

**BAZI 3 - ARİLAMİNO - 5 - ARİLOKSİMETİL [1,2,4] TRİAZOL  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzm. Ecz. Kadriye Benkli**

**Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Danışman : Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK**

**Temmuz - 1996**

T00-01657

tdr  
QD  
1996  
.B46

19

BAZI 3-ARİLAMİNO-5-ARİLOKSİMETİL[1,2,4]TRİAZOL  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE  
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

19

Uzm. Ecz. Kadriye Benkli

Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Temmuz - 1996

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Kadriye BENKLİ' nin DOKTORA tezi olarak hazırladığı " Bazı 3-Arılamo-5-Arılksimetil [ 1,2,4 ] Triazol Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması " başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

11.07.1996

Üye : Prof.Dr.Aysel GÜRSOY

Üye : Prof.Dr.Şeref DEMİRAYAK

Üye : Prof.Dr.Gülhan ZİTOUNİ

---

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü' sü Yönetim Kurulu' nun 21.06.1996 gün ve 13/2. sayılı kararıyla onaylanmıştır

Enstitü Müdürü  
Prof Dr.Muazffer TUNÇEL

---



## ÖZET

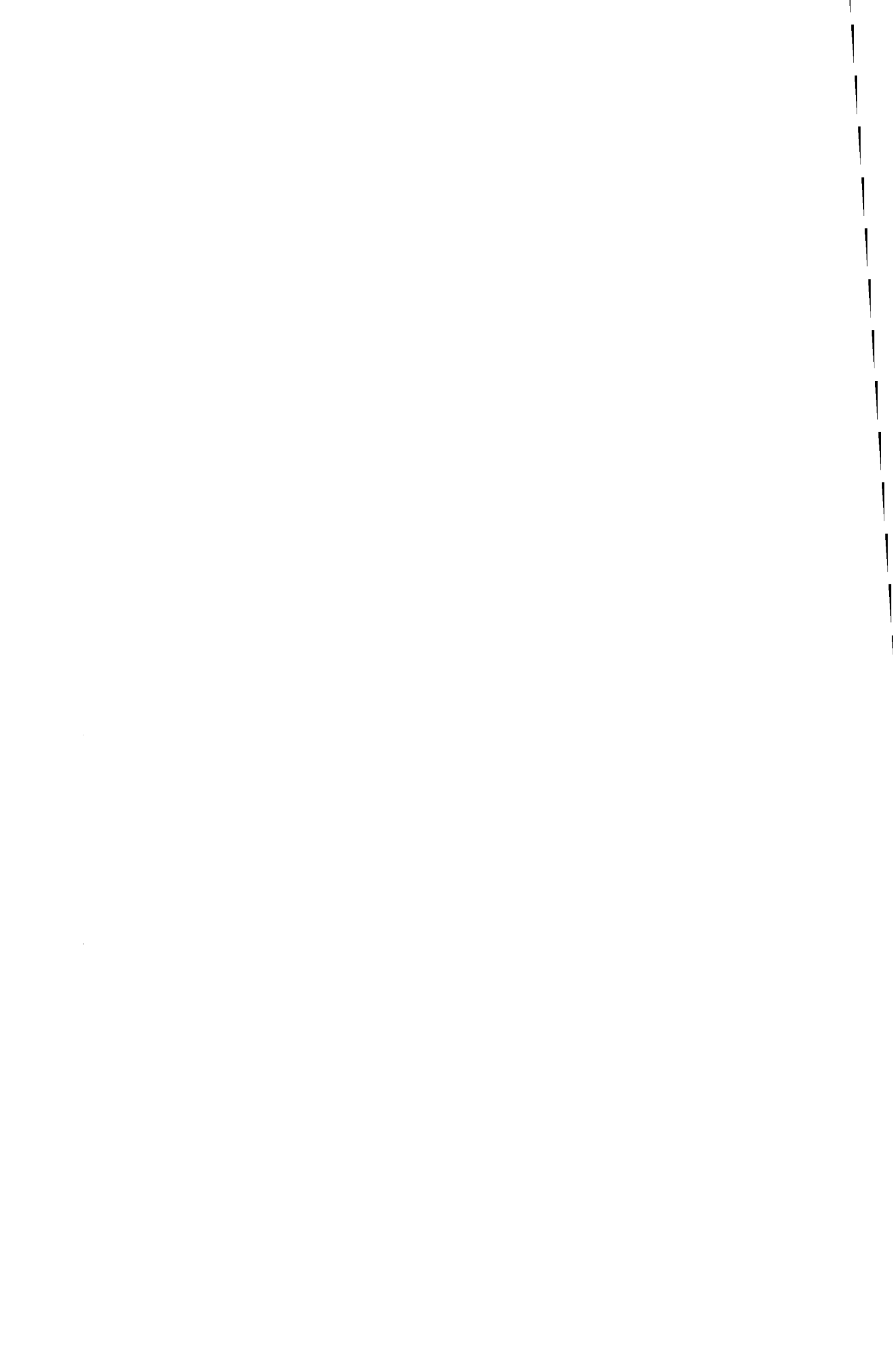
Bu çalışmada, otuzdört yeni 3-arilamino-5-ariloksimetil[1,2,4]triazol türevi bileşik, S-Metilarilizotiyouronyum iyodür türevlerinin piridin içerisinde uygun fenoksiasetilhidrazidleriyle ısıtılması sonucunda sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve MASS spektroskopik verileri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri tüp dilüsyon tekniği ile incelenmiş, sonuçlar MİK (µg/ml) olarak elde edilmiştir. Bileşiklerimizin gösterdikleri etkilerin süstitüentlere göre sınıflandırılabilir olmadıkları görülmüştür.





## SUMMARY

In this study, thirtyfour new 3-arylamino-5-arylloksimetil[1,2,4]-triazole derivatives were synthesized reacting S-methylarylthiuronium iodid derivatives with the appropriate phenoxyacetylhydrazides in pyridine. The structures elucidation of the compounds were performed by UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve MASS spektroskopik data and elemental analyses results. Antibacterial and antifungal activities of the compounds were examined and the results were given as MIC (µg/ml). As antimicrobial activity is concerned no significant difference was observed among substituents.



*Annem'e*



## TEŞEKKÜR

Deęerli fikir, eleŐtri ve yönlendirmeleriyle çalıŐmamın gerçekleŐmesini sağlayan, danıŐmanım Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a,

ÇalıŐmalarım sırasında T.B.A.M.'nin imkanlarından yararlanmamıza izin veren Merkez Müdürü ve Ecz. Fak. Dekanı Prof. Dr. Kemal Hsn Can BAŐER'e ve yardımlarını esirgemeyen, T.B.A.M.'nde görevli arkadaŐlarım,

UV Spektrofotometrik alıŐmalarımındaki katkılarından dolayı, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Erden Güler ve Yard. Doç. Dr. Lütfi Genç'e,

Mikrobiyolojik etki testlerini yürüten, Yard. Doç. Dr. Kıymet Güven'e,

Daima yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma ve arkadaŐlarım,

Doktora programı süresince her türlü destek ve fedakarlıklarından dolayı aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunuyorum.



# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tiyoüre türevleri hakkında bilgiler	4
1.2. Triazoller hakkında bilgiler	7
1.3. 3-Aminotriazol türevlerinin sentezi	12
1.3.1. 1:5 ve 4:5 bağlarının oluşması	12
1.3.2. 2:3 ve 4:5 bağlarının oluşması	16
1.3.3. 2:3 ve 3:4 bağlarının oluşması	17
1.3.4. 1:5 ve 2:3 bağlarının oluşması	18
1.4. Aminotriazoller üzerinde yapılmış olan biyolojik etki çalışmaları	20
2. DENEYSEL BÖLÜM	23
2.1. Araç ve Gereçler	23
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	23
2.1.2. Kullanılan Elektronik Aletler	24
2.1.3. Kromatografik Çalışmalar	25
2.2. Genel sentez yöntemleri	25
2.2.1. Ariltiyoüre türevlerinin sentezi	25
2.2.2. S-Metilarilizotiyonyum iyodür türevlerinin sentezi	27
2.2.3. 2-(Arioksi)alkanoik asit hidrazidi veya 2-(ariltiyoksi)alkanoik asit hidrazidi türevlerinin sentezi	29
2.2.4. Benzo[1,4]dioksan-2-karboksilik asit hidrazidi türevinin sentezi	34





2.2.5. 3-Arilamino-5-ariloksimetil[1,2,4]triazol türevlerinin sentezi	34
2.3. Antimikrobiyal etkilerin araştırılması	150
3. SONUÇ VE TARTIŞMA	152
3.1. Bileşiklerin sentezi	152
3.1.1. Ariltiyoüre türevlerinin sentezi	152
3.1.2. Açıl hidrazid türevlerinin sentezi	156
3.1.3. 3-Arilamino-5-ariloksimetiltriazol türevlerinin sentezi	159
3.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi	166
3.2.1. UV spektral bulguları	166
3.2.2. IR spektral bulguları	169
3.2.3. NMR spektral bulguları	170
3.2.4. Mass spektral bulguları	174
3.3 Antimikrobiyal etkilerin değerlendirilmesi	192
KAYNAKLAR	193
ÖZGEÇMİŞ	203



## 1. GİRİŞ

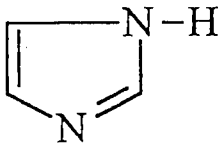
Triazoller 1880'li yıllarda Bladin<sup>1</sup> ve Andreocci<sup>2</sup> tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze dek yoğun bir şekilde süregelmiştir.

Triazoller, başta tautomerik özellikleri olmak üzere, değişik süstitüentlerin yapı üzerinde yerleştirilmesine uygun kimyasal aktiflikleri ile işlek bir konuyu oluşturmaktadırlar.

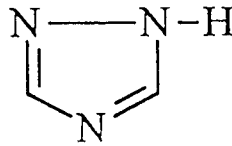
Konuyla ilgili olarak, Potts<sup>3</sup> tarafından 1961 yılında bir "Review", Temple<sup>4</sup> tarafından da 1981 yılında "Triazoles" adlı kitap yayınlanmıştır.

Literatürde triazol türevleriyle yapılan çalışmalarda antimikrobiyal<sup>5</sup>, virostatik<sup>6</sup>, sitostatik<sup>7</sup>, antiinflamatuvar<sup>8</sup>, analjezik<sup>9</sup>, antikonvulzan<sup>10</sup>, merkezi sinir sistemi depresanı<sup>11</sup>, antihistaminik<sup>12</sup>, hipotansif<sup>13</sup>, diüretik<sup>14</sup>, herbisit<sup>15</sup>, antihelmintik<sup>16</sup>, antifungal<sup>17</sup>, pestisit<sup>18</sup> ve insektisit<sup>19</sup> etkili bileşiklere ulaşılmıştır. Böhm ve Karow<sup>20</sup>, farmakolojik etki verebilen triazol türevleri üzerinde yapılan araştırmaları bir "Review" da toplamıştır.

Triazol çekirdeği içeren herhangi bir doğal bileşiğe rastlanamamıştır. Ancak triazol yapısı, pek çok doğal bileşiğin yapısında yer alan ve bazı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan maddelerin (histamin, histidin, B<sub>12</sub> vitamini) yapısında bulunan imidazol'ün bir izosteri sayılabilir.

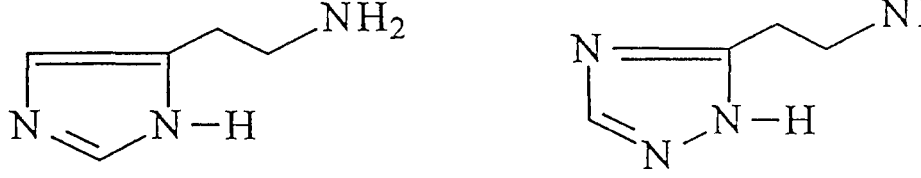


İmidazol

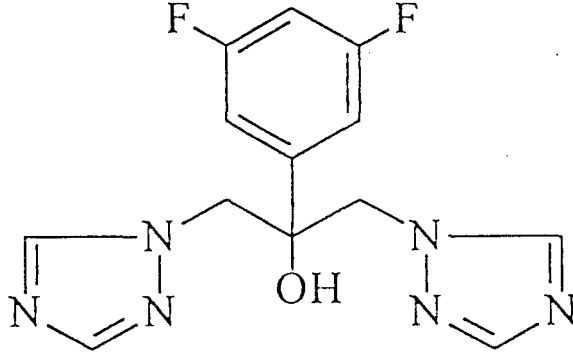


1,2,4-Triazol

Buna en çarpıcı örnek, histamin'deki imidazol halkası biyoizoster olarak triazol çekirdeğinin getirilmesiyle elde edilen bileşiğidir. Bu bileşik histamine benzer etkilerin elde edilebilmesidir<sup>21</sup>.

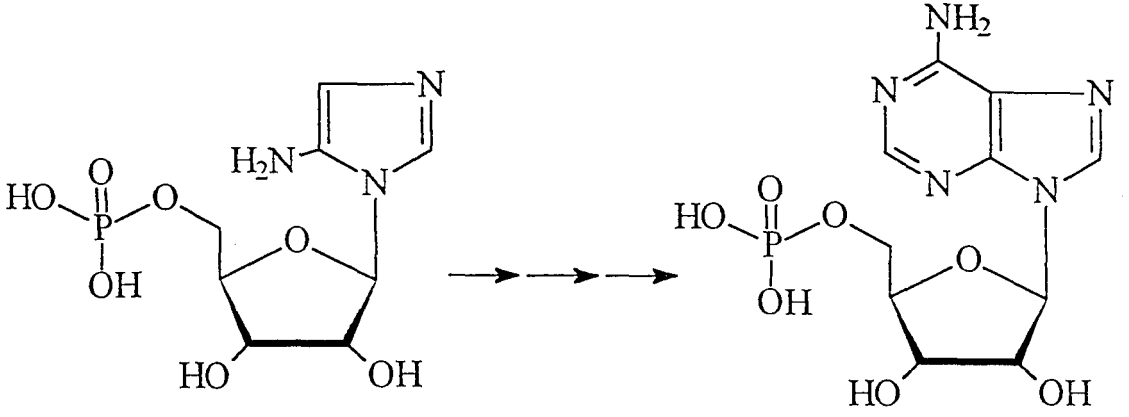


Diğer bir örnek de, önemli bir antifungal ilaç grubunu oluşturan 1-sübstitüe imidazol türevlerinde imidazol yerine triazol'un getirilmesiyle etkili antifungal bileşiklerin elde edilebilmesidir<sup>17d</sup>. Flukonazol tedavide kullanılmakta olan önemli bir antifungal ilaçtır.

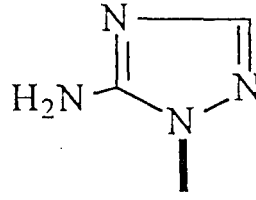
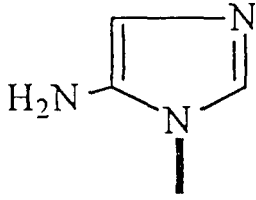


Flukonazol

Pekçok bitkisel veya hayvansal canlı sistemde, 5-amino-1-ribofuranozil)imidazol-5'-monofosfat (AIR), purin ribonükleotid biyosentezinde bir ara üründür. Aynı zamanda tiyamini prekürsörüdür<sup>22</sup>.

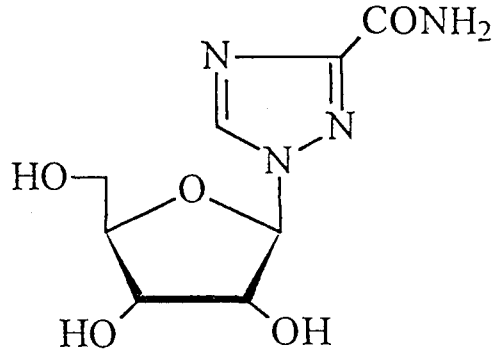


3-Aminotriazol, AIR'ın yapısında yer alan 5-aminoimidazol'ün bir biyoizosteri olarak düşünülürse, biyolojik olaylar sırasında bir antimetabolit olarak davranması beklenebilir.



3-Aminotriazol'ün kendisinin ve türevlerinin antiviral, sitostatik, herbisit, insektisit ve pestisit etkileri vermesi bu antimetabolit etkiye bağlanabilir.

Triazol çekirdeğinin aynı zamanda pirimidin nükleotidlerinde pirimidin'e izosterik açıdan analog olarak düşünülmesi ile pek çok antimetabolit aktiviteli bileşiğe ulaşılmıştır. Bunlardan Ribavirin, önemli bir antiviral ajan olarak tedaviye sokulmuştur .



Ribavirin

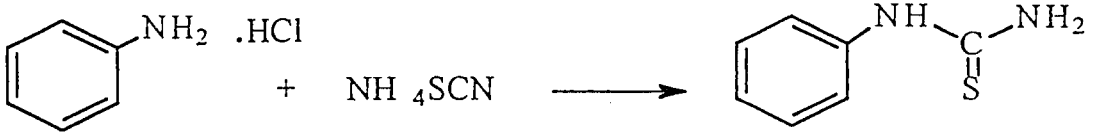
Yukarıda belirtilenlerin yanında bazı aminotriazol türevleri fungusit<sup>17</sup>, insektisit<sup>19</sup>, herbisit<sup>15</sup> ve pestisit<sup>18</sup> özellikler göstermektedir. Özellikle 3-aminotriazol'ün "Amizol" adı altında herbisit olarak kullanılması, bu çalışmamızın konusunun belirlenmesinde bize önemli ip uç sağlamışlardır.

Bu çalışmada, bazı açıl hidrazid türevleri, S-metilpsödotiyoürid hidroyodür'lerle reaksiyona sokularak, 3-sübstitüe 5-arilaminotriazol türevlerinin elde edilmesi, yapılarının aydınlatılması ve elde edilen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bileşiklerin yapıları elementel analiz ve spektroskopik veriler yardımıyla aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır.

### *1.1. Tiyoüre türevleri hakkında bilgiler*

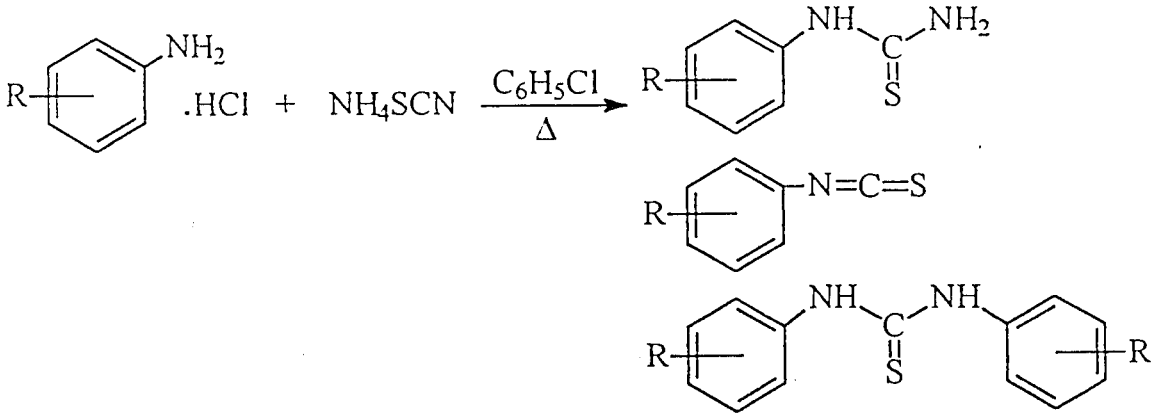
Tiyoüre türevlerinin sentetik açıdan önemi, çok değişik heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılabilmesidir<sup>23</sup>. Çalışmalarımızda ilkel malzeme olarak kullandığımız ariltiyoüre türevlerinin sentez yöntemleri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

En yaygın uygulama, uygun bir anilin hidroklorür'ün bir tiyosiyanat tuzuyla genellikle amonyum tiyosiyanatla su içerisinde ısıtılmasıdır<sup>24a</sup>.

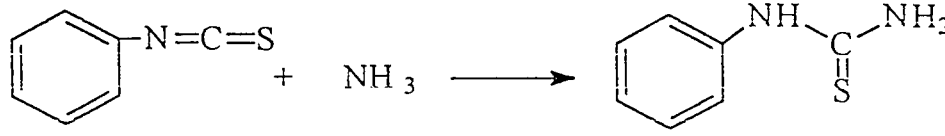


Bu yöntemin uygulanmasının kolay olmasına karşın reaksiyon verimi genelde düşüktür. Keza 2,6-dikloroanilin gibi bazı anilin türevlerinde muhtemelen süstitüentlerin sterik etkisinden dolayı, ya da heteroaromatik aminler kullanıldığı zaman, verimin daha da düşmesi nedeniyle, uygulama kısıtlıdır.

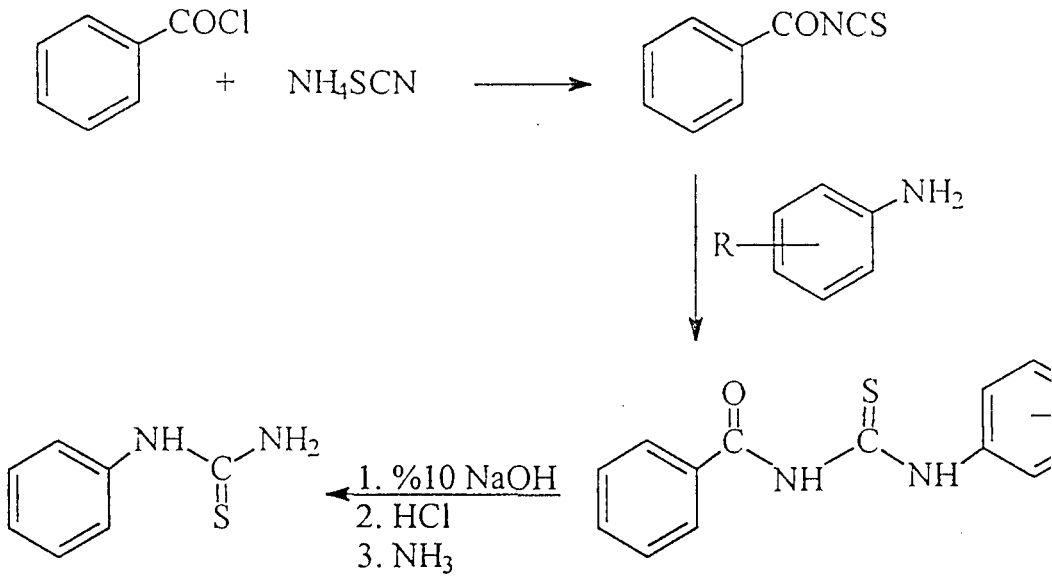
Aynı reaktiflerin klorbenzen gibi yüksek kaynayan bir aromatik çözücünde ısıtılmasıyla da tiyoüre türevlerine ulaşılabilir. Ancak bu yöntemin uygulaması sırasında ariltiyoüre yanında arilizotiyosiyanat ve diariltiyoüre türevlerinin de oluşması verimi düşürmektedir<sup>24b</sup>.



Her ne kadar arilizotiyosiyanatların amonyak ile reaksiyonundan ariltiyoüreler elde edilebilirse de arilizotiyosiyanatların eldesinin zor ve pahalı olması bu yöntemin uygulamasını kısıtlamıştır<sup>24c</sup>.



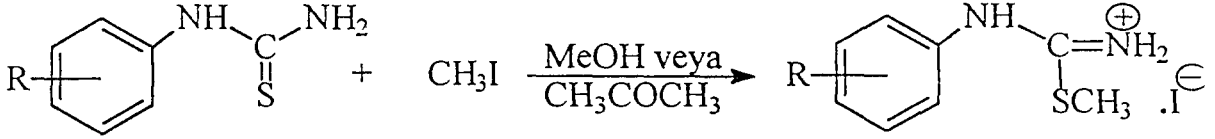
Alifatik, aromatik ve heteroaromatik aminlerden yüksek verimle benzoil izotiyosiyanata dönüşümünü sağlayan bir yöntem, aminin benzoil izotiyosiyanata verdiği N-benzoil-N'-ariltiyosiyanat türevinin hidrolizine dayanır<sup>24d,e</sup>. Benzoil izotiyosiyanat in situ olarak (aseton içerisindeki kuru amonyum tiyosiyanat üzerine benzoil klorür ilave edilerek) hazırlandıktan sonra ortama amonyum tiyosiyanat türevi ilave edilir. Oluşan N-benzoil-N'-ariltiyosiyanat kaynar sodyum hidroksit çözeltisi ile hidroliz edilir.



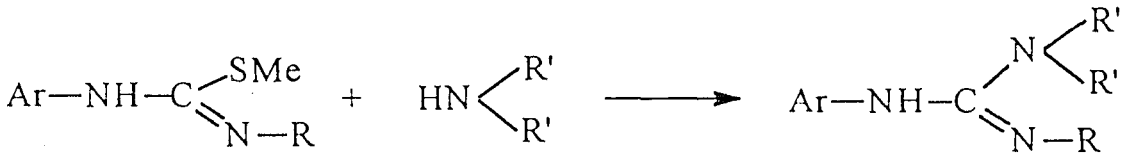
Bu yöntemi kısıtlayan nedenler benzoil izotiyosiyanat'ın %10 sodyum hidroksit çözeltisi ile hidrolizi basamağı ile ilgilidir. Kuvvetli bazik ortam ve ısıyla etkilenen bazı sübstitüentleri taşıyan türevlerde verim düşmektedir. Örneğin triflorometil veya nitro sübstitüe türevlerde hem sodyum hidroksit çözeltisinin yüzdesi hem de uygulanan sıcaklığın düşürülmesi gerekmiştir.



Ariltiyöre türevlerinin metil iyodür ile metanol veya aseton içerisinde bir saat kaynatılması ile S-metilfenilizotiyöre hidroiyodür tuzları elde edilmiştir<sup>26a</sup>.

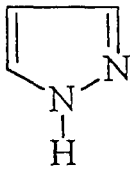


S-Alkil grubunun iyi bir ayrılabilen grup olması dolayısı ile izotiyörelere organik sentezlerde amidino grubunun -N=C-N- oluşturulmasında yaygın olarak kullanılan reaktiflerdir<sup>26a,b</sup>.



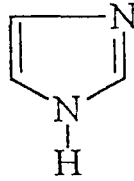
### 1.2. Triazoller hakkında bilgiler

Pirazol ve imidazole kıyaslandığında, triazol, ilave bir azot atomunun etkisi ile daha zayıf bir baz fakat daha asidik özellik gösterir (pKa değerleri literatürden<sup>27</sup> alınmıştır).



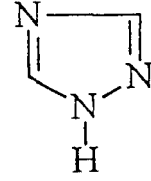
Pirazol

pKa<sub>1</sub> 2.5  
pKa<sub>2</sub> 14.2



İmidazol

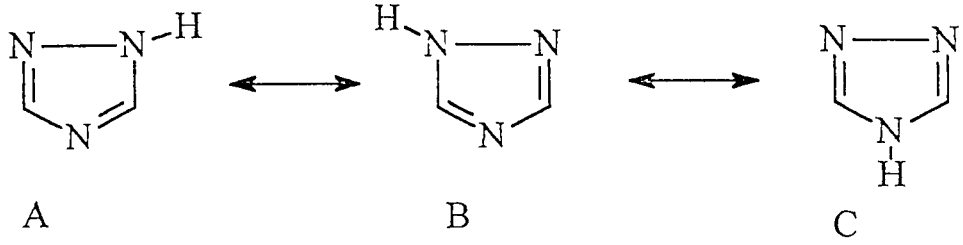
6.95  
14.2



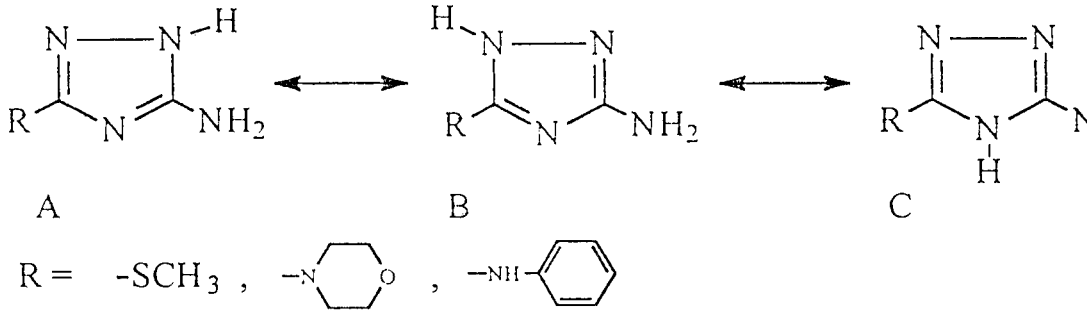
Triazol

2.2  
10.3

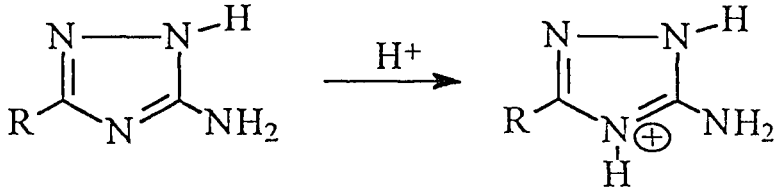
Triazol de pirazol ve imidazol gibi tautomerik bir yapıya sahiptir.



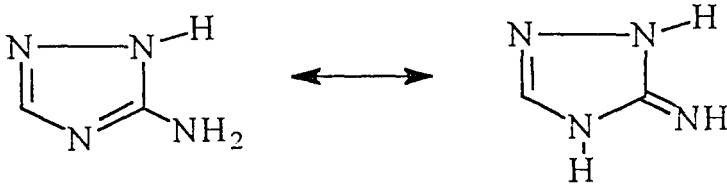
A ve B tautomerleri gerçekte ekivalandırılar. Kinetik ve mekanistik olarak yapılan NMR çalışmaları C tautomerinin bulunmadığı, hidrojen atomunun komşu iki azottan birinin üzerinde bulunduğu gösterilmiştir. Konumuzu oluşturan 3-aminotriazol'ün tautomerik yapısı üzerinde <sup>1</sup>H-NMR, proton-coupled <sup>13</sup>C-NMR ve <sup>15</sup>N-NMR çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiş, baskın tautomerin A formunda olduğu ispatlanmıştır.



3-Metoksi-1,2,4-triazol'de baskın tautomerin 1H olduğu, 4H tautomerin ihmal edilebilir miktarda bulunduğu belirtilmiştir. Triazol yapısına bir amino grubunun girmesi ile elde edilen 3-amino-triazol'ün bazikliği ana yapıya göre artar ve imidazol'ün pKa değerine yaklaşır. Amino triazollerin proton-alma ve verme davranışlarının incelendiği çalışmada<sup>29</sup> protonlanmanın dördüncü konumdaki azot üzerinde gerçekleştiği belirtilmektedir. Bu durum da söz konusu azotun piridin tautomerde azot özelliğinde olduğunu gösterir.

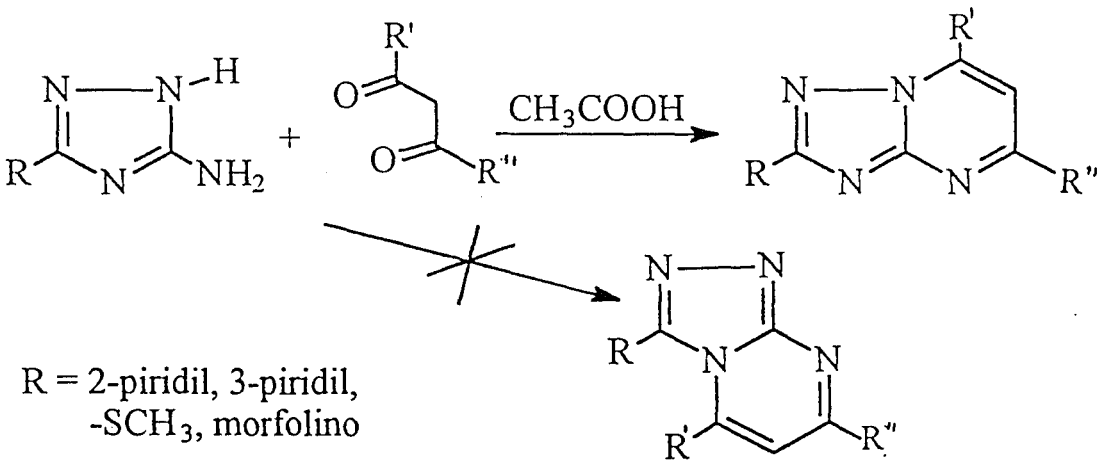


Aminotriazolde amino grubunun da tautomeriye katılmasıyla yeni bir form daha ortaya çıkmaktadır.



1,2,4-Triazollerde oynak hidrojenin komşu azotlar üzerinde bulunmasının bir diğer ispatı, 3-amino veya 3-tiyol - triazollerde kondensasyonun 3. konumdaki sübstitüentle ikinci konumdaki azot üzerinden gerçekleşmesidir.

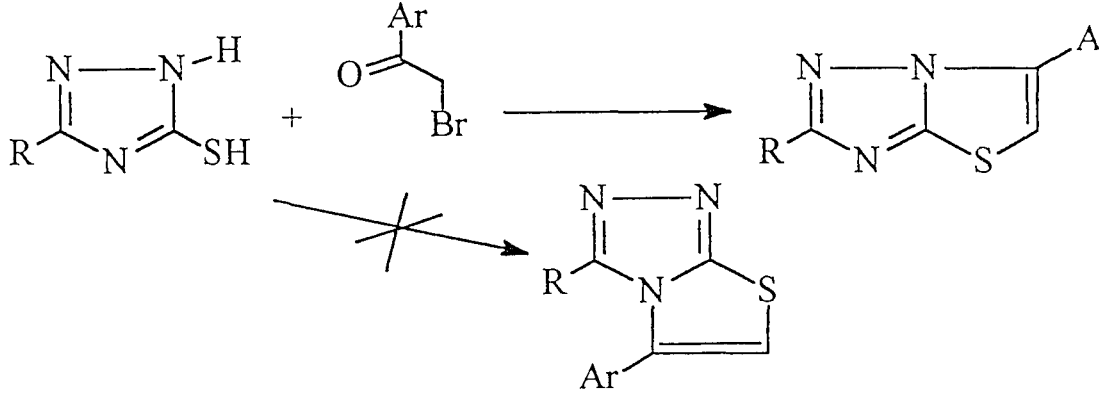
3-Amino-5-sübstitüe triazollerin asetilaseton veya etil asetoasetatla kondensasyonlarda tamamen triazolo[1,5-a]pirimidinlerin oluştuğu bilinmektedir<sup>30</sup>.



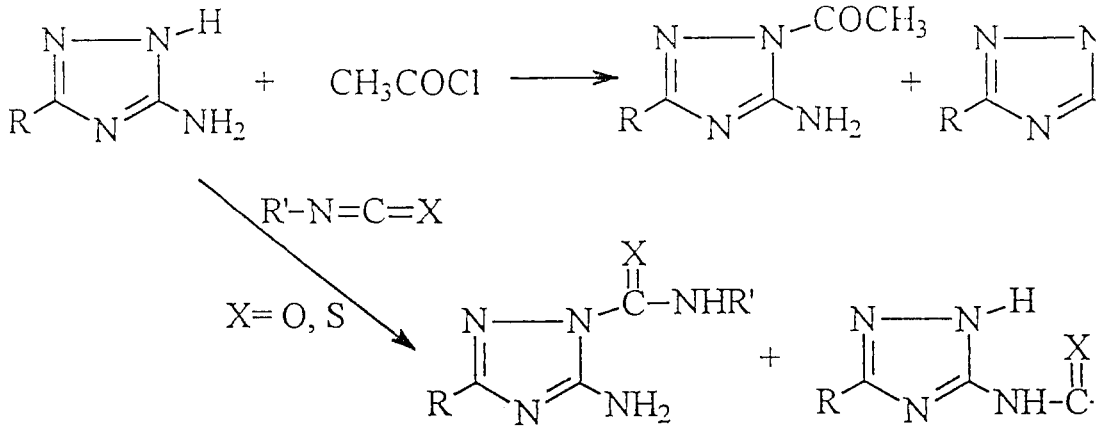
R = 2-piridil, 3-piridil,  
-SCH<sub>3</sub>, morfolino

R', R'' = alkil, aril

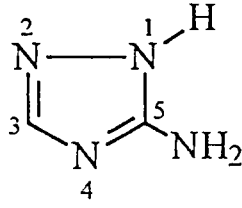
Benzer şekilde 3-merkпто-5-sübstitüe triazollerin bromoasetofenon türevleri ile verdiği kondensasyon ürünlerinde tiyazolo[2,3-c]triazole rastlanmamıştır<sup>31</sup>



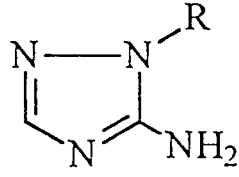
Rieter ve grubunca 3-aminotriazol türevlerinin çeşitli re ajanlarla sübstitüsyonu ile ilgili bir seri çalışmada sübstitüsyonun, 3-amino üzerinde veya 2. konumdan gerçekleştiği gösterilmiştir<sup>32</sup>.



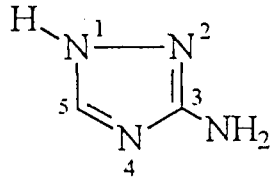
Aminotriazol'de baskın totomerin Formül-1'de gösterildiği gibi olduğu yukarıda açıklanmıştır. Bu yapıda numaralama sonucunda amino grubunun bağlı olduğu konuma 5 rakamını vermek gerekmektedir.



Formül 1

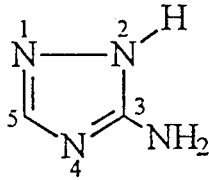


“Chemical Abstracts” sisteminde ise bu numaralama ancak birinci konum süstitüe olduğu zaman kullanılmaktadır. “Chemical Abstracts” sisteminde halka azotları üzerinde süstitüent bulunmayan aminotriazol türevlerinde numaralama Formül-2’ye göre, yani amino grubuna küçük rakamın geldiği tautomerik forma göre yapılmaktadır.



Formül 2

Ancak literatürde yaygın olan gösteriş biçimi Formül-3’de gösterildiği gibi ve yukarıda ispatlandığı şekilde tautomerik hidrojenin amino grubuna yakın olan azot üzerinde bulunan formu kullanılmakta ancak amino grubunun konumu 3 olarak belirlenmesi yönündedir.

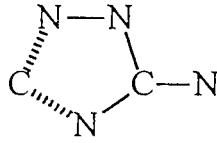


Formül 3

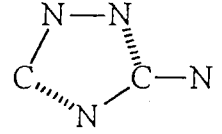
Biz de bu çalışmamızda bu formu kullanmayı tercih ettik.

### 1.3. 3-Aminotriazol türevlerinin sentezi

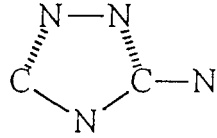
Triazol türevlerinin sentez yöntemleri, halka sistemini oluşturulması sırasında kullanılan reaktiflerin özelliklerine ve bağlanma durumuna göre, aşağıda gösterildiği gibi şematize edilebilirler.



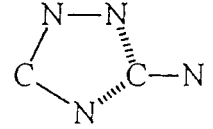
1:5 ve 4:5 bağlarının oluşması



2:3 ve 4:5 bağlarının oluşması

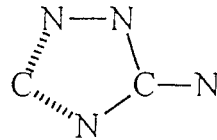


1:5 ve 2:3 bağlarının oluşması

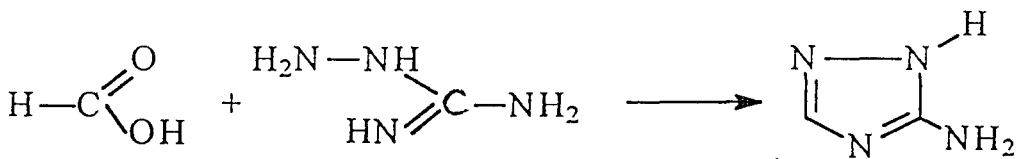


2:3 ve 3:4 bağlarının oluşması

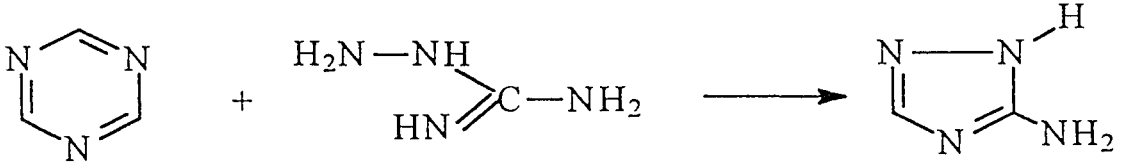
#### 1.3.1. 1:5- ve 4:5- bağlarının oluşması



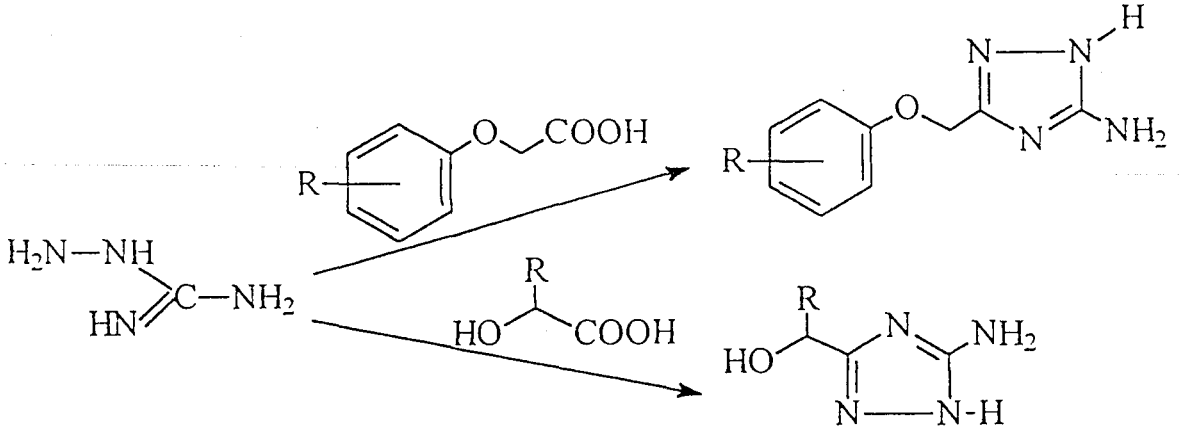
En basit üye 3-aminotriazol, bir aminoguanidin tuzunun formik asit ile toluen içerisinde ısıtılması ile elde edilmiştir. Reaksiyon sırasında ortamda oluşan suyun Dean-Stark düzeneği ile ayrılması sağlanmıştır<sup>33</sup>.



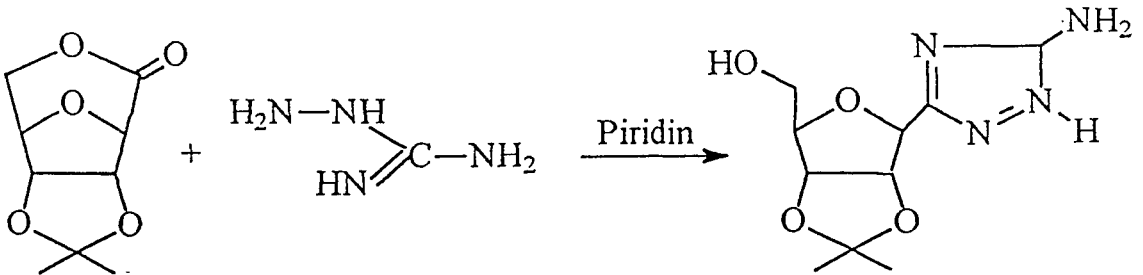
Aminoguanidin ile s-triazinin birlikte ısıtılması ile yapılan reaksiyonda ortamda oluşan suyun çekilmesine gerek kalmadan 3-amino-triazole ulaşılmıştır. Bu reaksiyonda s-triazin, formik asit prekürsörü olarak davranmaktadır<sup>34</sup>.



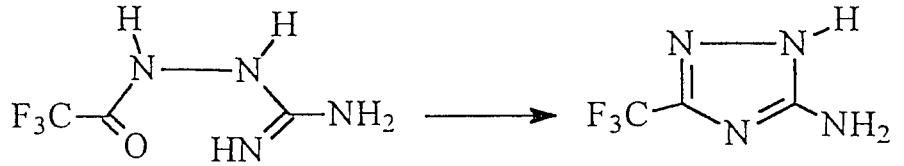
Formik asit gibi diğer alifatik asitler de kullanılabilir. Ariloksiasetik asitler kullanılarak 3-amino-5-ariloksimetiltriazol türevleri, glikolik asitler kullanılarak 3-amino-5-(hidroksimetil)triazol türevleri sentezlenmiştir<sup>35</sup>.



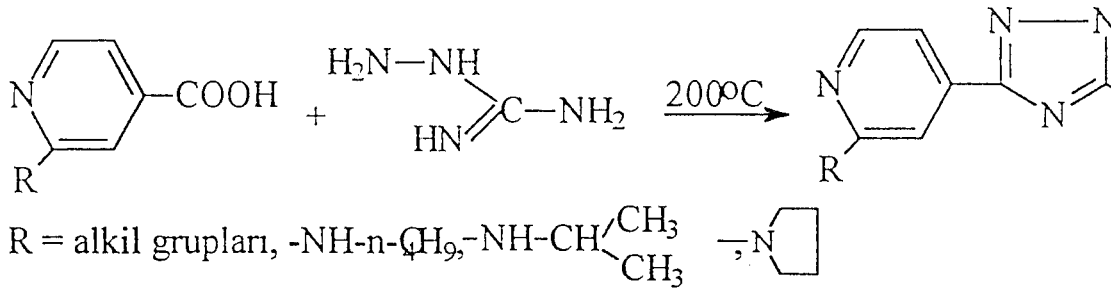
Bu yöntemle bazı C-nükleozidlerin sentezi de gerçekleştirilmiştir. Bu konuyla ilgili bir örnek aşağıda verilmiştir<sup>36</sup>.



N-(Asetilamino)guanidinlerden kaynar toluen içerisinde azeotropik olarak su çekilmesi ile veya termal dehidrasyonla 3-amino-5-alkiltriazoollerin eldesi de bu kategoriye dahil edilebilir. 3-Amino-5-triflorometiltriazol'ün oldukça yüksek verimle eldesi bu metodla gerçekleştirilmiştir<sup>37</sup>.

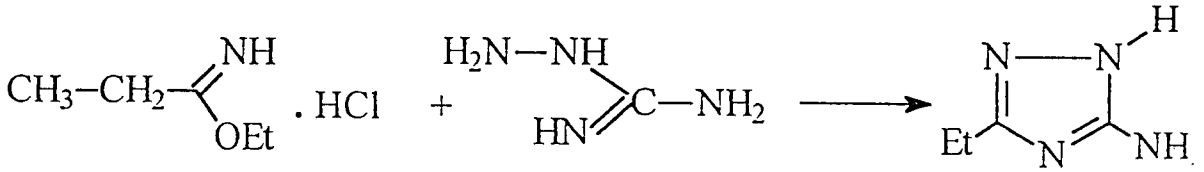


Karboksilik asitlerle aminoguanidin tuzunun birlikte yüksek sıcaklıkta ve uzun süre ısıtılması ile ve oluşan suyun buharlaştırılması ile de yüksek verimle aminotriazol türevlerine ulaşılabilir<sup>38</sup>. Sübstitüe izonikotinik asitler aminoguanidin ile 200°C'de dokuz saat ısıtılarak 3-amino-5-(sübstitüe 4-piridil)triazol türevleri elde edilmiş ve histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonist etkileri araştırılmıştır<sup>12c,d</sup>.

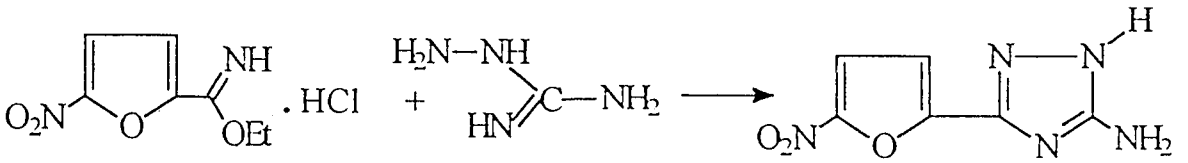


Karboksilli asit yerine bir iminoeter de kullanılabilir. Bu reaksiyon daha önce sözü edilen su çekme reaksiyonlarından daha kısa süre ve daha kolay bir işlem gerektirir. Aminoguanidin ve propiyonimidat hidroklorür'ü piridin içerisinde iki saat kaynatılması ile 3-amino-5-etiltriazol elde edilmiştir<sup>39</sup>.

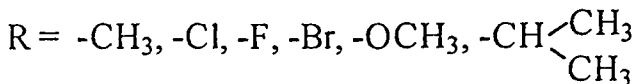
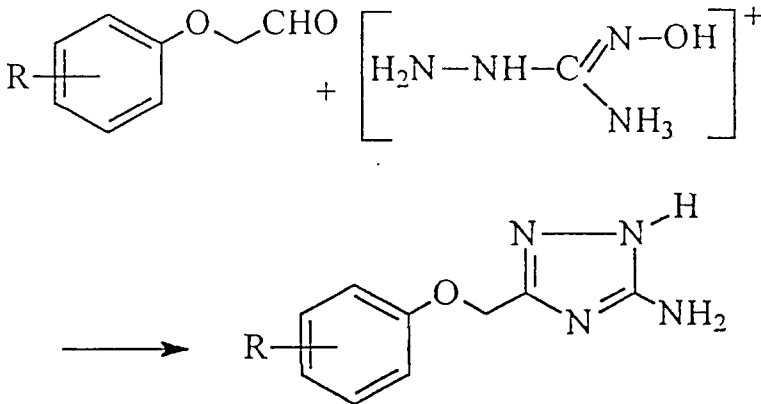




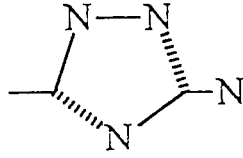
Antibakteriyel etkili bir nitrofuran türevi olan 2-amino-5-[2-(5-nitrofuril)]triazol, etil-5-nitrofuroilimidat hidroklorür ile aminoguanidin'in nitrobenzen veya propilenglikol içerisinde ısıtılması ile elde edilmiştir<sup>40</sup>.



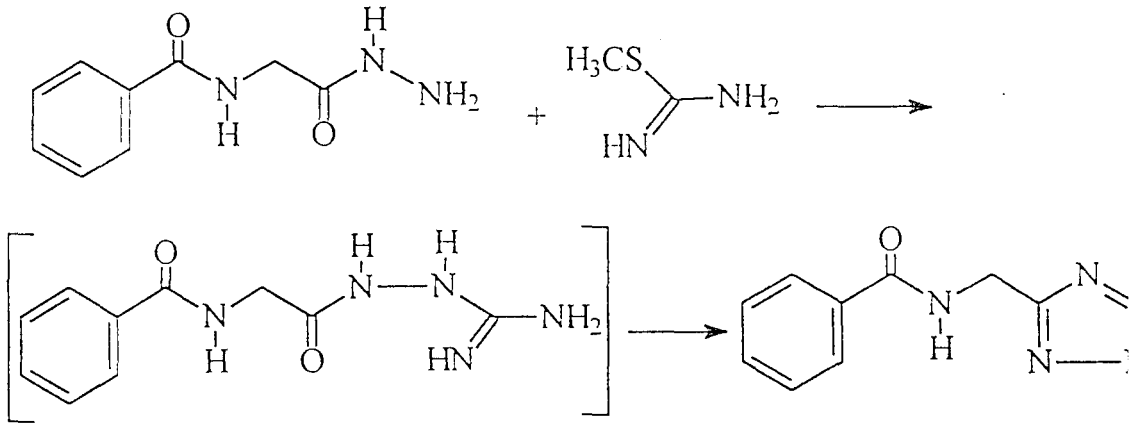
Chevallet ve arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada da karboksilli asit yerine aldehid türevi, aminoguanidin yerine de N-amino-N'-hidroksiguanidin kullanılarak 3-aminotriazol türevlerine ulaşılmıştır. Sentez çalışmalarında ariloksiasetaldehit türevleri ile N-amino-N'-hidroksiguanidin sulfat, etanol-su karışımında 72 saat kaynatılarak 3-amino-5-ariloksimetiltriazol türevleri elde edilmiştir<sup>41</sup>.



### 1.3.2. 2:3 ve 4:5 bağlarının oluşması



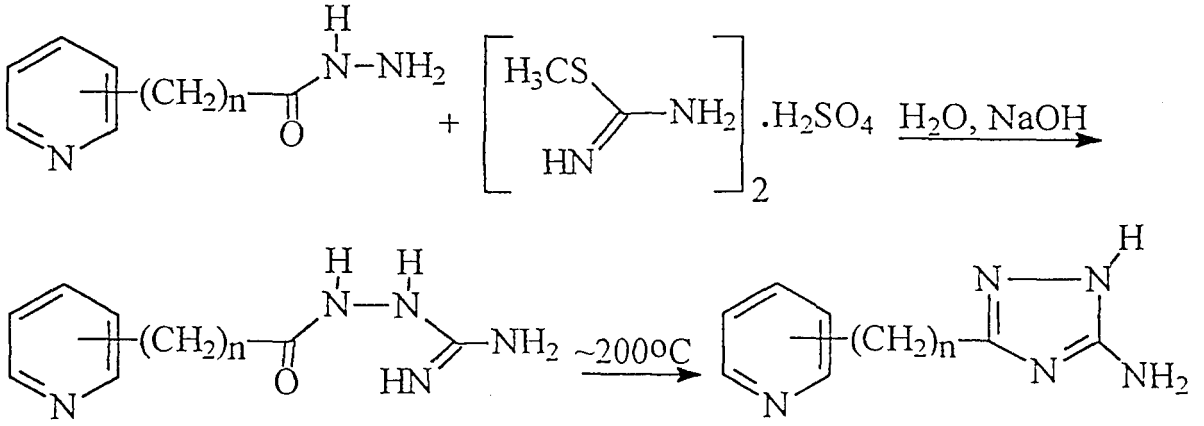
Bu kategorideki reaksiyonda önce geçiş ürünü olarak 2,3-bağı oluşumu ile açilaminoguanidin türevleri meydana gelir. Reaksiyonun devamında dehidrasyon basamağını takiben triazol halkası kapanır. 3-Amino-5-(benzamidometil)triazol'ün sentezi benzamidoasetilhidrazidin S-metilpsödotiyöre ile piridin içerisinde ısıtılması ile yüksek verimle gerçekleştirilmiştir<sup>42</sup>.




Bazı çalışmalarda önce açilaminoguanidin ara ürünü izole edilmiş, daha sonra yüksek sıcaklıklarda termal dehidrasyonla asıl bileşiğe ulaşılmıştır.

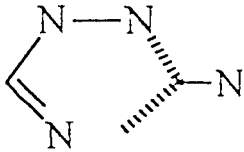
Lipinski ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada bazı piridin karboksilik asit hidrazidleri veya piridin-alkanoik asit hidrazidleri kullanılarak S-metilpsödotiyöre türevleri ile sulu sodyum hidroksi

çözeltisinde etkileştirilerek açilaminoguanidin ara ürünleri izole edilmiş, daha sonra piridiltriazol veya piridilalkiltriazol türevleri sentezlenmiştir<sup>12c,d</sup>.

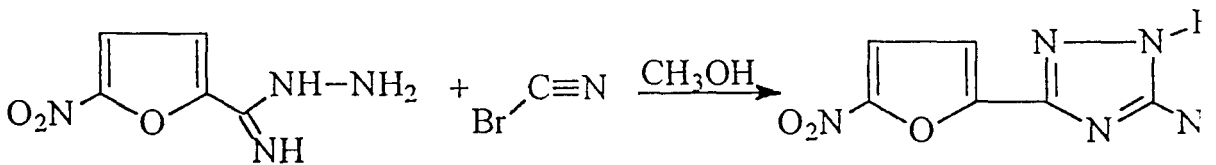


R = alkil, Cl, NH-Ph, NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;   
n = 0, 1

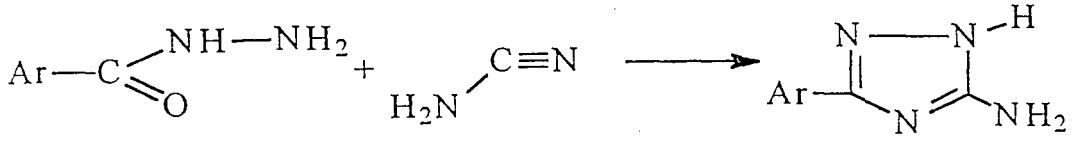
### 1.3.3. 2:3- ve 3:4- bağlarının oluşması



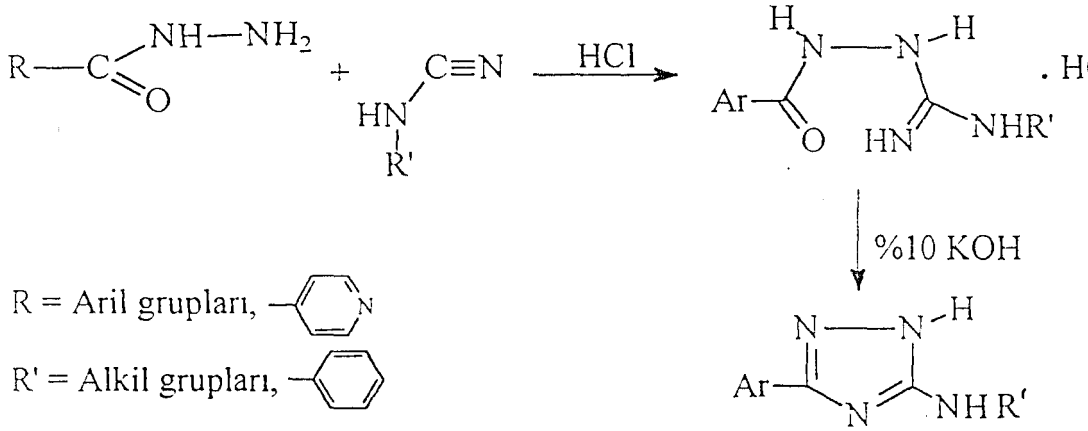
Alifatik veya aromatik siyanür bileşiklerine hidrazin katılarak<sup>43</sup> elde edilen amidrazon bileşiklerinin, metanol içerisinde siyanojen bromür ile reaksiyona sokulmasıyla 2,3- ve 3,4-bağlarının oluşumuna dayanan bir yöntemle de aminotriazol türevlerine ulaşılabilir. Daha önce sentezinden sözedilen nitrofuriltriazol'ün sentezi bu yöntemle de gerçekleştirilmiştir.



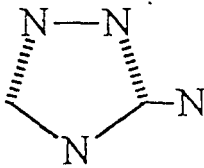
Aroilhidrazidlerin siyanamid ile asetik asit içerisinde ısıtılmaları 3-amino-5-ariltriazolere ulaşılmıştır<sup>44</sup>.



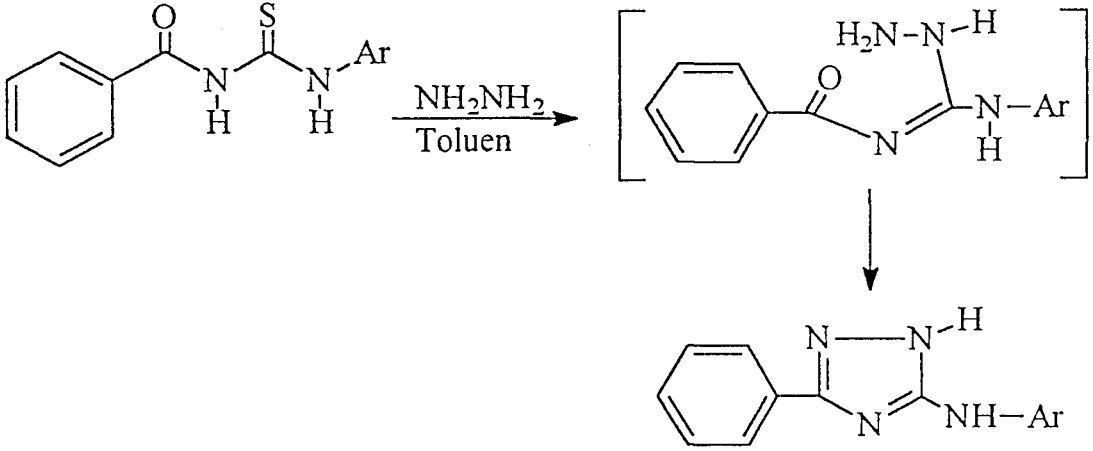
Cipens ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada bazı aroilhidrazidleriyle süstitüe siyanamid türevleri etkileştirilerek önce açilaminoguanidin türevi elde edilmiş, daha sonra %10 KOH veya NaOH çözeltisi ile ısıtılarak 3-süstitüe aminotriazol türevine geçilmiştir<sup>45</sup>.



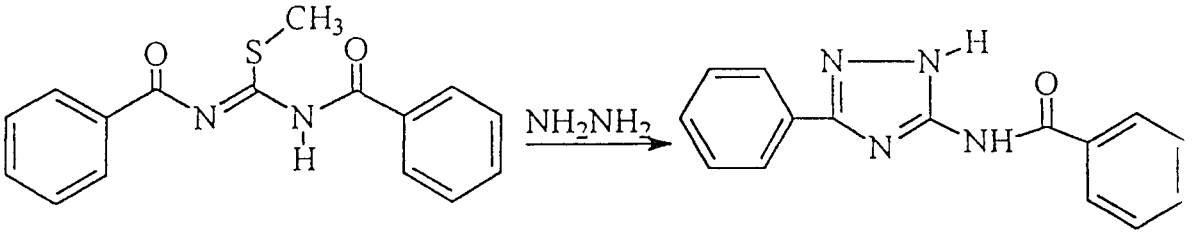
#### 1.3.4. 1:5- ve 2:3- bağlarının oluşması



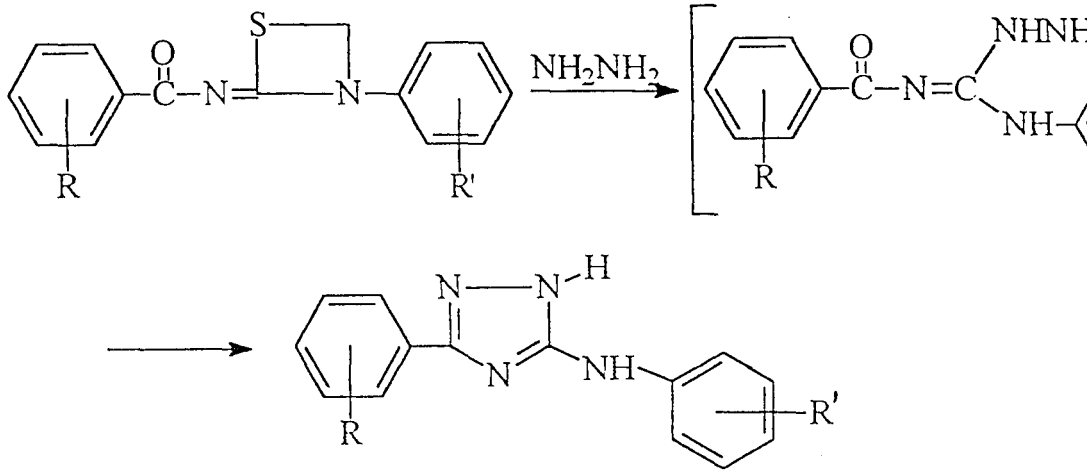
3-Aril-1-benzoiltiyöre ile hidrazin arasındaki reaksiyonla muhtemelen önce ara ürün olarak N-benzoil-N'aminoguanidin oluşmakta daha sonra dehidrasyonla triazol halkası kapanmaktadır<sup>46a</sup>.



