

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SÜBSTİTÜE AMİNOASİT
HİDRAZİTİNDEN TÜREYEN
1,2,4-TRİAZOL, 1,3,4-TİYADİAZOL VE
1,3,4-OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE YAPI
KARAKTERİZASYONLARI**

**KİMYA BÖLÜMÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**EYÜP BAŞARAN
HAZİRAN 2011**

**Süstitüe Aminoasit Hidrazitinden Türeyen
1,2,4-Triazol, 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,3,4-Oksadiazol
Türevlerinin Sentezi ve Yapı Karakterizasyonları**

**Gazinatep Üniversitesi
Kimya Bölümü
Yüksek Lisans Tezi**

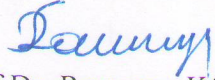
**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN**

**Eyüp BAŞARAN
Haziran 2011**

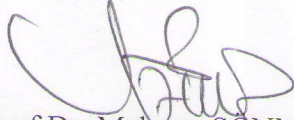
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA BÖLÜMÜ

Tezin Adı : Sübstitüe Aminoasit Hidrazitinden Türeyen 1,2,4-
Triazol, 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,3,4-Oksadiazol
Türevlerinin Sentezi ve Yapı Karakterizasyonları
Öğrencinin, Adı Soyadı : Eyüp BAŞARAN
Tez Savunma Tarihi : 27/06/2011

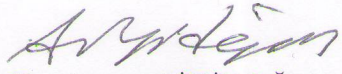
Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı


Prof. Dr. Ramazan KOÇ
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylıyorum.


Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Tez Danışmanı


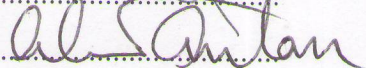
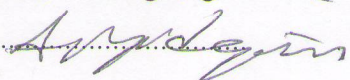
Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

Prof. Dr. Ahmet ARSLAN

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN


İmzası



Sevgili Babam Ebuzeyid BAŞARAN'a

ÖZET

Süstitüe Aminoasit Hidrazitinden Türeyen 1,2,4-Triazol, 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi ve Yapı Karakterizasyonları

BAŞARAN, Eyüp
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN
Haziran 2011, 207 sayfa

Günümüzde ilaç olarak kullanılan birçok bileşiğin yapısında özellikle tiyadiazol, triazol ve oksadiazol gibi beş üyeli heterosiklik halka bulunmaktadır. Bu halkalar heteroatomların konumuna göre çeşitli izomerlere sahiptir. Ancak bu izomerler içerisinde biyolojik olarak en aktif olanlar 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,3,4-oksadiazol türevleridir. Bu tür beş üyeli halka içeren bileşikler, başta antikanser aktivite olmak üzere antibakteriyal, antifungal anti-HIV, antitümör, antiviral, antidepresan, iltihap önleyici (antiinflamatuvar), tüberküloza karşı etkili (antitüberküloz), idrar söktürücü (diüretik), ateş düşürücü, yüksek tansiyon düşürücü, kan şekeri düşürücü (hipoglisemik), bitki büyüme düzenleyicisi, kan damarı genişletici, yağ miktarı düşürücü, ağrı kesici (analjezik), böcek öldürücü v.b. gibi çok geniş biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler.

Bu çalışmada beş üyeli halkalardan 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlenmiştir. Öncelikle amacımıza uygun başlangıç maddesi olarak seçilen ve amin grubu içeren *L*-fenilalanin etil esteri, 4-florobenzoil klorür ile reaksiyona sokularak amit türevine [I] dönüştürüldükten sonra ester kısmı hidrazin monohidratla hidrazitine [II] dönüştürüldü. Hidrazit türevi süstitüe izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokulup süstitüe tiyosemikarbazit türevleri [IIIa-d] elde edildi. Elde edilen süstitüe tiyosemikarbazitler ise sülfürik asitli ortamda 1,3,4-tiyadiazol [IVa-d], sodyum hidroksitli ortamda 1,2,4-triazol-3-tiyon [Va-d] ve KI/I₂ varlığında 1,3,4-oksadiazol [VIa-d] halkasına sahip bileşikler elde edildi.

Gerçekleştirilen tüm reaksiyonlar İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlendi. Sentezlenen bileşiklerinin yapıları fiziksel ve kimyasal yöntemlerin yanı sıra UV-Vis, FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR gibi spektroskopik yöntemler ve elementel analiz (C, H, N, S) tekniği yardımı ile aydınlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: *L*-Fenilalanin etil esteri, Tiyosemikarbazit, 1,2,4-Triazol-3-tiyon, 1,3,4-Tiyadiazol, 1,3,4-Oksadiazol

ABSTRACT

Synthesis and Characterization of 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Thiadiazole and 1,3,4-Oxadiazole Derivatives from Substitued Aminoacid Hydrazide

BAŞARAN, Eyüp

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN

June 2011, 207 pages

Five-membered heterocyclic rings as especially thiadiazole, triazole, and oxadiazole are in the structure of many compounds used in medicine today. These rings are variety isomers according to the location of connected heteroatoms. But, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives within these isomers are biologically highest active. The five-membered ring compounds have a wide range biological activity such as anticancer activity, then antibacterial, antifungal, anti-HIV, antitumor, antiviral, antidepressant, antiinflammatory, antituberculosis, diuretic, antipyretic, antihypertension, antidiabetic, plant growth regulators, blood vessel expander, antilipidemic, analgesic, insecticidal etc.

In this study, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole-3-thione and 1,3,4-oxadiazole derivatives from five-membered rings were synthesized. First, appropriate starting material and *L*-phenylalanine ethyl ester containing amine group was reacted with compound 4-fluorobenzoyl chloride and was converted to amide derivative [I] and the ester part is treated to hydrazine hydrate and was obtained its hydrazide derivative [II]. The hydrazide derivative was reacted with substituted isothiocyanate to obtain thiosemicarbazide derivatives [IIIa-d]. The synthesized thiosemicarbazides were cyclized 1,3,4-thiadiazole [IVa-d] in sulfuric acid medium, 1,2,4-triazole-3-thione [Va-d] in sodyum hydroxide medium and 1,3,4-oxadiazole [VIa-d] ring in the presence of KI/I₂.

All of reactions was monitored by Thin Layer Chromatography (TLC). The structures of synthesized compounds were elucidated by spectroscopy methods as UV-Vis, FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis (C, H, N, S) as well as of physical and chemical methods.

Key Words: *L*-Phenylalanine ethyl ester, Thiosemicarbazide, 1,2,4-Triazole-3-thione, 1,3,4-Thiadiazole, 1,3,4-Oxadiazole

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve çalışmalarım sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren Değerli Danışman Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül İYİDOĞAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve kıymetli zamanını benim için harcayan Değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Emine Elçin EMRE'ye teşekkür ederim.

Araştırmalarım boyunca bölümümüzün olanaklarından yararlanmamı sağlayan Kimya Bölümü Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e ve nezdinde bölümümüzdeki tüm öğretim üyelerine ve diğer akademik personellerine teşekkür ederim.

IR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Gaziantep Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ahmet KAYA'ya teşekkür ederim.

Çalışmamın, deneysel aşamasında ve tez yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Yük. Kimyager Yusuf SICAK, Yük. Kimyager Demet TAŞDEMİR ve Özgül GÜNER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı destekleyen Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (GÜBAPYB)'ne teşekkür ederim.

Ve benim günlere gelmemde her türlü özveriye gösteren, her zaman yanımda olan çok kıymetli aileme ve ağabeyim Fırat BAŞARAN'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLOLAR LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ŞEMALAR LİSTESİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xx
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	4
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Amitlerin Genel Yapısı ve Adlandırılması	4
2.1.1. Amitlerin Sentez Yöntemleri.....	5
2.1.2. Amit Grubu İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	8
2.2. Hidrazitlerin Genel Yapısı ve Adlandırılması	13
2.2.1. Hidrazitlerin Sentez Yöntemleri	13
2.2.2. Hidrazit Türevli Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	18
2.3. Tiyosemikarbazitlerin Genel Yapısı ve Adlandırılması	21
2.3.1. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemleri.....	22
2.3.2. Tiyosemikarbazit Türevli Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	28
2.4. 1,3,4-Tiyadiazollerin Genel Yapısı ve Adlandırılması	34
2.4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri	35
2.5. 1,2,4-Triazollerin Genel Yapısı ve Adlandırılması	43
2.5.1. 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri.....	44

2.6. 1,3,4-Oksadiazollerin Genel Yapısı ve Adlandırılması	52
2.6.1. 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri	53
2.7. 1,3,4-Tiyadiazol, 1,2,4-Triazol ve 1,3,4-Oksadiazol Türevli Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	58
2.7.1. Antiinflamatuvar Aktivite	58
2.7.2. Antibakteriyal Aktivite.....	61
2.7.3. Antikonvülsan Aktivite	64
2.7.4. Antikanser Aktivite	68
2.7.5. Diğer Aktiviteler	70
BÖLÜM 3	74
GEREÇ ve YÖNTEMLER	74
3.1. Gereçler	74
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	74
3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri.....	75
3.1.3. Erime noktası tayinleri	75
3.1.4. Elementel Analizler (C, H, N, S tayini)	76
3.1.5. Spektral Analizler	76
3.1.5.1. UV-Vis Spektrumları.....	76
3.1.5.2. FT IR Spektrumları.....	76
3.1.5.3. ¹ H NMR Spektrumları	76
3.1.5.4. ¹³ C NMR Spektrumları	76
3.2. Yöntemler	77
3.2.1. Amit Türevinin Sentezi	77
3.2.2. Hidrazit Türevinin Sentezi.....	77
3.2.3. Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi	77
3.2.4. 1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi.....	77
3.2.5. 1,2,4-Triazol-3-tiyon Türevlerinin Sentezi.....	78
3.2.6. 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi.....	78

BÖLÜM 4	79
BULGULAR	79
4.1. Sentezlenen Maddeler	79
4.1.1. 2-(4-Floro-benzoilamino)-3-fenil-propiyonik asit etil ester [II] Sentezi	79
4.1.1.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	80
4.1.2. 4-Floro-N-(1-hidrazinokarbonil-2-fenil-etil)benzamid [III] Sentezi	83
4.1.2.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	84
4.1.3. 4-Floro-N-(1-(2-(4-fenilkarbamotiyol)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIa] Sentezi	87
4.1.3.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	88
4.1.4. 4-Floro-N-(1-(2-(4-florofenilkarbamotiyol)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIb] Sentezi	91
4.1.4.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	92
4.1.5. 4-Floro-N-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyol)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIc] Sentezi	95
4.1.5.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	96
4.1.6. 4-Floro-N-(1-(2-(4-metiltiyofenilkarbamotiyol)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIId] Sentezi	99
4.1.6.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	100
4.1.7. 4-Floro-N-[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVa] Sentezi	103
4.1.7.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	104
4.1.8. 4-Floro-N-[2-fenil-1-(5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVb] Sentezi	107
4.1.8.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	108
4.1.9. 4-Floro-N-[2-fenil-1-(5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVc] Sentezi	112
4.1.9.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	113
4.1.10. 4-Floro-N-[2-fenil-1-(5-(4-metiltiyofenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVd] Sentezi	116
4.1.10.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri	117
4.1.11. 4-Floro-N-[2-fenil-1-(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-benzamid [Va] Sentezi	121

4.1.11.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	122
4.1.12. 4-Floro- <i>N</i> -{1-[4-(4-floro-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vb] Sentezi.....	126
4.1.12.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	127
4.1.13. 4-Floro- <i>N</i> -{1-[4-(4-metoksi-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vc] Sentezi.....	130
4.1.13.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	131
4.1.14. 4-Floro- <i>N</i> -{1-[4-(4-metiltiyo-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vd] Sentezi.....	135
4.1.14.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri.....	136
4.1.15. 4-Floro- <i>N</i> -[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-etil]-benzamid [VIa] Sentezi.....	139
4.1.15.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	140
4.1.16. 4-Floro- <i>N</i> -1-[5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid [VIb] Sentezi.....	143
4.1.16.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	144
4.1.17. 4-Floro- <i>N</i> -1-[5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid [VIc] Sentezi.....	148
4.1.17.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	149
4.1.18. 4-Floro- <i>N</i> -1-[5-(4-metiltiyo-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid [VId] Sentezi.....	152
4.1.18.1. Spektroskopik Analiz Verileri.....	153

BÖLÜM 5.....156

TARTIŞMA ve SONUÇ156

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizmaları..... 163

5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi..... 169

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi 173

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin FT IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi 174

5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi..... 179

5.6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi..... 193

KAYNAKLAR.....195

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 3.1.1.1. Kullanılan kimyasallar ve katalog numaraları	74
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşikler	158
Tablo 5.2.1. Sentezlenen bileşiklerin karakteristik verileri.....	170
Tablo 5.2.2. Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülü ve elementel Analiz (C, H, N, S tayini) Verileri.....	171
Tablo 5.4.1. Tiyosemikarbazit türevleri bileşiklerin [IIIa-d] FT IR verileri	176
Tablo 5.4.2. 1,3,4-Tiyadiazol türevli bileşiklerin [IVa-d] FT IR verileri.....	177
Tablo 5.4.3. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] FT IR verileri.....	178
Tablo 5.4.4. 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin [VIa-d] FT IR verileri	179
Tablo 5.5.1. [IIIa-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹ H NMR verileri	184
Tablo 5.5.2. [IVa-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹ H NMR verileri	187
Tablo 5.5.3. [Va-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹ H NMR verileri.....	190
Tablo 5.5.4. [VIa-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹ H NMR verileri	192

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Flukonazol ve Vorozol bileşiklerinin yapısal formülü.....	1
Şekil 1.2. Letrozol ve Anastrozol bileşiklerinin yapısal formülü	2
Şekil 1.3. Megazol ve Asetazol bileşiklerinin yapısal formülü	2
Şekil 1.4. Nesapidil, Furamizol ve Tiodazosin bileşiklerinin yapısal formülü.....	3
Şekil 2.1.1. Bazı amit türevli bileşikler	4
Şekil 2.1.1.1. Nitrillerden amit oluşumu reaksiyonu.....	5
Şekil 2.1.1.2. Karboksilik asitlerden amit oluşumu reaksiyonu.....	5
Şekil 2.1.1.3. Esterlerden amit oluşumu reaksiyonu	6
Şekil 2.1.1.4. Ketonlardan amit oluşumu reaksiyonu	6
Şekil 2.1.1.5. Benzoilklorür bileşiğinin amin türevli bileşik ile reaksiyonu.....	7
Şekil 2.1.1.6. <i>N</i> -benzilasetamid bileşiğinin sentezi.....	7
Şekil 2.1.1.7. Benzoilklorür bileşiğinin anilin bileşiği ile reaksiyonu	7
Şekil 2.1.1.8. Nitril türevli bileşiğin alkol, eter ve ester ile reaksiyonu sonucu amit eldesi	8
Şekil 2.1.2.1. <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-2-(6-metoksi-2-naftil)propionil]-(2 <i>S</i>)-histidin metil ester bileşiğinin yapısal formülü.....	9
Şekil 2.1.2.2. <i>N</i> -(6-metilpiridin-2-il)-propanamid bileşiğinin yapısal formülü	9
Şekil 2.1.2.3. <i>N</i> -metoksi-2,2,3,3-tetrametilsiklopropankarboksiamid bileşiğinin yapısal formülü	10
Şekil 2.1.2.4. Diklofenak amit türevi bileşiğin yapısal formülü	10
Şekil 2.1.2.5. <i>N</i> -(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-bromobenzamid bileşiğinin yapısal formülü.....	11
Şekil 2.1.2.6. 3,4,5-Trimetoksifenilamid türevinin yapısal formülü.....	11
Şekil 2.1.2.7. Bifenil-4-karboksilikasit-[2-(aril)-4-okso-tiyazolidin-3-il]-amid bileşiğinin yapısal formülü.....	12
Şekil 2.1.2.8. Diasetil türevli <i>L</i> -DOPA amit bileşiğinin yapısal formülü.....	12
Şekil 2.2.1. Bazı hidrazit türevli bileşikler.....	13
Şekil 2.2.1.1. İzonyazit bileşiğinin elde edilme reaksiyonu	14

Şekil 2.2.1.2. 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]tiyazol-3(2 <i>H</i>)-on'un hidrazin hidrat ile reaksiyonu	14
Şekil 2.2.1.3. Karboksilik asit ve laktonların hidrazin hidrat ile reaksiyonu	15
Şekil 2.2.1.4. Hidrazon türevi bileşiğin indirgenmesi	15
Şekil 2.2.1.5. 4-nitrobenzoil klorürün hidrazin hidrat ile reaksiyonu	16
Şekil 2.2.1.6. (7-hidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il) asetik asit etil esterinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu	16
Şekil 2.2.1.7. 3,5-dinitrosalisilik asit hidrazit bileşiğinin sentezi	17
Şekil 2.2.1.8. 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-kinolinkarbonil klorürün hidrazin hidrat ile reaksiyonu	17
Şekil 2.2.1.9. Mikrodalga tekniğini kullanarak hidrazit türevi eldesi	18
Şekil 2.2.2.1. İzonyazit bileşiğinin yapısal formülü	18
Şekil 2.2.2.2. <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-naftil)glisin hidrazit bileşiğinin yapısal formülü	19
Şekil 2.2.2.3. 2-[¹⁸ F]-floroizonikotik asit hidrazit bileşiğinin yapısal formülü	19
Şekil 2.2.2.4. 2-bromo-5-metoksi- <i>N</i> '-[4-(aril)-1,3-tiyazol-2-il]benzohidrazit bileşiğinin yapısal formülü	20
Şekil 2.2.2.5. 2-metil-4-kinolinkarboksilik asit hidrazit bileşiğinin yapısal formülü	20
Şekil 2.2.2.6. 8-(3-kloro-fenil)-4-okso-4,6,7,8-tetrahidro-imidazo[2,1- <i>c</i>][1,2,4]triazin-3-karboksilik asit hidrazit bileşiğinin yapısal formülü	21
Şekil 2.3.1. Bazı tiyosemikarbazit türevleri	21
Şekil 2.3.2. <i>cis</i> ve <i>trans</i> tiyosemikarbazitler	22
Şekil 2.3.3. Tiyosemikarbazitlerin tiyon ve tiyol formları	22
Şekil 2.3.1.1. Tiyosemikarbazit eldesinin verimini artırmak için kullanılan sulu ortam yöntem aşamaları	23
Şekil 2.3.1.2. Potasyum tiyosiyanat bileşiğinin hidrazin bileşiği ile reaksiyonu	23
Şekil 2.3.1.3. 1-(3-hidroksi-2-naftoil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi	24
Şekil 2.3.1.4. <i>N</i> -[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi	24
Şekil 2.3.1.5. Ftalik anhidrit bileşiğinin ariltiyosemikarbazit bileşiği ile reaksiyonu	24
Şekil 2.3.1.6. 1-aroil-4-(2-iyodobenzoil)tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin eldesi	25
Şekil 2.3.1.7. Ultrasonik uyarma tekniği kullanılarak, 1-fenilsülfonil-4-(1'- <i>N</i> -Hepta- <i>O</i> -asetil- β - <i>D</i> -laktosil) tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi	26

Şekil 2.3.1.8. Faz-transfer katalizörü varlığında tiyosemikarbazit türevli bileşiğin sentezi	26
Şekil 2.3.1.9. Undek-10-enoil hidrazitin bileşiğinin benzoilizotiyosiyanat bileşiği ile reaksiyonu	27
Şekil 2.3.1.10. <i>N</i> -per- <i>O</i> -asetil-glukozil tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi	27
Şekil 2.3.1.11. 4-(2-piridil)-3-tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi	28
Şekil 2.3.2.1. 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevli bileşiğin yapısal formülü	29
Şekil 2.3.2.2. 1-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]-4-süstitüefeniltiyosemikarbazit türevli bileşiğin yapısal formülü.....	29
Şekil 2.3.2.3. 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-(etil/metil/alil) tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin yapısal formülleri.....	30
Şekil 2.3.2.4. 3-(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-siklooktil tiyosemikarbazit türevli bileşik ve 3-(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-adamentamin tiyosemikarbazit türevli bileşiğin yapısal formülü.....	31
Şekil 2.3.2.5. 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-(metil/fenil) tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü	31
Şekil 2.3.2.6. 1-(3-(2'-tiyazolilamino)-3-oksopropan)-4-feniltiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü.....	32
Şekil 2.3.2.7. <i>N</i> -per- <i>O</i> -asetil-glukozil-süstitüetiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü.....	32
Şekil 2.3.2.8. 1-[(2,8-dimetilimidazo[1,2- <i>a</i>]pridin-3-il)karbonil]-4-fenil tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü	33
Şekil 2.3.2.9. Etkili olan bileşiğin yapısal formülü	33
Şekil 2.3.2.10. 1-(amino- <i>N</i> -(piridin-3-il)metantiyo-4-(piridin-2-il) tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü.....	34
Şekil 2.4.1. Tiyadiazol yapısına sahip dört farklı izomerin gösterimi.....	34
Şekil 2.4.2. 1,3,4-tiyadiazolün numaralandırılması.....	35
Şekil 2.4.3. Disüstitüe-1,3,4-tiyadiazolün tautomerik yapısı.....	35
Şekil 2.4.1.1. 5-metil-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentezi	35
Şekil 2.4.1.2. 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentezi	36
Şekil 2.4.1.3. 2-amino 5-merkpto-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin potasyum tuzunun sentezi	36

Şekil 2.4.1.4. 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiğinin sentezi ve diiminotetrahidro tiyaazolün oluşumu	37
Şekil 2.4.1.5. Etil-2-amino-1,3,4-tiyadiazol-5-asetabütirat türevlerinin yapısal formülü.....	37
Şekil 2.4.1.6. 3-açılditiyokarbarbazit ester bileşiklerinin asit ile reaksiyonu	38
Şekil 2.4.1.7. 2-amino-tiyadiazol ve (1,3,4-tiyadiazol-2-il)formimidat bileşiklerinin sentezi	38
Şekil 2.4.1.8. Tiyobenzoilhidrazin bileşiğinin etil ortoformat bileşiği ile reaksiyonu	39
Şekil 2.4.1.9. 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyon türevinin sentez yolları.....	39
Şekil 2.4.1.10. 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiğin sentez basamakları	40
Şekil 2.4.1.11. Tiyosemikarbazit bileşiğinin karboksili asitler ve nitriller ile reaksiyonu	40
Şekil 2.4.1.12. Tiyosemikarbazit türevli bileşiğin sülfürik asit ile reaksiyonu	41
Şekil 2.4.1.13. 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentez yolları.....	41
Şekil 2.4.1.14. 2-[(4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on-2-il)metil]- 5-amino-1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin sentezi.....	42
Şekil 2.4.1.15. Mikrodalga tekniğini kullanılarak 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin sentezi	42
Şekil 2.4.1.16. Siklopropankarbonil klorür bileşiğinin THF bileşiği ile reaksiyonu .42	
Şekil 2.4.1.17. Benzil hidrazit bileşiğinin <i>p</i> -nitrofenil izotiyosiyanat bileşiği ile reaksiyonu	43
Şekil 2.4.1.18. Tiyosemikarbazon türevinin FAS ile reaksiyonu.....	43
Şekil 2.5.1. Triazol bileşiğin yapısal formülleri; (a) 1,2,3-triazol veya <i>v</i> -triazol ve (b)1,2,4-triazol veya <i>s</i> -triazol.....	44
Şekil 2.5.2. 1,2,4-Triazol bileşiğin numaralandırılması ve tautomerik yapısı	44
Şekil 2.5.1.1. Hidrazin bileşiğinin formamit bileşiği ile reaksiyonu	45
Şekil 2.5.1.2. 4-metil-5-[2-(10-fenotiyazinil)etil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentezi	45
Şekil 2.5.1.3. <i>s</i> -triazin bileşiğinden yola çıkılarak 1,2,4-triazol türevli bileşiğin sentezi	45
Şekil 2.5.1.4. 1-(<i>p</i> -nitrobenzoil)-3-tiyosemikarbazit bileşiği ile amonyum sülfür bileşiğinin reaksiyonu	46

Şekil 2.5.1.5. Fenoksiaseton(4-fenil)tiyosemikarbazon bileşiğinin alüminyum oksit bileşiği ile reaksiyonu	46
Şekil 2.5.1.6. 3-aril-4-amino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)tiyon bileşiğinin sentezi.....	47
Şekil 2.5.1.7. 1,2,4-triazol karboksilat türevli bileşiklerin sentezi	47
Şekil 2.5.1.8. 1,3,5-trisüstitüe-1,2,4-triazol-türevlerinin sentezi.....	47
Şekil 2.5.1.9. 1,6-diaril-2,5-ditiyobiürenin fosgen ile reaksiyonu	48
Şekil 2.5.1.10. 3-fenilamino-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon bileşiği (a), 2-asetil-3- <i>p</i> -tolilaminino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon bileşiği (b) ve 2- <i>p</i> -tolilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin (c) sentezi.....	48
Şekil 2.5.1.11. Açılditiyobiüre bileşikleri ve sodyum etoksit bileşiğin reaksiyonu ...	49
Şekil 2.5.1.12. 3-(4-bromofenoksi)asetoditokarbazik asitin potasyum tuzu bileşiği ile hidrazin bileşiğinin reaksiyonu.....	49
Şekil 2.5.1.13. 1-hidrazinil-2-(metil-5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il) etenamin türevli bileşiğin trimetil ortoformat ve sodyum etoksit bileşikleri ile reaksiyonu	50
Şekil 2.5.1.14. 4-amino-3-(<i>D</i> -galaktopentitol-1-il)-5-merkapt-1,2,4-triazol bileşiğinin sentezi	50
Şekil 2.5.1.15. 5-[(4-aminofenoksi)metil]-4-süstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin sentezi	51
Şekil 2.5.1.16. <i>N</i> -(1-etoksi-2-tiyofen-2-il-etiliden)-hidrazinkarboksilik asit etil ester bileşiğinin hidrazin monohidrat ile reaksiyonu	51
Şekil 2.5.1.17. 4-amino-5-(4'-klorofenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentezi	51
Şekil 2.5.1.18. 5-(4-nitrofenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentezi.....	52
Şekil 2.6.1. Oksadiazol yapısına sahip dört farklı izomerin gösterimi.....	52
Şekil 2.6.1.1. Çeşitli aldehit hidrazon bileşiklerinden 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin sentezi	53
Şekil 2.6.1.2. Diaçilhidrazit türevli bileşiğin tiyonil klorür bileşiği ile reaksiyonu ...	53
Şekil 2.6.1.3. 5-(4-metoksifenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi.....	54
Şekil 2.6.1.4. 2-amino-5-(1-/2-naftiloksimetil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi	54
Şekil 2.6.1.5. 2-(2-naftiloksimetil)-5-süstitüeamino-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğinin sentezi	54
Şekil 2.6.1.6. 4-süstitüe tiyosemikarbazit bileşiğin civa oksit bileşiği ile reaksiyonu	55

Şekil 2.6.1.7. Mikrodalga tekniği kullanılarak hidrazit türevli bileşiğin karboksilik asit türevli bileşik ile reaksiyonu	55
Şekil 2.6.1.8. 5-alkil ve 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerin sentezi	56
Şekil 2.6.1.9. (<i>E</i>)-1-benzotriazol-1-il-3-fenil-propenon bileşiğinin benzoik asit hidrazit bileşiği ile reaksiyonu	56
Şekil 2.6.1.10. Hidrazit türevli bileşik ve ester türevli bileşiğin reaksiyonu	56
Şekil 2.6.1.11. Elektrohalkalaşma ile 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğin sentezi	57
Şekil 2.6.1.12. Benzoik benziliden-hidrazit bileşiğinden türeyen 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğin sentezi	57
Şekil 2.6.1.13. Diaçil hidrazit türevli bileşiklerin sülfürik asit ile reaksiyonu	58
Şekil 2.7.1.1. Aktivite sonucu etkin buluan bileşiklerin yapısal formülleri	58
Şekil 2.7.1.2. 5-(3,5-di- <i>ter</i> -butil-4-hidroksifenil)-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin yapısal formülleri.....	59
Şekil 2.7.1.3. 5-(2-,3, ve 4-metoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol ve 5-(2-,3-, ve 4-metoksifenil)-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerinin yapısal formülleri	59
Şekil 2.7.1.4. <i>N</i> -[5-okso-4-(arilsülfonil)-4-5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amit bileşiğinin yapısal formülü.....	60
Şekil 2.7.1.5. Antiinflamatuvar etki gösteren bileşiğin yapısal formülü	60
Şekil 2.7.2.1. Antibakteriyal aktivite gösteren 1,2,4-triazol çekirdeği sahip bileşiğin yapısal formülü	61
Şekil 2.7.2.2. <i>N</i> -[5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] içeren türevin yapısal formülü	62
Şekil 2.7.2.3. 1-[1,2,4-triazol-3-il] ve 1-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]-3-metiltiyol-6,7-dihidrobenzo[<i>c</i>]tiyofen-4(5 <i>H</i>)on türevine sahip iyi aktivite gösteren bileşiklerin yapısal formülleri	62
Şekil 2.7.2.4. 3-(4-nitrofenil)-4-(4-kloro benzamido)-5-süstitüe fenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol ve 3-(4-nitrofenil)-4-(4-metil benzensülfonamido)-5-süstitüe fenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol bileşiklerinin yapısal formülleri.....	63
Şekil 2.7.2.5. 2-[[α -(4-süstitübenzoiloksi)- α -fenilasetil veya metilasetil]amino]-5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol türevinin yapısal formülü	63
Şekil 2.7.2.6. <i>S. Aureus</i> , <i>E. Coli</i> ve <i>P. Aureginosa</i> bakterilerine karşı etkin bulunan bileşiğin yapısal formülü.....	64

Şekil 2.7.3.1. 2-sübsitiüe-5-(2-benziltiyofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısal formülü.....	65
Şekil 2.7.3.2. 2-sübstitiüe-5-[2-(2-halobenziloksi)fenil]-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısal formülü.....	65
Şekil 2.7.3.3. 1-(sübstitiüefenil)-3-[(5-sübstitiüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il-2-tiyooksodihidropirimidin-4,6(1 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-dion bileşiğinin yapısal formülü.....	66
Şekil 2.7.3.4. 3-[5-sübstitiüefenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stiril kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on bileşiğinin yapısal formülü.....	66
Şekil 2.7.3.5. 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-tiyadiazol ve 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin yapısal formülleri.....	67
Şekil 2.7.3.6. En yüksek antikonvülsan aktivite gösteren bileşiğin yapısal formülü.....	67
Şekil 2.7.4.1. 1,3,4-tiyadiazol çekirdeğine sahip bileşiğin yapısal formülü.....	68
Şekil 2.7.4.2. 2-kloro-1,4-bis-(5-sübstitiüe-1,3,4-oksadiazol-2-ilmtilenoksi)-fenilen bileşiğinin yapısal formülü.....	69
Şekil 2.7.4.3. <i>D</i> -glukopiranosil-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin yapısal formülü.....	69
Şekil 2.7.4.4. Kiral 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiğin yapısal formülü.....	70
Şekil 2.7.5.1. 2-(5-(triflorometil)-piridiloksimetil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısal formülü.....	70
Şekil 2.7.5.2. 2-alkil/ariltiyo-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin yapısal formülü.....	71
Şekil 2.7.5.3. 3- <i>p</i> -sübstitiüe anilinoetil)-4-(<i>p</i> -sübstitiüe fenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol bileşiğinin yapısal formülü.....	71
Şekil 2.7.5.4. 5- {[1-(4-kloropren)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-iliden]-amino}-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol ve 5- {[1-(4-kloropren)-3-(4-dimetilamino fenil)prop-2-en-1-iliden]-amino}-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin yapısal formülleri.....	72
Şekil 2.7.5.5. 1-[(5-kloro-2-tiyenil)karbonil]-4-[5-(1-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazin bileşiğinin yapısal formülü.....	72
Şekil 2.7.5.6. 5-(benzotriazo-1-il-metil)-2-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısal formülü.....	73
Şekil 4.1.1.1. Bileşik [I]’in moleküler model gösterimi.....	79
Şekil 4.1.1.1.1. Bileşik [I]’in FT IR spektrumu.....	81
Şekil 4.1.1.1.2. Bileşik [I]’in ¹ H NMR spektrumu.....	82

Şekil 4.1.2.1. Bileşik [III]’nin moleküler model gösterimi	83
Şekil 4.1.2.1.1. Bileşik [III]’nin FT IR spektrumu.....	85
Şekil 4.1.2.1.2. Bileşik [III]’nin ¹ H NMR spektrumu	86
Şekil 4.1.3.1. Bileşik [IIIa]’nın moleküler model gösterimi.....	87
Şekil 4.1.3.1.1. Bileşik [IIIa]’nın FT IR spektrumu	89
Şekil 4.1.3.1.2. Bileşik [IIIa]’nın ¹ H NMR spektrumu.....	90
Şekil 4.1.4.1. Bileşik [IIIb]’nin moleküler model gösterimi.....	91
Şekil 4.1.4.1.1. Bileşik [IIIb]’nin FT IR spektrumu	93
Şekil 4.1.4.1.2. Bileşik [IIIb]’nin ¹ H NMR spektrumu.....	94
Şekil 4.1.5.1. Bileşik [IIIc]’nin moleküler model gösterimi	95
Şekil 4.1.5.1.1. Bileşik [IIIc]’nin FT IR spektrumu.....	97
Şekil 4.1.5.1.2. Bileşik [IIIc]’nin ¹ H NMR spektrumu	98
Şekil 4.1.6.1. Bileşik [IIId]’nin moleküler model gösterimi.....	99
Şekil 4.1.6.1.1. Bileşik [IIId]’nin FT IR spektrumu	101
Şekil 4.1.6.1.2. Bileşik [IIId]’nin ¹ H NMR spektrumu.....	102
Şekil 4.1.7.1. Bileşik [IVa]’nın moleküler model gösterimi	103
Şekil 4.1.7.1.1. Bileşik [IVa]’nın FT IR spektrumu.....	105
Şekil 4.1.7.1.2. Bileşik [IVa]’nın ¹ H NMR spektrumu	106
Şekil 4.1.8.1. Bileşik [IVb]’nin moleküler model gösterimi.....	107
Şekil 4.1.8.1.1. Bileşik [IVb]’nin FT IR spektrumu	109
Şekil 4.1.8.1.2. Bileşik [IVb]’nin ¹ H NMR spektrumu.....	110
Şekil 4.1.8.1.3. Bileşik [IVb]’nin ¹³ C NMR spektrumu.....	111
Şekil 4.1.9.1. Bileşik [IVc]’nin moleküler model gösterimi	112
Şekil 4.1.9.1.1. Bileşik [IVc]’nin FT IR spektrumu.....	114
Şekil 4.1.9.1.2. Bileşik [IVc]’nin ¹ H NMR spektrumu	115
Şekil 4.1.10.1. Bileşik [IVd]’nin moleküler model gösterimi.....	116
Şekil 4.1.10.1.1. Bileşik [IVd]’nin FT IR spektrumu	118
Şekil 4.1.10.1.2. Bileşik [IVd]’nin ¹ H NMR spektrumu.....	119
Şekil 4.1.10.1.3. Bileşik [IVd]’nin ¹³ C NMR spektrumu.....	120
Şekil 4.1.11.1. Bileşik [Va]’nın moleküler model gösterimi.....	121
Şekil 4.1.11.1.1. Bileşik [Va]’nın FT IR spektrumu	123
Şekil 4.1.11.1.2. Bileşik [Va]’nın ¹ H NMR spektrumu.....	124
Şekil 4.1.11.1.3. Bileşik [Va]’nın ¹³ C NMR spektrumu.....	125

Şekil 4.1.12.1. Bileşik [Vb]'nin moleküler model gösterimi.....	126
Şekil 4.1.12.1.1. Bileşik [Vb]'nin FT IR spektrumu.....	128
Şekil 4.1.12.1.2. Bileşik [Vb]'nin ¹ H NMR spektrumu	129
Şekil 4.1.13.1. Bileşik [Vc]'nin moleküler model gösterimi.....	130
Şekil 4.1.13.1.1. Bileşik [Vc]'nin FT IR spektrumu	132
Şekil 4.1.13.1.2. Bileşik [Vc]'nin ¹ H NMR spektrumu.....	133
Şekil 4.1.13.1.3. Bileşik [Vc]'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	134
Şekil 4.1.14.1. Bileşik [Vd]'nin moleküler model gösterimi.....	135
Şekil 4.1.14.1.1. Bileşik [Vd]'nin FT IR spektrumu.....	137
Şekil 4.1.14.1.2. Bileşik [Vd]'nin ¹ H NMR spektrumu	138
Şekil 4.1.15.1. Bileşik [VIa]'nın moleküler model gösterimi	139
Şekil 4.1.15.1.1. Bileşik [VIa]'nın FT IR spektrumu.....	141
Şekil 4.1.15.1.2. Bileşik [IVa]'nın ¹ H NMR spektrumu	142
Şekil 4.1.16.1. Bileşik [VIb]'nin moleküler model gösterimi.....	143
Şekil 4.1.16.1.1. Bileşik [VIb]'nin FT IR spektrumu	145
Şekil 4.1.16.1.2. Bileşik [VIb]'nin ¹ H NMR spektrumu.....	146
Şekil 4.1.16.1.3. Bileşik [VIb]'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	147
Şekil 4.1.17.1. Bileşik [VIc]'nin moleküler model gösterimi.....	148
Şekil 4.1.17.1.1. Bileşik [VIc]'nin FT IR spektrumu.....	150
Şekil 4.1.17.1.2. Bileşik [VIc]'nin ¹ H NMR spektrumu	151
Şekil 4.1.18.1. Bileşik [VID]'nin moleküler model gösterimi.....	152
Şekil 4.1.18.1.1. Bileşik [VID]'nin FT IR spektrumu	154
Şekil 4.1.18.1.2. Bileşik [IVd]'nin ¹ H NMR spektrumu.....	155
Şekil 5.1.1. Amit türevli bileşiğin oluşum mekanizması.....	163
Şekil 5.1.2. Amit türevli bileşiğin oluşum mekanizması (Devamı)	164
Şekil 5.1.3. Hidrazit türevli bileşiğin oluşum mekanizması	164
Şekil 5.1.4. Hidrazit türevli bileşiğin oluşum mekanizması (Devamı)	165
Şekil 5.1.5. 1,4-Disüstitüe tiyosemikarbazit türevli bileşiğin oluşum mekanizması	165
Şekil 5.1.6. 2,5-Disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısına sahip bileşiğin oluşum mekanizması.....	166
Şekil 5.1.7. 1,2,4-Triazol-3-tiyon yapısına sahip bileşiğin oluşum mekanizması ...	167

Şekil 5.1.8. 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol yapısına sahip bileşiğin oluşum mekanizması.....	168
Şekil 5.2.1. Hidrazit kalıntısının belirlenmesi.....	169
Şekil 5.4.1. Bileşik [II]’e ait bazı karakteristik FT IR verileri.....	174
Şekil 5.4.2. Bileşik [III]’ye ait bazı karakteristik FT IR verileri.....	175
Şekil 5.4.3. [IIIa-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri.....	175
Şekil 5.4.4. [IVa-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri.....	176
Şekil 5.4.5. [Va-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri.....	177
Şekil 5.4.6. [VIa-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri.....	178
Şekil 5.5.1. Bileşik [I]’in iskelet yapısı üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan bazı protonların kimyasal kayma değerleri.....	179
Şekil 5.5.2. Bileşik [I]’in Aromatik bölge ¹ H NMR spektrumu.....	180
Şekil 5.5.3. Bileşik [III]’nin iskelet yapısı üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan bazı protonların kimyasal kayma değerleri.....	181
Şekil 5.5.4. Bileşik [III]’nin alifatik bölge ¹ H NMR spektrumu.....	181
Şekil 5.5.5. Bileşik [IIIa]’nın N-H protonlarının olduğu bölgenin ¹ H NMR spekturumu.....	182
Şekil 5.5.6. Tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin [IIIa-d] iskelet yapısı üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri.....	183
Şekil 5.5.7. Bileşik [IVa-d]’nin iskelet yapısı üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri.....	185
Şekil 5.5.8. 1,3,4-Tiyadiazol türevli bileşiklerin [IVa-d] sekonder amin protonunu gösteren bölgenin ¹ H NMR spekturumu.....	186
Şekil 5.5.9. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] triazol halkasındaki -NH protonunu gösteren bölgenin ¹ H NMR spekturumu.....	188
Şekil 5.5.10. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] iskelet yapıları üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri.....	189
Şekil 5.5.11. 2,5-dibsütitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğin [VIa] sekonder amin protonunu gösteren bölgenin ¹ H NMR spekturumu.....	191
Şekil 5.5.12. 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin [VIa-d] iskelet yapıları üzerinde ¹ H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri.....	193

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 5.1. Genel Sentez Şeması.....	157
------------------------------------	-----

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

1. Simgeler

Δ	Isı
δ	Kimyasal kayma
μg	Mikrogram
μM	Mikromolar
C	Santigrad
cm^3	Santimetreküp
g	Gram
J	Etkileşme sabiti
$\bar{\nu}_{\text{maks}}$	Maksimum dalga sayısı
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
λ_{maks}	Maksimum dalga boyu

2. Kısaltmalar

^{13}C NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
^1H NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
Ar	Aril
CDCl_3	Döterokloroform
Ç.S.	Çözücü sistemi
d	Dublet
dd	Duble dublet (çift dublet)
DMF	Dimetilformamit
$\text{DMSO-}d_6$	Döterodimetilsülfoksit

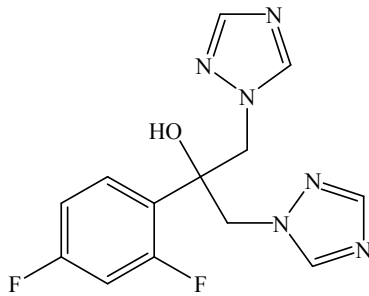
e.n.	Erime noktası
Et	Etil
FT IR	Fourier transform infrared
gs	Geniş singlet
HCl	Hidroklorik asit
Hz	Hertz
INH	İzoniyazit
IC ₅₀	Yarım maksimal inhibitör konsantrasyonu
<i>In vitro</i>	Laboratuvar ortamında, yapay koşul
<i>In vivo</i>	Canlı ortamda ya da yaşayan koşullarda
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
m	Multiplet
Me	Metil
MES	Maksimal Elektroşok Modeli
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MW	Mikrodalga ışını
Ph	Fenil
ppm	Milyonda bir
R	Alkil
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidro furan
TMS	Tetrametilsilan
UV-Vis	Ultraviyole (morötesi)-görünür bölge

BÖLÜM 1

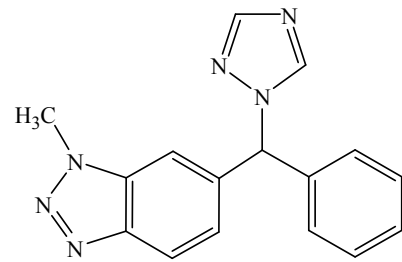
GİRİŞ

Önemi gün geçtikçe artan heterosiklik bileşikler; başta organik kimya, biyokimya, anorganik kimya ve farmasötik kimya olmak üzere birçok bilim dalının ilgi alanına girmektedir. İlk başlarda sadece sentez çalışmaları ile ilerleyen araştırmalar daha sonraları bu maddelerin özelliklerinin belirlenmesine doğru kaymıştır. Heterosiklik bileşiklerin en yaygın araştırma alanını hastalıklara karşı tedavi amaçlı ilaç geliştirme çalışmaları teşkil etmekte olup, hem *in vitro* (izole edilen hücre kültürlerinde) hem de *in vivo* (deney hayvanlarında) çalışmaları sonucunda, pek çok ilaç etken maddesi olabilecek molekül tespit edilmiştir.

Beş üyeli heterosiklik yapıya sahip 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol ve 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin farklı farmakolojik özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Örneğin 1,2,4-triazol çekirdeği içeren Flukonazol halen tıpta mantar tedavisinde kullanılmaktadır (Sun vd. 2004). Vorozol, Letrozol ve Anastrozol ise kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılmakta ve oldukça etkili aromataz inhibitörleridir (Demirbaş ve Uğurluoğlu 2004).

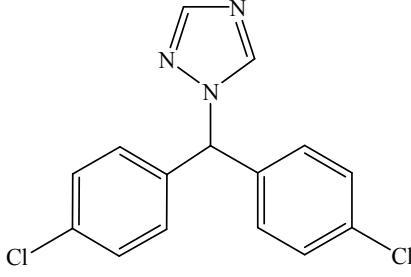


Flukonazol

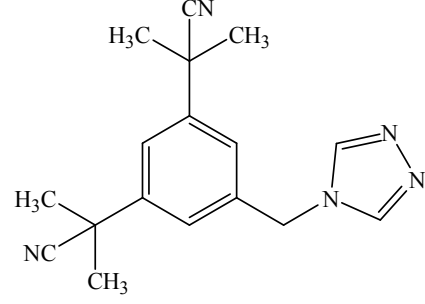


Vorozol

Şekil 1.1. Flukonazol ve Vorozol bileşiklerinin yapısal formülü (Sun vd. 2004; Demirbaş ve Uğurluoğlu 2004)



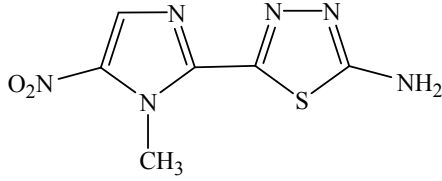
Letrozol



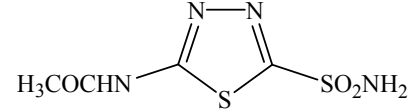
Anastrozol

Şekil 1.2. Letrozol ve Anastrozol bileşiklerinin yapısal formülü (Demirbaş ve Uğurluoğlu 2004)

Tedavide kullanılan antiparazitik aktivite gösteren Megazol; (Maya vd. 2003) ve glokom, epilepsi ve kalp yetmezliği hastalıklarının tedavisinde kullanılan Asetozlamid (asetazol) 1,3,4-tiyadiazol çekirdeğine sahip bileşiklerdir (Kilburn vd. 2003).



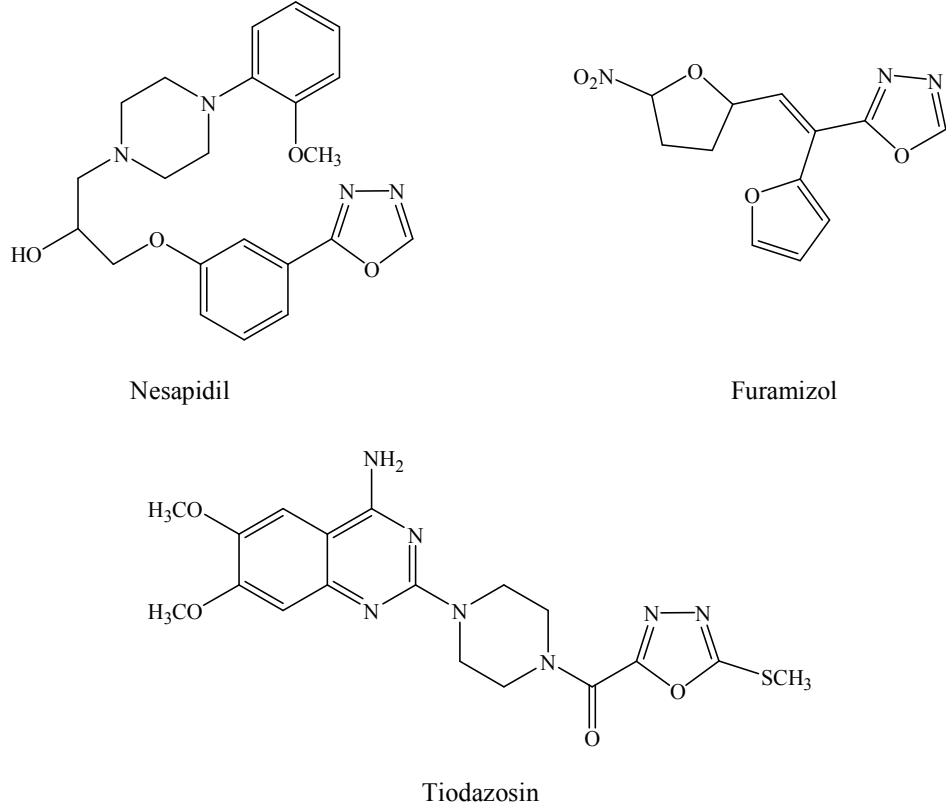
Megazol



Asetazol

Şekil 1.3. Megazol ve Asetazol bileşiklerinin yapısal formülü (Maya vd. 2003; Kilburn vd. 2003)

1,3,4-Oksadiazol halka sistemine sahip ve tıpta tedavi amaçlı kullanılan antihipertansif etki gösteren Tiodazosin ve Nesapidil ve antibiyotik özelliğine sahip Furomizol örnek gösterilebilir (Dolman vd. 2006).



Şekil 1.4. Nesapidil, Furamizol ve Tiodazosin bileşiklerinin yapısal formülü (Dolman vd. 2006)

Bu bilgiler ışığında hem heterosiklik bileşikler sınıfına katkıda bulunmayı hem de biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda yararlı olabilecek yapısında beş üyeli heterosiklik halka bulunduran 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol ve 1,3,4-oksadiazol türevlerini sentezlenmeyi tasarladık. Öncelikle bu çalışmanın ilk aşamasında amacımıza uygun nitelikte başlangıç maddesi olarak seçilen *L*-fenilalanin etil ester hidroklorürü, yan grup (süstitüe) aril klorür ile reaksiyona sokularak amit türevine dönüştürüldükten sonra ester kısmı hidrazin hidratla, hidrazit türevine dönüştürülmüştür.

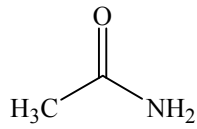
Çalışmamızın ikinci aşamasında ise hidrazit türevleri, yan grup izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokulup tiyosemikarbazit türevlerine dönüştürülmüştür. Elde edilen tiyosemikarbazitlerden sülfirik asitli ortamda 1,3,4-tiyadiazol, sodyum hidroksitli ortamda 1,2,4-triazol-3-tiyon ve KI/I₂ varlığında 2,5-disüstitüe-1,3,4-oksadiazol halkaları kapatılmıştır. Sentezlenen tüm yeni bileşiklerin yapıları UV-Vis, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR yöntemlerin yanı sıra ve elemental analiz (C,H,N,S) sonuçları ile aydınlatılmıştır.

BÖLÜM 2

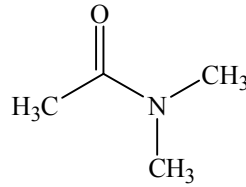
GENEL BİLGİLER

2.1. Amitlerin Genel Yapısı ve Adlandırılması

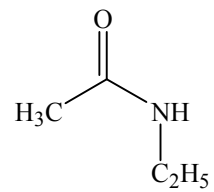
Amitler, geniş uygulama yelpazesi ile organik bileşiklerin önemli bir sınıfını teşkil ederler (Shabbani vd. 2007). Azot atomu üzerinde yan grup bulundurmeyen amitler, asidin genel isminin sonundaki *-ik asit* veya sistematik adındaki *-oik asit* son ekinin çıkarılarak amit kelimesinin ilavesi ile adlandırma yapılır. Amitlerin azot atomu üzerindeki alkil grupları, yan grup (süstitüent) olarak adlandırılır ve yan grup adına *-N* veya *N, N-*, ön eki getirilir. Amitler $RCONH_2$, $ROCNR^1$ ve $CONR^1R^2$ kapalı formüllerine sahiptirler. Bazı amit türevli bileşiklerin kimyasal formülü ve adlandırılması **Şekil 2.1.1**'de gösterilmiştir.



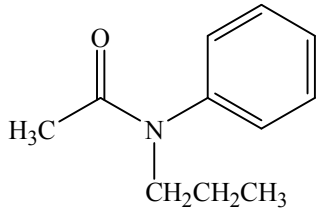
Asetamit
(etanamit)



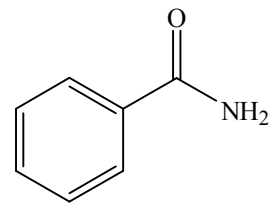
N,N-dimetilasetamit



N-etilasetamit



N-fenil-*N*-propilasetamit



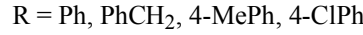
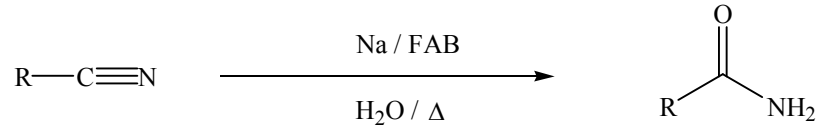
Benzamit

Şekil 2.1.1. Bazı amit türevli bileşikler

2.1.1. Amitlerin Sentez Yöntemleri

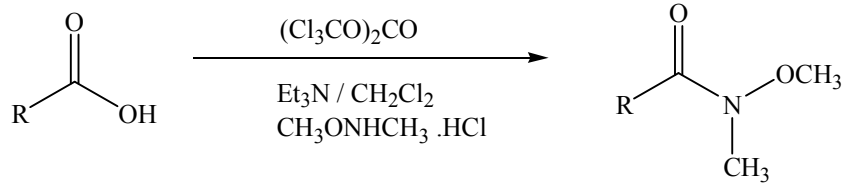
Amitler çeşitli yöntemlerle açıl klorürlerden, alkollerden, eterlerden, esterlerden, ketonlardan ve karboksilik asitlerden çıkılarak elde edilir. Amitlerin en yaygın sentez yöntemi ise asit klorür gibi bir karboksilik asit türevinin aminler ile reaksiyonu sonucu elde edilmesidir.

Amitlerin sentezindeki bir diğer önemli metot ise nitrillerin hidrasyonu sonucu oluşumudur. Genellikle bu reaksiyon güçlü bir asit ya da baz kullanılarak gerçekleştirilir. Solhy vd. (2003) heterojen ortamlarda sentetik floropatit modifiyeli sodyum nitrat varlığında, çözücüsüz sulu ortamda nitrillerin hidrasyonu sonucu genellikle yüksek verimlerde amitleri sentezlemiş olduklarını bildirmişlerdir.



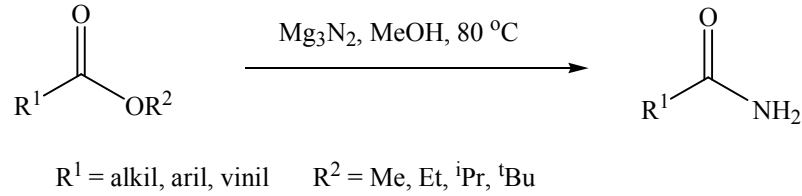
Şekil 2.1.1.1. Nitrillerden amit oluşumu reaksiyonu (Solhy vd. 2003)

Han ve Kim (2007) yaptıkları çalışmada asit aktivatörü olarak trifosjeni kullanarak çeşitli yan gruba sahip karboksilik asitlerin dönüşümüyle direkt olarak amitlerin oluşumunu sağlamışlardır.



Şekil 2.1.1.2. Karboksilik asitlerden amit oluşumu reaksiyonu (Han ve Kim 2007)

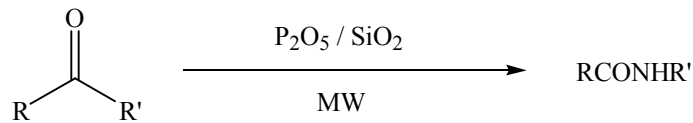
Amonyak genellikle organik kimyada azot kaynağı olarak kullanılmaktadır. Veitch vd. (2008) yaptıkları çalışmada amonyak kaynağı olarak magnezyum nitriti kullanarak esterlerin doğrudan dönüşümü ile öncül (primer) amitlerin oluşumunu gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.1.1.3. Esterlerden amit oluşumu reaksiyonu (Veitch vd. 2008)

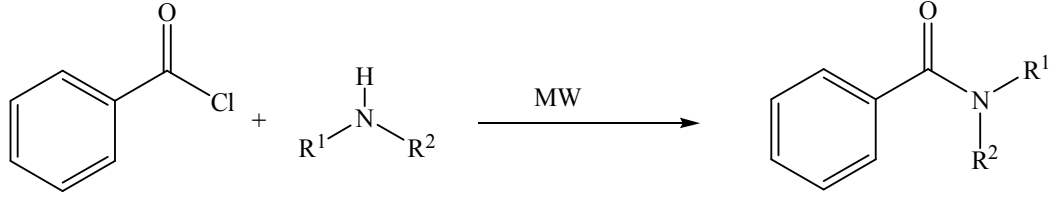
Son yıllarda, birçok organik reaksiyonun, reaksiyon şartlarını basitleştirmek ve geliştirmek için mikrodalga tekniği (MW) kullanılmaya başlanmıştır. Mikrodalga koşulları altında yapılan reaksiyonların, klasik koşullar altında yapılan benzer reaksiyonlara göre daha temiz, daha hızlı ve çok daha iyi verimlerle sonuçlandığı gözlenmiştir (Li vd. 2008).

Eshghi ve Hassankhani (2006) amitleri hazırlamak için, farklı türdeki ketonları sodyum azid ile $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ katalizörü varlığında çözücüsüz koşullar altında mikrodalga tekniğini kullanarak sentezlemişlerdir.



Şekil 2.1.1.4. Ketonlardan amit oluşumu reaksiyonu (Eshghi ve Hassankhani 2006)

Mikrodalga tekniği kullanarak yapılan bir diğer çalışma ise, araştırmacılar çözücüsüz ortamda benzoil klorür ile bir seri aminler ile muamele edilerek, kısa sürede ve yüksek verimlilikte amitlerin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Li vd. 2008).

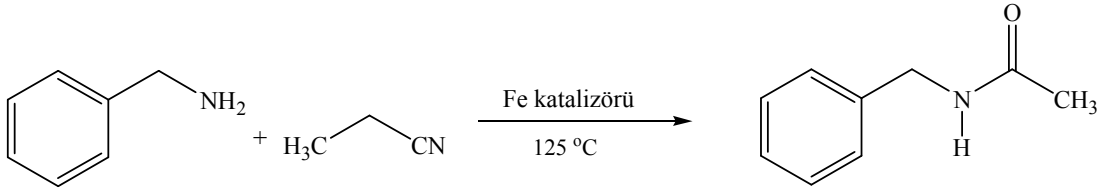


R1 = H, Ph, Bu

R2 = 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, Ph, Bu

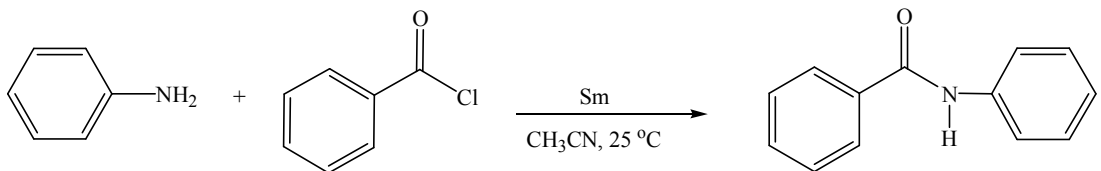
Şekil 2.1.1.5. Benzoilklorür bileşiğinin amin türevli bileşik ile reaksiyonu (Li vd. 2008)

Bir başka araştırmacı grubu tarafından yapılan çalışmada ise, çeşitli demir içeren bileşenlerin katalizörlüğü varlığında benzilamin ve propiyonitrilin reaksiyonu sonucu *N*-benzilasetamid oluşumunu gözlemlemişlerdir (Allen vd. 2009).



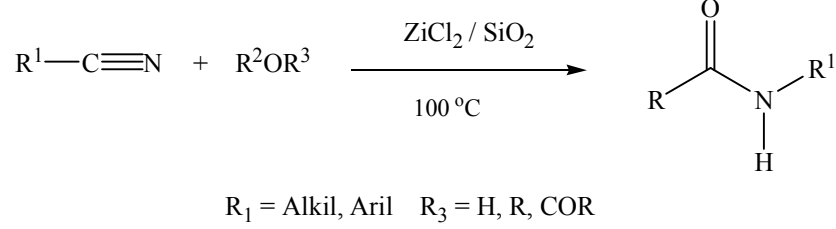
Şekil 2.1.1.6. *N*-benzilasetamid bileşiğinin sentezi (Allen vd. 2009)

Shi vd. (2010) nötral koşullar altında kolaylaştırıcı olarak metalik samaryum kullanarak asit klorürler ve amin türevlerinden, amit türevli bileşikler sentezlenmiş ve araştırmacılar, oda sıcaklığında samaryum metali varlığında benzoil klorür ile anilin reaksiyonu sonucu %93'lük verimle amit bileşiğini elde etmişlerdir.



Şekil 2.1.1.7. Benzoilklorür bileşiğinin anilin bileşiği ile reaksiyonu (Shi vd. 2010)

Tamaddon ve Tavakkoli (2011) yaptıkları çalışmada ise, geri dönüşümlü bir heterojen katalizör olan $ZrCl_2/SiO_2$ kullanarak alkol, eter ve esterlerin nitriller ile reaksiyonu sonucu amit türevli bileşiklerin oluştuğunu bildirmişlerdir.

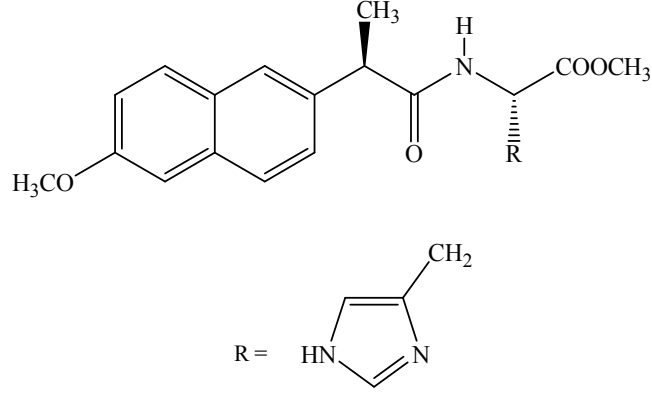


Şekil 2.1.1.8. Nitril türevli bileşiğin alkol, eter ve ester ile reaksiyonu sonucu amit eldesi (Tamaddon ve Tavakkoli 2011)

2.1.2. Amit Grubu İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

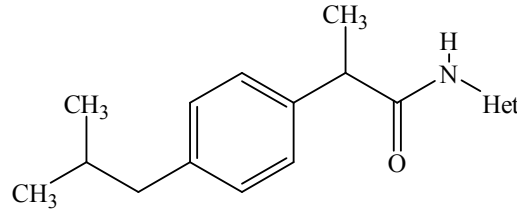
Amit fonksiyonel grubu doğal ürünler, ilaç ve diğer biyolojik aktif bileşiklerin yapısındaki varlığından dolayı organik kimyadaki çok önemli fonksiyonel gruplardan biridir (Gryzb vd. 2005). Amitler, proteinlerin neredeyse tüm biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynadığı enzimatik katalizörler başta olmak üzere (hemen hemen bilinen enzimler ve proteinler), taşıma/depolama (hemogloblin), koruyucu bağışıklık (antikorlar) ve mekaniksel destek (kollajen) olarak yaşamsal olayların her yerinde yer alır (Montalbetti ve Falque 2005). Bunun yanında amitler ilaç kimyasında da önemli rol oynamaktadır (Montalbetti ve Falque 2005).

Levit vd. (2002) yaptıkları çalışmada, sentezledikleri naproksen amit türevli bileşiklerin antiinflamatuar ve analjezik aktivite çalışmalarını yapmış ve sentezledikleri türevler arasından *N*-[(2*S*)-2-(6-metoksi-2-naftil)propionil]-(2*S*)-histidin metil ester bileşiğinin, çok yüksek antiinflamatuar aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 2.1.2.1. *N*-[(2*S*)-2-(6-metoksi-2-naftil)propiyonil]-(2*S*)-histidin metil ester bileşiğinin yapısal formülü (Levit vd. 2002)

Analjezik aktivite gösteren bileşiklerin yan etkisi genellikle gastrointestinal sistemi tahriş etmeleridir. Bu konuda yapılan bir çalışmada Cocco vd. (2003) heteroatomik aminlerle ibuprofen amitleri sentezlemiş ve bunların *in vivo* analjezik özelliklerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşikler arasında %98’lik inhibisyonla en iyi aktiviteyi *N*-(6-metilpiridin-2-il)-propanamitin gösterdiği ve bu bileşiğin aynı zamanda çok düşük ülserojen etki gösterdiğini saptamışlardır.

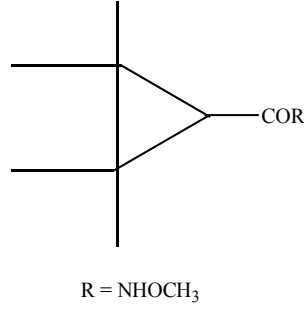


Het = 6-Me-piridin-2-il

Şekil 2.1.2.2. *N*-(6-metilpiridin-2-il)-propanamid bileşiğinin yapısal formülü (Cocco vd. 2003)

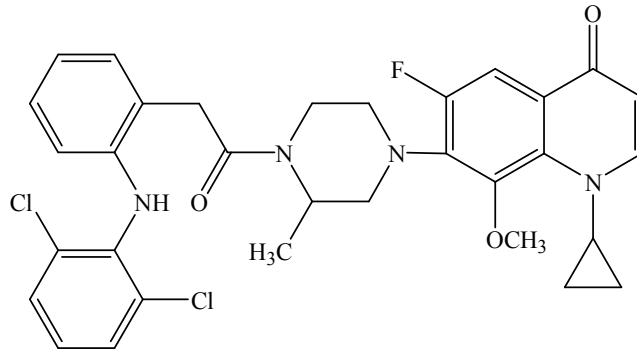
Epilepsi, dünya nüfusunun yaklaşık %1’ini etkileyen ve tekrarlanan nöbet atakları ile karakteristik olan en yaygın nörolojik hastalıklarından birisidir. Valproik asit; migren profiloksis ve bipolar bozukluklarında tedavisinde etkili olan lider anti epileptik ilaçlardan biridir (Sobol vd. 2004). Bu konuda bazı araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada, sentezledikleri amit türevleri arasından *N*-metoksi-2,2,3,3-

tetrametilsiklopropankarboksiamit bileşğinin çok aktif olduğunu gözlemlemiş ve araştırmacılar bu bileşğın, valproik asit için sıçanlar üzerinde uygulanan testin benzerinde valproik asitten 18.5 ve 4.5 kez daha etkili olduğunu saptamışlar. Sonuç olarak sentezledikleri amit türevinin geniş antiepileptik aktivite yelpazesi ile yeni ve güçlü merkezi sinir sistemi için etkin ilaç olarak gelişme potansiyeline sahip olabileceğini bildirmişlerdir (Sobol vd. 2004).



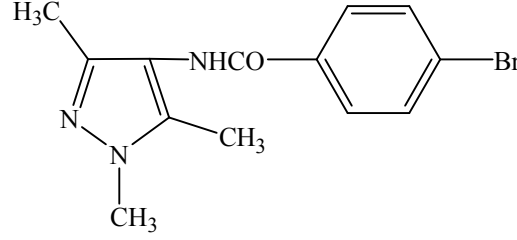
Şekil 2.1.2.3. *N*-metoksi-2,2,3,3-tetrametilsiklopropankarboksiamit bileşğinin yapısal formülü (Sobol vd. 2004)

Sriram vd. (2006) sentezlemiş oldukları diklofenak amit türevli bileşiklerin, *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* ve *in vivo* antimikobakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezledikleri amit türevli bileşiklerden 1-siklopropil-6-fluoro-8-metoksi-7-[*N*⁴-(2-(2-(2,6-diklorofenilamino)fenil)asetil)-3-metil]-*N*¹-piperazinil]-4-okso-1,4-dihidro-3-kinolin-karboksilik asit bileşğinin 0.0383 µM MİK değeri ile *in vitro* ortamda çok aktif olduğu ve ilk basamak antitüberküler ilaç olan izoniyazit'ten (MİK: 0.1882 µM) daha çok etkili olduğunu bulmuşlardır.



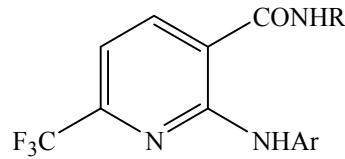
Şekil 2.1.2.4. Diklofenak amit türevi bileşğın yapısal formülü (Sriram vd. 2006)

Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada; *N*-(3,5-di-/1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-sübstitübenzamid türevlerini antinosiseptif ve antimikrobiyal ajanlar olarak hazırlamışlardır. Sentezlenen bileşikler arasından *N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-bromobenzamid bileşiğinin çok aktif olduğu gözlenmiş ve antinosiseptif aktiviteye etkisinin 30. dakikada başladığı ve 150 dakika sürdüğünü bildirmişlerdir.



Şekil 2.1.2.5. *N*-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4-bromobenzamid bileşiğinin yapısal formülü (Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. 2008)

Florlu organik moleküllerin biyolojik fonksiyonlarının çok geniş bir alana sahip olduğu bilinmekte ve florlu antikanser ajanları, kanser için yeni tedavilerin gelişmesinde odak noktasında olmaktadır. Onnis vd. (2008) 2-arilamino-6-triflorometil-3-piridin karboksilik asit türevlerinden hazırladıkları amit türevli bileşiklerin antitümoral aktivitelerini incelemişlerdir. Bu araştırma sonucu, 3,4,5-trimetoksifenilamid türevinin çok aktif ve HOP-92, HCC-2998, CCRF-CEM ve MOLT-4 hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

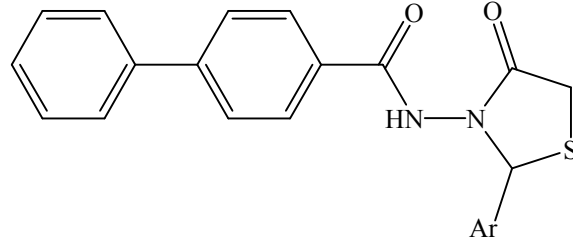


R = 2-Me-4-Cl-fenil

Ar = 3,4,5-(MeO)₃-fenil

Şekil 2.1.2.6. 3,4,5-Trimetoksifenilamid türevinin yapısal formülü (Onnis vd. 2008)

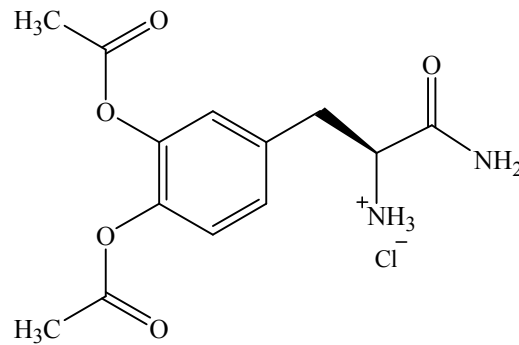
Madhukar vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada, bifenil-4-karboksilikasit-[2-(aril)-4-okso-tiyazolidin-3-il]-amit türevlerini sentezleyerek bazı Gram-pozitif bakteriler (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), Gram-negatif bakteriler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) ve mantarlar (*Candida albicans*, *Aspergillus Niger*) üzerinde antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu türevlerden 3-NO₂, 2-Cl ve 4-Cl kısmına sahip olanların daha çok aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



Ar = 3-NO₂C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Şekil 2.1.2.7. Bifenil-4-karboksilikasit-[2-(aril)-4-okso-tiyazolidin-3-il]-amit bileşiğinin yapısal formülü (Madhukar vd. 2009)

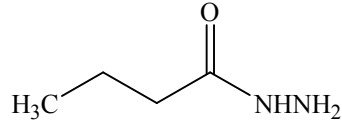
Zhou vd. (2010) yaptıkları çalışmada sentezlemiş oldukları *L*-DOPA amit türevlerinin Parkinson hastalıklarını model olarak deneysel olarak sıçanlar üzerinde farmakolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Diasetil türevli *L*-DOPA amit bileşiğinin, *L*-DOPA'dan daha çok aktif olduğunu saptamışlardır.



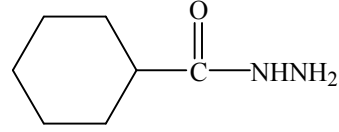
Şekil 2.1.2.8. Diasetil türevli *L*-DOPA amit bileşiğinin yapısal formülü (Madhukar vd. 2009)

2.2. Hidrazitlerin Genel Yapısı ve Adlandırılması

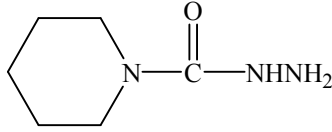
Hidrazitler tıbbî ilaçların, polimerlerin, kimyasal tarım ürünlerinin ve boyar maddelerin sentezinde kullanılan önemli bileşik sınıfını teşkil etmektedir. Bazı alifatik, aromatik ve heterosiklik bileşiklerde $-CONHNH_2$ yapısını ihtiva eden bileşikler hidrazit olarak bilinmektedir. Bazı hidrazit türevli bileşiklerin kimyasal formülü ve adlandırılması **Şekil 2.2.1**'de verilmiştir.



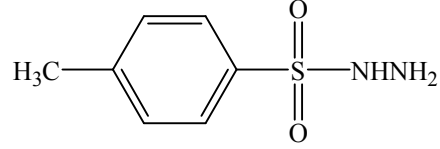
bütanhidrazit
(bütirik asit hidrazit)



sikloheksankarbohidrazit



piperidin-1-karbohidrazit

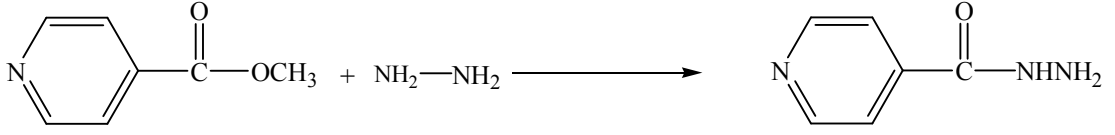


p-toluensülfonilhidrazit

Şekil 2.2.1. Bazı hidrazit türevli bileşikler

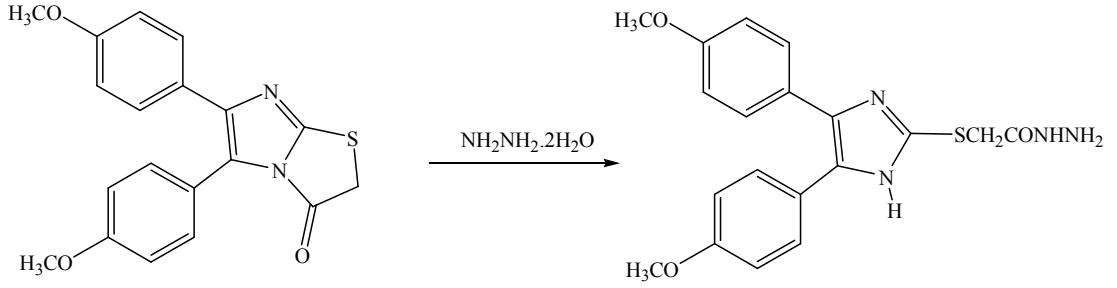
2.2.1. Hidrazitlerin Sentez Yöntemleri

Hidrazitler karboksilik asitler, esterler, asit klorürler, anhidritler, amitler, laktonlar veya nitrillerin, hidrazin ya da yan grup içeren hidrazinler ile reaksiyonu sonucu sentezlenebildikleri gibi hidrazonların indirgenmesiyle de elde edilebilmektedir. İlk kez 1912 yılında Meyer ve Mally tarafından sentezlenen hidrazit türevi olan izonikotinik asit hidraziti ya da diğer adıyla izoniyazit tüberküloz tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır (Scior ve Garcés 2006).



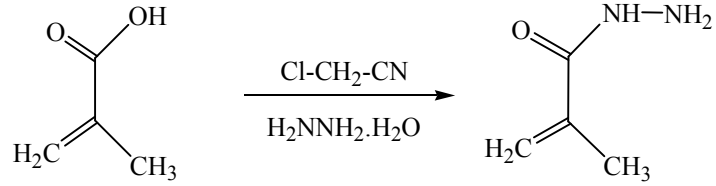
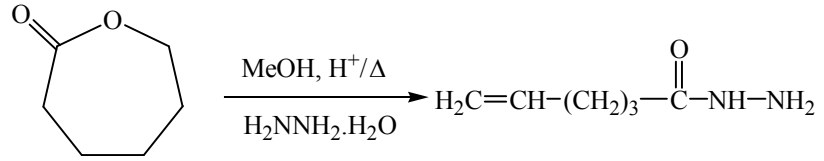
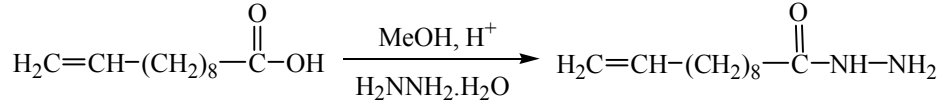
Şekil 2.2.1.1. İzoniyazit bileşiğinin elde edilme reaksiyonu (Scior ve Garcés 2006)

Gürsoy vd. (1997) yaptıkları çalışmada, 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-3(2*H*)-on'u etanollü ortamda hidrazin dihidrat ile reaksiyona sokmuş ve 20 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtarak hidrazit türevli bileşiği elde etmişlerdir.



