

**BAZI**  
**4-FENİL/SİKLOHEGZİL-5-(1-FENOKSİETİL)-**  
**2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON**  
**TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE**  
**ANTİFUNGAL, ANTİBAKTERİYEL**  
**AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Ecz. Zafer Asım KAPLANCIKLI  
Doktora Tezi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Aralık-2003

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

Hedeflenen maddelere ulaşabilmek için üç farklı 2-kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid türevi ve ikisi literatürde kayıtlı olmayan beş farklı 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevinden oluşan iki gurup başlangıç maddesi sentezlenmiştir.

Bu iki başlangıç maddesi nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu koşullarında reaksiyona sokularak onbeş yeni 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevi bileşiğin hazırlanması sağlanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin fiziksel özellikleri, ince tabaka kromatografisinde  $R_f$  değerleri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde  $R_t$  ve UV absorpsiyon özellikleri saptanmış, yapıları IR,  $^1\text{H-NMR}$ , kütle spektroskopisi ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

Bazı başlangıç ve sonuç bileşiklerinden oluşan yirmi adet bileşiğin yapılan *in-vitro* antifungal ve antibakteriyel aktivite araştırmalarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol, tiyazol, antifungal aktivite, antibakteriyel aktivite

In order to obtain the compounds aimed, three different 2-chloro-N-(2-thiazolyl)acetamide derivatives and 5 different 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thione derivatives, two of which reported for the first time, were synthesized as starting compounds in two groups.

Preparation of the novel fifteen 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2'-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives have been accomplished by the nucleophilic substitution reaction between these two group of starting materials.

Physichal properties,  $R_f$  values on thin layer chromatography,  $R_t$  values on high pressure liquid chromatography, UV absorption properties of the compounds have been determined and their structure has been elucidated by IR,  $^1\text{H-NMR}$ , MS spectra and elemental analyseS.

Promising results have been obtained from the *in-vitro* antifungal and antibacterial activities of twenty compounds which include some of the starting and resulted materials.

Key Words: 1,2,4-triazole, thiazole, antifungal activity, antibacterial activity

## İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| ÖZET.....   | i   |
| ABSTRACT.....   | iii |
| TEŞEKKÜR .....  | v   |
| İÇİNDEKİLER.....  | vi  |
| TABLO VE ŞEKİLLER.....  | ix  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....   | 1   |
| 2. KAYNAK BİLGİSİ.....  | 9   |
| 2.1. Triazol yapısı hakkında genel bilgiler.....  | 9   |
| 2.2. 4,5-disüstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve<br>türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine çalışmalar.....           | 23  |
| 2.3. Tiyazol halka sistemi üzerine genel bilgiler.....  | 51  |
| 3. DENEYSEL BÖLÜM.....  | 55  |
| 3.1. Materyal ve Yöntemler.....   | 55  |
| 3.1.1. Kullanılan aletler.....  | 55  |
| 3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler .....   | 56  |
| 3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizleri.....   | 56  |
| 3.2. Başlangıç ve sonuç maddelerinin elde edilmesi.....   | 58  |
| 3.2.1. 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid türevlerinin elde edilmesi.....  | 58  |
| 3.2.2. 2-Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilmesi.....   | 60  |
| 3.2.3. 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil/siklohegziltiyosemikarbazid<br>türevlerinin elde edilmesi.....                                     | 64  |
| 3.2.4. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-<br>triazol-3-tiyon (B) türevlerinin elde edilmesi.....                 | 67  |
| 3.2.5. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)-<br>asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S) türevlerinin elde edilmesi... .. | 73  |
| 3.3. Antifungal ve antibakteriyel etki testleri.....  | 93  |
| 3.3.1. Mikroorganizmaların canlandırılması.....   | 93  |
| 3.3.2. Kimyasal madde dilüsyonlarının ve kültürlerin hazırlanması.....  | 94  |
| 3.3.3. Mikrodilüsyon brottestinin uygulanması.....  | 96  |

|  |     |
|--|-----|
| 4. SONUÇ VE TARTIŞMA.....  | 97  |
| 4.1. Bileşiklerin Sentezi .....  | 97  |
| 4.1.1. 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid türevlerinin elde edilişleri .....  | 97  |
| 4.1.2. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin elde edilişleri .....             | 98  |
| 4.1.3. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)-asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişi ..... | 105 |
| 4.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi.....   | 108 |
| 4.2.1. UV spektrumlarının değerlendirilmesi .....  | 108 |
| 4.2.2. IR spektrumlarının değerlendirilmesi .....  | 108 |
| 4.2.3. <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....   | 109 |
| 4.2.4. Kütle (FAB) spektrumlarının değerlendirilmesi .....   | 111 |
| 4.3. Antimikrobiyal aktivite sonuçları .....   | 112 |
| 4.3.1. Antifungal aktivite sonuçları .....   | 112 |
| 4.3.2. Antibakteriyal aktivite sonuçları .....   | 113 |
| 4.3.3. Antifungal ve antibakteriyal aktivite sonuçlarının değerlendirilmesi .....  | 114 |
| 5. KAYNAKLAR.....  | 115 |
| 6. EKLER.....  | 143 |
| Ek 1.1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-siklohegzil tiyosemikarbazide ait IR spektrumu.....   | 143 |
| Ek 2. 1-[2-(4-Metilfenoksi)propiyonil]-4-siklohegzil tiyosemikarbazide ait IR spektrumu.....                                     | 144 |
| Ek 3. Bileşik B-1'e ait IR spektrumu.....  | 145 |
| Ek 4. Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu.....   | 146 |
| Ek 5. Bileşik B-1'e ait Kütle spektrumu.....   | 148 |
| Ek 6. Bileşik B-2'e ait IR spektrumu.....  | 149 |
| Ek 7. Bileşik B-2'e ait NMR spektrumu.....   | 150 |
| Ek 8. Bileşik B-3'e ait IR spektrumu.....  | 151 |
| Ek 9. Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu.....   | 152 |
| Ek 10. Bileşik B-3'e ait Kütle spektrumu.....  | 154 |
| Ek 11. Bileşik B-4'e ait IR spektrumu.....   | 155 |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| Ek 12. | Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu.....    | 156 |
| Ek 13. | Bileşik B-4'e ait Kütle spektrumu.....  | 158 |
| Ek 14. | Bileşik B-5'e ait IR spektrumu.....     | 159 |
| Ek 15. | Bileşik S-1'e ait IR spektrumu.....     | 160 |
| Ek 16. | Bileşik S-1'e ait NMR spektrumu.....    | 161 |
| Ek 17. | Bileşik S-1'e ait Kütle spektrumu.....  | 163 |
| Ek 18. | Bileşik S-2'e ait IR spektrumu.....     | 164 |
| Ek 19. | Bileşik S-2'e ait NMR spektrumu.....    | 165 |
| Ek 20. | Bileşik S-2'e ait Kütle spektrumu.....  | 167 |
| Ek 21. | Bileşik S-3'e ait IR spektrumu.....     | 168 |
| Ek 22. | Bileşik S-4'e ait IR spektrumu.....     | 169 |
| Ek 23. | Bileşik S-4'e ait NMR spektrumu.....    | 170 |
| Ek 24. | Bileşik S-4'e ait Kütle spektrumu.....  | 172 |
| Ek 25. | Bileşik S-5'e ait IR spektrumu.....     | 173 |
| Ek 26. | Bileşik S-5'e ait NMR spektrumu.....    | 174 |
| Ek 27. | Bileşik S-6'e ait IR spektrumu.....     | 175 |
| Ek 28. | Bileşik S-6'e ait NMR spektrumu.....    | 176 |
| Ek 29. | Bileşik S-6'e ait Kütle spektrumu.....  | 178 |
| Ek 30. | Bileşik S-7'e ait IR spektrumu.....     | 179 |
| Ek 31. | Bileşik S-7'e ait NMR spektrumu.....    | 180 |
| Ek 32. | Bileşik S-7'e ait Kütle spektrumu.....  | 182 |
| Ek 33. | Bileşik S-8'e ait IR spektrumu.....     | 183 |
| Ek 34. | Bileşik S-8'e ait NMR spektrumu.....    | 184 |
| Ek 35. | Bileşik S-8'e ait Kütle spektrumu.....  | 186 |
| Ek 36. | Bileşik S-9'e ait IR spektrumu.....     | 187 |
| Ek 37. | Bileşik S-9'e ait NMR spektrumu.....    | 188 |
| Ek 38. | Bileşik S-9'e ait Kütle spektrumu.....  | 190 |
| Ek 39. | Bileşik S-10'e ait IR spektrumu.....    | 191 |
| Ek 40. | Bileşik S-10'e ait NMR spektrumu.....   | 192 |
| Ek 41. | Bileşik S-10'e ait Kütle spektrumu..... | 193 |
| Ek 42. | Bileşik S-11'e ait IR spektrumu.....    | 194 |
| Ek 43. | Bileşik S-11'e ait NMR spektrumu.....   | 195 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Ek 44.</b> Bileşik S-11'e ait Kütle spektrumu..... | 197        |
| <b>Ek 45.</b> Bileşik S-12'e ait IR spektrumu.....    | 198        |
| <b>Ek 46.</b> Bileşik S-12'e ait NMR spektrumu.....   | 199        |
| <b>Ek 47.</b> Bileşik S-12'e ait Kütle spektrumu..... | 200        |
| <b>Ek 48.</b> Bileşik S-13'e ait IR spektrumu.....    | 201        |
| <b>Ek 49.</b> Bileşik S-13'e ait NMR spektrumu.....   | 202        |
| <b>Ek 50.</b> Bileşik S-13'e ait Kütle spektrumu..... | 204        |
| <b>Ek 51.</b> Bileşik S-14'e ait IR spektrumu.....    | 205        |
| <b>Ek 52.</b> Bileşik S-14'e ait NMR spektrumu.....   | 206        |
| <b>Ek 53.</b> Bileşik S-14'e ait Kütle spektrumu..... | 208        |
| <b>Ek 54.</b> Bileşik S-15'e ait IR spektrumu.....    | 209        |
| <b>Ek 55.</b> Bileşik S-15'e ait NMR spektrumu.....   | 210        |
| <b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>                               | <b>212</b> |

### TABLO VE ŞEKİLLER

|  |     |
|--|-----|
| <b>Şema 1.</b> 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma .....                          | 97  |
| <b>Şema 2.</b> 2-Fenoksipropiyonik asit türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma .....                                    | 100 |
| <b>Şema 3.</b> Etil 2-fenoksipropiyonat türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma .....                                 | 101 |
| <b>Şema 4.</b> Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma .....                                      | 102 |
| <b>Şema 5.</b> 1-(2-Fenoksipropionil)-4-fenil/siklohegzil tiyosemikarbazid türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma ..... | 103 |
| <b>Şema 6.</b> B grubu bileşiklerin elde edilişi için önerilen mekanizma .....   | 104 |
| <b>Şema 7.</b> S grubu bileşiklerinin elde edilişi için önerilen mekanizma .....   | 106 |
| <b>Tablo 1.</b> S grubu bileşikler .....   | 8   |
| <b>Tablo 2.</b> Antifungal aktivite sonuçları .....  | 112 |
| <b>Tablo 3.</b> Antibakteriyal aktivite sonuçları .....  | 113 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

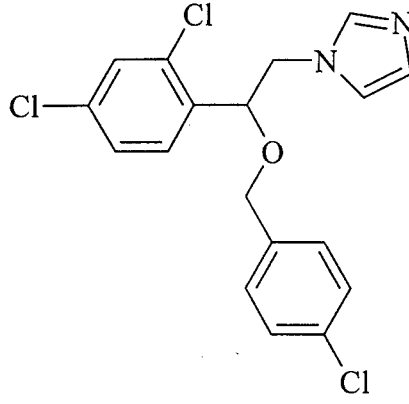
Mikroorganizmalar, antimikrobiyal bileşiklere karşı, ilacı inaktive eden enzimler üretmek, seçici geçirgenlik özellikleriyle ilaç geçişine engel olmak veya genetik düzeyde meydana gelen yapısal mutasyonlarla direnç oluşturmak gibi çeşitli mekanizmalarla ilaçlara karşı direnç göstermekte ve direnç geliştirmektedirler. Direnç gelişimini hızlandıran bir başka mekanizma ise direnç geliştiren bir bakterinin bu değişimi sağlayan genleri diğer bakterilere aktarabilmesidir. Günümüzde hastalıklarla mücadele konusunda karşılaşılan en büyük problem mikroorganizmaların sahip oldukları bu direnç geliştirme mekanizmalarının önüne geçilememesidir. Antimikrobiyal ajan kullanıldığı müddetçe mikroorganizmaların bunlara karşı direnç geliştirmesi, kullanılan mevcut ilaçların geliştirilmesi gereğini doğurmaktadır. Bu nedenle, günümüzde mikroorganizmalara karşı kullanılan bir çok antibiyotik olmasına rağmen neredeyse her geçen gün yeni bir ilaç geliştirilmekte ve piyasaya sürülmektedir.

Bakteriyal enfeksiyonlara bağlı yüksek mortalite antibakteriyel tedavinin erken uygulanmasıyla azaldığı halde, fungal hastalıkların görülüş sıklığı son 10 yılda belirgin bir şekilde artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1984 yılında yapılan bir araştırmada *Candida* türleri, hastanede gelişen enfeksiyonlarda 8. sırayı alırken, 1986-1990 yıllarını kapsayan benzer bir araştırmada koagülaz-negatif *Staphylococ*'lar, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus*'ların ardından 4. sıraya yükselmiştir. *Candida* türleriyle gelişen fungal enfeksiyonların, hastanede kalış süresini ortalama 30 gün arttırdığı ve tek başına % 38 mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir.

Antibakteriyel ve antifungal ajanlar arasındaki en temel fark, prokaryot bakteriler ile ökaryot olan fungus veya mayalar arasındaki farklılıkla açıklanabilir.

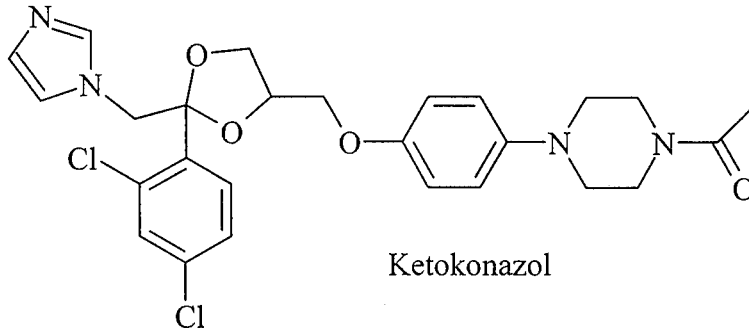
İnsanlar ve diğer memeliler de funguslar gibi ökaryot olduğundan benzer biyolojiye sahip olan insan hücrelerine zarar vermeden fungus veya mayaları inhibe edecek bir mekanizma geliştirmenin güçlüğü nedeniyle antifungal etkili ilaçlar antibiyotiklere karşı çok daha az sayıdadır. Memeliler ve funguslar (ayrıca mayalar); t-RNA-AA-açıl transferazları, steroid sentetaz sistemleri ve hücre çeperlerinin karbonhidrat yapısı bakımından farklılıklar gösterirler. Dolayısıyla, halen kullanımda olan sentetik terapötik ajanların toksisiteleri, yan etkileri ve





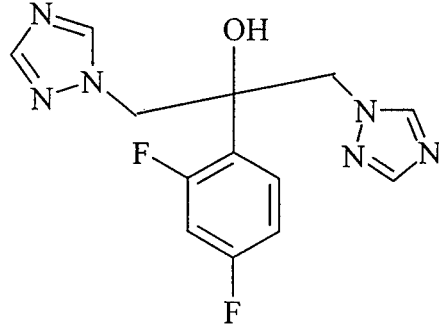
Ekonazol

Hem 1940'larda başlayan antibakteriyel tedavi ve bu ajanlar üzerine yapılan çalışmalar, hem de ciddi fungal enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlarla kıyaslandığında görülüş sıklığının düşük oluşu, topikal ve sistemik antifungal ajanların gelişimindeki ilerlemeyi yavaşlatmıştır. 1980'lere gelindiğinde polienler, azoller, morfolinler ve allilaminlerden oluşan dört büyük antifungal ilaç grubu tanımlanmasına rağmen toksisite sorunu nedeniyle sistemik fungal enfeksiyonların tedavisine sunulan tek yeni ilaç, bir imidazol türevi bileşik olan ketokonazol olmuştur.

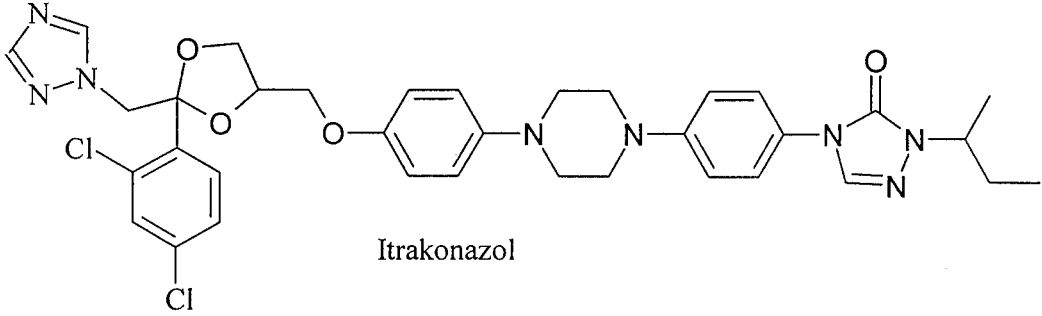


Ketokonazol

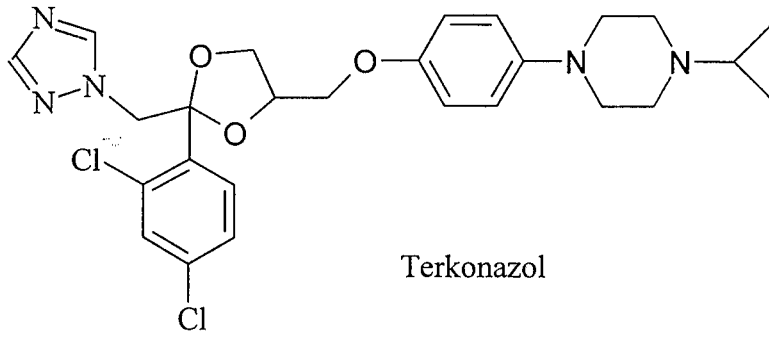
Takip eden 10 yılı aşkın sürede ketokonazole alternatif olarak sadece imidazol'ün bioizosteri triazol yapısı taşıyan bileşikler olan flukonazol ile itrakonazol sistemik mikoz ve terkonazol ise topikal fungal enfeksiyonların tedavisine sunulmuştur.



Flukonazol



Itrakonazol



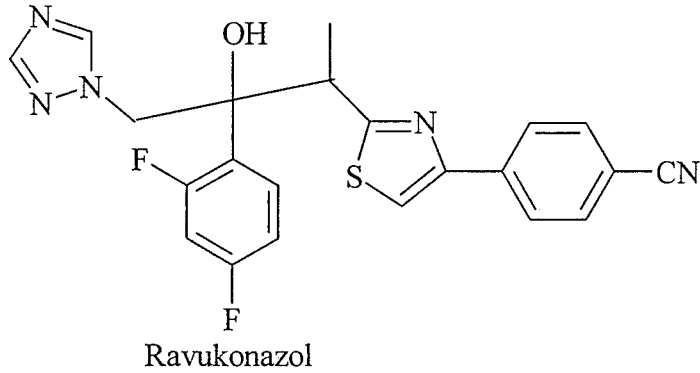
Terkonazol

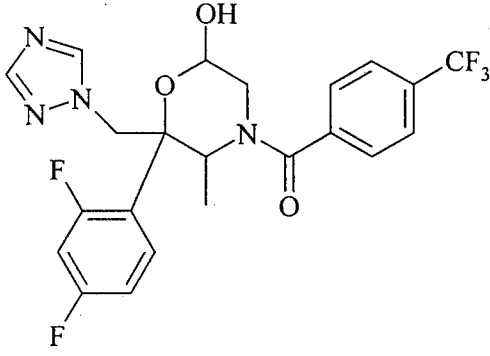
Bağıışıklık sistemini etkileyen HIV gibi enfeksiyonlar, kemoterapi, organ nakli ile ilişkili olarak immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımındaki artış ve benzeri nedenler, ciddi fungal enfeksiyonların görülüş sıklığını artırmıştır. Bütün bunların sonucu olarak sistemik fungal enfeksiyonların tedavisine yönelik ilaç araştırmaları da artarak devam etmiştir. Bu araştırmaların çok büyük bir kısmını ise, özellikle triazol halka sistemi taşıyan azol grubu bileşikler oluşturmaktadır.

Triazol halka sistemi taşıyan azol grubu bileşikler, imidazol grubu bileşiklere kıyasla daha geniş bir etki potansiyeline sahiptir. Triazollerin diğer bir avantajı da, funguslara ait sit-P450'ye olan affinitelerinin, memeli sit-P450 enzimine olan affinitelerinden, imidazollere kıyasla çok daha fazla olmasıdır. Bu özellik de triazol grubu antifungal ilaçların toksisite açısından güvenilirliğini arttıran bir etkidir.

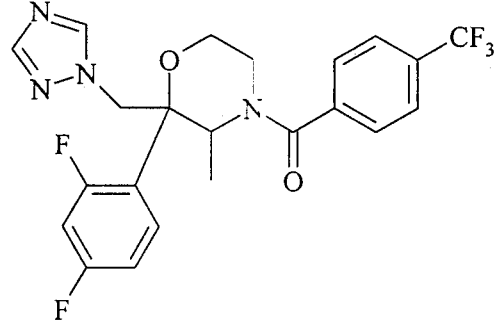
1990'larda azol grubu antifungal ajanların gelişiminde görülen büyük ilerleme bir çok fırsatçı ve endemik fungal enfeksiyonun tedavisine farklı alternatifler sunmuştur. Ancak aynı yıllarda azol grubu antifungal ilaçların yaygın ve kontrolsüz kullanımı, bu ilaçlara karşı rezistans oluşumuna neden olmuştur. Günümüzde halen birçok fungal enfeksiyon çeşitli nedenlerden dolayı tedaviye cevap vermemektedir.

Bu amaçla yeni nesil triazol grubu antifungal ilaç araştırmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir. Günümüzde henüz klinik kullanıma sunulmamış olmakla birlikte birçok aktif bileşik üzerine çalışmalar devam etmektedir (ravuconazole, posaconazole, voriconazole, T 8581, UR 0746, UR 9751) [2].





UR-9746

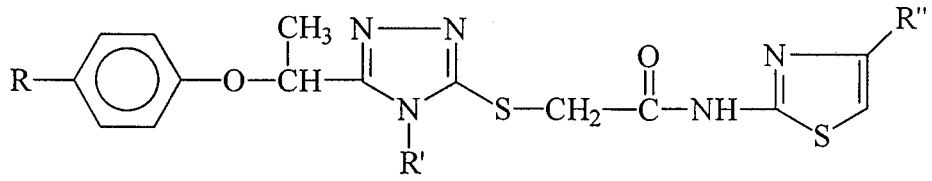


UR-9751

Yeni bulunan bileşiklerden olan protiyokonazol'un 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısında olması ve yapılan literatür araştırmalarında 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri ve bu bileşiklerin tiyoeter türevlerinin sahip olduğu yüksek antifungal ve antibakteriyel aktivite, bu araştırmanın konusunun belirlenmesinde önemli rol oynamıştır.

Bu çalışmada yeni 1,2,4-triazol-3-tiyoller ile bu bileşiklerin tiyoeter türevlerinin sentezleri ve antifungal, antimikrobiyal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla ikisi literatürde kayıtlı olmayan beş farklı 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve bu bileşiklerin tiyoeter türevleri olan onbeş yeni 4-fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlenmiştir.

1,2,4-Triazol yapısının tiyoeter türevleri oluşturulurken, antimikrobiyal aktivite yönünden önemli bir yapı olan aminotiyazol halka sistemi kullanılmıştır. Aminotiyazol halka sistemi olarak da, üzerinde antifungal aktiviteyi destekleyen karboksilik asid esterlerini, taşıyan türevler tercih edilmiştir [3]. Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve bileşiklerin sahip oldukları antifungal ve antibakteriyel aktiviteler araştırılmıştır.



Tablo 1. S grubu bileşikler

| Bileşik no | R               | R' | R''  |
|------------|-----------------|----|--|
| S-1        | H               |    | H  |
| S-2        | H               |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-3        | H               |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-4        | Cl              |    | H  |
| S-5        | Cl              |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-6        | Cl              |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-7        | CH <sub>3</sub> |    | H  |
| S-8        | CH <sub>3</sub> |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-9        | CH <sub>3</sub> |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-10       | H               |    | H  |
| S-11       | H               |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-12       | H               |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-13       | CH <sub>3</sub> |    | H  |
| S-14       | CH <sub>3</sub> |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-15       | CH <sub>3</sub> |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |

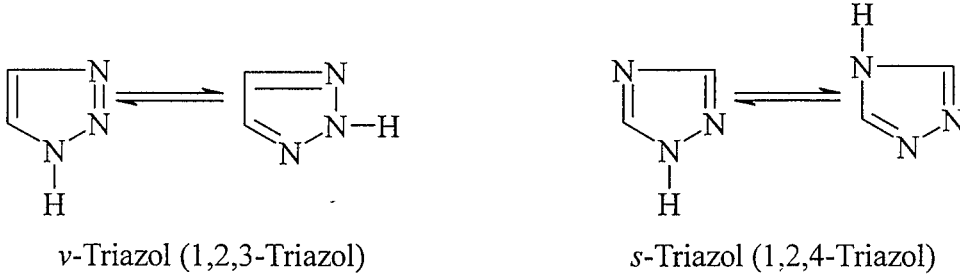
## 2. KAYNAK BİLGİSİ

### 2.1. Triazol yapısı hakkında genel bilgiler

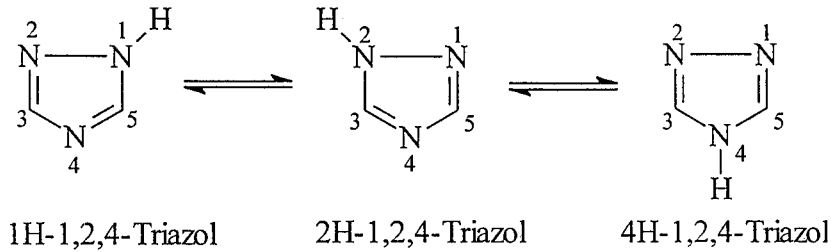
Triazol halka sistemi üzerine çalışmalar 19. yüzyılın sonuna doğru başlamış ve günümüze kadar yoğunlaşarak süregelmiştir.

1885 Yılında BLADIN,  $C_2N_3H_3$ 'den oluşan halka sistemini tanımlamak için triazol ismini ilk defa kullanmış; aynı yıllarda ANDREOCCI tarafından bu bileşik için pirolün bir analogu olarak pirodiazol ismi kullanılmış ve böylece bu halka sistemi bilim dünyasına sunulmuştur [4]. Bu konuyla ilgili çalışmalar artarak devam etmiş, POTTS [4] 1,2,4-triazol ve BENSON [5] 1,2,3-triazol'ler üzerine birer derleme yayınlamışlardır.

Triazololler 1,2,3-triazol (*v*-triazol) ve 1,2,4-triazol (*s*-triazol) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [5].

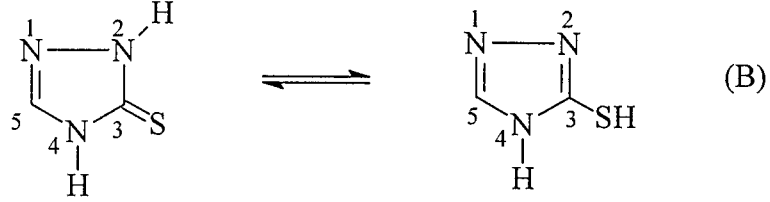
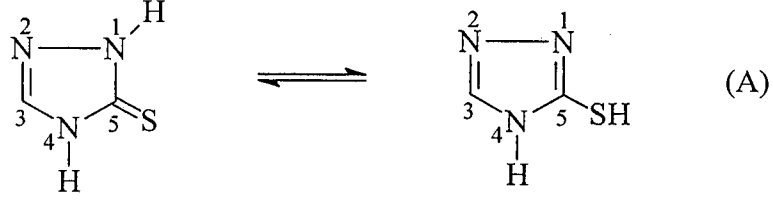


Süstitüe olmamış 1,2,4-triazol, imidazol ve pirazol gibi totomerik bir yapıya sahiptir. 1,2,4-triazolün üç totomerik formu vardır.



Aromatik bir yapı olan 1,2,4-triazolün rezonans enerjisi 205.9 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. 1,2,4-Triazolün 3 totomerisi arasındaki enerji farklılığından 1H totomerinin baskın form olduğu saptanmıştır.[6].

Tiyo süstitüe 1,2,4-triazol halka sisteminin numaralandırılması iki şekilde yapılabilmektedir.

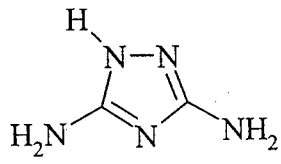


Literatürde her iki numaralandırma sistemi de kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda Chemical Abstracts'da tiyo grubuna küçük numara gelecek form olan B formu kullanılmaktadır.

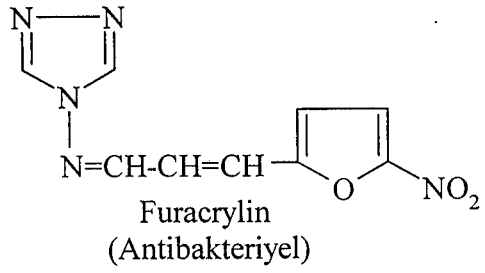
Literatür araştırmalarında 1,2,4-triazol halka sisteminin biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Konuyla ilgili olarak BÖHM ve KAROW [7] bir derleme yayınlamışlardır.

1,2,4-Triazol halka sistemi üzerine yapılan aktivite çalışmalarında, bronkodilatör [8], insektisid [9-10], herbisid [11-15], antikanser [16-22], pestisid [23-24], antiromatizmal [25-28], antiagregan [29], antihipertansif [30-32], H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti [33], antidepresan [34-36] antikonvülsan [37-41], antiinflamatuvar-analjezik [42-59] aktivitelere rastlanmıştır.

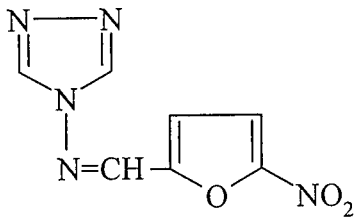
Ancak antifungal etkili, triazol yapısı taşıyan, azol grubu bileşiklerin bulunması, yapılan araştırmaları antifungal ve antibakteriyel [60-90] aktivite üzerine yoğunlaştırmıştır.



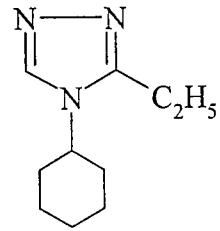
Guanazol  
(Antikanser)



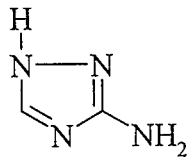
Furacrylin  
(Antibakteriyel)



Furazonal  
(Antibakteriyel)



Hexazol  
(Antidepresan)



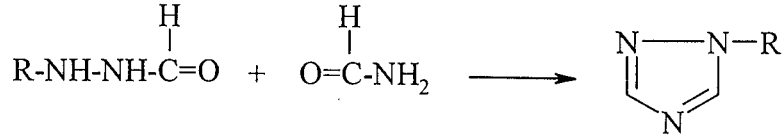
Amitrol  
(Herbisid, Bakteriyostatik)



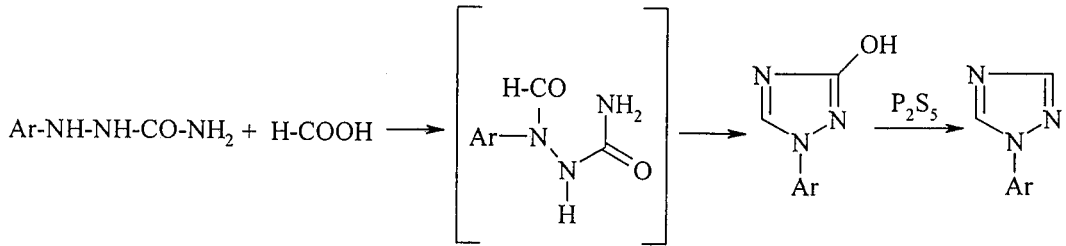
## 1,2,4-Triazolün Genel Sentez Yöntemleri

### 1-Süstitüe türevler

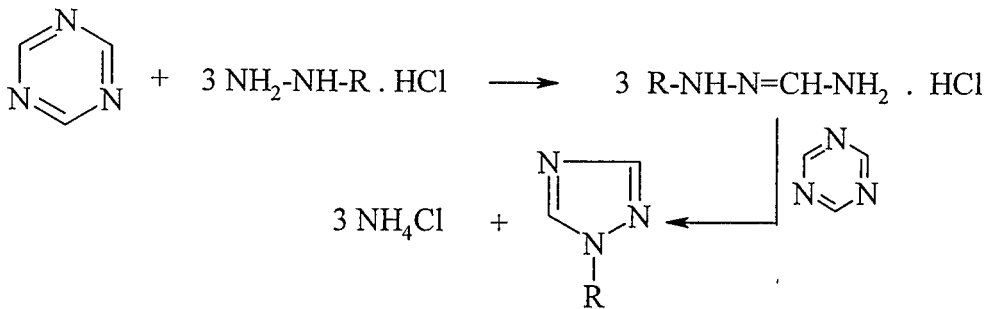
N-formil-N'-arilhidrazin'nin formamid ile reaksiyonundan 1-süstitüe triazoller düşük verimle elde edilirler [4].



1-Aril triazollerin sentezinde kullanılan diğer bir yöntemde ise başlangıç maddesi olarak 1-arilsemikarbazid kullanılır. 1-Arilsemikarbazidin susuz formik asid ile reaksiyonundan 3-hidroksi-1-aril-1H-1,2,4-triazol elde edilir. Hidroksil grubu ise fosfor pentasülfür ile uzaklaştırılır [91].

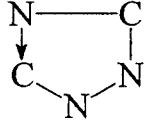


Süstitüe hidrazin tuzlarının s-triazin ile reaksiyonuyla 1-süstitüe-1H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişi de kullanılan diğer bir yöntemdir [92].

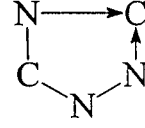


### 3 veya 5-sübstitüe türevler

3 veya 5 Sübstitüe türevlerin sentezinde iki tip halka kapatma yöntemi söz konusudur.

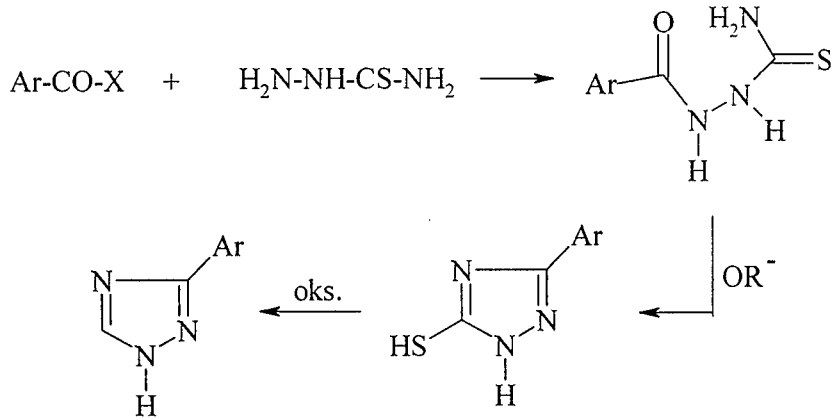


Tip A

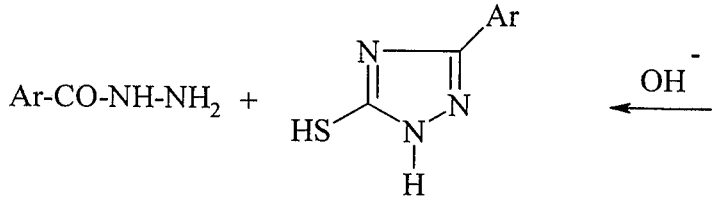
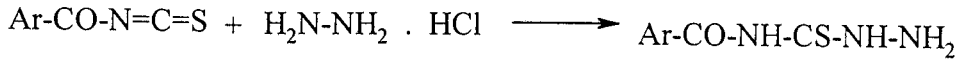


Tip B

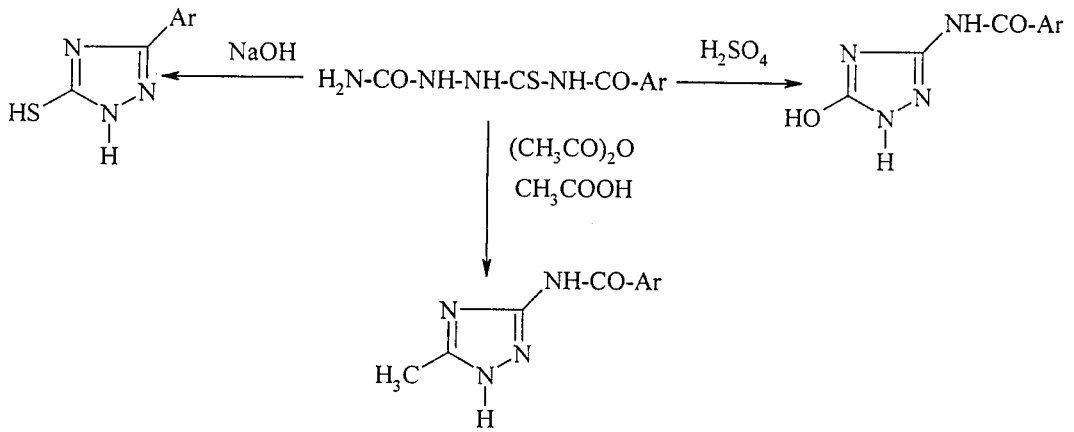
A tipi halka kapatma yöntemi, C monosübstitüe triazol türevlerinin sentezinde en etkin yöntemdir. Bu yöntemde oluşan ana yapı genellikle daha sonra oksidasyonla uzaklaştırılabilen tiyol yada hidroksil grubu içeren triazol türevleridir. Örnek olarak, tiyosemikarbazidin açılması ile oluşan 1-açiltiyosemikarbazit, sodyum metoksit ile halka kapatma işlemine sokularak 5-merkпто-3-sübstitüe-1,2,4-triazol elde edilebilir. Merkпто grubu oksidasyona tabi tutularak 3-sübstitüe-1,2,4-triazol türevleri oluşur[93].



Aroil izotiyosiyanatın aşırı miktar hidrazin hidrat ile muamelesiyle oluşan 4-açiltiyosemikarbazid, alkali ortamda kendiliğinden halka kapanmasına uğrayarak 3-aril-5-merkпто-1,2,4-triazol meydana gelir [94].

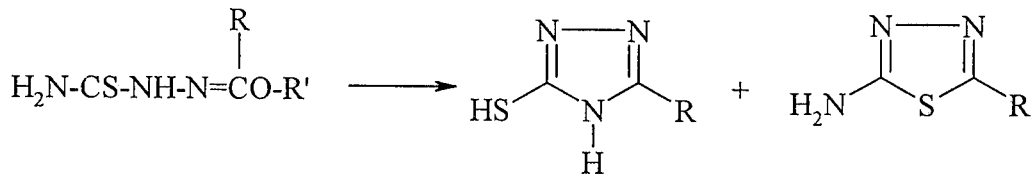


Yukarıda anlatılan reaksiyonların farklı bir türevi olarak 4-açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazid farklı reaksiyon şartlarında denenmiş ve sodyum hidroksid çözeltisi ile 3-merkaptio-5-aril-1,2,4-triazol, konsantre sülfürik asit ile 3-arilamido-5-hidroksi-1,2,4-triazol, sıcak asetik anhidrit-asetik asit karışımı ile 3-arilamido-5-metil-1,2,4-triazol elde edilmiştir [4].

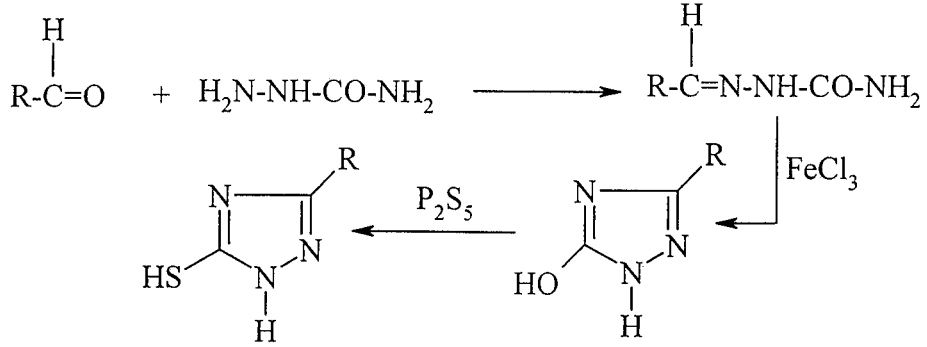


Tiyosemikarbazid türevlerinin kullanıldığı diğer bir yöntem, tiyosemikarbazidin orto esterlerle verdiği reaksiyondan elde edilen tiyosemikarbazon türevi bileşiğin alkali ortamdaki siklizasyon reaksiyonudur.

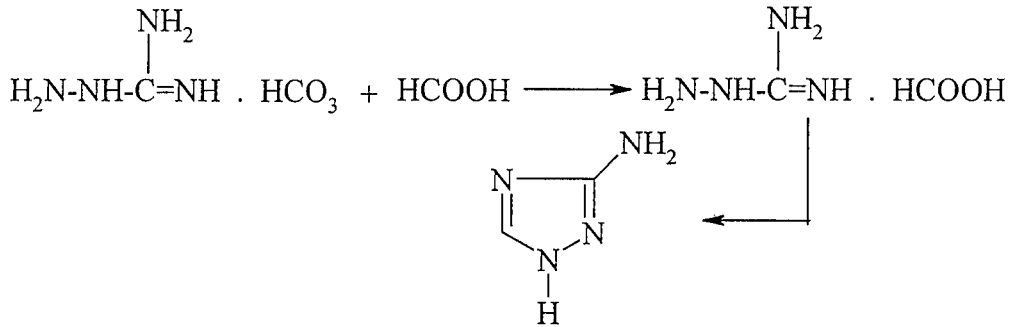
Bu reaksiyon sonucu ısı ve süreye bağlı olarak 5-süstitüe-3-merkaptio-1,2,4-triazol ve 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol meydana gelir [95].



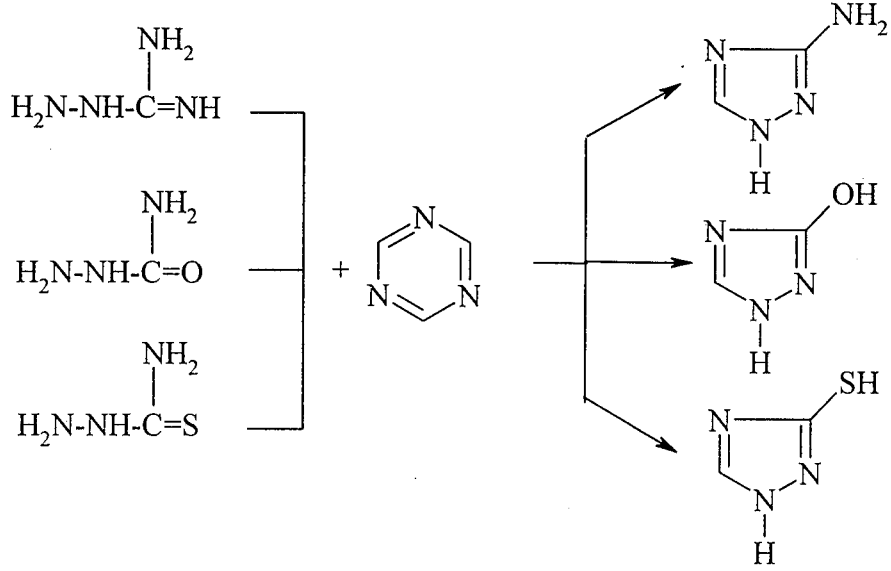
Oksidasyona dayalı diğer önemli bir yöntem, semikarbazidin aldehitlerle verdiği reaksiyondan elde edilen semikarbazonların, ferri klorür ile oksidasyona tabi tutularak halka kapatılması reaksiyonudur. İlk oksidasyonla oluşan 5-hidroksi triazol türevi, fosfor pentasülfür ile muamele edilerek 3(veya 5)-süstitüe-1,2,4-triazoller elde edilir. Bu yöntem, monosüstitüe triazollerin sentezinde kullanılan en eski, ucuz ve kullanışlı yöntemlerden biridir.



3-Amino-1,2,4-triazolün, aminoguanidin tuzu ve formik asit kullanılarak gerçekleştirilen sentezi B tipi reaksiyonlara bir örnektir [4].

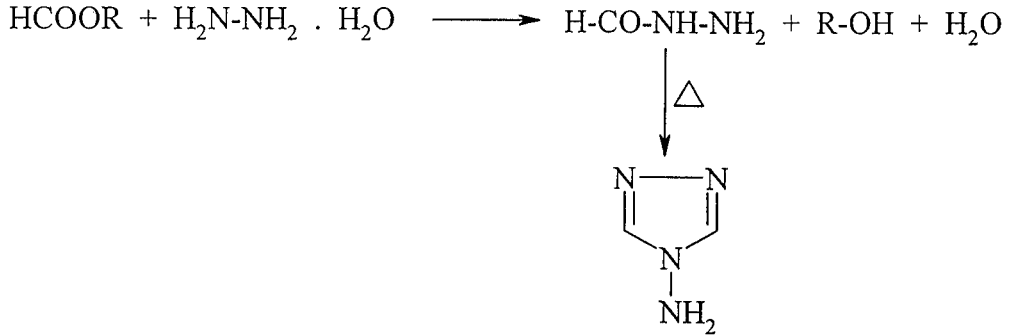


s-Triazinin aminoguanidin, semikarbazit ve tiyosemikarbazit ile reaksiyonundan sırasıyla, 3-amino, 3-hidroksi ve 3-merkpto-1,2,4-triazoller elde edilir.

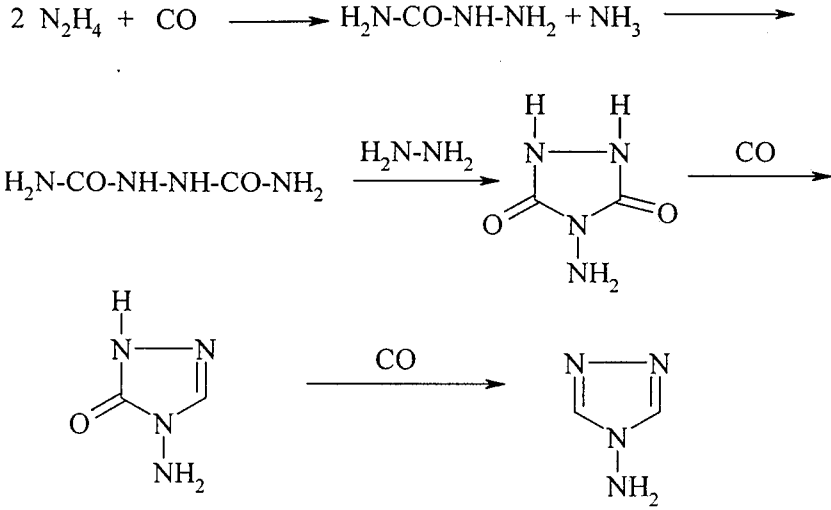


#### 4-Süstitüe türevler

En basit 4-süstitüe triazol, formik asit veya formik asit esterinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan elde edilen 4-amino-4H-1,2,4-triazoldür [96].



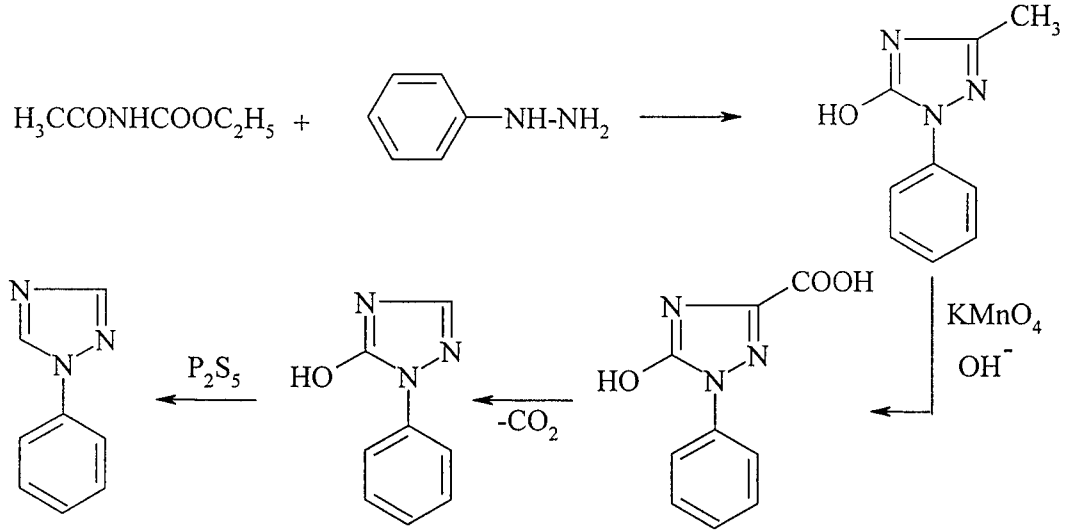
Endüstriyel önemi büyük olan diğer bir reaksiyon da karbon monoksitin hidrazin ile yüksek basınç altında verdiği reaksiyondur. Bu reaksiyonda ilk basamakta hidrazinin karbon monoksite katılımı ile oluşması beklenen formhidrazid, kendi içinde halka kapanmasına uğrar. Bu ilginç reaksiyon 20-50 °C ve 500-1000 atm. basınçta sadece semikarbazit ve amonyak verirken, 150 °C ve 1000 atm. de 4-amino-1,2,4-triazol-3-on ve 150 °C ve 3000 atm de 4-amino-1,2,4-triazol verir [97].



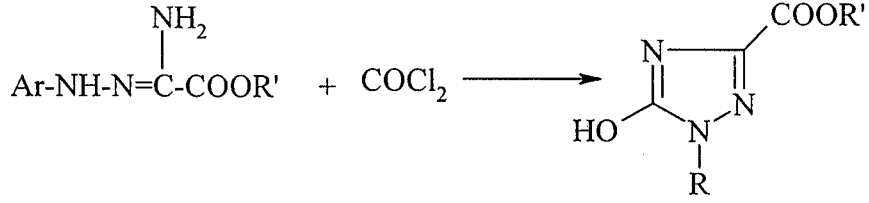
### Disüstitüe türevler

#### 1,5-Disüstitüe türevler

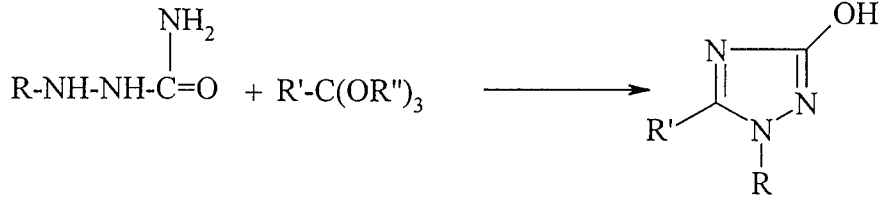
Fenil hidrazin ile asetilüretanın reaksiyonundan öncelikle 5-hidroksi-3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol elde edilmiş ve bu bileşiğin değişik reaksiyonlarından mono ve disüstitüe türevler elde edilmiştir. Bu yöntemde farklı hidrazinler kullanılarak değişik türevler elde edilebilir [4].



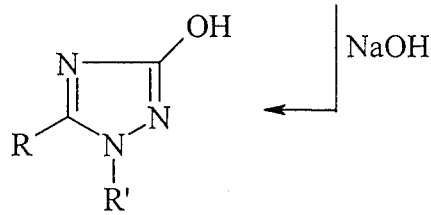
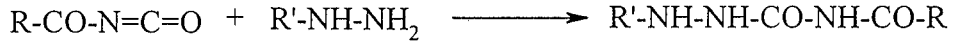
Aril hidrazin ve alkil  $\alpha$ -amino-gliksilatın reaksiyonuyla elde edilen alkil  $\alpha$ -amino-gliksilat arilhidrazon, fosgen ile halka kapanmasına uğrayarak alkil 5-hidroksi-1-aril-1H-1,2,4-triazol-3-il karboksilatı oluşturur. Karboksilat grubunun uzaklaştırılmasıyla 1,5-disüstitüe türevler elde edilir [98].



Farklı bir yöntemde 1-arilsemikarbazid bir orto ester ile halka kapanmasına uğratarak 1,5-disübstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerini verir.



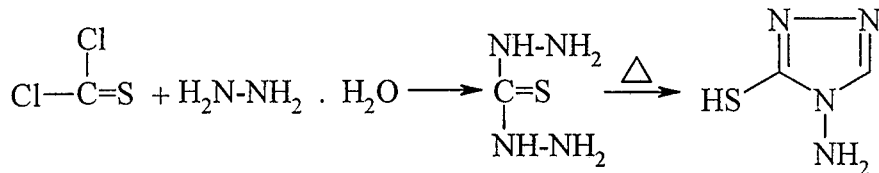
Benzer şekilde arilhidrazin ve açil izosiyanatın reaksiyonundan elde edilen 1-aril-4-açilsemikarbazid, seyreltik alkali çözeltilerle halka kapatılmasına uğratarak 1-aril-3-hidroksi-5-sübstitüe-1H-1,2,4-triazoller elde edilirler [99].



Bu iki reaksiyon sonucunda oluşan hidroksilli bileşikler, hidroksilin uzaklaştırılmasıyla 1,5-disübstitüe türevleri verirler.

### 3,4-Disübstitüe türevler

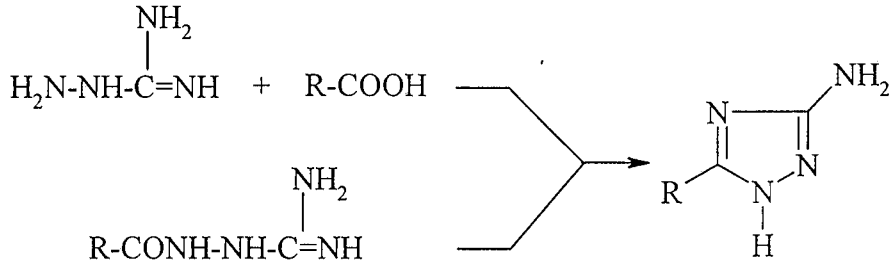
Bu bileşiklerin elde edilişindeki yöntemlerin en basiti, tiyofosgen ve hidrazinin reaksiyonundan oluşan tiyokarbohidrazidin ısıtılmasıyla 4-amino-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol elde edilişidir [4,100].



3,4-Disübstitüe türevlerin oluşturulmasında kullanılan yöntemlerin çoğu tiyosemikarbazit ve türevlerinin kullanıldığı ve 4,5-disübstitüe-3-merkpto-1,2,4-triazollerin ara ürün olarak oluştuğu, merkpto grubu uzaklaştırılarak 3,4-disübstitüe türevlerin elde edildiği yöntemdir.

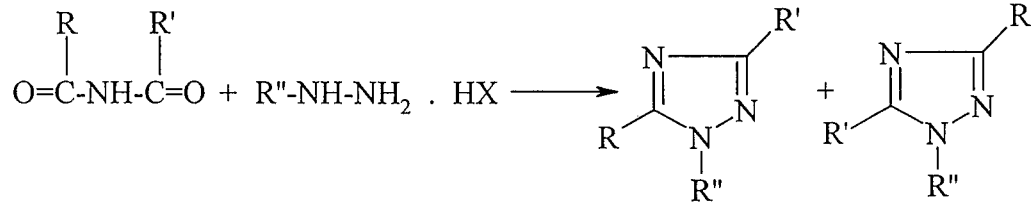
### 3,5-Disübstitüe türevler

3,5-Disübstitüe-1,2,4-triazollerin elde edilişlerindeki en önemli metod aminoguanidin ile bir organik asidin reaksiyonu veya açilaminoguanidinin ısıtılmasından 3-amino-5-sübstitüe-triazollerin elde edilmesidir [101].



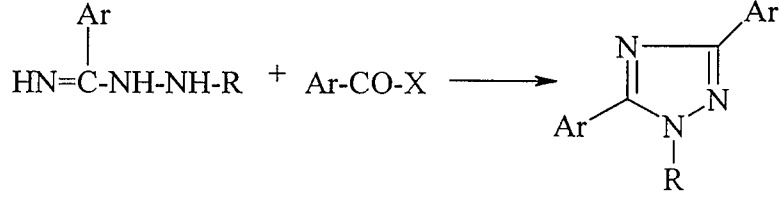
### 1,3,5-Trisübstitüe türevler:

Trisübstitüe triazollerin eldesinde kullanılan en elverişli metod, Einhorn-Brunner reaksiyonu olarak da bilinen, diaçilamin ve sübstitüe hidrazinlerin verdiği reaksiyondur. Diaçilamindeki R ve R' grupları farklı olduklarında farklı iki izomer oluşur [102].

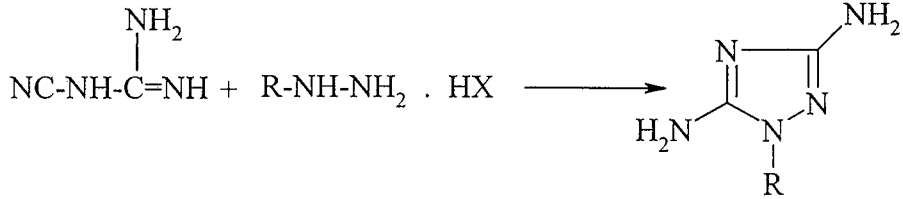


Başka bir yöntem ise, amidrazon ve açilasyon ajanlarıyla yapılan ve izomer oluşmayan trisübstitüetriazol halka kapama reaksiyonudur [103].



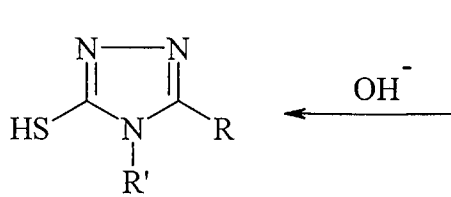
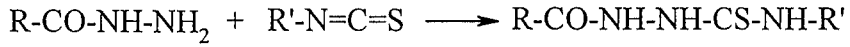


Amino grubu taşıyan türevleri elde etmek için kullanılan başka bir yöntem, disiyanamid ile uygun bir arilhidrazin tuzunun reaksiyonudur. Bu reaksiyon sonucu 3,5-diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazoller iyi verimle elde edilir [104].

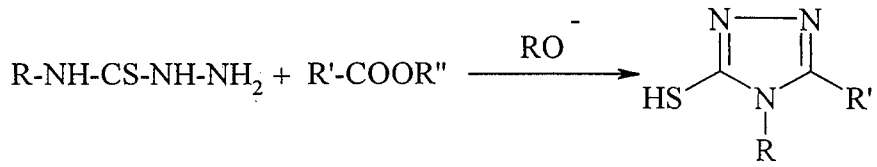


### 3,4,5-Trisüstitüe türevler:

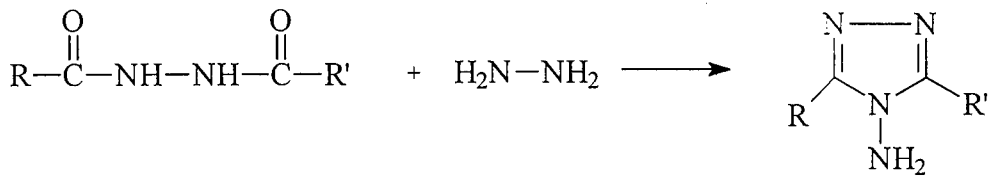
Asid hidrazidi ve izotiyosiyanat türevinin reaksiyonundan oluşan 1-açıl-4-süstitüe-tiyosemikarbazidin alkalilerle veya doğrudan ısıtarak gerçekleştirilen halka kapama reaksiyonları, en popüler ve verimli yöntemlerden biridir [46-48,105].



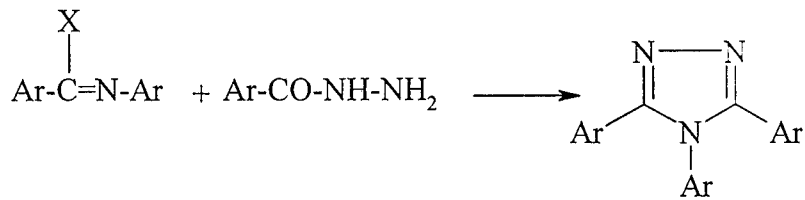
Bu yöntemin değişik bir varyasyonu da 4-aril veya 4-alkiltiyosemikarbazidin alifatik veya aromatik asid esterleriyle alkoksit katalizörlüğünde verdiği reaksiyondur [91].



Diaçil hidrazinlerin hidrazin hidrat ile reaksiyonlarında primer aminin yer değiştirmesi 4-amino-3,5-disübstitüe-4H-1,2,4-triazollerini verir [96].

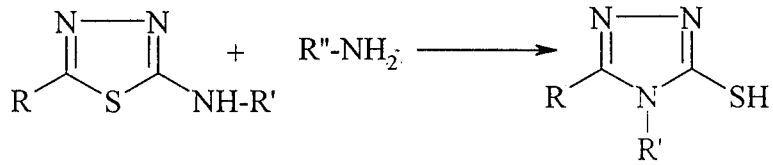
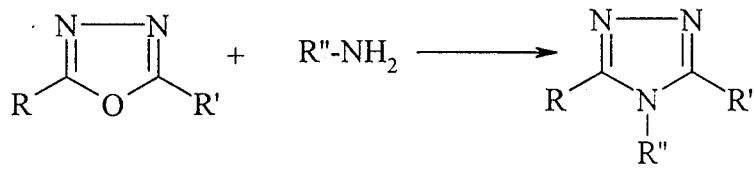


Yukardaki reaksiyonun bir varyasyonu da, halojenimidin arilhidrazid ile reaksiyona girerek 3,4,5-triaril(veya alkil)-4H-1,2,4-triazol verdiği reaksiyondur [4].

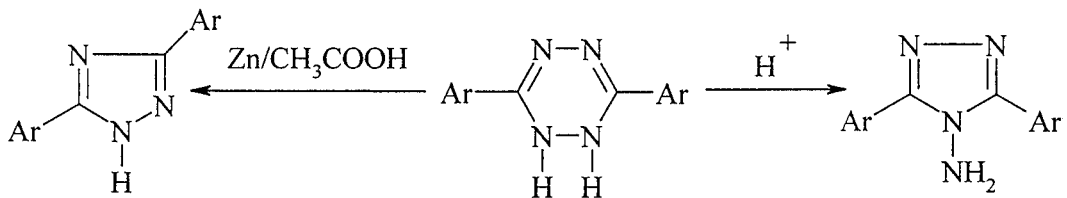


*Triazolün diğer halka sistemlerinden eldesi:*

Oksadiazoller ve tiyadiazoller alifatik, aromatik veya heterosiklik primer aminlerle triazol türevlerini verir [106].



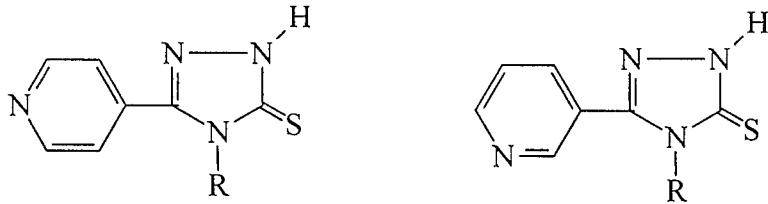
3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinler değişik reaksiyon şartlarında değişik triazololler verirler [107].



## 2.2. 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine çalışmalar

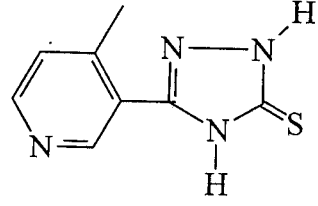
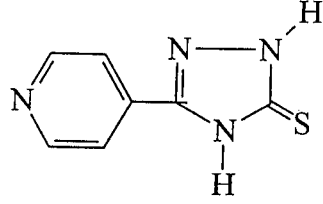
Antitüberküloz aktiviteli bir bileşik olarak tedavide kullanılan izoniazidin (izonikotirik asid hidrazidi) keşfi bu bileşikten türeyen yeni moleküller üzerine olan araştırmalara hız vermiştir. Literatürde de triazol-3-tiyon türevi bileşikler üzerine yapılan ilk antimikrobiyal aktivite çalışmaları bu araştırmaların devamı niteliğindedir.

1957’de POSTOVSKII ve VERESHEHAGINA [108] izonikotirik asid hidrazidinin çeşitli fenil izotiyosiyanat türevleriyle reaksiyonundan elde ettikleri 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit türevlerini alkaliler ile siklize etmişler ve antitüberküloz etkili 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler elde etmişlerdir.

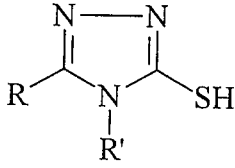


R: p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Yine benzer bir çalışmada WILDE [109] izonikotirik asid hidrazidi’nden hareketle sentezlediği ve 5-sübstitüe triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin sahip oldukları güçlü antitüberküloz aktiviteden dolayı bu bileşiklere patent almıştır.



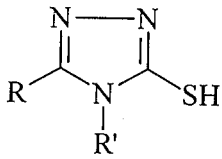
1962 de yayınlanan bir çalışmada[110] çok sayıda 3-merkпто-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin fungusid, herbisid ve bakterisid etkili oldukları belirtilmiştir.



R: H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, OH  
piperidinometil, morfolinometil, naftilmetil, 4-piridil

R': C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>, 2-piridil

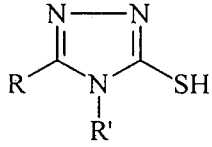
BHAT ve arkadaşları [111] alifatik sübstituentler taşıyan 1,4-disübtitüe tiyosemikarbazit türevlerinin alkali siklizasyonuyla elde ettikleri 3-merkпто-1,2,4-triazol türevlerinin, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* türü patojen funguslar üzerinde fungusid aktiviteye sahip olduklarını gözlemişlerdir.



