

**BAZI YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ ve ANTİFUNGAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mehlika Dilek Altıntop

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ ve ANTİFUNGAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mehlika Dilek Altıntop

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Haziran 2009

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Zafer Asım Kaplancıklı

JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI

Mehlika Dilek Altıntop'un 'Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Sentezleri ve Antifungal Etkilerinin Araştırılması' başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 10.06.2009 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Z. Asım KAPLANCIKLI Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Gülhan TURAN-ZİTOUNİ Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Fatih DEMİRCİ Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Yasemin YAZAN

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Mehlika Dilek ALTINTOP
Doğum tarihi : 03.07.1985
Doğum yeri : Helsinborg/ İSVEÇ
Uyruđu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri
Adres : Büyükdere mah. Karadağ sok. No:9
Daire:10/ ESKİŞEHİR
Telefon numarası (ev) : 0(222) 2240541
Telefon numarası (cep) : 05352586735
e-Posta adresi : mdaltintop@hotmail.com

Eğitim Durumu

İlkokul : İkieylül İlköğretim Okulu, ESKİŞEHİR
1991-1996
Ortaokul/Lise : Eskişehir Anadolu Lisesi, ESKİŞEHİR
1996-2003
Üniversite : Anadolu Üniversitesi, ESKİŞEHİR
2003-2007
Fakülte : Eczacılık Fakültesi
Yüksek lisans : Anadolu Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya ABD (Tezli)
2007-2009

Yabancı diller :
İngilizce : İyi derecede (Okuma, yazma, konuşma)
Almanca : Temel düzeyde
Fransızca : Temel düzeyde

Bilimsel Etkinlikler

Burslar : Tübitak yüksek lisans bursu
Başarı ve ödüller : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
birinciliđi, 2007

ÖNSÖZ

Medisinal kimya alanında, antifungal ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmalarında triazol grubu bileşikler önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda triazol halkası taşıyan antifungal ilaçların yaygın kullanımı, bu ilaçlara karşı direnç gelişimine neden olmuştur. Buna bağlı olarak yeni antifungal etkili bileşiklerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar hız kazanmıştır.

Bu tez çalışmasında, triazol halka sistemini taşıyan yeni bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılmış ve farklı *Candida* türlerine karşı antifungal etkileri araştırılmıştır.

Hazırlamış olduğum bu tezin her aşamasında bana yol gösteren, anlayış ve hoşgörüsüyle beni her zaman destekleyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI'ya,

Tez çalışmam boyunca beni her zaman destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Gülhan TURAN'a,

Yüksek Lisans çalışmalarına imkan verdiği için başta Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK olmak üzere Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma,

Antifungal etki testleri konusundaki tecrübe ve bilgisiyle yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Fatih DEMİRCİ'ye, sentezlediğim bileşiklerin antifungal etki testlerini gerçekleştiren Araş. Gör. Gökalp İŞCAN'a, yüksek lisans öğrencisi Gamze ÇAYIRDERE'ye,

Sentezlediğim bileşiklerin spektroskopik analizlerini gerçekleştiren Dr. Gilbert REVIAL'a (CNRS, Fransa),

Yüksek lisans bursu ile beni maddi olarak destekleyen TÜBİTAK'a,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme,

en içten teşekkürlerimi sunarım.

BAZI YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Sistemik fungal enfeksiyonlar, immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yirmi yılda özellikle *Candida* türlerine bağlı olarak bu tür fungal enfeksiyonların görülme sıklığı önemli ölçüde artmıştır.

Yaşamı tehdit eden fungal enfeksiyonların görülme sıklığının artışı, bu enfeksiyonları tedavi etmek için yeni ilaçlara olan ihtiyacı artırmıştır.

Literatürde triazolollerin en çok kullanılan ve çalışılan antifungal ilaç sınıfı olduğu görülmektedir. Son yıllarda bu bileşiklerin yaygın kullanımı direnç gelişimine neden olmuştur.

Bu çalışmanın amacı, yeni triazol türevleri sentezlemek ve antifungal etkilerini araştırmaktır.

2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid türevlerinin 4-amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile reaksiyonuyla 4-amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevleri hazırlanmıştır.

Bu bileşiklerin yapıları, kızıl ötesi, ¹H-nükleer manyetik rezonans, ¹³C-nükleer manyetik rezonans, kütle spektrumları ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin farklı *Candida* türlerine karşı antifungal etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol, benzotiyazol, antifungal etki

THE SYNTHESIS of SOME NOVEL TRIAZOLE DERIVATIVES and THE INVESTIGATION of THEIR ANTIFUNGAL ACTIVITIES

ABSTRACT

Systemic fungal infections have emerged as important causes of morbidity and mortality in immunocompromised patients. The incidence of systemic fungal infections has increased dramatically due mainly to *Candida* species over the last two decades.

The greatly increased incidence of life-threatening fungal infections has resulted in a corresponding increase in demand for new agents to treat these infections.

It is obvious from the literature that triazoles are the most widely used and studied class of antifungal agents. The widespread use of these compounds has led to the development of resistance in recent years.

The aim of this study is to synthesize new triazole derivatives and investigate their antifungal activities.

4-Amino-5-(2-cyclohexyl/(4-hydroxyphenyl)ethyl)-3-[N-(benzothiazole-2-yl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives were prepared by the reaction of 2-chloro-N-(benzothiazole-2-yl)acetamide derivatives with 4-amino-5-(2-cyclohexyl/(4-hydroxyphenyl)ethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol.