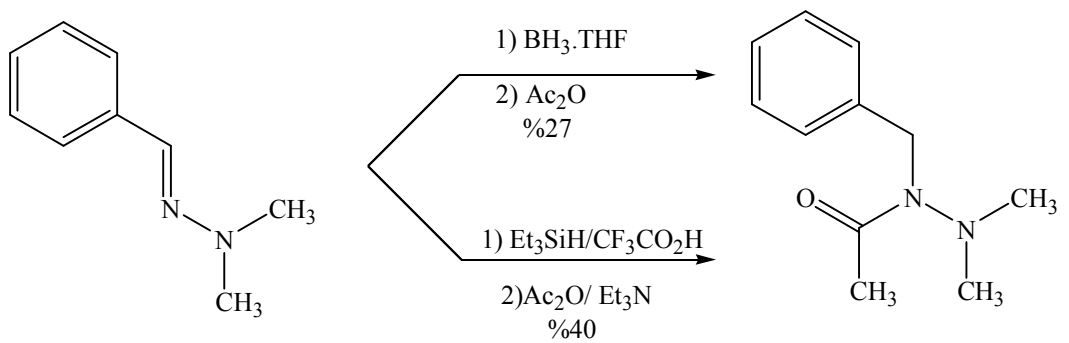
Şekil 2.2.1.2. 5,6-bis(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3]tiyazol-3(2*H*)-on'un hidrazin hidrat ile reaksiyonu (Gürsoy vd. 1997)

Breitinger (2002) yaptığı çalışmada ise ω-doymamış karboksilik asitleri hidrazin hidrat ile muamele ederek hidrazit oluşumunu gözlemlemiş, ayrıca laktonların hidrazin hidrat ile metanollü ortamda ısıtılmasıyla halkanın açılması sonucu hidrazit türevi bileşiklere dönüştüğünü tespit etmiştir. Bunun yanında aynı araştırmacı karboksili asitlerin, kloro asetonitril ile muamelesi sonucu yine hidrazit türevli bileşikleri sentezlemiştir.



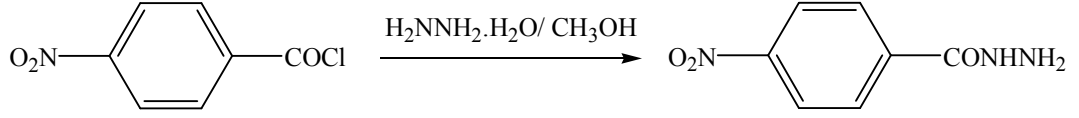
Şekil 2.2.1.3. Karboksilik asit ve laktonların hidrazin hidrat ile reaksiyonu (Breitinger, 2002)

Hidrazitlerin eldesinde kullanılan hidrazon türevlerinin indirgenmesi metodu üzerinde çalışan bazı araştırmacılar trifloroasetik asitli ortamda $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ve Et_3SiH ile hidrazonları indirgeyerek hidrazit türevli bileşikler sentezlemişlerdir (Predicchia vd. 2003). Aynı çalışmada hidrazonun indirgenmesi için tolüenli ortamda $\text{NMe}_3 \cdot \text{BH}_3/\text{HCl}$ kullanarak da hidrazit türevini elde etmişlerdir (Predicchia vd. 2003).



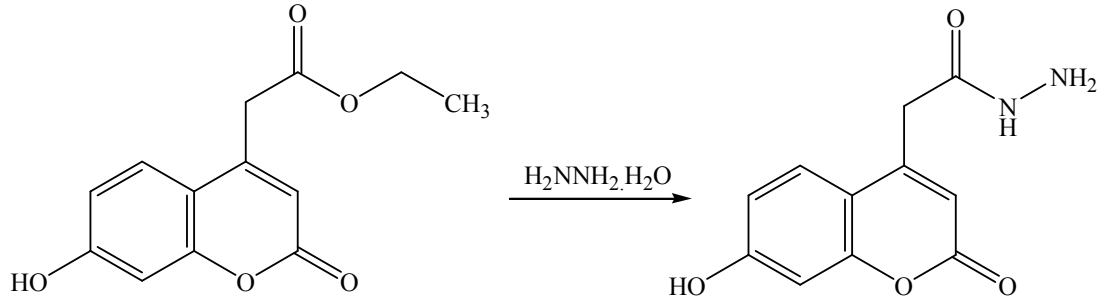
Şekil 2.2.1.4. Hidrazon türevi bileşiğin indirgenmesi (Predicchia vd. 2003)

Hidrazitlerin asit klorürlerden sentezlenmesi ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada ise Oruç vd. (2004) 4-nitrobenzoil klorürü metanol içerisinde çözüp reaksiyon ortamına %99'lük hidrazin hidrat ilavesi sonrası reaksiyon karışımını geri çeviren soğutucu altında 6 saat su banyosunda ısıtarak hidrazit türevli bileşiği kazanmışlardır.



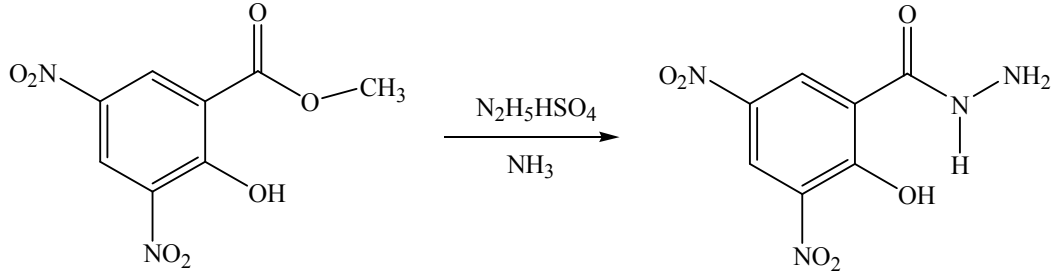
Şekil 2.2.1.5. 4-nitrobenzoil klorürün hidrazin hidrat ile reaksiyonu (Oruç vd. 2004)

Cacic vd. (2006) (7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-il) asetik asit etil esterinin metanollü ortamda oda sıcaklığı koşullarında %100'lük hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu (7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-il) asetik asit hidrazit bileşiğini elde etmişlerdir.



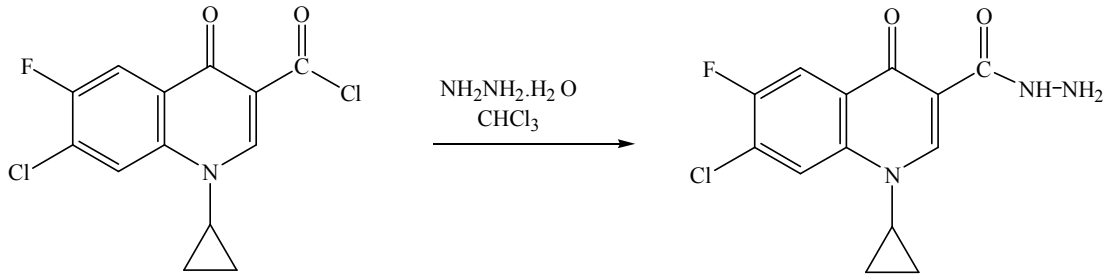
Şekil 2.2.1.6. (7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-il) asetik asit etil esterinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu (Cacic vd. 2006)

Shen vd (2008) yaptıkları bir çalışmada ise, sentezlemiş oldukları metil 3,5-dinitrosalisilat ile hidrazin sülfatı muamele ederek reaksiyonu başlatmış ve daha sonra ortama %30'lük süspansiyon halindeki amonyağı ilave ederek gerçekleştirdikleri reaksiyon sonucunda 3,5-dinitrosalisilik asit hidrazit bileşiğini sentezlemişlerdir.



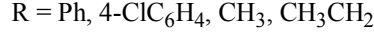
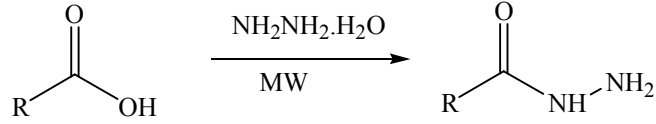
Şekil 2.2.1.7. 3,5-dinitrosalisilik asit hidrazit bileşiğinin sentezi (Shen vd 2008)

Hidrazit türevli bileşiklerin sentezinde kullanılan metanol, etanol ve asetonitril gibi polar özelliğe sahip çözücülerden başka kloroform gibi daha az polar özelliğe sahip çözücüler de kullanılmaktadır. Patel vd. (2009) hidrazin monohidratı trietilamin varlığında kloroformda seyreltip 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-kinolinkarbonil klorüre ilave etmiş ve oda sıcaklığında hidrazit türevini elde etmişlerdir.



Şekil 2.2.1.8. 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-kloro-3-kinolinkarbonil klorürün hidrazin hidrat ile reaksiyonu (Patel vd. 2009)

Hidrazitlerin sentezindeki bir diğer yöntem ise mikrodalga tekniğini kullanarak yapılan sentezlerdir. Saha vd. (2010) karboksilik asit türevli bileşikler ile hidrazin monohidratı mikrodalga tekniğini kullanarak çözücüsüz ortamda muamele ederek hidrazit türevli bileşiklerini sentezlemişlerdir.



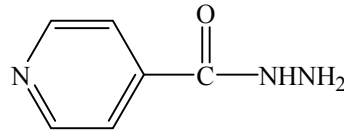
Şekil 2.2.1.9. Mikrodalga tekniğini kullanarak hidrazit türevi eldesi (Saha vd. 2010)

2.2.2. Hidrazit Türevli Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Hidrazitler antitüberküloz ajanları, HIV inhibitörleri, miyeloperoksidaz, glikojen fosforilazın inhibitörleri ve pestisit gibi güçlü biyoaktif moleküller ve biyolojik aktiviteye sahiptirler (Saha vd. 2010).

Tüberküloz her yıl dünya çapında yaklaşık üç milyon insanın sağlığını tehdit eden çok ciddi bir sağlık problemidir. İzonyazit hidraziti (INH) ve Rifampin gibi antimikobakteriyal ilaçların *M. tuberculosis* suşuna karşı direncindeki artışla tüberküloz hastalığı daha karmaşık bir sorun haline geldiğinden daha etkili ilaçların gereksinimi açık bir şekilde ortaya konmuştur (Sıcak, 2011).

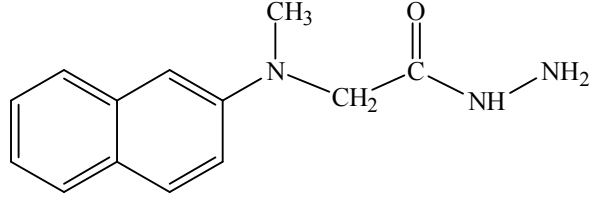
İlk defa 1912 yılında Meyer ve Mally tarafından sentezlenen izonikotinik asit hidrazit ya da diğer adıyla izonyazit'in antitüberküloz aktivitesi ancak 1951 yılında fark edilmiştir (Scior ve Garcés 2006).



Izonyazit

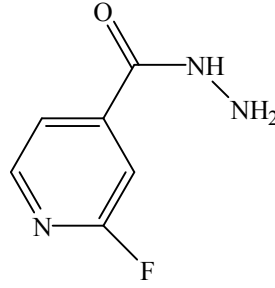
Şekil 2.2.2.1. İzonyazit bileşiğinin yapısal formülü (Scior ve Garcés 2006)

Ramamurty ve Bhatt (1989) daha önce sentezlemiş oldukları *N*-(2-naftil)glisin hidrazitin türevlerini sentezlemiş ve *N*-metil-*N*-(2-naftil)glisin bileşiğinin *M. Tuberculosis* H₃₇Rv' e karşı güçlü inhibisyon etki gösterdiğini bildirmişlerdir.



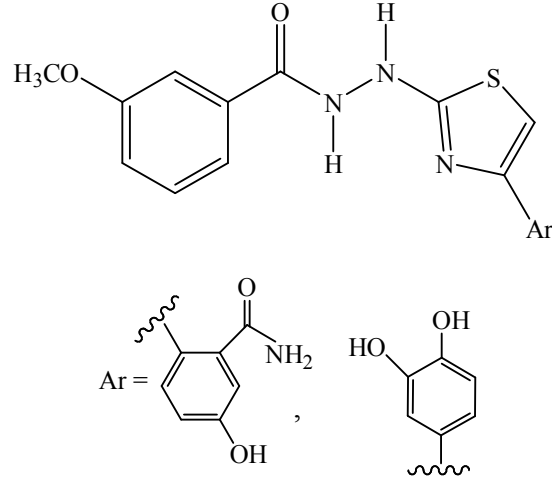
Şekil 2.2.2.2. *N*-metil-*N*-(2-naftil)glisin hidrazit bileşiğinin yapısal formülü
(Ramamurty ve Bhatt 1989)

Hidrazitlerin antitüberküloz aktivesinden başka diğer aktiviteleri ile de farmasötik açıdan dikkat çekmektedir. Amartey vd. (2002) yaptıkları bir çalışmada sentezledikleri 2-[¹⁸F]-floroizonikotik asit hidrazit bileşiğinin biyolojik aktivitesini *S.pneumoniae* bakteri hücreleri üzerinde gözlemlemiş ve normal CBA / J fareleri üzerinde biyo-dağılımını araştırmışlardır.



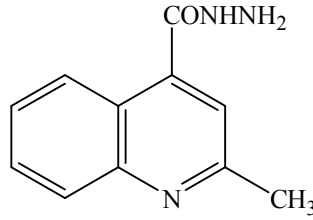
Şekil 2.2.2.3. 2-[¹⁸F]-floroizonikotik asit hidrazit bileşiğinin yapısal formülü
(Amartey vd. 2002)

Raj vd. (2007) bir dizi 2-bromo-5-metoksi-*N'*-[4-(aril)-1,3-tiyazol-2-il]benzohidrazit türevlerini sentezlemiş ve analjezik, antifungal, antibakteriyal ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 2-bromo-5-metoksi-*N'*-[4-(4-hidroksi-3-benzamido)-1,3-tiyazol-2-il]benzohidrazit bileşiğinin umut verici analjezik etkinlik gösterdiğini, 2-bromo-5-metoksi-*N'*-[4-(3,4-dihidroksifenil)-1,3-tiyazol-2-il]benzohidrazit bileşiğinin ise maksimum antibakteriyal etkinlik gösterdiğini saptamışlardır.



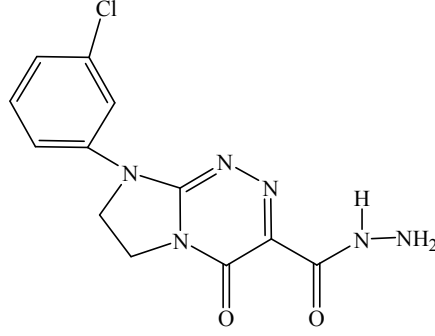
Şekil 2.2.2.4. 2-bromo-5-metoksi-*N'*-[4-(aril)-1,3-tiyazol-2-il]benzohidrazit bileşiğinin yapısal formülü (Raj vd. 2007)

Zemtsova vd. (2008) yaptıkları bir çalışmada ise, sentezlemiş oldukları 2-metil-4-kinolinkarboksilik asit hidrazit bileşiğinin EHCO virüs tip 6'ya karşı antiviral aktivitesini test etmişlerdir.



Şekil 2.2.2.5. 2-metil-4-kinolinkarboksilik asit hidrazit bileşiğinin yapısal formülü (Zemtsova vd. 2008)

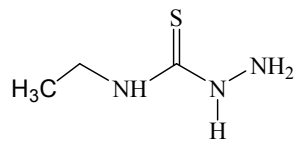
Sztanke vd. (2008) etoksikarbonil ve karbohidrazit oluşumlarını içeren 1,2,4-triazin türevli bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin insan LS180, SiHa ve T47D kanser hücrelerine karşı BrdU metodunu kullanarak *in vitro* antikanser aktivitesini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasından 8-(3-kloro-fenil)-4-okso-4,6,7,8-tetrahidro-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-3-karboksilik asit hidrazit bileşiğinin SiHa ve LS180 tümör hücrelerine karşı kayda değer etki gösterdiğini saptamışlardır.



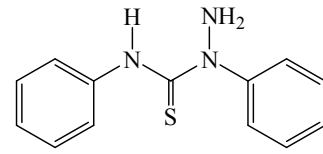
Şekil 2.2.2.6. 8-(3-kloro-fenil)-4-okso-4,6,7,8-tetrahidro-imidazo[2,1-c][1,2,4] triazin-3-karboksilik asit hidrazit bileşiğinin yapısal formülü (Sztanke vd. 2008)

2.3. Tiyosemikarbazitlerin Genel Yapısı ve Adlandırılması

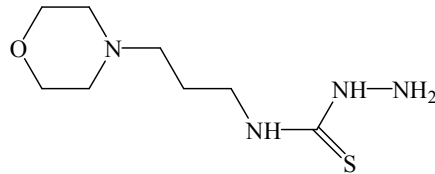
Tiyosemikarbazitler organik sentezde oldukça sık kullanılan önemli ara ürünler olup bazı beş üyeli heterosiklik bileşiklerin sentezi için değerli yapı taşlarıdır (Katritzky vd. 2006). Tiyöre yapısına sahip ve $H_2NNHC(=S)NH_2$ kapalı formülde olan bileşikler tiyosemikarbazitler olarak bilinmektedir. Tiyosemikarbazit yapısı, tiyöre yapısında bulunan amino gruplarından birinin hidrojeni yerine yeni bir amino grubunun bağlanması elde edilirken ve diğer amino grubunun hidrojeni yerine farklı alkil grupların bağlanmasıyla yan grup tiyosemikarbazit türevleri elde edilmektedir (Taşdemir, 2010). Bazı tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin kimyasal formülü ve adlandırılması **Şekil 2.3.1**' de gösterilmiştir.



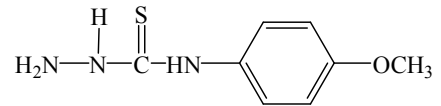
4-etil-3-tiyosemikarbazit



2,4-difenil-3-tiyosemikarbazit



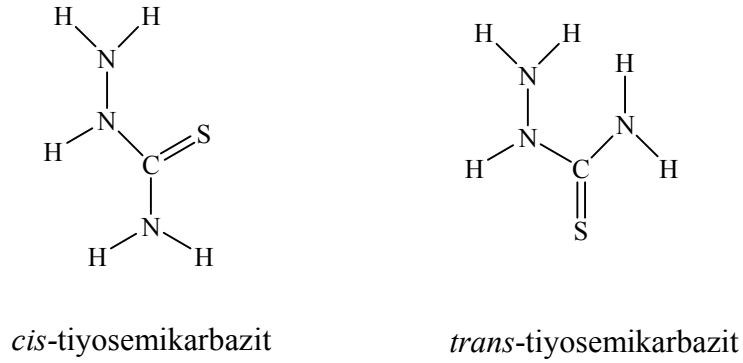
4-[3-(4-morfolino)propil]-3-tiyosemikarbazit



4-(4-metoksifenil)-3-tiyosemikarbazit

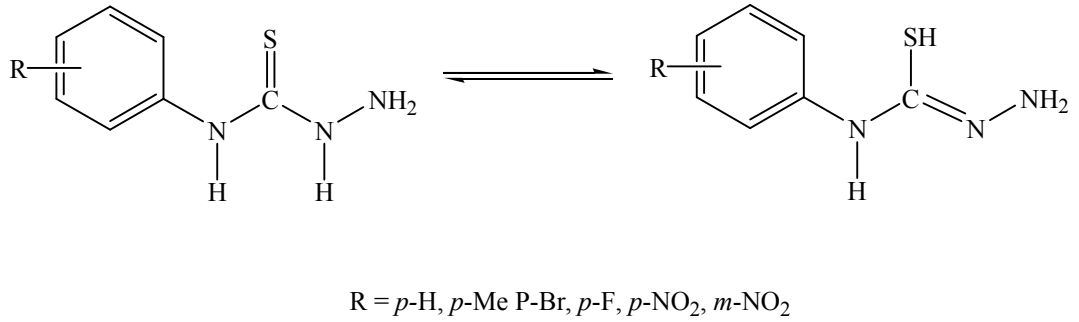
Şekil 2.3.1. Bazı tiyosemikarbazit türevleri

Tiyosemikarbazitlerin *cis* ve *trans* konfigürasyonuna sahip olduğu ve serbest halde *trans* konfigürasyonunda olduğu bilinmektedir (Taşdemir, 2010; Aydınöz, 2010).



Şekil 2.3.2. *cis* ve *trans* tiyosemikarbazitler (Taşdemir, 2010; Aydınöz, 2010)

Ayrıca tiyosemikarbazitlerin, tiyon ve tiyol formlarının sulu çözeltilerde denge halinde bulunmakta olduğu da bilinmektedir (Arendse vd. 1997).

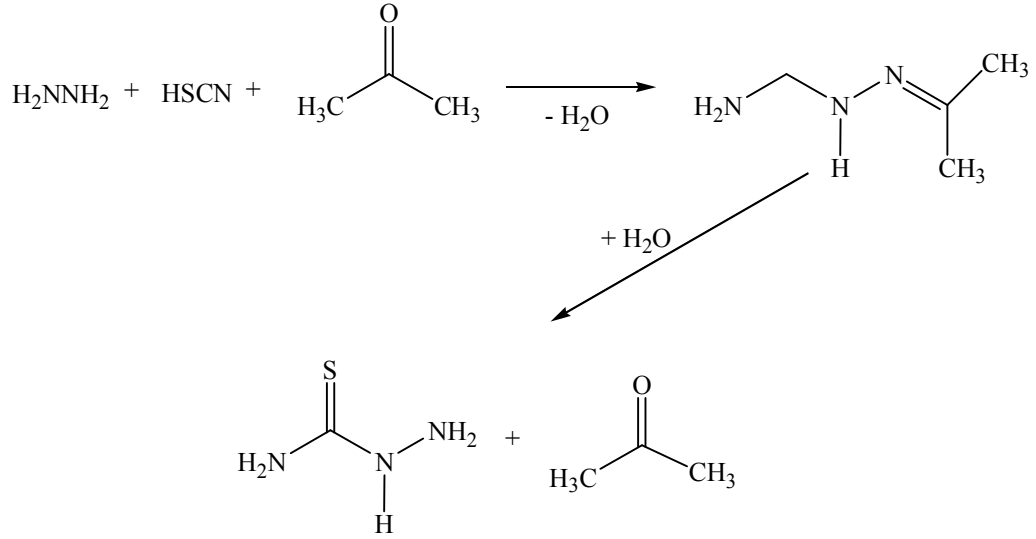


Şekil 2.3.3. Tiyosemikarbazitlerin tiyon ve tiyol formları (Arendse vd. 1997)

2.3.1. Tiyosemikarbazitlerin Sentez Yöntemleri

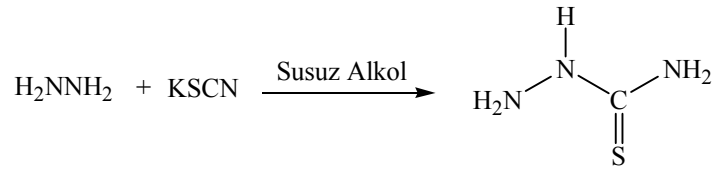
İlk kez 1896 yılında Martin Freund tarafından hidrazit ve rodanürün termik parçalanması sonucu düşük verimle tiyosemikarbazit elde edilmiştir. Tiyosemikarbazitlerin verimini artırmak için 1954 yılında yapılan çalışmalar sonucu hidrazin hidratın potasyum rodanürle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla %56,6'lık bir verimle tiyosemikarbazit elde edildiği bildirilmiştir. Tiyosemikarbazit sentezi için yapılan bazı çalışmalarda ise; aseton ve diğer ketonların da katalizör etkisinden faydalanılarak önce aseton tiyosemikarbazonun oluştuğu daha sonra bu

bileşğin sulu ortamda hidrolizi sonucu tiyosemikarbazit oluşumunun gerçekleştiği rapor edilmiştir (Ülküseven, 1985; Çobanoğlu, 2005).



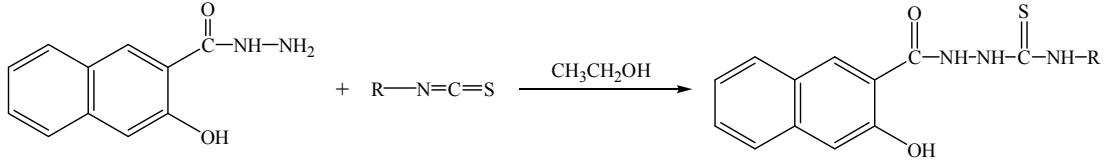
Şekil 2.3.1.1. Tiyosemikarbazit eldesinin verimini artırmak için kullanılan sulu ortam yöntem aşamaları (Ülküseven, 1985; Çobanoğlu, 2005)

Peterson ve Westfield (1953) yaptıkları çalışmada, potasyum tiyosiyanat ile hidrazinin susuz alkollü ortamda etkileştirilmesi sonucu yan grup olmayan tiyosemikarbaziti kazanmışlardır.



Şekil 2.3.1.2. Potasyum tiyosiyanat bileşğinin hidrazin bileşği ile reaksiyonu (Peterson ve Westfield 1953)

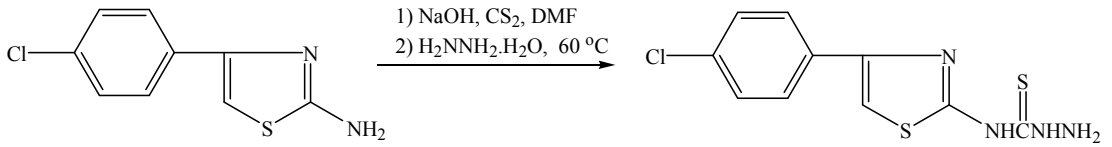
Doğan vd. (1998) etanollü ortamda 3-hidroksi-2-naftoik asit hidraziti yan grup izotiyosiyanatlar ile geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtarak 1-(3-hidroksi-2-naftoil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşiklerini sentezlemişlerdir.



R = etil, siklohekszil, benzil, *p*-florofenil

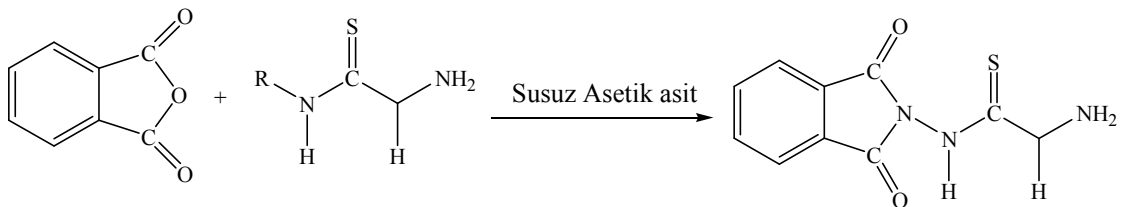
Şekil 2.3.1.3. 1-(3-hidroksi-2-naftoil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi (Doğan vd. 1998)

Pandeya vd. (1999) 2-amino-4-(4'-klorofenil)tiyazolü dimetil formamit içerisinde çözüp ortama sodyum hidroksit ve karbondisülfür ekleyerek oluşturulan reaksiyon karışımını 15-20 °C'de 1 saat oda sıcaklığında karıştırdıktan sonra hidrazin hidrat ilavesi ile 60 °C'de 1 saat ısıtmışlar ve *N*-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyosemikarbazit bileşiğini elde etmişlerdir.



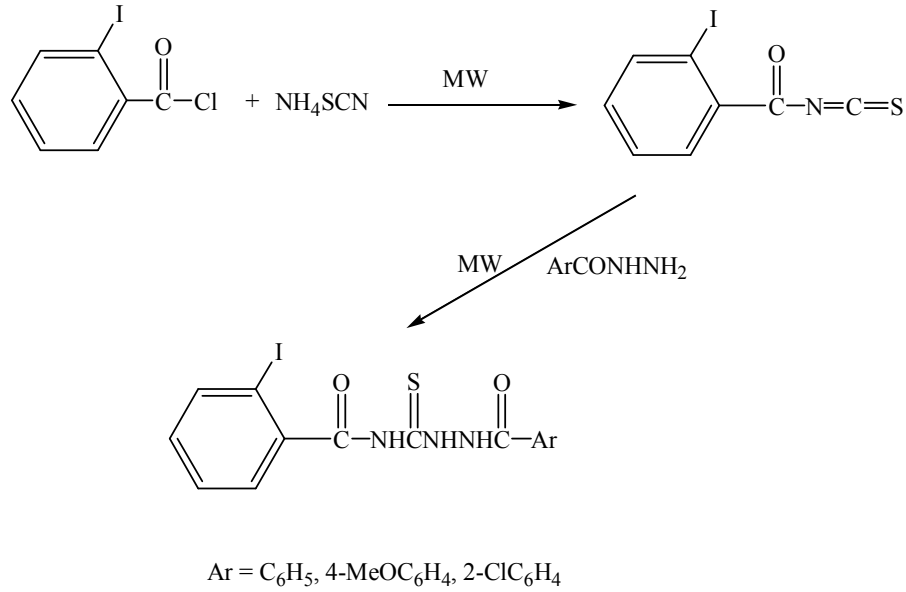
Şekil 2.3.1.4. *N*-[4-(4'-klorofenil)tiyazol-2-il]tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi (Pandeya vd. 1999)

Tiyosemikarbazitlerin sentezi ile ilgili bir diğer çalışmada, susuz asetik asit ortamında ftalik anhidrit ve ariltiyosemikarbaziti muamele edilerek 5 saat kadar geri çeviren soğutucu altında ısıtmak suretiyle *N*⁴-ftalimido fenil tiyosemikarbazit bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmişlerdir (Yogeeswari vd. 2003).



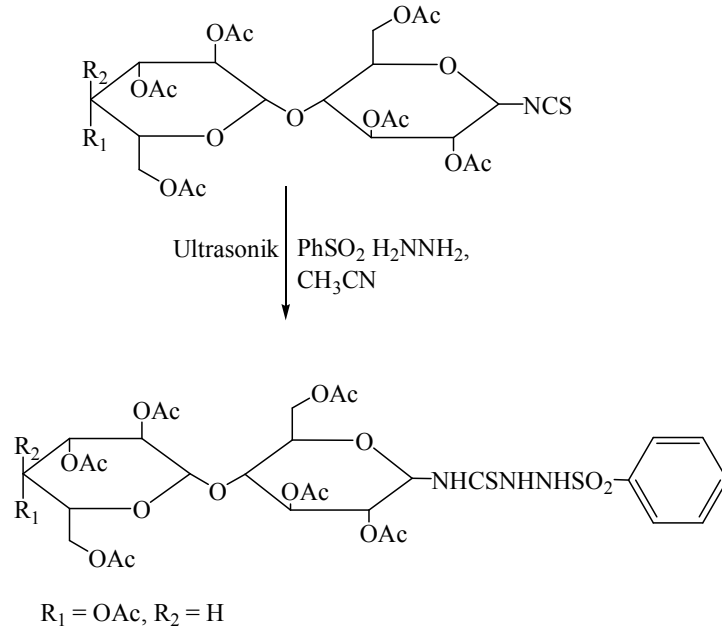
Şekil 2.3.1.5. Ftalik anhidrit bileşiğinin ariltiyosemikarbazit bileşiği ile reaksiyonu (Yogeeswari vd. 2003)

Klasik sentez metotlarına alternatif olarak yapılan bazı çalışmalarda, mikrodalga ve ultrasonik uyarma teknikleri kullanılarak tiyosemikarbazitler sentezlenmiştir. Wang vd. (2005) yaptıkları bir çalışmada; çözücüsüz ve katalizörsüz şartlar altında mikrodalga tekniğini kullanarak 2-iyodobenzoil klorür ile amonyumtiyosiyantı etkileştirerek 2-iyodobenzoil izotiyosiyanatı sentezlemişlerdir. Sentezlenen izotiyosiyanat türevi aroil hidrazinle yine mikrodalga tekniği kullanılarak çözücüsüz ortamda doğrudan etkileştirilerek çok iyi verimle 1-aroil-4-(2-iyodobenzoil)tiyosemikarbazit türevli bileşikler elde ettiklerini bildirmişlerdir.



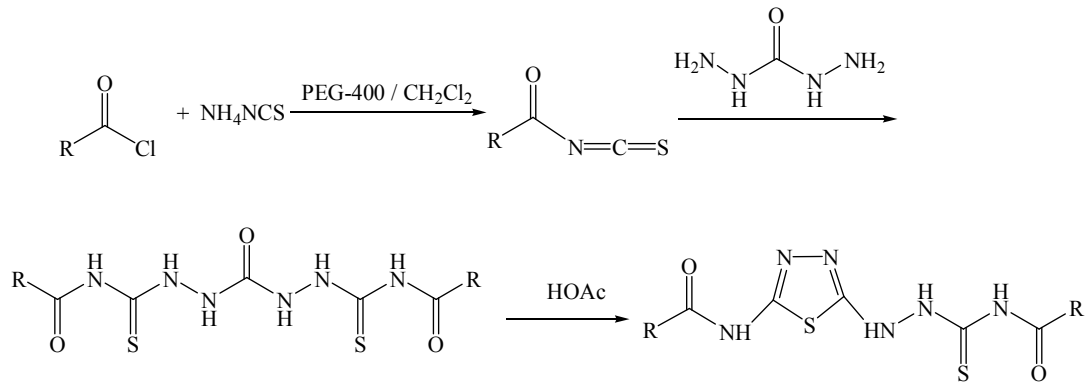
Şekil 2.3.1.6. 1-aroil-4-(2-iyodobenzoil)tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin eldesi (Wang vd. 2005)

Li vd. (2006) ultrasonik uyarma tekniğini kullanarak asetonitrilli ortamda Hepta-*O*-asetil- β -*D*-laktosil izotiyosiyanatı benzensülfonil hidrazinle 8 dakika oda koşullarında etkileştirerek 1-fenilsülfonil-4-(1'-*N*-Hepta-*O*-asetil- β -*D*-laktosil) tiyosemikarbazit bileşiğini %96,8 verimle sentezlemişlerdir.



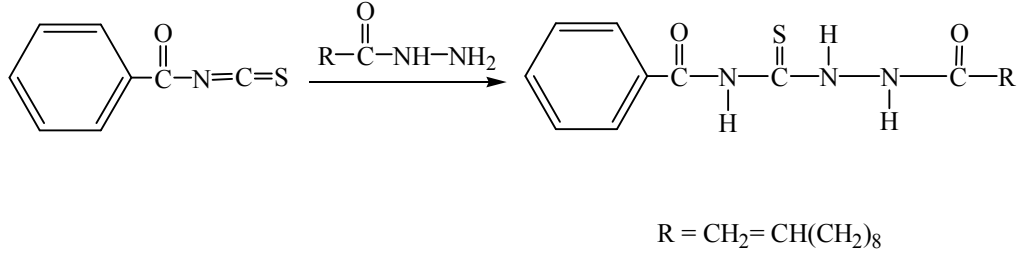
Şekil 2.3.1.7. Ultrasonik uyarma tekniği kullanılarak, 1-fenilsülfonil-4-(1'-*N*-Hepta-*O*-asetil- β -*D*-laktosil) tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi (Li vd. 2006)

Faz-transfer katalizörü olan polietilen glikol-400 (PEG-400) varlığında uygun çözücüler içerisinde asit hidrazitlerin izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu sonucunda yan grup tiyosemikarbazitlerin sentezlendiği bilinmektedir (Li vd. 2006).



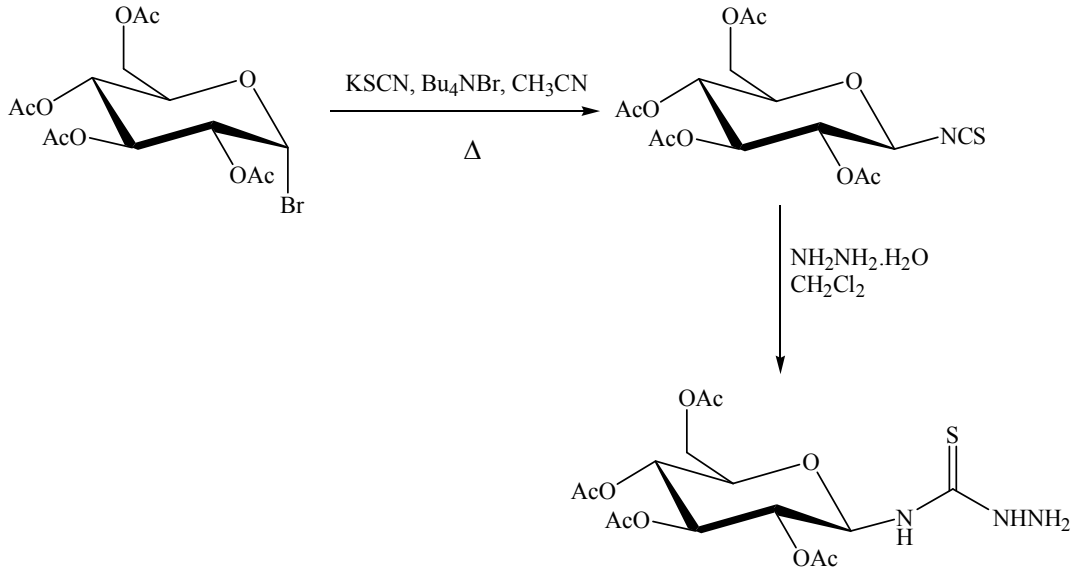
Şekil 2.3.1.8. Faz-transfer katalizörü varlığında tiyosemikarbazit türevli bileşiğin sentezi (Li vd. 2006)

Banday ve Rauf (2008) yaptıkları bir çalışmada ise, undek-10-enoil hidrazitini minimum miktarda etilasetatta çözüp ortama benzoilizotiyosiyanat ilave ederek 3-4 saat karıştırılarak geri soğutucu altında ısıtmışlar ve 1-(undek-10-enoil)-4-benzoil tiyosemikarbazit bileşiğini % 86 verimle elde ettiklerini bildirmişlerdir.



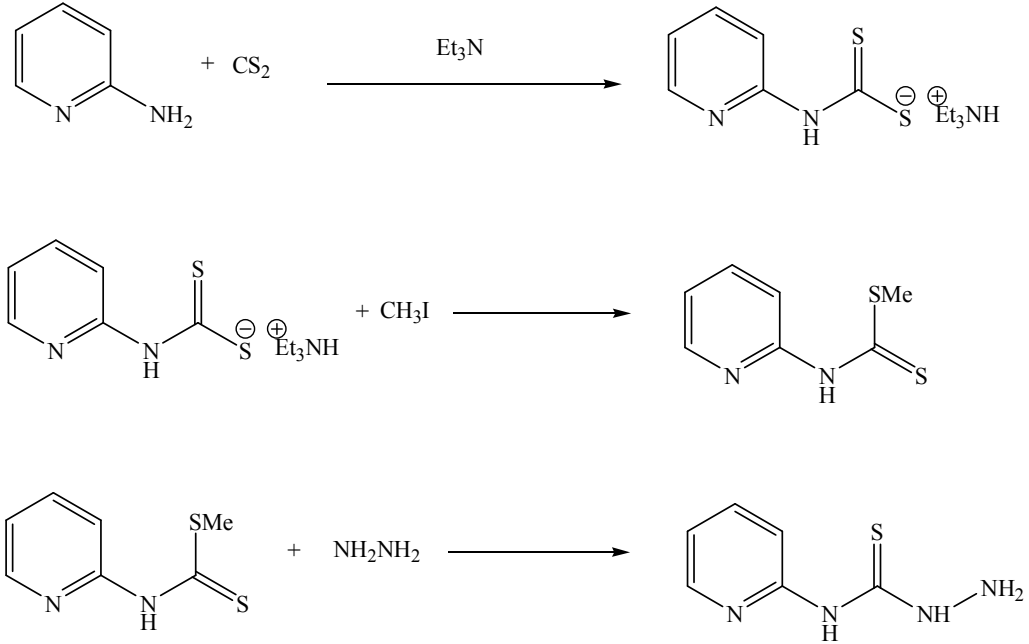
Şekil 2.3.1.9. Undek-10-enoil hidrazitin bileşiğinin benzoilizotiyosiyanat bileşiği ile reaksiyonu(Banday ve Rauf 2008)

Ghosh vd. (2009) ticari adı asetobromo-*D*-glukoz olan başlangıç maddesini, KSCN ve Bu₄NBr ile birlikte 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtarak per-*O*-asetil- β -*D*-glukozil izotiyosiyanat türevinin sentezlendiği ve oluşan bu ürünün diklorometan çözücüsü içerisinde hidrazin monohidrat ile oda sıcaklığında muamele edilmesi sonucu, %92 verimle *N*-per-*O*-asetil-glukozil tiyosemikarbazit türevinin elde edildiğini bildirmişlerdir.



Şekil 22.3.1.10. *N*-per-*O*-asetil-glukozil tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi (Ghosh vd. 2009)

Yousef vd. (2011) tiyosemikarbazitleri üç basamakta sentezlemişlerdir. Birinci basamakta piridin anilin, trietilamin varlığında karbondisülfür ile etkileştirilerek trietilamonyum piridilditiyokarbamat ara ürününü elde etmişlerdir. İkinci basamakta oluşan bu ürünün metil iyodür ile reaksiyonu sonucu metil-2-piridilditiyokarbamatı sentezlemişlerdir. Üçüncü basamakta ise yan grup ditiyokarbamatı etanollü ortamda hidrazin hidrat ile ısıtırak 4-(2-piridil)-3-tiyosemikarbazit bileşiğini elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

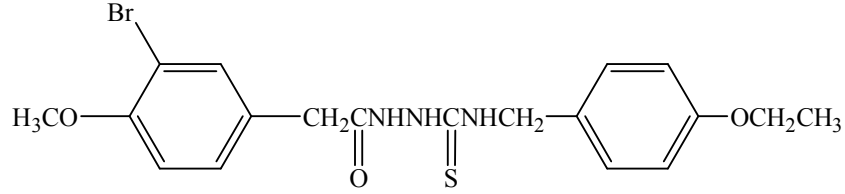


Şekil 2.3.1.11. 4-(2-piridil)-3-tiyosemikarbazit bileşiğinin sentezi (Yousef vd. 2011)

2.3.2. Tiyosemikarbazit Türevli Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

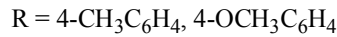
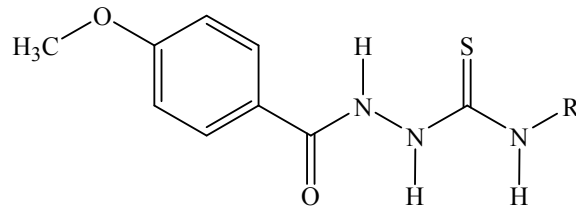
Geniş spektrumlu biyolojik faaliyetleri nedeniyle son yıllarda tiyosemikarbazitlerin kimyasına büyük ilgi gösterilmektedir (Wang vd. 2005). Tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin antimikrobiyal, antitroid, antiamebik aktiviteler ve merkezi sinir sistemi aktivitesi (CNS) gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca tüberkülostatik, fungisidal, bakterisidal, pestisidal ajanlar olarak da rapor edilmiştir (Li vd. 2006; Gopalakrishnan vd. 2008).

Dilanyan vd. (1999) 3-bromo 4-alkoksifenil asetik asit hidrazit bileşiğinden türeyen 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevli bileşikleri sentezlemiş ve antihipoglisemik aktivite çalışmalarını yapmışlardır. Sonuç olarak sentezlenen 9 tane bileşik arasında bir tanesinin maksimum hipoglisemik aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



Şekil 2.3.2.1. 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevli bileşiğin yapısal formülü (Dilanyan vd. 1999)

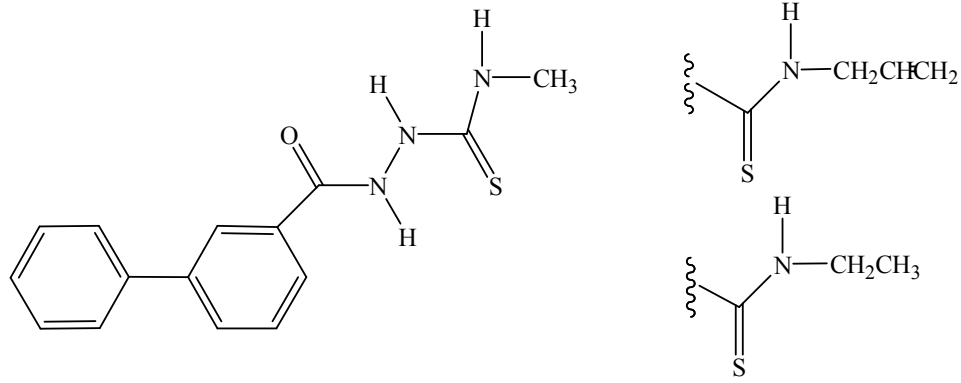
Tiyosemikarbazit türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili bir çalışmada ise Küçükgüzel vd. (2002) 1-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]-4-süstitüe feniltiyosemikarbazit türevli bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden iki tanesinin bazı bakteri suşlarına karşı bakterisidal (bakteri yok edici) ve bakteriyostatik (üremelerini durdurucu) etkilerini araştırmışlardır.



Şekil 2.3.2.2. 1-[4-(4-metoksibenzoilamino)benzoil]-4-süstitüefenil tiyosemikarbazit türevli bileşiğin yapısal formülü (Küçükgüzel vd. 2002)

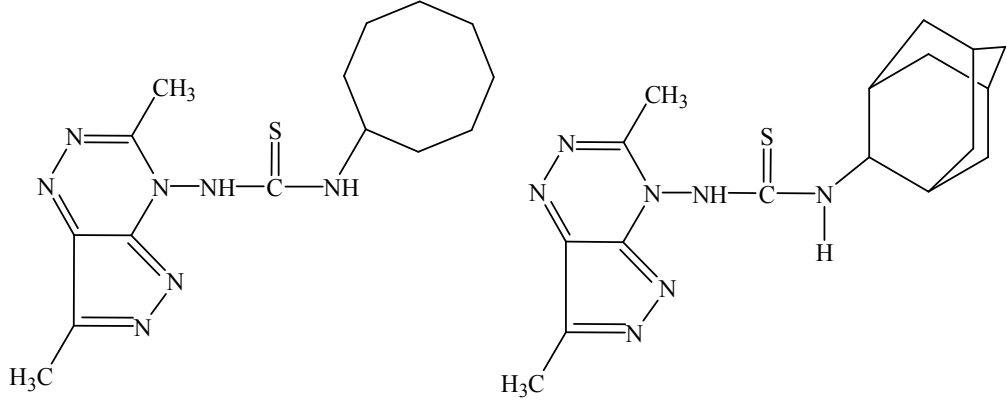
Aynı araştırmacıların bir başka çalışmasında ise, 1-(2',4'-difloro-4-hidroksifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazitler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv türüne karşı antimikobakteriyal aktivitesinin yanında bazı virüs, bakteri ve mantar suşlarına karşı antiviral ve antifungal

aktiviteleri izlenmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-etiltiyosemikarbazit *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv türünün büyümesine karşı 6,25 µg ml⁻¹ de % 25 oranında antimikobakteriyal inhibisyon sağladığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada araştırmacılar 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-metiltiyosemikarbazit ve 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alliltiyosemikarbazitin *Vaccina* virüs ve *Herpes simpleks* virüs-1-TK-KOS türlerine karşı antiviral inhibisyon gösterdiğini saptamışlardır (Küçükgül vd. 2006).



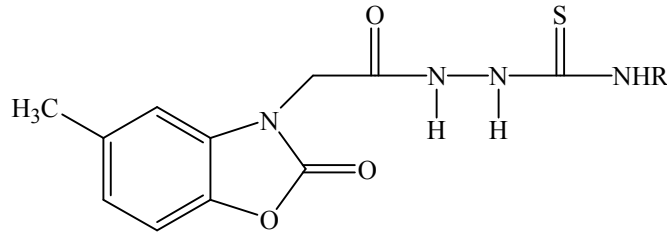
Şekil 2.3.2.3. 1-(2',4'-difloro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-(etil/metil/alil)tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin yapısal formülleri (Küçükgül vd. 2002)

Tiyosemikarbazit türevlerinin antiamebik aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada ise Singh vd. (2005) 3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il tiyosemikarbazit türevlerinin *E. histolytica* parazite karşı *in vitro* antiamebik aktivitesini incelemişlerdir. Sonuçta sentezlenen bu bileşikler arasından 3-(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-siklooktil tiyosemikarbazit türevli bileşik ve 3-(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-adamentamin tiyosemikarbazit türevli bileşğin en yüksek düzeyde antiamebik aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.3.2.4. 3-(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-siklooktil tiyosemikarbazit türevli bileşik ve 3-(3,7-dimetil-pirazolo[3,4-e][1,2,4]triazin-4-il)-adamentamin tiyosemikarbazit türevli bileşiğin yapısal formülü (Singh vd. 2005)

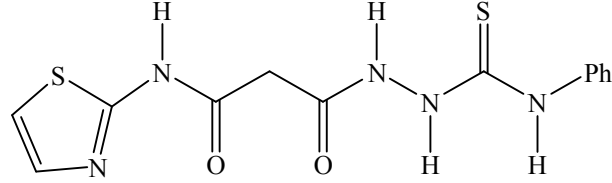
Salgın-Gökşen vd. (2007) tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin *in vivo* ve *in vitro* antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili yaptıkları bir çalışmada; 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazit bileşiğindeki fenil halkasından dolayı alkil grupların bulunduğu diğer türevlere göre daha iyi antiinflamatuvar aktivite gösterdiğini, 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metiltiyosemikarbazitin de *Candida krusei*, *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* mantar türlerine karşı antifungal aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



R = CH₃, C₆H₅

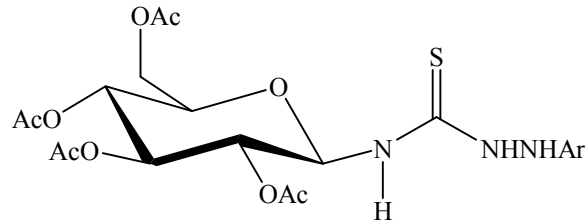
Şekil 2.3.2.5. 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-(metil/fenil) tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü (Salgın-Gökşen vd. 2007)

Abdel-Wahab vd. (2008) yaptığı çalışmada ise; sentezlemiş oldukları yeni tiyosemikarbazit türevinin antihipertansif α -önleyici aktivitesini araştırmışlar ve sonuç olarak tiyosemikarbazit türevinin ($IC_{50} = 7 \mu\text{g}/\text{cm}^3$) referans ilaç Minoxidil[®], den ($IC_{50} = 4 \mu\text{g}/\text{cm}^3$) daha az etki gösterdiğini saptamışlardır.



Şekil 2.3.2.6. 1-(3-(2'-tiyazolilamino)-3-oksopropan)-4-feniltiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü (Abdel-Wahab vd. 2008)

Ghosh vd. (2009) yaptıkları bir çalışmada, *N*-per-*O*-asetil-glukozil ariltiyosemikarbazit türevlerini sentezlemişler *in vivo* ve *in vitro* olmak üzere sırasıyla antidislipidemik (kan lipit düzeyi düzenleyicisi) ve antioksidan aktivite çalışmalarını yapmışlardır. Sonuç olarak *N*-per-*O*-asetil-glukozil-2,4-diflorofeniltiyosemikarbazit bileşiğinin kandaki lipit düzeyini düşürücü yönde etki gösterdiği, *N*-per-*O*-asetil-glukozil-4-metoksifeniltiyosemikarbazit bileşiğinin de antioksidan yönde aktivite gösterdiği bildirmişlerdir.

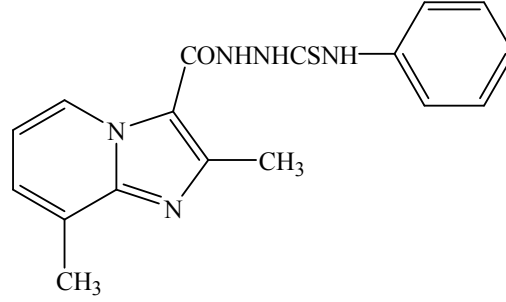


Ar = 2,4-diflorofenil, 4-metoksifenil

Şekil 2.3.2.7. *N*-per-*O*-asetil-glukozil-sübstitüetiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü (Ghosh vd. 2009)

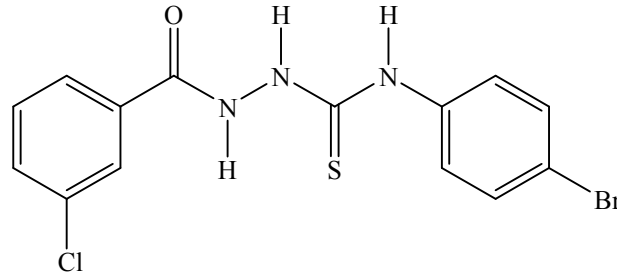
Cesur vd. (2010) antimikrobiyal aktivitelerini incelemek üzere sentezledikleri tiyosemikarbazit türevlerinin *Staphylococcus aureus* ve/veya *Staphylococcus epidermis* bakterilerine karşı etkili olduğunu gözlemlenmiş ve aralarından sadece 1-

[(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]pridin-3-il)karbonil]-4-feniltiyosemikarbazit bileşiğinin *M. tuberculosis* H₃₇Rv türüne karşı etkili olduğunu rapor etmişlerdir.



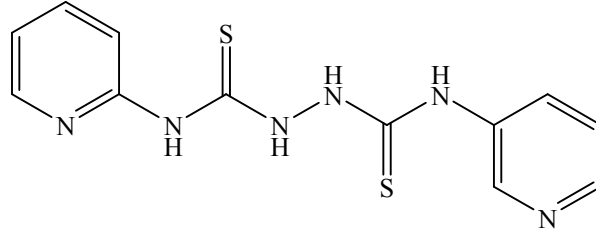
Şekil 2.3.2.8. 1-[(2,8-dimetilimidazo[1,2-*a*]pridin-3-il)karbonil]-4-fenil tiyosemikarbazit bileşiğinin yapısal formülü (Cesur vd. 2010)

Bir başka antimikrobiyal çalışmada ise Plech vd. (2011) sentezlemiş oldukları 1,4-iki yan grup (disübsütütü) tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin bazı bakteri suşlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen türevler arasından bir bileşiğin 15.63 µg/mL MİK değerinde Gram-pozitif bakteri türü olan *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)'a karşı çok etkili olduğunu gözlemlemişlerdir.



Şekil 2.3.2.9. Etkili olan bileşiğinin yapısal formülü (Plech vd. 2011)

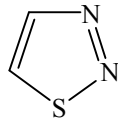
Yousef vd. (2011) antitümör ilaç olma potansiyeline sahip bileşikleri bulabilmek için yaptıkları çalışmada, bir dizi 4-(2-piridil) tiyosemikarbazit türevli bileşiği sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vivo* ortamda antitümör aktivitelerini test etmişlerdir. Sonuç olarak, 1-(amino-*N*-(piridin-3-il)metantiyo-4-(piridin-2-il) tiyosemikarbazit bileşiğinin *in vitro* çalışmalarında kayda değer bir etki gösterdiğini bildirmişlerdir.



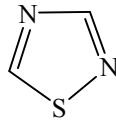
Şekil 2.3.2.10. 1-(amino-*N*-(piridin-3-il)metantiyo-4-(piridin-2-il) tiyosemikarbazit bileşiminin yapısal formülü (Yousef vd. 2011)

2.4. 1,3,4-Tiyadiazollerin Genel Yapısı ve Adlandırılması

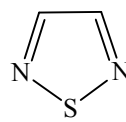
1,3,4-Tiyadiazol kimyasının gelişmesi, 19. Yüzyılın sonlarına doğru keşfedilen hidrazin ve fenilhidrazinlere bağlıdır. 1,3,4-tiyadiazol ilk kez 1882 yılında Fischer tarafından tanımlanmış fakat halka sisteminin orijinal halini ilk kez 1890 yılında Freund ve Kuh göstermiştir. Bu halka sistemi 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere 4 farklı izomere sahiptir (Gupta vd. 2010).



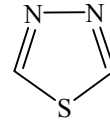
1,2,3-tiyadiazol



1,2,4-tiyadiazol



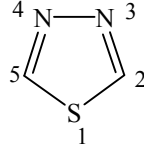
1,2,5-tiyadiazol



1,3,4-tiyadiazol

Şekil 2.4.1. Tiyadiazol yapısına sahip dört farklı izomerin gösterimi (Gupta vd. 2010)

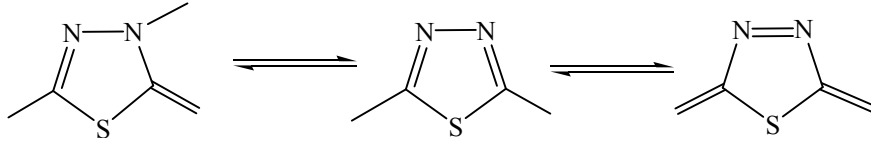
Yapısında bir kükürt, iki azot bulunduran beş üyeli halkalı sistemleri tiyadiazol olarak adlandırılmaktadır. Adlandırma kükürt atomundan başlanarak yapılır (Gupta vd. 2010).



1,3,4-tiyadiazol

Şekil 2.4.2. 1,3,4-tiyadiazolün numaralandırılması (Gupta vd. 2010)

Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol halkası bulunduran yapılara bakıldığında üç ayrı tautomeri verdiği gözlenmiştir (Mrozek vd. 2000).

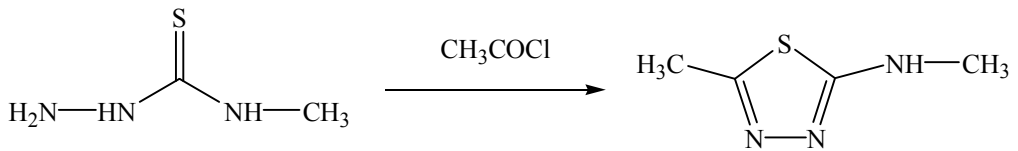


Şekil 2.4.3. Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazolün tautomerik yapısı (Mrozek vd. 2000)

2.4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri

1,3,4-tiyadiazol türevleri, tiyosemikarbazitlerden, tiyosemikarbazonlardan tiyokarbazitlerden, ditiyokarbazitlerden, açıl hidrazinlerden, tiyoaçilhidrazinlerden ve bitiyörelerden çıkılarak farklı ortam ve yöntemlerle sentezlenmiştir.

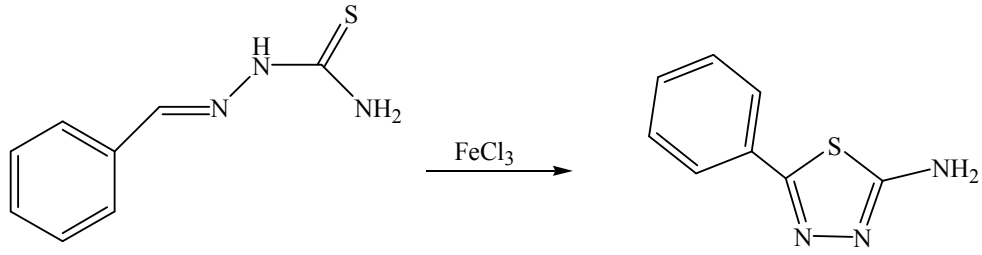
İlk kez 1894 yılında Pulvrmacher tarafından, alkil veya aril-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin asetil klorürle halka oluşturması hakkında çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacı, 4-metiltiyosemikarbaziti asetil klorür ile ısıtarak 5-metil-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiğini sentezlemiştir (Pulvermacher, 1894).



Şekil 2.4.1.1. 5-metil-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentezi (Pulvermacher, 1894)

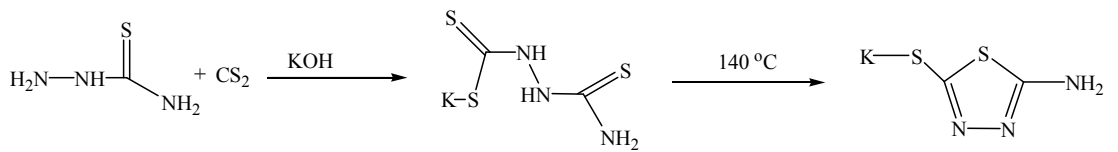
Freund ve Meinecke (1896) aynı yöntemi kullanarak tiyosemikarbazitin asetil klorür ile doğrudan halkalaşması ile 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazol türevini sentezlemişlerdir.

Yapılan yöntemlerden farklı olarak 1901 yılında Young ve Eyre, benzal-4-feniltiyosemikarbazonun ferri klorür ile yükseltgenmesi sonucunda 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazolü elde etmişlerdir (Young ve Eyre 1901).



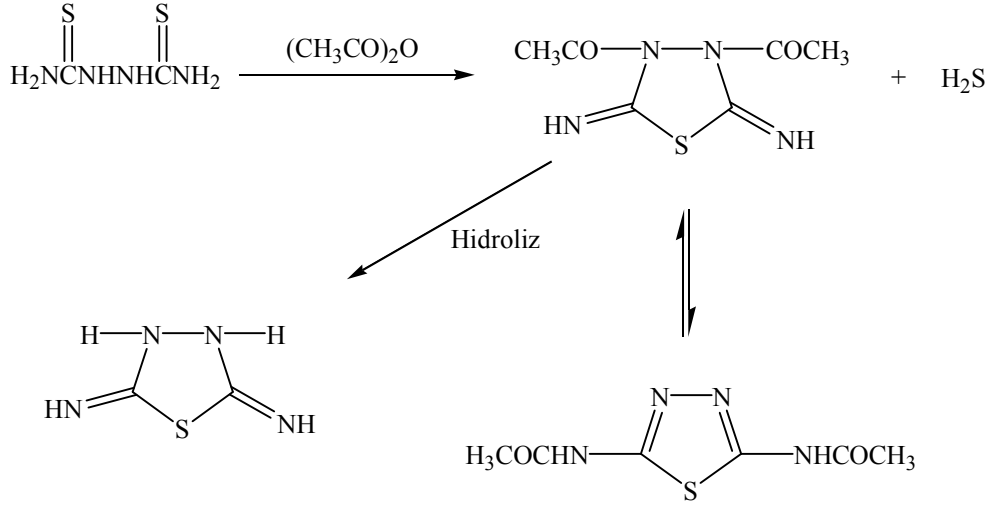
Şekil 2.4.1.2. 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentezi (Young ve Eyre 1901)

Guha (1922) tiyosemikarbaziti karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile etkileştirerek tiyosemikarbazit-4-ditiyokarboksilik asit potasyum tuzunu kazanmışlardır. Oluşan tuzu 140 °C'de ısıtıp halka oluşumunu sağlayarak 2-amino 5-merkpto-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin potasyum tuzunu elde etmişlerdir.



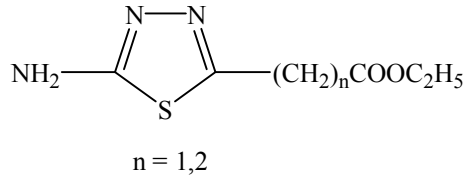
Şekil 2.4.1.3. 2-amino 5-merkpto-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin potasyum tuzununun sentezi (Guha, 1922)

Aynı araştırmacı 1923 yılında yaptığı çalışmada; asetik anhidritin, 2,5-ditiyobiüreler üzerinden halka kapanma etkisini araştırmış ve bunun sonucu olarak da bir mol hidrojen sülfür açığa çıktığını ve oluşan 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiğinin de asetillendiğini bildirmiştir. Araştırmacı, daha sonra asetilli türevi hidroklorik asit ile ısıtarak diiminotetrahidrotiyadiazolleri elde etmiştir (Guha, 1923).



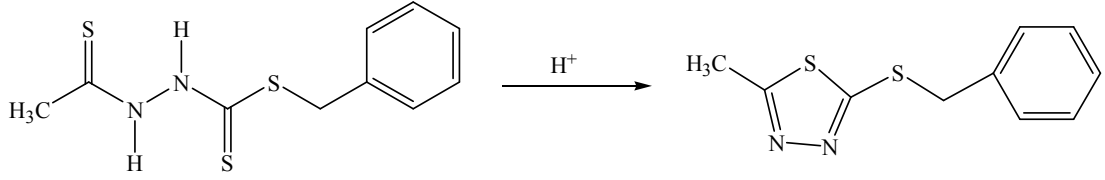
Şekil 2.4.1.4. 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiğinin sentezi ve diiminotetrahidro tiyazolün oluşumu (Guha, 1922)

1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bileşiklerin sentezi için yapılan bir başka çalışmada, tiyosemikarbaziti karbetoksiasetil/bütiril klorür ile 60-70°C'de 30 dakika ısıtarak, etil-2-amino-1,3,4-tiyadiazol-5-asetabütirat türevlerinin sentezlendiği rapor edilmiştir (Clark vd. 1946).



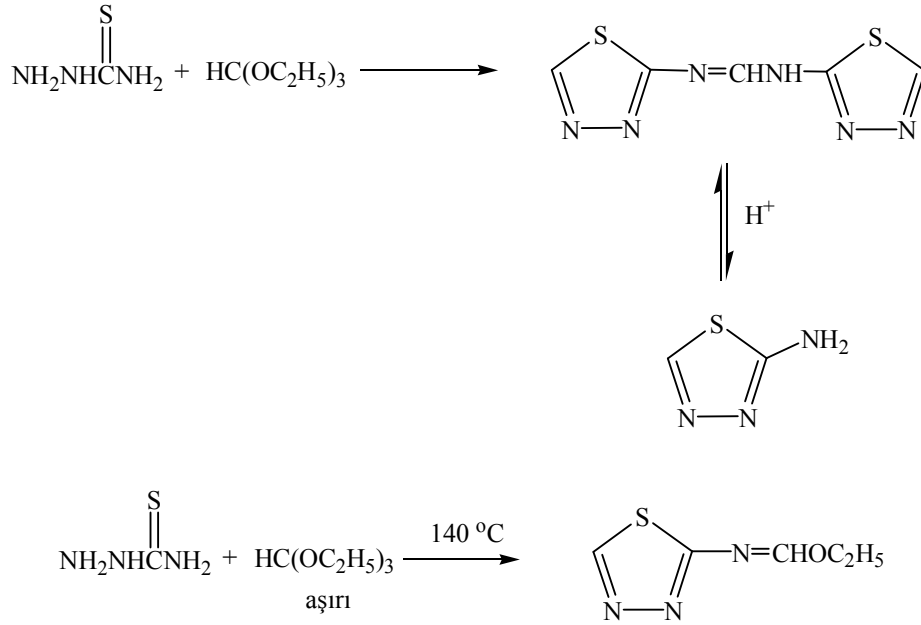
Şekil 2.4.1.5. Etil-2-amino-1,3,4-tiyadiazol-5-asetabütirat türevlerinin yapısal formülü (Clark vd. 1946)

Tiyokarbazitlerden yola çıkılarak 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiğin elde edilmesinde Young ve Wood (1955) 3-açılditiyokarbazit esterlerin asitler ile reaksiyonu sonucu da 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşikleri sentezlemiş olduklarını bildirmişlerdir.



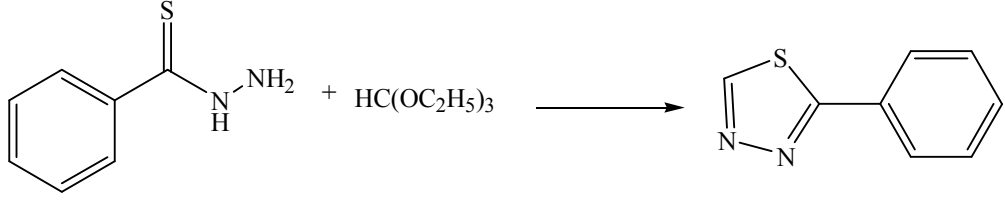
Şekil 2.4.1.6. 3-açılditiyokarbarbazit ester bileşiklerinin asit ile reaksiyonu (Young ve Wood 1955)

Ainswort (1956) tiyosemikarbaziti etil ortoformat ile ısıtarak *N-N'*-bis-1,3,4-tiyadiazol-2)-formamiti elde ettiğini ve bu bileşiğin hidrolizi ile 2-amino-tiyadiazolü sentezlediğini bildirmiştir. Ayrıca tiyosemikarbazitin etil ortoformatın aşırısı ile 140°C civarında ısıtılmasıyla da (1,3,4-tiyadiazol-2-il)formimidatın oluştuğunu bildirmiştir.



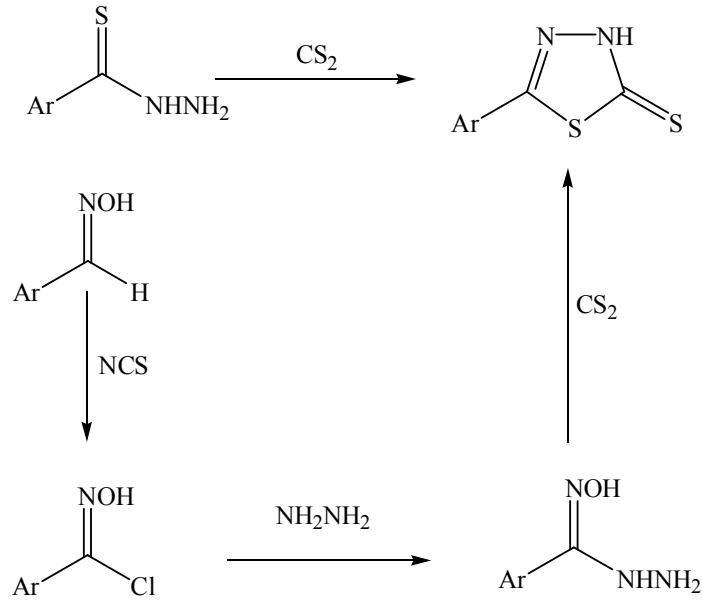
Şekil 2.4.1.7. 2-amino-tiyadiazol ve (1,3,4-tiyadiazol-2-il)formimidat bileşiklerinin sentezi (Ainswort, 1956)

Ayrıca araştırmacı aynı yıl yaptığı çalışmada, tiyobenzoilhidrazini etil ortoformat ile ısıtarak 2-fenil-1,3,4-tiyadiazolü sentezlemiştir (Ainsworth, 1956).



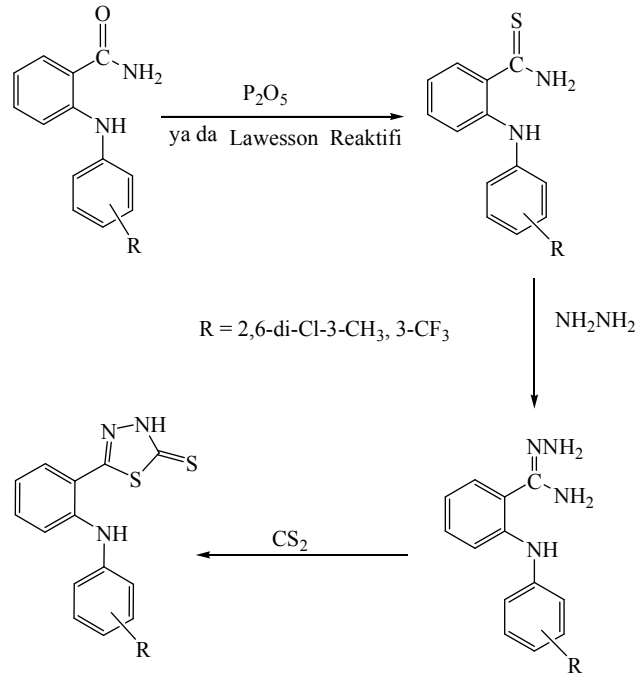
Şekil 2.4.1.8. Tiyobenzoilhidrazin bileşiğinin etil ortoformat bileşiği ile reaksiyonu (Ainswort, 1956)

Mullican vd. (1993) tiyohidraziti etanol içerisinde çözüp karbondisülfür ile ısıtarak 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyonu elde etmişlerdir. Araştırmacılar aynı maddeyi oksim türevinden çıkararak da sentezlemişler ve burada oksim türevini *N*-klorosüksinimit ile klorooksime çevirdikten sonra önce hidrazin ardından karbondisülfür ile muamele ederek 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyon türevini kazanmışlardır.



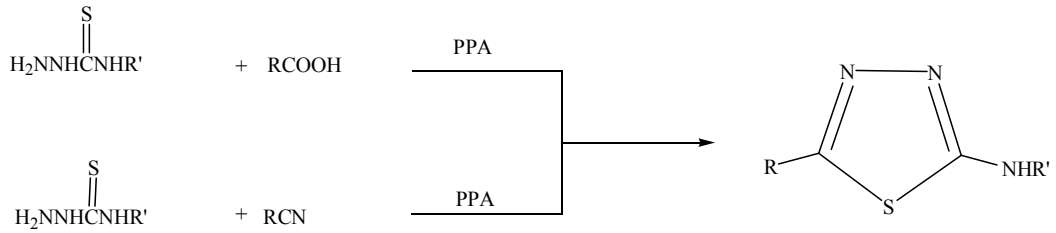
Şekil 2.4.1.9. 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyon türevinin sentez yolları (Mullican vd. 1993)

1,3,4-tiyadiazol türevlerinin elde edilmesinde Boschelli vd. (1993) 2-(sübtüefenil)aminobenzamitlerden yola çıkarak önce amit türevlerini, fosforpentasülfür ya da tetrafuran içerisinde *Lawesson* reaktifi ile tiyoamitlere dönüştürmüşler, ardından hidrazin hidrat ile muamele ederek amidiazonları ve bunu takiben karbondisülfür ile halkaşıma sonucu 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir.



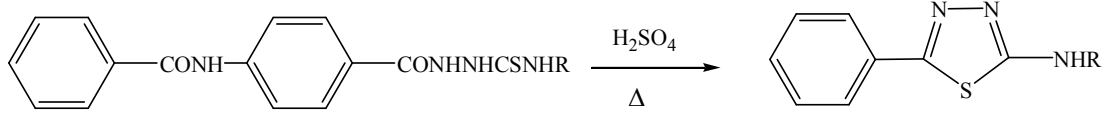
Şekil 2.4.1.10. 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiğin sentez basamakları (Boschelli vd. 1993)

Golovlyova vd. (2001) yaptıkları çalışmada tiyosemikarbazitleri polifosforikasit (PPA) varlığında karboksilli asitler veya nitriller ile ısıtarak 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir.



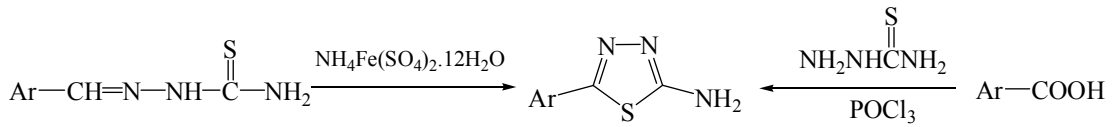
Şekil 2.4.1.11. Tiyosemikarbazit bileşiğinin karboksilli asitler ve nitriller ile reaksiyonu (Golovlyova vd. 2001)

Tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin, sülfürik asit ile çözücüsüz ortamda ısıtılması sonucu da 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Karakuş ve Rollas 2002).



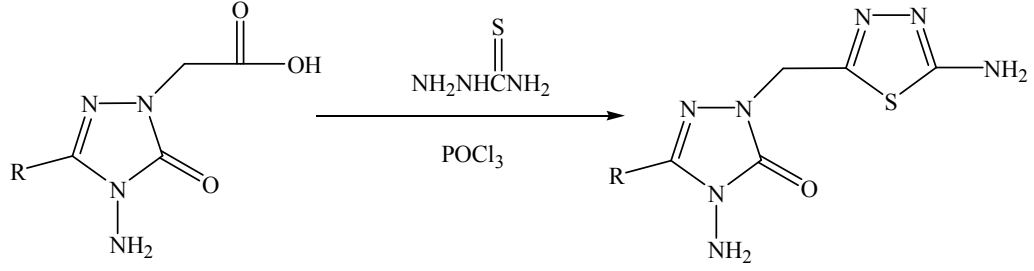
Şekil 2.4.1.12. Tiyosemikarbazit türevli bileşiğin sülfürik asit ile reaksiyonu (Karakuş ve Rollas 2002)

Forumadi vd. (2003) karboksilli asitleri, fosfor oksiklorür varlığında tiyosemikarbazitlerle muamele edip ısıtarak 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerine ulaşmışlar. Ayrıca tiyosemikarbazonların amonyum ferrisülfat varlığındaki halkalaşma reaksiyonları sonucu da 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol elde edildiğini bildirmişlerdir.



