



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BEŞ ÜYELİ HETEROSİKLİK HALKALARDAN TÜREYEN
HİDRAZONLARIN SENTEZLERİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİ**

BAŞAK ORAL
DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. SEVİM ROLLAS

İSTANBUL - 2007

Bu doktora tezi Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: Sağ-DKR 270605-0139

I

Çalışmalarımın her aşamasında engin bilgisi ve değerli fikirleri ile önemli katkılarda bulunana Sevgili Hocam Prof. Dr. Sevim Rollas'a gösterdiği anlayış ve sınırsız destekten dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Sevgi Karakuş'a teşekkür ederim.

Yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tez çalışmamı destekleyen Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna teşekkür ederim.

II

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	
4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Bileşikler	5
4.1.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri -.....	8
4.1.1.1 Antikonvülsan Aktivite	8
4.1.1.2. Antienflamatuvar Aktivite	10
4.1.1.3. Antimikrobiyal ve Antifungal Aktivite	12
4.1.1.4. Diğer Aktiviteler	18
4.2. Alifatik Aktif C-H Bileşiklerinin Aril Diazonyum Tuzları ile Kenetlenme Ürünleri.....	21
4.2.1. Alifatik Aktif C-H Bileşiklerinden Kazanılan Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri.....	23
4.2.2. Aldehit veya Ketonlardan Kazanılan Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri.....	25
4.3. Pirazolonlar	28
4.4. İzoksazolonlar	36

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araç ve Gereçler.....	45
5.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	45
5.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	45
5.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	46
5.2.1. Etil 4-(benzoilamino)benzoat.....	46
5.2.2. 4-(Benzoilamino)benzoilhidrazin	46
5.2.3. 1-[4-(Benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler.....	46
5.2.4. 2-(4-Aminofenil)- 5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazoller [1a-e].....	46
5.2.5. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]- 3-oksobütirat'lar [2a-e]	47
5.2.6. 1-(Nonsübstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il) fenil-hidrazono] -2-pirazolin-5-on'lar [3a-e, 4a-e]	47
5.2.7. 3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]- 5- izoksazonon'lar [5a-e]	47
5.3. Kromatografik Çalışmalar.....	48
5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi.....	48
5.3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi.....	48
5.4. Antitüberküloz Aktivite Araştırması.....	48

6. BULGULAR

6.1. 2-(4-Aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol [1a-e].....	50
6.1.1. 2-(4-Aminofenil)-5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol [1a].....	50
6.1.2. 2-(4-Aminofenil)-5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol [1b]	51
6.1.3. 2-(4-Aminofenil)-5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol [1c].....	52
6.1.4. 2-(4-Aminofenil)-5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol[1d].....	53
6.1.5. 2-(4-Aminofenil)-5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol [1e].....	54
6.2. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3- oksobütiratlar [2a-e].....	55
6.2.1. Etil 2-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3- oksobütirat [2a]	55

6.2.2.	Etil 2-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]- 3-oksobütirat [2b]	58
6.2.3.	Etil 2-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3- oksobütirat [2c]	61
6.2.4.	Etil 2-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]- 3-oksobütirat [2d]	64
6.2.5.	Etil 2-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3- oksobütirat [2e]	67
6.3.	1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il) fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'lar [3a-e].....	71
6.3.1.	3-Metil-4-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2- pirazolin- 5-on [3a]	71
6.3.2.	3-Metil-4-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]- 2-pirazolin-5-on [3b]	74
6.3.3.	3-Metil-4-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2- pirazolin- 5-on [3c]	77
6.3.4.	3-Metil-4-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil- hidrazono]-2-pirazolin-5-on [3d]	80
6.3.5.	3-Metil-4-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2- pirazolin-5-on [3e]	83
6.3.6.	3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono] -2- pirazolin-5-on [4a]	86
6.3.7.	3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil hidrazono]-2-pirazolin-5-on [4b]	89
6.3.8.	3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil hidrazono] -2-pirazolin-5-on [4c]	92
6.3.9.	3-Metil-1-fenil-4-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil hidrazono] -2-pirazolin-5-on [4d]	95
6.3.10.	3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil hidrazono] -2-pirazolin-5-on [4e]	98

6.4. 3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazonlar [5a-e]	101
6.4.1. 3-Metil-4-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon [5a].....	101
6.4.2. 3-Metil-4-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon [5b].....	104
6.4.3. 3-Metil-4-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon [5c]	107
6.4.4. 3-Metil-4-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-5-izoksazon [5d]	110
6.4.5. 3-Metil-4-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon [5e].....	113
6.5 Kütle Parçalanma Yolları.....	116
6.6. Antitüberküloz Aktivite Bulguları.....	136

7. TARTIŞMA

7.1. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratlar [2a-e]	140
7.2. 1-(Nonsübstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'lar [3a-e, 4a-e]	156
7.3. 3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazonlar [5a-e]	172
7.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antitüberküloz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	
7.4.1. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların Antitüberküloz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	181
7.4.2. 1-(Nonsübstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ları Antitüberküloz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	181
7.4.3. 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazonların Antitüberküloz Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	182

8. SONUÇ	184
9. KAYNAKLAR	186
10. ÖZGEÇMİŞ	213

III

KISALTMALAR VE SİMGELER

asim.	: Asimetrik
DAC	: 4-Dimetilaminosinnamaldehit
DMF	: Dimetilformamid
DMSO-d₆	: Döterodimetilsülfoksit
CDCl₃	: Döterokloroform
CI	: Kimyasal İyonizasyon
d	: Dublet
e.b.	: Eğilme bandı
e.n	: Erime noktası
J	: Etkileşme değişmezi
Hz	: Hertz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IR	: Infrared
İ.T.K	: İnce Tabaka Kromatografisi
m	: Multiplet
M.A.	: Molekül ağırlığı
MES	: Maksimum elektroşok
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MHz	: Megahertz
¹H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
ppm	: Parts per million
RT	: Revers transkriptaz
sim.	: Simetrik
s	: Singlet
q	: Kuartet
t	: Triplet

TMS	:	Tetrametilsilan
THF	:	Tetrahidrofuran
UV	:	Ultraviyole
Y.B.S.K	:	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
y.s.	:	Yaygın singlet
$\lambda_{\text{maks.}}$:	Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyu
$\bar{\nu}_{\text{maks.}}$:	Maksimum absorpsiyon gösteren dalga sayısı
ϵ	:	Molar absorptivite katsayısı
δ	:	Kimyasal kayma

İ. Şekillerin Listesi

- Şekil 1** : Bileşik 2a'nın IR spektrumu
Şekil 2 : Bileşik 2a'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 3 : Bileşik 2a'nın kütle spektrumu
Şekil 4 : Bileşik 2b'nin IR spektrumu
Şekil 5 : Bileşik 2b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 6 : Bileşik 2b'nin kütle spektrumu
Şekil 7 : Bileşik 2c'nin IR spektrumu
Şekil 8 : Bileşik 2c'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 9 : Bileşik 2c'nin kütle spektrumu
Şekil 10: Bileşik 2d'nin IR spektrumu
Şekil 11 : Bileşik 2d'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 12 : Bileşik 2d'nin kütle spektrumu
Şekil 13 : Bileşik 2e'nin IR spektrumu
Şekil 14 : Bileşik 2e'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 15 : Bileşik 2e'nin D₂O ¹H-NMR spektrumu
Şekil 16 : Bileşik 2e'nin kütle spektrumu
Şekil 17 : Bileşik 3a'nın IR spektrumu
Şekil 18 : Bileşik 3a'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 19 : Bileşik 3a'nın kütle spektrumu
Şekil 20 : Bileşik 3b'nin IR spektrumu
Şekil 21 : Bileşik 3b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 22 : Bileşik 3b'nin kütle spektrumu
Şekil 23 : Bileşik 3c'nin IR spektrumu
Şekil 24 : Bileşik 3c'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 25 : Bileşik 3c'nin kütle spektrumu
Şekil 26 : Bileşik 3d'nin IR spektrumu
Şekil 27 : Bileşik 3d'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 28 : Bileşik 3d'nin kütle spektrumu

Şekil 29 : Bileşik 3e'nin IR spektrumu
Şekil 30 : Bileşik 3e'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 31 : Bileşik 3e'nin kütle spektrumu
Şekil 32 : Bileşik 4a'nın IR spektrumu
Şekil 33 : Bileşik 4a'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 34 : Bileşik 4a'nın kütle spektrumu
Şekil 35 : Bileşik 4b'nin IR spektrumu
Şekil 36 : Bileşik 4b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 37 : Bileşik 4b'nin kütle spektrumu
Şekil 38 : Bileşik 4c'nin IR spektrumu
Şekil 39 : Bileşik 4c'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 40 : Bileşik 4c'nin kütle spektrumu
Şekil 41 : Bileşik 4d'nin IR spektrumu
Şekil 42 : Bileşik 4d'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 43 : Bileşik 4d'nin kütle spektrumu
Şekil 44 : Bileşik 4e'nin IR spektrumu
Şekil 45 : Bileşik 4e'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 46 : Bileşik 4e'nin kütle spektrumu
Şekil 47 : Bileşik 5a'nın IR spektrumu
Şekil 48 : Bileşik 5a'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 49 : Bileşik 5a'nın kütle spektrumu
Şekil 50 : Bileşik 5b'nin IR spektrumu
Şekil 51 : Bileşik 5b'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 52 : Bileşik 5b'nin kütle spektrumu
Şekil 53 : Bileşik 5c'nin IR spektrumu
Şekil 54 : Bileşik 5c'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 55 : Bileşik 5c'nin kütle spektrumu
Şekil 56 : Bileşik 5d'nin IR spektrumu
Şekil 57 : Bileşik 5d'nin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 58 : Bileşik 5d'nin kütle spektrumu

Şekil 59 : Bileşik 5e'nin IR spektrumu

Şekil 60 : Bileşik 5e'nin ¹H-NMR spektrumu

Şekil 61 : Bileşik 5e'nin kütle spektrumu

İİ. Şemaların Listesi

Şema 4.1.1. 2-alkil/arilamino-5-[p-(1'-fenil-3',5'-dimetil-4'-(1H)-pirazolilazo)fenil]-1,3,4- tiyadiazollerin redüklenmesi ile 1,3,4-tiyadiazol'lerin sentezi

Şema 4.1.2. 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/aril-tiyosemikarbazidlerin siklizasyonu ile 1,3,4-tiyadiazol'lerin sentezi

Şema 4.2.1. β-ketoesterlerin sentezi

Şema 6.5.1. Bileşik **2a**'nın kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.2. Bileşik **2b**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.3. Bileşik **2c**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.4. Bileşik **2d**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.5. Bileşik **2e**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.6. Bileşik **3a**'nın kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.7. Bileşik **3b**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.8. Bileşik **3c**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.9. Bileşik **3d**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.10. Bileşik **3e**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.11. Bileşik **4a**'nın kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.12. Bileşik **4b**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.13. Bileşik **4c**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.14. Bileşik **4d**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.15. Bileşik **4e**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.16. Bileşik **5a**'nın kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.17. Bileşik **5b**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.18. Bileşik **5c**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 6.5.19. Bileşik **5d**'nin kütle parçalanma yolları

- Şema 6.5.20.** Bileşik **5e**'nin kütle parçalanma yolları
- Şema 7.1.1.** Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların sentezi
- Şema 7.1.2.** Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların ortak bölünme yolları

iii. Tabloların Listesi

- Tablo 6.6.1.** Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların antitüberküler aktivite sonuçları
- Tablo 6.6.2.** 1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların antitüberküler aktivite sonuçları
- Tablo 6.6.3.** 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon'ların antitüberküler aktivite sonuçları
- Tablo 7.1.1.** Hidrazon türevlerinin IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandlar
- Tablo 7.1.2.** 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen ortak pikler (ppm)
- Tablo 7.2.1.** [3a-e, 4a-e], Bileşiklerinin UV değerleri
- Tablo 7.2.2.** 1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandlar (cm⁻¹)
- Tablo 7.2.3.** 1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen ortak pikler (ppm)

1. ÖZET

Bu araştırmada, antitüberküloz aktivitelerinin taranması amacı ile sübtitüe 1,3,4-tiyadiazolden hareketle hidrazon, pirazolon ve izoksazolon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Araştırmanın birinci bölümünde, 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikler, benzoil klorür ve etil 4-aminobenzoat'tan hareketle literatür yöntemine göre hazırlanmıştır. Araştırmanın ikinci bölümünde etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat'lar [2a-e] aromatik primer aminlerin diazonyum tuzlarının etil asetoasetat ile kenetlenmeleri sonucunda elde edilmiştir. Aromatik primer aminlerin glasiyel asetik asitli ortamda hidrazin hidrat/fenilhidrazin ile siklizasyonu sonucunda 1-(nonsübtitüe/fenil) -3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2 pirazolin-5-on'lar [3a-e, 4a-e], hidroksilamin hidroklorür ve sodyum asetatla etanollü ortamda siklizasyonu sonucunda da 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon'lar [5a-e] kazanılmıştır.

Yirmi adedi orijinal olmak üzere toplam yirmi beş adet bileşiğin saflıkları ince tabaka ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile kontrol edildikten sonra yapıları, elementel analiz (C, H, N, S), UV, IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentez edilen bütün bileşiklerin (4a, 4c, 4e dışında) antitüberküloz aktiviteleri *Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility* (TAACF) tarafından taranmış ve tüm bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri BACTEC 460 Radyometrik Sistem kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonda *in vitro* olarak araştırılmıştır. Bileşikler içerisinde en yüksek inhibisyon 3-metil-4-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon için % 87, etil 2-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat için % 86 ve 3-metil-1-fenil-4-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on için % 68 olarak tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: 1,3,4-tiyadiazol, hidrazon, pirazolon, izoksazolon, antitüberküloz.

2. SUMMARY

SYNTHESIS OF HYDRAZONES DERIVED FROM FIVE MEMBERED HETEROCYCLIC RINGS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

In this research, starting from substituted 1,3,4-thiadiazole, several hydrazone, pyrazolone and isoxazolone derivatives were synthesized in order to screen their antituberculosis activities. In the first part of research, compounds in the form of 2-(4-aminophenyl)-5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazoles were prepared from benzoyl chloride and ethyl 4-aminobenzoate according to the literature. In the second part, ethyl 2-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenylhydrazino]-3-oxobutyrate (2a-e) were obtained coupling the diazonium salts of aromatic primary amines (1a-e) with ethyl acetoacetat. On the other hand cyclization of aromatic primary amines with hydrazine hydrate/phenyl hydrazine in glacial acetic acid gave 1-(nonsubstitue/phenyl)-3-methyl-4-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenylhydrazino]-2-pyrazoline-5-on, cyclization of hydroxylamine hydrochloride and sodium acetat in etanolic medium gave 3-methyl-4-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenylhydrazino]-5-isoxazolone.

Twenty five compounds were synthesized and twenty of them were original. Purity of the compounds were controlled by thin layer and high pressure liquid chromatographic methods. The structures of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis (C, H, N, S), UV, IR, ¹H-NMR and mass spectroscopic methods.

Antituberculosis activities of the synthesized compounds (except 4a, 4c, 4e) were tested by *Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility* (TAACF). Antituberculosis activities of the synthesized compounds were screened *in vitro* using BACTEC 460 Radiometric System against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv at 6.25 µg/ml concentration. The highest inhibitions observed with the synthesized compounds are % 87 for 3-methyl-4-[4-(5-cyclohexylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenylhydrazino]-5-isoxazolone, % 86 for ethyl 2-[4-(5-cyclohegzylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenylhydrazino]-3-oxobutyrate and % 68 for 3-methyl-1-pheny-4-[4-(5-(4-chlorophenyl)amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl hydrazino]-2-pyrazoline-5-on.

Key words : 1,3,4-thiadiazole, hydrazone, pyrazolone, isoxazolone, antituberculosis.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

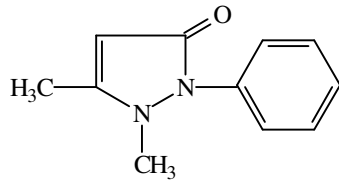
Günümüzde HIV enfeksiyonu ile birlikte ilaç bağımlılığının artması, sosyo-ekonomik koşulların da kötüye gitmesi sonucunda 1970'li yıllardan sonra tüberküloz tekrar önem kazanan bir toplum sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılında yaptığı bir çalışma sonucunda elde ettiği verilere göre tüm dünyada hem *M.tuberculosis* ile hem de HIV ile enfekte % 80'i Afrika'da olmak üzere yaklaşık 14.6 milyon insanın bulunduğu bildirilmiştir (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546344.pdf>). *M.tuberculosis* suşunun patojenitesinden dolayı HIV ile enfekte olan bireylerde tüberküloz gelişimi normal popülasyona göre daha sık görülmekte ve bu tip vakalarda tüberküloz *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *Salmonella* gibi mikroorganizmaların meydana getirdiği enfeksiyonlara göre daha erken gelişmektedir. Bu nedenle HIV taşıyan bireyler *M.tuberculosis* ile enfekte olduklarında hastalık çok hızlı ilerlemektedir (1). Hastalığın tedavisi için iki yada daha fazla ilacın kombine ve uzun süreli kullanılması gerekmektedir (2).

Daha önce Anabilim Dalımız'da yapılan yapılan bir çalışmada (3), 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller ve bunların asetilaseton ile kenetlenme ürünlerinin 6.25 µg/ml konsantrasyonda kayda değer aktivite göstermesi, bizi 1,3,4-tiyadiazollerden hareketle yeni hidrazon türevleri sentezlemeye yöneltmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, ana çekirdeği 1,3,4-tiyadiazol olan ve antitüberküloz etki göstermesi beklenen yeni alternatif bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmış, 1,3,4-tiyadiazol halkasının amino grubuna bağlı 5. konumunda farklı sübstitüentlerin yer almasının aktiviteyi ne şekilde etkileyeceği planlanmıştır. Ayrıca Anabilim Dalımız'da yapısında pirazolon taşıyan yapıların (4); pirazolon izosteri izoksazolun (5) taşıyan yapılarında antitüberküloz aktivite göstermesi sentezlenecek bileşiklerin seçiminde etkili olmuştur.

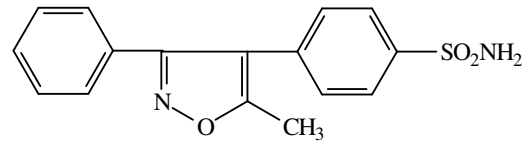
Sentezlenmesi planlanan bileşiklerin yapısal benzerleri, antitüberküloz aktivite dışında lokal anestetik, antikonvülsan, antifungal, karbonik anhidraz inhibitör, antihipertansif, hipoglisemik, antiandrojen aktivitelere de sahiptirler. Şöyle ki: 2-(3-N-metilpiperazinpropiyonil)amino-5-(3,5-dimetoksi-4-etoksifenil)-1,3,4-tiyadiazoller

lokal anestezik (6), 3-[5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stiril kinazolin-4(3H)-on'lar antikonvülsan (7), 2-sübstitüe-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazoller antifungal (8), 1,5-disübstitüe 1,3,4-tiyadiazoller karbonik anhidraz inhibitör (9), 2-süsbitüefenilamino-1,3,4-tiyadiazoller antihipertansif (10), N-nikotinoil-2-pirazolin-5-on'lar hipoglisemik (11), Z-4-(4-pirolidinonfenilmetilen)-3-sübstitüefenil-5(4H)-izoksazolonlar antiandrojen (12), aktiviteye sahip bileşiklerdir.

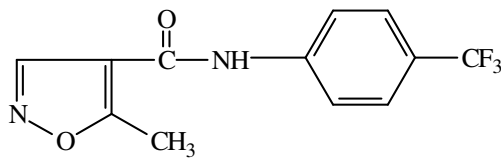
Pirazolon ve izoksazol halkası taşıyan bileşikler yaygın olarak antiienflamatuvar aktivite göstermektedir. 1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3H-pirazol-3-on (Fenazon[®]), 4-(5-metil-3-fenil-4-izoksazolil)benzensülfonamid (Valdecoxib[®]), N-(4-trifluorometilfenil)-5-metilizoksazol-4-karboksamid (Leflunomid[®]) antiienflamatuvar etkide olup ilaç olarak kullanılmaktadırlar (13,14,15). Bu nedenle daha sonraki yapılacak çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin antiienflamatuvar aktivitelerinin incelenmesi planlanmaktadır.



Fenazon



Valdecoxib



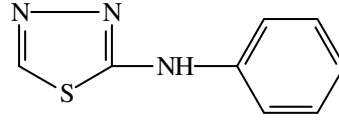
Leflunomid

Tez kapsamı içerisinde sentezlerini gerçekleştirdiğimiz bileşiklerin antitüberküler aktiviteleri *Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility*'de (TAACF) incelenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. 1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLER

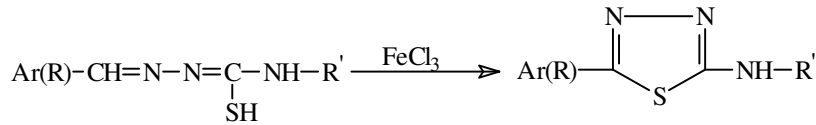
1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren ilk bileşik 1894 yılında Pulvermacher (16) tarafından sentezlenen 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol'dür.



2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol

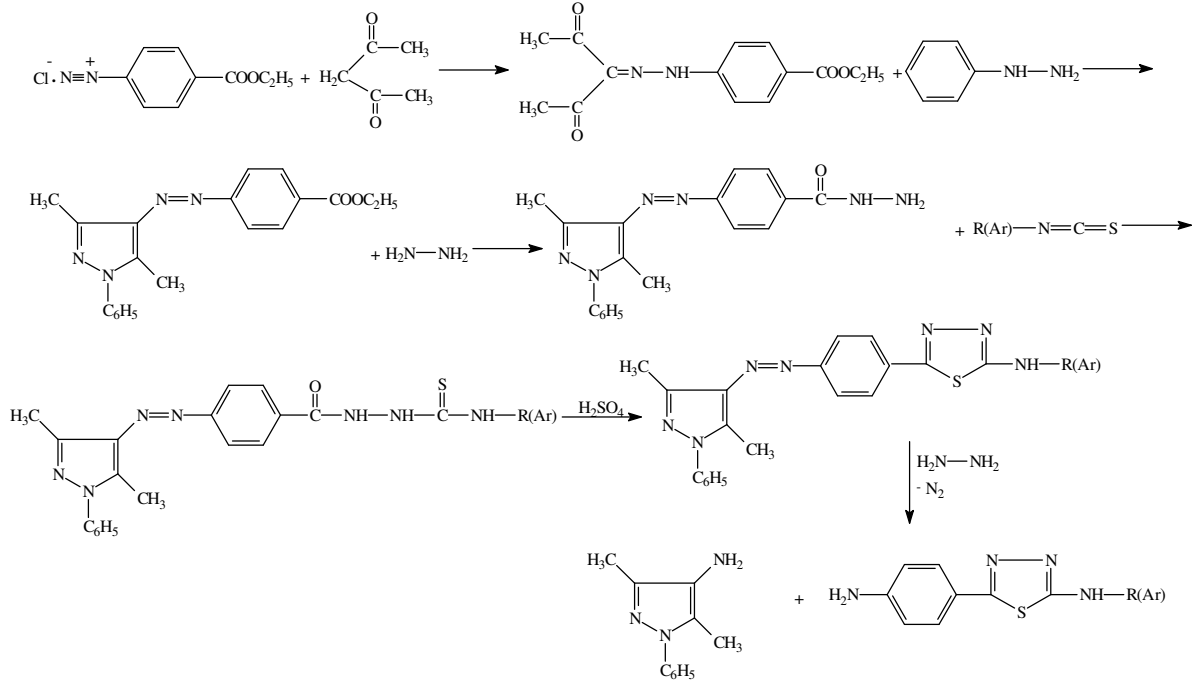
Daha sonra Freund ve Meinecke (17), Markwald ve Bott (18), Arnold (19), Clark ve ark. (20), Hoggarth (21), 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bileşikleri sentezlemişlerdir.

5-alkil/arilsübstitüe-2-amino/sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazoller genel olarak sübstitüe tiyosemikarbazidlerden hareketle elde edilmektedir (22, 23). 5-alkil/arilsübstitüe-2-amino/sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazolleri sentezinde kullanılan diğer önemli bir yöntem tiyosemikarbazonların ferri klorürle oksidasyonudur (24-29).



Rollas (30) ve Özger ve Rollas (31), 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikleri farklı bir yöntem kullanarak elde etmişlerdir. Aşağıda şematize edilen yöntem ile 2-alkil/arilamino-5-[p-(1'-fenil-3',5'-dimetil-4'-(1H)-

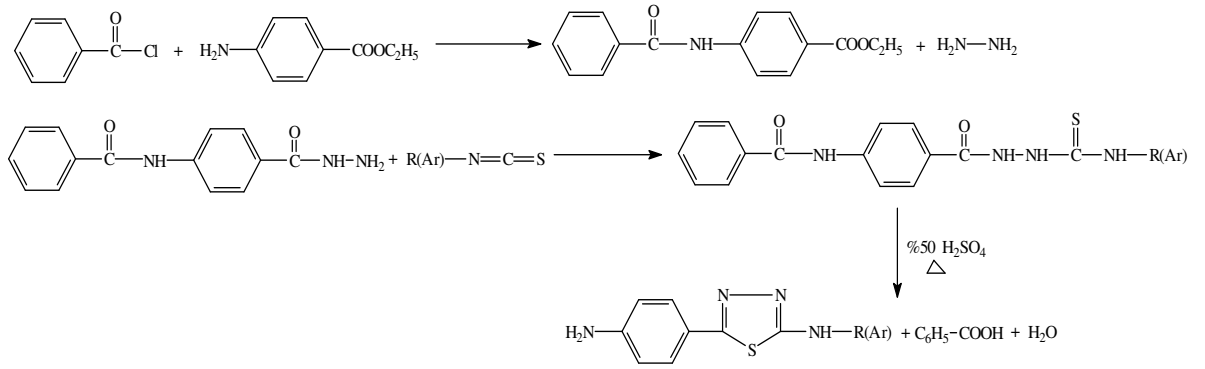
pirazolilazo)fenil]-1,3,4-tiyadiazollerin etanollü ortamda hidrazin hidrat ile katalizörsüz olarak redüklenmeleri sonucu gerçekleşmiş, 6 aşamalı bir seri reaksiyon dizisi ile elde edilmişlerdir.



Şema 4.1.1 : 2-alkil/arilamino-5-[p-(1'-fenil-3',5'-dimetil-4'-(1H)-pirazolilazo)fenil]-1,3,4-tiyadiazollerin redüklenmesi ile 1,3,4-tiyadiazol'lerin sentezi

Karakuş (3), ise aynı bileşikleri benzokain ve benzoil klorür'den hareketle aşağıda görülen bir seri reaksiyon sonucunda elde etmiştir. Bu yeni yöntemde, sentez başlangıç maddesi olarak kullandıkları benzokain'in amino grubu, benzoil klorür ile korunarak tiyosemikarbazidlerin elde edilmesi sırasında kullanılan izotiyosiyanatlar ile reaksiyona girmesinin engellendiğini bildirmişlerdir. Rollas ve ark. (32), daha önceki çalışmalarında benzokain'in, 4-fluorobenzoil klorür ile reaksiyonundan hazırladıkları etil 4-(4-fluorobenzoilamino)benzoat'ı önce hidrazin hidrat ile etkileştirerek hidrazid türevini, sonra da etanollü ortamda sübtitüe izotiyosiyanatlara katarak tiyosemikarbazid türevlerini elde etmişler ve konsantre sülfürik asitli ortamda 30 dakika karıştırmak sureti ile 2-alkil/arilmino-5-[4-(4-fluorobenzoilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini elde ettiklerini bildirmişler ve amid grubunun hidrolizini sağlamak için prototip olarak seçtikleri bileşiklerden bir tanesini bu kez % 70'lik

sülfürik asit ile 30 dakika ısıtmış ve kendisine karşılık gelen aromatik primer amin bileşimini kazanmışlardır. Bu gerçekten hareketle, 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/aril-tiyosemikarbazidleri % 50'lik H₂SO₄ ile 110-150 °C'de elektrikli mantoda 5 saat ısıtmak sureti ile hem siklizasyon, hem de amid grubunun hidrolizini sağlayarak bir seri 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir.



Şema 4.1.2 : 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/aril-tiyosemikarbazidlerin siklizasyonu ile 1,3,4-tiyadiazol'lerin sentezi

Rollas (33) , Doğan ve ark. (34), Oruç ve ark.'da (35), tiyosemikarbazidlerin üzerine sülfürik asit ilave ettikten sonra reaksiyon karışımını mekanik bir karıştırıcı ile 1 saat karıştırıp bu karışımı buzlu su içine ilave edip önce sodyum karbonat daha sonra su ile yıkayarak 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin kazanmışlardır.

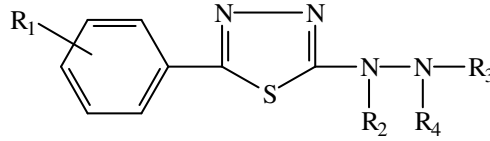
Literatürde 1-açıl/aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazid'lerin alkali ortamdaki siklizasyonu ile 1,2,4-triazol (36), asit ortamdaki siklizasyonu ile 1,3,4-tiyadiazol (37) halkasının oluştuğu kayıtlıdır. 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin, 1,4-disübstitüe-tiyosemikarbazidlerden hareketle sentezi ortam bakımından farklılıklar göstermektedir. Siklizasyon ajanı olarak asetik asit (38), asit klorürleri (16, 19, 20), hidroklorik asit (39), metansülfonik asit (40-42), ortofosforik asit (43, 44) ve sülfürik asit (45-51) kullanılmaktadır.

4.1.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

1,3,4-Tiyadiazoller taşıdıkları sübstitüentlere bağlı olarak çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler. Oruç ve Rollas (52), 1,3,4-tiyadiazol halkası taşıyan bileşiklerin antikonvülsan, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antihipertansif, lokal anestezi, hipoglisemik gibi farklı aktivitelere sahip olmaları nedeniyle yeni ilaçların sentezinde önemli bir grup olduklarını bildirmişlerdir.

4.1.1.1 Antikonvülsan Aktivite

Chapleo ve ark. (53), antikonvülsan aktiviteye sahip bir seri 2-aril-5-hidrazino-1,3,4-tiyadiazollerini sentezlemişler, seri içinden 5-(2-bifenilil)-2-(1-metilhidrazino)-1,3,4-tiyadiazol'ün antikonvülsan bileşikler içerisinde yeni bir sınıf teşkil edebileceklerini bildirmişlerdir.



$R_1 = H, 2-Cl, 2-CH_3, 2-C_6H_5, 2-C_6H_{11}O$

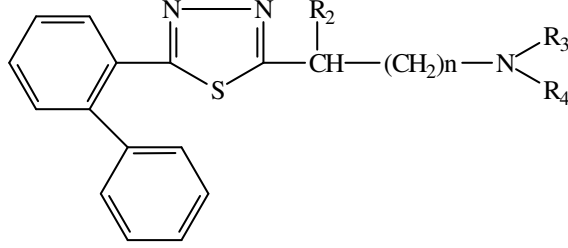
$R_2 = H, CH_3, i-C_3H_7, n-C_4H_9, C_6H_5, CH_2OCH_3, C_6H_5CH_2, C_6H_5CH_2$

$R_3 = H, CH_3, i-C_3H_7, c-C_5H_9, C_6H_5, CH(C_6H_5)_2$

$R_4 = CH_3, i-C_3H_7, C_6H_5$

1987 yılında aynı araştırmacılar (54) hidrazin grubu yerine guanidinin gelmesi ile aktivitede belirgin bir artış olduğunu saptamışlardır.

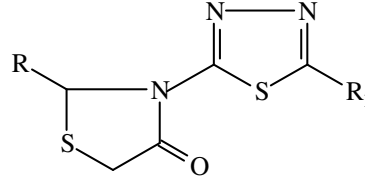
Stillings ve ark. (55), ise 5-(2-bifenilil)-2-(sübtüaminoalkil)-1,3,4-tiyadiazol'ün bileşiklerinde amin grubuna bağlı alkil zincirinin uzaması veya aril sübtüasyonu sonucunda antikonvülsan aktivitede azalma saptamışlardır. Araştırmacılar 5-konumundaki bifenil grubu yerine fenil veya benzil grubunun girmesi ile de aktivitenin düştüğünü bildirmişlerdir.



$R_2, R_3 = H, CH_3$

$R_4 = H, CH_3, C_6H_5CH_2, CH(CH_3)_2$

Chimirri ve ark. (56), 2-sübstitüe-3-(5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyazolidin-4-on bileşiklerini sentezlemişler ve yapıya 2- ve 5-konumlarında bir veya iki flor atomu bulunan fenil halkasının eklenmesinin antikonvülsan aktiviteyi arttırırken diğer bütün sübstitüentlerin aktiviteyi azattığını tespit etmişlerdir.



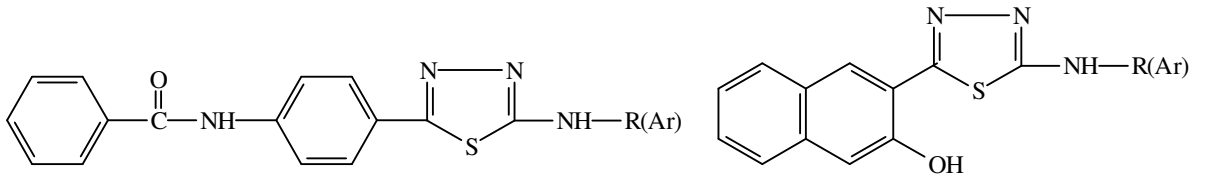
$R = H, SH$

$R_1 = C_2H_5, C_3H_7, C_6H_{11}, C_6H_5, 2-Br/Cl/F/OHC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3,4-Cl_2C_6H_3,$

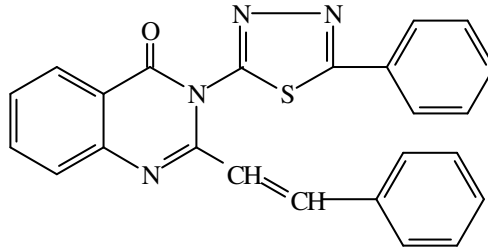
$2,5-F_2C_6H_3, 4-C_6H_5-C_6H_4, 2-Cl-5-NO_2C_6H_3$

Foroumadi ve ark. (57), 2-konumunda $NH_2, Cl, SH, SCH_3, SO_2CH_3$ ve 5-konumunda fluorofenil halkası bulunan 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antikonvülsan aktiviteye sahip olduklarını bunlardan 2-amino türevlerinde fluorofenil halkası bulunanların aktif olmadığını bildirmişlerdir.

Gülerman ve ark. (58), 5-[4-(benzoilamino)fenil]-2-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde 2-konumunda fenil halkasının bulunmasının antikonvülsan aktiviteyi azalttığını buna karşı fenil halkasının 4-konumunda klor veya brom gibi sübstitüentlerin bulunmasının aktiviteyi arttığını bildirmişlerdir. Doğan ve ark. (34) ise 4-(benzoilamino)fenil grubu yerine 3-hidroksi-2-naftil grubunun gelmesiyle antikonvülsan aktivitede artış olduğunu saptamışlardır.



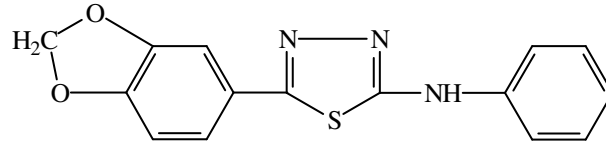
Jatav ve ark. (7), 3-[5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stiril kinazolin-4(3H)-on bileşiklerinin antikonvülsan, sedatif hipnotik, santral sinir sistemi depreasan aktivitelerini incelemişler, bileşiklerden 3-[5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-(2-fenil)stiril kinazolin-4(3H)-on bileşiğinin fenitoyin ve karbamazepin ile eşit antikonvülsan aktiviteye sahip olduğunu ve nörotoksitesinin olmadığını bildirmişlerdir.



3-[5-Fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-(2-fenil)stiril kinazolin-4(3H)-on

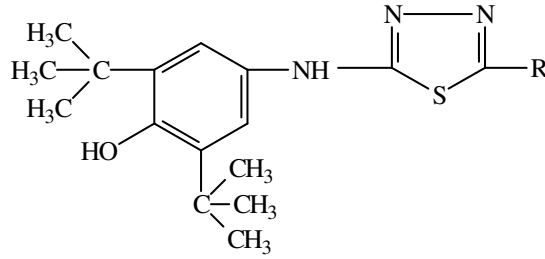
4.1.1.2. Antienflamatuvar Aktivite

Mazzone ve ark. (40), 2-alkil/arilamino-5-aril-1,3,4-tiyadiazollerin sıçanda hipotermik etki yanında antienflamatuvar ve zayıf antifungal etkiye sahip olduklarını ve en etkin bileşiğin 2-anilino-5-[3,4-(metilendioksi)fenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin olduğunu tespit etmişlerdir.



2-Anilino-5-[3,4-(metilendioksi)fenil]-1,3,4-tiyadiazol

3,5-ditersiyerbutilfenollerden (59), türeyen 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin 5-lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan yapı aktivite çalışmalarında 2-merkaptoetil ve 2-aminonitril türevlerinin selektif COX-2 inhibitörleri oldukları saptanmıştır.

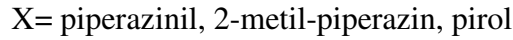
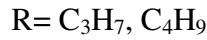
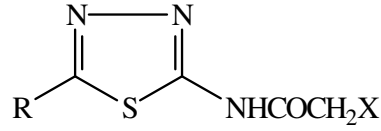


R= SCH₂CH₃, NHCN

Boschelli ve ark. (60), 5-[2-(2,6-dikloro-3-metilfenil)amino]fenil/2-[[3-(triflorometil)fenil]amino]fenil-2-amino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin *in vitro* siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz aktivitelerine karşı inhibisyon etkilerini incelemişler, her iki bileşiğinde 5-lipooksijenaz aktiviteye karşı etkilerinin, siklooksijenaz aktiviteye kıyasla 9-16 kat fazla olduğunu belirtmişlerdir.

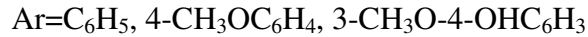
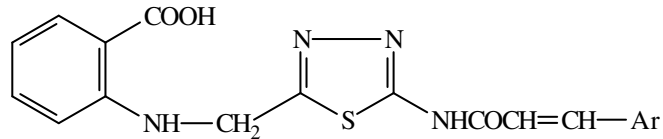
Sawhney ve Sharma (61), 3-(5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1,2-benzizotiyazol türevlerinde tiyadiazol halkasının 5-konumunda etil ve aminofenil grupları içeren bileşiklerin ibuprofenle karşılaştırıldığında daha kuvvetli antienflamatuvar etkiye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.

Shakya ve ark. (62), 2-sübstitüe etanamido-5-(n-propil/n-butil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini fenilbutazonla kıyaslandıklarında 1a, 1b ve 1e bileşiklerinin kuvvetli antienflamatuvar aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



Labanauskas ve ark. (63), 2-asetilamino-5-(3,4-dimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin kuvvetli antienflamatuvar aktivitesinin yanında akut toksisitesinin asetilsalisik asit ve ibuprofenden daha az olduğu belirtilmiştir.

Sharma ve ark.'da (64), sentezledikleri bir seri 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bileşiklerin antienflamatuvar aktivitelerini incelediklerinde yapıya 4-metoksifenil ve 3-metoksi-4-hidroksifenil grubunun girmesiyle aktivitede kuvvetli bir artış olduğunu ve 4-metoksi türevinin 3-metoksi türevine göre daha aktif olduğunu bildirmişlerdir.

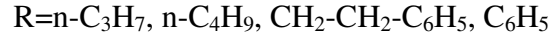
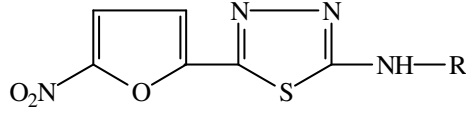


Palaska ve ark. (42), 1-(2-naftiloksiasetil)-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazid'den hareketle sentezledikleri 2-(2-naftiloksimetil)-5-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin fenilbutazon, naproksen, indometazin ile karşılaştırıldığında zayıf antienflamatuvar aktivite gösterirken 2-(2-naftiloksimetil)-5-sübstitüe-amino-1,3,4-oksadiazol, 5-(2-naftiloksimetil)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin kuvvetli antienflamatuvar aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

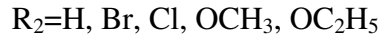
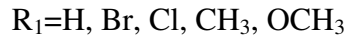
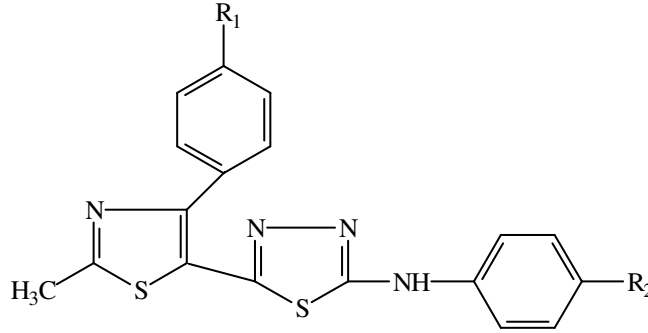
Schenone ve ark. (65), N-[5-okso-4-(arilsülfonil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amid bileşiklerinin kuvvetli analjezik ve antienflamatuvar aktiviteye sahip oldukları ülserojenik etkilerinin ise indometazinden daha zayıf olduğunu tespit etmişlerdir.

4.1.1.3. Antimikrobiyal ve Antifungal Aktivite

Sherman (66), 2-amino/2-sübstitüeamino-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazollerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişler, sübstitüent içermeyen bileşiğin en aktif olduğunu, sübstitüent içerenlerde ise aktivitede azalmanın fenil'den metil'e doğru arttığını saptanmışlardır.



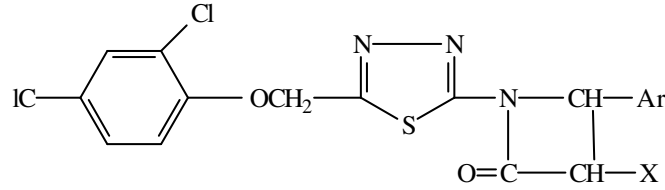
Gawande ve Shingare (67), sentezledikleri 5-arilamino-2-(4-aril-2-metiltiyazol-5-il)-1,3,4-tiyadiazol yapısına sahip bileşiklerin çoğunun *Penicillium notatum* suşuna karşı antifungal aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



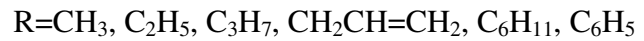
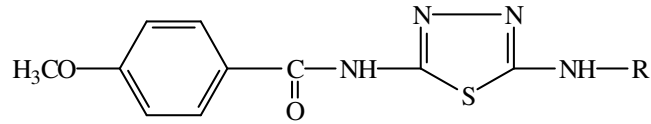
Reddy ve ark. (68), 3-(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-metil-1,8-naftiridin türevi bileşiklerin *Drechslera rostrata* ve *Fusarium oxysporium* suşlarına karşı antifungal aktivitelerini test ederek, bu bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin 100-500 mg/ml olduğunu tespit etmişlerdir.

Mishra ve Tewari (69), sentezledikleri 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin *Aspergillus niger* ve *Helminthosporium oryzae* suşlarına karşı 1000, 100 ve 10 ppm konsantrasyonlarda antifungal etkilerini incelemişler ve bütün bileşiklerin *Helminthosporium oryzae*'ye karşı toksisitelerinin *Aspergillus niger*'den daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

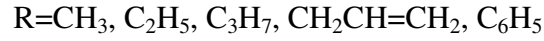
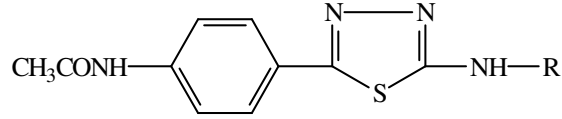
Desai ve Baxi (70), azetidinon halkası taşıyan 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *S. aureus*, *E. coli* ve *B. subtilis* suşlarına karşı antibakteriyel, *A. niger* ve *S. cerevisiae* suşlarına karşı ise antifungal aktivitelerini ampisilin, tetrasiklin ve norfloksazin gibi antibiyotiklerle karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar azetidinon halkasında fenil, 4-klorofenil, 4-hidroksifenil, 3,4-diklorofenil grubu taşıyanların kuvvetli antibakteriyel, 4-anisil grubu taşıyanların ise antifungal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



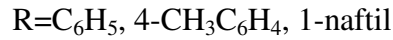
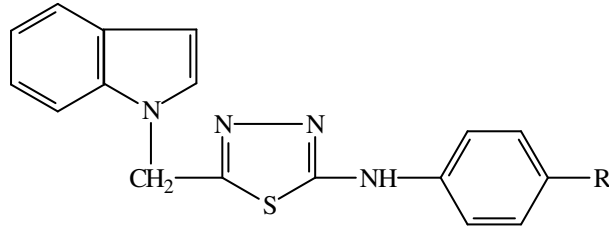
Rollas ve ark. (32), 2-(4-metoksibenzoilamino)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelediklerinde siklohegzil sübstitüentli bileşiğin *Candida albicans* ATCC 10231 suşuna karşı antifungal etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



Benzer şekilde Gülerman ve ark. (71), 2-(süstitüeamino)-5-[4-(asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin antibakteriyel, antifungal, antimikobakteriyel ve antitüberküloz aktivitelerini incelemişler, bütün bileşiklerin antifungal aktivitelerinin, antibakteriyel aktivitelerine göre daha kuvvetli olduğu ve bileşiklerin antitüberküloz aktiviteye sahip olmadığını bildirmişlerdir.



Tsotinis ve ark. (72), 1-[(5-(4-süstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]indoller üzerinde yaptıkları antibakteriyel aktivite çalışması sonucunda naftil süstitüentli bileşiğin, *Staphylococcus aureus* suşuna karşı bakterisidal etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

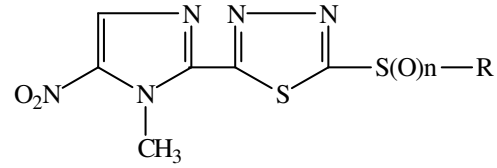


Doğan ve ark. (73), 2-süstitüeamino-3-hidroksi-2-naftil-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli*, *P. auruginosa* suşlarına karşı antibakteriyel, *C. albicans* suşuna karşı antifungal etkilerini incelediklerinde bileşiklerin sentez başlangıç maddesi olarak kullanılan 3-hidroksi-2-naftoik asit hidrazidinden daha aktif olduklarını tespit etmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar (34) bu bileşiklerin asetilenmesi

sonucu oluşan asetil tiyadiazol türevlerini penisilin ve ketokanozolle kıyaslandıklarında 4-trifluorometilfenil türevinin aktif olduğunu tespit etmişlerdir.

Modzelewska-Banachiewicz ve ark. (8), 2-süstitüe-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinde 2-piridil türevinin ketokanazolden daha kuvvetli antifungal aktiviteye sahip olduğu, 2-piridil yerine fenil gelmesinin fungostatik aktiviteyi arttırdığını belirtilmiştir.

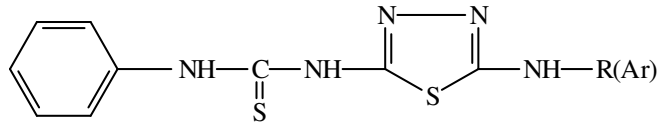
Foroumadi ve ark. (74), 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiyadiazol-5-alkilsülfid, alkilsülfoksit, alkilsülfon türevlerinin antitüberküloz aktivitelerini incelediklerinde alkiltiyo türevi içeren bileşiklerin kuvvetli antitüberküloz aktiviteye sahip olduklarını ve bunlardan 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-5-metiltiyo-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin en az sitotoksik etkiye ($IC_{50} > 10 \mu\text{g/ml}$) sahip olduğunu bildirmişlerdir.



$$n=0, 1, 2$$

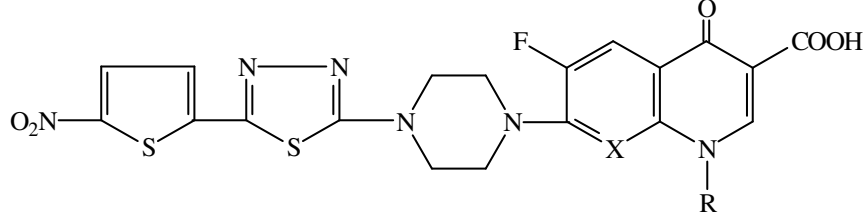
$$R=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, n\text{-C}_3\text{H}_7$$

Karakuş ve Rollas (75), N-fenil-N-[4-(5-aril/alkilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiklerinin *M. tuberculosis* suşuna karşı antitüberküloz aktivitesini incelediklerinde siklohegzil grubu taşıyan türevin % 67 oranında inhibisyon gösterirken 4-fluorofenil grubu taşıyan türevin inhibisyon göstermediğini saptamışlardır.



Foroumadi ve ark. (76), N-[5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazinil süstitüekinolon bileşiklerinin Gram pozitif bakterilere karşı siprofloksazin,

norfloksazin ve enoksazinden daha kuvvetli antibakteriyel etkiye sahip olduklarını, Gram negatif bakterilere karşı ise aktivite göstermediklerini tespit etmişlerdir.

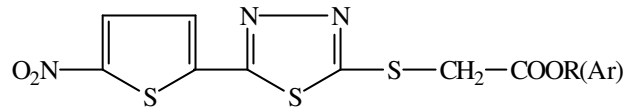


X=CH, CH, N

R=i-C₃H₇, C₂H₅, C₂H₅

Foroumadi ve ark. (77), N-[5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] ve N-[5-(nitrofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazinil kinolon bileşiklerinin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar nitroimidazol türevlerinin gram pozitif bakterilere karşı kuvvetli aktivite gösterirken gram negatif bakterilere karşı zayıf aktivite gösterdiklerini, nitrofenil türevlerinin ise gram pozitif ve negatif bakterilere karşı aktivite göstermediklerini tespit etmişlerdir.

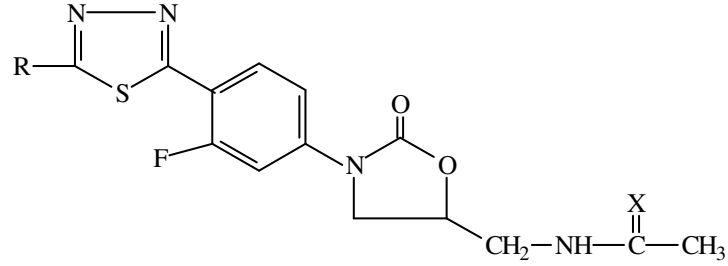
Foroumadi ve ark. (78), α -[5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo]asetik asit esterlerinden metil, propil, butil ve benzil esterlerinin kuvvetli antitüberküloz aktivite gösterdiklerini, etil esterini zayıf, n-propil esterinin ise en kuvvetli aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



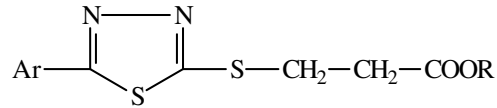
R(Ar)=CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉, CH₂C₆H₅

Thomasco ve ark. (79), 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren fenil oksazolidinon analoglarının Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkili olduklarını oksazolidinon halkasının 5-konumundaki asetamid grubunun tiyoasetamid ile yer değiştirmesi sonucunda antibakteriyel aktivitede kuvvetli bir artış olduğunu bildirmişlerdir.

Oruç ve ark. (35), 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin antitüberküloz aktiviteleri incelemişler ve bu bileşiklerden 2-fenilamino-5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol'un *Mycobacterium tuberculosis* suşuna kuvvetli inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir.



Foroumadi ve ark. (80), bir seri 2/3-[5-(nitroaril)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo, sülfenil, sülfonil]propiyonik asit alkil esterleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* suşuna karşı % 90'dan fazla inhibisyon gösterdiklerini bunlardan 3-[5-(5-nitrotiyofen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo]propiyonat türevenin en aktif olduğunu bildirmiştir



R=H, CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉

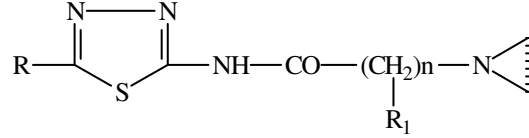
Ar=5-nitro-2-furil, 5-nitro-2-tiyenil

4.1.1.4. Diğer Aktiviteler

Mhasalkar ve ark. (45), sentezledikleri 2-aril/piridil-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin hipoglisemik aktivitelerinin 2-konumundaki sübstitüentlere bağlı olarak 4-sülfamoilfenil>4-piridil>4-nitrofenil şeklinde değiştiğini saptamışlardır.

Mazzone ve ark. (6), çeşitli 2-(N-sübstitüe/N,N-disübstitüe)asetamido tiyazol ve 3-amino-1,2-benzoisotiyazol türevlerinin prokainden daha yüksek lokal anesteziik etki göstermelerinden hareketle tiyazol çekirdeğinin yapısal analogu ve biyoizosteri

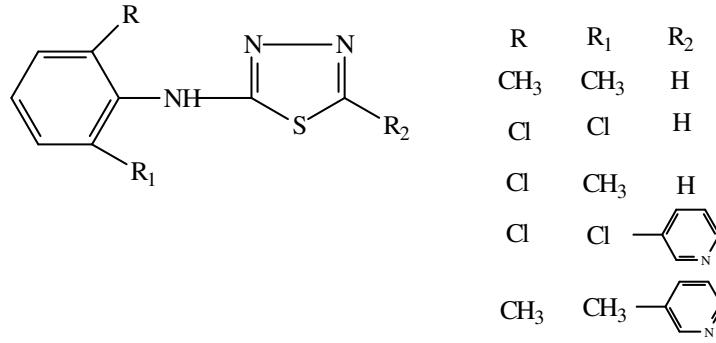
olan tiyadiazol halkasını içeren bir seri 2-(alkilaminoaçil)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerini sentez etmişlerdir. Bileşiklerin lokal anestetik etkilerini lidokain ile kıyasladıklarında 2-(3-piperidinpropiyonil)amino-5-(3,4-metilendioksifenil) ve 2-(3-N-metilpiperazinpropiyonil)amino-5-(3,5-dimetoksi-4-etoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin en yüksek aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



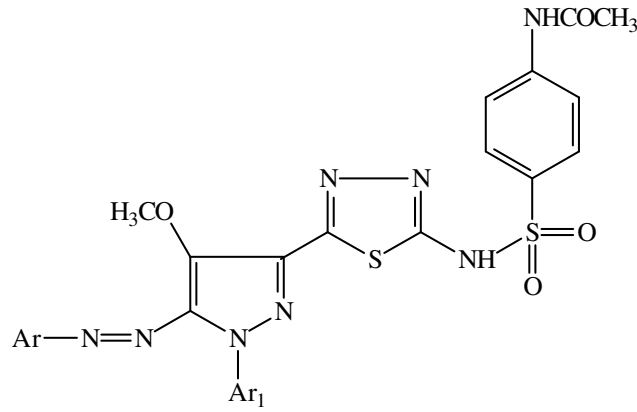
R = 3,4,5-(OCH₃)C₆H₂, 3,4-(OCH₂O)C₆H₃, 3,5-(OCH₃)-4-OC₂H₅C₆H₂
n=1 R₁=H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅
n=2, 3 R₁=H

Turner ve ark. (28), 2-aril-5-hidrazin-1,3,4-tiyadiazol halkasının yapı aktivite çalışmaları sonucunda tiyadiazol halkasının iki konumundaki fenil halkasının iki konumunda sübstitüent içeren türevlerin üç veya dört konumlarına göre daha kuvvetli antihipertansif aktiviteye sahip olduklarını ; tiyadiazol halkasının iki konumunda naftil veya heteroaril gruplarında en aktif olanının ise 3-metil tiyenil olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar hidrazin grubu yerine guanidin gelmesiyle aktivitede meydana gelen değişmeyi incelediklerinde tiyadiazol halkasının 2-konumunda 2-metilfenil sübstitüentinin bulunması ve guanidin grubunun sübstitüent içermediği durumda optimum aktivite tespit etmişlerdir (81).

Vio ve ark. (10), 2-sübstitüefenilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinde fenil halkasına bağlı metil gibi elektron veren grupların antihipertansif aktiviteyi arttırırken klor gibi grupların aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir.



Hanna ve ark. (49), hipoglisemik etkisini inceledikleri 2-(4-asetilaminobenzen sülfonamid)-5-(5'-arilazo-1'-fenil-4'-metoksi)pirazol-3'-il)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin kan glukoz seviyesini %17-18 oranında düşürdüğünü saptamışlardır.



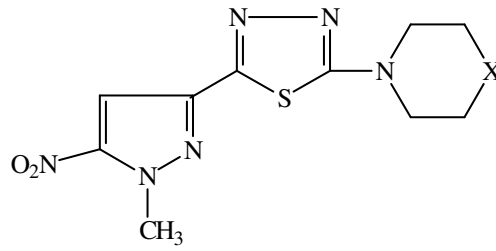
Habib ve ark. (82), 5-sübstitüe-2(hekzadesiloksikarbonilpropiyonilamino)-1,3,4-tiyadiazol ve 5-izopropiltiyo-2(sikloheksiloksikarbonilpropiyonilamino)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin antihiperkolesterolemik ve antihiperlipidemik aktivitelerini incelediklerinde, 1,3,4-tiyadiazol halkasının 5-konumunda izopropiltiyo grubu taşıyan türevin antihiperlipidemik aktivitesinin olduğunu bildirmişlerdir.

Supuran ve Scozzafava (83), sentezledikleri 5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid türevlerinin metazolamid ve etokzolamid'den daha kuvvetli antitümoral aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Almajan ve ark. (9), 1,5-disübstitüe 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-2-tiyon türevlerini sentezlemişler, karbonik anhidraz inhibitörlerine karşı tiyadiazol türevlerinin

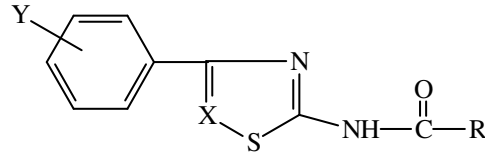
triazollere göre daha aktif olduğunu; 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyon ve asetil türevinin sülfonilamid, asetazolamid'den daha kuvvetli aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Foroumadi ve ark. (84), *Leishmania major*'a karşı kullanılan metranidazol ve ketakanazol, flukanazol gibi N-süstitüimidazol türevlerine karşı kuvvetli direnç gelişmesinden dolayı 2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-5-(1-piperazin,1-piperidin,1-morfolin)-1,3,4-tiyadiazol'leri sentezlemişler ve piperazin türevinin kuvvetli aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



X=CH₂, O, NH, NMe, NPh, NCOMe, NCOPh

Bhattacharya ve ark. (85) ve Borghini ve ark. (86), sentezledikleri tiyadiazol türevlerinin insan adenozin A₃ reseptörünü tiyazol türevlerden daha kuvvetli inhibe ettiğini saptamışlardır.



X=CH, N

Y=H, 4-Cl, 3-OCH₃, 4-OCH₃

R=CH₃, (CH₃)CO, CNCH₂, C₆H₅, C₆H₅CH₂, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, p-CH₃OC₆H₄CH₂, p-CH₃OC₆H₄CH₂CH₂

Literatür araştırması sonucunda 1,3,4-tiyadiazol çekirdeği içeren yapıların dikkate değer aktiviteler gösterdiği saptanmıştır.

4.2. ALIFATİK AKTİF C-H BİLEŞİKLERİNİN ARIL DIAZONYUM TUZLARI İLE KENETLENME ÜRÜNLERİ

Alifatik aktif C-H bileşiklerinin arildiazonyum tuzları ile kenetlenebileceği ilk kez 1875 yılında Meyer ve Ambühl (87) tarafından keşfedilmiştir.

1887 yılında Japp ve Klingemann (88), propiyonik asidin benzendiazonyum klorür ile reaksiyonu sonucu oluşan kenetlenme ürününün hidrazon yapısında olduğunu tespit etmişlerdir. Kenetlenme ürünü bileşiğin pirüvik asit ile fenil hidrazin'den elde edilen bileşikle aynı özellikleri gösterdiğini bildirmişlerdir.

Bülow ve Schlotterbeck (89), orto, meta ve para nitrodiazo benzendiazonyum klorürün asetilasetonla sodyum asetatlı ortamda reaksiyonu sonucu [orto/meta/para nitranilin-azo] asetilasetonları elde etmişlerdir. Beyer ve Claisen (90), Pechmann (91), Bülow ve Ganghofer (92), Stevens ve Ward (93), Chattaway ve Lye (94), Fodor ve Szorvas (95), aromatik diazonyum tuzlarının uygun aktif C-H bileşikleriyle kenetlenmesi sonucunda hidrazon yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir.

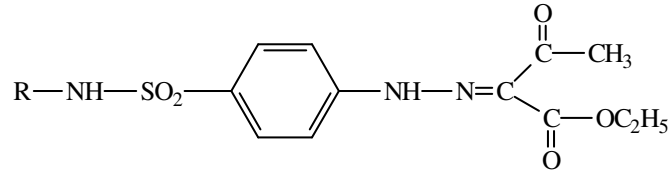
Geuther (96), 1863 yılında etil asetat'ın sodyum tuzunu elde etmek için metalik sodyum ile etil asetat'ın reaksiyonu sonucunda sodyum etoksit ve moleküler formülü $C_6H_9O_3Na$ olan iki katı ürün elde etmiştir. Moleküler formülü $C_6H_9O_3Na$ olan katı bileşiği asitlendirerek β -ketoester yapısındaki β -oksobütirat ya da etil asetoasetatı elde etmiştir. Uzun süren bilimsel tartışmalar sonucunda Knorr ve ark. (97), etil asetoasetatın her iki tautomerik formunu ayrı ayrı izole etmişlerdir.

dimetilsülfanilamid'i etil α -benzil- α -asetiletanoat ile; Ergenç ve Özdemir (104), sülfadiazin, sülfamerazin ve sülfametazin'i dietilmalonat ile; Pabuçcuoğlu ve Rollas (105), sübstitüe aromatik primer aminleri asetilaseton ile; Ergenç ve ark. (106), sülfanilamid ve p-aminobenzoik asidi 6-metil-2,4-heptandion ile kenetleyerek hidrazon yapısındaki bileşikleri kazanmışlardır.

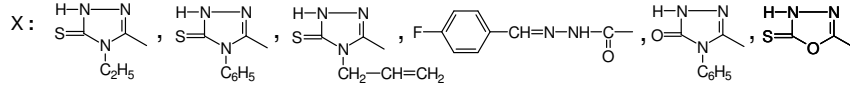
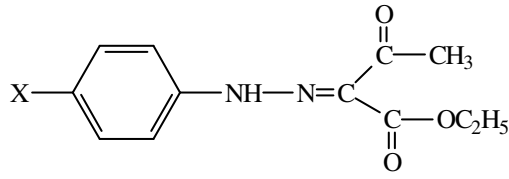
4.2.1. Alifatik Aktif C-H bileşiklerinden Kazanılan Kazanılan Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri

Çapan (107), yaptığı doktora çalışmasında sübstitüe amin bileşiklerinin diazonyum tuzlarını aktif hidrojen bileşiği olan metil 4-metoksiasetoasetat ile kenetlenmesi sonucu oluşan metil 2-(fenil/sübstitüefenilsübstitüehidrazono)-4-metoksi-3-oksobutanoat'ın antibakteriyel, antifungal ve insektisit etkiler gösterdiklerini bildirmişlerdir.

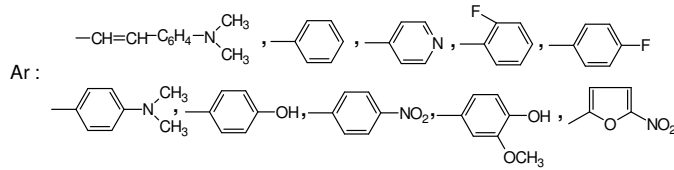
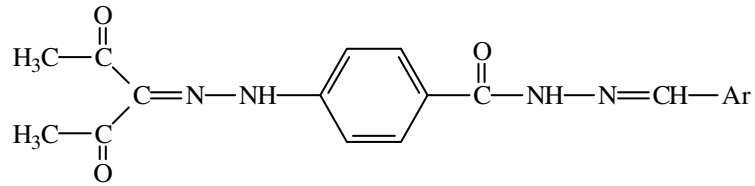
Jain ve ark. (108), sülfonamidin diazonyum tuzunu etilasetoasetat ile kenetleyerek elde ettikleri hidrazon yapısında bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir.



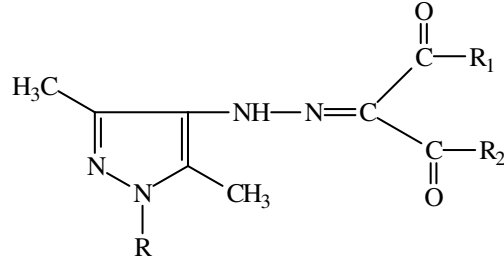
G. Küçükgül (109) ve ark., çeşitli aromatik primer aminlerin diazonyum tuzlarını etil asetoasetat ile kenetleyerek etil 2-arilhidrazono-3-oksobutirat yapısındaki bileşikleri elde etmişler; bileşiklerin bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal ve hızlı üreyen mikobakterilere karşı antimikobakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar bileşiklerden etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-fenil-3H-1,2,4-triazol-3-iyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobutirat'ı *S. aureus* suşuna karşı, etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-fenil-3H-1,2,4-triazol-3-on-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobutirat'ın *M. fortuitum* suşuna karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.



Araştırmacılar aynı yıl içinde yaptıkları bir başka çalışmada ise (110), 4-aminobenzoik asit [(5-nitro-2-furil/piridil/süstitüefenil)metilen]hidrazidlerinin asetilaseton ile kenetlemesi ile oluşan bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitesini incelemişlerdir. 2,3,4-pentantrion-3-[4-[(4-florofenil)metilen]hidrazinokarbonil]fenil hidrazon ve 2,3,4-pentantrion-3-[4-[[4-(hidroksifenil)metilen]hidrazinokarbonil]fenil]hidrazon bileşiklerinin *M. fortuitum* suşuna karşı, 2,3,4-pentantrion-3-[4-[(5-nitro-2-furil)metilen]hidrazinokarbonil]fenil]hidrazon'un *M. tuberculosis* suşuna karşı etkili olduğunu tespit etmişlerdir.



Kaymakçioğlu ve Rollas (111), 4-amino-3,5-di/1,3,5-trimetilpirazol'lerin diazonyum tuzlarının etilasetoasetat, asetilaseton, 1-benzoilaseton, 6-metilheptan-2,4-dion ve metil 4-metoksiasetoasetat ile tepkimesinden elde edilen kenetleme ürünlerinin antitüberküloz aktivitelerini incelemişler; bunlardan 2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon]-3-oksobutirat ve 2-[(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon]-4-metoksi-3-oksobutirat'ın *M. tuberculosis* suşuna karşı % 29 oranında inhibisyon gösterdiklerini bildirmişlerdir.



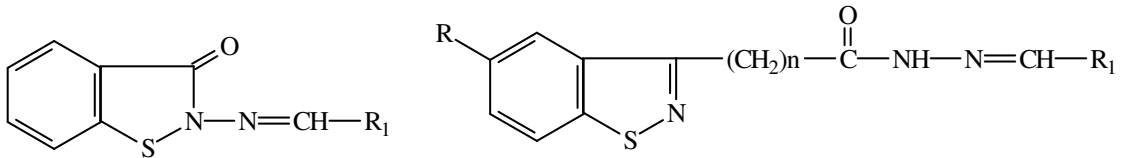
Literatür bilgilerine dayanarak etil asetoasetatın arildiazonyum tuzları ile kenetlenme ürünlerinin hidrazon yapısında bileşikler olduğu tespit edilmiştir.

4.2.2. Aldehit veya Ketonlardan Kazanılan Hidrazonların Biyolojik Aktiviteleri

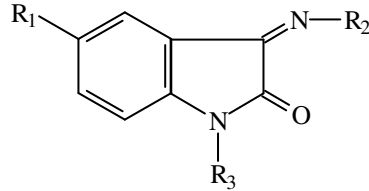
Aldehit ve ketonlardan kazanılan hidrazonlar üzerinde son yıllarda yoğun çalışmalar yapılmakta olup önemli aktiviteleri araştırılmıştır.

Gadad ve ark. (112), 5-guanilhidrazino-6-arilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiyadiazol-2-[N-(dimetilaminometilimino)]sülfonamidlerin *E. coli* ve *S. aureus* suşlarına karşı kuvvetli, *S. typhi*, *P. aeruginosa* ve *Pneumococci* suşlarına karşı zayıf antibakteriyel etki gösterdiklerini saptamışlardır.

Vicini ve ark. (113), 1,2-benzotiyazol-2-on'dan hareketle sentezledikleri hidrazonların Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı ampisilinden kuvvetli etki gösterdiğini, 1,2-benzotiyazolden hareketle sentezledikleri hidrazonların ise aktivite göstermediklerini bildirmişlerdir.



Sridnar ve ark. (114), isastin halkası içeren hidrazonların antikonvülsan aktivitelerinin incelediklerinde fenil hidrazino grubunun aktiviteye bir katkısının olmadığını, 2,4-dinitro fenilhidrazino grubu taşıyanların ise antikonvülsan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

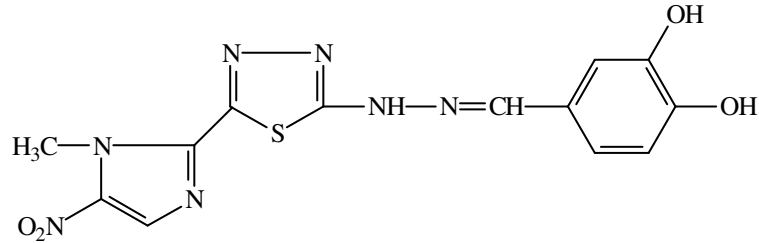


R₁=H, CH₃, NO₂, Cl, Br

R₂= fenil hidrazin, 2,4-dinitrofenilhidrazin

R₃=H, -CH₂-N(C₆H₅)₂

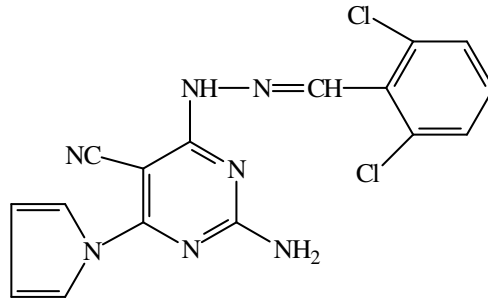
Carvalho ve ark. (115), 4-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-arilhidrazon türevlerinin *Trypanosoma cruzi*'ye karşı aktivitelerini incelemişler, 4-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-(3,4-dihidroksifenil)hidrazon türevinin prototip olarak seçilen megazol'den daha aktif olduğunu saptamışlardır.



