

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI METİLENBİS-4H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
REAKSİYONLARININ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yıldız UYGUN

HAZİRAN 2012
TRABZON

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI METİLENBİS-4H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
REAKSİYONLARININ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Yıldız UYGUN

**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. Neslihan DEMİRBAŞ

Trabzon 2012

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalında

Yıldız UYGUN tarafından hazırlanan

**BAZI METİLENBİS-4H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
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. Neslihan DEMİRBAŞ

Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

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

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

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

Laboratuarda birlikte çalıştığım Serpil DEMİRCİ, Serap BAŞOĞLU, Şule CEYLAN ve Meltem MENTEŞE'ye destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her türlü desteğini esirgemediğim aileme şükranlarımı sunarım.

Yıldız UYGUN
Trabzon 2012

TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı metilenbis-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol Bileşiklerinin Sentezi, Reaksiyonlarının ve Antimikrobial Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.17/05/2012

Yıldız UYGUN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
SEMBOLLER DİZİNİ	X
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	19
2.1. 2,2'-(1,3-Dioksopropan-1,3-diil)bis(<i>N</i> -fenilhidrazinkarbotioamid) (52)	19
2.2. 5,5'-Metilenbis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol) (53).....	20
2.3. Dietil 5,5'-{metilenbis[(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetat (54).....	21
2.4. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetohidrazid (55)	22
2.5. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{ <i>N'</i> -[(4-metoksifenil)metilen]asetohidrazid} (56a).....	23
2.6. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{ <i>N'</i> -[(2-hidroksifenil)metilen]asetohidrazid} (56b).....	24
2.7. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{ <i>N'</i> -[(2,6-dikloro fenil)metilen]asetohidrazid} (56c)	25
2.8. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{ <i>N'</i> -[(4-bromofenil)metilen]asetohidrazid} (56d).....	26
2.9. 5,5'-Metilenbis(2-[(2-furilmetil)amino]metil)-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tion) (57a)	27
2.10. 5,5'-Metilenbis[2-(2-morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tion](57b).....	28
2.11. 3,3'-Metilenbis{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)tio]-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol} (58).....	29
2.12. (4{[5-({5-[(4-Amino-2-klorofenil)tio]-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]tio}-3-klorofenil)amin(59)	30
2.13. Materyal ve Metod	31
2.13.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu.....	31
3. TARTIŞMA.....	35

4.	SONUÇLAR	44
5.	ÖNERİLER	45
6.	KAYNAKLAR.....	46
7.	EKLER	52
	ÖZGEÇMİŞ	

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

BAZI METİLENBİS-4*H*-1,2,4-TRİAZOL-3-TİOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, REAKSİYONLARININ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Yıldız UYGUN

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

2012, 51 Sayfa, 54 Ek Sayfa

5,5'-Metilenbis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol) (53) bileşiğinin sentezi, malonohidrazid'den başlanarak 2,2'-(1,3-dioksopropan-1,3-diil)bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamid) (52) oluşumu üzerinden gerçekleştirilmiştir. 53 Nolu bileşiğin sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi ise, 2,2'-{metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetohidrazid (55) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. 55 Nolu hidrazidin çeşitli aromatik aldehitler ile muamelesi, karşılık gelen arilmetilen asetohidrazidleri (56a-d) vermiştir. 5,5'-Metilenbis(2-[(alkilmetilamino)metil]-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion) (57a, 57b) bileşiklerinin sentezi için ise, 53 nolu bileşiğin ayrı ayrı olmak üzere formaldehit varlığında furan-2-ilmetanamin ve morfolin ile reaksiyonlarına başvurulmuştur. 3,3'-Metilenbis{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)tio]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol} (58) bileşiği, 53'ün bazik ortamda 3,4-dikloronitrobenzen ile reaksiyonundan elde edilmiş, ardından, Pd-C katalizörü yanında hidrazin hidrat ile etkileştirilmek suretiyle nitro grupları amino grubuna dönüştürülerek (4{[5-({5-[(4-amino-2-klorofenil)tio]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-3-klorofenil)amin (59) bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, EI-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Antimikrobiyal aktiviteleri, Rize Üniversitesi, Biyoloji Bölümünde incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol-3-tiol, karbotiyoamid, Schiff bazı, Mannich bazı, 3,4-dikloronitrobenzen, indirgenme.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS AND REACTIONS OF SOME METHYLENEBIS-4*H*-1,2,4-TRIAZOL
DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Yıldız UYGUN

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
2012, 51 Pages, 54 Appendix Pages

Synthesis of 5,5'-methylenebis(4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol) (53) was performed starting from malonohydrazide via the formation of 2,2'-(1,3-dioxopropan-1,3-diyl)bis(*N*-phenylhydrazinocarbothioamide) (52). Treatment of compound 53 with ethyl bromoacetate and hydrazine hydrate, led to the formation of 2,2'-{methylenebis[(4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diyl)thio]}diacetohydrazide (55). Reaction of 55 with several aromatic aldehydes produced the corresponding arylmethyleneacetohydrazides (56a-d). The reaction of 53 with furan-2-ylmethanamine (for 57a) or morpholine (for 57b) resulted in the formation of the corresponding Mannich bases, 5,5'-methylenebis(2-[(alkylmethylamino)methyl]-4-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-thion) compounds (57a, 57b). Treatment of 53 with 3,4-dichloronitrobenzene in basic media yielded 3,3'-methylenebis{5-[(2-chloro-4-nitrophenyl)thio]-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol} (58). Nitro groups of compound 58 was reduced to amino group by the treatment of 58 with hydrazine hydrate in the presence of Pd-C catalyst, thus, (4{[5-({5-[(4-amino-2-chlorophenyl)thio]-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-3-chlorophenyl)amine (59). The structures of the newly synthesized compounds were confirmed by FT-IR, Mass, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopic methods. All compounds were screened for their antimicrobial activities.

KeyWords:1,2,4-triazol-3-thiol, carbothioamide, Schiff base, Mannich base, 3,4-dichloronitrobenzene, reduction.

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 52, 57a ve 57b Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	32
Tablo 2. Formüller tablosu	32

SEMBOLLER DİZİNİ

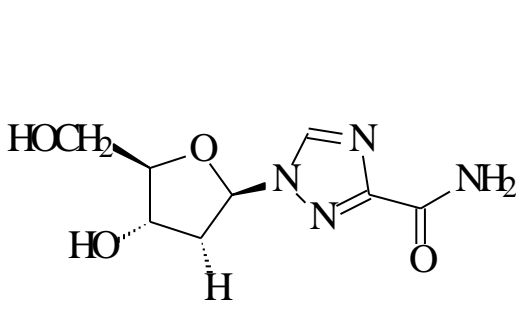
brs	: Broad (geniş)singlet
s	: Singlet
d	: Dublet
dd	: Dubletindubleti
t	: Triplet
q	: Kuartet
m	: Multiplet
THF	: Tetrahidrofuran
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	: Döterodimetilsülfoksit
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (FourierTransformInfraredSpectrometry)
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
EI (MS)	: Kütle Spektrometresi (ElectrosprayIonizationSpectrometry)
[M] ⁺	: Moleküler iyon
Hz	: Hertz
ν	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
j	: Jiromanyetik sabit
°C	: Santigrat derece
e.n	: Erime noktası
mL	: Mililitre
İTK	: İnce tabaka kromatografisi

1. GENEL BİLGİLER

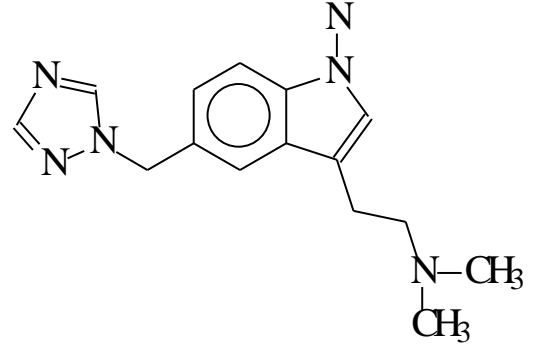
1.1. Giriş

Son yıllarda mikrobial enfeksiyonlar, ölümcül olabilen hastalıkların en önemli etkenlerinden biri haline gelmiştir. Bu artışta, Tüberküloz ve AIDS olgularının yanı sıra, organ nakli geçirilmesi, kanser kemoterapisi ve hatta kortikosteroidlerin ve antibiyotiklerin uzun süreli ve rastgele kullanılması gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı olayların büyük katkısı bulunmaktadır [1]. Bu güne kadar enfeksiyonların tedavisi amacıyla, değişik yapıda ve etki mekanizmalarına sahip çok sayıda antimikrobial bileşik sentezlenmiş ve klinik olarak kullanılıyor olsa da, bunların büyük bir çoğunluğu, ciddi yan etkileri, dar etki spektrumları, yüksek fiyatları ve/veya merkezi sinir sistemine penetrasyon özelliklerinin düşük olması gibi nedenlerle sınırlı bir kullanım alanına sahiptir [2]. Mevcut antimikrobial ilaçların kullanımlarını sınırlayan en önemli nedenlerde bir diğerini, mikroorganizmaların zamanla bu ilaçlara karşı direnç geliştirmeleri oluşturmaktadır. Bu nedenle medisinal kimyacılar, mikroorganizmaların henüz tanımadığı kimyasal yapılar üzerine çalışmalarına hız vermişlerdir. Etkili antibiyotiklerin sentezi sadece enfeksiyonların kontrolü değil, aynı zamanda önlenmesi tedavisi için de önem taşımaktadır. Bu nedenle sentetik organik kimya, ilaç geliştirme çalışmalarının vazgeçilmez bir kısmını oluşturmaktadır [3-6].

Değişik uygulama alanlarına sahip olmalarından dolayı beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi son yıllarda giderek önem kazanmaya başlamıştır ki kullanım alanlarının en önemlilerinden biri şüphesiz kemoterapi alanıdır [7-11]. Medisinal kimyada azoller antimikrobial bileşikler içinde güvenilirlik profili ve terapötik indeksi yüksek olmasından dolayı tedavi amaçlı olarak geniş ölçüde kullanılmaktadır. 1,2,4-Triazol çekirdeği içeren ilaçlar içinde Ribavirin (1), bir antiviral ilaçtır ve bazı DNA ve RNA virüslerine karşı etkilidir. Sentetik bir nükleozid analogu olan bu bileşik, RNA polimeraz faaliyetini inhibe ederek viral yani virüse ait genetik materyalin kopyalanması (replikasyon) sürecine müdahale eder. Eskiden astım tedavisinde kullanılırken, bugün çoğunlukla hepatit C tedavisinde kullanılmaktadır.



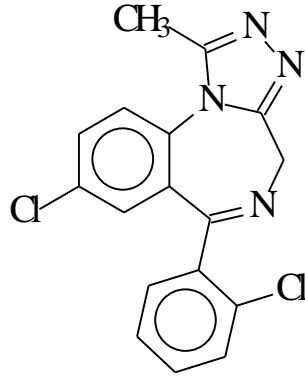
Ribavirin (1)



Rizatriptan (2)

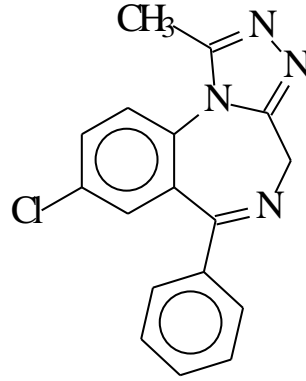
Bir diğ er triazol türevi ilaç olan Rizatriptan (2), akut migren tedavisinde kullanılmaktadır.

Apo-Triazo, Halcion, Hypam ve Trilam ticari isimleriyle de bilinen Triazolam (3) benzodiazepin halkası ile kaynaşmış durumda bir triazol halkası içermektedir. Farmakolojik özellikleri benzodiazepinlere benzeyen Triazolam (3) genellikle uykusuzluk durumlarında yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır.



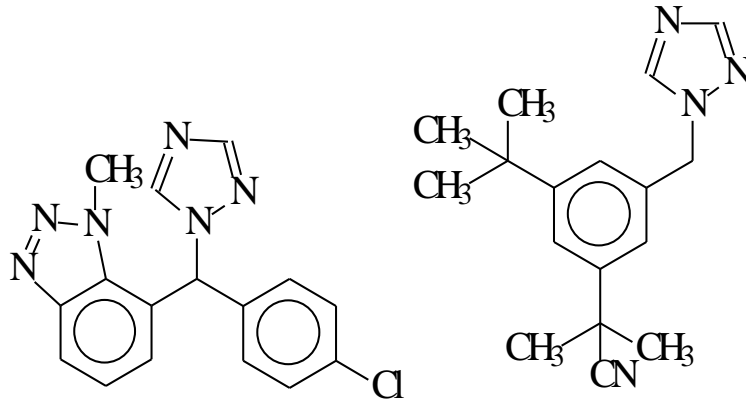
Triazolam(3)

Yine bir benzodiazepin-triazol türevi olan Alprazolam (4), Anksiyolitik ve antidepresan etkili bir bileşiktir ve kaygı-endiş e giderici (anksiyolitik) olarak ve panik bozukluklarında kullanılmaktadır.



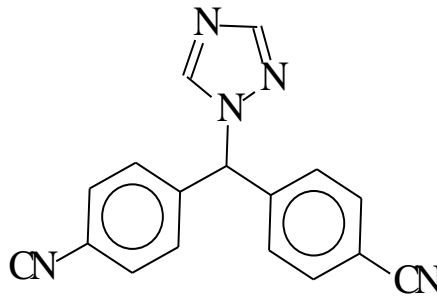
Alprazolam(4)

Vorozole (5), bir aromataz enzimi inhibitörüdür ve antineoplastik ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda 3. jenerasyon aromataz inhibitörleri olan anastrozole (6), letrozole (7) kullanılmaktadır.[11-15].



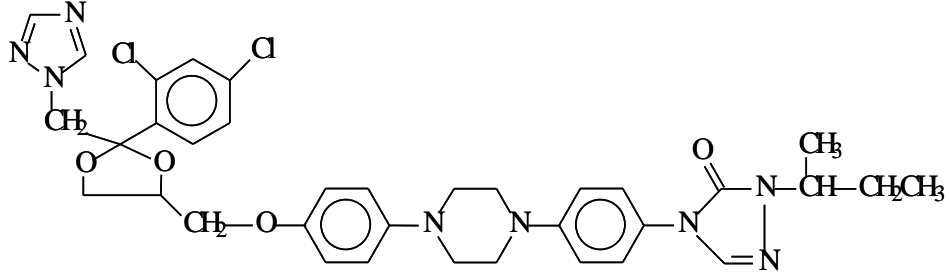
Vorozole (5)

Anastrozole (6)

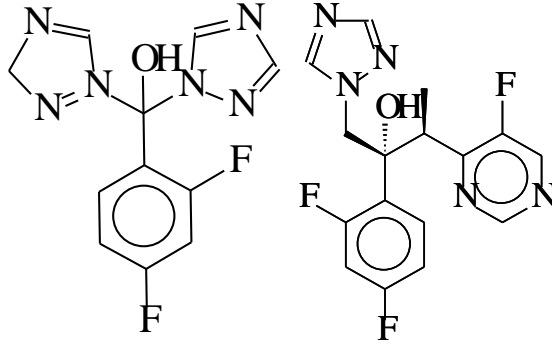


Letrozole (7)

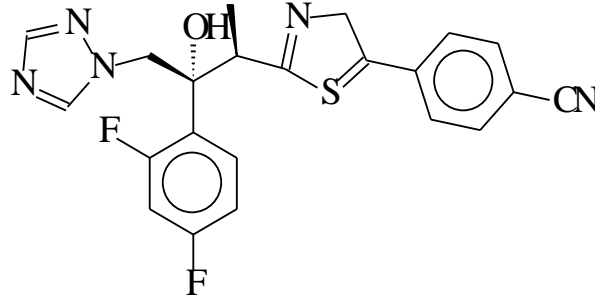
Azol yapıları arasında Conazoller, örneğin Itraconazole (8), Fluconazole (9), Voriconazole (10) ve Ravuconazole (11), fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan önemli bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır [16-18].



Itraconazole (8)



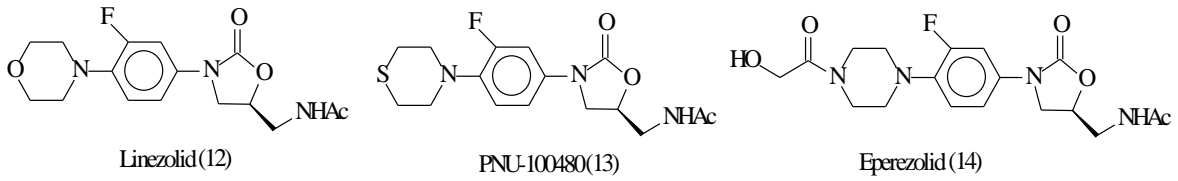
Flukanazole (9) Vorikanazole (10)



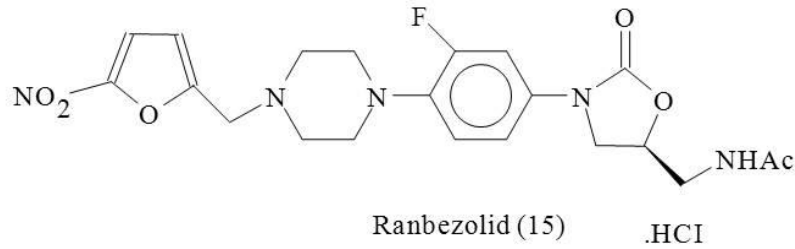
Ravuconazole (11)

Biyoaktivite için önemli gruplardan bir diğeri morfolin halkasıdır ve bu heterohalkayı içeren ilaçların şüphesiz en bilinenlerinden biri, bir oksazolidinon grubu bileşik olan ve 2000 yılında Pharmacia tarafından üretilen Linezolid'dir (12). Nisbeten yeni ve tamamen sentetik antibakteriyel bileşik sınıfını oluşturan oksazolidinonlar etkilerini bakteri protein sentezini inhibe ederek göstermektedir. Bu sınıfın önemli örnekleri, Linezolid (12), Linezolidin piperazinli analogu olan Eperezolid (13) ve Linezolidin tiyomorfolin analogu olan PNU-100480 (14) sayılabilir [19].

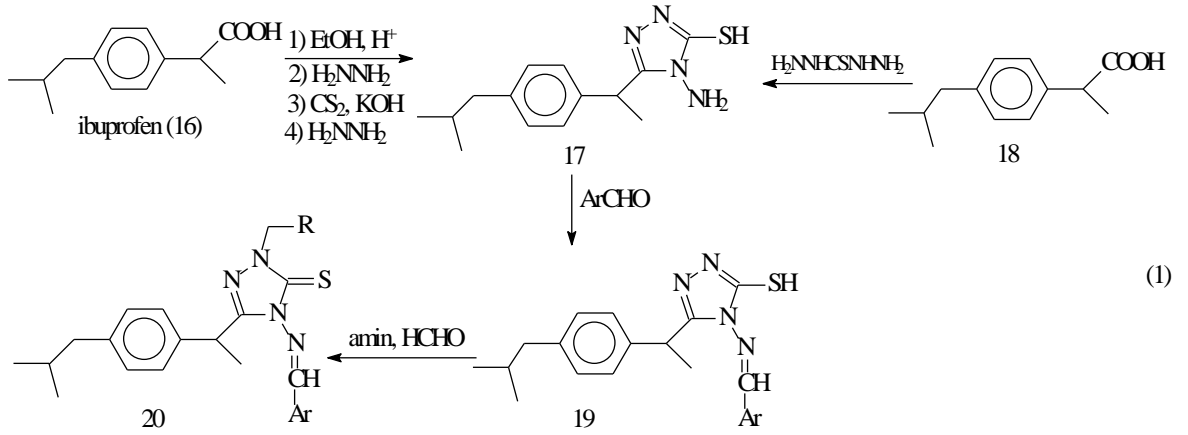
Oksazolidinonlar 1970 li yıllarda DuPont firması tarafından kullanıma sunulmuştur. Özellikle hastanelerin ve toplu yerlerin patojenleri olan methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE) gibi Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olmaları bakımından büyük ilgi görmüşlerdir. 1990 lı yıllarda ise, enfeksiyonların senaryosu değişerek penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (PRSP) toplumsal bir problem haline gelmeye başlamıştır. Bu patojenin neden olduğu enfeksiyonlara karşı da etkin bir şekilde kullanılan oksazolidinonlar multi-drug resistant mycobacterium tuberculosis suşlarına karşı da etkilidir. Diğer protein sentez inhibitörleri ile çapraz direnç göstermeyen tamamen sentetik antibakteriyal bileşiklerdir.



Oksazolidinonların resistant olmayan antibiyotikler oldukları düşünüyordu ki yakın zamanlarda linezolid-resistant izolatların elde edilmesi, daha güçlü ve daha geniş spektrumlu yeni oksazolidinonların geliştirilmesini bir zorunluluk haline getirmiştir [20, 21]. Oksazolidinon'lar ile ilgili SAR çalışmaları, oksazolidinon halkası ve halkanın azot atomuna bağlı fenil grubu temel yapı olmak şartıyla, fenil grubunun 4. pozisyonunun yapısal modifikasyonlarının, antimikrobial etkinlik bakımından büyük bir tolerans gösterdiğini ortaya koymaktadır [22]. Oksazolidinon antibiyotiklerin çeşitli analoglarının elde edildiği çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bunlar arasında ranbezolid (15) türevi olarak oksazolidin-furan hibritine ilaveten, oksazolidin-indol, oksazolidin-kinolon, oksazolidin-triazol, oksazolidin-izoksazol hibritlerini içeren çalışmalar dikkati çekmektedir [20, 23-27].

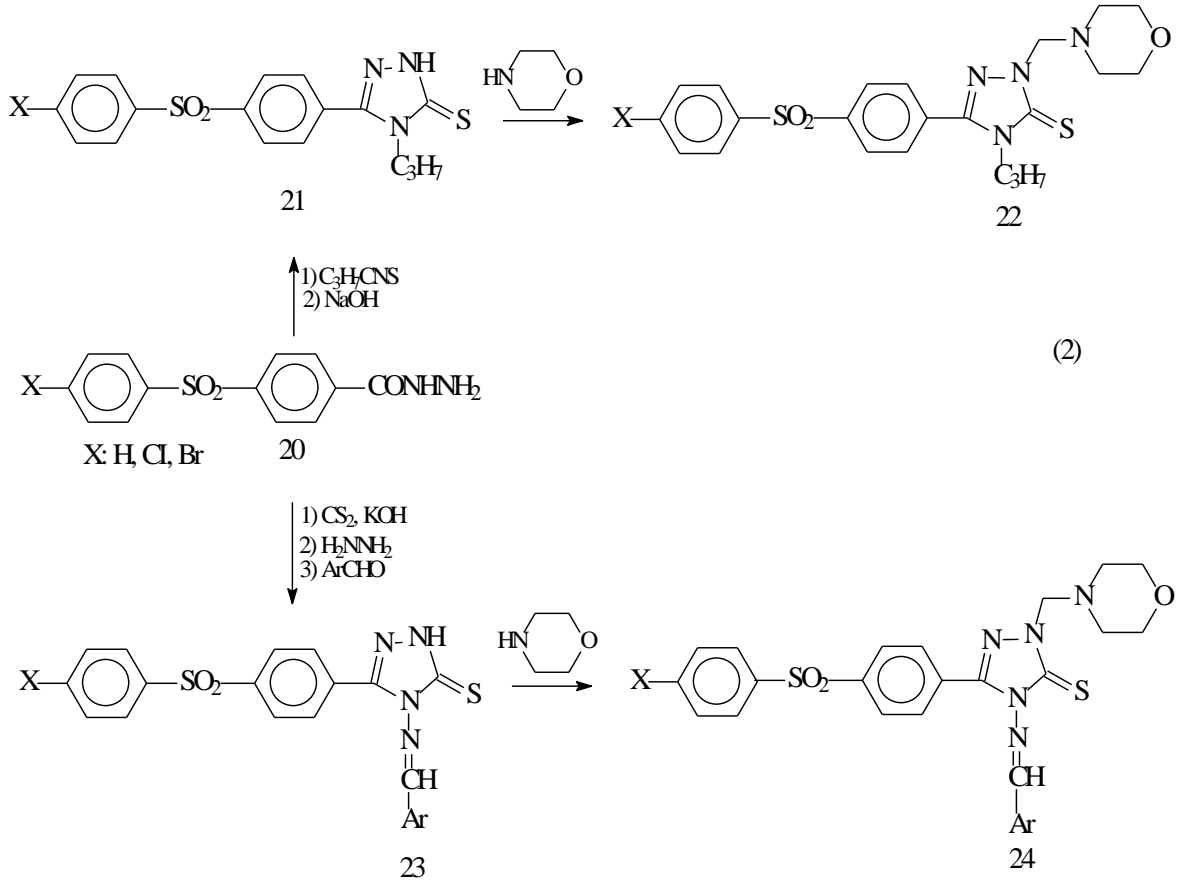


Osteoarthritis ve rheumatoid arthritis tedavisinde geniş ölçüde kullanılan İbuprofen (16) bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Ancak nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımları, ölümcül bile olabilecek mide ve böbrek problemlerine neden olabildikleri bilinmektedir. Bu nedenle yan etkileri olabildiğince düşük antiinflamatuvar ilaçların sentezi, üzerinde uzun süredir çalışılan bir konu haline gelmiştir. Literatürde bildirilen bir çalışmada, ibuprofen-triazol-Schiff-Mannich bazı yapısı içeren ve antiinflamatuvar özellik gösteren bileşikler, ibuprofen çekirdeği içeren karboksilli asitlerden başlanarak sentezlenmiştir (Denklem 1) [28].



R: morfolin, metil-, etil- ve fenil piperazin, dietilamin

Triazol ve morfolin halkalarının farmakolojik önemleri yanında difenilsülfon iskeletinin de heterosiklik sistemlerde biyoaktiviteyi artırdığı göz önünde bulundurularak difenilsülfon-triazol-morfolin iskeleti içeren bileşikler asit hidrazitlerden başlanarak Mannich reaksiyonu yardımıyla sentezlenmiştir (Denklem 2) [26].

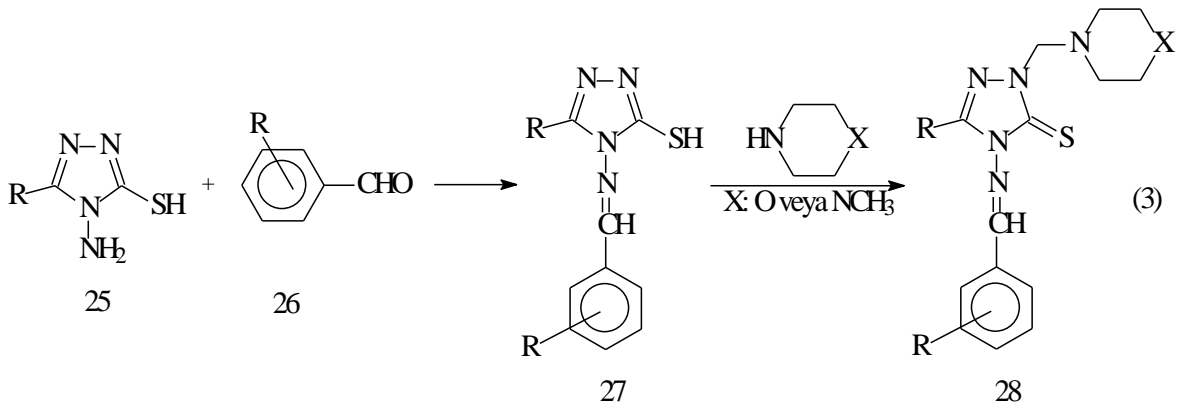


Karbonil bileşiklerinin yer aldığı multikomponent reaksiyonların en bilinenlerinden biri şüphesiz yeni karbon-karbon bağlarının oluşumuna yol açan Mannich reaksiyonudur. Mannich reaksiyonu, azotlu heterosikliklerin elde edilmesi için uygun ara ürünler olan β -aminokarbonil bileşiklerinin oluşumuna yol açan reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlarda başlangıç karbonil bileşiği, reaksiyonun devamında bir nükleofil olarak hareket eden reaktif ara ürünlere dönüşmektedir.

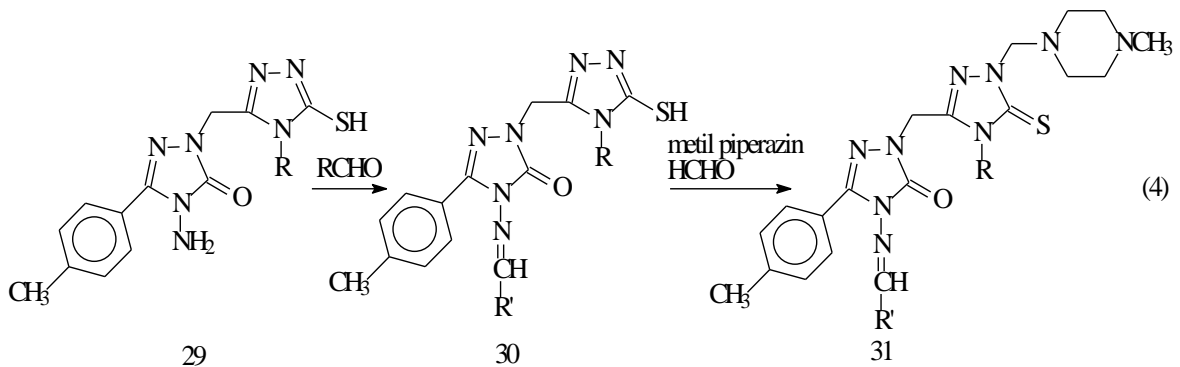
Mannich reaksiyonlarında karbonil bileşenlerinden biri nükleofil olarak hareket ederken diğeri daha yüksek reaksiyon hızıyla amin bileşeni ile reaksiyon vererek bir imin bileşiği oluşturmaktadır. Reaksiyon bileşenlerinden her iki karbonil bileşiğinin de nükleofil olarak davranması durumunda veya her ikisinin de aynı reaksiyon hızıyla imin bileşiğine dönüşmesi durumunda karışık ürünler ortaya çıkacağı açıktır. Bu nedenle, bu reaksiyonlarda reaksiyon bileşenleri olarak enolize olamayan bir karbonil bileşiği, enolize olabilen bir karbonil bileşiği ve bir primer veya sekonder amin kullanılmakta ve aminometillendirilmiş ürünler elde edilmektedir [29-31].

Mannich reaksiyonları, farklı fonksiyonel gruplar içeren organik moleküllerin tek basamakta sentezine yol açtığı için ilaç dizaynında da sıklıkla başvurulan bir yöntem haline

gelmiştir. Özellikle herhangi bir biyolojik aktiviteye sahip moleküllerin Mannich reaksiyonları kullanılarak aminoalkillendirilmesi yoluyla çeşitli türevlerinin hazırlanması, sentetik organik ve medisinal kimyacılar için oldukça kullanışlı bir yol olarak görülmektedir [32, 33]. Bu reaksiyonlarda, enolize olabilen karbonil bileşeni yerine aktif hidrojen içeren herhangi bir bileşik de kullanılabilir. Örneğin, yakın zamanlarda bildirilen çalışmalarda, aktif hidrojen bileşeni olarak 1,2,4-triazol türevlerini, amin bileşeni olarak da metil piperazin veya morfolin kullanmak suretiyle antibakteriyel, antiviral, antifungal, antimalaryal ve antikanser aktivitelere sahip çok sayıda Mannich bazı bildirilmiştir. Bu ürünlerde aynı zamanda birer Schiff bazı yapısının varlığı da dikkati çekmektedir (Denklem 3) [34-40].

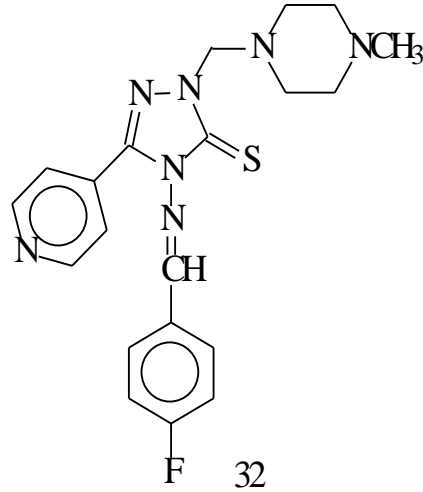


Yakın zamanlarda bizim grup çalışmalarımızda triazol çekirdiği içeren Schiff-Mannich bazı yapısında antimikrobiyal bileşikler elde edilmiştir (Denklem 4) [41].

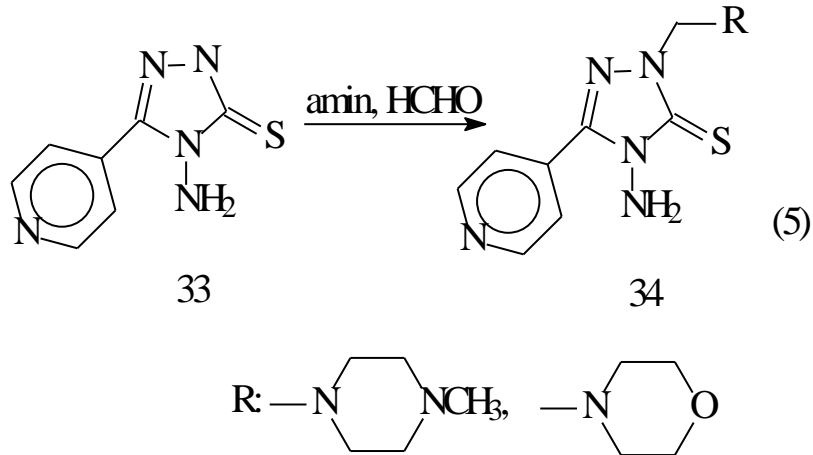


Bu bileşiğin yapısına bakıldığında iki triazol halkasının yanında piperazin halkası da biyoaktiviteden sorumlu olabilecek grup olarak yer aldığı görülmektedir.

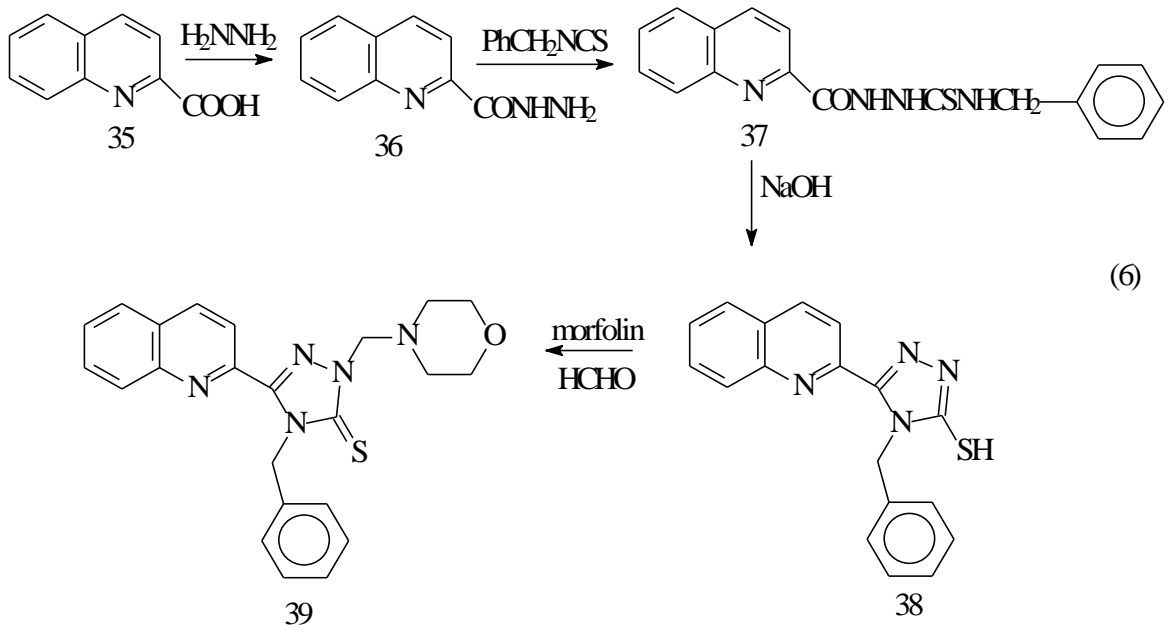
Piperazin halkasının triazol halkasına Mannich reaksiyonu yardımıyla bağlandığı bir diğer Schiff bazının (32), yapısında 3. bir heterohalka olarak piridin halkası içermektedir [42].



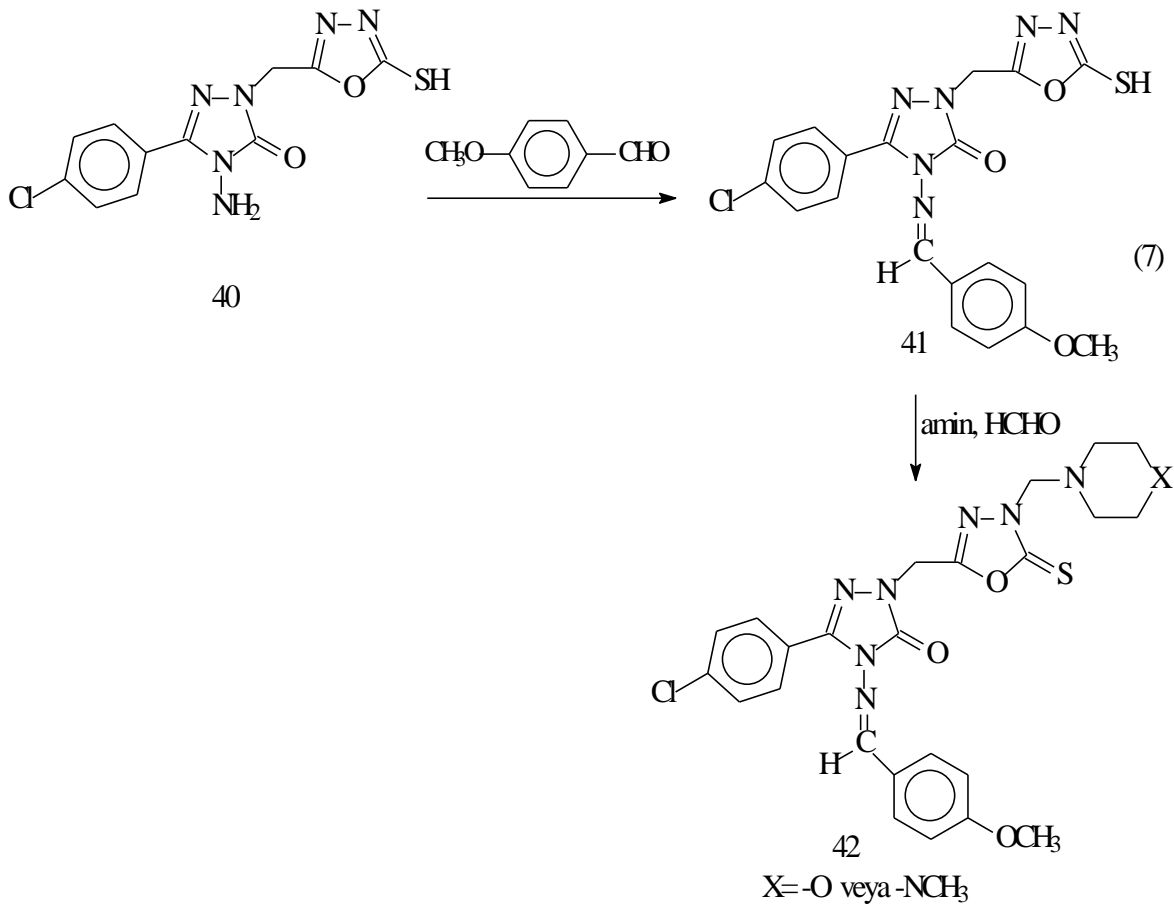
Yine aynı çalışmada 4-amino-5-piridin-4-il-1,2,4-triazole-3-tion iskeletine, morfolin halkaları Mannich reaksiyonu ile bağlanmış ve antimikrobial bileşikler elde edilmiştir (Denklem 5) [42].



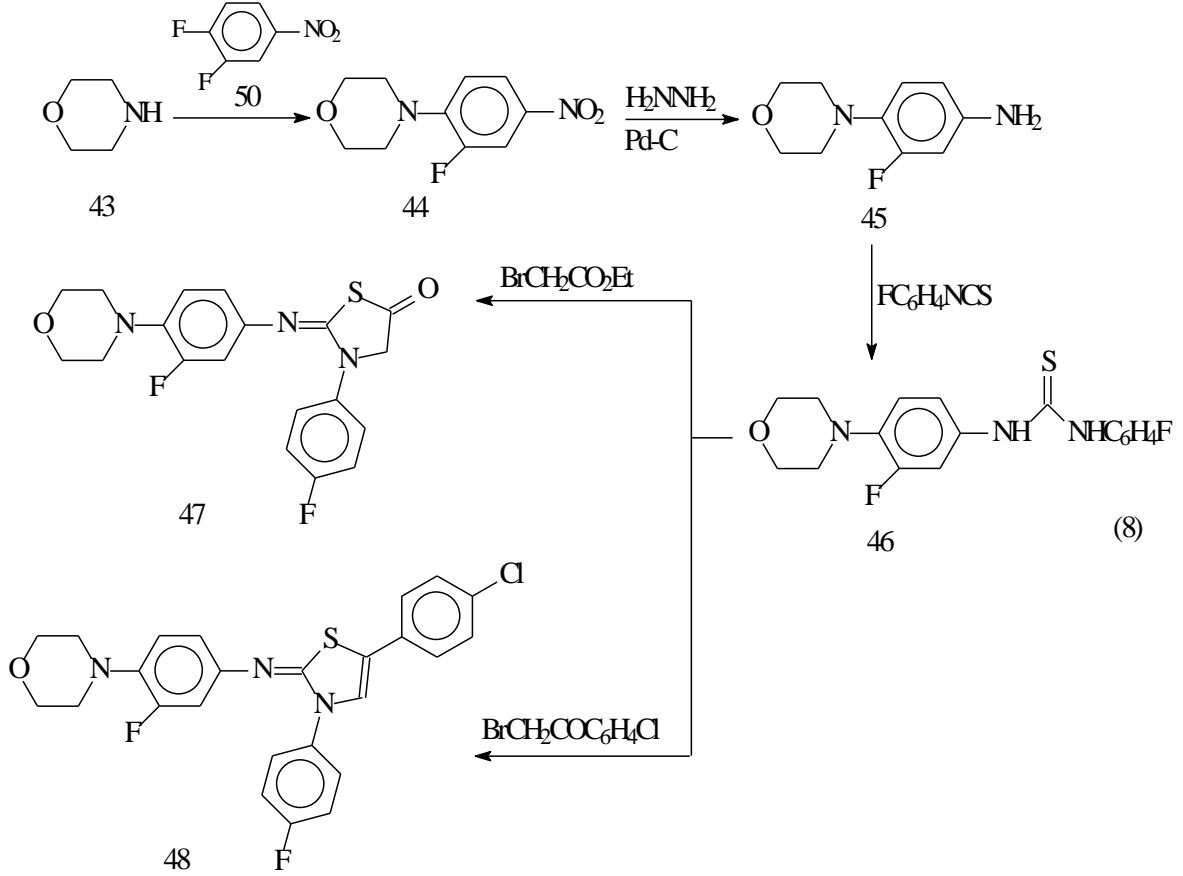
Son zamanlarda yapılan bir diğer çalışmada morfolin-triazol çekirdeği taşıyan antimikrobial bir bileşik, kinaldik asitten (35) başlanarak sentez edilmiştir (Denklem 6) [43].