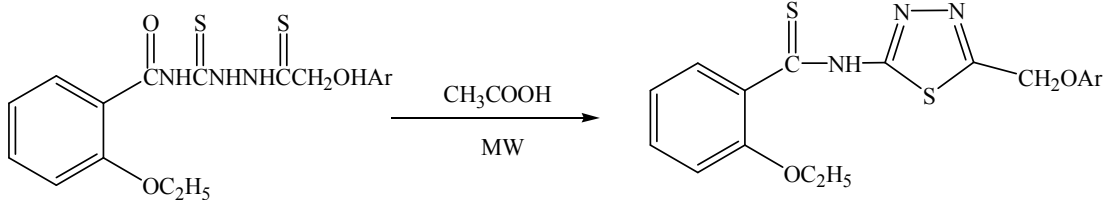
Şekil 2.4.1.13. 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentez yolları (Forumadi vd. 2003)

Demirbaş vd. (2005) sentezlemiş oldukları (4-amino-3-süstitüe-5-okso-1*H*-1,2,4-triazol-1-il) asetik asit bileşiklerini fosfor oksiklorür varlığında tiyosemikarbazit ile ısıtarak 2-[(4-amino-5-süstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on-2-il)metil]-5-amino-1,3,4-tiyadiazol türevli bileşikleri elde etmişlerdir.



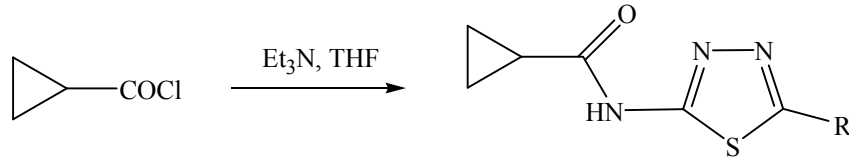
Şekil 2.4.1.14. 2-[(4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on-2-il)metil]-5-amino-1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin sentezi (Demirbaş vd. 2005)

Mikrodalga tekniğini kullanarak yapılan çalışmalar sonucu da 1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikler literatürlerde kayıtlı olduğu bilinmektedir. Wei vd. (2006) yan grup tiyosemikarbaziti glasiyal asetik asitli ortamda mikrodalga ışınlarına maruz bırakarak 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşikleri elde etmişlerdir.



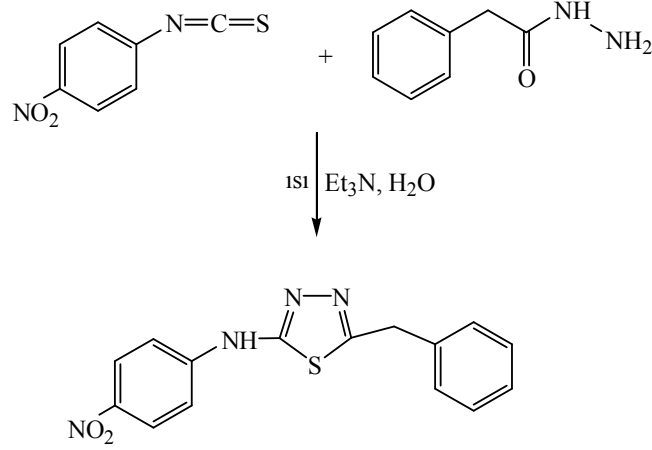
Şekil 2.4.1.15. Mikrodalga tekniğini kullanılarak 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin sentezi (Wei vd. 2006)

Liu vd. (2009) siklopropankarbonil klorürü THF içerisinde trietilamin ile oda sıcaklığında reaksiyona sokarak 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir.



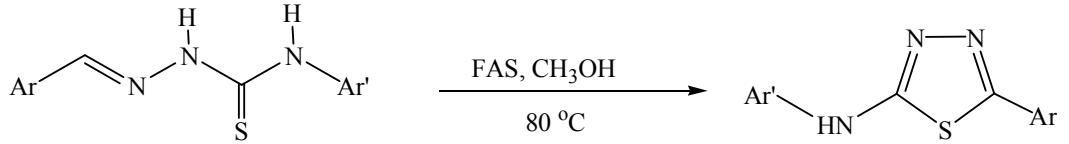
Şekil 2.4.1.16. Siklopropankarbonil klorür bileşiğinin THF bileşiği ile reaksiyonu (Liu vd. 2009)

Aryansab vd. (2010) benzil hidrazit ve *p*-nitrofenil izotiyosiyanat bileşimini su ve trietilamin varlığında geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiği elde etmiştir.



Şekil 2.4.1.17. Benzil hidrazit bileşiminin *p*-nitrofenil izotiyosiyanat bileşiği ile reaksiyonu (Aryansab vd. 2010)

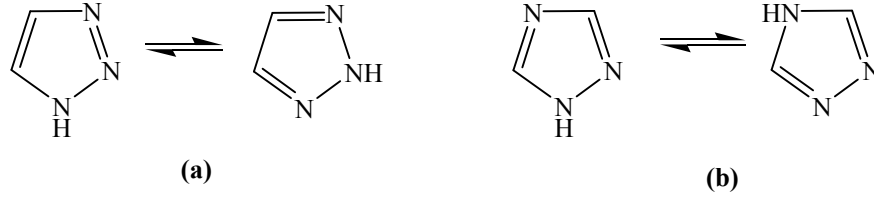
Kumar vd. (2011) tiyosemikarbazon türevlerini metanol içerisinde ferrik amonyum sülfat (FAS) ile ısıtarak 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikleri ettiğini bildirmiştir.



Şekil 2.4.1.18. Tiyosemikarbazon türevinin FAS ile reaksiyonu (Kumar vd. 2011)

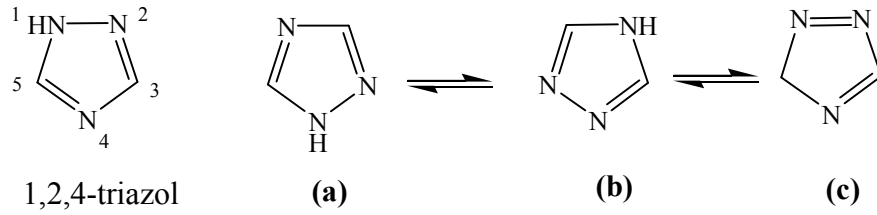
2.5. 1,2,4-Triazollerin Genel Yapısı ve Adlandırılması

Yapısında üç azot atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkaların *triazol* olarak adlandırılması ilk kez 1885'te Bladin tarafından ortaya konulmuştur. Triazol halkasında azot atomlarının konumlarına göre, 1,2,3-triazol veya ν -triazol (**a**) ve 1,2,4-triazol veya *s*-triazol (**b**) olmak üzere iki tipte olmaktadır (Potts, 1961).



Şekil 2.5.1. Triazol bileşiğin yapısal formülleri; **(a)** 1,2,3-triazol veya *v*-triazol ve **(b)** 1,2,4-triazol veya *s*-triazol (Potts, 1961)

1,2,4-triazol halka sisteminde tek bir çift bağ var ise *triazolin* olarak, eğer halka sisteminde çift bağ yok ise *triazolidin* olarak adlandırılma yapılmaktadır (Suni vd. 2004). 1,2,4-triazollerin tautomerik yapısı incelendiğinde üç tane tautomeri formuna **(a, b, c)** sahip olduğu, ancak halkanın en kararlı olduğu formların, **(a)** ve **(b)** ile gösterilen yapıları olduğu ortaya konmuştur (Creagh ve Truitt 1968).

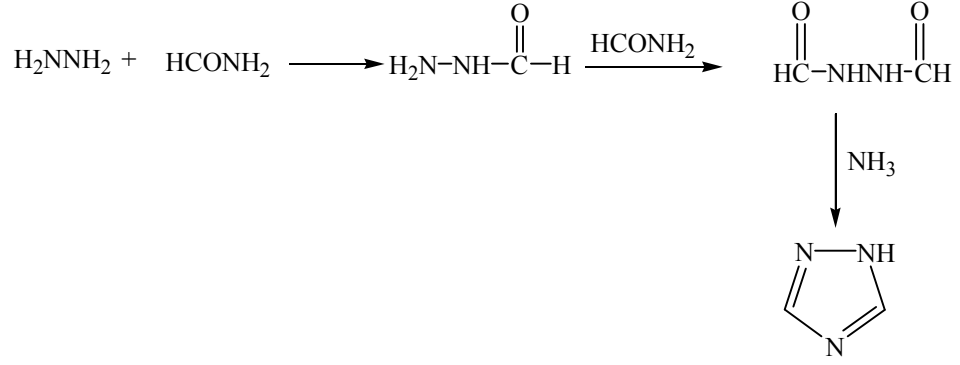


Şekil 2.5.2. 1,2,4-Triazol bileşiğin numaralandırılması ve tautomerik yapısı (Creagh ve Truitt 1968)

2.5.1. 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri

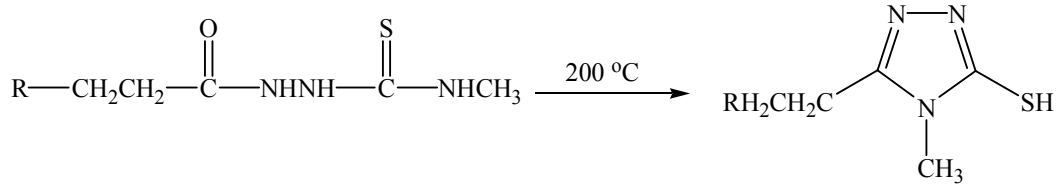
1,2,4-triazol türevleri de tiyosemikarbazitlerden, tiyosemikarbazonlardan tiyokarbazitlerden, ditiyokarbazitlerden, açıl hidrazinlerden, tiyoaçilhidrazinlerden ve bitiyörelere çıkılarak farklı ortam ve yöntemler kullanılarak sentezlendiği literatür araştırmamızda göze çarpmaktadır.

1885 yılında Bladin, hidrazin ve formamidin reaksiyonu sonucunda 1,2,4-triazol halkasını sentezlemiştir (Salgın, 2006).



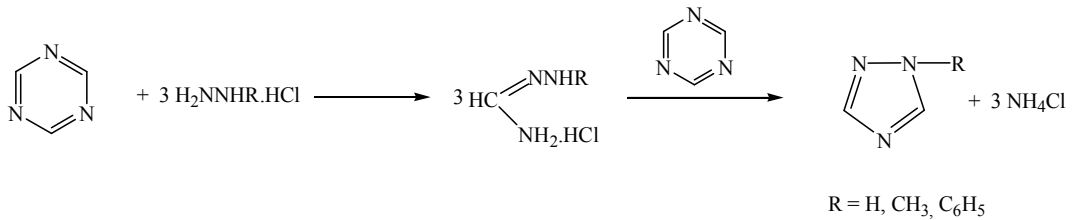
Şekil 2.5.1.1. Hidrazin bileşiğinin formamit bileşiği ile reaksiyonu (Salgın, 2006)

Godefroi ve Wittle (1956) yaptıkları çalışmada sentezledikleri 4-metil-1-[3-(10-fenotiyazinil)propiyonil]-3-tiyosemikarbaziti 200°C’de ısıtırak 4-metil-5-[2-(10-fenotiyazinil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğini sentezlemiştir.



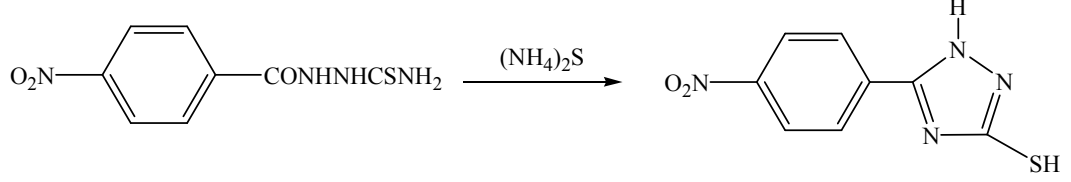
Şekil 2.5.1.2. 4-metil-5-[2-(10-fenotiyazinil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentezi (Godefroi ve Wittle 1956)

1,2,4-triazol halka sistemine sahip bileşiklerin elde edilmesinde Grundmann ve Rätz (1956) *s*-triazin ve yan grup hidrazin monohidroklorün reaksiyonu sonucu elde ettikleri formamidrazon hidroklorürün tekrar *s*-triazin ile etkileşmesiyle 1,2,4-triazol türevli bileşiklere ulaşmışlardır.



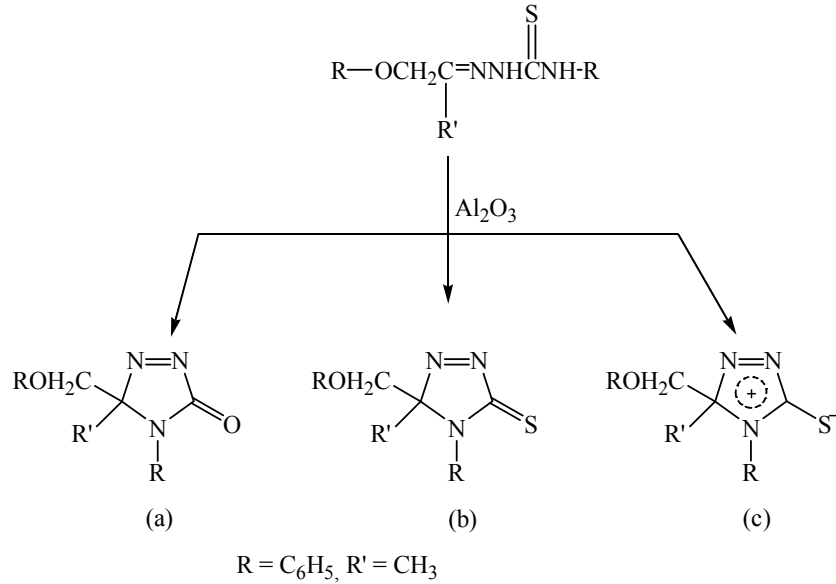
Şekil 2.5.1.3. *s*-triazin bileşiğinden yola çıkılarak 1,2,4-triazol türevli bileşiğin sentezi (Grundmann ve Rätz 1956)

Yapılan başka bir çalışmada 1-(*p*-nitrobenzoil)-3-tiyosemikarbaziti %20'lik amonyum sülfür ile ısıtarak 5-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyolü sentezlenmiştir (Yale ve Piala 1966).



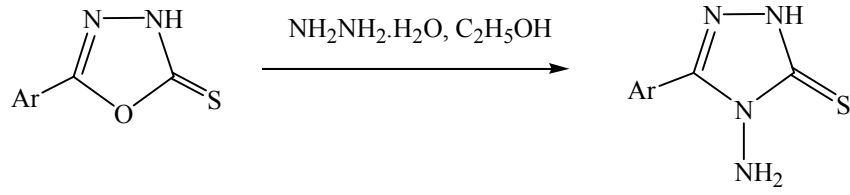
Şekil 2.5.1.4. 1-(*p*-nitrobenzoil)-3-tiyosemikarbazit bileşiği ile amonyum sülfür bileşiğinin reaksiyonu (Yale ve Piala 1966)

Landquist (1970) fenoksiaseton(4-fenil)tiyosemikarbazonu alüminyum oksit ile etkileştirdiği zaman, 5-metil-5-fenoksimetil-4-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazolin-3-on (a), 5-metil-5-fenoksimetil-4,5-dihidro-1,2,4-triazolin-3-tiyon (b) ve diğer bir izomerini elde ettiğini bildirmiştir.



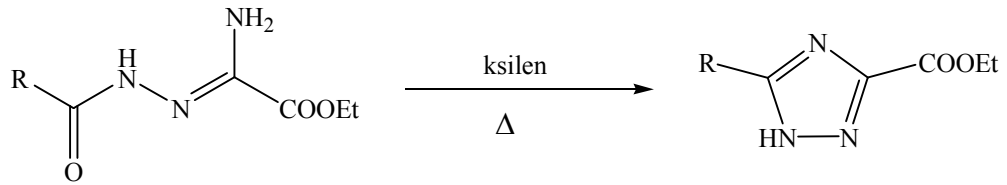
Şekil 2.5.1.5. Fenoksiaseton(4-fenil)tiyosemikarbazon bileşiğinin alüminyum oksit bileşiği ile reaksiyonu (Landquist, 1970)

Mullican vd. (1993) 5-aril-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tiyonu etanollü ortamda hidrazin hidrat ile ısıtarak 3-aril-4-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonu elde etmişlerdir.



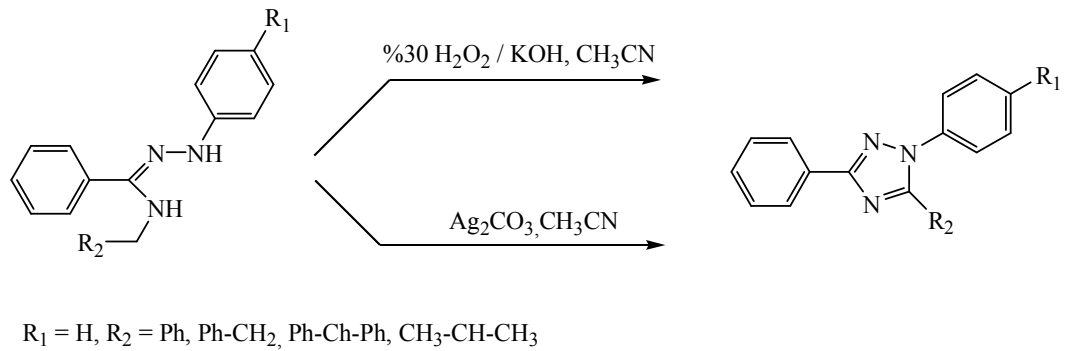
Şekil 2.5.1.6. 3-aril-4-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)tiyon bileşiğinin sentezi (Mullican vd. 1993)

Borg vd. (1995) açilamidrazonu ksilenler (karışık izomerleri) ile yağ banyosunda ısıtarak etil 1,2,4-triazol karboksilat türevli bileşikleri kazanmışlardır.



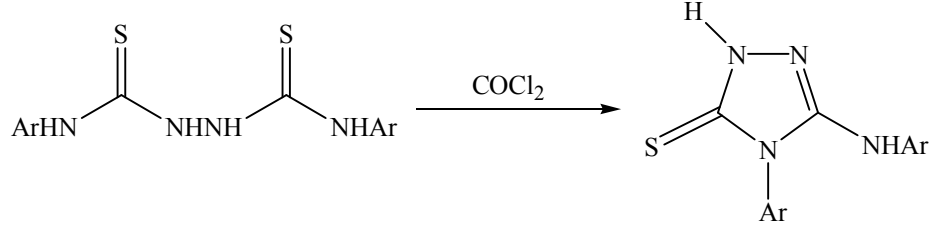
Şekil 2.5.1.7. 1,2,4-triazol karboksilat türevli bileşiklerin sentezi (Borg vd. 1995)

Pavulvannan vd. (2000) triazen türevlerini %30'luk H_2O_2 ve KOH sulu çözeltisi ile oluşturulmuş karışım içerisinde asetonitrilli ortamda etkileştirmesi sonucu 1,3,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol-türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar ortam koşullarını değiştirerek yine triazen türevi bileşiği asetonitrilli ortamda Ag_2CO_3 ile muamele ederek 1,3,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol-türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



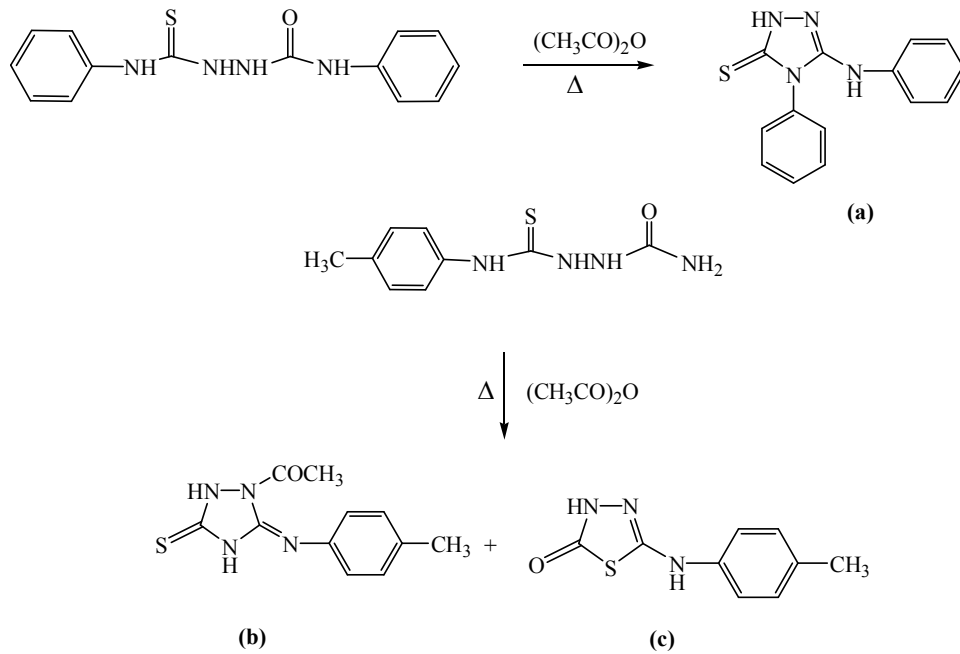
Şekil 2.5.1.8. 1,3,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol-türevlerinin sentezi (Pavulvannan vd. 2000)

Tiyobiürelere, 1,4-disübstitütetiyosemikarbazit türevleri olarak da bilinmektedir. 1,6-diaril-2,5-ditiyobiürenin fosgen ile reaksiyonu sonucu 4-aril-3-arilamino-1*H*-1,2,4-5(4*H*)-tiyonların sentezlendiği bildirilmiştir (Suni vd. 2004).



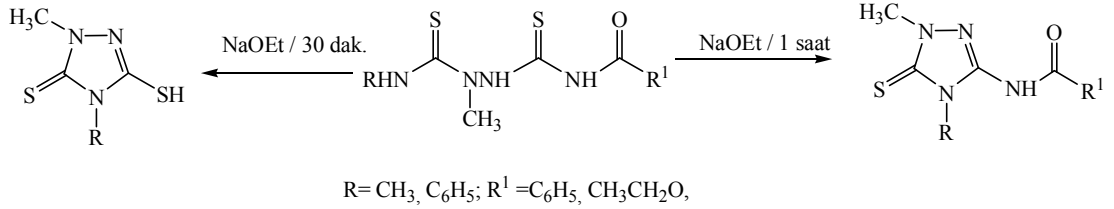
Şekil 2.5.1.9. 1,6-diaril-2,5-ditiyobiürenin fosgen ile reaksiyonu (Suni vd. 2004)

Bir başka çalışmada, 1,6-difenil-2-tiyobiürenin asetik anhidrit ile ısıtılması sonucu 3-fenilamino-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonun **(a)** oluştuğu, ayrıca 1-*p*-tolil-2-tiyobiürenin asetik anhidrit ile ısıtılması sonucu 2-asetil-3-*p*-tolilaminino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon **(b)** ve 2-*p*-tolilamino-1,3,4-tiyadiazol **(c)** türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (Suni vd. 2004).



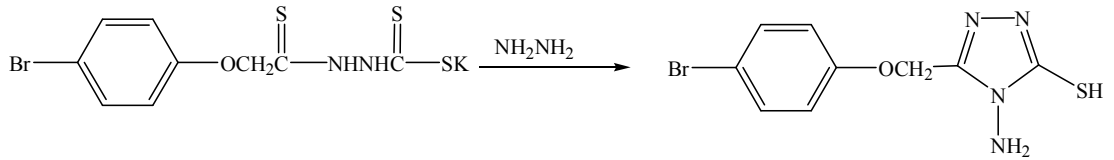
Şekil 2.5.1.10. 3-fenilamino-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiği **(a)**, 2-asetil-3-*p*-tolilaminino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiği **(b)** ve 2-*p*-tolilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin **(c)** sentezi (Suni vd. 2004)

Açılditiyobiürelerin sodyum etoksit ile reaksiyona girmesi sonucu reaksiyon süresine bağlı olarak 2 farklı ürün oluşmaktadır. Reaksiyon süresi 30 dakika olduğunda 1-metil-3-merkapt-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ürünü oluşurken, bu süre 1 saate çıkarıldığında 1-metil-3,4-disübstitüe-1*H*-1,2,4-5(4*H*)-tiyon türevlerinin elde edildiği tespit edilmiştir (Suni vd.2004).



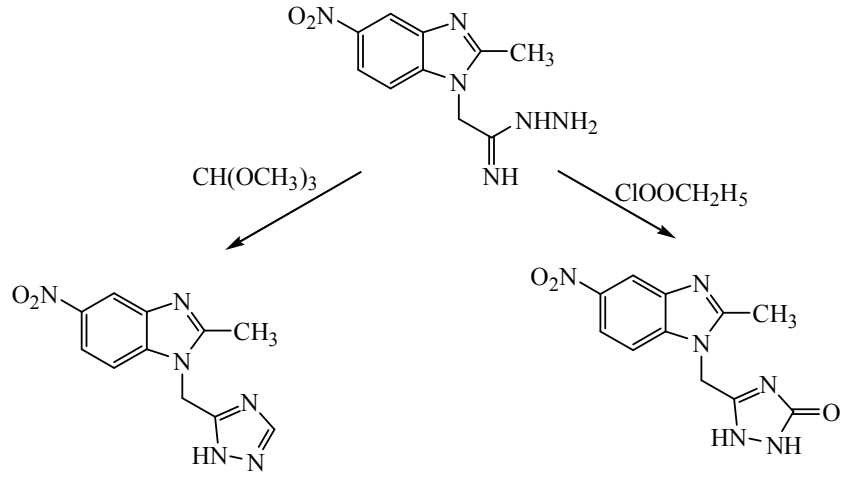
Şekil 2.5.1.11. Açılditiyobiüre bileşikleri ve sodyum etoksit bileşiğin reaksiyonu (Suni vd. 2004)

Hovsepian vd. (2004) 3-(4-bromofenoksi)asetoditokarbazik asitin potasyum tuzunu hidrazin ile geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 3-(4-bromofenoksimetil)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiğini kazanmışlardır.



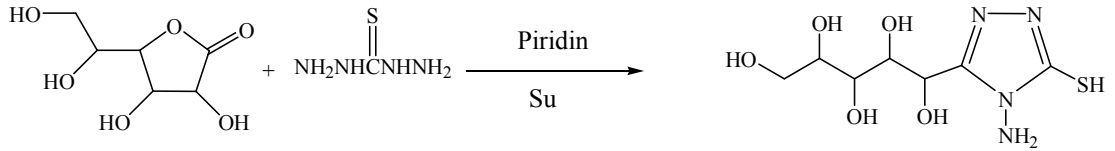
Şekil 2.5.1.12. 3-(4-bromofenoksi)asetoditokarbazik asitin potasyum tuzu bileşiği ile hidrazin bileşiğinin reaksiyonu (Hovsepian vd. 2004)

Ramla vd. (2006) sentezledikleri 1-hidrazinil-2-(metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-il) etenamin türevli bileşiği etanollü ortamda trimetil ortoformat ve sodyum etoksit ile ısıtarak 2-metil-5-nitro-1(2*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1*H*-benzimidazol türevini elde etmişlerdir. Ayrıca, trimetil ortoformat yerine etil kloroortoformat kullanıldığında ise 1,2,-dihidro-5-[(2-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-il)metil]-1,2,4-triazol-3-on türevi bileşiklerin oluştuğunu aynı çalışmada bildirmişlerdir.



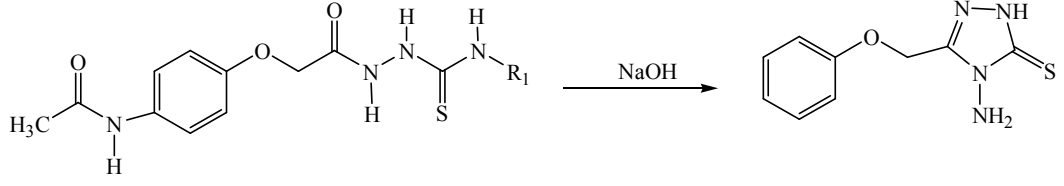
Şekil 2.5.1.13. 1-hidrazinil-2-(metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-1-il) etenamin türevli bileşiğin trimetil ortoformat ve sodyum etoksit bileşikleri ile reaksiyonu (Ramla vd. 2006)

Jin vd. (2007) *D*-(-)-galakton-1,4-lakton bileşiğini tiyokarbazohidrazit ile piridin ve su ortamında geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtarak 4-amino-3-(*D*-galaktopentitol-1-il)-5-merkapt-1,2,4-triazol türevini elde etmişlerdir.



Şekil 2.5.1.14. 4-amino-3-(*D*-galaktopentitol-1-il)-5-merkapt-1,2,4-triazol bileşiğinin sentezi (Jin vd 2007)

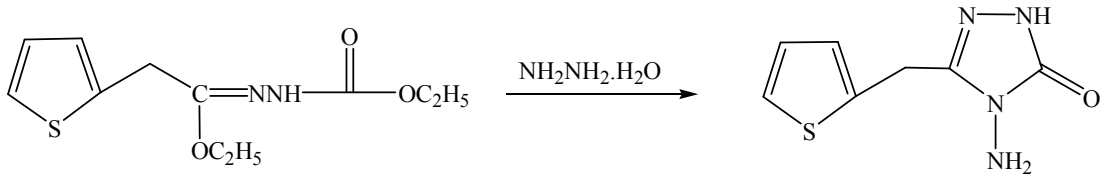
Küçükgüzel vd. (2008) sentezlemiş oldukları 1-[2-(4-asetamidofenoksi)asetil]-4-fenil tiyosemikarbazit bileşiğini 2*N* sodyum hidroksit varlığında geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtarak 5-[(4-aminofenoksi)metil]-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşikleri kazanmışlardır.



R₁ = metil, etil, alil, fenil

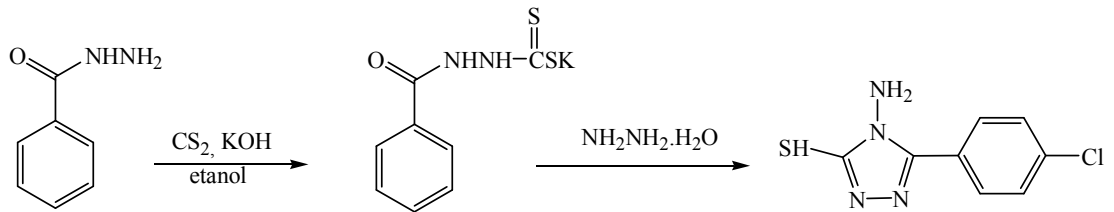
Şekil 2.5.1.15. 5-[(4-amino fenoksi)metil]-4-süstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin sentezi (Küçükgüzel vd. 2008)

Ünver vd. (2009) *N*-(1-etoksi-2-tiyofen-2-il-etiliden)-hidrazinkarboksilik asit etil esterinin hidrazin monohidrat ile ısıtılması sonucu 4-amino-3-tiyofen-2-il-metil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğini sentezlemişlerdir.



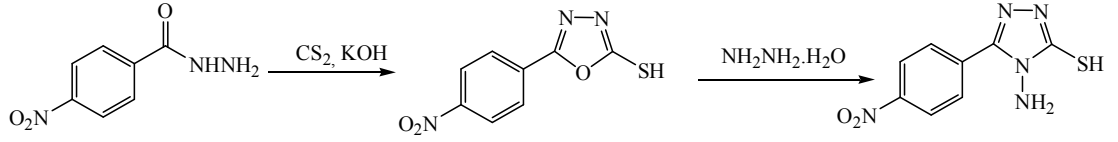
Şekil 2.5.1.16. *N*-(1-etoksi-2-tiyofen-2-il-etiliden)-hidrazinkarboksilik asit etil ester bileşiğinin hidrazin monohidrat ile reaksiyonu (Ünver vd. 2009)

Sharma vd. (2010) yaptıkları bir çalışmada ise, aroil hidraziti etanolü ortamda potasyum hidroksit çözeltisi içerisinde çözüp, oluşan karışımı karbon disülfür ile etkileştirerek potasyum-3-(4'-klorobenzoil)ditiyokarbazinat tuzunu elde etmişler ve oluşan bu potasyum tuzunu hidrazin hidrat ile geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 4-amino-5-(4'-klorofenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol türevini elde etmişlerdir.



Şekil 2.5.1.17. 4-amino-5-(4'-klorofenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentezi (Sharma vd. 2010)

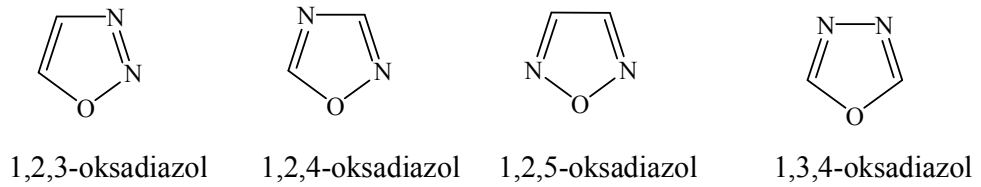
Hasan vd. (2011) sentezledikleri 4-nitrobenzoik asit hidrazit türevini karbon disülfür ve potasyum hidroksit varlığında 5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol türevine dönüştürmüşler ve bu ürünün etanollü ortamda %80'lik hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu 5-(4-nitrofenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol türevini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.5.1.18. 5-(4-nitrofenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin sentezi (Hasan vd. 2011)

2.6. 1,3,4-Oksadiazollerin Genel Yapısı ve Adlandırılması

Yapısında bir oksijen ve iki azot atomu bulunan beş üyeli halka sistemine sahip bileşikler oksadiazoller veya eski literatürlerde furadiazoller olarak bilinmektedir. Oksadiazoller $C_2H_2ON_2$ genel formülüne sahiptirler ve 4 farklı izomere sahip olduğu bilinmektedir. Bunlar; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,3,4-oksadiazol olarak isimlendirilir (Rajak vd. 2011).

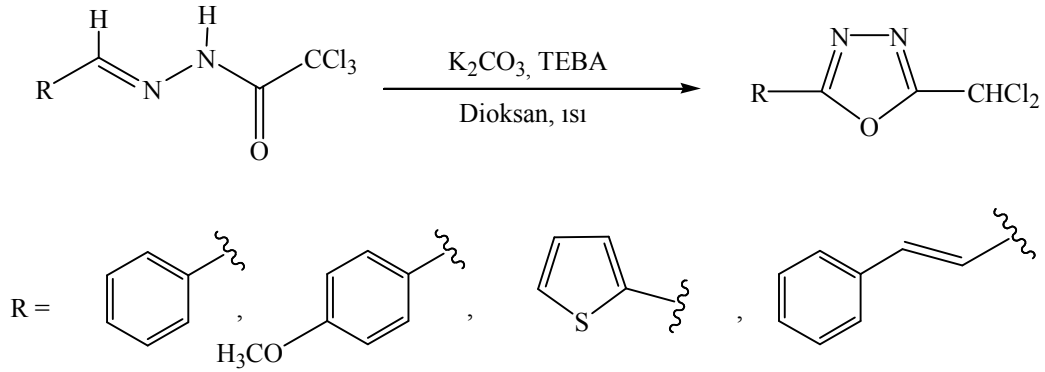


Şekil 2.6.1. Oksadiazol yapısına sahip dört farklı izomerin gösterimi (Rajak vd. 2011)

Halka sistemindeki azot kolayca protonlanır ve protonlandırılmış 1,3,4-oksadiazol türevleri elektrofilik saldırılara daha dayanıklıdır. Genellikle 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevleri kararlı olma eğilimindedir, özellikle 2,5-diaril-1,3,4-oksadiazoller, 2,5-dialkil türevlerinden daha kararlıdır (Kulkarni vd. 2010).

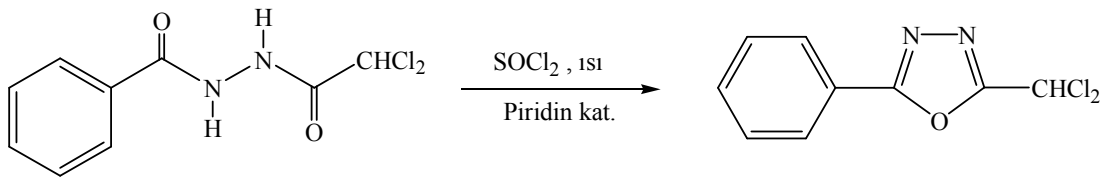
2.6.1. 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Kaim vd. (1998) yaptıkları bir çalışmada çeşitli aldehit hidrazonları, faz transfer şartları altında potasyum karbonat ile etkileştirdiğinde tek basamakta yeni 1,3,4-oksadiazol türevlerine ulaşmışlardır.



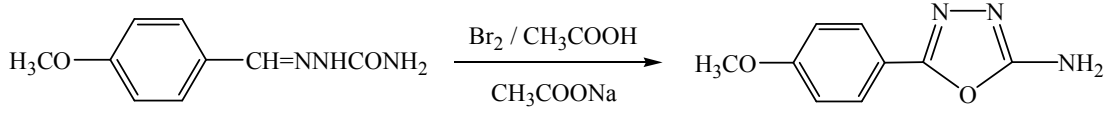
Şekil 2.6.1.1. Çeşitli aldehit hidrazon bileşiklerinden 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin sentezi (Kaim vd. 1998)

Araştırmacılar aynı çalışmada diaçilhidrazitlerin tiyonil klorür ile geri çeviren soğutucu altında piridin katalizörlüğünde ısıtılmasıyla 1,3,4-oksadiazol türevlerini sentezlemişlerdir (Kaim vd. 1998).



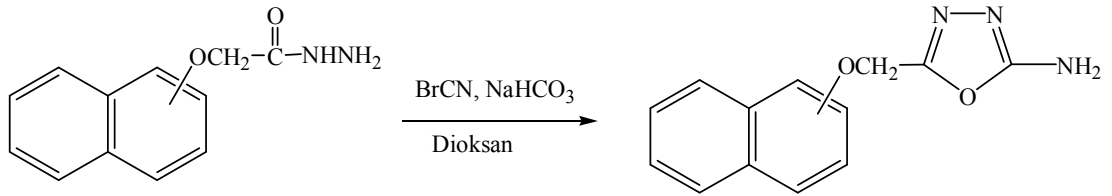
Şekil 2.6.1.2. Diaçilhidrazit türevli bileşiğin tiyonil klorür bileşiği ile reaksiyonu (Kaim vd. 1998)

Kocabalkanlı vd. (2001) 4-metoksibenzaldehit semikarbazonu glasiyal asetik asit içerisinde, susuz sodyum asetat ve brom ile karıştırarak 5-(4-metoksifenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiğini elde etmişlerdir.



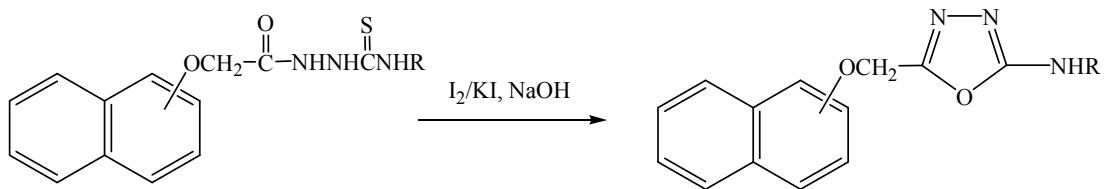
Şekil 2.6.1.3. 5-(4-metoksifenil)-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi (Kocabalkanlı vd. 2001)

Şahin vd. (2002) 1-/2-naftiloksiasetil hidrazin türevini dioksan içerisinde çözüp oluşan çözelti içersine sodyum bikarbonat ve bromosiyanyür ilave ederek 4 saat oda sıcaklığında karıştırmışlar ve 2-amino-5-(1-/2-naftiloksümetil)-1,3,4-oksadiazol türevini elde etmişlerdir.



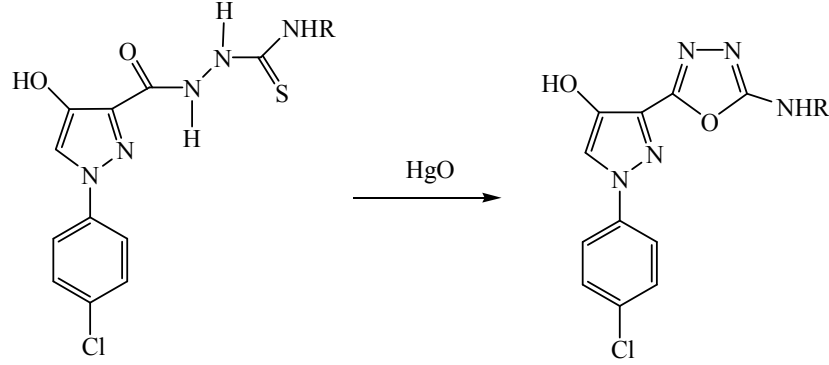
Şekil 2.6.1.4. 2-amino-5-(1-/2-naftiloksümetil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi (Şahin vd. 2002)

Bir başka çalışmada ise; 1-(2-naftiloksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevli bileşikler etanollü ortamda 4N sodyum hidroksit çözeltisinden ve iyodun iyodürdeki (KI) %5'lik çözeltisinden renk değişimi oluşuncaya kadar ekleyerek ve oda sıcaklığında karıştırarak 2-(2-naftiloksümetil)-5-sübstitüeamino-1,3,4-oksadiazol türevli bileşikleri sentezlemişlerdir (Palaska vd. 2002).



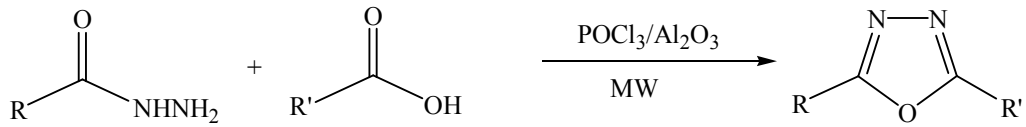
Şekil 2.6.1.5. 2-(2-naftiloksümetil)-5-sübstitüeamino-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğinin sentezi (Palaska vd. 2002)

Rostom vd. (2003) sentezlemiş oldukları 4-süstitüe tiyosemikarbazitleri etanollü ortamda civa oksit ile ısıtarak halkalaşma reaksiyonu sonucu 1,3,4-oksadiazol türevlerini kazanmışlardır.



Şekil 2.6.1.6. 4-süstitüe tiyosemikarbazit bileşiğın civa oksit bileşiğı ile reaksiyonu (Rostom vd. 2003)

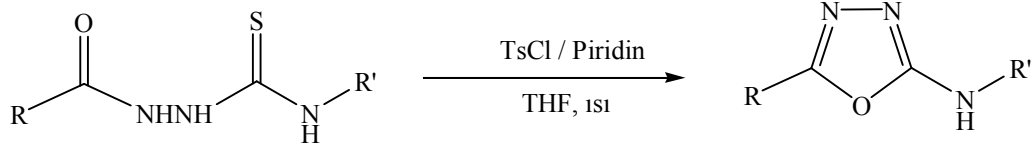
1,3,4-oksadiazol halka sistemine sahip bileşiklerin elde edilmesinde Khan vd. (2004) mikrodalga tekniğini kullanarak hidrazit türevlerini, farklı karboksilik asitler ile fosfor oksiklorür varlığında mikrodalga ışığına maruz bırakarak çok kısa bir sürede 2,5-disüstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşikleri elde etmişlerdir.



R = 3-Piridinil

Şekil 2.6.1.7. Mikrodalga tekniğı kullanılarak hidrazit türevli bileşiğın karboksilik asit türevli bileşik ile reaksiyonu (Khan vd. 2004)

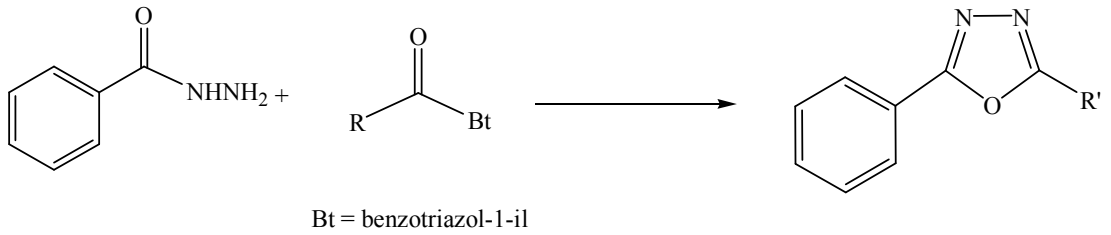
Dolman vd. (2006) süstitüe tiyosemikarbazite *p*-toluen sülfoniklorürü (tosil klorür) piridin katalizörlüğünde THF ortamında ekleyerek geri çeviren soğutucu altında 20 saat ısıtılmışlar ve 5-alkil ve 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerini kazanmışlardır.



R = alkil, aril R' = alkil, aril

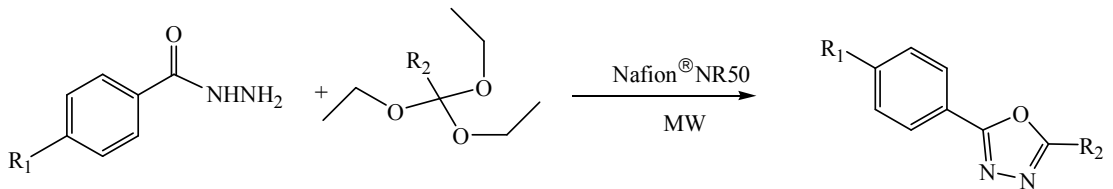
Şekil 2.6.1.8. 5-alkil ve 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazol bileşiklerin sentezi (Dolman vd. 2006)

Katritzky vd. (2008) yaptıkları çalışmada (*E*)-1-benzotriazol-1-il-3-fenil-propenon ve benzoik asit hidraziti diklorometan içerisinde oda sıcaklığında karıştırarak sodyum hidrür ilave etmişler ve gerçekleştirdikleri tepkime sonucu 1,3,4-oksadiazol türevine ulaşmışlardır.



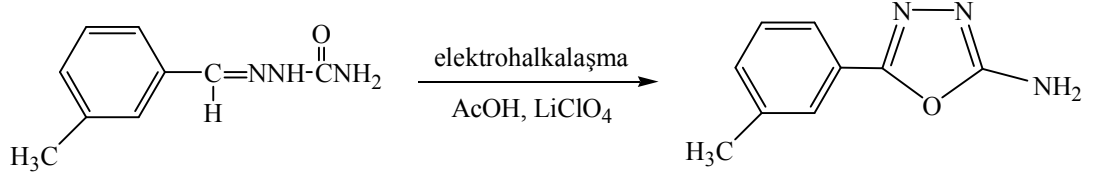
Şekil 2.6.1.9. (*E*)-1-benzotriazol-1-il-3-fenil-propenon bileşiğinin benzoik asit hidrazit bileşiği ile reaksiyonu (Katritzky vd. 2008)

Polshettiwar ve Varma (2008) çeşitli hidrazitler ile trietil ortoformat, trietil ortoproponat ve trietil ortobenzoatlar ile Nafion[®]NR50 katalizör varlığında mikrodalga ışığına maruz bırakarak 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerini sentezlemişlerdir.



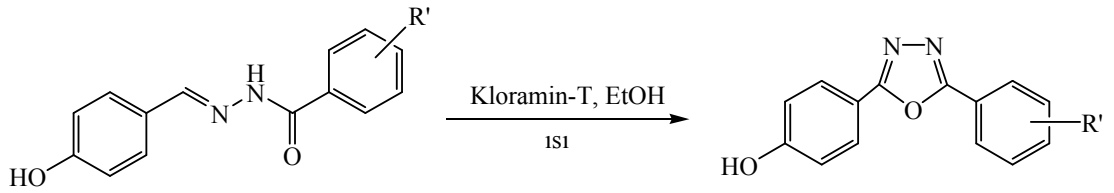
Şekil 2.6.1.10. Hidrazit türevli bileşik ve ester türevli bileşiğin reaksiyonu (Polshettiwar ve Varma 2008)

Kumar (2010) sentezlemiş oldukları semikarbazon türevini, lityum perklorat ve asetik asit içerisinde bir platin tabaka ve kalomel doymuş elektrot kullanarak oluşturulan hücre içerisinde oluşan elektrohalkalaşma ile 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklere dönüştürmüşlerdir.



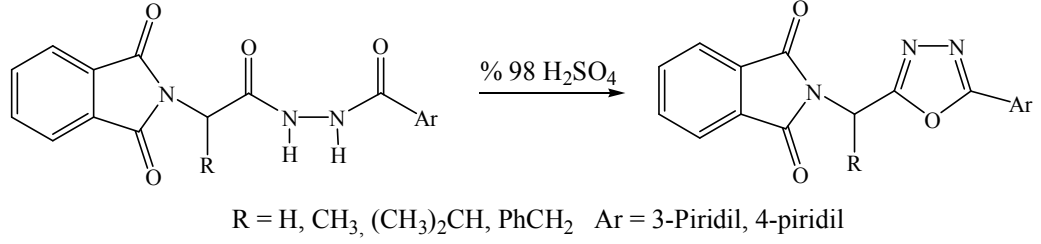
Şekil 2.6.1.11. Elektrohalkalaşma ile 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğin sentezi (Kumar, 2010)

Shailaja vd. (2010) benzoik benziliden-hidraziti etanollü ortamda kloramin-T ekleyerek geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtarak 1,3,4-oksadiazol türevlerine ulaşmışlardır.



Şekil 2.6.1.12. Benzoik benziliden-hidrazit bileşiğinden türeyen 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğin sentezi (Shailaja vd. 2010)

Diaçil hidrazit türevli bileşiklerin %98'lik sülfürik asit içerisinde halkalaşması sonucu ile de 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin sentezlendiği bildirilmiştir (Foroughifar vd. 2010).



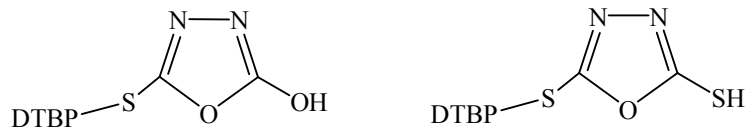
Şekil 2.6.1.13. Diaçil hidrazit türevli bileşiklerin sülfürik asit ile reasyonu (Foroughifar vd. 2010)

2.7. 1,3,4-Tiyadiazol, 1,2,4-Triazol ve 1,3,4-Oksadiazol Türevli Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

2.7.1. Antiinflamatuvar Aktivite

NSAIDs (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar) siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz enzimlerini inhibe ederek, prostaglandin ve lökotrienlerin biyosentezini inhibe ederler ve antiinflamatuvar aktivite gösterirler. Bu ilaçların önemli yan etkileri dispepsia, gastrik ülserasyon ve nefrotoksisitesidir. Bu nedenle özellikle bu yan etkileri azaltılmış antiinflamatuvar bileşiklerin elde edilmesi için çok yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

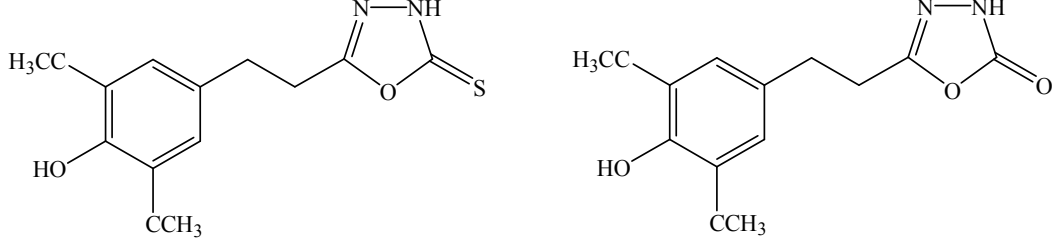
Kramer vd. (1993) sentezlemiş oldukları bazı 1,3,4-oksadiazol türevlerinin siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz enzimlerin inhibitör aktivitesi için antiinflamatuvar etkisinin olduğunu bulmuşlardır.



DTBP = 3,5-di-*ter*-butil-4-hidroksifenil

Şekil 2.7.1.1. Aktivite sonucu etkin bulunan bileşiklerin yapısal formülleri (Kramer vd. 1993)

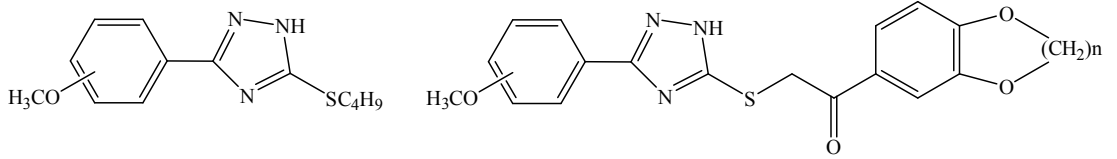
Mullican vd. (1993) sentezlemiş oldukları bir seri 5-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroksifenil)-1,3,4-oksadiazollerin siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz inhibitörlerine karşı farmakokinetik özelliklerini incelemişlerdir.



Şekil 2.7.1.2. 5-(3,5-di-*ter*-butil-4-hidroksifenil)-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin yapısal formülleri (Mullican vd. 1993)

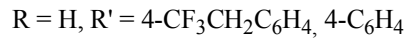
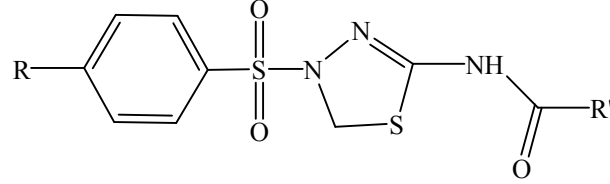
Tozkoparan vd. (2000) elde etkileri 6-benzilidentiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevinin antiinflamatuvar etkilerini ve gastrik ülser insidansını araştırmışlar, triazol ve 4-kloro sübstitüenti taşıyan kondense halkalı yapının aktivitesini yüksek bulduklarını belirtmişlerdir.

Labanauskas vd. (2004) 5-(2-,3-, ve 4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol ve 5-(2-,3-, ve 4-metoksifenil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol türevli bileşikleri sentezlemiş ve yaptıkları biyolojik aktivite çalışmaları sonucu bileşiklerin antiinflamatuvar etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



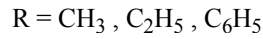
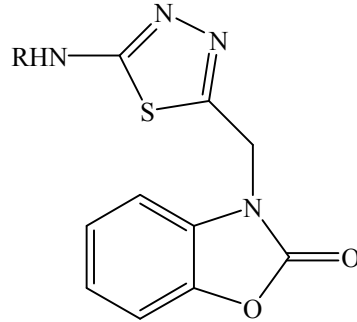
Şekil 2.7.1.3. 5-(2-,3, ve 4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol ve 5-(2-,3-, ve 4-metoksifenil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerinin yapısal formülleri (Labanauskas vd. 2004)

Schenone vd. (2006) bir seri *N*-[5-okso-4-(arilsülfonil)-4-5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amitler sentezlemiş ve antiinflamatuvar aktivitelerini incelemişlerdir. Bunlar arasından benzoil sülfonilamido serisinin en yüksek aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.7.1.4. *N*-[5-okso-4-(arilsülfonil)-4-5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amit bileşiğinin yapısal formülü (Schenone vd. 2006)

Salgın-Gökşen vd. (2007) sentezlemiş oldukları yan grup tiyadiazol türevli bileşiklerin antiinflamatuvar etkilerini araştırmışlardır. Sentezlenenler arasında fenil halkasına sahip türevin çok iyi antiinflamatuvar etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

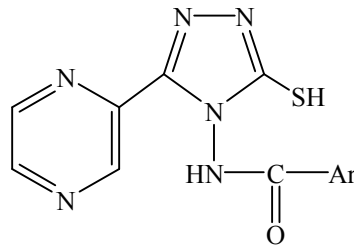


Şekil 2.7.1.5. Antiinflamatuvar etki gösteren bileşiğin yapısal formülü (Salgın-Gökşen vd. 2007)

2.7.2. Antibakteriyal Aktivite

Günümüzde kullanılmakta olan antibiyotik ya da antibakteriyal ilaçlara karşı artan direnç nedeniyle patojen bakterilerin (hastalık yapıcı) sebep olduğu bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler ortaya çıkmaktadır. Özellikle de Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonlarında bu durum daha açık bir şekilde görülmektedir. Bu durum yeni antibakteriyal ilaçların keşfini kaçınılmaz kılmaktadır. Bunun sonucunda ilaç keşfi ile ilgili literatürler incelendiğinde özellikle antibakteriyal ilaç geliştirilmesi ile ilgili çalışmaların her geçen gün arttığı görülmektedir. Beş üyeli heterosiklik halkaların diğer farmakolojik aktiviteleri yanında özellikle antibakteriyal aktiviteleri de göze çarpmaktadır.

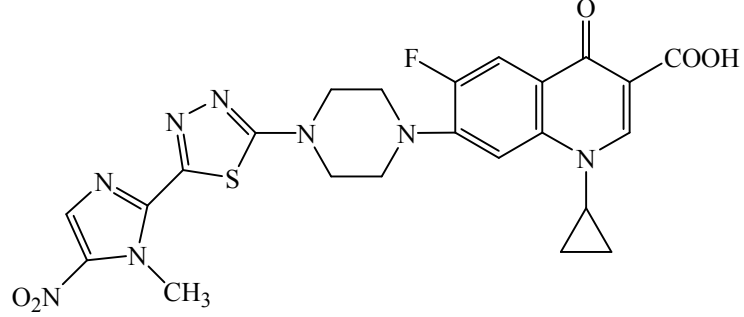
1,2,4-triazol türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili bir çalışmada Bhat vd. (2000) aromatik asitleri önce hidrazitlerine çevirmişler ve sonra β -açil ditiyokarbazinat türevleriyle reaksiyona sokarak 1,2,4-triazol türevlerini elde etmişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin antitüberküloz aktivitelerinin yanı sıra *Bassilicus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus typhi* türlerine karşı *in vitro* antibakteriyal aktivitelerini disk difüzyon yöntemini kullanarak test etmişlerdir. 2-klorofenoksimetil ve 2-metilfenoksimetil türevlerin aktif olduğunu saptamışlardır.



Şekil 2.7.2.1. Antibakteriyal aktivite gösteren 1,2,4-triazol çekirdeği sahip bileşiğin yapısal formülü (Bhat vd. 2000)

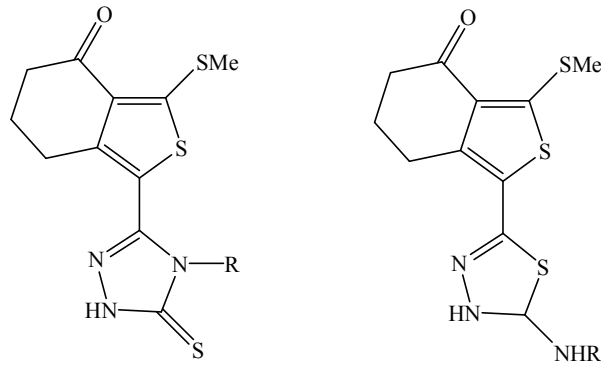
Florokinolonların pek çok bakteri enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmasından yola çıkarak yapılan bir çalışmada Foroumadi vd. (2003) *N*-[5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] ve *N*-[5-(nitrofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] piperazinil kinolon türevlerini sentezlemişler ve *in vitro* ortamda bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivitelerine bakmışlardır. Test edilen tüm bileşikler

arasında nitroimidazol serisinden olan siprofloksasin türevi aşağıda formülü verilen bileşiğin özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* bakterilerine karşı mükemmel bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



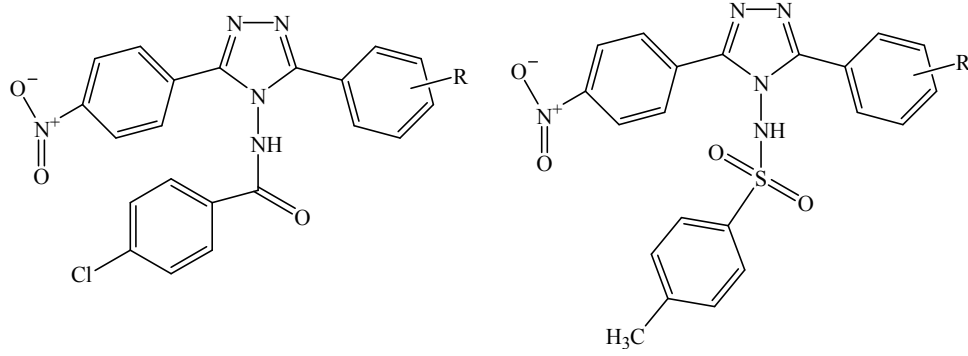
Şekil 2.7.2.2. *N*-[5-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il] içeren türevin yapısal formülü (Foroumadi vd. 2003)

Tehranchian vd. (2005) bir seri 1-[1,2,4-triazol-3-il] ve 1-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]-3-metiltiyo-6,7-dihidrobenzo[*c*]tiyofen-4(5*H*)on türevlerini sentezlemişler ve *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *B. Subtilis* bakterilerine karşı iyi aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



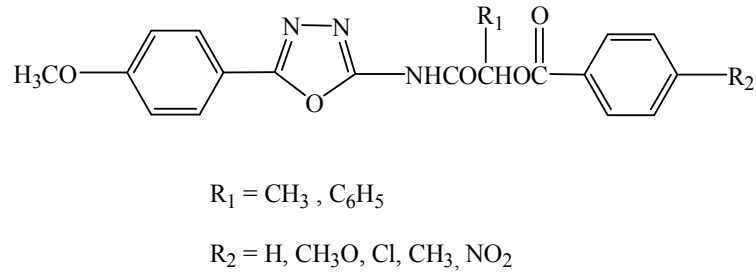
Şekil 2.7.2.3. 1-[1,2,4-triazol-3-il] ve 1-[1,3,4-tiyadiazol-2-il]-3-metiltiyo-6,7-dihidro benzo[*c*]tiyofen-4(5*H*)on türevine sahip iyi aktivite göstere bileşiklerin yapısal fomülleri (Tehranchian vd. 2005)

Roy vd. (2005) birkaç 3-(4-nitrofenil)-4-(4-kloro benzamido)-5-sübstitüe fenil)-4*H*-1,2,4-triazol ve birkaç 3-(4-nitrofenil)-4-(4-metil benzensülfonamido)-5-sübstitüe fenil)-4*H*-1,2,4-triazol türevi sentezlemiş ve antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini taramışlardır. Sonuç olarak sentezlenen bileşiklerin birçoğunun önemli ölçüde antibakteriyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.



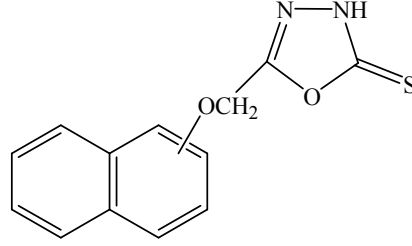
Şekil 2.7.2.4. 3-(4-nitrofenil)-4-(4-kloro benzamido)-5-sübstitüe fenil)-4*H*-1,2,4-triazol ve 3-(4-nitrofenil)-4-(4-metil benzensülfonamido)-5-sübstitüe fenil)-4*H*-1,2,4-triazol bileşiklerinin yapısal formülleri (Roy vd. 2005)

Beş üyeli halkalı yapılardan olan 1,3,4-oksadiazollerin antibakteriyal aktivitelerini test etmek için yapılan bir çalışmada Kocabalkanlı vd. (2001) bir seri 2-[[α -(4-sübstitübenzoiloksi)- α -fenilasetil veya metilasetil]amino]-5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol türevini sentezlemiş ve. sonuçta sentezledikleri yedi bileşikten dördünün oldukça aktif çıktığını belirtmişlerdir.



Şekil 2.7.2.5. 2-[[α -(4-sübstitübenzoiloksi)- α -fenilasetil veya metilasetil]amino]-5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol türevinin yapısal formülü (Kocabalkanlı vd. 2001)

1,3,4-oksadiazollerin antibakteriyal aktiviteleri ile ilgili yapılan başka bir çalışmada ise Şahin vd. (2002) naftil grubu içeren bir seri 1,3,4-oksadiazol türevi bileşik sentezlemişler ve mikrobrot dilüsyon yöntemini kullanarak antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri tüm bileşiklerin *S. Aureus*, *E. Coli* ve *P. Aureginosa* bakterilerine karşı 64-256 µL/mL konsantrasyonlarında aktif olduğunu belirtmişlerdir.



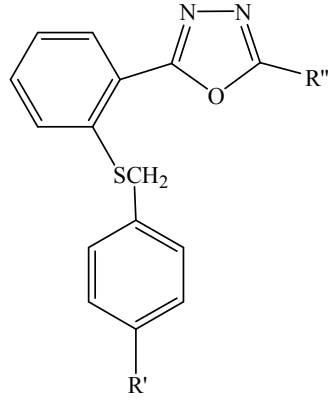
Şekil 2.7.2.6. *S. Aureus*, *E. Coli* ve *P. Aureginosa* bakterilerine karşı etkin bulunan bileşiğin yapısal formülü (Şahin vd. 2002)

2.7.3. Antikonvülsan Aktivite

Epilepsi ya da sara, paroksizmal (ani ve geçici olarak gelen) olarak başlayan, kısa süren, bazen bilinç kaybına neden olan fokal veya jeneralize kasılmaların ve duyuşal bozukluklarının eşlik ettiği nöbetler şeklinde seyreden nörolojik bir hastalıktır. Günümüzde antiepileptik olarak üretilmiş ilaçlarla radikal bir tedavi sağlanamamaktadır. Bir hastada birden fazla epilepsi tipinin birlikte bulunması bu hastalarda iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılmasını gerekli kılarken, bazen de tek bir ilaçla iki farklı epilepsi türü tedavi edilebilmektedir. Günümüz tedavisinde kullanılan ilaçlar epilepsi türlerinden sadece bir kısmına karşı etkilidir. Bu bağlamda yapılan literatür çalışmalarında oksadiazol, tiyadiazol ve triazol türevli bileşiklerin antikonvülsan aktivite gösterdikleri belirlenmiştir.

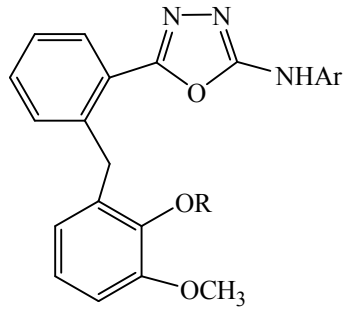
Zarghi vd. (2005) bazı 2-sübsitiüe-5-(2-benziltiyofenil)-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentezlemiş ve antikonvülsan ajan olarak araştırmıştır. Araştırmacı çalışmasında elektroşok ve pentilentetrazol uyarılmış konvülsan testlerini uygulamış ve 1,3,4-oksadiazol halkasının 2 konumundaki grubun amino ve benziltiyo kısmının *para*

konumuna bağlı floro grubu içeren bileŒiđin en iyi antikonvulsan aktivite gösterdiğini tespit etmiŒlerdir.



Œekil 2.7.3.1. 2-subsitiue-5-(2-benziltiyofenil)-1,3,4-oksadiazol bileŒiđinin yapısal formülü (Zarghi vd. 2005)

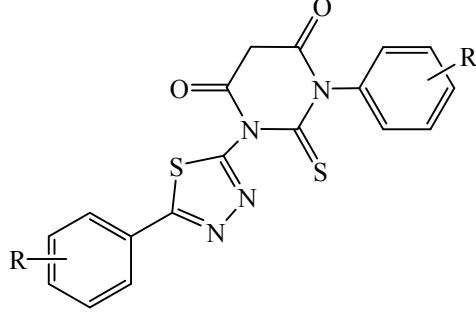
Aynı araŒtırma grubu bir baŒka alıŒmasında, 2-substitue-5-[2-(2-halobenziloksi)fenil]-1,3,4-oksadiazol bileŒiklerini antikonvulsan ajanlar olarak sentezlemiŒ ve yine aynı testleri uygulayarak benziloksi kısmının *orto* konumuna bağlı flor grubu içeren bileŒiđin en iyi antikonvulsan etki gösterdiğini saptamıŒlardır (Zarghi vd. 2008).



Œekil 2.7.3.2. 2-substitue-5-[2-(2-halobenziloksi)fenil]-1,3,4-oksadiazol bileŒiđinin yapısal formülü (Zarghi vd. 2008)

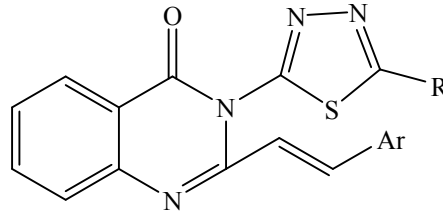
Siddiqui vd. (2008) bir seri 1-(substituefenil)-3-[(5-substituefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il-2-tiyooksodihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)-dion turevli bileŒikleri sentezlemiŒler ve antikonvulsan aktivitelerini incelemiŒlerdir. Sentezlenen bileŒikler arasından

bazılarının MES testinde güçlü etki gösterdiği ve bunun yanında standart ilaç olarak kullanılan fenitoinine göre daha az nörotoksik olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.7.3.3. 1-(süstitüefenil)-3-[5-süstitüefenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il-2-tiyookso dihidropirimidin-4,6(1*H*,5*H*)-dion bileşiğinin yapısal formülü Siddiqui (vd. 2008)

Bir dizi yeni 3-[5-süstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stiril kinazolin-4(3*H*)-on türevlerini sentezleyen Jatav vd. (2008) antikonvülsan aktivitelerini araştırmışlardır. Araştırmacılar maksimal elektroşok (MES) uyarılmış nöbetler ve derialtı pentilentetrazol (scPTZ) nöbet modelleri üzerinde sentezlediği bileşikleri test etmiştir. Sonuçta, sentezlenenler arasında üç tanesinin çok iyi antikonvülsan etki gösterdiği tespit etmişlerdir.



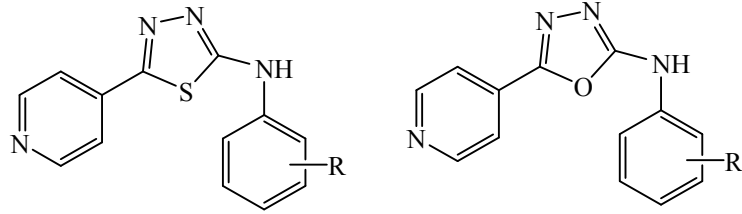
R = C₆H₅ , 3-ClC₆H₄ , 4-ClC₆H₄

Ar = 4-ClC₆H₄ , Piridil

Şekil 2.7.3.4. 3-[5-süstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stiril kinazolin-4(3*H*)-on bileşiğinin yapısal formülü (Jatav vd. 2008)

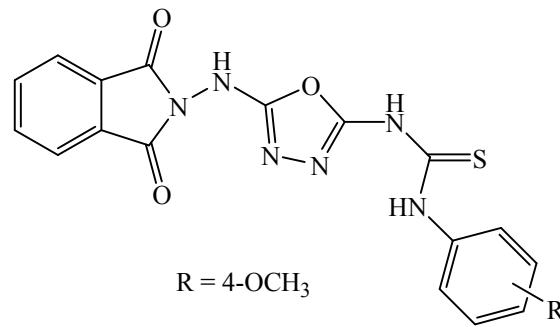
Yar ve Akhter (2009) tarafından yapılan çalışmada izoniyazit ve çeşitli izotiyosiyanatları reaksiyona sokularak bir seri beş üyeli heterosiklik bileşik sentezlemişlerdir. Elektrokonvülsometre tarafından oluşturulan konvülsiyonlara karşı

koruma sağlamak için yeteneklerini belirleyerek antikonvülsan aktivitesi test edilmiştir. Sentezlenenler arasında 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-tiyadiazol ve 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin etkili olduğu gözlenmiştir.



Şekil 2.7.3.5. 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-tiyadiazol ve 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin yapısal formülleri (Yar ve Akhter 2009)

Bhat vd. (2010) tarafından yapılan çalışmada ftalimidin türevlerinden bir dizi orijinal 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlemiş ve bunların antikonvülsan ve nörotoksikite çalışmalarını incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasından hidrofobik merkeze uzak olan, *para* konumuna bağlı metoksi grubunun fenil halkasından daha fazla lipofilik özellik gösterdiğini ve böylece en yüksek antikonvülsan aktivite gösteren yapı olduğunu bulmuşlardır.

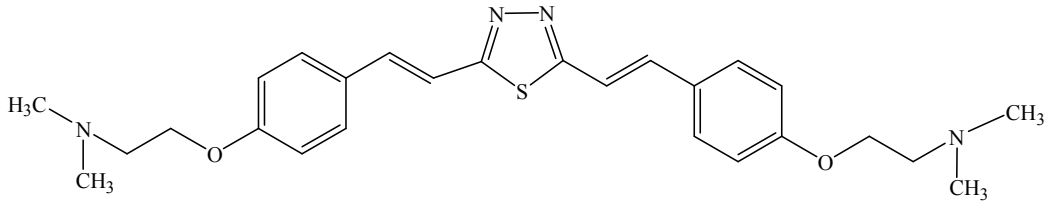


Şekil 2.7.3.6. En yüksek antikonvülsan aktivite gösteren bileşiğin yapısal formülü (Bhat vd. 2010)

2.7.4. Antikanser Aktivite

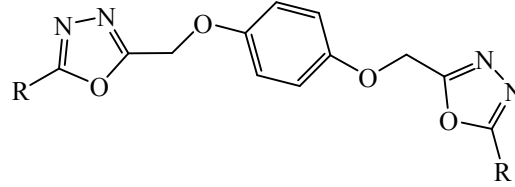
Kanser ölüm oranı açısından kardiyovasküler rahatsızlıklardan sonra ikinci sırada gelen ve “çağımızın vebası” olarak nitelendirilen bir hastalıktır. Gerçekte kanser, bir tek hastalığın değil, bir grup hastalığın ortak adıdır. Canlı dokudaki hücrelerin, vücudun kontrolü dışında ve durdurulamaz şekilde bölünmeye başlamasıyla ortaya çıkan kanser, tümör denilen olguyu meydana getirir. Kötü huylu tümörlerin çevreye dağılarak doku ve organları harap ederek işlev yapamaz hale getirmesiyle trajik hal alır. Kanser tedavisinde kanserin cinsine göre; cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi, immünoterapi gibi yöntemlerin yanında çok kullanılan diğer bir yöntem de kemoterapidir. Bakteriyal, protozoer, viral ve fungal enfeksiyonların kemoterapötik ajanlarla tedavi edilebileceği, antitümör ilaçların da aynı zamanda bu etkenlere karşı da aktifliğinin farkedilmesinin 1950'li yıllarda anlaşılmasından sonra, bu tür ajanların sentezi üzerinde yapılan çalışmalar hız kazanmıştır.

Pek çok çalışma grubu antikanser aktivite gösteren veya gösterebilecek olan yeni biyoaktif bileşiklerin sentezini amaçlayan ve halen kullanılmakta olan tiyadiazol, oksadiazol ve triazol çekirdekleri içeren ilaçların, sağlıklı hücreler üzerindeki toksik etkilerinin azaltılması ve bu ilaçlara karşı oluşan dirençlerin negatif etkilerinin ortadan kaldırılmasını hedeflemektedir. Bu bağlamda özellikle beş üyeli heterosiklik halkalar içeren bileşikler ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Chou vd. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada 1,3,4-tiyadiazol çekirdeğine sahip bileşikler sentezlenmiş ve insan akciğer kanseri A549 hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerini ve antikanser aktivite mekanizmasını incelemişlerdir.



Şekil 2.7.4.1. 1,3,4-tiyadiazol çekirdeğine sahip bileşiğin yapısal formülü (Chou vd. 2003)

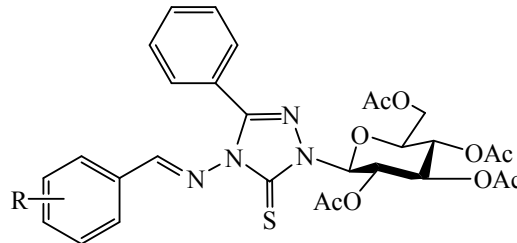
Holla vd. (2005) yaptıkları çalışma sonucu sentezlemiş oldukları 2-kloro-1,4-bis-(5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-2-ilmetlenoksi)-fenilen türevli bileşiklerin antikanser aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir ve iki bileşiğin G 150 değeri 100 µM konstrayonundan daha küçük değer ile hücre dizilerine karşı iyi aktivite gösterdiği tespit etmişlerdir.