The structures of these compounds were elucidated by infrared (IR), ¹H-nuclear magnetic resonance (¹H-NMR), ¹³C-nuclear magnetic resonance (¹³C-NMR), mass spectra and elemental analysis.

The synthesized compounds were screened for their antifungal activities against various *Candida* species.

Key Words: 1,2,4-triazole, benzothiazole, antifungal activity

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	9
Triazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler	9
1,2,4-Triazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri	12
<i>1-Süstitüe türevler</i>	12
<i>3(veya 5)-Süstitüe türevler</i>	13
<i>4-Süstitüe türevler</i>	16
<i>1,3-Disüstitüe türevler</i>	17
<i>1,5-Disüstitüe türevler</i>	18
<i>3,4-Disüstitüe türevler</i>	19
<i>3,5-Disüstitüe türevler</i>	20
<i>1,3,5-Trisüstitüe türevler</i>	20
<i>3,4,5-Trisüstitüe türevler</i>	22
<i>Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi</i>	24
1,2,4-Triazol-3-tiyon ve Türevlerinin Antifungal Etkileri üzerine Çalışmalar	25
Benzotiyazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler	35
Benzotiyazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri	37
<i>o-Aminotiyofenollerden sentezi</i>	37
<i>Aldehitlerle reaksiyonları</i>	37
<i>1,2-Diketonlarla reaksiyonları</i>	38
<i>Asid ve asid türevleriyle reaksiyonları</i>	38
<i>Hugerschhoff metodu</i>	38
<i>Jacobson benzotiyazol sentezi</i>	38

GEREÇLER	39
Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
Kullanılan Cihazlar	39
YÖNTEMLER	40
Başlangıç ve Sonuç Maddelerinin Genel Sentez Yöntemleri	40
<i>Yöntem A: 2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid türevlerinin elde edilmesi</i>	40
<i>Yöntem B: 4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmesi</i>	40
<i>Yöntem C: 4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi</i>	41
Biyolojik Etki Testleri	42
<i>Yöntem D: Antifungal etki testleri</i>	42
Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	43
<i>Erime noktası (E.N.) tayini</i>	43
<i>Alıkonma faktörü (R_f) değerlerinin saptanması</i>	43
<i>C, H, N tayini</i>	43
<i>IR spektrumlarının alınması</i>	43
<i>¹H-NMR spektrumlarının alınması</i>	43
<i>¹³C-NMR spektrumlarının alınması</i>	43
<i>Kütle spektrumlarının alınması</i>	43
BULGULAR ve TARTIŞMA	44
Sentez Çalışmaları	44
<i>2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid</i>	44
<i>2-Kloro-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamid</i>	44
<i>2-Kloro-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamid</i>	44
<i>2-Kloro-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamid</i>	45
<i>2-Kloro-N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)asetamid</i>	45
<i>4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B-1)</i>	45
<i>4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B-2)</i>	46
<i>4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-1)</i>	47
<i>4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-3-[N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-2)</i>	48

<i>4-Amino-5-(2-sikloheksiletıl)-3-[N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-3)</i>	49
<i>4-Amino-5-(2-sikloheksiletıl)-3-[N-(6-metoksibenzenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-4)</i>	50
<i>4-Amino-5-(2-sikloheksiletıl)-3-[N-(6-etoksibenzenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-5)</i>	51
<i>4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-6)</i>	52
<i>4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-klorobenzenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-7)</i>	53
<i>4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-metilbenzenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-8)</i>	54
<i>4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-metoksibenzenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-9)</i>	55
<i>4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-etoksibenzenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-10)</i>	56
Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	57
<i>2-Kloro-N-(benzenzotiyazol-2-il)asetamid türevlerinin elde edilişleri</i>	57
<i>4-Amino-5-(2-sikloheksiletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde ediliş</i>	58
<i>4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde ediliş</i>	59
<i>4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişleri</i>	60
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	63
<i>IR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	63
<i>¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	63
<i>¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	64
<i>Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	65
Antifungal Etki Testlerinin Sonuçları	70
Antifungal Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi	71
SONUÇ ve ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	73
EKLER	81
EK 1. Bileşik B-1'e ait IR Spektrumu	81
EK 2. Bileşik B-1'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	82
EK 3. Bileşik B-2'e ait IR Spektrumu	83