Azol halkaları içinde 1,3,4-oksazol halkasına morfolin çekirdeğinin Mannich reaksiyonu yardımıyla takılması ile de antibakteriyel bileşikler elde edilmiştir (Denklem 7) [44].

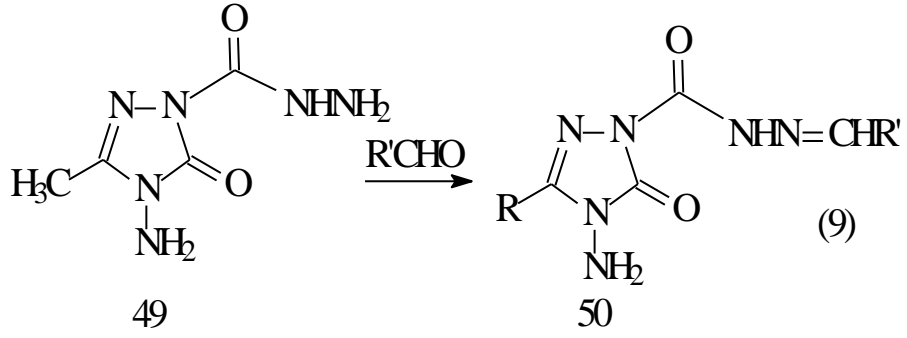


Yakın zamanda bizim grup çalışmalarımızda, morfolin-florofenilen-azol iskeleti taşıyan ve antitüberküloz aktivite gösteren bileşikler, Linezolid yapısı model alınarak sentezlenmiştir (Denklem 8) [45].

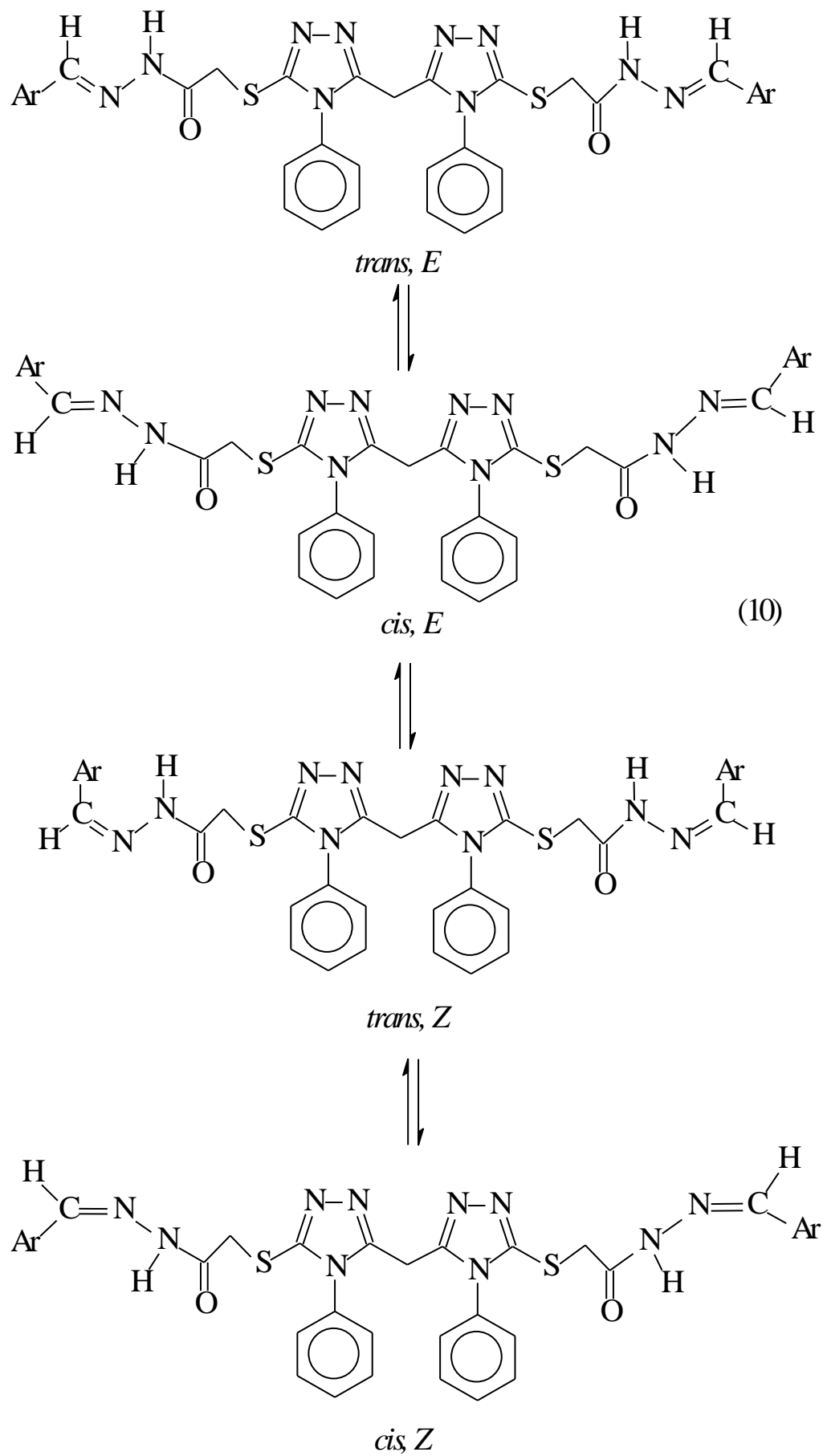


Hidrazid fonksiyonun sahip bileşiklerin çok sayıda reaksiyonları bildirilmiştir. Bu tip bileşikler, çok sayıda heterohalkanın oluşumuna yol açmaları yanı sıra kaynaşmış heterohalkaların elde edilmesinde de başlangıç bileşiği olarak kullanılmaktadır [46-54].

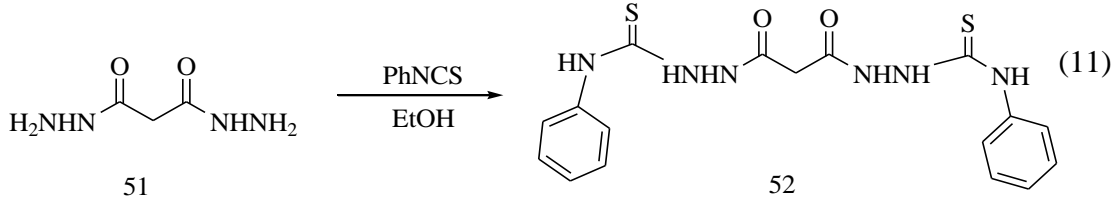
Hidrazidlerin verdiği bir diğer önemli reaksiyon, uygun karbonil bileşikleri ile karşılık gelen Schiff bazlarını oluşturmalarıdır [55]. Fonksiyonel grup olarak imin grubu içeren çok sayıda Schiff bazı, antitümör, antibakteriyel, antimikrobiyal veya antifungal bileşikler olarak literatürde yer almaktadır [56-58]. Bizim laboratuvarımızda yapılan çalışmaların bir çoğunda, 1,2,4-triazol halkasının biyolojik aktivitedeki rolü de düşünülerek bu halkayı taşıyan bileşiklerin Schiff bazları sentezlenmiş ve bu iki farmakofor grup tek bir molekülde birleştirilmiştir [50, 59-61](Denklem 9).



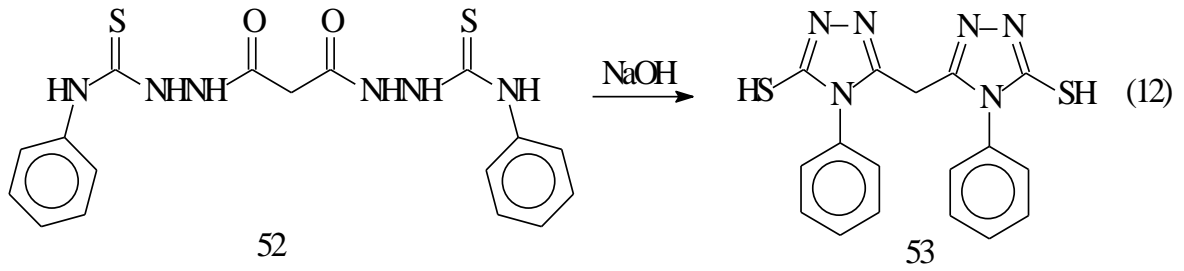
Literatürde yer alan çalışmalarda, imin bağı içeren bileşiklerin, grupların $-\text{C}=\text{N}-$ çift bağı etrafındaki geometrik düzenlenmesine bağlı olarak *E/Z* geometrik izomerlerinin ve bu izomerlerin her birine ait *cis/trans* amid konformerlerinin oluşabileceği ortaya konulmuştur. Ancak, özellikle imin bağı etrafında hacimli gruplar bulunduğu zaman oluşan isomer *E* isomer olmaktadır. Molekül içi hidrojen bağı oluşum ihtimali bulunması ise *Z* izomerinin oluşumunu desteklemektedir. Her bir izomere ait *cis/trans* konformerlerine ise tekli bağı olan amid bağı etrafında dönme ile ulaşılabildiği için, değişebilen oranlarda meydana geldikleri NMR verileri yardımıyla anlaşılmaktadır [58, 60, 61-68](Denklemler 10).



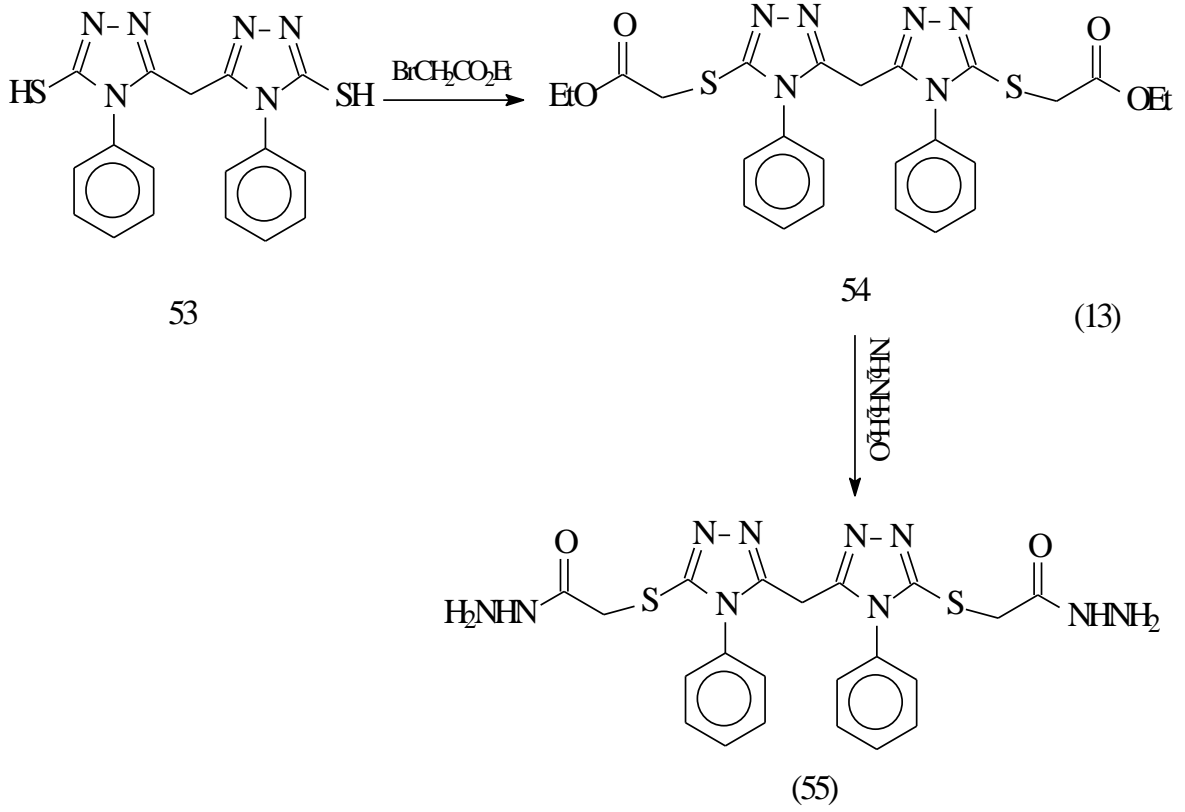
Bu çalışmada, başlangıç bileşiği olan malonohidrazid (51) fenilizotiyosiyanat ile literatürde bildirilen yönteme göre 2,2'-(1,3-dioksopropan-1,3-diil)bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamid) (52) elde edilmiştir (Denklem 11).



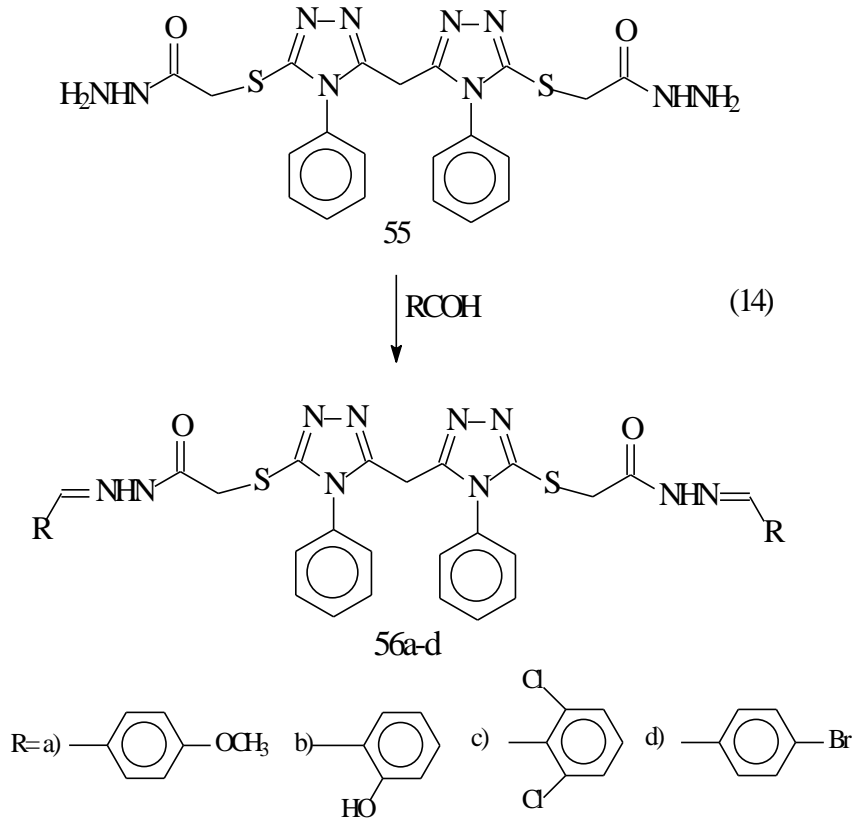
52 Nolu karbotioamid türevinin bazik ortamda molekül içi halka kapanması ile 5,5'-metilenbis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol)(53) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 12).



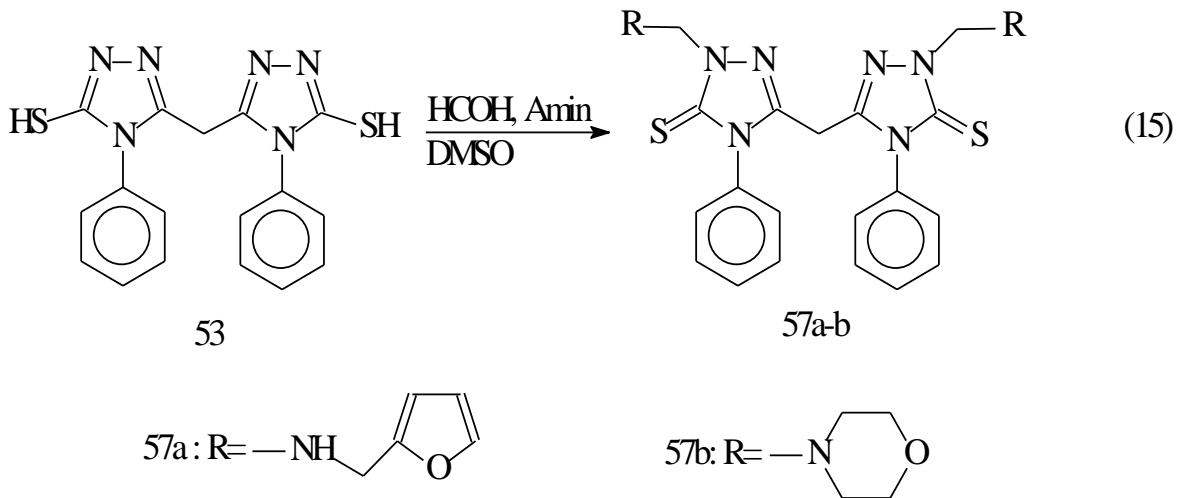
Çalışmanın devamında, 53 nolu bileşiğin –SH grubu bazik ortamda etil bromoasetat ile kondenzasyona uğratarak karşılık gelen asetat esteri (54) elde edilmiştir ve ardından hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 2,2'-{methilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetohidrazid (55)'e dönüştürülmüştür (Denklem 13).



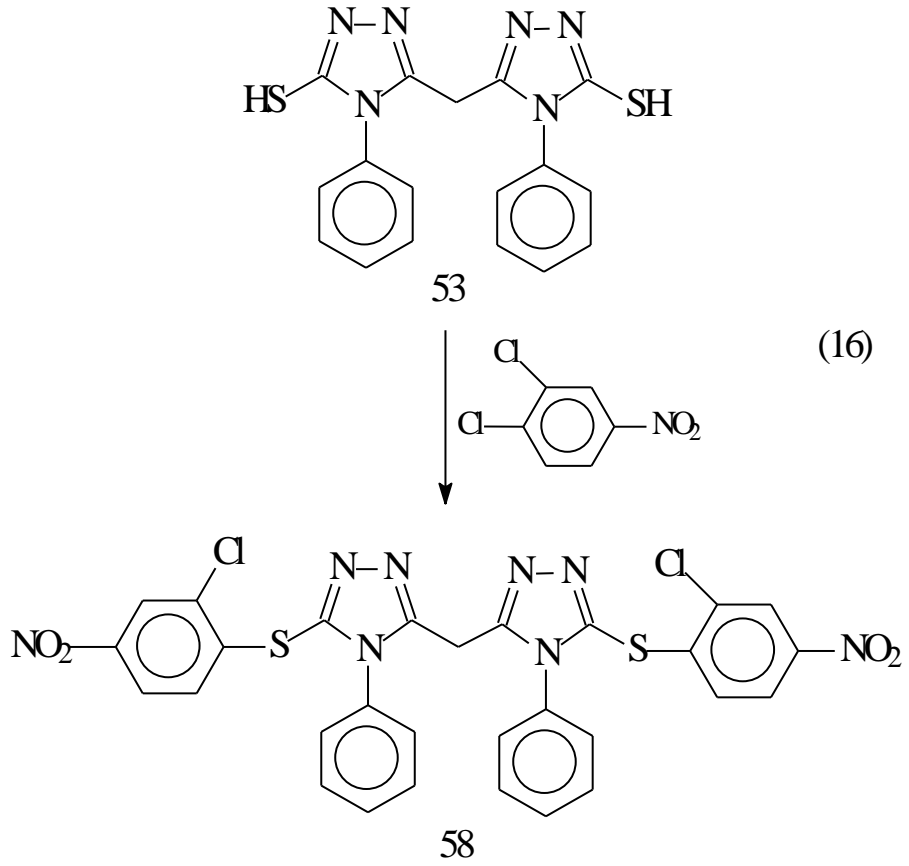
55 Bileşiminin çeşitli aromatik aldehytlar ile kondenzasyonu karşılık gelenhidrazid-Schiff bazları olan 2,2'-{metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]} bis{*N'*-[(aril)metilen]asetohidrazid} (56a-d) bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 14).

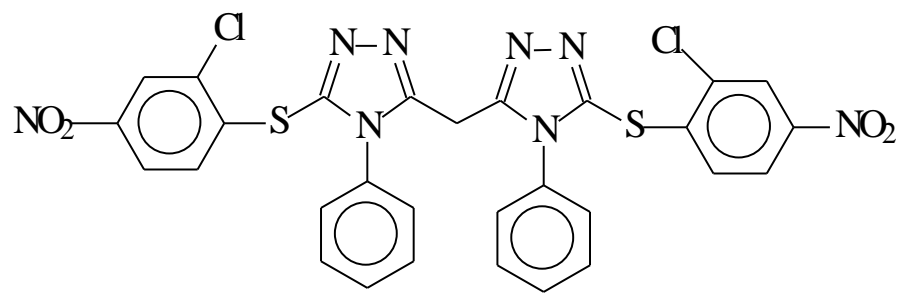


Çalışmanın bu adımında, 53 nolu bileşik olan 5,5'-metilenbis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol) bileşiği ayrı ayrı olmak üzere morfolin, 2-morfolinoetanamin ve furan-2-iletanamin ile formaldehit varlığında muamele edilmek suretiyle ile karşılık gelen Mannich bazlarına (57a,b) dönüştürülmüştür (Denklem 15).



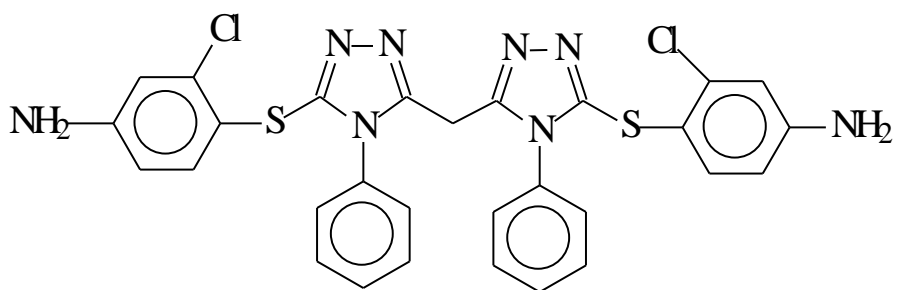
53 Nolu bileşiğin 1,2-dikloro-4-nitrobenzen ile reaksiyonu 3,3'-metilenbis{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol} (58) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 16). 58 nolu bileşiğin nitro gruplarının amino grubuna indirgenmesi Pd/C katalizörü yanındahidrazin hidrat kullanılmak suretiyle gerçekleştirilmiştir ve (4{[5-({5-[(4-amino-2-klorofenil)tiyo]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}-3-klorofenil)amin (59) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 17).





58

(17)



59

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

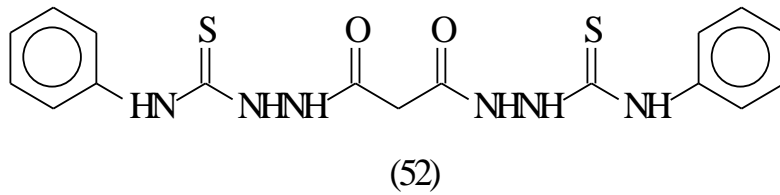
Kimyasal çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldric firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

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. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Quattro LC-MS cihazında, elementel analiz ise Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümü LECO CHNS-932 cihazında alınmıştır. Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ya da APT, Kütle spektrumları Kimya Bölümünde alınmıştır.

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

2.1. 2,2'-(1,3-Dioksopropan-1,3-diil)bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamid) (52)

Yuvarlak dipli balon içinde bulunan malonohidrazid (1.31g, 0.01 mol)' in etanoldeki çözeltisine fenilizotiyosyanat (2.48 mL, 0.02 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Balon içeriğinin bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken beyaz katı süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 52 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.19 g, % 91, e.n. 181-182 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3220 (6NH), 3190 (Ar CH), 1675 (2C=O), 1521 (Ar C=C), 1352 (2C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.86 (2H, s, CH_2), 6.52-6.74 (2H, m, arH), 6.84-7.11 (8H, m, arH), 9.20 (2H, s, 2NH), 9.40 (2H, s, 2NH), 9.91 (2H, s, 2NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.75 (CH_2), arC: [115.64 (2CH), 117.82 (2CH), 125.97 (2CH), 128.89 (2CH), 129.16(2CH), 139.60 (2C)], 167.39 (2C=O), 181.11 (2C=S).

EI MS m/z (%): 425.36 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 18), 404.33 ($[\text{M}+2]^+$, 19), 403.39 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 168.11 (25), 101.13 (31).

IR Spektrumu, Ek Şekil 1

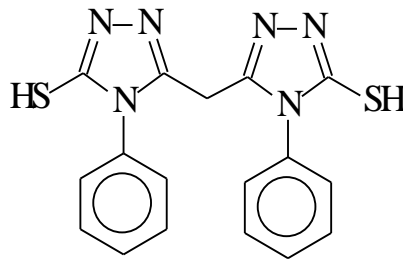
^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 2

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 3

EI MS m/z (%): Ek Şekil 4

2.2. 5,5'-Metilenbis(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol) (53)

Yuvarlak dipli balon içinde bulunan 52 nolu bileşiği (4.01 g, 0.01 mol)' nin etanoldeki çözeltisine sodyum hidrosit (0.8 g, 0.02 mol)'in sudaki çözeltisi ilave edildi ve karışım 2 saat reflux edildi. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı seyreltik HCl ile nötralleştirildi. Karışımın soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 53 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.62 g, % 90, e.n. 82-83 °C.



(53)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3054 (Ar CH), 2727(2SH), 1574 ve 1590 (2C=N), 1442 (Ar C=C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.87 (2H, s, CH_2), 7.06 (4H, d, $J=4.8$ Hz, arH), 7.5 (6H, d, $J=4.8$ Hz, arH), 13.89 (2H, s, 2SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 24.29 (CH_2), arC: [128.54 (4CH), 130.10 (4CH), 130.38 (2CH), 133.57 (2C)], 147.48 (triazol 2C-3), 168.50 (triazol 2C-5).

EI MS m/z (%): 405.19 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 18), 368.21 ($[\text{M}+2]^+$, 25), 367.21 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 335.17 (39), 176.93 (23), 160.98 (25), 145.90 (22), 118.87 (50).

IR Spektrumu, Ek Şekil 5

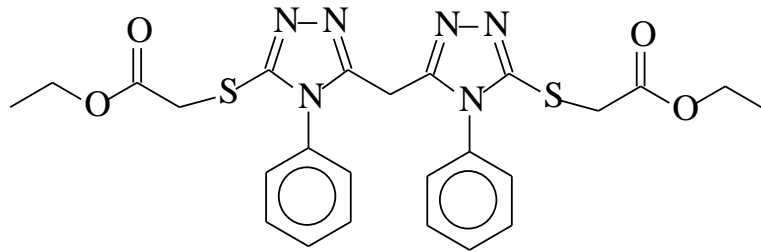
^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 6

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 7

EI MS m/z (%): Ek Şekil 8

2.3. Dietil 5,5'-{metilenbis[(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetat (54)

Yuvarlak dipli balon içinde bulunan 53 nolu bileşiğin (3.62 g, 0.01 mol) susuz etanol içerisindeki çözeltisine metalik sodyum (0.46 g, 0.02 mol)'un susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu, etil bromoasetat (2.21 mL, 0.02 mol) damla damla ilave edilmesinin ardından reaksiyon karışımı 3 saat daha kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılmasının ardından elde edilen yağlı ürün üzerine su ilave edildi. Oluşan katı süzüldü, etonalde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 54 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.36 g, % 93, e.n. 133-134 °C.



(54)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3068 (Ar CH), 1747 ve 1735 (2C=O), 1596 (2C=N), 1439 ve 1496 (Ar C=C), 1303 (2C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15 (6H, t, $J=7.0$ Hz, 2 CH_3), 4.01 (6H, s, 3 CH_2), 4.12 (4H, q, $J=7.0$ Hz, 2 CH_2), 7.13 (4H, d, $J=7.0$ Hz, arH), 7.55 (6H, s, arH).

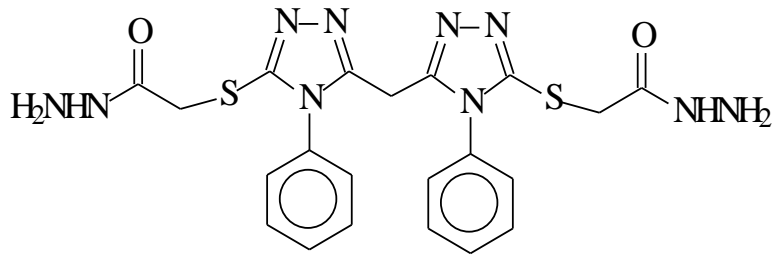
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):14.66 (2CH₃), 22.66 (CH₂), 34.51 (2CH₂), 61.89 (2CH₂), arC: [127.62 (2CH), 127.86 (2CH),130.38 (2CH), 130.60 (2CH), 130.89 (2CH), 132.85 (2C)], 151.80 (triazol C-3), 154.70 (triazol C-5), 168.68 (2C=O).

EI MS m/z (%): 541.36 (12), 540.36 ([M+2], 29), 539.30 ([M+1], 100), 410.21 (16), 409.27 (72).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 9
^1H NMR Spektrumu,	Ek Şekil 10
^{13}C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 11
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 12

2.4. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetohidrazid (55)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 54 nolu bileşiğin (5.82 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine hidrazin hidrat (2.42 mL, 0.05 mol) ilave edilerek reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Balon içeriğinin bir gece soğuktabekletilmesi ile çöken beyaz katı süzüldü, etanol-su (2:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 55 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.91 g, % 50, e.n. 210-211 °C.



(55)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3214 ve 3314 (-NHNH₂) 3049 (Ar CH), 1664 (2C=O), 1624 ve 1597 (2C=N), 1541 ve 1498 (Ar C=C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):3.80 (4H, s, 2CH₂), 3.96 (2H, s, CH₂), 4.28 (4H, s, 2NH₂), 7.11 (4H, d, $J=7.0\text{Hz}$, arH), 7.52 (6H, d, $J= 7.0\text{ Hz}$, arH), 9.31 (2H, s, 2NH).

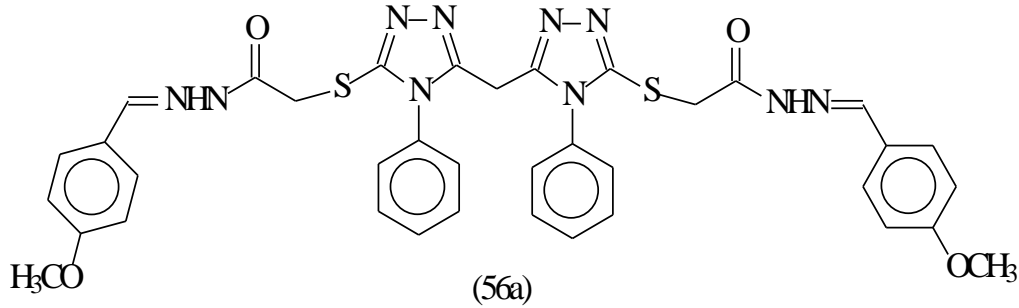
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):34.50 (CH₂), 38.08-40.62 (DMSO+2CH₂), arC: [127.47 (4CH), 130.69 (4CH), 131.15 (2CH), 132.32 (2C)], 151.13 (triazol 2C-3), 151.66 (triazol 2C-5), 167.15 (2C=O).

EI MS m/z (%): 575.28 (24), 574.40 (30), 573.33 (100), 551.30 (50), 533.31 ([M+Na]⁺,18), 480.32 (25), 479.25 (95).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 13
¹ H NMR Spektrumu,	Ek Şekil 14
¹ H NMR + D ₂ O Spektrumu,	Ek Şekil 15
¹³ C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 16
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 17

2.5. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{*N'*-[(4-metoksifenil) metilen]asetohidrazid} (56a)

55Nolu bileşiğin (5.1 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine 4-metoksibenzaldehit (2.46 mL, 0.02 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çöken katı süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 56a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.18 g, % 82, e.n. 204-205 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3192 (2NH), 3115 (Ar CH), 1687 ve 1667 (2C=O), 1606 ve 1572 (2C=N), 1512 ve 1497 (Ar C=C), 1251 (2C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.77 (6H, s, 2-OCH₃), 4.00 (4H, s, 2CH₂), 4.40 (2H, s, CH₂), 6.98 (2H, d, *J*=7.8 Hz, arH), 7.15 (6H, brs, arH), 7.57 (10H, m, arH), 7.93 ve 8.11 (2H, s, 2N=CH, *cis/trans* konformerleri), 11.54 ve 11.63(2H, s, 2NH *cis/trans* konformerleri).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 22.75 (CH₂), 35.61 (2CH₂), 55.99 (2CH₃), arC:[115.02 (3CH), 127.72 (2CH), 129.15 (3CH), 129.46 (3CH), 130.57 (3CH), 130.81

(2CH), 133.02 (6C), 144.43 (2CH)], 147.69 (2N=CH),161.44 (triazol 2C-3), 163.68 (triazol 2C-5), 168.83 (2C=O).

EI MS m/z (%): 744.74 (22), 743.80 (35), 722.79 (15), 721.73 ([M+Na]⁺, 19), 708.73 (20), 702.66 (28), 701.66 (58), 687.72 (100), 686.66 (55), 335.17 (39).

IR Spektrumu, Ek Şekil 18

¹H NMR Spektrumu, Ek Şekil 19

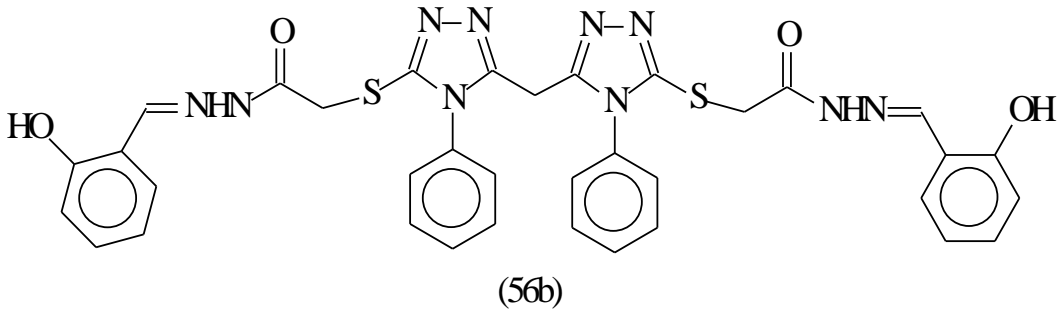
¹H NMR + D₂O Spektrumu, Ek Şekil 20

¹³C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 21

EI MS m/z (%): Ek Şekil 22

2.6. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{*N'*-[(2-hidroksifenil)metilen]asetohidrazid} (56b)

55 Nolu bileşiğin (5.1 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine 2-hidroksibenzaldehit (2.14 mL,0.02 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çöken katı süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 56b bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.08 g, %80,e.n. 193-194°C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3400 (2OH), 3200 (2NH), 3051 (Ar CH), 1681 (2C=O), 1621 ve 1596 (2C=N), 1497 (C=C).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm):4.01 (4H, s, 2CH₂), 4.40 (2H, s, CH₂), 6.90 (4H, d,*J*=7.0 Hz, arH), 7.19 (6H, q,*J*= 7.4 Hz, arH), 7.60 (8H, t, *J*= 7.6 Hz, arH) 8.29 ve 8.39 (2H, s, 2N=CH, *cis/trans* konformerleri), 10.08 ve 10.97 (2H, s, 2NH, *cis/trans* konformerleri), 11.60 ve 11.97 (2H, s, 2OH,*cis/trans* konformerleri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 22.74 (CH_2), 56.74 (2CH_2), arC: [117.05 (2CH), 120.10 (3CH), 127.69 (3CH), 126.96 (2CH), 129.87 (2CH), 130.87 (3CH), 131.98 (3CH), 132.86 (2C), 150.67 (2C), 151.66 (2C)], 142.03 ($\text{CH}=\text{N}$), 157.97 (triazol $2\text{C}-3$), 163.86 (triazol $2\text{C}-5$), 168.76 ($2\text{C}=\text{O}$).

EI MS m/z (%): 744.74 (22), 743.80 (35), 722.79 (15), 721.73 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 19), 708.73 (20), 702.66 (28), 701.66 (58), 687.72 (100), 686.66 (55).

IR Spektrumu, Ek Şekil 23

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 24

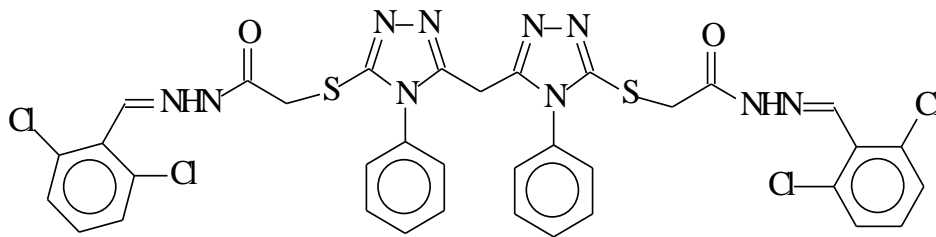
^1H NMR + D_2O Spektrumu, Ek Şekil 25

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 26

EI MS m/z (%): Ek Şekil 27

2.7. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{N'-[(2,6-dikloro fenil)metilen]asetohidrazid} (56c)

55 Nolu bileşiğin (5.1 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine 2,6-diklorobenzaldehit (2.35 mL, 0.02 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çöken katı süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 56c bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.82 g, % 75, e.n. 187-188 °C.



56c

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3202 (2NH), 3064 (ArCH), 1685 ($2\text{C}=\text{O}$), 1556 ve 1582 ($4\text{C}=\text{N}$), 1498 ($2\text{C}=\text{C}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.95 (4H, brs, 2CH_2), 4.35 (2H, s, CH_2), 7.13 (4H, s, arH), 7.42 (12H, q, $J= 8.0$ Hz, arH), 8.22 ve 8.36 (2H, s, $2\text{N}=\text{CH}$, *cis/trans* konformerleri), 11.90 ve 12.05 (2H, s, 2NH *cis/trans* konformerleri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 22.66 (CH₂), 38.19-40.71 (2CH₂+DMSO), arC: [127.47 (3CH), 129.65 (3CH), 129.94 (3CH), 130.58 (3CH), 131.02 (2CH), 131.89 (2CH), 133.53 (2C), 134.57 (4C), 150.92 (2C)], 139.97 (2CH), 151.57 (triazol 2C-3), 164.46 (triazol 2C-5), 169.59 (2C=O).

EI MS m/z (%): 849.27 (65), 847.32 (100), 845.24 (([M-2+Na]⁺,70), 827.31 (37), 825.30 ([M+1], 88), 823.35 (41), 803.77 (41), 799.81 (10).

IR Spektrumu, Ek Şekil 28

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 29

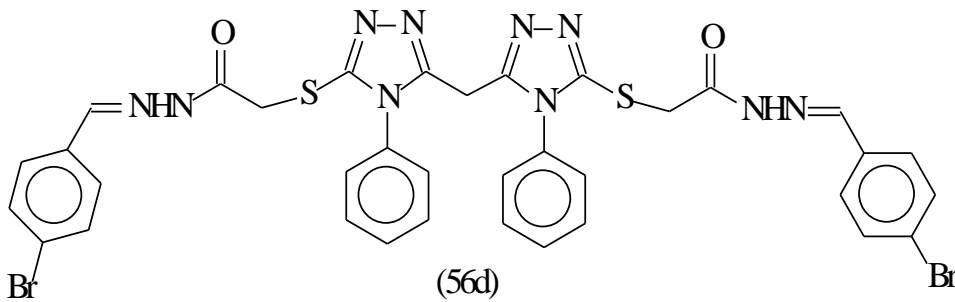
^1H NMR + D₂O Spektrumu, Ek Şekil 30

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 31

EI MS m/z (%): Ek Şekil 32

2.8. 2,2'-{Metilenbis[(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{N'-[(4-bromofenil)metilen]asetohidrazid} (56d)

55 Nolu bileşiğin (5.1 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine 4-bromobenzaldehit (2.11 mL, 0.02 mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çöken katı süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 56d bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.97 g, % 78, e.n.196-197 °C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3200 (2NH), 1692 (2C=O), 1610 ve 1591, (4C=N), 1497 (Ar C=C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.01 (4H, d, $J=4.6$ Hz, 2CH₂), 4.41 (2H, s, CH₂), 7.16 (4H, s, arH), 7.58 (14H, d, $J=16.2$ Hz, arH), 7.96 ve 8.14 (2H, s, 2N=CH, *cis/trans* konformerleri), 11.73 ve 11.83 (2H, s, 2NH *cis/trans* konformerleri).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):22.73 (CH₂), 35.52 (2CH₂),arC: [127.68 (2CH), 129.42 (2CH), 129.69 (2CH), 130.58 (2CH), 130.83 (2CH), 132.52 (4CH), 132.97 (2C), 134.01 (2C), 143.34 (2CH), 146.51 (2CH), 150.94 (2C)], 151.68 (triazol 2C-3), 164.09 (triazol 2C-5), 169.16 (2C=O).

EI MS m/z (%):814.60 (30), 808.56 (34), 803.84 (41), 798.80 ([M+2]⁺, 12), 701.70 (69), 701.52 (100).

IR Spektrumu, Ek Şekil 33

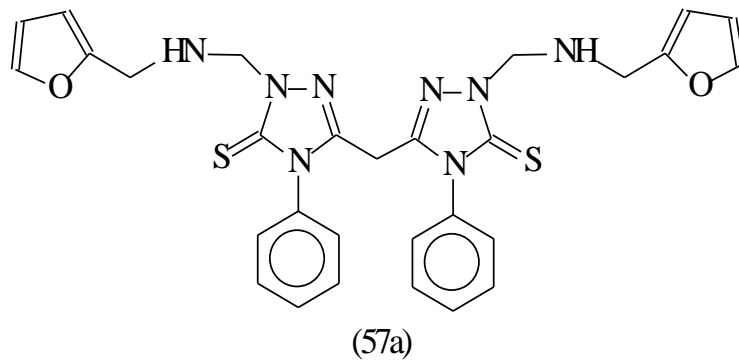
^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 34

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 35

EI MS m/z (%): Ek Şekil 36

2.9. 5,5'-Metilenbis(2-[(2-furilmetil)amino]metil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion) (57a)

53 Bileşiği (3.66 g, 0.01 mol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine furan-2-ilmetanamin (1.84 mL, 0.02 mol) ilave edildi ve karışım formaldehit (%37, 0.79 mL) varlığında oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, dimetilsulfoksit:su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 57a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.47 g, % 95, e.n. 191-192 °C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3057(Ar CH), 1145 (2C=S), 1591 ve 1574 (Ar C=C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):3.39(2H,s, CH₂), 4.04 (4H, brs, NH- 2CH₂), 5.33 (4H, brs, 2N-CH₂-NH), 6.20 (2H, s, furan-arH), 6.36 (4H, s, furan-arH), 7.17 (4H, s, arH), 7.51 (6H, s, arH), NH görülmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 48.72 (CH₂), 65.92 (2CH₂), 72.50 (2CH₂), arC: [108.57 (3CH), 110.55 (3CH), 128.15 (3CH), 129.79 (3CH), 130.20 (2CH), 133.33 (2C), 142.52 (2CH), 145.60 (2C)], 151.98 (triazol 2C-3), 168.09 (triazol 2C-5).

EI MS m/z (%): 587.80 (30), 585.66 ([M+1], 31), 569.74 (22), 561.37 (38), 553.63 (60), 547.59 (18), 541.42 (20), 540.48 (31), 540.35 (38), 539.35 (100).