Şekil 2.7.4.2. 2-kloro-1,4-bis-(5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-2-ilmetlenoksi)-fenilen bileşiğinin yapısal formülü (Holla vd. 2005)

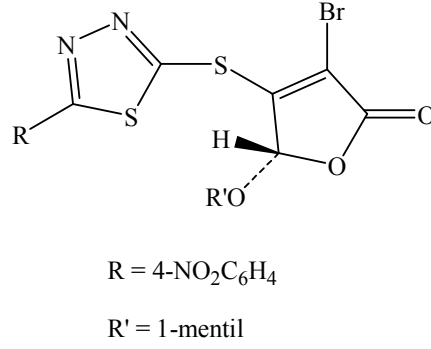
Formagio vd. (2008) 2-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-5-il ve 5-sübstitüe 1,2,4-triazol-3-il halkaları içeren 1-sübstitüe-fenil β-karbolin türevlerini sentezlemişler ve *in vitro* antikanser aktivite çalışmaları yapmışlardır. Sonuç olarak sentezledikleri bileşiklerden 2 tanesinin oldukça yüksek seçicilikte yumurtalık kanseri hücre dizisine karşı aktiflik gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Li vd. (2009) glikosil gruplarının yapıya girmesiyle bioaktiviteyi geliştirmek ve hidrofilik/lipofilik karakterlerini ve dolayısıyla tedavi edici özelliklerini geliştirmek amacıyla *D*-glukopiranosil-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezlemişler ve MCF-7 ve Bel-7402 hücre dizilerine karşı sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir.



Şekil 2.7.4.3. *D*-glukopiranosil-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin yapısal formülü (Li vd. 2009)

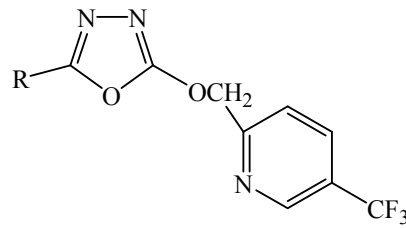
Wei vd. (2009) yaptıkları çalışmada bir seri kiral 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşikleri sentezlemiş ve *in vitro* antikanser özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hepsinin HeLa hücre dizisine karşı iyi aktivite gösterdiğini saptamış ve aralarından bir bileşiğin $IC_{50} = 0.9 \mu M$ değeriyle en iyi inhibisyon aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.7.4.4. Kiral 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiğin yapısal formülü (Wei vd. 2009)

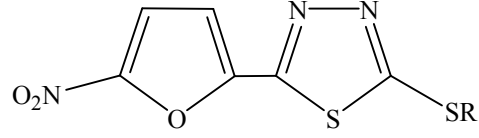
2.7.5. Diğer Aktiviteler

Cao vd. (2002) 2-(5-(triflorometil)-piridiloksümetil)-1,3,4-oksadiazol türevlerini insektisidal aktivitesini incelemek için sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerde iki tanesinin önemli derecede aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



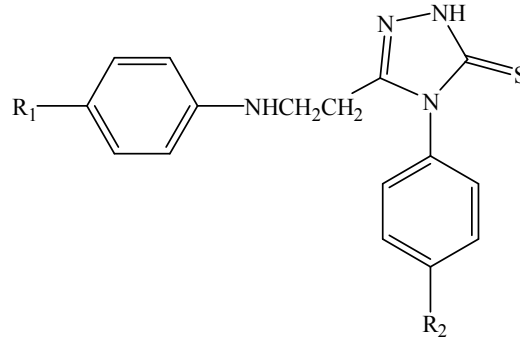
Şekil 2.7.5.1. 2-(5-(triflorometil)-piridiloksümetil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısal formülü (Cao vd. 2002)

Foroumadi vd. (2002) 2-alkil/ariltiyo-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküloz aktivitesini incelemişlerdir ve metiltiyo, etiltiyo ve 4-nitrobenziltiyo yan grubu taşıyan türevlerinin rifampisinden daha iyi aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



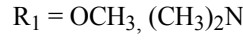
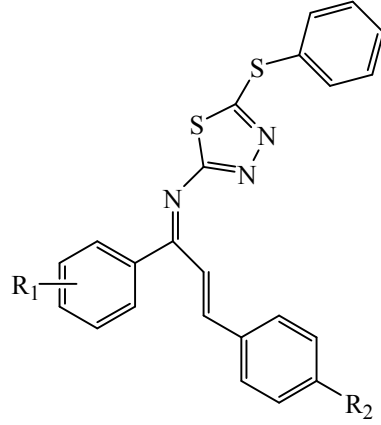
Şekil 2.7.5.2. 2-alkil/arilitiyo-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin yapısal formülü (Foroumadi vd. 2002)

Sidduqui vd. (2005) 3-(*p*-substitüe anilinoetil)-4-(*p*-substitüe fenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazolleri *Candiada albicans* ve *Aspergillus niger*'e karşı antifungal aktiviteleri araştırmak üzere sentezlemişlerdir. Sentezlenenler arasından fenil halkalarının *para* konumlarında Br ve Cl bulunduran bileşiğin referans ilaç vorikonazoldan çok daha fazla aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.



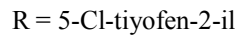
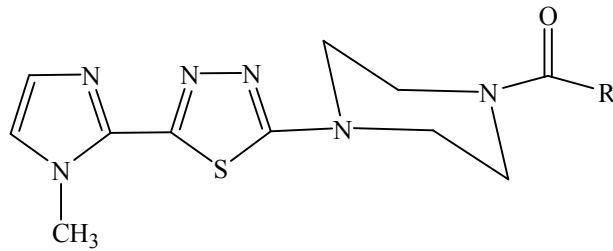
Şekil 2.7.5.3. 3-*p*-substitüe anilinoetil)-4-(*p*-substitüe fenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol bileşiğinin yapısal formülü (Sidduqui vd. 2005)

Yusuf vd. (2008) 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol türevine sahip bileşikleri sentezlemiş ve referans ilaç olarak kullanarak imipramine karşı antidepresan aktivitesini incelemişlerdir. Sonuçta 5-{{1-(4-kloropren)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-iliden]-amino}-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol ve 5-{{1-(4-kloropren)-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-iliden]-amino}-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin önemli ölçüde antidepresan aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



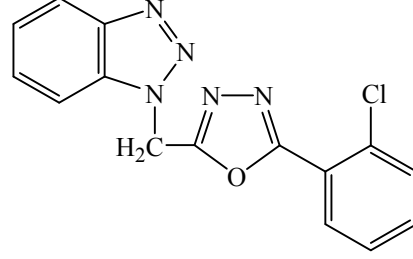
Şekil 2.7.5.4. 5- {[1-(4-kloropren)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-iliden]-amino}-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol ve 5- {[1-(4-kloropren)-3-(4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-iliden]-amino}-5-benziltiyo-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin yapısal formülleri (Yusuf vd. 2008)

Poorrajab vd. (2009) 1-[5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-4-aroilpiperazin türevli bileşikleri sentezlemiş ve *in vitro* *Leishmania major*'e karşı etkisini araştırmışlardır. 1-[(5-kloro-2-tiyenil)karbonil]-4-[5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazin bileşiğinin *L. Major* promastigotlarına karşı $\text{IC}_{50} = 9.35 \pm 0.67 \mu\text{M}$ konsantrasyonu değerinde etki gösterdiğini saptamışlardır.



Şekil 2.7.5.5. 1-[(5-kloro-2-tiyenil)karbonil]-4-[5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazin bileşiğinin yapısal formülü (Poorrajab vd. 2009)

Saini vd.(2010) sentezlemiş oldukları 2-(süstitüe)-5-(benzotriazometil)-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelemişlerdir. Sonuçta 5-(benzotriazo-1-il-metil)-2-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğin çok yüksek etki gösterdiğini belirtmişlerdir.



Şekil 2.7.5.6. 5-(benzotriazo-1-il-metil)-2-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısal formülü (Saini vd. 2010)

BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan tüm çözücüler ve kimyasal maddeler yurtdışından aracı firmalar vasıtasıyla temin edilmiş olup hepsi sentez için uygun niteliktedir. Bu kimyasal maddeler ve katalog numaraları **Tablo 3.1.1.1**'de verilmiştir.

Tablo 3.1.1.1. Kullanılan kimyasallar ve katalog numaraları

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
<i>L</i> -fenilalanin etil ester hidroklorür	Aldrich	220701
4-florobenzoil klorür	Aldrich	119946
Hidrazin monohidrat	Sigma-Aldrich	207942
Fenilizotiyosiyanat	Sigma-Aldrich	78780
4-florofenilizotiyosiyanat	Aldrich	128406
4-metoksifenilizotiyosiyanat	Aldrich	247189
4-metiltiyofenilizotiyosiyanat	Aldrich	468509
Sülfürik asit	Aldrich	07208
Sodyum hidroksit	Riedel de Haen	06203
Potasyum iyodür	Riedel de Haen	03124
Trietilamin	Fluka	90342
Etil alkol	Riedel de Haen	32221
Metil alkol	Riedel de Haen	24229
Dietileter	Fluka	31700
Petroleteri	Sigma Aldrich	24587
Dimetilformamit	Aldrich	15440
Hidroklorik asit	Aldrich	30721
Kloroform	Aldrich	24216

3.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzlemeleri ve Saflık Kontrolleri

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyon izlenmesi ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla sentezlenen bileşiklerin kromatografik kontrollerinde Etil asetat/Hekzan (1:1) ve Kloroform/Hekzan (3:1) çözücü karışımları kullanılmıştır. Bunun için adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F₂₅₄ (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki hazır alüminyum plaklar kullanılarak İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır.

Kromatografi kartlarındaki lekelerin görünürlüğe getirilmesinde aşağıdaki teknikler uygulanmıştır.

-254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında bakılmıştır.

-İyot buharı ile doyurulmuş, kapalı bir tankın içerisine plakların yerleştirilmesi ile lekeler görünürlüğe getirilmiştir.

Hidrazit Kalıntısının Belirlenmesi:

Gümüş aynası deneyi (Tollens belirteci), % 5'lik AgNO₃ çözeltisine bir miktar NaOH çözeltisi eklenmesiyle oluşan siyah renkli çökelti çözünüp berraklaşınca kadar damla damla NH₃ ilavesi yapılır. Analizi yapılacak madde bir tüp içerisinde etanolde çözüldükten sonra üzerine hazırlanan tollens belirtecinden çözeltiden 1 mL eklenir. Elde edilen bu karışım su banyosunda ısıtılır. Tüp çeperinde gümüş aynasının oluşması ortamda hidrazit varlığını gösterir.

3.1.3. Erime noktası tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime derecesi tayini, Stuart Melting Point SMP30 ile ISOLAB marka kapiler mikro tüpler içerisinde yapıldı ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

3.1.4. Elementel Analizler (C, H, N, S tayini)

Sentezlenen orijinal bileşiklerin Elementel analizleri (C, H, N, S), Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki Thermo Scientific Flash 2000 Organic Elemental Analyzer cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.1.5. Spektral Analizler

3.1.5.1. UV-Vis Spektrumları

UV spektrumları, PG Instruments marka T80+ UV/VIS Spectrometer spektrometresi ile 1 mg madde 100 mL DMF'de çözülerek 190-1100 nm dalga boyu aralığında alınmıştır.

3.1.5.2. FT IR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin Infrared (IR) analizleri, Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği Laboratuvarında, Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory Spektrometresinde ($4000-550\text{ cm}^{-1}$) doğrudan katı numune üzerinden alınıp dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden verilmiştir.

3.1.5.3. ^1H NMR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Perkin Elmer Model 400 MHz yaklaşık 10 mg maddenin $\text{DMSO-}d_6$ içindeki çözeltisinden alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden, etkileşme sabitleri de Hz cinsinden verilmiştir.

3.1.5.4. ^{13}C NMR Spektrumları

Elde edilen orijinal bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları, Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Perkin Elmer 400 MHz spektrometresinde yaklaşık 20 mg maddenin $\text{DMSO-}d_6$ içindeki çözeltisinde TMS'ye karşı $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ etkileşmemiş olarak alınmıştır. Piklerin kimyasal kayma değerleri ppm cinsinden değerlendirilmiştir.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Amit Türevinin Sentezi

24 mmol başlangıç maddesi 50 mL CHCl₃/MeOH karışımında çözüldükten sonra 53 mmol Et₃N (6.7 mL) 0°C'de ilave edilir. 24 mmol uygun 4-süstitübenzoil klorür oda sıcaklığında reaksiyon karışımına 30 dakika içerisinde damla damla eklenir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü uçurulur ve elde edilen katı süzülerek uygun çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır (Prein vd. 1997).

3.2.2. Hidrazit Türevinin Sentezi

50 mmol amit türevinin metanoldeki çözeltisine 100 mmol % 98'lik hidrazin monohidrat eklenir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 30 dk. su banyosunda ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan katı süzülür, su ile yıkanır ve uygun çözücüden kristallendirilerek saflaştırılır (Rollas vd. 2002).

3.2.3. Tiyosemikarbazit Türevlerinin Sentezi

5 mmol hidrazit türevi 60 mL etanolde çözüldükten sonra 5 mmol 4-süstitüfenil izotiyosiyanat ilave edilir. 2-2.5 saat geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ıstıldıktan sonra reaksiyon karışımı soğutulup oluşan çökelti süzülür ve uygun çözücüden kristallendirilir (Tehranchian vd. 2005).

3.2.4. 1,3,4-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi

200 mg tiyosemikarbazit türevi mekanik karıştırıcıda karıştırılarak 1 mL derişik sülfürik asit ilave edilir. 1 saat karıştırıldıktan sonra karışım buzlu su içine dökülür ve oluşan çökelek önce sodyum karbonat sonra su ile yıkanır. Kurutulduktan sonra uygun çözücüden kristallendirilir (Kuş vd. 2008).

3.2.5. 1,2,4-Triazol-3-tyon Türevlerinin Sentezi

200 mg tiyosemikarbazit üzerine 3 mL 2N NaOH ilave edilip geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4 saat kadar ısıtıldıktan sonra soğutulur. Oluşan katı suda çözülüp 6N HCl ile asitlendirilerek pH 5'e getirilir. Elde edilen ürün su ile yıkanıp kurutularak uygun çözücünden kristallendirilir (Küçükgül vd. 2008).

3.2.6. 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi

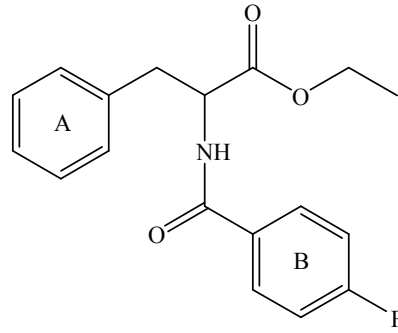
200 mg tiyosemikarbazit 15 mL etanolde çözüldükten sonra üzerine 6N NaOH çözeltisinden 2 mL eklenip oda sıcaklığında karıştırılır. İyodün iyodürdeki (KI) %10' luk çözeltisinden renk değişimi oluşuncaya kadar ilave edilip 6 saat geri soğutucu altında ısıtılır ve soğutulur. Oluşan karışım su ile yıkanıp süzülür ve uygun çözücünden kristallendirilir (Yar ve Akhter 2009).

BÖLÜM 4

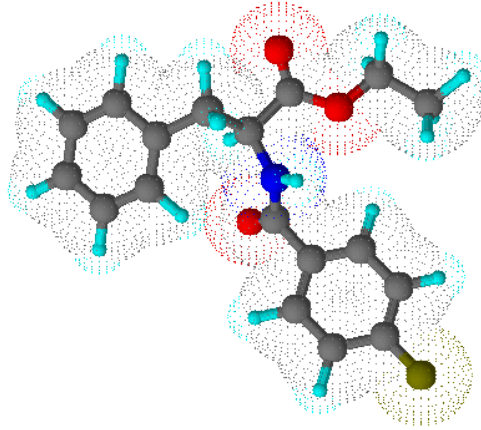
BULGULAR

4.1. Sentezlenen Maddeler

4.1.1. 2-(4-Floro-benzoilamino)-3-fenil-propiyonik asit etil ester [I] Sentezi



2.00 g (8.70 mmol) *L*-fenilalanin etil ester hidroklorür ve 1.38 g (5.40 mmol) 4-florobenzoilklorür kullanılarak 3.2.1’de verilen yöntemle göre 2-(4-floro-benzoilamino)-3-fenil-propiyonik asit etil ester [I] elde edildi. Verim % 81.66. Beyaz renkli toz madde, e.n: 80.4-81.2°C. Suda ve petrol eterinde çözünmez. Kloroform, dioksan, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.1.1. Bileşik [I]’in moleküler model gösterimi

4.1.1.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{18}H_{18}FNO_3$ (315.34)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

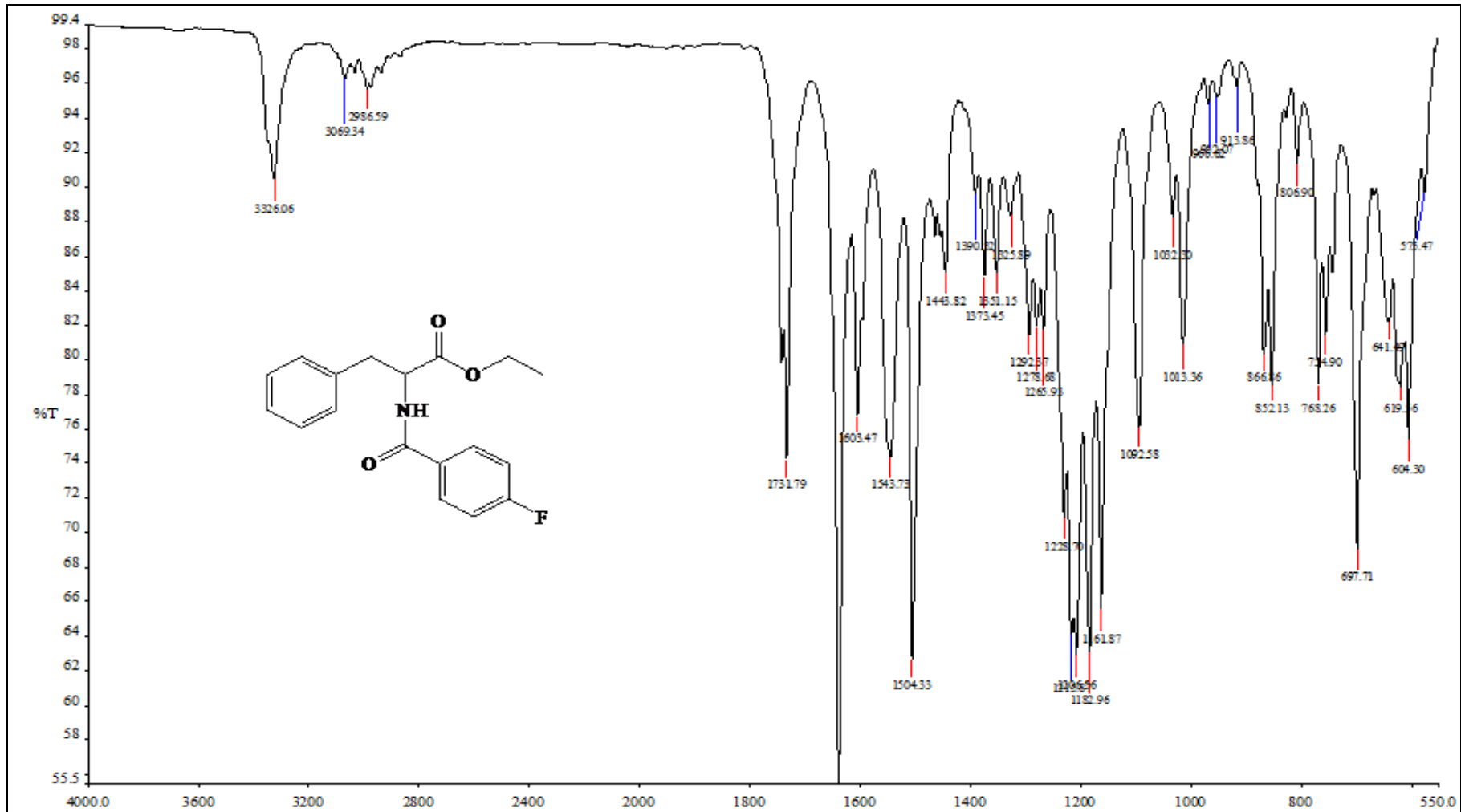
Hesaplanan : C, 68.56; H, 5.75; N, 4.44

Bulunan : C, 68.32; H, 5.71; N, 4.51

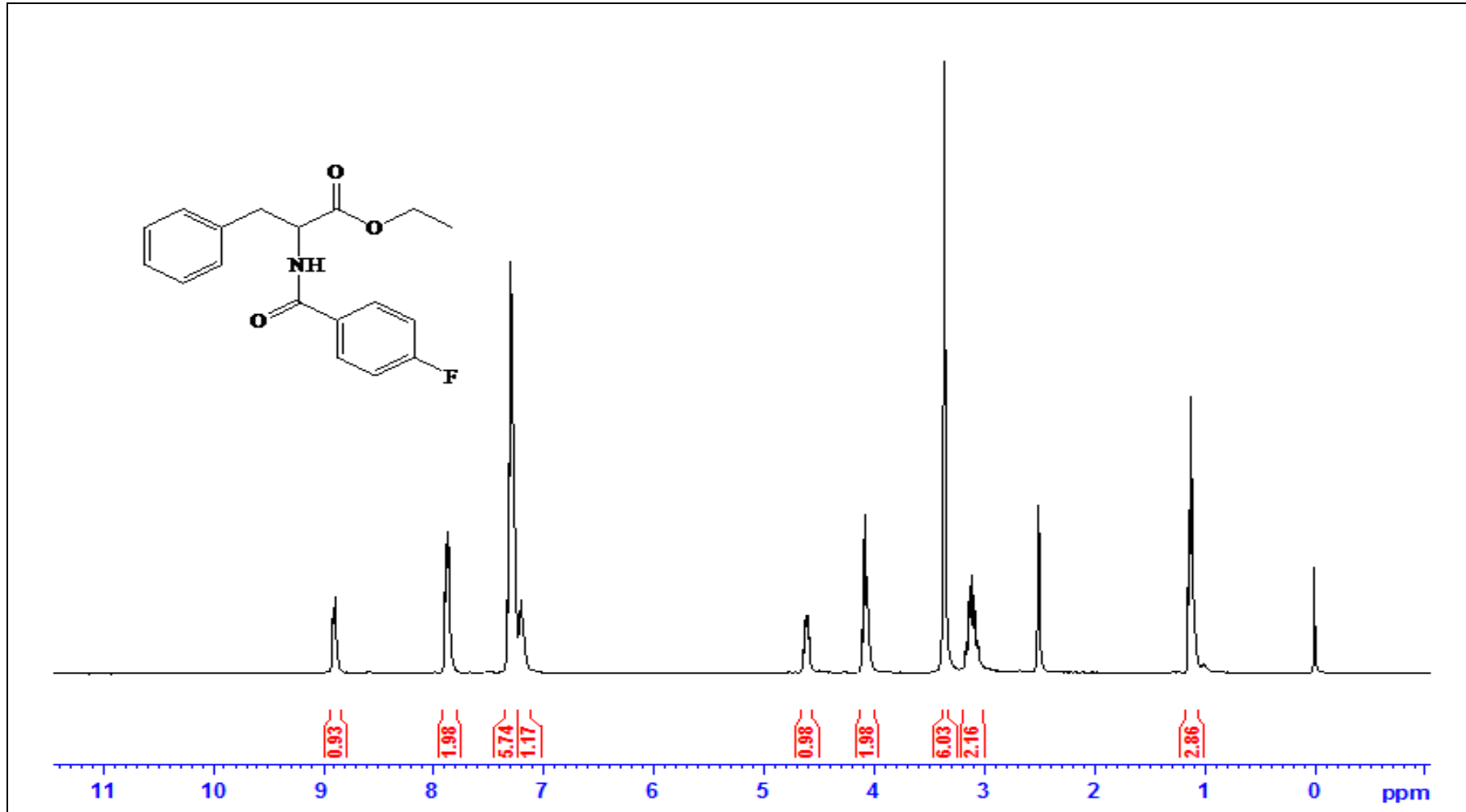
UV (DMF): λ_{maks} 269.8 nm

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)) : 3326 (PhCONH, amit I bandı, N-H gerilme bandı); 3069 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2986 (alifatik C-H asimetric gerilme bandı); 2964 (alifatik C-H simetric gerilme bandı); 1732 (estere ait C=O gerilme bandı); 1638 (amite ait C=O gerilme bandı); 1543 (amit II bandı); 1504, 1443 (C=C gerilme bandı); 1373, 1351 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1292 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1228 (C-O-C gerilme bandı); 1206, 1161 (C-F gerilme bandı); 866 (1,4-disüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 697 (monosüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.13 (t, 3H, -CH₃); 3.06-3.16 (m, 2H, PhCH₂CH-); 4.09 (dd, 2H, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, -OCH₂CH₃); 4.61 (q, 1H, PhCH₂CH-); 7.17-7.33 (m, 7H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta*, *orto* ve *para* konumlarındaki protonları ve B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.88 (t, 2H, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 8.90 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, -CONH-).

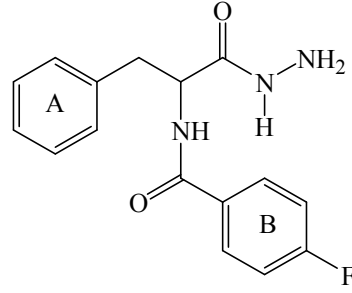


Şekil3 4.1.1.1.1. Bileşik [I]'in FT IR spektrumu

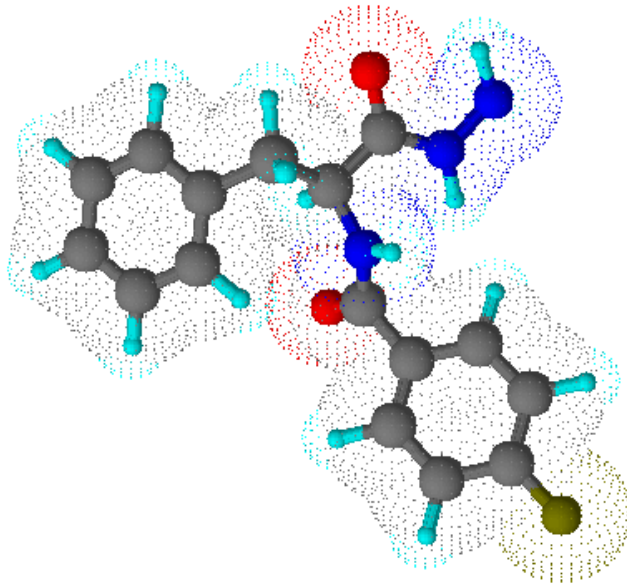


Şekil 4.1.1.1.2. Bileşik [I]'in ¹H NMR spektrumu

4.1.2. 4-Floro-*N*-(1-hidrazinokarbonil-2-fenil-etil)benzamid [II] Sentezi



1.00 g (3.17 mmol) 2-(4-floro-benzoilamino)-3-fenil-propiyonik asit etil ester [I] 3.2.2'deki yönteme göre 0.63 g (12.68 mmol) hidrazin monohidrat ile muamele edilerek 4-floro-*N*-(1-hidrazinokarbonil-2-fenil-etil)benzamid [II] elde edildi. Verim % 85.86. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 198.7-201.3°C. Suda ve dietilerde znmez. Kloroform, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.2.1. Bileşik [II]'nin moleküler model gösterimi

4.1.2.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{16}H_{16}FN_3O_2$ (301.32)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini)

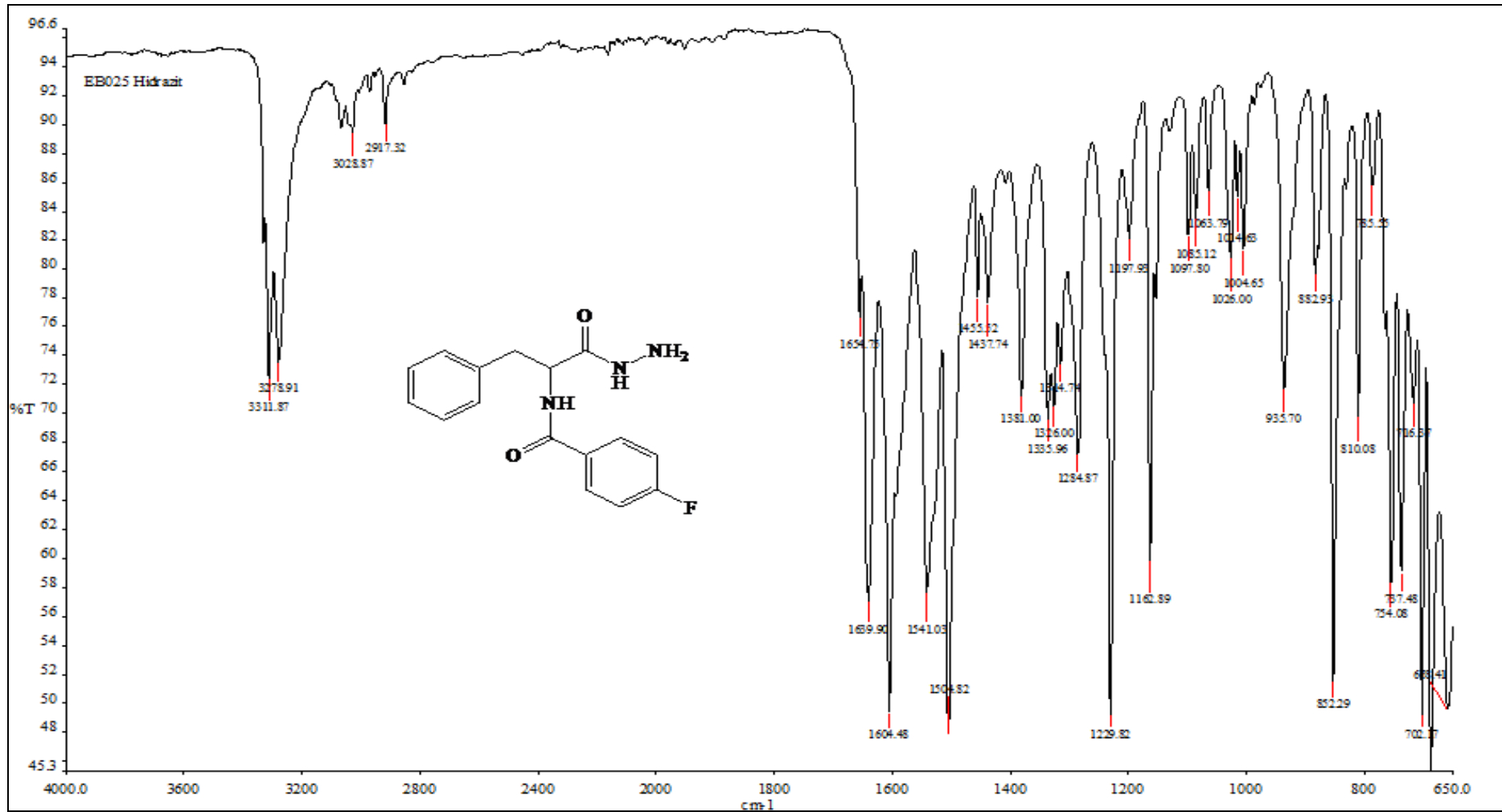
Hesaplanan : C, 63.78; H, 5.35; N, 13.95

Bulunan : C, 63.91; H, 5.38; N, 13.91

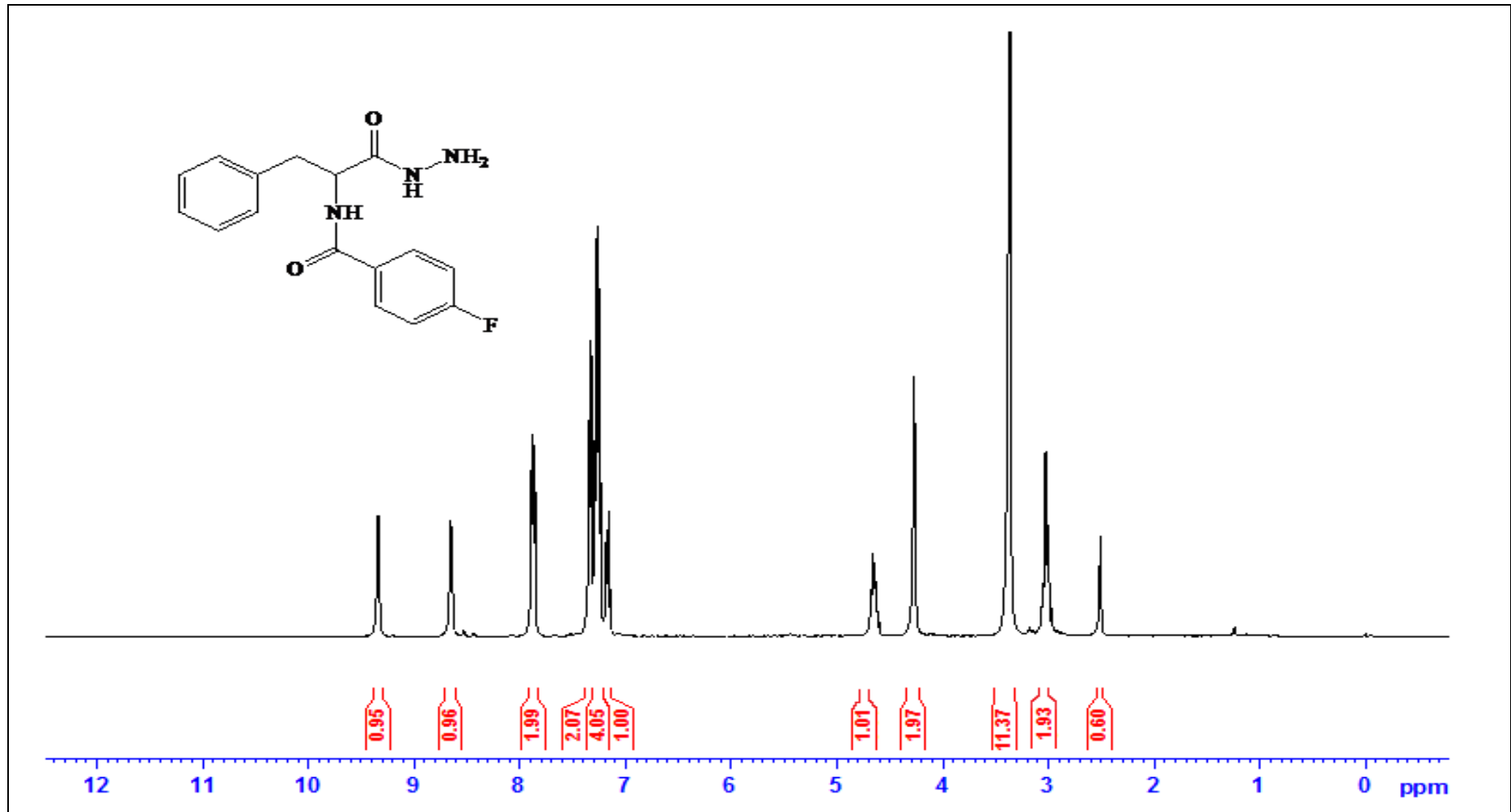
UV (DMF): λ_{maks} 269.9 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3331 (PhNHCO, amit I bandı, N-H gerilme bandı); 3278 (CONH, N-H gerilme bandı); 3028 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2917 (alifatik C-H gerilme bandı); 1654 (hidrazite ait C=O gerilme bandı); 1639 (amite ait C=O gerilme bandı); 1541 (amit II bandı); 1504, 1443, 1437 (C=C gerilme bandı); 1381, 1335 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1284 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1229, 1162 (C-F gerilme bandı); 852 (1,4-disüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 702, 697 (monosüstitüe aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.99-3.06 (m, 2H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 4.27 (s, 2H, -CONHNH $\underline{2}$); 4.64-4.68 (m, 1H, PhCH $\underline{2}$ -CH-); 7.16 (t, 1H, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.24 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *orto* konumlarındaki, ArH); 7.28 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.33 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.87 (d, 2H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 8.64 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, -CONH-); 9.64 (s, 1H, -CONHNH $\underline{2}$).

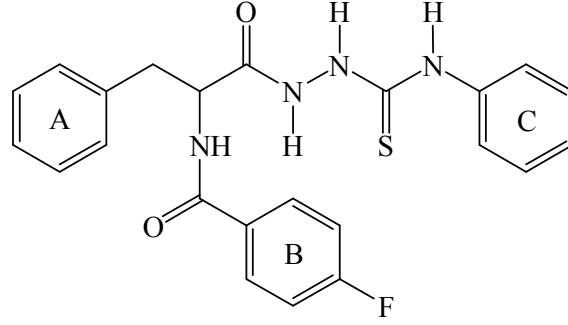


Şekil 4.1.2.1.1. Bileşik [II]'nin FT IR spektrumu

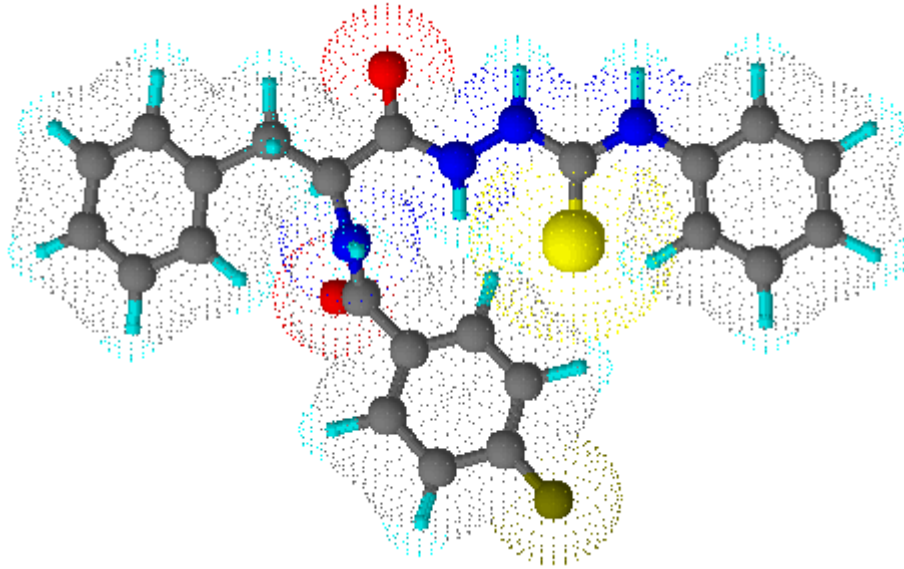


Şekil 4.1.2.1.2. Bileşik [III]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.3. 4-Floro-*N*-(1-(2-(4-fenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIa] Sentezi



0.30 g (0.99 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinokarbonil-2-fenil-etil)benzaminin [II] 3.2.3’de verilen yönteme göre 0.14 g (0.99 mmol) fenilizotiyosiyanat ile muamelesi sonucu. 4-floro-*N*-(1-(2-(4-fenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIa] elde edildi. Verim % 87.01. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 173.2-175.3°C. Suda ve dietileterde znmez. Kloroformda kısmen znr. Metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.3.1. Bileşik [IIIa]’nın moleküler model gösterimi

4.1.3.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{21}FN_4O_2S$ (436.50)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

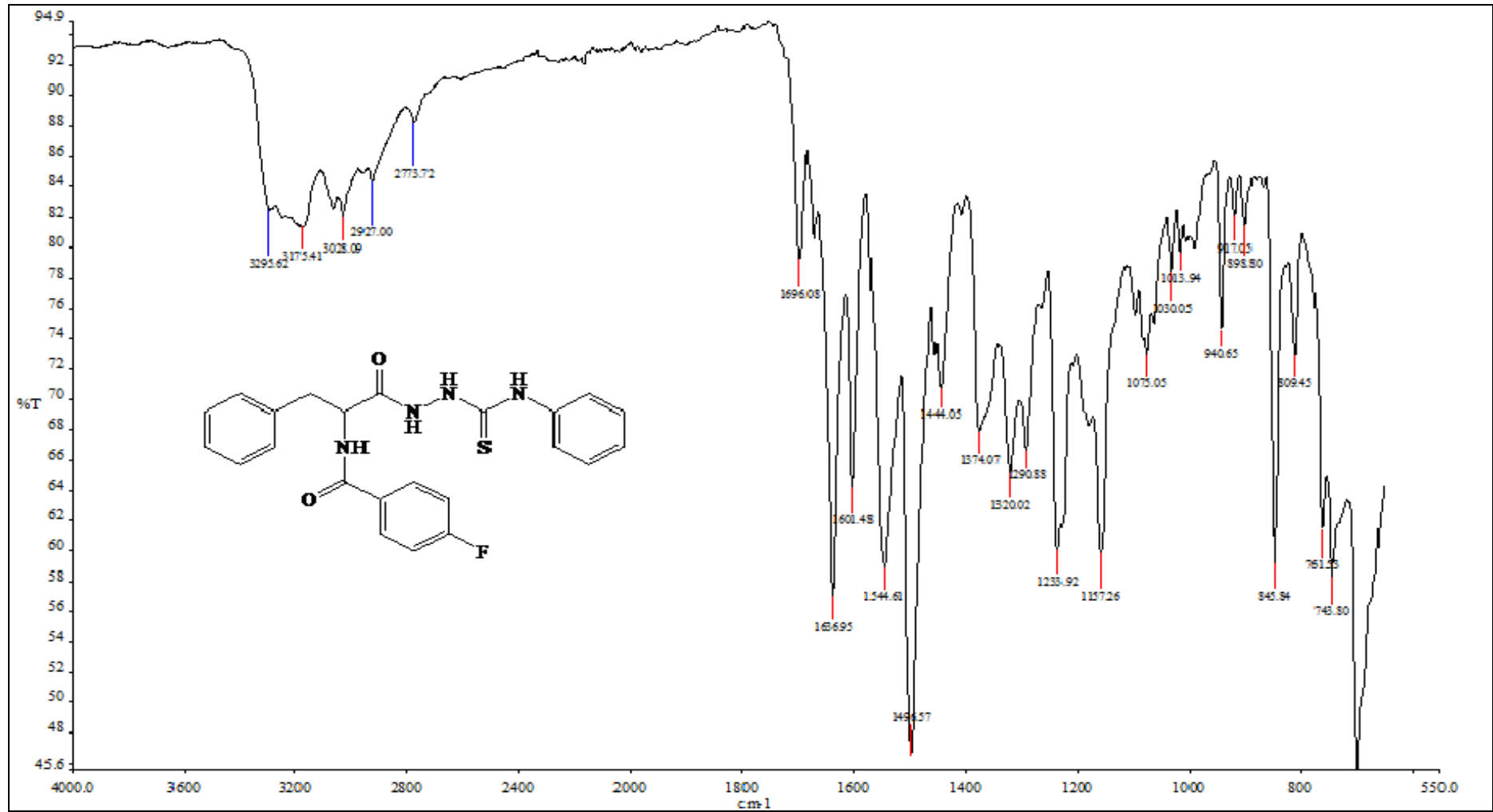
Hesaplanan : C, 63.29; H, 4.85; N, 12.84; S, 7.35

Bulunan : C, 63.01; H, 5.11; N, 12.45; S, 7.29

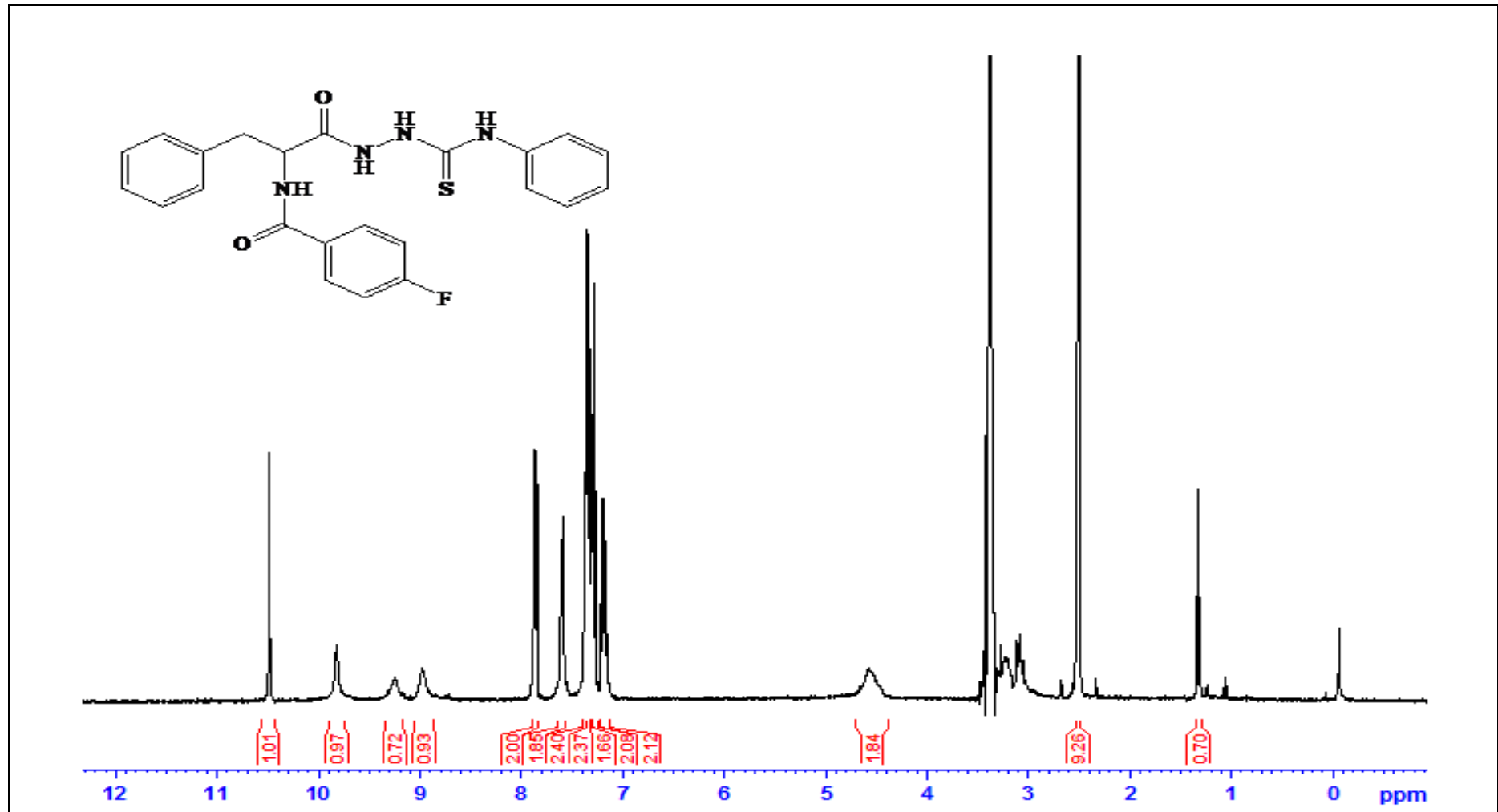
UV (DMF): λ_{maks} 269.9, 275.1, 298.9 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3295 (PhCONH, amit I bandı, N-H gerilme bandı); 3175 (CSNH, N-H gerilme bandı); 3028 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2927 (alifatik C-H gerilme bandı); 1696 (hidrazite ait C=O gerilme bandı); 1636 (amite ait C=O gerilme bandı); 1544 (amit II bandı); 1496, 1444 (C=C gerilme bandı); 1374, 1320 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1290 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1233, 1157 (C-F gerilme bandı); 1075 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 845 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 700 (monosübstitüe aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.21 (m, 2H, PhCH \underline{H}_2 CH-); 4.57 (m, 1H, PhCH \underline{H}_2 CH-); 7.16-7.21 (m, 2H, A halkasının -CH $_2$ -'ye göre *para* konumundaki protonu ve C halkasının -NH'a göre *para* konumundaki protonu, Ar \underline{H}); 7.26-7.38 (m, 8H, A halkasının -CH $_2$ -'ye göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.60 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, C halkasının -NH'a göre *meta* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.86 (dd, 2H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 8.98 (gs, 1H, -NHNHCSN \underline{H} -); 9.34 (gs, 1H, -NHN \underline{H} CSNH-); 9.82 (s, 1H, -CON \underline{H} CH-); 10.48 (s, 1H, -CON \underline{H} NH-).

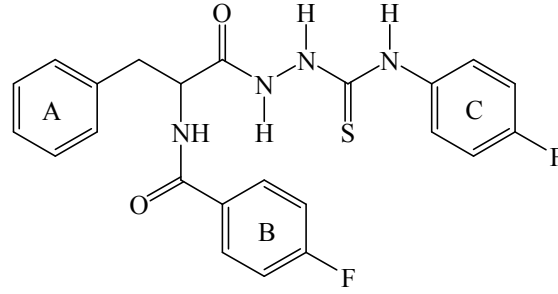


Şekil 4.1.3.1.1. Bileşik [IIIa]'nın FT IR spektrumu

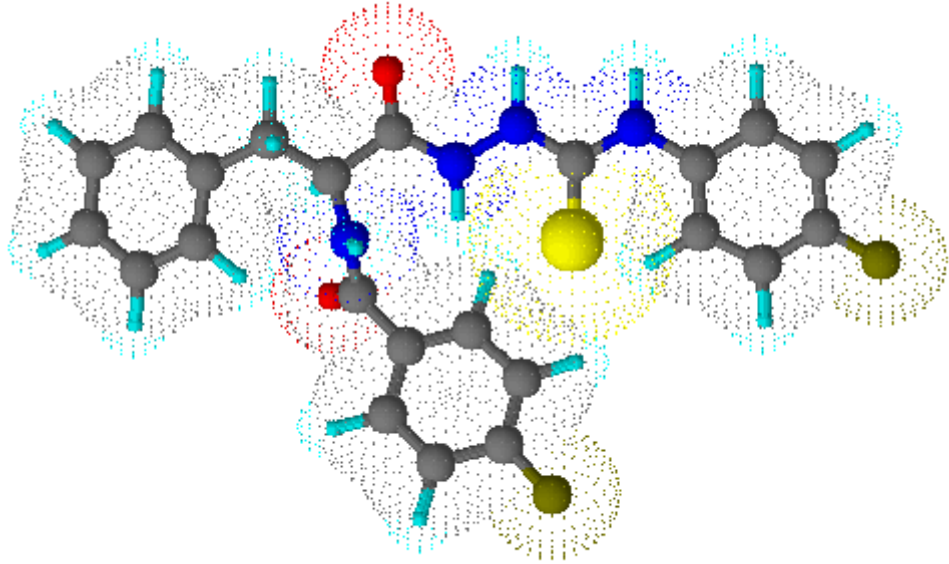


Şekil 4.1.3.1.2. Bileşik **[IIIa]**'nin ^1H NMR spektrumu

4.1.4. 4-Floro-*N*-(1-(2-(4-florofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIb] Sentezi



0.30 g (0.99 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinokarbonil-2-fenil-etil)benzaminin [II] 3.2.3'de verilen yöntemle göre 0.15 g (0.99 mmol) 4-florofenilizotiyosiyanat ile muamelesi sonucu 4-floro-*N*-(1-(2-(4-florofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIb] elde edildi. Verim % 86.97. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 165.8-167.3°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda kısmen çözünür. Metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.4.1. Bileşik [IIIb]'nin moleküler model gösterimi

4.1.4.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{20}F_2N_4O_2S$ (454.49)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

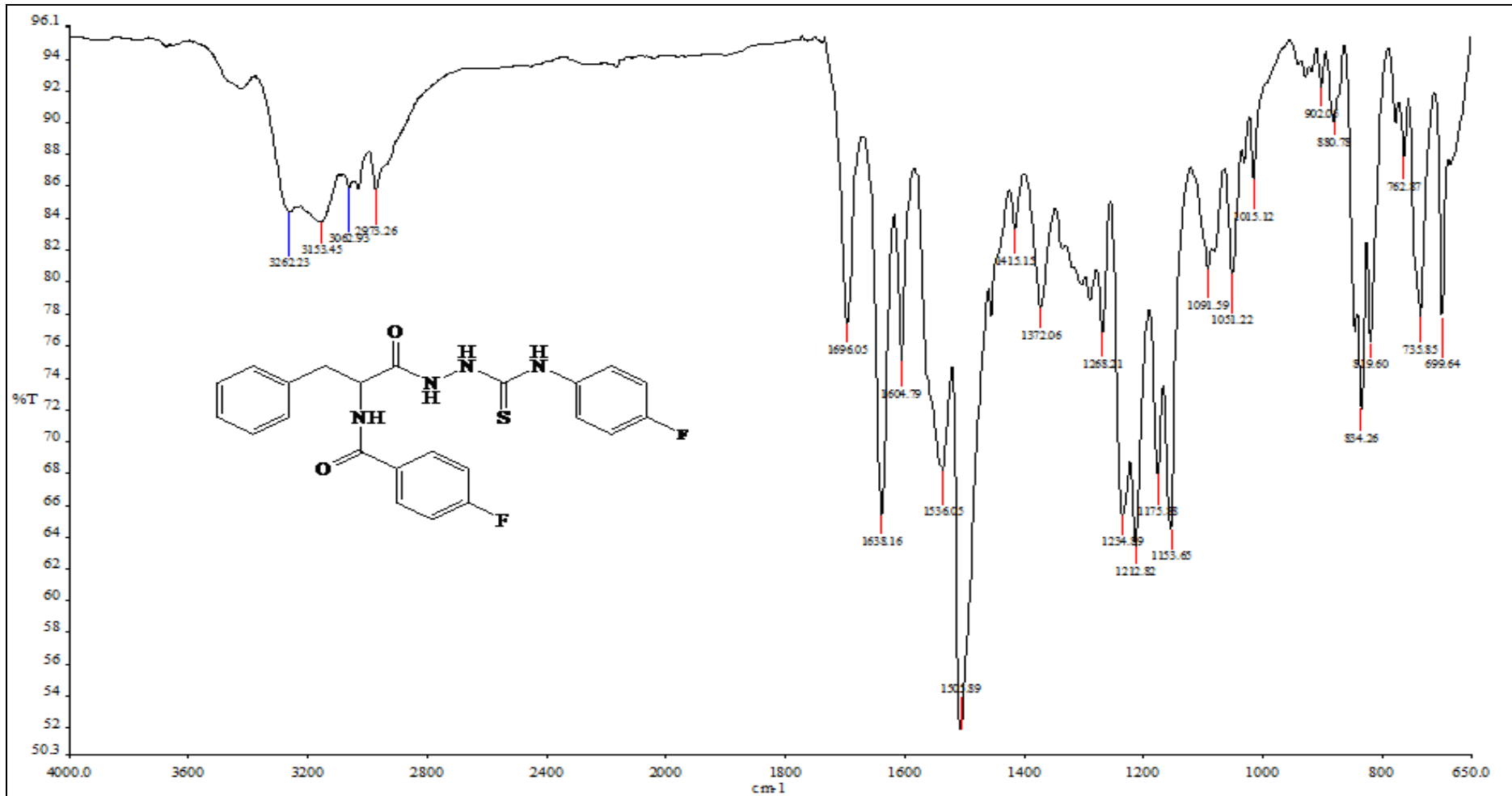
Hesaplanan : C, 60.78; H, 4.44; N, 12.33; S, 7.06

Bulunan : C, 60.29; H, 4.75; N, 12.45; S, 6.98

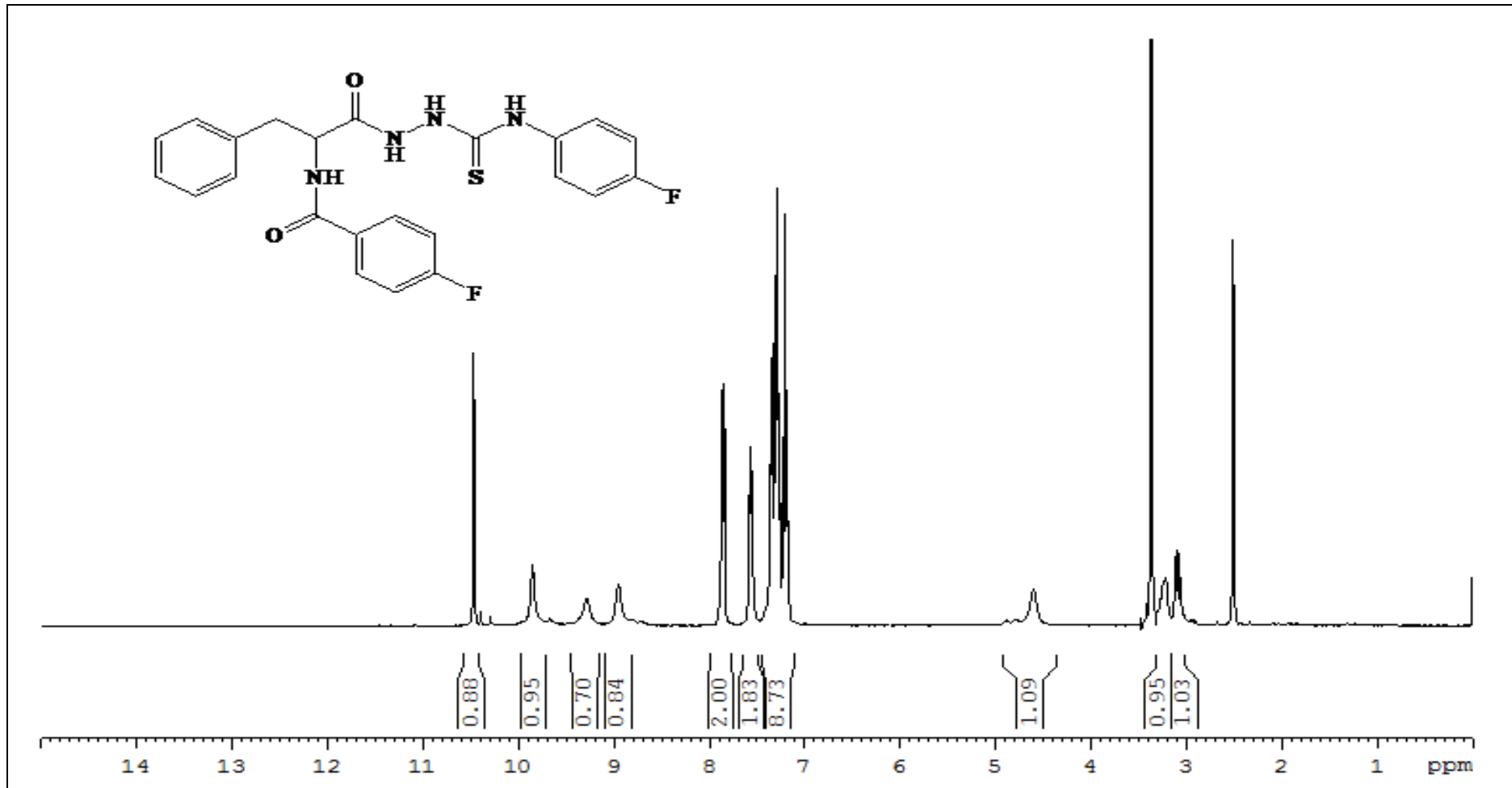
UV (DMF) : λ_{maks} 269.9, 284.2, 284.9 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3262 (PhCONH, N-H gerilme bandı); 3153 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 3062 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2973 (alifatik C-H gerilme bandı); 1696 (hidrazite ait C=O gerilme bandı); 1638 (amite ait C=O gerilme bandı); 1536 (amit II bandı); 1505, 1415 (C=C gerilme bandı); 1372 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1268 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1234, 1175 (C-F gerilme bandı); 1091 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 834 (1,4-disüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (monosüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.22 (m, 2H, PhCH \underline{H}_2 CH-); 4.60 (gs, 1H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 7.17-7.36 (m, 9H, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *meta*, *orto* ve *para* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.57 (dd, 2H, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, C halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.85 (dd, 2H, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 8.95 (gs, 1H, -NHNHCSN \underline{H} -); 9.28 (gs, 1H, -NHN \underline{H} CSNH-); 9.85 (s, 1H, -CON \underline{H} CH-); 10.47 (s, 1H, -CON \underline{H} NH-).

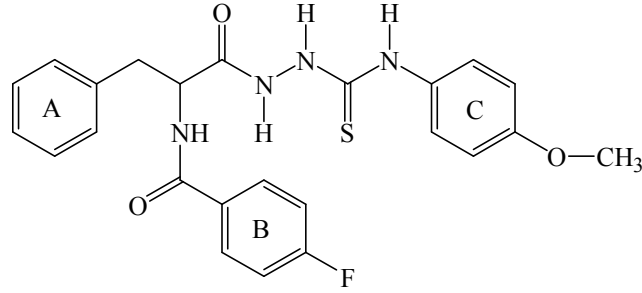


Şekil 4.1.4.1.1. Bileşik [IIIb]'nin FT IR spektrumu

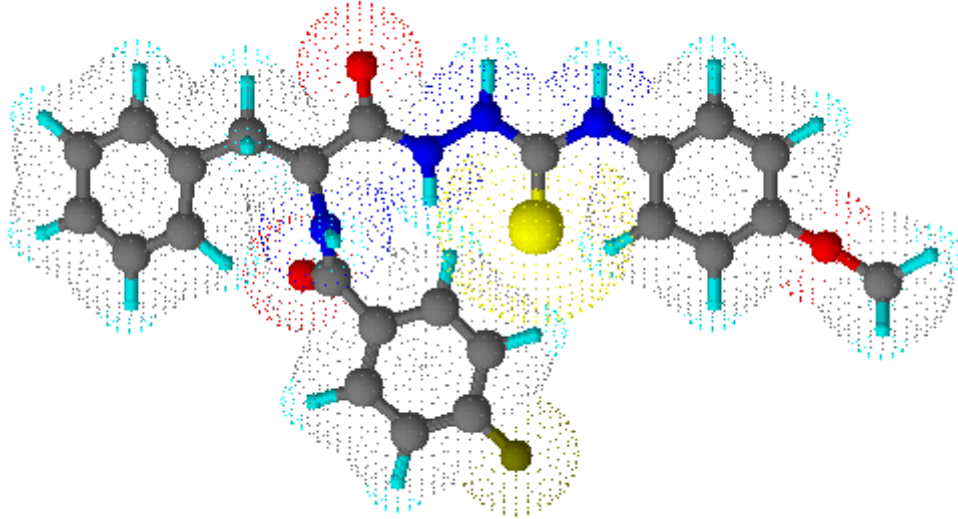


Şekil 4.1.4.1.2. Bileşik **[IIIb]**'nin ^1H NMR spektrumu

4.1.5. 4-Floro-*N*-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIc] Sentezi



0.30 g (0.99 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinokarbonil-2-fenil-etil)benzamitin [II] 3.2.3’de verilen yönteme göre 0.17 g (0.99 mmol) 4-metoksifenilizotiyosiyanat ile muamelesi sonucu 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIc] elde edildi. Verim % 89.92. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 169.2-171.5°C. Suda ve dietileterde znmez. Kloroformda kısmen znr. Metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.5.1. Bileşik [IIIc]’nin moleküler model gösterimi

4.1.5.1 Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{23}FN_4O_3S$ (466.52)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

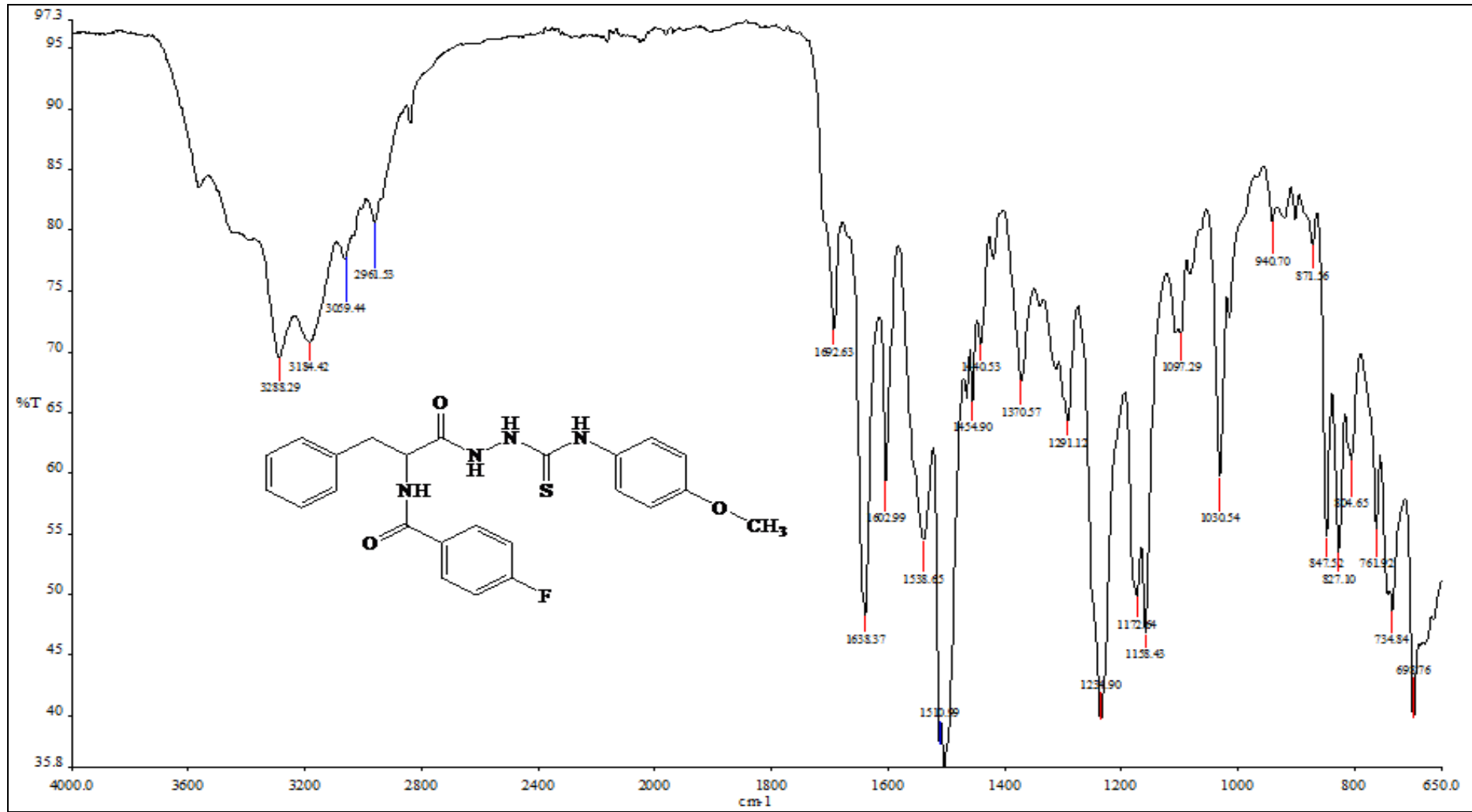
Hesaplanan : C, 61.79; H, 4.97; N, 12.01; S, 6.87

Bulunan : C, 61.15; H, 5.03; N, 11.76; S, 6.14

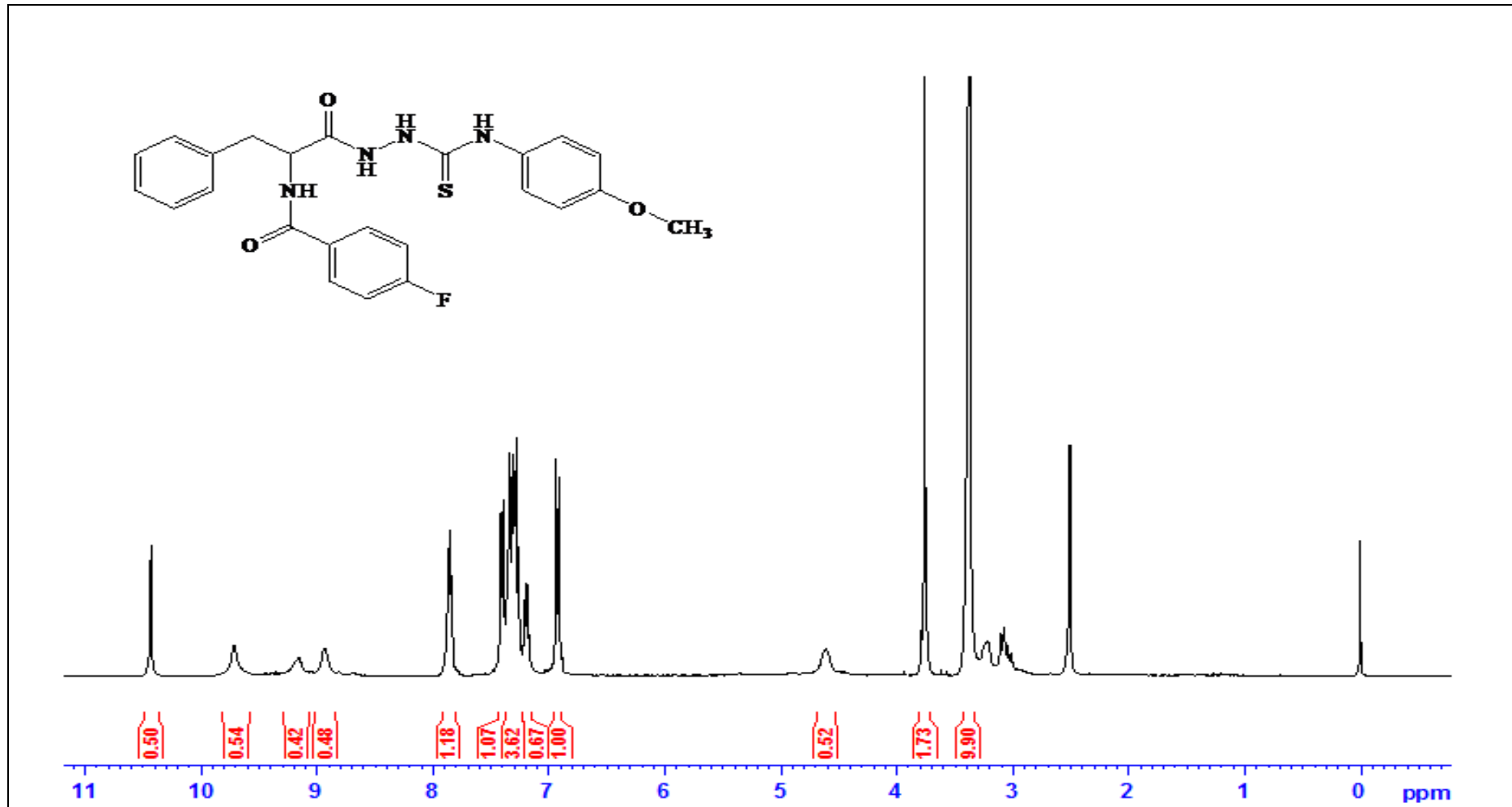
UV (DMF) : λ_{maks} 270.6, 275.8, 299.9 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3283 (PhCONH, N-H gerilme bandı); 3069 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 3027 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2954 (alifatik C-H gerilme bandı); 1698 (hidrazite ait C=O gerilme bandı); 1638 (amite ait C=O gerilme bandı); 1540 (amit II bandı); 1504, 1496, 1444 (C=C gerilme bandı); 1372, 1323 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1298 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1267 (Ar-O-C gerilme bandı); 1231, 1162 (C-F gerilme bandı); 1096 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 848 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.22 (m, 2H, PhCH₂CH-); 3.76 (s, 3H, -OCH₃); 4.61 (gs, 1H, PhCH₂CH-); 6.92 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, C halkasının -OCH₃'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.19 (t, 1H, A halkasının -CH₂'ye göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.24-7.36 (m, 6H, A halkasının -CH₂'ye göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları ve C halkasının -OCH₃'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.40 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.85 (dd, 2H, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 8.93 (gs, 1H, -NHNHCSNH-); 9.15 (gs, 1H, -NHNHCSNH-); 9.71 (s, 1H, -CONHCH-); 10.43 (s, 1H, -CONHNH-).

