

**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI AZOL TÜREVLİ HETEROHALKALI KAYNAŞMIŞ
BİLEŞİKLERİN MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Tezin Sunum Tarihi: 25/07/2013

Osman BODUR

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Musa ÖZİL

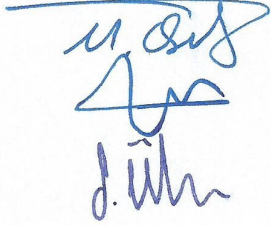
**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

RİZE 2013

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

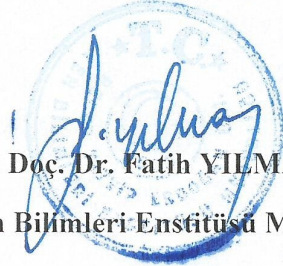
**BAZI AZOL TÜREVLİ HETEROHALKALI KAYNAŞMIŞ
BİLEŞİKLERİN MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Bu çalışma, 25 / 07 / 2013 tarihinde yapılan sınav ile Kimya Anabilim Dalı'nda
YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı, Soyadı	İmzası
Tez Danışmanı	: Yrd. Doç. Dr. Musa ÖZİL	
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ	
Jüri Üyesi	: Yrd. Doç. Dr. Serdar ÜLKER	

ONAY

05. / 08 / 2013.


Doç. Dr. Fatih YILMAZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Son zamanlarda heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesinin yanında bu bileşiklerin birbirleriyle kaynaşmış durumları daha da önem kazanmıştır. Farmakolojik ve biyolojik açıdan önemli özelliklere sahip olan bu heterosiklik bileşikleri mikrodalga ışına kullanılarak tek-mod mikrodalga cihazıyla daha sağlıklı ve güvenli ortamda çok daha kısa sürede sentezlenmesini amaçlayan bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde yapılarak, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalında "Yüksek Lisans Tezi" olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, hoşgörüsünden yararlandığım, değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Musa ÖZİL'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince yardımlarını gördüğüm Dr. Emre MENTEŞE'ye, IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Fatih YILMAZ'a, kütle spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Uzman Özgür TURNA'ya ve Uzman Adem DEMİR'e, biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı biyoloji bölümü öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar ÜLKER'e, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Güven TACAL ve Ali BELDÜZ'e, manevi olarak hep yanımda olan kardeşlerim Erman BAKİ, Ali DAĞ, Fatih KOCAİMAMOĞLU'na, tezimin hazırlanmasında yardım eden Dr. Mustafa EMİRİK'e, lisans ve lisansüstü eğitimlerim süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma ayrıca büyük bir sabırla beni her koşulda destekleyen, moral veren, varlığını hep yanımda hissedeceğim Arzu ÖRNEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, büyük emek saf eden sevgili aileme şükranlarımı tüm kalbimle sunarım.

Bu tez çalışması, 112T640 no'lu TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir. Bu desteğinden ötürü TÜBİTAK'a da teşekkürlerimi sunarım.

Osman BODUR

Rize 2013

ÖZET

BAZI AZOL TÜREVLİ HETEROHALKALI KAYNAŞMIŞ BİLEŞİKLERİN MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Heterohalkalı sistemler, birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Bunun yanı sıra, değişik azol halkalarının birbirlerine çeşitli gruplar aracılığıyla bağlı bulunan bileşiklerinin yanında, bu halkaları birbirleriyle kaynaşmış halde içeren bileşiklerin sentezi de çeşitli biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır.

Çalışmanın ilk kısmında, 5 yeni bileşik sentezlenmiştir. Öncelikle, halkalaşma tepkimelerinde iyi bir çıkış maddesi olan etil asetat etoksikarbonilhidrazon bileşiğinden 1,2,4-triazol-3-on bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin N-2 azotunda bağlı olan asidik proton ile etil bromoasetatın yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu ester bileşiği elde edildi. Ele geçen bileşiğinin N-2 ve N-4 azotlarına bağlı sübtitüe durumunda olan ester yapıdan hidrazin hidrat varlığında eş zamanlı bir şekilde hidrazitleme reaksiyonu ile hidrazit bileşiği elde edildi. Daha sonra bu bileşiğinin N-2 ve N-4 azotlarına bağlı sübtitüe durumunda olan hidrazit grupları, eş zamanlı bir şekilde CS₂ ile halka kapatma reaksiyonu yapılarak her iki pozisyonda da 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen oksadiazol halkaları, yine eş zamanlı bir şekilde hidrazin hidrat kullanılarak 4-amino-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-on halkalarına çevrilmiştir.

Çalışmanın ikinci basamağında ise, mikrodalga yöntemi kullanılarak 7 yeni kaynaşmış heterohalkalı bileşik sentezlenmiştir. Bu amaçla 1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin N-2 ve N-4 azotlarına bağlı bulunan 4-amino-5-merkpto-1,2,4-triazol-3-on halkaları üzerinden çeşitli reaktifler ile muamele edilerek tekrar halka kapatma reaksiyonu ile kaynaşmış heterohalkalı bileşikler sentezlenmiştir.

Bu çalışma ile toplamda 12 yeni bileşik sentezlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal, antilipaz ve antiüreas aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrometre yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikrodalga, Triazol, Oksadiazol, Kaynaşmış Heterohalkalı Sistemler, Antimikrobiyal

SUMMARY

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONTAINING AZOLE DERIVATIVES BY USING MICROWAVE IRRADIATION

Heterocyclic system is main component which composed of many biological active compounds structure. In addition, in recent years synthesis of these compounds getting important different biological activities, not only a molecule is containing different azole cycle which connected each other different groups but also containing fused heterocyclic system.

At first stage of this study, 5 novel compounds were synthesized. Initially, 1,2,4-triazol-3-one compound was synthesized from ethyl acetate ethoxycarbonylhydrazone compound that a good substance for the synthesis in the cyclization reaction. Ester compound was yielded via acidic proton substituted N-2 nitrogen of this compound with substitution reaction in the presence of ethyl bromo acetate. Hydrazone compound was obtained from ester compound via simultaneous reaction of N-2 and N-4 nitrogens of synthesized compound in the presence of hydrazine hydrate by hydrazination reaction. Then, 1,3,4-oxadiazole nucleus was synthesized simultaneous reaction of hydrazone group substituted N-2 and N-4 nitrogens in this compound with CS₂ through ring-closing reaction. 1,3,4-oxadiazole nucleus in the corresponding compound was converted to 4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole ring via simultaneous reaction of N-2 and N-4 nitrogens of compound with hydrazine hydrate.

At the second stage, 7 novel fused heterocyclic compounds were synthesized by using microwave method. Fused heterocyclic compounds were synthesized from reaction of 4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-one ring bonded N-2 and N-4 nitrogens of 1,2,4-triazol-3-one ring with various compounds through ring-closing reaction.

Totally, 12 novel compounds were synthesized with in this study. All compounds obtained in this study were also investigated for antimicrobial, anti-lipase and anti-urease activities. All structures of the obtained compounds were characterized by using spectroscopic techniques like IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and MS.

Keywords: Microwave, Triazole, Oxadiazole, Fused Heterocyclic System, Antimicrobial

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	I
ÖZET	II
SUMMARY	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	XIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Mikrodalga Teorisi.....	2
1.2.1. Mikrodalga Madde Etkileşimi.....	2
1.2.2. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması	5
1.2.2.1. Dipolar Polarizasyon.....	5
1.2.2.2. İyonik İletim	5
1.2.2.3. Yüzeyler Arası Polarizasyon Mekanizması	7
1.2.3. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı	7
1.3. Mikrodalga Reaksiyonları Nasıl Hızlandırır?	9
1.3.1. Süper Isıtma Etkisi ile Reaksiyon Hız Artışı.....	9
1.3.2. Reaksiyon Kinetiğinde Değişim ile Reaksiyon Hız Artışı.....	10
1.3.3. Klasik Isıtma ve Mikrodalga Isıtmanın Karşılaştırılması	12
1.4. Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları.....	13
1.4.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı.....	13
1.4.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı	14
1.5. Heterosiklik Bileşikler	15
1.5.1. Heterosiklik Bileşiklerin Adlandırılması	17
1.5.2. Heteroaromatik Sistemler.....	20
1.5.3. Açısal Kararsızlık	21
1.6. Triazol Bileşikleri	23
1.7. Kaynaşmış Heterosiklik Bileşikler	27
1.7.1. Bazı Kaynaşmış Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi	30

1.7.2. Biyolojik ve Farmakolojik Etkileri	40
1.8. Antimikrobiyal Maddeler	44
1.8.1. Kimyasal Antimikrobiyal Maddeler	44
1.8.2. Doğal Antimikrobiyal Maddeler.....	45
1.9. Lipaz Enzimi	45
1.10. Üreaz Enzimi	47
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	50
2.1. Materyal	50
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	50
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	50
2.2. Metod	52
2.2.1. Etil 4-Aminobenzoat Bileşiğinin Sentezi.....	52
2.2.2. 4-(4-Etilbenzoat)-5-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (1)	53
2.2.3. Etil-4-[1-(2-etoksi-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]-benzoat (2).....	54
2.2.4. 4-[1-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]-benzohidrazit (3)	55
2.2.5. 2-[(5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-4-[4-(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il) fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (4)	56
2.2.6. 2-[(4-Amino-5-merkapto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-amino-5-merkapto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil]5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on(5) .57	
2.2.7. 5-Metil-2-[(6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-4-[4-(6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (6).....	59
2.2.8. 5-Metil-2- {[6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il] metil}-4- {4-[6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (7)	60
2.2.9. 2- {[6-(2-Furil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]metil}-4- {4-[6-(2-furil) [1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (8).....	61
2.2.10. 2- {[6-(4-Bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]metil}-4- {4-[6-(4-bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (9).....	62
2.2.11. 5-Metil-2-[(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il)metil]-4-[4-(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (10)	63

2.2.12. 3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1-3,4] ti-yadiazin-3-il)metil]-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il} fenil)-5 <i>H</i> -[1-2,4]triazolo-[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-6(7 <i>H</i>)-on (11)	64
2.2.13. 3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il)metil]-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il} fenil)[1,2,4]triazolo-[3,4- <i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol-6(5 <i>H</i>)-on (12)	65
2.2.14. Antimikrobiyal Aktivite Analizi.....	66
2.2.15. Anti-lipaz Aktivite Analizi.....	67
2.2.16. Anti-ürezaz Aktivite Analizi.....	67
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	68
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	123
5. KAYNAKLAR.....	128
ÖZGEÇMİŞ.....	137

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. 1. Elektromanyetik spektrum.....	3
Şekil 1. 2. Elektromanyetik ışının bileşenleri.....	3
Şekil 1. 3. Mikrodalga ışınlar ile maddelerin etkileşimi	4
Şekil 1. 4. Dipollerin değişen elektriksel alana karşı gösterdikleri davranış.....	5
Şekil 1. 5. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi.....	6
Şekil 1. 6. Musluk suyu ve destile suyun 150 W mikrodalgada sıcaklık artışı	6
Şekil 1. 7. Suda klor iyonlarının mikrodalga elektriksel alanla etkileşimi.....	6
Şekil 1. 8. Polar mekanizmada temel durum ve geçiş durumunun bağıl kararlılıkları ...	10
Şekil 1. 9. Reaksiyon mekanizmasına göre M.D. etkisinin teorik olarak açıklanması ...	11
Şekil 1. 10. Ester'den karboksilik asit oluşum reaksiyonu.....	11
Şekil 1. 11. Naftalin'in sülfolanma reaksiyonu	12
Şekil 1. 12. Naftalin'in sülfolanmasında kinetik kontrole karşı termodinamik kontrol..	12
Şekil 1. 13. Klasik ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması	13
Şekil 1. 14. Tek mod mikrodalga cihazı.....	14
Şekil 1. 15. Atmosferik şartlar ve kapalı basınç şartlarına göre sentez amaçlı üretilen bir tek-mod mikrodalga cihazı	14
Şekil 1. 17. Atmosferik şartlara göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı.....	15
Şekil 1. 16. Çoklu-mod mikrodalga cihazı.....	15
Şekil 1. 18. (a) İsosiklik ve (b) karboksilik bileşikler.....	16
Şekil 1. 19. İnorganik heterosiklik bileşikler.....	16
Şekil 1. 20. Organik heterosiklik bileşikler	17
Şekil 1. 21. Bazı heterosiklik bileşikler için örnekler	17
Şekil 1. 22. Piridin ve pirimidin bileşiklerinin diğer adlandırılması.....	19
Şekil 1. 23. (a) 1,3,5-Triazin-2-il ve (b) 2-Furil bileşiklerin yapıları	20
Şekil 1. 24. Piridin bileşiğinin rezonans gösterimi	20
Şekil 1. 25. Aromatik olmayan heterosiklik bileşikler için bazı örnekler.....	21
Şekil 1. 26. Metan molekülünün tetrahedral görünümü.....	21
Şekil 1. 27. (a) Oksiran ve (b) azetidinin moleküllerinin yapıları	22
Şekil 1. 28. Tetrahidrofuran molekülünün (a) bükülme ve (b) zarf konformasyonları ..	22
Şekil 1. 29. Tetrahidropiran molekülünün sandalye konformasyonu	22
Şekil 1. 30. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol bileşikleri	23

Şekil 1. 31. 1,2,4-Triazol bileşiğinin, susuz formik asit ile sentez reaksiyonundan eldesi.....	23
Şekil 1. 32. 1,2,4-Triazol bileşiğinin, etil ortoformat ile reaksiyonundan eldesi	24
Şekil 1. 33. Alkil (aril) imidat hidroklorürler karbohidrazid ile reaksiyonu	24
Şekil 1. 34. Amid etoksikarbonil hidrazonlar amino grubu içeren bileşikler ile reaksiyonu.....	25
Şekil 1. 35. Ester etoksikarbonil hidrazonlar amino grubu içeren bileşikler ile farklı bir reaksiyonu	25
Şekil 1. 36. Schotten-Bauman tipi bir reaksiyon örneği	25
Şekil 1. 37. Sağlık alanında kullanılan triazol türevi bileşikler	26
Şekil 1. 38. Kanser tedavisinde kullanılan triazol türevi bileşikler	26
Şekil 1. 39. Antimikrobiyal özellik gösteren 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşik.....	27
Şekil 1. 40. (a) Spiro[3.4]oktan ve (b) bisiklo[3.2.0]heptan bileşiklerinin yapıları.....	28
Şekil 1. 41. İndol bileşiğinin yapısı.....	28
Şekil 1. 42. (a) İzobenzofuran ve (b) dibenzofuran bileşiklerinin yapısı.....	29
Şekil 1. 43. (a) Benzotiyofen ve (b) tiyantren bileşiklerinin yapısı	29
Şekil 1. 44. (a) Kinolin ve (b) naftiridin bileşiklerinin yapısı	29
Şekil 1. 45. (a) Serotonin ve (b) triptofan bileşiklerinin yapısı	30
Şekil 1. 46. (a) Prosalen ve (b) dibenzofuran bileşiklerinin yapısı.....	30
Şekil 1. 47. (a) Benzotiyofen ve (b) dibenzotiyofen bileşiklerinin yapısı.....	30
Şekil 1. 48. 4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin yapısı	31
Şekil 1. 49. 1-(3,6-Dimetil-5H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol-7-il)ethanon bileşiğinin sentez reaksiyonu	31
Şekil 1. 50. 1-(3,6-Dimetil-5H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol-7-il)ethanon bileşiğinin reaksiyon mekanizması	32
Şekil 1. 51. 2-Metil-5,6-dihidro-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	32
Şekil 1. 52. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	33
Şekil 1. 53. 3,6-Dimetil[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	33
Şekil 1. 54. 3,6-Dimetil[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	33
Şekil 1. 55. 3,6-Dimetil[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu	34

Şekil 1. 56. 3-Metil-6-fenil[1,2,4]triazol[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	34
Şekil 1. 57. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6(5 <i>H</i>)-on bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	34
Şekil 1. 58. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6(5 <i>H</i>)-on bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	35
Şekil 1. 59. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6(5 <i>H</i>)-on bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	35
Şekil 1. 60. 6-Metil [1,2,4]triazol[4,3- <i>d</i>][1,2,3,4]tiyatiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	35
Şekil 1. 61. Etil (3-metil-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il) asetat bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	36
Şekil 1. 62. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4- <i>b</i>][1,3,4] tiyadiazol-6-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	36
Şekil 1. 63. 3-Metil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	36
Şekil 1. 64. 3-Metil-6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	37
Şekil 1. 65. 3-Metil-6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	37
Şekil 1. 66. 3-Metil-N-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-6-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	38
Şekil 1. 67. 3-Metil-6,7-difenil-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	38
Şekil 1. 68. 3-Metil-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-6,7-dion bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	38
Şekil 1. 69. Nafto[2,1- <i>d</i>][1,3]tiyazol-2-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	39
Şekil 1. 70. 2-kloro-5-metoksi-1,3-benzoksazol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	39
Şekil 1. 71. 5-Metoksi-2-metil-1-benzofuran bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	39
Şekil 1. 72. 1,3,4-Trifenil-7-tiyokso-1,4,6,7,8,9-heksahidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4',3':5,6]pirido [2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-on bileşiği bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	40
Şekil 1. 73. (a) Adenin, (b) guanin, (c) ksantin ve (d) hipoksantin bileşiklerinin yapısı.....	40
Şekil 1. 74. Nikotinamit adenin dinükleotit (NAD ⁺) yapısı.....	41
Şekil 1. 75. Folik asidin ve riboflavin bileşiğinin yapısı.....	41
Şekil 1. 76. Serotonin hormonunun yapısı.....	42

Şekil 1. 77. (a) C ve (b) E vitaminlerinin yapıları	42
Şekil 1. 78. Bazı benzimidazol türevli ilaçlar	43
Şekil 1. 79. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı benzimidazol türevli bileşikler	44
Şekil 2.1. Etil imido asetat hidroklorür bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	52
Şekil 2.2. Etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	52
Şekil 2.3. Etil 4-aminobenzoat bileşiğinin sentez reaksiyonu	52
Şekil 2.4. 4-(4-Etilbenzoat)-5-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu	53
Şekil 2.5. Etil 4-[1-(2-etoksi-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il] benzoat bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	54
Şekil 2.6. 4-[1-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il] benzohidrazit	55
Şekil 2.7. 2-[(5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-4-[4-(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il) fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu	56
Şekil 2.8. 2-[(4-Amino-5-merkapto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-amino-5-merkapto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu	57
Şekil 2. 9. 2-[(4-Amino-5-merkapto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-amino-5-merkapto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin farklı bir sentez reaksiyonu.....	58
Şekil 2.10. 5-Metil-2-[(6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-4-[4-(6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	59
Şekil 2. 11. 5-Metil-2- {[6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il] me-til} -4- {4-[6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil} -2,4-dihidro -3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu	60
Şekil 2. 12. 2- {[6-(2-Furil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]metil} -4- {4-[6-(2-furil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil} -5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu	61
Şekil 2. 13. 2- {[6-(4-Bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]metil} -4- {4-[6-(4-bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil} -5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu	62
Şekil 2. 14. 5-Metil-2-[(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il) metil]-4-[4-(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	63

Şekil 2. 15.3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-6,7-dihidro-5<i>H</i>-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3, 4]tiyadiazin-3-il)metil]-1,5-dihidro-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-4-il} fenil)-5<i>H</i>-[1,2,4] triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-6(7<i>H</i>)-on bileşiğinin sentez reaksiyonu	64
Şekil 2. 16. 3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3 4] ti-yadiazol-3-il)metil]-1,5-dihidro-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-4-il} fenil)[1,2,4] triazolo-[3,4-<i>b</i>] [1,3,4]tiyadiazol-6(5<i>H</i>)-on bileşiğinin sentez reaksiyonu ..	65
Şekil 3. 1. Bileşik 1'in IR spektrumu	69
Şekil 3. 2. Bileşik 1'in ¹H-NMR spektrumu	69
Şekil 3. 3. Bileşik 1'in ¹³C-NMR spektrumu	70
Şekil 3. 4. Bileşik 1'in kütle spektrumu	71
Şekil 3. 5. Bileşik 2'in IR spektrumu	72
Şekil 3. 6. Bileşik 2'in ¹H-NMR spektrumu	73
Şekil 3. 7. Bileşik 2'in ¹³C-NMR spektrumu	74
Şekil 3. 8. Bileşik 2'in kütle spektrumu	75
Şekil 3. 9. Bileşik 3'ün IR spektrumu	76
Şekil 3. 10. Bileşik 3'ün ¹H-NMR spektrumu	76
Şekil 3. 11. Bileşik 3'ün ¹H-NMR yerdeğiştirme (D₂O) spektrumu	77
Şekil 3. 12. Bileşik 3'ün ¹³C-NMR spektrumu	78
Şekil 3. 13. Bileşik 3'ün kütle spektrumu	79
Şekil 3. 14. Bileşik 4'ün IR spektrumu	80
Şekil 3. 15. Bileşik 4'ün ¹H-NMR spektrumu	80
Şekil 3. 16. Bileşik 4'ün ¹H-NMR yerdeğiştirme (D₂O) spektrumu	81
Şekil 3. 17. Bileşik 4'ün ¹³C-NMR spektrumu	82
Şekil 3. 18. Bileşik 4'ün kütle spektrumu	83
Şekil 3. 19. 5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol halkasının oluşum mekanizması	84
Şekil 3. 20. Bileşik 5'in IR spektrumu	85
Şekil 3. 21. Bileşik 5'in ¹H-NMR spektrumu	86
Şekil 3. 22. Bileşik 5'in ¹H-NMR yerdeğiştirme (D₂O) spektrumu	87
Şekil 3. 23. Bileşik 5'in ¹³C-NMR spektrumu	88
Şekil 3. 24. Bileşik 5'in kütle spektrumu	89
Şekil 3. 25. 4-Amino-1,2,4-triazol-3-tiyol halkasının oluşum mekanizması	90
Şekil 3. 26. Bileşik 6'nın IR spektumu	91

Şekil 3. 27. Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu.....	91
Şekil 3. 28. Bileşik 6'nın ^1H -NMR yerdeğiştirme (D_2O)spektrumu	92
Şekil 3. 29. Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrumu.....	93
Şekil 3. 30. Bileşik 6'nın kütle spektrumu	94
Şekil 3. 31. Bileşik 7'nin IR spektrumu	95
Şekil 3. 32. Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumu.....	96
Şekil 3. 33. Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	97
Şekil 3. 34. Bileşik 7'nin kütle spektrumu	98
Şekil 3. 35. Bileşik 8'in IR spektrumu	99
Şekil 3. 36. Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrumu.....	100
Şekil 3. 37. Bileşik 8'in ^{13}C -NMR spektrumu.....	101
Şekil 3. 38. Bileşik 8'in kütle spektrumu	102
Şekil 3. 39. Bileşik 9'un IR spektrumu	103
Şekil 3. 40. Bileşik 9'un ^1H -NMR spektrumu.....	104
Şekil 3. 41. Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrumu.....	105
Şekil 3. 42. Bileşik 9'un kütle spektrumu	106
Şekil 3. 43. Bileşik 10'un IR spektrumu	107
Şekil 3. 44. Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu.....	108
Şekil 3. 45. Bileşik 10'un ^1H -NMR yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu	109
Şekil 3. 46. Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrumu.....	109
Şekil 3. 47. Bileşik 10'un kütle spektrumu	111
Şekil 3. 48. Bileşik 11'in IR spektrumu	112
Şekil 3. 49. Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu.....	113
Şekil 3. 50. Bileşik 11'in ^1H -NMR yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu	114
Şekil 3. 51. Bileşik 11'in ^{13}C -NMR spektrumu.....	115
Şekil 3. 52. Bileşik 11'in kütle spektrumu	116
Şekil 3. 53. Bileşik 12'nin IR spektrumu	117
Şekil 3. 54. Bileşik 12'nin ^1H -NMR spektrumu.....	118
Şekil 3. 55. Bileşik 12'nin ^1H -NMR yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu	119
Şekil 3. 56. Bileşik 12'nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	119

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri	8
Tablo 1. 2. Şekil 1.10'da verilen reaksiyon için değişen süstitüentlere bağlı olarak klasik ve mikrodalga verimleri (%).....	11
Tablo 1. 3. Organik sentezlerde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması	13
Tablo 1. 4. Heterosiklik bileşiklerde kullanılan bazı elementlerin değerlik ve ön ekleri	18
Tablo 1. 5. Heterosiklik bileşiklerde üye sayısını ve çifte bağlarını gösteren son ekler	18
Tablo 1. 6. Bazı heterosiklik bileşiklerin kurallı radikal isimleri.....	19
Tablo 1. 7. Bazı heterosiklik bileşiklerin kuralsız radikal isimleri.....	19
Tablo 2. 1. Tez kapsamındaki bileşiklerin sentezlerinde kullanılan kimyasal maddeler	51
Tablo 3. 1. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri	120
Tablo 3. 2. Sentezlenen bileşiklerin domuz pankreatik lipazına karşı inhibisyon etkileri	121
Tablo 3. 3. Sentezlenen bileşiklerin Jack Bean üreazına karşı etkileri.....	122
Tablo 4. 1. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması	126
Tablo 4. 2. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle süre olarak karşılaştırılması	126

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Semboller

ϵ_1	: Dielektrik sabiti
ϵ_{11}	: Dielektrik kayıp
δ	: Kayıp açısı
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
W	: Watt
%	: Yüzde
J	: Jiromanyetik sabit

Kısaltmalar

ATC	: Anatomik-Terapödik-Kimyasal
CBTEA	: Benziltrietyl amonyum klorür
D ₂ O	: Döteryum oksit
DMF	: N,N-dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
g	: Gram
IR	: Infrared spektrometrisi
KSCN	: Potasyum Tiyosiyanat
M.D.	: Mikrodalga
mM	: Milimolar
MS	: Kütle spektrometrisi
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
P ₂ O ₅	: Difosfor pentaoksit
Ph	: Fenil
POCl ₃	: Fosfor oksiklorür
PPA	: Polifosforik asit
SOCl ₂	: Tiyonil klorür
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan
μL	: Mikrolitre

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Geleneksel ısıtma yöntemlerinde kimyasal reaksiyonlar yağ banyosu, kum banyosu, ceketli ısıtıcı veya düz ısıtıcılarda gerçekleştirilmektedir. Bu tip ısıtıcılarla kimyasal dönüşümler çok uzun sürelerde gerçekleşir ve bölgesel ısınmadan dolayı reaktifin ve ürünün bozunmasına bağlı olarak verimde de azalmalara neden olabilmektedir. Ancak mikrodalga ısıtma ile bu bozunmaların önüne geçilerek daha yüksek verimde sentezler yapılabilmektedir. Aynı zamanda birçok reaksiyon laboratuvar ve endüstriyel uygulamalarda saatler hatta günler içerisinde gerçekleşirken, mikrodalgalar kullanıldığı zaman kimyasal reaksiyonlar çok kısa sürede tamamlanmaktadır.

İlk defa 1986 yılında Kanada Laurentian Üniversitesi'nde Robert Gedye tarafından yapılan bir çalışmada mikrodalgaların bazı reaksiyonları klasik ısıtma yöntemlerine göre binlerce kat hızlandırdığı görüldü (Gedye vd., 1986). Bu tarihten itibaren günümüze kadar 3500'den fazla makale yayınlanmıştır (Kappe vd., 2009). Bu yayınlar mikrodalga ısıtmanın, geleneksel ısıtma yöntemine göre reaksiyon süresini kısalttığını, ürün verimini artırdığını ve ürünlerin daha saf olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı bu teknoloji özellikle son yıllarda, organik kimyada (Caddick, 1995; Bose vd., 1994; Strauss and Trainor, 1995), analitik kimyada (Zlotorzynski, 1995; Jin vd., 1999), organometalik kimyada (Van and Hubbard, 1997), tıp kimyası-ilaç araştırma (Shipe vd., 2006), polimer kimyası (Bogdal and Prociak, 2007), materyal bilimi (Zhu vd., 2004), çok basamaklı toplu sentez (Artman vd., 2007), nanoteknoloji (Langa and Cruz, 2007) ve biyokimyasal süreçlerde (Rejasse, 2007) dikkate değer biçimde kullanılmaktadır. Böylece mikrodalga cihazları birçok laboratuara girmiştir. Çünkü, artık kabul edilen bir gerçek; ısı gerektiren herhangi bir kimyasal reaksiyon mikrodalga ışıma kullanılarak da gerçekleştirilebilir.

Mikrodalga kullanılarak sentezlenen bileşikler arasında heterosiklik bileşikler, birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Doğal oluşumları, sentetik yönleri, aynı zamanda kimya ve ilaç sanayileri gibi pek çok alanda kullanılması bu bileşiklerin önemini göstermektedir. Tıbbi kimya açısından bakıldığında, antimikrobiyal bileşikler içinde heterosiklik bileşikler, güvenilirliklerinin ve terapötik

etkilerinin yüksek oluşundan dolayı en çok kullanılan bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Ayrıca yaşamın özünü oluşturan nükleik asitlerde, yükseltgenme-indirgenme tepkimelerinde görevli enzimler için gerekli koenzimler olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP⁺), flavin adenin dinükleotid (FAD), canlılarda enerjinin moleküler taşıyıcısı olan adenzin trifosfat (ATP) yapısında ve bunun gibi daha birçok alanda heterosiklik bileşiklere rastlanılmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin bu derece önemli farmakolojik ve biyolojik özelliklere sahip olmasından dolayı sentezlenmeleri önem kazanmıştır.

Bu derece önemli özellikler içeren bileşikleri birbirleriyle kaynaştırılarak hem yeni bileşikler elde edilmesi hem de benzer özellikte sentezler yapılması açısından son zamanda kaynaşmış heterosiklik bileşiklerin sentezi büyük önem kazanmıştır.

1.2. Mikrodalga Teorisi

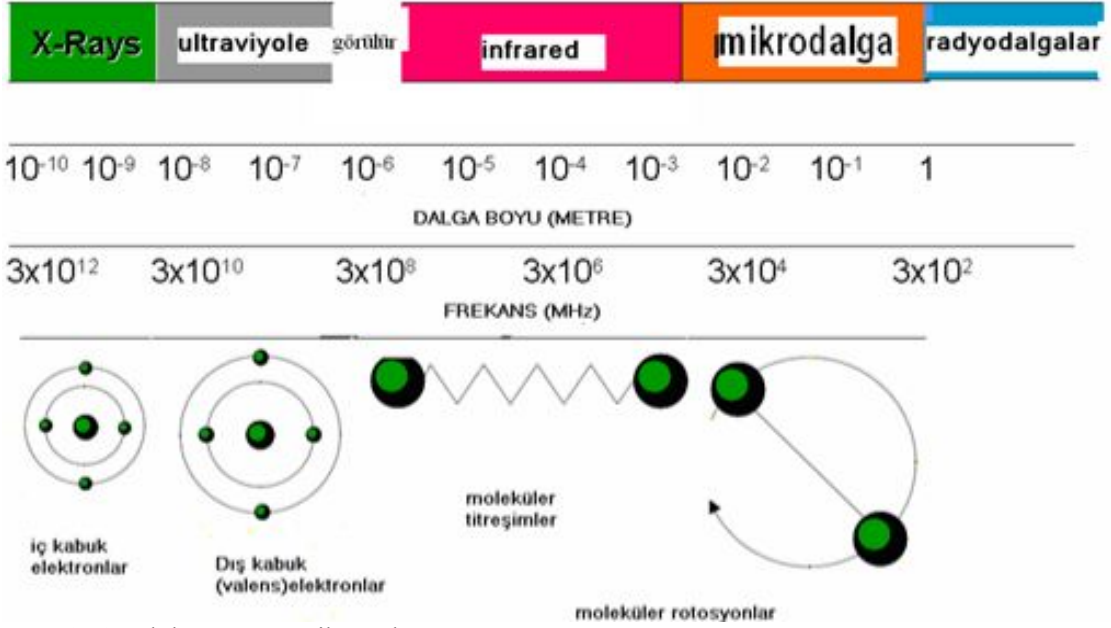
Mikrodalga ile organik sentez çalışmalarının fiziksel prensipleri, kimyacılar tarafından henüz tam anlamıyla anlaşılmamıştır. Yine de mikrodalga etkisinin doğası ve mikrodalga ile madde etkileşiminin temel prensipleri hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Mikrodalga ışın ile madde arasındaki etkileşimi ilk olarak 1950'li yıllarda Von Hippel formülize etmiştir (Hippel, 1954).

1.2.1. Mikrodalga Madde Etkileşimi

Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumda kızılötesi dalgaları ile radyo dalgaları arasında bulunmaktadır. Mikrodalgalar elektrik ve manyetik alandan oluşan, magnetron ile yayılan elektromanyetik dalgalardır. Frekans aralığı 300 MHz ile 30 GHz arasında değişir ve bu frekans aralığındaki elektromanyetik dalgalar 1 metre ile 0.01 metre arasında bir dalga boyuna karşılık gelir. Bununla birlikte, laboratuvar reaksiyonlarında 2.45 GHz (dalga boyu olarak 12.2 cm) frekans tercih edilir (Taylor vd., 2005).

Mikrodalgalar çok kısa dalga boylu elektromanyetik dalgalardır. Dalga boyu olarak radyo dalgaları kilometrelerle, televizyon dalgaları metrelerle, mikrodalgalar santimetrelerle ve kızılötesi dalgalar mikronlarla ölçülmektedir.

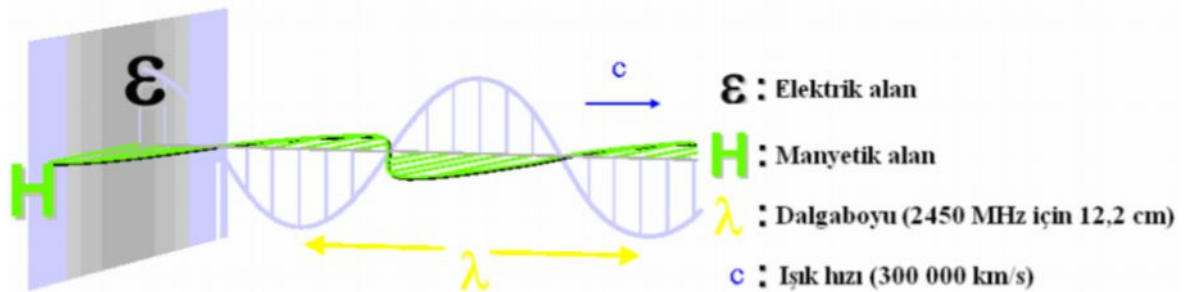
ELEKTROMANYETİK SPEKTRUM



Şekil 1. 1. Elektromanyetik spektrum

Elektromanyetik dalgalar foton adı verilen enerji birimleri halinde emilir veya bırakılırlar. Bir fotonun taşıdığı enerji yayılmanın dalga boyu ve frekansına bağlıdır. Elektromanyetik ışınların dalga boyları ve frekanslarıyla tanımlandığı ve enerjinin dalga frekansı ile doğru, frekans ile ters orantılı olduğunu bilinmektedir.

Bütün elektromanyetik ışınlar gibi mikrodalga ışınlarının da iki bileşeni vardır. Bunlar manyetik alan ve ona 90° dik olarak yer alan elektrik alan bileşenidir. Mikrodalga ışınlarla ısıtma işlemi için gereken enerji transferini elektrik alan sağlar. Burada manyetik alanla ilgili etkileşimler önemsizdir (Strauss and Trainor, 1995; Ertürk, 2003).



Şekil 1. 2. Elektromanyetik ışının bileşenleri

Mikrodalga, fırın içindeki magnetron adı verilen vakum tüpünden üretilir. Magnetron 60 Hz'lik elektrik enerjisini mikrodalgaya dönüştürür. Üretilen mikrodalgalar foton olarak adlandırılan ışın tanecikleri halinde yayılır. Mikrodalga fotonları düşük düzeyde enerjiye sahiptir.

Mikrodalga ışımayla maddelerin etkileşimi farklı olduğundan bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalgayla etkileşimine göre maddeler aşağıdaki gibi kabaca sınıflandırılabilir (Taylor vd., 2005).

- ❖ **Mikrodalgaya karşı geçirgen olan maddeler;** mesela kükürt, teflon, cam, seramik, plastik, kâğıt. Bunlar mikrodalgaları geçirirler fakat ısınmazlar. Bunlardan teflon inert olduğundan, mikrodalga sistemleri için reaksiyonlarda en yaygın kullanılan geçirgen maddedir.
- ❖ **Mikrodalgayı yansıtan maddeler;** metaller mikrodalga enerjisi yansıtırlar ama ısınmazlar.
- ❖ **Mikrodalgayı soğuran (absorbe eden) maddeler;** polar çözücüler ve polar reaktifler

Bir metal gibi kuvvetli iletken bir madde mikrodalga ışınmasına uğrarsa, mikrodalga büyük ölçüde metal yüzeyinden yansır. Ancak metal, mikrodalga tarafından etkili bir şekilde ısıtılmaz. Mikrodalganın elektrik alandaki etkisi, elektronların serbest bir şekilde metal yüzeyinde hareketi ve bu elektron akışı metali bir direnç mekanizması üzerinden ısıtır. Bunun aksine porselen gibi yalıtkanlar durumunda, mikrodalga porselenden hiçbir absorpsiyona veya ısıtmaya sebep olmaksızın geçer (Hayes, 2002).



Şekil 1. 3. Mikrodalga ışınlar ile maddelerin etkileşimi

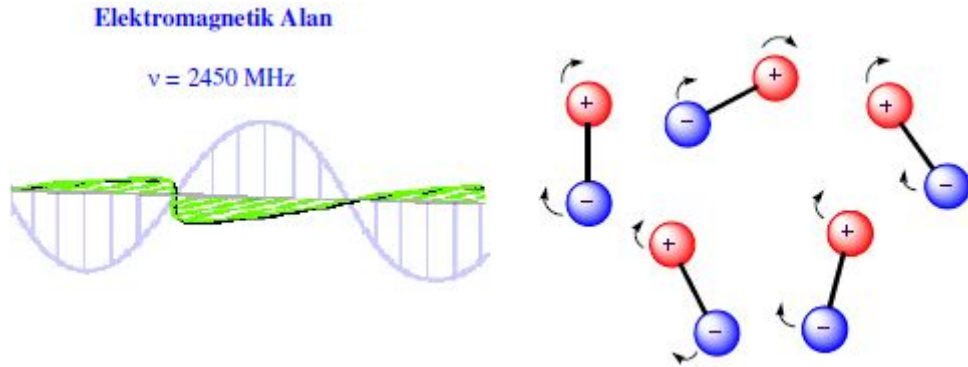
1.2.2. Mikrodalga Isıtmanın Mekanizması

Elektromanyetik alanın elektrik bileşeni üç mekanizma üzerinden ısınmaya neden olur;

- Dipolar polarizasyon
- İyonik iletim
- Yüzeyler arası polarizasyon mekanizması

1.2.2.1. Dipolar Polarizasyon

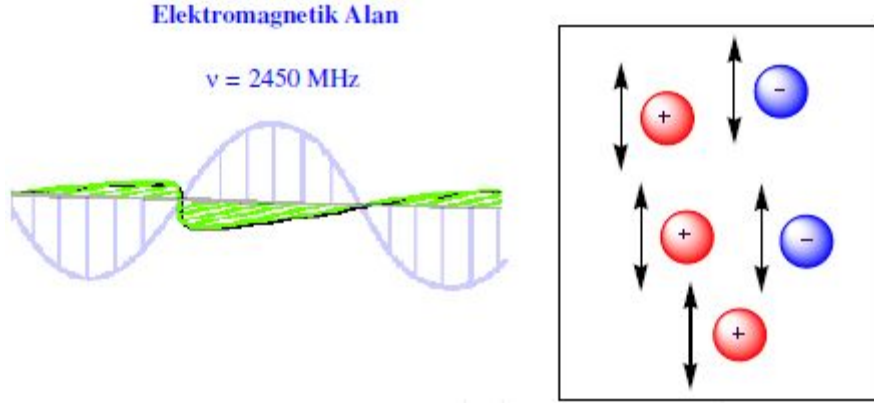
Bir dipol dış elektrik alana karşı duyarlıdır. Böylece elektrik alan etkisi ile dönme hareketi yaparak dipolün kendi kendine düzenlenmesi mümkündür. Uygulanan elektriksel alan bu dönme için gerekli olan enerjiyi sağlar. Elektrik alan ile bir sıvının moleküllerinin düzenlenme yeteneği, farklı frekanslarda ve sıvının viskozitesi ile değişir. Bununla beraber uygulanan elektrik alan mikrodalga radyasyon bölgesinde ise bir fiziksel alan söz konusudur. Mikrodalga ışınım bölgesinde uygulanan radyasyonun frekansı yeterince düşüktür. Bu durumda dipollerin alternatif elektrik alanına tepki verecek zamanları olur ve böylece dönme gerçekleşir ve dönme sonucunda ısı meydana gelir (Lidström vd., 2001).



Şekil 1. 4. Dipollerin değişen elektriksel alana karşı gösterdikleri davranış

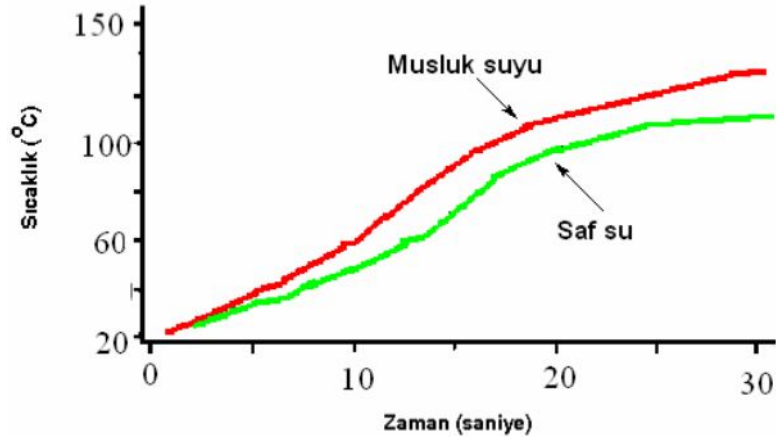
1.2.2.2. İyonik İletim

Madde ile mikrodalga elektrik alan bileşenlerinin ikinci büyük etkileşmesi iyonik iletimdir. İyonlar ya da iyonik türler içeren bir çözelti elektrik alanının etkisi altında iken çözelti boyunca bu iyonlar hareket eder. Bu esnada çarpışmaların sayısındaki artış sebebiyle enerji harcanır. Kinetik enerji ısıya dönüşür.



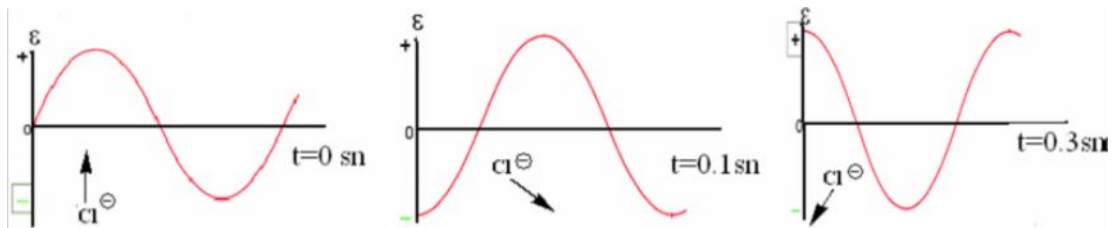
Şekil 1. 5. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi

İyonik iletim ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipolar polarizasyon mekanizmasından daha güçlü bir etkileşmedir (Lidström vd., 2001; Mingos and Baghurst, 1991; Collins, 2001). Çünkü dipolar polarizasyon mekanizmasıyla oluşan ısı iletim mekanizmasına eklenir. Saf su ve musluk suyu sabit güç ve zamanda mikrodalga ile ısıtıldığında ve sonuçta musluk suyunun daha hızlı ısındığı görülecektir (Şekil 1.6).



Şekil 1. 6. Musluk suyu ve destile suyun 150 W mikrodalgada sıcaklık artışı

Bu olay şu şekilde açıklanabilir: İyonları içeren veya hidrojen bağlı kümeyle izole edilmiş iyon içeren bir çözelti, bu örnekte iyonlar, elektriksel alanın etkisi altında çözeltiye doğru hareket edecek, artan çarpışma oranından dolayı enerji harcanacak ve kinetik enerji ısı enerjisine dönüştürülecektir.



Şekil 1. 7. Suda klor iyonlarının mikrodalga elektriksel alanla etkileşimi

1.2.2.3. Yüzeyler Arası Polarizasyon Mekanizması

Yüzeyler arası polarizasyon mekanizması iletme ve dipolar polarizasyon mekanizmalarının bir birleşimi olarak kabul edilebilir. Isıtma sisteminin iletken olmayan bir materyalde yayılmış iletken bir materyal ihtiva etmesi önemlidir. Örneğin; kükürt içine yayılmış metal parçacıkları düşünülebilir. Kükürt, mikrodalgaya karşı tepki vermez ve metaller mikrodalga enerjisinin büyük bir bölümünü yansıtır. Fakat ikisinin birleşimi iyi bir mikrodalga-soğurucu materyaldir. Bu nedenle metaller toz şeklinde kullanılmalıdır. Metal yüzeyin aksine toz metal iyi bir mikrodalga radyasyon soğurucudur. Radyasyonu soğurur ve dipolar polarizasyona benzer bir mekanizmayla da ısınır. Toz metal polar moleküller için çözücü rolü oynar ve polar çözücülerdeki parçacıklar arası etkileşime eş değer güçler tarafından iyonların hareketlerini sınırlandırır. Bu engelleyici güçler, salınan alanın etkisi altında iyonların hareketlerinde fazın gerisinde kalmasına neden olur. Bu faza uyumsuzluk, iyonların gelişi güzel hareketlerine neden olur ve sistemin ısınmasıyla sonuçlanır.

1.2.3. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı

Mikrodalga ışıma ile çözücülü ortamda yapılan reaksiyonlarda, ortamın ısınma yeteneği çözücünün dielektrik özelliğine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, çözücünün polaritesi arttıkça (dielektrik sabiti büyüdükçe) mikrodalga absorpsiyonunun kolaylaştığı ve yüksek sıcaklıklara ulaşıldığı gözlenmiştir (Gedye, 1988). Ancak aseton (ϵ : 20.6 D) ve etanol (ϵ : 24.3 D) gibi dielektrik sabitleri birbirine yakın iki çözücü, aynı ışın gücünde ve aynı zaman aralığında ısıtıldığında; son sıcaklığın asetona göre etanolde çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Böylece farklı çözücülerin mikrodalga ışımasıyla ısınma yeteneklerinin karşılaştırılmasında, dielektrik sabitinin tek başına yeterli olmadığı anlaşılmıştır. Bu sebeple kayıp tanjant ($\tan\delta$) olarak tanımlanan bir parametre kullanılmıştır (Liu, 2002).

Çözücünün belirli bir frekansta elektromanyetik enerjiyi ısıya dönüştürebilme yeteneği kayıp tanjant ($\tan\delta$) ifadesiyle verilir. Matematiksel olarak $\tan\delta = \epsilon_1 / \epsilon_2$ şeklinde gösterilen ifadede ϵ_1 dielektrik kayıp olup elektromanyetik ışımanın ısıya dönüşüm verimini gösterirken ϵ_2 ifadesi dielektrik sabit olup, elektrik alanda molekülün polarizlenebilme yeteneğini belirtmektedir. Reaksiyon ortamı yüksek $\tan\delta$ değerine sahipse etkili bir absorpsiyonun olduğunu gösterir bu da hızlı ısınmayı sağlar. Yüksek dielektrik sabitine sahip su (ϵ_1 25°C'de 80.4) ile düşük dielektrik sabitine sahip etanol

(ϵ_1 25°C’de 24.3) karşılaştırıldığında ısınmanın etanolde suya göre çok daha hızlı olduğu görülmektedir. Bunun nedeni ise yüksek kayıp tanjant değeridir ($\tan\delta$: etanol=0.941, su=0.123).

Tablo 1. 1. Bazı çözücülerin dielektrik sabitleri ve kayıp tanjant değerleri

Çözücü	Dielektrik sabiti	Kayıp tanjant
Hekzan	1.9	-
Benzen	2.3	-
Karbon tetraklorür	2.2	-
Kloroform	4.8	0.091
Asetik asit	6.1	0.174
Etil asetat	6.2	0.059
Tetrahidrofüran	7.6	0.047
Metilen klorür	9.1	0.042
Aseton	20.6	0.054
Etanol	24.6	0.941
Metanol	32.7	0.659
Asetonitril	36.0	0.062
Dimetil formamit	36.7	0.161
Dimetilsülfoksit	47.0	0.825
Formik asit	58.0	0.722
Su	80.4	0.123

Genellikle çözücüler mikrodalgayı, yüksek ($\tan\delta>0.5$), orta ($\tan\delta$ 0.1-0.5) ve düşük ($\tan\delta<0.1$) absorplayan olarak sınıflandırılmaktadır. Düşük $\tan\delta$ değerine sahip çözücüler mikrodalga ile reaksiyon ortamını ısıtmaya engel değildir. Mikrodalga ile çok iyi etkileşmeyen bu tür çözücülere (genellikle apolar) büyük kayıp tanjantlı polar çözücüden az bir miktar ilave edilerek daha yüksek ısınma hızlarına ulaşılabilmektedir (Hoz vd., 2000).

Bazı yaygın organik çözücülerin kayıp tanjant değerleri ve dielektrik sabitleri Tablo 1.1’de verilmiştir.

Ayrıca bu çözücülere polar katkı maddeleri (iyonik sıvılar gibi) ilave edildiğinde düşük absorbans değeri oldukça artırılabilir. İyonik sıvılar genellikle organik kation ve inorganik veya organik anyon içeren oda sıcaklığında sıvı olan maddelerdir (Wasserscheid and Welton, 2007). İyonik sıvılar, mikrodalga ışınlar ile iyonik iletim mekanizmasına göre oldukça hızlı bir şekilde etkileşirler. Bundan dolayı ısınma hızlı bir şekilde olur.

1.3. Mikrodalga Reaksiyonları Nasıl Hızlandırır?

Günümüzde klasik ısıtma yöntemlerine alternatif olarak, kimyasal sentezlerde mikrodalga ışınlarının ısıtma özelliğinden faydalanılmaktadır. Mikrodalga ısıtma hem reaksiyon hızında hem de reaksiyonun veriminde büyük oranda artış sağlamaktadır. Kimyasal reaksiyonlarda mikrodalgalar kullanılmaya başlandığından bu yana hızlı ısınmanın kaynağı ve buna bağlı olarak reaksiyon hızındaki artışın sebebi araştırılmıştır. Sonuçta araştırmacılar, mikrodalga ile reaksiyon hız artışını açıklamak için çeşitli teoriler geliştirmişlerdir. Burada geliştirilen teorilerin iki tanesinden söz edeceğiz;

1. Süper ısıtma etkisi ile reaksiyon hız artışı
2. Reaksiyon kinetiğinde değişim ile reaksiyon hız artışı

1.3.1. Süper Isıtma Etkisi ile Reaksiyon Hız Artışı

Bu süper ısıtma etkisi polar (dielektrik sabiti büyük) olan çözücü sistemlerinde geçerlidir ve polar çözücülerde gerçekleşen reaksiyonlar süper ısıtma etkisi sebebiyle hızla ısınırlar ve sonuçta reaksiyon hızı artar. Polar olmayan çözücüler ise mikrodalga ısıtma altında ısınmazlar, fakat bunlara küçük miktarlarda dahi dielektrik sabiti büyük bir polar çözücünün eklenmesi ile karışımın ısınma hızı artırılabilir. Enerji transferi mikrodalga ile etkileşen polar moleküller arasında olur ve polar olmayan çözücü de ısınır. Bu metot, mikrodalga ile organik sentezde polar olmayan çözücülerin kullanımını da mümkün kılar.

Isınma hızını artırmanın diğer bir yolu da polar olmayan çözücüye tuz ilavesidir. Fakat pek çok organik çözücüde tuzların çözünmemesi sınırlayıcıdır.

Son zamanlarda, mikrodalga ile organik sentezde iyonik sıvılar kullanılmaktadır. Bu iyonik sıvılar; mükemmel dielektrik özellikleri, çok düşük buhar basıncına sahip olmaları, birçok organik çözücüde çözünmeleri sebebiyle mikrodalgayı ısımayı absorbe

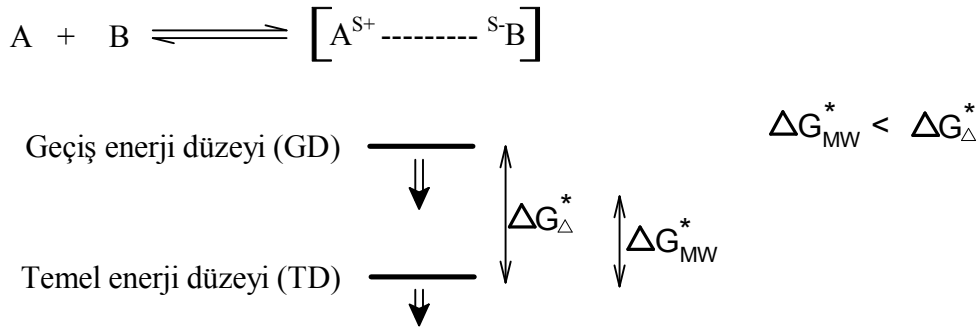
etmeyen çözücüler varlığında, mikrodalgayı absorbe reaktifi olarak kullanılmaları gün geçtikçe artmaktadır.

1.3.2. Reaksiyon Kinetiğinde Değişim ile Reaksiyon Hız Artışı

1986 yılında mikrodalga destekli organik sentez kullanılmaya başlandığından beri ana tartışma konusu sentezin sonuçlarını neyin değiştirdiği üzerinde yoğunlaşmıştır. Sentez sonuçlarının değişimi mikrodalga tarafından oluşturulan ısının bir etkisi mi ya da mikrodalga ısıtma için özel bir etki midir? Bu ayrımı yapabilmek için spesifik mikrodalga etkisi tanımlanmıştır. Mikrodalga destekli organik sentezlerde mikrodalganın kullanımının esas amacı reaksiyon süresini kısaltmasıdır.

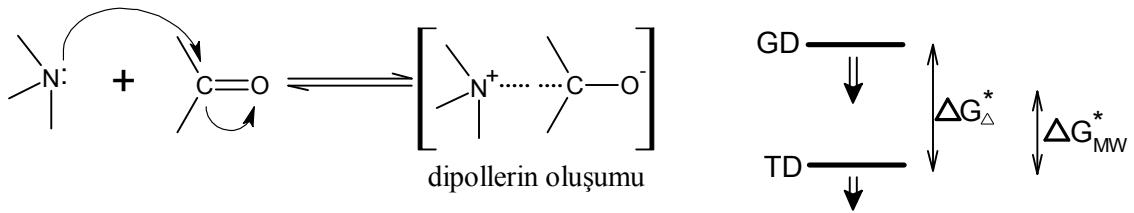
Pek çok örnekte, spesifik M.D. etkisi termal etkiye bir katkı yapmaktadır. M.D. ısıtması çok hızlıdır ve diğer ısıtma teknikleriyle kolaylıkla ulaşılamayacak yüksek ısı profiline sahiptir. Bu nedenle mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilen organik sentezlerin sonuçları son sıcaklık aynı olsa bile klasik yöntemlerle sentezlerin sonuçlarından farklıdır.

Reaksiyonun temel durumdan, geçiş durumuna doğru polaritesi arttığında, polar mekanizması için mikrodalga etkisi beklenebilir. Aslında sonuç ortama ve reaksiyon mekanizmasına bağlıdır. Eğer geçiş durumunun kararlılığı temel durumunkinden daha etkiliyse aktivasyon enerjisi düşer ve bunun sonucu olarak reaktivite artar (Şekil 1.8).



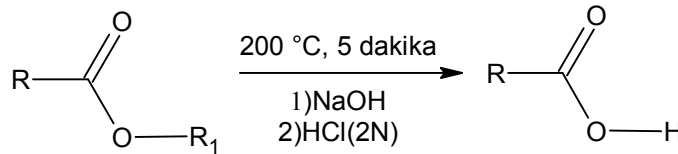
Şekil 1. 8. Polar mekanizmada temel durum ve geçiş durumunun bağlı kararlılıkları

Çoğu reaksiyonlarda molekülün polaritesi temel halden geçiş haline gidilirken artar. Dipolar polarizasyon sebebiyle geçiş hali, enerjinin absorblanmasında daha uygun bir hal alır. Mikrodalgalar geçiş hali ile etkileşerek aktivasyon enerjisine (E_a) etki edebilir (Şekil1.9).



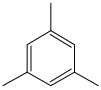
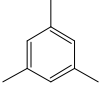
Şekil 1. 9. Reaksiyon mekanizmasına göre M.D. etkisinin teorik olarak açıklanması

Sterik engelli aromatik esterlerin bazik hidrolizi, yavaş ilerleyen reaksiyonlar için mikrodalga etkinin gözlenebileceği, tipik bir örnek olarak verilebilir. Tahminen reaksiyon, ürüne benzer bir geçiş haline sahiptir. Buna karşın metil ve oktil benzoatın hidrolizi sıcaklık artışından etkilenirken, daha sterik engelli mesitoil oktanoatın klasik şartlara göre mikrodalgada gerçekleştirilen reaksiyonunda verim artışı olduğu gözlenmiş ve buna ilişkin veriler Tablo 1.2.'de verilmiştir (Mavandadi and Lidström, 2004).