IR Spektrumu, Ek Şekil 37

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 38

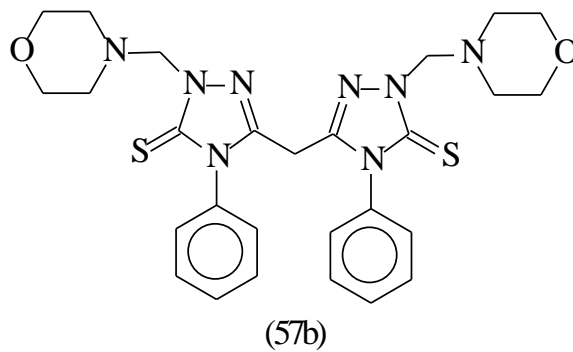
^1H NMR + D₂O Spektrumu, Ek Şekil 39

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 40

EI MS m/z (%): Ek Şekil 41

2.10. 5,5'-Metilenbis[2-(2-morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion](57b)

53 Bileşiği (3.66 g, 0.01 mol)'nin dimetil formamid içindeki çözeltisine morfolin (1.74 mL, 0.02) ilave edildi ve karışım formaldehit (%37, 0.79 mL) varlığında oda sıcaklığında 2.5 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışıma su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı, süzüldü, dimetisulfoksit:su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 57a bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.14 g, % 86, e.n. 196-197 °C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3050 (Ar CH), 1592 ve 1579 (2C=N), 1498 (ArC=C), 1113 (2C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.64 (8H, s, 4CH₂), 3.56 (8H, s, 4CH₂), 4.01 (2H, s, CH₂), 5.00 (4H, s, 2CH₂), 7.12 (4H, d, $J=5.4$ Hz, arH), 7.51 (6H, s, arH).

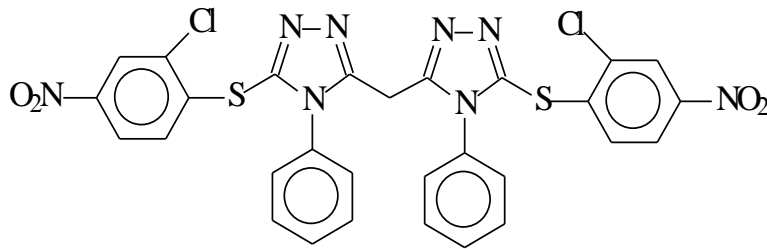
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):24.01 (CH_2), 50.74 (2CH_2), 66.77 (4CH_2), 69.31(4CH_2), arC: [128.59 (2CH), 130.17 (3CH),130.63 (3CH), 131.26 (2CH), 133.89 (2C)], 146.02 (triazol 2C-3), 169.51 (triazol 2C-5).

EI MS m/z (%): 566.58 ($[\text{M}+2]$, 25), 565.52 (75), 467.46 (31), 466.46 (100), 367.28 (81).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 42
^1H NMR Spektrumu,	Ek Şekil 43
^{13}C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 44
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 45

2.11. 3,3'-Metilenbis{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)tio]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol} (58)

Yuvarlak dipli balon içinde bulunan 53 bileşiği (3.66 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltilisine metalik sodyumu (046 g, 0.02 mol) mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım nemden korunarak geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma 1,2 dikloro 4-nitro benzen (3.84 g, 0.02 mol) bileşiğinin mutlak etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım 22 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ham ürün üzerine su ilave edildi ve karışım bir gece soğukta bekletildi. Çöken katı ürün süzüldü, etilasetatta kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 58 bileşiği olarak tanımlandı. Verim:2.59 g,%71,e.n. 77-78 °C.



(58)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3096 (Ar CH), 1537,1574 ve 1598 ($4\text{C}=\text{N}$), 1453 ($2\text{C}=\text{C}$), 1520 ve 1349 (2NO_2).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):4.27 (2H, s, CH_2), 7.00 (2H, d, $J=9$ Hz, arH), 7.12 (4H, s, arH), 7.45 (7H, d, $J= 6.6$ Hz, arH), 8.05 (2H, d, $J= 9.0$ Hz, arH), 8.27 (1H, s,arH).

^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 24.04 (CH₂), arC: [123.53 (nitrofenil 2CH), 125.30 (nitrofenil 2CH), 127.74 (4CH), 128.88 (2CH), 130.88 (4CH), 131.06 (2CH), 132.76 (4C), 142.12 (2C), 144.94 (2C)], 147.12 (triazol 2C-3), 153.84 (triazol 2C-5).

EI MS m/z (%): 686.60 (50), 685.72 (100), 664.71 (44), 663.59 (79), 607.57 ([M-2Cl], 20), 601.63 ([M-Ph], 22), 587.63 ([M-2NO₂], 34), 569.68 (28), 553.43 (21).

IR Spektrumu, Ek Şekil 46

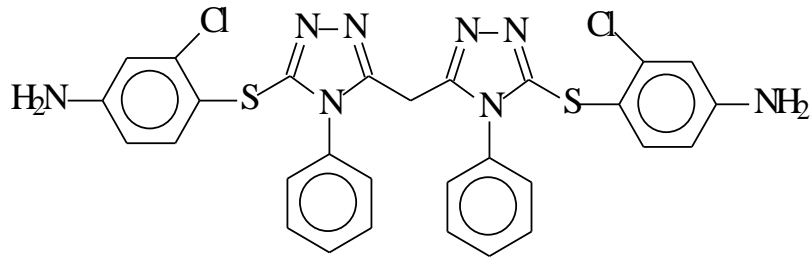
^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 47

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 48

EI MS m/z (%): Ek Şekil 49

2.12. (4{[5-({5-[(4-Amino-2-klorofenil)tio]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio}-3-klorofenil)amin(59)

Çift boyunlu bir balon içinde bulunan 58 bileşiği (6.77 g, 0.01 mol)'nin 1-butanoldeki çözeltisi Pd/C katalizör (0.001 mol) varlığında yağ banyosu üzerinde ısıtıldı. Balon içeriği kaynamaya başladıktan sonra hidrazin hidrat (0.97 mL, 0.02 mol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı (Reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Pd/C katalizör selit üzerinden süzülerek ortamdaki uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde süzüldü, etilasetat-eter (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda kurutulduktan sonra 59 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.09 g, %31, e.n. 111-113 °C.



(59)

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3337 ve 3210 (2NH₂), 1629 ve 1596 (2C=N), 1498 ve 1477 (Ar C), 3100 (Ar CH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.00 (2H, s, CH₂), 5.78 (4H, s, 2NH₂), 6.40 (2H, d, J = 8.4 Hz, arH), 6.60 (2H, s, arH), 6.90 (6H, d, J = 10.06 Hz, arH).

^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm): 28.02 (CH₂), arC: [127.60 (4CH), 128.55 (4CH), 130.00 (4CH), 130.20 (4CH), 132.96 (2C), 133.77 (2C), 147.42 (2C), 148.08 (2C)], 152.09 (triazol 2C-3), 168.46 (triazol 2C-5).

EI MS m/z (%): 154.98 (16), 152.96 (40), 149.06 (100), 135.03 (19), 121.00 (37).

IR Spektrumu, Ek Şekil 50

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 51

^1H NMR + D₂O Spektrumu, Ek Şekil 52

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 53

EI MS m/z (%): Ek Şekil 54

2.13. Materyal ve Metod

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

2.13.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [69, 70]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10⁶ cfu/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 10⁷ cfu/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 500 µg/50 ml olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat,

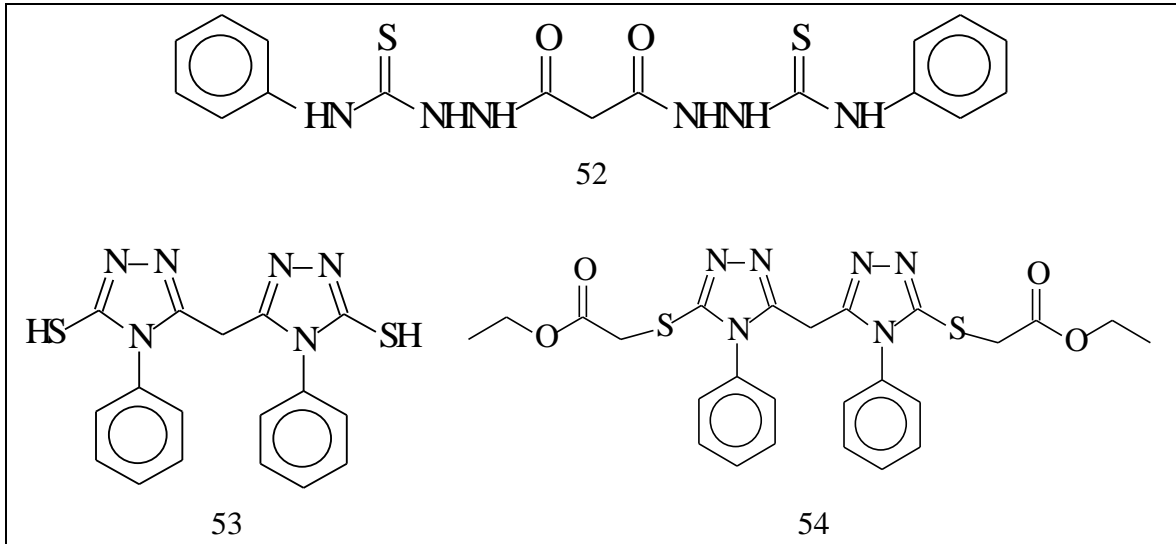
maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C’de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çaplar ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

Tablo 1. 52-57a ve 57b Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları(stok çözelti 10.000 µg/mL).

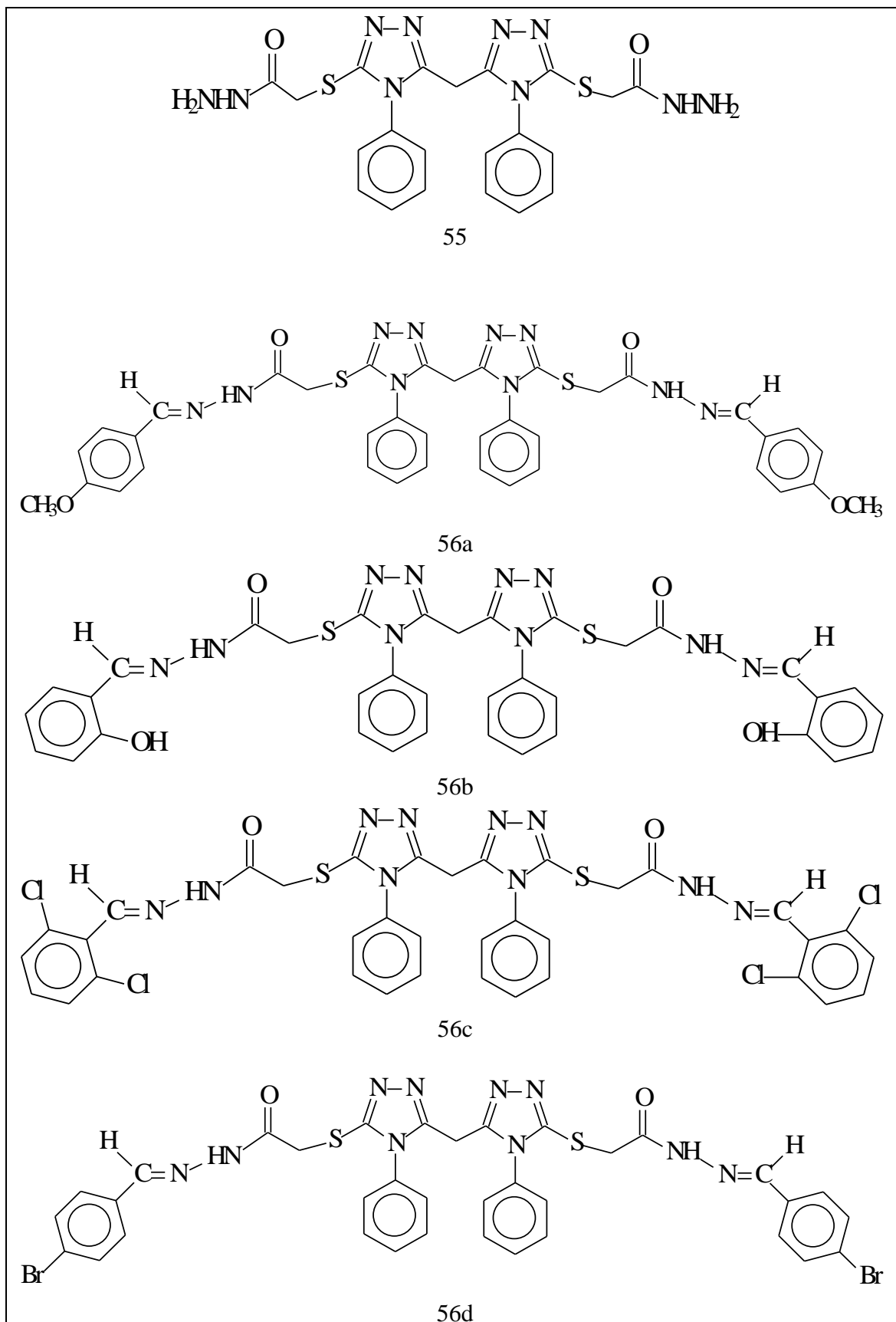
Bileşik No	Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (µg/mL)								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
52	62.5	62.5	62.5	31.3	31.3	-	-	-	-
57a	250	250	500	500	500	250	-	-	-
57b	62.5	62.5	62.5	125	62.5	62.5	-	-	-
Amp	2	32	>128	2	2	<1			
Strep							4		
Flu								<8	<8

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, Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampicillin, Strep.: Streptomisin, Flu.: Fluconazole.

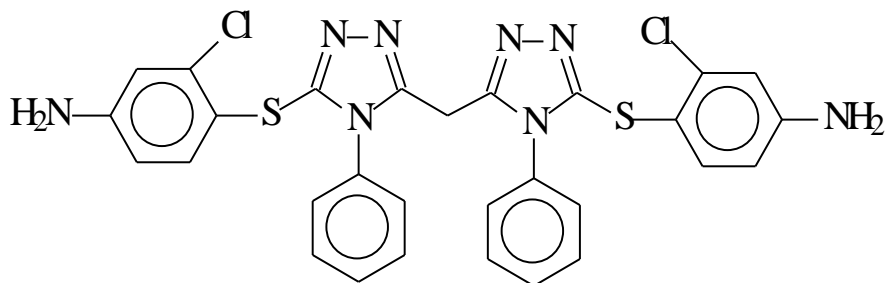
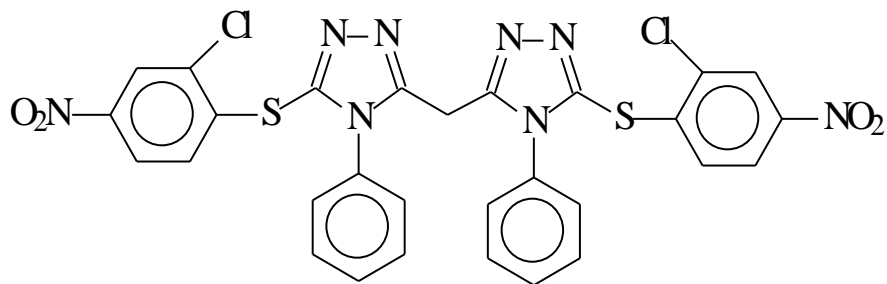
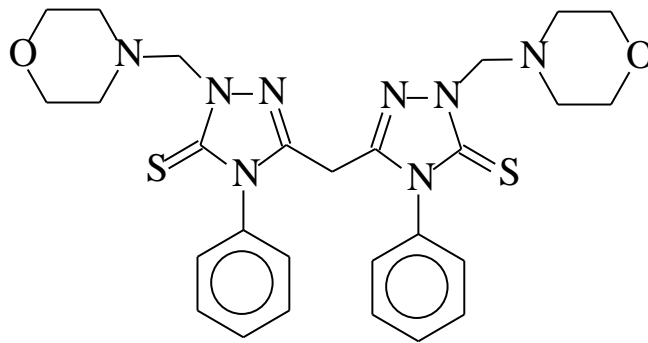
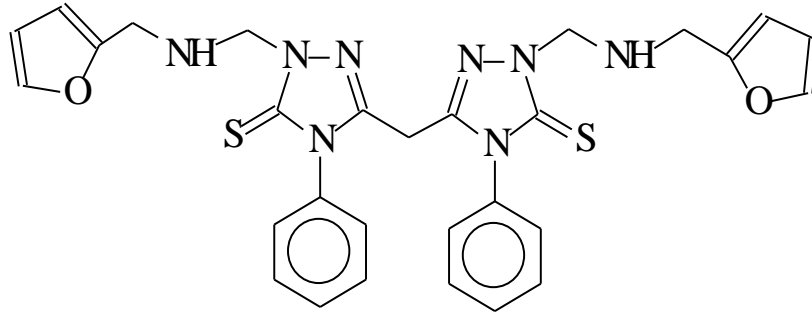
Tablo 2. Formüller Tablosu



Tablo 2'nin devamı

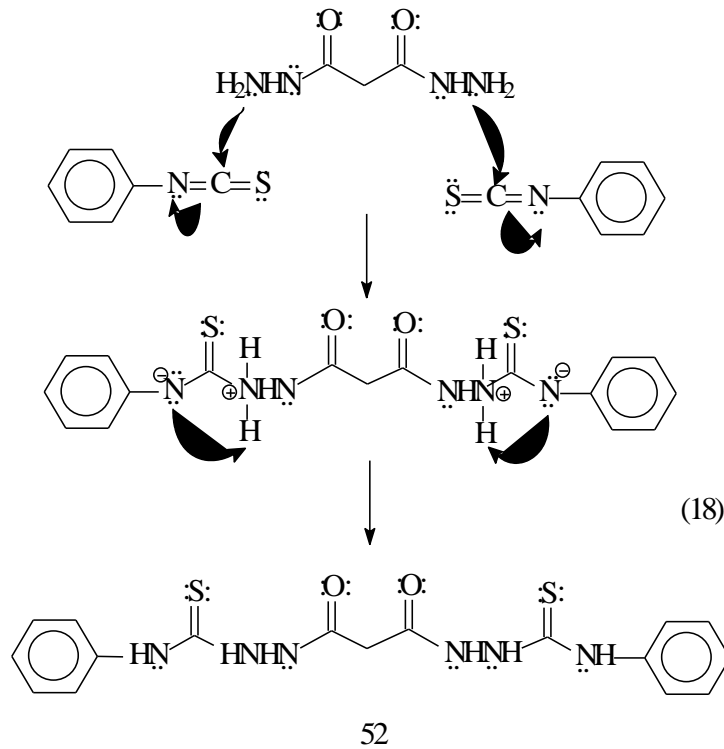


Tablo 2'nin devamı



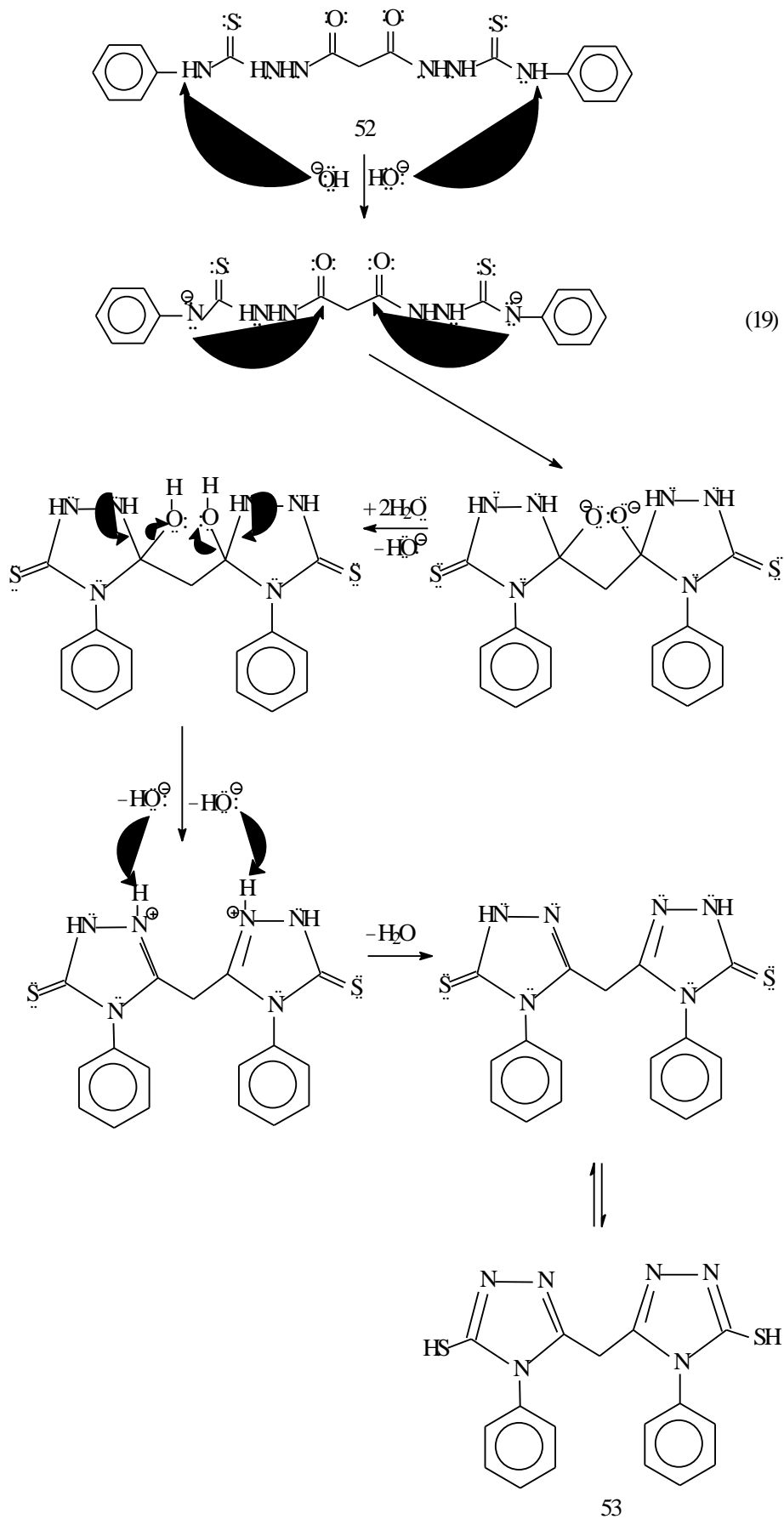
3. TARTIŞMA

Bir tiyöüre türevi olan 2,2'-(1,3-dioksopropan-1,3-diil)bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamid) (52) bileşiği, malonhidrazit bileşiğinin 4-florofenilizotiyosyanat molekülüne nükleofilik katılmasıyla elde edilmiştir (Denklem 18).



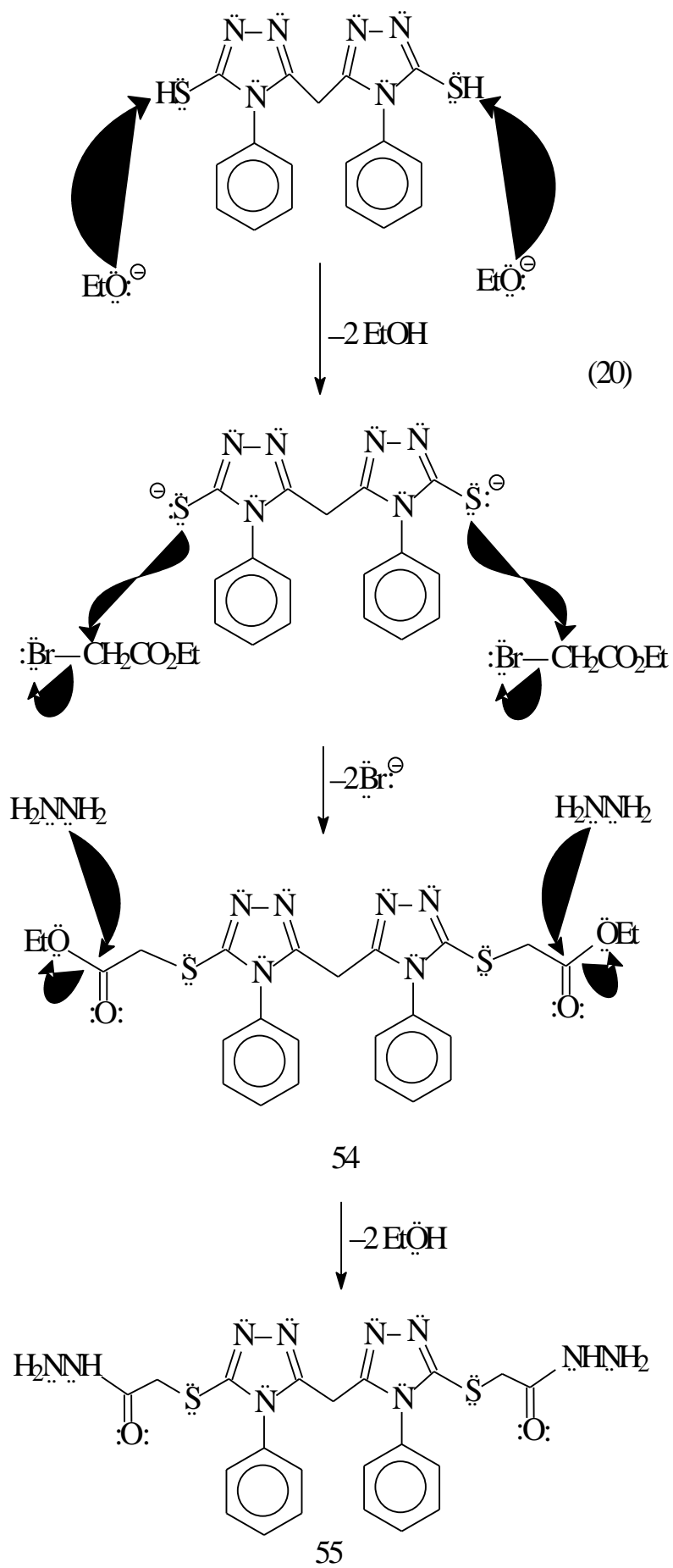
52 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda NH_2 grubunun varlığını gösteren herhangi bir sinyal gözlenmezken, 9.20, 9.40 ve 9.91 ppm' de her biri iki protona karşılık gelen ve D_2O ilavesi ile kaybolan üç sinyalin bulunması, nükleofilik katılmayı desteklemektedir. Buna ek olarak, 52 nolu bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında, yapıdaki florofenil çekirdeğinden ileri gelen pikler ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. Bu bileşiğin kütle spektrumunda $[\text{M}+1]$, $[\text{M}+2]$ ve $[\text{M}+\text{Na}]$ iyon pikleri görülmektedir.

52 nolu karbotiyoamid türevinin bazik ortamda halka kapanmasına uğratılması, 5,5'-metilenbis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol) (53) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 19).



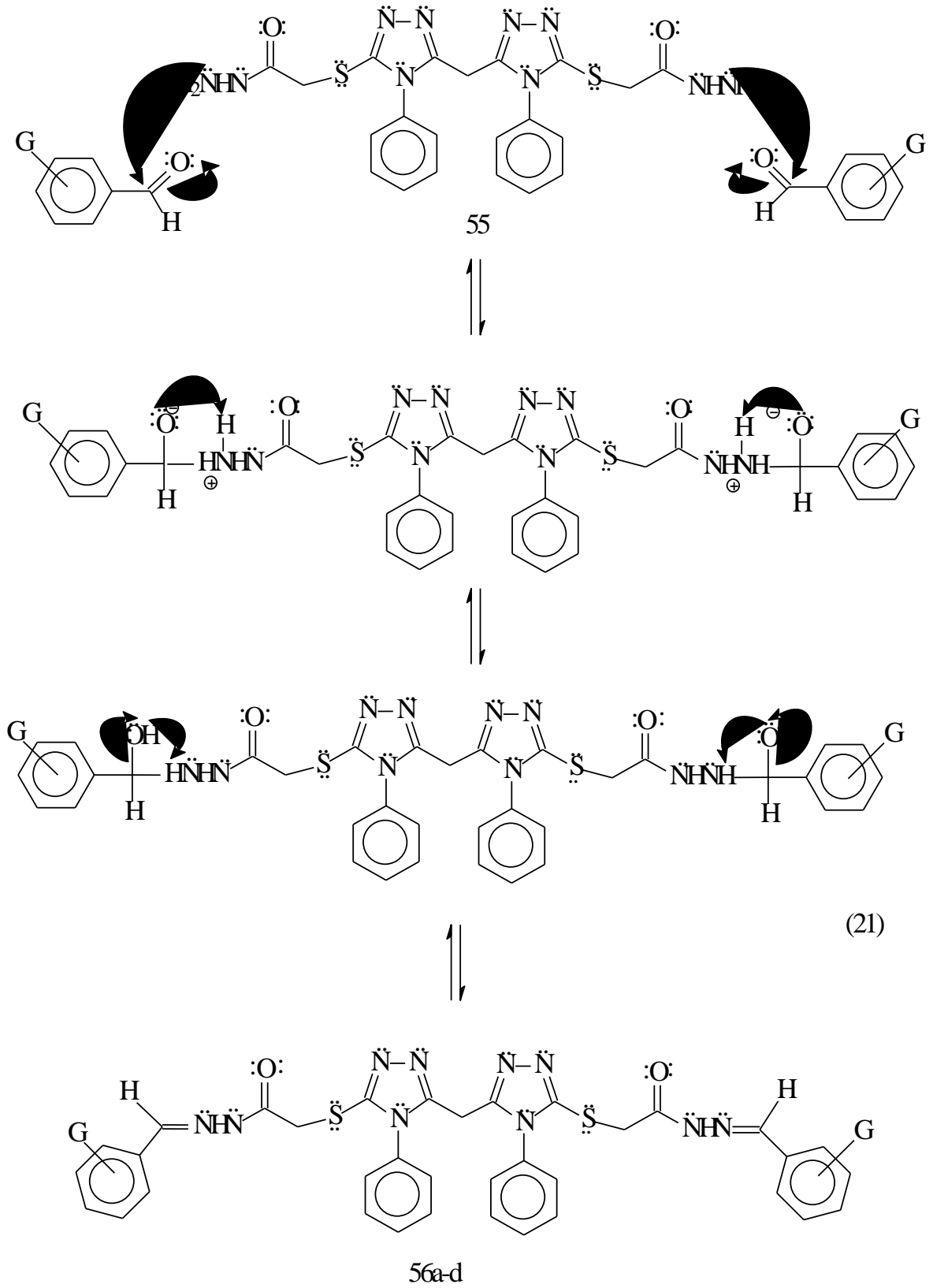
53 Nolu bileşimin ^1H NMR spektrumunda NH grubundan ileri gelen herhangi bir pik bulunmazken SH grubunun varlığını gösteren ve toplam iki protona karşılık gelen sinyal 13.89 ppm de gözlenmektedir. D_2O ilavesi ile bu pik kaybolmaktadır. Bu değer literatür verileri ile uyum içindedir [41-45]. Bu iki SH grubuna ait gerilim bandı, IR spektrumunda 2727 cm^{-1} de kaydedilmiştir. 53 bileşiminin kütle spektrumunda $[\text{M}+1]$, $[\text{M}+2]$ ve $[\text{M}+\text{K}]$ iyon pikleri ilgili m/z değerlerinde kaydedilmiştir.

Dietil 5,5'-{metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetat (54) bileşiği, 53 bileşiminin bazik ortamda etil bromoasetat ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu bileşimin ester gruplarının hidrazin hidrat ile süstitüsüyonu, 55 nolu asetohidrazit bileşiminin oluşumunayol açmıştır (Denklem 20).



54 Bileşiğinin FT-IR ve ^1H NMR spektrumunda SH grubundan ileri gelen herhangi bir pik gözlenmemiştir. Buna karşılık, molekülde yer alan iki adet etoksikarbonilmetil grubu, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde rezonans olmuştur. Ester gruplarının 55 bileşiğinde hidrazid fonksiyonuna dönüştürülmesi ile etoksikarbonil grubundan ileri gelen pikler NMR spektrumlarında kaybolmuş, onun yerine $-\text{NHNH}_2$ protonlarına ait sinyaller, ^1H NMR spektrumunda sırasıyla 4.28 ve 9.31 ppm'de, D_2O ilavesi ile kaybolan pikler halinde ortaya çıkmıştır. 55 Nolu bileşiğin IR spektrumunda da 3214 ve 3314 cm^{-1} dehidrazid grubuna işaret eden absorpsiyon bantları görülmektedir. 54 nolu esterin kütle spektrumunda $[\text{M}+1]$ ve $[\text{M}+2]$ iyon pikleri ilgili m/z değerlerinde görülürken 55 nolu asetohidrazit türevi için $[\text{M}+\text{Na}]$ iyon pikim/ $z= 533.31$ de izlenmiştir.

55 Nolu bileşiğin çeşitli aromatik aldehitler ile kondenzasyonu, 2,2'-{metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}bis{*N'*-[(4-substitüfenil)metilen]asetohidrazid} (56a-d) bileşiklerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 21).



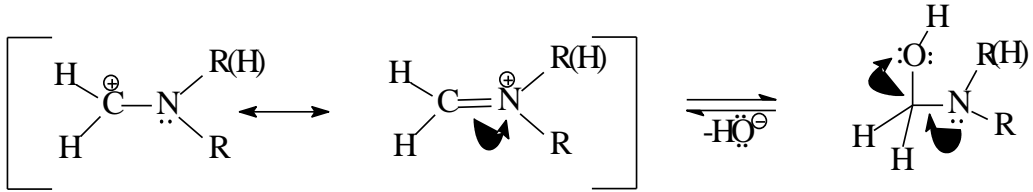
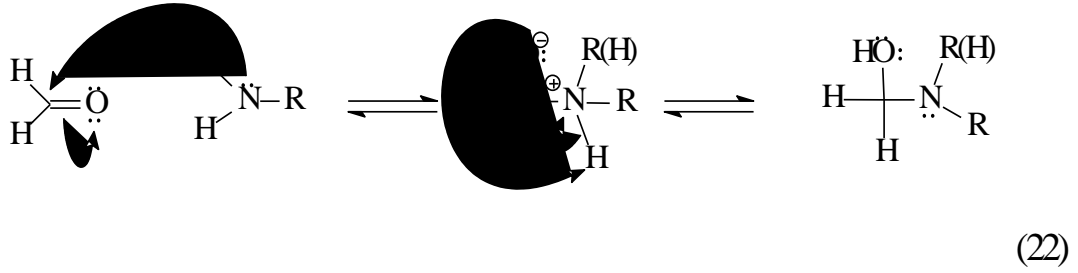
56a-d Bileşiklerinin IR ve ^1H NMR spektrumlarında NH_2 grubundan ileri gelen herhangi bir sinyal bulunmazken arilidenamino grubundan ileri gelen sinyaller, ^1H ve ^{13}C

NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir. Bu bileşikler yapıları ile uyumlu kütle spektrumu vermiştir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında gözlenen ilginç bir durum *cis/trans* amid konformerinin her birinin $-\text{N}=\text{CH}$ ve NH protonlarının ikişer setler halinde rezonans olmalarıdır. Bunların *E/Z* geometrik izomerlerine değil *E* izomerinin *cis/trans* amid konformerine ait olduğu D_2O ilavesi ile çözelti ($\text{DMSO}-d_6$) ortamındaki bağıl oranlarının değişmesinden anlaşılmaktadır.

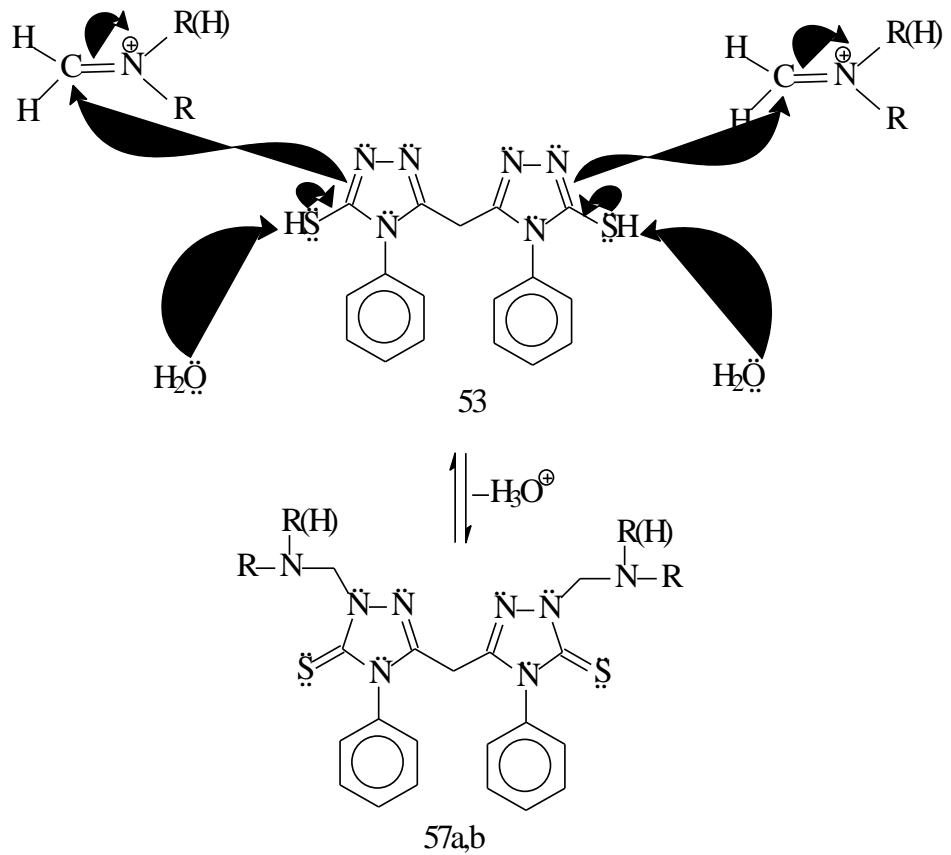
5,5'-Metilenbis(2-alkilmetil-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion)(57a-b)

bileşikleri 53 nolu ara ürünün çeşitli aminler ile formaldehit varlığında verdiği Mannich reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Denklem 22). 53 Nolu bileşikten farklı olarak, 57a,b bileşiklerinin NMR spektrumlarında kullanılan aminden ileri gelen ilave pikler ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklerin IR ve ^1H NMR spektrumlarında SH grubunun varlığını gösteren herhangi bir pik bulunmamaktadır. Buna ilaveten bu bileşikler yapıları ile uyumlu kütle spektrumu vermiştir. Bu reaksiyonun birinci adımında amin azotunun formaldehitin karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı ve bir mol su eliminasyonu ile öncelikle bir iminyum bileşiği oluşmaktadır. İkinci adımda ise, enol formuna dönüşebilen karbonil bileşiği, bir nükleofil olarak 1. basamakta oluşan iminyum bileşiğine katılmaktadır.

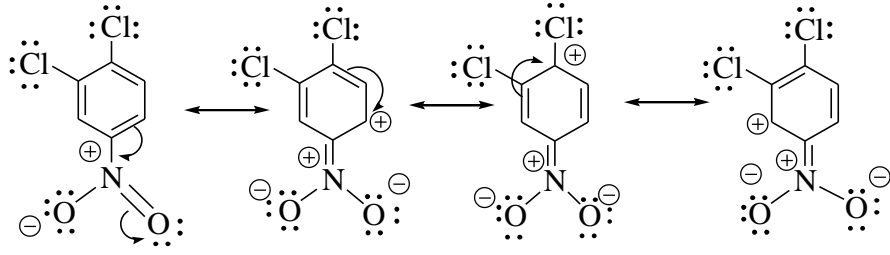
1. ADIM



2. ADIM



3,3'-Metilenbis{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)tio]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol}(58) bileşiğinin sentezi, 53 bileşiği ve 3,4-dikloronitrobenzen arasındaki bir nükleofilik aromatik süstitüsyon ile gerçekleştirilmiştir (Denklem 23).



3,4-Dikloronitrobenzenin rezonans yapılarına göre, bir nükleofil için saldırı merkezi, 3,4-dikloronitrobenzenin 4 nolu karbon atomu olacaktır. Buna göre, 53 bileşiği ile 3,4-dikloronitrobenzen arasındaki S_NAr reaksiyonu denklem 23 ile gösterilebilir. 58 Nolu bileşiğin IR ve 1H NMR spektrumlarında SH grubundan ileri gelen sinyal bulunmamaktadır. Onun yerine, 1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında aromatik bölgedeki kalabalıklaşma, kondenzasyonu desteklemektedir. Ayrıca, bileşiğin IR spektrumunda 3210 ve 3337 cm^{-1} 'de nitro grubundan ileri gelen gerilim bantları bulunmaktadır. 58 Nolu bileşiğin nitro gruplarının indirgenmesi, Pd-C katalizörü yanında hidrazin hidrat kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 59 Nolu bileşik olan indirgenme ürününün IR spektrumunda nitro grubunun varlığını gösteren piklerin bulunmayışı, onun yerine 3337 ve 3210 cm^{-1} 'de amin grubundan ileri gelen absorpsiyon bantlarının gözlenmesi indirgenmeyi destekler niteliktedir. Yapıda yer alan iki amino grubu 1H NMR spektrumunda 5.78 ppm'de D_2O ilavesi ile kaybolan ve toplam dört protona karşılık gelen bir singlet olarak izlenmektedir.