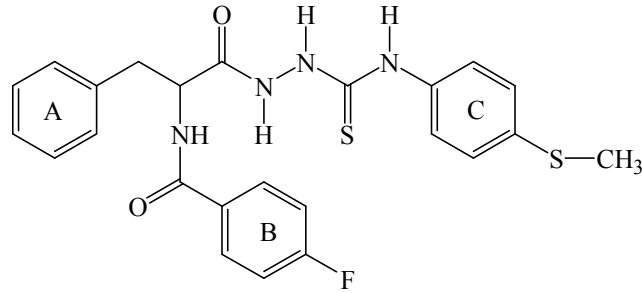


Şekil 4.1.5.1.1. Bileşik [IIIc]'nin FT IR spektrumu

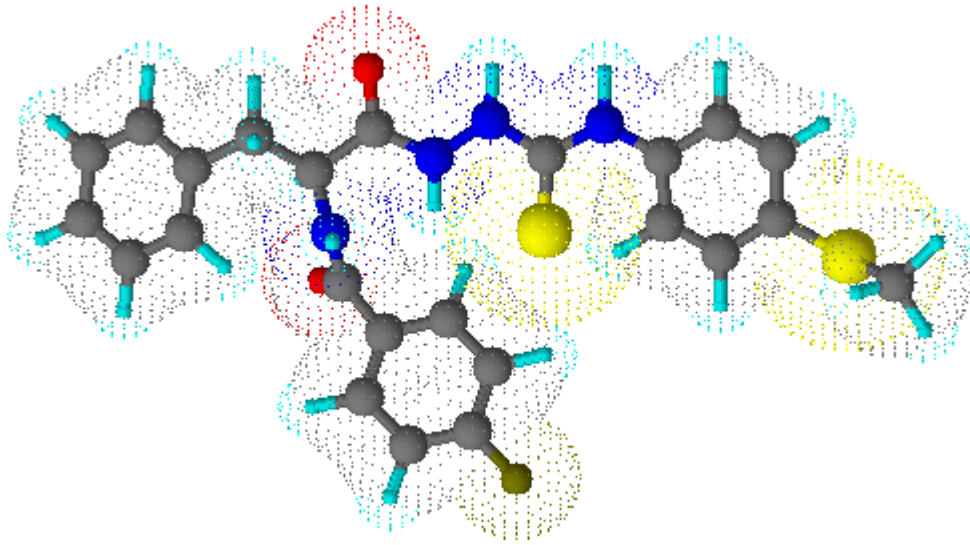


Şekil 4.1.5.1.2. Bileşik **IIIc**'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.6. 4-Floro-*N*-(1-(2-(4-metiltiyofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIId] Sentezi



0.30 g (0.99 mmol) 4-floro-*N*-(1-hidrazinokarbonil-2-fenil-etil)benzamitin [II] 3.2.3'de verilen yönteme göre 0.18 g (0.99 mmol) 4-metiltiyofenilzotiyosiyanat ile muamelesi sonucu, 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit [IIIId] elde edildi. Verim % 82.50. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 188.8-191.1°C. Suda ve dietileterde znmez. Kloroformda kısmen znr. Metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.6.1. Bileşik [IIIId]'nin moleküler model gösterimi

4.1.6.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{23}FN_4O_2S_2$ (482.59)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

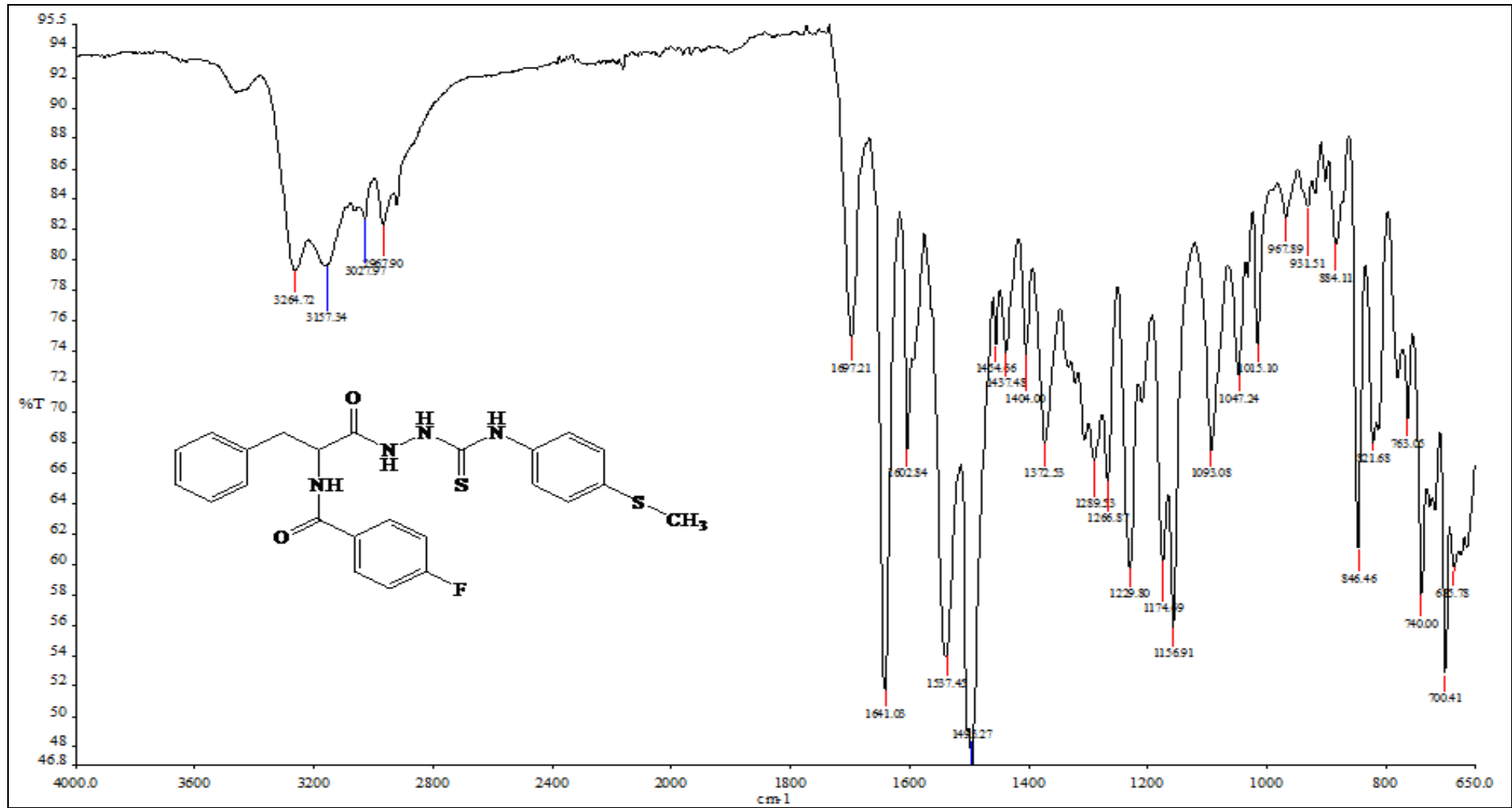
Hesaplanan : C, 59.73; H, 4.80; N, 11.61; S, 13.29

Bulunan : C, 59.74; H, 5.01; N, 11.04; S, 13.08

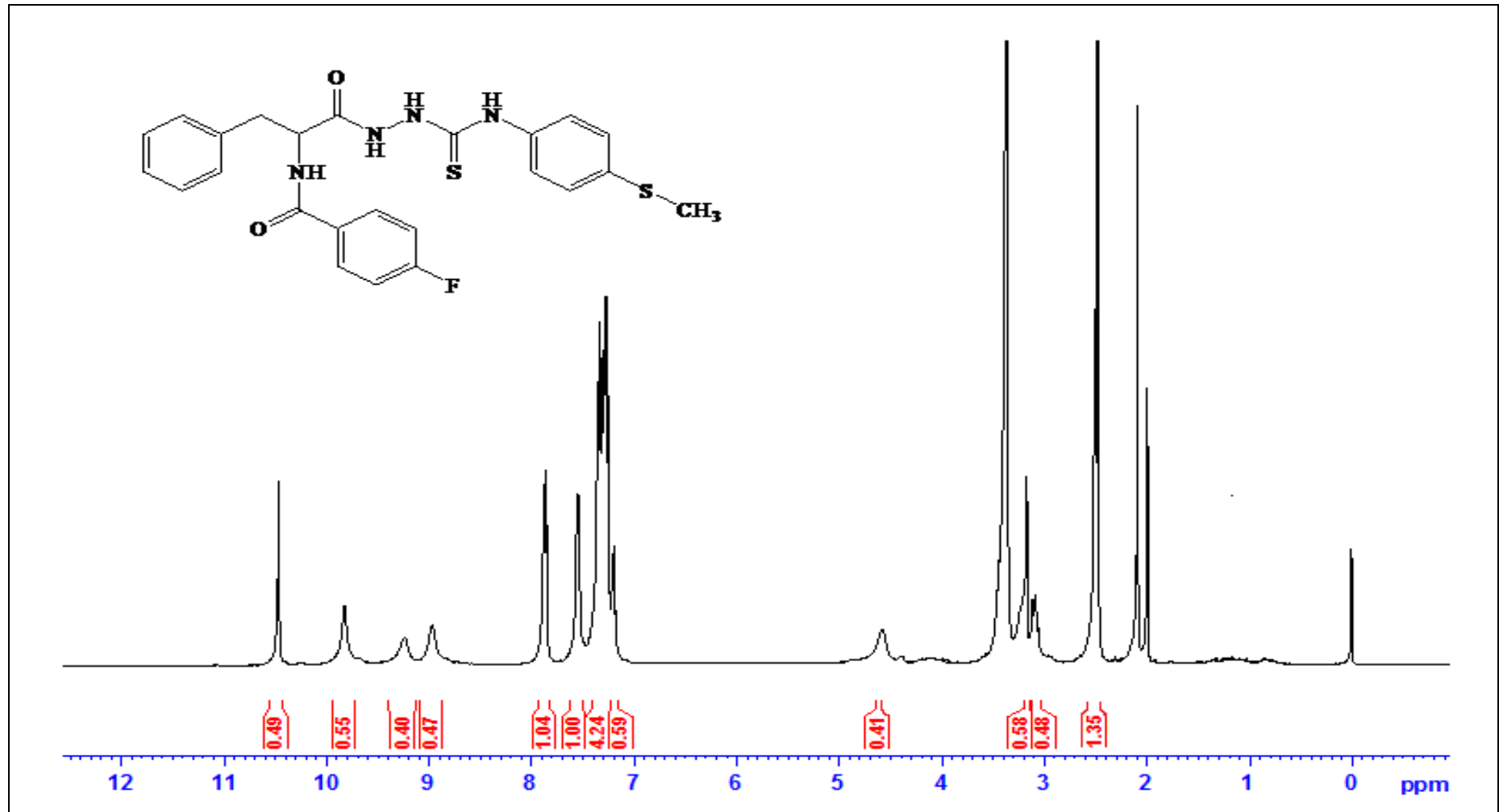
UV (DMF) : λ_{maks} 269.9, 278.5, 285.6 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3264 (PhCONH, N-H gerilme bandı); 3157 (CSNHN, N-H gerilme bandı); 3027 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2967 (alifatik C-H gerilme bandı); 1697 (hidrazite ait C=O gerilme bandı); 1641 (amite ait C=O gerilme bandı); 1537 (amit II bandı); 1495, 1464, 1437 (C=C gerilme bandı); 1372 (C-H düzlem içi eğilme bandı); 1289 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1266 (Ar-S-C gerilme bandı); 1229, 1174 (C-F gerilme bandı); 1093 (tiyoamit, C=S gerilme bandı); 846 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 700 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.51 (s, 3H, -SCH \underline{H} ₃); 3.11-3.18 (m, 2H, PhCH \underline{H} ₂CH-); 4.58 (gs, 1H, PhCH \underline{H} ₂CH-); 7.20 (t, 1H, A halkasının -CH \underline{H} ₂-'ye göre *para* konumundaki protonu, Ar \underline{H}); 7.24-7.36 (m, 8H, A halkasının -CH \underline{H} ₂-'ye göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları ve C halkasının -SCH \underline{H} ₃'e göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.54 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.86 (dd, 2H, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=7.6$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 8.96 (gs, 1H, -NHNHCSN \underline{H} -); 9.24 (gs, 1H, -NHN \underline{H} CSNH-); 9.82 (s, 1H, -CON \underline{H} CH-); 10.47 (s, 1H, -CON \underline{H} NH-).

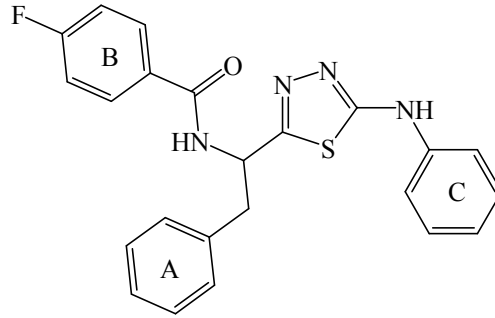


Şekil 4.1.6.1.1. Bileşik [IIIId]'nin FT IR spektrumu

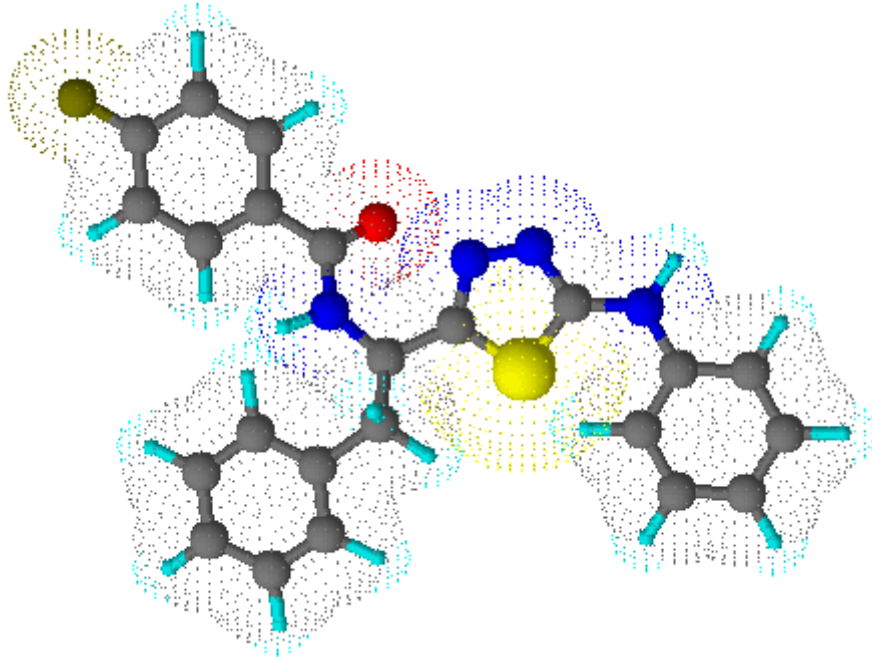


Şekil 4.1.6.1.2. Bileşik [IIIId]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.7. 4-Floro-*N*-[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVa] Sentezi



0.20 g (0.46 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-fenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid **[IIIa]** bileşiginden hareketle 3.2.4’de verilen genel yöntemle göre 4-floro-*N*-[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid **[IVa]** elde edildi. Verim % 65.10. Kirli beyaz renkli toz madde, e.n.: 191.7-193.1°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda kısmen çözünür. Dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.7.1. Bileşik [IVa]’nın moleküler model gösterimi

4.1.7.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{19}FN_4OS$ (418.49)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

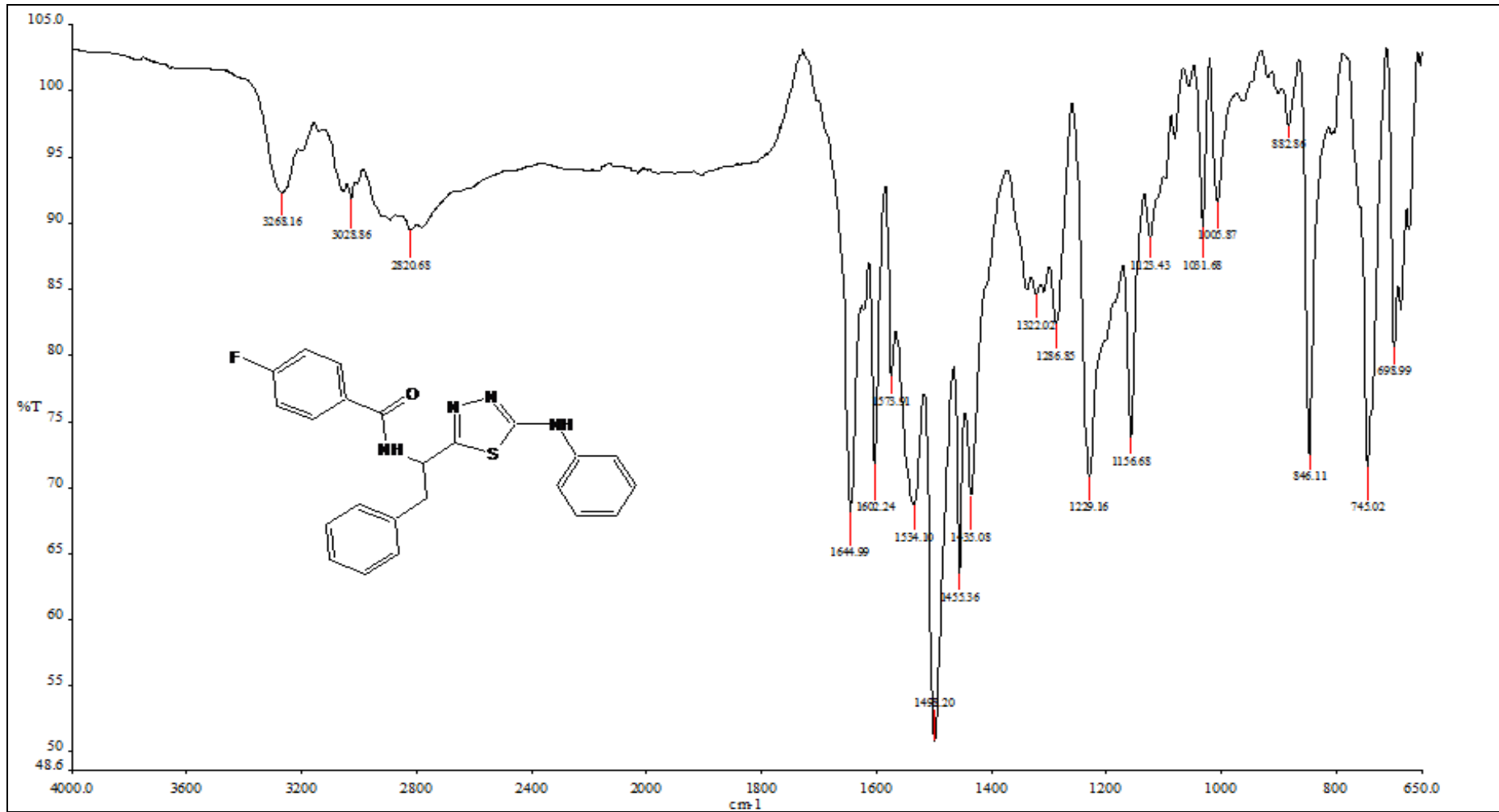
Hesaplanan : C, 66.01; H, 4.58; N, 13.39; S, 7.66

Bulunan : C, 65.96; H, 4.43; N, 12.89; S, 7.93

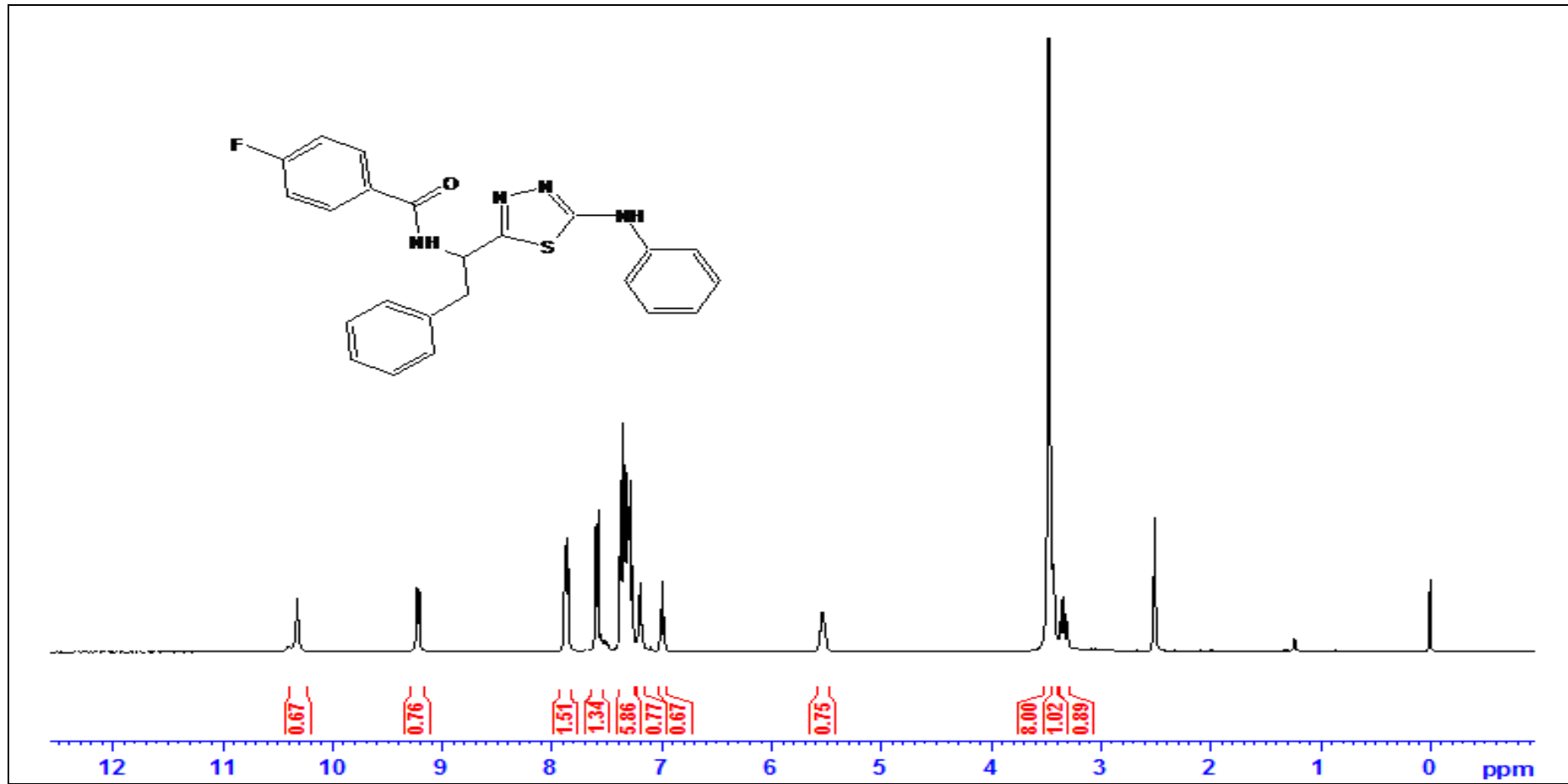
UV (DMF) : λ_{maks} 269.9, 274.6, 289.9, 295.2, 299.8 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3268 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3028 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2820 (alifatik C-H gerilme bandı); 1644 (amite ait C=O gerilme bandı); 1602, 1573 (tiyadiazol C=N gerilme bandı); 1534 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1498, 1455, 1435 (C=C gerilme bandı); 1332 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1286 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1229, 1176 (C-F gerilme bandı); 846 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 745 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 698 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.34 (t, 2H, -CH₂CH-); 5.54 (m, 1H, -CH₂CH-); 6.99 (t, 1H, A halkasının -CH₂-'ye göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.19 (t, 1H, C halkasının -NH'a göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.28-7.38 (m, 8H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.59 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, C halkasının -NH'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.87 (dd, 2H, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.22 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, -CONHCH-); 10.32 (s, 1H, PhNH-).

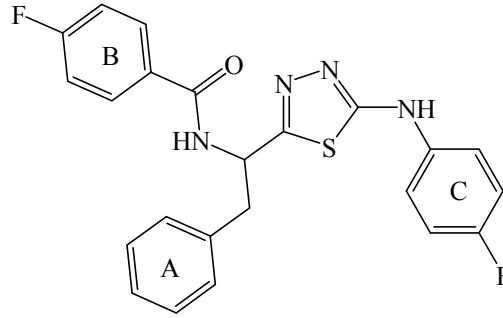


Şekil 4.1.7.1.1. Bileşik [IVa]'nın FT IR spektrumu

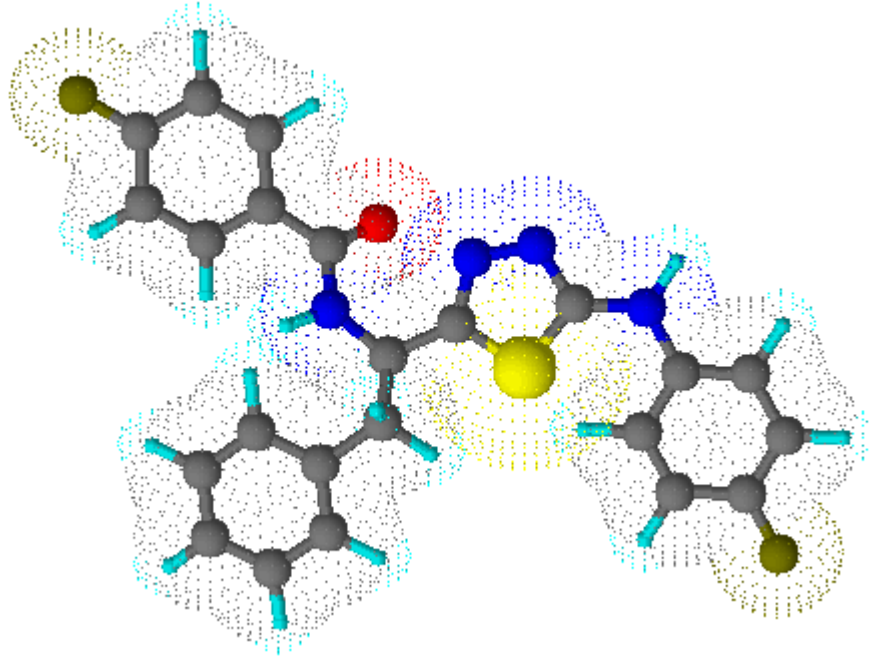


Şekil 4.1.7.1.2. Bileşik [IVa]'nın ¹H NMR spektrumu

4.1.8. 4-Floro-*N*-[2-fenil-1-(5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVb] Sentezi



0.20 g (0.44 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-florofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid **[IIIb]** bileşiginden hareketle 3.2.4'de verilen genel yöntemle göre 4-floro-*N*-[2-fenil-1-(5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid **[IVb]** elde edildi. Verim % 77.61. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 228.2-230.4°C. Suda ve dietilerde çözünmez. Kloroformda kısmen çözünür. Dimetilformamid, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.8.1. Bileşik [IVb]'nin moleküler model gösterimi

4.1.8.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{18}F_2N_4OS$ (436.48)

Elementel Analiz (C, H, N, S tavini) :

Hesaplanan : C, 63.29; H, 4.16; N, 12.84; S, 7.35

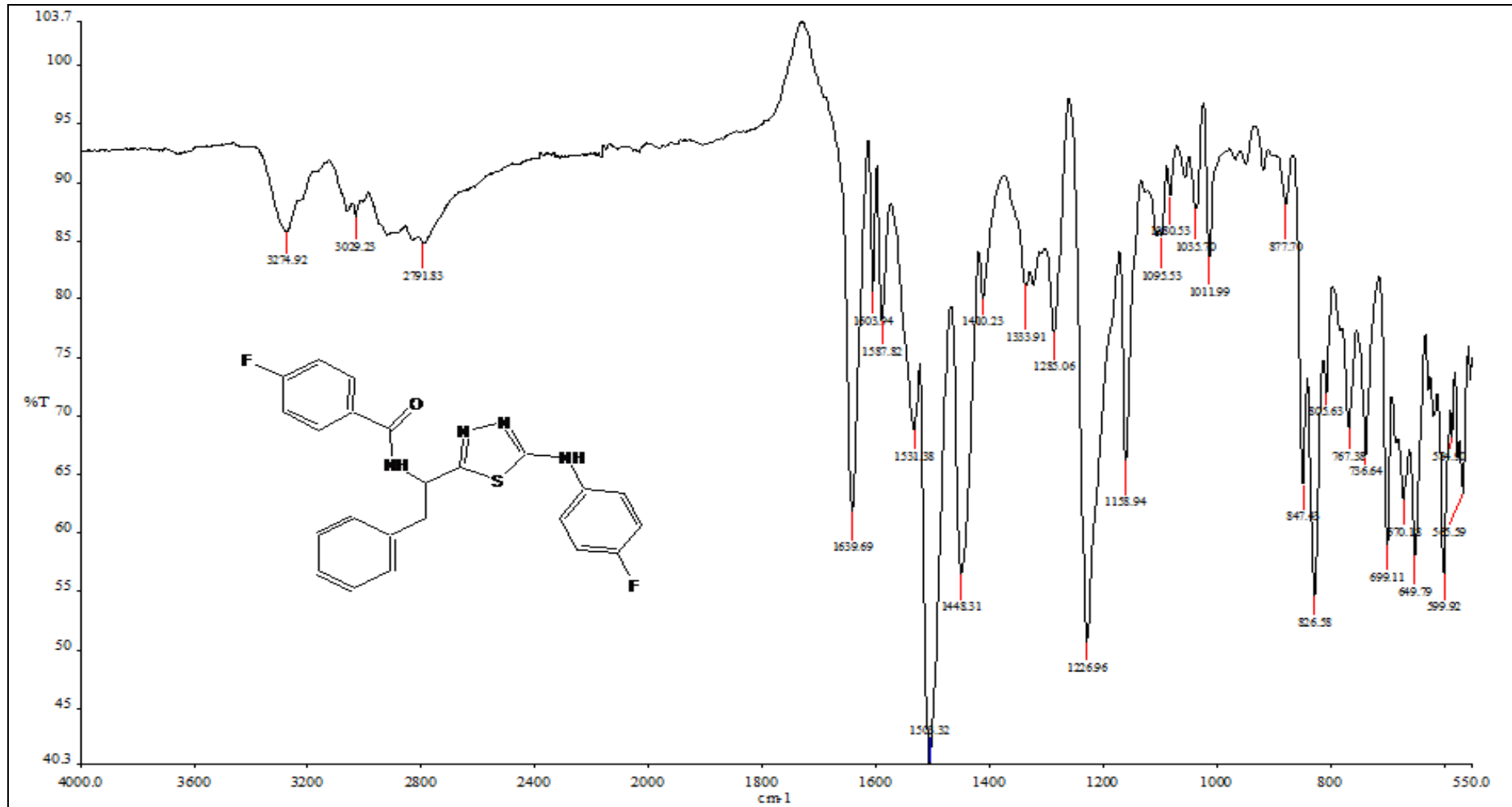
Bulunan : C, 63.35; H, 4.01; N, 12.42; S, 7.29

UV (DMF): λ_{maks} 269.5, 279.3, 295.3, 300.1, 309.8 nm

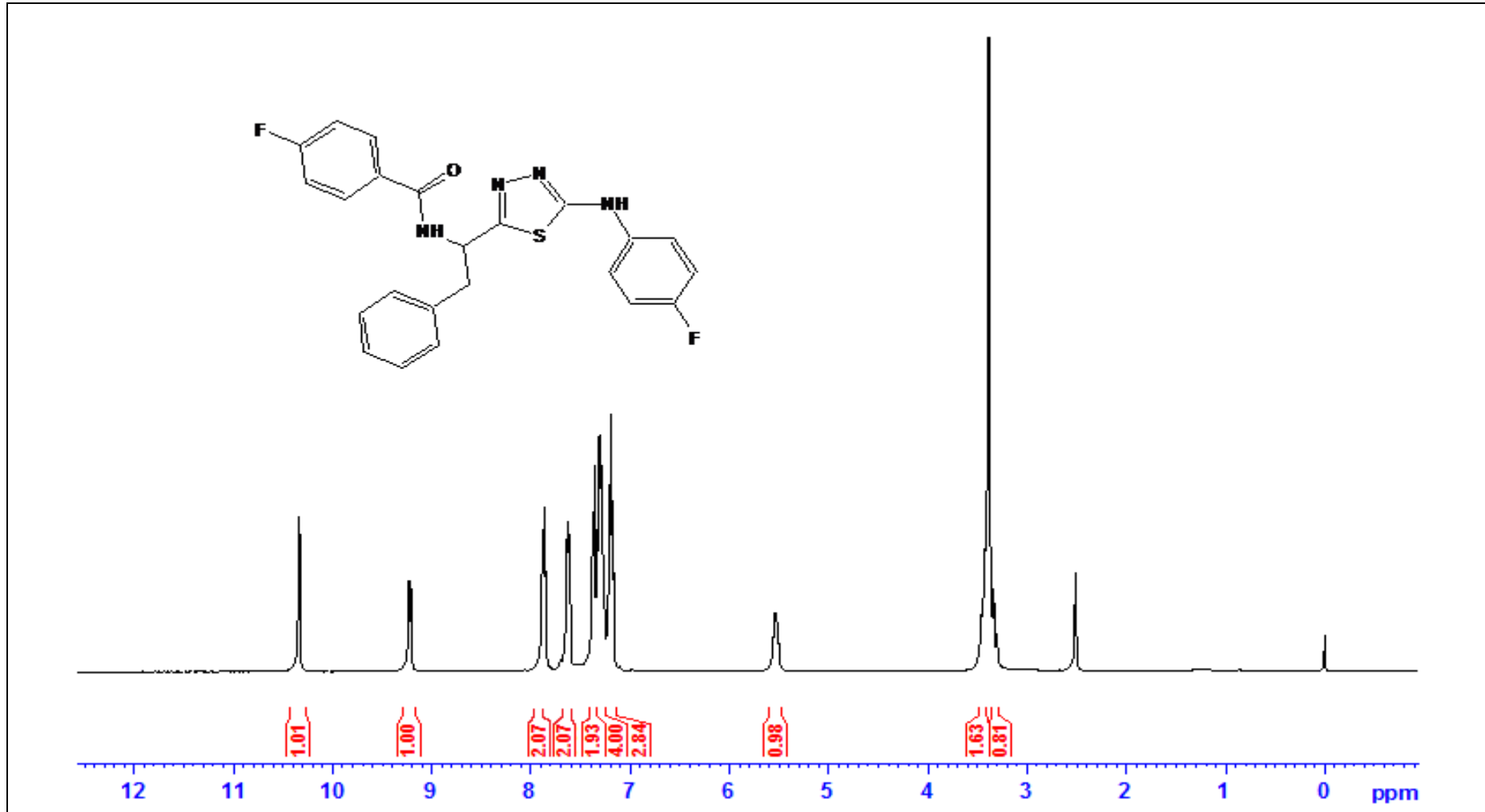
FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3274 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3029 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2791 (alifatik C-H gerilme bandı); 1639 (amite ait C=O gerilme bandı); 1603, 1588 (tiyadiazol C=N gerilme bandı); 1531 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1503, 1448, 1410 (C=C gerilme bandı); 1333 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1285 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1226, 1158 (C-F gerilme bandı); 846 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 767 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.38 (t, 2H, PhCH₂CH-); 5.53 (m, 1H, PhCH₂CH-); 7.19 (t, 3H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta* ve *para* konumlarındaki protonları, ArH); 7.26-7.38 (m, 6H, A halkasının -CH₂-'ye göre *orto* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.63 (t, 2H, C halkasının -NH'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.87 (t, 2H, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.21 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, -CONHCH-); 10.33 (s, 1H, PhNH-).

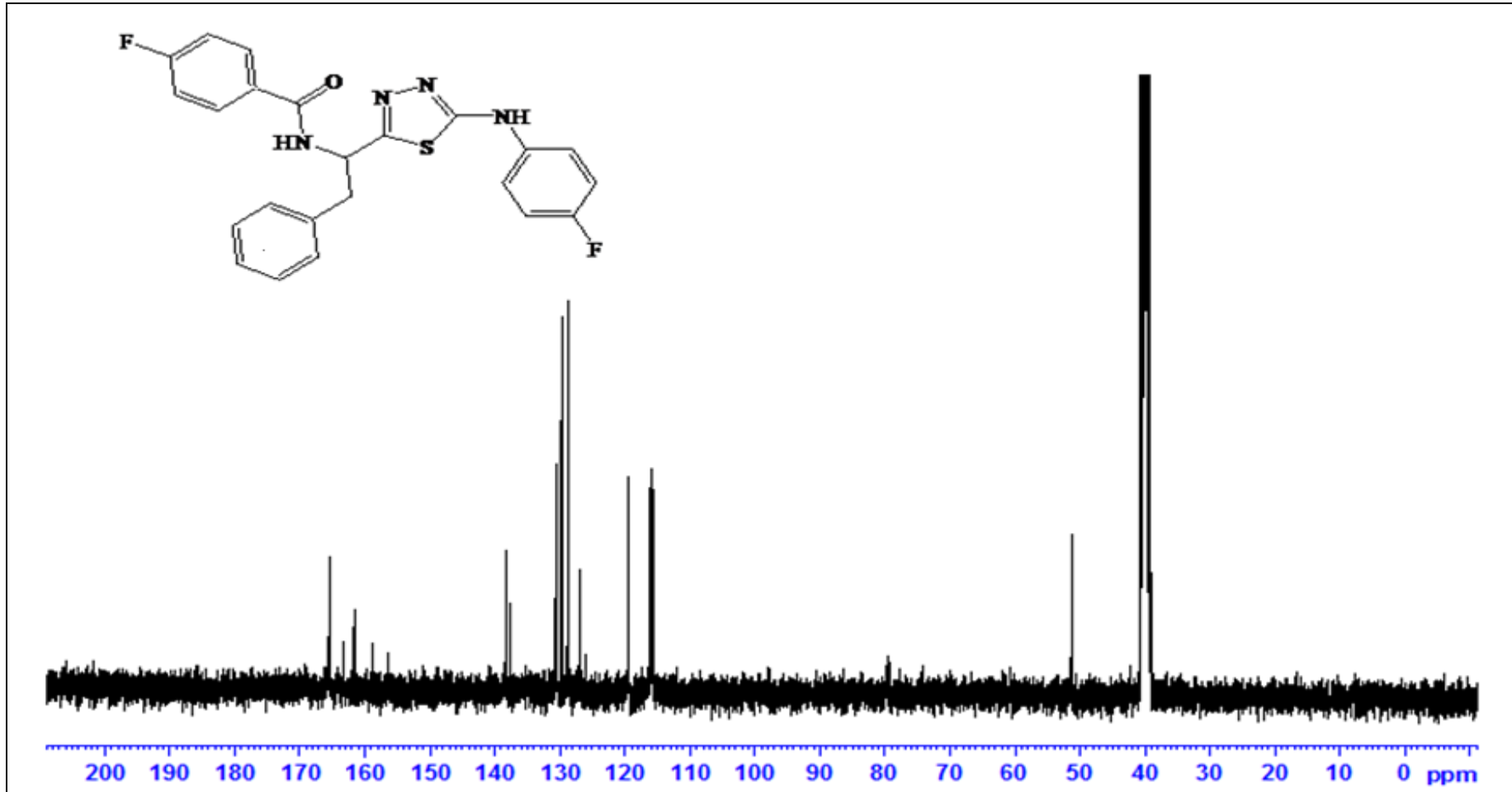
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 165.75 (C=O amit); 165.47 (B halkasına bağlı Flor atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 165.27 (C halkasına bağlı Flor atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 163.27 (tiyadiazol halkasındaki C=N grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 161.60 (tiyadiazol halkasındaki C=N grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 138.33, 137.61, 130.51, 129.70, 128.69, 126.93, 126.32, 119.52, 116.19, 115.96, 115.69 (ArC); 51.29 (PhCH₂CH-); 39.12 (PhCH₂CH-).



Şekil 4.1.8.1.1. Bileşik [IVb]'nin FT IR spektrumu

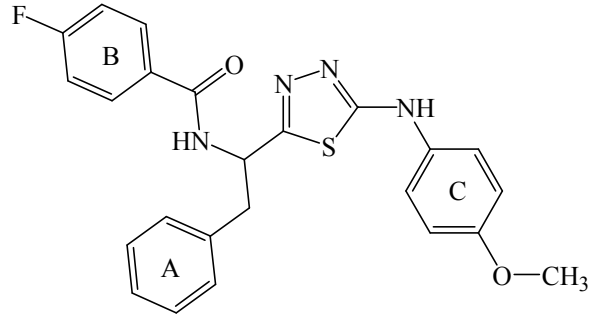


Şekil 4.1.8.1.2. Bileşik [IVb]'nin ¹H NMR spektrumu

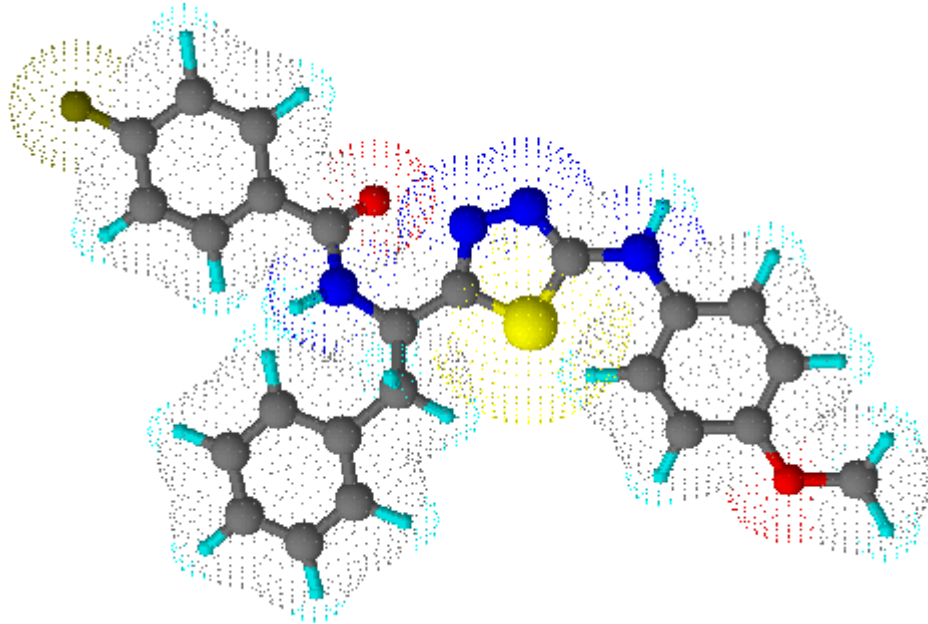


Şekil 4.1.8.1.3. Bileşik [IVb]'nin ^{13}C NMR spektrumu

4.1.9. 4-Floro-*N*-[2-fenil-1-(5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVc] Sentezi



0.20 g (0.43 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIc] bileşiginden hareketle 3.2.4'de verilen genel yöntemle 4-floro-*N*-[2-fenil-1-(5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVc] elde edildi. Verim % 35.41. Gri renkli toz madde, e.n.: 174.8-176.5°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda kısmen çözünür. Dimetilformamid, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.9.1. Bileşik [IVc]'nin moleküler model gösterimi

4.1.9.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{21}FN_4O_2S$ (448.51)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

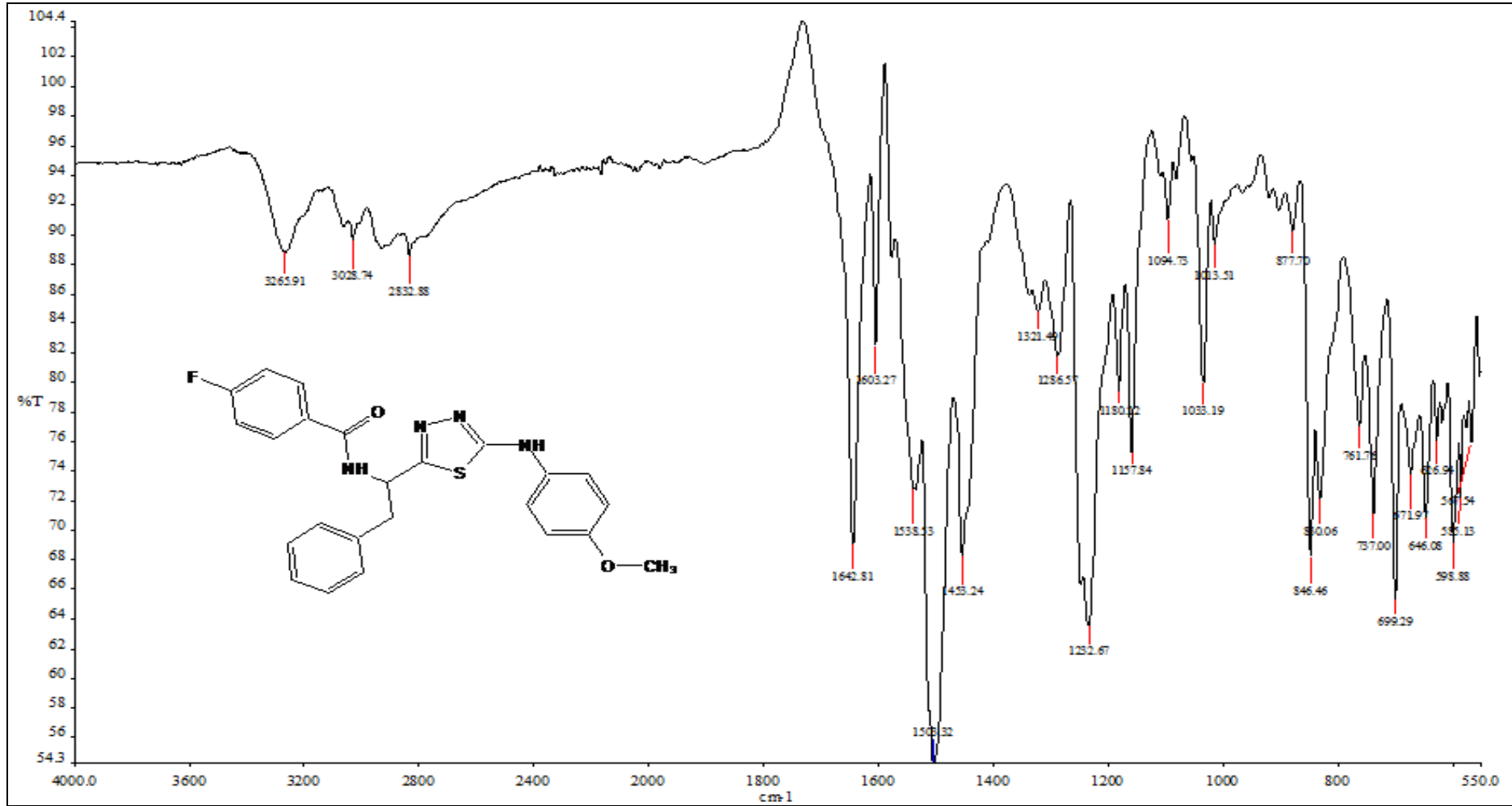
Hesaplanan : C, 64.27; H, 4.72; N, 12.49; S, 7.15

Bulunan : C, 64.35; H, 4.54; N, 12.27; S, 7.01

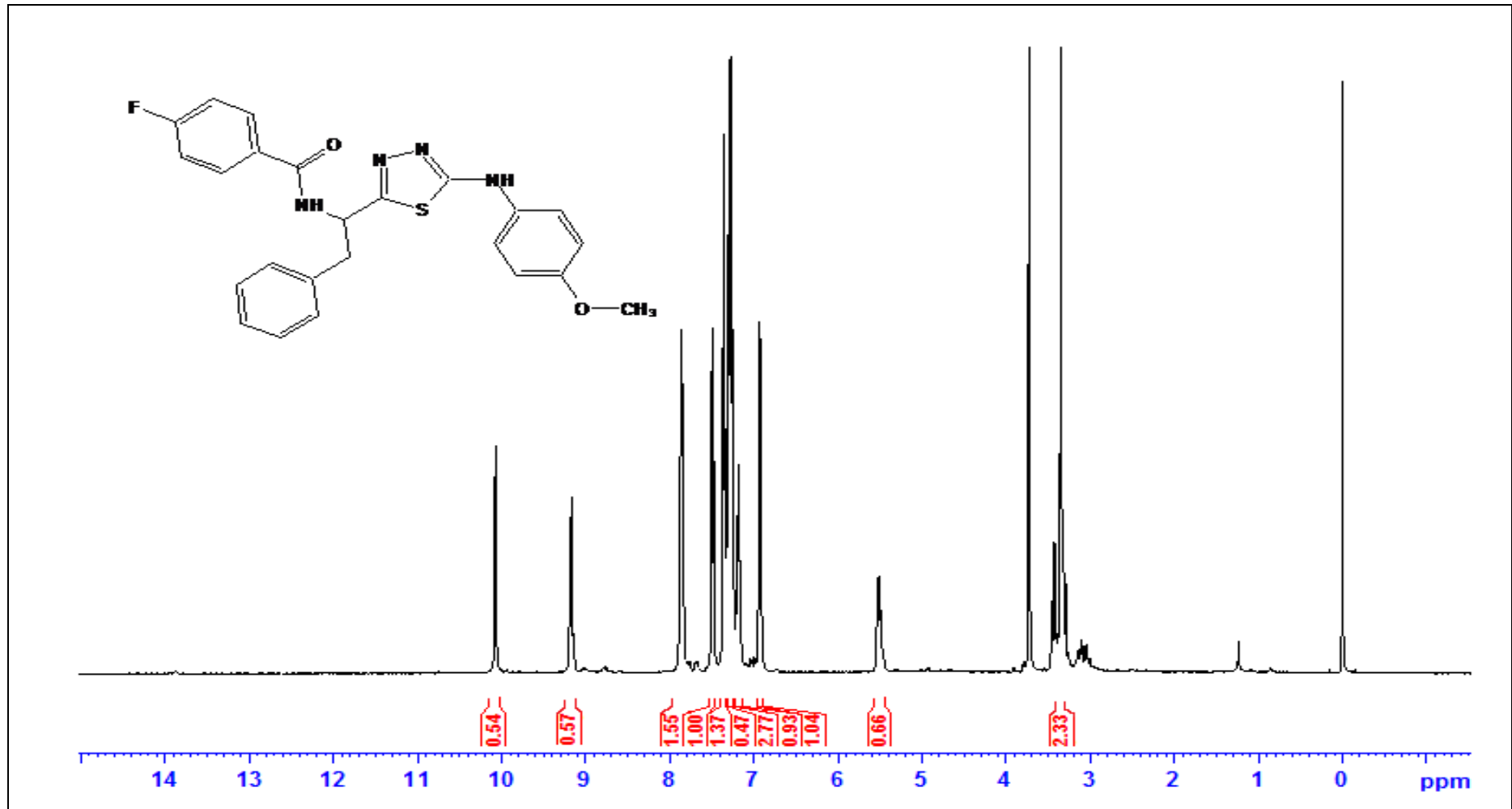
UV (DMF) : λ_{maks} 269.9, 275.07, 280.2, 295.1, 315.17 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3265 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3028 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2832 (alifatik C-H gerilme bandı); 1642 (amite ait C=O gerilme bandı); 1603 (tiyadiazol C=N gerilme bandı) 1538 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1503, 1453 (C=C gerilme bandı); 1321 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1286 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1232, 1180 (C-F gerilme bandı); 846 (1,4-disüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 761 (monosüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.39 (m, 2H, PhCH \underline{H} ₂CH-); 3.46 (s, 3H, -OCH \underline{H} ₃) 5.52 (m, 1H, PhCH \underline{H} ₂CH-); 6.93 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, A halkasının -CH \underline{H} ₂-'ye göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.19 (t, 1H, A halkasının -CH \underline{H} ₂-'ye göre *para* konumundaki protonu, Ar \underline{H}); 7.26-7.37 (m, 6H, A halkasının -CH \underline{H} ₂-'ye göre *meta* konumlarındaki, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.49 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, C halkasının -NH'a göre *meta* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.86 (t, 2H, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 9.18 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz, -CON \underline{H} CH-); 10.08 (s, 1H, PhN \underline{H} -).

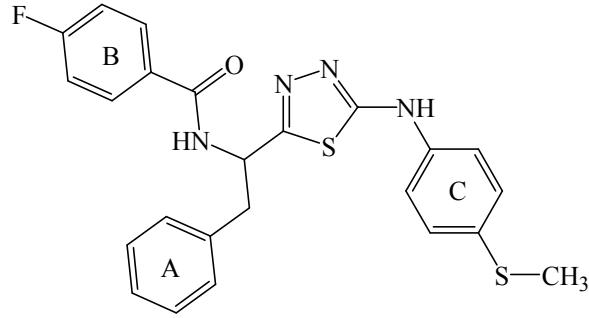


Şekil 4.1.9.1.1. Bileşik [IVc]'nin FT IR spektrumu

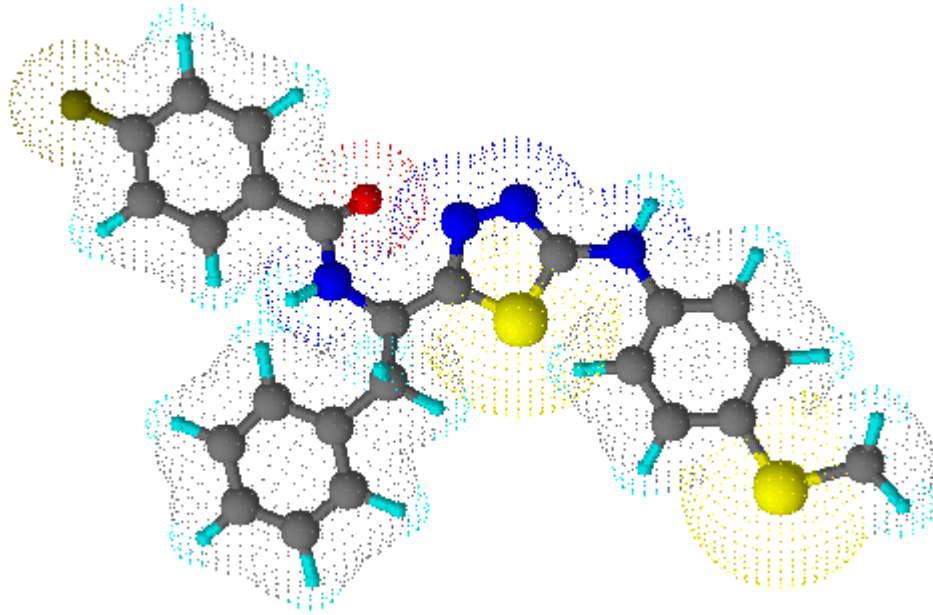


Şekil 4.1.9.1.2. Bileşik [IVc]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.10. 4-Floro-*N*-[2-fenil-1-(5-(4-metiltiyo-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid [IVd] Sentezi



0.20 g (0.41 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metiltiyo-fenilkarbamotiyoi)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid **[IIIId]** bileşiginden hareketle 3.2.4’de verilen genel yöntemeye göre 4-floro-*N*-[2-fenil-1-(5-(4-metiltiyo-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid **[IVd]** elde edildi. Verim % 72.92. Bej renkli toz madde, e.n.: 208.8-210.7°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda kısmen çözünür. Dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.10.1. Bileşik **[IVd]**’nin moleküler model gösterimi

4.1.10.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{21}FN_4OS_2$ (464.58)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

Hesaplanan : C, 62.05; H, 4.56; N, 12.06; S, 13.80

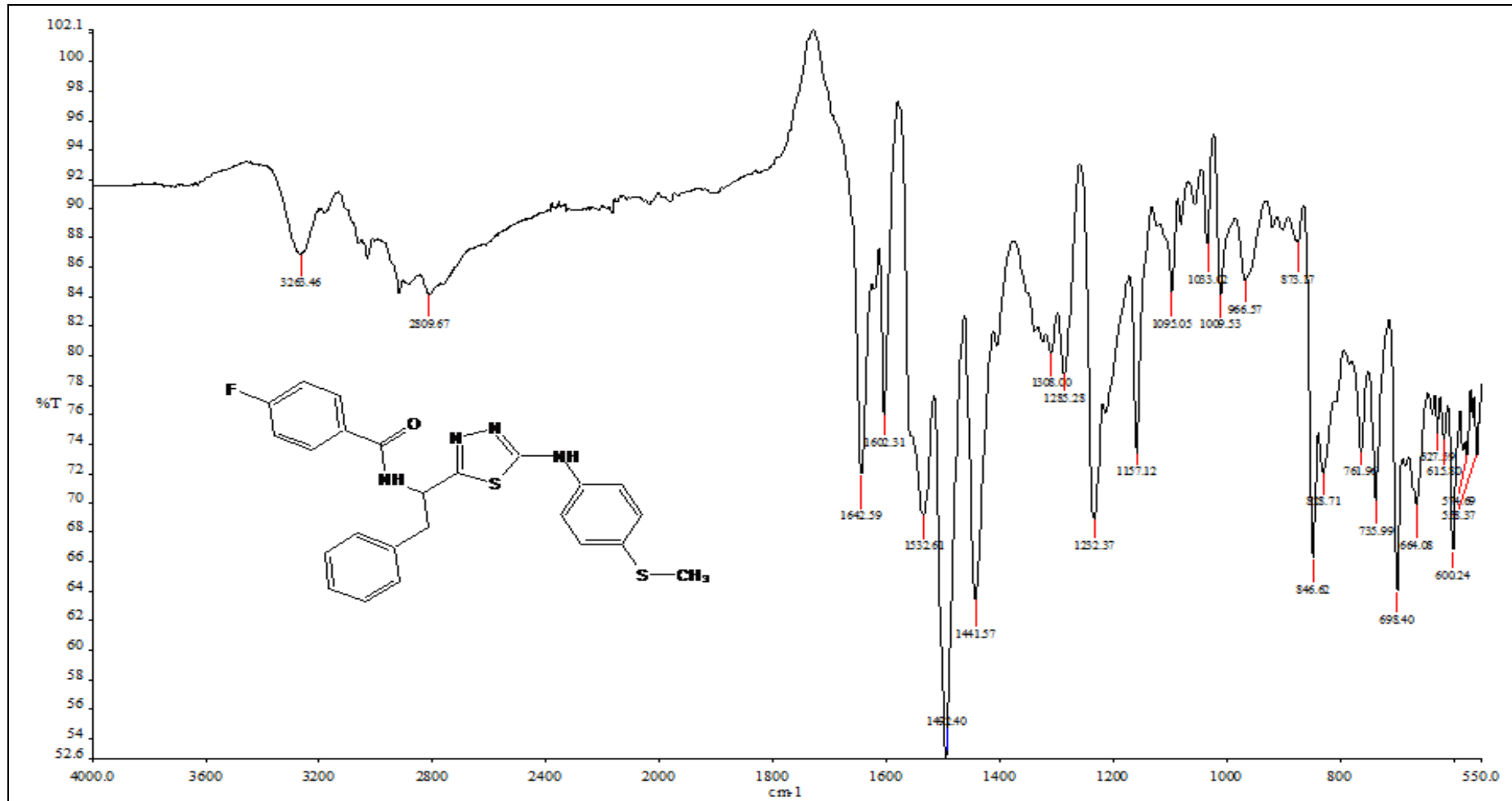
Bulunan : C, 62.13; H, 4.48; N, 12.11; S, 13.22

UV (DMF) : λ_{maks} 269.9, 274.8, 279.5, 299.6, 324.4 nm

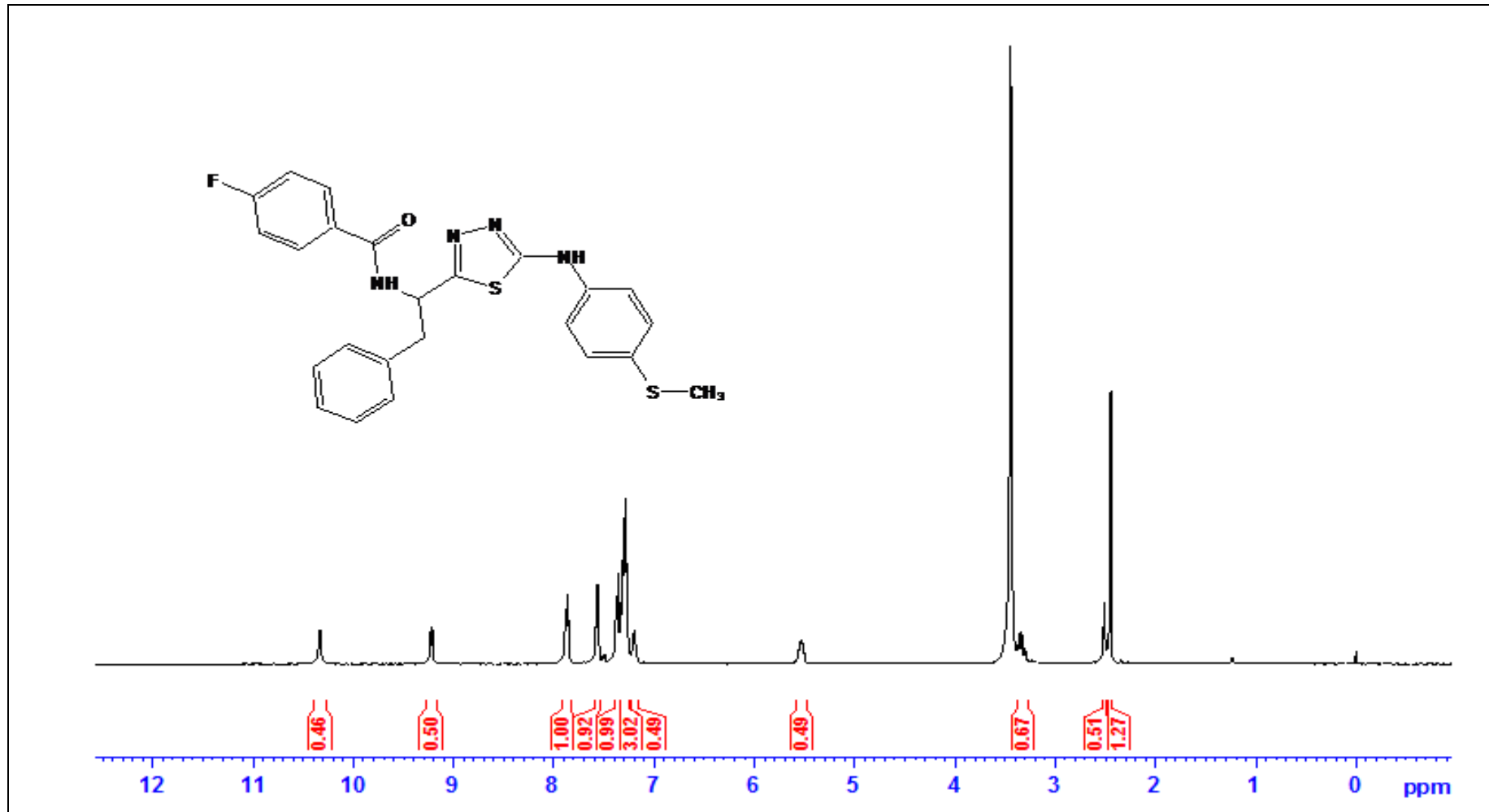
FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3252 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3029 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2920 (alifatik C-H gerilme bandı); 1640 (amite ait C=O gerilme bandı); 1602 (tiyadiazol C=N gerilme bandı) 1533 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1492, 1453, 1404 (C=C gerilme bandı); 1321 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1286 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1229,1157 (C-F gerilme bandı); 847 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 762 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 698 (tiyadiazol C-S-C gerilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 2.45 (s, 3H, -SCH₃); 3.33 (t, 2H, PhCH₂CH-); 5.54 (gs, 1H, PhCH₂CH-); 7.19 (t, 1H, A halkasının -CH₂-'ye göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.28-7.33 (m, 6H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.36 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, C halkasının -NH'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.56 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.87 (t, 2H, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.21 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, -CONHCH-); 10.33 (s, 1H, PhNH-).

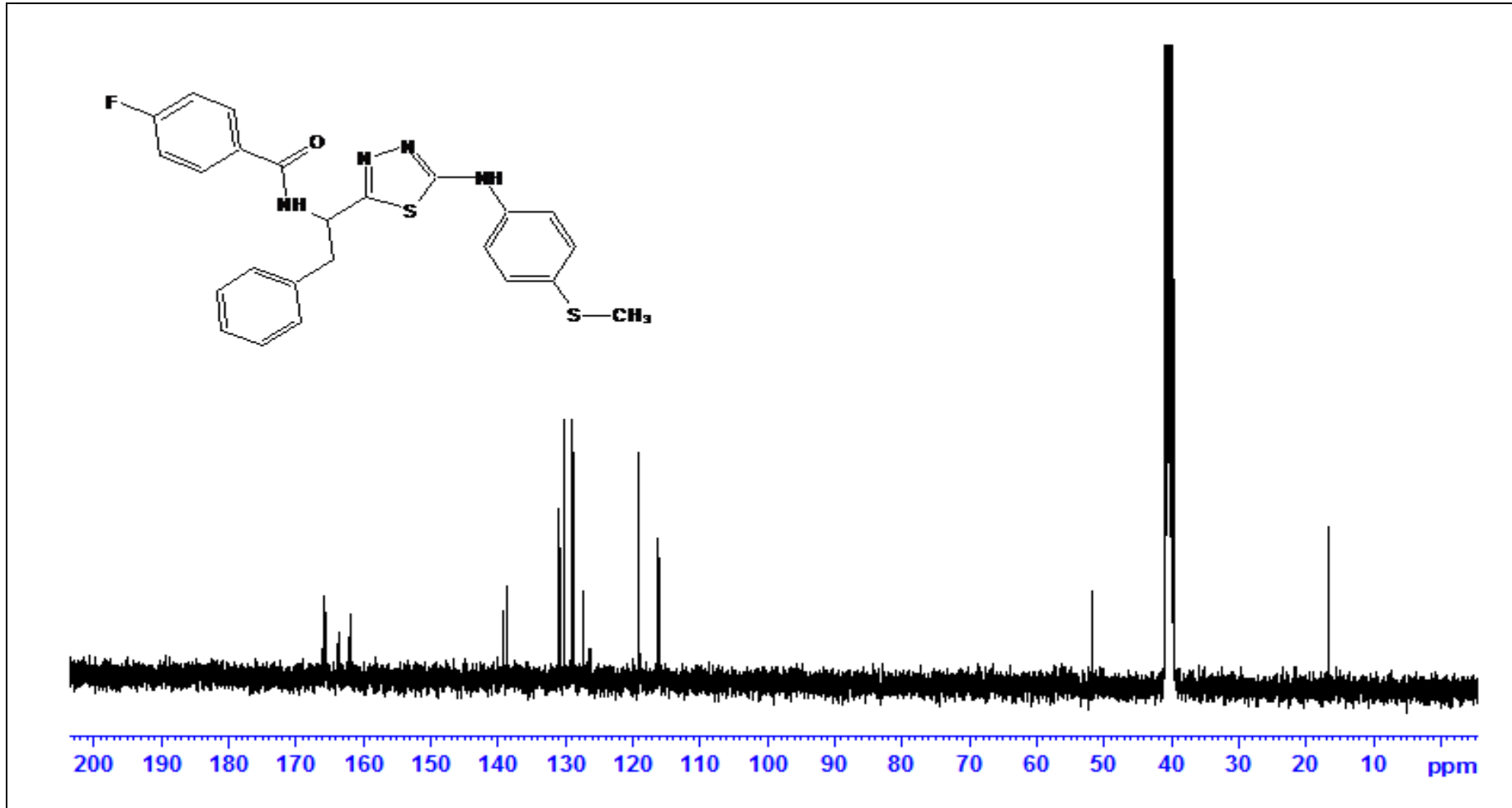
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 165.86 (C=O amit); 165.46 (B halkasına bağlı Flor atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 163.66 (tiyadiazol halkasındaki C=N grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 161.96 (tiyadiazol halkasındaki C=N grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 139.22, 138.73, 130.90, 129.08, 128.78, 127.33, 126.32, 118.98, 116.73, 116.09 (ArC); 51.66 (PhCH₂CH-); 38.33 (PhCH₂CH-); 16.77(-SCH₃).



Şekil 4.1.10.1.1. Bileşik [IVd]'nin FT IR spektrumu

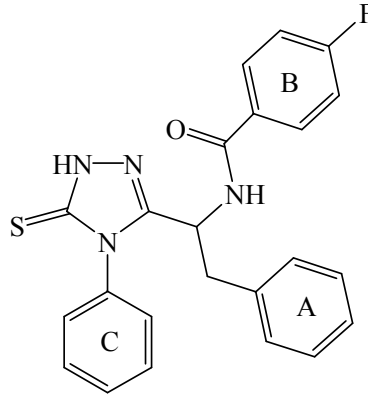


Şekil 4.1.10.1.2. Bileşik [IVd]'nin ¹H NMR spektrumu

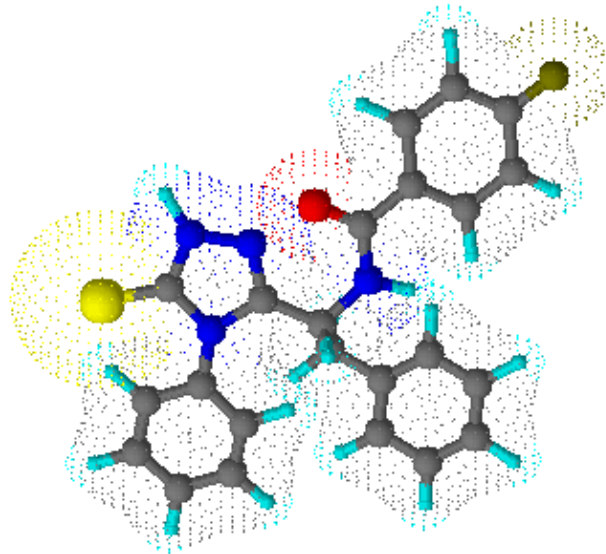


Şekil 4.1.10.1.3. Bileşik [IVd]'nin ¹³C NMR spektrumu

4.1.11. 4-Floro-*N*-[2-fenil-1-(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-benzamid [Va] Sentezi



0.20 g (0.46 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-fenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIa] bileşiginden hareketle 3.2.5'deki genel yönteme göre 4-floro-*N*-[2-fenil-1-(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-benzamid [Va] elde edildi. Verim % 69.39. Kirlı beyaz renklı toz madde, e.n.: 237.7-239.5°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroform, dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.11.1. Bileşik [Va]'nın moleküler model gösterimi

4.1.11.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{19}FN_4OS$ (418.49)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

Hesaplanan : C, 66.01; H, 4.58; N, 13.39; S, 7.66

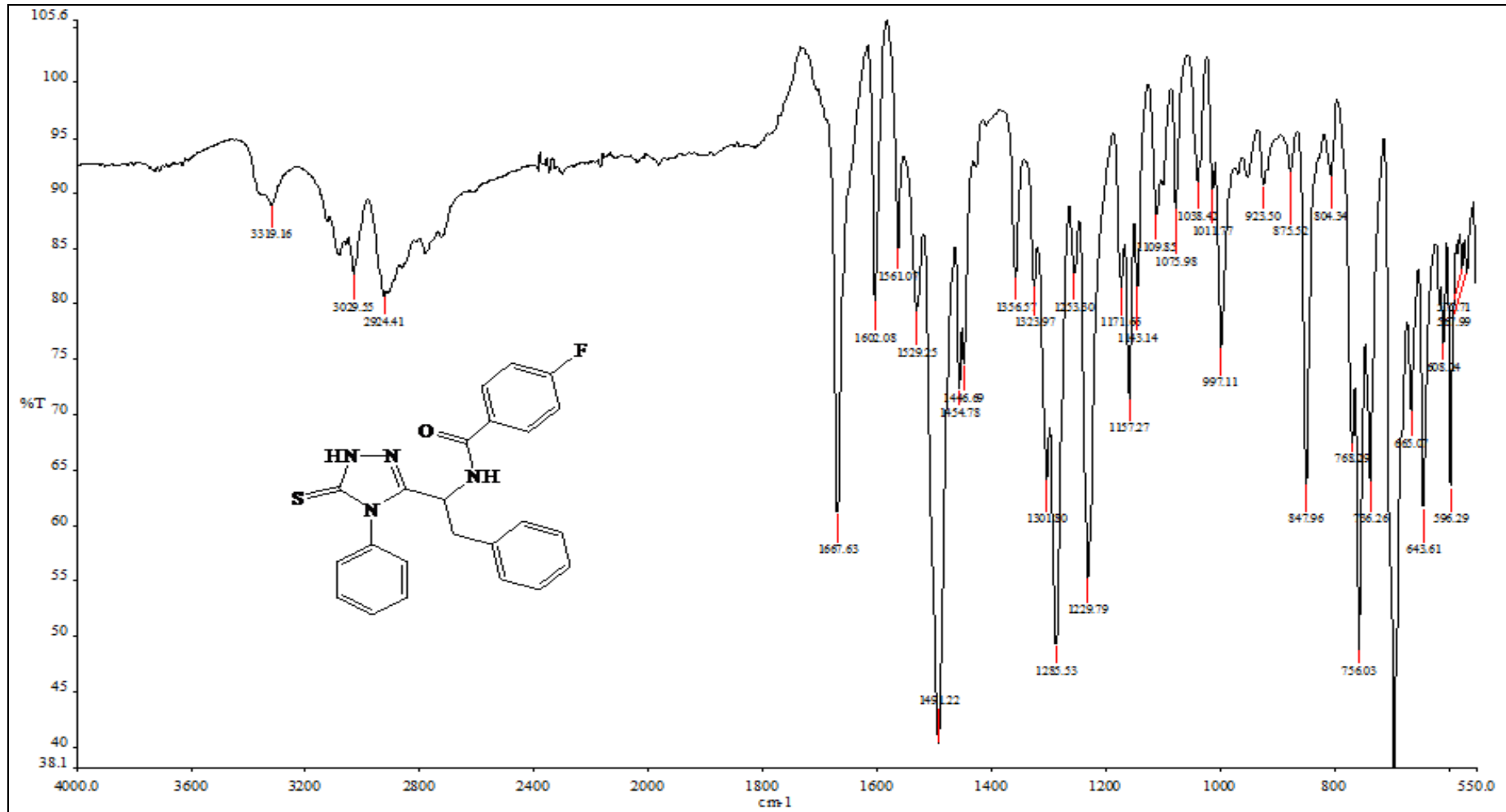
Bulunan : C, 65.45; H, 4.56; N, 13.03; S, 7.06

UV (DMF) : λ_{maks} 269.9, 274.1, 279.2, 285.0, 290.3 nm

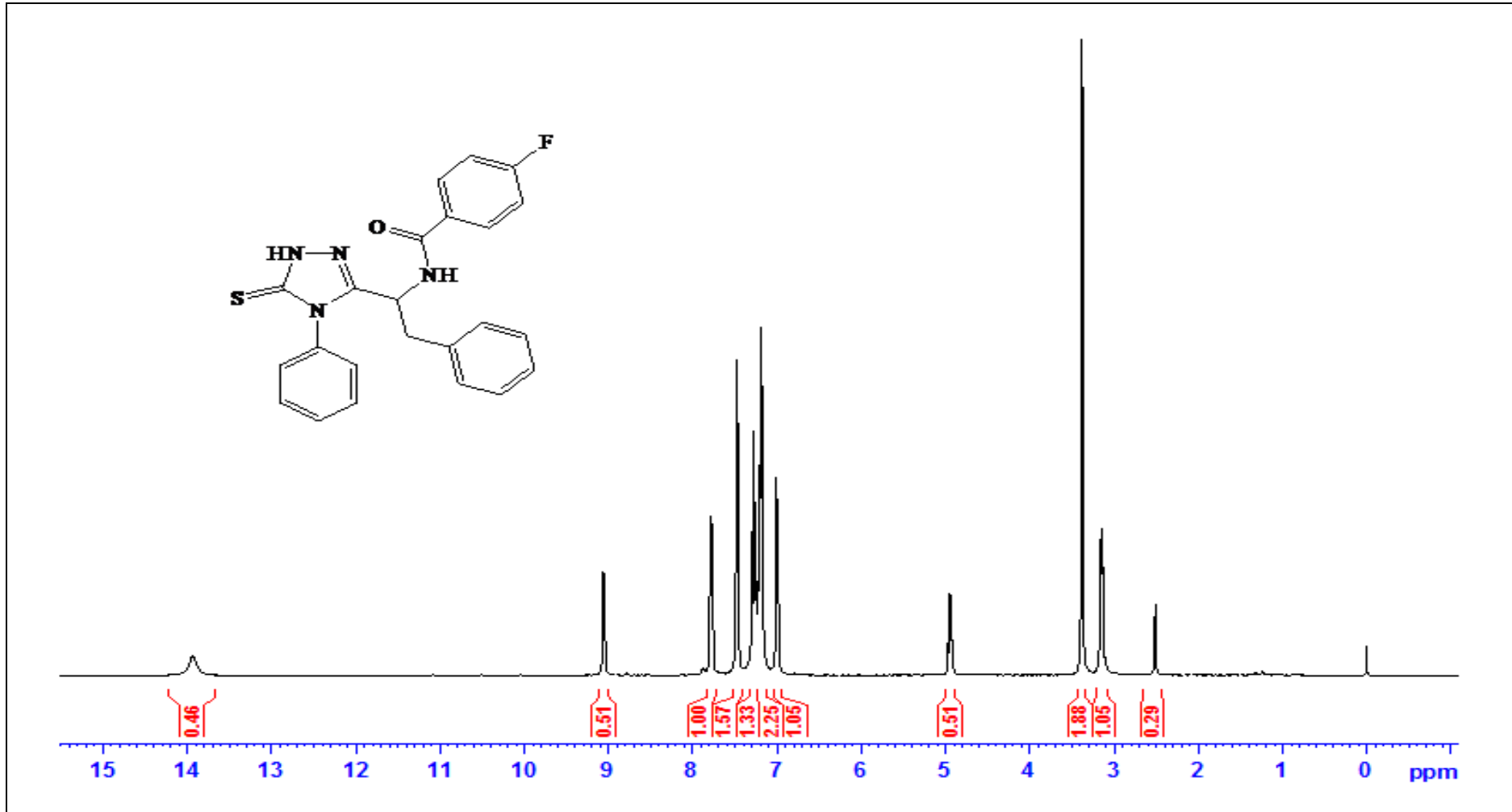
FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3317 (PhCONH, amit I bandı, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3029 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2908 (alifatik C-H gerilme bandı); 1667 (amite ait C=O gerilme bandı); 1601 (triazol C=N gerilme bandı); 1527 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1490, 1455 (C=C gerilme bandı); 1356 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1253 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1229, 1157 (C-F gerilme bandı); 1109 (C=S gerilme bandı); 847 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 694 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.14 (t, 2H, PhCH₂CH-); 4.94 (q, 1H, PhCH₂CH-); 7.00 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, A halkasının -CH₂-'ye göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.17-7.21 (m, 6H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta* ve *para* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının triazole göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.27 (t, 2H, C halkasının triazole göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.48 (t, 2H, C halkasının triazole göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.78 (dd, 2H, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.05 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, -CONHCH-); 13.94 (s, 1H, triazol halkası, -NH-).

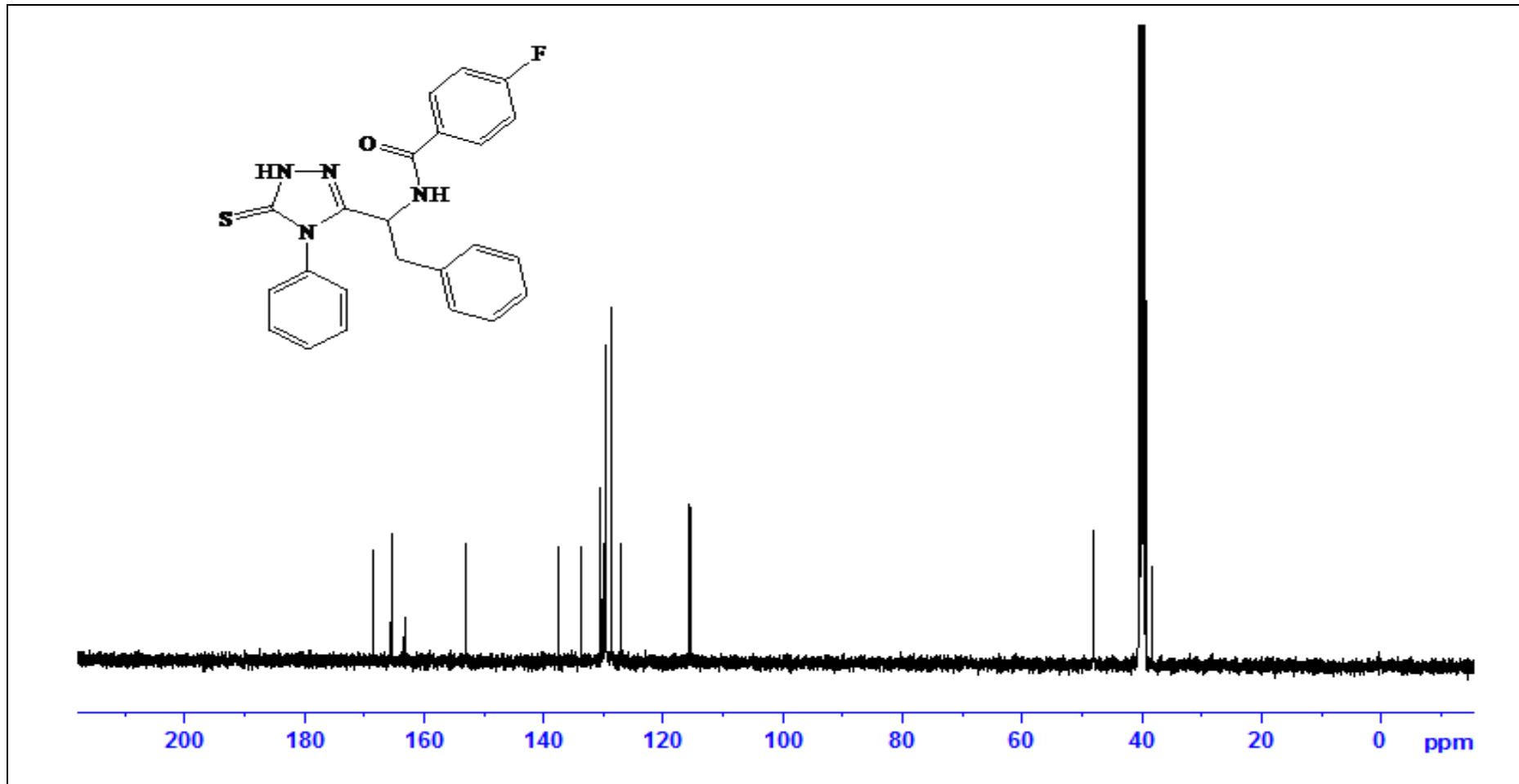
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 168.46 (triazol halkasındaki C=S grubunun karbon atomu), 165.68 (C=O amit); 165.42 (Flor atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 163.20 (triazol halkasındaki C=N grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 153.01 (triazole bağlı *ipso* karbon atomu); 137.64, 133.76, 130.56, 130.47, 129.90, 129.06, 128.69, 127.09, 115.73 (ArC); 48.13 (PhCH₂CH-); 38.33 (PhCH₂CH-).



