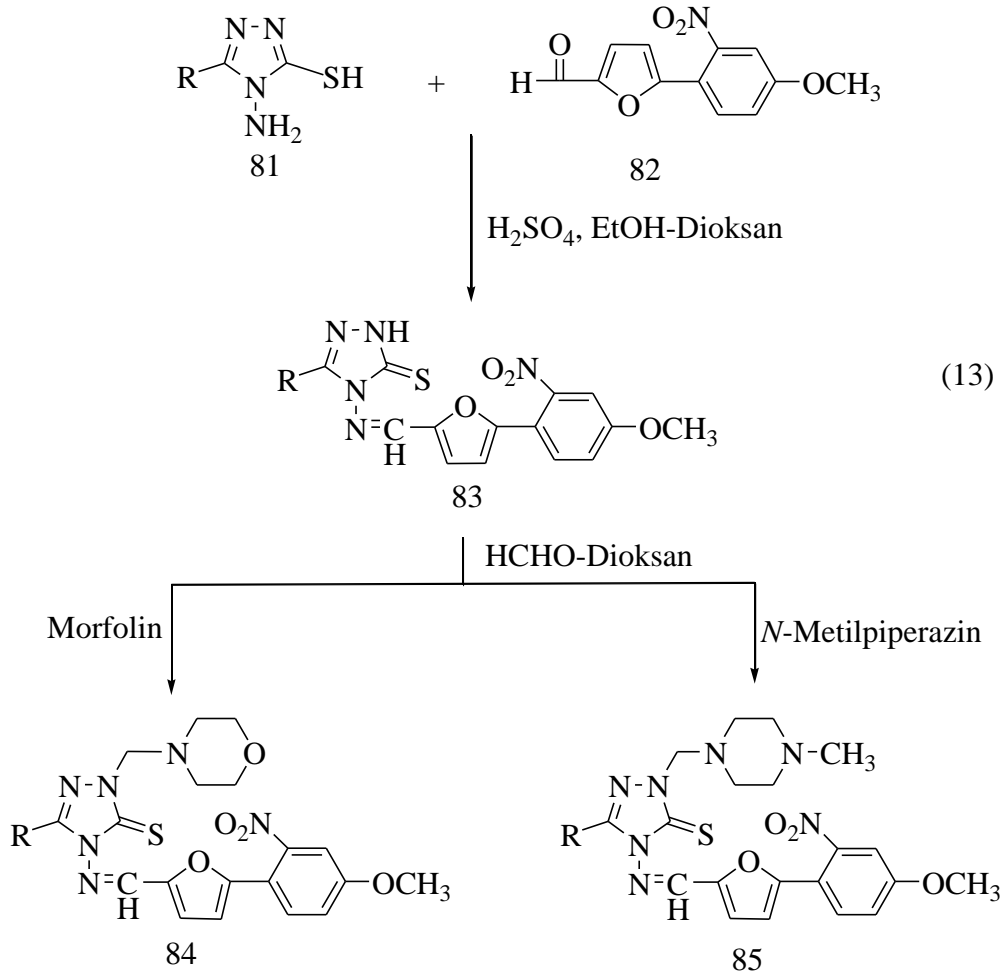


Organik bileşik sınıfları içinde Schiff bazları biyolojik aktiviteleri yanında daha birçok farklı uygulamaları nedeniyle de en çok çalışılan bileşik sınıflarından birini oluşturmaktadır. 1,2,4-Triazol halkası içeren Schiff bazları antibakteriyel, antitümöral, antifungal bileşikler olarak bildirilmiştir. Bazı Schiff bazlarının metal kompleksleri biyolojik oksijen taşıyıcı sistemler için model moleküller olarak kullanılmaktadır [16].

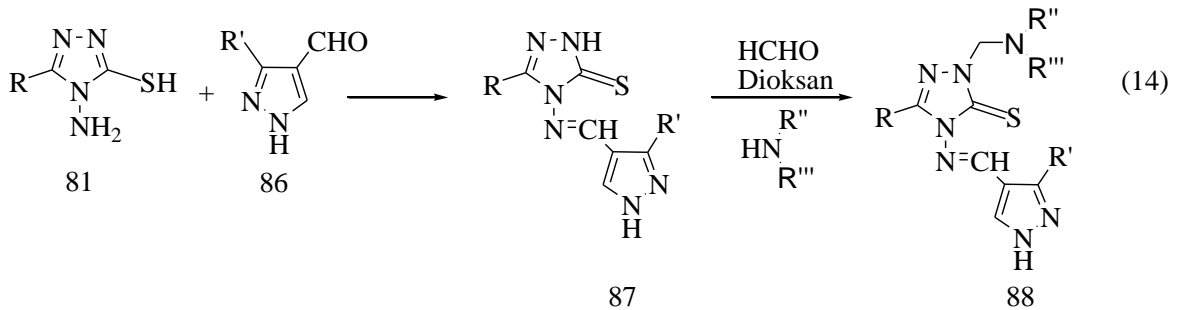
Son yıllarda Mannich bazları da farmasötik kimya alanındaki değişik uygulamalarından dolayı giderek önem kazanan bir bileşik sınıfı haline gelmiştir. Değişik heterohalkalar içeren Mannich bazları, antiviral, antifungal, antimalaryal ve CNS depresan aktivitelerden sahip bileşikler olarak bildirilmiştir [37].

Literatürde bildirilen bir çalışmada, Schiff ve Mannich bazı yapısı taşıyan 1,2,4-triazol türevleri, antitümöral bileşikler olarak elde edilmiştir [38] (Denklem 13).

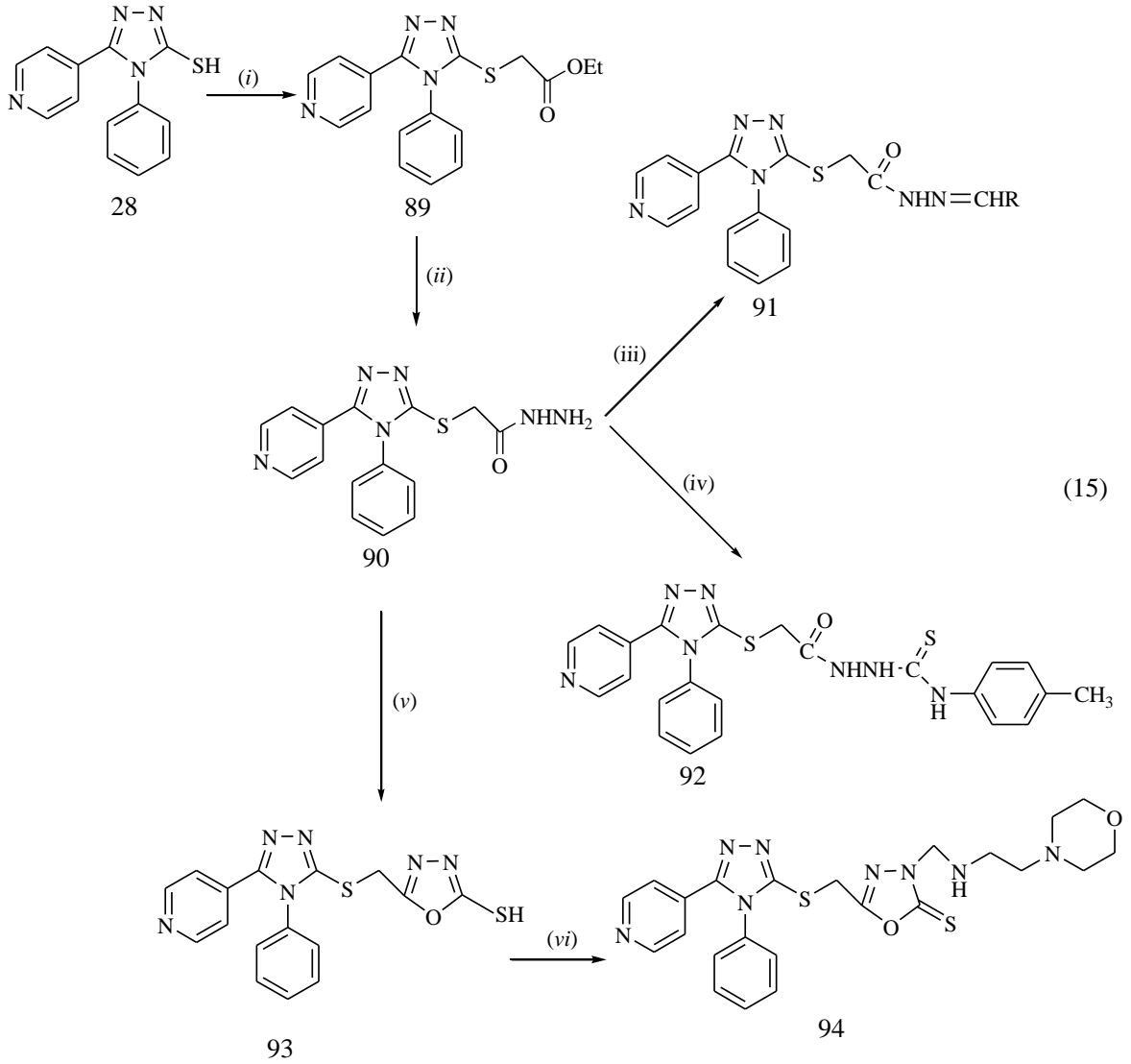




Yakın zamanlarda bildirilen bir diğer çalışmada ise, Denklem 13'dekine çok benzer yapıdaki 1,2,4-triazol çekirdeği taşıyan Schiff-Mannich bazları antimikrobiyal bileşikler olarak sentezlenmiştir [39] (Denklem 14).



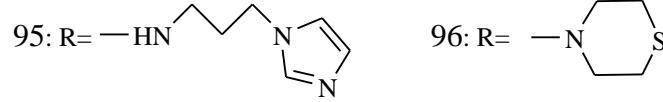
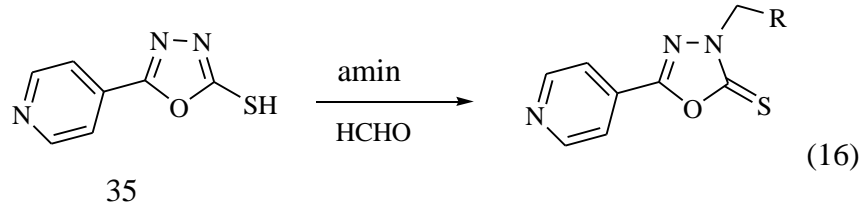
Bizim laboratuvarımızda yapılmış bir çalışmada, piridin ve 1,2,4-triazol çekirdeklerinin her ikisini de içeren Schiff-Mannich bazları antimikrobiyal bileşikler olarak sentez edilmiştir [11] (Denklem 15).



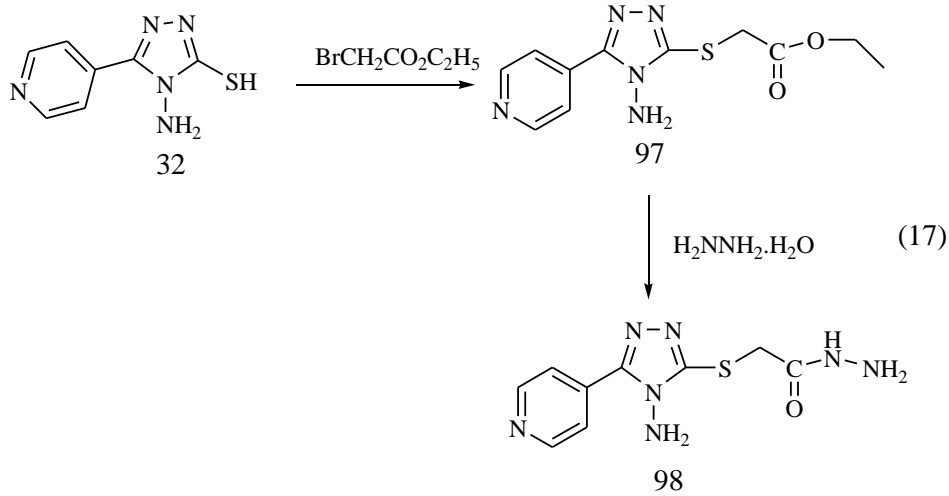
(i):  $\text{EtO}^-$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (ii):  $\text{H}_2\text{NNH}_2$  (iii):  $\text{RCHO}$  (iv):  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NCS}$  (v):  $\text{CS}_2$ ,  $\text{KOH}$

(vi):  $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$ ,  $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$

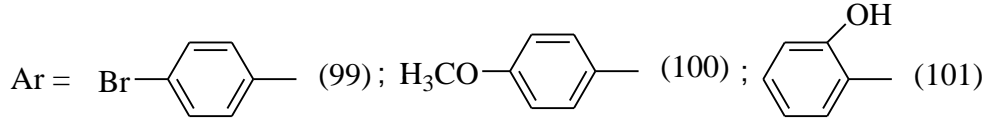
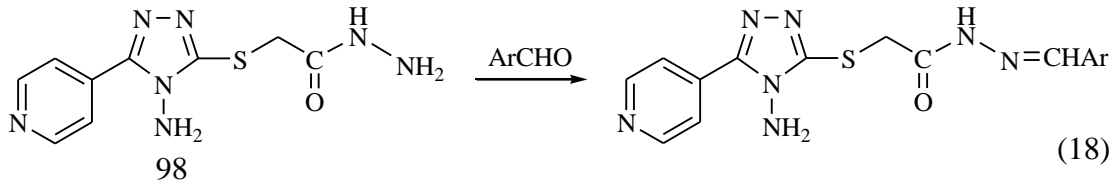
Bu çalışmada, öncelikle 35 nolu bileşik olan 5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiol literatürde bildirilen yönteme göre [12] elde edilmiş ve ayrı ayrı olmak üzere formaldehit varlığında tiyomorfolin ve 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-amin ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen Mannich bazları olan 3-({[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino}metil)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (95) ve 5-(piridin-4-il)-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (96) bileşiklerine dönüştürülmüştür (Denklem 16).



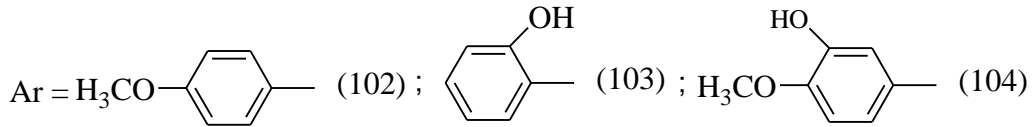
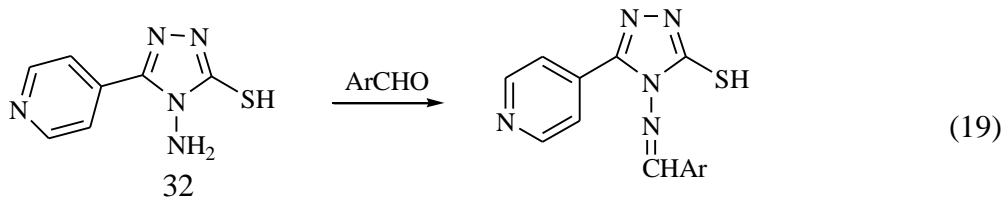
Çalışmanın ikinci adımında, 32 nolu bileşik olan 4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tion literatürde bildirilen yönteme göre [12] elde edilmiştir. Ardından bu bileşik (32) sırasıyla etil bromoasetat ile etkileştirilmek suretiyle etil {[4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}asetat (97) bileşiğine ve hidrazin hidrat ile de karşılık gelen hidrazid olan 2-[[4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]asetohirazid (98) bileşiğine dönüştürülmüştür (Denklem 17).



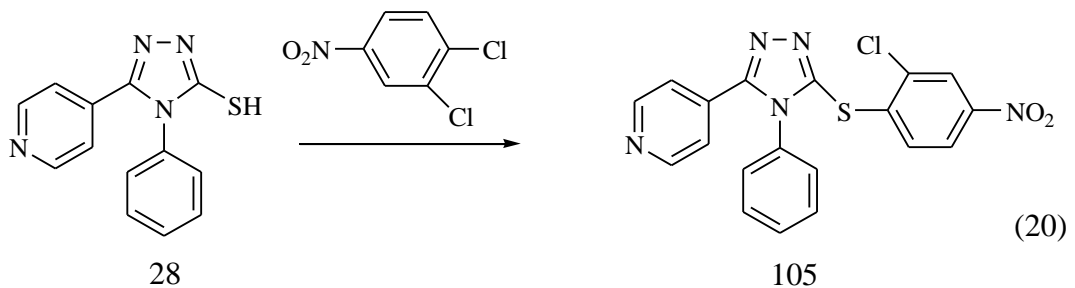
Denklem 18, 98 nolu asetohidrazid türevinin çeşitli aldehydlerle reaksiyonu sonucu karşılık gelen Schiff bazları olan 99-101 nolu bileşiklerinin sentezini göstermektedir.



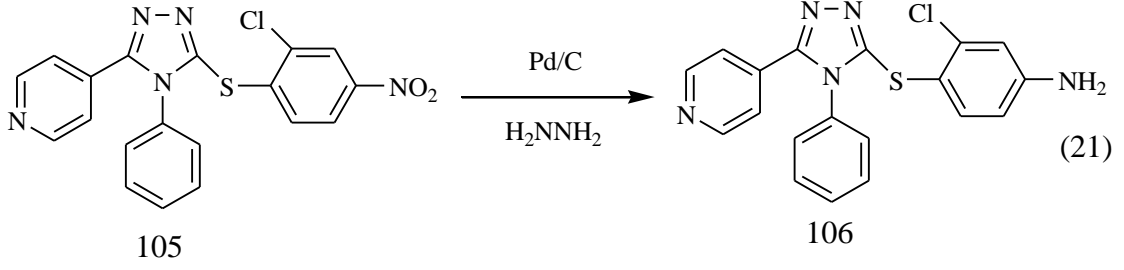
Çalışmanın devamında ise, 102-104 nolu Schiff bazları, 32 nolu bileşiğin çeşitli aromatik aldehitler ile reaksiyondan elde edilmiştir (Denklem 19).



Çalışmanın son kısmında, 28 nolu bileşik olan 4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol literatürde bildirilen yöntemle göre [11] elde edilmesini izleyerek 1,2-dikloro-4-nitrobenzen ile reaksiyona sokulmuş ve 4-{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)sülfanil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridin (105) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 20).



105 Bileşiğinin Pd/C katalizörü varlığında hidrazin hidrat ile indirgenmesi 3-kloro-4-  
{[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}anilin (106) bileşiğinin oluşumu ile  
sonuçlanmıştır (Denklem 21).



## 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

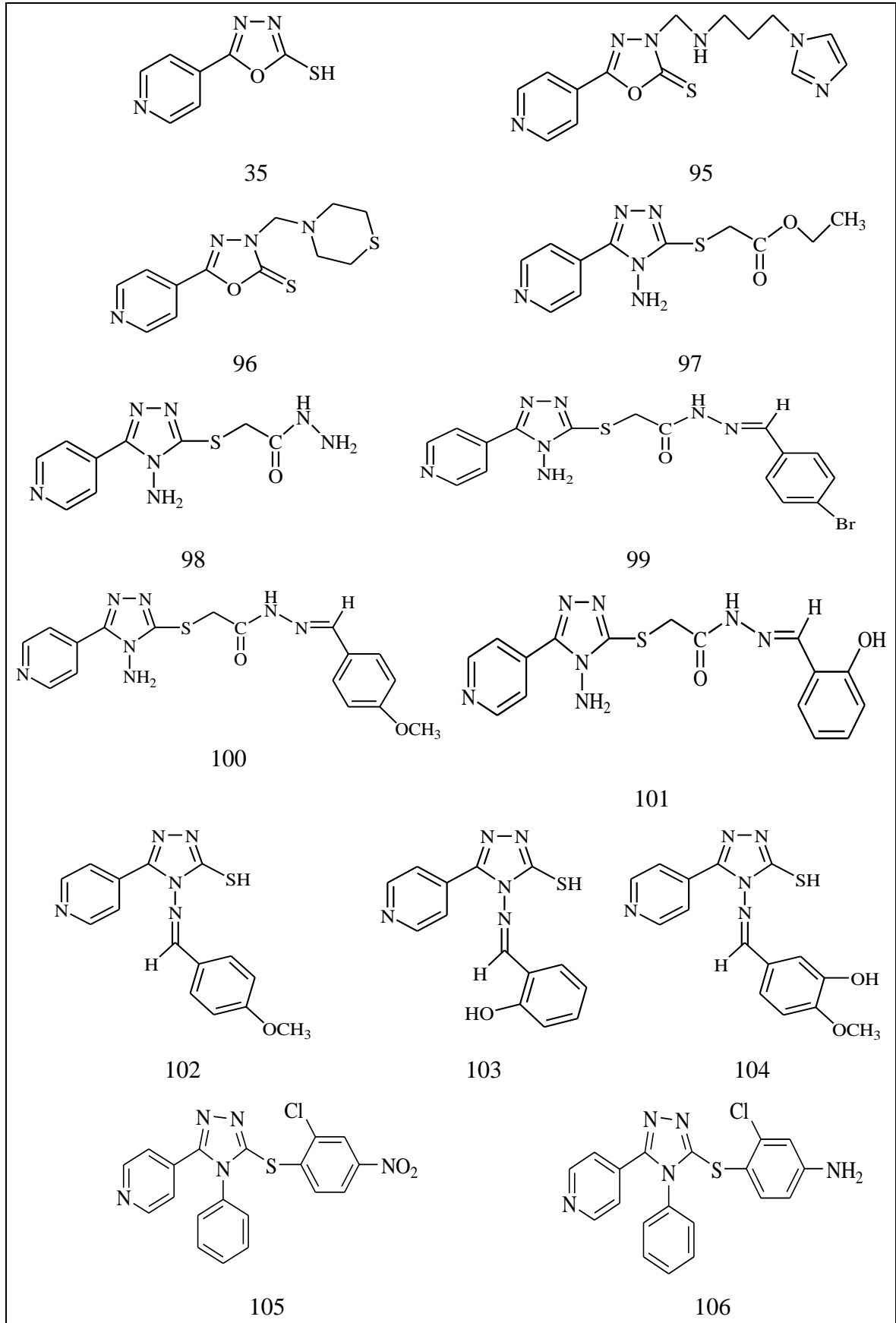
Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasallar Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen tüm 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. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Quattro LC-MS cihazında alınmıştır. Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve Kütle spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde alınmıştır. <sup>13</sup>C NMR (APT) spektrumlarının yorumlanmasında ACD ve ChemDraw programlarından yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşikler içerisinde 97, 99, 100, 101, 102, 103, 106 numaralı bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR (APT) spektrumları 180° ters olacak şekilde yorumlanmıştır.

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

Bu çalışmada ara ürün olarak kullanılan 28, 32 ve 35 nolu bileşikler literatürde bilinmektedir [11, 12].

Tablo 1. Formüller tablosu: bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin formülleri



### 2.1. 3-([3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]amino)metil)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (95)

5-(Piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (35) bileşiği (0.50 g, 0.01 mol)'nin dimetilsulfoksit içindeki çözeltisine 1-(3-aminopropil)imidazol (0.33 mL, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 0.96 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü, kurutuldu ve dimetilsulfoksit:su (1:3) çözümü çiftinden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.7 g, %81, e.n: 180-181 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3110 (NH+aromatik CH), 1594 (C=N), 1460 (Aromatik C=C), 1266 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 3.48 (6H, m,  $\text{H}_2\text{O}+3\text{CH}_2$ ), 5.41 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.11-7.56 (1H, m, arH), 7.75-7.83 (3H, m, arH), 8.73-8.83 (3H, m, arH), NH görülmedi.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 38.63-41.14 (DMSO+ $\text{CH}_2$ ), 72.24 (2 $\text{CH}_2$ ), 82.32 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [120.20 (CH), 120.43 (CH), 123.50 (CH), 151.29 (CH), 151.46 (CH), 151.65 (2CH), 130.03 (C)], 157.63 (oksadiazol C-5), 176.88 (oksadiazol C-2).

EI MS  $m/z$  (%): 317.27 ( $[\text{M}+1]^+$ , 14), 205.00 (16), 175.94 (23), 163.05 (23), 150.03 (39), 148.90 (50), 141.98 (68), 139.97 (58), 137.96 (48), 132.04 (40), 120.98 (61), 119.97 (100), 104.97 (77).

### 2.2. 5-(Piridin-4-il)-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (96)

5-(Piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (35) bileşiği (0.52 g, 0.01 mol)'nin dimetilsulfoksit içindeki çözeltisine tiyomorfolin (0.27 mL, 0.01 mol) ve formaldehit (%37, 0.96 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Çöken katı süzüldü, kurutuldu ve dimetilsulfoksit:su (1:3) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.65 g, %75, e.n: 183-184 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3116 (Aromatik CH), 1616 (C=N), 1594 ve 1551 (Aromatik C=C).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 3.39 (8H, s,  $\text{H}_2\text{O}+4\text{CH}_2$ ), 5.40 (2H, brs,  $\text{CH}_2$ ), 7.81 (2H, brs, arH), 8.81 (2H, brs, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): Herhangi bir NMR çözücüsünde yeterince çözünmediği için alınamadı



EI MS m/z (%): 317.21 ( $[M+Na]^+$ ,88), 301.23 (50), 296.07 ( $[M+2]^+$ ,100), 295.19 ( $[M+1]^+$ ,28), 273.12 (16), 264.00 (13), 253.93 (12).

### 2.3. Etil {[4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}asetat (97)

4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tion (32) (2.47 g, 0.01 mol)'in mutlak etanol içindeki çözeltisine metalik sodyum (0.29 g, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım  $CaCl_2$  tüpü takılı geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma etil bromoasetat (1.42 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve 3 saat daha kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılması ile ele geçen katı etanol:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2,54 g, %71, e.n: 178-179 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3259 ve 3139 ( $NH_2$ ), 1730 ( $C=O$ ), 1648 ve 1604 ( $2C=N$ ), 1442 (Aromatik  $C=C$ ).

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (3H, t,  $CH_3$ ,  $J=7.0$  Hz), 4.18-4.07 (4H, m,  $OCH_2+CH_2$ ), 6.35 (2H, s,  $NH_2$ ), 7.99 (2H, brs, arH), 8.74 (2H, brs, arH).

$^{13}C$  NMR ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.65 ( $CH_3$ ), 33.69 ( $CH_2$ ), 62.08 ( $CH_2$ ), arC: [122.05 (2CH), 134.46 (C), 150.77 (2CH)], 152.85 (triazol C-3), 155.22 (triazol C-5), 169.17 ( $C=O$ ).

EI MS m/z (%): 302.24 ( $[M+Na]^+$ ,94), 301.29 (30), 281.17 (13), 280.22 ( $[M+1]^+$ ,100), 262.11 (13), 252.17 (63), 234.12 (38), 206.07 (15), 191.04 (18), 162.99 (26), 119.97 (21).

### 2.4. 2-{{4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}asetohidrazit (98)

97 Bileşiğinin (2.88g, 0.01 mol) etanol içindeki çözeltisine hidrazin hidrat (1.24 mL, 0.025 mol) ilave edilerek reaksiyon geri soğutucu altında 3.5 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC kontrolü ile belirlendi). Reaksiyon karışımının bir gece buzlukta bekletilmesi ile çöken beyaz katı süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.12 g, % 94, e.n: 210-211 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3332, 3305, 3260 ve 3196 ( $2NH_2+NH$ ), 3005 (Aromatik CH), 1651 ( $C=O$ ), 1611-1569 ( $2C=N$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 3.88 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.34 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.32 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 8.01 (2H, s, arH), 8.74 (2H, s, arH), 9.38 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 34.30 (CH<sub>2</sub>), arC: [122.15 (2CH), 134.51 (C), 150.72 (2CH)], 152.73 (triazol C-3), 155.24 (triazol C-5), 167.35 (C=O).

EI MS m/z (%): 306.26 ([M+1+K]<sup>+</sup>, 288.27 ([M+1+Na]<sup>+</sup>,26), 100), 280.16 (28), 266.17 ([M+1]<sup>+</sup>,91), 238.15 (41), 234.06 (62), 220.10 (27).

### 2.5. 2-{{4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il}sülfanil}-N'-[(4-bromofenil metiliden]asetohidrazit (99)

Yuvarlak dipli balon içinde 98 nolu bileşiğin (0.65 g, 0.01 mol) mutlak etanol içerisindeki çözeltisine 4-bromobenzaldehit (0.94 g, 0.02 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3.5 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Karışım bir gece buzlukta bekletildikten sonra çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.85 g, %84, e.n: 219-220 °C.

IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3337 ve 3213 (NH+NH<sub>2</sub>), 3049 (Aromatik CH), 1672 (C=O), 1602, 1592 ve 1543 (3C=N), 821 (1,4-disubstitue aromatik halka).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.48 ve 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.34 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.63 (4H, brs, arH), 7.98 ve 8.16 (3H, s, 2arH+ N=CH *cis/trans* konformeri), 8.72 (2H, s, arH), 11.89 ve 11.76 (1H, s, NH *cis/trans* konformeri).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 34.47 (CH<sub>2</sub>), arC: [122.05 (2CH),123.93 (C), 129.43 (CH), 129.72 (CH), 132.52 (CH), 133.84 (C), 134.62 (C), 150.60 (2CH)], 143.35 (CH=N), 155.28 (triazol C-3), 162.00 (triazol C-5), 169.61 (C=O).

EI MS m/z (%): 471.45 ([M+K]<sup>+</sup>,14), 434.16 ([M+2]<sup>+</sup>,16), 429.40 (35), 413.39 (100), 255.02 (14), 234.00 (19), 181.06 (59), 163.04 (37), 148.90 (65), 137.89 (66), 113.99 (66).

### 2.6. 2-{{4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il}sülfanil}-N'-[(4-metoksifenil metiliden]asetohidrazit (100)

Yuvarlak dipli balon içinde 98 nolu bileşiğin (0.65 g, 0.01 mol) mutlak etanol içerisindeki çözeltisine 4-metoksibenzaldehit (0.46 mL, 0.02 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Balon

içeriğinin bir gece buzlukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.65 g, %90, e.n: 202-203 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3311 ve 3199 ( $\text{NH}_2+\text{NH}$ ), 3067 (Aromatik CH), 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1606 ve 1571 ( $2\text{C}=\text{N}$ ), 1512 (Aromatik  $\text{C}=\text{C}$ ), 1257 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 829 (1,4-disubstitue aromatik halka).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 3.78 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.67 ve 4.07 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.34 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 6.98 (2H, brs, arH), 7.63 (2H, brs, arH), 7.98 ve 8.12 (3H, brs,  $2\text{arH}+\text{N}=\text{CH}$ ), 11.68 ve 11.57 (1H, s,  $\text{NH}$ , *cis/trans* konformeri).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 34.61 ( $\text{CH}_2$ ), 55.94 ( $\text{CH}_3$ ) ar C: [114.94 (CH), 122.05 (2CH), 127.11 (C), 129.19 (CH), 129.51 (CH), 134.54 (C), 144.53 (CH), 150.77 (2CH), 152.68 (C)], 147.80 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 155.42 (triazol C-3), 164.19 (triazol C-5), 169.29 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EI MS  $m/z$  (%): 414.39 (24), 413.39 (100), 406.25 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,21), 384.23 ( $[\text{M}+1]^+$ ,36), 181.06 (16), 163.04 (19), 148.96 (28), 114.05 (37).

### 2.7. 2-[[4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]-N'-[(2-hidroksifenil) metiliden]asetohidrazit (101)

Yuvarlak dipli balon içinde 98 nolu bileşiğin (0.65 g, 0.01 mol) mutlak etanol içerisindeki çözeltisine 4-hidroksibenzaldehit (0.39 g, 0.02 mol) ilave edilerek geri soğutucu sistem altında 4 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Karışımın bir gece buzlukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.48 g, %70, e.n: 208-209 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 (OH), 3323 ve 3195 ( $\text{NH}_2+\text{NH}$ ), 3040 (Aromatik CH), 1692 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1609 ve 1568 ( $3\text{C}=\text{N}$ ), 1487 ve 1464 (Aromatik  $\text{C}=\text{C}$ ), 757 (1,2-disubstitue aromatik halka).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.48 ve 4.09 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.35 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 6.92-6.79 (2H, m, arH), 7.28-7.23 (1H, m, arH), 7.69 (0.5H, dd, arH,  $J=6.6$  Hz), 7.55 (0.5 H, dd, arH,  $J=7.4$  Hz), 7.99 (2H, brs, arH), 8.41 ve 8.31 (1H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ), 8.73 (2H, s, arH), 10.09 (0.5H, s,  $\text{NH}$ ), 10.97 (0.5H, s,  $\text{NH}$ ), 11.64 (0.5H, s, OH), 12.03 (0.5H, s, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 34.49 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [116.71 (CH), 116.94 (CH), 119.23 ve 120.56 (C), 120.21 (CH), 129.79 (CH), 132.05 (CH), 132.32 (CH), 134.60 (C), 142.02 (CH), 150.77 (CH), 156.89 ve 157.67 (C)], 147.76 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 155.42 (triazol C-3), 164.27 (triazol C-5), 169.19 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EI MS m/z (%): 413.45 (15), 392.24 ( $[M+Na]^+$ ,14), 370.27 ( $[M+1]^+$ ,56), 234.06 (46), 194.08 (53), 17.00 (17), 175.06 (38), 148.90 (29), 140.08 (51), 132.01 (79), 119.93 (100), 116.87 (38).

### 2.8. 4-[[4-(4-metoksifenil)metiliden]amino]-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazole-3-tiol (102)

4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tion (32) bileşğinin (0.65 g, 0.01 mol) susuz etanoldeki çözeltilisine 4-metoksibenzaldehit (0.41mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 1 damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> varlığında geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC kontrolü ile belirlendi). Çöken katı süzöldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.41 g, % 40, e.n: 224°C.

IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 2474 (SH), 1600 (C=N), 1433 (Aromatik C=C), 1257 (C-O), 829 (1.4-disubstitue aromatik halka).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.12 (2H, d, arH, *J*=8.0 Hz), 7.90 (3H, s, arH), 8.08 (1H, s, arH), 8.77 (2H, s, arH), 9.51 (1H, s, N=CH), 14.47 ve 14.23 (1H, s, SH) .

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 56.30 (OCH<sub>3</sub>), arC: [105.00 (CH), 115.20 (CH), 115.51 (CH), 122.69 (CH), 124.76 (2C), 131.70 (CH), 149.93 (CH), 150.30 (CH), 163.92 (C), 168.14 (CH)], 132.57 (N=CH), 134.21 (triazol C-3), 134.56 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 313.18 ( $[M+2]^+$ ,19), 312.17 ( $[M+1]^+$ ,100), 284.31 (20), 238.21 (16), 178.96 (76), 140.03 (24), 134.88 (21), 119.97 (90), 118.02 (47), 116.89 (21), 105.00 (37).

### 2.9. 2-[[[3-(piridin-4-il)-5-sülfanil-4H-1,2,4-triazol-4-il]imino]metil]fenol (103)

4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tion (32) bileşğinin (0.65 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltilisine salisil aldehit (0.32 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve karışım 1 damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> varlığında geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC kontrolü ile belirlendi). Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması ile çöken katı madde süzöldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.55g, %60, e.n: 208-209 °C.

IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3438 (OH), 3092 (Aromatik CH), 2562 (SH), 1604 ve 1572 (2C=N), 1458 ve 1428 (Aromatik C=C), 826 (1,2-disubstitue aromatik halka).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 7.00-6.97 (2H, m, arH), 7.44-7.41 (1H, m, arH), 7.85 (2H, brs, arH), 8.03 (1H, brs, arH), 8.73 (2H, brs, arH), 9.93 (1H, s, N=CH), 10.55 (1H, s, OH), 14.43 ve 14.20 (1H, s, SH). .

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): arC: [117.23 (CH), 118.60 (C), 120.63 (CH), 122.51 (CH), 122.75 (CH), 127.89 (CH), 159.09 (C), 163.29 (C), 150.59 (CH), 150.70 (CH), 164.18 (CH)], 135.52 (N=CH), 133.71 (triazol C-3), 147.21 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 317.21 (13), 301.19 (13), 298.19 ([M+1]<sup>+</sup>,10), 148.94 (14), 139.99 (18), 120.96 (17), 119.96 (100), 117.96 (27), 111.95 (17).