Benzer şekilde 1,3-dibenzoil-S-metilzotiyüronyum bileşiği ve hidrazinin etanol içerisinde kaynatılması ile 3-benzamido-5-feniltriazol elde edilmiştir<sup>46b</sup>.



2-Aroilimino-3-aril-1,3-tiazetidin türevlerinin hidrazin ile asetonitril içerisinde ısıtılması ile 3-arilamino-5-ariltriazol türevleri elde edilmiştir. Bu reaksiyonun aşağıda gösterilen ara ürün üzerinden siklizasyon ile oluştuğu önerilmiştir<sup>47</sup>.



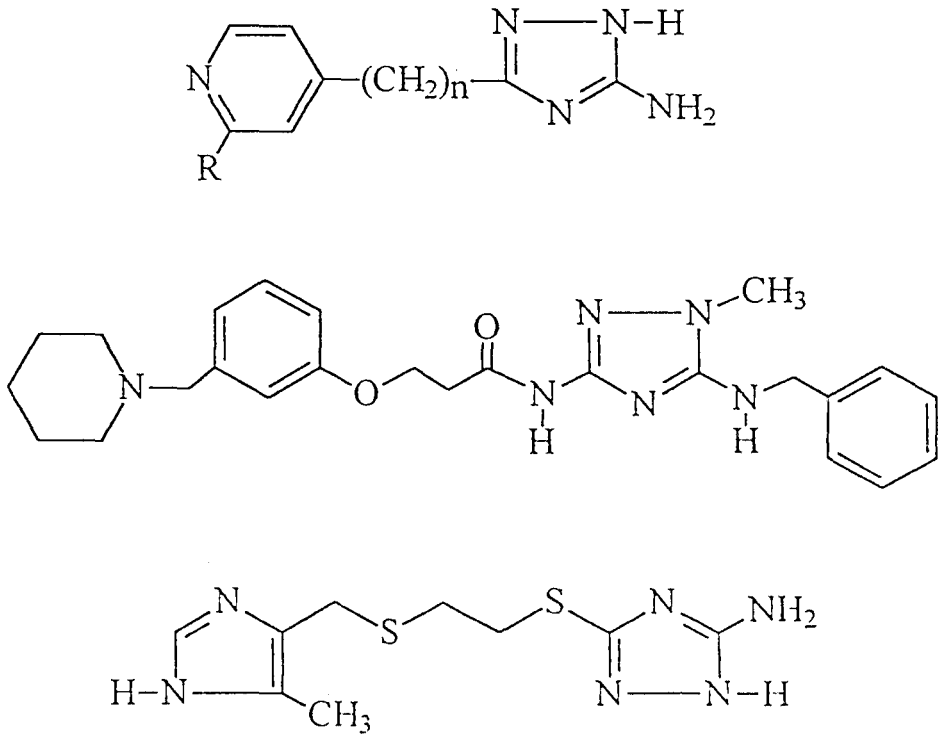
#### 1.4. Aminotriazoller üzerinde yapılmış olan biyolojik etki çalışmaları

Aminotriazoller üzerinde biyolojik etki çalışmalarında, başlıca büyük grup altında toplayabileceğimiz biyolojik etki tipi görülmektedir.

İlk grupta H<sub>2</sub>-reseptör antagonistik etki verilebilir. Elde edilen biyolojik etkinin yine aminotriazolün fizikokimyasal özellikleriyle yakından ilişkili olduğu görülebilir.

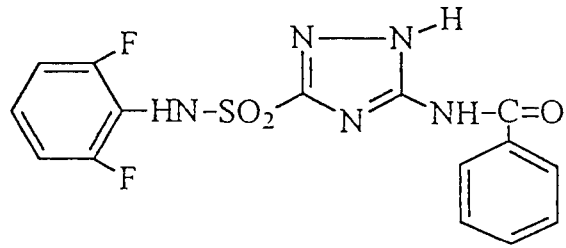
Aminotriazol'ün pKa değerinin imidazolünkine yaklaştığı yukarıda belirtilmiştir. Bu özelliği ile histamin'den hareketle agonist-antagonist ilişkileri<sup>48</sup> gözönüne alınarak geliştirilen Histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonist ajanlarda gerek imidazol yerine biyoizoster yapı olarak, gerekse yan zincir olarak, 3-aminotriazol kalıntısı getirilerek yeni etkili bileşikler sentezlenmiştir<sup>12</sup>. Piridin karboksilli asit hidrazidleri veya piridin-alkan karboksit hidrazidleri ve S-metilpsodotiyoüre türevleri kullanılarak sentezlenen olan piridil-triazol bileşiklerinin H<sub>2</sub>-reseptör antagonist etkileri incelendiğinde bazı bileşiklerin simetidin'den daha etkili oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilmiş olan türevlerden 3-amino-5-(2-piridil)triazol

oldukça yüksek antiromatoid, artiritis etkiye sahip olduğu Smith ve arkadaşlarınca saptanmıştır<sup>8c</sup>.

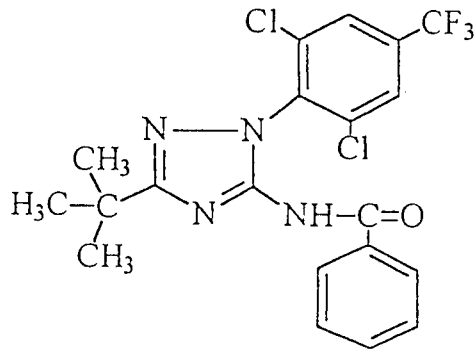


Diğer grupta herbisit, pestisit ve insektisit etkiler yer almıştır.

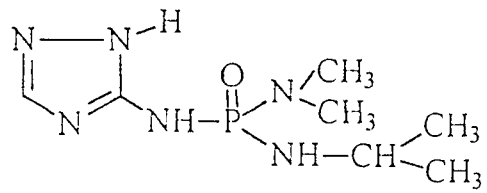
3-Amino-1,2,4-triazol'ün kendisinin herbisit etkili olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir<sup>15</sup>. Tuisel ve arkadaşları bu etkinin mekanizmasını enzimler üzerinde yaptıkları çalışmalarla ortaya koymuşlardır<sup>49</sup>. Bu önemli etkinin geliştirilmesi amacıyla pek çok süstitüe aminotriazol türevi sentezlenmiş ve herbisidal etkili bileşikler yanında insektisit<sup>19</sup> ve pestisit<sup>18</sup> etkili bileşikler de elde edilmiştir. Polihalosüstitüe aril, alkil veya alkenil süstitüe olan ve genelde patent çalışmalarda yer alan bileşiklerden bazıları aşağıda verilmiştir. Ayrıca 3-Aminotriazolün tarımda geniş bir şekilde kullanılması dolayısıyla toksik etkileri de geniş bir şekilde çalışılmıştır<sup>50</sup>.



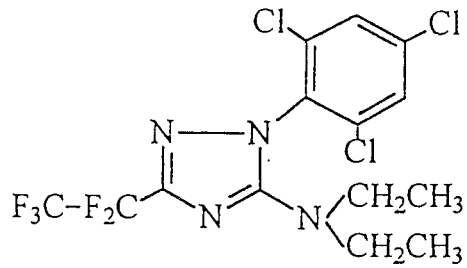
Herbisit



Insektisit



Herbisit



Insektisit



## **2.DENEYSEL BÖLÜM**

### **2.1. Araç ve gereçler**

#### **2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler**

##### **a) Ticari olanlar**

Anilin (Merck)

4-Metilanilin (Merck)

4-Metoksianilin (Merck)

4-Kloroanilin (Merck)

2,4-Dikloroanilin (Merck)

Fenol (Merck)

2-Metilfenol (Merck)

4-Metilfenol (Merck)

4-Metoksifenol (Merck)

2-Klorofenol (Merck)

4-Klorofenol (Merck)

2,4-Diklorofenol (Merck)

3,4-Diklorofenol (Merck)

4-Nitrofenol (Merck)

Tiyofenol (Merck)

Benzokateşin (Merck)

Amonyum tiyosiyanat (Merck)

Benzoiklorür (Merck)

Metil iyodür (Merck)

Kloroasetik asit (Merck)

Propiyonik asit (Merck)

Butirik asit (Merck)  
Hidrazin hidrat (Merck)  
1,2-Fenilendiamin (Merck)  
Metil akrilat (Merck)

*b) Laboratuvar şartlarında hazırlananlar*

4-Bromoanilin  
4-Metoksi fenol  
Etil bromoasetat  
Etil kloroasetat  
Etil 2-bromopropiyonat  
Etil 2-bromobütirat  
Metil 2,3-dibromopropiyonat

*2.1.2. Kullanılan elektronik aletler*

Erime Derecesi Aleti : Gallenkamp Melting Point Apparatus  
Elementel Analiz Aleti : Leco CHNS Elementel Analiz Aleti  
Ultraviyole-Görünür Bölge Spektrofotometresi : Shimadzu UV-  
160A Spektrofotometre  
İnfrared Spektrofotometresi : Shimadzu 435 IR Spektrofotometre  
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi : Bruker 250 M  
NMR Spektrometre, Jeol JNM-EX 90A FT NMR Spektrometre, Jeol  
MHz NMR Spectrometre  
Kütle Spektrometresi : VG Platform Kütle Spektrometre

### 2.1.3. Kromatografik Çalışmalar

Yapılan sentez çalışmaları süresince, reaksiyonun evreleri ve süresi, son ürünün saflığı, ince tabaka kromatografisi (İTK) ile saptanmıştır. Reaksiyon ortamından alınan örnekler ya da son ürün, absorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel G+GF 254 kaplanmış plaklar ve değişik çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Kullandığımız çözücü sistemleri.

S<sub>1</sub> : Petrol eteri : Etil asetat (2:3)

S<sub>2</sub> : Kloroform : Metanol (49:1)

S<sub>3</sub> : Etil asetat

Lekelerin belirlenmesi, UV ışığı (254 ve 366 nm) altında yapılmıştır.

## 2.2. Genel sentez yöntemleri

### 2.2.1. Ariltiyöüre türevlerinin sentezi

Yöntem A : Arilamin türevi (0.3 mol), NH<sub>4</sub>SCN (0.33 mol, 25.08g) ve HCl (0.33 mol, 27.5 ml), 300 ml su ile, su banyosunda 8 saat ısıtıldı. Soğutularak kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen ham ürün etanol'den kristallendirildi.

Yöntem B : 100 ml Kuru aseton, NH<sub>4</sub>SCN (0.33 mol, 25.08g) karışımına, oda sıcaklığında ve karıştırılarak, damla damla benzoil klorür (0.3 mol, 42.15g) ilave edildi. Bu ilave işleminden sonra karışım 5 dk. geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Karışım üzerine, 50 ml kuru aseton içerisindeki arilamin (0.3 mol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Soğutulan karışım 1.5 lt. su içerisine boşaltıldı. Çöken  $\alpha$ -benzoil- $\beta$ -ariltiyöüre karışım 5 dk 300ml %10'luk NaOH çözeltisi ile süzülerek alındı. Çökelek 5 dk 300ml %10'luk NaOH çözeltisi ile

kaynatıldı. Az miktardaki çözünmeyen kısım süzülerek atıldı. Solusyon derişik HCl ile asitlendirildi, soğutuldu, yavaşça amonyum hidroksit ile ortam bazik yapıldı. Çöken ürün süzülerek alındı, kurutuldu, etanol'de kristallendirildi.

Bu yöntemlerle elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

### *Feniltiyöüre*

Anilin (0.3 mol, 27.9g) kullanılarak Yöntem A'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %80      E.n. 147- 8°C      Lit<sup>25</sup>. E.n. 147.5- 8.5°C

### *4-Bromofeniltiyöüre*

4-Bromoanilin (0.3 mol, 51.9g) kullanılarak Yöntem B'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %75      E.n. 175- 6°C      Lit<sup>51</sup>. E.n. 183°C

### *4-Klorofeniltiyöüre*

4-Kloroanilin (0.3 mol, 38.55g) kullanılarak Yöntem A'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %82      E.n. 177- 8°C      Lit<sup>51</sup>. E.n. 175°C

#### *4-Metilfeniltiyöüre*

4-Metilanilin (0.3 mol, 32.4g) kullanılarak Yöntem B'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %78            E.n. 178- 9°C            Lit<sup>25</sup>. E.n. 158- 9°C

#### *4-Metoksifeniltiyöüre*

4-Metoksianilin (0.3 mol, 37.2g) kullanılarak Yöntem B'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %80            E.n. 186- 9°C            Lit<sup>25</sup>. E.n. 150- 4°C

#### *2.2.2. S-Metilarilizotiyöüronyum iyodür türevlerinin sentezi*

Yöntem C : Ariltiyöüre (0.05 mol), metil iyodür (0.0875 mol, 5.5ml) ile etanol içerisinde, 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Çözücü düşük basınç altında uçurularak iğnemsiz kristaller halinde ürün elde edildi.

Bu yöntemle elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

#### *S-Metilfenilizotiyöüronyum iyodür*

Feniltiyöüre (0.05 mol, 7.6g) kullanılarak Yöntem C'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %76            E.n. 135- 6°C            Lit<sup>26a</sup>. E.n. 145- 7°C

***S-Metil-4-bromofenilzotiyöüronyum iyodür***

4-Bromofeniltiyöüre (0.05 mol, 11.6g) kullanılarak Yöntem C belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %65      E.n. 178- 9°C      Lit<sup>52</sup>. E.n. 200- 1°C

***S-Metil-4-klorofenilzotiyöüronyum iyodür***

4-Klorofeniltiyöüre (0.05 mol, 9.37g) kullanılarak Yöntem C belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %73      E.n. 160- 1°C      Lit<sup>26a</sup>. E.n. 165- 8°C

***S-Metil-4-metilfenilzotiyöüronyum iyodür***

4-Metilfeniltiyöüre (0.05 mol, 8.3g) kullanılarak Yöntem C belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %76      E.n. 121- 2°C      Lit<sup>26a</sup>. E.n. 129-35°C

***S-Metil-4-metoksifenilzotiyöüronyum iyodür***

4-Metoksifeniltiyöüre (0.05 mol, 9.1g) kullanılarak Yöntem C belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %70      E.n. 148- 9°C      Lit<sup>26a</sup>. E.n. 162- 3°C

### 2.2.3. 2-(Arioksi)alkanoik asid hidrazidi veya

#### 2-(ariltiyoksi)alkanoik asid hidrazidi türevlerinin sentezi

Bu türevlerin sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

#### a) Etil 2-(ariloksi)alkanoat ve etil 2-(ariltiyoksi)alkanoat türevlerinin sentezi

Yöntem D: Fenol (ya da tiyofenol) türevi (0.1 mol), kloroasetik asit (0.12 mol, 9.5g) ve sodyum hidroksit'in (0.22 mol, 8.8 g) sudaki çözeltisi 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Soğuyunca üzerine seyreltik sülfürik asit konarak bekletildi ve çökelek alındı. Elde edilen ariloksi(ariltiyoksi)asetik asit (0.05 mol), etanol (100 ml) ve sülfürik asit (1 ml) ile geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Soğutulmuş suya döküldü. Daha sonra ürün etere çekildi. Eterli faz sodyum hidroksit çözeltisi ve su ile yıkanarak, sodyum sülfat ile kurutuldu ve evapore edildi.

Yöntem E : Fenol türevi (0.11 mol), etil bromo(kloro)alkanoat (0.1 mol) ve  $K_2CO_3$  (0.11 mol, 15.18g), aseton içerisinde, geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Çözücü düşük basınç altında uçuruldu. Kalıntı su ile muamele edildi. Ortam etere çekilerek evapore edildi.

Esterler ilave bir temizleme işlemi yapılmaksızın bir sonraki basamakta (Yöntem G) kullanıldılar. Elde edilen bileşiklerin listesi aşağıda verilmiştir.

<u>Bileşik</u>	<u>Kullanılan Yöntem</u>
Etil fenoksiasetat	D
Etil 2-metilfenoksiasetat	D
Etil 4-metilfenoksiasetat	D
Etil 2-klorofenoksiasetat	D
Etil 4-klorofenoksiasetat	D
Etil 2,4-diklorofenoksiasetat	D
Etil 3,4-diklorofenoksiasetat	D
Etil 4-nitrofenoksiasetat	D
Etil 4-metoksifenoksiasetat	D
Etil tiyofenoksiasetat	D
Etil $\alpha$ -metilfenoksiasetat	E
Etil $\alpha$ -etilfenoksiasetat	E

*b) 2-(Arioksi)alkanoik asit hidrazid ve 2-(ariltiyoksi)alkanoik asit hidrazid türevlerinin sentezi*

Yöntem G : Arioksi-alkanoat türevi (0.1 mol), hidrazin hidrat (0.1 mol, 5g) ile etanol içerisinde, geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen ürün tekrar etanolden kristallendirildi.

Bu yöntemle elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

*Fenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil fenoksiasetat (0.1 mol, 18g) kullanılarak Yöntem G'ye belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 66

E.n. 104- 5°C

Lit<sup>53</sup>. E.n. 111°C



### *2-Metilfenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 2-metilfenoksiasetat (0.1 mol, 19.4g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 92      E.n. 125- 6°C      Lit<sup>54</sup>. E.n. 121°C

### *4-Metilfenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 4-metilfenoksiasetat (0.1 mol, 19.4g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 90      E.n. 132- 3°C      Lit<sup>54</sup>. E.n. 136°C

### *2-Klorofenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 2-klorofenoksiasetat (0.1 mol, 21.5g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim %80      E.n. 105- 6°C      Lit<sup>54</sup>. E.n. 113°C

### *4-Klorofenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 4-klorofenoksiasetat (0.1 mol, 21.5g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 90      E.n. 149-50°C      Lit<sup>53</sup>. E.n. 159°C

### *2,4-Diklorofenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 2,4-diklorofenoksiasetat (0.1 mol, 25g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 85

E.n. 168- 9°C

Lit<sup>55</sup>. E.n. 165°C

### *3,4-Diklorofenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 3,4-diklorofenoksiasetat (0.1 mol, 25g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 87

E.n. 165- 7°C

Lit<sup>56</sup>. E.n. 162°C

### *4-Nitrofenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 4-nitrofenoksiasetat (0.1 mol, 22.5g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 72

E.n. 183- 5°C

Lit<sup>57</sup>. E.n. 187°C

### *4-Metoksifenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil 4-metoksifenoksiasetat (0.1 mol, 21g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 85

E.n. 140- 1°C

Lit<sup>58</sup>. E.n. 138°C

### *Tiyofenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil tiyofenoksiasetat (0.1 mol, 19.6g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 90      E.n. 78- 9°C      Lit<sup>59</sup>. E.n. 68-72°C

### *α-Metilfenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil α-metilfenoksiasetat (0.1 mol, 19.3g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 74      E.n. 83- 4°C      Lit<sup>60</sup>. E.n. 94°C

### *α-Etilfenoksiasetik asit hidrazidi*

Etil α-etilfenoksiasetat (0.1 mol, 20.7g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 88      E.n. 91- 2°C      Lit<sup>61</sup>

#### ***2.2.4. Benzo[1,4]dioksan-2-karboksilik asit hidrazidi'nin sentezi***

Bu bileşiğin sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

##### ***a) Metil benzo[1,4]dioksan-2-karboksilat sentezi***

Yöntem F: Metil-2,3-dibromopropiyonat (0.1 mol, 24.6g), benzokateşin (0.1 mol, 11g) ve  $K_2CO_3$  (0.1 mol, 9.8g), aseton (100 ml) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 20 saat ısıtıldı. Çözücü ortandan uzaklaştırıldı. Kalıntı etere çekildi. Eter düşük basınç altında evapore edildi. Elde edilen bileşik ilave bir temizleme işlemine tabi tutulmadan bir sonraki basamakta kullanıldı.

##### ***b) Benzo[1,4]dioksan-2-karboksilik asit hidrazidi***

Metil benzo[1,4]dioksan-2-karboksilat (0.1 mol, 19.4g) kullanılarak Yöntem G'de belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 77

E.n. 109-110°C

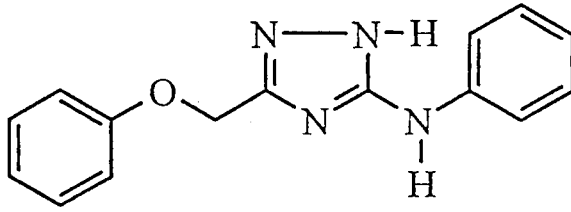
Lit<sup>64</sup>. E.n. 113°C

#### ***2.2.5. 3-Arilamino-5-ariloksimetil[1,2,4]triazol türevlerinin sentezi***

Yöntem H: Metil-N'-arilizotiyouronyum iyodür türevi (10 mmol) ve 2-(ariloksi)alkanoik asit hidrazid türevi (10 mmol) çok az piridin içerisinde, 2-6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Çözelti yavaş yavaş 100ml suya boşaltıldı. Oluşan çökelek süzülerek alındı, kurutuldu ve etanol ya da etanol-su karışımından 3 defa kristallendirildi.

Bu yöntemle elde edilen bileşikler aşağıda verilmiştir.

### 3-Fenilamino-5-fenoksimetil[1,2,4]triazol (1)



S-Metilfenilizotiyöroniyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve fenoksi asetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.61g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 76      E.n. 195-196°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.28  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.32

Analiz      :      C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O için

Hesaplanan      C : 67.65      H : 5.30      N : 21.04

Bulunan      C : 67.22      H : 5.33      N : 21.09

UV (EtOH) λ (nm) (logE) : 207.4 (4.24), 255.0 (4.28).

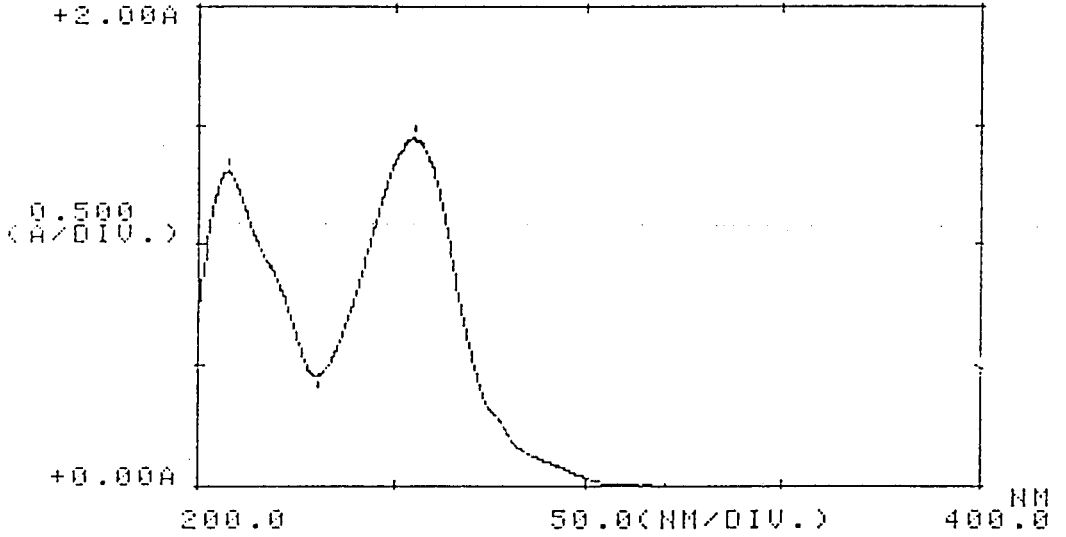
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3298-3182 (N-H gerilim bandları), 3073 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2967-2800 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1603-1434 (C=N, C=C gerilim bandları), 1334 (C-N gerilim bandları)

bandı), 1243 (C-O gerilim bandı), 1081 (1,2,4-Triazol), 743,6 (Monosüstitüe benzen).

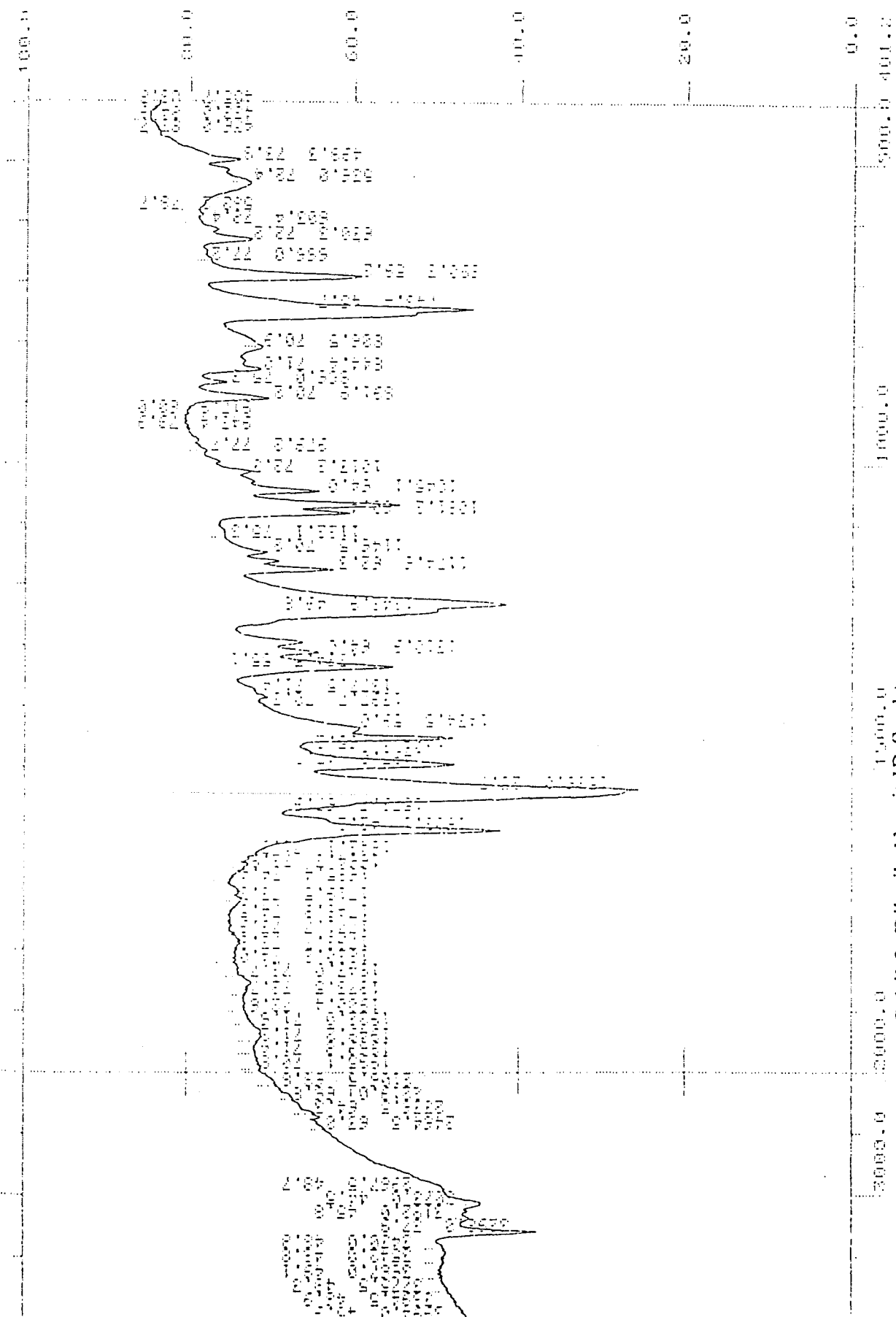
$^1\text{H-NMR}$  (250MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 5.10, 5.26 (2H, singlet-O- $\text{CH}_2$ -), 6.78-7.66 (10H, m, fenilamino ve fenoksi grupları C(2)(3)(4)(5)(6)-H protonları), 9.17, 9.45 (1H, iki singlet, Ar-NH- protonu), 12.66, 13.53 (1H, iki singlet, triazol-NH- protonu).

MASS (EI) m/z : 267(M+1), 266(M), 174, 173, 172, 145, 144, 104, 78, 77 (%100), 76, 66, 65, 63.

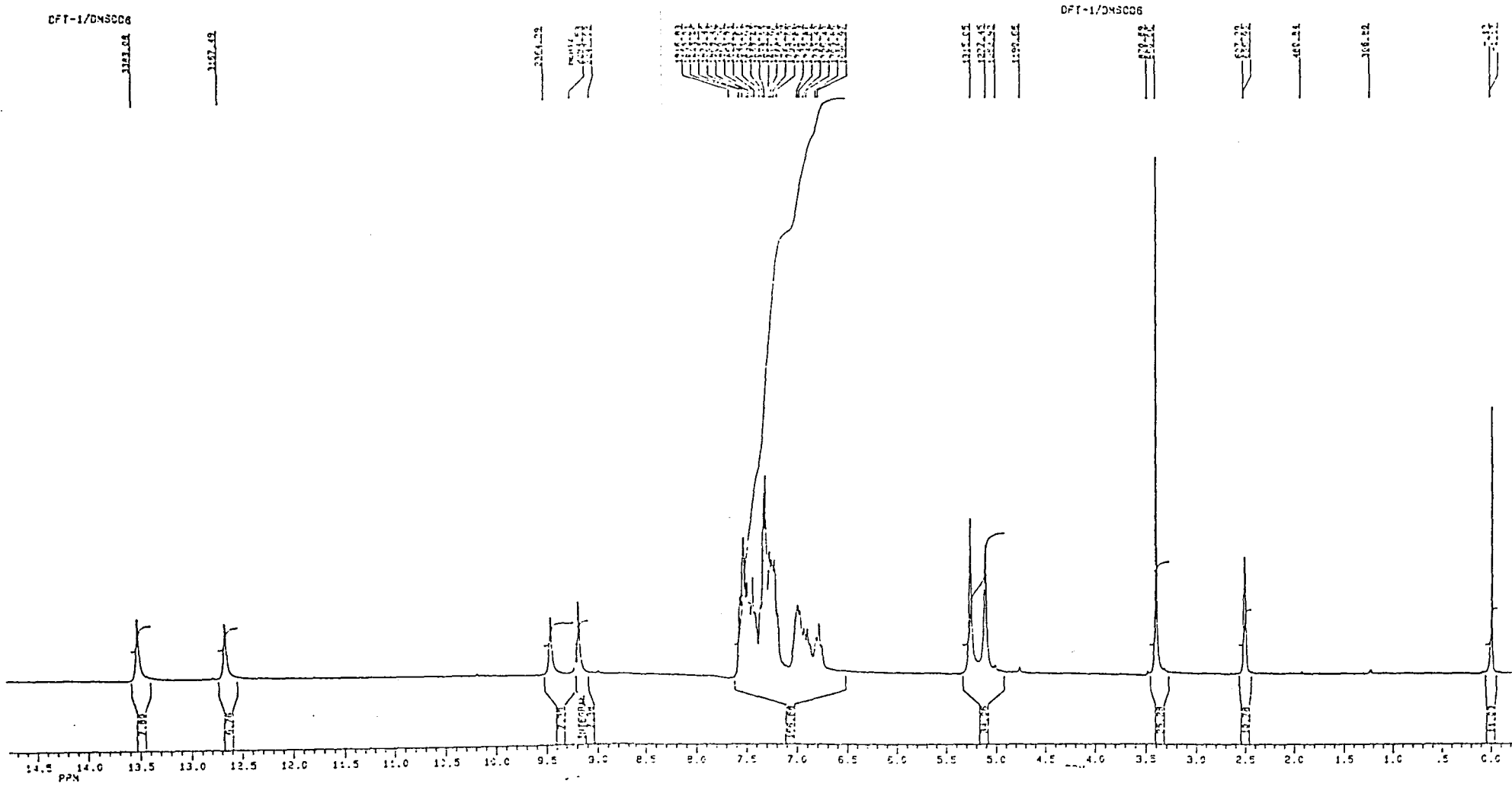
MASS (ES) M+1 m/z : 267.0 %100.



Şekil 1. Bileşik 1'e ait UV Spektrumu

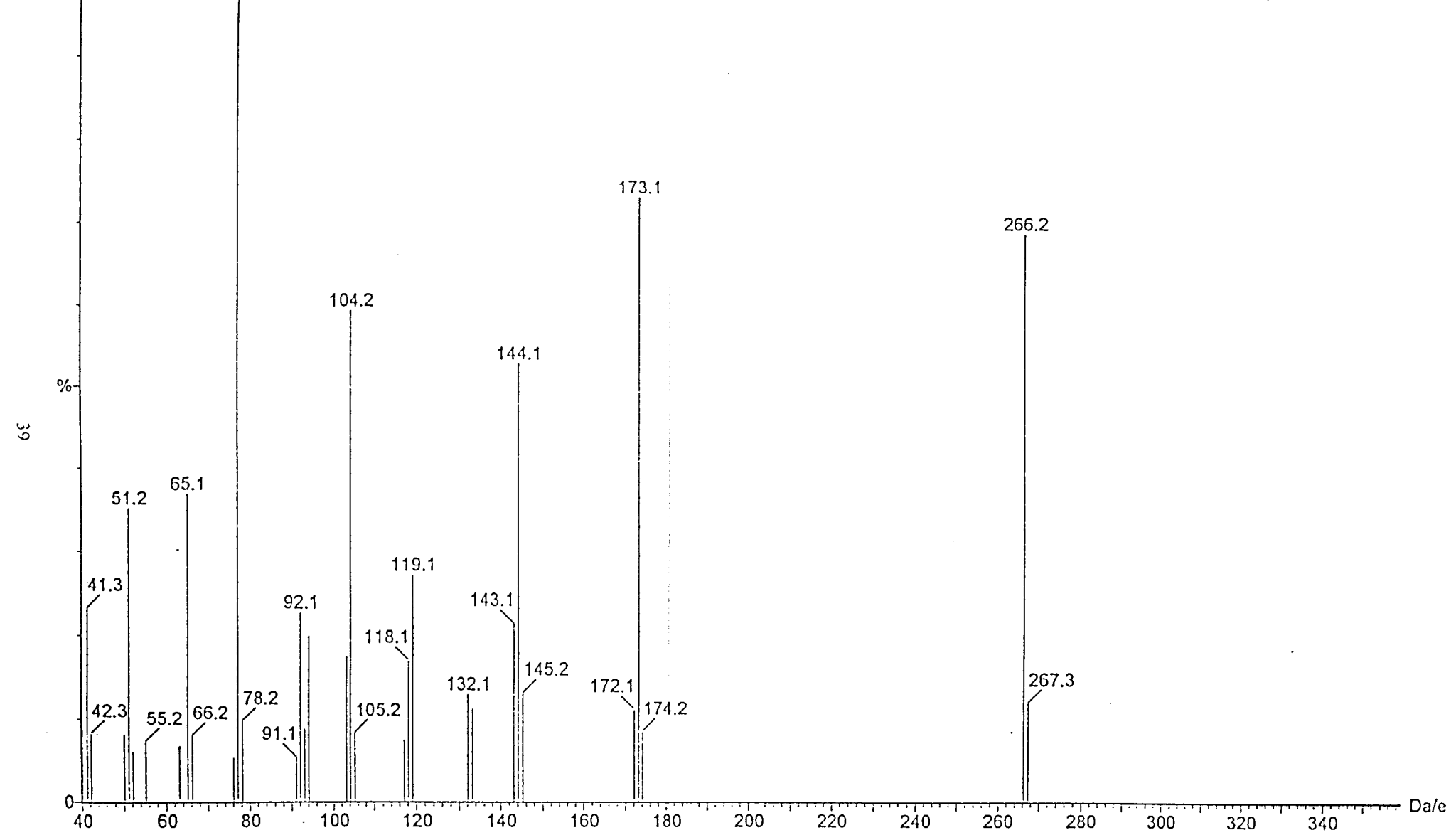


Şekil 2. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu



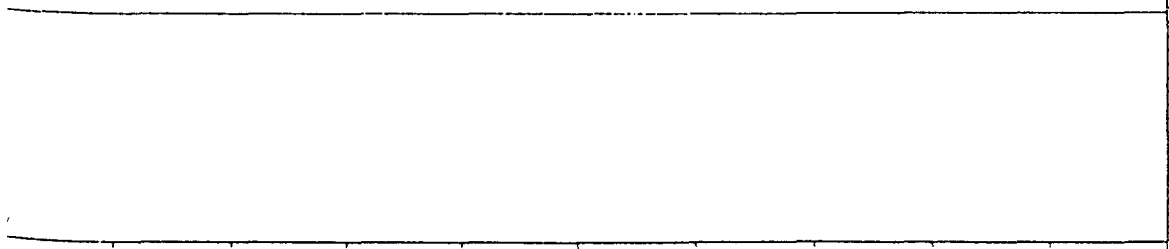
Şekil 3. Bileşik 1'e ait  $^1\text{H}$ -NMR Spektrumu





Şekil 4. Bileşik 1'e ait EI MASS Spektrumu

0.000000



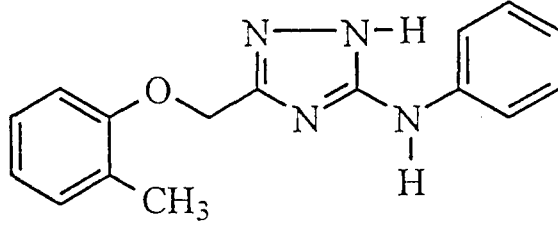
%

40

533.3

0

*3-Fenilamino-5-(2-Metilfenoksi)metil[1,2,4]triazol (2)*



S-Metilfenilizotiyoüronyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve 2-metilfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.76g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 68      E.n. 205-208°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.51

Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.52

Analiz      :      C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O için

Hesaplanan      C : 68.55      H : 5.75      N : 19.99

Bulunan      C : 69.27      H : 5.86      N : 19.53

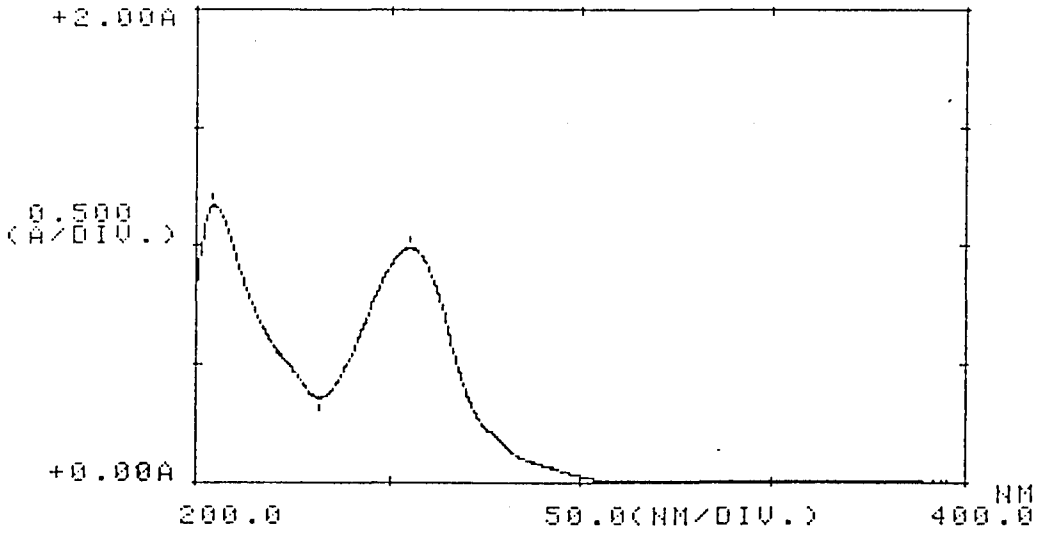
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 204.4 (4.44), 254.8 (4.36).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3274 (N-H gerilim bandı), 3080 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2978-2820 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1614-1451 (C=N, C=C gerilim bandları), 1337 (C-N gerilim bandı), 1242 (C-O

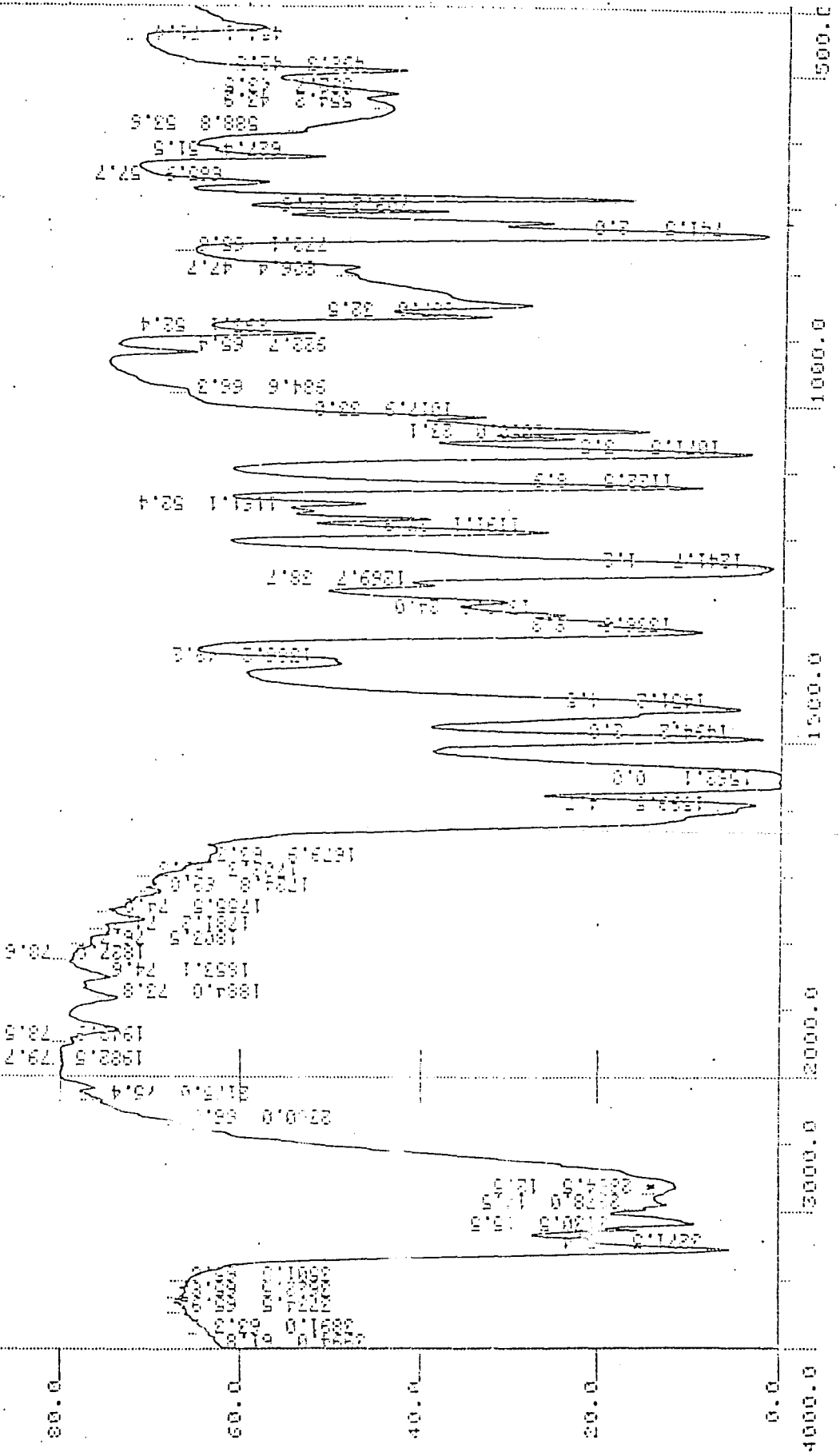
gerilim bandı), 1072 (1,2,4-Triazol), 742 (1,2-Disübstitüe benzen), 736, (Monosübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 2.18, 2.22 (3H, iki singlet, Ar- $\text{CH}_3$ ), 4.63, 5.13 (2H, ikincisi yayvan olmak üzere iki singlet, -O-CH $_2$ ), 6.81-6.90 (2H, m, fenilamino grubunun C(4)-H ve fenoksi grubunun C(4)-H protonları), 7.08-7.26 (5H, m, fenilamino grubunun C(3)(5)-H ve fenoksi grubunun C(4)(5)(6)-H protonları), 7.53 (2H, d; j:7.99Hz, fenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları) 9.19, 9.3 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.62, 13.43 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH- protonu).

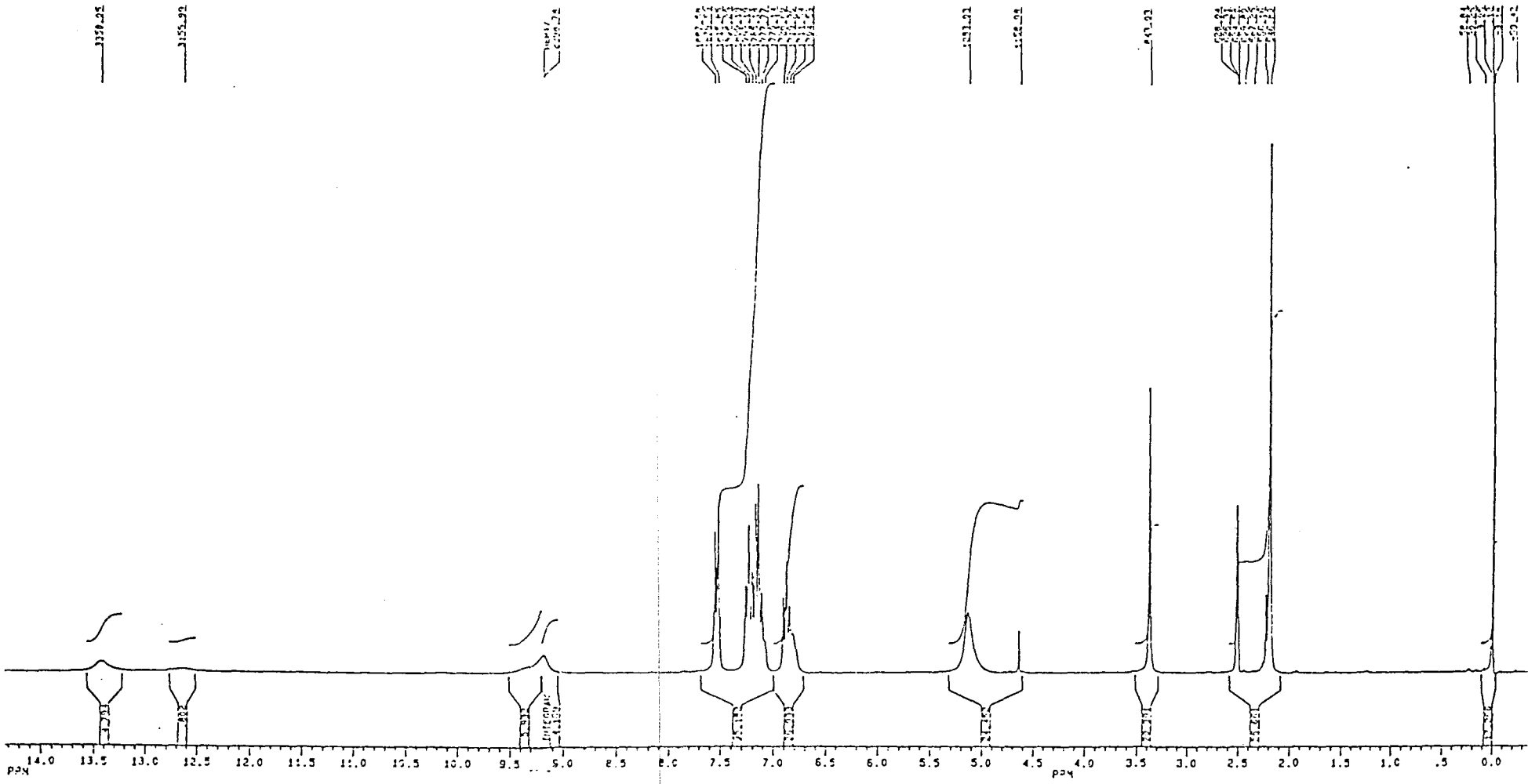
MASS (FAB) M+1 : m/z : 281(M+1).



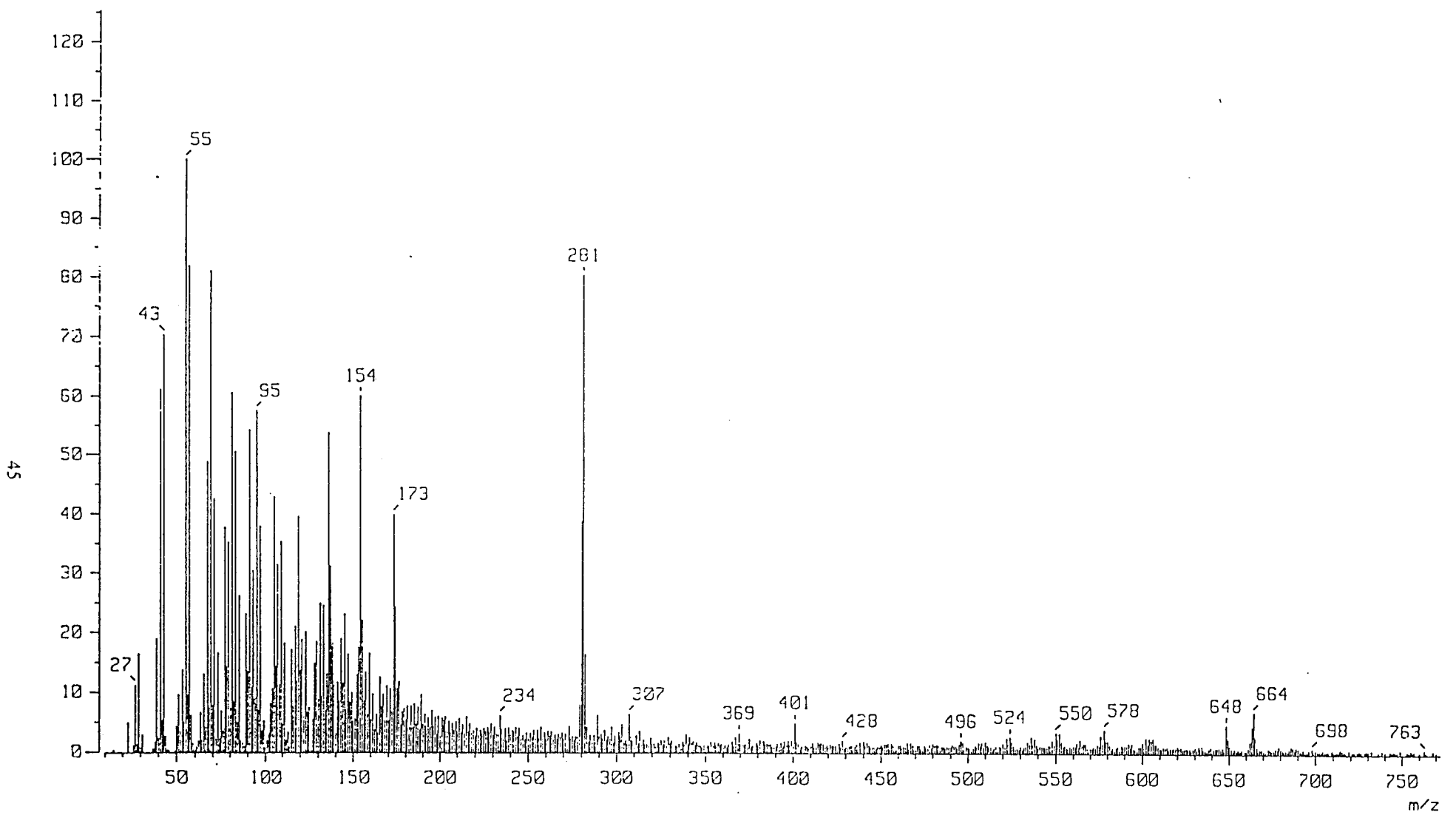
Şekil 6. Bileşik 2'ye ait UV Spektrumu



Şekil 7. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu

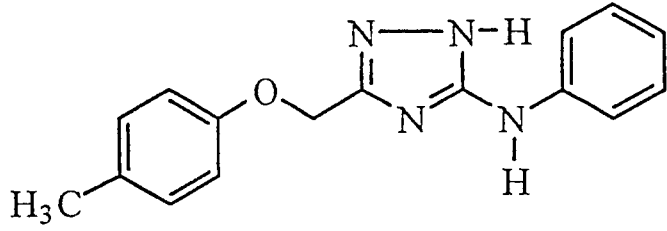


Şekil 8. Bileşik 2'ye ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Şekil 9. Bileşik 2'ye ait FAB MASS Spektrumu

*5-Fenilamino-3-(4-metilfenoksi)metil[1,2,4]triazol (3)*



S-Metilfenilizotiyoüronyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve 4-metilfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.76g) kullanılarak Yöntem H belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 72      E.n. 185-188°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.496  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.517

Analiz      :      C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O.1/2 H<sub>2</sub>O için

Hesaplanan      C : 66.44      H : 5.92      N : 19.36

Bulunan      C : 66.25      H : 6.04      N : 15.60

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 206.4 (4.25), 222.2 (4.16), 250.0 (4.16), 284.3 (omuz, 3.46)

IR (KBr) Vmaks (cm<sup>-1</sup>) : 3278-3121 (N-H gerilim bandları), 3000-3100 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2971-2867 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1654-1442 (C=N, C=C gerilim bandları), 1340 (C-N gerilim bandları)

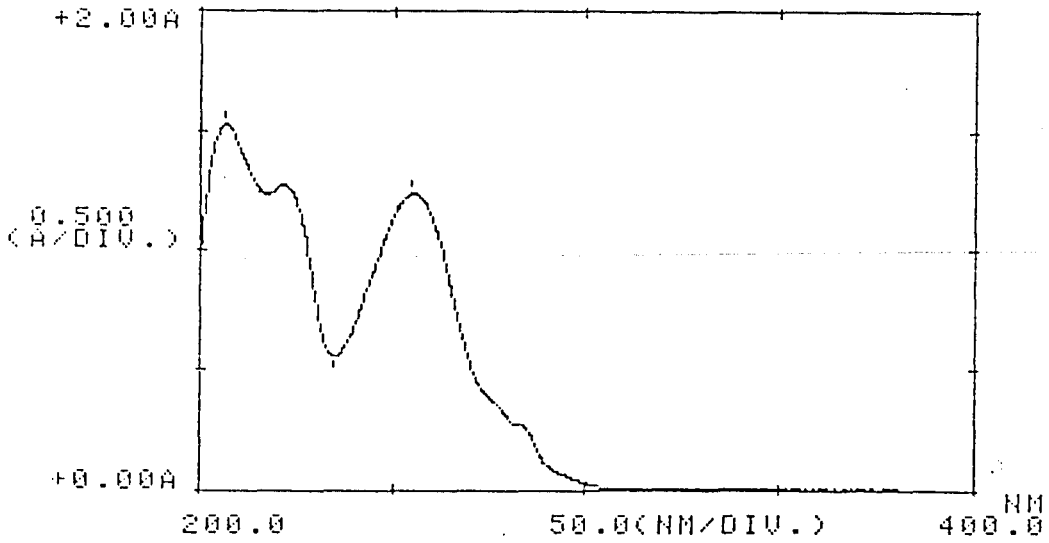


bandı), 1250 (C-O gerilim bandı), 1093 (1,2,4-Triazol), 800 (1,4-Disübstitüe benzen), 742, 695 (Monosübstitüe benzen).

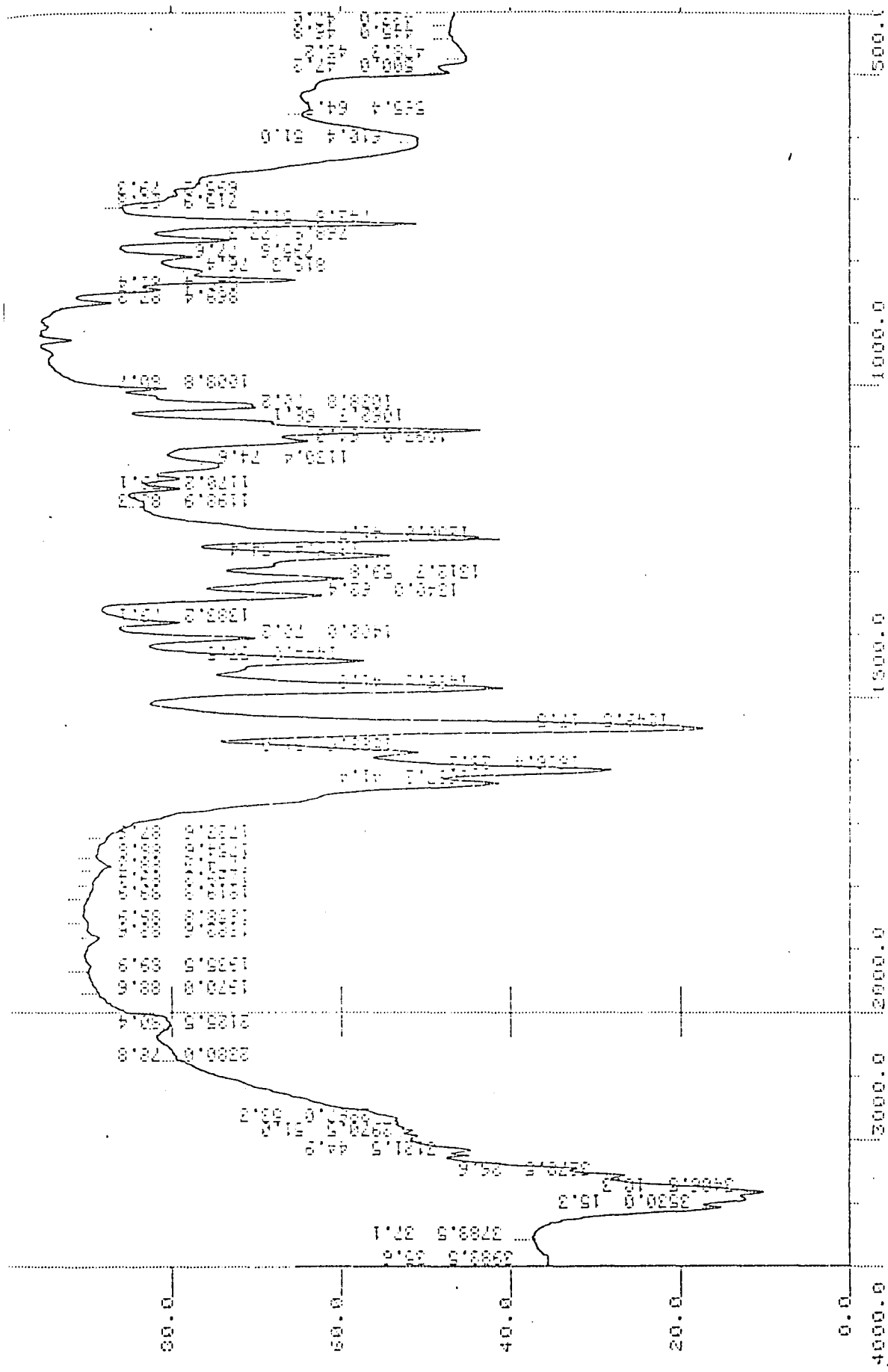
$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 2.22 (3H, singlet, Ar- $\text{CH}_3$ ), 4.55, 5.03 (2H, ikincisi yayvan olmak üzere iki singlet,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 6.91-7.56 (9H, m, Ar-H protonları) 9.22, 10.13 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH- protonu), 12.5, 13.5 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH- protonu).

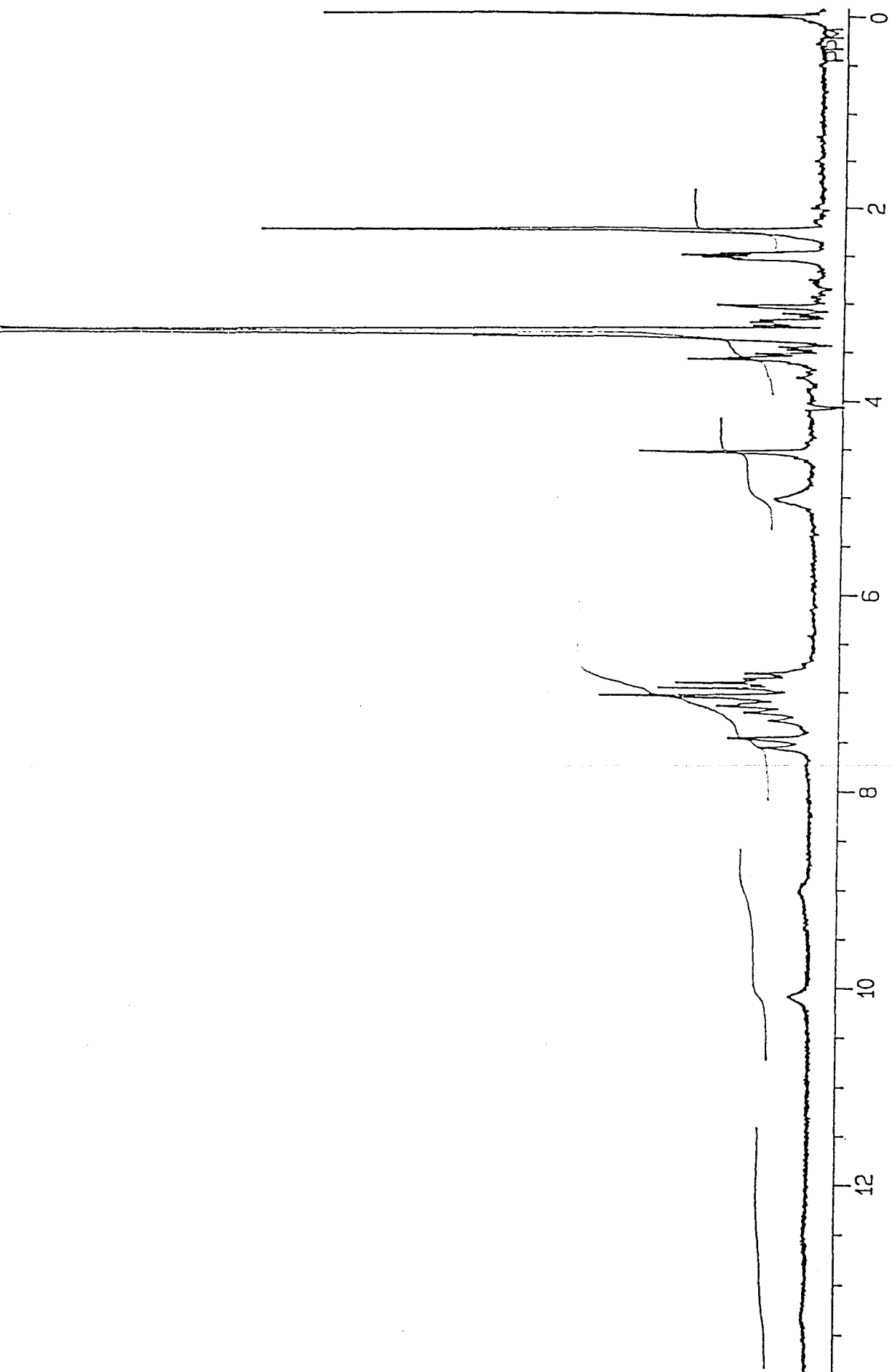
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ) (ppm) : 167.01, 155.86, 140.64, 129.96, 128.81, 199.74, 116.11, 114.69, 66.24, 62.16, 39.50.

MASS (FAB) M+1 : m/z : 281(M+1).