R: m-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R': H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, izo-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, siklohegzil, allil

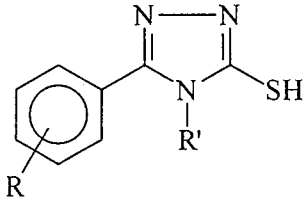
3-Merkпто-1,2,4-triazol yapısındaki bileşikleri kapsayan bir çalışmada [112], karboksilik asit ve esterlerini sübstituent olarak taşıyan türevler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin fungusid ve herbisid aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir.



R: H, COOH, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R': CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, ter-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, siklohegzil

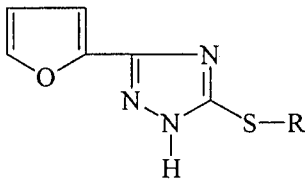
SHUKLA ve arkadaşlarının [113] 1969'da yaptığı bir çalışmada 4,5-disübstitüe-3-merkaptotriazol yapısında bileşikler sentezlenmiş ve antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır.



R: H, CH<sub>3</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O

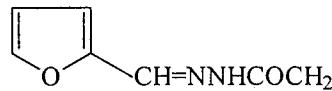
R': CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>, p-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(I)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, siklohegzil

MIR ve SIDDIQUI [114] 3-merkaptotriazol türevi bileşiklerini tiyol grubu üzerinden asetik asit, etilasetat, asetohidrazid, asetamid, 4-alliltiyosemikarbazid, asetohidroksamik asit, furfuraldenasetohidrazon ile süstitüe ederek antitüberküloz aktiviteye sahip bileşiklere ulaşmışlardır.

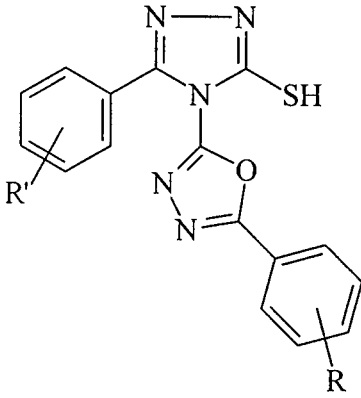


R: CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHNH<sub>2</sub>,

CH<sub>2</sub>CONHNHCSNHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CONHOH



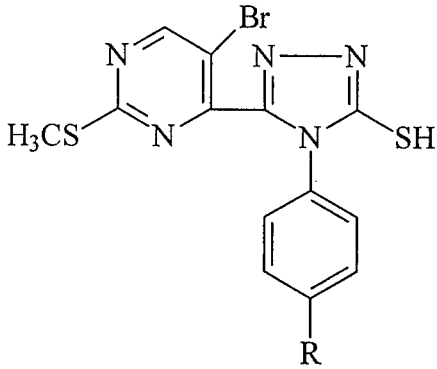
Oksadiazol halka yapısının süstitüent olarak yer aldığı 3-merkaptotriazol üzerine yapılan araştırmalarda SINGH ve YADAV [115] sentezledikleri bileşiklerde fungusidal aktivite gözlemişlerdir.



R: H, o-Cl, p-Cl, o-NO<sub>2</sub>, m-NO<sub>2</sub>, p-NO<sub>2</sub>,  
o-OCH<sub>3</sub>, m-OCH<sub>3</sub>, p-OCH<sub>3</sub>

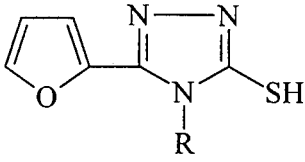
R': H, p-Cl, o-CH<sub>3</sub>, m-CH<sub>3</sub>, p-CH<sub>3</sub>

BENNUR ve arkadaşları [116] sentezledikleri merkaptotriazollerde 5. konumda pirimidin türevlerini süstitüent olarak kullanmışlardır. Pirimidin-4-karboksilik asidin, hidrazin ile reaksiyonundan oluşan hidrazidleri fenil izotiyosiyanat türevleriyle reaksiyona sokarak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazid türevlerini elde etmişlerdir. Bu tiyosemikarbazitlerin alkali siklizasyonu ile 5-pirimidil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerine ulaşmışlardır. Bu bileşikler üzerine yaptıkları mikrobiyolojik çalışmalarda antifungal ve antibakteriyel aktivite gözlemişlerdir.



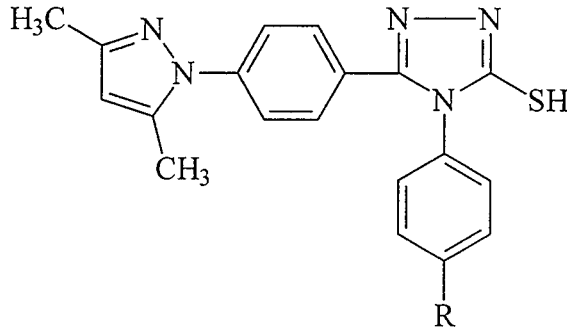
R: H, Br, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Triazoltiyolün 5. konumunda furan halkasını süstitüent olarak kullanıldığı başka bir çalışmada, elde edilen bileşikler *S. aureus* ve *E. coli* türü bakteriler üzerinde bakterisid aktivite göstermiştir [117].



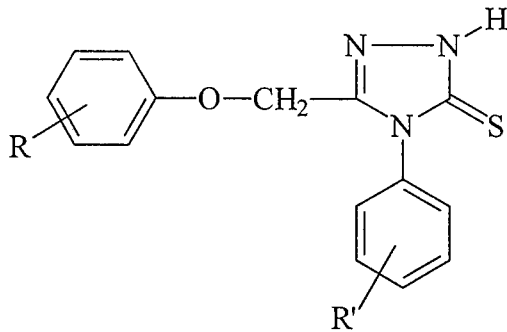
R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
p-(OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

JOSHI ve NAĞKARNY [118] 1-(4-(1-pirazolil)benzoil)-4-fenil tiyosemikarbazid türevlerinin siklizasyonu ile elde ettikleri triazol türevlerinin *S. aureus* üzerinde bakterisid etkili olduklarını gözlemişlerdir.



R: H, Cl, CH<sub>3</sub>

SEN GUPTA [119] ve arkadaşları çalışmalarında, fenoksümetil grubunu taşıyan triazolintiyonlar sentezlemişler ve yapılan mikrobiyolojik araştırmalarda *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella typhi*, *Bacillus megaterium* suşları üzerinde bakterisid etki elde etmişlerdir.

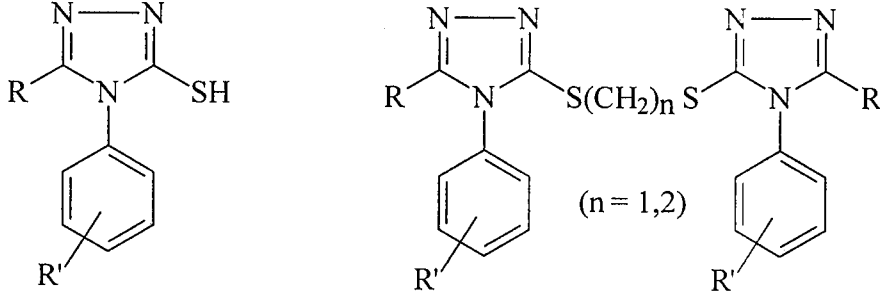


R: 4-Cl, 4-CH<sub>3</sub>,

R': H, 2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>



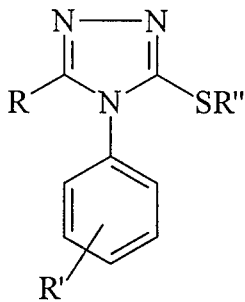
Triazoltiyoller ve tiyol fonksiyonu üzerinden alkil köprüsüyle oluşturulan bis triazoller üzerine araştırmalar yapan SRIVASTAVA [120] ve arkadaşları sentezledikleri triazoltiyoller ve bistriazollerde fungusidal aktivite gözlemişlerdir.



R: 3-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>, 3-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>,

R': 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 3-Cl, 4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

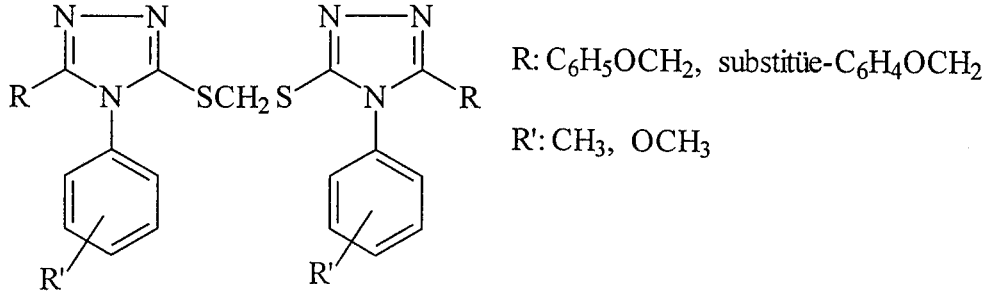
Yine benzer çalışmalarında PATHAK ve arkadaşları ile SUMAN ve arkadaşları [121-123] 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerden hareketle sentezledikleri 3-merkaptto-1,2,4-triazolleri, hem tiyol grubu üzerinden alkil gruplarıyla sübstitüe etmişler hem de tiyol grubu üzerinden bis triazoller haline getirerek türevlendirmişlerdir. Elde ettikleri bileşikler üzerinde yaptıkları antifungal etki testlerinde *Aspergillus flavus* ve *A. niger* üzerinde olumlu sonuçlara ulaşmışlardır.



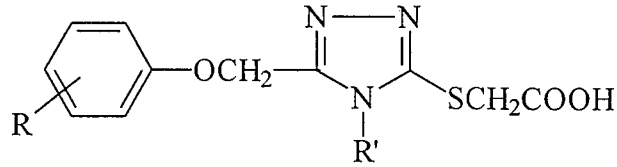
R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>, (Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>

R': Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>

R'': Alkil



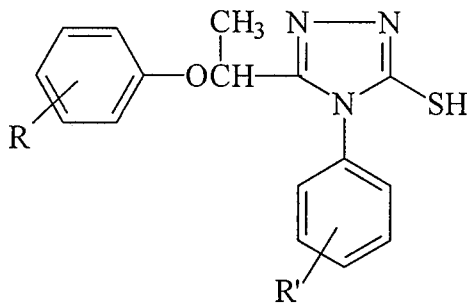
SENGUPTA ve GARG[124] sentezledikleri (5-ariloksimetil-1,2,4-triazol-3-il)merkptoasetik asid türevlerinde *A. niger* ve *F. roseum* suşları üzerine fungusid aktivite gözlemlemişlerdir



R: 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, 4-Cl

R': C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

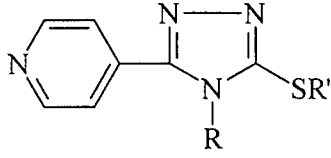
1-Fenoksipropionil-4-fenil tiyosemikarbazid türevlerinin siklizasyonunu gerçekleştiren SRIVASTAVA ve arkadaşları [125-126], oluşturdukları 5-(fenoksietil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerinde antifungal aktivite elde etmişlerdir.



R: 2-Cl, 4-Cl, 4-CH<sub>3</sub>

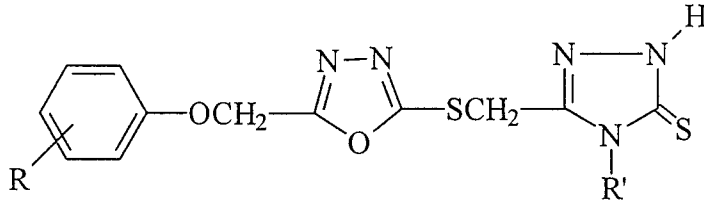
R': H, 4-Cl, 2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>

HAZZA ve SHAFIK [127] izonikotinik asid hidrazidinden hareketle sentezledikleri 3-merkaptto-1,2,4-triazollerini tiyol grubu üzerinden türevlendirmişler ve bakterisid, fungusid etkili bileşiklere ulaşmışlardır.



R: C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
R': 2-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

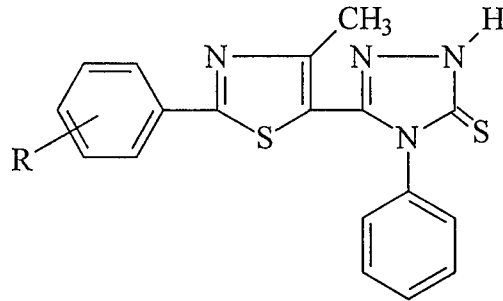
2-Oksadiazolilmerkaptasetik asidden türetilen tiyosemikarbazitlerin alkali siklizasyonu ile yeni triazolintiyon türevleri elde eden SENGUPTA ve GARG [128], bileşiklerinin mikrobiyolojik etki testlerinde bakterisidal ve fungusidal aktivite gözlemişlerdir.



R: 4-CH<sub>3</sub>, 4-Cl, 2,4-Cl

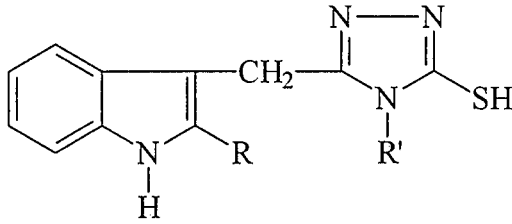
R': (Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>3</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

5. Konumunda tiyazol yapısı taşıyan triazolin-3-tiyon türevleri sentezleyen SIMITI ve ekibi [129] bileşiklerinden bakterisid aktivite elde etmişlerdir.



R: H, 4-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-Br, 4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

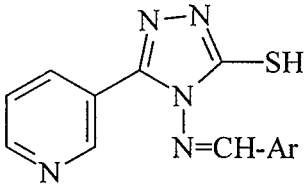
Benzer şekilde bu kez 3-merkaptotriazolün 5. konumda indol türevlerini kullanan SENGUPTA ve GUPTA [130] oluşturdukları yapılarda antibakteriyel aktivite gözlemişlerdir.



R: CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

R': H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

HASSAN ve arkadaşları [73] 4-amino-5-(3-piridil)-3-merkaptotriazol sentezlemişler, amino grubunu aromatik aldehydlerle reaksiyona sokarak bileşiklerini türevlendirmişlerdir. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında *C. albicans*, *S. aureus*, *Sarcina lutea*, *P. aeruginosa* türü mikroorganizmalara karşı aktivite saptamışlardır.

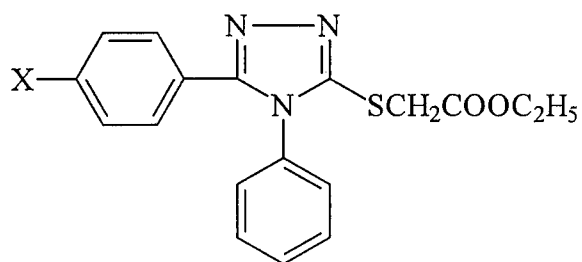


Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH, o-(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

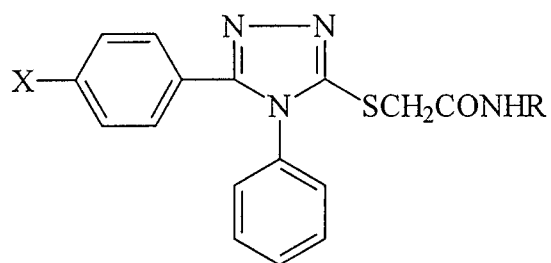
o-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

p-(N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

3-Merkapto-1,2,4-triazol yapılarının tiyo eter türevlerini hazırlayan ISMAIEL ve arkadaşları [131] yaptıkları mikrobiyolojik araştırmalarda, bileşiklerinin *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* suşları üzerinde değişen düzeylerde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir.

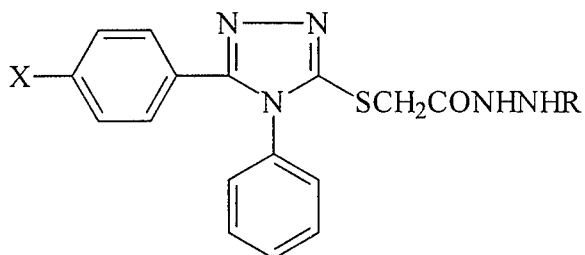


X: H, Cl



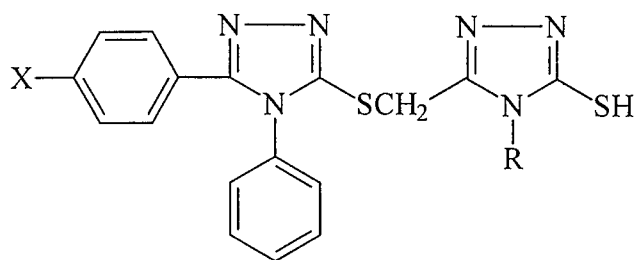
X: H, Cl

R: NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,  
NH(izo-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), piperidin



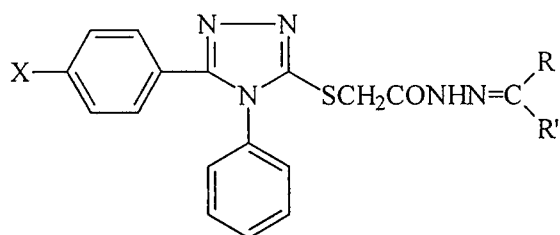
X: H, Cl

R: NHNH<sub>2</sub>, NHNHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



X: H, Cl

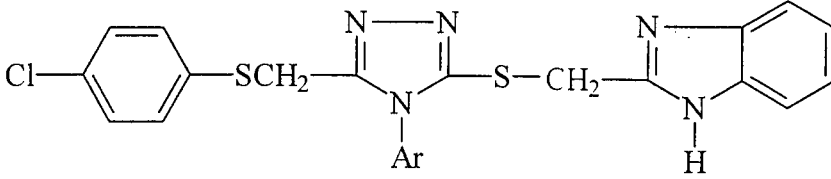
R: CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>



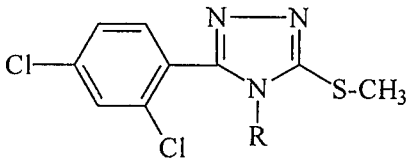
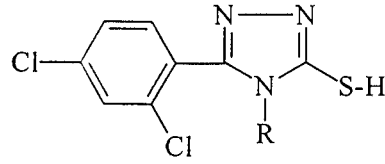
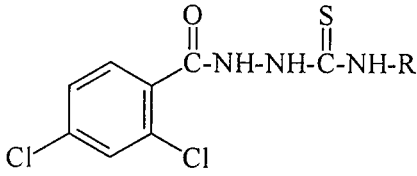
X: H, Cl    R': H, Cl, CH<sub>3</sub>

R: (OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
(OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

SINGH ve SHUKLA [132] 4. konumda aril, 5. konumda (4-klorofenil)tiyometil içeren 3-merkпто-1,2,4-triazol türevleri sentezlemişler, tiyol grubunu 2-benzimidazolilmetil yapısı ile kondanse ederek oluşturdukları yeni türevlerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını gözlemişlerdir.



GOSWAMI ve arkadaşları [133] 1-(2,4-diklorobenzoil)-4-süstitüe tiyosemikarbazidler, siklik türevleri olan 3-merkпто-4H-1,2,4-triazoller ve bunların S-metil analoglarını sentezlemişlerdir. Bütün bileşikler antimikrobiyal etki testlerine tabi tutulmuş ve her üç grup bileşikte de aktivite gözlenmiştir.



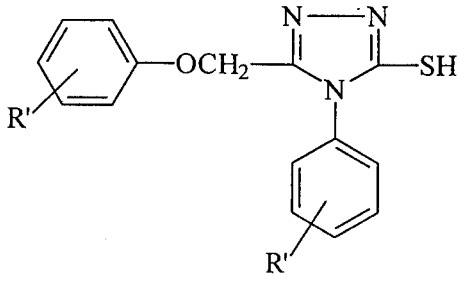
R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

p-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

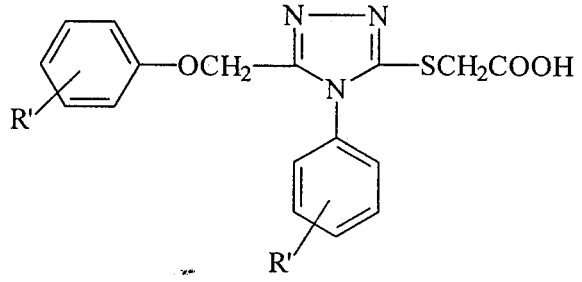
o-(NO<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

o-(OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, H

SRVASTAVA ve RASTOGİ [134] 4-aril-5-(ariloksimetil)-1,2,4-triazol-3-tiyol'ler ve bunların 3-merkптоasetik asid türevlerini sentezleyerek antifungal ve antibakteriyel aktiviteli bileşikler elde etmişlerdir.

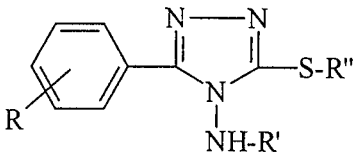


R: H, CH<sub>3</sub>, Cl



R': H, Cl

1986'da EWEISS ve arkadaşları [76] 4-amino-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ana yapısındaki bileşikler üzerine yaptıkları çalışmada triazol halkasının aril, amino ve tiyol grubu üzerinden değişik türevlerini sentezlenmiş ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Çok sayıda bileşikte antibakteriyel ve antifungal aktivite gözlenmiştir.

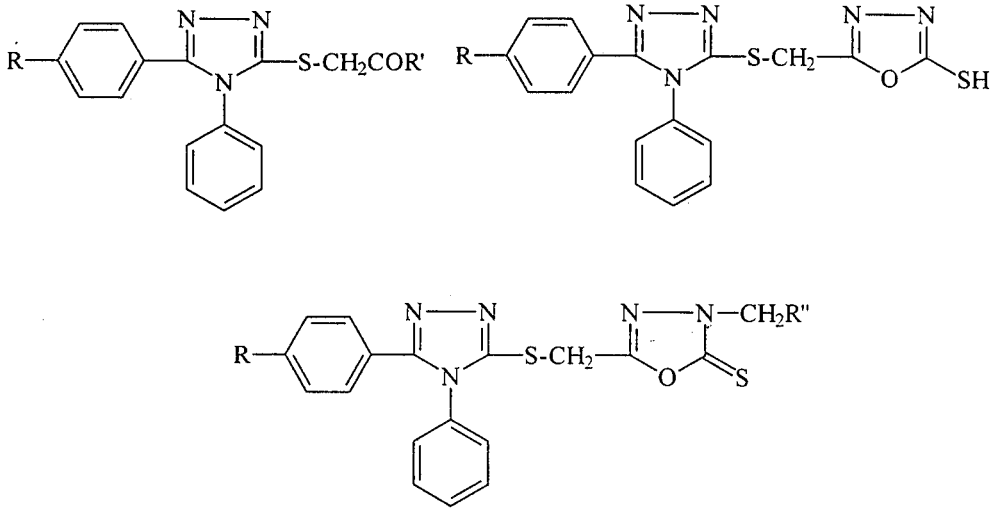


R: H, Cl, Br, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>

R': H, COCH<sub>3</sub>, COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R'': H, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CONHNH<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>CONHNHCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(süstitüe),  
CH<sub>2</sub>CONHN=CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(süstitüe),

3-Merkaptotriazol türevlerinin tiyol fonksiyonu üzerinden süstitüsyonuna bir başka örnek de YOUSIF ve arkadaşlarının [135] sentezlediği 3-(asetil)merkpto-1,2,4-triazol ve 3-(5-oksadiazolilmetil)merkpto-1,2,4-triazol türevleridir. Bu çalışmada çok sayıda bileşik sentezlenmiş ve bileşiklerde antimikrobiyal aktivite saptamışlardır.

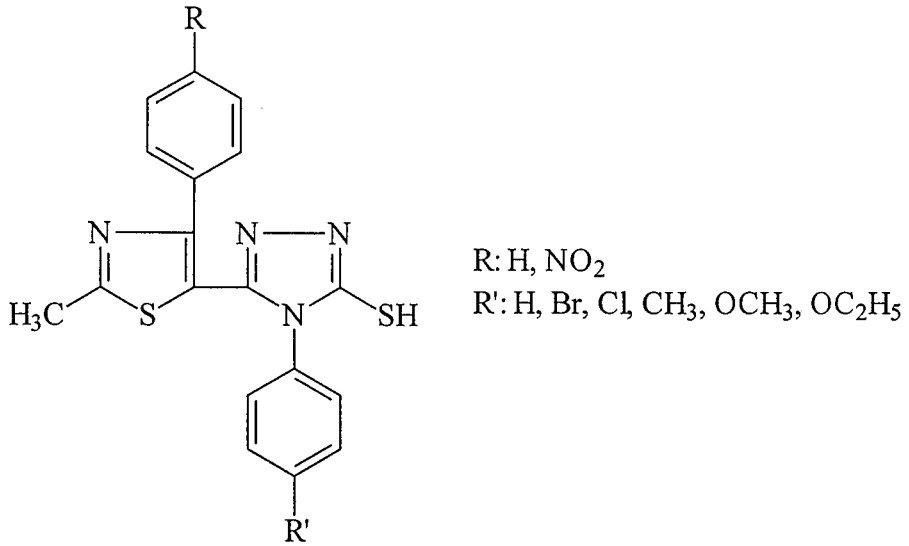


R: H, Cl, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>

R': NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, piperidin, pirolidin, NHNH<sub>2</sub>, NHN=CH-Ar

R'': NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, pirolidin, morfolin

3-Merkapto-1,2,4-triazol yapısının 5. konumunda tiyazol yapısı taşıyan çalışmada GAWANDE ve SHINGARE [136] 2-metil-4-fenil-tiyazol-5-karboksilik asid etil esterinden hareketle sentezledikleri 4-aril-5-(4-fenil-2-metiltiyazol-5-il)-3-merkapto-1,2,4-triazol türevlerinin *Penicillium notatum* üzerine güçlü fungusid aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

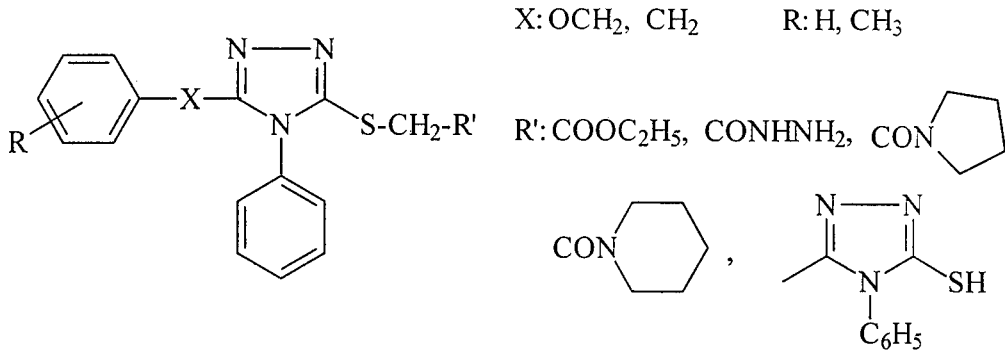


R: H, NO<sub>2</sub>

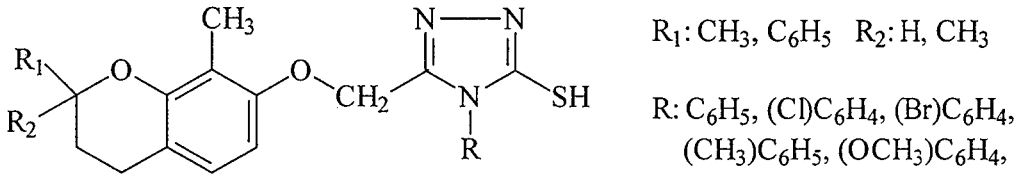
R': H, Br, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



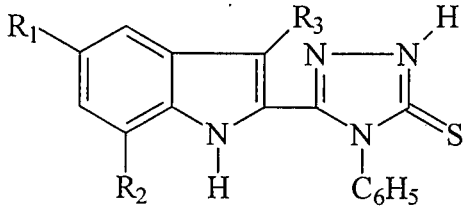
KHAN ve arkadaşlarının [137] 1987'de yayınladıkları bir çalışmada, 3-merkpto-1,2,4-triazol yapısı tiyol grubu üzerinden türevlendirilmiş ve yüksek antimikrobiyal aktiviteli bileşikler elde edilmiştir.



5. Konumunda farklı siklik yapılar kullanılarak antimikrobiyal etkili 1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikler elde etmeye yönelik çalışmaların bir diğesinde AHLUWALIA ve arkadaşları [138] (benzopirani)oksimetiltriazol türevleri sentezlemişlerdir. Bileşikler üzerine yapılan biyolojik testlerde antifungal ve antibakteriyel aktivite gözlenmiştir.



HIREMATH ve arkadaşlarının [139] etil (indol-2-il)karboksilattan hareketle sentezledikleri, indol süstitüe triazolidintiyon türevlerinde de yüksek antimikrobiyal aktivite elde edilmiştir.

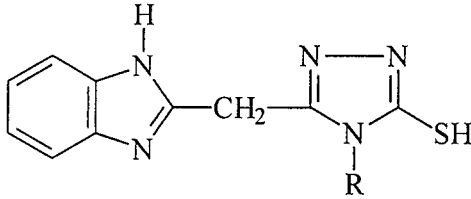


R<sub>1</sub>: Cl, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, Br, H

R<sub>2</sub>: H, Br

R<sub>3</sub>: H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Br,

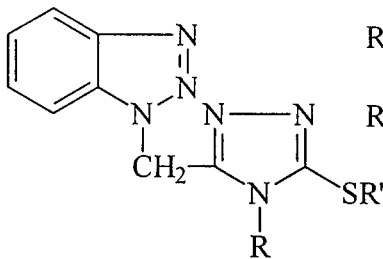
3-Merkapto-4-sübstitüe-5-(benzimidazol-2-il-metil)-1,2,4-triazol  
türevlerini sentezleyen LABOUTA ve arkadaşları [140] antimikrobiyal etkili  
bileşiklere ulaşmışlardır.



R: CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, siklohegzil

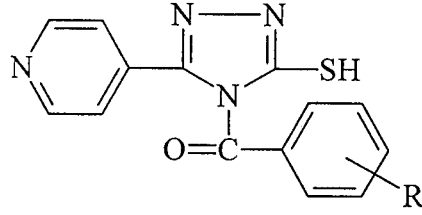
EL-KHAWASS ve HABIB [141] benzotriazol sübstitüe 3-  
merkaptotriazololler ve tiyoeter türevlerini sentezlemişlerdir. Yaptıkları  
antimikrobiyal testlerde bazı türevlerin, referans olarak kullanılan streptomisinden  
daha aktif olduklarını rapor etmişlerdir.



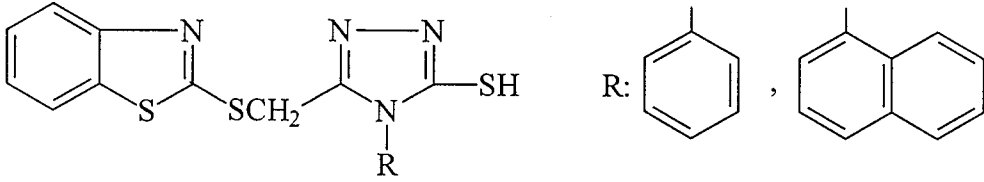
R: C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

R': H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

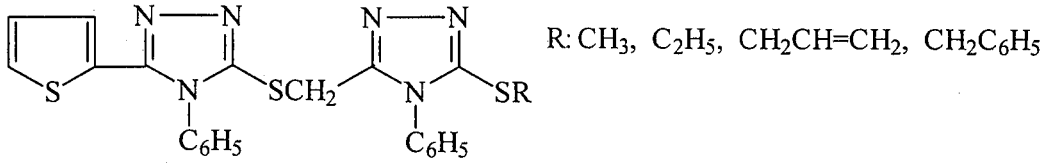
İzonikotinic asid hidrazidinden hareketle yapılan antitüberküloz etkili bileşikler üzerine olan çalışmalar 90'lı yıllarda da devam etmiş, ZHANG ve arkadaşları [142] izonikotinic asid hidrazidinin aroilfenil izotiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen tiyosemikarbazitleri, alkali siklizasyona tabi tutarak 5-(4-piridil)-4-aroil-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevlerini elde etmişlerdir. Bileşikler üzerine yapılan antitüberküloz aktivite çalışmaları olumlu sonuçlar vermiştir.



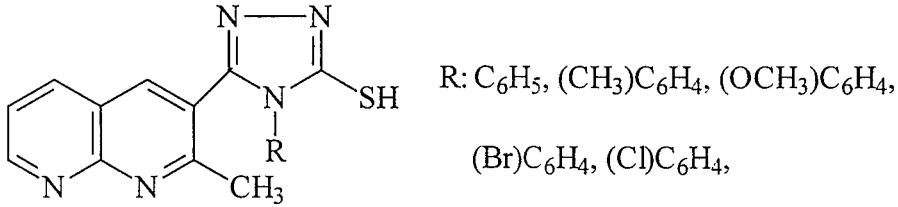
1,2,4-Triazolin-3-tiyon yapısının 4. ve 5. konumunda farklı halka sistemleri kullanılarak yapılan çalışmaların bir diğerinde, YOUSSEF ve ELMELIGIE [143], 5-[(2-benzotiyazolil)tiyometil]-4-fenil(naftil)-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevleri elde etmişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.



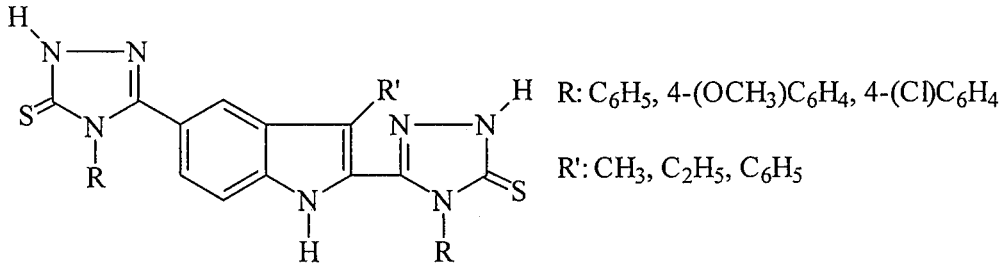
EL-KERDAWY [144] ve arkadaşları 5-tiyenil-4-fenil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetik asid'den hareketle sentezledikleri 5-[5'-(2-tiyenil)-4'-fenil-4'H-1',2',4'-triazol-3'-il-tiyometil]-3(alkil/aril)tiyo-4-fenil-4H-1,2,4-triazol türevlerinin yapılan *in-vitro* antimikrobiyal aktivite testlerinde *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* suşlarına karşı aktivite gösterdiğini gözlemişlerdir.



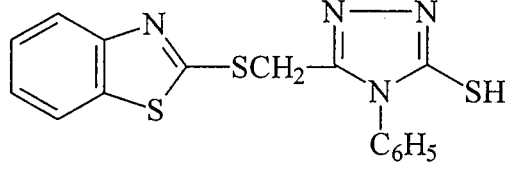
4-Aril-1-[(2-metil-1,8-naftiridin-3-il)karbonil]-3-tiyosemikarbazidlerin siklizasyonu ile 4-aril-5-(2-metil-1,8-naftiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerini elde eden REDDY ve arkadaşları [145] bileşiklerinde yüksek fungusid etki saptamışlardır.



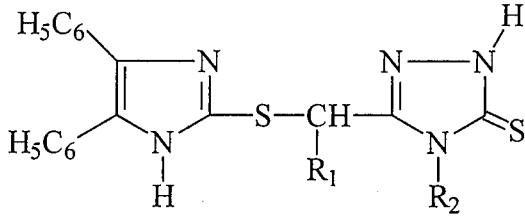
İndol sübtitüe triazol türevleri üzerine yapılan bir başka çalışmada HIREMATH ve arkadaşları [146] 2,5-bis(4-aril-3-merkapto-1,2,4-triazol-5-il)indol türevlerine ulaşmışlardır. Mikrobiyolojik testlerde bileşiklerin *E. coli*, *Klebsiella*, *Proetous vulgaris*, *Pseudomonas*, *Bacillus subtilis*, *S. aureus* suşlarında yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir.



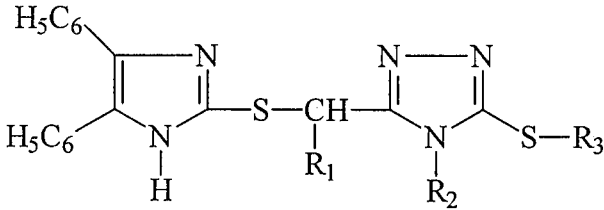
Benzotiyazolimetil yapısı taşıyan 3-merkaptotriazol sentezleyen RANI ve arkadaşları [147] antibakteriyel etkili bir bileşiğe ulaşmıştır.



GÜRSOY ve arkadaşları [148] (4,5-difenilimidazol-2-il)merkaptoasetik asit ve 2-[(4,5-difenilimidazol-2-il)tiyo]-3-metilbütanoik asitten hareketle sentezledikleri triazol türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.

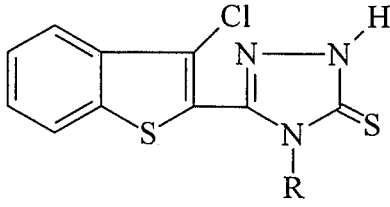


R<sub>1</sub>: H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
R<sub>2</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,



R<sub>1</sub>: H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
R<sub>2</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
R<sub>3</sub>: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

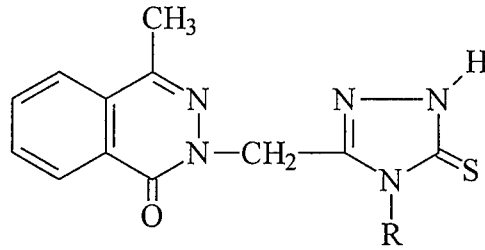
2-Asetilbenzotiyofenden hareketle sentezleri gerçekleştirilen bir başka triazolintiyon çalışmasında ABOULWABA ve BERTO [149] antimikrobiyal etkili bileşiklere ulaşmışlardır.



R:  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $4\text{-(Cl)C}_6\text{H}_4$ ,

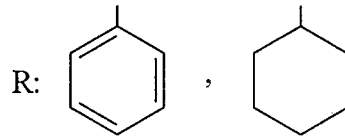
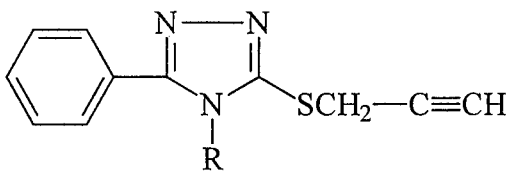
$4\text{-(CH}_3\text{)C}_6\text{H}_4$ ,  $4\text{-(OCH}_3\text{)C}_6\text{H}_4$

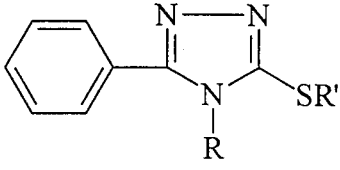
Triazolintiyon halka sisteminin 5. konumundaki halka sistemlerini değiştirerek yüksek antimikrobiyal etkili bileşikler elde etmeye yönelik çalışmaların bir diğerinde ise EL-FAKY ve arkadaşları [150] 5. konumda ftalazin halkasını kullanmışlar ve antimikrobiyal etki gözlemişlerdir.



R:  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{R-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_7$

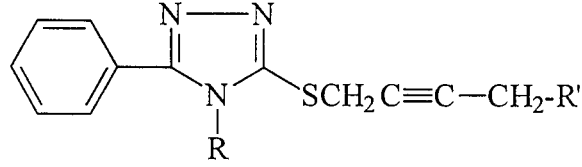
3-Merkapto-1,2,4-triazollerin tiyoeterlerinin oluşturulmasını konu alan kapsamlı bir çalışmada MUHI-ELDEEN ve arkadaşları [151] çok sayıda 3-(4-amino-2-butinil)tiyo ve alkil/alkeniltiyo-4,5-disübstitüe-4H-1,2,4-triazol türevi sentezlemişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.





R: Fenil, siklohegzil

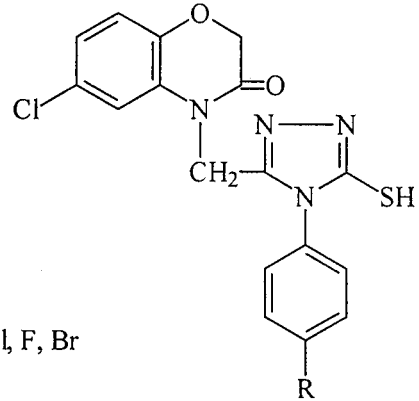
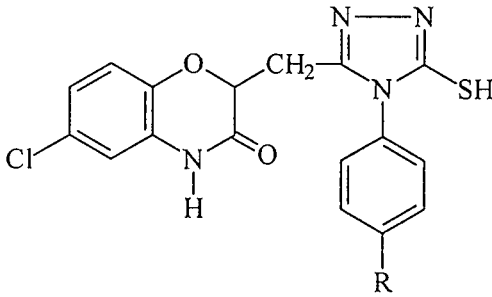
R': CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, izo-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,  
CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>



R: Fenil, siklohegzil

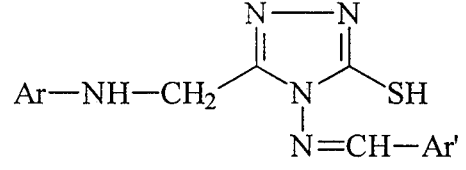
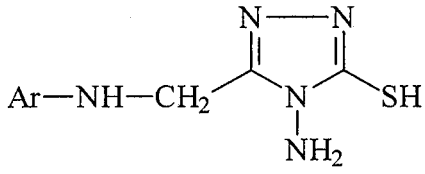
R': piperidin, pirolidin, N-butilmetilamino, morfolin, süstitüe piperidin,  
perhidroazepin, perhidroazosin, piperazin, morfolin,

Triazolintiyon halkasında süstitüent olarak benzoksazin yapısının kullanıldığı çalışmada SASTRY ve arkadaşları [152] antimikrobiyal etkili 2 ve 4-(4-aril-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol-5-ilmetil)-6-klorobenzoksazin-3-on türevlerini sentezlemişlerdir.



R: H, Cl, F, Br

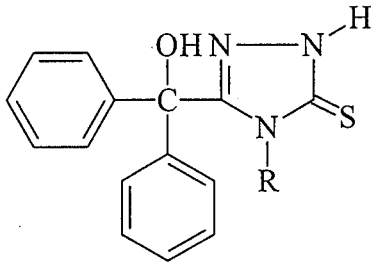
HOLLA ve UDUPA [153] 1992'de yayınladıkları çalışmalarında 3-arilaminometil-4-amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerde antibakteriyel aktivite gözlemişlerdir.



Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

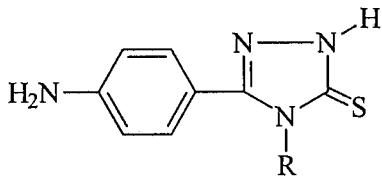
Ar: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(OH)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Benzilik asid hidrazidinin çeşitli izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan elde edilen 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerin alkali siklizasyonu ile triazolintiyon türevlerini elde eden ERGENÇ [154] ve arkadaşları, bileşiklerinin antimikrobiyal etkili olduklarını saptamışlardır.



R: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

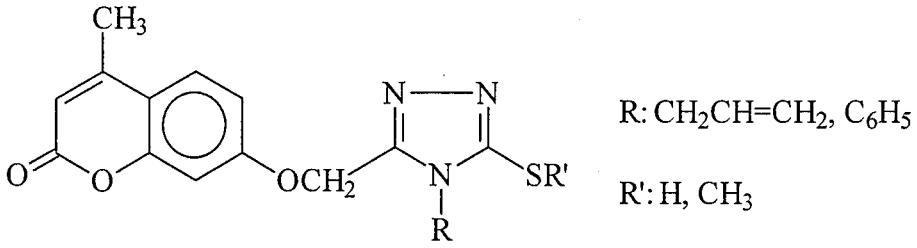
5-(4-Aminofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezleyen ROLLAS ve arkadaşları [155] bileşiklerde fungusid aktivite gözlemişlerdir.



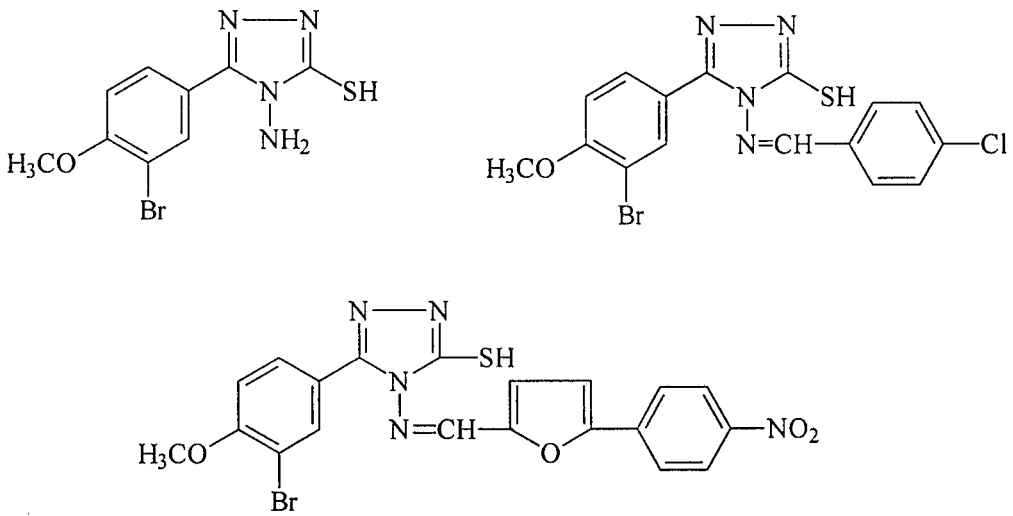
R: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, siklohegzil



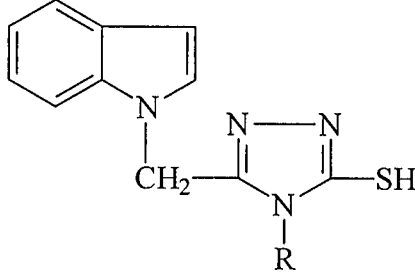
EID ve arkadaşlarının [156] antimikrobiyal aktiviteli yeni bileşikler üzerine yaptıkları çalışmada, merkaptotriazol halkasının 5. konumunda (4-metil-7-kumarinoksi)metil yapısı kullanılmış, bileşiklerin çoğunun Gram (+) bakterilere karşı bakterisid etkili, bazı türevlerin de fungusidal aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir.



HOLLA ve arkadaşları [157] 1996'da yaptıkları çalışmada, 4-amino-3-merkaptotriazol türevi bileşikler sentezlemişler ve yaptıkları fungusid aktivite testlerinde referans madde olan salisilik asidin aktivitesine yakın sonuçlar elde etmişlerdir.

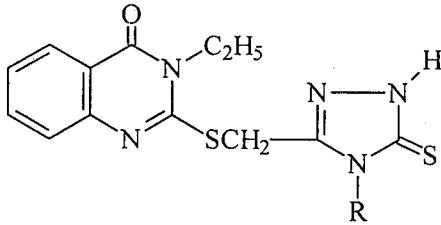


İndol halkası taşıyan triazoller üzerine yapılan bir başka çalışmada TSOTINIS ve arkadaşları ile VARVARASEU ve arkadaşları [82, 158] oluşturdukları türevlerin *P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *C. albicans* üzerinde inhibitör aktivite gözlemlenmiştir.



R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

TERZİOĞLU [85] ve çalışma grubu kinazolinon yapısı içeren triazolintiyon türevlerini 1,4-disübstitüetiyosemikarbazidlerin alkali ortamda siklizasyonu ile elde etmişlerdir. Bileşikler üzerine yapılan mikrobiyolojik araştırmalarda bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal özellik taşıdıkları rapor edilmiştir.

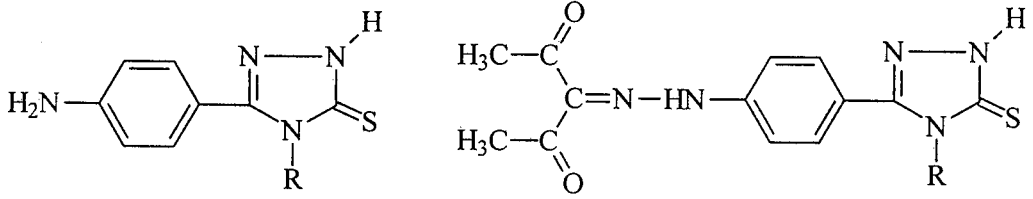


R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

4-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,

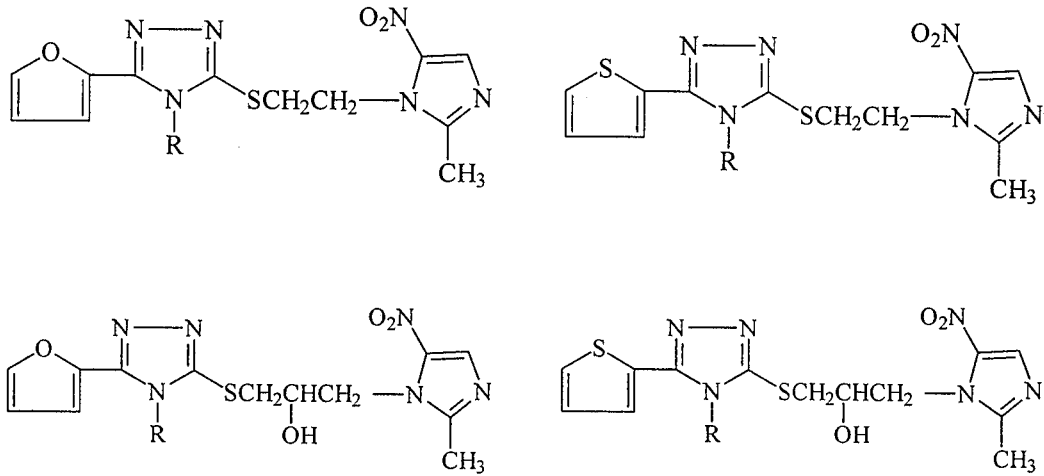
C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, siklohegzil

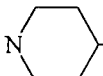
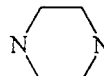
KÜÇÜKGÜZEL ve arkadaşları [159] 5-(4-aminofenil)triazolin-3-tiyon türevi bileşiklerin, fenil grubu üzerindeki amino grubundan çeşitli reaksiyonlarla farklı türevlerini elde etmişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan testlerde antibakteriyel ve antifungal etki gözlemlenmiştir.



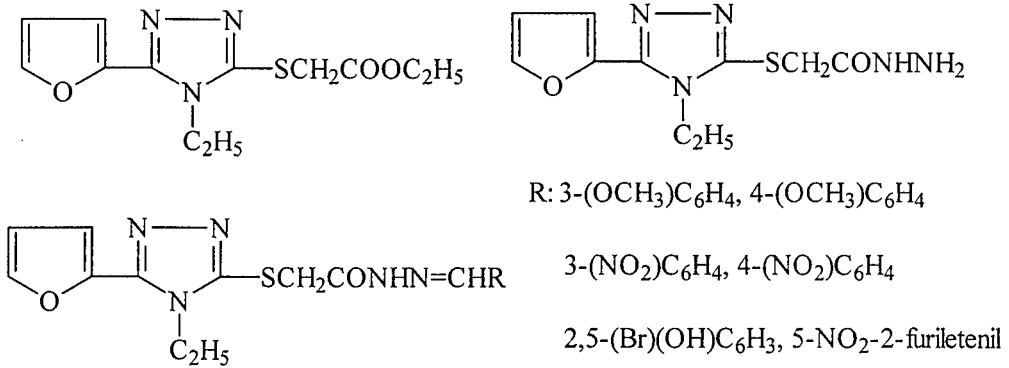
R: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

3-Merkaptotiazollerin tiyol fonksiyonundan sübstitüsyonunu kapsayan başka bir çalışmada GÜNAY ve arkadaşları [160] 5. konumda furan veya tiyofen taşıyan triazol-3-tiyollerini 1-(3-kloroetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol ve 1-(3-kloro-2-hidroksipropil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol (ornidazol) ile tiyol grubu üzerinden sübstitüe etmişler ve antibakteriyel ve antifungal etkili bileşikler elde etmişlerdir.

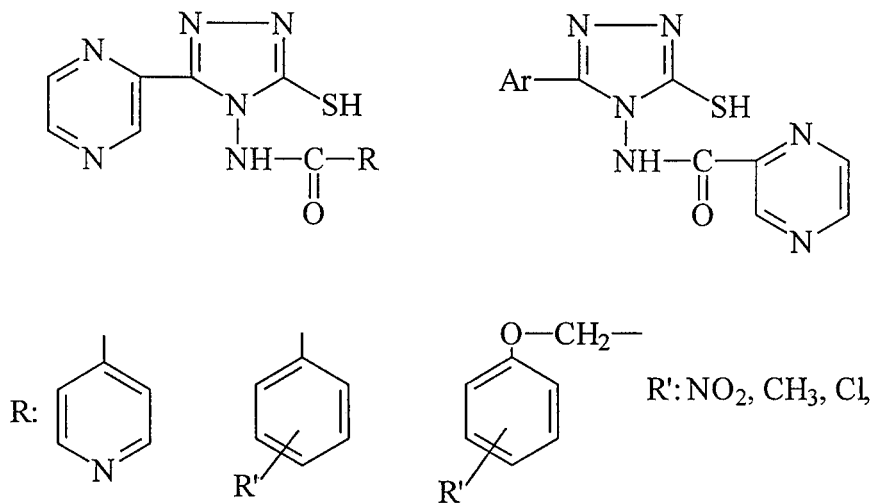


R: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, aril, , 

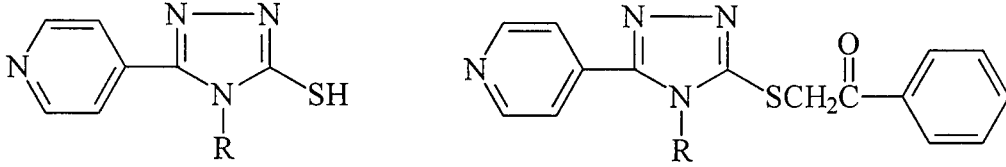
Triazolintiyon yapısının 5. konumunda furan halkası taşıyan bileşikler üzerine araştırmalar yapan ULUSOY ve arkadaşları[161] 1,2,4-triazol-3-merkaptosülfonik asit sentezlemişler ve asit fonksiyonunu ester, hidrazid ve hidrazon şeklinde türevlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerde antibakteriyel ve antifungal etkiler gözlemlenmiştir.



BHAT ve arkadaşları [162] 5. konumda pirazin ve 4. konumda karboksamid türevleri içeren 3-merkaptosülfonik asit 1,2,4-triazollerini sentezlemişler ve yaptıkları mikrobiyolojik aktivite çalışmalarında *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. typhi* ve *Aspergillus niger* türü mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite bildirmişlerdir.

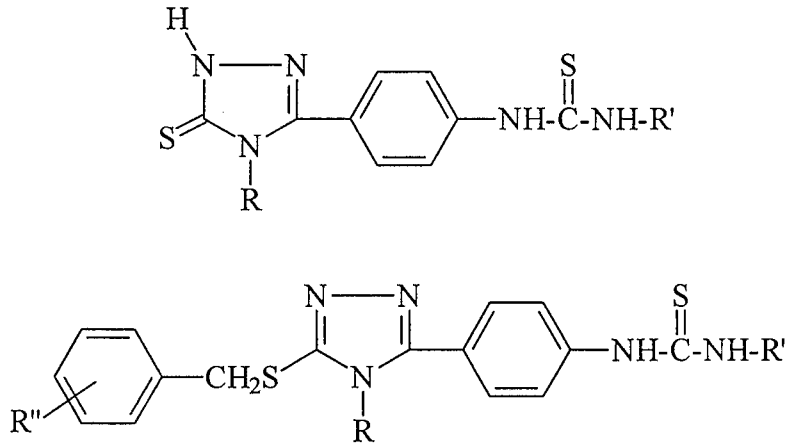


1,2,4-Triazol-3-tiyon yapısının fenilaçil klorür ile reaksiyonundan elde ettikleri tiyoeterlerde antimikrobiyal aktivite araştırmaları yapan GÜLERMAN ve arkadaşları [163] bazı türevlerin antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip olduklarını tesbit etmişlerdir.



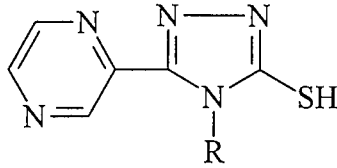
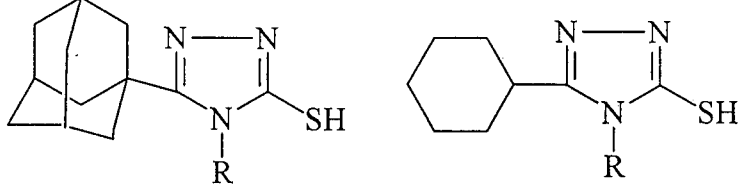
R: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, p-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
p-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Antitüberküloz aktiviteli bileşikler üzerine araştırmalar yapan KÜÇÜKGÜZEL [164] ve arkadaşları 3-tiyo/alkiltiyo-1,2,4-triazol türevleri oluşturmuşlar ve kaydadeğer aktivite sonuçları elde etmişlerdir.



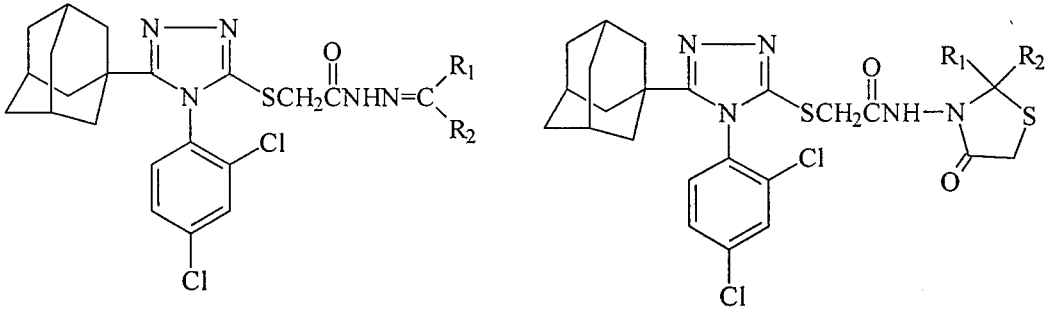
R: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, siklohegzil  
R': CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, siklohegzil  
R'': H., Cl

5-(Pirazinin/adamantil/siklohegzil)-4-amino/aril-3-merkpto-4H-1,2,4-triazol türevlerini sentezleyen MARAKOS ve arkadaşları [165] bileşiklerin bakteri ve funguslar üzerinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir.



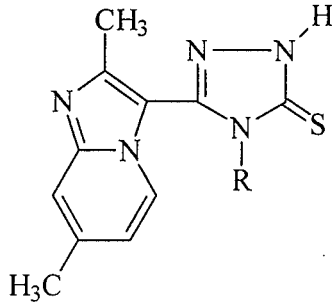
R: 2,4-diklorofenil, amino

Benzer bir çalışmada GAROUFALIAS ve çalışma grubu [166] 4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-3-merkpto-4H-1,2,4-triazolü sentezleyip bileşiğin tiyoeterlerini yaparak çok sayıda türev elde etmişlerdir. Bileşikler üzerine yapılan mikrobiyolojik testlerde bazı türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduklarını gözlemişlerdir.



$R_1R_2 = (CH_2)_3, (CH_2)_4, (CH_2)_5, 1\text{-indanil}, 9\text{-fluorenil}$

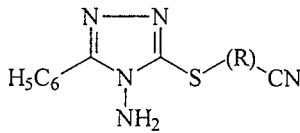
CESUR ve arkadaşları 2002'de yaptıkları çalışmada [88] imidazo[1,2-a]piridin karboksilik asitten türetilen 1,2,4-triazolin-3-iyon türevleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Mycobacterium tuberculosis* suşları üzerinde değişen düzeylerde aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir.



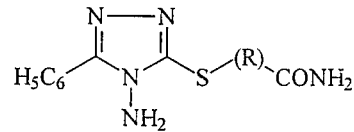
R: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

4-(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Br)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(Cl)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(F)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

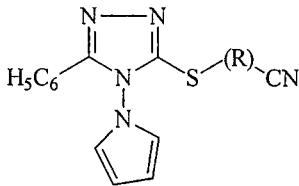
COLLIN ve arkadaşları 2003'de yayınladıkları çalışmalarında [167] 4-amino-5-fenil-3-merkaptotriazolinden hareketle sentezledikleri amino ve merkaptotriazolün türevlerinin antifungal potansiyellerini araştırmışlardır. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae* türü funguslara karşı aktivite gözlemişlerdir.



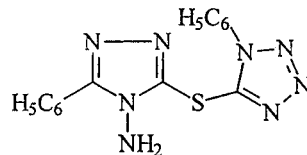
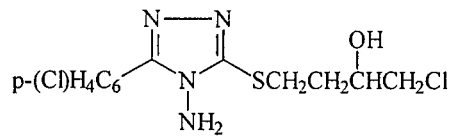
R: -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-,  
-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-



R: -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

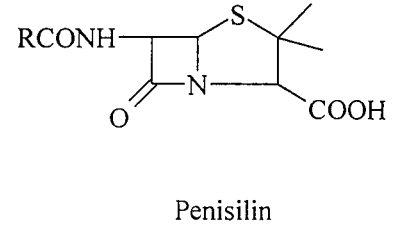
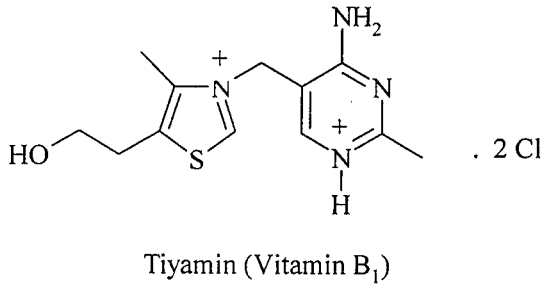


R: -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, -CH<sub>2</sub>-

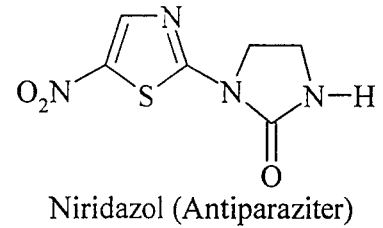
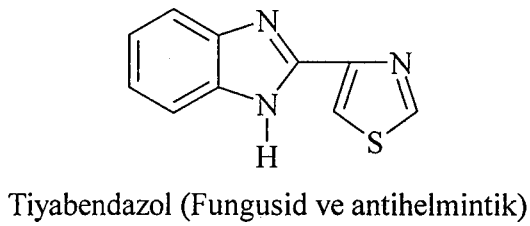


### 2.3. Tiyazol halka sistemi üzerine genel bilgiler

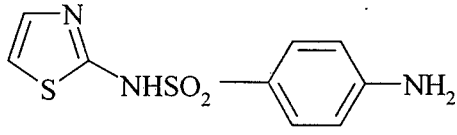
1 ve 3. konumlarda sırasıyla kükürt ve azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik halkalar tiyazol olarak adlandırılır. Tiyazol, eczacılık açısından öneme sahip bazı doğal bileşiklerin yapısında bulunur. Bu doğal bileşiklerin başında tiyamin (Vitamin B<sub>1</sub>) ve yine tiyazolün indirgenmiş şeklini(tiyazolidin) taşıyan penisilin gelmektedir.



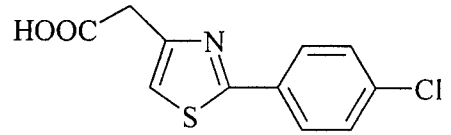
Literatürde tiyazol halkasının sahip olduğu biyolojik aktiviteler üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu aktivitelerden; antimikrobiyal [167-187], antiviral [188-191], antiinflamatuvar [192-196], antikanser [19,197-200], antihipertansif [201], lokal anestezik [202-203], antihelmintik [204] aktiviteler rastlananlardan bazılarıdır.