Şekil 1. 10. Ester'den karboksilik asit oluşum reaksiyonu

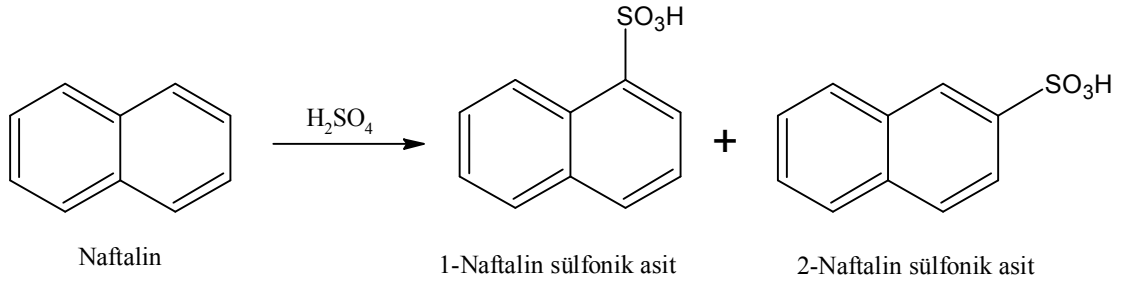
Tablo 1. 2. Şekil 1.10'da verilen reaksiyon için değişen sübstitüentlere bağlı olarak klasik ve mikrodalga verimleri (%)

R	R'	Mikrodalga	Klasik
Ph	Me	92	73
Ph	nOct	98	86
	Me	90	48
	nOct	97	39

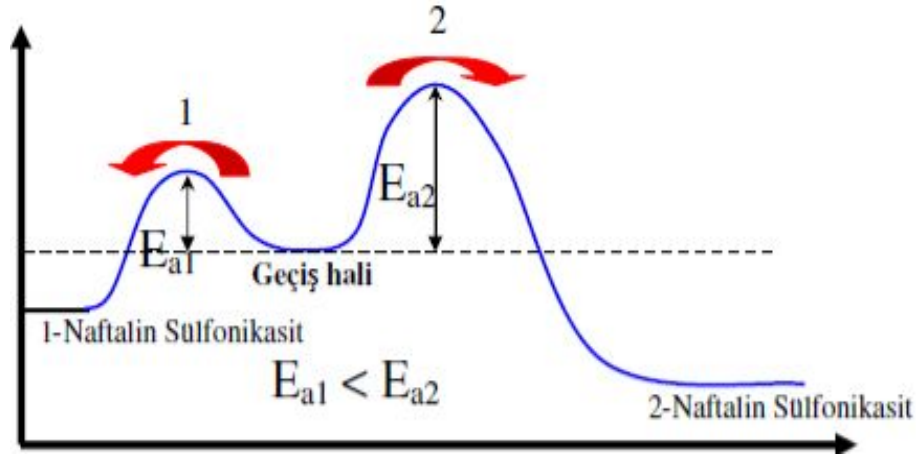
Organik reaksiyonlarda seçicilik klasik ısıtma ile karşılaştırıldığında mikrodalga ısıtma altında değişmektedir. Mikrodalga etkisi bazı reaksiyonlarda seçiciliğin belirlenmesinde önemli olabilir (Wathey vd., 2002; Perrux and Loupy, 2001; URL-2, 2013).

Örnek olarak naftalenin sülfolanmasını verebiliriz. Kimyada termodinamik kontrole karşı kinetik kontrol klasik bir problemdir. Klasik ısıtma şartlarında 130 °C'

den daha düşük sıcaklıkta 1- naftalin sülfonik asit ve 2-naftalin sülfonik asitin karışımı ele geçer. 2-Naftalin sülfonik asit 130°C 'den daha yüksek sıcaklıkta termodinamik üründür. Mikrodalga ışınlama şartlarında çok kısa reaksiyon zamanı içinde yüksek sıcaklıklara çıkıldığından, 2/1 oranının artmasıyla seçicilikte bir artış meydana gelir (Hoz, 2000; Berlon, 1995; Fini and Breccia, 1999).



Şekil 1. 11. Naftalin'in sülfolanma reaksiyonu



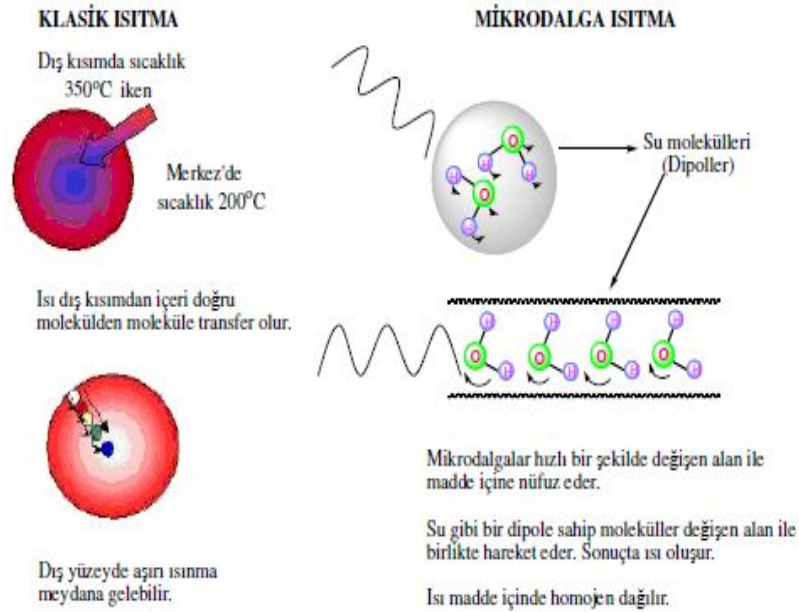
Şekil 1. 12. Naftalin'in sülfolanmasında kinetik kontrole karşı termodinamik kontrol

1.3.3. Klasik Isıtma ve Mikrodalga Isıtmanın Karşılaştırılması

Isı gereken pek çok organik reaksiyon yağ banyosu, kum banyosu veya elektrikli ısıtıcılar gibi klasik ısı transfer yöntemleri kullanılarak yürütülmektedir. Bu teknikler madde içerisinde bir sıcaklık farkı oluşturmasının yanı sıra ısıtma için oldukça yavaş bir yöntemdir. Üstelik reaksiyon kabının yüzeyindeki sıcaklık reaksiyon ilerleyişi esnasında reaktiflerin ve oluşacak ürünün bozulmasına yol açacak aşırı ısınmayla sonuçlanabilir. Buna karşın enerji kaynağı olarak mikrodalgalar kullanıldığında mikrodalga ışıma reaksiyon kabına uzaktan gönderilir ve enerji kaynağı ile reaksiyon karışımı arasında direk temas olmaz. Buradan hareketle sentezlerde kullanılmaya başlanan mikrodalgalar ile ısıtma tekniği pek çok avantaja sahiptir. Tablo 1. 3'te iki ısıtma yönteminin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 1. 3. Organik sentezlerde klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması

Parametre	Klasik Isıtma	Mikrodalga ile Isıtma
Isıtma hızı	Yavaştır	10-1000 kat daha hızlıdır
Isıtılacak maddenin	Termal iletkenliğine bağlıdır	Dielektrik sabitine bağlıdır
Isıtma şekli	Önce reaksiyon kabı sonra reaktifler ısınır	Önce reaktifler sonra kap ısınır
Sıcaklık	Yavaş yavaş artar	Reaksiyon kabının her yerinde birden artar
Çözücü	Bol miktarda kullanılır	Az miktarda kullanılır
Saflaştırma	Bozunma ve yan ürün oluşumuna sık rastlanır. Zahmetlidir.	Bozunma ve yan ürün oluşumu azalmıştır ve kolaydır.
Verim	Her zaman çok yüksek olmaz	Genelde daha yüksektir



Şekil 1. 13. Klasik ve mikrodalga ısıtmanın karşılaştırılması

1.4. Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları

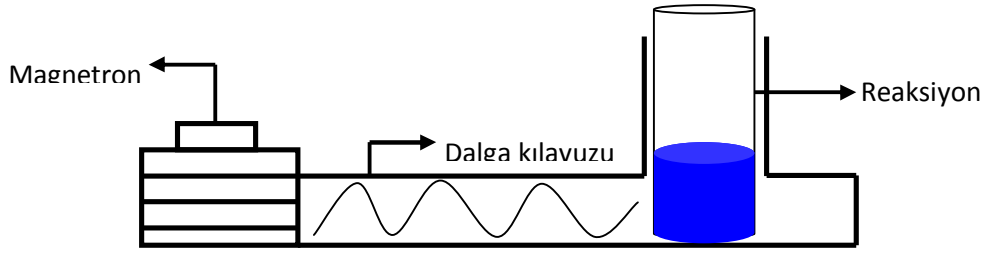
Mikrodalga kullanımıyla gerçekleştirilen kimyasal sentezlerde pek çok öncü deneyler evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda gerçekleştirilir. Bununla birlikte, mikrodalga cihaz teknolojisindeki gelişmeler ve organik reaksiyonlar için tasarlanmış cihazların kullanımıyla araştırmalar kolaylaşmıştır.

- Tek-mod mikrodalga cihazı
- Çoklu-mod mikrodalga cihazı

1.4.1. Tek-Mod Mikrodalga Cihazı

Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği içerisinde bir sabit duran dalga deseninin oluşmasıdır. Sabit duran dalga deseni aynı genişliğe sahip farklı yönlere

titreşen alanın engellenmesiyle gerçekleştirilir. Tek-mod mikrodalga cihazlarının belirli avantajları vardır. Bunlar bir tek-mod mikrodalga cihazı homojen enerji dağılımı sağlar. Yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtmaya sebep olur. Küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlar. Parametrelerin kontrolü ve tekrarlanabilirlik sebebiyle kimyasal sentez uygulamaları için kolaylık sağlar. Avantajlarının yanı sıra tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları da bulunmaktadır. Madde miktarı için hassastır. Küçük miktarlarla sınırlıdır. Bir defada sadece bir reaksiyon kabı ışınlar maruz bırakılabilir.



Şekil 1. 14. Tek mod mikrodalga cihazı

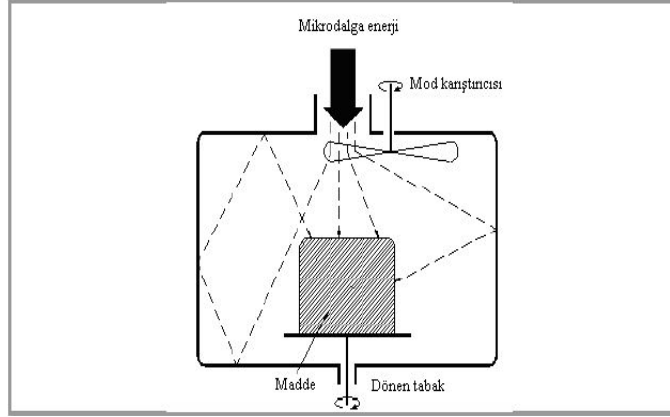


Şekil 1. 15. Atmosferik şartlar ve kapalı basınç şartlarına göre sentez amaçlı üretilen bir tek-mod mikrodalga cihazı

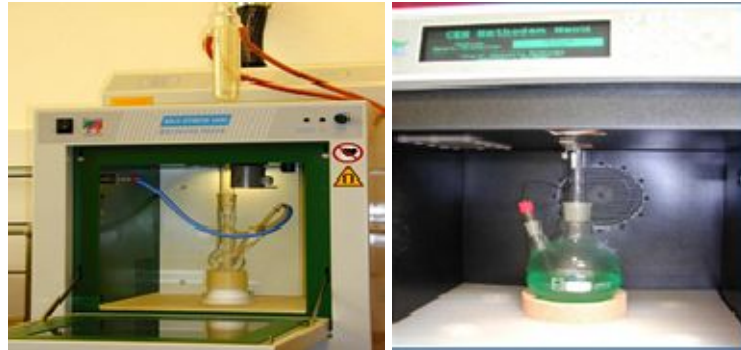
1.4.2. Çoklu-Mod Mikrodalga Cihazı

Alan dağılımının düzensiz olduğu mikrodalga sistemleri çoklu-mod mikrodalga cihazı olarak adlandırılır. Tek-mod mikrodalga cihazlarının aksine, çoklu-mod

mikrodalga cihazları ile aynı anda birden fazla reaksiyon kabı mikrodalga ışınlarla etkileştirilebilir. Gerekğinde çoklu-mod sistemlerinde büyük miktarlarla çalışılabilir. Bu sistemlerde ısınan madde etrafında yayılan ışımının kontrol edilememesi, düzensiz mikrodalga alan dağılımının sonucunda sıcak ve soğuk noktaların oluşumu dezavantaj oluşturmaktadır.



Şekil 1. 16. Çoklu-mod mikrodalga cihazı



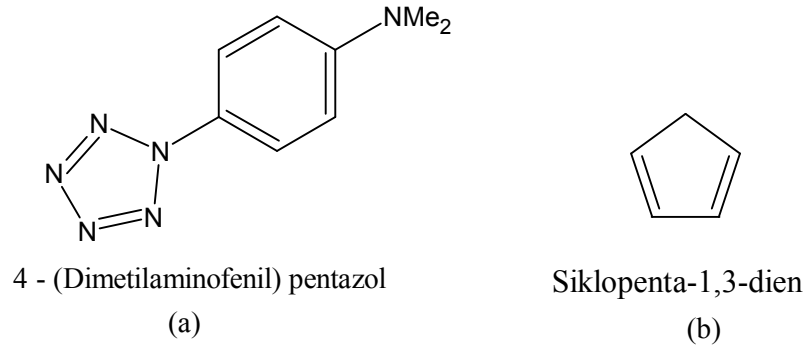
Şekil 1. 17. Atmosferik şartlara göre üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı

1.5. Heterosiklik Bileşikler

Kimyasal bileşiklerin sınıflandırılmasında moleküller temel alınarak yapılır. Bu moleküller atomlara ve atom sayılarına göre değişiklik gösterirler. Yapıların genel anlamda sınıflandırılması iki çeşittir.

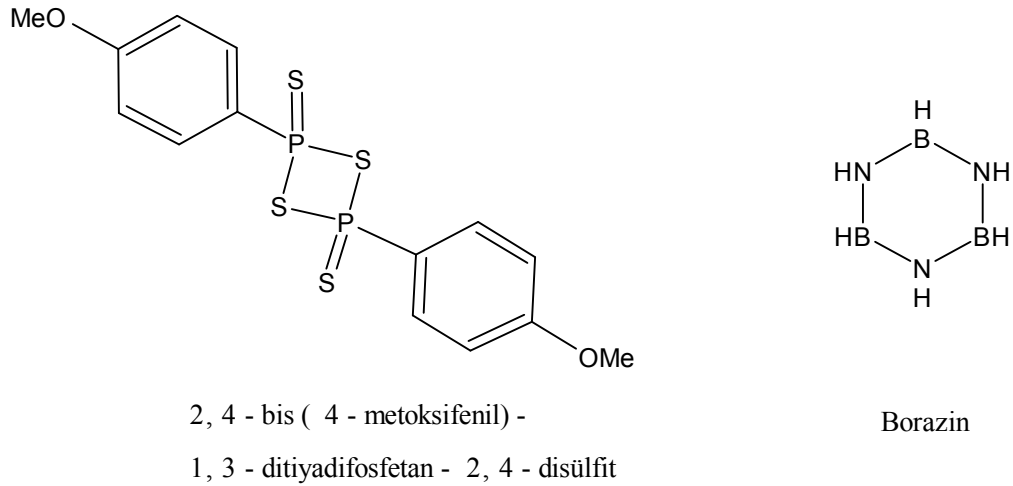
- Zincirden oluşan yapılar - alifatik (asiklik) bileşikler
- Halkadan oluşan yapılar - siklik bileşikler

Halkadan oluşan yapılara baktığımızda halka tek cins atomdan meydana geliyorsa bu bileşiklere isosiklik bileşikler denir. Şayet bu atom karbon atomu ise bu bileşiklere karboksilik bileşikler denir.



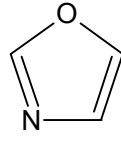
Şekil 1. 18. (a) İsosiklik ve (b) karboksilik bileşikler

Halkada bulunan atomların en az bir tanesi diğerlerinden farklı ise bu bileşiklere heterosiklik bileşikler denir. Halka da heterohalka olarak adlandırılır. Şayet halkada bulunan atomlardan en az birinin diğerinden farklı olmasına karşı halkada hiç karbon atomu yok ise bu bileşiklere inorganik heterosiklik bileşikler denir.

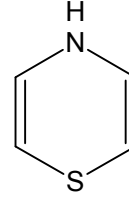


Şekil 1. 19. İnorganik heterosiklik bileşikler

Eğer halkada farklı atomlar olmasının yanında bunlardan en az bir tanesi karbon atomu ise bu bileşiklere organik heterosiklik bileşikler denir.



Oksazol



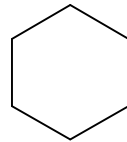
4-H-1, 4-Tiyazin

Şekil 1. 20. Organik heterosiklik bileşikler

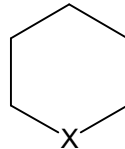
Halkada yer alan atomların sayısı halkanın büyüklüğünü belirler. Mümkün olan en küçük üyeli heterohalka üç atomdan oluşur. En önemli olanlarsa beşli ve altılı atomlara sahip heterohalkalardır. Halka üyesinin üst sınırı yoktur. Yedi üyeli, sekiz üyeli, dokuz üyeli olarak devam edebilir.

Prensip olarak alkali metaller dışındaki tüm atomlar halkada yer alabilirler. Halkada yer alabilen bu atomlara heteroatom denir. Heteroatomlar arasında en yaygın olan azot atomu sonra oksijen atomu daha sonrasında ise kükürt atomu gelir. Bu heteroatomların dışında az da olsa şu atomlar bulunur. Se-, Te-, P-, As-, Sb-, Bi-, Si-, Ge-, Sn-, Pb- ya da B-.

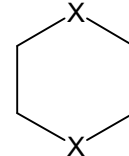
Heterosiklik bileşikleri herhangi bir halka sistemindeki metin veya metilen gruplarının yerine herhangi bir heteroatom getirilerek elde etmek mümkündür.



Sikloheksan



X=O Oksan
X=S Tiyan
X=NH Piperidin



X=O 1, 4-Dioksan
X=S 1, 4-Ditiyan
X=NH Piperazin

Şekil 1. 21. Bazı heterosiklik bileşikler için örnekler

1.5.1. Heterosiklik Bileşiklerin Adlandırılması

Heterosiklik bileşiklerin adlandırılması genel anlamda karışık ve çok ayrıntılı kuralları olmasına karşın bu konuda tam olarak detaylı bilgi vermemekle beraber genel hatlarıyla bahsedecek olursak bu bileşikler için kullanılan heteroatomlar isimlerine göre değişik ön adlar olarak kısaltma yapılır. Bu kısaltmalardan bazıları şu şekildedir.

Tablo 1. 4. Heterosiklik bileşiklerde kullanılan bazı elementlerin değerlik ve ön ekleri

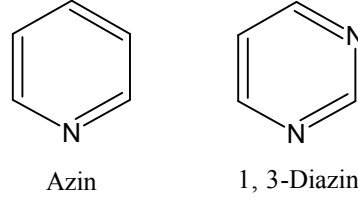
Element	Değerlik	Ön Ek
Oksijen	II	Oksa-
Kükürt	II	Tiya-
Selenyum	II	Selena-
Tellur	II	Teilura-
Civa	II	Merkura-
Bor	III	Bora-
Azot	III	Aza-
Fosfor	III	Fosfa-
Arsenik	III	Arsa-
Antimon	III	Stiba-
Bizmut	III	Bizma-
Silisyum	IV	Sila-
Germanyum	IV	Germa-
Kalay	IV	Plumba-

Adlandırma yapılırken halka içerisinde birden fazla heteroatom bulunabilir. En yaygın kullanılan atomlar azot, oksijen ve kükürttür. Adlandırma yapılırken öncelik sırası bu üç atom arasında sırasıyla oksijen, kükürt ve azottur. Örneğin azot ve oksijen varsa kısaltma listesine ve sıraya göre oksaza- ön eki gelir.

Tablo 1. 5. Heterosiklik bileşiklerde üye sayısını ve çifte bağlarını gösteren son ekler

Halkadaki üye sayısı	Maksimum doymamış halka		Bir adet çifte bağ içeren halka		Doymuş halka	
	N'lu	N'suz	N'lu	N'suz	N'lu	N'suz
3	-irin	-iren	-	-	-iridin	-iran
4	-et	-et	-etin	-etan	-etidin	-etan
5	-ol	-ol	-olin	-olen	-olidin	-olan
6	-in	-in	-	-	-	-an
7	-epin	-epin	-	-	-	-epan
8	-osin	-osin	-	-	-	-osan
9	-onin	-onin	-	-	-	-onan
10	-esin	-esin	-	-	-	-esan

Ayrıca adlandırmada halkadaki üye sayısını ve çifte bağların yerini göstermek içinde son ekler kullanılır. Tablo 1.5’te bu son ekler verilmiştir.



Şekil 1. 22. Piridin ve pirimidin bileşiklerinin diğer adlandırılması

Bazı yapılarda heterosiklik bileşikler temel bileşikler olabilirken bazen bu bileşikler radikal olarak da yapılarda bulunabilir. Heterosiklik bileşiklerden bir H^+ kopmasıyla univalent radikaller oluşur. Bu radikaller temel bileşiğin isminin sonuna -il eki getirilerek yapılır.

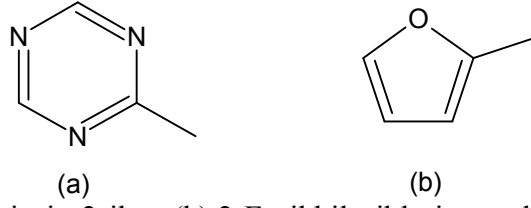
Tablo 1. 6. Bazı heterosiklik bileşiklerin kurallı radikal isimleri

Temel bileşiğin ismi	Radikal bileşiğin ismi
İndol	İndolil
Pirolin	Pirolinil
Triazol	Triazolil
Triazin	Triazinil

Ancak bazı bileşikler bu kurala uymazlar. Buna ilişkin bileşiklerden bazıları aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. 7. Bazı heterosiklik bileşiklerin kuralsız radikal isimleri

Temel bileşiğin ismi	Radikal bileşiğin ismi
Furan	Furil
Piridin	Piridil
Piperidin	Piperidil
Kinolin	Kinolil
İzokinolin	İzokinolil
Tiyofen	Tiyenil



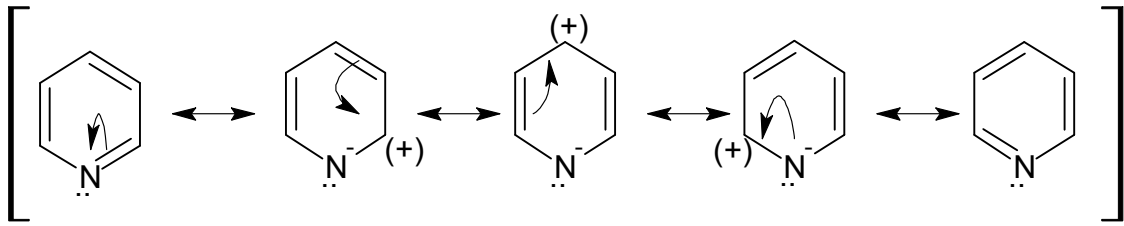
Şekil 1. 23. (a) 1,3,5-Triazin-2-il ve (b) 2-Furil bileşiklerin yapıları

1.5.2. Heteroaromatik Sistemler

Heterosiklik bileşikler doymuş ve doymamış olarak bulunabilirler. Doymuş heterosiklik bileşikler kimyasal olarak alifatik benzerlerinden çok farklı değildir. Doymamış sistemler için aromatik olup olmadıkları bakılabilir. Şayet aromatik ise bu bileşiklere heteroaromatik bileşikler denir. Bunlar, heterosiklik bileşiklerde en büyük ve en önemli alt grubu içerirler. Aromatiklik için Hückel Kuralı'na bakarız. Bu kurallar bilindiği üzere dört tanedir. Bunlar;

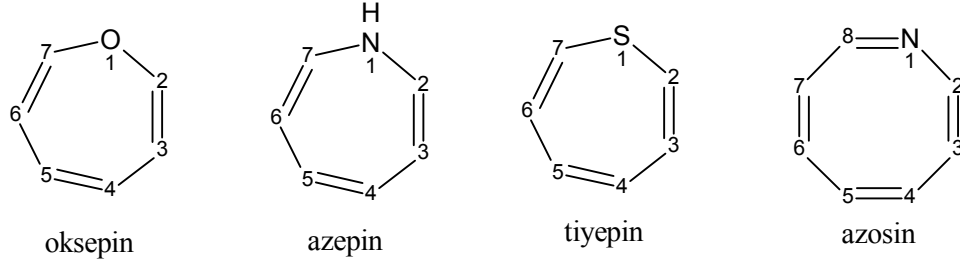
- 1-) Molekül halkalı olmalı
- 2-) Halka düzlemsel olmalı
- 3-) $(4n+2) \pi$ elektron sayısına eşitlenir. $n=0,1,2,3,4\dots$ gibi tam sayı olmalıdır.
- 4-) Konjuge çifte bağlar olmalıdır.

Heterosiklik bileşiklerin aromatikliğine bakıldığında en önemli bileşiklerin benzen türevli bileşikler olduğu görülmektedir. Piridin, piridazin, pirimidin ve pirazin gibi bileşikler benzen türevli heteroaromatik bileşiklere örnek verilebilir. Aromatik olan bu tür heterosiklik bileşiklere heteroarenler denir.



Şekil 1. 24. Piridin bileşiğinin rezonans gösterimi

Aromatik olmayan bileşiklere antiaromatik bileşikler denir ve bu bileşikler genellikle $(4n+2)\pi$ kuralını ya da düzlemsellik kuralını sağlamazlar. Bu bileşiklere oksepin, azepin, tiyepin ve azosin örnek olarak verilebilir.

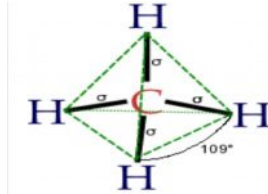


Şekil 1. 25. Aromatik olmayan heterosiklik bileşikler için bazı örnekler

Kısaca heteroaromatik sistemler, bir heterosiklik bileşiklerin aromatikliği hakkında bilgi verir. Ayrıca bu bileşiklerin kararlılığı ve reaktivitesi hakkında da bilgi verir. Dolayısıyla bir reaksiyon ortamında bu bileşiklerin davranışları hakkında bu özelliklerine dayanarak yorum yapılabilir.

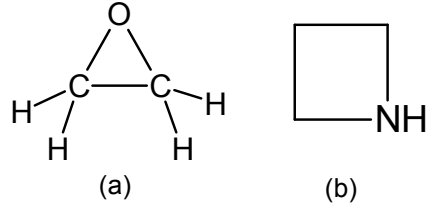
1.5.3. Açısal Kararsızlık

Bir molekülde bir atomun bağ yaptığı diğer atomlardan etkilenerek atomlar arasında meydana gelen itmeler ve çekmeler ve komşu atomların sahip olduğu hacimsel büyüklükler molekülde açısal bir kararsızlık meydana getirir. Bu etkileşimlerin ve durumların minimuma geldiği durumda molekül kararlı olur. Moleküller için en kararlı yapılar, sp^3 hibritleşmesiyle oluşan tetrahedral yapılardır. Bu yapılarda atomlar arası açı $109,5^\circ$ 'dir ve bu ideal açıdır. Tüm atomlar bu açığa sahip olmak isterler.



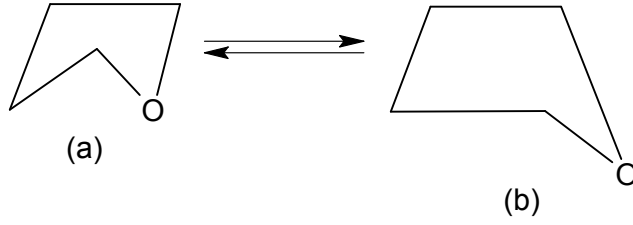
Şekil 1. 26. Metan molekülünün tetrahedral görünümü

Heterosiklik bileşiklerde bu durum, grubun en küçük üyesi olan üç atomdan meydana gelen oksiran molekülünde bakıldığında atomlar için açı yaklaşık 60° 'dir ve ideal açıdan oldukça uzaktır. Bu da halkada bir gerginlik oluşmasına ve açısal kararsızlığa sebep olur. Dört üyeli bir heterosiklik bileşikte ise örneğin azetidinde atomlar için açı yaklaşık 90° 'dir. Halkada gerginliğe ve açısal kararsızlığa sahiptir ancak oksiran molekülüne göre daha azdır.



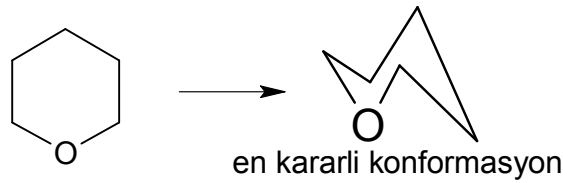
Şekil 1. 27. (a) Oksiran ve (b) azetidin moleküllerinin yapıları

Beş üyeli heterosiklik bileşiklerde örneğin tetrahidrofuran molekülündeki atomlar için açı yaklaşık 108° 'dir ve bu açı ideal açığa oldukça yakındır. Bu yüzden molekül bu açısal yakınlıktan dolayı kendisini açısal olarak en kararlı hale getirir ki bu yapılar bükülme ve zarf konformasyonu denilen yapılardır. Ancak yapıda sp^2 hibritleşmesi olsaydı böyle bir konformasyon görülmezdi. Çünkü bu hibritleşme yapıyı düzlemsel kılar. Örnek olarak furan verilebilir.



Şekil 1. 28. Tetrahidrofuran molekülünün (a) bükülme ve (b) zarf konformasyonları

Altı üyeli heterosiklik bileşiklerde örneğin tetrahidropiran molekülündeki atomlar için açı yaklaşık 120° 'dir ve bu açı ideal açıdan fazla olduğundan dolayı molekül bu $10,5^\circ$ açı ile yapıyı sandalye konformasyonu denilen yapıya çevirir. Böylece tüm atomlar yaklaşık olarak ideal açığa sahip olup molekül için kararlılık sağlanmış olur. Ancak yapıda sp^2 hibritleşmesi olsaydı böyle bir konformasyon görülmezdi. Çünkü bu hibritleşme yapıyı düzlemsel kılar. Örnek olarak piridin verilebilir.



Şekil 1. 29. Tetrahidropiran molekülünün sandalye konformasyonu

Heterosiklik bileşiklerdeki açısal kararsızlık üç üyeli ve dört üyeli bileşiklerde görülmekte ve halka gerginliğine neden olmak ile birlikte halkayı kararsız yapmaktadır. Bu sebeple heterosiklik bileşiklere bakıldığında daha çok beş üyeli ve altı üyeli

bileşiklere rastlanılmaktadır. Çünkü bu bileşikler sahip oldukları açıları değişik konformasyonlarla ideal açığa getirerek halka gerginliğini en aza indirip kararlılıklarını artırır. Ayrıca rezonansla bu kararlılıklarını daha da artırmaktadırlar.

1.6. Triazol Bileşikleri

Triazoller 1880’li yıllarda Bladin ve Andreocci tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze dek yoğun bir şekilde devam etmiştir. Triazoller bitkilerin büyüme ve gelişmesinde etkili olup onların biyotik ve abiyotik etmenlere karşı koyma gücünü önemli derecede artırır. Bazı 1,2,4-triazol ve türevi bileşikler farmakolojik aktivite gösterdiği gibi aynı zamanda herbisit ve fungusit türevi bileşiklerdir (George, 1984; Holla vd., 2001).

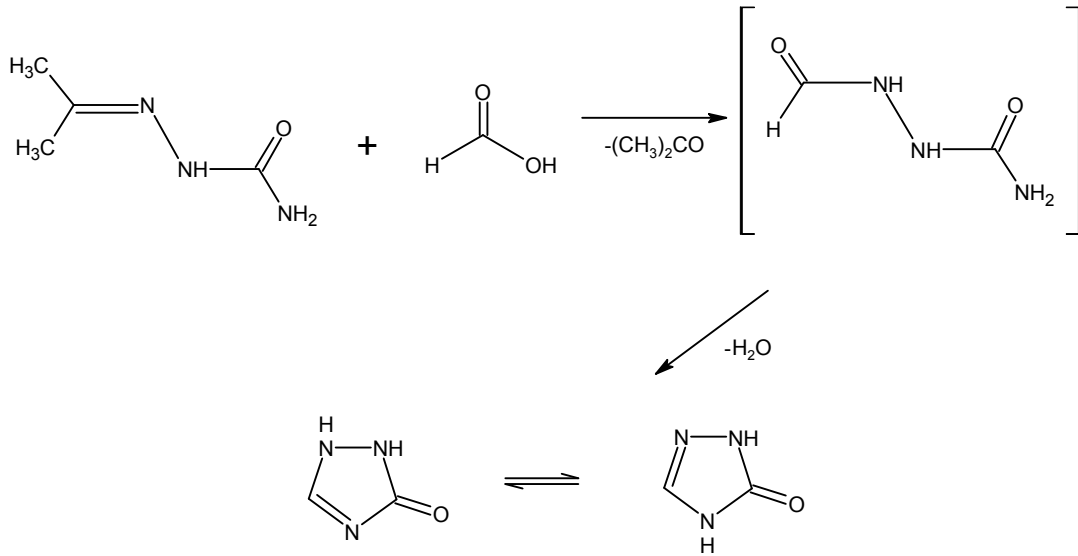
Beşli halkada üç azot atomu içeren bileşiklere ‘triazoller’ adı verilir. Azot atomlarının birbirine karşı durumuna göre 1,2,3-triazol (a) ve 1,2,4-triazol (b) olmak üzere birbiri ile izomer iki triazol halkası vardır (Şekil 1.30).



(a) 1,2,3-triazol sistemi

(b) 1,2,4-triazol sistemi

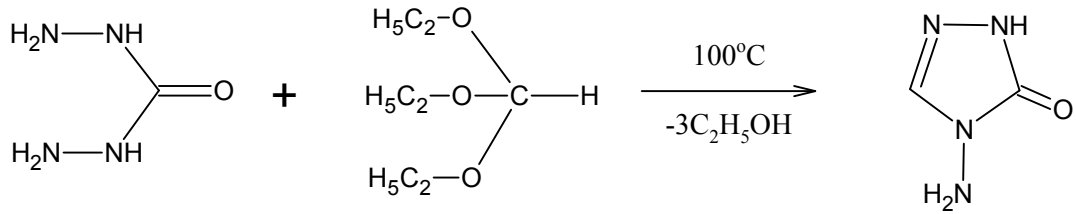
Şekil 1. 30. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol bileşikleri



Şekil 1. 31. 1,2,4-Triazol bileşiğinin, susuz formik asit ile sentez reaksiyonundan eldesi

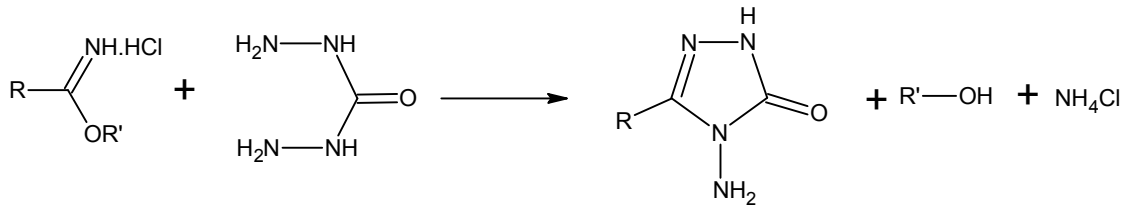
4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği ilk kez aseton semikarbazonun susuz formik asit ile reaksiyonunda formil semikarbazid oluşunu üzerinden elde edilmiştir (şekil 1.31) (Widmann and Cleve., 1898).

Daha sonraları karbohidrazidin etil ortoformat ile reaksiyonu sonucu yine triazol halkası içeren 4-amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği elde edilmiştir (şekil 1.32) (Stolle, 1907).

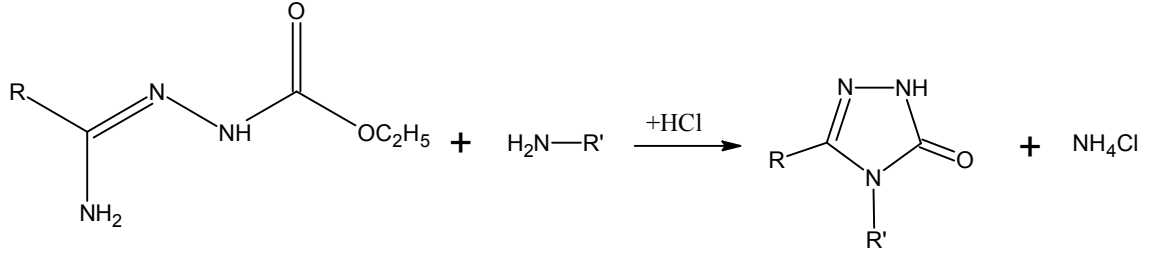


şekil 1. 32. 1,2,4-Triazol bileşiğinin, etil ortoformat ile reaksiyonundan eldesi

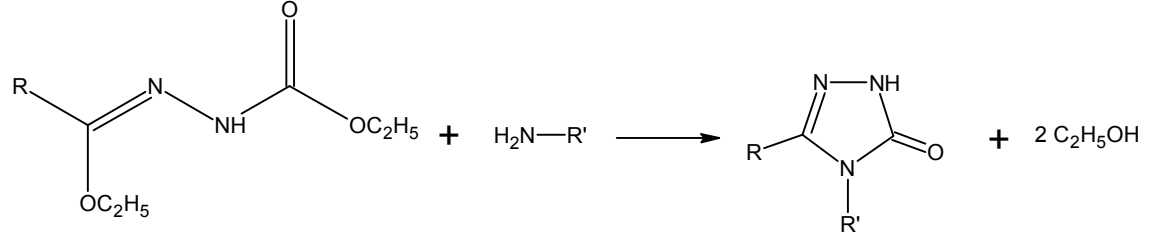
1,2,4-Triazol-3-on halkasının 3 pozisyonuna bağlı sübstitüe grup içeren bileşikler sentezlemek için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birincisinde alkil (aril) imidat hidroklorürler karbohidrazid ile reaksiyona sokulmuş (şekil 1.33) (Milcent and Redeuilh, 1979), ikincisinde amid etoksikarbonil hidrazonlar amino grubu içeren bileşikler ile reaksiyona sokulmuş (şekil 1.34) (İkizler, 1986) ve üçüncüsünde ise ester etoksikarbonil hidrazonlar yine amino grubu içeren bileşikler ile reaksiyona sokulmuş ve triazol bileşikleri elde edilmiştir (şekil 1.35) (İkizler and n, 1979).



şekil 1. 33. Alkil (aril) imidat hidroklorürler karbohidrazid ile reaksiyonu

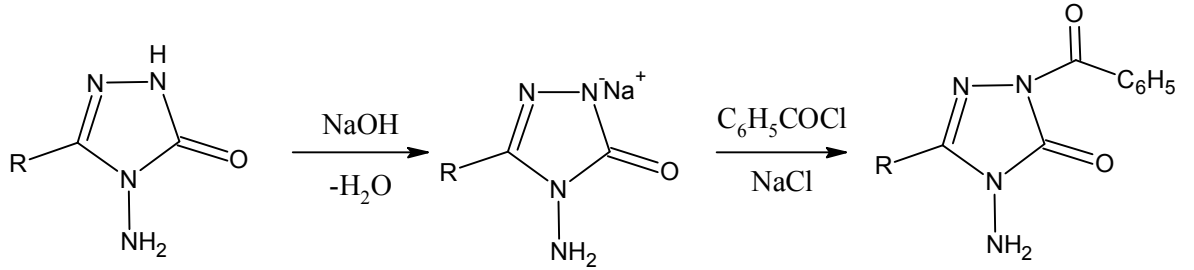


Şekil 1. 34. Amid etoksikarbonil hidrazonlar amino grubu içeren bileşikler ile reaksiyonu



Şekil 1. 35. Ester etoksikarbonil hidrazonlar amino grubu içeren bileşikler ile farklı bir reaksiyonu

1,2,4-Triazol bileşiklerinin karbonil analoglarından olan 1,2,4-triazol-3-on halka sistemi üzerinde de pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birisinde N-2 pozisyonunda kısmen asidik protonun bir bazla koparılması üzerinden Schotten-Bauman tipi bir reaksiyonla benzoil türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.36) (Ugurluoğlu, 2001).

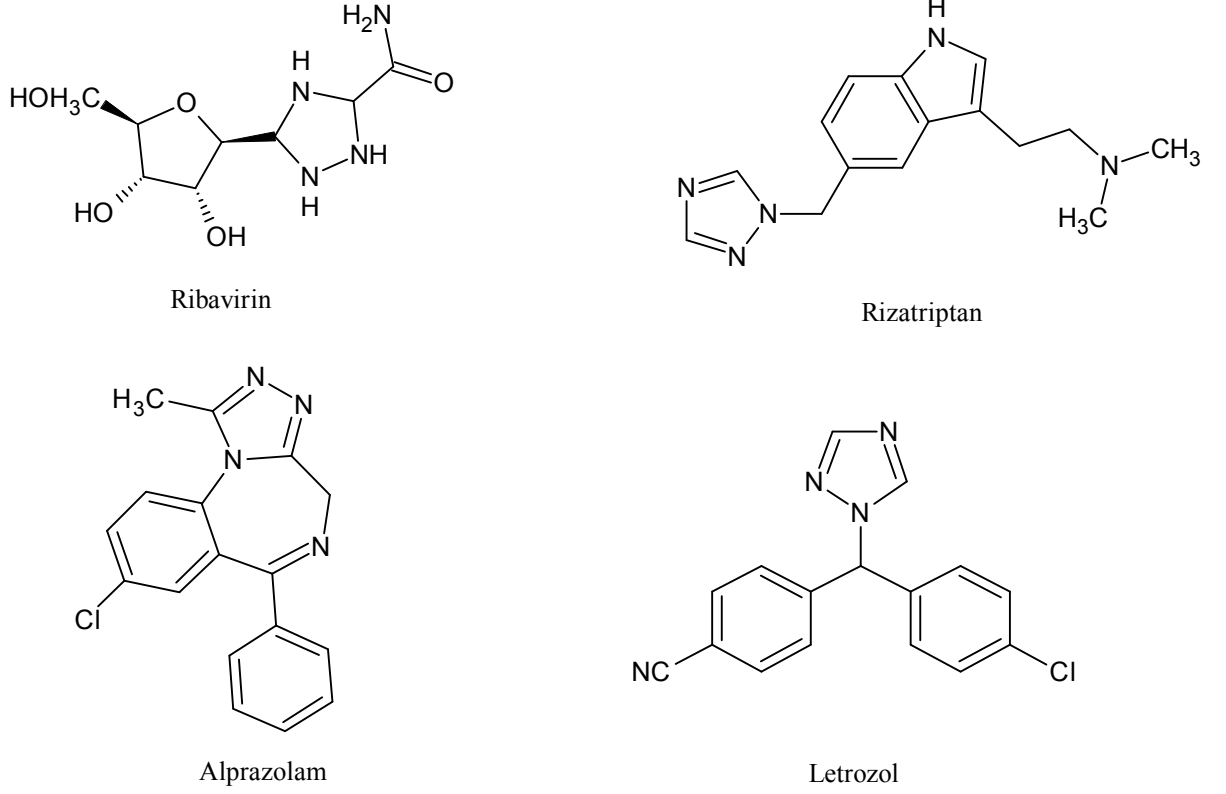


Şekil 1. 36. Schotten-Bauman tipi bir reaksiyon örneği

Son 50 yıldır 1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı bir çok çalışma yapılmıştır. Özellikle bu bileşiklerin antimantar (Young vd., 2003; Birenda vd., 1984; Upanhayaya, 2004; Menozzi, 2001), kanser tedavisi (Smith vd., 2001), antitümör (Demirbas vd., 2002; Al-Sound vd., 2004), antitüberküloz ve antibakterial (Ram and Vlietinck, 1988; Malbec vd., 1984) gibi potansiyel biyolojik özellikleri tespit edilmiş olup bu alanda çalışmalar sürmektedir.

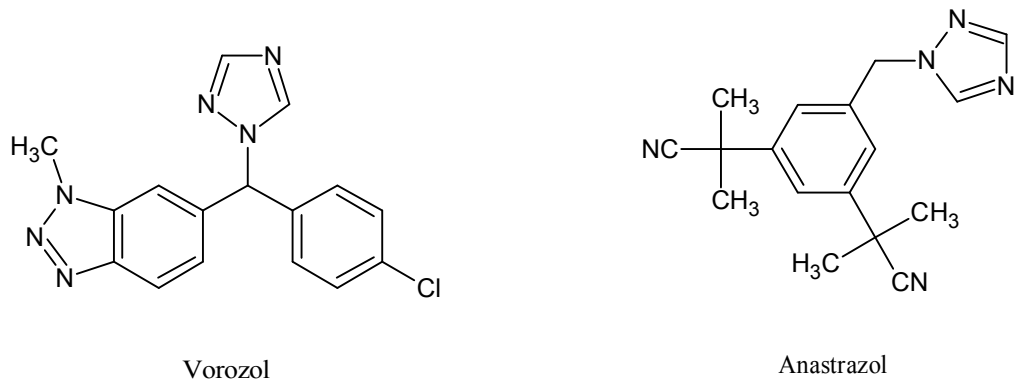
Bunlardan bazıları: Ribavirin (antiviral), Rizatriptan (Antimigren), Alprazolam (psikotrop) ve Letrozol (romatizma inhibitörü ve antikanser) gibi maddelerdir (Şekil

1.37) (Turan-Zitouni vd., 2001; Ashok vd., 2007; Rao vd., 2006; Hancu vd., 2007; Cai vd., 2007).



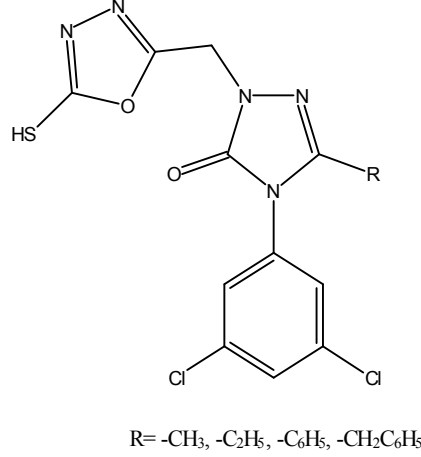
Şekil 1. 37. Sağlık alanında kullanılan triazol türevi bileşikler

Meme kanseri tedavisinde kullanılmakta olan Vorozol ve Anastrozol isimli ilaçlar yapılarında birer triazol halkası içermektedir (Şekil 1.38) (Demirbaş, 2004; Cottineau, 2002).



Şekil 1. 38. Kanser tedavisinde kullanılan triazol türevi bileşikler

Mikrodalga ışına yöntemiyle sentezlenen, 2 ve 4 pozisyonunda farklı gruplar içeren bazı 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşiklerin de antimikrobiyal özellik gösterdiği görülmüştür. (Şekil 1.39) (Kahveci vd., 2012).



Şekil 1. 39. Antimikrobiyal özellik gösteren 1,2,4-triazol-3-on türevli bileşik

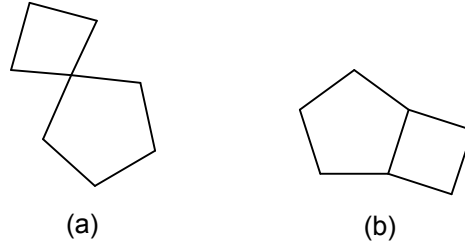
Triazoller, bitkilerdeki çevresel ve kimyasal streslere karşı gösterilen toleransı artırma yeteneklerinden dolayı “bitkinin çok yönlü koruyucuları” olarak isimlendirilirler. Triazol türevi maddeler fungusit ve büyüme düzenleyici özelliklerinin yanı sıra bitkileri kuraklık, düşük ve yüksek sıcaklık, hava kirleticileri gibi çeşitli çevresel streslere karşı korumaktadır (Fletcher, 1985; Fletcher and Hofstra, 1988).

Triazol türevi bileşikler kloroplastlar üzerinde de etkilidir. Kloroplastların boyutlarının büyümesine ve klorofil sentezinin artmasına neden olurlar (Gao vd., 1988). Yapraklarda mezofil tabakasının kalınlaşmasına, iletim demetlerinin sayısının ve çapının artmasına da yol açtıkları bildirilmektedir. Paclobutrazol bitkilerde gövde uzamasını da azaltmasına rağmen gövdelerin daha gür ve sağlıklı olarak gelişmesini sağladığı bilinmektedir (Fletcher and Hofstra, 1990). Bu özelliğinden süs bitkisi yetiştiriciliğinde yararlanılmaktadır. Tek yıllık bitkilerin boylarının hızlı büyüüp çirkin görünmelerini önlemek yada çok yıllık süs bitkilerinin vejetatif büyümelerini ve budama sıklığını azaltmak için kullanılmaktadır (David and Latimer, 1992).

1.7. Kaynaşmış Heterosiklik Bileşikler

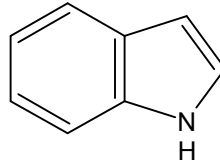
Halkalı yapılarda kaynaşma durumu genel anlamda iki çeşittir. Bunlardan ilki halkalar arası tek bir atomun ortak kullanılmasıyla oluşan kaynaşmış yapılardır. Bu bileşiklere spiro bileşikler denilmektedir. Bir diğeri ise iki veya daha fazla atomun ortak

kullanılmasıyla oluşan kaynaşmış yapılardır. Bunlara da köprülü bileşikler denilmektedir. Kaynaşmış halka sayısına göre ikiden başlayıp sırasıyla adlandırma bisiklo, trisiklo, tetrasiklo gibi devam etmektedir.



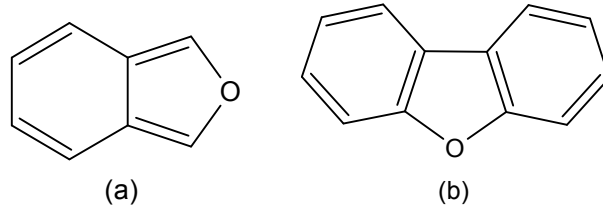
Şekil 1. 40. (a) Spiro[3.4]oktan ve (b) bisiklo[3.2.0]heptan bileşiklerinin yapıları

Spiro ve köprülü bileşiklere bakıldığında halkadaki tüm atomların karbon atomu olduğu görülmektedir. Kaynaşmış heterosiklik bileşikler de spiro yapılara değil köprülü yapılara benzemektedir. Ancak bu köprülü yapılardan farklı iki durum vardır. Bunlardan birincisi kaynaşma yapan halkalardan en az bir tanesinin sahip olduğu atomlardan en az biri heteroatom olacak diğeri durum ise kaynaşma üç ve daha fazla atom arasında değil sadece iki atom arasında olacaktır. Bu şartlar altında oluşan bileşiklere kaynaşmış heterosiklik bileşikler denilmektedir. Örneğin benzen halkasıyla pirol halkasının kendi aralarında iki karbon atomunu ortaklaşa kullanarak bir kaynaşmış heterosiklik bileşik olan indol bileşiğini oluştururlar.



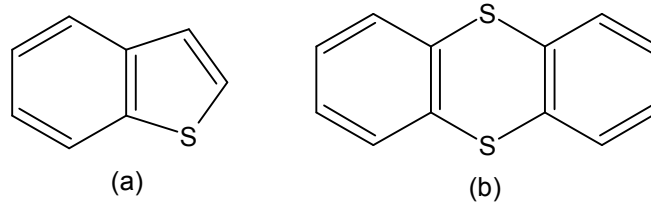
Şekil 1. 41. İndol bileşiğinin yapısı

Kaynaşmış heterosiklik sistemler her ne kadar kaynaklarda nadiren bulunsalar da bu bileşikler bir heterosiklik bileşik türevidir olduğundan çok geniş bir konudur. Kaynaşmış heterosiklik bileşikler arasında oksijen atomu içeren bileşikler için izobenzofuran ve dibenzofuran bileşikleri örnek olarak verilebilir (Şekil 1.42).



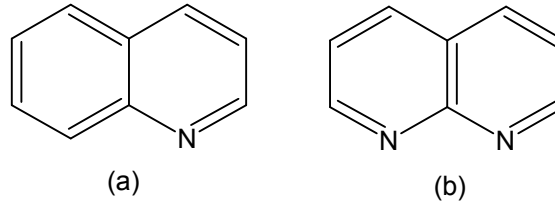
Şekil 1. 42. (a) İzobenzofuran ve (b) dibenzofuran bileşiklerinin yapısı

Kükürt atomu içeren bileşikler için benzotiyofen ve tiyantren bileşikleri örnek olarak verilebilir (Şekil 1.43).



Şekil 1. 43. (a) Benzotiyofen ve (b) tiyantren bileşiklerinin yapısı

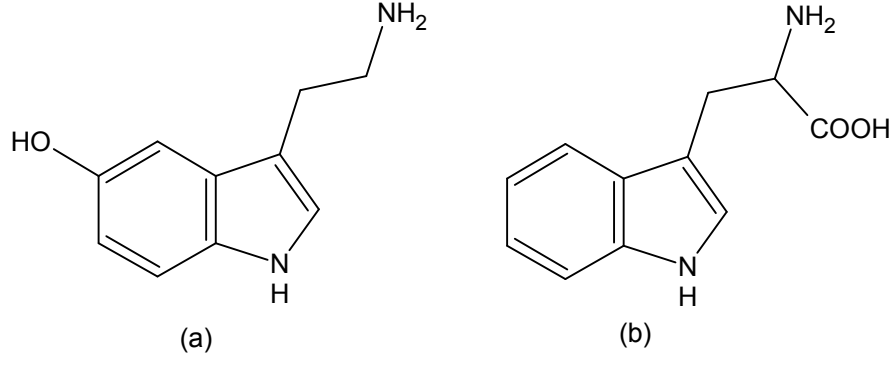
Azot atomu içeren bileşikler için kinolin ve naftiridin bileşikleri örnek olarak verilebilir (Şekil 1.44).



Şekil 1. 44. (a) Kinolin ve (b) naftiridin bileşiklerinin yapısı

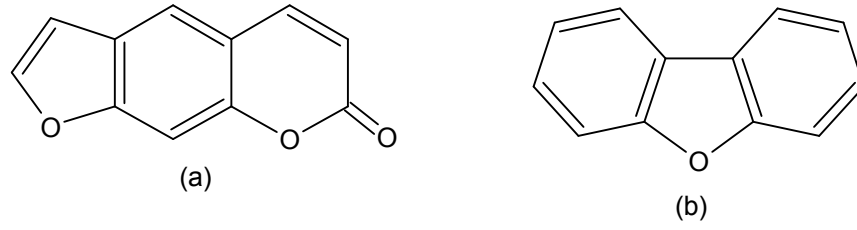
Kaynaşmış heterosiklik bileşiklerin bir kısmı değişik yöntemlerle sentezlenirken bir kısmı da doğada kendiliğinden vardır.

İlk olarak indol halkası (benzopirrol), insanda mutluluk, canlılık ve zindelik hissi veren serotonin hormonunun yapısında ve proteinleri oluşturan 20 aminoasitten biri olan triptofanın yapısında bulunur.



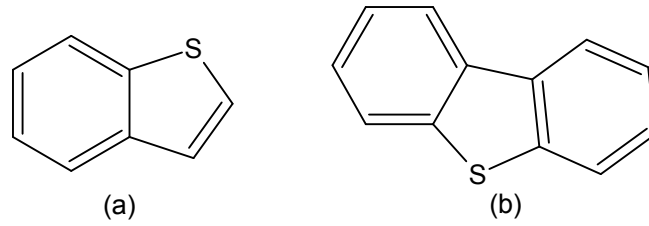
Şekil 1. 45. (a) Serotonin ve (b) triptofan bileşiklerinin yapısı

Furan türevi olarak doğada incir, kereviz, maydanoz gibi bitkilerin tohumunda bulunan prosalen, hayvansal organizmada bulunmayan ancak bitkilerde çok az bulunan dibenzofuran bileşikler örnek verilebilir.



Şekil 1. 46. (a) Prosalen ve (b) dibenzofuran bileşiklerinin yapısı

Tiyofen türevi olarak, linyit kömür gibi petrol kaynaklarında doğal olarak oluşan ve biyoaktif bileşiklerin sentez reaksiyonlarında başlangıç maddesi olarak seçilen benzotiyofen, ağır petrol fraksiyonlarında oluşan ve yine bazı bitkilerde bulunan dibenzotiyofen örnek verilebilir.