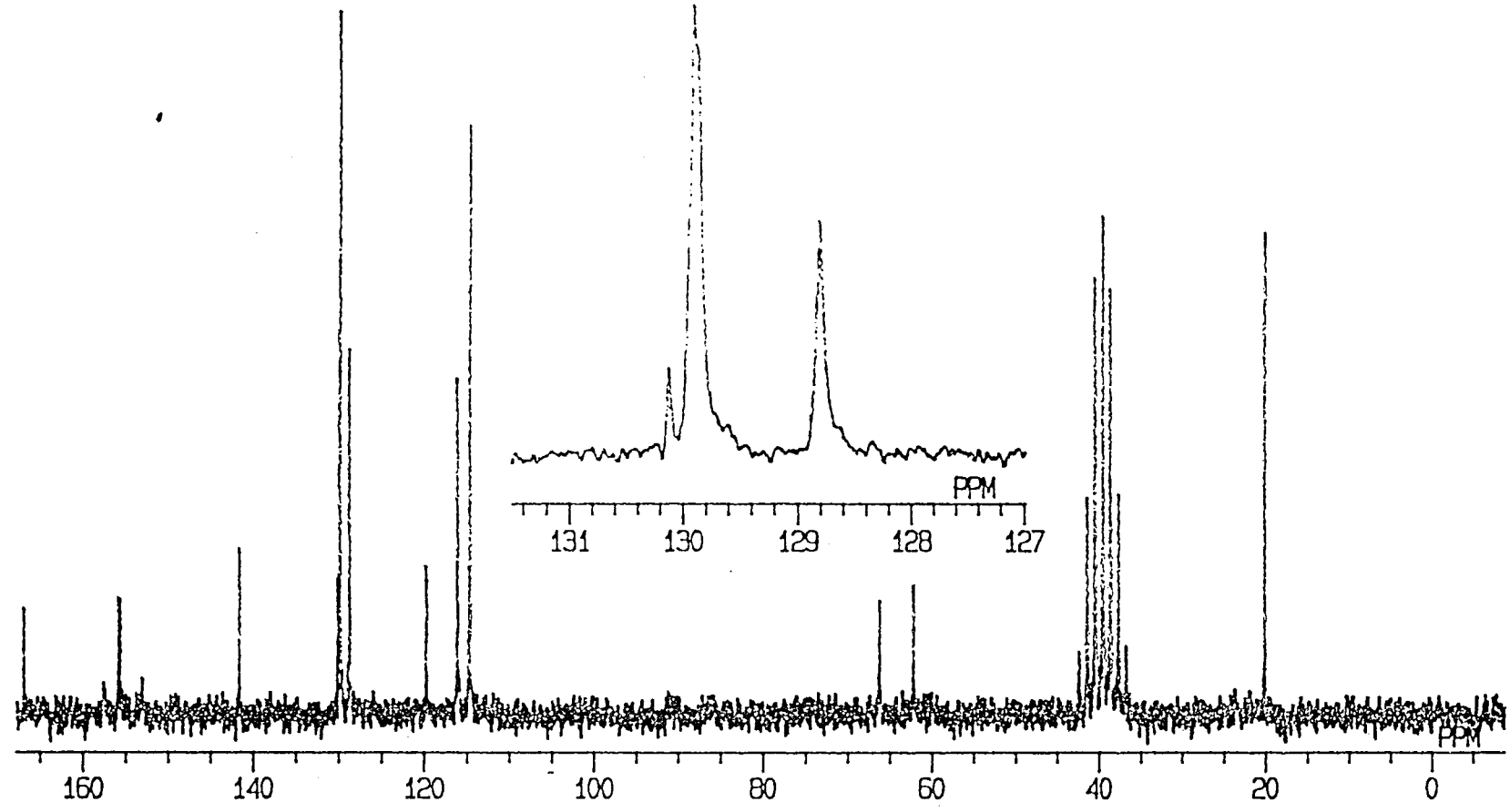
Şekil 10. Bileşik 3'e ait UV Spektrumu





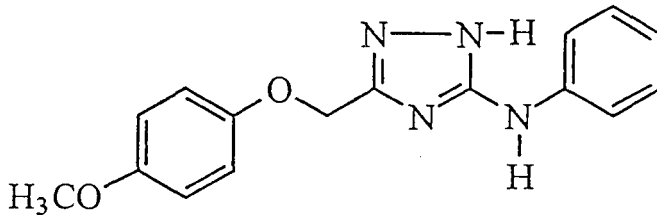
CDCl<sub>3</sub> 100 MHz  $^1\text{H}$  NMR Spectrum

13C-NMR/DFT-3/50MG.IN.DMSO.D6



Satir 12. Dilerik 2'ne ait <sup>13</sup>C NMR Spektrogramu

*3-Fenilamino-5-(4-metoksifenoksi)metil[1,2,4]triazol (4)*



S-Metilfenilizotiyöronyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve 4-metoksi-fenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.90g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 70            E.n. 188-193°C

Kromatografi        Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.35  
                              Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.36

Analiz                :        C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için

Hesaplanan            C : 64.85    H : 5.44    N : 18.91

Bulunan                C : 64.20    H : 5.56    N : 17.86

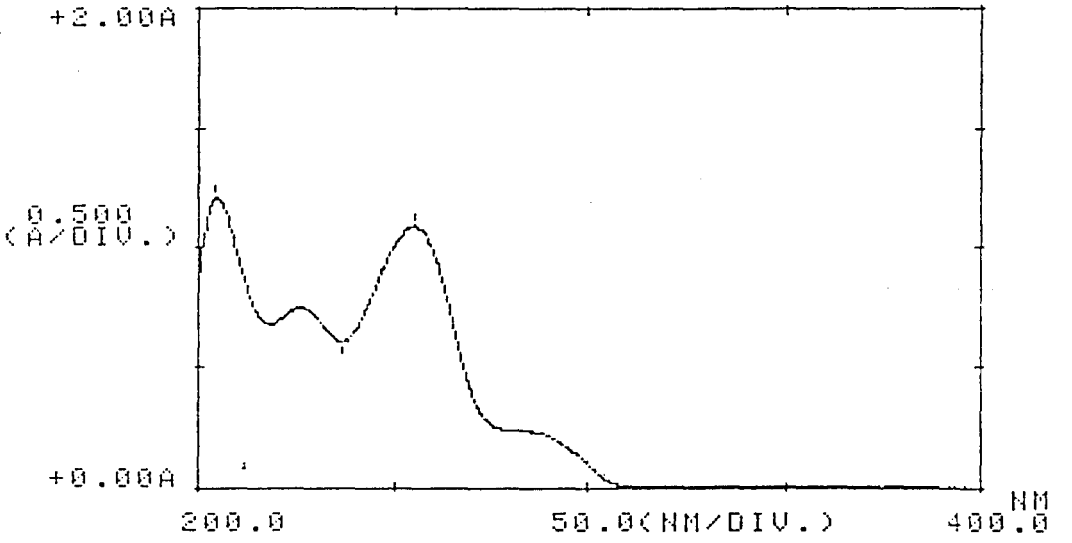
UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 204.2 (4.28), 226.5 (4.07), 255.0 (4.24), 284.5 (omuz, 3.50).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3272 (N-H gerilim bandı), 3016 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2962-2800 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1615-1455 (C=N, C=C gerilim bandları), 1308 (C-N gerilim bandı), 1265 (C-O gerilim

bandı), 1075 (1,2,4-Triazol), 807 (1,4-Disübstitüe benzen) 747,6 (Monosübstitüe benzen).

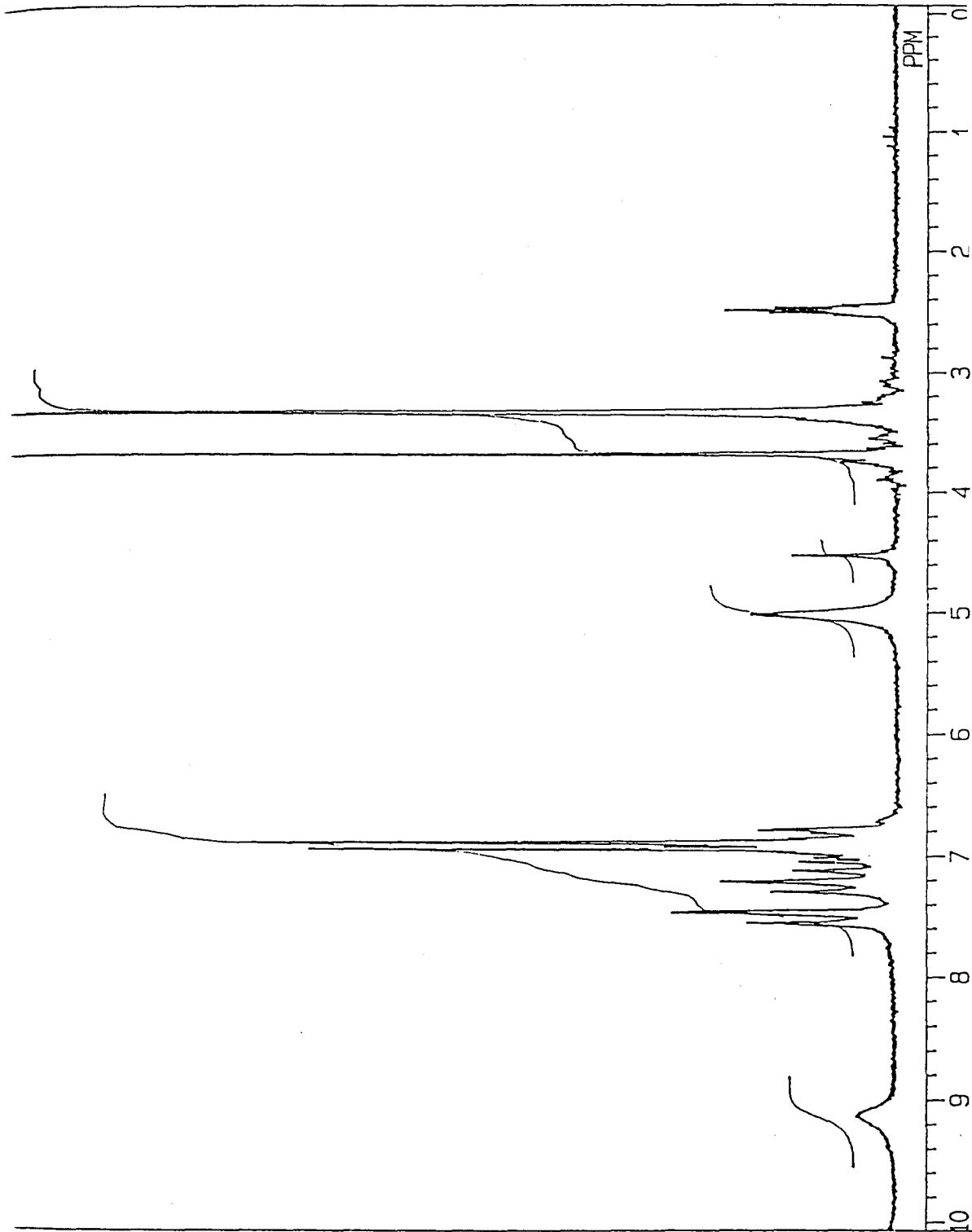
$^1\text{H-NMR}$  (90MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 3.70 (3H, singlet, Ar- $\text{CH}_3$ ), 4.51, 5.01 (2H, iki singlet,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 6.80-8.60 (9H, m, Aromatik protonlar), 9.13 (1H, yayvan pik, Ar-NH- protonu).

MASS (EI)  $m/z$  : 297(M+1), 296(M) (%100), 281, 280, 187, 173, 146, 145, 137, 125, 124, 123, 109, 92, 77, 63.



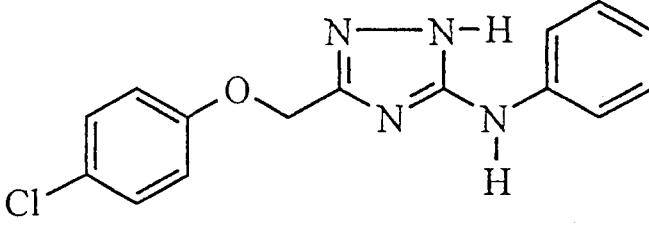
Şekil 14. Bileşik 4'e ait UV Spektrumu







*3-Fenilamino-5-(4-klorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (5)*



S-Metilfenilizotiyüronyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve 4-klorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.96.5g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 69      E.n. 205-208°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.43  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.32

Analiz      :      C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>OCl.1/2 H<sub>2</sub>O için

Hesaplanan      C : 58.16      H : 4.22      N : 18.10

Bulunan      C : 57.88      H : 4.30      N : 15.97

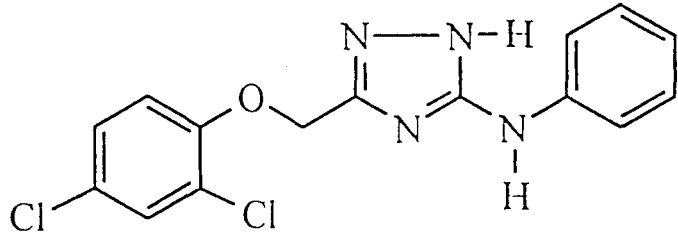
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 204.4 (4.31), 227.8 (4.26), 254.4 (4.25).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3283-3135 (N-H gerilim bandları), 3024 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2916-2791 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1654-1409 (C=N, C=C gerilim bandları), 1332 (C-N gerilim bandı), 1236

(C-O gerilim bandı), 1073 (1,2,4-Triazol), 822 (1,4-Disübstitüe benzen) 746, 699 (Monosübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 4.63, 5.1 (2H, ikincis yayvan olmak üzere iki singlet, -O-CH $_2$ -), 6.98-7.12 (1H, m, fenilamino grubunun C(4)-H protonu), 7.09 (2H, d; j:8.93, fenoksi grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.23 (2H, t; j:7.63, 7.92Hz, fenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.35 (2H, d; j:8.96Hz, fenoksi grubunun C(3)(5)-H protonları) 7.51 (2H, d; j:7.99Hz, fenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 9.23 10.21 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH- protonu), 12.70, 13.40 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH- protonu).

*3-Fenilamino-5-(2,4-diklorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (6)*



S-Metilfenilizotiyoöronyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve 2,4-diklorfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 2.31g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 74 E.n. 191-194°C

Kromatografi Sistem S $_1$  : Rf 0.37

Sistem S $_2$  : Rf 0.35

Analiz :  $C_{15}H_{12}N_4OCl_2 \cdot 1/2 H_2O$  için

Hesaplanan C : 52.34 H : 3.51 N : 16.27

Bulunan C : 51.83 H : 3.44 N : 14.05

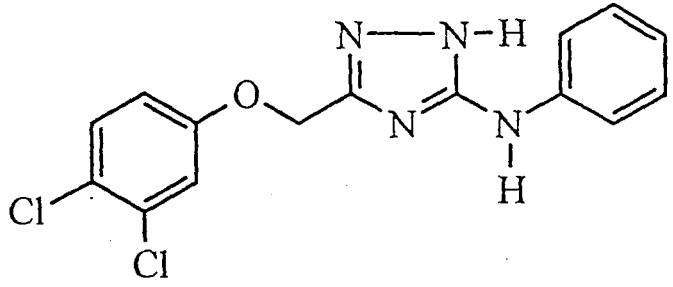
UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 206.4 (4.45), 232.4 (4.13), 254.4 (4.15), 280.0 (omuz, 3.52).

IR (KBr)  $\nu_{maks}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3270-3120 (N-H gerilim bandları), 3051 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2898-2784 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1615-1407 (C=N, C=C gerilim bandları), 1308 (C-N gerilim bandı), 1243, (C-O gerilim bandı), 1076 (1,2,4-Triazol), 807 (1,2,4-Trisüstitüe benzen) 747,690 (Monosüstitüe benzen).

$^1H$ -NMR(250MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 4.78, 5.19 (2H, ikincisi yayvan olmak üzere iki singlet, -O-CH<sub>2</sub>-), 6.84 (1H, yayvan singlet, fenilamino grubunun C(4)-H protonu), 7.24 (2H, t; j:7.46, 7.67Hz, fenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.51 (2H, d; j:7.95Hz, fenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.35-7.43 (2H, m, 2,4-diklorofenoksi grubunun C(5)(6)-H protonları), 7.59 (1H, singlet, 2,4-diklorofenoksi grubunun C(3)-H protonu), 9.20, 9.50 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH- protonu), 12.70, 13.50 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH-protonu).

MASS (FAB) M+1 : m/z : 335(M+1).

*3-fenilamino-5-(3,4-diklorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (7)*



S-Metilfenilizotiyüronyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve 3,4-diklorofenoksiasetikasit hidrazidi (10 mmol, 2.31g) kullanılarak Yöntem 1 belirtiltiği şekilde elde edildi.

Verim % 72 E.n. 228-230°C

Kromatografi Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.35  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.37

Analiz : C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OCl<sub>2</sub> . 3 H<sub>2</sub>O için

Hesaplanan C : 56.28 H : 3.10 N : 14.39

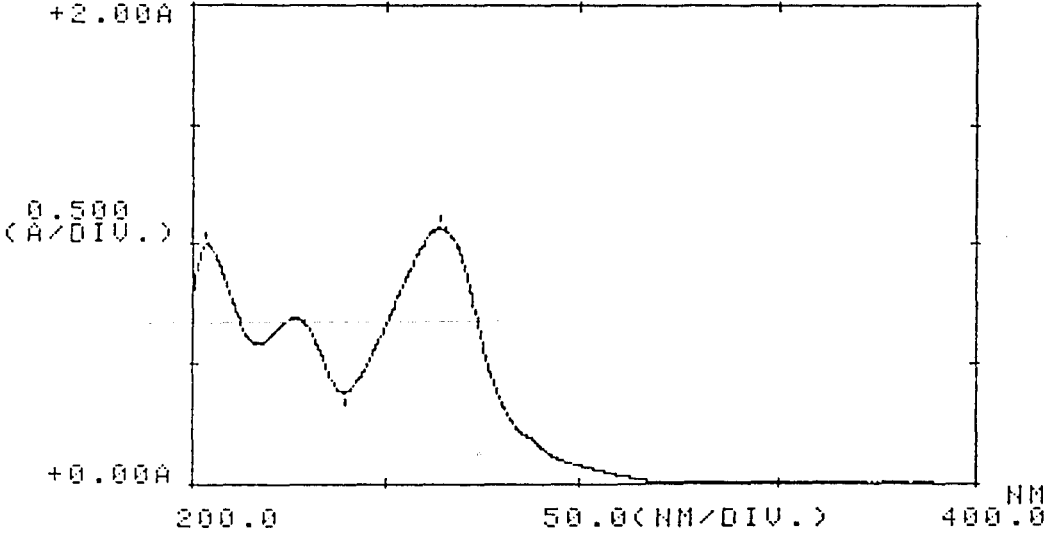
Bulunan C : 46.54 H : 3.44 N : 14.29

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 203.4 (4.38), 228.3 (4.18)  
(4.41).

IR (KBr) V<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3271-3100 (N-H gerilim bandı)  
(Aromatik C-H gerilim bandı), 2950-2785 (Alifatik C-H gerilim b

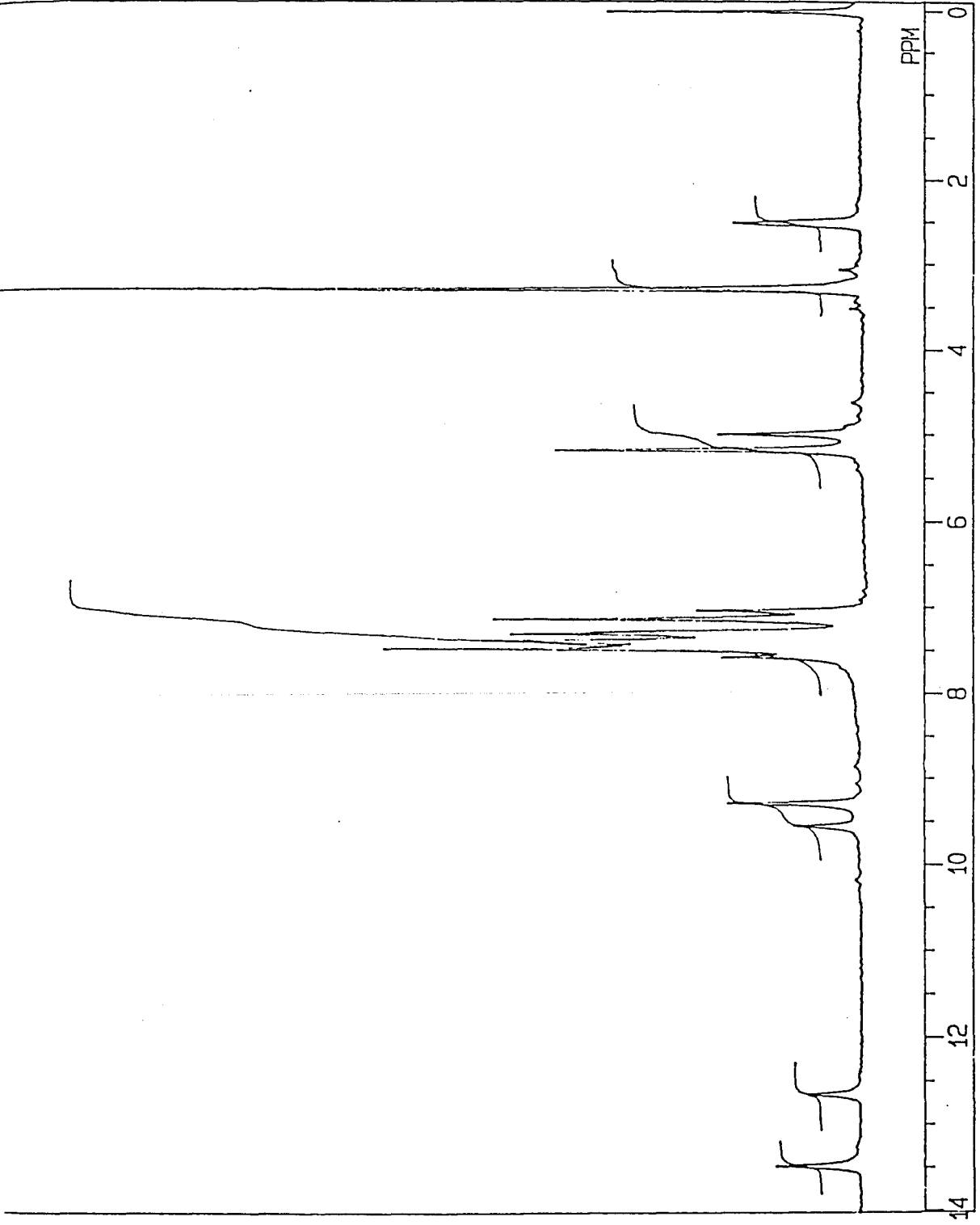
1615-1407 (C=N, C=C gerilim bandları), 1288 (C-N gerilim bandı), 1242 (C-O gerilim bandı), 1076 (1,2,4-Triazol), 807 (1,3,4-Trisüstitüe benzen) 747,690 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 4.97, 5.15 (2H, iki singlet, O-CH $_2$ -), 6.98-7.60 (8H, m, Aromatik protonlar), 9.27, 9.54 (1H, iki singlet, Ar-NH- protonu), 12.64, 13.48 (1H, iki singlet, triazol-NH- protonu).



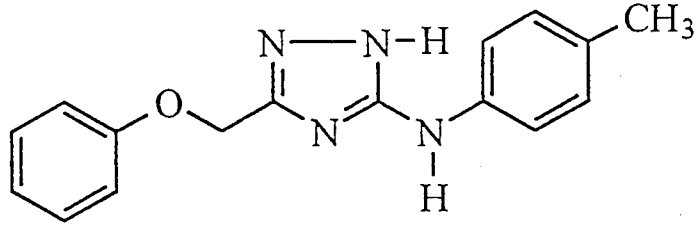
Şekil 17. Bileşik 7'ye ait UV Spektrumu





Şekil 19. Bileşik 7'ye ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

3-(4-Metilfenilamino)-5-fenoksimetil[1,2,4]triazol (8)



S-Metil-4-metilfenilizotiyoöronyum iyodür (10 mmol, 3.08g) ve fenoksiasetikasit hidrazidi (10 mmol, 1.61g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 70 E.n. 203-207°C

Kromatografi Sistem S<sub>1</sub> : R<sub>f</sub> 0.36  
Sistem S<sub>2</sub> : R<sub>f</sub> 0.39

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O . 2H<sub>2</sub>O için

Hesaplanan C : 60.74 H : 5.09 N : 17.71

Bulunan C : 61.00 H : 4.65 N : 17.73

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 207.6 (4.39), 255.8 (4.37).

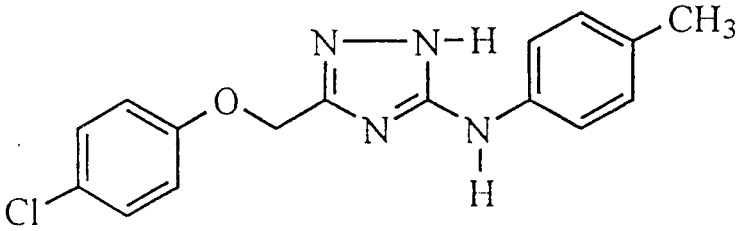
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3274-3125 (N-H gerilim bandları), 3060 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2977-2851 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1615-1412 (C=N, C=C gerilim bandları), 1341 (C-N gerilim bandı), 1250



(C-O gerilim bandı), 1073 (1,2,4-Triazol), 821 (1,4-Disüstitüe benzen) 741,685 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 2.21 (3H, singlet, Ar- $\text{CH}_3$ ), 5.09 (2H, yayvan singlet, O- $\text{CH}_2$ -), 6.97 (2H, d; j:8.40Hz, 4-metilfenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.35 (2H, d; j:8.45Hz, 4-metilfenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.10-7.35 (5H, m, fenoksi grubunun protonları), 8.9, 9.15 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.5, 13.3 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).

*3-(4-Metilfenilamino)-5-(4-klorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (9)*



S-Metil-4-metilfenilizotiyüronyum iyodür (10 mmol, 3.08g) ve 4-klorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.96g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 69            E.n. 218-220°C

Kromatografi        Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.42  
                              Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.37

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OCl için

Hesaplanan C : 61.05 H : 4.80 N : 17.80

Bulunan C : 60.72 H : 4.59 N : 17.65

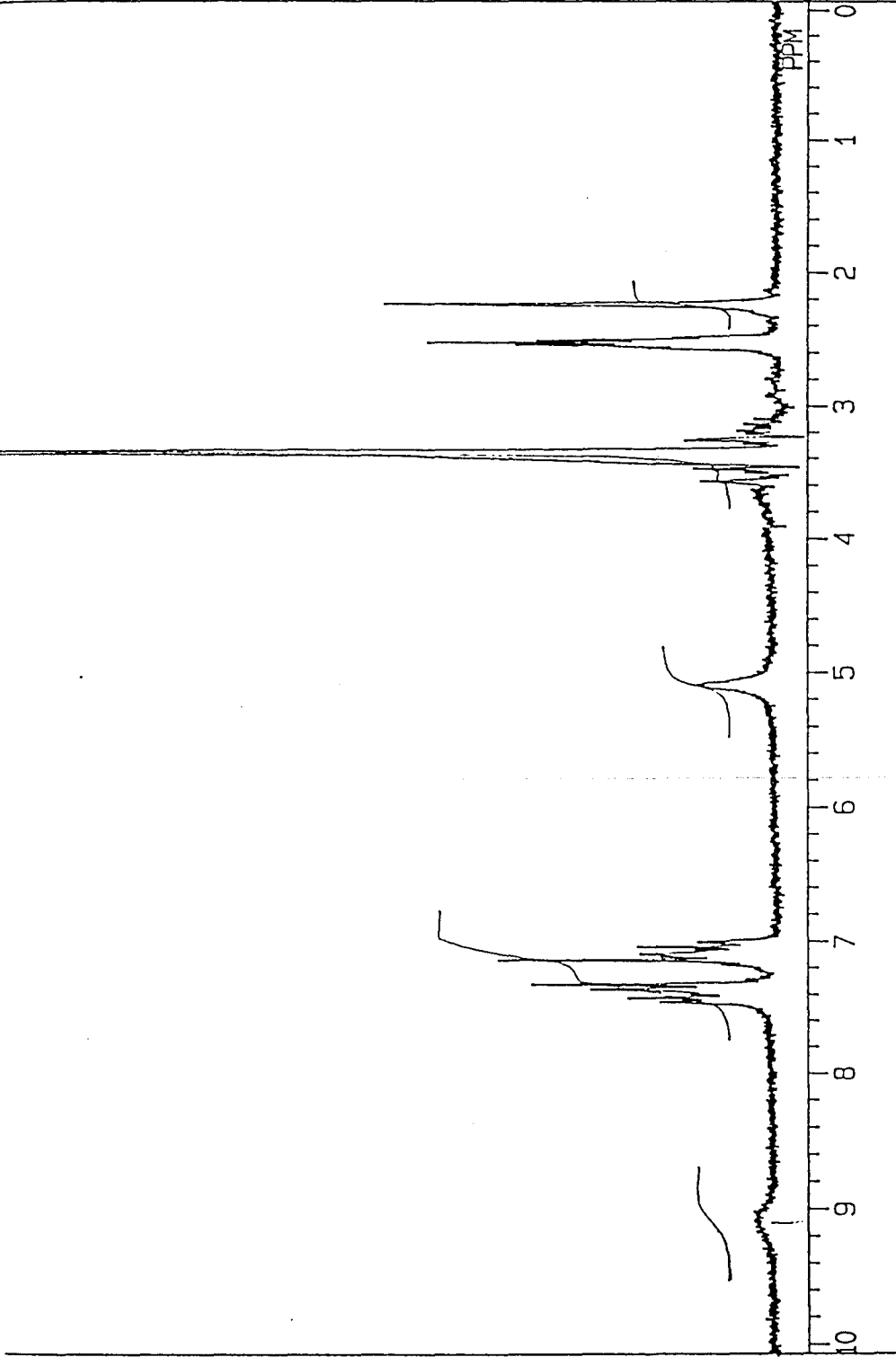
UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 207.4 (4.29), 228.6 (4.23), 255.0 (4.34).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3309-3187 (N-H gerilim bandları), 3060 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2953-2851 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1625-1417 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1270 (C-O gerilim bandı), 1078 (1,2,4-Triazol), 824 (1,4-Disübstitüe benzen).

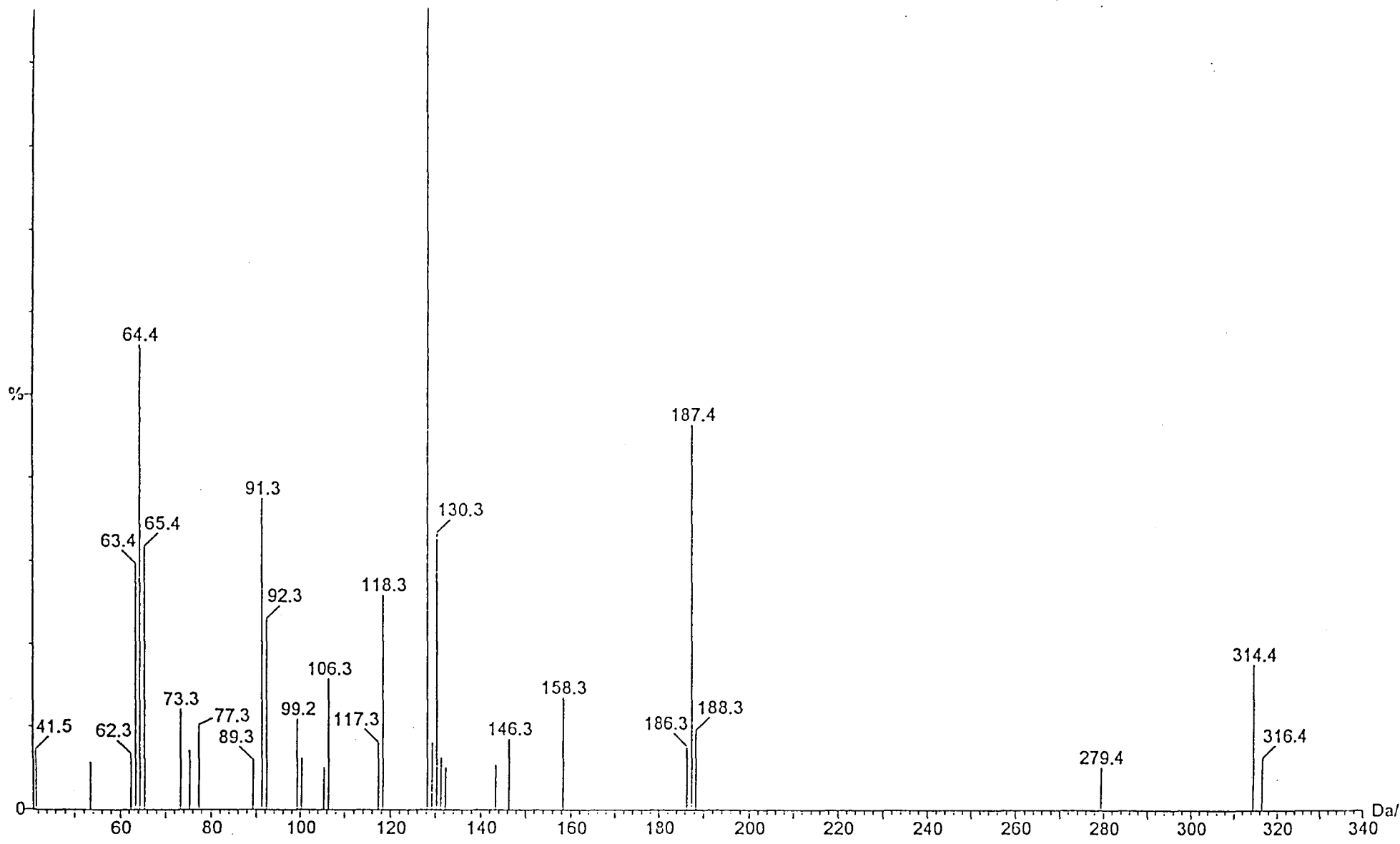
<sup>1</sup>H-NMR(90MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) $\sigma$ (ppm) : 2.22 (3H, singlet, Ar-CH<sub>3</sub>), 5.08 (2H, singlet, O-CH<sub>2</sub>-), 7.01 (2H, d; j:8.42Hz, 4-metilfenilamini grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.43 (2H, d; j:8.42Hz, 4-metilfenilamini grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.11 (2H, d; j:8.82Hz, 4-klorofenol grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.33 (2H, d; j:8.81Hz, 4-klorofenol grubunun C(3)(5)-H protonları), 9.15 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.5, 13.3 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).

MASS (EI) m/z : 315..(M+1), 314.9(M), 188, 187(%100), 186, 185, 146, 143, 132, 118, 106, 99, 91, 77, 65.

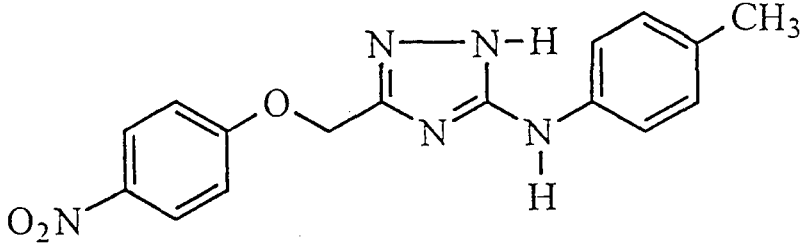
MASS (ES) m/z : 314.9 (M) (%100).



Şekil 20. Bileşik 9'a ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



3-(4-Metilfenilamino)-5-(4-nitrofenoksi)metil[1,2,4]triazol(10)



S-Metil-4-metilfenilizotiyüroniyum iyodür (10 mmol, 3.08g) ve 4-nitrofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 2.07g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 71      E.n. 208-210°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.20  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.31

Analiz      :      C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> için

Hesaplanan      C : 59.07      H : 4.65      N : 17.22

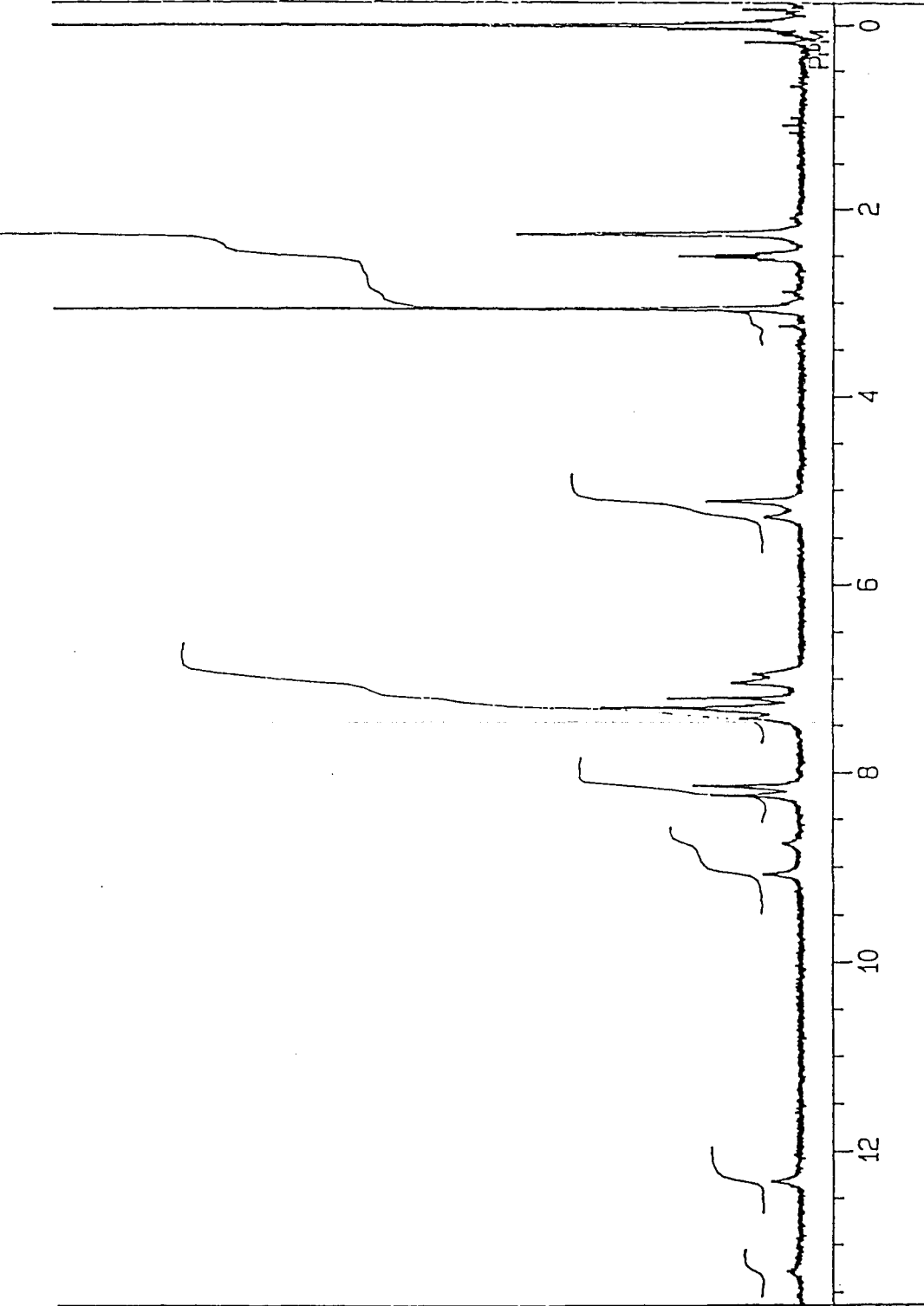
Bulunan      C : 58.90      H : 4.41      N : 16.80

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 207.2 (4.45), 227.8 (4.19), 256.4 (4.48),  
300.2 (4.25).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3275-3156 (N-H gerilim bandları), 3095  
(Aromatik C-H gerilim bandı), 2945-2850 (Alifatik C-H gerilim bandları),

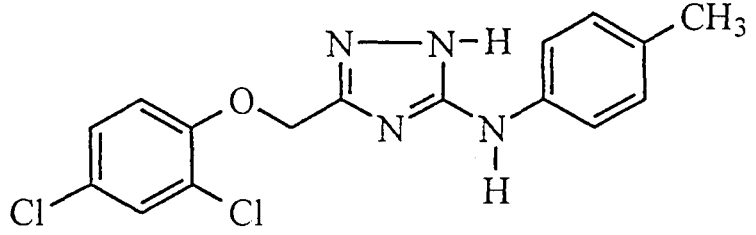
1626-1453 (C=N, C=C gerilim bandları), 1338 (C-N gerilim bandı), 1247 (C-O gerilim bandı), 1492,1300 (N-O gerilim bandı), 1080 (1,2,4-Triazol), 742, 824 (1,4-Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 2.25 (3H, singlet, Ar-CH<sub>3</sub>), 5.12, 5.26 (2H, iki singlet, -O-CH<sub>2</sub>-), 6.97 (2H, d; j:8.68Hz, 4-metilfenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.38 (2H, d; j:8.68Hz, 4-metilfenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.24 (2H, d; j:9.34Hz, 4-nitrofenoksi grubunun C(2)(6)-H protonları), 8.17 (2H, d; j:9.23Hz, 4-nitrofenoksi grubunun C(3)(5)-H protonları), 8.90, 9.06 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.31, 13.30 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).



Şekil 22. Bileşik 10'a ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu

3-(4-Metilfenilamino)-5-(2,4-diklorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (11)



S-Metil-4-metilfenilizotiyouonyum iyodür (10 mmol, 3.08g) ve 2,4-diklorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 2.31g) kullanılarak Yöntem H' da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 70 E.n. 209-211°C

Kromatografi Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.35  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.39

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OCl<sub>2</sub> için

Hesaplanan C : 55.03 H : 4.04 N : 16.04

Bulunan C : 55.32 H : 3.93 N : 16.05

UV (EtOH) λ (nm) (logE) : 208.4 (4.29), 237.2 (4.11), 255.0 (4.22), 284.5 (omuz, 3.46).

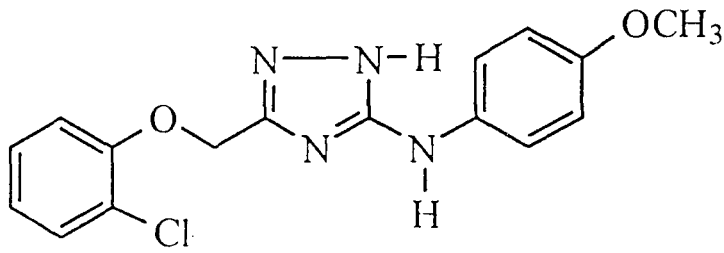
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3266 (N-H gerilim bandı), 3065 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2996-2878 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1606-1444 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1248, (C-C)



gerilim bandı), 1073 (1,2,4-Triazol), 823 (1,4-Disübstitüe benzen), 774 (1,2,4-Trisübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(250MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)σ(ppm) : 2.22 (3H, singlet, Ar-CH<sub>3</sub>), 5.18 (2H, singlet, O-CH<sub>2</sub>-), 7.05 (2H, d; j:7.96Hz, 4-metilfenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.30-7.43 (4H, m, 4-metilfenilamino grubunun C(2)(6)-H ve 2,4-diklorofenoksi grubunun C(5)(6)-H protonları), 7.57 (1H, singlet, 2,6-diklorofenoksi grubunun C(3)-H protonu), 9.20 (1H, singlet, Ar-NH protonu), 12.83 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

*3-(4-Metoksifenilamino)-5-(2-klorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (12)*



S-Metil-4-metoksifenilizotiyoüronyum iyodür (10 mmol, 3.24g) ve 2-klorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.96g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 68      E.n. 185-187°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.29  
                                 Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.32

Analiz      :      C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl için

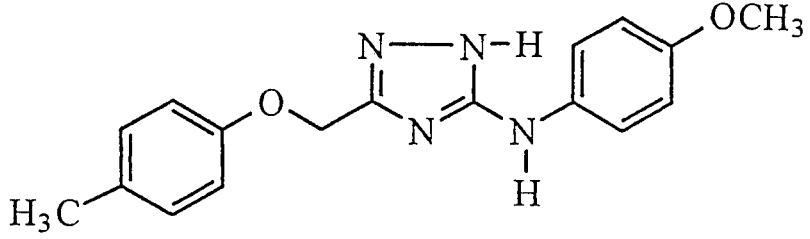
Hesaplanan	C : 58.09	H : 4.57	N : 16.94
Bulunan	C : 58.32	H : 4.12	N : 16.52

UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 206.2 (4.30), 218.2 (omuz, 4.19), 255.  
(4.17).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3282 (N-H gerilim bandı), 3013 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2903-2754 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1637-1437 (C=N, C=C gerilim bandları), 1366 (C-N gerilim bandı), 1245, (C-O gerilim bandı), 1079 (1,2,4-Triazol), 838 (1,4-Disübstitüe benzen), 760 (1,2-Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 3.68 (3H, singlet, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.60, 5.04 (2H, iki singlet, O-CH<sub>2</sub>-), 6.81 (2H, d; j:9.02Hz, 4-metoksifenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.43 (2H, d; j:9.12Hz, 4-metoksifenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 6.95-7.37 (4H, m, 2-klorofenoksi grubunun protonları), 8.93 (1H, singlet, Ar-NH protonu), 10.24 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

*3-(4-Metoksifenilamino)-5-(4-metilfenoksi)metil[1,2,4]triazol (13)*



S-Metil-4-metoksifenilizotiyöronyum iyodür (10 mmol, 3.24g) ve 4-metilfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.76g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 72            E.n. 184-186°C

Kromatografi        Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.31  
                              Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.32

Analiz                :    C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için

Hesaplanan        C : 65.79    H : 5.85    N : 18.05

Bulunan             C : 65.52    H : 5.89    N : 17.66

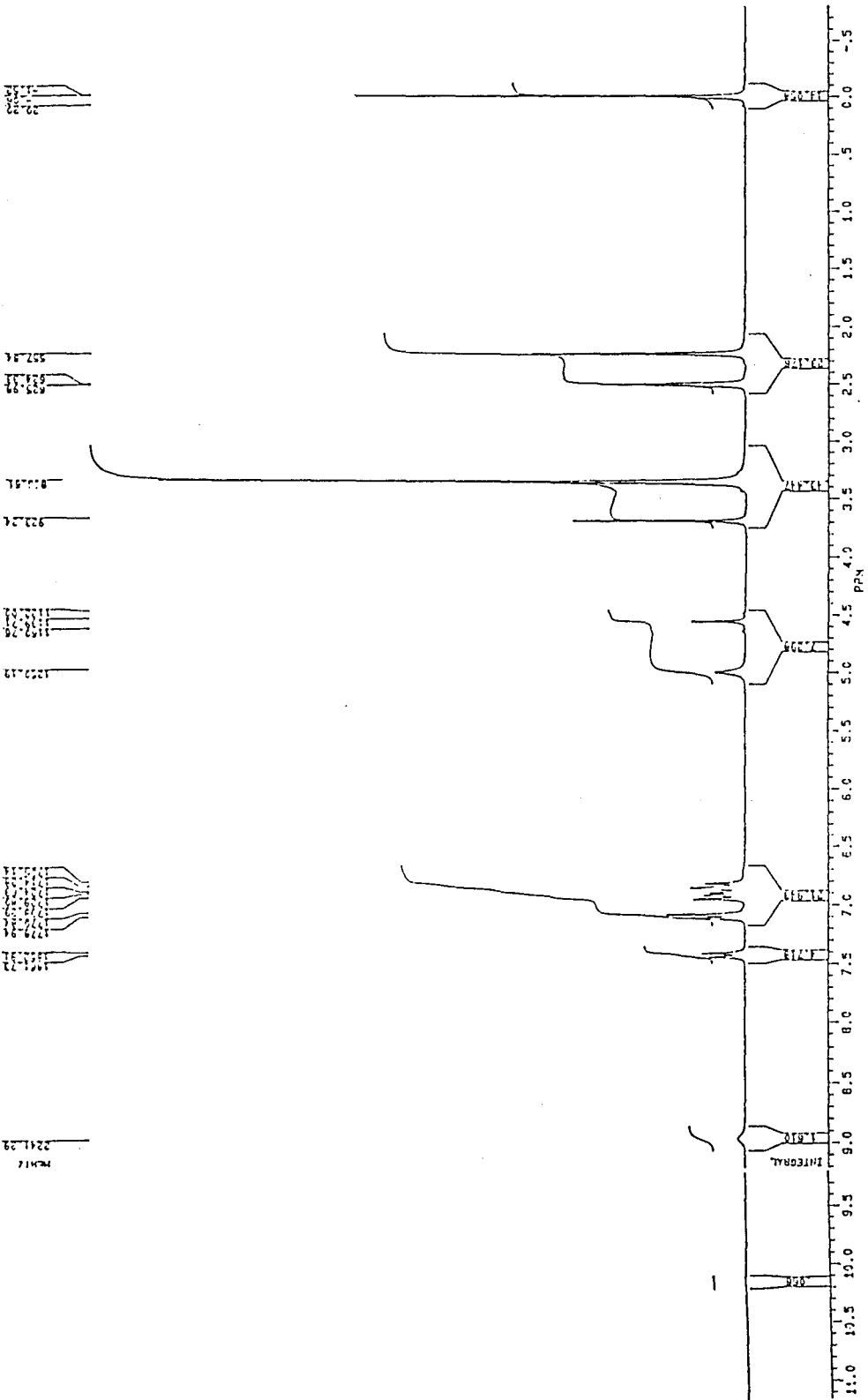
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 205.2 (4.22), 221.5 (4.11), 255.0 (4.11),  
282.0 (omuz, 3.43).

IR (KBr) V<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3282-3025 (N-H gerilim bandları), 3005 (Aromatik C-H gerilim bandı), 29350-2842 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1609-1421 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1236 (C-O gerilim bandı), 1075 (1,2,4-Triazol), 800 (1,4-Disüstitüe benzen).

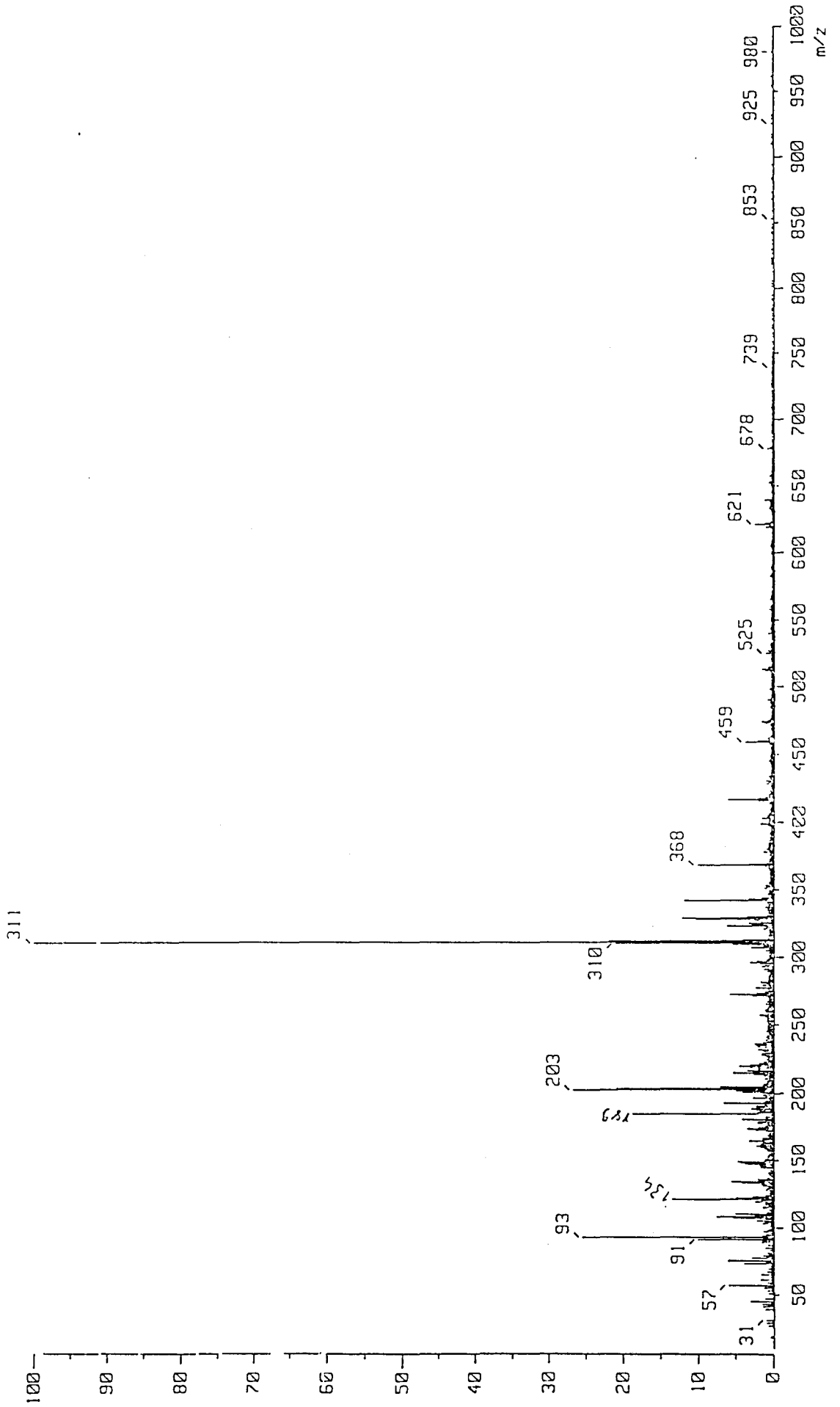
1659-1421 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1275 (C-O gerilim bandı), 1075 (1,2,4-Triazol), 800 (1,4-Disubstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) : 2.23 (3H, singlet, Ar-CH $_3$ ), 3.69 (3H, singlet, Ar-OCH $_3$ ), 4.55-5.00 (2H, iki singlet, -O-CH $_2$ -), 6.85 (2H, d; j:9.14Hz, 4-metoksifenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.42 (2H, d; j:8.82Hz, 4-metoksifenilamino grubunun C(2)(6)-protonları), 6.93 (2H, d; j:8.48Hz, 4-metilfenoksi grubunun C(3)(5)-protonları), 7.10 (2H, d; j:8.17Hz, 4-metilfenoksi grubunun C(2)(6)-protonları), 8.96 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu), 10.16 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

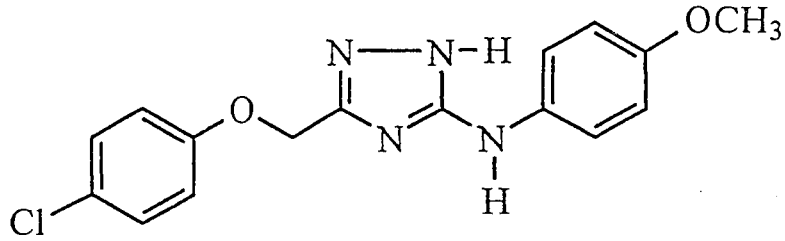
MASS (FAB) M+1 : m/z = 330 (M+1).



Şekil 23. Bileşik 13'c ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



*3-(4-Metoksifenilamino)-5-(4-klorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (14)*



S-Metil-4-metoksifenilizotiyöronyum iyodür (10 mmol, 3.24g) ve 4-klorofenoksiasetik asit hidrazidi-(10 mmol, 1.96g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 68            E.n. 208-210°C

Kromatografi        Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.22  
                              Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.60

Analiz                :    C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl için

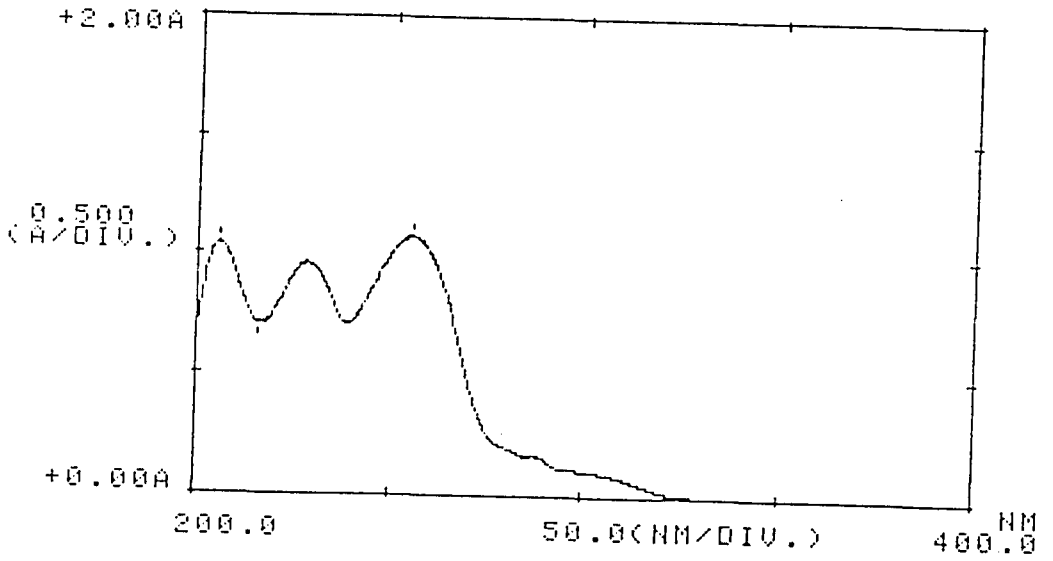
Hesaplanan        C : 58.09    H : 4.57    N : 16.94

Bulunan            C : 58.00    H : 4.62.    N : 17.12

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 205.8 (4.14), 229.5 (4.11), 255.2 (4.15).

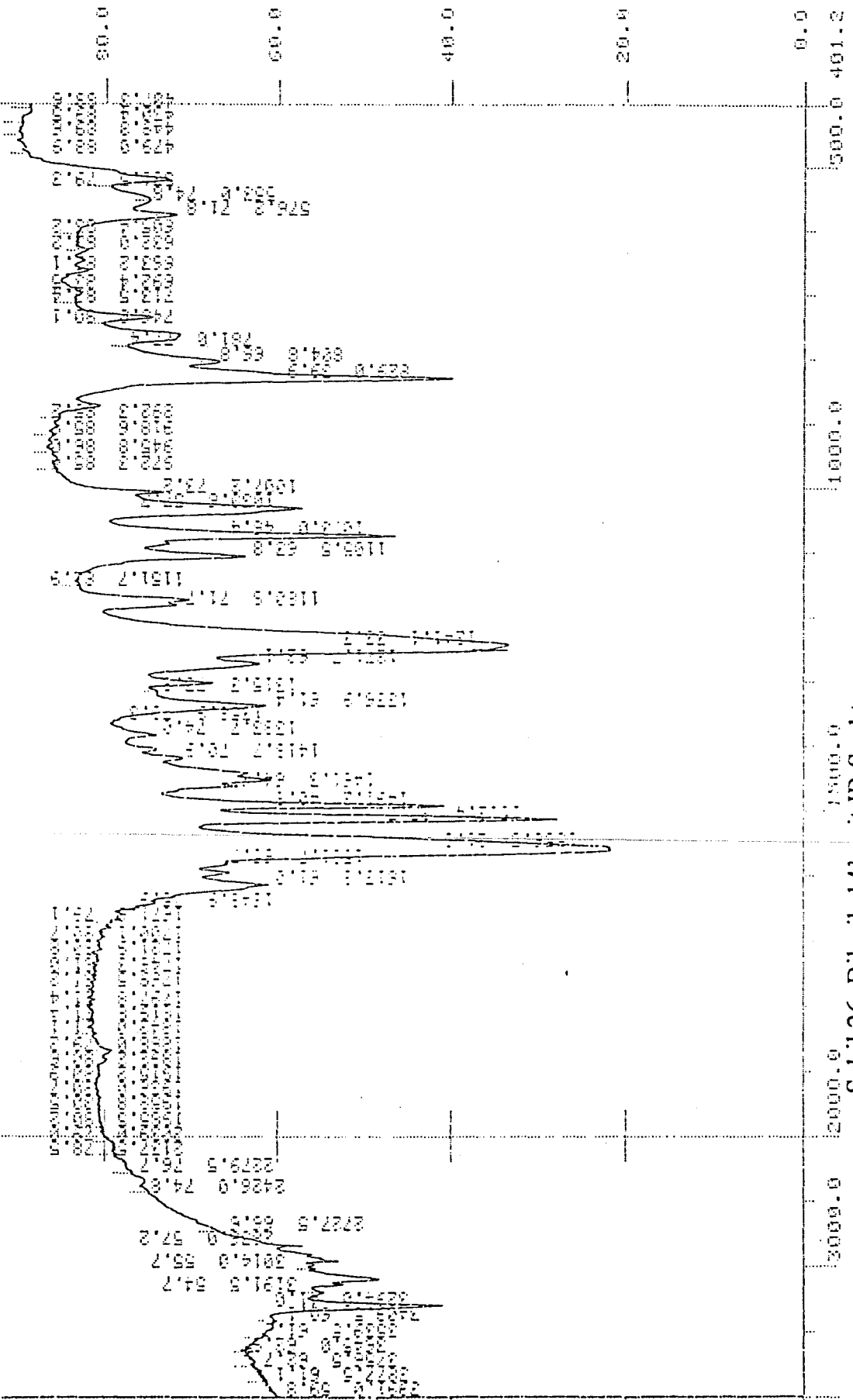
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3294-3191 (N-H gerilim bandları), 3014 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2950-2836 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1613-1419 (C=N, C=C gerilim bandları), 1337 (C-N gerilim bandı), 1240 (C-O gerilim bandı), 1073 (1,2,4-Triazol), 829 (1,4-Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 3.71 (3H, singlet,  $\text{OCH}_3$ ), 4.92, 5.09 (2H, iki singlet,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 6.75 (2H, d;  $j:9.01\text{Hz}$ , metoksifenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.40 (2H, d;  $j:8.8\text{Hz}$ , metoksifenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.02 (2H, d;  $j:9.23\text{Hz}$ , 4-klorofenoksi grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.25 (2H, d;  $j:9.33\text{Hz}$ , klorofenoksi grubunun C(3)(5)-H protonları), 8.62, 8.92 (1H, iki singlet, Ar-NH protonu), 12.20, 13.17 (1H, iki singlet, triazol-NH protonu).