Sentezlenen bileşikler içinde 52 nolu karbotiyoamid ile, 57a ve 57b nolu Mannich bazları, test mikroorganizmalarından *Escherichia coli* (Ec), *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *Staphylococcus aureus* (Sa), *Enterococcus faecalis* (Ef) ve *Bacillus cereus* (Bc)'e karşı 31.3-250 $\mu g/mL$ 'lik mik değerleri ile aktivite göstermiştir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada ilk olarak, daha ileri sentezler için önemli bir ara ürün olan 2,2'-(1,3-dioksopropan-1,3-diil)bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamid) (52) bileşiği, malonohidrazidden başlanarak sentezlenmiştir. Ardından, çok sayıda biyoaktif bileşiğin ve ilacın yapısında yer alan önemli bir halka olan 1,2,4-triazol halkasını içeren 53 nolu bileşiğin sentezi, 52'nin bazik ortamda halka kapanmasına uğratılması ile gerçekleştirilmiştir. 53 ün sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile reaksiyonundan ise, yine önemli bir ara ürün olan 2,2'-{metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetohidrazid (55) bileşiği elde edilmiş, bunun da çeşitli aldehitler ile muamelesi sonucu, karşılık gelen arilmetilen asetohidrazidleri (56a-d) vermiştir. Mannich reaksiyonu, çok sayıda biyoaktif bileşiğin oluşumuna yol açan ve tek adımda gerçekleşen çok bileşenli bir reaksiyondur. Bu çalışmada da, biyolojik bakımdan önemli iki farklı halkayı tek bir molekülde içeren bileşikler elde edebilmek amacıyla Mannich reaksiyonuna başvurulmuştur. Bu amaçla, 53 bileşiği ayrı ayrı olmak üzere furan-2-ilmetanamin ile ve morfolin ile formaldehit varlığında muamele edilmiş ve karşılık gelen 5,5'-metilenbis(2-[(alkilmetilamino)metil]-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tion) (57a, 57b)'lar elde edilmiştir. Çalışmanın son kısmında ise, 53 bileşiği öncelikle 3,4-dikloronitrobenzen ile bazik ortamda muamele edilip 3,3'-metilenbis{5-[(2-kloro-4-nitrofenil)tio]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol} (58) bileşiğine dönüştürülmüş, ardından nitro gruplarının indirgenmesi ile de karşılık gelen amin, muhtemel biyoaktif bileşik olarak elde edilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobial aktiviteleri incelenmiştir. Sadece pozitif antimikrobial sonuçlar, Tablo 1'de sunulmuştur. Sentezlenen bileşikler içinde 52 nolu karbotioamid ile, 57a ve 57b nolu Mannich bazlarının, test mikroorganizmalarından *Escherichia coli* (Ec), *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *Staphylococcus aureus* (Sa), *Enterococcus faecalis* (Ef) ve *Bacillus cereus* (Bc)'e karşı 31.3-250 µg/mL'lik mik değerleri ile aktif oldukları bulunmuştur.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen 53 nolu 1,2,4-triazol-3-tiol bileşiği, SH grubunun alkilendirilmesi, açillendirilmesi veya protonun başka gruplar ile substitusyonu üzerinden farklı yapılarda çok sayıda bileşiğe türevlendirilme imkanı bulunan bileşiktir. Ayrıca, Mannich reaksiyonu yardımıyla aminoalkilendirilmesi ile de biyoaktif bileşiklerin elde edilebilir. Yine ara ürün olarak sentezlenen hidrazid yapısındaki 2,2'-{metilenbis[(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)tio]}diasetohidrazid (55) bileşiği kullanılarak da yeni 1,3,4-oksadiazoller, 1,2,4-triazoller, 1,3,4-tiyadiazoller, 1,3-tiyazoller ve 1,3-oksazoller, muhtemel biyoaktif bileşikler olarak elde edilebilir. Çalışmanın son adımında elde edilen (4{[5-({5-[(4-amino-2-klorofenil)tio]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio}-3-klorofenil)amin (59) de amin grubunun substitusyonu üzerinden, farklı farmakoforları tek bir yapıda içeren hibrit moleküllere dönüştürülebilme imkanı bulunan bir bileşik olma özelliği taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. S., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A. and Bhat, M. K., Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues, Bioorg. Med. Chem. Lett., 19 (2009) 759–763.
2. Borate, H. B., Maujan, S. R., Sawargave, S. P., Chandavarkar, M. A., Vaiude, S. R., Joshi, V. A., Wakharkar, R. D., Iyer, R., Kelkar, R. G., Chavan, S. P. and Kunte, S. S., Fluconazole analogues containing 2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one or 2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one moieties, a novel class of anti-Candida agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20 (2010) 722–725.
3. Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Second Edition, Illinois, 2004.
4. Pablos-Mendez, A., Raviglione, M. C., Laszlo, A., Binkin, N., Rieder, H. L., Bustreo, F., Chon, D. L. Weezenbeek, C. S. L., Kim, S. J., Chaulet, P. and Nunn, P., Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997, N. Engl. J. Med. 338 (1998) 1641-1649.
5. Mallikarjuna, B. P., Sastry, B. S., Kumar, G. V. S., Rajendraprasad, Y., Chandrashekar, S. M. and Sathisha, K., Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazide analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring system- A novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4739-4746.
6. Kumar, G.V.S., Prasad Y.R., Mallikarjuna, B.P. and Chanrashekar, S.M., Syntheses and pharmacological of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5120-5129.
7. Chavez, D.E. and Parrish, D.A., New heterocycles from tetrazines and oxadiazoles. J. Heterocycl. Chem., 46 (2009) 88–90.
8. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E. ve Ertan, M., 6-Benzylidenethiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5(6*H*)-ones substituted with ibuprofen: synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. Eur. J. Med. Chem., 35 (2000) 743-750.
9. Demirbas, N., Ugurluoglu, R. ve Demirbas, A., Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents, Bioorg Med Chem., 10(2002) 3717-3723.
10. Sahin, D., Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Design and Synthesis of some Azole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents, Med. Chem. Res. (2012) baskıda.

11. Turan-Zitouni, G., Sivaci, M., Kılıc, FS. ve Erol, K., Synthesis of some triazolyl-antipyrine derivatives and investigation of analgesic activity. Eur J Med Chem., 36(2001) 685-689.
12. Ashok, M., Holla, BS. and Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety. Eur J Med Chem., 42(2007)1095-1101.
13. Rao, BM., Sangaraju, S., Srinivasu, MK., Madhavan, P., Devi, ML., Kumar, PR., Candrasekhar, P., Arpitha, C. and Balaji, TS., Development and validation of a specific stability indicating high performance liquid chromatographic method for rizatriptan benzoate. J Pharm Biomed Anal., 41(2006)1146-1151.
14. Hancu, G., Gaspar, A. and Gyeresi, A., Separation of 1,4-benzodiazepines by micellar elektrokinetic capillary chromatography. J Biochem Biophys Methods., 69(2007) 251-259.
15. Cai, S., Li, QS., Borchardt, RT., Kuczera, K. and Schowen, RL., The antiviral drug ribavirin is a selective inhibitor of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase from trypanosoma cruzi. Bioorg Med Chem., 15(2007) 7281-7287.
16. Yu, LT., Ho, MT., Chang, CY. and Yang, TK., Asymmetric zinc-Reformatsky reaction of Evans chiral imide with acetophenones and its application to the stereoselective synthesis of triazole antifungal agents. Tetrahedron: Asim., 18(2007)949-962
17. Gupta, A., Unadkat, JD. and Mao, Q., Interactions of azole antifungal agents with the human breast cancer resistance protein (BCRP). J Pharm Sci., 96(2007)3226-3235.
18. Schiller, SD. and Fung, HB., Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent. Clin Therapeutics., 29(2007) 1862-1886.
19. 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.
20. Holla, B. S., Rao, B. S., Shridhara, K. and Akberali, P. M., Studies on arylfuran derivatives: Part XI. Synthesis, characterisation and biological studies on some Mannich bases carrying 2,4-dichlorophenylfurfural moiety, Il Farmaco., 55(2000) 338-344.
21. 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.
22. Ashok, M., Holla, B. S. and Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42(2007) 1095-1101.

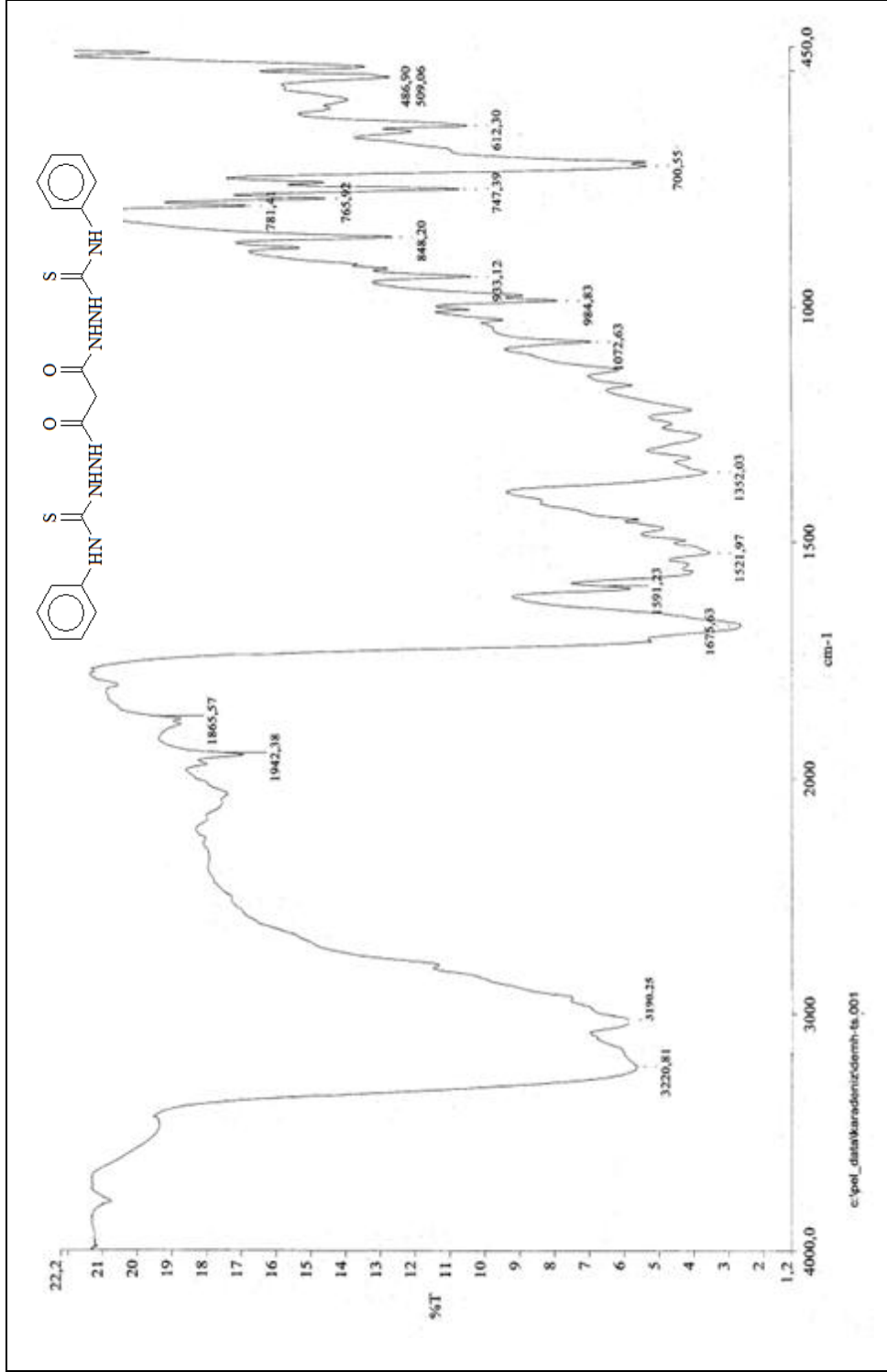
23. Zeng, H., Li, H. and Shao, H., One-pot three-component Mannich-type reactions using Sulfamic acid catalyst under ultrasound irradiation, Ultrasonics Sonochem., 16(2009) 758-762.
24. Holla, B. S., Shivananda, M. K., Shenoy, M. S. and Antony, G., Studies on arylfuran derivatives: Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents, Il Farmaco., 53(1998) 531-535.
25. Sujith, K. V., Rao, J. N., Shetty, P. and Kalluraya, B., Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety, Eur. J. Med. Chem., 44(2009) 3697-3702.
26. Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Almajan, E. R., Draghici, C. and Saramet, G., Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole Mannich bases carrying diphenylsulfone moieties, Eur. J. Med. Chem., 44(2009) 3083-3089.
27. Hakimelahi, G. H., Moosavi-Movahedi, A. A., Saboury, A. A., Osetrov, V., Khodarahmi, G. A. and Shia, K. S., Carbapenem-based prodrugs. Design, synthesis, and biological evaluation of carbapenems, Eur. J. Med. Chem., 40(2005), 339-349.
28. Tsoua, T. L., Tanga, S. T., Wua, J. R., Hunga, Y. W. and Liu, Y. T., Synthesis and antipseudomonal activity of fluoroquinolonyl-penicillin derivatives, Eur. J. Med. Chem., 34, 255-259, (1999).
29. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis and Antimitumor Activity of Some New 4-(1-Naphthylidenamino)- and 4-(1-Naphthylmethylamino)-1,2,4-Triazol-5-one Derivatives, Turk. J. Chem., 28(2004), 679-690.
30. Singh, H. H., Nager, S., Chaudheri, A. and Parmar, S. S., Inhibition of Pyruvic Acid Oxidation by 2,5-Substitued 1,3,4-Oxadiazoles, J. Pharm. Sci., 62(1973) 504.
31. Aboulwafa, O. M. and El-Metwalli, M. A. E., Benzo[b]thiophenes: Synthesis of Novel Benzo[b]thienylhydrazine and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Potential Antidepressant Agents, Arch. Pharm., 325(1992)603-608.
32. Chandra, J. N. N. S., Sadashiva, C.T., Kavitha, C.V. and Rangappa, K.S., Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel N-alkyl and N-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine, Bioorg. Med. Chem., 14(2006) 6621-7.
33. Dixit, P.P., Patil, V.J., Nair, P.S., Jain, S., Sinha, N. and Arora, S.K., Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluorophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents, Eur. J. Med. Chem., 41(2006)423-8.
34. Castellano, S., Stefancich, G., Chillotti, A. and Poni, G., Synthesis and antimicrobial properties of 3-aryl-1-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1H-imidazol-1-yl)propanes as 'carbamalogues' of the N-arylmethyl-N-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-1H-imidazol-1-amines, a new class of antifungal agents, Il Framaco, 58(2003) 563-568.

35. Rao, B. M., Sangaraju, S., Srinivasu, M. K., Madhavan, P., Devi, M. L., Kumar, P. R., Chandrasekhar, K. B., Arpitha, C. and Balaji, T. S., Development and Validation of a Specific Stability Indicating High Performance Liquid Chromatographic Method for Rizatriptan Benzoate, *J. Pharma. Biomed. Anal.*, 41(2006) 1146-1151.
36. Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Aline, P. and Chenault, J., Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(2002) 2105-2108.
37. İkizler, A.A., Ucar, F.I., Demirbaş, N.,D., Yasa, I., Demirbaş, A. ve Genzer, T., Antimicrobial Activities of some 4H-1,2,4-triazoles, *Indian J. Pharm. Sci.*, 61(1999) 271-274.
38. 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.
39. Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd., *Japan Patent* 81 05, 482 (CA, 95: 62188n, 1981).
40. Machida Y., Saito I., Sugiyama I. and Negi S., *Europe Patent* 62, 328 (CA, 98: 125757g, 1982).
41. 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.
42. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44 (2009) 4362–4366.
43. Özyanık, M., Demirci, S., Bektas H., Demirbas, N., Demirbas, A. ve Karaoglu, S. A., Preparation and antimicrobial activity evaluation of some quinoline derivatives containing anazole nucleus. *Turk J Chem* 36 (2012) 233-246.
44. Bektas H., Karaali, N., Sahin, D., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives, *Molecules.*, 15 (2010) 2427-2438.
45. Basoglu, S., Yolal, M., Demirbas, A., Bektas, H., Abbasoglu, R. ve Demirbas, N., Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities. *Turk. J. Chem.*, 36(2012) 37-53.
46. Weidinger-Wells, MA., Boggs, CM., Foleno, BD., Melton, J. and Bush, K., Goldschmidt, RM., Hlasta, DJ., Novel piperidinyloxy oxazolidinone antibacterial agents. Diversification of the N-Substituent. *Bioorg Med Chem.*, 10(2002) 2345–2351

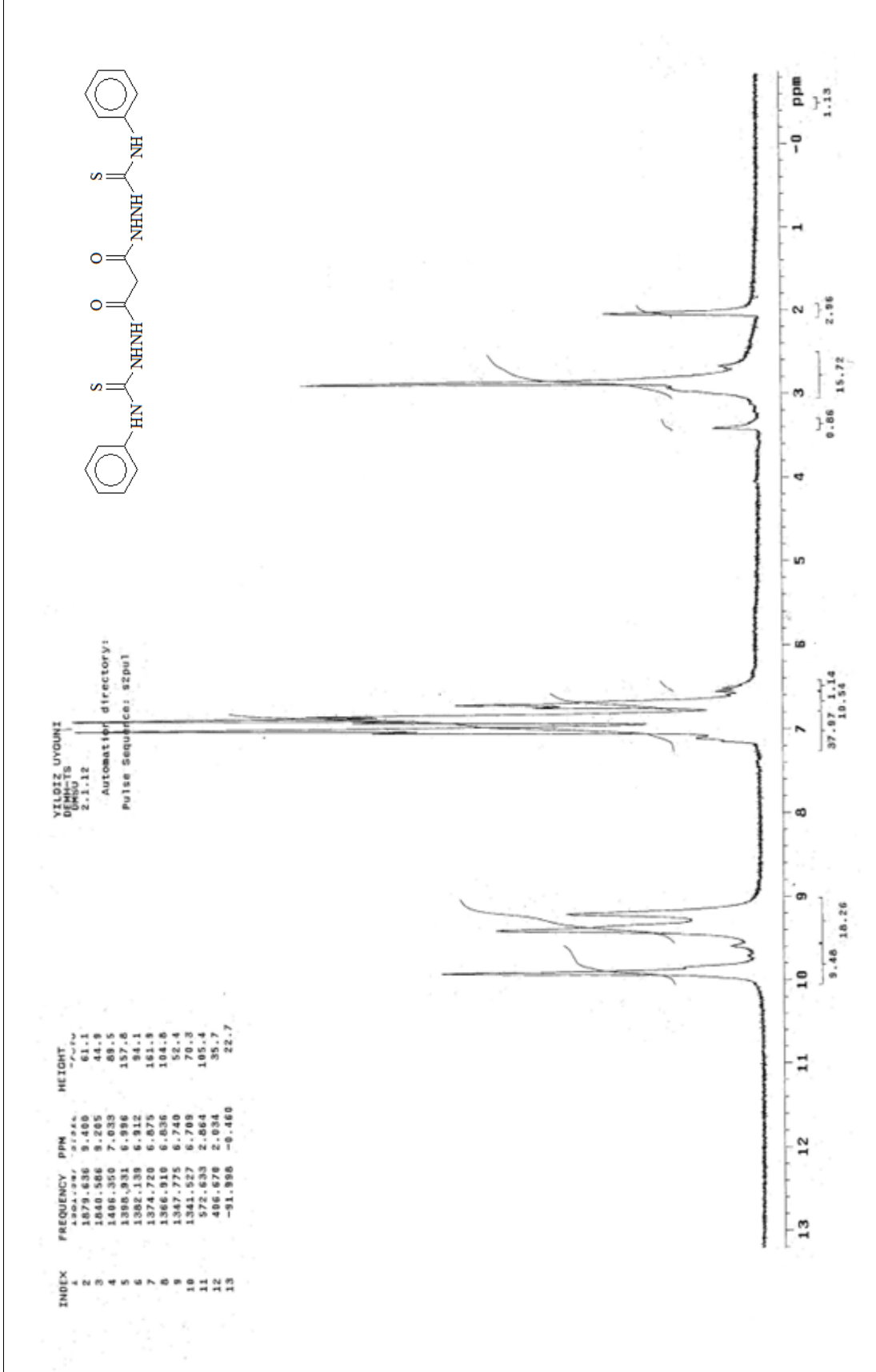
47. Bektaş, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Bayrak, H. and Karaoglu, S. A., Synthesis ve biological activity studies of new hybrid molecules containing tryptamine moiety. Med Chem Res., (2011) DOI :10.1007/s00044-010-9531-y.
48. Bektas, H., Karaali, N., Sahin, D., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives Molecules., 15(2010) 2427–2438.
49. Bayrak, H., Demirbas, A., Bektaş, H., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazol derivatives. Turk J Chem., 34(2010)835-846.
50. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., 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.
51. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, Eur J Med Chem., 44(2009) 4362–4366.
52. Demirbas, A., Ceylan, S. ve Demirbas, N., Synthesis of Some New Five Membered Heterocycles, A Facile Synthesis of Oxazolidinones. J Heterocycl Chem., 44(2007) 1271–1280.
53. Holla, BS., Poojary, NK., Rao, SB. and Shivananda, MK., New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents. Eur J Med Chem., 37(2002) 511–517.
54. 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) 75–91.
55. Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A. ve Sancak, K., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-Phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4] triazole Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, 9 (2004) 793-804.
56. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R., Synthesis of Novel 4-Alkylidene- and 4-Alkylamino-5-oxo-4,5-Dihydro-[1,2,4] triazole Derivatives and Investigation of Their Antitumor Activities, Turk. J. Chem., 28 (2004) 559-572.
57. Bektas, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of Some New Biheterocyclic Triazole Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, Turk. J. Chem., 34 (2010) 165-180.
58. Holla, B. S., Sarojini, B. K., Sooryanarayana, R., Akberali, P. M., Kumari, N. S. and Shetty, V., Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies — Part 1, II Farmaco, 56 (2001) 565-570.

59. 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.
60. Demirbas, N., Demirbas, A. ve Karaoğlu, S. A., Synthesis and biological activities of new 1,2,4-triazol-3-one derivatives, Russian J. Bioorg. Chem., 31 (2005) 387–397.
61. 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.
62. 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.
63. Rando, D.G., Sato, D. N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C.Q.F., Amarl, A.T., Ferreira, F.I. ve Tavares, L.C., Potential tuberculostatic agents. Topliss application on benzoic acid [(5-nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide series, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 557-560.
64. Todeschini, A., Miranda, A.N., Silva, K.C.M., Parrini, S.C. and Barreiro, E., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives, Eur. J. Med. Chem., 33 (1998) 189-199.
65. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Karaoglu, Ş. A. ve Bektaş, H., Synthesis and Antimicrobial Activities of 2-(5-mercapto)-1,3-Oxadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-Triazol-3-one Derivatives, Turk. J. Chem., 34 (2010) 347-358
66. Bayrak, H., Demirbas, A., Bektaş, H., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 1,2,4-Triazole Derivatives, yayına sunulmuş çalışma (Eur. J. Med. Chem., 34 (2010) 835-846.
67. Mamolo, M.G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L. and Banfi, E., Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide derivatives, Il Farmaco, 56 (2001) 587-592.
68. Wyrzykiewicz, E. and Prukaha, D., New isomeric *N*-substitued hydrazones of 2-, 3- and 4- pyridinecarboxaldehydes, J. Het. Chem., 35 (1998) 381-387.
69. Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biol. Med. Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
70. Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, J. Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.

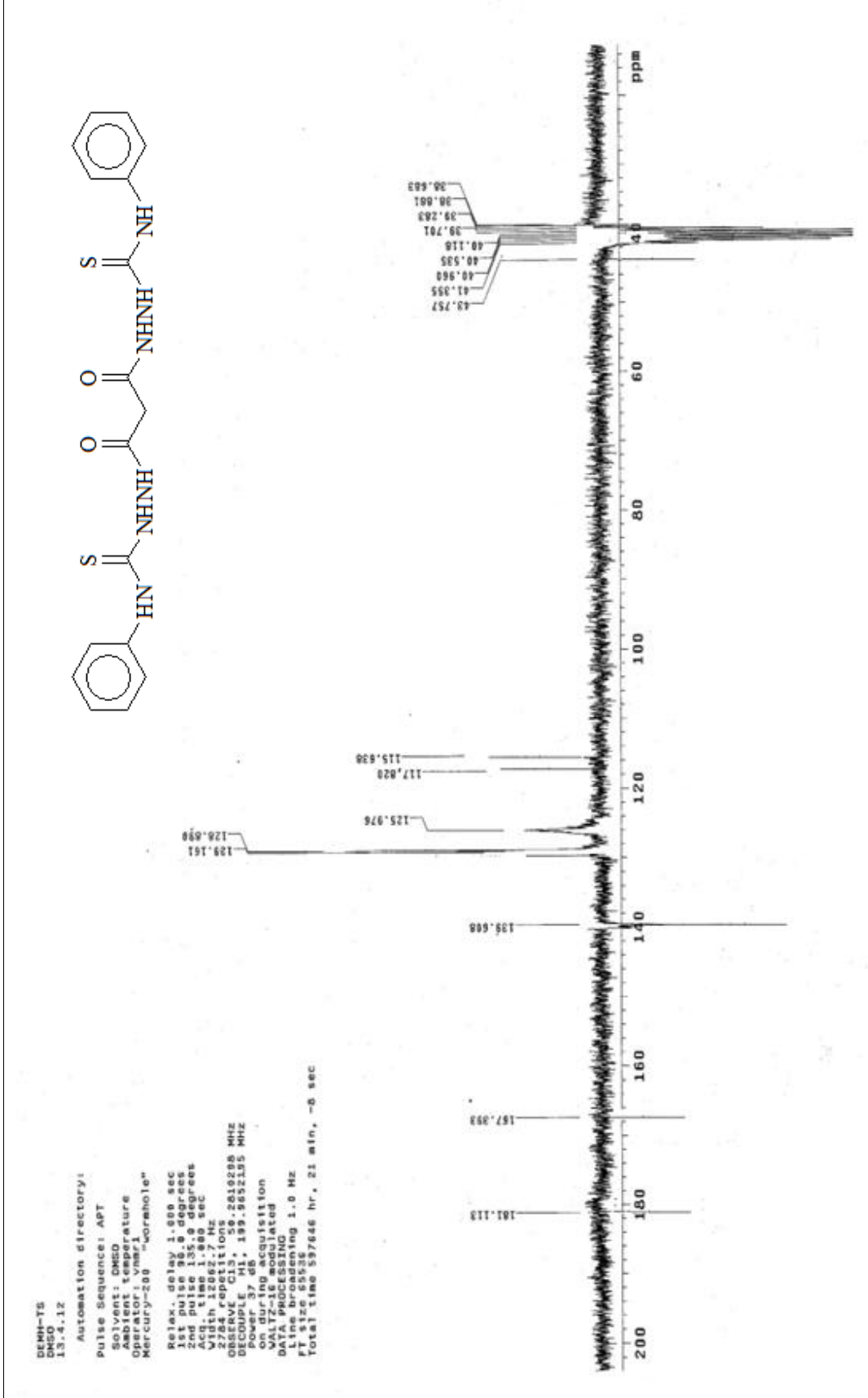
7. EKLER

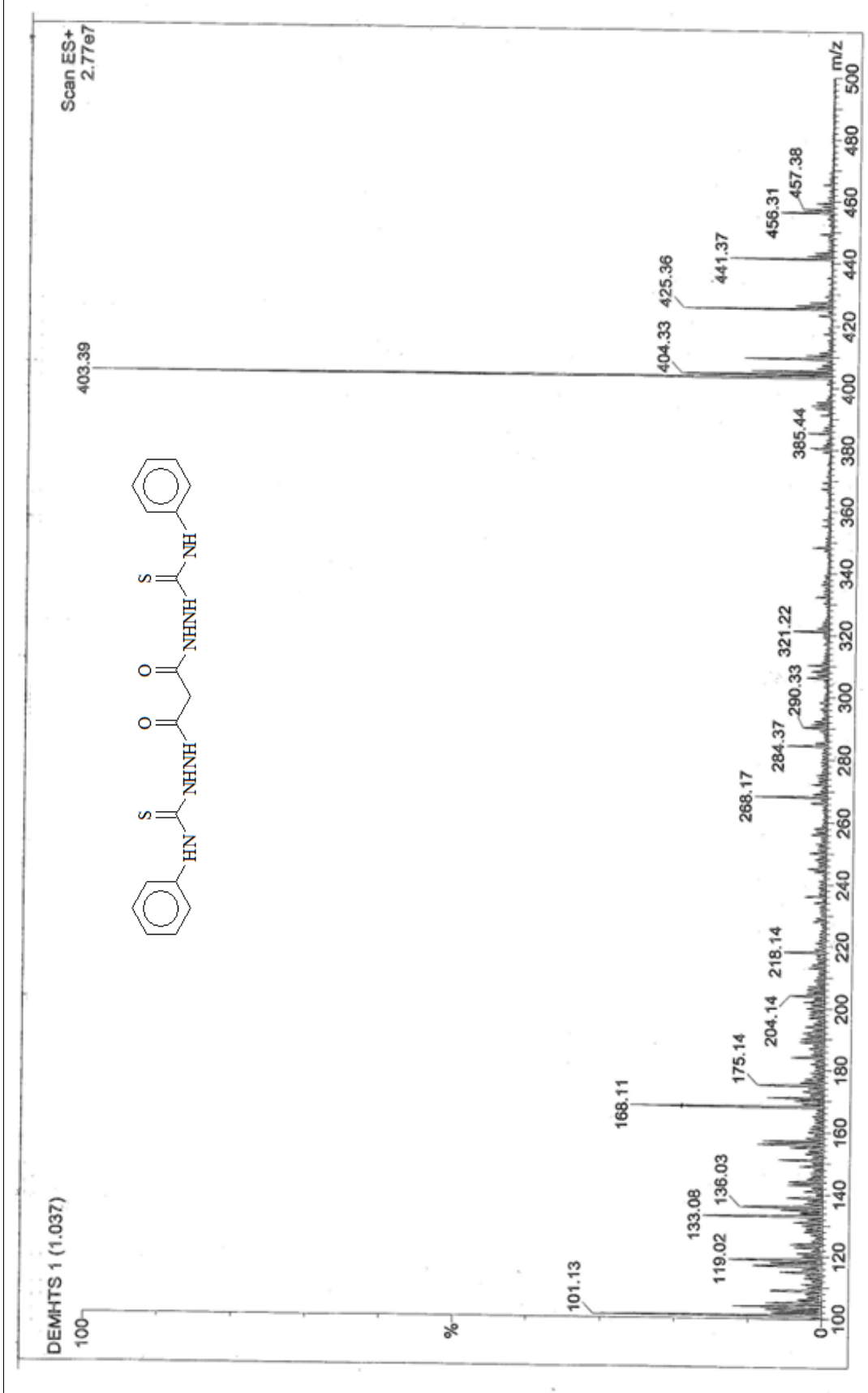


Ek Şekil 1. 52 NoluBileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)

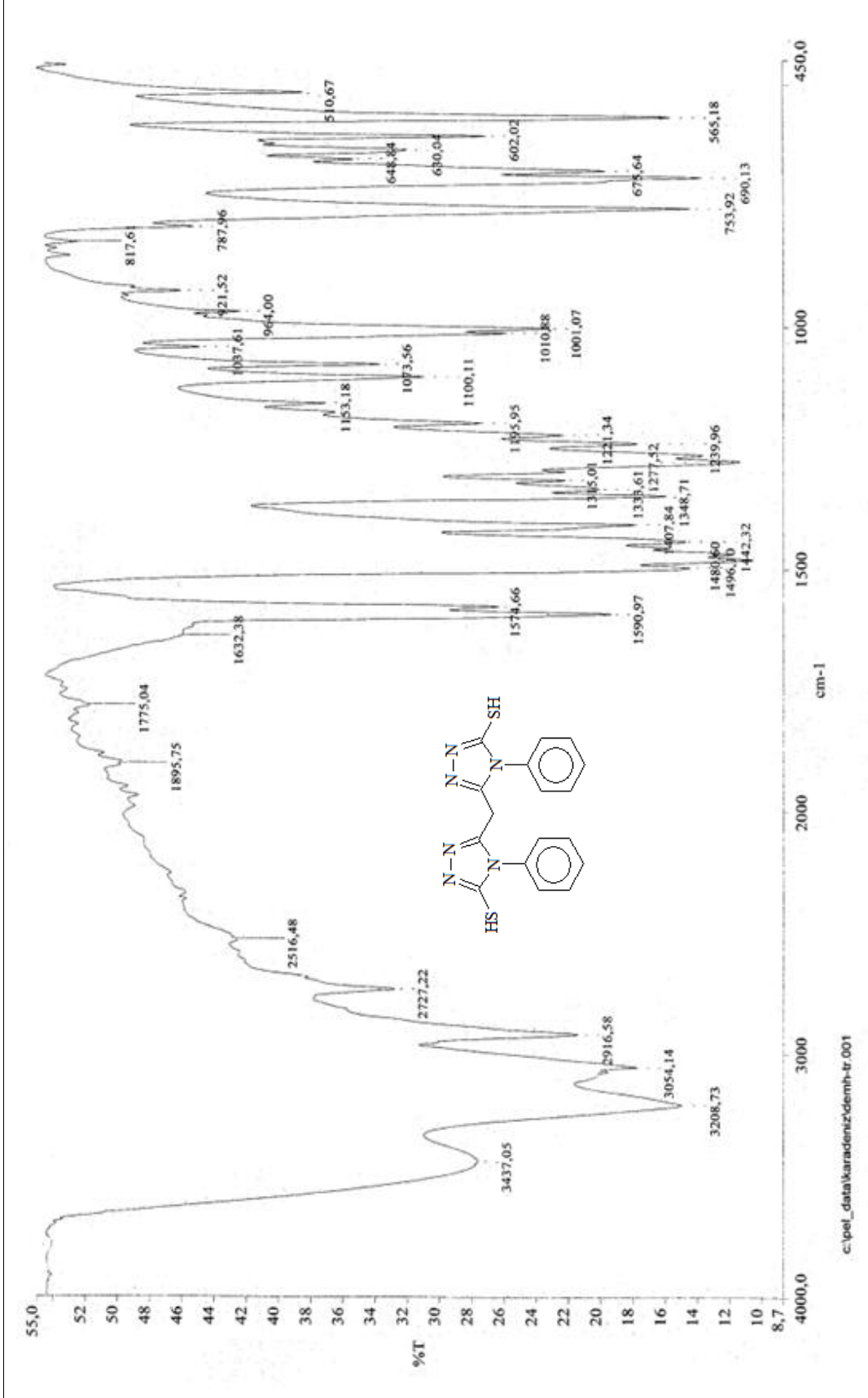


Ek Şekil 2. 52 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ pp)

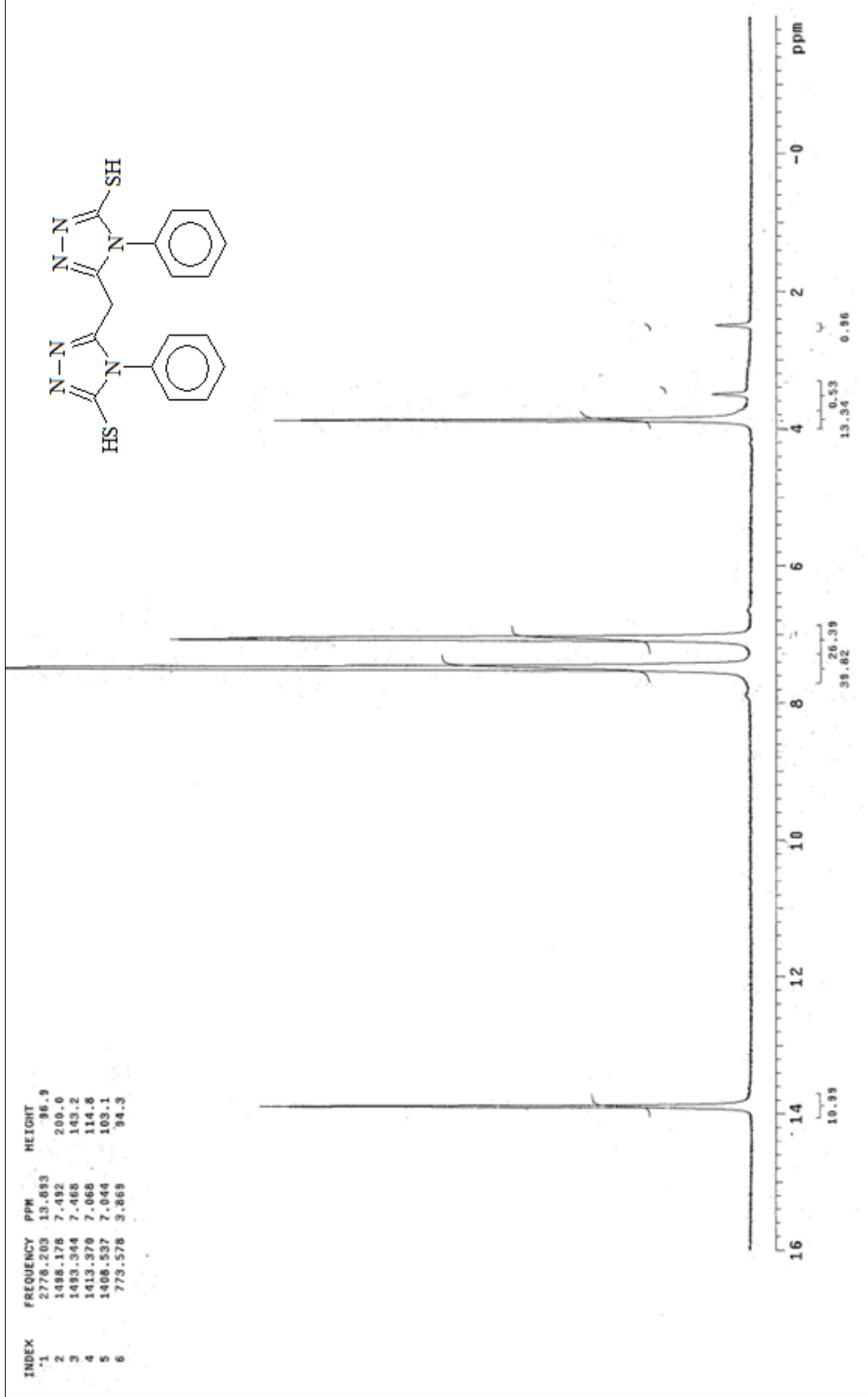

 Ek Şekil 3. 52 Nolu Bileşimin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



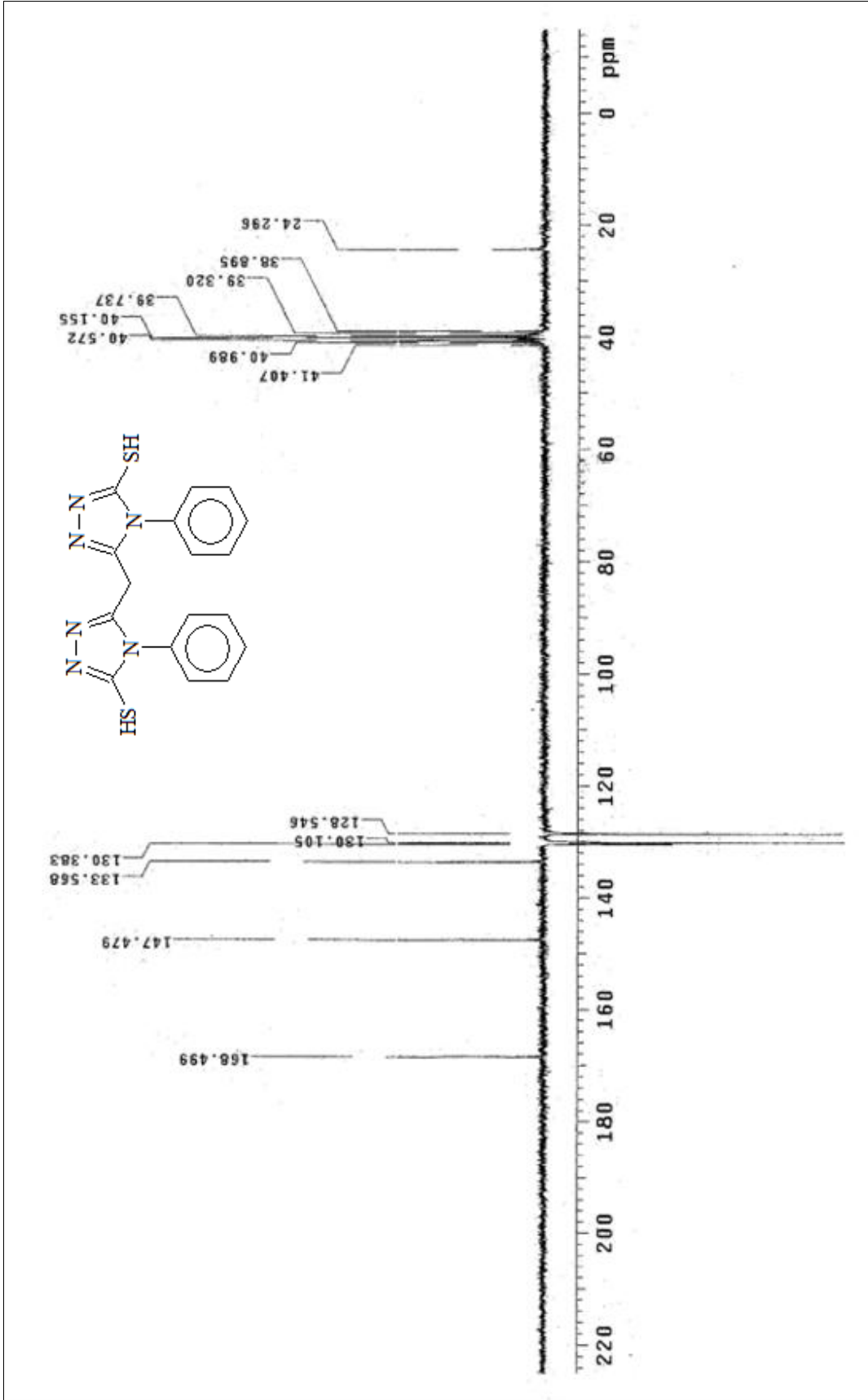
Ek Şekil 4. 52 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrum



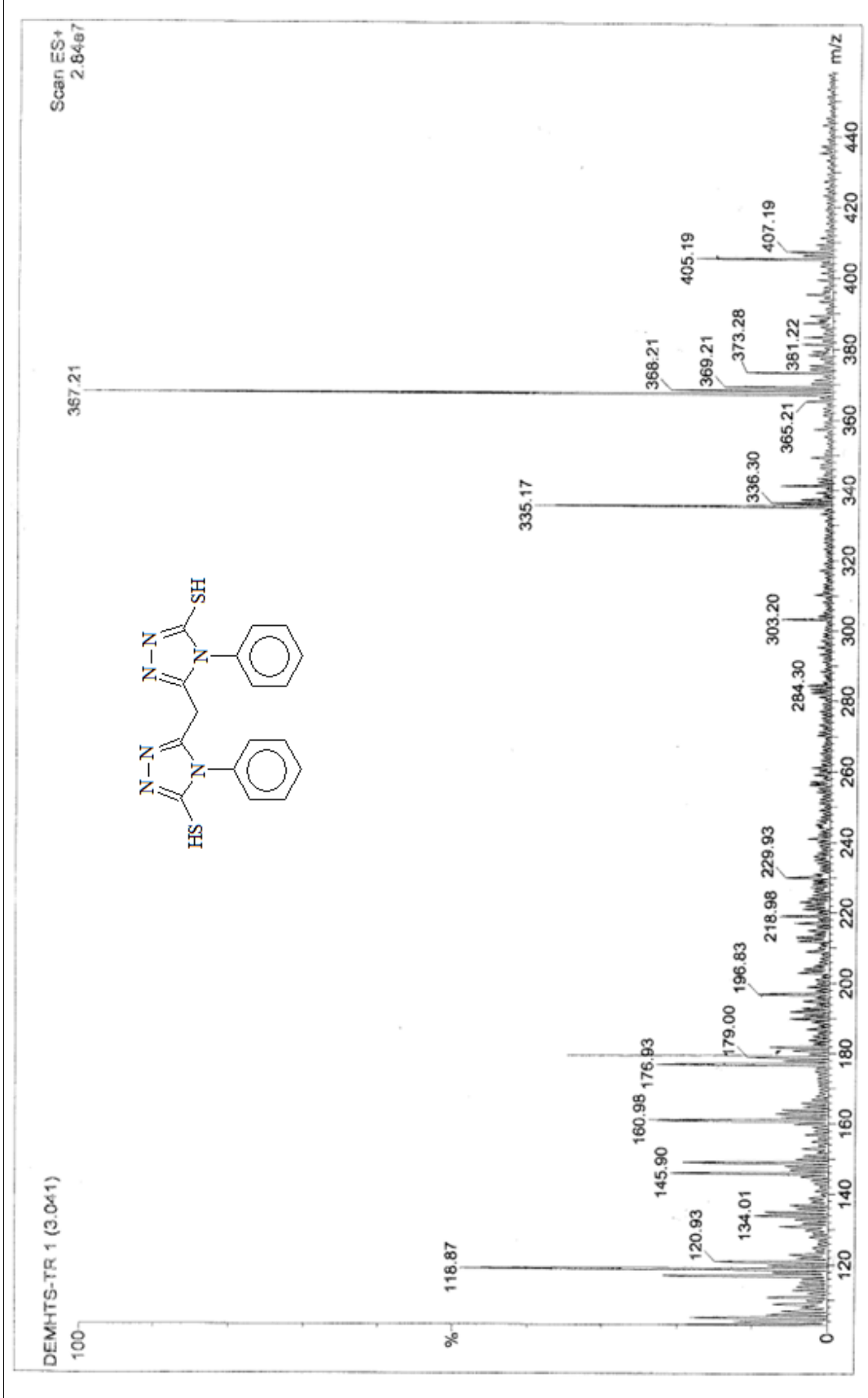
Ek Şekil 5. 53 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