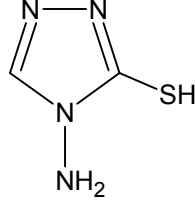


Şekil 1. 47. (a) Benzotiyofen ve (b) dibenzotiyofen bileşiklerinin yapısı

1.7.1. Bazı Kaynaşmış Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi

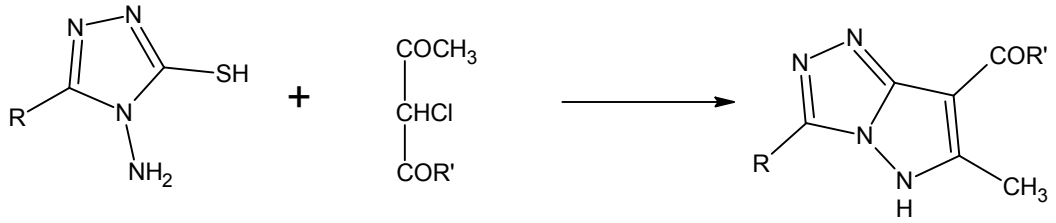
Kaynaşmış heterosiklik bileşikler kimyada çokça geniş bir yer kapsamaktadır. Bu sebeple konuyu spesifik yapmak ve de yüksek lisans tez çalışmam ile ilgi olmasından

dolayı bu bileşiklerin sentezi hakkında bilgi verirken öncelikle 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol çekirdeği içeren bileşiklere öncelik vereceğim.



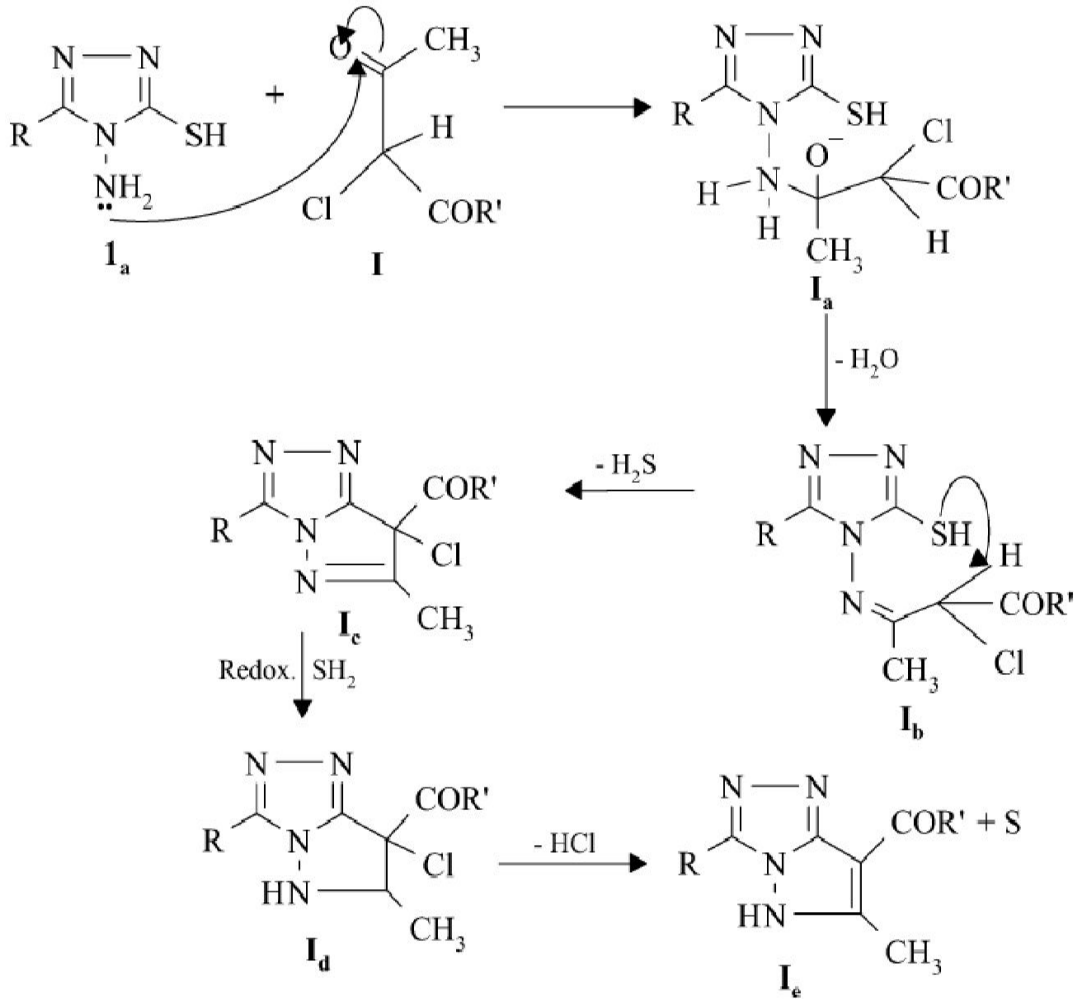
Şekil 1. 48. 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin yapısı

İlk olarak 4-amino-5-metil-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiyol bileşiği 3-kloropentan-2,4-dion bileşiği ile muamele edilerek 1-(3,6-dimetil-5*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazol-7-il)ethanon bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.49)(Hassan, 2009).



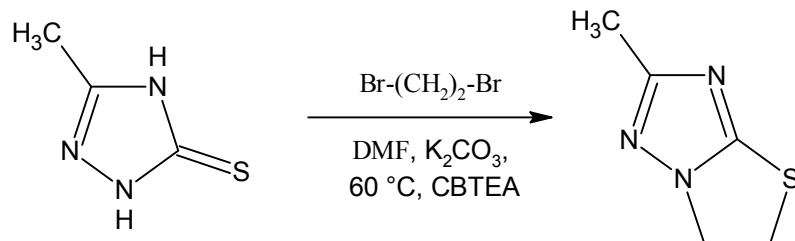
Şekil 1. 49. 1-(3,6-Dimetil-5*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazol-7-il)ethanon bileşiğinin sentez reaksiyonu

Sentezlenen bu bileşiğin sentezine ilişkin reaksiyon mekanizması Şekil 1.50'de verilmiştir.



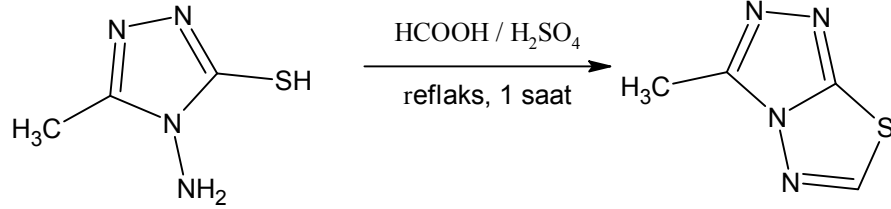
Şekil 1. 50. 1-(3,6-Dimetil-5H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol-7-il)ethanon bileşiğinin reaksiyon mekanizması

Diğer bir çalışmada 5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğini dibromo etan ile 60° de K₂CO₃ ve CBTEA varlığında 2-Metil-5,6-dihidro-tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.51) (Lazrak vd., 2004).



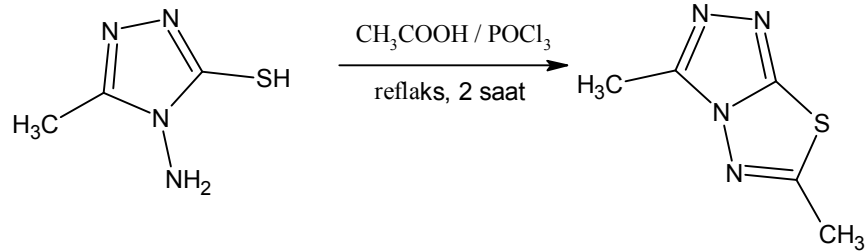
Şekil 1. 51. 2-Metil-5,6-dihidro-tiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Benzer bir çalışmada bu bileşik formik asit ve sülfürik asit ile muamele edilerek 3-metil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.52) (Demirbas vd., 2005).



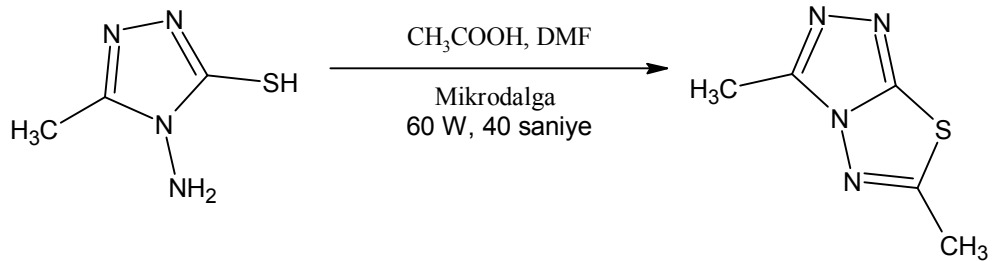
Şekil 1. 52. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir başka reaksiyonda ise 5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinden asetik asit ve fosforil klorürle muamelesinden 3,6-Dimetil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.53) (Demirbas vd., 2005).



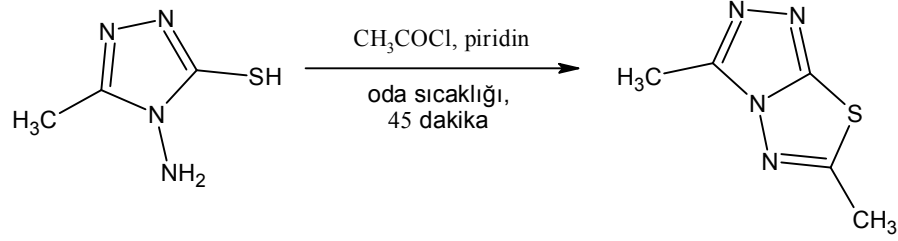
Şekil 1. 53. 3,6-Dimetil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bu sentez reaksiyonu DMF içerisinde mikrodalgada ile 60 W'da 40 saniyede gerçekleştirilmiştir. Buna ilişkin reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir (Şekil 1.54) (Swamy vd., 2006).



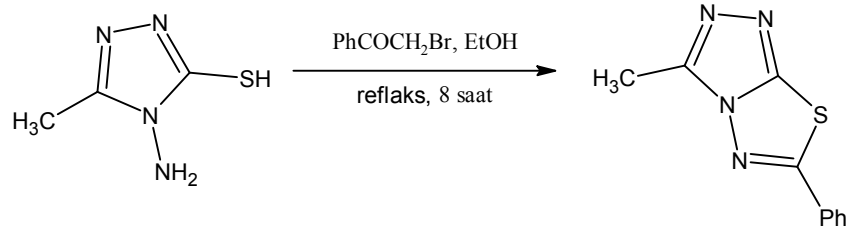
Şekil 1. 54. 3,6-Dimetil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir diğerk reaksiyonda ise triazol bileşiki kloro asetat ile piridin içerisinde reaksiyona sokularak 3,6-dimetil[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiki sentezlenmiştir (şekil 1.55) (Omprakash vd., 2011).



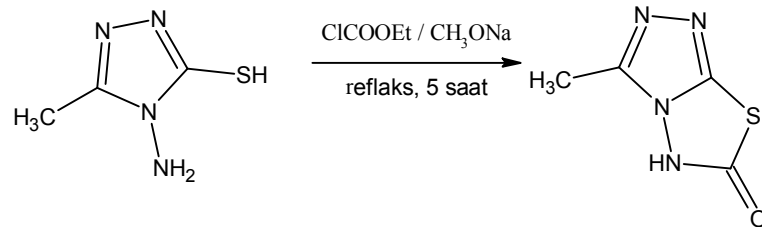
şekil 1. 55. 3,6-Dimetil[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikiğinin sentez reaksiyonu

Bir diğerk çalışmada ise bileşik, fenil ailbromür ile etanol içerisinde etkileştirilerek 3-metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşiki elde edilmiştir (şekil 1.56) (Sahar and Rasha, 2011).



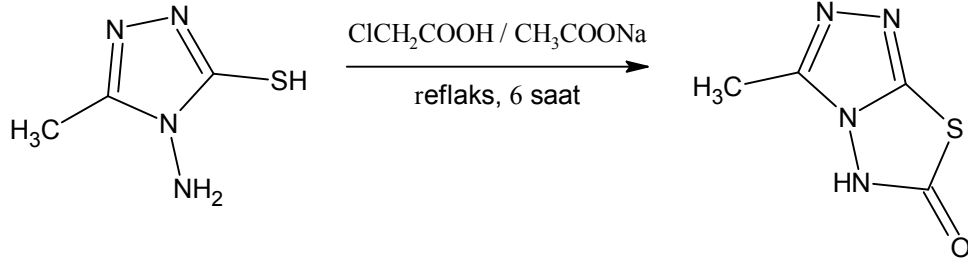
şekil 1. 56. 3-Metil-6-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikiğinin sentez reaksiyonu

Diğerk bir çalışmada ise aynı bileşikten etil kloroasetat ve sodyum metoksit varlığında 3-metil[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6(5*H*)-on bileşiki elde edilmiştir (şekil 1.57) (El Shehry vd., 2010).



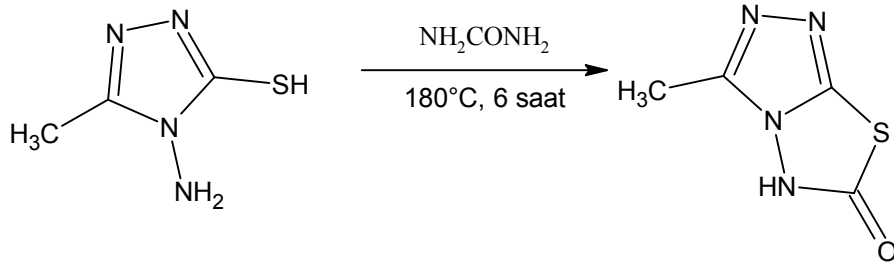
şekil 1. 57. 3-Metil[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6(5*H*)-on bileşikiğinin sentez reaksiyonu

Aynı bileşiminin diğeri bir sentezi 2-kloro asetat ve sodyum asetat ile muamele edilerek elde edilir (Şekil 1.58) (El Shehry vd., 2010).



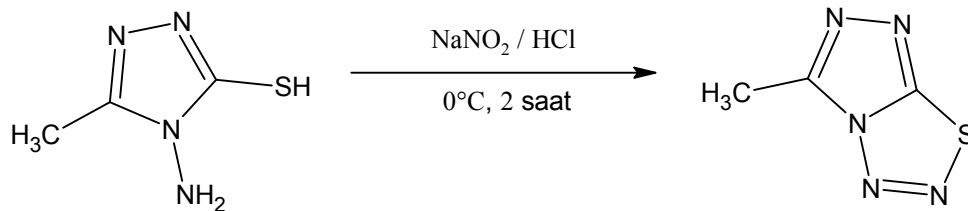
Şekil 1. 58. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6(5*H*)-on bileşiminin sentez reaksiyonu

Aynı bileşiminin bir başka sentez reaksiyonu üre ile elde edilmiştir (Şekil 1.59) (Omprakash vd., 2011).



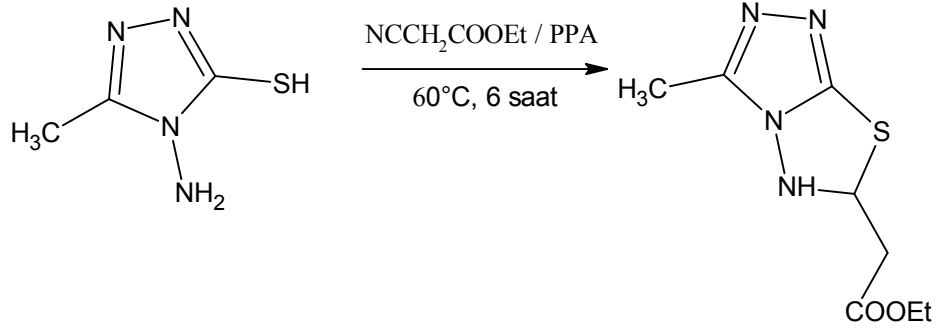
Şekil 1. 59. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6(5*H*)-on bileşiminin sentez reaksiyonu

Bir diğeri sentez ise aynı bileşimin sodyum nitrit ve HCl ile reaksiyonundan 6-metil [1,2,4]triazol[4,3-*d*][1,2,3,4]tiyatiazol bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.60) (El Shehry vd., 2010).



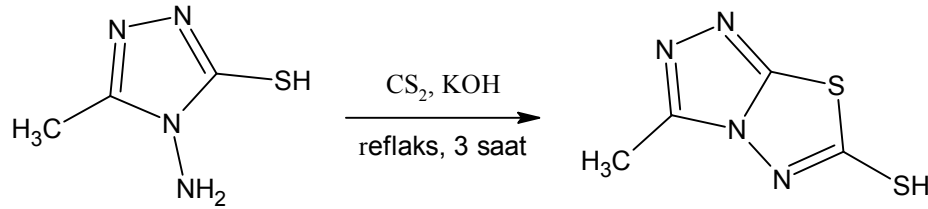
Şekil 1. 60. 6-Metil [1,2,4]triazol[4,3-*d*][1,2,3,4]tiyatiazol bileşiminin sentez reaksiyonu

Bir başka sentez yönteminde ise yine aynı bileşik etil siyanoasetat ve PPA ile reaksiyona sokularak etil (3-metil-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) asetat bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.61) (El Shehry vd., 2010).



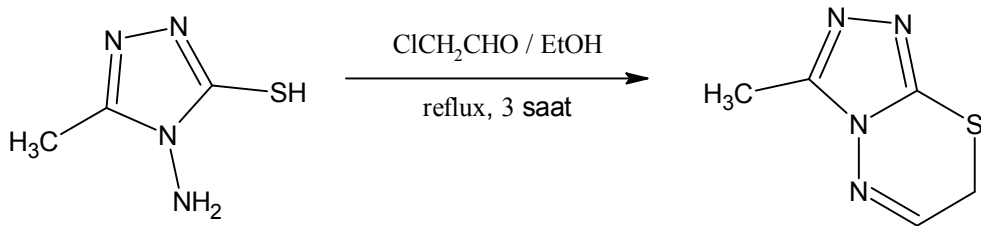
Şekil 1. 61. Etil (3-metil-5,6-dihidro[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il) asetat bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir diğer makalede ise bu bileşik etanol içerisinde karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile muamelesinden 3-metil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4] tiyadiazol-6-tiyol bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.62) (Harisha vd., 2009).



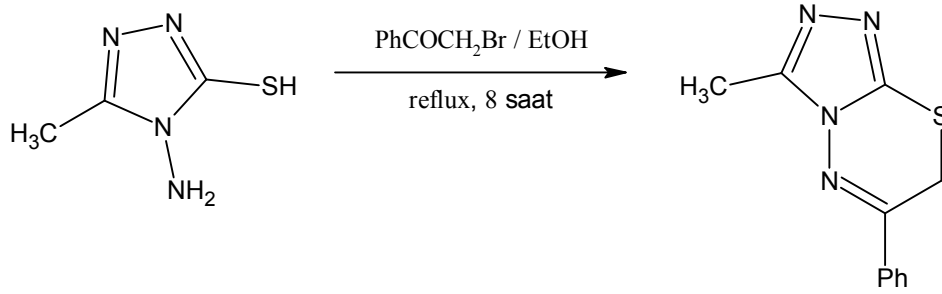
Şekil 1. 62. 3-Metil[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4] tiyadiazol-6-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir diğer reaksiyonda ise aynı bileşik kloro asetaldehit ile etanol içerisinde muamele edilerek 3-metil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.63) (Omprakash vd., 2011).



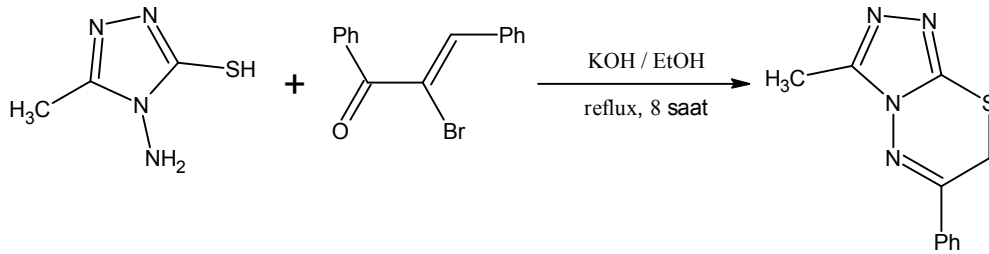
Şekil 1. 63. 3-Metil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Başka bir çalışmada aynı bileşik 2-bromo-1-fenil etanon ile etanol içerisinde 3-metil-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.64) (El Shehry vd., 2010).



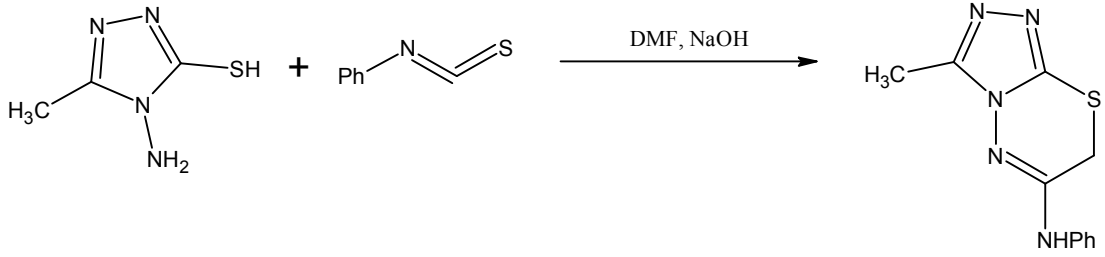
Şekil 1. 64. 3-Metil-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Diğer bir çalışmada aynı bileşikten yola çıkılarak 2-bromo-1,3-difenil prop-2-en-1-on ve potasyum hidroksit ile etanol içerisindeki reaksiyonu sonucunda 3-metil-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.65) (El Shehry vd., 2010).



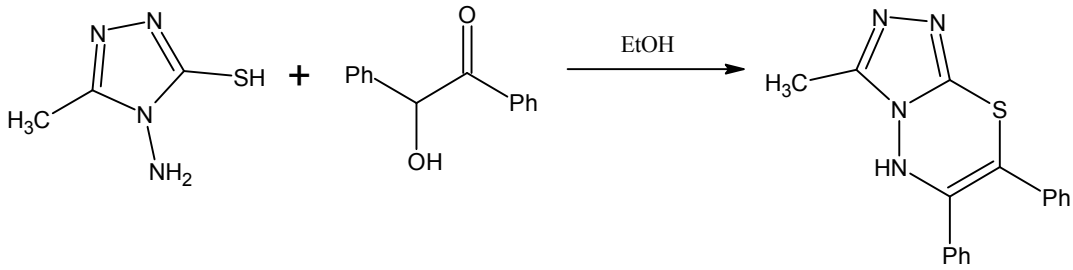
Şekil 1. 65. 3-Metil-6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Benzer bir başka çalışmada ise aynı bileşik fenil isotiyosiyanat ile DMF içerisinde bir gece karıştırılarak 3-metil-*N*-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin-6-amin bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.66) (Omprakash vd., 2011).



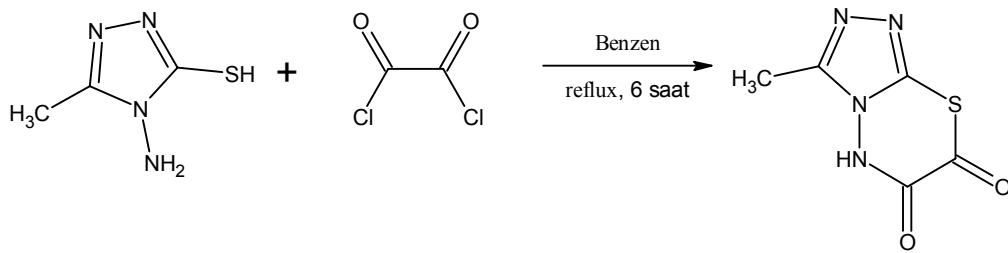
Şekil 1. 66. 3-Metil-N-fenil-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin-6-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Diğer bir sentezde ise bileşik, benzoin bileşiği ile etkileştirilerek 3-metil-6,7-difenil-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.67) (Omprakash vd., 2011).



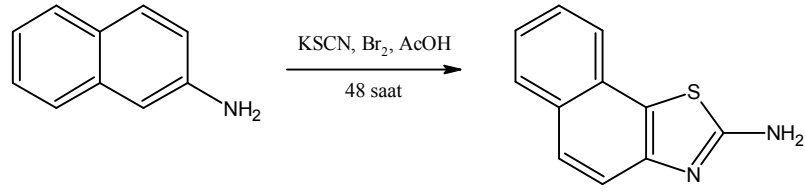
Şekil 1. 67. 3-Metil-6,7-difenil-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir başka benzer çalışmada ise bileşik, oksalil klorürle benzen içerisinde reaksiyona sokularak 3-metil-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin-6,7-dion bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.68) (Aggarwal vd., 2011).



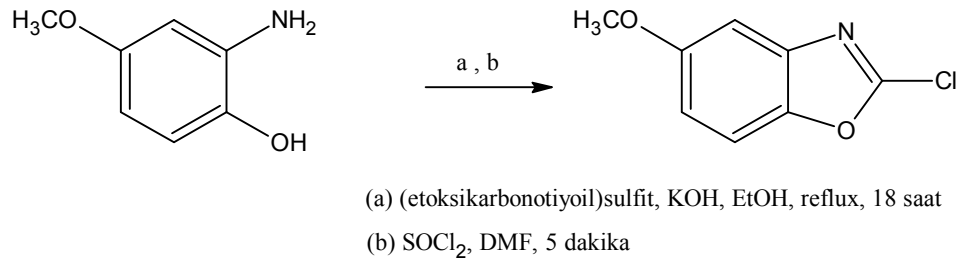
Şekil 1. 68. 3-Metil-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin-6,7-dion bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir diğer çalışmada ise 2-naftilamin bileşiğinde halka kapatması reaksiyonu KSCN, Br₂ ile asetik asit varlığında gerçekleştirilmiş ve nafto[2,1-*d*][1,3]tiyazol-2-amin bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1.69) (Li vd., 2005).



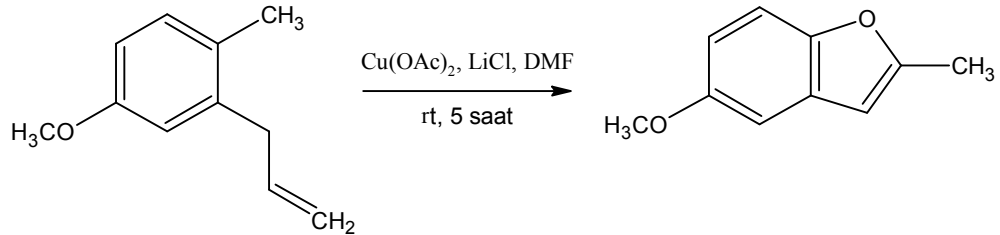
Şekil 1. 69. Nafto[2,1-*d*][1,3]tiyazol-2-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu

Benzer bir çalışmada ise 2-amino-4-metoksi fenol bileşiği farklı kimyasallarla etkileştirilip halka kapatması yapılarak 2-kloro-5-metoksi-1,3-benzoksazol bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.70) (Ramurthy vd., 2011).



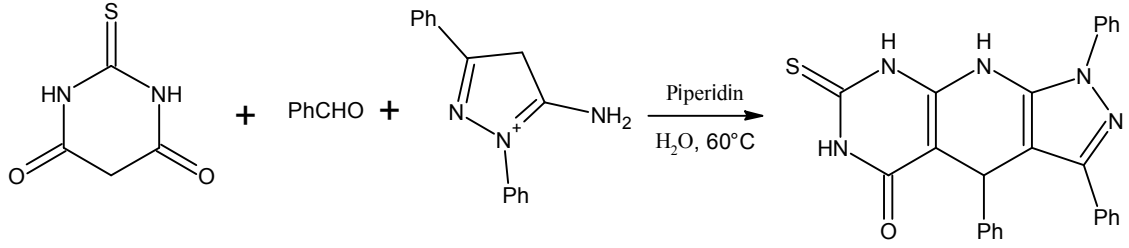
Şekil 1. 70. 2-kloro-5-metoksi-1,3-benzoksazol bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir diğer çalışmada 2-allyl-4-metoksi-1-metil benzen bileşiği gerekli kimyasallarla etkileştirilerek 5-metoksi-2-metil-1-benzofuran bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.71) (Shen vd., 2009).



Şekil 1. 71. 5-Metoksi-2-metil-1-benzofuran bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir halka kapanması reaksiyonu da, 2-tiyoksodihidropirimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dion, benzaldehit ve 5-amino-1,3-difenil-4*H*-pirazol-1-yum bileşiklerinin etkileştirilmesiyle 1,3,4-trifenil-7-tiyokso-1,4,6,7,8,9-heksahidro-5*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5-on bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.72) (Mosslemin and Nateghi, 2010).

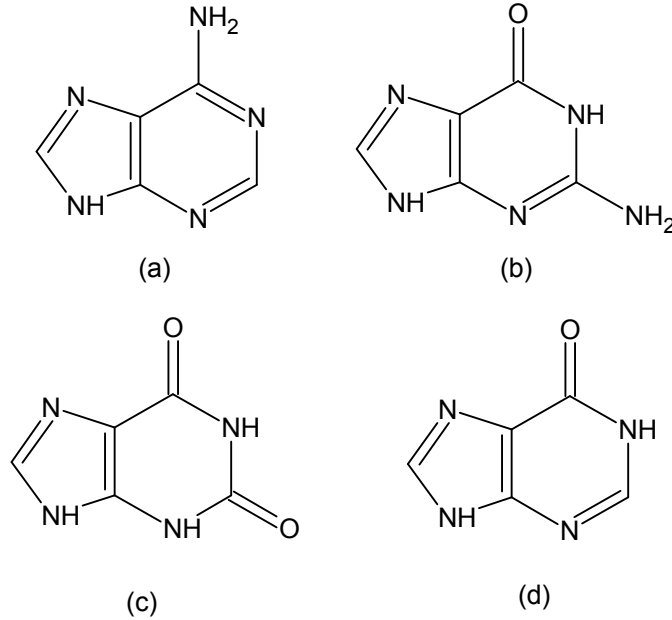


Şekil 1. 72. 1,3,4-Trifenil-7-tiyokso-1,4,6,7,8,9-heksahidro-5*H*-pirazolo[4',3':5,6] pirido [2,3-d]pirimidin-5-on bileşiği bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.7.2. Biyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Kaynaşmış heterosiklik bileşiklerin yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik ve farmakolojik olarak etkili olduğu gözlenmiştir. Bu başlık altında biyolojik ve farmakolojik olarak etki gösteren bazı kaynaşmış heterosiklik bileşiklere örnek verilecektir.

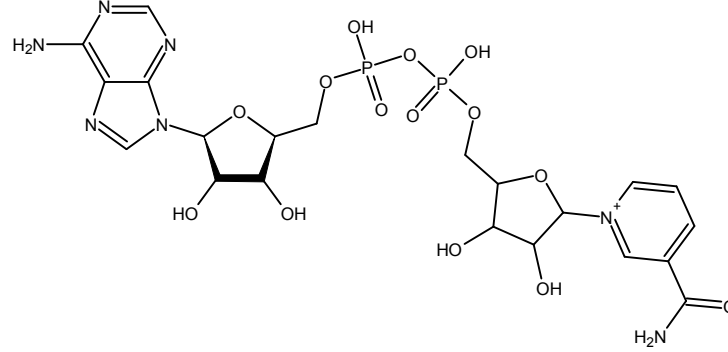
İlk olarak baktığımızda kaynaşmış heterosiklik bileşiklere yaşamın özünü oluşturan nükleik asitlerden adenin ve guaninin yapısında rastlarız. Ayrıca doğal olarak tRNA da bulunan nükleozitlerin bir bileşeni olan ksantin ve hipoksantin bileşikleri de kaynaşmış heterosiklik bileşiklere örnektirler (Şekil 1.73).



Şekil 1. 73. (a) Adenin, (b) guanin, (c) ksantin ve (d) hipoksantin bileşiklerinin yapısı

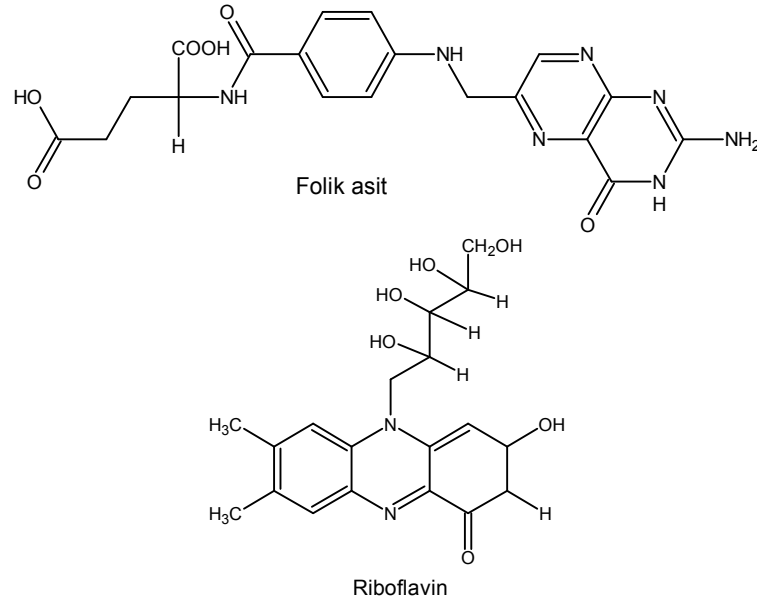
Yükseltgenme-indirgenme tepkimelerinde görevli enzimler için gerekli koenzimler olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)(Şekil 1.74) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP⁺), flavin adenin dinükleotid (FAD), canlılarda

enerjinin moleküler taşıyıcısı olan adenzin trifosfat (ATP) yapısında pürin halka sistemi bulunmaktadır.



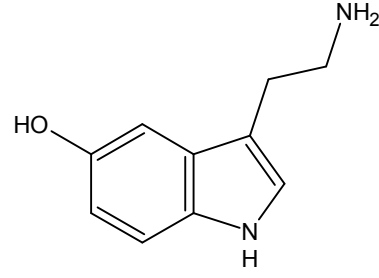
Şekil 1. 74. Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺) yapısı

Suda çözünen vitaminlerden olan folik asidin ve riboflavinin yapısında pteridin halkası bulunur (Şekil 1.75).



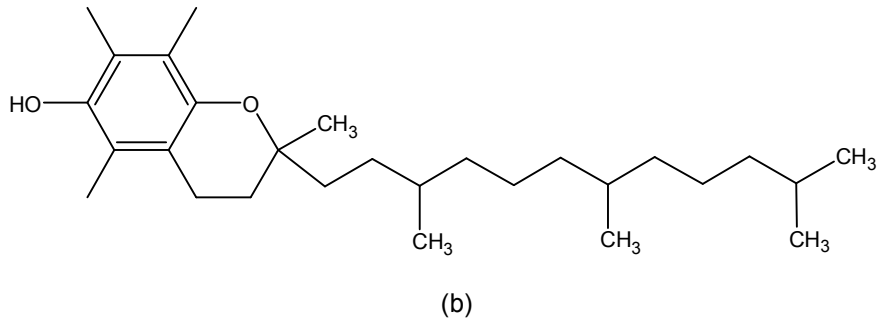
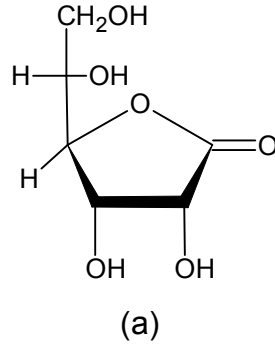
Şekil 1. 75. Folik asidin ve riboflavin bileşiminin yapısı

İndol halkası (benzopirrol), insanda mutluluk, canlılık ve zindelik hissi veren serotonin hormonunun yapısında bulunur (Şekil 1.76).



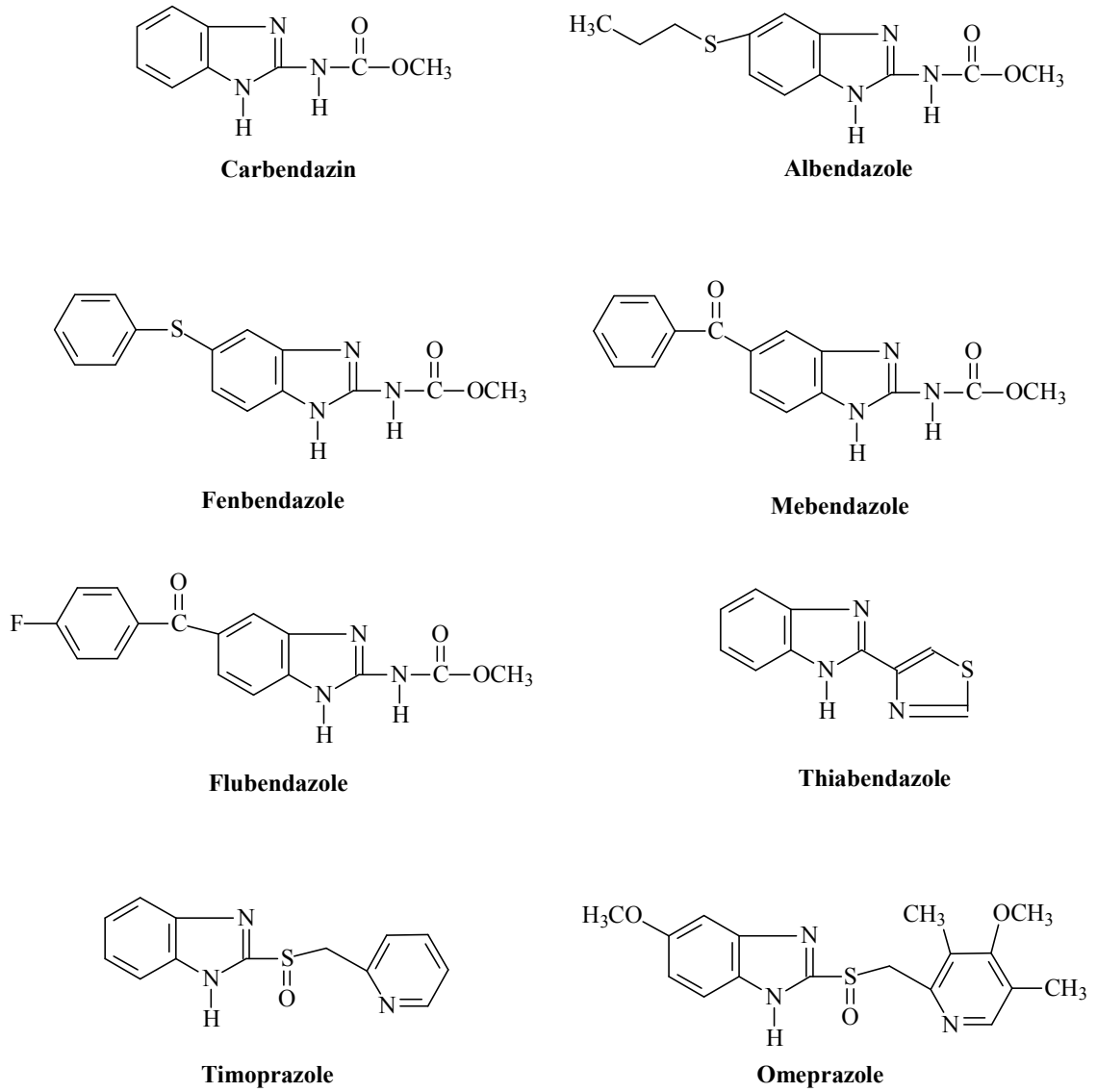
Şekil 1. 76. Serotonin hormonun yapısı

Ayrıca vitaminlerin çoğu da kaynaşmış heterosiklik bileşikler içerirler. Bunlara örnek olarak ise C ve E vitaminleri Şekil 1.77’de örnek olarak verilmiştir.



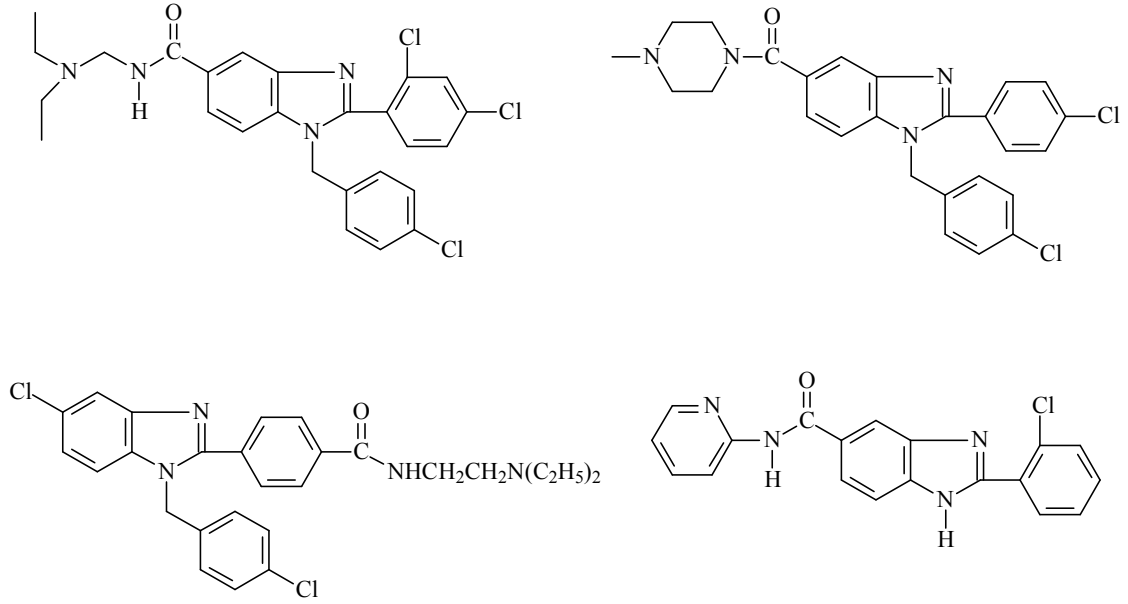
Şekil 1. 77. (a) C ve (b) E vitaminlerinin yapıları

Benzimidazolün yapısına bakarsak bu bileşiğin türevlerinin birçok bileşikte bulunduğu hatta bulunan bu bileşiklerin birçoğunun farmakolojik olarak etken olduğu görülmüştür. Benzimidaol türevli bu bileşikler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılmıştır. Bu bileşiklerden bazıları Şekil 1.78’de verilmiştir (Velik vd., 2004; Zomorodi and Houston, 1995).



Şekil 1. 78. Bazı benzimidazol türevli ilaçlar

Yine yakın zamanlarda iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösteren benzimidazol türevi bileşikler rapor edilmiştir. Bunlara ilişkin dört örnek Şekil 1.79’da verilmiştir (Kılıçgil vd., 2003; Göçer vd., 1998; Kılıçgil vd., 1999; Göçer vd., 2001; Ridley vd., 1965).



Şekil 1. 79. Antimikrobiyal aktivite gösteren bazı benzimidazol türevli bileşikler

1.8. Antimikrobiyal Maddeler

Antimikrobiyal maddeler, mikroorganizmaların üremesini veya gelişimini engelleyen maddelerdir. Sentetik ambalaj sistemlerinde antimikrobiyal aktivite sağlamak için, organik asit ve tuzları, fungusidler, bakteriyosinler, antibiyotikler, enzimler ve alkoller gibi çok çeşitli antimikrobiyal maddeler kullanılmaktadır.

Antimikrobiyal maddeler, kimyasal ve doğal antimikrobiyal maddeler olarak gruplandırılabilir (Gennadios, 1994).

1.8.1. Kimyasal Antimikrobiyal Maddeler

Propiyonik asit, sorbik asit, benzoik asit, tartarik asit gibi zayıf organik asitler, sodyum benzoat, potasyum sorbat, propiyonat gibi organik asit tuzları gıdalarda en yaygın olarak kullanılan kimyasal koruyuculardır. Bunların bir kısmı fermente ürünlerde ve bitkilerde doğal olarak bulunmasına rağmen birçoğu kimyasal olarak sentezlenmektedir. Zayıf organik asitler, pH bağımlı koruyuculardır ve koruyucu etkilerini ayrışmamış formlarında gösterirler. Düşük pH'lı ortamlarda ayrışmamış formda bulduklarından maksimum inhibitör etkisi gösterirler.

Kimyasal koruyucular, gıda ile birlikte tüketildiğinden kullanımlarına birtakım sınırlamalar getirilmiş ve sınırlı miktarda antimikrobiyal madde yenilebilir film ve

kaplamalarda kullanılmaya başlanmıştır (Gennadios, 1994; Acar, 1998; Appendini and Hotckiss, 2002; Donhowe and Fennema, 1994; Kester and Fennema, 1986).

1.8.2. Doğal Antimikrobiyal Maddeler

Enzim, organik asit, yağ asitleri, pigmentler, flavonlar ve baharat yağları gibi bileşenler gıdalarda doğal olarak bulunan ve antimikrobiyal etkiye sahip olan doğal koruyuculardır. Kimyasal koruyucularda olduğu gibi sınırlı miktarda değil, antimikrobiyal etkiyi sağladıkları kritik miktar ve üzerinde kullanıldıklarında etkili bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptirler.

Bakteriyosinler bakteriler üzerinde öldürücü etkiye sahip protein içeren makromoleküllerdir. Çeşitli bakterilerden elde edilmektedirler. Örneğin yaygın olarak bilinen kolisin *E. coli*'den, pediosin *Pediococcus*' dan, nisin *Lactococcus lactis*' ten elde edilir. Lizozim çok çeşitli kaynaklardan elde edilen ve gram (+) ve gram (-) bakterilerin hücre duvarlarında bulunan peptidoglikandaki β , 1-4 glukozit bağlarını kopararak antimikrobiyal etkiye sahip olan bir enzimdir (Gennadios, 1994; Acar, 1998; Appendini and Hotckiss, 2002; Donhowe and Fennema, 1994; Kester and Fennema, 1986).

1.9. Lipaz Enzimi

Lipazlar, biyokatalizörler içerisinde önemli bir yer almakta ve biyoteknolojik uygulamalarda yüksek oranda kullanılmaktadırlar (Ghosh vd., 1996).

Triaçilgliserollerin hidroliziyle, yağ asitleri ve gliserol meydana getiren lipazlar (Chen vd., 2003), lipit-su ara yüzeyinde aktif olup (Sugihara vd., 1992; Lee and Rhee, 1993; Telefoncu, 1993; Sharma vd., 2001; Chen vd., 2003), suda çözünmeyen uzun zincirli trigliseritlere karşı maksimum aktive gösterirler (Arpigny and Jaeger, 1999).

Lipaz enzimlerinin spesifikliği; enzimin moleküler özellikleri, substratın yapısıyla ilgilidir (Jensen vd., 1983). Genellikle lipazlar, yağ asidinin pozisyonel spesifikliği, stereospesifiklik (izomer seçicilik) gibi substratların özellikleri doğrultusunda sınıflandırılırlar (Jensen vd., 1983; Chen vd., 2003). Bu bakımdan, lipazlar üç gruba ayrılırlar (Jaeger vd., 1994). İlk grup, spesifik olmayan gruptur. Bu grup lipazlar, trigliseritleri tamamen hidrolizleyip yağ asitleri ve gliserol oluşumunu katalizlerler. İkinci grup lipazlar, 1,3-spesifik olup triaçilgliserol parçasının 1 ve 3 pozisyonunda hidroliz gerçekleştirirler (Jaeger vd., 1994; Telefoncu, 1997) ve 1,2-diaçilgliseroller, 2,3-diaçilgliseroller, 2-monogliseroller ve serbest yağ asitleri oluştururlar. Ancak bu

ürünler kimyasal olarak kararsızdır ve açıl göçüne maruz kalmaktadırlar. Bunun sonucunda 1,3-spesifik enzimlerin son ürünleri; 1,3-diaçilgliseroller, 1-monoaçilgliserol ve serbest yağ asitleri olabilir.

Triaçilgliserollerin hidrolizi devam ettiği sürece 1,3-spesifik lipazlar, triaçilgliserollerin tamamen serbest yağ asitleri ve gliserole dönüşmesine sebep olurlar (Chen vd., 2003). Üçüncü grup, yağ asidi spesifik lipazlardır. Bu grup lipazlar, bazı yağ asitlerine spesifik olup bu yağ asitlerinin oluşturduğu ester bağlarını parçalarlar. (Jaeger vd., 1994; Telefoncu, 1997).

Geçtiğimiz yıllarda lipazlar organik sentez, yağ modifikasyonu ve rasemik kararlılığından dolayı yeni kullanım alanları bulmuştur. Organik ortamda lipazlar tarafından, esterifikasyon, transesterifikasyon ve interesterifikasyonu (katı ve sıvı yağlardaki doğal yağ asit dağılımının değiştirilmesi) içine alan çeşitli reaksiyonlarla ürünlerdeki değişiklikler gözlenmiştir ve bunların yüksek oranlarda sentezlenmesi sağlanmıştır (Gao vd., 2000).

Organik çözücülerde birçok lipaz, esterifikasyon, transesterifikasyon, peptitlerin ve diğer kimyasalların sentezini içeren yararlı reaksiyonları katalizlemektedir. Lipazlar, doğal olarak triaçilgliserollerin ester bağlarını parçalayan hidrolitik aktiviteye sahip olsalar da, suyun az bulunduğu ortamlarda ester sentezini katalizleyebilirler. Karışımdaki suyun miktarı, lipaz katalizleme reaksiyonunun yönünü tayin eder (Sharma vd., 2001). Suyun çok az olması veya hiç bulunmaması halinde esterifikasyon ve transesterifikasyon reaksiyonları tercih edilmektedir. Suyun fazla olduğu durumlarda ise sadece hidroliz reaksiyonu meydana gelmektedir (Klibanov, 1997). Lipazlar, katalitik özelliklerine ek olarak regioselektif (bölgesel seçicilik) ve stereoselektif reaksiyonları da katalizler. Bu nedenle stabil lipazların gelecekte biyoteknolojik uygulamalarda öneminin son derece artacağı düşünülmektedir (Sugihara vd., 1992).

Organik sentezde katalizör olarak kullanılan lipazlar, substrat farklılıklarına göre etki göstermelerinden dolayı sentetik kimya için büyük avantaj sağlamaktadırlar (Ghosh vd., 1996). Lipazlar geniş bir çeşitlilik gösteren kemoselektif (kimyasal seçicilik), regioselektif ve stereoselektif transformasyonları katalizlemede kullanılmaktadır. Organik kimyada katalizör olarak kullanılan lipazların büyük çoğunluğu mikrobiyal kaynaklıdır (Sharma vd., 2001). Bunlar, enantiyomerik bileşiklerin çözülmesinde kullanılırlar. Lipazın katalizlediği çözümler için organik çözücülerin kullanımı solvent olarak suya oranla dört temel avantaja sahiptir. Bunlardan ilki, alkol veya asitlerin

rasemik karışımları enantiyomerlerinde çözülmeden önce esterifiye olmaya ihtiyaç duymamaları, ikincisi bu enzimlerin, organik solventlerde sudan daha kararlı olmaları, üçüncüsü organik çözücülerde çözünmemeleri nedeniyle iyileşme için immobilizasyona ihtiyaç duymamaları ve aktif durumlarındaki filtrasyonlarıyla toplanabilmeleri ve substrat ve ürünlerin çözeltelerde kararsız olmalarıyla bu durumda, organik çözücülerde reaksiyon ürününün oluşması ve izolasyonu için gerekli olmasıdır (Ghosh vd., 1996).

Lipaz inhibitörleri, gastrointestinal lumende gastrik ve pankreatik lipazların serin kalıntılarına kovalent bağlarla bağlanarak etkisini gösterir. Sonuçta monoasitler ve serbest yağ asitlerinin oluşumunu önleyerek, diyetdeki yağın emilimini indirekt olarak bloke eder (Guerciolini,1997).

1.10. Üreaz Enzimi

Üreaz (üre amidohidrolaz E.C.3.5.1.5), ürenin amonyak ve karbondioksit hidrolizini katalizleyen bir metalloenzimdir (Dixon vd., 1975). İlk kez Sumner tarafından Jack Bean (*Canavalia ensiformis*)'den kristalize edilmiştir (Sumner, 1926). Aynı zamanda sülfidril grubu içerdiği gösterilen ilk enzim olması açısından da tarihi bir öneme sahiptir (Sumner and Myrback, 1951). İşlevsel olarak üreazlar, amidohidrolazların ve fosfotriesterazların bulunduğu gruba dahildirler (Holm and Sander, 1997). Enzimlerin en önemli özellikleri, substratı aktive etmek ve reaksiyona su sağlamak için aktif bölgelerinde metal bulundurmalarıdır. Bu grup içindeki diğer dinükleer metalloenzimler arasında üreazlar, aktif bölgelerinde nikel bulundurmaları açısından tektirler (Krajewska, 2009).

Üreazlar, doğada yaygın halde bulunan enzimlerdir. Bitkileri, bakterileri, algleri, mantarları ve omurgasızları içeren birçok canlı grubu tarafından sentezlenmektedirler ve ayrıca toprakta da toprak enzimi olarak bulunmaktadır (Wang and Köhler, 2008). Birçok bakteri, maya ve küf türünün üreaz sentezlediği belirtilmektedir. Örneğin, Uzakdoğu benekli ateşi hastalığının serolojik tanısında kullanılan *Proteus mirabilis*, insanda uygun koşulları bulduğunda enfeksiyonlara neden olur. Özellikle hastane enfeksiyonları olan idrar yolları ve yara enfeksiyonlarında rastlanır. Penis tümörü etyolojisinde rol oynayan *Mycobacterium smegmatis*, laboratuvar ortamlarında, içinde kolayca ekilebilirler. Bunun yanı sıra, *M. smegmatis* MC2155'de mikobakteriyofaj yetiştirilmesi için de kullanılır. Toprakta doğal olarak yaşayan bakteriler olan *Mycobacterium vaccae* için alerjik astım, kanser, depresyon, cüzzam, sedef, dermatit,

egzama ve tüberküloz gibi alanlarda çalışmalar yapılmıştır (Rook vd., 1988). Ayrıca memelilerde öğrenme yetisinin gelişiminde rolü olduğunu kanıtlanmıştır (URL-1, 2010). *Mycobacterium* cinsinde aside dirençli bir bakteri olan *Mycobacterium phlci*, enfekte hastalar genellikle anti-mikobakteriyel tedaviye iyi yanıt verir. *Mycobacterium fortisimum* ise akciğer enfeksiyonları varolmasına karşı pek bilinmez fakat daha çok yerel deri hastalığı, osteomyelit (kemik iltihabı), eklem enfeksiyonları ve travma sonrası göz enfeksiyonları gibi hastalıklara neden olabilir. Doğada, toprak ve suda yaygın olarak bulunan *Alkaligenes faecalis*, Fırsatçı patojen olarak, menenjit, sistit, sepsis, göz, orta kulak, lenf bezi ve safra kesesi iltihapları gibi enfeksiyonlara neden olur. *Yersinia pestis* ise septisemik ve pnömonik veba türlerinin etkenidir. *Y. pestis* insanlara bit aracılığıyla bulaşır. Bit ısırığıyla, hastalık yapmaya yetecek miktarda bakteri geçişi olabilir. İnsanlarda ve özellikle fare ve sincap olmak üzere kemirgenlerde hastalık yapar. *Yersinia pseudotuberculosis*, kemiricilerde psödotüberküloz adı verilen öldürücü hastalığa, insanda ise mezenter lenf düğümlerinin iltihaplanmasına sebep olan *Yersinia* türü bir bakteridir. *Aspergillus*, aspergiloz hastalığına neden olurlar. Belirtileri arasında ateş, öksürük, göğüs ağrısı veya nefessizlik olabilir, bunlar tanılar başka hastalıklarda da görüldüğü için tanı koymak zordur. Bağışıklık sistemi zayıflamış veya başka akciğer sorunları olan hastalar buna müsaittir. *Klebsiella* cinsi üyelerinden en sık rastlanılan türlerinden *K. pneumoniae* (Friedlander basili) insanda çeşitli akciğer iltihaplarına ve *K. rhinoscleromatis* (Frisch basili) rinoskleroma denen burun iltihabına yol açar (Sumner and Myrback, 1951). *Clostridium perfringens*, oluşturduğu hastalık perfringens gıda zehirlenmesi olarak tanımlanır ve yaygın şekliyle karın krampları ve ishal ile görülür. *Klebsiella pneumoniae* bakterileri, üst solunum ve dışkı florasında, bulunduğu yerlerde uygun koşulların oluşması veya yer değiştirip diğer sistemlere sıçraması halinde öncelikle pnömoniye sebep olur. Bu zatürre hastalığından başka, sinüzit, menenjit, anjin gibi birçok hastalığa sebep olabilirler. *Salmonella* sp., tifoya neden olurlar. *Staphylococcus saprophyticus*, vücudun çeşitli dokuların enfeksiyonunun bir sonucu olarak, çok sayıda hastalığın neden olabilir bakteri bir gruptur. *Ureaplasma urealyticum* genellikle cinsel yolla bulaşan, hem kadın hem de erkeklerde genital enfeksiyonlara sebep olan mikroorganizmalardır. *Yersinia enterocolitica* ise ağız yoluyla alındığında insanlarda bağırsak enfeksiyonuna ve sepsise yol açan psikrotrof bir bakteridir. Belirtilen bu bakterilerin üreolitik aktiviteleri insan ve hayvan hastalıklarının patojenezinde önemli rol oynamaktadır (Mobley vd., 1995).

Helicobacter pylori, peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili olduğundan beri son zamanlarda en çok çalışılan bakteriyel üreazdır. Üreaz, bakteriye mide içinde düşük pH'da yaşama olanağı sağlayarak kanserle sonuçlanabilecek gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynamaktadır (Mobley vd., 1995).