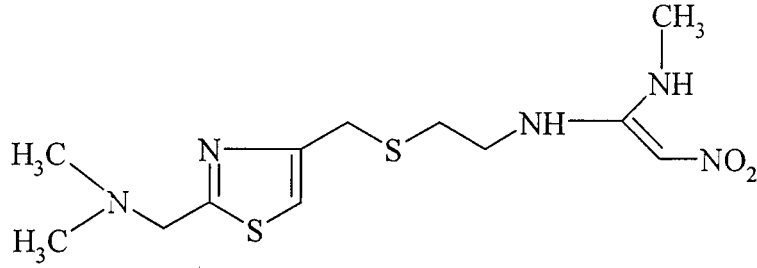




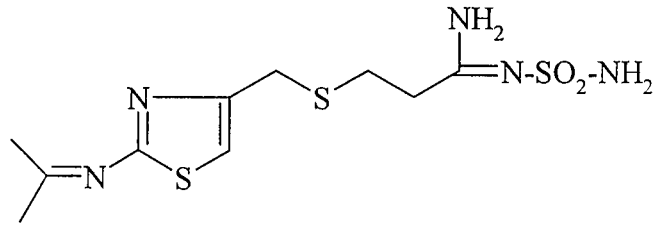
Sülfatiazol (Antibiyotik)



Antiinflamatuvar

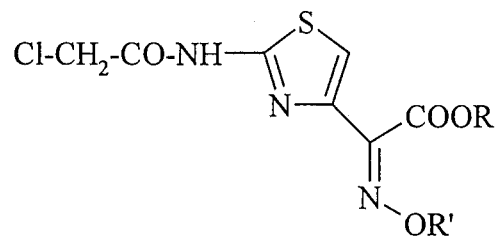
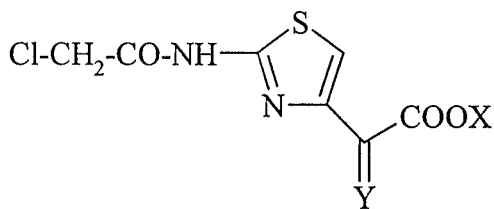


Nizatidin(H<sub>2</sub> Reseptör Antagonisti)

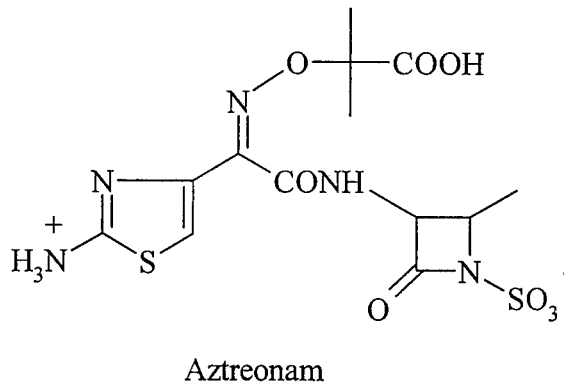
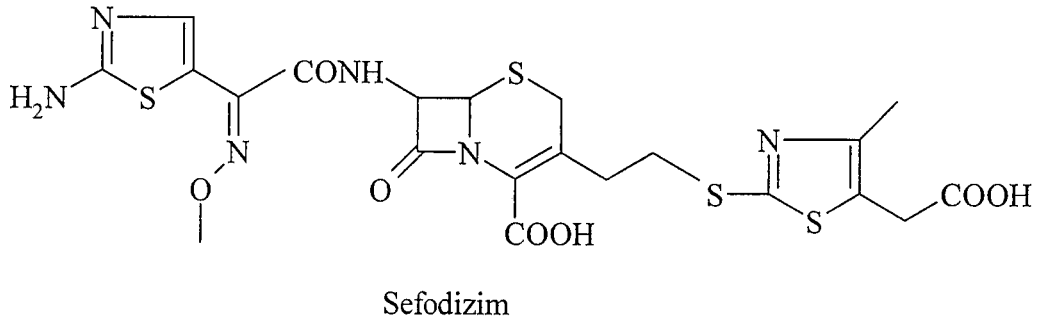
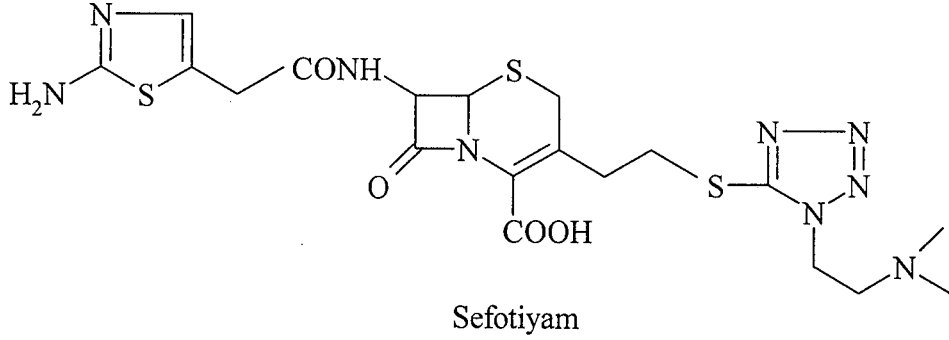


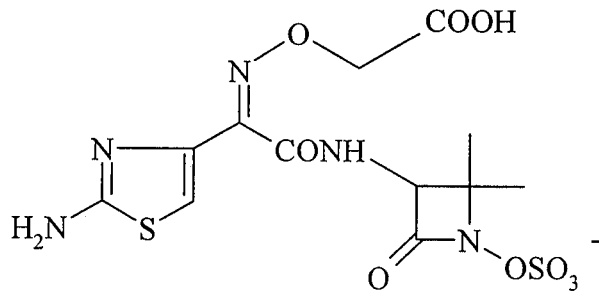
Famotidin(H<sub>2</sub> Reseptör Antagonisti)

Tiyazol ve aminotiyazol yapısının önemi, sefalosporin grubu antibiyotiklerde bir intermediyet olarak kullanılmasıyla artmıştır. Bu yapı ile ilgili çeşitli çalışmalara literatürde rastlanmaktadır [205].



Bugün tedavide kullanılan çok sayıda sefalosporin (sefotiyam, Sefotaksim, seftizoksim, sefodizim, sefiksim, seftazidim v.b.) ve dejenere penisilin (aztreonam, tigemonam, karumonam) grubu antibiyotik, yapısında aminotiyazol çekirdeğini taşımaktadır [206].





Tigemonam

### **3. DENEYSEL BÖLÜM**

#### **3.1. Materyal ve yöntemler**

##### **3.1.1. Kullanılan aletler**

**Erime derecesi tayin cihazı:** Electrothermal 9100 Digital Melting Point Apparatus

**Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı:** Waters Alliance apparatus, 486 dedektör,  
Kolon: Merck Chromolith Speed ROD C18 (50 x 4,6 mm )

**Elementel analiz aleti:** Perkin Elmer EAL 240 Elementel analiz aleti

**Ultraviyole ve görünür alan spektrofotometresi:** Shimadzu UV-Vis-160A Spektrofotometre

**Infrared spektrofotometresi:** Perkin Elmer Spectrum One ve Shimadzu 8400 FTIR Spektrofotometre

**<sup>1</sup>H-NMR spektrometresi:** Bruker 250 MHz Spektrometre

**Kütle spektrometresi:** Jeol SX 102 Mass(FAB) Spektrometre

### 3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| 2-Aminotiyazol                     | Aldrich |
| Aseton                             | Merck   |
| 2-Bromopropiyonik asid             | Merck   |
| Dietileter                         | Merck   |
| Etanol                             | Tekel   |
| Etil asetat                        | Merck   |
| Etil 2-amino-4-tiyazol asetat      | Aldrich |
| Etil 2-amino-4-tiyazol karboksilat | Aldrich |
| Fenil izotiyosiyanat               | Aldrich |
| Fenol                              | Merck   |
| Hidrazin hidrat                    | Merck   |
| Kloroasetilklorür                  | Merck   |
| 4-Klorofenol                       | Merck   |
| 4-Metilfenol                       | Merck   |
| Petrol eteri                       | Merck   |
| Siklohegzil izotiyosiyanat         | Aldrich |
| Sodyum bikarbonat                  | Merck   |
| Sodyum hidroksid                   | Merck   |
| Sülfirik asid                      | Merck   |
| Trietilamin                        | Merck   |

### 3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizleri

#### Erime noktası tayini

Katı olarak elde edilen bileşikler toz edilerek, bir ucu kapalı kapiler cam borular içine doldurulmuş ve erime derecesi tayin cihazında erime dereceleri saptanmıştır.

### **R<sub>f</sub> değerlerinin saptanması**

Elde edilen bileşiklerin R<sub>f</sub> değerleri, B grubu bileşikler için petrol eteri : etil asetat (1:1), S grubu bileşikler için ise petrol eteri : etil asetat : etanol (45:45:10) çözücü sistemlerinin mobil faz olarak kullanıldığı ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmalarda adsorban olarak silikajel 60 F<sub>254</sub> ile kaplanmış 20x20 cm ebadında alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin saptanmasında ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır.

### **HPLC R<sub>t</sub> değerlerinin saptanması**

Bileşiklerin yaklaşık 10<sup>-5</sup> molar konsantrasyonda, alkolde hazırlanan çözeltileri sisteme uygulanmıştır. Mobil faz olarak trifloroasetik asidin asetonitrildeki % 1'lik çözeltisi kullanılmıştır. Mobil faz sisteme 5 mL/dak. akış hızında verilmiştir.

### **C, H, N tayini**

Bileşiklerin C, H, N analizleri Perkin Elmer EAL 240 Elementel analiz aleti kullanılarak yapılmıştır.

### **UV Spektrumlarının alınması:**

Bileşiklerin UV spektrumları, maddenin etanoldeki 10<sup>-5</sup>-10<sup>-7</sup> M çözeltileri kullanılarak, Shimadzu UV-Vis. 160 A spektrofotometrede alınmıştır.

### **IR spektrumlarının alınması:**

Spektrumlar, bileşiklerin KBr içinde hazırlanan tabletleri kullanılarak Perkin Elmer Spectrum One ve Shimadzu 8400 FTIR spektrofotometrede alınmıştır.

### **NMR spektrumlarının alınması:**

Bileşiklerin DMSO-*d*<sub>6</sub> içindeki çözeltisinde TMS referans maddesine karşı Bruker 250 MHz spektrometrede alınmıştır.

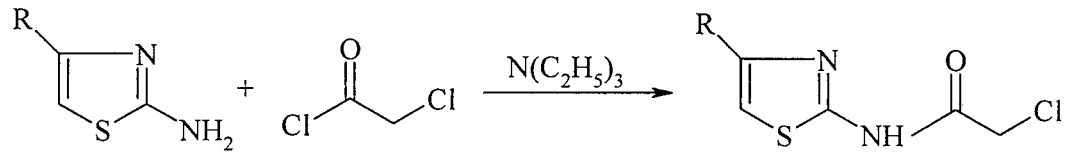
## 3.2. Başlangıç ve sonuç maddelerinin elde edilmesi

### 3.2.1 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid türevlerinin elde edilmesi

#### Genel sentez yöntemi

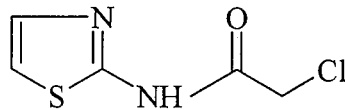
2-Aminotiyazol susuz toluen içerisinde çözüldü. Bu çözeltiliye aminotiyazolün mol miktarının 3-4 misli kadar trietilamin ilave edildi. 2-Aminotiyazolla eşdeğer miktar kloroasetil klorür de bir damlatma hunisinde bir miktar susuz toluen içinde çözüldürüldü. Aminotiyazol çözeltilisini içeren balon, bir buz banyosuna yerleştirildi. Damlatma hunisindeki kloroasetil klorür çözeltilisi, aminotiyazol çözeltilisi üzerine sürekli karıştırarak damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra reaksiyon çözeltilisi 2 saat kadar oda sıcaklığında karıştırıldı.

Oluşan karışımın çözücüsü rotavaporda yoğunlaştırılarak uçuruldu. Elde edilen katı madde su ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi.



#### Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

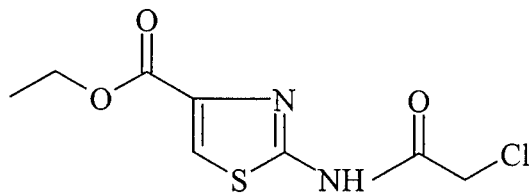
#### 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid [207]



|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| 2-Aminotiyazol    | 0,05 mol (5 g)         |
| Trietilamin       | 20 mL                  |
| Kloroasetilklorür | 0,05 mol (5,65 g=4 mL) |

Verim: % 75

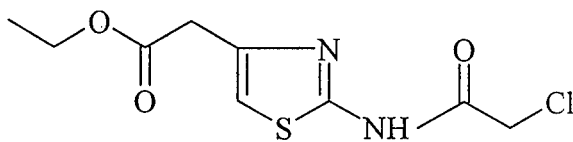
**2-Kloro-N-(4-karbetoksi-2-tiyazolil)asetamid [208]**



|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| 4-Karbetoksi-2-aminotiyazol | 0,05 mol (8,6 g)       |
| Trietilamin                 | 20 mL                  |
| Kloroasetil klorür          | 0,05 mol (5,65 g=4 mL) |

Verim: % 82

**2-Kloro-N-(4-karbetoksimetil-2-tiyazolil)asetamid [209]**



|                                  |                       |
|----------------------------------|-----------------------|
| 4-Karbetoksimetil-2-aminotiyazol | 0,05 mol (9,3 g)      |
| Trietilamin                      | 20 mL                 |
| Kloroasetil klorür               | 0,05 mol(5,65 g=4 mL) |

Verim: % 70



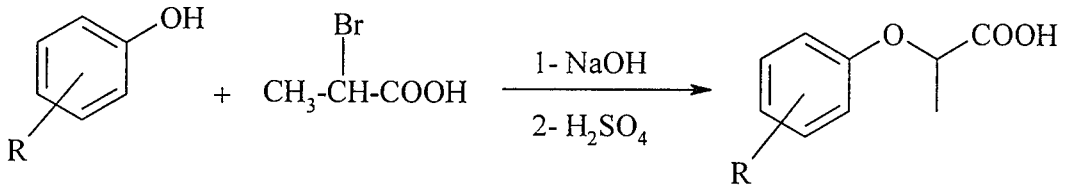
### 3.2.2. 2-Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilmesi

#### Genel sentez yöntemi:

Üç aşamada elde edilen bu bileşikleri sentezlemek için hareket maddesi olarak süstitüe fenoller kullanıldı. Fenol türevleri önce fenolatları haline getirildi. Fenolatlar, halojenopropiyonik asid ile reaksiyona sokularak fenoksipropiyonik asitler oluşturuldu. Esterleştirilen fenoksipropiyonik asidler, hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak fenoksipropiyohidrazidler elde edildi.

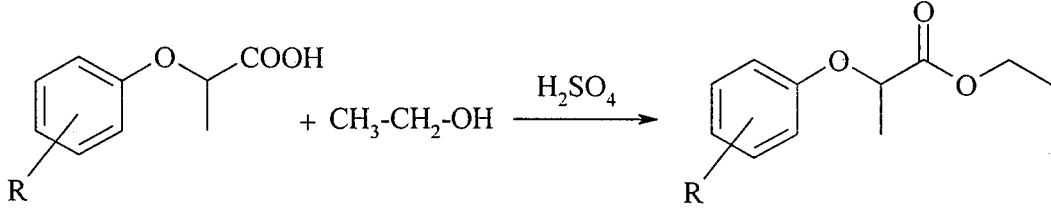
#### 1. Basamak

2 Mol Sodyum hidroksitin sudaki çözeltisi üzerine 1 mol fenol (fenol, 4-metilfenol, 4-klorofenol) ilave edilerek fenolat halinde çözünmesi sağlandı. 1 Mol 2-bromopropiyonik asidin sudaki çözeltisi, fenolat çözeltisine damla damla ilave edildi ve 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon sonucunda 2-fenoksipropiyonik asidin sodyum tuzundan oluşan çözelti, sülfürik asid çözeltisi ile asitlendirildi ve maddenin 2-fenoksipropiyonik asid şeklinde çökmesi sağlandı. Çökelti süzülerek alındı, su ile yıkandıktan sonra kurutuldu.



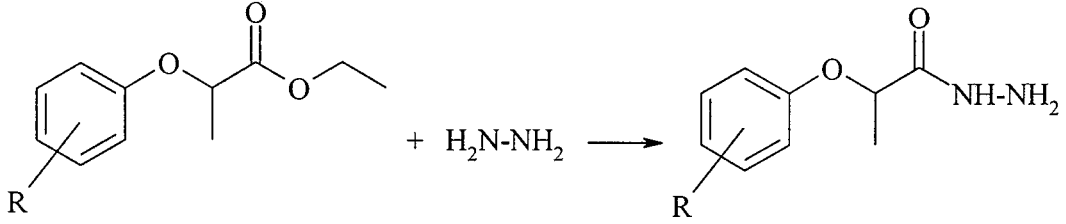
#### 2. Basamak

Elde edilen 2-fenoksipropiyonik asid türevi etanolde çözüldü. Üzerine derişik sülfürik asid ilave edilip geri çeviren soğutucu altında 7 saat ısıtılarak etil 2-fenoksipropiyonatın oluşumu sağlandı. Oluşan ester suya döküldü. Ester tabakası eterle ekstre edildi. Eterli tabaka sodyum bikarbonat çözeltisi ve su ile yıkanarak taşıyabileceği asit kalıntılarından temizlendi. Eterli tabaka tekrar ayrılıp susuz sodyum sülfat ile muamele edilerek kurutuldu. Eterli organik faz uçurularak saf etil 2-fenoksipropiyonat elde edildi.



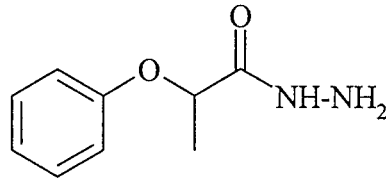
### 3. Basamak

Etil 2-fenoksipropiyonatin 1 molüne karşılık 2 mol hidrazin hidrat etanol içerisinde 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Çözelti soğutulurak madde çöktürüldü. Çöken 2-fenoksipropiyohidrazid soğuk alkolle yıkanarak temizlendi ve kurutuldu.



### Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

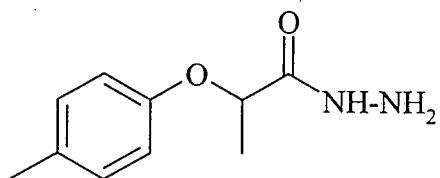
#### 2-Fenoksipropiyohidrazid [210]



#### 1. Basamak:

|                        |         |                   |
|------------------------|---------|-------------------|
| Fenol                  | 0,2 mol | (18,8 g)          |
| Sodyum hidroksit       | 0,4 mol | (16 g)            |
| 2-Bromopropiyonik asid | 0,2 mol | (14,6 g = 8,6 mL) |

## 2-(4-Metilfenoksi)propiyohidrazid [211]



### 1. Basamak

|                        |         |                   |
|------------------------|---------|-------------------|
| 4-Metilfenol           | 0,2 mol | (21,6 g)          |
| Sodyum hidroksit       | 0,4 mol | (16 g)            |
| 2-Bromopropiyonik asid | 0,2 mol | (14,6 g = 8,6 mL) |

### 2. Basamak

|                                   |          |          |
|-----------------------------------|----------|----------|
| 2-(4-Metilfenoksi)propiyonik asid | 0,16 mol | (28,8 g) |
| Etanol                            | 200 mL   |          |
| Sülfürük asid                     | 3 mL     |          |

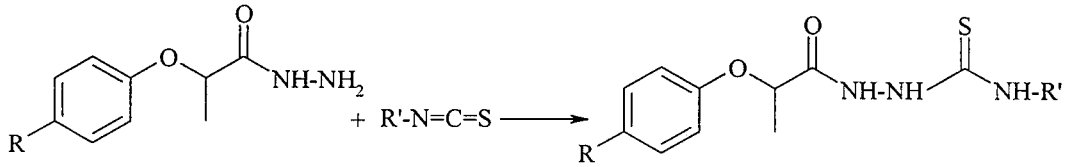
### 3. Basamak

|                          |                            |  |
|--------------------------|----------------------------|--|
| Etil 2-fenoksipropiyonat | 0,1 mol (20,8 g)           |  |
| Hidrazin hidrat (%80)    | 0,1 mol (12,5 g = 12,2 mL) |  |

### 3.2.3. 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil/siklohegzil tiyosemikarbazid türevlerinin elde edilmesi

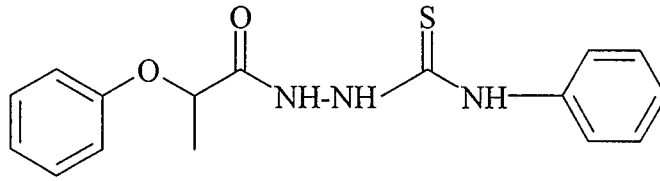
#### Genel sentez yöntemi:

Eşdeğer mol sayısında 2-fenoksipropiyohidrazid ve fenil/siklohegzil-izotiyosiyanat etanol içerisinde ve geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Çözelti rotavaporda kuruluğa kadar uçuruldu. Oluşan 1-(2-fenoksipropiyonil)-4-fenil/siklohegzil tiyosemikarbazid soğuk alkolle yıkandı. Elde edilebilen ürünler etanolden kristallendirildi.



#### Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

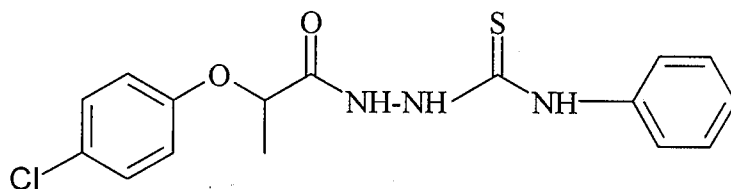
#### 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil tiyosemikarbazid [126]



Verim: % 68

|                          |          |                   |
|--------------------------|----------|-------------------|
| 2-Fenoksipropiyohidrazid | 0,04 mol | (7,2 g)           |
| Fenil izotiyosiyanat     | 0,04 mol | (5,4 g = 4,77 mL) |

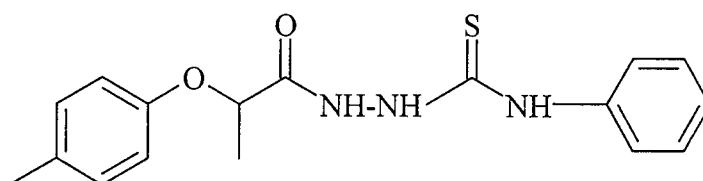
**1-[2-(4-Klorofenoksi)propionil]-4-fenil tiyosemikarbazid [126]**



Verim: % 72

|                                   |          |                   |
|-----------------------------------|----------|-------------------|
| 2-(4-Klorofenoksi)propiyohidrazid | 0,04 mol | (8,58 g)          |
| Fenil izotiyosiyanat              | 0,04 mol | (5,4 g = 4,77 mL) |

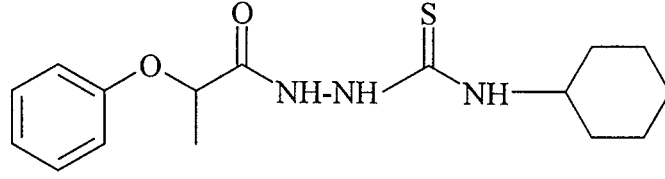
**1-[2-(4-Metilfenoksi)propionil]-4-fenil tiyosemikarbazid [126]**



Verim: % 75

|                                   |          |                   |
|-----------------------------------|----------|-------------------|
| 2-(4-Metilfenoksi)propiyohidrazid | 0,04 mol | (7,76 g)          |
| Fenil izotiyosiyanat              | 0,04 mol | (5,4 g = 4,77 mL) |

### 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-siklohegzil tiyosemikarbazid

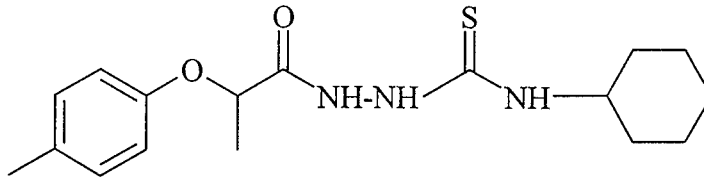


Verim: % 60

|                            |          |                    |
|----------------------------|----------|--------------------|
| 2-Fenoksipropiyohidrazid   | 0,04 mol | (7,2 g)            |
| Siklohegzil izotiyosiyanat | 0,04 mol | (5,64 g = 5,46 mL) |

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  :3215, 3184, 3116 (N-H gerilim bandı), 3049 (aromatik C-H gerilim bandı), 2983, 2937, 2900(alifatik C-H gerilim bandı), 1715 (C=O gerilim bandı),1596, 1548 (C-N gerilim ve N-H eğilme bandı), 1495, 1448, 1407, 1375, 1322, 1284 (Alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları), 1225, 1139, 1091 (C-O gerilim bandı), 744, 669 (monosüstitüe benzen)

### 1-[2-(4-Metilfenoksi)propiyonil]-4-siklohegzil tiyosemikarbazid

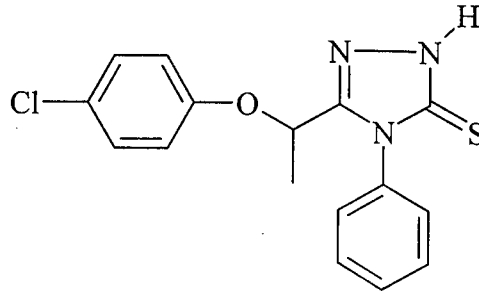


Verim: % 72

|                                   |          |                    |
|-----------------------------------|----------|--------------------|
| 2-(4-Metilfenoksi)propiyohidrazid | 0,04 mol | (7,76 g)           |
| Siklohegzil izotiyosiyanat        | 0,04 mol | (5,64 g = 5,46 mL) |

**4-Fenil-5-[1-(4-klorofenoksi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B-2)**

[126]



1-[2-(4-Klorofenoksi)propiyonil]-4-fenil tiyosemikarbazid

0,015 mol (5,243 g)

2N Sodyum hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 55

E.n.: 136-8°C

Rf: 0.86

Rt:1.51 dak.

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>OS

Hesaplanan : C: 57.92

H: 4.25

N: 12.66

Bulunan : C: 57.82

H: 4.30

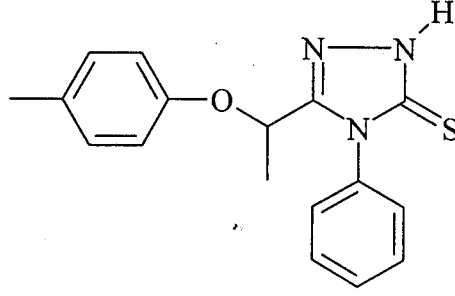
N: 12.41

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 228.0 (5.00), 260.5 (4.89)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3260,3201 (N-H gerilim bandı), 2973 (alifatik C-H gerilim bandı), 1598, 1487, 1456, 1434 (C=C ve triazol C=N gerilim bandı), 1373, 1350, 1342, 1284 (alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları), 1236, 1222, 1170, 1090 (C-O gerilim bandı), 824 (1,4-disüstitüe benzen), 777, 696 (monosüstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.45 (3H, d (j:6.48 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 5.25 (1H, q (j:6.44 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.75 (2H, d (j:6.78 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.10-7.45 (5H, m, N-fenil protonları), 7.25 (2H, d (j:6.79 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları)

**4-Fenil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B-3)**  
[126]



1-[2-(4-Metilfenoksi)propiyonil]-4-fenil tiyosemikarbazid  
0,015 mol (4,935 g)

2N Sodyum Hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 52

E.n.:183-5 °C

Rf: 0,89

Rt: 1.47 dak.

Analiz : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS

Hesaplanan : C: 65.57

H: 5.50

N: 13.49

Bulunan : C: 65.30

H: 5.30

N: 13.49

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 225.5 (4.76), 271.0 (4.51)

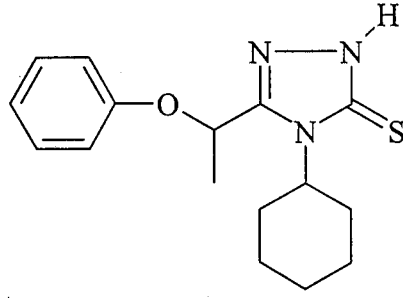
IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3421,3099 (N-H gerilim bandı), 3039 (aromatik C-H gerilim bandı), 2923 (alifatik C-H gerilim bandı), 1610, 1569, 1490, 1456, 1419 (C=C ve triazol C=N gerilim bandı), 1382, 1326, 1301 (alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları), 1240, 1180, 1126, 1080 (C-O gerilim bandı), 806 (1,4-disüstitüe benzen), 771, 698 (monosüstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.50 (3H, d (j:6.45 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 2.20 (3H, s, fenil-CH<sub>3</sub>), 5.30 (1H, q (j:6.41 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.60 (2H, d (j:8.54 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.05 (2H, d (j:8.36 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.35-7.50 (5H, m, N-fenil protonları), 14.05 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 312 (M+1)



**4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B-4)**



1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-siklohegzil tiyosemikarbazid

0,015 mol (4,815 g)

2N Sodyum hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 46

E.n.: 177-9 °C

Rf: 0,92

Rt: 1.61 dak.

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS

Hesaplanan : C: 63.34

H: 6.98

N: 13.85

Bulunan : C: 63.34

H: 7.18

N: 13.80

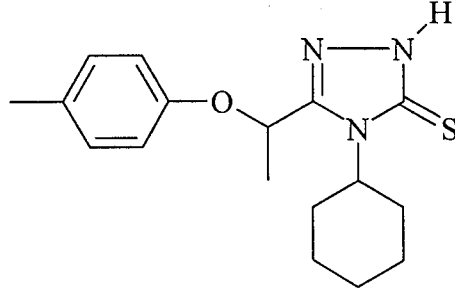
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 212.5 (4.46), 258.0 (4.60)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$ : 3088, (N-H gerilim bandı), 3040 (aromatik C-H gerilim bandı), 2934, 2894, 2845 (alifatik C-H gerilim bandı), 1600, 1590, 1494, 1446 (C=C ve triazol C=N gerilim bandı), 1399, 1380, 1339, 1328, 1289, 1254 (alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları), 1228, 1183 (C-O gerilim bandı), 748, 687 (monosüstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.85-1.75 (10H, m, siklohegzil C<sub>2-5</sub> protonları), 1.55 (3H, d (j:6.33 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 4.15 (1H, br, siklohegzil C<sub>1</sub> protonu), 5.75 (1H, q (j:6.34 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.90-7.05 (3H, m, O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.25-7.35 (2H, t(j:7.44 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 13.70 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 303 (M+1)

**4-Siklohegzil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon  
(B-5)**



1-[2-(4-Metilfenoksi)propiyonil]-4-fenil tiyosemikarbazid

0,015 mol (5,025 g)

2N Sodyum hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 45

E.n.: 194-6 °C

Rf: 0,93

Analiz : C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS

Hesaplanan : C: 64.32

H: 7.30

N: 13.24

Bulunan : C: 64.32

H: 7.55

N: 13.60

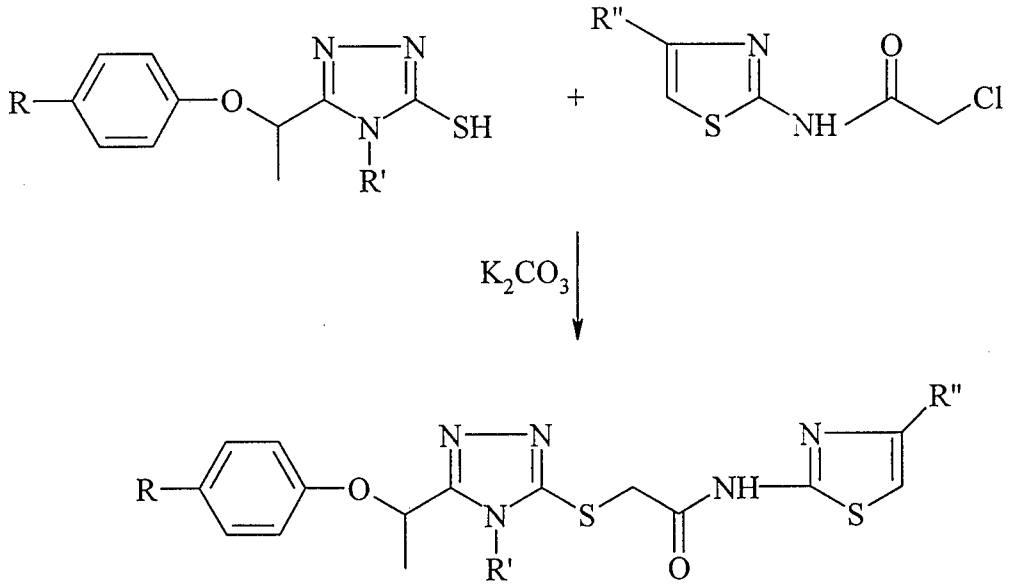
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 206.5 (4.86), 222.0 (4.47), 257.5 (4.68)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  :3240, 3095 (N-H gerilim bandı), 3039, (aromatik C-H gerilim bandı), 2935, 2856, 2744 (alifatik C-H gerilim bandı), 1614, 1575, 1510, 1456 (C=C ve triazol C=N gerilim bandı), 1375, 1344, 1292 (alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları), 1255,1225, 1174, 1072 (C-O gerilim bandı), 790 (1,4-disüstitüe benzen)

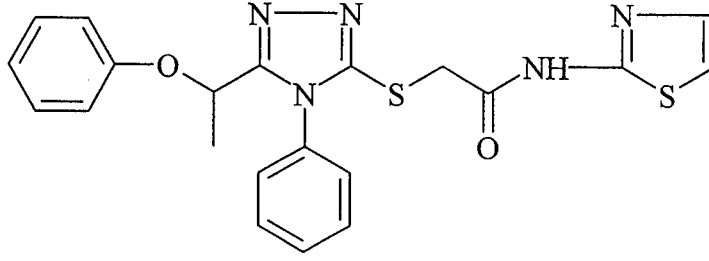
### 3.2.5. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin (S) elde edilmesi

#### Genel sentez yöntemi

Ekivalan miktar 4-fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ve 2-kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid susuz aseton içerisinde ve ekivalan miktar potasyum karbonat katalizörlüğünde 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ortamının çözücüsü rotavaporda uçuruldu. Oluşan katı ürün su ile yıkanıp etanolden kristallendirildi.



**4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol  
(S-1)**



|  |                 |
|--|-----------------|
| 4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol | 3 mmol (891 mg) |
| 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid                    | 3 mmol (530 mg) |
| Potasyum karbonat                                  | 3 mmol (414 mg) |

Verim: % 73      E.n.: 202-4 °C      Rf: 0.58      Rt: 1.46 dak.

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 57.65      H: 4.38      N: 16.01

Bulunan : C: 57.45      H: 4.55      N: 16.20

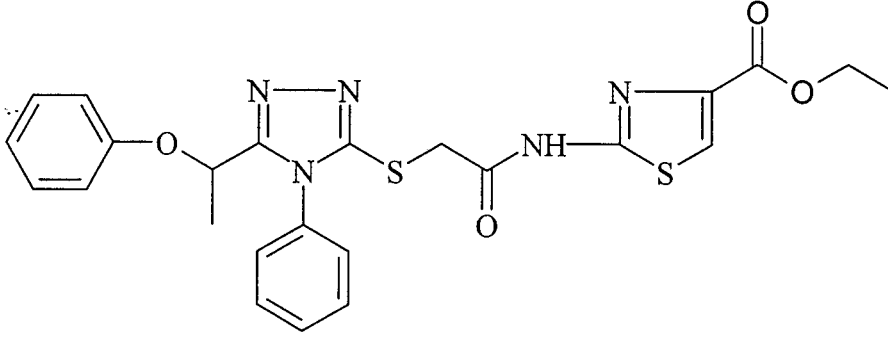
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 207.5 (5.67), 270.0 (5.32), 276.5 (5.27)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3185 (NH gerilim bandı), 3062, 3036 (aromatik C-H gerilim bandı), 2967, 2929, 2879 (alifatik C-H gerilim bandı), 1685 (amid C=O), 1575, 1491, 1443 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1390, 1371, 1326 (alifatik C-H eğilme bandı), 1223, 1172 (fenoksi C-O gerilim bandı), 727, 680 (monosüstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.60 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 4.25 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.50 (1H, q (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.70 (2H, d (j:7.86 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 6.90 (1H, t (j:7.29), O-fenil C<sub>4</sub> protonu), 7.20 (2H, t(j:8.48 Hz) O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.25-7.55 (7H, m, N-fenil ve tiyazol C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 438 (M+1)

**4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(4'-karbetoksi-2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-2)**



|  |                 |
|--|-----------------|
| 4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol | 3 mmol (891 mg) |
| 2-Kloro-N-(4-karbetoksi-2-tiyazolil)asetamid       | 3 mmol (746 mg) |
| Potasyum karbonat                                  | 3 mmol (414 mg) |

Verim: % 65      E.n.: 235-8 °C      Rf: 0.69      Rt:1.60 dak.

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 56.57      H: 4.55      N: 13.74

Bulunan : C: 56.75      H: 4.50      N: 13.60

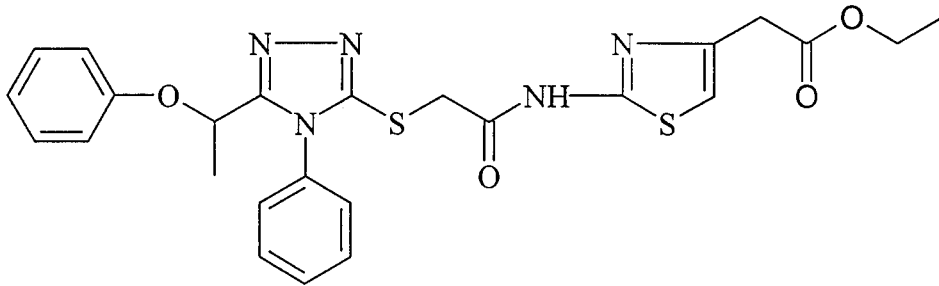
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 208.0 (5.43), 257.0 (4.87)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3120 (NH gerilim bandı), 3065 (aromatik C-H gerilim bandı), 2984, 2930, 2823 (alifatik C-H gerilim bandı), 1721 (ester C=O), 1664 (amid C=O), 1580, 1497, 1463 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1382, 1331, 1293 (alifatik C-H eğilme bandı), 1231, 1212, 1180, 1098 (C-O gerilim bandı), 755, 690 (monosübstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30 (3H, t(j:7.10 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.60 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 4.20 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 4.30 (2H, q(j:7.05 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.50 (1H, q (j:6.48 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.70 (2H, d (j:7.86 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 6.90 (1H, t (j:7.35), O-fenil C<sub>4</sub> protonu), 7.20 (2H, t (j:7.45 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.40-7.55 (5H, m, N-fenil protonlar), 8.10 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 12.90 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 510 (M+1)

**4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(4'-karbetoksimetil-2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-3)**



|  |                 |
|--|-----------------|
| 4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol | 3 mmol (891 mg) |
| 2-Kloro-N-(4-karbetoksimetil-2-tiyazolil)asetamid  | 3 mmol (788 mg) |
| Potasyum karbonat                                  | 3 mmol (414 mg) |

Verim: % 72      E.n.: 140-2 °C      Rf: 0.72

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

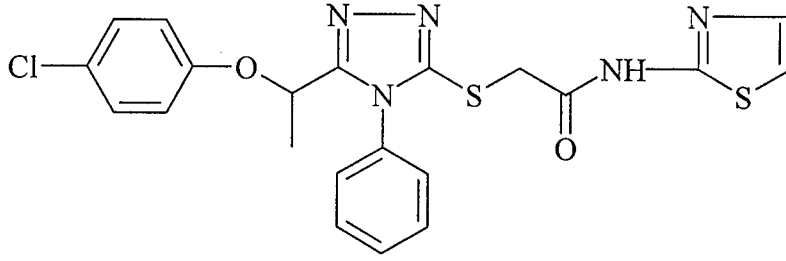
Hesaplanan : C: 57.34      H: 4.81      N: 13.37

Bulunan : C: 57.34      H: 4.91      N: 13.55

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 210.0 (5.22), 277.0 (5.21)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3163, 3105 (NH gerilim bandı), 3053 (aromatik C-H gerilim bandı), 2977, 2929, 2867 (alifatik C-H gerilim bandı), 1731 (ester C=O), 1676 (amid C=O), 1585, 1498, 1454 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1396, 1369, 1330 (alifatik C-H eğilme bandı), 1255, 1234, 1180 (C-O gerilim bandı), 756, 690 (monosübstitüe benzen)

**4-Fenil-5-[1-[4-klorofenoksi)etil]-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-4)**



4-Fenil-5-[1-(4-klorofenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 3 mmol (995 mg)  
2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (530 mg)  
Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: % 62      E.n.: 222-4 °C      Rf: 0.56      Rt: 1.60 dak.

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 53.44      H: 3.84      N: 14.84

Bulunan : C: 53.35      H: 3.90      N: 14.60

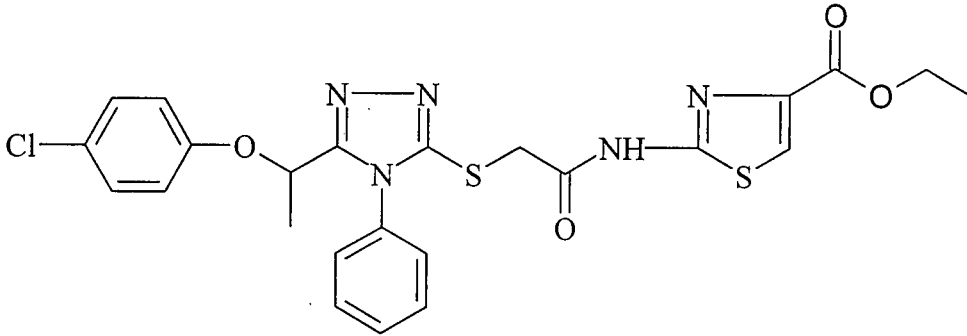
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 215.5 (4.76), 271.0 (4.51)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3179 (NH gerilim bandı), 2973, 2934, (alifatik C-H gerilim bandı), 1684 (amid C=O), 1595, 1574, 1488 (C=C, C=N gerilim bandı), 1389, 1370, 1324 (alifatik C-H eğilme bandı), 1228, 1180 (C-O gerilim bandı), 819 (1,4-disüstitüe benzen), 729, 691 (monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.55 (3H, d (j:6.44 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 4.20 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.50 (1H, q (j:6.45 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.70 (2H, d (j:9.20 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.15-7.55 (9H, m, aromatik protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 472 (M+1)

**4-Fenil-5-[1-[4-klorofenoksi)etil]-3-[N-(4'-karbetoksi-2'-tiyazolil)-asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-5)**



4-Fenil-5-[1-(4-klorofenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 3 mmol (995 mg)  
2-Kloro-N-(4-karbetoksi-2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (746 mg)  
Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: % 72      E.n.: 177-9 °C      Rf: 0.65      Rt: 1.72 dak.

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 52.99      H: 4.08      N: 12.87

Bulunan : C: 53.25      H: 4.20      N: 12.60

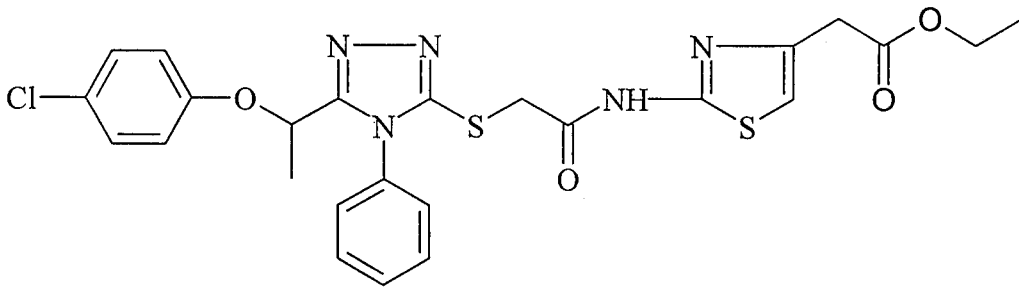


UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 211.5 (5.38), 254.0 (4.94)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3060 (aromatik C-H gerilim bandı), 2987 (alifatik C-H gerilim bandı), 1737 (ester C=O), 1701 (amid C=O), 1562, 1489, 1461 (C=C, C=N gerilim bandı), 1382, 1335 (alifatik C-H eğilme bandı), 1235, 1210, 1171, 1091 (C-O gerilim bandı), 822 (1,4-disüstitüe benzen), 779, 691 (monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.55 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 4.05 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 4.20 (2H, q(j:7.13 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.50 (1H, q (j:6.49 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.80 (2H, d (j:9.02 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.25 (2H, d (j:8.97 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.40-7.60 (5H, m, N-fenil protonları), 7.65 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu)

**4-Fenil-5-[1-[4-klorofenoksi)etil]-3-[N-(4'-kabetoksimetil-2'-tiyazolil)-asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-6)**



|   |                 |
|---|-----------------|
| 4-Fenil-5-[1-(4-klorofenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol | 3 mmol (995 mg) |
| 2-Kloro-N-(4-kabetoksimetil-2-tiyazolil)asetamid            | 3 mmol (788 mg) |
| Potasyum karbonat   | 3 mmol (414 mg) |

Verim: % 65

E.n.: 190-1 °C

Rf: 0.68

Rt: 1.69 dak.

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 53.81 H: 4.33 N: 12.55

Bulunan : C: 53.81 H: 4.43 N: 12.80

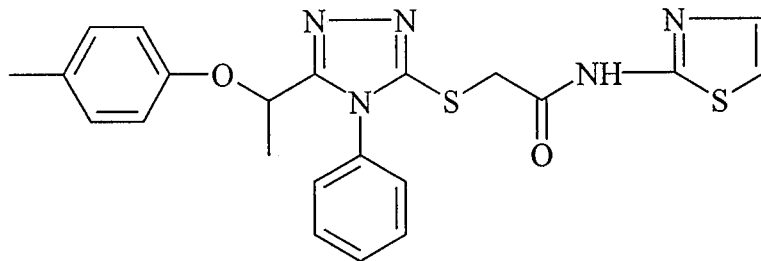
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ):223.5 (4.91), 275.0 (4.62)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3164 (NH gerilim bandı), 2968, 2926 (alifatik C-H gerilim bandı), 1735 (ester C=O), 1671 (amid C=O), 1582, 1497, 1488, 1455 (C=C, C=N gerilim bandı), 1379, 1335, 1285(alifatik C-H eğilme bandı), 1259, 1233, 1186, 1171, 1077 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disüstitüe benzen), 720, 699 (monosüstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.20 (3H, t(j:7.09 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.55 (3H, d (j:6.44 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 3.70 (2H, s, CH<sub>2</sub>-COO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 4.10 (2H, q(j:7.10 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.20 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.50 (1H, q (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.70 (2H, d (j:8.97 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.00 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 7.25 (2H, d (j:8.95 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.35-7.55 (5H, m, N-fenil protonları), 12.50 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 558 (M+1)

**4-Fenil-5-[1-[4-metifenoksi)etil]-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-7)**



4-Fenil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 3 mmol (933 mg)  
2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (530 mg)  
Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: % 71 E.n.: 208-10 °C Rf: 0.59 Rt: 1.53 dak.

Analiz : C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 58.52 H: 4.69 N: 15.51

Bulunan : C: 58.65 H: 4.80 N: 15.40

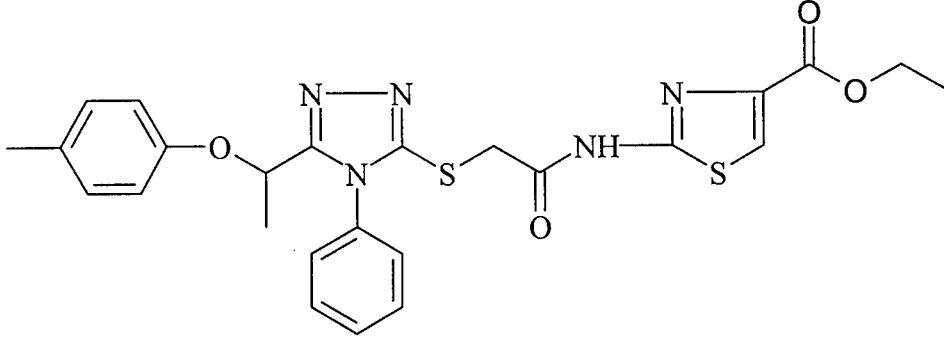
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 212.0 (5.55), 255.0 (5.5)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3180 (NH gerilim bandı), 2973, 2932, 2880 (alifatik C-H gerilim bandı), 1686 (amid C=O), 1575, 1507, 1495, 1435 (C=C, C=N gerilim bandı), 1398, 1370, 1324 (alifatik C-H eğilme bandı), 1225, 1168 (C-O gerilim bandı), 814 (1,4-disübstitüe benzen), 727, 690 (monosübstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.55 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 2.20 (3H, s, Fenil-CH<sub>3</sub>), 4.25 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.45 (1H, q (j:6.47 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.60 (2H, d (j:8.53 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.00 (2H, d (j:8.45 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.25-7.60 (7H, m, aromatik protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 452 (M+1)

**4-Fenil-5-[1-[4-metilfenoksi)etil]-3-[N-(4'-karbetoksi-2'-tiyazolil)-asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-8)**



|   |                 |
|---|-----------------|
| 4-Fenil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol | 3 mmol (933 mg) |
| 2-Kloro-N-(4-karbetoksi-2-tiyazolil)asetamid                | 3 mmol (746 mg) |
| Potasyum karbonat   | 3 mmol (414 mg) |

Verim: % 68      E.n.:206-8 °C      Rf: 0.69      Rt: 1.66 dak.

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 57.34      H: 4.81      N: 13.37

Bulunan : C: 57.65      H: 4.70      N: 13.40

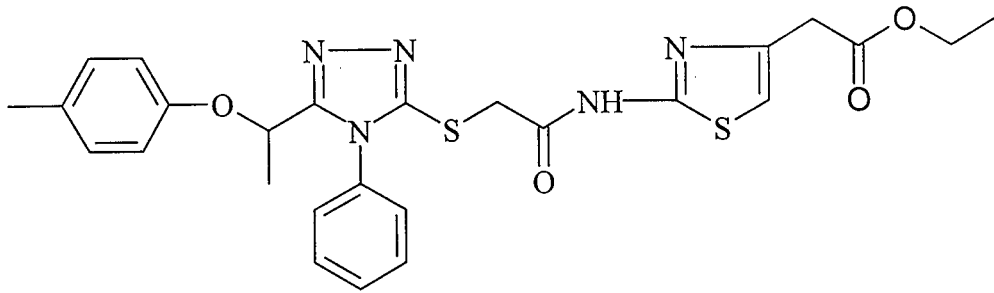
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 210.5 (5.43), 258.0 (4.97)

IR (KBr)  $\nu_{maks}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3123 (NH gerilim bandı), 3033 (aromatik C-H gerilim bandı), 2926, 2827 (alifatik C-H gerilim bandı), 1725 (ester C=O), 1663 (amid C=O), 1575, 1508, 1498, 1463 (C=C, C=N gerilim bandı), 1383, 1331, 1289 (alifatik C-H eğilme bandı), 1232, 1206, 1180, 1096 (C-O gerilim bandı), 814 (1,4-disübstitüe benzen), 753, 688 (monosübstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.25 (3H, t(j:7.09 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.50 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 2.15 (3H, s, Fenil-CH<sub>3</sub>), 4.15 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 4.25 (2H, q(j:7.08 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.40 (1H, q (j:6.45 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.55 (2H, d (j:8.54 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 6.90 (2H, d (j:8.43 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.30-7.50 (5H, m, N-fenil protonları), 8.05 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 12.70 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) : m/z: 524 (M+1)

**4-Fenil-5-[1-[4-metilfenoksi)etil]-3-[N-(4'-karbetoksimetil-2'-tiyazolil)-asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-9)**



4-Fenil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 3 mmol (933 mg)  
 2-Kloro-N-(4-karbetoksimetil-2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (788 mg)  
 Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: % 63      E.n.: 175-7 °C      Rf: 0.72      Rt: 1.68 dak.

|            |  |         |          |
|------------|--|---------|----------|
| Analiz     | : C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> |         |          |
| Hesaplanan | : C: 58.08   | H: 5.06 | N: 13.03 |
| Bulunan    | : C: 58.18   | H: 5.20 | N: 13.32 |

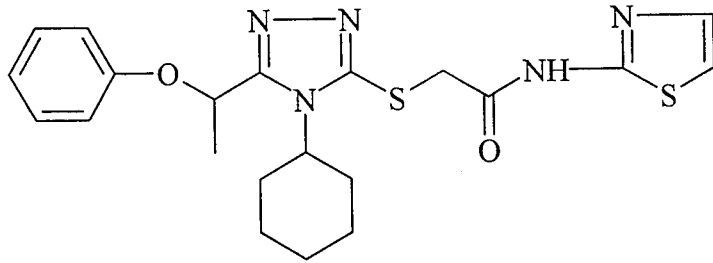
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 204.0 (5.28), 275.0 (4.58)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3164, 3105 (NH gerilim bandı), 3056 (aromatik C-H gerilim bandı), 2975, 2925, 2860 (alifatik C-H gerilim bandı), 1745 (ester C=O), 1668 (amid C=O), 1580, 1508, 1496, 1450 (C=C, C=N gerilim bandı), 1398, 1330 (alifatik C-H eğilme bandı), 1255, 1232, 1180, 1081 (C-O gerilim bandı), 813 (1,4-disüstitüe benzen), 777, 698 (monosüstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.15 (3H, t(j:7.09 Hz), COO-CH $_2$ -CH $_3$ ), 1.50 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH $_3$ ), 2.15 (3H, s, Fenil-CH $_3$ ), 3.65 (2H, s, CH $_2$ -COO-C $_2$ H $_5$ ), 4.05 (2H, q(j:7.11 Hz), COO-CH $_2$ -CH $_3$ ), 4.15 (2H, s, S-CH $_2$ ), 5.35 (1H, q (j:6.47 Hz), CH-CH $_3$ ), 6.55 (2H, d (j:8.51 Hz), O-fenil C $_2$ , C $_6$  protonları), 6.90-7.00 (3H, m, aromatik protonlar), 7.30-7.55 (5H, m, aromatik protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) : m/z: 538 (M+1)

**4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-10)**



|  |                 |
|--|-----------------|
| 4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol | 3 mmol (909 mg) |
| 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid                          | 3 mmol (530 mg) |
| Potasyum karbonat  | 3 mmol (414 mg) |

Verim: % 72

E.n.: 161-4 °C

Rf: 0.57

Rt: 1.63 dak.

Analiz : C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 56.86 H: 5.68 N: 15.79

Bulunan : C: 56.66 H: 5.70 N: 15.30

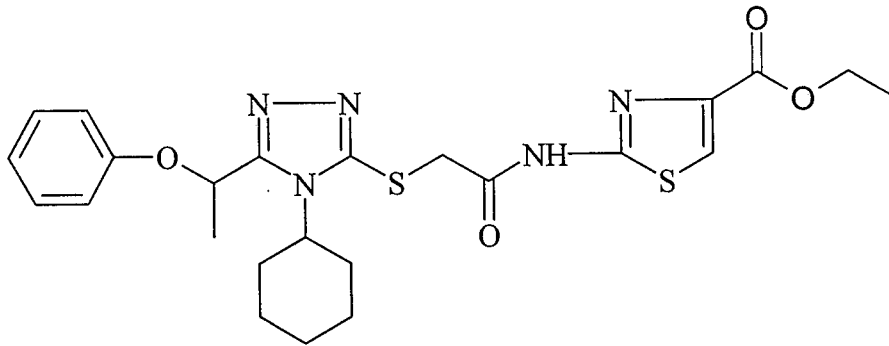
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ):206.0 (4.83), 270.0 (4.36)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3165 (NH gerilim bandı), 2933, 2854 (alifatik C-H gerilim bandı), 1682 (amid C=O), 1585, 1557, 1493, 1447 (C=C, C=N gerilim bandı), 1378, 1319, 1290 (alifatik C-H eğilme bandı)1218, 1172 (C-O gerilim bandı), 752, 690 (monosüstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz)[DMSO-*d*<sub>6</sub>]  $\delta$  (ppm): 0.95-1.35 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.50-2.10 (7H, m, siklohegzil protonları), 1.70 (3H, d (j:6.38 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 4.05-4.20 (1H, m, siklohegzil C<sub>1</sub> protonu), 4.30 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.90 (1H, q (j:6.50 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.90-7.55 (7H, m, aromatik protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) M+1: m/z: 444 (M+1)

**4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(4'-karbetoksi-2'-tiyazolil)asetamido]-  
tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-11)**



4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 3 mmol (909 mg)  
2-Kloro-N-(4-karbetoksi-2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (746 mg)  
Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: %68 E.n.: 218-20 ° Rf: 0.68 Rt: 1.74 dak.

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 55.90 H: 5.67 N: 13.58

Bulunan : C: 55.90 H: 5.60 N: 13.58

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 208.0 (5.04), 257.0 (4.33)

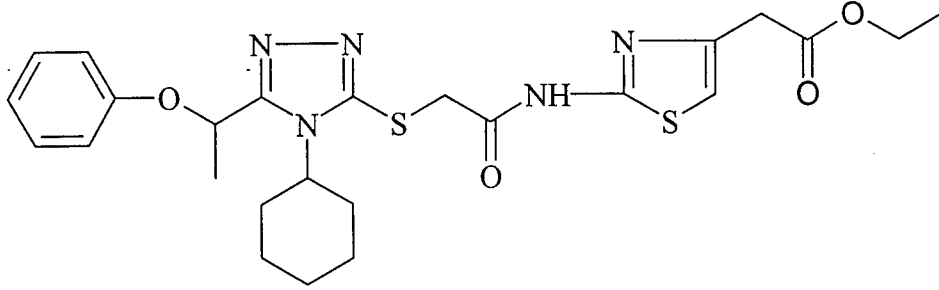
IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3122 (NH gerilim bandı), 3061 (aromatik C-H gerilim bandı), 2979, 2934, 2858 (alifatik C-H gerilim bandı), 1723 (ester C=O), 1663 (amid C=O), 1579, 1496, 1460 (C=C, C=N gerilim bandı), 1380, 1324 (alifatik C-H eğilme bandı)1230, 1206, 1177, 1097 (C-O gerilim bandı), 753, 691 (monosübstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.90-1.20 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.25 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.50-2.05 (7H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.41 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 4.00-4.15 (1H, m, siklohegzil C<sub>1</sub> protonu), 4.20-4.30 (4H, m, S-CH<sub>2</sub> ve COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.85 (1H, q (j:6.46 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.90-7.00 (3H, m, O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>,C<sub>6</sub> protonları), 7.25 (2H, t (j:7.52 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 8.05 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 12.85 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 516 (M+1)



**4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(4'-karbetoksimetil-2'-tiyazolil)-asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-12)**



|  |                 |
|--|-----------------|
| 4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol | 3 mmol (909 mg) |
| 2-Kloro-N-(4-karbetoksimetil-2-tiyazolil)asetamid        | 3 mmol (788 mg) |
| Potasyum karbonat  | 3 mmol (414 mg) |

Verim: % 69      E.n.: 153-5 °C      Rf: 0.73      Rt: 1.75 dak.

|            |  |         |          |
|------------|--|---------|----------|
| Analiz     | : C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> |         |          |
| Hesaplanan | : C: 56.69   | H: 5.90 | N: 13.22 |
| Bulunan    | : C: 56.60   | H: 5.95 | N: 13.20 |

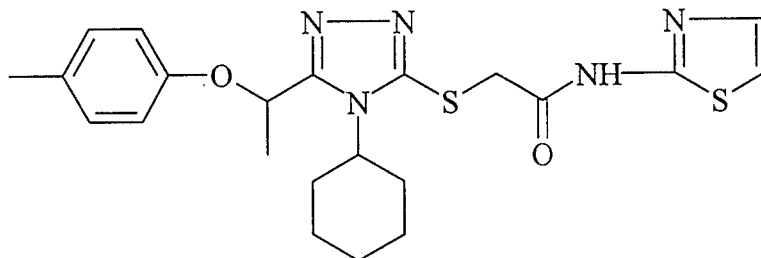
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 203.5 (5.13), 270.5 (4.75), 276.5 (4.75)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3166 (NH gerilim bandı), 3103, 3061 (aromatik C-H gerilim bandı), 2981, 2932, 2856 (alifatik C-H gerilim bandı), 1736 (ester C=O), 1672 (amid C=O), 1576, 1494, 1449 (C=C, C=N gerilim bandı), 1370, 1324 (alifatik C-H eğilme bandı)1223, 1172, 1151, 1086 (C-O gerilim bandı), 754, 691 (monosübstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.90-1.30 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.15 (3H, t(j:7.14 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.45-1.80 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.41 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 1.90-2.05 (2H, m, siklohegzil protonları ), 3.60 (2H, s, CH<sub>2</sub>-COO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 3.95-4.10 (3H, m, COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> ve siklohegzil C<sub>1</sub> protonu), 4.15 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), , 5.85 (1H, q (j:6.91 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.70 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 6.90-7.05 (3H, m, O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>,C<sub>6</sub> protonları), 7.30 (2H, t (j:7.35 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları)

MASS (FAB) m/z: 530 (M+1)

**4-Siklohegzil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-13)**



4-Siklohegzil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol

3 mmol (951 mg)

2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid

3 mmol (530 mg)

Potasyum karbonat

3 mmol (414 mg)

Verim: % 72

E.n.: 201-3 °C

Rf: 0.61

Rt: 1.73 dak.

Analiz : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan

: C: 57.74

H: 5.95

N: 15.30

Bulunan

: C: 57.64

H: 6.20

N: 15.37

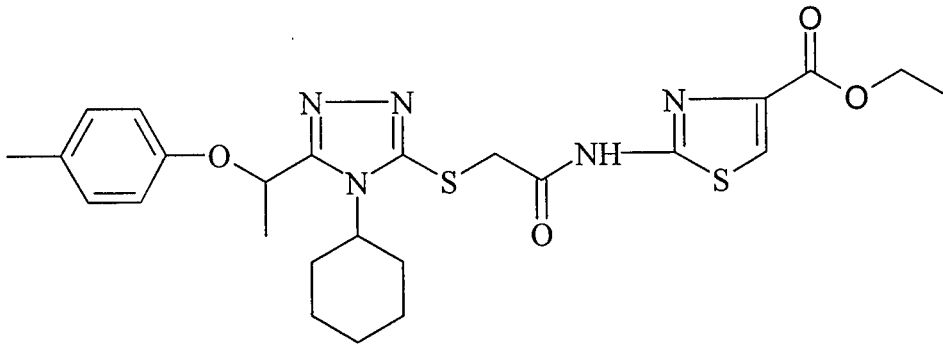
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 212.5 (5.10), 271.5 (4.90)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3166 (NH gerilim bandı), 3064, 3033 (aromatik C-H gerilim bandı), 2931, 2853 (alifatik C-H gerilim bandı), 1671 (amid C=O), 1574, 1510, 1454 (C=C, C=N gerilim bandı), 1392, 1322 (alifatik C-H eğilme bandı), 1225, 1190, 1160, 1080 (C-O gerilim bandı), 816 (1,4-disübstitüe benzen), 706, 673 (monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00-1.30 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.60-1.85 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.41 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 1.90-2.05 (2H, m, siklohegzil protonları), 2.20 (3H, s, fenil-CH<sub>3</sub>), 4.05-4.25 (1H, m, siklohegzil C<sub>1</sub> protonu), 4.30 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.80 (1H, q (j:6.51 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.90 (2H, d (j:8.57 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.05 (2H, d (j:8.39 Hz), O-Fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 7.25 (1H, d (j:3.53 Hz), tiyazol C<sub>4</sub> protonu), 7.50 (1H, d(j:3.54 Hz), tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 12.45 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 458 (M+1)

**4-Siklohegzil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-3-[N-(4'-karbetoksi-2'-tiyazolil)-asetamido]-tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-14)**



4-Siklohegzil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol

3 mmol (951 mg)

2-Kloro-N-(4-karbetoksi-2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (746 mg)

Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: % 75 E.n.: 232-4 °C Rf: 0.72 Rt: 1.85 dak.

Analiz : C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 56.69 H: 5.90 N: 13.22

Bulunan : C: 56.80 H: 6.25 N: 13.55

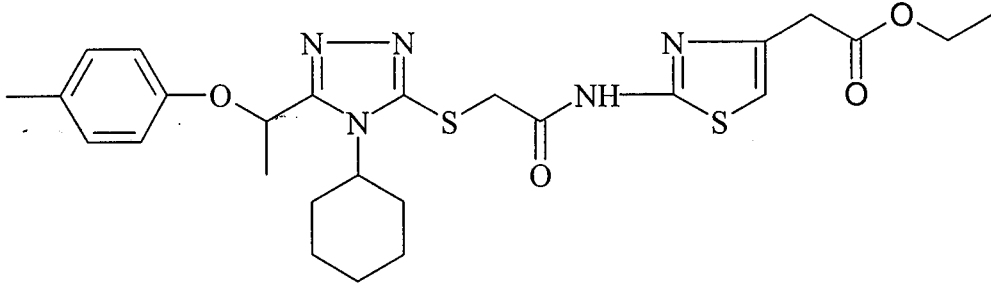
UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ):209.5 (5.18), 257.0 (4.65)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$  : 3132 (NH gerilim bandı), 2990, 2934, 2851 (alifatik C-H gerilim bandı), 1715 (ester C=O), 1679 (amid C=O), 1578, 1509,1451 (C=C, C=N gerilim bandı), 1384, 1370, 1329 (alifatik C-H eğilme bandı), 1226, 1178, 1083, 1075 (C-O gerilim bandı), 815 (1,4-disübstitüe benzen), 746, 690 (monosübstitüe benzen)

<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.00-1.20 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.25 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.55-1.70 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.60 (3H, d (j:6.44 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 1.85-2.05(2H, m, siklohegzil protonları), 2.20 (3H, s, fenil-CH<sub>3</sub>), 4.05-4.15 (1H, m, siklohegzil C<sub>1</sub> protonu), 4.20-4.30 (4H, m, S-CH<sub>2</sub> ve COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.80 (1H, q (j:6.51 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.85 (2H, d(j:8.59 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.10 (2H, d (j:8.38 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 8.05 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 12.85 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 530 (M+1)

**4-Siklohegzil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-3-[N-(4'-karbetoksimetil-2'-tiyazolil)-asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (S-15)**



4-Siklohegzil-5-[1-(4-metilfenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol

3 mmol (951 mg)

2-Kloro-N-(4-karbetoksimetil-2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (788 mg)

Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: %81 E.n.: 188-90 ° Rf: 0.77 Rt: 1.86 dak.

Analiz : C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Hesaplanan : C: 57.44 H: 6.12 N: 12.88

Bulunan : C: 57.68 H: 6.53 N: 12.71

UV(EtOH) $\lambda$ (nm)(log $\epsilon$ ): 206.5 (5.06), 276.5 (4.76)

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks}}$ (cm<sup>-1</sup>) : 3158 (NH gerilim bandı), 3096 (aromatik C-H gerilim bandı), 2979, 2937, 2858 (alifatik C-H gerilim bandı), 1741 (ester C=O), 1673 (amid C=O), 1571, 1512, 1451 (C=C, C=N gerilim bandı), 1390, 1370, 1328 (alifatik C-H eğilme bandı), 1228, 1173, 1160, 1074 (C-O gerilim bandı), 818 (1,4-disübstitüe benzen), 745, 691 (monosübstitüe benzen)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00-1.10 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.15 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.50-1.80 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.28 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 1.85-2.10 (2H, m, siklohegzil protonları), 2.20 (3H, s, fenil-CH<sub>3</sub>), 3.65 (2H, s, CH<sub>2</sub>-COO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 4.10 (1H, q (j:7.10 Hz), COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.10-4.20 (1H, m, siklohegzil C<sub>1</sub> protonu), 4.25 (2H, s, S-CH<sub>2</sub>), 5.80 (1H, q (j:6.49 Hz), CH-CH<sub>3</sub>), 6.85 (2H, d(j:8.54 Hz), O-fenil C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub> protonları), 7.00 (1H, s, tiyazol C<sub>5</sub> protonu), 7.05 (2H, d (j:8.47 Hz), O-fenil C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> protonları), 12.45 (1H, s, N-H)

### 3.3. Antifungal ve antibakteriyel etki testleri\*

Antifungal ve antibakteriyel aktivite testleri mikrodilüsyon broth test tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Bu teknik; mikroorganizmaların canlandırılması, kimyasal maddelerin dilüsyonlarının hazırlanması, ve testin uygulanması olmak üzere üç aşamadan meydana gelmektedir [212-213].

#### 3.3.1. Mikroorganizmaların Canlandırılması

Liyofilize kültürler halinde bulunan bakteriler, tüplerinden aseptik şartlar altında çıkarıldı ve canlandırılmak üzere nutrient broth tüplerine aktarıldı. 37°C de 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda, bakteri kültürleri nutrient agar (NA) plaklarına tek koloni ekimleri yapılarak tekrar inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda bakterilerin saflıkları kontrol edildi ve önceden hazırlanan içlerinde 1.5 mL %15'lik steril gliserol çözeltisi bulunan 2 mL'lik mikro-reaksiyon tüplerine bir öze dolusu aktarıldı. Bu tüpler, daha sonra kullanılmak üzere -20°C'de saklandı. -20 °C 'de saklanan bakteri kültürleri yatık Nutrient Agar tüplerine inoküle edildi ve geliştikten sonra ağızları parafilmle kapatılıp daha sonra kullanmak üzere +4°C de saklandı. Çalışmalarda kullanılacak olan bakteri kültürlerinin canlandırılmaları bu şekilde gerçekleştirildi. İçinde 10 mL tek kuvvet Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere aktarılan canlandırılmış stok kültürler 37°C de 24 saat inkübasyona bırakıldı. 18-24 saatlik inkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürler, Mc Farland No:0.5 (yaklaşık  $10^8$  cfu/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı yapılmak üzere çift kuvvet MHB kullanılarak seyreltildi.