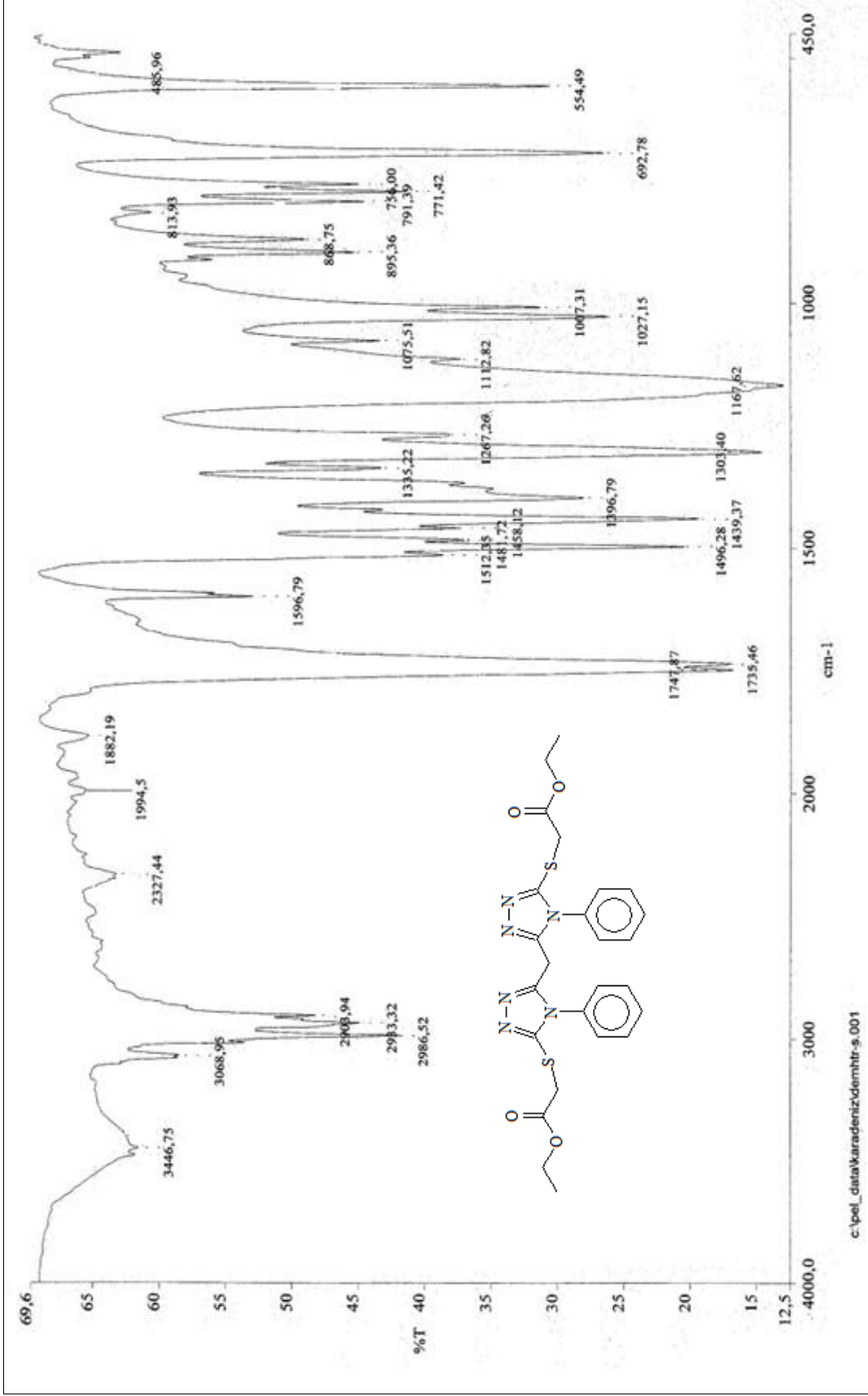
Ek Şekil 6. 53 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



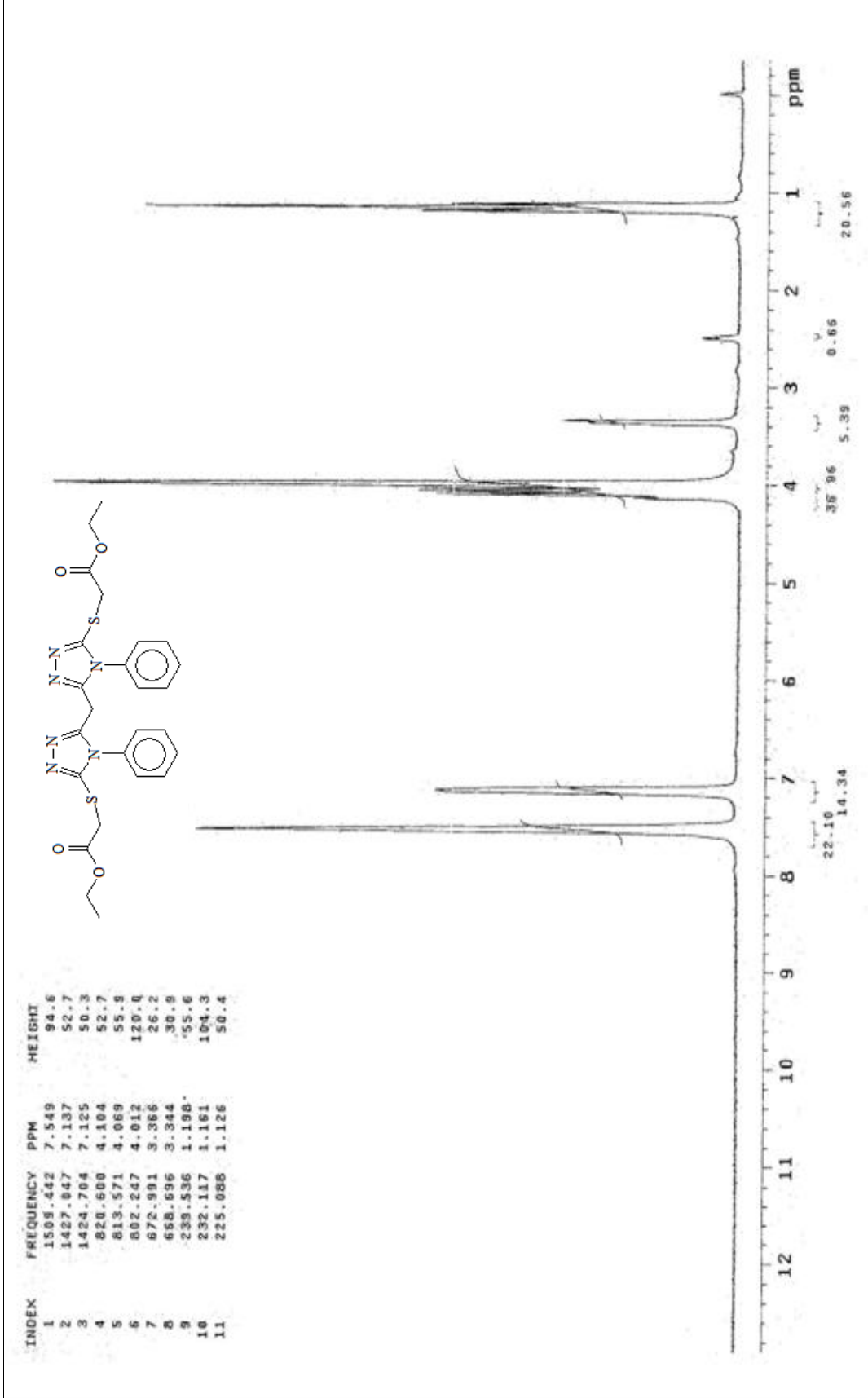
Ek Şekil 7. 53 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



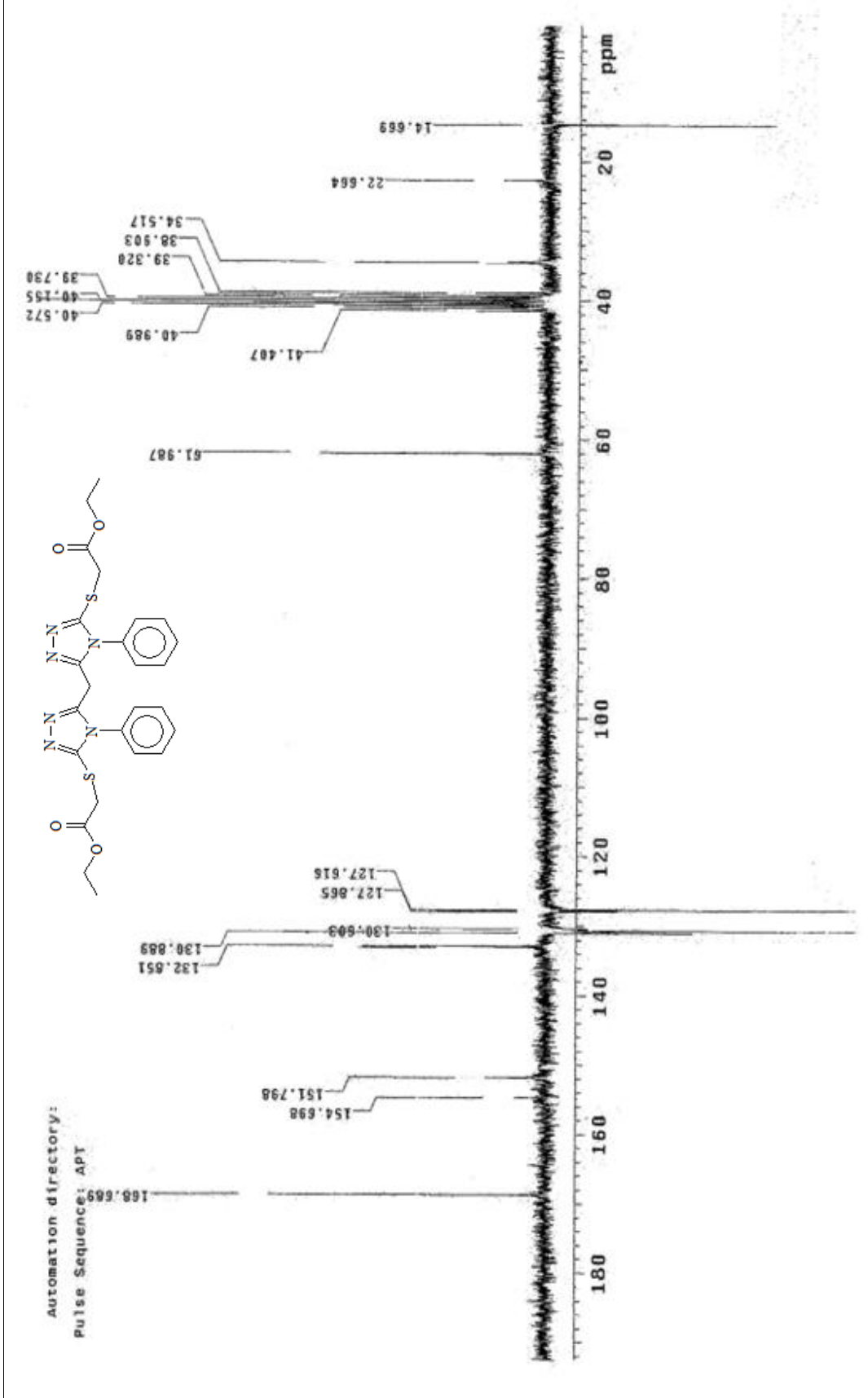
Ek Şekil 8. 53 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



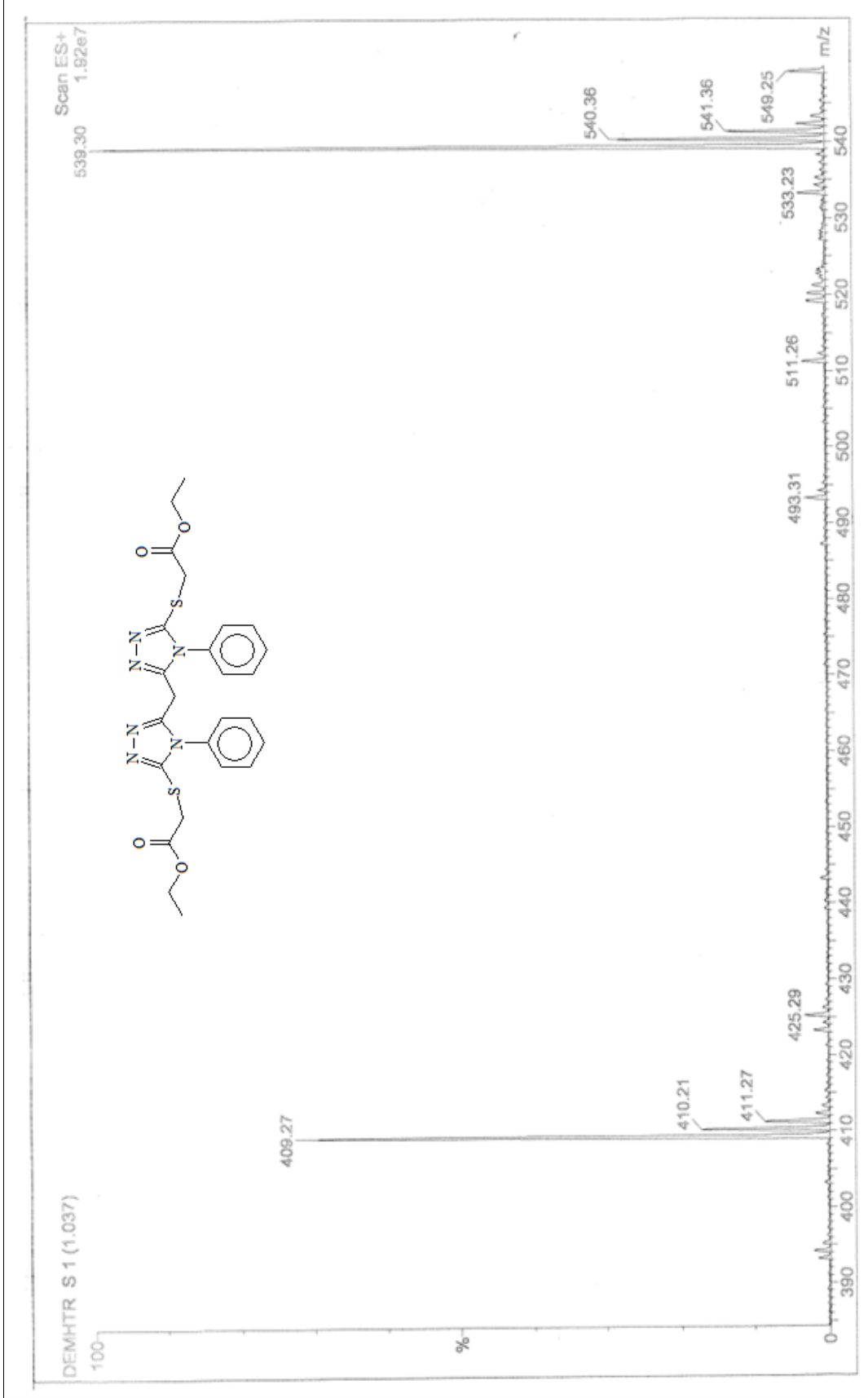
Ek Şekil 9. 54 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



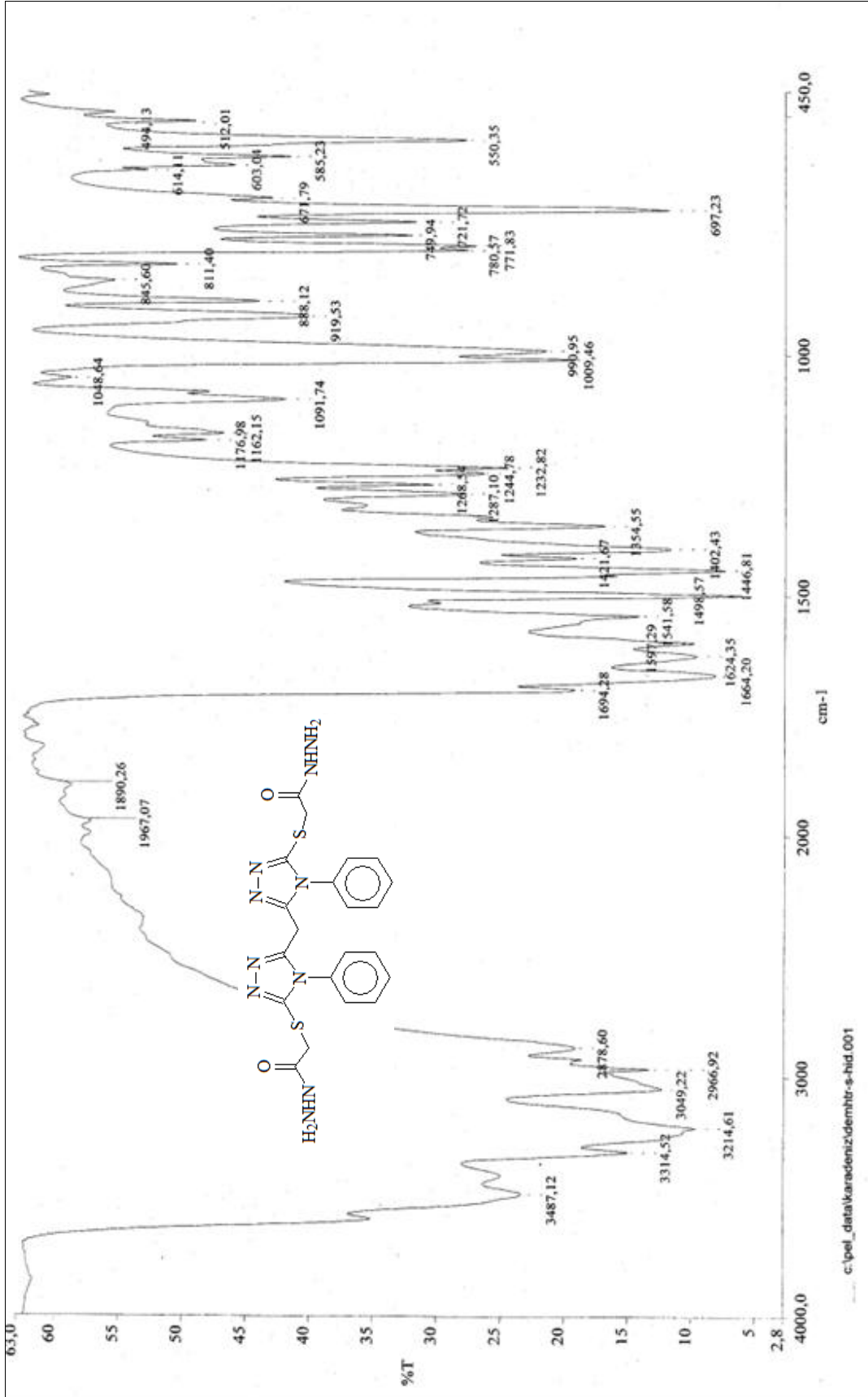
Ek Şekil 10. 54 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



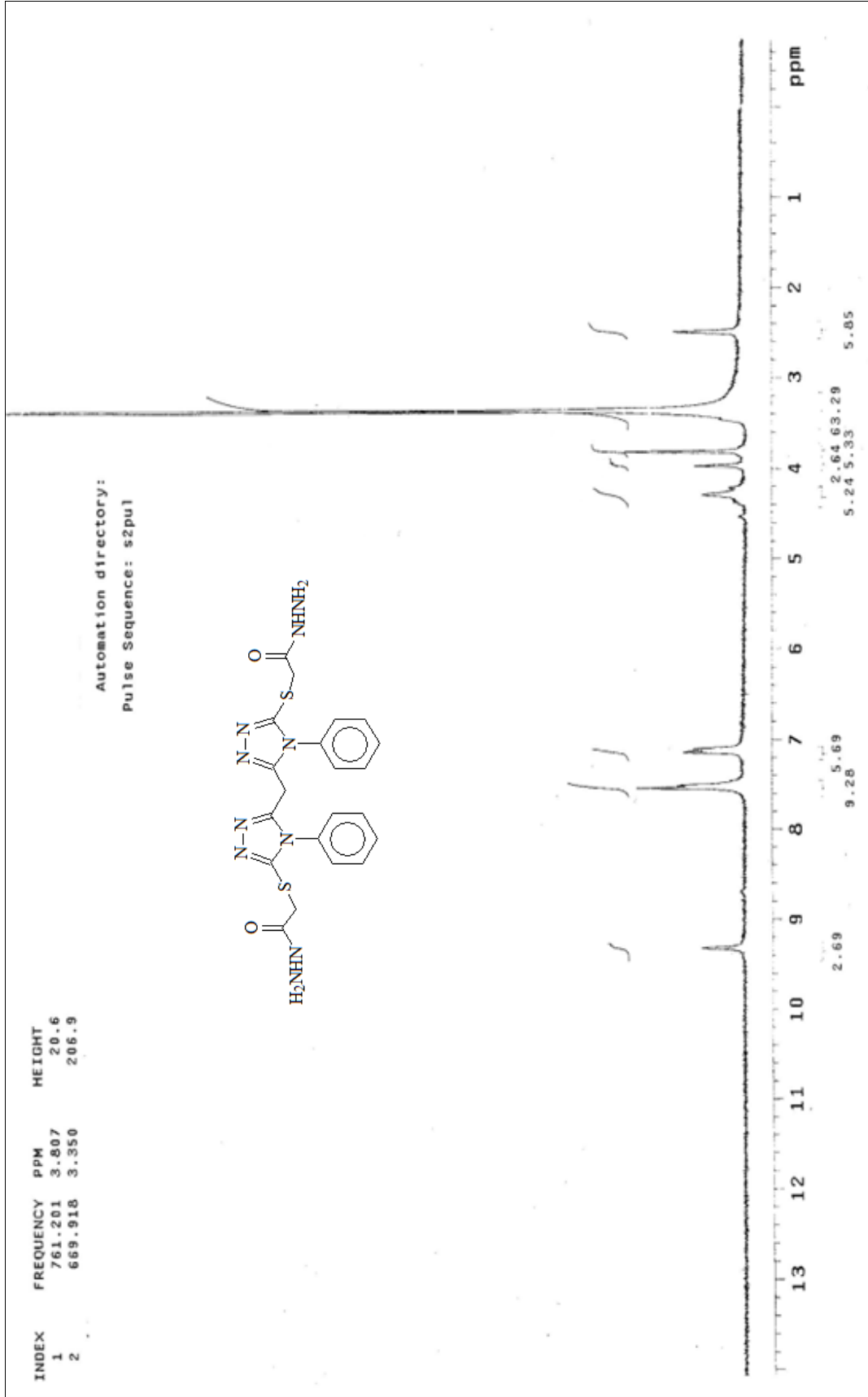
Ek Şekil 11. 54 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



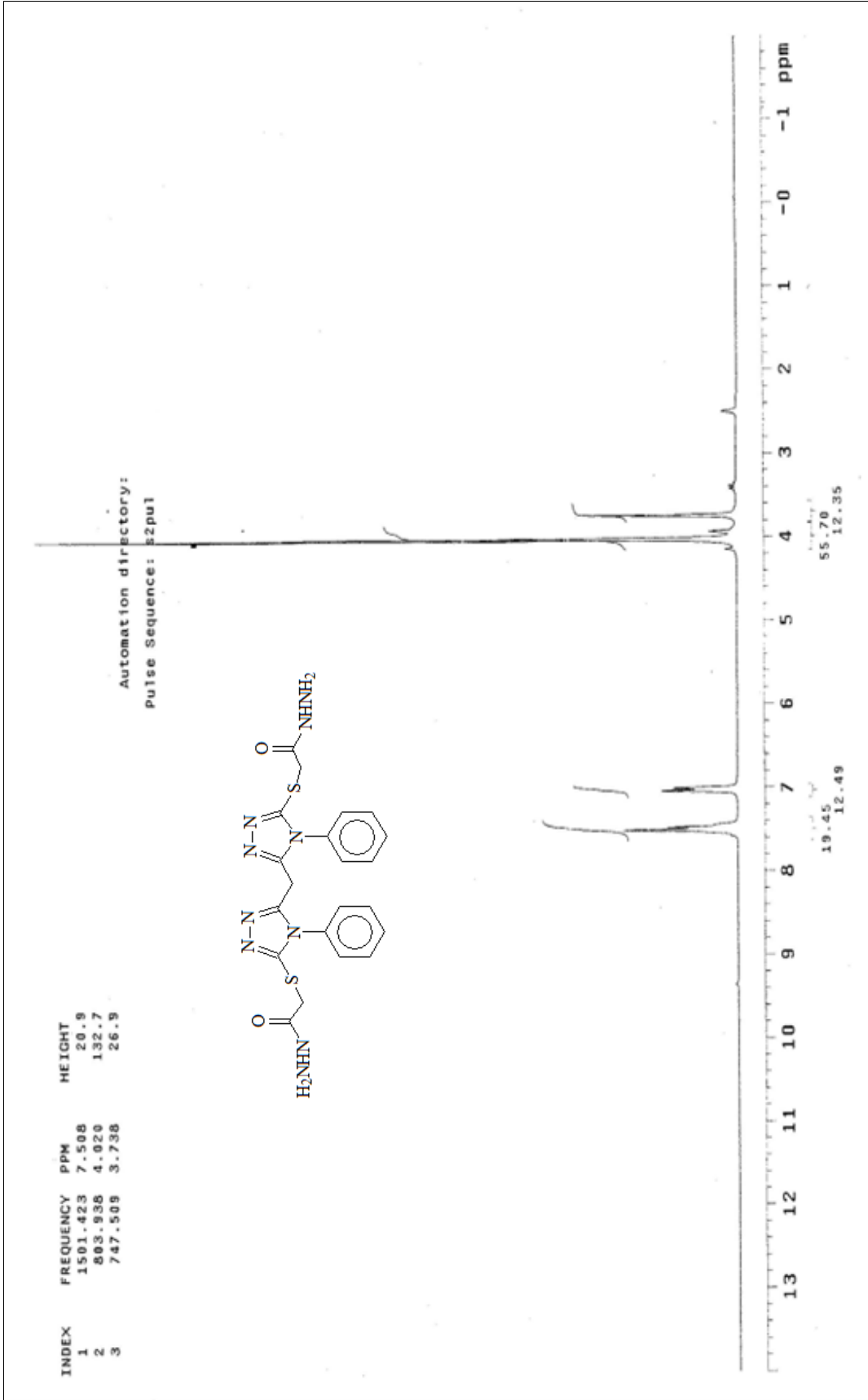
Ek Şekil 12. 54 Nolu Bileşimin Kütle Spektromu



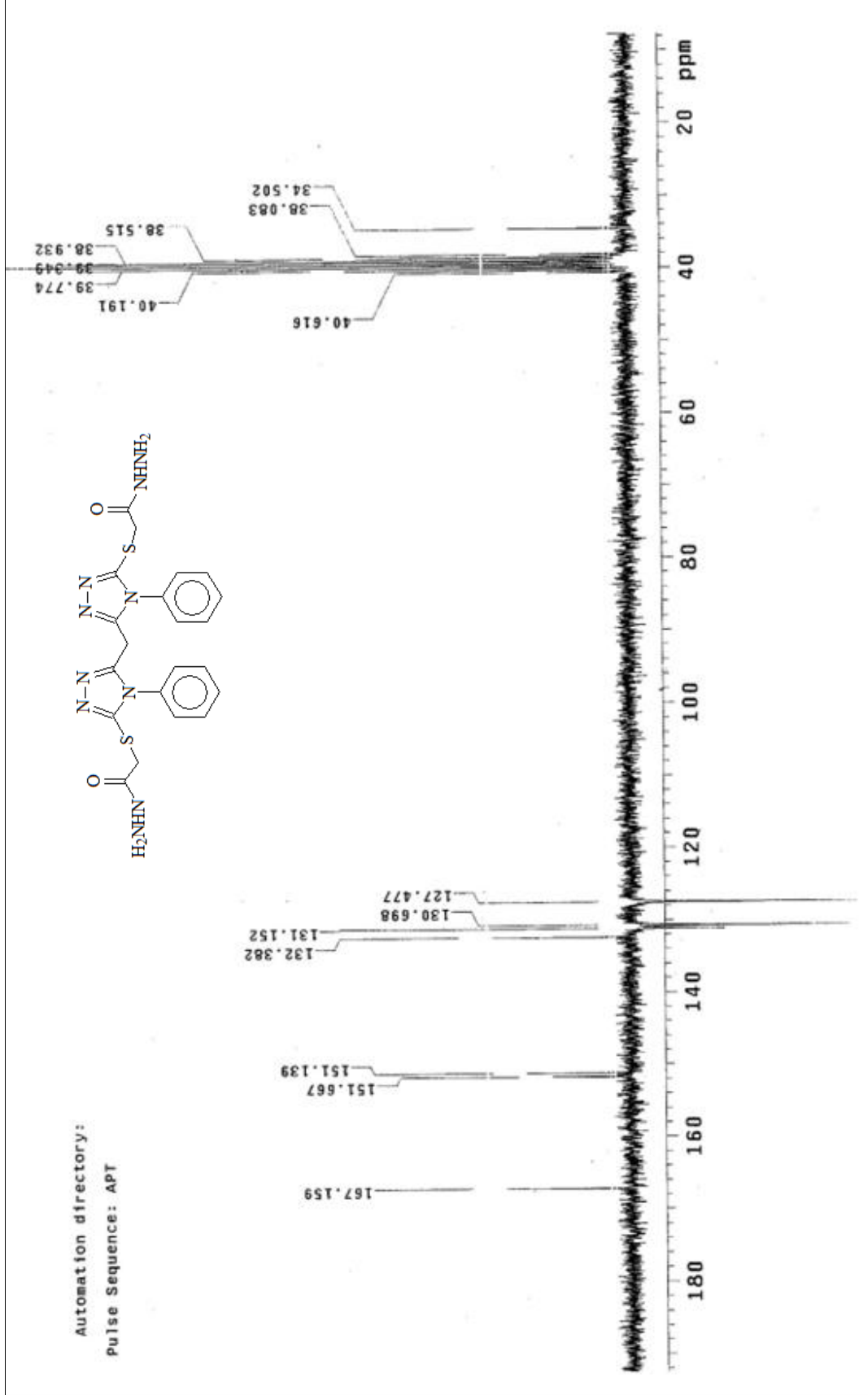
Ek Şekil 13. 55 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



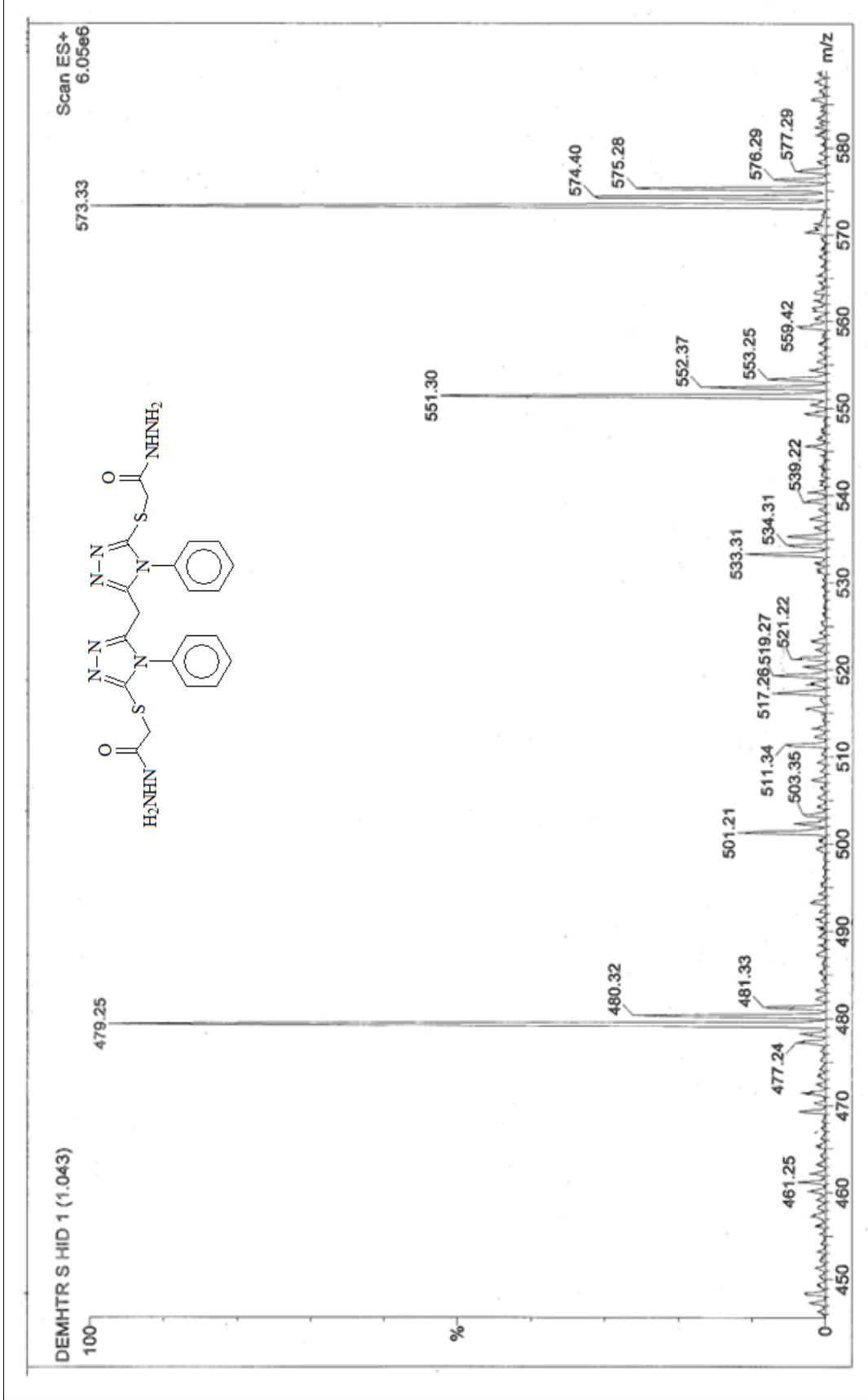
Ek Şekil 14. 55 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



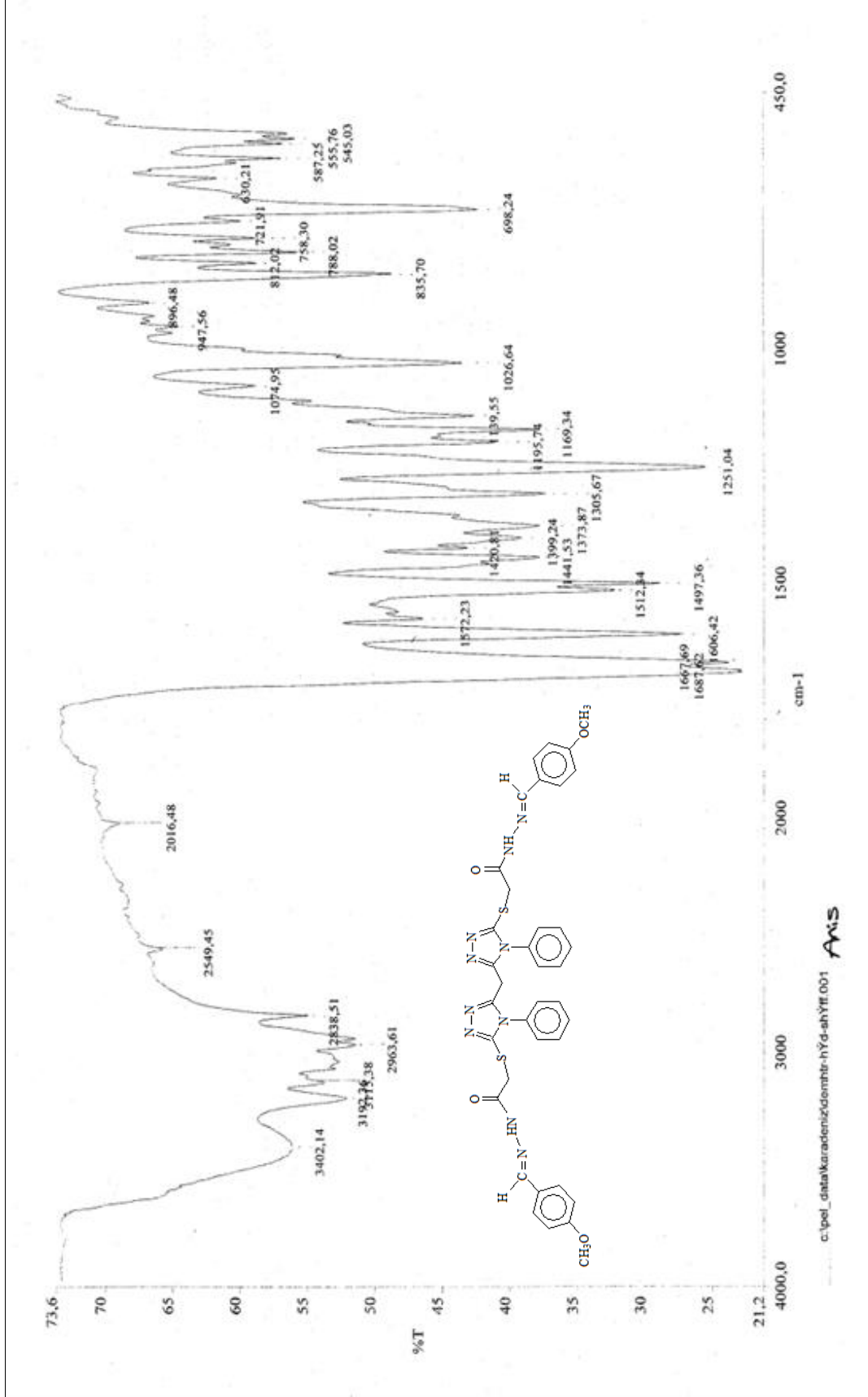
Ek Şekil 15. 55 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

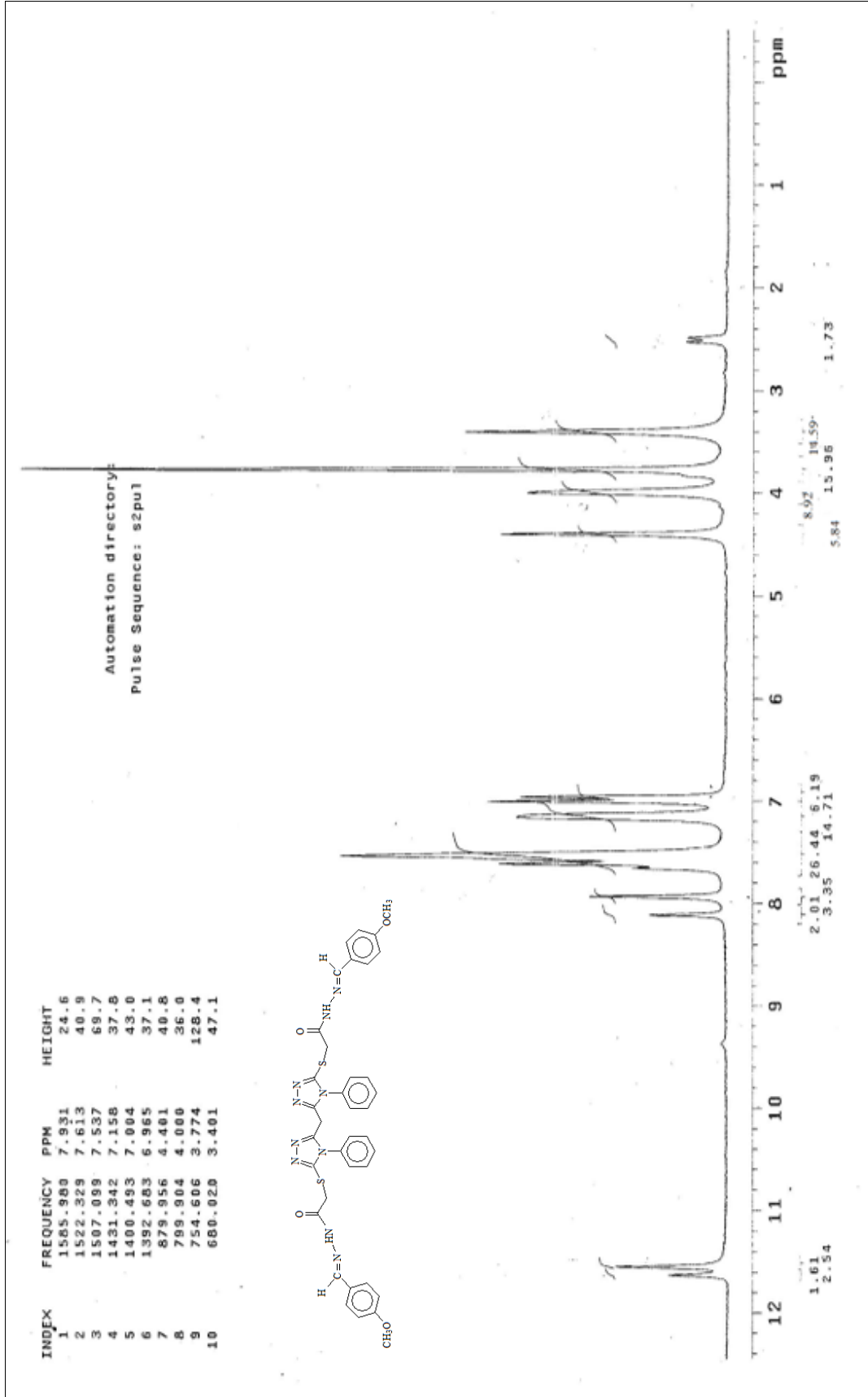


Ek Şekil 16. 55 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

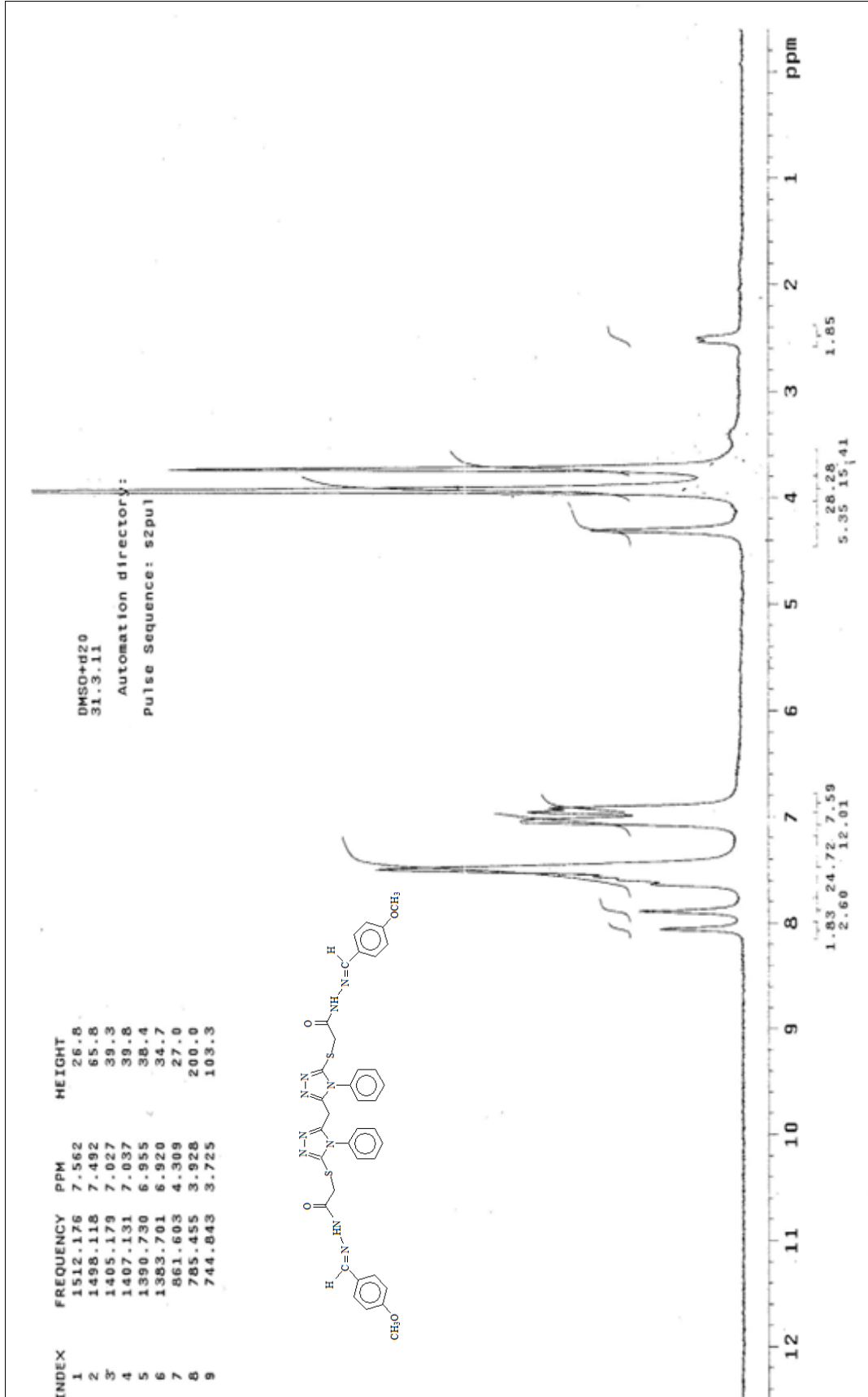


Ek Şekil 17. 55 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

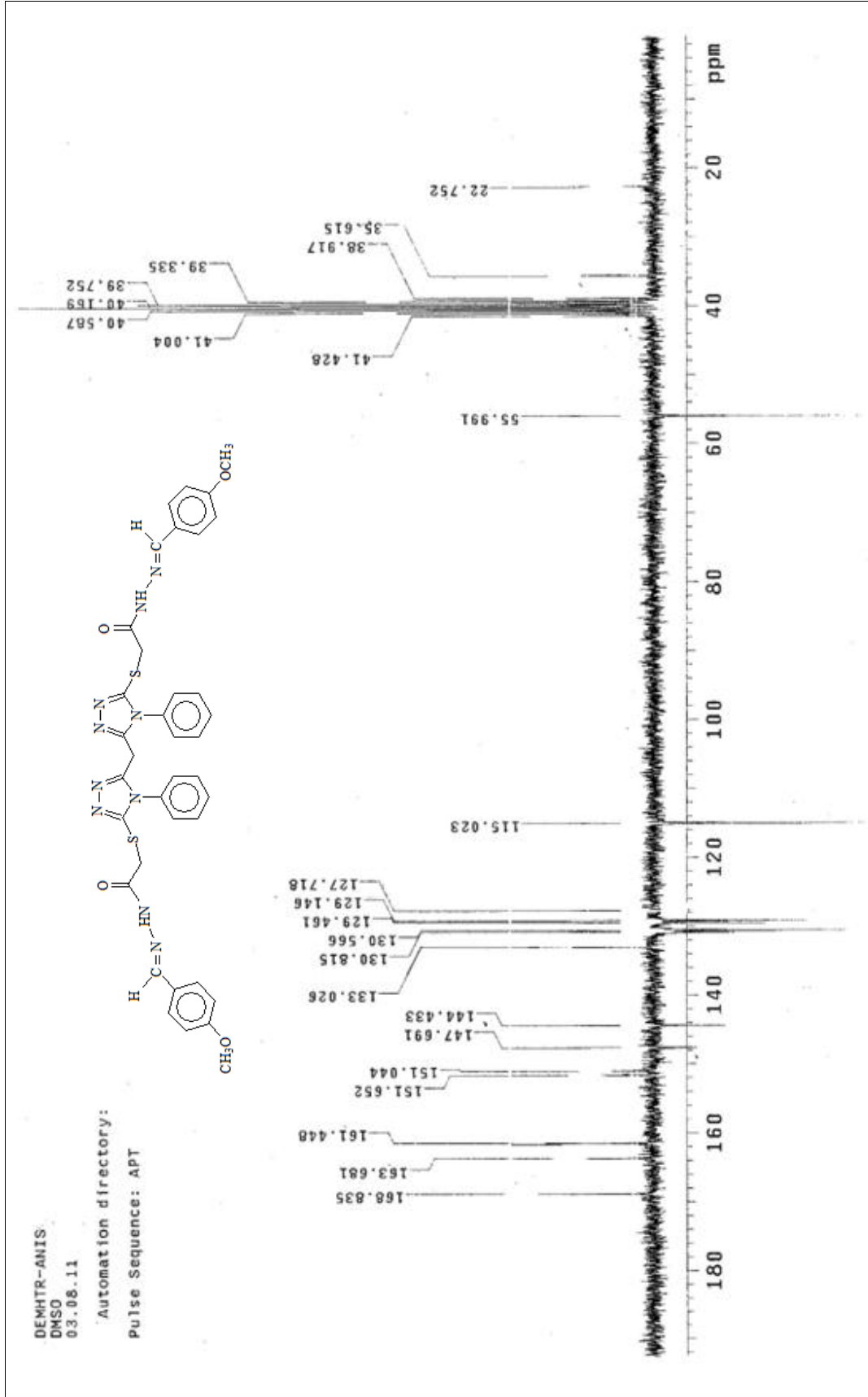
Ek Şekil 18. 56a Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