### 2.10. 2-Metoksi-5-[[3-(piridin-4-il)-5-sülfanil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il]imino}metil]fenol (104)

Yükseltme borusu takılı yuvarlak dipli bir balon içinde 32 bileşiği (1.93 g, 0.01 mol) ve 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (1.52 g, 0.01 mol) 165 °C'de 2 saat ısıtıldı (reaksiyon süresi TLC kontrolü ile belirlendi). Reaksiyon sonunda elde edilen katı dimetilsulfoksit:su (1:3) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.30 g, % 40, e.n: 255 °C

IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3225 (OH), 3060 (Aromatik CH), 2584 (SH), 1607-1579-1523 (3C=N), 1451 (Aromatik C=C), 831-802 (trisubstitue aromatik halka).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.08 (1H, d, arH, *J*=8.2 Hz), 7.384-7.286 (2H, m, arH), 7.85 (2H, s, arH), 8.75 (2H, s, arH), 9.42 (1H, s, N=CH), 9.60 (1H, s, OH), 14.41 (1H, s, SH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 56.42 (OCH<sub>3</sub>), arC: [112.61 (CH), 113.65 (CH), 122.52 (2CH), 124.88 (C), 146.99 (C), 150.87 (2CH), 152.96 (C), 163.39 (C), 168.32 (CH)], 124.26 (N=CH), 133.55 (triazol C-3), 147.55 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 328.15 ([M+1]<sup>+</sup>,19), 302.30 (19), 283.31 (36), 238.15 (17).

### 2.11. 4-{5-[(2-Kloro-4-nitrofenil)sülfanil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridin (105)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (28) (2.54 g, 0.01 mol) bileşiğinin mutlak etanol içindeki çözeltisine ekivalent miktarda metalik sodyum (0.23 g, 0.01 mol) ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözeltiye ekivalent miktarda 1,2-dikloro-4-nitrobenzen (1.92 g, 0.01 mol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 16 saat daha kaynatıldı

(reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra balona su ilave edildi. Elde edilen katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.10 g, %76, e.n:163 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3077 (Aromatik CH), 1571 ve 1595 (2C=N), 1515 ve 1344 ( $\text{NO}_2$ ), 1451 (Aromatik C=C), 885 ve 786 (trisubstitue aromatik halka), 738 ve 696 (monosubstitue aromatik halka).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 7.31-7,38 (3H, m, arH), 7.51 (5H, s, arH), 8.04 (1H, dd, arH,  $J=2.2$  Hz), 8.30 (1H, d, arH,  $J=2.2$  Hz), 8.61 (2H, d, arH,  $J=5.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): arC: [122.54 (2CH), 123.63 (CH), 125.24 (2CH), 128.33 (CH), 128.34 (CH), 130.60 (2CH), 130.80 (C), 131.37 (CH), 133.94 (C), 134.37 (C), 142.15 (C), 147.04 (C), 150.93 (2CH)], 147.21 (triazol C-3), 154.86 (triazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): 430.40 (22), 429.40 ( $[\text{M}+2+\text{H}_2\text{O}]^+$ , 81), 413.45 (41), 410.19 ( $[\text{M}+1]^+$ , 52), 373.34 (12), 317.22 (14), 257.02 (24), 196.96 (14), 176.93 (100), 160.98 (40), 145.90 (35), 134.89 (14), 118.87 (53), 116.93 (33).

### 2.12. 3-Kloro-4-[[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]anilin (106)

Çift boyunlu bir balon içinde 105 bileşiğinin (4.09 g, 0.01 mol) 1-butanol içindeki çözeltisi Pd/C (0.25 g, 0.01 mol) katalizörü varlığında 120 °C'de 20 dakkika ısıtıldı. Bu sürenin sonunda karışıma damla damla hidrazin hidrat (2.42 mL, 0.01 mol) ilave edildi ve 16 saat daha aynı sıcaklıkta kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC kontrolü ile belirlendi). Katalizörü süzülerek uzaklaştırılmasından sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağlı ürüne 2-3 damla etil asetat ilave edilerek bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı süzüldü ve etanol:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.33 g, %35, e.n: >270 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3322 ve 3216 ( $\text{NH}_2$ ), 3054 (Aromatik CH), 1638 ve 1594 (2C=N), 1433 (Aromatik C=C), 825 ve 770 (trisubstitue aromatik halka), 741 ve 717 (monosubstitue aromatik halka).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 5.84 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 6.47 (1H, d, arH,  $J=8.6$  Hz), 6.66 (1H, s, arH), 7.12 (1H, d, arH,  $J=8.2$  Hz), 7.27 (2H, d, arH,  $J=5.4$  Hz), 7.44 (2H, s, arH), 7.56 (3H, d, arH,  $J=5.0$  Hz), 8.54 (2H, d, arH,  $J=5.4$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): arC: [110.40 (C), 113.97 (CH), 114.86 (CH), 122.32 (2CH), 128.35 (2CH), 130.70 (2CH), 131.09 (CH), 134.16 (C), 134.56 (C), 137.71 (CH), 150.76 (2CH), 152.99 (C) ], 138.26 (triazol C-3), 153.10 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 382.16 ( $[\text{M}+2]^+$ , 39), 380.16 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 344.18 (11), 246.14 (16).

### 2.13. Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü (Ankara)'dan elde edildi. Bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 35218, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, maya olarak *Listeria monocytogenes* ATCC 43251, *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 ve *Candida albicans* ATCC 60193 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/mL konsantrasyonlarında DMSO'da çözüldü.

#### 2.13.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [39, 40]. 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  $\mu\text{g}/50$  ml olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat  $35^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10 $\mu\text{g}$ ), mayalar için fluconazole (5 $\mu\text{g}$ ) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

### 2.13.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC)

Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) belirleme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla kullanılan besiyerleri; bakteriler için Mueller-Hinton agar (MHA) ve sıvı(MHB) (H.7.3) (Difco, Detroit, MI), maya mantarları için Yeast Nitrogen Base sıvı (YNBB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) ve Patates dekstroz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Test için kullanılan bakteriler MHA, mayalar ise PDA besiyerlerinde bir gecelik taze kültürleri hazırlandı. NCCLS standartlarının belirlediği yönteme göre minimal inhibisyon konsantrasyon testi uygulandı [39, 40]. 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 2-4).

Tablo 2. 95 ve 96 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (10.000  $\mu\text{g/mL}$ ).

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
95	31.3	31.3	31.3	31.3	15.6	31.3	31.3	62.5	31.3
96	31.3	31.3	31.3	31.3	31.3	31.3	31.3	62.5	31.3
Amp	2	32	>128	2	2	<1	-	-	-
Strep	-	-	-	-	-	-	4	-	-
Flu	-	-	-	-	-	-	-	25	>25

Tablo 3. 101 Nolu bileşiğin antimikrobiyal aktivite sonuçları ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları									
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Li	Bc	Ms	Ca	Sc
101	-	-	-	-	-	-	-	250	125	-
Strep	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-
Flu	-	-	-	-	-	-	-	-	8	<8



Tablo 4. 105-106 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları ( $\mu\text{g/ml}$ ).

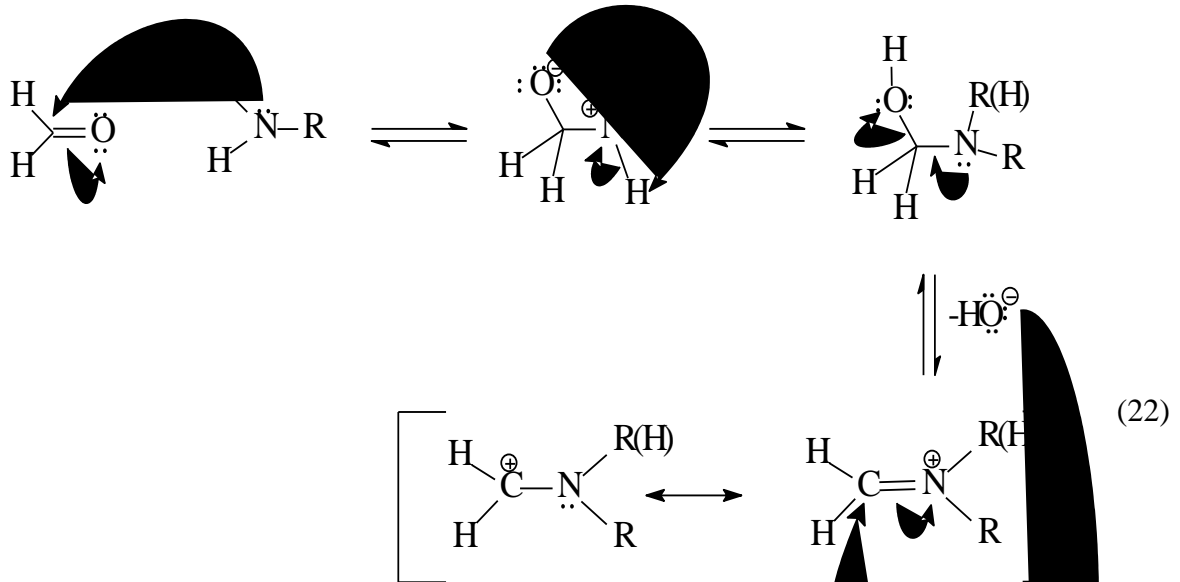
Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
105	-	-	-	-	-	-	62.5	-	-
106	-	-	-	-	-	-	62.5	-	-
Amp	2	32	>128	2	2	<1			
Strep							4		
Flu								<8	<8

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, Li: *Listeria monocytogenes* ATCC 43251, Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampicillin, Flu.: Fluconazole.

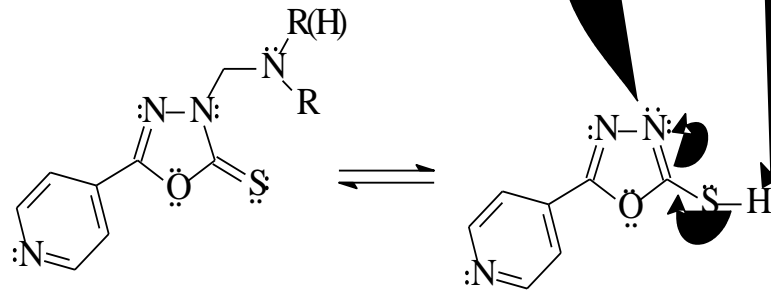
### 3. TARTIŞMA

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin formülleri formüller tablosunda toplu olarak sunulmuştur. Çalışmanın ilk adımında sentezlenen 95 ve 96 nolu bileşikler, literatürde bilinen [12] 35 nolu bileşikten elde edilen Mannich bazlarıdır. Mannich reaksiyonunun Denklem 22 gösterilen şekilde yürüdüğü tahmin edilmektedir.

#### 1. Basamak



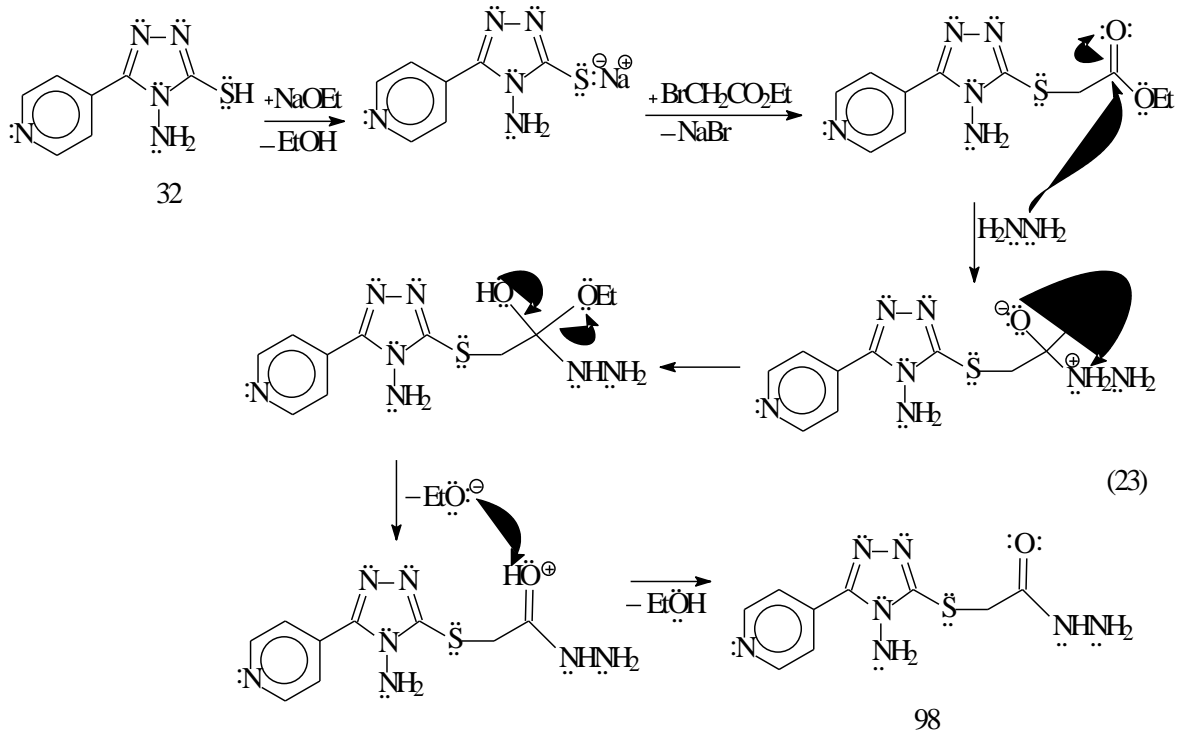
#### 2. Basamak



Bu bileşiklerin (95 ve 96)  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda, SH grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal gözlenmemiştir. Onun yerine, bu bileşiklerin sentezinde kullanılan aminler olan tiyomorfolin veya 1-(3-aminopropil)-imidazol halkalarına ait sinyaller ile

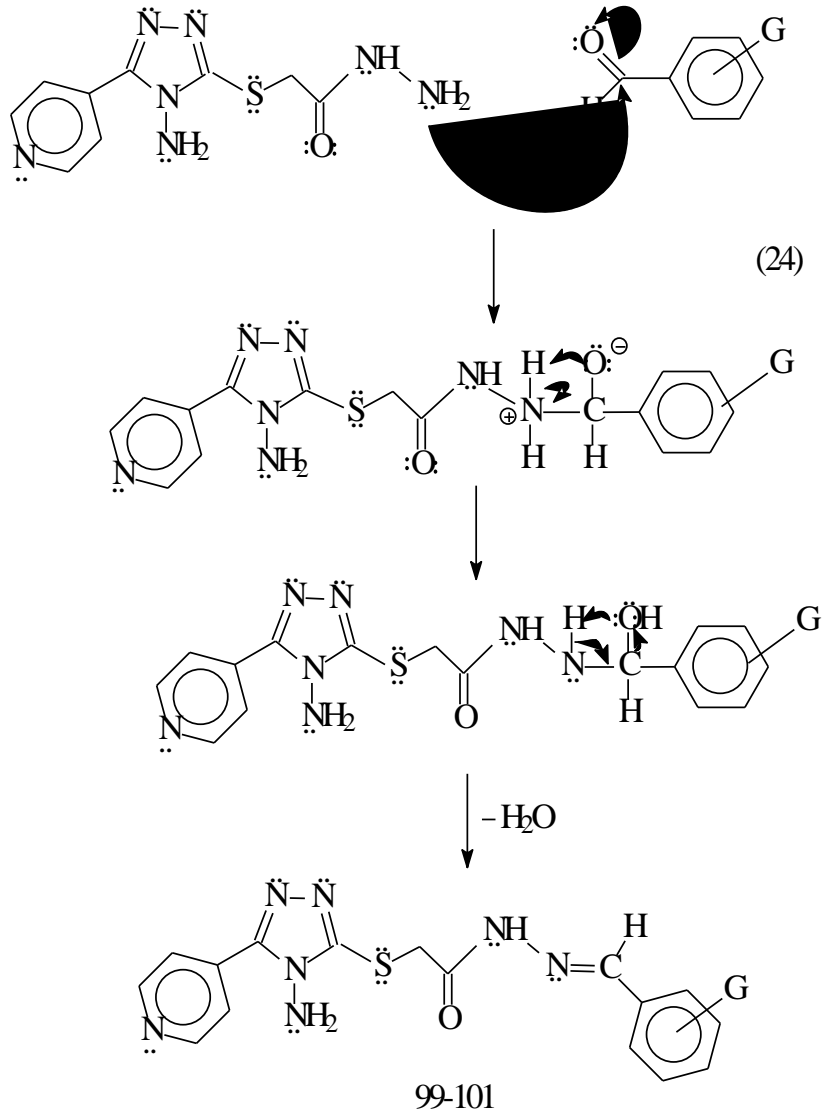
metilen bağından ileri gelen sinyal,  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. Bu bileşiklerin IR spektrumlarında SH grubunu gösteren herhangi bir pik bulunmamaktadır. Ayrıca, kütle spektrumları da  $[\text{M}+1]^+$  sinyallerini içermektedir.

98 nolu bileşik olan asetohidrazid türevi, 32 bileşiğinin öncelikle bazik ortamda etil bromoasetat ile kondenzasyonundan, ardından hidrazin hidrat ile verdiği bir nükleofilik açıl substitusyon sonucu elde edilmiştir (Denklem 23).



98 nolu bileşiğin IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda hidrazid fonksiyonundan ileri gelen pikler görülmektedir. Bu sinyaller  $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda kaybolmuştur. Açıl karbonunun ise,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 167.35 ppm değerinde rezonans olduğu görülmektedir. Bu bileşik, yapısı ile uyumlu kütle spektrumu vermiştir.

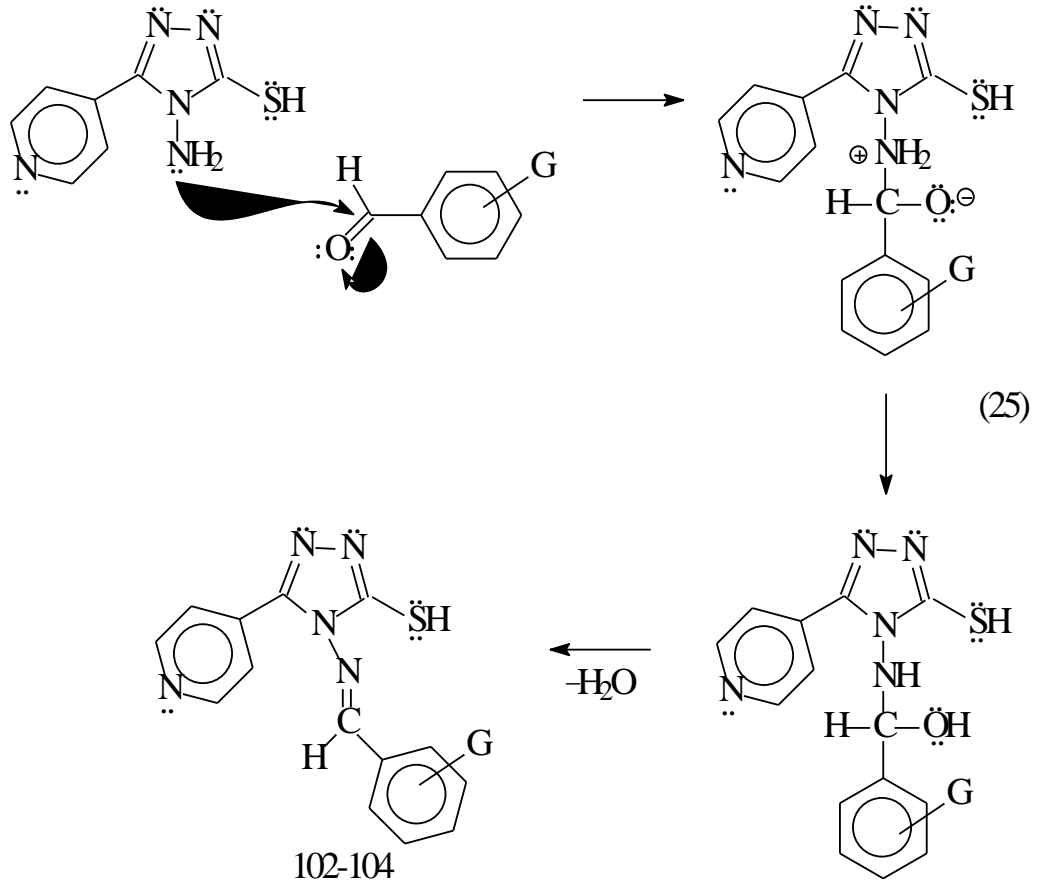
İmin bileşikleri olan 99-101 numaralı bileşikler, hidrazid fonksiyonuna ait amino grubunun çeşitli aromatik aldehytlerin karbonil karbonuna nükleofilik katılması ve ardından bir mol su eliminasyonu ile elde edilmiştir (Denklem 24).



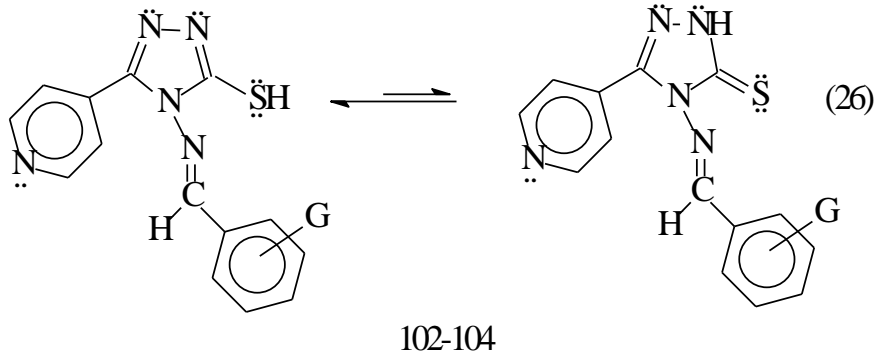
Bu bileşiklerin oluşumuna ait kanıtlardan birini,  $^1\text{H}$  NMR ve IR spektrumlarında aminden ileri gelen sinyallerin bulunmaması oluşturmaktadır. Ayrıca, kütle spektrumlarında, yapıları ile ilgili  $[\text{M}+1]^+$ ,  $[\text{M}+2]^+$  iyon pikler gözlenmiştir. İmin bileşikleri ile ilgili literatürde yer alan çalışmalar, C=N bağı içeren bileşiklerin *E/Z* geometrik izomerleri ve *cis/trans* amid konformerleri halinde bulunabilmektedir. Özellikle hidrazidlerden elde edilen Schiff bazlarının çözelti ortamında *E* izomeri halinde bulunduğu, molekül içi hidrojen bağı oluşunun ise *Z* izomerini desteklediği bildirilmektedir. *E* izomerin de özellikle dimetil sulfoksitli çözeltide hızlı bir *cis/trans* amid dengesine ulaştıkları ve bu dengede *cis* konformerin daha baskın olduğu bildirilmiştir. İki set halinde gözlenen piklerden daha yüksek alanda gözlenenler *cis* konformere diğeri ise *trans* konformere atfedilmektedir [41-47]. *Cis/trans* konformer dengesinin sonucu olarak,

99-101 nolu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında  $\text{CH}_2$  protonlarına ait sinyaller, ikili setler halinde 4.48-4.67 ve 4.07-4.09 ppm aralığında gözlenmiştir. İmin bağına ait proton ise 99 ve 100 nolu bileşikler için kısmen aromatik protonlar ile birlikte 7.98 ppm de ve kısmen de 8.16-8.12 ppm de rezonans oluştur. 101 nolu bileşik için ise bu bağa ait proton sinyali, iki set halinde 8.31 ve 8.41 ppm de kaydedilmiştir. Bu bileşiklerin NH pikleri ise, 10.97-11.89 ile 10.09-11.76 ppm aralığında yine ikili setler halinde gözlenmektedir. Benzer şekilde 101 nolu bileşiğin OH grubu protonu da, her bir değer *cis* ve *trans* konformerlerinden birine ait olmak üzere 11.64 ve 12.03 ppm'de rezonans olmuştur. İkili setler halinde gözlenen sinyallerin *E/Z* geometrik izomerlerinden değil, tekli amid bağı etrafında dönmeden kaynaklanan *cis/trans* konformerlerinden ileri geldiği, bileşiğin  $\text{DMSO-}d_6$  daki çözeltisine  $\text{D}_2\text{O}$  ilave edildiğinde sinyal oranlarının değişmesinden anlaşılmaktadır.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda azometin karbonu 143.35-149.93 ppm aralığında rezonans olmuştur.

Bu çalışmada sentezlenen 102-104 nolu bileşikler ise 99-101 nolu bileşiklerden farklı tipte Schiff bazları olup 3 nolu bileşiğin çeşitli aromatik aldehytler ile reaksiyonundan elde edilmişlerdir (Denklem 25).

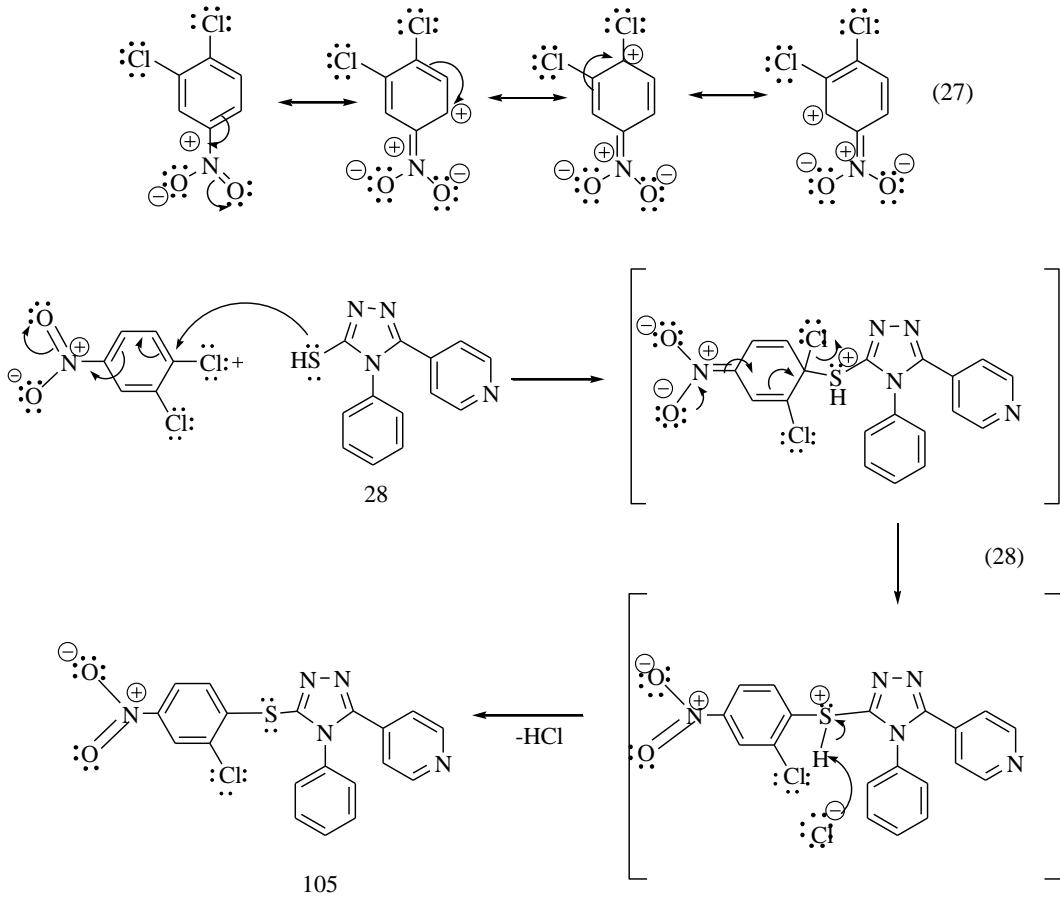


102-104 Nolu bileşiklerin IR ve  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda amino grubunun varlığını gösteren herhangi bir pik gözlenmezken imin bağından ileri gelen sinyaller 9.42-9.93 ppm aralığında kaydedilmiştir. İmin karbonu  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 132.57-135.55 ppm de rezonans olmuştur. Bunun yanında, bu bileşiklerin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında aromatik bölgede görülen kalabalıklaşma kondenzasyonu desteklemektedir. Bu bileşikler yapıları ile uyumlu kütle spektrumu vermiştir. Bu tip bileşiklerde *cis/trans* amid konformeri oluşumu söz konusu değildir. *E/Z* geometrik izomerlerinden *E* izomerin sterik etkiler nedeniyle daha kararlı ürün olmasının sonucu olarak ana ürün, hatta tek ürün olarak meydana geldiği bilinmektedir. Bu çalışmada elde edilen 102-104 nolu bileşiklerin NMR spektrumlarında bütün sinyallerin, beklenen integral oranlarında ve tekli pikler halinde gözlenmesi de bu gerçeği desteklemektedir. 102 ve 103 nolu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında SH sinyalinin 14.43-14.47 ve 14.20-14.23 ppm değerlerinde iki pik halinde gözlenmesi, büyük olasılıkla tiol-tion tautomerisinden ileri gelmektedir (Denklem 26).



Bu çalışmada sentezlenen 105 nolu bileşik olan 4-{5-[(2-Kloro-4-nitrofenil)sülfanil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridin, 28 nolu bileşiğin 3,4-dikloronitrobenzen ile verdiği bir nükleofilik aromatik substitusyon ile elde edilmiştir. 3,4-Dikloronitrobenzen için aşağıdaki rezonans yapıları yazılabilir (Denklem 27). Bu rezonans yapılarına göre nükleofilik saldırı merkezi 4 nolu karbon atomu olacaktır (Denklem 28).

Bu bileşiğin IR spektrumunda nitro grubundan ileri gelen gerilim bantları 1344 ve 1515  $\text{cm}^{-1}$  de görülmüştür.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda SH grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal gözlenmezken  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarında aromatik bölgede ilave pikler ortaya çıkmıştır. Kütle spektrumunda ise 410.19 de moleküler iyon piki gözlenmektedir.



Bileşikteki nitro grubunun indirgenmesi, Pd-C katalizörü varlığında hidrazin hidrat kullanılarak gerçekleştirilmiş ve 3-kloro-4-[[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil]anilin (106) bileşiği elde edilmiştir. 106 Bileşiğinde nitro grubunun indirgenmiş olduğu, IR spektrumunda nitro grubundan ileri gelen gerilim bandlarının bulunmayıp onun yerine amino grubundan ileri gelen sinyallerin 3322 ve 3216  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmesinden anlaşılmaktadır. Buna ek olarak, bu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda, amino grubundan ileri gelen sinyal 5.84 ppm de gözlenmiş bunun amino grubuna ait olduğu  $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile kanıtlanmıştır. Bileşiğin kütle spektrumunda ise 360.16 da moleküler iyon piki gözlenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiale aktiviteleri, Rize Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü'nde Doç. Dr. Şengül Alpay-Karaoğlu tarafından incelenmiş ve sadece pozitif sonuçlar, Tablo 2-4'de sunulmuştur. 35 nolu bileşiğin mannich bazları olan 3-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino)metil-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (95), 5-(piridin-4-il)-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (96) test mikroorganizmalarına karşı iyi derecelerde aktivite göstermiştir. hidrazid-Schiff bazları içinde sadece 101 nolu bileşik olan, test mikroorganizmalarından

atipik tüberküloz etmeni olan *Mycobacterium smegmatis* ve maya benzeri mantar olan *Candida albicans*' a karşı aktif bulunmuştur. 105 ve 106 nolu bileşikler olan 4-{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)sülfanil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridin, 3-kloro-4-{[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}aniline ise, test mikroorganizmalarında sadece *Mycobacterium smegmatis*'e karşı 62.5 µg/mL'lik MİK değeri ile aktivite gösterdiği bulunmuştur.



#### 4. SONUÇLAR

Bu çalışmada, literatürde bilinen bileşik olan 5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (35) in formaldehit varlığında 1-(3-aminopropil)imidazol ve tiyomorfolin ile etkileştirilmesi, sırasıyla 3-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino)metil)-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (95) ve 5-(piridin-4-il)-3-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tion (96) bileşiklerini vermiştir. 95 ve 96 bileşikleri ilk kez bu çalışmada sentezlenmiştir. Yine ilk kez bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden biri olan 2-{[4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}asetohidrazit (98) bileşiği, 4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tion (32)'den başlanmak suretiyle ve etil {[4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}asetat (97) oluşumu üzerinden elde edilmiştir. 98 bileşiğinin çeşitli aromatik aldehytler ile kondenzasyonu, 2-{[4-amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}-*N'*-(arilmetiliden)asetohidrazit (99-101)'lerin oluşumuna yol açmıştır. 4-Amino-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (32)'nin çeşitli aromatik aldehytler ile reaksiyonu ise 4-(arilmetilidenamino)-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol (102-104)'lerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. 4-{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)sülfanil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridin (105) bileşiği, yine literatürde bilinen bileşik olan 4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (28) ile 3,4-dikloronitrobenzen arasındaki kondenzasyon reaksiyonu ile elde edilmiştir. 105 nolu bileşiğin Pd-C katalizörü yanında hidrazin hidrat ile muamelesi ise, yapıda yer alan iki nitro grubunun amino gruplarına indirgenmesi ile sonuçlanmış ve 3-kloro-4-{[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}anilin (106) bileşiğini vermiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ve EI-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiaal aktiviteleri, Rize Üniversitesi, Biyoloji Bölümünde, Doç. Dr. Şengül ALPAY-KARAOĞLU tarafından incelenmiş, 95, 96 ve 101 nolu bileşikler, test mikroorganizmalarından bazılarına karşı aktif bulunmuştur.

## 5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen 98 nolu hidrazid bileşiği, daha ileri halka kapanma reaksiyonları için önemli bir ara ürün olma özelliği taşımaktadır. Bu bileşiğin kullanılması ile, 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,3-tiyazol ve/veya 1,3-oksazol halkalarının bir veya birkaçını içeren bileşikler, muhtemel biyoaktif bileşikler olarak sentez edilebilir. Ayrıca farklı yapılardaki aldehitler ile kondenzasyona uğratılabilir ki, buradan elde edilecek imin bileşiklerinin kullanılması ile  $\beta$ -laktam türevlerine geçiş imkanı bulunmaktadır. Yine bu çalışmada elde edilen 106 nolu bileşik olan 3-kloro-4-{{[4-fenil-5-(piridin-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]sülfanil}anilin, yine daha ileri sentezler için ara ürün yapısındadır. Amin grubunun farklı yapılardaki reaktiflerle kondenzasyonu üzerinden biyoaktif moleküllerin elde edilebileceği açıktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A., A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D., D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C. ve Tozkoparan, B., Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004.
2. Yue, J., Peng, R., Chen, J., Liu, Y. and Dong, G., Effects of rifampin on CYP2E1-dependent hepatotoxicity of isoniazid in rats, Pharmacological Research., 59 (2009) 112–119.
3. Fitzgerald D, Haas DW. Mycobacterium Tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE. and Dolin R, Eds. Principles and Practice of Infectious Disease, Elsevier., (2005) 2852-2886.
4. Nas, K., Kemaloglu, M. S., Çevik, R., Ceviz, A., Necmioglu, S., Bükte, Y., Cosut, A., Senyigit, A., Gür, A., Saraç, J., Özkan, Ü. ve Kirbas, G., The results of rehabilitation on motor and functional improvement of the spinal tuberculosis, Joint Bone Spine., 71 (2004) 312–316.
5. Manjashetty, T. H., Yogeewari, P. and Sriram, D., Microwave assisted one-pot synthesis of highly potent novel isoniazid Analogues, Bioorg. Med. Chem., 21 (2011) 2125–2128.
6. Pedro, E., Silva, A. D., Ramosa, D. F., Bonacorso, H. G., Iglesia, A. I., Oliveira, M. R., Coelho, T., Navarini, J., Morbidoni, H. R. and Zanatta, N., Martins, M. A. P. Int. J. Antimicrob. Agents., 32 (2008) 139.
7. Sriram, D., Yogeewari, P. and Madhu, K., Synthesis and in vitro and in vivo antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones, Bioorg. Med. Chem., 15 (2005) 4502–4505.
8. Moraski, G. C., Markley L. D., Chang, M., Cho, S., Franzblau, S. G., Hwang, C. H., Boshoff, H. and Miller, M. J., Generation and exploration of new classes of antitubercular agents: The optimization of oxazolines, oxazoles, thiazolines, thiazoles to imidazo[1,2-a]pyridines and isomeric 5,6-fused scaffolds, Bioorg. Med. Chem., 20 (2012) 2214–2220.
9. Hearn, M. J. and Cynamon, M. H., Design and synthesis of antituberculars: preparation and evaluation against Mycobacterium tuberculosis of an isoniazid Schiff base, Journal of antimicrobial chemotherapy.
10. Hearn, M. J., Cynamon, M. H., Chen, M. F., Coppins, R., Davis, J., Kang, H. J. O., Noble, A., Sekine, B. T., Terrot, M. S., Trombino, D., Thai, M., Webster, E. R. and Wilson, R., Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4169–4178.