Stok fungus kültürleri SDA plaklarına ekildi ve 35 derecede 48 saat'lik inkübasyon süresi sonunda gelişen kültürlerden yaklaşık olarak 1mm çaptaki 5 koloni sıvı besiyerine aktarılan kültürler sonradan yoğunluk ayarlaması yapılmak üzere gelişmeye bırakıldı.

(\*) : Antifungal aktivite testleri, Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde Antibakteriyel aktivite testleri İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD.'da yapılmıştır.

Testlerde kullanılan mikroorganizmalar ve suş numaraları şöyledir:

*Candida albicans* (Y-27077), *Candida glabrata* (ATCC-36583), *Candida albicans* (İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fak. Klinik İzolat), *Escherichia coli* (NRRL-B-3707), *Staphylococcus aureus* (NRRL-B-767), *Pseudomonas aeruginosa* (NRRL-B-23).

### 3.3.2. Kimyasal madde dilüsyonlarının ve kültürlerin hazırlanması

Antifungal ve antibakteriyal aktivite testleri için farklı dilüsyonlar hazırlanmıştır.

*Antifungal aktivite testleri için kullanılacak dilüsyonların ve kültürlerin hazırlanması*

Test edilecek olan kimyasal maddeler, analitik terazide 4.8 mg (0,0048 g) olmak üzere tartılarak steril flakonlara aktarıldı ve üzerlerine 3'er mL steril dimetilsülfoksit (DMSO) eklenerek çözüldü. Kimyasal maddeler, DMSO içerisinde tam olarak çözünmeleri ve homojen bir karışım haline gelmeleri için belli bir süre vortekslendi. Önceden hazırlanan ve 1'den 11'e kadar numaralandırılan steril mikro-reaksiyon tüplerinin (eppendorf) her birine 500 µL steril DMSO konuldu. Ardından da birinci eppendorfa stok solusyondan 500 µL aktararak karıştırıldı. Eppendorf iyice çalkalandıktan sonra birinci eppendorfdan yine 500 µL karışım alınarak ikinci eppendorfa aktarıldı ve bu işleme, her aktarımda mikropipetöre takılı pipet ucu değiştirilmek suretiyle onbirinci eppendorfa kadar devam edildi. Bu şekilde tüm kimyasal maddelerin iki katlı seri dilüsyonları hazırlanarak, kimyasal maddelerin 1'den 11'inci eppendorf a kadar (1, 1/2, 1/4, 1/8, ...) seri konsantrasyonları elde edildi. Daha sonra her birine 900 µL sıvı besiyeri eklenmiş olan eppendorf tüplerine bu hazırlanan dilüsyonlardan 100'er mL. eklenerek madde konsantrasyonları tekrar 1/10 oranında dilüe edildi. Standart antifungal olarak kullanılan Ketokonazol aynı oranlarda ve aynı şekilde hazırlandı.



Tüplere aktarılan canlandırılmış stok kültürler 35 °C de 46-50 saat inkübasyona bırakıldı. 46-50 saatlik inkübasyondan sonra sıvı besi yerinde gelişen kültürler, Mc Farland No:0.5 ( $1 \times 10^6$ - $5 \times 10^6$  hücre/mL) bulanıklık standardına uygun hale getirildi. Daha sonra standarda göre ayarlanmış olan kültürler sırasıyla 1/20 ve 1/100 oranında seyreltildi. Böylelikle  $5,0 \times 10^2$ - $2,5 \times 10^3$  hücre/mL yoğunlukta kültürler elde edildi.

Daha sonra petri çukurlarının her birine, hazırlanan kültürleri içeren besi yerinden 225 µL aktarıldı ve daha sonra bu çukurlara önceden hazırlanan son dilüsyondan 25'er µL eklendi. Böylelikle 1'den 11'e kadar 16 µg /mL'dan başlayarak yarı yarıya seyreltilerek son çukurda 0,313 µg/mL kimyasal madde konsantrasyonuna sahip kültür içeren seriler hazırlandı.

#### *Antibakteriyal aktivite testleri için kullanılacak dilüsyonların ve kültürlerin hazırlanması*

Test edilecek olan kimyasal maddeler, analitik terazide 1,6 mg (0,0016 g) olmak üzere tartılarak steril flakonlara aktarıldı ve üzerlerine 2 mL steril dimetilsülfoksit (DMSO) eklenerek çözüldü. Kimyasal maddeler, DMSO içerisinde tam olarak çözünmeleri ve homojen bir karışım hale gelmeleri için belli bir süre çalkalandı. Önceden hazırlanan ve 1'den 11'e kadar numaralandırılan steril mikro-reaksiyon tüplerinin (eppendorf) her birine 850 µL steril distile su konuldu. Ardından da birinci tüpe stok solusyondan 850 µL aktararak karıştırıldı. Eppendorf iyice çalkalandıktan sonra birinci tüpten yine 850 µL karışım alınarak ikinci tüpe aktarıldı ve bu işleme, her aktarımda mikropipetöre takılı pipet ucu değiştirilmek suretiyle onbirinci tüpe kadar devam edildi. Bu şekilde tüm kimyasal maddelerin iki katlı seri dilüsyonları hazırlanarak, kimyasal maddelerin 1'den 11'inci eppendorf a kadar (1, 1/2, 1/4, 1/8, ...) seri konsantrasyonları elde edildi. Böylelikle sonradan eklenecek bakteri kültürleriyle test edilecek kimyasalların dilüsyon aralığı 400 µg/mL – 0,40 µg/mL olarak ayarlandı. Standart antibakteriyal olarak kullanılan Kloramfenikol aynı oranlarda ve aynı şekilde hazırlandı

### 3.3.3. Mikrodilüsyon broth testinin uygulanması

Deney için 96 “U” tipi çukurları olan mikrotitrasyon petripleri (brand) kullanıldı. Deneyde petrinin son sütunu olan 12. sütunu mikroorganizmaların pozitif kontrolü için boş bırakıldı ve her çukura sadece 100 µL steril distile su konuldu. Yatayda yer alan en alttaki sıra olan H sırası çukurları ise negatif kontrol olarak yani test maddesinin kontrolüne ayrılarak mikroorganizma eklenmedi. Buna göre, dilüsyonları 1’den 11’e kadar sıralanmış kimyasallar ve mikroorganizma kültürleri belirtilen miktarlarda kendi numaralarına denk gelen petri sütunlarındaki çukurlara, sırasıyla mikropipetör yardımıyla aktarıldı. ( H satırı hariç ). Bu işlemlerden sonra mikrotitrasyon petriplerinin kapakları kapatılarak bakteriler için 37°C de 24 saat, funguslar için ise 35 °C de 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklarda üremenin varlığı, gözlenen bulanıklığa göre tespit edildi ve üremenin gözleendiği en küçük numaralı kuyucuğun temsil ettiği konsantrasyon Minimal inhibe edici konsantrasyon yani MİK olarak saptandı. Deneyler çift paralel olarak tekrarlandı.

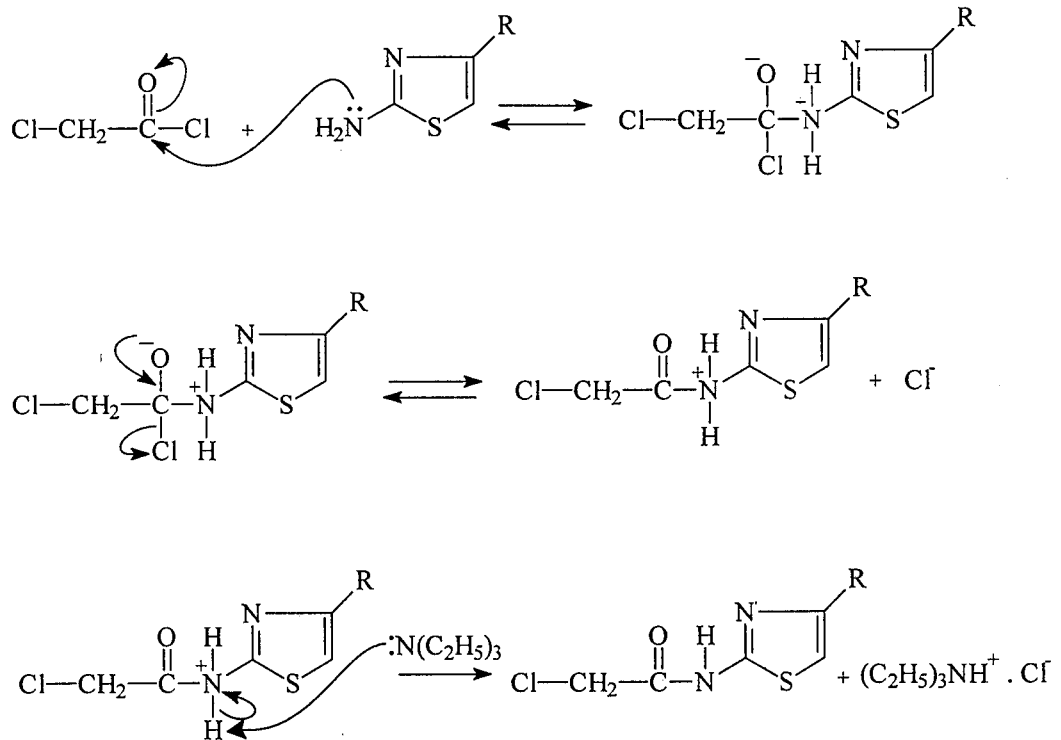
## 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

### 4.1. Bileşiklerin sentezi

#### 4.1.1. 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid türevlerinin elde edilişleri

Başlangıç maddelerimizi oluşturan 2-kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid türevleri, kloroasetil klorür ile aminotiyazol türevlerinin trietilamin katalizörlüğünde ve susuz toluen içinde bir nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edildi.

**Şema 1.** 2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid Türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma



Bu tür açılasyon reaksiyonları ekzotermik reaksiyonlar oldukları için ve oluşan ısıdan reaksiyona giren maddelerin etkilenmesini önlemek amacıyla reaksiyon buz banyosunda sürekli karıştırarak yürütülmüştür.

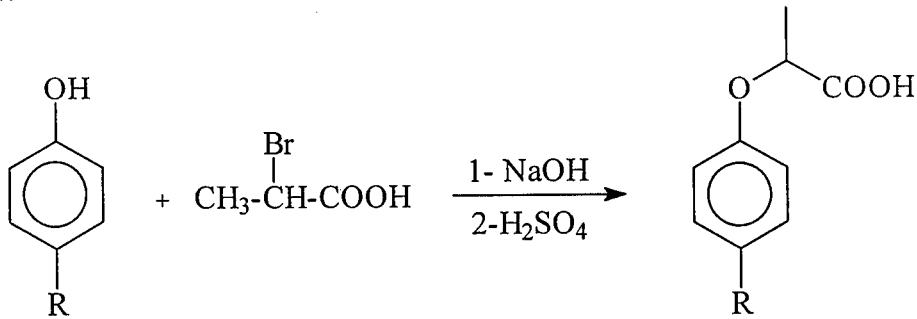
Reaksiyonda susuz çözücü kullanılmıştır. Çünkü kloroasetil klorür su molekülleri ile kloroasetik asid ve hidroklorik asid vermek üzere reaksiyona girer.



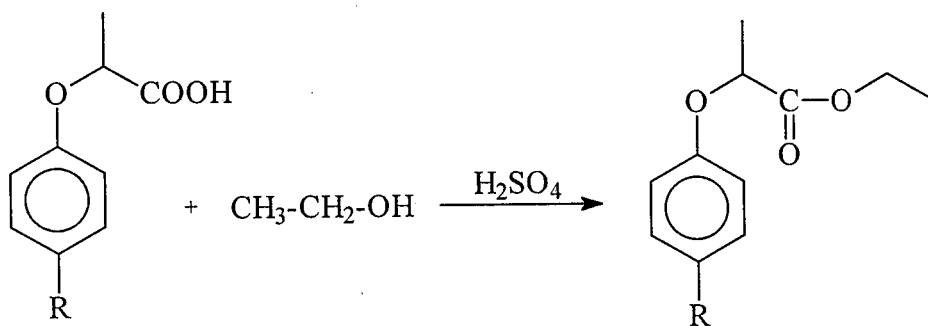
#### 4.1.2. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin elde edilişleri

Bu bileşiklerin sentezleri, fenol türevlerinden başlanılarak beş aşamalı bir reaksiyon sonucu gerçekleştirilmiştir.

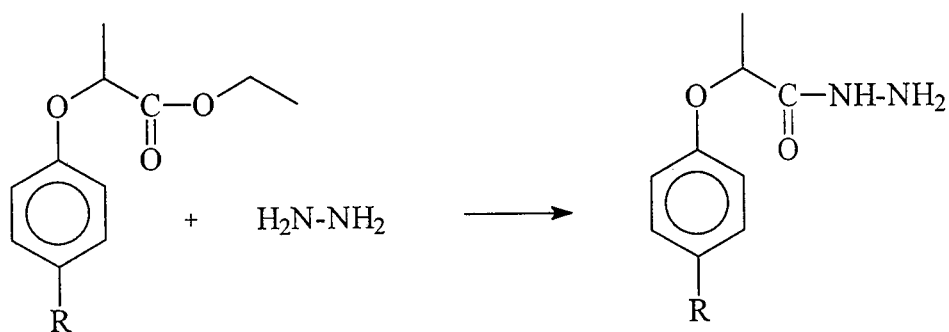
1.



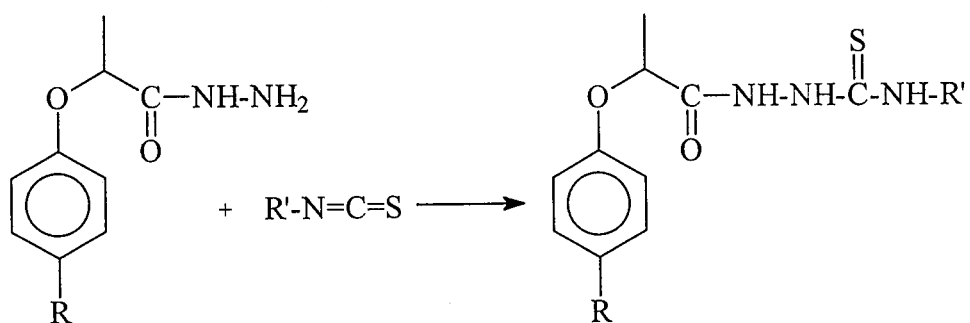
2.



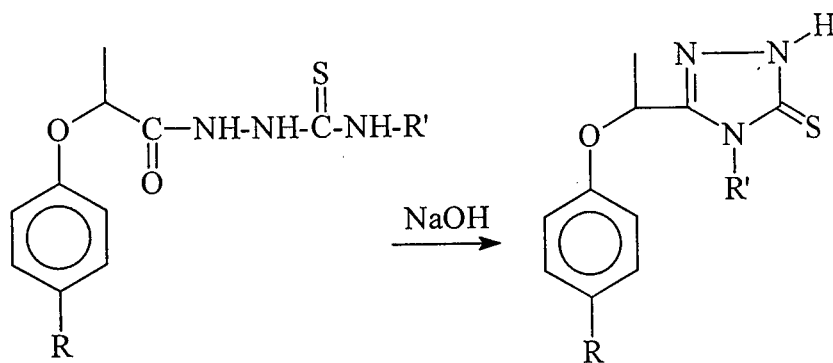
3.



4.



5.

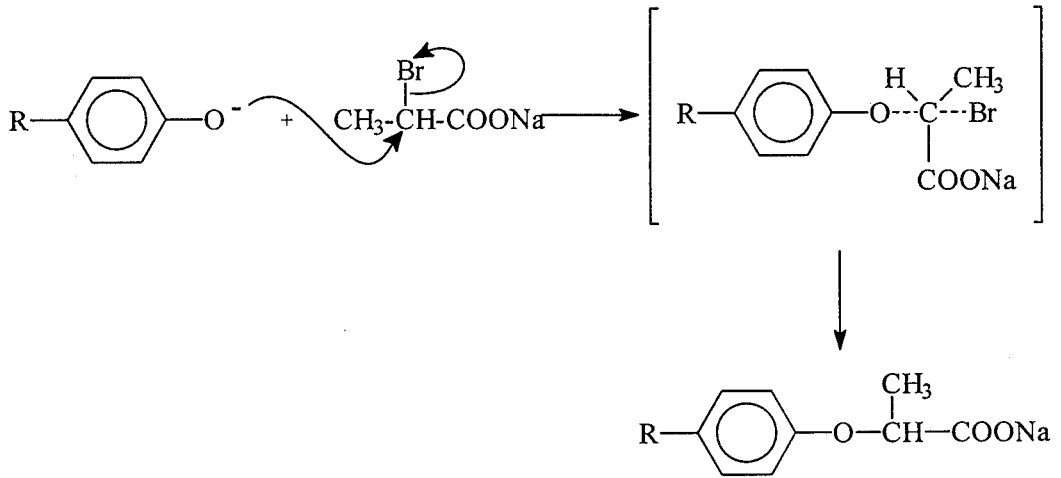


## 2-Fenoksipropiyonik asit türevlerinin elde edilişleri

Bu Bileşikler  $SN_2$  mekanizmasına göre yürüyen tipik bir nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu elde edilmişlerdir.

Fenol ve türevlerinin sulu sodyum hidroksitli ortamda hazırlanan fenoksitlerinin 2-bromopropiyonik asit ile girdiği nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucu, 2-fenoksipropiyonik asit türevleri sodyum tuzları halinde elde edilmiş ve ortam sülfürik asid ile asitlendirilerek 2-fenoksipropiyonik asit türevleri kazanılmıştır.

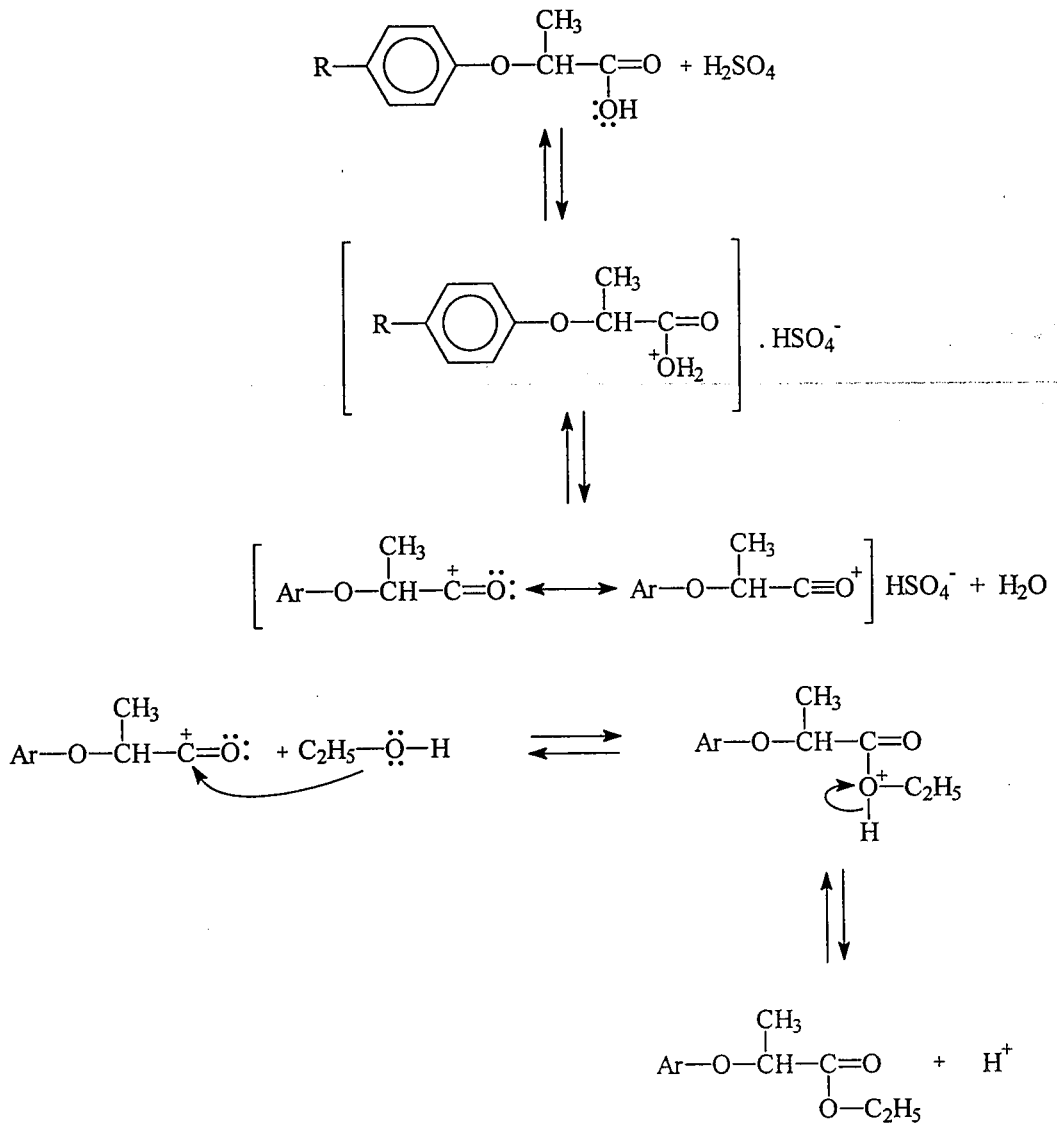
**Şema 2.** 2-Fenoksipropiyonik asit türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma



## Etil 2-fenoksi propiyonat türevlerinin elde edilişleri

2-Fenoksi propiyonik asid türevleri sülfirik asid katalizörlüğünde etanolle reaksiyona sokularak esterleştirilmişlerdir.

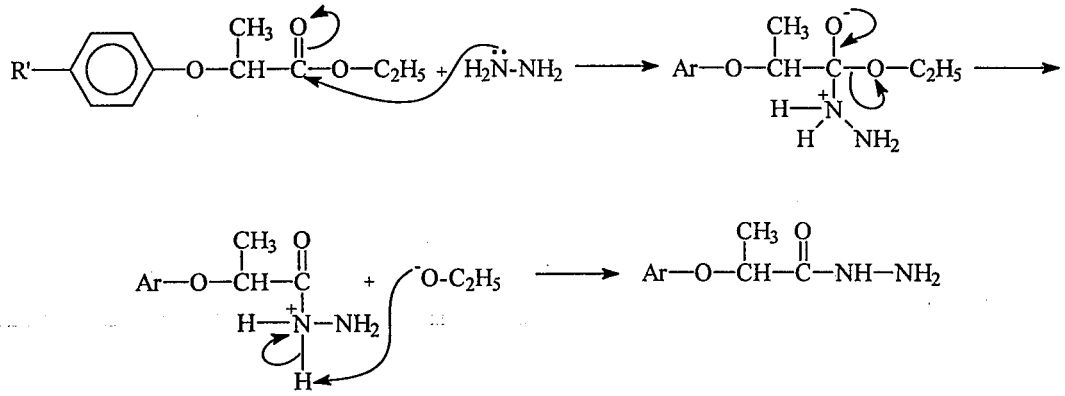
**Şema 3.** Etil 2-fenoksi propiyonat türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma



## 2-Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilişleri

Etil 2-fenoksipropiyonat türevlerinin hidrazin hidrat ile etanol içinde 30 dakika ısıtılması ile 2-fenoksipropiyohidrazid türevleri elde edilmiştir. Oluşan hidrazidin ester ile tekrar reaksiyona girmesini engellemek için hidrazin hidrat esterin ekivalan miktarının 2 misli kullanılmıştır.

**Şema 4.** Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma

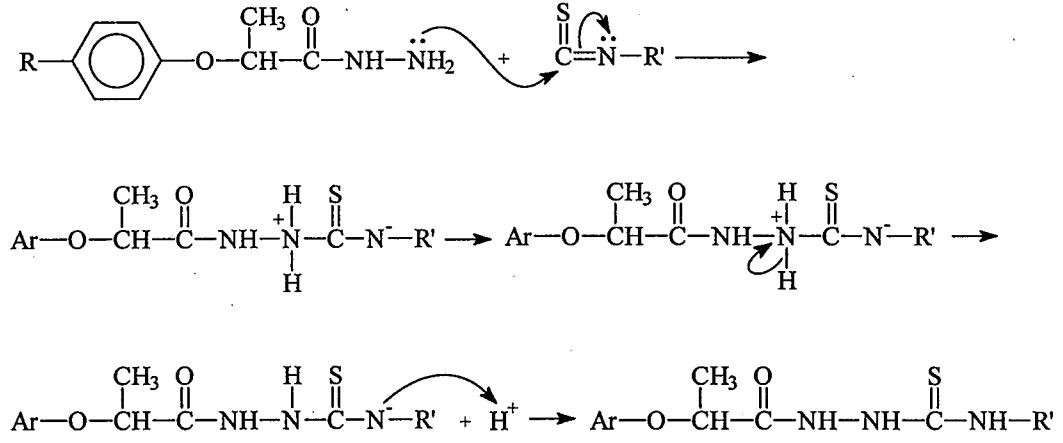


## 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil/siklohegzil tiyosemikarbazid türevlerinin elde edilişleri

2-Fenoksipropiyohidrazid türevleri ile fenil veya siklohegzil izotiyosiyanatın etanol içinde kaynatılması sunucunda 1-(2-fenoksipropiyonil)-4-fenil/siklohegzil tiyosemikarbazid türevleri elde edilmiştir. Kaynatma işleminin başlamasıyla birlikte reaksiyon ortamı İTK ile sürekli olarak kontrol edilmiş ve nihai ürün yaklaşık 3 saatlik ısıtma işlemi sonucunda elde edilmiştir. Reaksiyon sonunda çöken türevler etanolden kristallendirilmişlerdir



**Şema 5.** 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil/siklohegzil tiyosemikarbazid türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma



#### 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin elde edilişleri

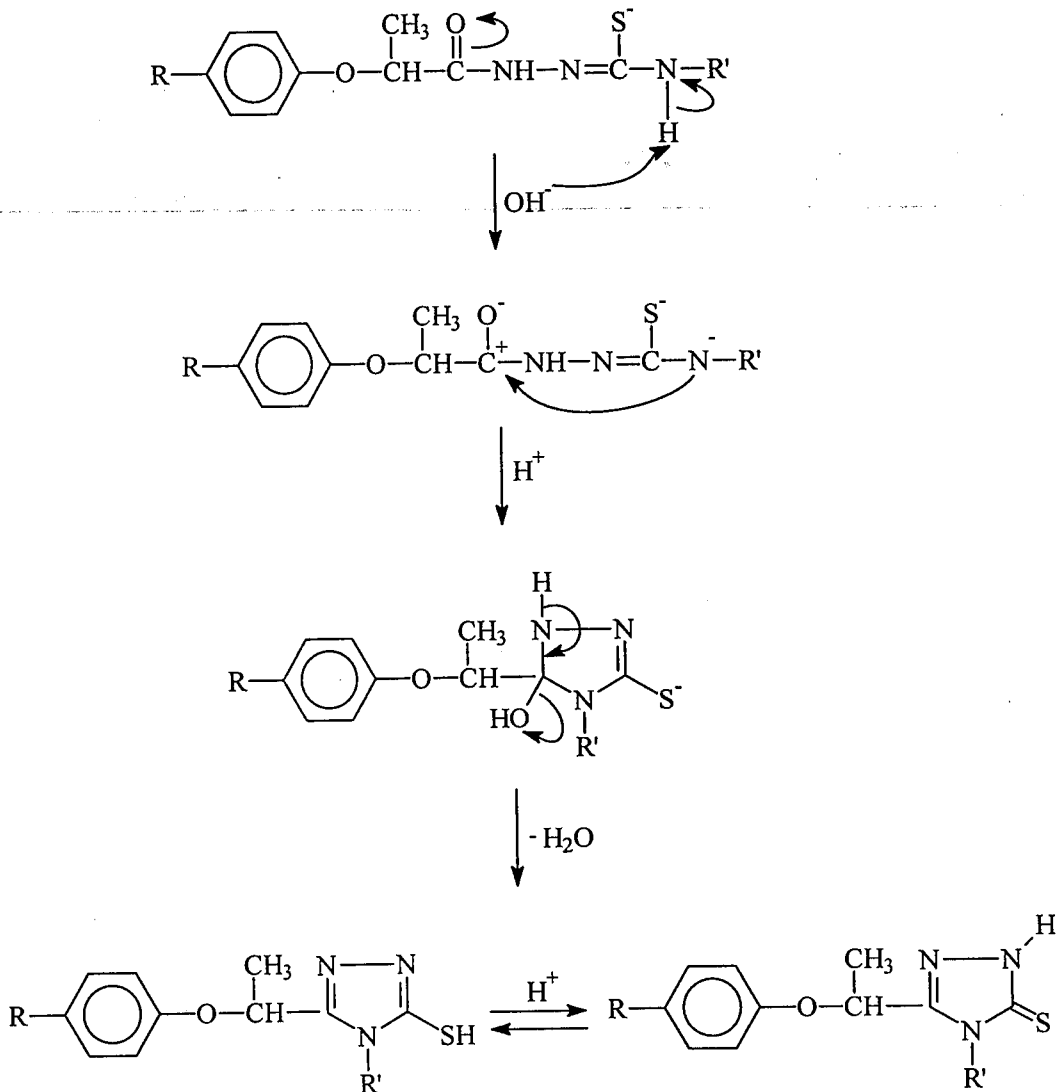
Yapılan literatür araştırmalarında, açıl tiyosemikarbazid'lerden triazolintiyon oluşturmaya yönelik siklizasyon reaksiyonlarında en çok kullanılan yöntemin, açiltiyosemikarbazidin alkali çözeltiler ile ısıtılması olduğu saptanmıştır. Bu amaçla 0,015 mol tiyosemikarbazid 100 ml 2 N NaOH çözeltisi ile 2-3 saat kaynatılmıştır. Sulu çözeltide tiyolat halinde elde edilen ürün, 2 N HCl çözeltisi ile hafif asidik olana kadar muamele edilerek çöktürülmüş ve ortandan alınarak etanolden kristallendirilmişlerdir. Bu bileşikler oluşturulurken hedeflenen bileşik serisinden olan 1-[2-(4-klorofenoksi)propiyonil]-4-siklohegzil tiyosemikarbazid de sentezlenmiş, ancak alkali ortamdaki siklizasyonu sonucunda hedeflenen 4-siklohegzil-5-[1-(4-klorofenoksi)etil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilememiştir.

Alkali ortam, açiltiyosemikarbazidin tiyon grubunu, tiyol formu üzerinden tiyolatı haline getirirken, 4. konumundaki azotun nükleofilik özelliğini de artırarak, azota bağlı hidrojen atomunun elektronlarını azot üzerinde bırakarak ayrılmasını sağlar. Bu esnada karbonil karbonunun da elektron yoğunluğu azalır.

Azot üzerindeki elektron çifti, kısmi pozitif hale gelen bu karbonil karbonuna atak eder ve C-N bağı oluşturarak siklizasyonu gerçekleştirir. Bundan sonraki basamakta ise azottan ayrılan hidrojenin oksijene bağlanması ile bir molekül suyun ayrılması sonucu triazolintiyon yapısı oluşur.

Bu yapı tiyon ve tiyol olmak üzere iki totomerik formda da bulunabilir. Literatür araştırmalarında, yapının çözücü veya ortama bağlı olarak farklı formlarda bulunabileceğini ancak katı fazda ve nötr ortamda tiyörelere gibi tiyoketon formunu tercih ettiğini, bazik ortamda ise tiyol formunu tercih ettiği saptanmıştır [214]. Bileşiklerin IR analizlerinde, 2. konumdaki amid fonksiyonunun saptanması bu bileşiklerin tiyon formunda olduğunu göstermiştir.

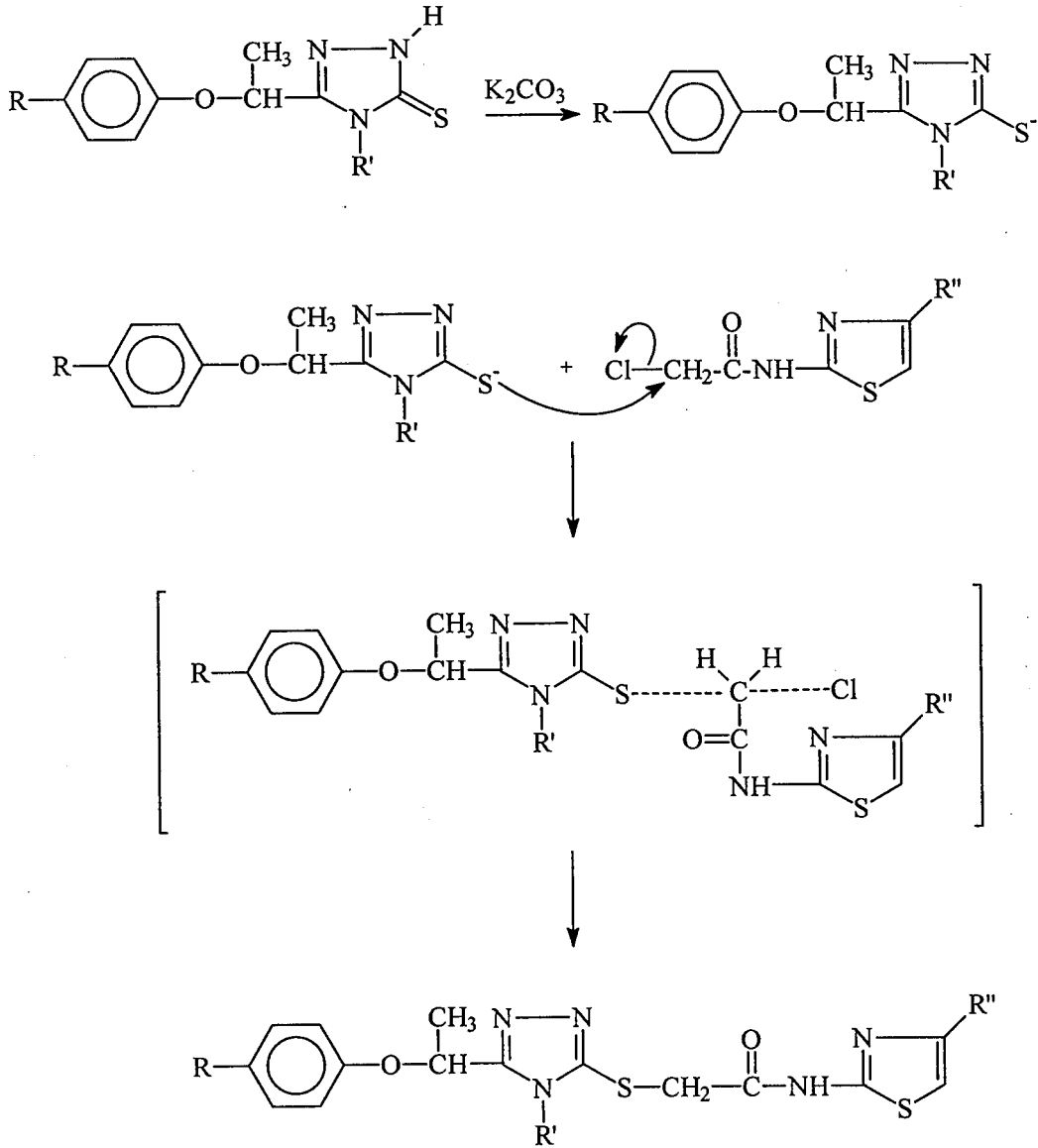
#### Şema 6. B grubu bileşiklerin elde edilişi için önerilen mekanizma

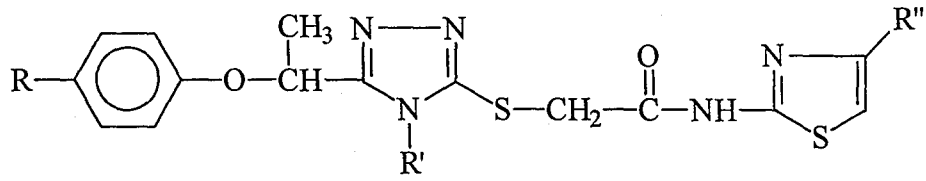


#### 4.1.3. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişleri

Açıl halojenlerin tiyoller ile reaksiyonu organik kimyada çok kullanılan nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarından biridir. Bu tür reaksiyonlarda genelde reaksiyonun gerçekleşebilmesi için bir baza gereksinim vardır. Yukarıda da anlatıldığı gibi baz hem tiyon-tiyol totomerisinde tiyol formunu desteklerken hem de tiyol fonksiyonunun nükleofilik özelliğini artırmaktadır. Literatür araştırmalarında bu amaçla potasyum karbonat veya sodyum karbonat gibi alkali karbonatların yaygın olarak kullanıldığı gözlenmektedir. Reaksiyon çözücüsü olarak açıl halojenürlerin sulu ortama olan hassasiyetleri göz önüne alınarak susuz ve kolay yoğunlaşabilen çözücüler tercih edilmiştir. Bu çalışmamızda baz olarak potasyum karbonat, reaksiyona giren maddelere ekivalan miktarda kullanılmıştır. Çözücü olarak ise susuz aseton tercih edilmiştir. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında karıştırılmış, yapılan İTK kontrollerinde ısı kullanılmadan ürün oluştuğu gözlenmiş ve yaklaşık 10 saatlik karıştırma işleminden sonra başlangıç maddelerinin tamamının ürüne dönüştüğü İTK ile saptanmıştır. Reaksiyon çözücüsü uçurulmuş ve kalan kütle su ile muamele edilerek baz ve tuz artıklarından temizlenmiştir. Elde edilen ürünler etanolden kristallendirilmişlerdir.

Şema 7. S grubu bileşiklerinin elde edilişi için önerilen mekanizma





Tablo 1. S grubu bileşikler

| Bileşik no | R               | R' | R''  |
|------------|-----------------|----|--|
| S-1        | H               |    | H  |
| S-2        | H               |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-3        | H               |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-4        | Cl              |    | H  |
| S-5        | Cl              |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-6        | Cl              |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-7        | CH <sub>3</sub> |    | H  |
| S-8        | CH <sub>3</sub> |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-9        | CH <sub>3</sub> |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-10       | H               |    | H  |
| S-11       | H               |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-12       | H               |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| S-13       | CH <sub>3</sub> |    | H  |
| S-14       | CH <sub>3</sub> |    | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 |
| S-15       | CH <sub>3</sub> |    | CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |

## 4.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi

### 4.2.1. UV Spektrumlarının değerlendirilmesi

Literatürde sübstitüe olmamış 1,2,4-triazolün 205 nm'de absorbsiyon yaptığı belirtilirken, 3-merkpto türevlerde bu değerin 220-260 nm'ye kaydığı bildirilmiştir[4]. 1,2,4-Triazolintiyon (B) yapısındaki bileşiklerimiz sübstitüentlere bağlı olarak küçük farklar göstermekle birlikte temelde benzer özelliklerde spektrumlar vermişlerdir. 4-Siklohegzil türevleri 206.5-212.5 ve 257.5-258 nm civarlarında iki bant halinde gözlenirken, 4-fenil sübstitüe türevleri, aromatik yapının neden olduğu batokromik kayma nedeniyle 222.5-228 nm ve 260.5-271 nm civarında yine iki bant halinde gözlenmişlerdir.

Tiyosübstitüe-1,2,4-triazol (S) yapısındaki bileşikler benzer özellikte spektrumlara sahip olup genelde 204-215 nm ve 253-277 nm'de iki bant vermişlerdir.

### 4.2.2. IR Spektrumlarının değerlendirilmesi

Ara başlangıç maddeleri olan ve literatürde rastlanmayan 1-(2-fenoksi-propionil)-4-siklohegzil tiyosemikarbazid ve 1-[2-(4-metilfenoksi)- propionil]-4-siklohegzil tiyosemikarbazidin IR spektrumunda kimyasal yapıyı tanımlayacak bulgulara ulaşılmıştır. N-H gerilim bantları 3215-3091  $\text{cm}^{-1}$ ; aromatik C-H gerilim bantları 3091-3049  $\text{cm}^{-1}$ ; siklohegzil ve diğer alifatik C-H gerilim bantları 2993-2900  $\text{cm}^{-1}$ ; amid karboniline ait C=O gerilim bantları 1710-1715  $\text{cm}^{-1}$ ; C-N gerilim ve N-H eğilme bantları 1596-1548  $\text{cm}^{-1}$ ; alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları 1495-1284  $\text{cm}^{-1}$ ; C-O gerilim bantları ise 1242-1091  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir.

**B** grubu bileşiklerimizi oluşturan 4-fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tyon türevi bileşiklerimiz ile ilgili IR bantları, literatür verilerine göre beklenen alanlarda gözlenmiştir [215-216].

Bileşiklerimizin tiyol-tiyon totomeri formlarından hangisinde bulunduğuna yönelik en önemli ipucunu veren grup olan N-H fonksiyonunun gerilim bantları 3421 –3088  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenmiştir. Aromatik C-H gerilim bantları 3040-3030  $\text{cm}^{-1}$ ; alifatik C-H gerilim bantları 3000-2740  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C ve triazol C=N gerilim bantları 1615-1400  $\text{cm}^{-1}$ ; alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları 1400-1250  $\text{cm}^{-1}$ ; fenoksi C-O gerilim bandı 1250-1070  $\text{cm}^{-1}$ ; ayrıca süstitüe fenil bantlarında beklenen bölgelerde gözlenmiştir. Triazol yapısının tiyon formunu tercih ettiğinin bir başka göstergesi de 2500-2600  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde absorpsiyon yapması geren tiyol grubunun görülememesidir.

Sonuç bileşiklerimiz olan 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin IR verilerinde de bileşiklere karakterize tüm fonksiyonel gruplara ait bantlar kaydedilebilmiştir.

Tüm bileşiklerde ortak olan fonksiyonel gruplardan; N-H gerilim bantları 3180 –3100  $\text{cm}^{-1}$ ; aromatik C-H gerilim bantları 3100-3030; alifatik C-H gerilim bantları 2990-2827  $\text{cm}^{-1}$ ; amid C=O gerilim bandı 1700-1660  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C ve C=N gerilim bantları 1595-1435  $\text{cm}^{-1}$ ; alifatik C-H eğilme bantları 1400-1290  $\text{cm}^{-1}$ ; C-O gerilim bandı 1260-1070  $\text{cm}^{-1}$  de kaydedilmiştir. Ayrıca süstitüe fenil bantları da beklenen bölgelerde gözlenirken, ester süstitüe türevlerde ester karboniline ait C=O gerilim bantları da 1715-1745  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenmiştir.

#### 4.2.3. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının değerlendirilmesi

Başlangıç maddelerimizi oluşturan 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tyon türevi bileşiklerimiz (**B**) ile ilgili yapılan NMR çalışmalarında tiyol-tiyon totomerisinin neden olabileceği düşünülen bölünelere rastlanmamış olup ilgili protonlara ait rezonanslar net olarak spektrumlarda gözlenmiştir.

Siklohegzil ve fenil süstitüe olarak iki guruba ayırabileceğimiz bu bileşiklerde ortak olan fenoksietil yapısındaki etil grubunun 2. karbonu üzerinde bulunan protonlar 1.45-1.55 ppm civarında dublet olarak gözlenirken etil grubunun 1. karbonundaki proton 5.30-5.75 ppm civarında kuartet şeklinde gözlenmiştir. Fenoksi yapısındaki aromatik protonlardan C<sub>2</sub> ve C<sub>6</sub> protonları oksijenin rezonas olarak aromatik yapıya elektron sağlamasından dolayı 6.60-6.90 ppm'de dublet, rezonas olarak ikincil konumda olan C<sub>4</sub> protonu 6.85 civarında triplet ve oksijenin rezonans olarak etkileyemediği C<sub>3</sub> ve C<sub>5</sub> protonları 7.05-7.35 ppm'de, C<sub>4</sub> süstitüe türevlerde dublet diğer türevlerde triplet olarak gözlenmiştir. Yine tüm bileşiklerde ortak olan triazol yapısının 2 konumunda N-H protonu 13.70-14.04 ppm civarında singlet olarak kaydedilmiştir.

4-Fenil süstitüe triazol türevlerinde fenil grubuna ait aromatik protonlar 7.10-7.50 ppm'de multipler olarak gözlenmişlerdir.

4-Siklohegzil süstitüe triazol türevlerinde siklohegzil grubuna ait alifatik protonlardan C<sub>1</sub> protonu dışındaki 10 proton 0.85-1.75 ppm de gözlenirken C<sub>1</sub> protonu azot atomunun etkisiyle 4.15'de bölgesinde gözlenmiştir.

Sonuç maddeleri olan 4-fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevleri de yine fenil/siklohegzil süstitüe türevler olmak üzere gruplandırılabilir bu bileşiklerde de ortak gruplar olan fenoksietil yapısındaki etil grubunun 2. karbonu üzerinde bulunan protonlar 4-fenil süstitüe türevlerde 1.50-1.60, 4-siklohegzil türevlerde 1.65-1.70 ppm civarında dublet olarak gözlenirken etil grubunun 1. karbonundaki proton 4-fenil süstitüe türevlerde 5.35-5.50, 4-siklohegzil türevlerde 5.80-5.90 ppm civarında kuartet şeklinde gözlenmiştir.

Asetamid yapısının CH<sub>2</sub> protonları kükürt atomunun etkisiyle 4.05-4.30 ppm bölgesinde rezonans vermişlerdir.

Fenoksi yapısındaki aromatik protonlardan C<sub>2</sub> ve C<sub>6</sub> protonları 4-fenil süstitüe türevlerde 6.55-6.70, 4-siklohegzil türevlerde 6.90-7.05 ppm'de dublet, C<sub>4</sub> protonu 6.90 civarında triplet ve C<sub>3</sub> ve C<sub>5</sub> protonları 6.90-7.25 ppm'de C<sub>4</sub> süstitüe olup olmamasına göre dublet veya triplet olarak gözlenmiştir.

Yine tüm bileşiklerde ortak olan amid NH protonu 12.45-12.90 ppm değerlerinde singlet olarak kaydedilmiştir.



S-2, S-5, S-8, S-11 ve S-14 bileşiklerinde tiyazol'e ait C<sub>5</sub> aromatik protonu 7.65-8.10 ppm de singlet olarak gözlenirken, S-3, S-6, S-9, S-12 ve S-15 bileşiklerinde 6.70-7.00 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. C<sub>5</sub> protonunu rezonans bölgesinin karbetoksi ve karbetoksimetil sübtitüe türevlerde farklılık göstermesinin nedeni, C<sub>5</sub> karbonunun karbetoksi karbonili ile konjugasyona girerek elektron yoğunluğunu azaltması ve yüksek ppm değerine kayması şeklinde yorumlanabilir. Bu konjugasyon karbetoksimetil türevlerinde metilen grubu nedeniyle engellenmektedir.

Tiyazol yapısı üzerinde sübtitüent olarak bulunan karbetoksi ve karbetoksimetil gruplarına ait rezonans değerlerinde, metil protonları 1.15-1.20 ve 1.25-1.30 ppm bölgesinde triplet olarak kaydedilirken, metilen protonları 4.20-4.30 ve 4.00-4.10 ppm bölgesinde kuartet olarak kaydedilmiştir.

4-Fenil/siklohegzil-5-(1-(4-metil)fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyondan türeyen S-7, S-8, S-9, S-13, S-14, S-15 bileşiklerindeki fenil halkasına bağlı metil protonları 2.15-2.20 ppmde singlet olarak gözlenmiştir.

4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyondan türeyen S-10, S-11, S-12, S-13, S-14, S-15 bileşiklerindeki siklohegzil grubuna ait, C<sub>1</sub> protonu dışındaki protonlar 0.90-1.35 ve 1.14-2.10 ppm aralıklarında multipler olarak kaydedilirken, C<sub>1</sub> protonu 3.95-4.20 ppm arasında multipler olarak kaydedilmiştir.

#### 4.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Kütle spektrumlarının alınmasında kullanılan FAB tekniği, spektrumları alınan bileşiklerimizin parçalanma ürünleri hakkında fazla açıklayıcı olamamakla birlikte, bileşiklerin M+1 değerleri net olarak elde edilmiştir.

### 4.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

#### 4.3.1. Antifungal Aktivite Sonuçları (MİK)

Tablo 2. Antifungal aktivite sonuçları ( $\mu\text{g/mL}$ )

| Bileşik            | <i>C. albicans</i> (*) | <i>C. albicans</i> (**) | <i>C. glabrata</i> |
|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|
| B-1                | 16                     | 16                      | 8                  |
| B-2                | 2                      | >16                     | 1                  |
| B-3                | 1                      | 16                      | 0,25               |
| B-4                | 16                     | >16                     | 8                  |
| B-5                | 0,5                    | >16                     | 0,125              |
| S-1                | 16                     | >16                     | 8                  |
| S-2                | >16                    | >16                     | 8                  |
| S-3                | 4                      | >16                     | 4                  |
| S-4                | 8                      | >16                     | 4                  |
| S-5                | >16                    | >16                     | 8                  |
| S-6                | 8                      | 8                       | 8                  |
| S-7                | 16                     | >16                     | 16                 |
| S-8                | 8                      | 16                      | 16                 |
| S-9                | 16                     | >16                     | 16                 |
| S-10               | >16                    | >16                     | 16                 |
| S-11               | 16                     | 16                      | 16                 |
| S-12               | 16                     | >16                     | >16                |
| S-13               | 16                     | >16                     | 8                  |
| S-14               | >16                    | >16                     | 8                  |
| S-15               | >16                    | >16                     | 16                 |
| <b>Ketokonazol</b> | 4                      | 4                       | 8                  |

(\*) *Candida albicans* (Y-27077)

(\*\*) *Candida albicans* (Klinik İzolat),

#### 4.3.2. Antibakteriyel aktivite sonuçları (MİK)

Tablo 3. Antibakteriyel aktivite sonuçları ( $\mu\text{g/mL}$ )

| Bileşik       | <i>E.coli</i> | <i>S.aureus</i> | <i>P.aeruginosa</i> |
|---------------|---------------|-----------------|---------------------|
| B-1           | 100           | 200             | 100                 |
| B-2           | 100           | 200             | 200                 |
| B-3           | 100           | 200             | 100                 |
| B-4           | 100           | 200             | 100                 |
| B-5           | 100           | 200             | 100                 |
| S-1           | 100           | 200             | 100                 |
| S-2           | 100           | 200             | 100                 |
| S-3           | 100           | 200             | 100                 |
| S-4           | 400           | 400             | 400                 |
| S-5           | 100           | 100             | 100                 |
| S-6           | 100           | 200             | 100                 |
| S-7           | 100           | 200             | 100                 |
| S-8           | 100           | 200             | 100                 |
| S-9           | 200           | 200             | 200                 |
| S-10          | 200           | 200             | 200                 |
| S-11          | 100           | >400            | 100                 |
| S-12          | 100           | 200             | 100                 |
| S-13          | 100           | 200             | 100                 |
| S-14          | 200           | 200             | 200                 |
| S-15          | 200           | 200             | 200                 |
| Kloramfenikol | 50            | 12,5            | 200                 |

#### 4.3.3. Antifungal ve antibakteriyel aktivite sonuçlarının değerlendirilmesi

Antimikrobiyal aktivite sonuçları total olarak değerlendirildiğinde, bileşiklerin antifungal aktivitelerinin çok daha baskın olduğu gözlenmiştir.

Bileşiklerin özellikle *C.glabrata* ve *C.albicans* (Y-27077) suşları üzerinde, referans madde olan ketokonazol'den çok daha düşük inhibisyon konsantrasyonuna sahip olduğu gözlenmiştir. Özellikle B grubu bileşiklerin tamamı *C.albicans* (Y-27077) ve *C.glabrata*'ya karşı aktif olmakla birlikte sonuç bileşiklerinin (S) de değişik oranlarda aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

Klinik izolat olan *C.albicans* suşuna karşı B-1, S-6 ve S-11 bileşikleri dışındaki türevlerin düşük düzeyde aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

B grubu bileşiklerde, süstitüentlerin aktivite üzerine olan katkıları değerlendirildiğinde, fenoksi grubundaki p-metil süstitüsyonunun antifungal aktiviteye olumlu katkısı olduğu gözlenirken, 4. konumdaki süstitüsyon değişikliğinin katkısı gözlenmemiştir.

S grubu bileşiklerde tiyazol halkası üzerindeki karbetoksimetil grubu taşıyan türevlerin daha aktif oldukları gözlenmiştir. Triazol halkasının 4. konumunda fenil grubu ve 5. konumundaki fenoksi grubunun süstitüe olmamış ve metil süstitüe türevlerinin antifungal aktiviteye olumlu katkıları olduğu saptanmıştır.

Antibakteriyel aktivite sonuçlarına göre tüm bileşikler *P.aeruginosa*'ya karşı referans madde olan Kloramfenikol'den daha düşük inhibisyon konsantrasyonlarına sahip olmakla birlikte, *S.aureus* ve *E.coli* için kayda değer bir aktivite gözlenmemiştir.

## 5. KAYNAKLAR

1. UZUN, Ö., Nozokomiyal hematogen kandidiyazis, *Candida* mikrobiyolojisi ve infeksiyonları simpozyumu, *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti*, **43**, 117-124 (2002).
2. SHEEHAN, D.J., HITCHCOCK, C.A., SIBLEY, C.M., Current and emerging azole antifungal agents., *Clin. Microbiol. Rev.*, **12**, 40-79 (1999).
3. GRINGAUZ A., Introduction to medicinal chemistry, how drug act and why., p. 298-300 Wiley-VCH, Inc. USA (1997).
4. POTTS, K.T., The Chemistry of 1,2,4-triazoles., *Chem. Rev.*, **60**, 87-127 (1960).
5. BENSON, F.R. and SAWELL, W.L., The chemistry of the vicinal triazoles, *Chem. Rev.*, **46**, 1-50 (1950).
6. DEWAR, M.J.S., MORITA, T., Ground states of conjugated molekules. XII. Improved calculations for compounds containing nitrogen or oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 796-800 (1969).
7. BÖHM, R., KAROW, C., Biologisch aktive triazole., *Pharmazie*, **36**, 243-247 (1981).
8. BALDWIN, J.J., NOVELLO, F.C., 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-triazole compounds used as bronchodilators., U.S., 3,984,558 (1976). C.A. **86**, 16680 (1976).
9. STETTER, J., HONEYER, B., HAMMANN, I., Insecticidal, acaricidal and nematocidal N-sulfenilated oxime carbamates., Ger. Offen., 2,635,883 (1978). C.A. **88**, 152631 (1978).

10. STETTER, J., HONEYER, B., HAMMANN, I., Insecticidal, acaricidal and nematocidal N-sulfenilated oxime carbamates., Ger. Offen., 2,820,361 (1979). C.A. **92**, 111021 (1979).
11. SHEPHARD, M., WORTHINGTON, P.A., Triazole compounds, Ger. Offen., 2,726,043 (1977). C.A. **88**, 105354 (1977).
12. STETTER, J., DRABER, W., THOMAS, R., EUE, L.,SCHMIDT, R.R., LINKENHEIMER, W., Herbicidal N-azolylalkylhaloacetanilides., Ger. Offen., 2,805,757 (1979). C.A. **92**, 6534 (1979).
13. STETTER, J., DRABER, W., THOMAS, R., EUE, L.,SCHMIDT, R.R., LINKENHEIMER, W., Herbicidal N-azolylalkyl anilines., Ger. Offen., 2,805,756 (1979). C.A. **92**, 6535 (1979).
14. MATSUNAGA, E., UEDA, T., Triazole compound, Jpn. Kokai, 79 32,470 (1979). C.A. **91**, 107982 (1979).
15. TURAN-ZİTOUNİ, G., KAPLANCIKLI, Z.A., OZDEMİR, A., Synthesis of some triazolyl-benzofuranamine derivatives., *Farmaco*, **57**, 573-575 (2002).
16. BEKESI, J.G., ROBOZ, J.P., ZIMMERMAN, E., HOLLAND, F.J., Treatment of spontaneous leukemia in AKR mice with chemotherapy, immunotherapy, or interferon., *Cancer Research*, **36**, 631-639 (1976).
17. DURAN, A., DOGAN, H.N., ROLLAS, S., Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thione., *Farmaco*, **57**(7), 559-564 (2002).
18. ATSUMI, T., KAI, Y., KATSUBE, J., N'-(2-Tetrahydropyranyl) and N'-2-tetrahydrofuryl)-1,2,4-triazole-3-carboxamides., Japan Kokai 77 68,182 (1977). C.A. **87**, 168038 (1977).

19. EL-SUBBAGH, H.I., AL-OBAID, A., 2,4-Disubstituted thiazoles II. A novel class of antitumor agents, synthesis and biological evaluation., *Eur. J. Chem.* **31**, 1017-1021 (1996).
20. HOLLA, B.S., POOJARY, K.N., RAO, B.S., SHIVANANDA, M.K., New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents., *Eur. J. Med. Chem.* **37**(6), 511-517 (2002).
21. HOLLA, B.S., VEERENDRA, B., SHIVANANDA, M.K., POOJARY, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles., *Eur. J. Med. Chem.*, **38**(7-8) 759-767 (2003).
22. AL-SOUD, A.Y., AL-MASOUDI, N.A., FERWANAH, A.R., Synthesis and properties of new substituted 1,2,4-triazoles: potential antitumor agents, *Bioorg. Med. Chem.* **11**(8), 1701-1708 (2003).
23. RAM, V.J., DUBE, V., PIETERS, A.C., VLIETINCK, A.J., Chemotherapeutic Agents. IX. Synthesis and pesticidal activity of Bis[4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkanes and 1-aryl/alkyl-3-[4-(4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-ylphenyl)]thiourea and related compounds., *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 625-628 (1989).
24. SINGH, H., YADAV, L.D.S., BHATTACHARYA, B.K., Synthesis of some new bis(1,2,4-triazol-3-yl)disulfides, sulfides and sulfones as potential pesticides., *J. Indian Chem.Soc.*, **56**(10), 1013-1016 (1979). C.A. **93**, 150178 (1980).
25. MUECTER, H., Pharmaceutical composition for treating arthritis and rheumatism., Ger. Offen. 2,535,428 (1977). C.A. **86**, 161315 (1977).
26. MUECTER, H., Pharmaceutical composition containing 1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amides, for treatment of arthritis and rheumatism., Ger. Offen. 2,533,926 (1977). C.A. **86**, 133786 (1977).

27. MUECTER, H., Pharmaceutical composition containing 1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amide derivatives, Ger. Offen. 2,535,429 (1977). C.A. **86**, 133790 (1977).
28. MARINO, J.P., JOSEPH, P., THOMPSON, S.K., VEBER, D.F., Substituted 1,2,4-triazole methionine aminopeptidase type 2 inhibitors, their preparation, and their therapeutic use., PCT Int. Appl. WO 02 78,696 (2002). C.A. **137**, 289042 (2002).
29. TOZKOPARAN, B., AKGÜN, H., ERTAN, M., RUBSEMAN, K., Synthesis of some thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones as potential platelet aggregation inhibitors., *Arch. Pharm.*, **328**, 169-173 (1995).
30. BERNTSSON, P.B., GAARDER, J.O., LJUNG, B.R., Substituted benzaldehyde triazolylhydrazones., Ger. Offen., 2,727,333 (1978). C.A. **88**, 105358 (1978).
31. BERNTSSON, P.B., GAARDER, J.O., LJUNG, B.R., Substituted triazoles., S. African 77 03,470 (1978). C.A. **89**, 146910 (1978).
32. RICHARD, U.S., LEO, R.S., HOWARD, J.G., Substituted triazoles., U.S. 2,710,296 (1955). C.A. **50**, 5768 (1955).
33. BONJEAN, J., SCHUNACK, W., H<sub>2</sub>-Antihistaminics, XXXV: Synthesis and H<sub>2</sub>-Antagonistic activity of Imidazolylmethylthioalkyl-substituted-1,2,4-Triazoles., *Arch. Pharm.* **320**, 554-562(1987).
34. KANE, M.J., DUBLEY, M.W., SORENSEN, S.M. MILLER, F.P., 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione as potential antidepressant agents., *J. Med. Chem.* **31**, 1253-1258 (1988).



35. VARVARESOU, A., PAPASTAIKOUDI, T.S., TSOTINIS, A., KAKOULIDOU, A.T., VAMVAKIDES, A., Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole., *Farmaco*, **53**, 320-326 (1998).
36. BRADLEY, P.B., JEAVONS, M.A., The effect of chlorpromazine and reserpine on sedation and convulsive thresholds in schizophrenic patients., *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **9**(4), 661-672 (1957).
37. HIRAI, K., SUGIMOTO, H., 1-Phenyl-1H-1,2,4-triazole derivatives., Ger. Offen., 2,725,164 (1977). C.A. **88**, 10535 (1977).
38. HIRAI, K., SUGIMOTO, M., Triazolylphenyl ketones., Jpn. Kokai Tokyo Koho, 78,149,977 (1978). C.A. **91**, 20514 (1978).
39. HUSAIN, M.I., AMIR, M., Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and triazoles as possible anticonvulsants., *J. Indian Chem. Soc.*, **63**, 317-319 (1986).
40. PARMAR, S.S., CHAUDHARY, M., CHAUDHARY, S.K., KUMAR, S., SPIRO, H.R., Anticonvulsant activity and selective inhibition of NAD-dependent oxidations in rat brain homogenates by newer mercaptotriazoles., *J. Pharm. Sci.* **66**(7) 971-5 (1977). C.A. **87**, 11282 (1977).
41. KANE, M.J., STAEGER, M.A., DALTON, C.R., MILLER, F.P., DUBLEY, M.W., OGDEN, A.L., KEHNE, J.K., McCLOSLEY, T.C., SENYAH, Y., CHMIELEWSKI, P.A., MILLER, J.A., 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents., *J. Med. Chem.* **37**, 125-132 (1994).
42. LEWENSTEIN, M.J., Analgesic composition., U.S., 2,683,106 (1954). C.A. **48**, 13175 (1954).

43. WADE, P.C., VOGT, B.R., KISSICK, T.P., Antiinflammatory 1-acyl-5(3)-phenyl-1,2,4-triazoles., U.S. 4,154,841 (1979). C.A. **91**,74655 (1979).
44. WADE, P.C., VOGT, B.R., Treating inflamatory and psychotic conditions with 1,2,4-triazole derivatives., U.S. 4,169,148 (1979). C.A. **92**, 28590 (1980).
45. WADE, P.C., VOGT, B.R., 1-Acyl-3(5)-alkyl-5(3)-phenyl-1,2,4-triazoles and pharmaceutical compositions containing them. Eur. Pat. Appl. 3,895 (1979). C.A. **92**, 76517 (1980).
46. KOTHARI, P.J., KISHORE, V., STENBERG, V.I., PARMAR, S.S., Synthesis of 5-(1-Naphtylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic acids as possible anti-inflammatory agents., *J. Hererocyclic Chem.* **15**, 1101-1104(1978).
47. JAISWAL, R.K., PARMAR, S.S., SINGH, S.P., BARTHWAL, J.P., Synthesis of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-substituted Aryl-3-hydrazinocarbonyl-methylthio-4H-1,2,4-triazoles as possible antiinflammatory agents., *J. Heterocyclic Chem.*, **16**, 561-565 (1979).
48. KOTHARI, P.J., SINGH, S.P., PARMAR, S.S., STENBERG, V.I., Synthesis of some newer 5-(5-Aryl-2H-tetrazol-2-ylmethyl)-4-substituted-s-triazole-3-thiols as possible antiinflammatory agents., *J. Heterocyclic Chem.* **17**, 1393-1398 (1980).
49. MAXWELL, J.R., WASDAHL, D.A., WOLFSON, A.C., STENBERG, V.I., Synthesis of 5-Aryl-2H-tetrazoles, 5-Aryl-2H-tetrazole-2-acetic acids, and [(4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and antiinflammatory agents., *J. Med. Chem.* **27**, 1565-1570 (1984).
50. BOZO, E., SZILAGYI, G., JANAKY, J., New 1,5-Diaryl-3[substituted amino]-1H-1,2,4-triazoles as anti-inflammatory agents., *Arch. Pharm.* **322**, 583-587 (1989).

51. EL-EMEM, A.A., IBRAHIM, T.M., Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of some 3-(1-Adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles., *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **41**(11), 1260-1264 (1991).
52. MAZZONE, G., PIGNATELLO, R., MAZZONE, S., PANICO, A., BARBERA, F., CATTI, T., CHIECHIO, S., REINA, R.A., CASTARINA, C., RUSSO, A., Synthesis of carboxyalkylthio-triazoles and bicyclic derivatives with antiinflammatory and analgesic activity., *Farmaco* **47**(2), 149-169 (1992).
53. BOSCHELLI, D.H., CONNOR, D.T., BORNEMEIER, D.A., DYER, R.D., KENNEDY, J.A., KUIPERS, P.J., OKONKWO, G.C., SCHRIER, D.J., WRIGHT, C.D., 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: *In-vitro* inhibition of cyclooxygenase activities., *J. Med. Chem.* **36**, 1802-1810 (1993).
54. MULLICAN, M.D., WILSON, M.W., CONNOR, D.T., KOSTLAN, C.R., SCHRIER, D.J., DYER, R.D., Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles and -1,2,4-triazoles as orally-active, non-ulcerogenic antiinflammatory agents., *J. Med. Chem.* **36**, 1090-1099 (1993).
55. MEKUSKIENE, G., GAIDELIS, P., VAINLAVICIUS, P., Synthesis and properties of 5-(4,6-diphenyl-2-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazolin-3-thione and its derivatives., *Pharmazie* **53**, 94-96 (1998).
56. ANDREW, B., BENNION, C., CAGE, P., KINDON, N., MORTIMORE, M., ROBERTS, B., Preparation of 1,2,4-triazole-3-thiones for treating a chemokine mediated disease., PCT Int. Appl. WO 00 12,489 (2000). C.A. **132**, 194379 (2000).
57. TURAN-ZİTOUNİ, G., SIVACI, M., KILIÇ, F.S., EROL, K., Synthesis of some triazolyl-antipirine derivatives and investigation of analgesic activity., *Eur. J. Med. Chem.* **36**, 685-689 (2001).