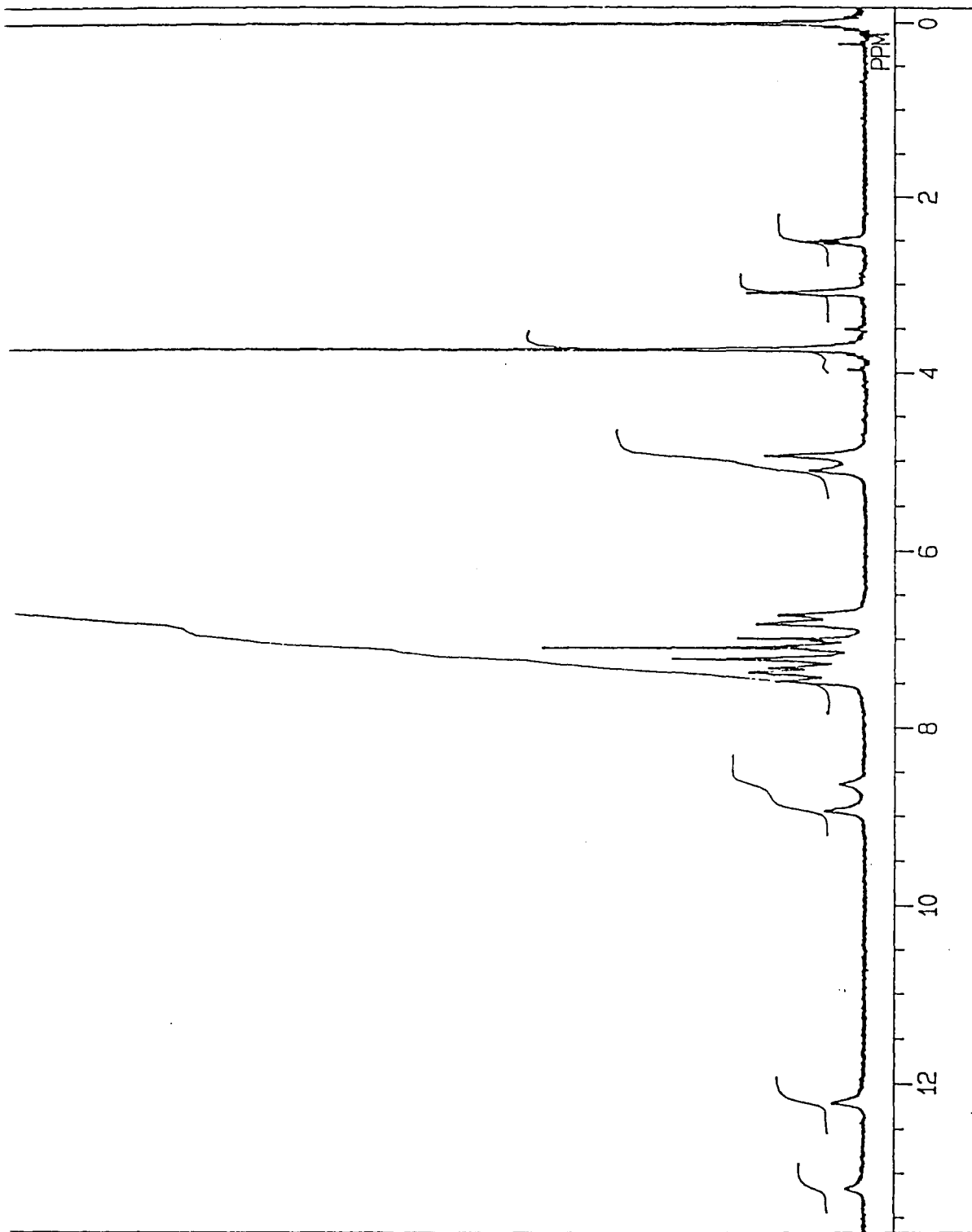


Şekil 25. Bileşik 14'e ait UV Spektrumu



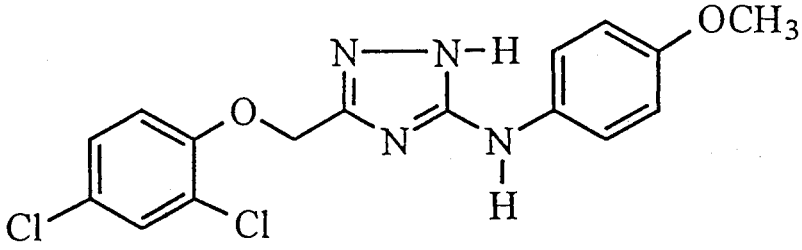


Şekil 26. Bileşik 14' e ait IR Spektrumu



3-(4-Metoksifenilamino)-5-(2,4-diklorofenoksi)metil[1,2,4]triazol

(15)



S-Metil-4-metoksifenilizotiyüronyum iyodür (10 mmol, 3.24g) ve 2,4-diklorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 2.31g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 73      E.n. 202-205°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.22  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.60

Analiz      :      C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> için

Hesaplanan      C : 52.62      H : 3.86      N : 15.34

Bulunan      C : 52.26      H : 3.81      N : 15.29

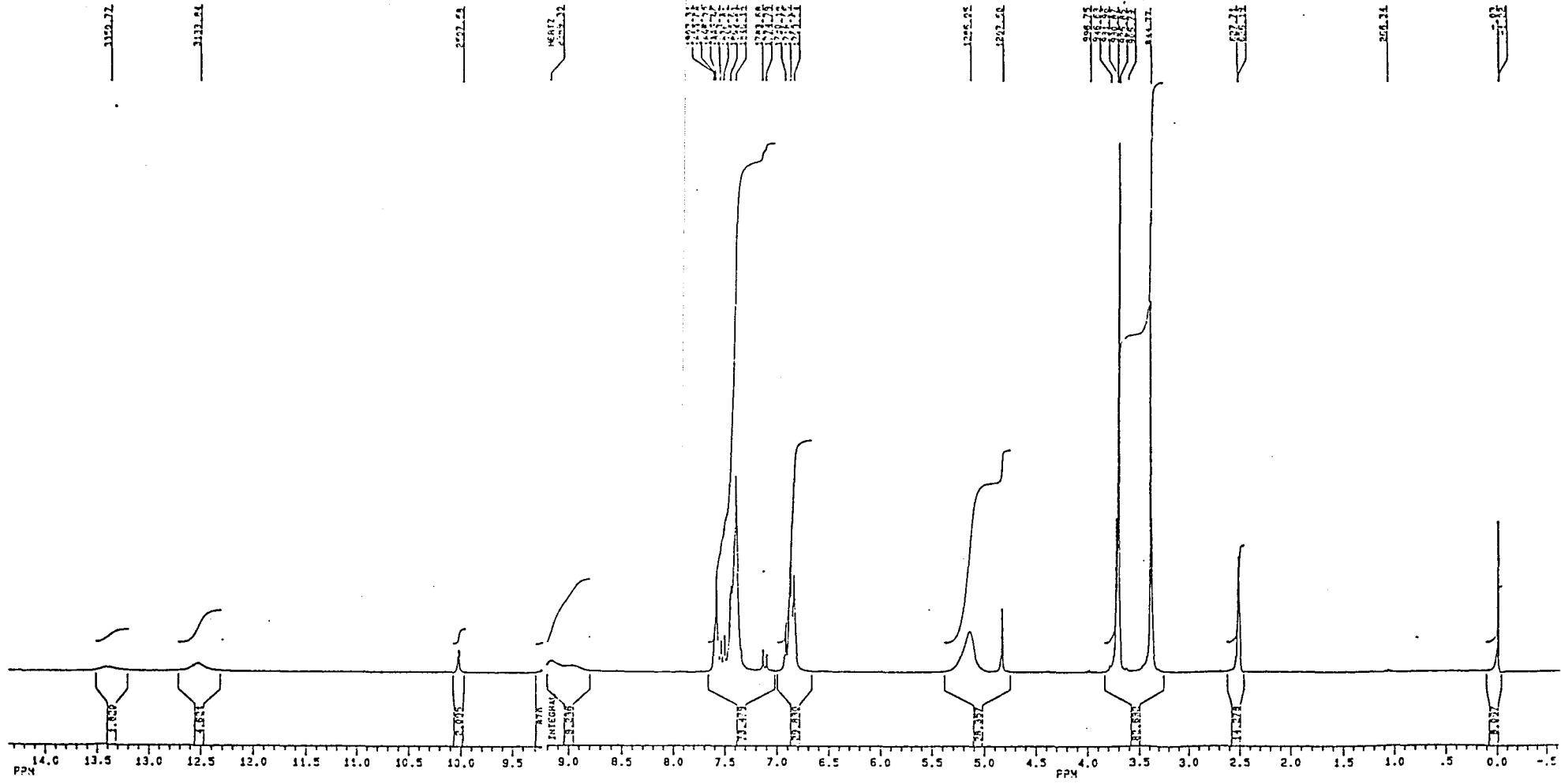
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 207.0 (4.45), 235.5 (4.18), 254.6 (4.28), 284.0 (omuz, 3.61).

IR (KBr) V<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3293 (N-H gerilim bandı), 3035 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2928-2780 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1605-1418 (C=N, C=C gerilim bandları), 1345 (C-N gerilim bandı), 1237 (C-O gerilim

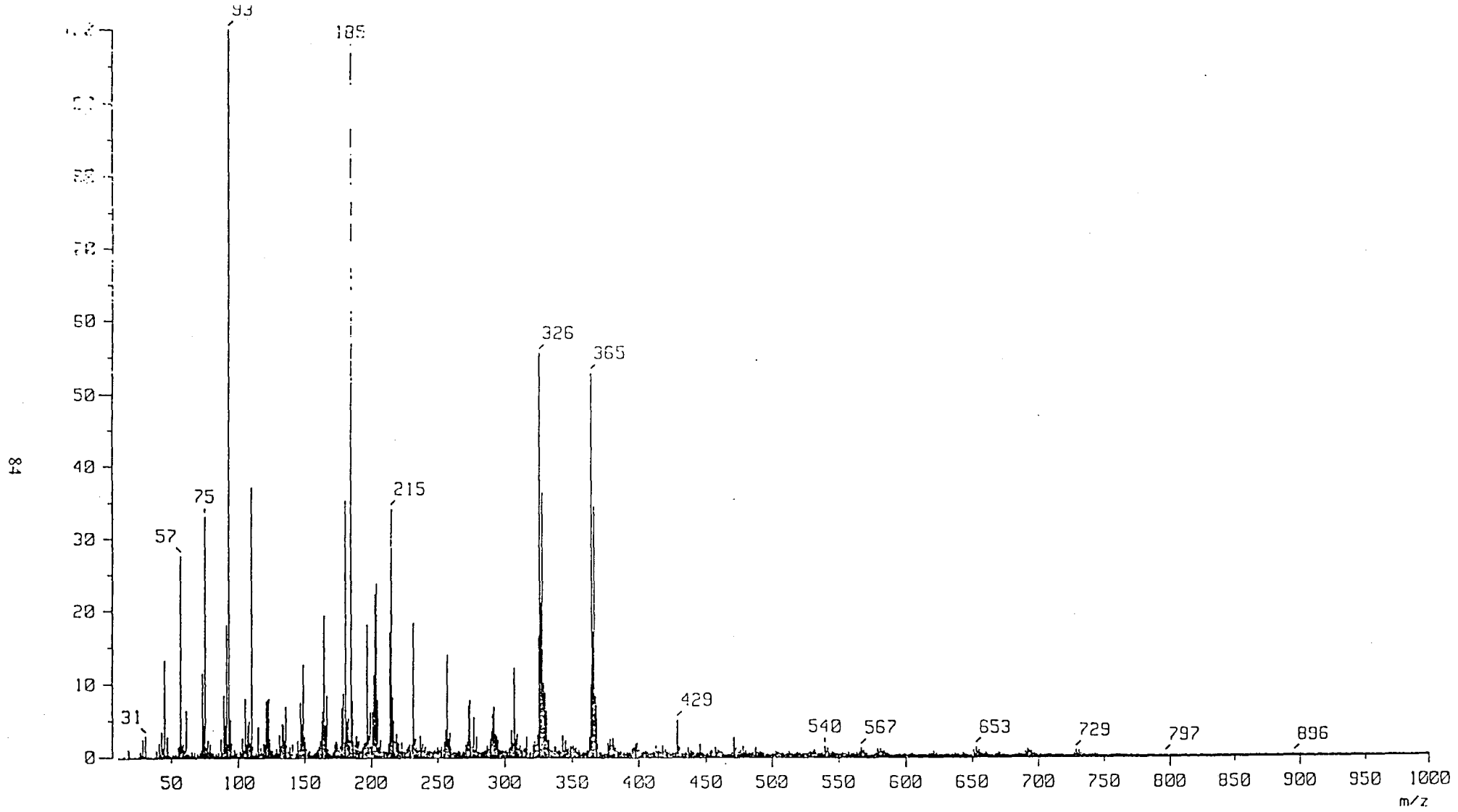
bandı), 1071 (1,2,4-Triazol), 824 (1,4-Disübstitüe benzen), 748 , 8 (1,2,4-Trisübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}(250\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 3.70, 3.72 (3H, iki singlet, Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.83, 5.14 (2H, ikincisi yayvan olmak üzere iki singlet, O-CH<sub>2</sub>), 6.85 (2H, d; j:8.51Hz, 4-metoksifenilamino grubunun C(3)(5) protonları), 7.30-7.50 (4H, m, 4-metoksifenilamino grubunun C(2)(6)-H, 2,4-diklorofenoksi grubunun C(5)(6)-H protonları), 7.58 (1H, s, 2,4-diklorofenoksi grubunun C(3)-H protonu), 9.15, 10.03 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.53, 13.40 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).

MASS (FAB) M+1 : m/z : 366 (M+1), 365 (M).



Şekil 28. Bileşik 15'e ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



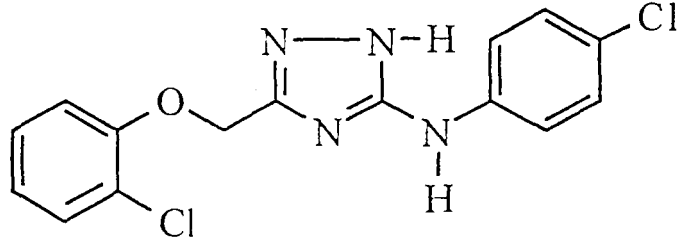
Sekil 29 Bilesik 15'e ait EI MASS Spektrumu



(C-O gerilim bandı), 1076 (1,2,4-Triazol), 830 (1,4-Disübstitüe benze  
742, 683 (Monosübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 5.91 (2H, yayvan sing  
O-CH $_2$ ), 7.074-7.604 (9H, m, Ar-H), 9.446 (1H, yayvan singlet, A-N  
protonu).

*3-(4-Klorofenilamino)-5-(2-klorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (17)*



S-Metil-4-klorofenilizotiyöüronyum iyodür (10 mmol, 3.28g) ve  
klorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.96g) kullanılarak Yönt  
H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 70      E.n. 204-207°C

Kromatografi      Sistem S $_1$  : Rf 0.37  
Sistem S $_2$  : Rf 0.34

Analiz      :      C $_{15}$ H $_{12}$ N $_4$ OCl $_2$  için

Hesaplanan      C : 53.75      H : 3.61      N : 16.71

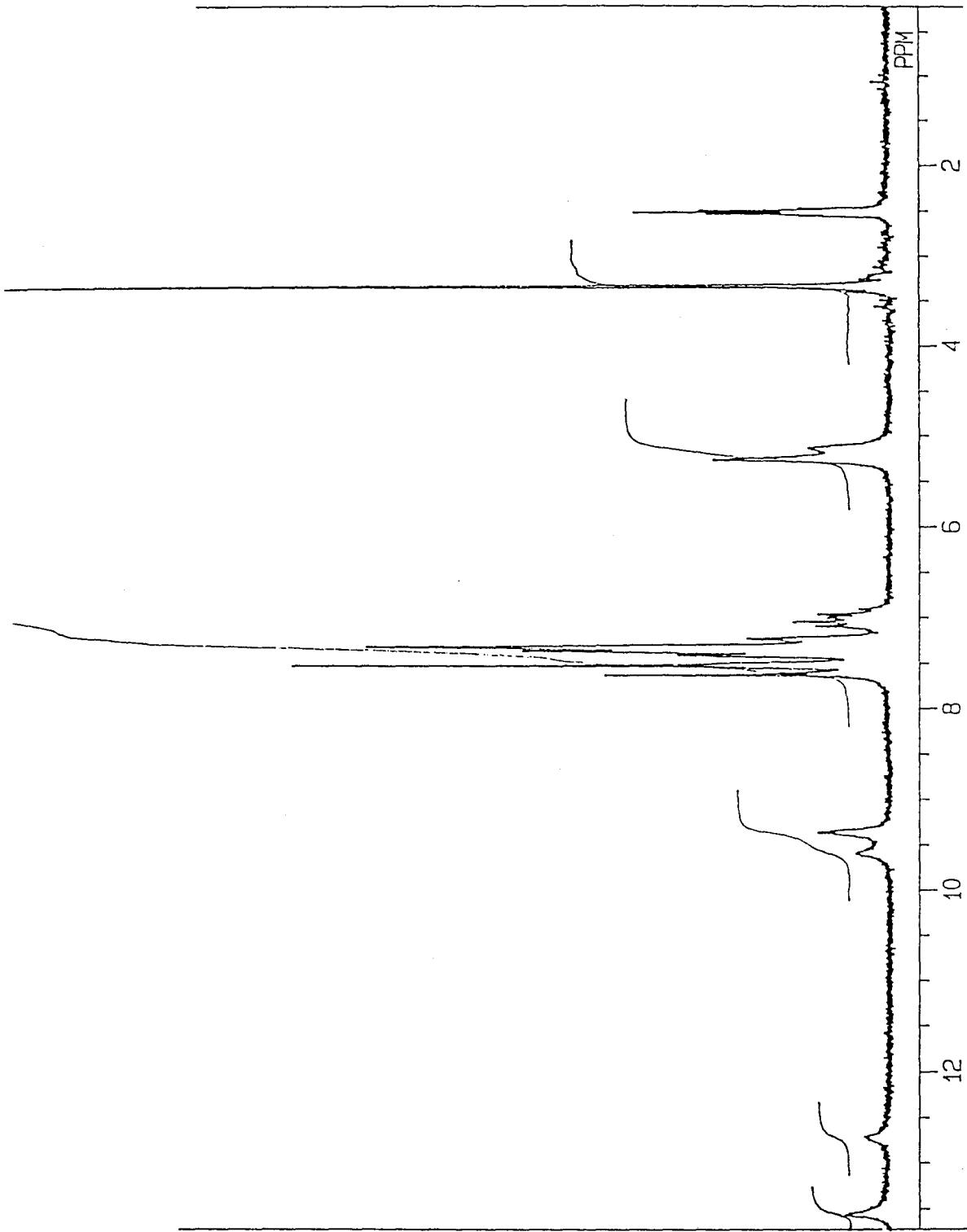
Bulunan      C : 53.13      H : 3.46      N : 16.45



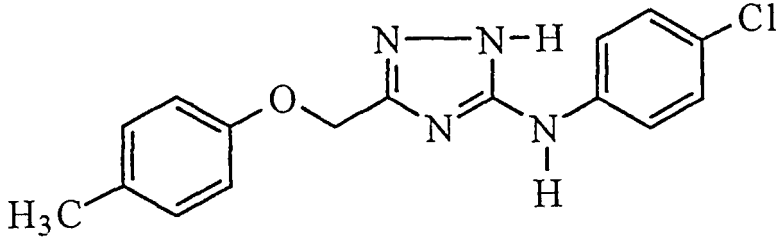
UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) ( $\log \epsilon$ ) : 205.8 (4.47), 261.8 (4.48).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3273 (N-H gerilim bandı), 3096 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2969-2864 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1605-1405 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335, (C-N gerilim bandı), 1247, (C-O gerilim bandı), 1075 (1,2,4-Triazol) 831 (1,4-Disübstitüe benzen), 743 (1,2-Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 5.24, 5.14 (2H, biri yayvan olmak üzere iki singlet, O-CH<sub>2</sub>-), 6.89-7.64 (8H, m, Ar-H protonları), 9.35, 9.57 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.73, 13.56 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).



*3-(4-Klorofenilamino)-5-(4-metilfenoksi)metil[1,2,4]triazol (18)*



S-Metil-4-klorofenilizotiyüronyum iyodür (10 mmol, 3.28g) ve 4-metilfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.76g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 69      E.n. 228-232°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.42  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.42

Analiz :      C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OCl için

Hesaplanan      C : 61.05      H : 4.80      N : 17.80

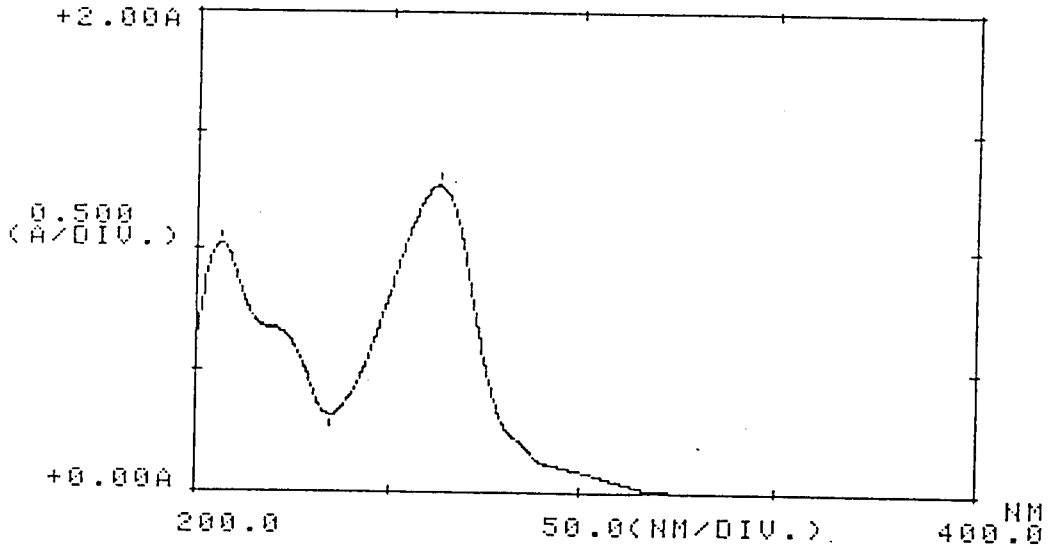
Bulunan      C : 60.73      H : 4.65      N : 17.74

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 206.4 (4.21), 220.0 (3.98), 262.4 (4.30).

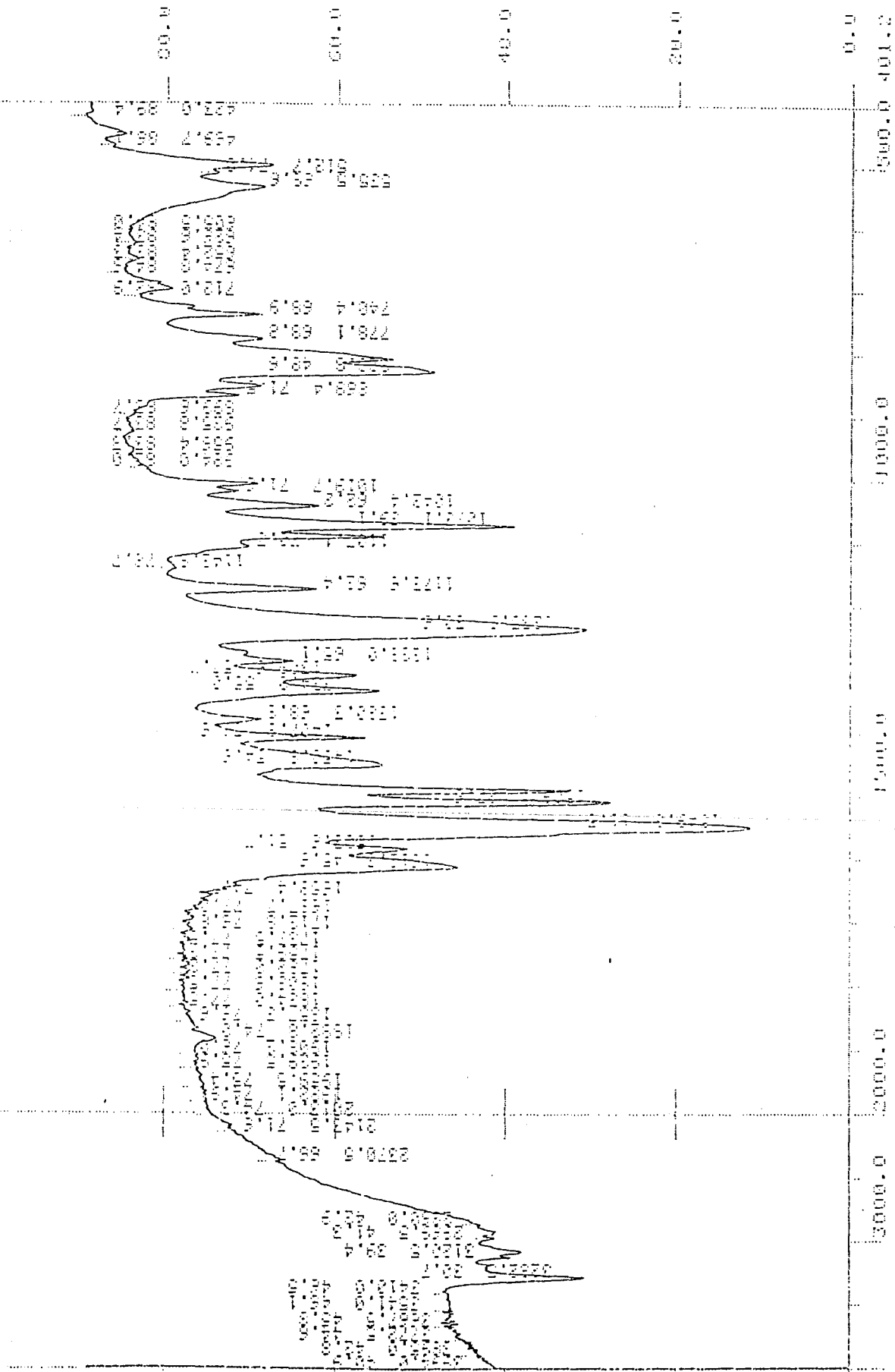
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3283 (N-H gerilim bandı), 3070 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2969-2860 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1612-1407 (C=N, C=C gerilim bandları), 1334 (C-N gerilim bandı), 1236 (C-O gerilim bandı), 1073 (1,2,4-Triazol) 821 (1,4-Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 2.22 (3H, singlet,  $\text{CH}_3$ ), 5.07 (2H, singlet, O- $\text{CH}_2$ -), 6.91 (2H, d; j:8.79Hz, 4-metilfenil grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.10 (2H, d; j:8.79Hz, 4-metilfenil grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.24 (2H, d; j:9.01Hz, 4-klorofenil grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.54 (2H, d; j:9.01Hz, 4-klorofenil grubunun C(2)(6)-H protonları), 9.32 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.60, 13.45 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).

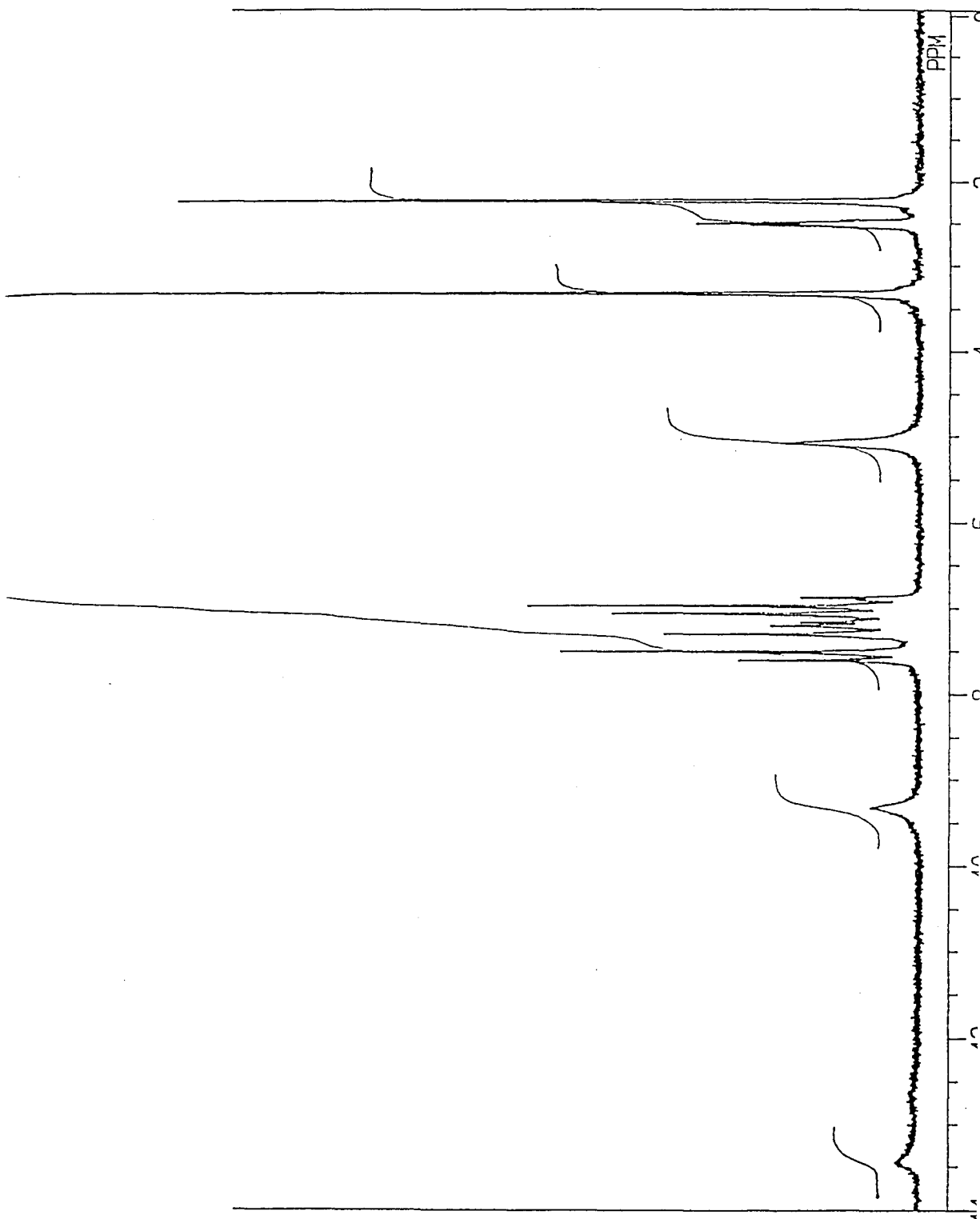
MASS (EI) m/z : 315.8 (M+1), 314.9(M) (%100), 296, 209, 178, 153, 138, 124, 111, 108, 91, 77, 65.

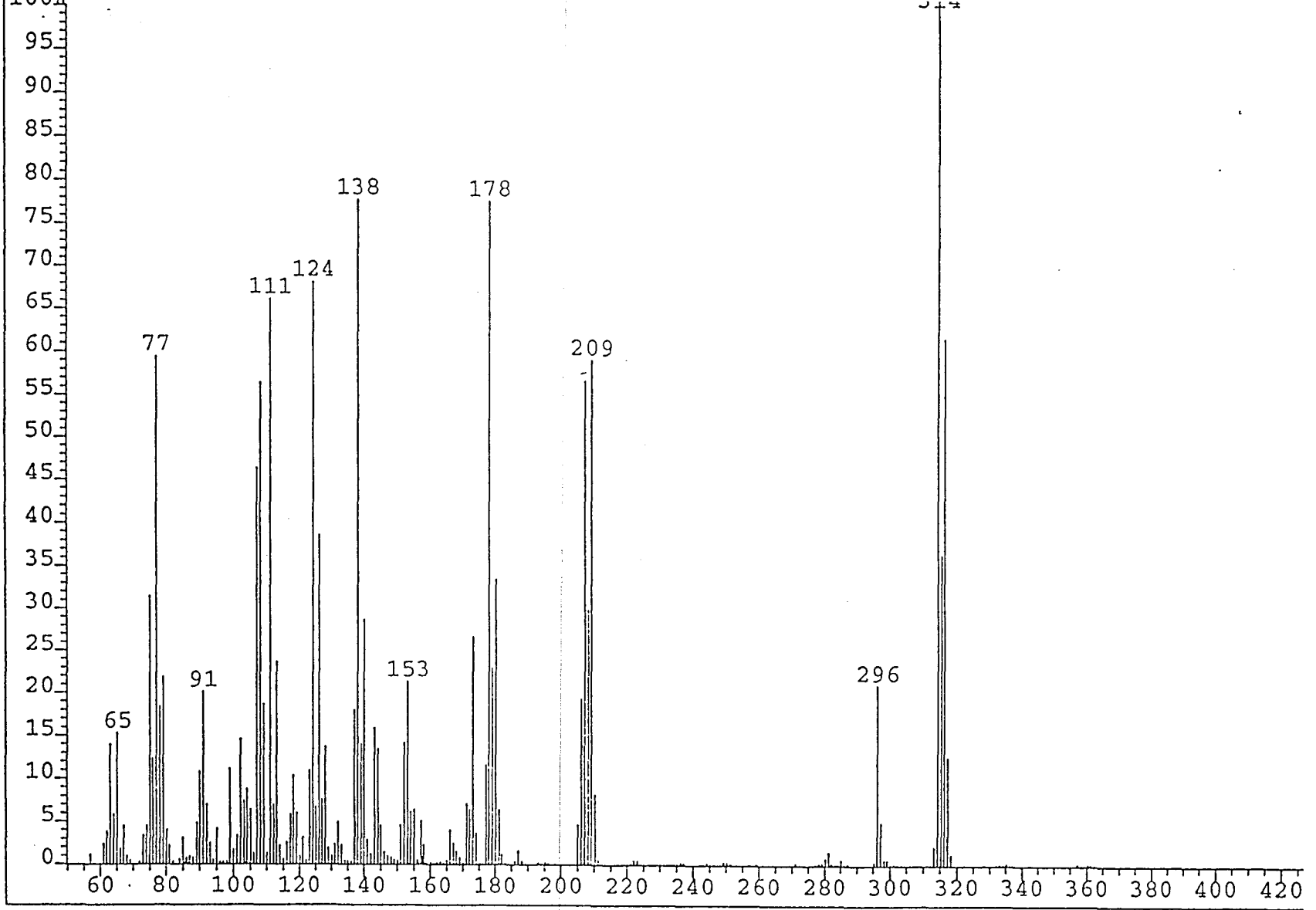


Şekil 31. Bileşik 18'e ait UV Spektrumu



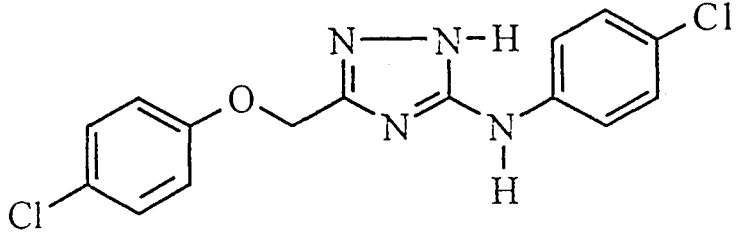
Şekil 32. Bileşik 18'e ait IR Spektrumu





Şekil 34. Bileşik 18'e ait EI MASS Spektrumu

*3-(4-Klorofenilamino)-5-(4-klorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (19)*



S-Metil-4-klorofenilzotiyöüronyum iyodür (10 mmol, 3.28g) ve 4-klorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.96g) kullanılarak Yönerge 10'de belirtilen şekilde elde edildi.

Verim % 74      E.n. 220-224°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.34  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.36

Analiz      :      C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OCl<sub>2</sub> için

Hesaplanan      C : 53.75      H : 3.61      N : 16.72      Cl : 21.18

Bulunan      C : 53.80      H : 3.39      N : 16.89      Cl : 23.18

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 205.0 (4.33), 227.5 (4.22), 262.5 (4.42).

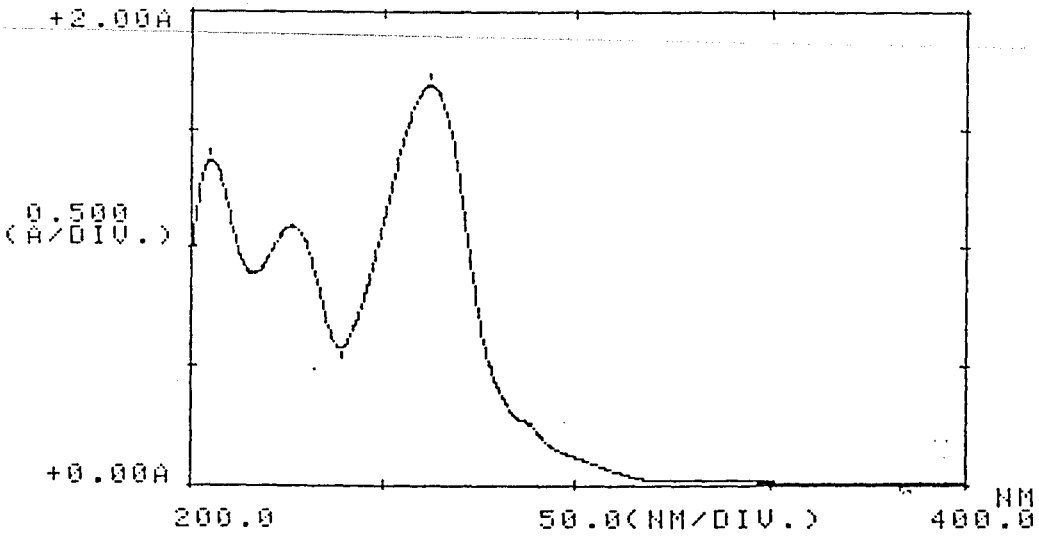
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3293-3126 (N-H gerilim bandları), 3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2934-2820 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1616-1410 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1230 (C-O gerilim bandı), 1072 (1,2,4-Triazol), 823 (1,4-Disübstitüe benzen).



1616-1410 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1236 (C-O gerilim bandı), 1072 (1,2,4-Triazol), 823 (1,4-Disübstitüe benzen).

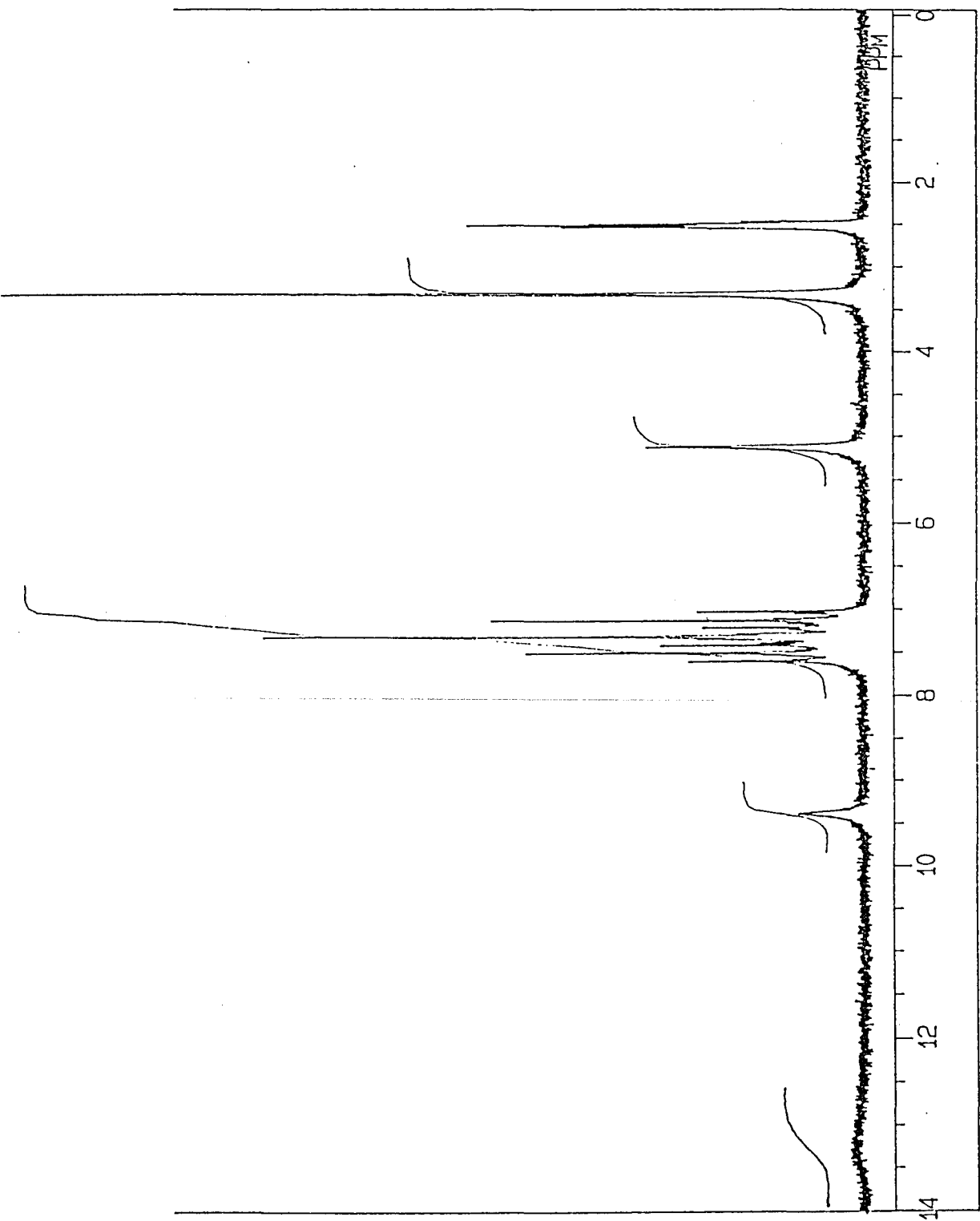
$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 5.10 (2H, singlet, O-CH<sub>2</sub>-), 7.06 (2H, d; j:9.42Hz, 4-klorofenoksi grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.53 (2H, d; j:9.01Hz, 4-klorofenoksi grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.30 (4H, t; j:9.23Hz, 4-klorofenilamino grubunun Ar-H protonları), 9.38 (1H, singlet, Ar-NH protonu), 13.42 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

MASS (EI) m/z : 336 (M+2), 335(M+1), 334 (M), 209, 208, 207(%100), 179, 178, 153, 138, 128, 118, 111, 99, 75, 63.

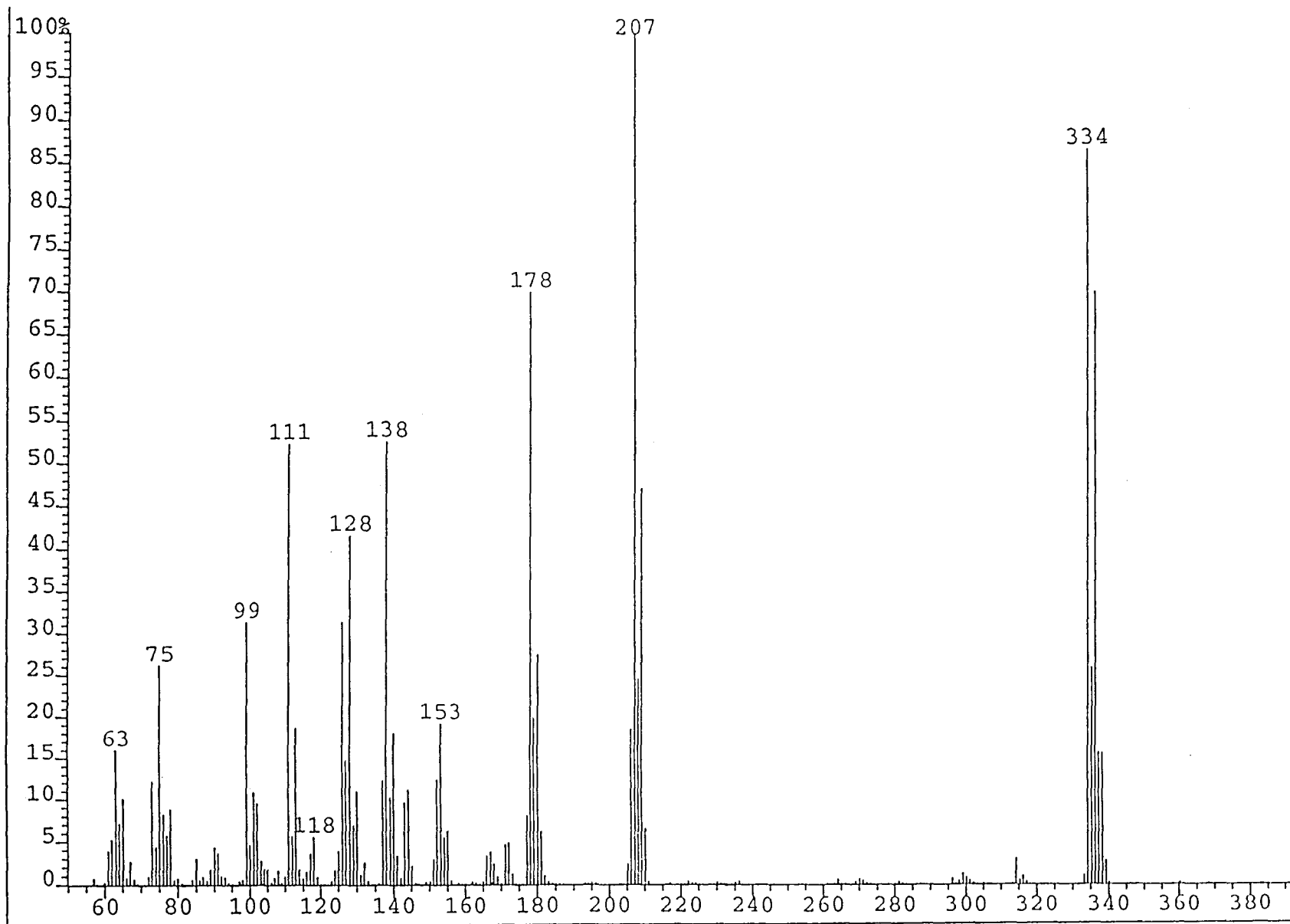


Şekil 35. Bileşik 19'a ait UV Spektrumu

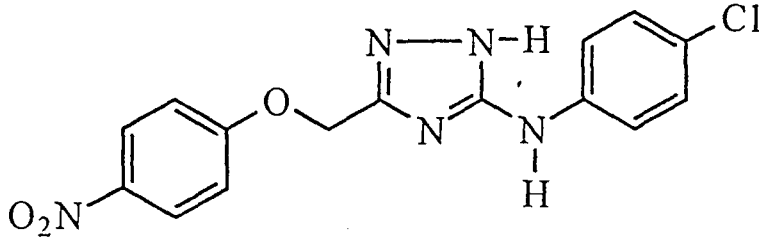




Şekil 37. Bileşik 19'a ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



3-(4-Klorofenilamino)-5-(4-nitrofenoksi)metil[1,2,4]triazol (20)



S-Metil-4-klorofenilizotiyöronyum iyodür (10 mmol, 3.28g) ve 4-nitrofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 2.07g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 72            E.n. 212-215°C

Kromatografi        Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.22  
                              Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.28

Analiz                :    C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Cl . H<sub>2</sub>O için

Hesaplanan	C : 49.51	H : 3.87	N : 19.25	Cl : 9.74
Bulunan	C : 49.87	H : 3.64	N : 19.01	Cl : 9.46

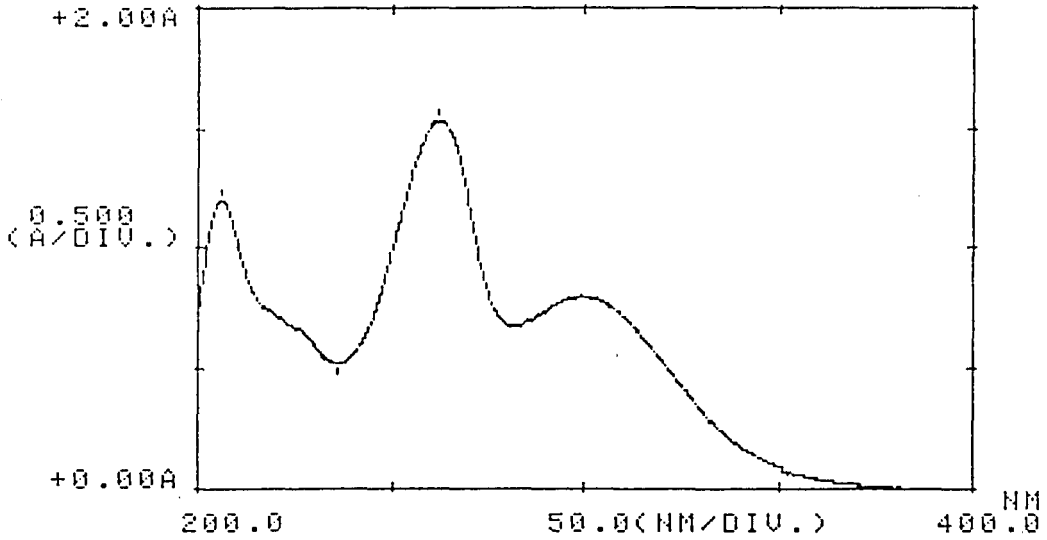
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 206.4 (4.44), 219.8 (4.19), 262.0 (4.55), 299.9 (4.27).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3193 (N-H gerilim bandı), 3079 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2930-2801 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1630-1450 (C=N, C=C gerilim bandları), 1493 (N-O gerilim bandı), 1341 (C-N gerilim

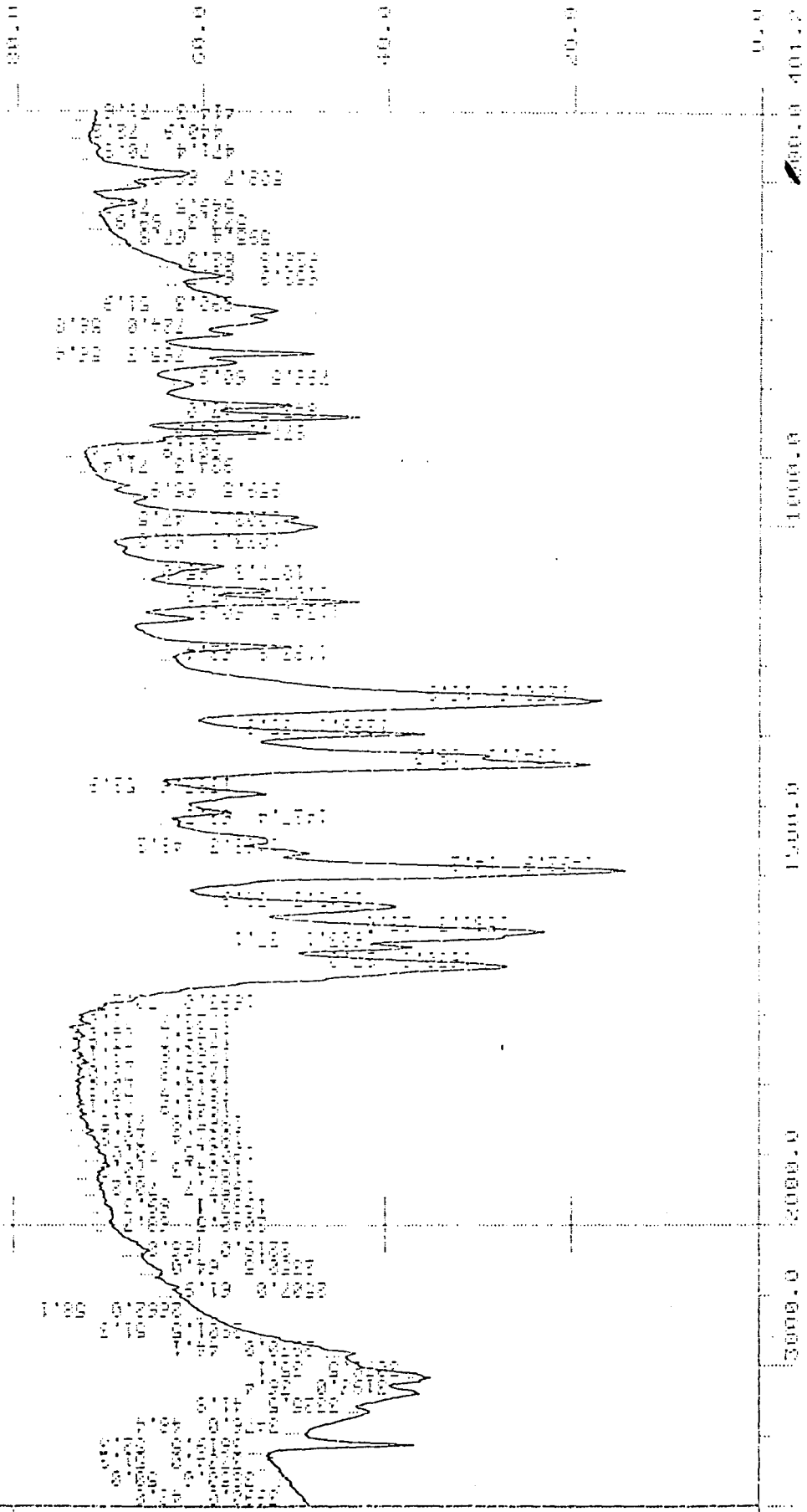
bandı), 1251 (C-O gerilim bandı), 1109 (1,2,4-Triazol), 843 (1 Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 5.28 (2H, singlet, O-CH<sub>3</sub>), 7.20-7.40 (4H, m, 4-klorofenilamino grubunun C(3)(5)-H ve nitrofenoksi grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.54 (2H, d; j:9.0Hz, klorofenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 8.22 (2H, d; j:9.18Hz, nitrofenoksi grubunun C(3)(5)-H protonları), 9.43 (1H, singlet, Ar-NH protonu).

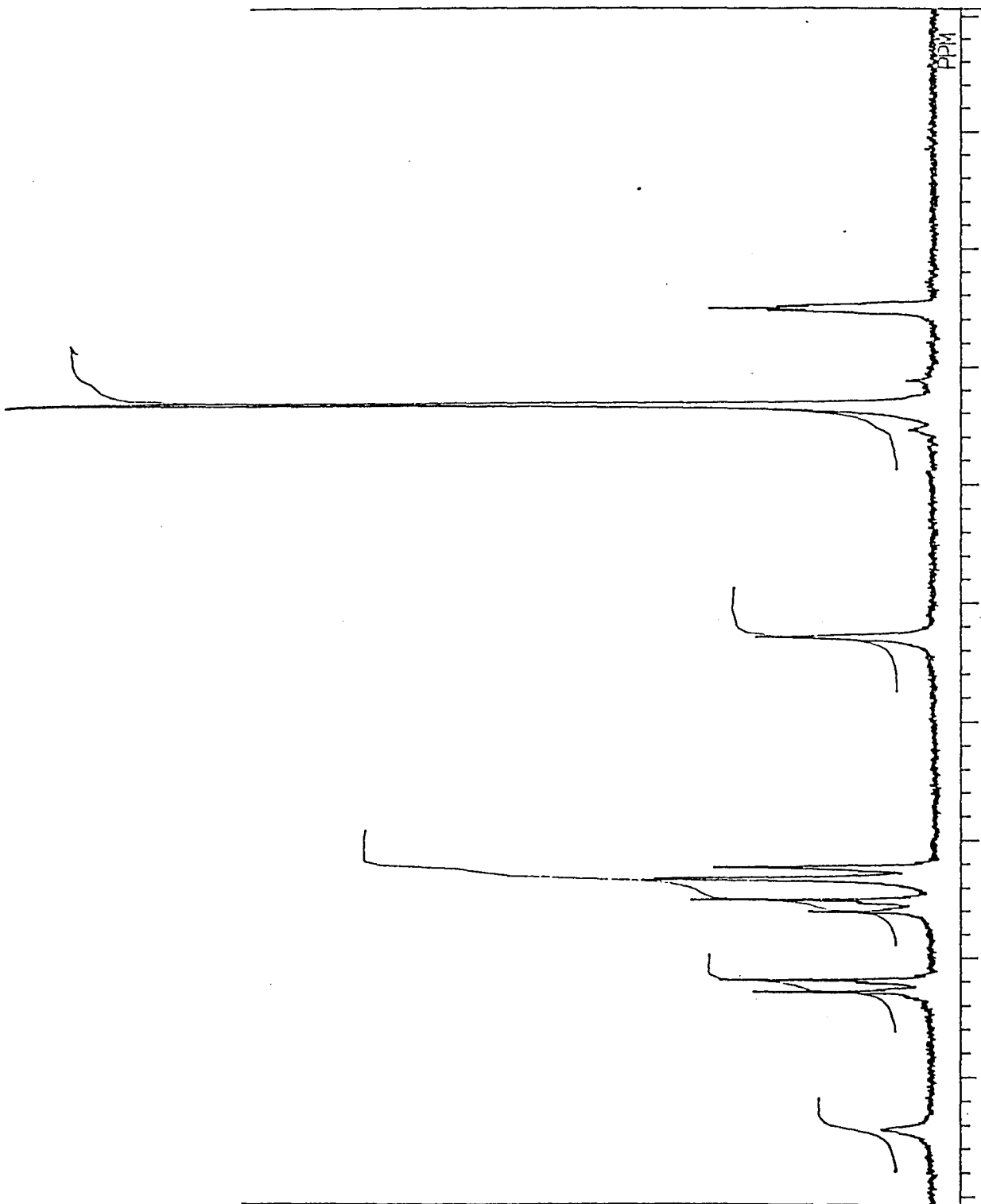
MASS (EI) m/z : 345 (M), 315, 208, 207 (%100), 178, 153, 126, 111, 93, 78, 63, 61.



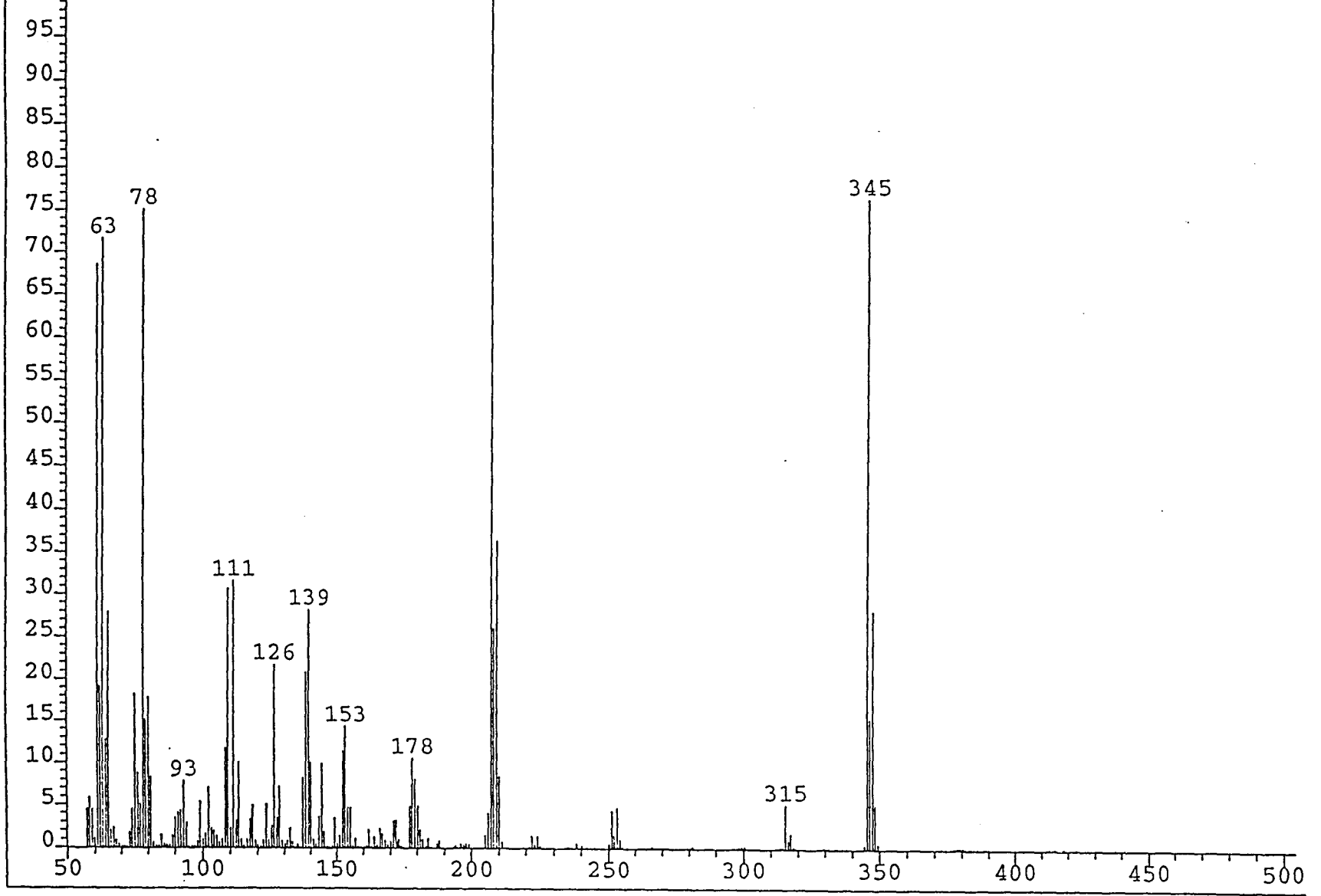
*Şekil 39. Bileşik 20'ye ait UV Spektrumu*



Şekil 40. Bileşik 20'ye ait IR Spektrumu





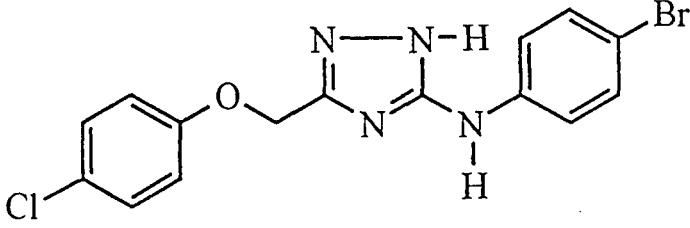


Şekil 42. Bileşik 20'ye ait EI MASS Spektrumu



$^1\text{H-NMR}$ (90MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 5.136 (2H, singlet, O-CH $_2$ -), 7.558-6.834 (8H, m, Ar-H protonları), 9.318 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.5, 13.4 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).

*3-(4-Bromofenilamino)-5-(4-klorofenoksi)metil[1,2,4]triazol (22)*



S-Metil-4-bromofenilizotiyoüronyum iyodür (10 mmol, 3.73g) ve 4-klorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.96g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 69      E.n. 235-236°C

Kromatografi      Sistem S $_1$  : Rf 0.62  
Sistem S $_2$  : Rf 0.79

Analiz      :      C $_{15}$ H $_{12}$ N $_4$ OClBr için

Hesaplanan      C : 47.45      H : 3.19      N : 14.76  
Cl : 9.33      Br : 21.05

Bulunan      C : 47.56      H : 2.97      N : 14.71  
Cl : 9.00      Br : 21.00

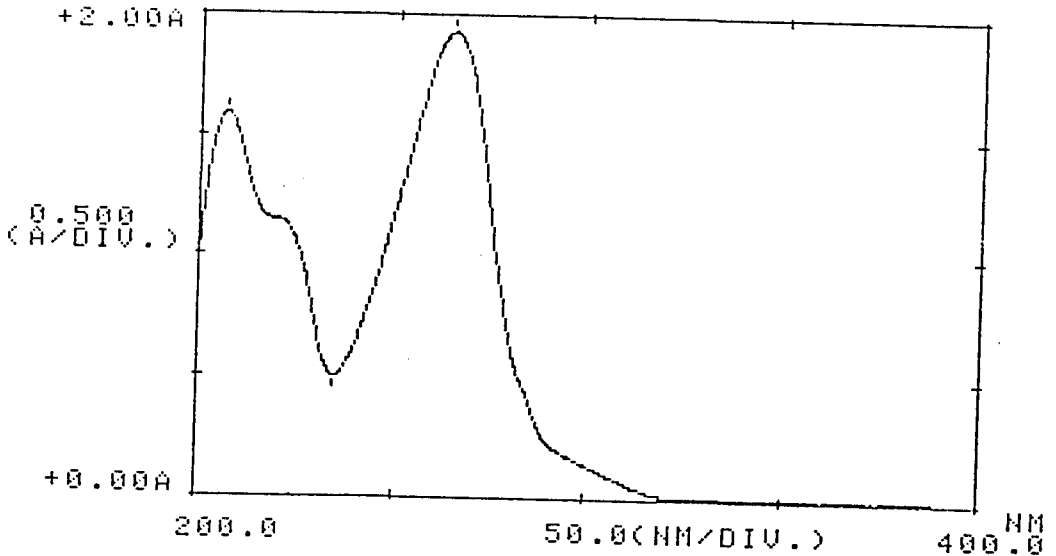
UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 206.6 (4.37), 263.6 (4.41).

UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 206.6 (4.37), 263.6 (4.41).