4-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-(3,4-dihidroksifenil)hidrazon

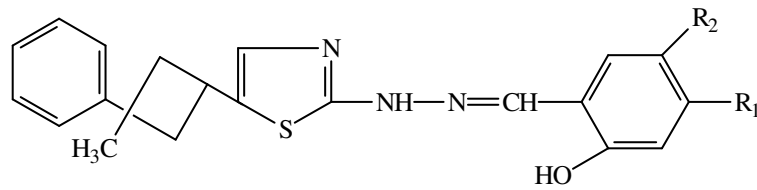
Loncle ve ark. (116), kolesterol türevlerinden hareketle elde ettikleri bir seri hidrazon bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler, hidrazon türevlerinin 1.5 µg/ml konsantrasyonda *Candida albicans* suşuna karşı aktif olduğunu belirtmişlerdir.

Cocco ve ark. (117), sentezledikleri 6-hidrazonopirimidinlerin çeşitli aldehit veya ketonlarla etanollü ortamda reaksiyonu sonucunda elde ettikleri hidrazon türevlerinin 10^{-5} ve 10^{-7} M konsantrasyonlarda dokuz farklı insan kanser hücresine karşı antikanser aktivitelerini incelediklerinde, 2-amino-4-(2-(2,6,diklorobenziliden)-hidrazinil)-6-(pirolidin-1-il)pirimidin-5-karbonitril bileşiğinin en kuvvetli aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



2-amino-4-(2-(2,6,diklorobenziliden)hidrazinil)-6-(pirolidin-1-il)pirimidin-5-karbonitril

Çukurovalı ve ark. (118), bir seri tiyazolhidrazonların antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini incelediklerinde 2,4-dihidroksibenzaldehit [4-(3-metil-3-fenilsiklobutil)-1,3-tiyazol-2-il]hidrazon'un (I) *C. tropicalis*, *B.subtilis*, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit [4-(3-metil-3-fenilsiklobutil)-1,3-tiyazol-2-il]hidrazon'un (II) sadece *B.subtilis*'a karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

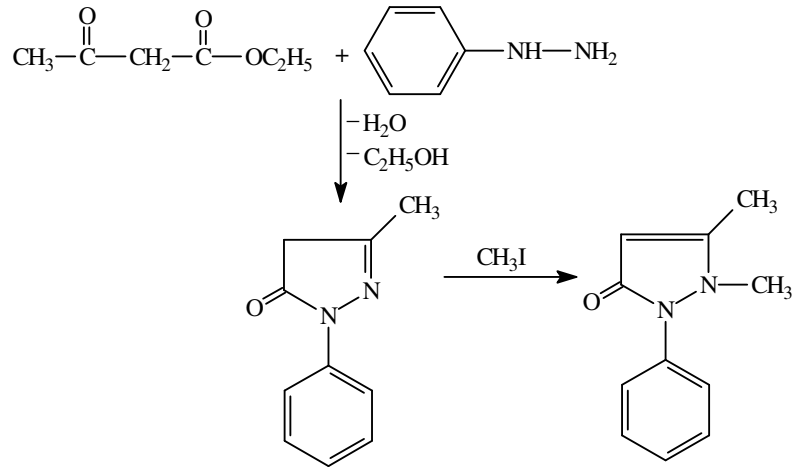


(I) $R_1=OH$ $R_2=H$

(II) $R_1=H$ $R_2=B$

4.3. PİRAZOLONLAR

Pirazolon ana çekirdeği içeren ilk bileşik 1883 yılında Knorr (119) tarafından etil asetoasetat ile fenil hidrazinin siklizasyonundan kazanılan 1-fenil-3-metil-5-pirazolon'dur. Knorr daha sonra bu bileşiği metil iyodür ile reaksiyona sokarak antipiretik-analjezik etkiye sahip olan Antipirin'i elde etmiştir.



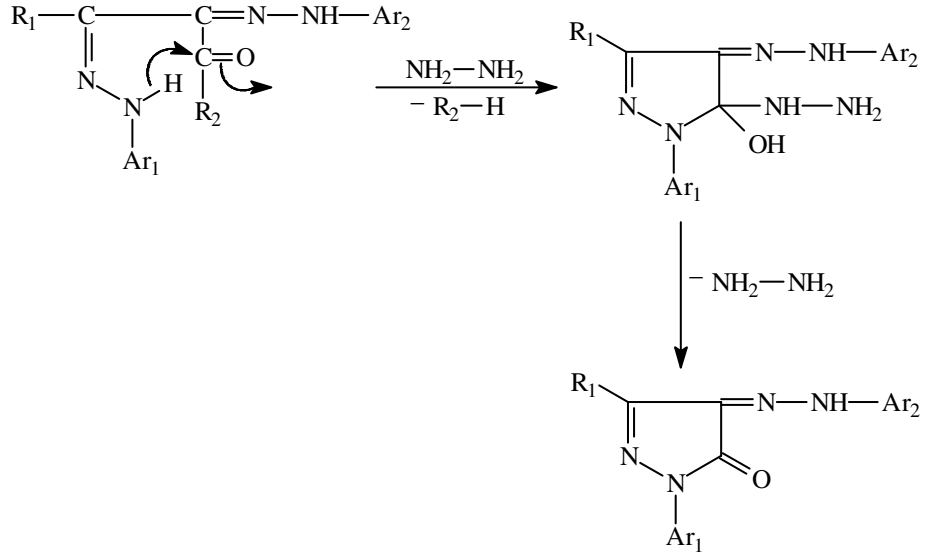
1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon

β -ketoesterlerden hareketle 5-pirazolinon'ların siklizasyonunda hidrazin ve süstitüe hidrazinlerden başka semikarbazid, tiyosemikarbazid, benzensülfonilhidrazid, aminoguanidin nitrat, izonikotinic asit hidrazidi kullanılmaktadır (120-123).

Zoss ve Hennion'un (124), asetilenik ester ile hidrazinin reaksiyonu sonucu 5-pirazolonları; Schroeter (125), ise diketen ile fenil hidrazinin benzenli ortamda tepkimesi sonucunda 1-fenil-3-metil-5-pirazolonları elde etmişlerdir.

Bülöw (126), α,β -diketo esterlerin α -fenilhidrazonlarını, hidrazin ile glasiyel asetik asitli ortamda siklizasyonu sonucunda 4-arilazo-2-pirazolin-5-on'ları kazanmışlardır. Bülöw ve Dick (127), ester yerine amid kullanarak, Dimroth ve Schweizer (128), α -açiloksiesterleri fenil hidrazinle tepkimesi sonucunda 4-arilazopirazolonları elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Bülöw ve Bozenhardt (129), 4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on'ları α,β -diketo asit bishidrazonların hidrazinli ortamda siklizasyonundan kazanmışlardır.

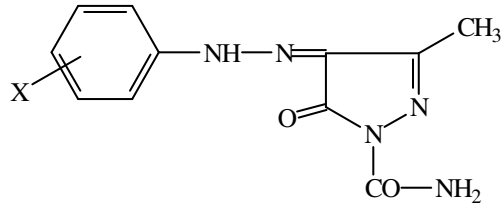


Huebner ve Link (130), 4-arilazo-2-pirazolin-5-on'ları, 4-hidroksikumarin, 3,3-metilenbis(4-hidroksikumarin) ve 2,3,4-triketokroman türevlerinin hidrazin ile reaksiyonu sonucunda sentezlemişlerdir. Başlangıç maddesi olarak 4-hidroksikumarin kullanılması durumunda fenil hidrazinin oksidasyonu ile bisfenilhidrazonun oluştuğunu ve reaksiyon ilerledikçe 4-arilazo-2-pirazolin-5-on yapısını kazandıklarını bildirmişlerdir.

Nardi ve ark. (131), 1-fenil-3-metil-4-formilpirazolin-5-on, 1,3-difenil-4-formilpirazolin-5-on ve 1,2-difenil-4-formilpirazolin-3,5-dion'un antienflamatuvar etki gösterdiklerini ve fenilbutazon ve aminopirinden daha az toksik olduklarını tespit etmişlerdir.

Garg ve Sharma (132), L-1210 lenfositleri üzerinde antitümör aktiviteye sahip 1-tiyokarbamoil-3-metil(fenil)-4-arilazo-5-metil(fenil) pirazollerini sentezlemişlerdir.

Garg (133), 1-karbamoil-3-metil-4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on bileşiklerinin *Trichinella spiralis*'e karşı aktivitesini incelemiş, 2-kloro, 4-nitro ve 2,5-dikloro türevlerinin daha aktif olduklarını tespit etmiştir.

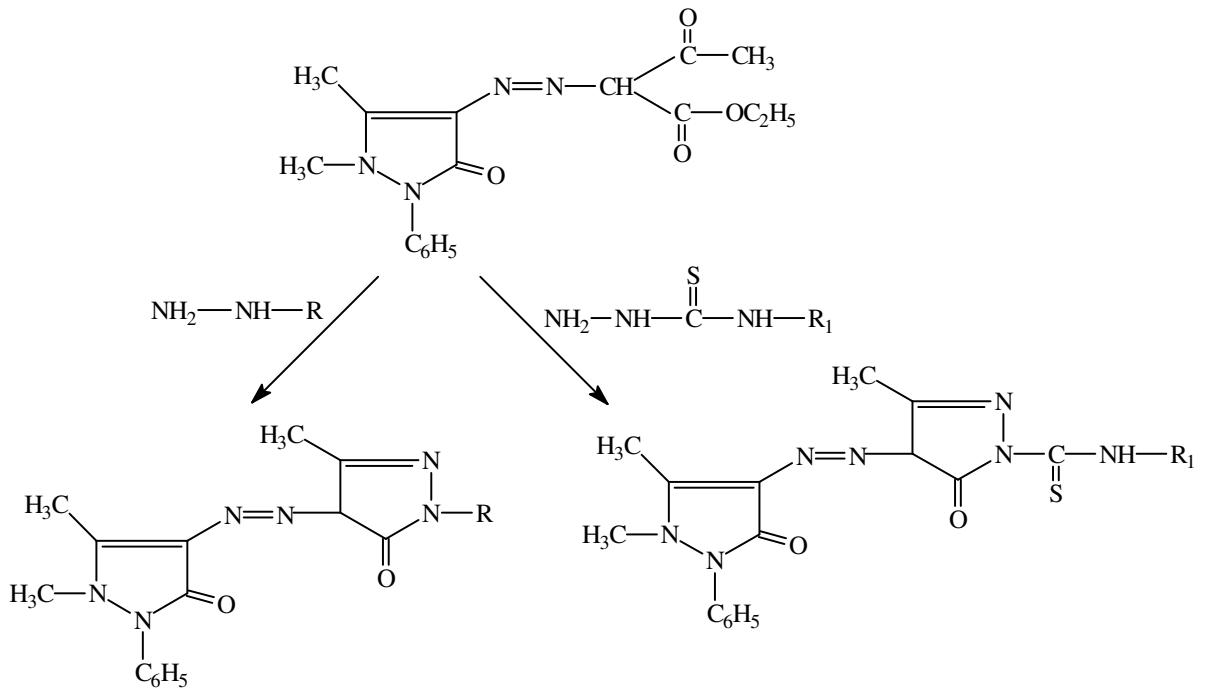


Garg (134), sentezlediği 1-fenil/karbamoil-3-metil-4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on'ların biyolojik aktiviteleri üzerinde yaptığı araştırmada, fenil halkasının 3-konumunda klor taşıyan bileşiğin santral sistemi stimülanı olduğunu, 4-konumunda metoksi taşıyan türevinin ise diüretik etkiye sahip olduğunu bildirmiştir.

Pandey ve ark. (135), antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip bir seri 1,3-disübstitüe-4(sülfonamidofenil)azo-2-pirazolin-5-on ve 4,4'-bis[(1,3,4-trisübstitüe-2-pirazolin-5-on-4-il)]bifenil bileşiklerini elde etmişlerdir.

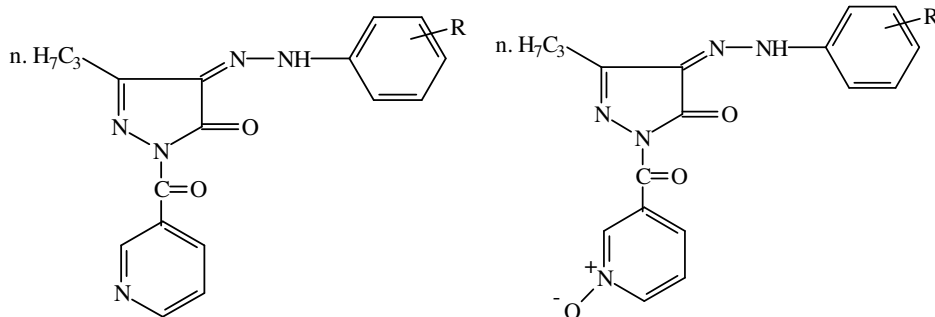
Sing ve Ojha (136), elde ettikleri 1-izonikotinoil-3-metil-4-(sübstitüefenilazo) pirazolin-5-on bileşiklerinden 4-konumunda metil bulunan türevlerin santral sinir sisteminde stimülant etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

4-Aminofenazon'un etilasetoasetat ile reaksiyonu sonucu oluşan kenetlenme ürünlerinin sübstitüe tiyosemikarbazid ve fenil hidrazin/hidrazin ile siklizasyonu sonucunda oluşan 4-(fenazon-4-il-azo)-1-sübstitüe-3-metil-5-pirazolon ve 4-(fenazon-4-il-azo)-1-sübstitüetiyosemikarbamoil-3-metil-5-pirazolon'ların fenilbutazon'dan daha kuvvetli antienflamatuvar aktivite gösterdikleri saptanmıştır (137).



Ateş ve Cesur (138), 2-amino-1-arilidenamino-5-alkil-4-antipiril imidazollerin sadece ariliden grubunda süstitüent taşımayan bileşiğin analjezik etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Girges ve ark. (11), N-nikotinoil-2-pirazolin-5-on ve bunların N-oksit türevlerini sentezleyip hipoglisemik ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Bileşiklerin *S. aureus*, *S. albus*, *E. coli*'ye karşı etkili olduklarını ve her iki pirazolon türevinin hipoglisemik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

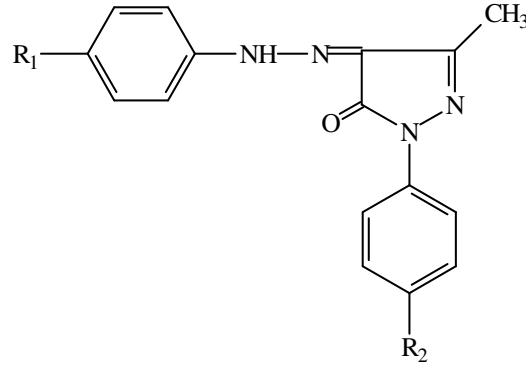


R= H, CH₃, OC₂H₅, COOC₂H₅, CN, C₆H₅

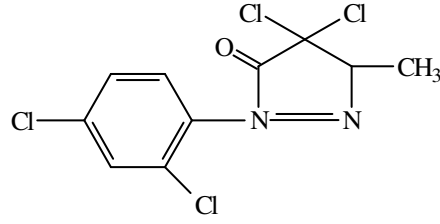
Jain ve ark. (108), sülfonilamidlerden hareketle elde ettikleri 4-(4-sülfamoilfenilhidrazino)-1-fenil-3-metil-2-pirazolin-5-on'ların hem kenetleme ürünlerinin hem de 2-pirazolin-5-on türevlerinin antibakteriyel aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

Ergenç ve ark. (139), metil 2-arilhidrazono-4-metoksi-3-oksobutanoatların hidrazin hidrat ve fenil hidrazin ile reaksiyonu sonucu oluşan 4-arilhidrazon-3-metoksimetil-1-fenil-2-pirazolin-5-on ve 4-arilhidrazon-3-metoksimetil-2-pirazolin-5-on'ların analjezik aktivitelerini incelemişler, 4-[(4-klorofenil)hidrazon]3-metoksimetil-2-pirazolin-5-on türevinin asetil salisilik asitten iki kat daha fazla aktif olduğunu bildirmişlerdir.

G. Küçüküzü ve Rollas (4), sübstitüe anilinlerin diazonyum tuzunu malonik asit, etilasetoasetat, benzoilaseton ile reaksiyonu sonucu oluşan kenetlenme ürünlerinin fenilhidrazin, 4-nitrofenilhidrazin, 4-metoksifenilhidrazin ile tepkimesi sonucunda elde edilen 4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ve *Mycobacterium avium* suşlarına karşı antimikobakteriyel aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

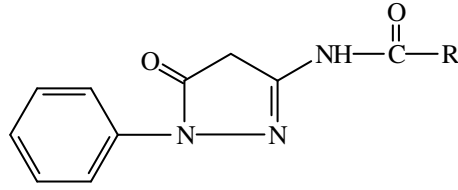


Kakiuchi ve ark. (140), 4,4-dikloro-1-(2,4-diklorofenil)-3-metil-5-pirazolon bileşiğinin insan telomeraz enzimine karşı etkili olduğunu ve ilerde kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde etkili olabilecek potansiyel bir bileşik olduğunu belirtmişlerdir.



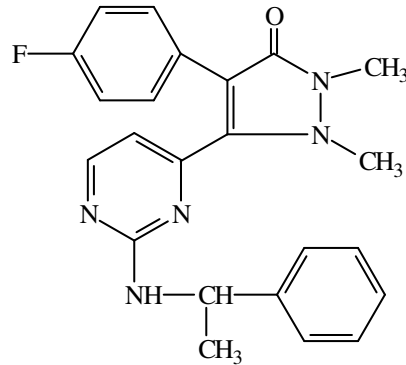
4,4-dikloro-1-(2,4-diklorofenil)-3-metil-5-pirazolon

Cusan ve ark. (141), 3-amino-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-on bileşiklerinin açıl türevlerinin zayıf etkili siklooksijenaz-1, siklooksijenaz-2 ve lipooksijenaz enzim inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir.



R= -C₂H₅, -nC₄H₉, -nC₆H₁₃, -C₆H₅, -CH₂C₆H₅, CH₂CH₂COCH₃,

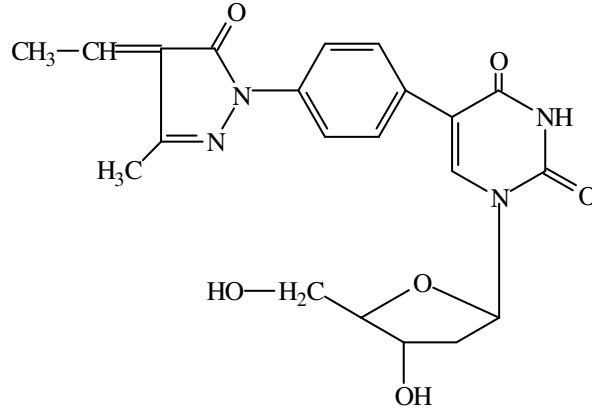
Golebiowski ve ark. (142), 4-(4-florofenil)-5-(2-sübstitüepirimidin-4-il)-1,2,-disübstitüe pirazolon-3-on bileşiklerinin lipoproteinlerin neden olduğu TNF- α üretimini zayıf oranda inhibe ettiklerini ve 1,2-(dimetil)-4-(4-florofenil)—5-[4-(1-fenil)etilamino)-4-pirimidinil]-3-pirazolon bileşiğinin osteoartrit tedavisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.



1,2-(dimetil)-4-(4-florofenil)—5-[4-(1-fenil)etilamino)-4-pirimidinil]-3-pirazolon

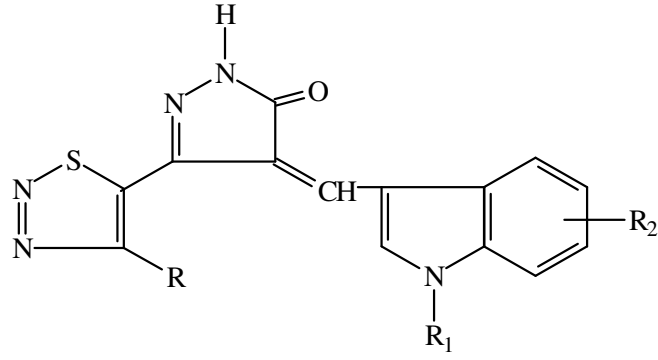
Brana ve ark. (143), N,N-dialkilaminoalkilsübstitüe bisindol ve difenil pirazolon türevlerinin farklı insan hücrelerinde protein kinaz inhibitör etkisine baktıklarında bisindol serilerinin bifenillere göre daha aktif olduklarını saptamışlardır.

Torrence ve ark. (144), antileishmania aktiviteye sahip 5-formil-2-deoksiüridin'in hidroksil gruplarının asetilasyonu ile aktivitenin azaldığı, aldehit grubunun yerine nitril grubunun gelmesi ile aktivitenin ortadan kalktığı, 5-konumuna 3-metil-5-okso-1-fenil-4,5-dihidro-4H-pirazolidin grubunun gelmesiyle aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.



Fan ve ark. (145), 1-(2-deoksipentofuranozil)-5-[(3-metil-5-okso-1-fenil-4,5-dihidro-4H-pirazol-4-iliden)]pirimidin-2,4-(1H,3H)-dion ve 1-(2-deoksipentofuranozil)-5-[bis(3-metil-5-okso-1-fenil-4,5-dihidro-4H-pirazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-(1H,3H)-dion bileşiklerinin ortopox, vaccinia ve cowpox virüslerine karşı etkili olduğunu saptamışlardır.

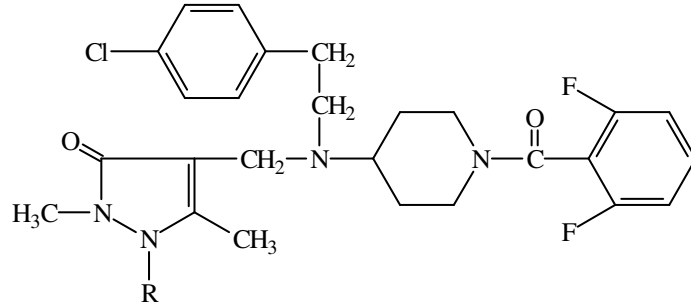
Tripathy ve ark. (146), tirozin kinaz reseptör inhibitörü olan 4-metil/nonsübstitüe-5-(4-(sübstitüeindol-3-il)pirazol-5-on)-1,2,3-tiyadiazol türevlerini sentezlemişler, tiyadiazol halkasının 4-konumuna metil sübstitüentini gelmesiyle aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir.



$R, R_1 = H, CH_3$

$R_2 = H, 5-F, 4/5-Cl, 4/5-CN, 4/5-OCH_3, 4-OC_2H_5, 4-CH_3,$

Pegurier ve ark. (147), kemokin reseptör antagonisti olarak etkili ve astım tedavisinde kullanılan bir seri pirazolon bileşiğini sentezlemişler, araştırmacılar 2- konumuna p-florofenil ve 2-piridil türevinin gelmesinin aktiviteyi arttırdığı, fenil grubunun gelmesiyle aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir.



R= fenil, 2-piridil, siklohegzil, 4-florofenil, 4-klorofenil, 4-nitrofenil, 4-siyanofenil, 4-metoksifenil, 4-aminofenil

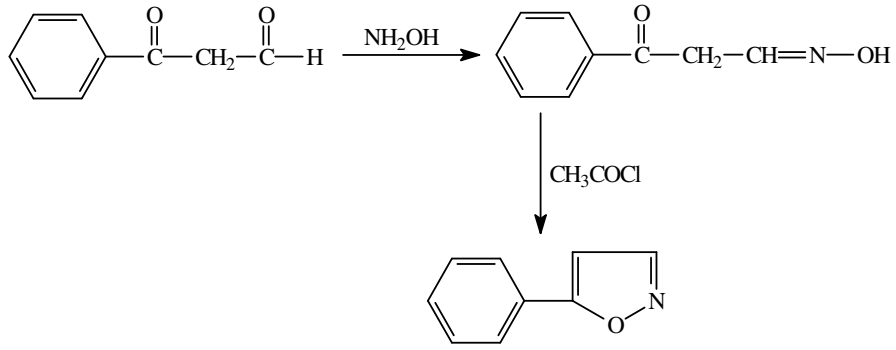
Pirazolonların antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal gibi farklı aktivitelere sahip oldukları gözlenmiştir.

4.4. İZOKSAZOLONLAR

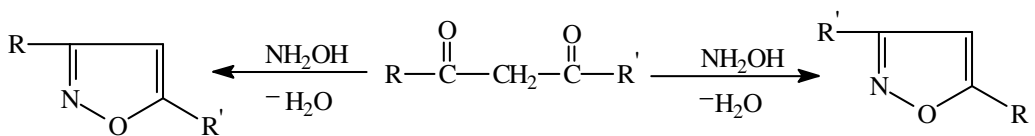
Pirazol halkası izosteri beş üyeli bir halka olan izoksazol halkası, pirazolun bir konumundaki azot atomu yerine oksijen atomu içeren bir yapıya sahiptir.

İzoksazol bileşikleri en çok 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidroksilaminle reaksiyonu sonucu elde edilmektedir. Reaksiyon genellikle dikarbonil bileşiğinin su-alkol karışımındaki çözeltisinin, hidroksilamin hidroklorür ile bir baz karşısında ısıtılmasıyla yürütülmektedir.

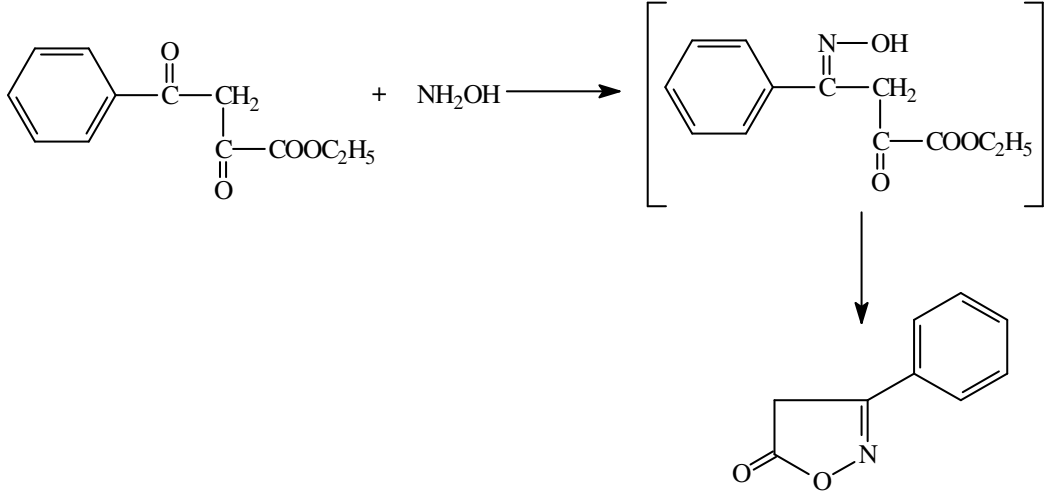
İzoksazollerin β -ketoaldehytler (formil keton) ve hidroksilaminle hareketle sentezleri ilk kez 1891 yılında Claisen (148) tarafından ortaya konulmuştur. Daha sonraları Auwers ve Wunderling (149), benzoilasetaldehiti hidroksilaminle reaksiyona sokarak öncelikle cis monooksim elde etmişler; bunun asetil klorürle ısıtılmasıyla 5-fenilizoksazolü kazanmışlardır.



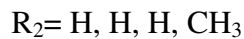
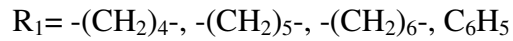
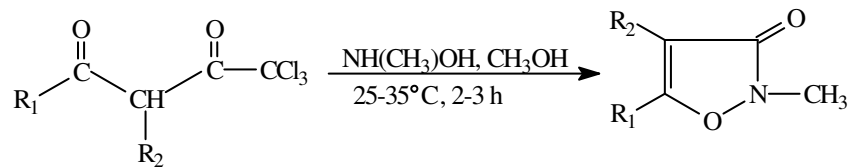
R ve R' gibi iki farklı grup içeren asimetrik diketonlarda, dikarbonil bileşiklerinin iki enolik formuna karşılık gelen iki izomerik izoksazol yapısının oluşumu söz konusudur.



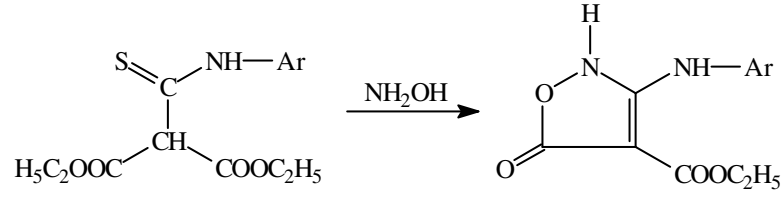
Hidroksilamin asetilenik ketonlarla asidik ortamda reaksiyonu sonucu 1,2-, bazik ortamda 1,4-katımının gerçekleştiği bildirilmiştir (150). Hussain ve Parrick (151), etil benzoilasetonun hidroksilamin hidroklorür ve bir baz varlığında reaksiyonu sonucu 3-fenil-5-(4H)-izoksazolon'u sentezlemişlerdir.



Flores ve ark. (152), 2-trikloroasetilsikloalkanon veya 1,1,1-trikloro-3-metil-4-fenilbutan-2,4-dion'un N-metilhidroksilamin hidroklorür ve potasyum hidroksitle metanollü ortamda reaksiyonu sonucu 4,5-disübstitüe-2-metil-3-izoksazolonları elde etmişlerdir. Araştırmacılar izoksazolon sentezinin reaksiyon şartlarına bağlı olmadığını, pirazolon sentezinde ise reaksiyon şartlarının önemli olduğunu bildirmişlerdir. Reaksiyon polar solventlerde (DMSO, su alkol) gerçekleşirse 3(5)-karboksipirazol türevlerinin, daha az polar solventlerde (kloroform) gerçekleşirse 5-triklorometil sübstitüe pirazol türevlerinin meydana geldiğini bildirmişlerdir.



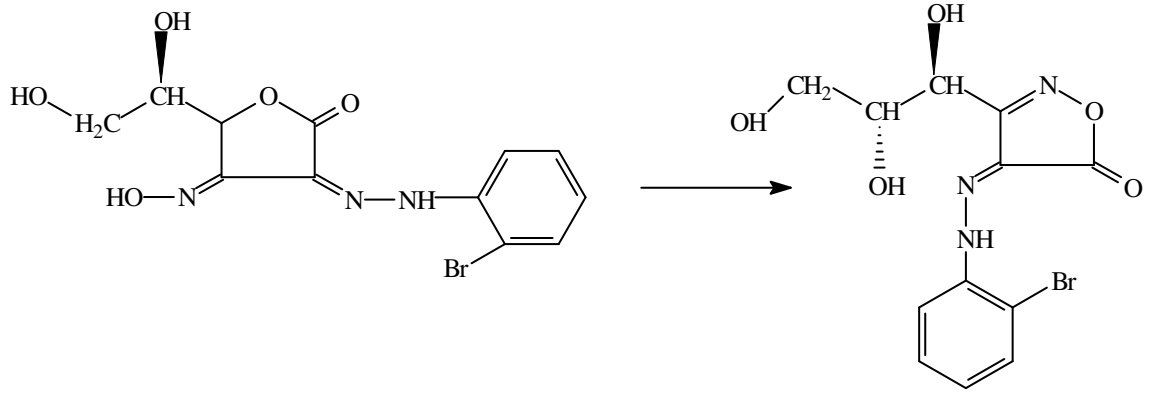
Jeffery ve ark. (153), dietil (4-sübstitüefenil)tiyokarbomoilmalonat'ın hidroksilamin hidroklorür ve potasyum hidrojen karbonatla etanollü ortamda reaksiyonu sonucu etil 3-(sübstitüefenil)amino-5-okso-2,5-dihidroizoksazol-4-karboksilat bileşiklerini elde etmişlerdir.



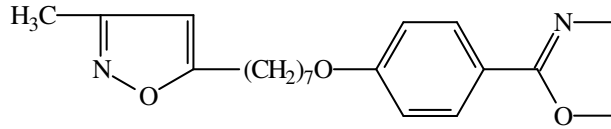
Ar= -C₆H₅, 4-OCH₃C₆H₄, 3-OCH₃C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, 2,4-(OCH₃)₂C₆H₃

Abbiati ve ark. (154), 4-okso-tetrahidrotiyopiran-3-etilkarboksilatın hidroksilamin hidroklorür ve sodyum asetatla etanollü ortamda reaksiyonu sonucu 1,4,6,7-tetrahidrotiyopirano[4,3-c]izoksazol-3-on bileşiklerini elde etmişlerdir.

El Sekily (155), d-eritro-2,3-hekzodiulose-1,4-dilakton-2-o-bromofenilhidrazono-3-oksimi'in sudaki çözeltisinin % 10 NaOH ile ısıtılması ve asetik asetat ile nötralize edilmesi sonucunda 3-(d-eritro-1,2,3-trihidroksiüpropil)izoksazol-4,5-dion-4-o-bromofenilhidrazonu elde etmiştir.



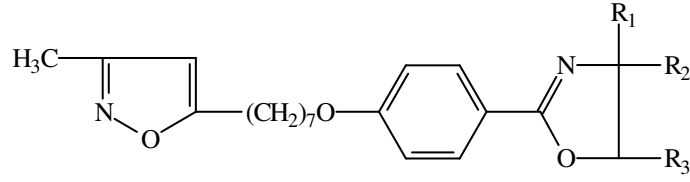
5-[7-[4-(4,5-Dihidro-2-oksazolil)]fenoksi]heptil]-3-metilizoksazol yapısında bir bileşik olan Dizoksaril'in (WIN 51711) picornavirus etkisinin Otto ve ark. (156) tarafından ortaya konması, antiviral bileşik geliştirme çalışmalarına yeni bir boyut getirmiştir.



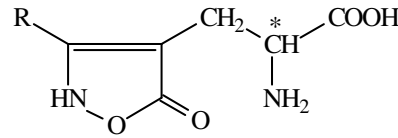
Dizoksaril (WIN 51711)

Diana ve ark. (157), bir seri 3-metil-5-(fenoksialkil)izoksazol türevi üzerinde yaptıkları çalışmada bileşiklerin antiviral etkilerini incelemiş ve 6 ve 7 karbonlu ara zincirde aktivitenin optimum olduğunu ortaya koymuşlardır.

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir başka çalışmada ise [[(4,5-Dihidro-2-oksazolil)]fenoksi]alkil]izoksazol türevi bileşiklerde oksazolin halkasının 4- ve 5-konumlarında bulunan alkil grupları ile fenil ve izoksazol halkaları arasında yer alan ara zincirin uzunluğunun antipicornavirüs üzerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 5 ve 7 karbonlu alkil zincirinde aktivitenin maksimum olduğunu, buna karşılık 6 karbonlularda etkinin düştüğünü gözlemişlerdir. Ayrıca oksazolin halkasına metil gibi lipofilik grupların süstitüsyonunun poliovirüslere karşı etkiyi azaltırken, rhinovirüsler üzerindeki etkiyi artırdığı, hidroksimetil gibi hidrofilik grupların ise her iki virüs grubuna karşı etkiyi azalttığını bildirmişlerdir (158).



Tamura ve ark. (159), TAN-950'nin ([S]-2-amino-3-(2,5-dihidro-5-okzo-4-izoksazolil)propiyonik asit) kuvvetli antifungal aktiviteye sahip olması nedeniyle bir seri 2-amino-3-(2,5-dihidro-4-sübstitüe-5-okzo-3-izoksazolil)propiyonik asit bileşiklerini sentezlemişler, bileşiklerin TAN-950'den daha zayıf antifungal aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar izoksazolon halkasının 3 konumuna amino asit grubunun girmesinin aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir (160).

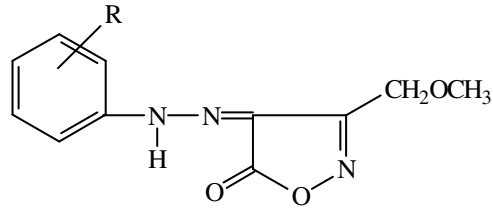


R= H, CH₃, CH₂CH₃, siklopropan, siklopentan

C* =R, S, RS

Iwama ve ark. (161), antifungal bir bileşik olan TAN-950'nin ([S]-2-amino-3-(2,5-dihidro-5-okzo-4-izoksazolil)propiyonik asit) türevlerini sentezlemişler ve [R]-2-amino-3-(2,5-dihidro-3-metil-5-okzo-4-izoksazolil)asetik asit'in kuvvetli N-metil-D-aspartat reseptör agonisiti olduğunu tespit etmişlerdir.

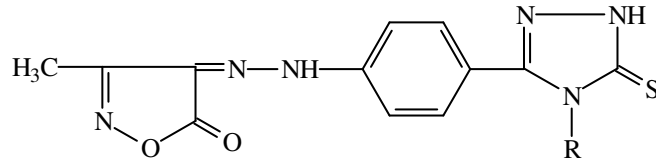
Ergenç ve ark. (162), sentezledikleri 4-sübstitüefenilhidrazo-5(4H)-izoksazolon bileşiklerinin antimikrobiyal ve antikonvülsan aktiviteleri incelemişler, 4-(4-nitro/2-nitrofenilhidrazono)-3-metoksimetil-5-(4H)-izoksazolon bileşiklerin *Bacillus subtilis* suşuna karşı aktivite gösterdiğini, 4-(4-klorofenilhidrazono)-3-metoksimetil-5-(4H)-izoksazolon bileşiğinin ise antikonvülsan aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



R= 2-NO₂, 4-NO₂, 2-Cl

Banerjee ve ark. (163), 3-sübstitüe-5-metilizoksazollerin *Ancylosloma ceylanicum*, *Nematospiroides dubius*, *Hymenolepis nana* ve *Nippostrongylus brasiliensis* üzerinde antihelmentik etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

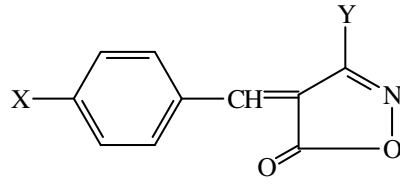
Kömürcü ve ark. (164), 5-(4-aminofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların etil asetoasetat kenetlenme ürünlerini hidroksilamin hidroklorür ve sodyum asetatla etanollü ortamda reaksiyona sokarak 3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-sübstitüe-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolonları elde etmişlerdir. Araştırmacılar izoksazolon türevlerinin kenetlenme ürünlerine göre daha kuvvetli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



R= -CH₃, -C₂H₅, -CH₂-CH=CH₂, -C₆H₅

Manchanda ve ark. (165), 3-fenil-4-benzoil-5-izoksazolon bileşiğinin asidik nükleer atıklardan aktinidinlerin ayrılmasında iyi bir şelat ekstraktörü olduğunu bildirmişlerdir.

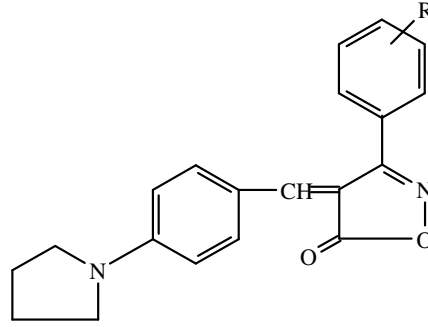
Ishioka ve ark. (12), yeni androjen antagonisti olarak sentezledikleri 3-sübstitüe (Z)-4-(4-N,N-dialkilamino/pirolidin/butirilfenilmetilen)-5(4H)-izoksazolon bileşiklerinin Shionogi karsinom (SC-3) hücrelerini flutamid'den 10-220 kat fazla inhibe ederek etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



X= N,N-dialkilamin, 1-pirolidin, butiril

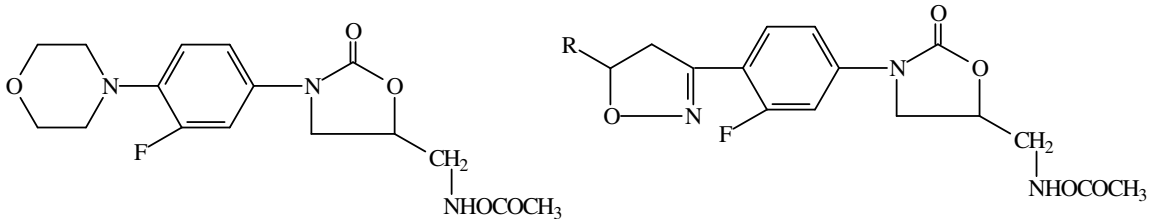
Y= metil, benzil, süstitüe fenil

Ishioka ve ark. (166), Z-4-(4-pirolidinonfenilmetilen)-3-süstitüefenil-5(4H)-izoksazolon bileşiklerinin insan prostat LNCaP hücrelerini inhibe ederek antiandrojen aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.



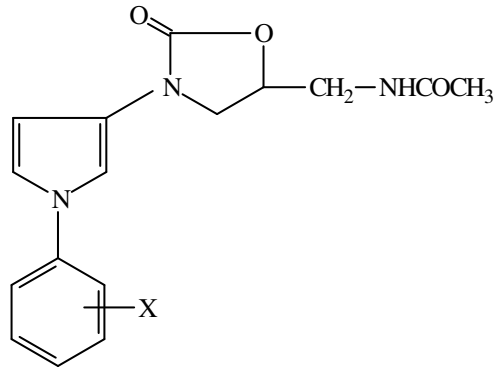
R= 2-F, 4-F, 4-OH

Weidner-Wells ve ark. (167), sentzedikleri bir seri oksazolidinon yapısı taşıyan bileşiklerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerini linezolid ile kıyaslamışlardır. Araştırmacılar bileşiklerin Gram pozitif bakterilere karşı linezolidle eşdeğer antibakteriyel etki gösterirken, Gram negatif bakterilere karşı zayıf etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



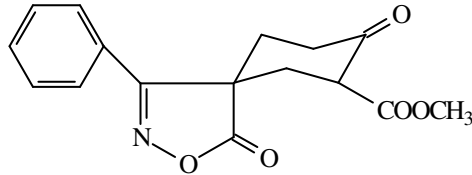
Linezolid

Sbardella ve ark. (5), antitüberküloz aktivite gösteren 5-(asetilaminometil)-3-(1-sübütüefenil-1H-pirol-3-il)-2-okzazolidinonlar üzerinde yaptıkları yapı aktivite çalışmasında, fenil halkasında flor sübtitüsyonunun aktiviteyi arttırdığı, morfolin veya tiyomorfolin halkalarının ise aktiviteye bir katkısının olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar para konumunda flor atomu bulunan fenil halkasının meta konumundan daha fazla aktivite gösterdiği tespit etmişlerdir.



X= H, 2-F, 3-F, 4-F, 3-F; 4-morfolin, 3-F; 4-tiyomorfolin

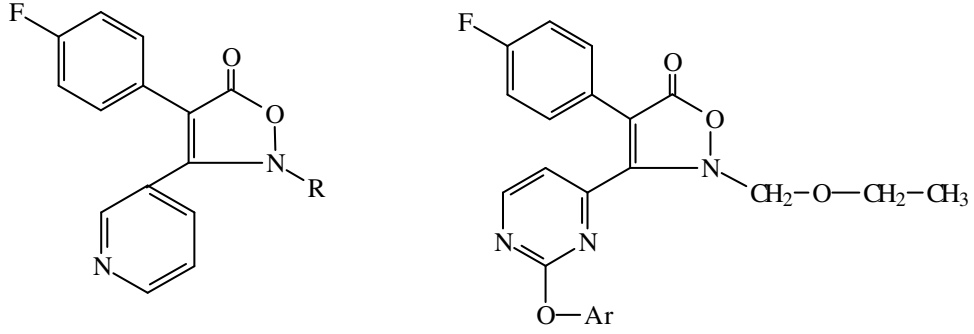
Chande ve ark. (168), izoksazolon halkası taşıyan 3-aza-1,8-diokso-7-metoksikarbonil-2-okza-4-fenil-spiro[4,5]dek-3-en, 3-aza-2-okza-4-fenil-spiro[4,5]dek-3-en-1,8-dion ve 3-[4-(2-siyanoetil)-5-okzo-3-fenil-4,5-dihidro-izoksazol-4-il]propiyoni nitrilinin antibakteriyel ve antikanser aktivitelerini incelemişler, bunlardan 3-aza-1,8-diokso-7-metoksikarbonil-2-okza-4-fenil-spiro[4,5]dek-3-en'nin kuvvetli antibakteriyel ve antikanser aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



3-aza-1,8-diokso-7-metoksikarbonil-2-okza-4-fenil-spiro[4,5]dek-3-en

Laughlin ve ark. (169), piridin ve pirimidin halkası taşıyan izoksazolon türevlerinin TNF- α inhibitör aktivitelerini karşılaştırdıklarında pirimidin halkası taşıyan

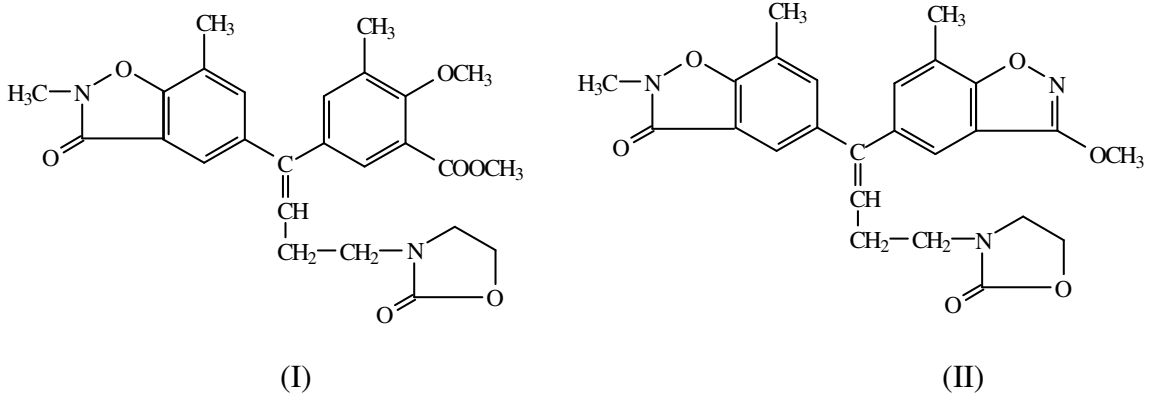
türevlerin çoğunun 1 μ M altında etki gösterirken, piridin halkası taşıyanların zayıf etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



R= -H, -CH₃, -CH₂-CH=CH₂, CH₂-O-CH₃, CH₂-O-CH₂-CH₃, -C₆H₁₁

Ar=2-hidroksifenoksi, 3-asetamidifenoksi, 3-hidroksifenoksi, fenoksi, 4-florofenoksi, 4-metoksifenoksi

Deng ve ark. (170), (Z)-5-[1-(2,3-dihidro-2,7-dimetil-3-okzobenzo[d]izoksazol-5-il)-4-(2-okzooksazolidin-3-il)-1-butenil]-2-metoksi-3-metilbenzoik asit metil esteri (I) ve (E)-5-[1-(3-metoksi-7-metil-benzo[d]izoksazol-5-il)-4-(2-okzooksazolidin-3-il)-1-butenil]-2,7-dimetilbenzo[d]izoksazol-3-on (II) bileşiklerinin anti-HIV aktiviteye sahip olduklarını ancak sitotoksik etkilerinin kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir.



Literatür araştırmaları sonucunda izoksazon bileşiklerinin antiviral, antifungal, antikonvulsan, antimikrobiyal, antihelmentik, antibakteriyel, antitüberkuloz, antikanser ve anti-HIV aktiviteler gösterdikleri tespit edilmiştir.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Asetilaseton (Merck), Aseton (Merck), Benzil izotiyosiyanat (Fluka), Benzoil klorür (Merck), Benzokain (Merck), Etanol, Eter (Carlo Erba), Etil asetoasetat (Merck), Etil izotiyosiyanat (Merck), Fenil izotiyosiyanat (Sigma), Fenilhidrazin (Merck), Glasiyel asetik asit (Merck), Hidrazin hidrat (Merck), Hidroklorik asit (Merck), 4-Klorofenil izotiyosiyanat (Fluka), Metanol (Merck), Sikloheksil izotiyosiyanat (Fluka), Silikajel (Fluka 254 nm, 0.2 mm, 20x20 cm), Sodyum asetat (Merck), Sodyum hidroksit (Merck), Sodyum nitrit (Merck), Sülfürik asit (Merck).

5.1.2. Kullanılan cihazlar

UV Spektrofotometre.....	Shimadzu UV 2100 S
IR Spektrofotometre.....	Perkin Elmer 1600
Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre.....	Bruker AVANC-DP X 400 *Mercury-VX 400 BB
Kütle Spektrometre.....	Fisons Instruments VG Platform II LS-MS
Elementel Analiz Cihazı.....	Leco CHNS-932
Erime Noktası Tayin Cihazı **	Buchi 530
Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Cihazı.....	Agilent 1100 series Dedektör : Agilent 1100 series Diode Array Detector (DAD) Kolon : Waters Novopak C ₁₈ (150 mm x 3.9 mm ID)

* 5c Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu Boğaziçi Üniversitesi İleri Teknolojiler Ar-Ge Merkezinde alınmıştır.

** Erime noktaları düzeltilmemiştir.

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. Etil 4-(benzoilamino)benzoat

0.03 Mol benzokain (4.95 g), 35 ml dietileterde çözülür. Devamlı karıştırmak sureti ile üzerine damla damla 0.03 mol (3.6 ml) benzoil klorür ilave edilir. Oluşan çökelti bol su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim, % 67.86. E.n. 137 °C (171).

5.2.2. 4-(Benzoilamino)benzoilhidrazin

0.01 Mol etil 4-(benzoilamino)benzoat'ın üzerine 6 ml hidrazin hidrat (% 99) ilave edilerek elektrikli mantoda ve geri çeviren soğutucu altında 110-130 °C'de 45 dak. ısıtılır. Reaksiyon karışımına 10 ml etanol eklenerek 1 saat su banyosunda ısıtmaya devam edilir. Katı madde süzülür, kurutulur, kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 80.46. E.n. 235 °C (172).

5.2.3. 1-[4-(Benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler

0.005 Mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazin üzerine 80 ml etanol eklenerek su banyosunda ısıtılır. Reaksiyon karışımına 0.005 mol alkil/aryl izotiyosiyanat bileşiği ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 2-2.5 saat ısıtılır. Bekleme ile oluşan çökelti süzülerek ayrılır, su ile yıkanır, kurutulur, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (172).

5.2.4. 2-(4-Aminofenil)- 5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazoller [1a-e]

0.006 Mol 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazid üzerine 15 ml % 50'lik H₂SO₄ ilave edilerek 110-150 °C'de geri çeviren soğutucu altında ve

elektrikli mantoda 5 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı 2N NaOH ile nötralize edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (3).

5.2.5. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-okso bütirat'lar [2a-e]

0.01 Mol 2-(4-aminofenil)- 5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin 2 ml derişik hidroklorik asit içeren sudaki çözeltilisine soğukta 10 ml NaNO₂ (%10) çözeltilisi damla damla ilave edilir. Oluşan arildiazonyum tuzunu ihtiva eden çözeltili ve 0.01 mol (1.27 ml) etil asetoasetat, 50 g sodyum asetat ve 50 ml etanolden (%50) ibaret soğuk karışıma ilave edilir. Oluşan çökelti su ile yıkanarak süzülür, kurutulur, uygun çözücü kullanılarak saflaştırılır (99).

5.2.6. 1-(Nonsübstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono] -2-pirazolin-5-on'lar [3a-e, 4a-e]

0.005 Mol kenetlenme ürünü, yeterli miktardaki glasiyel asetik asitte çözüldürülerek bu karışıma 0.005 mol hidrazin hidrat/fenilhidrazin ilave edilip geri çeviren soğutucu altında 3-3.5 saat ısıtılır. Bekleme ile oluşan çökelti süzülür, kurutulur, uygun bir çözücüden billurlandırılarak saflaştırılır (173).

5.2.7. 3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon'lar [5a-e]

0.01 Mol kenetlenme ürünü, 0.01 mol hidroksilamin hidroklorür, 0.5 g sodyum asetat 10 ml etanolde çözüldürülerek geri çeviren soğutucu altında 3-3.5 saat ısıtılır. Bekleme ile oluşan çökelti süzülür, kurutulur, uygun bir çözücüden billurlandırılarak saflaştırılır (174).

5.3. Kromatografik Çalışmalar

5.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Sentez edilen maddelerin saflıkları İ.T.K.'dan yararlanılarak saptanmıştır. Adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki hazır silika jel F-254 plaklar kullanılmıştır. Maddelerin kromatografik kontrolünde çözücü sistemi olarak benzen:aseton (70:30, v/v) kullanılmış, bileşiklere ait lekeler dalga boyu 254 nm olan UV lambasında tespit edilmişlerdir. Aromatik primer aminler UV ışık altında mor renk vermiştir, püskürtülen DAC belirteci ile de [4-dimetilaminosinnamaldehitin 1M hidroklorik asit (50 ml) ve etanoldeki (50 ml) % 0.2'lik çözeltisi] mor renkli lekeler oluşturmuşlardır. Kenetlenme ürünleri ve bunların siklizasyonu ile elde edilen bileşikler UV ışık altında sarı renkli lekeler şeklinde tespit edilmişlerdir.

5.3.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

Bileşiklerin saflık kontrolünde Y.B.S.K yönteminden de yararlanılmıştır. Bileşiklerin 1mg/ml'de konsantrasyonda metanoldeki çözeltileri 10 µl hacimde sisteme enjekte edilerek kolonda ayrımları gerçekleştirilmiş ve kolonda tutulma zamanları (Retansiyon Zamanı) tespit edilmiştir. Çalışma koşulları aşağıda belirtilmiştir.

Kullanılan mobil faz : Asetonitril : su (50:50, v/v)

Akış hızı : 1 ml/ dak

5.4. Antitüberküloz Aktivite Araştırması

BACTEC Radyometrik Hassasiyet Test Yöntemi: Yöntemin esası, besiyerindeki ¹⁴C izotopu içeren bazı maddelerin örneğin 1 no'lu karbonu ¹⁴C izotopu ile işaretlenmiş palmitik asidin mikroorganizmalar ile metabolizması sonucunda oluşturduğu ¹⁴CO₂'in miktarının saptanmasına dayanır. 37 °C'de inkübasyona bırakılan tüplerde oluşan ¹⁴CO₂ miktarı ölçülerek büyüme indeksi (GI) birimine çevrilir (100 GI

ünitesi: 0.025 μ Ci CO₂) ve belirli aralıklarla GI farkları (Δ GI) ölçülür. Kontrolün GI farkı, test bileşiğinki ile kıyaslanarak aşağıdaki şekilde yorumlanır (175, 176).

Δ GI kontrol > Δ GI bileşik = hassas

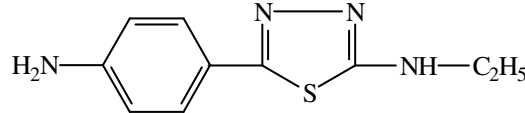
Δ GI kontrol < Δ GI bileşik = dirençli

Çalışmalar BACTEC 460 radyometrik sistem kullanılarak BACTEC 12B ortamında *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı 6.25 μ g/ml konsantrasyonda yapılır ve % 90'dan küçük inhibisyon (MİK > 6.25 μ g/ml) gösteren bileşikler ileri değerlendirmeye alınmazlar. En az % 99 inhibisyon gösterenler daha düşük konsantrasyonlarda (MİK) CABTEC 460 içinde yeniden test edilir. MİK değeri, % 99 inhibisyon gösteren en düşük konsantrasyon olarak belirtilir.

6.BULGULAR

6.1. 2-(4-AMİNOFENİL)-5-ALKİL/ARİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOLLER [1a-e]

6.1.1. 2-(4-Aminofenil)-5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol [1a]



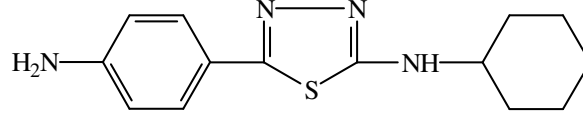
2.054 g (0.006 mol) 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-etiltiyosemikarbazid'den hareketle 5.2.4'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim, % 53.25. Krem renkli kristal madde, e.n. 164 °C. (lit. e.n. 170 °C [177]). Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Retensiyon zamanı : 2.02 ml/dak.

Spektral Bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 324.3 (28763), 203.4 (24567) (100 ml'sinde 0.9 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) :3412, 3330 (Aromatik primer amin asim. ve sim. N-H gerilme bandı); 3039 (aromatik C-H gerilme bandı); 2974 (CH_3 asim C-H gerilme bandı); 1631 (aromatik primer amin N-H eğilme bandı); 1604, 1513, 1447 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N gerilme ve N-H eğilme bandı); 1414, 1358 (etil asim. ve sim. eğilme bandı); 1302 (aromatik primer amin C-N gerilme bandı); 826 (1,4-disüstitüe benzen); 764 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

6.1.2. 2-(4-Aminofenil)-5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol [1b]



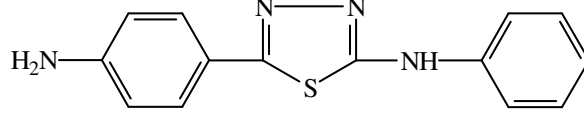
2.379 g (0.006 mol) 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-sikloheksiltiyosemikarbazid'den hareketle 5.2.4'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim, % 56.26. Krem renkli kristal madde, e.n. 100°C. (lit. e.n. 99-101°C [30]). Su ve kloroform'da znmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde znr. Retensiyon zamanı : 5.20 ml/dak.

Spektral Bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ) : 326.4 (26548), 204.2 (21098) (100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü zelti).

IR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) :3470, 3321 (Aromatik primer amin asim. ve sim. N-H gerilme bandı); 3215 (sekonder amin N-H gerilme bandı); 3012 (aromatik C-H gerilme bandı); 2914, 2843 (sikloheksil asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1608, 1542, 1457 (aromatik C=C ve tiyadiazol C=N gerilme bandı); 1302 (aromatik primer amin C-N gerilme bandı); 813 (1,4-disübstitüe benzen); 750 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

6.1.3. 2-(4-Aminofenil)-5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol [1c]



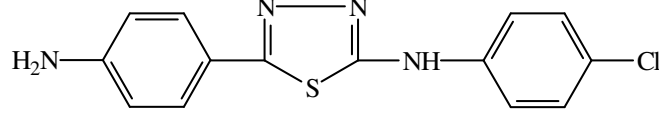
2.342 g (0.006 mol) 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-feniltiyosemikarbazid'den hareketle 5.2.4'de verilen genel yöntemle elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim, % 62.08. Krem renkli kristal madde, e.n. 190-192°C. (lit. e.n. 188-189°C [30]). Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Retensiyon zamanı : 1.57 ml/dak.

Spektral Bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ) : 301.2 (14303), 204.8 (28498) (100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) :3418, 3302 (Aromatik primer amin asim. ve sim. N-H gerilme bandı); 3218 (sekonder amin N-H gerilme bandı); 1621 (aromatik primer amin N-H eğilme bandı); 1618, 1513, 1508, 1462 (aromatik C=C ve tiyadiazol C=N gerilme bandı); 1572 (sekonder amin N-H eğilme bandı); 1306 (aromatik primer amin C-N gerilme bandı); 826 (1,4-disüstitüe benzen); 754 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

6.1.4. 2-(4-Aminofenil)-5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol [1d]



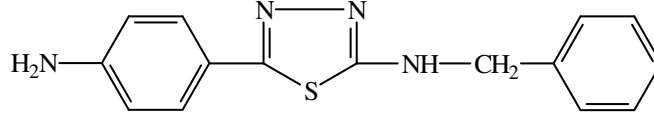
2.549 g (0.006 mol) 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-(4-klorofenil) tiyosemikarbazid'den hareketle 5.2.4'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim, % 52.04. Kahverengi prizmatik kristal madde, e.n. 253-255°C. (lit. e.n. 255°C [31]). Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Retensiyon zamanı : 1.95 ml/dak.

Spektral Bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ) : 341.0 (46800), 262.4 (8863), 203.5 (41615) (100 ml'sinde 0.9 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) :3418, 3323 (Aromatik primer amin asim. ve sim. N-H gerilme bandı); 3242 (sekonder amin N-H gerilme bandı); 3023, 3012 (aromatik C-H gerilme bandı); 1623 (aromatik primer amin N-H eğilme bandı); 1602, 1516, 1504, 1462 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N gerilme ve N-H eğilme bandı); 1304 (aromatik primer amin C-N gerilme bandı); 1079 (Ar-Cl gerilme bandı); 826 (1,4-disüstitüe benzen); 778 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

6.1.5. 2-(4-Aminofenil)-5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol [1e]



2.426 g (0.006 mol) 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-benziltiyosemikarbazid'den hareketle 5.2.4'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim, % 60.76. Açık sarı kristal madde, e.n. 223-225°C. (lit. e.n. 225°C [3]). Su ve kloroform'da çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür. Retensiyon zamanı : 2.73 ml/dak.

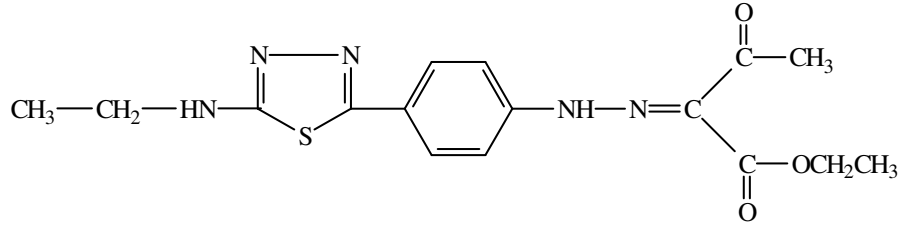
Spektral Bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 324.2 (25340), 204.3 (29843). (100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) :3421, 3304 (Aromatik primer amin asim. ve sim. N-H gerilme bandı); 3231 (sekonder amin N-H gerilme bandı); 3082 (aromatik C-H gerilme bandı); 1628 (aromatik primer amin N-H eğilme bandı); 1602, 1467 (aromatik C=C ve tiyadiazol C=N gerilme bandı); 1558 (sekonder amin N-H. eğilme bandı); 1314 (aromatik primer amin C-N gerilme bandı); 821 (1,4-disüstitüe benzen); 742 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

6.2. ETİL 2-[4-(5-ALKİL/ARILAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)FENİLHİDRAZONO]-3-OKSOBÜTİRALAR [2a-e]

6.2.1. Etil 2-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat [2a]



0.22 g (0.001 mol) 1a'dan hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 62.34. Sarı toz madde, e.n. 135-138°C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 3.42 ml/dak.

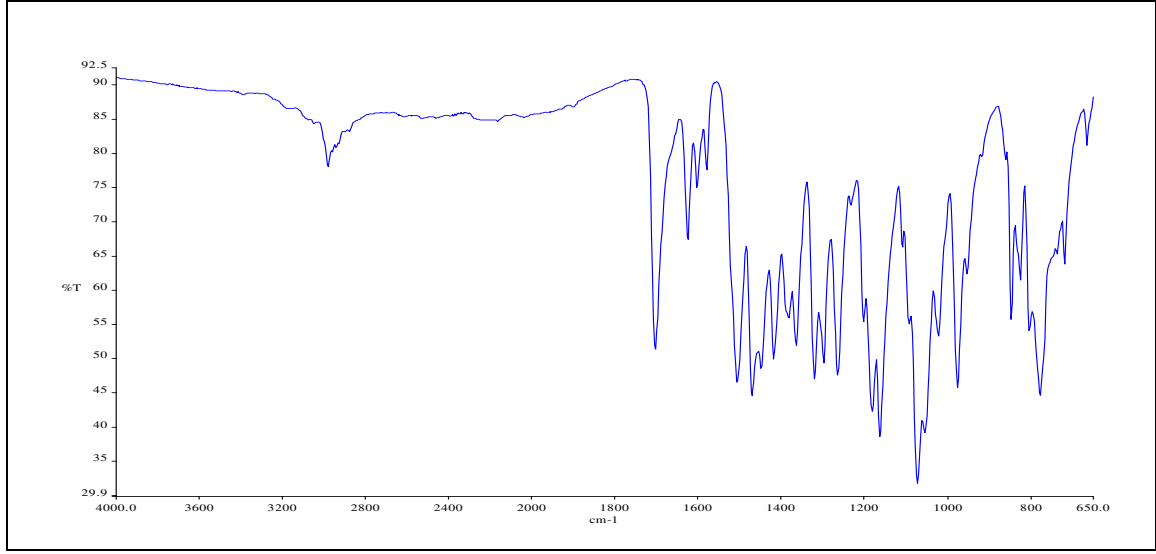
Analiz $C_{16}H_{19}N_5O_3S$ için

Hesaplanan : C, 53.17; H, 5.30; N, 19.38; S, 8.87

Bulunan : C, 53.67; H, 5.34; N, 18.68; S, 8.47

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 383.8 (23483), 263.8 (4312) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

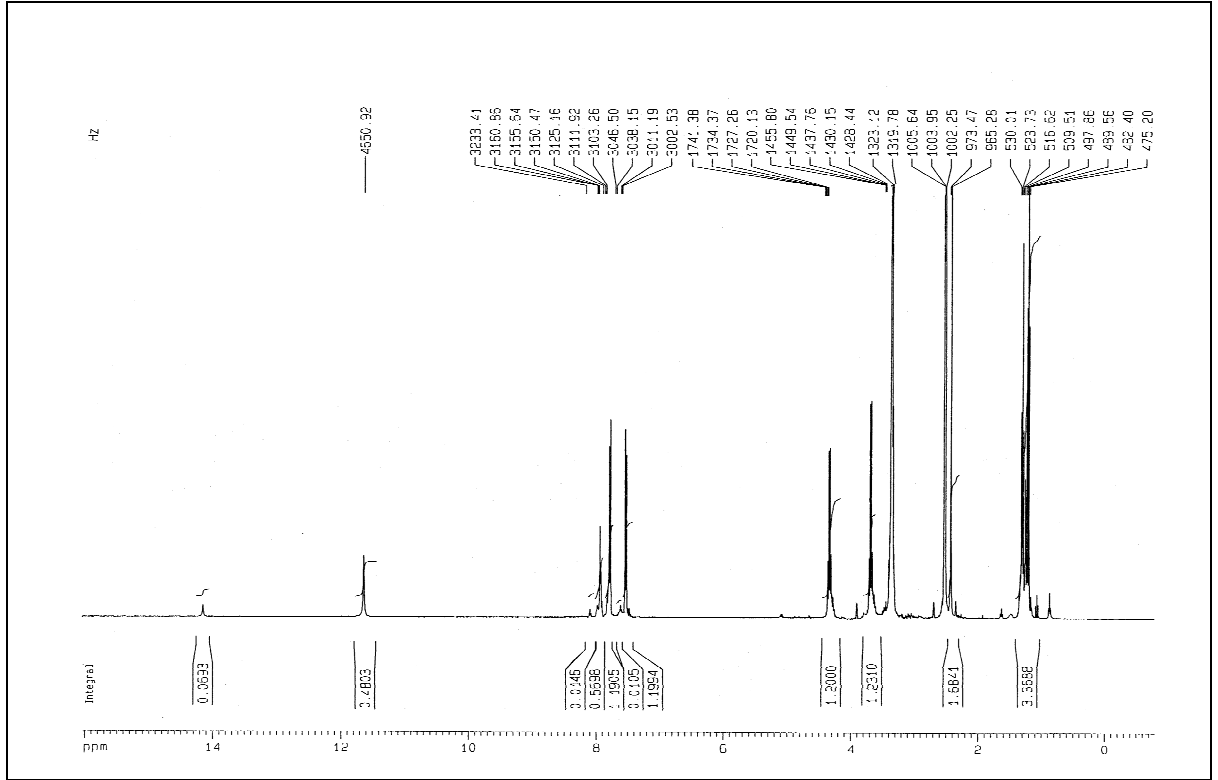
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) :3158 (Sekonder amin ve hidrazon N-H gerilme bandı); 2982 (metil ve etil C-H gerilme bandı); 1703 (C=O gerilme bandı); 1625, 1603, 1580, 1507 (aromatik C=C, hidrazon C=N gerilme bandı ve sekonder amin N-H eğilme bandı); 1419, 1364 (etil asim. ve sim. eğilme bandı);1298 (sekonder amin C-N gerilme bandı); 1182 (ester C-O gerilme bandı); 848, 826 (1,4-disüstitüe benzen); 778 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



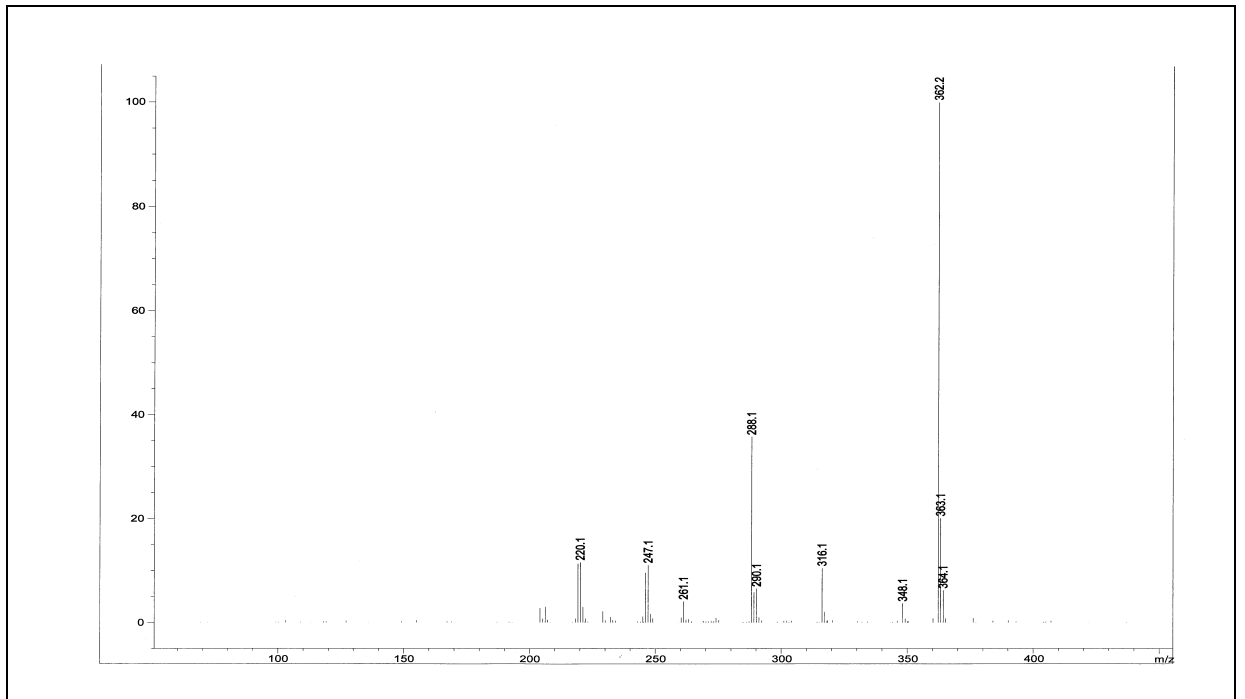
Şekil 1 : Bileşik 2a'nın IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.06-1.29 (m, 6H, -O-CH₂-CH₃ ve -NH-CH₂-CH₃); 2.42 (s, 3H, -COCH₃); 3,34 (çözücü içindeki su piki); 3.62-3.71 (m, 3H, -NH-CH₂-CH₃); 4.33 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃); 7.51 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.78 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.89 (t, 1H, -NH-); 11.62, 14.12 (2s, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 362 (%100, M⁺+1), 348 (%3.7), 316 (%10.5), 289 (%5.9), 288 (%35.8), 261 (%4.1), 247 (%11.1), 220 (%11.6), 219 (%11.3).