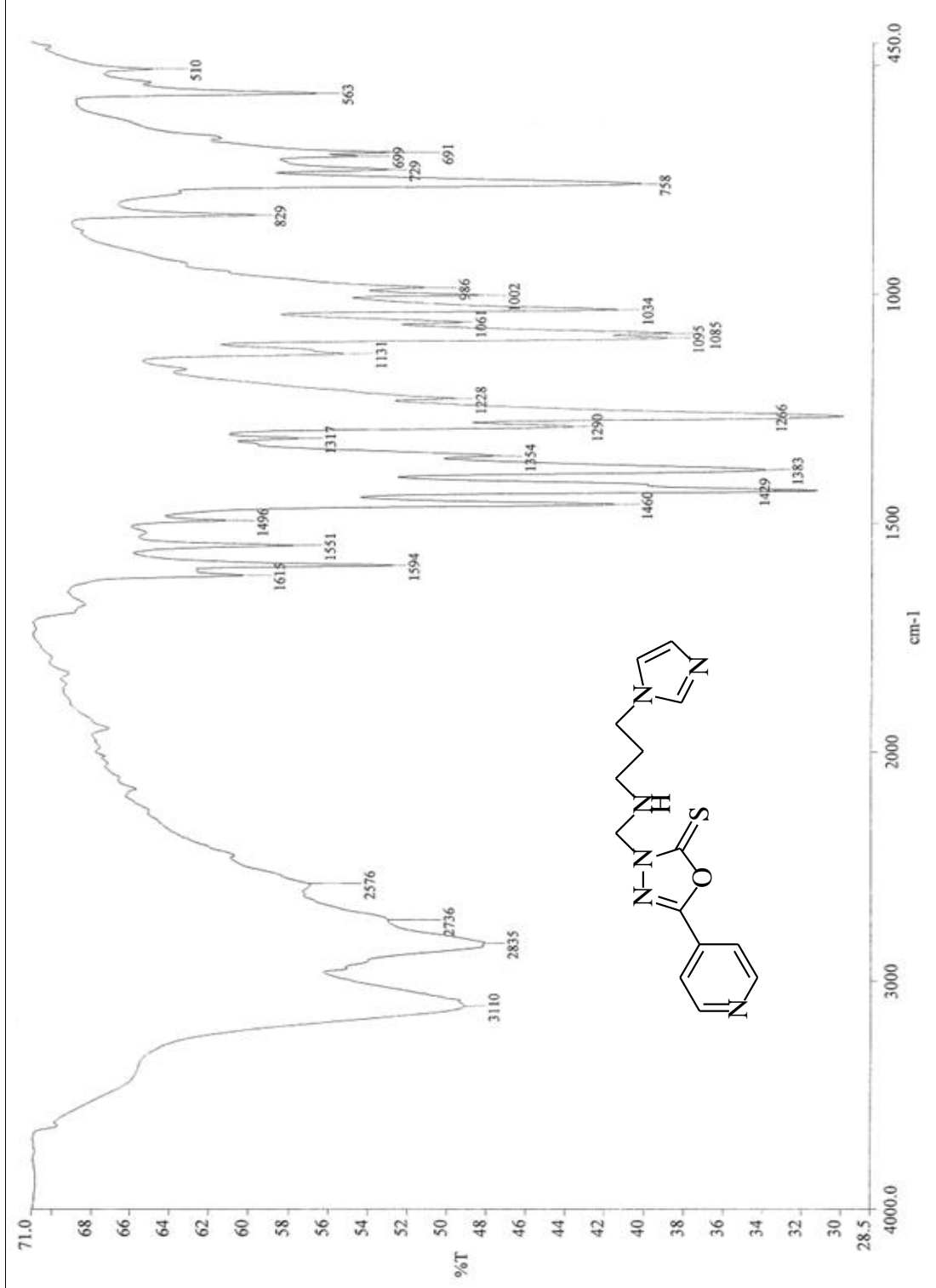
11. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 1057-1066.
12. Gilani, S. J., Khan, S. A. and Siddiqui, N., Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid, Bioorg. Med. Chem., 20 (2010) 4762-4765.
13. Carvalho, S. A., Silva, E. F., Souza, M. V. N., Lourenco, M. C. S. and Vicente, F. R., Synthesis and antimycobacterial evaluation of new trans-cinnamic acid hydrazide derivatives, Bioorg. Med. Chem., 18 (2008) 538-541.
14. D. Sriram, P. Yogeewari and K. Madhu, Synthesis and in vitro antitubercular activity of some 1-[(4-sub)phenyl]-3-(4-{1-[(pyridine-4-carbonyl)hydrazono]ethyl}phenyl)thio-urea Bioorg. Med. Chem., 16 (2006) 876-878.
15. Sinha, N., Jain, S., Tilekar, A., Upadhyaya, R. S., Kishore, N., Jana, G. H. and Arora, S. K., Synthesis of isonicotinic acid N'-arylidene-N-[2-oxo-2-(4-aryl-piperazin-1-yl)-ethyl]-hydrazides as antituberculosis agents, Bioorg. Med. Chem., 15 (2005) 1573-1576.
16. Khalil, N. S. A. M., Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21-28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5265-5277.
17. Ergenç, N., Ilhan, E. ve Ötük, G., Synthesis and activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazides and their 1,2,4-triazole-5-thione derivatives, Pharmazie., 47 (1992) 59.
18. Eldeen, Z. M., Nadir, M., Aljobory, N. R., Hussein, F. and Stohs, S. J., Synthesis and antimicrobial evaluation of 3-(4-tert-amino-2-butynyl)thio and alkyl/alkenylthio-4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 26 (1991) 237.
19. Reddy, K. R., Mogilaiah, K. and Swamy, B., Synthesis of some 1,8 naphthyridinylthiosemicarbazides, triazoles and thiadiazoles, Acta Chim. Hung., 127 (1990) 45.
20. Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E. ve Ertan, M., Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatoryanalgesic activity, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 1808-1814.
21. Kelley, J. L., Koble, C. S., Davis, R. G., McLean, E. W., Soroko, F. E. and Cooper, B. R., 1-(Fluorobenzyl)-4-amino-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]pyridines:synthesis and anticonvulsant activity, J. Med. Chem., 38 (1995) 4131-4134.
22. E. Przegalinski and A. Lewandowska, The effect of etoperidone, a new potential antidepressant drug, on the central serotonin system, J. Neural Transm., 46 (1979) 303-312.

23. Küçükgüzel, I., Küçükgüzel, S. G., Rollas, S. ve Kiraz, M., Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4 triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials, Bioorg. Med. Chem., Lett. 11 (2001) 1703-1707.
24. Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. ve Demirbaş, A., Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents, Bioorg. Med.Chem., 10 (2002) 3717-3723.
25. Emilsson, H., Salender, H. and Gaarder, J., Synthesis and antihypertensive activity of 3-amino-4-(arylideneamino)-4h-1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 21 (1985) 333-338.
26. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Erol, K. ve Kilic, F. S., Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines, Il Farmaco., 54 (1999) 218-223.
27. Ghannoum, M. and Rice, L. B., Antifungal agents: mode of action, mechanism of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, Clin. Microbiol. Rev., 12 (1999) 501-517.
28. Mhasalkar, M. Y., Shah, M. H. and Nikam, S. T., Further studies in substituted 4H-1,2,4-triazoles for possible hypoglycemic activity, J. Med. Chem., 14 (3) (1971) 260-262.
29. Delgado, J. N. and Remers, W. A., Text Book of Organic, Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, tenth ed. J.B., Lippincott Company, Philadelphia, (1998) 189.
30. Czollner, L., Sxilagli, G. and Janaky, J., 1,2,4-triazoles .5. a facile synthesis of 1,5-diphenyl-3-(substituted oxy)-1h-1,2,4-triazoles, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 323 (1990) 225.
31. Isloor, A. M., Kalluraya, B., Rao, M. and Rahiman, A. M., Sydnone derivatives part-III: Synthesis and pharmacological study of 3-aryl-4-[substituted piperonylidene hydrazino-4-thiazolyl] sydnones, J. Saudi Chem. Soc., 4 (2000) 265-270.
32. Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Saramet, I. and Draghici, C., New 6-amino-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4] triazolo- [3,4-b] [1,3,4]thiadiazin-6-ones: Synthesis, characterization and antibacterial activity evaluation, Eur. J. Med.Chem., 45 (2010) 3191-3195.
33. Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. ve Çelik, E., Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b] [1,3,4]thiadiazines, ARKIVOC., 2005 (i) 75-91.
34. Altıntop, M. D., Kaplancıklı, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Işcan, G., Akalın, G. and Yıldırım, S. U., Synthesis and anticandidal activity of new triazolothiadiazine derivatives, Eur. J. Med.Chem., 46 (2011) 5562-5566.

35. Faridoon, Hussein, W. M., Vella, P., Islam, N. U., Ollis, D. L., Schenk, G. and McGeary, R. P., 3-Mercapto-1,2,4-triazoles and N-acylated thiosemicarbazides as metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors, Bioorg. Med. Chem., 22 (2012) 380–386.
36. Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P. and Khurana, J. M., Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives, Eur. J. Med.Chem., 46 (2011) 4089-4099.
37. Holla, B. S., Shivananda, M. K., Shenoy, M. S. and Antony, G., Studies on arylfuran derivatives Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents, Il Farmaco., 53 (1998) 531-535.
38. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. and Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med.Chem., 38 (2003) 759-767.
39. Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biol. Med. Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
40. Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, J. Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
41. Gökşen, U. M., Kelekçi., N. G., Göktaş, Ö., Köysal, Y., Kılıç, E., Işık, Ş., Aktay, G. ve Özalp, M., 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 5738–5751.
42. Wyrzykiewicz, E. and Prukaha, D., New isomeric *N*-substitued hydrazones of 2-, 3- and 4- pyridinecarboxaldehydes, J. Het. Chem., 35 (1998) 381-387.
43. 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.
44. Rostom, S. A. F., Ashour, H. M. A., Ab El Razik, H. A., Abd El Fattah, A. F. and Din, N. N., Azole antimicrobial pharmacophore-based tetrazoles: Synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 2410–2422.
45. Todeschini, A., Miranda, A.N., Silva, K.C.M., Parrini, S.C. ve Barreiro, E., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives, Eur. J. Med. Chem., 33 (1998) 189-199.
46. Bayrak, H., Demirbas, A., Bektaş, H., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 1,2,4-Triazole Derivatives, Turk. J. Chem., 34 (2010) 835 – 846.

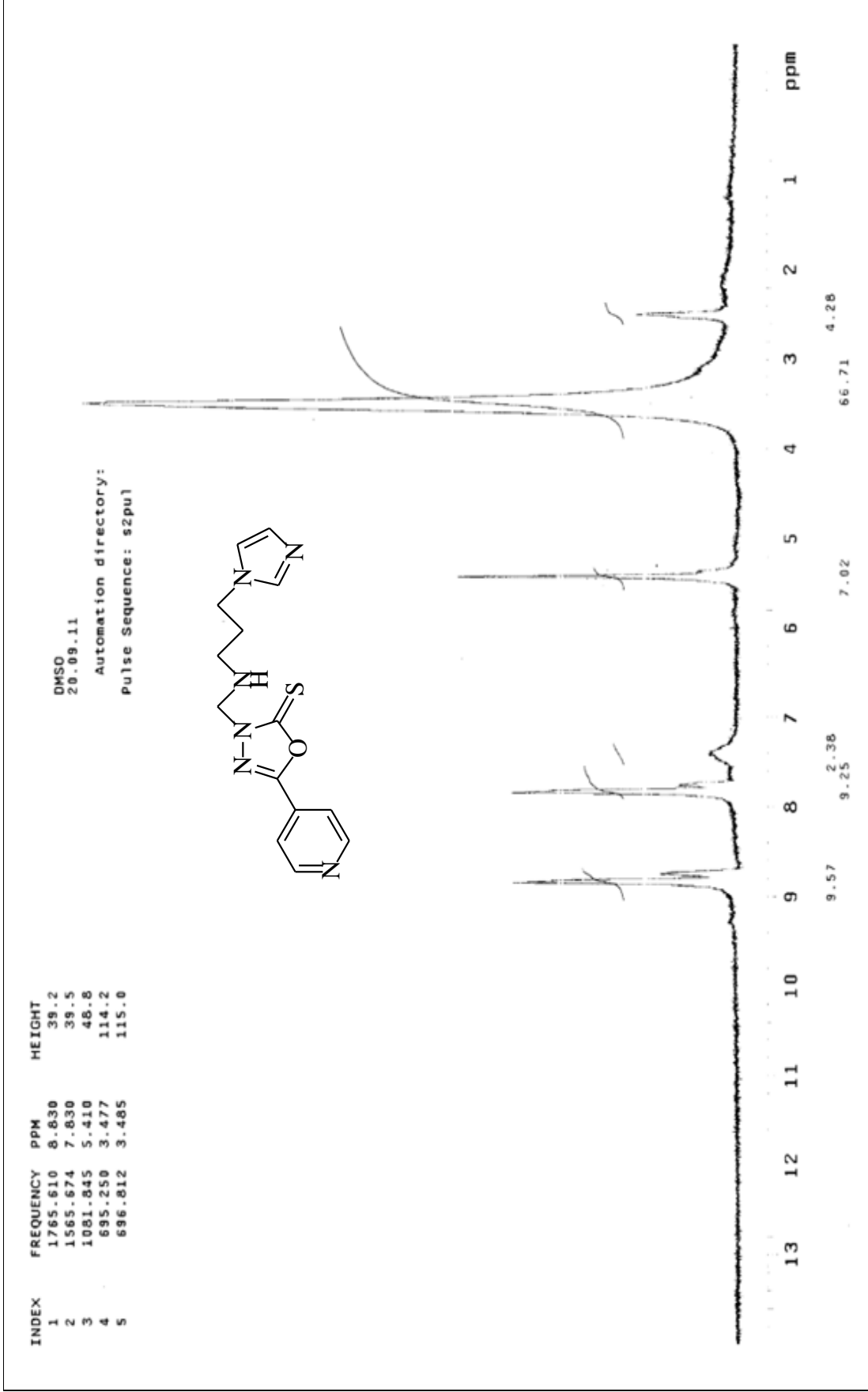
47. Demirbas, A., Sahin D., Demirbas N. ve Karaoglu S. A., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2896–2903.

## 7. EKLER

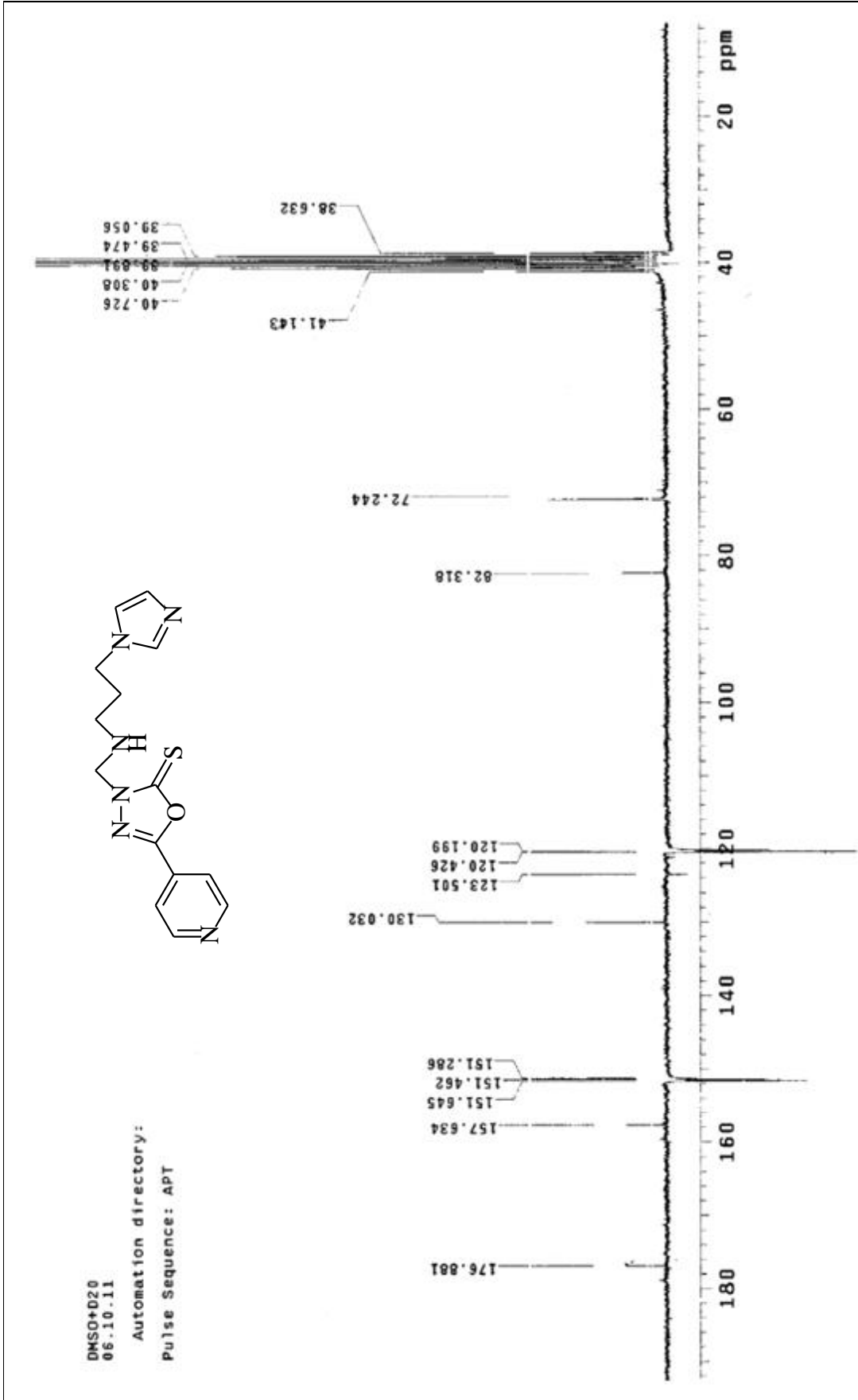


Ek Şekil 1. 95 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,v, cm<sup>-1</sup> )

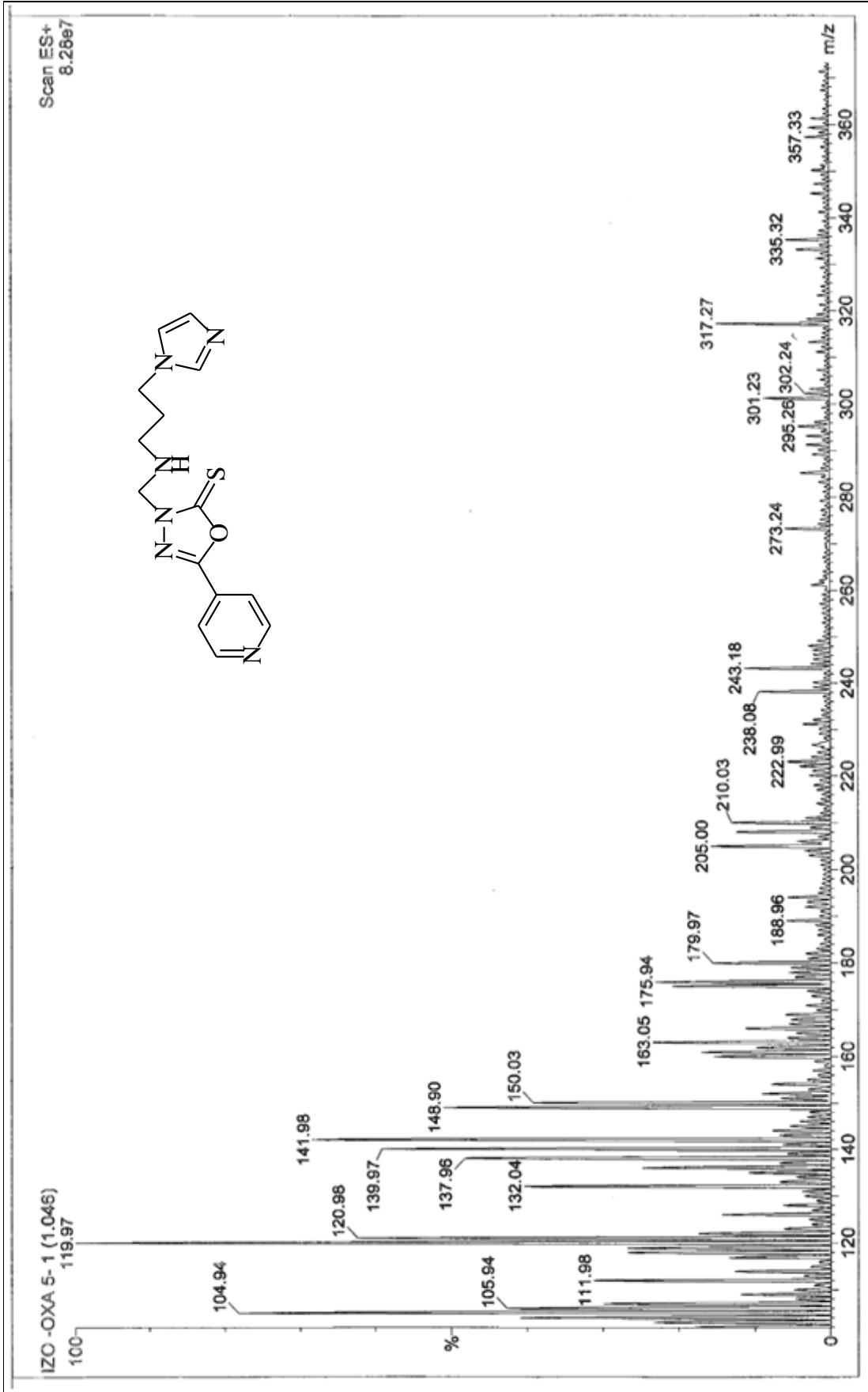




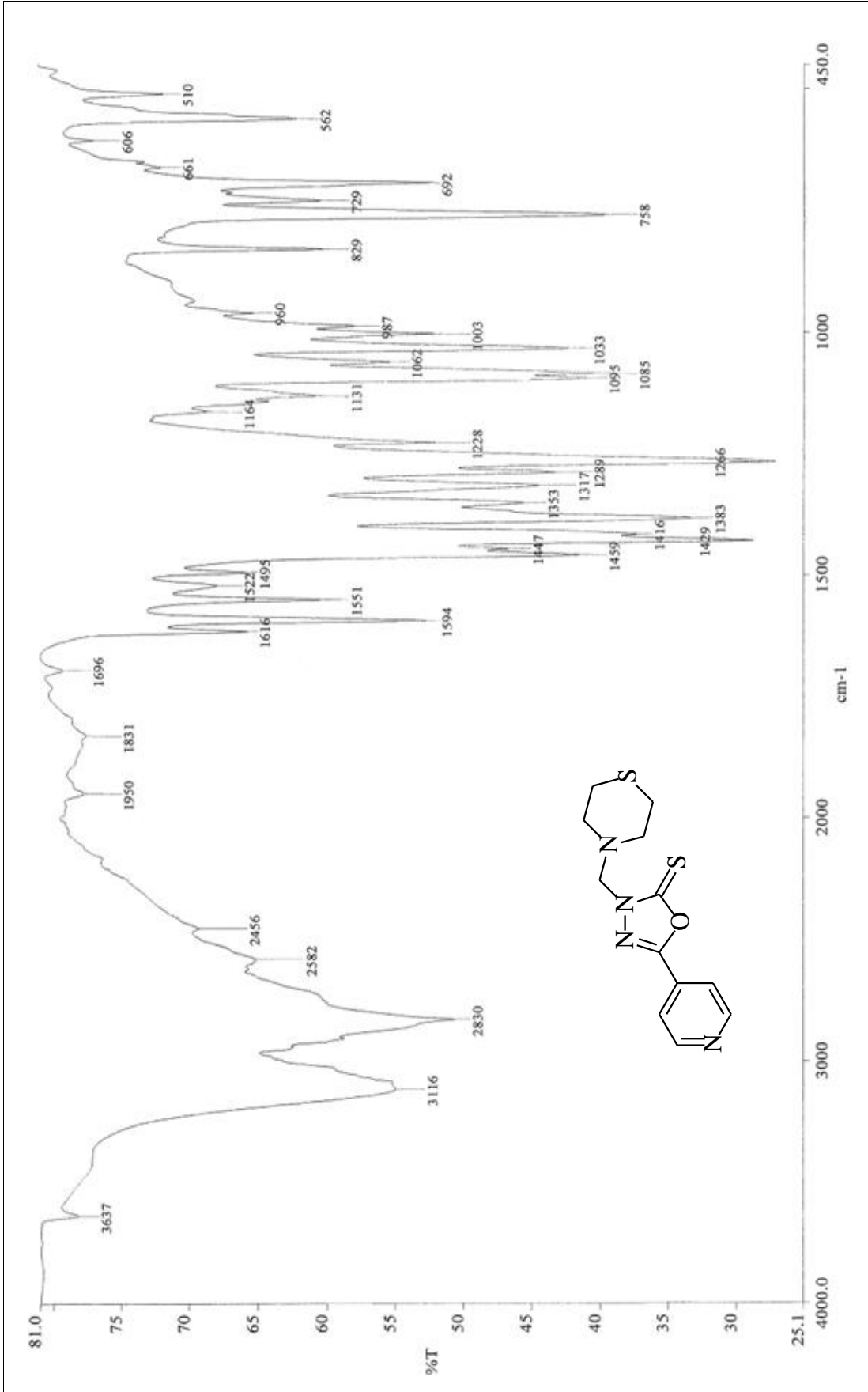
Ek Şekil 2.95 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )



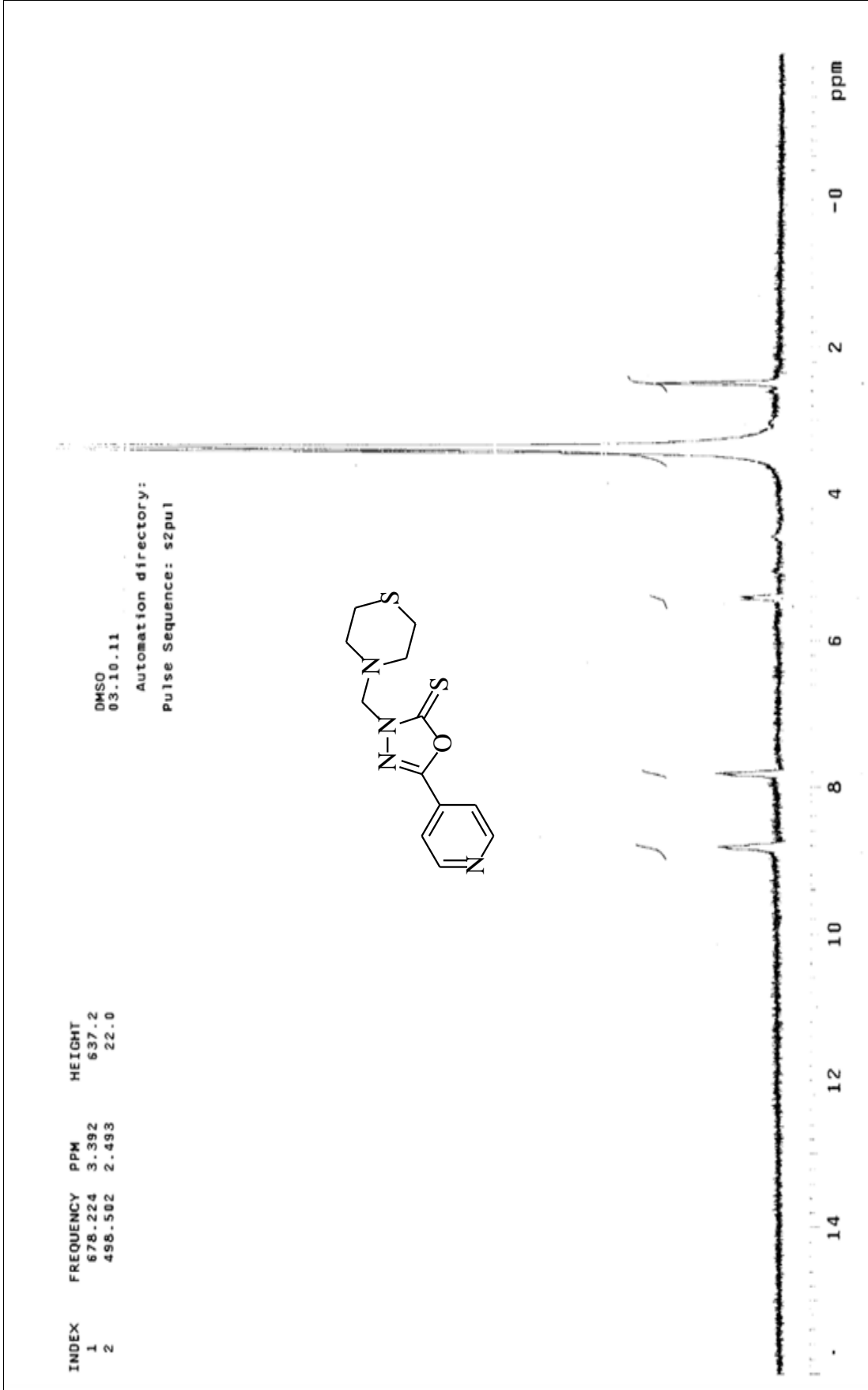
Ek Şekil 3. 95 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm )



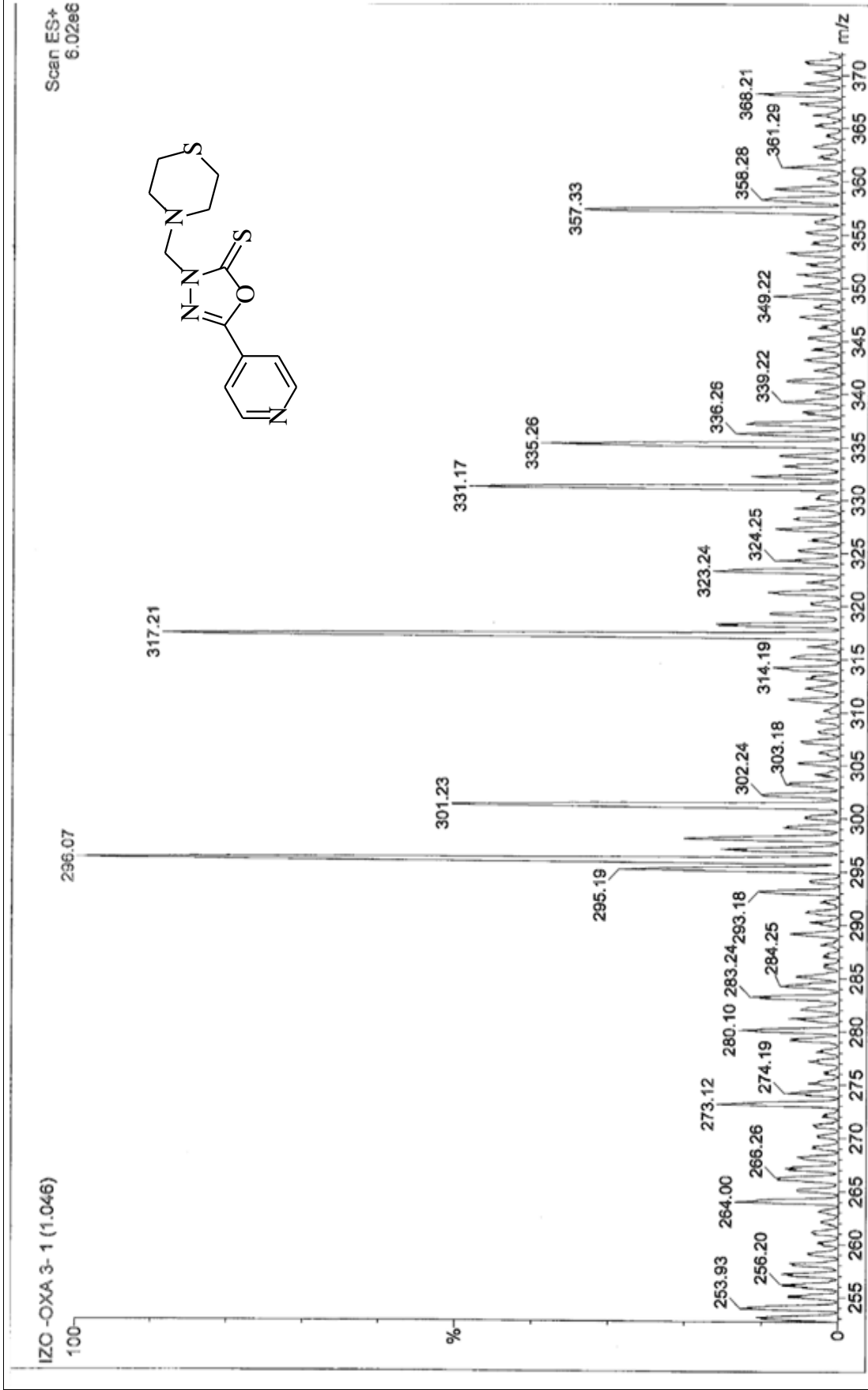
Ek Şekil 4. 95 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



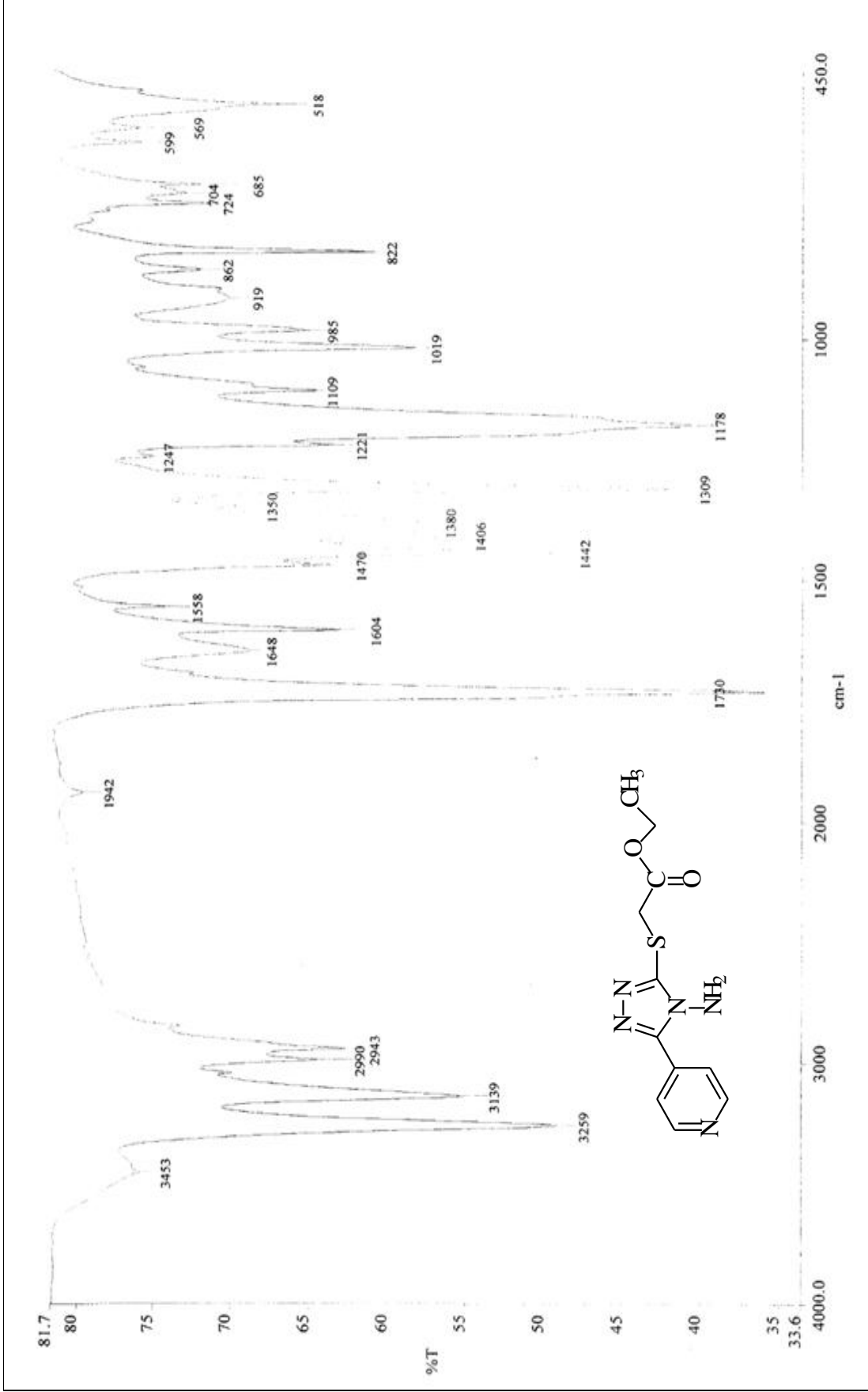
Ek Şekil 5. 96 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $v$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