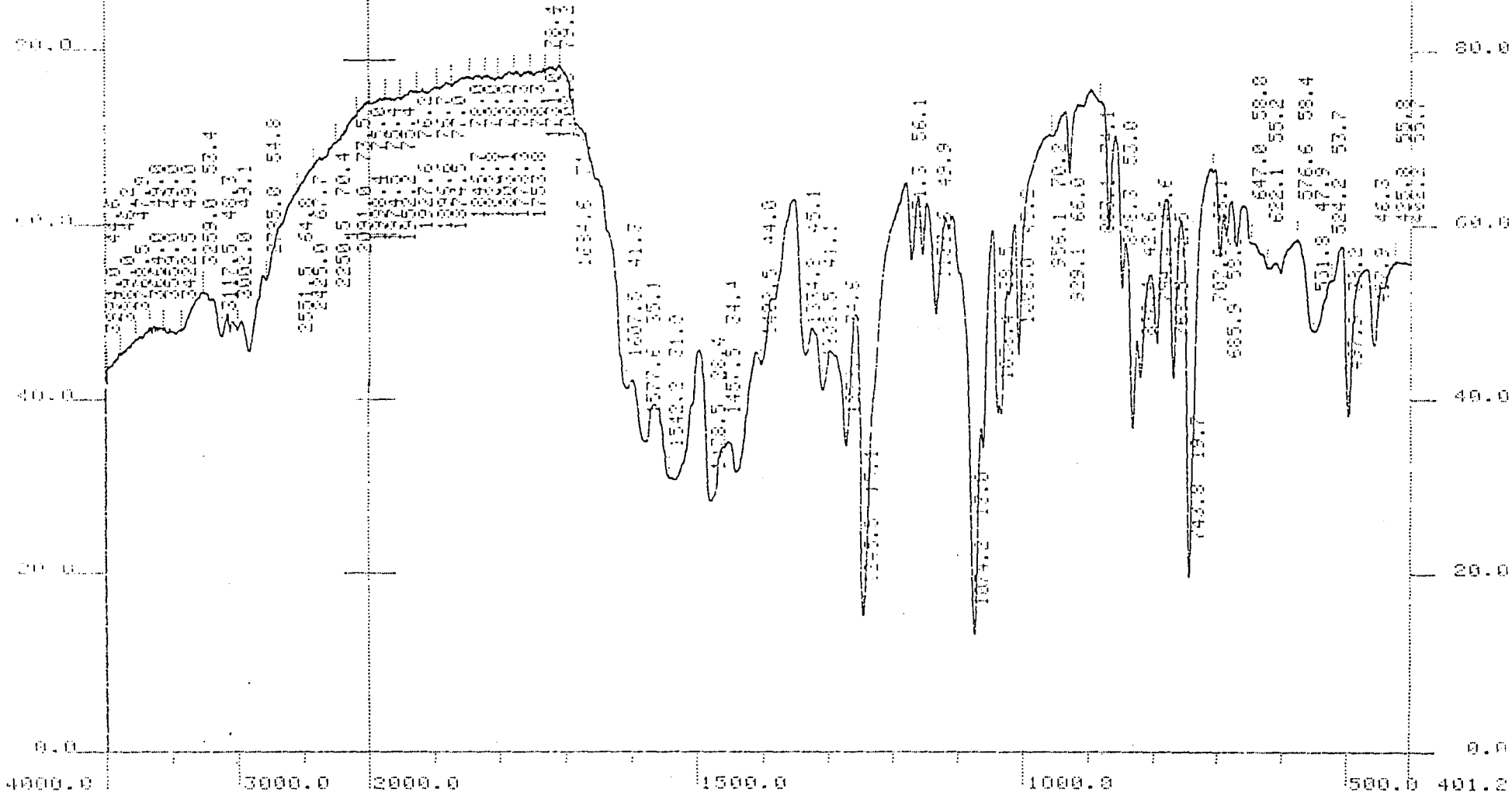
IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3200-3117 (N-H gerilim bandı), 3000-3100 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2950-2850 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1607-1402 (C=N, C=C gerilim bandları), 1335 (C-N gerilim bandı), 1240 (C-O gerilim bandı), 1074 (1,2,4-Triazol), 820 (1,4-Disübstitüe benzen), 744, 690 (Monosübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$  (90MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 5.185 (2H, singlet,  $\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 6.87-7.61 (8H, m, Ar-H protonları), 9.442 (1H, singlet, Ar-NH protonu).

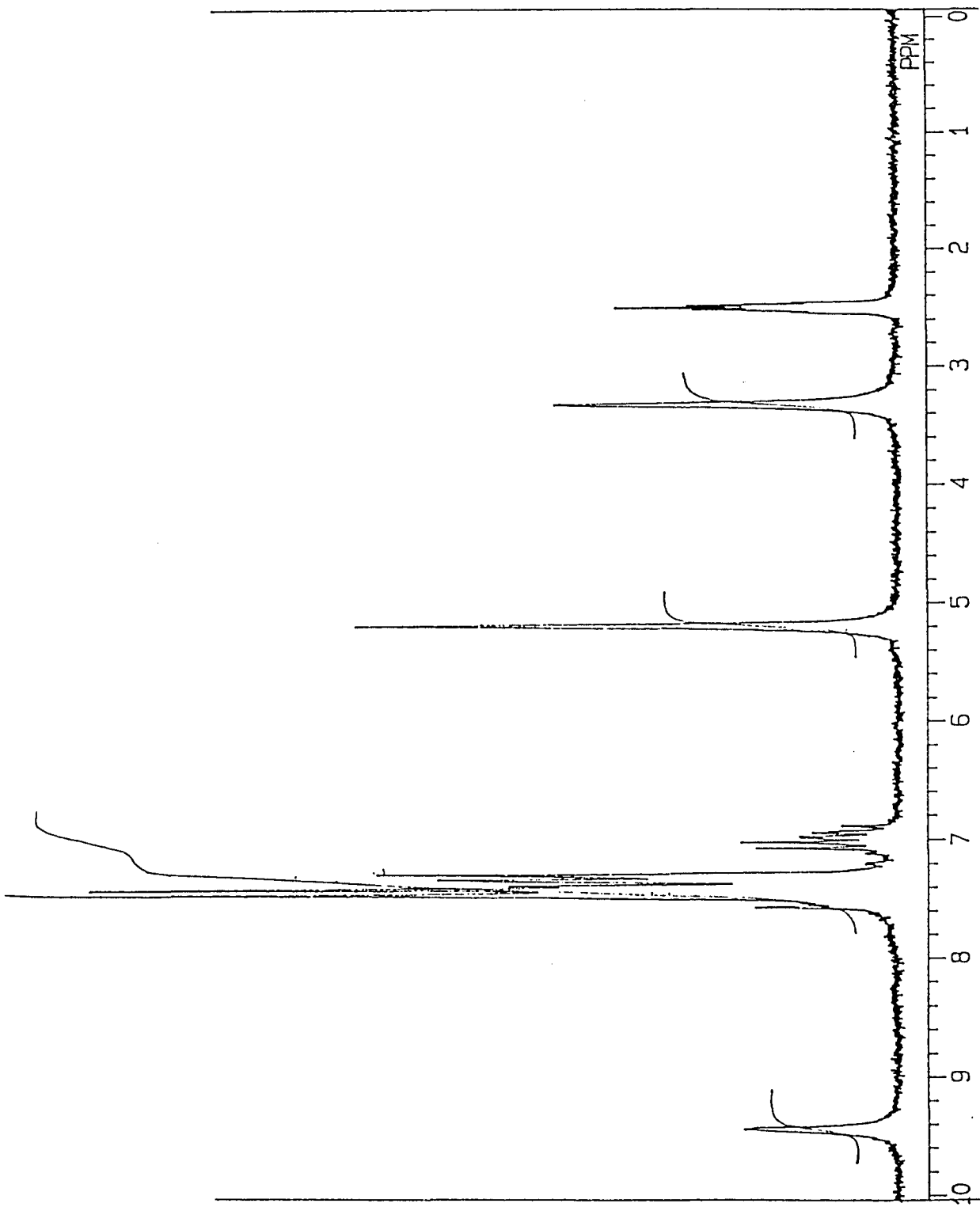
MASS (EI)  $m/z$  : 380 (M), 252, 223, 222, 182, 156, 155, 124, 104, 99, 92, 77, 76, 75, 65, 64, 63.

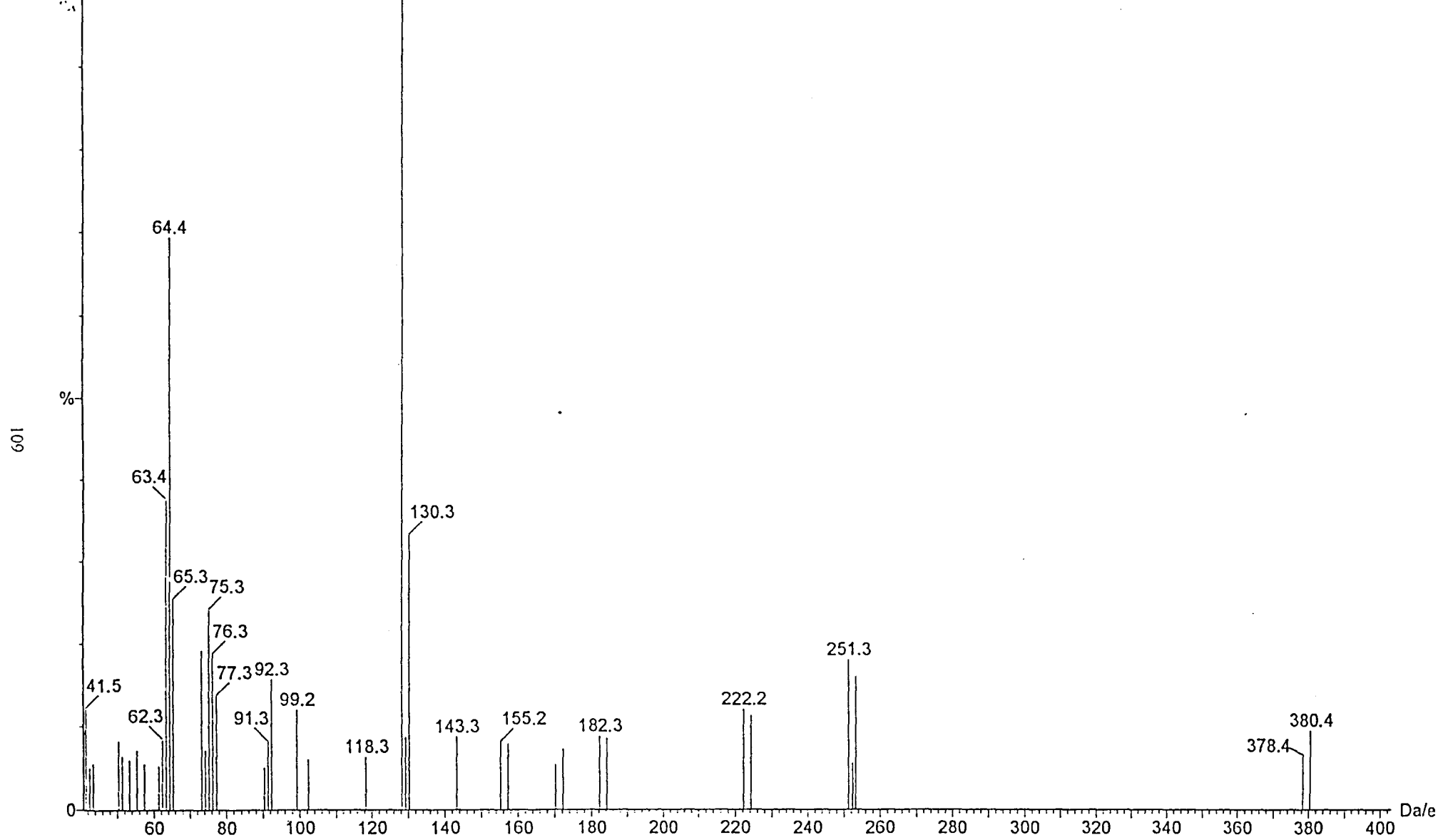


Şekil 43. Bileşik 22'ye ait UV Spektrumu



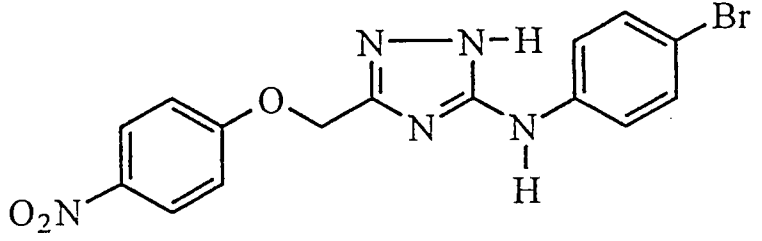
Şekil 44. Bileşik 22'ye ait IR Spektrumu





Şekil 46. Bileşik 22'ye ait EI MASS Spektrumu

3-(4-Bromofenilamino)-5-(4-nitrofenoksi)metil[1,2,4]triazol (23)



S-Metil-4-bromofenilizotiyouronyum iyodür (10 mmol, 3.73g) ve 4-nitrofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 2.07g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 73      E.n. 215-218°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : R<sub>f</sub> 0.17  
Sistem S<sub>2</sub> : R<sub>f</sub> 0.26

Analiz      :      C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Br için

Hesaplanan      C : 46.17      H : 3.10      N : 17.95

Bulunan      C : 45.88      H : 2.94      N : 17.37

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 206.8 (4.34), 221.9 (omuz, 4.03), 264 (4.44), 300.0 (4.21).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3283 (N-H gerilim bandı), 3076 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2963-2840 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1608-1440 (C=N, C=C gerilim bandları), 1490,1309 (N-O gerilim bandı), 1345 (C-

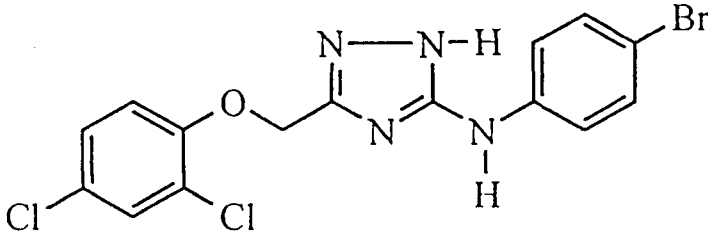


gerilim bandı), 1244 (C-O gerilim bandı), 1069 (1,2,4-Triazol), 845 (1,4-Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 4.86, 5.30 (2H,singlet,O- $\text{CH}_2$ -), 7.29 (2H, d; j:8.48Hz, 4-nitrofenoksi grubunun C(2)(6)-H protonları), 8.24 (2H, d; j:8.35Hz, 4-nitrofenoksi grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.41 (2H, d; j:8.56, 4-bromofenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.52 (2H, d; j:8.24, 4-bromofenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 9.51 (1H, singlet, Ar-NH protonu), 13.24 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

*3-(4-Bromofenilamino)-5-(2,4-diklorofenoksi)metil[1,2,4]triazol*

(24)



S-Metil-4-bromofenilizotiyoüronyum iyodür (10 mmol, 3.73) ve 2,4-diklorofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 2.31g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 74

E.n. 222-224°C

Kromatografi

Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.44

Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.36

Analiz : C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>OBrCl<sub>2</sub> için

Hesaplanan C : 43.50 H : 2.68 N : 13.53

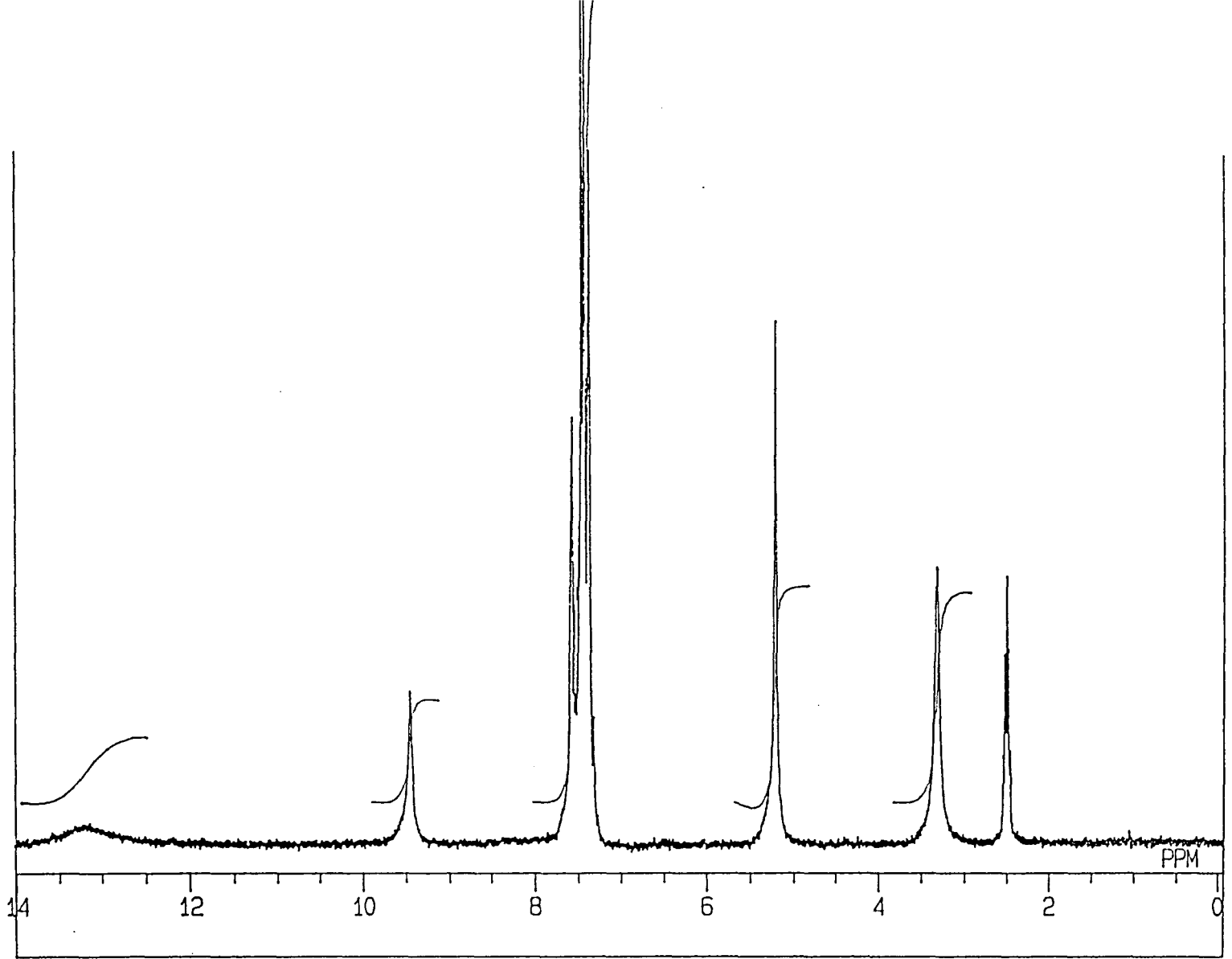
Bulunan C : 43.45 H : 2.45 N : 13.23

UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 207.2 (4.52), 232.5 (4.18), 263.6 (4.48), 294.8 (omuz, 3.74).

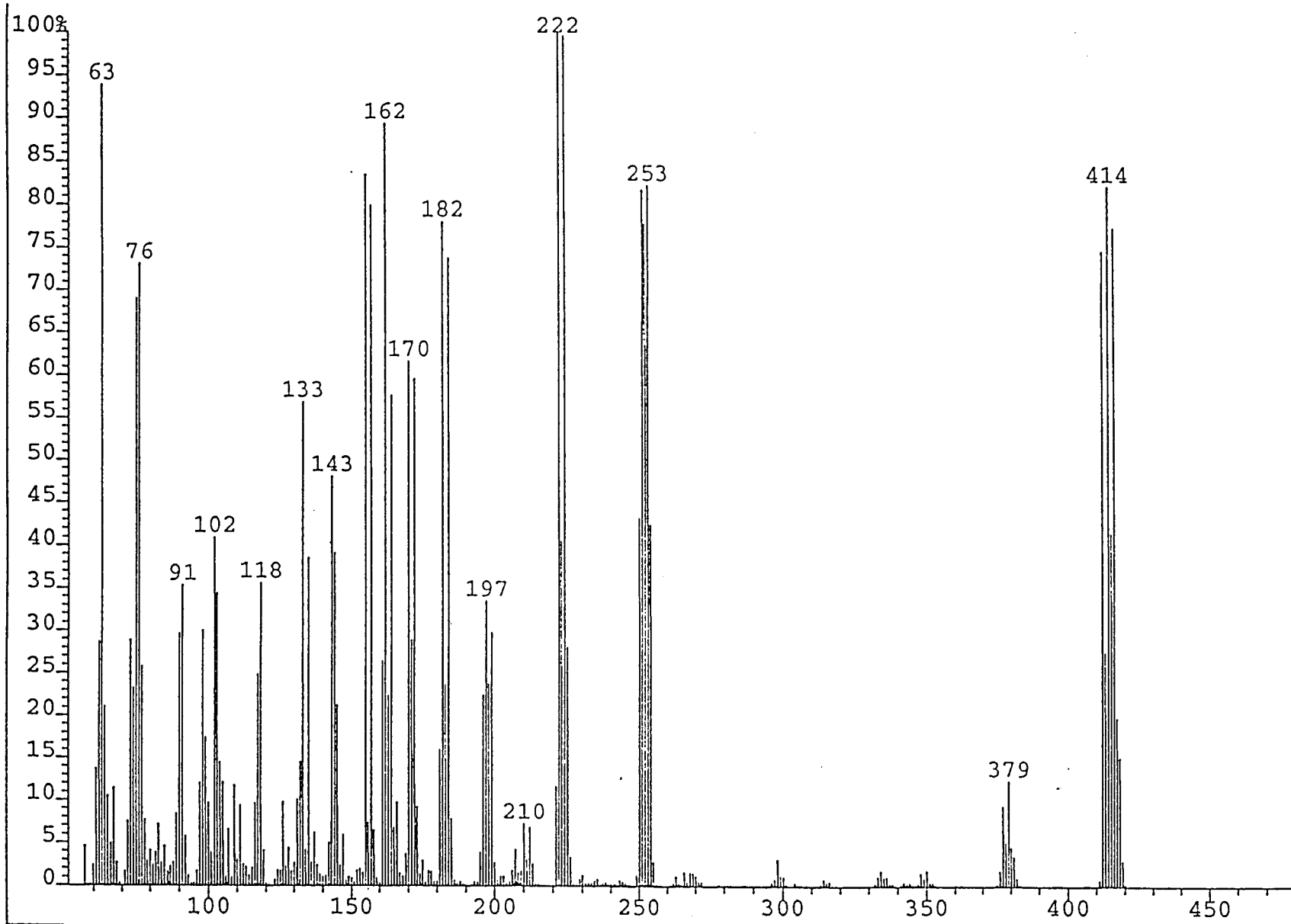
IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3288-3138 (N-H gerilim bandları), 3001 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2893-2781 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1609-1403 (C=N, C=C gerilim bandları), 1310 (C-N gerilim bandı), 1244 (C-O gerilim bandı), 1073 (1,2,4-Triazol), 830 (1,4-Disübstitüe benzen), 797 (1,2,4-Trisübstitüe benzen).

<sup>1</sup>H-NMR(90MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) $\sigma$ (ppm) : 5.199 (2H, singlet, O-CH<sub>2</sub>-), 7.267-7.568 (7H, m, Ar-H protonları), 9.449 (1H, singlet, Ar-NH protonu), 13.148 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

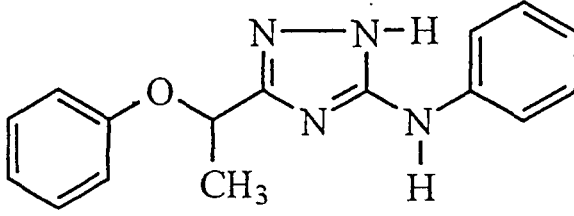
MASS (EI) m/z : 416 (M+2), 415 (M+1), 414 (M), 413, 379, 254, 253, 252, 224, 223, 222 (%100), 210, 197, 182, 170, 162, 159, 143, 133, 118, 102, 91, 90, 76, 75, 63.



Şekil 47. Bileşik 24'e ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



*3-Fenilamino-5-[1-(fenoksi)etil][1,2,4]triazol (25)*



S-Metilfenilizotiyöronyum iyodür (10 mmol, 2.93) ve  $\alpha$ -metilfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.79g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 76      E.n. 165-169°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.45  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.50

Analiz      :      C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O için

Hesaplanan      C : 68.55      H : 5.75      N : 19.99

Bulunan      C : 68.29      H : 5.69      N : 19.95

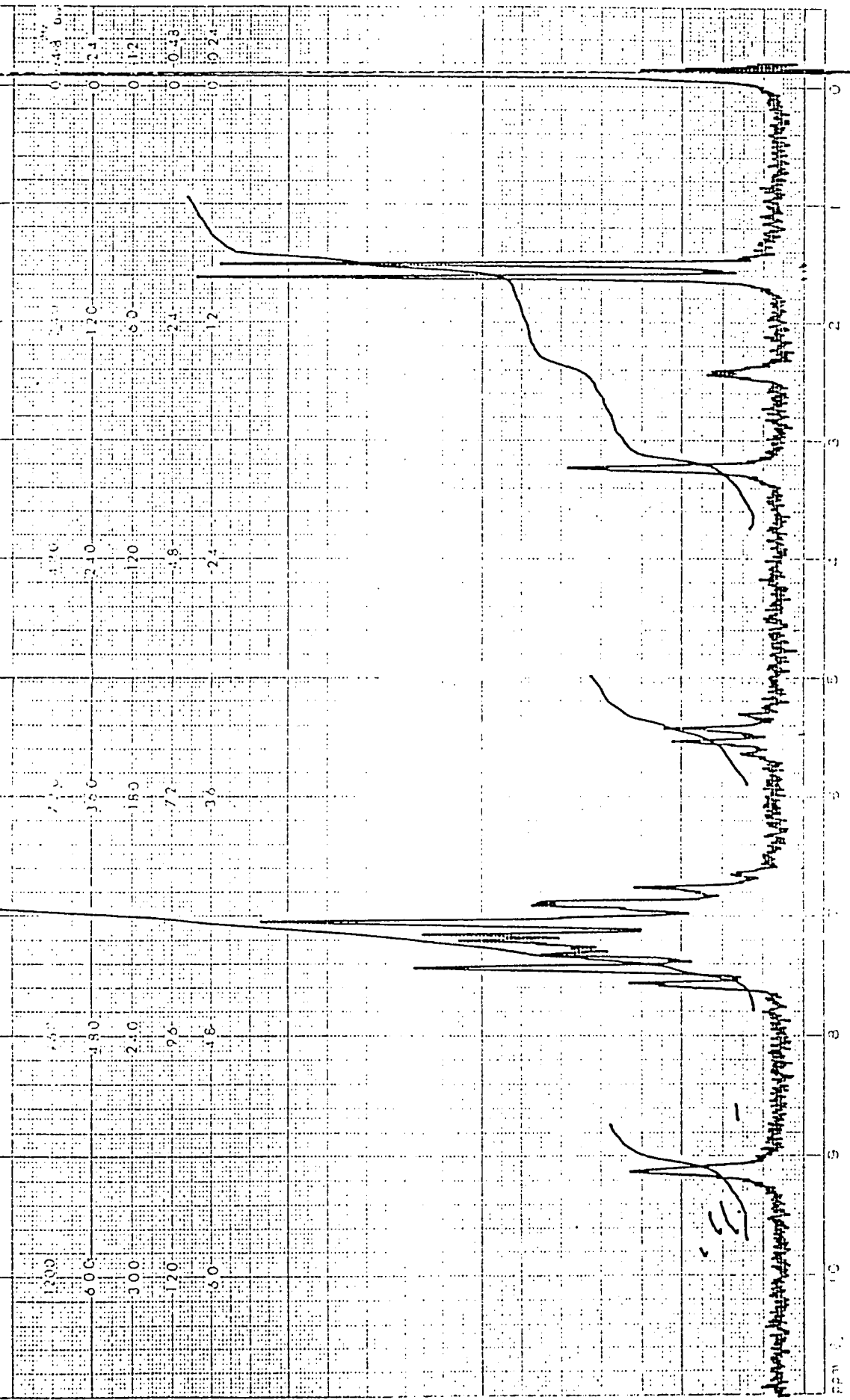
UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 206.8 (3.88), 255.4 (3.90).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3292-3190 (N-H gerilim bandları), 3079 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2961-2832 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1597-1445 (C=N, C=C gerilim bandları), 1327 (C-N gerilim bandı), 1239

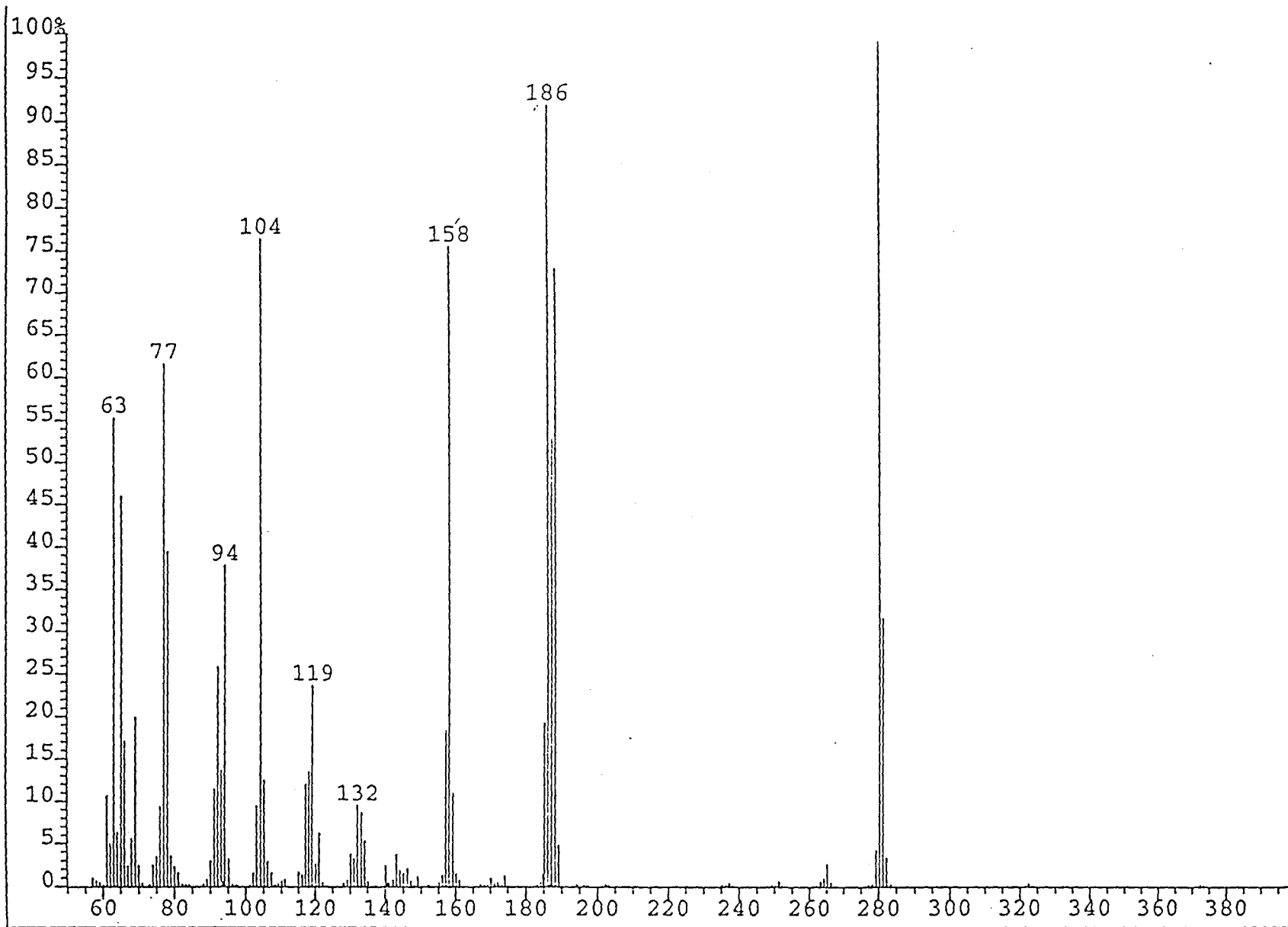
(C-O gerilim bandı), 1088 (1,2,4-Triazol), 751,689 (Monosüstitübenzen).

$^1\text{H-NMR}$  (60MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 1.48 (3H, d, O-CH-CH<sub>3</sub>), 5.44 (1H, d, O-CH-CH<sub>3</sub>), 6.78-7.62 (10H, m, Ar-H protonları), 9.14 (1H, singlet, Ar-NH protonu).

MASS (EI) m/z : 280 (M) (%100), 188, 187, 186, 158, 132, 110, 104, 94, 96, 78, 77, 65, 63.

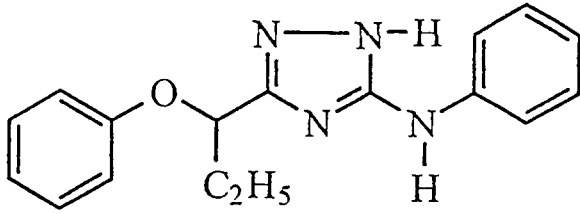


Şekil 49. Bileşik 25' e ait <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu





*3-Fenilamino-5-[1-(fenoksi)propil][1,2,4]triazol (26)*



S-Metilfenilizotiyöronyum iyodür (10 mmol, 2.93) ve  $\alpha$ -etilfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.93g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % ... E.n. 170 - 173°C

Kromatografi Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.57  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.59

Analiz : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O için

Hesaplanan C : 69.36 H : 6.16 N : 19.04

Bulunan C : 69.12 H : 5.89 N : 18.80

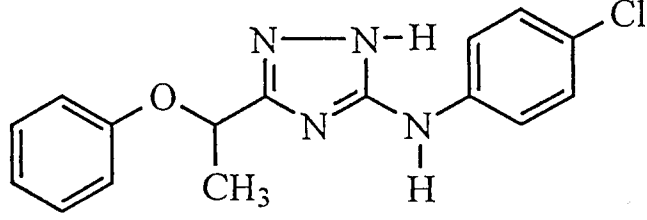
UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 208.6 (4.22), 254.6 (4.30).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  (cm<sup>-1</sup>) : 3277-3131 (N-H gerilim bandları), 3030

(Aromatik C-H gerilim bandı), 2964 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1651-1451 (C=N, C=C gerilim bandları), 1306 (C-N gerilim bandı), 1236 (C-O gerilim bandı), 1077 (1,2,4-Triazol), 750,690 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 0.92 (3H, t, O-CH-CH $_2$ -CH $_3$ ), 1.00 (2H, kuartet, O-CH-CH $_2$ -CH $_3$ ), 5.21 (1H, m, O-CH-CH $_2$ -CH $_3$ ), 6.63-7.53 (10H, m, Ar-H protonları), 9.03, 9.22 (1H, iki yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.45, 13.24 (1H, iki yayvan singlet, triazol-NH protonu).

*3-(4-Klorofenilamino)-5-[1-(fenoksi)etil][1,2,4]triazol(27)*



S-Metil-4-klorofenilizotiyöronyum iyodür (10 mmol, 3.28g) ve  $\alpha$ -metilfenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.79g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 72      E.n. 175-180°C

Kromatografi      Sistem S $_1$  : Rf 0.49  
Sistem S $_2$  : Rf 0.62

Analiz      :      C $_{16}$ H $_{15}$ N $_4$ OCl için

Hesaplanan      C : 61.05      H : 4.80      N : 17.80

Bulunan      C : 61.03      H : 4.75      N : 17.57

UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) (log $\epsilon$ ) : 207.4 (4.13), 219.9 (omuz, 3.98), 263.0 (4.21).

UV (EtOH)  $\lambda$  (nm) ( $\log \epsilon$ ) : 207.4 (4.13), 219.9 (omuz, 3.98), 263.0

(4.21).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3279-3161 (N-H gerilim bandları), 3050

(Aromatik C-H gerilim bandı), 2977-2868 (Alifatik C-H gerilim bandları),

1655-1400 (C=N, C=C gerilim bandları), 1303 (C-N gerilim bandı), 1239

(C-O gerilim bandı), 1089 (1,2,4-Triazol), 838 (1,4-Disüstitüe benzen),

750,688 (Monosüstitüe benzen).

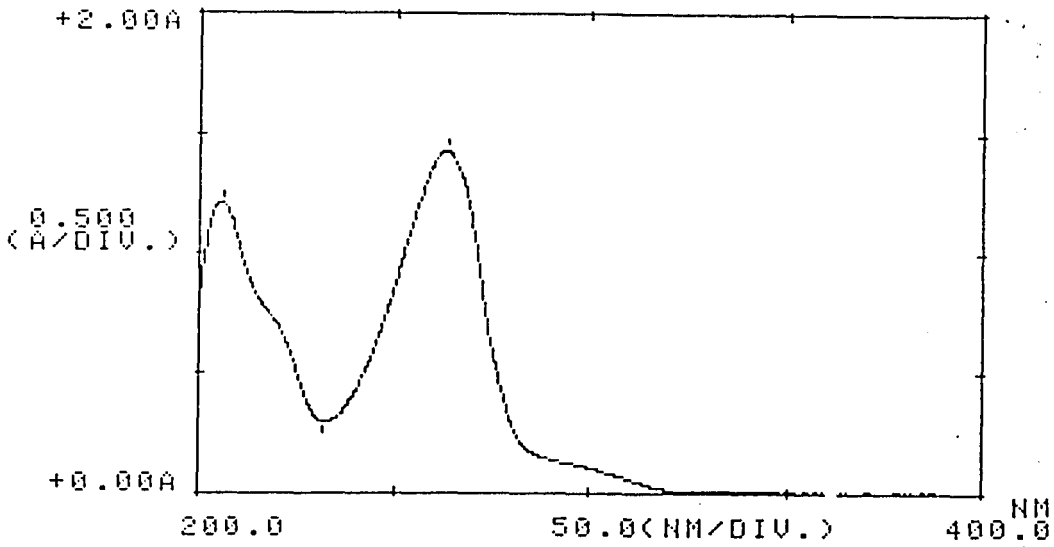
$^1\text{H-NMR}$ (250MHz)(DMSO- $d_6$ ) $\sigma$ (ppm) : 1.65 (3H, d; j:6.52, O-CH-  
CH<sub>3</sub>), 4.39(k), 5.56 (d) (1H, O-CH-CH<sub>3</sub>), 6.84-7.99 (9H, m, Ar-H  
protonları), 9.42 (1H, singlet, Ar-NH protonu), 10.41, 13.39 (1H, iki  
yayvan singlet, triazol-NH protonu).



(C-O gerilim bandı), 1091 (1,2,4-Triazol), 833 (1,4-Disübstitüe benzen), 749,688 (Monosübstitüe benzen).

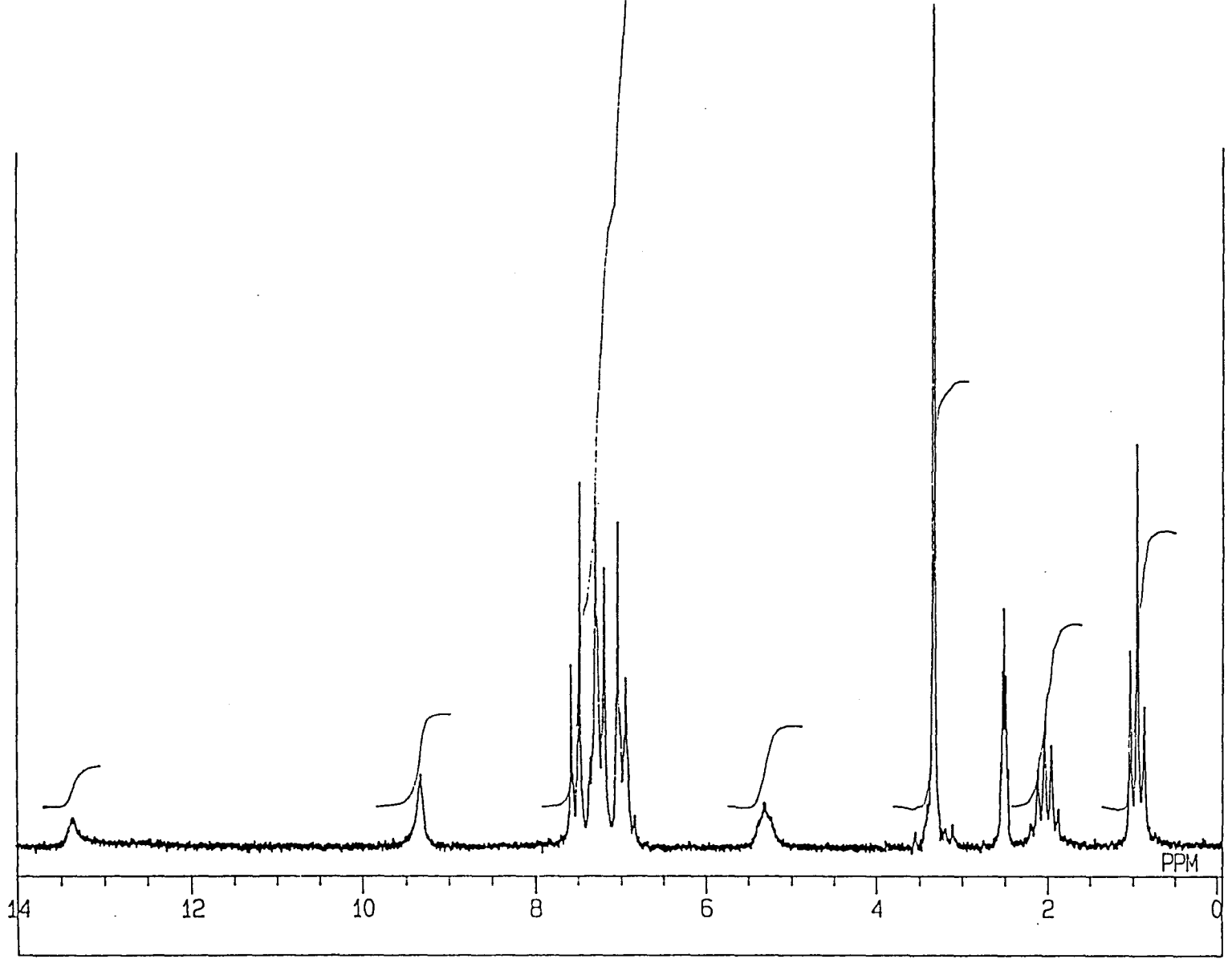
$^1\text{H-NMR}$  (90MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\sigma$  (ppm) : 0.93 (3H, t, O-CH-CH $_2$ -CH $_3$ ), 1.98 (2H, kuartet, O-CH-CH $_2$ -CH $_3$ ), 5.31 (1H, m, O-CH-CH $_2$ -CH $_3$ ), 6.93-7.34 (5H, m, fenoksi grubunun Ar-H protonları), 7.22 (2H, d; j:8.91, fenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.51 (2H, d; j:9.0, fenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 9.32 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu), 13.37 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

MASS (EI) m/z : 330 (M+2), 328 (M), 237 (%100), 236, 235, 234, 220, 205, 200, 191, 166, 152, 138, 126, 111, 102, 99, 94, 78, 77, 75, 69, 65, 63.

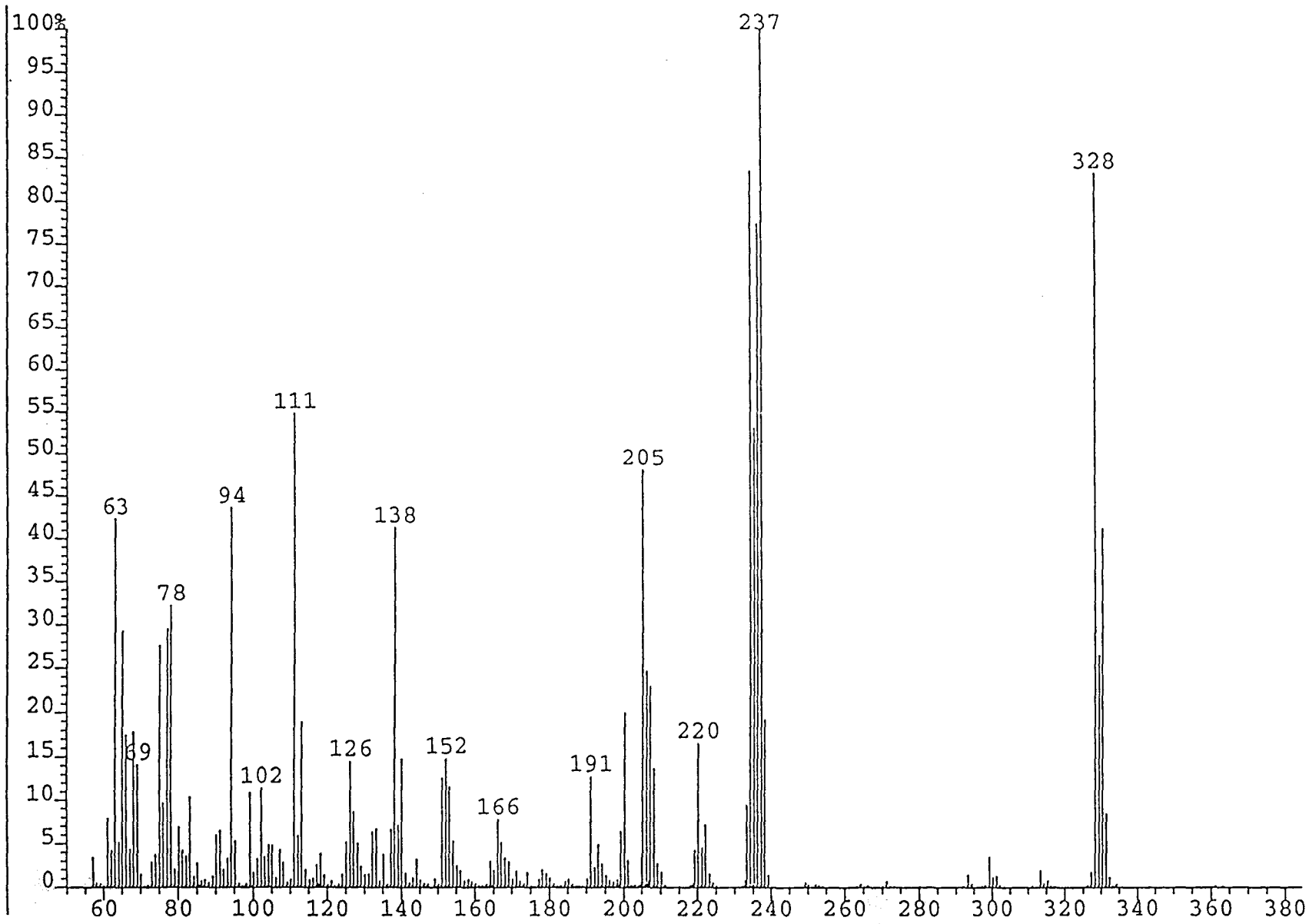


Şekil 51. Bileşik 28'e ait UV Spektrumu



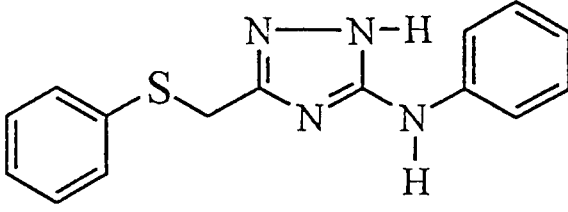


Şekil 53. Bileşik 28'e ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu





3-Fenilamino-5-feniltiyometil[1,2,4]triazol (29)



S-Metilfenilizotiyüronyum iyodür (10 mmol, 2.93) ve tiyofenoksi-asetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.77g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 75      E.n. 214-217°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.36  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.31

Analiz      :      C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S için

Hesaplanan      C : 63.80      H : 4.99      N : 19.84

Bulunan      C : 63.78      H : 4.82      N : 19.76

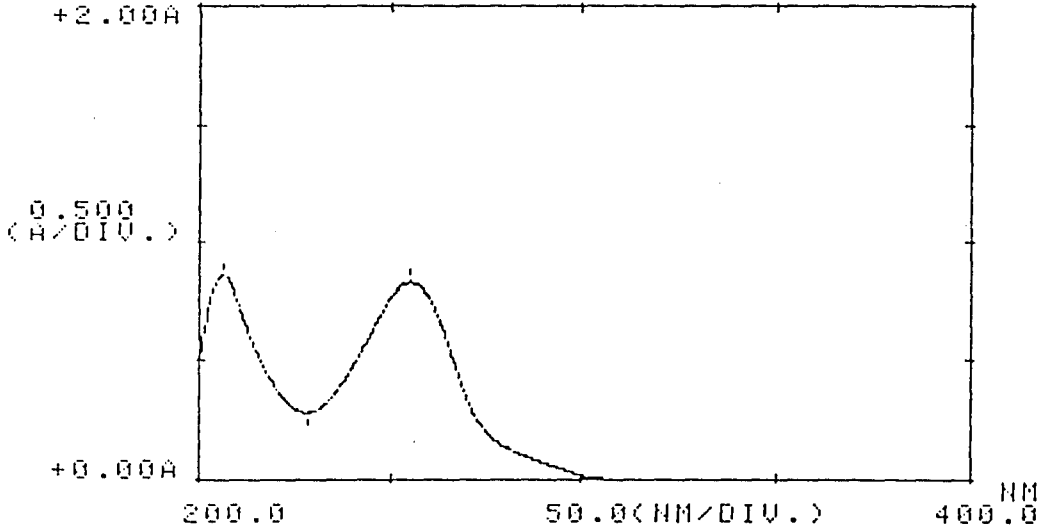
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 206.4 (4.28), 255.0 (4.26).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3275-3126 (N-H gerilim bandları), 3020 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974-2868 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1607-1414 (C=N, C=C gerilim bandları), 1322 (C-N gerilim bandı), 1063 (1,2,4-Triazol), 690 (C-S gerilim bandı), 740,686 (Monosüstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  :4.20 (2H, singlet, S- $\text{CH}_2$ -),  
6.77-7.51 (10H, m, Ar-H), 9.11 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu).

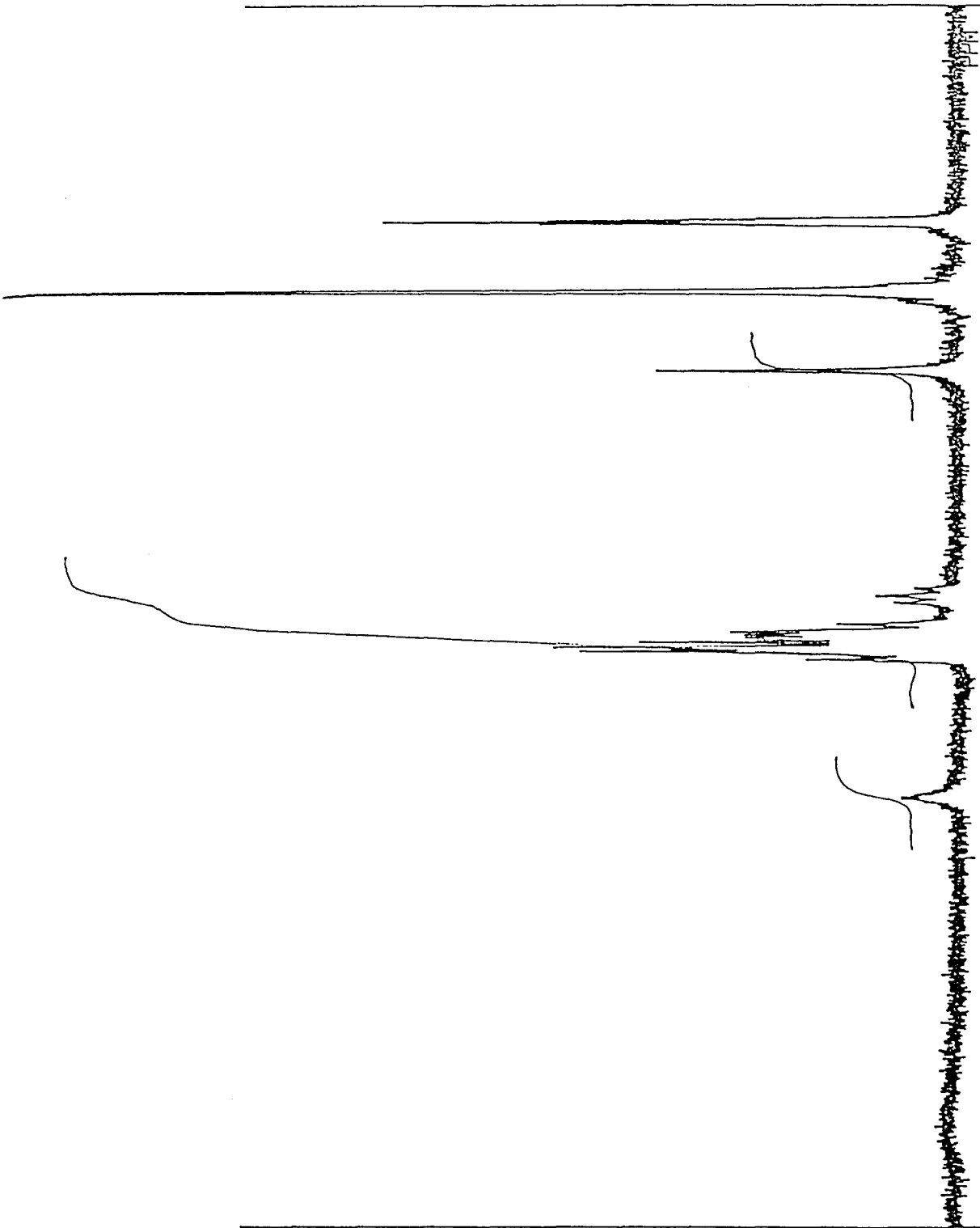
MASS (EI) m/z :283 (M+1), 282 (M), 174, 173 (%100), 145, 144,  
143, 119, 118, 110, 109, 104, 103, 92, 91, 78, 77, 66, 51.

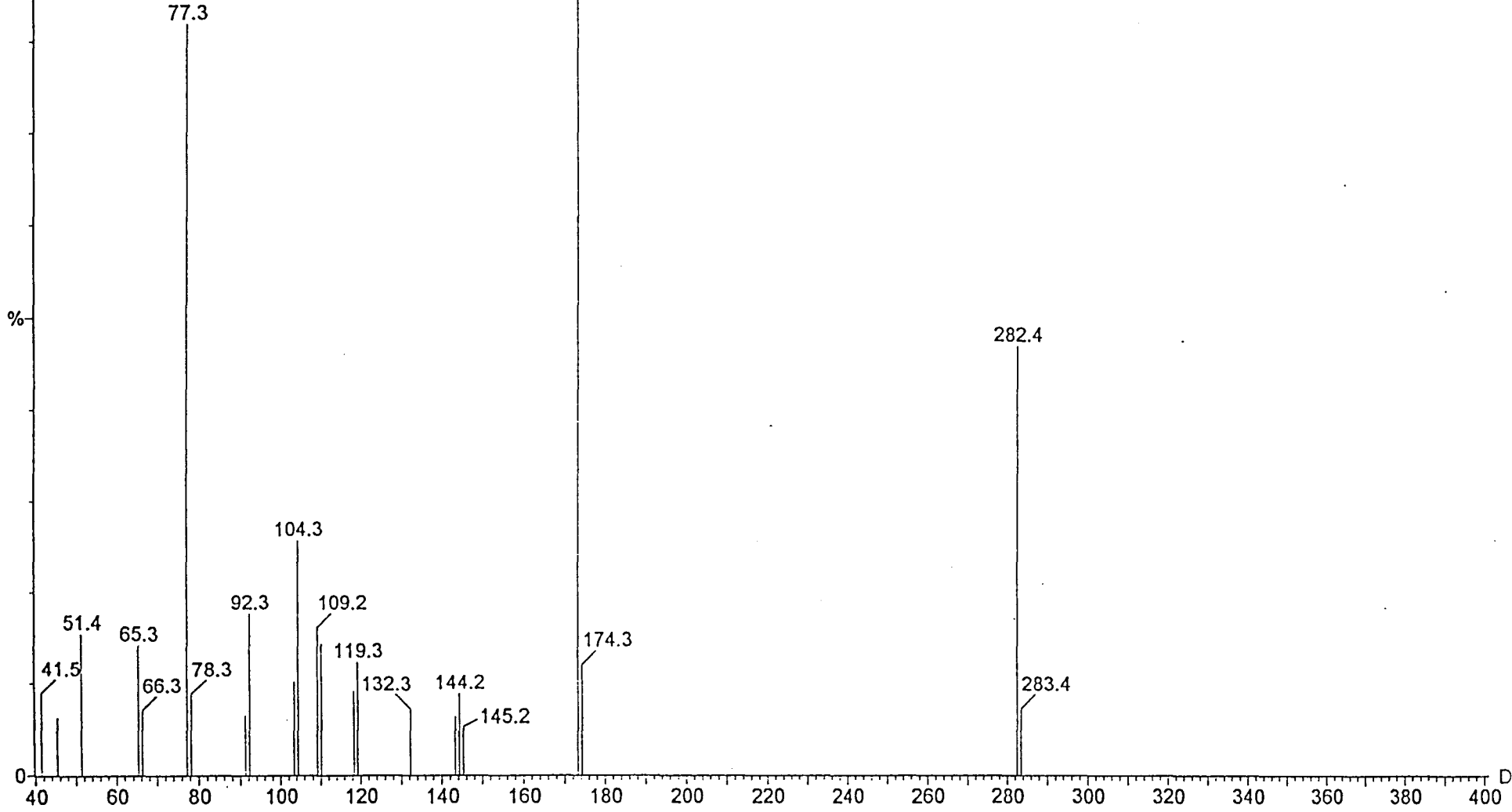
MASS (ES) m/z : 283.1 (%100).



Şekil 55. Bileşik 29'a ait UV Spektrumu

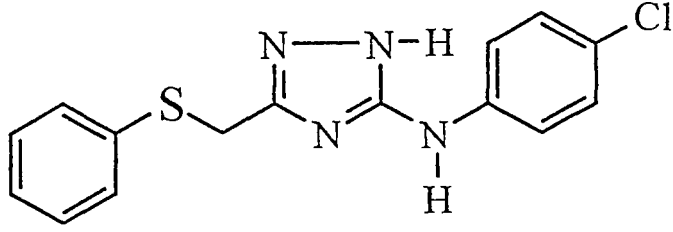






Şekil 58. Bileşik 29'a ait EI MASS Spektrumu

*3-(4-Klorofenilamino)-5-feniltiyometil[1,2,4]triazol (30)*



S-Metil 4-klorofenilizotiyoüronyum iyodür (10 mmol, 3.28g) ve tiyofenoksiasetik asit hidrazidi (10 mmol, 1.77g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 75      E.n. 229-230°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : R<sub>f</sub> 0.32

Analiz      :      C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>SCl için

Hesaplanan      C : 56.86      H : 4.13      N : 17.69

Bulunan      C : 56.76      H : 4.11      N : 17.73

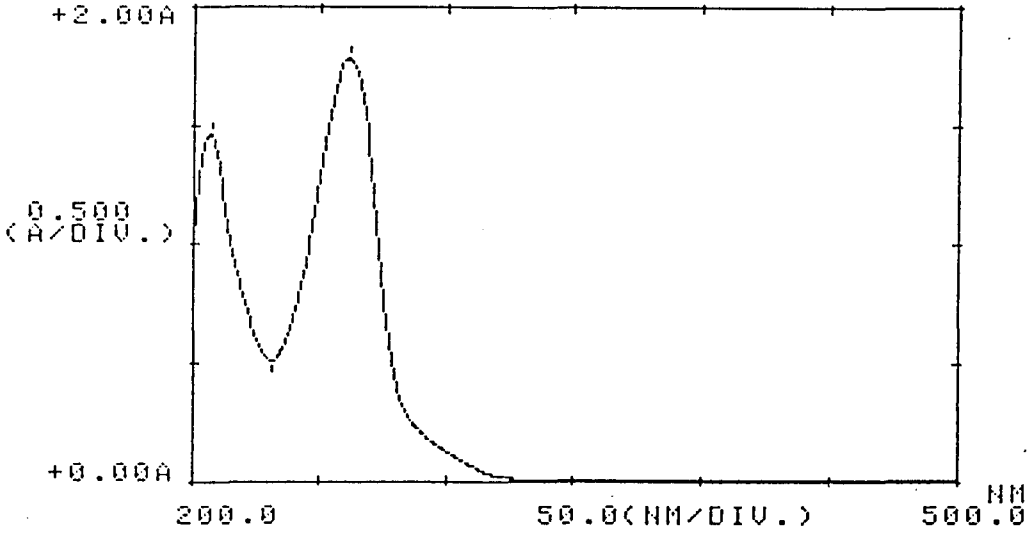
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 207.0 (4.41), 261.5 (4.49).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3281-3133 (N-H gerilim bandları), 3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2960-2856 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1615-1441(C=N, C=C gerilim bandları), 1340 (C-N gerilim bandı), 690 (C-S gerilim bandı), 1076 (1,2,4-Triazol), 827 (1,4-Disüstitüe benzen), 738, 698 (Monosüstitüe benzen).

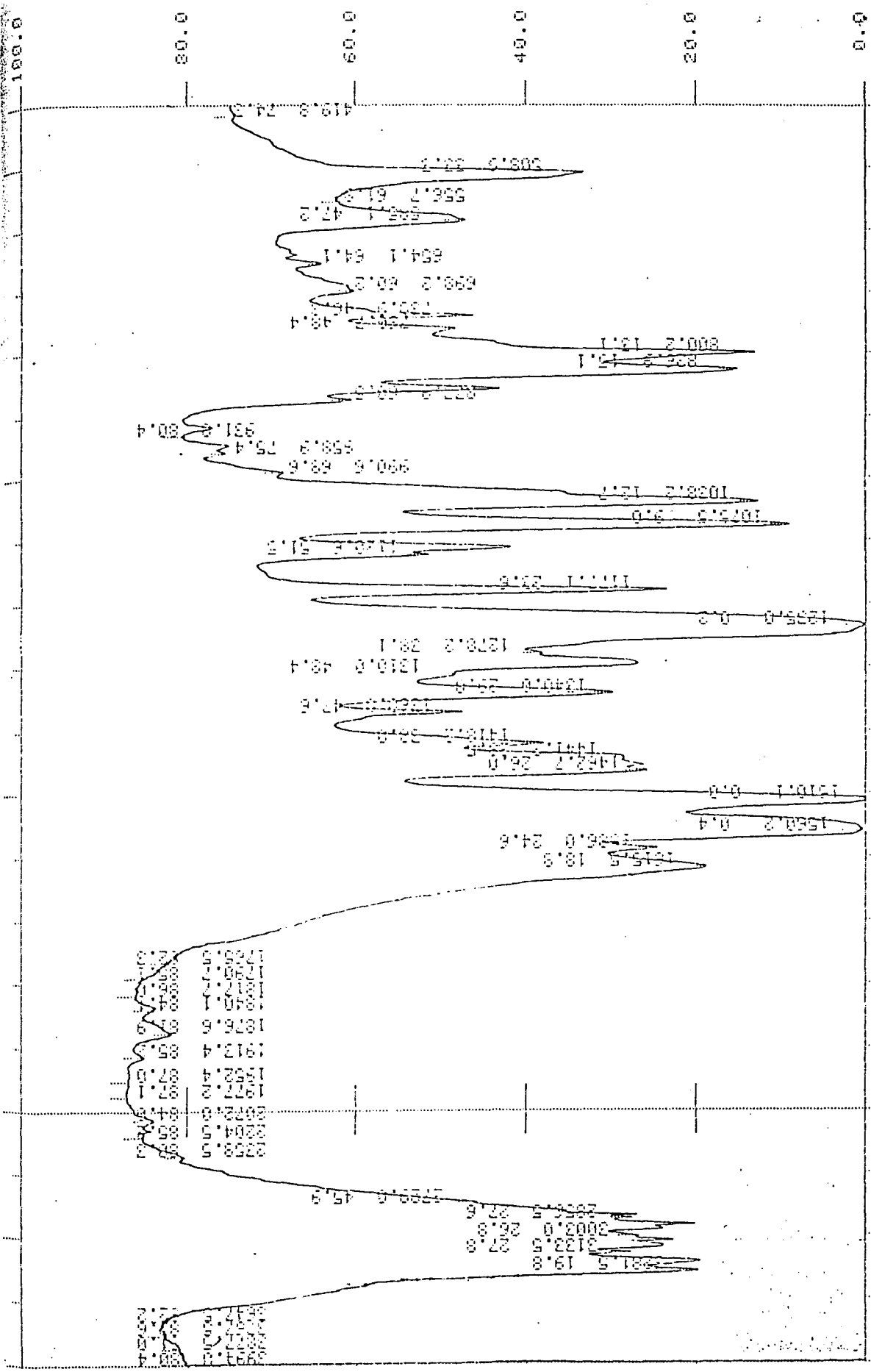
$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 4.198 (2H, singlet, S-CH<sub>2</sub>-), 7.11-7.55 (9H, m, Ar-H protonları), 9.14, 9.45 (1H, biri yayvan olmak üzere iki singlet, Ar-NH protonu), 12.45, 13.11 (1H, biri yayvan olmak üzere iki singlet, triazol-NH protonu).