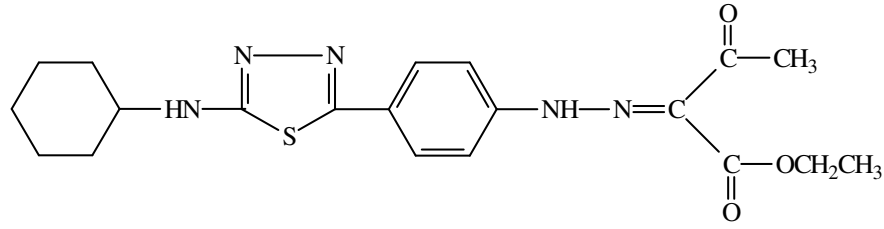


Şekil 2 : Bileşik 2a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3 : Bileşik 2a'nın kütle spektrumu

6.2.2. Etil 2-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat [2b]



0.27 g (0.001 mol) 1b'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 68.74. Sarı toz madde, e.n. 175-178 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 8.79 ml/dak.

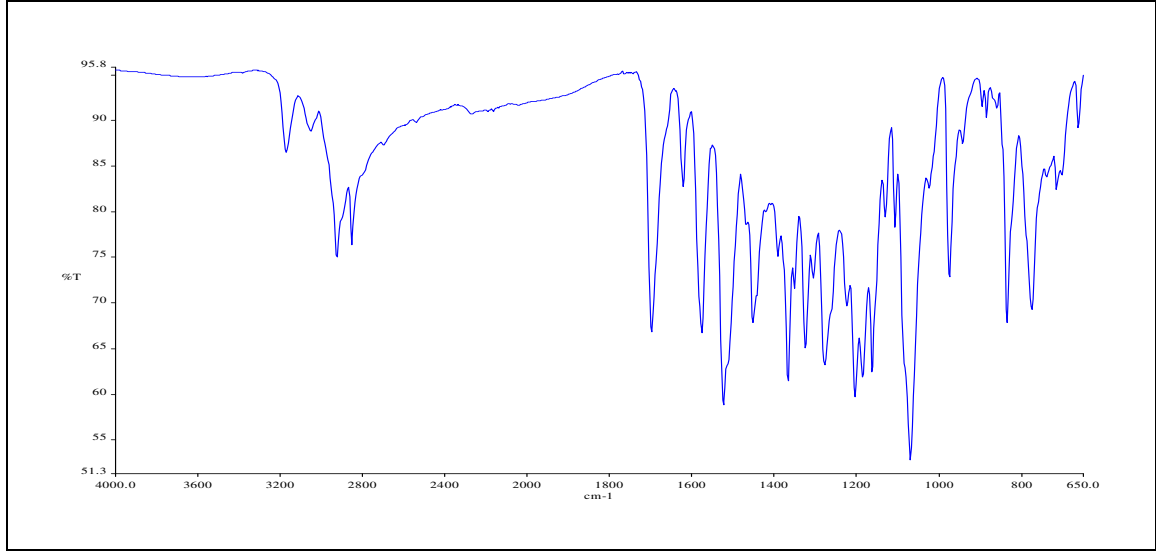
Analiz $C_{20}H_{25}N_5O_3S$ için

Hesaplanan : C, 57.81; H, 6.06; N, 16.85; S, 7.72

Bulunan : C, 57.67; H, 5.95; N, 16.23; S, 7.53

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 385.4 (43472), 263.6 (14564) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

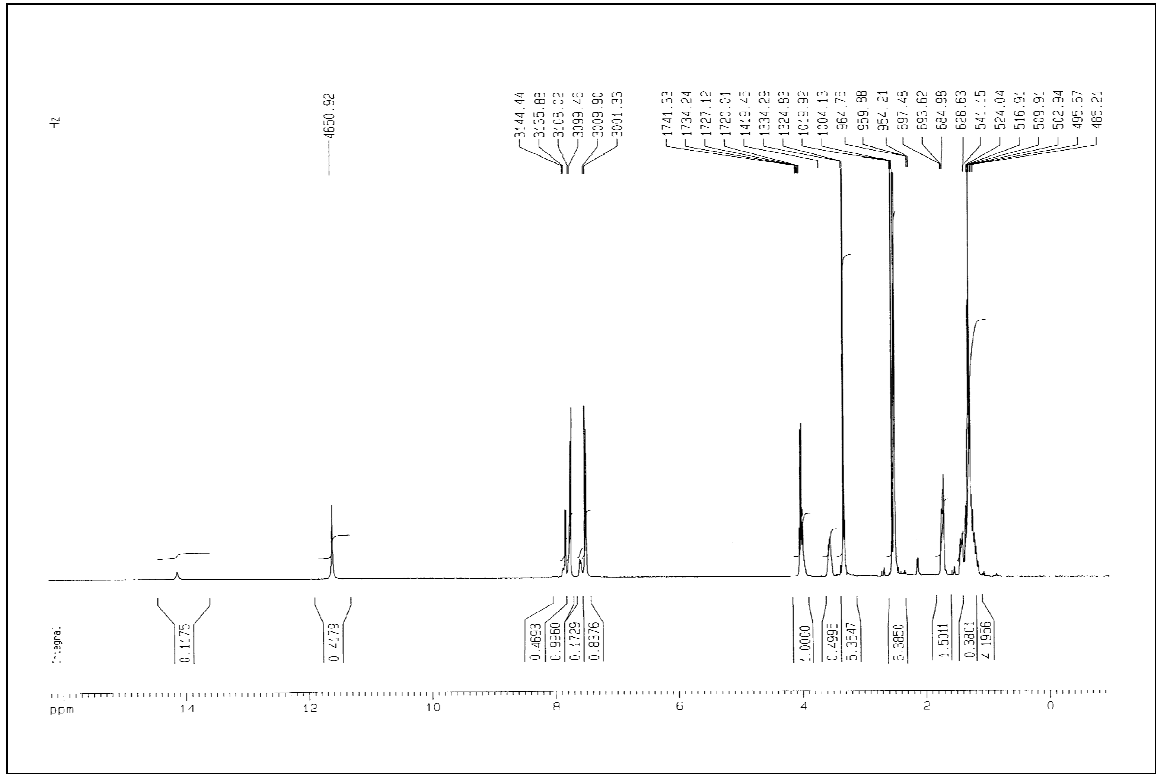
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3172 (Sekonder amin ve hidrazon N-H gerilme bandı); 3052 (aromatik C-H gerilme bandı); 2926, 2853 (sikloheksil asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1698 (C=O gerilme bandı); 1622, 1576, 1524, 1452 (aromatik C=C, hidrazon C=N gerilme bandı ve sekonder amin N-H eğilme bandı); 1279 (sekonder amin C-N gerilme bandı); 1204, 1186 (ester C-O gerilme bandı); 836 (1,4-disüstitüe benzen); 775 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



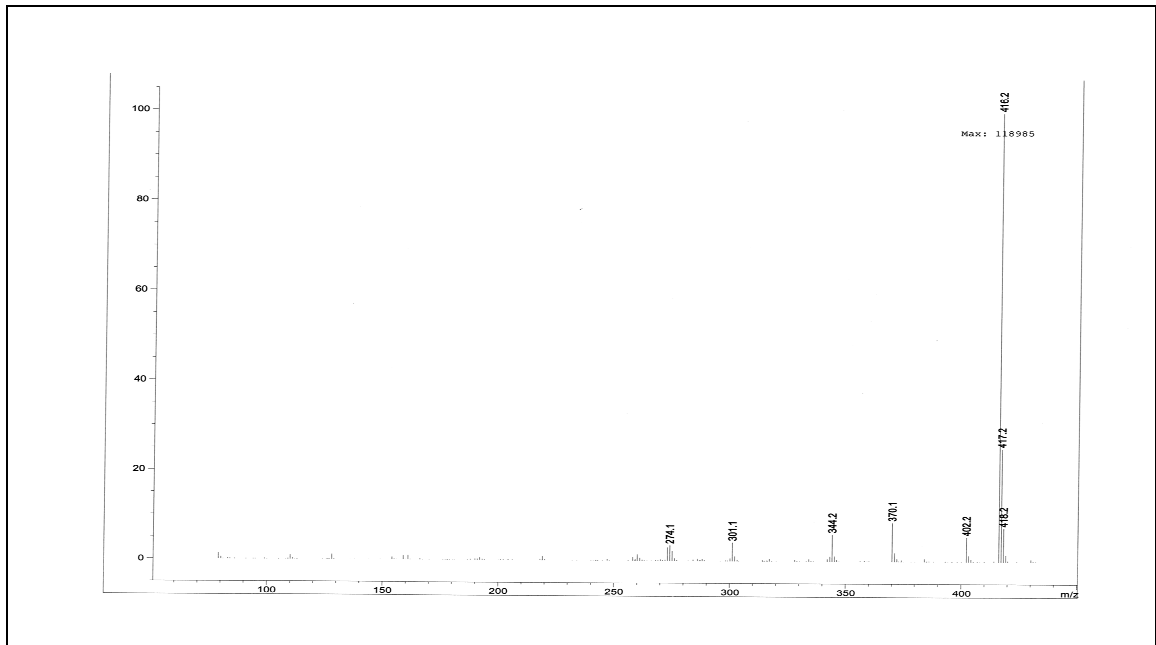
Şekil 4 : Bileşik 2b'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.14-1.42 (m, 10H, sikloheksil -CH₂-); 1.75 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); 2.54 (s, -COCH₃ çözücü piki ile gölgelendi); 3,34 (çözücü içindeki su piki); 3.63 (s, 1H, sikloheksil -CH-); 4.03 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃); 7.51 (d, 2H, J:8.6 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.76 (d, 2H, J:8.6 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.85 (d, 1H, -NH-); 11.62, 14.12 (2s, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 416 (%100, M⁺+1), 402 (%5.5), 370 (%8.7), 344 (%5.5), 301 (%4.2), 274 (%3.5), 273 (%3.1).

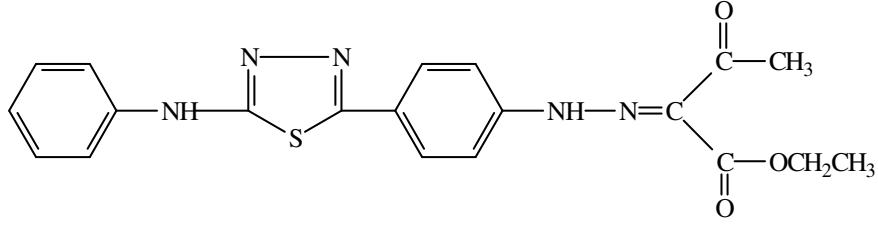


Şekil 5 : Bileşik 2b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 6 : Bileşik 2b'nin kütle spektrumu

6.2.3.Etil 2-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat [2c]



0.27g (0.001 mol) 1c'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 66.48. Sarı toz madde, e.n. 209-211 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 6.57 ml/dak.

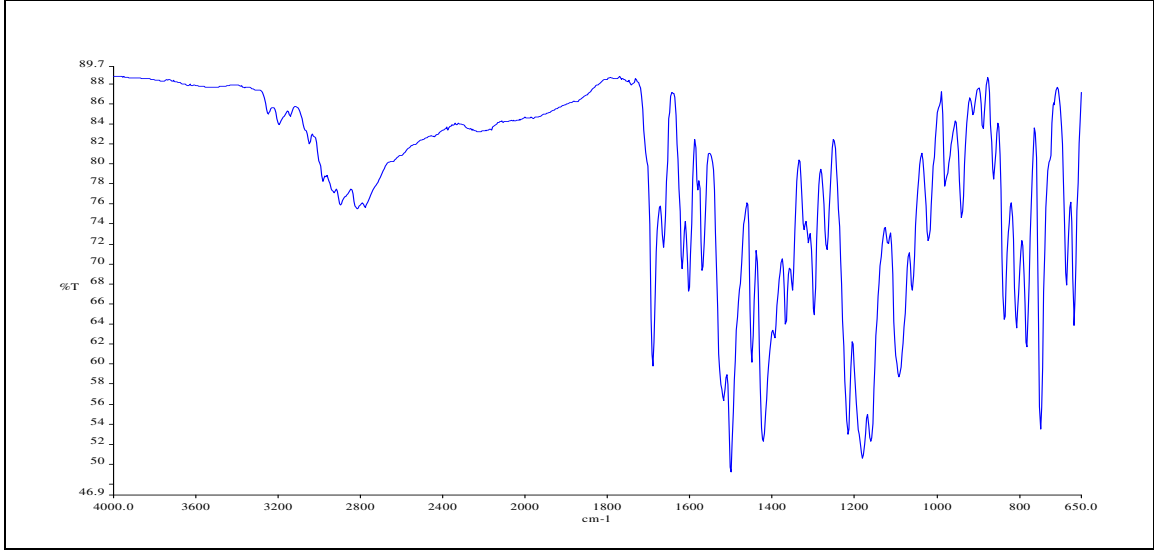
Analiz $C_{20}H_{19}N_5O_3S$ için

Hesaplanan : C, 58.67; H, 4.68 ; N, 17.10; S, 7.83

Bulunan : C, 57.88; H, 4.43; N, 16.65; S, 7.66

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 388.6 (41947), 273.4 (16584) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3197, 3143 (Sekonder amin ve hidrazon N-H gerilme bandı); 3049 (aromatik C-H gerilme bandı); 2984, 2817 (metil ve etil C-H gerilme bandı); 1690 (C=O gerilme bandı); 1619, 1603, 1570, 1501 (aromatik C=C, hidrazon C=N gerilme bandı ve sekonder amin N-H eğilme bandı); 1423, 1368 (metil ve metilen gruplarının asim. ve sim. eğilme bandı); 1269 (sekonder amin C-N gerilme bandı); 1216, 1182 (ester C-O gerilme bandı); 837, 808 (1,4-disüstitüe benzen); 749 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

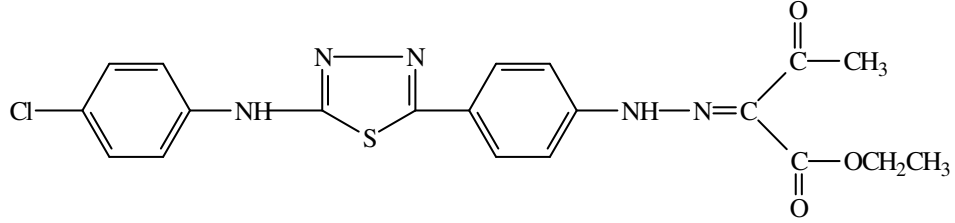


Şekil 7 : Bileşik 2c'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.31 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); 2.42 (s, 3H, -COCH₃); 2.55 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 4.34 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃); 7.03 (t, 1H, C-4 fenil); 7.37 (t, 2H, C-3,5 fenil); 7.56 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.66 (d, 2H, C-2,6 fenil); 7.89 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 10.49 (s, 1H, -NH); 11.63, 14.10 (2s, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 410 (%100, M⁺+1), 396 (%4.6), 366 (%3.4), 364 (%8.4), 341 (%8.8), 336 (%15.1), 313 (% 4.4), 295 (%7.3), 269 (% 9.7), 268 (% 9.9), 261 (%12.6), 260 (% 3.8).

6.2.4. Etil 2-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-3-oksobütirat [2d]



0.30g (0.001 mol) 1d'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 61.05. Sarı toz madde, e.n. 210-212 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 3.54 ml/dak.

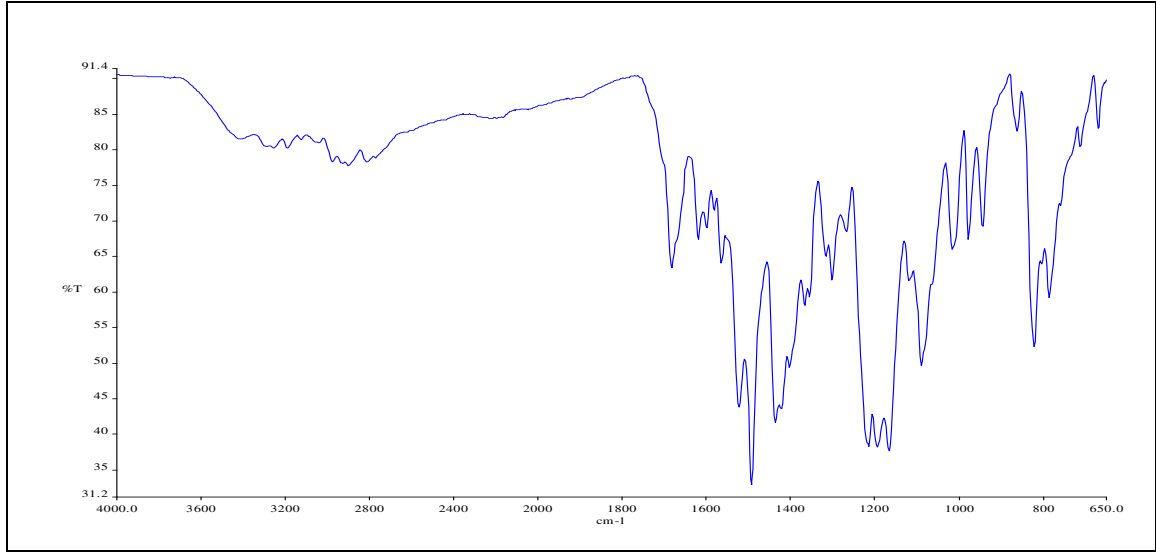
Analiz $C_{20}H_{18}ClN_5O_3S$ için

Hesaplanan : C, 54.11; H, 4.09 ; N, 15.78; S, 7.22

Bulunan : C, 53.92; H, 3.98; N, 15.43; S, 7.15

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 379.4 (29876), 276.8 (11324) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

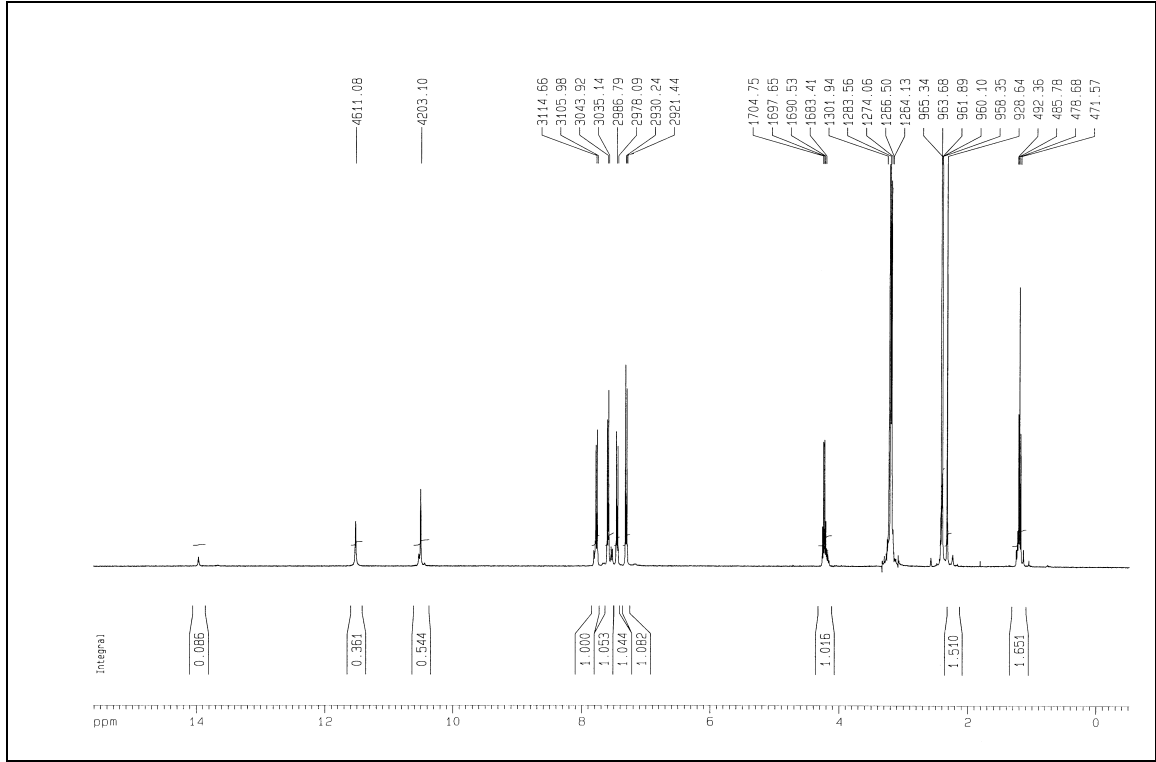
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3128 (Sekonder amin ve hidrazon N-H gerilme bandı); 2977 (metil ve etil C-H gerilme bandı); 1712 (C=O gerilme bandı); 1620, 1566, 1523, 1494 (aromatik C=C, hidrazon C=N gerilme bandı ve sekonder amin N-H eğilme bandı); 1421, 1354 (metil ve metilen gruplarının asim. ve sim. eğilme bandı); 1302 (sekonder amin C-N gerilme bandı); 1215, 1195 (ester C-O gerilme bandı); 1091 (Ar-Cl); 822 (1,4-disüstitüe benzen); 787 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



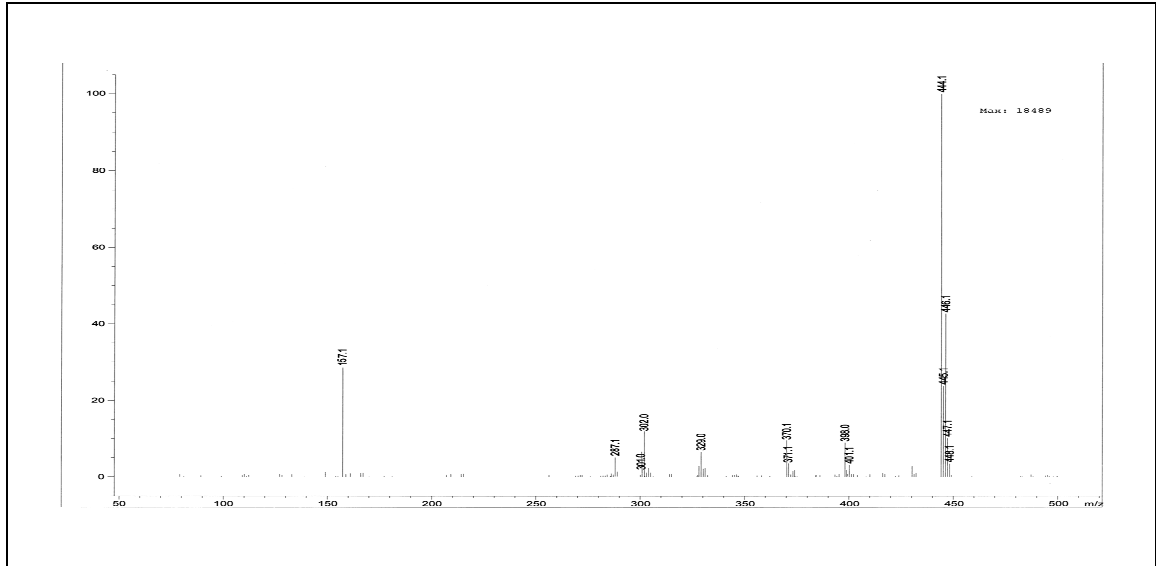
Şekil 10 : Bileşik 2d'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.21 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); 2.37 (s, 3H, -COCH₃); 2.42 (çözücü piki); 3.34 (çözücü içindeki su piki); 4.23 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃); 7.31 (d, 2H, J:8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.45 (d, 2H, J:8.7 Hz, klor atomuna göre meta konumundaki protonlar); 7.60 (d, 2H, J:8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.77 (d, 2H, J:8.7 Hz, klor atomuna göre orto konumundaki protonlar); 10.50 (s, 1H, -NH-); 11.52, 13.90 (2s, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 444 (%100, M⁺+1), 400 (%3.1), 398 (%8.6), 371 (%4.3), 370 (%9.4), 329 (%6.5), 302 (%12.1), 301 (% 5.4), 287 (%5.1), 157(%28.4).

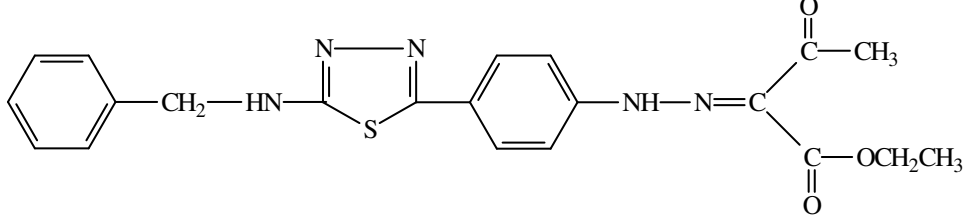


Şekil 11 : Bileşik 2d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 12 : Bileşik 2d'nin kütle spektrumu

6.2.5. Etil 2-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat
[2e]



0.28g (0.001 mol) 1e'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 65.09. Sarı toz madde, e.n. 130-135 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 5.32 ml/dak.

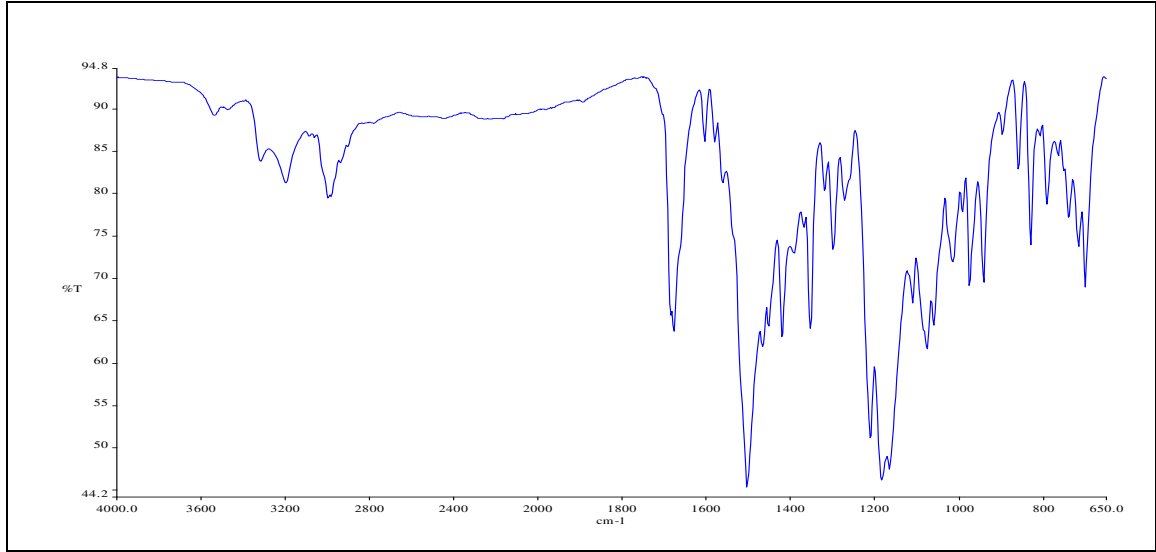
Analiz $C_{21}H_{21}N_5O_3S$ için

Hesaplanan : C, 59.56; H, 5.00; N, 16.54; S, 7.57

Bulunan : C, 59.62; H, 4.92; N, 15.93; S, 7.43

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 383.4 (18314), 263.0 (6821) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

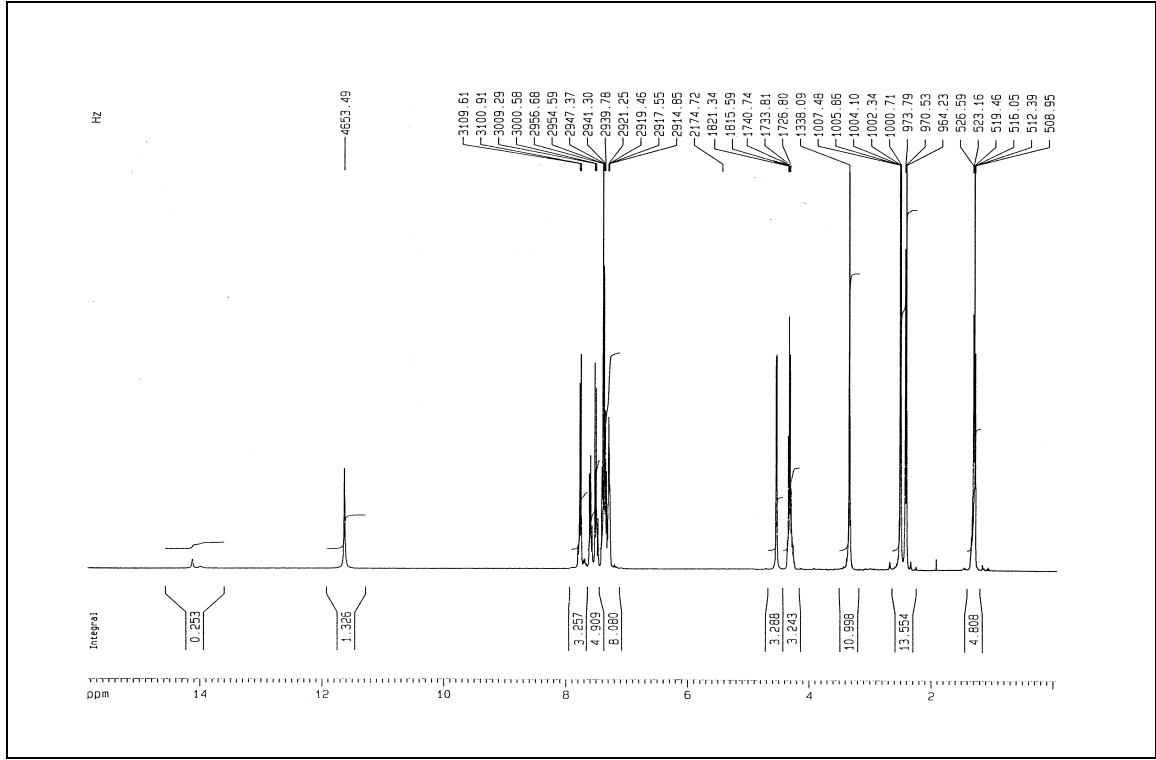
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3200 (Sekonder amin ve hidrazon N-H gerilme bandı); 2999 (metil ve etil C-H gerilme bandı); 1711 (C=O gerilme bandı); 1604, 1581, 1562,1504 (aromatik C=C, hidrazon C=N gerilme bandı ve sekonder amin N-H eğilme bandı); 1421, 1354 (metil ve metilen gruplarının asim. ve sim. eğilme bandı); 1300 (sekonder amin C-N gerilme bandı); 1200, 1166 (ester C-O gerilme bandı);830 (1,4-disüstitüe benzen); 701 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



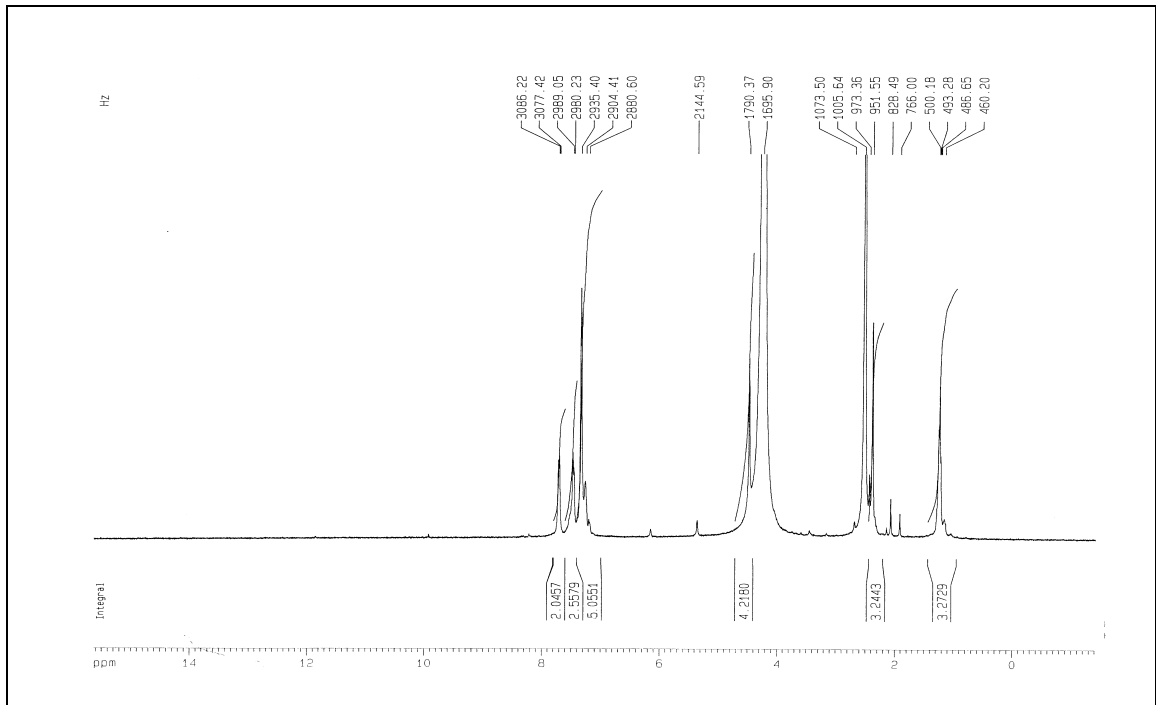
Şekil 10 : Bileşik 2e'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.29 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); 2.51 (s, 3H, -COCH₃); 3,34 (çözücü içindeki su piki); 4.32 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃); 4.66 (s, 2H, -CH₂-); 7.23-7.42 (m, 5H, Ar-H); 7.54-7.63 (m, 3H, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar ve -CH₂-NH-); 7.81 (d, 2H, J: 8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 11.63, 14.12 (2s, 1H, =C-N=NH-).

¹H-NMR (600 MHz) (DMSO-d₆+D₂O/TMS) δ ppm: 1.21 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃); 2.20 (s, 3H, -COCH₃); 4.40 (s, 4H, -O-CH₂-CH₃ ve -CH₂-); 7.20-7.33 (m, 5H, Ar-H); 7.46 (d, 2H, J: 8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.70 (d, 2H, J: 8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar).

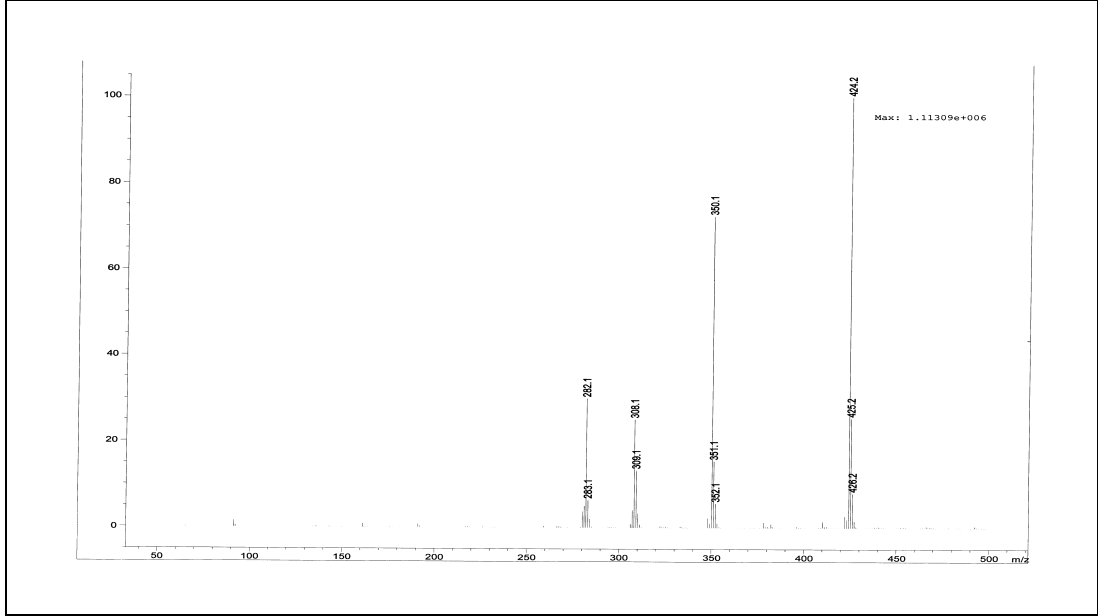


Şekil 14 : Bileşik 2e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 15 : Bileşik 2e'nin D_2O $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

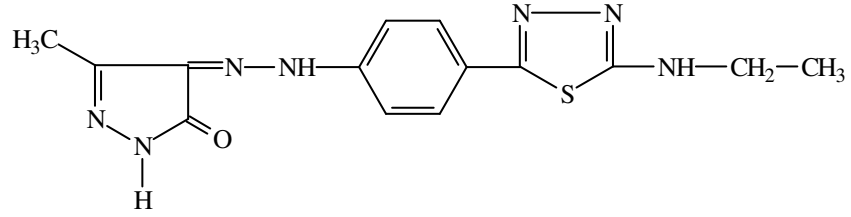
Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 424 (%100, M⁺+1), 423 (%5.2 M⁺), 350 (%78.2), 351 (%18.2), 309 (%25.3), 308 (%32.6), 283 (% 8.2), 282 (31.6).



Şekil 16 : Bileşik 2e'nin kütle spektrumu

6.3. 1-(NONSÜBSTİTÜE/FENİL)-3-METİL-4-[4-(5-ALKİL/ARİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)FENİLHİDRAZONO]-2-PIRAZOLİN-5-ON'LAR [3a-e, 4a-e]

6.3.1. 3-Metil-4-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [3a]



0.361 g (0.001 mol) 2a'dan hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 58.12. Turuncu toz madde, e.n. 260-264 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 2.31 ml/dak.

Analiz $C_{14}H_{15}N_7OS \frac{1}{2} H_2O$ için

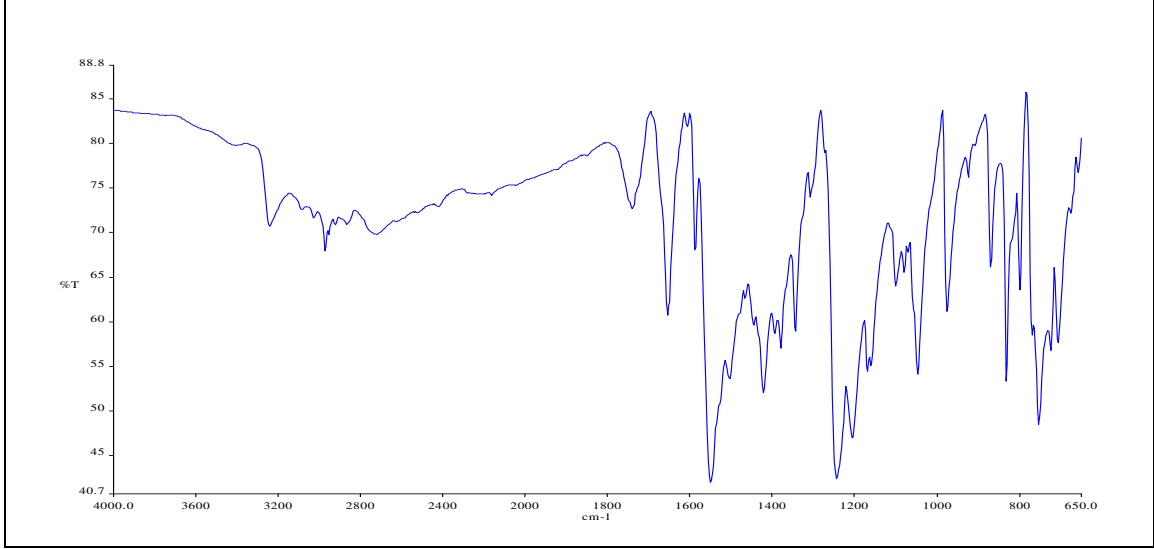
Hesaplanan : C, 49.68; H, 4.77; N, 28.97; S, 9.47

Bulunan : C, 49.24; H, 4.63; N, 29.02; S, 9.13.

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 432.0(18314), 308.8 (6821), 208.8 (4231)
(100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3243 (Hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3087, 3029 (aromatik C-H gerilme bandı); 2972, 2867 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1664 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1606, 1588, 1550, 1446 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H

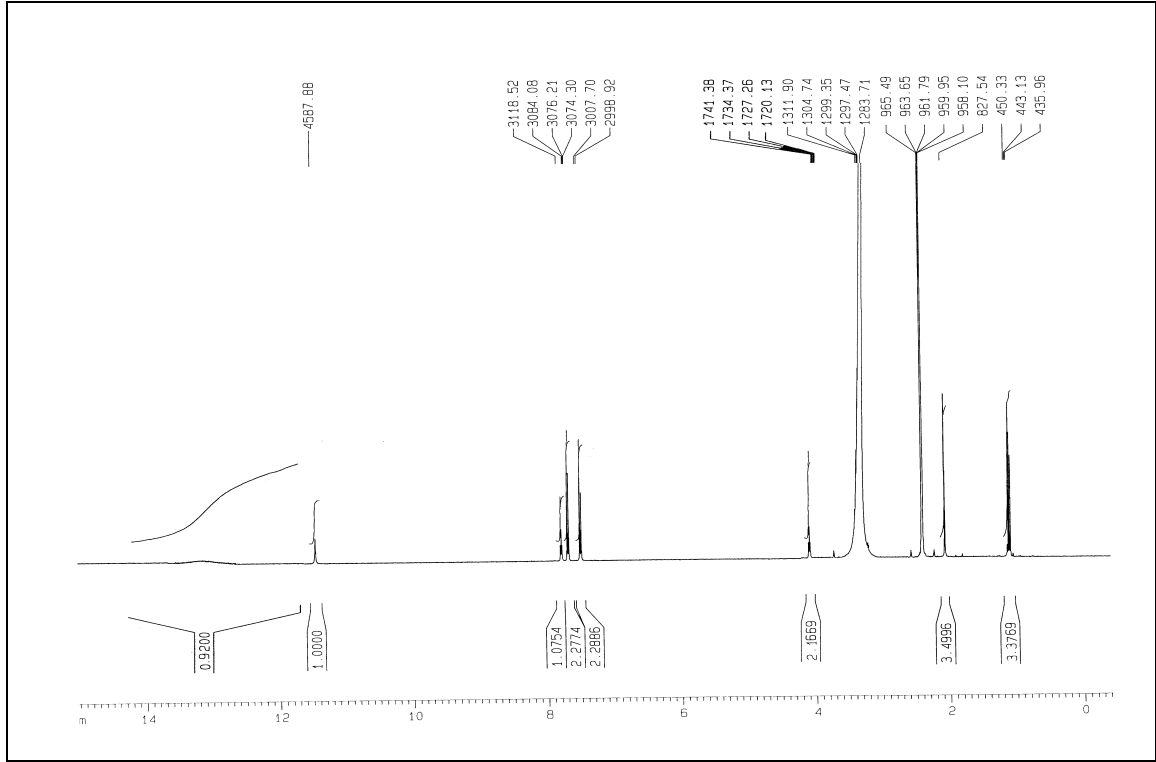
eğilme bandı); 1422, 1368 (etil asim. ve sim. eğilme bandı);1244, 1206 (pirazol C-N gerilme bandı); 832 (1,4-disübstitüe benzen); 753 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



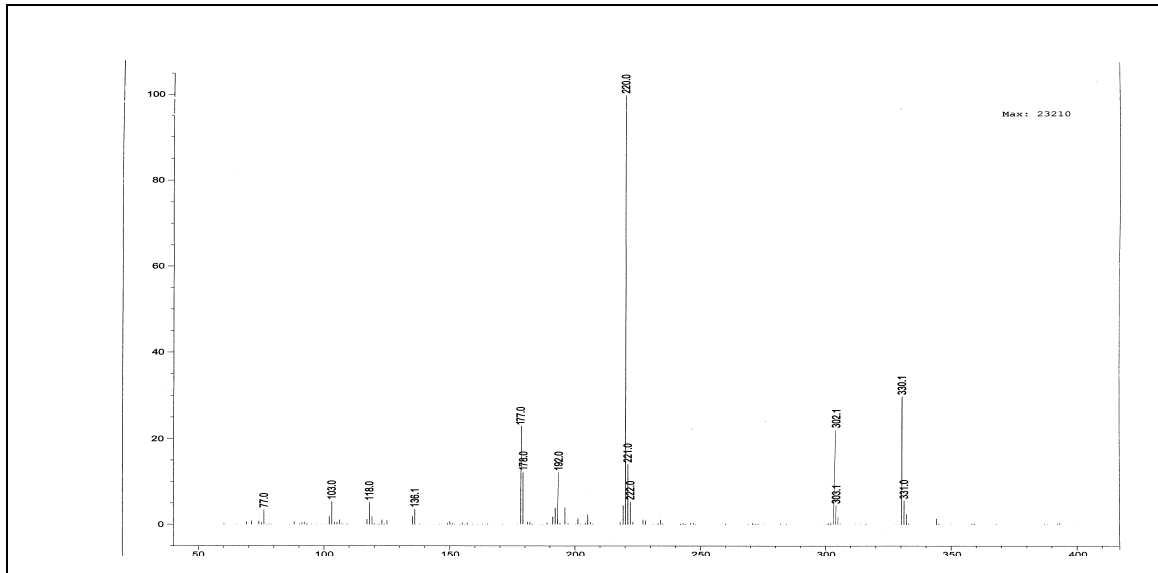
Şekil 17 : Bileşik 3a'nın IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.11 (t, 3H, -NH-CH₂-CH₃); 2.06 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 4.12 (q, 2H, -NH-CH₂-CH₃); 7.51 (d, 2H, J:8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.6 (d, 2H, J:8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.79 (t, 1H, -NH-); 11.46 (s, 1H, pirazolon N-H), 13.30 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 330 (%29.8, M⁺+1), 303 (%4.1), 302 (%25.2), 222 (%5.3), 221 (%11.4), 220 (%100), 192 (%14.8), 178 (%10.6), 177 (%26.2), 136 (%3.7), 118 (% 5.3), 103 (% 5.5), 77 (% 3.5).

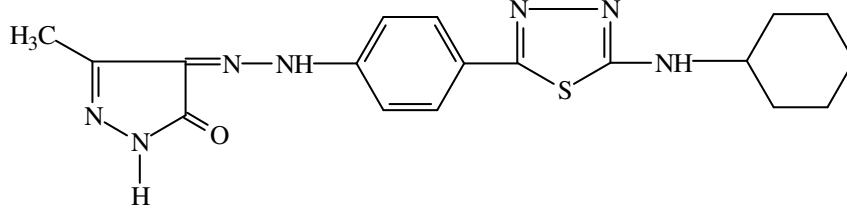


Şekil 18 : Bileşik 3a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 19 : Bileşik 3a'nın kütle spektrumu

6.3.2. 3-Metil-4-[4-(5-siklohegzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [3b]



0.415 g (0.001 mol) 2b'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 82.06. Kırmızı toz madde, e.n. 252-256 °C. Suda çok az znr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te znr. Retensiyon zamanı : 4.62 ml/dak.

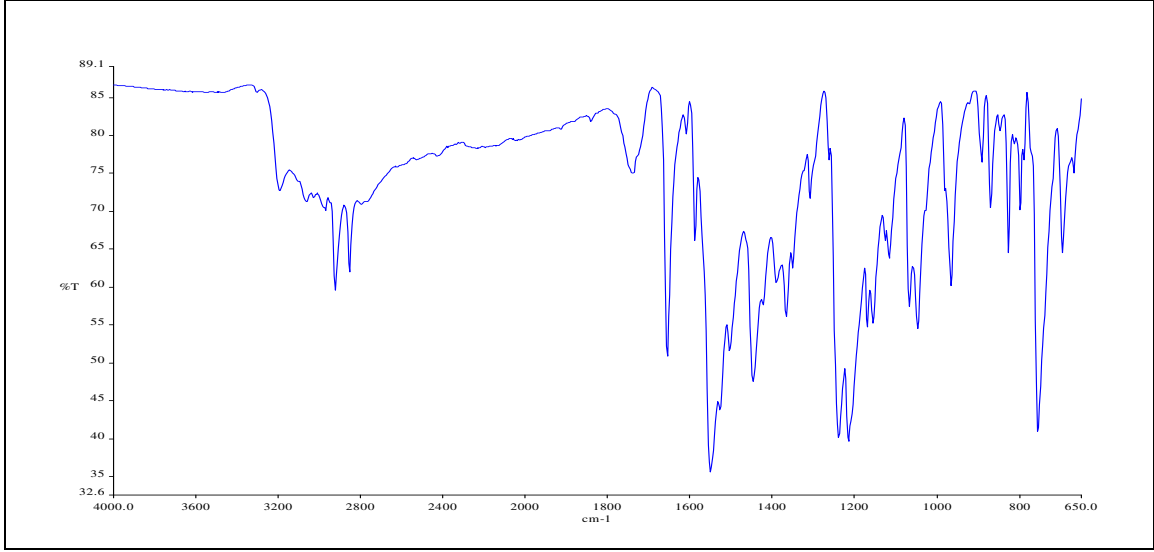
Analiz $C_{18}H_{21}N_7OS$ için

Hesaplanan : C, 56.38; H, 5.52; N, 25.57; S, 8.36

Bulunan : C, 56.63; H, 5.06; N, 24.89; S, 8.03

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 433.2 (18314), 309.2 (6821), 251.6 (4317), 210.4 (1218) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

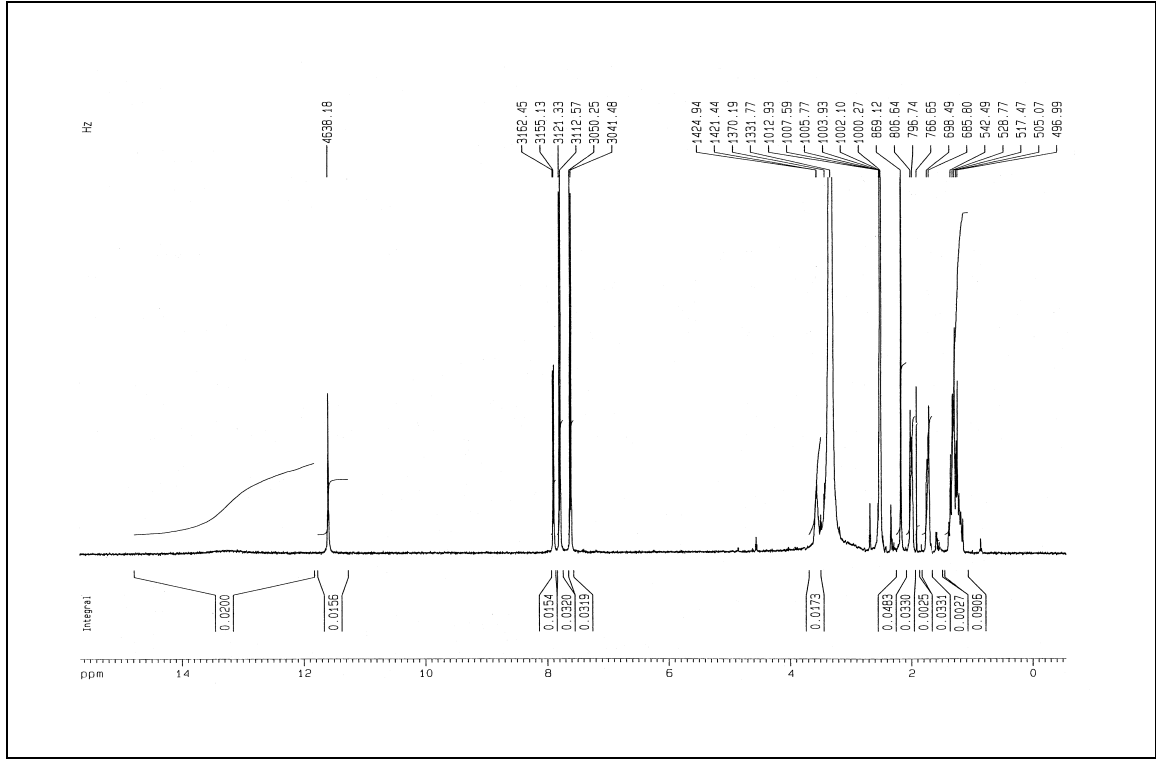
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3189 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3058, 3022 (aromatik C-H gerilme bandı); 2972, 2921 (pirazolon -CH₃ ve sikloheksil -CH₂ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1663 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1608, 1586, 1547, 1452 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1239, 1213 (pirazol C-N gerilme bandı); 836 (1,4-disübstitüe benzen); 775 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



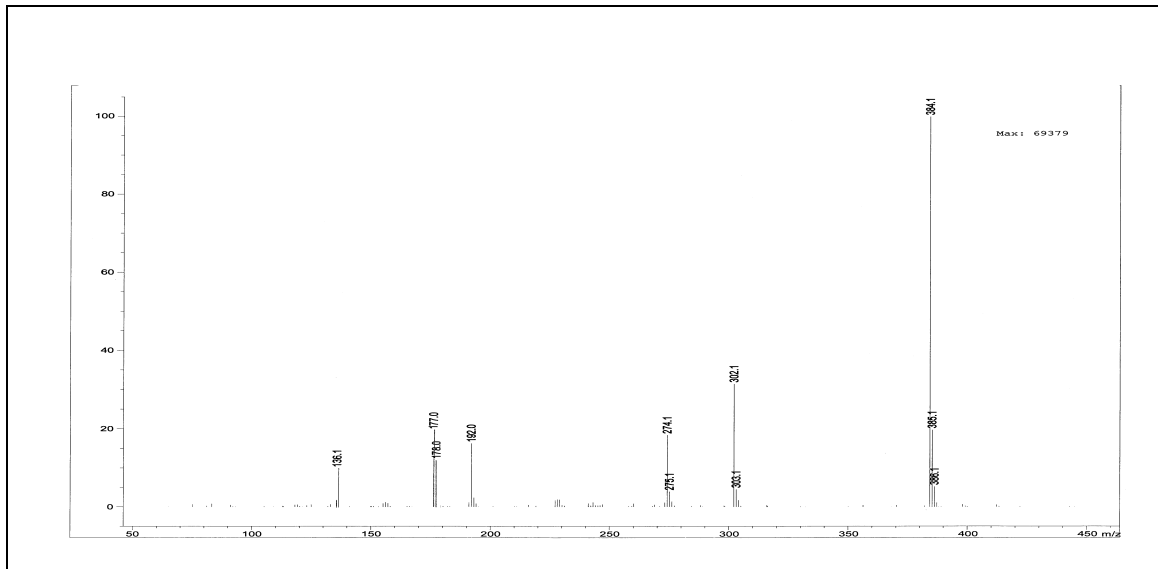
Şekil 20 : Bileşik 3b'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.15-1.35 (m, 6H, sikloheksil -CH₂-); 1.73 (d, 2H, J:8.3 Hz, sikloheksil -CH₂-); 2.00 (d, 2H, J:9.9 Hz, sikloheksil -CH₂-); 2.17 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 3.54 (m, 1H, sikloheksil -CH-); 7.61 (d, 2H, J:8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.79 (d, 2H, J: 8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.89 (d, 1H, -NH-); 11.59 (s, 1H, pirazolon N-H), 13.30 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 384 (%100, M⁺+1), 303 (%4.5), 302 (%31.5), 275 (%3.9), 274 (%18.4), 192 (%16.3), 178 (12.4), 177 (%19.8), 136 (%11.6).

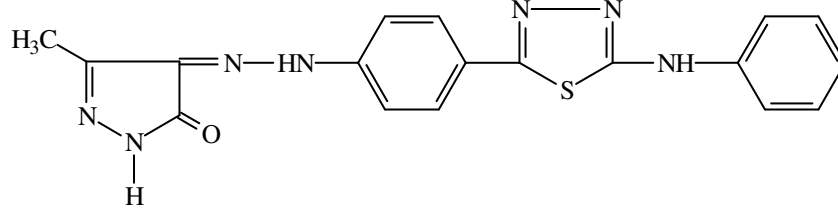


Şekil 21 : Bileşik 3b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 22 : Bileşik 3b'nin kütle spektrumu

6.3.3. 3-metil-4-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [3c]



0.409 g (0.001 mol) 2c'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 66.21. Koyu kırmızı toz madde, e.n. 258-261 °C. Suda gök az gznr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te gznr. Retensiyon zamanı : 3.45 ml/dak.

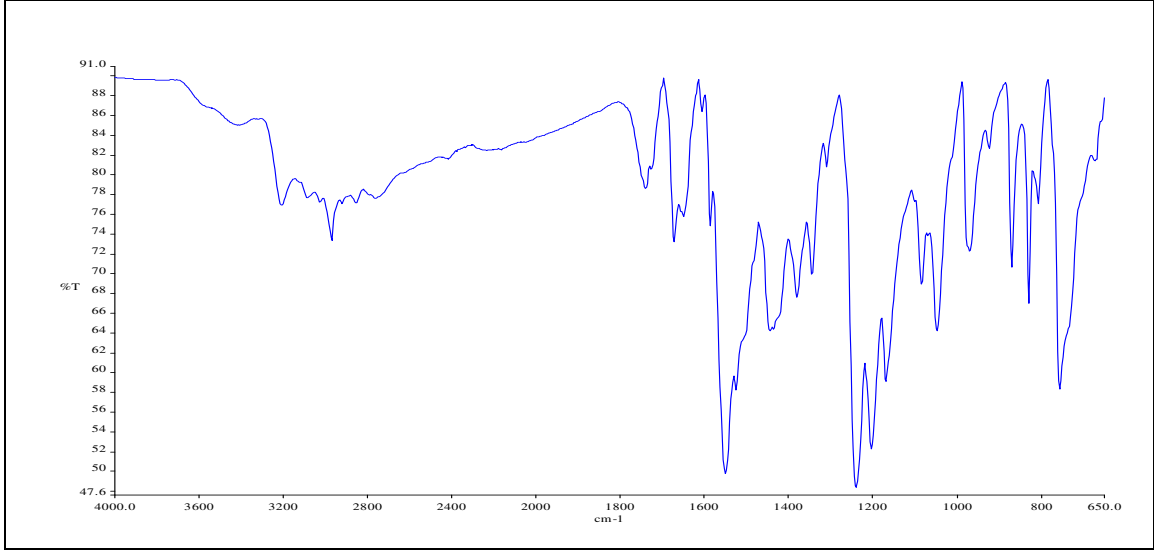
Analiz $C_{18}H_{15}N_7OS$ için

Hesaplanan : C, 57.28; H, 4.01; N, 25.98; S, 8.50

Bulunan : C, 57.12; H, 3.87; N, 25.21; S, 8.11

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 431.6 (18314), 308.6 (6821), 209.0 (2388)
(100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü gzltilti).

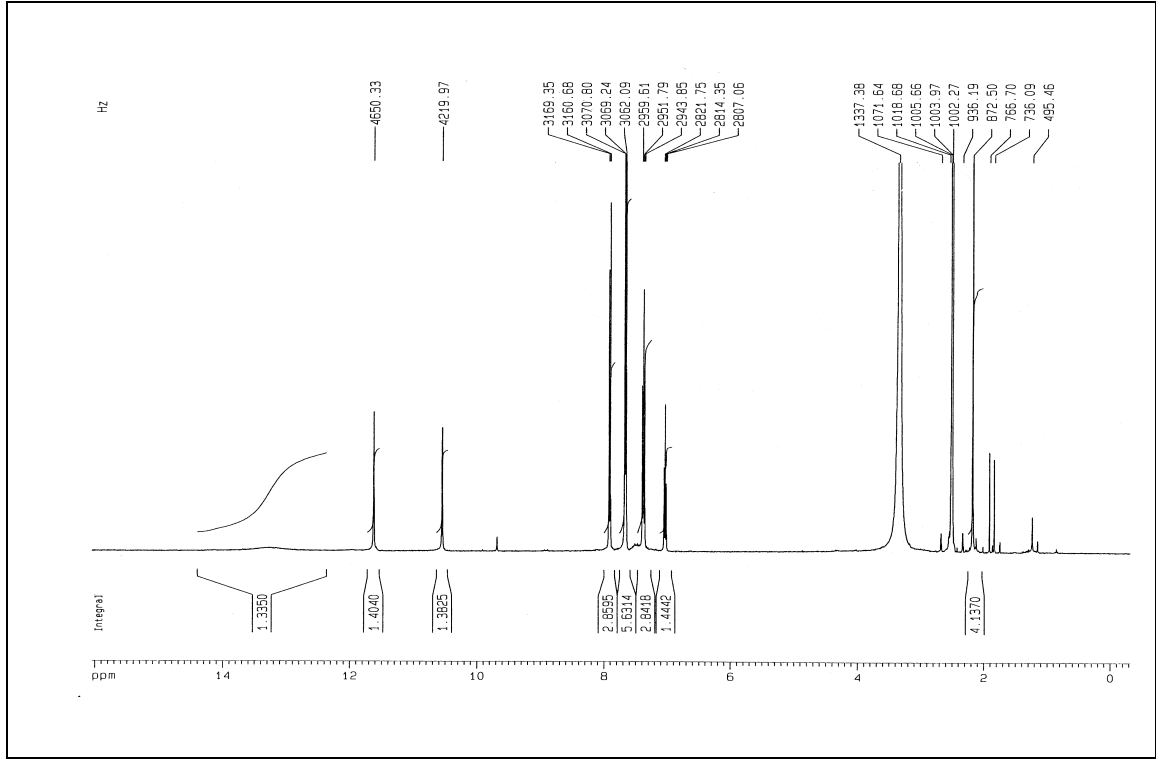
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3209 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3088, 3028 (aromatik C-H gerilme bandı); 2971, 2855 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1673 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1649, 1587, 1551, 1446 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1241, 1204 (pirazol C-N gerilme bandı); 831 (1,4-disübstitüe benzen); 757 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



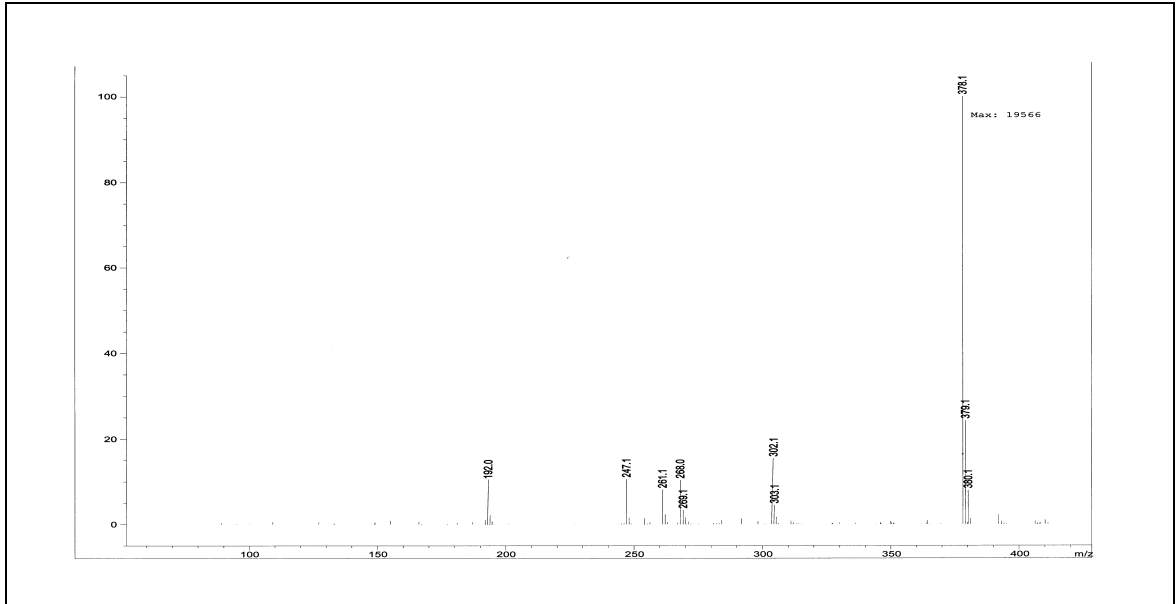
Şekil 23 : Bileşik 3c'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 2.18 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 7.03 (t, 1H, C-4 fenil); 7.38 (t, 2H, C-3,5 fenil); 7.67 (d, 4H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar ve C-2,6 fenil); 7.91 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 10.55 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 11.62 (s, 1H, pirazolon N-H), 13.31 (ys, 1H, $=\text{C}-\text{N}=\underline{\text{NH}}$).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 378 (%100, M^++1), 303 (%7.6) 302 (%18.2), 269 (%3.4), 268 (%10.4), 261 (%8.1), 247 (%10.6), 192 (%10.2).

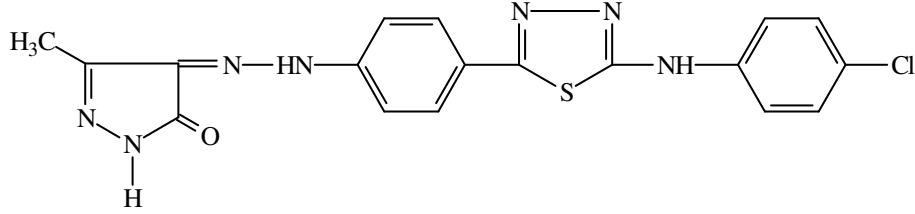


Şekil 24 : Bileşik 3c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 25 : Bileşik 3c'nin kütle spektrumu

6.3.4. 3-Metil-4- [4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]- 2-pirazolin-5-on [3d]



0.443 g (0.001 mol) 2d'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 54.09 .Kırm Kırmızı toz madde, e.n. 243-246 °C. Suda gök az gznr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te gznr. Retensiyon zamanı : 10.19 ml/dak.

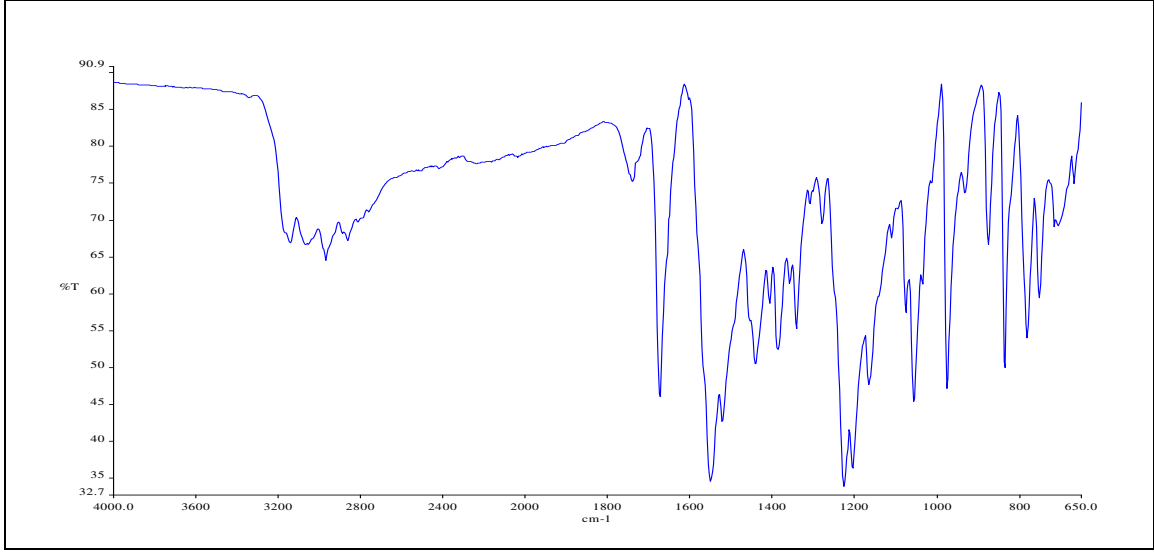
Analiz $C_{18}H_{14}ClN_7OS$ için

Hesaplanan : C, 52.49; H, 3.43; N, 23.81; S, 7.79

Bulunan : C, 52.04; H, 3.24; N, 24.09; S, 7.07

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 430.6 (18314), 315.4 (6821), 254.6 (4032), 212.8 (3216) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü gzelti).