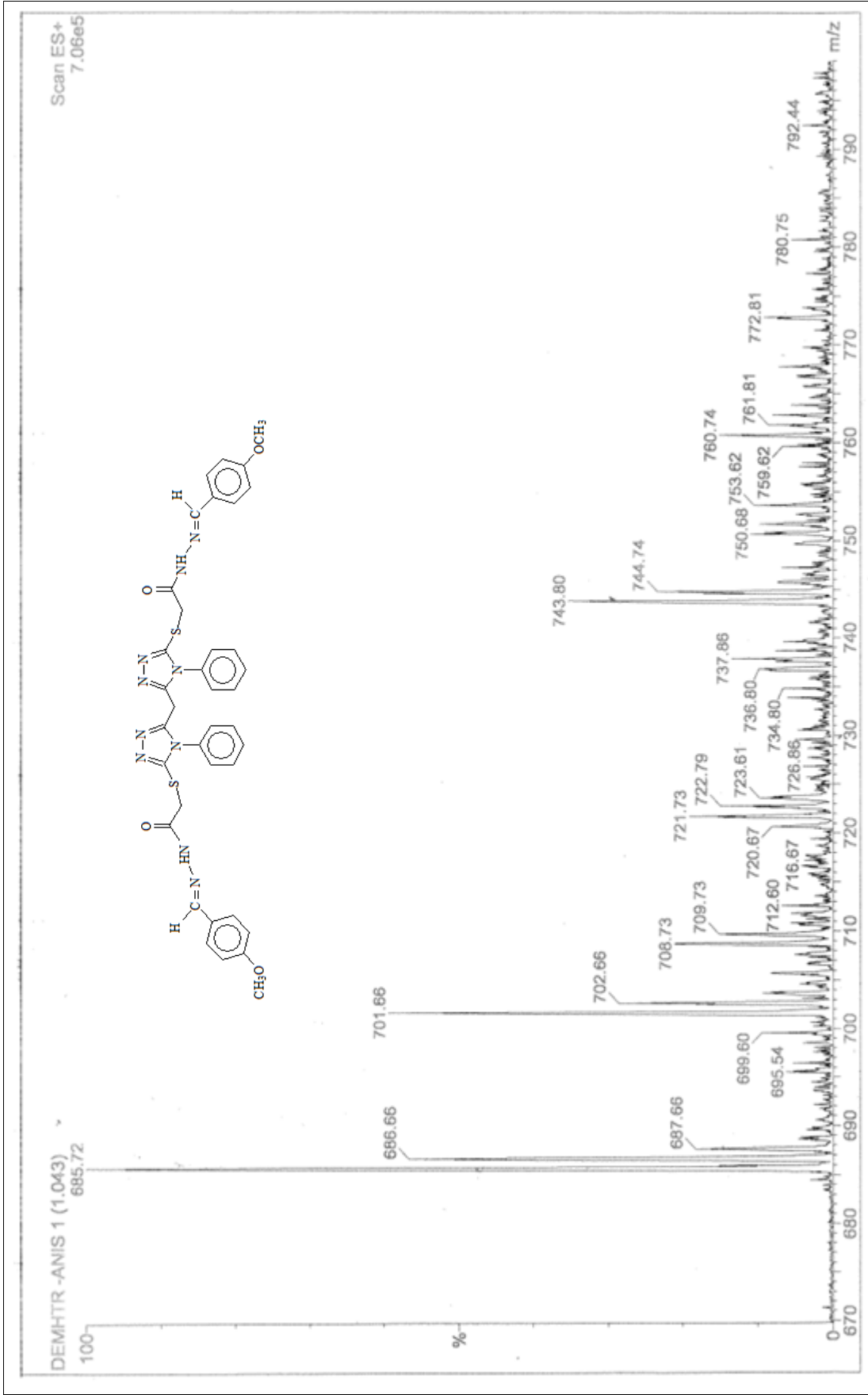
Ek Şekil 19. 56a Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



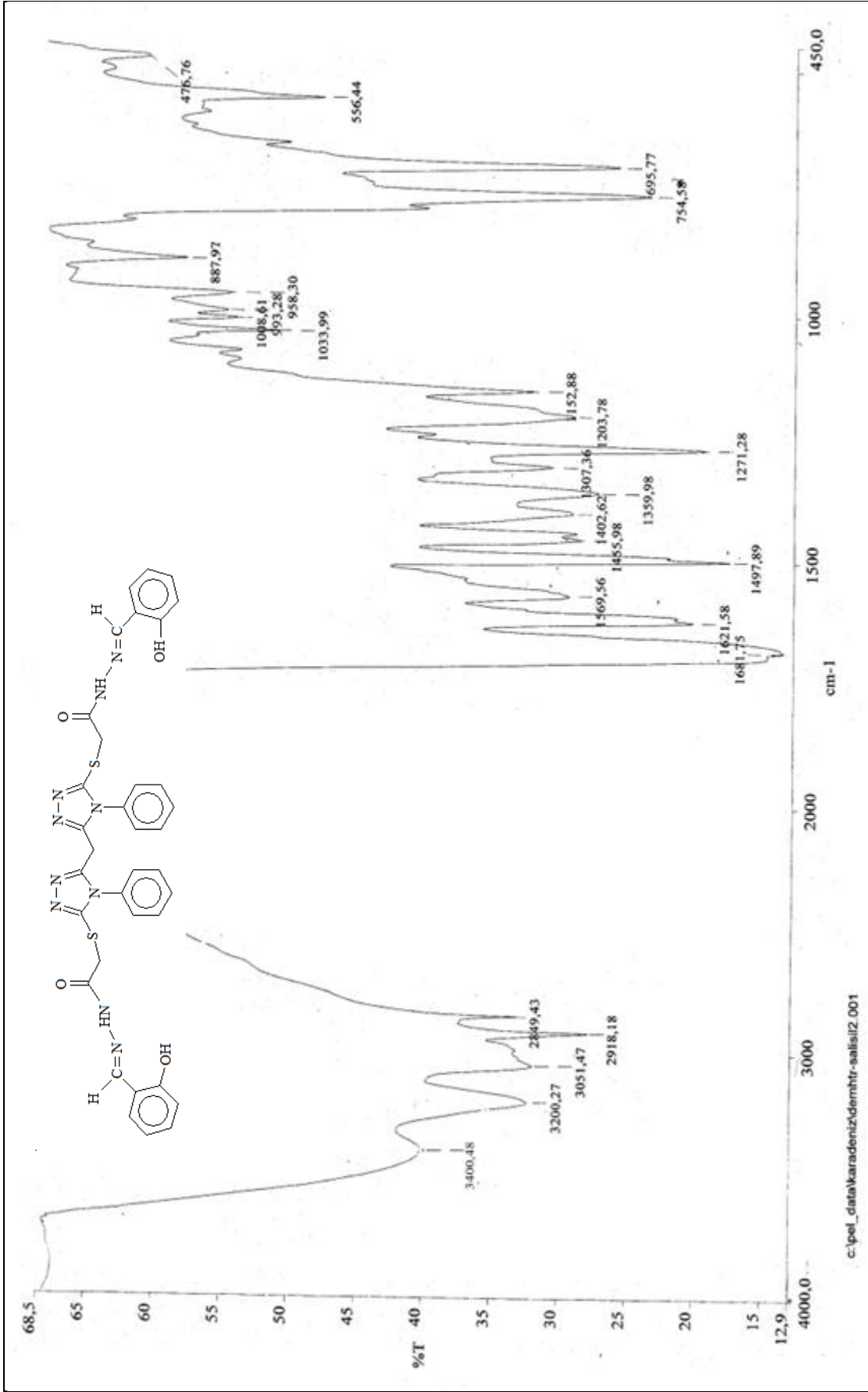
Ek Şekil 20. 56a Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu 200 (MHz) (DMSO-d₆ +D₂O, δ ppm)



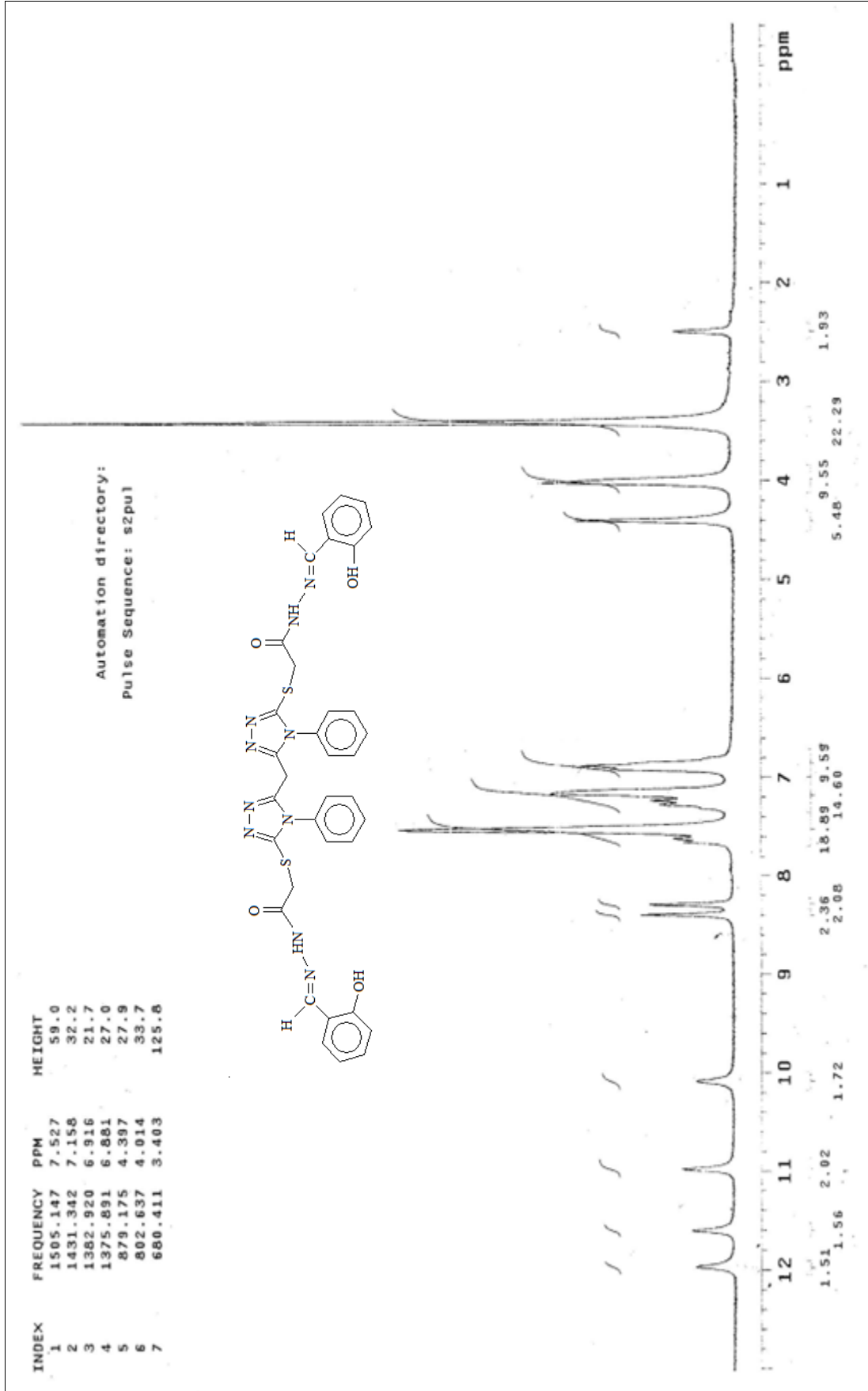
Ek Şekil 21. 56a Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



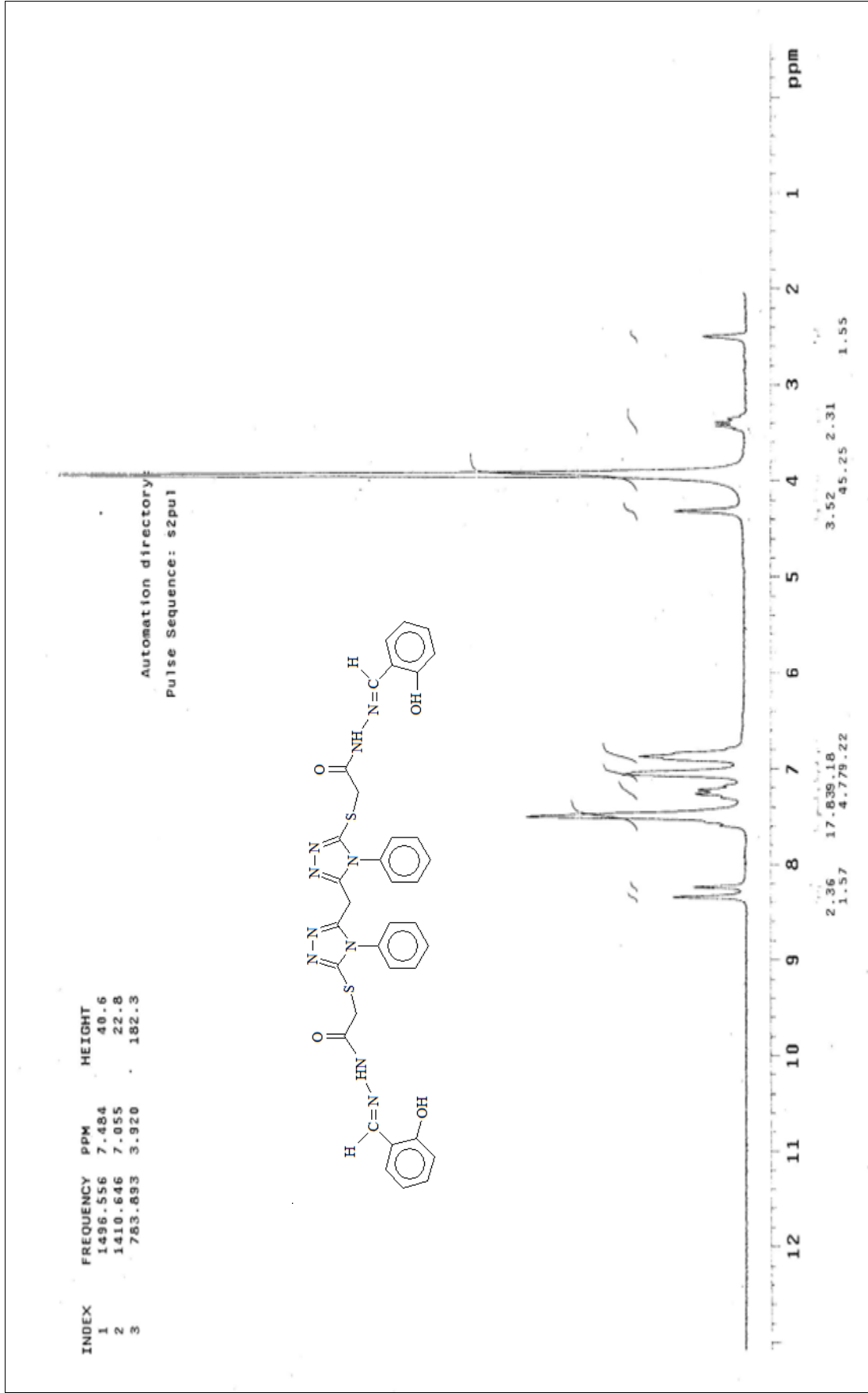
Ek Şekil 22. 56a Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



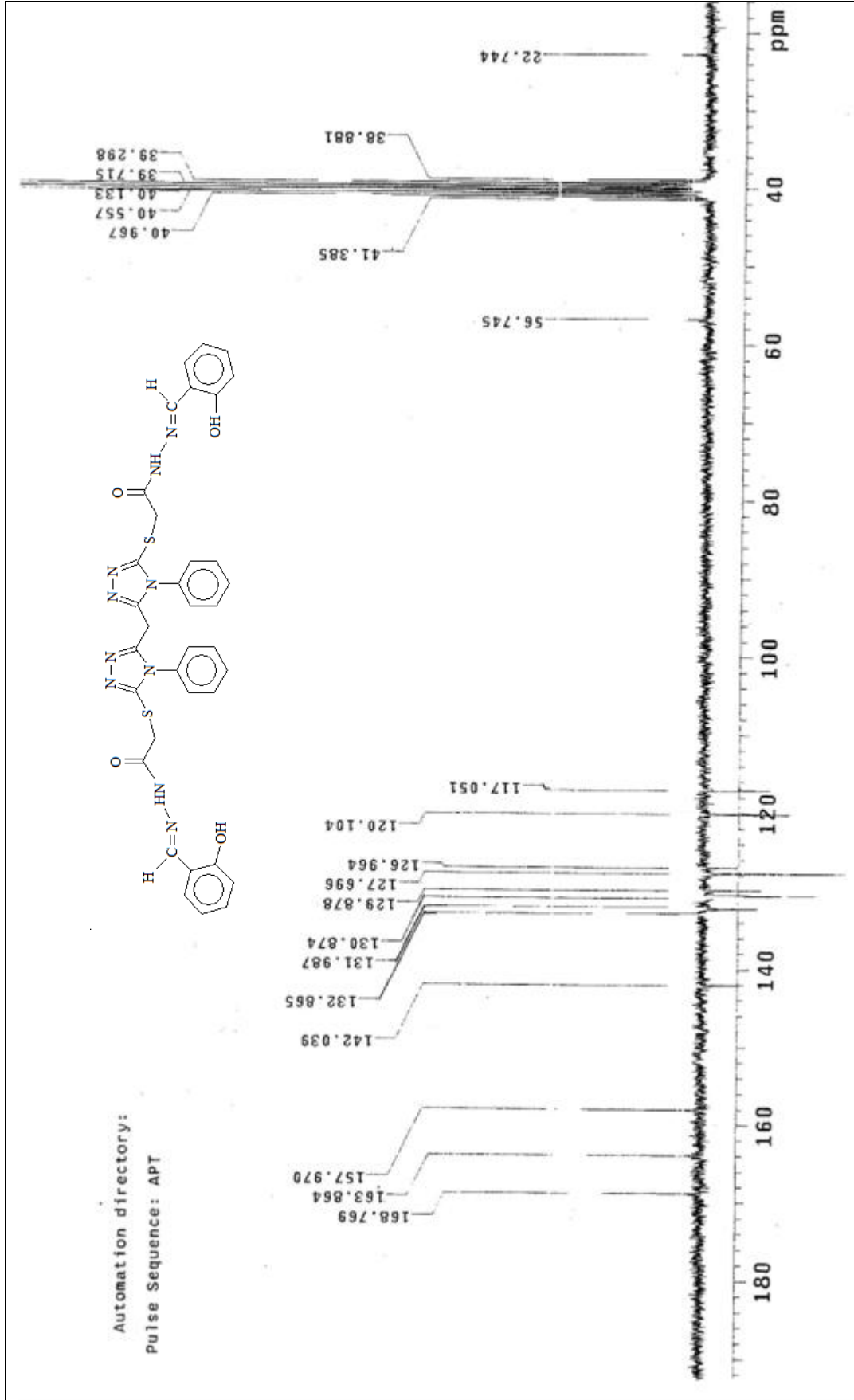
Ek Şekil 23. 56b Nolu Bileşğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



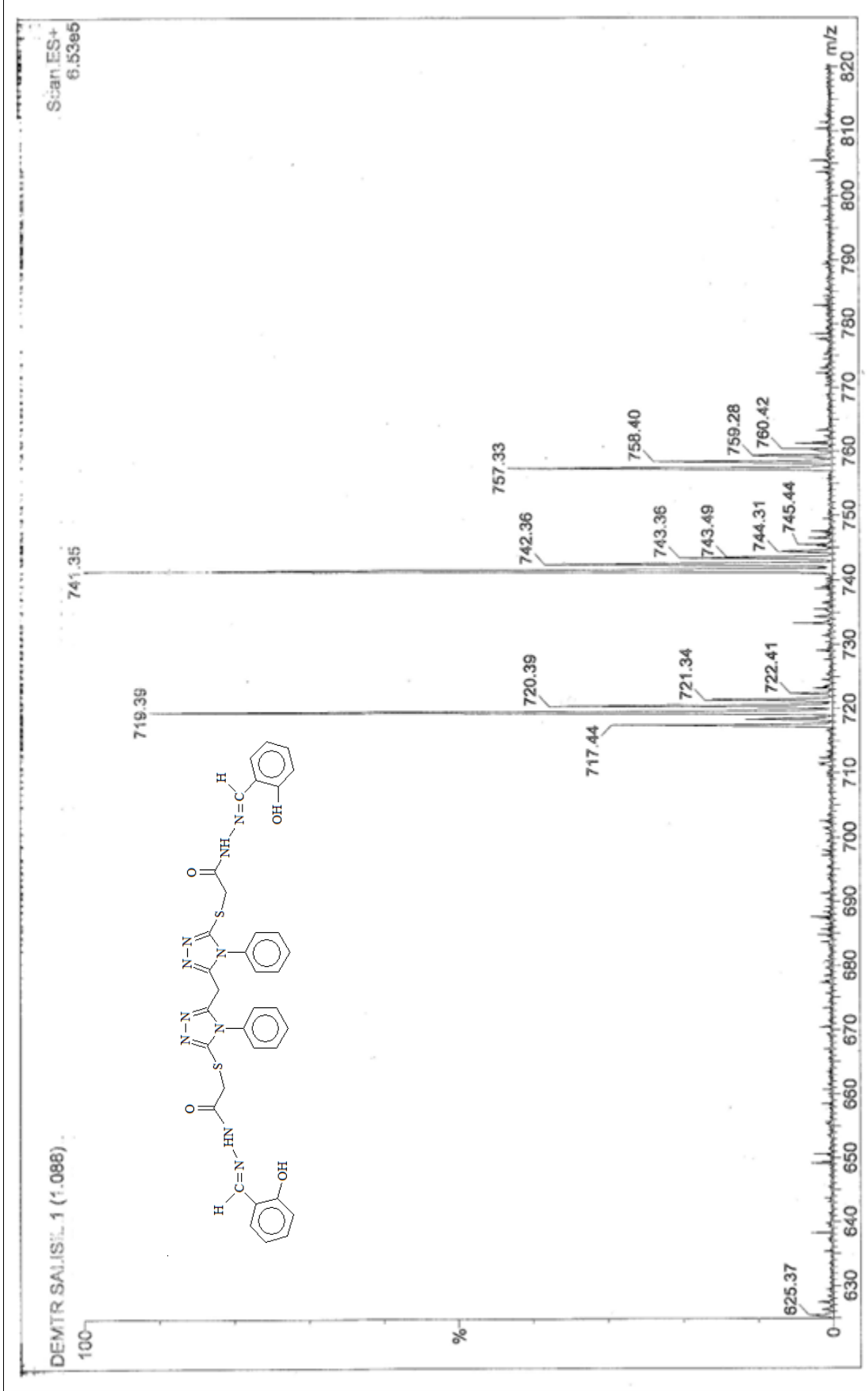
Ek Şekil 24. 56b Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



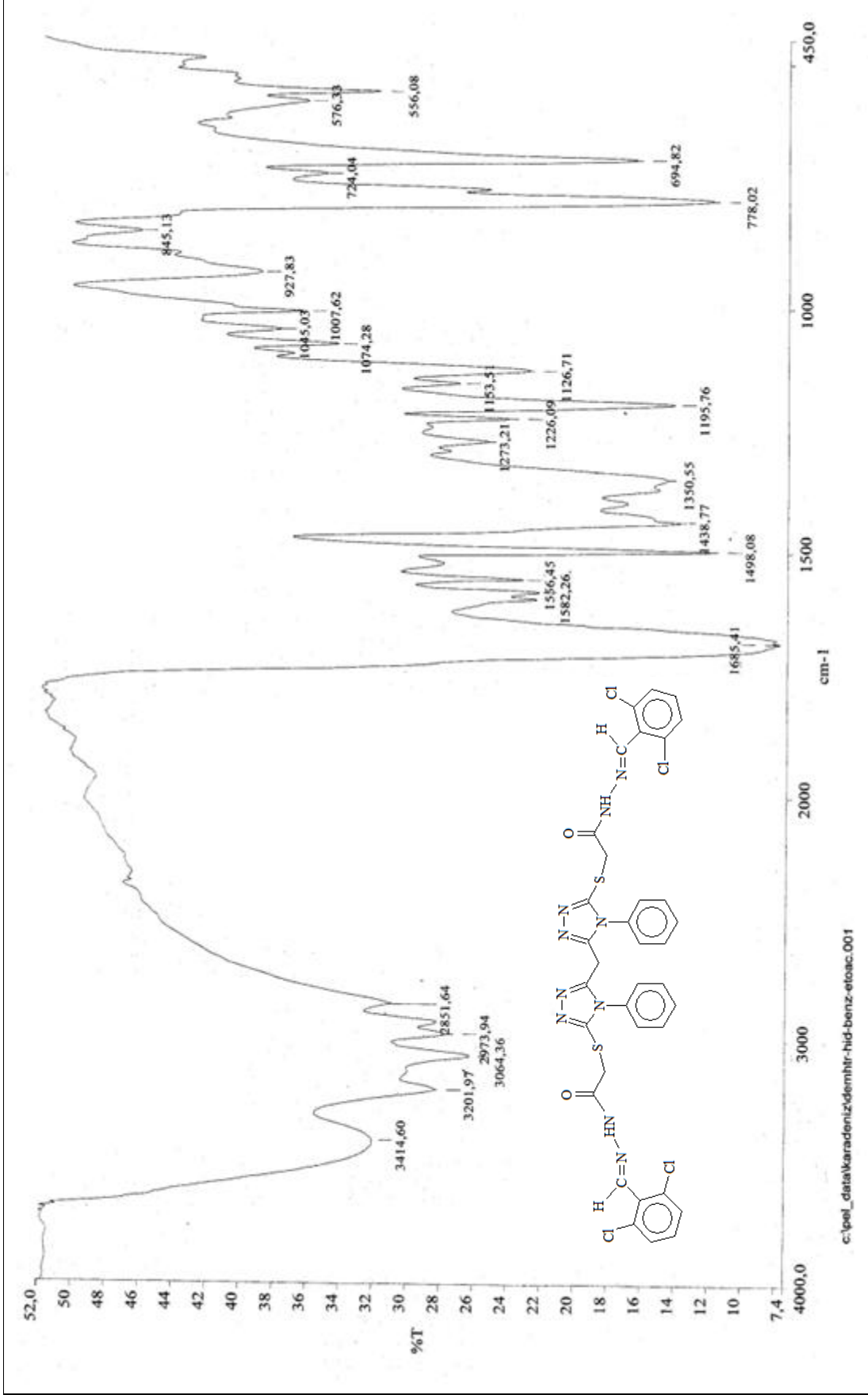
Ek Şekil 25. 56b Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



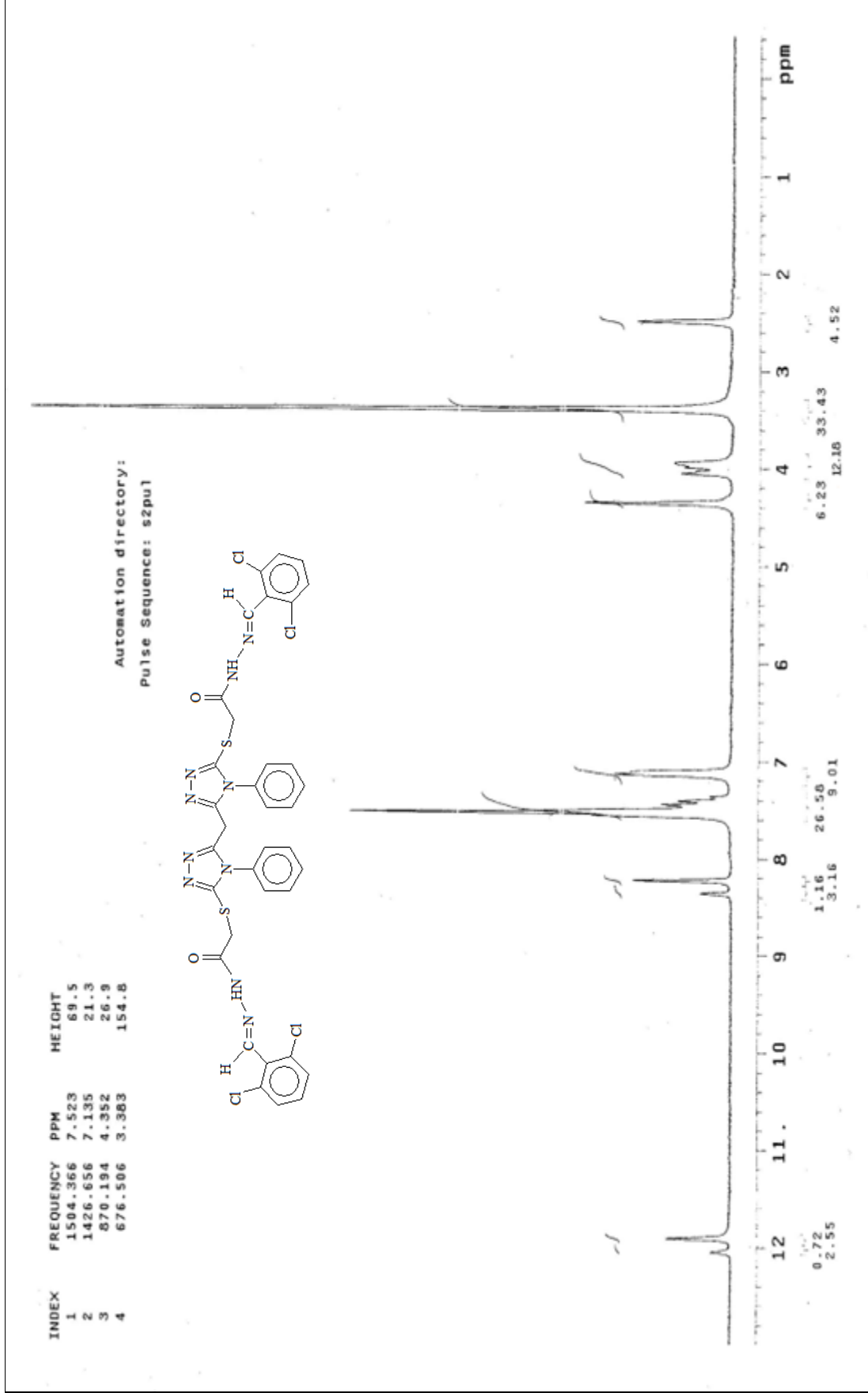
Ek Şekil 26. 56b Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



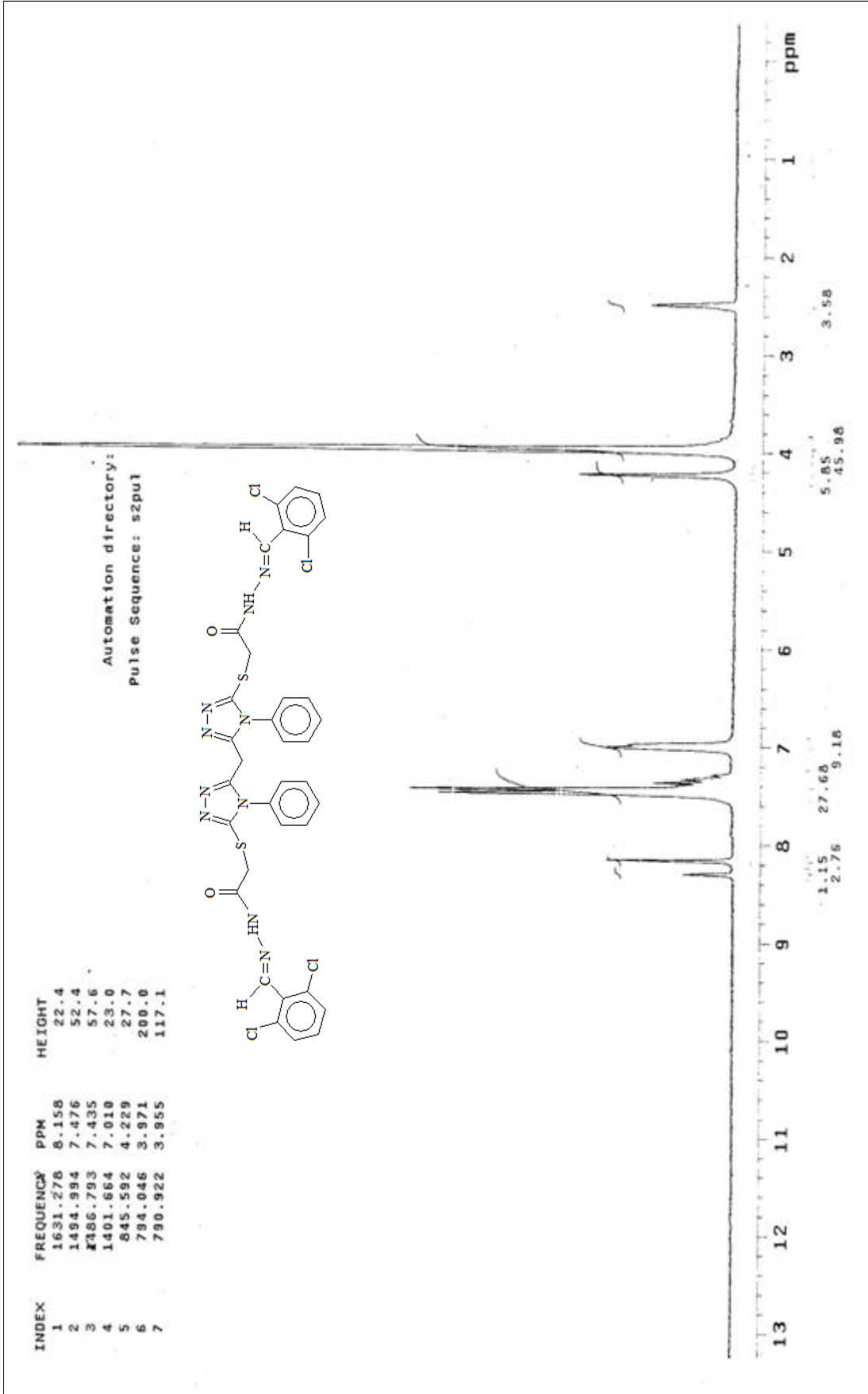
Ek Şekil 27. 56b Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



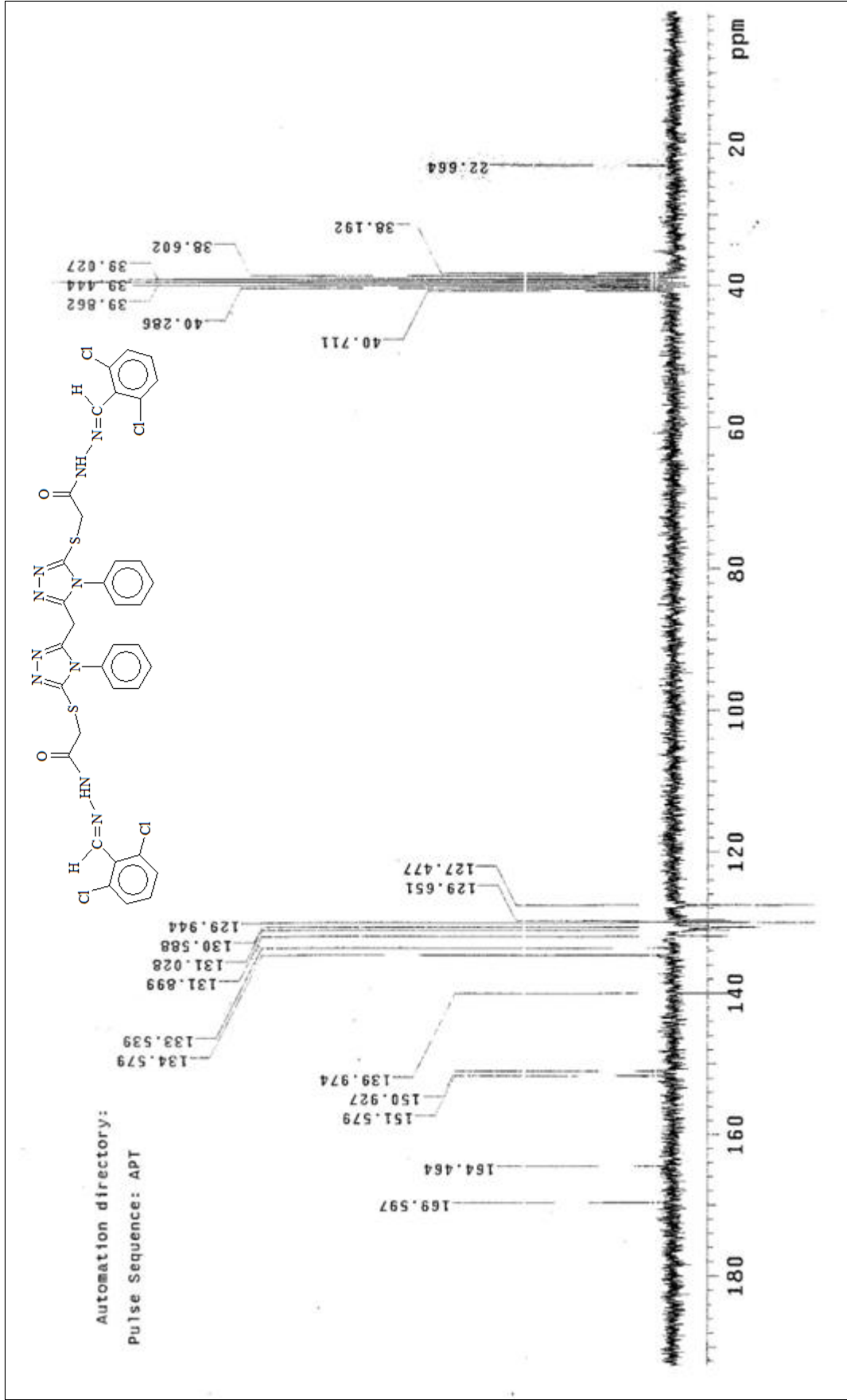
Ek Şekil 28. 56c Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