MASS (EI) m/z : 318 (M+2), 317 (M+1), 316 (M), 209, 207 (%100), 179, 178, 153, 140, 138, 126, 113, 111, 110, 109, 102, 91, 77, 75, 65, 55, 51, 41.5.

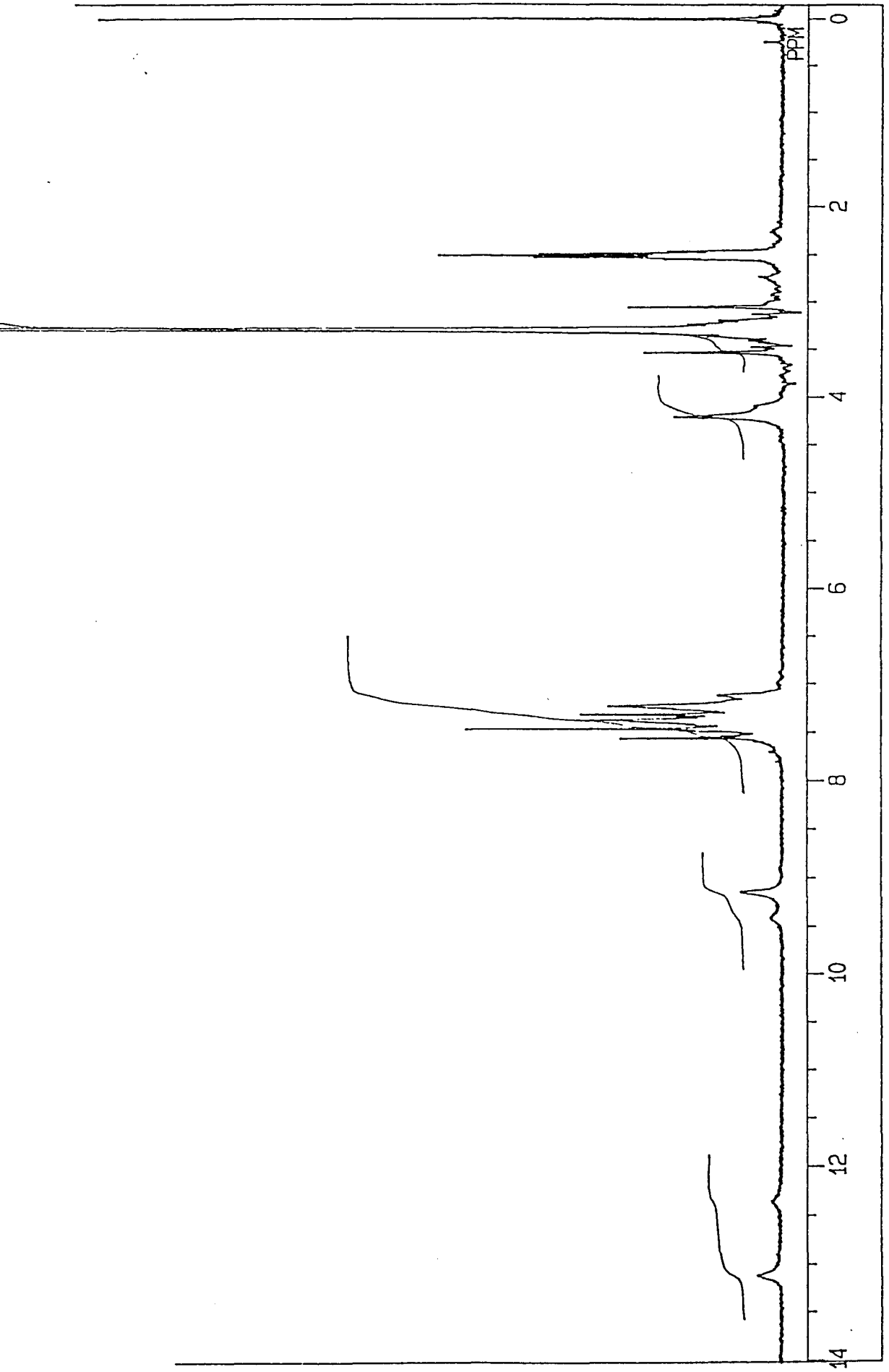
MASS (ES) m/z : 317 (%100).



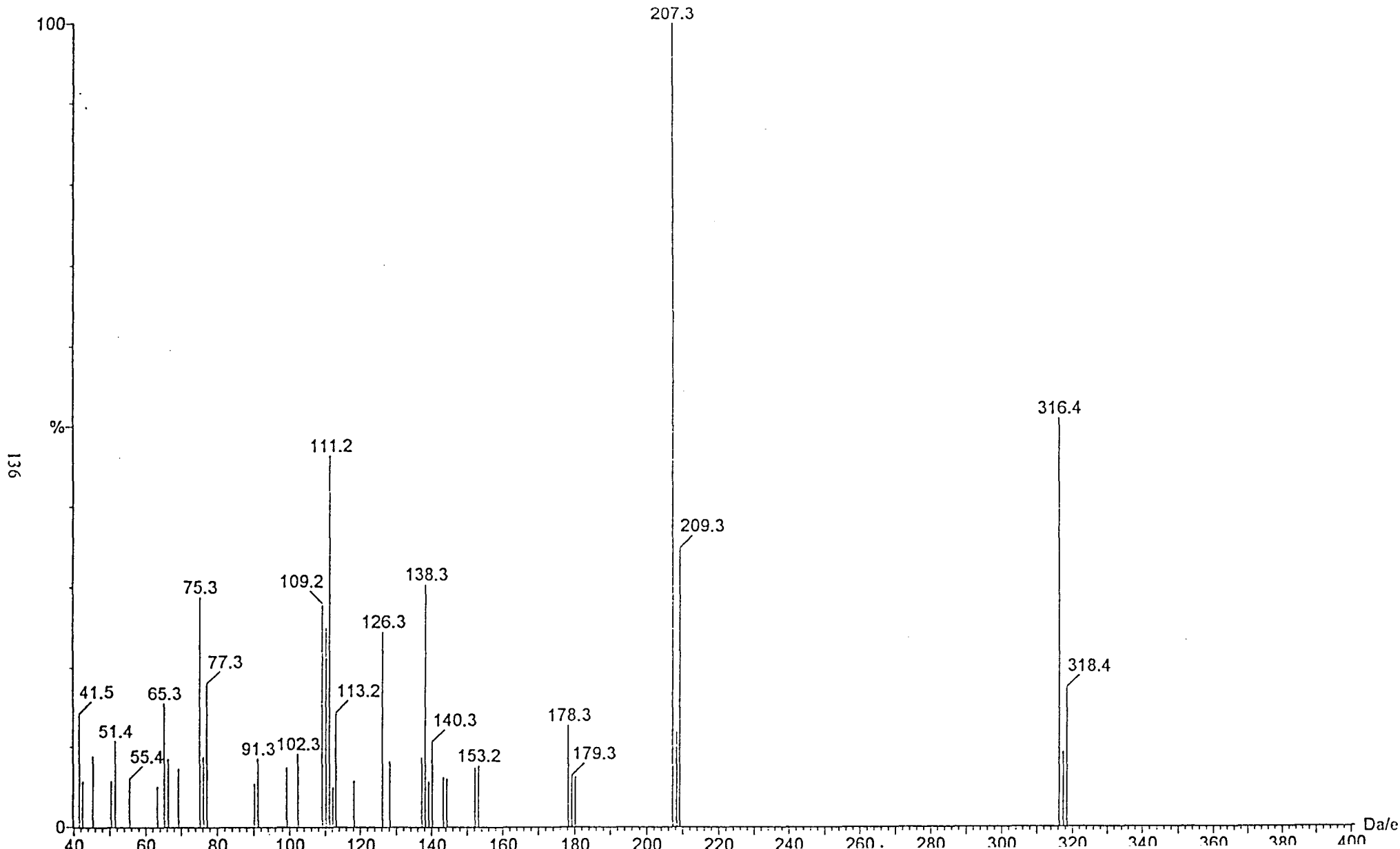
Şekil 59. Bileşik 30'a ait UV Spektrumu



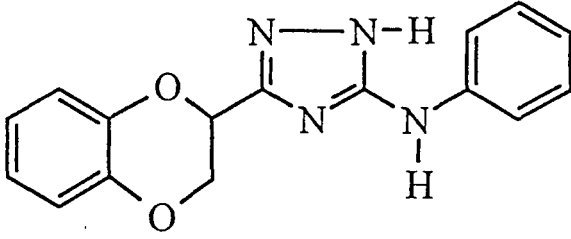




Şekil 61. Bileşik 30'a ait  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



*3-Fenilamino-5-benzo[1,4]dioksan-2-il[1,2,4]triazol (31)*



S-Metilfenilizotiyoüronyum iyodür (10 mmol, 2.93g) ve benzo[1,4]dioksan-2-karboksilik asit hidrazidi (10 mmol, 1.94g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 79 E.n. 173-176°C

Kromatografi Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.42  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.38

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için

Hesaplanan C : 65.29 H : 4.79 N : 19.04

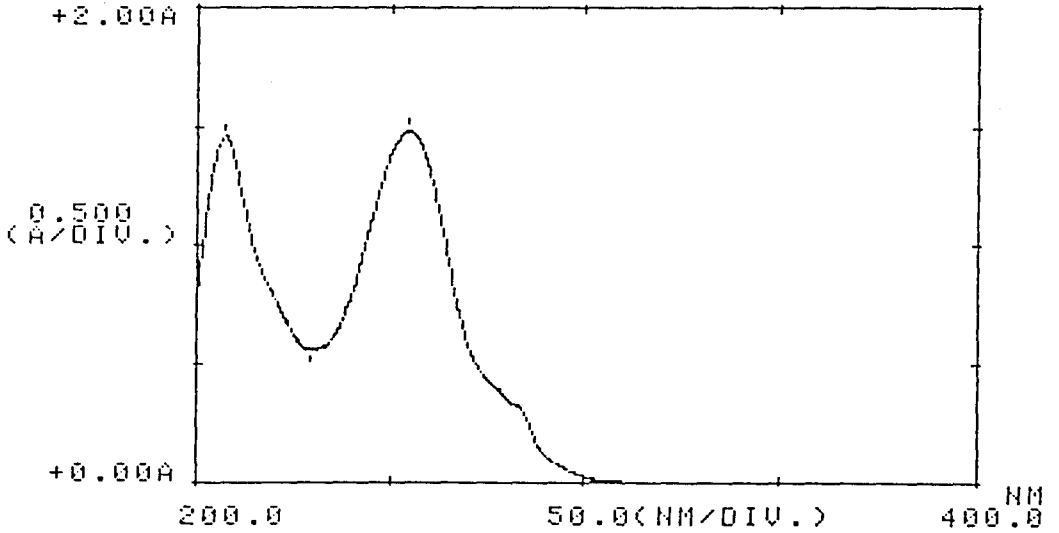
Bulunan C : 65.45 H : 4.65 N : 19.06

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 206.8 (4.01), 254.4 (4.02).

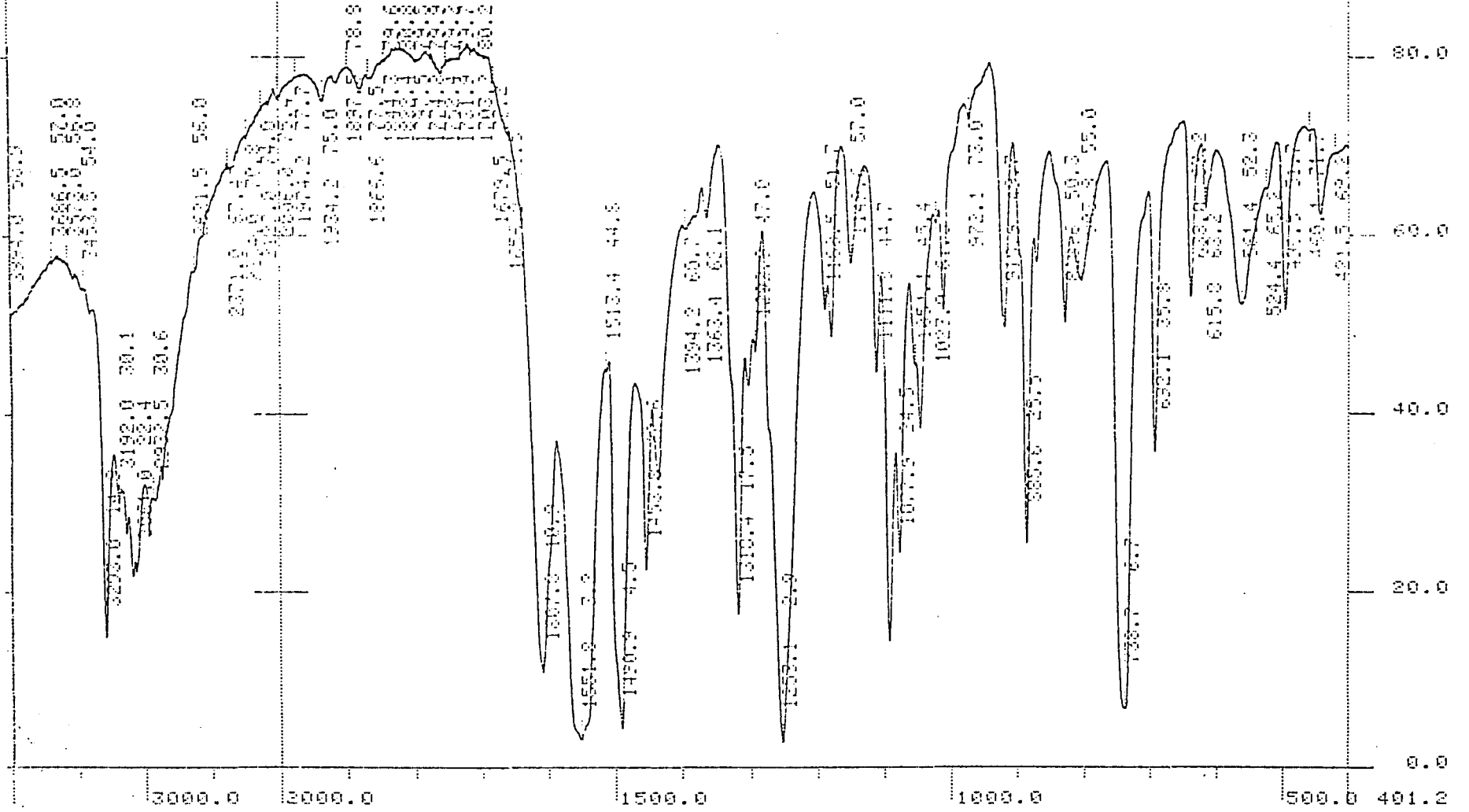
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3293-3192 (N-H gerilim bandları), 3061 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2932 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1608-1400 (C=N, C=C gerilim bandları), 1318 (C-N gerilim bandı), 1253 (C-O gerilim bandı), 1078 (1,2,4-Triazol), 739,692 (Monosübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 4.64-4.25 (2H, m, benzodioksan grubunun C(3)-H protonları), 5.35 (1H, m, benzodioksan grubunun C(2)-H protonu), 6.97-6.78 (5H, m, benzodioksan grubunun C(5)(6)(7)(8)-H protonları ve fenilamino grubunun C(4)-H protonu), 7.23 (2H, t, fenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 7.51 (2H, d; j:8.82Hz, fenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 9.29 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu), 12.79 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

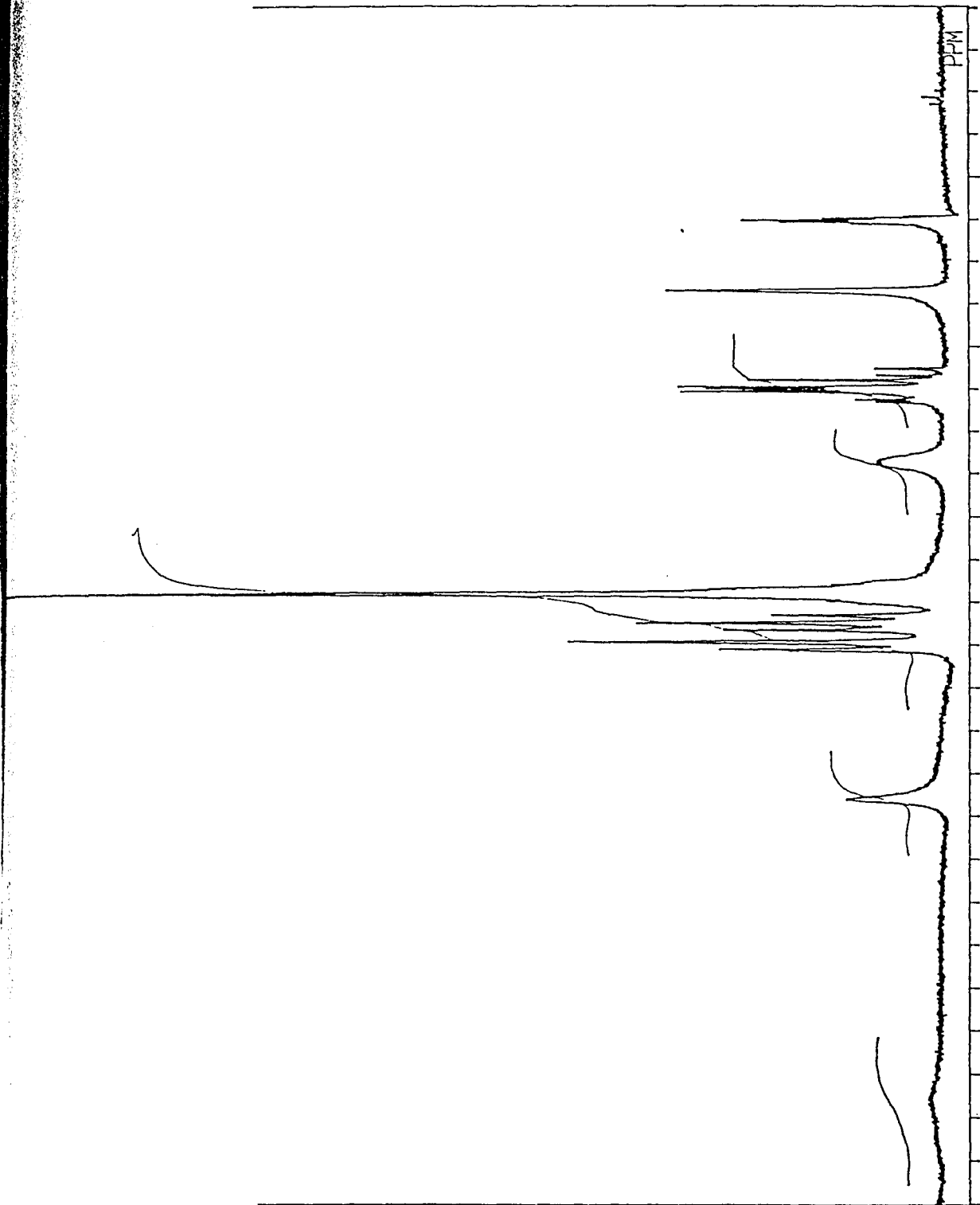
MASS (EI) m/z :295 (M+1), 294 (M) (%100), 266, 187, 186, 185, 157, 133, 104, 77, 52.

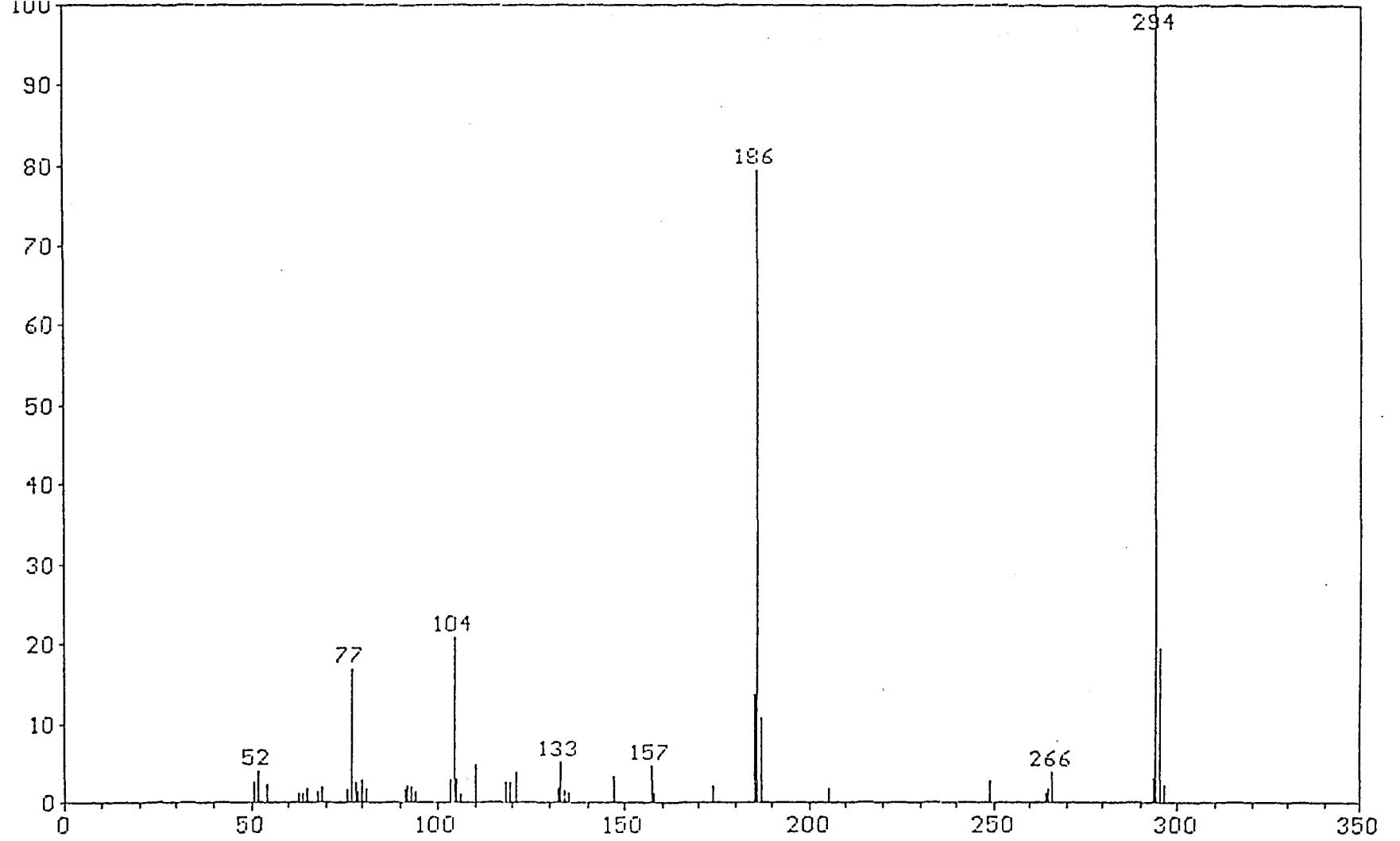


Şekil 63. Bileşik 31'e ait UV Spektrumu



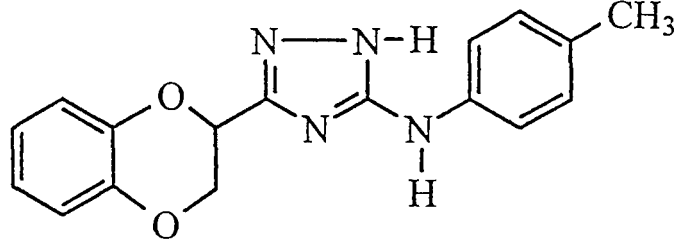
Şekil 64. Bileşik 31'e ait IR Spektrumu





Şekil 66. Bileşik 31'e ait EI MASS Spektrumu

*3-(4-Metilfenilamino)-5-benzo[1,4]dioksan-2-il[1,2,4]triazol (32)*



S-Metil-4-metilfenilizotiyouonyum iyodür (10 mmol, 3.08g) benzo[1,4]dioksan-2-karboksilik asit hidrazidi (10 mmol, 1.94 kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 78 E.n. 205-207°C

Kromatografi Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.49  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.36

Analiz : C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için

Hesaplanan	C : 66.22	H : 5.23	N : 18.17
Bulunan	C : 65.87	H : 4.99	N : 17.70

UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 205.8 (4.45), 256.2 (4.31).

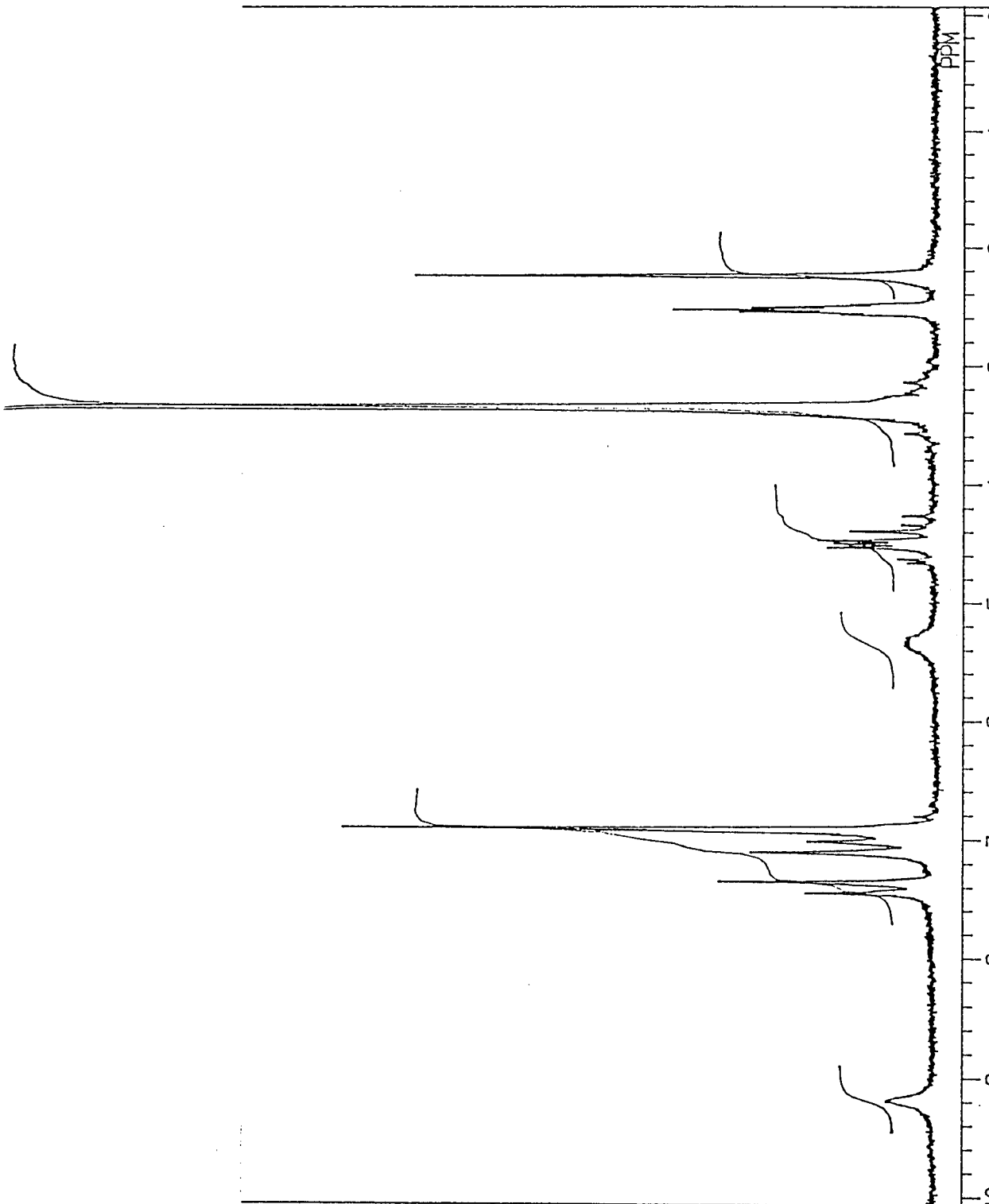
IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3219 (N-H gerilim bandı), 3089 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2975-2869 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1605-1450 (C=N, C=C gerilim bandları), 1313 (C-N gerilim bandı), 1257 (C-O gerilim bandı), 1079 (1,2,4-Triazol), 840 (1,4-Disubstitüe benzen).

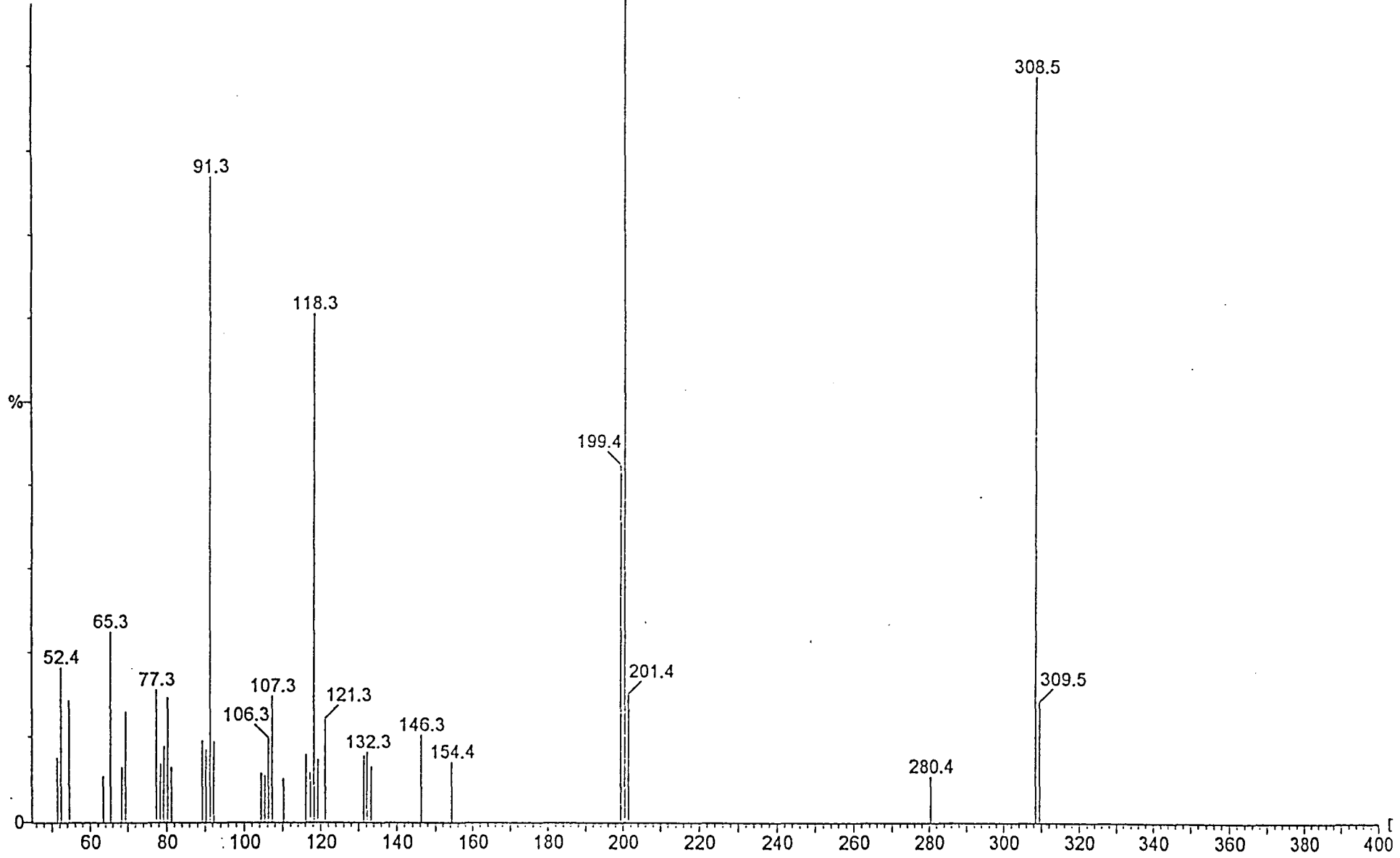


$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 2.23 (3H, singlet, fenilamino grubuna bağlı Ar-CH<sub>3</sub>), 4.25-4.61 (2H, m, benzodioksan grubunun C(3)-H protonları), 5.36 (1H, m, benzodioksan grubunun C(2)-H protonu), 6.90-6.95 (4H, m, benzodioksan grubunun C(5)(6)(7)(8)-H protonları), 7.05 (2H, d; j:8.19, 4-metilfenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.39 (2H, d; j:8.55, 4-metilfenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 9.18 (1H, yayvan singlet, Ar-NH protonu).

MASS (EI) m/z :309 (M+1), 308 (M), 280, 201, 200 (%100), 199, 154, 146, 121, 118, 107, 91, 79, 77, 65.

MASS (ES) m/z : 309 (%100).

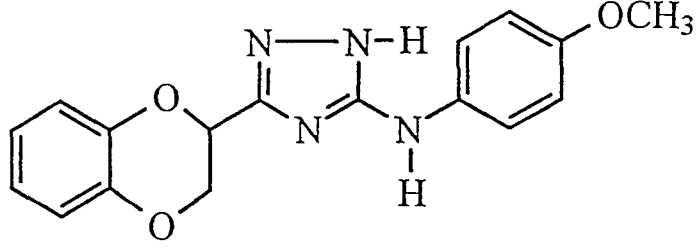




Şekil 68. Bileşik 32'ye ait EI MASS Spektrumu

3-(4-Metoksifenilamino)-5-benzo[1,4]dioksan-2-il[1,2,4]triazol

(33)



S-Metil-4-metoksifenilizotiyüronyum iyodür (10 mmol, 3.24g) ve benzo[1,4]dioksan-2-karboksilik asit hidrazidi (10 mmol, 1.94g) kullanılarak Yöntem H'da belirtildiği şekilde elde edildi.

Verim % 75      E.n. 165-168°C

Kromatografi      Sistem S<sub>1</sub> : Rf 0.38  
Sistem S<sub>2</sub> : Rf 0.61

Analiz      :      C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> için

Hesaplanan      C : 62.95      H : 4.97      N : 17.28

Bulunan      C : 62.84      H : 5.01      N : 17.11

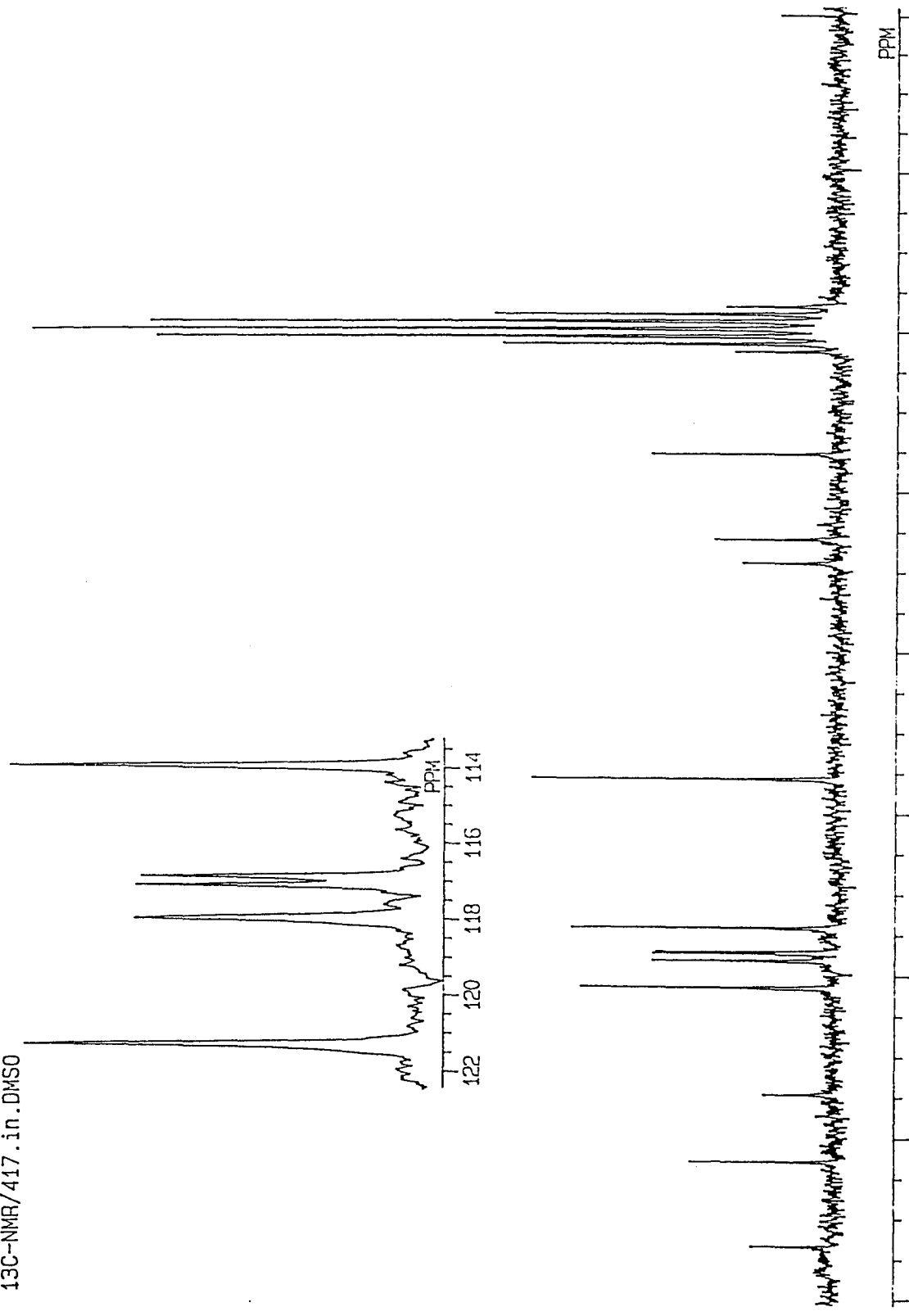
UV (EtOH) λ (nm) (logε) : 206.6 (4.25), 255.4 (4.15).

IR (KBr) ν<sub>maks</sub> (cm<sup>-1</sup>) : 3245-3184 (N-H gerilim bandları), 3094 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2986-2871 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643-1400 (C=N, C=C gerilim bandları), 1328 (C-N gerilim bandı), 1240 (C-O gerilim bandı), 1076 (1,2,4-Triazol), 831 (1,4-Disübstitüe benzen).

$^1\text{H-NMR}(90\text{MHz})(\text{DMSO-d}_6)\sigma(\text{ppm})$  : 3.70 (3H, singlet, fenilamino grubuna bağlı Ar-CH<sub>3</sub>), 4.30-4.48 (2H, m, benzodioksan grubunun C(3)-H protonları), 5.26-5.20 (1H, m, benzodioksan grubunun C(2)-H protonu), 6.81 (6H, m, fenilamino grubunun C(2)(6)-H ve benzodioksan grubunun C(5)(6)(7)(8)-H protonları), 7.41 (2H, d; j:9.09, fenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 9.01 (1H, singlet, Ar-NH protonu), 12.3 (1H, yayvan singlet, triazol-NH protonu).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50MG) (DMSO.d6)  $\sigma$  (ppm) : 153.354, 142.766, 134.500, 121.266, 117.968, 117.072, 116.848, 113.916, 95.531, 68.675, 65.723, 55.095, 42.309, 41.372, 40.456, 39.519, 38.583, 37.646, 36.710,

13C-NMR/417 .in. DMSO





<sup>1</sup>H-NMR(250MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)σ(ppm) : 2.23 (3H, singlet, fenilamino grubuna bağlı Ar-CH<sub>3</sub>), 4.25-4.61 (2H, m, benzodioksan grubunun C(3)-H protonları), 5.36 (1H, m, benzodioksan grubunun C(2)-H protonu), 6.90-6.95 (4H, m, benzodioksan grubunun C(5)(6)(7)(8)-H protonları), 7.05 (2H, d; j:8.19, 4-metilfenilamino grubunun C(2)(6)-H protonları), 7.39 (2H, d; j:8.55, 4-metilfenilamino grubunun C(3)(5)-H protonları), 9.18 (1H, yayvan singlet, Ar-NH).

### *2.3. Antimikrobiyal Etkilerin Araştırılması*

Araştırmalarda mikrotüp sulandırma (dilüsyon) tekniği ile MİK tayini yapılmıştır<sup>63</sup>. Antimikrobiyal etkisi test edilmek istenen maddenin DMSO içerisindeki 1000µg/ml'lik süspansiyonundan, 11 seri 1/2'lik dilüsyonları hazırlanmıştır. Kimyasal maddenin antibakteriyal etkisini araştırmak için dilüsyonlar, Nutrient broth (NB); antifungal etkisini araştırmak için maya broth içerisinde hazırlanmıştır.

Aktif haldeki bakteri kültürleri NB içerisinde, maya kültürleri ise maya broth içerisinde 10<sup>5</sup> hücre/ml olacak şekilde seyreltilmiştir. Mikrotüp dilüsyon tekniği ile MİK tayini için 96 çukurlu mikrotitrasyon pileytle kullanılmıştır. Bu amaçla mikrotitrasyon pileytin bir sırasını oluşturan 12 çukura X maddesinin 1000µg/ml'den başlayarak 0.9µg/ml'ye kadar olan 12 dilüsyon serisinden 100µl ilave edilmiş ve 12. çukura sadece 100µl çözücü konmuştur. Daha sonra bakteri veya maya kültüründen her bir çukura 100µl ilave edilerek pileytlar 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda bulanıklığın (mikroorganizma büyümesinin) görülmediği en düşük dilüsyon MİK olarak tayin edilmiştir. Kontrol maddesi olarak antibakteriyel etki için kloramfenikol, antifungal etki için flukonazol kullanılmıştır.



Tablo 1. Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri (MİK µg/ml)

Bileşik	C.parapisilosus	T.globrata	C.albicans	E.coli	Ps.aeroginosa
1	125	250	250	62.5	62.5
2	125	125	125	62.5	62.5
3	62.5	62.5	31.25	62.5	31.25
4	125	125	125	125	62.5
5	125	125	125	62.5	62.5
6	62.5	62.5	62.5	31.25	62.5
7	62.5	62.5	125	31.25	62.5
8	125	125	125	31.25	31.25
9	125	125	125	62.5	62.5
10	125	125	125	62.5	125
11	250	250	125	62.5	125
12	125	125	250	125	125
13	125	125	125	250	250
14	125	125	125	125	125
15	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
16	125	125	125	250	250
17	250	250	125	125	125
18	62.5	125	125	62.5	125
19	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
20	125	125	125	62.5	125
21	125	125	125	125	125
22	125	125	125	250	125
23	125	125	125	62.5	125
24	62.5	125	125	125	125
25	62.5	62.5	62.5	62.5	125
26	250	125	125	62.5	31.25
27	125	125	125	125	125
28	125	125	125	62.5	125
29	125	125	125	125	125
30	125	125	125	62.5	125
31	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
32	125	125	125	62.5	125
33	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
34	125	125	125	62.5	62.5
Flukonazol	62.5	15.6	0.9	62.5	62.5
Kloramfenikol	62.5	31.25	31.25	0.9	15.6

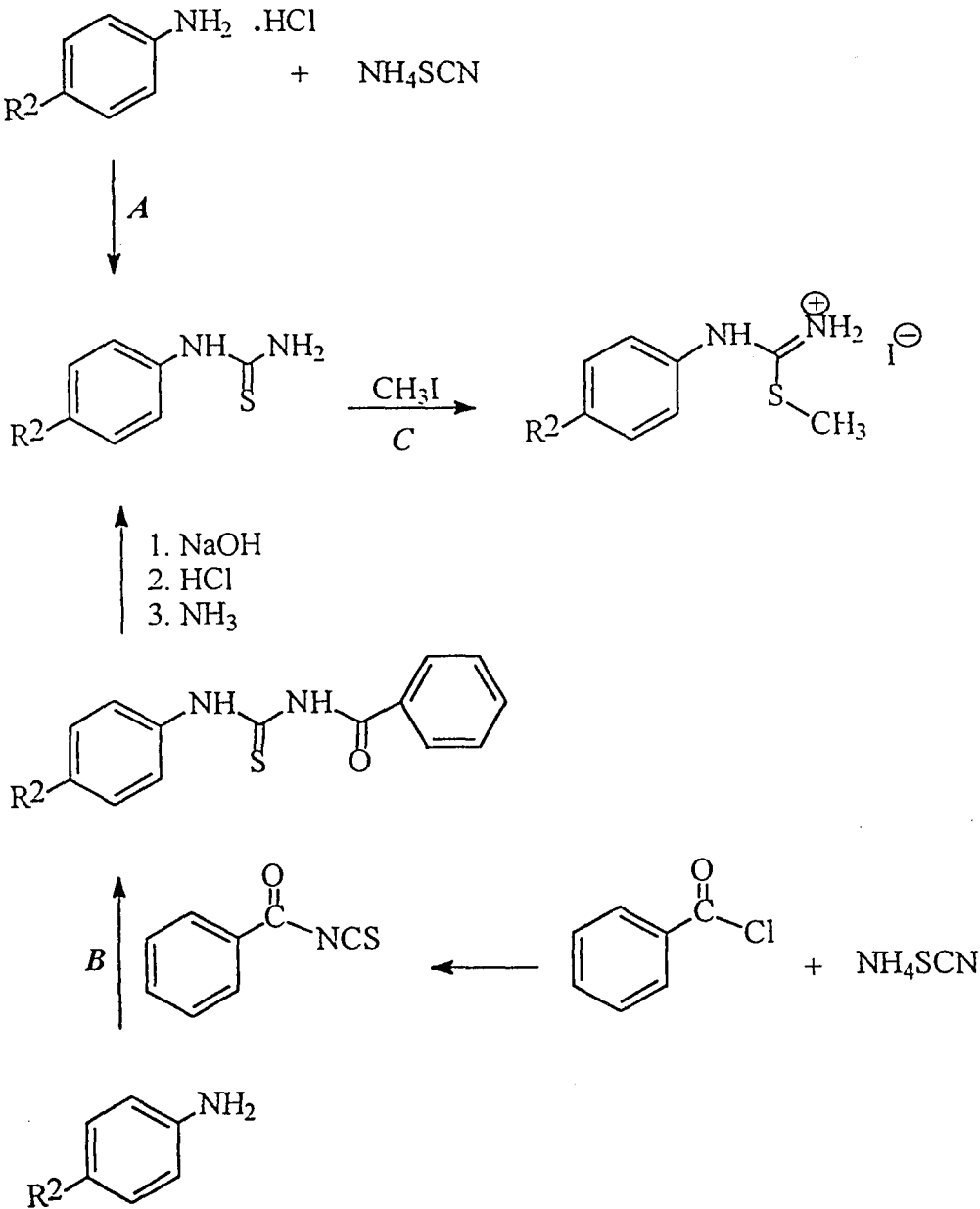


### 3. SONUÇ VE TARTIŞMA

#### 3.1. Bileşiklerin Sentezi

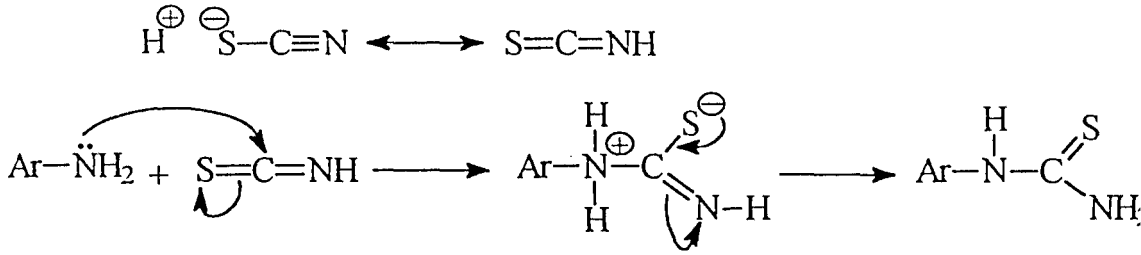
##### 3.1.1. Ariltiyöre türevlerinin sentezi

Sentez çalışmalarımızda kullandığımız ilkel maddeler olan riltiyöre türevlerini iki ayrı yöntemle hazırladık.

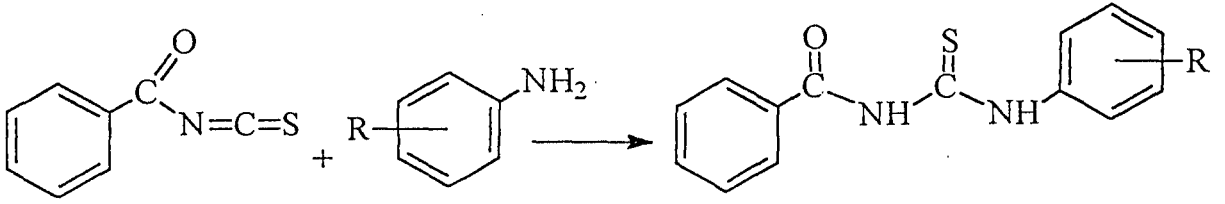
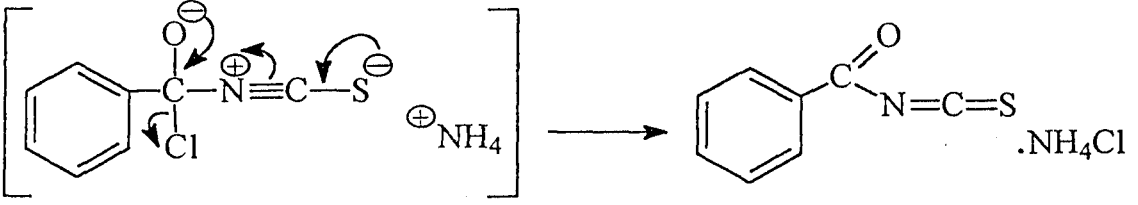
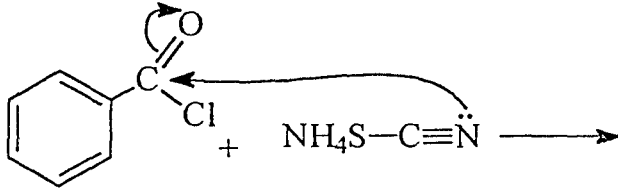


İlk uygulanan yöntemde, anilin türevi sulu ortamda ekivalan miktar hidroklorik asit ve amonyum tiyosiyanat ile 10 saat kaynar su banyosunda ısıtılmıştır. Reaksiyon karışımının soğutulması ile tiyoüre türevi kristallenmiştir. Bu yöntem, veriminin düşük olmasına rağmen kolay uygulanabilir bir işleme dayanır ve kolayca bulunabilen veya basit reaksiyon işlemleriyle her laboratuvar şartlarında hazırlanabilen anilin türevleri için uygundur. Çalışmalarımızda anilin, p-toluidin ve p-bromoanilin'den hareketle sentezlediğimiz tiyoüre türevleri için bu yöntemi uyguladık. Bu yöntemde oluşan reaksiyon dizisinin mekanizmasını aşağıdaki gibi önerebiliriz.

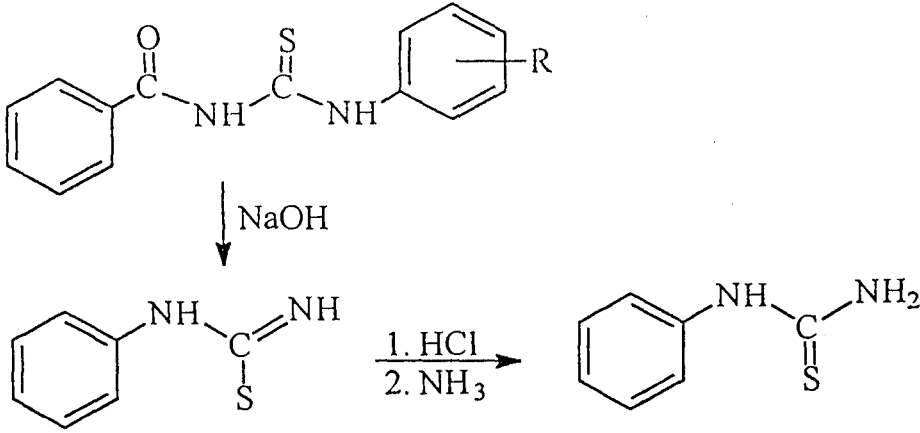
Amonyum tiyosiyanata hidroklorik asidin etkisi ile oluşan tiyosiyamik asidin oldukça aktif bir yapı olduğu bilinmektedir ve reaksiyonlarda in situ olarak hazırlanır. Bu bileşik tautomerik bir yapıya sahiptir.



Ariltiyoüre sentezinde uyguladığımız diğer yöntemin ana hatları şöylece verilebilir. Benzoil klorür ile amonyum tiyosiyanat arasındaki süstitüsyon reaksiyonu sonucunda in situ olarak benzoil-isotiyosiyanat oluşturulmuş, ortama aromatik amin ilavesiyle hemen hemen kantitatif verimle N-benzoil-N'-ariltiyoüre türevleri elde edilmiştir.



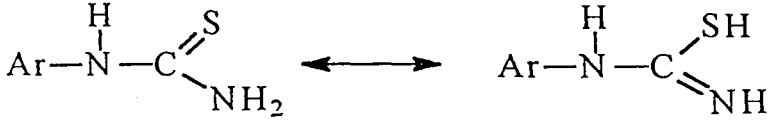
Elde edilen N-benzoil-N'-ariltiyöre türevleri %10 sodyum hidroksit çözeltisi ile beş dakika kaynatılarak hidroliz edilmiştir. Ortamın önce asitlendirilmesi, daha sonra da amonyakla nötralize edilmesi sonucunda ariltiyöre türevleri %70-95 verimle elde edilmişlerdir.



4-Metoksifeniltiyöre ve 4-klorofeniltiyöre türevlerinin hazırlanmasında bu ikinci metodu kullandık.

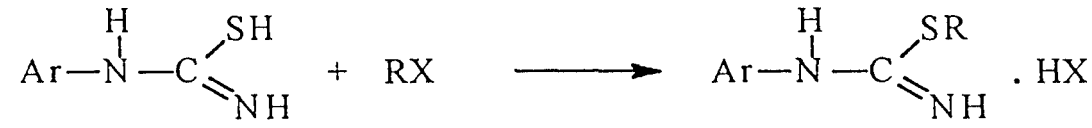
Tiyöre türevlerinde, yukarıdaki reaksiyon denkleminde de görüldüğü gibi tiyon-tiyol dengesi bulunmaktadır<sup>23</sup>.



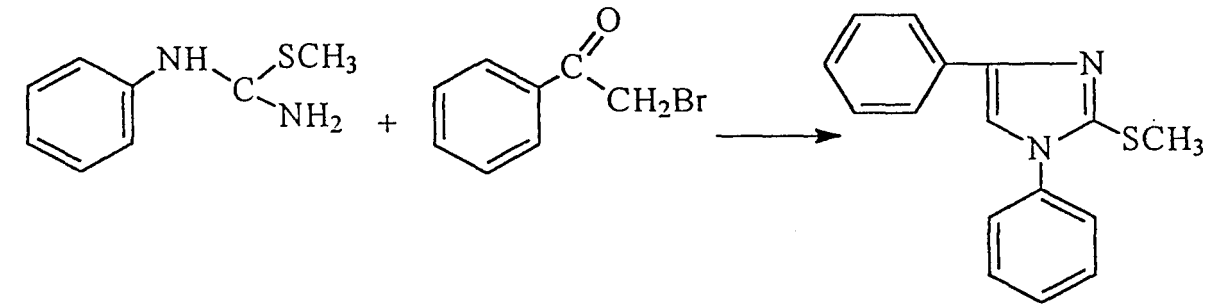


Bazik ortamda tiyol yapısını tercih ederken, nötr ve asidik ortamda iyon yapısında bulunur. Bu durum tiyoürelerin yüksek kimyasal reaktivitelerinin bir bakıma açıklaması sayılabilir.

Tiyoüre türevleri metanol veya aseton gibi bir çözücü içerisinde alkil halojenürlerle etkileştirilmeleri sonucunda S-alkilpsödotiyoüreler elde edilir<sup>26</sup>. Geçiş ürünü olarak kullanılacakları durumlarda alkil halojenür olarak metiliyodür kullanılır. Çünkü oluşan S-metilpsödotiyoürenin S-metil grubu kolayca kopabilir ve oluşan metilmerkaptan'ın uçucu olması nedeniyle ortamdaki tamamen uzaklaşabilir.



Süstitüsyonun azotlar üzerinden olmayıp, öncelikle kükürt üzerinden olması, kükürtün polarizabilitesine bağlanabilir. Reaksiyon şartlarının zorlanması ile azotlar üzerinden de süstitüsyon reaksiyonları gerçekleşebilir. Örneğin S-metilfenilpsödotiyoüre'nin fenasilbromür ile reaksiyonunda süstitüsyon reaksiyonu azotlar üzerinden yürümüştür<sup>66</sup>.

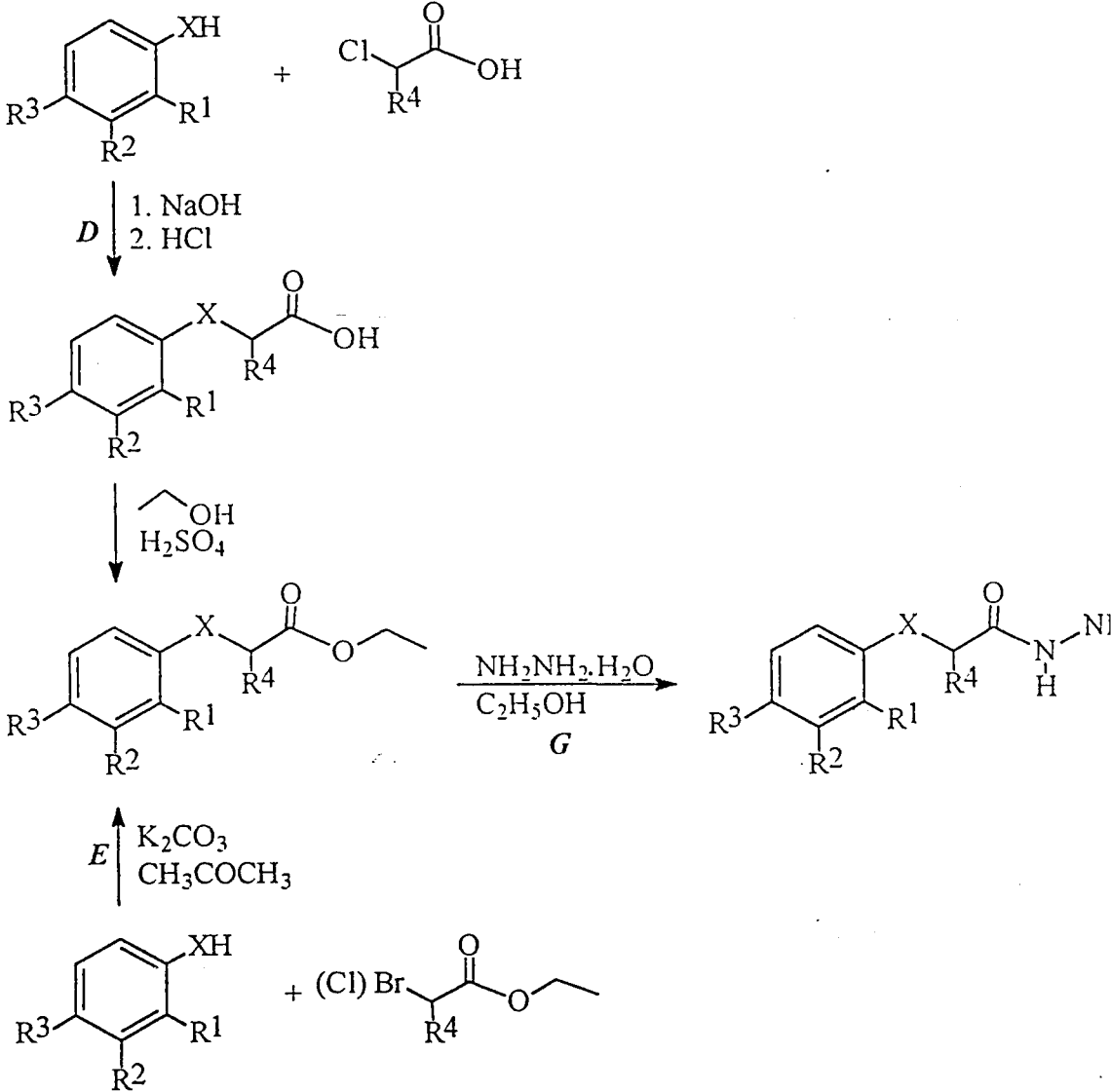


### 3.1.2. Açıl hidrazid türevleri

Çalışmalarımızda başlangıç maddesi olarak kullandığımız açıl hidrazidlerini, bileşiklerin yapılarını göz önüne alarak iki gruba ayırabiliriz :

A. Ariloksiasetil hidrazidleri

B. Benzo[1,4]-dioksan-2-karboksi hidrazidi

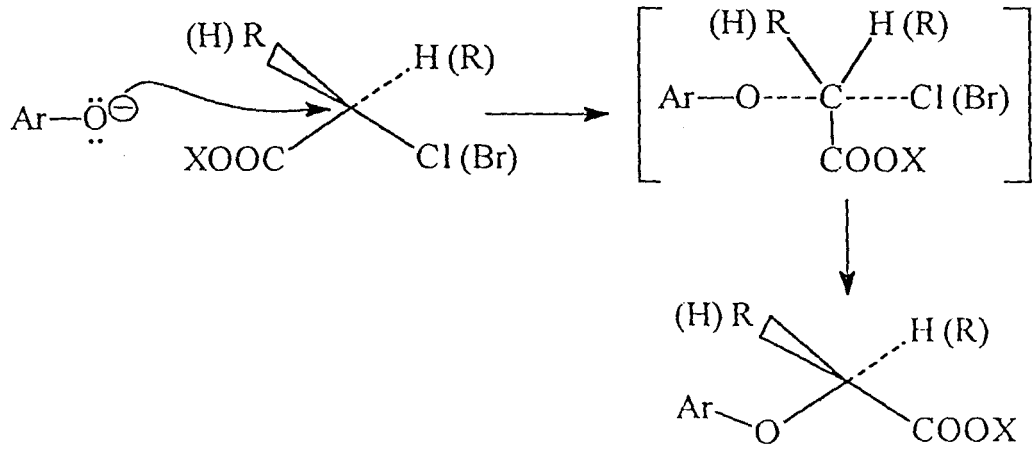


Hidrazid türevlerinin hazırlanması iki basamakta incelenebilir.