Hepatik ensefalopatinin insan ve hayvan patojenitesi, hepatik koma böbrek taşları, mide ve peptik ülser, piyelonefrit ve üriner kateter kalıntıları, üreaz tarafından üretilen amonyaktan kaynaklanmaktadır (Mobley and Hausinger, 1989; Mobley vd., 1995; Gripenberg-Lerche, Zhang vd., 2000; Li and Mobley; 2002). Helikobakter pilori üreaz aktivitesi gastrik ve peptik ülser patogenezinde önemli bir rol oynar (Mobley vd., 1995). Bu nedenle, üreaz inhibitörleri, anti-ülser ilaç olarak kullanılmak üzere bir potansiyele sahiptirler. Bakteriyel üreazların neden olduğu enfeksiyonlara bakıldığında, daha etkili ve potansiyel özellikteki bu bileşikler için, yeni güvenlik ve spesifik özellikte olması gerektiği söylenmektedir.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Mezürler, erlenmayerler, beherler, balonlar, nuçe erlenleri, huniler, bagetler, pipetler, pisetler, damlalıklar, süzgeç kağıtları, por-4 gooch krozeler,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph MR Hei-Standart ve Stuart CC162 model manyetik karıştırıcılar,
- Tartımlar için Radwag As 220/C/2 model terazi,
- Kurutma işlemi için JSR JSOF-100 model etüv,
- Comecta N serisi model vakum pompası,
- Büchi R-200 model evaporatör,
- Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı,
- CEM Discover Tek Modlu (2450 MHz) mikrodalga cihazı,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum 100 Spektroskopisi cihazı,
- Kütle kromatogramları için Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max. Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize) ve AB SCIEX QTRAP® 5500 LC/MS/MS Cihazı (Adli Tıp Kurumu, Trabzon),
- ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları için Bruker 400 MHz Avance 3 (Mersin Üniversitesi, Mersin),
- Biyolojik incelemeler için Molecular Devices SpectraMax M5 model Spektroflorometre Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- İnkübasyon işlemi için Thermo Shaker MS-100 Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- Molekül çizimleri ve adlandırmalar için ACD/Labs Software 6.0 ChemSketch programı kullanıldı.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reaktifler: Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasallar ve maddelerin temin edildikleri yerler Tablo 2.1.'de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 2. 1. Tez kapsamındaki bileşiklerin sentezlerinde kullanılan kimyasal maddeler

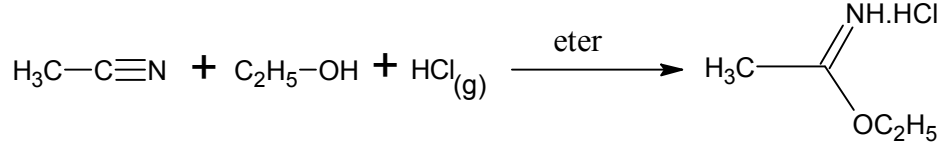
Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
Amonyum klorür	Merck
Tiyonil klorür	Merck
Asetonitril	Merck
Dietileter	Merck
Etanol	Merck
Etil karbazat	Sigma
Petrol Eteri	Sigma
4-Amino etil benzoat	Sigma
Etil bromo asetat	Merck
Aseton	Merck
Metalik sodyum	Merck
Hidrazin hidrat	Merck
Karbon disülfür	Merck
Potasyum hidroksit	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Sodyum asetat	Merck
2-Bromoasetofenon	Sigma
Dimetil formamit	Merck
PPA	Merck
p-Nitrobenzoik asit	Merck
2-Furoik asit	Sigma
p-Bromobenzoik asit	Sigma
Trietilenamin	Merck
Kloroasetik asit	Merck
Üre	Merck

Çözücüler: Metanol, aseton, etanol, dietileter, etil asetat, petrol eteri, piridin, saf su, NMR spektrumlarının alımında DMSO-d₆, ve D₂O gibi döteryumlu çözücüler kullanıldı.

Kurutucular: P₂O₅, CaCl₂ ve silika jel.

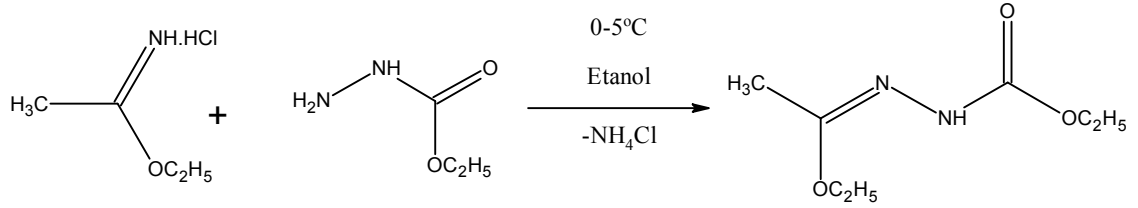
2.2. Metod

Çalışmanın ilk basamağında literatürde kayıtlı Pinner metodu kullanılarak aseto nitril bileşiğinden etil imido asetat hidroklorür elde edilmiştir (Pinner, 1892). Elde edilen bileşiğe ilişkin erime noktası literatürde verilen ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür.



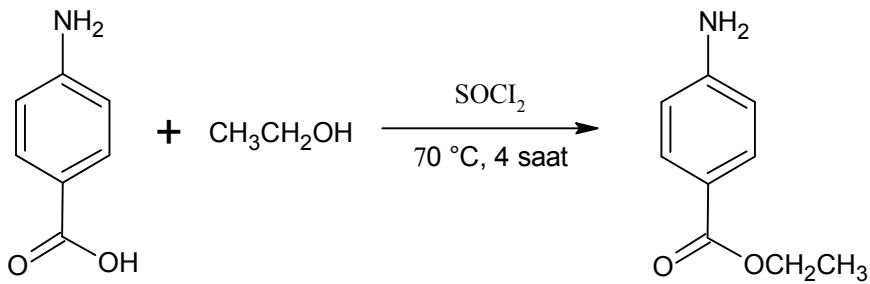
Şekil 2.1. Etil imido asetat hidroklorür bileşiğinin sentez reaksiyonu

Yine literatürdeki kayıtlı yöntemle göre iminoester bileşiğinin etil karbazat ile etkileştirilmesinden etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiği elde edilip, erime noktası literatürde verilene göre karşılaştırılarak bir sonraki aşamaya geçilmiştir (Pesson vd., 1962).



Şekil 2.2. Etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiğinin sentez reaksiyonu

2.2.1. Etil 4-Aminobenzoat Bileşiğinin Sentezi



Şekil 2.3. Etil 4-aminobenzoat bileşiğinin sentez reaksiyonu

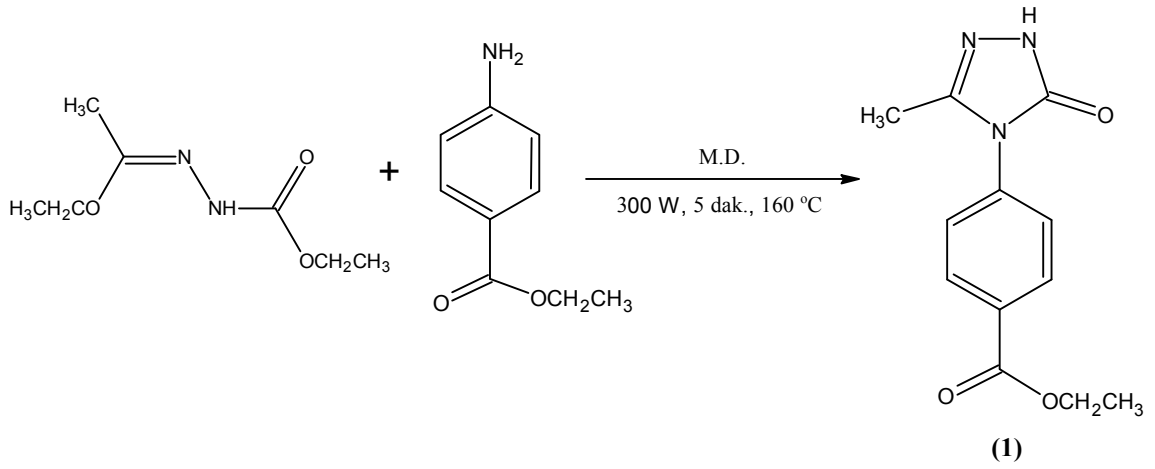
1 g (0.007 mol) p-amino benzoik asit bir beher içerisinde 50 ml mutlak etanol ile çözüldü. Daha sonra karışımın sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye düşürülerek üzerine 7.40 ml (0.102 mol) SOCl₂ ilave edildi. Karışım bu şekilde 30 dakika karıştırıldıktan sonra 50 ml'lik bir balona alınarak 70°C'de yaklaşık 4 saat geri soğutucu altında

kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortamın asitliği pH kâğıdı kontrolü ile nötrleşene kadar su içerisinde hazırlanmış K_2CO_3 ilave edilerek yapıldı ve sonra karışım ayırma hunisine alınarak etil asetat ile (3x50 ml) ekstrakte edildi. Daha sonra etil asetat içerisindeki maddeyi almak için kuruluğa kadar evapore edildi. Ele geçen madde saf suda kristallendirilerek $CaCl_2$ üzerinde kurutuldu.

Verim: 1.08 g, % 90

E.n: 88-90°C (Literatür 88-90°C)(Manish vd., 2011).

2.2.2. 4-(4-Etilbenzoat)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,2,4-triazol-3-on (1)



Şekil 2.4. 4-(4-Etilbenzoat)-5-metil-3,4-dihidro-2H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

Bir beher içerisinde 1.74 g (0.01 mol) etil asetat etoksikarbonil hidrazon bileşiği ve 1.65 g (0.01 mol) 4-amino etil benzoat bileşiği konularak spatül ile iyice ezilerek karıştırıldı. Karışım daha sonra kapalı 35 ml'lik mikrodalga tüpüne konularak basınç kontrolü altında 300 W, 160°C sıcaklıkta 5 dakika süreyle mikrodalga ışımaya maruz tutuldu. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Ele geçen ürün etil asetat ile kristallendirildi. Çöken beyaz madde süzülerek $CaCl_2$ üzerinde kurutulup bileşik 1 olarak tanımlandı.

Verim: 1.87 g, % 76, **E.n:** 181-183°C

Kapalı Formülü: $C_{12}H_{12}N_3O_3$, **Molekül Ağırlığı:** 247 g/mol

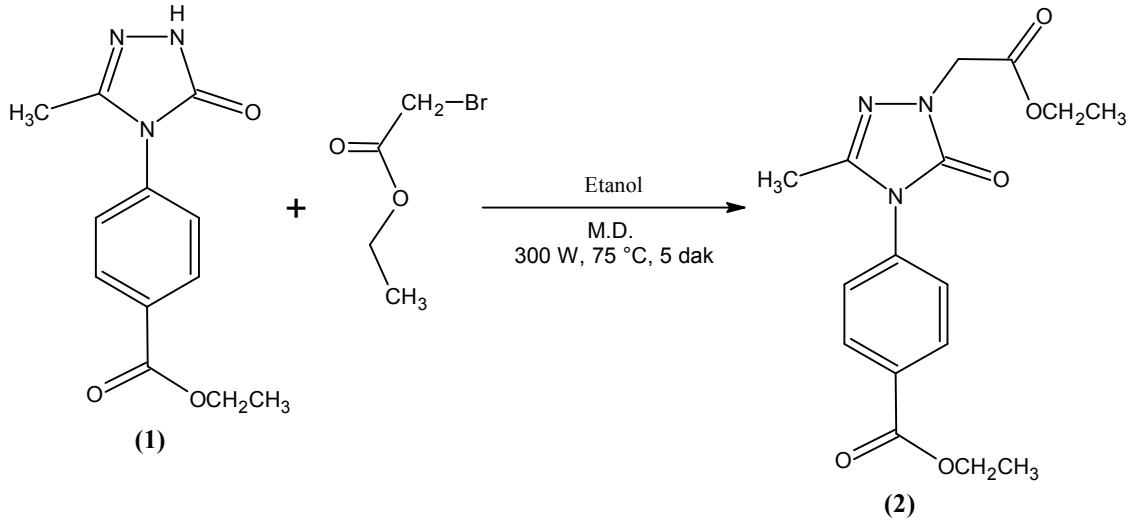
IR Spektrumu: Şekil 3.1

1H -NMR Spektrumu: Şekil 3.2

^{13}C -NMR Spektrumu: Şekil 3.3

MS : Şekil 3.4

2.2.3. Etil-4-[1-(2-etoksi-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzoat (2)



Şekil 2.5. Etil 4-[1-(2-etoksi-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzoat bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.Yöntem: 2.47 g (0.010 mol) bileşik 1 bir balon içerisinde 40 ml mutlak aseton ile çözüldü. Daha sonra karışıma 1.25 g (0.010 mol) K_2CO_3 ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine 1.67 ml (0.015 mol) etil bromo asetat ilave edilerek bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Süzüntü evapore edildi ve kalan kuru madde suda kristallendirildi. Çöken beyaz madde süzülerek $CaCl_2$ üzerinde kurutulup bileşik 2 olarak tanımlandı.

Verim: 2.03 g, % 61

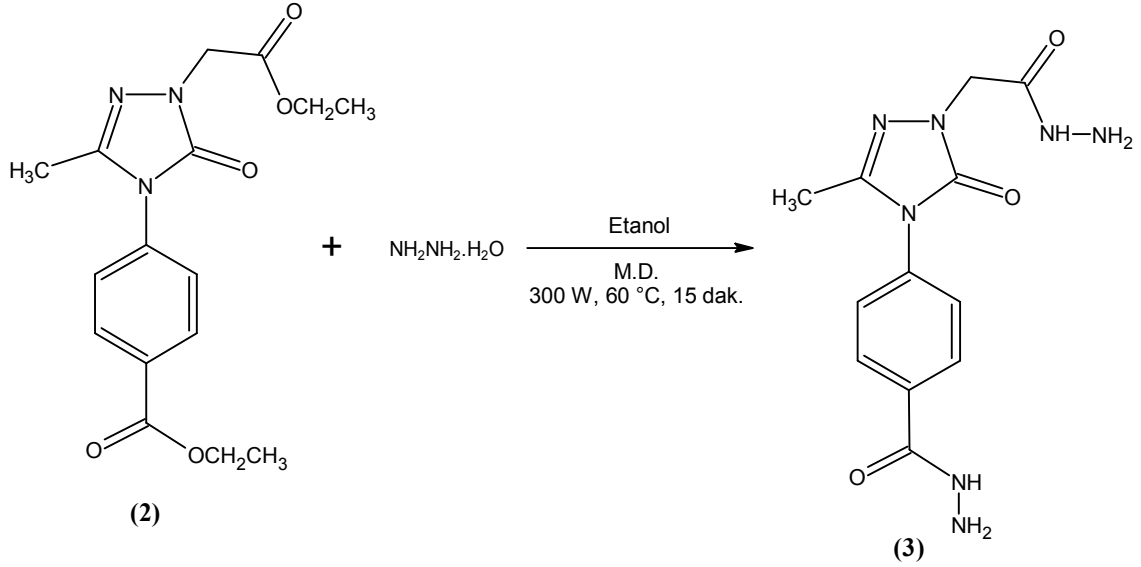
2.Yöntem: 2.47 g (0.010 mol) bileşik 1 bir balon içerisinde 15 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 0.23 g (0.010 mol) Na metali ilave edilerek açık sistemde 300 W, 75°C'de 3 dakika mikrodalga ışına uygulandıktan sonra karışıma 1.67 ml (0.015 mol) etil bromo asetat ilave edildi ve açık sistemde 300 W, 75°C'de 5 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım evapore edildi ve kalan kuru madde saf suda kristallendirildi. Çöken beyaz madde süzülerek $CaCl_2$ üzerinde kurutulup bileşik 2 olarak tanımlandı.

Verim: 2.46 g, % 74, **E.n:** 98-100°C

Kapalı Formülü: $C_{16}H_{19}N_3O_5$, **Molekül Ağırlığı:** 333 g/mol

IR Spektrumu:	Şekil 3.5
¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 3.6
¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 3.7
MS:	Şekil 3.8

2.2.4.4-[1-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzohidrazit (3)



Şekil 2.6. 4-[1-(2-Hidrazino-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il] benzohidrazit

1.Yöntem: 1.66 g (0.005 mol) bileşik 2 bir çift boyunlu balon içerisinde 10 ml mutlak etanol ile 55°C’de çözüldü. Daha sonra karışıma 9.52 ml (0.20 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek aynı sıcaklıkta 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken beyaz madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 3 olarak tanımlandı.

Verim: 0.76 g, % 50

2.Yöntem: 1.66 g (0.005 mol) bileşik 2 bir balon içerisinde 10 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 9.52 ml (0.20 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek açık sistemde 300 W, 60°C’de 15 dakika mikrodalga ışıma uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken beyaz madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 3 olarak tanımlandı.

Verim: 1.26 g, % 83, **E.n:** 215-217°C

Kapalı Formülü: C₁₂H₁₅N₇O₃, **Molekül Ağırlığı:** 305 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 3.9

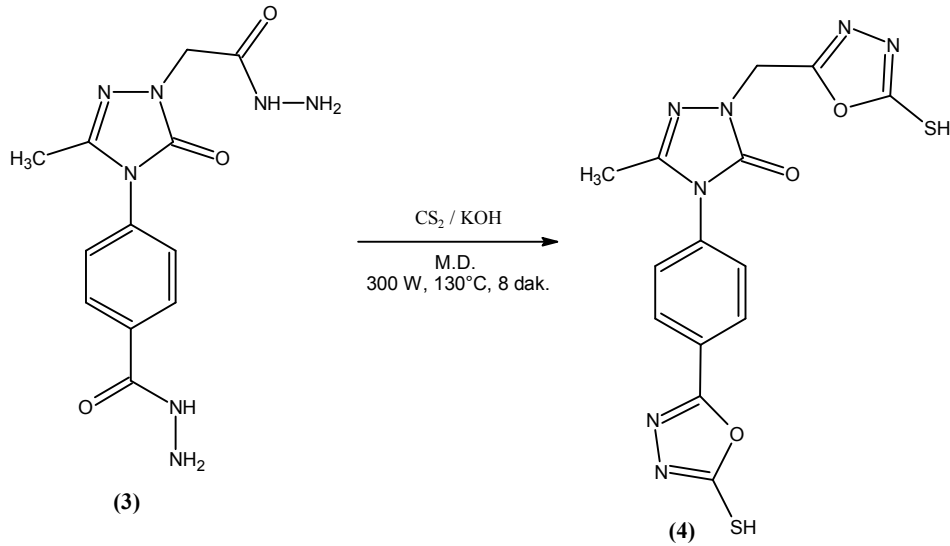
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.10

¹H-NMR-D₂O Spektrumu: Şekil 3.11

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.12

MS: Şekil 3.13

2.2.5. 2-[(5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-4-[4-(5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il) fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (4)



Şekil 2.7. 2-[(5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-4-[4-(5-merkaptotriazol-2-il) fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.Yöntem: 0.61 g (0.002 mol) bileşik 3 bir balon içerisinde 20 ml etanol ile çözüldü. Daha sonra karışıma 0.24 ml (0.004 mol) CS₂ ilave edildi. Karışımın üzerine 0.22 g (0.004 mol) KOH'un 20 ml saf sudaki çözeltisi ilave edilerek 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım evapore edildi ve kalan yağimsı kısım saf suyla bir behere alındı. Seyreltik HCl çözeltisiyle pH=3'e getirildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken madde süzülerek alındı ve etil asetat ile kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 4 olarak tanımlandı.

Verim: 0.32 g, % 42

2.Yöntem: 0.61 g (0.002 mol) bileşik 3 mikrodalga tüpü içerisinde 10 ml etanol ile çözüldü. Karışıma 0.22 g (0.004 mol) KOH'un 10 ml saf sudaki çözeltisi ilave edildi. Daha sonra karışıma 0.24 ml (0.004 mol) CS₂ ilave edilerek basınç kontrolü altında 300 W, 130°C'de 8 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Karışım evaporasyon ile kalan yağimsı kısım saf suyla bir behere alındı. Seyreltik HCl çözeltisiyle pH=3'e getirildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken madde süzülerek alındı ve etil asetat ile kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 4 olarak tanımlandı.

Verim: 0.58g, % 75, **E.n:** 241-243°C

Kapalı Formülü: C₁₄H₁₁N₇O₃S₂, **Molekül Ağırlığı:** 389.41 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 3.14

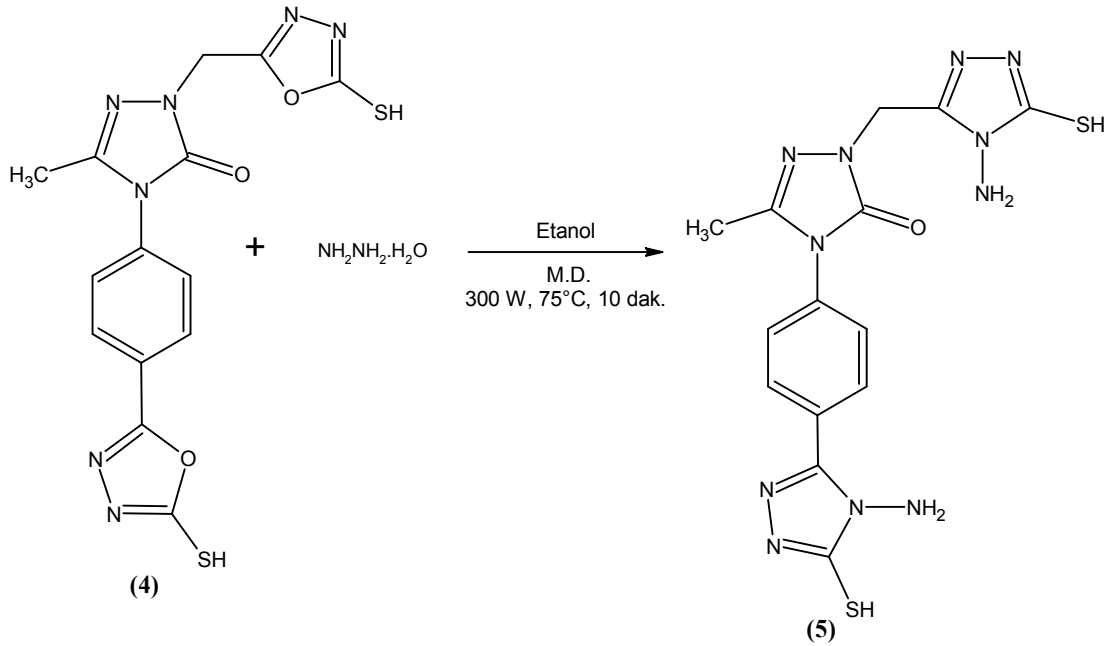
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.15

¹H-NMR-D₂O Spektrumu: Şekil 3.16

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.17

MS : Şekil 3.18

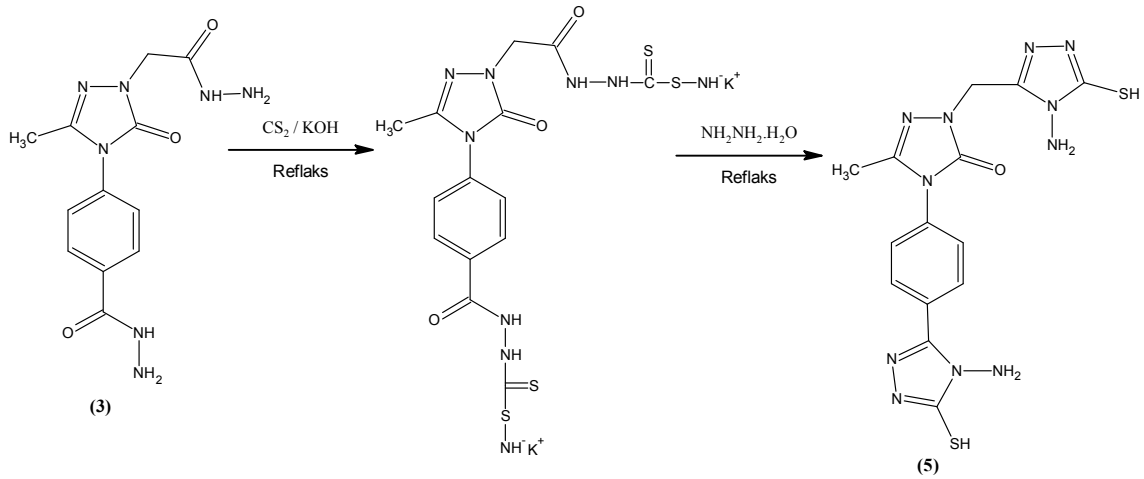
2.2.6.2-[(4-Amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (5)



Şekil 2.8. 2-[(4-Amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.Yöntem: 1.95 g (0.005 mol) bileşik 4 bir balon içerisinde 15 ml mutlak etanol ile çözüldü. Karışıma 2.38 ml (0.05 mol) hidrazin hidrat ilave edildi. Açık sistemde 300 W, 75°C’de 10 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Metanol). Karışım evapore edildi ve kalan kuru madde metanol ile kristallendirildi. Çöken yağlımsı kırmızımsı madde etil asetat ile alınarak CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 5 olarak tanımlandı.

Verim: 1.63 g, % 78



Şekil 2. 9. 2-[(4-Amino-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-[4-(4-amino-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin farklı bir sentez reaksiyonu

2.Yöntem: 0.61 g (0.002 mol) bileşik 3 bir balon içerisinde 30 ml etanol ile çözüldü. Daha sonra karışıma 0.24 ml (0.004 mol) CS₂ ilave edildi. Karışımın üzerine 0.22 g (0.004 mol) KOH’un 20 ml saf sudaki çözeltisi ilave edilerek 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Sonra üzerine 0.95 ml (0.02 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek 4 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Metanol). Ardından evapore edildi. Daha sonra metanol ile alınan madde dietil eter ilavesiyle çökmesi için dolaba atıldı. Yağlanan madde etil asetat ile alınarak kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 5 olarak tanımlandı.

Verim: 0.68 g, % 82, **E.n:** 103-105°C

Kapalı Formülü: C₁₄H₁₅N₁₁OS₂, **Molekül Ağırlığı:** 417.47 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 3.20

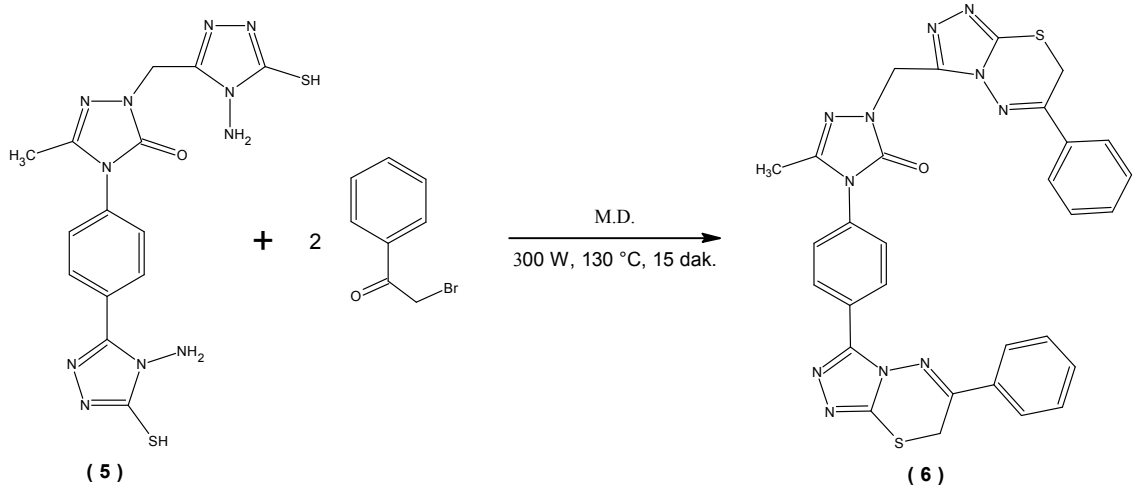
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.21

¹H-NMR-D₂O Spektrumu: Şekil 3.22

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.23

MS : Şekil 3.24

2.2.7.5-Metil-2-[(6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-4-[4-(6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (6)



Şekil 2.10. 5-Metil-2-[(6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-4-[4-(6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 mikrodalga tüpü içerisinde 2 ml saf suda çözülerek üzerine 10 ml etanol ilave edildi. Daha sonra 0.32 g (0.0039 mol) sodyum asetat ve 0.77 g (0.0039 mol) 2-bromoasetofenon ilave edilerek basınç kontrolü altında 300 W, 130°C'de 15 dakika mikrodalga ışıma uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Daha sonra karışım buzlu suya döküldü. Bir gece bekletildikten sonra çöken madde süzüldü, kurutuldu ve DMF-su ile kristallendirildi. Ayrıca saf su, etilasetat ve asetonda yıkama yapıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 6 olarak tanımlandı.

Verim: 0.64 g, % 65, **E.n:** 189-201°C

Kapalı Formülü: C₃₀H₂₃N₁₁OS₂, **Molekül Ağırlığı:** 617.71 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 3.26

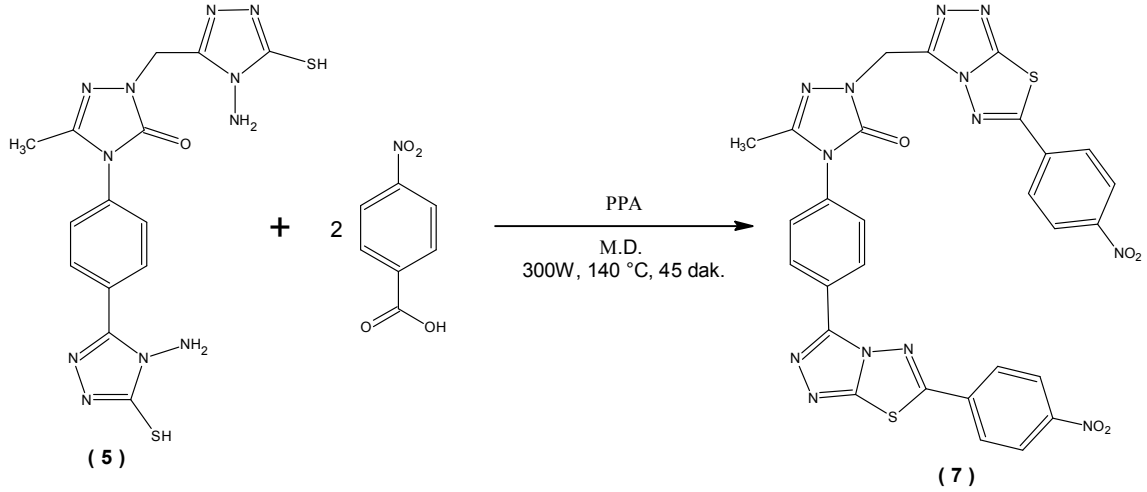
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.27

¹H-NMR-D₂O Spektrumu: Şekil 3.28

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.29

MS : Şekil 3.30

**2.2.8.5-Metil-2-{{6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il} metil}-4-
{4-[6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-2,4-dihidro
-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (7)**



Şekil 2. 11. 5-Metil-2-{{6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il} metil}-4-{{4-[6-(4-nitrofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-2,4-dihidro -3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 mikrodalga tüpü içerisinde 2 ml saf suda çözülerek üzerine 10 ml etanol ilave edildi. Daha sonra 5 ml PPA (polifosforik asit) ve 0.65 g (0.0039 mol) p-nitrobenzoik asit ilave edilerek basınç kontrolü altında 300 W, 140°C’de 45 dakika (15 dakikalık kısımlarla 3 kez) mikrodalga ışıma uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım buzlu suya döküldü. Bir gece bekletildikten sonra çöken madde süzüldü, kurutuldu ve saf su ile kristallendirildi. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 7 olarak tanımlandı.

Verim: 0.82 g, % 76, **E.n:** 215-217 °C

Kapalı Formülü: C₂₈H₁₇N₁₃O₅S₂, **Molekül Ağırlığı:** 679.65g/mol

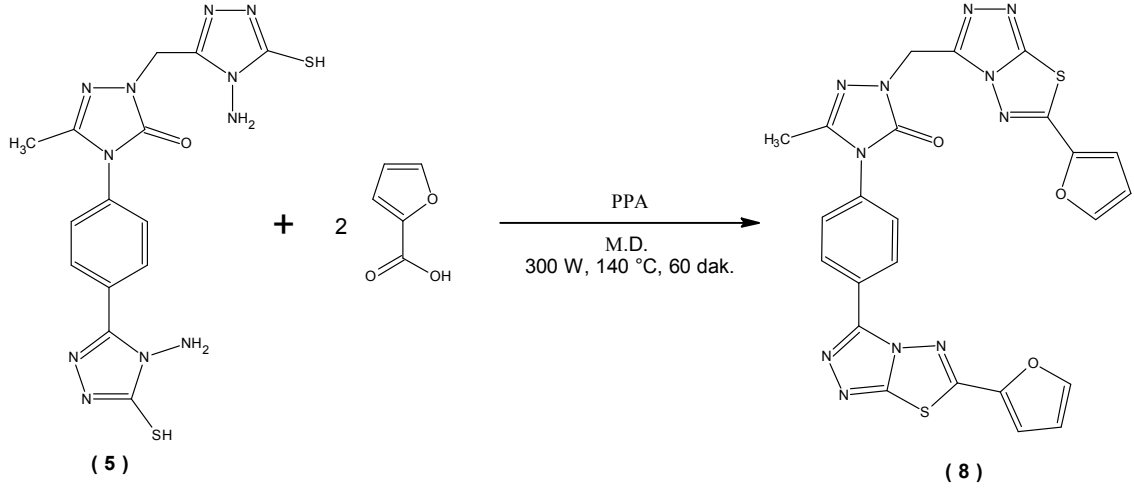
IR Spektrumu: Şekil 3.31

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.32

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.33

MS : Şekil 3.34

2.2.9.2-{{6-(2-Furil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il}metil}-4-{{4-[6-(2-furil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (8)



Şekil 2. 12. 2-{{6-(2-Furil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il}metil}-4-{{4-[6-(2-furil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 mikrodalga tüpü içerisinde 2 ml saf suda çözülerek üzerine 10 ml etanol ilave edildi. Daha sonra 5 ml PPA ve 0.43 g (0.0039 mol) 2-furoik asit ilave edilerek basınç kontrolü altında 300 W, 140°C’de 60 dakika (15 dakikalık kısımlarla 4 kez) mikrodalga ışığa uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım buzlu suya döküldü. Bir gece bekletildikten sonra çöken madde süzüldü, kurutuldu ve DMF-su ile kristallendirildi. Ayrıca saf su, etilasetat ve asetonda yıkama yapıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 8 olarak tanımlandı.

Verim: 0.65 g, % 72, **E.n:** 237-240 °C

Kapalı Formülü: C₂₄H₁₅N₁₁O₃S₂, **Molekül Ağırlığı:** 569.58 g/mol

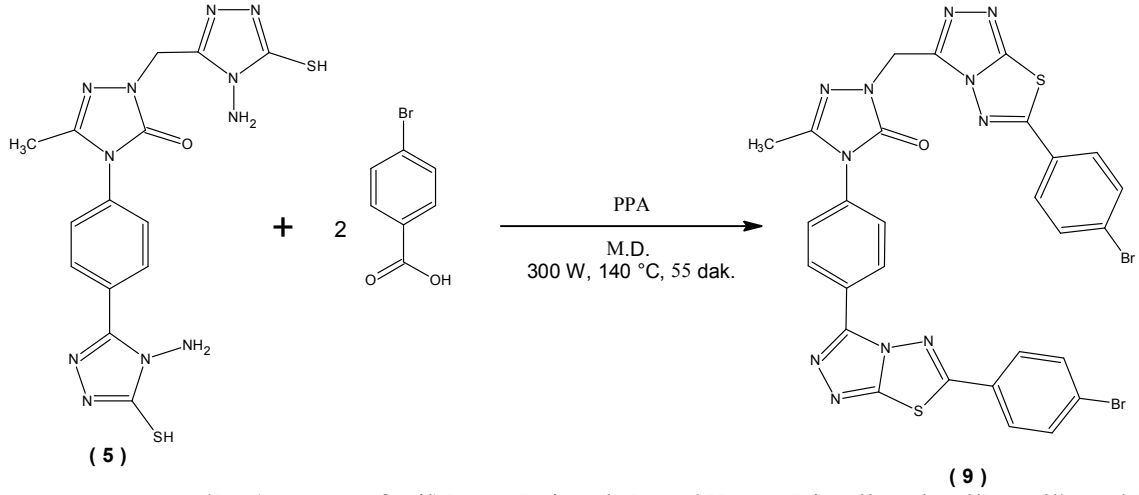
IR Spektrumu: Şekil 3.35

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.36

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.37

MS : Şekil 3.38

2.2.10. 2-{{6-(4-Bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]metil}-4-{{4-(4-bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-di hidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (9)



Şekil 2. 13. 2-{{6-(4-Bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]metil}-4-{{4-(4-bromofenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il]fenil}-5-metil-2,4-di hidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşığının sentez reaksiyonu

1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 mikrodalga tüpü içerisinde 2 ml saf suda çözülerek üzerine 10 ml etanol ilave edildi. Daha sonra 5 ml PPA ve 0.78 g (0.0039 mol) p-bromobenzoik asit ilave edilerek basınç kontrolü altında 300 W, 140°C’de 55 dakika mikrodalga ışına uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Metanol). Daha sonra karışım buzlu suya döküldü. Bir gece bekletildikten sonra çöken madde süzüldü, kurutuldu ve DMF-su ile kristallendirildi. Ayrıca saf su, etil asetat ve asetonunda yıkama yapıldı. CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 9 olarak tanımlandı.

Verim: 0.81 g, % 68, **E.n:** 192-195 °C

Kapalı Formülü: C₂₈H₁₇Br₂N₁₁OS₂, **Molekül Ağırlığı:** 747.44 g/mol

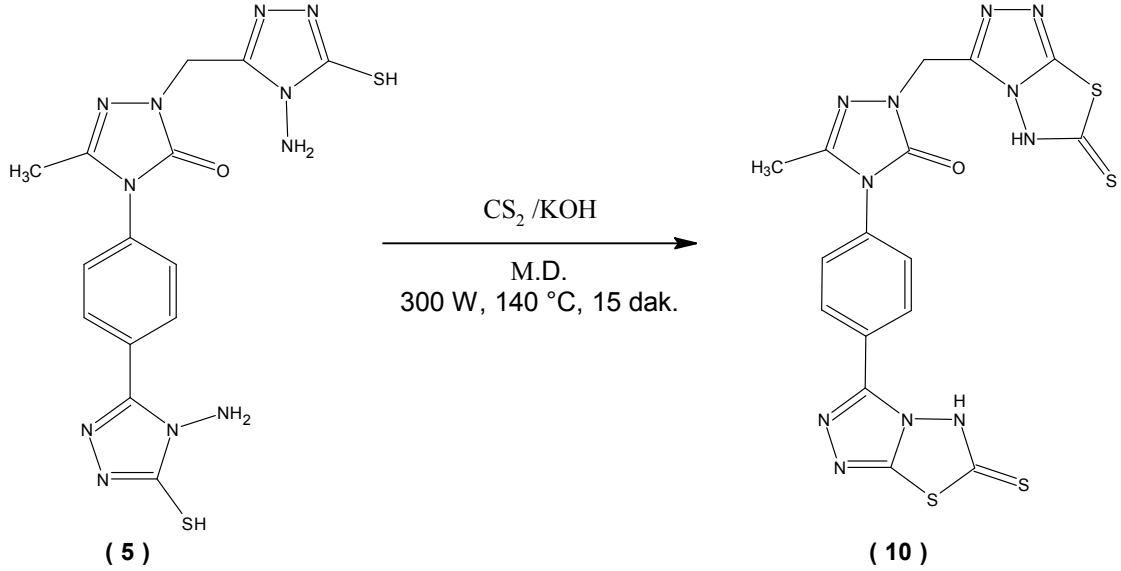
IR Spektrumu: Şekil 3.39

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.40

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.41

MS : Şekil 3.42

2.2.11. 5-Metil-2-[(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il)metil]-4-[4-(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (10)



Şekil 2. 14.5-Metil-2-[(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il)metil]-4-[4-(6-tiyokso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il)fenil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.Yöntem: 1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 bir balon içerisinde alındı. Üzerine 10 ml piridin, 0.32 ml (0.0053 mol) CS_2 ve birkaç damla trietilenamin ilave edilerek 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve buzlu suya döküldü. Seyreltik HCl ile asitlendirilerek pH=1'e ayarlandı. Çöken madde süzülerek alındı ve saf su ile kristallendirildi. CaCl_2 üzerinde kurutulup bileşik 10 olarak tanımlandı.

Verim: 0.20 g, % 25

2.Yöntem: 1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 mikrodalga tüpü içerisinde 2 ml saf su ile çözülerek 10 ml etanol ilave edildi. Karışıma 0.22 g (0.0039 mol) KOH'un 10 ml saf sudaki çözeltisinden 4 ml ilave edildi. Daha sonra karışıma 0.37 ml (0.0039 mol) CS_2 ilave edilerek basınç kontrolü altında 300 W, 140°C'de 15 dakika mikrodalga ışıma uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Buzlu suya döküldü. Seyreltik HCl ile asitlendirilerek pH=1'e ayarlandı. Çöken madde süzülerek alındı ve saf su ile kristallendirildi. CaCl_2 üzerinde kurutulup bileşik 10 olarak tanımlandı.

Verim: 0.52 g, % 65, E.n: 220-222°C

Kapalı Formülü: C₁₆H₁₁N₁₁OS₄, **Molekül Ağırlığı:** 501.59 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 3.43

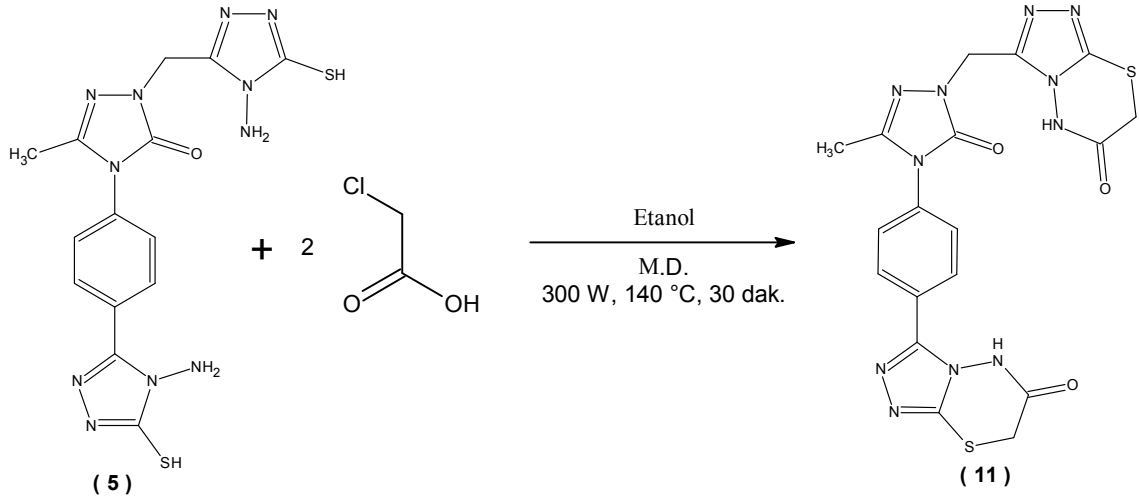
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.44

¹H-NMR-D₂O Spektrumu: Şekil 3.45

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.46

MS : Şekil 3.47

2.2.12. 3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}fenil)-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-6(7H)-on (11)



Şekil 2. 15.3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)metil]-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}fenil)-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-6(7H)-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.Yöntem: 1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 bir balon içerisine 10 ml etanol ile alındı. Üzerine 0.37 g (0.0039 mol) kloroasetik asit ve 0.32 g (0.0039 mol) susuz sodyum asetat ilave edilerek 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken madde süzülerek alındı. DMF-su ile kristallendirildi. Etil asetat ve aseton ile yıkama yapılarak CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 11 olarak tanımlandı.

Verim: 0.25 g, % 32

2.Yöntem: 1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 mikrodalga tüpü içerisinde 2 ml saf su ile çözülerek 10 ml etanol ilave edildi. Karışıma 0.37 g (0.0039 mol) kloroasetik asit ve 0.32 g (0.0039 mol) susuz sodyum asetat ilave edilerek basınç kontrolü altında 300 W, 140°C’de 30 dakika mikrodalga ışıma uygulandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Buzlu suya döküldü. Ancak bu aşamada madde çökmedi. Evapore edilerek madde balondan kazınarak alındı. DMF-su ile kristallendirildi. Etil asetat ve aseton ile yıkama yapılarak CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 11 olarak tanımlandı.

Verim: 0.47 g, % 60, **E.n:** 135-137°C

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₅N₁₁O₃S₂, **Molekül Ağırlığı:** 497.51 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 3.48

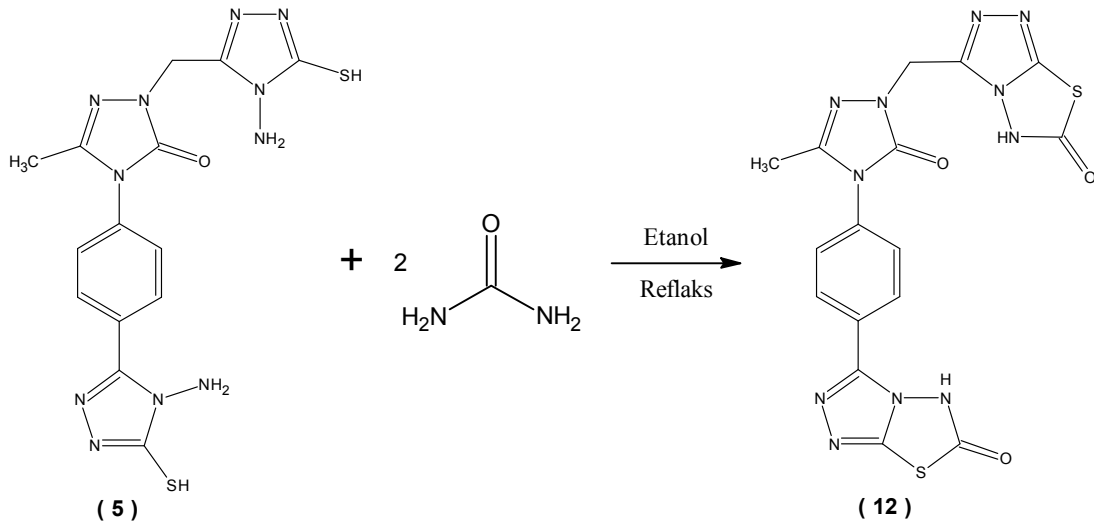
¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.49

¹H-NMR-D₂O Spektrumu: Şekil 3.50

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.51

MS : Şekil 3.52

2.2.13. 3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-3-il)metil]-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-6(5H)-on (12)



Şekil 2. 16. 3-(4-{3-Metil-5-okso-1-[(6-okso-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazol-3-il)metil]-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-6(5H)-on bileşiğinin sentez reaksiyonu

1.00 g (0.0016 mol) bileşik 5 bir balon içerisine 10 ml etanol ile alındı. Üzerine 0.48 g (0.008 mol) üre ilave edilerek 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC ile kontrol edildi (Etilasetat/Hekzan 3:1). Daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Buzlu suya döküldü. Çöken madde süzülerek alındı. DMF-su ile kristallendirildi ve etil asetat, aseton ve n-hekzan ile yıkama yapılarak CaCl₂ üzerinde kurutulup bileşik 12 olarak tanımlandı.

Verim: 0.45 g, % 61, **E.n:** 278-280°C

Kapalı Formülü: C₁₆H₁₁N₁₁O₃S₂, **Molekül Ağırlığı:** 469.46 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 3.53

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 3.54

¹H-NMR-D₂O Spektrumu: Şekil 3.55

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 3.56

2.2.14. Antimikrobiyal Aktivite Analizi

Sentezlenen bileşikler agar kuyucuk difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal etkinlikleri araştırıldı. Bu amaçla bileşiklerin antibakteriyel etkinliklerinin belirlenmesinde *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri, antifungal etkinliklerinin belirlenmesinde *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* mayaları kullanıldı. Çalışmada bakterilerin test edilmesinde Müller Hinton (MH) agar-sıvı, funguslar için ise Patates Dekstroz Agar (PDA) ve Malt Ekstrakt (ME) sıvı besiyerleri kullanıldı. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden MH sıvı besiyeri içinde yaklaşık olarak 10⁶ kob/ml (koloni oluşturan birim) şeklinde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış MHA besiyeri üzerine steril eküvyon çubuğu ile yayma ekimleri yapıldı. Mayalar için malt ekstrakt sıvı kullanılarak 10⁷ kob/ml şeklinde dilüsyonları yapılarak önceden hazırlanmış PDA besiyerleri yüzeyine steril eküvyon çubuğu ile yayıldı. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa bileşiklerden 50 µL (20 mg/mL, DMSO'da) damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petrilere 24 saat, maya ihtiva eden petrilere 48 saat 35°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibisyon zon çapları ölçülerek kaydedildi. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10 µg), mantarlar için flukonazol

(5 µg) ve standart çözücü (DMSO) kontrolü kullanıldı. Elde edilen veriler Tablo 3.1’de verilmiştir.

2.2.15. Anti-lipaz Aktivite Analizi

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelenmiştir. Lipaz aktive testi, literatürde varolan yöntemeye göre yapılmıştır (Kurihara vd., 2003). Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat kullanılarak ölçülmüştür. DPL 3,2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1.3 mM CaCl₂, pH 8.0) hazırlandı. Bileşikler (9,375 µg/mL son konsantrasyonda), DPL ile hacimce 1:3 oranında karıştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyler 96 kuyucuklu mikrolakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 µL 0.1 mM 4-MU oleat, 25 µL seyreltik (20 kat) bileşik-lipaz çözeltisi, 25 µL H₂O’dan oluşmaktadır. Mikrolaka 37°C’de 20 dakika boyunca kinetik olarak okutuldu. Lipaz tarafından üretilen 4-metilumbelliferon miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm’de spektrofloreometre kullanılarak belirlendi. Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi ve pozitif kontrol olarak Orlistat (Xenical) değişik konsantrasyonlarda pankreatik lipaza karşı denendi. Kalan aktivite, inhibitor içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplandı (T+). IC₅₀ değeri, maksimum aktivitenin yarısına tekabül eden bileşik konsantrasyonu olarak ifade edildi. Analizler en az üç tekrarlı olarak yapıldı. Elde edilen veriler Tablo 3.2’de verilmiştir.

2.2.16. Anti-ürez aktivite Analizi

Ürez aktivitesi, amonyumun indofenol kullanılarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Weatherburn, 1967). Reaksiyon karışımı, 55 µL üre çözeltisi (10 mM üre, 10 mM K₂HPO₄, 1 mM EDTA and 10 mM LiCl, pH 8.2), 25 µL Jack Bean üreazı ve 5 µL örnek (125 µg/mL son konsantrasyon) içermektedir. Bu karışım, 15 dakika 30 °C’de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 45 µL fenol reaktifi (1%, w/v fenol and 0.005%, w/v sodyum nitroprussid), 70 µL alkali hipoklorid reaktifi (0.5%, w/v NaOH ve 0.1% NaOCl) eklenip 20 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrası oluşan renk şiddeti 625 nm’de spektrofloreometre kullanılarak belirlendi. Yüzde inhibisyon, inhibitör içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplandı. Standart inhibitör olarak Tiyoüre kullanıldı. Önemli inhibisyon belirlenen bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin hesaplanması için farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak ürez inhibisyonları belirlendi. Elde edilen veriler Tablo 3.3’te verilmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen bileşiklerden orijinal nitelikte olan toplam 12 bileşiğin yapı aydınlatılmaları gerçekleştirmek üzere IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Spektrumlara ilişkin olarak elde edilen spektral veriler bileşiklerin kodlarının hemen altında verilmiştir. Tümü katı formda elde edilen orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR ile alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları DMSO-d₆'da alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil pikleri 2.49-2.56 ppm civarında, su pikleri ise 3.34-3.39 ppm aralığında gözlenmiştir. Bazı bileşiklere ilişkin olarak yapılarını daha iyi karakterize etmek için NMR spektrumları alınırken D₂O kullanılmıştır. HDO'dan ileri gelen pikin 4.72 ppm olduğu gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötero çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Deneysel çalışmaların tümü Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirilmiştir.

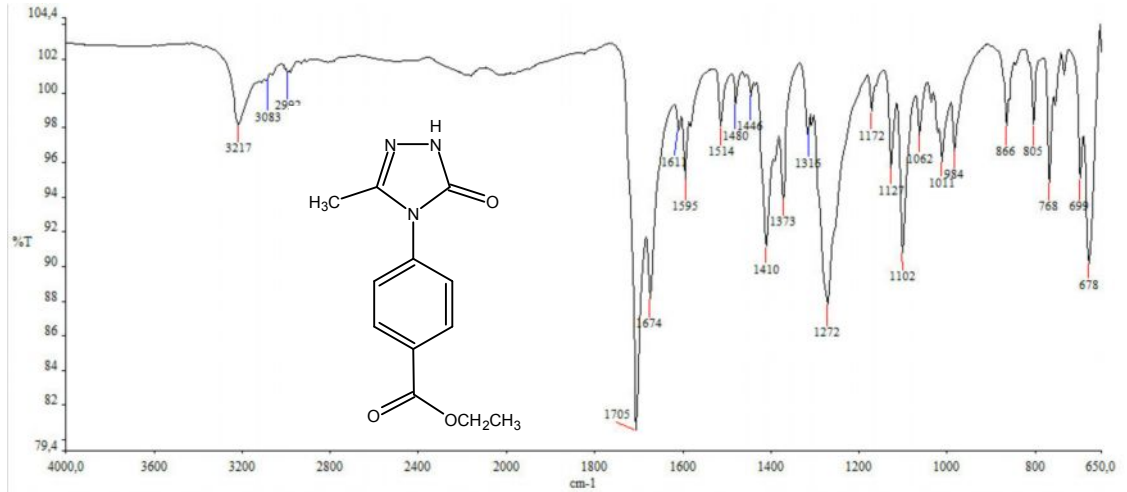
BİLEŞİK 1:

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3217 (NH), 3083 (Aromatik-CH), 2992 (Alifatik-CH), 1705, 1674 (C=O), 1595 (C=N), 1272 (C-O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 11.75 (1H, s, NH), 8.10 (2H, d, $J=8.8$, Aromatik-H), 7.62 (2H, d, $J=8.8$, Aromatik-H), 4.36 (2H, k, $J=7.2$, CH₂), 2.13 (3H, s, CH₃), 1.35 (3H, t, $J=7.2$, CH₃).

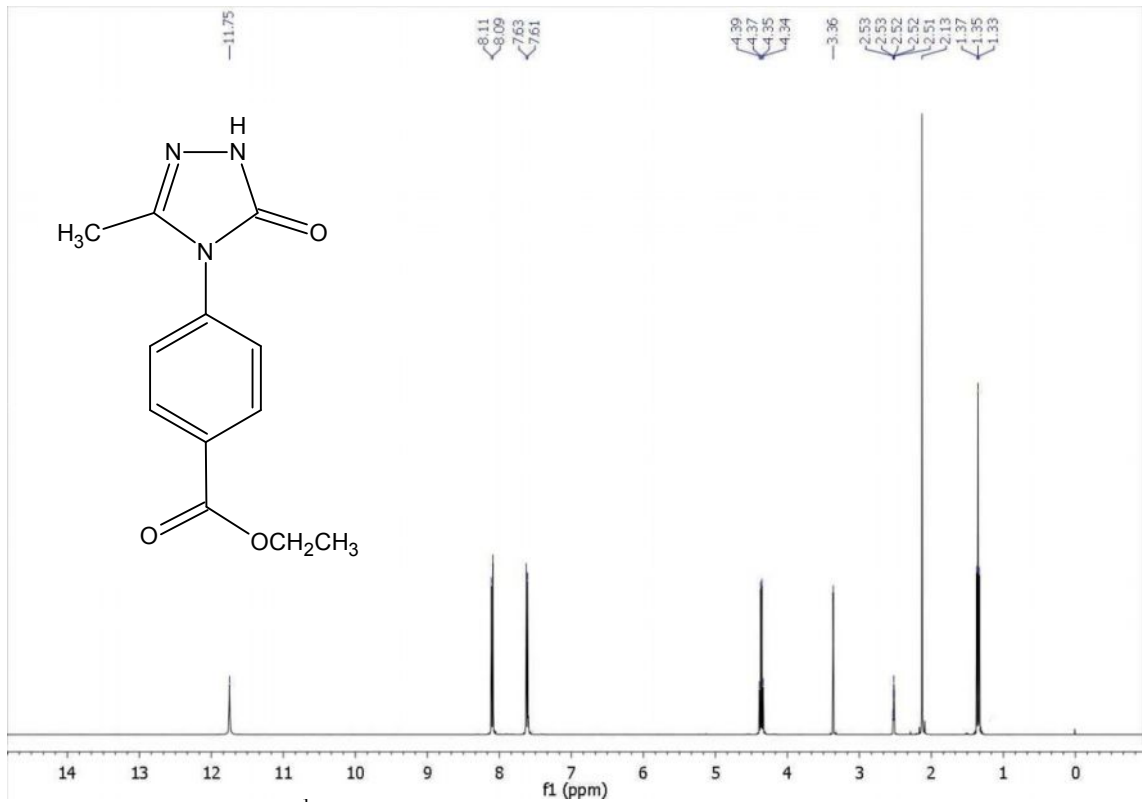
¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 164.99, 153.86 (C=O), 143.39 (C=N), 137.12, 130.09, 129.40, 126.91 (Aromatik-C), 60.99 (CH₂), 14.11, 12.47 (CH₃).