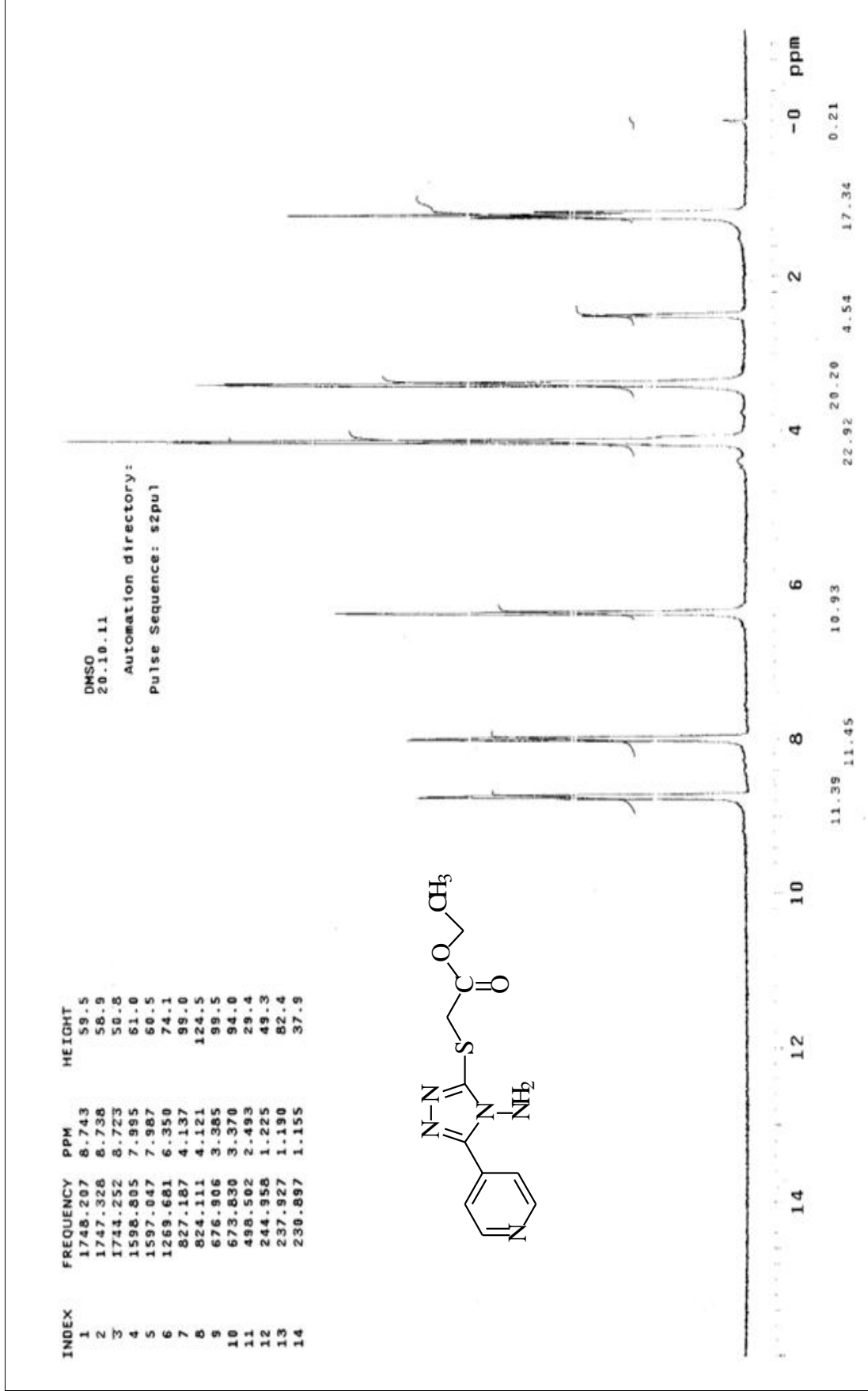
Ek Şekil 6. 96 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



Ek Şekil 7. 96 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

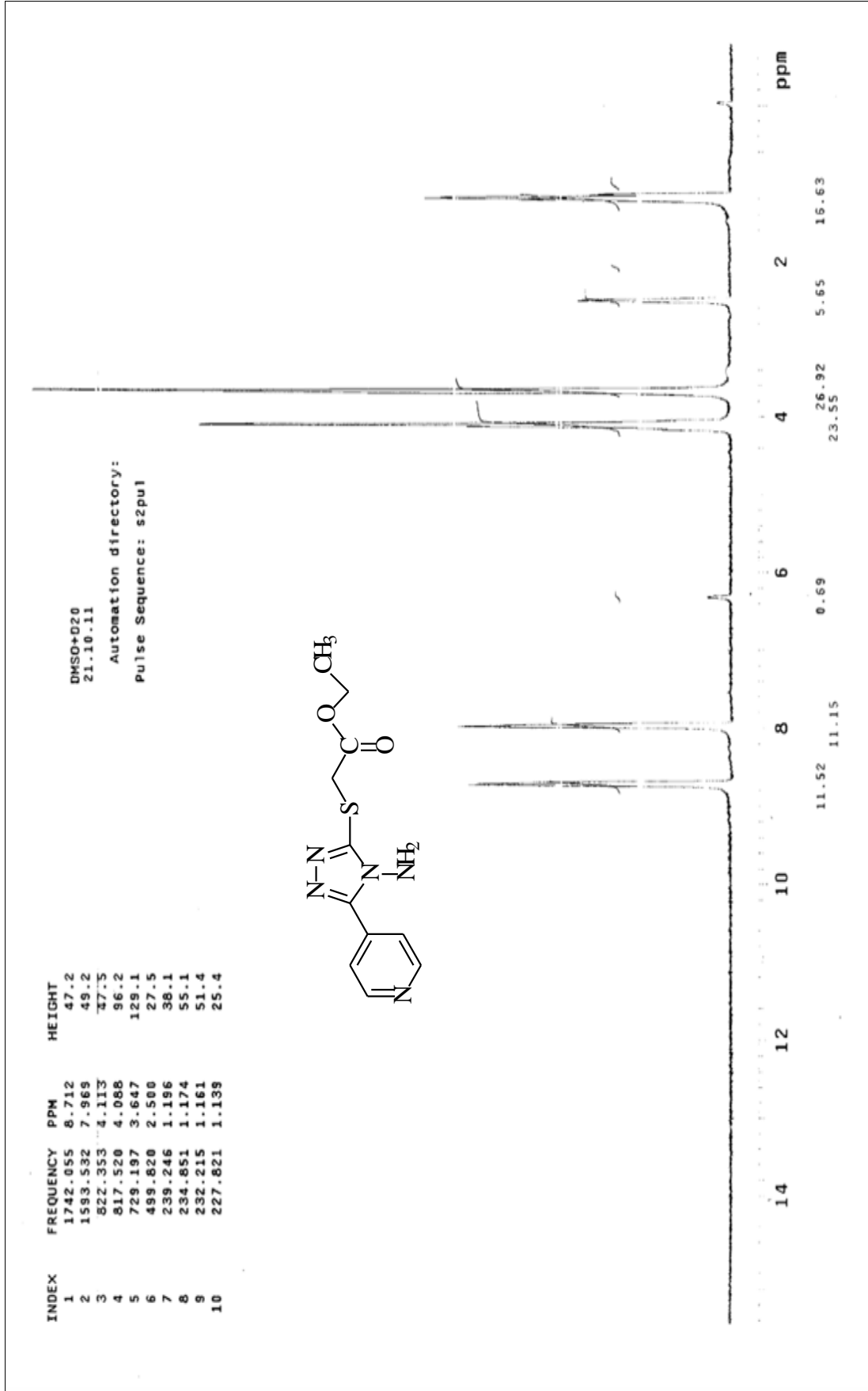


Ek Şekil 8. 97 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\text{v}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

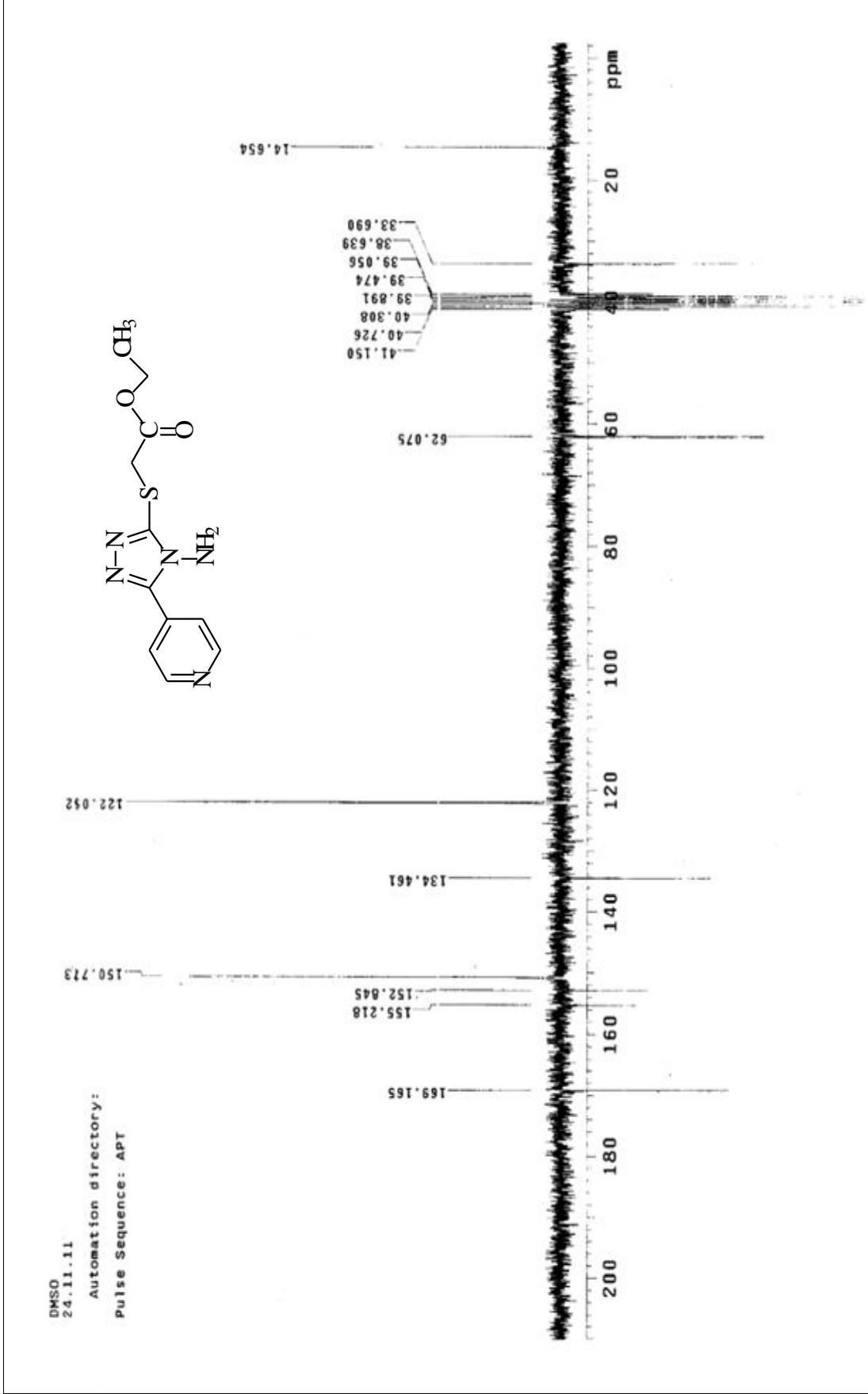


Ek Şekil 9. 97 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )

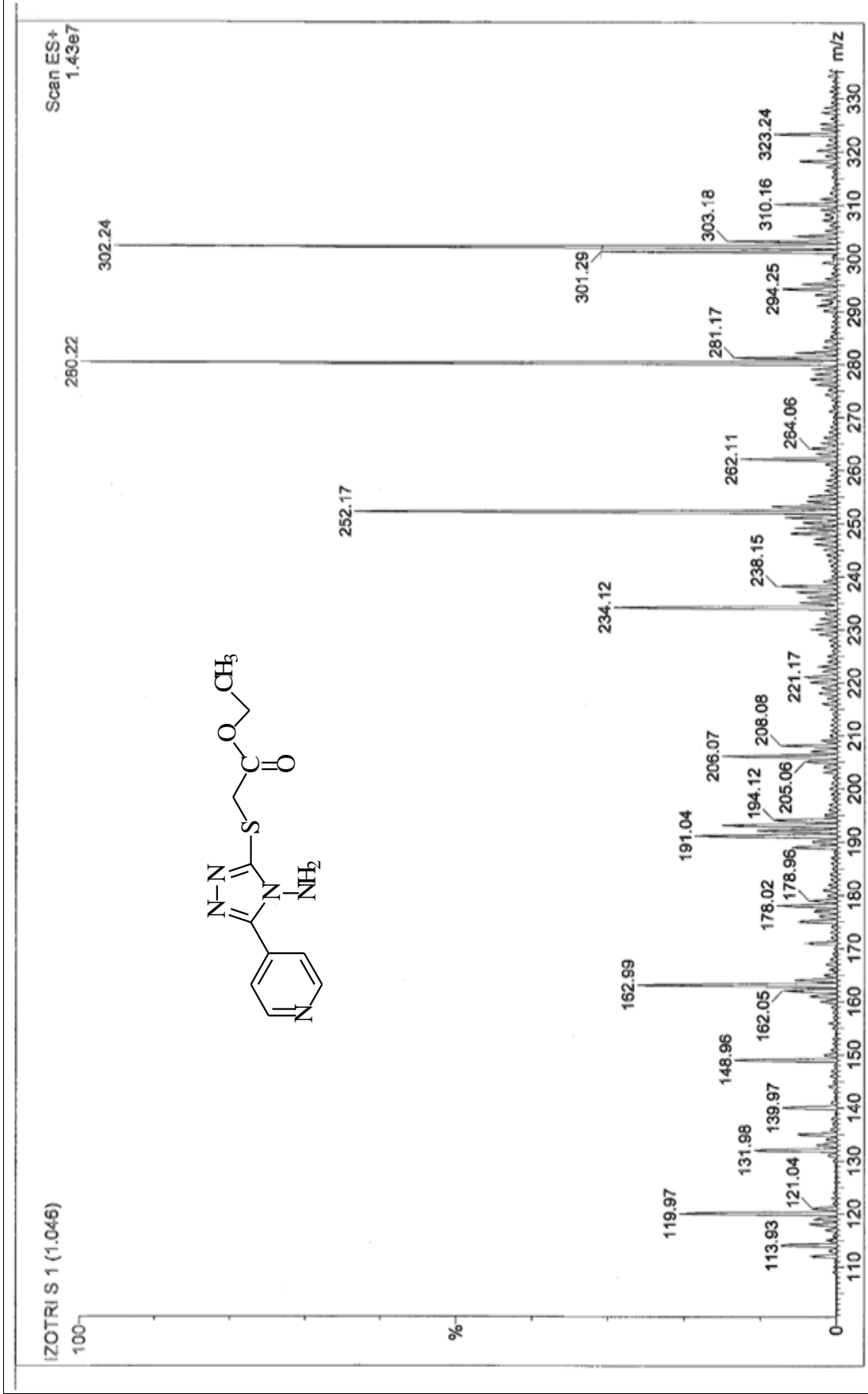




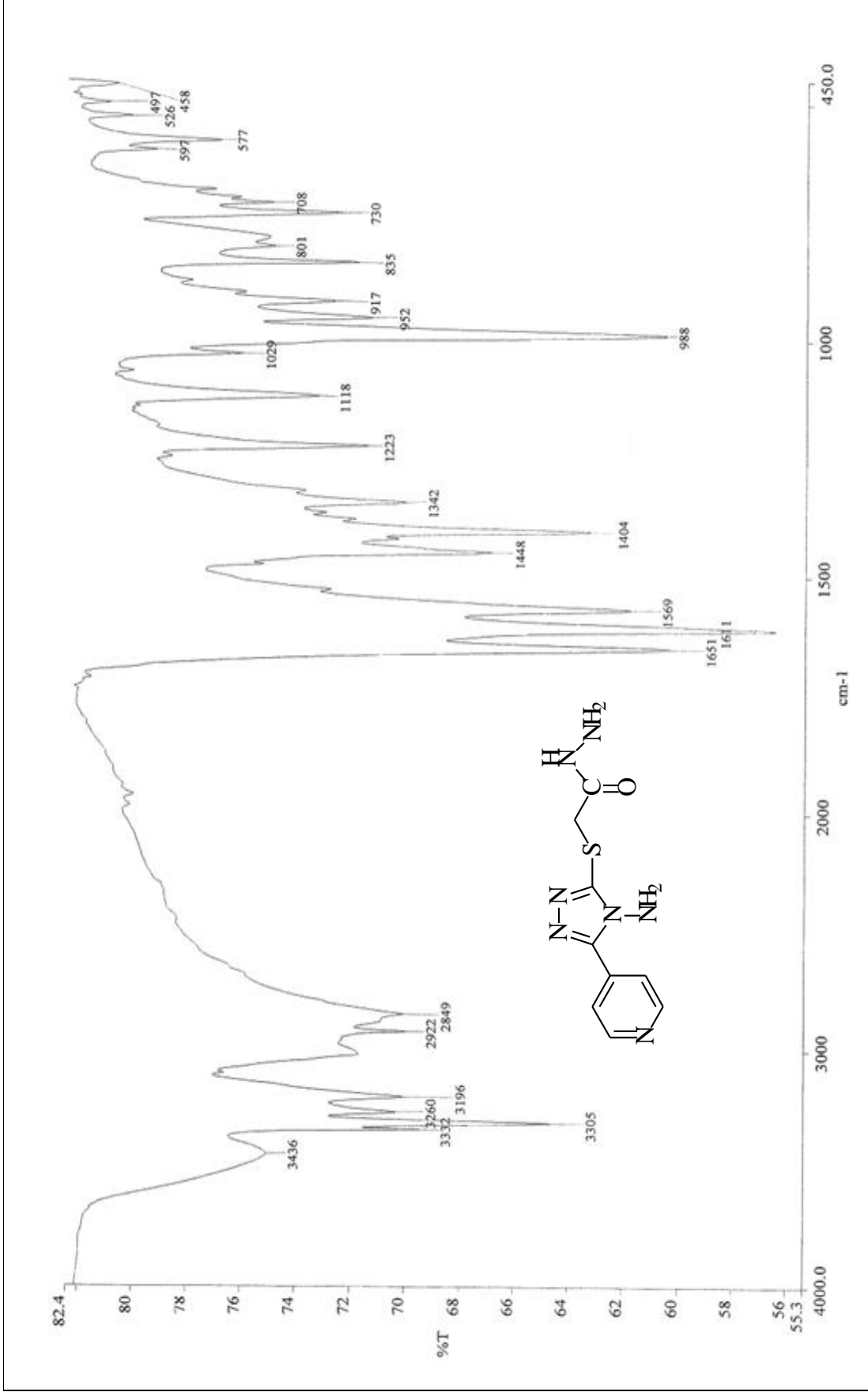
Ek Şekil 10. 97 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>+ D<sub>2</sub>O, δ ppm )



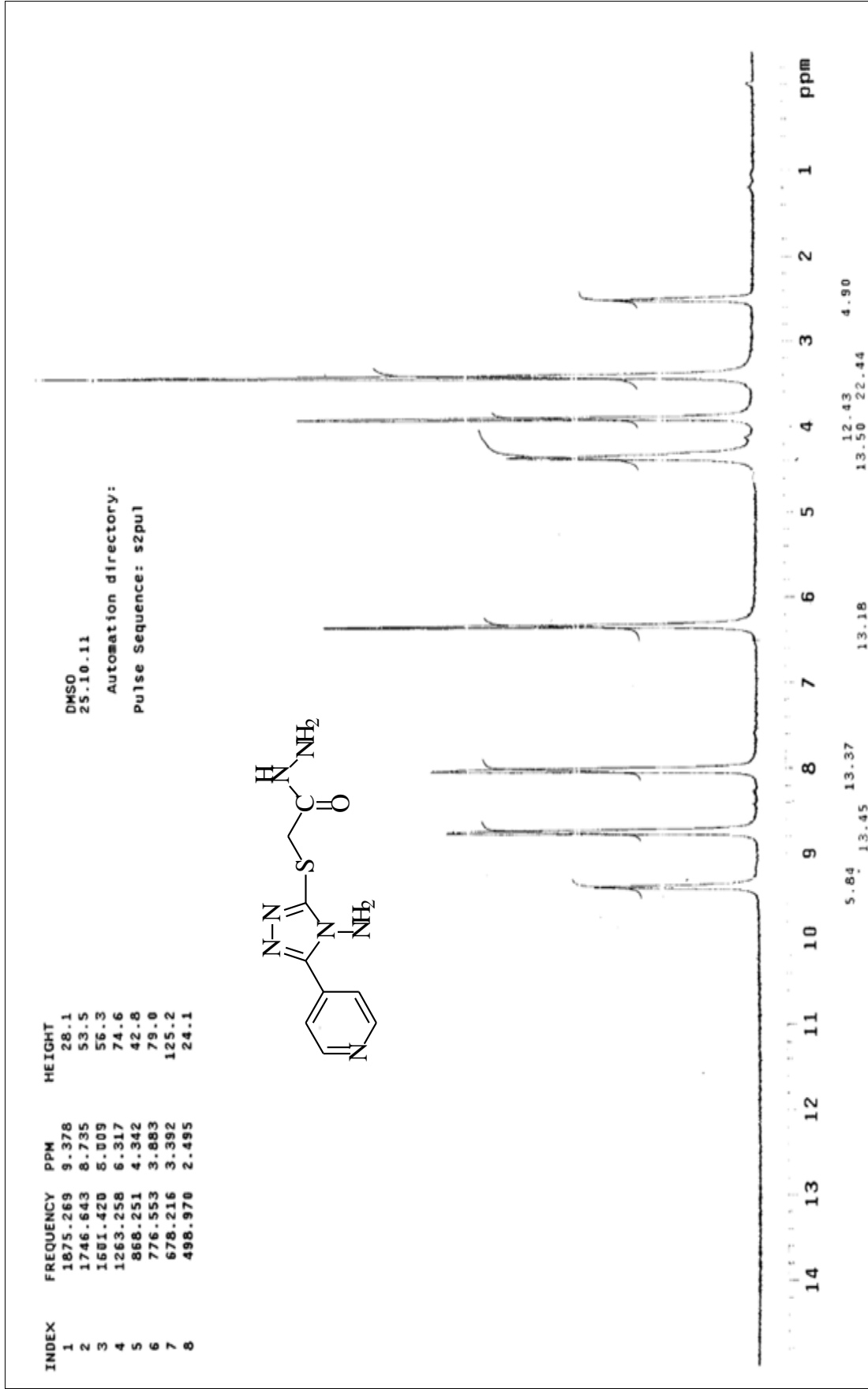
Ek Şekil 11. 97 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



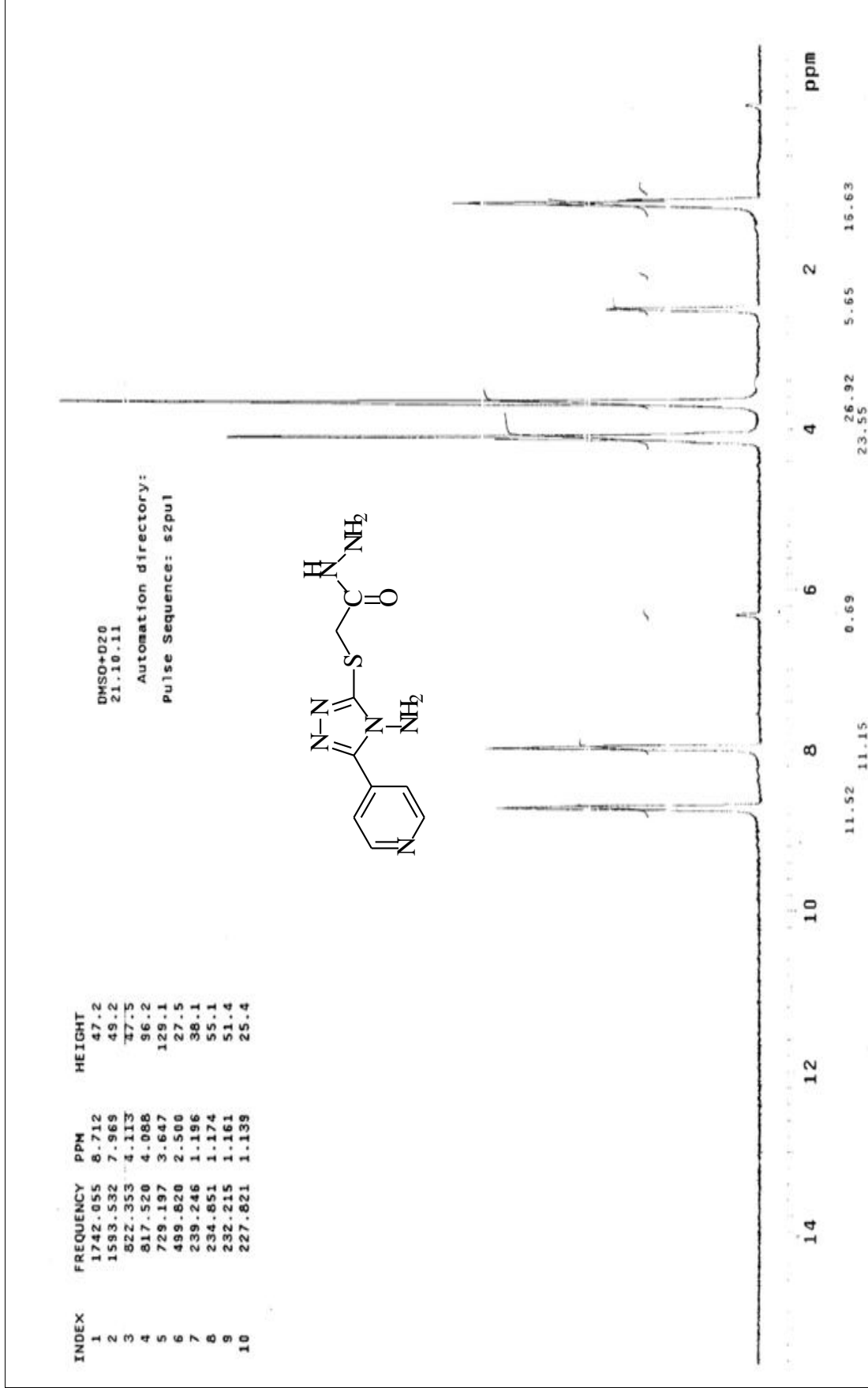
Ek Şekil 12. 97 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



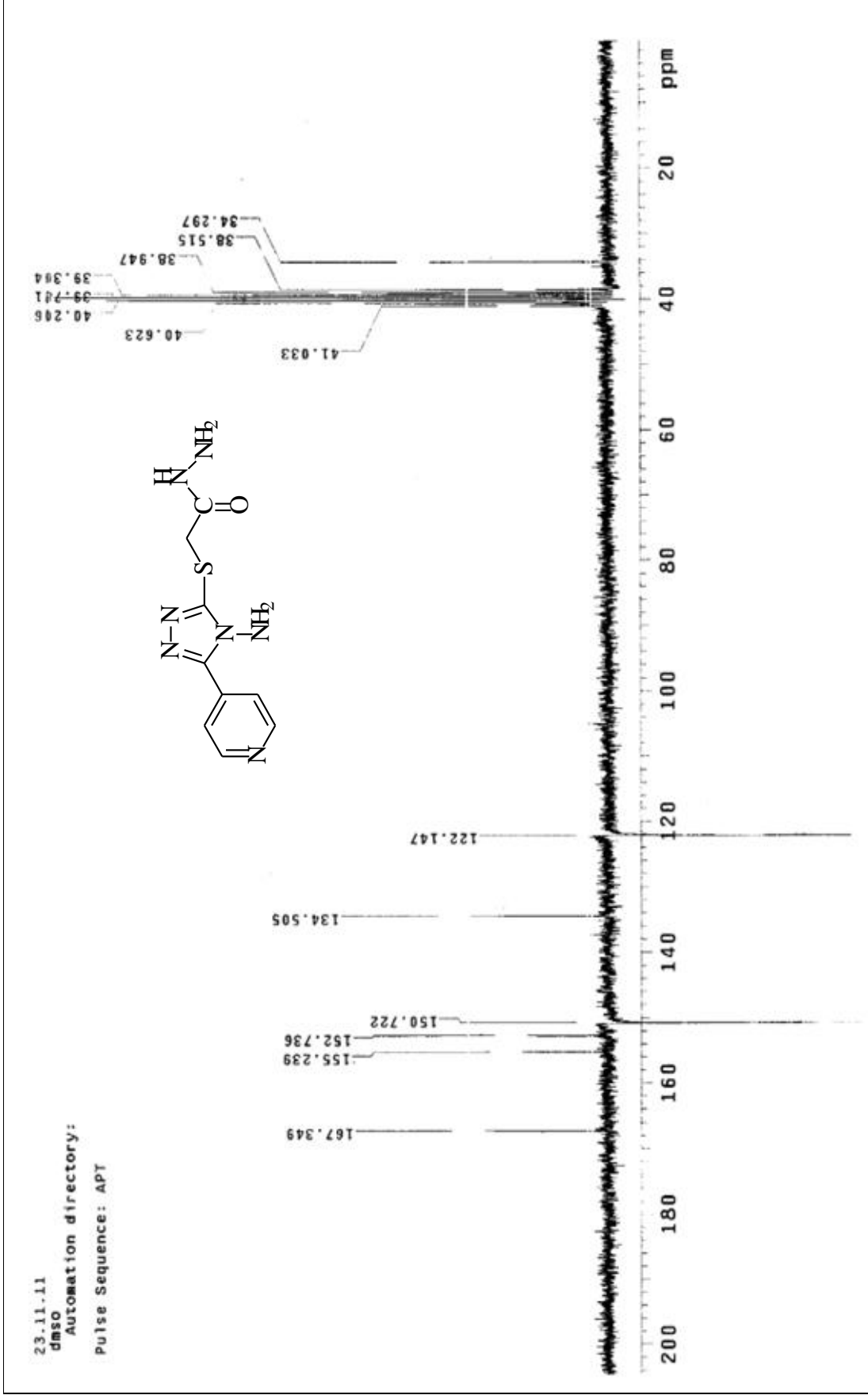
Ek Şekil 13. 98 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\text{v}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



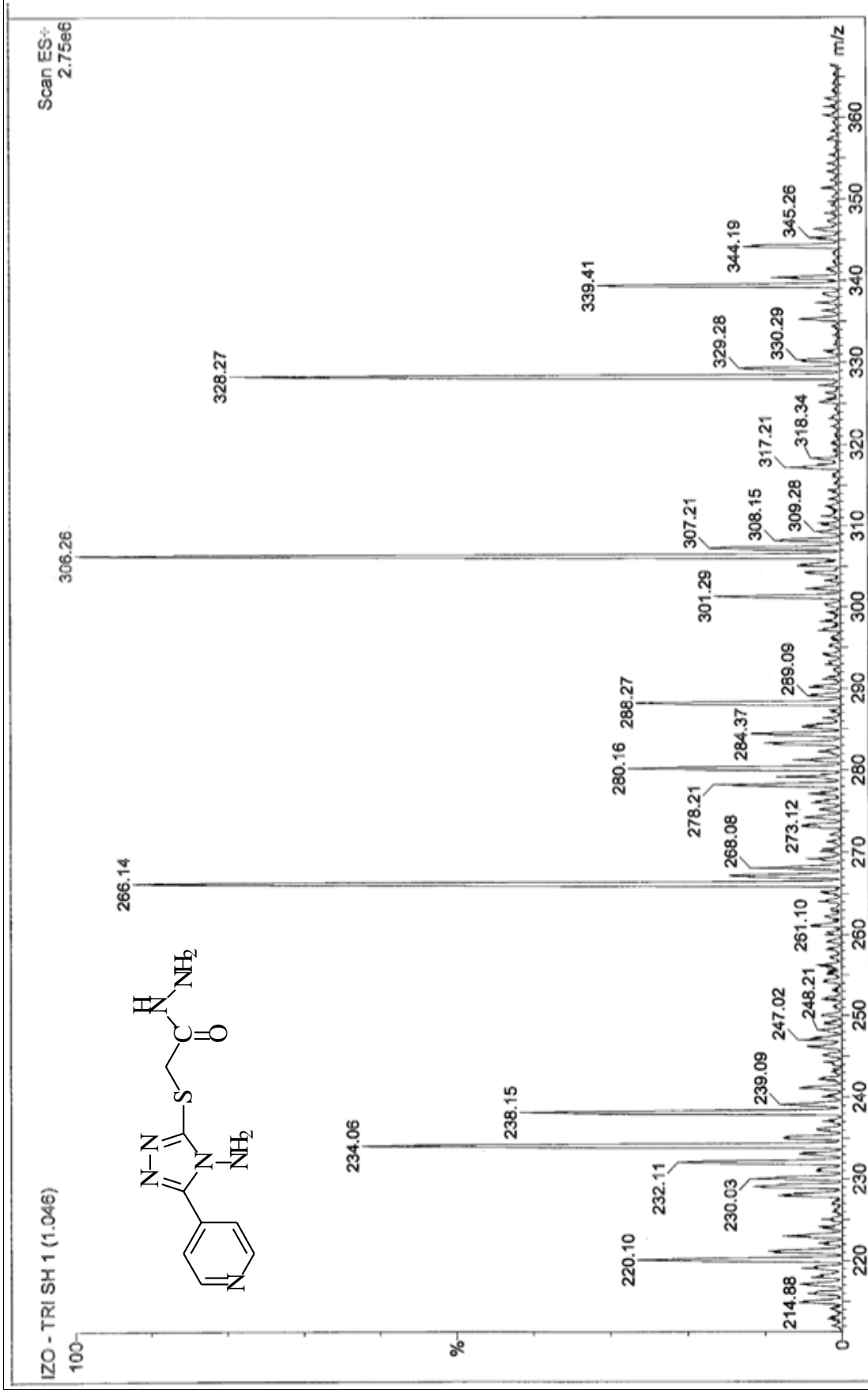
Ek Şekil 14. 98 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 15. 98 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>+ D<sub>2</sub>O, δ ppm )