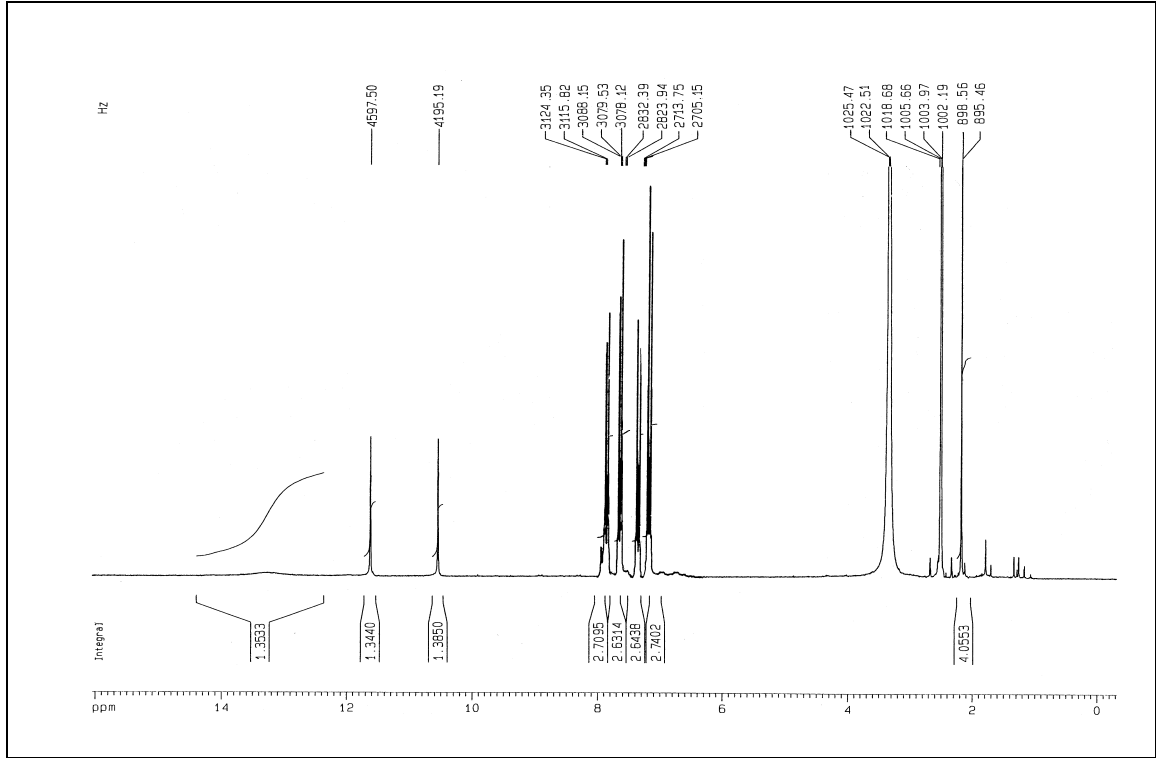
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3143 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3055 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2863 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1673 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1604, 1585, 1532, 1441 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1226, 1205 (pirazol C-N gerilme bandı); 1077 (Ar-Cl); 836 (1,4-disübstitüe benzen); 752 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



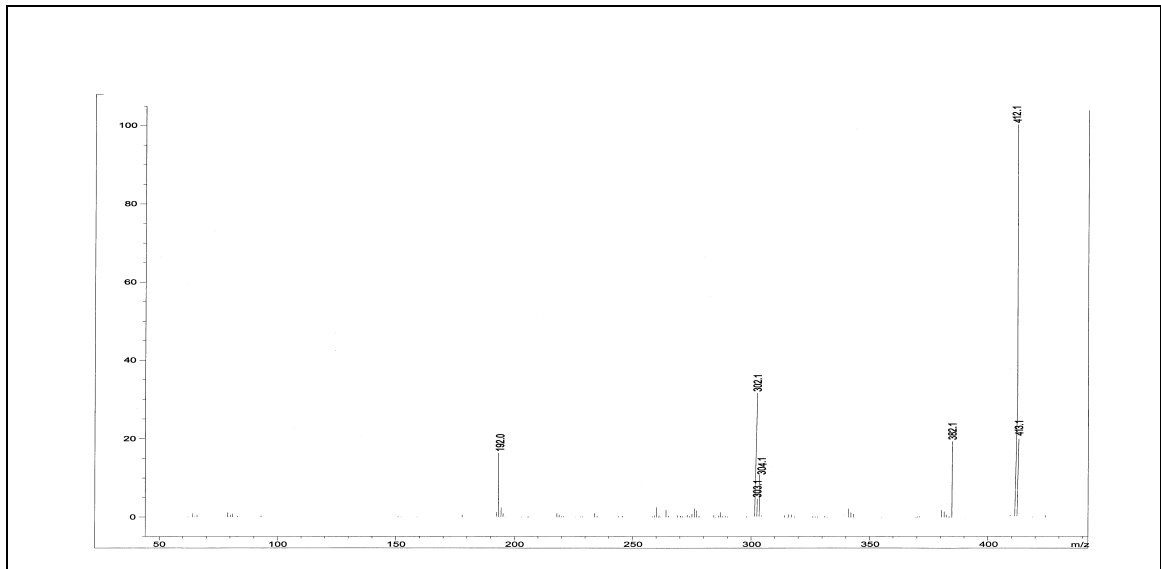
Şekil 26 : Bileşik 3d'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.17 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 7.23 (d, 2H, J:8.6 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.42 (d, 2H, J:8.5 Hz, klor atomuna göre meta konumundaki protonlar); 7.68 (d, 2H, J: 8.6 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.89 (d, 2H, J: 8.5 Hz, klor atomuna göre orto konumundaki protonlar); 10.51 (s, 1H, -NH-); 11.64 (s, 1H, pirazolon N-H), 13.41 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 412 (%100, M⁺+1), 382 (%22.4), 304 (%9.4), 303 (%3.8), 302 (%26.2), 192 (%18.6).

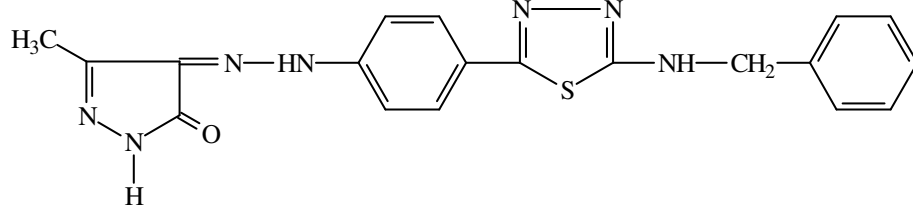


Şekil 27 : Bileşik 3d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 28 : Bileşik 3d'nin kütle spektrumu

6.3.5. 3-Metil-4-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [3e]



0.423 g (0.001 mol) 2e'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 54.09. Turuncu toz madde, e.n. 230-233 °C. Suda çok az znr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te znr. Retensiyon zamanı : 2.85 ml/dak.

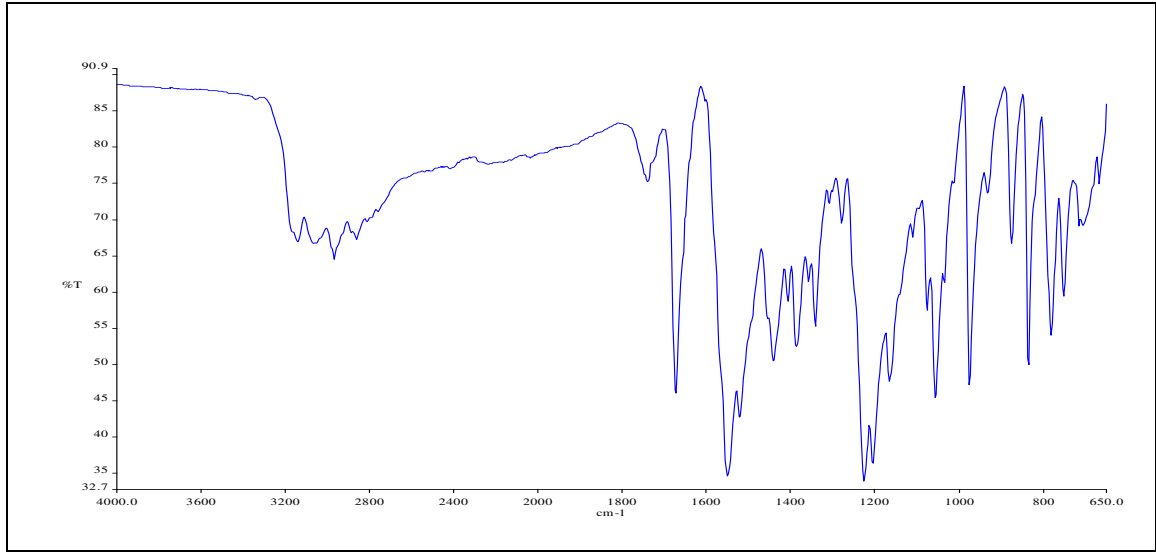
Analiz $C_{19}H_{17}N_7OS \cdot \frac{1}{2} H_2O$ için

Hesaplanan : C, 56.98; H, 4.53; N, 24.48; S, 8.01

Bulunan : C, 56.43; H, 4.46; N, 25.01; S, 8.21

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 431.4 (18314), 310.6 (6821), 253.0 (4421), 210.0 (3860) . (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

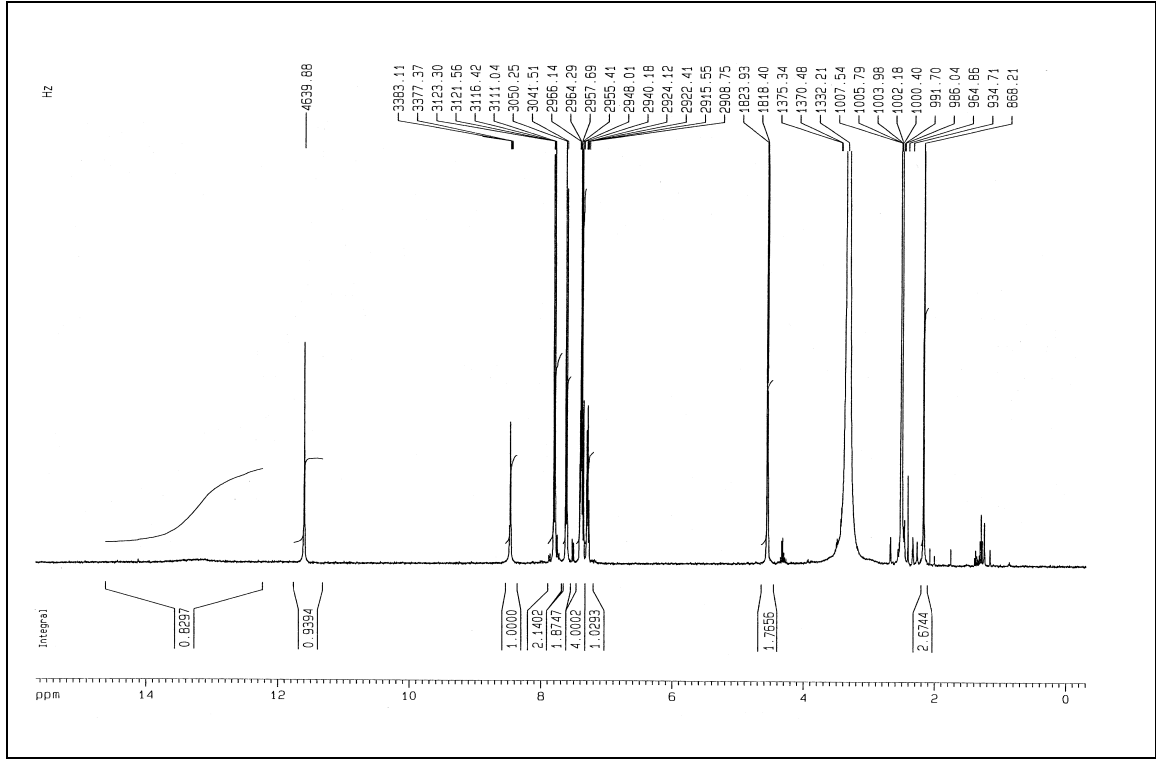
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3172 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3073, 3025 (aromatik C-H gerilme bandı); 2920, 2819 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1660 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1604, 1585, 1532, 1453 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1230, 1200 (pirazol C-N gerilme bandı); 838 (1,4-disübstitüe benzen); 757 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



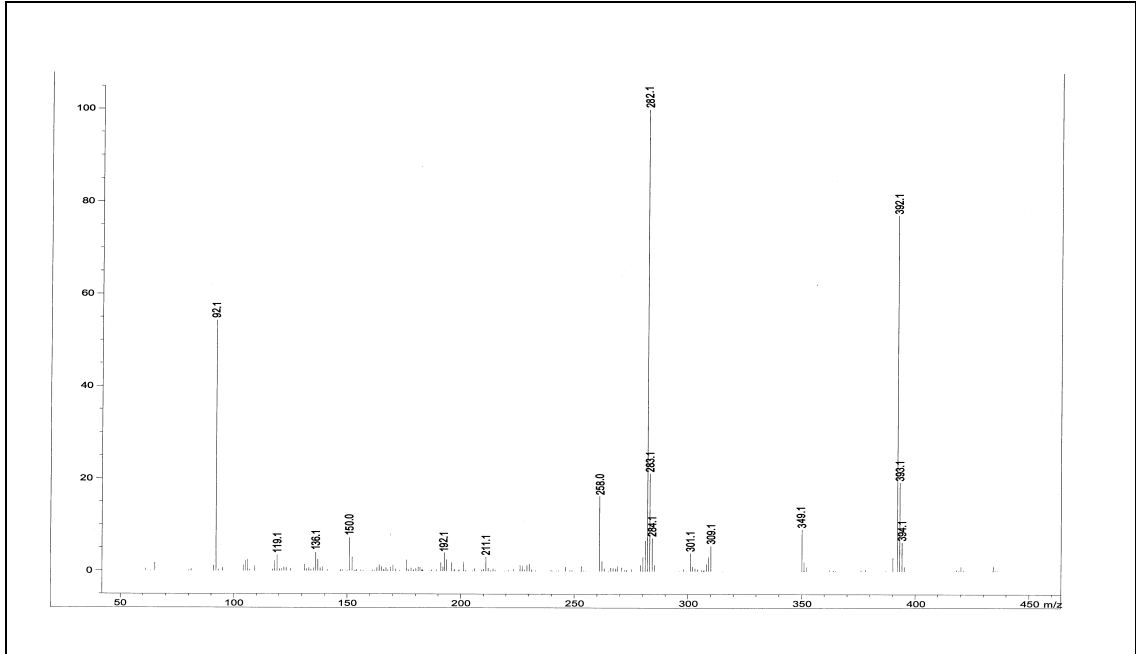
Şekil 29 : Bileşik 3e'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.17 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 4.55 (d, 2H, -CH₂-); 7.29-7.41 (m, 5H, Ar-H); 7.61 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.79 (d, 2H, J: 8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 8.46 (s, 1H, -NH-); 11.59 (s, 1H, pirazolon N-H), 13.35 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 392 (%77.1, M⁺+1), 349 (%9.1), 309 (%3.2), 301 (%1), 284 (%7.2), 283 (%21.1), 282 (%100), 258 (%16.3), 211 (%3.1), 192 (%4.6), 150 (%8.4), 136 (%4), 119 (% 3.4), 92 (%58.7).

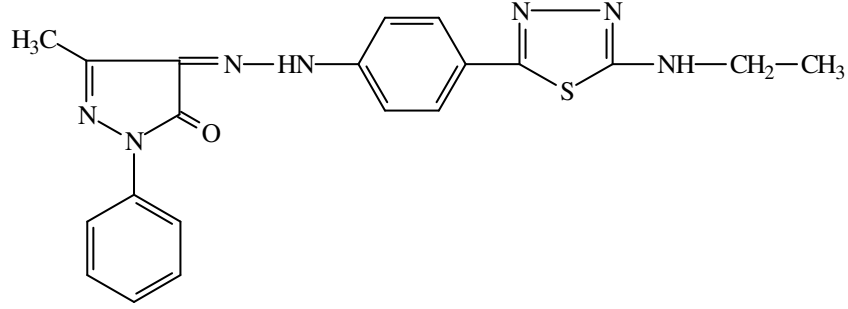


Şekil 30 : Bileşik 3e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 31 : Bileşik 3e'nin kütle spektrumu

6.3.6. 3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [4a]



0.361 g (0.001 mol) 2a'dan hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 63.86. Turuncu toz madde, e.n. 214-218 °C. Suda çok az znr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te znr. Retensiyon zamanı : 16.49 ml/dak.

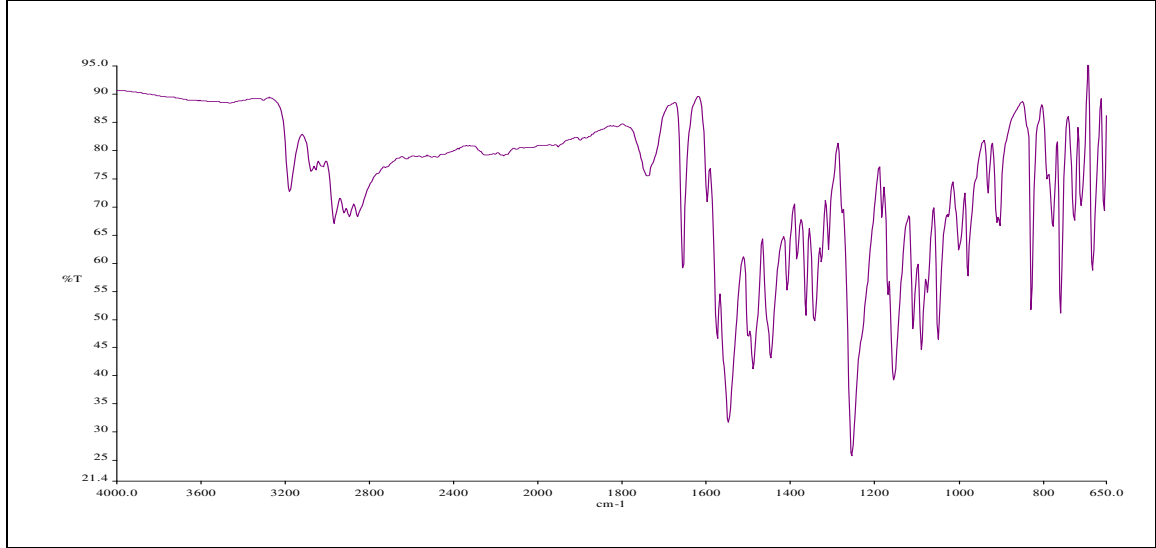
Analiz $C_{20}H_{19}N_7OS \cdot H_2O$ için

Hesaplanan : C, 56.72; H, 4.50; N, 23.15; S, 7.57

Bulunan : C, 56.47; H, 4.24; N, 22.86; S, 7.03.

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 421.6(18314), 308.8 (6821), 245.0 (4762), 207.6 (3094) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

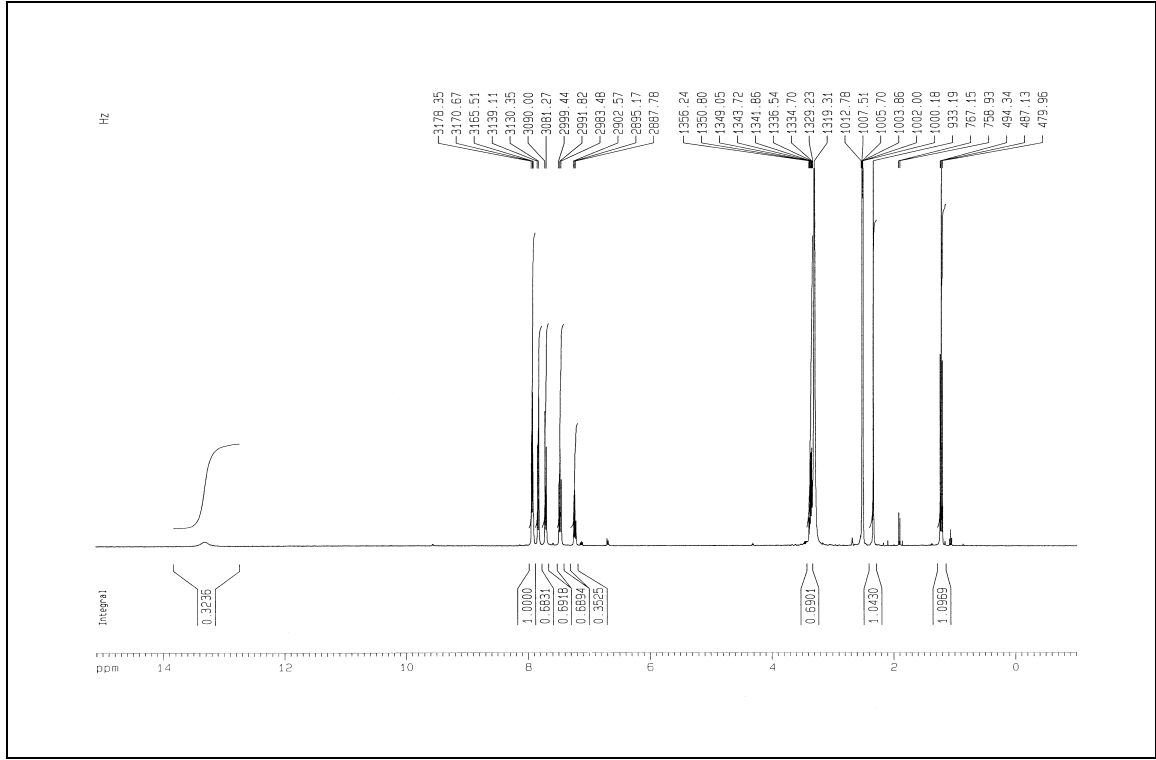
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3181 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3079, 3029 (aromatik C-H gerilme bandı); 2971, 2897 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1666 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1599, 1575, 1549, 1448 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1409, 1365 (etil asim. ve sim. eğilme bandı); 1256 (pirazol C-N gerilme bandı); 829 (1,4-disübstitüe benzen); 760 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı); 685 (monosbstite benzen).



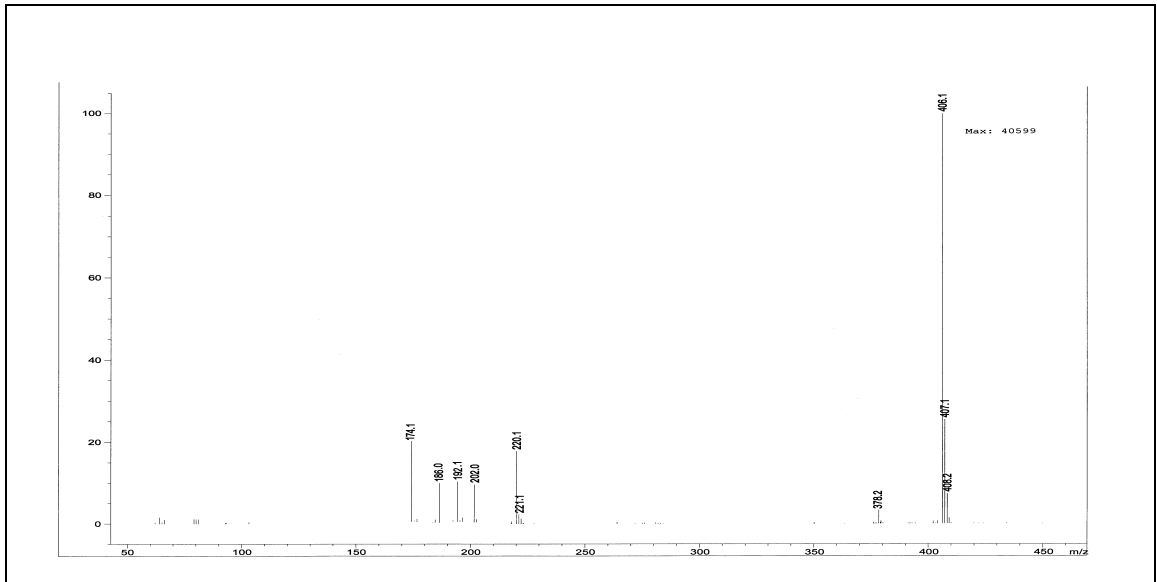
Şekil 32 : Bileşik 4a'nın IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.22 (t, 3H, -NH-CH₂-CH₃); 2.33 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3.33 (çözücü içindeki su piki); 3.34-3.39 (m, 2H, -NH-CH₂-CH₃); 7.24 (t, 1H, pirazolon halkasına göre para konumundaki proton); 7.48 (t, 2H, pirazolon halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.71 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.83 (d, 2H, J: 8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.93 (t, 3H, pirazolon halkasına göre orto konumundaki protonlar ve -NH-); 13.84 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 406 (%100, M⁺+1), 378 (%3.3), 220 (%17.3), 202 (%10.8), 192 (%13.2), 186 (%12.9), 174 (%22.4).

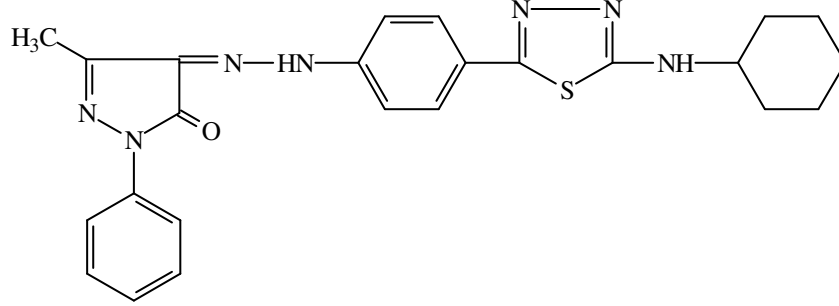


Şekil 33 : Bileşik 4a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 34 : Bileşik 4a'nın kütle spektrumu

6.3.7. 3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [4b]



0.415 g (0.001 mol) 2b'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 81.73. Kırmızı toz madde, e.n. 234-237  C. Suda çok az  oz n r. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te  oz n r. Retensiyon zamanı : 12.38 ml/dak.

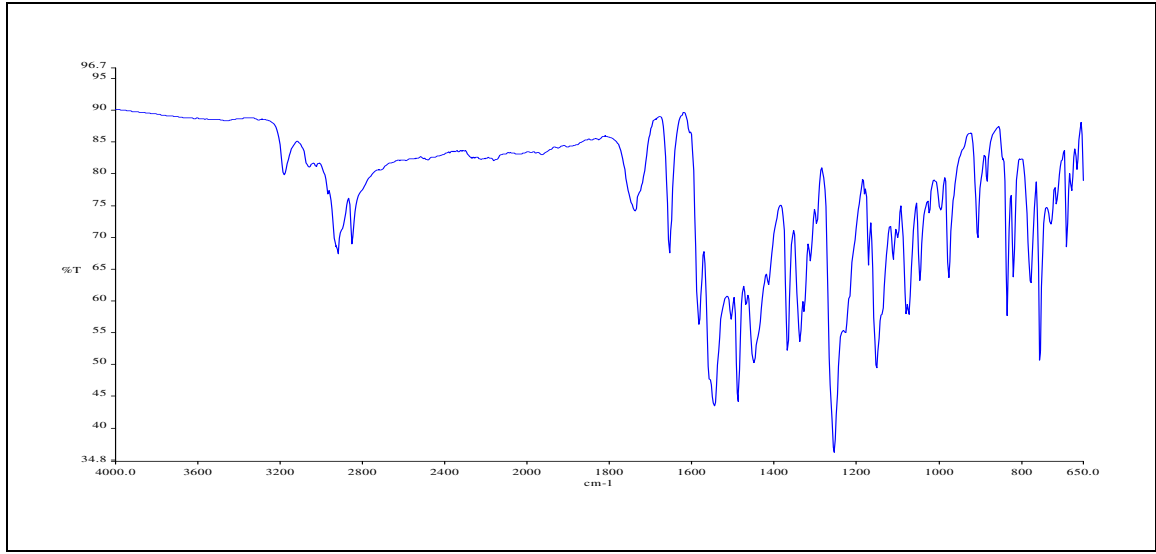
Analiz $C_{24}H_{25}N_7OS \cdot 1/2 H_2O$ için

Hesaplanan : C, 61.52; H, 5.59; N, 20.93; S, 6.84

Bulunan : C, 61.14; H, 5.43; N, 20.14; S, 6.12.

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 423.6 (18314), 314.8 (6821), 246.6 (2167), 204.4 (2087) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü  ozelti).

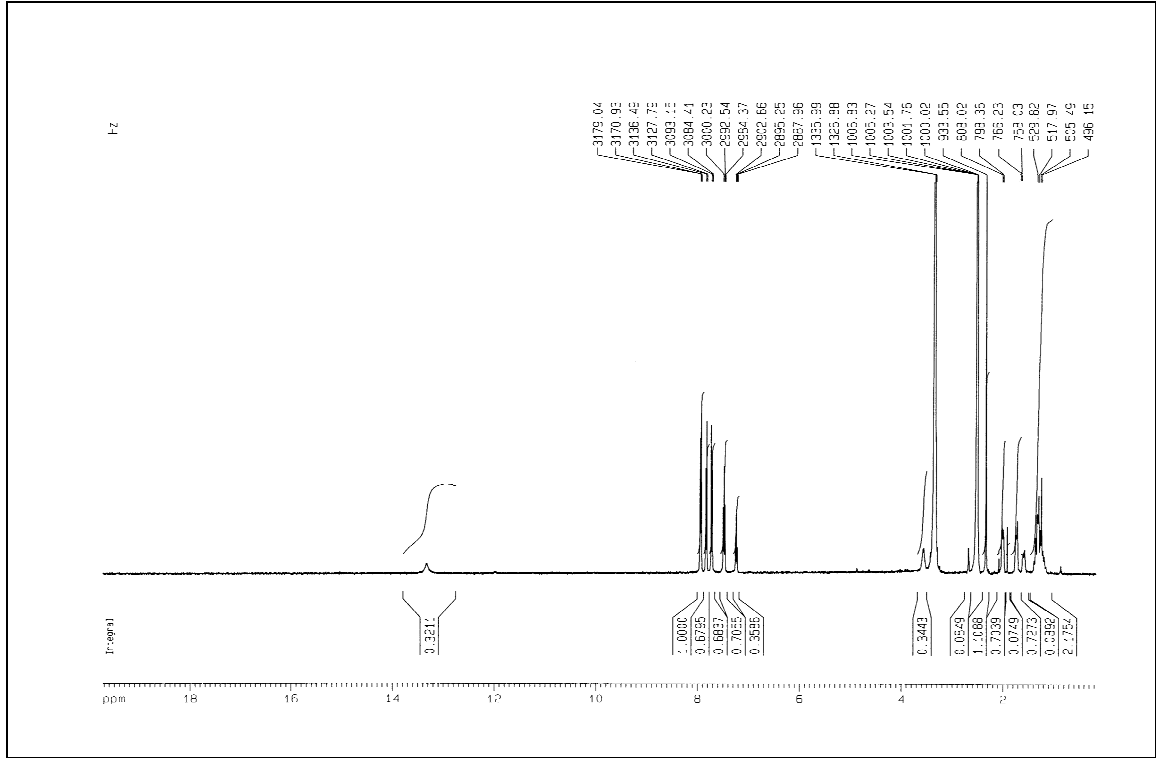
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3181 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3059, 3027 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2851 (pirazolon -CH₃ ve sikloheksil -CH₂ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1664 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1583, 1546, 1505, 1450 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1256, 1228 (pirazol C-N gerilme bandı); 835 (1,4-disübstitüe benzen); 756 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı); 691 (monos bstit e benzen).



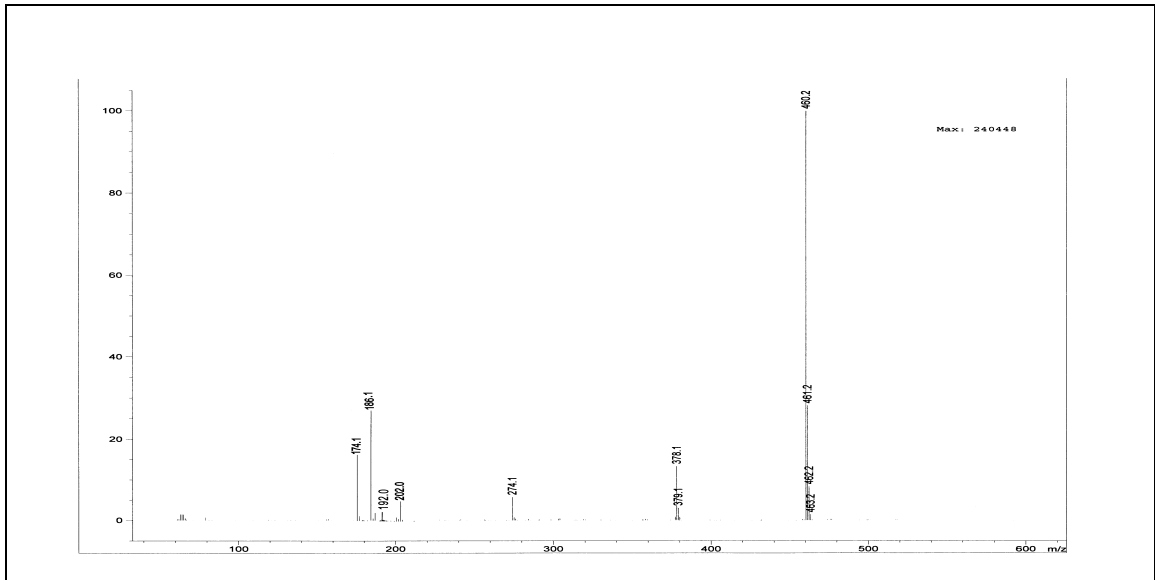
Şekil 35 : Bileşik 4b'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.24-1.35 (m, 6H, sikloheksil -CH₂-); 1.73 (t, 2H, J:8.2 Hz, sikloheksil -CH₂-); 2.01 (d, 2H, J:9.7 Hz, sikloheksil -CH₂-); 2.33 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 3.55 (m, 1H, sikloheksil -CH-); 7.25 (t, 1H, pirazolon halkasına göre para konumundaki proton); 7.48 (t, 2H, pirazolon halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.72 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.83 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.94 (d, 3H, J:8.1 Hz, pirazolon halkasına göre orto konumundaki protonlar ve -NH-); 13.74 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 460 (%100, M⁺+1), 379 (%3), 378 (%13.4), 274 (%5.8), 202 (%7.4), 192 (%3.4), 186 (%44.2), 174 (%26.4).

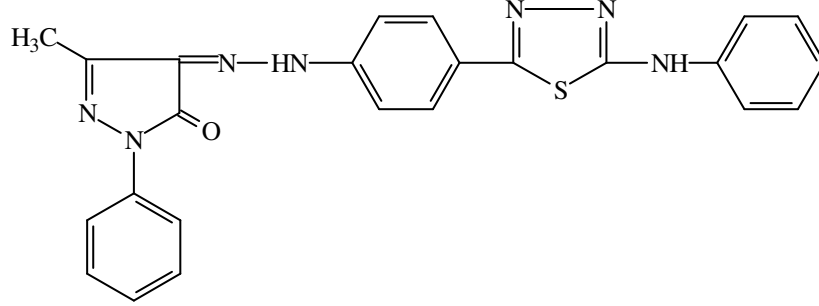


Şekil 36 : Bileşik 4b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 37 : Bileşik 4b'nin kütle spektrumu

6.3.8. 3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [4c]



0.409 g (0.001 mol) 2c'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 72.68. Kırmızı toz madde, e.n. 223-225 °C. Suda çok az znr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te znr. Retensiyon zamanı : 11.23 ml/dak.

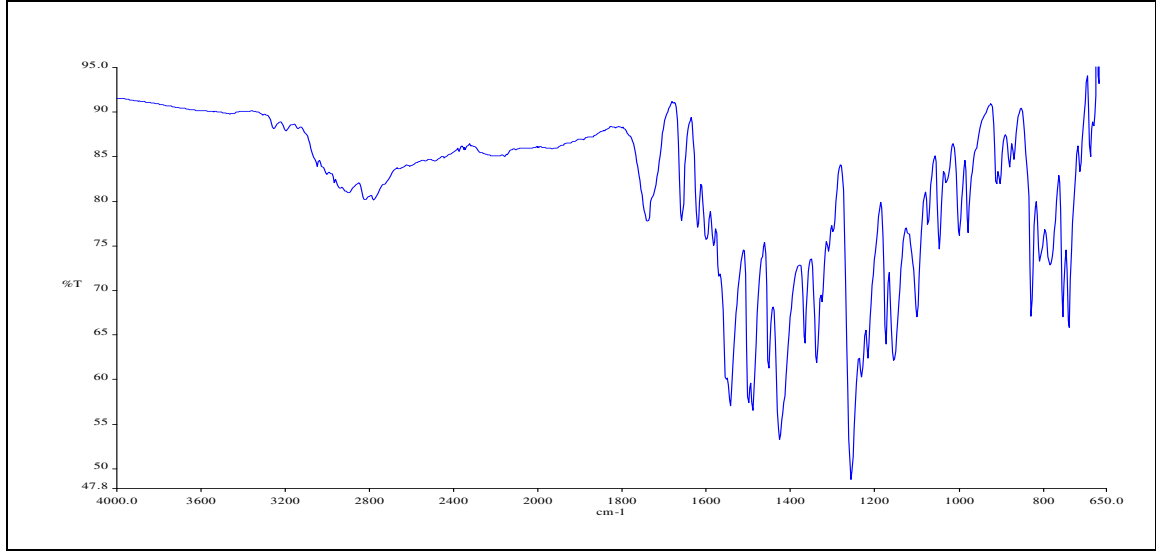
Analiz $C_{24}H_{19}N_7OS$ için

Hesaplanan : C, 63.56; H, 4.22; N, 21.62; S, 7.07

Bulunan : C, 63.44; H, 4.03; N, 21.47; S, 6.77

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 425.0 (18314), 323.8 (6597), 249.0 (2612), 203.2 (2019) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

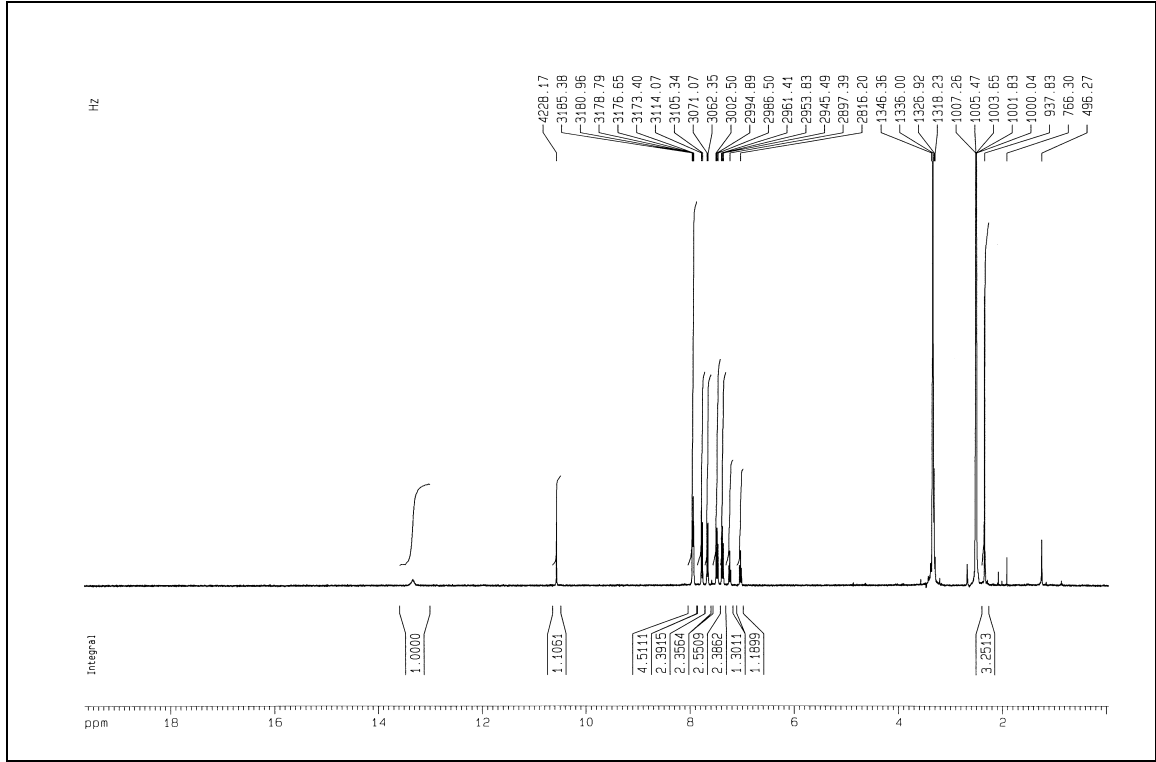
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3199 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 2901, 2825 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1669 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1621, 1600, 1583, 1543, 1453 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1257, 1217 (pirazol C-N gerilme bandı); 829 (1,4-disübstitüe benzen); 754 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı); 690 (monosbstite benzen).



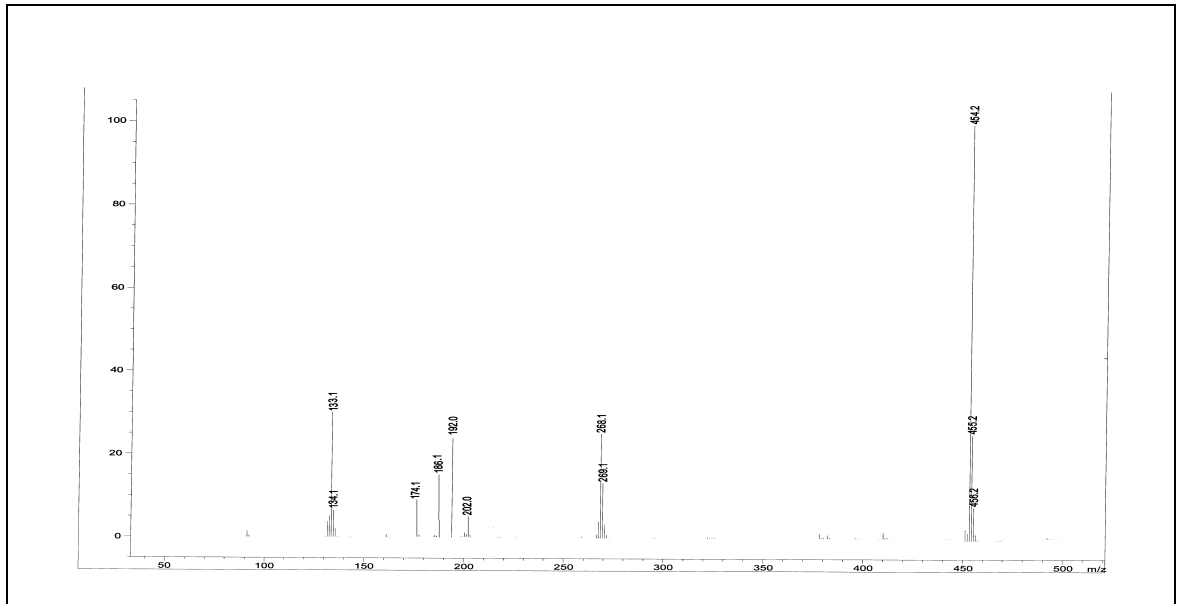
Şekil 38 : Bileşik 4c'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.34 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3.33 (çözücü içindeki su piki); 7.04 (t, 1H, C-4 fenil); 7.25 (t, 1H, pirazolon halkasına göre para konumundaki proton); 7.38 (t, 2H, C-2,6 fenil); 7.48 (t, 2H, C-3,5 fenil); 7.67 (d, 2H, J: 8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.77 (d, 2H, J: 8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.93-7.96 (m, 4H, pirazolon halkasına göre meta ve orto konumundaki protonlar); 10.57 (s, 1H, -NH-); 13.58 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 454 (%100, M⁺+1), 269 (%24.8), 268 (%13.1), 202 (%4.9), 192 (%23.6), 186 (%14.4), 174 (%9.3), 134 (%6.2), 133 (%30.1).

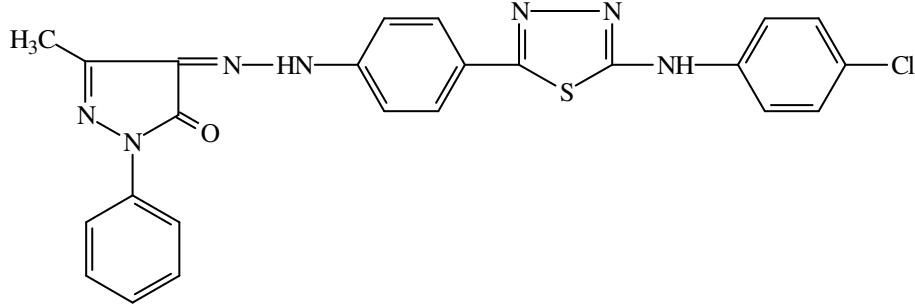


Şekil 39 : Bileşik 4c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 40 : Bileşik 4c'nin kütle spektrumu

6.3.9. 3-Metil-1-fenil-4-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil-hidrazono]-2-pirazolin-5-on [4d]



0.443 g (0.001 mol) 2d'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yöntemle elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 57.16 .Turuncu toz madde, e.n. 251-254 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 18.52 ml/dak.

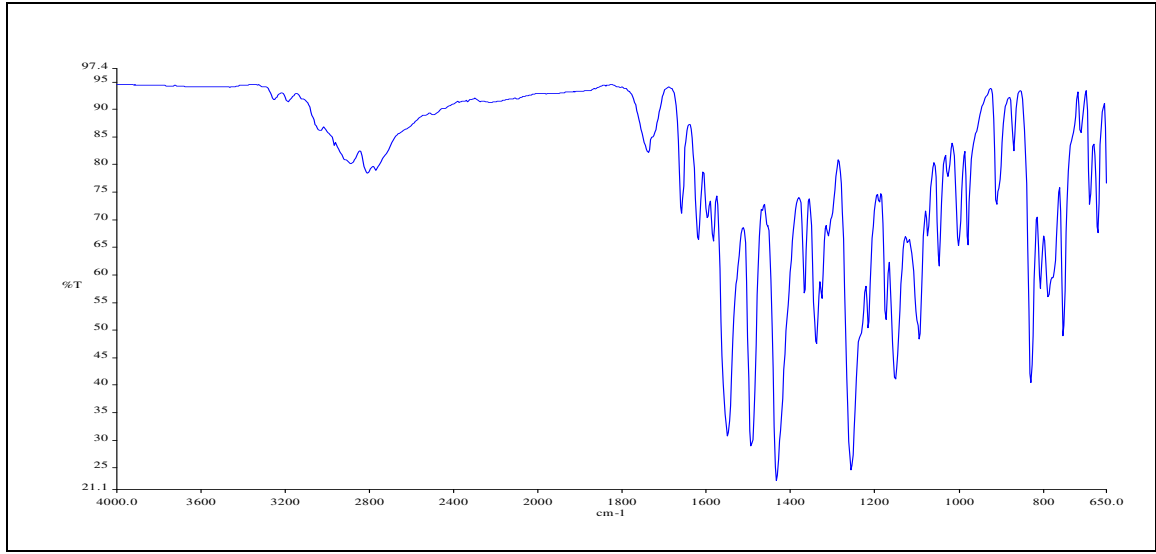
Analiz $C_{24}H_{18}ClN_7OS$ için

Hesaplanan : C, 59.07; H, 3.72; N, 20.09; S, 6.57

Bulunan : C, 58.87; H, 3.64; N, 19.85; S, 6.63

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 430.6 (18314), 315.4 (6821), 254.6 (4328), 212.8 (2134) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

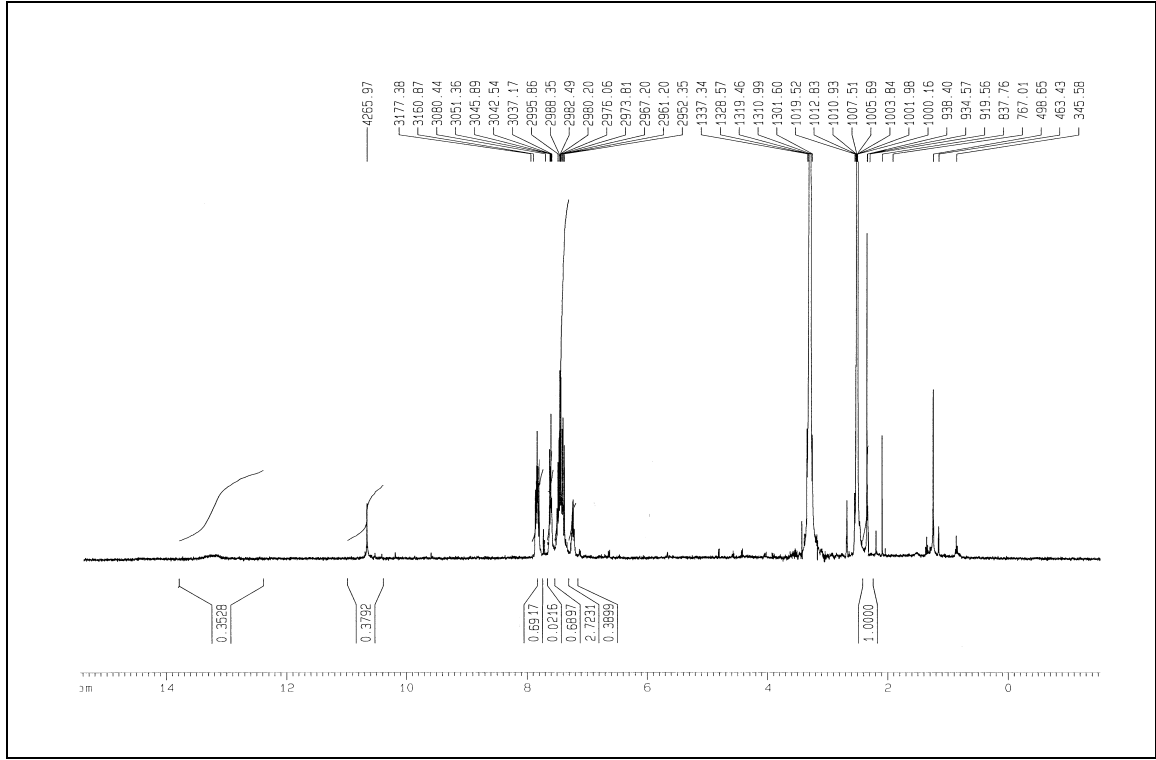
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3188 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3033, (aromatik C-H gerilme bandı); 2970, 2888 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1660 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1620, 1598, 1551, 1434 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1257, 1216 (pirazol C-N gerilme bandı); 1095 (Ar-Cl); 831 (1,4-disüstitüe benzen); 753 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı); 690 (monosüstitüe benzen).



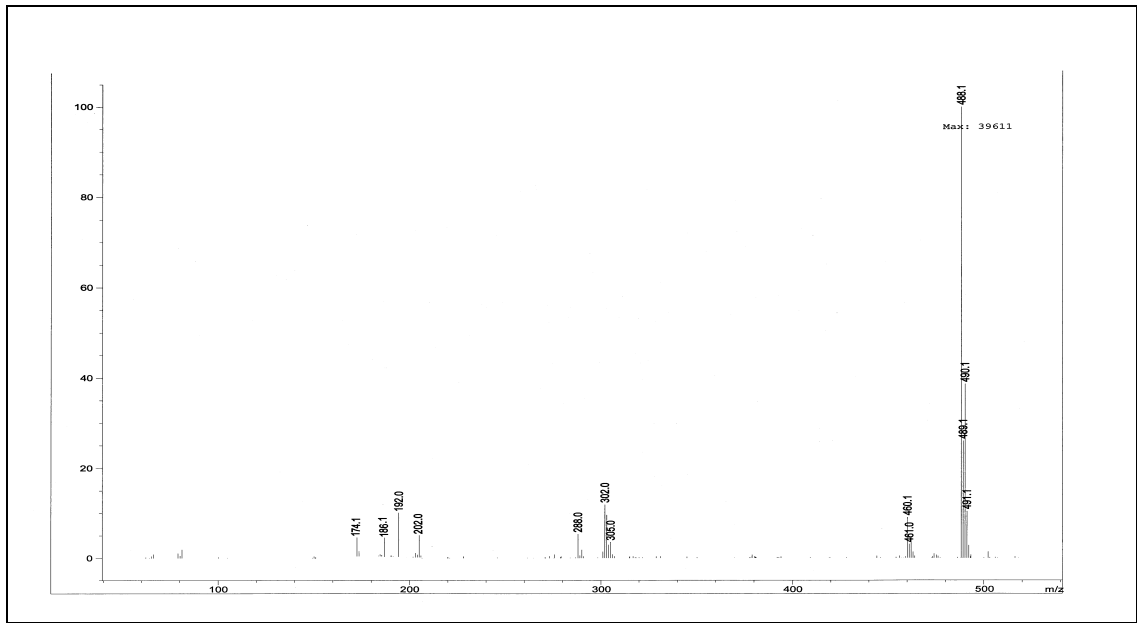
Şekil 41 : Bileşik 4d'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.34 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 7.24 (t, 1H, pirazolon halkasına göre para konumundaki proton); 7.40-7.50 (m, 8H, tiyadiazol halkasına ve klor atomuna göre göre meta ve orto konumundaki protonlar); 7.59-7.61 (m, 2H, pirazolon halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.89-7.96 (m, 2H, pirazolon halkasına göre orto konumundaki protonlar); 10.66 (s, 1H, -NH-); 13.79 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 488 (%100, M⁺+1), 461 (%3.1), 460 (%9.1), 305 (%3.6), 302(%12), 288 (%5.4), 202 (%5.1), 192 (%10.9), 186 (%4.4), 174 (%4.7).

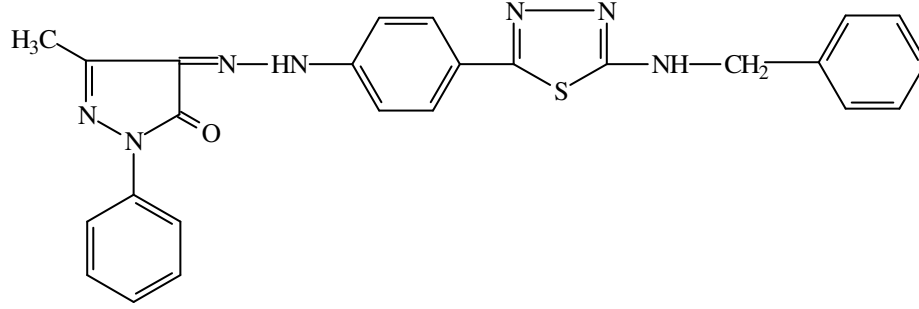


Şekil 42 : Bileşik 4d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 43 : Bileşik 4d'nin kütle spektrumu

6.3.10. 3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [4e]



0.423 g (0.001 mol) 2e'den hareketle 5.2.6'da verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 54.09. Kırmızı toz madde, e.n. 230-233 °C. Suda çok az znr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te znr. Retensiyon zamanı : 10.42 ml/dak.

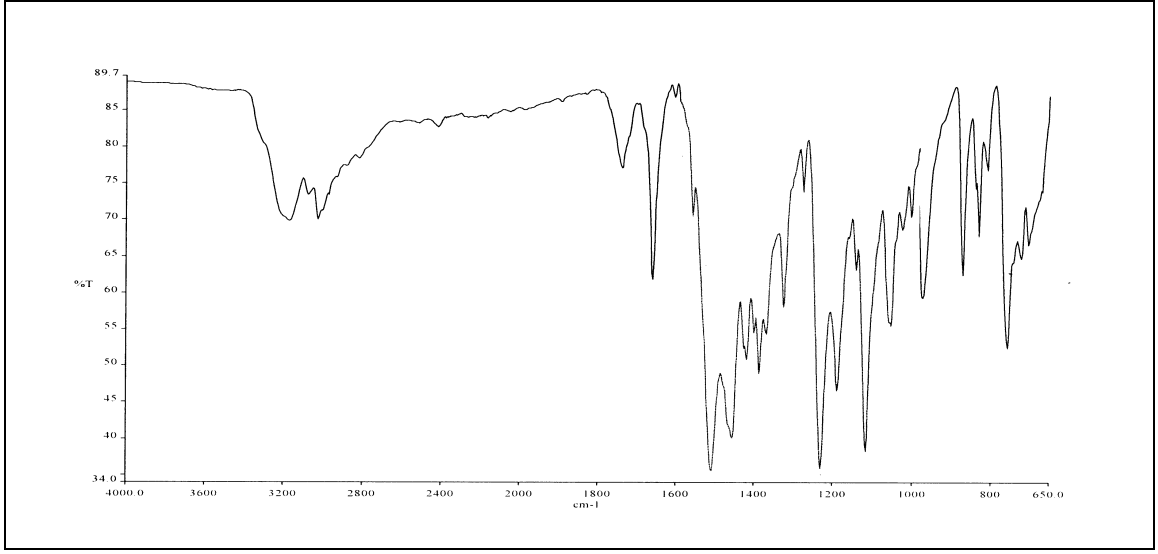
Analiz C₂₅H₂₁N₇OS için

Hesaplanan : C, 64.22; H, 4.53; N, 20.97; S, 6.86

Bulunan : C, 63.98; H, 4.47; N, 19.61; S, 6.63.

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 423.8 (18314), 315.3 (6821), 249.4 (4431), 206.3 (2167) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

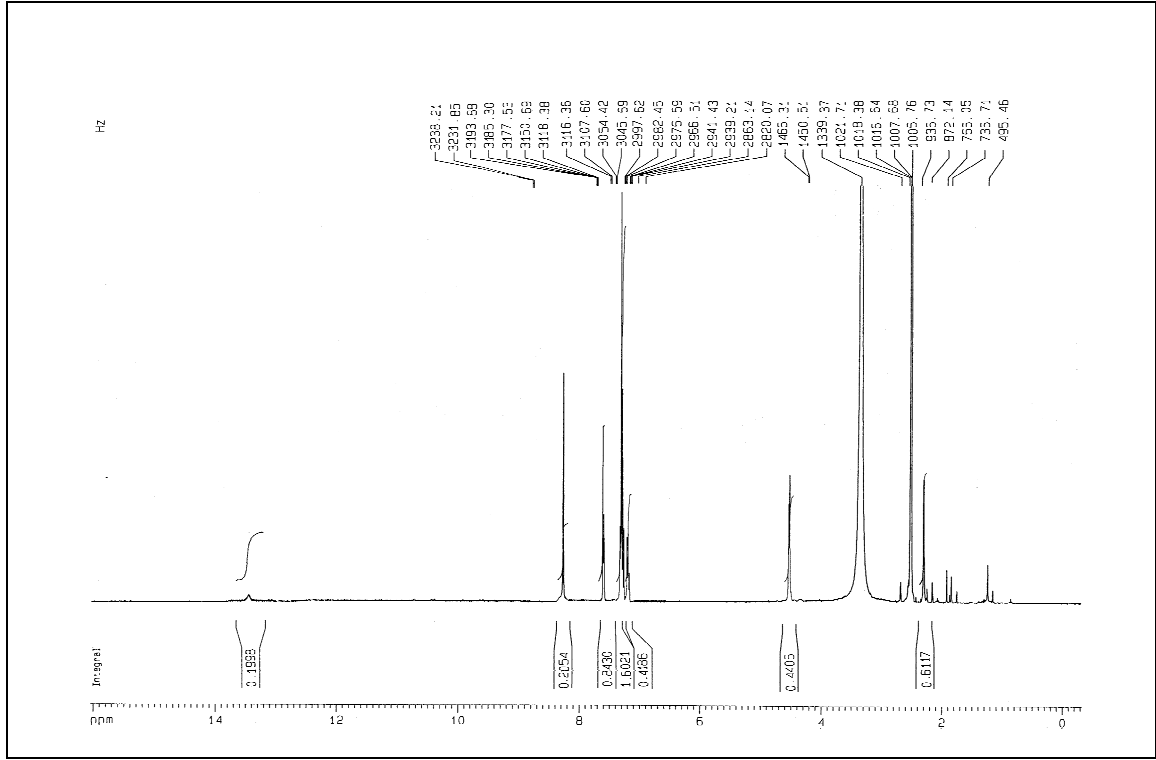
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm⁻¹) : 3174 (hidrazon ve pirazolon N-H gerilme bandı); 3076 (aromatik C-H gerilme bandı); 2942, 2821 (pirazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1664 (pirazolon C=O gerilme bandı); 1608, 1582, 1542, 1452 (aromatik C=C, hidrazon ve pirazol C=N gerilme bandı, hidrazon ve pirazol N-H eğilme bandı); 1232, 1204 (pirazol C-N gerilme bandı); 836 (1,4-disübstitüe benzen); 758 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı) ; 709 (monosbstite benzen).



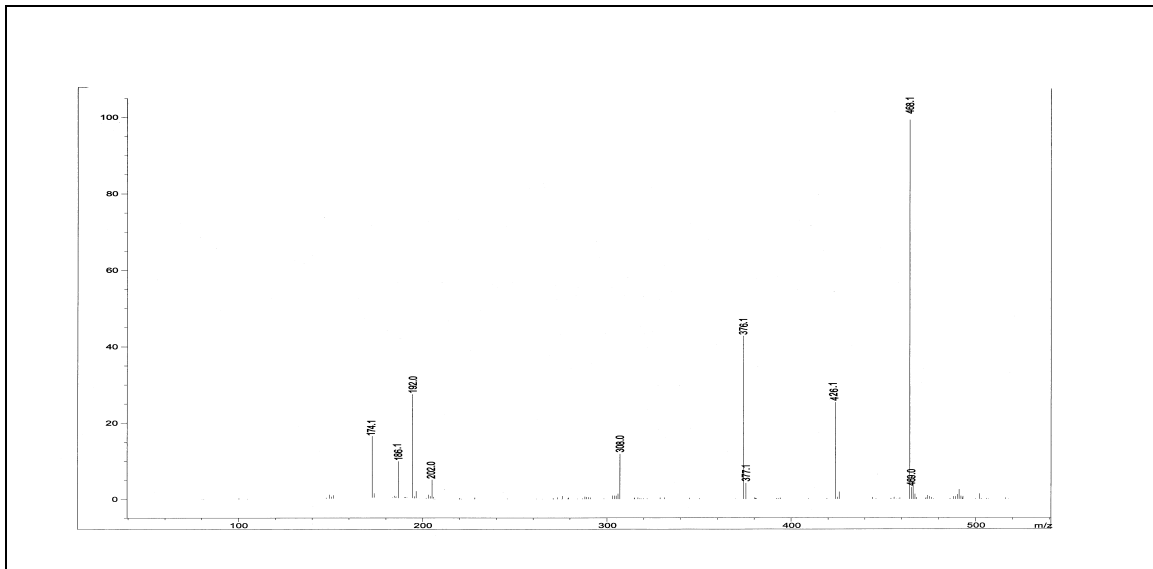
Şekil 44 : Bileşik 4e'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.33 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 4.53 (d, 2H, -CH₂-); 7.01-7.04 (m, 2H, pirazolon ve benzil halkasına göre para konumundaki protonlar); 7.28-7.32 (m, 8H, Ar-H); 7.66-7.68 (m, 4H, tiyadiazol halkasına göre meta ve orto konumundaki protonlar); 8.43 (s, 1H, -NH-);13.54 (ys, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 468 (%100, M⁺+1), 426 (%27.2), 377 (%5.3), 376 (%44.6), 308(%11.4), 202 (%5.3), 192 (%23.2), 186 (%9.8), 174 (%16.2).



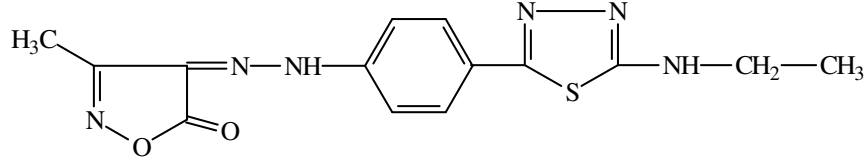
Şekil 45 : Bileşik 4e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 46 : Bileşik 4e'nin kütle spektrumu

6.4. 3-METİL-4-[4-(5-ALKİL/ARİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)FENİL HİDRAZONO]-5-İZOKSAZOLON'LAR [5a-e]

6.4.1. 3-Metil-4-[4-(5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon [5a]



0.361 g (0.001 mol) 2a'dan hareketle 5.2.7'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 63.32. Turuncu toz madde, e.n. 232-235 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 2.71 ml/dak.

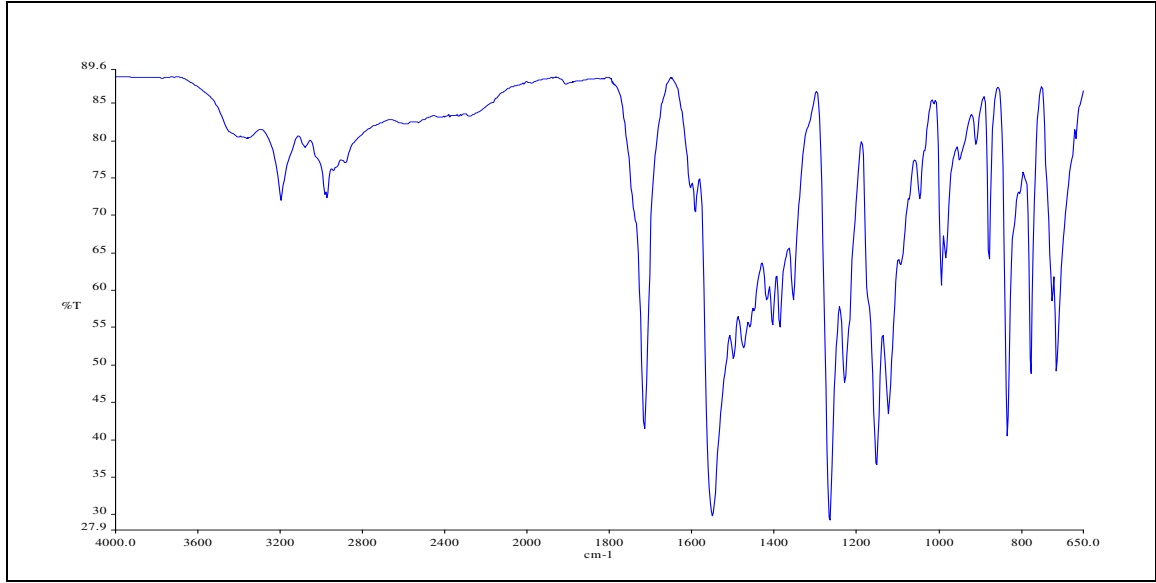
Analiz $C_{14}H_{14}N_6O_2S \cdot \frac{1}{2} H_2O$ için

Hesaplanan : C, 49.55; H, 4.45; N, 24.76; S, 9.45

Bulunan : C, 49.14; H, 4.34; N, 24.21; S, 9.16.

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 420.4 (16476), 308.8 (6447), 243.6 (3642)
(100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

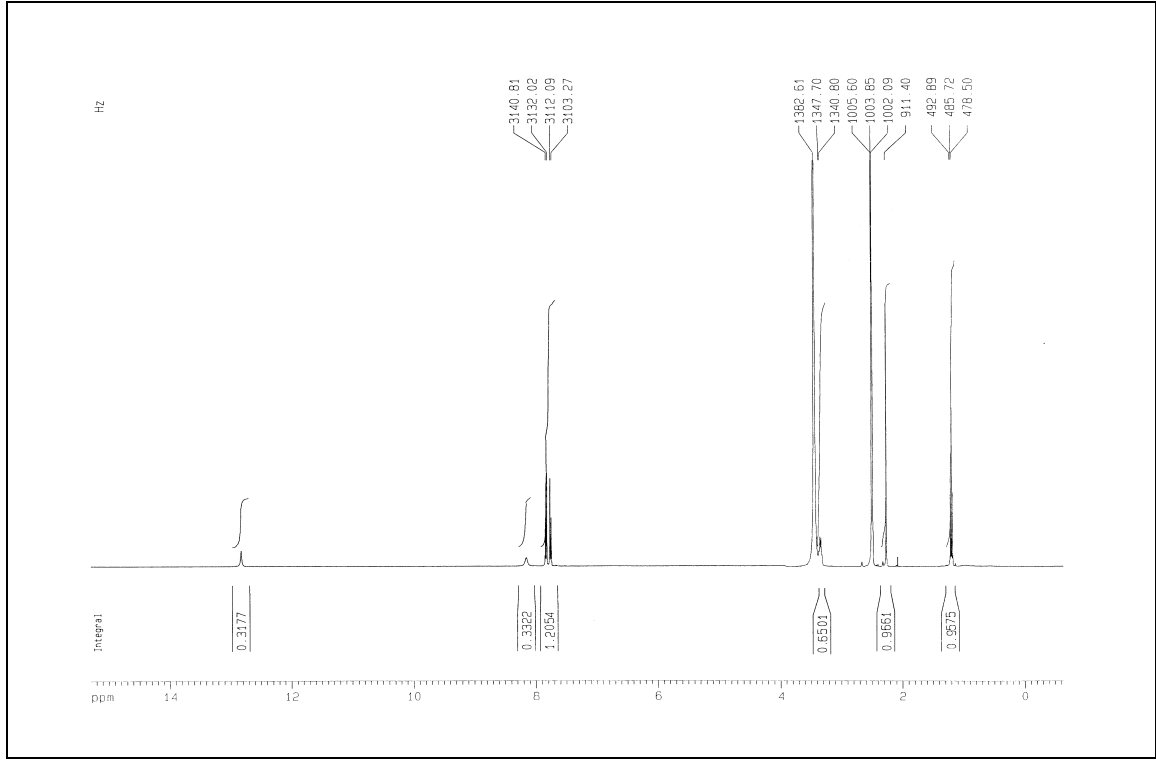
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) :3197 (hidrazon N-H gerilme bandı); 3081 (aromatik C-H gerilme bandı); 2972, 2886 (izoksazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1716 (izoksazolon C=O gerilme bandı); 1604, 1592, 1551, 1499 (aromatik C=C, hidrazon ve izoksazolon C=N gerilme bandı, hidrazon N-H eğilme bandı); 1459, 1355 (etil asim. ve sim. eğilme bandı); 1230 (izoksazolon C-N gerilme bandı); 834 (1,4-disüstitüe benzen); 778 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



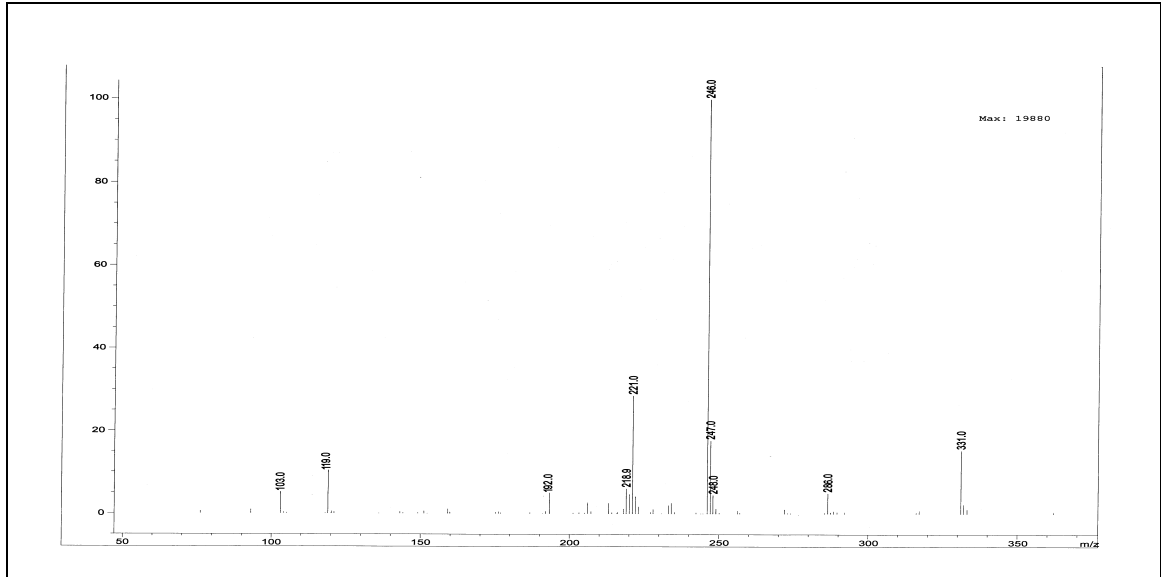
Şekil 47 : Bileşik 5a'nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 1.21 (t, 3H, -NH-CH $_2$ -CH $_3$); 2.27 (s, 3H, -CH $_3$); 2.53 (çözücü piki); 3.35 (m, 2H, -NH-CH $_2$ -CH $_3$); 3,50 (çözücü içindeki su piki); 7.77 (d, 2H, J:8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.84 (d, 2H, J:8.8 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 8.02 (s, 1H, -NH-); 12.68 (s, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 331 (%14.9, M^+ +1), 286 (%6.1), 248 (%5.1), 247 (%18.4), 246 (%100), 221 (%28.7), 218 (%6.2), 192 (%5.4), 119 (%10.2), 103 (%5.4).