MS: 248.05 [M+H]⁺.



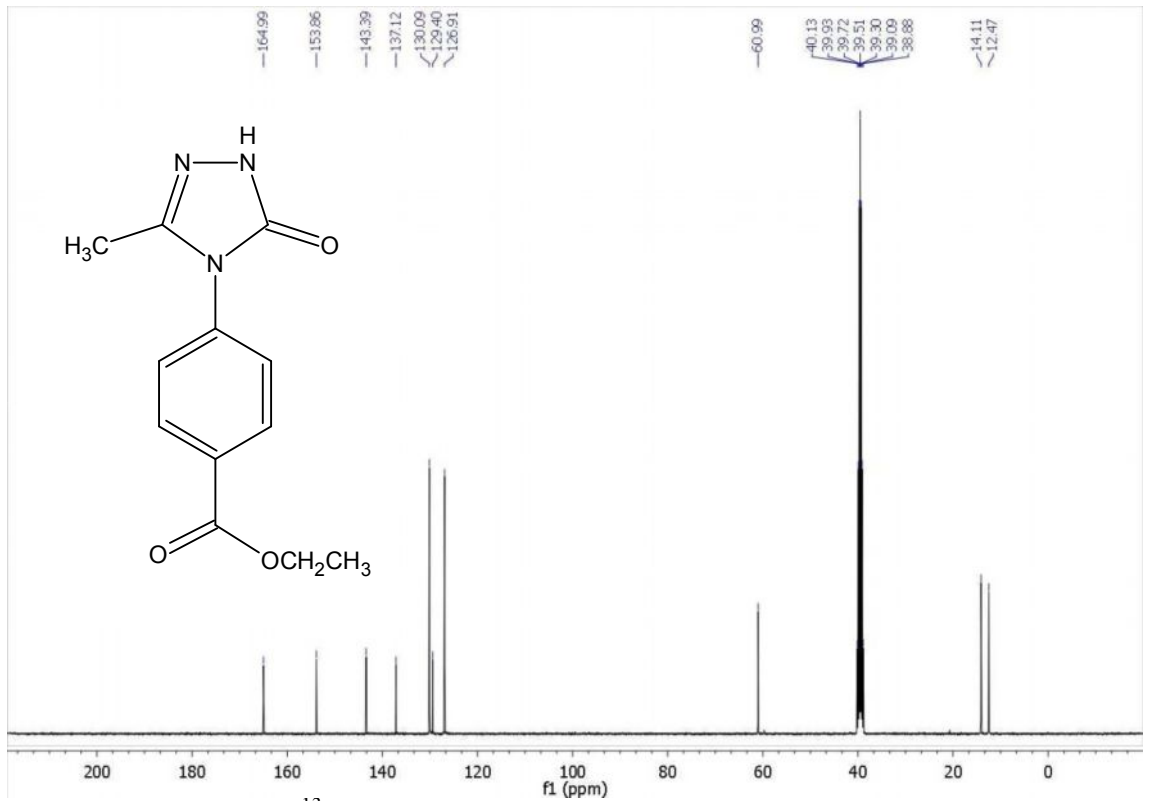
Şekil 3. 1. Bileşik 1'in IR spektrumu

Bileşik 1'in IR spektrumu incelendiğinde, beklenen –NH grubu H'lerinin gerilme titreşimleri 3217 cm^{-1} aralığında görülmektedir. Yapıda mevcut olan karbonil pikleri de 1705 cm^{-1} ve 1674 cm^{-1} 'de gelmiştir. Bakıldığında 1705 cm^{-1} 'de gelen pik triazol karbonil grubuna ait olup 1674 cm^{-1} 'deki pik de ester karbonil grubuna aittir. Yine yapıya bakıldığında 1595 cm^{-1} 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



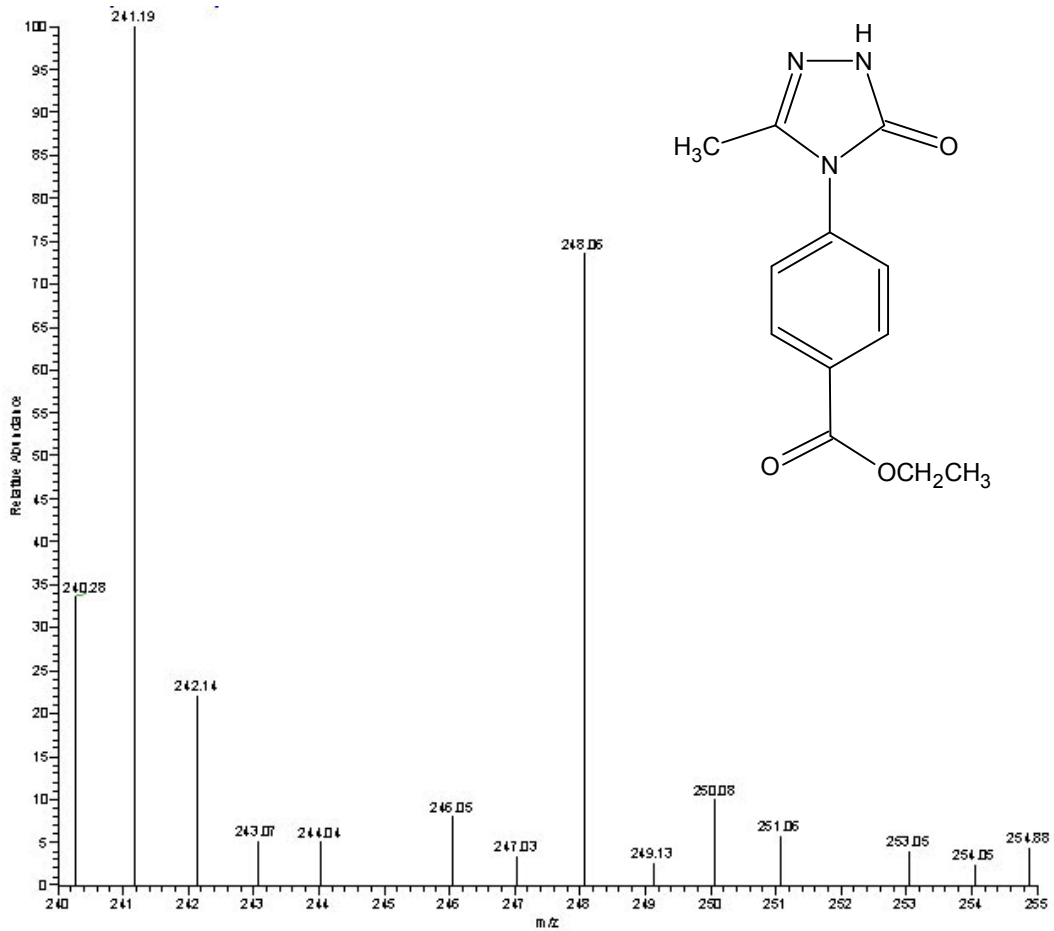
Şekil 3. 2. Bileşik 1'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bileşik 1'in $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, $-\text{NH}$ grubu H'lerine ait sinyal, triazol halkasının yapısal özelliği sonucu olarak ortaya çıkan asidik karakter sebebiyle oldukça aşağı alana kaydığı gözlenmekte ve bu değer 11.75 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 1-4 disüstitüe aromatik halkada beklenen AA'XX' sistemini vermektedir. Buna göre AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturan pikler dublet olarak 7.61-7.63 ppm arasında, XX' kısmını oluşturan pikler ise yine dublet olarak 8.09 ile 8.11 ppm arasında görülmektedir. Bu piklerde hesaplanan $J=8.8$ sabitlerinin aynı olması, AA'XX' sistemini desteklemektedir. Bunun yanında yapıda bulunan metilen grubu H'lerinin, bağlı olduğu metil H'leri tarafından 4.36 ppm 'de kuartete yarılmış olarak görülmektedir. Ayrıca J değeri hesaplandığında bu değer $J=7.2$ olduğu görülmektedir. Yapıda mevcut olan iki metil grubuna ait piklerden 1.35 ppm'de gelen pikin bağlı metilen H'lerinden dolayı triplete yarıldığı görülmüş ve J değerin hesaplandığında $J=7.2$ olması bu metil grubunun ester yapıdaki metil grubu H'leri olduğunu ve metilen grubu H'lerinden etkilendiğini göstermektedir. 2.13 ppm'deki pik ise triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine aittir. Bağlı olduğu karbon atomunda proton olmaması sebebiyle singlet pik vermektedir.



Şekil 3. 3. Bileşik 1'in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Bileşik 1'in ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde yapıda bulunan iki adet karbonil gruplarına bakıldığında ve literatür incelendiğinde triazol halkasındaki karbonil karbonu literatürde de verildiği (Kahveci, 2005 ve İkizler, 1975) gibi 152.81-155.80 ppm aralığında görülmektedir. Dolayısıyla 164.99 ppm'de gelen pik ester karbonil grubuna ait olup, 153.86 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil grubuna aittir. Triazol halkasında bulunan C=N karbonu ise 143.39 ppm'de gelmiştir. Triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki karbon pikleri ise 126.91-137.12 ppm'de görülmektedir. Metilen gurubu karbonu ise 60.99 ppm'de gelmiştir. Yapıdaki iki adet metil grubu karbonları için 14.11 ppm ve 12.47 ppm'de iki adet pik görülmektedir.



Şekil 3. 4. Bileşik 1'in kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 1'in kütle spektrumunda 248.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 1'in beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

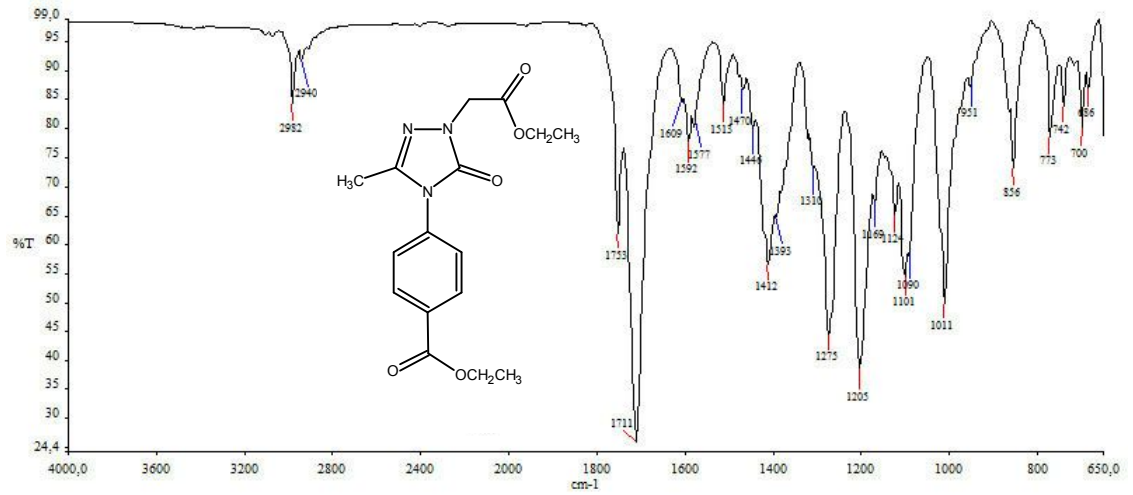
BİLEŞİK 2:

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2982 (Aromatik-CH), 2940 (Alifatik-CH), 1753,1711 (C=O), 1592 (C=N), 1275,1205 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrum değerleri (δ , ppm): 8.13 (2H, d, $J=8.4$, Aromatik-H), 7.65 (2H, d, $J=8.4$, Aromatik-H), 4.63 (2H, s, CH_2), 4.37 (2H, k, $J=7.2$, CH_2), 4.19 (2H, k, $J=7.2$, CH_2), 2.18 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, t, $J=7.2$, CH_3), 1.24 (3H, t, $J=7.2$, CH_3).

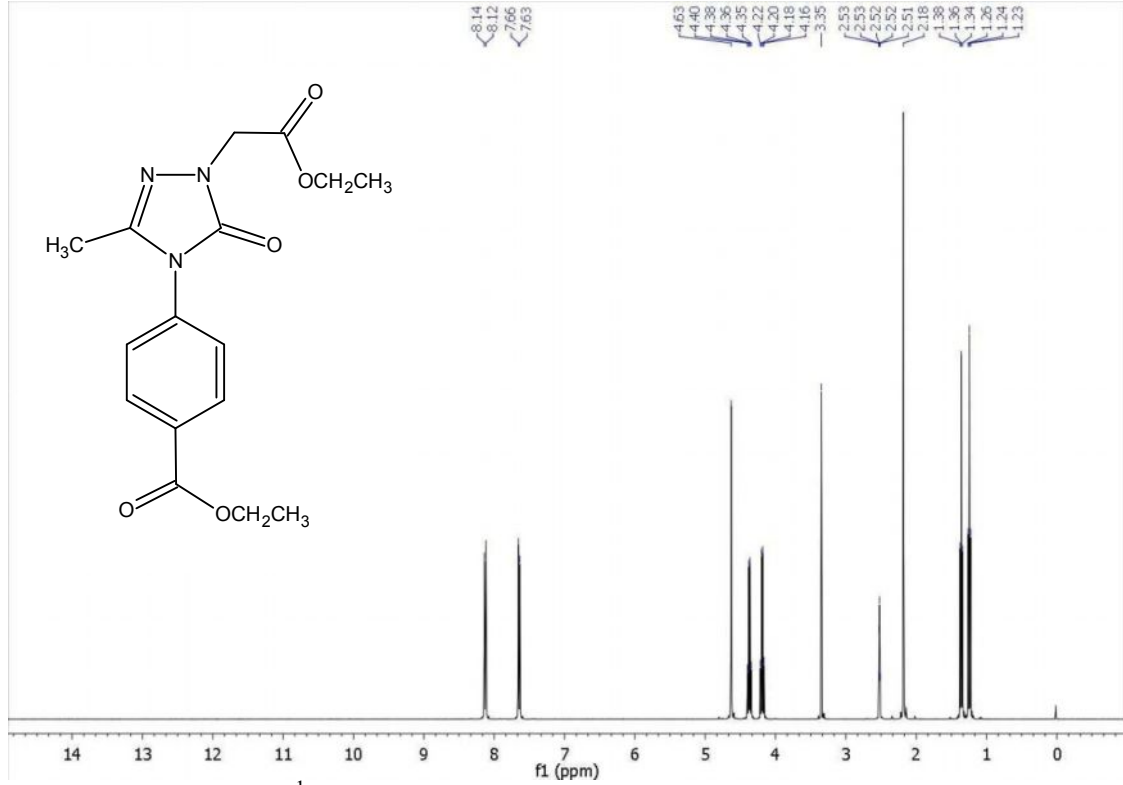
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrum değerleri (δ , ppm): 167.77, 164.93,152.50 (C=O), 142.93 (C=N), 136.82, 130.26, 129.76, 126.87 (Aromatik-C), 61.16, 61.05, 46.33 (CH_2), 14.11, 14.02, 12.25 (CH_3).

MS: 333.98 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 355.97 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Şekil 3. 5. Bileşik 2'nin IR spektrumu

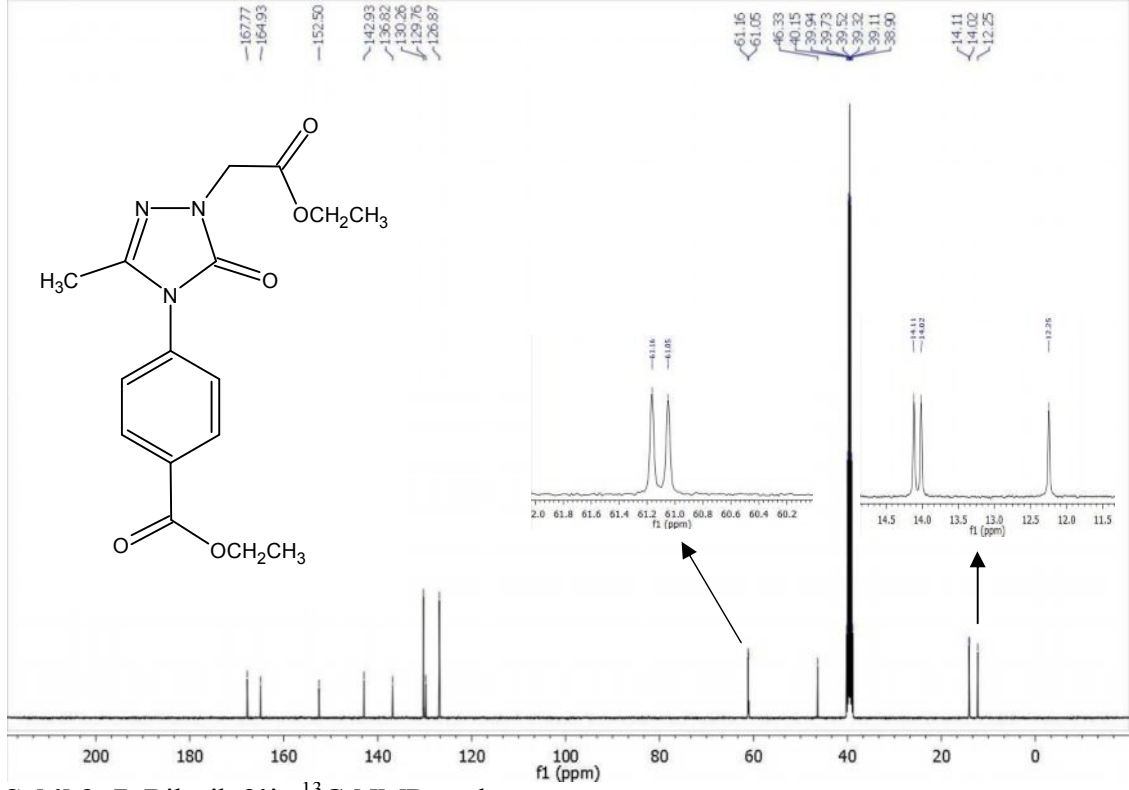
Bileşik 2'nin IR spektrumu, bileşik 1'in IR spektrumu ile karşılaştırıldığında, esterleşme reaksiyonu sonucunda yapıda varolan 3217 cm^{-1} 'de görülen $-\text{NH}$ grubu gerilme titreşimlerinin kaybolduğu görülmektedir. Yapıda mevcut olan karbonil pikleri de 1753 cm^{-1} ve 1711 cm^{-1} 'de gelmiştir. Bakıldığında 1753 cm^{-1} 'de gelen pik ester karbonil grubuna ait olup 1711 cm^{-1} 'deki pik de triazol karbonil grubuna aittir. Yine yapıya bakıldığında 1592 cm^{-1} 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



Şekil 3. 6. Bileşik 2'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

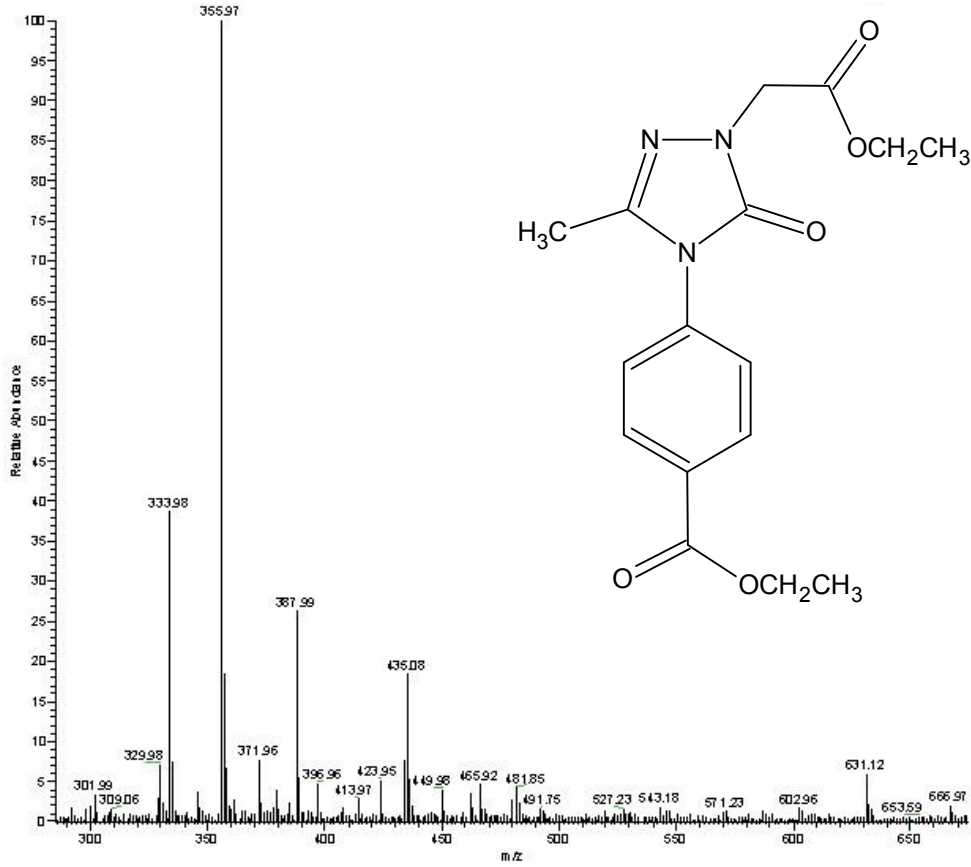
Bileşik 2'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 1'de 11.75 ppm'de gelen $-\text{NH}$ grubu H'lerine ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 1-4 disüstitüe aromatik halkada beklenen AA'XX' sistemini vermektedir. Buna göre AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturan pikler dublet olarak 7.63-7.66 ppm arasında, XX' kısmını oluşturan pikler ise yine dublet olarak 8.12 ile 8.14 ppm arasında görülmektedir. Bu piklerde hesaplanan $J=8.4$ sabitlerinin aynı olması, AA'XX' sistemini desteklemektedir. Bunun yanında yapıda bulunan üç adet metilen grubu H'lerinin 4.63 ppm, 4.37 ppm ve 4.19 ppm'de gelmektedir. Bu piklerden 4.37 ppm ve 4.19 ppm'de gelen metilen grubu H'lerin komşu metil gruplarındaki H'lerden dolayı kuartete yarılmaları ve J değerleri incelendiğinde bu değer $J=7.2$ olduğu ve komşu metil grubu H'leri için de aynı değerlerin görülmesi bu piklerin metilen H'lerinin ester yapıdaki metilen H'lerine ait pikler olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla 4.63 ppm gelen metilen grubu H piki ise singlet olmasından dolayı triazol halkasının N-2 azotuna bağlı olan metilen grubu H'lerine aittir. Yapıdaki üç adet metil grubu H pikleri de 2.18 ppm, 1.36 ppm ve 1.24 ppm'de görülmektedir. Bu piklerden 1.36 ppm ve 1.24 ppm'de gelen metil grubu H pikleri komşu metilen gruplarındaki H'lerden dolayı triplete yarılmaları ve J değerleri

incelendiğinde bu değer $J=7.2$ olduğu ve komşu metilen grubu H'leri için de aynı değerlerin görülmesi, bu piklerin ester yapıdaki metil grubu H'leri ait pikler olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla 2.18 ppm gelen metil grubu H piki ise, singlet olmasından dolayı triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



Şekil 3. 7. Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, yerdeğiştirme reaksiyonundan dolayı yapıya bir adet daha karbonil grubu gelmiştir. 167.77 ppm, 164.93 ppm ve 152.50 ppm'de gelen karbon grubu piklerine bakıldığında 167.77 ppm ve 164.93 ppm'de gelen piklerin ester karbonil karbonuna ait olduğu, 152.50 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil karbonuna ait olduğu görülmektedir. Triazol halkasında bulunan $\text{C}=\text{N}$ karbonu ise 142.93 ppm'de gelmiştir. Triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki karbon pikleri ise 126.87-136.82 ppm'de görülmektedir. Yerdeğiştirme reaksiyonu sonucunda yapıya iki adet daha metilen grubu C ve bir adet metil grubu C'u gelmiştir. Spektrum incelendiğinde bu metilen C'ları 61.16 ppm, 61.05 ppm ve 46.33 ppm'de gelmektedir. Yapıdaki üç adet metil grubu karbonları ise 14.11 ppm, 14.02 ppm ve 12.25 ppm'de görülmektedir.



Şekil 3. 8. Bileşik 2'in kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 2'in kütle spektrumunda 333,98 $[M+H]^+$ ve 355,97 $[M+Na]^+$ pikleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 2'in beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

BİLEŞİK 3:

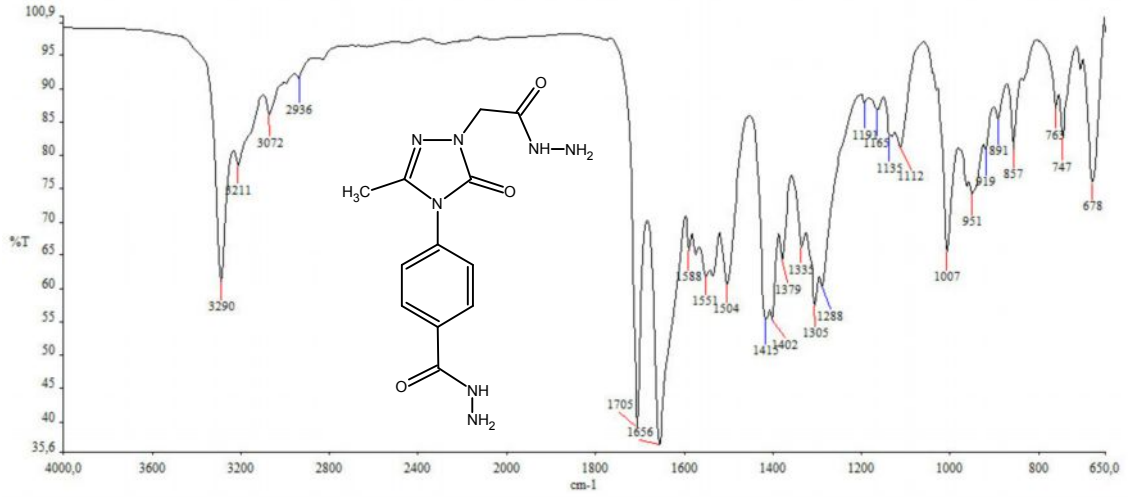
FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3290,3211 (2NH₂+2NH), 3072 (Aromatik-CH), 2936 (Alifatik-CH), 1705, 1656 (C=O), 1551 (C=N).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 9.92, 9.27 (1H, s, NH), 7.98 (2H, d, $J=8.8$, Aromatik-H), 7.55 (2H, d, $J=8.8$, Aromatik-H), 4.69, 4.53 (2H, s, NH₂), 4.32 (2H, s, CH₂), 2.14 (3H, s, CH₃).

¹H NMR (D₂O) spektrum değerleri (δ , ppm): 7.83 (2H, d, $J=7.6$, Aromatik-H), 7.46 (2H, d, $J=7.6$, Aromatik-H), 4.51 (2H, s, CH₂), 2.09 (3H, s, CH₃).

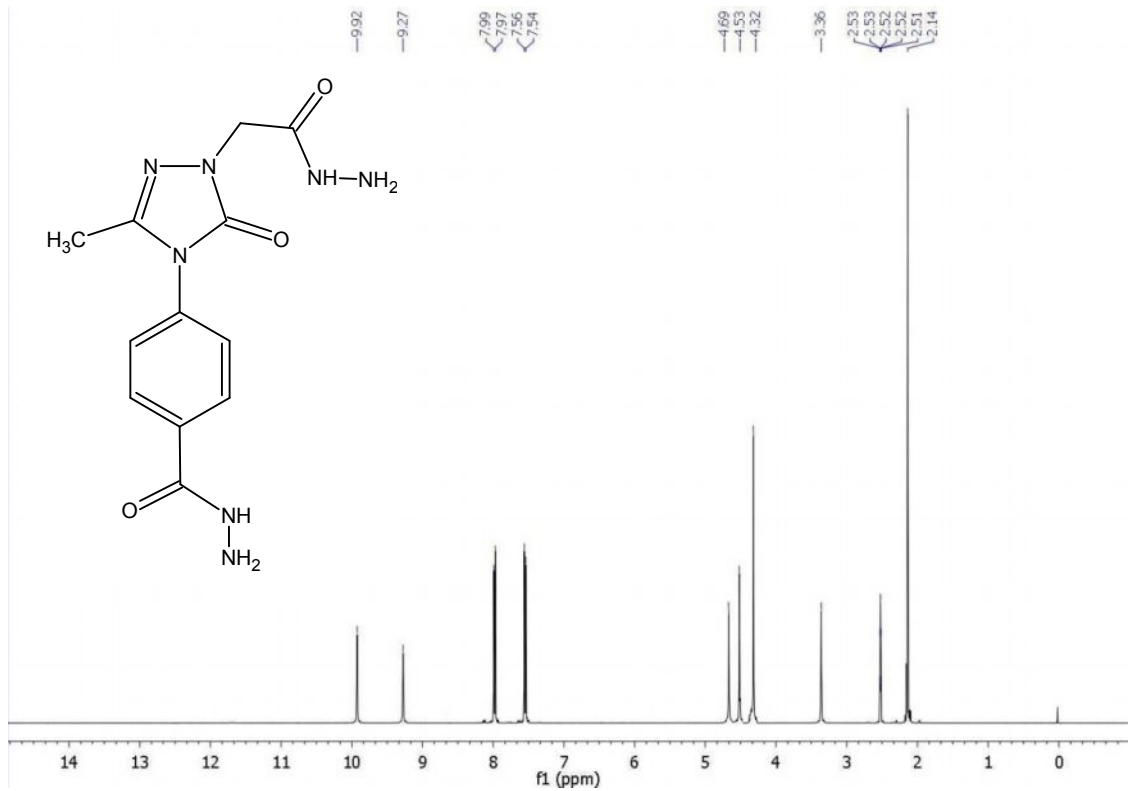
¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 165.80, 164.99, 152.61 (C=O), 142.76 (C=N), 135.23, 133.20, 128.02, 126.64 (Aromatik-C), 46.34 (CH₂), 12.23 (CH₃).

MS: 305.98 $[M+H]^+$, 327.96 $[M+Na]^+$.



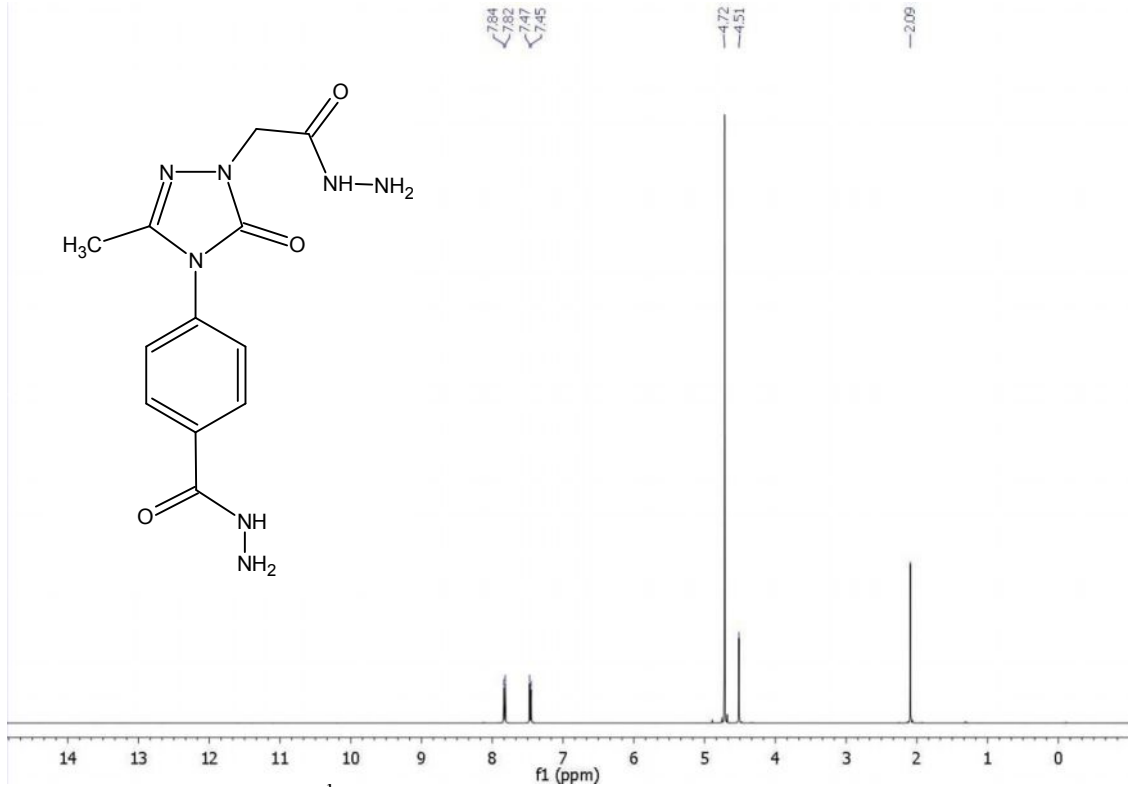
Şekil 3. 9. Bileşik 3'ün IR spektrumu

Bileşik 3'ün IR spektrumu, bileşik 2'nin IR spektrumu ile karşılaştırıldığında, hidrazitleme reaksiyonu sonucunda yapıya 3290 cm^{-1} ve 3211 cm^{-1} 'de $-\text{NH}_2$ ve $-\text{NH}$ piklerinin geldiği görülmektedir. Yapıda mevcut olan karbonil pikleri de 1705 cm^{-1} ve 1656 cm^{-1} 'de gelmiştir. Bakıldığında 1705 cm^{-1} 'de gelen pik triazol karbonil grubuna ait olup, 1656 cm^{-1} 'deki pik de ester hidrazit grubuna aittir. Yine yapıya bakıldığında 1551 cm^{-1} 'deki pik triazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimlerine aittir.



Şekil 3. 10. Bileşik 3'ün ^1H -NMR spektrumu

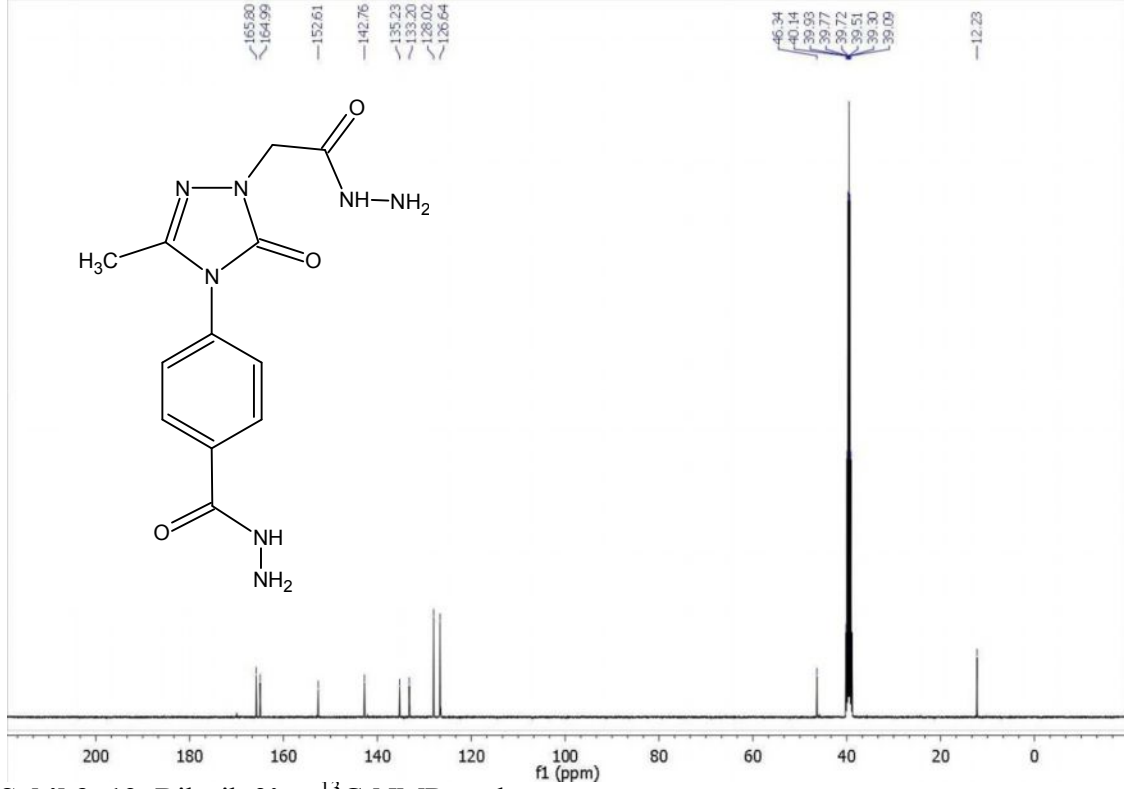
Bileşik 3'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, hidrazitleme reaksiyonu sonucunda 9.92 ppm ve 9.27 ppm de $-\text{NH}$ piklerinin geldiği görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 1-4 disüstitüe aromatik halkada beklenen AA'XX' sistemini vermektedir. Buna göre AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturan pikler dublet olarak 7.54-7.56 ppm arasında, XX' kısmını oluşturan pikler ise yine dublet olarak 7.97 ile 7.99 ppm arasında görülmektedir. Bu piklerde hesaplanan $J=8.8$ sabitlerinin aynı olması, AA'XX' sistemini desteklemektedir. Bunun yanında yapıya hidrazitleme reaksiyonu sonucunda gelen $-\text{NH}_2$ grubu H'ları 4.69 ppm ve 4.53 ppm'de gelmektedir. 4.32 ppm'de gelen singlet piki, yapıda triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H'lerine ait piktir. 2.14 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir. Bileşik 2 ile kıyaslandığında, yapıdaki hidrazitten gelen metilen ve metil grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 3. 11. Bileşik 3'ün $^1\text{H-NMR}$ yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu

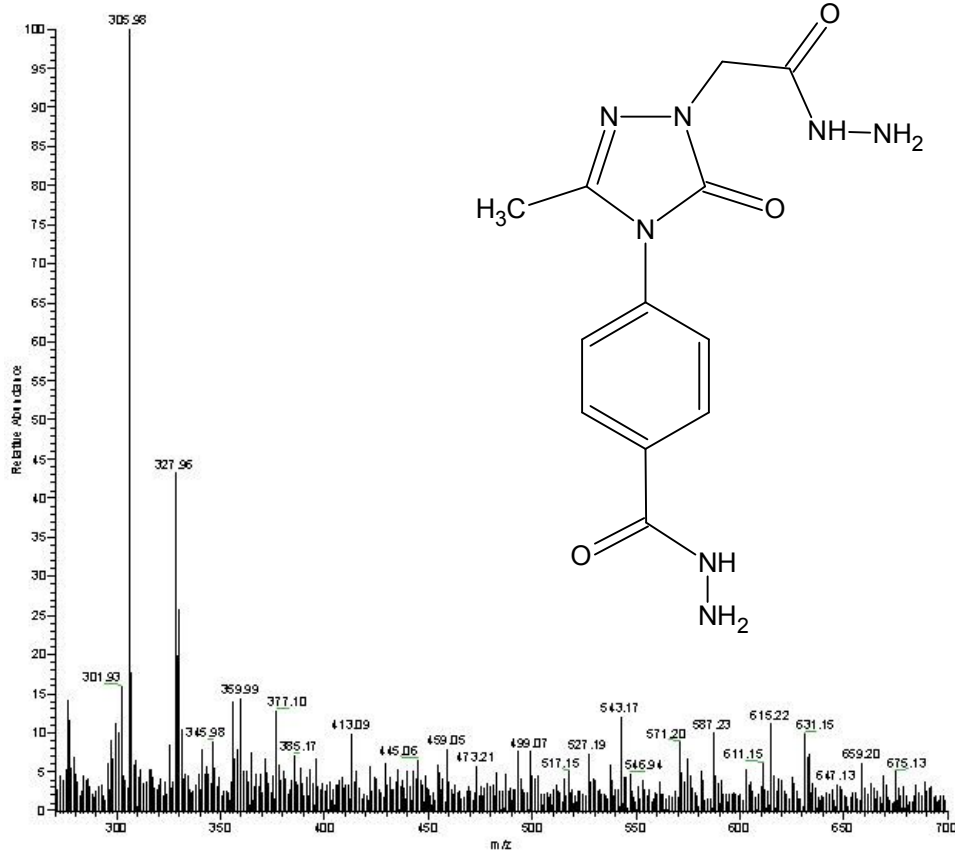
Bileşik 3'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrum verilerinde görülen $-\text{NH}$ ve $-\text{NH}_2$ grubu H'lerini daha kesin anlayabilmek için D_2O ile yer değiştirme yapıldı. 9.92 ppm ve 9.27 ppm'de

gelen -NH piklerinin ve 4.69 ppm ve 4.53 ppm'de gelen -NH₂ piklerinin kaybolduğu gözlenmiştir. Bu veriler de yapıyı destekler niteliktedir.



Şekil 3. 12. Bileşik 3'ün ¹³C-NMR spektrumu

Bileşik 3'ün ¹³C-NMR spektrum verileri incelendiğinde, 165.80 ppm, 164.99 ppm ve 152.61 ppm'de gelen karbonil grubu piklerine bakıldığında 165.80 ppm ve 164.99 ppm'de gelen piklerin hidrazit karbonil karbonuna ait olduğu, 152.61 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil karbonuna ait olduğu görülmektedir. Triazol halkasında bulunan C=N karbonu ise 142.76 ppm'de gelmiştir. Triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri ise 126.64-135.23 ppm'de görülmektedir. Metilen gurubu C ise hidrazitleme reaksiyonu sonucunda ester grubunda bulunan metilen ve metil grubu C'lerinin kaybolduğu görülmektedir. Spektrum incelendiğinde bu metilen C'unun 46.34 ppm'de ve metil grubu C'unun ise 12.23 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 3. 13. Bileşik 3'ün kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 3'ün kütle spektrumunda 305.98 $[M+H]^+$ ve 327.96 $[M+Na]^+$ pikleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 3'ün beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

BİLEŞİK 4:

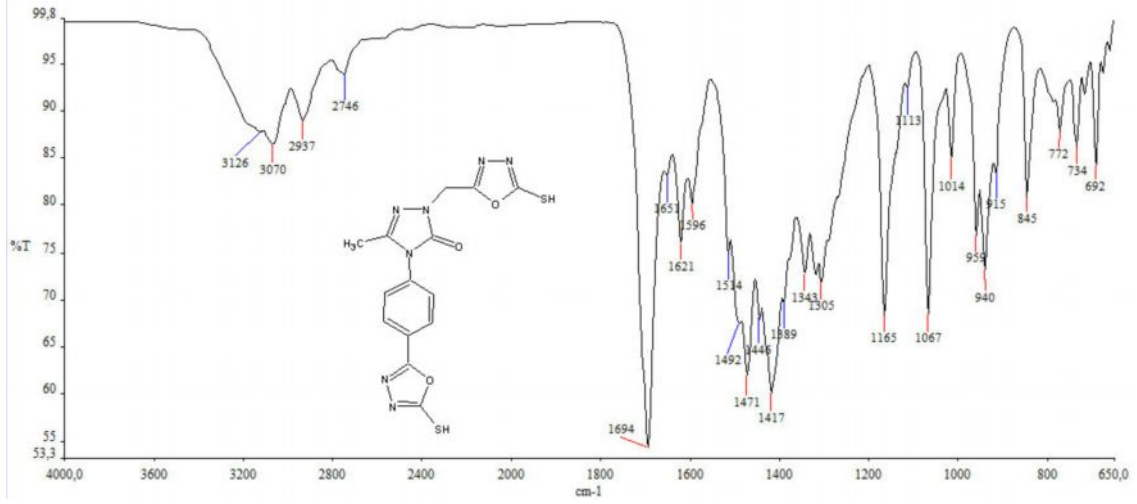
FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3126 (NH), 3070 (Aromatik-CH), 2937 (Alifatik-CH), 2746 (SH), 1694 (C=O), 1621, 1596 (C=N), 1165 (C=S).

1H -NMR (DMSO- d_6) spektrum değerleri (δ , ppm): 13.60, 13.56 (1H, s, SH), 10.38, 10.26 (1H, s, NH), 8.05 (2H, d, $J=8.4$, Aromatik-H), 7.70 (2H, d, $J=8.4$, Aromatik-H), 4.48 (2H, s, CH_2), 2.18 (3H, s, CH_3).

1H NMR (D_2O) spektrum değerleri (δ , ppm): 8.04 (2H, d, $J=8.4$, Aromatik-H), 7.67 (2H, d, $J=8.4$, Aromatik-H), 4.48 (2H, s, CH_2), 2.16 (3H, s, CH_3).

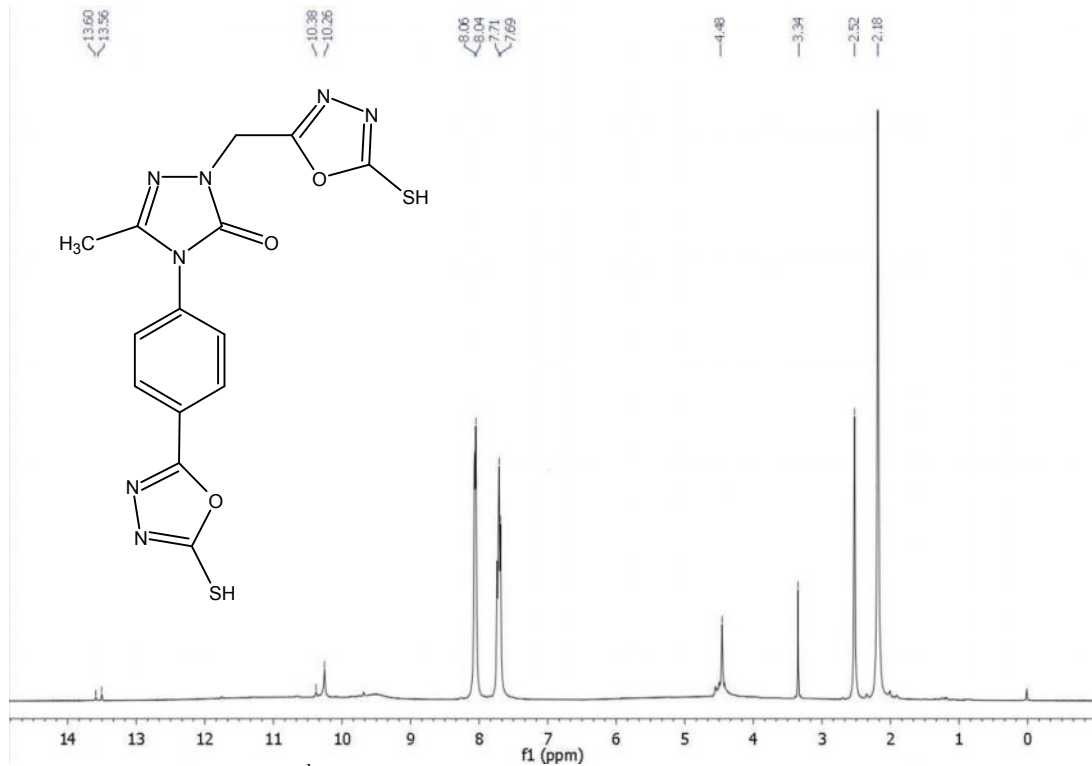
^{13}C -NMR (DMSO- d_6) spektrum değerleri (δ , ppm): 178.10, 177.62 (C=S), 165.80, 165.37 (C-SH), 159.75, 158.88 (C=N_{oksadiazol}), 152.49 (C=O), 143.87 (C=N_{triazol}), 142.71, 135.96, 127.78, 127.17 (Aromatik-C), 46.35 (CH_2), 12.32 (CH_3).

MS: 390.06 $[M+H]^+$, 411.99 $[M+Na]^+$.



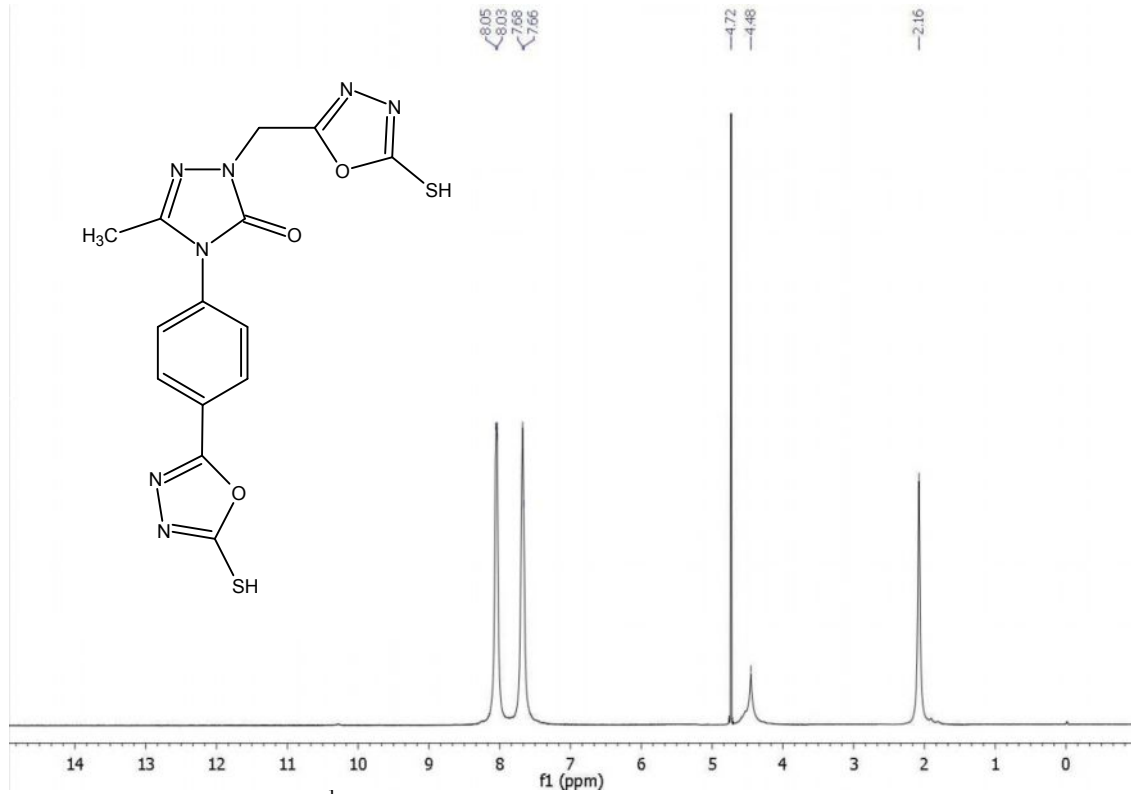
Şekil 3. 14. Bileşik 4'ün IR spektrumu

Bileşik 4'ün IR spektrumu, bileşik 3'ün IR spektrumu ile karşılaştırıldığında karbon disülür ile halka kapatma sonucu yapıda varolan ve 3290 cm^{-1} 'de gelen $-\text{NH}_2$ grubunun kaybolduğu ancak verilere bakıldığında 3126 cm^{-1} 'de $-\text{NH}$ piklerinin olduğu ve ayrıca 2746 cm^{-1} 'de gelen $-\text{SH}$ piki görülmektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki 1694 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1621 cm^{-1} 'deki pik triazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimlerine aittir. 1165 cm^{-1} 'deki pik ise $\text{C}=\text{S}$ pikine aittir.



Şekil 3. 15. Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu

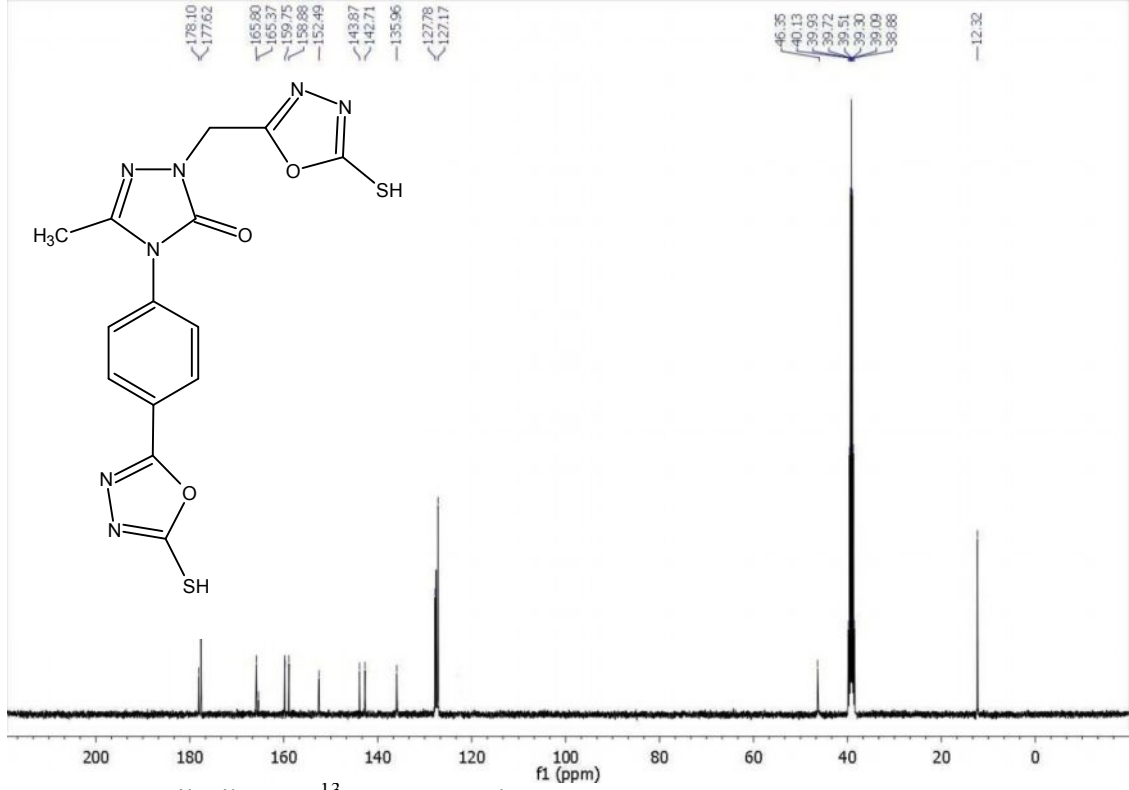
Bileşik 4'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, halka kapatma reaksiyonu sonucunda yapıda görülen $-\text{SH}$ grubu H'lerinin 13.60 ppm ve 13.56 ppm'de, tautomerik formdan gelen $-\text{NH}$ grubu H'lerinin ise 10.38 ppm ve 10.26 ppm'de geldiği görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 1-4 disüstitüe aromatik halkada beklenen AA'XX' sistemini vermektedir. Buna göre AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturan pikler dublet olarak 7.69-7.71 ppm arasında, XX' kısmını oluşturan pikler ise yine dublet olarak 8.03 ile 8.05 ppm arasında görülmektedir. Bu piklerde hesaplanan $J=8.4$ sabitlerinin aynı olması, AA'XX' sistemini desteklemektedir. Bunun yanında yapıda halka kapatma reaksiyonu sonucunda 4.69 ppm ve 4.53 ppm'de gelen NH_2 grubu H'lerinin kaybolması yapıyı desteklemektedir. Bakıldığında 4.48 ppm'de gelen singlet piki, yapıda triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H'lerine ait piktir. 2.18 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir



Şekil 3. 16. Bileşik 4'ün $^1\text{H-NMR}$ yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu

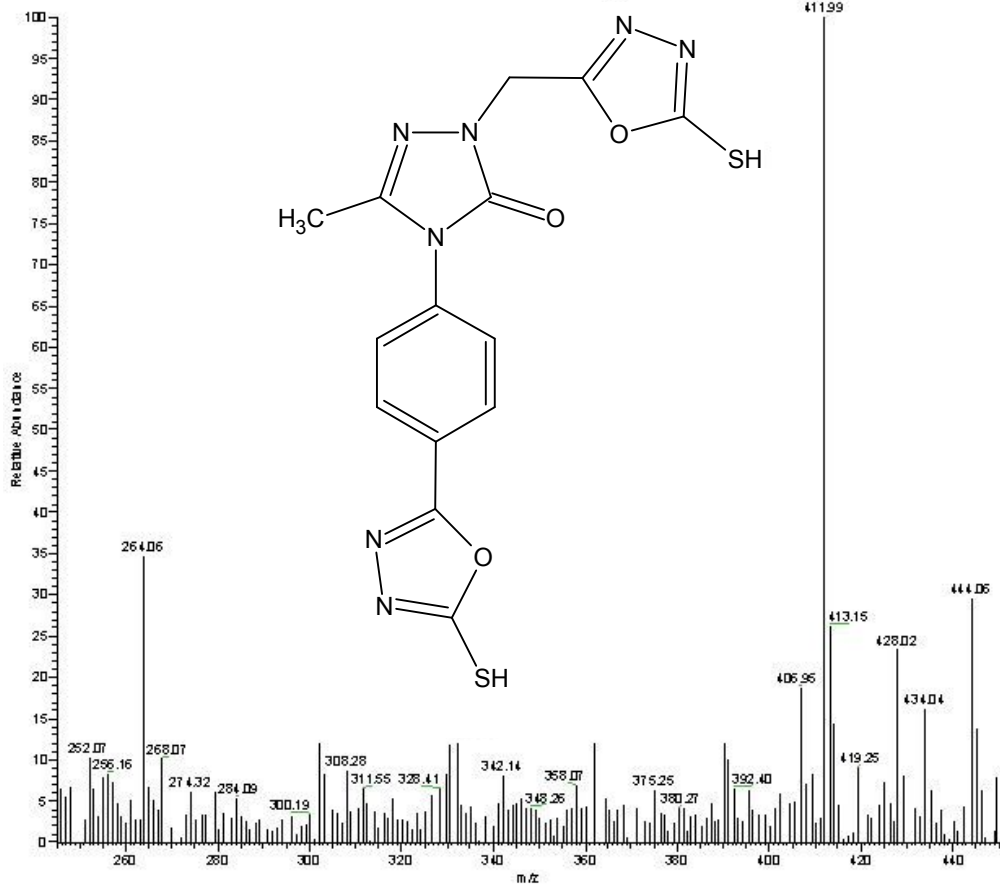
Bileşik 4'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrum verilerinde görülen $-\text{SH}$ ve $-\text{NH}$ grubu H'lerini daha kesin anlayabilmek için D_2O ile yer değiştirme yapıldı. 13.60 ppm ve 13.56 ppm'de gelen $-\text{SH}$ piklerinin ve 10.38 ppm ve 10.26 ppm'de gelen $-\text{NH}$ piklerinin

kaybolduğu gözlenmiştir. Bu veriler de yapıyı destekler niteliktedir. Bileşik 4 için IR verilerinde –SH ve –NH gruplarının görülmesi ve ¹H-NMR spektrum verilerinde -SH ve –NH gruplarının varlığından yapıda bir tautomeri olduğunu göstermektedir.