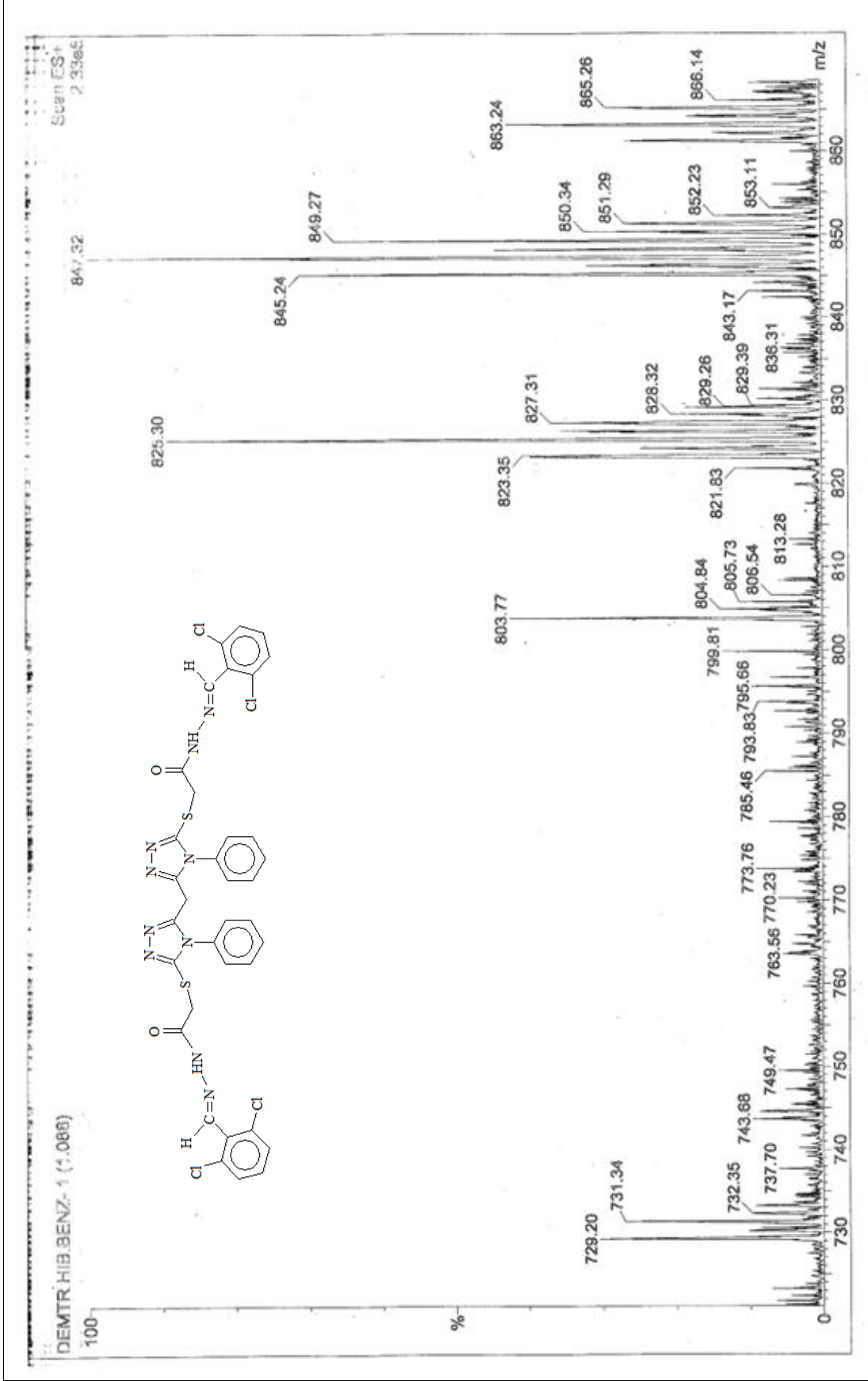
Ek Şekil 29.56c Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



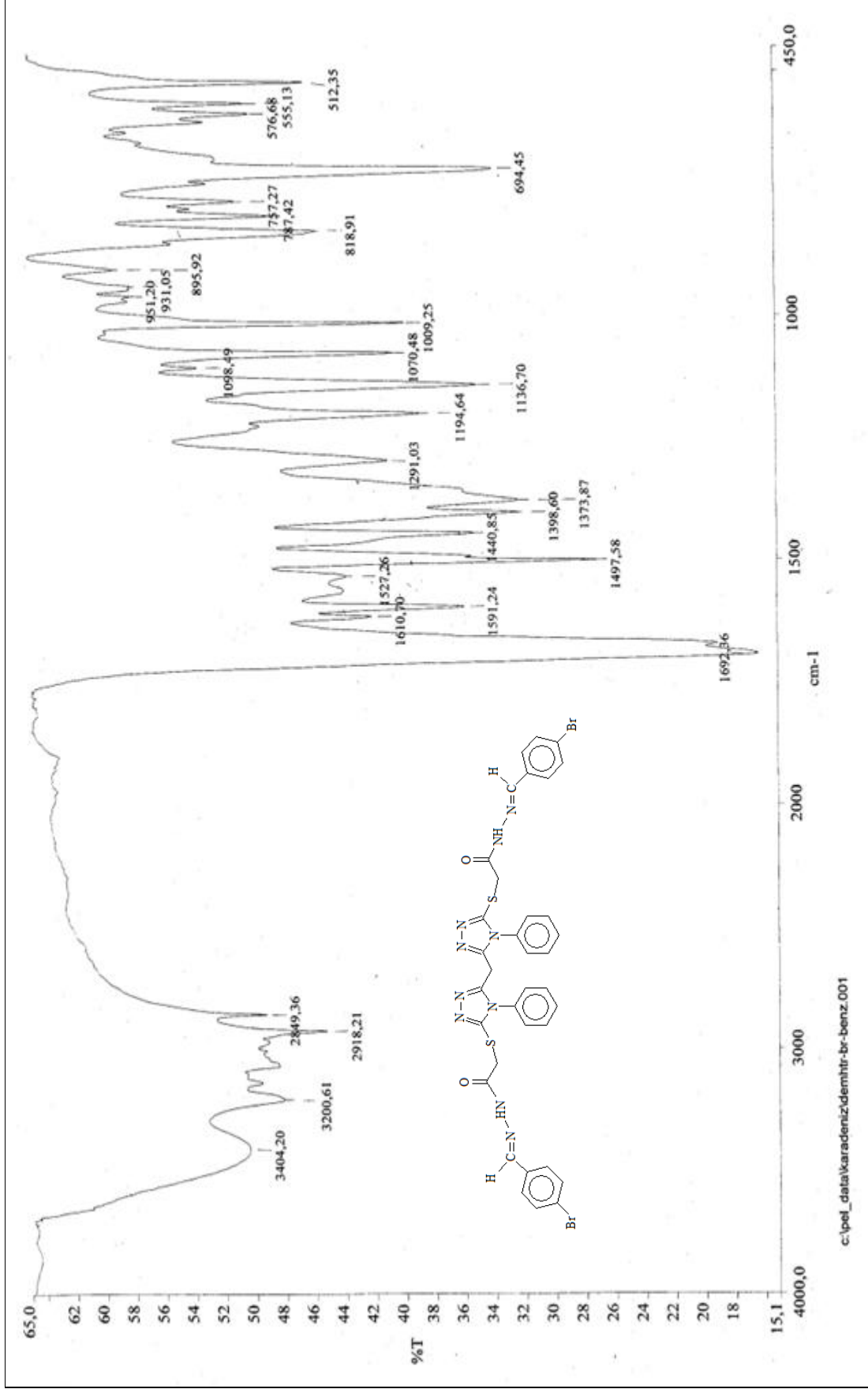
Ek Şekil 30. 56c Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

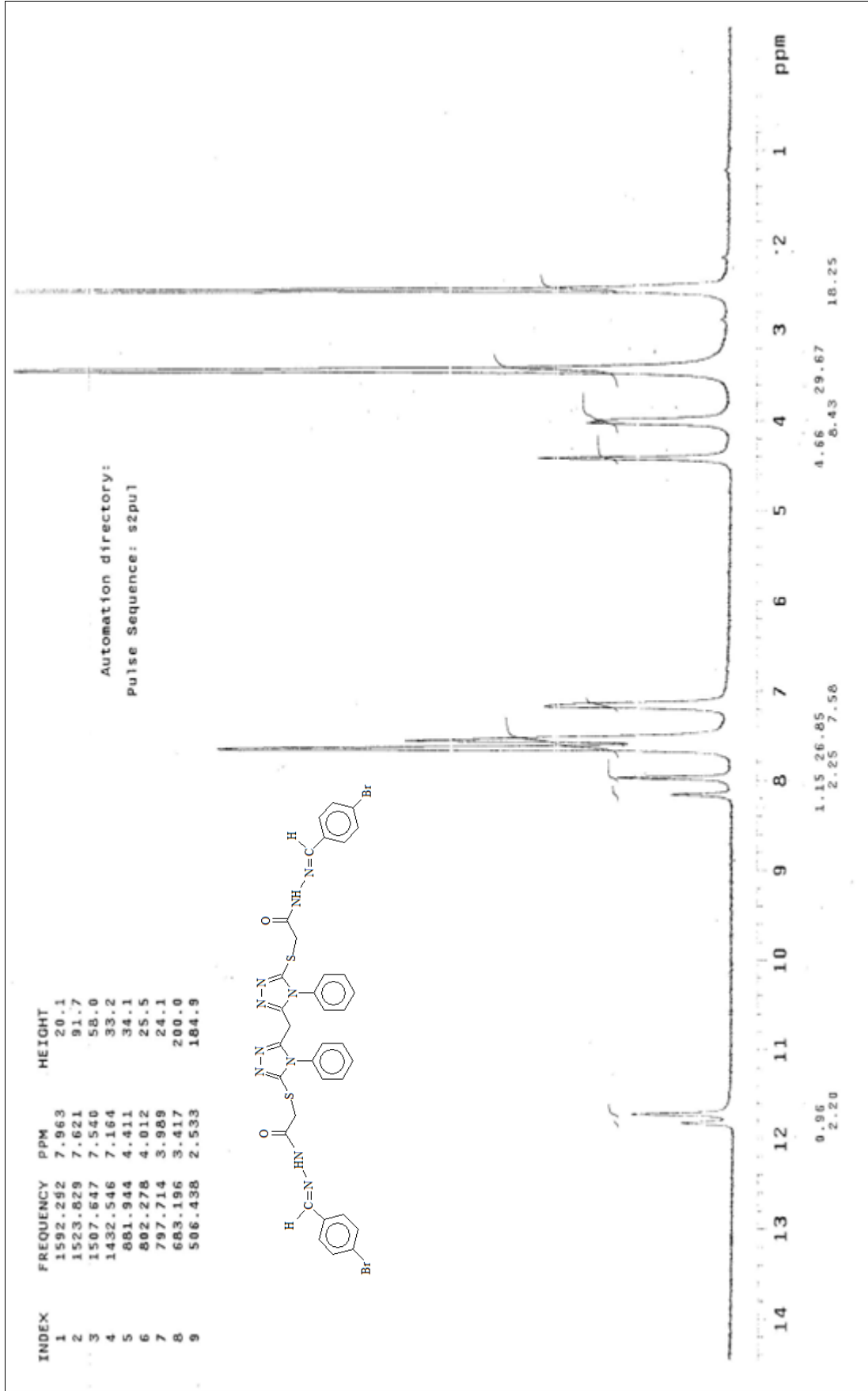


Ek Şekil 31. 56c Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

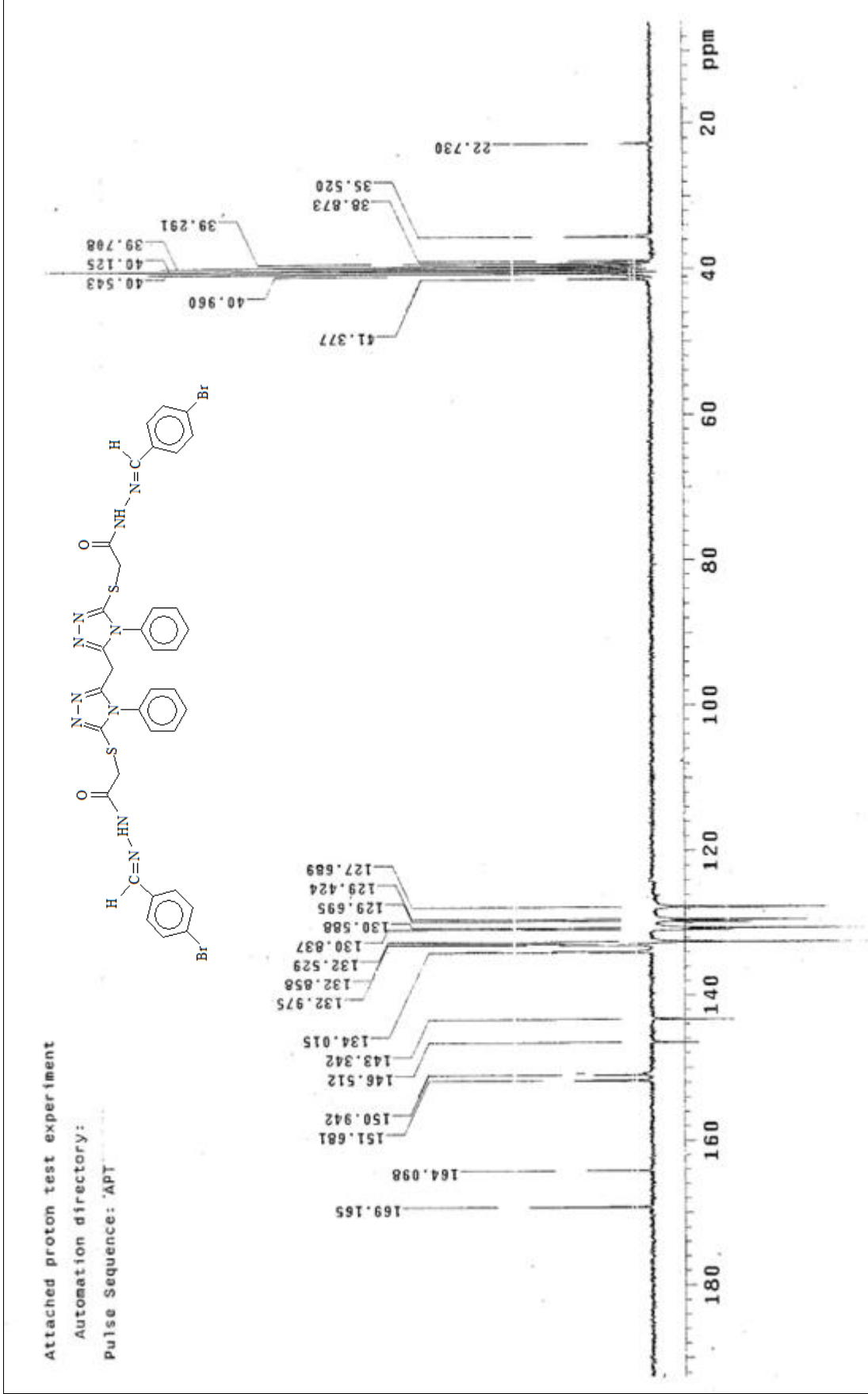


Ek Şekil 32. 56c Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

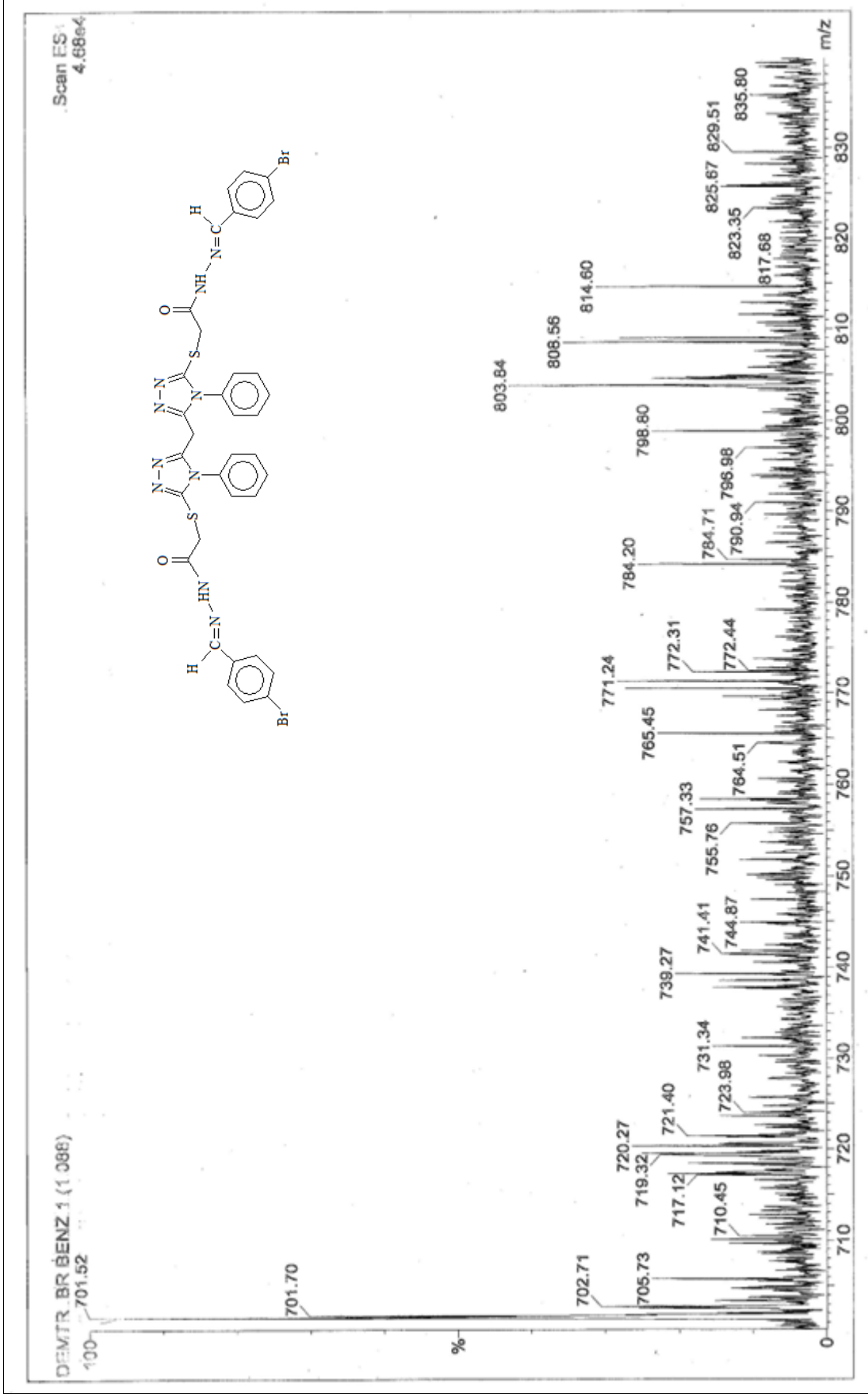
Ek Şekil 33. 56d Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)



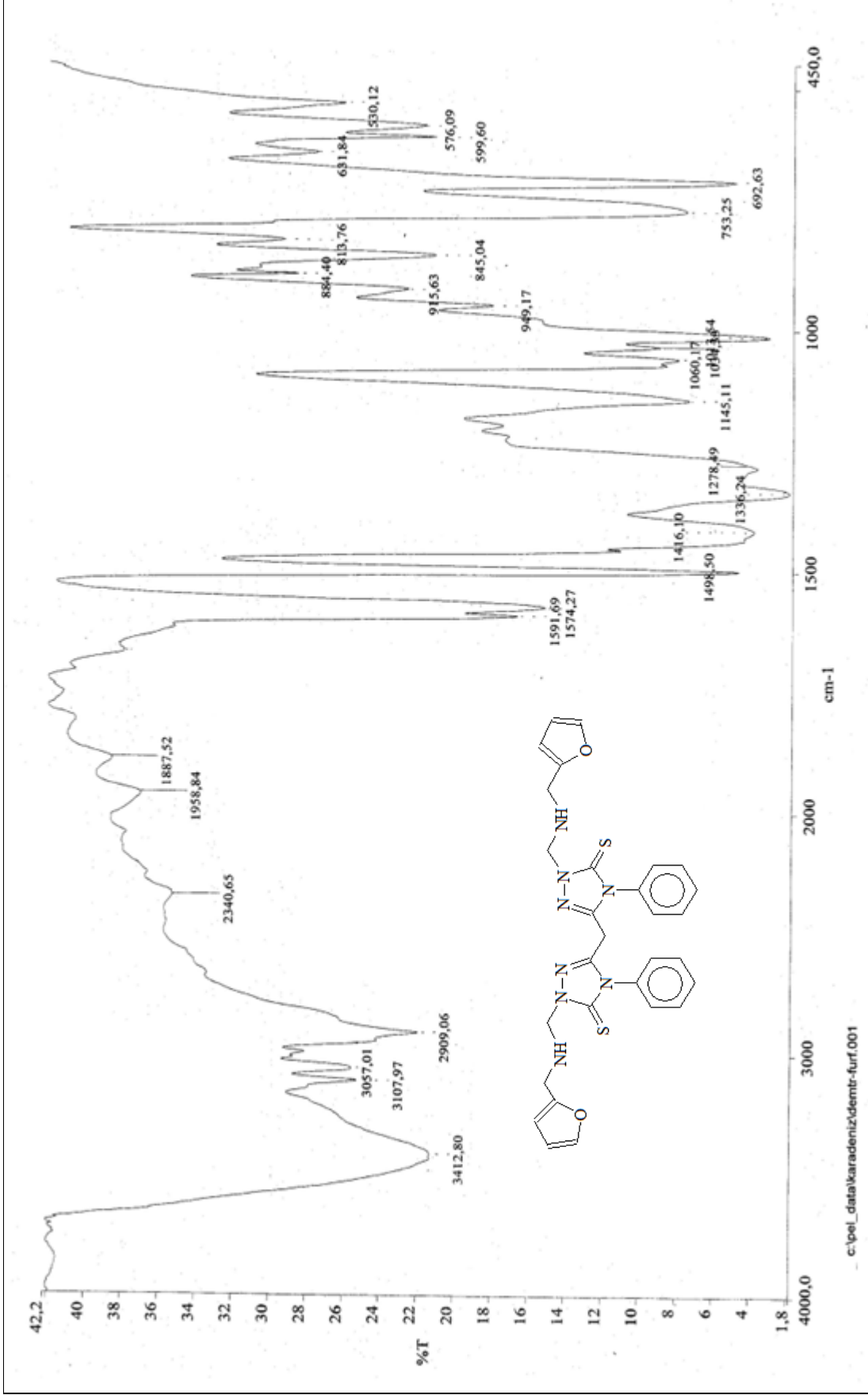
Ek Şekil 34. 56d Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



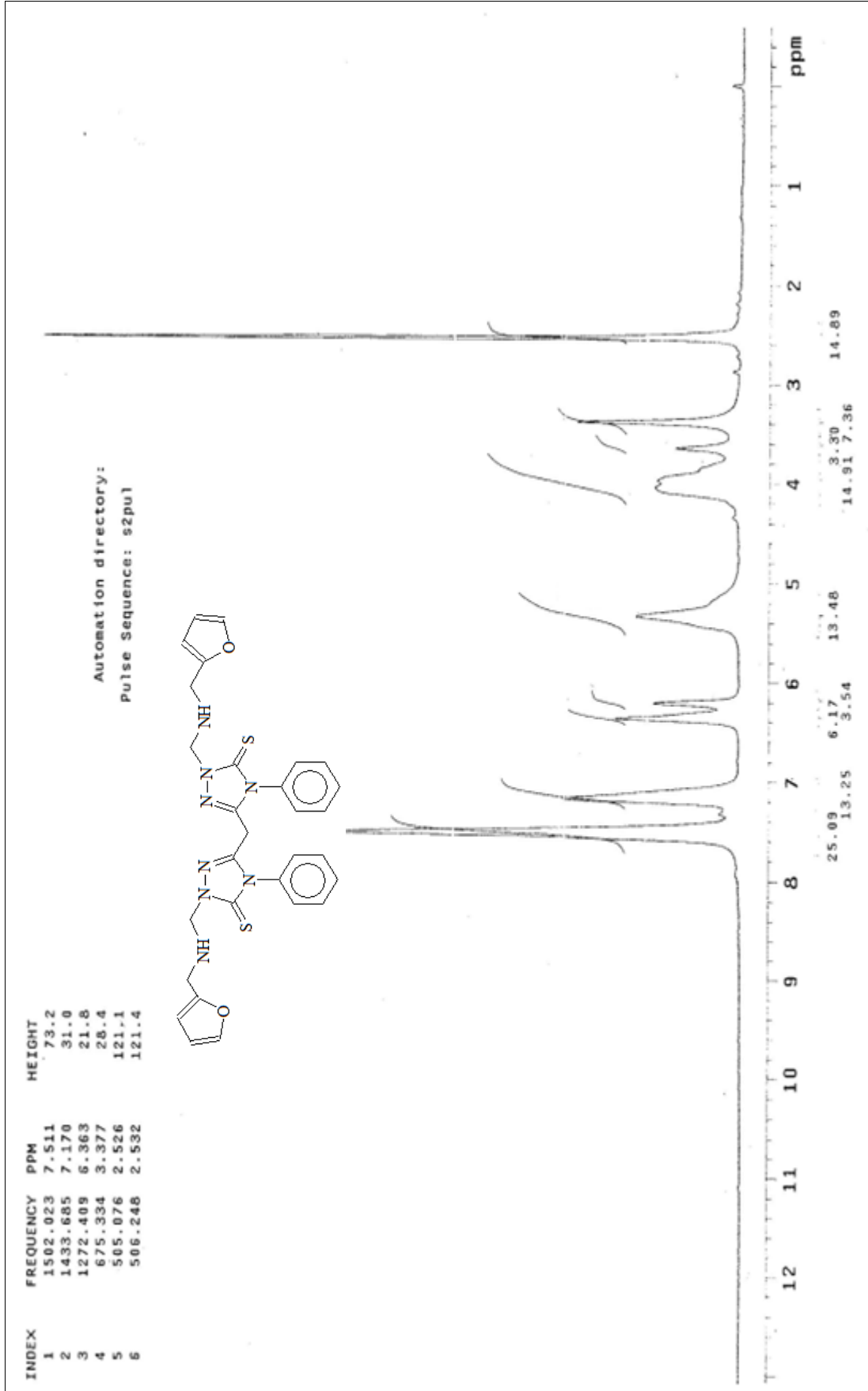
Ek Şekil 35. 56d Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



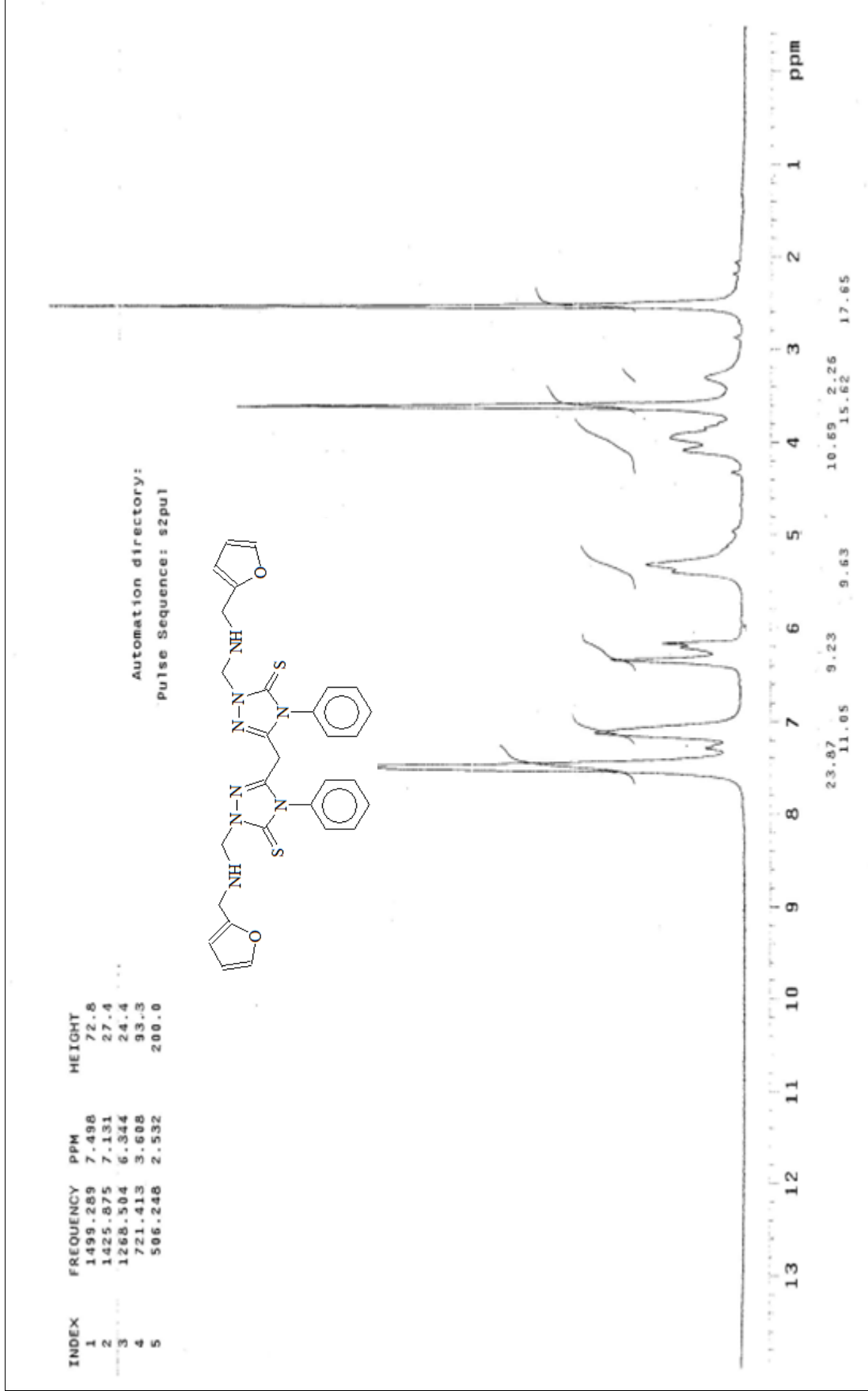
Ek Şekil 36. 56d Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



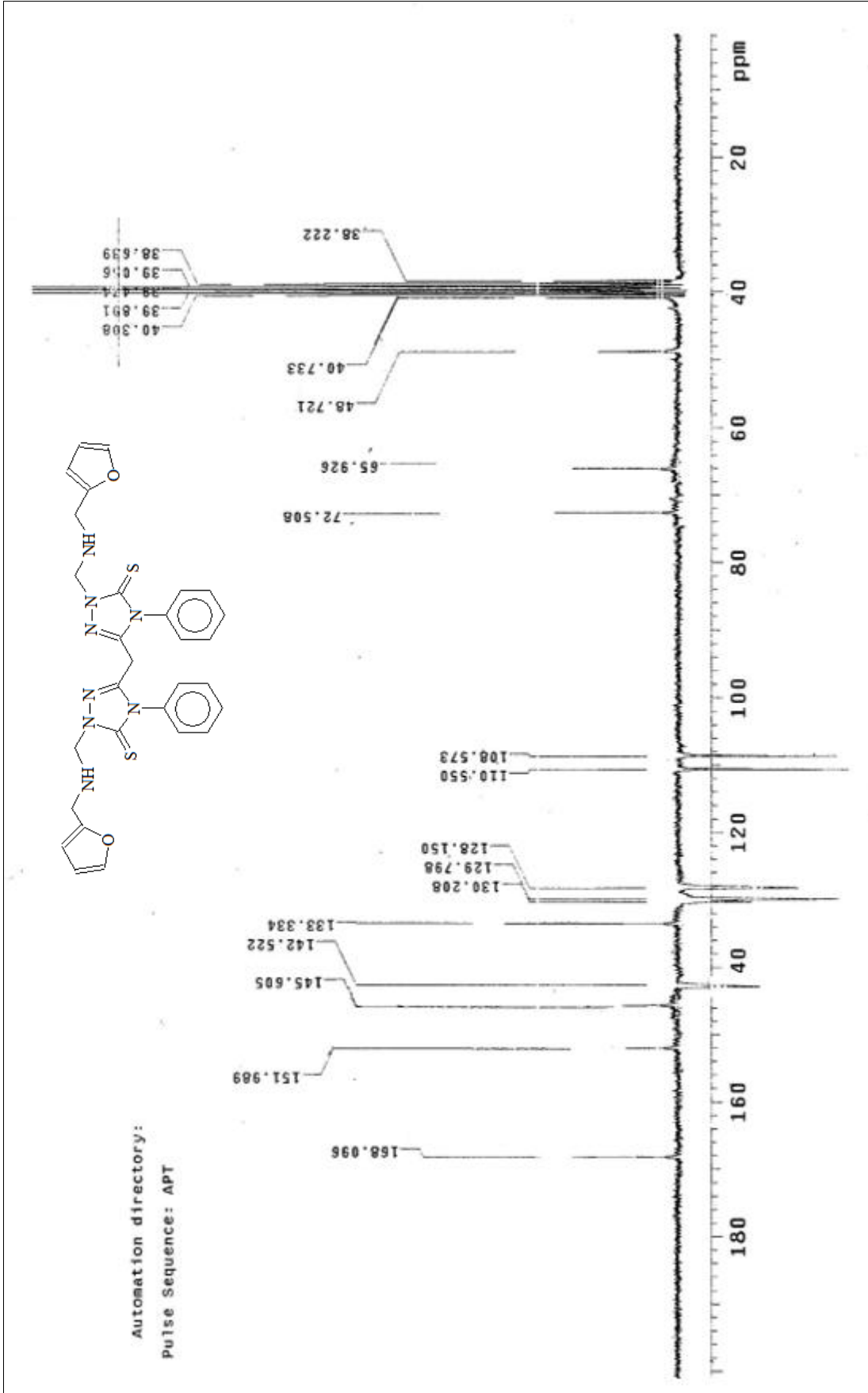
Ek Şekil 37. 57a Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



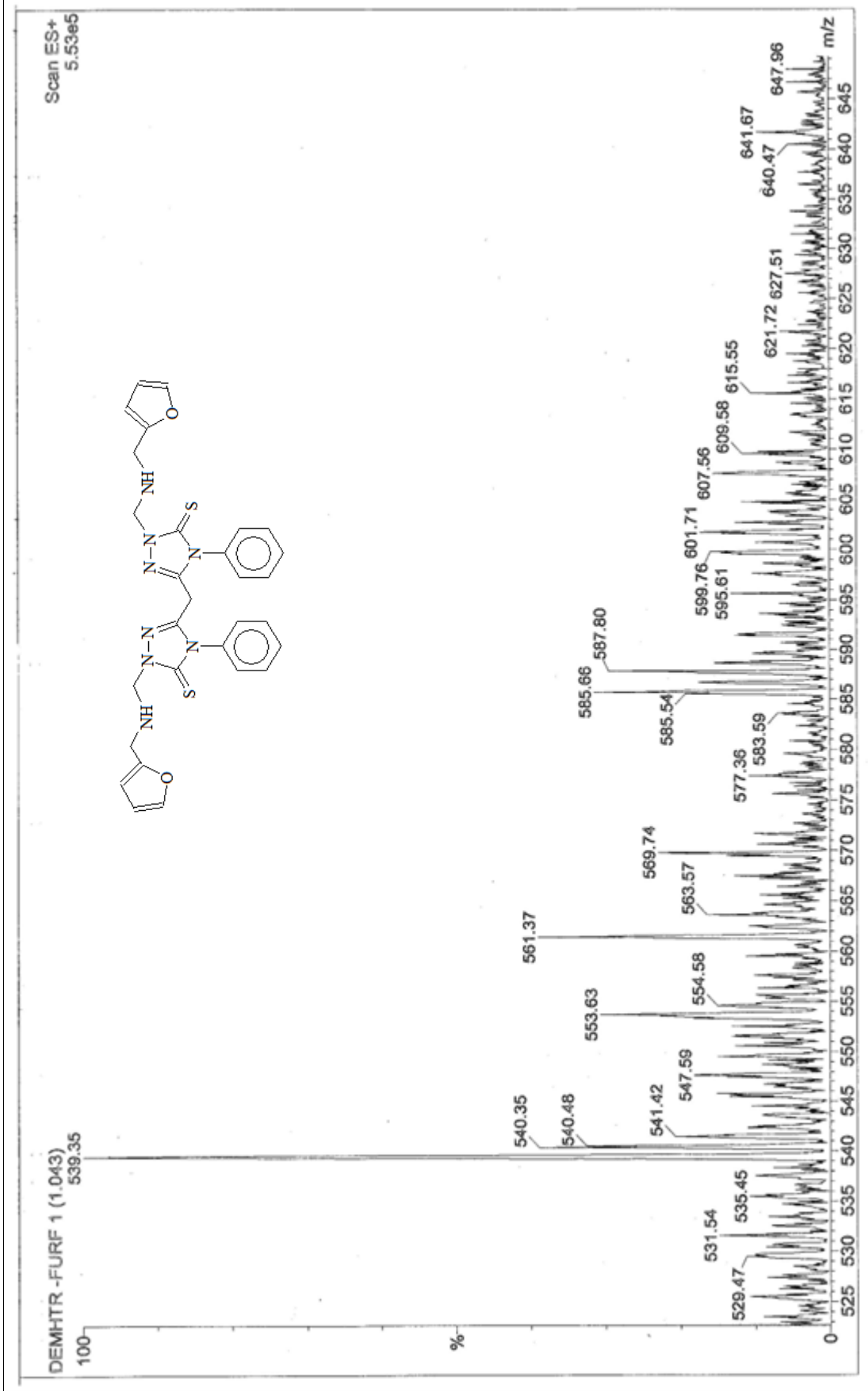
Ek Şekil 38. 57a Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



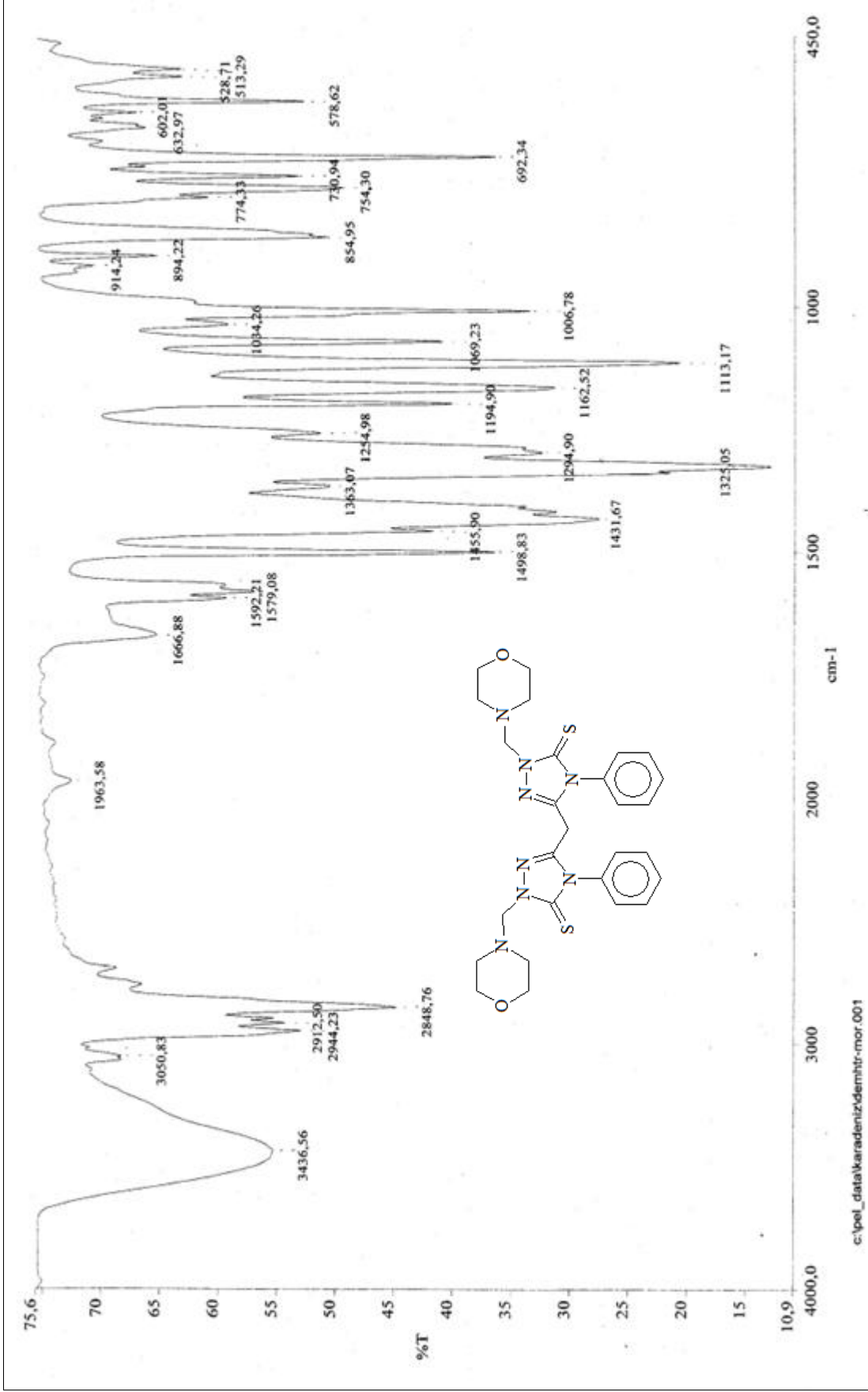
Ek Şekil 39. 57a Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)