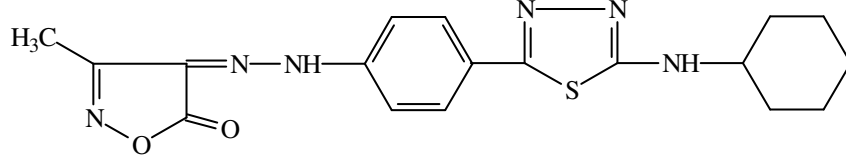


Şekil 48 : Bileşik 5a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 49 : Bileşik 5a'nın kütle spektrumu

6.4.2. 3-Metil-4-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon [5b]



0.415 g (0.001 mol) 2b'den hareketle 5.2.7'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 88.32. Kırmızı toz madde, e.n. 220-224°C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 4.98 ml/dak.

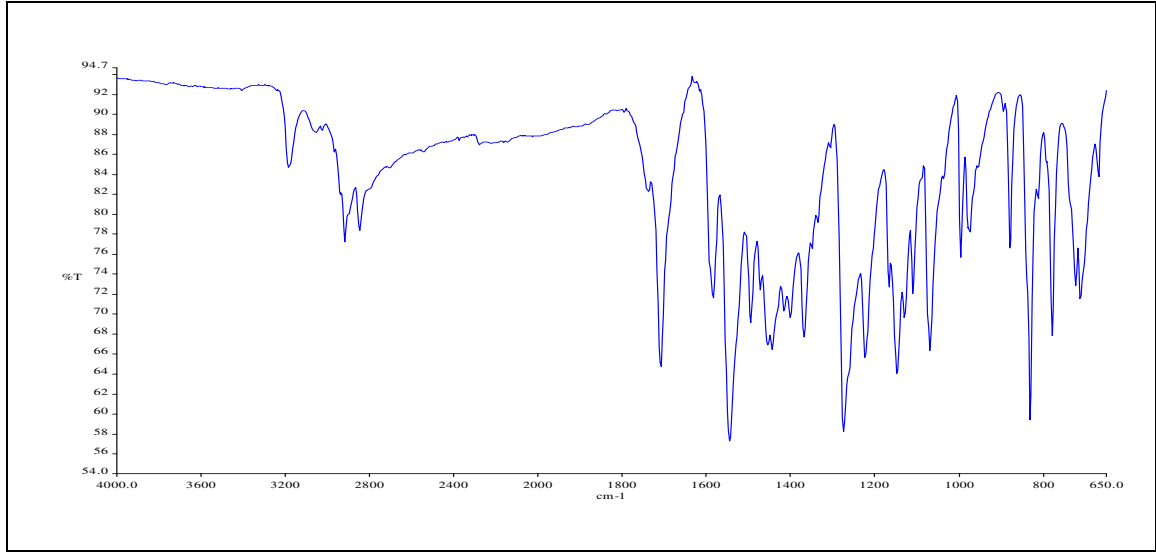
Analiz $C_{18}H_{21}N_7OS$ için

Hesaplanan : C, 56.23; H, 5.24; N, 21.86; S, 8.34

Bulunan : C, 55.94; H, 5.04; N, 21.24; S, 7.96

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 421.2 (14496), 310.2 (6362), 246.6(4186)
(100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

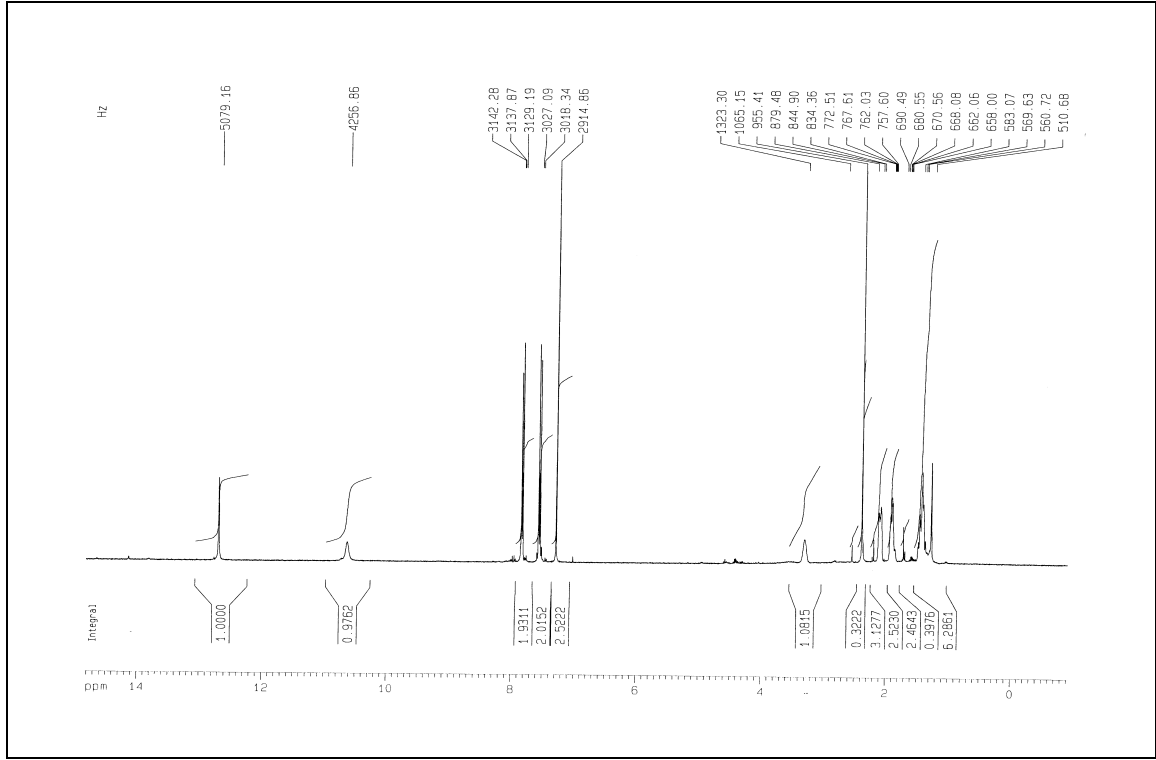
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) :3186 (hidrazon N-H gerilme bandı); 3027 (aromatik C-H gerilme bandı); 2919, 2847 (izoksazolon -CH₃ ve sikloheksil -CH₂ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1709 (izoksazolon C=O gerilme bandı); 1585, 1545, 1496, 1455 (aromatik C=C, hidrazon ve izoksazolon C=N gerilme bandı, hidrazon N-H eğilme bandı); 1216 (izoksazolon C-O gerilme bandı); 837 (1,4-disüstitüe benzen); 783 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



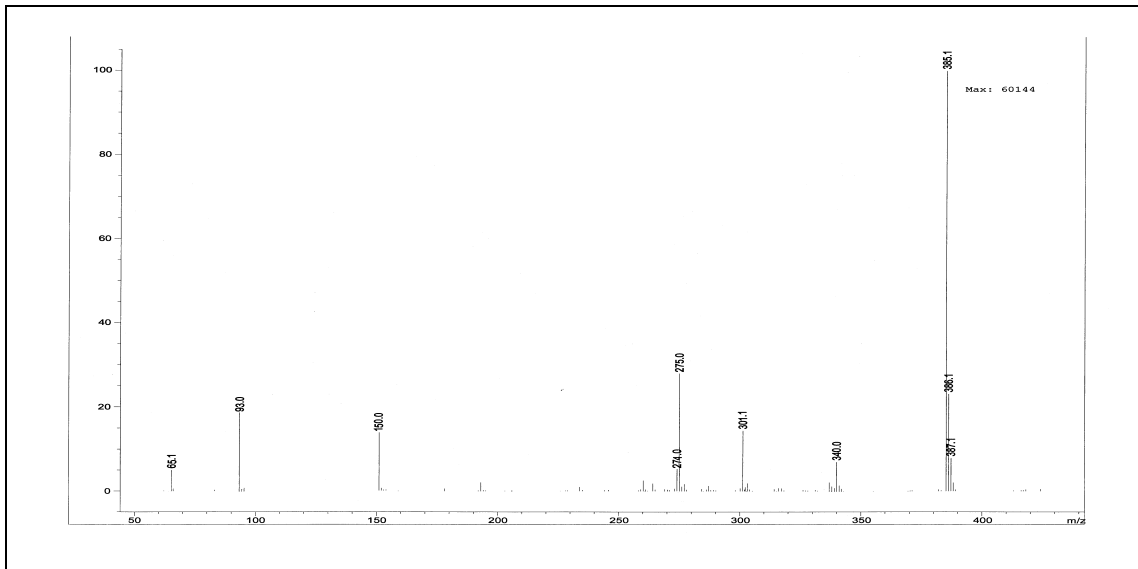
Şekil 50 : Bileşik 5b'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3/TMS) δ ppm: 1.28 (çözücü içindeki su piki); 1.15-1.35 (m, 6H, sikloheksil $-\text{CH}_2-$); 1.73 (m, 2H, sikloheksil $-\text{CH}_2-$); 2.00 (d, 2H, $J=9.9$ Hz, sikloheksil $-\text{CH}_2-$); 2.13 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3.31 (s, 1H, sikloheksil $-\text{CH}-$); 7,29 (çözücü piki); 7.55 (d, 2H, $J:8.8$ Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.84 (d, 2H, $J: 8.8$ Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 10.64 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 12.69 (s, 1H, $=\text{C}-\text{N}=\underline{\text{NH}}$ -).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 385 (%100, M^++1), 340 (%6.8), 301(%14.3), 275 (%26.2), 274 (%4.9), 150 (%14.1), 93 (19.1), 65 (%5.2).

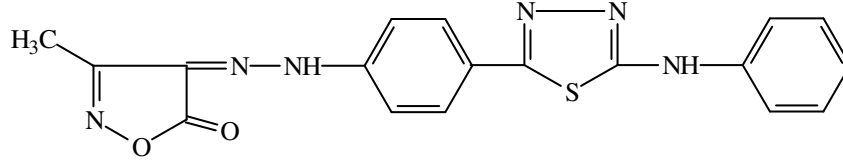


Şekil 51 : Bileşik 5b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 52 : Bileşik 5b'nin kütle spektrumu

6.4.3. 3-Metil-4-[4-(5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon [5c]



0.409 g (0.001 mol) 2c'den hareketle 5.2.7'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 58.32. Koyu kırmızı toz madde, e.n. 232-234 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 2.44 ml/dak.

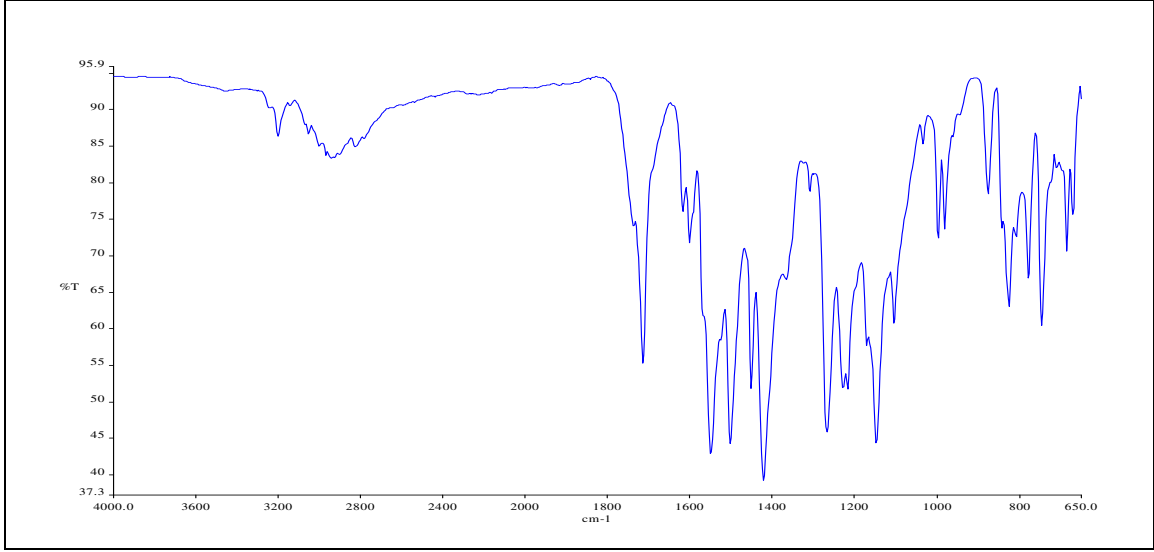
Analiz $C_{18}H_{14}N_6O_2S$ için

Hesaplanan : C, 57.13; H, 3.73; N, 22.21; S, 8.47

Bulunan : C, 56.94; H, 3.66; N, 22.08; S, 8.24.

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 398.4 (17763), 255.0 (7421) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

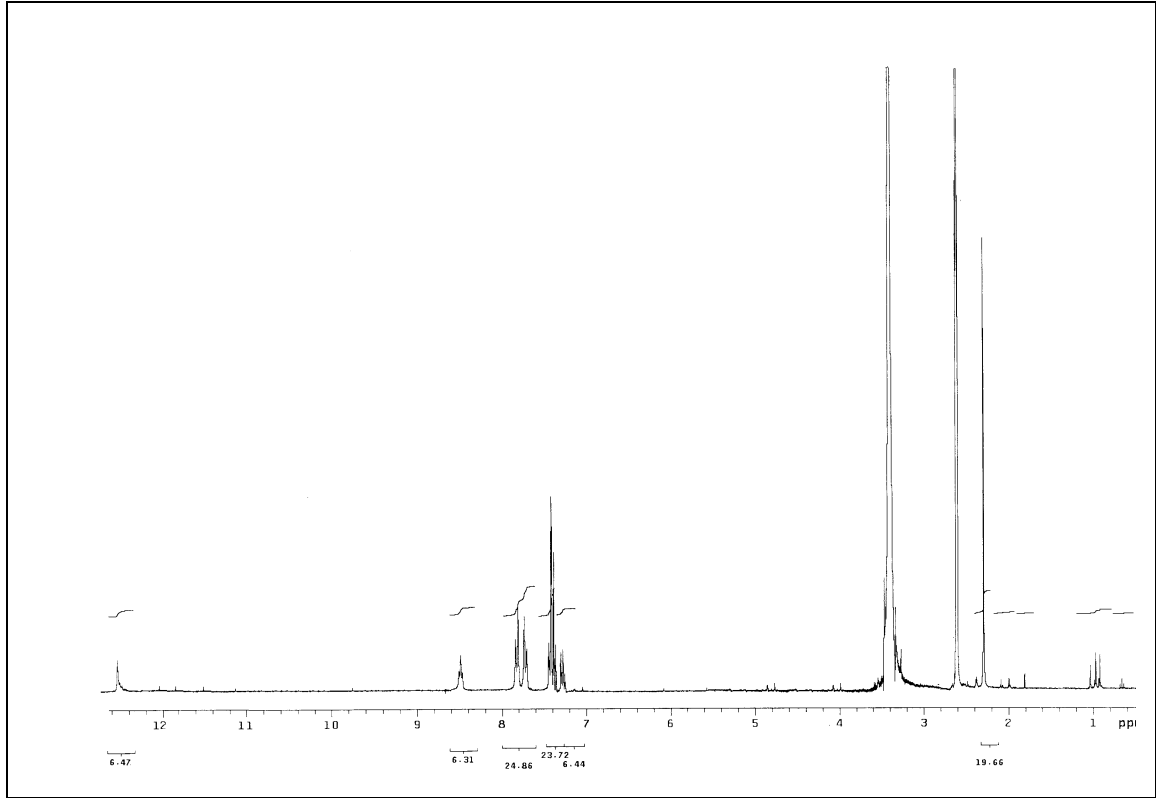
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3202 (hidrazon N-H gerilme bandı); 2970, 2828 (izoksazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1714 (izoksazolon C=O gerilme bandı); 1617, 1601, 1550, 1451 (aromatik C=C, hidrazon ve izoksazolon C=N gerilme bandı, hidrazon N-H eğilme bandı); 1229 (izoksazolon C-N gerilme bandı); 843 (1,4-disüstitüe benzen); 747 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



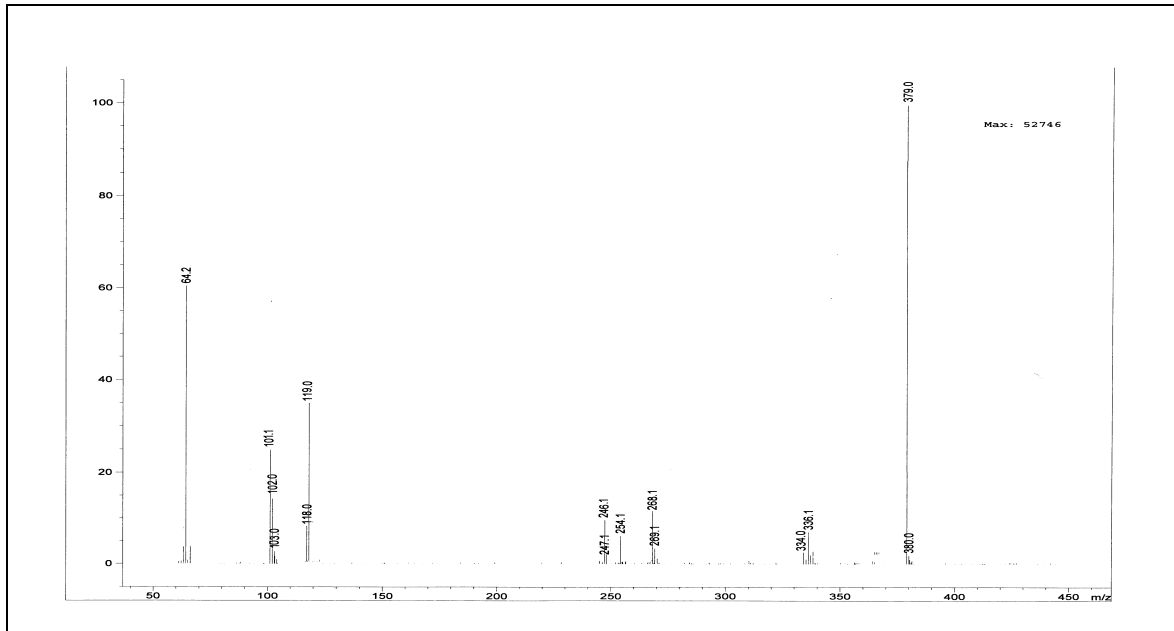
Şekil 53 : Bileşik 5c'nin IR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ ppm : 2.25 (s, 3H, -CH₃); 2.53 (çözücü piki); 3,33 (çözücü içindeki su piki); 7.24-7.28 (m, 1H, C-4 fenil); 7.32-7.38 (m, 4H, C-2,3,5,6 fenil); 7.72 (d, 2H, J:8.6 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.80 (d, 2H, J:8.6 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 8.44 (t, 1H, -NH-); 12.56 (s, 1H, =C-N=NH-).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 379 (%100, M⁺+1), 336 (%5.2) 334 (%3.4), 269 (%3.6), 268 (%12.3), 254 (%5.2), 247 (%3.2), 246 (%8.6), 119 (%35.2) 118 (%7.6), 103 (%3.6), 102 (%13.4), 101 (%25), 64 (%60.1).

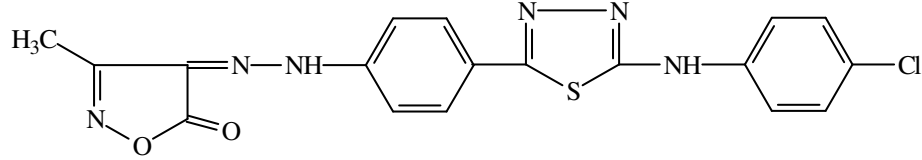


Şekil 54 : Bileşik 5c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 55 : Bileşik 5c'nin kütle spektrumu

6.4.4. 3-Metil-4- [4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-5-izoksazolon [5d]



0.443 g (0.001 mol) 2d'den hareketle 5.2.7'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 51.59 .Kırmızı toz madde, e.n. 213-216 °C. Suda çok az çözünür. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te çözünür. Retensiyon zamanı : 6.18 ml/dak.

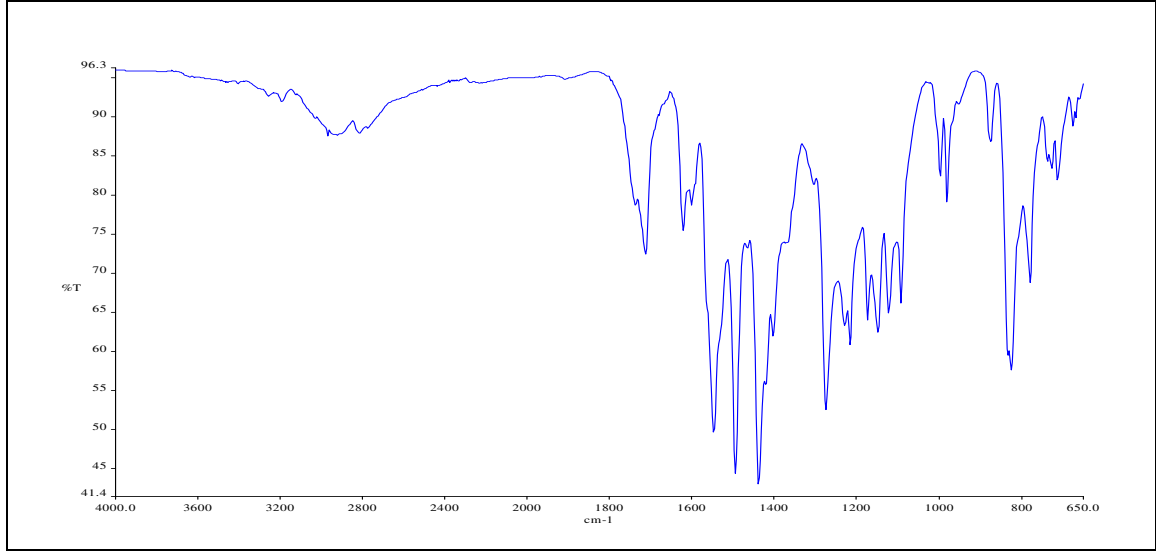
Analiz $C_{18}H_{13}ClN_6O_2S$ için

Hesaplanan : C, 52.37; H, 3.17; N, 20.36; S, 7.77

Bulunan : C, 52.11; H, 2.96; N, 20.14; S, 7.04

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 407.0 (14451), 255.6 (5772) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

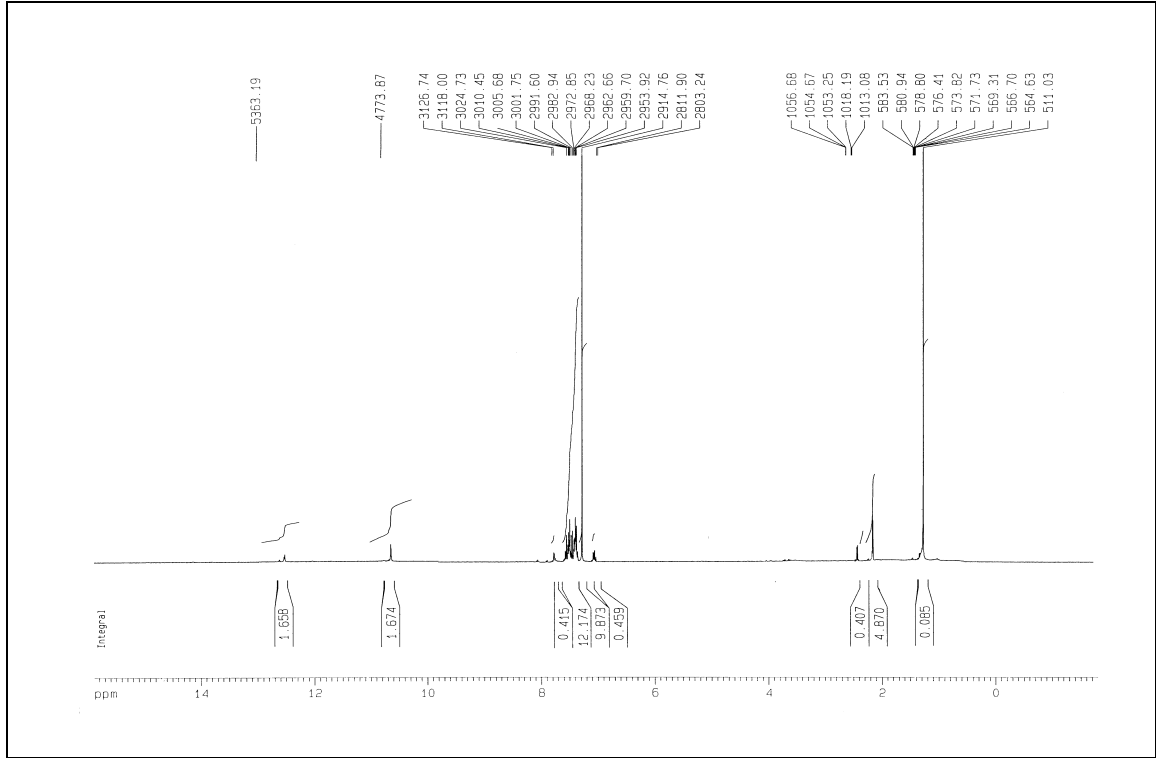
IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3194 (hidrojen bağı yapmış hidrazon N-H gerilme bandı); 2925, 2861 (izoksazolon -CH₃ asim. ve sim. C-H gerilme bandı); 1713 (izoksazolon C=O gerilme bandı); 1622, 1601, 1547, 1495 (aromatik C=C, hidrazon ve izoksazolon C=N gerilme bandı, hidrazon N-H eğilme bandı); 1230 (izoksazolon C-N gerilme bandı); 1093 (Ar-Cl); 834 (1,4-disüstitüe benzen); 779 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).



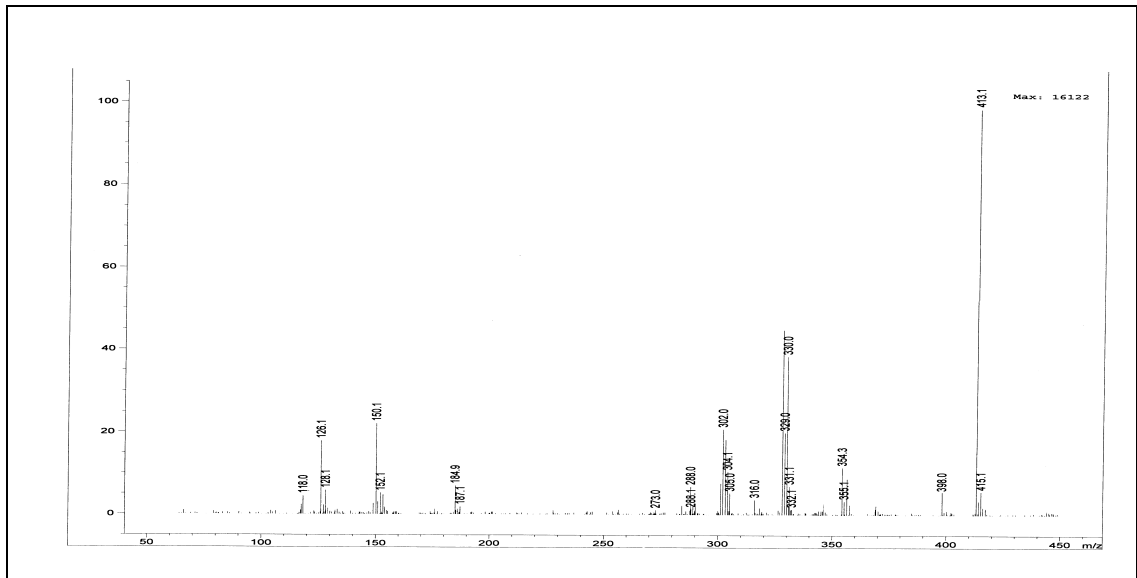
Şekil 56 : Bileşik 5d'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (CDCl_3/TMS) δ ppm: 1.28 (çözücü içindeki su piki); 2.18 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 7,28 (çözücü piki); 7.38-7.55 (m, 8H, tiyadiazol halkasına ve klor atomuna göre meta ve orto konumundaki protonlar); 10.64 (s, 1H, $-\text{NH}-$); 12.58 (s, 1H, $=\text{C-N}=\underline{\text{NH}}$ -).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 413 (%100, M^++1), 398 (%5.1), 355 (%4.8), 354 (%10.2), 331 (%6.6), 330 (%36.4), 329 (%20.2), 316 (%4.8), 305 (%5.0), 304 (%11.2), 302 (%20.3), 288 (%7.8), 184.9 (%6.3), 152 (%5.1), 150 (%22.2), 128 (%5.4), 126 (%19.1), 118 (%4.9).

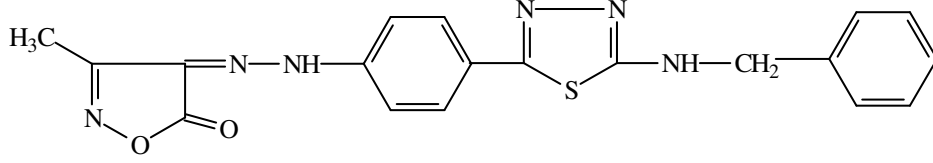


Şekil 57 : Bileşik 5d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 58 : Bileşik 5d'nin kütle spektrumu

6.4.5. 3-Metil-4-[4-(5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon [5e]



0.423 g (0.001 mol) 2e'den hareketle 5.2.7'de verilen genel yönteme göre elde edilir. Kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 68.13 .Turuncu toz madde, e.n. 206-209 °C. Suda çok az znr. Aseton, kloroform ve dimetilsülfoksit'te znr. Retensiyon zamanı : 4.30 ml/dak.

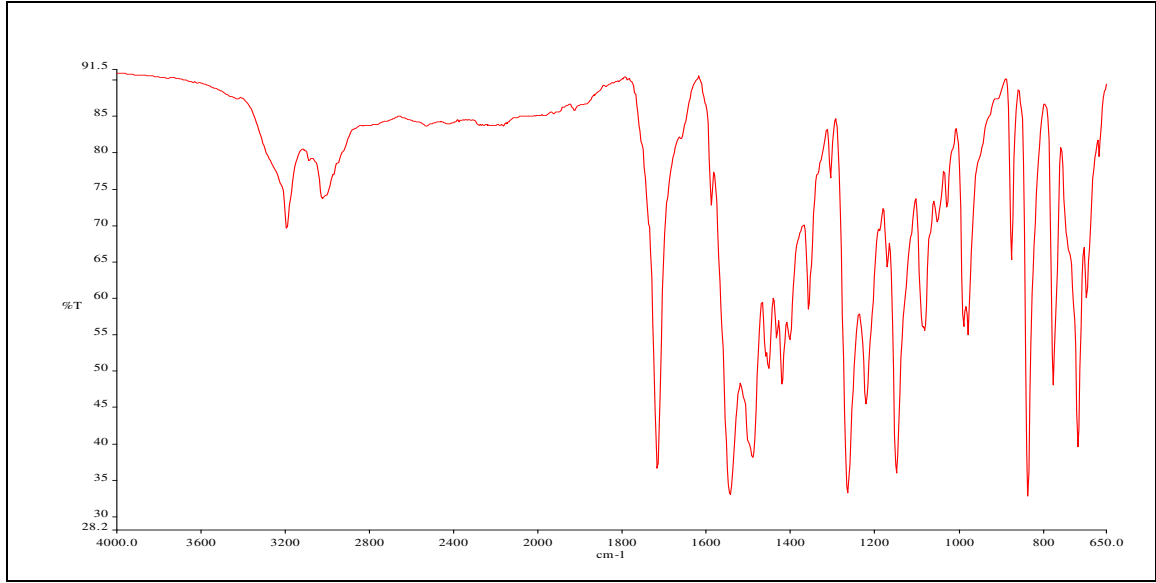
Analiz $C_{19}H_{16}N_6O_2S$ için

Hesaplanan : C, 58.15; H, 4.11; N, 21.42; S, 8.17

Bulunan : C, 57.83; H, 4.07; N, 21.13; S, 7.86

UV Spekturumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 414.2 (12324), 308.8 (6412), 246.0 (2256)
(100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü zelti).

IR Spekturumu (KBr) $\bar{\nu}_{maks.}$ (cm^{-1}) : 3194 (hidrazon N-H gerilme bandı); 3026 (aromatik C-H gerilme bandı); 1717 (izoksazolon C=O gerilme bandı); 1589, 1544, 1490, 1453 (aromatik C=C, hidrazon ve izoksazolon C=N gerilme bandı, hidrazon N-H eğilme bandı); 1222 (izoksazolon C-N gerilme bandı); 838 (1,4-disübstitüe benzen); 777 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

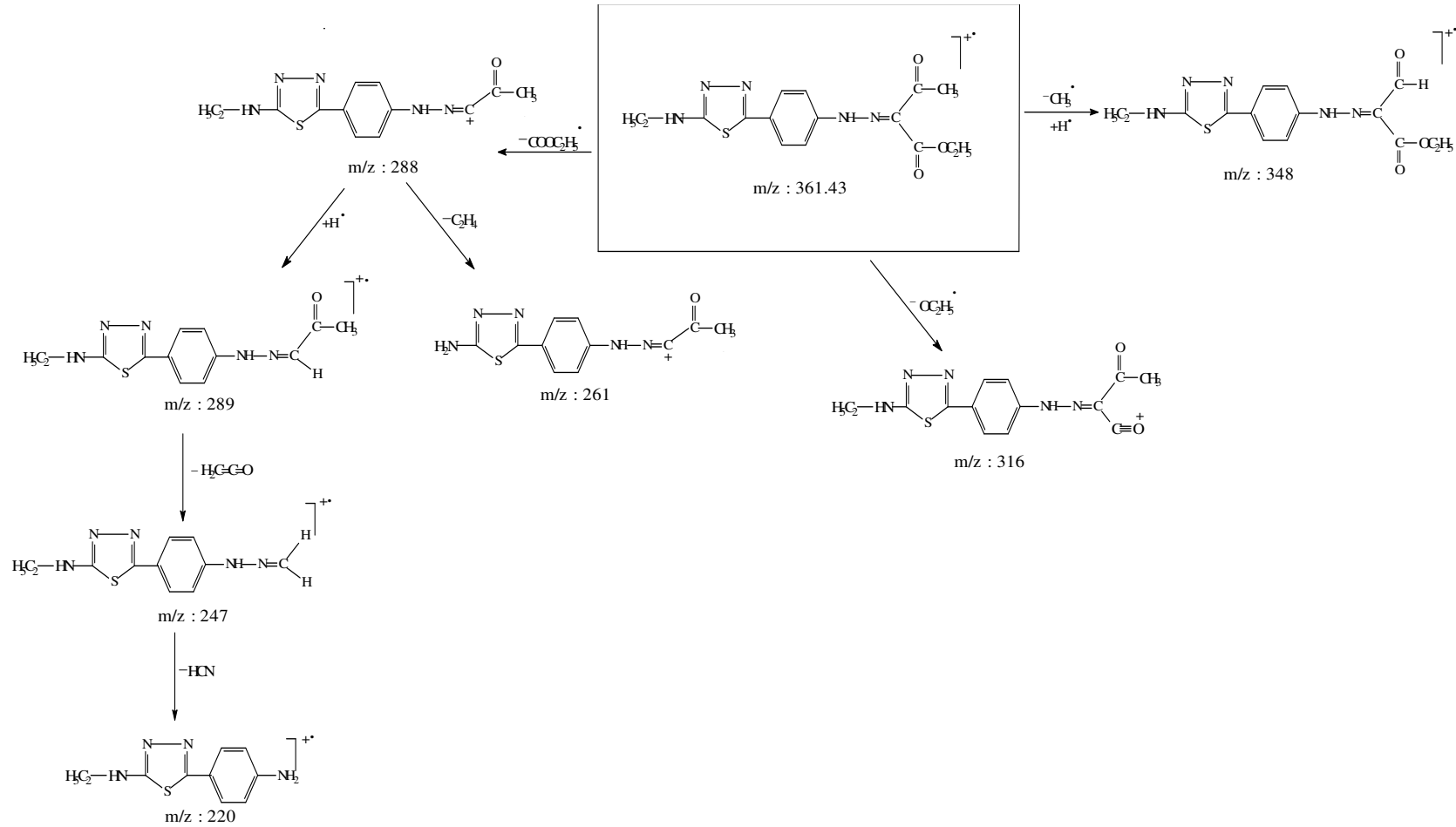


Şekil 59 : Bileşik 5e'nin IR spektrumu

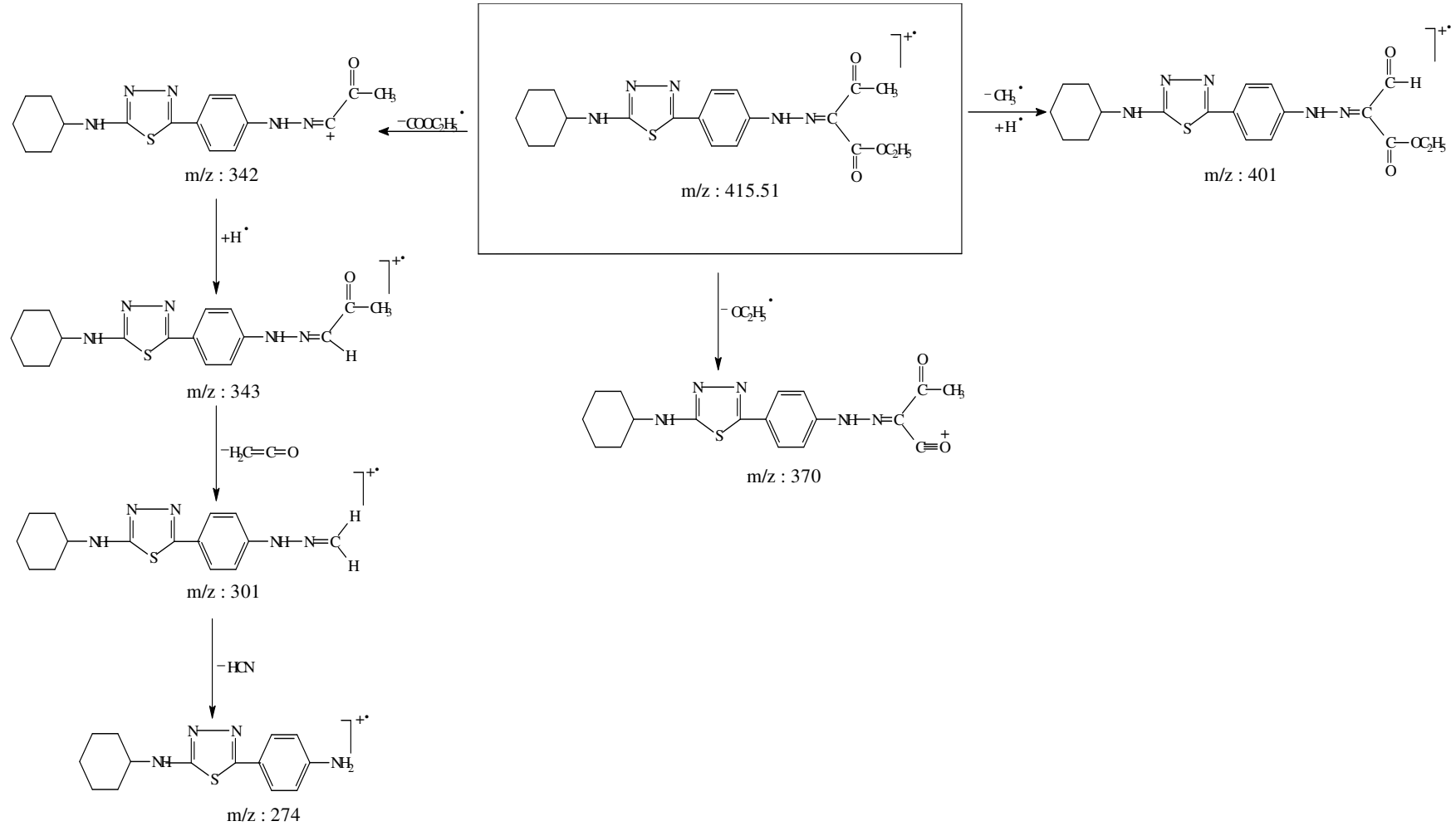
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ ppm: 2.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.53 (çözücü piki); 3.33 (çözücü içindeki su piki); 4.55 (d, 2H, $-\text{CH}_2-$); 7.26-7.30 (m, 1H, C-4 fenil); 7.34-7.41 (m, 4H, C-2,3,5,6 fenil); 7.75 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.82 (d, 2H, J:8.7 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 8.50 (t, 1H, $-\text{NH}-$); 12.40 (s, 1H, $=\text{C}-\text{N}=\underline{\text{NH}}$).

Kütle Spektrumu (CI, m/z, % bağıl bolluk): 393 (%21, M^++1), 348 (%6.8), 309 (%4.7), 283 (%4.8), 150 (%8.2), 118 (%16.4), 91 (%3.4), 77 (% 100), 64 (%25.1).

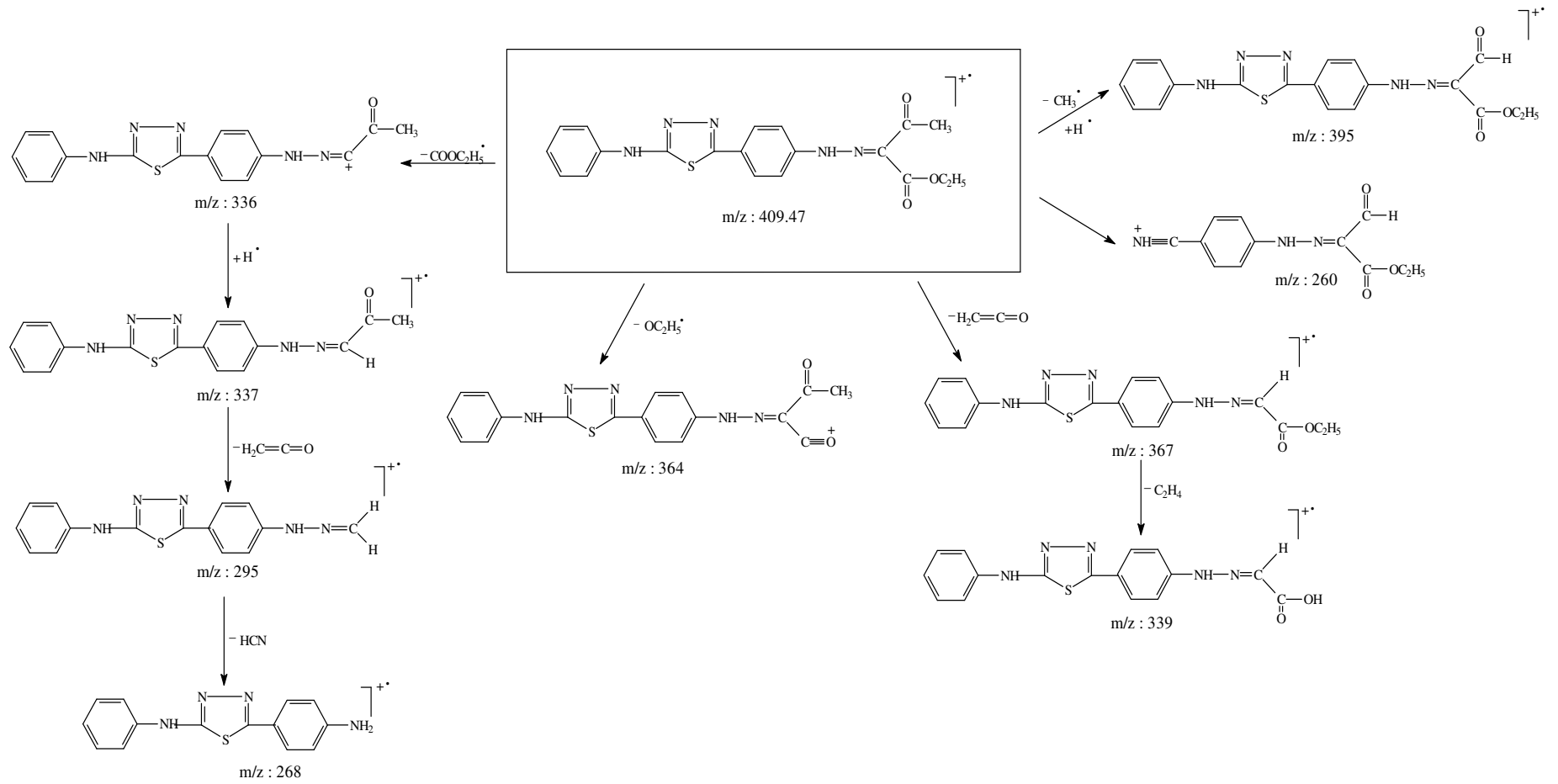
6.5. KÜTLE PARÇALANMA YOLLARI



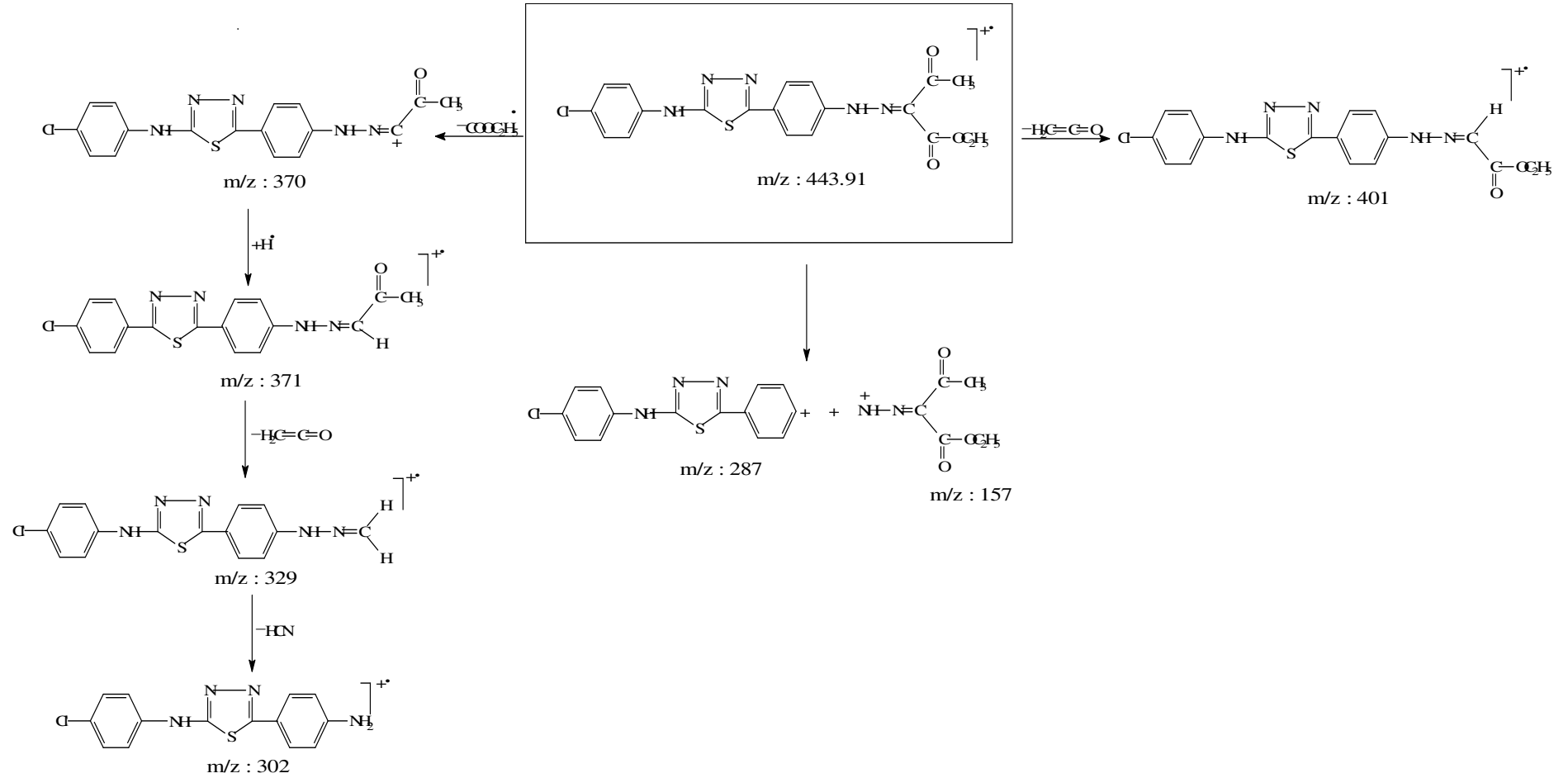
Şema 6.5.1. Bileşik 2a'nın kütle parçalanma yolları



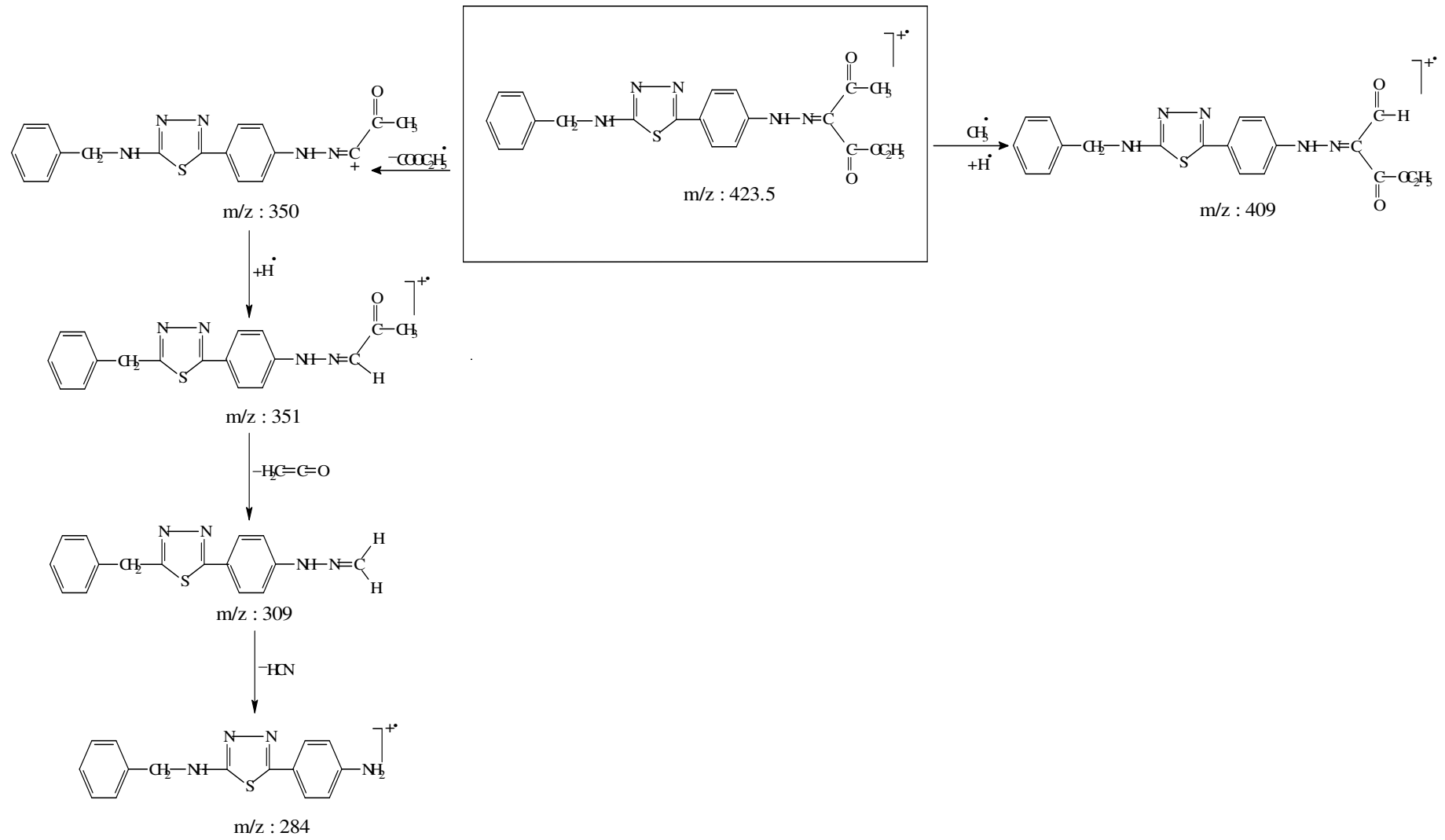
Şema 6.5.2. Bileşik **2b**'nin kütle parçalanma yolları



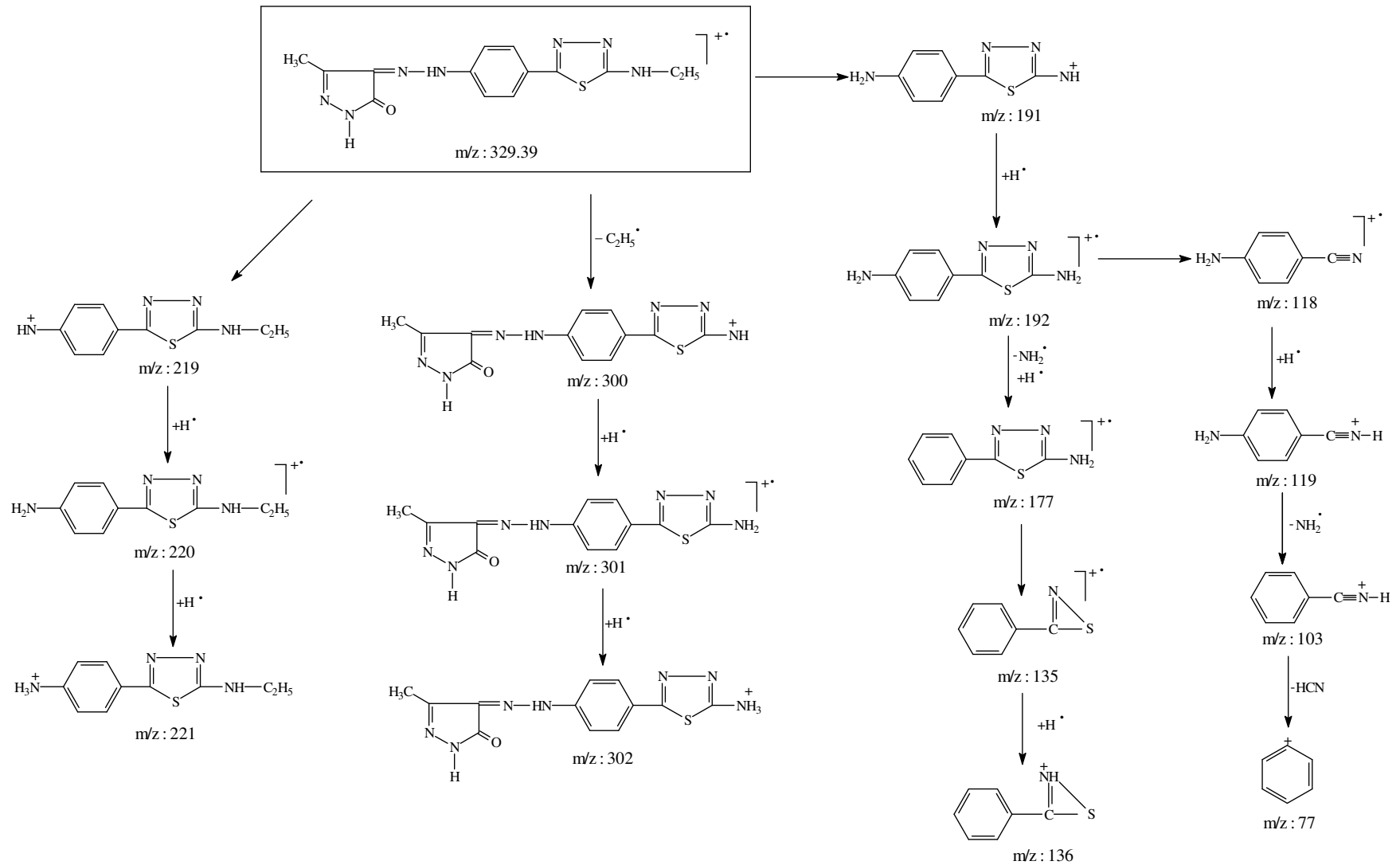
Şema 6.5.3. Bileşik 2c'nin kütle parçalanma yolları



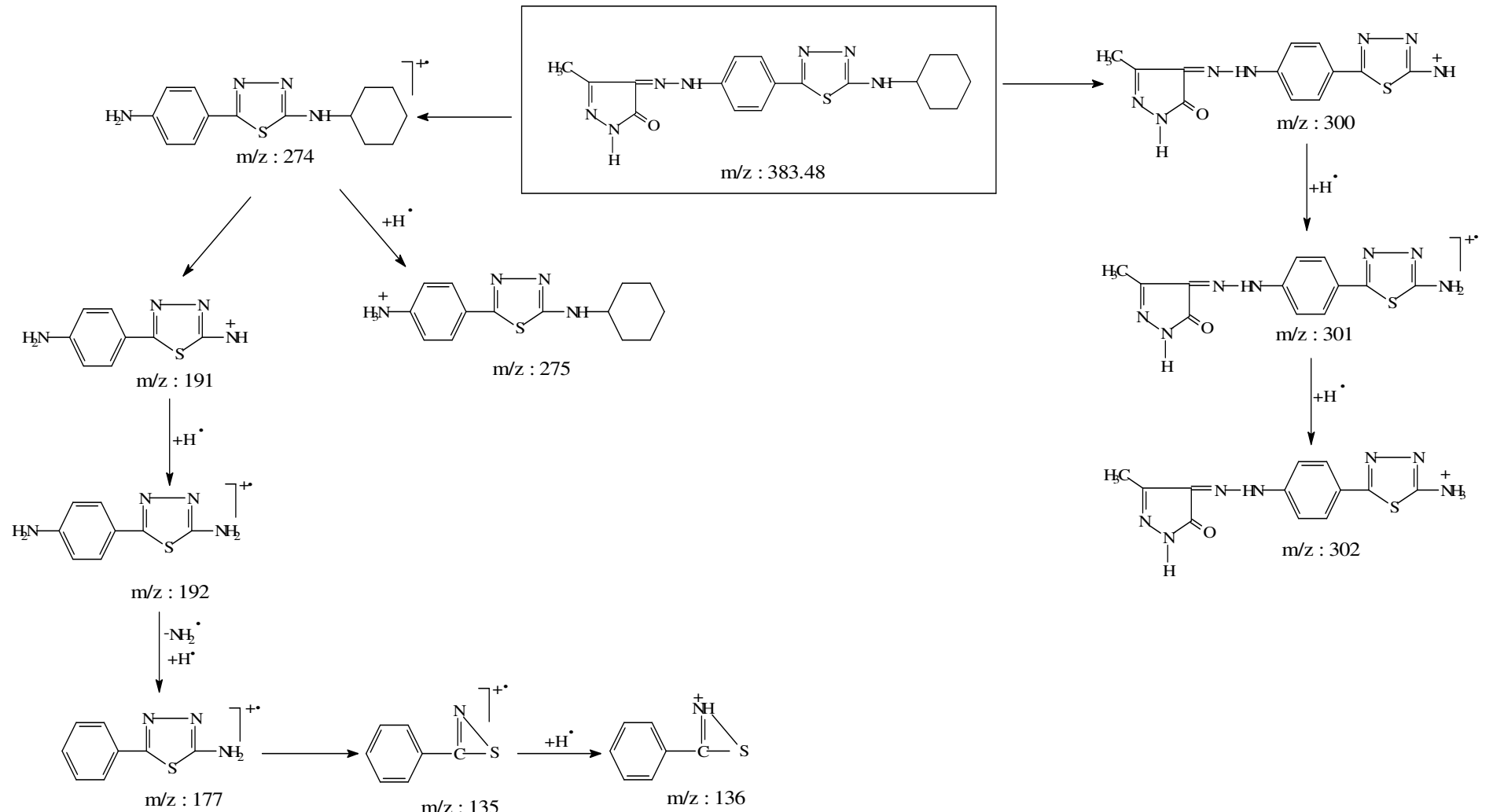
Şema 6.5.4. Bileşik 2d'nin kütle parçalanma yolları



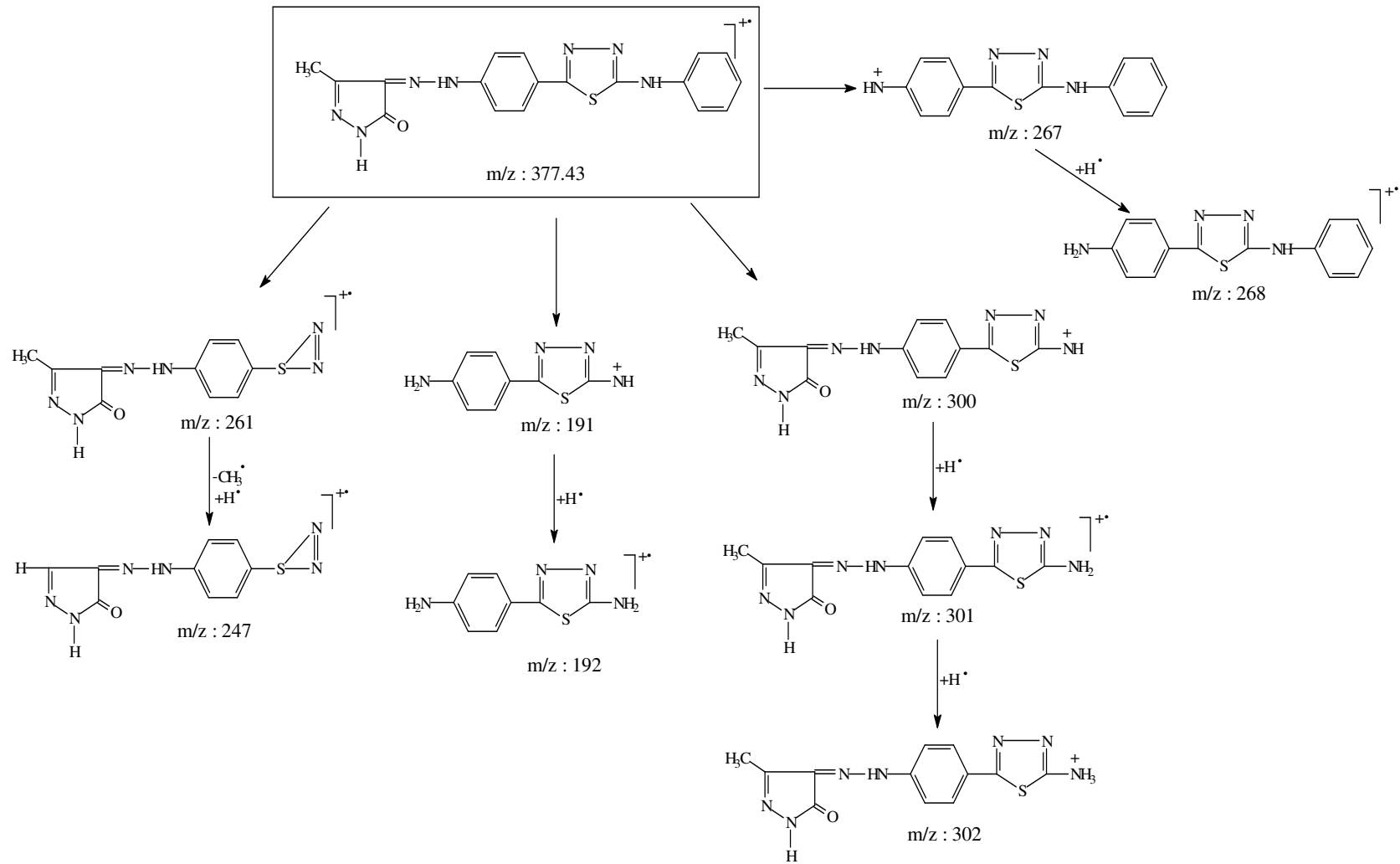
Şema 6.5.5. Bileşik 2e'nin kütle parçalanma yolları



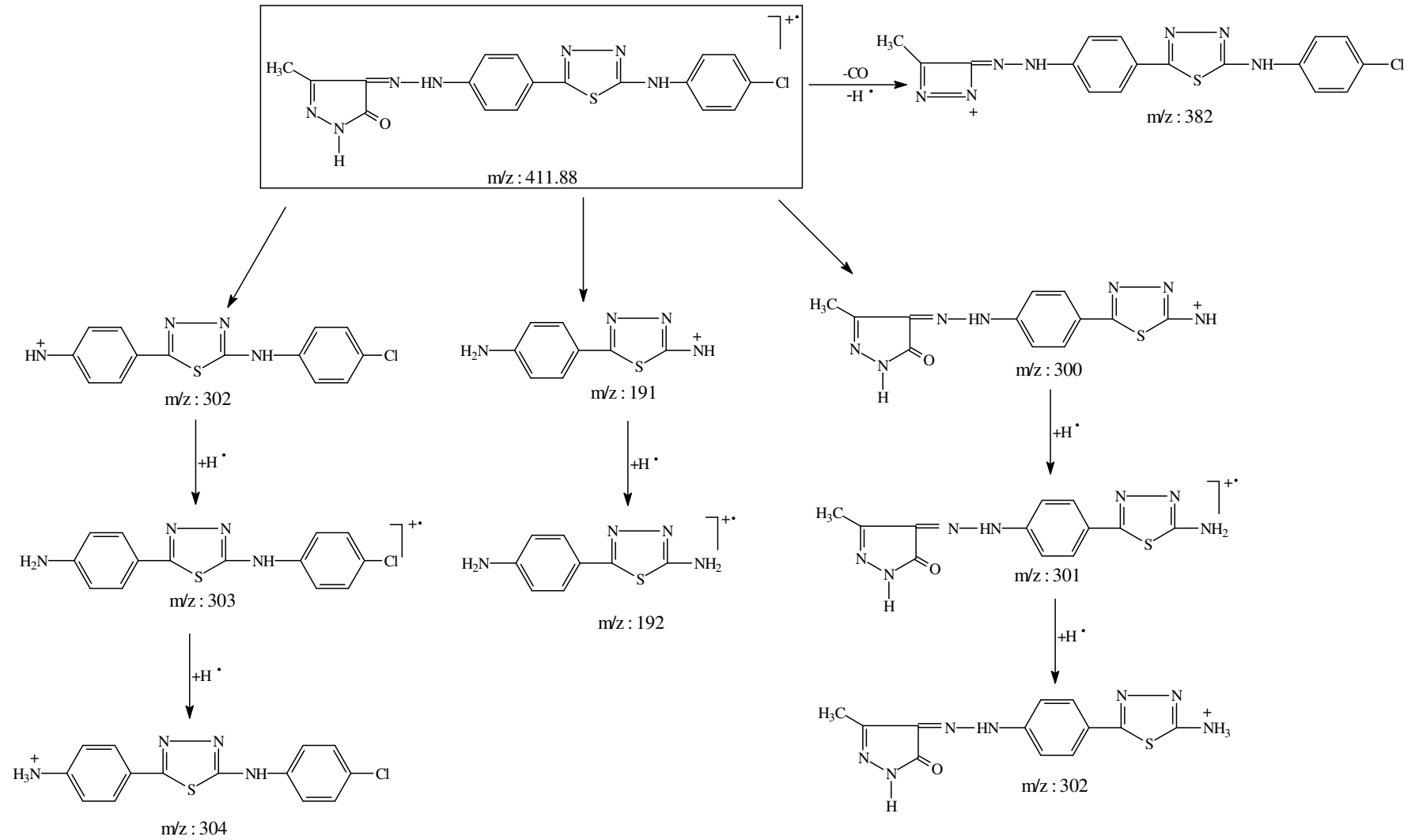
Şema 6.5.6. Bileşik **3a**'nın kütle parçalanma yolları



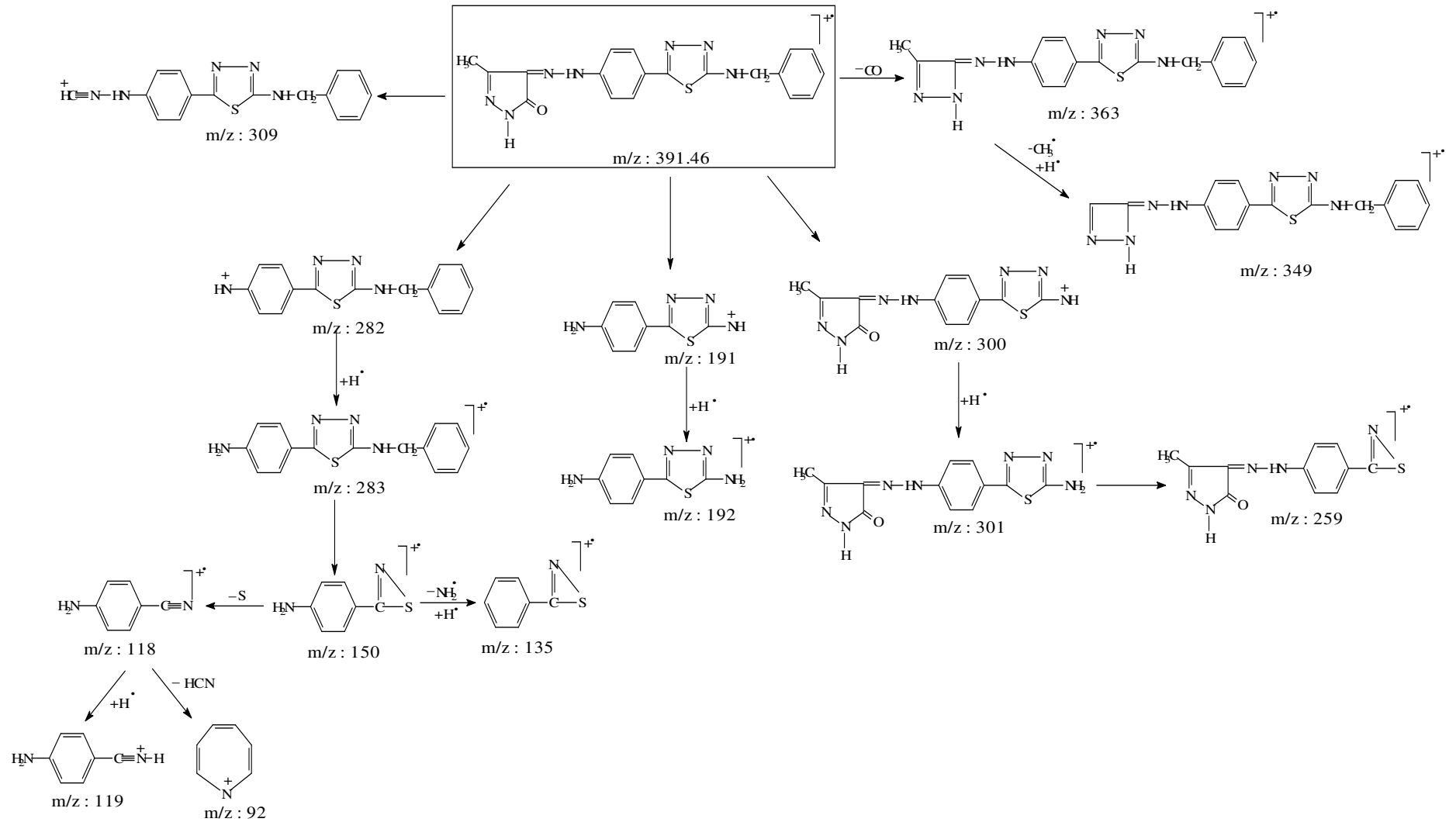
Şema 6.5.7. Bileşik 3b'nin kütle parçalanma yolları