EK 4. Bileşik B-2'e ait ^1H -NMR Spektrumu	84
EK 5. Bileşik TRB-1'e ait IR Spektrumu	85
EK 6. Bileşik TRB-1'e ait ^1H -NMR Spektrumu	86
EK 7. Bileşik TRB-1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	87
EK 8. Bileşik TRB-1'e ait Kütle Spektrumu	88
EK 9. Bileşik TRB-2'e ait IR Spektrumu	89
EK 10. Bileşik TRB-2'e ait ^1H -NMR Spektrumu	90
EK 11. Bileşik TRB-2'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	91
EK 12. Bileşik TRB-2'e ait Kütle Spektrumu	92
EK 13. Bileşik TRB-3'e ait IR Spektrumu	93
EK 14. Bileşik TRB-3'e ait ^1H -NMR Spektrumu	94
EK 15. Bileşik TRB-3'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	95
EK 16. Bileşik TRB-3'e ait Kütle Spektrumu	96
EK 17. Bileşik TRB-4'e ait IR Spektrumu	97
EK 18. Bileşik TRB-4'e ait ^1H -NMR Spektrumu	98
EK 19. Bileşik TRB-4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	99
EK 20. Bileşik TRB-4'e ait Kütle Spektrumu	100
EK 21. Bileşik TRB-5'e ait IR Spektrumu	101
EK 22. Bileşik TRB-5'e ait ^1H -NMR Spektrumu	102
EK 23. Bileşik TRB-5'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	103
EK 24. Bileşik TRB-5'e ait Kütle Spektrumu	104
EK 25. Bileşik TRB-6'a ait IR Spektrumu	105
EK 26. Bileşik TRB-6'a ait ^1H -NMR Spektrumu	106
EK 27. Bileşik TRB-6'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu	107
EK 28. Bileşik TRB-6'a ait Kütle Spektrumu	108
EK 29. Bileşik TRB-7'e ait IR Spektrumu	109
EK 30. Bileşik TRB-7'e ait ^1H -NMR Spektrumu	110
EK 31. Bileşik TRB-7'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	111
EK 32. Bileşik TRB-7'e ait Kütle Spektrumu	112
EK 33. Bileşik TRB-8'e ait IR Spektrumu	113
EK 34. Bileşik TRB-8'e ait ^1H -NMR Spektrumu	114
EK 35. Bileşik TRB-8'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	115
EK 36. Bileşik TRB-8'e ait Kütle Spektrumu	116
EK 37. Bileşik TRB-9'a ait IR Spektrumu	117

EK 38. Bileşik TRB-9'a ait ^1H -NMR Spektrumu	118
EK 39. Bileşik TRB-9'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu	119
EK 40. Bileşik TRB-9'a ait Kütle Spektrumu	120
EK 41. Bileşik TRB-10'a ait IR Spektrumu	121
EK 42. Bileşik TRB-10'a ait ^1H -NMR Spektrumu	122
EK 43. Bileşik TRB-10'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu	123
EK 44. Bileşik TRB-10'a ait Kütle Spektrumu	124

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 TRB Grubu Bileşikler	8
Çizelge 2 TRB Serisi Bileşiklerin Antifungal Etki Test Sonuçları (mg/mL)	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Griseofulvin ve Klormidazol	1
Şekil 2	Amfoterisin B	2
Şekil 3	Mikonazol, Klotrimazol ve Ekonazol	2
Şekil 4	Ketokonazol	3
Şekil 5	Flukonazol ve Itrakonazol	3
Şekil 6	Terkonazol	4
Şekil 7	Azol Türevi Antifungal İlaçların Ergosterol Sentezini İnhibe Etmesi	5
Şekil 8	14 α -Demetilaz Enziminin İnhibisyonu ile Toksik Sterollerin Birikmesi	5
Şekil 9	Vorikonazol ve Posakonazol	6
Şekil 10	Ravukonazol, Isavukonazol ve Albakonazol	7
Şekil 11	1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol	9
Şekil 12	1,2,4-Triazolün <i>Tautomerik</i> Formları	9
Şekil 13	Tiyosüstitüe 1,2,4-Triazol Halka Sistemi için Numaralandırma Sistemleri	10
Şekil 14	1,2,4-Triazol Yapısı Taşıyan Önemli Bileşikler	11
Şekil 15	N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin Formamid ile Reaksiyonu	12
Şekil 16	1-Fenil-1H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi	12
Şekil 17	Süstitüehidrazin Tuzlarının s-Triazin ile Reaksiyonu	12
Şekil 18	3(veya 5)-Süstitüe Türevlerin Sentezinde Halka Kapatma Yöntemleri	13
Şekil 19	3-Metil-1,2,4-triazolün Sentezi	13
Şekil 20	Tiyosemikarbazidin Asid klorür ile Açılması	13
Şekil 21	3-Aril-5-merkpto-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi	14
Şekil 22	4-Açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazidden 1,2,4-Triazol Türevlerinin Eldesi	14
Şekil 23	5-Merkpto-3-süstitüe-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi	14
Şekil 24	5-(p-Asetamidofenil)-3-merkpto-1,2,4-triazolün Sentezi	15
Şekil 25	Semikarbazonlardan 3-Süstitüe-1,2,4-triazolün Eldesi	15
Şekil 26	Aminoguanidin Tuzundan 3-Amino-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi	15