58. GÖKÇE, M., ÇAKIR, B., EROL, K., SAHİN, M.F., Synthesis and antinociceptive activity of [(2-oxobenzothiazolin-3-yl)methyl]-4-alkyl/aryl-1,2,4-triazoline-5-thiones., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **334**, 279-283 (2001).
59. PALASKA, E., ŞAHİN, G., KELİCEN, P., DURLU, N.T., ALTINOK, G., Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones., *Farmaco*, **57**, 101-107 (2002).
60. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., BRANDES, W., KASPERS, H., Fungicidal diaryloxytriazolyl-O,N-acetals and salts., Ger. Offen. 2,455,955 (1976). C.A. **86**, 16677 (1977).
61. TIMMLER, H., DRABER, W., BUECHEL, K.H., KRAEMER, W., BRANDES, W., FROHBERGER, P.E., HOMEYER, B., Fungicidal and nematicidal composition containing at least one diphenyltriazolylmethane., Ger. Offen., 2,628,152 (1976). C.A. **88**, 105356 (1978).
62. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., PLEMPPEL, M., HALLER, I., Antimycotic imidazolyl- or triazolylbutanols., Ger. Offen. 2,635,665 (1978). C.A. **88**, 152628 (1978).
63. KRAEMER, W., STETTER, J., BUECHEL, K.H., FROHBERGER, P.E., BRANDES, W., Fungicidal imidazole- or triazolebutanoic acids., Ger. Offen., 2,635,663 (1978). C.A. **88**, 152629 (1978).
64. HENBACH, G., Bis(phenyl)triazolones., Ger. Offen. 2,724,819 (1978). C.A. **90**, 87476 (1979).
65. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., PLEMPPEL, M., HALLER, I., Antimicrobial agent., Ger. Offen. 2,720,868 (1978) C.A. **90**, 115460 (1979).

66. BASF, A.G., Phenylazophenoxy)triazolylbutanone compounds salts and metal complexes as fungicides., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 61,179 (1979). C.A. **91**, 157742 (1979).
67. STETTER, J., KRAATZ, U., BUECHEL, K.H., FROHBERGER, P.E., BRANDES, W., POUL, V., Fungicidal azolylalkylpyridinyl ethers., Ger. Offen., 2,756,269 (1979). C.A. **91**, 157743 (1979).
68. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., PLEMPPEL, M., HALLER, I., Antimicrobial agent containing at least one acylated 1-azolyl-2-hydroxybutane derivative., Ger. Offen. 2,811,916 (1978). C.A. **91**, 111018 (1980).
69. BUECHEL, K.H., KRAEMER, W., BRANDES, W., Fungicidal carbamoyltriazolyl-O,N-acetals., Ger. Offen. 2,800,544 (1978). C.A. **92**, 6533 (1980).
70. CARSON, C.M., EHR, R.J., ROGERS, R.B., Substituted 1-pyridinyloxy-1-(imidazolyl)-2-butanone compounds and their use as fungicides., U.S. 4,166,854 (1979) C.A. **92**, 6537 (1980).
71. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., FROHBRGER, P.E., BRANDES, W., Fungicidal acylated 1-azolyl-2-hydroxybutane derivatives., Ger. Offen. 2,811,919 (1979). C.A. **92**, 76516 (1980).
72. KRAEMER, W., BUECHEL K.H., FROHBRGER, P.E., PFLUGBEI, W.D., FROHBERGER, P.E., BRANDES, W., Fungicidal diastereomeric triazolylbutanols., Braz. Pedido PI 78 06,433 (1979). C.A. **92**, 76519 (1980).
73. HASSAN, E., AL-ASHMAWI, M.I., ABDEL-FATTAH, B., Synthesis and antimicrobial testing of certain oxadiazoline and triazole derivatives., *Pharmazie*, **38**, 833-835 (1983).

74. RICHARDSON, K., BRAMMER, K.W., MARRIOTT, M.S., TROKE, P.F., Activity of UK-49, 858, a bis-triazole derivatives, against experimental infections with *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes.*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **27**, 832-835 (1985).
75. GOSWAMI, B.N., KATAKY, J.C.S., BARUAH, J.N., Synthesis and biological activity of bridgehead nitrogen heterocycles., *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1439-1442 (1986).
76. EWEISS, N.F., BAHAJAJ, A.A., ELSHERBINI, E.A., Synthesis of Heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives., *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1451-1458 (1986).
77. EWEISS, N.F., BAHAJAJ, A.A., Synthesis of heterocycles. Part VII. Synthesis and antimicrobial activity of some 7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine and s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives., *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1173-1178 (1987).
78. İKİZLER, A., GÜMÜŞ, F., ÖZDEN, S., ABBASOĞLU, U., Biological activities of some 1,2,4-triazoles and 1,2,4-triazoline-5-ones., *Pharmazie*, **44**, 506-507 (1989).
79. DEMİR-EROL, D., ÇALIŞ, Ü., DEMİRDAMAR, R., YULUĞ, N., ERTAN, M., Synthesized biological activity of some 3,6-disubstituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles., *J. Pharm. Sci.* **84**(4), 462-465 (1995).
80. KITAZAKI, T., TAMURA, N., TASAKA, A., MATSUSHITA, Y., HAYASHI, R., OKONOGI, K., ITOH, K., Optically active antifungal azoles. VI., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**(2), 314-327 (1996).

81. KOLTIN, Y., HITCHCOCK, C.A., The search for new triazole antifungal agents., *Curr. Op. Chem. Biol.*, **1**, 176-182 (1997).
82. TSOTINIS, A., VARVARESOU, A., CALAGEROPOULOU, T., PAPASTAIKOUDI, T.S., TILIGADA, A., Synthesis and antimicrobial evaluation of indole containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole and their open-chain counterparts., *Arzneim. Forsch./ Drug Res.* **47(I)**, 307-310 (1997).
83. GAROUFALIAS, S.S.P., TODOULOU, O.G., FILIPPATOS, E.C., VALIRAKI, A.E.P., CHYTIROGIOU-LADA, A., Synthesis, antifungal activity and antibacterial avaluation of aome 3-piperazinylmethyl-5-aryl-1H-1,2,4-triazoles., *Arzneim. Forsch./ Drug Res.* **48(II)**, 1019-1023 (1998).
84. SUI, Z., GUAN, J., HLASTA, D.J., MACIELAG, M.J., FOLENO, B.D., GOLDSCHMIDT, R.M., LOELOFF, M.J., WEBB, G.C., BARRETT, J.F., SAR studies of diaryltriazoles against becterial two-component regulatory systems and their antibacterial activities., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 1929-1934 (1998).
85. TERZİOĞLU, N., KARALI, N., GÜRSOY, A., ÖTÜK, G., KİRAZ, M., ERTURAN, Z., Synthesis and antimicrobial activity of new triazole and thiadiazole derivatives of 4(3H)-quinazolinones., *Acta. Pharm. Turc.*, **40**, 77-82 (1998).
86. DE PAUW, B.E., New antifungal agents and preparations., *Int. J. Antimicrob. Agents*, **16**, 147-150 (2000).
87. HANN, I.M., PRENTICE, H.G., Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use., *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **17**, 161-169 (2001).

88. CESUR, N., BİRTEKSÖZ, S., ÖTÜK, G., Synthesis and biological evaluation of some new thiosemicarbazide, 4-thiazolidinon, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives bearing imidazo[1,2-a]pyridine moiety., *Acta Pharm. Turc.*, **44**, 23-41 (2002).
89. HEPERLE, M., ECKERT, J., GALA, D., SHEN, L., EVANS, C.A., GOODMAN, A., Mono N-arylation of piperazine(III)., *Tetrahedron Lett.* **43**, 2259-2263 (2002).
90. LASS-FLORL, C., SPETH, C., KOFLER, G., DIERCH, M.P., GUNSILIUS, E., WURZNER, R., Effect of increasing inoculum sizes of *Aspergillus hyphae* on MICs and MFCs of antifungal agents by broth microdilution method., *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **21**, 229-233 (2003).
91. PESSON, M., POLMANSS, G., and DUPIN, S., Sur la preparation des mercapto-3-triazole-1,2,4., *Compt. Rend.*, **248**, 1677-1680 (1959).
92. GRUNDMANN, C.J., and RATZ, R.F.W., A New synthesis for 1,2,4-triazoles., *J. Org. Chem.* **21**, 1037-1038 (1956)
93. JONES, R.G., and AINSWORTH, C., 1,2,4-Triazole-3-alanine., *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1538-1541 (1955).
94. HOOGGARTH, E., Compounds related to thiosemicarbazide. Part I. 3-Phenyl-1,2,4-triazole derivatives., *J. Chem. Soc.*, **71**, 1160 1164 (1949).
95. KANAOKA, M., Synthesis of related compounds of thiosemicarbazide. I., 2-Hydrazino-1,3,4-thiadizole derivatives., *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 1149-1152 (1955). C.A. **50**, 5647b (1956).



96. HERBST, R.M. and GARRISON, J.A., Studies on the formation of 4-aminotriazole derivatives from acyl hydrazines., *J. Org. Chem.*, **18**, 872-877 (1953).
97. BUCKLEY, G. D., and RAY, N.H., Hydrazine and triazole derivatives., Brit. Pat. 649,445 (1951). C.A. **45**, 8560i (1951).
98. SHARP, D.B., and HAMILTON C.S., Derivatives of 1,2,4-triazole and pyrazole., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 588-591 (1946).
99. ARCUS, C.L., AND PRYDAL, B.S., Isocyanates. Part III. Benzoyl isocyanate., *J. Chem. Soc.*, **79**, 1091-1093 (1957).
100. POTTS, K.T., 1,2,4-Triazoles. Part I. A synthesis of 3,4-disubstituted 1,2,4-triazoles., *J. Chem.Soc.*, **76**, 3461-3464(1954).
101. ATKINSON, M.R., KOMZAK, A.A., PARKES, E.A., POLYA, J.B., Triazoles Part V. Derivatives of 3-amino-1,2,4-triazole., *J. Chem. Soc.*, **76**, 4508-4510 (1954).
102. ATKINSON, M.R., POLYA, J.B., Triazoles. Part I. Unsymmetrical Einhorn-Brunner and related Pellizzari reactions., *J. Chem. Soc.*, **74**, 3418-3422 (1952).
103. ATKINSON, M.R., POLYA, J.B., Triazoles. Part III. Mono and dimethyl(phenyl)-1,2,4-triazoles., *J. Chem. Soc.*, **76**, 3319-3324 (1954).
104. THURSTON, J.P., WALKER, J., 3,5-Diamino-1-aryl-1,2,4-triazoles as potential antimalarials., *J. Chem.Soc.*, **74**, 4542-4546 (1952).

105. DEMİRAYAK, Ş., EVREN, N., ERTAN, M., Synthesis of [(4-phenyl-5-aryloxymethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]acetic acid or 2-propionic acid and their ethyl ester derivatives as possible antiinflammatory agents., *Acta Pharm. Turc.*, **32**, 35-40 (1990).
106. GOERDELER, J., GALINKE, Zur umlagerung von 2-amino-1,3,4-thiodiazolen in 3-mercapto-1,2,4-triazole., *J., Chem. Ber.*, **90**, 202-203 (1957).
107. LIBMAN, D.D., and SLACK, R., Congeners of Pyridine-4-carboxyhydrazide. Part I. Derivatives of 4-cyanopyridine and 2-cyanothiazole., *J. Chem. Soc.*, **78**, 2253-2257 (1956).
- 108-.POSTOVSKII, Y., VERESHEHAGINA N.N., Heterocyclic compounds prepared from hydrazides.I. 1,3,4-Triazole-5-thiones., *Zhur. Obshchei Khim.* **26**, 2583-8 (1956). C.A. **51**, 5055b (1957).
109. WILDE, W., Heterocyclic compounds., *Brit.* 776,118 (1957). C.A. **52**, 1273h (1958).
110. PESSON, M., 3-Merkapto-1,2,4-triazoles., *Fr.* 1,273,881 (1962). C.A. **57**, 9860e (1962).
111. BHAT, A.K., BHAMARIA, R.P., BELLARE, R.A., DELIWALA, C.V., Chemotherapy of fungus infections. I. 1-Acyl-4-substituted thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-4H-triazoles and related compounds., *Indian J. Chem.*, **5**(9), 397-401 (1967). C.A. **68**, 59501 (1968).
- 112 GREENFIELD, S.A., SEIDEL, M.C., VON MEYER, W.C., Fungicidal and herbicidal 4-H-1,2,4-triazoles., *Ger. Offen.* 1,943,915 (1970). C.A. **72**, 100713 (1970).

113. SHUKLA, J.S., SINGH, H.H., PARMAR, S.S., Substituted triazoles as possible antitubercular compounds., *J. Prakt. Chem.* **311**(3) 523-526 (1969). C.A. **71**, 38865 (1969).
114. MIR, I., SIDDIQUI, M.T., Antituberculosis agents-I.  $\alpha$ -[5-(2-furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]Acethydrazide and related compounds., *Tetrahedron*, **26**, 5235-5238 (1970).
115. SINGH, I., YADAV, L.D.S., Studies in oxadiazoles. Part IV. Synthesis of some 5-aryl-2-heteroaryl/heteroarylamino-1,3,4-oxadiazoles as potential fungicides., *Agric. Biol. Chem.*, **40**(4), 759-764 (1976). C.A. **85**, 5568 (1976).
116. BENNUR, S.C., JIGAJINNI, V.B., BADIGER, V.V., Pyrimidines. VI. Synthesis of 2-methylthio-5-bromopyrimidine-4-carboxylic acid thiosemicarbazides, 3-pyrimidyl-1,2,4-triazoles and 2-arylamino-1,3,4-thiadiazoles., *Rev. Roum. Chim.*, **21**(5), 757-762 (1976). C.A. **85**, 94306 (1976).
117. JIGAJINNI, V.B., BENNUR, S.C., BENNUR, R.S., BADIGER, V.V., Synthesis of 1-(2-furoyl)-4-substituted thiosemicarbazides and their transformation to certain 5-membered heterocycles., *J. Karnatak Univ. Sci.*, **20**, 1-10 (1975). C.A. **85**, 192627 (1976).
118. JOSHI, N.N., NADKARNY, V.V., Synthesis of some substituted pyrazoles as possible antibacterial agents., *J. Indian Chem. Soc.*, **54**(11), 1081-1083 (1977). C.A. **89**, 59859 (1978).
119. SEN GUPTA, A.K., BAJAJ, O.P., CHANDRA, U., Synthesis and antibacterial activity of some phenoxyacetyl thiosemicarbazide, substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4-triazoles and alkyl/phenyl carbamates of substituted 1,3,4-oxadiazole-2-thiones., *J. Indian Chem. Soc.*, **55**(9), 962-964 (1978). C.A. **90**, 72118 (1979).

120. SRIVASTAVA, U., KHAN, R.H., BAHHEL, S.C., Synthesis of fungicidal 1,2,4-triazole and related compounds., *Bokin Bobai*, **7**(9) 414-417 (1979). C.A. **92**, 146685 (1980).
121. PATHAK, R.B., JAHAN, B., BAHHEL, S.C., 1-Aryloxyacetyl-4-aryl thiosemicarbazides and related compounds as potential fungicides., *Bokin Bobai*, **8**(2), 58-63 (1980). C.A. **93**, 108758 (1980).
122. SUMAN, S.P., BAHHEL, S.C., Some fungicidal 3-aryl/aryloxymetyl-4-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoles and bis(3-aryloxymetyl-4-aryl-1,2,4-triazol-5-yl)-methylene/ethylene disulfides., *J. Indian Chem. Soc.*, **57**(4), 420-422 (1980). C.A. **94**, 30661 (1981).
123. PATHAK, R.B., BAHHEL, S.C., Some new antifungal triazolyl sulfides., *J. Indian Chem. Soc.*, **58**(4), 420-422 (1981). C.A. **95**, 132760 (1981).
124. SENGUPTA, A.K., GARG, M., Synthesis of S-(2-aryloxymethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)/S-(3-aryloxymethyl-1,2,4-triazol-5-yl)mercaptoacetic acids and their antibacterial and antifungal activity., *Bokin Bobai*, **9**(8), 397-400 (1981). C.A. **95**, 187171 (1981).
125. SRIVASTAVA, U., PATHAK, R.B., BAHHEL, S.C., Synthesis of some aryloxypropionylthiosemicarbazides and related compounds as possible fungicides., *J. Indian Chem. Soc.*, **58**(8), 822-3 (1981).
126. PATHAK, R.B., SRIVASTAVA, U., BAHHEL, S.C., Synthesis of antifungal  $\alpha$ -aryloxypropionyl thiosemicarbazides and related compounds., *Bokin Bobai*, **12**(2), 73-77 (1984). C.A. **100**, 209709 (1984).
127. HAZZAA, A.A.B., SHAFIK, R.M., Synthesis of pyrimidinonitrophenylthio-triazoles as potential antimicrobial agents., *J. Pharm. Sci.*, **19**, 201-206 (1978). C.A. **95**, 62088 (1981).

128. SENGUPTA, A.K., GARG, M., Studies on potential pesticides-Part XIV: Synthesis and biological activities of some new thiosemicarbazide and triazole derivatives., *Def. Sci. J.*, **31**(2), 91-6 (1981). C.A., **97**, 182298 (1982).

129. SIMITI, I., MURESAN, A., POP, R.D., Contributions to the study of heterocycles. LIV. Synthesis and antimicrobial activity of some 2-aryl-4-methyl-5-heteroarylthiazoles., *Rev. Roum. Biochim.*, **19**(1), 81-84 (1982). C.A. **97**, 182267 (1982).

130. SENGUPTA, A.K., GUPTA, A.A., Synthesis of some indole derivatives as potential antibacterial agents., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **22B**, 263-266 (1983).

131. ISMAIEL, A.M., YOUSIF, M.Y., METWALLY, M.A., EL-KERDAWY M.M., Synthesis of substituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles as potential antimicrobial agents., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **23B**, 489-491 (1984).

132. SINGH, S.P., SHUKLA, S.K., Thiosemicarbazide and triazole derivatives as potential antibacterial and antifungal agents., *Bokin Bobai*, **11**(1), 15-19 (1983). C.A. **98**, 140403 (1983).

133. GOSWAMI, B.N., KATAKY, J.C.S., BARUAH, J.N., Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives., *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1225-1229 (1984).

134. SRIVASTAVA, R.A., RASTOGI, R.C., Synthesis and antifungal and antibacterial activities of some new 4-aryl-5-[(aryloxy)methyl]-1,2,4-triazole-3-thiols and their 3-mercapto acetic acid., *Indian J. Chem. Sect. B.*, **24B**(8), 883-885 (1985). C.A. **105**, 97430 (1986).

135. YOUSIF, M.Y., ISMAIEL, A.M., EL-EMAM, A.A., EL-KERDAWY, M.M., Syntheses of substituted mercapto-1,2,4-triazoles and substituted 1,2,4-triazol-5-ylmercaptomethyl-1,3,4-oxadiazoles as antimicrobial agents. *J. Chem. Soc. Pak.* **8**(2), 183-190 (1986). C.A. **106**, 156360 (1987).
136. GAWANDE, N.G., SHINGARE, M.S., Synthesis of some thiazolylthiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles and their activity., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **26B**, 387-389 (1987).
137. KHAN, R.H., SRIVASTAVA, R.A.K., RASTOGI, R.C., Synthesis of new 5-substituted-4-phenyl-3-aryloxymethyl/phenylethyl 1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity., *Indian J. Pharm. Sci.*, **49**(2), 48-51 (1987). C.A. **108**, 179633 (1988).
138. AHLUWALIA, V.K., MANN, R.R., BALA, S., Heterocyclic systems containing chroman moiety as potential antifungal and antibacterial agents: Synthesis of mercaptotriazoles, mercaptooxadiazoles and hydrazide N-benzylidene derivatives., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **28B**, 247-251(1989).
139. HIREMATH, S.P., SONAR, V.N., SEKHAR, K.R., PROHIT M.G., Synthesis of oxadiazolyl-, thiadiazolyl- and triazolylindoles and indolylthiazolidinones., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **28B**, 626-630(1989).
140. LABOUTA, I.M., HASSAN, A.M.M., ABOULWABA, O.M., KADER, O., Synthesis of some substituted benzimidazoles with potential antimicrobial activity., *Monats. Chemie.*, **120**(6-7), 571-574 (1989).
141. EL-KHAWASS, S.M., HABIB N.S., Synthesis of 1,2,4-Triazole, 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives of benzotriazole., *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 177-181 (1989)

142. ZHANG, Z., FENG, X., CHEN, L., MENG, Q., GAO, D., Studies on acylthiosemicarbazides and related heterocyclic compounds. X. Cyclization of 1-(4'-pyridinoyl)-4-arylothiosemicarbazide derivatives., *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **10**(5), 471-476 (1989). C.A. **112**, 158149 (1990).
143. YOUSSEF, K.M., EL-MELIGIE, S., Novel 2-mercaptobenzothiazole derivative, synthesis and antimicrobial activity, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **30**, 455-463 (1989). C.A. **112**, 235228 (1990).
144. EL-KERDAWY, M., EISA, H., BARGHASH, A., MAROUF, A., Development of some 1,3,4-oxadiazoles, a 1,3,4-thiadiazole and some 1,2,4-triazoles as potential antimicrobial agents., *Sulfur Lett.*, **10**(1-2), 57-70 (1989). C.A. **113**, 23777, (1990).
145. REDDY K.R., MOGILAI AH, K., SWAMY, B., SREENIVASULU, B., Synthesis of some 1,8-naphthyridinylthiosemicarbazides, triazoles and thiadiazoles., *Acta Chimica Hungarica*, **127**(1), 45-50 (1990).
146. HIREMATH, S.P., SHIVARAMAYYA, K., SEKHAR, K.R., PUROHIT, M.G., Synthesis of substituted 2,5-bis(1,3,4-oxadiazolyl/thiadiazolyl/1,2,4-triazolyl)indoles and study of their biological activities., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **29B**, 1118-1124 (1990).
147. RANI, B.R., BHALERAO, U.T., RAHMAN, M.F., Synthesis and biological activity of benzothiazolothiomethyl-oxadiazoles, -thiadiazoles, and triazoles., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **29B**, 995-998 (1990).
148. GÜR SOY, A., DEMİR AYAK, Ş., CESUR, Z., REISCH, J., ÖTÜK, G., Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials., *Pharmazie*, **45**(4), 246-469 (1990).

149. ABOULWAFI, O.M.,BERTO, F.A.G., Benzo[b]thiophenes, Part I. Synthesis and antimicrobial activity of benzo[b]thienyl-1,3,4-oxadiazoles, -1,2,4-triazoline, and -thiazoline derivatives., *Arch. Pharm.*, **325**, 123-127 (1992).
150. EL-FEKY, S., AL-ASHMAWI, M.I., ROEDER, E., ABDEL-FATTAH, B., Synthesis and antimicrobial activity of certain 4-methyl-1(2H)-phthalazinones having triazole, oxadiazole or thiadiazole moiety., *Chung-Hua Yao Hsueh Tsa Chih*, **43**(2), 139-149 (1991). C.A. **115**, 71516 (1991).
151. MUHI-ELDEEN, Z., NADIR, M., ALJOBORY, N.R., HUSSEN, F., STOHS, S.J., Synthesis and antimicrobial evaluation of 3-(4-amino-2-butynyl)thio and alkyl/alkenylthio-4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazoles., *Eur. J. Med. Chem.*, **26**(2), 237-241 (1991).
152. SASTRY, C.V.R., RAO, K.S., RASTOGI, K., JAIN, M.L., Synthesis and biological activity of some new 2- and 4-(4-aryl-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-ylmethyl)-6-chlorobenzoxazin-3-ones., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **30B**, 450-452 (1991).
153. HOLLA, B.S., UDUPA, K.V., Synthesis, spectral studies and biological activities of some N-bridged heterocycles derived from 3-arylaminoethyl-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles., *Farmaco*, **47**(3), 305-308 (1992).
154. ERGENÇ, N., ILHAN, E., ÖTÜK, G., Synthese und biologische Wirkung einiger 1,4-disubstituierter thiosemicarbazide und deren 1,2,4-triazol-5-thion derivative., *Pharmazie*, **47**, 57-60 (1992).
155. ROLLAS, S., KALYONCUOĞLU, N., SUR-ALTINER, D., YEĞENOĞLU Y., 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: Synthesis and antibacterial and antifungal activities., *Pharmazie*, **48**, 308-309 (1993).



156. EID, A.I., RAGAB, F.A., EANSARY, S.L., EL-GAZAYERLY, S.M., MOURAD, F.E., Synthesis of new 7-substituted 4-methylcoumarin derivatives of antimicrobial activity., *Arch. Pharm.*, **327**, 211-213 (1994).
157. HOLLA, B.S., POOJARY, K.N., KALLURAYA, B., Synthesis, characterisation and antifungal activity of some N-bridged heterocycles derived from 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole., *Farmaco*, **51**(12), 793-799 (1996).
158. VARVARASEU, A., KAKOULIDOU, A.T., PAPASTAIKOUDI, T.S., TILIGADA, E., Synthesis and biological evaluation of indole containing derivatives of thiosemicarbazide and their cyclic 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole analogs., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **50**(I), 48-54 (2000).
159. KÜÇÜKGÜZEL, S.G., ROLLAS, S., ERDENİZ, H., KIRAZ, M., Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate., *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 153-160 (1999).
160. GÜNAY, N.S., ÇAPAN, G., ULUSOY, N., ERGENÇ, N., ÖTÜK, G., KAYA, D., 5-Nitroimidazole derivatives as possible antibacterial and antifungal agents., *Farmaco*, **54**, 826-831 (1999).
161. ULUSOY, N., GÜRSOY, A., ÖTÜK, G., Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives., *Farmaco*, **56**, 947-952 (2001).
162. BHAT, A.R., BHAT, G.V., SHENOY, G.G., Synthesis and invitro antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles., *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 267-272 (2001).

163. GÜLERMAN, N.N., DOĞAN, H.N., ROLLAS S., JOHANSSON, C., ÇELİK, C., Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities., *Farmaco*, **56**, 953-958 (2001).
164. KÜÇÜKGÜZEL, I., KÜÇÜKGÜZEL, S.G., ROLLAS S., KIRAZ, M., Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1703-1707 (2001).
165. MARAKOS, P., GAROUFALIAS, S.P., TANI, E., KOUROUNAKIS, P.N., ATHANASIOUS, G., LADA, A.C., Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercapto-4(H)-1,2,4-triazoles., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **52**, 572-577 (2002).
166. GAROUFALIAS, S.P., POULI, N., MARAKOS, P., LADAS, A.C., Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazoles., *Farmaco*, **57**(12), 973-977 (2002).
167. COLLIN, X., SAULEAU, A., COULON J., 1,2,4-Triazolo mercapto and aminonitriles as potent antifungal agents., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2601-2605 (2003).
168. FERDINAND, B., ZIENTY, L.P, Nuclear bromination of 2-aminothiazole and derivatives., U.S. 2,457,078 (1948). C.A. **43**, 3042 (1949).
169. TANIYAMA, H., YASUI, B., INOUE, F., Thiazole derivatives III. Synthesis of thiazole thiosemicarbazones., *J. Pharm. Soc. Japan*, **73**, 276-278(1953). C.A. **48**, 2045 (1954).

170. TAKAHASHI, T., OKADA, J., YAMAMOTO, Y., Synthesis of heterocyclic compounds of nitrogen., *Yakugaku Zasshi*, **77**, 645-649(1957)., C.A. **51**, 16435 (1957).
171. MNDZHOYAN, A.L., AFRIKYAN, V.G., Amides of the pyridine and thiazole series., *Izvest. Akad. Nauk Armyan. S.S.R., Ser. Khim. Nauk*, **10**, 143-156(1957). C.A. **52**, 4641 (1958).
172. PORTELLI, M. BARTOLINI, G., 2-Acylamino-4-(5-nitro-2-furyl)thiazoles., *Ann. Chim.*, **53**(8-9), 1180-1183 (1963)., C.A. **60**, 8011 (1964).
173. TRIPATHY, H., PRADHAN, D.G., DASH, B.C., MAHAPATRA, G.N., Search for new fungicides I., Synthesis of some new halogenated N-thiazolyl-substituted hydroxy acide amides and their use as possible fungicides., *Agr. Biol. Chem.* **37**(6), 1375-1383 (1973). C.A. **79**, 101522 (1973).
174. SALDABOLS, N., POPELIS, J., ZILE, A., KRUZMETRA, L., Synthesis of 2- and 2,5-derivatives of 4-(5-nitro-2-furyl)thiazoles and the effect of substituents on their antibacterial action., *Khim. Farm. Zh.* **8**(1), 25-29 (1974). C.A. **80**, 95807 (1974).
175. MAHMOUD, A.M., EL-SHERIEF, H.A., ABDEL-RAHMAN, A.E., Synthesis and biological activities of some new 2-(N-heterocyclic carboxamidomethylthio)benzoxazoles, benzthiazoles and benzimidazoles. Part VIII., *Eur. J. Med. Chem.*, **16**(4), 383-384 (1981).
176. ABDEL-RAHMAN, A.E., EL-SHERIEF, H.A., MAHMOUD, A.M., Synthesis and biological activities of some new 2-(N-heterocyclocarboxamidomethylthio)naphth[1,2-d]oxadiazoles. Part VI., *Indian Chem. Soc.* **58**(2), 171-173 (1981). C.A. **95**, 42967 (1981).

177. ABDEL-RAHMAN, A.E., EL-SHERIEF, H.A., MAHMOUD, A.M., GHATTA A.G., Synthesis of some 1,3,4-thiadiazole derivatives with antibacterial activity., *Rev. Roum. Chim.* **27**(6) 781-785 (1982). C.A. **98**, 72012 (1983).
178. EL-SHERIEF, H.A., MAHMOUD, A.M., ABDEL-RAHMAN, A.E., EL-NAGGAR, G.M., Synthesis of some new benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles derivatives with biological activity., *J. Indian Chem. Soc.*, **60**(1), 58-60 (1983). C.A. **99**, 38412 (1983).
179. INAMI, K., SHIBA, T., Total synthesis of antibiotic althiomycin., *Tetrahedron Lett.*, **25**(19), 2009-2012 (1984).
180. CESUR, Z., Synthesis of 4-thiazolidinones., *Pharmazie* **42**(11), 716-717 (1987).
181. ONOE, H., TAKAHASHI, H., Preparation of (aminothiazolyl)gluconate esters as materials for antibiotics., Jpn. Kokai. Tokkyo Koho JP 03 87,841 (1994). C.A. **121**, 205336 (1994).
182. HABIB, N.S., RIDA, S.M., BADAWEY, E.A.M., FAHMY, H.T.Y., GHOZLAN H.A., Synthesis and antimicrobial activity of rhodanine derivatives., *Eur. J. Med. Chem.* **32**, 759-762 (1997).
183. PANDEYA, S.N., SRIRAM, D., NATH, G., DeCLEARCQ., Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of schiff and mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl]thiosemicarbazide., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **9**, 25-31 (1999).
184. LAKHAN, R., SHARMA, B.P., SHUKLA, B.N., Synthesis and antimicrobial activity of 1-aryl-2-amino-3-(4-arylthiazol-2-yl)/(benzoyhiazol-2-yl)guanidines., *Farmaco*, **55**, 331-337(2000).

185. ATEŞ, Ö., ALTINTAŞ, H., ÖTÜK, G., Synthesis and antimicrobial activity of 4-carbetoxyethyl-2-[( $\alpha$ -haloachyl)amino]thiazoles and 5-nonsubstituted/-substituted-2-{[4-(carbetoxyethyl)thiazol-2-yl]imino}-4-thiazolidinones., *Arzneim. Forsch.*, **50**(6), 569-575 (2000).
186. DE PIETRO, M.T., MARAZZI, A., SOSIO, M., DONADIO, S., LANCINI, G., Biosynthesis of the thiazolylpeptide antibiotics GE2270, *J. Antibiotics.*, **54**(12), 1066-1071 (2001).
187. ÇUKUROVALI, A., YILMAZ, İ., AHMETZADE, M., KIRBAĞ, S., Antimicrobial activity studies of metal complexes derived from cyclobutane-substituted thiazole carbamate ligands., *Heteroatom Chem.*, **12**(7), 665-670 (2001).
188. UEDA, T., KATO, S., TOYOSHIMA, S., UEDA, F., 2-Amino-4-(p-alkylphenyl)thiazoles., Japan. 7274 (1960). C.A. **55**, 6499 (1960)
189. TADASHI, S., Adamantane derivatives., Japan 71 04,370 (1971). C.A. **75**, 5888 (1971).
190. VICINI, P., GERONIKAKI, A., INCERTI, M., BUSONERA, B., PONI, G., CABRAS, C.A., LA COLLA, P., Synthesis and biological evaluation of benzo[d]isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**(22), 4785-4789 (2003).
191. GRAFE, A., LIEBIG, H., PFEDZING, H., Substances synthesized on purpose for antiviral chemotherapy. I. Benzodioxanes and 2-amino-4-phenyl-thiazoles., *Arzneim.-Forsch.*, **24**(2), 153-157 (1974).
192. EVANS, D., 2-(substituted amino)thiazoles for treating inflammatory and/(or) immune type diseases., S. African 69 04,621 (1970). C.A. **74**, 100028 (1970).

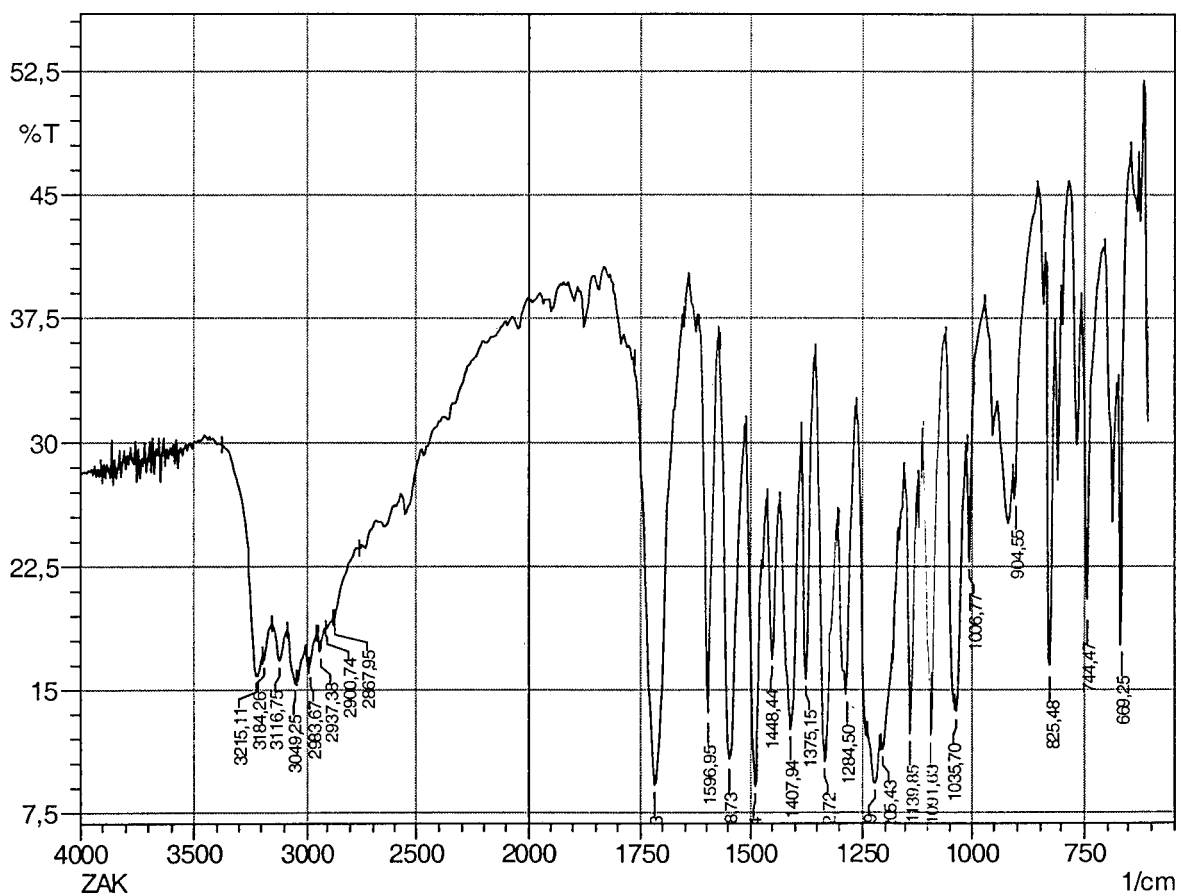
193. SMITH, C.W., CHAKRABARTI, J.K., WILLIAMSON, W.R.N., Five-membered heterocyclic amines as potential anti-rheumatoid arthritis agents., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**(14), 1673-1678 (1994).
194. SHARMA, P.K., SAWHNEY, S.N., Potent antiinflammatory 3-thiazole-4(5)-acetic acids of 1,2-benzisothiazole., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**(18), 2427-2430 (1997).
195. BAN, M., TAGUCHI, H., KATSUSHIMA, T., TAKAHASHI, M., SHINODA, K., WATANABE, A., TOMINAGA, T., Novel antiallergic and antiinflammatory agents. Part I: Synthesis and pharmacology of glycolic amide derivatives., *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1069-1076 (1998).
196. HADJIPAVLOU, L.D., GERONIKAKI, A., MGONZO, R., DOYTCHINOVA, I., Thiazolyl-N-substituted amides., *Drug Dev. Res.*, **48**(2), 53-60 (1999). C.A. **132**, 117090 (2000).
197. PLOUVIER, B., BAILLY, C., HOISSIN, R., HENICHART, J.P., Synthesis of two new thiazole-containing oligopeptides as potential DNA minor groove binding analogs of netropsin., *Heterocycles.*, **32**(4), 693-701 (1991).
198. EL-SUBBAGH, H.I., ABADI, A.H., LEHMANN, J., 2,4-Disubstituted thiazoles Part 3. Synthesis and antitumor activity of ethyl 2-substituted-aminothiazole-4-carboxylate analogs., *Arch. Pharm.*, **332**(4), 137-142 (1999).
199. WILSON, K.L., Synthesis of thiophene-2-carboxamidines containing 2-aminothiazoles and their biological evaluation as urokinase inhibitors., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 915-918 (2001).
200. EL-MELIGIE, S., EL-AWADY, R.A., Synthesis and cytotoxic activity of certain new arylazothiazole containing compounds., *J. Heterocyclic Chem.*, **39**, 1133-1138 (2002).

201. EL-SUBBAGH H.I., Synthesis and antiarrhythmic and antihypertensive evaluation of new ethyl 2-aminothiazole-4-carboxylate derivatives., *Saudi Pharm. J.*, 7(1-2), 14-21 (1999). C.A. 131 322570 (1999).
202. GERONIKAKI, A., THEOPHILIDIS, G., Synthesis of 2-(aminoacetyl-amino)thiazole derivatives and comparison of their local anesthetic activity by the method of action potential., *Eur. J. Med. Chem.*, 27(7), 709-716 (1992).
203. UPDHYAYA, J.S., SRIVASTAVA, P.K., SHARMA, R.D., Potential local anesthetic agents Part III. Alkylarylaminoacetyl-2-aminothiazoles and benzimidazoles., *J. Indian Chem. Soc.* 59(9), 1097-1099 (1982). C.A. 98, 89255 (1983).
204. CHANG, Z., ROBERT, K.Y., CHANG, C.C., Antihelminthic activity of substituted ureidothiazoles, ureidothiadiazoles and related compounds., *J. Med. Chem.*, 22(1), 28-32 (1979).
205. HIROTO, Y., MATSUNAGA, T., Preparation of chloroacetyl-amino thiazole acetic acid ester derivatives., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11 228,551* (1999). C.A. 131, 170219 (1999).
206. AKGÜN, H., BALKAN, A., BİLGİN, A., ÇALIŞ, Ü., DALKARA, S., ERDOĞAN, H., DEMİR-EROL, D., ERTAN, M., ÖZKANLI, F., PALASKA, E., SARAÇ, S., ŞAFAK, C., Antibiyotikler, Farmasötik Kimya., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, 1097-1116 (2000).
207. KENNETH C.K., Thiazolyl chloroaliphatic amides, U.S. 2,780,631 (1957), C.A. 51, 10587 (1957).

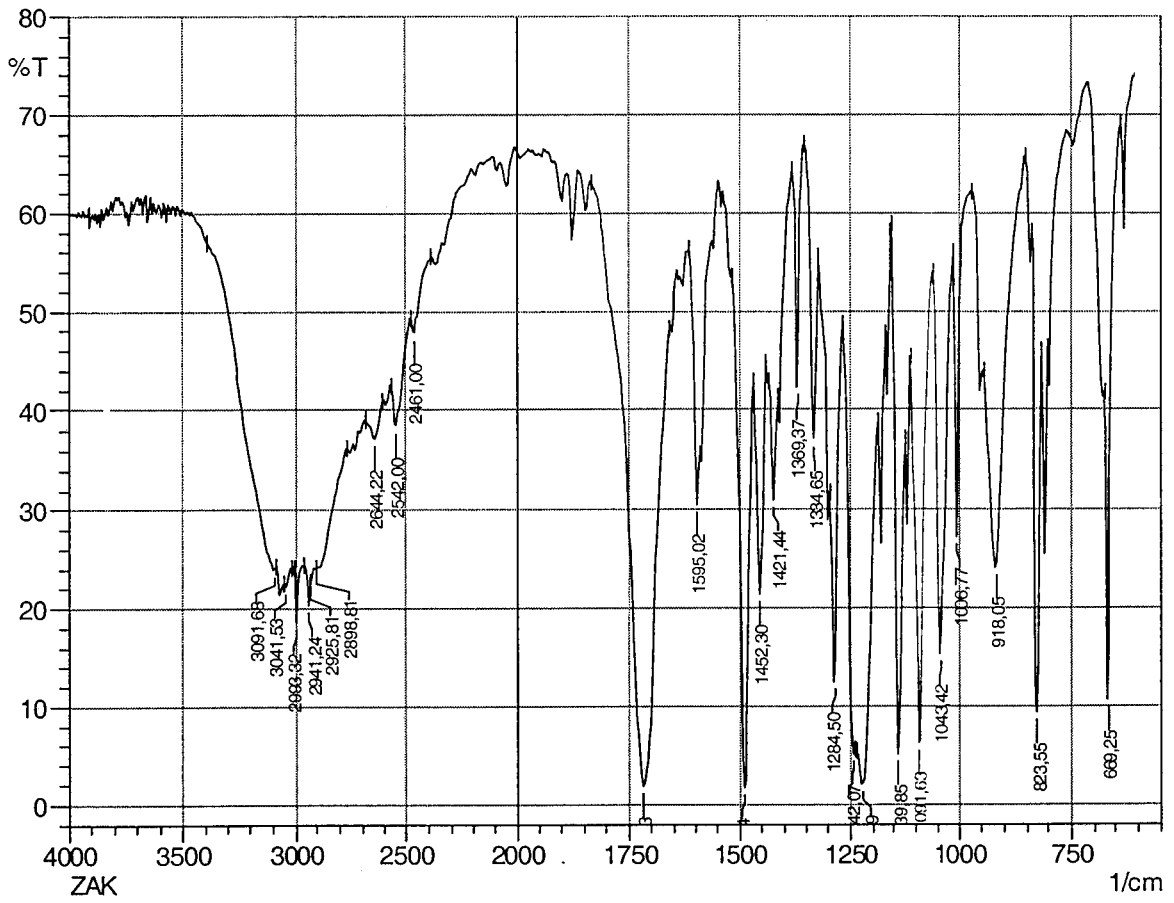
208. GAGIU F., MAVRODIN A., 4-Substituted-2-aminothiazoles, new compounds with potential cytostatic activity., *Ann. Pharm. Fr.* 26(1) 55-61 (1968)., *C.A.* 69, 77149 (1968).
209. GAGUI F., CSAVASSY G., BEBESEL E., Potentially cytostatic compounds. The synthesis of new thiazole haloacetyl derivatives., *Farmacia*, 16(3), 171-176 (1968)., *C.A.* 69, 77155 (1968).
210. FULCRAND P., Correlations entre la structure et l'activite I:M:A:O: d'hydrazides derives d'acides phenoxyacetiques., Montpellier Üniv. Eczacılık Fak. Farmasötik Kim. Doktora Tezi, Montpellier, Fransa (1975).
211. KAPLANCIKLI Z.A., Bazı N-(4-kromaniliden)ariloksiasetohidrazid türevlerinin sentezi ve antibakteriyal etkilerinin araştırılması., Anadolu Üniv. Sağlık Bil. Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir (1996).
212. KONEMAN, E. W., ALLEN, S. D., WINN, W. C., Colour atlas and textbook of diagnostic microbiology, Lippincott Raven Pub, Philadelphia, pp. 86-856 (1979).
213. NCCLS. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard—second edition. NCCLS document M27-A2, Pennsylvania USA, (2002).
214. BLACKMAN, A.J., POLYA, B., Triazoles. Part XI., Synthesis of 1,2,4-triazole-3-sulphonic acids by oxidation of 1,2,4-triazoline-3-thiones., *Chem. Soc. J. Pekin Trans. I.*, 17, 2403-2409 (1970).
215. DZIEWONSKA, M., Infra-red spectra of some 3,4,5-substituted derivatives of 1,2,4-triazole., *Spectrochimica Acta*, 23A, 1195-1204 (1967).
216. KRISHNAKUMAR, V., XAVIER, R.J., FT Raman and FT-IR spectral studies of 3-mercapto-1,2,4-triazole., *Spectrochimica Acta*, (Baskıda) (2003).

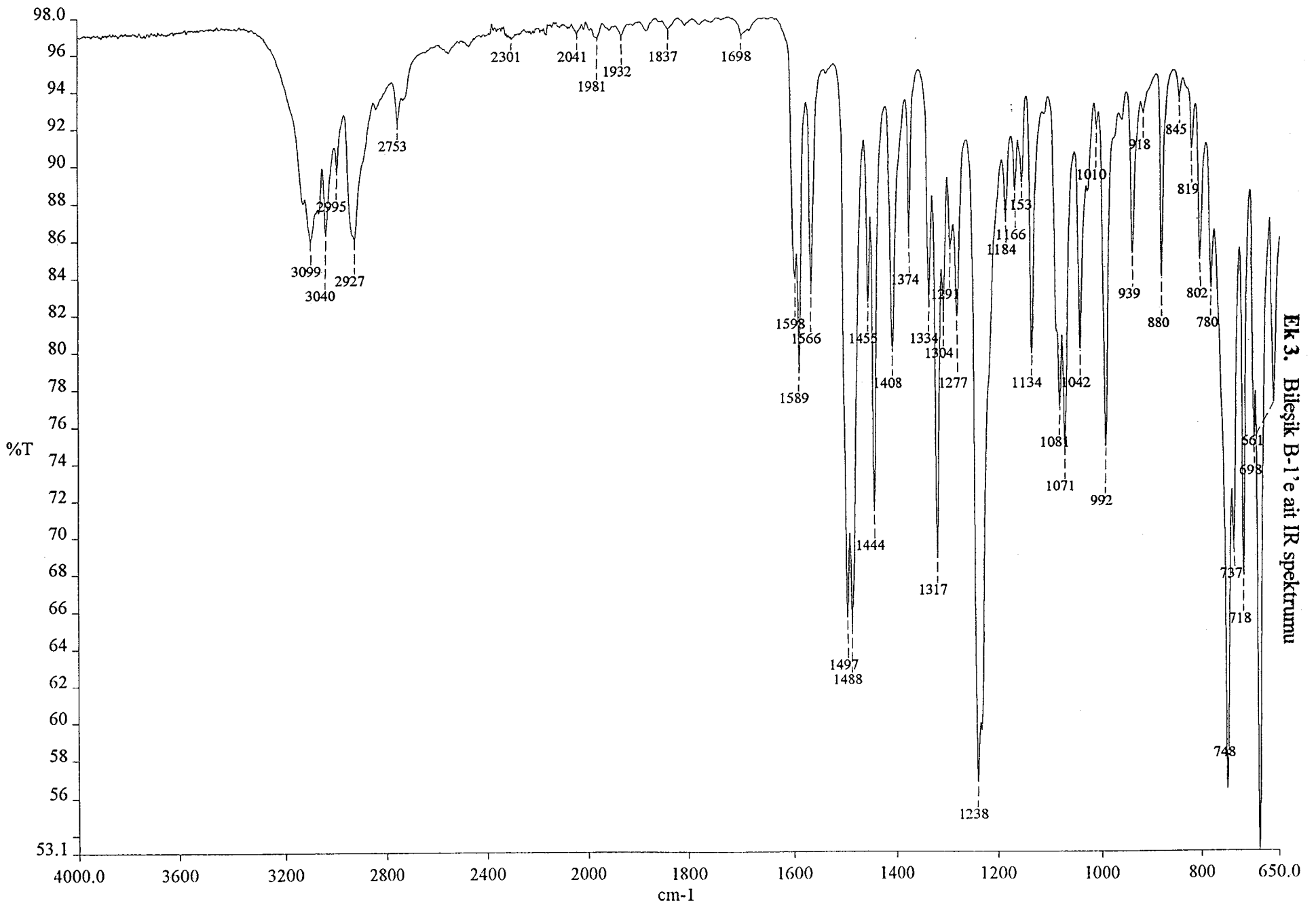


Ek 1. 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-siklohegzil tiyosemikarbazid'e ait IR spektrumu



Ek 2. 1-[2-(4-Metilfenoksi)propiyonil]-4-siklohegzil tiyosemikarbazid'e ait  
IR spektrumu



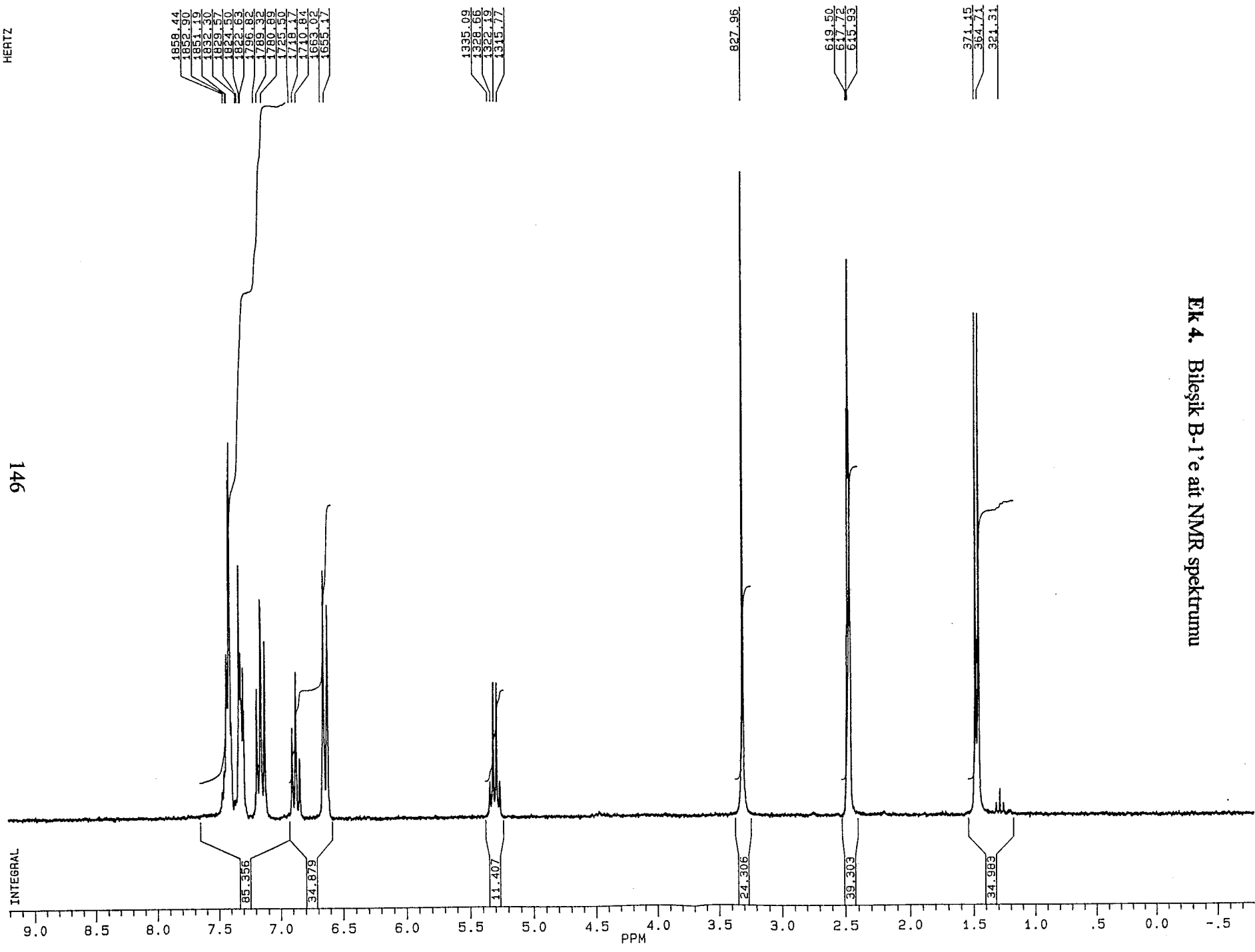


Ek 3. Bilesik B-1'e ait IR spektrumu

HERTZ

146

INTEGRAL



J1230S.122  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 19:25

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 200  
 NS 64  
 TE 297

FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202  
 F2 -.798  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4046.23

D1 1.000000  
 P0 1.60  
 R6A  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

**EK 4. Bilesik B-1'e ait NMR spektrumu**



JI230S.122  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 19:25

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 200  
 NS 64  
 TE 297

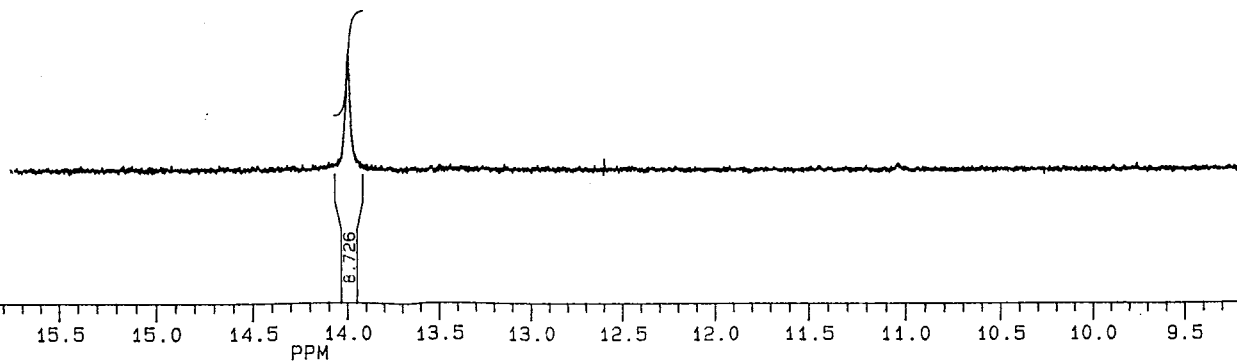
FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L PO

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 19.201P  
 F2 9.202P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4046.23

D1 1.0000000  
 PO 1.60  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

**EK 4. Bilesik B-1'e ait NMR spektrumu**

3499.57



INTEGRAL

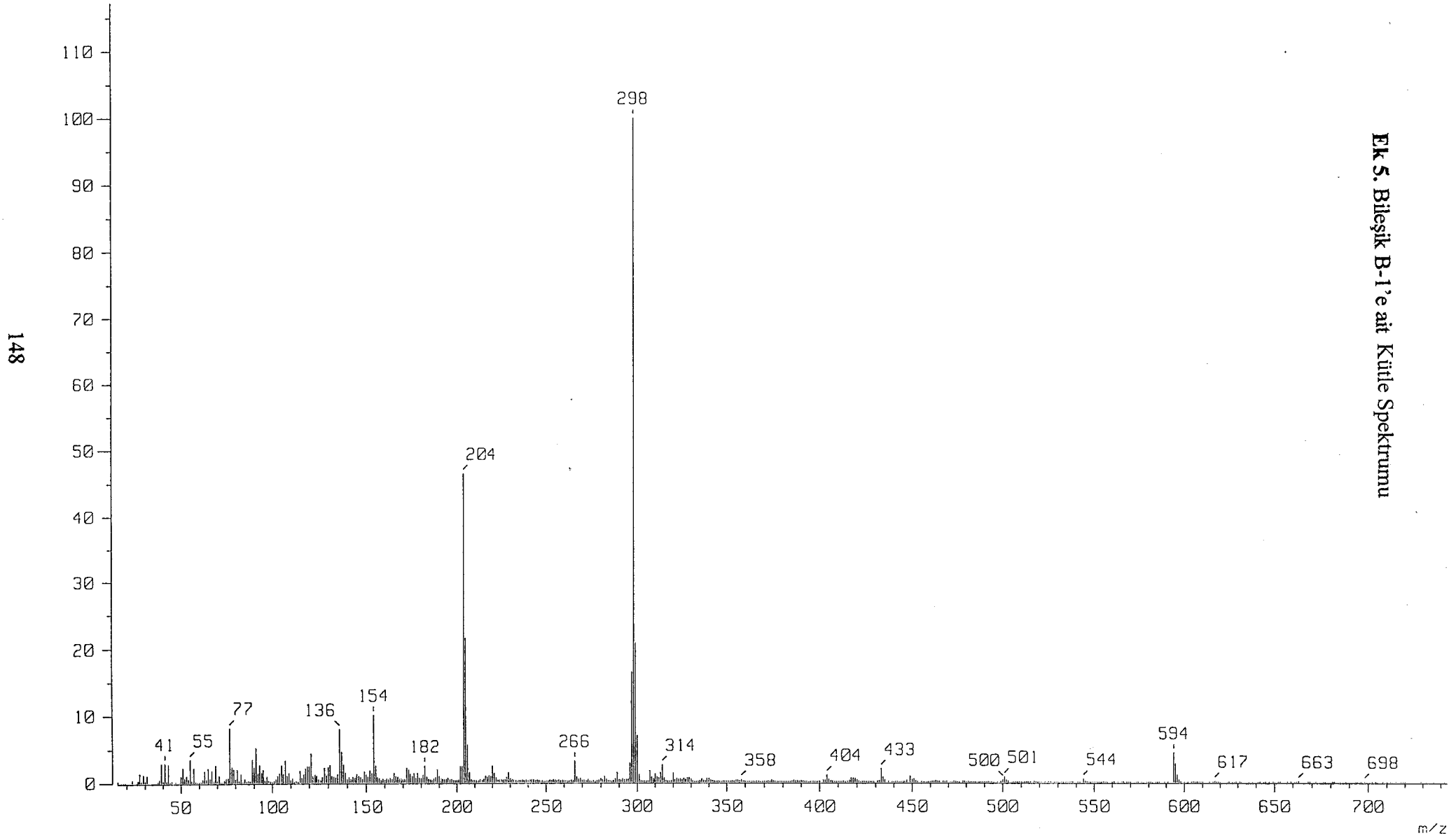
19.0 18.5 18.0 17.5 17.0 16.5 16.0 15.5 15.0 14.5 14.0 13.5 13.0 12.5 12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5

PPM

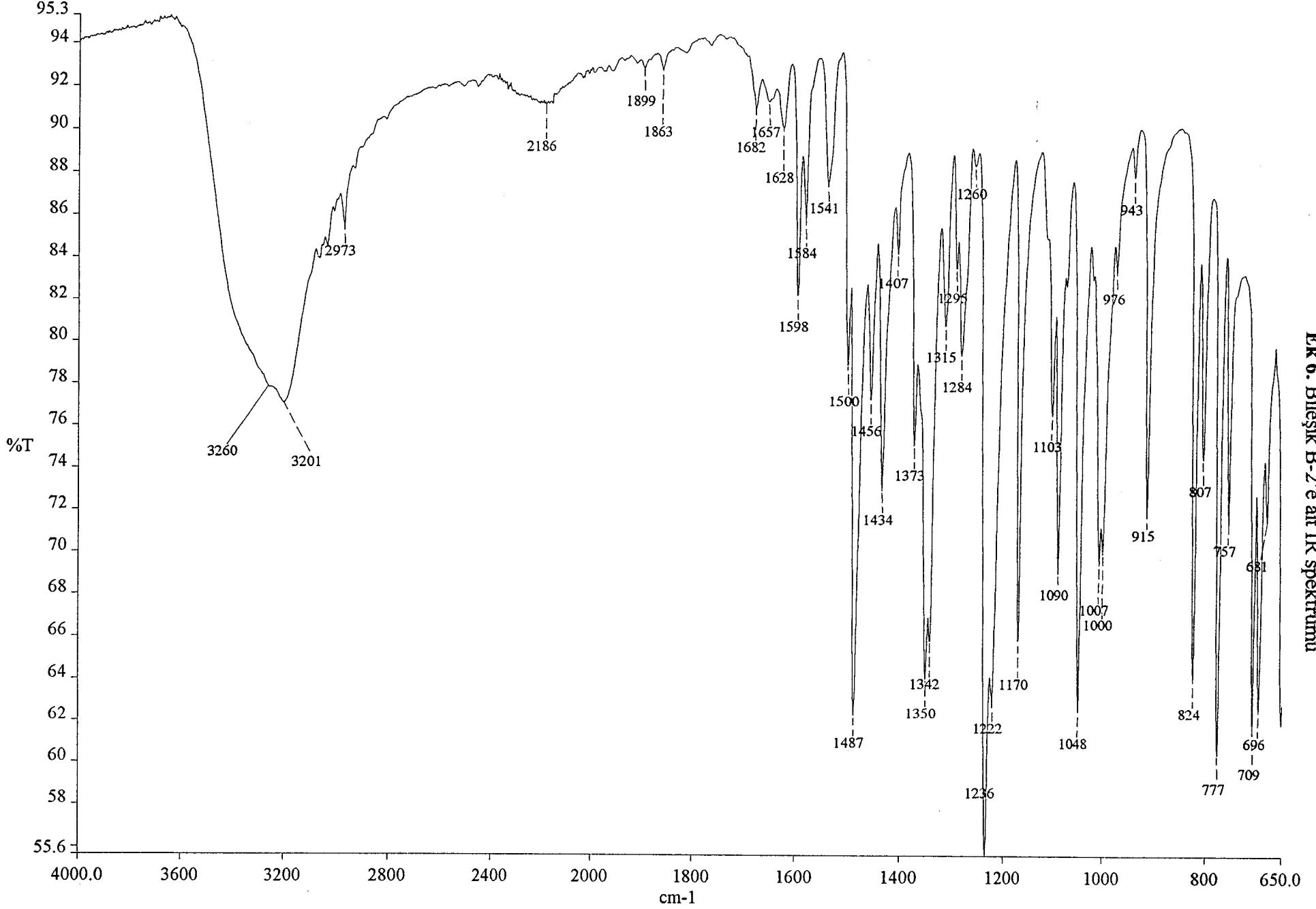
147

HERTZ

Sample: NBR  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]  
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
BP : m/z 288.0000 Int. : 73.29  
Output m/z range : 14.9075 to 743.6740 Cut Level : 0.00 %  
900653



Ek 5. Bileşik B-1'e ait Kütle Spektrogramı

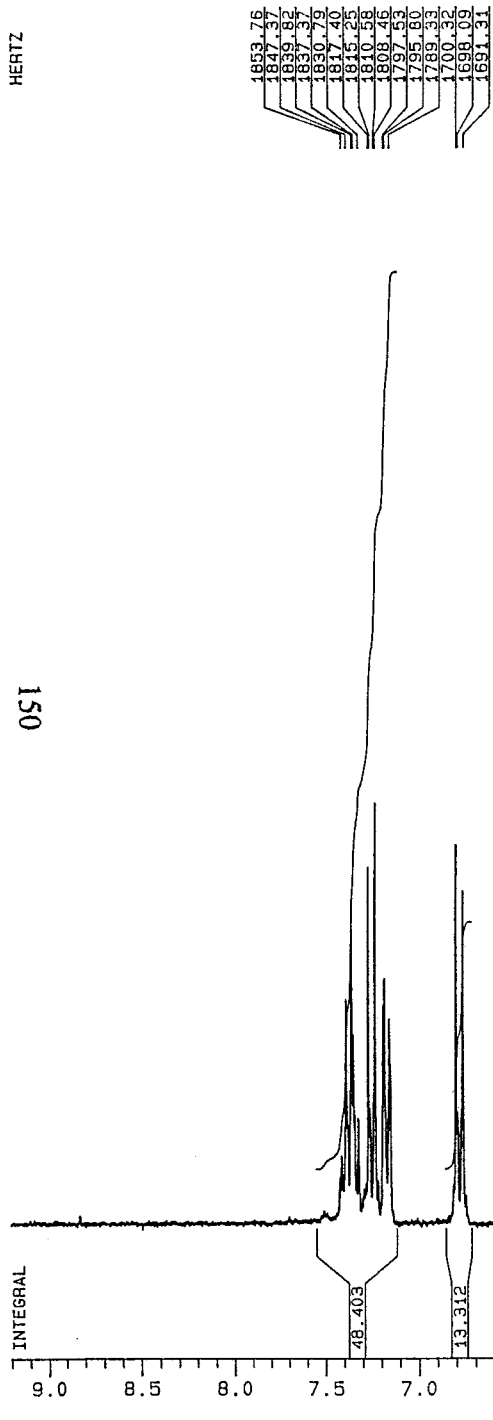


Ek 6. Bileşik B-2'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

150

HERTZ



1853.76  
1847.57  
1839.82  
1837.37  
1830.76  
1817.40  
1815.25  
1810.58  
1808.46  
1797.53  
1795.60  
1789.33  
1700.32  
1698.09  
1691.31