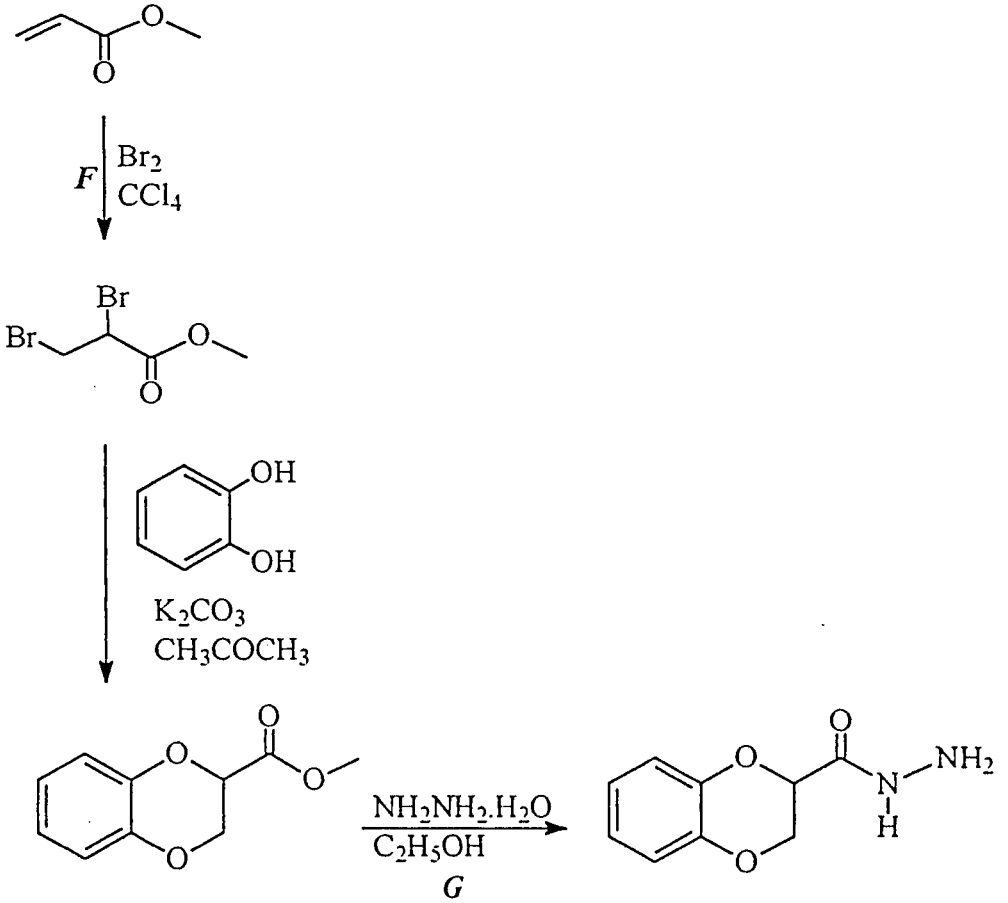
## Esterlerin Eldesi

Etil ariloksiasetat türevlerine ulaşmak için her ikisi de Williamson ester sentezine dayanan iki ayrı metod uygulanmıştır. Birinci methodda fenol türevi iki ekivalan miktarda sodyum hidroksit içeren sulu ortamda klorasetik asit ile önce fenoksiasetik aside çevrilmiş, sonra da etanol ile sülfürik asit katalizörlüğünde esterleştirilmişlerdir. İkinci methodda fenol türevi aseton içerisinde etil asetat ile, baz olarak potasyum karbonat kullanılarak reaksiyona sokulmuştur.



Uygulanan her iki methodda da bazik ortamda oluşan fenoksid ile ester halojenürü arasındaki reaksiyonun bir nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu olduğu söylenebilir.

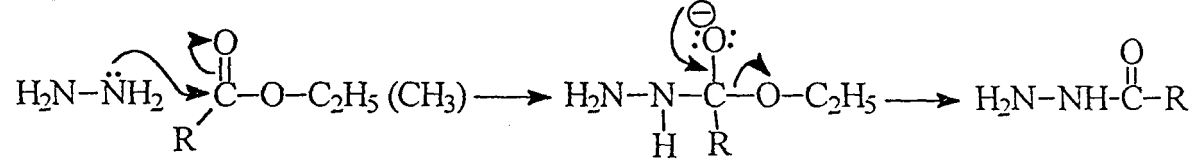
Benzo[1,4]-dioksan-2-karboksihidrazid'in ilkel maddesi olan metil benzodioksan-2-karboksilat, benzokateşinin metil 2,3-dibromopropiyonat ile aseton içerisinde potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokulması ile sentezlenmiştir.



### *Esterlerden açilhidrazidlerinin eldesi:*

Yukarıda belirtilen bütün esterler aynı işlemle açilhidrazidlerine dönüştürülmüşlerdir. Etanol içerisinde yapılan reaksiyonlarda hidrazidleme ajanı olarak hidrazinhidrat kullanılmıştır. Reaksiyonlarda diaçil hidrazid oluşumunu engellemek için hidrazin miktarı ester miktarının iki ekivalantı katı olarak alınmıştır. Deneylemiz sırasında ya otuz dakikaya kadar kaynatma işlemi ya da oda sıcaklığında uzun süre karıştırma işlemi uygulanmıştır. Bu durum göz önüne alındığında ester bileşiklerinin reaksiyon için oldukça aktif oldukları söylenebilir. Esterlerde  $\alpha$ -konumundaki elektron çekici fenoksi kalıntılarının etkileri karbonil grubunun polarizasyonunu kolaylaştırır.

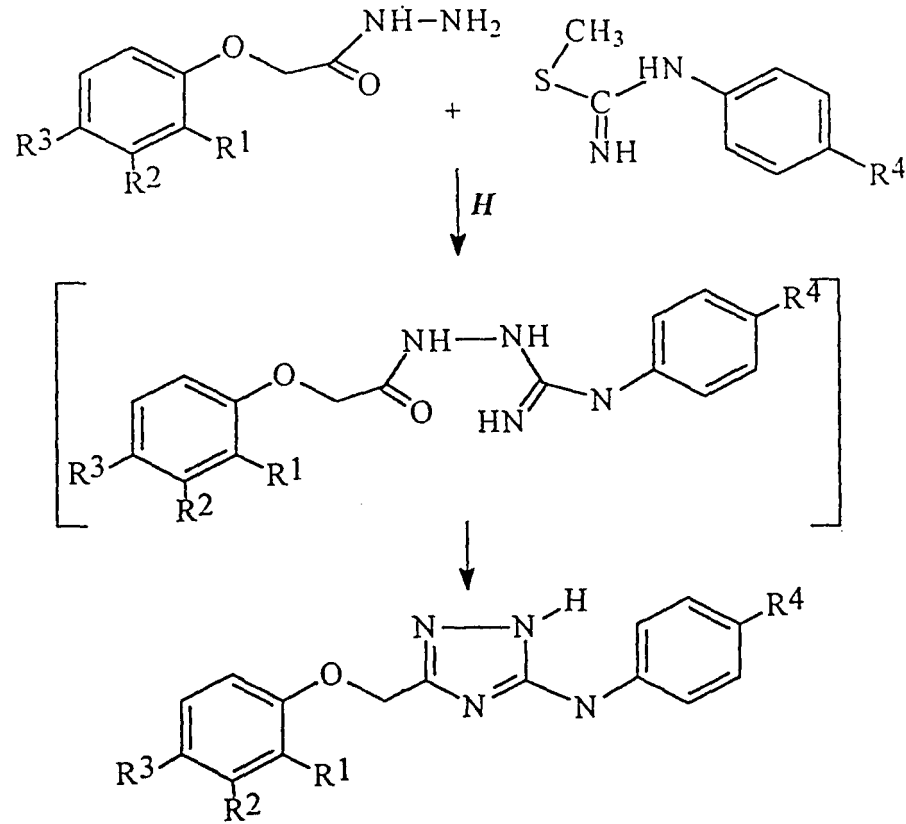
Oldukça bazik bir madde olan hidrazin'in azotlarından birisinin elektron çifti, esterin karbonil karbonuna atak ederek bir oksanion intermedieti oluşturur. Alkoksi grubunun kaybedilmesi ile açıl hidrazidi oluşur.



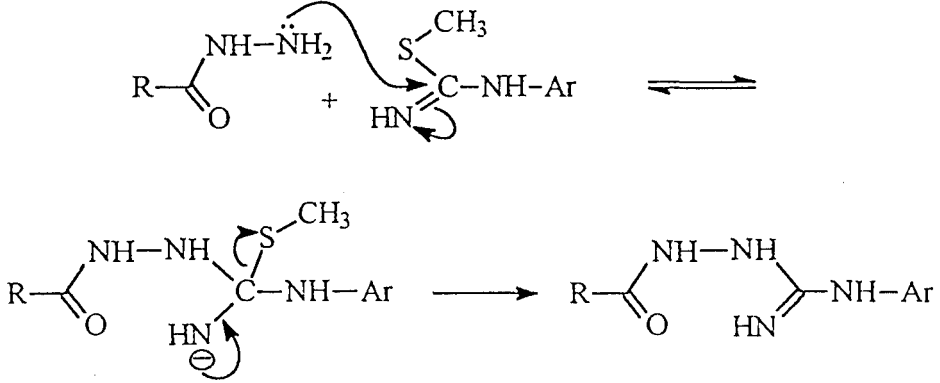
Oluşan açıl hidrazidindeki karbonile bağlı olmayan azotun da karbonilin etkisi ile hidrazininkinden daha zayıf bazik özellik kazanması ve aynı zamanda ortamda aşırı hidrazinin bulunması açıl hidrazidine ikinci bir açıl grubunun bağlanmasını engellemektedir.

### 3.1.3. 3-Arilamino-5-süstitüe triazol türevlerinin sentezleri

Çalışma konumuzu oluşturan 3-arilamino-5-süstitüe triazol türevlerinin sentezi için başlangıç maddeleri olarak açıl hidrazidleri ve S-metilarilizotiyoüre türevleri kullanılmıştır.

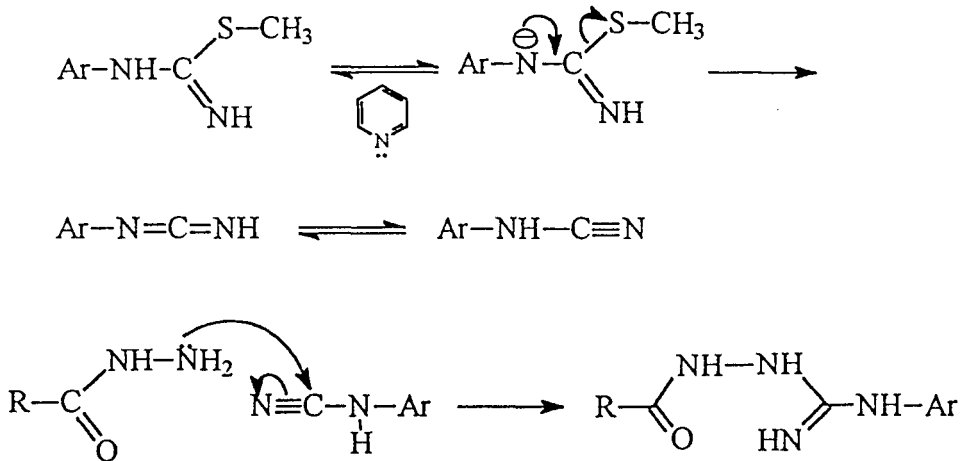


Reaksiyon, iki başlangıç maddesinin piridin içerisinde kaynatılması ile yapılmıştır. Reaksiyonun bitiş zamanı, reaksiyon sırasında açığa çıkan metilmerkaptanın kokusunun kaybolması ile belirlenmiştir. Bu süre genellikle 2 ile 4 saat arasında bulunmuştur. Reaksiyonda öncelikle hidrazidin S-metilarilizotiyöüre'ye etki etmesi ile metilmerkaptan'ın ayrılması sonucu açıl aminoguanidin oluşması basamağının gerçekleştiği söylenebilir.

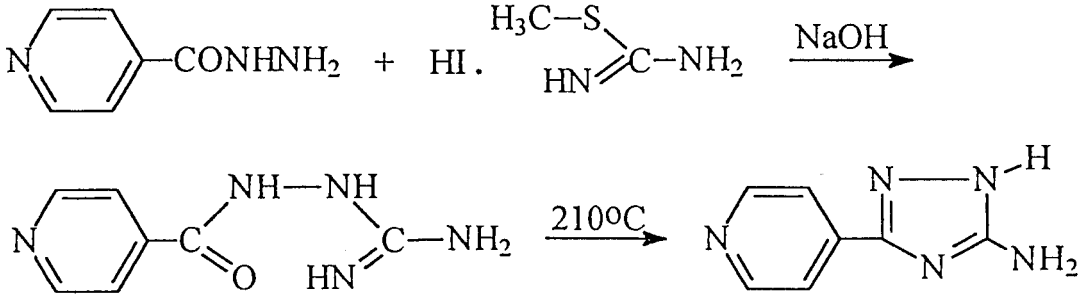


Reaksiyonun bu basamağı için iki genel mekanizma önerilebilir. Birinci mekanizma hidrazidin, izotiyöüre ile  $SN^2$  mekanizmasına göre bir katılma, daha sonra eliminasyonla ürünün oluşması şeklinde gösterilebilir.

Diğer mekanizmada, öncelikle bazik ortamın etkisiyle metilmerkaptan eliminasyonu sonucu siyanamid ara ürününün oluştuğu, daha sonra siyanamide hidrazid katıldığı söylenebilir.



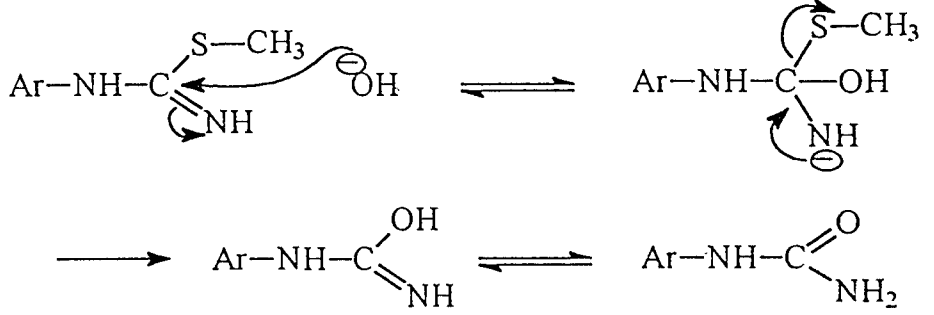
Nitekim Lipinski ve arkadaşlarınca yapılan çalışmalarda bu tip bir ara ürün izole edilmiştir<sup>12c,d</sup>. İzonikotinic asit hidrazidi ve S-metilpsöditiyoüre'nin, sulu sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde, oda sıcaklığında karıştırılması ile izonikotinoilaminoguanidin elde edilmiştir. Bu ara ürün, 210°C'de ısıtıldığında dehidrasyon sonucu halka kapanmasına uğrayarak aminotriazol bileşiği'ne dönüşmüştür.



Çalışmalarımızda değişik reaksiyon şartlarının denenmesine rağmen ara basamak ürünü izole edilememiştir. Lipinski'nin reaksiyon ortamı olarak kullandığı sulu sodyum hidroksit çözeltisi bizim açıl hidrazid türevlerimizi reaksiyonun yapıldığı oda sıcaklığında çözmediği için uygulanamamıştır.

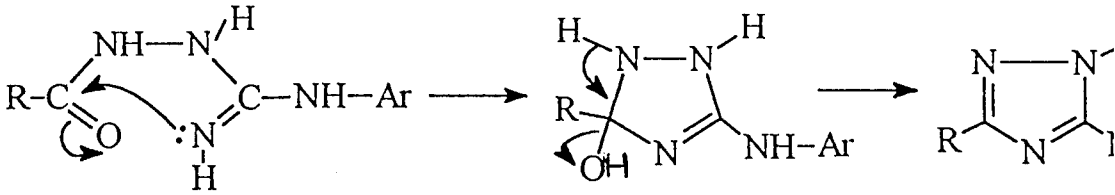
Deneylerimiz, çözücü olarak etanol veya piridin kullanılarak, sodyum hidroksit ilave edilerek veya etmeksizin, elde edilen çözeltilerin oda sıcaklığında karıştırılmaları ile tekrarlanmışlardır. Sodyum hidroksit ilavesi yapılmayan deneylerde kinetik kontrol mekanizması ile süreye bağlı olarak yapılan İTK çalışmalarında ortamda, başlangıç maddesi olan S-metilfenilizotiyoüre, fenoksiasetilhidrazid ve sonuç maddesi olan triazol'den başka geçiş ürünü olabilecek bir başka maddeye rastlanmamıştır. Sodyum hidroksit'in kullanıldığı deneylerde ürün olarak S-metilfenilizotiyoüre'nin hidroliz ürünü olan fenilüre'nin oluştuğu saptanmıştır.

Deneylerimizi çözücü olarak etanol veya piridin kullanarak tekrarladık. Sodyum hidroksit ilave ederek yaptığımız deneylerde, S-metilfenilisotiyüre'nin, hidrazid ile etkileşmeyip hidroliz ürünü olan fenilüre'yi oluşturduğunu saptadık. S-Metilizotiyürelerin sodyum hidroksit veya potasyum hidroksit'in etanollü çözeltisi içerisinde hidrolizinin de fenilüreleri oluşturduğu bilinmektedir<sup>65</sup>.



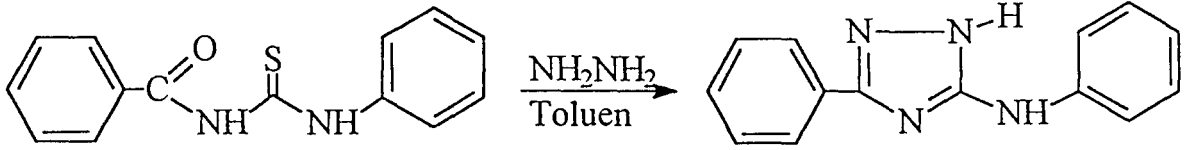
Sodyum hidroksit ilavesi yapılmayan deneylerde oda sıcaklığında bir hafta süreyle karıştırılmalarına rağmen herhangi bir reaksiyonun meydana gelmediği saptanmıştır.

Yukarıda bahsedildiği gibi oluştuğunu varsaydığımız, ancak elde edemediğimiz ara üründen bir dehidrasyon basamağından sonra asıl ürüne ulaşıldığı söylenebilir.



Ariltiyüre türevlerinin S-metilarilizotiyüre türevlerine dönüştürülmeleri ile aktiflikleri artırılmıştır<sup>26b</sup>. Böylece S-metil grubu, bir nükleofil veya bazın etkisiyle metilmerkaptan vermek üzere kolayca ayrılabilir bir yapı haline gelmiştir. Bu nedenle benzer reaksiyonlarda tercih

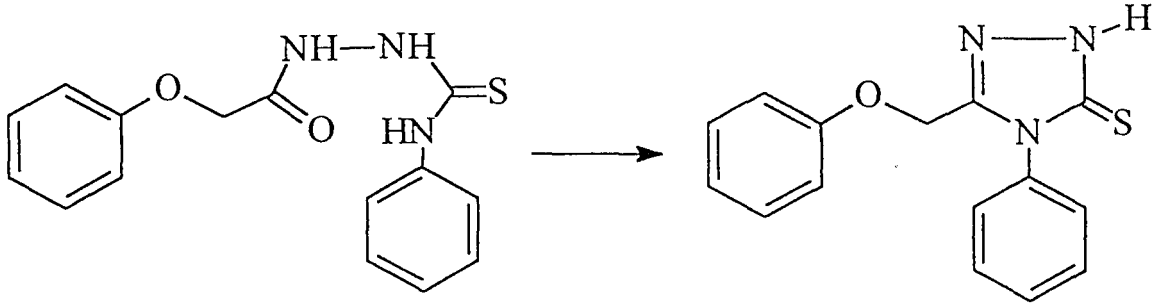
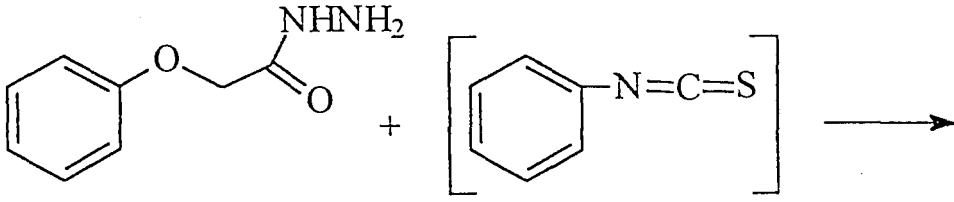
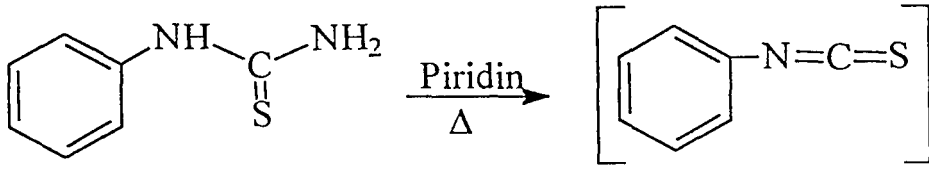
edilen bir yapıdır. Ancak tiyoüre veya tiyoamidlerin S-metil türevi haline çevrilmeden benzer reaksiyonlarda kullanıldıkları da bilinmektedir. 1-Aril-3-benzoil-tiyoüre türevlerinin toluen içerisinde hidrazin ile birlikte kaynatılmasıyla 3-fenil-5-arilaminotriazol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir<sup>46b</sup>.



Bu çalışmaya paralel olarak biz de feniltiyoüre ile fenoksiasetik asit hidrazidini piridin içerisinde ısıtarak reaksiyona soktuk. Ancak oluşan ürünün beklendiği gibi Madde 1 olmadığını saptadık.

Reaksiyon sırasında ortamdan H<sub>2</sub>S çıkışı beklenirken, amonyak çıkışı gözlenmiştir. Mamafih elde edilen bileşiğin kalitatif elementel analizinde kükürt içerdiği saptanmıştır. Bu iki sonuç da tiyoüre'den gelen kükürtün yapıda kalmış olduğunu gösterir. Detaylı çalışmalardan sonra bu yeni bileşiğin 4-fenil-5-ariloksimetiltriazol-3-tion olduğu ispatlanmıştır. Reaksiyonun bu yönde gelişmesi, önerilen iki farklı mekanizmayla açıklanabilir.

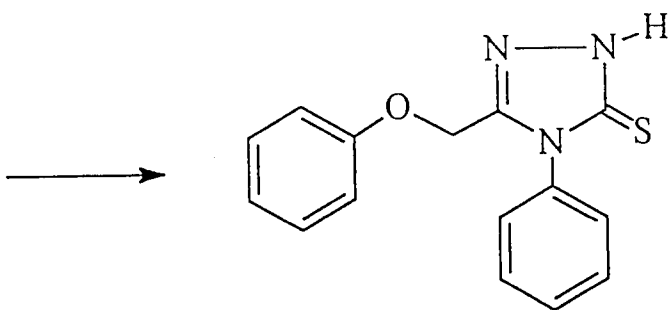
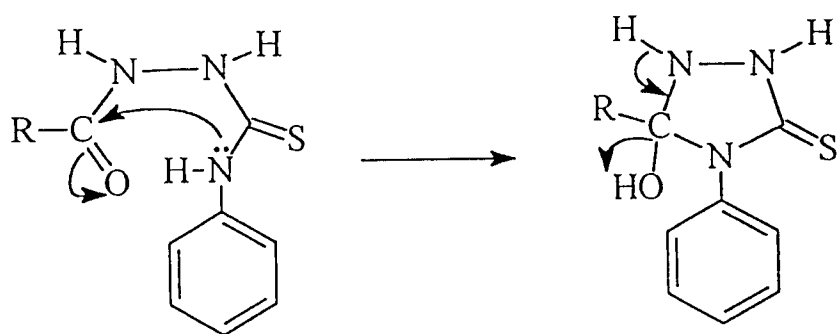
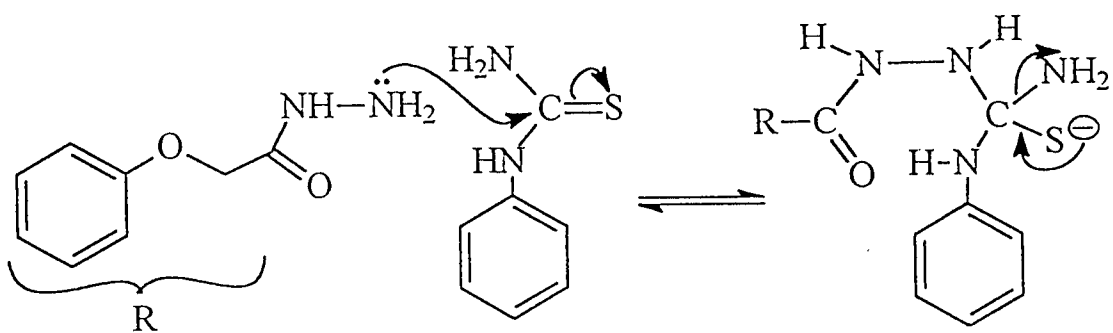
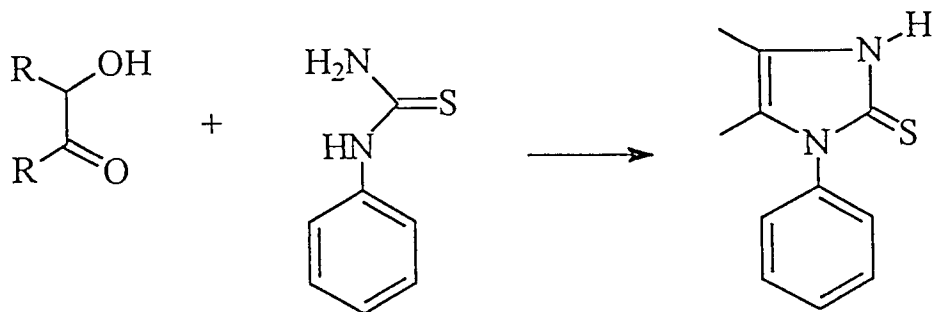
Birinci yol: Feniltiyoüre piridin içerisinde kaynama sıcaklığında amonyak kaybederek fenilizotiyosiyanat'a çevrilmekte, bu da açil hidrazid ile etkileşerek tiyosemikarbazit türevini oluşturmaktadır. Piridin'in sağladığı bazik ortamın da etkisiyle halka kapanması sonucu triazol bileşiği oluşmaktadır.



Bu bileşimin sentezi daha önceki çalışmalarda fenoksi asetil hidrazidin fenilisotiyosyanatla verdiği 1-fenoksiasetil-5-fenilizotiyosemikarbazid'in NaOH çözeltisi ile kaynatılmasıyla elde edildiği bildirilmiştir<sup>66</sup>. Bu yöntemle elde edilen bileşikle bizim bileşiminin tüm özellikleri aynıdır (E.n.:163-164°C, Lit. E.n.: 164°C).

İkinci yol: Diğer reaksiyon mekanizması,  $\alpha$ -hidroksi ketonlarla feniltiyöre'nin DMF, piridin gibi yüksek kaynayan bir çözücünde ısıtılmaları sonucu 1-fenilimidazol-2-tion türevlerini veren reaksiyon mekanizmasından<sup>67</sup> esinlenerek aşağıdaki gibi önerilebilir.





## *3.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi*

### *3.2.1. UV Spektral Bulguları*

Bileşiklerin UV spektrumları incelendiği zaman spektrumların şekilleri gözönüne alınarak başlıca üç gruba ayrılabilirler. Buna göre spektrumların şeklini birinci derecede etkileyen yapı parçasının ariloksi kalıntısı olduğu görülmektedir. 1,2,4-Triazol'ün kendisinin 205nm'de zayıf bir band verdiği bilinmektedir<sup>3,68</sup>. Süstitüe triazol bileşiklerinin de yine 204-210 nm arasında bandlar verdikleri literatürde belirtilmektedir. Maddelerimizin hepsi de 204-207 nm'de kuvvetli sayılabilecek ( $\log \epsilon > 4$ ) bandlar vermişlerdir. Bu durumda bu bölgedeki bandların triazol halkasından kaynaklandığı söylenebilir. Spektrumların diğer kısımları, yukarıda sözünü ettiğimiz gibi genellikle ariloksi kısmının etkisiyle üç grup arasında farklılıklar göstermektedir.

İlk grupta, ariloksi kalıntısının, fenoksi, tiyofenoksi ve bazı 2-klorofenoksi ve benzodioksanil grupları olan bileşikler yer almaktadır. Bu grup bileşiklerin UV spektrumlarında iki ana band sırasıyla 204-207 nm, 255-263 nm bölgelerinde hemen hemen aynı intensitede görülmekte, bazı bileşiklerde ise 220-230 nm'de belli belirsiz bir şekilde ilk bandın bir eğimi olarak bir omuz ortaya çıkmaktadır.

1. Grup bileşiklere ait UV absorpsiyon maksimumları

Bileşik No	EtOH $\lambda_{\max}$ (log $\epsilon$ )	
1	207.4 (4.24)	255.0 (4.28)
2	204.4 (4.44)	254.8 (4.36)
8	207.6 (4.39)	255.8 (4.37)
12	206.2 (4.30)	218.2 (o, 4.19)
16	205.0 (4.35)	262.0 (4.31)
17	205.8 (4.47)	261.8 (4.48)
22	206.6 (4.37)	263.6 (4.41)
25	206.8 (3.88)	255.4 (3.90)
26	208.6 (4.22)	254.6 (4.30)
27	207.4 (4.13)	219.9 (o, 3.98)
28	206.0 (4.37)	219.1 (o, 4.13)
29	206.4 (4.28)	255.0 (4.26)
30	207.0 (4.41)	261.5 (4.49)
31	206.8 (4.01)	254.4 (4.02)
32	205.8 (4.45)	256.2 (4.31)
33	206.6 (4.25)	255.4 (4.15)
34	205.8 (4.41)	262.2 (4.43)

İkinci grup bileşiklerin ariloksi grupları 4-metilfenoksi, 4-klorofenoksi ve bazı 2-klorofenoksi, 2,4-diklorofenoksi ve 3,4-diklorofenoksi gruplarıdır. Bunlardan 2-klorofenoksi kalıntısı taşıyan bazı bileşikler ilk grupta incelenmişlerdi. Ancak bazı bileşikler için, 220-230 nm'deki omuzlar belirginleşmiş ve pik sayılabilir hale geldikleri için ikinci gruba alınmışlardır. Yani 2-klorofenoksi kalıntısı taşıyan bileşikler ilk grup ve ikinci grup arasında düşünülebilirler. Diğer ikinci grup bileşiklerde 204-207 nm ve 255-264 nm alanda iki intensitesi büyük band yanında 220-230 nm'de küçük ama belirgin bandlar gözlenmektedir. Dikloro ve 2-klorofenoksi kalıntısı taşıyan bileşiklerde daha belirgin olmak üzere, üçüncü gruptan sonra yaklaşık 300 nm civarında belirgin omuzlar ortaya çıkmaktadır.

Birinci grup ile ikinci grup arasındaki bu farklılığın nedeni ariloksi kalıntısı üzerindeki süstitüentlerin rezonans olarak elektron verici etkileriyle UV uyarılmalarına daha fazla katkıda bulunmasına bağlanabilir. Ancak 2-süstitüe türevlerde bu etkinin daha zayıf olduğu söylenebilir. Benzodioksanil grubunun da, 2-alkiloksifenoksi gibi düşünülmesi bu görüşün doğruluğunu destekler yöndedir.

## 2. Grup bileşiklere ait UV absorpsiyon maksimumları

Bileşik No	$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} (\log \epsilon)$			
3	206.4 (4.25)	222.2 (4.16)	254.6 (4.16)	284.3 (o, 3.46)
4	204.2 (4.28)	226.5 (4.07)	255.0 (4.24)	284.5 (o, 3.50)
5	204.4 (4.31)	227.8 (4.26)	254.4 (4.25)	
6	206.4 (4.45)	232.4 (4.13)	254.4 (4.15)	280.0 (o, 3.52)
7	203.4 (4.38)	228.3 (4.18)	264.2 (4.41)	
9	207.4 (4.29)	228.6 (4.23)	255.8 (4.34)	
11	208.4 (4.29)	237.2 (4.11)	255.0 (4.22)	284.5 (o, 3.46)
13	205.2 (4.22)	221.5 (4.11)	255.0 (4.11)	282.0 (o, 3.43)
14	205.8 (4.14)	229.5 (4.11)	255.2 (4.15)	289.0 (o, 3.40)
15	207.0 (4.45)	235.5 (4.18)	254.6 (4.28)	284.0 (o, 3.61)
18	206.4 (4.21)	220.0 (3.98)	262.4 (4.30)	
19	205.0 (4.33)	227.5 (4.22)	262.2 (4.42)	289.5 (o, 3.59)
22	206.8 (4.32)	224.4 (4.14)	264.4 (4.41)	
24	207.2 (4.52)	232.5 (4.18)	263.6 (4.48)	294.8 (o, 3.74)

Üçüncü ve son grupta nitrofenoksi kalıntısı bulunmaktadır. Bu grubun UV spektrumları diğer gruplara göre oldukça farklıdır. Bu farklılık nitro grubu için beklenen bir durumdur<sup>69</sup>. İkinci grupta 300 nm civarında görülen omuz şeklindeki bandlar bu bileşiklerde nitro grubunun batokromik ve hiperkromik etkisiyle belirgin geniş bandlar haline gelmiştir.

### 3. Grup bileşiklere ait UV absorpsiyon maksimumları

Bileşik No	$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} (\log \epsilon)$			
10	207.2 (4.45)	227.8 (4.19)	256.4 (4.48)	300.2 (4.25)
20	206.4 (4.44)	219.8 (4.19)	262.0 (4.55)	299.9 (4.27)
23	206.8 (4.34)	221.9 (4.03)	264.8 (4.44)	300.0 (4.21)

#### 3.2.2. IR Spektral Bulguları

Triazol türevi bileşiklerimizin yapılarıyla ilgili IR bandları beklenenlerde gözlenmiştir<sup>69</sup>.

Başlangıç maddesi olarak kullandığımız açilhidrazidlerini karakterize eden ve 1680-1710  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenebilen C=O gerilim bandları, S-metilzotiyü-üronyum türevlerini karakterize eden ve 3500-2500  $\text{cm}^{-1}$  yaygın olarak gözlenen  $\text{N}^+\text{-H}$  gerilim bandlarının sonuç ürünlerimizde bulunmayışı bunun yerine tüm bileşiklerimiz için ortak olan ve 3280-3250  $\text{cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkan N-H gerilim bandlarının gözlenmesi beklediğimiz triazol halkasının oluştuğuna dair en önemli IR bulgularıdır.

Literatürde süstitüe aminotriazoller için N-H gerilim bandlarının 3280-3310  $\text{cm}^{-1}$  alanda gözlendiği, ancak süstitüe olmuş aminotriazollerde N-H gerilim bandlarının 3450-3350  $\text{cm}^{-1}$  alanda gözlendiği bildirilmektedir<sup>32a</sup>.

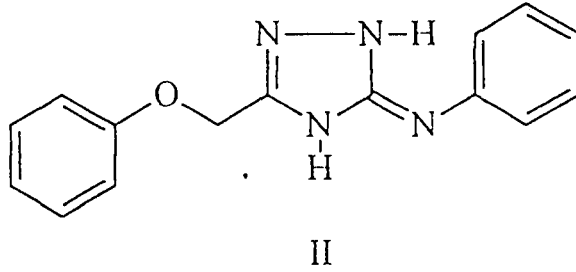
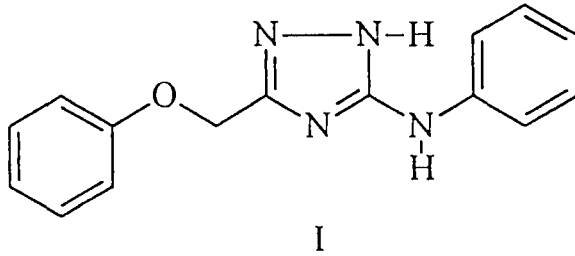
Ayrıca literatürde, triazol çekirdeğini karakterize ettiği belirtilen 1070-1080  $\text{cm}^{-1}$  alanda gözlenen kuvvetli bandlardan söz edilmektedir<sup>72</sup>. Bu nedenle triazol türevi bileşiklerimizin hepsi için elde ettiğimiz spektrumlarda 1075  $\text{cm}^{-1}$  civarında benzer bandlar ortaya çıkmıştır.

Bunun dışında tüm bileşiklerimiz için ortak olan C=N ve C=C'ye atfedilen bandlar beklenen alanda 1630-1500  $\text{cm}^{-1}$  arasında kuvvetli

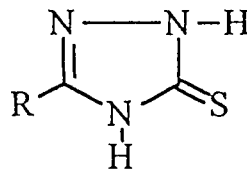
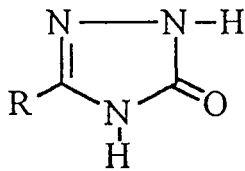
bandlar halinde gelirken, halojenli türevlerimizde C-Cl ve C-Br gerilim bandları, nitro'lu bileşiklerimizde ise N=O gerilim bandları gözlenmiştir.

### 3.2.3. NMR Spektral Bulguları

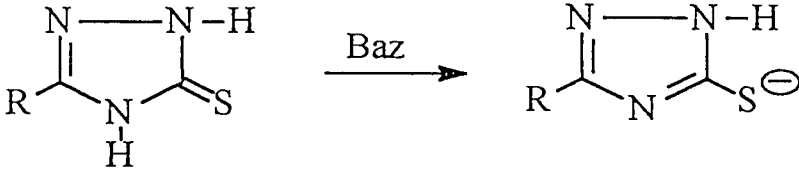
Triazol türevi bileşiklerimizin NMR spektrumlarını incelemeyen önce, NMR spektrumlarını etkileyen aminotriazol'ün tautomerik özelliklerinin gözönüne alınması gerekmektedir. Bu konudan genel bölümde söz edilmişti.



Triazol-3-on ve triazol-3-tiyon türevleri üzerinde yapılan tautomerik çalışmalarda, esas tautomerin tiyon şeklinde olduğu saptanmıştır<sup>71</sup>.

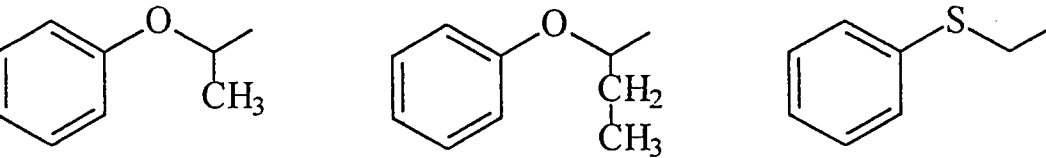


Ancak triazol-3-tion türevlerinde kükürtün polarizabl özelliğinden dolayı bazik ortamda tiol formuna dönüştüğü belirlenmiştir.



Triazol-3-amino türevlerinde ise nötr ortamda iki tautomerik formun bulunabildiği genel bölümde açıklanmıştı. Bu tautomerik formların katkıları yanında NMR spektrumlarında genellikle yarılmalar gözlenmiştir. Bu yarılmaların belirgin bir şekilde ariloksimetil kalıntısındaki metilen ve metin protonlara bağlı protonlarda görülmektedir. Singlet olarak gelmesi beklenen metilen protonları 5 ppm civarında genellikle ikiye yarılarak sinyal vermişlerdir. Piklerden birisi bazı bileşikler için yayvan bir şekilde görülebilmektedir. Bu iki sinyal arasındaki uzaklık her bir bileşik için farklıdır ve 30-120 Hz arasında değişen değerlerdedir. Ancak iki pikin integral değerlerinin toplamı iki protona karşılık gelmektedir.

Benzer durum Bileşik 25-28'de  $\alpha$ -metilfenoksimetil ve  $\alpha$ -metilfenoksimetil gruplarında ve benzodioksan kalıntısı taşıyan bileşik 31-34'de daha karmaşık bir şekilde ortaya çıkmaktadır.



$\alpha$ -Metilfenoksimetil kalıntısı taşıyan Bileşik 27'de metil grubu beklenildiği gibi değil, triazol halkasının tautomerik etkisinden dolayı iki

farklı yerde ve metin protonunun etkisiyle de dubletler halinde gözlenmektedir.

Metin protonu ise iki ayrı grup pik halinde sinyal verirken pik gruplarından birisi beklenen kuartet şeklinde, diğeri ise yayvanlaşması nedeniyle, kuartet şekli bozulmuş olarak dublet şeklinde rezonans vermiştir. Ancak diğeri  $\alpha$ -metilli türev olan Bileşik 25'de triazol'ün tautomerik yapısına bağlı yarılmalarda gözlenemeyip normal spin-spin etkileşmeleri sonucu beklenen yarılmalarda elde edilmiştir.

$\alpha$ -Etilli türevler Bileşik 26 ve 28'de ise tautomerik dengeye bağlı yarılmalarda elde edilememiş ancak metin protonları yayvan multipler olarak saptanmıştır.

Tiyofenoksimetil kalıntısı bulunan bileşiklerde metilen protonları diğeri bileşiklerin metilen gruplarına göre daha yukarı alanda, 4.2 ppm civarında rezonansa uğramışlardır. Bunun da oksijenle kükürt arasındaki elektronegativite farkından kaynaklandığı söylenebilir.

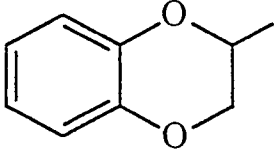
N-H Protonları 9 ve 13 ppm civarlarında yine genellikle ikişer yayvan pik halinde, bazen de iki yayvan pikin birleşmesi sonucu geniş bir pik halinde gözlenmektedirler. Bunlardan daha düşük alanda, yaklaşık 13 ppm civarında gözlenen pik veya piklerin, literatür verilerinden de yararlanılarak, triazol azotuna bağlı hidrojene ait olduğu söylenebilir<sup>47</sup>. Bu durumda, 9 ppm civarında gözlenen pik veya pikler anilino kalıntısının N-H protonlarına atfedilebilir. Bu ikişer pik arasındaki mesafeler, metilen protonlarının piklerine benzer şekilde yine büyük Hz değerlerine sahiptirler.

Aromatik protonlara ait olan pikler de, metilen ve N-H protonlarınıninkine benzer şekilde, yarılmalarda uğramakta, ancak yarıma değerleri çok küçük Hz değerlerine karşılık gelmektedirler. Bu nedenle de çoğunlukla multipler olarak değerlendirilebilmektedirler.

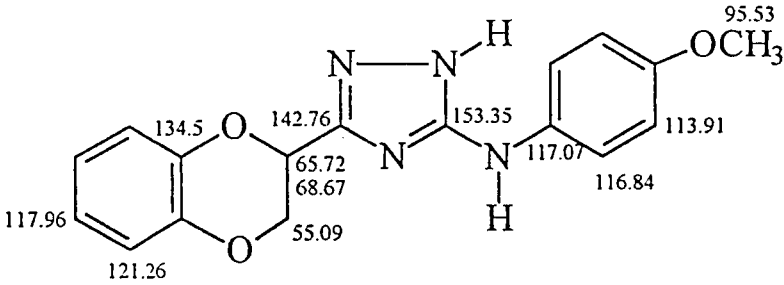
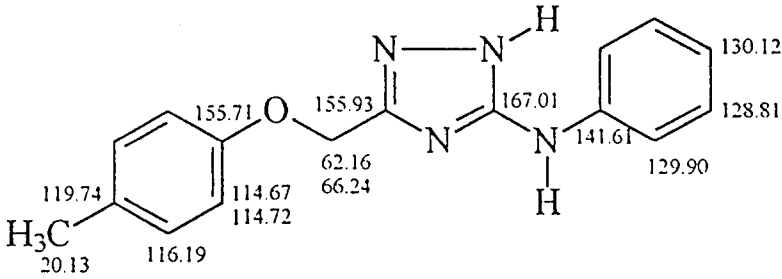
Benzodioksan kalıntısı taşıyan Bileşik 31-34'de, yukarıda belirtilen iki tür yarılmadan dolayı, metilen protonları beklendiği gibi dublet değil



ltiplet olarak gözlenirken, metin protonları da yayvan pikler olarak elde lebilmişlerdir.



Bileşik 3 ve 33 için alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında beklenen pikler elde edilmiştir. Tautomerik etki nedeniyle,  $^1\text{H}$ -NMR spektrumlarında metiloksimetil grubunun metilen protonlarının iki pik halinde rezonans göstermesine benzer şekilde, fenoksimetil kalıntısının metilen karbonu ve benzodioxan kalıntısının metin karbonuna ait pikler ikiye yarılmış olarak gözlenmektedirler. Bileşik 3 için metilen karbonu 62.16 ve 66.24 ppm'de gözlenirken, Bileşik 33'de metin karbonu 65.72 ve 68.67 ppm'de gözlenmiştir.

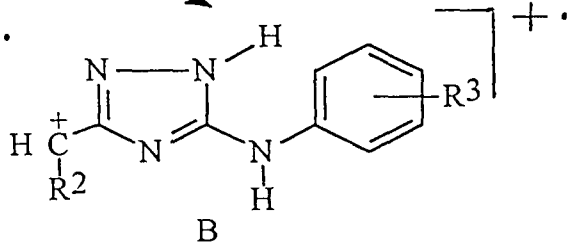
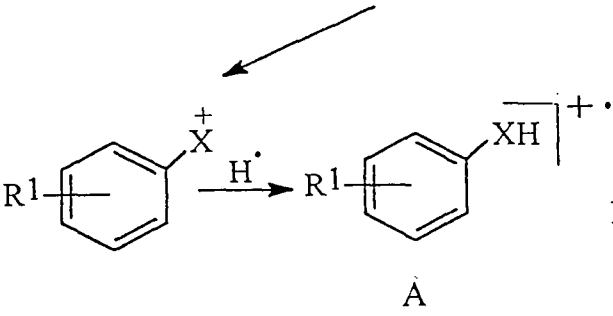
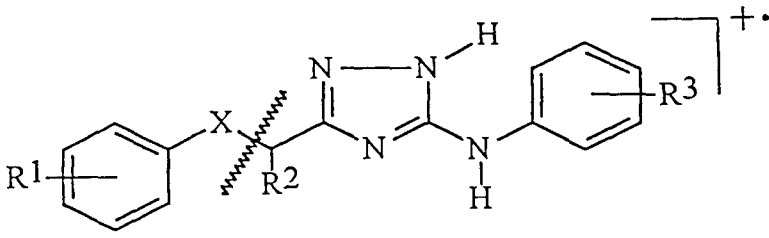


### 3.2.4. MASS Spektral Bulgular

MASS spektrumları alınan tüm bileşiklerimiz için EI-MASS yönteminde moleküler iyon piki, ES-MASS ve FAB-MASS yöntemlerinde ise M+1 piki elde edilmiştir.

EI-MASS yöntemiyle elde edilen spektrumlarda  $M^+$  pikleri bir iki istisna ile bağıl bolluğu %60'ın üzerinde olan piklerdir, bazı bileşikler için ise esas piki oluşturmuşlardır. Tek klor bulunan bileşiklerde,  $M^+$  pikinin yaklaşık yarısı kadar bağıl bollukta M+2, iki klor bulunan bileşiklerde  $M^+$  pikinin yaklaşık %80 bağıl bollukta M+2 ve ayrıca M+4 piklerinin bulunması da yapı aydınlatmada önemli ipuçlarını sağlamışlardır.

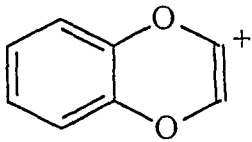
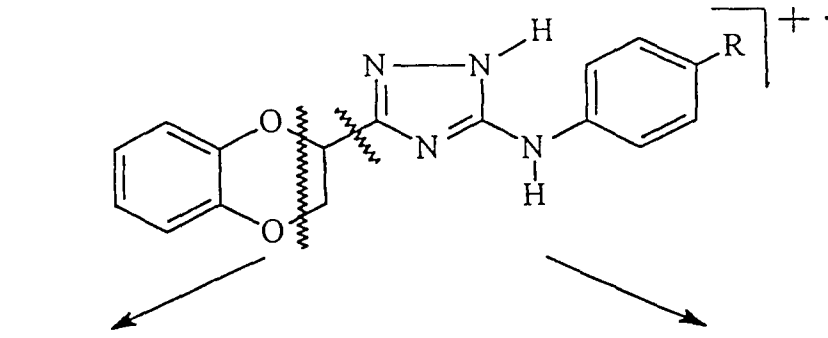
Spektrumlar incelendiği zaman moleküler iyon pikinden sonra bağıl bolluğu yaklaşık  $M^+$ 'ninkine yakın veya daha büyük bir pik gözlenmektedir. Genellikle bu pik temel piki oluşturmakta ve bu iki pik arasında kayda değer bir başka pik bulunmamaktadır. Bu durum yapıda ilk parçalanmanın şeklini de belirlemektedir. Bu parçalanma aşağıdaki gibi önerilebilir.



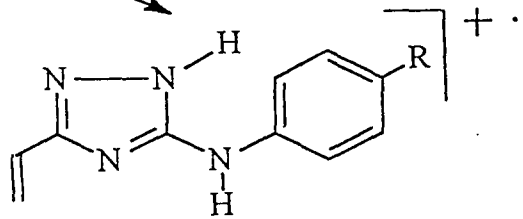
R1	X.	m/z.
H	O	94
4-OCH <sub>3</sub>	O	124
4-Cl	O	128
4-NO <sub>2</sub>	O	139
2,4-Cl <sub>2</sub>	O	163
H	S	110

R2	R3	m/z.
H	H	173
H	CH <sub>3</sub>	187
H	Cl	207
H	Br	252
CH <sub>3</sub>	H	187
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cl	235

Benzodioksan kalıntısı bulunan, Bileşik 31 ve 32 için de benzer bir parçalanma aşağıdaki gibi gösterilebilir.

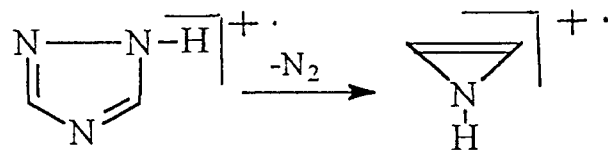


m/z 133

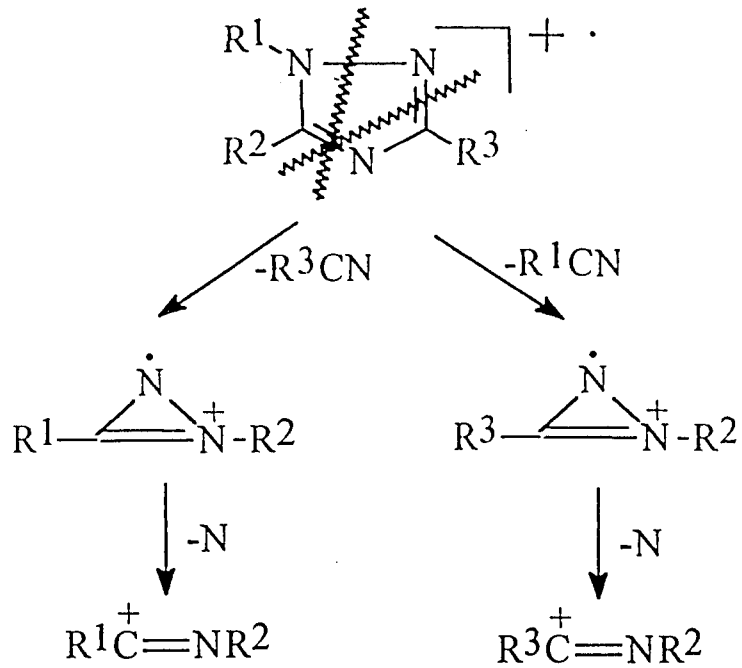


R	m/z
H	186
CH <sub>3</sub>	200

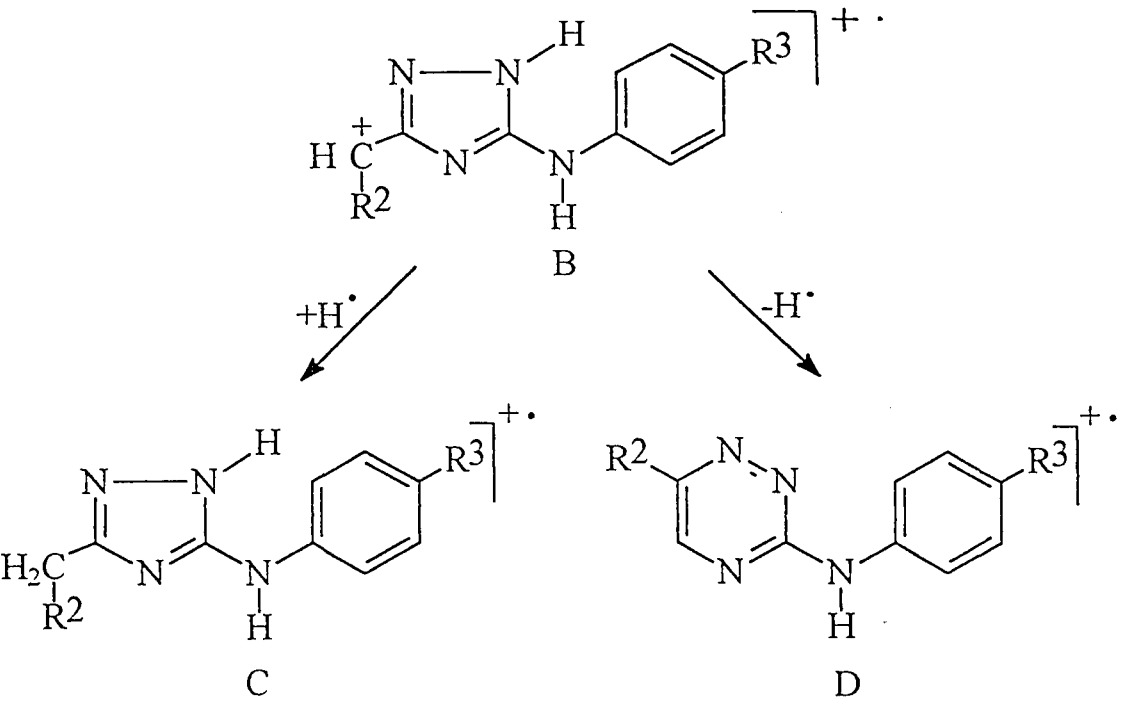
Literatürde triazol ve türevleri üzerinde yapılan MASS çalışmaları sonucunda parçalanma kalıpları konusunda önemli ipuçları elde edilmiştir. 1,2,4-Triazol'ün kendisi bir  $[M-28]^+$  parçası verdiği ve bunun  $N_2$  kaybına atfedildiği bildirilmektedir. Ancak diğer türevlerde genellikle  $N_2$  kaybının görülmediği belirtilmiştir<sup>72</sup>.



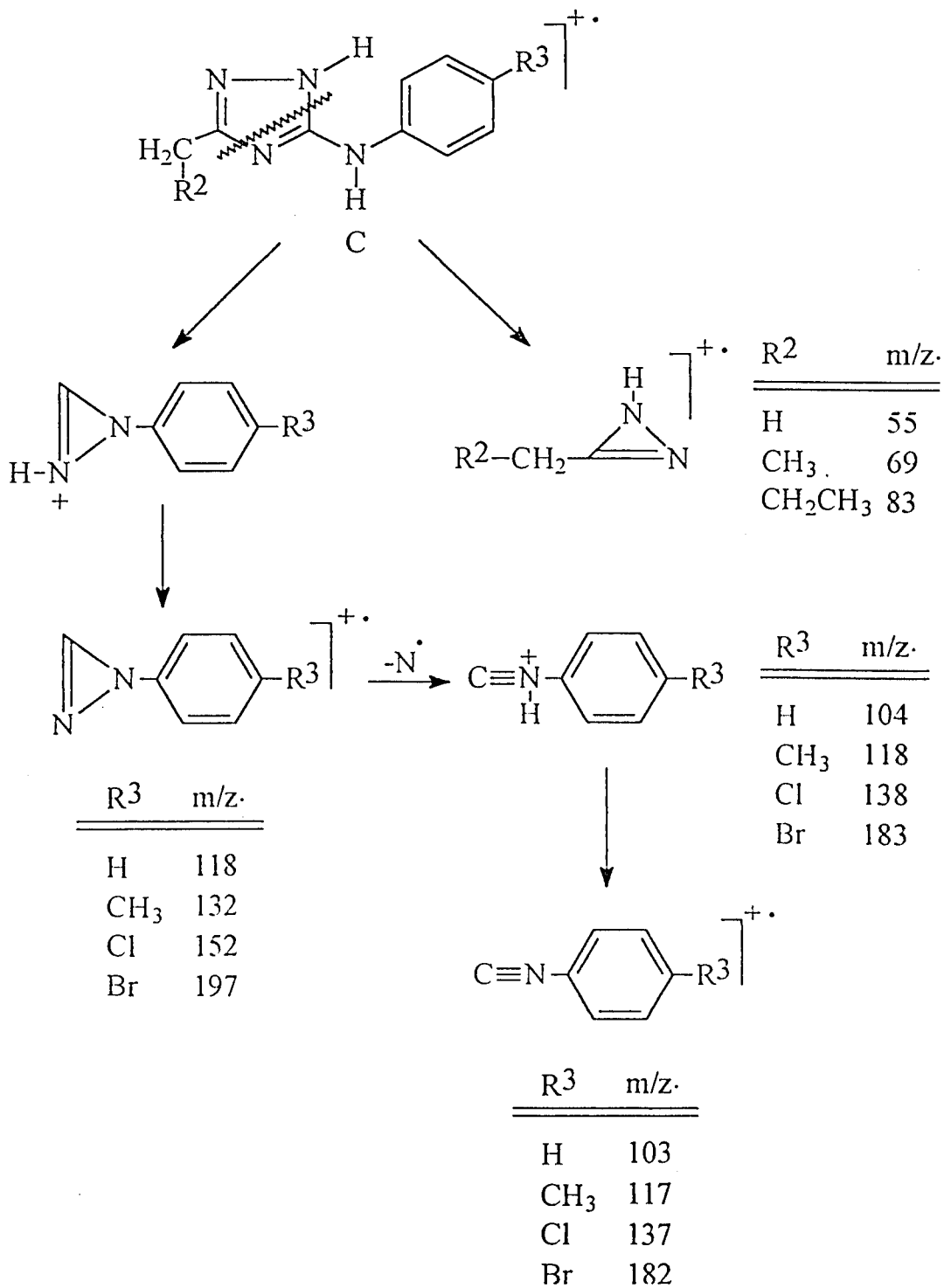
Aminotriazol türevleri ile yapılan çalışmalarda  $[M-RCN]^+$  ve  $[M-NH_2CN]^+$  fragmantasyonları saptanmıştır<sup>73</sup>.



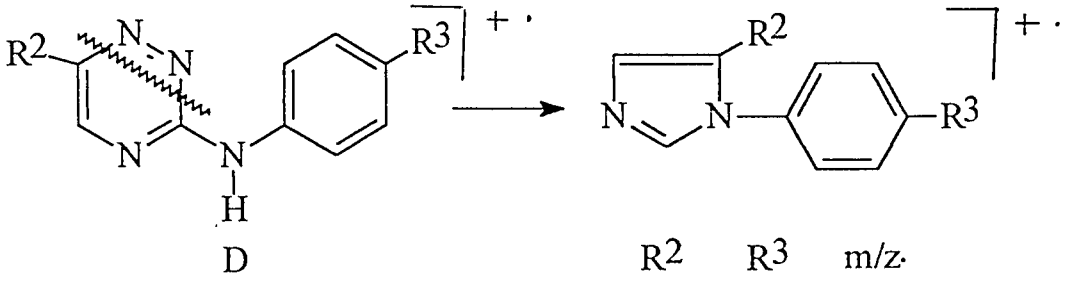
Bu bilgiler ışığında moleküllerimizin ilk parçalanması sonucunda oluştuğunu öngördüğümüz B parçasının daha ileri fragmantasyon kalıplarını aşağıdaki gibi önerebiliriz.



Bir H' eklenmesiyle veya çıkmasıyla oluşan, triazol yapısındaki C ve triazin yapısındaki D fragmantlarının parçalanma kalıpları da aşağıdaki gibi gösterilebilir. Triazol yapısındaki C'nin, literatürde belirtilen parçalanma kalıplarına uygulanmasıyla oluşan fragmantlara atfedilebilecek pik değerleri spektrumlarda görülmektedir.

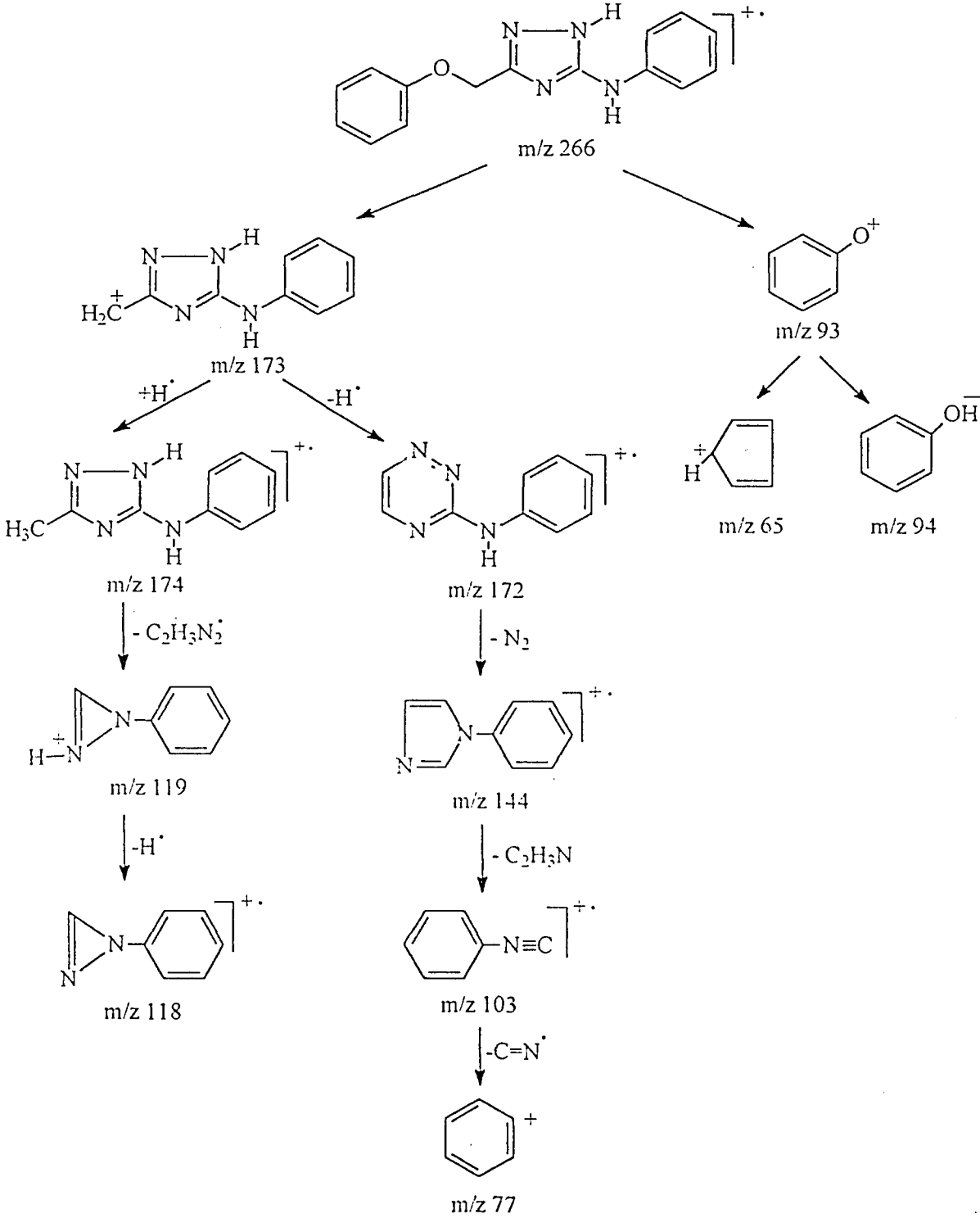


Triazin yapısındaki D fragmantının parçalanması incelendiği zaman  $N_2$  çıkışıyla imidazol yapısında bir fragmantın oluştuğu söylenebilir.