Şekil 27	<i>s</i> -Triazinden Farklı 3-Süstitüe-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi	16
Şekil 28	Etil formatın Hidrazin hidrat ile Reaksiyonu	16
Şekil 29	Karbon monoksit ile Hidrazinin Yüksek Basınç altında Reaksiyonu	17
Şekil 30	Fenilhidrazinin Asetilüretan ile Reaksiyonu	17
Şekil 31	Alkil α -aminoglioksilat arilhidrazonun Fosgen ile Halka Kapanması Reaksiyonu	18
Şekil 32	1-Açıl-1-fenilsemikarbazidlerin Alkali Ortamda Halka Kapanması Reaksiyonu	18
Şekil 33	1-Arilsemikarbazidin Orto Ester ile Reaksiyonu	18
Şekil 34	1,5-Disüstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerin Sentezi	19
Şekil 35	4-Amino-3-merkpto-4H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi	19
Şekil 36	3-Amino-5-alkil(aril)triazollerin Elde Edilmesi	20
Şekil 37	<i>Einhorn-Brunner Reaksiyonu</i>	20
Şekil 38	<i>Pellizzari Reaksiyonu</i>	20
Şekil 39	Amidrazon ile Açılasyon Ajanlarının Halka Kapanması Reaksiyonu	21
Şekil 40	3,5-Diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi	21
Şekil 41	1,2,4-Triazenlerin Yükseltgen Ajanlarla Siklizasyonu	21
Şekil 42	Asid hidrazidden 4-Amino-5-merkpto-3-süstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi	22
Şekil 43	Tiyokarbohidrazidin Karboksilli asidler ile Reaksiyonu	22
Şekil 44	1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazidin Halka Kapanması Reaksiyonu	23
Şekil 45	4-Aril/Alkiltiyosemikarbazidin Esterlerle Reaksiyonu	23
Şekil 46	<i>s</i> -Diaçilhidrazinlerin Hidrazin hidrat ile Reaksiyonu	23
Şekil 47	Kloroimidin Arilhidrazid ile Reaksiyonu	23
Şekil 48	1,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilik asidin Sentezi	24
Şekil 49	Oksadiazoller veya Tiyadiazollerden Triazol Türevlerinin Elde Edilmesi	24
Şekil 50	3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerden Triazol Türevlerinin Elde Edilmesi	24
Şekil 51	Fungusid, Herbisid ve Bakterisid Etkili 3-Merkpto-1,2,4-triazoller	25

Şekil 52	Fungusid ve Herbisid Etkili 3-Merkapto-4H-1,2,4-triazol Türevleri	25
Şekil 53	Fungusidal Etkili Triazoltiyoller ve <i>bis</i> -Triazoller	25
Şekil 54	Tiyol Grubu üzerinden Türelendirilmiş 3-Merkapto-1,2,4-triazoller	26
Şekil 55	(5-Ariloksimetil-1,2,4-triazol-3-il)merkaptasetik asid Türevleri	26
Şekil 56	5-(1-(2-klorofenoksi)etil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol Türevleri	26
Şekil 57	4-Arilidenamino-5-(3-piridil)-3-merkapto-4H-1,2,4-triazoller	27
Şekil 58	4-Amino-5-aril-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol Türevleri	27
Şekil 59	4-Aril-5-(4-fenil-2-metiltiyazol-5-il)-3-merkapto-1,2,4-triazol Türevleri	27
Şekil 60	5-[5'-(2-Tiyenil)-4'-fenil-4'H-1',2',4'-triazol-3'-iltiyometil]-3-(alkil/aril)tiyo-4-fenil-4H-1,2,4-triazol Türevleri	28
Şekil 61	4-Amino-3-merkaptotriazol Türevi Bileşikler	28
Şekil 62	Furan veya Tiyofen Taşıyan 1,2,4-Triazol-3-tiyol Türevleri	29
Şekil 63	5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-Triazol-3-merkaptasetik asidin Türevleri	29
Şekil 64	Pirazin ve Karboksamid Türevleri Taşıyan 3-Merkapto-1,2,4-triazoller	29
Şekil 65	Süstitüe 1,2,4-Triazol-3-tiyon ve Tiyoeter Türevleri	30
Şekil 66	5-(Pirazinil/adamantil/sikloheksil)-4-amino/aril-3-merkapto-4H-1,2,4-triazoller	30
Şekil 67	4-(2,4-Diklorofenil)-5-adamantil-3-merkapto-4H-1,2,4-triazolün Tiyoeterleri	30
Şekil 68	4-Amino-5-fenil-3-merkapto-1,2,4-triazolün Türevleri	31
Şekil 69	4-Fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-1,2,4-triazoller	31
Şekil 70	4-(süstitüeariliden)amino-1,2,4-triazol-5-tiyonların <i>Mannich</i> Bazları	32
Şekil 71	4-Arilidenamino-5-[(1H-indol-3-il)metil]triazol-3-tiyonlar ve Kondanse Türevleri	32
Şekil 72	Triazol Türevleri ve <i>Mannich</i> ve <i>Schiff</i> Bazları	33
Şekil 73	Triazol ve Tiyadiazol Türevi Bileşikler	34
Şekil 74	Tiyazol ve Benzotiyazol	35

Şekil 75	<i>Violatinctamine ve Luciferin</i>	35
Şekil 76	Riluzol ve Etoksazolamit	36
Şekil 77	Aldehitlerden Benzotiyazollerin Eldesi	37
Şekil 78	o-Aminotiyofenollerin Aldehitlerle Reaksiyonu	37
Şekil 79	o-Aminotiyofenollerin Diketonlar ile Reaksiyonu	38
Şekil 80	o-Aminotiyofenollerin Asid ve Asid Türevleri ile Reaksiyonu	38
Şekil 81	<i>Hugerschhoff Reaksiyonu</i>	38
Şekil 82	<i>Jacobson Benzotiyazol Sentezi</i>	38
Şekil 83	2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid Türevlerinin Sentezi	40
Şekil 84	4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun Sentezi	40
Şekil 85	4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol Türevlerinin Sentezi	41
Şekil 86	2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid Türevlerinin Elde Edilişleri için Önerilen Mekanizma	57
Şekil 87	Kloroasetil klorürün Su ile Reaksiyonu	57
Şekil 88	4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	58
Şekil 89	4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	59
Şekil 90	4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol Türevlerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	61
Şekil 91	4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol Türevlerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	62
Şekil 92	Bileşik TRB-1'e ait MS Parçalanması	65
Şekil 93	4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun MS Parçalanması	66
Şekil 94	Bileşik TRB-6'a ait MS Parçalanması	67
Şekil 95	4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun MS Parçalanması	68
Şekil 96	N-(Benzotiyazol-2-il)asetamidin MS Parçalanması	69
Şekil 97	Benzotiyazolün MS Parçalanması	69