1324.40  
1314.96  
1308.73  
1302.01

Z6U122/DMS006

854.64

637.82  
636.03  
634.24

372.64  
366.13

Ek 7. Bileşik B-2'e ait NMR spektrumu



J1230S.123  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 19:34

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

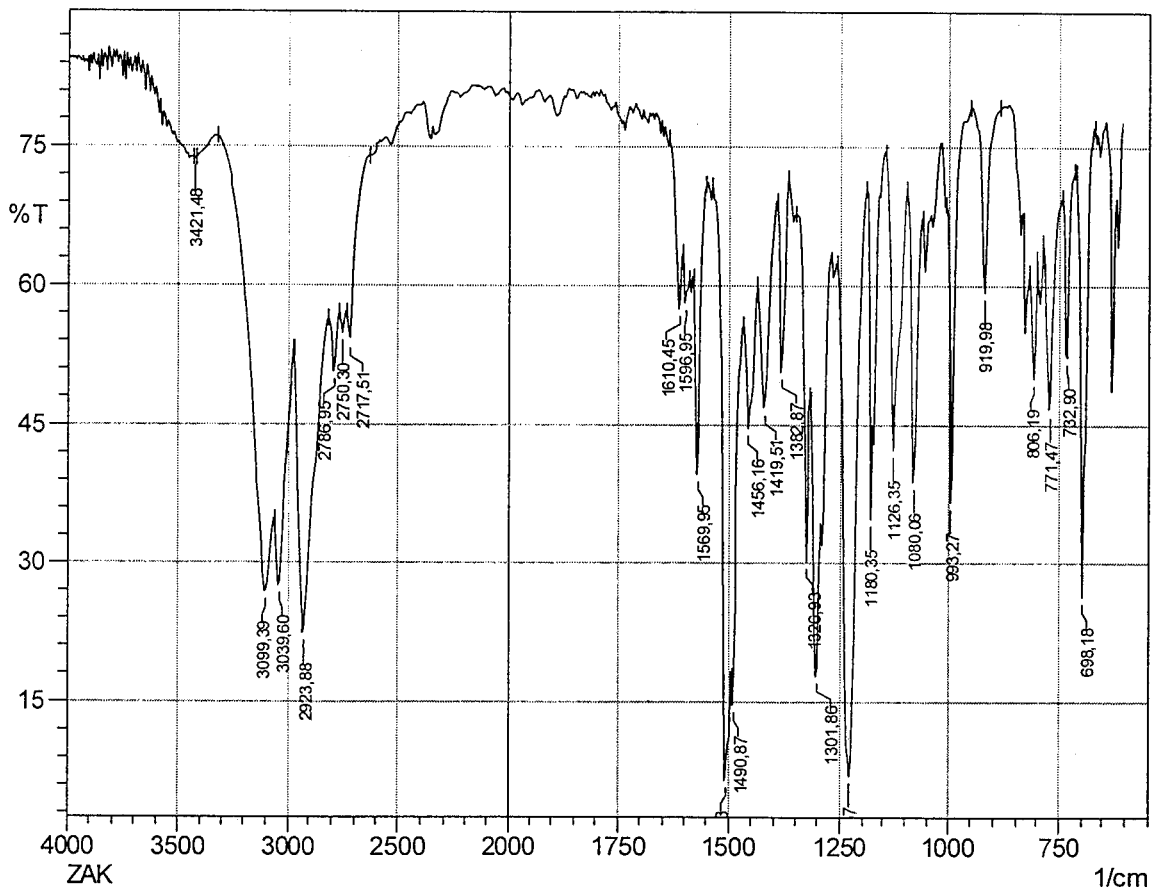
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4027.92

D1 1.0000000  
PO 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2



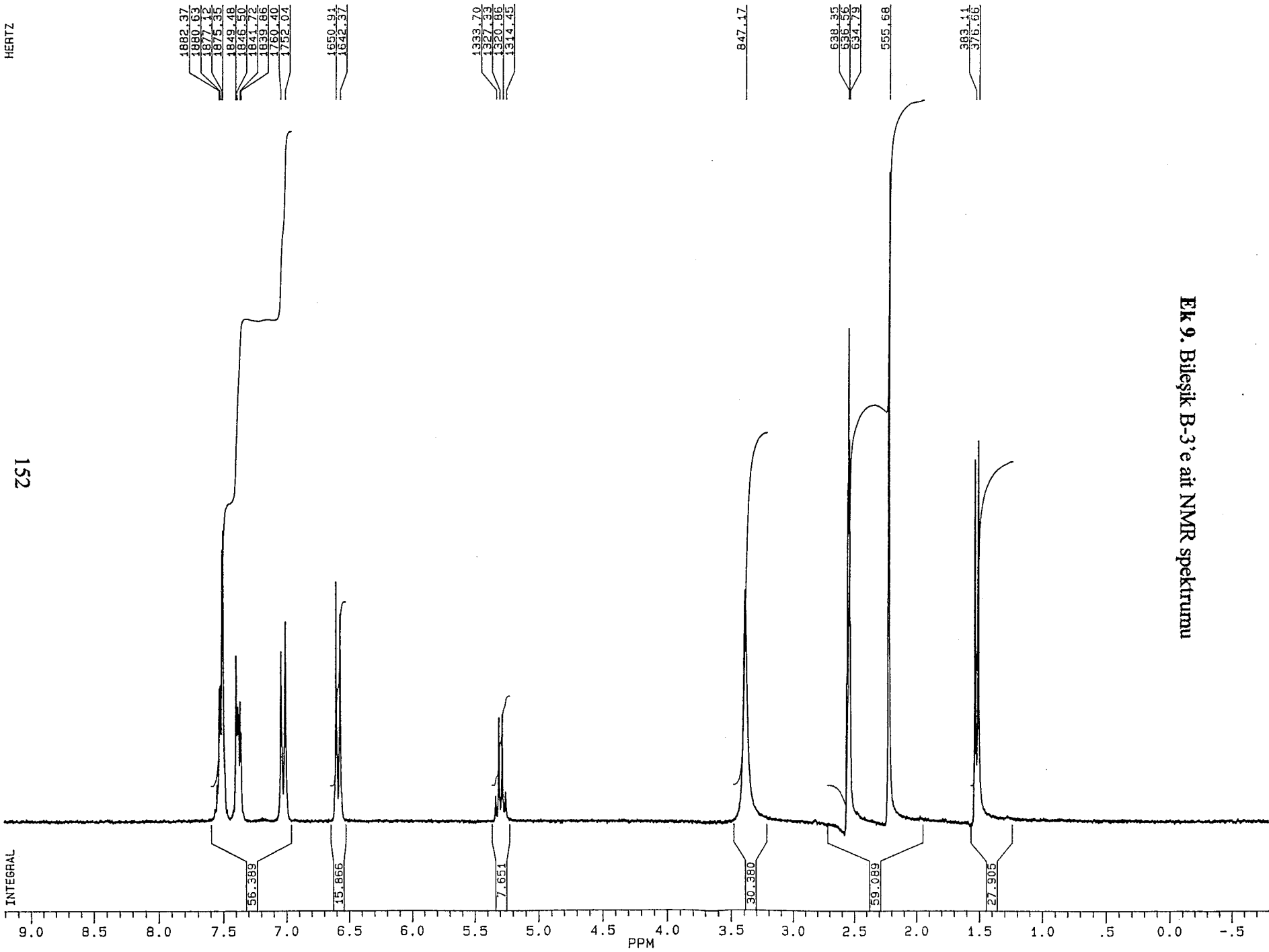
Ek 8. Bileşik B-3'e ait IR spektrumu



INTEGRAL

152

HERTZ



J1230S.124  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 19:43

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 160  
 NS 64  
 TE 297

FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202P  
 F2 -1.798P  
 HZ/CM 71.4653  
 PPM/CM .2886  
 SR 4027.31

D1 1.000000  
 P0 1.60  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 3

Ek 9. Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu



J12305.124  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 19: 43

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

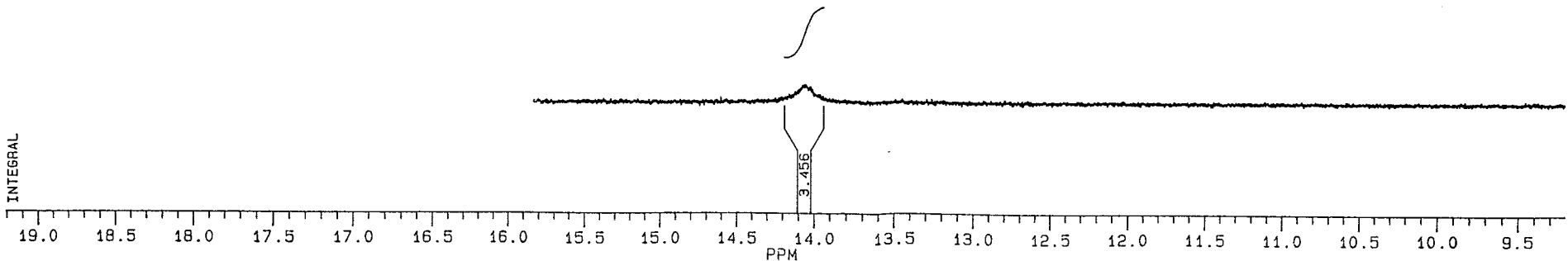
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201  
F2 9.202  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4027.31

D1 1.000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

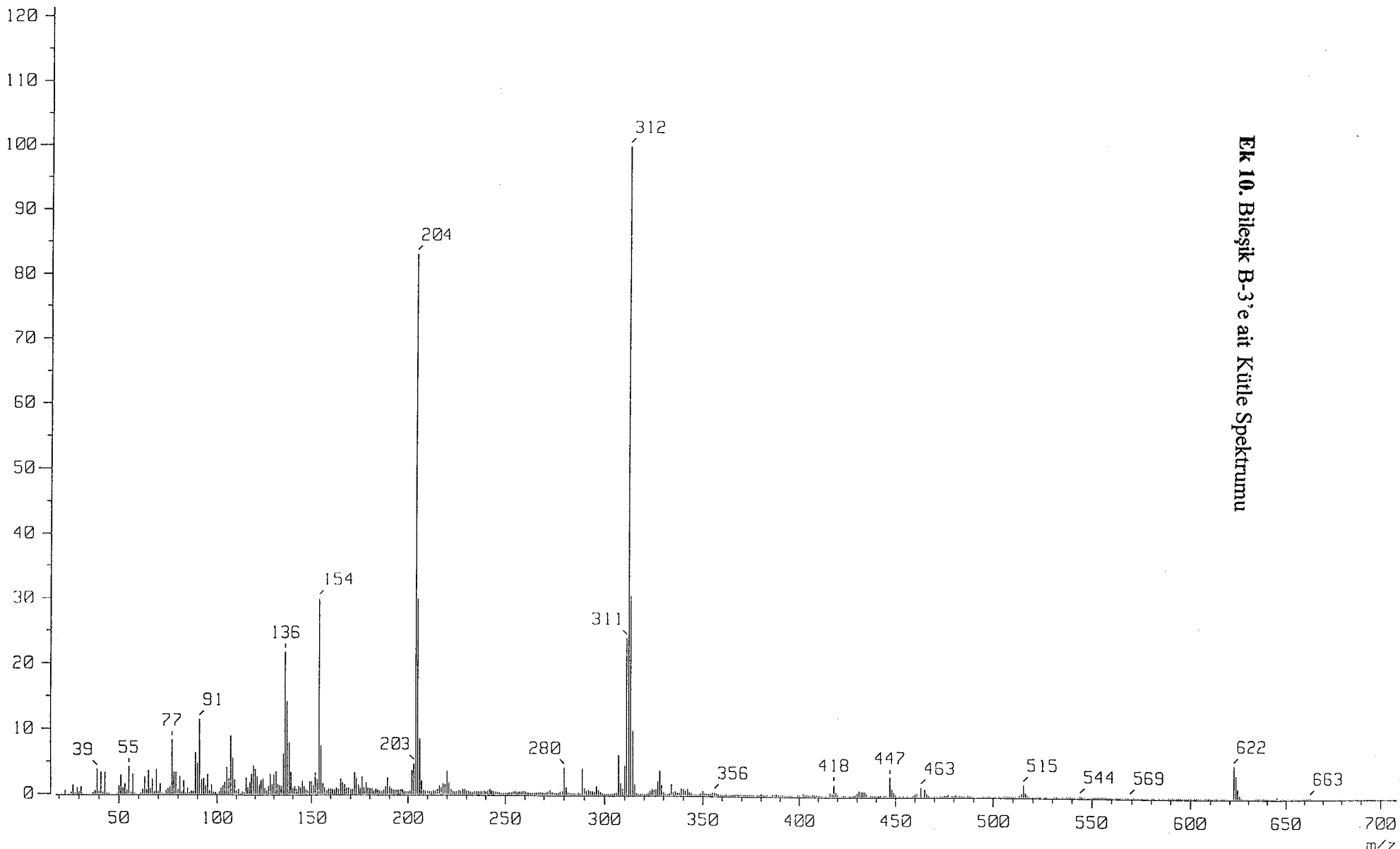
**EK 9. Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu**



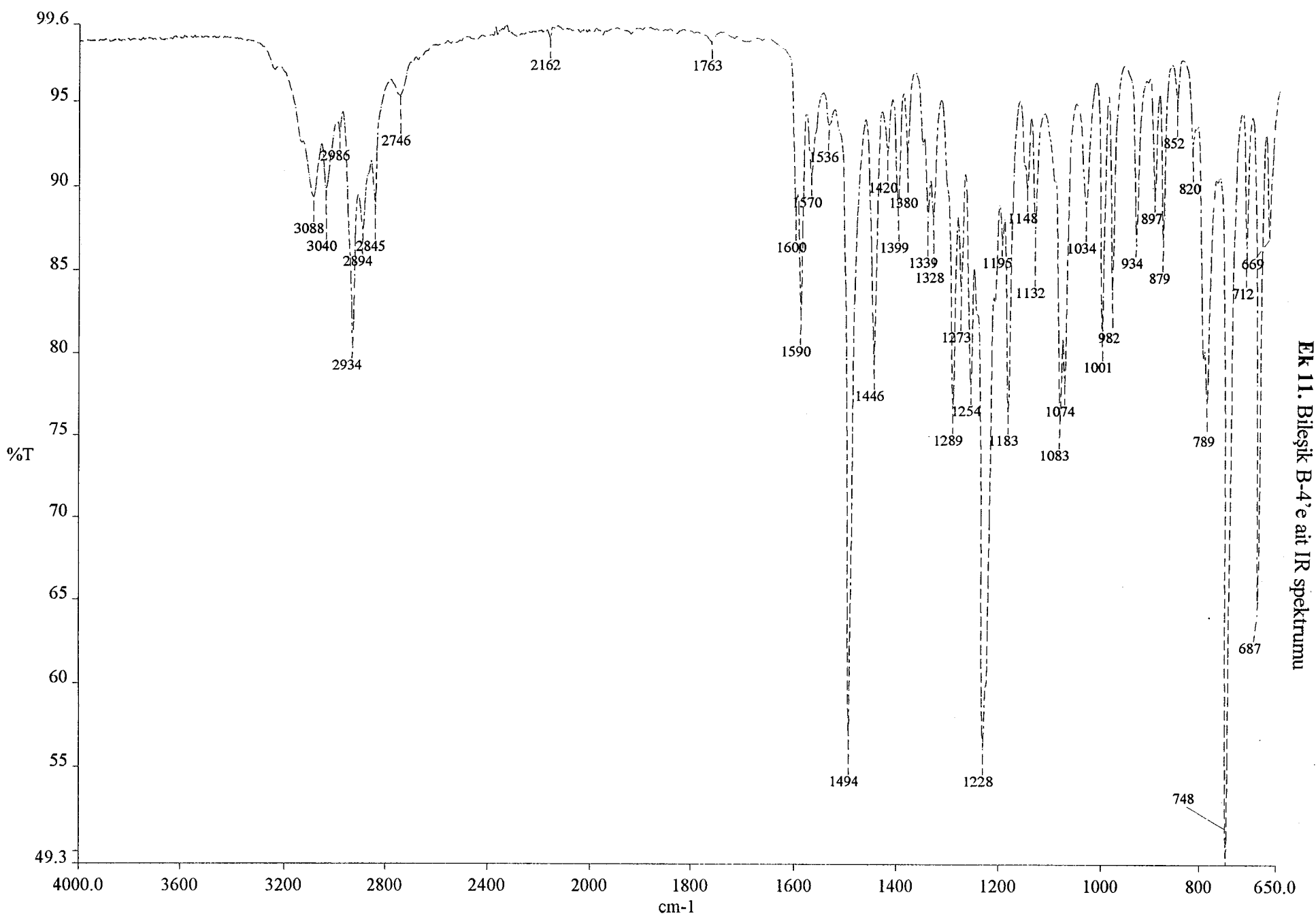
Data : 1271987 Date : 10 Jan 1991 11:50  
Sample: NBA  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+  
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]  
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
BP : m/z 312.0000 Int. : 100.00  
Output m/z range : 18.4440 to 708.3950 Cut Level : 0.00 %

1271987

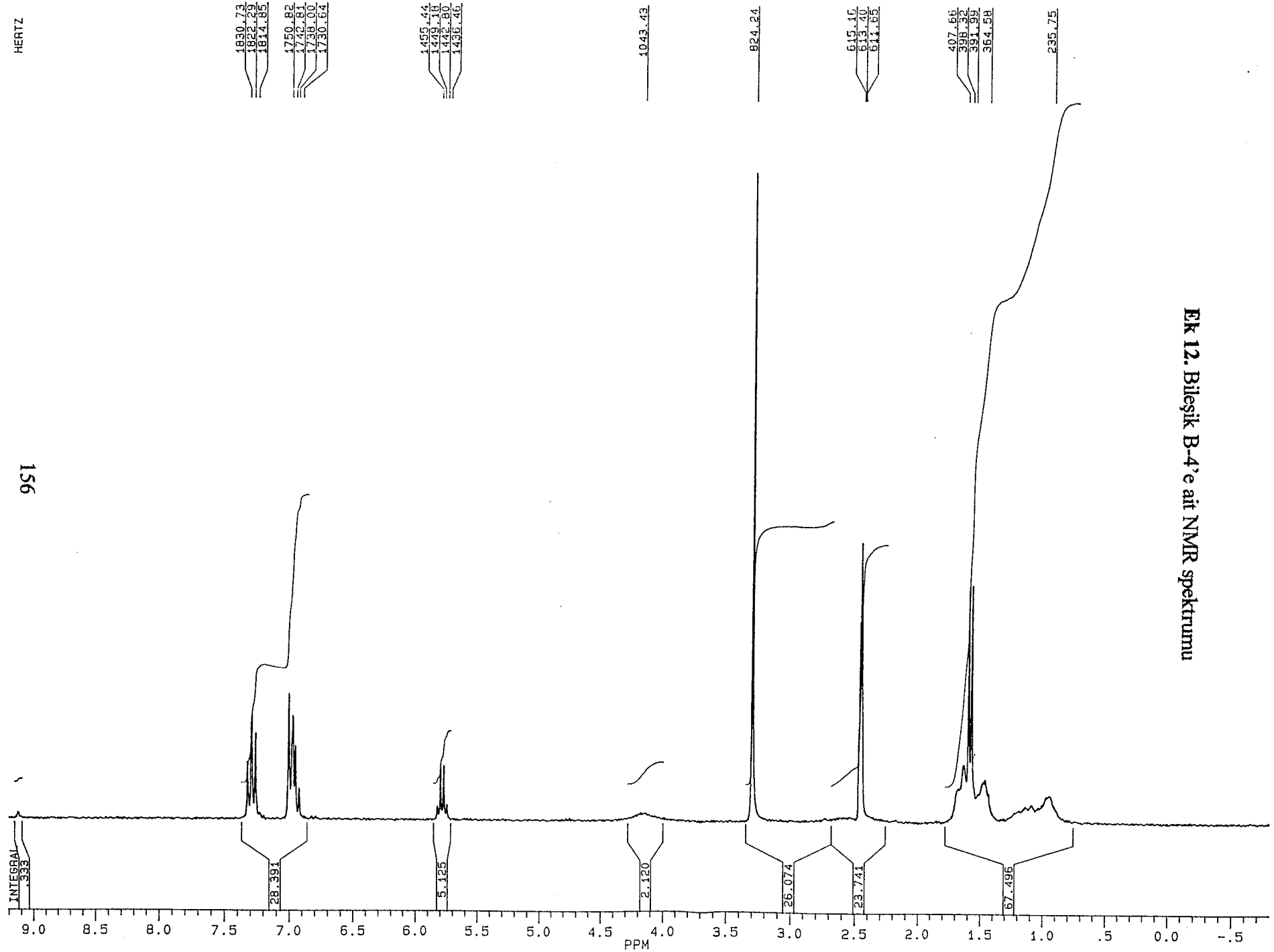
154



Ek 10. Bileşik B-3'e ait Kütle Spektrogramı



EK 11. Bilesik B-4'e ait IR spektrumu



EK 12. Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu



J1230S.125  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 19: 52

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 100  
 NS 64  
 TE 297

FW 6300  
 Q2 2714.499  
 DP 63L P0

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202P  
 F2 -7.98P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4050.51

D1 1.000000  
 P0 1.60  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 24  
 DS 2



J1230S.125  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 19:52

SF 250.134  
SY 250.0  
Q1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 100  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
Q2 2714.499  
DP 63L P0

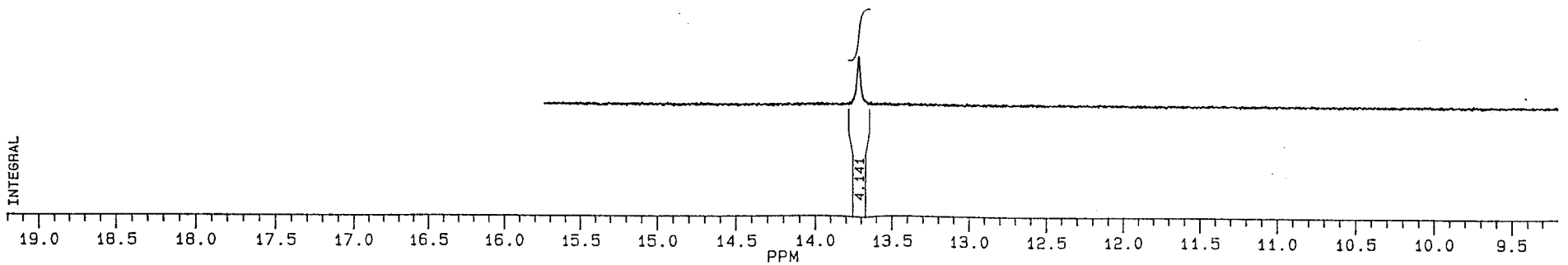
LB 0.300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4050.51

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**Ek 12. Bilesik B-4'e ait NMR spektrumu**

3429.94

4.141



157

Sample: NBH

Note : MR-SX102

Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

BP : m/z 294.0000

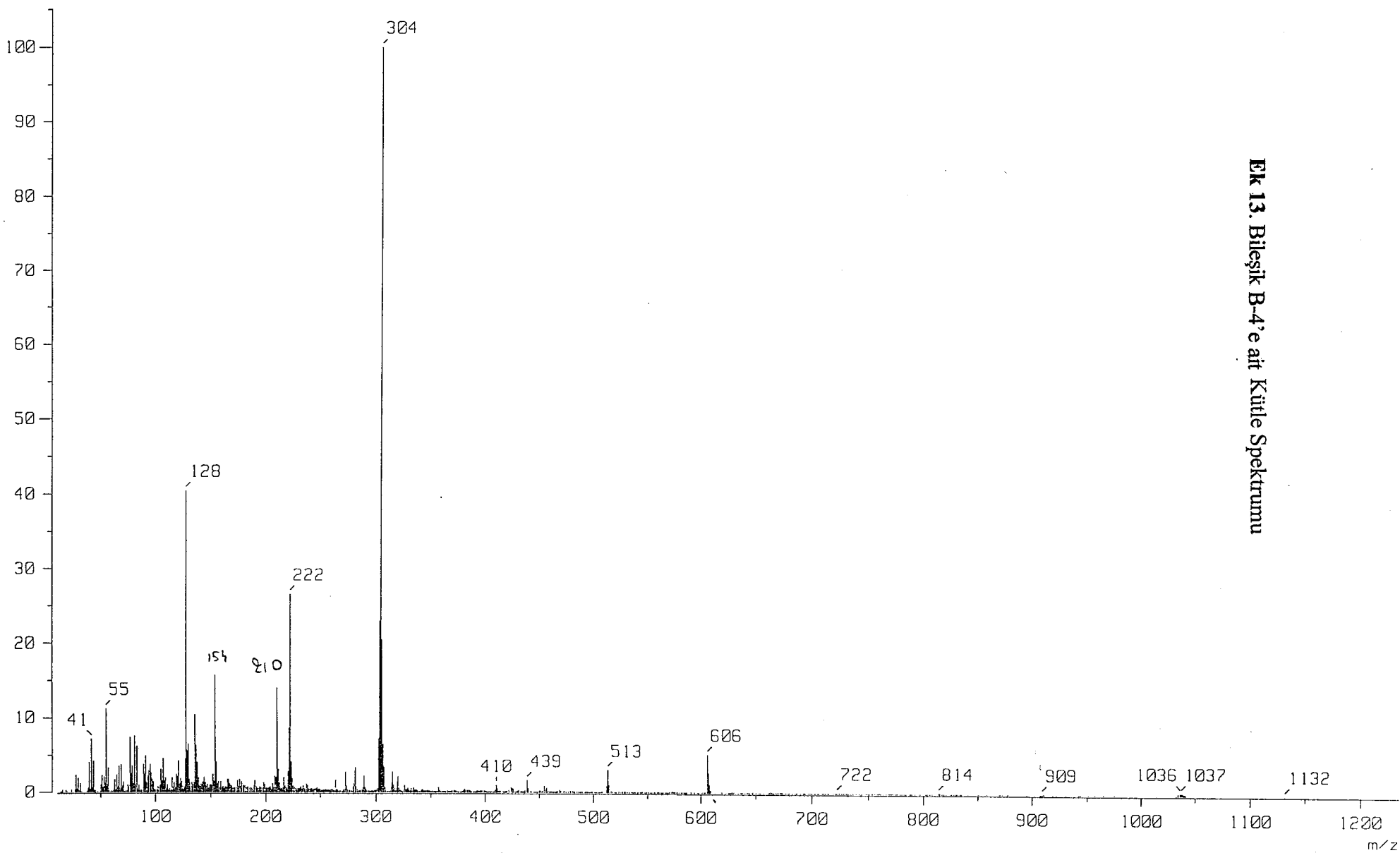
Int. : 50.16

Output m/z range : 10.0000 to 1234.4301

Cut Level : 0.00 %

552844

158

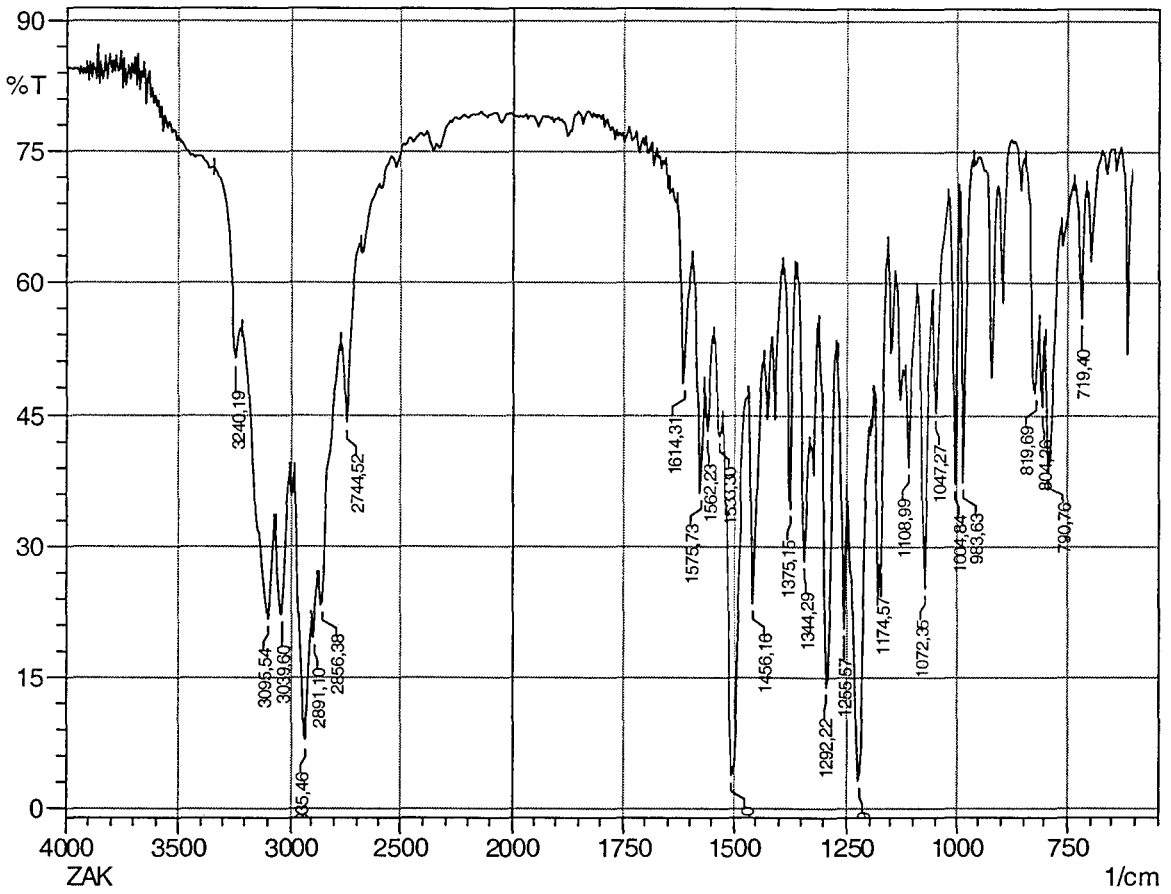


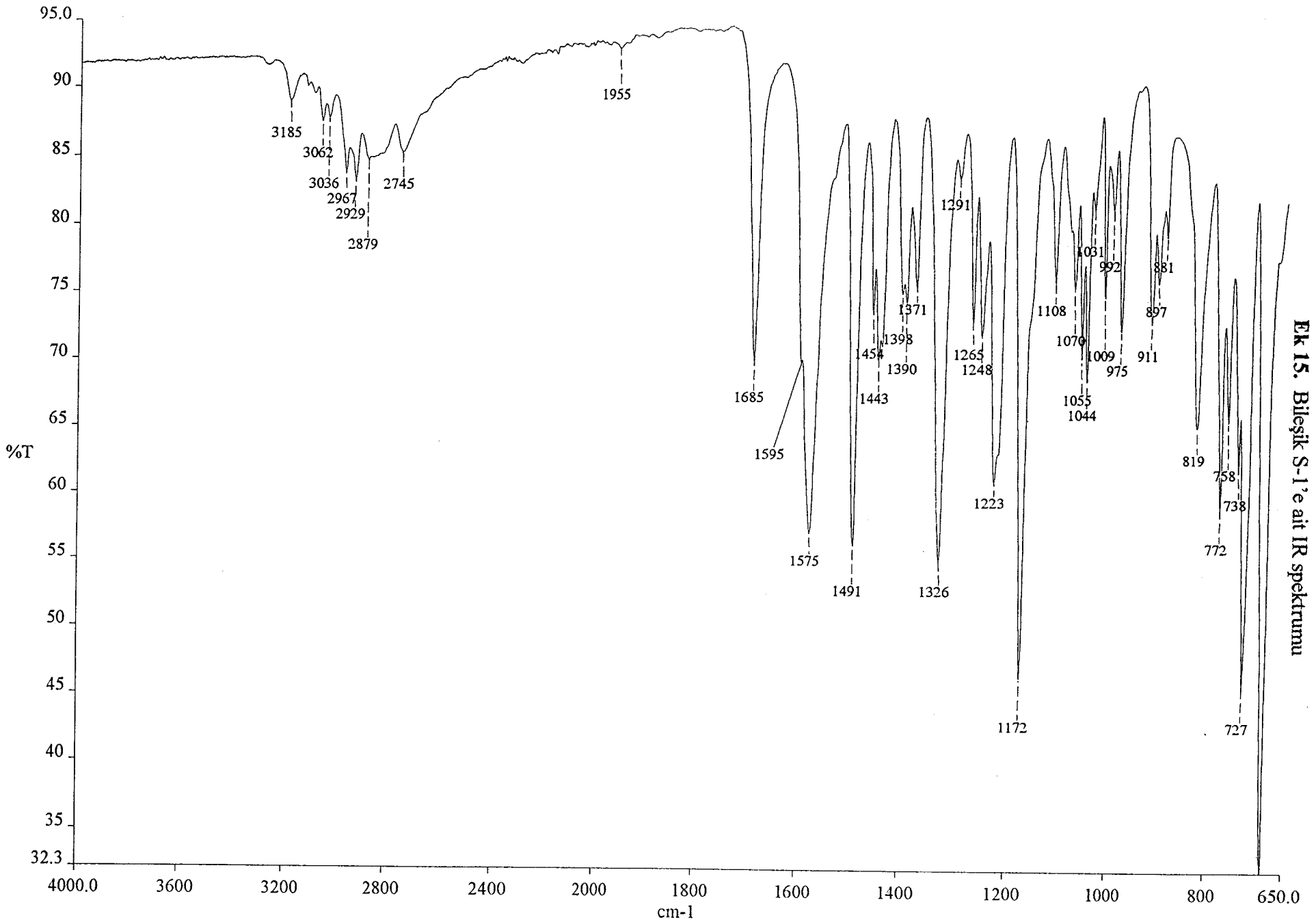
**EK 13. Bileşik B-4'e ait Kütle Spektrogramı**



Ek 14. Bileşik B-5'e ait IR spektrumu

BAS-5





Ek 15. Bileşik S-1'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

191

HERTZ

1883.00  
1880.30  
1877.40  
1858.51  
1856.52  
1853.18  
1848.70  
1818.59  
1815.06  
1808.17  
1800.76  
1792.30  
1785.27  
1727.97  
1720.68  
1683.62  
1675.76

1383.66  
1377.20

1059.58

841.41

632.30  
630.51  
628.73

398.03  
391.57  
383.91  
377.52

36.701

11.798

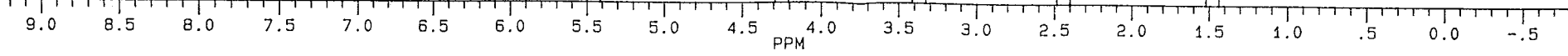
2.894

6.308

18.020

19.821

11.481



PPM



J1230S.108  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:13

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 9.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202F  
F2 -.798F  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .285  
SR 4033.42

D1 1.000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

Ek 16. Bilesik S-1'e ait NMR spektrumu

230101/DM3006

3115.21



J1230S.108  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:13

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

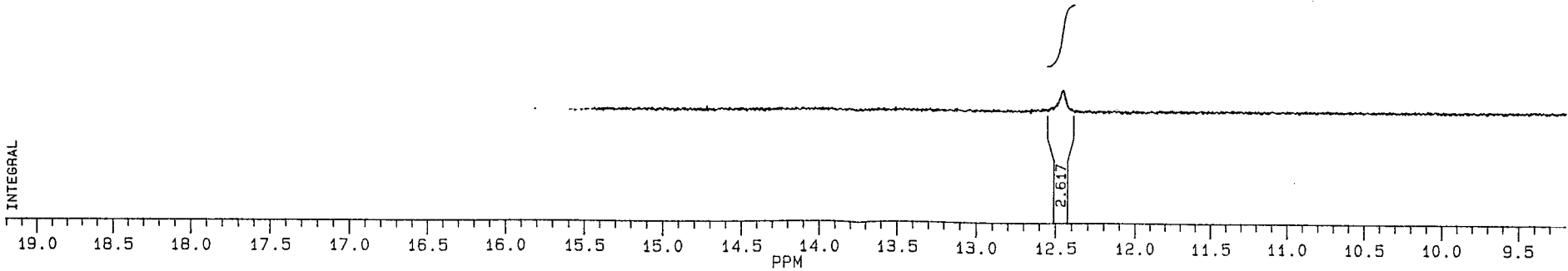
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4033.42

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

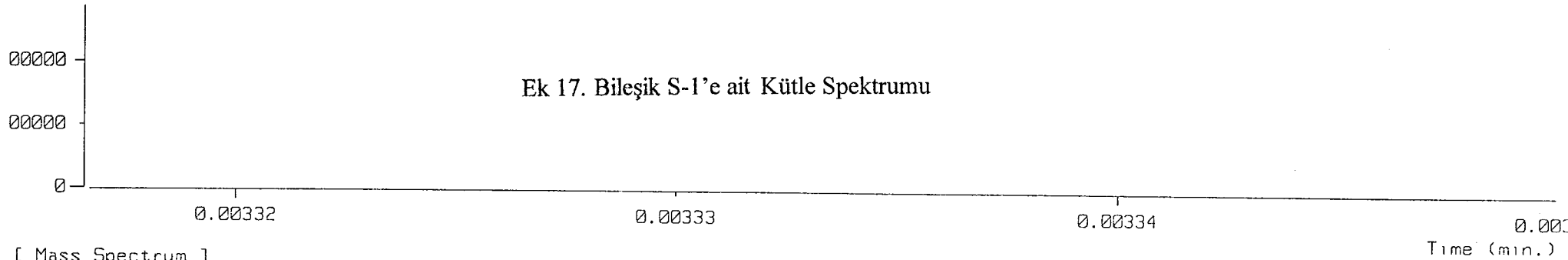
**EK 16. Bilesik S-1'e ait NMR spektrumu**



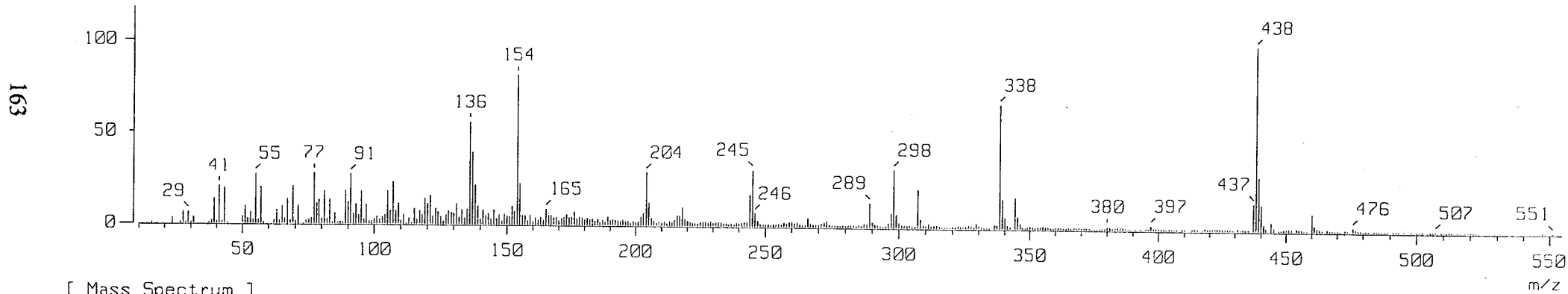
Sample: NBA  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct  
2859004

Ion Mode : FAB+

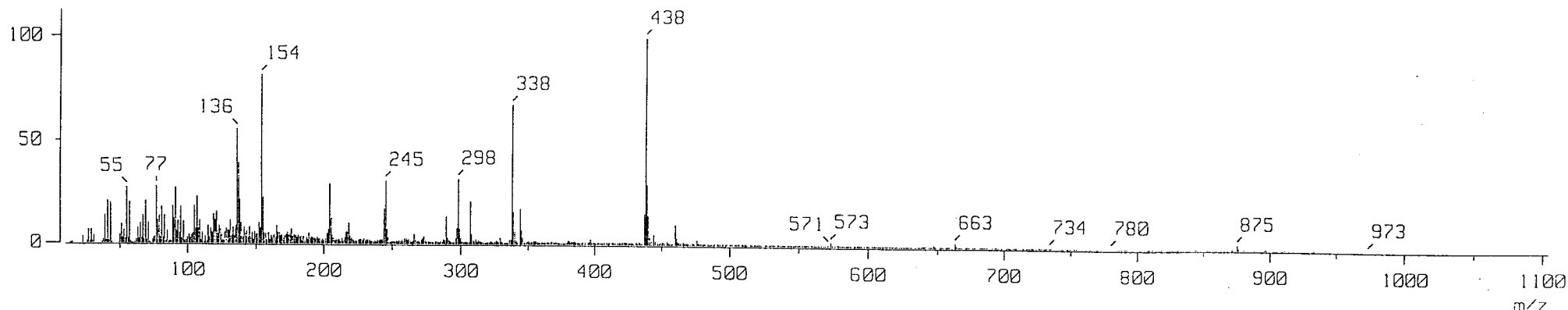
### Ek 17. Bileşik S-1'e ait Kütle Spektrumu



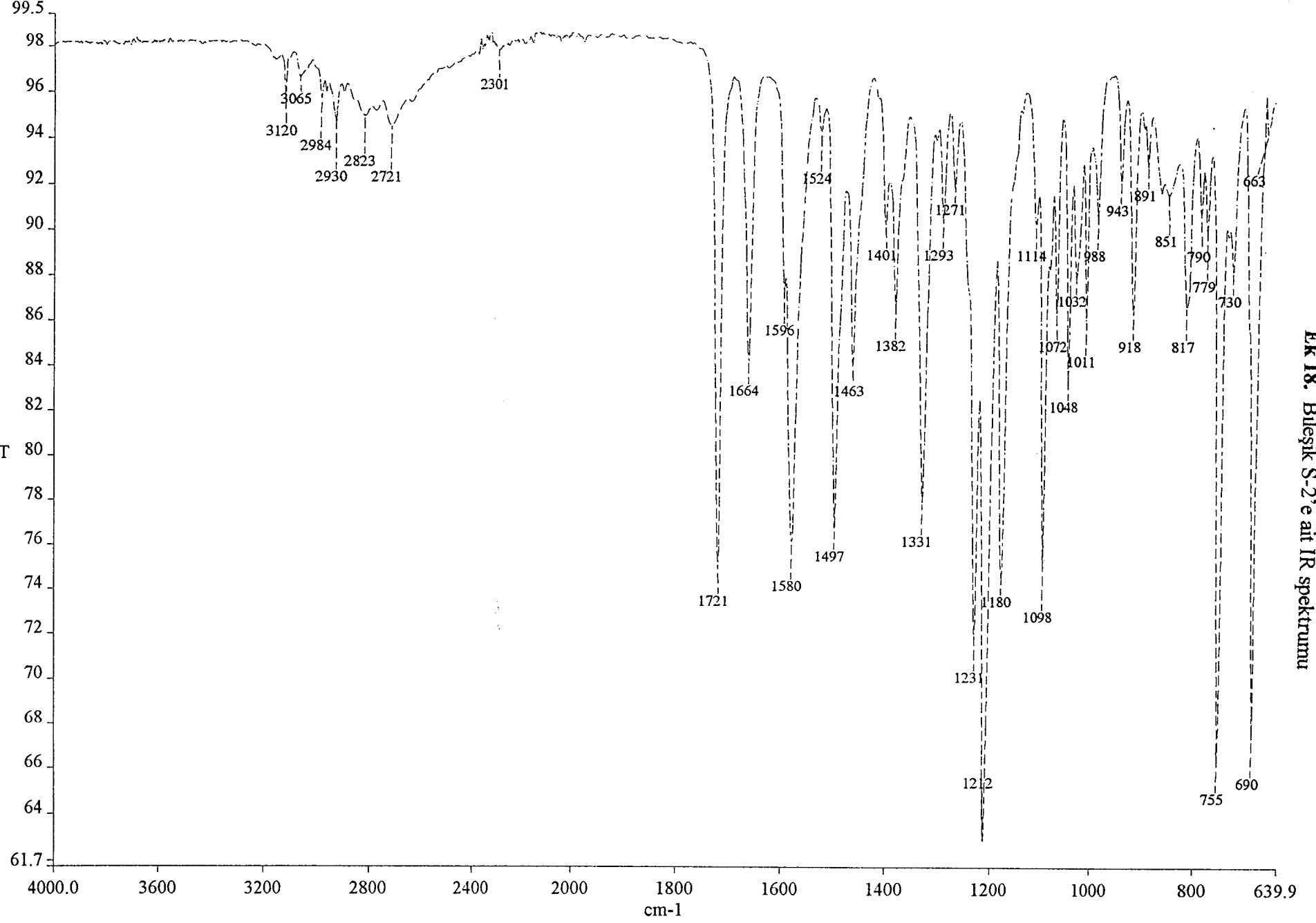
[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 12.19 Spec. Type : Regular  
150562



[ Mass Spectrum ]  
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 12.19 Spec. Type : Regular  
144051



164



EK 18. Bileşik S-2'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

165

HERTZ

2023.168

1883.55  
1881.06  
1876.93  
1859.21  
1857.13  
1853.76  
1807.81  
1800.39  
1791.93  
1734.87  
1727.56  
1720.21  
1683.21  
1675.36

1383.40  
1376.92

1085.21  
1078.16  
1071.06  
1063.92  
1054.33

840.74

633.24  
630.54  
628.57  
628.57

397.59  
391.13  
335.98  
324.88  
311.78

43.127

35.080

6.790

26.205

31.901

45.409

41.297

9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 .5 0.0 -1.5

PPM



J1230S.109  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:22

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4033.42

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

EK 19. Bileşik S-2'e ait NMR spektrummu

3221.49



J1230S.109  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:22

SF 250.134  
SY 250.0  
Q1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

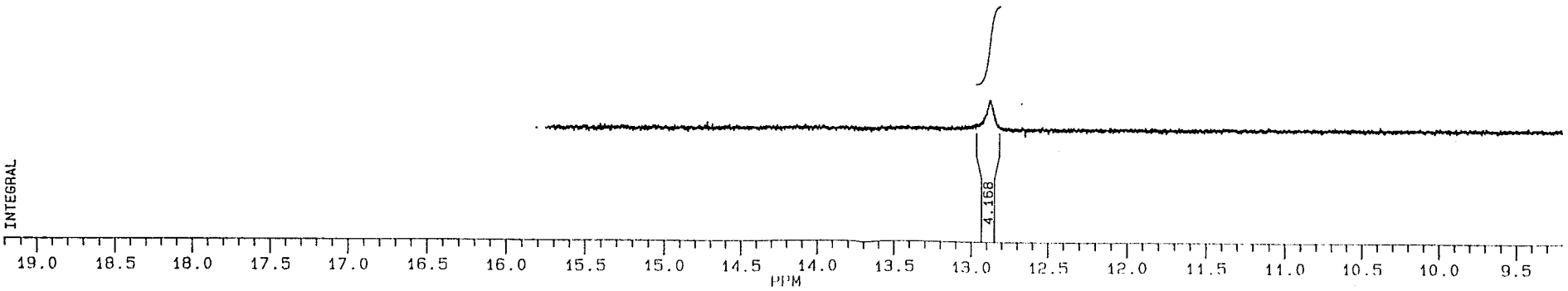
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L PO

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201F  
F2 9.202F  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .288  
SR 4033.42

D1 1.000000  
PO 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**Ek 19. Bileşik S-2'e ait NMR spektrumu**

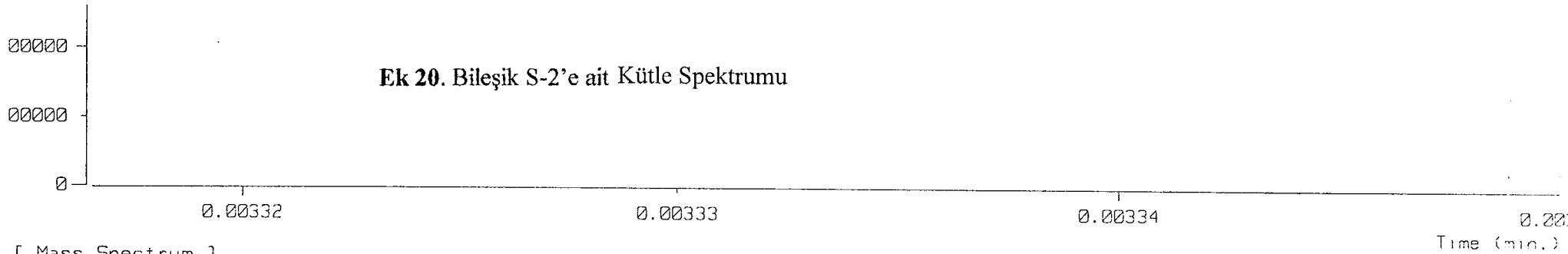




Sample: NBR  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct  
2588156

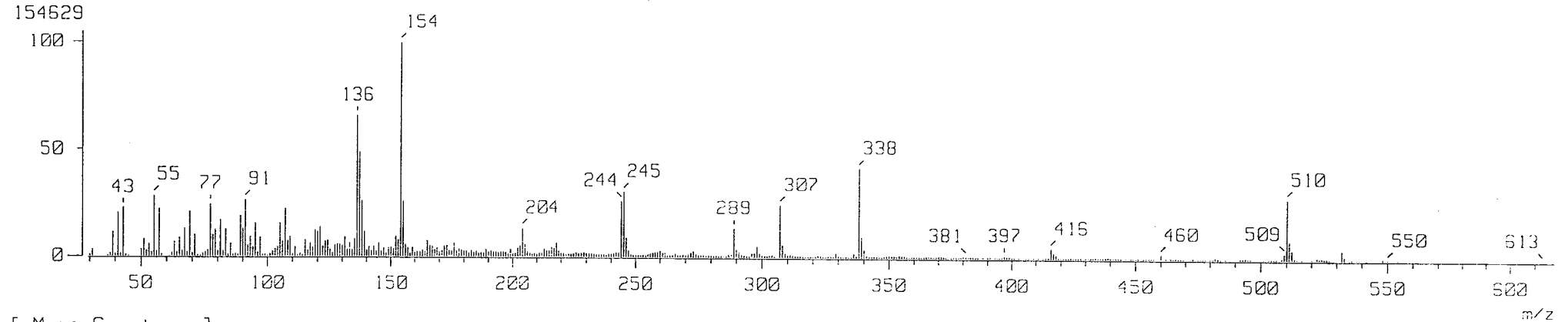
Ion Mode : FAB+

Ek 20. Bileşik S-2'e ait Kütle Spektrumu



[ Mass Spectrum ]

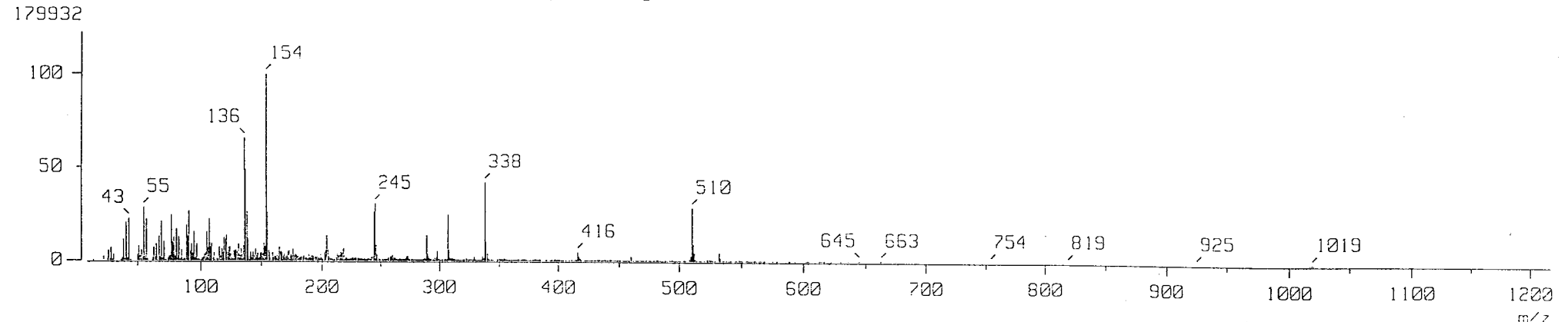
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 14.03 Spec. Type : Regular



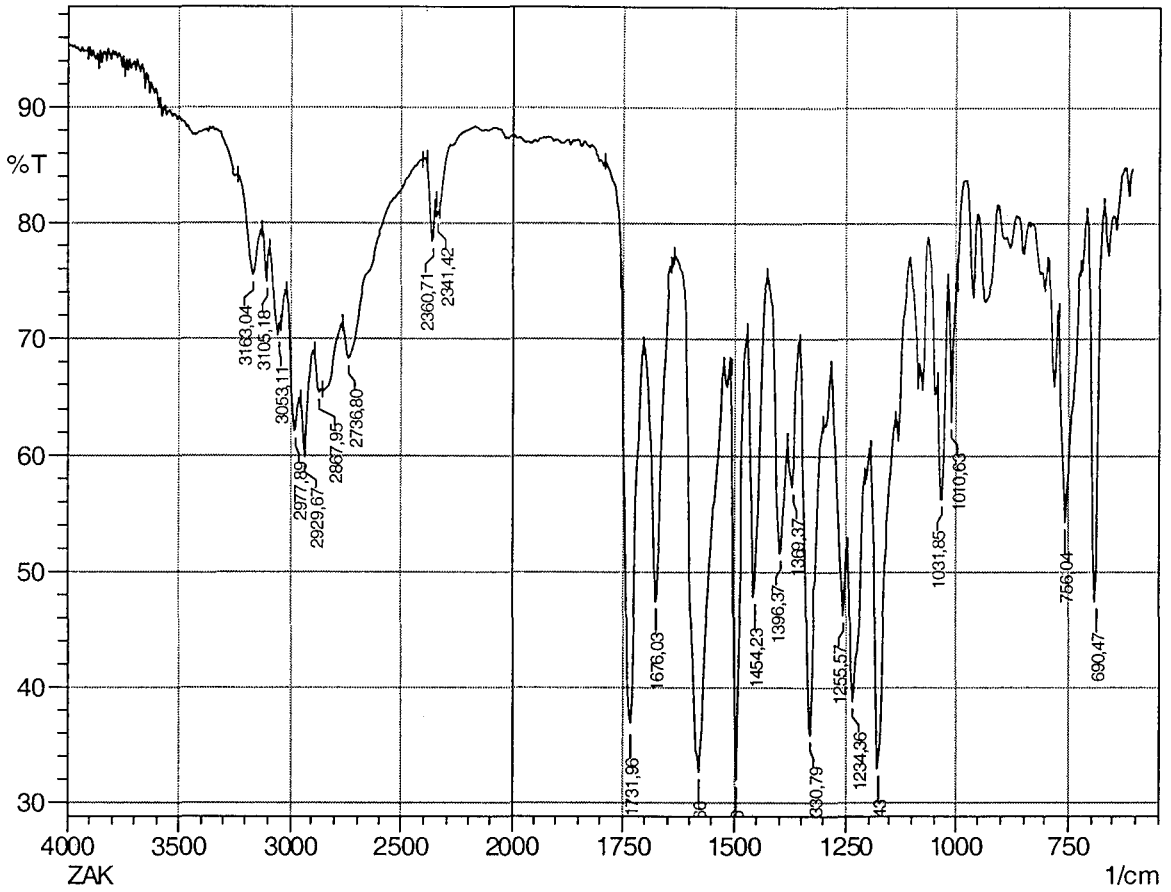
167

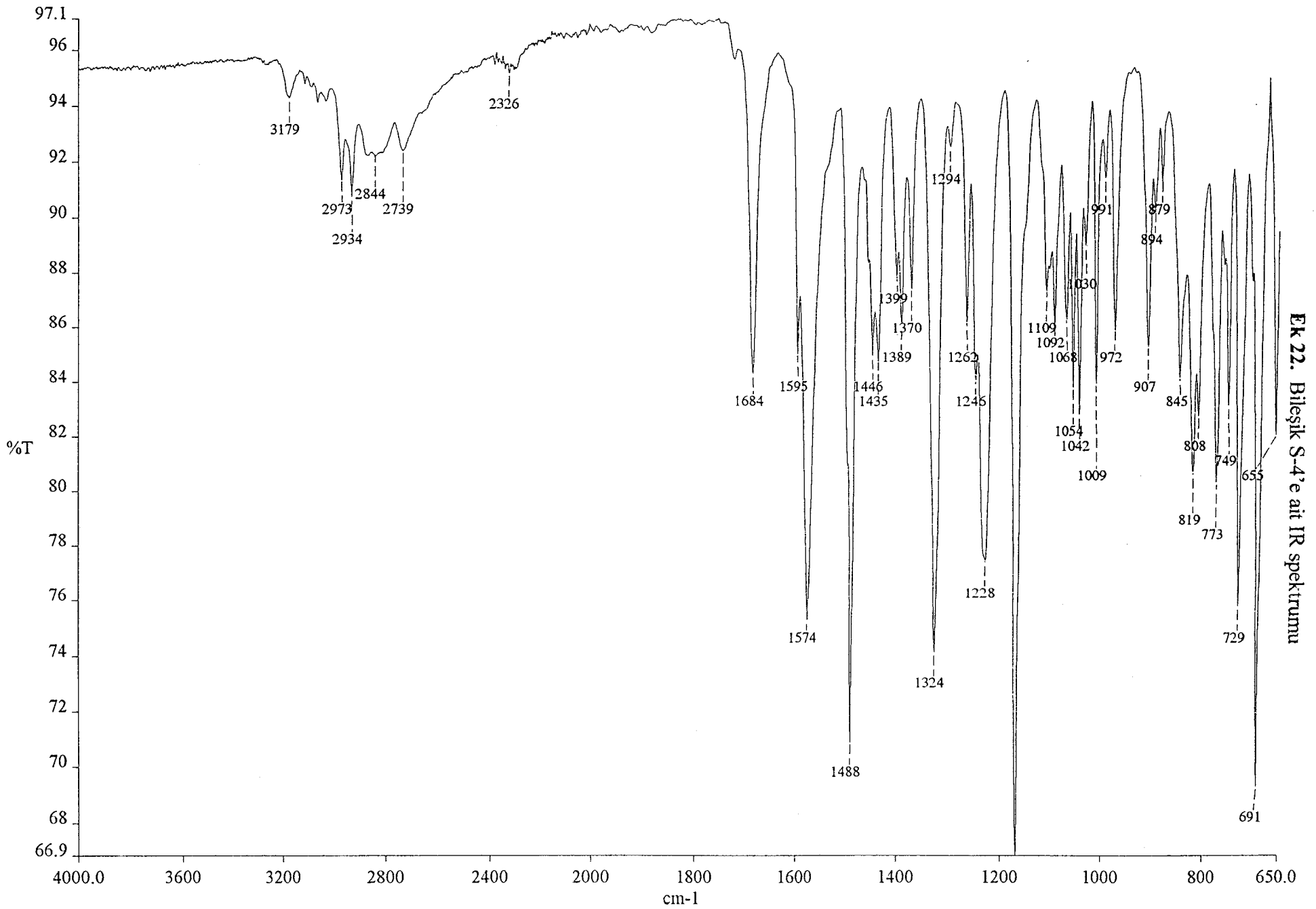
[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 14.03 Spec. Type : Regular



Ek 21. Bileşik S-3'e ait IR spektrumu





EK 22. Bileşik S-4'e ait IR spektrumu



J1230S.110  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:31

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

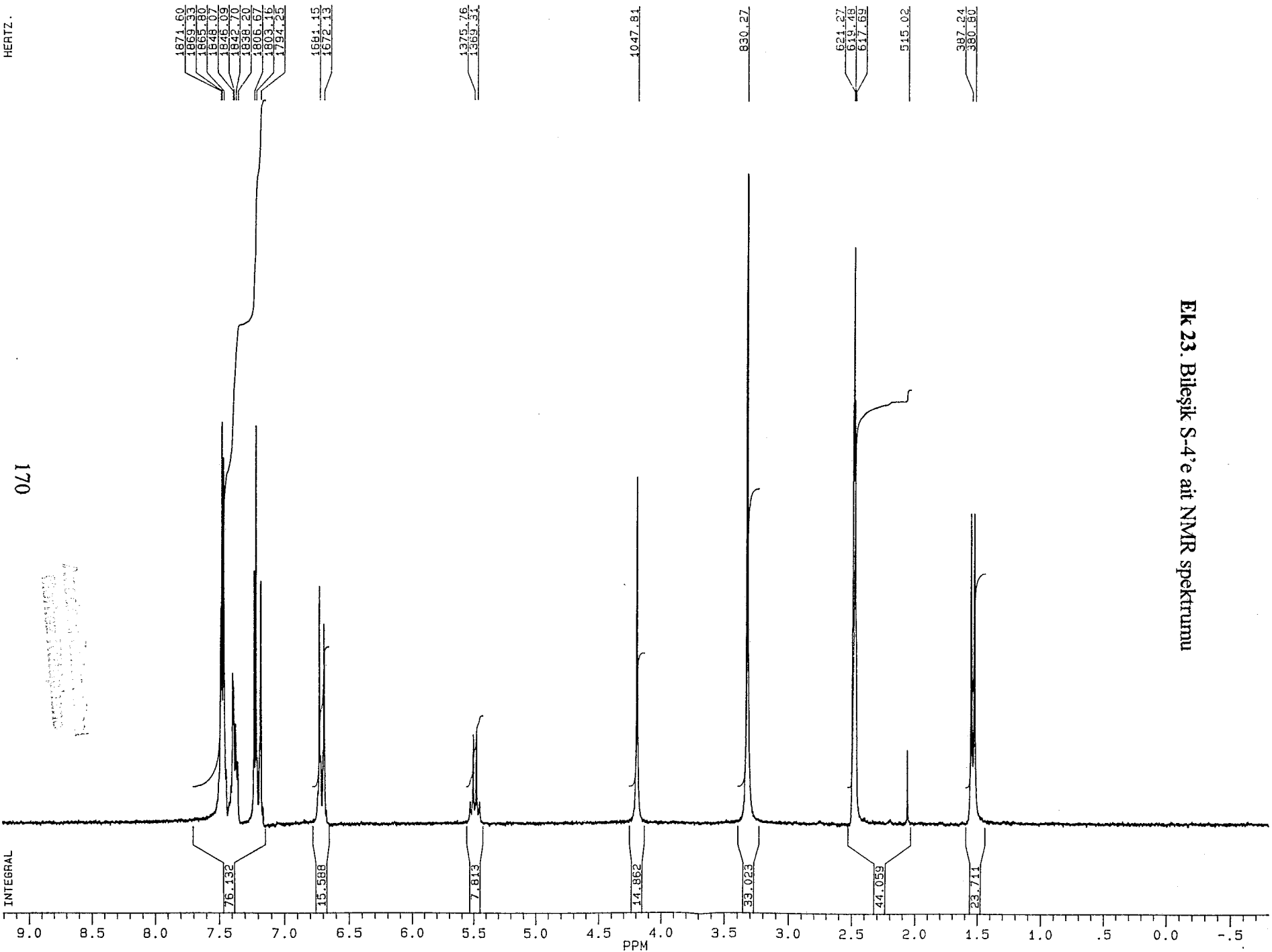
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L PO

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .295  
SR 4044.40

D1 1.0000000  
PO 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**EK 23. Bileşik S-4'e ait NMR spektrumu**



170

Handwritten notes in Turkish: "Bu spektrumun çözümü için gerekli olan tüm veriler aşağıdaki gibidir."