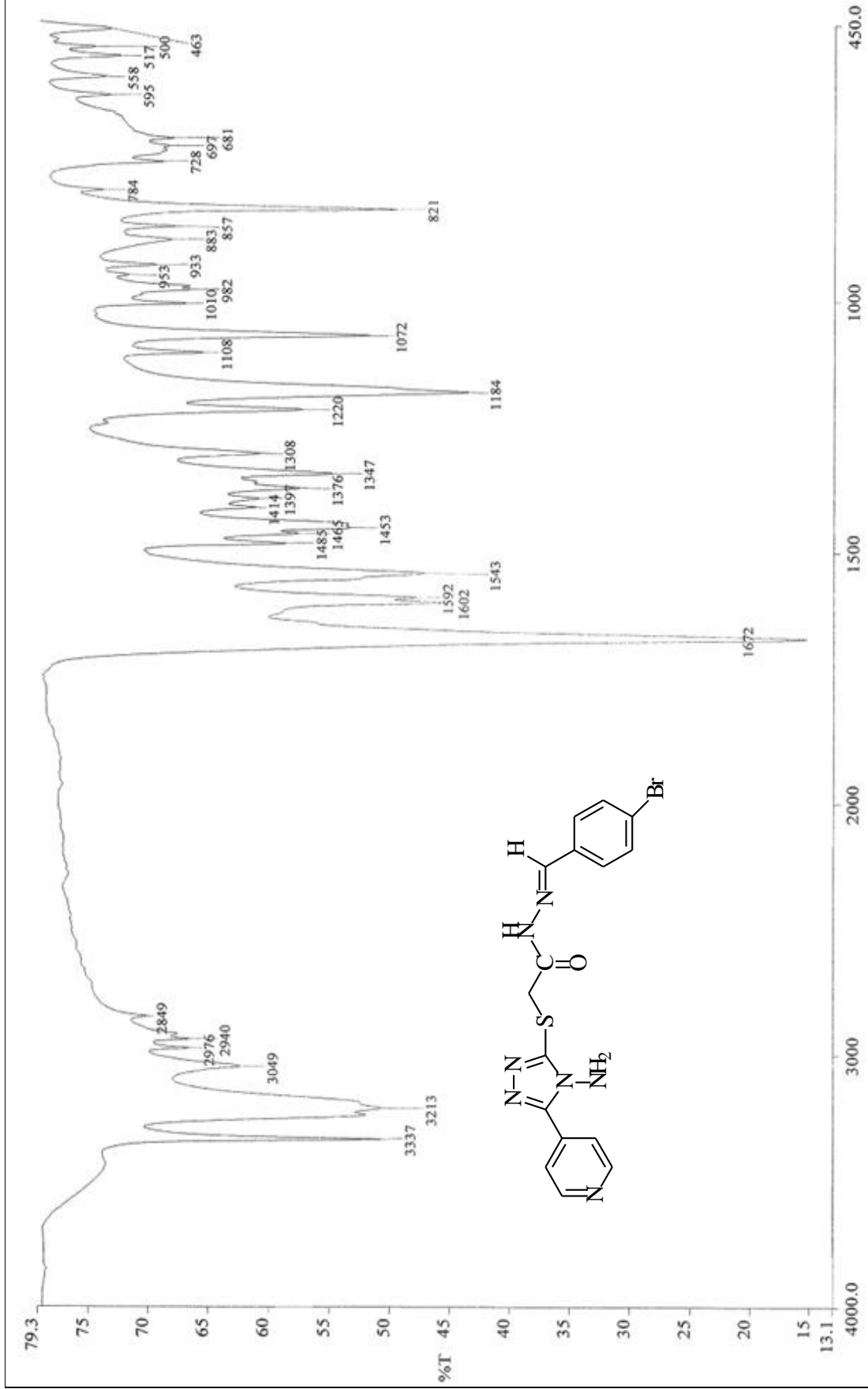


Ek Şekil 16.98 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

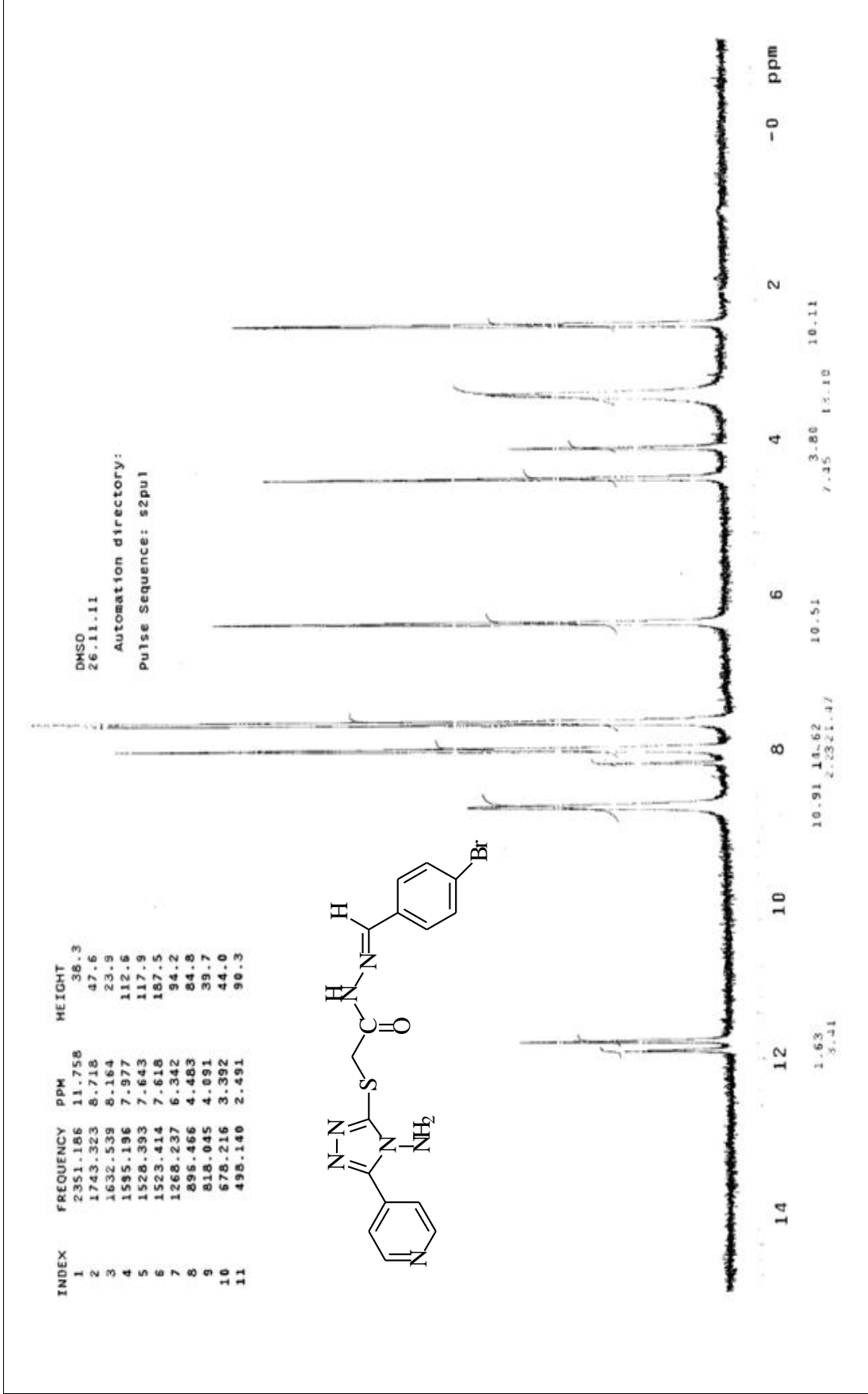


Ek Şekil 17. 98 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

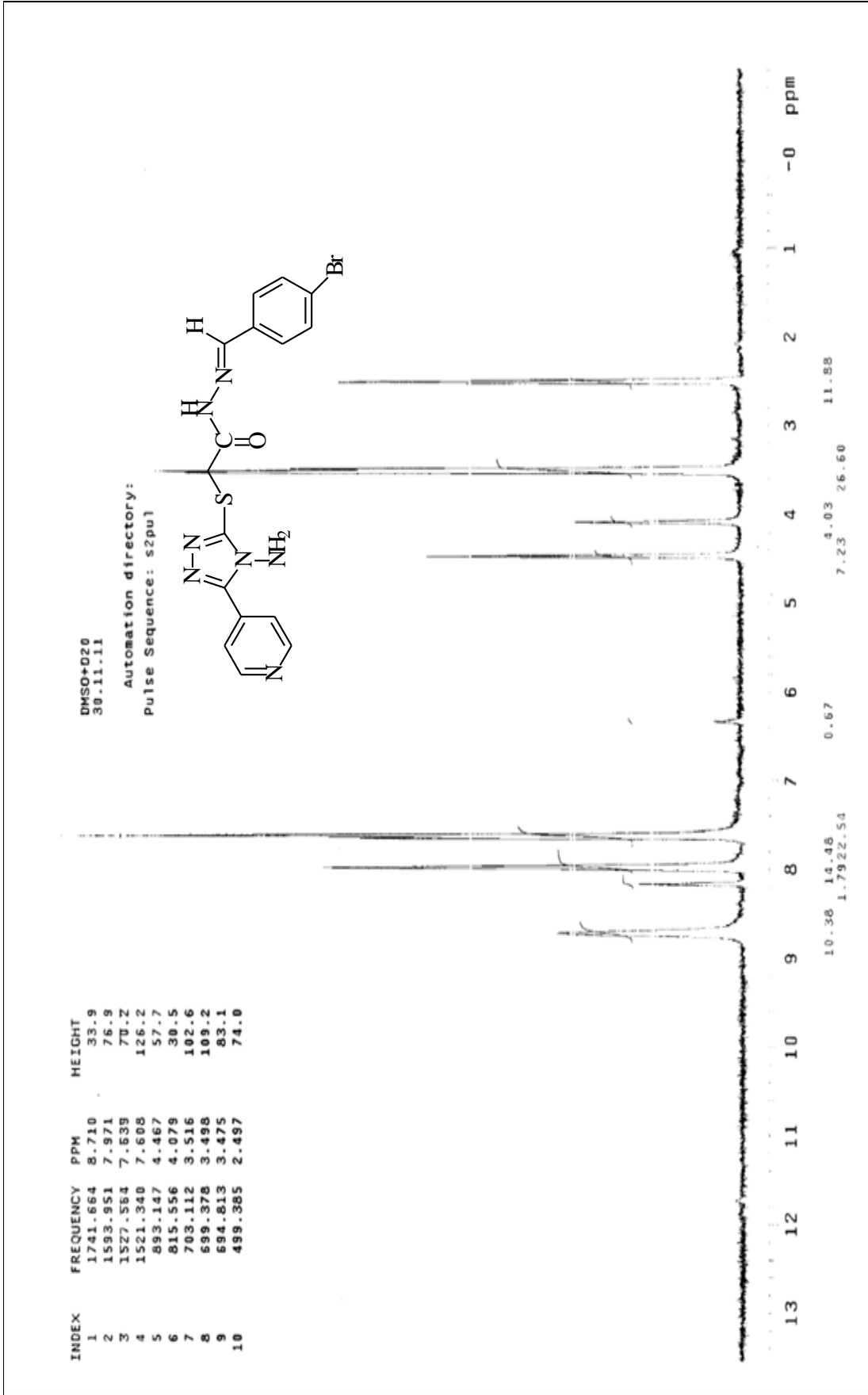




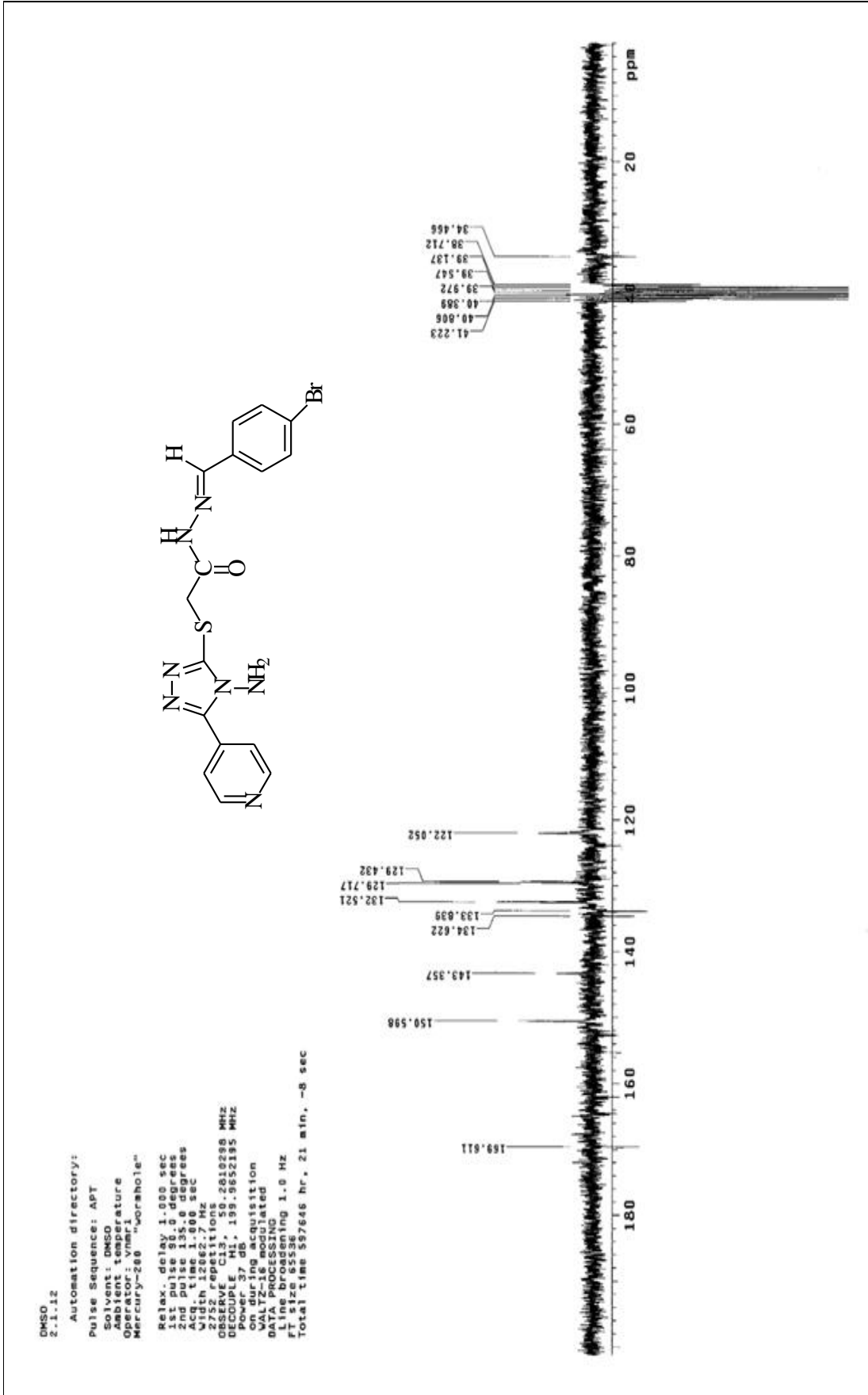
Ek Şekil 18. 99 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)



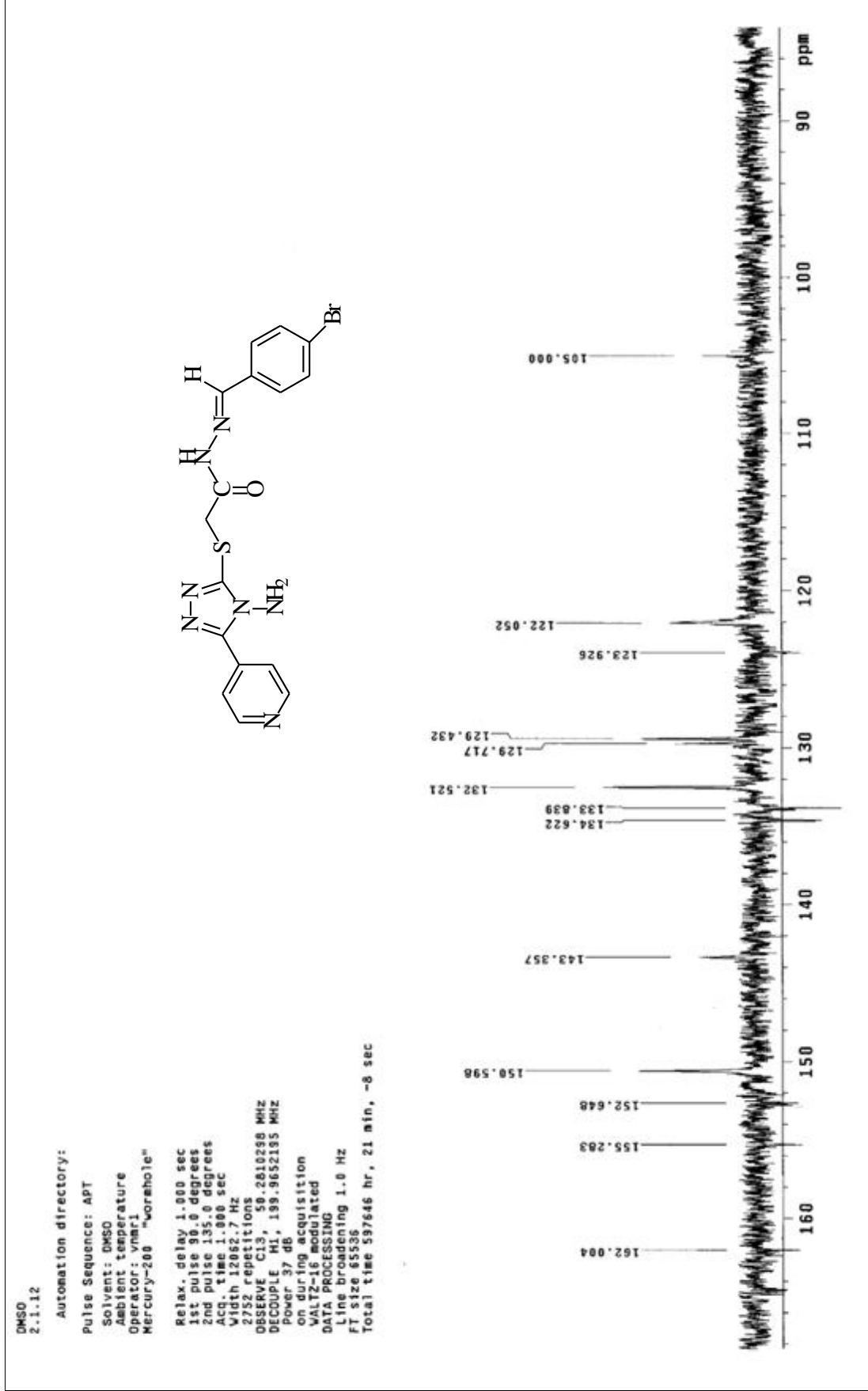
Ek Şekil 19. 99Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )



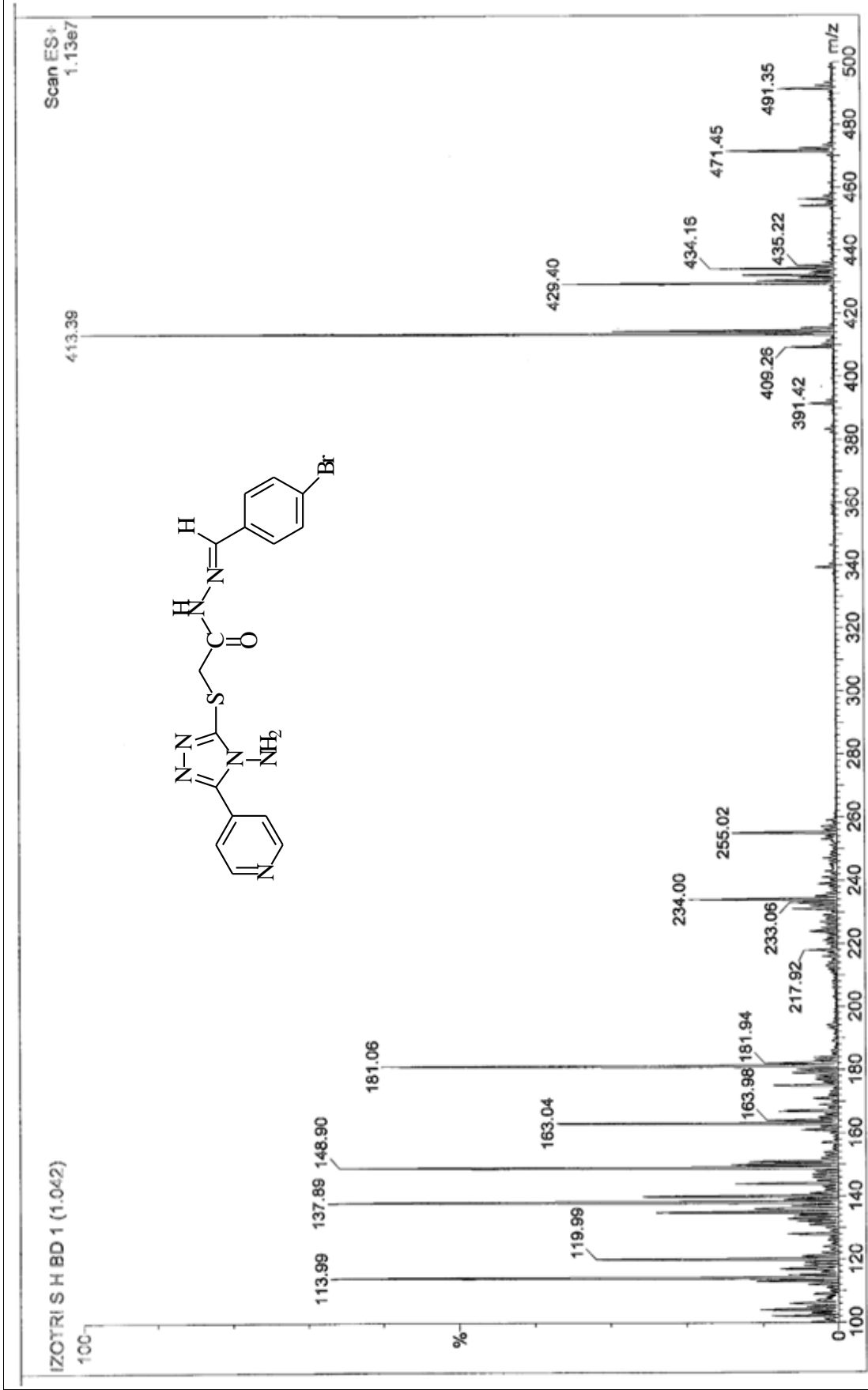
Ek Şekil 20. 99 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektremini (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>+ D<sub>2</sub>O, δ ppm )



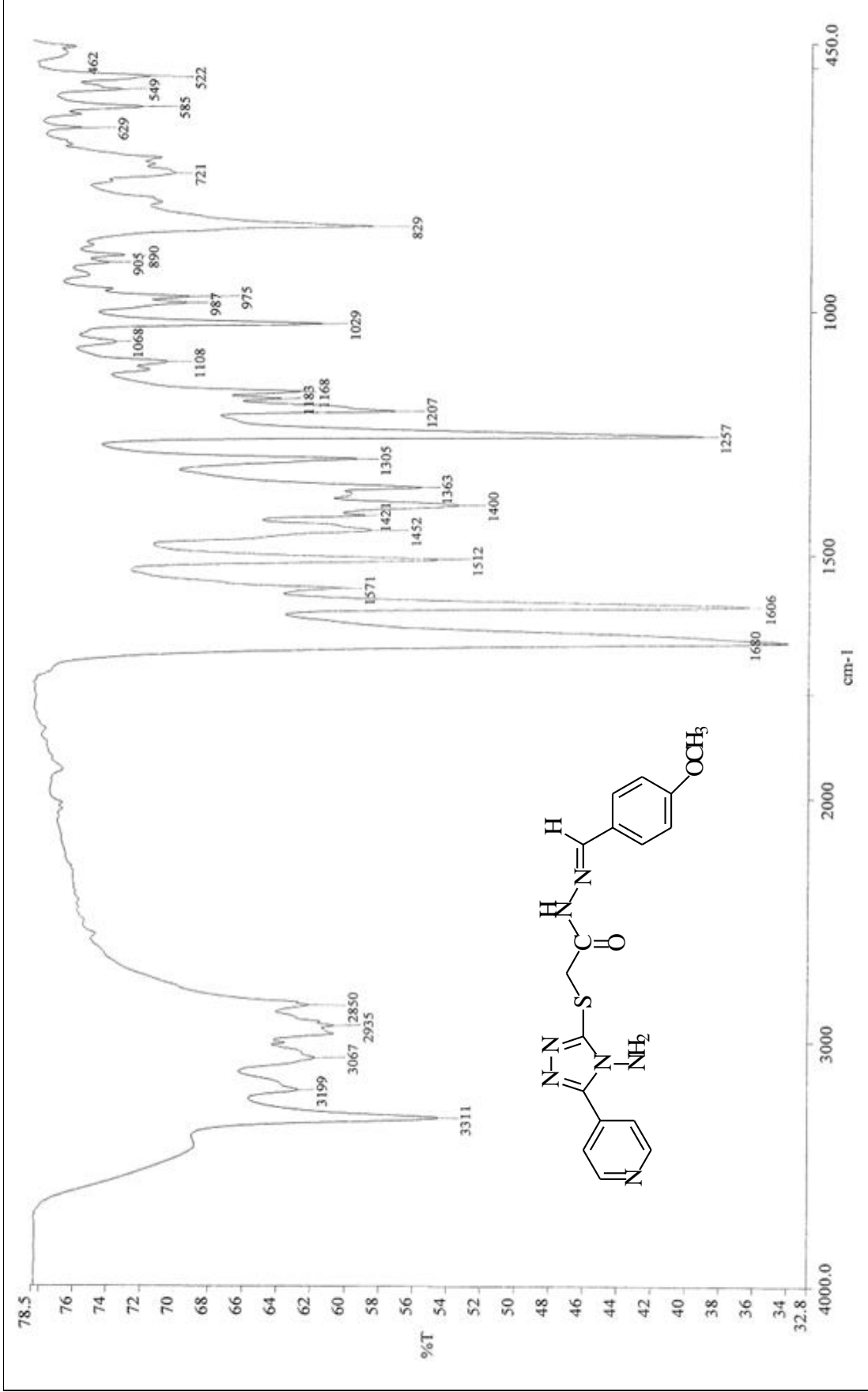
Ek Şekil 21. 99 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



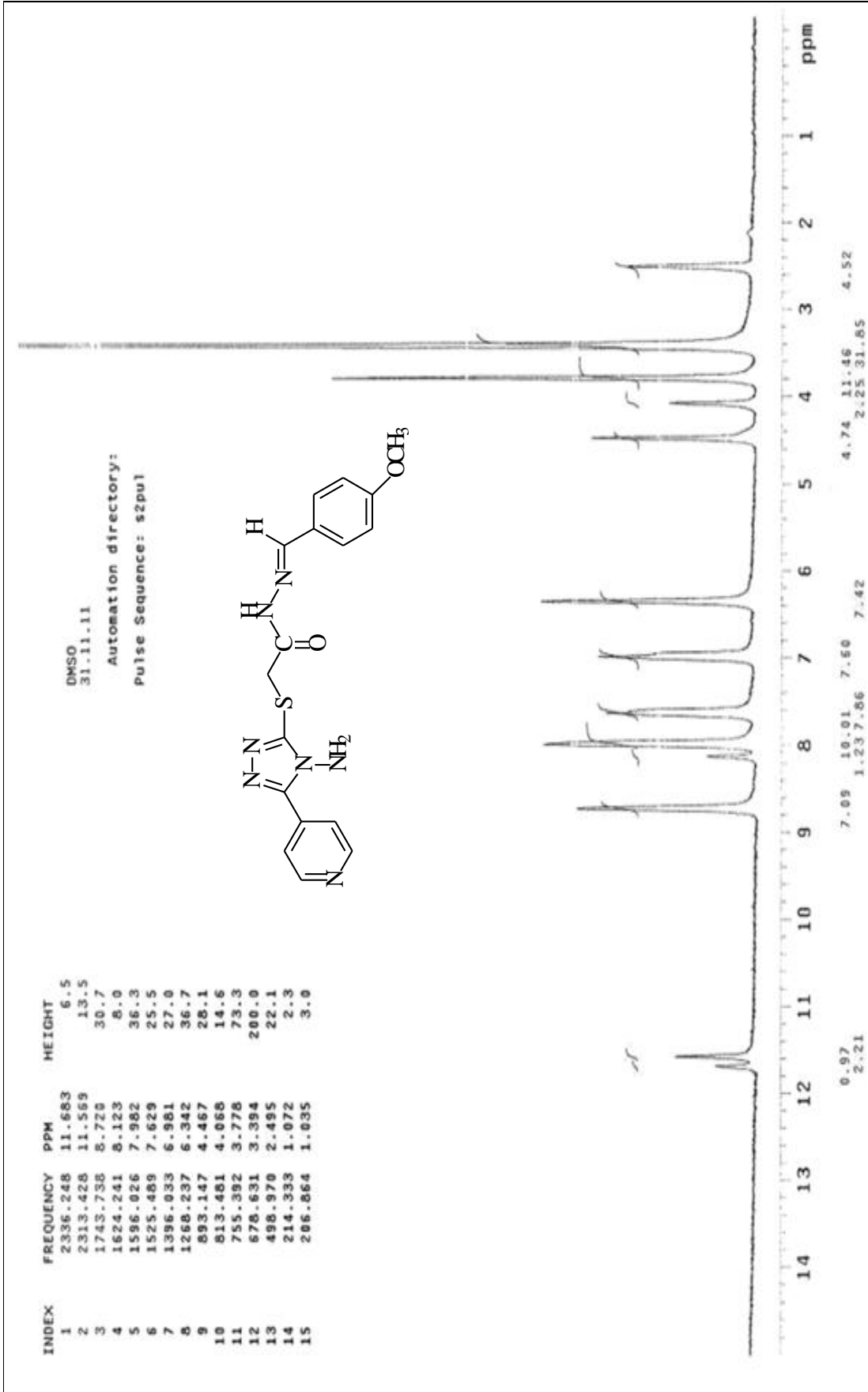
Ek Şekil 22. 99 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



Ek Şekil 23. 99 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

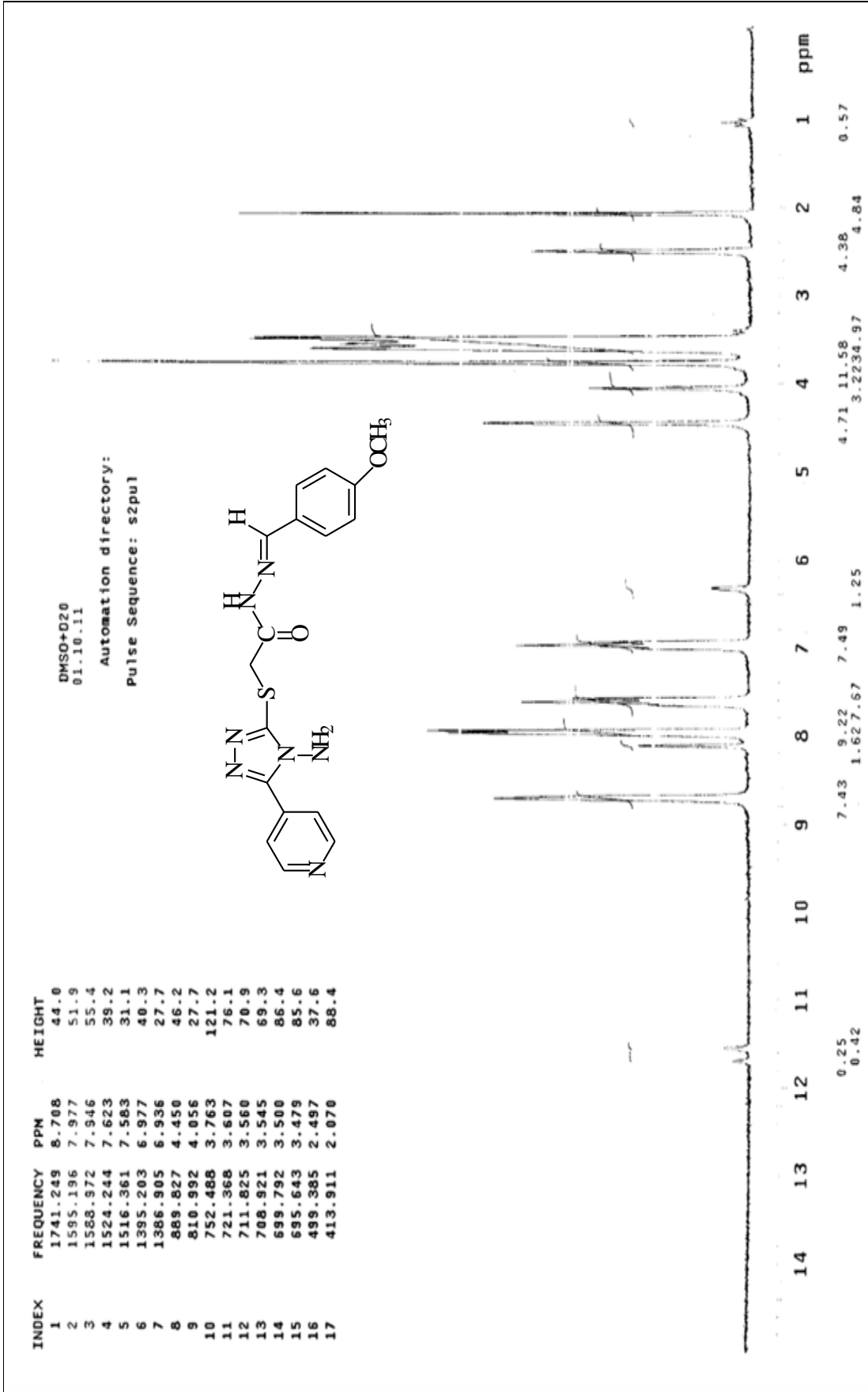


Ek Şekil 24. 100 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)

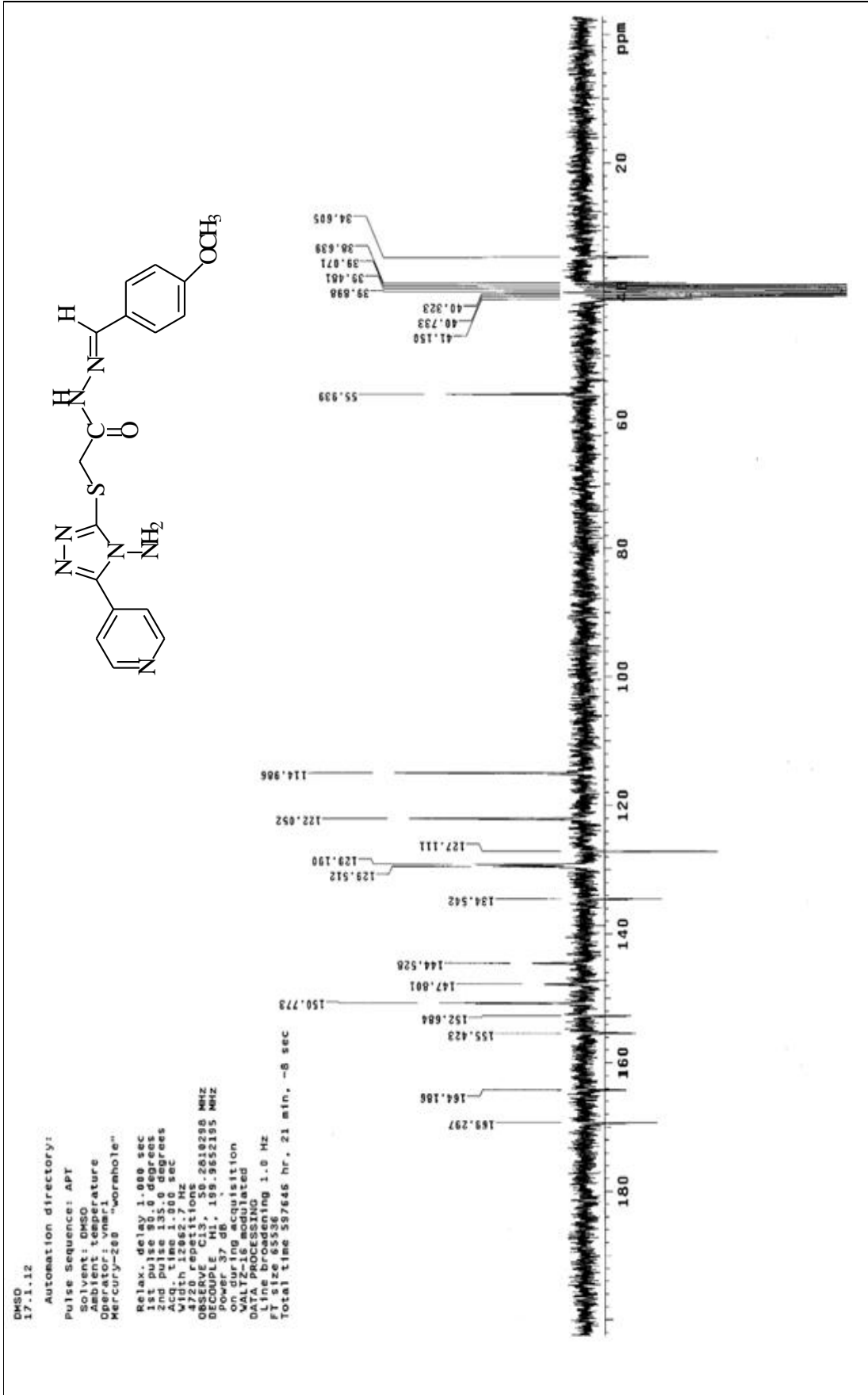


Ek Şekil 25. 100 Nolu Bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )