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

<i>A. niger</i>	: <i>Aspergillus niger</i>
<i>A. flavus</i>	: <i>Aspergillus flavus</i>
<i>B. subtilis</i>	: <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
CFU	: Colony forming unit (Koloni oluşturan birim)
<i>C. glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
<i>C. krusei</i>	: <i>Candida krusei</i>
<i>C. parapsilosis</i>	: <i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	: <i>Candida tropicalis</i>
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dimetilsülfoksit- <i>d</i> ₆
DMP	: Dess-Martin periodinane
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EI	: <i>Electron impact</i> (Elektron çarpması)
E.N.	: Erime noktası
IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
İ.v.	: <i>İntravenöz</i>
MHB	: Mueller Hinton Broth
MİK	: Minimum inhibe edici konsantrasyon
MS	: Mass spectrometry (Kütle spektrometrisi)
<i>m/z</i>	: Kütle/yük
NMO	: N-Metilmorfolin-N-oksit
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>R_f</i>	: <i>Retention factor</i> (Alıkonma faktörü)
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SDA	: Sabouraud Dextrose Agar
TMS	: Tetrametilsilan
TPAP	: Tetrapropilamonyum perrutenat

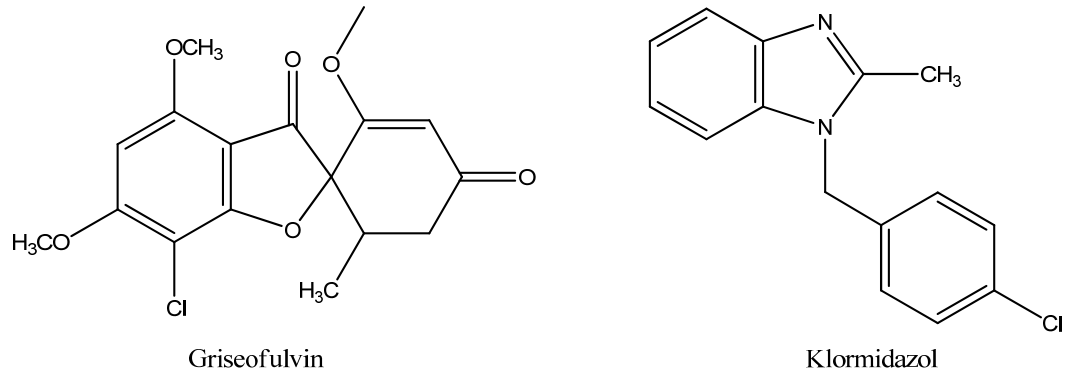
GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik fungal enfeksiyonlar immün yetmezliği olanlarda, riskli yenidoğan ve prematüre bebeklerde, immün sistemi baskılayan tedavi gören hastalarda ve organ nakli yapılan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son yirmi yılda sıklıkla hastane kökenli olarak gelişen bu tür fungal enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu tür enfeksiyonların görülme sıklığının artışı organ nakli yapılan, kemoterapi, invazif tıbbi yöntemler, geniş spektrumlu antibiyotikler, uzun süreli steroid, hemodiyaliz, parenteral beslenme uygulanan hasta sayısının artışına bağlıdır. Hastane kökenli fungal enfeksiyonların % 80'i *Candida* türü mantarlara bağlıdır. Bu enfeksiyonların % 50'sinden fazlası *Candida albicans* ile, geri kalanı *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* ve diğer *Candida* türleri ile oluşur (Dalgıç ve İnce, 2005).

Günümüzde fungal enfeksiyonların tedavisi halen büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar oldukça sınırlı sayıdadır. Bunun nedeni ökaryotik yapıdaki bu organizmalara etkili, ama memeli hücresinde toksik olmayan bileşiklerin bulunmasının zor olmasıdır. Bu ilaçların kullanımı toksisite, düşük etkinlik ve ilaç direnci nedeniyle oldukça kısıtlıdır (Dalgıç ve İnce, 2005).