3103.04

HERTZ



J1230S.110  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:31

SF 250.13  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

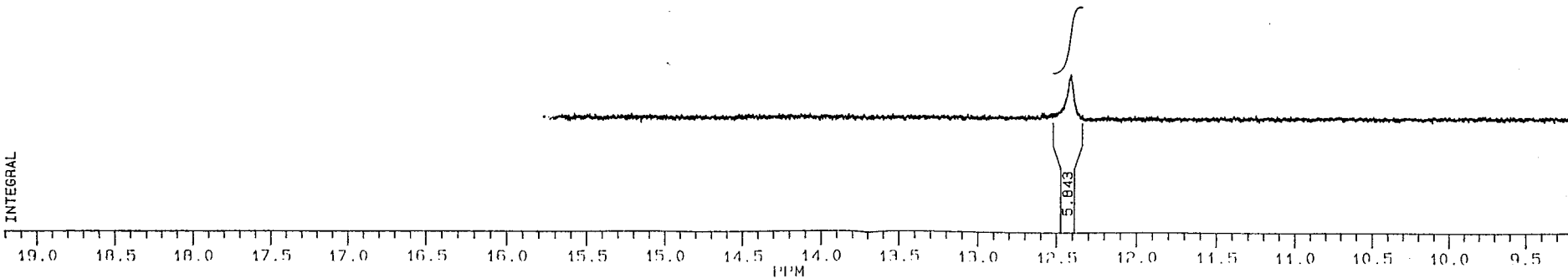
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201  
F2 9.202  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4044.40

D1 1.000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**EK 23. Bileşik S-4'e ait NMR spektrumu**

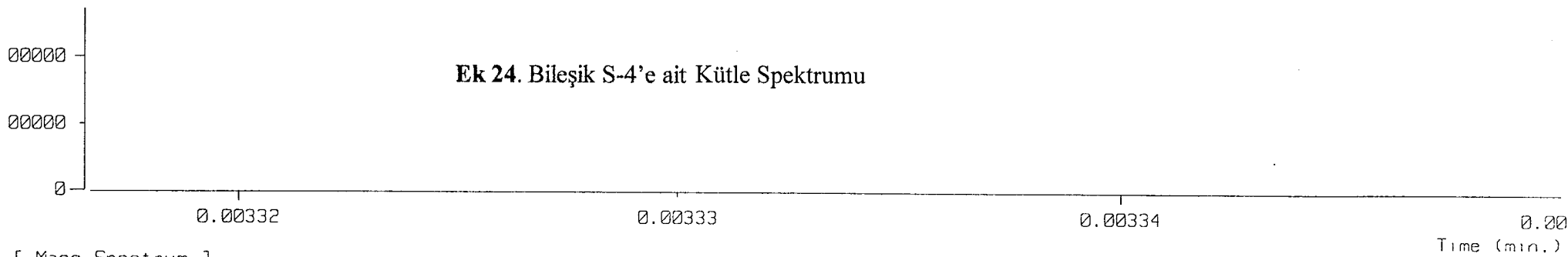


171

Date : 200107  
Sample: NBA  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct  
2703714

Ion Mode : FAB+

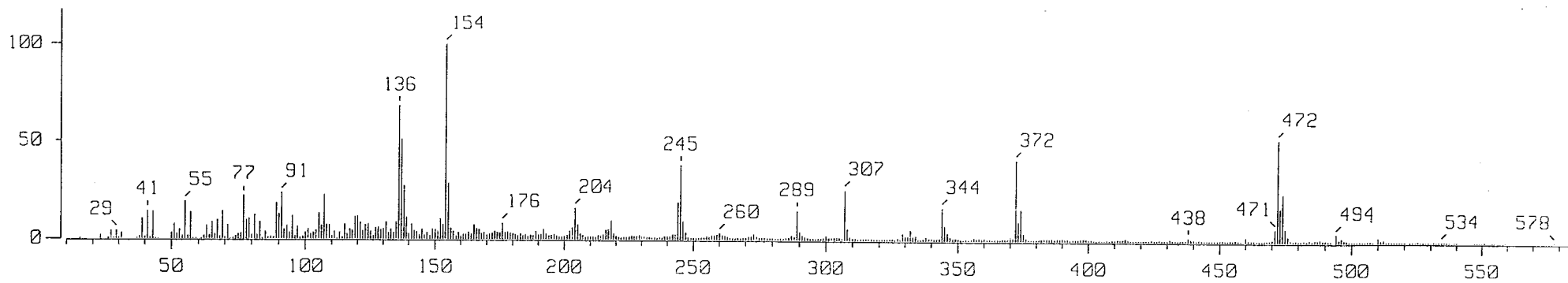
### Ek 24. Bileşik S-4'e ait Kütle Spektrumu



[ Mass Spectrum ]

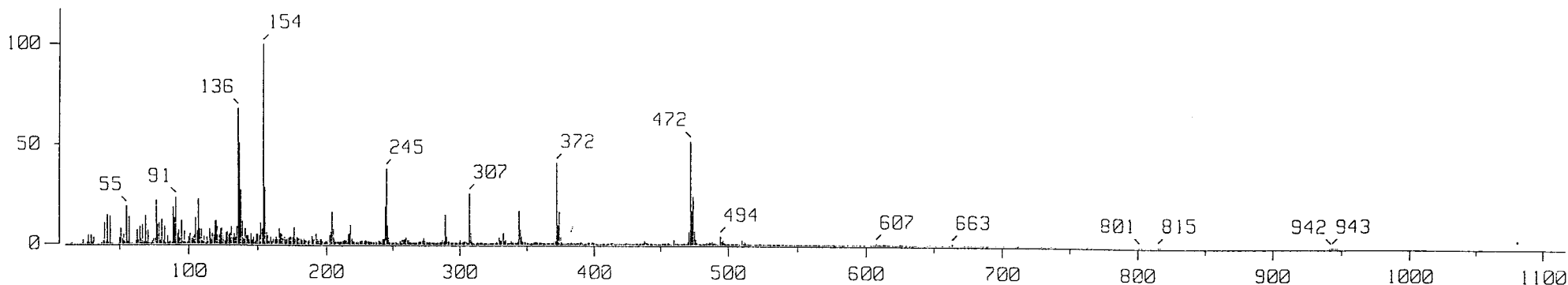
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 13.41 Spec. Type : Regular  
165642

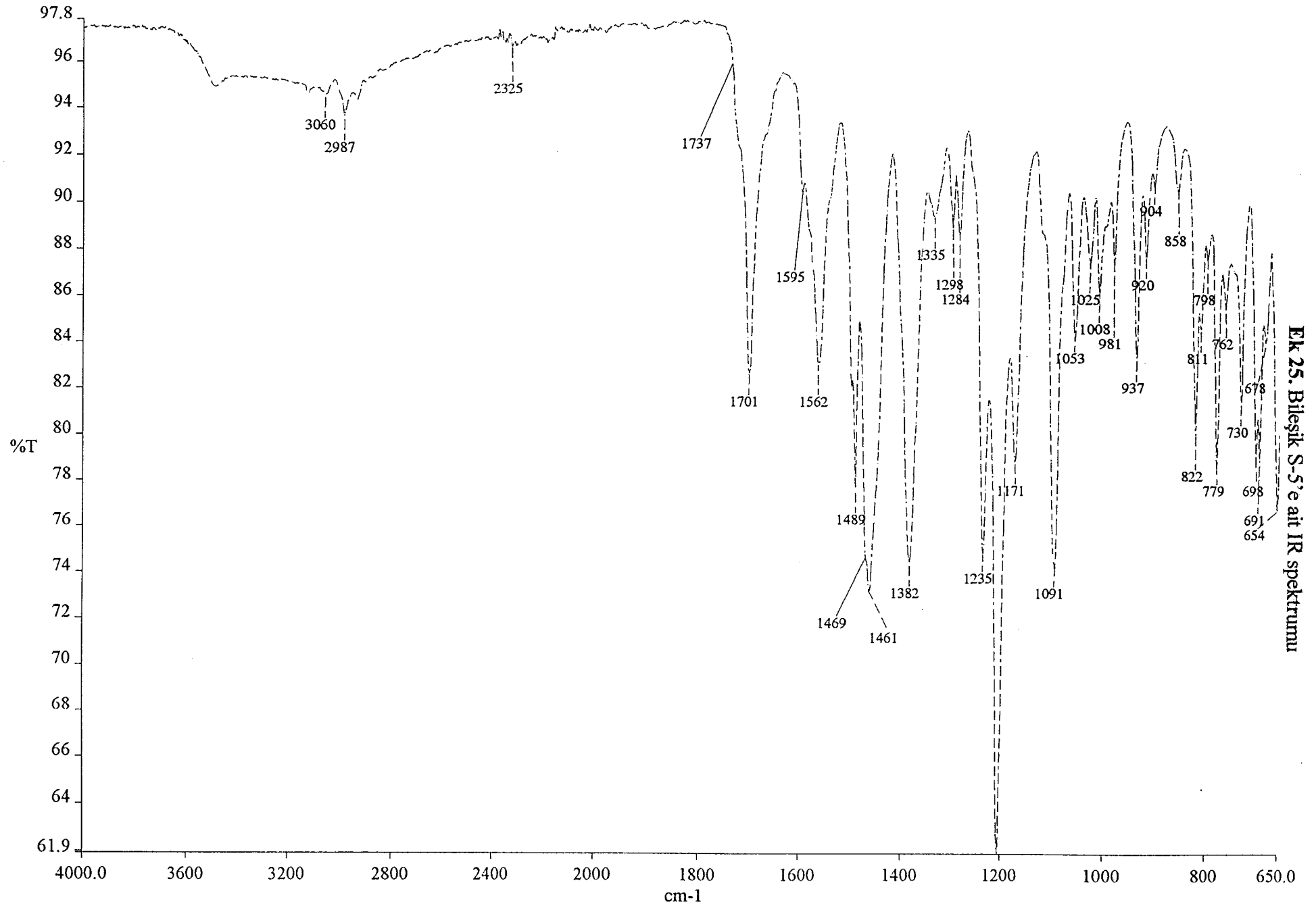
172



[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 13.41 Spec. Type : Regular  
164747





Ek 25. Bileşik S-5'e ait IR spektrumu

c:\pel\_data\spectra\chevalet\zgu105.sp



J1230S.111  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17: 40

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

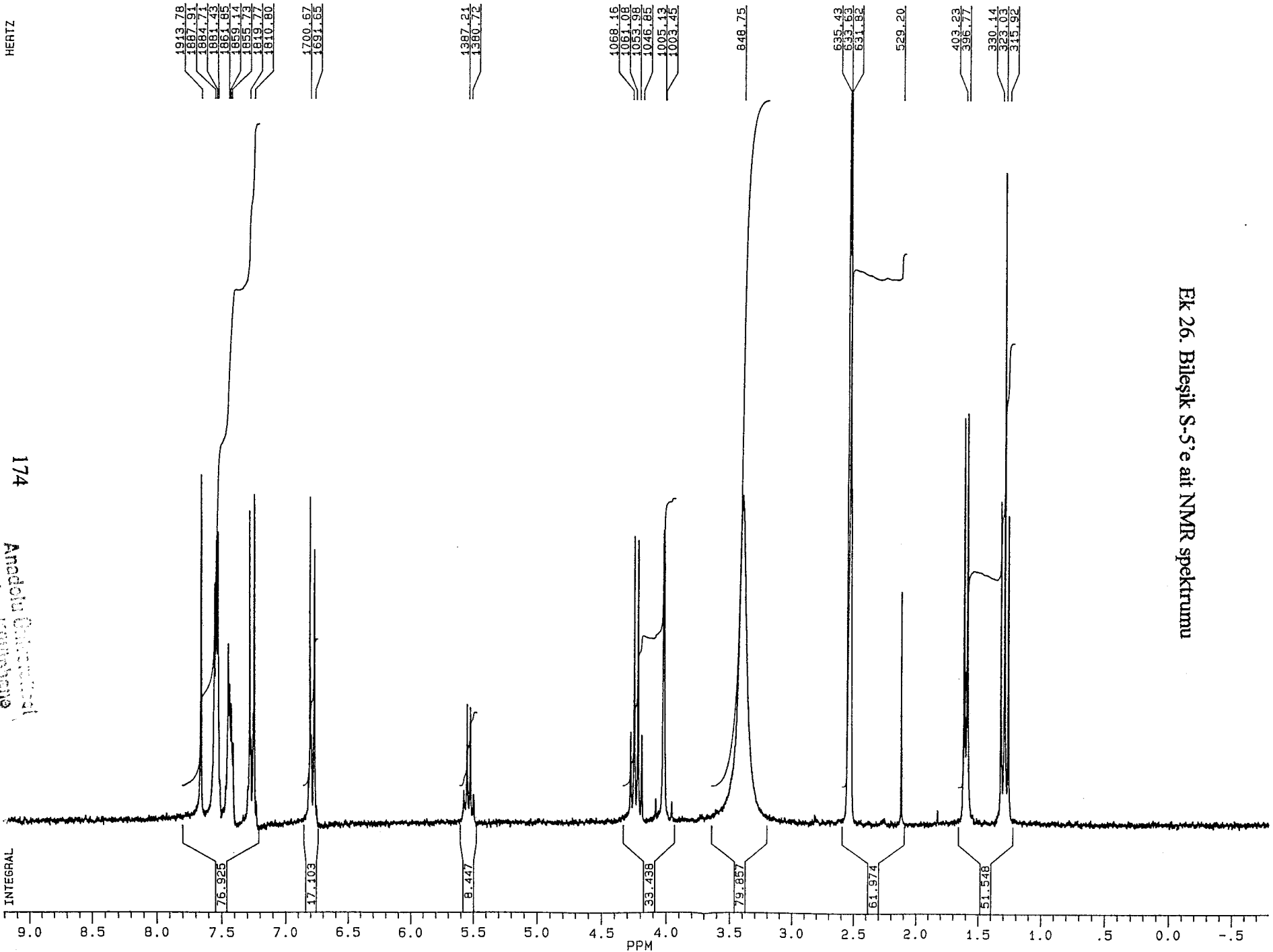
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L PD

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4030.36

D1 1.0000000  
PO 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

Ek 26. Bileşik S-5'e ait NMR spektrumu

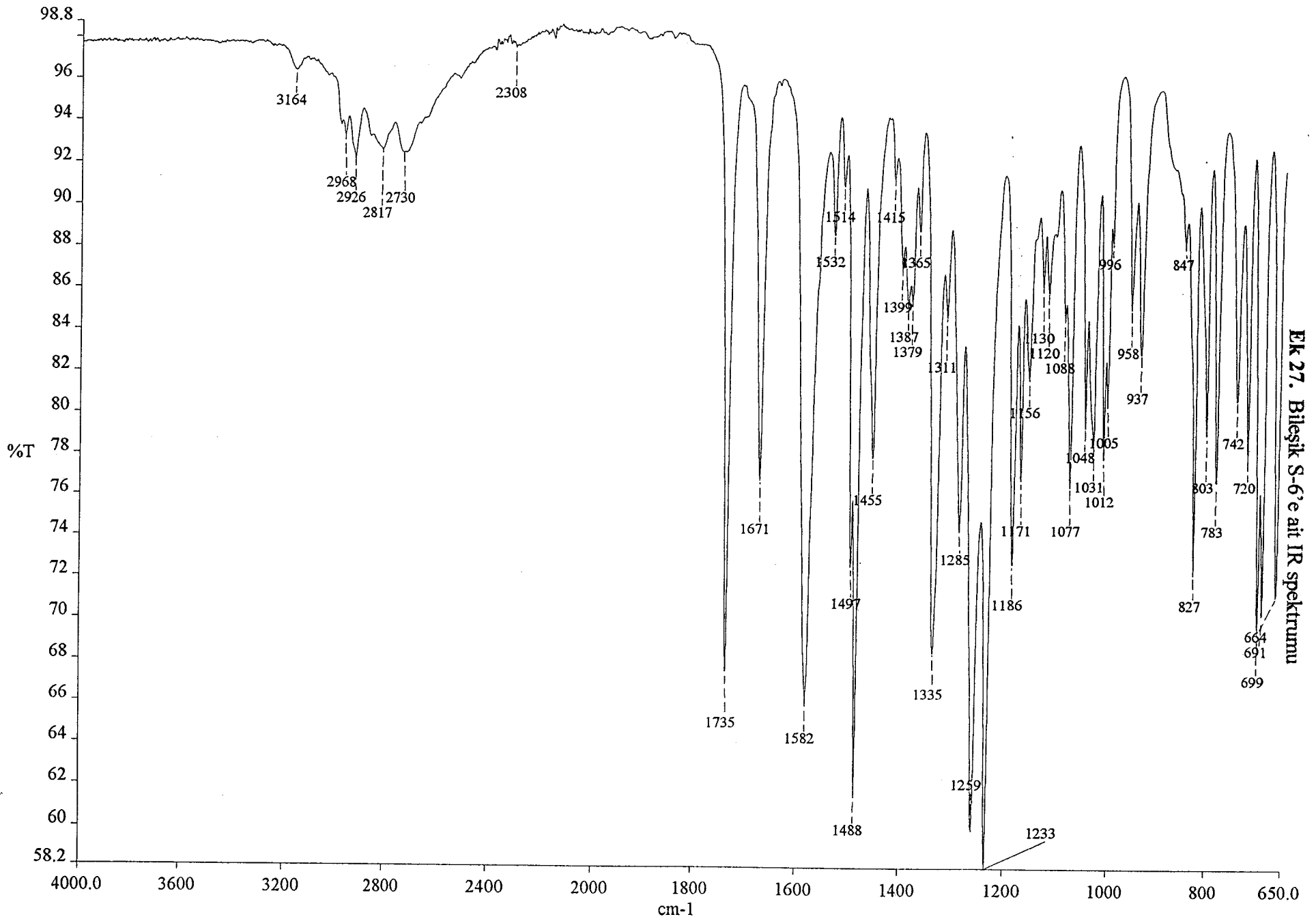


HERTZ

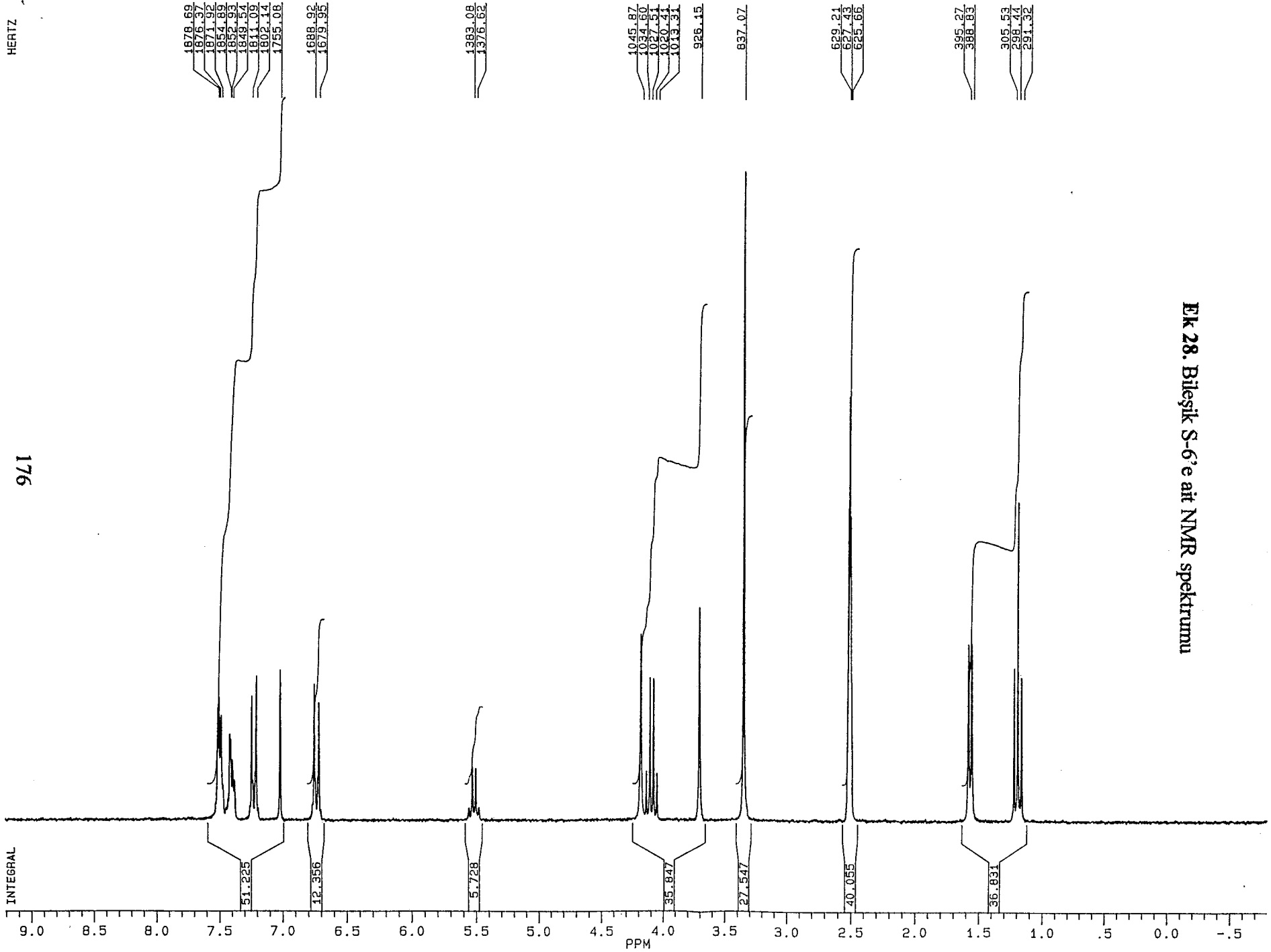
174

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphanesi





Ek 27. Bileşik S-6'e ait IR spektrumu



J1230S.112  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:50

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202F  
F2 -.798F  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4036.47

D1 1.000000  
PO 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**EK 28. Bileşik S-6'e ait NMR spektrumu**

3119.18



J1230S.112  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 17:50

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

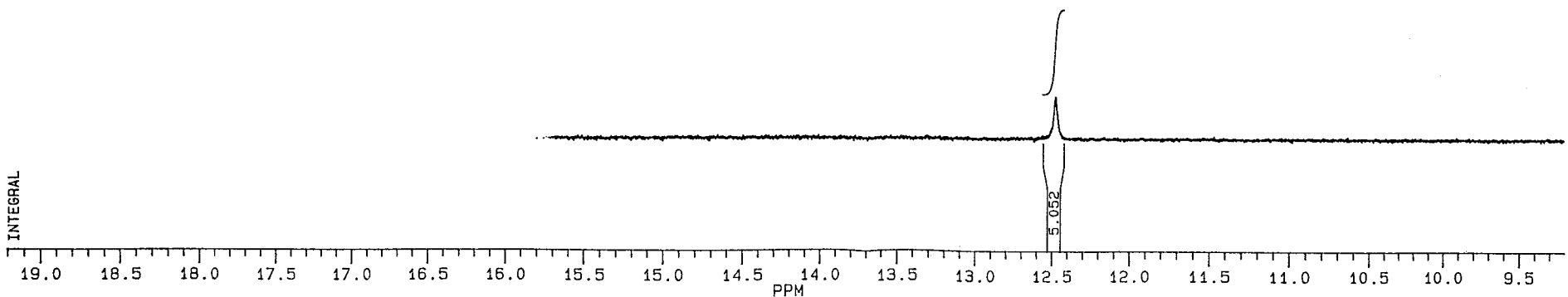
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 200  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4036.47

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**Ek 28. Bileşik S-6'e ait NMR spektrumu**

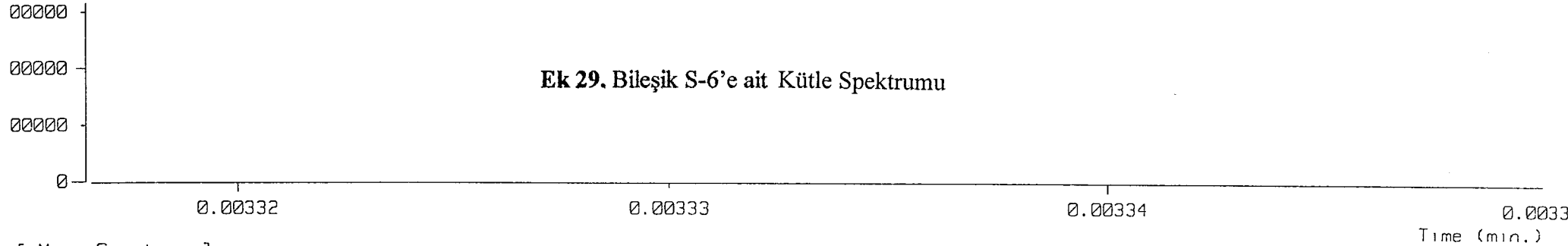


177

Sample: NBA  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

3159888

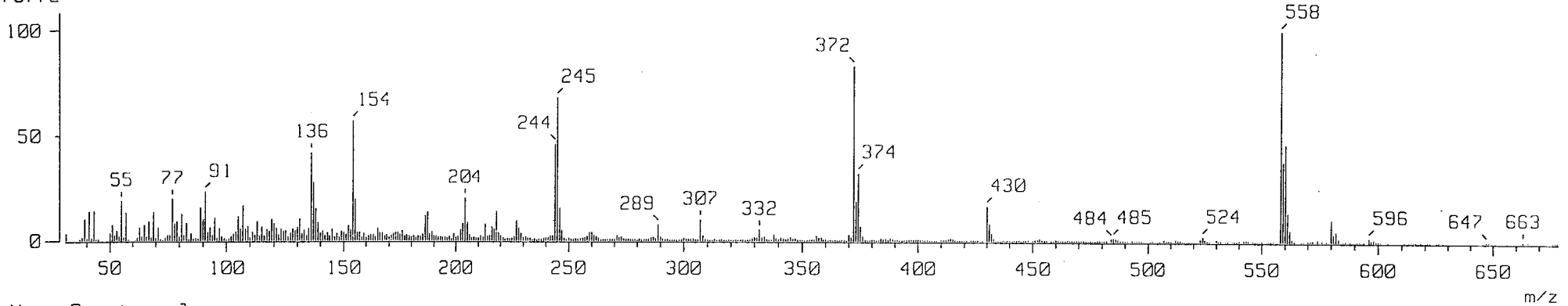


[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 15.49 Spec. Type : Regular

175772

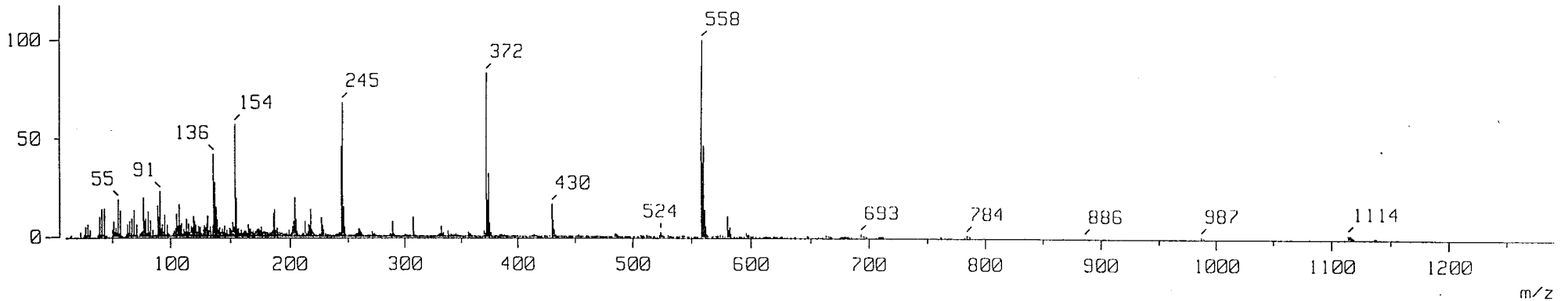
178

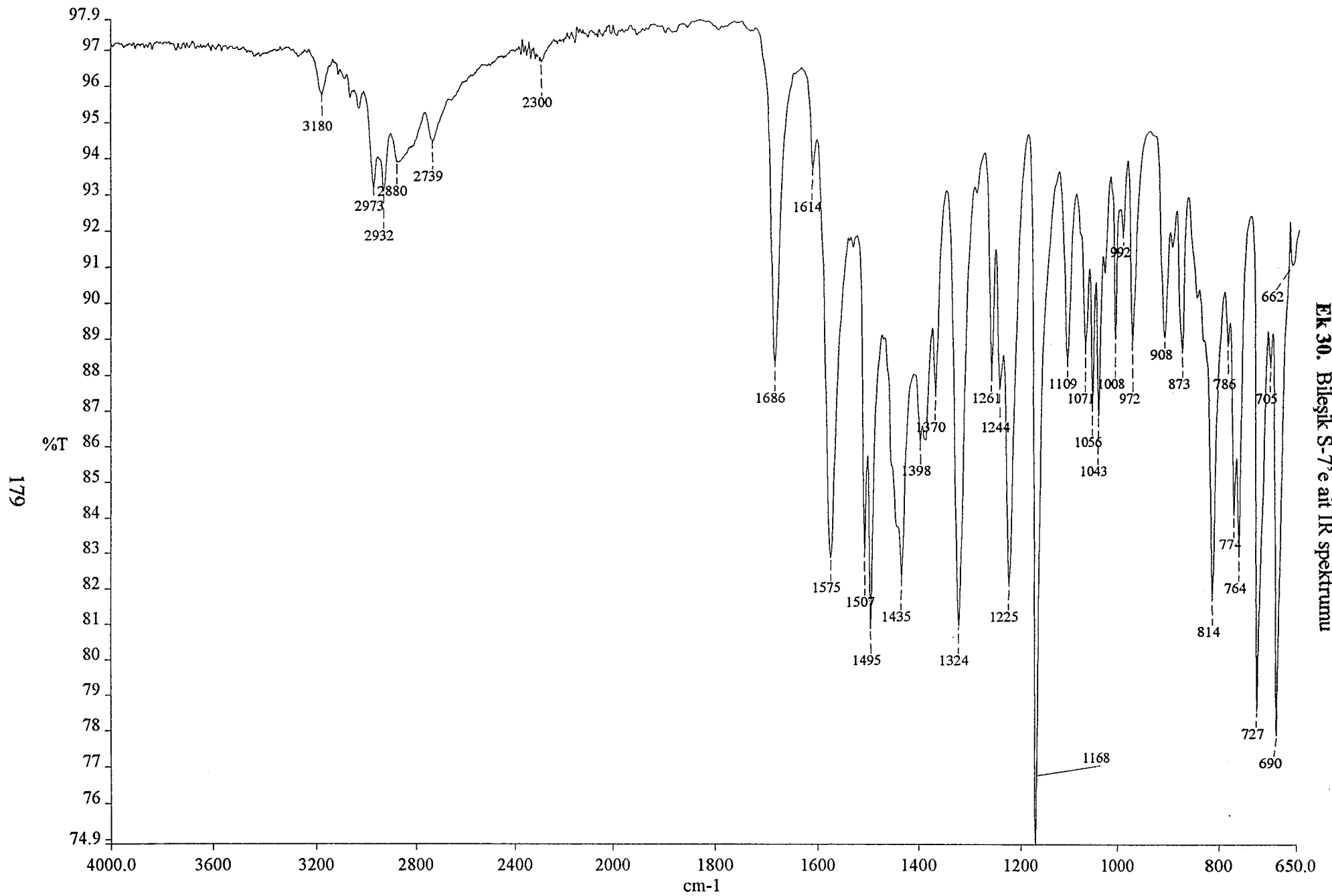


[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 15.49 Spec. Type : Regular

191396





Ek 30. Bileşik S-7'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

180

HERTZ

1886.79  
1884.71  
1880.42  
1876.93  
1856.43  
1854.56  
1851.16  
1846.70  
1818.16  
1814.59  
1752.12  
1743.62

1653.28  
1643.75

1363.19  
1356.72

1057.92

841.21

631.99  
630.23  
628.47

548.66  
525.88

391.26  
384.80

23.656

5.205

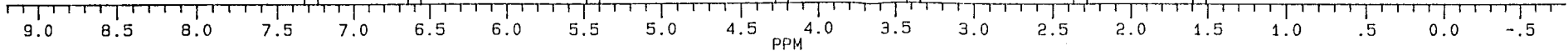
2.462

4.798

20.975

25.892

7.607



PPM



J1230S.113  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:00

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4033.72

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**EK 31. Bileşik S-7'e ait NMR spektrumu**



J1230S.113  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:00

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

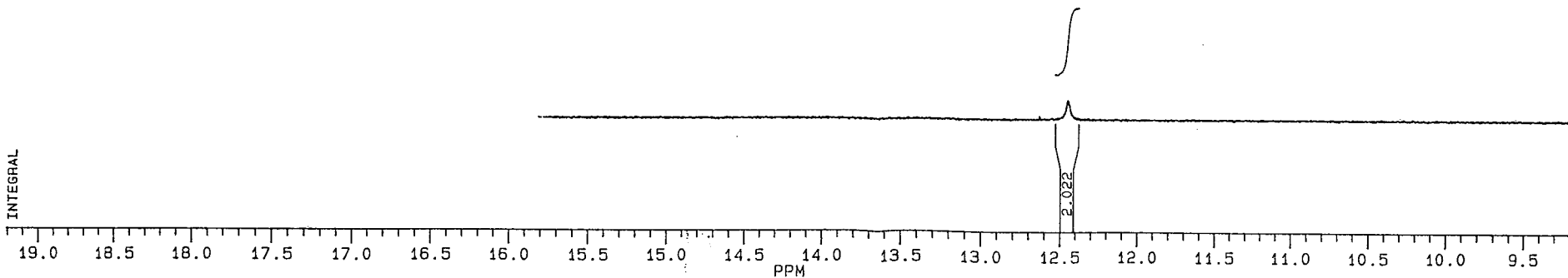
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4033.72

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

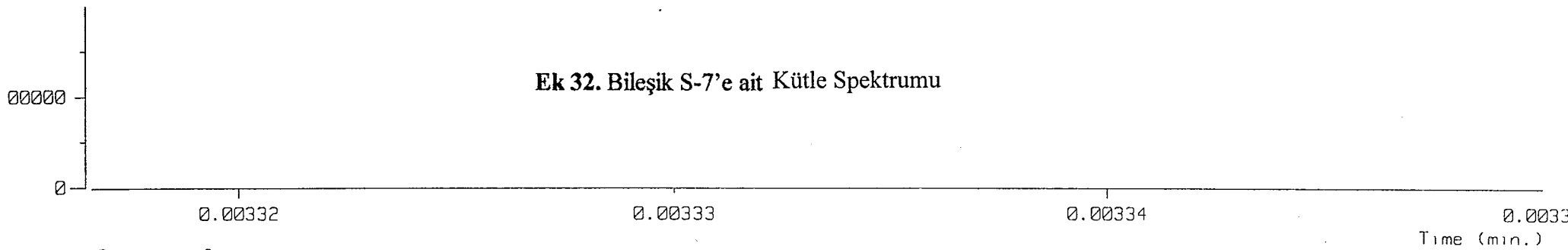
**EK 31. Bileşik S-7'e ait NMR spektrumu**



Sample: NBA  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct  
3992800

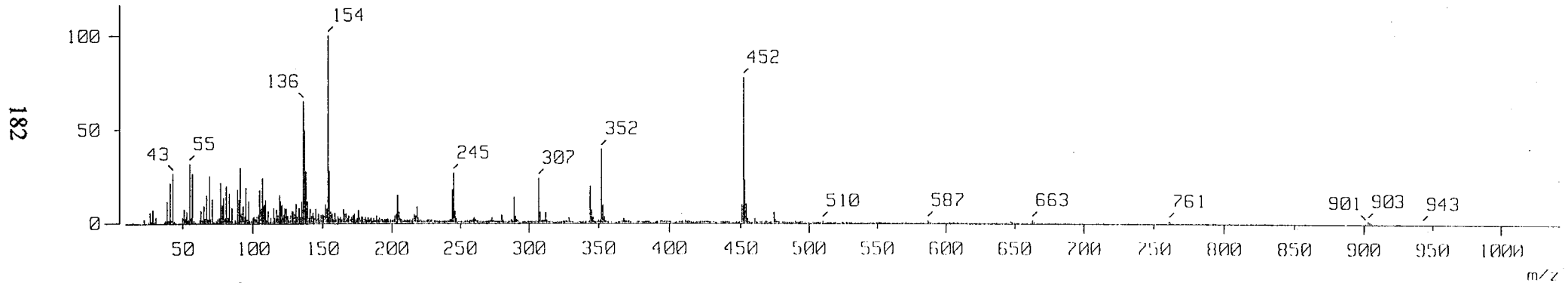
Ion Mode : FAB+

### Ek 32. Bileşik S-7'e ait Kütle Spektrumu



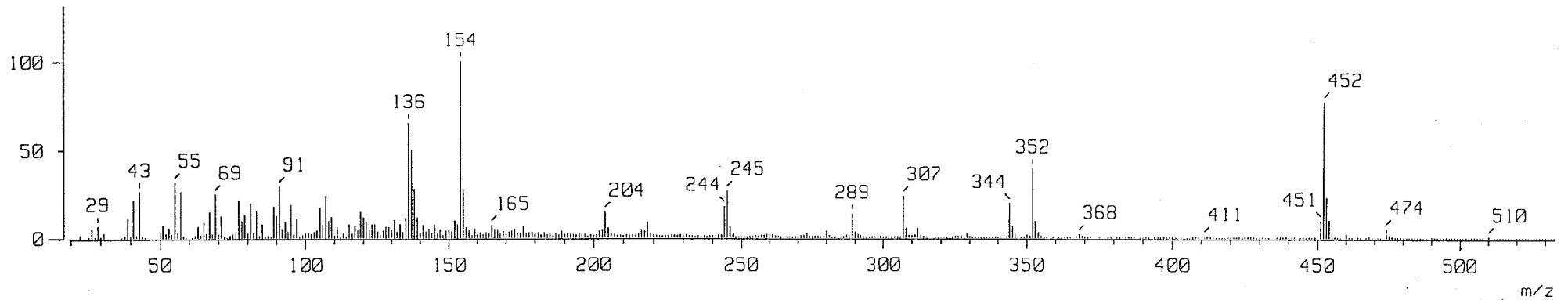
[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 19.85 Spec. Type : Regular  
242553

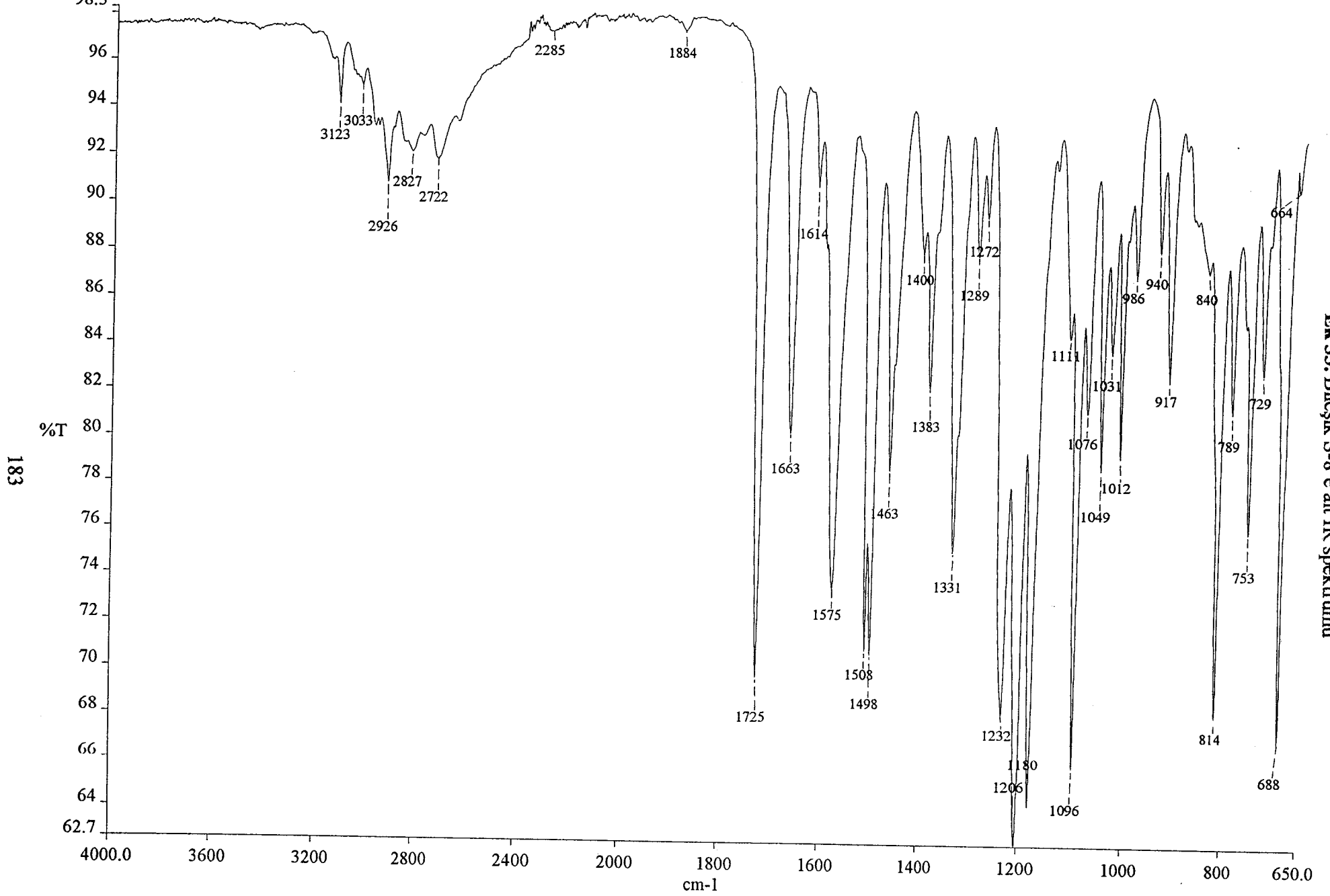


[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 19.85 Spec. Type : Regular  
275190







Ek 33. Bileşik S-8'e ait IR spektrumu

c:\pel\_data\spectra\chevalet\zgu108.sp



J1230S.114  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:10

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

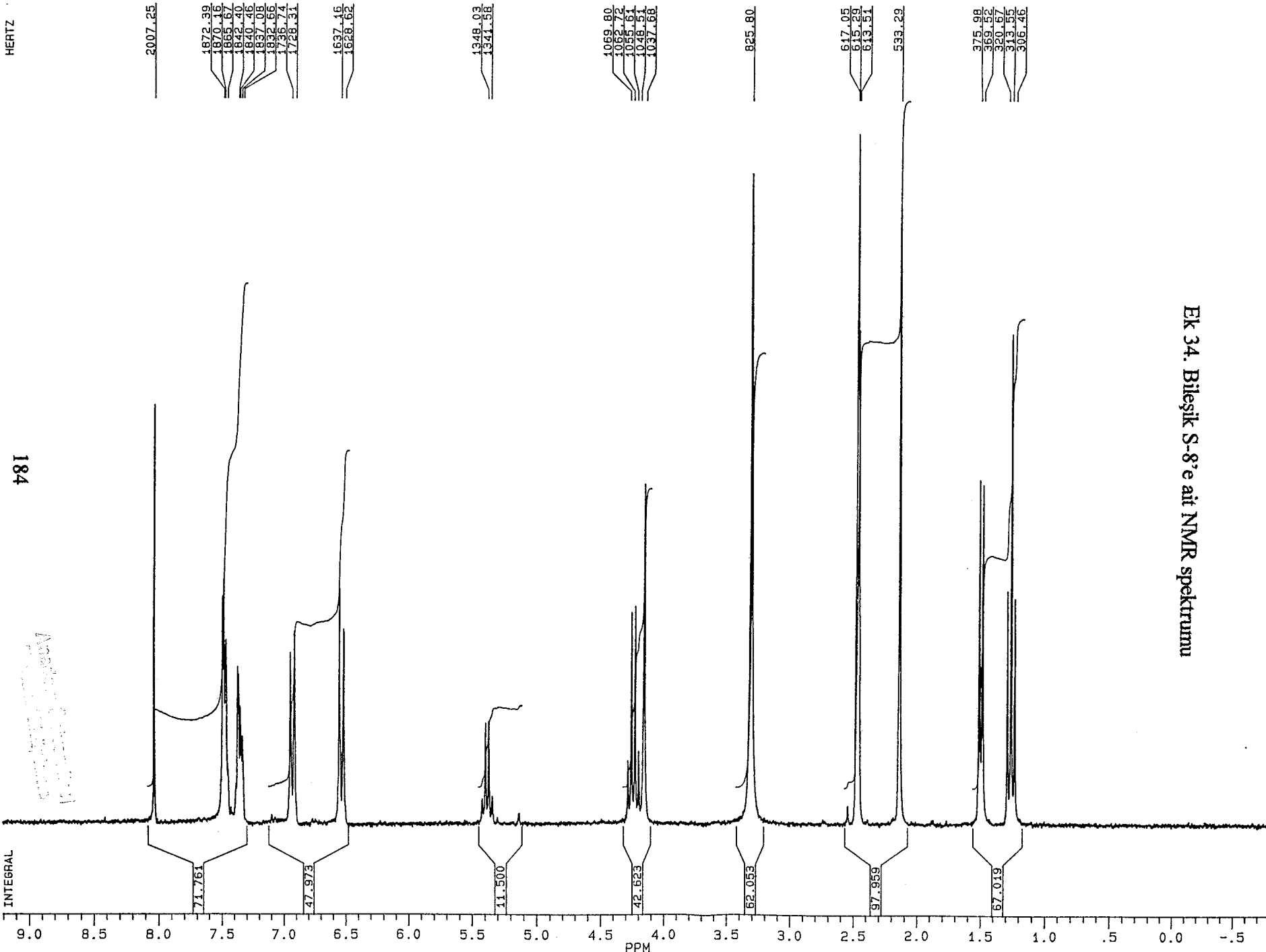
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 -9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4048.68

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

Ek 34. Bileşik S-8'e ait NMR spektrumu



184

Amorfo S-8 (1)



J1230S.114  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:10

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

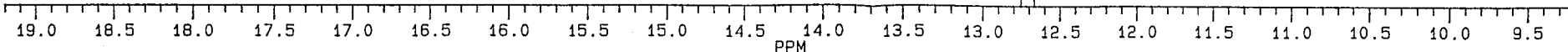
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4048.68

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**EK 34. Bileşik S-8'e ait NMR spektrumu**

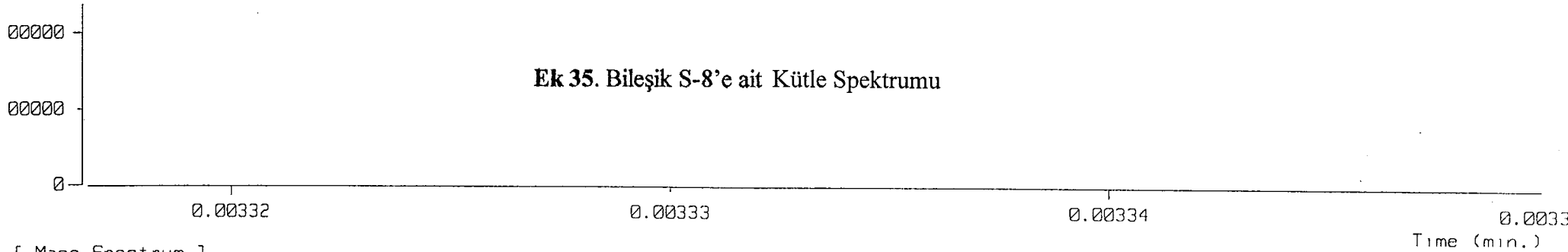
INTEGRAL



Sample: NBM  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

2373494

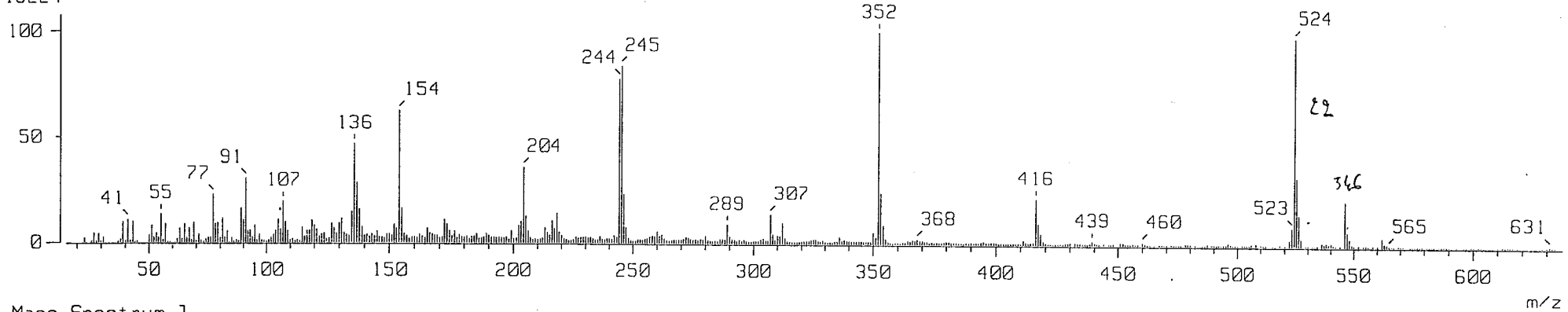


[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 10.47 Spec. Type : Regular

118224

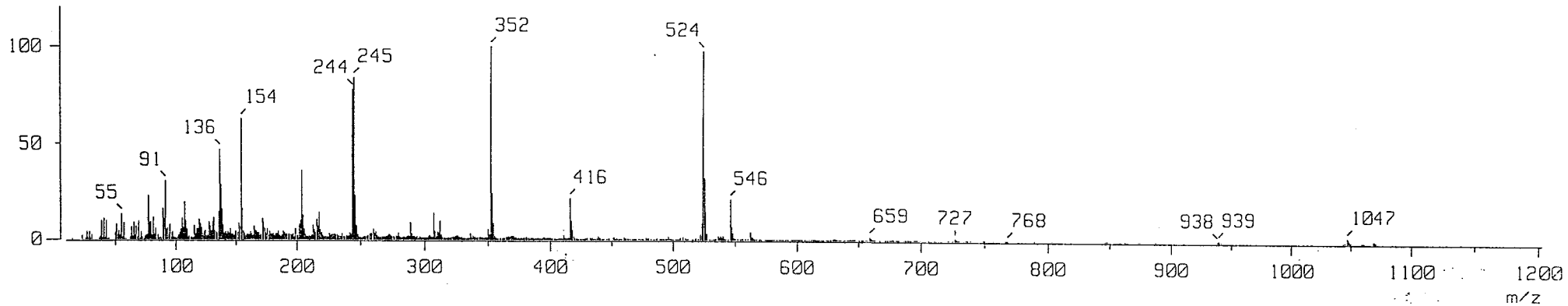
186



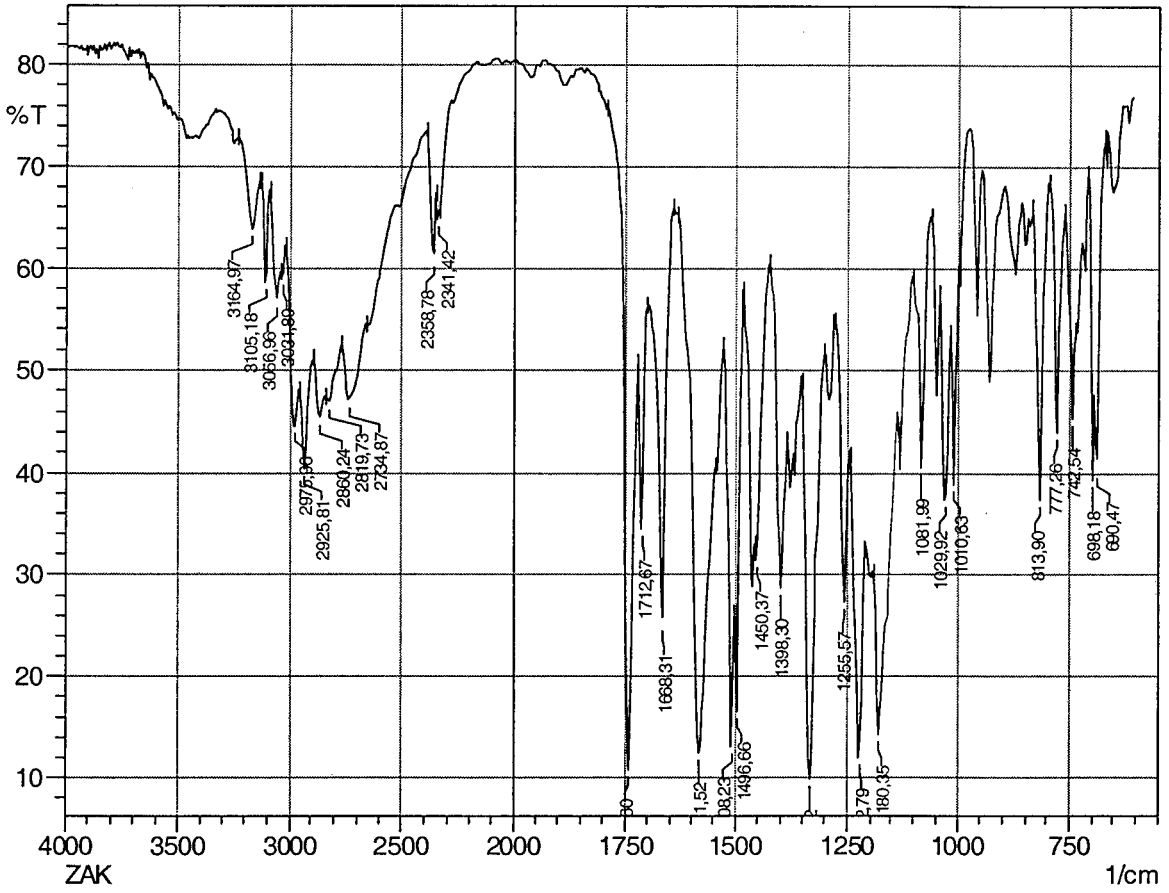
[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 10.47 Spec. Type : Regular

132272

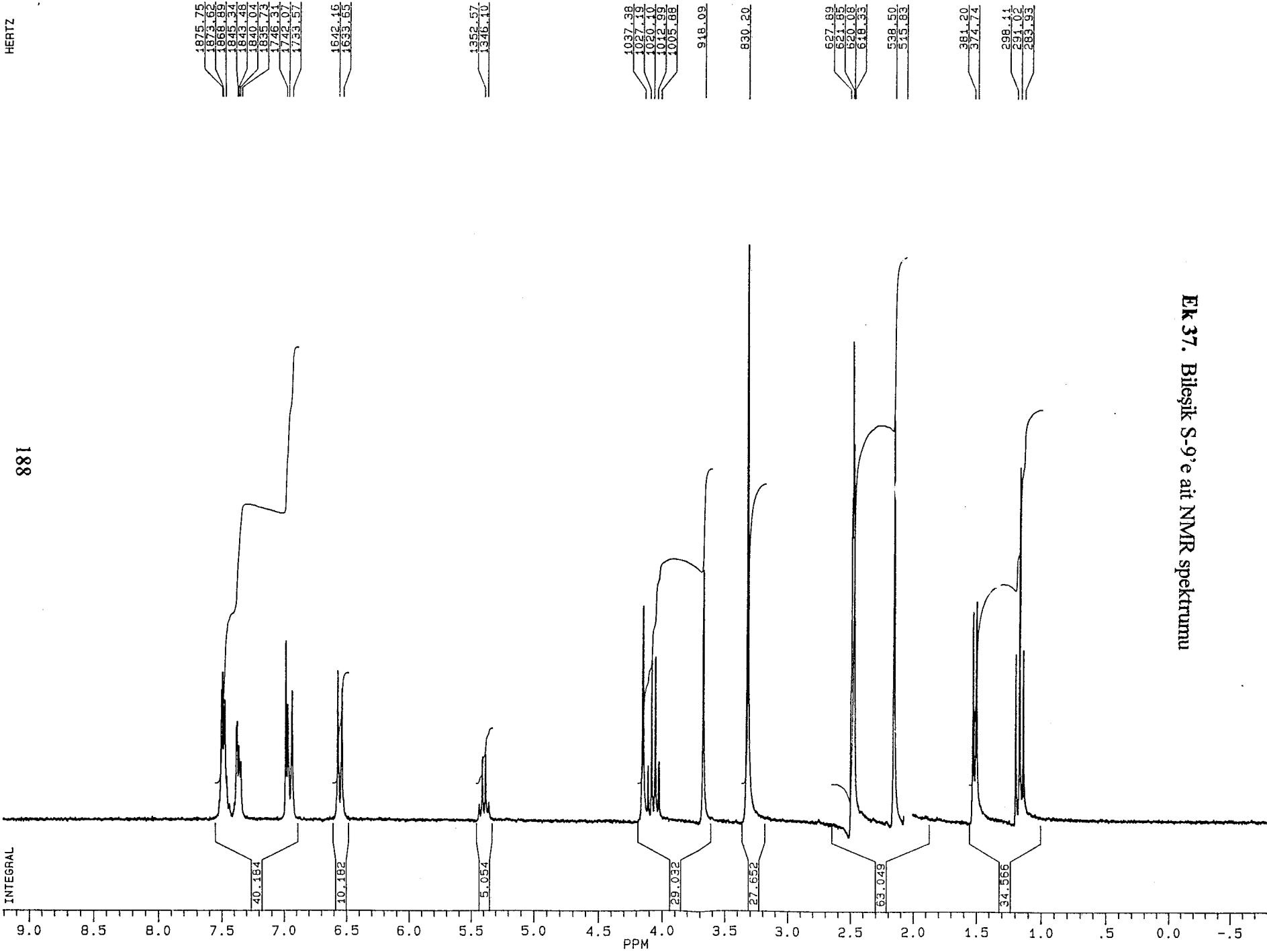


Ek 36. Bileşik S-9'e ait IR spektrumu



INTEGRAL

188



Z60109/DMS006

HERTZ



J1230S.115  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 18:19

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

PW 0.0  
 RD 0.0  
 AG 3.277  
 RG 160  
 NS 64  
 TE 297

FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L PO

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202P  
 F2 1.798P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4043.79

D1 1.0000000  
 PO 1.60  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

EK 37. Bileşik S-9'e ait NMR spektrumu



J1230S.115  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:19

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201F  
F2 9.202F  
HZ/CM 71.465  
PPM/CM .286  
SR 4043.79

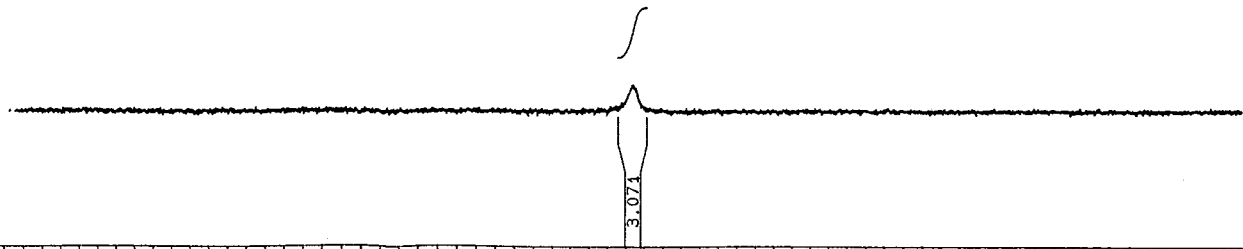
D1 1.000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**Ek 37. Bileşik S-9'e ait NMR spektrumu**

INTEGRAL

19.0 18.5 18.0 17.5 17.0 16.5 16.0 15.5 15.0 14.5 14.0 13.5 13.0 12.5 12.0 11.5 11.0 10.5 10.0 9.5

PPM



Sample: NBH  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

4051538

00000

00000

0

0.00332

0.00333

0.00334

0.00335

### Ek 38. Bileşik S-9'e ait Kütle Spektrumu

[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

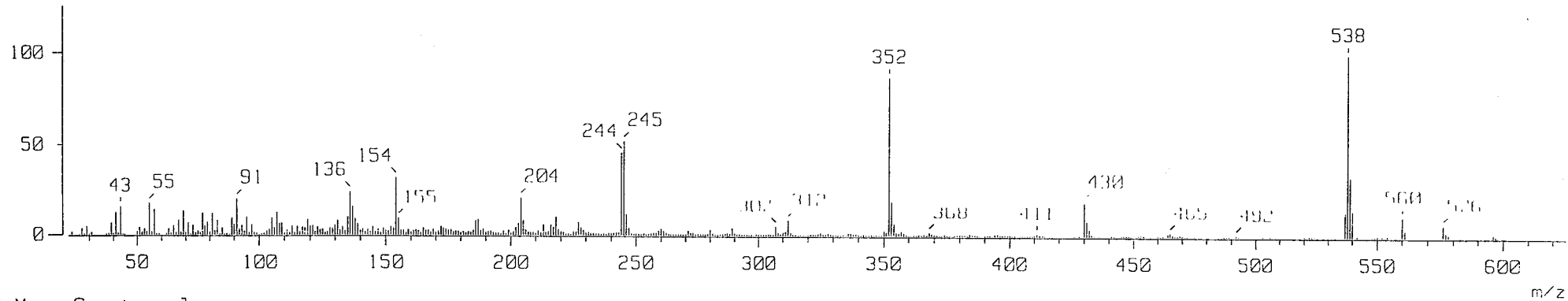
Int. : 24.33

Spec. Type : Regular

320617

Time (min.)

190



[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

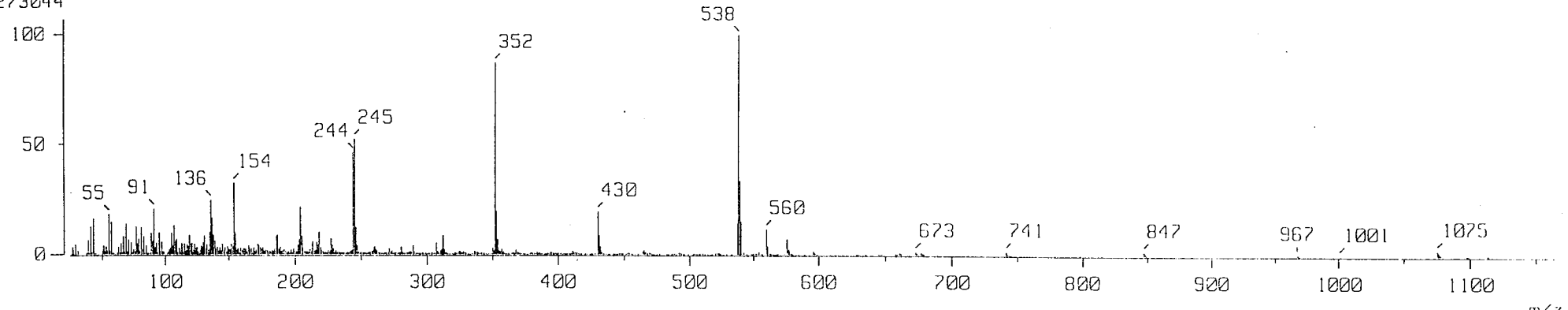
Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 24.33

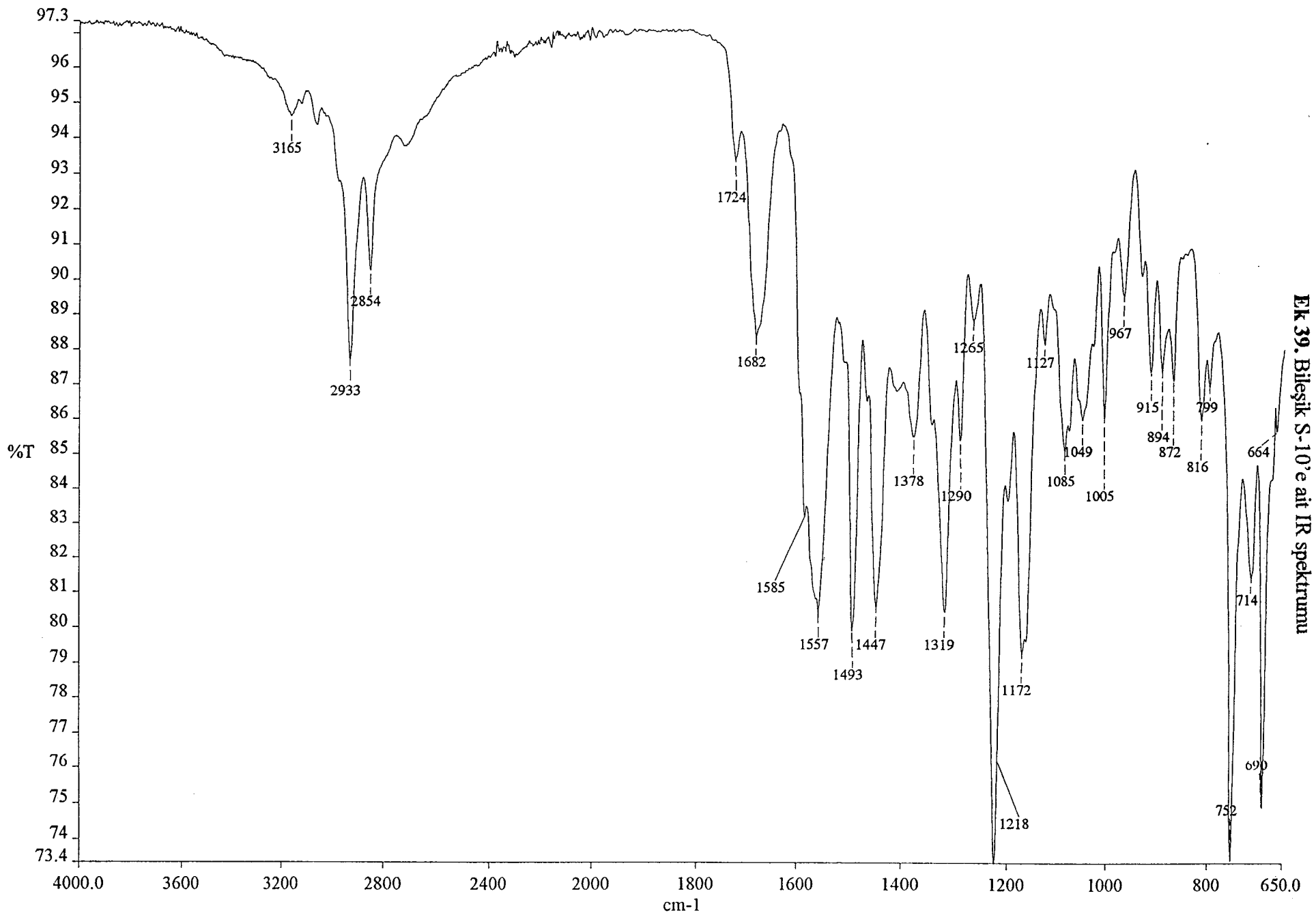
Spec. Type : Regular

273044



m/z

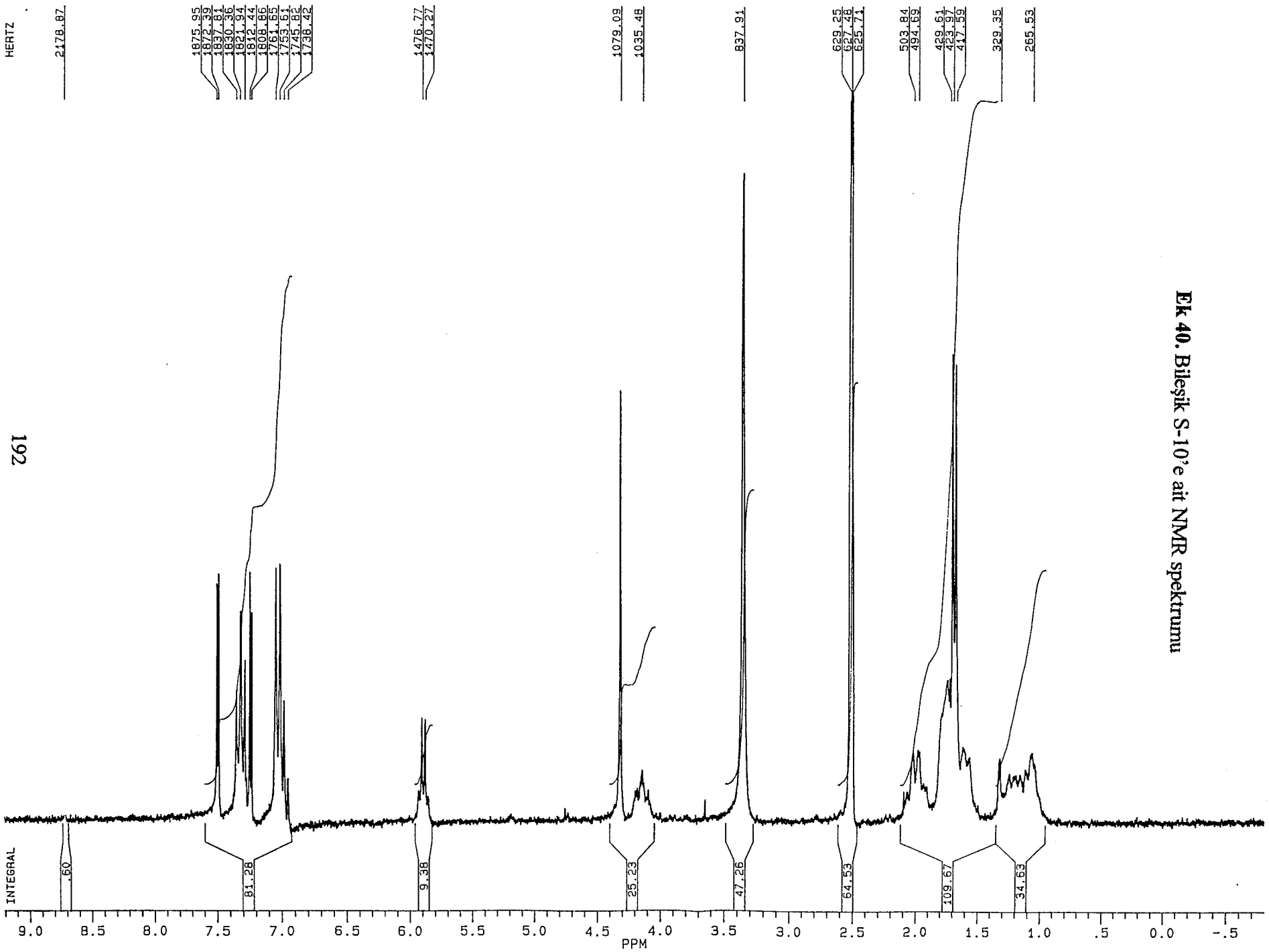




Ek 39. Bileşik S-10'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

192



J1230S.116  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 18:28

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 ID 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 160  
 NS 64  
 TE 297

FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202P  
 F2 -1.798P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4036.47

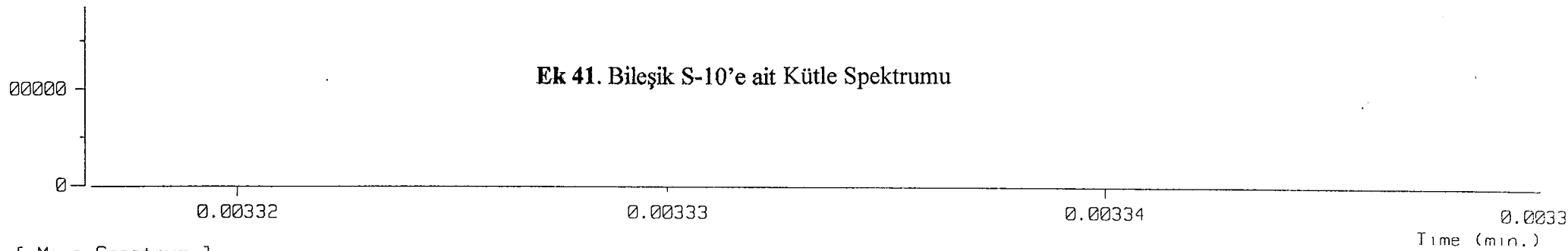
D1 1.000000  
 P0 1.60  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