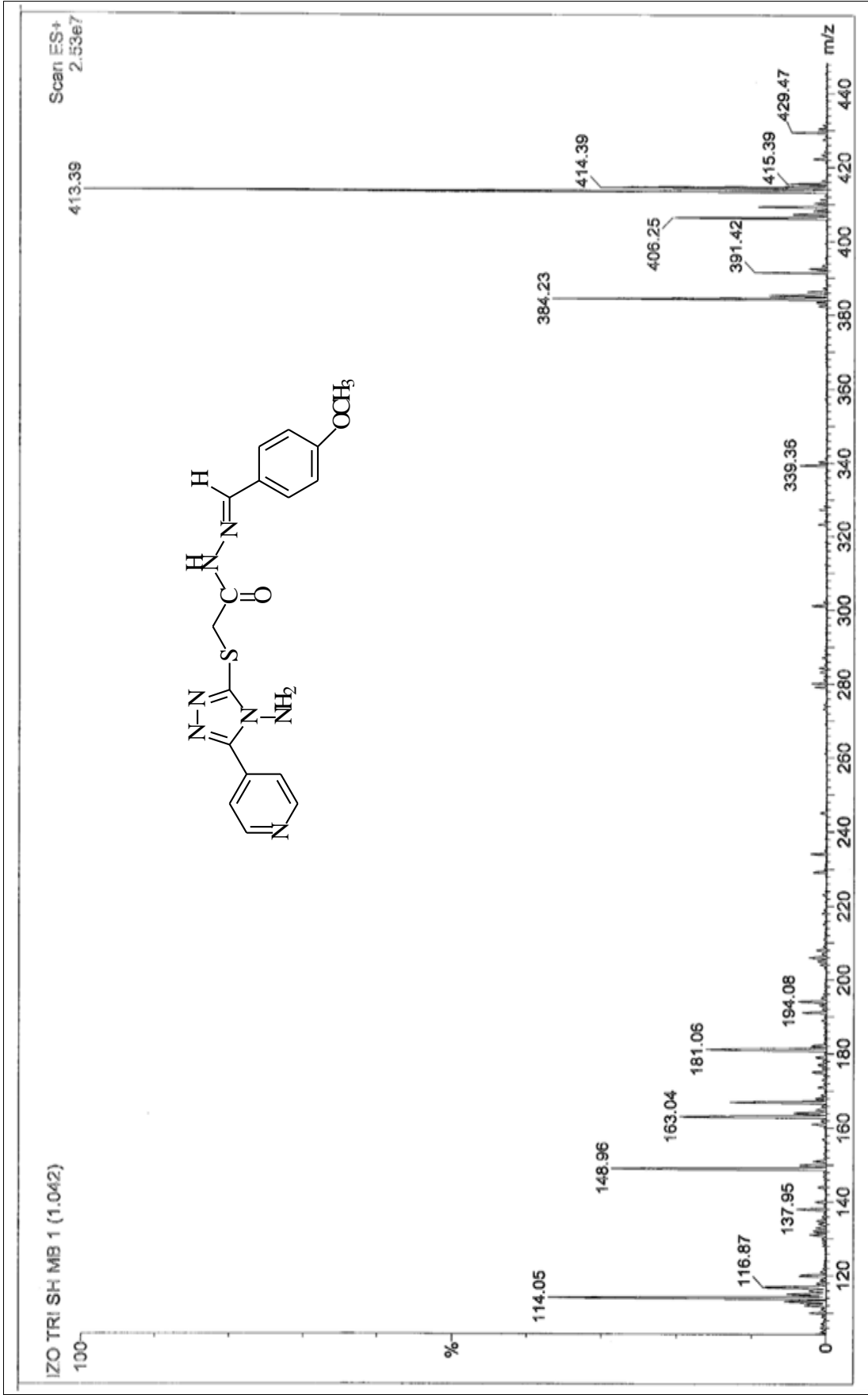




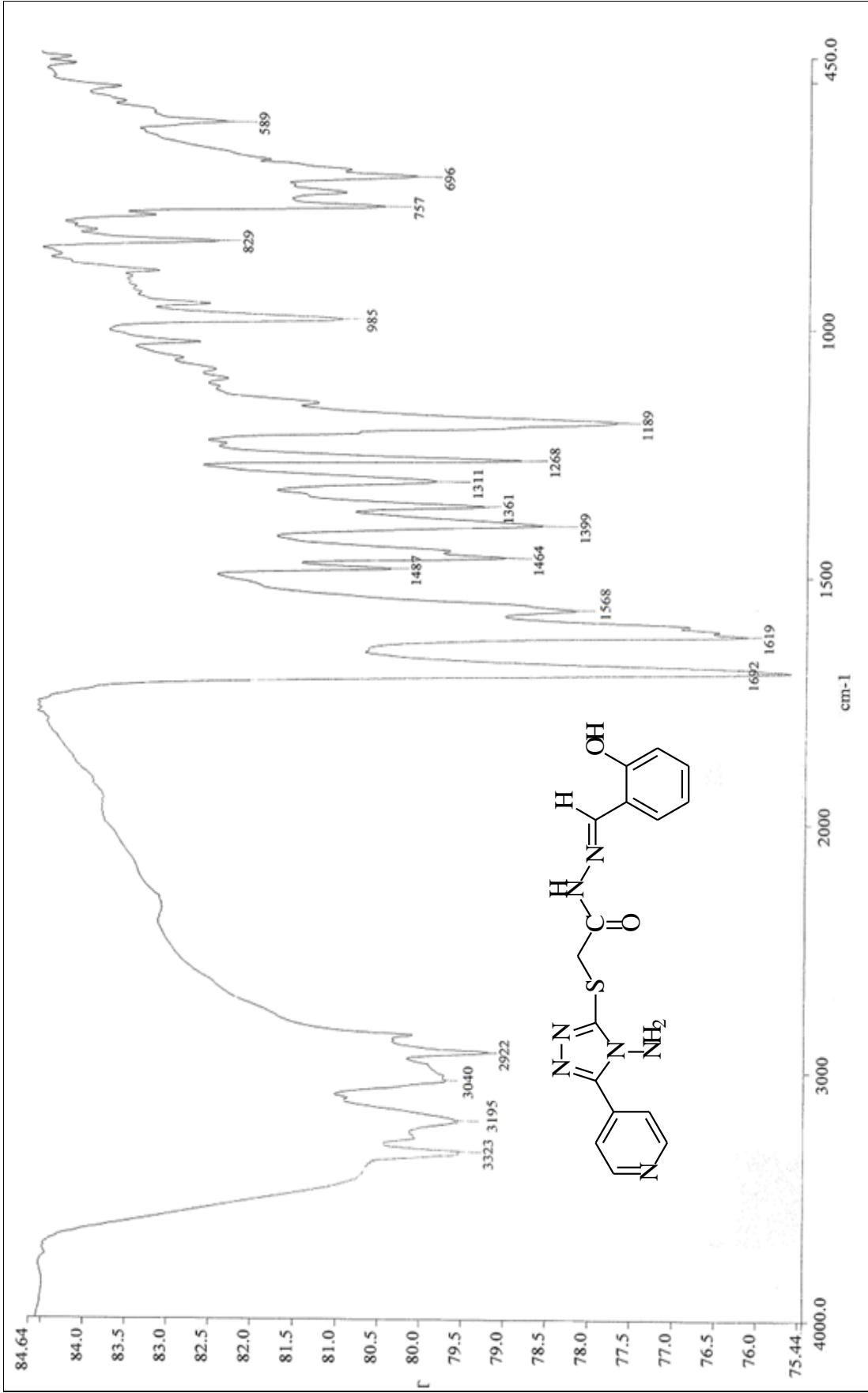
Ek Şekil 26. 100 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>+ D<sub>2</sub>O, δ ppm )



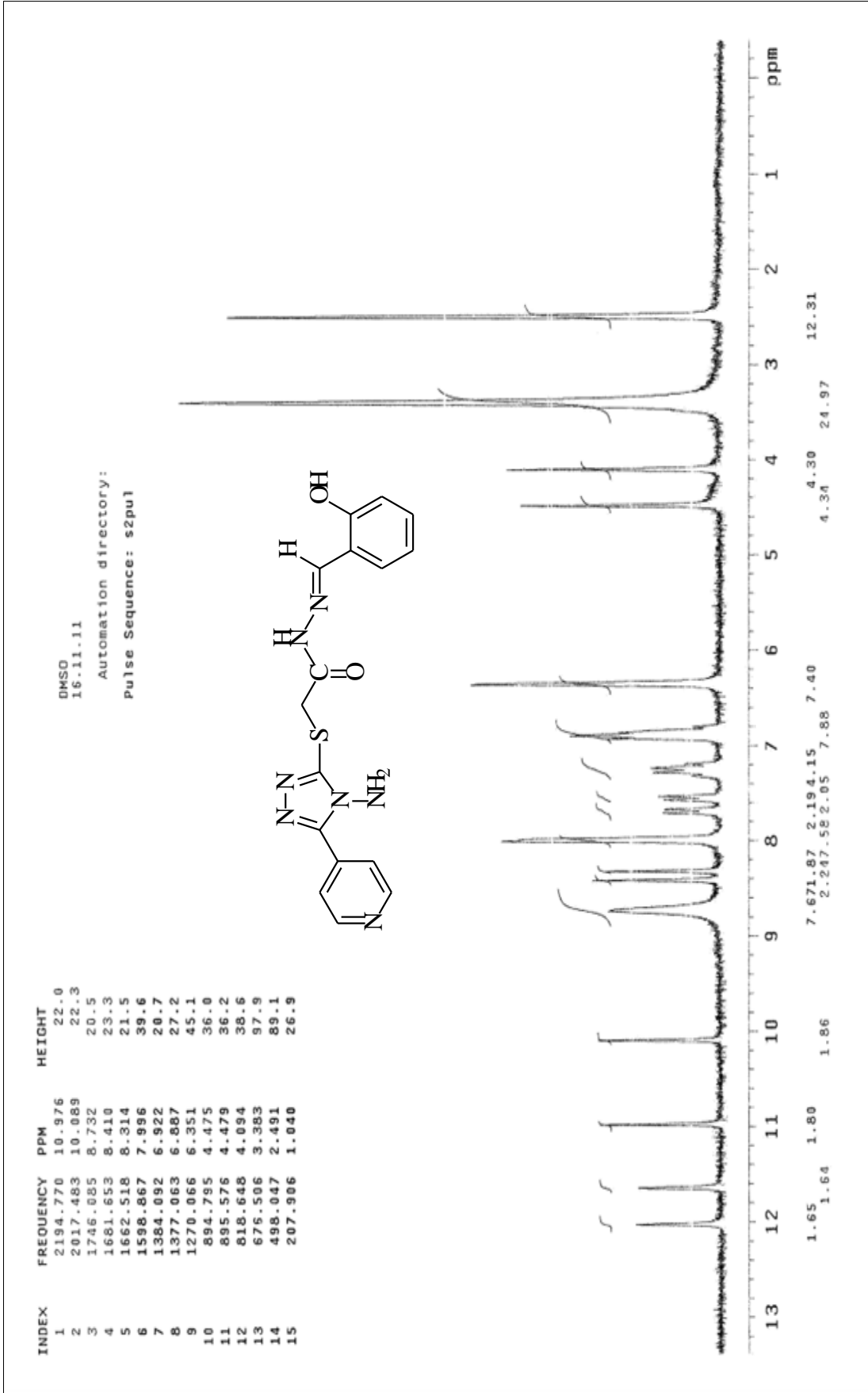
Ek Şekil 27. 100 Nolu Bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)



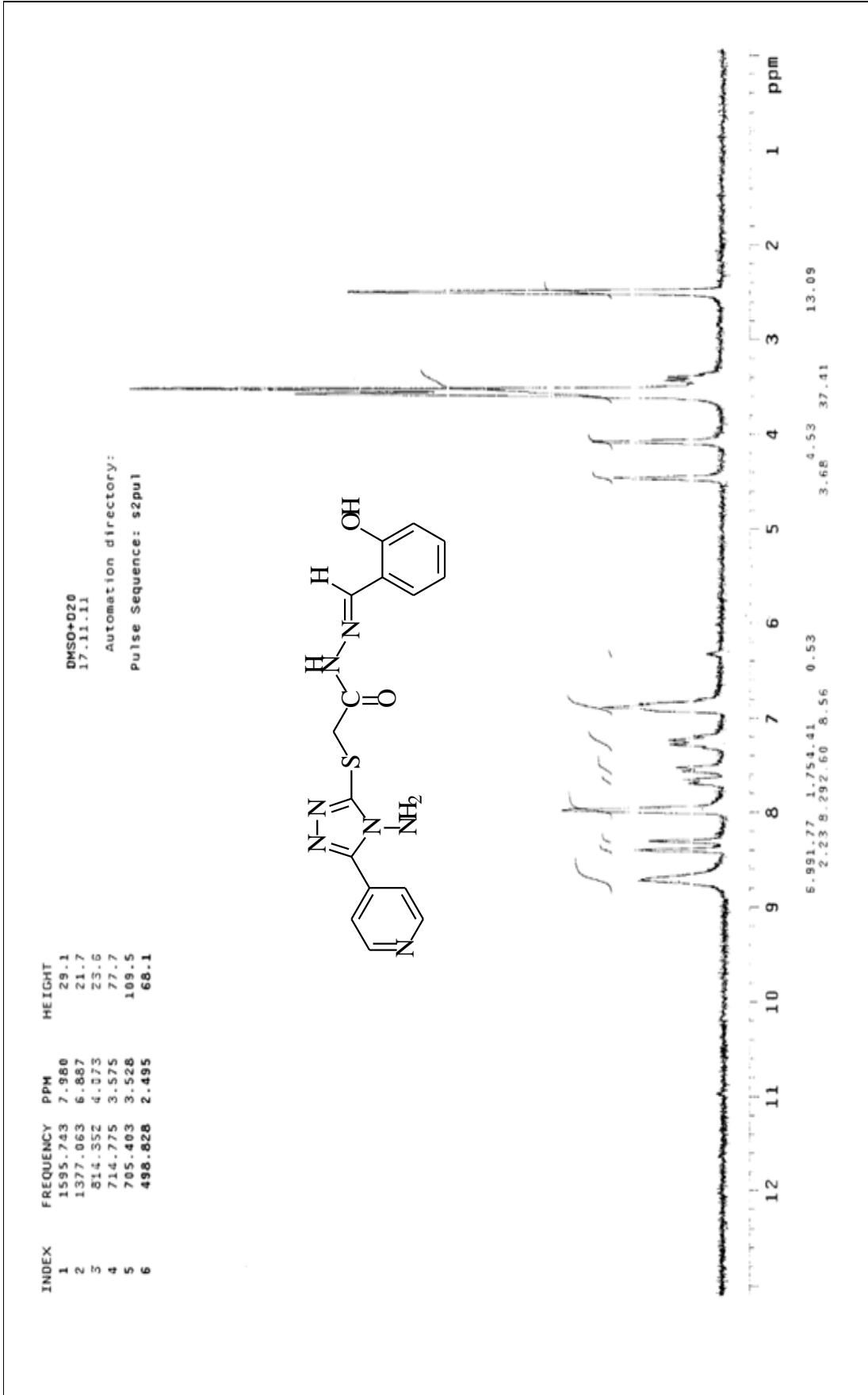
Ek Şekil 28. 100 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı



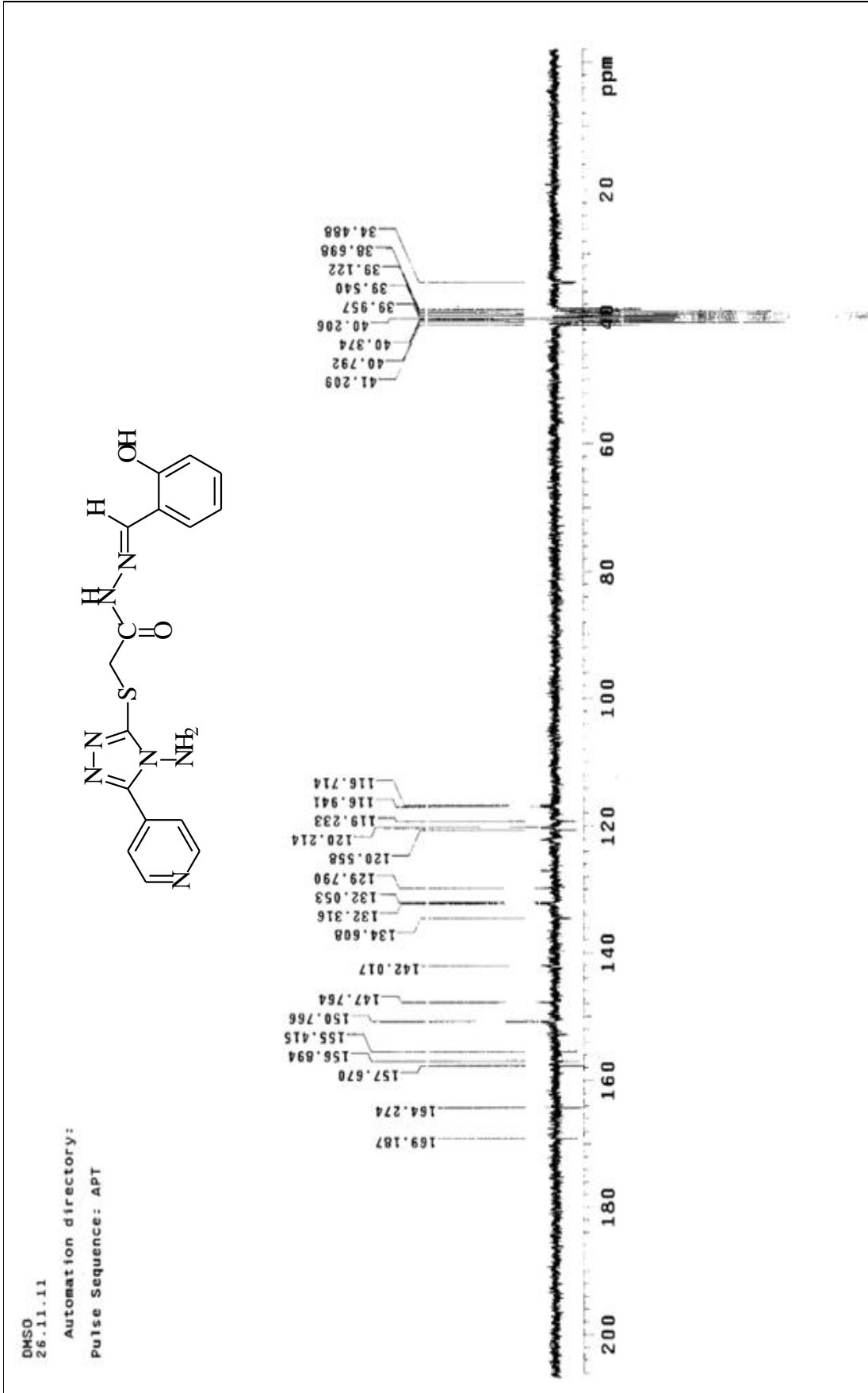
Ek Şekil 29. 101 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)



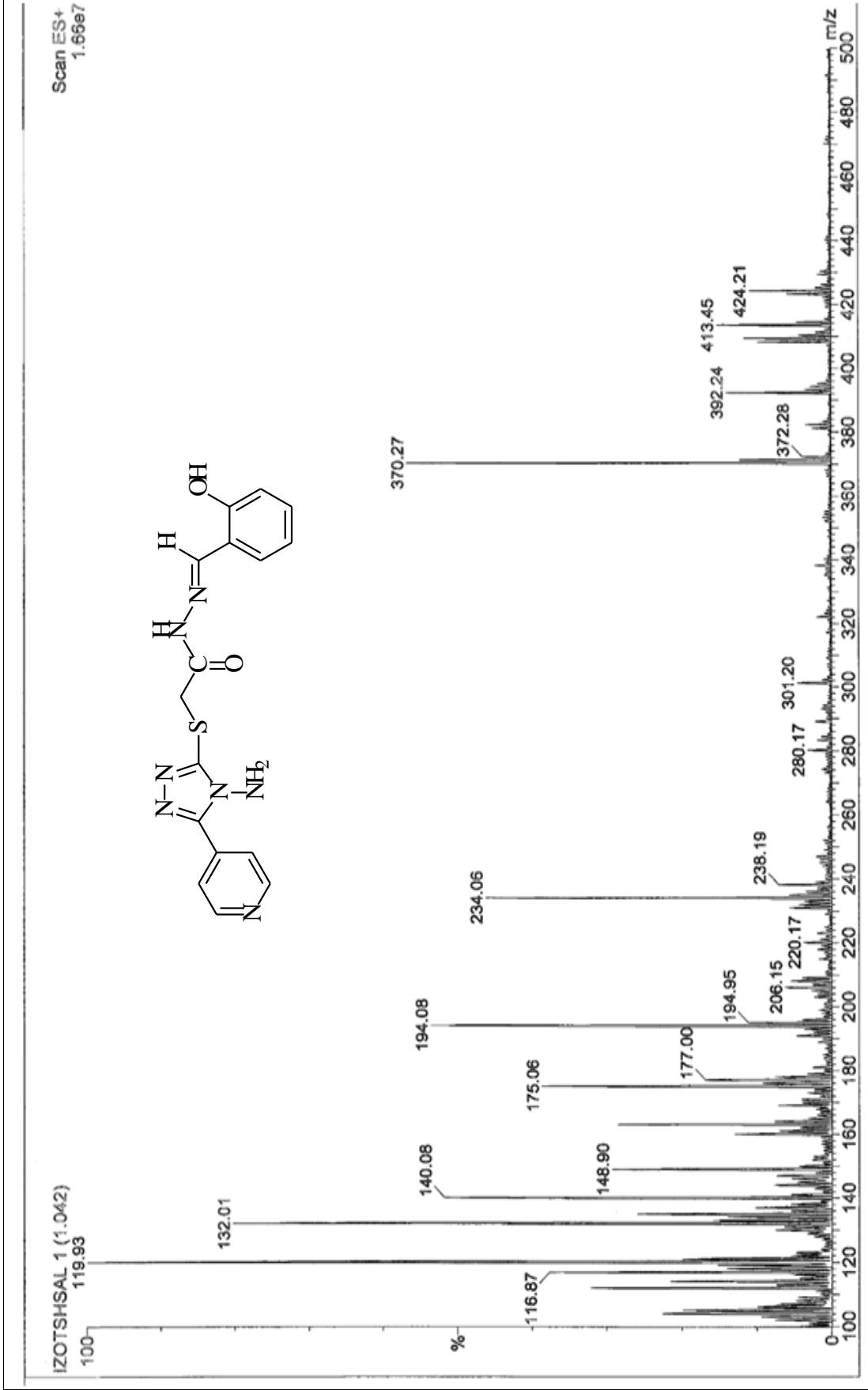
Ek Şekil 30. 101 Nolu Bileşimin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )



Ek Şekil 30. 101 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm )

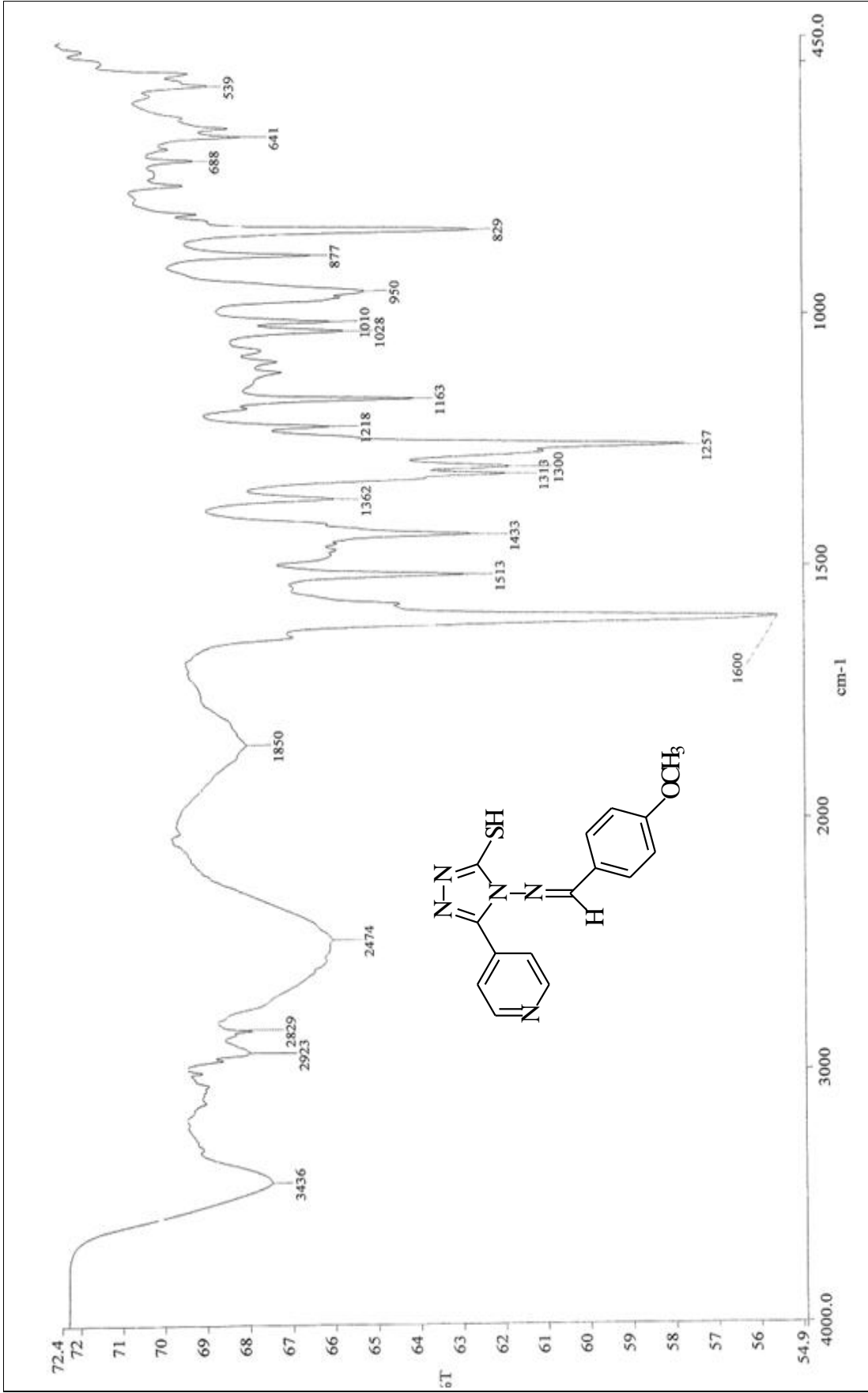


Ek Şekil 31. 101 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )

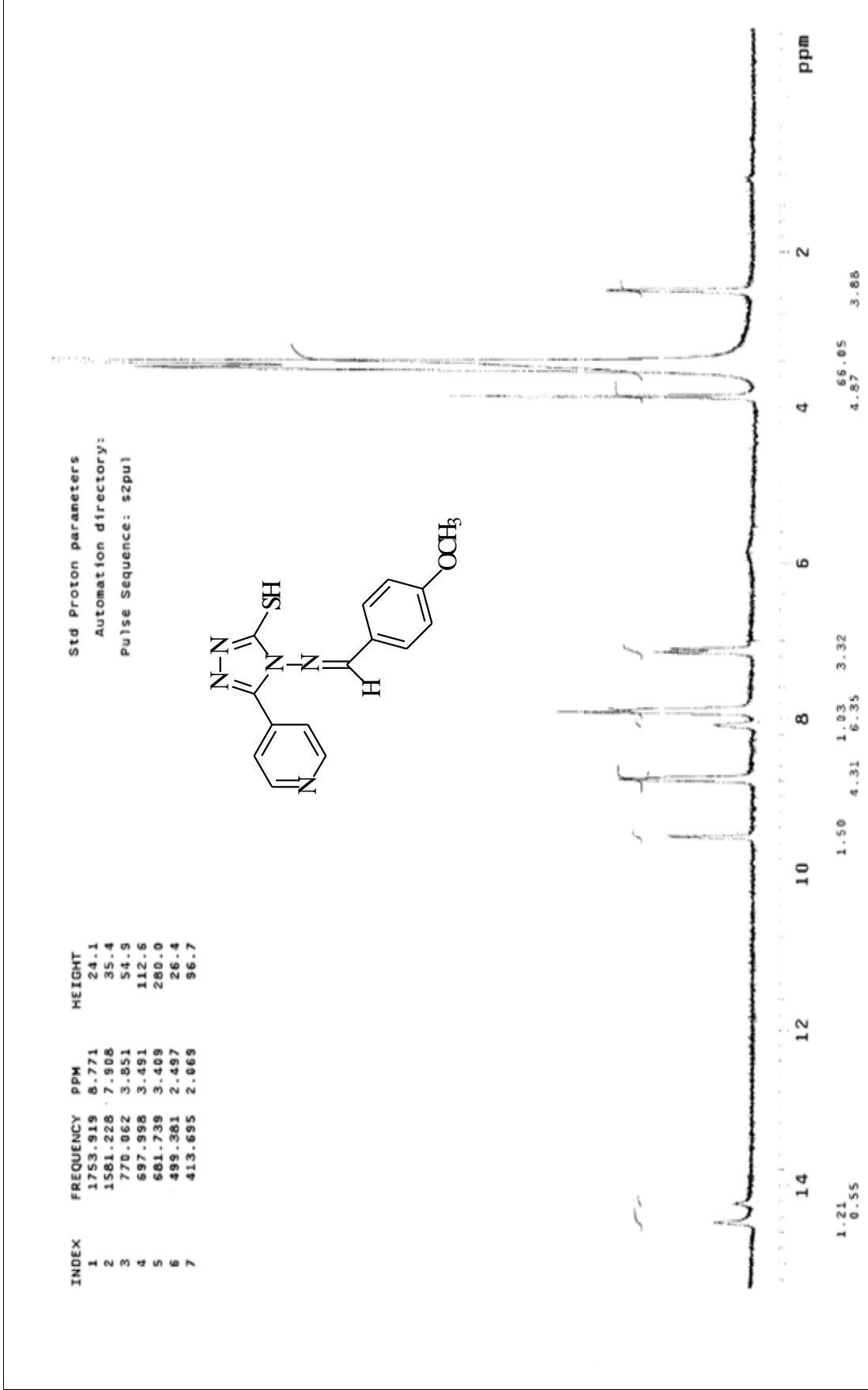


Ek Şekil 32. 101 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

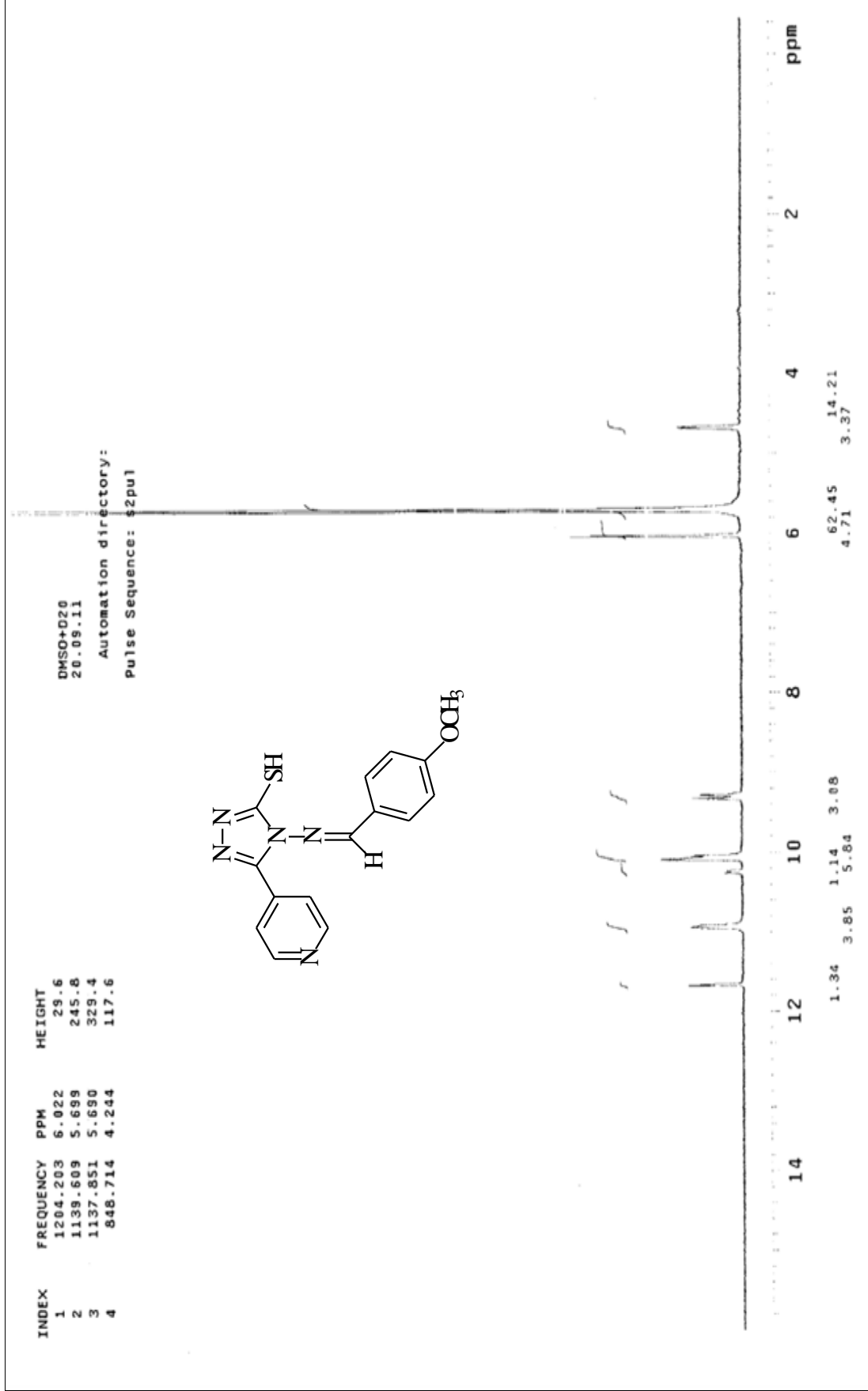




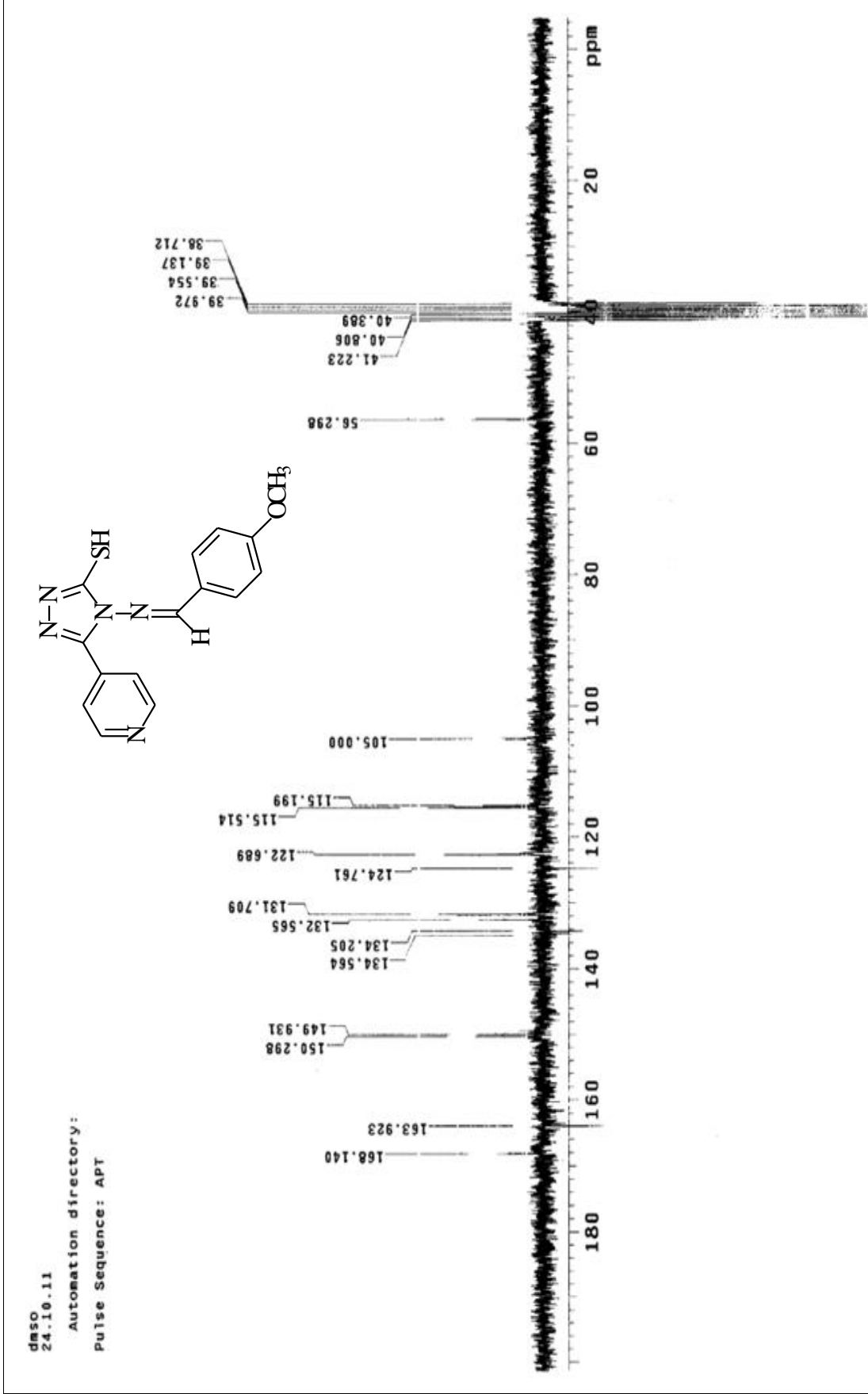
Ek Şekil 33. 102 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>)