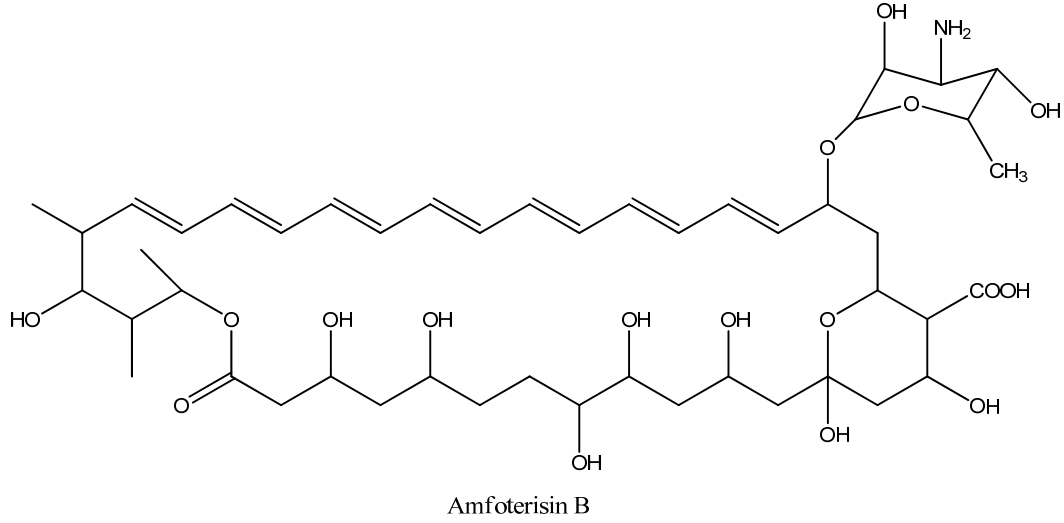
Fungal enfeksiyonların önem kazanmasının diğer bir nedeni, bu enfeksiyonlara yol açan mantarların cins ve tür düzeyinde dağılımının değişmesidir. Etken olarak en sık gördüğümüz *Aspergillus fumigatus* ve *C. albicans* yerine başka *Candida* türleri, *Fusarium*, *Trichosporon* ve *Scedosporium* gibi daha nadir görülen mantar cins ve türleri ortaya çıkmıştır. Konvansiyonel ve yeni antifungal ilaçların bu etkenlere karşı olan aktiviteleri ya sınırlıdır ya da tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenlerden dolayı yeni ve dirençli mantar cins ve türlerine karşı etkili, toksik etkisi bulunmayan ve kullanımda olan antifungal ilaçlarla çapraz direnç göstermeyen yeni antifungal ilaçlara ihtiyaç doğmuştur (Sancak, 2007).

1939 yılında ilk antifungal ajan olan griseofulvin *Penicillium griseofulvum*'dan izole edilmiştir. 1944'de ilk azol grubu antifungal ilaç olan klormidazol, 1949'da ise ilk polien antifungal ilaç olan nistatin bildirilmiştir. 1958 yılında oral griseofulvin ve topikal klormidazol klinik kullanıma girmiştir (**Şekil 1**) (Sheehan ve ark., 1999).



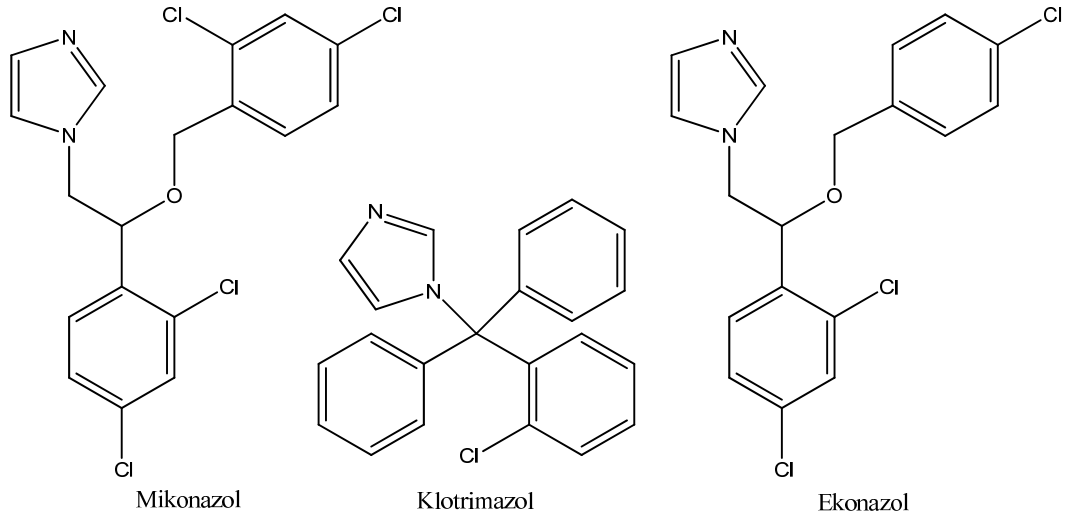
Şekil 1. Griseofulvin ve Klormidazol

1956 yılında antifungal aktivitesi bildirilen amfoterisin B adlı ilacın 1960'da kullanıma girmesi sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur (**Şekil 2**) (Pradhan ve ark., 1986; Sheehan ve ark., 1999).



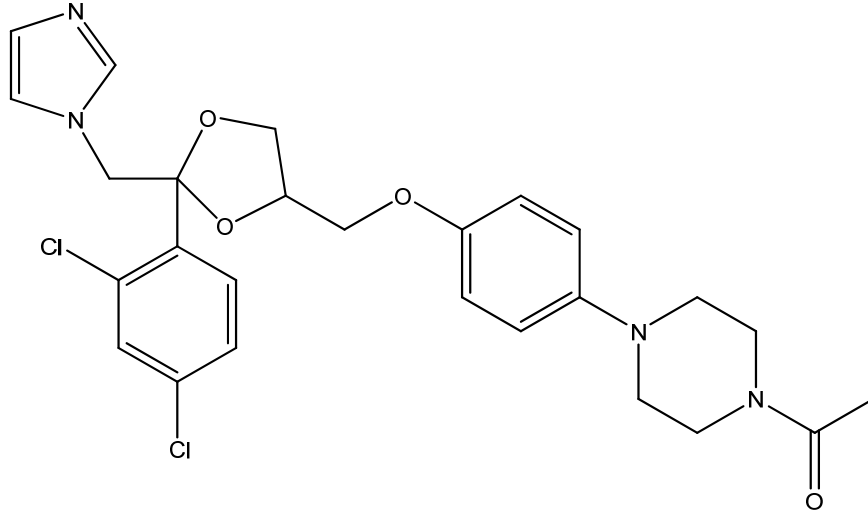
Şekil 2. Amfoterisin B

1969'da topikal azol antifungal ilaçlar olan mikonazol ve klotrimazol, 1974'de ekonazol, 1970'lerin sonunda mikonazolün parenteral formülasyonu tedaviye sunulmuştur (**Şekil 3**). Günümüzde halen bu üç ilaç çoğu dermatofitozun topikal tedavisinde önemli bir yere sahiptir (Sheehan ve ark., 1999).