Şekil 4.1.11.1.1. Bileşik [Va]'nın FT IR spektrumu

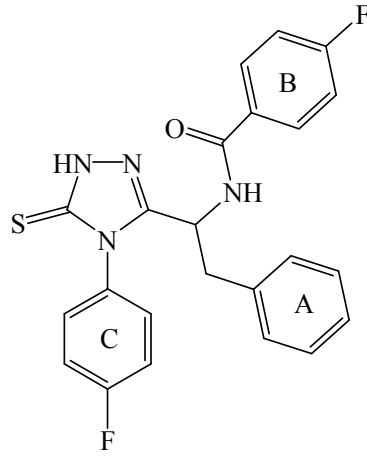


Şekil 4.1.11.1.2. Bileşik [Va]'nın ¹H NMR spektrumu

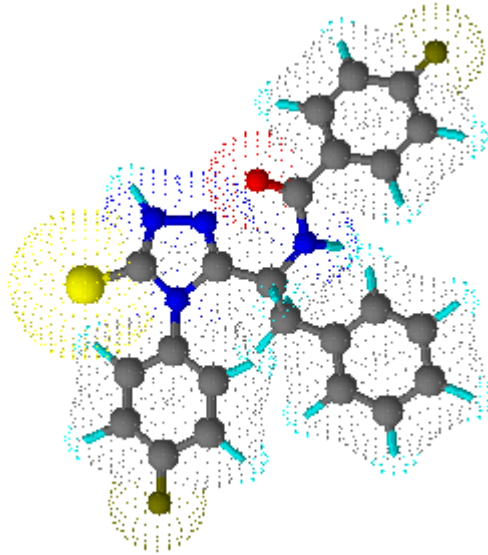


Şekil 4.1.11.1.3. Bileşik [Va]'nın ¹³C NMR spektrumu

4.1.12. 4-Floro-*N*-{1-[4-(4-floro-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vb] Sentezi



0.20 g (0.44 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-florofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIb] bileşiginden hareketle 3.2.5'deki genel yöntemle göre 4-floro-*N*-{1-[4-(4-floro-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vb] elde edildi. Verim % 67.18. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 218.7-220.4°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda, dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.12.1. Bileşik [Vb]'nin moleküler model gösterimi

4.1.12.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{18}F_2N_4OS$ (436.48)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

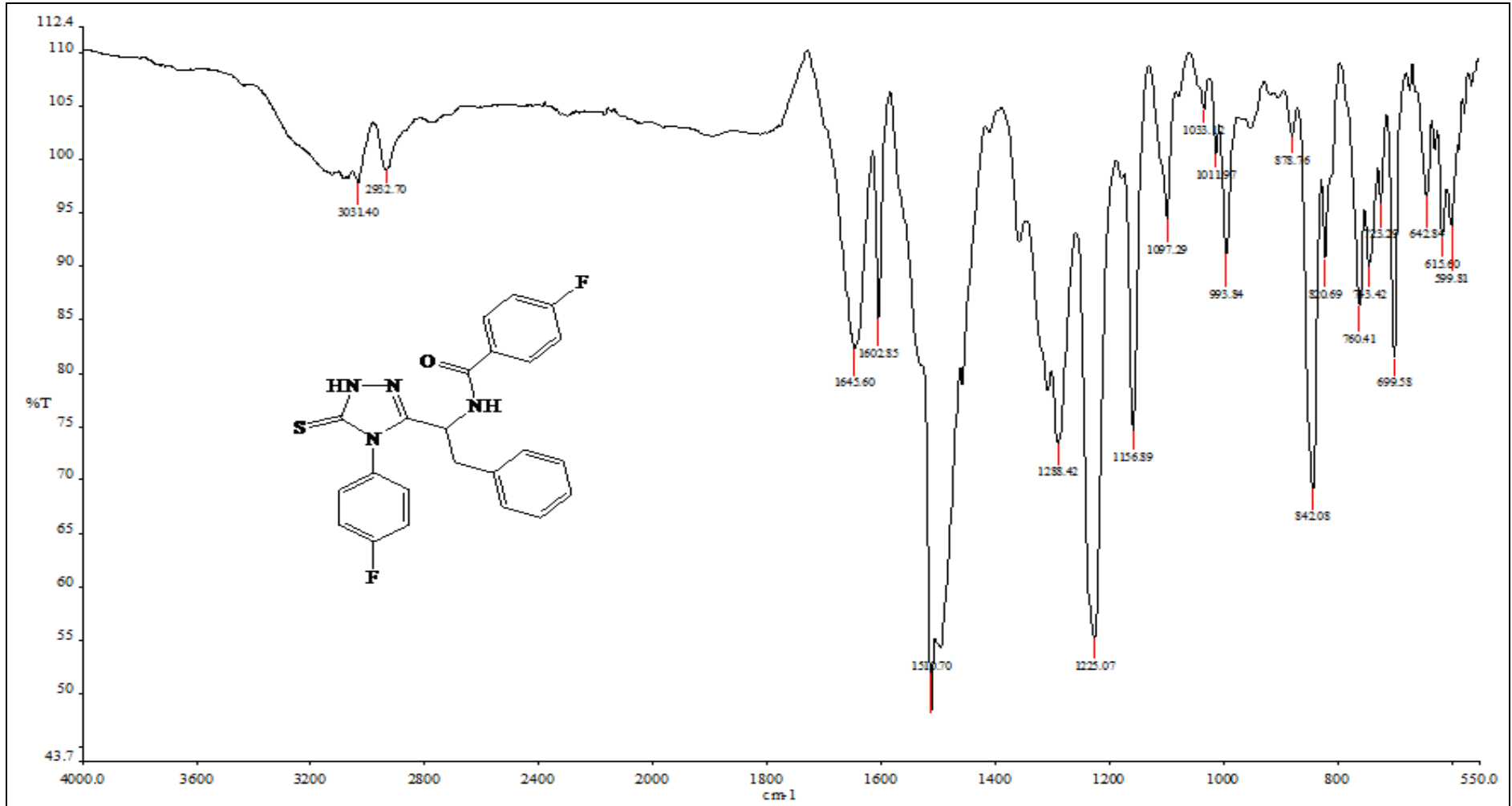
Hesaplanan : C, 63.29; H, 4.16; N, 12.84; S, 7.35

Bulunan : C, 63.15; H, 4.07; N, 12.37; S, 7.22

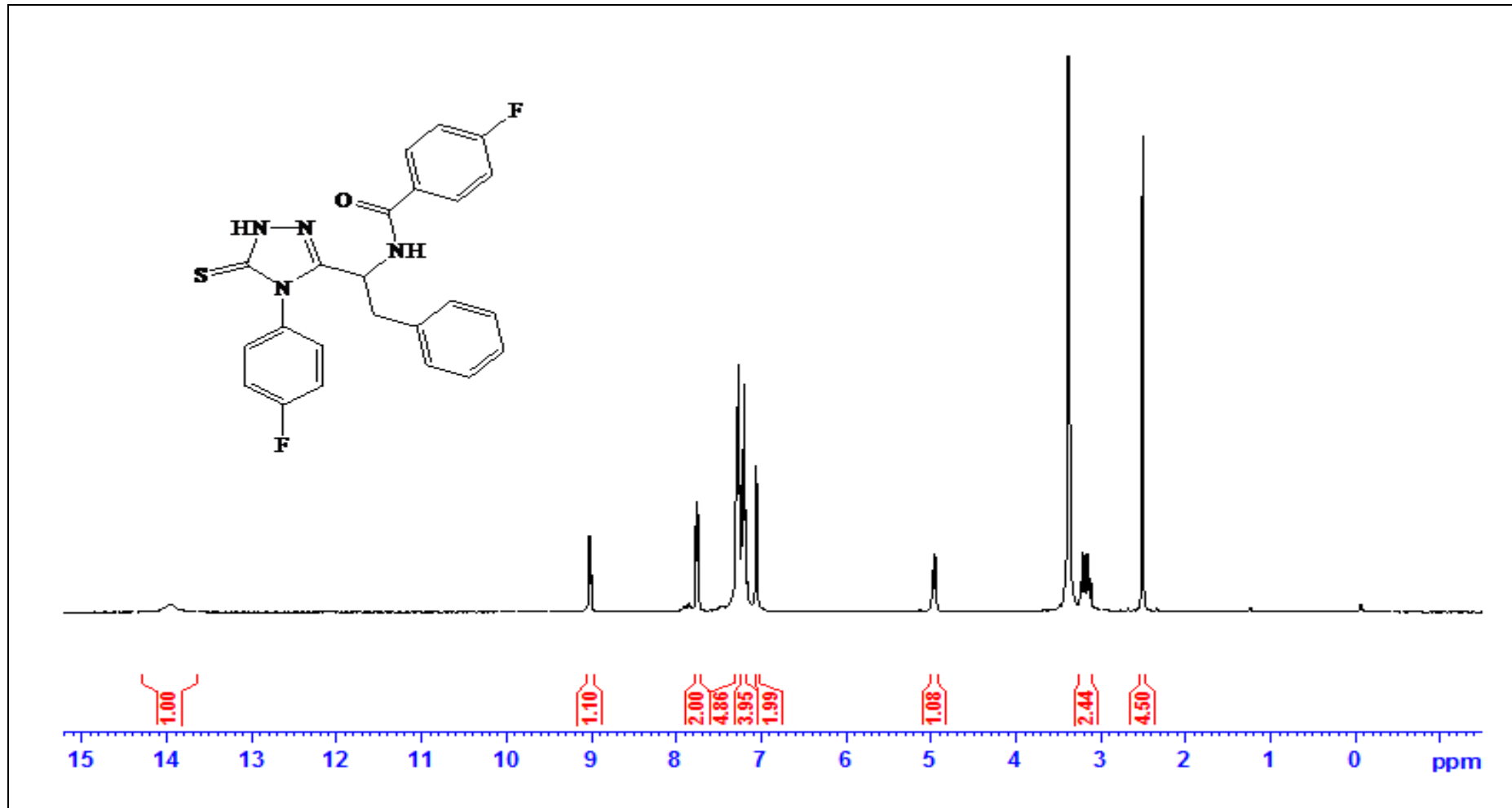
UV (DMF) : λ_{maks} 270.2, 274.8, 279.7, 295.3 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3319 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3031 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2933 (alifatik C-H gerilme bandı); 1645 (amite ait C=O gerilme bandı); 1602 (triazol C=N gerilme bandı); 1510 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1490, 1455 (C=C gerilme bandı); 1356 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1288 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1225, 1157 (C-F gerilme bandı); 1097 (C=S gerilme bandı); 842 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (monosübstitüe aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.12-3.24 (m, 2H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 4.97 (q, 1H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 7.06 (d, 2H, $J=6.8$ Hz, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.16-7.30 (m, 9H, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *meta* ve *para* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının triazole göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.75 (dd, 2H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.01 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, -CONHCH-); 13.96 (s, 1H, triazol halkası, -NH-).

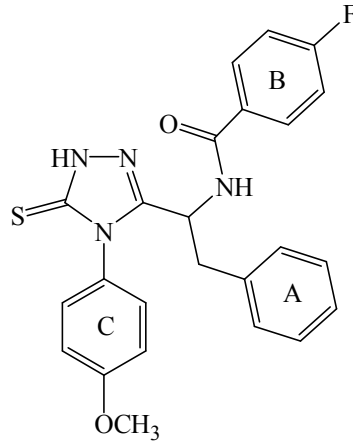


Şekil 4.1.12.1.1. Bileşik [Vb]'nin FT IR spektrumu

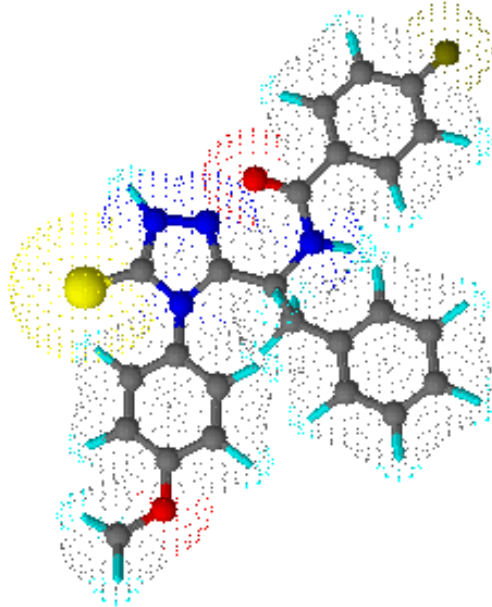


Şekil 4.1.12.1.2. Bileşik [Vb]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.13. 4-Floro-*N*-{1-[4-(4-metoksi-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vc] Sentezi



0.20 g (0.43 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIc] bileşiginden hareketle 3.2.5'deki genel yöntemle göre 4-floro-*N*-{1-[4-(4-metoksi-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vc] elde edildi. Verim % 65.10. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 180.5-182.7°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda, dimetilformamid, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.13.1. Bileşik [Vc]'nin moleküler model gösterimi

4.1.13.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{21}FN_4O_2S$ (448.51)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

Hesaplanan : C, 64.27; H, 4.72; N, 12.49; S, 7.15

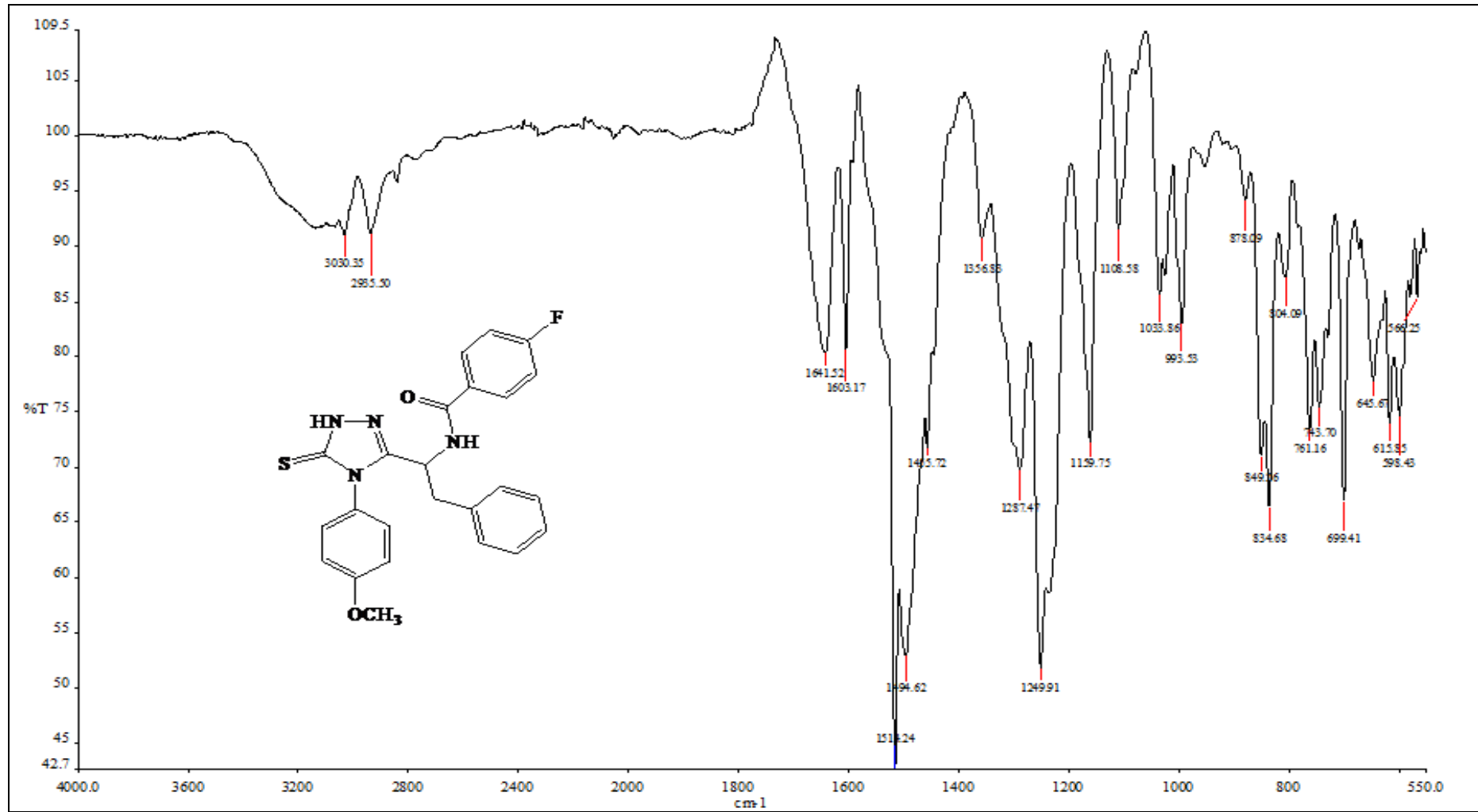
Bulunan : C, 64.07; H, 4.70; N, 12.84; S, 7.19

UV (DMF) : λ_{maks} 269.7, 274.8, 279.7, 295.2 nm

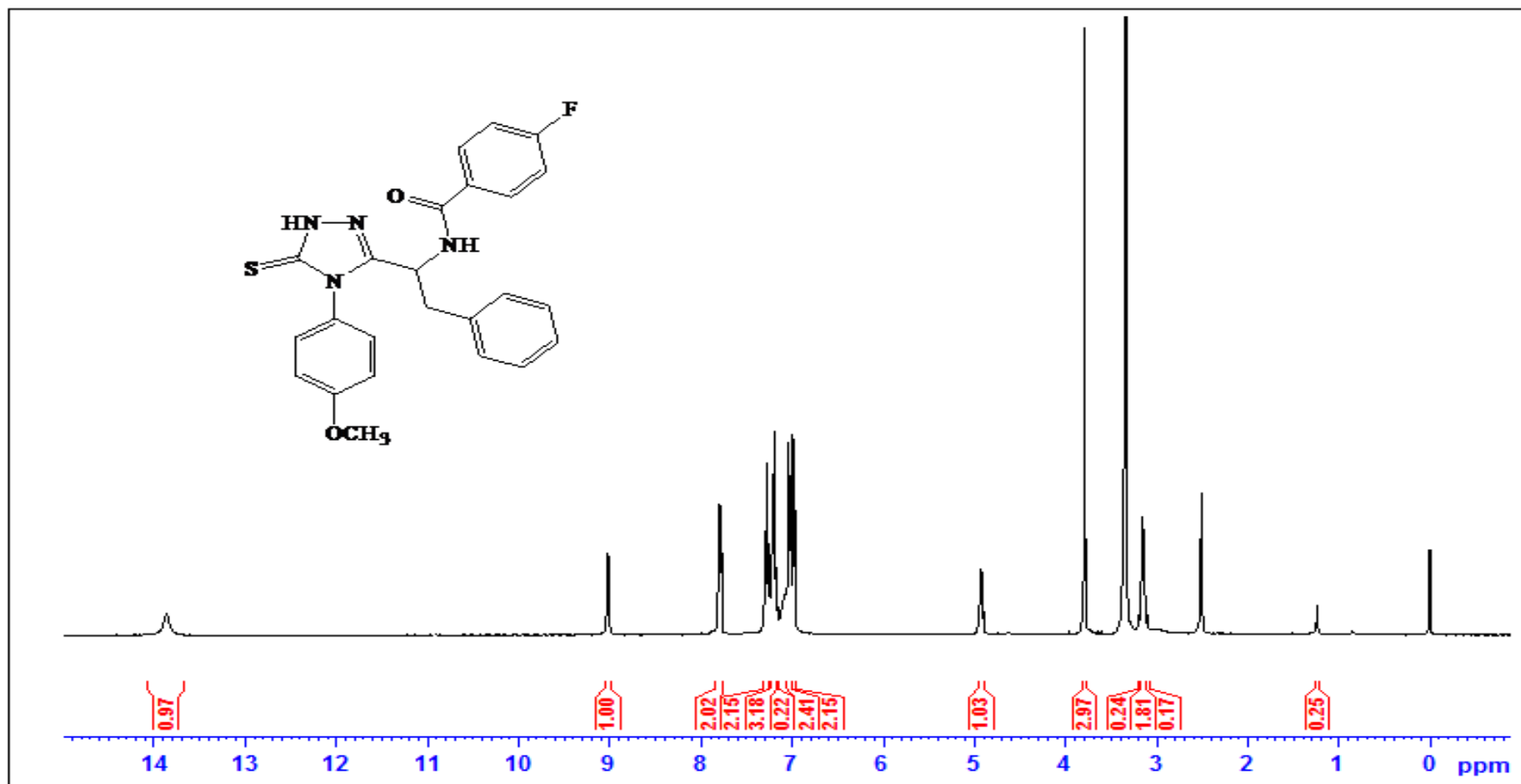
FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})) : 3326 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3030 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2936 (alifatik C-H gerilme bandı); 1642 (amite ait C=O gerilme bandı); 1603 (triazol C=N gerilme bandı); 1521 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1496, 1455 (C=C gerilme bandı); 1354 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1288 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1220, 1160 (C-F gerilme bandı); 1108 (C=S gerilme bandı); 835 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 3.13-3.18 (m, 2H, PhCH \underline{H}_2 CH-); 3.79 (s, 3H, -OCH \underline{H}_3); 4.93 (q, 1H, PhCH \underline{H}_2 CH-); 6.98 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, C halkasının triazole göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.03 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, A halkasının -CH \underline{H}_2 -'ye göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.18-7.30 (m, 7H, A halkasının -CH \underline{H}_2 -'ye göre *meta* ve *para* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının triazole göre *meta* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 7.79 (dd, 2H, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, Ar \underline{H}); 9.02 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, -CON \underline{H} CH-); 13.90 (s, 1H, triazol halkası, -N \underline{H} -).

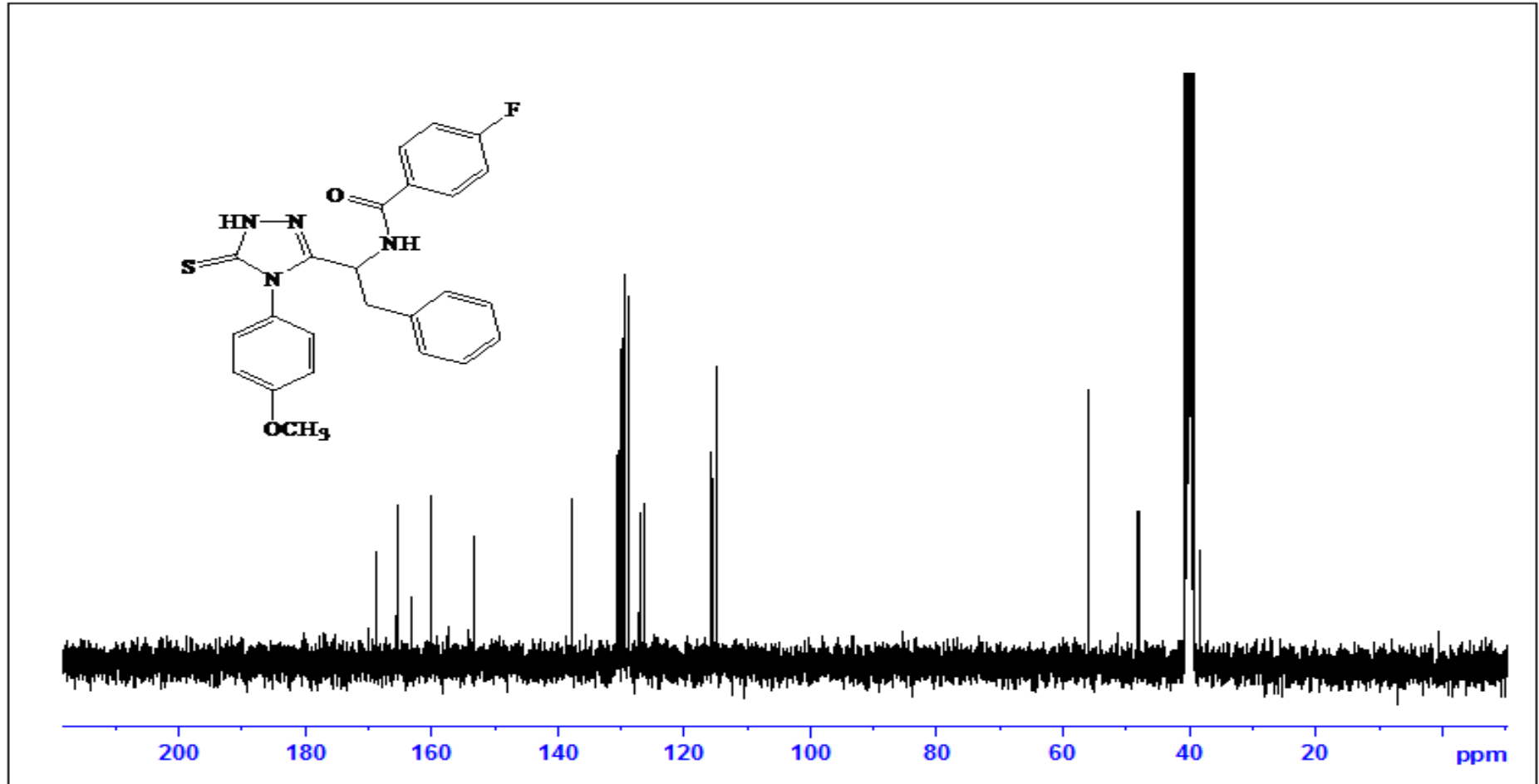
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 168.73 (triazol halkasındaki $\underline{C}=S$ grubunun karbon atomu), 165.41 ($\underline{C}=O$ amit); 163.24 (Flor atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 160.12 (triazol halkasındaki $\underline{C}=N$ grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 153.24 (triazole bağlı *ipso* karbon atomu); 137.66, 130.46, 129.90, 129.56, 128.73, 127.06, 115.70, 114.88 (Ar \underline{C}); 55.92 (PhCH \underline{H}_2 CH-); 48.10 (Ph $\underline{C}H_2$ CH-); 39.39 (-O $\underline{C}H_3$).



Şekil 4.1.13.1.1. Bileşik [Vc]'nin FT IR spektrumu

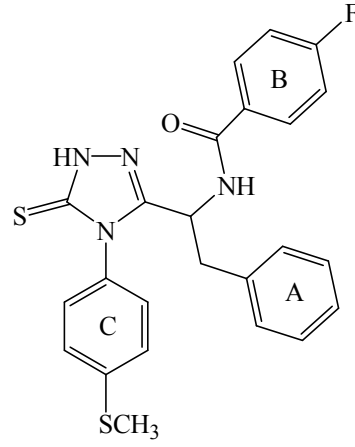


Şekil 4.1.13.1.2. Bileşik [Vc]'nin ¹H NMR spektrumu

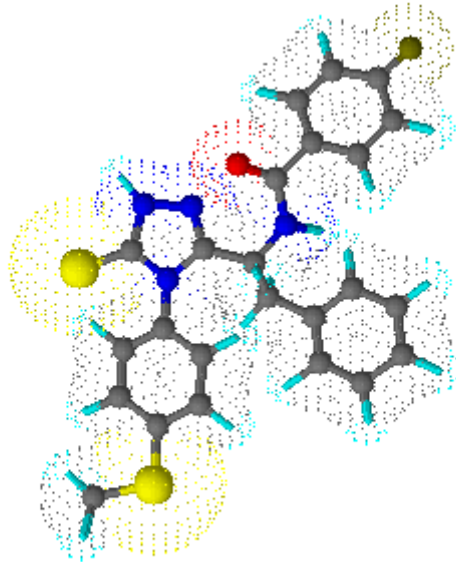


Şekil 4.1.13.1.3. Bileşik [Vc]'nin ¹³C NMR spektrumu

4.1.14. 4-Floro-*N*-{1-[4-(4-metiltiyo-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4] triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid [Vd] Sentezi



0.20 g (0.41 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metiltiyofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid **[IIIId]** bileşiginden hareketle **3.2.5**'deki genel yöntemle göre 4-floro-*N*-{1-[4-(4-metoksi-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid **[Vd]** elde edildi. Verim % 78.22. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 185.2-186.6°C. Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda, dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.14.1. Bileşik **[Vd]**'nin moleküler model gösterimi

4.1.14.1. Analitik ve Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{21}FN_4OS_2$ (464.58)

Elementel Analiz (C, H, N, S tayini) :

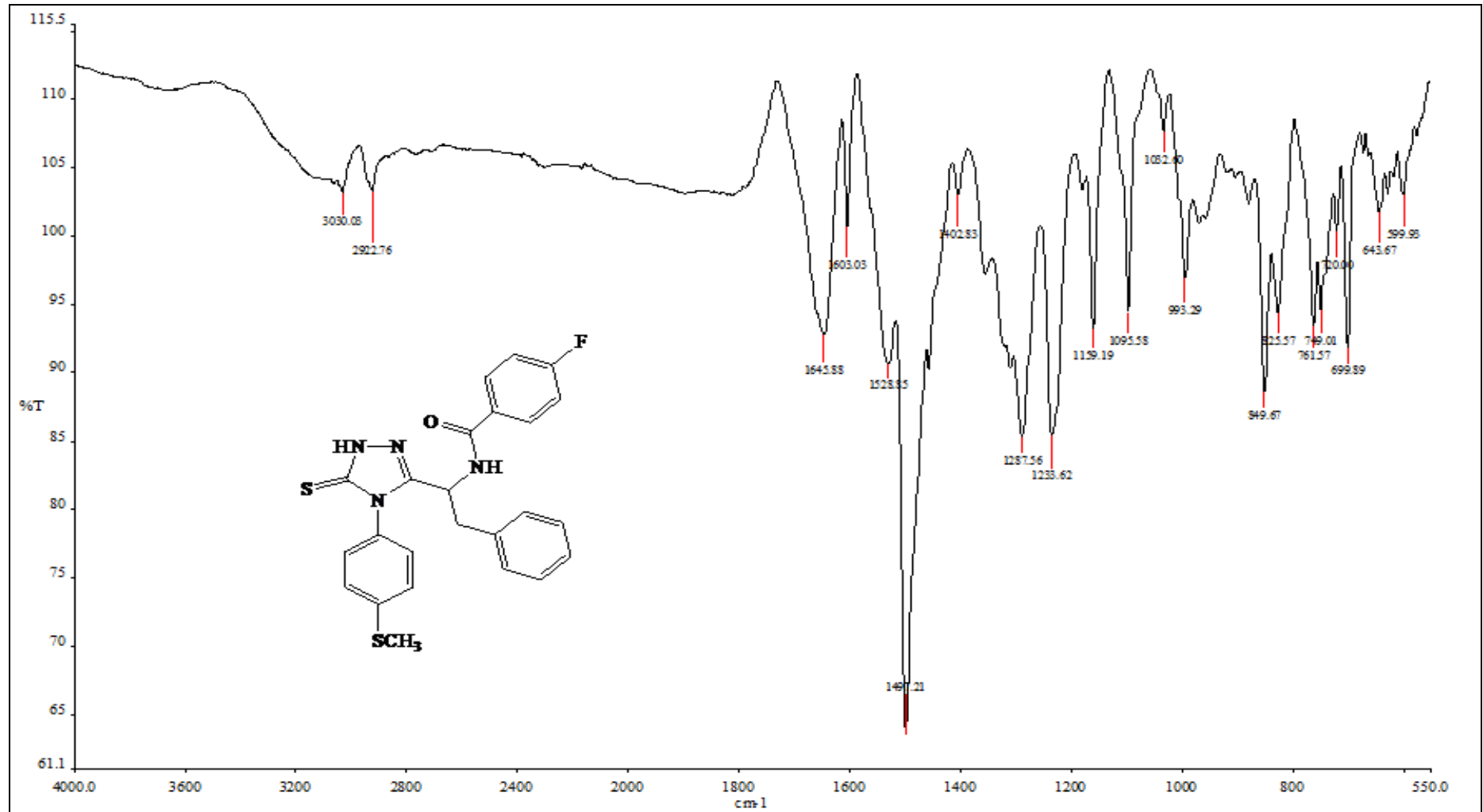
Hesaplanan : C, 62.05; H, 4.56; N, 12.06; S, 13.80

Bulunan : C, 62.18; H, 4.44; N, 12.18; S, 13.42

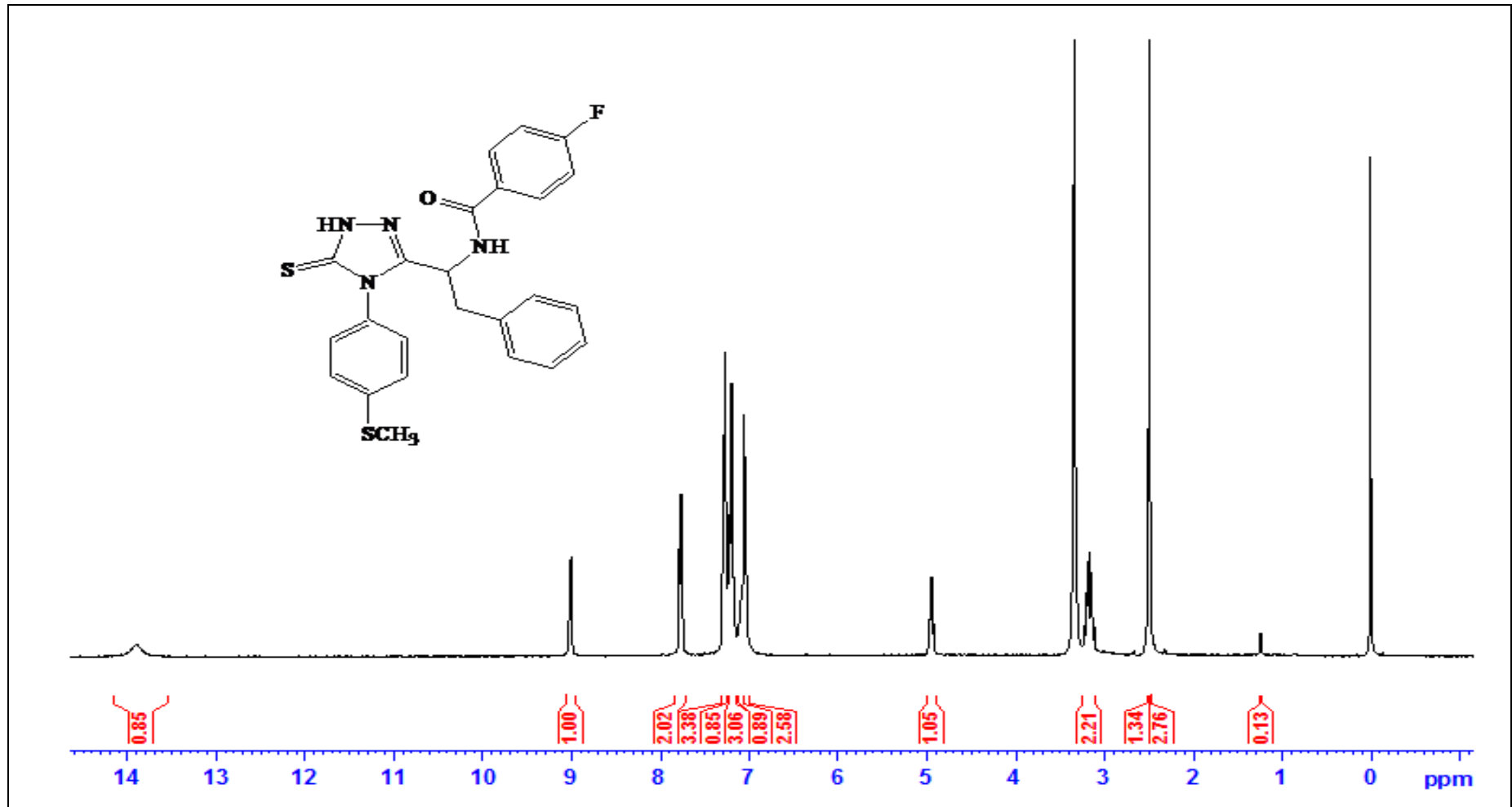
UV (DMF) : λ_{maks} 269.9, 279.7, 285.3, 299.9 nm

FT IR (ν_{maks} (cm⁻¹)) : 3312 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3030 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2922 (alifatik C-H gerilme bandı); 1644 (amite ait C=O gerilme bandı); 1602 (triazol C=N gerilme bandı) 1528 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1497, 1403 (C=C gerilme bandı); 1356 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1287 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1233, 1159 (C-F gerilme bandı); 1095 (C=S gerilme bandı); 849 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm) : 2.49 (s, 3H, -SCH₃); 3.03-3.23 (m, 2H, PhCH₂CH-); 4.95 (q, 1H, PhCH₂CH-); 7.05 (d, 2H, *J*=6.8 Hz, A halkasının -CH₂-'ye göre *orto* konumlarındaki protonu, ArH); 7.16-7.30 (m, 9H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta* ve *para* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının triazole göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.77 (t, 2H, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.01 (d, 1H, *J*=7.2 Hz, -CONHCH-); 13.90 (s, 1H, triazol halkası, -NH-).

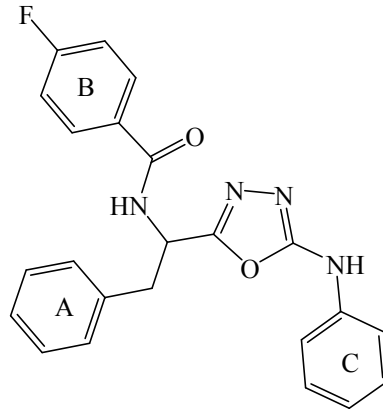


Şekil 4.1.14.1.1. Bileşik [Vd]'nin FT IR spektrumu

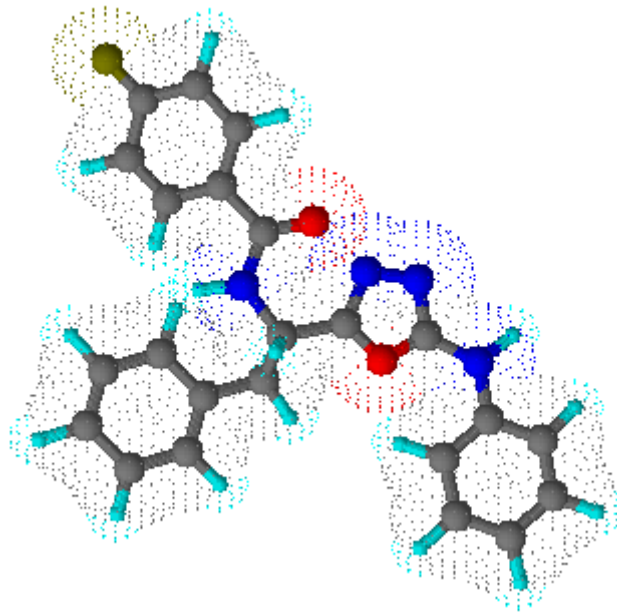


Şekil 4.1.14.1.2. Bileşik [Vd]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.15. 4-Floro-*N*-[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-etil]-benzamid [VIa] Sentezi



0.20 g (0.46 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-fenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIa] bileşiginden hareketle 3.2.6'daki genel yöntemle göre 4-floro-*N*-[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-etil]- benzamid [VIa] elde edildi. Verim % 40.03. Açık sarı renkli toz madde, e.n.: 198.7°C (dekompoze). Suda ve dietilerde çözünmez. Kloroform, dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.15.1. Bileşik [VIa]'nın moleküler model gösterimi

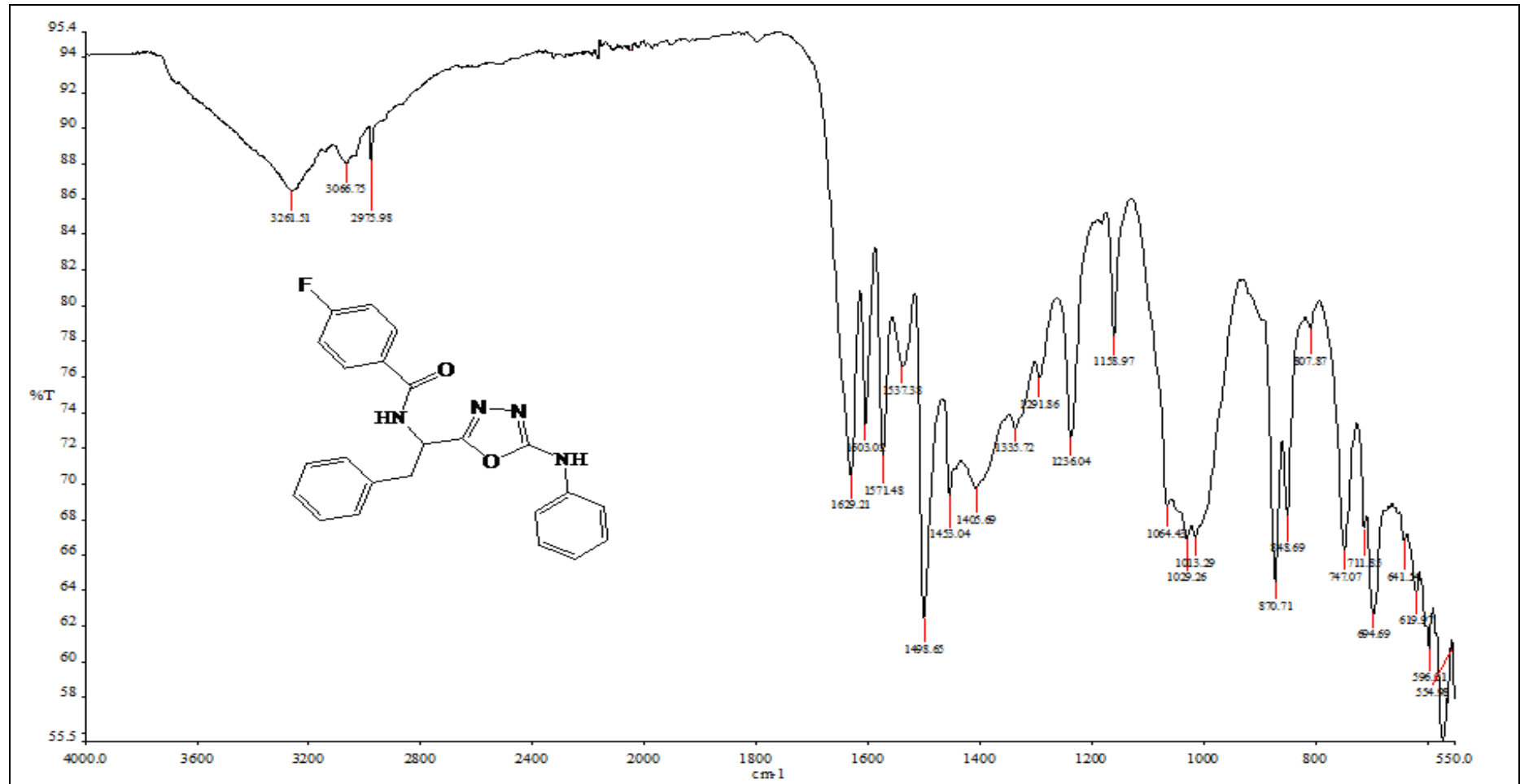
4.1.15.1. Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{23}H_{19}FN_4O_2$ (402.42)

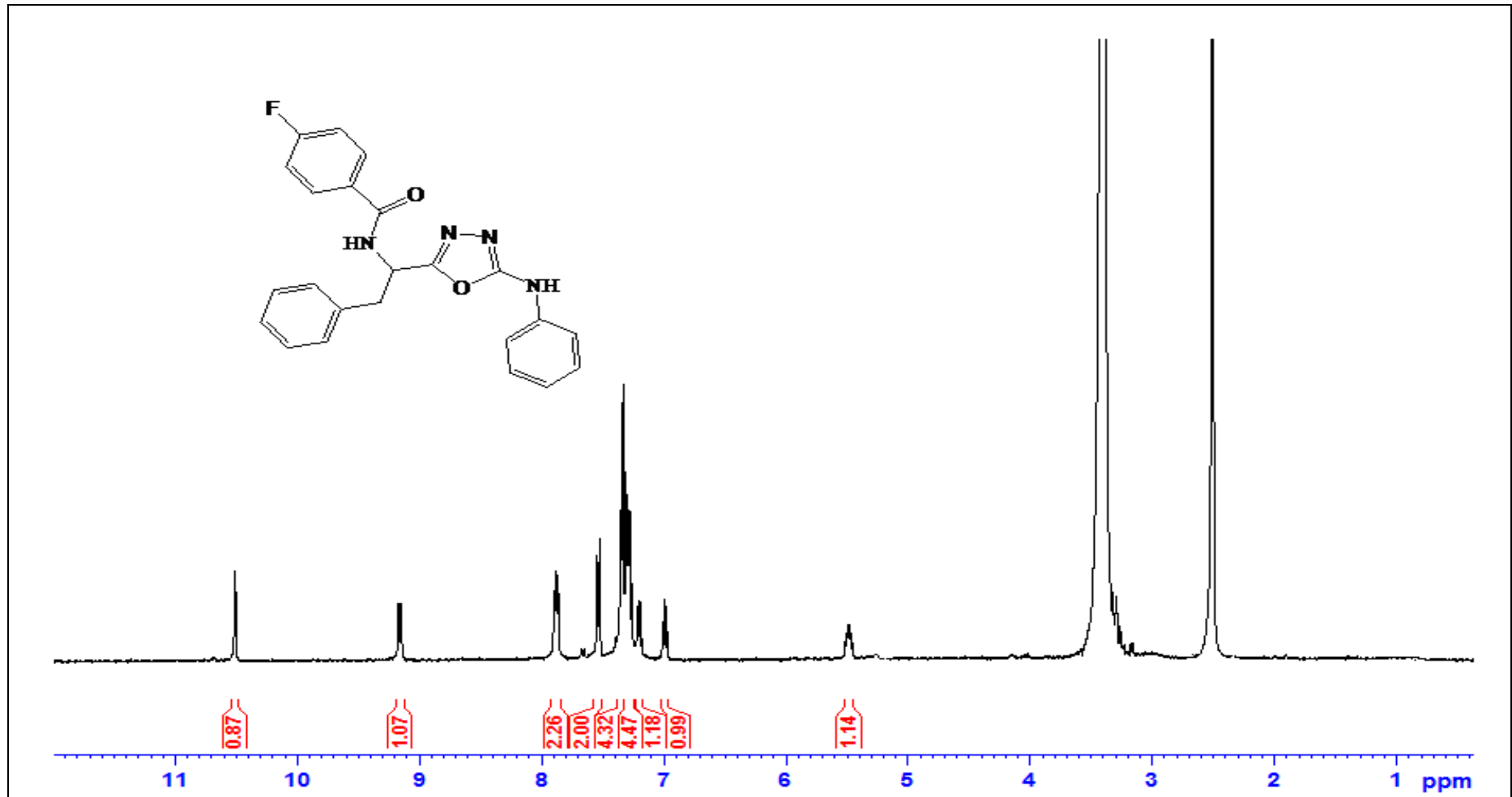
UV (DMF): λ_{maks} 269.7, 275.8, 279.7, 285.3, 295.2 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3312 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3066 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2975 (alifatik C-H gerilme bandı); 1629 (amite ait C=O gerilme bandı); 1603, 1571 (oksadiazol C=N gerilme bandı); 1537 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1498, 1453, 1405 (C=C gerilme bandı); 1335 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1291 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1236, 1158 (C-F gerilme bandı); 1013 (oksadiazol C-O-C gerilme bandı); 848 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 694 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.16-3.23 (m, 2H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 5.46-5.51 (m, 1H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 6.99 (t, 1H, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.20 (t, 1H, C halkasının -NH'a göre *para* konumundaki protonu, ArH); 7.26-7.35 (m, 8H, A halkasının -CH $\underline{2}$ -'ye göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.54 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, C halkasının -NH'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.88 (dd, 2H, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.17 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, -CONHCH-); 10.50 (s, 1H, PhNH-).

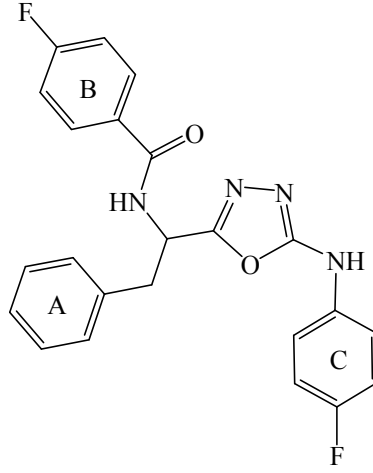


Şekil 4.1.15.1.1. Bileşik [VIa]'nın FT IR spektrumu

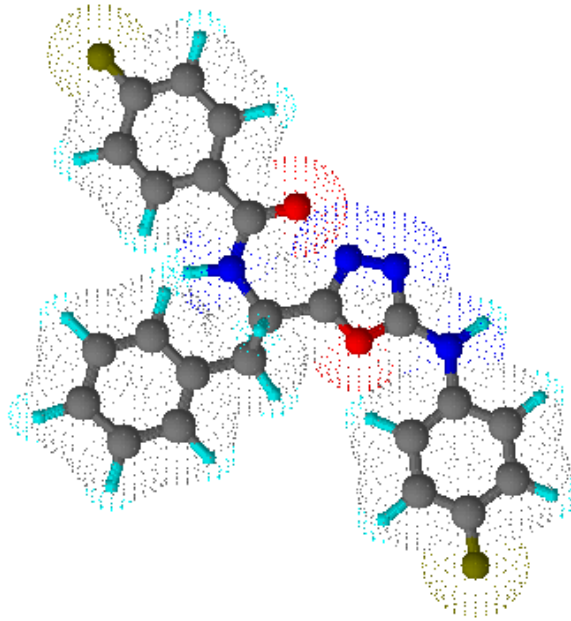


Şekil 4.1.15.1.2. Bileşik [IVa]'nın ¹H NMR spektrumu

4.1.16. 4-Floro-*N*-1-[5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid [VIb] Sentezi



0.20 g (0.44 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-florofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIb] bileşiginden hareketle 3.2.6'daki genel yöntemle göre 4-floro-*N*-1-[5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid [VIb] elde edildi. Verim % 67.18. Beyaz renkli toz madde, e.n.: 218.3°C (dekompoze). Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda, dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.16.1. Bileşik [VIb]'nin moleküler model gösterimi

4.1.16.1. Spektroskopik Analiz Verileri

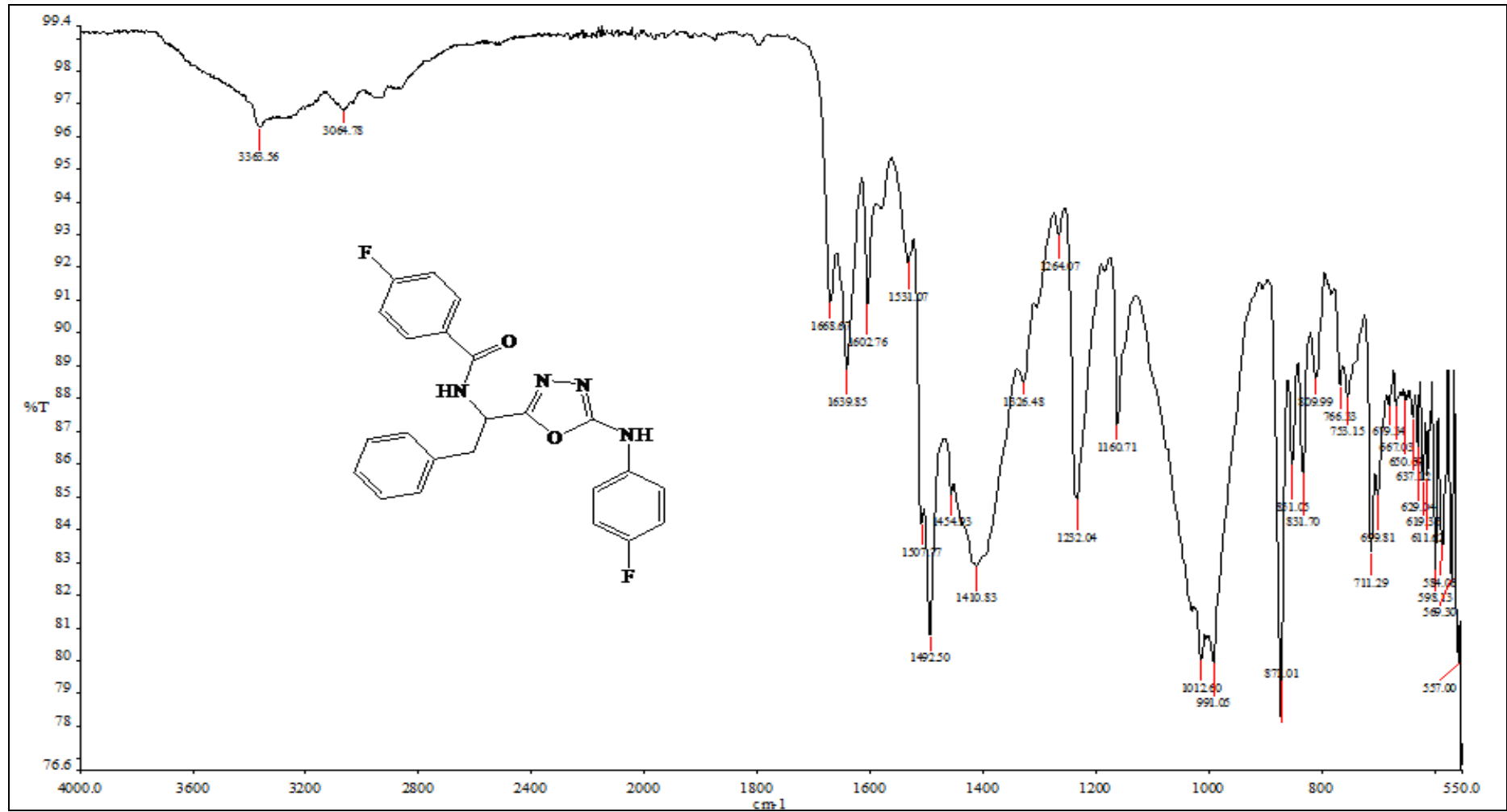
$C_{23}H_{18}F_2N_4O_2$ (420.41)

UV (DMF): λ_{maks} 269.7, 275.1, 279.9, 304.3 nm

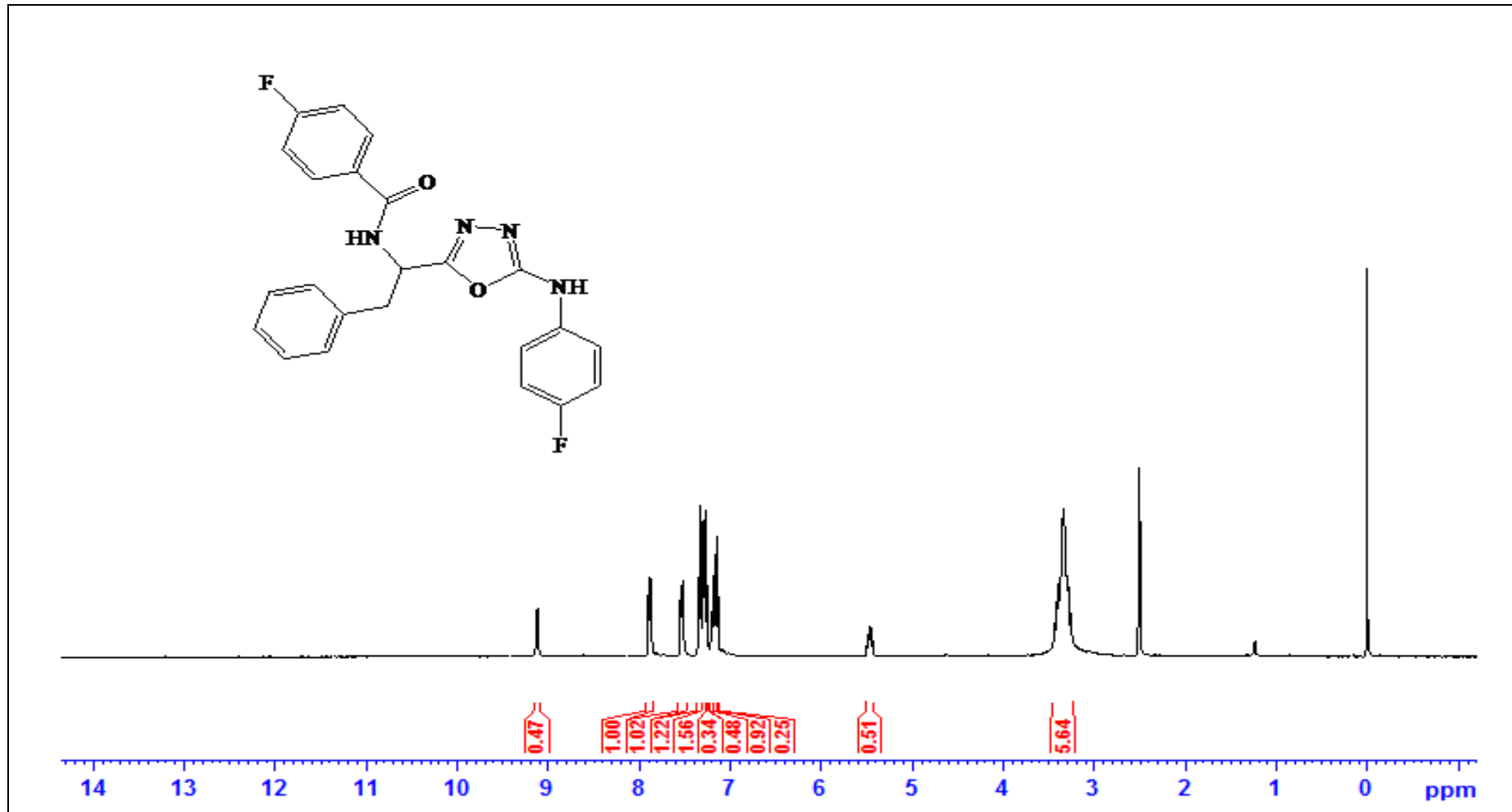
FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3363 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3064 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2974 (alifatik C-H gerilme bandı); 1639 (amite ait C=O gerilme bandı); 1603, 1589 (oksadiazol C=N gerilme bandı) 1531 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1507, 1492, 1454, (C=C gerilme bandı); 1410, 1335 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1264 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1232, 1160 (C-F gerilme bandı); 1012 (oksadiazol C-O-C gerilme bandı) 851 (1,4-disüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 699 (monosüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.16-3.29 (m, 2H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 5.44-5.50 (m, 1H, PhCH $\underline{2}$ CH-); 7.13-7.21 (m, 3H, A halkasının -CH $_2$ -'ye göre *para* konumundaki protonu ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.26-7.35 (m, 6H, A halkasının -CH $_2$ -'ye göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları ve B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.53 (dd, 2H, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, C halkasının -NH'a göre *meta* konumlarındaki protonları, ArH); 7.88 (dd, 2H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.01 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, -CONHCH-).

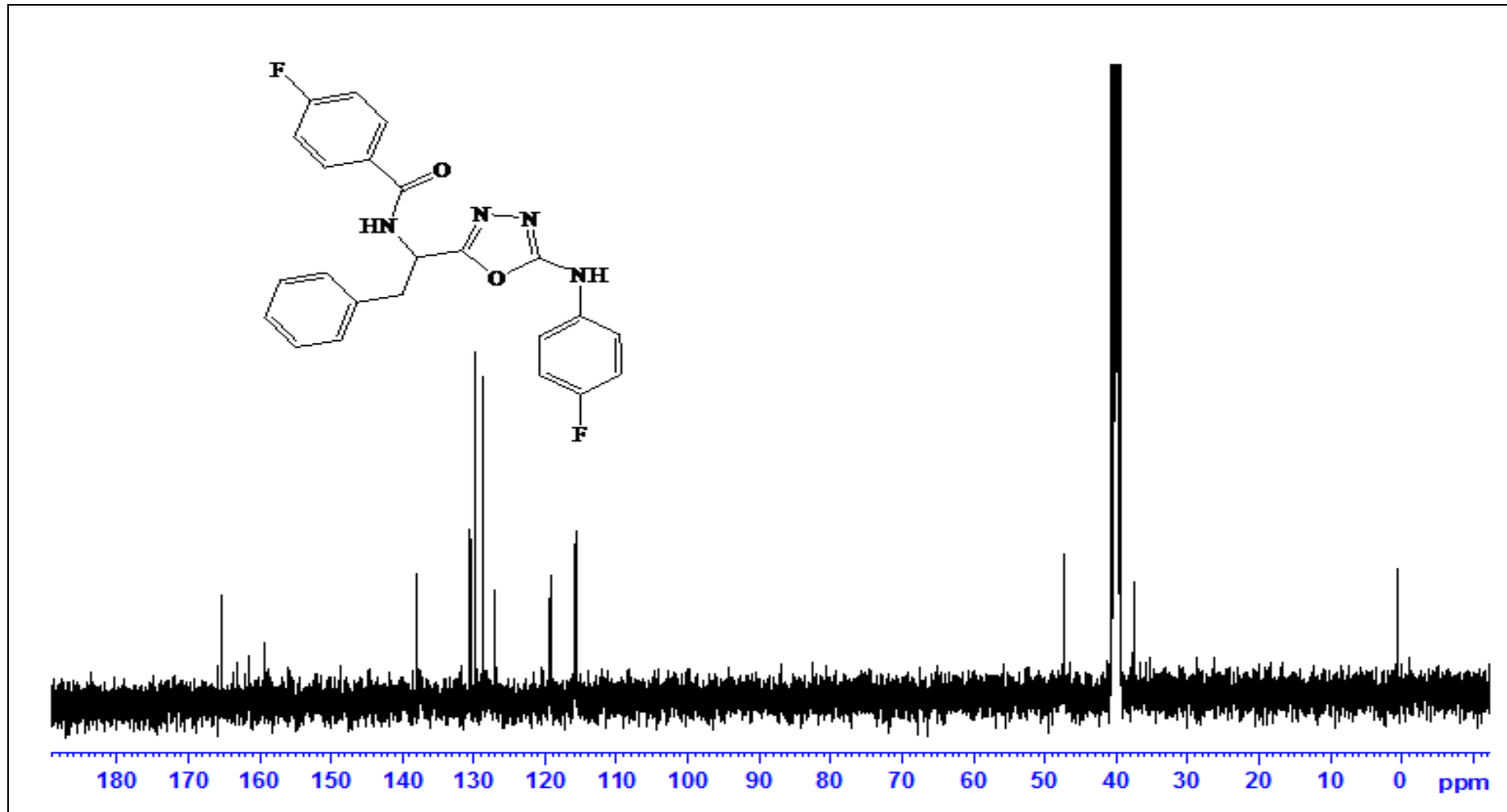
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 165.36 (C=O amit); 164.84 (Flor atomunun bağlı olduğu *ipso* karbon atomu); 162.26 (oksadiazol halkasındaki C=N grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 160.39 (oksadiazol halkasındaki C=N grubunun bağlı olduğu karbon atomu); 130.55, 130.46, 129.71, 128.67, 126.99, 119.22, 115.93, 115.84, 115.71, 115.63 (ArC); 47.29 (PhCH $\underline{2}$ CH-); 37.58 (PhCH $\underline{2}$ CH-).



Şekil 4.1.16.1.1. Bileşik [VIb]'nin FT IR spektrumu

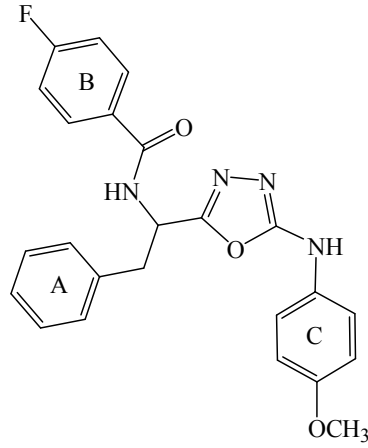


Şekil 4.1.16.1.2. Bileşik [VIb]'nin ¹H NMR spektrumu

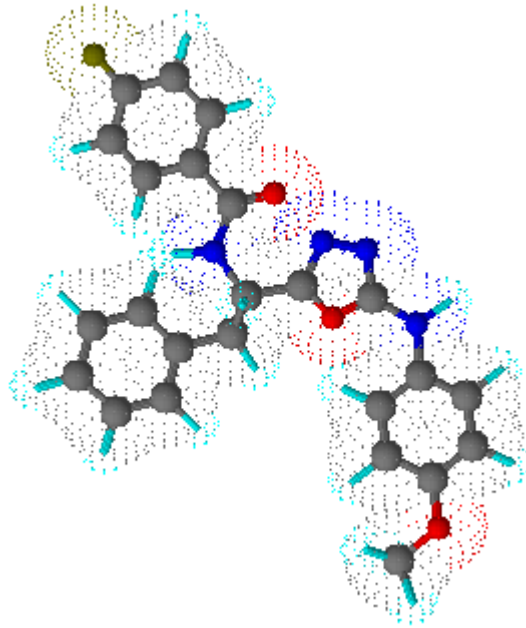


Şekil 4.1.16.1.3. Bileşik [VIb]'nin ¹³C NMR spektrumu

4.1.17. 4-Floro-*N*-1-[5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid [VIc] Sentezi



0.20 g (0.43 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid [IIIc] bileşiginden hareketle 3.2.6'daki genel yöntemle göre 4-floro-*N*-1-[5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid [VIc] elde edildi. Verim % 63.20. Açık sarı renkli toz madde, e.n.: 193.8°C (dekompoze). Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda, dimetilformamit, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.17.1. Bileşik [VIc]'nin moleküler model gösterimi

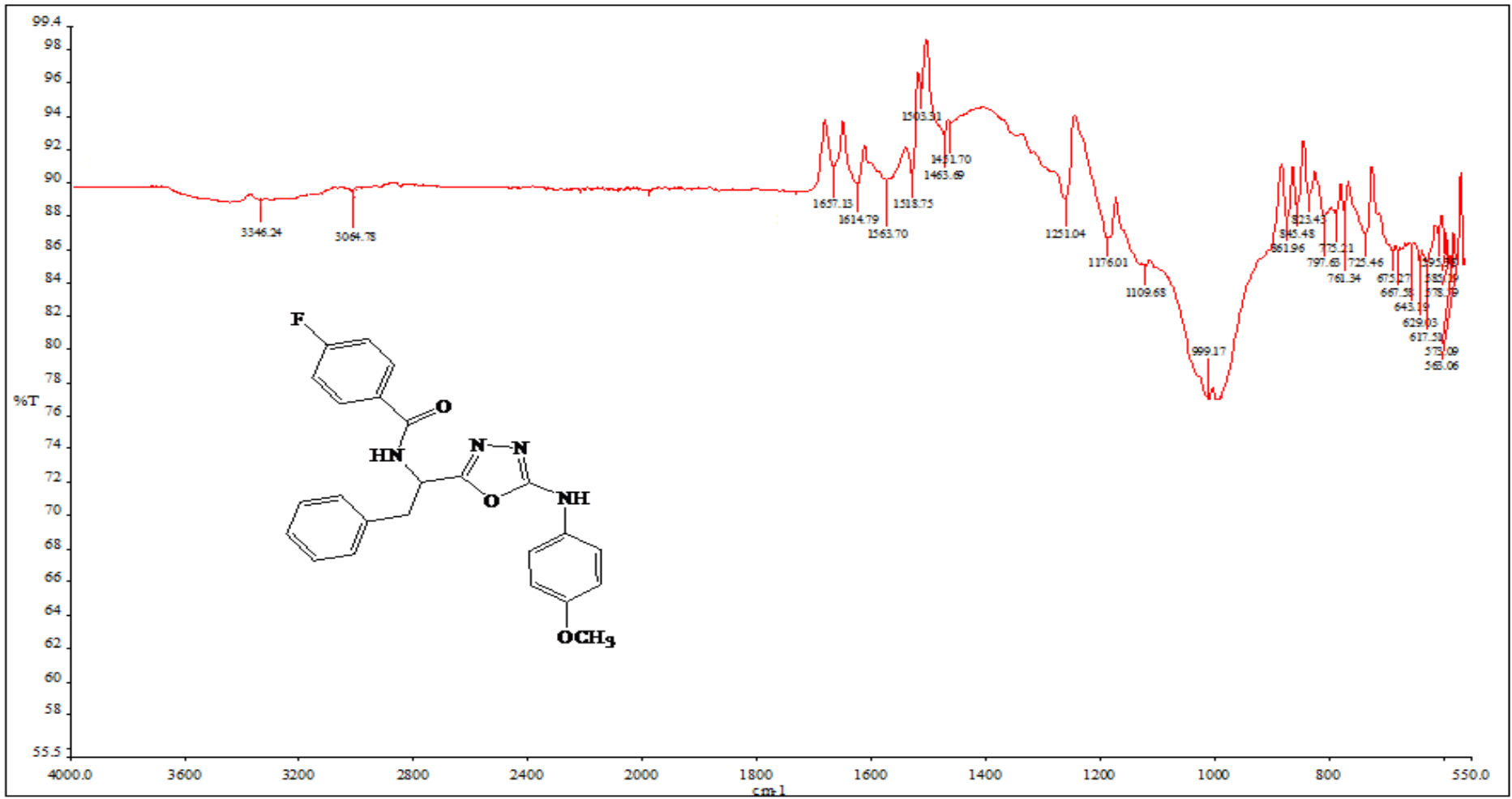
4.1.17.1. Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{21}FN_4O_3$ (432.44)

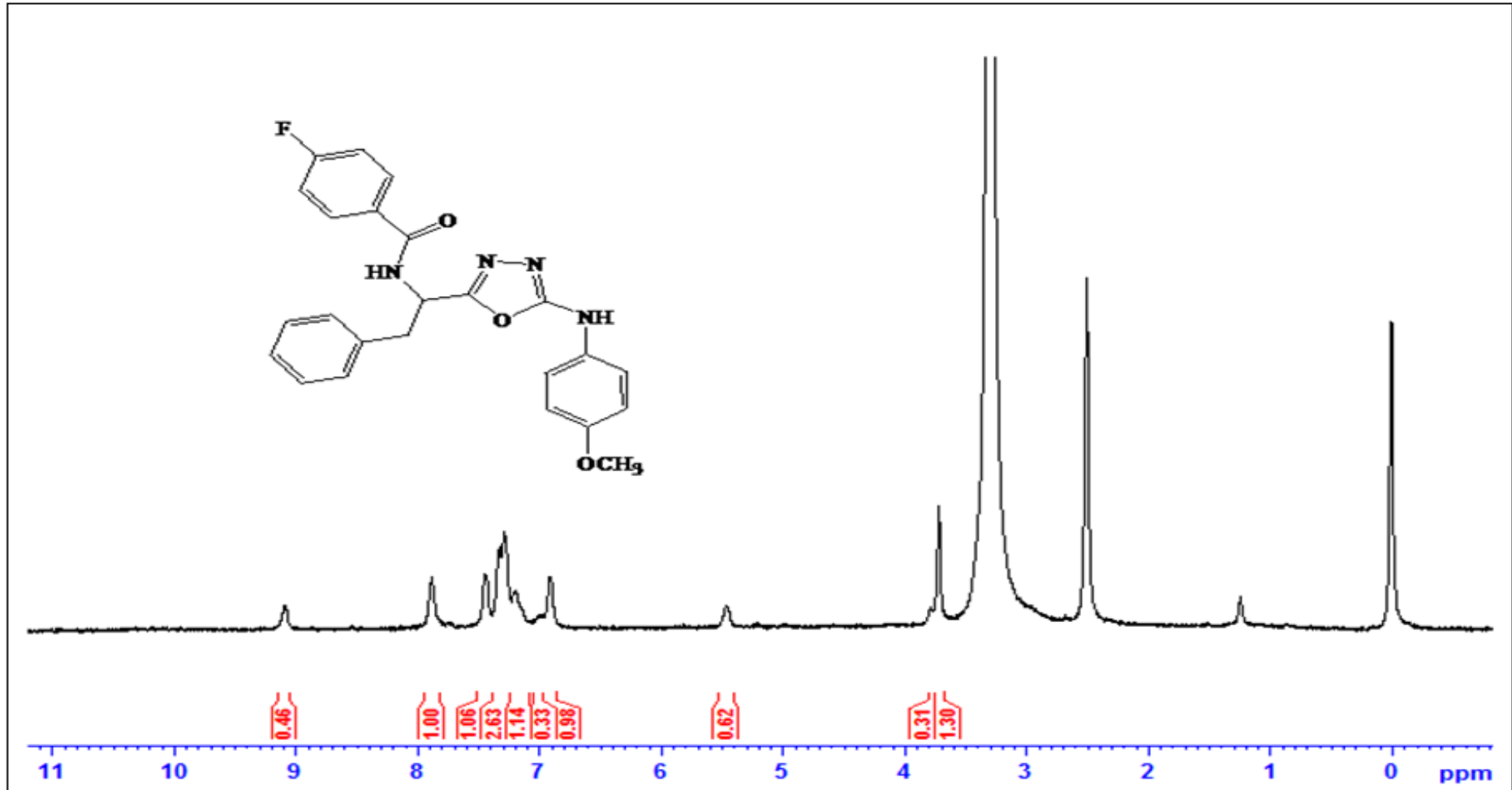
UV (DMF): λ_{maks} 269.7, 275.8, 284.3, 295.7 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3346 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3065 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2976 (alifatik C-H gerilme bandı); 1657 (amite ait C=O gerilme bandı); 1614, 1563 (oksadiazol C=N gerilme bandı) 1518 (amit II bandı N-H eğilme bandı); 1503, 1463, 1451 (C=C gerilme bandı); 1339 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1294 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1251, 1176 (C-F gerilme bandı); 1011 (oksadiazol C-O-C gerilme bandı); 845 (1,4-disüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 725 (monosüstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.18-3.24 (m, 2H, PhCH₂CH-); 3.72 (s, 1H, -OCH₃); 5.47 (gs, 1H, PhCH₂CH-); 6.92-7.45 (m, 11H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta*, *orto* ve *para* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *meta* ve *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.89 (dd, 2H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 9.09 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, -CONHCH-).

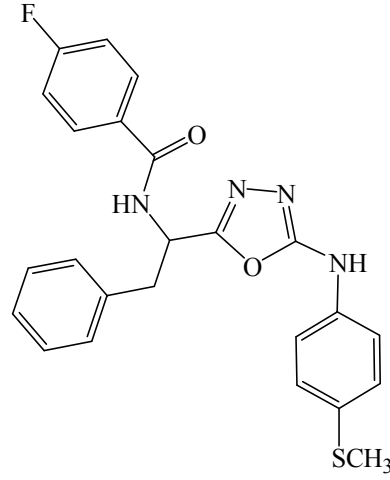


Şekil 4.1.17.1.1. Bileşik [VIc]'nin FT IR spektrumu

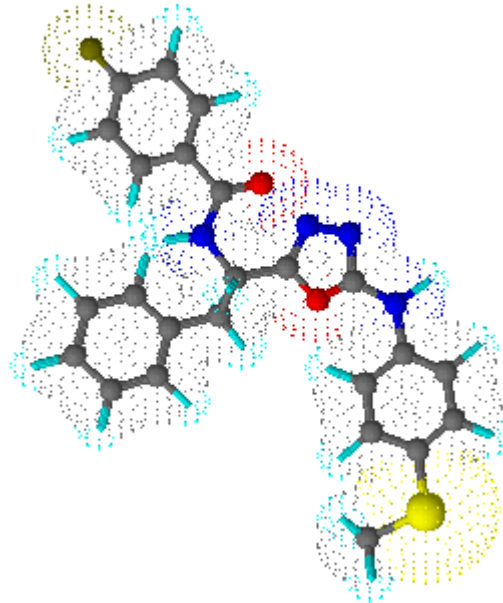


Şekil 4.1.17.1.2. Bileşik [VIc]'nin ¹H NMR spektrumu

4.1.18. 4-Floro-*N*-1-[5-(4-metiltiyofenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil- etil}-benzamid [VIId] Sentezi



0.20 g (0.41 mmol) 4-floro-*N*-(1-(2-(4-metiltiyofenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamid **IIIId** bileşiginden hareketle 3.2.6'daki genel yöntemle göre 4-floro-*N*-1-[5-(4-metiltiyofenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid **VIId** elde edildi. Verim % 68.20. Açık sarı renkli toz madde, e.n.: 202.5°C (dekompoze). Suda ve dietileterde çözünmez. Kloroformda, dimetilformamid, metanol ve etanolde çözünür.