Şekil 3. 17. Bileşik 4'ün ¹³C-NMR spektrumu

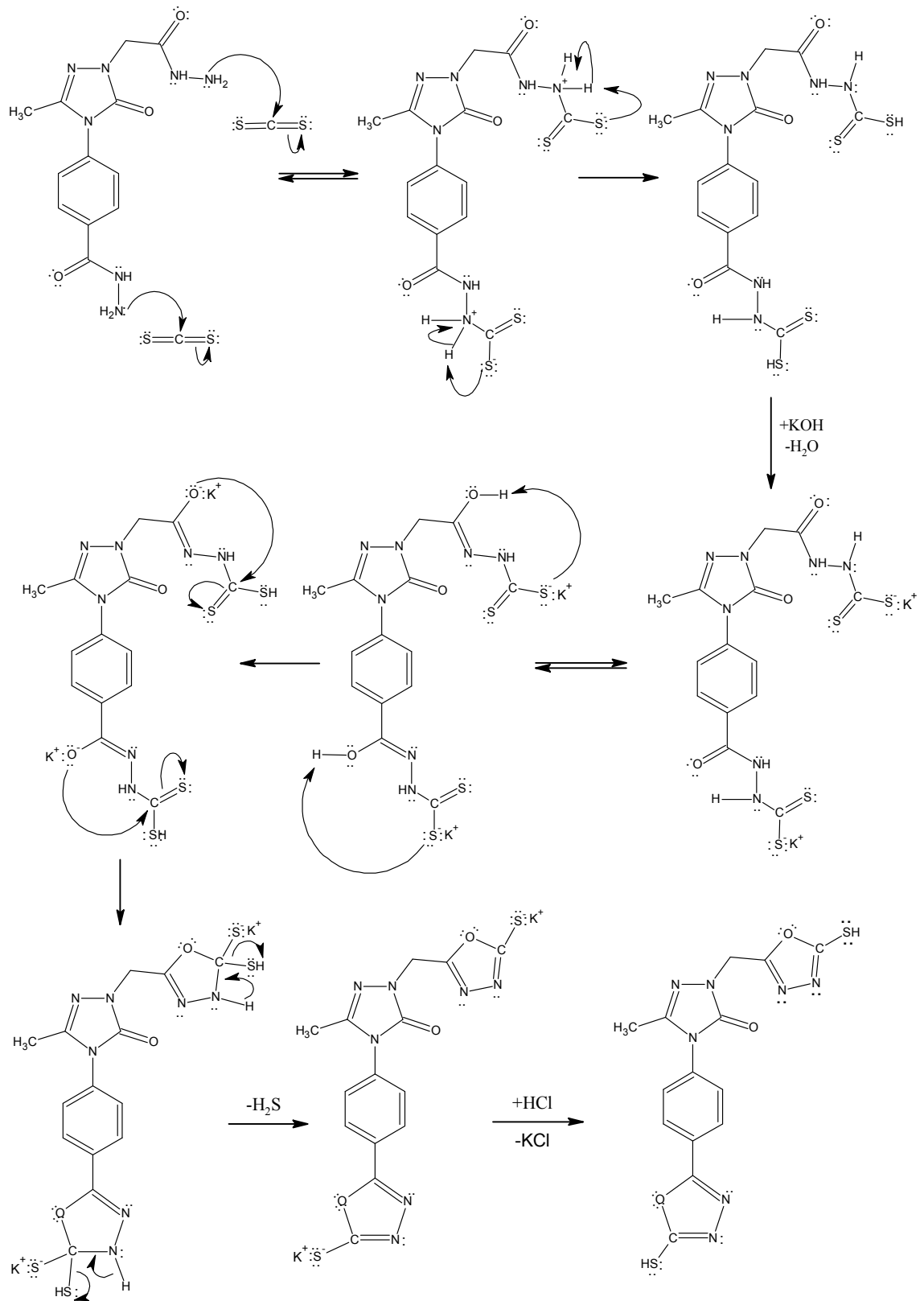
Bileşik 4'ün ¹³C-NMR spektrum verileri incelendiğinde, oksadiazol halkasında görülen –C=S grubu C'ları 178.10 ppm ve 177.62 ppm'de gelmektedir. Tautomeri sonucunda varolan –C-SH grubu C'ları 165.80 ppm ve 165.37 ppm'de gelmektedir. 159.75 ppm ve 158.88 ppm'de gelen pikler ise oksadiazol halkasında varolan –C=N grubu C'larına aittir. 152.49 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. Triazol halkasında bulunan C=N karbonu ise 143.87 ppm'de gelmiştir. Triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri ise 127.17-142.71 ppm'de görülmektedir. Metilen grubu C ise 46.35 ppm'de ve metil grubu C'unun ise 12.32 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 3. 18. Bileşik 4'ün kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 4'ün kütle spektrumunda $390.06 [M+1]^+$ ve $411.99 [M+Na]^+$ pikleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 4'ün beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 4'ün bazık ortamda karbon disülfür ile reaksiyonu, yapıda yer alan hidrazit grubunun 5-merkpto-1,3,4-oksadiazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış ve bu reaksiyona ilişkin mekanizma Şekil 3.19'da verilmiştir.



Şekil 3. 19. 5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol halkasının oluşum mekanizması

BİLEŞİK 5:

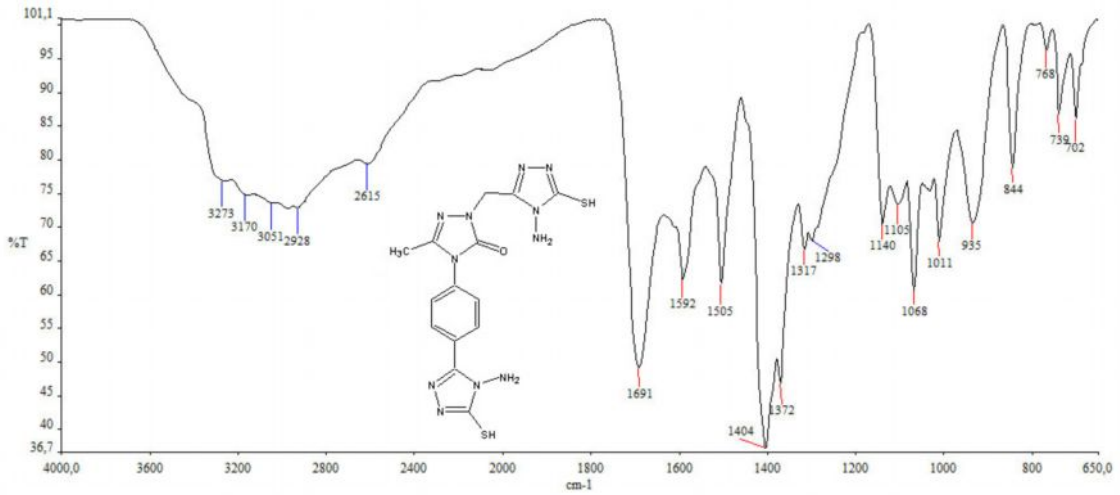
FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3273,3170 (2NH₂+2NH), 3051 (Aromatik-CH), 2928 (Alfatik-CH), 2615 (SH), 1691 (C=O), 1592 (C=N), 1140 (C=S).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 13.32, 13.22 (1H, s, SH), 10.15, 9.97 (1H, s, NH), 7.93-7.57 (6H, m, Aromatik-H), 4.93, 4.90 (2H, s, NH₂), 4.34 (2H, s, CH₂), 2.15 (3H, s, CH₃).

¹H NMR (D₂O) spektrum değerleri (δ , ppm): 7.94-7.42 (6H, m, Aromatik-H), 4.50 (2H, s, CH₂), 2.10 (3H, s, CH₃).

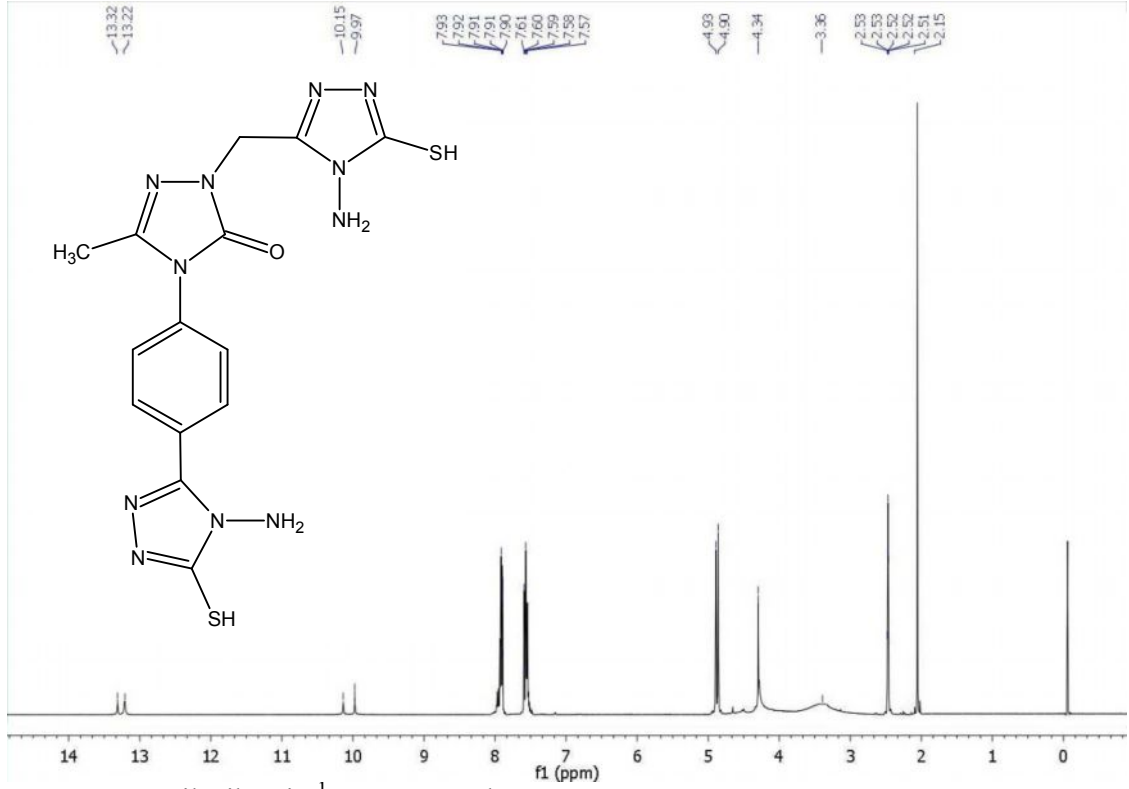
¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 180.36, 180.17 (C=S), 165.93, 165.84 (C-SH), 160.17, 157.88 (C=N_{triazol-3-tiyon}), 152.35 (C=O), 146.06 (C=N_{triazol-3-on}), 143.24, 135.54, 127.61, 125.46 (Aromatik-C), 46.40 (CH₂), 12.25 (CH₃).

MS: 418.09 [M+H]⁺.



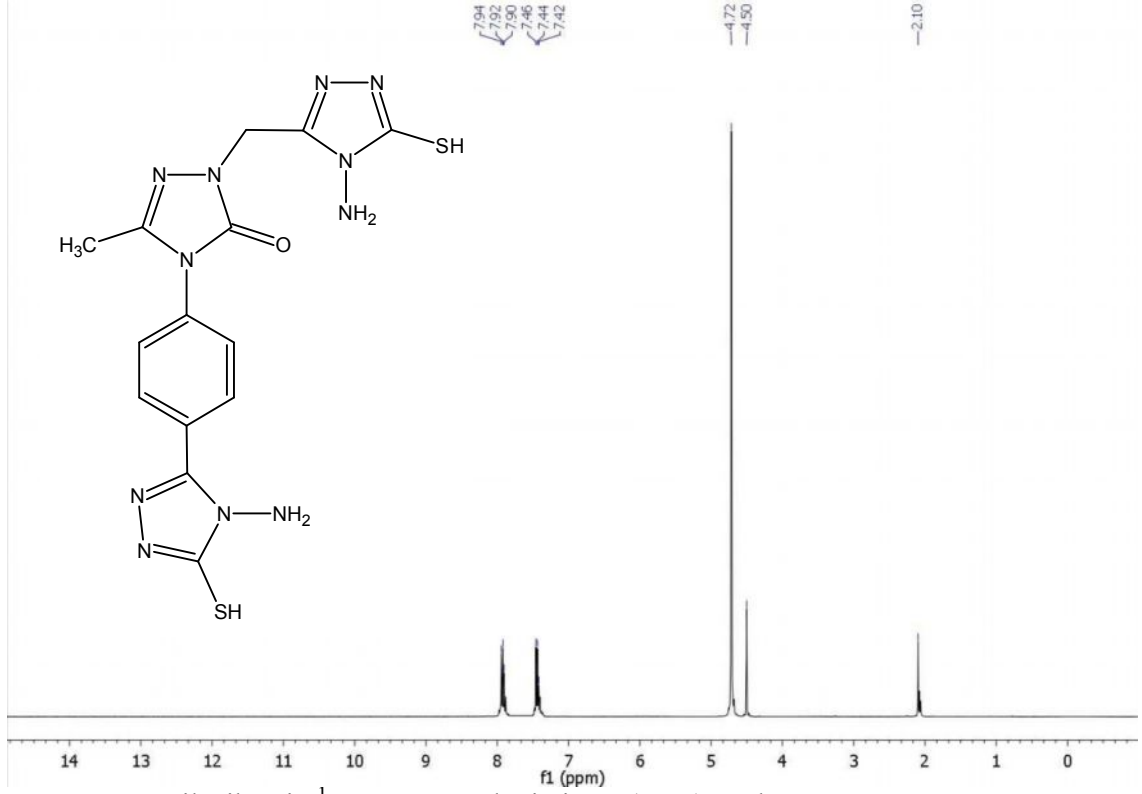
Şekil 3. 20. Bileşik 5'in IR spektrumu

Bileşik 5'in IR spektrumu, bileşik 4'ün IR spektrumu ile karşılaştırıldığında, reaksiyon sonucu yapıya -NH₂ grubunun geldiğini, bu değer de IR'de 3273 cm⁻¹'de gelmektedir. Ayrıca 3170 cm⁻¹'de -NH grubu piki ve 2746 cm⁻¹'de gelen -SH grubu piki görülmektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki 1691 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1592 cm⁻¹'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir. 1140 cm⁻¹'deki pik ise C=S pikine aittir.



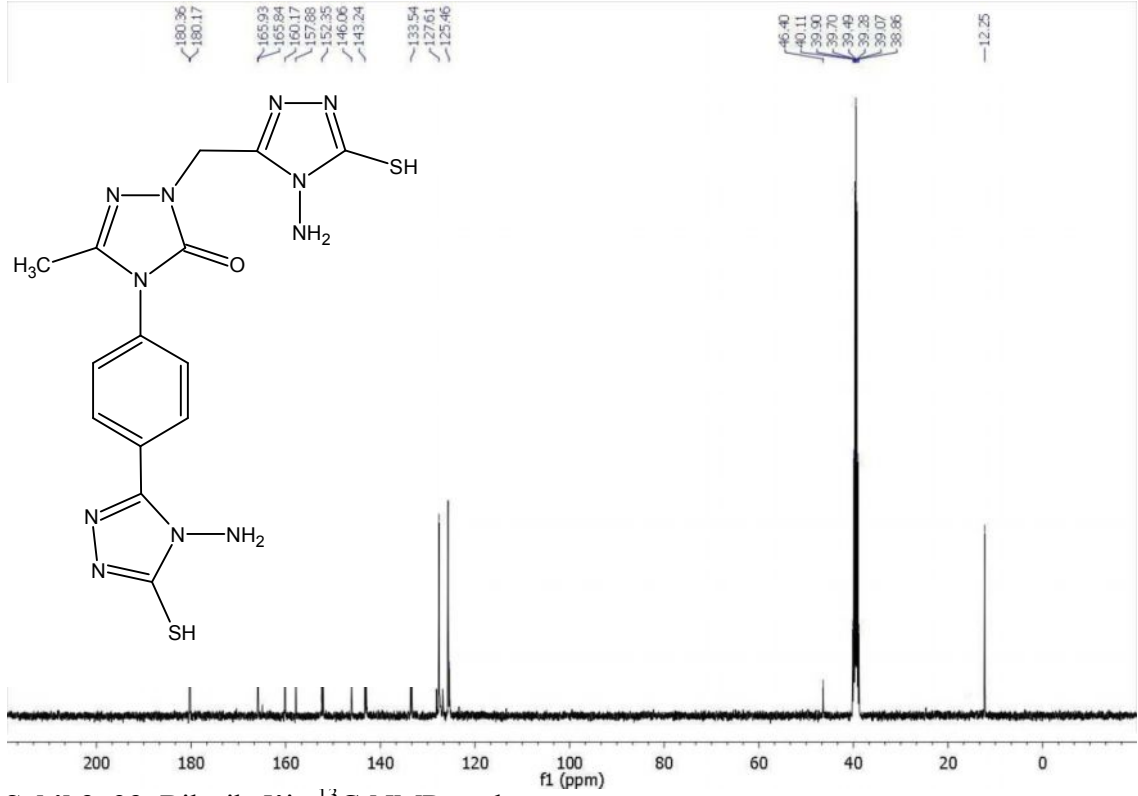
Şekil 3. 21. Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu

Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrum verileri incelendiğinde, $-\text{SH}$ grubu H'lerinin 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de, $-\text{NH}$ grubu H'lerinin ise 10.15 ppm ve 9.97 ppm'de geldiği görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 7.57-7.93 ppm aralığında multiplet olarak gelmektedir. Bunun yanında yapıda reaksiyon sonucunda 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen NH_2 grubu H'lerinin gelmesi yapıyı desteklemektedir. Bakıldığında 4.34 ppm'de gelen singlet piki, yapıda triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H'lerine ait piktir. 2.15 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



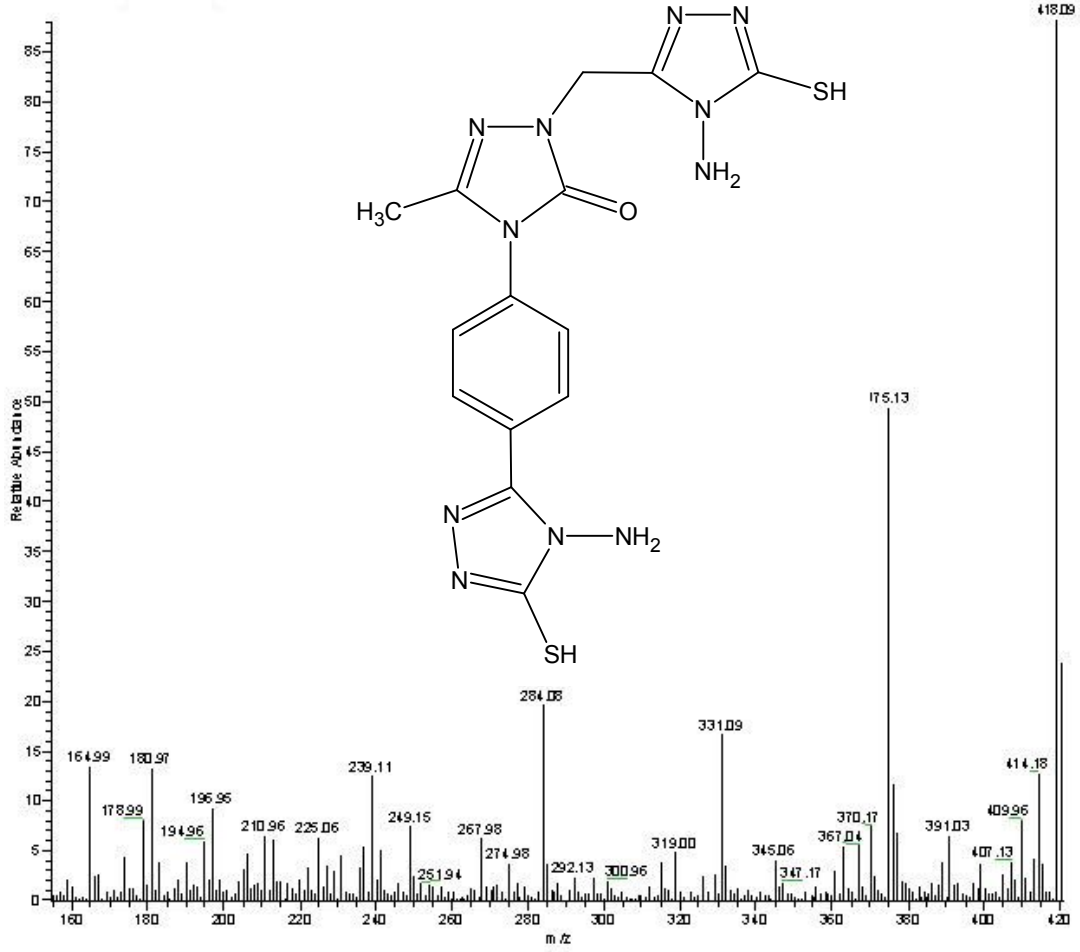
Şekil 3. 22. Bileşik 5'in $^1\text{H-NMR}$ yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu

Bileşik 5'in $^1\text{H-NMR}$ spektrum verilerinde görülen $-\text{SH}$, $-\text{NH}$ ve $-\text{NH}_2$ grubu H'lerini daha kesin anlayabilmek için D_2O ile yer değiştirme yapıldı. 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de gelen $-\text{SH}$ piklerinin, 10.15 ppm ve 10.97 ppm'de gelen $-\text{NH}$ piklerinin ve 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen $-\text{NH}_2$ grubu H'lerinin kaybolduğu gözlenmiştir. Bu veriler de yapıyı destekler niteliktedir. Bileşik 4 için IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrum verilerinde $-\text{SH}$ ve $-\text{NH}$ gruplarının varlığından yapıda bir tautomeri olduğunu göstermektedir.



Şekil 3. 23. Bileşik 5'in ^{13}C -NMR spektrumu

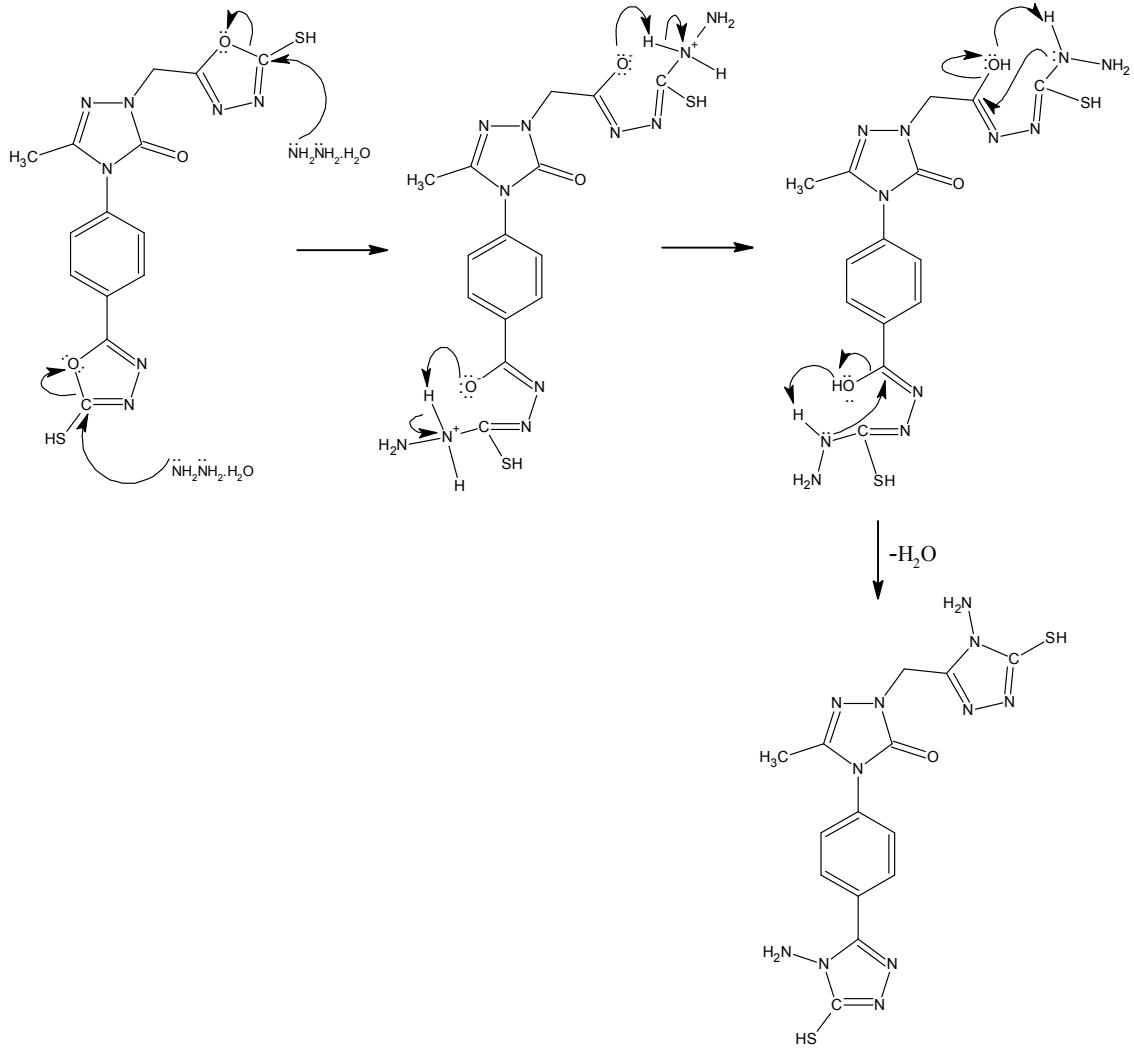
Bileşik 5'in ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 5-merkaptotriazol halkasında görülen $-\text{C}=\text{S}$ grubu C'ları 180.36 ppm ve 180.17 ppm'de gelmektedir. Tautomeri sonucunda varolan $-\text{C}-\text{SH}$ grubu C'ları 165.93 ppm ve 165.84 ppm'de gelmektedir. 160.17 ppm ve 158.88 ppm'de gelen pikler ise 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasında varolan $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'larına aittir. 152.35 ppm'de gelen pik ise triazol-3-on halkasındaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. Triazol halkasında bulunan $-\text{C}=\text{N}$ karbonu ise 146.06 ppm'de gelmiştir. Triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri ise 125.46-143.24 ppm'de görülmektedir. Metil grubu C ise 46.40 ppm'de ve metil grubu C'unun ise 12.25 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 3. 24. Bileşik 5'in kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 5'in Kütle spektrumunda 418.09 $[M+1]^+$ piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 5'in beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 4'ün hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda, 5-merkapt-1,3,4-oksadiazol halkasının 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmış, bileşik 5 elde edilmiştir. Bu reaksiyona ilişkin mekanizma Şekil 3.25'de verilmiştir.



Şekil 3. 25. 4-Amino-1,2,4-triazol-3-tiyol halkasının oluşum mekanizması

BİLEŞİK 6:

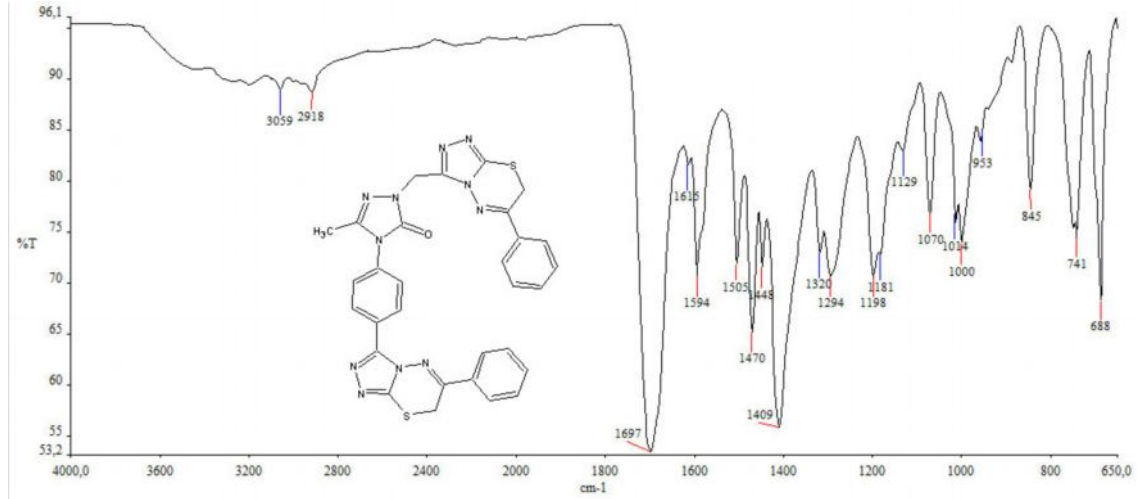
FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3059 (Aromatik-CH), 2918 (Alifatik-CH), 1697 (C=O), 1594 (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrum değerleri (δ , ppm): 8.12-7.40 (14H, m, Aromatik-H), 4.98, 4.92, 4.44 (2H, s, CH_2), 2.17 (3H, s, CH_3).

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) spektrum değerleri (δ , ppm): 8.10-7.43 (14H, m, Aromatik-H), 4.99, 4.90, 4.40 (2H, s, CH_2), 2.16 (3H, s, CH_3).

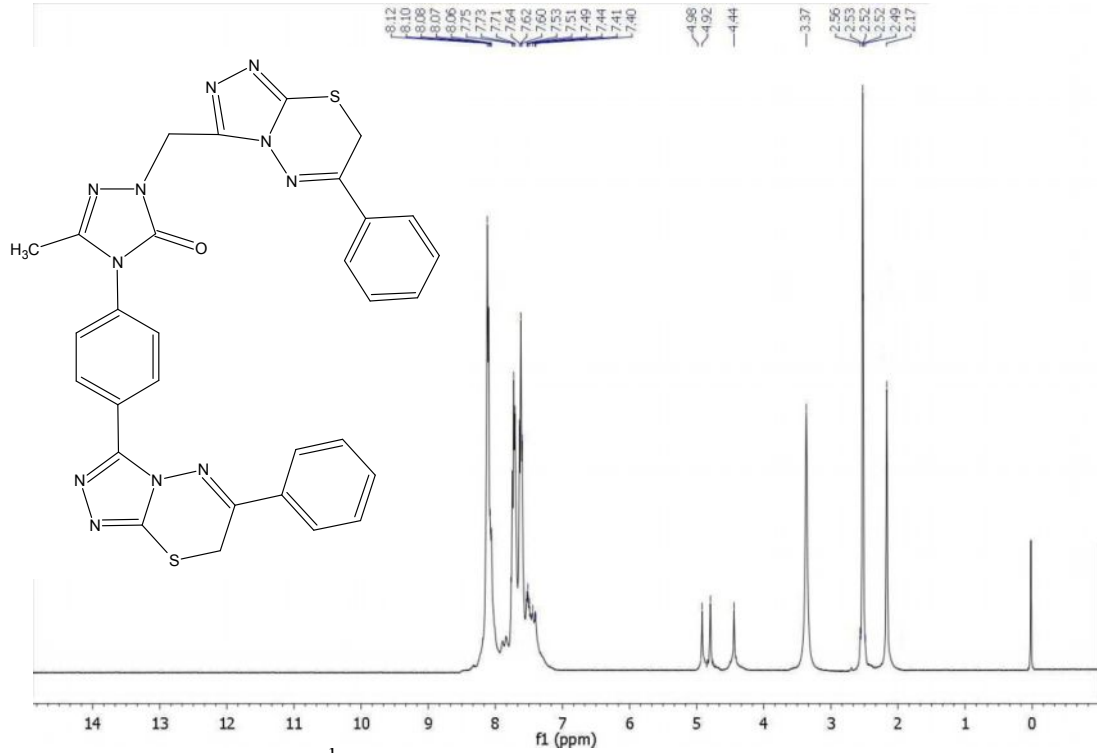
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) spektrum değerleri (δ , ppm): 164.46, 163.76 (-C-S_{tiyadiazin}), 152.27 (C=O), 150.88, 142.99, 135.77, 135.00, 134.02 (C=N), 132.02, 128.91, 128.79, 128.49, 128.43, 128.36, 127.76, 127.68, 127.65, 127.49 (Aromatik-C), 59.75, 55.80, 40.61 (CH_2), 12.32 (CH_3).

MS: 617.15 [M]⁺.



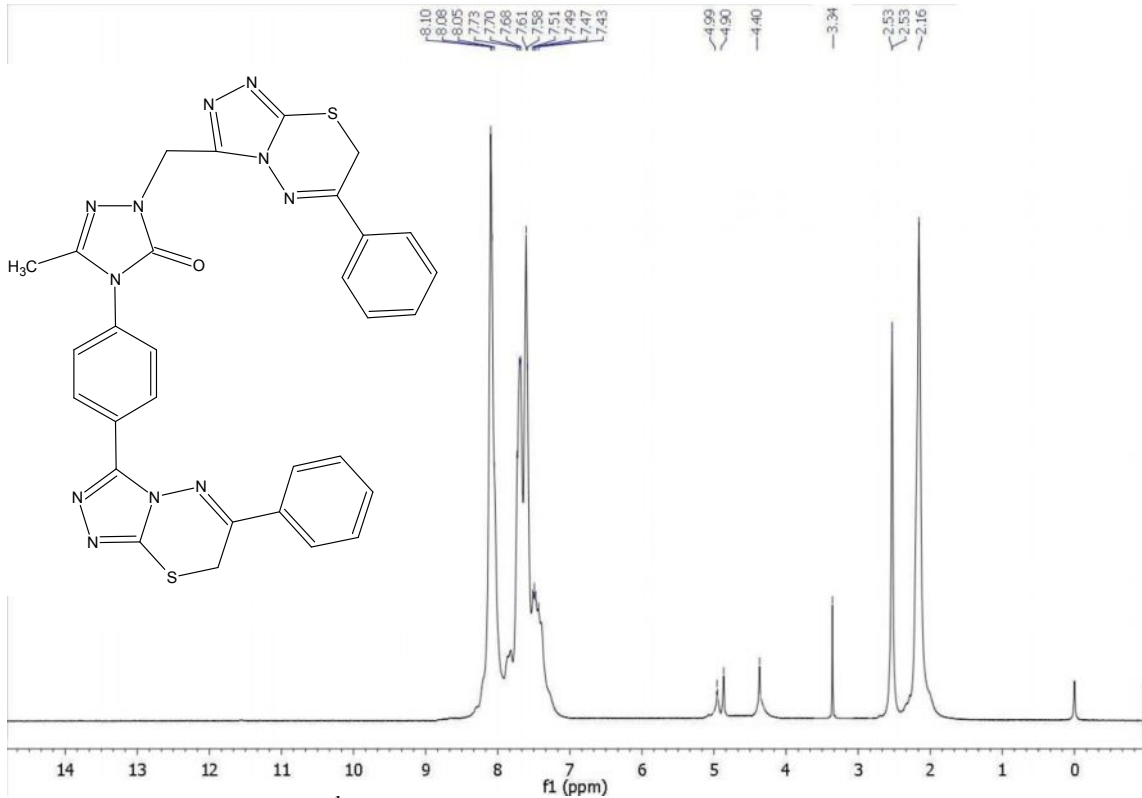
Şekil 3. 26. Bileşik 6'nın IR spektumu

Bileşik 6'nın yapısına bakıldığında, halka kapatma yapılarak triazol halkasına kaynaşmış tiyadiazin halkası elde edilmiştir. IR spektrumu incelendiğinde, bileşik 5'in IR spektrumunda görülen 3273 cm^{-1} 'de gelen -NH_2 grubunun, 3170 cm^{-1} 'de gelen -NH grubunun, 2746 cm^{-1} 'de gelen -SH grubunun ve 1140 cm^{-1} 'de gelen -C=S grubunun kaybolması yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki 1697 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1594 cm^{-1} 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



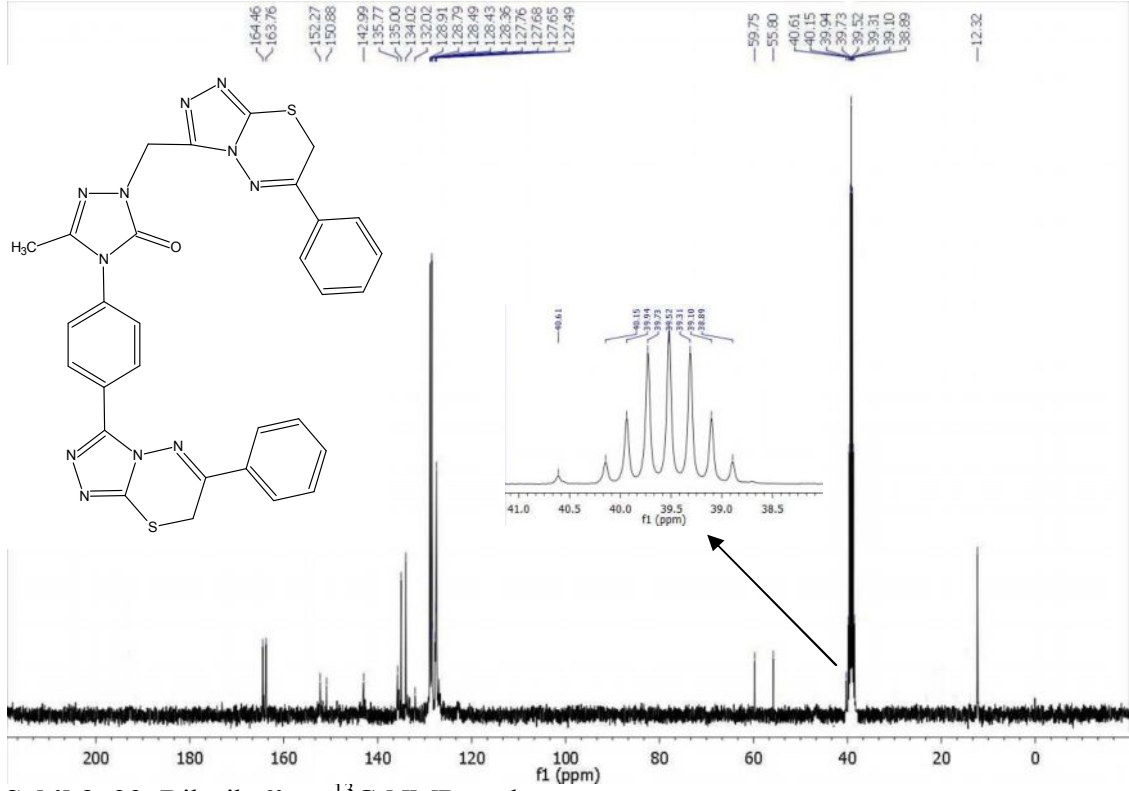
Şekil 3. 27. Bileşik 6'nın $^1\text{H-NMR}$ spektumu

Bileşik 6'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda görülen 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de gelen $-\text{SH}$ grubu H'lerinin, 10.15 ppm ve 9.97 ppm'de gelen $-\text{NH}$ grubu H'lerinin ve 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen NH_2 grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri ve yapıya katılan tiyadiazin halkasına bağlı fenil halkalarındaki H pikleri 7.40-8.12 ppm aralığında multipler olarak gelmektedir. 5 nolu bileşiğe göre bu aromatik bölgenin daha da karışık olduğu görülmektedir. Bunun yanında yapıda halka kapatılarak oluşan tiyadiazin halkasındaki metilen piklerinin ve triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H'leri 4.98 ppm, 4.92 ppm ve 4.44 ppm'de singlet olarak görülmektedir. 2.17 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



Şekil 3. 28. Bileşik 6'nın $^1\text{H-NMR}$ yerdeğiştirme (D_2O)spektrumu

Bileşik 6'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrum verilerinde görülen 4.98 ppm, 4.92 ppm'de gelen piklerin metilen grubu H'leri mi yoksa bileşik 5'te görülen $-\text{NH}_2$ grubu H'leri olduğunu kesin olarak anlayabilmek için D_2O ile yer değiştirme yapıldı. 4.98 ppm ve 4.92 ppm'de gelen piklerin kaybolmadığı dolayısıyla bu piklerin kesin olarak metilen grubu H'leri olduğu görülmektedir.



Şekil 3. 29. Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 5-merkaptotriazol halkasında görülen 180.36 ppm ve 180.17 ppm'de gelen $-\text{C}=\text{S}$ grubu C'larının ve tautomeri sonucunda görülen 165.93 ppm ve 165.84 ppm'de gelen $-\text{C}-\text{SH}$ grubu C'larının kaybolduğu görülmektedir. 164.46 ppm ve 163.76 ppm'de gelen pikler tiyadiazin halkasında görülen $-\text{C}-\text{S}$ grubu C'larına aittir. 152.27 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. Yapıda görülen $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'ları 150.88 ppm, 142.99 ppm, 135.77 ppm, 135.00 ppm ve 134.02 ppm'de gelmiştir. Bu piklerden 150.88 ppm ve 142.99 ppm'de gelen tiyadiazin halkasında görülen, 135.77 ppm'de gelen triazol halkasında metil grubunun bağlı olduğu C, 135.00 ppm ve 134.02 ppm'de gelen pikler ise kaynaşma yapmış triazol halkasındaki C piklerine ait olduğu anlaşılmaktadır. Bileşik 5'e göre bu piklerin sayısının artması yapıyı desteklemektedir. Ayrıca triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri ve tiyadiazin halkasına bağlı bulunan fenil halkası C'ları 127.49-132.02 ppm'de görülmektedir. Aromatik C'ların sayısının artması beklenen bir durumdur. Metilen grubu C ise 59.75 ppm, 55.80 ppm ve 40.61 ppm'de gelmiştir ve yine burada da metilen C'larının sayısının artması yapıyı destekler niteliktedir. Metil grubu C'unun ise 12.32 ppm'de geldiği görülmektedir.

Ayrıca bileşik 6'nın kütle spektrumunda 617.15 [M]⁺ piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 6'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

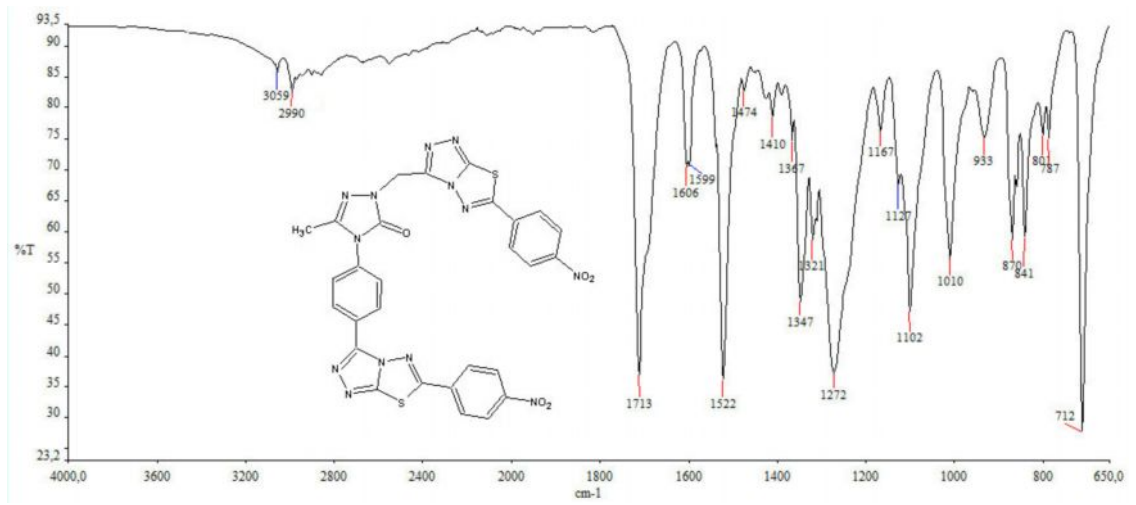
BİLEŞİK 7:

FTIR v_{max}/cm⁻¹: 3059 (Aromatik-CH), 2990 (Alifatik-CH), 1713 (C=O), 1606 (C=N), 1522 (C-NO₂).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 8.52-7.67 (12H, m, Aromatik-H), 4.53 (2H, s, CH₂), 2.17 (3H, s, CH₃).

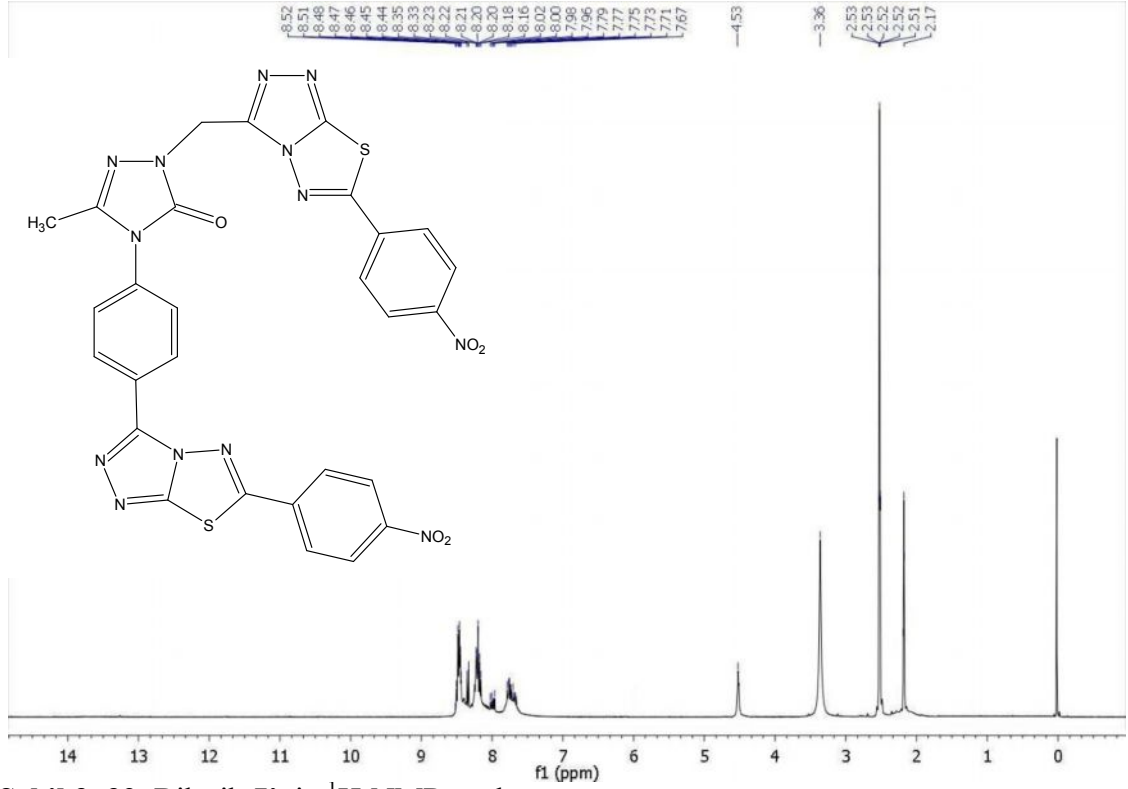
¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 165.77, 165.19 (N-C-S_{tiyadiazol}), 164.97, 163.47 (C=N_{tiyadiazol}), 153.77 (C=O), 149.64, 149.36, 143.42, 142.60 (C=N_{triazol}), 134.38, 130.67, 129.33, 129.05, 128.52, 128.26, 127.73, 126.42, 124.74, 124.60, 123.70 (Aromatik-C), 42.44 (CH₂), 12.35 (CH₃).

MS: 679.09 [M]⁺.



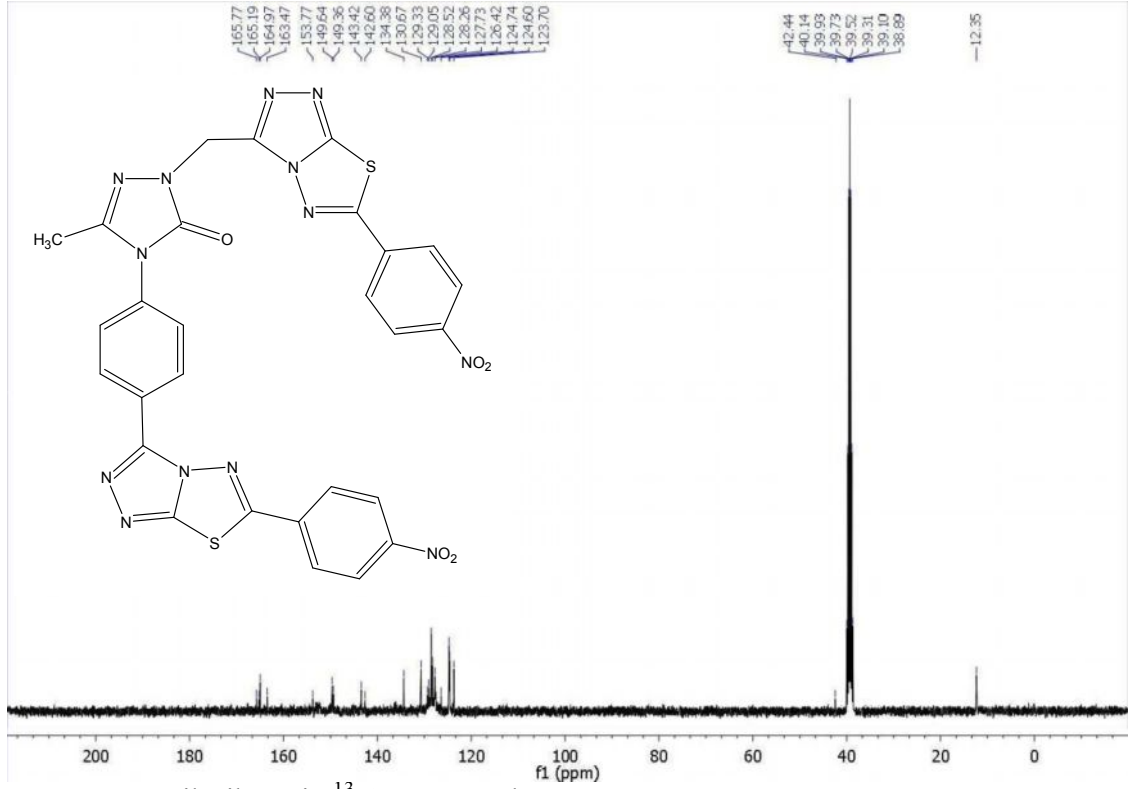
Şekil 3. 31. Bileşik 7'nin IR spektrumu

Bileşik 7'nin yapısına bakıldığında, halka kapatma yapılarak triazol halkasına kaynaşmış tiyadiazol halkası elde edilmiştir. IR spektrumu incelendiğinde, bileşik 5'in IR spektrumunda görülen 3273 cm⁻¹'de gelen -NH₂ grubunun, 3170 cm⁻¹'de gelen -NH grubunun, 2746 cm⁻¹'de gelen -SH grubunun ve 1140 cm⁻¹'de gelen -C=S grubunun kaybolması yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki 1713 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1606 cm⁻¹'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir. Ayrıca yapıda görülen -NO₂ grubunun gerilme titreşimleri 1522 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir.



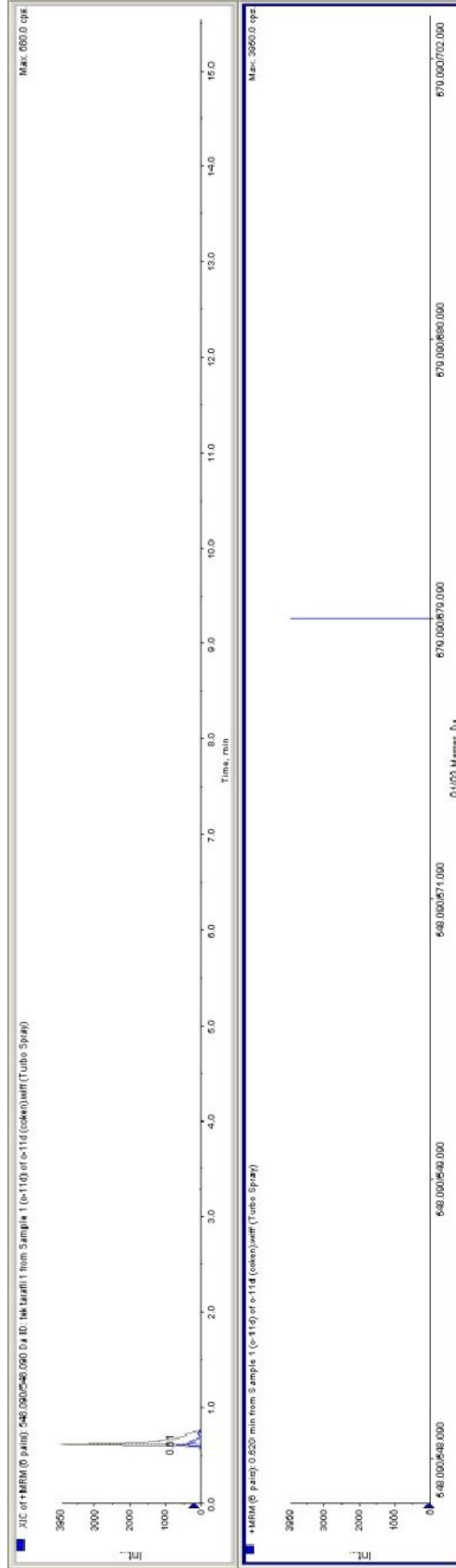
Şekil 3. 32. Bileşik 7'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bileşik 7'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'te görülen 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de gelen $-\text{SH}$ grubu H'lerinin, 10.15 ppm ve 9.97 ppm'de gelen $-\text{NH}$ grubu H'lerinin ve 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen NH_2 grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri ve yapıya katılan tiyadiazol halkasına bağlı fenil halkalarındaki H pikleri 7.67-8.52 ppm aralığında multipler olarak gelmektedir. Bileşik 5'e göre bu aromatik bölgenin daha aşağı alana kaydığı bunun sebebi de aromatik halkaya $-\text{NO}_2$ grubunun bağlı olmasıdır. Ayrıca bu bölgedeki piklerin daha da çok olduğunun görülmesi yapıyı desteklemektedir. Triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H piki 4.53 ppm'de singlet olarak görülmektedir. 2.17 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



Şekil 3. 33. Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 5-merkaptotriazol halkasında görülen 180.36 ppm ve 180.17 ppm'de gelen $-\text{C}=\text{S}$ grubu C'larının ve tautomeri sonucunda görülen 165.93 ppm ve 165.84 ppm'de gelen $-\text{C}-\text{SH}$ grubu C'larının kaybolduğu görülmektedir. 165.77 ppm ve 165.19 ppm'de gelen pikler tiyadiazol halkasında görülen $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'larına aittir. 153.77 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. 164.97 ppm ve 163.47 ppm'de gelen pikler ise tiyadiazol halka yapısında görülen $-\text{C}-\text{S}$ grubu C'larına aittir. Spektrumda görülen 149.64 ppm, 149.36 ppm, 143.42 ppm ve 142.60 ppm'de gelen pikler, triazol halkasındaki $-\text{C}=\text{N}$ grubu C piklerine ait olduğu anlaşılmaktadır. 5 nolu bileşiğe göre bu piklerin sayısının artması yapımızı desteklemektedir. Ayrıca triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri ve tiyadiazol halkasına bağlı bulunan fenil halkası C'ları 123.70-134.38 ppm'de görülmektedir. Aromatik C'ların sayısının artması beklenen bir durumdur. Metilen grubu C ise 42.44 ppm'de gelmiştir ve metil grubu C'unun ise 12.35 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 3. 34. Bileşik 7'nin kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 7'nin kütle spektrumunda 679.09 [M]⁺ piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 7'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

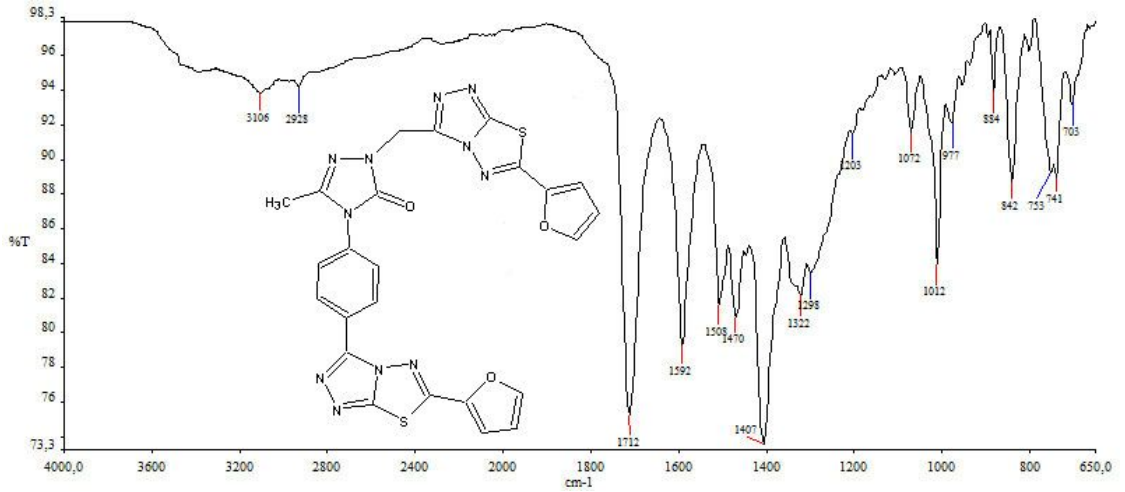
BİLEŞİK 8:

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3106 (Aromatik-CH), 2928 (Alifatik-CH), 1712 (C=O), 1592 (C=N).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 8.20-7.50 (8H, m, Aromatik-H), 6.88 (2H, m, CH_{füril}), 4.53 (2H, s, CH₂), 2.19 (3H, s, CH₃).