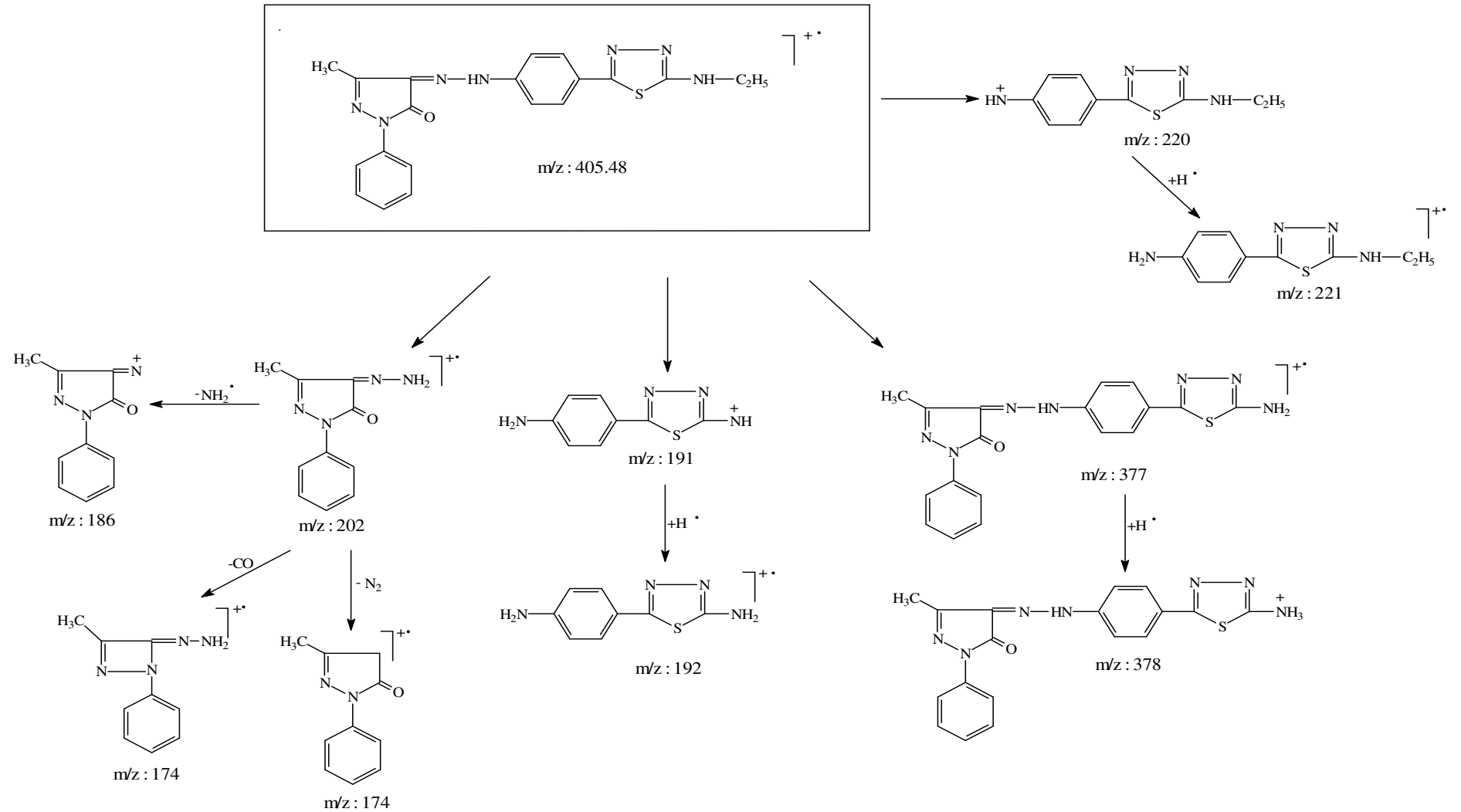
Şema 6.5.8. Bileşik 3c'nin kütle parçalanma yolları



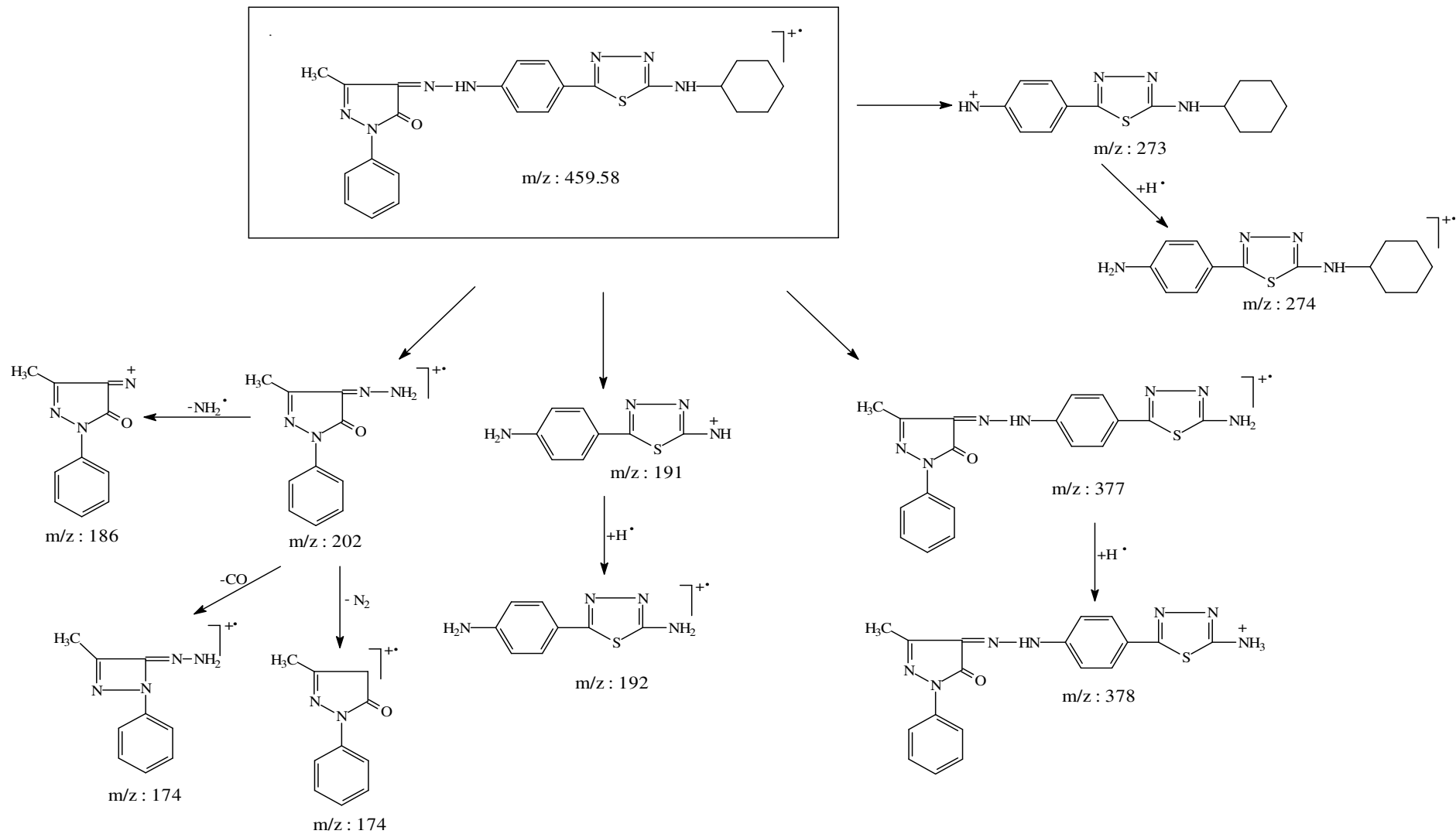
Şema 6.5.9. Bileşik 3d'nin kütle parçalanma yolları



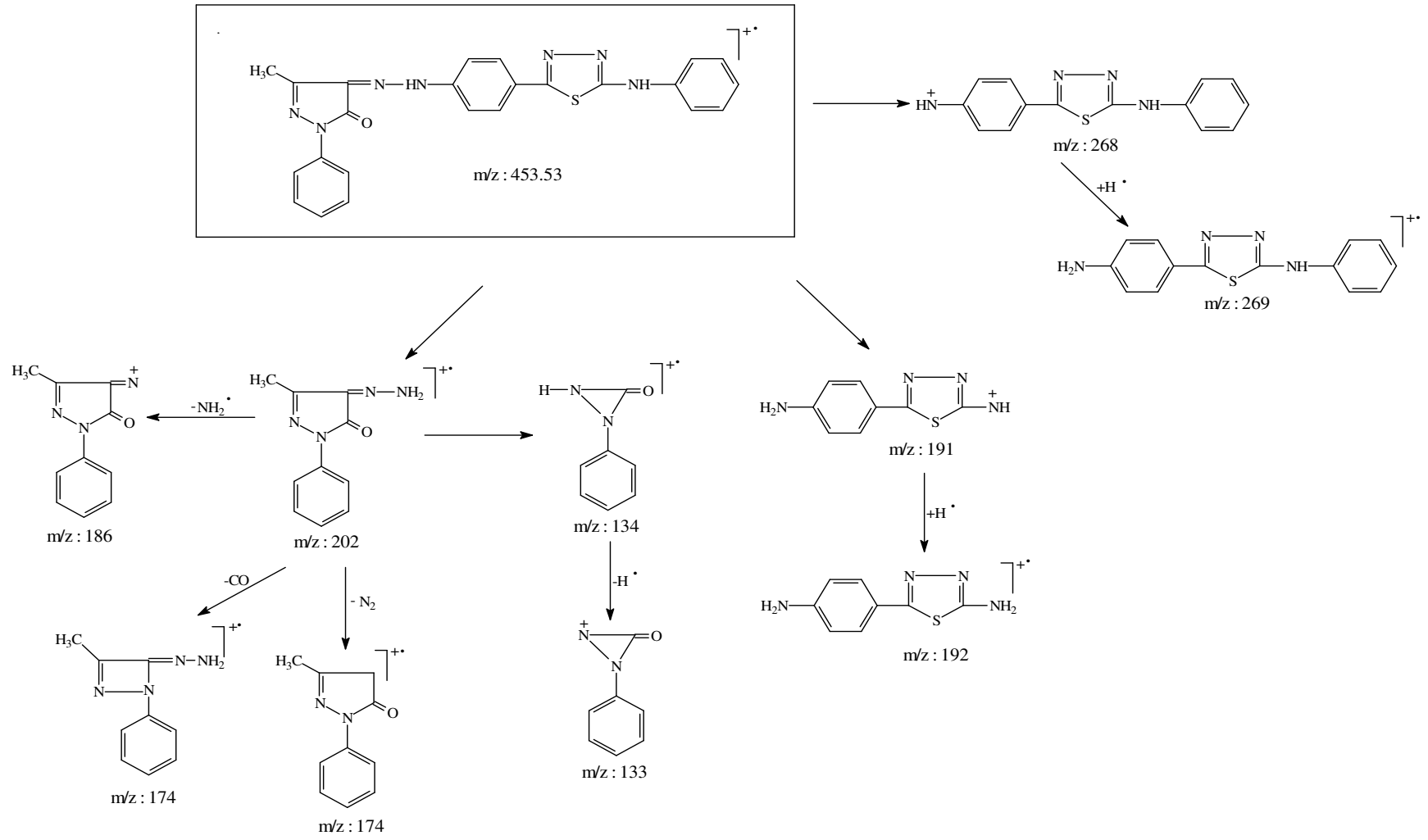
Şema 6.5.10. Bileşik 3e'nin kütle parçalanma yolları



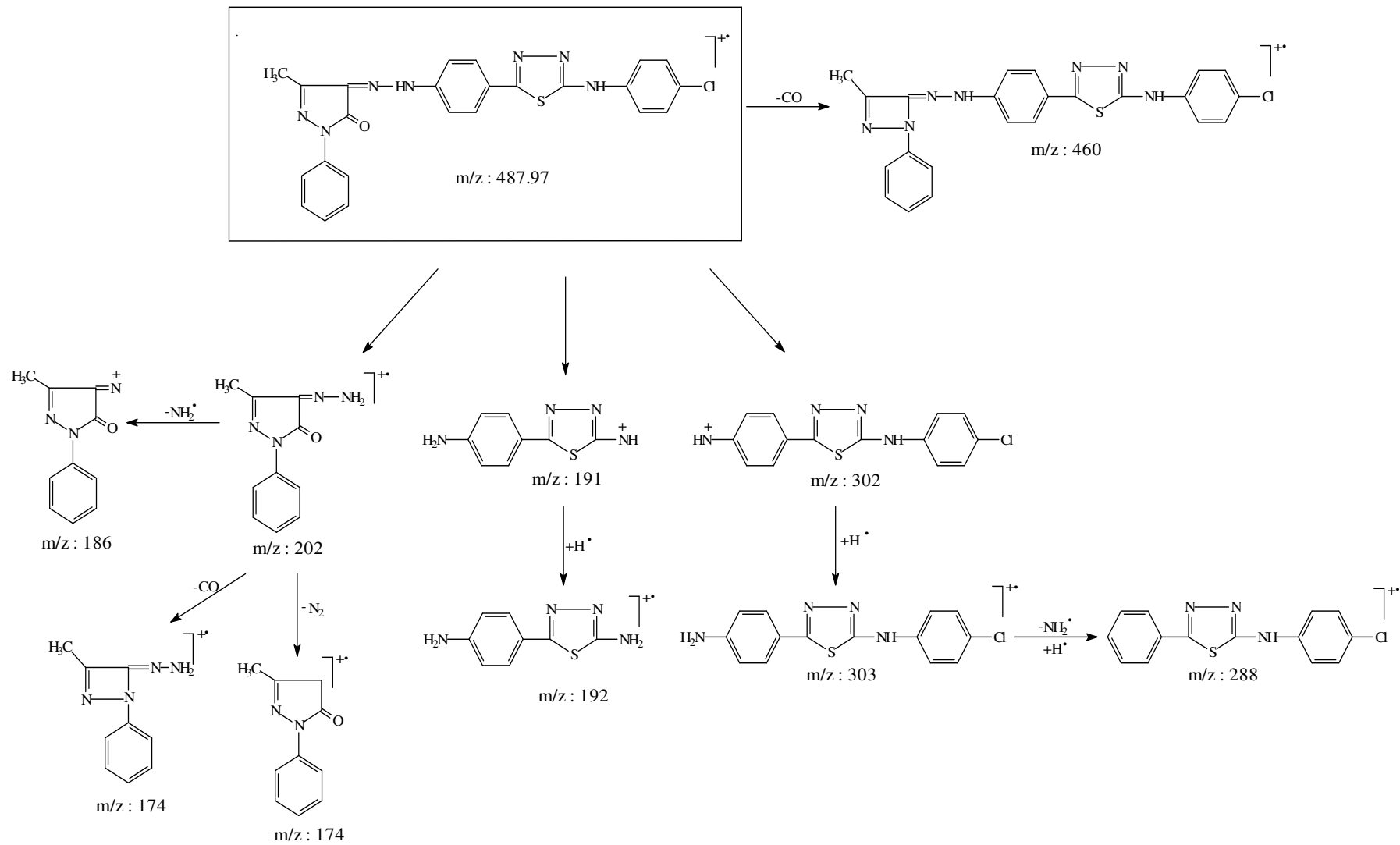
Şema 6.5.11. Bileşik 4a'nın kütle parçalanma yolları



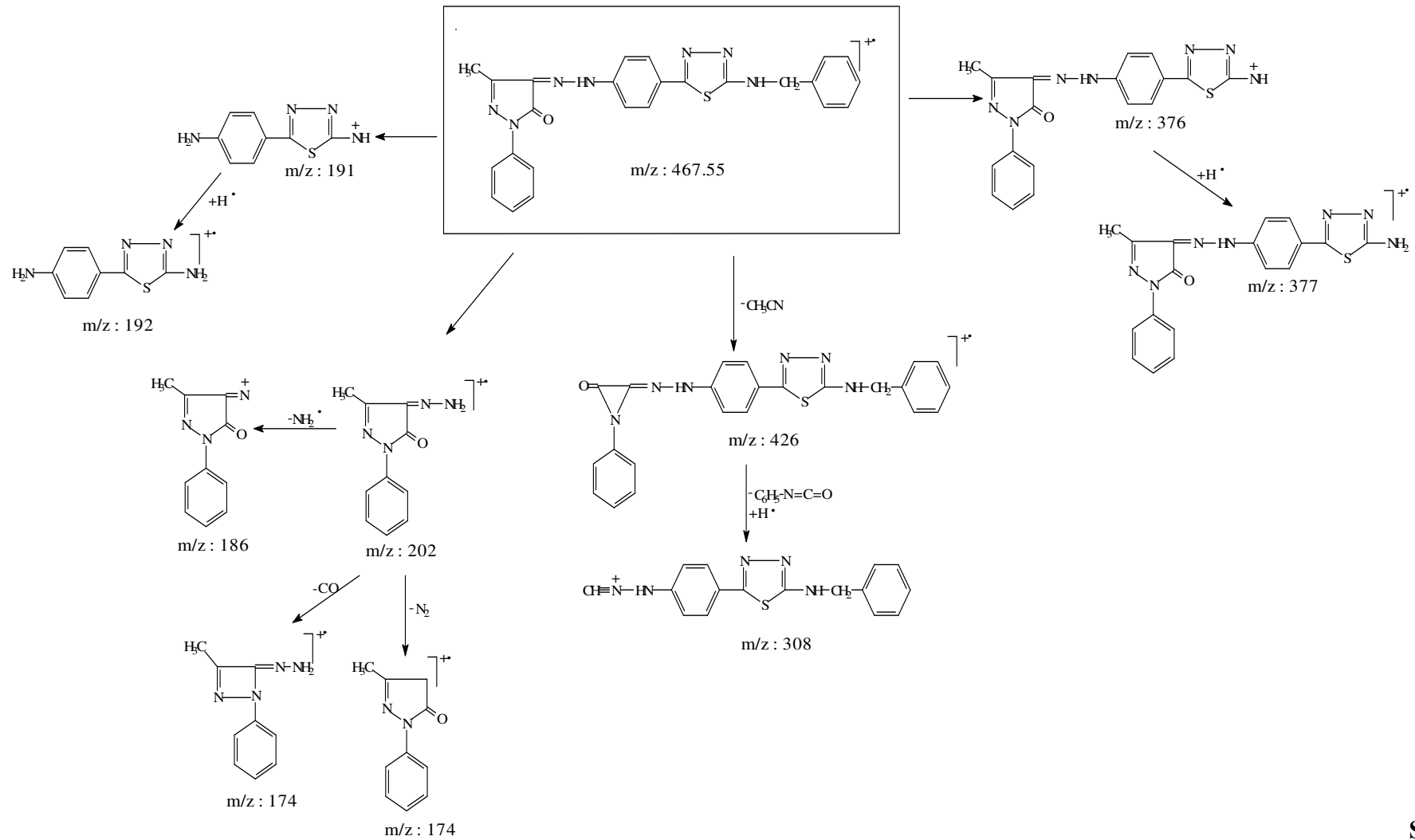
Şema 6.5.12. Bileşik 4b'nin kütle parçalanma yolları



Şema 6.5.13. Bileşik 4c'nin kütle parçalanma yolları

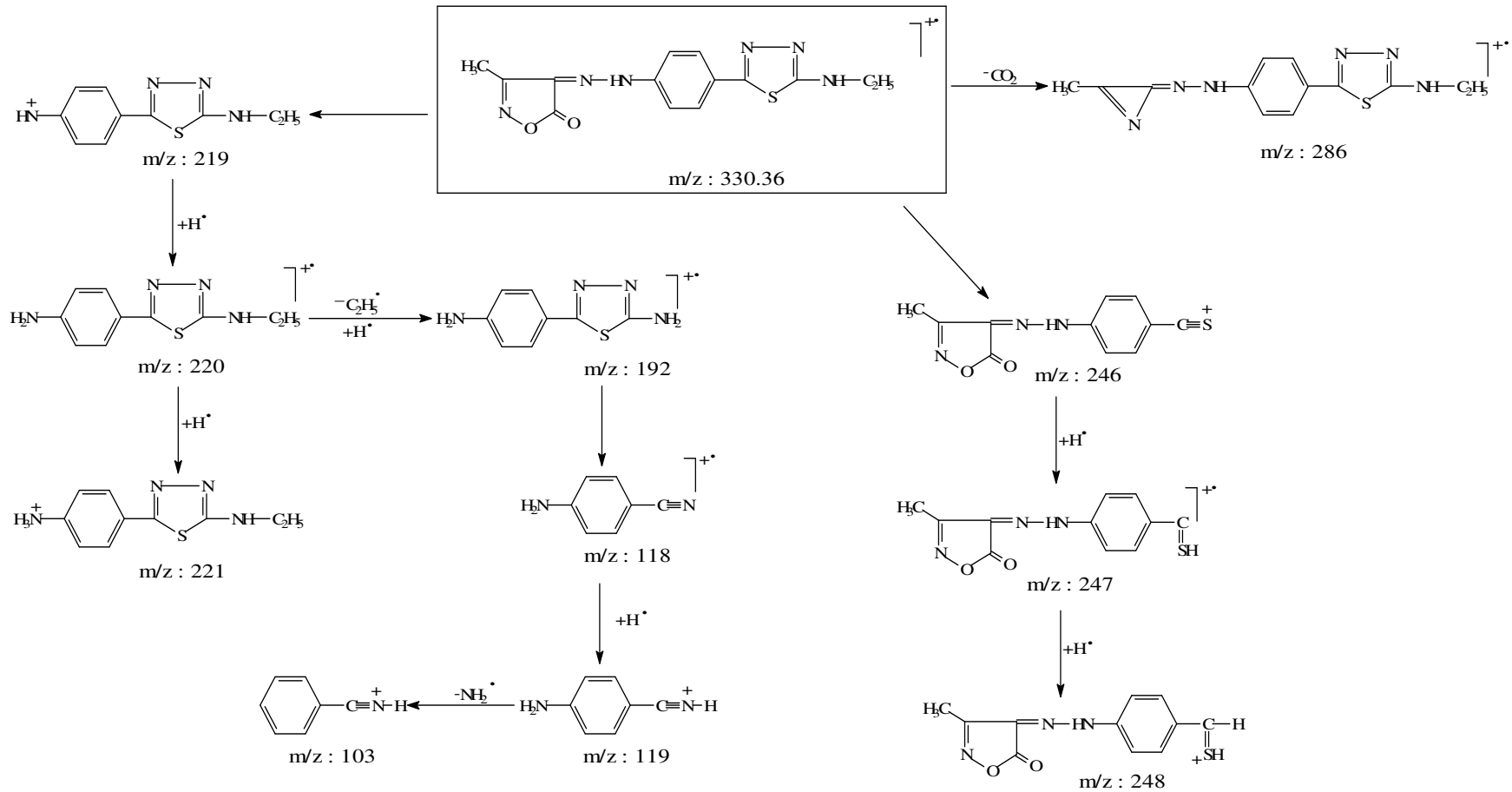


Şema 6.5.14. Bileşik **4d**'nin kütle parçalanma yolları

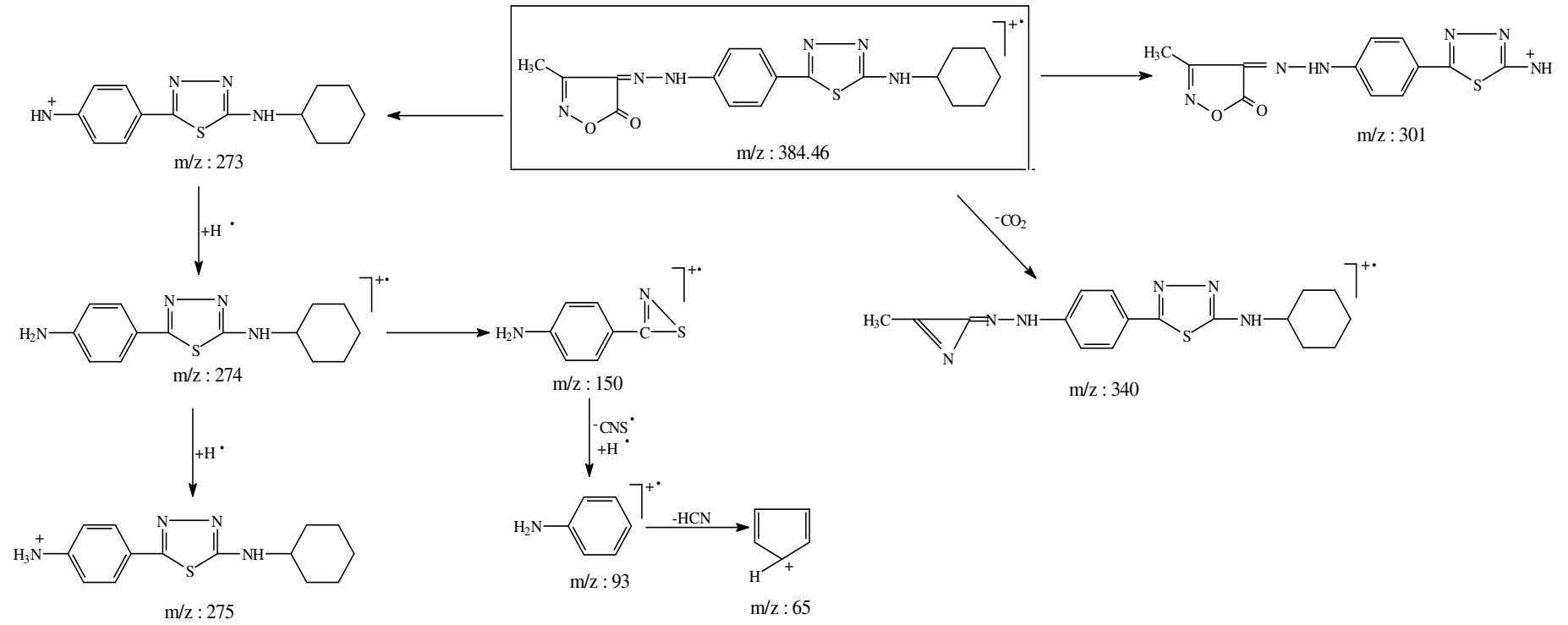


Şe

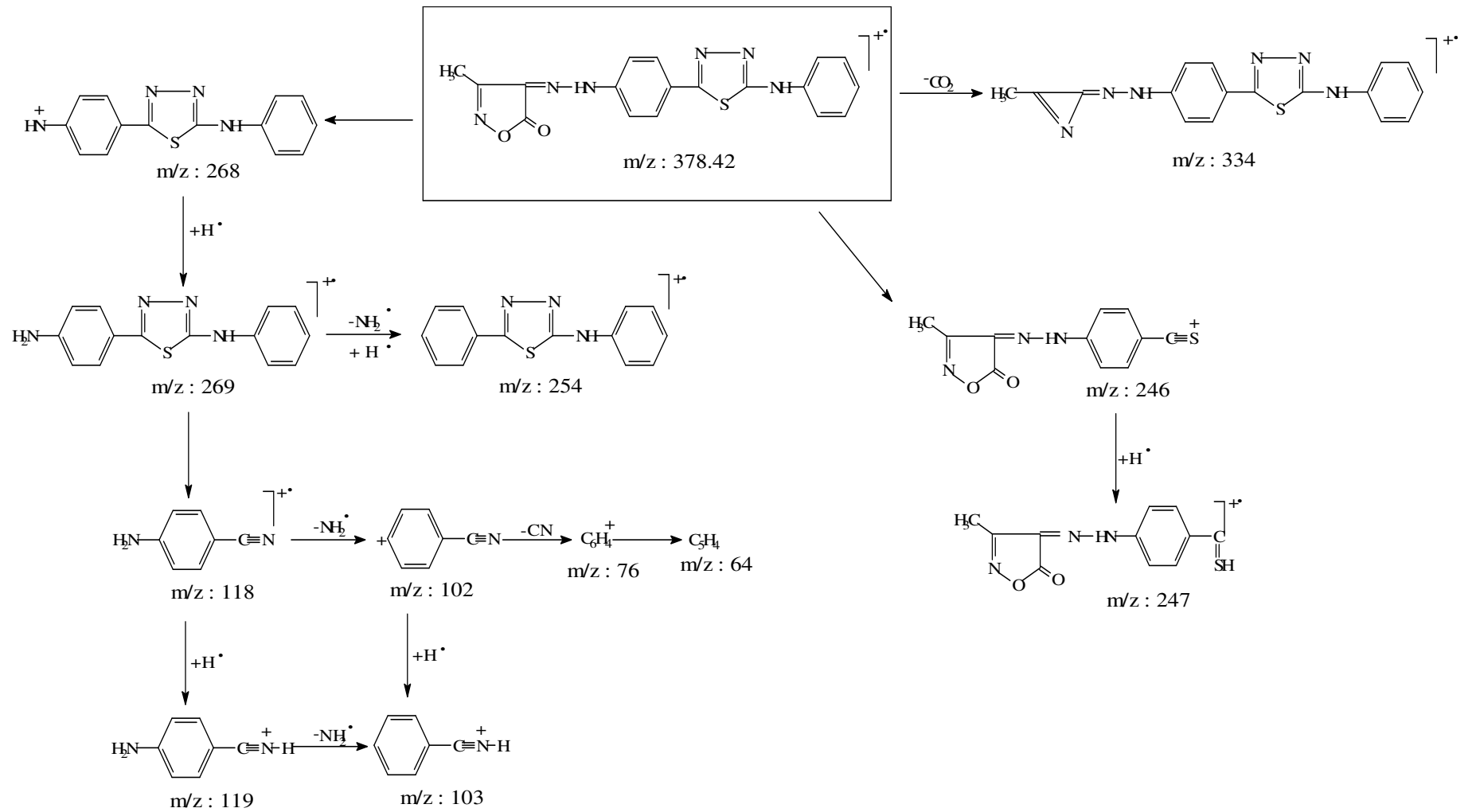
Şema 6.5.15. Bileşik 4e'nin kütle parçalanma yolları



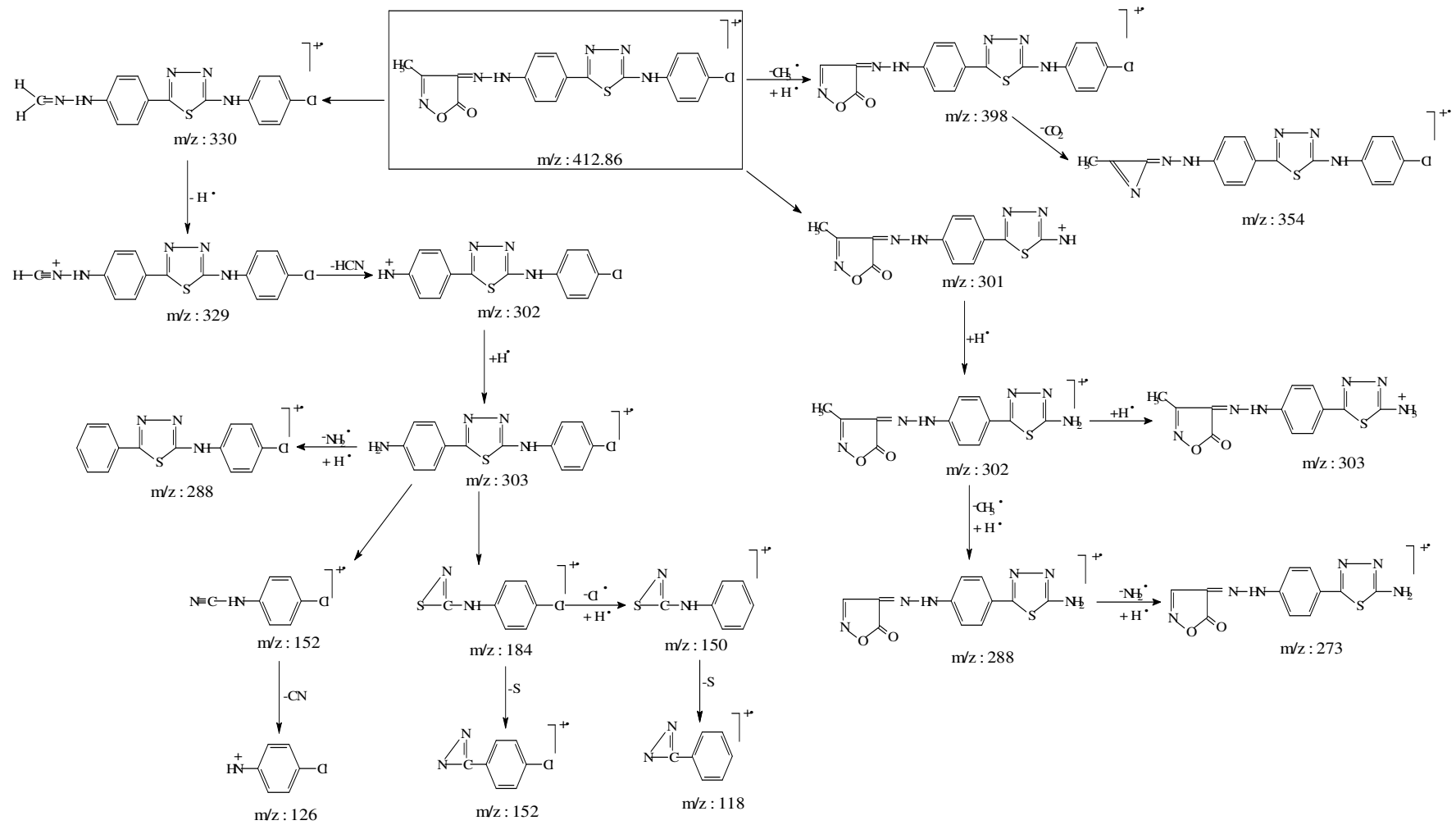
Şema 6.5.16. Bileşik 5a'nın kütle parçalanma yolları



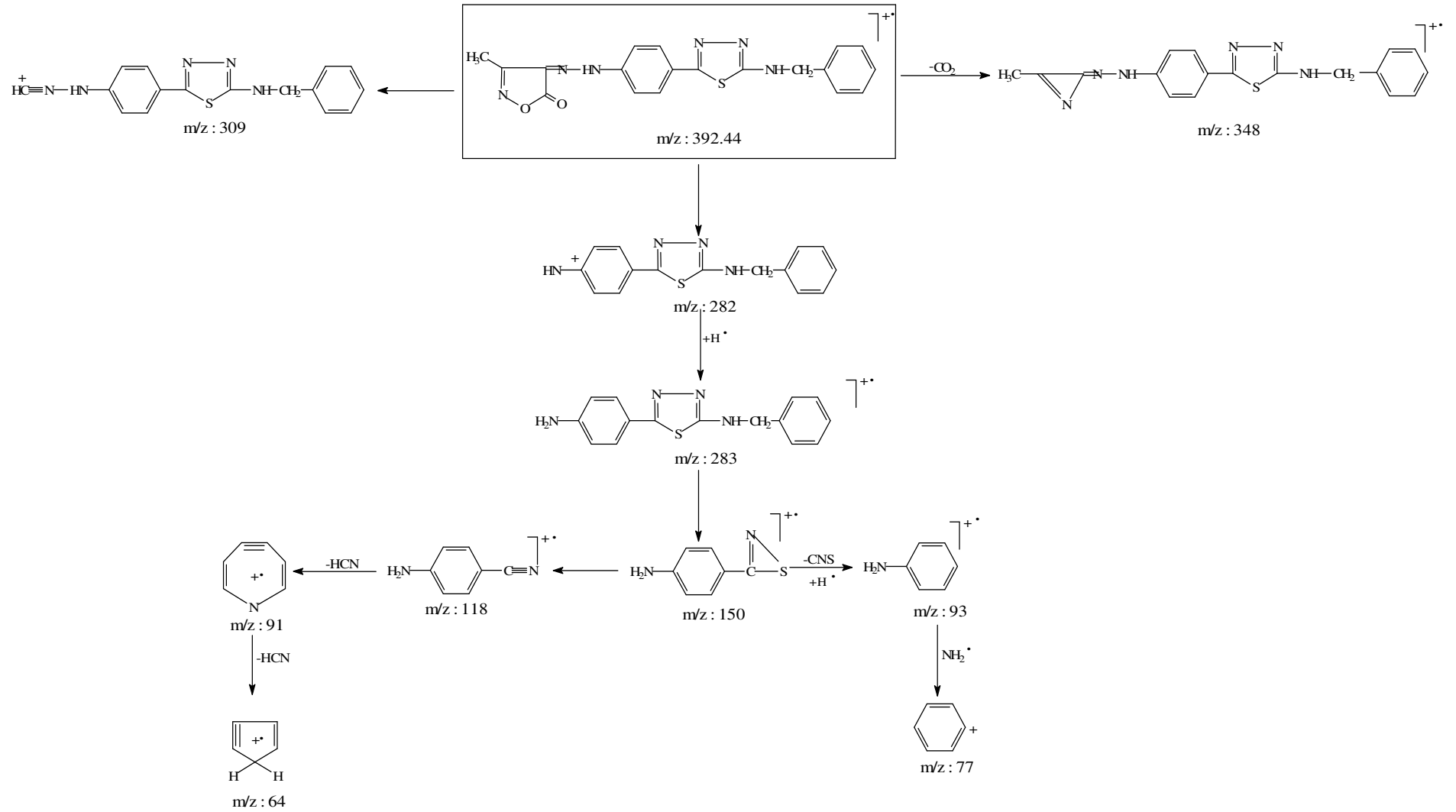
Şema 6.5.17. Bileşik **5b**'nin kütle parçalanma yolları



Şema 6.5.18. Bileşik 5c'nin kütle parçalanma yolları



Şema 6.5.19. Bileşik **5d**'nin kütle parçalanma yolları

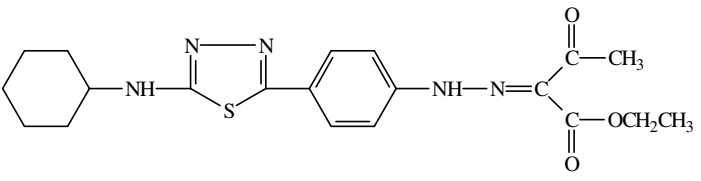
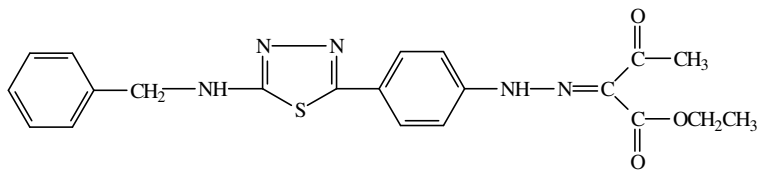
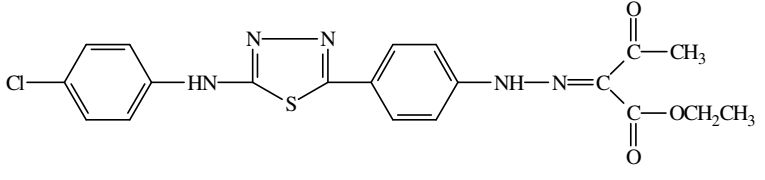


Şema 6.5.20. Bileşik 5e'nin kütle parçalanma yolları

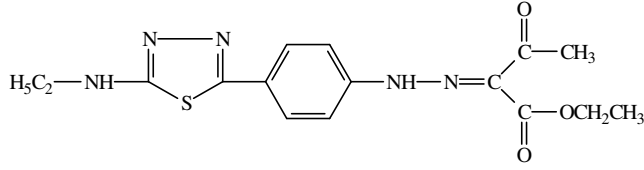
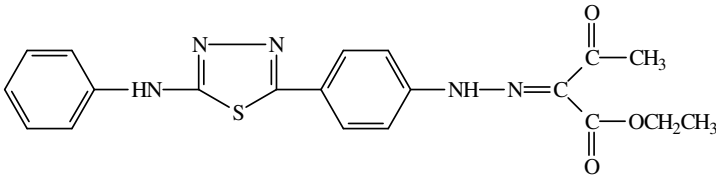
6.6. ANTİTÜBERKÜLOZ AKTİVİTE BULGULARI

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri Bactec 460 Radyometrik Sistemi kullanılarak araştırılmış, uygulanan 6.25 µg/ml konsantrasyonda 1,3,4-tiyadiazollerden hareketle elde edilen kenetlenme ürünlerinin % 52-86 ve siklizasyon ürünlerinin % 48-87 oranında değişen bir inhibisyon yaptıkları görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin (4a, 4c, 4e dışında) aktivite sonuçları **Tablo 6.6.1.**, **Tablo 6.6.2.** ve **Tablo 6.6.3.**'te gösterilmiştir.

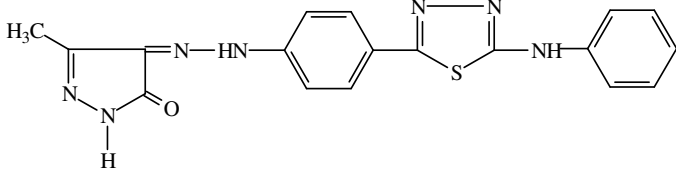
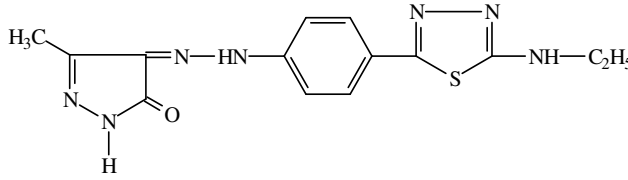
Tablo 6.6.1. : Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların antitüberküloz aktivite sonuçları

Bileşik Kodu	Kimyasal formül	MİK (µg/ml)	% inh.
2b		>6.25	86
2e		>6.25	76
2d		>6.25	72

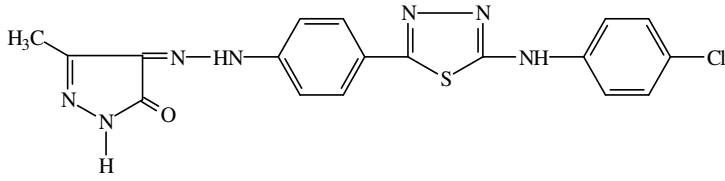
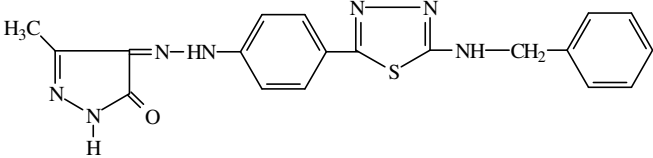
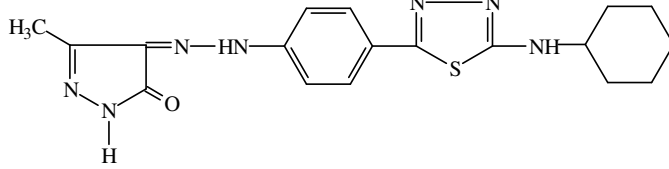
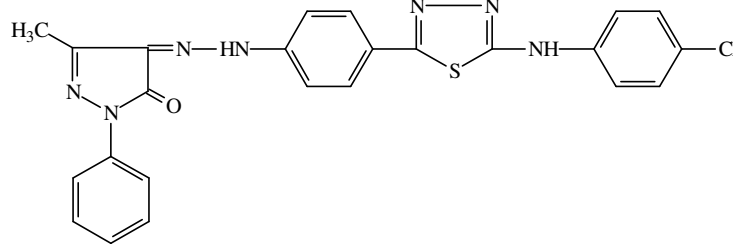
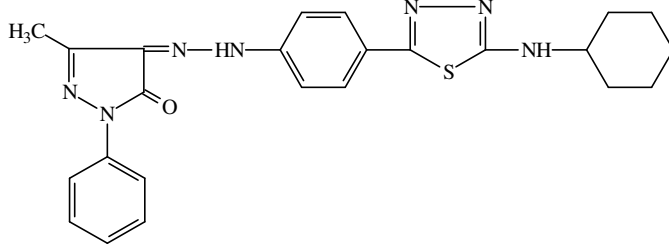
Tablo 6.6.1. 'in devamı

Bileşik Kodu	Kimyasal formül	MİK (µg/ml)	% inh.
2a		>6.25	63
2c		>6.25	52

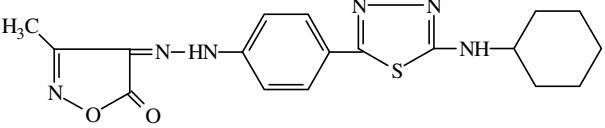
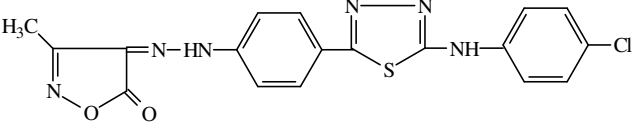
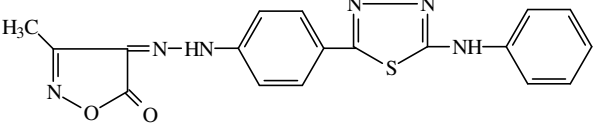
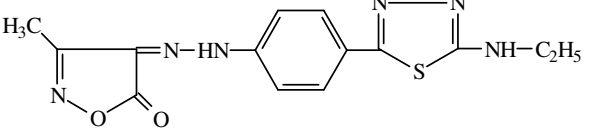
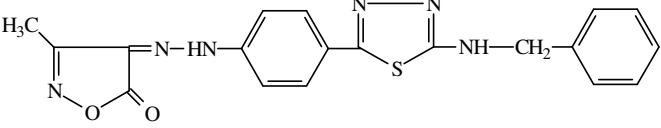
Tablo 6.6.2.: 1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların antitüberküler aktivite sonuçları

Bileşik Kodu	Kimyasal formül	MİK (µg/ml)	% inh.
3c		>6.25	59
3a		>6.25	58

Tablo 6.6.2 'in devamı

Bileşik Kodu	Kimyasal formül	MİK (µg/ml)	% inh.
3d		>6.25	52
3e		>6.25	50
3b		>6.25	48
4d		>6.25	68
4b		>6.25	53

Tablo 6.6.3. : 3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon'ların antitüberküler aktivite sonuçları

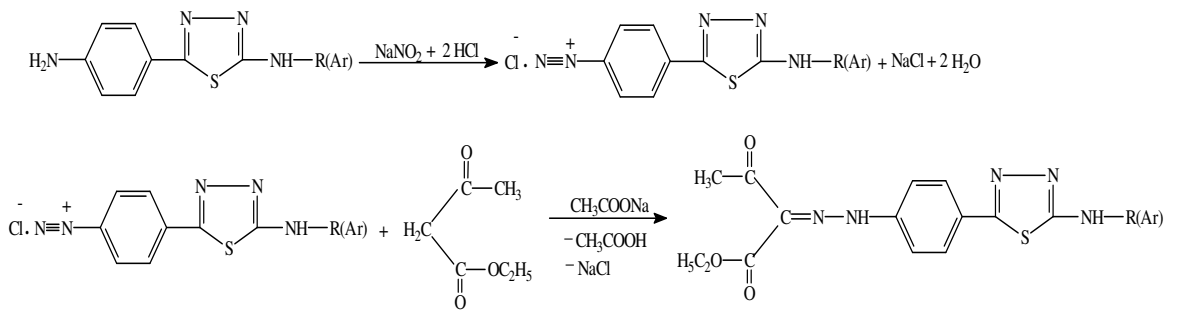
Bileşik Kodu	Kimyasal formül	MİK (µg/ml)	% inh.
5b		>6.25	87
5d		>6.25	82
5c		>6.25	65
5a		>6.25	62
5e		>6.25	58

7. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşikler etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat'lar, 1-(nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'lar ve 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon'lar olmak üzere üç ana bölüm altında tartışılmıştır.

7.1. ETİL 2-[4-(5-ALKİL/ARILAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL) FENİLHİDRAZONO]-3-OKSOBÜTİRALAR [2a-e]

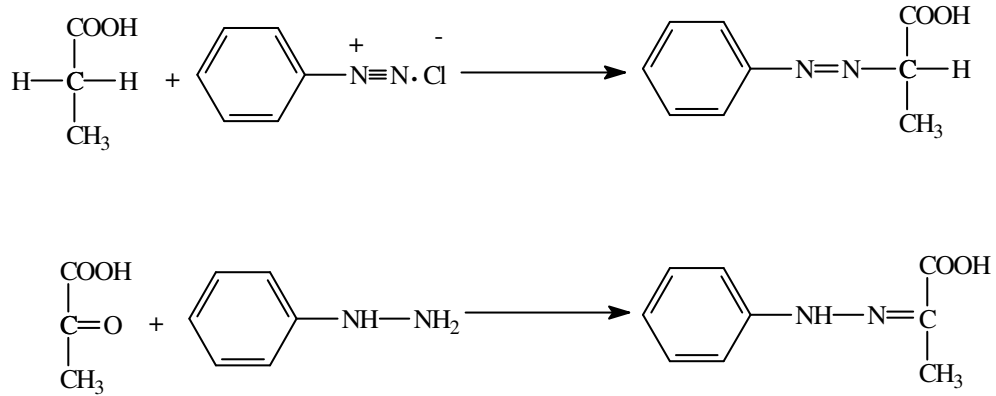
2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazoller'in (1a-i) soğukta asit ortamda sodyum nitritle aril diazonyum tuzları oluşturulmuş, bunların sodyum asetatlı ortamda etil asetoasetat ile reaksiyonları sonucu beş adet yeni bileşik % 61.05-68.74 verimle elde edilmiştir (Şema 7.1.1.).



Şema 7.1.1. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların sentezi

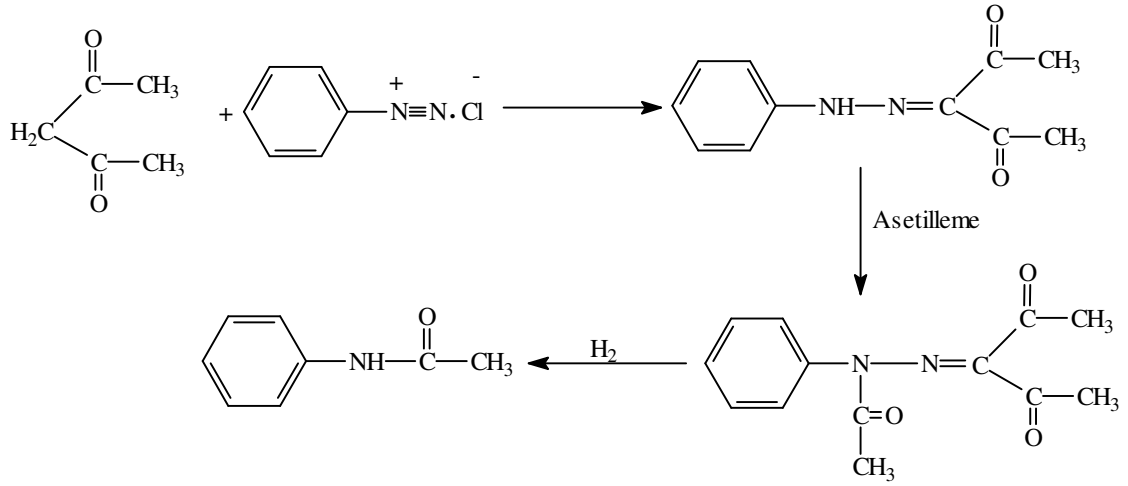
Kenetlenme ürünleri azo ya da hidrazon yapısında oluşabilmektedir. Ancak aromatik primer aminlerin, alifatik aktif C-H bileşikleri ile kenetlenmeleri sonucunda kenetlenmenin meydana geldiği karbon atomu üzerinde iki hidrojen varsa bir tautomeri sonucu hidrazon yapısı meydana gelmektedir. Karbon atomu üzerinde bir hidrojen bulunması durumunda gruptardan biri Japp Klingemann reaksiyonuna göre ayrılarak yine hidrazon yapısında stabilize bir ürün oluşturmaktadır.

1887 yılında Japp ve Klingemann (88), propiyonik asitin benzendiazonyum klorür ile kenetlenme ürününün hidrazon yapısında olduğunu tespit etmişlerdir. Kenetlenme ürünü bileşiğin pirüvik asit ile fenil hidrazin'den elde edilen bileşikle aynı özellikleri gösterdiğini bildirmişlerdir.



Bu alanda yapılan diğer bir çalışma ise sentezlenen ürünlerin tartışmalı yapısını aydınlatmaya yönelik olmuştur. Bayer ve Claisen (90), benzendiazonyum klorür ile asetilaseton'un kenetlenme ürününün hidrazon yapısında olduğunu bildirmiştir.

Pechmann (91) da, kenetlenme ürününü asetilleme ve bunu takiben uyguladığı redüktif bölünme sonucunda asetanilidi elde etmesine dayanarak, söz konusu maddenin hidrazon yapısında olduğunu bildirmiştir.



Bileşiklerin hidrazon yapısında oldukları spektral veriler yardımı ile tespit edilmiş, konu ile ilgili tartışma spektral bulguların değerlendirilmesi başlığı altında ele alınmıştır.

Aromatik primer aminlerde 1a-e'nin, etil asetoasetat ile kenetlenmeleri sonucu oluşan etil 2-(arilhidrazono)-3-oksobütirat yapısındaki maddelerin etanoldeki çözeltilerinin UV spektrumları incelendiğinde 263-276 ve 379-388 nm'ler aralıklarında maksimum absorpsiyon gösterdikleri tespit edilmiştir.

Ergenç ve Rollas (98, 178, 179), asetilasetondan hareketle sentezledikleri bir seri hidrazon türevinin etanol içinde aldıkları UV spektrumlarında 244 nm'deki absorpsiyonun karbonillere, 360-380 nm'deki absorpsiyonların ise hidrazon yapısına ait olduğunu; siklizasyondan sonra spektrumda karbonillere ait absorpsiyonların kaybolup 330-360 nm'ler arasında azo formunu karakterize eden absorpsiyon bandlarının görüldüğünü bildirmişlerdir.

Ergenç ve ark. (106, 180), yaptıkları bir seri çalışmada aromatik primer aminlerin kenetlenme ürünü olan hidrazonların 360-384 nm'ler arasında maksimum absorpsiyon gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

G.Küçükgüzel ve ark. (109), aromatik primer aminlerin etil asetoasetat ile kenetlenmelerinden oluşan etil 2-(arilhidrazono)3-oksobütiratların etanoldeki UV spektrumunda 360-390 nm'lerde hidrazon grubunu; 235-263 nm'lerde ise yapıdaki karbonil kromoforlarını karakterize eden absorpsiyonları kaydetmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar 4-aminobenzoik asit[(4-fluorofenil)metilen]hidrazidinin etil asetoasetat ile tepkimesinden oluşan hidrazon yapısının UV spektrumunda 319 nm'de bir maksimum absorpsiyon görmüşler ve bu bandın hidrazid hidrazon yapısında yer alan C=N kromoforuna ait olabileceğini kaydetmişlerdir. Bileşikler $>CH-N=N$ yapısı taşıysaydı 330-360 nm'ler arasında yer alan (181, 182) ve azo grubunun $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerini karakterize eden 400 nm'in üzerinde absorpsiyon bandları göstermesi gerekecekti (183).

Literatür bilgileri 2a-e bileşiklerinin etanollü çözeltide hidrazon yapısında bulduklarını göstermektedir.

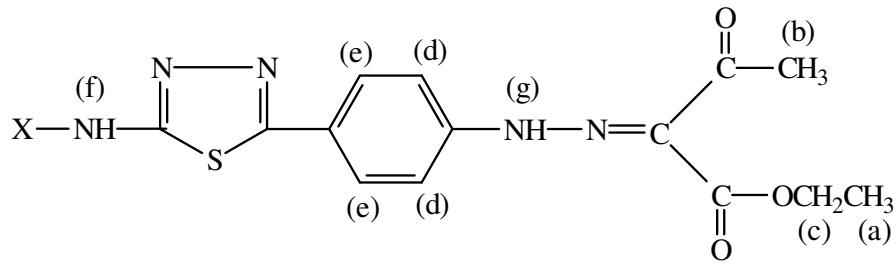
2a-e'nin KBr içerisinde alınan IR spektrumlarında aromatik primer amine ait asimetrik ve simetrik N-H gerilme bandlarının ortadan kalkıp 3128-3200 cm^{-1} 'de kenetlenmeden dolayı oluşan hidrazon yapısındaki bileşiklerde yer alan sekonder amin N-H gerilme bandları tespit edilmiştir. 2a-e'ye ait ester karbonili 1690-1712 cm^{-1} 'de, tespit edilmiştir.

G. Küçükgüzel ve ark.'da (109), arildiazonyum tuzlarının etil asetoasetat ile kenetlenmesinden kazandıkları hidrazon türevlerinde 1685-1720 cm^{-1} 'lerde ester grubuna ait karbonil bandlarını bümüştür.

Tablo 7.1.1. Hidrazon türevlerinin IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandlar (cm⁻¹)

Madde	N-H gerilme bandı	C=O gerilme bandı	C=N gerilme, N-H eğilme bandı	C-O gerilme bandı
2a	3158	1703	1625, 1603, 1580, 1507	1182
2b	3172	1698	1622, 1576, 1524, 1452	1204, 1186
2c	3197, 3143	1690	1619, 1603, 1570, 1501	1216, 1182
2d	3200	1712	1620, 1566, 1523, 1494	1215, 1195
2e	3128	1711	1604, 1581, 1562, 1504	1200, 1166

Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların [2a-e] DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen ortak pikler **Tablo 7.1.2.**'de verilmiştir. 2b-e Bileşiklerinin ortak a protonlarına ait pikler **Tablo 7.1.2.**'de görüldüğü gibi 1.75, 1.31, 1.21, 1.29 ppm'de triplet halinde bulunmuştur. 2a Bileşiğinde amin grubuna bağlı NH-CH₂-CH₃ grubuna ait pik ile ester yapısında yer alan O-CH₂-CH₃ grubuna ait pikin çakışmasından dolayı metil protonları 1.06-1.29 ppm'ler arasında multipler gözlenmiştir. Yapıdaki diğer metil protonları (b), elektron çeken karbonil grubuna bağlı karbon atomu üzerinde olmaları nedeniyle 2.42, 2.54, 2.42, 2.37, 2.51 ppm'lerde singlet halinde görülmüştür. 2a-e Bileşiklerine ait (c) protonları ise 4.33, 4.03, 4.34, 4.23, 4.32 ppm'lerde kuartet şeklinde gözlenmiştir.

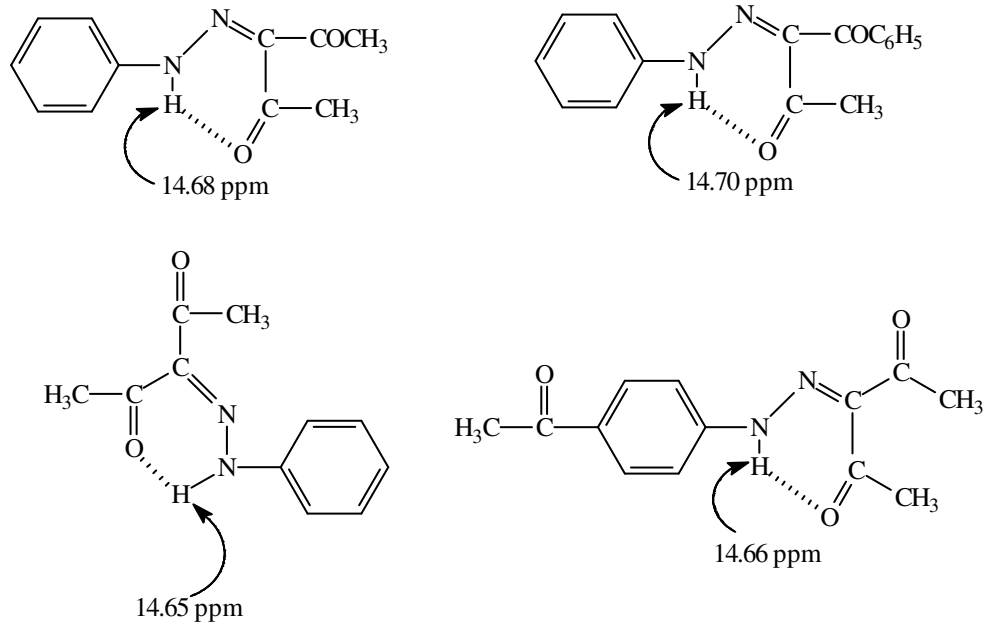


Tablo 7.1.2. 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlenen ortak pikler (ppm)

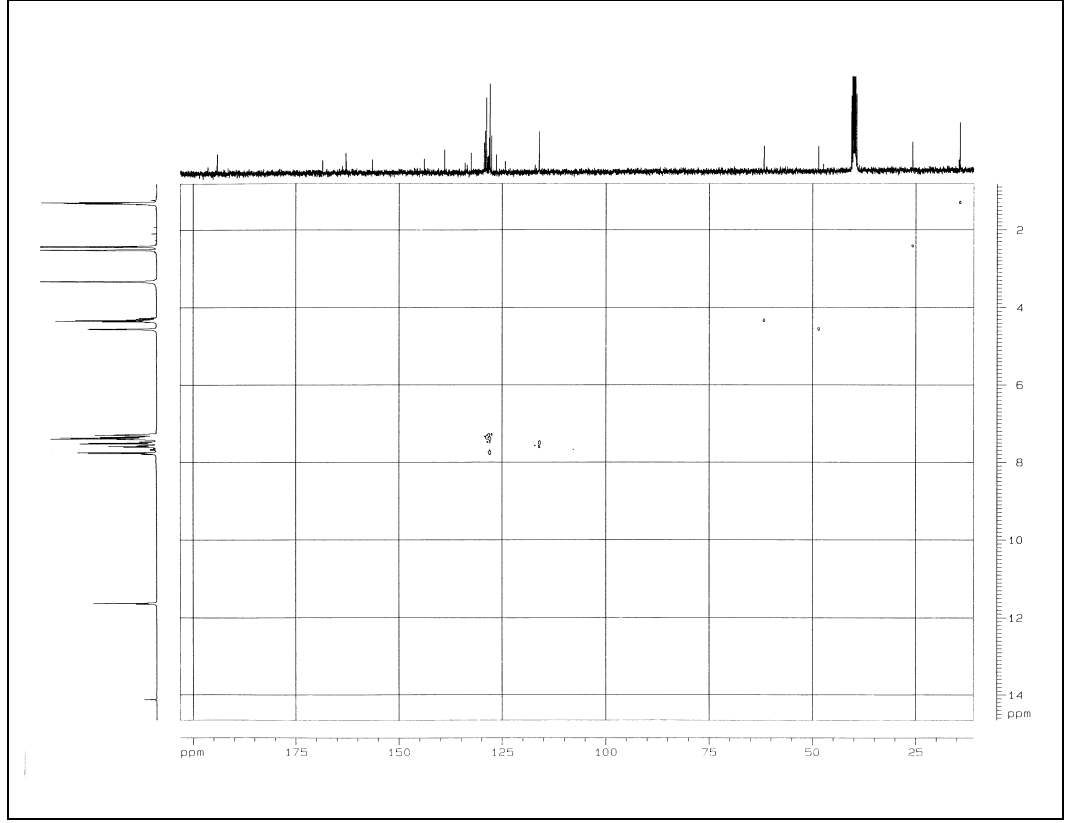
Madde	a	b	c	d	e	f	g	X
2a	1.06-1.29	2.42	4.33	7.51	7.78	7.89	11.62, 14.12	X=C ₂ H ₅ (CH ₃ =1.06-1.29; -CH ₂ = 3,62-3.71)
2b	1.75	2.54	4.03	7.51	7.76	7.85	11.62, 14.12	X=C ₆ H ₁₁ (1.14-1.42; 3,63)
2c	1.31	2.42	4.34	7.56	7.89	10.49	11.63, 14.10	X=C ₆ H ₅ (7.03-7.66)
2d	1.21	2.37	4.23	7.31	7.60	10.50	11.52, 13.90	X=C ₆ H ₅ -Cl (7.45, 7.77)
2e	1.29	2.51	4.32	7.54-7.63	7.81	7.54-7.63	11.63, 14.12	X=C ₆ H ₅ -CH ₂ (CH ₂ =4.66; C ₆ H ₅ = 7.23-7.42)

2a-e Bileşiklerinin azo ya da hidrazo tautomerisi gösteren formlardan hangisini tercih ettiklerinin belirlenmesinde en ayırt edici yöntem olan $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisinden yararlanılmıştır. Kenetlenme ürünlerinin C-azo yapısında bulunmaları durumunda spektrumda 3-4 ppm aralığında integral değeri bir protona eşdeğer olan bir singletin yer alması gerekcekti (98, 99). Ancak 2a-e bileşiklerinin spektrumlarında belirtilen bu alan içerisinde metin protonunu simgeleyen herhangi bir pike rastlanmamış olması, 11.52-11.63 ve 13.90-14.12 ppm aralığında integral değeri bir protona tekabül eden iki ayrı singletin gözlenmesi 2a-e bileşiklerinin hidrazo

yapısında olduğunu göstermiştir. Yaptığımız literatür araştırmaları, kenetlenme ürünlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında bileşiklerin genellikle hidrazon formunda buldukları, hidrazon protonunun serbest halde bulunması durumunda 8-10 ppm'de, hidrojen bağı oluşturması durumunda 12.83 ppm'de (183) sinyal verdikleri tespit edilmiştir. Yine yapılan araştırmalar sonucunda hidrazon protonunun genellikle H-bağı yaparak stabilize oldukları görülmüş, aşağıda verilen örneklere kimyasal kayma değerleri gösterilmiştir (184-186).

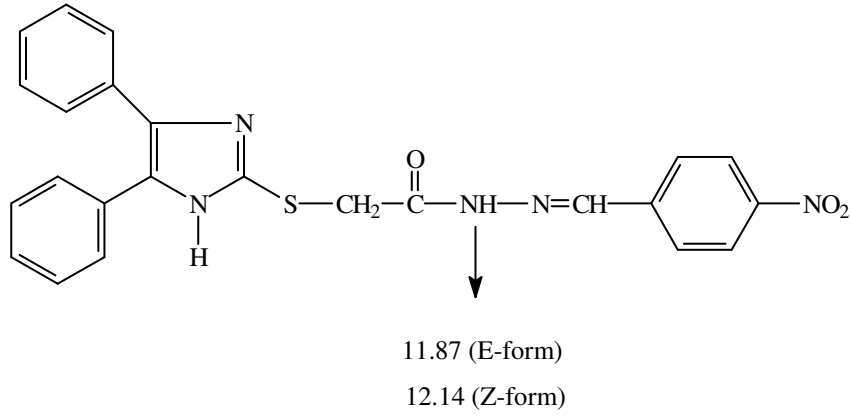


Etil asetoasetat ile kenetlenme ürünleri olan 2a-e maddelerinin 11.52-11.63 ve 13.90-14.12 ppm aralığında integral değerleri bir protona tekabül eden iki ayrı singlet şeklinde gözlenen piklerin, hidrazon protonlarına ait sinyaller olduğu tespit edilmiştir. Bu amaçla prototip olarak seçilen 2e'nin D_2O içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 11.63 ve 14.12 ppm'de gözlenen piklerin ortadan kalkması hidrojenin azota bağlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca 2e bileşiğinin DMSO-d_6 içinde alınan HETCOR spektrumunda 11.63 ve 14.12 ppm'lere karşılık gelen bir karbon olmaması bu protonların hidrazona ait olduğunu göstermiştir.

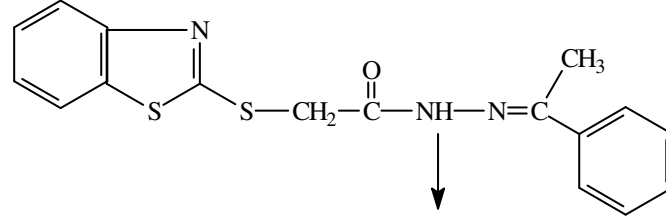


Şekil 62: Madde 2e'nin HETCOR spektrumu

Nitekim Gürsoy ve ark. (187), sentezledikleri aşağıda formülü görülen hidrazid-hidrazonların $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında NH piklerini iki ayrı singlet halinde gördüklerini, bu durumun geometrik izomeriden kaynaklandığını, bileşiklerin syn ve anti konfigürasyonları halinde bulunduğunu belirtmişlerdir.



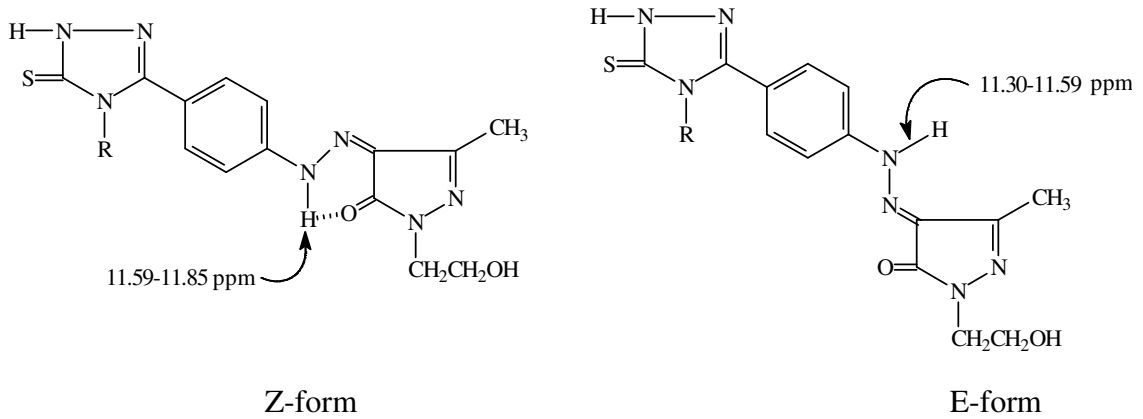
Yıldır ve ark. (188), [(2-benzotiazoliltiyo)asetil]hidrazid-hidrazonların $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında hidrazon NH protonuna ait piki 10.70 ve 10.90 ppm'de iki ayrı singlet olarak saptamışlardır.