Şekil 4.1.18.1. Bileşik [VIId]'nin moleküler model gösterimi

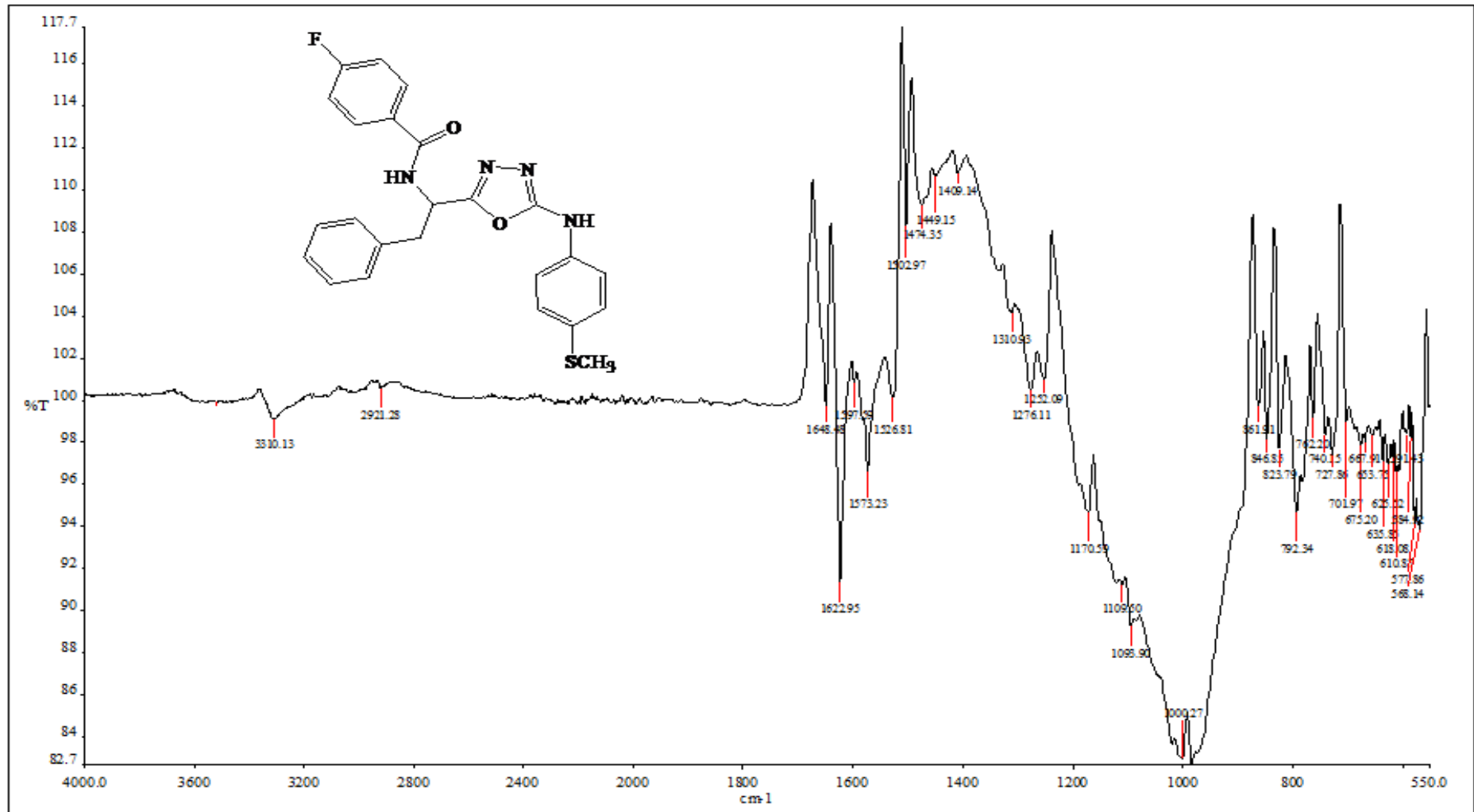
4.1.18.1. Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{24}H_{21}FN_4O_2S$ (448.52)

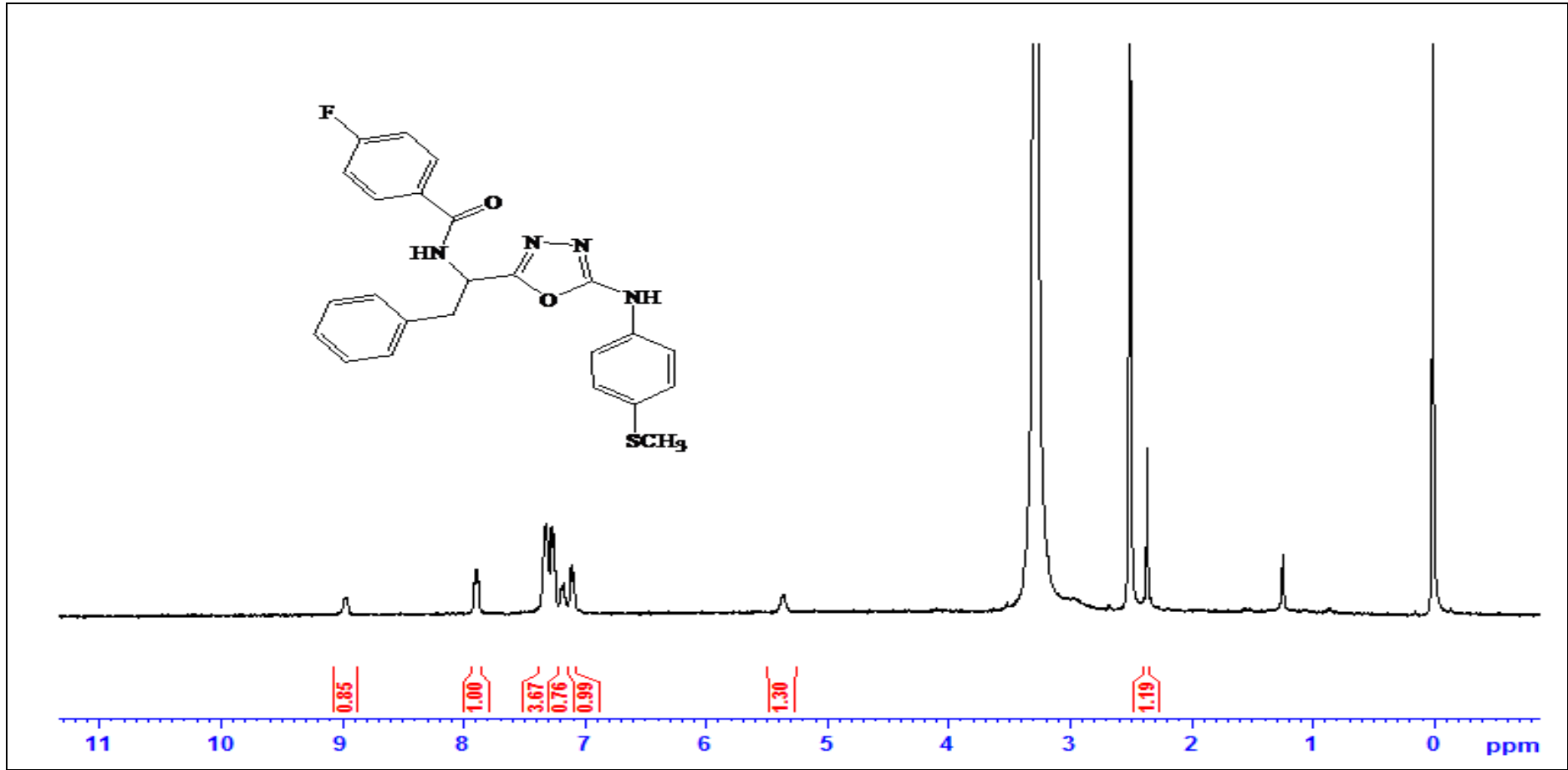
UV (DMF): λ_{maks} 269.9, 275.9, 279.7, 285.5, 299.6 nm

FT IR (ν_{maks} (cm^{-1})): 3330 (PhCONH, N-H gerilme bandı, sekonder amin gerilme bandı); 3054 (aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandı); 2921 (alifatik C-H gerilme bandı); 1648 (amite ait C=O gerilme bandı); 1597, 1573 (oksadiazol C=N gerilme bandı) 1537 (amit II bandı, N-H eğilme bandı); 1502, 1474, 1449, (C=C gerilme bandı); 1332 (C-H düzlem içi eğilme bandı, N-H eğilme bandı); 1310 (C-N gerilme bandı, amit III bandı); 1252, 1171 (C-F gerilme bandı); 1001 (oksadiazol C-O-C gerilme bandı); 846 (1,4-disübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı); 702 (monosübstitüe aromatik halka, C-H düzlem dışı eğilme bandı).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.39 (s, 1H, -SCH₃); 3.14-3.25 (m, 2H, PhCH₂CH-); 5.36-5.37 (m, 1H, PhCH₂CH-); 7.10 (d, 2H, $J=8,0$ Hz, C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.18 (d, 2H, $J=6,0$ Hz, A halkasının -CH₂-'ye göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.26-7.33 (m, 7H, A halkasının -CH₂-'ye göre *meta* ve *para* konumlarındaki protonları, B halkasının -F'a göre *meta* konumlarındaki protonları ve C halkasının -NH'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 7.89 (t, 2H, B halkasının -F'a göre *orto* konumlarındaki protonları, ArH); 8.97 (gs, 1H, -CONHCH-).



Şekil 4.1.18.1.1. Bileşik [VIId]'nin FT IR spektrumu



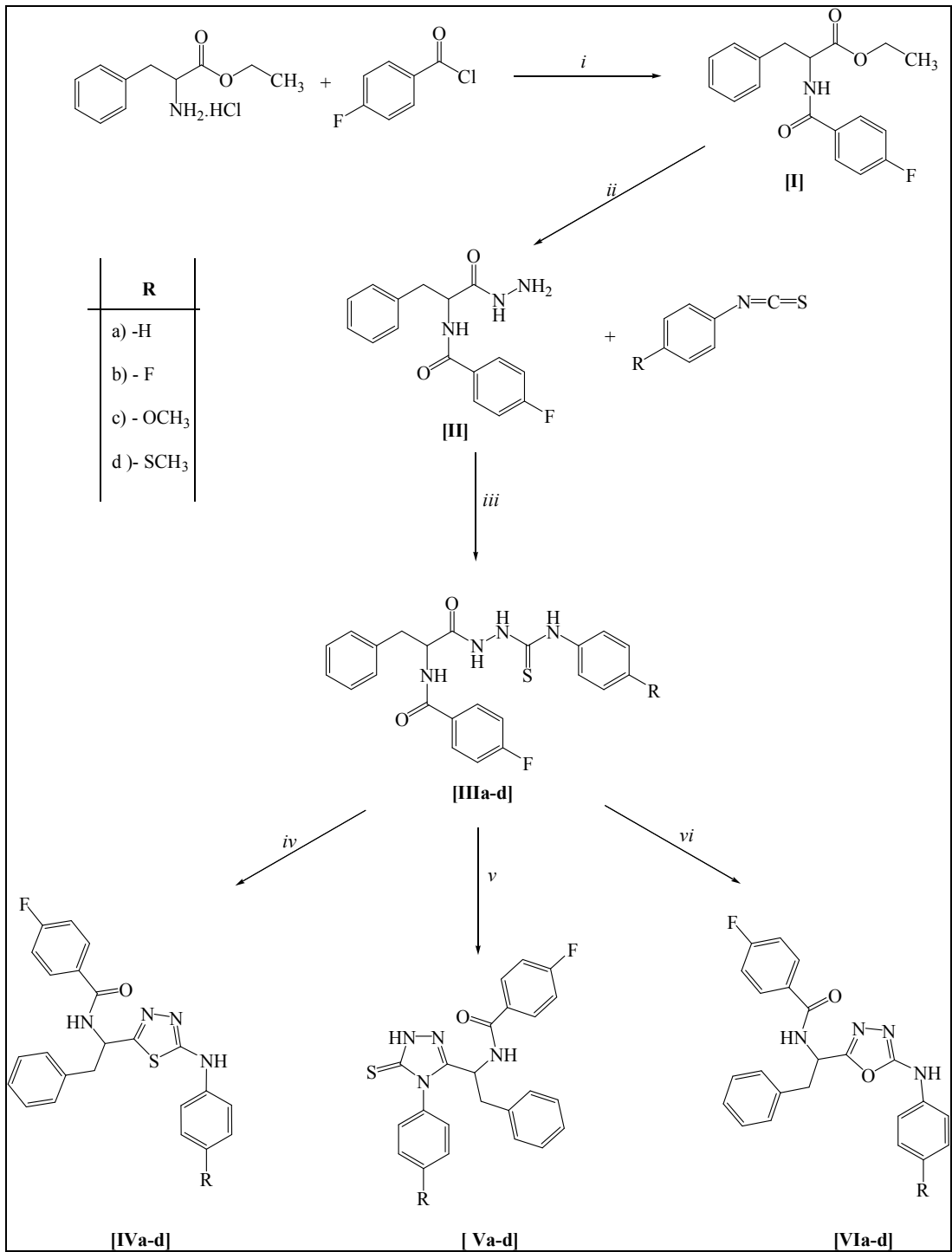
Şekil 4.1.18.1.2. Bileşik [IVd]'nin ¹H NMR spektrumu

BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sentez çalışmasının ilk aşamasında öncelikle amacımıza uygun nitelikte başlangıç maddesi olarak seçilen *L*-fenilalanin etil esteri, 4-florobenzoilchlorür ile trietilamin varlığında kloroformlu ortamda reaksiyona sokularak amit türevine **[I]** dönüştürüldükten sonra ester kısmı metanollü ortamda hidrazin hidratla, hidrazit türevine **[II]** dönüştürüldü.

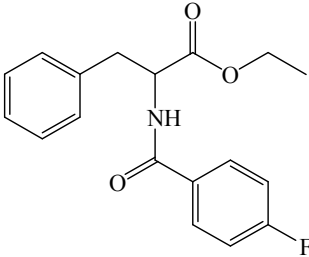
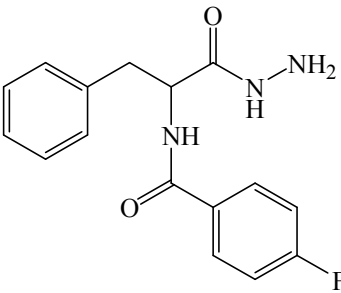
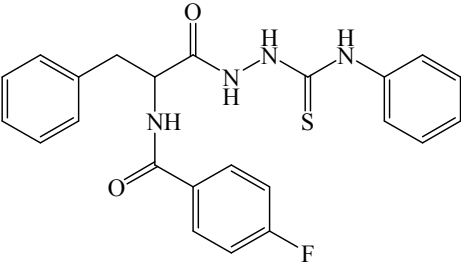
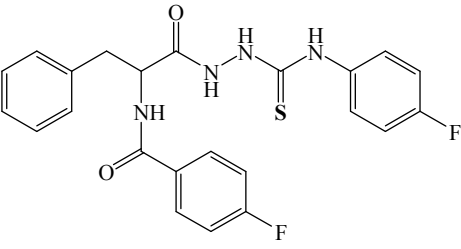
İkinci aşamasında ise hidrazit türevleri, yan grup izotiyosiyanatlarla etanollü ortamda reaksiyona sokulup tiyosemikarbazit türevleri **[IIIa-d]** elde edildi. Sentezlediğimiz tiyosemikarbazitlerden sülfürik asitli ortamda 1,3,4-tiyadiazol **[IVa-d]**, sodyum hidroksitli ortamda 1,2,4-triazol-3-tiyon **[Va-d]** ve KI/I₂ varlığında 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol **[VIa-d]** halkaları kapatıldı. Şema 5.1'de genel sentez şeması gösterilmiş ve **Tablo 5.1**'de sentezlenen bileşiklerin kimyasal formülleri ve adları verilmiştir.



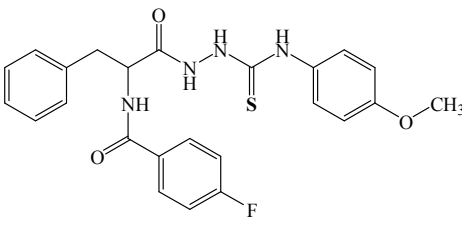
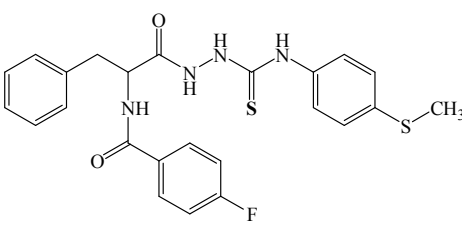
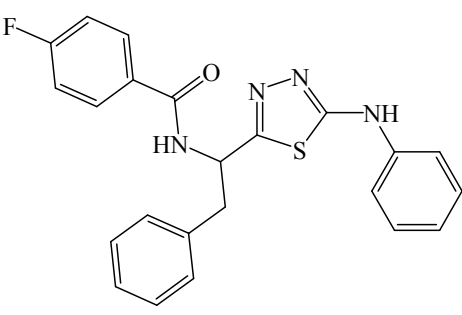
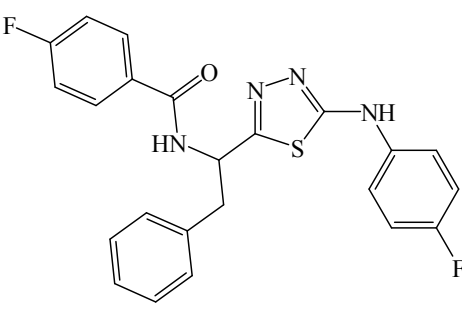
i) CHCl₃, Et₃N; *ii*) H₂NNH₂.H₂O, CH₃OH; *iii*) C₂H₅OH; *iv*) H₂SO₄ *v*) NaOH; *vi*) KI/I₂, C₂H₅OH, NaOH.

Şema 5.1. Genel Sentez Şeması

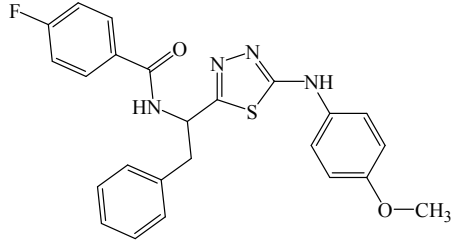
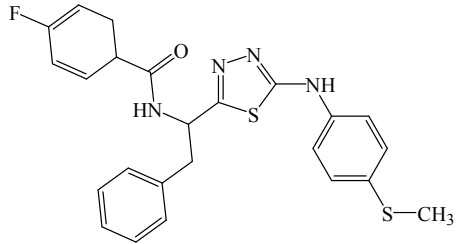
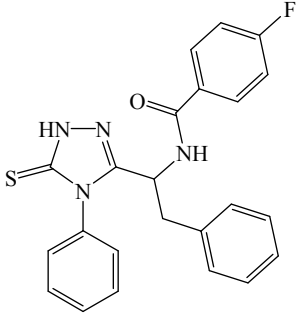
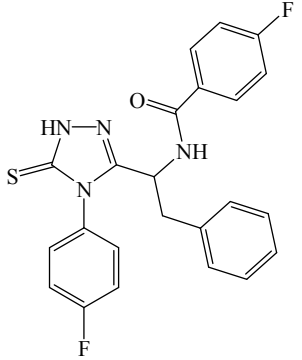
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşikler

Madde	Kimyasal Formülü	Kimyasal Adı	Literatür
[I]		2-(4-Floro benzoilamino)-3-fenil-propiyonik asit etil ester	Orijinal
[II]		4-Floro- <i>N</i> -(1-fenil-etil)benzamid	Orijinal
[IIIa]		4-Floro- <i>N</i> -(1-(2-(4-fenilkarbamotiyoi)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)benzamid	Orijinal
[IIIb]		4-Floro- <i>N</i> -(1-(2-(4-florofenilkarbamotiyoi)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)benzamid	Orijinal

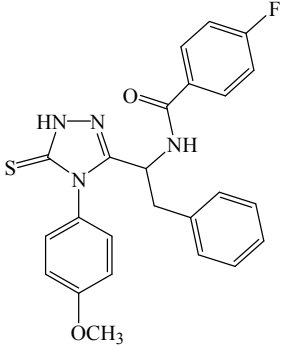
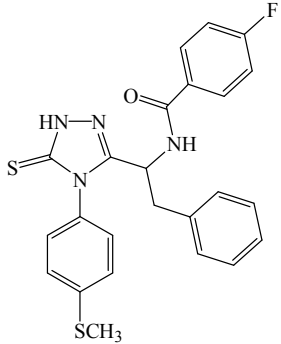
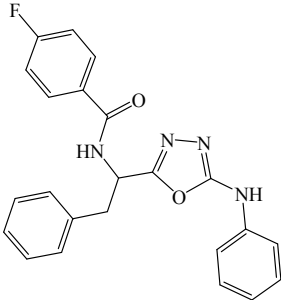
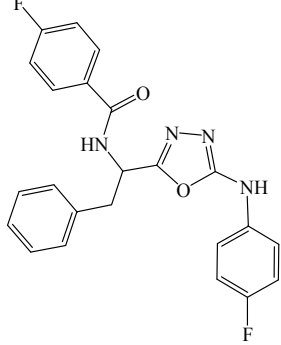
Tablo 5.1.'in Devamı

<p>[IIIc]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-(1-(2-(4-metoksifenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[III d]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-(1-(2-(4-metiltiyo fenilkarbamotiyoil)hidrazinil)-1-okso-3-fenilpropan-2-il) benzamit</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[IVa]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamit</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[IVb]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-[2-fenil-1-(5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamit</p>	<p>Orijinal</p>

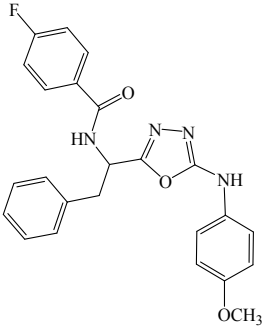
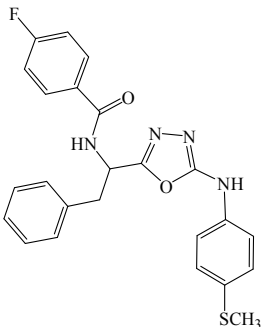
Tablo 5.1.'in Devamı

<p>[IVc]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-[2-fenil-1-(5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[IVd]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-[2-fenil-1-(5-(4-metiltiyo-fenilamino)-[1,3,4]tiyadiazol-2-il)-etil]-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[Va]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-[2-fenil-1-(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[Vb]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-{1-[4-(4-floro-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>

Tablo 5.1.'in Devamı

<p>[Vc]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-{1-[4-(4-metoksi-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[Vd]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-{1-[4-(4-metiltiyo-fenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1<i>H</i>-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fenil-etil}-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[VIa]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-[2-fenil-1-(5-fenilamino-[1,3,4]oksadiazol-2-il)-etil]-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>
<p>[VIb]</p>		<p>4-Floro-<i>N</i>-1-[5-(4-floro-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid</p>	<p>Orijinal</p>

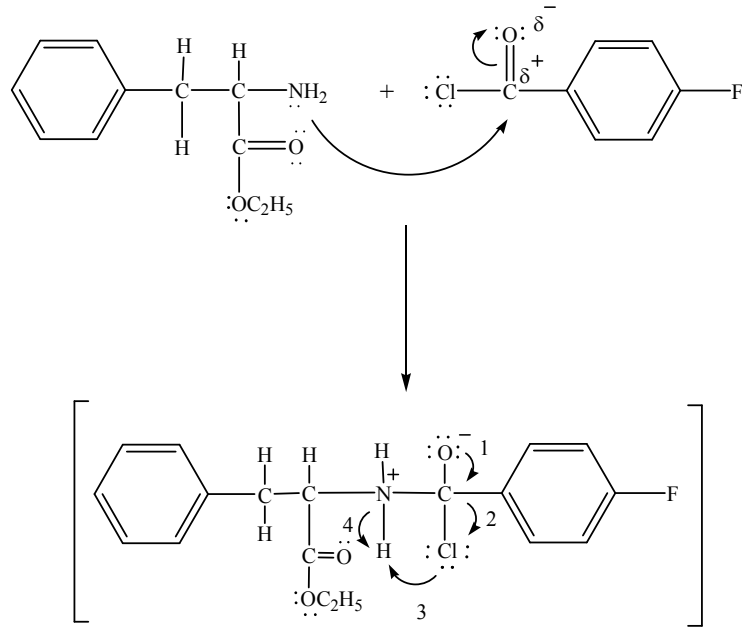
Tablo 5.1.’in Devamı

[VIc]	 <p>The chemical structure shows a benzamide core. The nitrogen of the amide is attached to a 2-phenylethyl group. The carbonyl oxygen is part of a 4-fluorophenyl group. The alpha-carbon of the amide is also attached to a 5-(4-methoxyphenylamino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl group.</p>	4-Floro- <i>N</i> -1-[5-(4-metoksi-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid	Orijinal
[VIId]	 <p>The chemical structure is identical to [VIc], but the substituent on the phenyl ring of the oxadiazole group is a methylsulfanyl group (-SCH₃) instead of a methoxy group (-OCH₃).</p>	4-Floro- <i>N</i> -1-[5-(4-metiltiyo-fenilamino)-[1,3,4]oksadiazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamid	Orijinal

5.1. Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizmaları

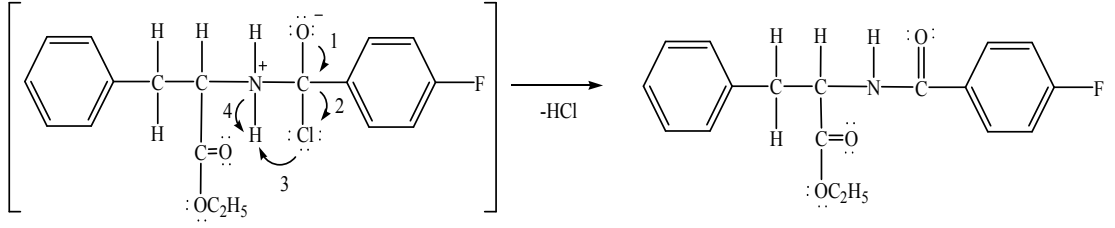
Sentez çalışmasının ilk aşamasında, *L*-fenilalanin etil ester hidroklorürün 2-konumundaki amin grubunun bazik ortamda 4-florobenzoiklorür ile etkileşmesi sonucu amit türevi sentezlenmiştir. Schotten-Bauman reaksiyonu olarak bilinen bu tepkime ekzotermik olduğundan reaksiyon 0°C’de gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyon mekanizması incelendiğinde, *L*-fenilalanin etil ester hidroklorürün amino ucundaki azot atomunun üzerindeki eşleşmemiş elektronların bir diğer başlangıç maddesi olan 4-florobenzoiklorürün, karbonil grubunun (-C=O) karbon atomuna saldırmasıyla (karbonil grubundaki elektronları oksijen üzerinde polarlaştığından) C=O arasındaki π bağı kırılarak karbon ile azot arasında σ bağı (C-N) oluşur.



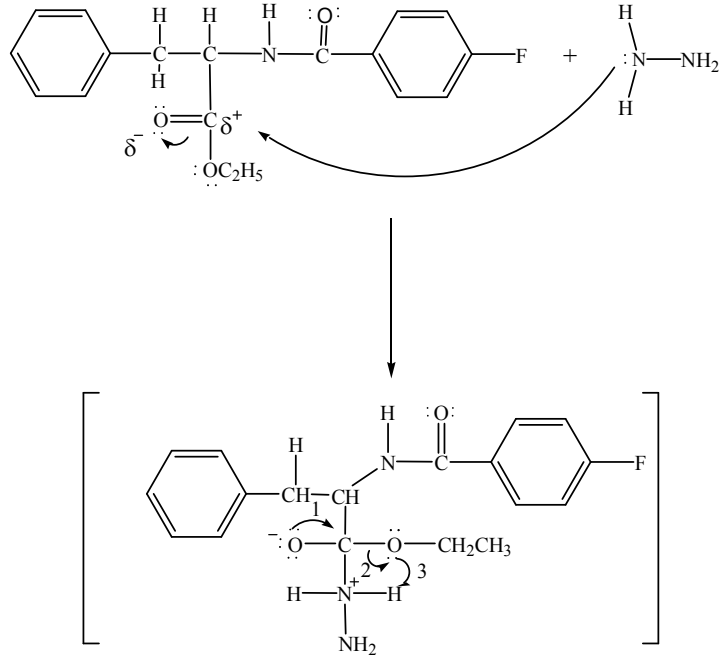
Şekil 5.1.1. Amit türevli bileşiğin oluşum mekanizması

Karbon atomuna bağlı oksijenin, karbon ile tekrardan π bağı oluşturması esnasında karbona bağlı klorür iyonu karbon atomuna komşu olan azot atomundaki hidrojenlerden biri ile bağ yapar ve klor ile bağ yapan hidrojenin azot atomu ile arasındaki bağın hızlı bir şekilde kopması ile hidroklorik asit yapıdan ayrılırken amit yapısı elde edilir.



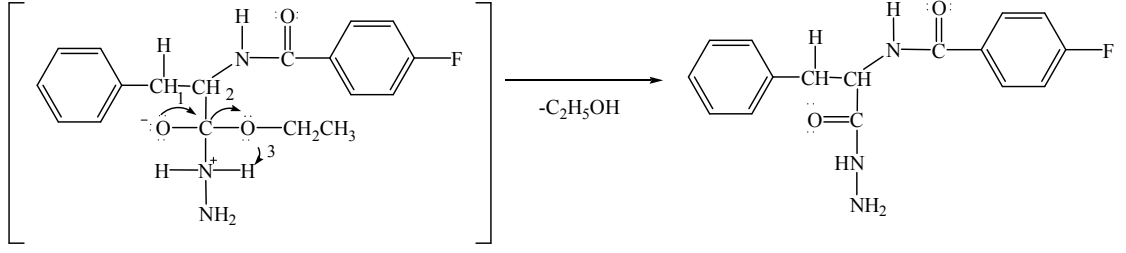
Şekil 5.1.2. Amit türevli bileşiğin oluşum mekanizması (Devamı)

Hidrazit eldesinin oluşum mekanizması incelendiğinde, hidrazin nükleofilinin amino asitin etil esterine bağlı karbonil grubundaki karbon atomuna saldırısı sonucu π bağı elektronlarının karbon atomuna göre daha elektronegatif olan oksijen atomu üzerine açılır.



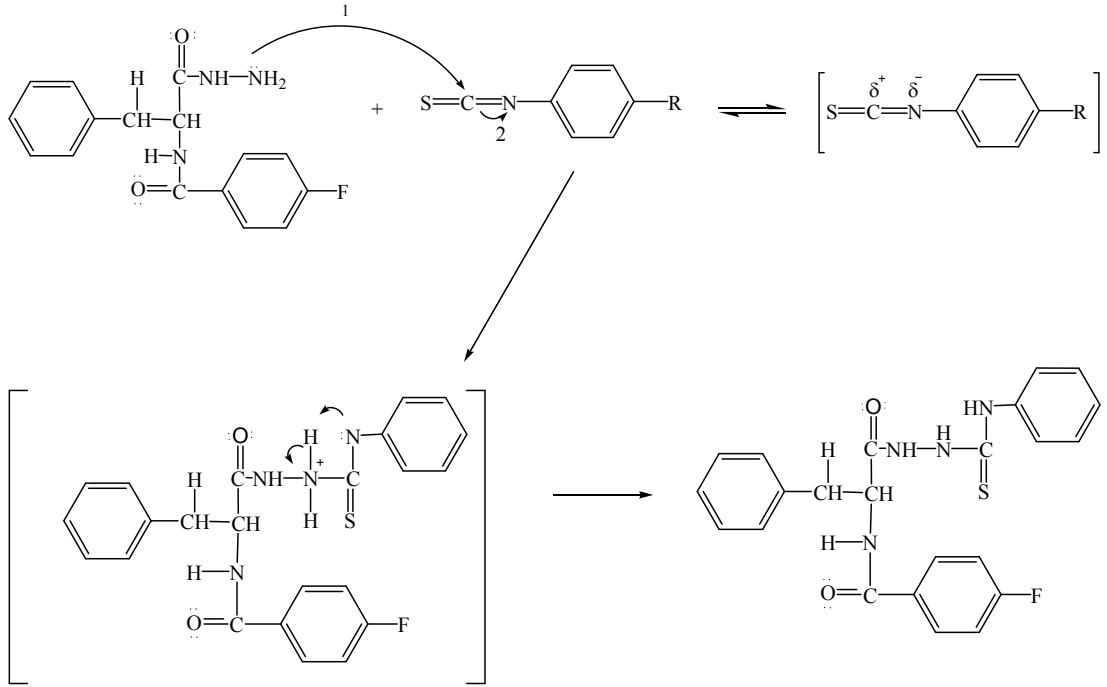
Şekil 5.1.3. Hidrazit türevli bileşiğin oluşum mekanizması

Hidrazinin karbon atomuyla σ bağı oluşturan azot atomundaki protonlardan birinin etoksi grubuna geçmesiyle (molekül içi proton aktarımı) oksijenin karbon atomuyla π bağ yapması esnasında yapıdan etil alkol ayrılarak hidrazit türevleri kazanılır.



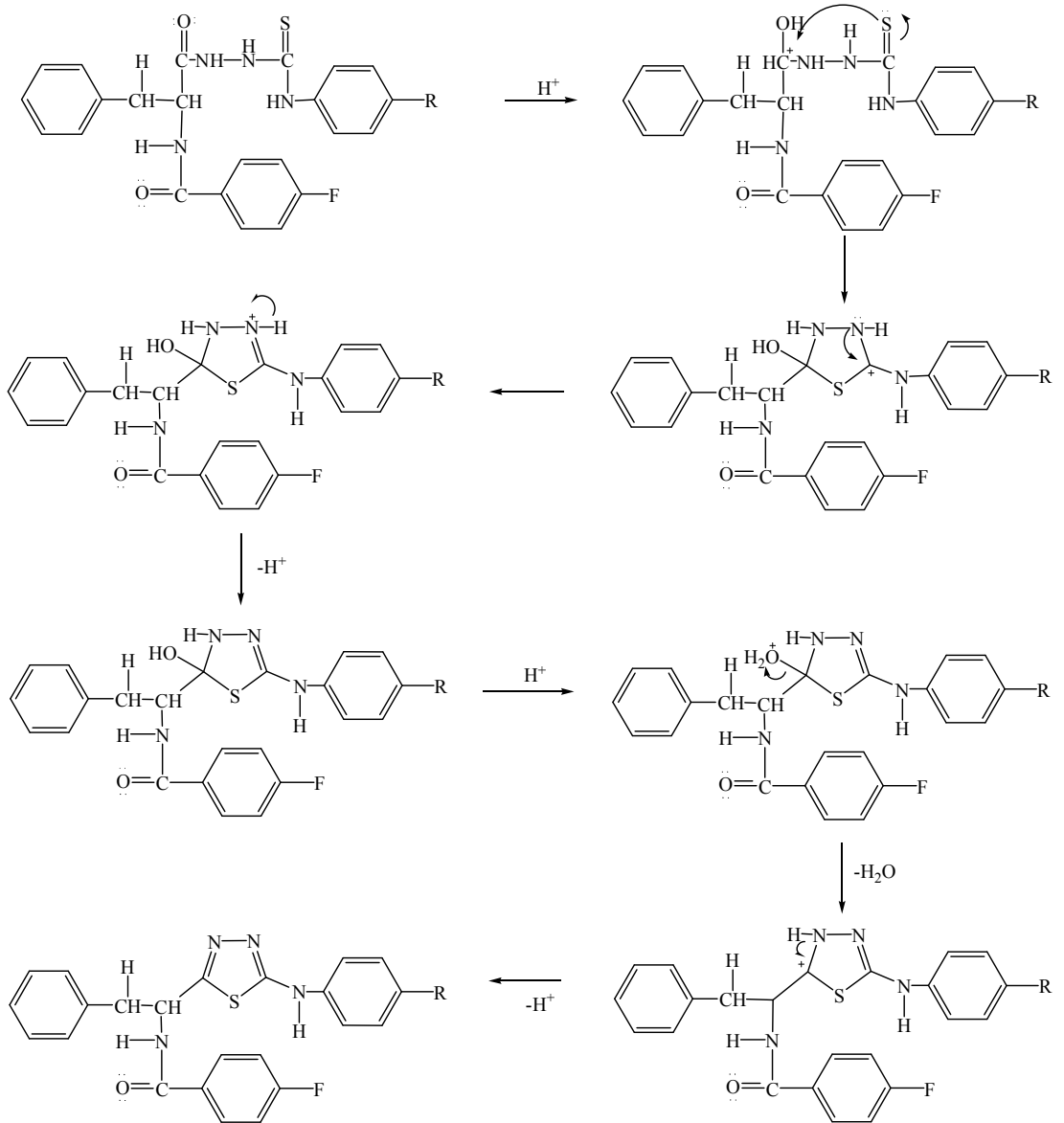
Şekil 5.1.4. Hidrazit türevli bileşiğin oluşum mekanizması (Devamı)

Sentez çalışmasının ikinci aşaması olan 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin reaksiyon mekanizması irdelendiğinde, yan grup hidrazitin primer amin grubu üzerindeki eşleşmemiş elektronların, yan grup izotiyosiyanattaki karbon atomuna saldırısı sonucu azot ile karbon arasındaki bağ açılmaktadır. Böylelikle hidrazitin primer amindeki azot atomu pozitif yüklü iken izotiyosiyanattaki azot atomu ise negatif yüklü iyon oluşturur. Molekül içi proton aktarımı ile negatif yüklü azot atomu, pozitif yüklü diğer azot atomundan proton alarak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevi bileşikler hazırlanmaktadır.



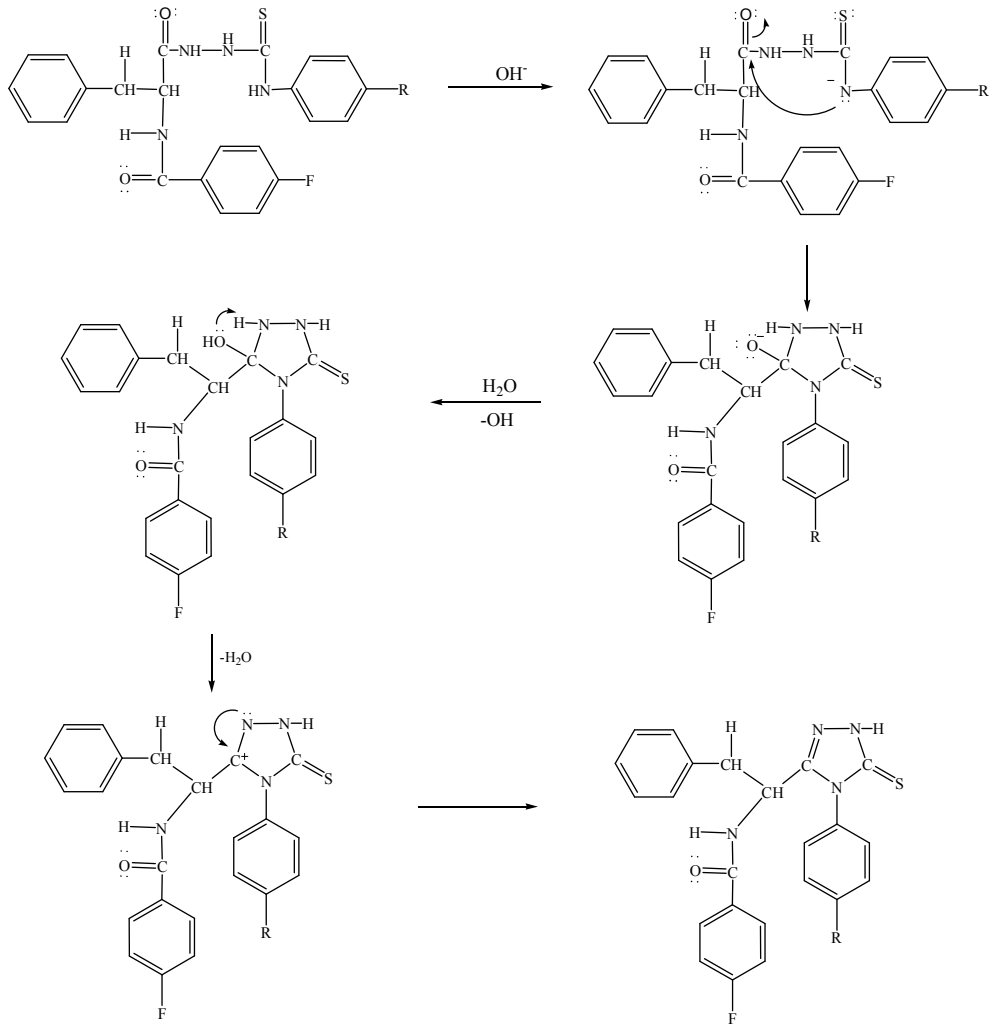
Şekil 5.1.5. 1,4-Disüstitüe tiyosemikarbazit türevli bileşiğin oluşum mekanizması

2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikler, yan grup tiyosemikarbazitlerin asit ortamı sağlayan sülfürik asit ile reaksiyon girmesi sonucu elde edilmiştir. Yan grup tiyosemikarbazitin karbonil grubu asidik ortamda bir proton alarak karbonyum iyonu oluşturmaktadır. Oksijen, kükürten daha elektronegatif olduğundan, kükürt karbonyum iyonuna saldırarak karbonla kükürt arasında bir bağ oluşturur ve halka içerisinde bir seri prototropik kaymaların gözlenmesi ile molekülden bir mol su çıkışı ile halka kapanarak 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri oluşur.



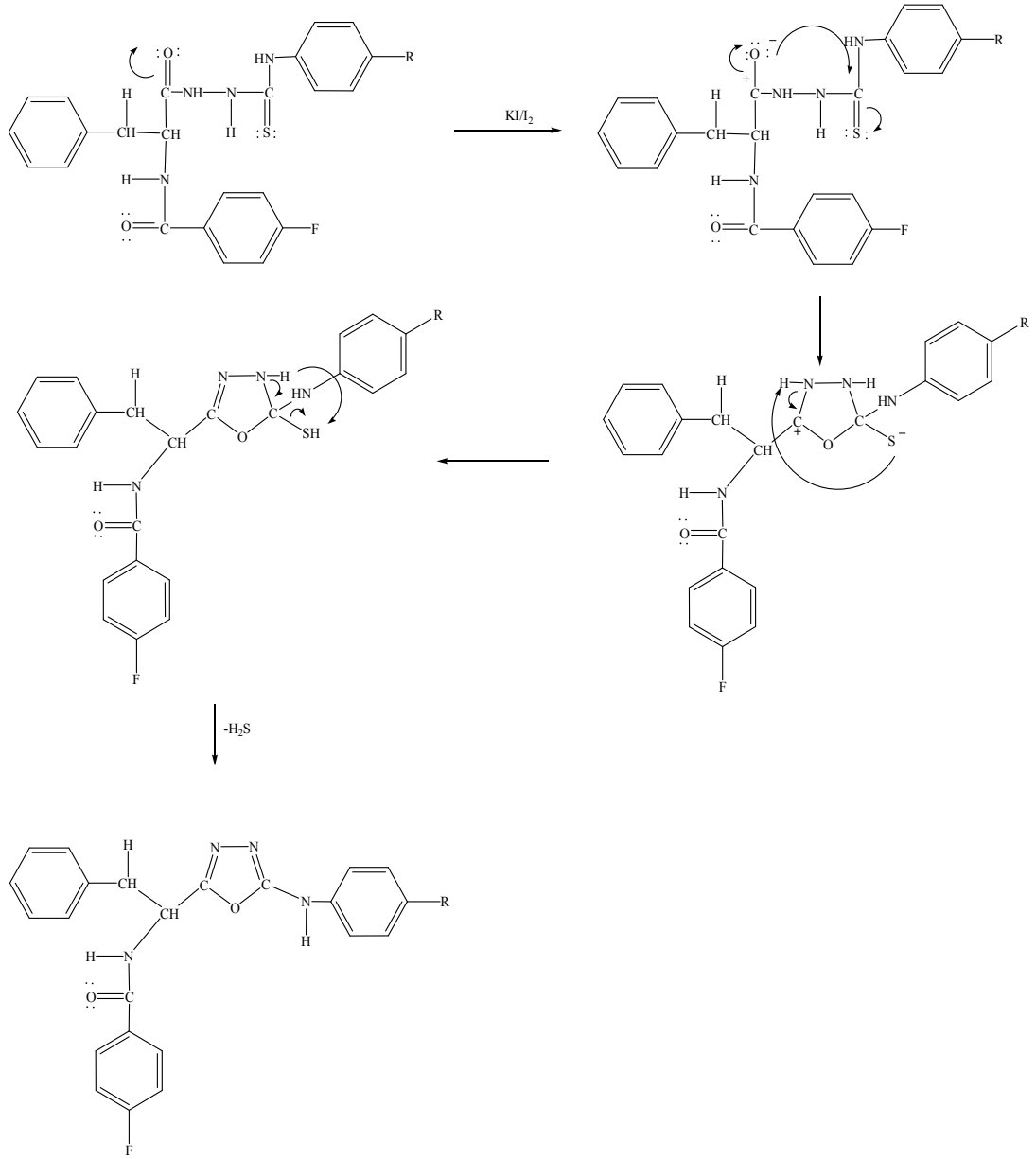
Şekil 5.1.6. 2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısına sahip bileşiğin oluşum mekanizması

1,2,4-Triazol-3-tiyon yapısındaki bileşikler, NaOH ilavesiyle bazik ortam sağlanarak tiyosemikarbazitin fenil halkasına bağlı azota bağlı protonunu kaybederek negatif yüklü azot atomuna bağlı olduğu karbonil karbonuna saldırarak C=O arasındaki bağ açılarak ortam içerisindeki su açılan bağın oksijenine proton sağlamaktadır. Bu kısımdaki karbonyla bağlı hidroksi grubu ile azota bağlı hidrojenin bağ oluşturarak yapıdan su ayrılması ile halkalaşma ürünü olan 1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşikler sentezlenmiştir.



Şekil 5.1.7. 1,2,4-Triazol-3-tiyon yapısına sahip bileşiğin oluşum mekanizması

Sentez çalışmasının son basamağı olan 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazollerin reaksiyon mekanizmasında ise; KI/I₂ varlığında yan grup tiyosemikarbazitin bağlı olduğu karbonil grubunun arasındaki bağın açılıp buradaki negatif yüklü oksijen, tiyokarbonile saldırarak, tiyokarbonil bağı açılmaktadır. Karbonyum iyonu, azotun proton kaybetmesiyle C=N bağı oluşturur. Bu kısımdaki proton kükürte kayarak tiyol oluşturur. Daha sonra halkadaki diğer azotun karbon ile C=N bağı oluşturur ve azotun hidrojeni tiyol grubuna geçerek karbona bağlı H₂S, C=N oluşumu esnasında yapıdan ayrılır ve reaksiyon tamamlanır.

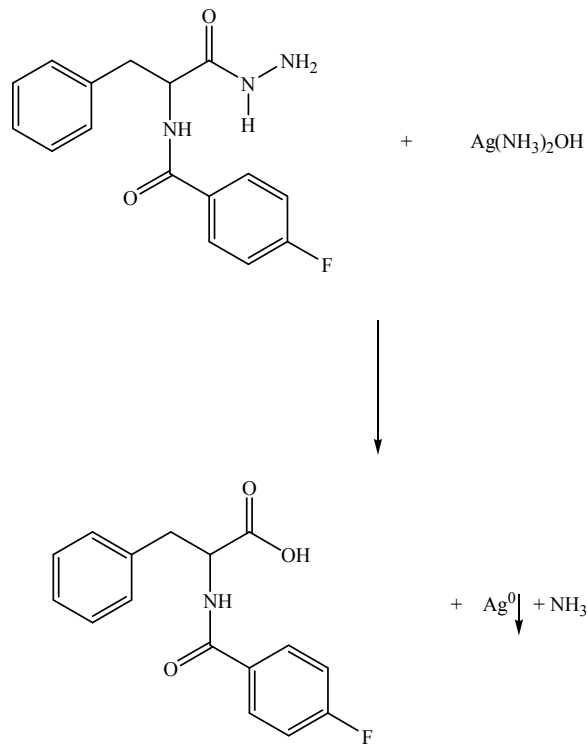


Şekil 5.1.8. 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol yapısına sahip bileşiğin oluşum mekanizması

5.2. Sentezlenen Bileşiklerin Fiziksel ve Kimyasal Yönden Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında sentezlediğimiz amit türevi **[II]**, hidrazit türevi **[III]**, dört adet tiyosemikarbazit türevi **[IIIa-d]**, dört adet 1,3,4-tiyadiazol türevi **[IVa-d]**, dört adet 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi **[Va-d]** ve dört adet 1,3,4-oksadiazol türevinin **[VIa-d]** tamamı orijinal olup bileşiklerin karakteristik verileri ile birlikte kimyasal ve fiziksel özellikleri **Tablo 5.2.1** ve **Tablo 5.2.2**'de verilmiştir.

Hidrazit türevli bileşiğin **[III]** tanınmasında *Tollens belirteci* kullanılmıştır. Deney esnasında Ag^+ iyonunun Ag^0 metalik gümüşe indirgenmesi ve gümüş aynasının oluşması, analizi yapılan numunelerde $-CONHNH_2$ formuyla karakterize edilen hidrazit bileşiğinin varlığını doğrulamaktadır.



Şekil 5.2.1. Hidrazit kalıntısının belirlenmesi

Tablo 5.2.1. Sentezlenen bileşiklerin karakteristik verileri

Madde	Kapalı Formül (g/mol)	Verim %	E.N °C	Madde	Kapalı Formül (g/mol)	Verim %	E.N °C
[I]	C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O ₃ (315.33)	81.66	80.4-81.2	[IVd]	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ OS ₂ (466.53)	72.92	208.8-210.7
[II]	C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O ₃ (301.32)	85.86	198.7-201.3	[Va]	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ OS (418.49)	69.39	237.7-239.5
[IIIa]	C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S (436.50)	87.01	173.2-175.3	[Vb]	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ OS (436.48)	67.18	218.7-220.4
[IIIb]	C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₄ O ₂ S (454.49)	86.97	165.8-167.3	[IVc]	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S (454.49)	65.10	180.5-182.7
[IIIc]	C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S (466.49)	89.92	169.2-171.5	[IVd]	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ OS ₂ (466.53)	78.22	185.2-186.6
[IIId]	C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S ₂ (482.59)	82.50	188.8-191.1	[VIa]	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ O ₂ (402.42)	40.03	198.7 (dekom.)
[IVa]	C ₂₃ H ₁₉ FN ₄ OS (418.49)	65.10	191.7-193.1	[VIb]	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ (420.41)	67.18	218.3 (dekom.)
[IVb]	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ OS (436.48)	77.61	228.2-230.4	[VIc]	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O ₃ (432.45)	63.20	193.8 (dekom.)
[IVc]	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S (454.49)	35.41	174.8-176.5	[VIId]	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S (448.51)	68.20	202.5 (dekom.)

Tablo 5.2.2. Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülü ve elementel Analiz (C, H, N, S tayini) verileri

Madde	Kapalı Formülü	Elementel Analiz			
		% Hesaplanan-(% Bulunan)			
		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>
[I]	$C_{18}H_{18}FNO_3$	68.56-(68.32)	5.75-(5.71)	4.44-(4.51)	---
[II]	$C_{16}H_{16}FN_3O_2$	63.78-(63.91)	5.35-(5.38)	13.95-(13.91)	---
[IIIa]	$C_{23}H_{21}FN_4O_2S$	63.29-(63.01)	4.85-(5.11)	12.84-(12.45)	7.35-(7.29)
[IIIb]	$C_{23}H_{20}F_2N_4O_2S$	60.78-(60.29)	4.44-(4.75)	12.33-(12.45)	7.06-(6.98)
[IIIc]	$C_{24}H_{23}FN_4O_3S$	61.79-(61.15)	4.97-(5.03)	12.01-(11.76)	6.87-(6.14)
[IIId]	$C_{24}H_{23}FN_4O_2S_2$	59.73-(59.74)	4.80-(5.01)	11.61-(11.04)	13.29 (13.08)
[IVa]	$C_{23}H_{19}FN_4OS$	66.01-(65.96)	4.58-(3.43)	13.39-(12.89)	7.66-(7.93)

Tablo 5.2.2.'nin Devamı

[IVb]	C₂₃H₁₈F₂N₄OS	63.29-(63.35)	4.16-(4.01)	12.84-(12.42)	7.35-(7.29)
[IVc]	C₂₄H₂₁FN₄O₂S	64.27 (64.35)	4.72 (4.54)	12.49-(12.27)	7.15-(7.01)
[IVd]	C₂₄H₂₁FN₄OS₂	62.05-(62.13)	4.56-(4.48)	12.06-(12.11)	13.80-(13.22)
[Va]	C₂₃H₁₉FN₄OS	66.01-(65.45)	4.58-(4.56)	13.39-(13.03)	7.66-(7.06)
[Vb]	C₂₃H₁₈F₂N₄OS	63.29-(63.15)	4.16-(4.01)	12.84-(12.37)	7.35-(7.22)
[Vc]	C₂₄H₂₁FN₄O₂S	64.27 (64.07)	4.72-(4.70)	12.49-(12.84)	7.15-(7.19)
[Vd]	C₂₄H₂₁FN₄OS₂	62.05-(62.13)	4.56-(4.48)	12.06-(12.18)	13.80-(13.42)

5.3. Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen amit türevi, hidrazit türevi, tiyosemikarbazit türevli bileşikler ve 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1,3,4-oksadiazol türevlerinin UV-Vis bölgedeki elektronik spektrumları, DMF içerisinde çözülerek 190-1100 nm aralığında tarama yapılması sonucu kaydedildi.

1,3,4-tiyadiazol yapısı ile karakterize edilen bileşiklerin π - π^* geçişlerine ait maksimum absorptans değerlerinin yan gruplara bağlı olarak 240-290 nm aralığında değişen değerlere sahip olduğu literatürde bildirilmiştir (Oruç, 2003). 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin **[IVa-d]** UV-Vis spektrumları incelendiğinde **[IVa]** bileşiği 274.5 nm de absorptans olurken, **[IVb]**, **[IVc]** ve **[IVd]** bileşiklerinde bu değerler sırasıyla 279, 280 ve 279.5 nm dir.

1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin UV-Vis maksimum absorptans değerlerinin 290-360 nm aralığında olduğu literatürde kayıtlıdır (Yılmaz, 1997). Sentezlemiş olduğumuz türevlerin spektrumları incelendiğinde **[Va]** bileşiğinin 290 nm'de **[Vb]** bileşiğinin 295 nm de **[Vc]**'nin 295 nm ve **[Vd]** bileşiğinin 299 nm'de π - π^* geçişlerinden kaynaklanan absorptans değerlerinin literatür bulgularıyla uygunluğu tespit edilmiştir.

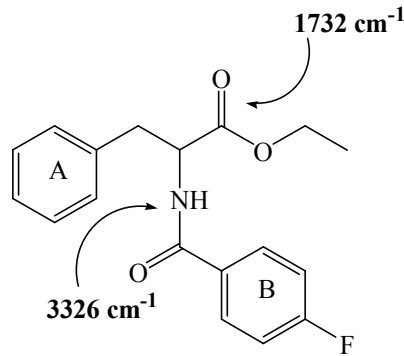
Çalışmamızın bir diğer beş üyeli heterosiklik bileşiği olan 2,5-dibsubstitüe-1,3,4-oksadiazol türevlerinin bileşiklerin UV-Vis spektrumları incelediğinde oksadiazol halkasına ait spesifik maksimum absorptans değerinin 280-310 nm aralığında olduğu literatür verilerinde kayıtlıdır (Küçükgüzel vd. 2002). Elde ettiğimiz 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerden **[VIa]** bileşiği 295 nm'de, **[VIb]** ise 304 nm, **[VIc]** ve **[VIId]** ise sırasıyla 306 ve 299 nm absorptans değerleri tespit edilmiştir.

Sonuç olarak sentezlenen bileşiklerinin UV-Vis spektrum sonuçlarının literatür verileri ile uyumluluğu hedef ürünlerinin sentezlenmiş olduklarının bir kanıtıdır.

5.4. Sentezlenen Bileşiklerin FT IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

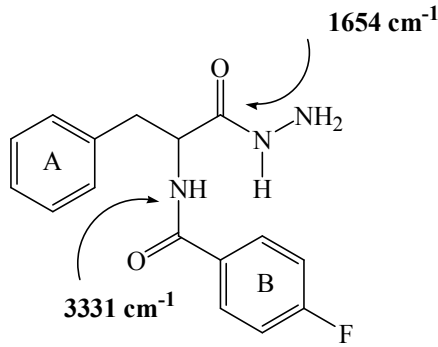
Sentezlenen maddelerin FT IR spektrumlarında, N-H gerilme bandlarının 3392-3174 cm^{-1} arasında bulunduğu literatür bilgilerinde saptanmıştır. [II] numaralı bileşiğin N-H gerilme bandının 3326 cm^{-1} 'de bulunması literatür bulgusu ile uyumluluk göstermektedir (Veitch vd. 2008).

Literatür bulgularına uygun olarak, aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandının 3069 cm^{-1} , alifatik C-H asimetrik ve simetrik gerilme bandının 2986, 2964 cm^{-1} , estere ait C=O gerilme bandının 1732 cm^{-1} , amite ait C=O gerilme bandının 1638 cm^{-1} , amit II bandının 1543 cm^{-1} , C-N gerilme bandı 1292 cm^{-1} , amit III bandının C-O-C gerilme bandının 1228 cm^{-1} 'de, C-F gerilme bandının 1206, 1161 cm^{-1} 'de adsorban olması literatür verileri ile benzerlik göstermektedir ki burada amit II bandı, amit III bandının yanı sıra C-F gerilme bandının gözlemlenmesi yapının doğruluğunu FT IR spektroskopisi bakımından ispatlamaktadır.



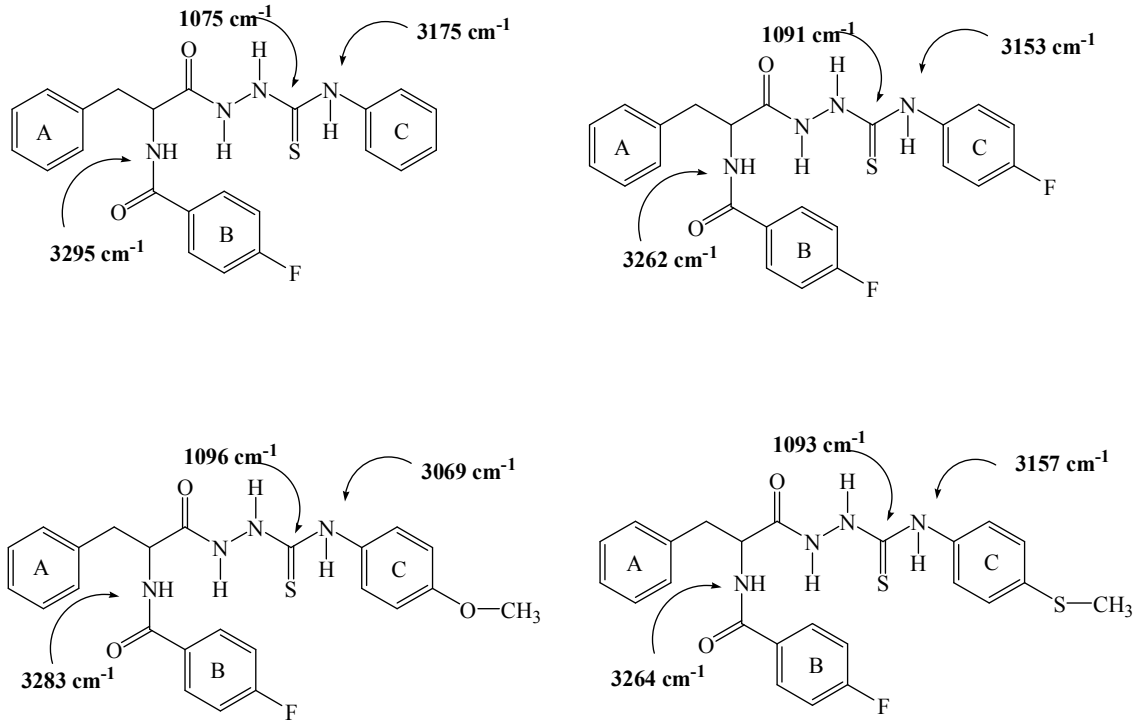
Şekil 5.4.1. Bileşik [II]'e ait bazı karakteristik FT IR verileri

[III] numaralı bileşiğin FT IR spektrumunda, N-H gerilme bandının 3331 cm^{-1} , aromatik halkaya ait, C-H gerilme bandının 3028 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme bandının 2917 cm^{-1} , hidrazite ait C=O gerilme bandının 1654 cm^{-1} , amite ait C=O gerilme bandının 1639 cm^{-1} , amit II bandının 1541 cm^{-1} , C-N gerilme bandı amit III bandının 1284 cm^{-1} , C-F gerilme bandının 1229, 1162 cm^{-1} 'de adsorban olması literatür bilgileri ile uyumluluk içerisindedir. Burada estere ait C=O pikinin kaybolup, yerine hidrazite ait C=O gerilme bandının 1654 cm^{-1} 'de adsorban olması hidrazit bileşiğinin sentezlendiğini desteklemektedir (Moise vd. 2009).



Şekil 5.4.2. Bileşik [III]'ye ait bazı karakteristik FT IR verileri

Yan grup tiyosemikarbazit türevi bileşiklerin [IIIa], [IIIb], [IIIc] ve [IIId] FT IR spektrumları, incelendiğinde PhCONH, N-H gerilme bandının 3264-3295 cm^{-1} aralığında, CSNHN, N-H gerilme bandının 3069-3175 cm^{-1} aralığında ve yapıya ait karakteristik pik olan tiyomait C=S gerilme bandının 1075-1096 cm^{-1} aralığında literatür verilerine uygun olduğu tespit edilmiş olup hedef ürünlerin sentezlendiğini doğrulamaktadır (Küçükgüzel vd. 2002; Moise vd. 2009). Sentezlenen tiyosemikarbazitlerin FT IR verileri **Tablo 5.4.1**'de verilmiştir.

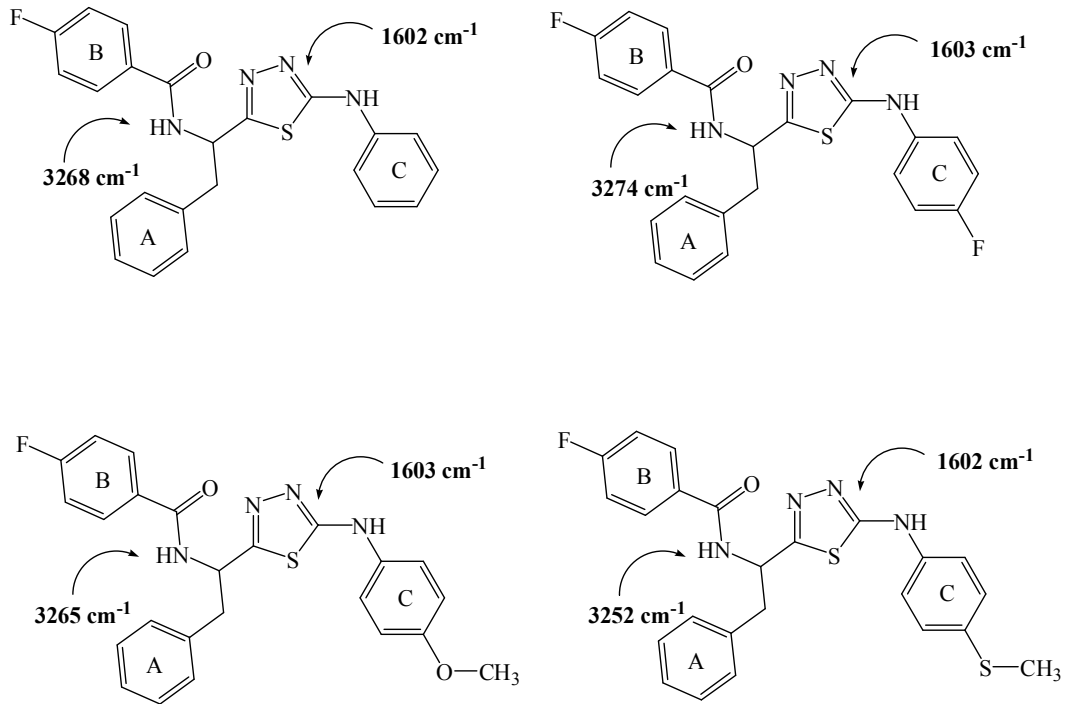


Şekil 5.4.3. [IIIa-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri

Tablo 5.4.1. Tiyosemikarbazit türevleri bileşiklerin [IIIa-d] FT IR verileri

Madde	N-H g.b	Tiyoamit N-H g.b.	C=O g.b.	Amit II bandı	Amit III bandı	C=S g.b.
IIIa	3295	3175	1636	1544	1290	1075
IIIb	3262	3153	1638	1536	1268	1091
IIIc	3283	3069	1638	1540	1298	1096
IIId	3264	3157	1641	1537	1289	1093

2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin [IVa], [IVb], [IVc] ve [IVd] FT IR spektrumlarına bakıldığında, yapıya ait spesifik N-H gerilme bandı, C=O gerilme bandı, C=N gerilme bandının yanı sıra amit II ve amit III bandlarının literatür bilgileri ile uyumluluk gösterdiği saptanmış (Moise vd. 2009) ve 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin FT IR verileri **Tablo 5.4.2'** de verilmiştir.

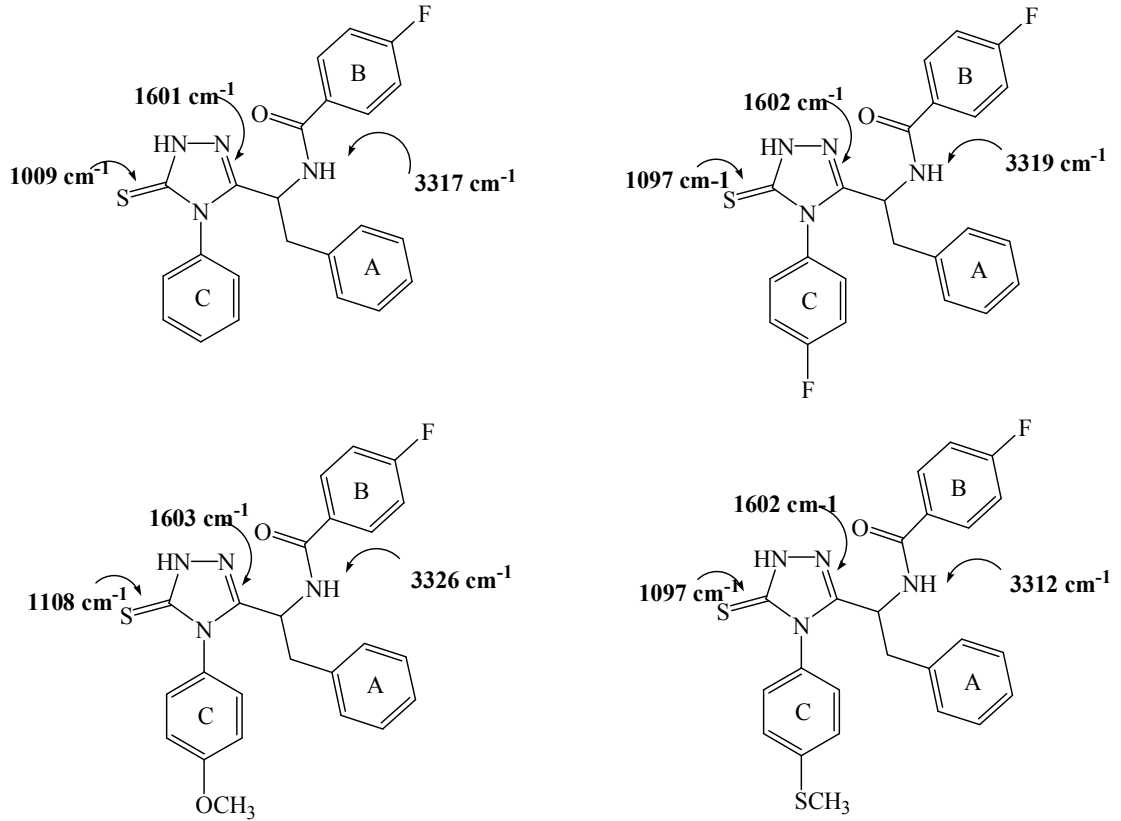


Şekil 5.4.4. [IVa-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri

Tablo 5.4.2. 1,3,4-Tiyadiazol türevli bileşiklerin [IVa-d] FT IR verileri

Madde	N-H g.b	C=O g.b.	C=N g.b	Amit II bandı	Amit III bandı	C-S-C g.b.
IVa	3268	1644	1602	1534	1286	698
IVb	3274	1639	1603	1531	1285	699
IVc	3265	1642	1603	1538	1286	699
IVd	3252	1640	1602	1533	1286	698

1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin [Va], [Vb], [Vc] ve [Vd] FT IR spektrumlarında yapıya has N-H gerilme bandı, C=O gerilme bandı, C=N gerilme bandı, C=S gerilme bandının yanı sıra amit II ve amit III bandlarının literatür bilgileri ile uyumluluk gösterdiği saptanmıştır (Moise vd. 2009). 1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin FT IR verileri **Tablo 5.4.3**'te verilmiştir.

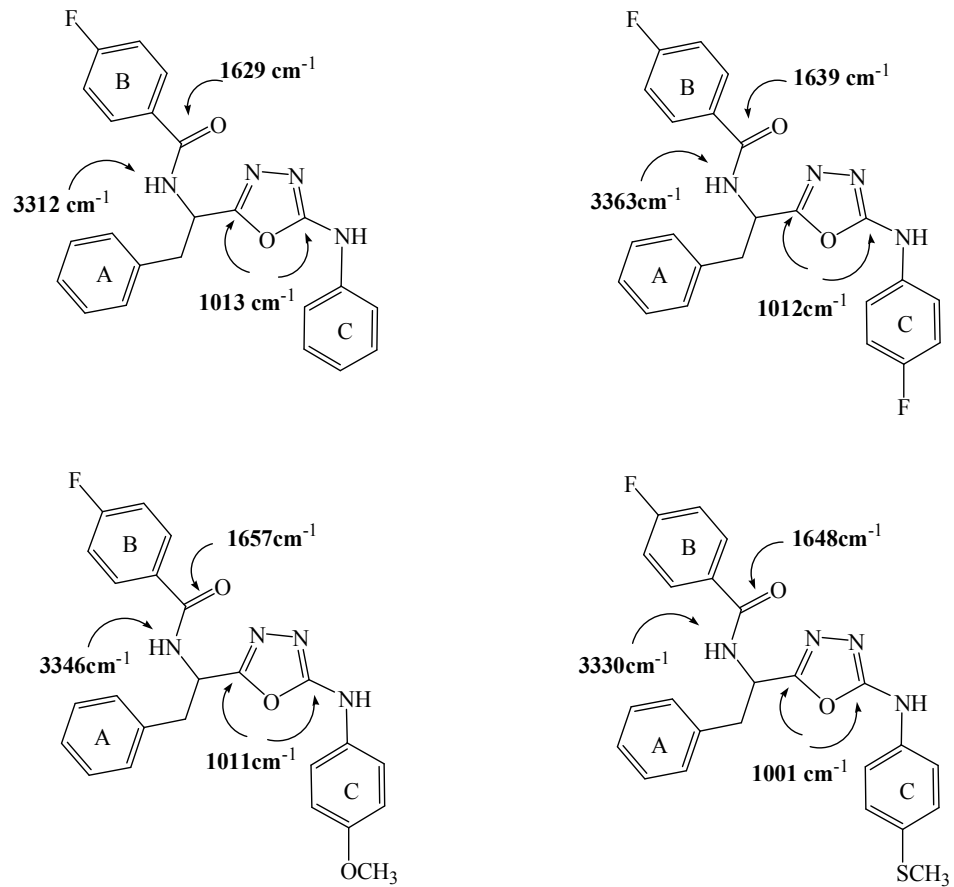


Şekil 5.4.5. [Va-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri

Tablo 5.4.3. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] FT IR verileri

Madde	N-H g.b	C=O g.b.	C=N g.b	Amit II bandı	Amit III bandı	C=S g.b.
Va	3317	1667	1601	1527	1253	1009
Vb	3319	1645	1602	1510	1288	1097
Vc	3326	1642	1603	1521	1288	1108
Vd	3312	1644	1602	1528	1287	1095

2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin [VIa], [VIb], [VIc] ve [VI d] FT IR spektrumlarında yapıların karakteristik N-H gerilme bandı, C=O gerilme bandı, C=N gerilme bandının ve oksadiazol C-O-C gerilme bandının yanı sıra amit II ve amit III bandlarının literatür bilgileri ile uyumluluk gösterdiği saptanmıştır (Küçükgül vd. 2000; Moherab vd. 2007). 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin FT IR verileri **Tablo 5.4.4**'de verilmiştir.



Şekil 5.4.6. [VIa-d] bileşiklerine ait bazı karakteristik FT IR verileri

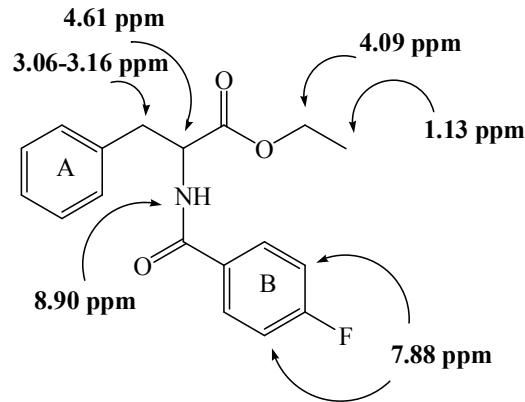
Tablo 5.4.4. 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin [VIa-d] FT IR verileri

Madde	N-H g.b	C=O g.b.	C=N g.b	Amit II bandı	Amit III bandı	C-O-C g.b.
VIa	3312	1629	1603	1537	1291	1013
VIb	3363	1639	1603	1531	1264	1012
VIc	3346	1657	1614	1518	1294	1011
VI d	3330	1648	1597	1537	1310	1001

5.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

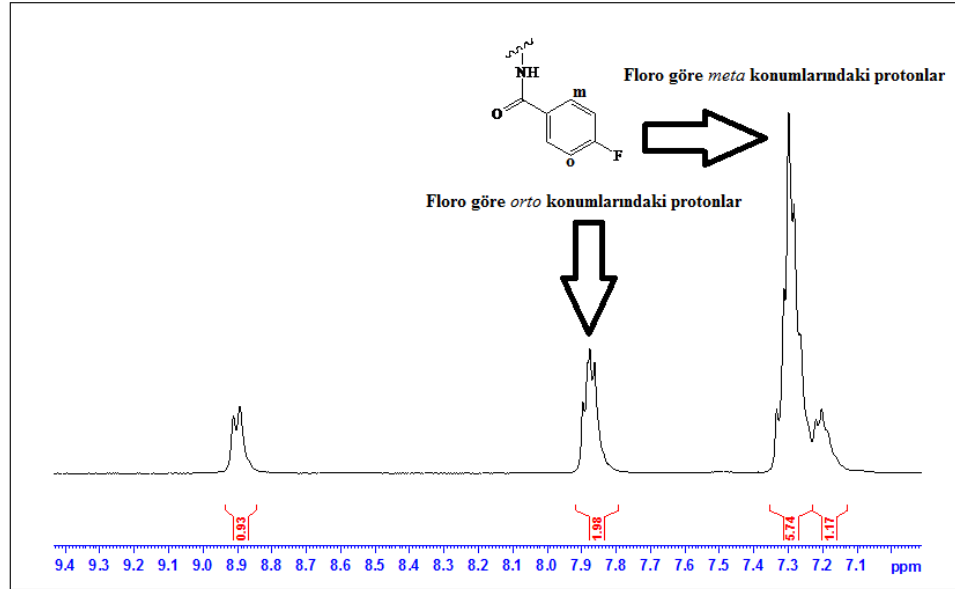
Bu çalışma kapsamında sentezlenen tüm maddelerin ¹H NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip cihazla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak kaydedilmiş ve elde edilen sonuçlar bulgular kısmında verilmiştir.