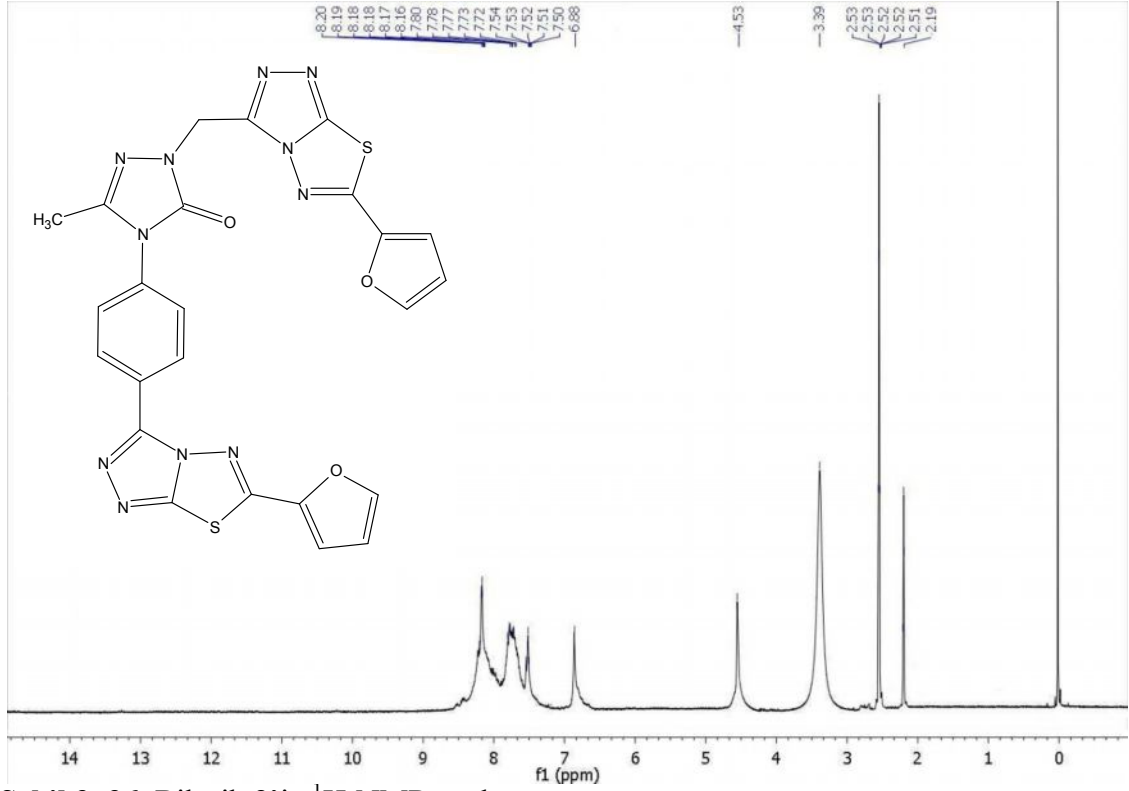
¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 156.64, 152.95 (C=N_{tiyadiazol}), 152.23 (C=O), 148.45, 147.82 (C-S_{tiyadiazol}), 143.26, 142.75 (C-O_{füril}), 142.68, 142.41, 142.37 (C=N), 130.43, 129.33, 128.04, 127.75, 127.70, 127.59, 126.40, 115.35, 113.39 (Aromatik-C), 42.41 (CH₂), 12.35 (CH₃).

MS: 569.08 [M]⁺.



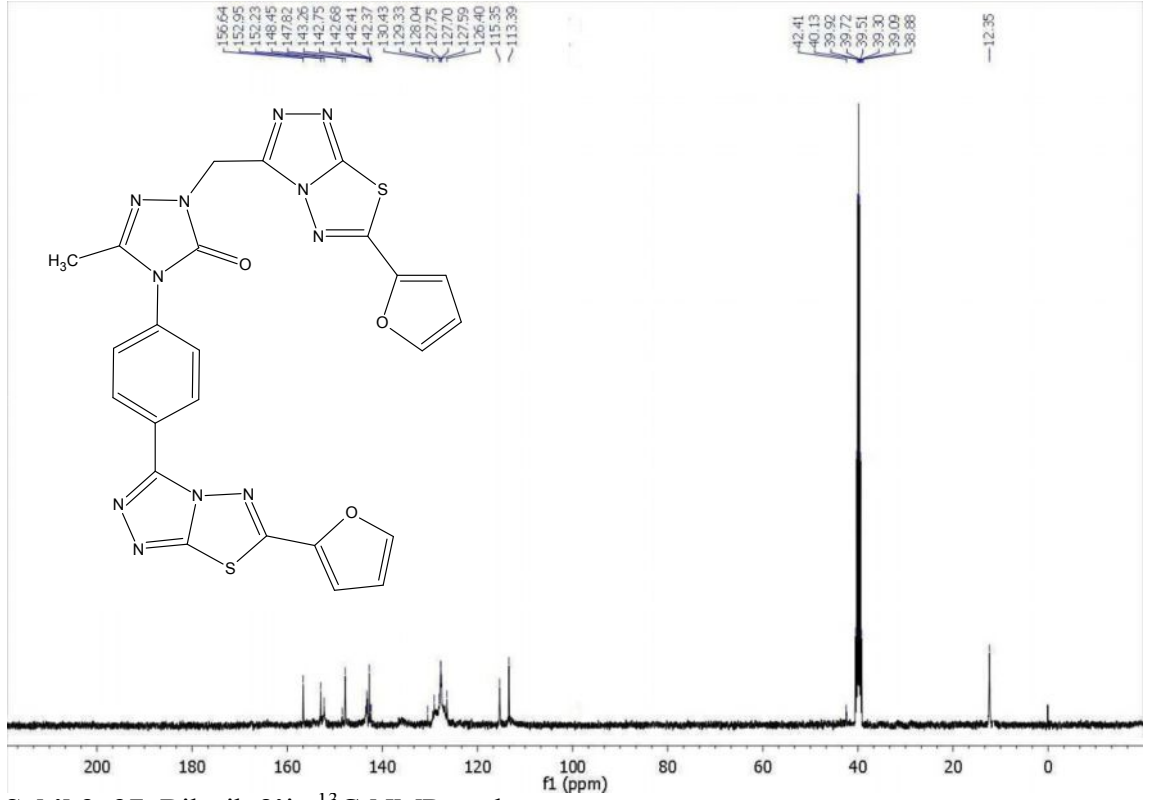
Şekil 3. 35. Bileşik 8'in IR spektrumu

Bileşik 8'in yapısına bakıldığında, halka kapatma yapılarak triazol halkasına kaynaşmış tiyadiazol halkası elde edilmiştir. IR spektrumu incelendiğinde, bileşik 5'in IR spektrumunda görülen 3273 cm⁻¹'de gelen -NH₂ grubunun, 3170 cm⁻¹'de gelen -NH grubunun, 2746 cm⁻¹'de gelen -SH grubunun ve 1140 cm⁻¹'de gelen -C=S grubunun kaybolması yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki 1712 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1592 cm⁻¹'deki pik triazol halkasındaki -C=N gerilme titreşimlerine aittir.



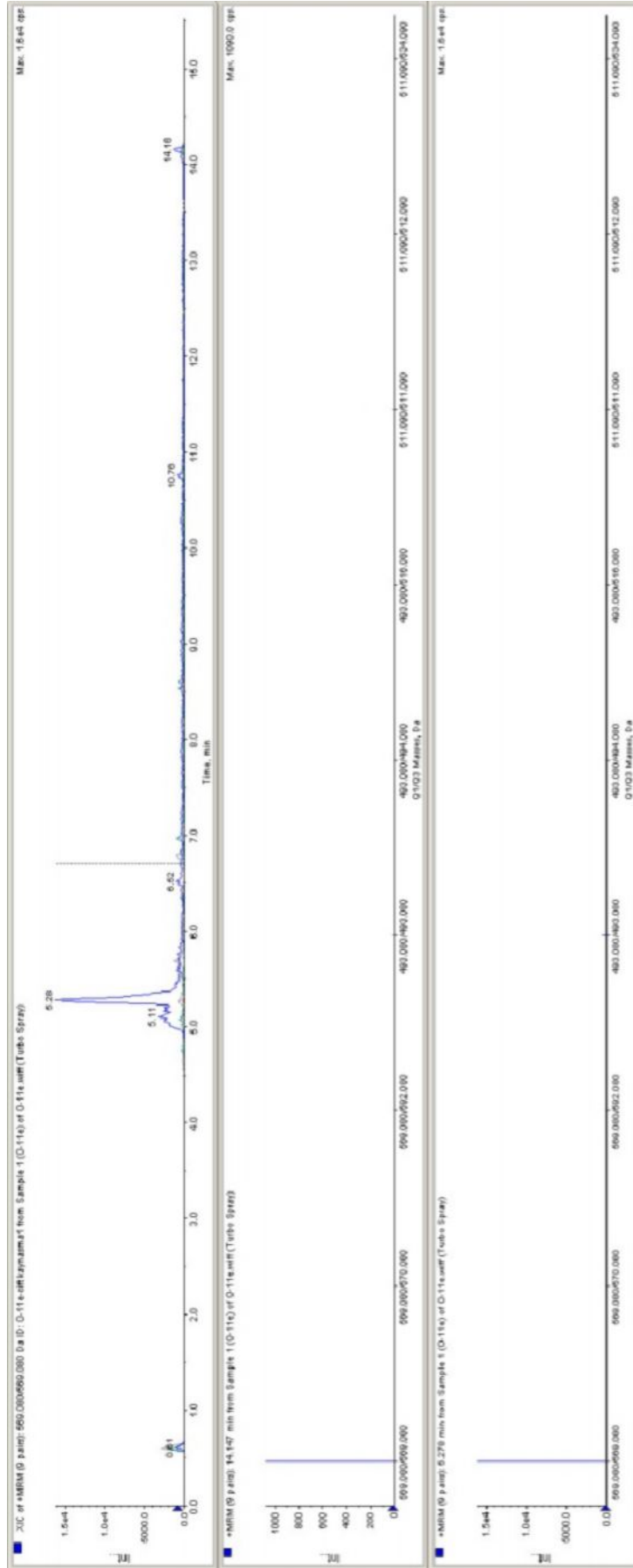
Şekil 3. 36. Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrumu

Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'te görülen 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de gelen $-\text{SH}$ grubu H'lerinin, 10.15 ppm ve 9.97 ppm'de gelen $-\text{NH}$ grubu H'lerinin ve 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen $-\text{NH}_2$ grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri ve yapıya katılan tiyadiazol halkasına bağlı furil halkalarındaki H piklerinin bir kısmı 7.50-8.20 ppm aralığında multipler olarak gelmektedir. Furil halkalarındaki H piklerinin bir kısmı da 6.88 ppm'de gelmiştir. Triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H piki 4.53 ppm'de singlet olarak görülmektedir. 2.19 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



Şekil 3. 37. Bileşik 8'in ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 8'in ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 5-merkaptotriazol halkasında görülen 180.36 ppm ve 180.17 ppm'de gelen $-\text{C}=\text{S}$ grubu C'larının ve tautomeri sonucunda görülen 165.93 ppm ve 165.84 ppm'de gelen $-\text{C}-\text{SH}$ grubu C'larının kaybolduğu görülmektedir. 156.64 ppm ve 152.95 ppm'de gelen pikler tiyadiazin halkasında görülen $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'larına aittir. 152.23 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. Ayrıca tiyadiazol halkasında bulunan $-\text{C}-\text{S}$ grubu C'ları 148.45 ppm ve 147.82 ppm'de geldiği görülmektedir. Yapıda görülen furil halkası $-\text{C}-\text{O}$ grubu C'ları 143.26 ppm ve 142.75 ppm'de gelmektedir. Triazol halkasındaki $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'ları ise 142.68 ppm, 142.41 ppm ve 142.37 ppm'de gelmiştir. Ayrıca triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri ve tiyadiazol halkasına bağlı bulunan furil halkası C'ları 113.39-142.68 ppm'de görülmektedir. Aromatik C'ların sayısının artması beklenen bir durumdur. Metilen grubu C ise 42.41 ppm'de gelmiştir ve metil grubu C'unun ise 12.35 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 3. 38. Bileşik 8'in kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 8'in kütle spektrumunda 569.08 [M]⁺ piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 8'in beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

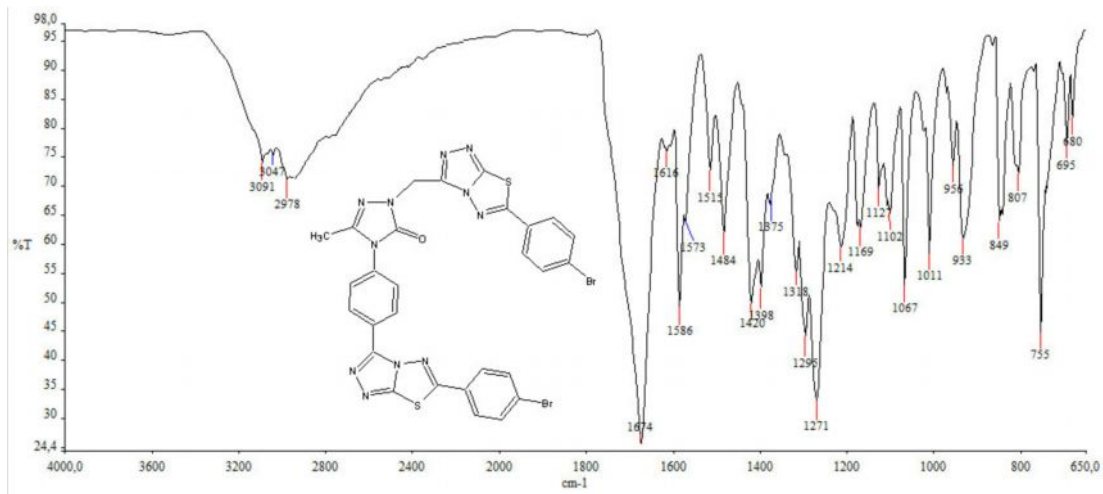
BİLEŞİK 9:

FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3091 (Aromatik-CH), 2978 (Alifatik-CH), 1674 (C=O), 1586 (C=N).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 7.90-7.67 (12H, m, Aromatik-H), 4.55 (2H, s, CH₂), 2.14 (3H, s, CH₃).

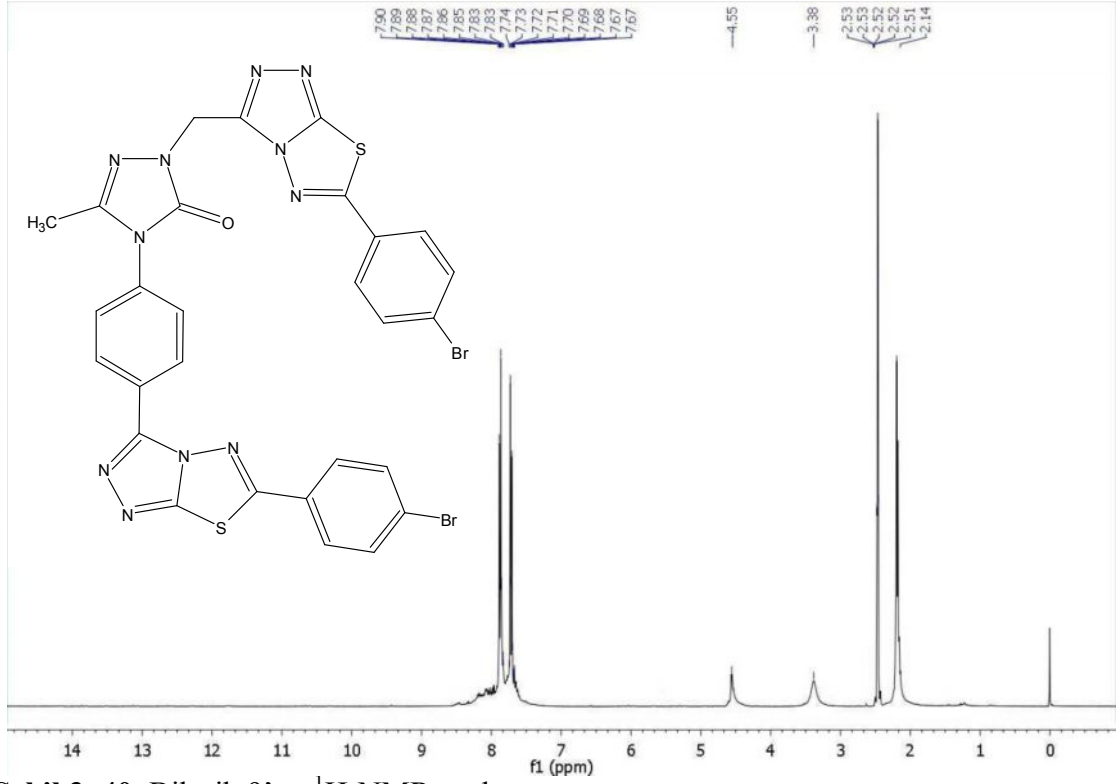
¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ , ppm): 165.91, 163.50 (C=N_{tiyadiazol}), 153.50 (C=O), 154.38, 143.42 (-C-S_{tiyadiazol}), 143.24, 132.68, 132.45 (C=N), 131.65, 130.43, 129.96, 128.84, 128.56, 127.99, 127.46, 126.85, 126.59, 126.38 (Aromatik-C), 42.41 (CH₂), 12.35 (CH₃).

MS: 744.94 [M]⁺.



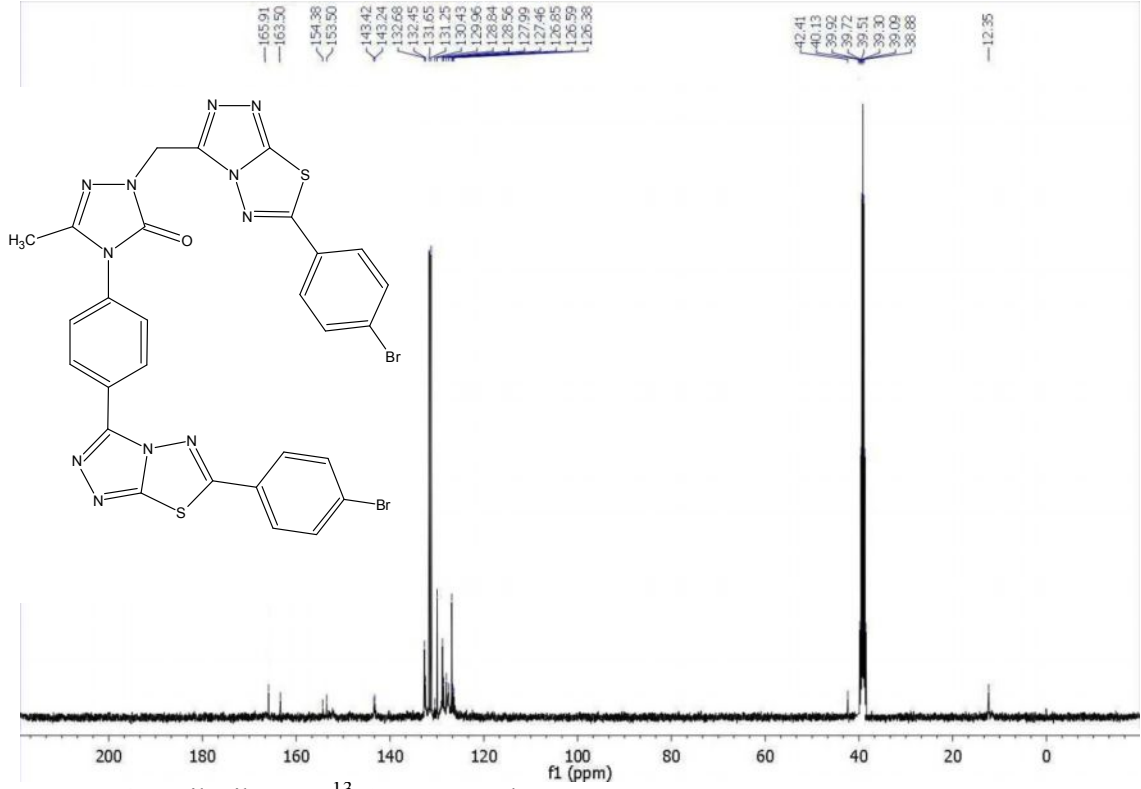
Şekil 3. 39. Bileşik 9'un IR spektrumu

Bileşik 9'un yapısına bakıldığında, halka kapatma yapılarak triazol halkasına kaynaşmış tiyadiazol halkası elde edilmiştir. IR spektrumu incelendiğinde, bileşik 5'in IR spektrumunda görülen 3273 cm⁻¹'de gelen -NH₂ grubunun, 3170 cm⁻¹'de gelen -NH grubunun, 2746 cm⁻¹'de gelen -SH grubunun ve 1140 cm⁻¹'de gelen -C=S grubunun kaybolması yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan triazol karbonil piki 1674 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1586 cm⁻¹'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



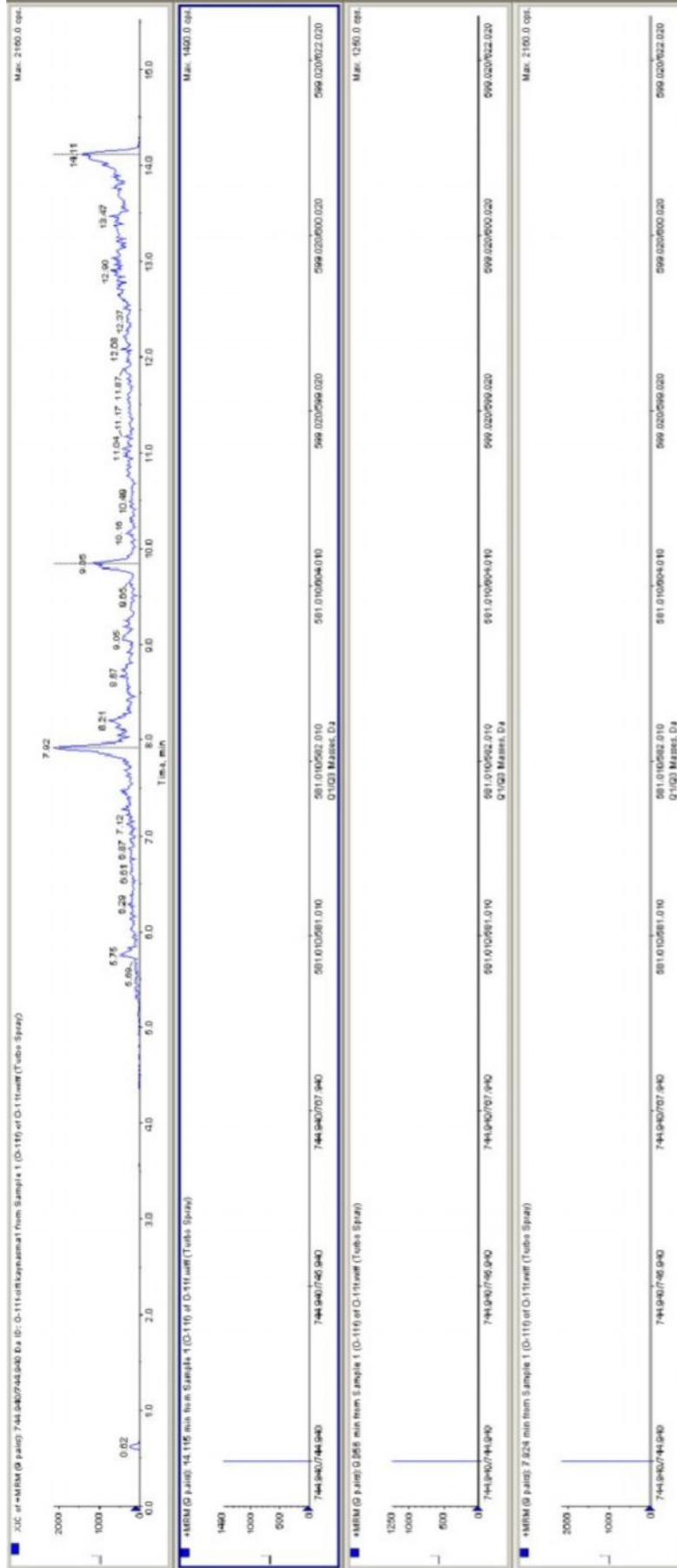
Şekil 3. 40. Bileşik 9'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bileşik 9'un $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'te görülen 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de gelen $-\text{SH}$ grubu H'lerinin, 10.15 ppm ve 9.97 ppm'de gelen $-\text{NH}$ grubu H'lerinin ve 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen NH_2 grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri ve yapıya katılan tiyadiazol halkasına bağlı fenil halkalarındaki H pikleri 7.67-7.90 ppm aralığında multiplet olarak gelmektedir. Triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H piki 4.55 ppm'de singlet olarak görülmektedir. 2.14 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



Şekil 3. 41. Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 5-merkaptotriazol halkasında görülen 180.36 ppm ve 180.17 ppm'de gelen $-\text{C}=\text{S}$ grubu C'larının ve tautomeri sonucunda görülen 165.93 ppm ve 165.84 ppm'de gelen $-\text{C}-\text{SH}$ grubu C'larının kaybolduğu görülmektedir. 165.91 ppm ve 163.50 ppm'de gelen pikler tiyadiazol halkasında görülen $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'larına aittir. 153.50 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. 154.38 ppm ve 143.42 ppm'de gelen pikler ise tiyadiazol halka yapısında görülen $-\text{C}-\text{S}$ grubu C'larına aittir. Spektrumda görülen 143.24 ppm, 132.68 ppm ve 132.45 ppm'de gelen pikler, triazol halkasındaki $-\text{C}=\text{N}$ grubu C piklerine ait olduğu anlaşılmaktadır. 5 nolu bileşiğe göre bu piklerin sayısının artması yapımızı desteklemektedir. Ayrıca triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri ve tiyadiazol halkasına bağlı bulunan fenil halkası C'ları 126.38-131.65 ppm'de görülmektedir. Aromatik C'ların sayısının artması beklenen bir durumdur. Metil grubu C ise 42.41 ppm'de gelmiştir ve metil grubu C'unun ise 12.35 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 3. 42. Bileşik 9'un kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 9'un kütle spektrumunda 744.94 [M]⁺ piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 9'un beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

BİLEŞİK 10:

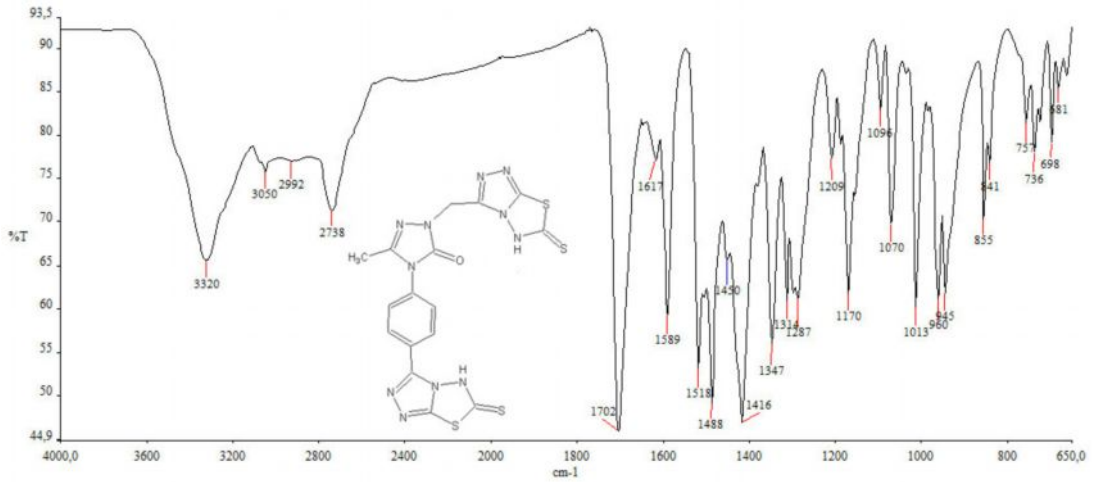
FTIR v_{max}/cm⁻¹: 3320 (NH), 3050 (Aromatik-CH), 2992 (Alifatik-CH), 2738 (SH), 1702 (C=O), 1589 (C=N), 1170 (C=S).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 14.06, 13.74 (1H, s, SH), 11.92, 11.70 (1H, s, NH), 8.06 (2H, d, J=8.8, Aromatik-H), 7.71 (2H, d, J=8.8, Aromatik-H), 4.46 (2H, s, CH₂), 2.16 (3H, s, CH₃).

¹H NMR (D₂O) spektrum değerleri (δ, ppm): 8.03 (2H, d, J=8.8, Aromatik-H), 7.65 (2H, d, J=8.8, Aromatik-H), 4.48 (2H, s, CH₂), 2.15 (3H, s, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 178.07, 177.55 (C=S), 166.60, 166.23(C-S_{tautomeri}), 159.78, 158.90(N-C-S_{tiyadiazol}), 152.21(C=O), 147.52, 143.88, 143.22 (C=N_{triazol}), 135.88, 135.62, 127.76, 127.20 (Aromatik-C), 46.23 (CH₂), 12.34 (CH₃).

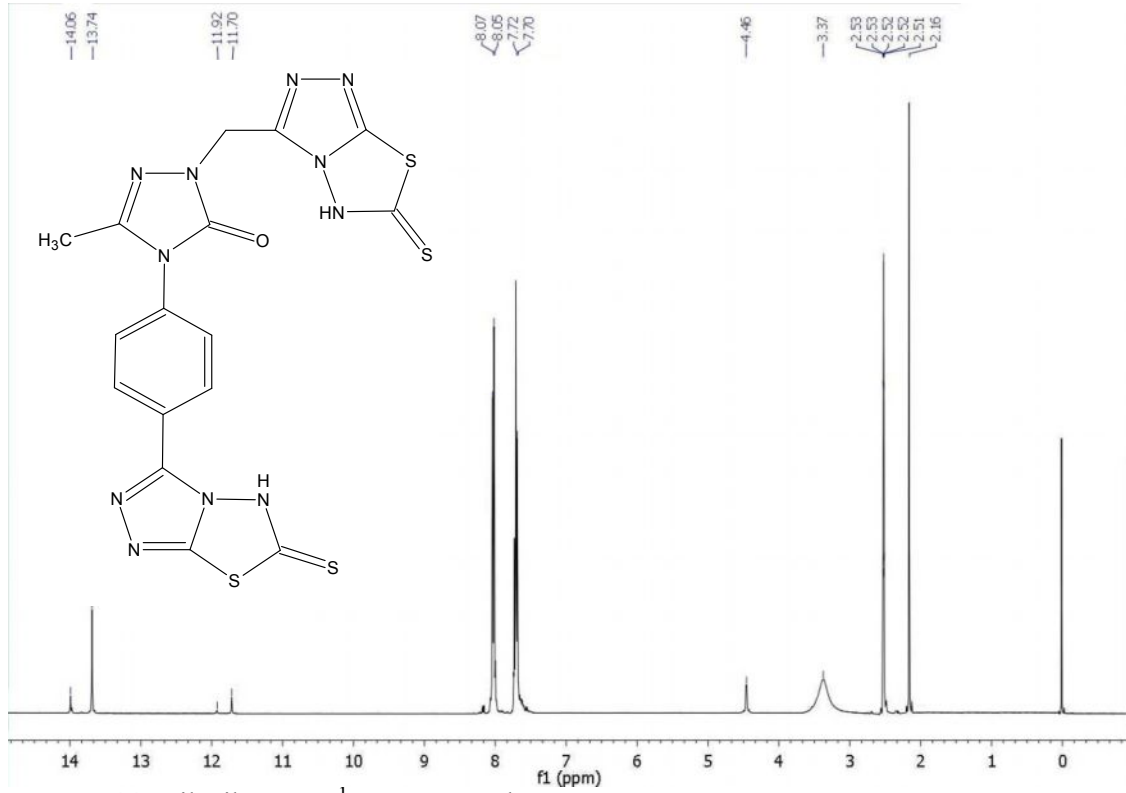
MS: 501.00 [M]⁺.



Şekil 3. 43. Bileşik 10'un IR spektrumu

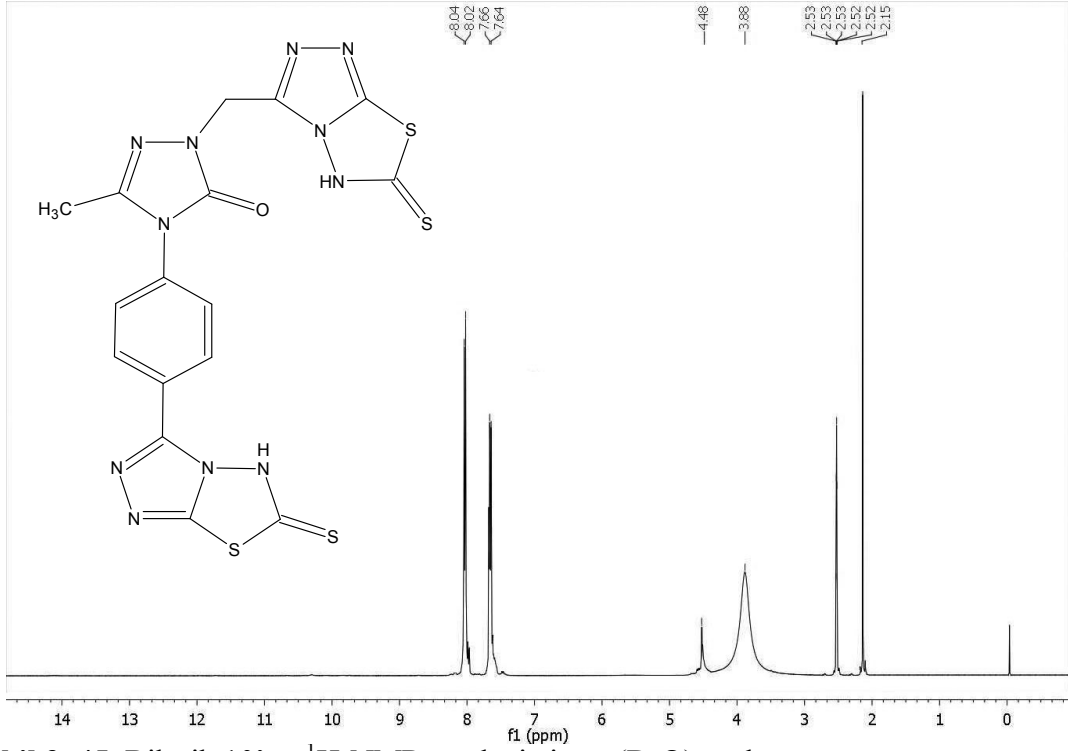
Bileşik 10'un yapısına bakıldığında, halka kapatma yapılarak triazol halkasına kaynaşmış tiyadiazol halkası elde edilmiştir. IR spektrumu incelendiğinde, bileşik 5'in IR spektrumunda görülen 3273 cm⁻¹'de gelen -NH₂ grubunun kaybolması, bunun yanında yapıda varolan -NH grubunun 3320 cm⁻¹'de, -SH grubunun 2738 cm⁻¹'de ve -C=S grubunun 1170 cm⁻¹'de gelmesi yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan

triazol karbonil piki 1702 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1589 cm^{-1} 'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



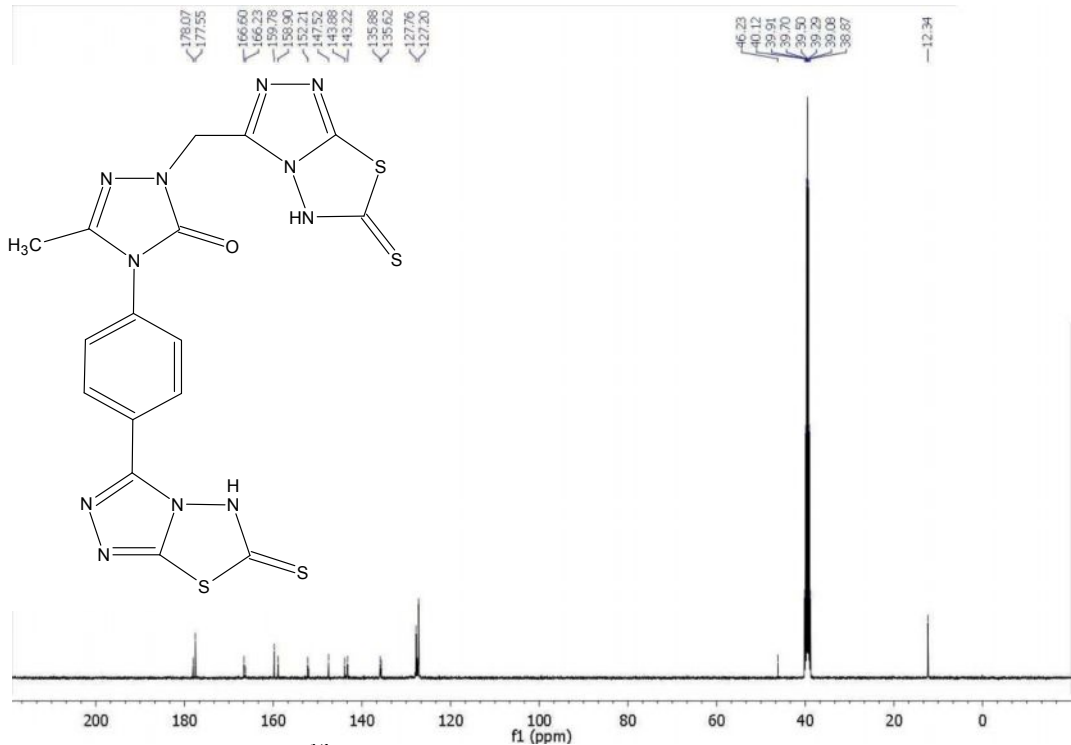
Şekil 3. 44. Bileşik 10'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Bileşik 10'un $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'te görülen 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen NH_2 grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir. Verilen incelendiğinde, 14.06 ppm ve 13.74 ppm'de gelen $-\text{SH}$ grubu H'lerinin, 11.92 ppm ve 11.70 ppm'de gelen $-\text{NH}$ grubu H'lerinin geldiği görülmektedir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 1-4 disüstitüe aromatik halkada beklenen AA'XX' sistemini vermektedir. Buna göre AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturan pikler dublet olarak 7.70-7.72 ppm arasında, XX' kısmını oluşturan pikler ise yine dublet olarak 8.05 ile 8.07 ppm arasında görülmektedir. Bu piklerde hesaplanan $J=8.8$ sabitlerinin aynı olması, AA'XX' sistemini desteklemektedir. Bunun triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H piki 4.46 ppm'de singlet olarak görülmektedir. 2.16 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



Şekil 3. 45. Bileşik 10'un ^1H -NMR yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu

Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrum verilerinde görülen $-\text{SH}$ ve $-\text{NH}$ grubu H'leri kesin olarak anlayabilmek için D_2O ile yer değiştirme yapıldı. 14.06 ppm ve 13.74 ppm'de gelen $-\text{SH}$ piklerinin ve 11.92 ppm ve 11.70 ppm'de gelen $-\text{NH}$ piklerinin kaybolduğu görülmektedir.



Şekil 3. 46. Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, 178.07 ppm ve 177.55 ppm'de gelen $-\text{C}=\text{S}$ grubu C'lerinin ve tautomeri sonucunda görülen 166.60 ppm ve 166.23 ppm'de gelen $-\text{C}-\text{SH}$ grubu C'lerinin geldiği görülmektedir. 159.78 ppm ve 158.90 ppm'de gelen pikler tiyadiazol halkasında görülen $-\text{N}-\text{C}-\text{S}$ grubu C'larına aittir. 152.21 ppm'de gelen pik ise triazol halkasındaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. Yapıda görülen $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'ları 147.52 ppm, 143.88 ppm ve 143.22 ppm'de gelmiştir. Ayrıca triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri 127.20-135.88 ppm'de görülmektedir. Metilen grubu C'unun 46.23 ve metil grubu C'unun ise 12.34 ppm'de geldiği görülmektedir.

Ayrıca bileşik 10'un kütle spektrumunda 501.00 [M]⁺ piki görülmektedir. Elde edilen verilerin bileşik 10'un beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

BİLEŞİK 11:

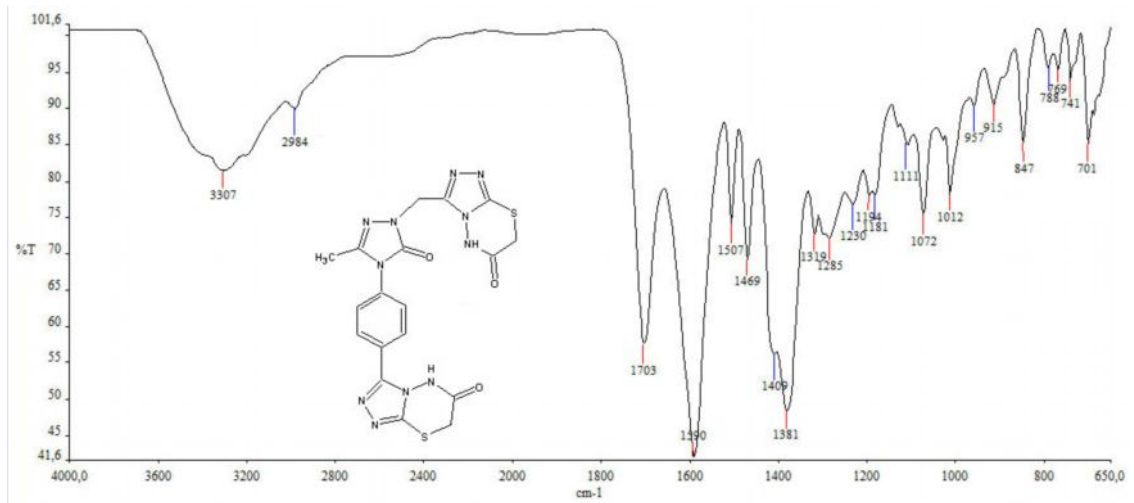
FTIR v_{max}/cm⁻¹: 3307 (NH), 2984 (Alifatik-CH), 1703 (C=O), 1590 (C=N).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 9.79, 9.42 (1H, s, NH), 8.12 (2H, d, J=8.4, Aromatik-H), 7.71 (2H, d, J=8.4, Aromatik-H), 4.86, 4.80, 4.36 (2H, s, CH₂), 2.17 (3H, s, CH₃).

¹H NMR (D₂O) spektrum değerleri (δ, ppm): 8.11 (2H, d, J=8.4, Aromatik-H), 7.68 (2H, d, J=8.4, Aromatik-H), 4.84, 4.80, 4.36 (2H, s, CH₂), 2.15 (3H, s, CH₃).

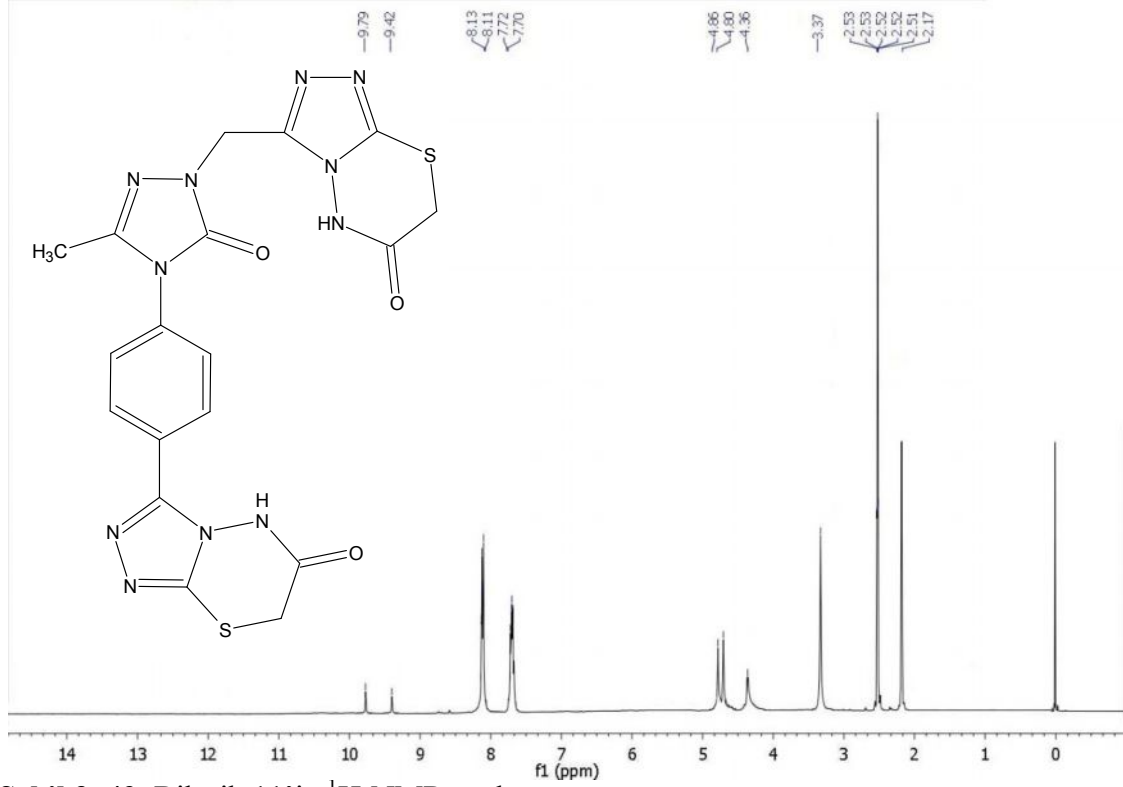
¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 165.39, 163.86 (N-C-S_{tiyadiazin}), 152.98, 152.09, 151.31 (C=O), 143.76, 143.05, 142.71 (C=N), 127.81, 127.77, 127.59, 127.37, 127.36 (Aromatik-C), 60.16, 52.79, 46.24 (CH₂), 12.30 (CH₃).

MS: 497.50 [M]⁺



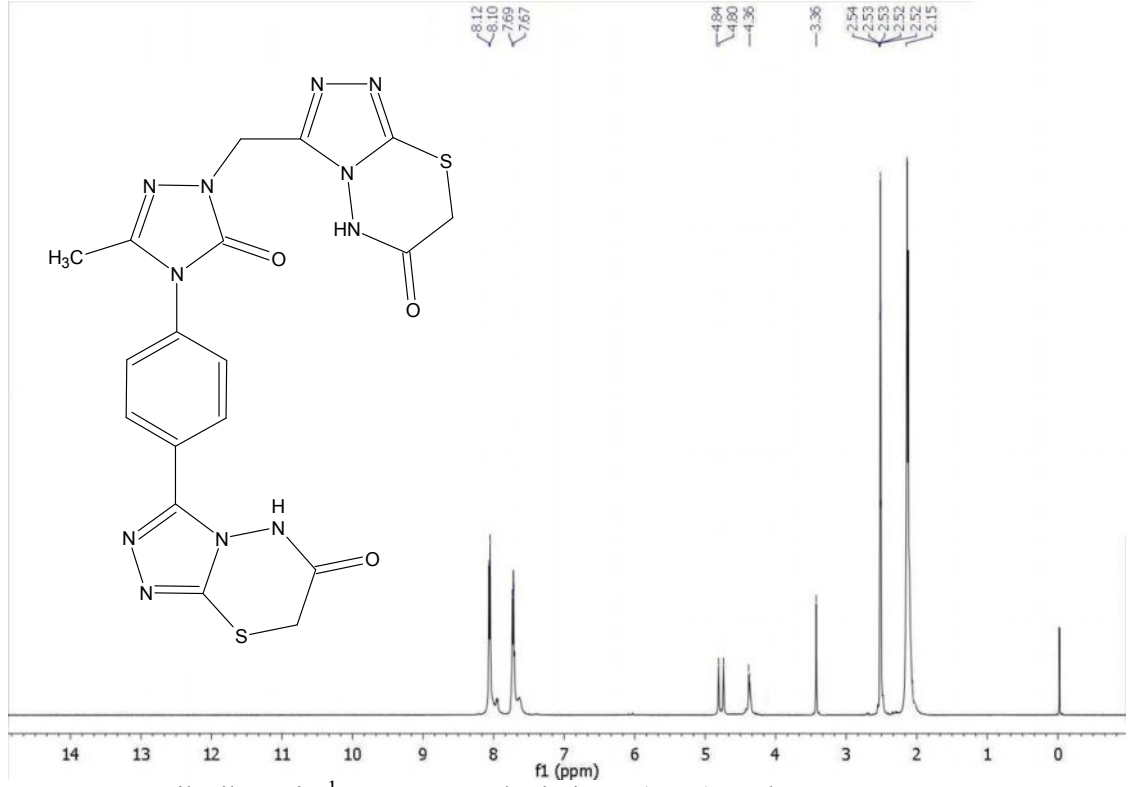
Şekil 3. 48. Bileşik 11'in IR spektrumu

Bileşik 11'in yapısına bakıldığında, halka kapatma yapılarak triazol halkasına kaynaşmış tiyadiazin halkası elde edilmiştir. IR spektrumu incelendiğinde, bileşik 5'in IR spektrumunda görülen 3273 cm⁻¹'de gelen -NH₂ grubunun, 2746 cm⁻¹'de gelen -SH grubunun ve 1140 cm⁻¹'de gelen -C=S grubunun kaybolması yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan -NH grubunun 3307 cm⁻¹'de ve triazol karbonil piki 1703 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1590 cm⁻¹'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



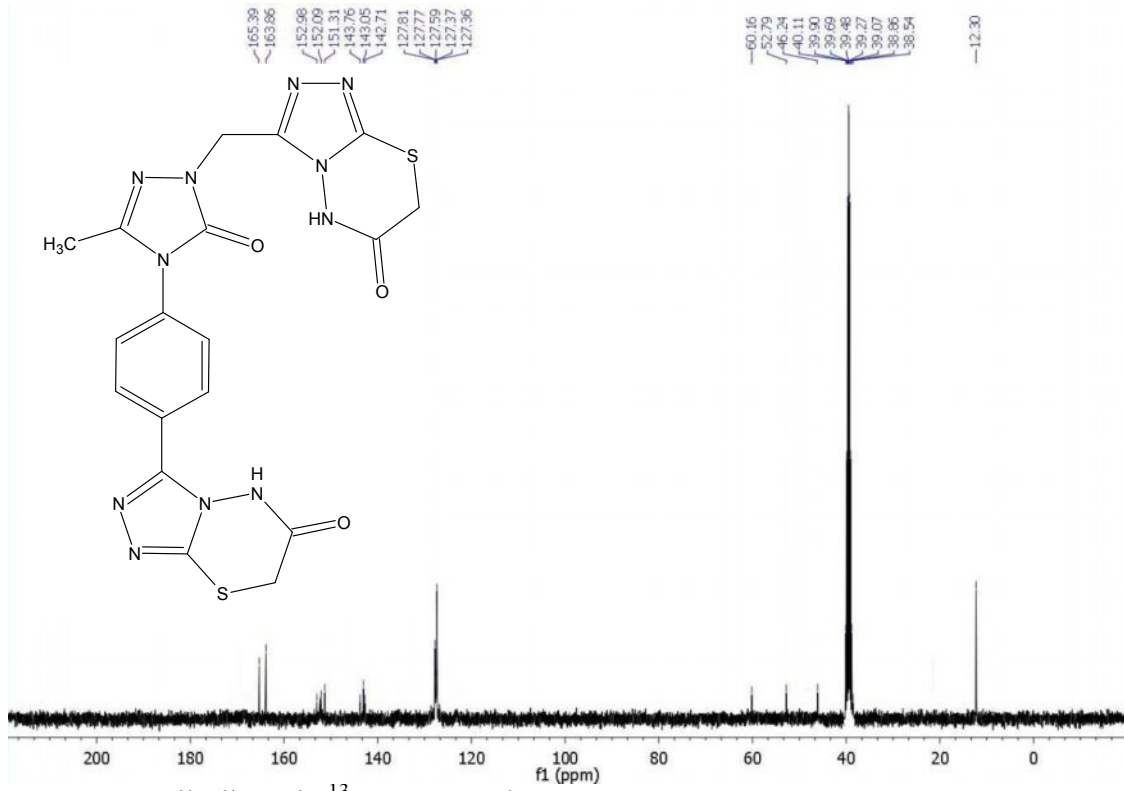
Şekil 3. 49. Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu

Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'te görülen 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de gelen $-\text{SH}$ grubu H'lerinin ve 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen NH_2 grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir. 9.79 ppm ve 9.42 ppm'de gelen pikler $-\text{NH}$ grubu H'lerine aittir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 1-4 disüstitüe aromatik halkada beklenen AA'XX' sistemini vermektedir. Buna göre AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturan pikler dublet olarak 7.70-7.72 ppm arasında, XX' kısmını oluşturan pikler ise yine dublet olarak 8.11 ile 8.13 ppm arasında görülmektedir. Bu piklerde hesaplanan $J=8.4$ sabitlerinin aynı olması, AA'XX' sistemini desteklemektedir. Bunun yanında yapıda halka kapatılarak oluşan tiyadiazin halkasındaki metilen piklerinin ve triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H'leri 4.86 ppm, 4.80 ppm ve 4.36 ppm'de singlet olarak görülmektedir. 2.17 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



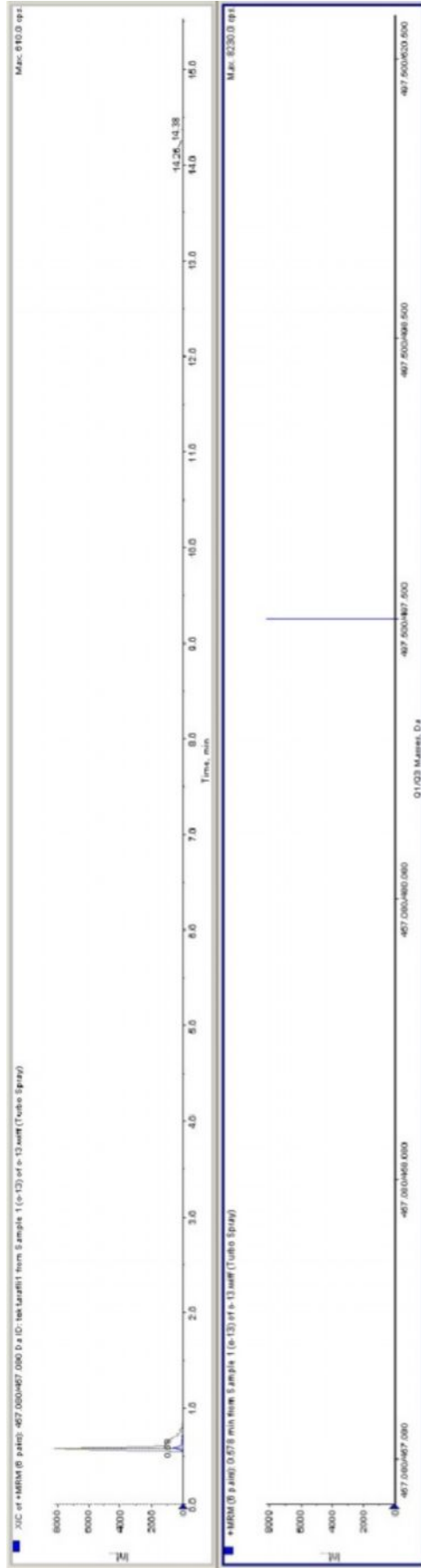
Şekil 3. 50. Bileşik 11'in ¹H-NMR yerdeğiştirme (D₂O) spektrumu

Bileşik 11'in ¹H-NMR spektrum verilerinde görülen –NH ve 4.86 ppm ile 4.80 ppm'de gelen piklerin metilen grubu H'leri mi yoksa bileşik 5'te görülen –NH₂ grubu H'leri olduğunu kesin olarak anlayabilmek için D₂O ile yer değiştirme yapıldı. 9.79 ppm ve 9.72 ppm'de gelen -NH piklerinin kaybolduğu ancak 4.86 ppm ile 4.80 ppm'de gelen piklerin kaybolmadığı dolayısıyla bu piklerin kesin olarak metilen grubu H'leri olduğu görülmektedir.