10.70 (E-form)

10.90 (Z-form)

G. Küçükgül ve ark. (189), sentezledikleri 1-(β -hidroksietil)-3-metil-4-[4-(2,4-dihidro-4-sübstitüe-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında hidrazon NH grubuna ait iki pik saptamışlar ve bu iki pikin maddelerin izomerik şekillerinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

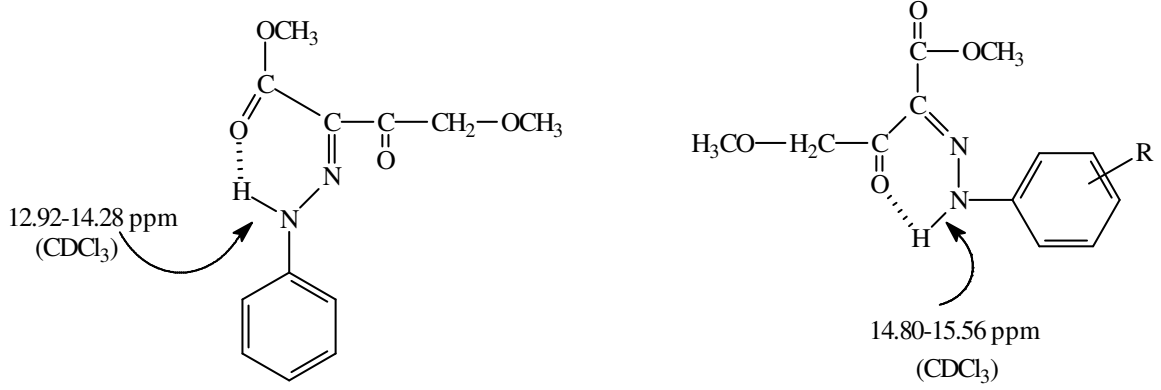


Z-form

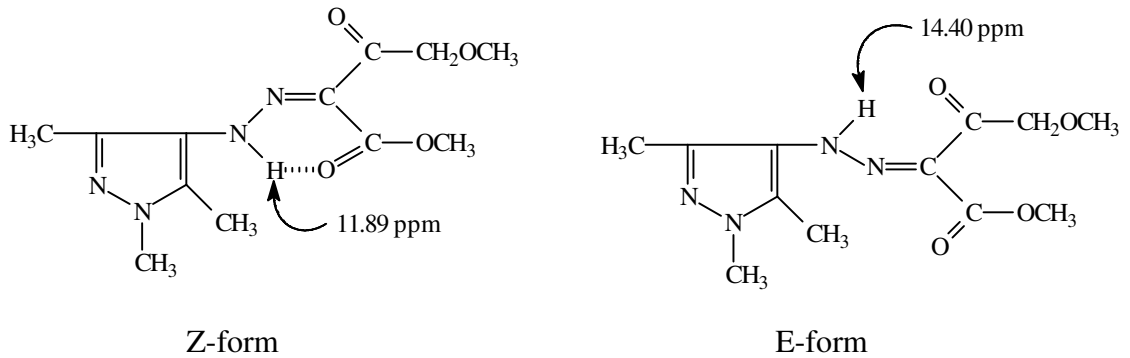
E-form

Çapan (107), 4-karbetoksianilin bileşiğinin diazonyum tuzunun, metil 4-metoksi-3-oksobutanoat ile kenetlenmesinden elde ettiği ürünün DMSO-d_6 ve CDCl_3 içerisindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında bileşiklerin iki geometrik izomer şeklinde bulunduğunu CDCl_3 'de birincisi 14.80-15.56 ppm ve ikincisi 12.92-14.28 ppm'lerde iki ayrı singlet, DMSO-d_6 çözücüsünde ise birincisinin 13.75-14.03 ppm, ikincisinin 11.89-11.93 ppm'lerde sinyal verdiklerini bildirmiştir. Bu iki singletin integral değerinin toplamının bir protona tekabül ettiğinden maddelerin çözeltide hidrojen bağı

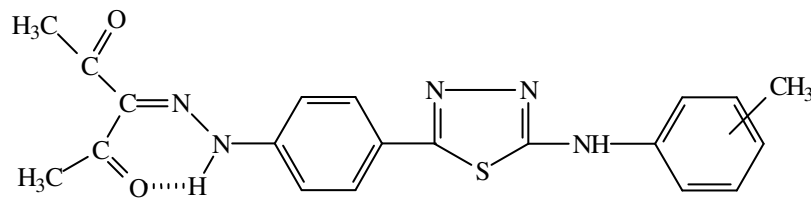
yapmış iki geometrik izomer şeklinde bulunduğunu; elektronegatif grup taşıyan ester karbonilinde elektron yoğunluğunun daha az ve hidrazon protonu ile yaptığı hidrojen bağının daha zayıf olması nedeniyle NH sinyalinin spektrumun yüksek alanında , keton karbonili ile bağ oluşturan NH protonunun ise daha düşük alanda sinyal verdiğini kaydetmişlerdir.



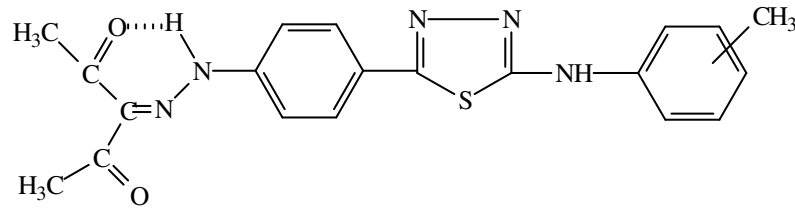
Kaymakçioğlu ve Rollas (111), 4-amino-3,5-dimetilpirazol'ün çeşitli aktif hidrojen bileşikleri ile kenetlenmesinden kazanılan hidrazon türevlerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında hidrazona ait pikleri 11.50-12.60 ppm ve 14.90-15.00 ppm'ler arasında integral değeri bir protona tekabül eden üç farklı rezonans verdiğini tespit etmişlerdir. Hidrazona ait 14.90-15.00 ppm'ler arasında gözlenen sinyallerin hidrojen bağı yapmış NH sinyalinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar 4-amino-1,3,5-trimetilpirazol'ün metil 4-metoksiasetoasetat ile oluşturduğu kenetlenme ürününden kazanılan hidrazon protonlarına ait sinyalleri 11.89 ve 14.40 ppm'de olmak üzere iki singlet halinde gözlemişlerdir.



Karakuş (3), 2,3,4-pentantrion-3-[4-[5-(2-metilfenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil]hidrazon bileşiğinin CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında hidrazon N-H'si 14.30-14.75 ppm aralığında multipler ve iki singlet, 2,3,4-pentatrion-3-[4-[5-(4-metilfenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil]hidrazon DMSO-d_6 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında ise hidrazon N-H'si 13.02-14.46 ppm aralığında dublet ve yaygın singlet şeklinde tespit etmelerinin geometrik izomeriden kaynaklandığını bildirerek bileşikleri aşağıdaki gibi formüllendirmişlerdir.

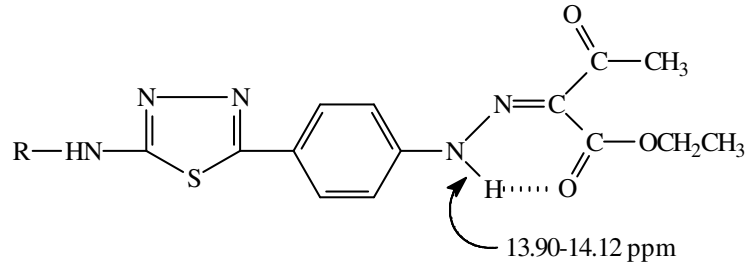


Syn (Z)

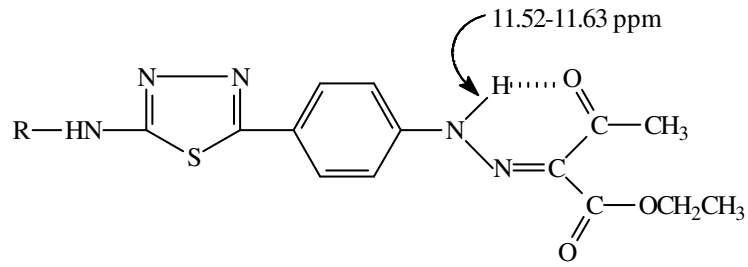


Anti (E)

2a-e Bileşiklerinin DMSO-d_6 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarındaki veriler yukarıdaki bilgiler ile benzerlik göstermektedir. 2a-e Bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında hidrazon proton sinyallerinin 11.52-11.63 ve 13.90-14.12 ppm aralığında integral değeri bir protona karşılık gelen iki ayrı singlet şeklinde olması bileşiklerin iki izomerinin bulunduğunu göstermektedir. Bileşikler aşağıda gösterildiği şekilde formüle edilmiş ve izomerlerin bulunma oranları tespit edilmiştir.



Syn (2a % 12.61; 2b % 21.95; 2c % 15.29; 2d % 19.24; 2e % 16.02)



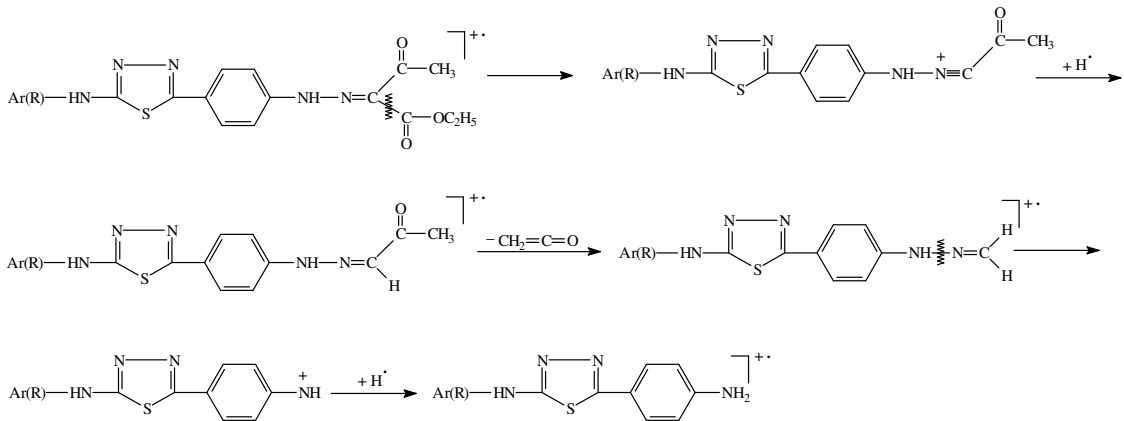
Anti (2a % 87.39; 2b % 78.05; 2c % 84.71; 2d % 80.76; 2e % 83.98)

¹H-NMR spektrumları alınan bileşiklerde farklı olarak görülen bölünmelerde rastlanmıştır. Şöyle ki etil sübstitüentli 2a bileşiğinde etil grubunun metil protonları etoksi grubundaki (-O-CH₂-CH₃) metilen protonları ile birlikte 1.06-1.29 ppm'de multipler, metilen protonları ise 4.33 ppm'de iki protona eşdeğer olarak kuartet şeklinde gözlenmişlerdir.

Sikloheksil sübstitüentli 2b bileşiğinde ise sikloheksil grubunun metilen protonları 1.14-1.42 ppm aralığında on proton değerinde multipler, sekonder amine bağlı -CH- protonu ise 3.63 ppm'de singlet olarak saptanmıştır. Karakuş (3), 2-(4-aminofenil)-5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol'ün asetil aseton ile kenetlenmesi sonucu elde ettikleri hidrazon bileşiğinde sikloheksil grubuna ait metilen protonlarını 1.00-2.23 ppm'ler arasında multipler, -CH- protonunu ise 3.74 ppm'de singlet olarak bulmuşlardır.

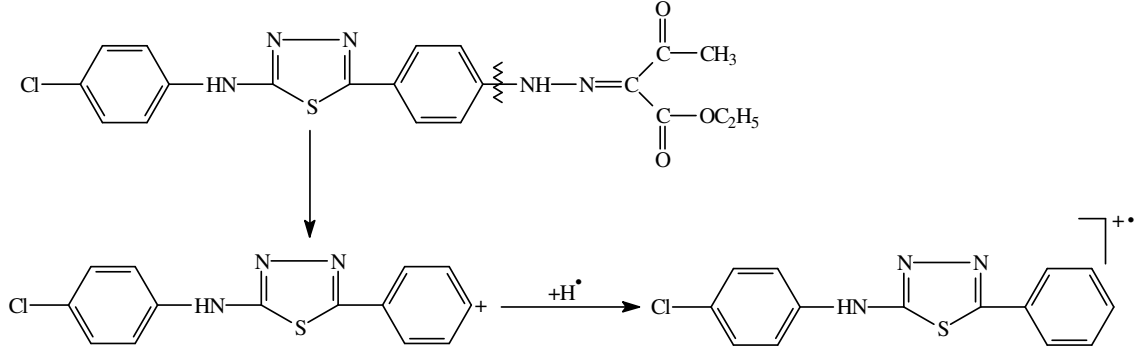
Fenil sübstitüenti taşıyan 2c bileşiğinde aromatik halkanın 4-konumundaki proton komşu karbondaki protonlarla etkileşerek 7.03 ppm'de triplet, 3- ve 5-konumundaki protonlar 7.37 ppm'de triplet, 2- ve 4-konumdaki protonlar ise halkaya elektron veren NH grubunun gölgeleme etkisinden dolayı 7.66 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. 2d'nin Spektrumunda, klorun indüktif etkisiyle elektron çekme, rezonans etkisiyle elektron verme özelliğinden daha kuvvetli olduğu için kloro göre meta konumundaki protonlar daha fazla gölgelenerek 7.45 ppm'de (J:8.7 Hz), orto konumundaki protonlar ise 7.77 (J:8.7 Hz) sinyal vermiştir. Benzil sübstitüenti taşıyan 2e bileşiğinde ise aromatik protonlar 7.23-7.42 ppm'ler arasında multipler olarak gözlenmiştir.

Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat'ların kütle spektrumları kimyasal iyonizasyon (CI) yöntemi kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumlarında moleküler iyon piklerinin ile bağlı bolluğu % 100 olan protone olmuş halde M+1 piki tespit edilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin CI kütle spektrumları incelendiğinde ana parçalanma yolunun hidrazon yapısındaki bileşiklerin bölünmelerine uyduğu görülmüştür (105, 107, 109). Bileşiklerde ortak bölünme yolunun O=C-OC₂H₅ (etilasetat) grubunun ayrılıp hidrojen radikalinin eklenmesiyle oluşan parçadan asetil grubunun keten şeklinde ayrılması ve hidrazon azotları arasındaki bağın bölünmesi ile gerçekleştiği tespit edilmiştir (Şema 7.1.2.).

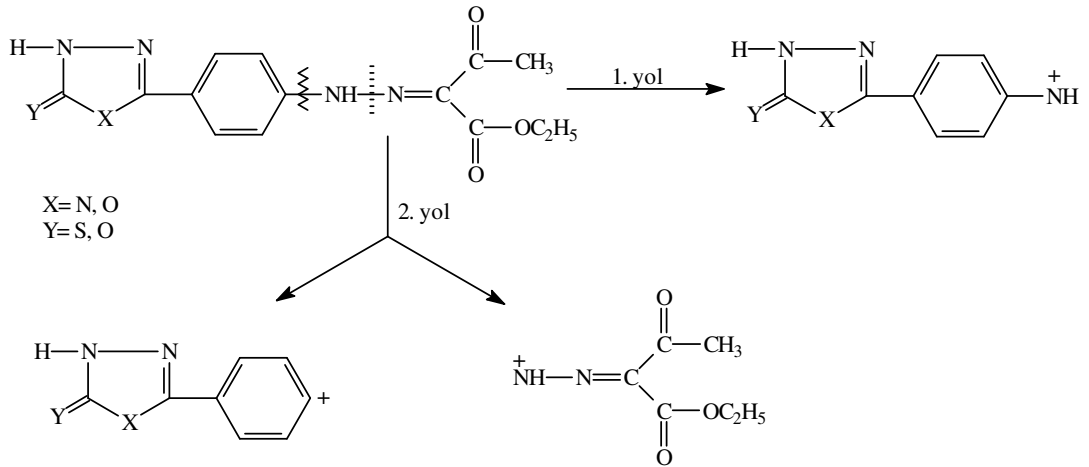


Şema 7.1.2. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların ortak bölünme yolları

Etil 2-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-3-oksobütirat (2d) bileşiğinin kimyasal iyonizasyonla yapılan kütle spektrumunda diğer bileşiklerden farklı bir parçalanma yolu gözlenmiş, bu parçalanmanın benzen halkası ile hidrazon azotu arasındaki bağın kopması sonucunda meydana geldiği görülmüştür



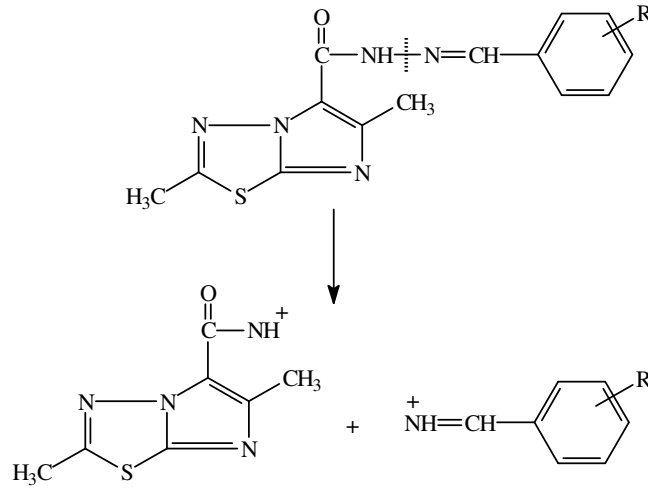
G. Küçüküzü ve ark. (109), etil 2-[(süstitüe)fenilhidrazino]-3-oksobütirat yapısındaki bileşiklerde ana parçalanma yolunun hidrazon azotları arasında gerçekleştiğini bildirmiş, ikinci yol olarak da benzen ile hidrazon azotu arasındaki bağın kopmasını vermiştir.



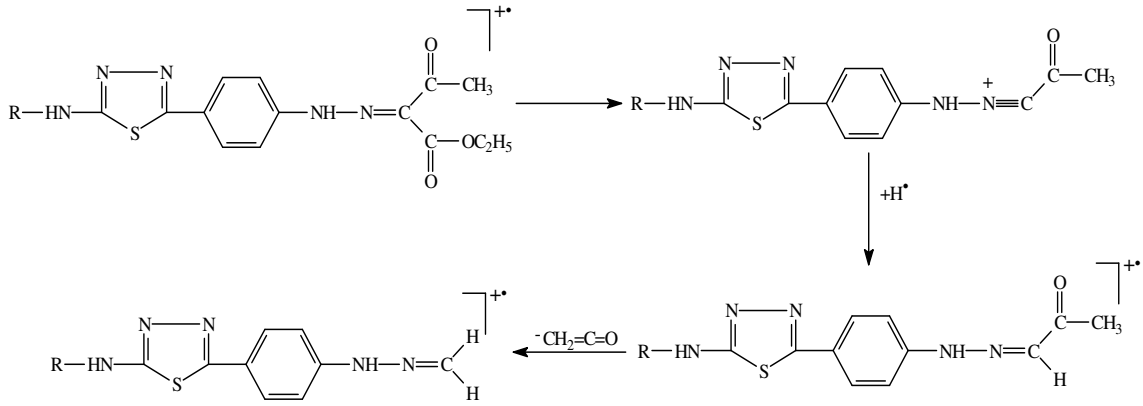
Pabuçcuoğlu ve Rollas (105)'da, 2,3,4-pentantrion-3-[4-(3H-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon-5-il)fenil]hidrazon'un kütle spektrumunda ana bölünmenin hidrazon azotları arasında meydana geldiğini ve temel pikin m/z değeri 43 olan asetil parçası olduğunu bildirmişlerdir.

Çapan (107), 4-metoksi-2-(4-nitrofenilhidrazino)-3-oksobutanoat'ın elektron impakt yöntemi ile alınan kütle spektrumunda ana parçalanmanın hidrazon azotları arasındaki bağın parçalanması ile gerçekleştiğini bildirmiştir.

Terzioğlu ve Gürsoy (190), 2,6-dimetil-N'-süstitüefenilmetilen-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazidlerin kütle spektrumunda parçalanma yollarından birinin hidrazon azotları arasında gerçekleştiğini bildirmesi değerlendirmemizi doğrulamıştır.



Bileşiklere ait diğer bir ortak bölünme yolu etil asetat grubundan -OC₂H₅ grubunun ayrılması ile oluşan asetil grubundan metil radikalinin ayrılmasıyla oluşan parçalanma ürünleridir.



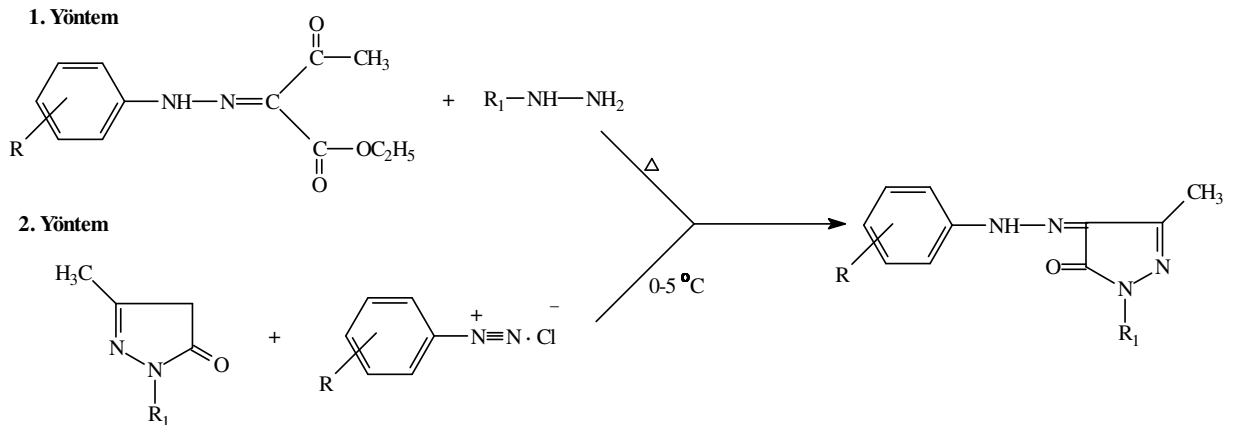
2a bileşiğinin m/z : 288’de bulunan parça protone olmuş bileşikten asetil grubunun atılmasıyla , m/z : 261’de gözlenen parça ise bunu takiben yapıdan etil grubunun $-C_2H_4$ şeklinde kopmasıyla oluşmuştur. Bileşiklere ait bölünme şekilleri Şema 6.5.1., Şema 6.5.2., Şema 6.5.3., Şema 6.5.4. ve Şema 6.5.5.’de gösterilmiştir.

2a-e Bileşiklerinin yukarıda tartışılan UV, IR, 1H -NMR ve kütle spektroskopisi verilerine dayanarak beklenen yapıda tespit edilmişlerdir.

7.2. 1-(NONSÜBSTİTÜE/FENİL)-3-METİL-4-[4-(5-ALKİL/ARİL AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)FENİLHİDRAZONO]-2- PİRAZOLİN-5-ON'LAR [3a-e, 4a-e]

Çalışmanın bu bölümünde, sentezi gerçekleştirilen etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat'lar hidrazin hidrat/fenilhidrazin ile glasiyel asetik asitli ortamda geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokularak 1-(nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'lar elde edilmiştir.

Pirazolon türevi bileşikler iki farklı yöntemle sentez edilebilmektedir (11, 173). Birinci yöntemde, etil 2,3-dioksobütirat-2-arilhidrazonların glasiyel asetik asit (173, 191), etanol- glasiyel asetik asit (192) veya glasiyel asetik asit-sülfürik asitli (193) ortamlarda süstitüe hidrazin, hidrazid, guanidin nitrat, veya tiyosemikarbazidlerle tepkimesi sonucunda pirazolonlar sentezlenmiştir. İkinci yöntemde ise pirazolon halkası aktif hidrojen komponenti olarak kullanılarak aromatik primer aminlerden hazırlanan arildiazonyum tuzları ile sodyum asetatlı (11) veya sodyum hidroksitli (194) ortamda kenetlenmektedir. Çalışmamızda birinci yöntem kullanılmış olup, siklizasyon glasiyel asetik asitli ortamda yapılmıştır.



3a-e ve 4a-e bileşiklerinin etanol içerisinde alınan UV spektrumları değerlendirildiğinde bileşiklerin 203.2-212.8, 245.0-254.6, 308.8-323.8 ve 421.6-433.2 nm'ler aralıklarında maksimum absorpsiyon gösterdikleri tespit edilmiştir. Spektrumda 203.2-212.8 nm'de omuz şeklinde görülen bantlar fenil halkasını karakterize E bantlarıdır. Tiyadiazol halkasını temsil eden $\pi \rightarrow \pi^*$ transisyonlarına ait K bantları 245.0-254.6 nm'lerde tespit edilmiştir. Literatürde de (31, 33) 2,5-disüstitüe tiyadiazoller için 240.0-260.0 nm arasında değişen değerler verilmektedir. 421.6-433.2 nm'ler arasındaki maksimum absorpsiyonlar ise hidrazon yapısının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini simgeleyen bantlardır.

Tablo 7.2.1. [3a-e, 4a-e], Bileşiklerinin UV değerleri

Bileşik	3a	3b	3c	3d	3e
UV (etanol),	432.0	433.2	431.6	430.6	431.4
$\lambda_{\text{maks. nm}} (\epsilon)$	308.8	309.2	308.6	315.4	310.6
	208.8	251.6	209.0	254.6	253.0
		210.4		212.8	210.0

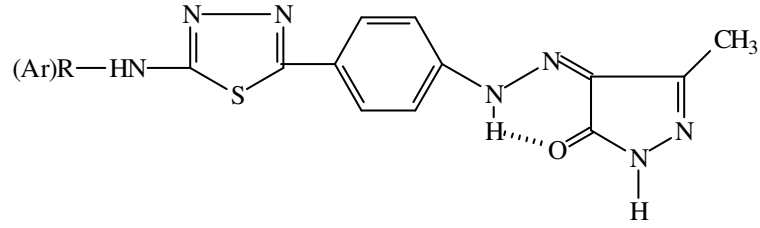
Bileşik	4a	4b	4c	4d	4e
UV (etanol),	421.6	423.6	425.0	430.6	423.8
$\lambda_{\text{maks. nm}} (\epsilon)$	308.8	314.8	323.8	315.4	315.3
	245.0	246.6	249.0	254.6	249.4
	207.6	204.4	203.2	212.8	206.3

Shafik ve Soliman (173), iki ayrı metodla sentezledikleri 3-metil-4-[4-süstitüesülfonamidofenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların UV spektrumunda 250 ve 390 nm'lerdeki, Girges ve ark. (11), N'-nikotinoil/oksinikotinoil-2-pirazolin-5-on'ların

UV spektrumlarında 250 ve 410 nm'lerdeki maksimum absorpsiyonların $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden dolayı bileşiklerin hidrazon formunda olduğunu vurgulamışlardır.

Çapan (107), metil 4-metoksi-3-oksobütanoattan hareketle sentezlediği kenetlenme ürünlerinin hidrazin hidrat/fenilhidrazin ile tepkimesinden elde ettiği hidrazono pirazolonların UV spektrumlarında 398-436 nm'lerdeki absorpsiyonların hidrazon yapısını karakterize bildirmiştir.

3a-e ve 4a-e'de bulunan 421.6-433.2 nm'ler arasındaki maksimum absorpsiyonların hidrazon bandı için verilen değerlerden daha uzun dalga boyunda gözlenmesi, hidrazon N-H grubunun pirazolon C=O grubu ile intramoleküler hidrojen bağı yapmış olduğu düşündürmüştür.



Elguero ve ark. da (195), 385-414 nm'lerdeki absorpsiyonları hidrojen bağı yapmış hidrazon bandı olarak değerlendirmeleri 3a-e ve 4a-e bileşikleri için verilen bulguları doğrulamaktadır.

G. Küçükgüzel ve Rollas (4), 4-arylhidrazono-2-pirazolin-5-on'ların 395-433 nm'lerde maksimum absorpsiyon bandlarını kromoforik C=N grubuna ait K bandları olarak bildirmişlerdir.

Ergenç ve Özdemir'de (196), elde ettikleri 1-sübstitüe-4-sübstitüefenilhidrazino-pirazolidin-3,5-dion'ların hidrazon grubuna ait maksimum absorpsiyonların 364-387 nm'ler arasında tespit etmişlerdir.

Sentezlediğimiz bileşiklerde 332-360 nm (181, 182) ve 290-292 (197) nm'ler arasında azo formunu gösteren N=N grubuna ait maksimum absorpsiyon bandlarının gözlenmemesi bileşiklerin azo değil hidrazo formunda olduğunu göstermiştir.

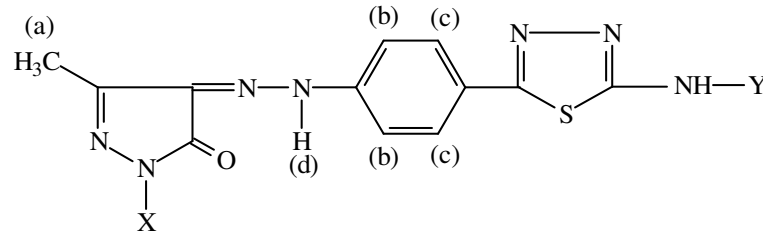
3a-e ve 4a-e'nin KBr içerisinde alınan IR spektrumlarında 1660-1673 cm^{-1} arasında gözlenen pirazolon halkasındaki C=O grubuna ait gerilme bandı siklizasyonun gerçekleştiğinin bir kanıtıdır. Çünkü başlangıç maddeleri olan 2a-e'de ester ve keton karboniline ait bandlar sırasıyla 1690-1712 cm^{-1} 'lerde ve 1658-1683 cm^{-1} 'lerde bulunmuştur. Kandeel ve ark.'nın (198) ve Ivanova ve ark.'nın (199), pirazolon karboniline ait bandları 1680-1660 cm^{-1} arasında bulmaları verilerimizi doğrulamıştır

Tablo 7.2.2. 1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandlar (cm^{-1})

Bileşik	N-H gerilme bandı	C=O gerilme bandı	C=N gerilme, N-H eğilme bandı	C-N gerilme bandı
3a	3243	1664	1606, 1588, 1550, 1446	1244, 1206
3b	3189	1663	1608, 1586, 1547, 1452	1239, 1213
3c	3209	1673	1649, 1587, 1551, 1446	1241, 1204
3d	3143	1673	1604, 1585, 1532, 1441	1226, 1205
3e	3172	1660	1604, 1585, 1532, 1453	1230, 1200
4a	3181	1666	1599, 1575, 1549, 1448	1256
4b	3181	1664	1583, 1546, 1505, 1450	1256, 1228
4c	3199	1669	1621, 1600, 1583, 1543, 1453	1257, 1217
4d	3188	1660	1620, 1598, 1551, 1434	1257, 1216
4e	3174	1664	1608, 1582, 1542, 1452	1232, 1204

2a-e Bileşiklerinden hareketle sentezlenen 3-metil-1-nonsüstitüe/fenil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumları değerlendirildiğinde 2a-e bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen 1.06-1.75 ve 2.37-2.54 ppm'lerdeki etil 3-oksobütirat'ın etil protonlarına ait piklerin ortadan kalktığı, 2.06-2.34 ppm'ler arasında pirazolon halkasında yer alan metil protonlarının singlet şeklinde sinyal verdikleri tespit edilmiştir.

El-masry ve ark.'nın (200), 1-[3-(2-metilbenzimidazol-1-il)propiyonil]-4,5-dihidro-3-metilpirazol-5-on bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda metil protonlarını 2.2 ppm'de üç proton değerinde singlet; Karcı ve Ertan'ın (201), 4-(N-heteroarilazo)-3-metil-1-(3',5'-dipiperidino-s-triazinil)-5-pirazolon bileşiklerinde metil protonlarına ait pikleri 2.3-2.4 ppm'ler arasında singlet; Cerchiaro ve ark. (202), 2-diazo-3-metil-1-fenil-5-pirazolon bileşiğinin metil protonuna ait piki 2.39 ppm'de bulmaları verilerimizi doğrulamıştır.



Tablo 7.2.3. 1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen ortak pikler (ppm)

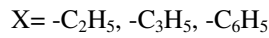
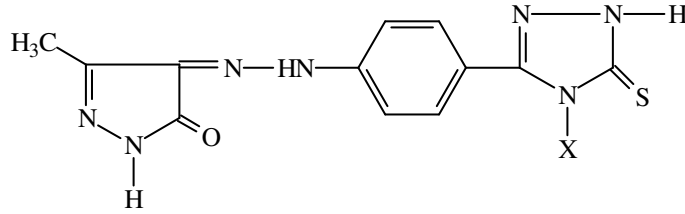
Bileşik	a	b	c	d
3a	2.06	7.51	7.69	13.30
3b	2.17	7.61	7.79	13.30
3c	2.18	7.67	7.91	13.31
3d	2.17	7.23	7.68	13.41
3e	2.17	7.61	7.79	13.35

Tablo 7.2.3.'ün devamı

Bileşik	a	b	c	d
4a	2.33	7.71	7.83	13.84
4b	2.33	7.72	7.83	13.74
4c	2.34	7.67	7.77	13.58
4d	2.34	7.40-7.50	7.40-7.50	13.79
4e	2.33	7.28	7.32	13.54

2a-e bileşiklerinin hidrazin hidratla siklizasyonundan elde edilen pirazolon halkası taşıyan 3a-e bileşiklerinde pirazolon N-H'ına ait pikler 11.46-11.64 ppm'ler arasında singlet şeklinde gözlenmiştir.

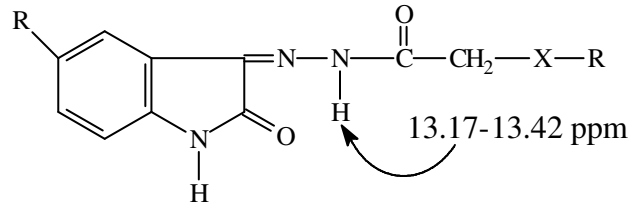
G. Küçükgül ve ark. (189), sentezledikleri 3-metil-4-[4-(2,4-dihidro-4-sübstitüe-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında pirazolon N-H'ına ait pikleri 11.45-11.59 ppm'ler arasında singlet halinde tespit ettiklerini bildirmişlerdir.



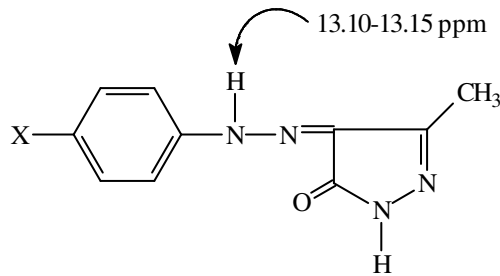
Yen ve Wang (203), 2-amino-4-(p-sübstitüe)fenil tiyazollerin, 3-metil-5-pirazolon ile kenetlenmesi sonucu oluşan 4-(p-sübstitüefenil)-2-(3-metil-5-pirazolon-4-il)azo tiyazol türevlerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında pirazolon yapısına ait N-H pikini 11.16-11.37 ppm'ler arasında singlet olarak gözlemlediklerini bildirmeleri verilerimizi doğrulamaktadır.

3a-e ve 4a-e bileşiklerinin başlangıç maddeleri olan 2a-e bileşiklerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumundan hidrazon proton sinyalleri 11.52-11.63 ve 13.90-14.12 ppm aralığında integral değeri bir protona tekabül iki ayrı singlet şeklinde gözlenirken, 3a-e ve 4a-e bileşiklerinde hidrazon protonuna ait sinyaller 13.30-13.84 ppm arasında yaygın singlet halinde gözlenmesi siklizasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

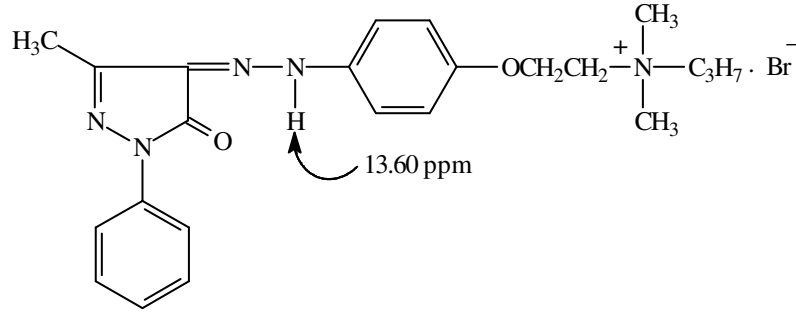
Gürsoy ve ark. (204), sentezledikleri 3-ariloksi/ariltiyooksiasetilhidrazono-2-indolinon'ların ¹H-NMR spektrumlarında hidrazon sinyalini 13.17-13.42 ppm'ler arasında saptamışlardır.



Ayrıca G. Küçükgül ve ark. (109), etil asetoasetat ile oluşturdukları kenetlenme ürünlerinde hidrazon protonlarına ait sinyalleri 10.07-12.67 ppm'lerde; kenetlenme ürünlerinin hidrazin hidrat ile siklizasyonundan elde ettikleri 4-arilhidrazonopirazolonlarda (189) da hidrazon NH sinyallerini 13.10-13.15 ppm'ler arasında tespit etmişlerdir.

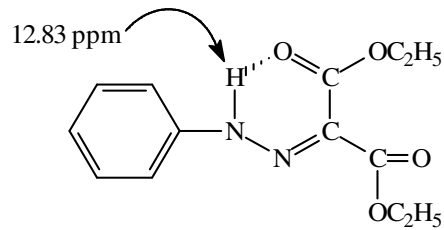


Liu ve ark. (205), sentezledikleri 3-metil-1-fenil-4-[4-(N-propil-N,N-dimetiletoksi)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 13.60 ppm'de gözlenen sinyalin hidrazona ait olduğunu bildirmişlerdir.

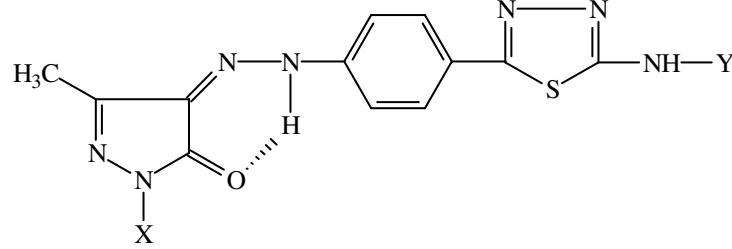


Gerek literatür bulguları (189, 204, 205) gerekse bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3.00-4.00 ppm'lerde (98, 99) azo yapısından kaynaklanan ve metin protonunu (-N=N-CH-) karakterize eden bir sinyalin bulunmaması 3a-e ve 4a-e bileşiklerinin azo değil hidrazo formunda bulduklarını göstermektedir.

3a-e ve 4a-e bileşiklerinde hidrazona ait sinyallerin düşük alanda gözlenmesi NH protonunun intramoleküler hidrojen bağı yapmış olduğunu düşündürmüştür. Nitekim Elguero ve ark. (183), hidrojen bağı yapmamış hidrazon protonları için çözücü cinsine bağlı olarak 8-10 ppm bölgesini vermişler, buna karşılık aşağıda formülü görülen dietil mezoksalatfenilhidrazon bileşiğindeki hidrojen bağı oluşturmuş NH protonunun 12.83 ppm'de gözlendiğini belirtmiştir.



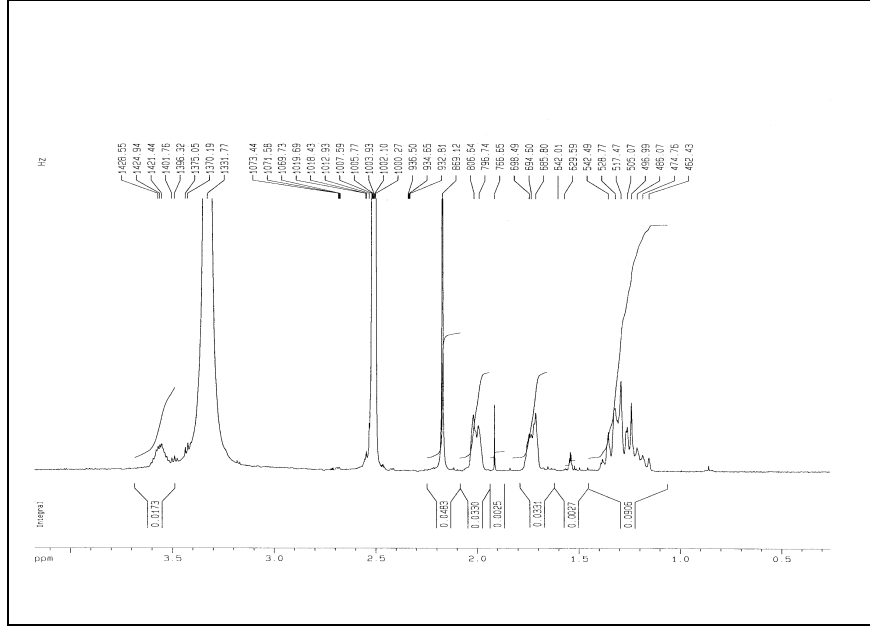
Literatür verilerine dayanarak 3a-e ve 4a-e bileşiklerinin intramoleküler hidrojen bağı oluşturduklarını, bu nedenle proton sinyalinin düşük alanda gözleendiği kanıtlanmıştır .



Etil, siklohegzil süstitüenti içeren 3a, 3b, , 4a, 4b, bileşiklerinde sekonder amin protonları sırasıyla 7.79, 7.89, 7.93, 7.94 ppm'lerde triplet ve dublet şeklinde tespit edilirken, benzil, fenil ve 4-kloro süstitüenti içeren 3c-3e, 4c-4e bileşiklerinde sırasıyla 10.55, 10.51, 8.46, 10.57, 10.66, 8.43 ppm'lerde singlet şeklinde gözlenmiştir.

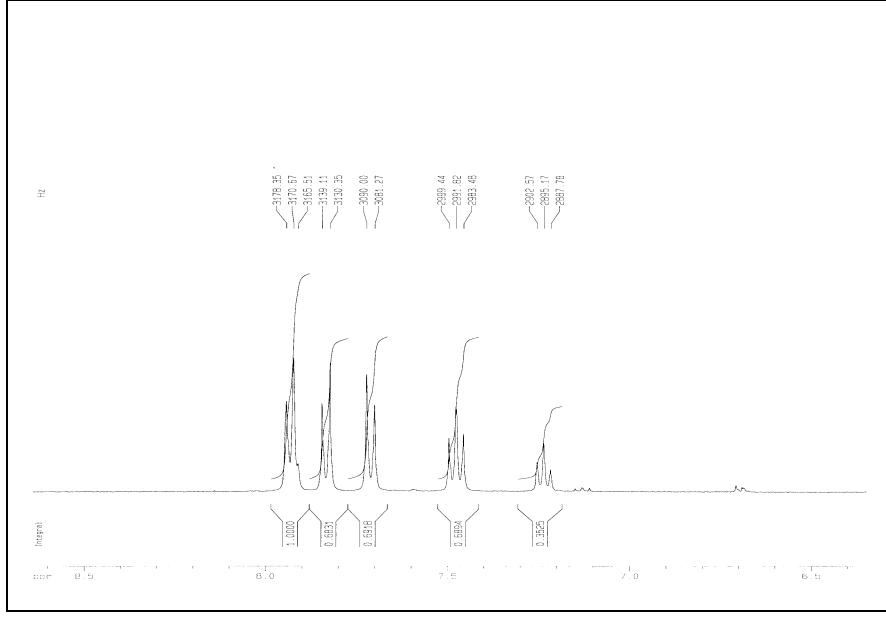
Etil süstitüentli 3a ve 4a bileşiklerinde etil grubunun metil protonları 1.11, 1.22 ppm'de integral değeri üç protona eşdeğer olan triplet, metilen protonları 3a bileşğinde 4.12 ppm'de kuartet, 4a bileşinde ise 3.34-3.39 ppm arasında multipler olarak gözlenmişlerdir.

Siklohegzil süstitüentli 3b ve 4b bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumunda siklohegzil grubunun metilen protonlarından 1.15-2.00 ppm aralığında integral değeri on protona tekabül eden multipler olarak gözlenmiştir.



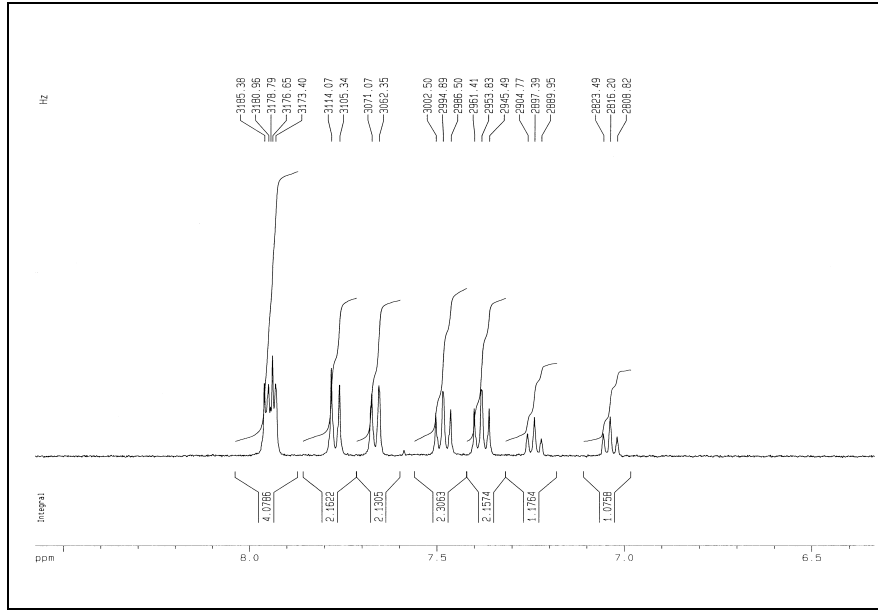
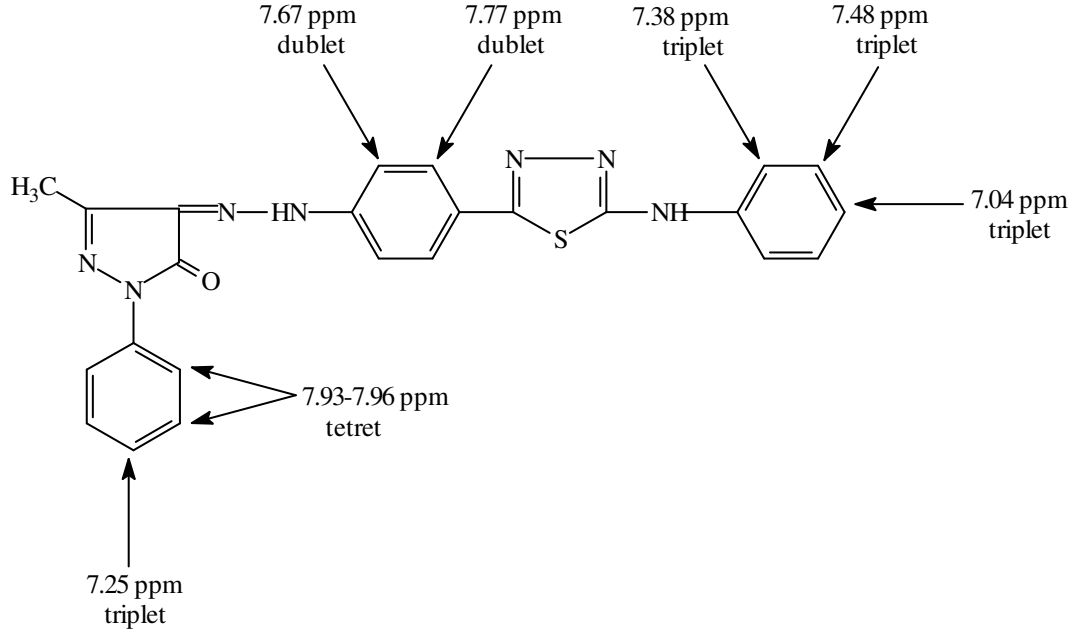
Şekil 63 : Madde 3b'nin 1-3.5 ppm arası ^1H -NMR spektrumu

Etil ve siklohegzil süstitüenti içeren 4a ve 4b bileşiklerinde pirazolon halkasına göre para konumundaki protonlar 7.24 ve 7.25 ppm'de triplet, pirazolon halkasına göre meta konumundaki protonlar 7.48 ppm'de triplet, pirazolon halkasına göre orto konumundaki protonlarda sekonder amine ait protonla birlikte 7.93 ve 7.94 ppm'de triplet ve dublet, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar orta konumundaki protonlarla etkileşerek 7.71 ve 7.72 ppm'de ($J=8.7$ ve $J=8.7$ Hz) dublet, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar 7.83 ppm'de ($J=8.7$ ve $J=8.7$ Hz) dublet olarak gözlenmiştir.



Şekil 64 : Madde 4a'nın 6.5-8.5 ppm arası $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

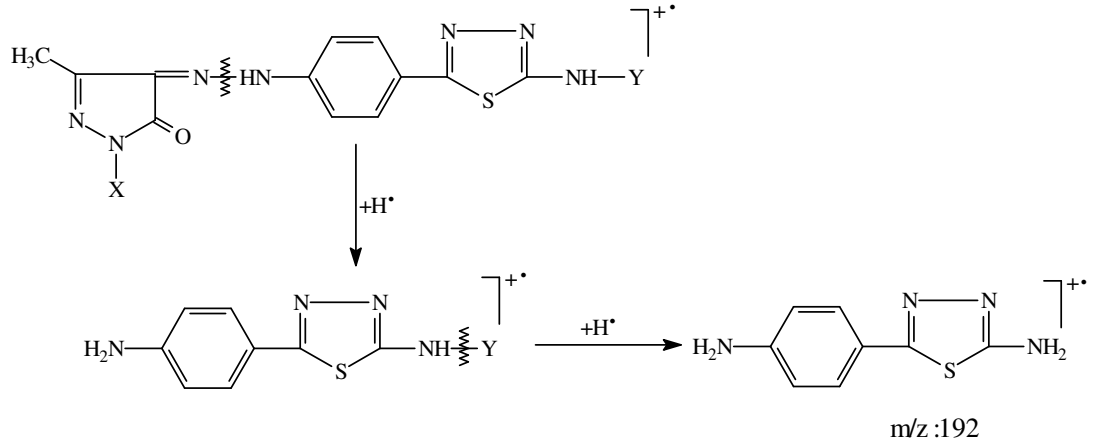
4c Bileşiğinde daha fazla gölgelenen C-4 fenil protonu 7.04 ppm'de triplet, C-2,6 ve C-3,5 fenil protonları 7.38 ve 7.48 ppm'de komşu protonlardan da etkilenerek triplet olarak gözlenmiştir. Tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar 7.67 ppm'de dublet, orto konumdaki protonlarda 7.77 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Pirazolon halkasına göre para konumundaki protonlar 7.25 ppm'de komşu karbonlardan etkilenerek bir proton değerinde triplet şeklinde, orto ve meta konumundaki protonlar 7.93-7.96 ppm'de multiplet şeklinde tespit edilmiş olup, değerler aşağıda bileşik üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 65 : Madde 4c'nin 6.5-8.5 ppm arası $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3a-e ve 4a-e'nin Kütle spektrumları kimyasal iyonizasyon yöntemi kullanılarak alınmıştır. Madde 3b-d'nin kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri tespit edilmemiş; bunlara karşılık gelen protone olmuş moleküler iyon pikleri temel pik olarak tespit edilmiştir. 3a ve 3e bileşiklerinde ise temel pik olarak sırasıyla m/z: 220, m/z: 282 parçaları saptanmış olup, moleküler iyon piklerinin protone olmuş formları da gözlenmiştir.

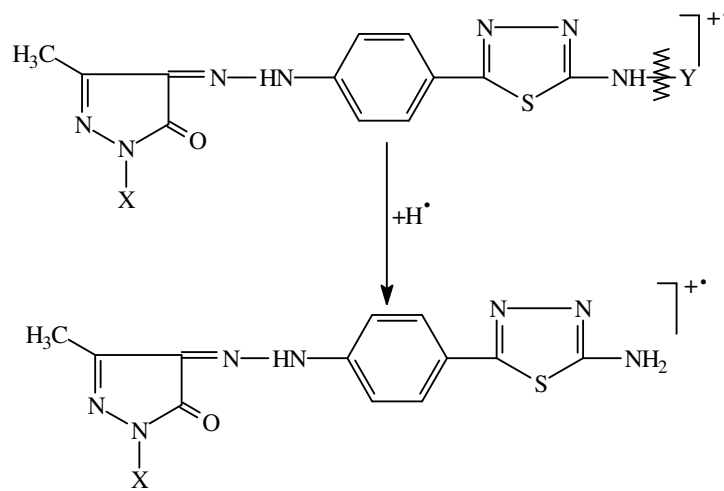
Madde 3a-e ve 4a-e'ye ait kütle spektrumlarında ortak bölünme yolu hidrazon azotları arasında bağın bölünmesi ve bunu takiben sekonder amin grubuna bağlı sübstitüentin ayrılması ve bununda bir hidrojen radikali ile bağ yapması sonucunda m/z : 192 parçası saptanmıştır.



X =H, C₆H₅

Y=C₂H₅, C₆H₁₁, C₆H₅, 4- Cl C₆H₅, C₆H₅CH₂

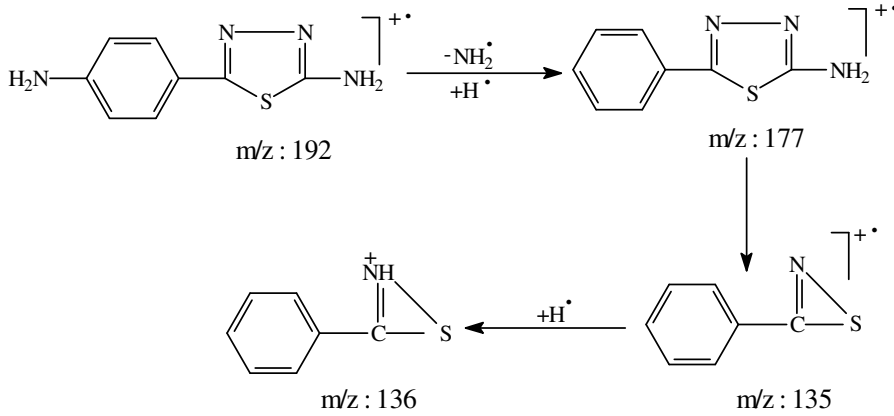
Madde 3a-e, 4a, 4b, 4e'de görülen diğer bir ortak parçalanma yolu ise aşağıda formülde görüldüğü gibi ana yapıdan amin grubuna bağlı sübstitüentin ayrılması ve bununda bir hidrojen radikali ile bağ yapması sonucunda oluşan 3a-e bileşiklerinde m/z : 301; 4a, 4b, 4e' de ise m/z : 377 parçasıdır.



X =H, C₆H₅

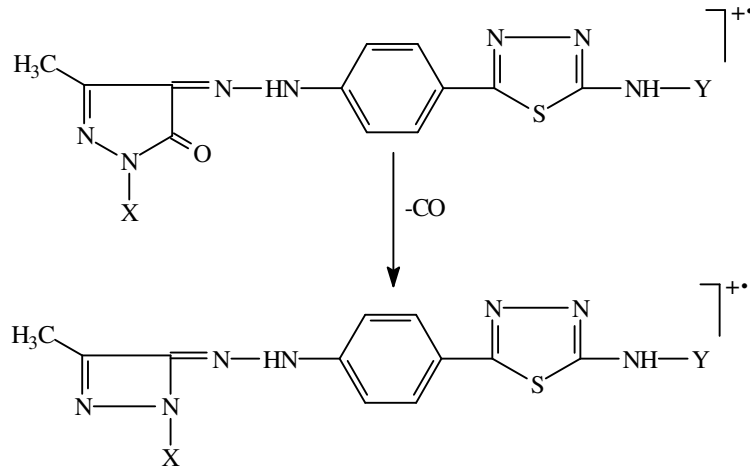
Y=C₂H₅, C₆H₁₁, C₆H₅, 4- Cl C₆H₅, C₆H₅CH

3a, 3b ve 3e Bileşiklerinde diğer bileşiklerden farklı bir parçalanma yolu gözlenilmiş, bu parçalanma tiyadiazolun halka içi bölünmesi şeklinde gerçekleşmiş, azotlar arasındaki bağ ile karbon ile kükürt arasındaki bağ bölünüp kendi aralarında bağ yapmaları sonucu tiyosiyanat içeren parça oluşmuştur.

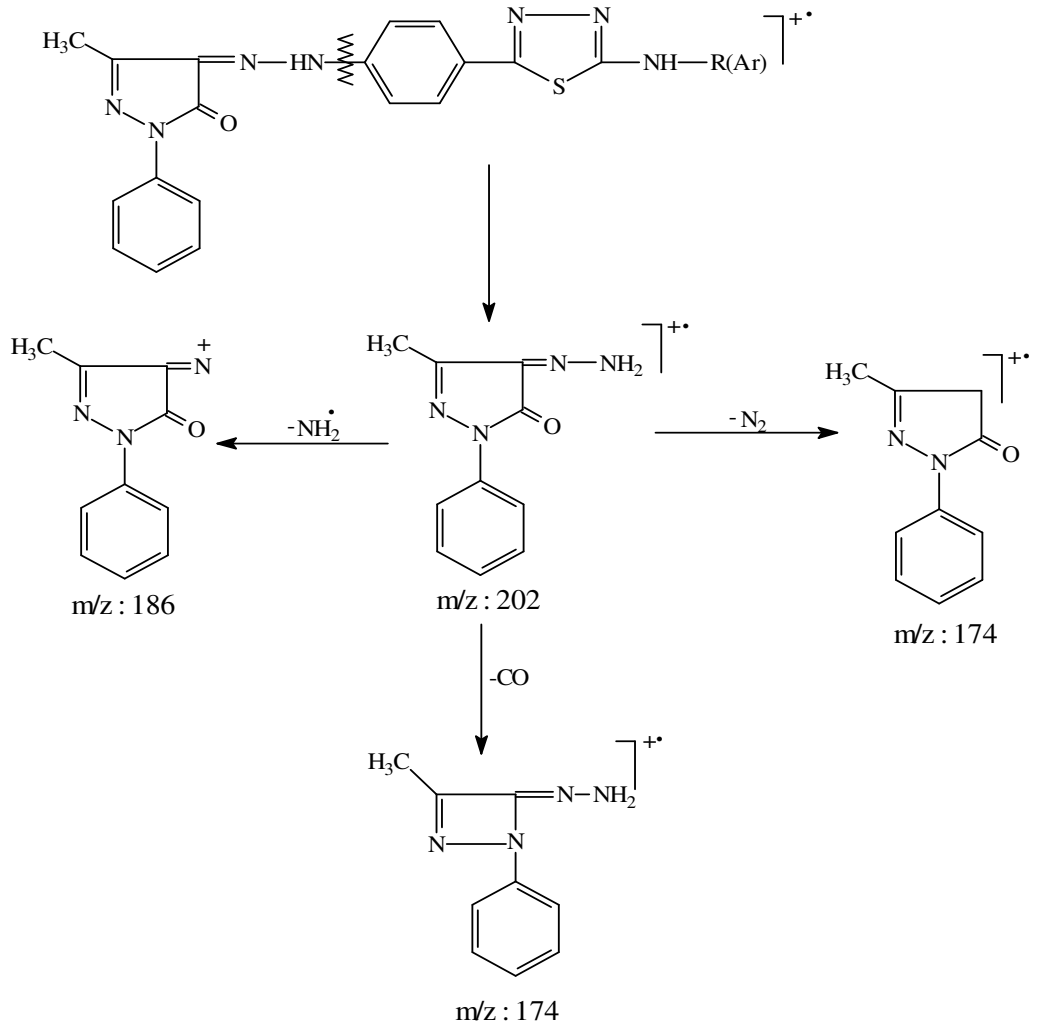


Karakuş ve Rollas (75), 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazoller'den hareketle sentezledikleri tiyoüre ve hidrazonların elektron impact yöntemiyle alınan kütle spektrumlarında ana bölünmenin 1,3,4-tiyadiazol halkası üzerinden yürüdüğünü bildirmişlerdir.

3d, 3e ve 4d Bileşiklerinde görülen ortak parçalanma yolu ise pirazolon halkasından nötral CO atılmasıyla oluşan yapıdır. G. Küçükgül' de (206) 4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on bileşiklerinde aynı parçalanma yolunu tespit ettiğini bildirmiştir.



4a-e Bileşiklerinin kimyasal iyonizasyon yöntemiyle alınan kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri tespit edilmemiş; bunlara karşılık gelen protone olmuş formlar temel pik olarak tespit edilmişlerdir. Ortak fragment olarak saptanan m/z : 202 parçasından amin radikalinin atılmasıyla m/z : 186 parçası ve N_2 veya CO atılmasıyla m/z : 174 parçalarının oluştuğu bulunmuştur.



G. Küçükgül' de (206), yaptığı doktora çalışmasında 3-metil-1-fenil-4-arilhidrazono-2-pirazolin-5-on bileşiklerinde aynı parçalanma yolunu tespit ettiğini bildirmiştir.

4e bileşiginde diğer bileşiklerden farklı olarak pirazolon halkasından CH_3CN parçasının kopması ile $m/z : 426$ parçası oluşmuş, $m/z : 426$ parçasında $\text{C}_6\text{H}_5\text{-N=C=O}$ parçasını atıp bir hidrojen radikalini alarak $m/z : 308$ iyonuna dönüştüğü bulunmuştur. Bileşiklere ait kütle parçalanma yolları Şema **6.5.6.**, Şema **6.5.7.**, Şema **6.5.8.**, Şema **6.5.9.**, Şema **6.5.10.**, **6.5.11.**, Şema **6.5.12.**, Şema **6.5.13.**, Şema **6.5.14.** ve Şema **6.5.15.**'de gösterilmiştir.

Literatür araştırmalarına ve analiz verilerine dayanarak 3a-e ve 4a-e bileşiklerinin beklenen yapıda olduğu tespit edilmişlerdir.

7.3. 3-METİL-4-[4-(5-ALKİL/ARİLAMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)FENİLHİDRAZONO]-5-İZOKSAZOLON [5a-e]

İzoksazolon bileşikleri 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidroksilamin hidroklorür ile bir baz karşısında ısıtılmasıyla yürütülmektedir (152, 153, 154, 207). 3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon'lar da etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların hidroksil amin hidroklorür ve sodyum asetat ile etanollü ortamda ısıtılması sonucunda elde edilmiştir.

Maddelerin etanol içerisinde alınan UV spektrumları değerlendirildiğinde bileşiklerin 243.6-255.6, 308.8-310.2 ve 398.4-421.2 nm aralıklarında maksimum absorpsiyon gösterdikleri tespit edilmiştir

Bileşik	5a	5b	5c	5d	5e
UV (etanol),	420.4	421.2	398.4	407.0	414.2
$\lambda_{\text{maks. nm}} (\epsilon)$	308.8	310.2	255.0	255.6	308.8
	243.6	246.6			246.0

Singh ve Summers (208), 3-metil4-süstitüefenilhidrazonoizoksazol-5-on bileşiklerinin etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında 229-243 ve 349-407 nm'ler arasında iki maksimum absorpsiyonun bulunduğunu bildirmişlerdir.

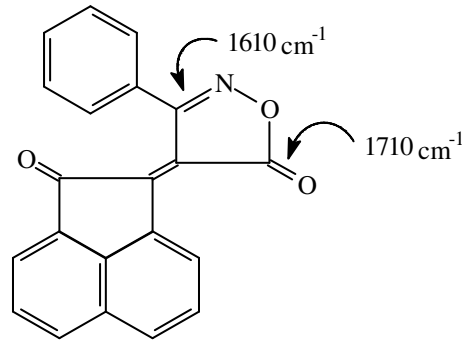
Kömürcü ve ark. (164), 3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-süstitüe-3H-1,2,4-triazol-3-tyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolonların UV spektrumunda 363-384 ve 269-271 nm'ler arasında maksimum absorpsiyon bandlarını tespit etmişlerdir.

Ergenç ve ark. (162) , sentezledikleri 4-(2-iyodofenilhidrazono)-3-metoksimetil-5-(4H)-izoksazolon ve 4-(4-sülfonilamidofenilhidrazono)-3-metoksimetil-5-(4H)-izoksazolon bileşiklerinin 405.4, 395.6 ve 246.6, 248.8 nm’de iki maksimum absorpsiyon gösterdiklerini bildirmiştir.

Madde 5a-e’de bulunan 398.4-421.2 nm’ler arasındaki maksimum absorpsiyonların hidrazon bandı için verilen değerlerden daha uzun dalga boyunda gözlenmesi, hidrazon N-H grubunun izoksazolon C=O grubu ile intramoleküler hidrojen bağı yapmış olduğu düşündürmüştür.

5a-e Bileşiklerinin KBr içerisinde alınan IR spektrumlarında hidrazona ait N-H, aromatik halkaya ait C-H, C=C, tiyadiazol halkasına ait C-S-C gerilme bandları, benzen halkasındaki süstitüsyonu karakterize eden bandlar literatüre uygun olarak beklenen bölgelerde görülmüştür (3, 32, 75). Madde 5a-e’nin IR spektrumlarında 1709-1717 cm^{-1} arasında gözlenen C=O gerilme bandı siklizasyonun gerçekleştiğinin bir kanıtıdır.

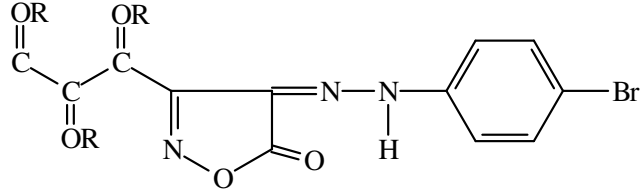
Pardasani ve ark. (209), 1-(3-fenilizoksazolon-5-on)-1,5-dehidroasenaftelen-2-on bileşiğinin IR spektrumunda izoksazolon halkasını karakterize eden C=O gerilme bandını 1710 cm^{-1} ve C=N gerilme bandını 1610 cm^{-1} , de bulduklarını bildirmişlerdir.



1-(3-fenilizoksazolon-5-on)-1,5-dehidroasenaftelen-2-on

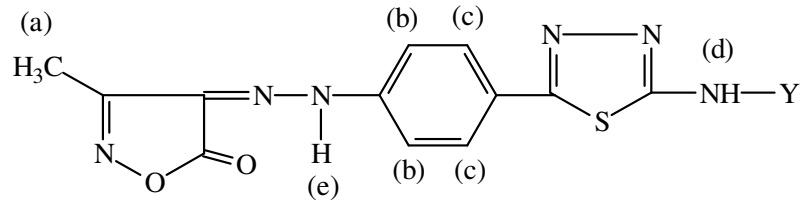
Sbardella ve ark. (5), 5-(asetilaminometil)-3-(1-sübtitüefenil-1H-pirol-3-il)-2-okzazolidinonların IR spektrumunda 1714-1725 cm^{-1} , de izoksazolona ait C=O gerilme bandını saptamışlardır.

El Sekily (155), sentezlediği 3-(D-eritro-1',2',3'-trihidroksi/triasetoksipropil)izoksazol-4,5-dion 4-o-bromofenilhidrazon'un IR spektrumunda izoksazolona ait C=O gerilme bandını 1720 cm⁻¹'de tespit etmeleri bulgularımızı doğrulamaktadır.



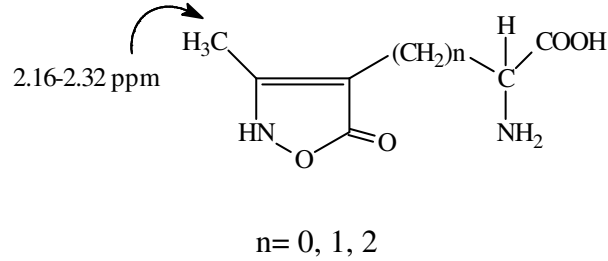
R=-H, -COCH₃

2a-e Bileşiklerinden hareketle sentezlenen 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon'ların DMSO-d₆ (5a, 5c, 5e) ve CDCl₃ (5b, 5d) içinde alınan ¹H-NMR spektrumları değerlendirildiğinde 2a-e bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen 1.06-1.75 ve 2.37-2.54 ppm'lerdeki etil 3-oksobütirat'ın metil protonlarına ait piklerin ortadan kalktığı, 2.13-2.27 ppm'ler arasında izoksazolone halkasında yer alan metil protonlarının singlet şeklinde sinyal verdikleri tespit edilmiştir

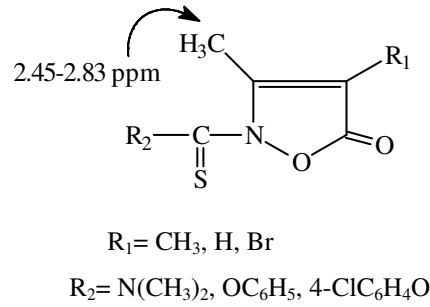


Bileşik	a	b	c	d	e
5a	2.27	7.77	7.84	8.02	12.68
5b	2.13	7.55	7.84	10.64	12.69
5c	2.25	7.72	7.80	8.44	12.56
5d	2.18	7.38-7.55		10.64	12.58
5e	2.27	7.75	7.82	8.50	12.40

Tamura ve ark. (159, 160), izoksazol-5-on halkası taşıyan bir seri bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda metil protonlarına ait pikleri 2.16-2.32 ppm'ler arasında üç proton değerinde singlet şeklinde saptadıklarını bildirmişlerdir



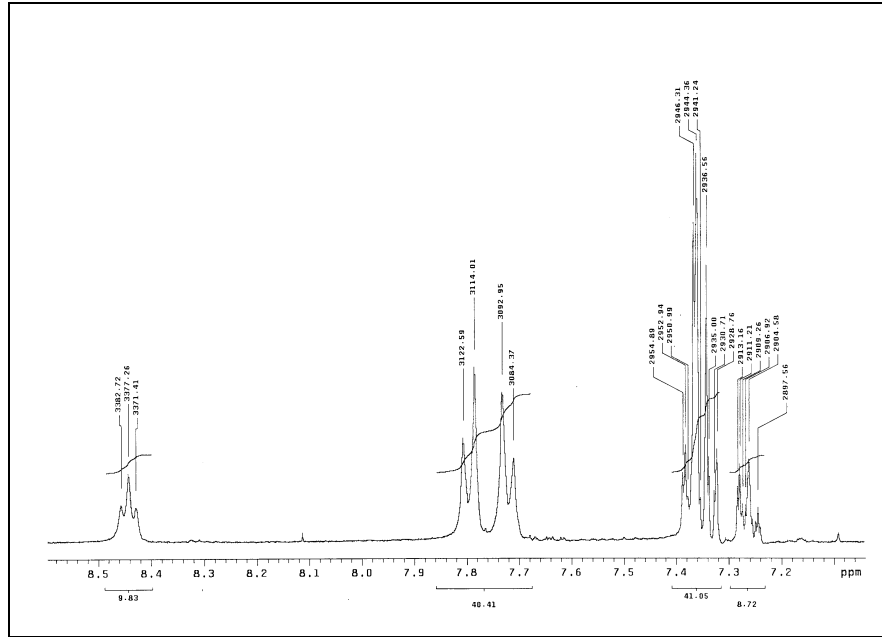
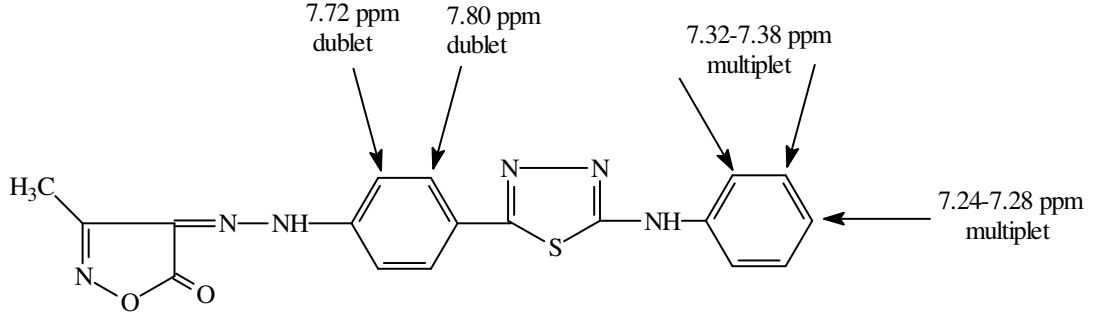
Millan ve Prager'in (210), N-tiyoaçilizoksazol-5-on türevlerin DMSO- d_6 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda metil protonuna ait piki 2.45-2.83 ppm arasında bulmaları verilerimizi doğrulamıştır.