Başlangıç maddesi olarak seçilen *L*-fenilalanin etil esteri hidroklorür tuzundan hareketle amino ucuna 4-florobenzoilchlorürün saldırısı sonucu amit türevi kazanılmıştır. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; serbest halde bulunan amino grubuna N-H pikinin 4.00-4.20 ppm'de gözlemlenmesi ve yerine 8.90 ppm'de yeni bir pik görülmesinin (CONH-) ve diğer piklerin belirlenen yerde çıkması ve literatür bulgularıyla örtüşmesi amit oluşumunun bir göstergesidir (Koçyiğit-Kaymakçioğlu vd. 2009). **Şekil 5.5.1'**de amit türevli bileşiğin iskelet yapısı üzerinde kimyasal kayma değerleri verilmiştir.



Şekil 5.5.1. Bileşik [I]'in iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR'da rezonans olan bazı protonların kimyasal kayma değerleri

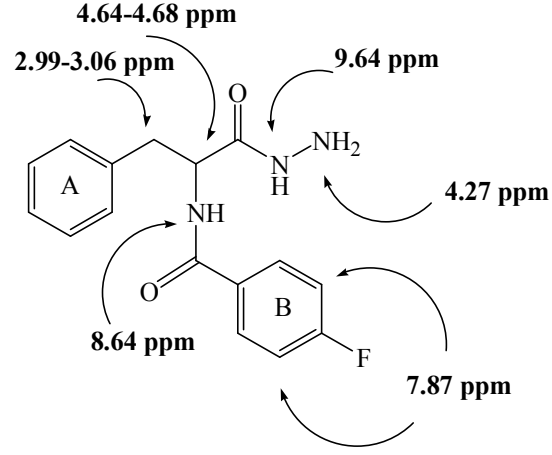
Ayrıca sentezlediğimiz tüm bileşiklerde amite bağlı 4-florofenil grubu bulunduğundan flor atomunun, mezomerik olarak halkayı elektronca zenginleştirilmesi ve ^{19}F izotopunun ^1H NMR’da aktif oluşu nedeniyle flor atomunun *orto* konumundaki protonların, komşu karbon protonları ile proton-proton spin etkileşmesinin yanı sıra spin kuantum sayısı $\frac{1}{2}$ olan flor atomu ile de flor-proton spin etkileşmesine uğrayarak dubletin dubleti şeklinde görülmektedir (Rollas vd. 2002). Bileşik [I]’de olduğu gibi *orto* pozisyonundaki protonlar aşağı alanda 7.88 ppm’de triplet olarak rezonans olurlarken, *meta* pozisyonundaki protonlar yukarı alanda 7.17-7.33 ppm’de multipler şeklinde rezonans olduğu ve bu değerlerin literatür bulgularıyla uygunluk içinde olduğu saptanmıştır (Oruç vd. 2004; Sıcak, 2011) (Şekil 5.5.2).



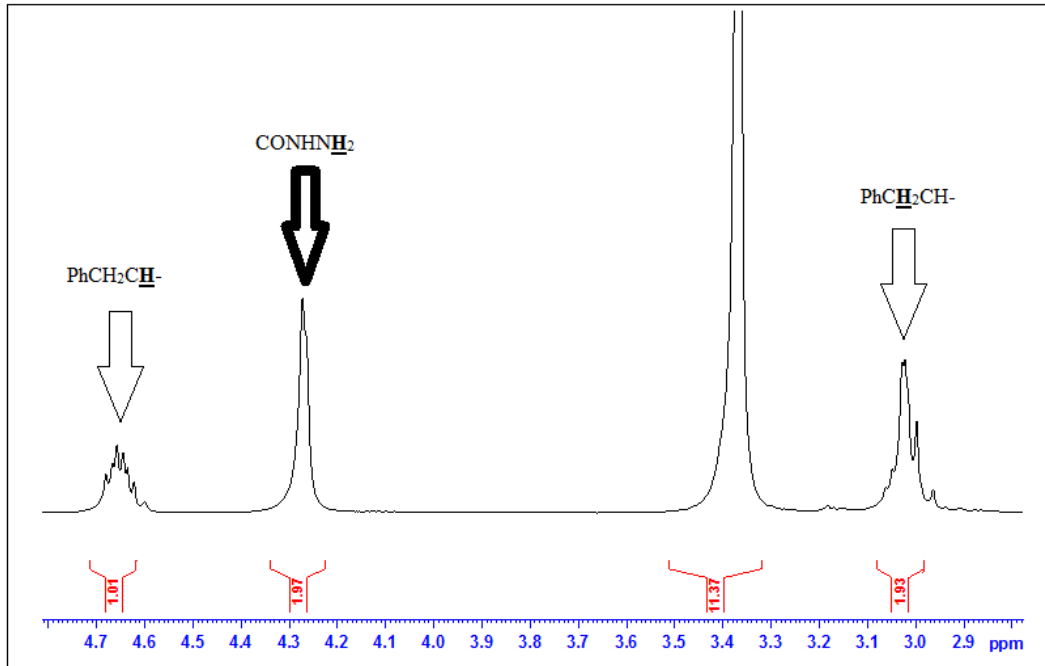
Şekil 5.5.2. Bileşik [I]’in Aromatik bölge ^1H NMR spektrumu

Amit türevinin [I] ile hidrazin hidratla etkileştirerek etil ester grubunun etanol şeklinde molekülden ayrılması ve hidrazit türevli bileşiğin [II] sentezlendiğini gösteren ^1H NMR spektrumunda; ester grubunda bulunan $-\text{CH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ piklerin kaybolması beklenmektedir ve hidrazitin oluştuğunu gösteren hidrazite ait N-H pikinin 9.64 ppm ile $-\text{NH}_2$ pikinin 4.27 ppm’de rezonans olması ile sentezin doğruluğunu ispatlayan bir bulgudur (Şekil 5.5.3 ve Şekil 5.5.4). Ayrıca literatür bulgularıyla kıyaslandığında Moise vd. tarafından yapılan yaptıkları bir çalışmada

sentezlenmiş olan hidrazit türevli bileşiğin verileriyle uyumluluk göstermektedir (Moise vd. 2009). Hidrazit türevli bileşiğin iskelet yapı üzerinde ^1H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri **Şekil 5.5.3**’te gösterilmiştir.

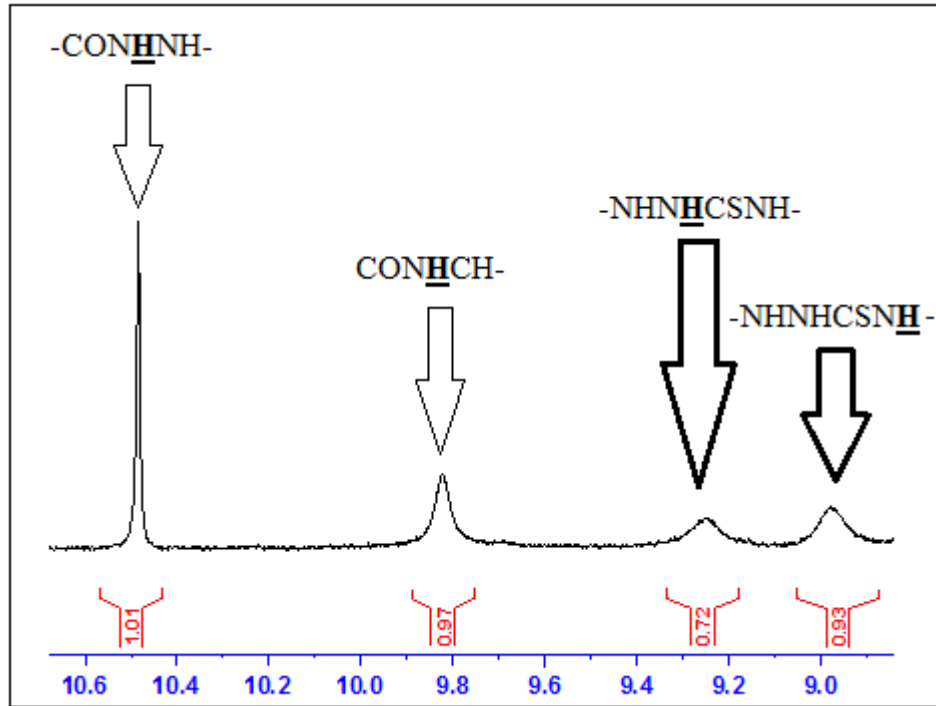


Şekil 5.5.3. Bileşik [III]’nin iskelet yapısı üzerinde ^1H NMR’da rezonans olan bazı protonların kimyasal kayma değerleri

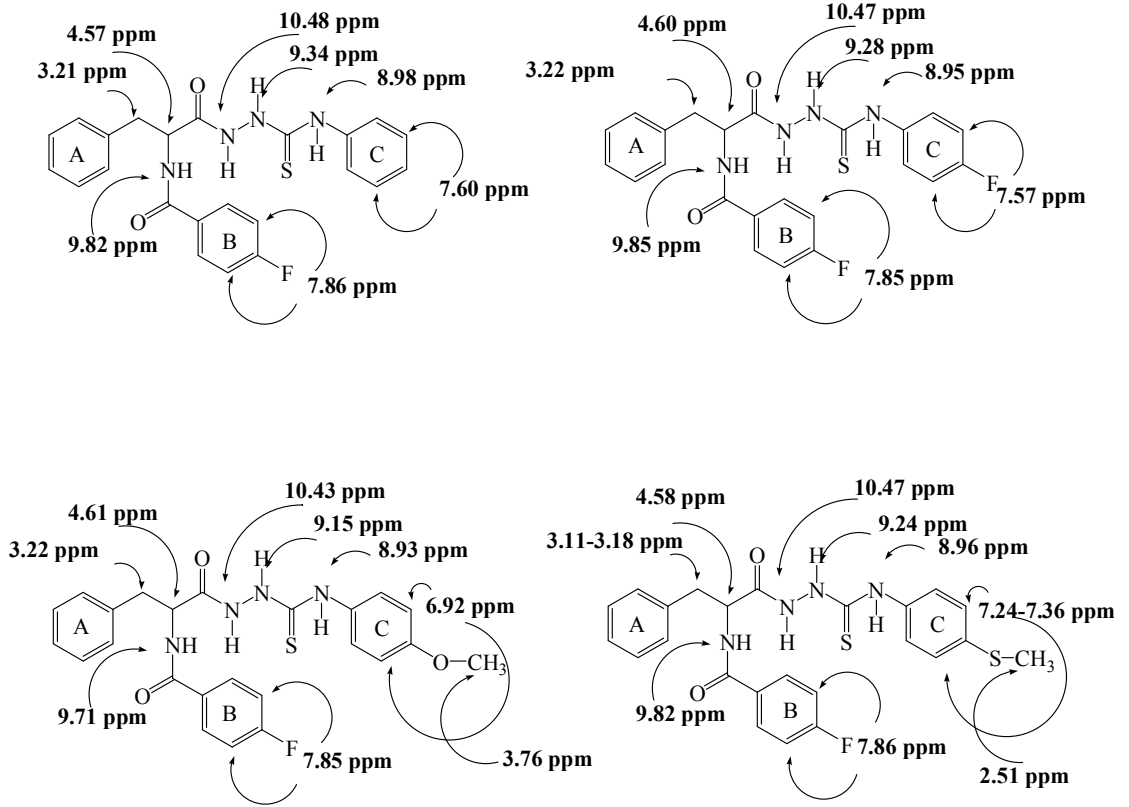


Şekil 5.5.4. Bileşik [III]’nin alifatik bölge ^1H NMR spektrumu

Çalışmamızın ikinci aşamasında hidrazit türevli bileşiğin yan grup izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu elde ettiğimiz tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarına bakıldığında; hidrazit türevli bileşikten farklı olarak yapıda iki tane -NH protonu bulunmasıdır. Literatür verilerine göre tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin tiyoamit'e bağlı NH protonları 9.62-9.76 ppm ve 9.74-10.75 ppm'de rezonans olmaktadır (Küçükgül vd. 2002; Mohareb vd. 2007; Moise vd. 2009). Spektrumlar ayrıntılı olarak incelendiğinde tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin **[IIIa-d]** 8.93-8.98 ppm'de $-\text{NHNHCSNH}-$ protonları ve 9.15-9.34 ppm'de $-\text{NHNHCSNH}-$ protonları geniş singlet halinde rezonans olmuştur (Şekil 5.5.5). Bu verilerin literatür verilerine uyumluluk göstermesi yapının oluşumunun bir göstergesidir. Tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin **[IIIa-d]** iskelet yapı üzerinde ^1H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri Şekil 5.5.6'da gösterilmiştir.



Şekil 5.5.5. Bileşik **[IIIa]**'nın N-H protonlarının olduğu bölgenin ^1H NMR spekturumu



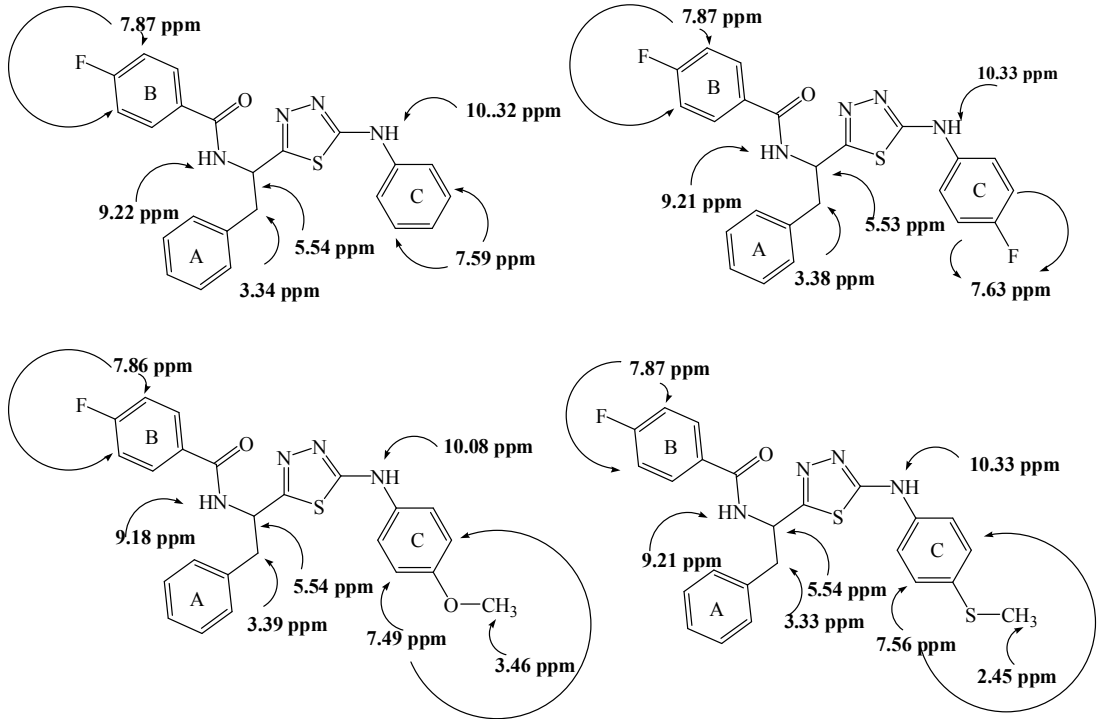
Şekil 5.5.6. Tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin **[IIIa-d]** iskelet yapısı üzerinde ^1H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri

Tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin **[IIIa-d]** aromatik bölgesi incelendiğinde en aşağı alanda B halkasının *orto* konumundaki protonlarının flor atomunun etkisiyle triplet veya dubletin dubleti şeklinde yarıma göstererek sırasıyla 7.85-7.56 ppm aralığında rezonans olmuştur. Aromatik bölgede bir diğer dikkat edeceğimiz husus C halkasındaki protonların rezonans değişimleridir. **[IIIa]** bileşiminde *para* konumunda yan grup olmadığından -NH’ a göre C halkasının *meta* konumundaki protonlar 7.60 ppm’de rezonans olurken, **[IIIb]** bileşiminde flor atomunun elektron verici etkisi ile bu protonların 7.85 ppm aralığında dubletin dubleti şeklinde rezonans olduğu, **[IIIc]** bileşiminde 7.85 ppm aralığında rezonans olduğu ve **[IIIc]** bileşiminde metiltiyo (-S-CH₃) grubunun etkisiyle 7.86 ppm’de dubletin dubleti olarak rezonans olduğu tespit edilmiştir. **Tablo 5.5.1**’de tiyosemikarbazit türevli bileşiklerin karakteristik ^1H NMR verileri verilmiştir.

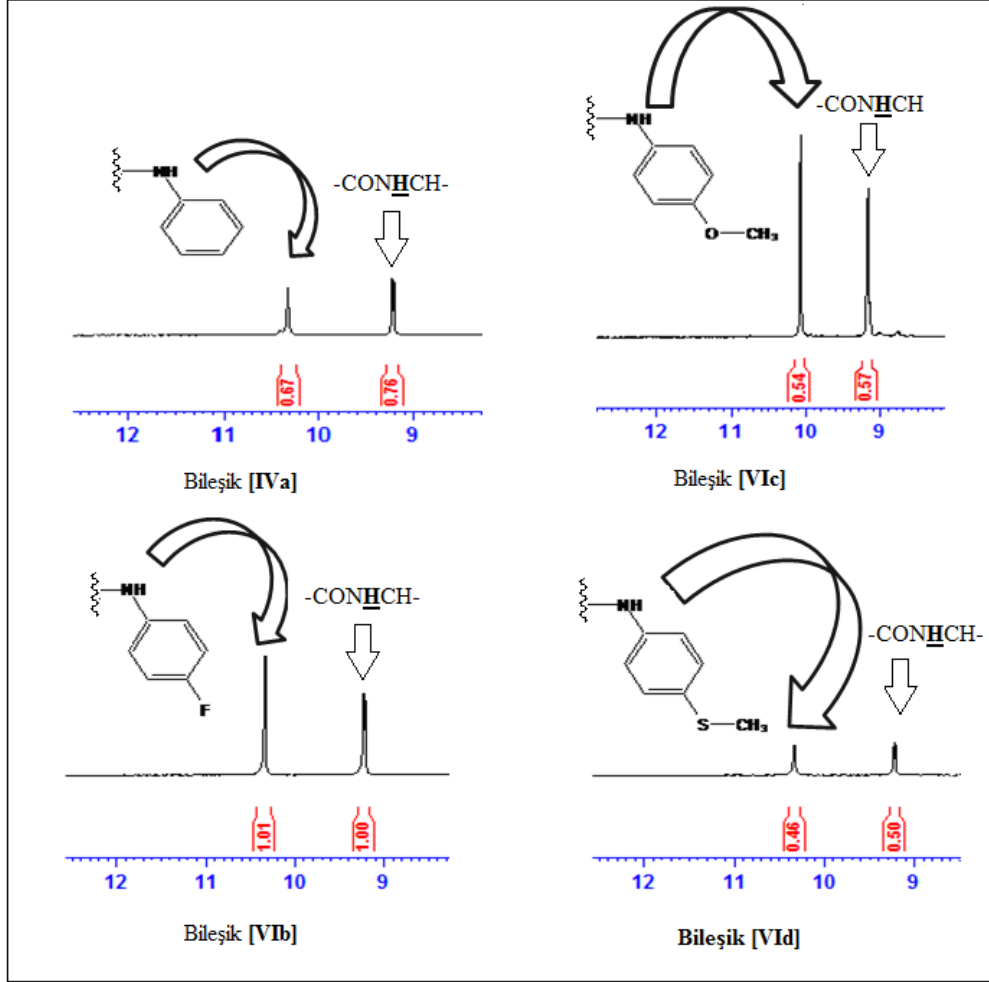
Tablo 5.5.1. [IIIa-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹H NMR verileri verileri

Bileşik	R	NHNHCSN <u>H</u> (ppm)	NHN <u>H</u> CSNH (ppm)	A, B ve C halkaları
[IIIa]	H	8.98	9.34	7.16-7.21 [(a), (f)], 2H, m 7.26-7.38 [(b), (c), (e), (h)], 8H, m 7.60 (g), 2H, d, $J=7.6$ Hz 7.86 (d), 2H, dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.8$ Hz
[IIIb]	F	8.95	9.28	7.17-7.36 [(a), (b), (c), (e),(h)], 9H, m 7.57 (g), 2H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz 7.85 (d), 2H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz
[IIIc]	OCH ₃	8.93	9.15	6.92 (g), 2H, d, $J=9.2$ Hz 7.19 (a), 1H, t, 7.24-7.36 [(b), (c), (h)], 6H, m 7.40 (e), 2H, d, $J=8.4$ Hz 7.85 (d), 2H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=8.4$ Hz
[III d]	SCH ₃	8.96	9.24	7.20 (a), 1H, t 7.24-7.36 [(b), (c), (h), (g)], 8H, m 7.54 (e), 2H, d, $J=7.6$ Hz, 7.86 (d), 2H, dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=7.6$ Hz

Elde ettiğimiz tiyosemikarbazit türevli bileşiklerden sülfürik asitli ortamda kazandığımız 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin [IVa-d] ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, sekonder amine ait -NH sinyali literatür bilgilerine uygun olarak 10.07-10.33 ppm aralığında bir proton değerinde singlet olarak rezonans olmuştur (Palaska vd. 2002; Doğan vd. 2002; Moise vd. 2009). Şayet tiyadiazol halkası imino formunda bulunsaydı, -NH sinyalinin daha yukarı alanda rezonans olması beklenmekteydi. Rollas ve Topaloğlu (1986) yaptıkları çalışmada, 2,3,-dihidro-2-etilimino-5-[*p*-(1-fenil-3,5-dimetil-4-piraolilazofenil)]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda -NH protonun 6.43 ppm’de rezonans olduğunu, tiyadiazol halkasının amino formunda olduğunda ise NH protonun 10.33 ppm’de rezonans olduğunu gözlemlemişlerdir. Sentezlediğimiz bu bileşiklerin 10.08-10.33 ppm aralığında görülmesi amino \rightleftharpoons imino tautomerik eşitlikte tiyadiazol yapısının amino formunu tercih ettiğini ispatlamaktadır (Şekil 5.5.8). Elde ettiğimiz 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerin [IVa-d] iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri gösterilmiştir (Şekil 5.5.7).



Şekil 5.5.7. Bileşik [IVa-d]’nin iskelet yapısı üzerinde ¹H NMR’da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri



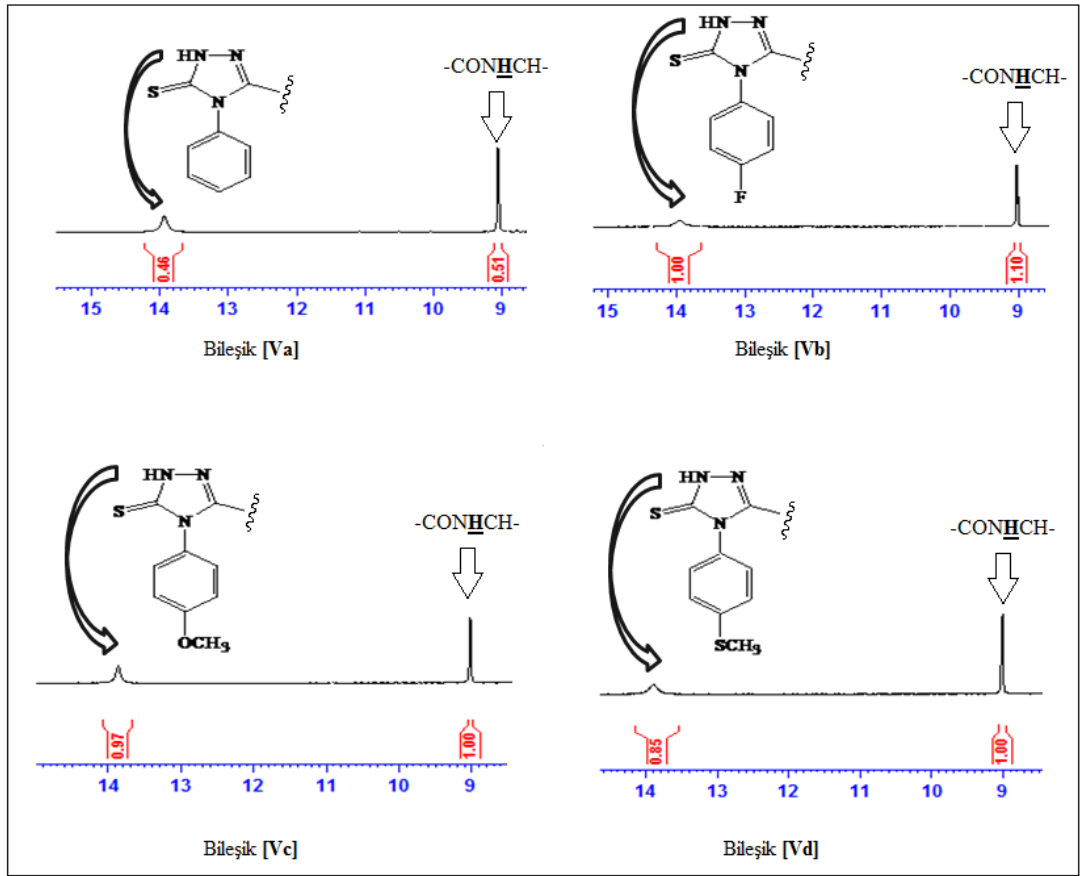
Şekil 5.5.8. 1,3,4-Tiyadiazol türevli bileşiklerin [IVa-d] sekonder amin protonunu gösteren bölgenin ^1H NMR spekturumu

1,3,4-Tiyadiazol türevli bileşiklerin [IVa-d] aromatik bölgeleri incelendiğinde; bileşik [IVa] da 7.19 ppm'de C halkasının -NH' a göre *para* konumundaki protonu triplet olarak rezonans olmuş ve A ve B halkalarının protonlarının da literatürlere uygun beklenen yerde rezonans oldukları tespit edilmiştir. Bileşik [IVd], [IVc] ve [IVd] ise C halkasının -NH' a göre *meta* konumundaki protonların Şekil 5.5.7'de görüldüğü gibi 7.49-7.63 ppm aralığında rezonans olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden C halkasına flor atomu bağlı olan halkada *orto* konumundaki bu protonlar triplet olarak literatüre uygun olarak tespit edilmiştir (Moise 2009). Ayrıca tüm yapılardaki B halkasında bulunan flor atomundan dolayı *orto* konumlarındaki protonların 7.86-7.87 ppm aralığında triplet ya da dubletin dubleti olarak rezonans oldukları tespit edilmiştir. **Tablo 5.5.2**'de 1,3,4-tiyadiazol çekirdeğine sahip bileşiklerin karakteristik ^1H NMR verileri verilmiştir.

Tablo 5.5.2. [IVa-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹H NMR verileri

Bileşik	R	CONHCH	PhNH (ppm)	A, B ve C halkaları
[IVa]	H	9.22 1H, d, $J=8.0$ Hz	10.32	6.99 (a), 1H, t 7.19 (f), 1H, t 7.28-7.38 [(b), (c), (e), (h)], 8H, m 7.59 (g), 2H, d, $J=8.4$ Hz 7.87 (d), 2H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.0$ Hz
[IVb]	F	9.21 1H, d, $J=8.0$ Hz	10.33	7.19 [(a), (b)], 3H, t 7.26-7.38 [(c), (e), (h)], 6H, m 7.63 (g), 2H, t 7.87 (d), 2H, t
[IVc]	OCH ₃	9.18 1H, d, $J=8.0$ Hz	10.08	6.93 (c), 2H, d, $J=7.8$ Hz 7.19 (a), 1H, t 7.26-7.37 [(b), (e), (h)], 6H, m 7.49 (g), 2H, d, $J=8.8$ Hz, C 7.86 (d), 2H, t
[IVd]	SCH ₃	9.21 1H, d, $J=8.4$ Hz	10.33	7.19 (a), 1H, t 7.28-7.33 [(c), (e), (h)], 6H, m 7.36 (g), 2H, d, $J=7.6$ Hz 7.56 (d), 2H, d, $J=7.6$ Hz, 7.87 (d), 2H, t

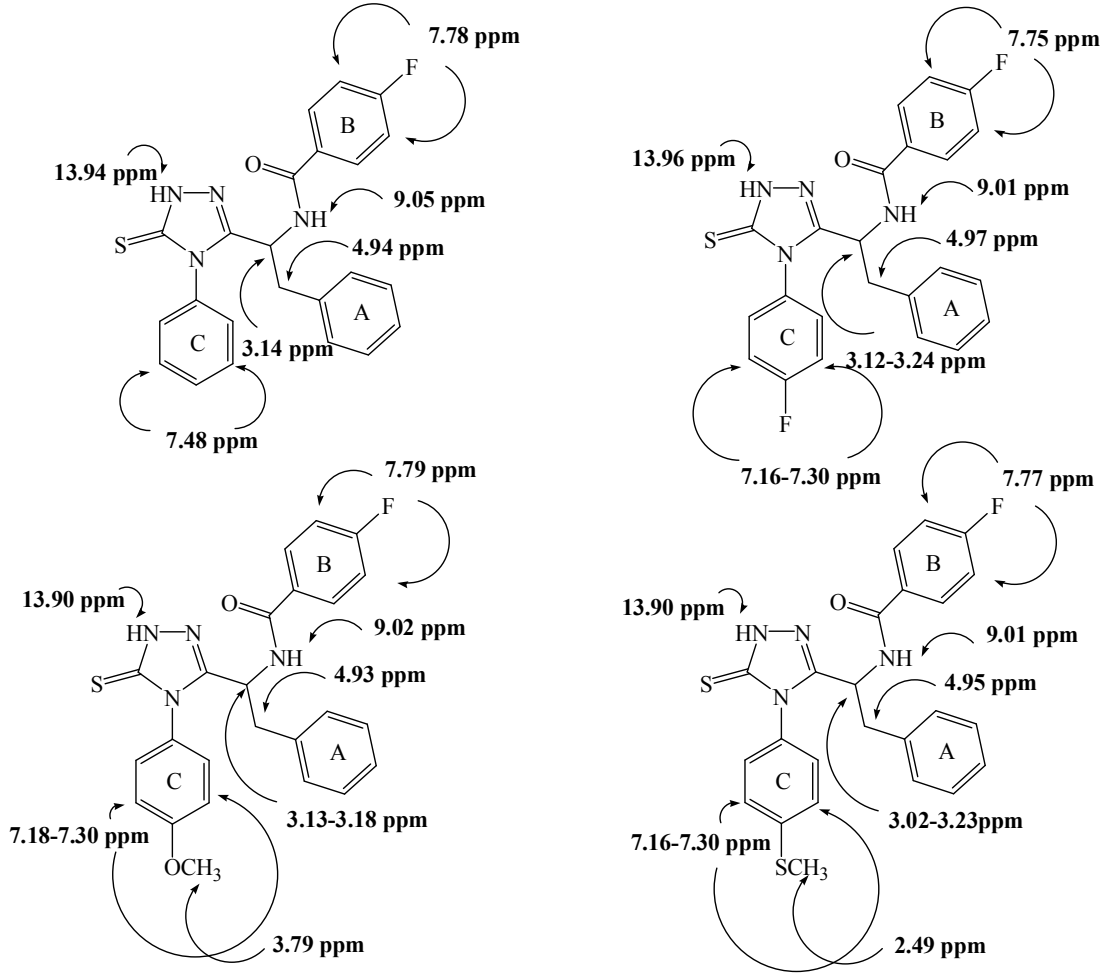
Çalışmamızın bir diğer beş üyeli halka sistemine sahip 1,2,4-triazol-3-tiyon yapıları incelediğimizde; iki tane tautomerik forma sahip bunların tiyon ve tiyol form olduğu bilinmektedir (Moise vd. 2009). 1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] ¹H NMR spektrumları incelendiğinde triazol halkası içindeki -NH protonu 13.90-13.96 ppm aralığında singlet olarak rezonans olması literatür verilerine uygunluk göstermektedir. Bu da sentezlediğimiz bileşiklerin tiyon formunda olduğunun bir kanıtıdır (Şekil 5.5.9). Şayet yapı tiyol formunu tercih etseydi -SH protonunun gözlemlenmesi gerekirdi.



Şekil 5.5.9. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] triazol halkasındaki -NH protonunu gösteren bölgenin ¹H NMR spektrumu

1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] diğer protonlarının rezonansları incelendiğinde; amit fonksiyonel grubunun -NH protonunun 9.01-9.05 ppm aralığında rezonans olduğu literatür verilerine uygun olarak tespit edilmiştir. Aromatik bölge incelendiğinde ise B halkasının flora göre *orto* konumlarındaki

protonların 7.75-7.79 ppm aralığında rezonans olduğu tespit edilmiş ve literatüre verilerine uygunluğu gözlemlenmiştir (Moise vd. 2009). **Tablo 5.5.3**'de sentezlenen bileşiklerin A, B ve C halkarındaki protonların rezonans olduğu ppm değerleri verilmiştir. Ayrıca **Şekil 5.5.10**'da sentezlediğimiz bileşiklerin iskelet yapıları üzerinde ^1H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri gösterilmiştir.

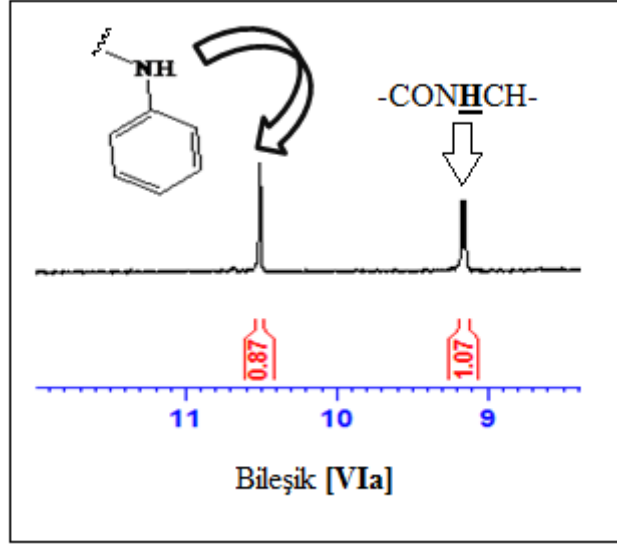


Şekil 5.5.10. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevli bileşiklerin [Va-d] iskelet yapıları üzerinde ^1H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri

Tablo 5.5.3. [Va-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹H NMR verileri

Bileşik	R	CONHCH	Triazol halkası -NH (ppm)	A, B ve C halkaları
[Va]	H	9.05 1H, d, $J=7.2$ Hz	13.94	7.00 (c), 2H, d, $J=7.2$ Hz 7.17-7.21 [(a), (b), (e), (f)], 6H, m 7.27 (h), 2H, t 7.48 (g), 2H, t 7.78 (d), 2H, dd, $J_1=8.0$ Hz, $J_2=8.4$ Hz
[Vb]	F	9.01 1H, d, $J=7.6$ Hz	13.96	7.06 (c), 2H, d, $J=6.8$ Hz 7.16-7.30 [(a), (b), (e), (g), (h)], 9H, m 7.75 (d), 2H, dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.4$ Hz
[Vc]	OCH ₃	9.02 1H, d, $J=7.2$ Hz	13.90	6.98 (h), 2H, d, $J=8.0$ Hz 7.03 (c), 2H, d, $J=7.2$ Hz 7.18-7.30 [(a), (b), (e), (g)], 7H, m 7.79 (d), 2H, $J_1=7.6$ Hz, $J_2=8.4$ Hz
[Vd]	SCH ₃	9.01 1H, d, $J=7.2$ Hz	13.90	7.05 (c), 2H, d, $J=6.8$ Hz 7.16-7.30 [(a), (b), (e), (g), (h)], 9H, m 7.77 (d), 2H, t

2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin [VIa-d] ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, bileşik [VIa]'nın sekonder aminine ait NH sinyali literatür bilgilerine uygun olarak 10.50 ppm aralığında bir proton değerinde singlet olarak tespit edilmiş ve Şekil 5.5.11'de gösterilmiştir (Küçükgüzel vd. 2002). Fakat [VIb], [VIc] ve [VI d] bileşiklerinde bu pikin gözlenmemesinin nedeni olarak molekül içi hidrojen bağı yapması düşünülmektedir.

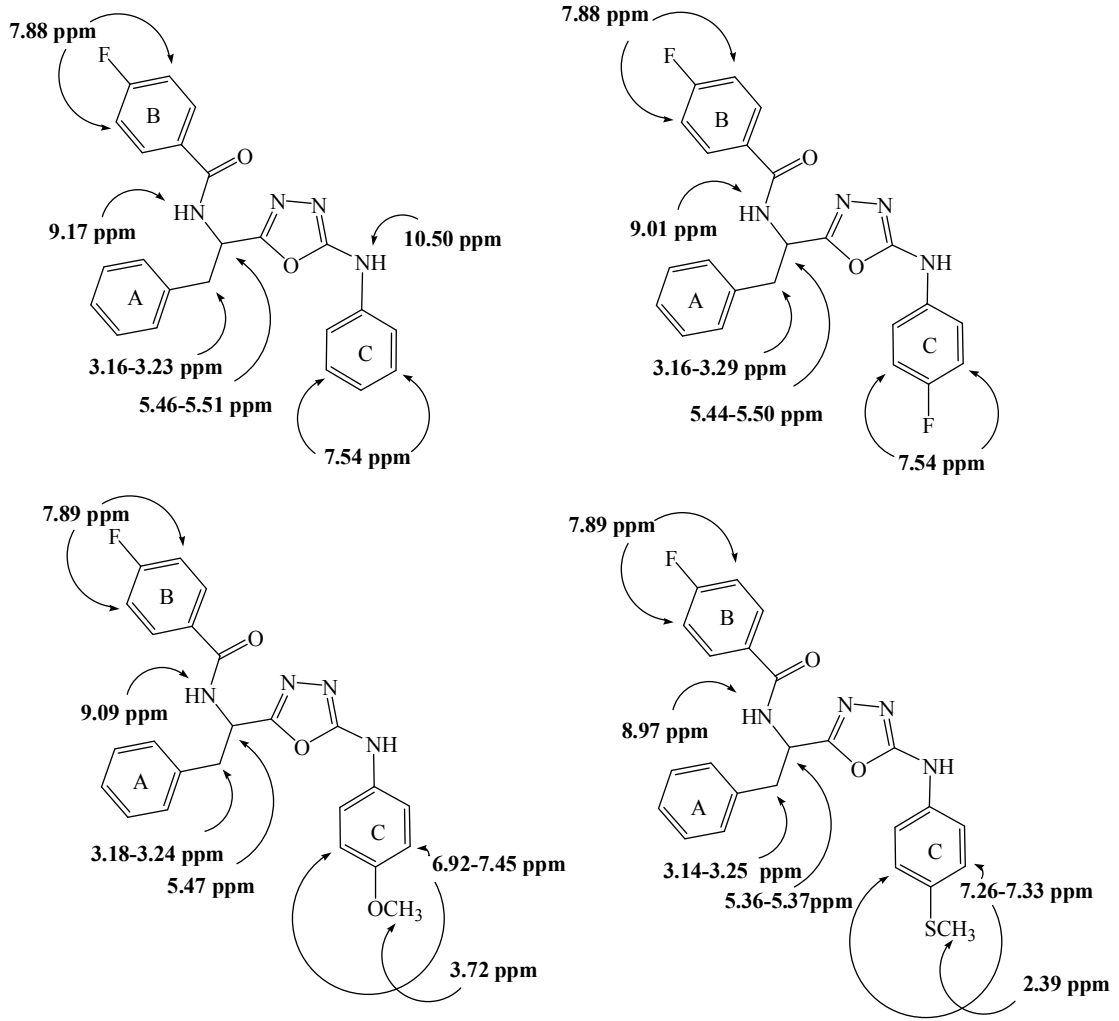


Şekil 5.5.11. 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiğin [VIa] sekonder amin protonunu gösteren bölgenin ^1H NMR spektrumu

Yapılara ait protonların ^1H NMR spektrumu incelendiğinde A halkasına bağlı $-\text{CH}_2-$ piki ve $-\text{CH}-$ piklerinin sırasıyla 3.16-3.29 ppm aralığında multipler olarak ve 5.46-5.51 ppm aralığında multipler veya geniş singlet şeklinde rezonans göstermesinin literatüre uygun olarak tespit edilmiştir (Moise vd. 2009). Aromatik halkaların protonları incelendiğinde B halkasının flora göre *orto* konumlarındaki protonlar 7.88-7.89 ppm aralığında triplet veya dubletin dubleti olarak rezonansa geldiği ve diğer halkalardaki protonların da literatürlere uygun olarak rezonans olduğu tespit edilmiş ve beklenen yapıların sentezlendiğinin kanıtlarıdır (Tablo 5.5.4) (Küçükgüzel vd. 2002; Oruç vd. 2004; Moise vd. 2009). Şekil 5.5.12'de 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerin [VIa-d] iskelet yapıları üzerinde ^1H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri gösterilmiştir.

Tablo 5.5.4. [VIa-d] bileşiklerinin bazı karakteristik ¹H NMR verileri

Bileşik	R	PhCH ₂ CH-	CONHCH	A, B ve C halkaları
		PhCH ₂ CH-		
[Va]	H	3.16-3.23, 2H, m 5.46-5.51, 1H, m	9.17 1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz	6.99 (a), 1H, t 7.20 (f), 1H, t 7.26-7.35 [(b), (c), (e), (h)], 8H, m 7.54 (g), 2H, d, <i>J</i> =8.4 Hz 7.88 (d), 2H, dd, <i>J</i> ₁ =8.0 Hz, <i>J</i> ₂ =8.4 Hz
[Vb]	F	3.16-3.29, 2H, m 5.44-5.50, 1H, m	9.01 1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz	7.13-7.21 [(a), (h)], 3H, m 7.26-7.35 [(b), (c), (e)] 6H, m 7.53 (g) 2H, dd, <i>J</i> ₁ =9.2 Hz, <i>J</i> ₂ =9.2 Hz 7.88 (d), 2H, dd, <i>J</i> ₁ =8.8 Hz, <i>J</i> ₂ =8.8 Hz
[Vc]	OCH ₃	3.18-3.24, 2H, m 5.47, 1H, gs	9.09 1H, d, <i>J</i> =8.0 Hz	6.92-7.45 [(a), (b), (c), (e), (g), (h)], 11H, m 7.89 (d), 2H, dd, <i>J</i> ₁ =8.8 Hz, <i>J</i> ₂ =8.8 Hz
[Vd]	SCH ₃	3.14-3.25, 2H, m 5.36-5.37, 1H, m	8.97 1H, gs	7.10 (h), 2H, d, <i>J</i> =8,0 Hz 7.18 (c), 2H, d, <i>J</i> =6,0 Hz 7.26-7.33 [(a), (b), (e), (h)], 7H, m 7.89 (d), 2H, t



Şekil 5.5.12. 2,5-disübstitüe-1,3,4-oksaddiazol türevli bileşiklerin [VIa-d] iskelet yapıları üzerinde ¹H NMR'da rezonans olan protonların kimyasal kayma değerleri

5.6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerden beş tanesinin (IVb,d, IVa,c, VIa) ¹³C NMR spektrumları 400 MHz ayırma gücüne sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak TMS'ye karşı alınmış ve sonuçlar bulgular bölümünde verilmiştir. ¹³C NMR spektrumları alınan 1,3,4-tiyadiazol türevli bileşiklerden [IVb] ve [IVd]'nin spektrumlarına bakıldığında bu yapılar için yapıda bulunan karbonil grubunun (C=O) karbonunun 165.86-165.75 ppm aralığında ve tiyadiazol halkasında bulunan (C=N) gruplarına ait karbonun 163.66-161.60 ppm aralığında rezonans olduğu literatür verilerine uygun olarak tespit edilmiştir (Oruç vd. 2004). Bunun yanında [VIb] bileşiğinden farklı olarak [VIId] bileşiğinin yapısında bulunan C

halkasına bağlı -SCH₃ grubuna ait karbonun 16.77 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Aromatik karbonlara ait pikler ise yapılarında bulunan yan grupların etkisine bağlı olarak 139.64-115.69 ppm aralığında rezonans olduğu gözlenmektedir.

1,2,4-triazol-3 tiyon türevli bileşiklerden ise [Va] ve [Vc] bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde yapıya has tiyon grubunun (C=S) karbonunun 168.73-168.46 aralığında rezonans olduğu tespit edilmiştir. Yapıda bulunan karbonil (C=O) karbonu 165.68-165.41 ppm aralığında rezonans olur iken, C=N karbonuna ait karbonun ise 163.20-160.12 ppm aralığında rezonans olmaktadır ve bu değerler literatür verilerince desteklenmektedir (Demirbaş 2005). [Vc] bileşiğinin diğer türevden farklı olarak C halkasına bağlı -OCH₃ grubuna ait karbon 39.39 ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik karbonlara ait pikler ise yapılarında bulunan yan grupların etkisine bağlı olarak 137.66-114.88 ppm aralığında gözlenmektedir.

1,3,4-oksadiazol türevine sahip bileşiğin [Vib] ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında; yapıda bulunan (C=O) grubuna ait karbonun 165.36 ppm de rezonans olduğu ve oksadiazol yapısında bulunan (C=N) gruplarının karbon atomların da 162.26-160.39 ppm aralığında rezonans olduğu literatür verilerine uygun olarak tespit edilmiştir. Aromatik karbonlara ait pikler ise yapılarında bulunan yan grupların etkisine bağlı olarak 130.46-115.63 ppm aralığında gözlenmektedir.

Sonuç olarak, tez çalışması kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin yapısı spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen orijinal 1,3,4-tiyadiazol, 1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1,3,4-oksadiazol türevli bileşiklerinin başta antibakteriyal aktivite olmak üzere antikanser ve antikonvülsan aktivitelerinin incelenmesi daha ileride yapılması planlanan araştırmalar arasında bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

Abdel-Wahab, B.F., Mohamed, S.F., Amr, A.E.G.E. ve Abdalla, M.M. (2008). Synthesis and reactions of thiosemicarbazides, triazoles, and Schiff bases as antihypertensive α -blocking agents. *Monatshefte für Chemie Chemical*, **139**, 1083-1090.

Ainsworth, C. (1956). The Reaction of thiosemicarbazide with orthoesters. *Journal American Chemical Society*, **78**, 1973-1975.

Allen, C.L., Lapkin, A.A. ve Williams, J.M.J. (2009). An iron-catalysed synthesis of amides from nitriles and amines. *Tetrahedron Letters*, **50**, 4262-4264.

Amartey, J.K., Al-Jammaz, I., Al-Otaibi, B. ve Esguerra, C. (2002). Novel synthesis of 2-[¹⁸F]-fluoroisonicotinic acid hydrazide and initial biological evaluation. *Nuclear Medicine and Biology*, **29**, 817-823.

Arendse, M.J., Green, I.R. ve Koch, K.R. (1997). Synthesis and spectral studies of platinum complexes of *para*-substituted 4-phenylthiosemicarbazides. *Spectrochimica Acta Part A*, **53**, 1537-1545.

Aryanasab, F., Halimehjani, A.Z. ve Saidi, M.R. (2010). Dithiocarbamate as an efficient intermediate for the synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles in water. *Tetrahedron Letters*, **51**, 790-792.

Aydınöz, B. (2010). Aromatik aldehytlerden türeyen tiyosemikarbazonların sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.

Banday, M. R. ve Rauf, A. (2008). Synthesis and evaluation of in vitro antibacterial activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles from fatty acids. *Chinese Chemical Letters*, **19**, 1427-1430.

Bhat, A.R., Shenoy, G.G. ve Bhat, G.V. (2001). Synthesis and *in vitro* antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **53(2)**, 267-272.

Bhat, M.A., Al-Omar, M.A. ve Siddiqui, N. (2010). Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity of some novel 1,3,4-oxadiazole derivatives of phthalimide, *Der Pharma Chemica*, **2**, 1-10.

Borg, S., Estenne-Bouhtou, G., Luthman, K., Csöreg, I., Hesselink, W. ve Hacksell, U. (1995). Synthesis of 1,2,4-oxadiazole-, 1,3,4-oxadiazole-, and 1,2,4-triazole-derived dipeptidomimetics. *The Journal of Organic Chemistry*, **60**, 3112-3120.

- Boschelli, D.H., Connor, D.T., Bornemeier, D.A., Dyer, R.D., Kennedy, J.A., Kuipers, P.J., Okonkwo, G.C., Schrier, D.J. ve Wright, C.D. (1993). 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. *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 1802-1810.
- Breitinger, H.G. (2002). Synthesis of silica-bound amylose by phosphorolytic elongation of immobilised maltoheptaosyl hydrazides. *Tetrahedron Letters*, **43**, 6127-6131.
- Cacic, M., Trkovnik, M., Cacic, F. ve Has-Schon, E. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of (7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-acetic acid hydrazide. *Molecules*, **11**, 134-147.
- Cao, S., Qian, X., Song, G. ve Huang, Q. (2002). Synthesis and insecticidal activity of new 2-(5-(trifluoromethyl)pyridyloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, **117**, 63-66.
- Cesur, Z., Cesur, N., Birteksöz, S. ve Ötük, G. (2010). Synthesis and biological evaluation of some new imidazo[1,2- α]pyridines. *Acta Chimica Slovenica*, **57**, 355-362.
- Chou, J.Y., Lai, S.Y., Pan, S.L., Jow, G.M., Chern, J.W. ve Guh, J.H. (2003). Investigation of anticancer mechanism of thiadiazole-based compound in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Biochemistry Pharmacology*, **66**, 115-124.
- Clark, J.H., English, J.P., Winnek P.S., Marson, H.W., Cole, Q. P. ve Clap J. W. (1946). Studies in chemotherapy. XII. Some sülfanilamidoheterocycles. *Journal American Chemical Society*, **68**, 96-99.
- Cocco, M.T., Congiu, C., Onnis, V., Morelli, M. ve Cauli, O. (2003). Synthesis of ibuprofen heterocyclic amides and investigation of their analgesic and toxicological properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 513-518.
- Creagh, L.T. ve Turitt, P. (1968). Nuclear magnetic resonance studies of triazoles. I. Tautomerism of 1,2,4-triazole. *The Journal of Organic Chemistry*, **33**, 2956-2957.
- Çobanoğlu, S. (2005). Substitue tiyosemikarbazonlar ve tiyadiazollerin sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Demirbaş, N. (2005). Synthesis and characterization of new triheterocyclic compounds consisting of 1,2,4-triazol-3-one, 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole rings. *Turkish Journal of Chemistry*, **29**, 125-133.
- Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, R. (2004). Synthesis of novel 4-alkylidene- and 4-alkylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole. *Turkish Journal of Chemistry*, **28**, 559-571.

Dilanyan, É. R., Ovsepyan, T. R., Arsenyan, F. G. ve Agaronyan, A. A. (1999). Synthesis and pharmacological activity of new 1,4-substituted thiosemicarbazides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **33**, 531-532.

Doğan, H.N., Duran, A., Rollas, S., Şener, G., Uysal, M.K. ve Gülen, D. (2002). Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **10(9)**, 2893-2898.

Doğan, H.N., Rollas, S. ve Erdeniz H. (1998). Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *II Farmaco*, **53**, 462-467.

Dolman, S.J., Gosselin, F., O'Shea, P.D. ve Davies, I.W. (2006). Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, **71**, 9548-9551.

Eshghi, H. ve Hassankhani, A. (2006). P₂O₅/SiO₂-Catalyzed one-pot synthesis of amides from ketones via schmidt reaction under microwave irradiation in dry media. *Synthetic Communications*, **36**, 2211-2216.

Formagio, A.S.N., Tonin, L.T.D., Foglio, M.A., Madjarof, C., De Carvalho, J.E., Da Costa, W.F., Cardoso, F.P. ve Sarragiotto, M.H. (2008). Synthesis and antitumoral activity of novel 3-(2-substituted-1,3,4-oxadiazol-5-yl) and 3-(5-substituted-1,2,4-triazol-3-yl) β-carboline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 9660-9667.

Foroughifar, N., Mobinkhaledi, A. ve Ebrahimi, S. (2010). A simple and efficient procedure for synthesis of optically active 1,3,4-oxadiazole derivatives containing L-amino acid moieties. *Turkish Journal of Chemistry*, **34**, 603-611.

Foroumadi, A., Asadipour, A., Mirzaei, M., Karimi, J. ve Emami, S. (2002). Antituberculosis agents. V. Synthesis, evaluation of *in vitro* antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives, *II Farmaco*, **57**, 765-769.

Foroumadi, A., Soltani, F., Moshafi, M.H. ve Ashraf-Askari, R. (2003). Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of some N-(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)piperazinyl quinolones, *II Farmaco*, **58**, 1023-1028.

Freund, M. ve Meinecke C. (1896). Ueber derivates des thiobiazlins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **29**, 2511-2517.

Ghosh, S., Misra, K.A., Bhatia, G., Khan, M.M. ve Khanna, A.K. (2009). Syntheses and evaluation of glucosyl aryl thiosemicarbazide and glucosyl thiosemicarbazone derivatives as antioxidant and anti-dyslipidemic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19**, 386-389.

Godefroi, E.F. ve Wittle, E.L. (1956). The Preparation of some derivatives of β -(10-phenothiazinyl)propionic acid and β -(2-chloro-10-phenothiazinyl)propionic acid. *The Journal of Organic Chemistry*, **21**, 1163-1168.

Golovlyova, S.M., Moskvichev, Y.A., Alov, E.M., Kobylinsky, D.B. ve Ermolaeva, V.V. (2001). Synthesis of novel five-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds from derivatives of arylsulfonyl-and arylthioacetic and-propionic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **37**, 1102-1106.

Gopalakrishnan, M., Sureshkumar, P., Thanusu, J. ve Kanagarajan, V. (2008). Unusual formation of N-hydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its thiosemicarbazide derivative-synthesis and antimicrobial activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **42**, 271-276.

Grundmann, C. ve Rätz, R. (1956). Triazines. XVI. A new synthesis for 1,2,4-triazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, **21**, 1037-1038.

Grzyb, J.A., Shen, M., Yoshina-Ishii, C., Chi, W., Brown, R.S. ve Batey, R. A. (2005). Carbamoylimidazolium and thiocarbamoylimidazolium salts: Novel reagents for the synthesis of ureas, thioureas, carbamates, thiocarbamates and amides. *Tetrahedron*, **61**, 7153–7175.

Guha, P.C. (1923). Ring closure of hydrazodithio-and-monothio-dicarbonamides with acetic anhydride. *Journal American Chemical Society*, **45**, 1036-1042.

Guha, P.C. (1922). Constitution of the so-called dithio-urazole of Martin Freund. 11. New methods of synthesis, isomerism and poly-derivatives. *Journal American Chemical Society*, **44**, 1510-1517.

Gupta, J.K., Yadav, R.Y., Dudhe, R. ve Sharma, R.K. (2010). Recent advancements in the synthesis and pharmacological evaluation of substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *International Journal of PharmTech Research*, **2**, 1493-1507.

Gürsoy, A., Terzioğlu, N. ve Ötük, G. (1997). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides and thiazolidinones as possible antimicrobials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **32**, 753-757.

Han, K.J. ve Kim, M. (2007). Direct synthesis of Weinreb amides from carboxylic acids using triphosgene. *Letters in Organic Chemistry*, **4**, 20-22.

Hasan, A., Thomas, N.F. ve Gopil, S. (2011). Synthesis, characterization and antifungal evaluation of 5-substituted-4-amino-1,2,4-triazole-3-thioesters. *Molecules*, **16**, 1297-1309.

Holla, S., Poojary K.N., Bhat, K.S., Ashok, M. ve Poojary, B. (2005). Synthesis and anticancer activity studies on some 2-chloro-1,4-bis-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-yl-methyleneoxy) phenylene derivative. *Indian Journal of Chemistry*, **44B**, 1669-1673.

Hovsepiyan, T.R., Dilanian, E.R., Engoyan, A.P. ve Melik-Ohanjanian, R.G. (2004). Synthesis of substituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **40**, 1194-1198.

Jin J.Y., Zhang, L.X., Zhang A.J., Lei, X.X. ve Zhu, J.H. (2007). Synthesis and biological activity of some novel derivatives of 4-amino-3-(D-galactopentitol-1-yl)-5-mercapto-1,2,4-triazole. *Molecules*, **12**, 1596-1605.

Kaim, L.E., ve Menestrel, I.L. ve Morgentin, R. (1998). Trichloroacetic acid hydrazones I. New formation of 1,3,4-oxadiazoles from aldehydes. *Tetrahedron Letters*, **39**, 6885-6888.

Karakuş, S. ve Rollas, S. (2002). 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.

Katritzky, A.R., Khashab, N.M. ve Gromova, A.V. (2006). Preparations of diversely substituted thiosemicarbazides and *N*-hydroxythioureas. *Arkivoc*, **iii**, 226-236.

Katritzky, R.A., Mohapatra, P.P. ve Huang, L. (2008). 1,3,4-Oxadiazoles from functionalized *N*-acylbenzotriazoles and acyl hydrazides. *Arkivoc*, **(ix)**, 62-68.

Khan, K.M., Ulah, Z., Rani, M., Perveen, S., Haider, S. M., Choudhary, M.I., Rahman, A.U. ve Voelter, W. (2004). Microwave-Assisted synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *Letters in Organic Chemistry*, **1**, 50-52.

Kilburn, J.P., Lau, J. ve Jones, C.F.R. (2003). Solid-phase synthesis of substituted 1,3,4-thiadiazole. *Tetrahedron Letters*, **44**, 7825-7828.

Kocabalkanli, A., Ateş, Ö. ve Ötük, G. (2001). Synthesis and evaluation of antibacterial activity of some 2-[[α -(4-substituted benzyloxy)- α -phenylacetyl or methylacetyl]amino]-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles. *Il Farmaco*, **56**, 975-979.

Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Toklu, H.Z., İkiz, S., Bağcıgil, F., Rollas, S., Özgür, N.Y. ve Ak, S. (2008). Synthesis and antinociceptive-antimicrobial activities of some new amide derivatives of 3,5-di-/and 1,3,5-trimethylpyrazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **23**, 454-461.

Kramer, J.B., Boschelli, D.H., Connor, D.T., Kostlan, C.R., Kuipers, P.J., Kennedy, J.A., Wright, C.D., Bornemeier, D.A. ve Dyer R.D. (1993). Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase inhibitory activity of 2,6-di-*t*-butylphenols linked by a sulfur atom to 1,3,4-oxadiazoles *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **3**, 2827-2830.

Kulkarni, V.S., M.D.Lele, Gavitre, B.B., Patil, M.D., Bobe, K.R. ve Gaikwad, D.T. (2010). Oxadiazole: A new profile of biological activities. *International Journal of Drug Formulation & Research*, **1**, 134-166.

Kumar, D., Vaddula, B.R., Chang, K.H. ve Shah, K. (2011). One-pot synthesis and anticancer studies of 2-arylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**, 2320-2323.

Kumar, S. (2010). Anodic synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of novel 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles. *Journal of the Chilean Chemical Society*, **55**, 126-129.

Kuş, C., Ayhan-Kılıçgil, G., Özbey, S., Kaynak, F.B., Kaya, M., Çoban, T. ve Can-Eke, B. (2008). Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 4294-4303.

Küçükgül, G., Kocatepe, A., De Clercq, E., Şahin, F. ve Güllüce, M. (2006). Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 353-359.

Küçükgül, İ., Tatar, E., Küçükgül, Ş.G., Rollas, S. ve De Clercq, E. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]4-alkyl/aryl-2,4,-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 381-392.

Küçükgül, Ş.G., Oruç E.E., Rollas S., Şahin, F. ve Özbek, A. (2002). Synthesis, characterization and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 197-206.

Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P. ve Brukštus, A. (2004). Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Il Farmaco*, **59**, 255-259.

Landquist, J.K., (1970). Oxidative cyclisation of ketone thiosemicarbazones. Part II. Derivatives of phenoxyacetone. *Journal of Chemistry Society (C)*, 323-324.

Levit, G.L., Anikina, L.V., Vikharev, Y.B., Demin, A.M., Safin, V. A., Matveeva, T. V. ve Krasnov, V.P. (2002). Synthesis and antiinflammatory and analgesic activity of naproxen amides with amino acid derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **36**, 232-236.

Li, Y., Wang, Y. Ve Wang, J. (2008). Microwave-Assisted synthesis of amides from various amines and benzoyl chloride under solvent-free conditions: A rapid and efficient method for selective protection of diverse amines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **44**, 358-361.

Li, Y.X., Zhao, W.G., Li, Z.M., Wang, S.H. ve Dong, W.L. (2006). Microwave and ultrasound irradiation-assisted synthesis of novel disaccharide-derived arylsulfonyl thiosemicarbazides. *Synthetic Communications*, **36**, 1471-1477.

- Li, Z., Gu Z., Yin, K., Zhang, R., Deng Q. ve Xiang J. (2009). Synthesis of substituted-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione analogues with modified *D*-glucopyranosyl residues and their antiproliferative activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 4716-4720.
- Li, Z., Yang, J.Y. ve Wang, X.C. (2006). Efficient Synthesis of 1-(5'-acylamino-1',3',4'-thiadiazol-2'-yl)-4-acyl-thiosemicarbazides. *Synthetic Communications*, **36**, 2355-2362.
- Liesen, P.A., De Aquino, T.M., Carvalho, C.S., Lima V.T., De Araújo, J.M., De Lima, J.G., De Faria A.R., De Melo E.J.T., Alves, A.J., Alves, E.W., Alves, A.Q. ve Góes, A.J.S. (2010). Synthesis and evaluation of anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 3685-3691.
- Liu, X.H., Shi, Y.X., Ma, Y., Zhang, C.Y., Dong, W.L., Pan, L., Wang, B.L., Li, B.J. ve Li, Z.M. (2009). Synthesis, antifungal activities and 3D-QSAR study of N-(5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 2782-2786.
- Madhukar, A., Kannappan, N., Aakashdeep, Kumar, P., Kumar, M. ve Verma P. (2009). Synthesis and antimicrobial studies of biphenyl-4-carboxylic acid 2-(aryl)-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amide. *International Journal of ChemTech Research*, **1**, 1376-1380.
- Maya, J.D., Bollo, S., Nunez-Vergara, L.J., Squella, J.A., Repetto, Y., Morello, A. Perie, J. ve Chauviere, G. (2003). *Tyranosoma cruzi*: effect and mode action of nitroimidazole and nitrofuran derivatives. *Biochemistry Pharmacology*, **65**, 999-1006.
- Mohareb, R.M., Ho, J.Z. ve Mohamed A.A. (2007). Uses of 1-cyanoacetyl-4-phenyl-3-thiosemicarbazide in heterocyclic synthesis: Synthesis of thiazole, coumarin, and pyridine derivatives with antimicrobial and antifungal activities. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **182**, 1661-1681.
- Moise, M., Sunel, V., Profire, L., Popa, M., Desbrieres, J. ve Peptu, C. (2009). Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazol and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine moiety. *Molecules*, **14**, 2621-2631.
- Montalbetti, C.A.G.N. ve Falque, V. (2005). Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, **61**, 10827-10852.
- Mrozek, A., Karolak-Wojciechowska, J., Amiel, P. ve Barbe, J. (2000). Five-membered heterocycles. Part II. Crystal structures and HOMA index calculations for selected 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, **524**, 159-167.
- Mullican, M.D., Wilson, M.W., Connor, D.T., Kostlan, C.R., Schrier, D.J. ve Dyer, R.D. (1993). 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. *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**, 1090-1099.

- Onnis, V., Cocco, M.T., Valentina, L. ve Congiu C. (2008). Synthesis and evaluation of antitumoral activity of ester and amide derivatives of 2-arylamino-6-trifluoromethyl-3-pyridinecarboxylic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 2367-2378.
- Oruç, E.E. (2003). 2,5-Disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktiviteleri. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Oruç, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvest, N. ve Dimoglo, A.S. (2004). 1,3,4-Thiadiazole derivatives. synthesis, structure elucidation, and Sstructure-antituberculosis activity relationship investigation. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 6760-6767.
- Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T. ve Altınok, G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Il Farmaco*, **57**, 101-107.
- Pandeya, S.N., Sriram, D. ve Nath, G. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and *N*-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **9**, 25-31.
- Patel, N.B. ve Patel, S.D. (2010). Synthesis and antimicrobial study of fluoroquinolone-based 4-thiazolidinones. *Medicinal Chemistry Research*, **19**, 757-770.
- Paulvannan, K., Chen, T. ve Hale, R. (2000). An improved synthesis of 1,2,4-triazoles using Ag₂CO₃. *Tetrahedron*, **56**, 8071-8076.
- Perdicchia, D., Licandro, E., Maiorana, S., Baldoli, C. ve Giannini, C. (2003). A new 'one-pot' synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones. *Tetrahedron*, **59**, 7733-7742.
- Peterson, J. ve Westfield, C. (1953). Preparation of thiosemicarbazide. *United States Patent Office*, 2,646,447.
- Plech, T., Wujec, M., Siwek, A., Kosikowska, U. ve Malm, A. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, *s*-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 241-248.
- Polshettiwar, V. ve Varma, R.S. (2008). Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Tetrahedron Letters*, **49**, 879-883.
- Poorrajab, F., Ardestani, K.S., Emami, S., Behrouzi-Fardmoghadam, M., Shafiee, A. ve Foroumadi, A. (2009). Nitroimidazolyl-1,3,4-thiadiazole-based anti-leishmanial agents: Synthesis and *in vitro* biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 1758-1762.

- Potts, K.T. (1961). The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chemical Reviews*, **61**, 87-127.
- Prein, M., Manley, P.J. ve Padwa, A. (1997). Site selectivity in the rhodium(II)-catalyzed reaction of α -diazoimides. Ligand and substituent effects. *Tetrahedron*, **53**, 7777-7794.
- Pulvermacher, G. (1894). Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids und umsetzungproductr derselben. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **27**, 613-630.
- Raj, K.K.V., Narayana, B., Ashalatha B.V., Kumari, N.S. ve Sarojini, B.K. (2007). Synthesis of some bioactive 2-bromo-5-methoxy-*N'*-[4-(aryl)-1,3-thiazol-2-yl]benzohydrazide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**, 425-429.
- Rajak, H., Kharya, M. D. ve Mishra, P. (2011). Biologically active 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *Cheminform*, **42**, 21-58.
- Ramamurty, B. ve Bhatt M.V. (1989). Synthesis and antitubercular activity of *N*-(2-naphthyl)glycine hydrazide analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, **32**, 2421-2426.
- Ramla, M.M., Omar, M.A., El-Khamry, A.M.M. ve El-Diwani, H.I. (2006). Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 7324-7332.
- Rollas, S. ve Topaloğlu, Y. (1986). Synthesis of 2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione and 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Journal of Pharmacy of Univesity of Marmara*, **2**, 1-6.
- Rostom, S.A.F., Shalaby, M.A. ve El-Demellway, M.A. (2003). Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 959-974.
- Roy, R.U., Desai A.R. ve Desai, K.R. (2005). Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,4-triazoles. *E-Journal of Chemistry*, **2**, 1-5.
- Saha, A., Kumar, R., Kumar, R. ve Devakumar, C. (2010). Development and assessment of gren synthesis of hydrazides. *Indian Journal of Chemistry*, **49B**, 526-531.
- Saini, R., Chaturvedi, S., Kesari, A.N. ve Kushwaha, S. (2010). Synthesis of 2-(substituted)-5-(benzotriazomethyl)-1,3,4-oxadiazole for anti-fungal activity. *Der Pharma Chemica*, 2010, **2(2)**, 297-302.
- Salgın U. 2006. Bazı yeni 5-metil-2-benzoksazolinon türevlerinin sentezi ve analjezik-antiinflamatuvar aktivitelerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Salgin-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Göktaş, O., Koysal, Y., Kılıç, E., Trik, S., Aktay, G. ve Özalp, M. (2007). 1-Acyl thiosemicarbazides, 1,2,4-triazole -5(4*H*)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones synthesis, analgesic anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 5738-5751.

Schenone, S., Brullo, C., Bruno, O., Bondavalli, F., Ranis, A., Filippelli, W., Rinaldi, B., Capuanob, A. ve Falcone, G. (2006). New 1,3,4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 1698-1705.

Scior, T. ve Garcés-Eisele, S.J. (2006). Isoniazid is not a lead compound for its pyridyl ring derivatives, isonicotinoyl amides, hydrazides, and hydrazones: A critical review. *Current Medicinal Chemistry*, **13**, 2205-2219.

Shaabani, A., Soleimani, E. ve Rezzayan, A. H. (2007). A novel approach for the synthesis of aryl amides. *Tetrahedron Letters*, **48**, 6137-6141.

Shailaja, M., Anitha, M., Manjula, A. ve Rao, V. (2010). Synthesis and biological activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles. *Indian Journal of Chemistry*, **49B**, 1088-1097.

Sharma, V., Shrivastava, B., Kumar, R., Chandel, S., Yadav, N. ve Shrivastava, G. (2010). Synthesis and antimicrobial evaluation of 3-(4'-chlorophenyl)-5-(ethylthio)-4*H*-1,2,4-triazole derivatives. *International Journal of Drug Formulation & Research*, **1**, 283-291.

Shen, Y.D., Zhang, S.W., Lei, H.T., Wang, H., Xiao, Z.L., Jiang, Y.M. ve Sun, Y. (2008). Design and synthesis of immunoconjugates and development of an indirect Elisa for rapid detection of 3, 5-dinitrosalicylic acid hydrazide. *Molecules*, **13**, 2238-2248.

Shi, F., Li, J., Li C. ve Jia, X. (2010). Samarium-mediated mild and facile method for the synthesis of amides. *Tetrahedron Letters*, **51**, 6049-6051.

Sıcak, Y. (2011). *L*-Sistein etil esterinden türeyen yeni hidrazit-hidrazon türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.

Siddiqui, A.A., Arora, A., Siddiqui, N. ve Misra, A. (2005). Synthesis of some 1,2,4-triazole as potential antifungal agents. *Indian Journal of Chemistry*, **44B**, 838-841.

Siddiqui, N., Arshad, M.F., Khan, S.A. ve Ahsan, W. (2008). Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity screening of 1-(substituted phenyl)-3-[(5-substituted phenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2- thioxodihydro pyrimidine-4,6 (1*H*,5*H*)-diones. *Journal of Pharmaceutical Research*, **7(2)**, 122-125.

Singh, S., Husain, K., Athar, F. ve Azam, A. (2005). Synthesis and antiamebic activity of 3,7-dimethyl-pyrazolo[3,4-*e*][1,2,4]triazin-4-yl thiosemicarbazide derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **25**, 255-262.

Sobol, E., Bialer, M. ve Yagen, B. (2004). Tetramethylcyclopropyl analogue of a leading antiepileptic drug, valproic acid. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activity of its amide derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 4316-4326.

Solhy, A., Smahi, A., Badaoui, H.E., Elaabar, B., Amoukal, A., Tikad, A., Sebti, S. ve Macquarrie, D. J. (2003). Efficient hydration of nitriles to amides catalysed by sodium nitrate modified fluorapatite. *Tetrahedron Letters*, **44**, 4031-4033.

Sriram, D., Yogeewari, P. ve Devakaram, R.V. (2006). Synthesis, *in vitro* and *in vivo* antimycobacterial activities of diclofenac acid hydrazones and amides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**, 3113-3118.

Sun, S., Lou, H., Gao, Y., Fan, P., Ma, B., Ge, W. ve Wang, X. (2004). Liquid chromatography-tandem mass spektrometric method for the analysis of fluconazole and evaluation of the impact of phenolic compounds on the concentration of fluconazole in candida albicans. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **34**, 1117-1124.

Suni, M.M., Nair, V.A., Joshua, C.P. ve Krishnapillai, S. (2004). Synthesis of 1, 2, 4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **1**, 375-385.

Sztanke, K., Pasterhak, K., Rzymowska, J., Sztanke, M. ve Kandefor-Szerszen, M. (2008). Synthesis, structure elucidation and identification of antitumoural properties of novel fused 1,2,4-triazine aryl derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 1085-1094.

Şahin, G., Palaska, E., Ekizoğlu, M. ve Özalp, M. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Il Farmaco*, **57**, 539-542.

Tamaddon, F. ve Tavakkoli, F. (2011). One-pot synthesis of *N*-tert-butyl amides from alcohols, ethers and esters using ZnCl₂/SiO₂ as a recyclable heterogeneous catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **337**, 52-55.

Taşdemir, D. (2010). Süstitüe aminlerden türeyen heterosiklik tiyosemikarbazon türevlerinin ve Pt ve Pd komplekslerinin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.

Tehranian, S., Akbarzadeh, T., Fazeli, M.R., Jamalifar, H. ve Shafiee A. (2005). Synthesis and antibacterial activity of 1-[1,2,4-triazol-3-yl] and 1-[1,3,4-thiadiazol-2-yl]-3-methylthio-6,7-dihydrobenzo[*c*]thiophen-4(5*H*)ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**, 1023-1025.

Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E. ve Ertan, M. (2000). 6-Benzylidenethiazolo[3,2-*b*]1,2,4-triazole-5(6*H*)-ones substituted with ibuprofen: Synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35**, 743-750.

Ülküseven, B. (1985). 2-Amino-1,3,4-tiyadiazolün Cu^{+2} kompleksinin elde edilerek yapısının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Ünver, Y., Düğdü, E., Sancak, K., Er, M. ve Karaoğlu, Ş.A. (2009). Synthesis and antimicrobial and antitumor activity of some new [1,2,4]triazole-5-one derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, **33**, 135-147.

Varsha Jatav, V., Mishra, P., Kashaw, S. ve Stables, J.P. (2008). Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted-1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**, 135-141.

Veitch, G. E., Bridgwood, K.L. Ve Ley, S. V. (2008). Magnesium nitride as a convenient source of ammonia: Preparation of primary amides. *Organic Letters*, **10**, 3623-3625.

Wang, X.C., Quan, Z.j., Wang, M.G. ve Li, Zheng. (2005). Microwave-prompted rapid and efficient synthesis of diacyl thiosemicarbazides and semicarbazides in solvent and catalyst free condition. *Chinese Chemical Letters*, **16**, 1027-1030.

Wei, M.X., Feng, L., Li X.Q., Zhou, X.Z. ve Shao, Z.H. (2009). Synthesis of new chiral 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles possessingg-butenolide moiety and preliminary evaluation of in vitro anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 3340-3344.

Wei, T.B., Liu, H., Hu, J.H., Xu, W.X., Yang, L.Z. ve Zhang, Y.M. (2006). Microwave promoted efficient synthesis of 2,5-1,3,4-thiadiazole. *Indian Journal of Chemistry*, **45B**, 2754-2756.

Yale, H.L. ve Piala, J.J. (1966). Substituted s-triazoles and related compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, **9**, 42-46.

Yar, M.S. ve Akhter, M.W. (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of substituted oxadiazole and thiadiazole derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, **66**, 393-397.

Yılmaz, N. (1997). 4-Nitorbenzoik asit hidrazidinden türeyen 3,4,5,-trisüstitüe-1,2,4-triazollerin, bazı metabolitlerinin sentezi ve spektral verileri. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Yogeeswari, P., Sriram, D., Saraswat, V., Ragavendran, J.V., Kumar, M.M., Murugesan, S., Thirumurugan, R. ve Stables, J.P. (2003). Synthesis and anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of N^4 -phthalimido phenyl (thio) semicarbazides. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **20**, 341-346.

Young, G. ve Eyre, W. (1901). Oxadiation of benzalthiosemicarbazone. *Journal of Chemistry Society*, **79**, 54-60.

Young, W. ve Wood, K.H. (1955). The Cyclization of 3-acyldithiocarbazate esters. *Journal American Chemical Society*, **77**, 400-403.

Yousef, T.A., Badria, F.A., Ghazy, S.E., El-Gammal, O.A. ve El-Reash, G.M.A. (2011). *In vitro* and *in vivo* antitumor activity of some synthesized 4-(2-pyridyl)-3-thiosemicarbazides derivatives. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, **3**, 37-46.

Yusuf, M., Khan, R.A.ve Ahmed, B. (2008). Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 8029-8034.

Zarghi, A., Hajimahdi, Z., Mohebbi, S., Rashidi, H., Mozaffari, S., Sarraf, S., Faizi, M., Tabatabaee, S.A. ve Shafiee A. (2008). Design and synthesis of new 2-substituted-5-[2-(2-halobenzyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles as anticonvulsant agents. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **56(4)**, 509-512.

Zarghi, A., Tabatabai, SA, Faizi, M., Ahadian, A., Navabi, P., Zanganeh, V. ve Shafiee, A. (2005). Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles. *Bioorganic Chemistry Letters*, **15**, 1863-1865.

Zemtsova, M.N., Zimichev, A.V., Trakhtenberg, P.L., Belen'kaya, R.S. ve Boreko, E.I. (2008). Synthesis and antiviral activity of 4-quinolinecarboxylic acid hydrazides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **42**, 21-23.

Zhou, T., Hider., R.C., Jenner, P., Campbell, B., Hobbs, C.J., Rose, S., Jairaj, M., Tayarani-Binazir, K.A. ve Syme, A. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of *L*-dopa amide derivatives as potential prodrugs for the treatment of Parkinson's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**, 4035-4042.