Şekil 3. Mikonazol, Klotrimazol ve Ekonazol

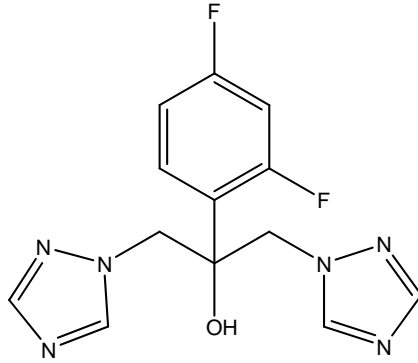
Hem 1940'larda başlayan penisilinin büyük ölçekte üretimini takip eden antibakteriyel tedavi alanında yapılan yoğun araştırmalar, hem de ciddi fungal enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlarla kıyaslandığında görülme sıklığının düşük olması topikal ve sistemik antifungal ajanların gelişimindeki ilerlemeyi yavaşlatmıştır. 1980'lerde polienler, azoller, morfolinler ve allilaminlerden oluşan dört büyük antifungal ilaç grubunun tanımlanmasına rağmen sistemik fungal enfeksiyonların tedavisine sunulan tek yeni ilaç ketokonazol olmuştur (**Şekil 4**) (Sheehan ve ark., 1999).



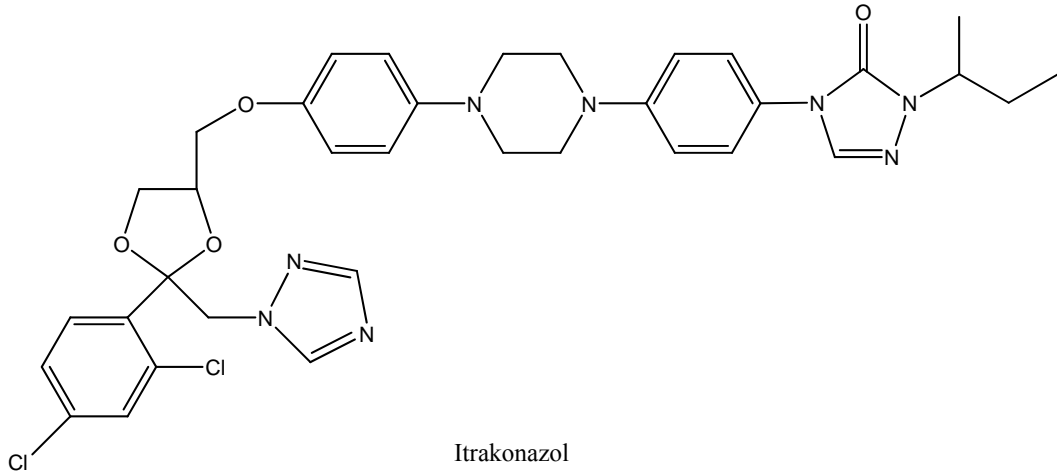
Ketokonazol

Şekil 4. Ketokonazol

Amerika'da 1990 yılında *intravenöz* (*i.v.*) ve oral flukonazolün, 1992 yılında ise oral itrakonazolün tedaviye sunulmasıyla klinikte amfoterisin B ve ketokonazole alternatif daha güvenli, iyi tolere edilen ilaçlar kazanılmıştır (**Şekil 5**) (Sheehan ve ark., 1999).



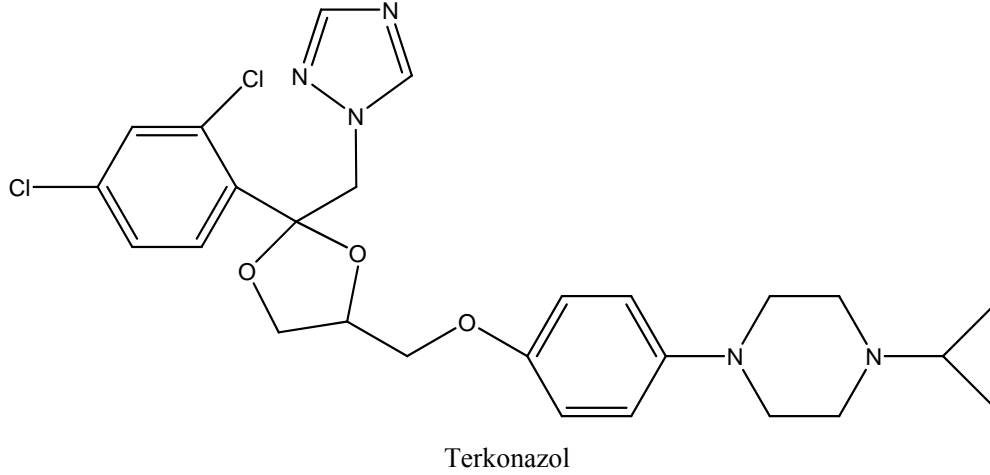
Flukonazol



Itrakonazol

Şekil 5. Flukonazol ve Itrakonazol

Terkonazol, vulvovajinal kandidiyazis tedavisinde lokal olarak kullanılan triazol türevi bir ilaçtır (**Şekil 6**) (Kayaalp, 2005).