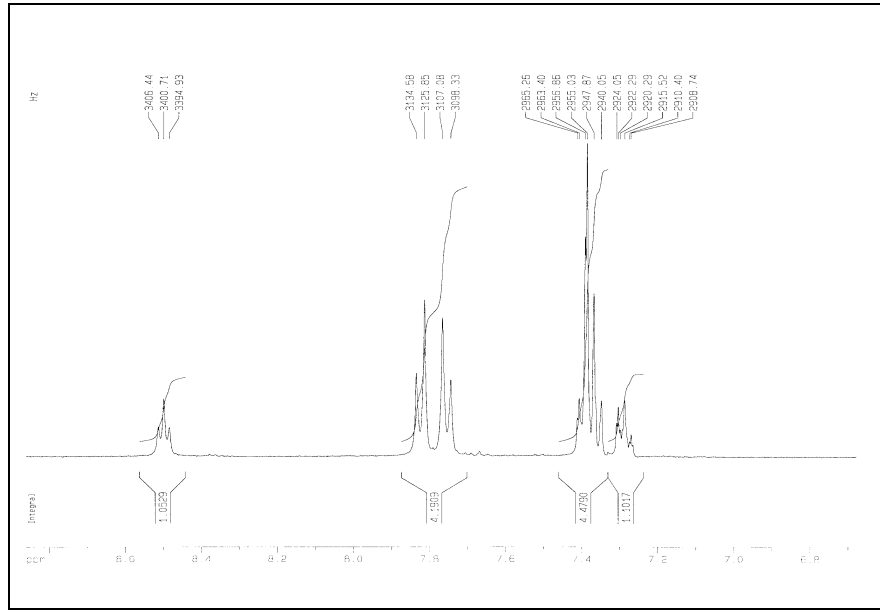
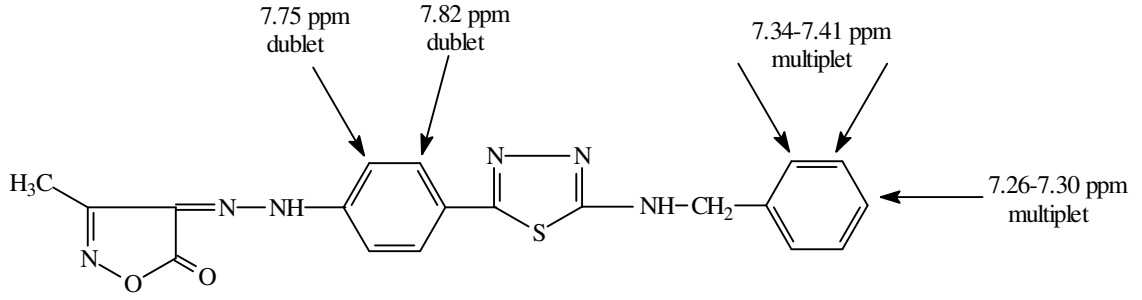
3a-e ve 4a-e Bileşiklerinde hidrazon protonuna ait sinyaller 13.30-13.84 ppm arasında yaygın singlet şeklinde gözlenirken 5a-e bileşiklerinde hidrazon protonuna ait sinyaller 12.40-12.69 ppm arasında singlet halinde tespit edilmiştir. 3a-e ve 4a-e Bileşiklerinde olduğu gibi 5a-e bileşiklerinde de hidrazona ait N-H protonlarının intramoleküler hidrojen bağı oluşturmaları nedeniyle proton sinyalleri düşük alanda tespit edilmiştir.

Etil, siklohegzil süstitüenti içeren 5a ve 5b bileşiklerinde tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar orta konumundaki protonlarla etkileşerek 7.77 ve 7.55 ppm'de (J=8.8 ve J=8.7 Hz) dublet, tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar 7.84 ppm'de (J=8.8 ve J=8.7 Hz) dublet olarak gözlenmiştir.

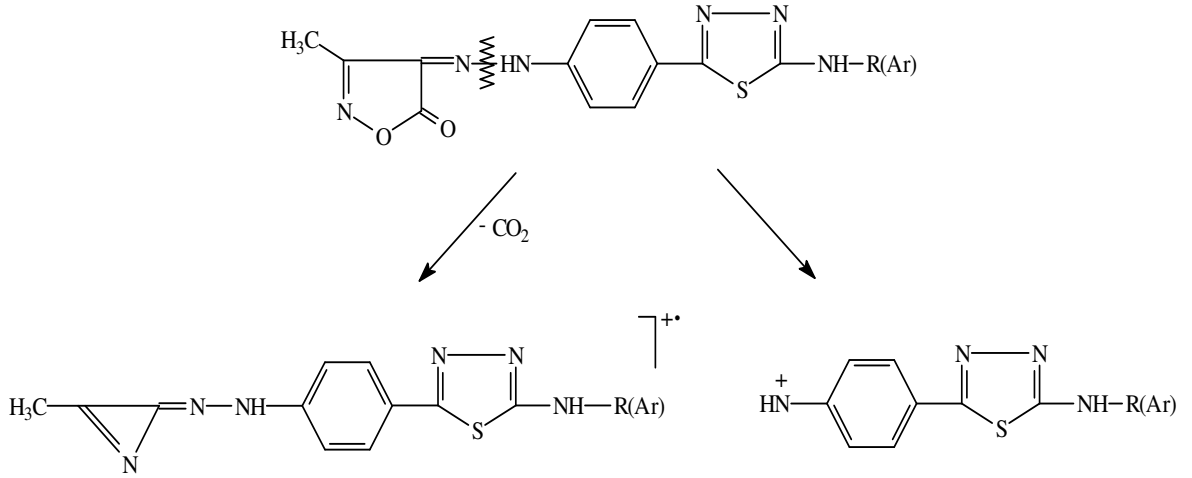
5c ve 5e bileşiklerinde daha fazla gölgelenen C-4 protonu 7.24-7.28 ve 7.26-7.30 ppm'de multipler, C-2,3, C-5,6 protonları ise 7.32-7.38 ve 7.34-7.41 ppm'de multipler olarak tespit edilmiştir. 7.72 (J=8.6 Hz) ve 7.75 (J=8.7 Hz) ppm'de gözlenen dublet tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonları, 7.80 (J=8.6 Hz) ve 7.82 (J=8.7 Hz) ppm'de gözlenen dublette orto konumdaki protonları karakterize edilmiş olup, değerler aşağıda bileşikler üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 66 : Madde 5c'nin 6.5-8.5 ppm arası ¹H-NMR spektrumu

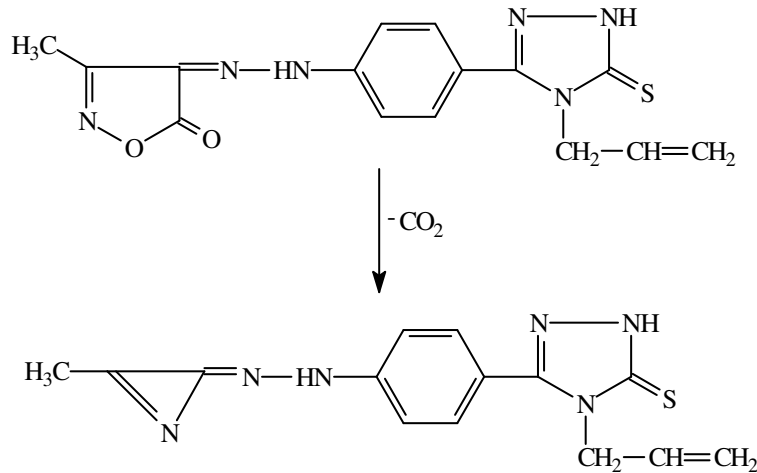


ayrılmasıyla aziridin parçası oluşmuştur. Diğer bir ana parçalanma yolu ise hidrazon azotları arasında bağın parçalanması şeklinde meydana gelmiştir.

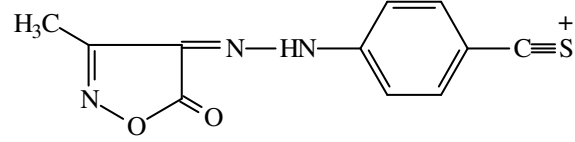


Giorgi ve ark.'da (211), 3-metil-1,2-izoksazolpiridin ve 2-metil-1,2-izoksazolpiridin'in kütle spektrumunda ana bölünmenin izoksazol halkasından CO grubunun ayrılmasıyla meydana geldiğini bildirmişlerdir

Kömürcü ve ark.'da (164), 3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-allyl-3H-1,2,4-triazole-3-tyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazon'un elektron impact yöntemi ile alınan kütle spektrumunda parçalanma yollarından birinin izoksazon halkasından CO₂ grubunun ayrılmasıyla oluşan aziridin parçası olduğunu bildirmeleri değerlendirmemizi doğrulamıştır.



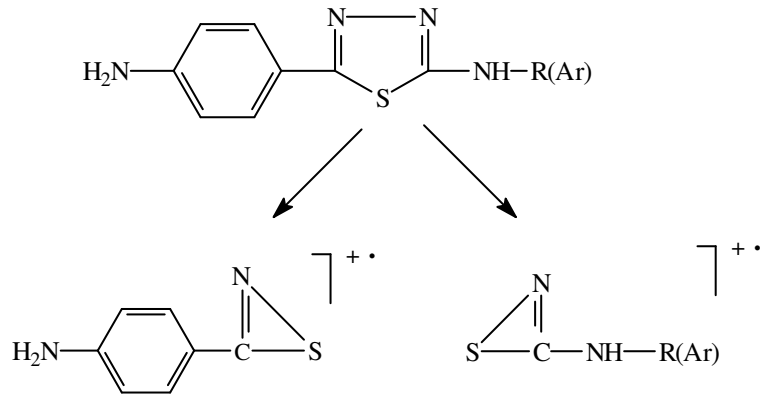
Maddelere ait spektrumlarda bileşikler ortak bölünme yolları izlemekle birlikte bazı bileşikler için farklı temel piklerin oluştuğu görülmüştür. Etil sübstitüentli 5a bileşiği için temel pik m/z: 246 olan parça;



ve 5e bileşiği için de m/z: 77 olan parçadır.



5b, 5d ve 5e bileşiklerinin kimyasal iyonizasyon yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında hidrazon azotları arasında meydana gelen bölünme sonucunda oluşan parçalar bir hidrojen radikali ile bağ yaparak aromatik primer amine dönüşmüşlerdir. Maddelerde bu aşamadan sonra görülen bölünmeler pirazolon türevli bileşiklerde de bahsedildiği gibi tiyadiazol halka içi bölünmeleri şeklinde aşağıdaki formülde gösterildiği gibi gerçekleşmiş, tiyosiyanat parçası oluşmuştur (3, 75).



Tiyosiyanat parçası stabil kalmayıp bölünmeye uğramış, sikloheksil sübstitüentli 5b bileşiğinde CNS parçasının radikal ayrılması ve bir hidrojen radikali ile bağ yapması sonucunda m/z: 93 parçası ve nötral olarak HCN atılması ile de m/z: 65 parçası meydana gelmiştir. 5e Bileşiğinde ise m/z: 150 parçasından nötral olarak önce S daha sonra HCN atılması ile m/z. 91parçası tespit edilmiştir. Bileşiklere ait kütle parçalanma yolları Şema **6.5.16.**, Şema **6.5.17.**, Şema **6.5.18.**, Şema **6.5.19.** ve Şema **6.5.20.**'de gösterilmiştir.

7.4. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN ANTİTÜBERKÜLOZ AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

7.4.1. Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların antitüberküloz aktivitelerinin değerlendirilmesi

Etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütiratların Bactec Radyometrik Hassasiyet Test Yöntemine göre yapılan antitüberküloz aktivitelerinin incelenmesinde bileşiklerin 6.25 µg/ml konsantrasyonda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı % 52-86 aralığında inhibisyon gösterdikleri tespit edilmiştir. En yüksek inhibisyon 1,3,4-tiyadiazol halkasının amino grubuna bağlı 5. konumunda sikloheksil süstitüenti taşıyan 2b 'de görülmüştür.

1,3,4-Tiyadiazol halkasının amino grubuna bağlı 5. konumunda fenil süstitüenti taşıyan 2c bileşiğinde % 52'lik bir inhibisyon gözlenirken, fenil halkasının 4. konumunda klor süstitüentinin girmesiyle inhibisyonda artış meydana geldiği tespit edilmiştir.

Karakuş (3), yaptığı doktora çalışmasında madde 1a-e'nin %16-57, bunların asetilaseton ile kenetlenmesi sonucu oluşan maddelerin % 0-39 arasında inhibisyon gösterdiklerini bildirmişlerdir. Madde 1a-e'nin etil asetoasetat ile kenetlenmesi sonucu elde edilen 2a-e bileşiklerinde ise % 52-86 inhibisyon tespit edilmiştir.

7.4.2. 1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil-hidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların antitüberküloz aktivitelerinin değerlendirilmesi

1-(Nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on'ların (4a, 4c, 4e dışında) antitüberküloz aktivite araştırmaları sonucunda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı % 48-68 aralığında inhibisyon gösterdikleri tespit edilmiş ve en yüksek inhibisyon 3-metil-1-

fenil-4-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on (4d) bileşiginde görülmüştür.

2d Bileşiginin fenil hidrazinle siklizasyonu sonucu oluşan 4d bileşiginde % 68'lik inhibisyon gözlenirken, hidrazin hidrat ile siklizasyonundan elde edilen 3d bileşiginde % 52 'lik bir inhibisyon tespit edilmiştir. Yine 2b bileşiginin fenil hidrazinle siklizasyonu sonucu oluşan 4d bileşiginde hidrazin hidrat ile siklizasyonundan elde edilen 3b bileşigine göre daha yüksek bir inhibisyon gözlenmiştir.

G. Küçükgüzel ve Rollas (4), 3-metil-1-fenil-4-[4-(1-metil-1,3,4-triazolin-2(3H)-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on bileşiginin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı inhibisyon göstermediğini bildirmişlerdir. 3-Metil-1-fenil-4-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [4d] ve 3-Metil-1-fenil-4-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [4b] bileşiklerinde % 68 ve % 53'lik inhibisyon tespit edilmesi aktivitenin önemli ölçüde 1,3,4-tiyadiazol halkasından olduğu düşünülmektedir.

7.4.3. 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolonların antitüberküloz aktivitelerinin değerlendirilmesi

3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolonların antitüberküloz aktivite araştırmaları sonucunda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı % 58-87 aralığında inhibisyon görülmüş, en yüksek inhibisyon sikloheksil sübtitüentli 5b bileşiginde tespit edilmiştir.

Kenetlenme bileşiklerinde olduğu gibi 1,3,4-tiyadiazol halkasının amino grubuna bağlı 5. konumunda fenil sübtitüenti taşıyan 5c bileşiginde % 65'lik bir inhibisyon gözlenirken, fenil halkasının 4. konumunda klor sübtitüentinin girmesiyle inhibisyonda artış meydana gelmiş, % 87'lik bir inhibisyon tespit edilmiştir.

2-(4-Aminofenil)-5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol'den (1b) hareketle sentezlenen 2b'nin hidroksilamin hidroklorür ile siklizasyon ürünü olan madde 5b'nin inhibisyonununun % 87 bulunması hem ilkel maddesi olan 1b (% 41) ve 2b'den (% 86) hem de 2b'nin hidrazin hidrat ve fenil hidrazinle siklizasyon ürünleri olan 3b (% 48) ve 4b'den (% 53) daha etkili olduğunu göstermiştir (3).

Etil 2-[4-[5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenilhidrazono]-3-oksobütirat'ın (2d) hidroksilamin hidroklorür ile siklizasyon ürünü olan 5d'nin Mycobacterium tuberculosis H37Rv suşuna karşı % 82 inhibisyon göstermiş olması başlangıç maddesi olan 1d (% 57) ve 2d'den (% 72) daha aktif olduğunu göstermiştir. Madde 2d'nin hidrazin hidrat ve fenil hidrazinle siklizasyon ürünleri olan 3d (% 52) ve 4d'den (% 68) daha etkili olduğu bulunmuştur (3).

Genel olarak siklizasyon ürünlerinde meydana gelen inhibisyonun türedikleri kenetlenme ürünlerine (4a, 4c, 4e dışında) göre daha düşük yüzdelerde oldukları görülmüştür.

8. SONUÇ

1,3,4-Tiyadiazol çekirdeği içeren ve üç ana başlık altında toplanan bu çalışmada 20 adedi orijinal olmak üzere 25 adet bileşiğin sentezi yapılmış, yapıları aydınlatılmış ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküloz aktiviteleri (4a, 4c, 4e dışında) incelenmiştir. Aromatik primer amin yapısındaki 1a-e bileşikleri, 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerden hareketle elde edilmiştir. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında UV, IR spektroskopik yöntemlerden yararlanılmıştır. Bileşiklerin KBr içerisinde alınan IR spektrumunda aromatik primer amin grubunu karakterize eden $-NH_2$ gruplarının asimetrik ve simetrik gerilme bandları $3302-3470\text{ cm}^{-1}$ aralığında, N-H eğilme bandlarında $1621-1631\text{ cm}^{-1}$ aralığında tespit edilmiştir.

Aromatik primer aminlerin diazonyum tuzlarının sodyum asetatlı ortamda etil asetoasetat ile kenetlenmeleri sonucunda etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat yapısında [2a-e] 5 adet orijinal bileşik elde edilmiştir. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan UV, IR, 1H -NMR ve kütle spektroskopik yöntemler sonucunda elde edilen değerler beklenen yapıda olduklarını göstermiştir. Bileşiklerin etanol içerisinde alınan UV spektrumlarında $263-276$ ve $379-388\text{ nm}$ 'ler aralıklarında görülen maksimum absorpsiyonlar hidrazon yapısını karakterize etmektedir. Bileşiklerin DMSO- d_6 içerisinde alınan 1H -NMR spektrumlarında hidrazona ait N-H pikleri $11.52-11.63$ ve $13.90-14.12\text{ ppm}$ aralığında integral değeri bir protona tekabül eden iki ayrı singlet şeklinde tespit edilmiştir. Hidrazon N-H'lerinin singlet yerine iki ayrı alanda sinyal vermeleri bu bileşiklerin Z ve E geometrik izomerleri şeklinde bulduklarını göstermiştir.

Aromatik primer aminlerin glasiyel asetik asitli ortamda hidrazin hidrat/fenilhidrazin ile reaksiyonu sonucunda 1-(nonsüstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [3a-e, 4a-e], hidroksilamin hidroklorür ve sodyum asetatla etanollü ortamda reaksiyonu sonucunda da 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon [5a-e] yapısında 15 adet orijinal bileşik kazanılmıştır. Bileşiklerin KBr içerisinde alınan

IR spektrumlarında 3243-3143 cm¹ aralığında hidrazona ait N-H gerilme bandları tespit edilmiştir. 3a-e, 4a-e ve 5a-e Bileşiklerinin DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumları değerlendirildiğinde 2a-e bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen 1.06-1.75 ve 2.37-2.54 ppm'lerdeki etil 3-oksobütirat'ın metil protonlarına ait piklerin ortadan kalktığı, 2.06-2.34 ppm'ler arasında pirazolon ve izoksazolon halkasında yer alan metil protonlarının singlet şeklinde sinyal verdikleri tespit edilmiştir. 3-Metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on [3a-e] bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında pirazolon N-H'ına ait pikler 11.46-11.64 ppm'ler arasında singlet şeklinde gözlenmiştir. 3a-e, 4a-e ve 5a-e Bileşiklerinde hidrazon protonuna ait sinyaller 12.40-13.84 ppm'ler arasında yaygın singlet şeklinde gözlenmiştir.

Sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin (4a, 4c, 4e dışında) antitüberküloz aktiviteleri Bactec Radyometrik Hassasiyet Test Yöntemi kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonda incelenmiş, en yüksek inhibisyon 3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon serisinde sikloheksil sübstitüentli 5b bileşiğinde % 87, etil 2-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-3-oksobütirat serisinde sikloheksil sübstitüentli 2b bileşiğinde % 86, 1-(nonsübstitüe/fenil)-3-metil-4-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on serisinde 4-klorofenil sübstitüentli 4d bileşiğinde % 68 olarak tespit edilmiştir. Bu kayda değer sonuçlar doğrultusunda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı % 87 inhibisyon gösteren sikloheksil sübstitüentli 5b bileşiği, ilaç araştırma-geliştirme bakımından önem arz etmektedir. Bu önder bileşik üzerinde modifikasyonlar yapılarak yeni aktif bileşiklerin sentezlenmesi düşünülmektedir. Ayrıca literatür araştırması sonucunda sentezlerini gerçekleştirdiğimiz, yapısal olarak bileşiklerimize benzeyen türevlerin antihiperlipidemik, antihiperkolesterolemik, antikonvülsan, analjezik, interferon indükleyici, antiagregan, antidiabetik, antiandrojen ve anti-fungal aktivite çalışmalarında yer alması nedeni ile bileşiklerimizin üzerinde sözü edilen aktivitelerinin araştırılması daha ileride yapılması planlanan çalışmalar arasında yer almaktadır.

* Çözünürlük problemi nedeniyle bileşiklerin antikanser aktivitelerinin incelenmesi mümkün olmamıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Ünal S.: Güncel Bilgiler Işığında HIV / AIDS, s. 86–95, Ankara, 1998.
2. Kayaalp O.: Tıbbi Farmakoloji 5. Basım, 1. cilt, s. 828-851, Hacettepe Taş, Ankara, 1989.
3. Karakuş S.: 2-(4-Aminofenil)-5-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazollerden türeyen bazı bileşiklerin sentezi ve spektral verileri. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2001. (Danışman: Prof. Dr. Sevim Rollas).
4. Küçükgülzel Ş.G., Rollas S.: Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents. *Il Farmaco*, 57: 583-587, 2002.
5. Sbardella G., Mai A., Artico M., Loddo R., Setzu M.G., Colla P.L.: Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of novel 3-(1H-pyrrol-1-yl)-2-oxazolidinone analogues of PNU-100480. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 1537-1541, 2004.
6. Mazzone G., Pignatello R., Mazzone S., Panico A., Pennisi G., Castana R., Mazzone P.: Synthesis and local anesthetic activity of alkylaminoacyl derivatives of 2-amino-1,3,4-thiadiazole. *Il Farmaco*, 48 (9): 1207-1224, 1993.
7. Jatav V., Mishra P., Kashaw S., Stables J.P.: Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted-1,3,4-thiadiazole-2yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *Eur. J. Med. Chem.*,: 1-7, 2007.
8. Modzelewska-Banachiewicz B., Matysiak J., Niewiadomy A.: Synthesis and mycological activity of the compounds obtained in the reaction of N³-substituted amidrazones with sulphinyl-bis-2,4-dihydroxybenzenethioyl. *Eur. J. Med. Chem.*, 36: 75-80, 2001.
9. Almajan G.L., Innocenti A., Puccetti L., Manole G., Barbuceanu S., Saramet I., Scozzafava A., Supuran C.T.: Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 2347-2352, 2005.
10. Vio L., Mamolo M.G., Laneve A.: Synthesis and antihypertensive activity of some 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Il Farmaco*, 44: 165-172, 1988.

11. Girges M.M., Hana M.A., Rasal D., Berghot M.: Potentially active hypoglycemic agents from N¹-nicotinoyl-2-pyrazolin-5-one derivatives and their N¹-(oxynicotinoyl)analogues. *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, 42(II): 1350-1353, 1992.
12. Ishioka T., Kubo A., Koiso Y., Nagasawa K., Itai A., Hashimoto Y.: Novel non-steroidal/non-anilide type androgen antagonists with an isoxazolone moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10: 1555-1566, 2002.
13. Lesky R., Vladzimirska O., Nektgayev I., Pshyk I.: New remote heterocyclic structural analogues of phenazone as potential anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Phar. Sci.*, 5(1): 44, 1997.
14. Gibofsky A., Rodrigues J., Fiechtner J., Berger M., Pan S.: Efficacy and tolerability of valdecoxib in treating the signs and symptoms of severe rheumatoid arthritis: A 12 week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*, 29(6): 1071-1085, 2007.
15. Maddison P., Kiely B., Kirkham B., Lawson T., Moots R., Proudfoot D., Reece R., Scott D., Sword R., Taggart A., Thwaites C., Williams E.: Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology*, 44: 280-286, 2005.
16. Pulvermacher G.: Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids und umsetzungsproducte derselben. *Ber.*, 27: 613-630, 1894.
17. Freund M., Meinecke C.: Ueber derivative des thiobiazolins. *Ber.*, 29: 2511-2517, 1896.
18. Marckwald W., Bott A.: Ueber das 1-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid. *Ber.*, 29: 2914-2919, 1896.
19. Arnold H.: Über höher-C-alkylierte 2-amino-1,3,4-thiodiazole und ihre sulfanilamidderivate. *Ber.*, 75: 87-95, 1942.
20. Clark J.H., English J.P., Winnek P.S., Marson H.W., Cole Q.P., Clapp J.W.: Studies in chemotherapy. XII. Some sulfanilamidoheterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, 68: 96-99, 1946.
21. Hoggarth E.: Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides. *J. Chem. Soc.*, 1163-1167, 1949.

22. Foroumadi A., Daneshtalab M., Shafiee A.: Synthesis and in vitro antifungal activity of 2-aryl-5-phenylsulfonyl-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 49 (II): 1035 - 1038, 1999
23. Rollas S.: Bazı 1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler I. *Doğa Bilim Dergisi*, 7: 65-73, 1983.
24. Young G., Eyre W.: Oxidation of benzalthiosemicarbazone. *J. Chem. Soc.*, 79: 54-60, 1901.
25. Chandra S., Roy-Choudhury S.K.: Oxidation. I. Action of ferric chloride and hydrogen peroxide on thiosemicarbazones and the synthesis of thiadiazoles and triazoles. *J. Indian Chem. Soc.*, 5: 269-278, 1928. (Chemical Abstracts 22: 4123, 1928).
26. Ramachander G., Srinivasan V.R.: Studies on 4-arylthiosemicarbazones and related products: III. Some 2-arylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles. *J. Sci. Ind. Res.*, 21(C): 70-71, 1962 (Chemical Abstracts 57: 4665, 1962).
27. Asato G., Berkelhammer G.: Nitroheterocyclic antimicrobial agents. 1-methyl-2-nitro-5-imidazolyl derivatives. *J. Med. Chem.*, 15(10): 1086-1088, 1972.
28. Turner S., Myers M., Gadie B., Nelson A.J., Pape R., Saville J.F., Doxey J.C., Berridge T.L.: Antihypertensive thiadiazoles. 1. Synthesis of some 2-aryl-5-hydrazino-1,3,4-thiadiazoles with vasodilator activity. *J. Med. Chem.*, 31: 902 - 906, 1988.
29. Awad L.L., Abdel-Rahman M., Zakaria M., El-Ashry E.S.H.: Synthesis of some 5-(2-phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazoles. *Alexandria J. Pharm. Sci.*, 3(2): 119-121, 1989 (Chemical Abstract 114: 42661u, 1991).
30. Rollas S.: Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,3,4-thiadiazoles derivatives. *J. Pharm. Univ. Mar.*, 1 (1-2): 59-68, 1985.
31. Özger Y., Rollas S.: Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine and some 1,3,4-thiadiazole derivatives III. *J. Pharm. Univ. Mar.*, 5: 133-141, 1988.
32. Rollas S., Karakuş S., Barlas-Durgun B., Kiraz M., Erdeniz H.: Synthesis and antimicrobial activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazide and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Il Farmaco*, 51(12): 811-814, 1996.

33. Rollas S.: Synthesis and spectroscopic data of some 1,3,4-thiadiazoles. *J.Fac. Pharm. İstanbul*, 18: 3-12, 1982.
34. Doğan H.N., Duran A., Rollas S., Şener G., Uysal M. K., Gülen D.: Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 2893-2898, 2002.
35. Oruç E., Rollas S., Kandemirli F., Shvets N., Dimoglo A. S.: 1,3,4-Thiadiazole derivatives. Synthesis, structure elucidation and structure-antituberculosis activity relationship investigation. *J. Med. Chem.*, 47: 6760-6767, 2004.
36. Ram V. J., Pandey H.N.: Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 22(12): 2778-2783, 1974.
37. Freund M.: Ein verfahren zur darstellung des triazols und seiner homologen. *Ber.*, 29: 2843-2490, 1896.
38. Bakhite E.A., Radwan SH.M.: Synthesis, reaction and biological activity of some new thieno[2,3-f]-1,3-benzodioxoles. *Pharmazie*, 54 (7): 491-498, 1999.
39. Dobosz M., Pitucha M., Wujec M.: The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives to 1,2,4-triazole or 1,3,4-thiadiazole system. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 53(1): 31-38, 1996.
40. Mazzone G., Bonina F., Puglisi G., Reina R.A., Cosentino C., Blandino G.: Synthesis and biological evaluation of some 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxa(thia)diazoles. *Farmaco, Ed. Sci.*, 37(10): 685-700, 1982.
41. Fülöp F., Semega E., Dombi G., Bernáth G.: Saturated Heterocycles, Part 161 [1]. Synthesis of 2-hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, 27: 951-954, 1990.
42. Palaska E., Şahin G., Kelicen P., Durlu N.T., Altınok G.: Synthesis and antiinflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, 57: 101-107, 2002.
43. Dutta M.M., Goswami B.N., Katakya J.C.S.: Studies on biologically active heterocycles. Part-II. Synthesis and antifungal activity of some new 2-substitutedamino-5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazoles and -thiadiazoles. *J. Indian Chem. Soc.*, 64 (3): 195-197, 1987. (Chemical Abstracts 108: 75309q, 1988).

44. Ram V. J., Mishra L., Pandey N.H., Kushwaha D.S., Pieters L.a.C., Vlietink A.J.: Bis heterocycles as potential chemotherapeutic agents. X. Synthesis of bis(4-arylthiosemicarbazido)-, bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) and bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl)pentanes and related compounds. *J. Heterocyclic Chem.*, 27: 351-355, 1990.
45. Mhasalkar M.Y., Shah M.H., Pilankar P.D., Nikam S.T., Anantanarayanan K.G., Deliwala C.V.: Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl (or pyridyl)-5-alkyl (or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1,2,4-triazoles. *J. Med. Chem.*, 14 (10): 1000-1003, 1971.
46. Soliman R., Mokhtar H.M., El Sadany S.K.: Synthesis of new 8-(5-substitutedamino-1,3,4-oxadiazol-2-yl) and 8-(5-substitutedamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methoxy quinolines with antibilharzial activity. *J. Pharm. Sci.*, 73 (3): 403-405, 1984.
47. Reddy V.R.K., Reddy P.S.N., Ratnam C.V.: Triethyl phosphite mediated synthesis of indazolo [2',3':1,2] quinazolino [3,4-a] perimidines, [1,3,4] oxadiazolo [3,2-b] indazoles and [1,3,4] thiadiazole[3,2-b] indazoles. *Indian J. Chem.*, 31 (B): 499-502, 1992.
48. Gülerman N., Rollas S., Ülgen M.: Synthesis of some substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J. Pharm. Univ. Mar.*, 10(1): 11 - 16, 1994.
49. Hanna M.A., Girges M.M., Rasala D., Gawinecki R.: Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 5-(pyrazol-3-yl)thiadiazole and oxadiazole derivatives as potential hypoglycemic agents. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 45 (II): 1074-1078, 1995.
50. Supuran C.T., Barboiu M., Luca C., Pop E., Brewster M.E., Dinculescu A.: Carbonic anhydrase activators. Part 14*. Syntheses of mono and bis pyridinium salt derivatives of 2-amino-5-(2-aminoethyl)- and 2-amino-5-(3-aminopropyl)-1,3,4-thiadiazole and their interaction with isozyme II. *Eur. J. Med. Chem.*, 31: 597-606, 1996.
51. Padhy A.K., Nag V.L., Panda C.S.: Studies on the synthesis and bioactivity of some thiadiazole derivatives. *Indian J. Chem.*, 38(B): 998-1001, 1999.

52. Oruç E., Rollas S.: The synthesis and biological activity of 1,3,4-thiadiazoles. *Med. Chem.*, 3: 135-151, 2003.
53. Chapleo C.B., Myers M., Myers P.L., Saville J.F., Smith A.C.B., Stillings M.R., Tulloch I.F., Walter D.S., Welbourn A.P.: Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. 1. Hydrazines. *J. Med. Chem.*, 29: 2273-2280, 1986.
54. Chapleo C.B., Myers P.L., Smith A.C.B., Tulloch I.F., Walter D.S.: Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. *J. Med. Chem.*, 30(5): 951-954, 1987.
55. Stillings M.R., Welbourn A.P., Walter D.S.: Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. 2. Aminoalkyl derivatives. *J. Med. Chem.*, 29(11): 2280-2284, 1986.
56. Chimirri A., Grasso S., Monforte A.M., Zappala M.: Synthesis and anticonvulsant properties of 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiazolidin-4-ones. *Farmaco*, 46(7, 8): 935-943, 1991.
57. Foroumadi A., Tabatabai S.A., Gitnezhad G., Zarrindast M.R., Shafiee A.: Synthesis and anticonvulsant activity of 5-aryl-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 6: 31-33, 2000.
58. Gülerman N.N, Rollas S., Erdeniz H., Vidin A.: Anticonvulsant activity of some substituted 1,3,4-thiadiazoles. *Acta Pharmaceutica Turcica*, XLIII (3,4): 161-163, 2001.
59. Mullican M.D., Wilson M.W., Connor D.T., Kostlan C.R., Schrier D.J., Dyer R.D.: Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.*, 36(8): 1090-1099, 1993.
60. Boschelli D.H., Connor D.T., Bornemeier D.A., Dyer R.D., Kennedy J.A., Kuipers P.J., Okonkwo G.C., Schrier D.J., Wright C.D.: 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *J. Med. Chem.*, 36: 1802 - 1810, 1993.

61. Sawhney S.N., Sharma P.K.: Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-heterocyclyl-1,2-benzisothiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3(8): 1551 - 1554, 1993.
62. Shakya A.K., Mishra P., Patnaik G.K., Shukla R.,: Synthesis and biological activity of 2-substitutedethanamido-5-alkyl-1,3,4-thiadiazoles-Part III. *Acta Pharmaceutica Turcica*, XLII (2,3): 56-63, 2000.
63. Labanauskas L., Kalcas V., Udrenaite E., Gaidelis P., Brusktus A., Dauksas V.: Synthesis of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Pharmazie*, 56(8): 617-619, 2001.
64. Sharma S., Srivastava V.K., Kumar A.: Newer N-substituted anthranilic acid derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 37: 689-697, 2002.
65. Schenone S., Brullo C, Bruno O., Bondavalli F., Angelo R., Filippelli W., Rinaldi B., Capuano A., Falcone G.: New 1,3,4-thiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 1698-1705, 2006.
66. Sherman W.R.: 5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,5-triazines. *Org. Chem.*, 26: 88-95, 1961.
67. Gawande N.G., Shingare M.S.: Synthesis of some thiazolyl-thiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles & their microbial activity. *Indian J. Chem.*, 26 (B): 387 - 389, 1987.
68. Reddy K.R., Mogilaiah K., Swamy B., Sreenivasulu B.: Synthesis of some 1,8-naphthyridinyl-thiosemicarbazides, triazoles and thiadiazoles. *Acta Chimica Hungarica*, 127 (1): 45 - 50, 1990.
69. Mishra R.K., Tewari R.K.: Synthesis and antifungal activity of some 1,4-disubstituted-thiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *J. Indian Chem. Soc.*, 68: 110-113, 1991.
70. Desai K., Baxi A.J.: Studies on 2-azetidinone: part - VI synthesis and antimicrobial activity of 5-(2',4'-dichlorophenoxymethyl)-2-(4''-aryl-3''-chloro-2''-oxaazetidin-1'-yl)-1,3,4-thiadiazole. *Indian J. Pharm. Sci.*, 54(5): 183-188, 1992. (Chemical Abstracts 119: 95433f, 1993).

71. Gülerman N.N., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M.: Antibacterial, antifungal and antimycobacterial activities of some substituted thiosemicarbazides and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 25: 1-5, 2001.
72. Tsoinisi A., Varvaresou A., Calogeropoulou T., Siatra-Papastaikoudi T., Tiligada A.: Synthesis and antimicrobial evaluation of indole containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole and their open-chain counterparts. *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.*, 47(1): 307 - 310, 1997.
73. Doğan H.N., Rollas S., Erdeniz H.: Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *Il Farmaco*, 53: 462-467, 1998.
74. Foroumadi A., Mirzaei M., Shafiee A.: Antituberculosis agents II. Evaluation of in vitro antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Il Farmaco*, 56: 621-623, 2001.
75. Karakuş S., Rollas S.: Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas]. *Il Farmaco*, 57: 577-581, 2002.
76. Foroumadi A., Mansouri S., Kaini Z., Rahmani A.: Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]piperazinyl quinolones. *Eur. J. Med. Chem.*, 38: 851-854, 2003.
77. Foroumadi A., Soltani F., Moshafi M.H., Ashraf-Askari R.: Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of some N-(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives. *Il Farmaco*, 58: 1023-1028, 2003.
78. Foroumadi A., Kaini Z., Soltani F.: Antituberculosis agents VIII. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of alkyl α -[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio]acetates. *Il Farmaco*, 58: 1073-1076, 2003.
79. Thomasco L.M., Gadwood R.C., Weaver E.A., Ochoada J.M, Ford C.W., Zurenko G.E., Hamel J.C., Stapert D., Moerman J.K., Schaadt R.D., Yagi B.H.: The synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-thiadiazole phenyl oxazolidinone analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 4193-4196, 2003.

80. Foroumadi A., Kargar Z., Sakhteman A., Sharifzadeh Z., Feyzmohammadi R., Kazemi M., Shafiee A.: Synthesis and antimycobacterial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiaziazol-2-ylthio]propionates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 1164-1167, 2006.
81. Turner S., Myers M., Gadie B., Hale S.A., Horsley A., Nelson A.J., Pape R., Saville J.F., Doxey J.C., Berridge T.L.: Antihypertensive thiadiazoles. 2. vasodilator activity of some 2-aryl-5-guanidino-1,3,4-thiadiazoles with. *J. Med. Chem.*, 31: 906 - 913, 1988.
82. Habib N.S., Ismail K.A., El-Tombary A.A., Abdel Aziem T.: Antilipidemic agents, Part IV: Synthesis and antilipidemic testing of some heterocyclic derivatives of hexadecyl and cyclohexyl hemisuccinate esters. *Pharmazie*, 55 (7): 495-499, 2000.
83. Supuran C.T., Scozzafava A.: Carbonic anhydrase inhibitors-Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 35: 867-874, 2000.
84. Foroumadi A., Pournourmohammadi S., Soltani F., Asgharian-Rezaee M., Dabiri S., Kharazmi A., Shafiee A.: Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 1983-1985, 2005.
85. Bhattacharya P., Leonard J.T., Roy K.: Exploring QSAR of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A₃ receptor antagonists using FA and GFA techniques. *Bioorg. Med. Chem.*, 13: 1159-1165, 2005.
86. Borghini A., Pietra D., Domenichelli P., Bianucci M.: QSAR study of thiazole and thiadiazole analogues as antagonists for the adenosine A₁ and A₃ receptors. *Bioorg. Med. Chem.*, 13: 5330-5337, 2005.
87. Meyer V., Ambühl G.: Zur kenntniss der gemischten azoverbindungen. *Ber.*, 8: 1073-1078, 1875.
88. Japp F.R., Klingemann F.: Ueber sogenannte gemischte Azoverbindungen. *Ber.*, 20: 3398-3401, 1887.

89. Bülow C., Schlotterbeck F.: Zur Kenntniss der azoverbindungen des acetylacetons. Ber., 35: 2187-2191, 1902.
90. Beyer C., Claisen L.: Ein Beitrag zur Kenntniss der gemischten Azoverbindungen. Ber., 21: 1697-1705, 1888.
91. Pechmann H.V.: Ueber die sogen. gemischten azoverbindungen. Ber., 25: 3190-3201, 1892.
92. Bülow C., Ganghofer A.: Beitrag zur Kenntniss des mesoxalsäureesterphenylhydrazons und seiner derivate. Ber., 37: 4169-4179, 1904.
93. Stevens H.R., Ward F.W.: Tautomerism of the mesoxalic acid and pyruvic acid phenylhydrazones. Evidence for the hydrazone structure of the tautomerides. J. Chem. Soc., 125: 1324-1329, 1924.
94. Chattaway F.D., Lye R.J.: The action of bromine upon arylazoben-zoylacetones. J. Chem. Soc., 480-482, 1933.
95. Fodor G.V., Szarvas P.: Spektrographische untersuchung einiger azoverbindungen und hydrazone. Ber., 76: 334-338, 1943.
96. Geuther : Keto-buttersäure-äthylester acetessigsäure-äthylester, acetessigester.J., 323, 1863. Ref Bl., 3: 632-633, 1910-1921.
97. Knorr L., Rothe O., Averbek H.: Desmotropie beim acetessigester. Ber., 44: 1138-1157, 1911.
98. Ergenç N., Rollas S.: p-(Acetylacetylidenhydrazino)sulfaguanidine and two new azopyrazoles. J. Fac. Pharm. Istanbul, 10: 77-86, 1974.
99. Ergenç N., Rollas S.: The coupling products of aliphatic active C-H compounds with diazonium salts I. J. Fac. Pharm. Istanbul, 11: 8-23, 1975.
100. Ergenç N., Rollas S., Demir S., Özdemir F.: 2-(Acetylacetylidenhydrazino)-5-chlorobenzophenone and four new azoles. J. Fac. Pharm. Istanbul, 11: 183-192, 1975.
101. Ergenç N., Demir S., Rollas S., Özdemir F., Özçekiç H.: The coupling products of aliphatic active C-H compounds with diazonium salts II. J. Fac. Pharm. Istanbul, 12: 132-146, 1976.
102. Ergenç N., Özçekiç H.: The coupling products of chloroacetone with some aryl diazonium salts. J. Fac. Pharm. Istanbul, 17: 1-6, 1981.

103. Ergenç N., Salman A., Gürsoy A., Bankaoğlu G.: Synthesis and antifungal evaluation of some 3-phenyl-2,5-disubstituted indoles derived from new ethyl-2-benzyl-2-[N-(aryl)hydrazono]ethanoates. *Pharmazie*, 45: 346-347, 1990.
104. Ergenç N., Özdemir F.: Malon esterinden türeyen bazı hidrazonomalon esterleri. *Doğa Bilim Dergisi Tıp*, 4: 37-42, 1980.
105. Pabuçcuoğlu M.V., Rollas S.: Synthesis and characterization of the coupling products of some diazonium salts with acetylacetone. *J. Pharm. Univ. Mar.*, 7(1): 39-49, 1991.
106. Ergenç N., Durgun B., Ötük G.: Studies on azopyrazole derivatives. Part 9: Synthesis and antibacterial evaluation of novel phenylhydrazones and their substituted 4-arylazopyrazole derivatives. *Pharmazie*, 47(7): 495-498, 1992.
107. Çapan G.: Metil 4-metoksi-3-oksobutonoattan kazanılan kenetlenme ürünleri ve bunlardan oluşan bazı hidrazonopirazolonlar. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1990. (Danışman: Prof. Dr. Nedime Ergenç).
108. Jain R., Agarwal D.D., Damodharan M.: Synthesis of some new 4-(4-sulfamoylphenylhydrazono)-1-phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-ones. *Indian J. Heterocycl.Chem.*, 2(4): 265-266, 1993 (Chemical Abstracts 120: 217413t, 1994).
109. Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M.: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. *Eur. J. Med. Chem.*, 34: 153-160, 1999.
110. Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Küçükgülzel İ., Kiraz M.: Synthesis and antimycobacterial activity of some coupling products from 4-aminobenzoic acid hydrazones. *Eur. J. Med. Chem.*, 34: 1093-1100, 1999.
111. Koçyiğit Kaymakçioğlu B., Rollas S.: Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Il Farmaco*, 57: 595-599, 2002.
112. Gadad A.K., Mahajanshetti C.S., Nimbalkar S., Raichurkar A.: Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazono/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 35: 853-857, 2000.

113. Vicini P., Zani F., Cozzini P., Doytchhina I.: Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur. J. Med. Chem.*, 37: 553-564, 2002.
114. Sridhar S.K., Pandeya S.N., Stables J.P., Ramesh A.: Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 16: 129-132, 2002.
115. Carvalho S.A., Silva E.F., Santa-Rita R.M., Castro S.L., Fraga C.A.M.: Synthesis and antitrypanosomal profile of new functionalized 1,3,4-thiadiazole-2-arylhydrazone derivatives, designed as non-mutagenic meglumine analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 5967-5970, 2004.
116. Loncle C., Brunel J.M., Vidal N., Dherbomez M., Letourneux Y.: Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 39: 1067-1071, 2004.
117. Cocco M.T., Congiu C., Lilliu V., Onnis V.: Synthesis and in vitro antitumoral activity of new hydrazinopyrimidine-5-carbonitrile derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 366-372, 2006.
118. Çukurovalı A., Yılmaz İ, Gur S., Kazaz C: Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolyhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring. *Eur. J. Med. Chem.*, 41: 201-207, 2006.
119. Knorr L.: Einwirkung von acetessiger. *Ber.*, 16:2597, 1883.
120. Garg H.G., Sharma R.A.: Potential antineoplastics II: 1-Thiocarbamoyl-3-methyl-4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones, 2-amino-4-phenyl-5-arylazothiazoles and N-phenyl-N'-2-(4-phenyl-5-arylazothiazolyl)thiocarbamides. *J. Pharm. Sci.*, 59(3): 348-353, 1970.
121. Wrzeciono U., Krzysztofik B., Niewegloska W.: Sulfonamide. 10 Mitteilung: Sulfonamide derivative von 1-thiocarbamyl-3-methylpyrazolon-(5) und 1-thiocarbamyl-3,5-dimethylpyrazol. *Pharmazie*, 31(4): 216-217, 1976.
122. Garg H.G., Prakash C.: Potential antidiabetics. 9. Biological activity of some pyrazoles. *J. Med. Chem.*, 14(7): 649-650, 1971.

123. Singh C.P.: Synthesis of N'-nicotinoyl-3-methyl-4-(sulfasubstituted phenylazo)-2-pyrazoline-5-ones and evaluation of their insecticidal activity. J. Iraqi Chem. Soc., 6-7: 109-116, 1982 (Chemical Abstracts 101: 171163p, 1984).
124. Zoss A.O., Hennion G.F.: Preparation, properties and derivatives of α -acetylenic acids. J. Am. Chem. Soc., 63: 1151-1153, 1941.
125. Schroeter G.: Über die Beziehungen zwischen den polymeren Ketenen und dem Cyclobutan-1,3-dion und seinen derivaten. Ber., 49: 2697-2745, 1916.
126. Bülow C.: Über Azoverbindungen der Bis-[1,3-ketocarbonsaureester]-oxalsauredihydrazone. Ber., 40: 3787-3798, 1907.
127. Bülow C., Dick W.: Kondensationen des Acet-p-phenylendiamins zu Pyrrol derivativen und deren hydrolytische Aufspaltung. Ber., 57: 1281-1285, 1924.
128. Dimroth O., Schweizer R.: Bleitetracetat als Oxydationsmittel. Ber., 56: 1375-1385, 1923.
129. Bülow C., Bozenhardt C.: Über die bildung und die Aufpaltung der symmetrischen bisazoverbindungen der bis-acetessigester-[mesoxalylarylhydrazon]-dihydrazone und des bis-acetessigester-[malonyldihydrazone]. Ber., 43: 234-242, 1910.
130. Huebner C.F., Link K.P.: Studies on 4-hydroxycoumarin. VIII. Phenylhydrazine degradation of 3,3'-methylenebis-(4-hydroxycoumarin). J. Am. Chem. Soc., 67: 102-107, 1945.
131. Nardi D., Massarani E., Magistretti M.J.: Pyrazoline -5-one and pyrazolidine-3,5-dione derivatives with antiphlogistic and analgesic activity. Arzneim.-Forsch., 19(10), 1721-1723, 1969.
132. Garg H.G., Sharma R.A.: potential antineoplastics. III. A series of 1-thiocarbamoyl-3-methyl-4-arylazo-5-methyl(or phenyl) pyrazoles. J. Med. Chem., 13(3): 579-581, 1970.
133. Garg H.G.: Anti-Trichinella spiralis activity of some 1-carbomyl-3-methyl-2-pyrazolin-4,5-dion 4-arylhydrazones. J. Med. Chem., 14(3): 266, 1971.
134. Garg H.G.: Central nervous system, antidiuretic and some other activities of pyrazoles. J. Med. Chem., 15(4): 446-447, 1972.

135. Pandey N.D., Ashutosh M., Mehrotra J.K.: Synthesis of some pyrazolones and evaluation of their biological activities. *Indian Drugs Pharm. Ind.*, 15(1): 11-13, 1980 (Chemical Abstracts 94: 103231w, 1982).
136. Singh C.P., Ojha A.C.: Synthesis of 1-isonicotinoyl-3-methyl-4-(substitutedazo)pyrazol-5-ones. *J. Chin. Chem. Soc.*, 28(1): 51-57, 1981 (Chemical Abstracts 95: 80812r, 1981).
137. Farghaly A.M., El-khwass S.M., Khalil M.A., Sharabi F.M., Daabees T.T.: Some novel pyrazolone derivatives as anti-inflammatory agents. *Pharmazie*, 36(2): 93-95, 1981.
138. Ateş Ö., Cesur N.: Studies on the synthesis-structure elucidation and analgesic activities of some new antipyrylimidazoles. *Acta Pharm. Turcica*, XXIX: 51-64, 1987.
139. Ergenç N., Çapan G., Demirdamar R.: Synthesis, characterization and analgesic activity of new 4-aryhydrazono-3-methoxymethyl-2-pyrazolin-5-ones. *Arzneim.*, 51(2): 118-124, 2001.
140. Kakiuchi Y., Sasaki N., Masuoka M., Murofushi H., Murofushi K.M. : A novel pyrazolone, 4,4-dichloro-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-5-pyrazolone, as a potent catalytic inhibitor of human telomerase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 320: 1351-1358, 2004.
141. Cusan C., Spalluto G., Prato M., Adams M., Bodensieck A., Bauer R., Tubaro A., Bernardi P., Ros T.D.: Synthesis and biological evaluation of a new class of acyl derivatives of 3-amino-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-one as potential dual cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) and human lipoxygenase(5-LOX) inhibitors. *Il Farmaco*, 60(4): 327-332, 2005.
142. Golebiowski A., Townes J.A., Laufersweiler M.J., Brugel T.A., Clark M.P., Clark C.M., Djung J.F., Laughlin S.K., Sabat M.P., Bookland R.G., VanRens J.C., De B., Hsieh L.C., Janusz M.J., Walter R.L., Webster M.E., Mekel M.J.: The development of monocyclic pyrazolone based cytokine synthesis inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 2285-2289, 2005.

143. Brana M.F., Gradillas A., Ovalles A.G., Lopez B., Acero N., Llinares F., Mingarro D.M.: Synthesis and biological activity of N,N-dialkylaminoalkylsubstituted bisindolyl and diphenyl pyrazolone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 9-16, 2006.
144. Torrence P.F., Fan X., Zhang X., Loiseau P.M.: Structurally diverse 5-substituted primidine nucleosides as inhibitors of *Leishmania donovani* promastigotes in vitro. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 5047-5051, 2006.
145. Fan X., Zhang X., Zhou L., Keith K.A., Kern E.A., Torrence P.F.: A pyrimidine-pyrazolone nucleoside chimera with potent in vitro anti-orthopoxvirus activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 3224-3228, 2006.
146. Tripathy R., Ghose A., Singh J., Bacon E.R., Angeles T.S., Yang S.X., Albom M.S., Aimone L.D., Herman J.L., Mallamo J.P.: 1,2,3-Thiadiazole substituted pyrazolones as potent KDR/VEGFR-2 kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 1793-1798, 2007.
147. Pegurier C., Collart P., Danhaive P., Sabine D., Gillard M., Gilson F., Kogej T., Pasau P, Houtvin N.V., Thuyne M.V., Keulen B.V.: Pyrazolone methylamino piperidine derivatives as novel CCR3 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 4228-4231, 2007.
148. Claisen L.: Ueber die isoxazole. *Ber.*, 24: 3900, 1891.
149. Auwers K.V., Wunderling H.: Über hydroxylamin derivative des oxymethylen acetophenons. *Ber.*, 67: 1062, 1934.
150. Quilicu A.: Isoxazoles and related compounds, Wiley R.H.(Ed), The chemistry of heterocyclic compounds (Five and six-membered compounds with nitrogen and oxygen), John Wiley and Sons Inc., New York, 1962.
151. Hussain A., Parrick J.: Pyrolysis of 3-phenyl-4-(2-methoxyphenylmethylene)-5-isoxazolone to give o-methoxyphenylacetylene, benzofuran and phenylcyanide. *Jour. Chem. Soc. Pak.*, 5(2): 128-132, 1993.
152. Flores A.F.C., Zanatta N., Rosa A., Brondani S., Martins M.A.P.: Synthesis of hydroxypyrazoles and 1-methyl-3-isoxazolones via haloform reactions. *Tetrahedron Lett.*, 43: 5005-5008, 2002.

153. Jeffery D., Prager R.H., Turner D., Dreimanis M.: 2-Aryl-3-arylaminoisoxazol-5(2H)-ones as sources of indoles and imidazol[1,2-a]pyridines. *Tetrahedron*, 58: 9965-9972, 2002.
154. Abbiati G., Beccalli E.G., Brogini G., Zoni C.: A valuable heterocyclic ring transformation: from isoxazolin-5(2H)-ones to quinolines. *Tetrahedron*, 59: 9887-9893, 2003.
155. El Sekily M.A.: Studies on dehydro-d-erythro-ascorbic acid 2-arylhydrazone 3-oximes: conversion into substituted triazoles and isoxazolones. *J. Chem. Res.*, December: 771-773, 2006.
156. Otto M.J., Fox M.P., Fancher M.J., Kuhrt M.F., Diana G.D., Mc Kinlay M.A.: In vitro activity of WIN 51711 a new broad-spectrum antipicornavirus drug. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 27(16), 883-889, 1985.
157. Diana G.D., Mc Kinlay M.A., Brisson C.J., Zalay E.S., Miralles J.V., Salvador U.J.: Isoxazoles with antipicornavirus activity. *J. Med. Chem.*, 28(6), 748-754, 1985.
158. Diana G.D., Mc Kinlay M.A., Otto M.J., Akullian V., Oglesby C.: [[(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)phenoxy]alkyl]isoxazoles. Inhibitors of picarnavirus uncoating. *J. Med. Chem.*, 28(12): 1906-1912, 1985.
159. Tamura N., Matsushita Y., Iwama T., Harada S., Kishimoto S., Itoh K.: Synthesis and biological activity of (S)-2-amino-3-(2,5-dihydro-5-oxo-4-isoxazolyl)propanoic acid (TAN-950 A) derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 39(5): 1199-1212, 1991.
160. Tamura N., Iwama T., Itoh K.: Synthesis and glutamate-agonistic activity of (S)-2-amino-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-isoxazolyl)-propanoic acid derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 40(2): 381-386, 1992.
161. Iwama T., Nagai Y., Tamura N., Harada S., Nagaoka A.: A novel glutamate agonist, TAN-950 A, isolated from streptomycetes. *Eur. J. Pharm.*, 197: 187-192, 1991.
162. Ergenç N., Çapan G., Ötük G.: New arylhydrazono-5(4H)-isoxazolone derivatives as possible antibacterial and anticonvulsant agents. *Pharmazie*, 48: 780-782, 1993.

163. Banerjee A.K., Bandyopadhyay S., Gayen A.K., Sengupta T., Das A.K., Chatterjee G.K., Chaudhuri S.K.: Synthesis and antihelmentic activity of 3-substituted 5-methylthio isoxazoles. *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 44(11), 863-867, 1994.
164. Kömürcü Ş.G., Rollas S., Yılmaz N., Çevikbaş A.: Synthesis of 3-methyl-4-[(2,4-dihydro-4-substituted-3H-1,2,4-triazole-3-thione-5-yl)phenylhyrazono]-5-isoxazolone and evaluation of their antimicrobial activities. *Drug Metab. Drug Inter.*, 12(2): 161-168, 1995.
165. Manchanda V.K., Mohapatra P.K., Veeraraghavan R.: 3-phenyl-4-benzoyl-5-isoxazolone: A promising chelate extractant for actinide separation from acidic nuclear waste solutions. *Anal. Chim. Acta*, 320: 151-154, 1996.
166. Ishioka T., Tanatani A., Nagasawa K., Hashimoto Y.: Anti-Androgens with full antagonistic activity toward human Pprostate tumor LNCaP cells with mutated androgen receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 2655-2658, 2003.
167. Weidner-Wells M.A., Werblood H.M., Goldschmidt R., Bush K., Foleno B.D., Hiliard J.J., Melton J., Wira E., Macielag M.J.: The synthesis and antimicrobial evaluation of a new series of isoxazolonyl oxazolidinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3069-3072, 2004.
168. Chande M.S., Verma R.S., Barve P.A., Khanwelkar R.R., Vaidya R.B., Ajaikumar K.B.: Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach. *Eur. J. Med. Chem.*, 40: 1143-1148, 2005.
169. Laughlin S.K., Clark M.P., Djung J.F., Golebiowski A., Brugel T.A., Sabat M., Bookland R.G., Laufersweiler M.J., VanRens J.C., Townes J.A., De B., Hsieh L.C., Xu S.C., Walter R.L., Mekel M.J., Janusz M.J.: The development of new isoxazolone based inhibitors of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) production. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 2399-2403, 2005.
170. Deng B.L., Hartman T.L., Buckheit R.W., Pannecouque C., Clercq E.D., Cushman M.: Replacement of the metabolically labile methyl esters in the alkenyldiarylmethane series of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with isoxazole, oxazolone, or cyano substituents. *J. Med. Chem.*, 49: 5316-5323, 2006.

171. Coniglio L.: Derivatives of anesthesin. Rend. accad. spi. Napoli [3], 36: 56-60, 1930. (Chemical Abstracts 25: 1811², 1931).
172. Kalyoncuoğlu N., Rollas S., Sür-Altınır D., Yeğenoğlu Y., Anđ Ö.:1-[p-(Benzoyl- amino)benzoyl]-4-substitutedthiosemicarbazides. Synthesis and antibacterial and antifungal activities. Pharmazie, 47(10): 796-797, 1992.
173. Shafik R.M., Soliman S.G.: Polysubstituted pyrazoles. Part 1: synthesis of 4-[4-substituted sulphonamidophenylhydrazono]-2-pyrazolin-5-ones of anticipated hypoglycemic activity. Pharmazie, 29(4): 290-291, 1974.
174. Garg H.G., Singh P.P.: Potential antidiabetics. VI. 3-methyl-4-arylhydrazono-2-isoxazol-5-ones and 3-methyl-4-arylozo-5-(methyl, phenyl)isoxazoles. J.Med.Chem.,13: 1250-1251, 1970.
175. Inderland C.B.: Antibiotics in Laboratory Medicine , second edition , V. Lorion ed., p. 181-192, WILLIAMS & WILKINS, Baltimore, 1986.
176. Lennette E.H., Balows A., Hausler W.J., Shadomy H.J.: Manual of Clinical Microbiology, fourth edition p. 59, American Society for Microbiology, Washington D.C., 1985.
177. Rollas S., Topaloğlu Y.: Synthesis of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione and 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivatives. J. Pharm. Univ. Mar., 2 (1): 1-6, 1986.
178. Ergenç N., Rollas S.: Bazı azopirazoller I. J. Fac. Pharm. Istanbul, 11: 138-157, 1975.
179. Ergenç N., Rollas S.: Some azopyrazoles IV. J. Fac. Pharm. Istanbul, 13: 139-145, 1977.
180. Ergenç N., Rollas S., Demir S., Özdemir Ö.: Some azopyrazoles III. J. Fac. Pharm. Istanbul, 13: 98-106, 1977.
181. Malik W.U., Garg H.G., Arora V.: Synthesis and biological evaluation of some 4-arylazopyrazoles. J.Pharm.Sci., 60(11): 1738-1740, 1971.
182. Garg H.G., Arora V.: Chemistry and biological activity of N'-acyl-4-arylazopyrazoles. J.Pharm.Sci., 61(1): 130-132, 1972.

183. Elguero J., Jacquier R., Tarrago G.: Structure des produits de copulation du chlorure de phenyldiazonium avec les β -dicetones et les β -cetoesters. Bull.Soc.Chim.France, 9: 2981-2989, 1966.
184. Mitchell A.D., Nonhebel D.C.: The isolation and interconversion of tautomers of 2-arylhydrazones of 1-phenylbutane-1,2,3-trione. Tetrahedron Letters, 44: 3859-3862, 1975.
185. Reichardt C., Grahn W.: Zur darstellung und struktur von arylazomalondialdehyden (Mesoxaldialdehyd-2-phenylhydrazonen). Chem. Ber., 103: 1065-1071, 1970.
186. Yao H.C.: Azohydrazone conversion. II. The coupling of diazonium ion with β -diketones. J. Org. Chem., 29: 2959-2963, 1964.
187. Gürsoy A., Demirayak Ş., Cesur Z., Reisch J., Ötük G.: Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. Pharmazie 45(4): 246 - 249, 1990.
188. Yıldır İ., Perçiner H., Şahin M.F., Abbasoğlu U: Hydrazones of [(2-benzothiazoylthio)acetyl]hydrazine: Synthesis and antimicrobial activity. Arch. Pharm. (weinheim), 328: 547-549, 1995.
189. Küçükgül Ş.G., Rollas S., Erdeniz H., Kiraz M., Ekinci A.C., Vidin A.: Synthesis and characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. Eur. J. Med. Chem., 35: 761-771, 2000.
190. Terzioğlu N., Gürsoy A: Synthesis and anticancer evaluation of some new hyrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. Eur. J. Med. Chem., 38: 781-786, 2003.
191. Saçmacı M., Sarıpınar E., Akçamur Y.: Synthesis of novel proponohydrazides and their hydrolysis reactions. Turk. J. Chem., 29: 401-407, 2005.
192. Dinou V., Lu J.M.: Synthesis of new trifluoromethyl-containing 1-(3,5-dialkyl-4-hydroxybenzyl)-pyrazole and pyrazol-5-one derivatives and their corresponding aroxylys. J. Serb. Chem. Soc., 71(4): 323-330, 2006.

- 193.** Rollas S., Doğan N., Ülgen M., Özger Y: Synthesis and spectrometric analysis of some new azopyrazole substituted 1,2,4-triazole-5-thiones. *J. Pharm. Univ. Mar.*, 6(1): 41-47, 1990.
- 194.** Soliman F.S.G., Shafik R.M.: Polysubstituted pyrazoles. Part 2: Sulphonamidophenylhydrazono-2-pyrazolin-4-ones and sulphonamidophenylazo pyrazoles as potential anticancer agents. *Pharmazie*, 30(7): 436-439, 1975.
- 195.** Elguero J., Jacquier R., Tarrago G.: Recherches dans la serie des azoles. XII.- Structure des phenylazo-4-pyrazolones. *Bull.Soc.Chim.France*, 9: 2990-2995, 1966.
- 196.** Ergenç N., Özdemir F.: Synthesis and spectrometric data of some hydrazonepyrazolidones and their acetyl derivatives. *J. Fac. Pharm. İstanbul*, 16: 17-33, 1980.
- 197.** Hassib H.B., Abdel-Latif S.A.: Potentiometric, spectrometric, thermal and conductimetric studies on some 3-phenyl-4-(aryloxy)-5-pyrazolones and their complexes with divalent cobalt metal ion. *Spectrochimica Acta Part A*, 59: 2425-2434, 2003.
- 198.** Kandeel M.M., Abbady M.S., Youssef M.S.K.: Some reactions of 3-methyl-5-oxo-1-phenyl- Δ^2 -pyrazoline-4-thiocarbohydrazide. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 23(1): 41-47, 2002.
- 199.** Ivanova B.B., Chapkanov A.G., Arnaudov M.G., Petkov I.K.: Tautomerism in 1-phenyl-3-substituted pyrazol-5-ones: FT-Infrared spectral analysis and Ab initio calculations. *Spectro. Lett.*, 39: 1-12, 2006.
- 200.** El-masry A.H., Fahmy H.H., Abdelwahed H.A.: Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Molecules*, 5: 1429-1438, 2000.
- 201.** Karcı F., Ertan N.: Hetarylazo disperse dyes derived from 3-methyl-1-(3',5'-dipiperidino-s-triazinyl)-5-pyrazolone as coupling component. *Dyes and Pigments*, 55: 99-108, 2002.
- 202.** Cerchiaro G., Da Costa Ferreira A.M., Teixeira A.B., Magalhaes H.M., Cunha A.C., Ferreira V.F., Santos L.S., Eberlin M.N., Skakle J.M.S., Wardell S.M.S.V., Wardell J.L.: Synthesis and crystal structure of 2,4-dihydro-4-[(5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)imino]-5-methyl-2-phenyl-3H-pyrazol-3-one and its copper (II) complex. *Polyhedron*, 25: 2055-2064, 2006.

- 203.** Yen M.S., Wang I.J.: A facile syntheses and absorption characteristics of some monoazo dyes in bis-heterocyclic aromatic systems part II: syntheses of 4-(p-substituted)phenyl-2-(2-pyrido-5-yl and 5-pyrazolo-4-yl)azo thiazole derivatives. *Dyes and Pigments*, 63: 1-9, 2004.
- 204.** Gürsoy A., Karalı N., Büyüktimkin S., Demirayak Ş., Ekinci A.C., Özer H.: Some 3-hydrazono-2-indolinones and N-mannich bases as potential anticonvulsants. II *Farmaco*, 51(6): 437-442, 1996.
- 205.** Liu S., Ma J., Zhao D.: Synthesis and characterization of cationic monoazo dyes incorporating quaternary ammonium salts. *Dyes and Pigments*, 75: 255-262, 2007.
- 206.** Küçükgülzel Ş.G.: Süstitüe arildiazonyum tuzlarının etil asetoasetat'la kenetlenme ürünleri ve bunlardan oluşan 2-pirazolin-5-on türevlerinin sentezi ve spektral verileri. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1997. (Danışman: Prof. Dr. Sevim Rollas).
- 207.** Frydenvang K., Brehm L., Dı Biase R., Falch E.: 2-Ethyl-3-(3-piridinil)-5(2H)-isoxazolone. *Acta Cryst.*, C52: 2102-2105, 1996.
- 208.** Singh S.K., Summers L.A.: Methylation of 3-methyl-3-phenyl-4-arylhydrazonoisoxazol-5-ones with methyl iodide and dimethyl sulfate. *J. Heterocyclic Chem.*, 22: 457-461, 1985.
- 209.** Pardasani R.T., Pardasani P., Sharma I., Saxena A., Kohli S.: Synthesis and semiempirical calculations of imidazolidine, isoxazolone and thiazoline thiol derivatives of acenaphthylene-1,2-dione. *Indian J. Chem.*, 42B: 3075-3080, 2003.
- 210.** Millan D.S., Prager R.H.: the chemistry of 5-oxodihydroisoxazoles. Part 22. The synthesis of 1,3-oxazin-6-ones from N-thioacylisoxazol-5(2H)-ones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 3245-3252, 1998.
- 211.** Giorgi G., Salvini L., Ponticelli F.: Gas phase ion chemistry of the heterocyclic isomers 3-methyl-1,2-benzisoxazole and 2-methyl-1,3-benzoxazole. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 15: 1005-1013, 2004.

10. ÖZGEÇMİŞ

29 Haziran 1976 yılında Adana'da doğdum. İlköğrenimimi Atatürk İlkokulunda, orta ve lise öğrenimimi Özel Adana Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1998 yılında mezun oldum. Aynı yıl Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. 2001 yılında Prof. Dr. Sevim Rollas ve Prof. Dr. Feyza Arıcıoğlu Kartal danışmanlığında “*3,5-Dimetil-1-(2-Hidroksietil)-4-Aminopirazol'den Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve İn Vivo Metabolizması*” konulu tezimi sundum. 2004 yılında doktora yeterlilik sınavını vererek Prof. Dr. Sevim Rollas danışmanlığında “*Beş Üyeli Heterosiklik Halkalardan Türeyen Hidrazonların Sentezleri ve Biyolojik Aktiviteleri* “ konulu tez çalışmama başladım. 01.02.2006 tarihinde araştırma görevli olarak çalıştığım görevimden ayrılarak Bilim İlaç'ta patent uzmanı olarak çalışmaya başladım. 03.09.2007 tarihinde Bilim İlaç'tan ayrılarak Abdi İbrahim İlaç'ta patent yöneticisi olarak göreve başladım ve halen bu görevi devam ettirmekteyim.



Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmasötik Kimya Anabilim Dalı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 02 / 10 / 2007

İMZA

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Sevim ROLLAS
Üniversitesi : Marmara

Üye : Prof.Dr. Zafer CESUR
Üniversitesi : İstanbul

Üye : Doç.Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL
Üniversitesi : Marmara

Üye : Doç.Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU
Üniversitesi : Marmara

Üye : Yard.Doç.Dr. Seda ÜNSALAN
Üniversitesi : Marmara

ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 18 / 10 / 2007 tarih ve 17 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Sevim ROLLAS
Müdür