Şekil 3. 51. Bileşik 11'in ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 11'in ^{13}C -NMR spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'teki 5-merkaptotriazol halkasında görülen 180.36 ppm ve 180.17 ppm'de gelen $-\text{C}=\text{S}$ grubu C'lerinin ve tautomeri sonucunda görülen 165.93 ppm ve 165.84 ppm'de gelen $-\text{C}-\text{SH}$ grubu C'lerinin kaybolduğu görülmektedir. 165.39 ppm ve 163.86 ppm'de gelen pikler tiyadiazin halkasında görülen $-\text{C}-\text{S}$ grubu C'larına aittir. 152.98 ppm, 152.09 ppm ve 151.31 ppm'de gelen piklerin ise yapıdaki karbonil grubu C'una ait olduğu görülmektedir. Yapıya dahil olan tiyadiazin halkasındaki karbonil C'ları sayısının artması yapıyı destekler niteliktedir. Yapıda görülen $-\text{C}=\text{N}$ grubu C'ları 143.76 ppm, 143.05 ppm ve 142.71 ppm'de gelmiştir. Ayrıca triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri 127.36-127.81 ppm'de görülmektedir. Metilen grubu C ise 60.16 ppm, 52.79 ppm ve 46.24 ppm'de gelmiştir ve yine burada da metilen C'lerinin sayısının artması yapıyı destekler niteliktedir. Metil grubu C'unun ise 12.30 ppm'de geldiği görülmektedir.



Şekil 3. 52. Bileşik 11' in kütle spektrumu

Ayrıca bileşik 11'in kütle spektrumunda 497.50 [M]⁺ piki görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 11'in beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

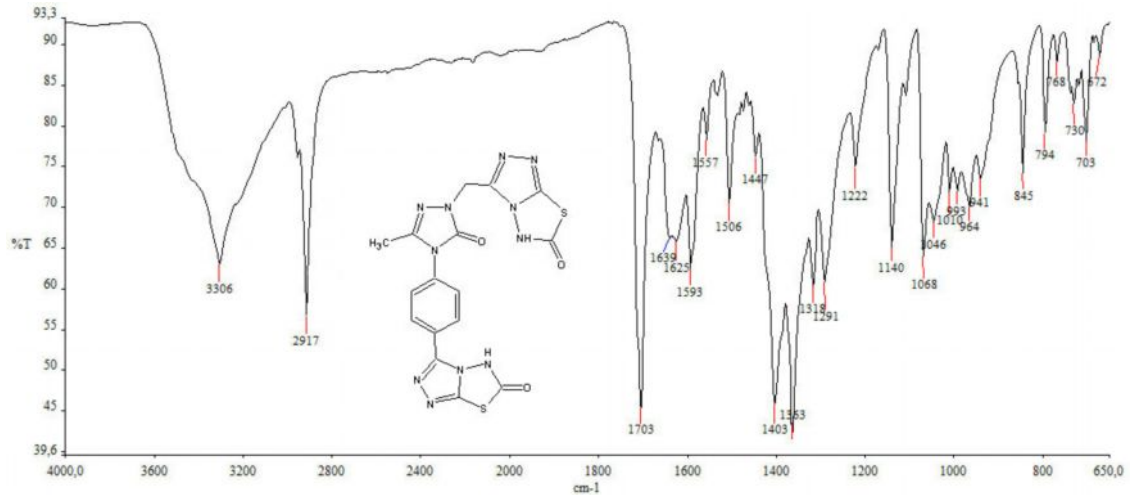
BİLEŞİK 12:

FTIR v_{max}/cm⁻¹: 3306 (NH), 2917(Alifatik-CH), 1703 (C=O), 1593 (C=N).

¹H-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 10.10, 9.80 (1H, s, NH), 8.05-7.54 (4H, m, Aromatik-H), 4.31 (2H, s, CH₂), 2.14 (3H, s, CH₃).

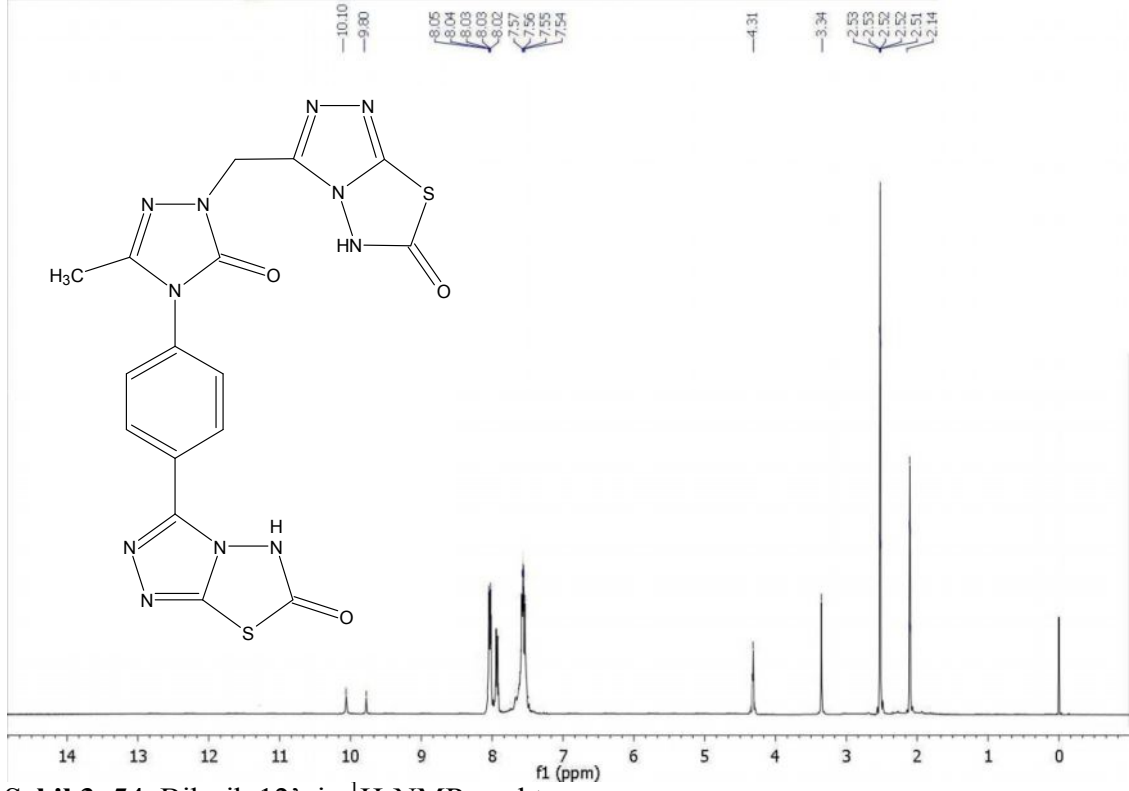
¹H NMR (D₂O) spektrum değerleri (δ, ppm): 8.03-7.54 (4H, m, Aromatik-H), 4.32 (2H, s, CH₂), 2.12 (3H, s, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆) spektrum değerleri (δ, ppm): 167.10, 166.46 (C=O_{tiyadiazol}), 156.02, 155.53 (C-S_{tiyadiazol}), 152.41 (C=O_{triazol}), 147.39, 143.41, 142.63 (C=N), 127.60, 127.42, 126.81, 126.57, 126.50, 126.05, 125.68 (Aromatik-C), 47.30 (CH₂), 12.24 (CH₃).



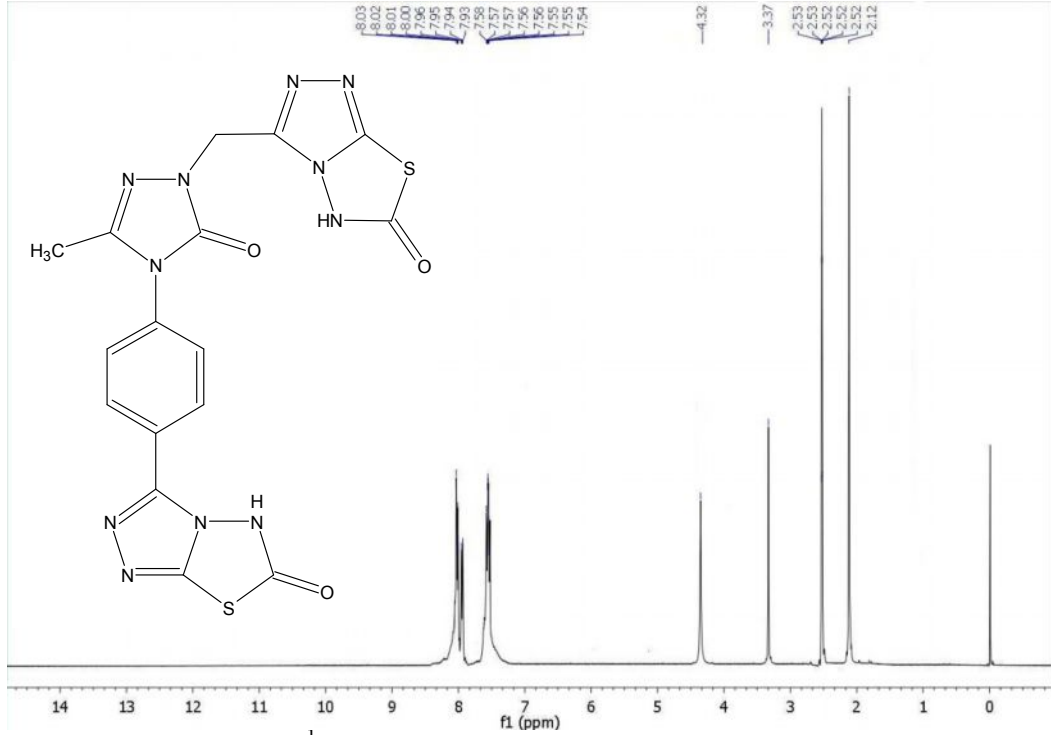
Şekil 3. 53. Bileşik 12'nin IR spektrumu

Bileşik 12'nin yapısına bakıldığında, halka kapatma yapılarak triazol halkasına kaynaşmış tiyadiazol halkası elde edilmiştir. IR spektrumu incelendiğinde, bileşik 5'in IR spektrumunda görülen 3273 cm⁻¹'de gelen -NH₂ grubunun, 2746 cm⁻¹'de gelen -SH grubunun ve 1140 cm⁻¹'de gelen -C=S grubunun kaybolması yapımızı desteklemektedir. Yapıda mevcut olan -NH grubunun 3306 cm⁻¹'de ve triazol karbonil piki 1703 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir. Yine veriler incelendiğinde 1593 cm⁻¹'deki pik triazol halkasındaki C=N gerilme titreşimlerine aittir.



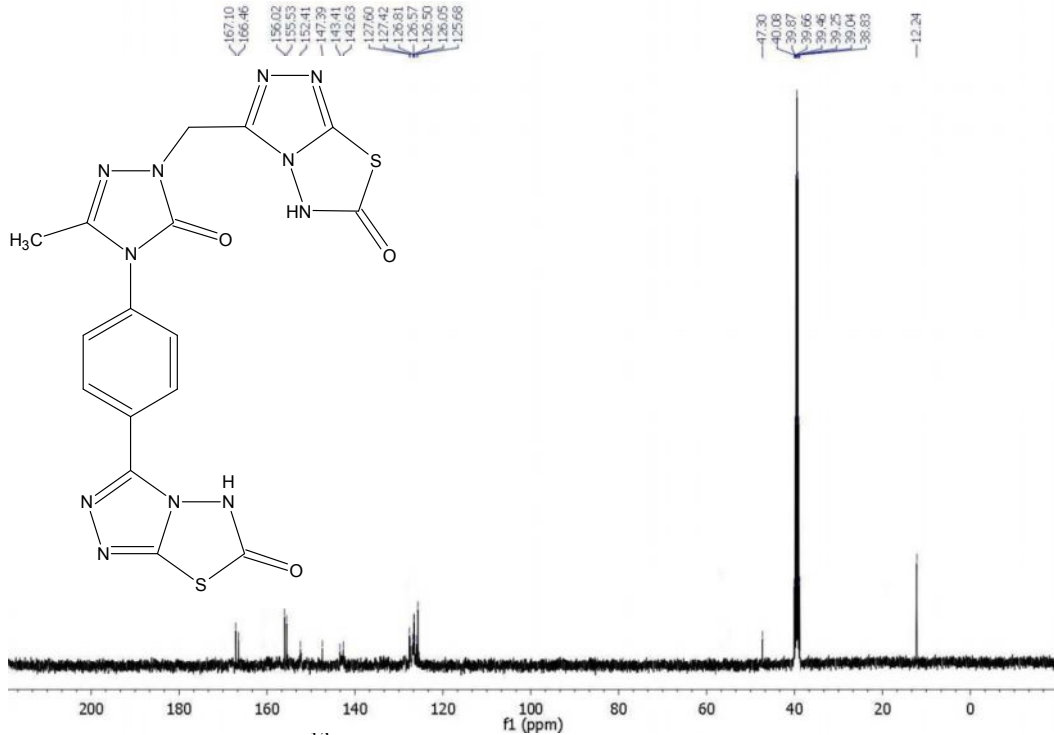
Şekil 3. 54. Bileşik 12'nin ¹H-NMR spektrumu

Bileşik 12'nin ¹H-NMR spektrum verileri incelendiğinde, bileşik 5'te görülen 13.32 ppm ve 13.22 ppm'de gelen -SH grubu H'lerinin ve 4.93 ppm ve 4.90 ppm'de gelen NH₂ grubu H'lerinin kaybolduğu görülmektedir. 10.10 ppm ve 9.80 ppm'de gelen pikler -NH grubu H'lerine aittir. Triazol halkasının N-4 nolu azotuna bağlı aromatik halkadaki H pikleri 7.54-8.03 ppm aralığında multipler olarak gelmektedir. Bunun yanında yapıda triazol halkasının N-2 azotuna bağlı bulunan metilen grubu H piki 4.31 ppm'de singlet olarak görülmektedir. 2.14 ppm'de gelen singlet piki ise, triazol halkasına bağlı olan metil grubu H'lerine ait piktir.



Şekil 3. 55. Bileşik 12'nin ^1H -NMR yerdeğiştirme (D_2O) spektrumu

Bileşik 12'nin ^1H -NMR spektrum verilerinde görülen $-\text{NH}$ grubu H'lerini daha kesin olarak anlayabilmek için D_2O ile yer değiştirme yapıldı. 10.10 ppm ve 9.80 ppm'de gelen $-\text{NH}$ piklerinin kaybolduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu veriler, piklerin kesin olarak $-\text{NH}$ grubu H'leri olduğunu göstermektedir.



Şekil 3. 56. Bileşik 12'nin ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 12'nin ¹³C-NMR spektrum verileri incelendiğinde, 167.10 ppm ve 166.46 ppm'de gelen piklerin tiyadiazol halkasındaki karbonil C'ları olduğu, 156.02 ppm ve 155.53 ppm'de gelen piklerin ise tiyadiazol halkasında bulunan -C-S grubu C'larına aittir. Triazol halkasında bulunan karbonil grubu C piki ise 152.41 ppm'de gelmiştir. Yapıda görülen -C=N grubu C'ları 147.39 ppm, 143.41 ppm ve 142.63 ppm'de gelmiştir. Ayrıca triazol halkasının N-4 azotuna bağlı bulunan aromatik halkadaki C pikleri 125.68-127.60 ppm'de görülmektedir. Metilen grubu C piki 47.30 ppm'de ve metil grubu C'unun ise 12.24 ppm'de geldiği görülmektedir.

Elde edilen bütün spektroskopik verilerin bileşik 12'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Sentezlenen bileşiklerin üzerinde gerçekleştirilen antimikrobiyal, antilipaz ve antiüreaz aktivite sonuçları sırasıyla Tablo 3.1, Tablo 3.2 ve Tablo 3.3'de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri

Bileşik No	E.fae.*	L.mono	Y.pseu.	E.coli	B.cer.	S.aur.	C.albi.	S.cere.
1	15	6	-**	-	-	-	-	-
2	7	6	-	-	-	-	-	-
3	7	6	-	-	-	-	-	-
4	7	6	-	-	-	7	-	11
5	7	7	-	-	-	10	-	-
6	7	-	-	-	-	6	-	-
7	7	6	17	20	-	8	10	13
8	10	9	-	-	10	12	7	25
9	7	-	-	10	-	8	13	16
10	-	7	-	-	-	11	6	22
11	-	7	-	-	-	-	-	-
12	-	9	-	-	-	-	-	-
Ampisilin	10	10	18	10	15	35	-	-
Flukonazol	-	-	-	-	-	-	25	>25
DMSO	-	-	-	-	-	-	-	-

*: E. fae.: *Enterococcus faecalis*, L.mono.: *Listeria monocytogenes*, Y.pseu.: *Yersinia pseudotuberculosis*, E.coli: *Escherichia coli*, B.cer.: *Bacillus cereus*, S.aur.: *Staphylococcus aureus*, C.albi.: *Candida albicans*, S.cere.: *Saccharomyces cerevisiae*.

**:- inhibisyon yok.

Sentezlenen bileşikler *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae* mikroorganizmalarına karşı test edildi. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen bileşiklerin orta düzeyde etkinliğe sahip

oldukları belirlendi. Bileşik 1'in (20 mg/mL), *Enterococcus faecalis*'e karşı hazırlanmış ampisilinden (20 mg/mL) daha etkin olduğu (15 mm) ve Bileşik 7'nin (20 mg/mL) *Escherichia coli*'ye karşı standart olarak kullanılan ampisilinden (20 mg/mL) daha etki olduğu (20 mm) belirlendi. Bileşik 8'in (20 mg/mL) *Enterococcus faecalis* ve *Listeria monocytogenes*'e karşı ve Bileşik 9'un (20 mg/mL) *E. coli*'ye karşı ampisilin (20 mg/mL) kadar etkili oldukları belirlendi. Bileşik 8 (20 mg/mL) ve bileşik 10'un (20 mg/mL) *S. cerevisiae*'ye karşı önemli inhibisyona neden oldukları fakat standart olarak kullanılan Flukonazol (20 mg/mL) kadar etkili olmadıkları tespit edildi.

Tablo 3. 2. Sentezlenen bileşiklerin domuz pankreatik lipazına karşı inhibisyon etkileri

Bileşik No	% İnhibisyon	IC ₅₀ (µg/mL)
1	94%	5,49
2	37%	-
3	0%	-
4	0%	-
5	41%	-
6	90%	0,28
7	1%	-
8	0%	-
9	38%	-
10	0%	-
11	0%	-
12	2%	-
Orlistat	100%	3,3x10 ⁻⁴

Sentezlenen bileşiklerin domuz pankreatik lipazına karşı etkileri test edildi. Standart pankreatik lipaz inhibitörü olan ve obezite tedavisinde kullanılan Orlistat'ın IC₅₀ değeri 3,3x10⁻⁴ µg/mL olarak belirlendi. Yapılan analizler sonucunda bileşik 6'nın yüksek inhibisyon aktivitesine ve IC₅₀ değerinin 0,28 µg/mL olduğu tespit edildi (Tablo 3.2). Bu durumun kaynaşmış halka olan tiyadiazin halkasından ileri geldiği öngörülmektedir. Bunun yanı sıra bileşik 1'de de yüksek inhibisyon aktivitesine sahip olduğu ancak IC₅₀ değerinin standarttan çok yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre sentezlenen bileşiklerin Orlistat kadar etkili olmadıkları tespit edildi.

Tablo 3. 3. Sentezlenen bileşiklerin Jack Bean üreazına karşı etkileri

Bileşik No	% İnhibisyon	IC ₅₀ (µg/mL)
1	7%	
2	29%	
3	75%	80
4	36%	
5	72%	72
6	31%	
7	-	
8	7%	
9	-	
10	-	
11	-	
12	-	
Tiyöüre	99%	36

Sentezlenen bileşikler Jack Bean üreazına karşı inhibisyon etkileri test edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda sentezlenen bileşikler arasında bileşik 3 ve 5'in orta düzeyde inhibisyona neden oldukları belirlenmiştir. Bu etkinin yapıda varolan amino gruplarından ileri geldiği düşünülmektedir. Sentezlenen bileşiklerle aynı konsantrasyonda (125 µg/mL) kullanılan standart inhibitör tiyöüre %99 inhibisyona neden olmuştur. Bileşik 3 ve 5'in inhibisyon değerleri ise sırasıyla %75 ve %72 olarak belirlenmiştir. Bileşik 3, 5 ve Tiyöüre'nin IC₅₀ değerleri sırasıyla 80, 72 ve 36 µg/mL olarak belirlenmiştir.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmasının ilk aşamasında, literatürde var olan bir yöntemle 4-amino etil benzoat bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra yine literatürdeki kayıtlı yöntemlere göre etil imido asetat hidroklorür bileşiği ve bu bileşikten de etil asetat etoksikarbonilhidrazon bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen etil asetat etoksikarbonilhidrazon bileşiği ile 4-amino etil benzoat bileşiği mikrodalga yöntemi kullanılarak çok kısa bir süre içerisinde halkalaşma reaksiyonu sonucu bileşik 1 elde edilmiştir.

Bileşik 1'in yapısına bakıldığında N-2 azotunda mevcut olan asidik proton ile etil bromoasetat etkileştirilerek bir yerdeğiştirme reaksiyonu sonucunda bileşik 2 sentezlenmiştir. Çalışmanın bu aşamasında, bileşik 2 iki farklı yöntemle elde edilmiştir. İlk yöntemde bileşik 1 ile etil bromoasetat bileşiğinin K_2CO_3 varlığında aseton içinde, oda sıcaklığında 2 saat karıştırılmasıyla ikinci yöntemde ise, bileşik 1 ile etil bromoasetat mikrodalga ışıma altında toplamda 8 dakika gibi kısa bir sürede, Na metali varlığında etanol içerisinde etkileştirilerek elde edilmiştir. Her iki yöntemle de hedeflenen bileşik elde edilmesine rağmen ilk yöntemde % 61'lik bir verim, ikinci yöntemde ise % 74'lük bir verimde ürün oluşması bileşik 2 için ikinci yöntemin daha kolay ve daha yüksek verimde sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.

Elde edilen bileşik 2, eş zamanlı bir şekilde triazol halkasının N-2 ve N-4 azotlarına bağlı bulunan süstitüe konumdaki ester yapının hidrazin hidrat ile reaksiyonuyla, daha ileri sentezler için önemli birer ara ürün olma özelliği taşıyan hidrazit yapısına sahip bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanmış ve bileşik 3 olarak adlandırılmıştır. Çalışmanın bu aşamasında, bileşik 3 iki farklı yöntemle elde edilmiştir. İlk yöntemde bileşik 2 ile hidrazin hidrat bileşiğinin etanol içinde, $55^\circ C$ 'de sıcaklığında 1 saat karıştırılarak elde edilmiştir. İkinci yöntemde ise, bileşik 2 ile hidrazin hidrat mikrodalga ışıma altında 15 dakika gibi kısa bir sürede, etanol içerisinde etkileştirilerek elde edilmiştir. Her iki yöntemle de hedeflenen bileşik elde edilmesine rağmen ilk yöntemde % 50'lik bir verim, ikinci yöntemde ise % 83'lük bir verimde ürün oluşması bileşik 3 için mikrodalga tekniği ile daha kolay ve yüksek verimde sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.

Çalışmanın diğer aşamasında, eş zamanlı bir şekilde triazol halkasının N-2 ve N-4 azotlarına bağlı süstitüe konumdaki hidrazit grupları, karbondisülfür ile halka

kapanması reaksiyonu sonucunda 1,3,4-oksadiazol halkasına dönüştürülmüş ve bileşik 4 olarak adlandırılmıştır. Çalışmanın bu aşamasında, bileşik 4 iki farklı yöntemle elde edilmiştir. İlk yöntemde, bileşik 3 ile karbondisülfür bileşiği KOH varlığında etanol içinde, 5 saat geri soğutucu altında kaynatılarak, ikinci yöntemde ise, bileşik 3 ile karbondisülfür bileşiği KOH varlığında etanol içinde mikrodalga yöntemi kullanılarak 130°C’de 8 dakika gibi kısa bir sürede elde edilmiştir. Her iki yöntemle de hedeflenen bileşik elde edilmesine rağmen ilk yöntemde % 42’lik bir verim, ikinci yöntemde ise % 75’lik bir verimde ürün oluşması bileşik 4 için ikinci yöntemin daha kolay ve yüksek verimde sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. Bu sentez sırasında halka kapatılarak oluşan 1,3,4-oksadiazol halkasının oluşum mekanizması Şekil 3.19’da verilmiştir.

1,3,4-Oksadiazol halkasına sahip bileşik 4’ün, eş zamanlı bir şekilde hidrazin hidrat ile muamelesi sonucunda yine daha ileri halka kapanmaları ve kaynaşmış halka sistemlerinin elde edilmeleri için kullanışlı ara ürünler olan 4-amino-5-merkapt-1,2,4-triazol halka sistemi oluşmuş ve bileşik 5 olarak adlandırılmıştır. Çalışmanın bu aşamasında, bileşik 5 iki farklı yöntemle elde edilmiştir. İlk yöntemde bileşik 4 ile hidrazin hidrat bileşiği etanol içinde, mikrodalga yöntemi kullanılarak 75°C’de 10 dakikada sentezlenmiştir. İkinci yöntemde ise, bileşik 3 ile karbondisülfür bileşiğinin KOH varlığında etanol içinde bir gece geri soğutucu altında kaynatılması ve sonrasında hidrazin hidrat bileşiği ilave edilerek 4 saat daha geri soğutucu altında kaynatılma yapılarak elde edilmiştir. Her iki yöntemle de hedeflenen bileşik elde edilmesine rağmen ilk yöntemde % 78’lik bir verim, ikinci yöntemde ise % 82’lik bir verimde ürün oluşması bileşik 5 için ikinci yöntemin sentez için daha uygun olduğunu göstermektedir. Bu sentez sırasında 1,3,4-oksadiazol halkasının 4-amino-5-merkapt-1,2,4-triazol halkasına dönüşümü gösteren reaksiyon mekanizması Şekil 3.25’de verilmiştir.

Elde edilen bileşik 5’in yapısına bulunan 4-amino-5-merkapt-1,2,4-triazol halkasındaki -NH₂ ve -SH gruplarının çeşitli bileşikler ile muamele edilmesi sonucunda eş zamanlı bir şekilde halka kapatma yapılarak kaynaşmış heterohalkalı bileşikler sentezlenmiştir. Bu aşamada halka kaynaşmasında ilk olarak 2-bromoasetofenon bileşiği ile yapılmış ve bileşik 6 olarak adlandırılmıştır. Bileşik 5 ile 2-bromoasetofenon bileşiği sodyum asetat varlığında etanol içerisinde, mikrodalga yöntemi kullanılarak 130°C’de 15 dakika % 65 verimle sentezlenmiştir.

Bir diğ er halka kaynaşması için ise çeşitli karboksilik asitler kullanılmıştır. Bu amaçla bileşik 5 ile p-nitrobenzoik asit, 2-furoik asit ve p-bromobenzoik asit, PPA (polifosforik asit) varlığında etanol içerisinde, 140°C’de 15 dakikalık kısımlar halinde sırasıyla 3 kez toplamda 45 dakikada % 76 verimle, 4 kez toplamda 60 dakikada % 72 verimle ve 4 kez toplamda 55 dakikada % 68 verimle mikrodalga yöntemi kullanılarak sentezlenmiş ve yine sırasıyla bileşik 7, bileşik 8 ve bileşik 9 olarak adlandırılmıştır.

Bir diğ er halka kaynaşma reaksiyonu ise karbon disülfür ile yapılmış ve bileşik 10 olarak adlandırılmıştır. Çalışmanın bu aşamasında, bileşik 10 iki farklı yöntemle elde edilmiştir. İlk yöntemde bileşik 5 ile karbon disülfür bileşiği KOH varlığında etanol içinde, 1 gece geri soğutucu altında kaynatılmasıyla elde edilmiştir. İkinci yöntemde ise, bileşik 5 ile karbondisülfür bileşiği KOH varlığında etanol içinde, mikrodalga yöntemi kullanılarak 140°C’de 15 dakika elde edilmiştir. Her iki yöntemle de hedeflenen bileşik elde edilmesine rağmen ilk yöntemde % 25’lik bir verim, ikinci yöntemde ise % 65’lik bir verimde daha kısa sürede daha yüksek verimde ürün oluşması bileşik 10 için ikinci yöntemin sentez için daha uygun olduğunu göstermektedir.

Bir diğ er halka kaynaşma reaksiyonu ise kloroasetik asit ile yapılmış ve bileşik 11 olarak adlandırılmıştır. Çalışmanın bu aşamasında, bileşik 11 iki farklı yöntemle elde edilmiştir. İlk yöntemde bileşik 5 ile kloroasetik asit bileşiği susuz sodyum asetat varlığında etanol içinde, 1 gece geri soğutucu altında kaynatılmasıyla elde edilmiştir. İkinci yöntemde ise, bileşik 5 ile kloroasetik asit bileşiği susuz sodyum asetat varlığında etanol içinde, mikrodalga yöntemi kullanılarak 140°C de 30 dakika elde edilmiştir. Her iki yöntemle de hedeflenen bileşik elde edilmesine rağmen ilk yöntemde % 32’lik bir verim, ikinci yöntemde ise % 60’lık bir verimde daha kısa sürede daha yüksek verimde ürün oluşması bileşik 11 için ikinci yöntemin sentez için daha uygun olduğunu göstermektedir.

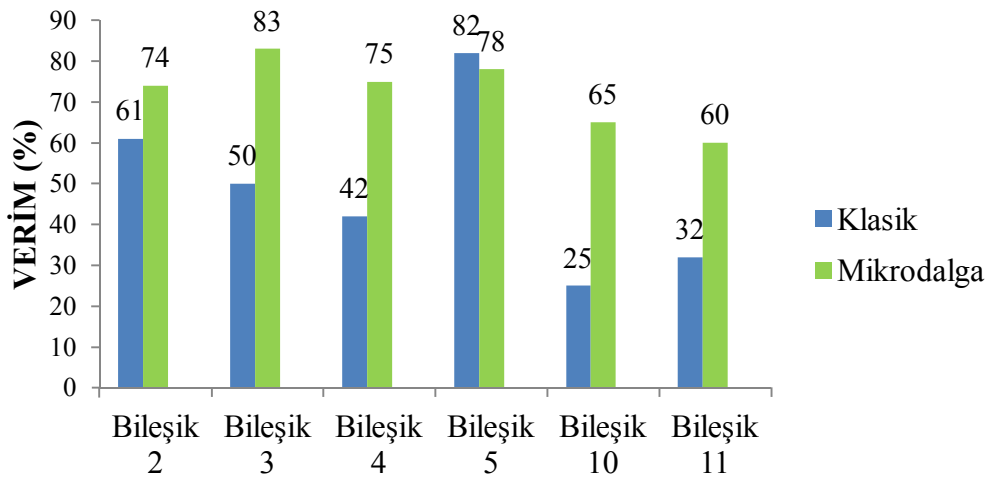
4-amino-5-merkpto-1,2,4-triazol halkasından yapılan halka kapatılarak sentezlenen kaynaşmış heterohalkalı bileşiklerin sentezinde son olarak üre ile yapılmıştır. Bileşik 5 ile üre etanol içerisinde 1 gece geri soğutucu altında kaynatılmasıyla elde edilmiş ve bileşik 12 olarak adlandırılmıştır. Sentezi % 61 verimle gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bileşikler (1-12) orijinal bileşiklerdir. Tüm bileşikler çeşitli saflaştırma yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış ayrıca birçok çözücü ile de yıkama

yapılmıştır. Yapıları IR, MS, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen spektroskopik veriler önerilen yapılarla uyum içerisindedir.

Yapılan sentez çalışmalarının birçoğu, klasik yöntem olarak bilinen ısıtıcı yardımıyla ve mikrodalga ışınım metodu kullanılarak iki farklı sentez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Mikrodalga yardımcı sentez metodunun kimyasal sentezlerde kullanılması klasik yöntemlere nazaran daha yeni olmasına karşın, yöntemin sağladığı kısa sürede reaksiyon oluşumu ve yüksek verim alma avantajları sayesinde son zamanlarda kullanımının hızla arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde bilinen bu gerçeği doğruladığı görülmektedir. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması Tablo 4. 1’de, süre olarak karşılaştırılması Tablo 4. 2’de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle verim olarak karşılaştırılması



Tablo 4. 2. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle süre olarak karşılaştırılması

	Klasik Yöntem	Mikrodalga Yöntemi
Bileşik 2	2 saat	8 dakika
Bileşik 3	1 saat	15 dakika
Bileşik 4	5 saat	8 dakika
Bileşik 5	12 saat	10 dakika
Bileşik 10	12 saat	15 dakika
Bileşik 11	12 saat	30 dakika

Sentezlenen bileşiklerin üzerinde gerçekleştirilen antimikrobiyal aktivite belirlenmesi çalışmaları, yeni sentezlenen 12 bileşikten çeşitli mikroorganizmalar üzerinde orta veya iyi düzeyde, anti-lipaz aktivite belirlenmesi çalışmaları ise sadece bileşik 6'nın düşük düzeyde aktivite gösterdiği ve antiürez aktivite belirlenmesi çalışmaları, sadece 3 ve bileşik 5'te orta düzeyde aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur.

Triazol bileşikleri, oldukça geniş farmakolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı sentez kimyasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşikler, kendilerinin muhtemel biyoaktif bileşikler olmaları yanında, $-NH_2$, $-SH$, $-NH$ gibi aktif gruplar içermeleri nedeniyle farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyeli taşıyan bileşiklerdir. Yapıları ve literatür bilgileri göz önüne alındığında, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal, antilipaz ve antiürez özelliklerinin dışında değişik biyolojik ve farmakolojik aktivitelerin araştırılmasına olanak sağlayacak özellikler taşıdıkları açıkça görülmektedir.

Ayrıca bu tez çalışmasında sentezlenen bileşikler incelendiğinde, bileşik 3 için çeşitli izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak asidik ve bazik halka kapanma reaksiyonları verebilecek bileşiktir. Ayrıca yapılarında bulunan serbest $-NH_2$ grubu içeren bileşik 3 ve bileşik 5 için Schiff bazlarına ve ardından Mannich bazlarına dönüştürülmek suretiyle imin bağı, morfolin veya metil piperazin halkası gibi farklı farmakofor gruplar moleküle sokulmak suretiyle muhtemel biyoaktif bileşikler elde edilmeye açık bileşiklerdir. Bunun yanında sentezlenen bileşikler arasında yapısında bulunan $-NH$ ve $-SH$ gibi gruplardan çeşitli bazlar kullanılarak bu asidik protonun koparılmasıyla daha ileri halka kapanmaları ve kaynaşmış halka sistemlerinin elde edilmeleri için sentezlere açık bileşiklerdir. Böylece biyolojik ve farmakolojik olarak etken gruplar, bu bileşiklere bağlanarak var olan etkileri arttırılabilir.

5. KAYNAKLAR

- Acar, HS., 1998.** Gıda ve Ambalaj, Gıda Mühendisliği Dergisi, 4, p:3-9.
- Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja P. and Khurana, J.M., 2011.** Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4089-4099.
- Al-Soud, Y.A., Al-Dweri M.N. and Al-Masoudi, N.A., 2004.** Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives. *IL Farmaco*, 59, 774-783.
- Appendini, P. and Hotchkiss, JH., 2002.** Review of Antimicrobial Food Packaging, *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 3, 113-126.
- Artman, D.D., Grubbs, A.W. and Williams, R.M., 2007.** Concise, Asymmetric, Stereocontrolled Total Synthesis of Stephacidins A, B and Notoamide B. *Journal of the American Chemical Society*, 129, 6336–6342.
- Ashok, M., Holla, B. S. and Poojary, B., 2007.** Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 1095-1101.
- Berlon, J., 1995.** Microwaves in chemistry: Another way of heating reaction mixtures. *Radiation Physics and Chemistry*, 45, 581–589.
- Birenda, N.G., Katakya, J.S. and Baruah, J., 1984.** Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-Dichlorobenzoyl)-4- substituted thio semicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21, 1225-1229.
- Bogdal, D. and Prociak, A., 2007.** Microwave-enhanced polymer chemistry and technology. Blackwell Publishing, Oxford, 1st edition, ISBN-13: 978-0-8138-2537-3.
- Bose, K., Manhas, M.J., Banik, B.K. and Robb, E. W., 1994.** Microwave-induced organic reaction enhancement (more) chemistry: Techniques for rapid, safe and inexpensive synthesis. *Research on Chemical Intermediate*, 20, 1-11.
- Caddick, S., 1995.** Microwave assisted organic reactions. *Tetrahedron*, 51(38), 10403-10432.
- Cai, S., Li, QS., Borchardt, RT., Kuczera, K. and Schowen, RL., 2007.** The antiviral drug ribavirin is a selective inhibitor of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase from trypanosoma cruzi. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 728-7287.
- Chen, L., Daniel, R. M. and Coolbear, T., 2003.** Detection and impact of protease and lipase activities in milk powders. *International Dairy Journal*, 13, 255-275.

- Collins, M. J., 2001.** Drug discovery at the speed of light. R&D Magazine, 57–59.
- Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Aline, P. and Chenault, J., 2002.** Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12, 2105-2108.
- David, A., Gilbertz and Latimer, J.G., 1992.** Growth of flowering annuals following field application of daminozide and paclobutrazol, SNA Research Conference, Georgia.
- Demirbaş A., 2004.** A convenient synthesis of 3,6-disubstituted-1,4-dihydro-[1,2,4,5] tetrazines and preparation of new acetic acid derivatives containing 5-oxo-4 phenylamino-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole. Turkish Journal of Chemistry, 28, 311-323.
- Demirbas, N., Ugurluoglu, R. ve Demirbas, A., 2002.** Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylideneamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 10, 3717-3723.
- Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. ve Çelik, E., 2005.** Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazines. Arkivoc, 75-91.
- Dixon, N. E., Gazzola, C., Blakeley, R. L. and Zerner, B., 1975.** Jack Bean urease (EC 3.5.1.5). A metalloenzyme. A simple biological role for nickel? Journal of the American Chemical Society, 97(14), 4131-4133.
- Donhowe, F. and Fennema, O., 1994.** Edible Films and Coating: Characteristics, Formation, Definition, and Testing Methods, JM. Krochta, EA Baldwin, and MO. Nisperos-Carriedo (eds.), Edible Coatings and Films to Improve Food Quality, Technomic Publishing Company, USA, 1-24.
- El Shehry, M.F., Abu-Hashem A.A. and El-Telbani, E.M., 2010.** Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. European Journal of Medicinal Chemistry 45, 1906–1911.
- Ertürk, G. A., 2003.** Organik Sentezlerde Mikrodalga Kullanımı Konulu Doktora Semineri. OMÜ., Samsun.
- Fini, A. and Breccia A., 1999.** Chemistry by microwaves. Pure and Applied Chemistry, 71, 573–579.
- Fletcher, R.A., 1985.** Plant growth regulating properties of sterol inhibiting fungicides. Botanical Survey of India Publications, 2, 103-113.

- Fletcher, R.A. and Hofstra, G., 1988.** Triazoles as potential plant protectants. In *Streol Biosynthesis Inhibitors: Pharmaceutical and Agricultural Aspects*. Ellis Horwood Ltd., Cambridge England, p: 321-331.
- Fletcher, R.A. and Hofstra, G., 1990.** Improvement of uniconazole-induced protection in wheat seedlings, I. *Plant Growth Regulation*, 9, 207-212.
- Gao, I., Hofstra, G. and Fletcher, R.A., 1988.** Anatomical changes induced by triazoles in wheat seedlings. *Can. I. Bot.*, 6, 178-1185.
- Gao, X. G., Cao, S. G., Zhang, and K. C, 2000.** Production, properties and application to nonaqueous enzymatic catalysis of lipase from a newly isolated *Pseudomonas* strain. *Enzyme and Microbial Technology*, 27, 74-82.
- Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L. and Rousell, J., 1986.** The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters*, 27(3), 279–282.
- Gedye, R., Smith, F. E. and Westaway, K. C., 1988.** The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens. *Canadian Journal of Chemistry*, 66, 17-26.
- Gennadios, A., McHugh, TH., Weller, CL. and Krochta, JM., 1994.** “Edible Coatings and Films Based on Proteins”, JM. Krochta, EA. Baldwin, MO. Nisperos- Carriedo (eds.), *Edible Coatings and Films to Improve Food Quality*, Technomic Publishing Company, USA, 201-277.
- George, K., 1984.** Longevity of guard cell chloroplasts under toxic action. *Current Science*, 53, 149-150.
- Ghosh, P.K., Saxena, R.K., Gupta, R., Yadav, R.P., Davidson, S., 1996.** Microbial lipases: production and applications. *Science progress*. 79(2), 119-157.
- Göcer, H., Tuncbilek, M. and Altanlar, N., 1998.** Synthesis of some new benzimidazole carboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *IL Farmaco*, 53, 415-420.
- Göcer, H., Tuncbilek, M., Kuş, C. and Altanlar, N., 2001.** Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-phenyl-N-substituted carboxamido-1*H*-benzimidazole derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 334,148-152.
- Gripenberg-Lerche, Zhang, C. L., Ahtonen P., Toivanen P. and Skurnik M. 2000.** Construction of urease-negative mutants of *Yersinia enterocolitica* serotypes O:3 and O:8: role of urease in virulence and arthritogenicity. *Infection and Immunity*, 68(2), 942–947.
- Guerciolini, R., 1997,** Mode of action of orlistat. *Int J Obes* 21(Suppl 3): S12-23.

- Hancu, G., Gaspar, A. and Gyeresi, A., 2007.** Separation of 1,4-benzodiazepines by micellar electrokinetic capillary chromatography, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 69, 251-259.
- Harisha, R. S., Hosamani, K. M. and Keri, R. S., 2009.** Synthesis, in-vitro microbial and cytotoxic studies of new benzimidazole derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 342, 412-419.
- Hassan, A. Y., 2009.** Synthesis and reactions of new fused heterocycles derived from 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4*H*)-1,2,4-triazole with biological interest. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 184(11), 2759-2776.
- Hayes L. B., 2002.** Microwave synthesis chemistry at the speed of light. CEM Publishing, USA, p:1-194.
- Hippel, A. R. V., 1954.** Dielectric Materials and Applications. MIT Press, Cambridge MA, USA, ISBN: 0-89006-805-4, p:1-435.
- Holla B.S, Soronji B.K, Sooryanarayana R., Akberali P.M., Kamari N.S and Sherty V, 2001.** Synthesis of some halogeni containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiozines and their antibacterial and anticancer screening studies-part 1. *IL Farmaco*, 56, 565-570.
- Holm, L. and Sander, C., 1997.** Dali/FSSP classification of three-dimensional protein folds. *Nucleic Acids Research*, 25(1), 231-234.
- Hoz, A., Ortis, A.D., Moreno, A. and Langa, F., 2000.** Cycloadditions under microwave irradiation conditions: Methods and applications. *European Journal of Organic Chemistry*, 22, 3659-3673.
- İkizler, A.A., 1975.** 3-Süstitue-4-amino- Δ 2-1,2,4-triazolin-5on'ların ester karbetoksi hidrazonlardan elde edilmeleri ve reaksiyonlarının incelenmesi. Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi, Kimya Fakültesi, İstanbul.
- İkizler, A.A. ve Ün, R., 1979.** Reaction of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amine type compounds. *Chimica Acta Turcica*, 7, 269-290.
- İkizler, A.A., 1986.** 1,2,4-Triazolin-5-on'lar ve hidroksamik asid türevlerinin üzerine bir çalışma. *Doğa Türk Kimya D.C.*, 10, 34-39.
- Jaeger, K-E., Ransac, S., Dijkstra, B. W., Colson, C., van Heuvel, M. and Misset, O., 1994.** Bacterial lipases. *FEMS Microbiology Reviews*, 15, 29-63.
- Jensen, R. G., deJong, F. A. and Clark, R. M., 1983.** Determination of lipase specificity. *Lipids*, 18 (3), 239-252.
- Jin, Q., Liang, F., Zhang, H., Zhao, L., Huan, Y. and Song, D., 1999.** Application of microwave techniques in analytical chemistry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 18, 479-484.

- Kahveci, B., 2005.** Synthesis of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-ones and their isatin-3-imine derivatives. *Molecules*, 10, 376-382.
- Kahveci B., Yılmaz F., Mentеше E. ve Beriş Ş.F., 2012.** Effect of microwave irradiation on the synthesis of 1,2,4-triazol-3-one derivatives and their antimicrobial activities. *Journal of Chemical Research*, 7, 484-488.
- Kappe, C.O., Dallinger, D. and Murphree, S., 2009.** *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*. Wiley VCH, Weinheim, ISBN: 978-3-527-32097-4, p:1-299.
- Kester, JJ. and Fennema, O., 1986.** Edible Films and Coatings: A Review, *Food Technology*, 40(12): 47-59.
- Kılıçgil, G., Kılıçgil, A., Tunçbilek, M., Altanlar, N. ve Göker, H., 1999.** Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole carboxylates and carboxamides. *IL Farmaco*, 54, 562-565.
- Kılıçgil, G., Kılıçgil, A. ve Altanlar, N., 2003.** Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives. *IL Farmaco*, 58, 1345-1350.
- Klibanov, A. M., 1997.** Why are enzymes less active in organic solvents than in water? *Trends Biotechnol.*, 15, 97-101.
- Krajewska, B., 2009.** Ureases I. functional, catalytic and kinetic properties: A review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 59, 9-21.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami H. and Tanaka, T., 2003.** Hypolipemic Effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in Lipid-Loaded Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 26(3), 383-385.
- Langa, F. and Cruz, de la P., 2007.** Microwave irradiation: An important tool to functionalize fullerenes and carbon nanotubes. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 10(9), 766–782.
- Lazrak, F., Essassi, E. M., Kandri Rodi Y., Misbahi K., and Pierrotc M., 2004.** Synthèse de nouveaux systèmes condensés renfermant le 1,2,4-triazole, la 1,3-thiazine, la 1,3-thiazepine et la 1,3,5,7-dithiadiazocine. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 179, 1799–1808.
- Lee, S. Y. and Rhee, J. S., 1993.** Production and partial purification of a lipase from *Pseudomonas putida* 3SK. *Enzyme Microb. Technol.*, 15, 617-623.
- Li, X. and Mobley, H. L. T. 2002.** Vaccines for *Proteus mirabilis* in urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 19(6), 461–465.

- Li, Z., Yang, Q. and Qiana, X., 2005.** Novel 2-aminothiazonaphthalimides as visible light activatable photonucleases: effects of intercalation, heterocyclic-fused area and side chains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 1769–1772.
- Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001.** Microwave assisted organic synthesis. *Tetrahedron*, 57, 9225–9283.
- Liu, C., 2002.** Microwave assisted organic synthesis. Literature Seminar, Lloyd Hall.
- Malbec, F., Milcent, R., Vicart, P. and Bure, A.M., 1984.** Synthesis of new derivatives of 4-amino-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one as potential antibacterial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21, 1769-1774.
- Manish, G., Neeraj, U., Soma, P., Chandra, K. T. and Amol, C., 2011.** Synthesis and antimicrobial evaluation of 3,5-pyrazolidine-dione substituted 4-quinolone derivatives. *International Journal of Drug Development & Research*, 3(2), 233-239.
- Mavandadi, F. and Lidström, P., 2004.** Microwave assisted chemistry in drug discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 4, 773-792.
- Menozi, G., Mosti, L., Fossa, P., Misiu, C., Murcioni C. and Colla, P.L., 2001.** Synthesis and biological evaluation of azole derivatives, analogues of bifonazole, with a phenyl isoxazoly or phenylpyrimidimyl moiety. *IL Farmako*, 56, 633-640.
- Milcent, R. and Redeuilh, C., 1979.** Synthese diamino-4-aryl-3-triazol-1,2,4-ones-5. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16, 403-407.
- Mingos, D. M. P. and Baghurst, D. R., 1991.** Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. *Chemical Society Reviews*, 20, 1-47.
- Mobley, H. L. T. and Hausinger, R. P., 1989.** Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization. *Microbiological Reviews*, 53(1), 85–108.
- Mobley, H. L. Island, M. D. and Hausinger, R. P. 1995.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 59, 3451-480
- Mosslemin, M. H. and Nateghi, M. R., 2010.** Rapid and efficient synthesis of fused heterocyclic pyrimidines under ultrasonic irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 17, 162–167.
- Omprakash, G., Anjaneyulu, Y., Subramanian, N.S., Ramadevi, M., Gupta, V.R.M. and Vijayalakshmi, G., 2011.** Synthesis, characterization and anti-microbial screening of novel heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1(2), 410-418.

- Perreux, L. and Loupy, A., 2001.** A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium and mechanistic considerations. *Tetrahedron*, 57, 9199–9223.
- Pesson, M., Dupin, S. and Antoine, M., 1962.** Emploie 1'hyrazinocarbonate d'ethyle pour la Synthese, des Hydroxy-3 triazoles-1,2,4. *Bull. Soc. Chim. France*, 1364-1371.
- Pinner, A., 1892.** Die imidoether und ihre Derivate, 1.Auflage, Oppenheim, Berlin.
- Ram, V.J. and Vlietinck, A.J., 1988.** Synthesis and pesticidal activities of sulphides and sulphones derived from bis[4-aryl 1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkane and 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 25, 253-259.
- Ramurthy, S., Aikawa, M., Amiri, P., Costales, A., Hashash, A., Jansen, J. M., Lin, S., Ma, S., Renhowe, P. A., Shafer, C. M., Subramanian, S., Sung, L. and Verhagen, J., 2011.** Design and synthesis of 5,6-fused heterocyclic amides as Raf kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 3286–3289.
- Rao, BM., Sangaraju, S., Srinivasu, MK., Madhavan, P., Devi, ML., Kumar, PR., Candrasekhar, P., Arpitha, C. and Balaji, TS., 2006.** Development and validation of a specific stability indicating high performance liquid chromatographic method for rizatriptan benzoate. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41, 1146-1151.
- Rejasse, B., Lamare, S., Legoy, M.D. and Besson, T., 2007.** Influence of microwave irradiation on enzymatic properties: Applications in enzyme chemistry. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22(5), 519–527.
- Ridley, H.F., Spickett, R.G.W. and Timmes, G.M., 1965.** A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2, 453-456.
- Rook, Graham A. W. and Stanford, John L. 1988.** Immuno-therapeutic composition of killed cells from mycobacterium vaccae. Patent number: 4,724,144.
- Sahar, M. I. B., and Rasha, M. B., 2011.** Synthesis of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazoles starting from 5-nitro-2-furoic acid and evaluation of their antimicrobial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19, 4506–4512.
- Sharma, R., Chisti, Y. and Banerjee, U. C., 2001.** Production, purification, characterization, and applications of lipases. *Biotechnology Advances*, 19, 627-662.
- Shen, Y., Tian, Y., Bu, X. and Gu, L., 2009.** Natural tanshinone-like heterocyclic-fused ortho-quinones from regioselective Diels–Alder reaction: Synthesis and cytotoxicity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3915–3921.

- Shipe, W.D., Yang, F., Zhao, Z., Wolkenberg, S.E., Nolt, M.B. and Lindsley, C.W., 2006.** Convenient and general microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of heterocycles. *Heterocycles*, 70(1), 655–679.
- Smith, R.A., Barbosa, J., Blum, C.L., Bobko, M.A., Caringal, Y.V., Dally, R., Johnson, J.S., Katz, M.F., Kennure, N., Kinger-Wood, J., Lee, W., Lowinger, T.B., Lyons, J., Marsh, V., Rogers, D.H., Swartz, S., Walling T. and Wild, H., 2001.** Discovery of heterocyclic ureas as a new class of rafkinase inhibitors of a second generation lead by a combinatorial chemistry approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 2775-2778.
- Stolle, R., 1907.** Über führung von hydrazinabkömmlingen. *Journal für Praktische Chemie*, 2(75), 416-432.
- Strauss, C.R. and Trainor, R.W., 1995.** Developments in microwave-assisted organic chemistry. *Australian Journal of Chemistry*, 48(10), 1665-1692.
- Sugihara, A., Ueshima, M., Shimada, Y. and Tsunasawa, S., 1992.** Purification and Characterization of a Novel Thermostable Lipase from *Pseudomonas cepacia*. *J. Biochem.*, 112, 598-603.
- James B. Sumner, 1926.** The isolation and crystallization of the enzyme urease: preliminary paper. *J. Biol. Chem.*, 69, 435-441.
- Sumner, J. B., and Myrback, K., 1951.** *The Enzymes*. Academic Press, Inc., New York., 71(3), 246, ISBN:00010694-195103000-00017.
- Swamy, S. N., Basappa, B.S., Priya, B., Prabhuswamy, B.H., Doreswamy, J., Shashidhara, P. and Kanchugarakoppal, S., 2006.** Rangappa, Synthesis of pharmaceutically important condensed heterocyclic 4,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazole derivatives as antimicrobials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 531–538.
- Taylor, M., Atri, B. and Minhas, S., 2005.** Developments in microwave chemistry. *Evalueserve*, p:1-50.
- Telefoncu, A., 1993.** *Besin Kimyası*. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları No:149. İzmir, p.172.
- Telefoncu, A., 1997.** *Enzimoloji*. Lisansüstü Yaz Okulu. 21-27 Eylül 1997. Kusadası, Aydın-Türkiye, p:446.
- Turan-Zitouni, G., Sıvacı, M., Kılıç, FS. ve Erol, K., 2001.** Synthesis of some triazolylantipyrine derivatives and investigation of analgesic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 685-689.
- Ugurluoglu, R., 2001.** Bazı 3-alkil (aril)-4- akliliden (ariliden) amino ve 3-alkil (aril)-4-alkil (aril) amino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin sentezi ve

özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Upanhayaya, R.S., Sinha, N., Jain, S., Kishore, N., Chandra, R. and Arora, S.K., 2004. Optically active antifungal azoles: synthesis and antifungal activity of (2R,3S)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-{2-[4-aryl-piperazine-1-yl]-ethyl}-tetrazol-2-yl/1-yl)-1-[1,2,4]-triazol-1-yl-butan-2-ol. *Bio. & Medicinal Chem.*, 12, 2225-38.

URL-1, 2010. <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100524143416.htm> (25 Mayıs 2010).

URL-2, 2013. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/HBASE/waves/magnetron.html> (17 Mayıs 2013).

Van Eldik, R. and Hubbard, C.D., 1997. Coordination and organometallic chemistry under extreme or nonclassical conditions. *New Journal of Chemistry*, 21, 825-838.

Velik, J., Baliharova, V., Frink-Gremmels, J., Bull, S., Lamka, J. and Skalova, L., 2004. Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *Research in Veterinary Science*, 76, 95-108.

Wang, W., Köhler, B., Cao, F. and Liu, L., 2008. Molecular and physiological aspects of urea transport in higher plants. *Plant Science*, 175, 467-477.

Wasserscheid, P. and Welton, T., 2007. Ionic liquids in synthesis. Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edition, ISBN: 9783527312399.

Wathey, B., Tierney, J., Lidström, P. and Westman, J., 2002. The impact of microwave assisted organic chemistry on drug discovery. *Reviews, DDT*, 7, 373-380.

Weatherburn, M. W., 1967. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. *Analytical Chemistry*, 39(8), 971-974.

Widmann, O. and Cleve, A., 1898. Über das 3-Oxy-1,2,4-triazol und einige acylse-micarbazide. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 31, 378-381.

Young, M. Na., Borgle, M., Pagniez, F., Baut, G. and Pape, P., 2003. Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolylmethylindole derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 20, 1-13.

Zhu, Y.J., Wang, W.W., Qi, R.J. and Hu, X.L., 2004. Microwave-assisted synthesis of single-crystalline tellurium nanorods and nanowires in ionic liquids. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(11), 1410-1414.

Zlotorzynski, A., 1995. The application of microwave radiation to analytical and environmental chemistry. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 25(1), 43-76.

Zomorodi, K. and Houston, J.B., 1995. Effect of omeprazole on diazepam disposition in rat: In vitro and in vivo studies. *Pharmacological Research*, 12, 1642-1646.

ÖZGEÇMİŞ

Osman BODUR, 21.07.1989 tarihinde Kocaeli-Gebze'de doğdu. İlkokulu 24 Kasım İlköğretim Okulu'nda ve Liseyi Neşet Yalçın Lisesi'nde okudu. 2007 yılında kazandığı Rize Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nden 2011 yılında mezun oldu. Aynı yıl Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.