**Ek 40. Bilesik S-10'e ait NMR spektrumu**

Sample: NBA  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct  
3731578

Ion Mode : FAB+

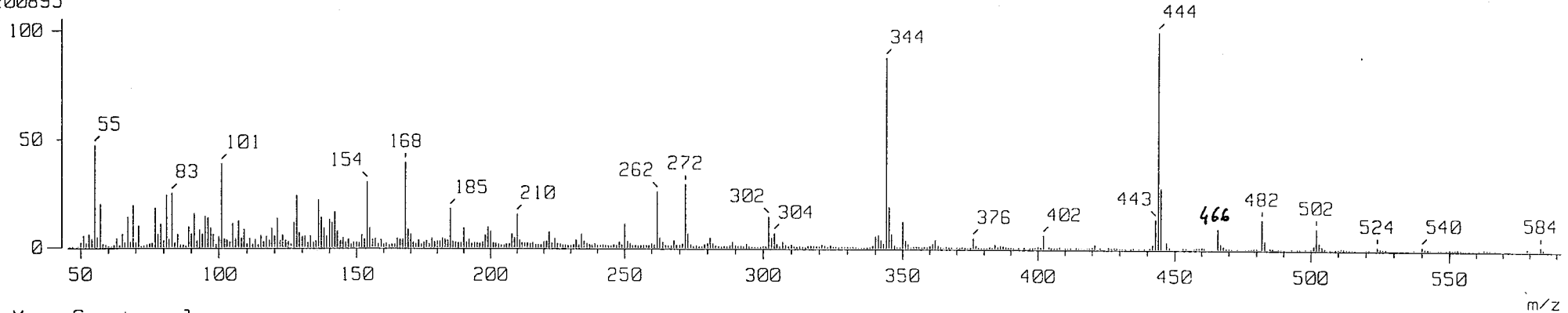
### Ek 41. Bileşik S-10'e ait Kütle Spektrumu



[ Mass Spectrum ]

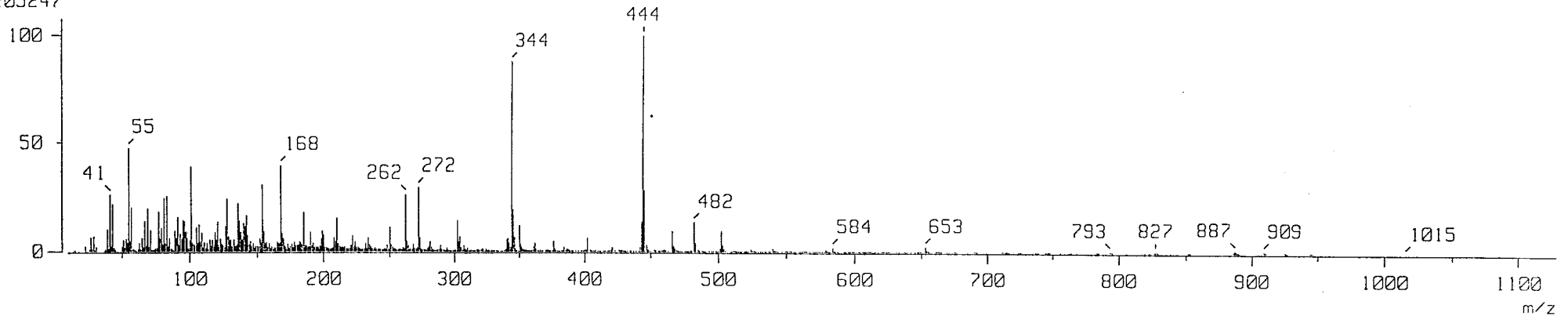
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 18.17 Spec. Type : Regular  
200895

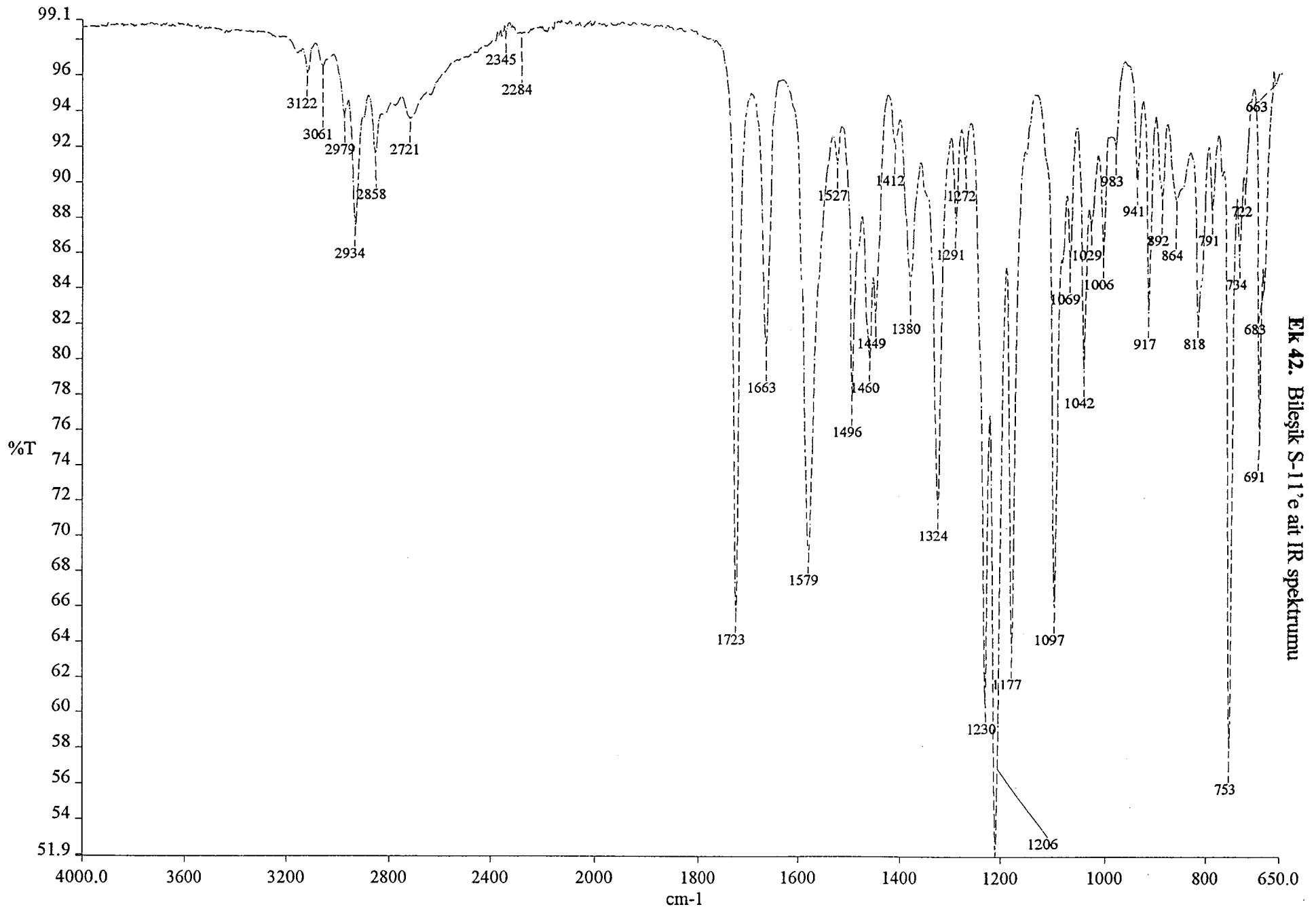
193



[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 18.17 Spec. Type : Regular  
205247

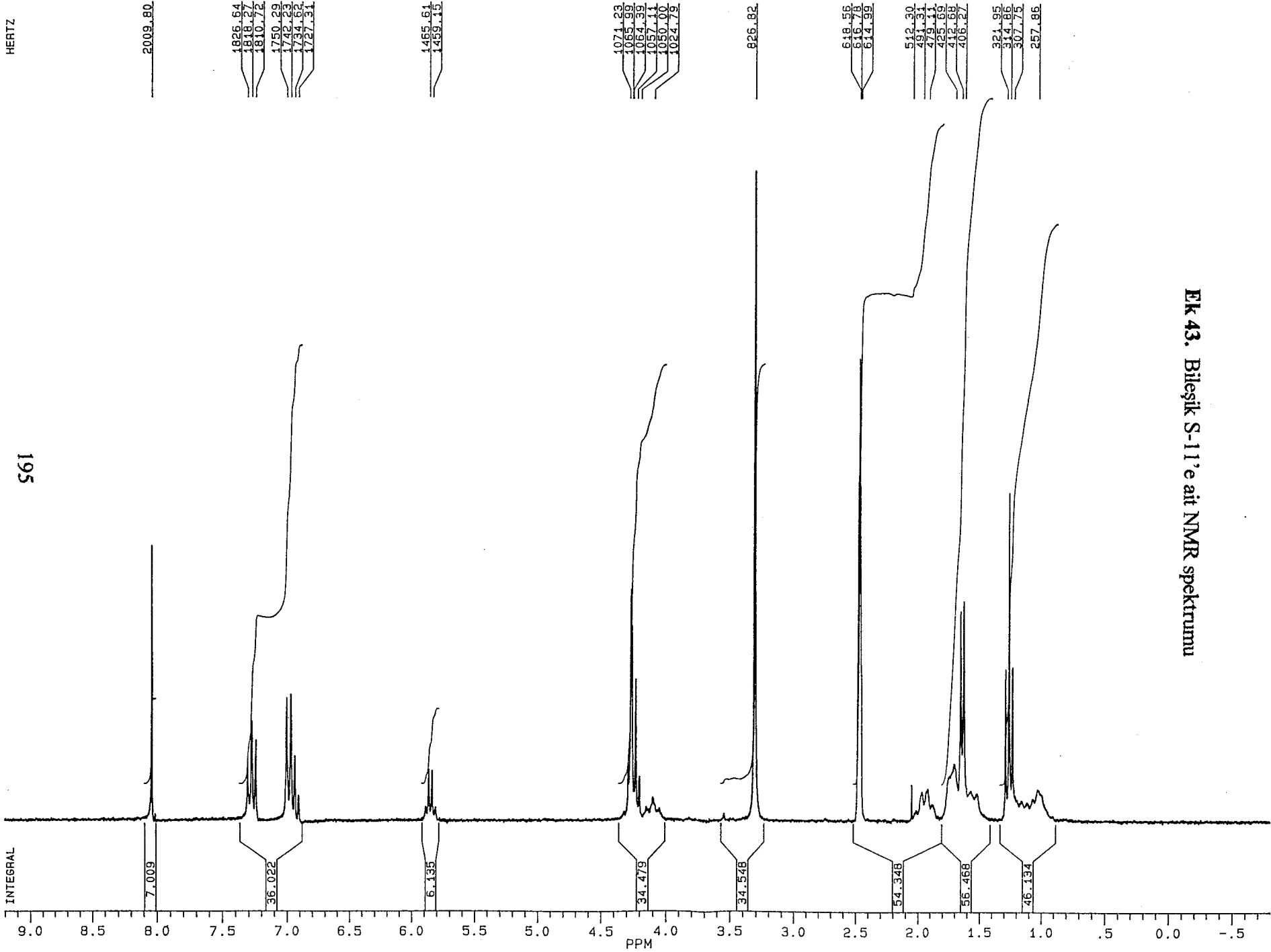




Elk 42. Bileşik S-11'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

195



J1230S.117  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:37

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 100  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4047.15

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**EK 43. Bileşik S-11'e ait NMR spektrumu**

00.1323



J1230S.117  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:37

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 100  
NS 64  
TE 297

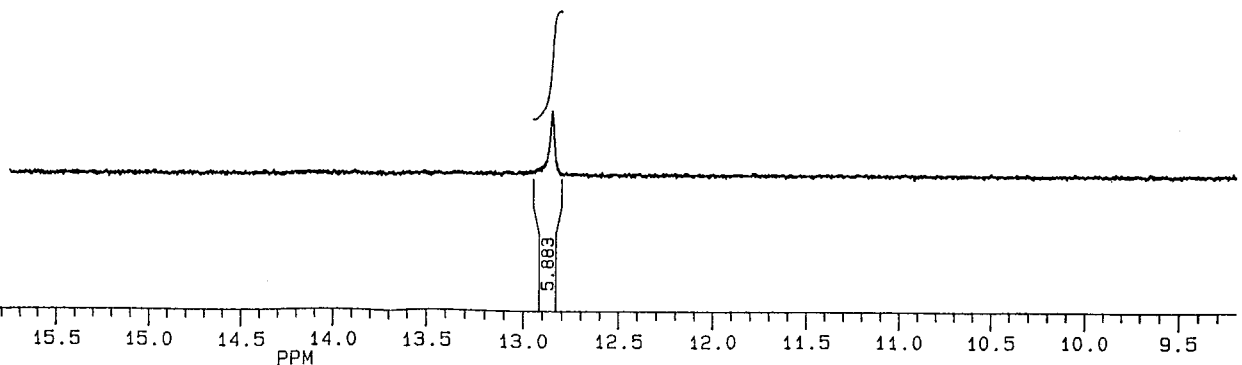
FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201F  
F2 9.202F

HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4047.15

D1 1.000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

EK 43. Bileşik S-11'e ait NMR spektrumu



196

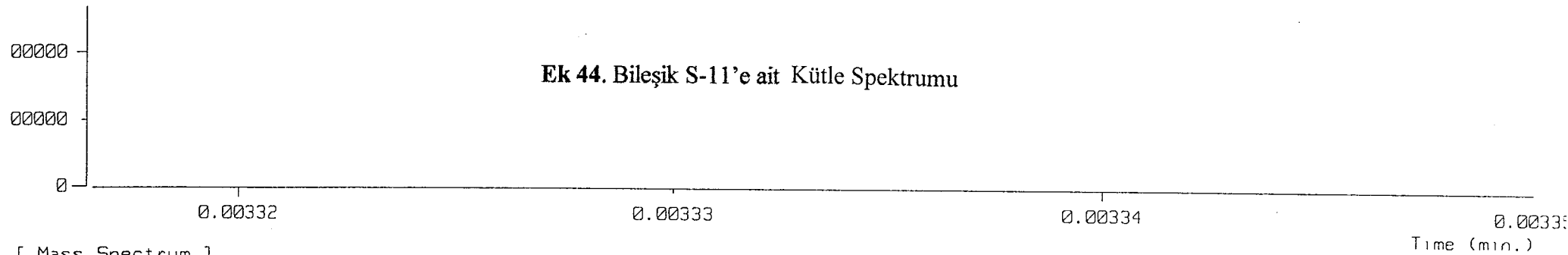
Anadolu Kimya  
Etilen Gliserol  
Etilen Gliserol

INTEGRAL

Sample: NBA  
Note: MR-SX102  
Inlet: Direct

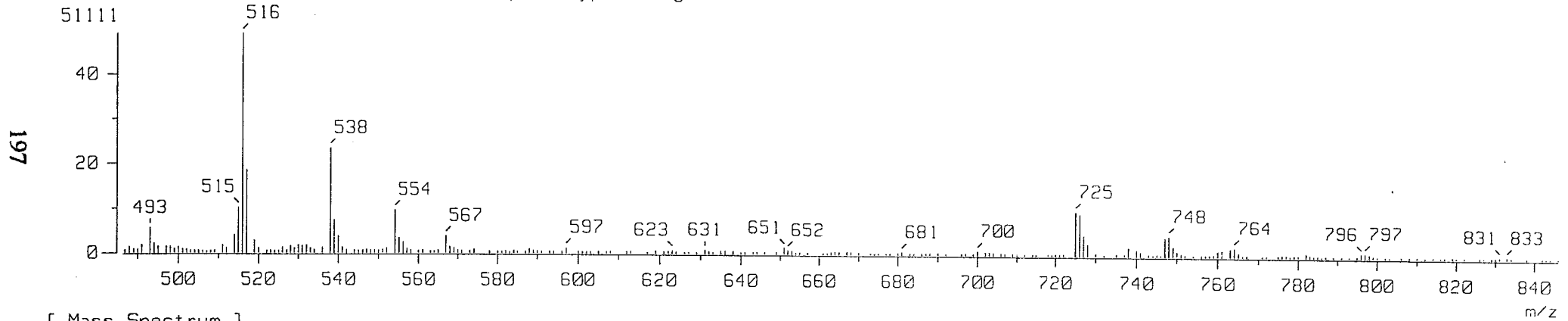
Ion Mode: FAB+

2675144



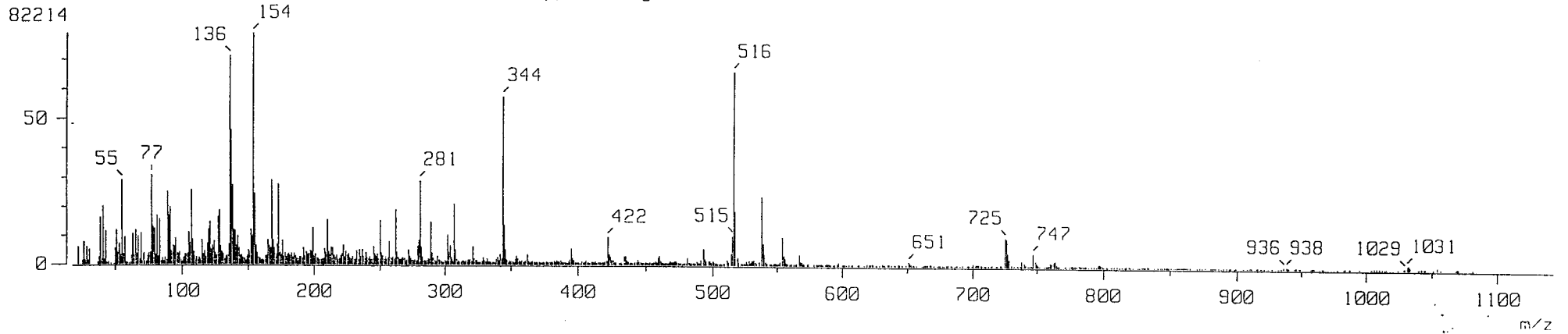
[ Mass Spectrum ]

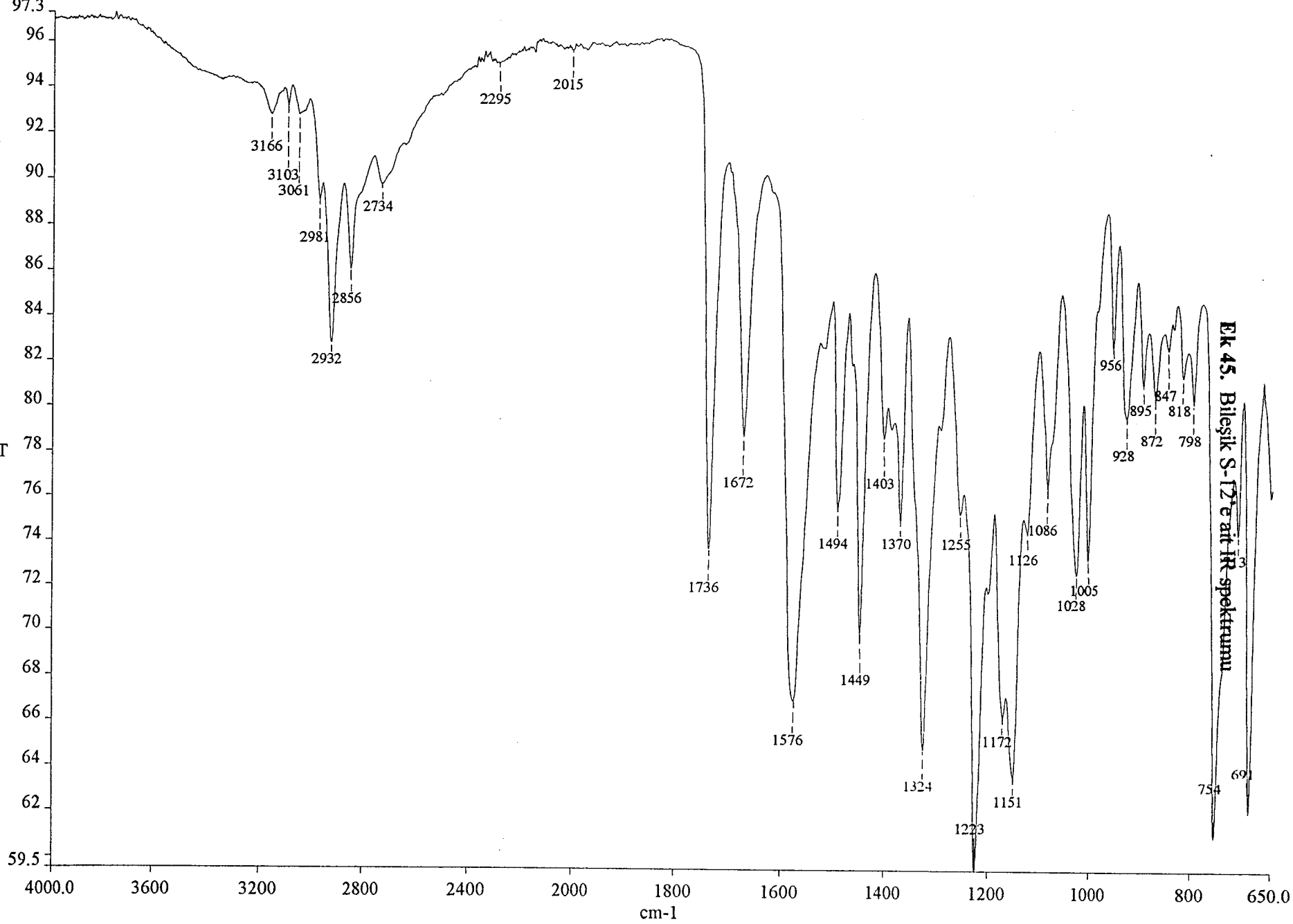
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 9.91 Spec. Type : Regular



[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 9.91 Spec. Type : Regular





Ek 45. Bileşik S-12'nin IR spektrumu

c:\pel\_data\spectra\chevalet\zgu112.sp





J1230S.118  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 18:46

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

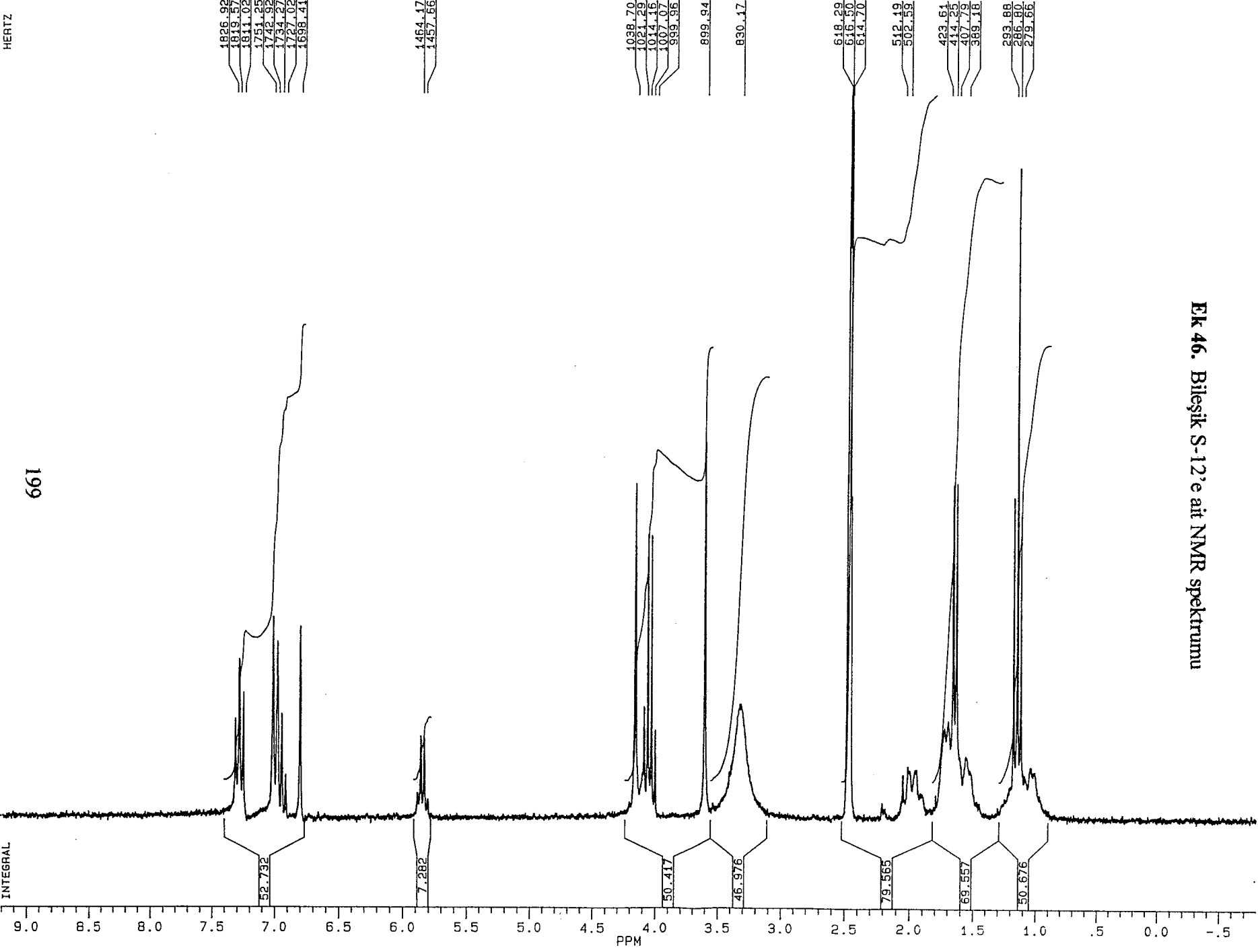
PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 160  
 NS 64  
 TE 297

FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202P  
 F2 -.798P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4047.45

D1 1.0000000  
 P0 1.60  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

**EK 46. Bileşik S-12'e ait NMR spektrumu**

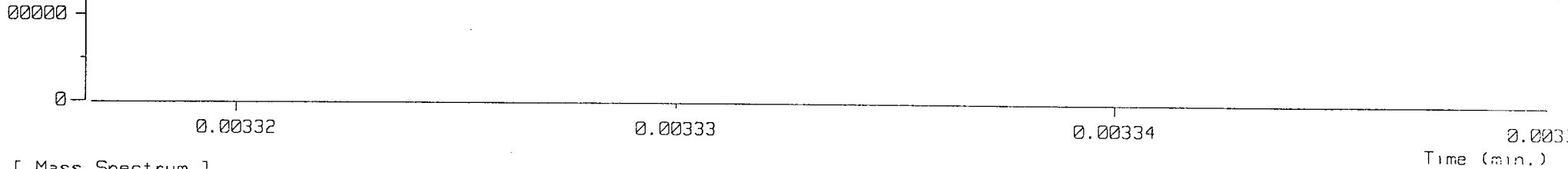


Sample: NBR  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

4171052  
000000

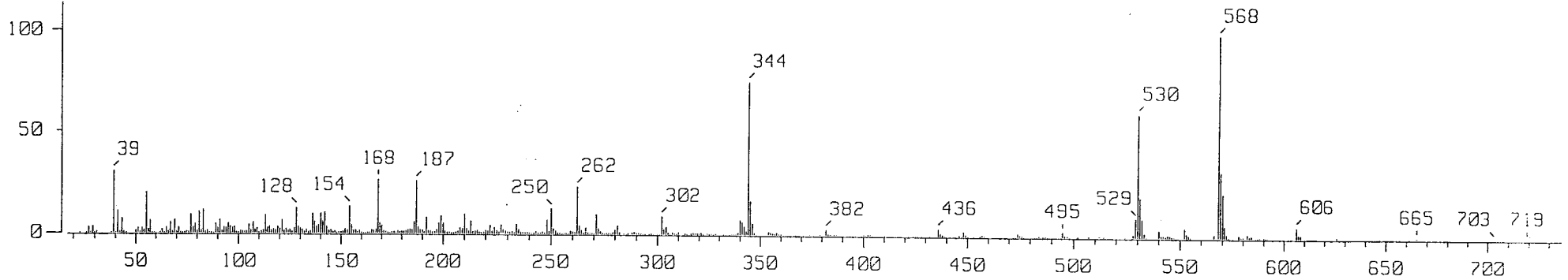
### Ek 47. Bileşik S-12'e ait Kütle Spektrumu



[ Mass Spectrum ]

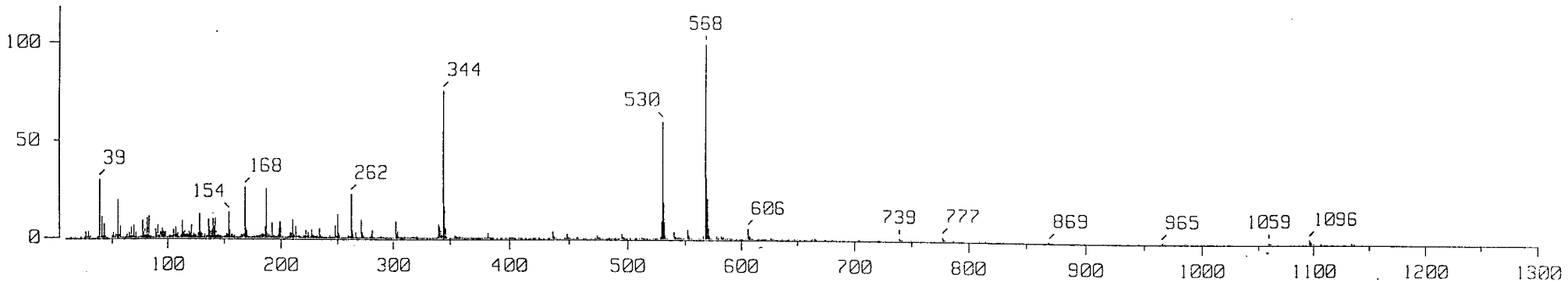
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 30.05 Spec. Type : Regular  
357206

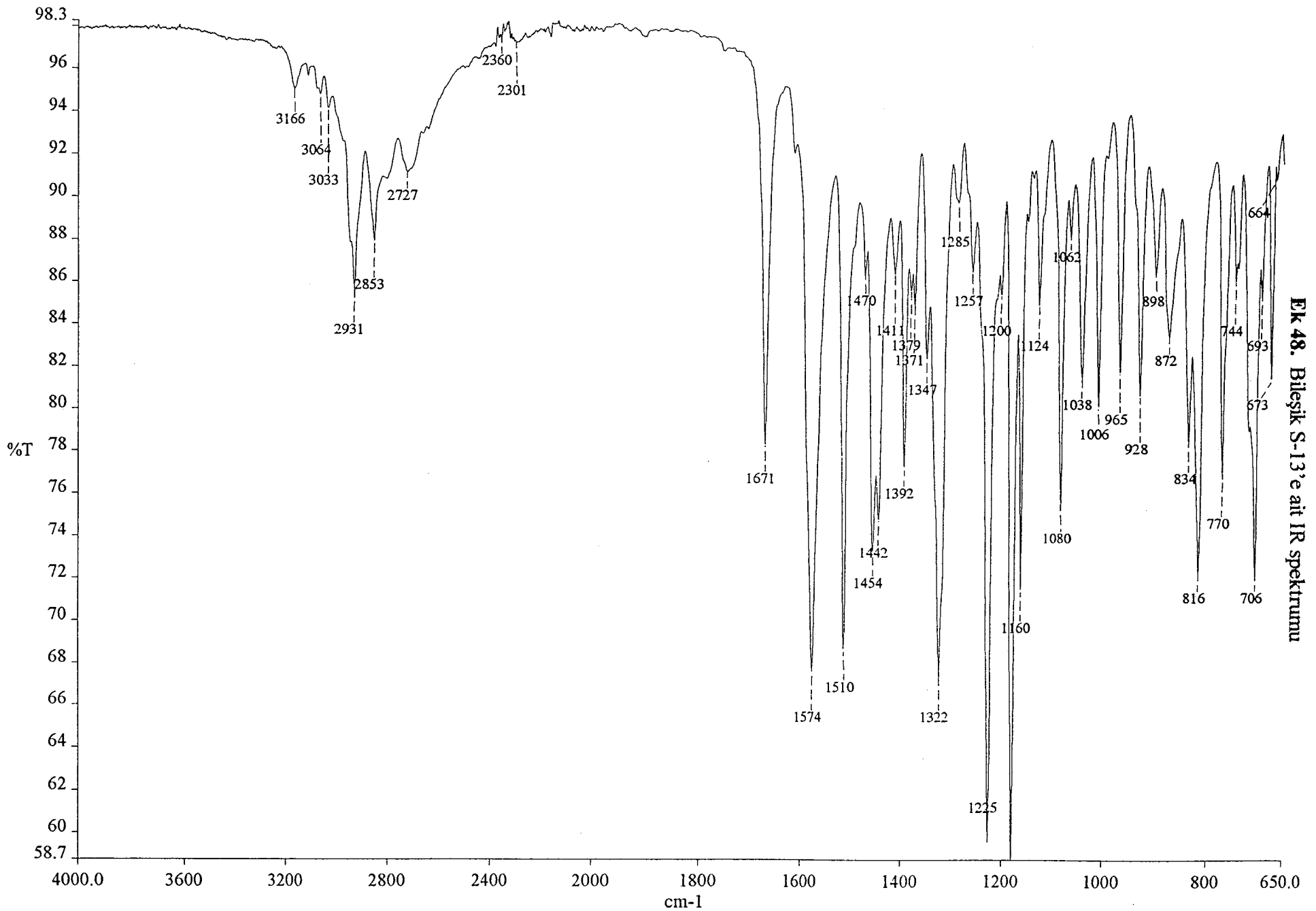
200



[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 30.05 Spec. Type : Regular  
373261





Ek 48. Bileşik S-13'e ait IR spektrumu

1869.07  
1865.53  
1805.47  
1801.94  
1773.76  
1765.37  
1725.17  
1716.60

1451.71  
1445.20

1071.01  
1036.31

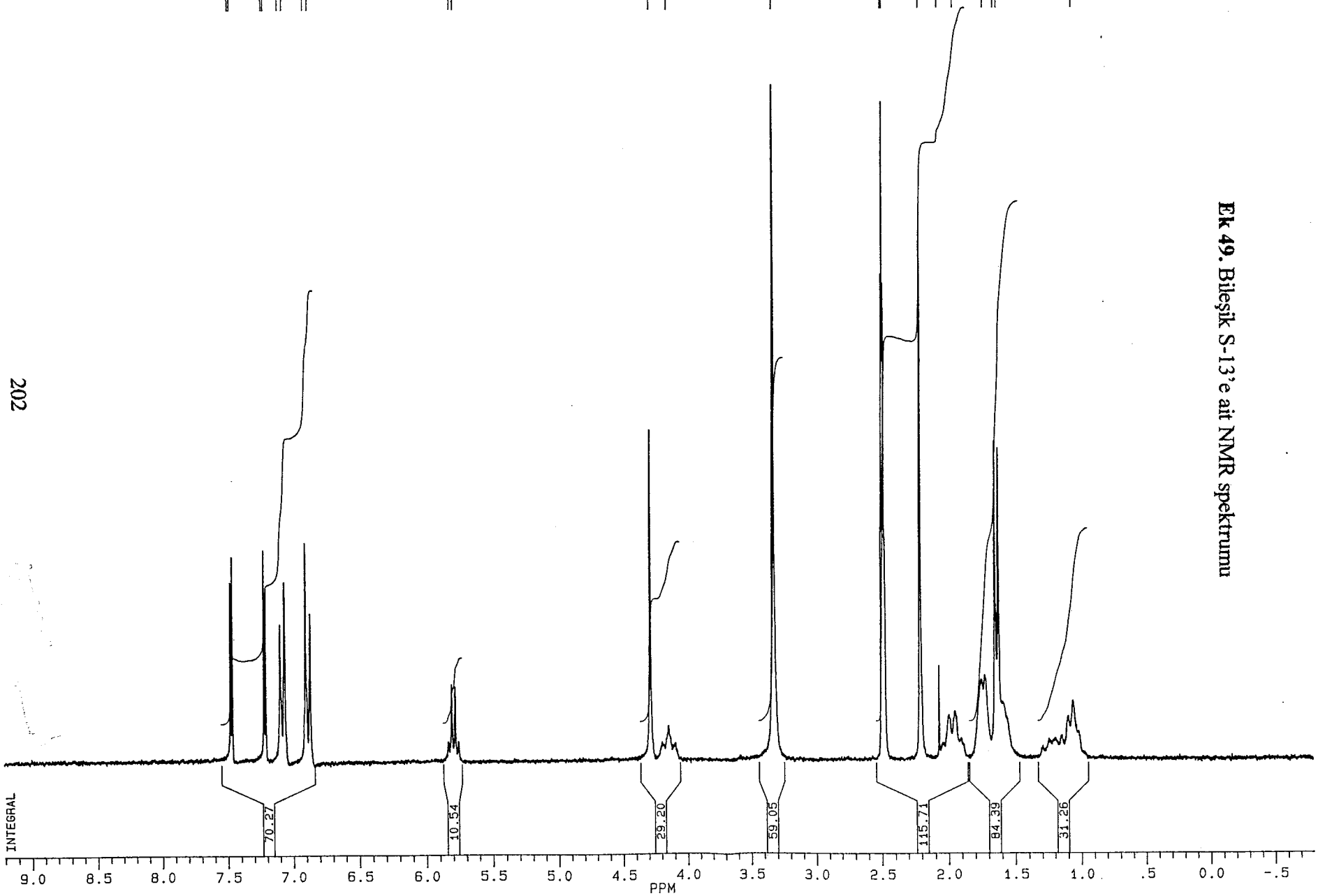
830.56

622.54  
620.75  
618.97

550.52  
516.40  
486.98

430.50  
410.84  
404.43

264.63



J1230S.119  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 18:55

SF 250.134  
SY 250.0  
Q1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 160  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
Q2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 9.202P  
F2 -.798P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4043.18

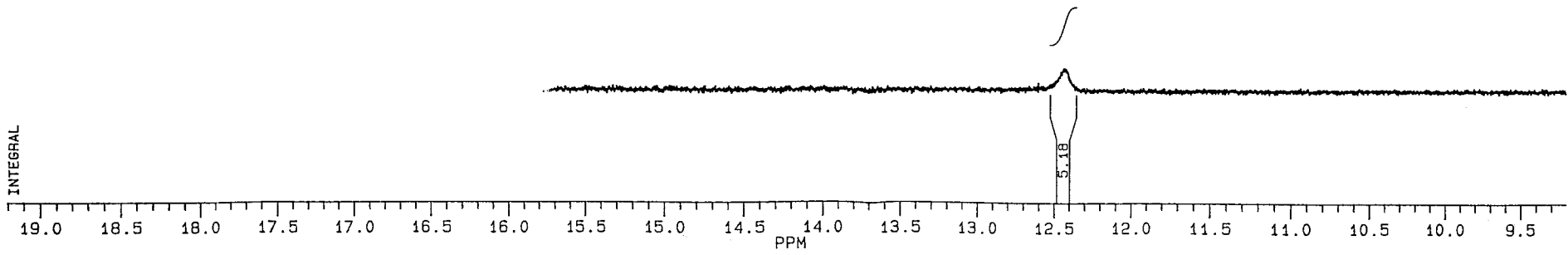
D1 1.000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

Ek 49. Bileşik S-13'e ait NMR spektrumu



JI230S.119  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 18:55  
  
 SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305  
  
 PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 160  
 NS 64  
 TE 297  
  
 FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0  
  
 LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 19.201P  
 F2 9.202P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4043.18  
  
 D1 1.0000000  
 P0 1.50  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

**EK 49. Bileşik S-13'e ait NMR spektrumu**



Sample: NBA  
Note: MR-SX102  
Inlet: Direct

Ion Mode: FAB+

3155978

00000

00000

00000

0

0.00332

0.00333

0.00334

0.00335

### Ek 50. Bileşik S-13'e ait Kütle Spektrumu

[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

Ion Mode : FAB+

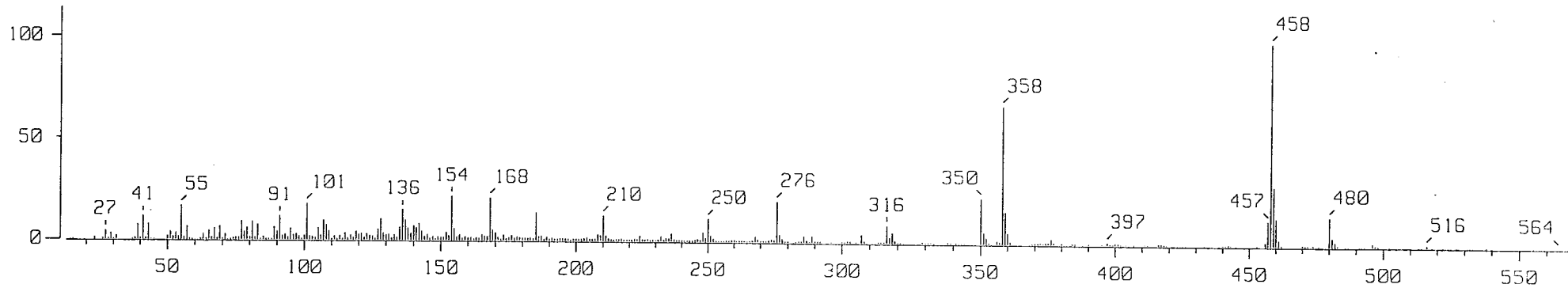
Int. : 25.21

Spec. Type : Regular

301422

Time (min.)

204



[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min

Scan# : 1

Temp : 0.0 deg.C

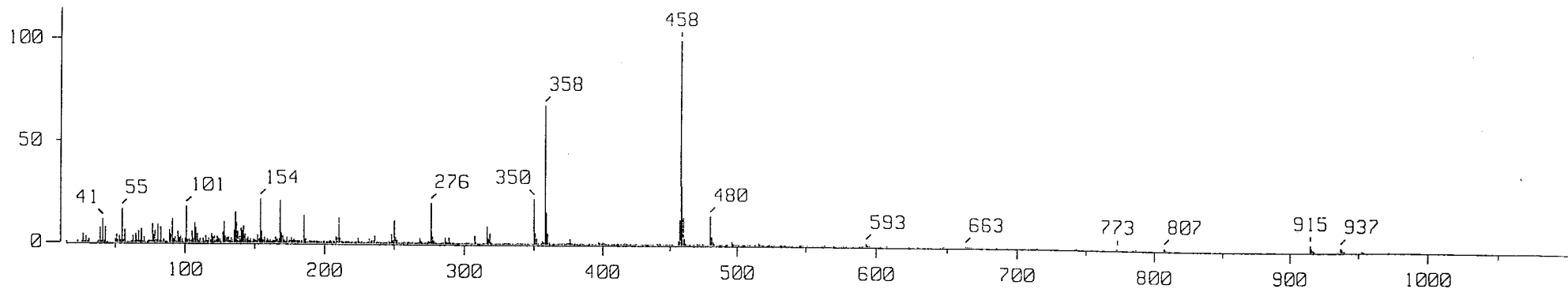
Ion Mode : FAB+

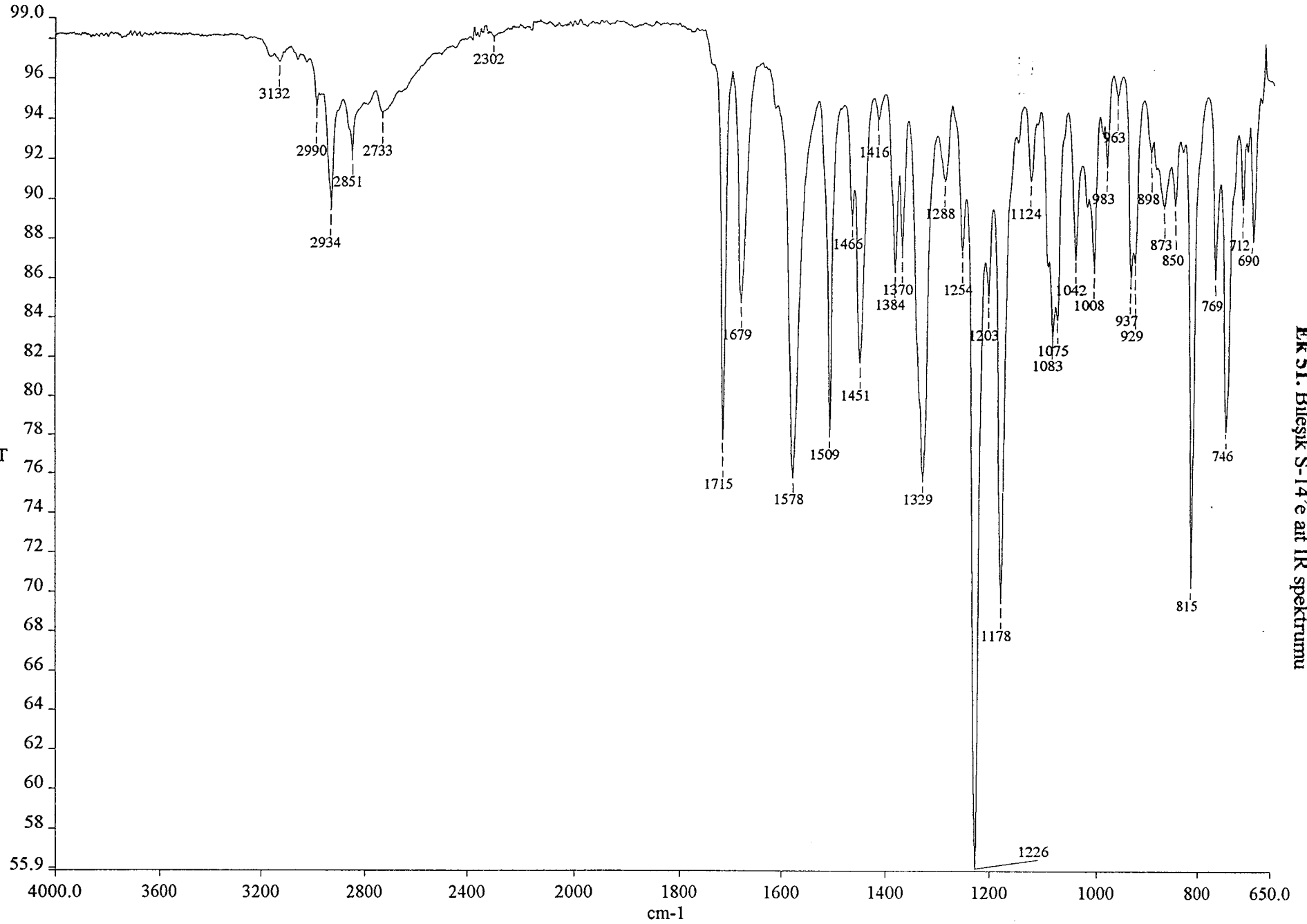
Int. : 25.21

Spec. Type : Regular

303106

m/z

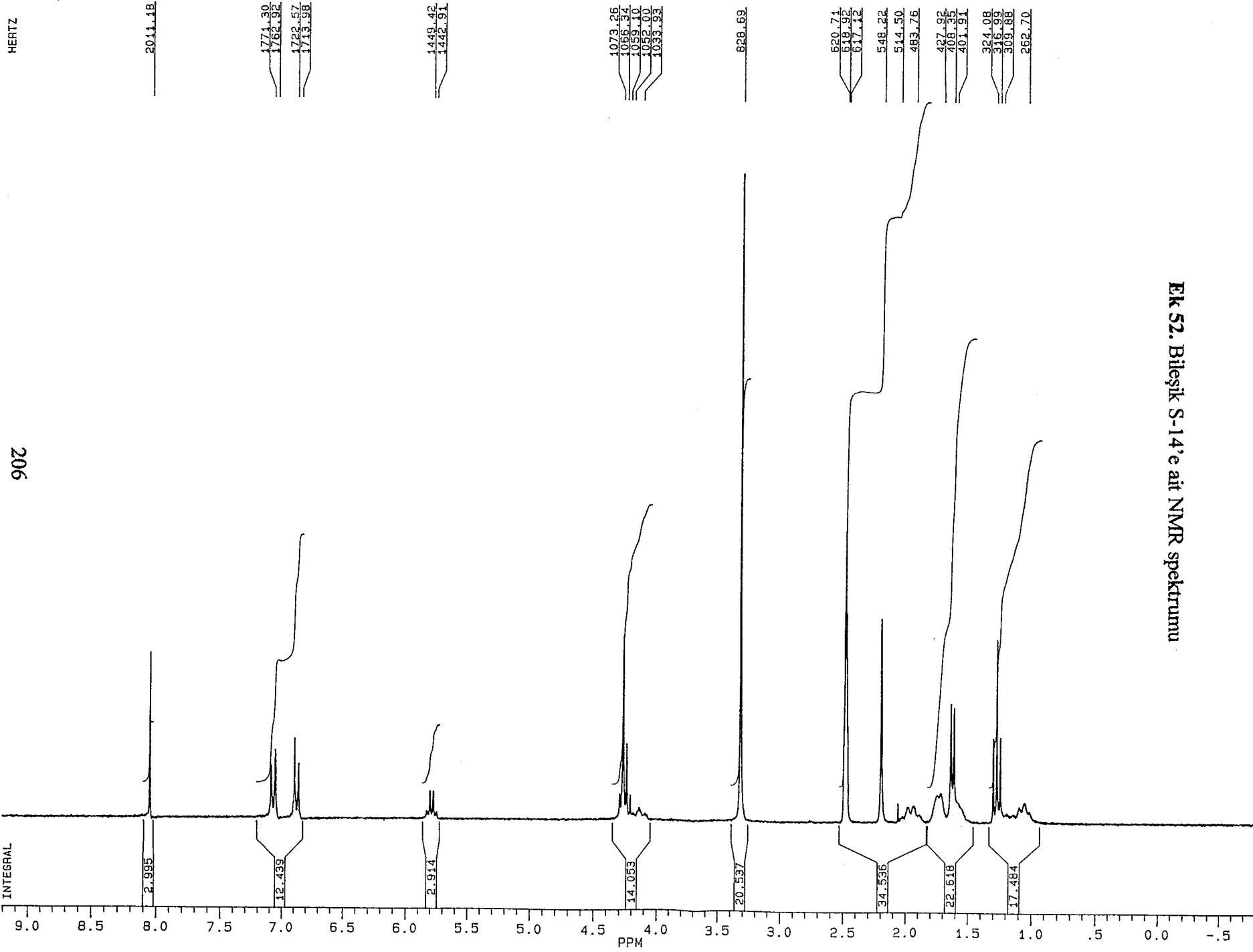




EK 51. Bileşik S-14'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

206



J1230S.120  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 19:05

SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305

PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 100  
 NS 64  
 TE 297

FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0

LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202P  
 F2 -.798P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4045.01

D1 1.0000000  
 P0 1.60  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

**EK 52. Bileşik S-14'e ait NMR spektrumu**



3214.19



J1230S.120  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 19:05

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

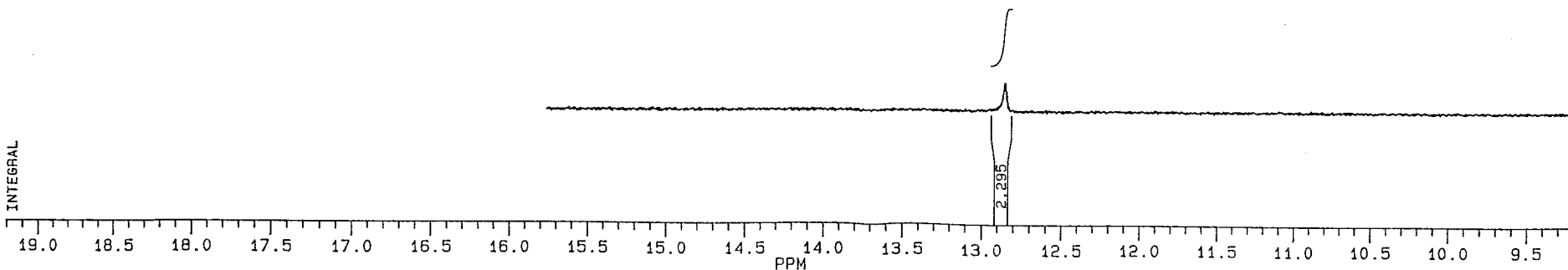
PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 100  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4045.01

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

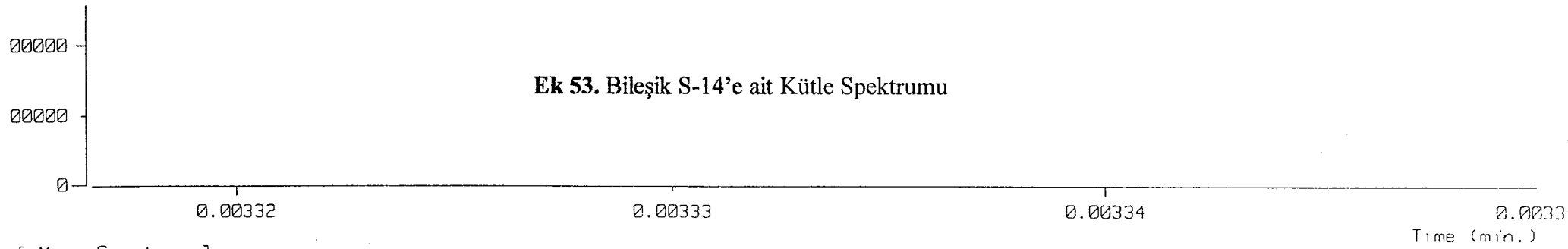
EK 52. Bilesik S-14'e ait NMR spektrumu



Sample: NBH  
Note : MR-SX102  
Inlet : Direct

Ion Mode : FAB+

2561254

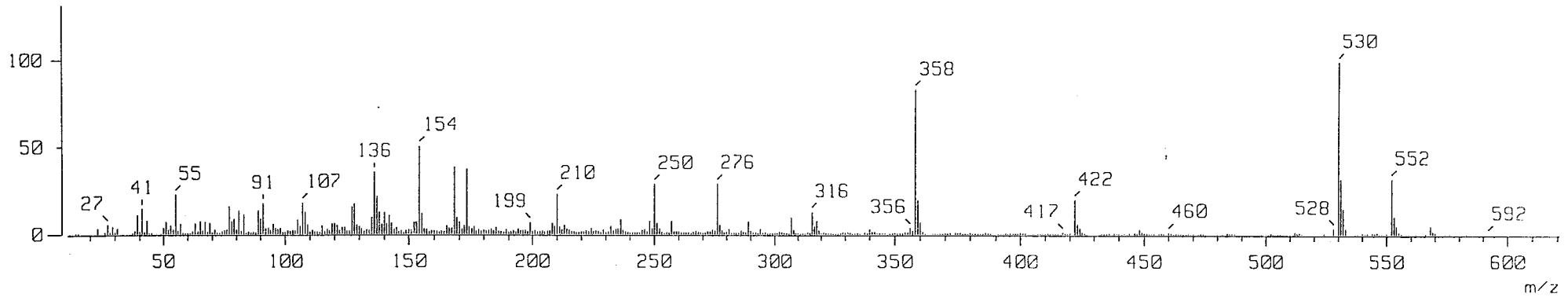


[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 13.50 Spec. Type : Regular

186878

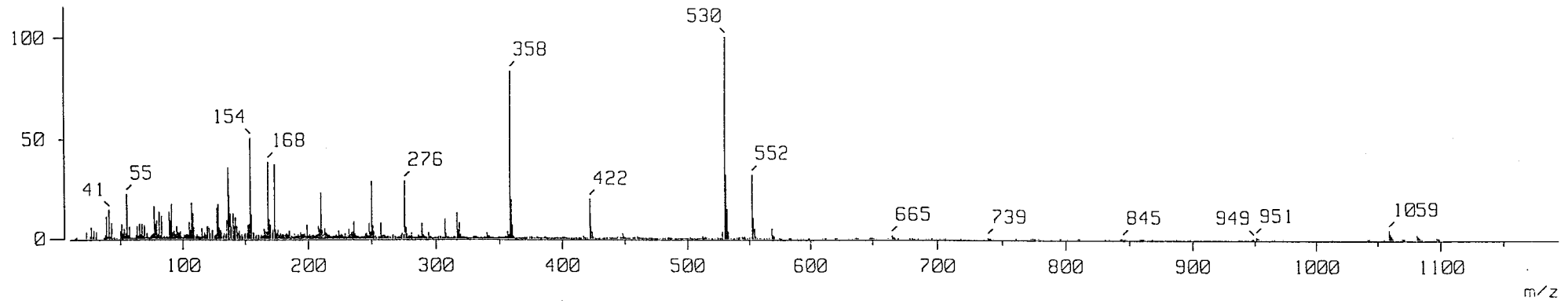
208

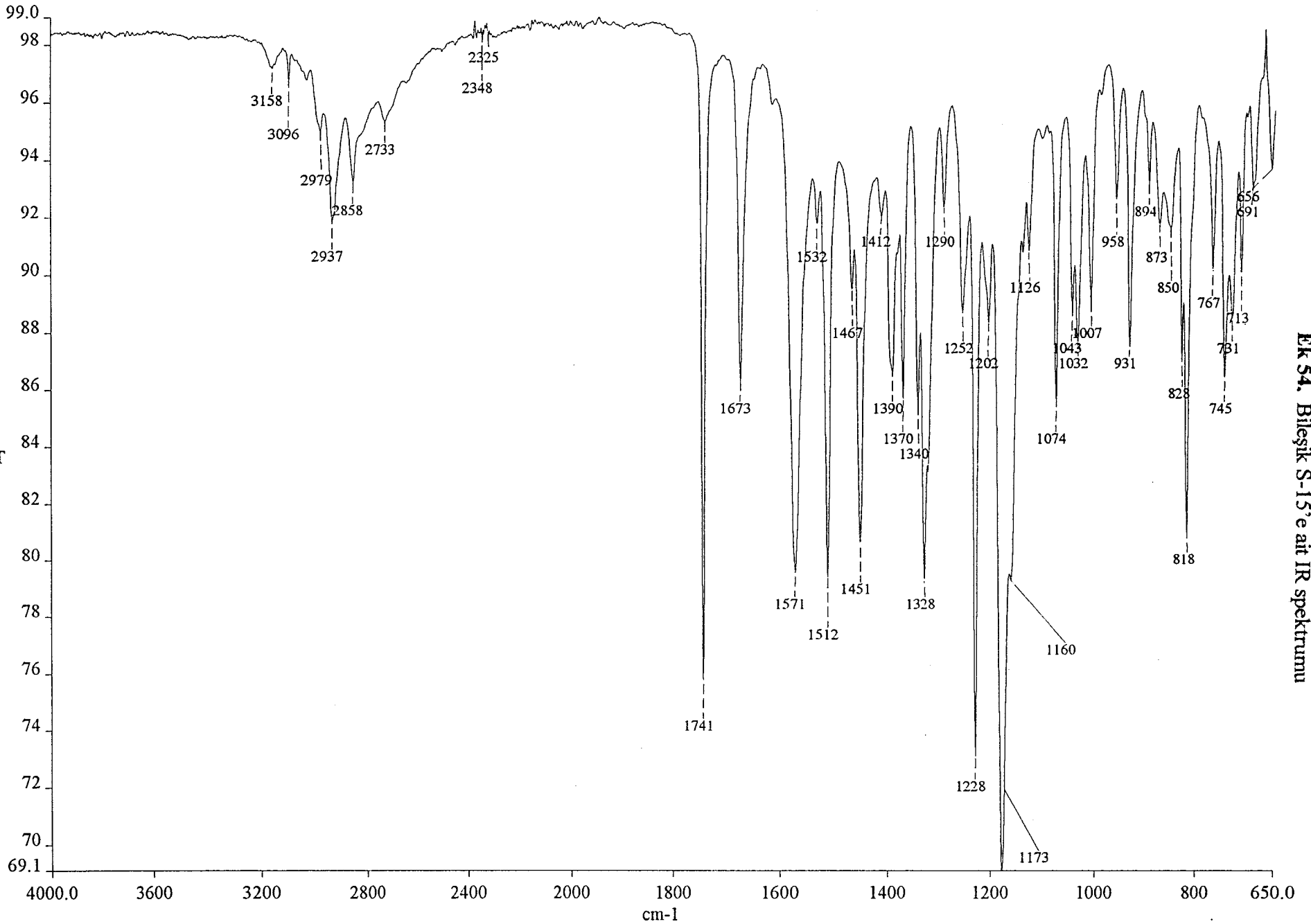


[ Mass Spectrum ]

RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C  
Ion Mode : FAB+ Int. : 13.50 Spec. Type : Regular

163207





Ek 54. Bileşik S-15'e ait IR spektrumu

INTEGRAL

210

HERTZ

9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 .5 0.0 -.5

PPM

1772.87  
1764.90  
1757.76  
1744.97  
1735.73

1450.32  
1443.63

1082.32  
1026.46  
1019.33  
1012.23  
1005.13

917.46

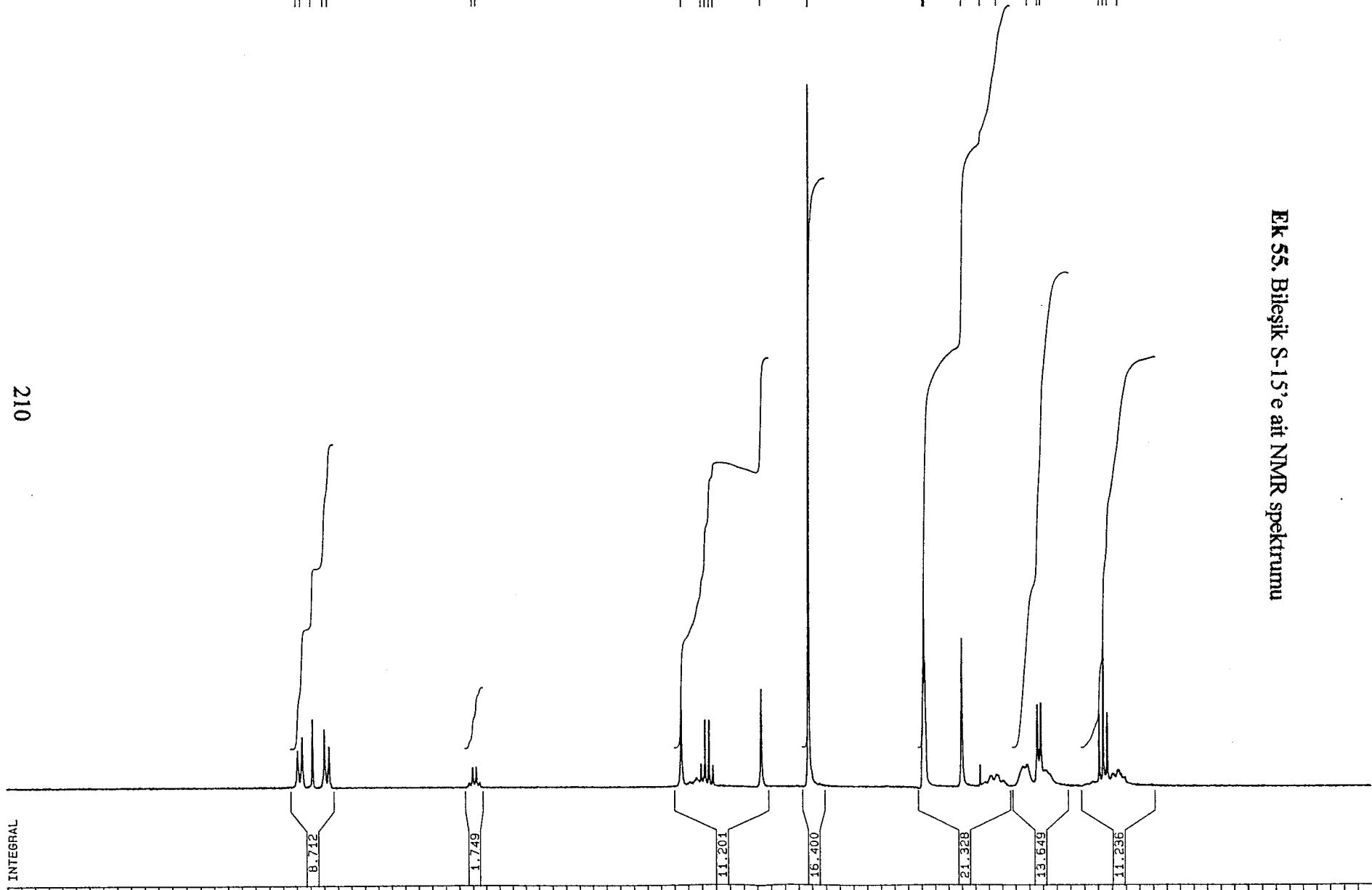
830.52

621.63  
619.88  
618.13

549.52  
515.59  
485.19

427.86  
409.96  
403.60

297.32  
290.21  
283.12  
264.60



EK 55. Bileşik S-15'e ait NMR spektrumu



JI230S.121  
 AU PROG:  
 X00.AU  
 DATE 23-6-3  
 TIME 19:15  
  
 SF 250.134  
 SY 250.0  
 O1 5487.579  
 SI 32768  
 TD 32768  
 SW 5000.000  
 HZ/PT .305  
  
 PW 0.0  
 RD 0.0  
 AQ 3.277  
 RG 100  
 NS 64  
 TE 297  
  
 FW 6300  
 O2 2714.499  
 DP 63L P0  
  
 LB .300  
 GB 0.0  
 CX 35.00  
 CY 18.00  
 F1 9.202P  
 F2 -.798P  
 HZ/CM 71.463  
 PPM/CM .286  
 SR 4044.10  
  
 D1 1.0000000  
 P0 1.50  
 RGA  
 RD 0.0  
 PW 0.0  
 DE 125.00  
 NS 64  
 DS 2

Z60118/DM3006

3116.33



J1230S.121  
AU PROG:  
X00.AU  
DATE 23-6-3  
TIME 19:15

SF 250.134  
SY 250.0  
O1 5487.579  
SI 32768  
TD 32768  
SW 5000.000  
HZ/PT .305

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 3.277  
RG 100  
NS 64  
TE 297

FW 6300  
O2 2714.499  
DP 63L.P0

LB .300  
GB 0.0  
CX 35.00  
CY 18.00  
F1 19.201P  
F2 9.202P  
HZ/CM 71.463  
PPM/CM .286  
SR 4044.10

D1 1.0000000  
P0 1.60  
RGA  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 125.00  
NS 64  
DS 2

**EK 55. Bileşik S-15'e ait NMR spektrumu**