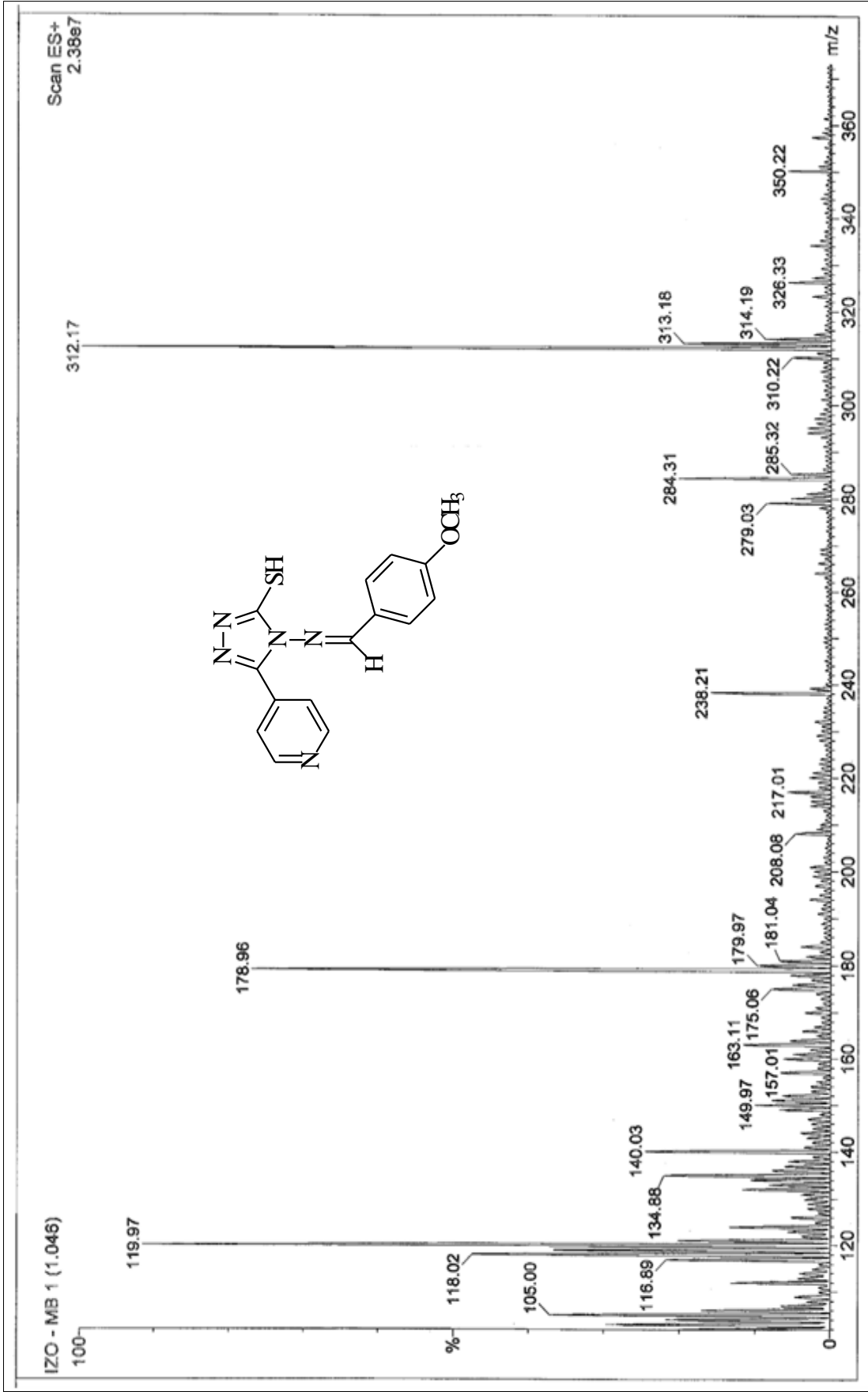
Ek Şekil 34. 102 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )



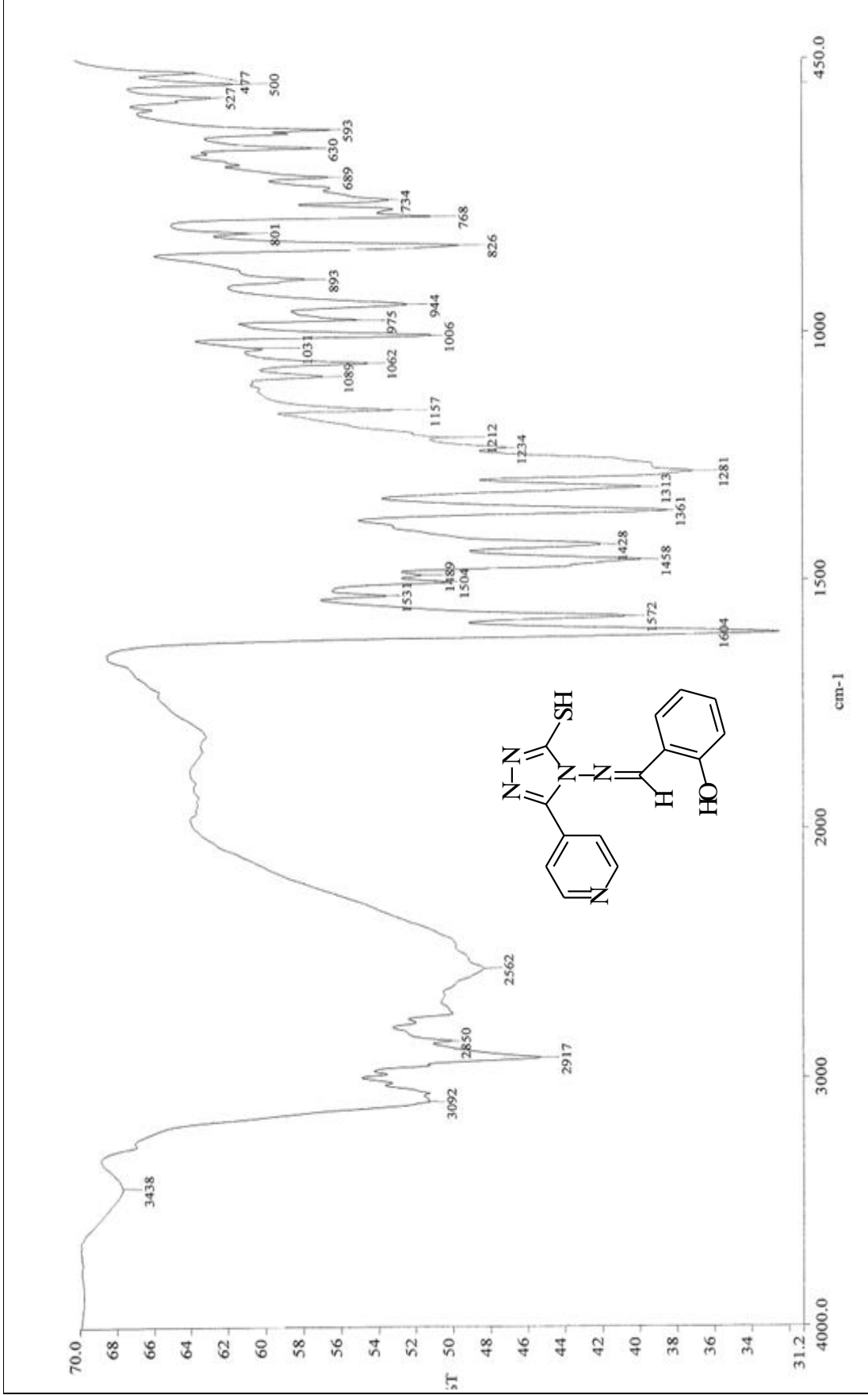
Ek Şekil 35. 102 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm )



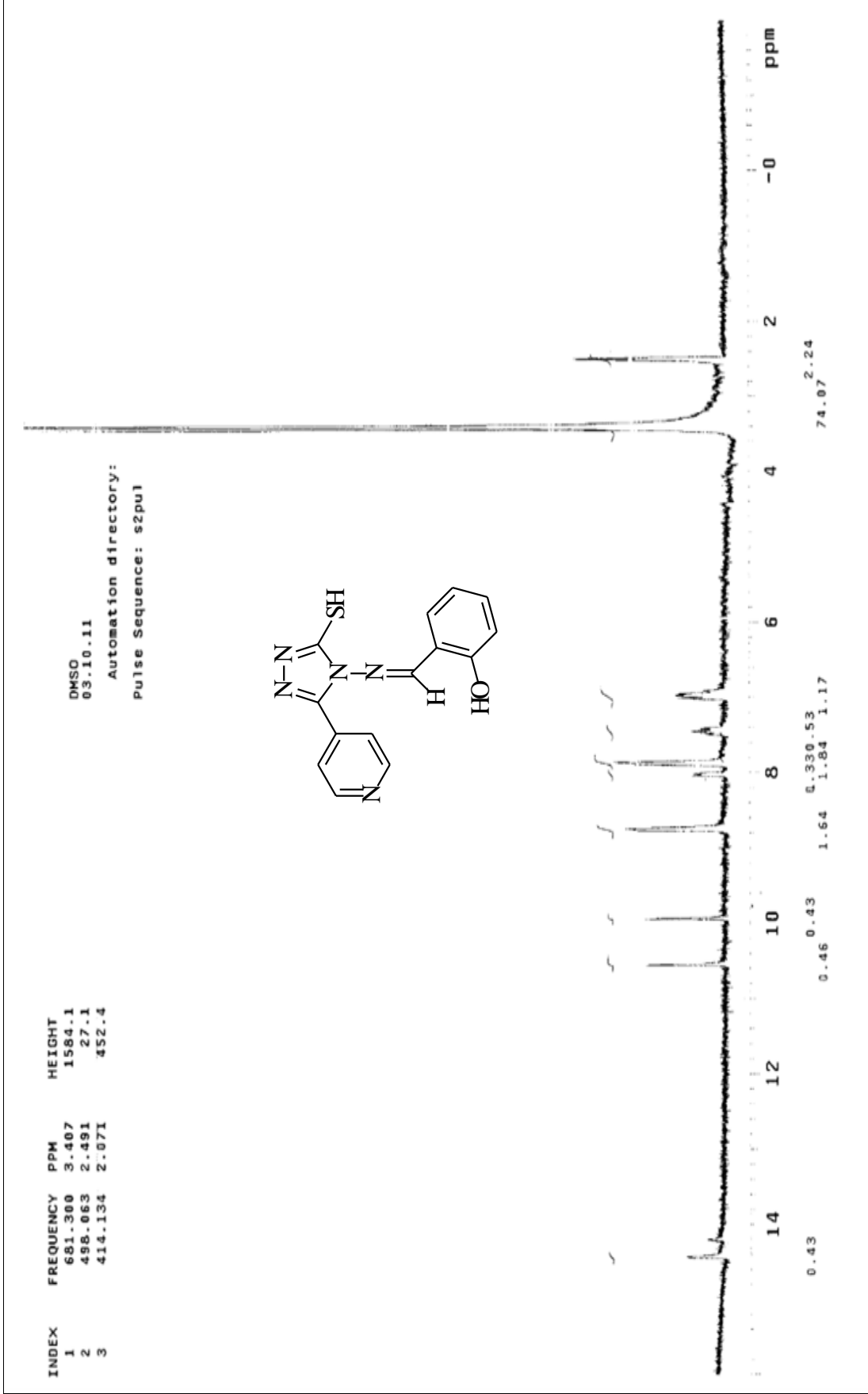
Ek Şekil 36. 102 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )



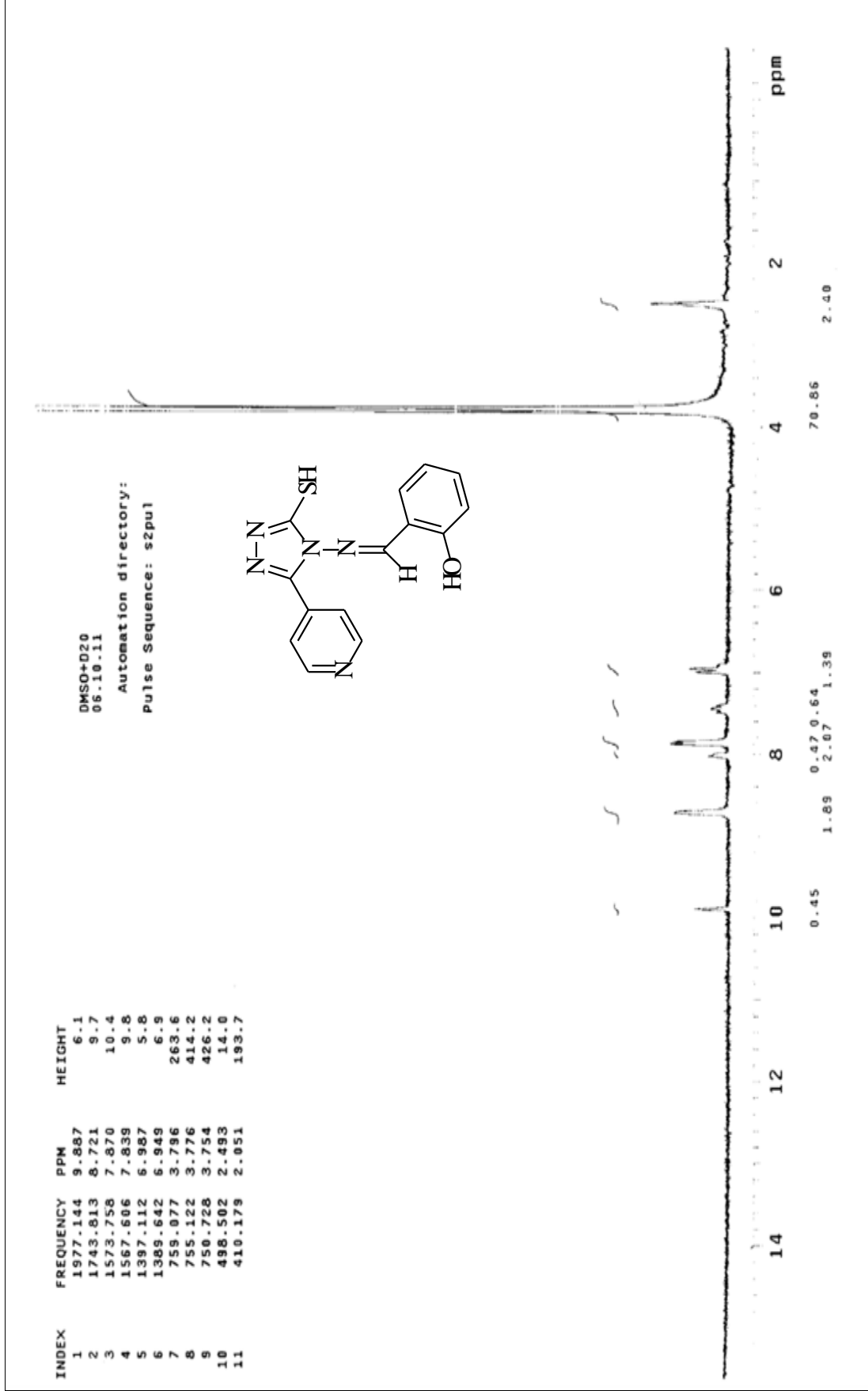
Ek Şekil 37. 102 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Ek Şekil 38. 103 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

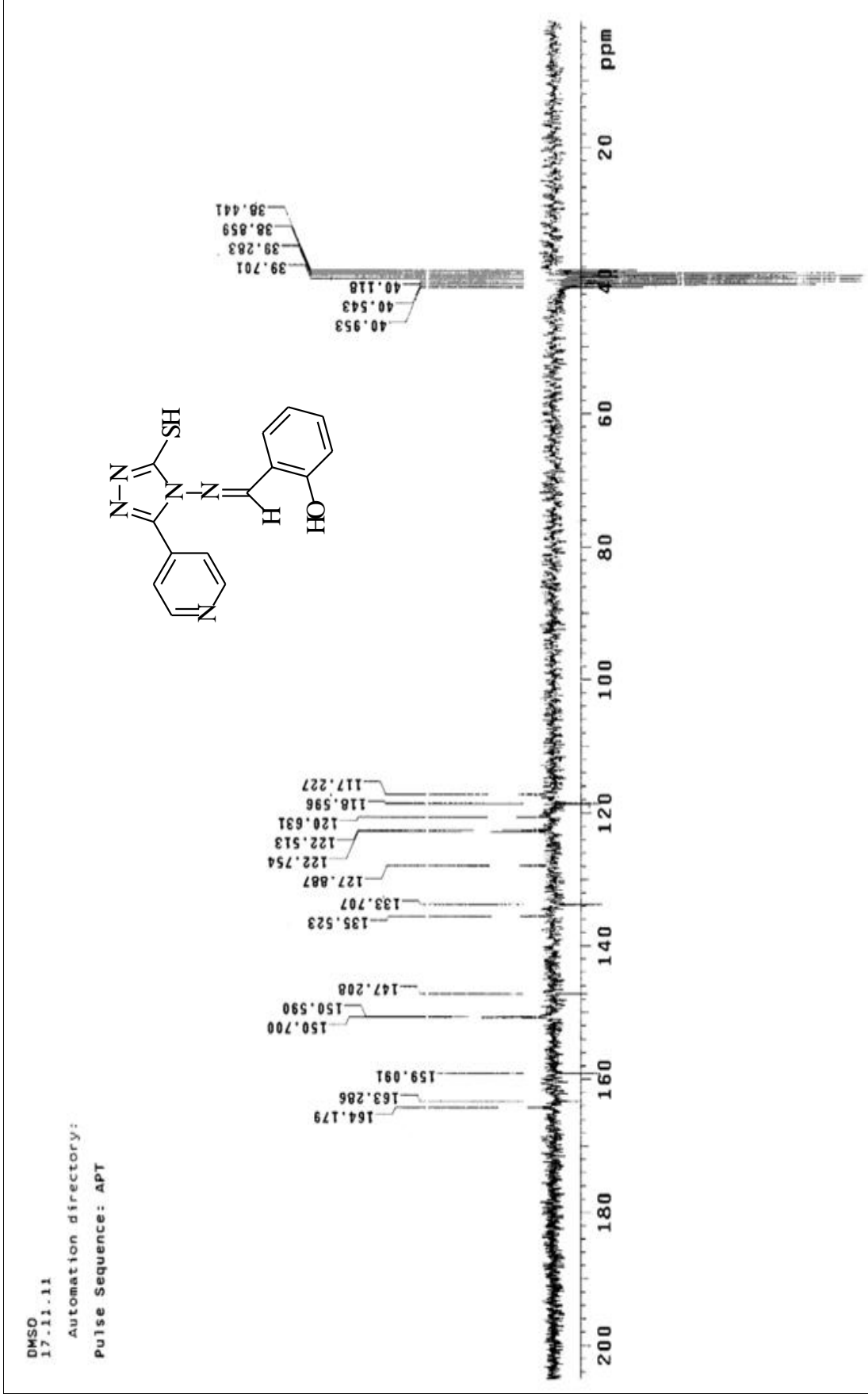


Ek Şekil 39. 103 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )



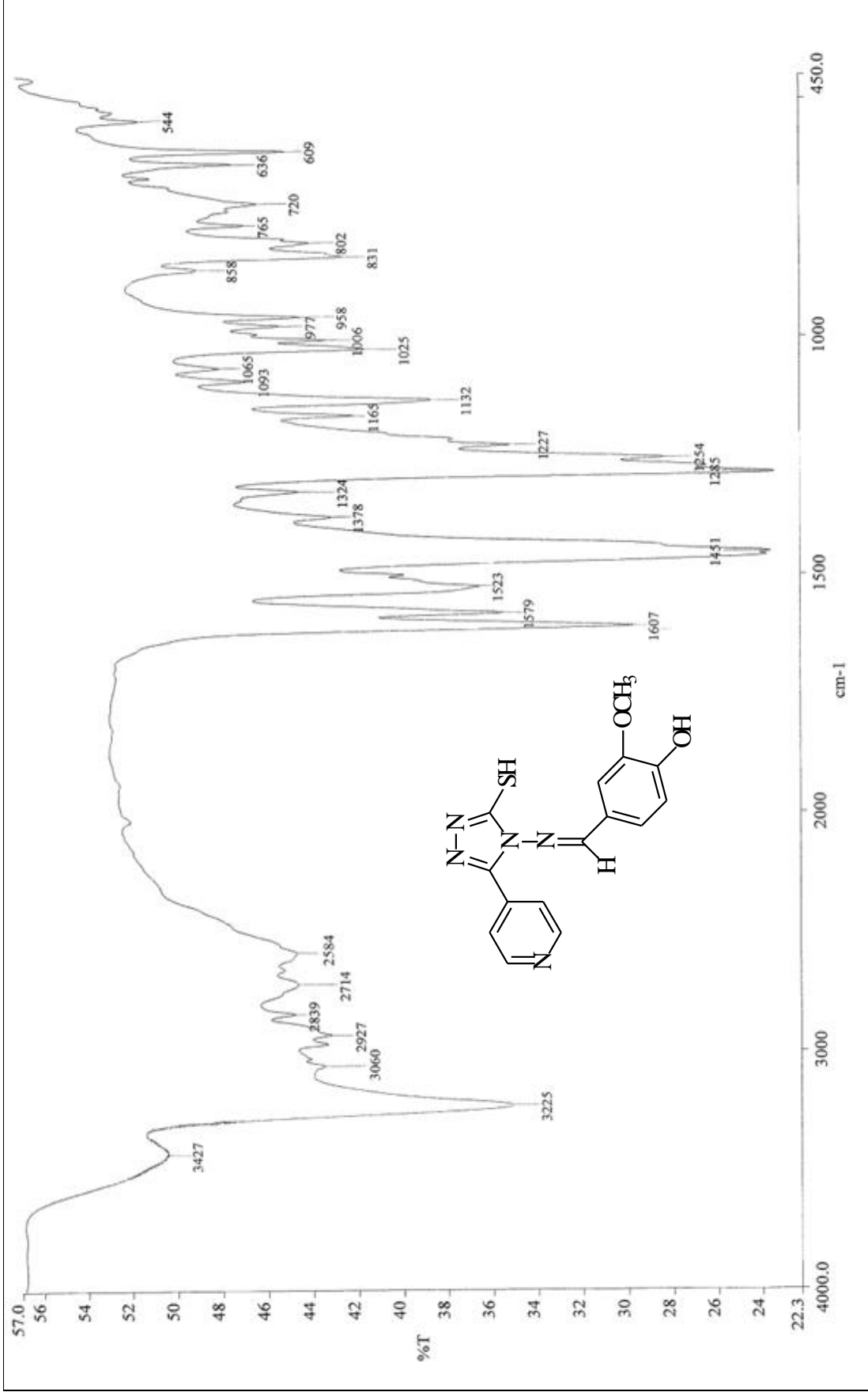
Ek Şekil 40. 103 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm )



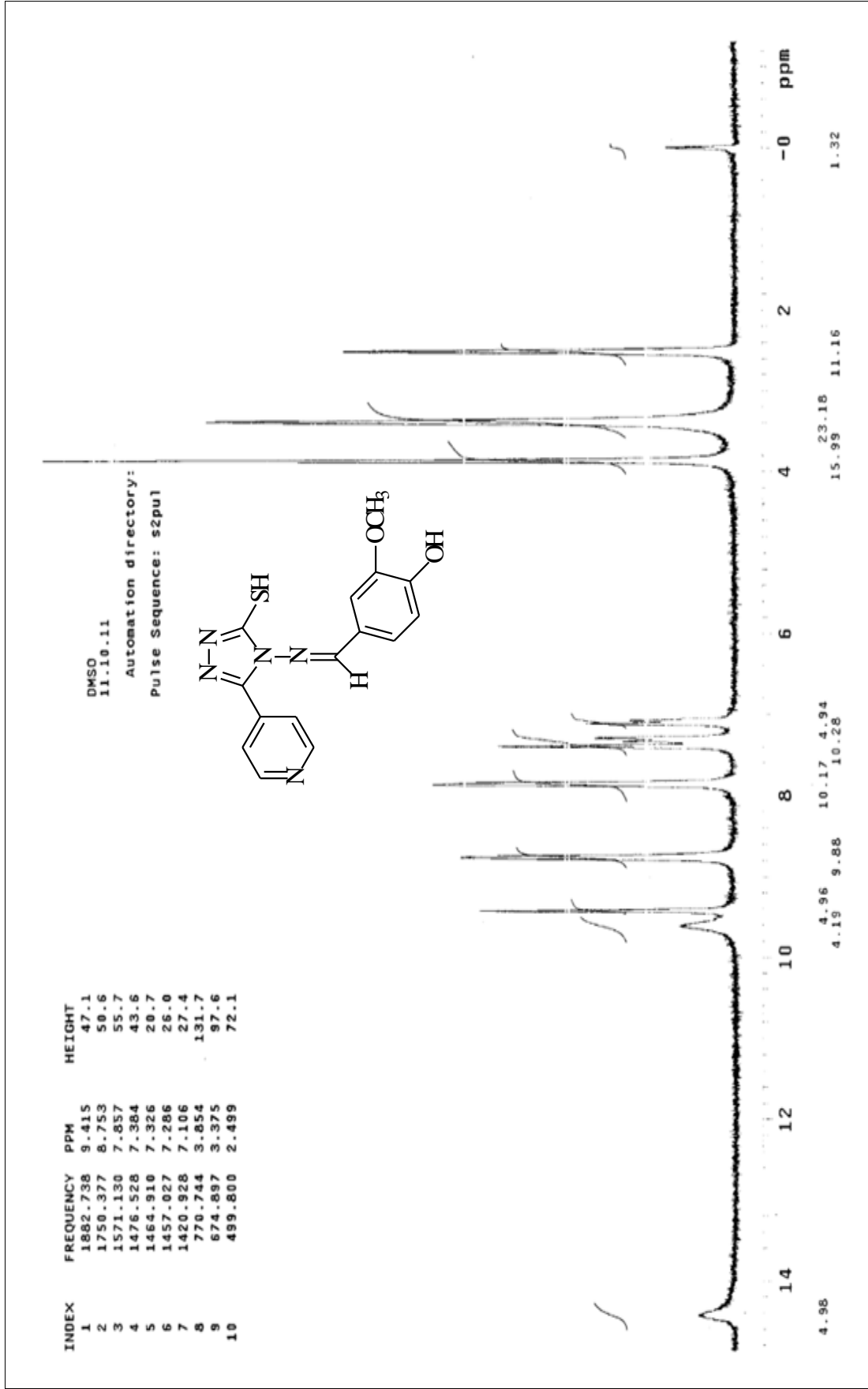


Ek Şekil 41. 103 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm )

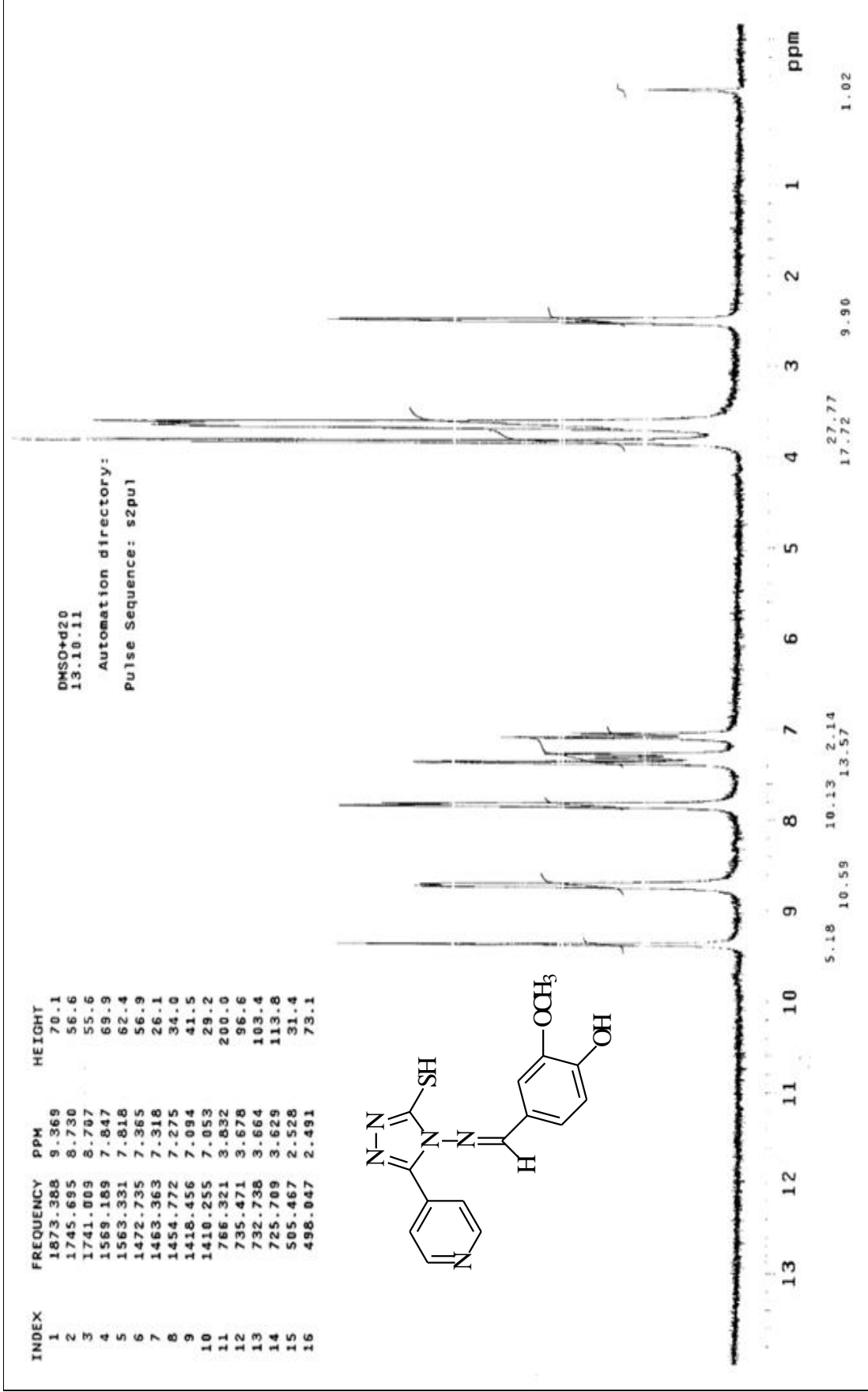




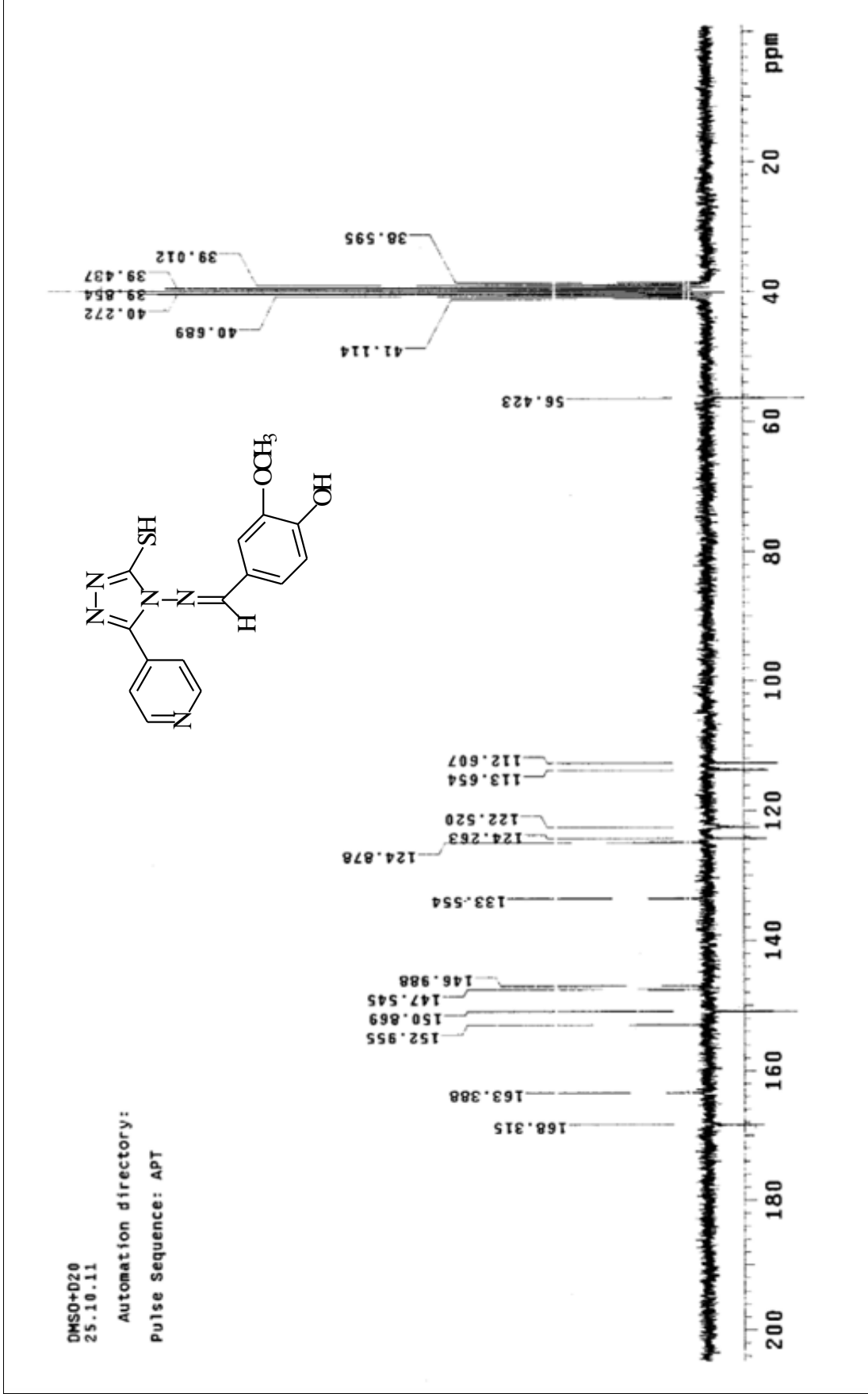
Ek Şekil 43. 104 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)



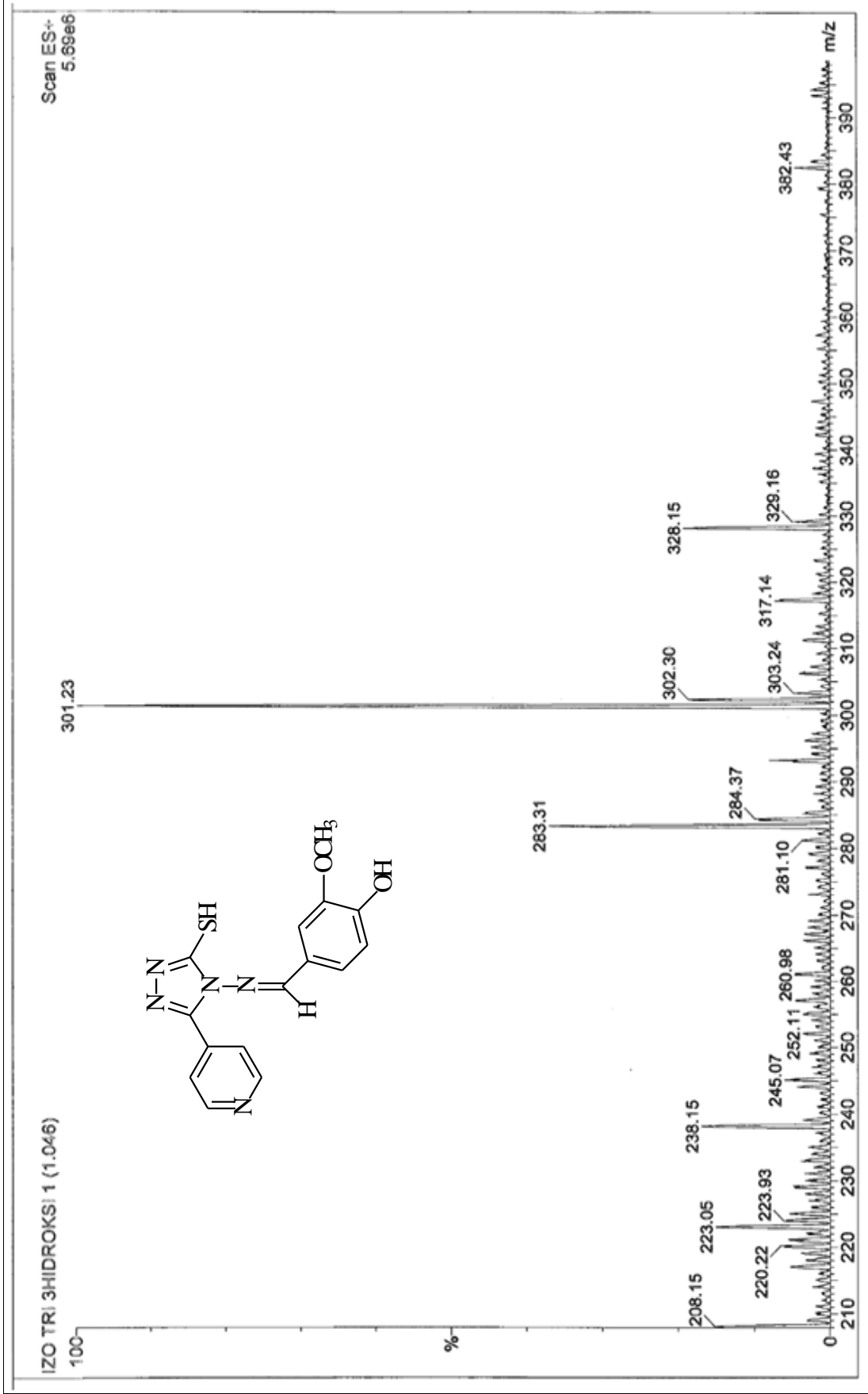
Ek Şekil 44. 104 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )



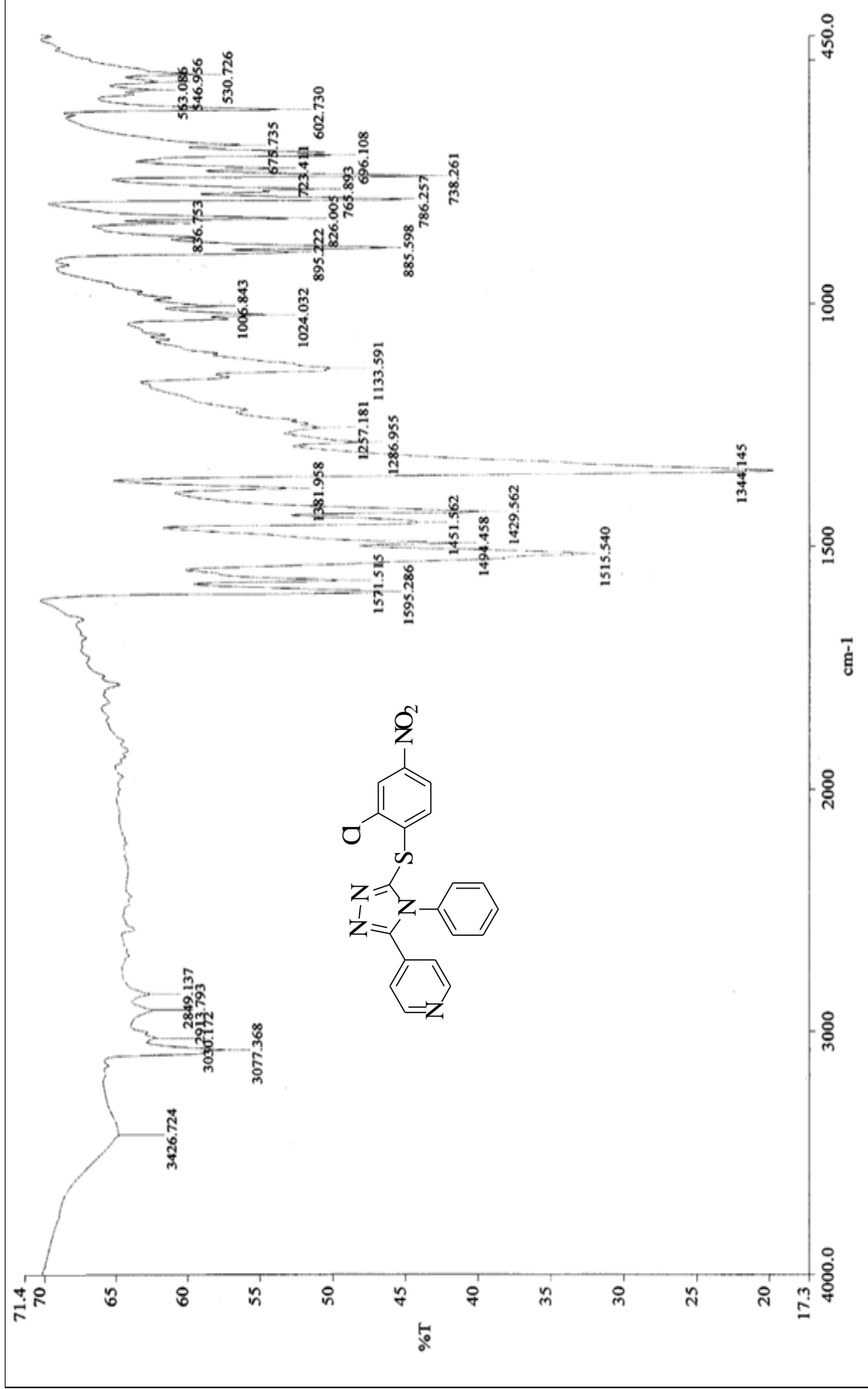
Ek Şekil 45. 104 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektremini (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>+ D<sub>2</sub>O, δ ppm )



Ek Şekil 46. 104Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm )

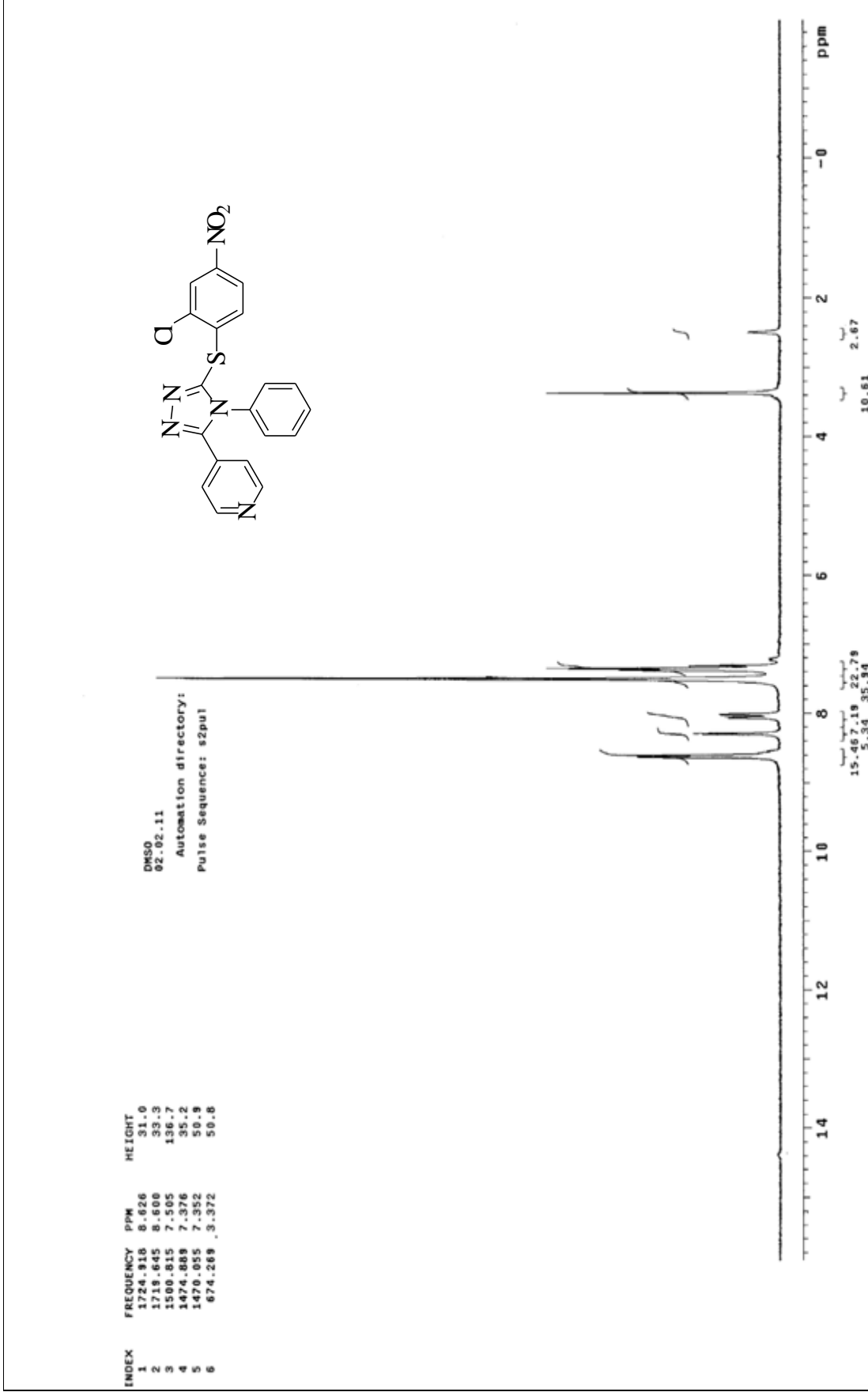


Ek Şekil 47. 104 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

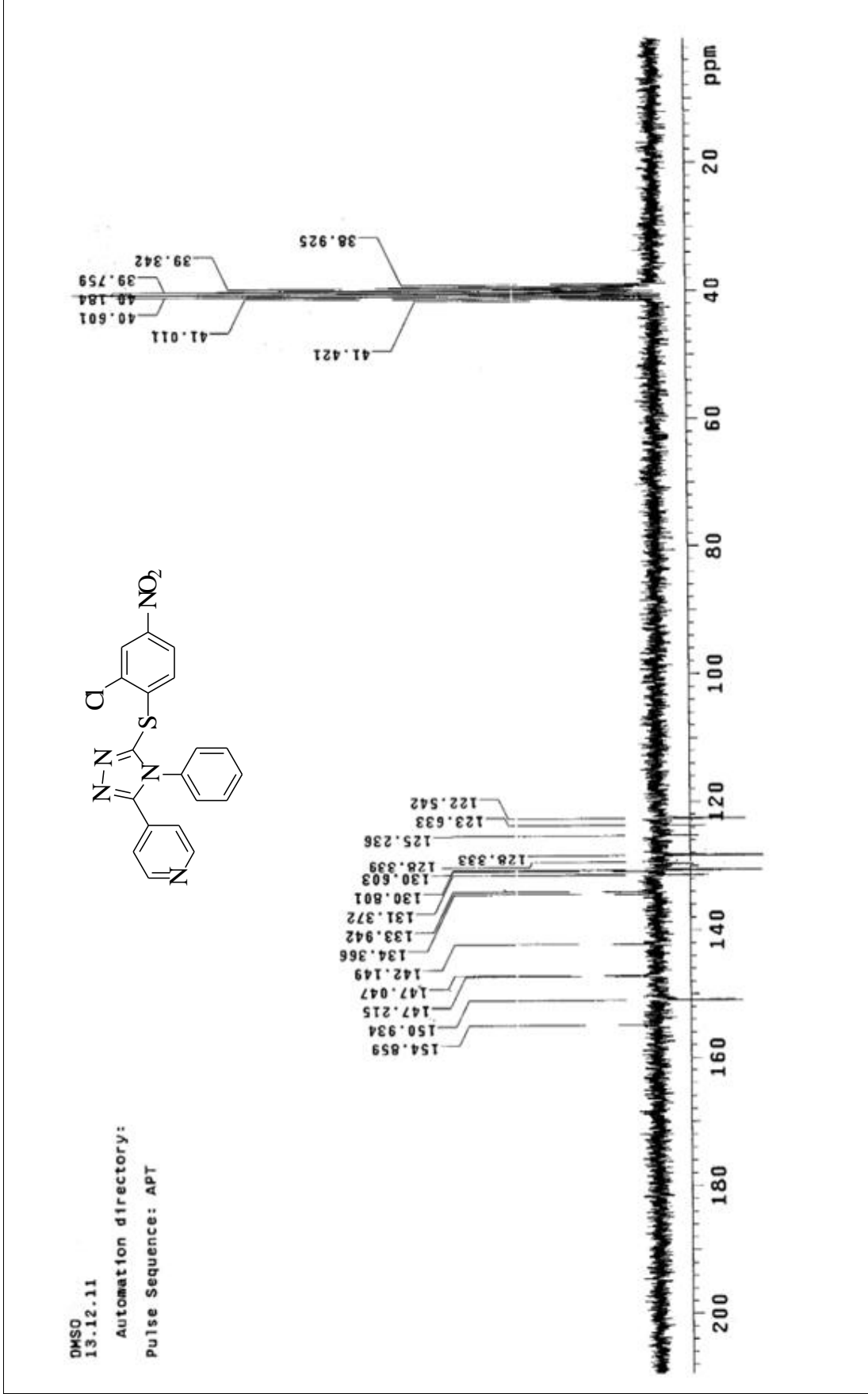


Ek Şekil 48. 105 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)

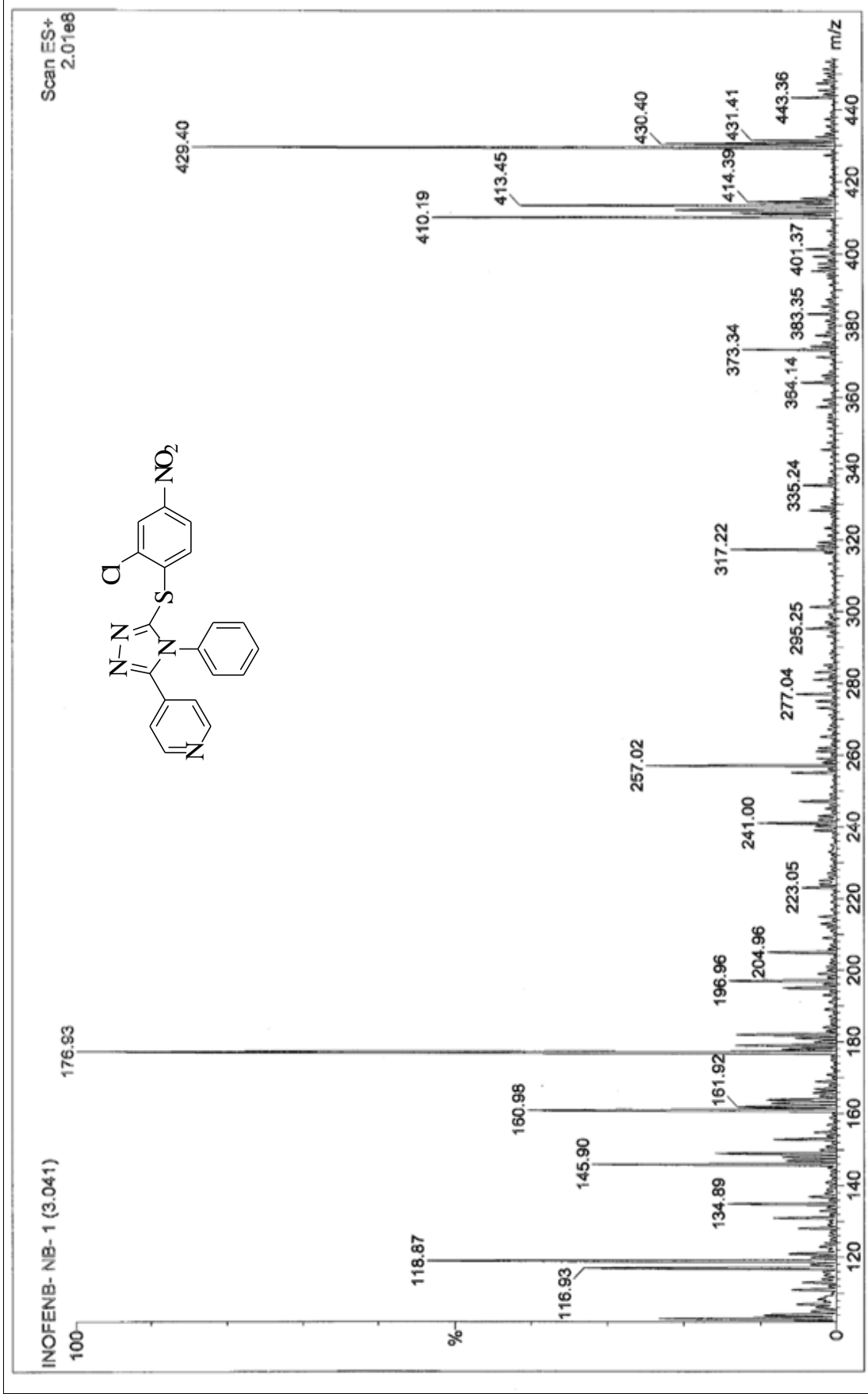




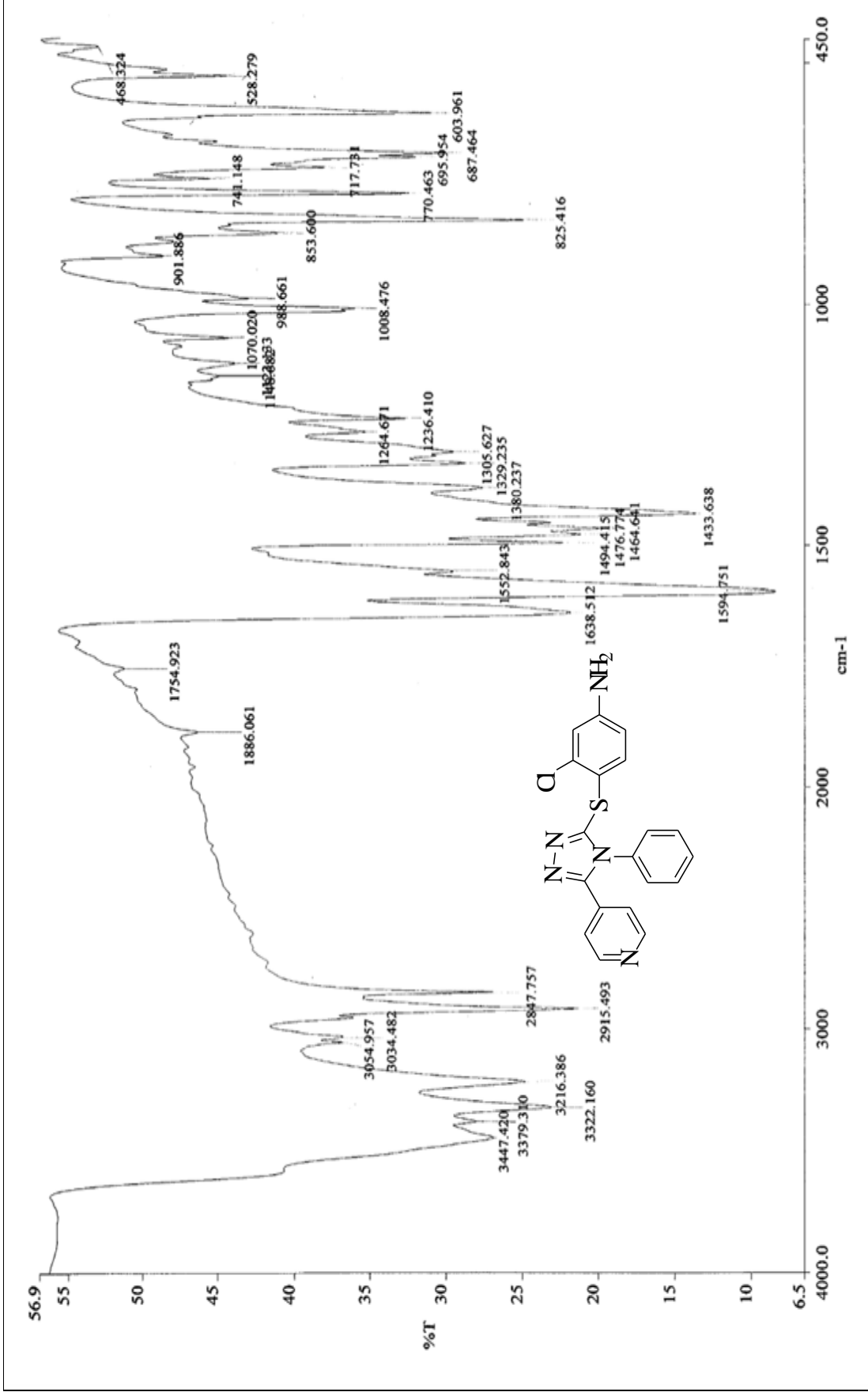
Ek Şekil 49. 105 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )



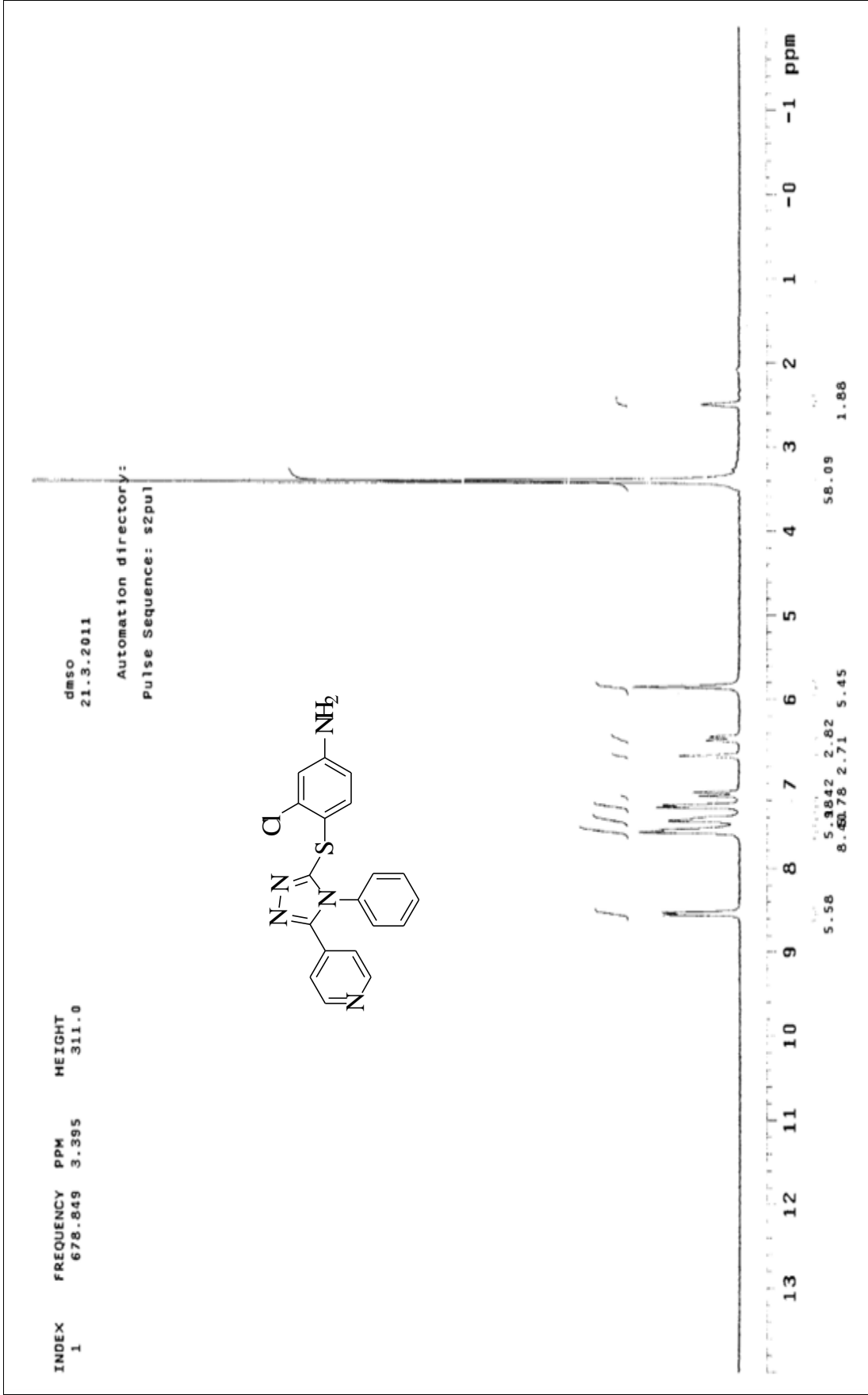
Ek Şekil 50. 105 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



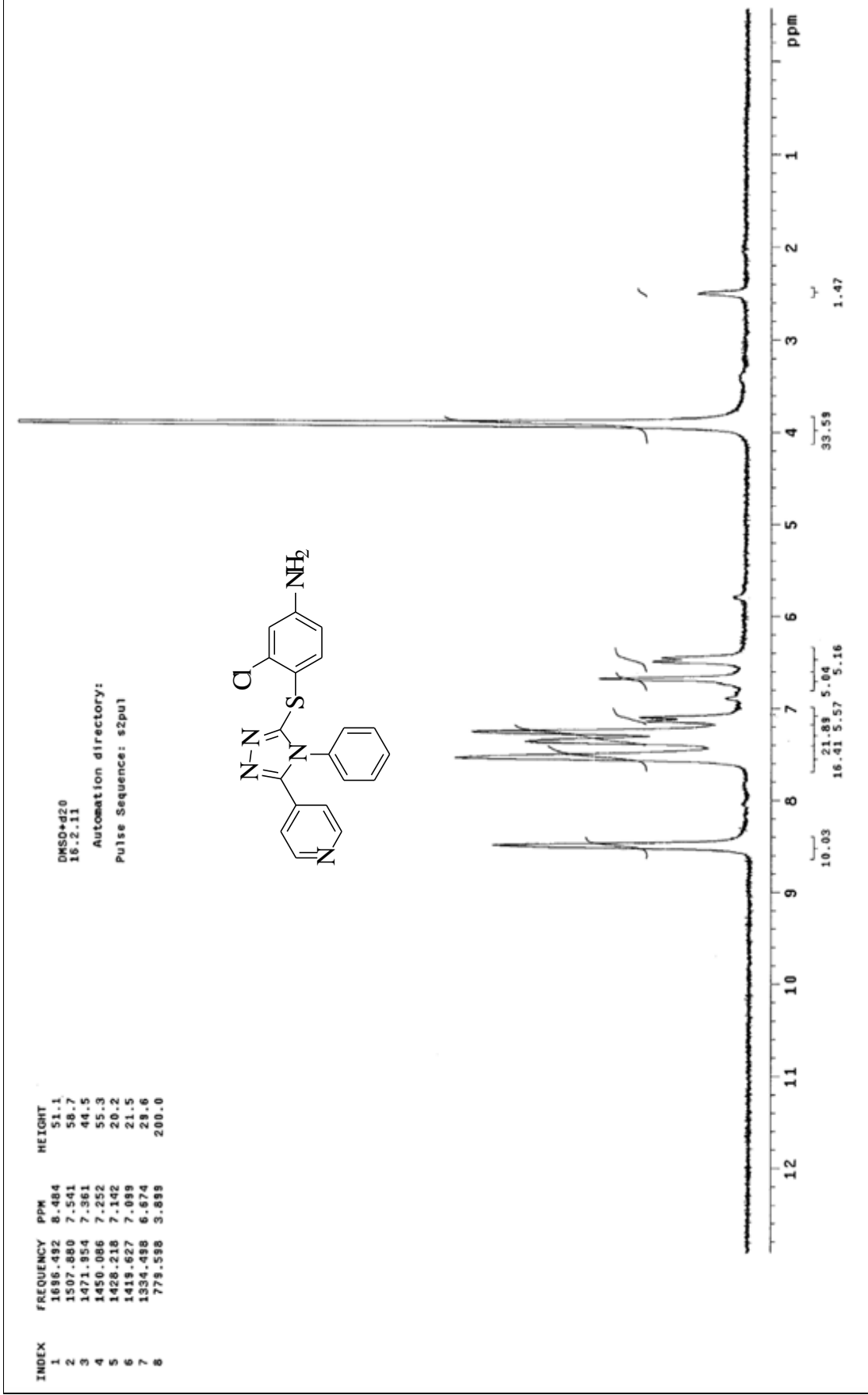
Ek Şekil 51. 105 Nolu Bileşimin Kütle Spektrogramı



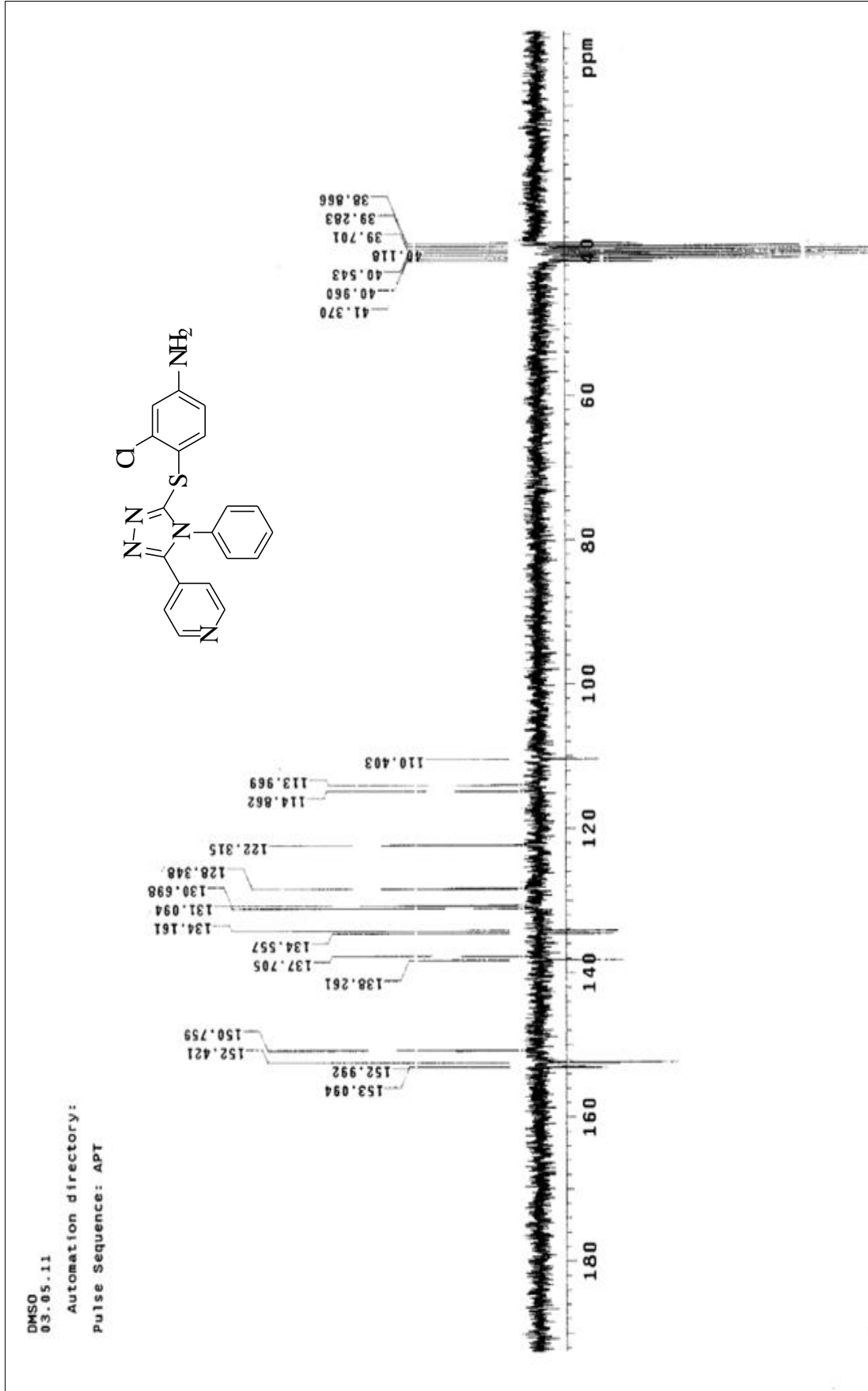
Ek Şekil 52. 106 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\text{v}, \text{cm}^{-1}$ )



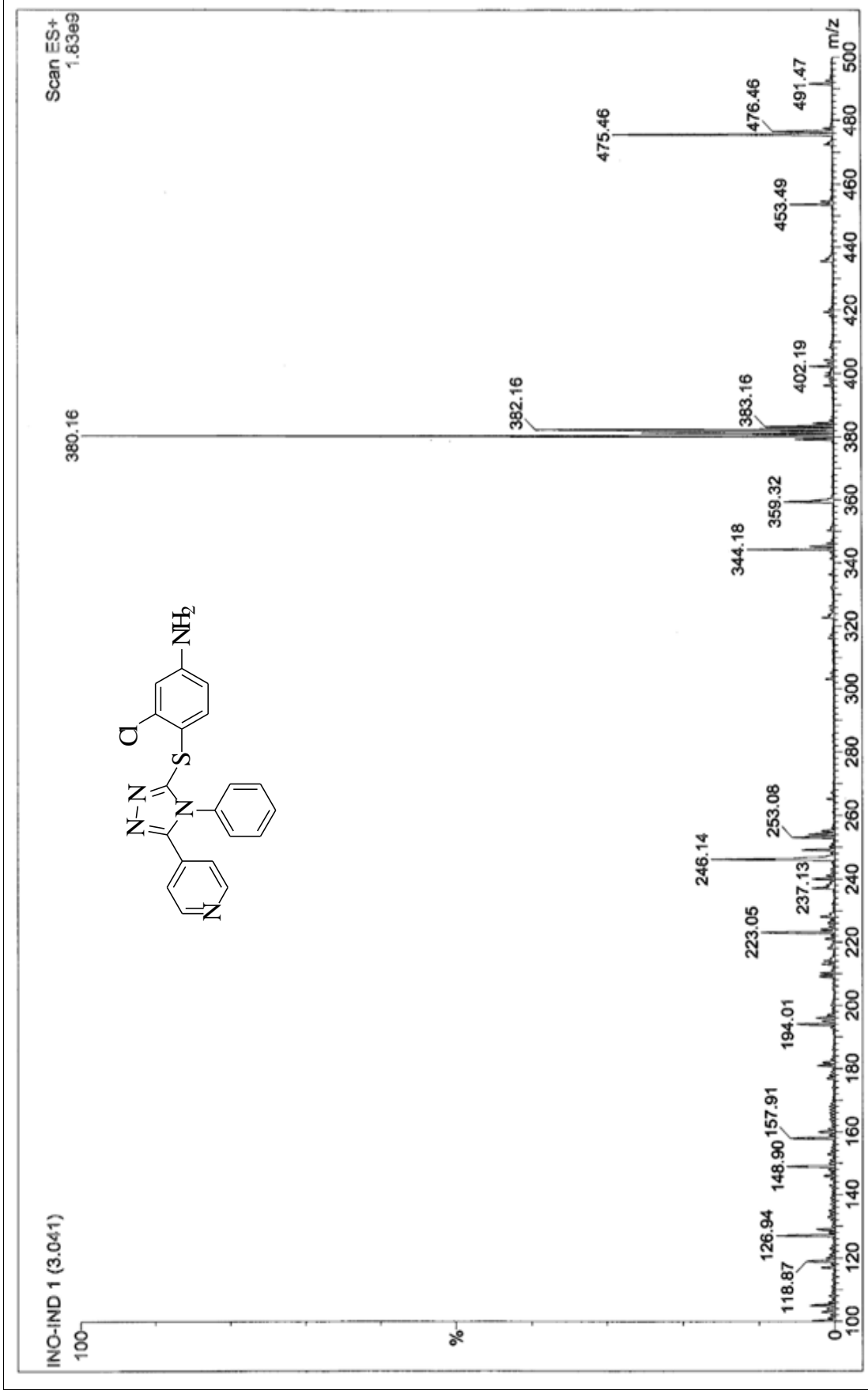
Ek Şekil 53. 106 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm )



Ek Şekil 54. 106 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektromu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>+ D<sub>2</sub>O, δ ppm )



Ek Şekil 55. 106 Nolu Bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



Ek Şekil 56. 106 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



## ÖZGEÇMİŞ

20.01.1988 yılında Trabzon da doğdu. İlk ve orta öğrenimini 24 Şubat İlk Öğretim Okulunda, liseyi Trabzon Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında Tezli Yüksek Lisans eğitimine başlayan Havva ÖZKAN, iyi derecede İngilizce bilmektedir.