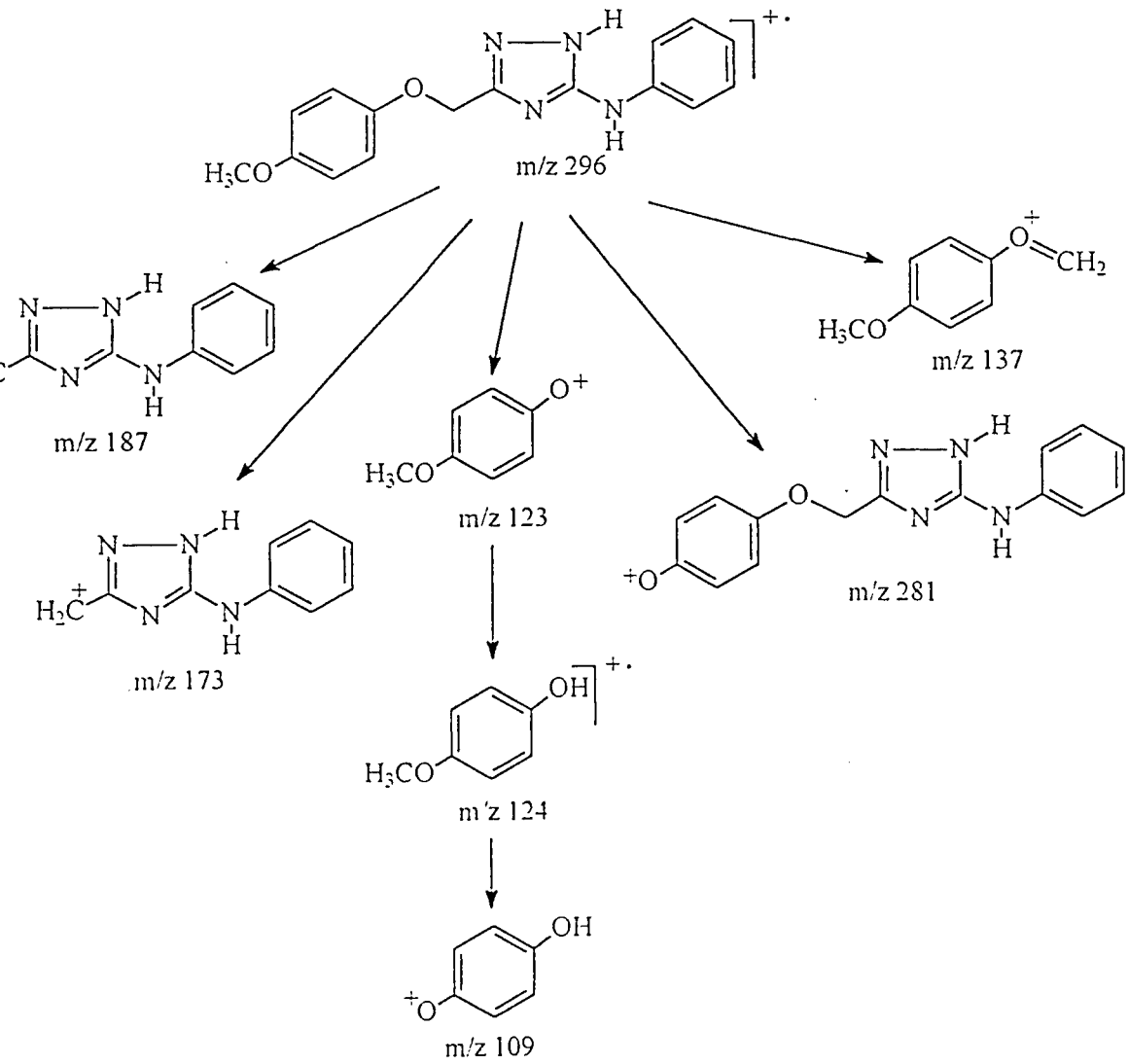
R2	R3	m/z
H	H	144
H	CH <sub>3</sub>	158
H	Cl	178
CH <sub>3</sub>	H	158

Bazı bileşiklerin MASS fragmantasyon şemaları aşağıdaki gibi gösterilebilir.

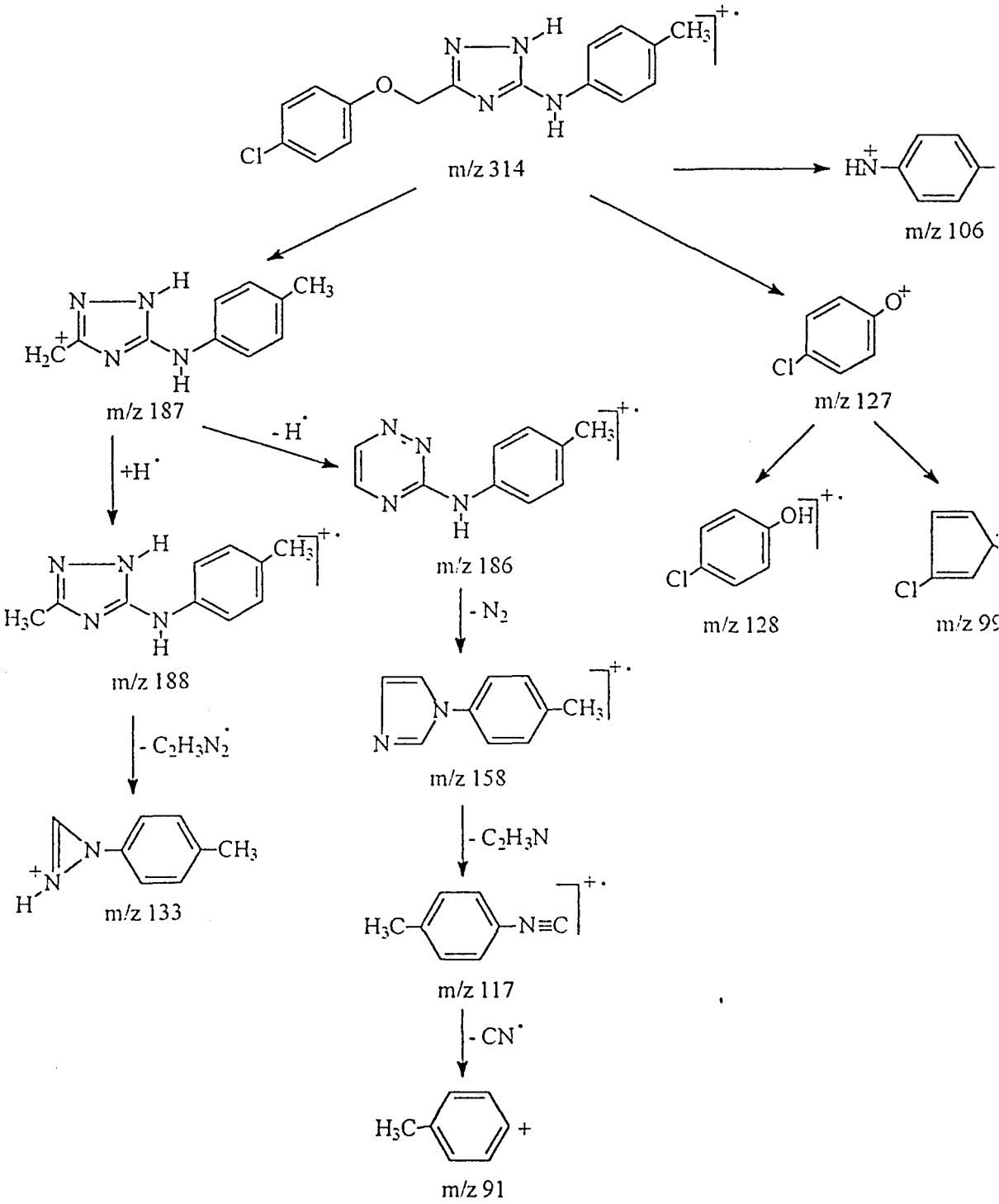


Şekil 70. Bileşik 1'e ait MASS parçalanma şeması

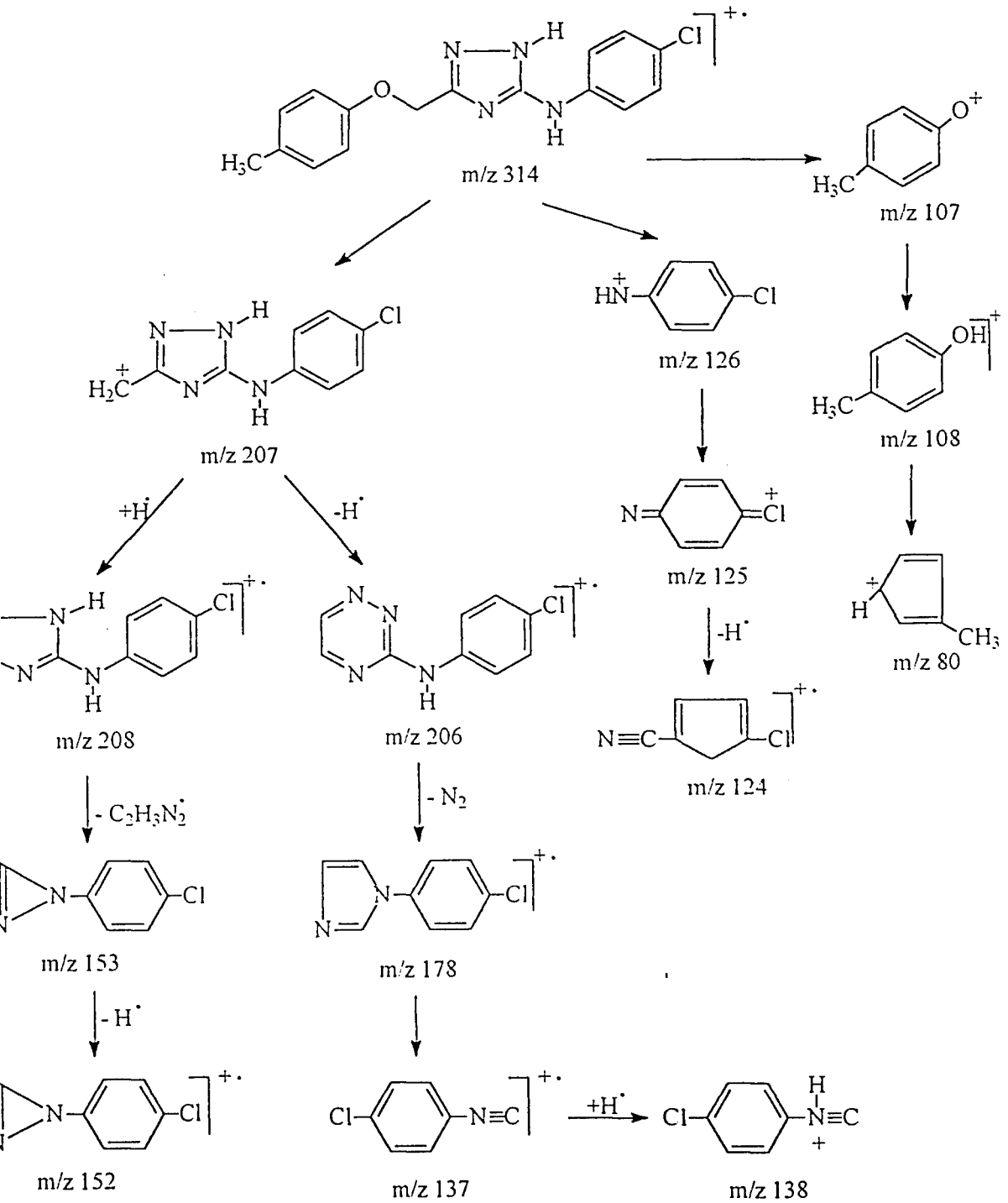




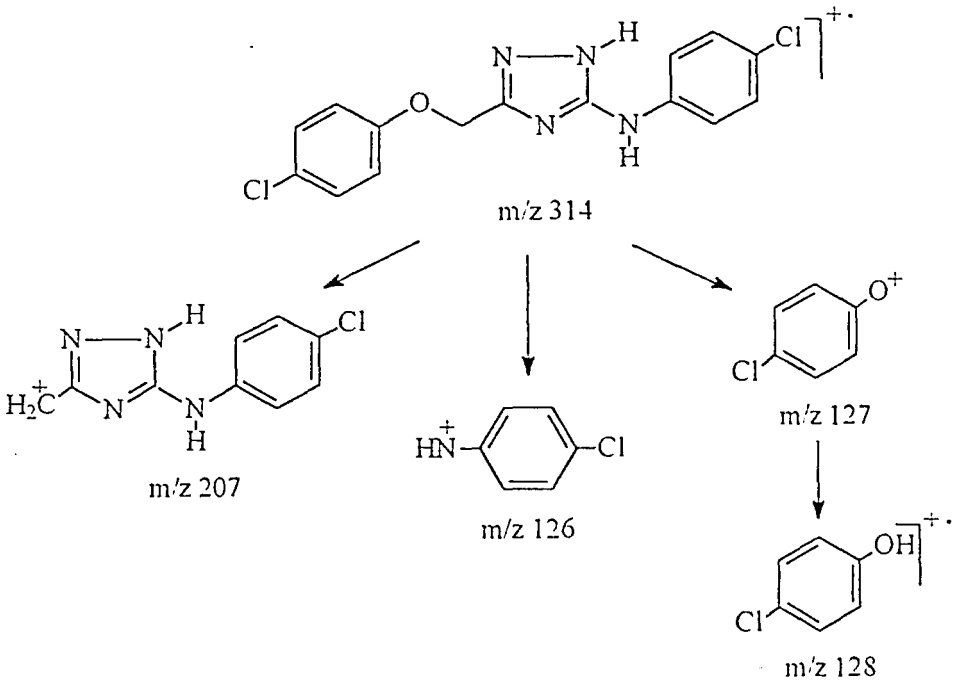
Şekil 71. Bileşik 4'e ait MASS parçalanma şeması



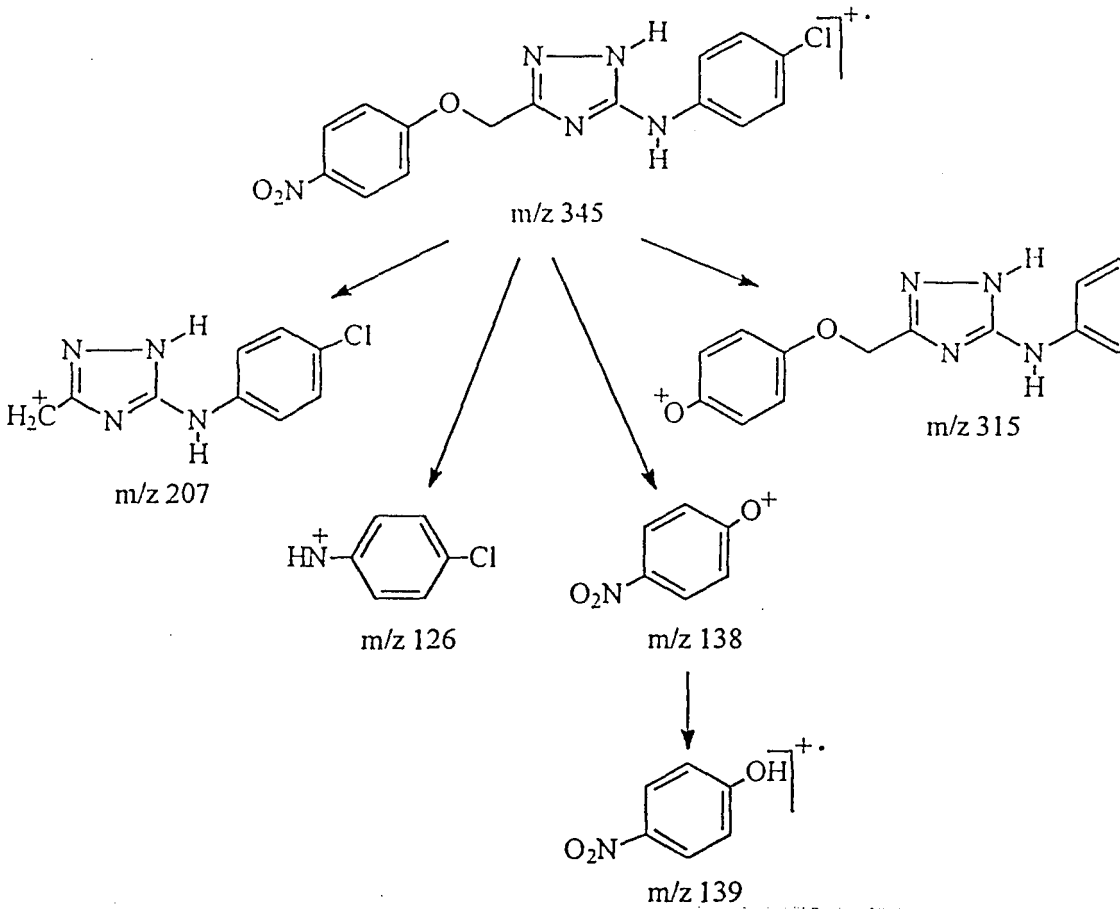
Şekil 72. Bileşik 9'a ait MASS parçalanma şeması



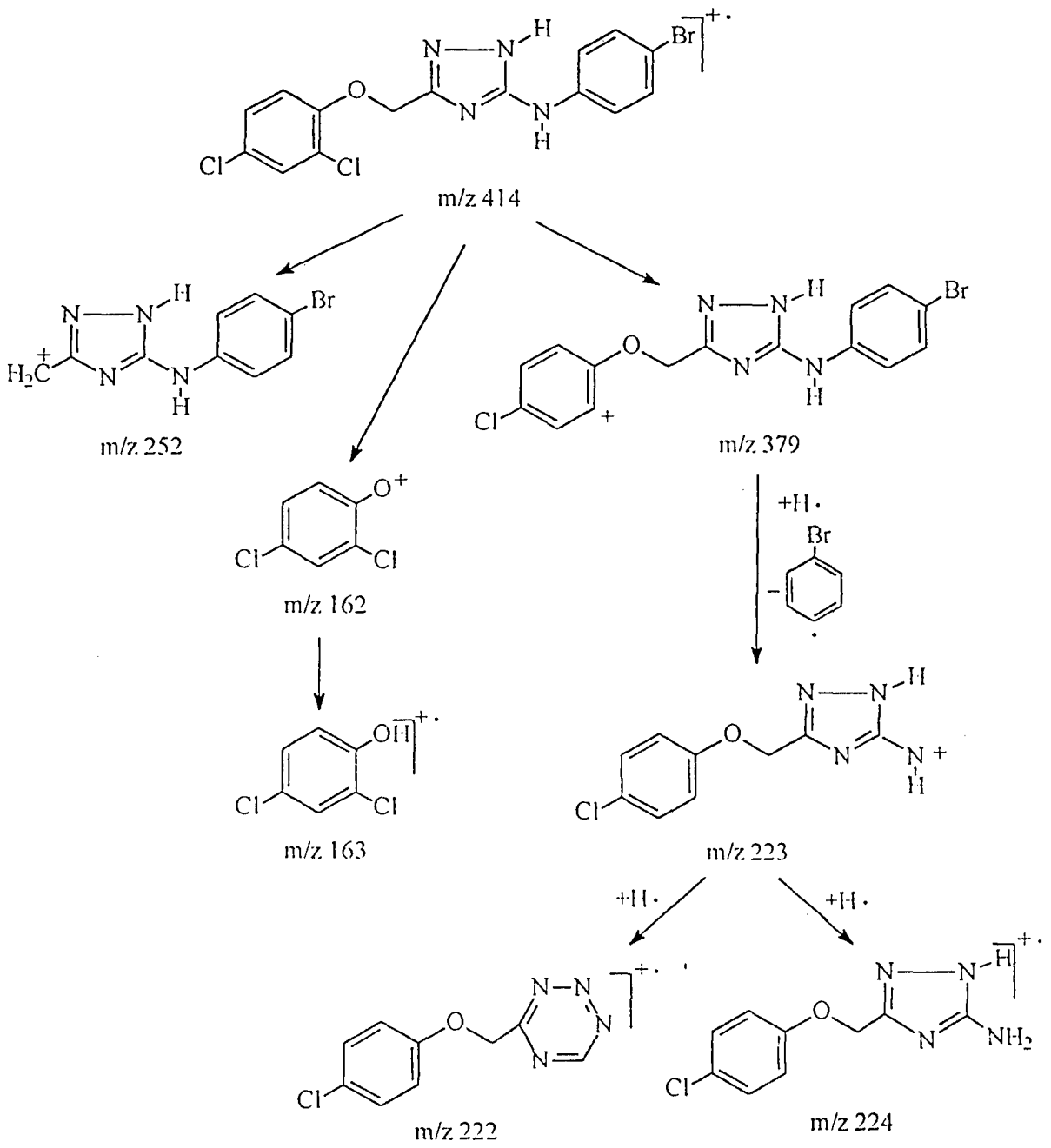
Şekil 73. Bileşik 18'e ait MASS parçalanma şeması



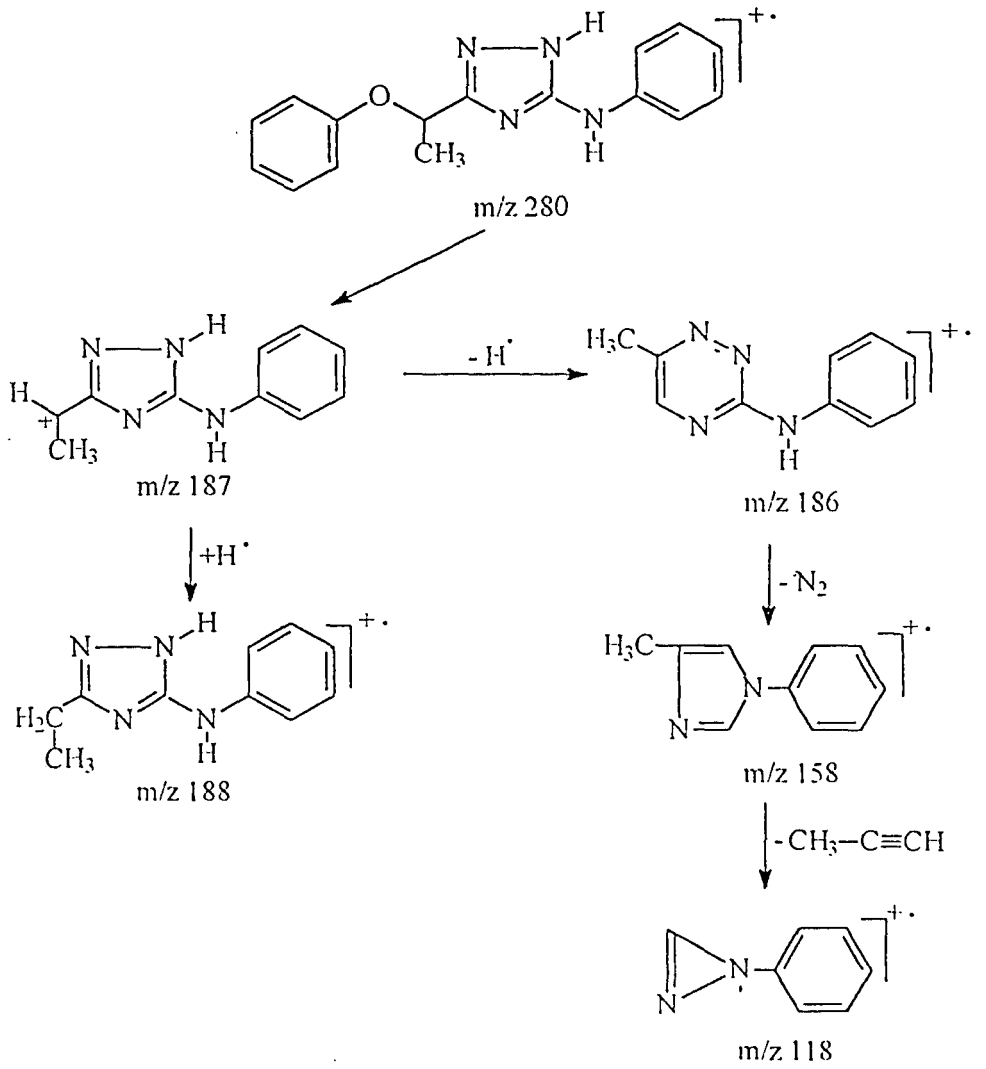
Şekil 74. Bileşik 19'a ait MASS parçalanma şeması



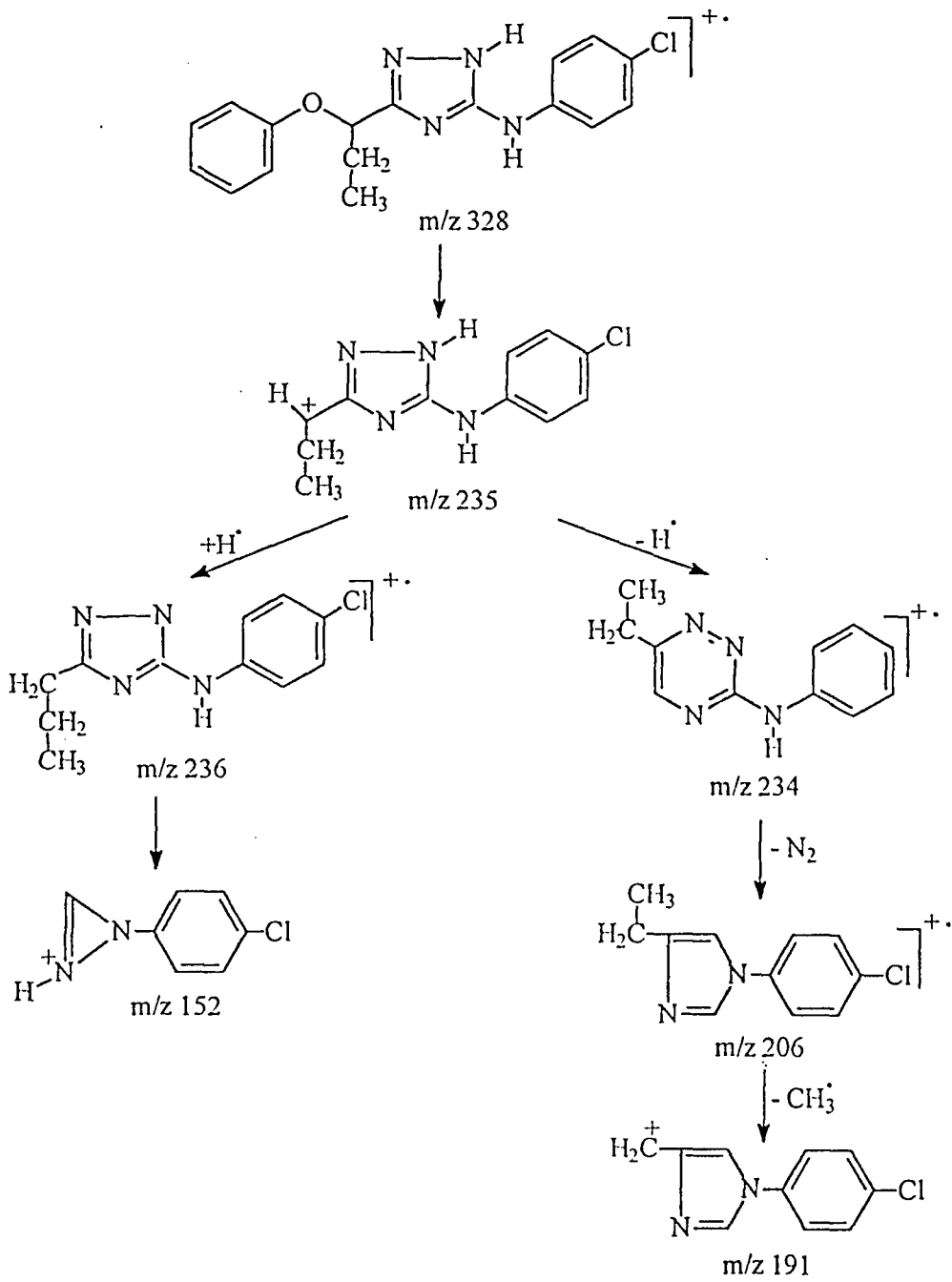
Şekil 75. Bileşik 20'ye ait MASS parçalanma şeması



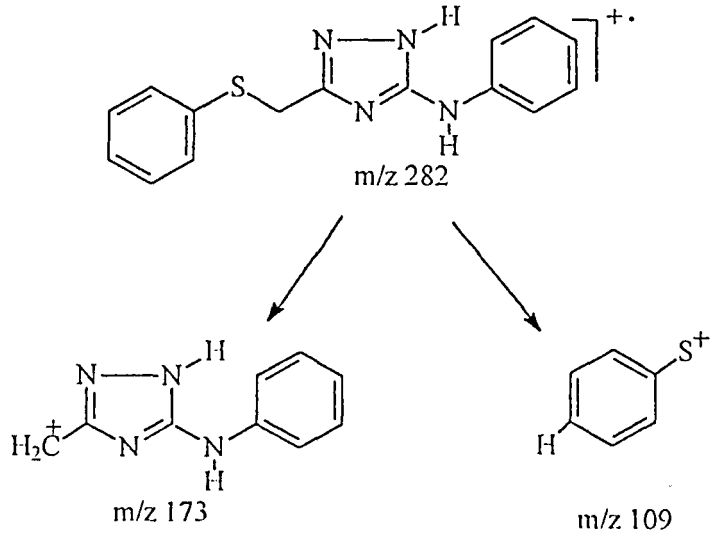
Şekil 77. Bileşik 24'e ait MASS parçalanma şeması



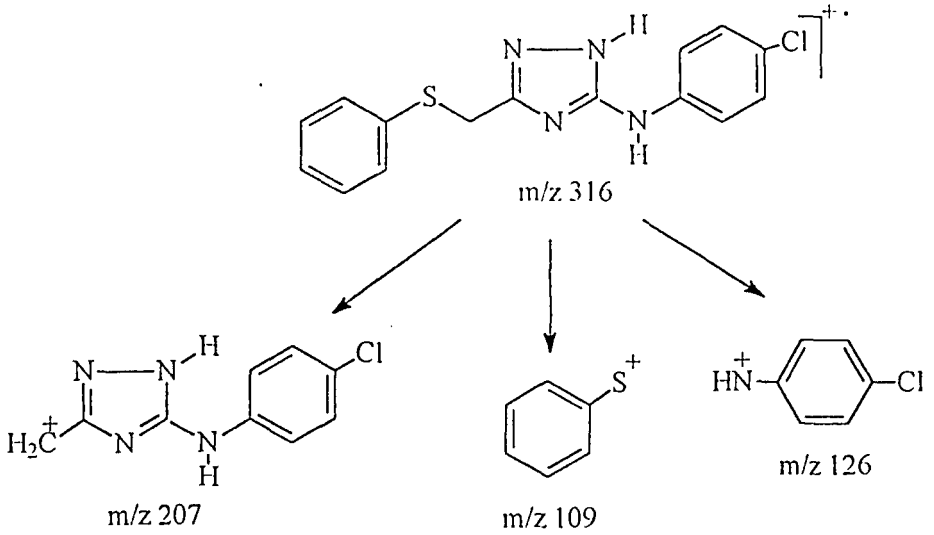
Şekil 78. Bileşik 25'e ait MASS parçalanma şeması



Şekil 79. Bileşik 28'e ait MASS parçalanma şeması

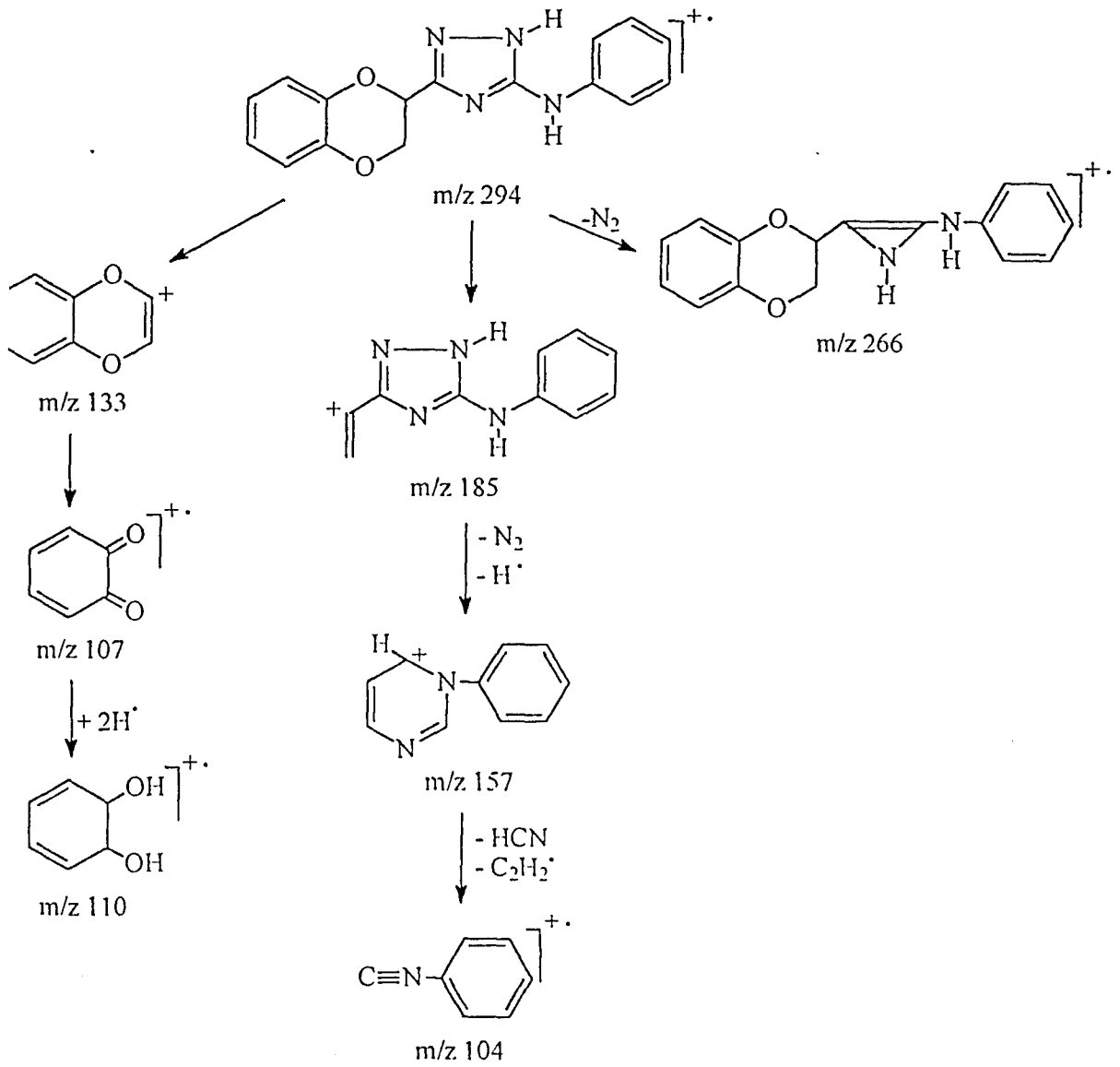


Şekil 80. Bileşik 29'a ait MASS parçalanma şeması

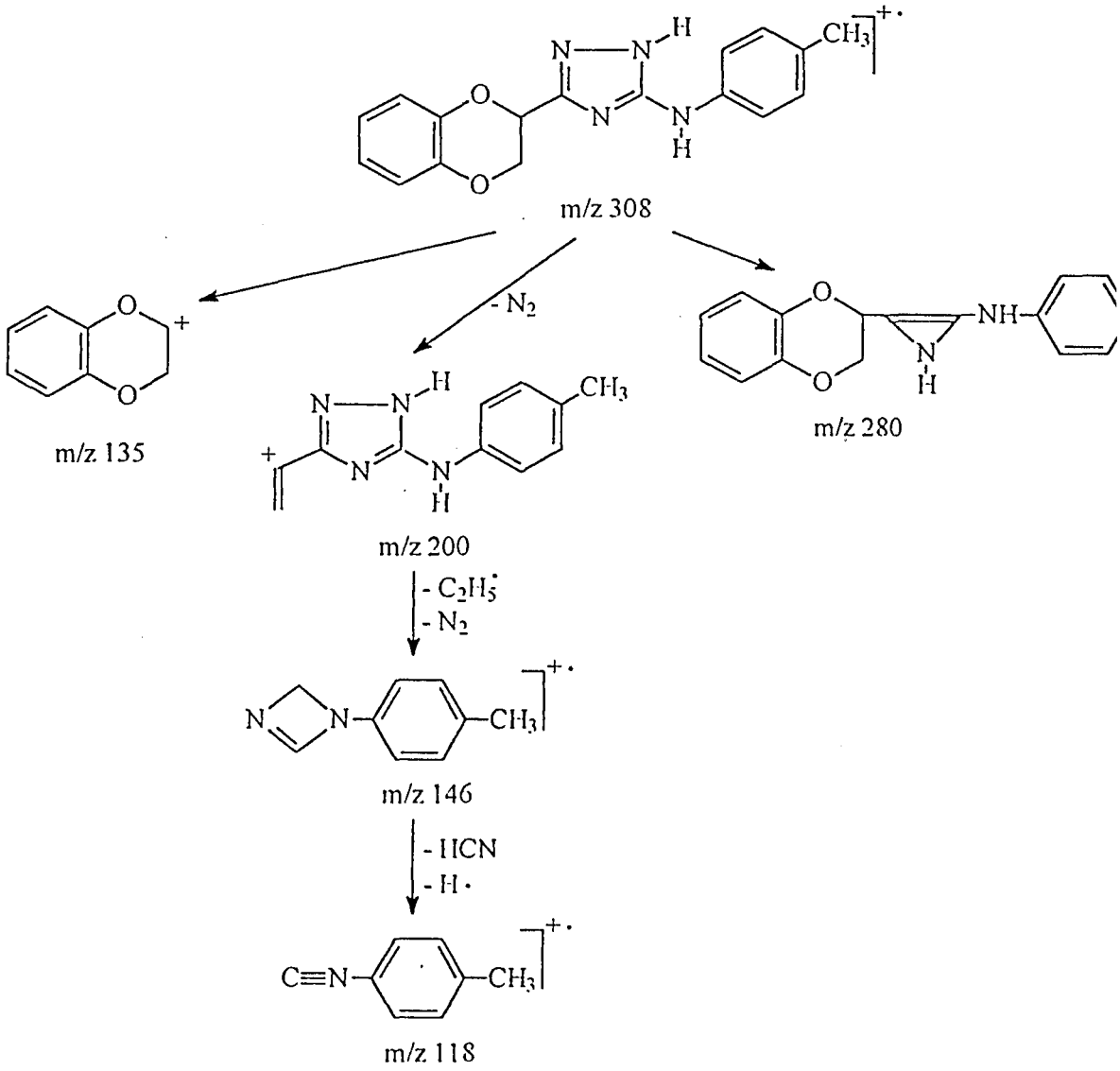


Şekil 81. Bileşik 30'a ait MASS parçalanma şeması





Şekil 82. Bileşik 31'e ait MASS parçalanma şeması



Şekil 83. Bileşik 32'ye ait MASS parçalanma şeması

### 3.3. Antimikrobiyal Etkilerin Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkileri, deneysel bölümde açıklandığı gibi araştırılmış ve sonuçlar MİK  $\mu\text{g/ml}$  olarak verilmiştir. Kıyaslama maddeleri olarak bir antifungal ilaç olan flukonazol ve bir antibakteriyel ilaç olan kloramfenikol kullanılmışlardır. Kıyas maddelerinden flukonazol'e en duyarlı mikroorganizmanın *C. albicans*, kloramfenikol'e en duyarlı mikroorganizmanın da *E. coli* olduğu görülmektedir.

Sonuçlar incelendiği zaman, bileşiklerimizin oldukça yüksek antibakteriyel ve antifungal etki gösterdikleri söylenebilir.

Flukonazol'ün MİK değerlerinin *C. parapsilosis*'a karşı 62.5  $\mu\text{g/ml}$ , *C. albicans*'a karşı da 0.9  $\mu\text{g/ml}$  olduğu gözönüne alınırsa, bileşiklerimizin *C. parapsilosis*'a karşı oldukça iyi derecede etki gösterdikleri, buna karşın *C. albicans*'a düşük etki gösterdikleri görülebilir. Bileşiklerimizin *T. globrata*'ya olan etkileri ise yukarıda sözü edilen iki fungusun arasında bir yere düşmektedir.

Kloramfenikol'ün *E. coli*'ye ve *Ps. aeruginosa*'ya karşı olan MİK değerleri 0.9 ve 15.6  $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Buna göre bu iki bakteriye karşı bazı bileşiklerimizin 31.25  $\mu\text{g/ml}$ 'ye kadar düşen değerlerde oldukça etkili olmasına rağmen genelde düşük etkili oldukları görülmektedir.

Genel olarak MİK değerlerinin verildiği Tablo I incelendiği zaman, bileşiklerimizin gösterdikleri etkilerin sübstitüentlere göre sınıflanabilecek değerlerde olmadıkları görülmektedir. Bu nedenle kalitatif olarak bir yapı-eti ilişkisinden söz etmemiz mümkün olmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Bladin, J.A., *Ber.*, 18,1544 (1885).
2. Andreocci, A., *Ber.*, 22, 737 (1889).
3. Potts, K.T., *Chem. Rews.*, 60, 87 (1960).
4. Temple, C., Montgomery, J.A.: "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Triazoles-1,2,4-", John Wiley and Sons, New York (1981).
5. a. Doub, L., Richardson, L.M., Herbst, D.R., Black, M.L., Stevenson, O.L., Bambas, L.L., Youmans, G.P., Youmans, A.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 2205 (1958).
- b. Yun-Liu Wu, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, 12, 523 (1965) (C.A. 64:2452d).
- c. Van Dyk, T.K., Smulski, D.R., Chang, Y-Y., *J. Bacteriology*, 169, 4540 (1987).
- d. İvizler, A., Gümüş, F., Özden, S., Abbasoğlu, U., *Pharmazie*, 44, 506 (1989).
- e. El-Khawass, S.M., Hazzaa, A.B., Shams El-Din, Sh.A., *Sci. Pharm.*, 47, 314 (1979).
- f. Pharmacia Aktiebolag, Brit. 1,166,690 (1966) (C.A. 71:124444h).
- g. Eweiss, N.F., Bahajaj, A.A., Elsherbini, E.A., *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1451 (1986).
- h. Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., Baruah, J.N., *J. Heterocyclic Chem.*, 23, 1439 (1986).
- i. Ram, V.J., *Indian J. Chem.*, 27B, 825 (1988).
6. a. Rusinov, V.L., Ulomskii, E.N., Chupakhin, O.N., Zubairov, M.M., Kapustin, A.B., Mitin, N.I., Zhiravetskii, M.I., Vinograd, I.A., *Khim.-Farm. Zh.*, 24, 41 (1990) (C.A. ).
- b. Sidwell, R.W., Huffman, J.H., Khare, G.P., Allen, L.B., Witkowski, J.T., Robins, R.K., *Science*, 177, 705 (1972).

- c. Ertan, M., Ersan, S., *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Mecmuası*, 13, 78(1983).
- d. Ertan, M., Ersan, S., *Hacettepe Üniv. Ecz. Fak. Dergisi*, 3, 13 (1983).
- e. Ertan, M., Ersan, S., *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Dergisi*, 14, 81 (1984).
7. a. Reader, S.C.J., Carroll, B., Robertson, W.R., Lambert, A., *Biochem. Pharmacol.*, 36, 1825 (1987).
- b. El-Emam, A.A., Moustafa, M.A., El-Kerdawy, M.M., Mansoura *J. Pharm. Sci.*, 3, 89 (1988).
- c. Crebelli, R., Bellincampi, D., Conti, G., Conti, L., Morpurgo, G., Carere, A., *Mutat. Res.*, 172, 139 (1986).
- d. Selassie, C.D., Hansch, C., Khwaja, T.A., *J. Med. Chem.*, 33, 1914 (1990).
- e. Ashby, J., Paton, D., *Mutat. Res.*, 286, 3 (1993).
- f. Steinhoff, D., Weber, H., Mohr, U., Boehme, K., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 69, 161 (1983).
- h. Hatch, F.T., Knize, M.G., Moore, D.H., Felton, J.S., *Mutat. Res.*, 271, 269 (1992).
- i. Ghinea, E., Dumitriu, L., Stefanovici, G., Pop, A., Damian, A., Handoca, A., Stanciu, R., *Rev. Roum. Med. Endocrinol.*, 26,165 (1988) (C.A: 111:209296f).
8. a. Kothari, P.J., Singh, S.P., Parmar, S.S., Stenberg, V.I., *J. Heterocyclic Chem.*, 17, 1393 (1980).
- b. Bozo, E., Szilagyi, G., Janaky, J., *Arch. Pharm.*, 322, 583 (1989).
- c. Jaiswal, R.K., Parmar, S.S., Singh, S.P., Barthwall, J.P., *J. Heterocyclic Chem.*, 16, 561 (1979).
- d. Kothari, P.J., Kishore, V., Stenberg, V.I., Parmar, S.S., *J. Heterocyclic Chem.*, 15, 1101 (1978).
- e. Smith, C.W., Chakrabarti, J.K., Williamson, W.R.N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4, 1673 (1994).

- f. Czollner, I., Szilágyi, G., Lango, J., Janaky, J., *Arch. Pharm.*, 323, 225 (1990).
- g. Connor, D.T., Kostlan, C.R., Mullican, M.D., Wilson, M.W., Flynn, D.L., Shrum, G.P., Unangst, P.C., Eur. Pat. Appl. EP 371,438 (C.A. 113:231381t).
9. Lewenstein, M.J., U.S. P. 2,683,106 (1954) (C.A. 48:13175b).
10. a. Gall, M., Mitarb., *J. Med. Chem.*, 19, 1057 (1976).  
b. Gall, M., Mitarb., *J. Med. Chem.*, 21, 542 (1978).
11. Tantwy, A., Barghash, A.E.M., Alexandria *J. Pharm. Sci.*, 2, 50 (1988).
12. a. Bonjean, J., Schunack, W., *Arch. Pharm.*, 320, 554 (1987).  
b. Bonjean, J., Schunack, W., *Arch. Pharm.*, 320, 608 (1987).  
c. Lipinski, C.A., *J. Med. Chem.*, 26, 1 (1983).  
d. Lipinski, C.A., LaMattina, J.L., Hohnke, L.A., *J. Med. Chem.*, 28, 1628 (1985).
13. a. Rusinov, V.L., Petrov, A.Yu., Pilicheva, T.L., Chupakhin, O.N., Kovalev, G.V., Komina, E.R., *Khim.-Farm. Zh.*, 20, 178 (1986) (C.A. 106:32968v).  
b. Kuzmierkiewicz, W., Foks, H., Baranowski, M., *Sci. Pharm.*, 53, 133 (1985).
14. Shah, M.H., Mhasalkar, M.Y., Patki, V.M., Deliwala, C.V., Sheth, U.K., *J. Pharm. Sci.*, 58, 1398 (1969).
15. a. Anon. *Res. Discl.*, 233, 283 (1983) (C.A. 99:208000b).  
b. Karyotakis, N.C., Anaissie, E.J., Hachem, R., Dignani, M.C., Samonis, G., *J. Infect. Dis.*, 168, 1311 (1993).  
c. Toure, I.M., Stenz, E., *Zentralbl. Bacteriol., Parasitenkd., Infektionskr. Hyg., Abt. 2*, 163 (1977) (C.A. 87:63732g).  
d. Boutemy, G., Devif, M., Belg. 841,321 (1975) (C.A. 87:179028m).  
e. Ristanovic, M., *Zast. Bilja* 27, 313 (1976) (C.A. 88:100196d).

- f. Little, J.C., Costales, M.J., Shankar, R.B., Pews, R.G., Mariam, K.G., Thompson, S.D., Eur. Pat. Appl. EP 375,060 (1990) (C.A. 113:231383v).
- g. Little, J.C., Thibos, P.A., Kidisti, M.G., Thompson, S.D., Eur. Pat. Appl. EP 375,061 (1990) (C.A. 113:231384w).
- h. Feierabend, J., Schubert, B., *Plant. Physiol.*, 61, 1017 (1978).
- El-Dawy, M.A.; Mohsen, A., Omar, M.E., Ismail, M.A., Hazzaa, A.A.B., *J. Pharm. Sci.*, 72, 45 (1983).
- a. Greenfield, S.A., Seidel, M.C., Von Meyer, W.C., Ger. Offen. 1,943,915 (1970) (C.A. 72:100713q).
- b. Ram, V.J., Pandey, H.N., *Chem. Pharm. Bull.*, 22, (1974).
- c. Hartmann, M., Schuetz, H., Wermann, K., *Z. Chem.*, 30, (1990) (C.A. 114:207144t).
- d. Ebert, E., Eckhardt, W., Jackel, K., Moser, P., Sozzi, D., Vogel, C., *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, 444, 85 (1989).
- e. Gorska-Poczopko, J., Ptaszkowska, J., *Zesz. Probl. Postepow Nauk Roln.*, 371, 19 (1988) (C.A. 111:72967d).
- f. Tibor, Z., *Biochem. Pharmacol.*, 11, 271 (1962).
- g. Weuffen, W., Goeckeritz, D., Pohloudek-Fabini, R., *Pharmazie*, 22, 506 (1967).
- h. Hassan, E., Al-Ashmawi, M.I., Abdel-Fattah, B., *Pharmazie*, 38, 833 (1983).
- i. Hirata, T., Twanmoh, L., Wood, H.B., Goldin, A., Driscoll, J.S., *J. Heterocyclic Chem.*, 9, 99 (1972).
- j. Berg, D., Regel, E., Harenberg, H.E., Plempel, M., *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 34, 2, 139 (1984).
3. a. Becker, H., Wehner, K., Brit. 1,157,256 (1969) (C.A. 71:81375s).
- b. Weuffen, W., Pohloudek-Fabini, R., *Pharmazie*, 22, 510 (1967).

- c. Dedek, W., Wenzel, K.D., Oberlaender, H., Mothes, B., Maennig, J., *Fresenius. J. Anal. Chem.*, 339, 201 (1991).
- d. Becker, H.G.O., Riediger, W., Krahnert, L., Wehner, K., Ger. (East) 67,130 (1969) (C.A. 71:124441e).
- e. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Japan. 21,420 (1963) (C.A. 64:2097h).
- f. Ram, V.J., *Arch. Pharm.*, 311, 969 (1978).
19. a. Inaba, M., Mizuno, Y., Ozaki, M., Horii, T., Shimazu, H., Sugaya, M., Kurihara, H., Machida, Y., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02 91,062[9091,062] (1988) (C.A. 113:97612p).
- b. Inamori, M., Horii, T., Shimazu, T., Tugaya, M., Eur. Pat. Appl. EP 285,893 (1988) (C.A. 110:154303c).
20. Böhm, R., Karow, C., *Pharmazie*, 36, 243 (1981).
21. Ainsworth, C., Jones, R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4915 (1953).
22. Lythgoe, D.J., Ramsden, C.A., *Adv. Heterocyclic Chem.* 61, 1, (1994).
23. Griffin, S., Woods, T.S., Klayman, D.L., *Adv. Heterocyclic Chem.*, 18, 100 (1974).
24. a. Matsuo, M., Taniguchi, K., Katsura, Y., Kamitani, T., Ueda, I., *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 4409 (1985).
- b. Cymerman-Craig, J., Neely, W.J., *Austr. J. Chem.*, 13, 341 (1960).
- c. Dyson, G.M., George, H.J., *J. Chem. Soc.*, 125, 1702 (1924).
- d. Allen, C.F.H., VanAllan, J., Bachmann, W.E., Mac Naughton, N.W., *Org. Synt. Coll. Vol.*, 3, 76 (1955).
- e. Kurzer, F., Canelle, J., *Tetrahedron*, 19, 1603 (1963).
25. Rasmussen, C.R., Villani, F.J., Weaner, L.E., Reynolds, B.E., Hood, A.R., Hecker, L.R., Nortey, S.O., Hanslin, A., Costanzo, M.J., Powell, E.T., Molinari, A.J., *Synthesis*, 456 (1988).



26. a. Rasmussen, C.R., Villani, F.J., Reynolds, B.E., Plampin, J.N., Hood, A.R., Hecker, L.R., Nortey, S.O., Hanslin, A., Costanzo, M.J., Howse, R.M., Molinari, A.J., *Synthesis*, 460 (1988).
- b. Hough, T.L., Jones, G.P., *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 1377 (1984).
27. Catalan, J., Abboud, J.L.M., Elguero, J., *Adv. Heterocyclic Chem.*, 41, 187 (1987).
28. a. Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A., Linda, P., *Adv. Heterocyclic Chem.*, Supp. I, Ed. A.R. Katritzky, A.J. Boulton, Academic Press (1976).
- b. Orendt, A.M., Michl, J., Reiter, J., *Magn. Res. Chem.*, 27, 1 (1989).
- c. Elguero, J., Marzin, C., Roberts, J.D., *J. Org. Chem.*, 39, 357 (1974).
- d. Lunazzi, L., Parisi, F., Macciantelli, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2, 1025 (1984).
29. Voronkov, M.G., Kashik, T.V., Makarskii, V.V., Lopyrev, V.A., Ponomareva, S.M., Shibanova, E.F., *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 227, 1116 (1976) (C.A. 85:77387u).
30. a. Reiter, J., Pongo, L., Dvortsak, P., *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1149 (1987).
- b. Reiter, J., Pongo, L., *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 1689 (1990).
31. a. Dhaka, K.S., Mohan, J., Chadha, V.K., Pujari, H.K., *Ind. J. Chem.*, 12, 485 (1974).
- b. Demirayak, Ş., Zitouni, G., Chevallet, P., Erol, K., Kılıç, F.S., *Farmaco*, 48, 707 (1993).
32. a. Reiter, J., Pongo, L., Dvortsak, P., *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 1685 (1987).
- b. Barkoczy, J., Reiter, J., *J. Heterocyclic Chem.*, 28, 1597 (1991).
- c. Reiter, J., Pongo, L., Dvortsak, P., *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 127 (1987).
33. a. Farbenfabriken Bayer A.-G. Brit. 765,728 (1957) (C.A: 51:13934f).

- b. Manfred Niese and Detlef Delfs (to Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges.). U.S. 2,875,209 (1959) (C.A. 53:17151e).
- c. Oshima, T., Hata, S., Takamatsu, H., Okuda, M., Yokota, M., Japan 72 08,820 (1972) (C.A. 76:153796h).
- d. Sjostedt, G., Gringas, L., *Org. Synth. Coll. Vol.*, 3, 95 (1955).
34. Grundmann, C., Kreutzberger, A., *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 2839 (1957).
35. a. Tinker, J.F., Sagal, J.J., U.S. Patent 2,835,581 (1958) (C.A. 53:2264c).
- b. Shirakava, K., Usui, Y., Tsujikawa, T., Japanese Patent 6834 (1962) (C.A. 58:13965f).
36. Just, G., Ramjeesingh, M., *Tetrahedron Lett.*, 985 (1975).
37. Lopyrev, V.A., Sidorova, L.P., Netsetskaya, O.A., Grinblat, M.P., *Zh. Obshch. Khim.*, 39, 2525 (1969). (C.A. 72:78954v).
38. Takeda Chem. Ind., Ltd., Japan. 6834('62) (C.A. 58:13965f).
39. a. Weidinger, H., Kranz, J., *Ber.*, 96, 1064 (1963).
- b. Kranz, J., Weidinger, H., *Festschrift Carl Wurster zum 60. Geburtstag*, 119 (1960) (C.A. 56:10131i).
40. a. Benjamin, L.E., French Patent 1,381,647 (1964) (C.A. 63:611e).
- b. Benjamin, L.E., U.S. Patent 3,272,840 (1966) (C.A. 65:18595e).
41. Chevallet, P., Doumbia, O., Fulcrand, P., Castel, J., Orzalesi, H., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 127, 81 (1991).
42. Biemann, K., Bretschneider, H., *Monatsh.*, 89, 603 (1958) (C.A. 53:11354d).
43. Ilirao, I., Kato, Y., Hayakawa, T., Tateishi, H., *Bull. Chem. Soc. Japan*, 44, 780 (1971). (C.A. 75:20356x).
44. Grinstein, V., Chipen, G.I., *Zh. Obshch. Khim.*, 31, 886 (1961) (C.A. 55:23507a).

- a. Cipens, G., Grinsteins, V., *Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis, Khim. Ser.*, 2, 255 (1962) (C.A: 59:12789g).
- b. Gehlen, H., Dost, J., Cermak, J., *Ann.*, 643, 116 (1961).
- a. Davidson, J.S., *Chem. Ind.* (London), 464 (1972).
- b. Sgarbi, R., *Chim. Ind.*, 48, 18 (1966) (C.A: 64:9727f).
7. Okajima, N., Okada, Y., *J. Heterocyclic Chem.*, 28, 177 (1991).
8. Haaksma, E.E.J., Voss, H.P., Donne-Opden Kelder, G.M., Timmerman, H., *Quant. Struct. -Act. Relat.*, 11, 142 (1992).
9. Tuisel, H., Grover, T.A., Bumpus, J.A., Aust, S.D., *Arch. Biochem. Biophys.*, 293, 287 (1992).
10. a. Hashimoto, F., Hayashi, H., *Biochim. Biophys. Acta*, 1086, 115 (1991).
- b. Hashimoto, G., Sugimoto, C., Hayashi, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2532 (1990).
- c. Ohta, Y., Ishiguro, I., Hiraiwa, N., Majima, Y., *Atarashii Ganka*, 1, 94 (1984) (C.A. 102:147021r).
- d. Unger, W.G., Boulton, M.E., Petal, S., Goldsmith, J.P., *Biochem. Soc. Trans.*, 19, 443 (1991) (C.A: 115:153566g).
- e. Eyk, A.D.V., Litthauer, D., Oelofsen, W., *Int. J. Biochem.*, 24, 1101 (1992).
- f. Suter, W., Romagna, F., *Mutat. Res.*, 231, 251 (1990).
- g. Magos, L., Butler, W.H., Snowden, R., *Toxicology*, 9, 103 (1978).
- h. Schults, T.W., Kennedy, J.R., *Biol. Bull.*, 151, 370 (1976).
- i. Dieke, S.H., Allen, G.S.; Richter, C.P., *J. Pharmacol.*, 90, 260 (1947) (C.A. 41:6662g).
- j. Seidenberg, J.M., Becker, R.A., *Teratog., Carcinog., Mutagen.*, 7, 17 (1987) (C.A. 106:209225d)
- k. Baumann, I., Baumann, G., Guenther, G., *Biochem. Physiol. Pflanz.*, 171, 157 (1977) (C.A. 86:168051s).

- l. Feierabend, J., Schubert, B., *Plant. Physiol.*, 61, 1017 (1978).
- m. Parsons, P.G., *Biochem. Pharmacol.*, 34, 1801 (1985).
- n. Travis, C.C., Saulsbury, A.W., Packs, S.A.R., *Mutagenesis*, 5, 213 (1990).
- o. Ennever, F.K., Rosenkranz, H.S., Environ, *Mutagenesis*, 8, 849 (1986).
- p. Unger, W.G., Boulton, M.E., Petal, S., Goldsmith, J.P., *Biochem. Soc. Trans.*, 19, 443 (1991).
51. Shimotani, M., *J. Pharm. Soc. Japan*, 72, 328 (1952).
52. Armour Pharmaceutical Co. Brit. 1,209,880 (1970) (C.A. 74:141818n).
53. Yale, H.L., Losee, K., Martins, J., Holsing, M., Perry, F.M., Bernstein J., *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 1933 (1953).
54. Mirek, J., *Ser. Nauk. Mat. -Przyrod. Chem.*, 4, 163 (1958).
55. Ram, V.J., Pandey, H.N., *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 2778 (1974).
56. Domanska, H., Cudnoch, S., Aponovicz, B., Eckstein, Z., *Meded. Rijksfac. Landbouwwetensch. Gent.*, 34, 990 (1969) (C.A. 74:63371v).
57. Waleron-Zawadowska, I., *Acta. Polon. Pharm.*, 13, 127 (1956).
58. Jaromir, M., Miroslav, B., Czech., 127, 705(cl.A 01n) (1968).
59. Rose, F.L., Wilson, B.R., Brit. P. 782,420, (1957) (C.A. 52:2907i).
60. Fulkrand, P., "Correlations entre la structure et L'activite IMAO D'hydrazides derives D'acides phenoxyacetiques" Montpellier Üniv. Ecz. Fak. Farm. Kim. Doktora tezi (1975).
61. Daremon, C., Rambaud, R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 294 (1971).
62. Koo, J., Avakian, S., Martin, G.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5373 (1955).
63. Koneman, E.W., Allen, S.D., Dovell, V.R.Jr., Sommers, H.M., *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 308, J.B. Lippincott Comp. Philedelphia (1979).
64. a. Dodson, R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2753 (1948).
- b. Dodson, R.M., Ross, F., *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1478 (1950).

- Briody, T.A., Hegarty, A.F., Scott, F.L., *Tetrahedron*, 33, 1469 (1977).
- Demirayak, Ş., Evren, N., Ertan, M., *Acta Pharm. Turc.*, 32, 35 (1990).
- a. Kochergin, P.M., Bosachev, V.E., Fomenko, M.G., *Russ.*, 137, 517 (1960). (C.A. 56:475).
- b. Bender, P.E., Hill, D.T., Offen, P.H., Razgaitis, K., Lavanchy, P., Stringer, D.D., Sutton, B.M., Griswold, D.E., Dimartino, M., Walz, D.T., Lantos, I., Ladd, C.B., *J. Med. Chem.*, 28, 1169 (1985).
- Emilsson, H., Selander, H., *J. Heterocyclic Chem.*, 25, 565 (1988).
- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., "Spectrometric Identification of Organic Compounds" Ed. John Wiley&Sons, New York (1991).
- a. Erol, D.D., Çalış, Ü., Demirdamar, R., Yuluğ, N., Ertan, M., *J. Pharm. Sci.*, 84, 462 (1995).
- b. Simiti, I., Marie, A., Coman, M., Pop, R.D., Demian, H., Mager, S., *Arch. Pharm.*, 320, 528 (1987).
- Kubota, S., Uda, M., *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 2096 (1972).
- Jennings, A.L., Boggs, J.E., *J. Org. Chem.*, 29, 2065 (1964).
- a. Potts, K.T., Armbruster, R., Houghton, E., *J. Heterocyclic Chem.*, 8, 773 (1971).
- b. Doerge, D.R., Burger, M.W., Bajic, S., *Anal. Chem.*, 64, 1212 (1992).
- c. Miller, A.H., Pancirov, R.J., *Notes*, 8, 163 (1971).
- d. Bernardini, A., Viallefont, P., Daunis, J., *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 655 (1975).