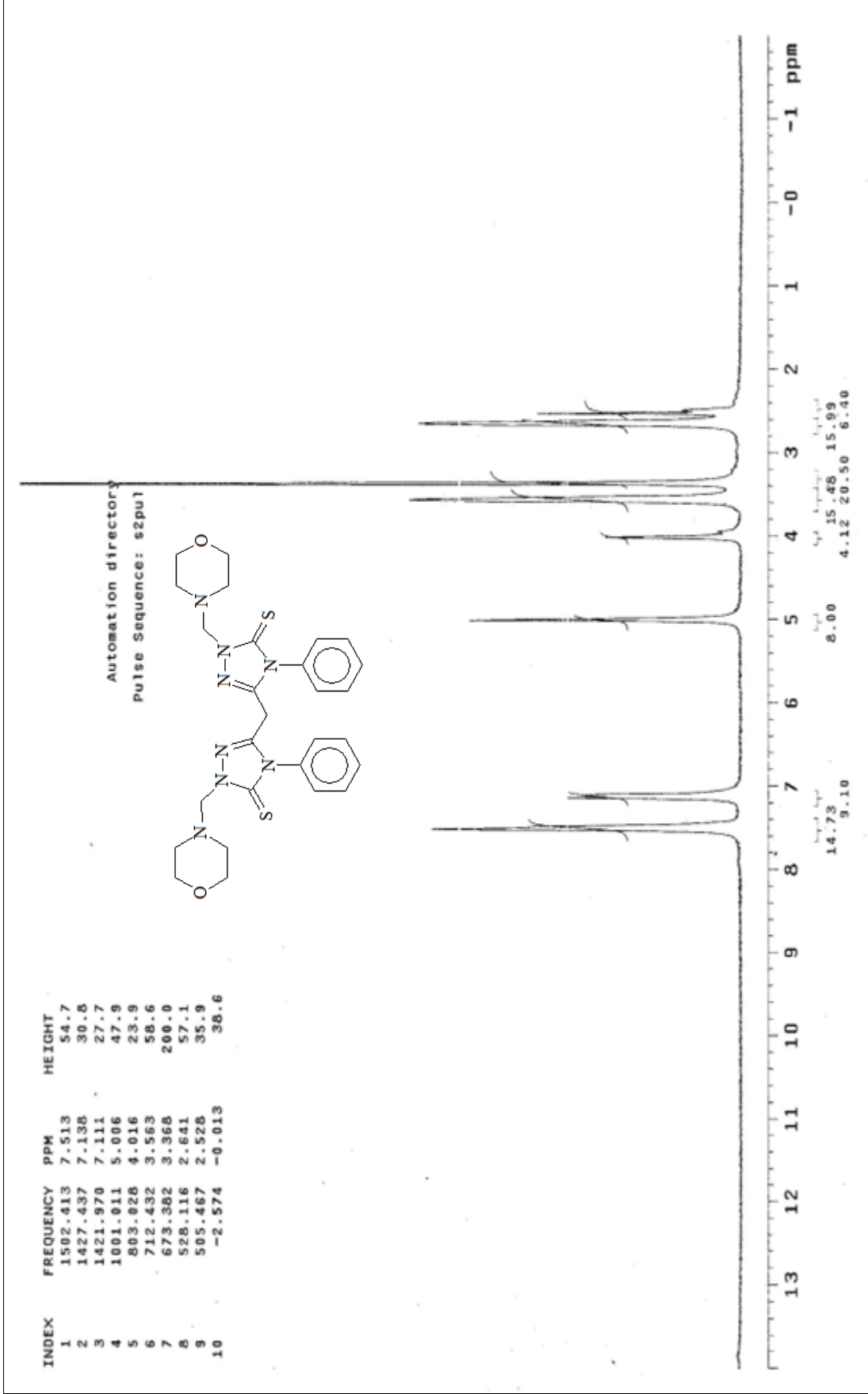


Ek Şekil 40. 57a Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

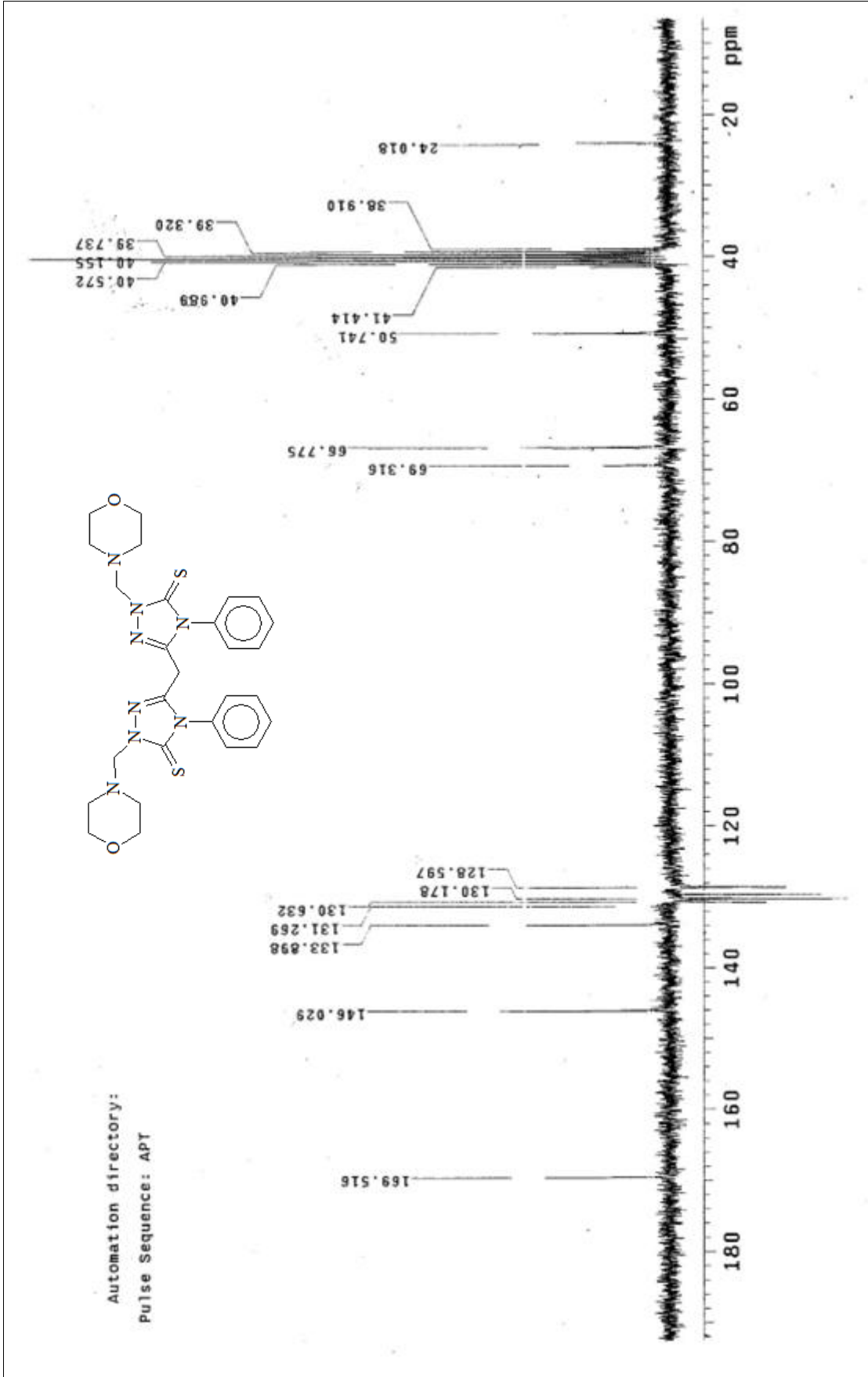


Ek Şekil 41. 57a Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

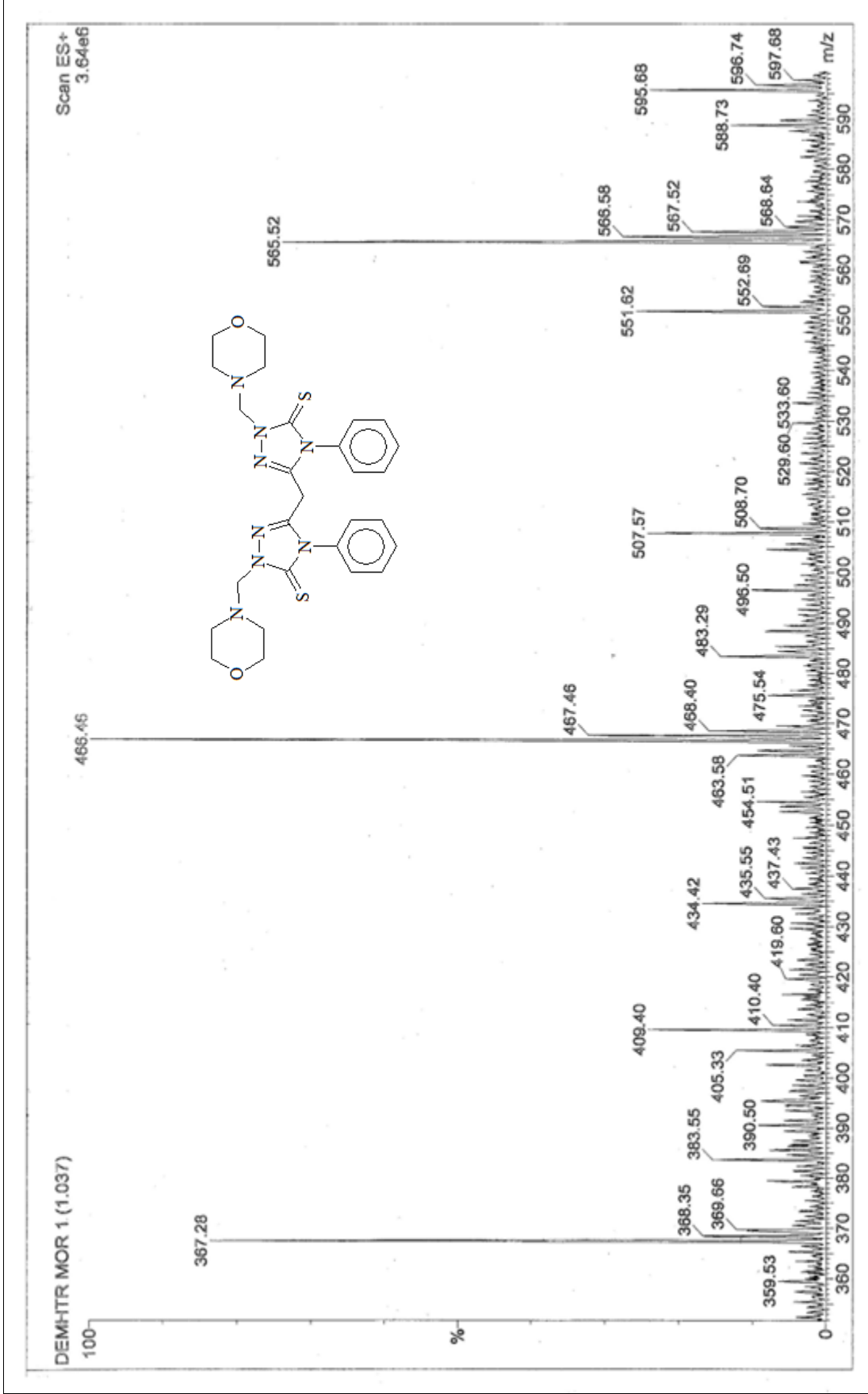
Ek Şekil 42. 57b Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



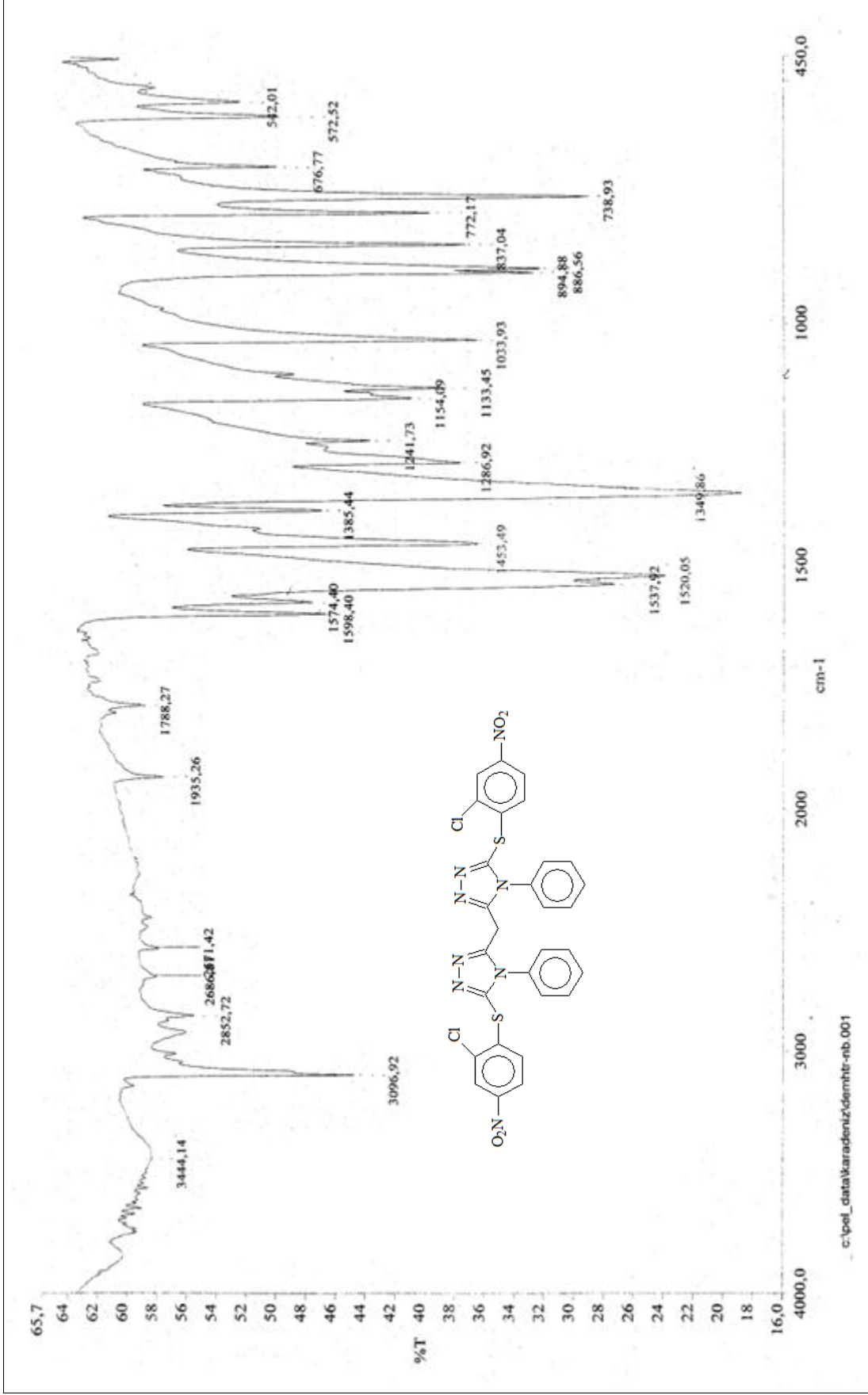
Ek Şekil 43. 57b Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



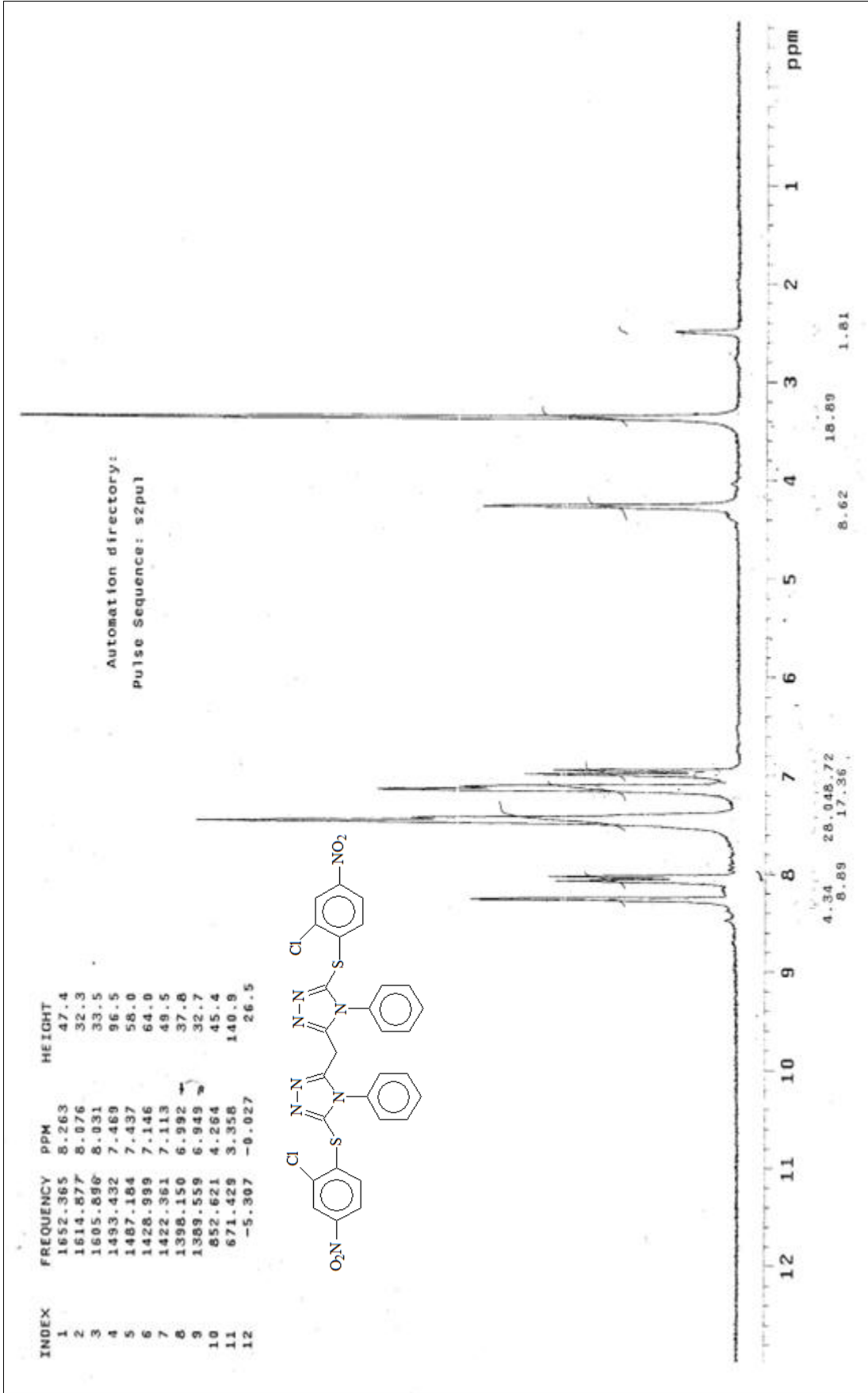
Ek Şekil 44. 57b Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



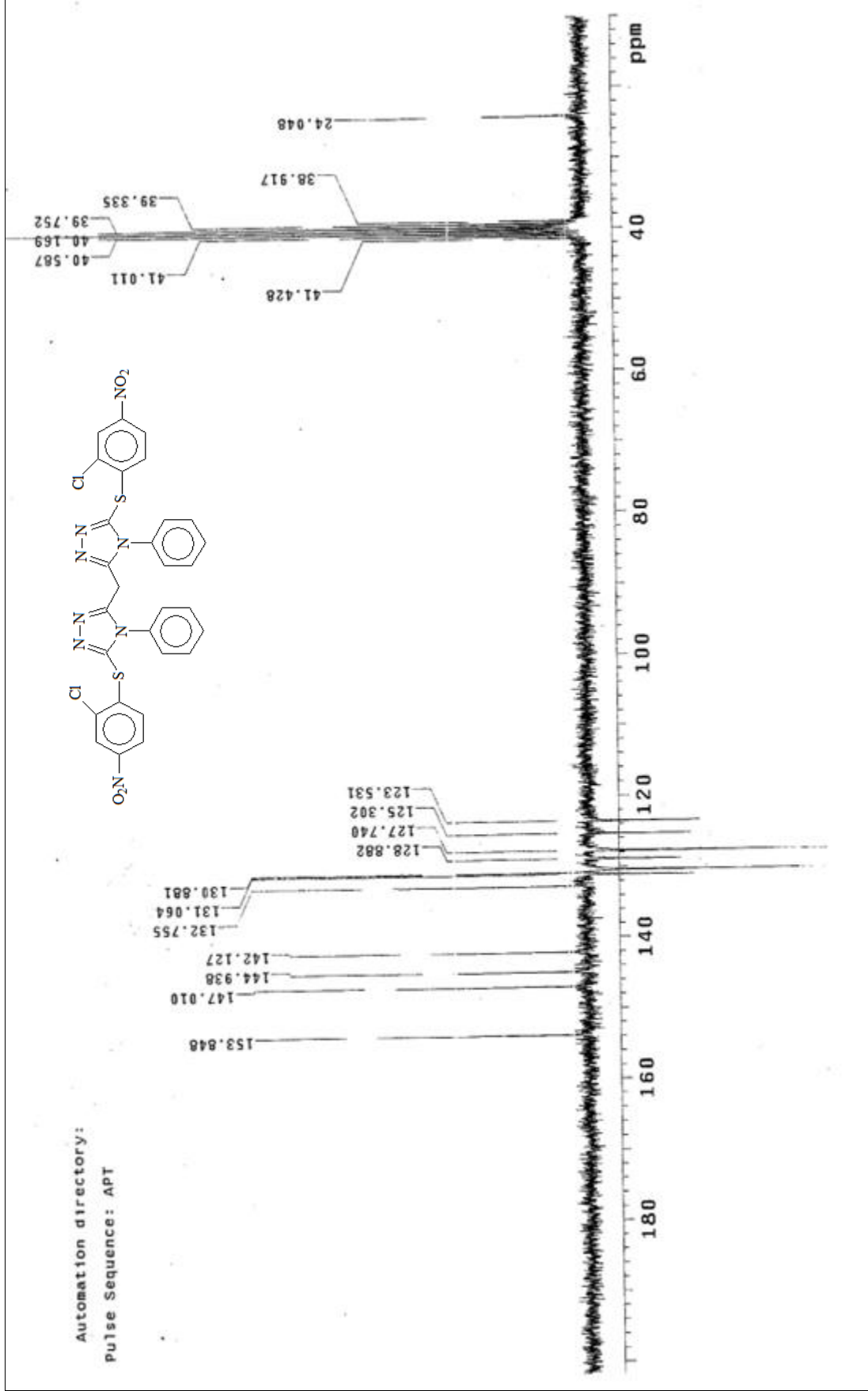
Ek Şekil 45. 57b Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



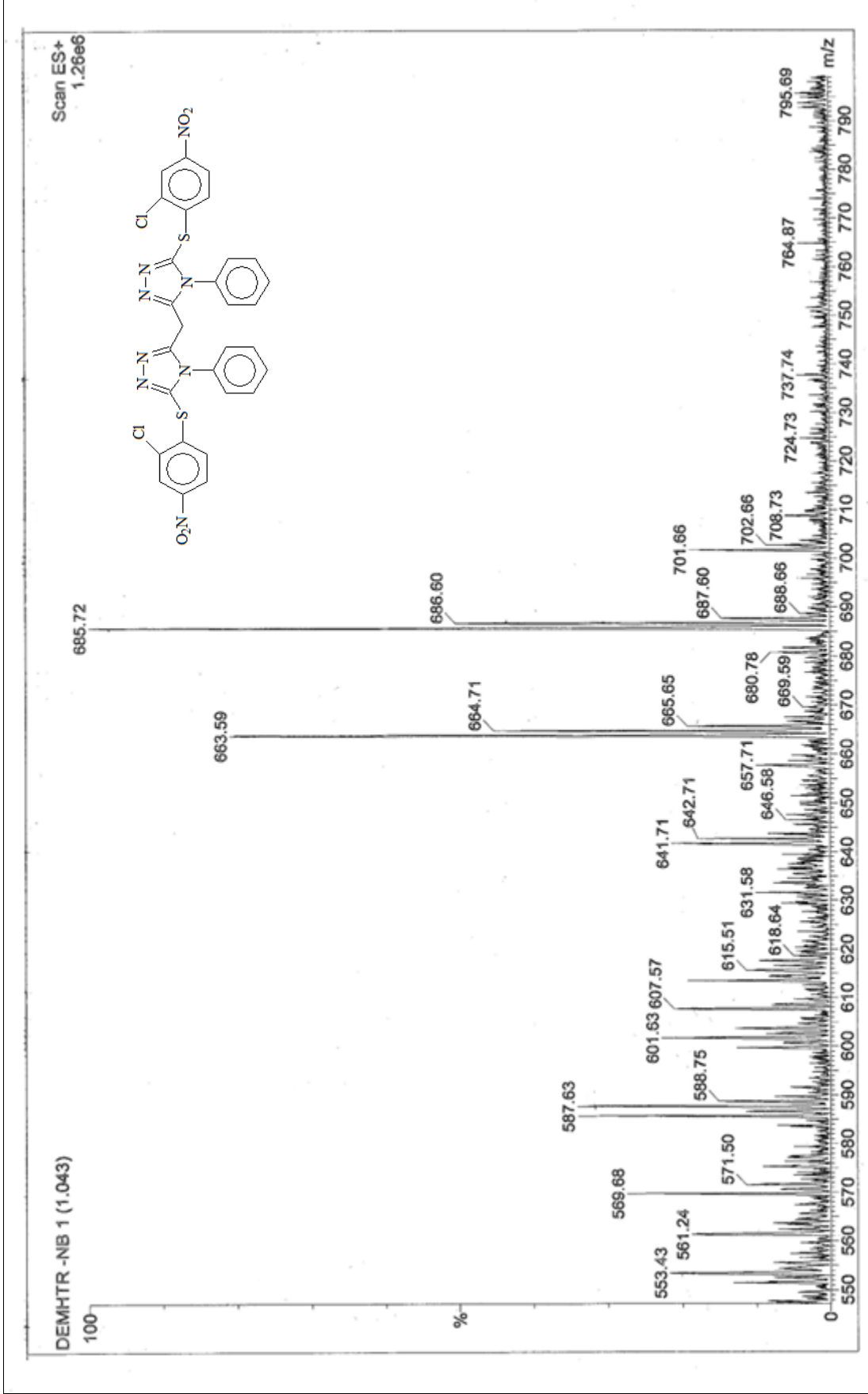
Ek Şekil 46. 58 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



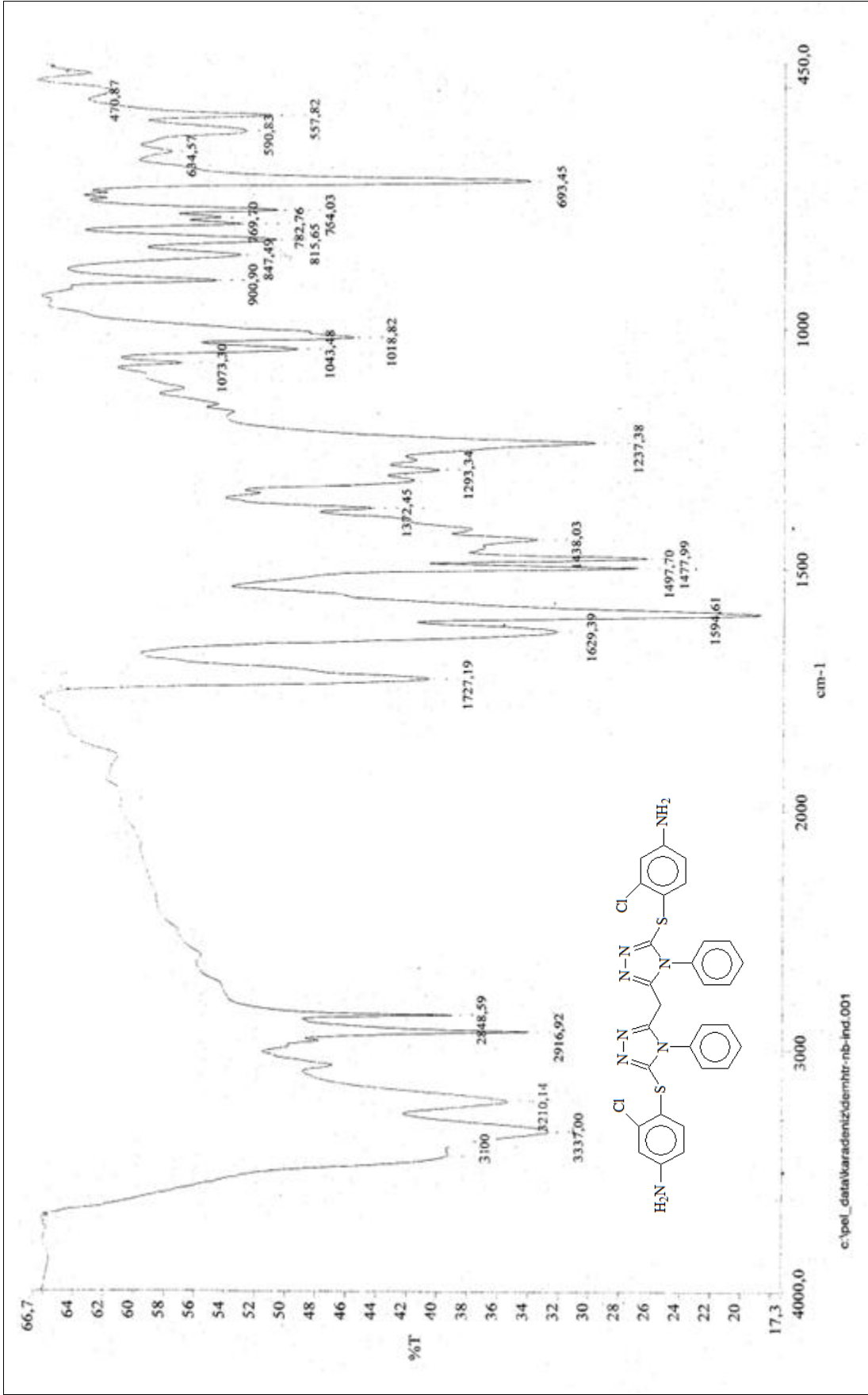
Ek Şekil 47. 58 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



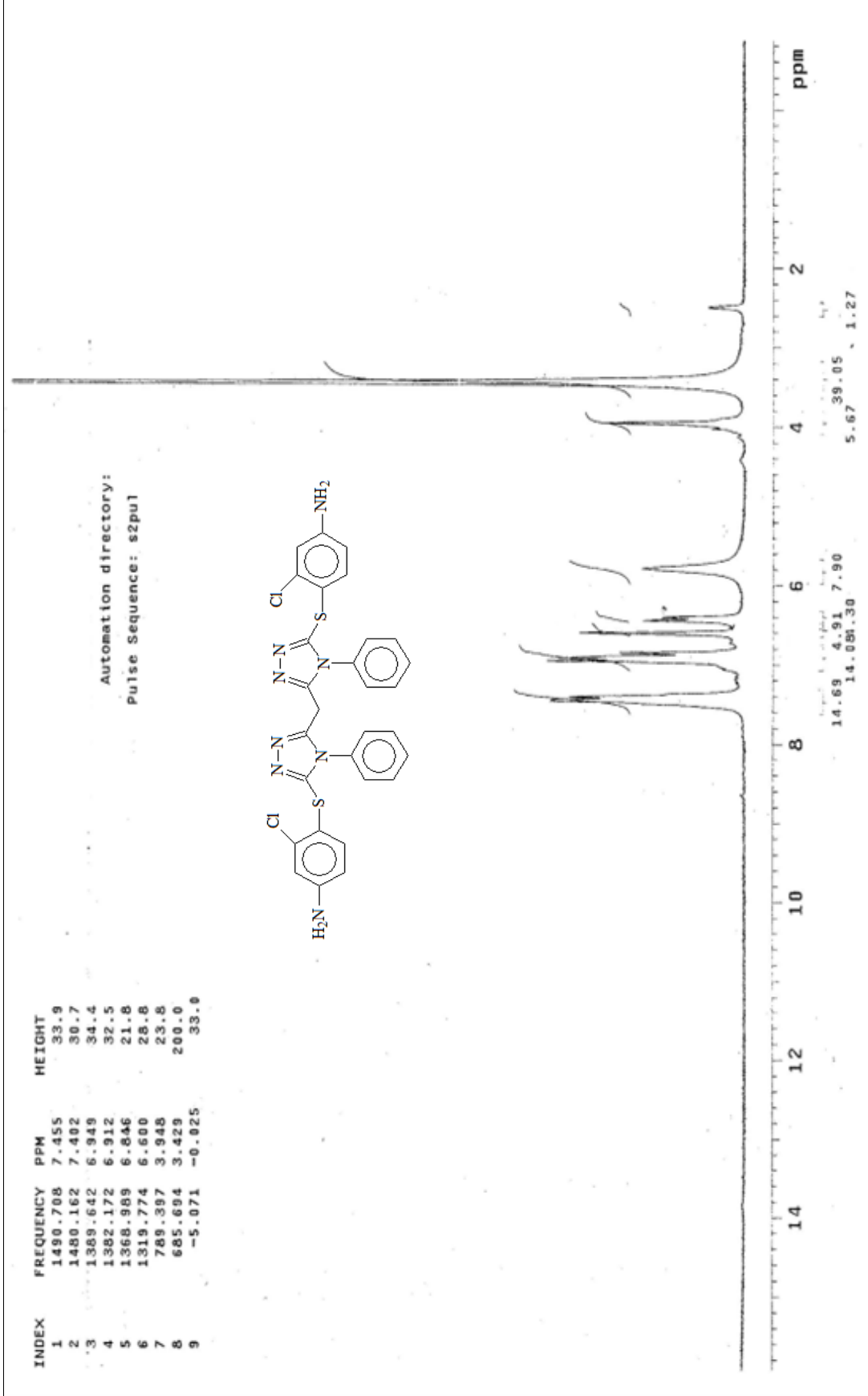
Ek Şekil 48. 58 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



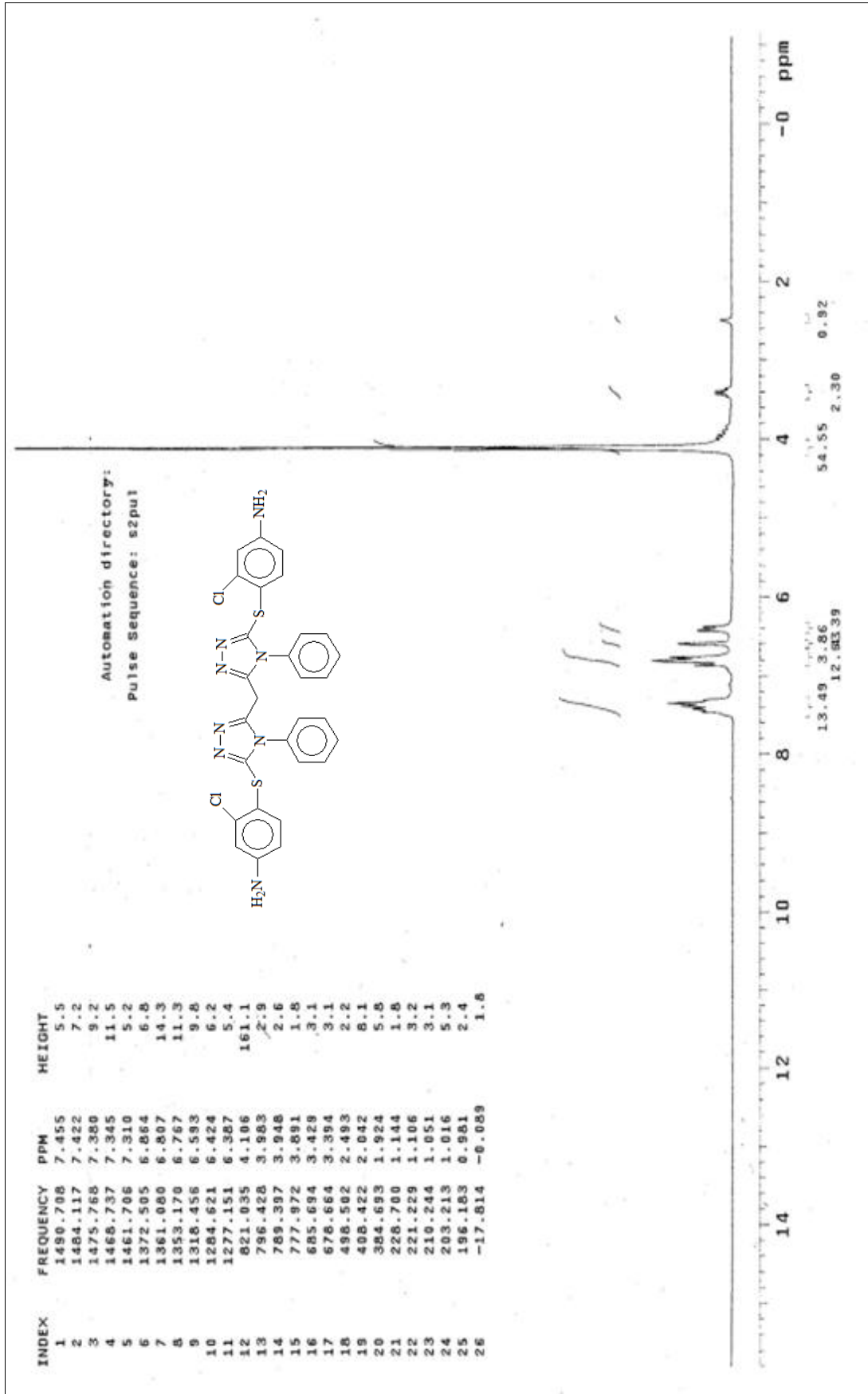
Ek Şekil 49. 58 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



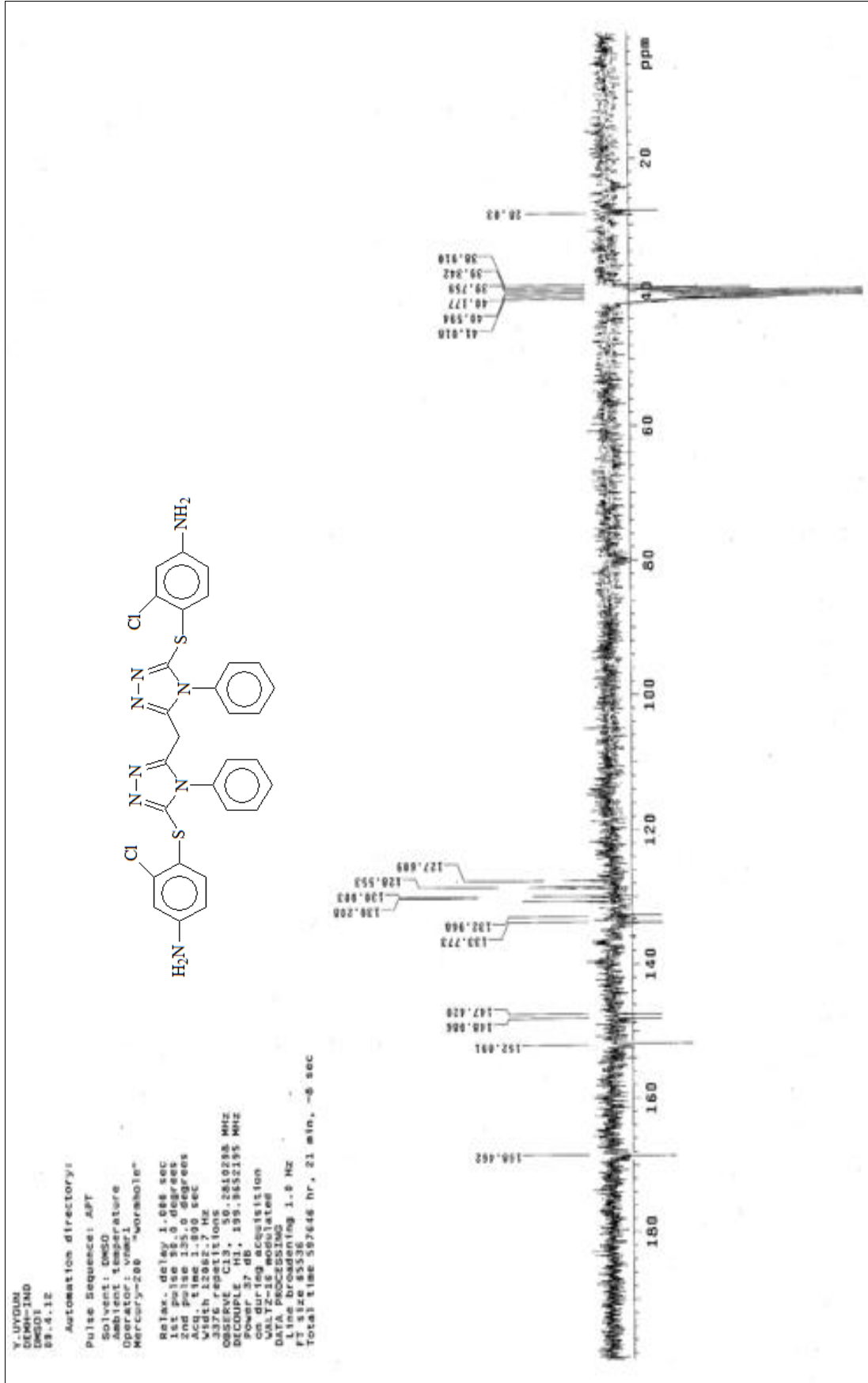
Ek Şekil 50. 59 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})



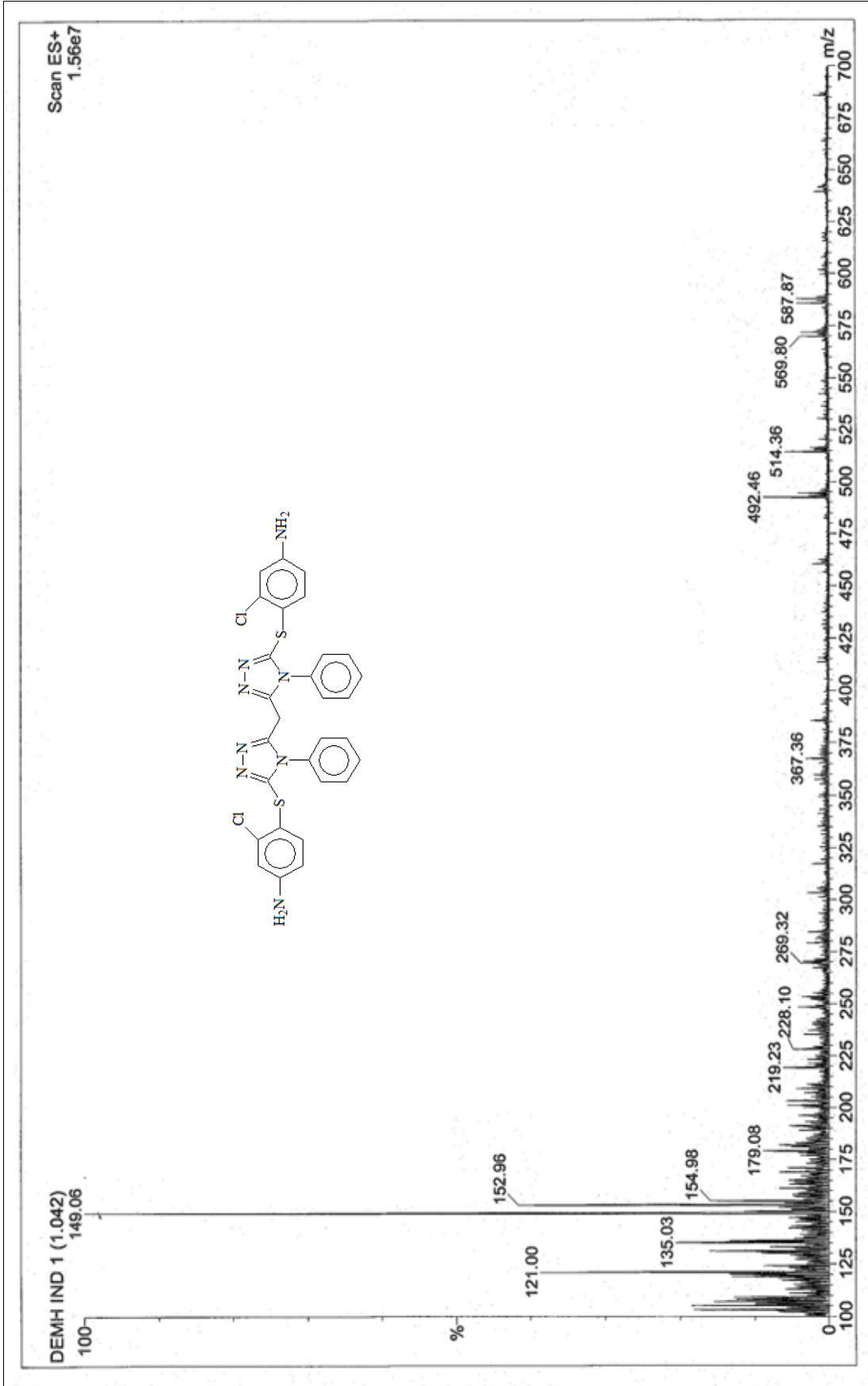
Ek Şekil 51. 59 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 52. 59 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu 200 (MHz) ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)



Ek Şekil 53. 59 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu 50 (MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



Ek Şekil 54. 59 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

12.12.1985 yılında Adalar da doğdu. İlk ve orta öğretimini M. Zeki Obdan İlköğretim Okulu'nda, liseyi Körfez Hereke Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında Tezli Yüksek Lisans eğitimine başlayan Yıldız UYGUN, iyi derecede İngilizce bilmektedir.