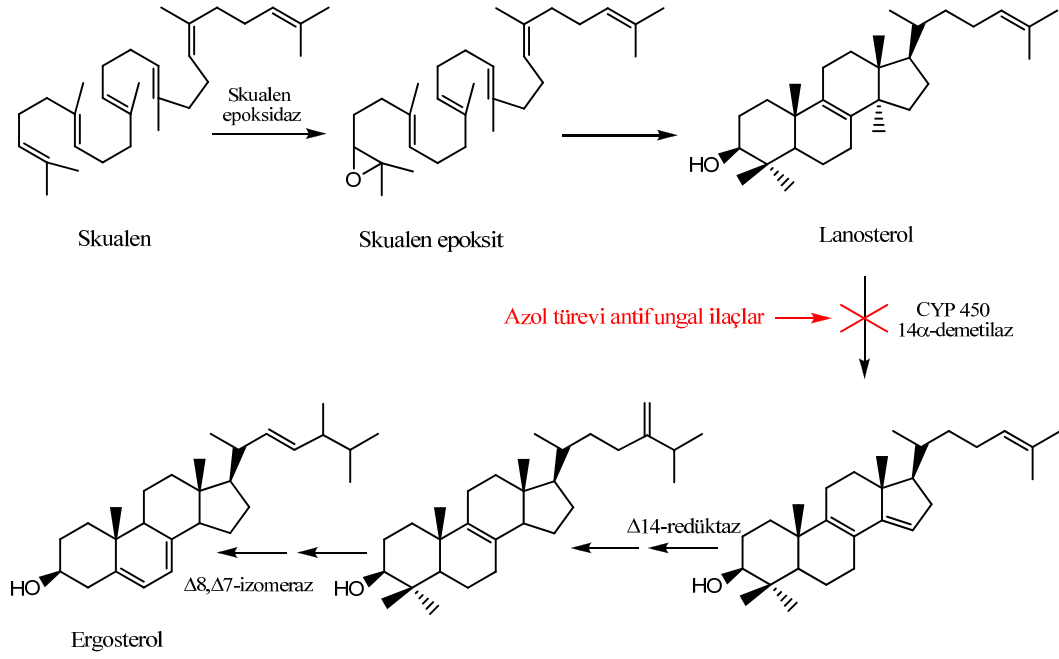


Şekil 6. Terkonazol

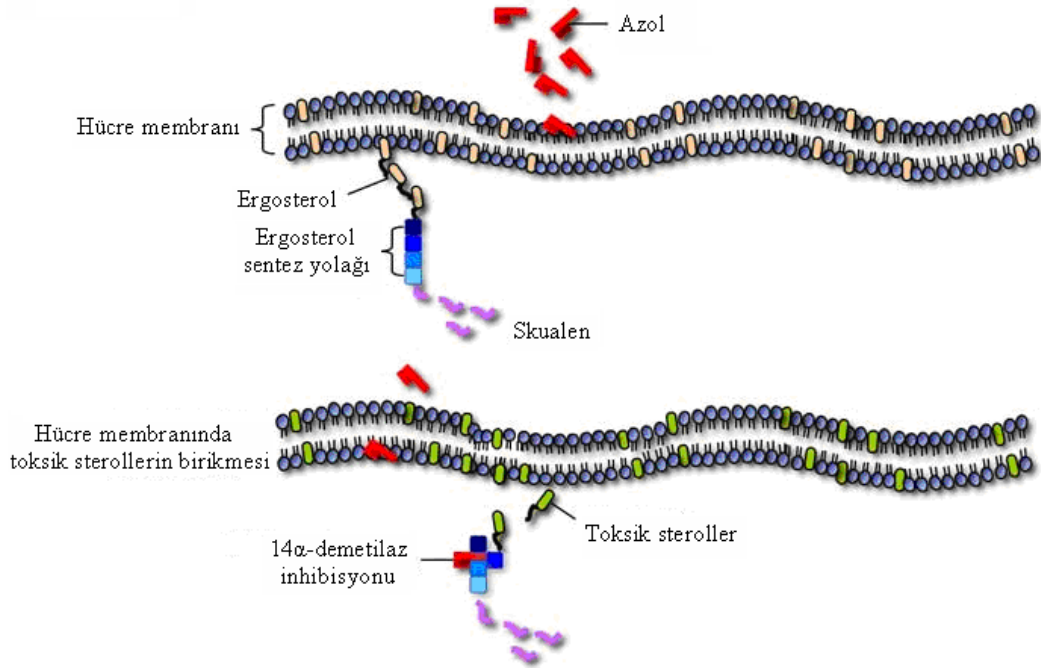
Antifungal etkili azol türevleri büyük ve giderek genişleyen bir gruptur. Triazol türevleri, imidazol türevleri ile aynı etki mekanizmasına sahiptir. Ancak triazol türevleri, sistemik verilişte imidazol türevlerine göre üç noktada üstünlük gösterirler:

- (i) Daha yavaş metabolize edildikleri için daha uzun etkilidirler ve doz aralıkları daha uzundur.
- (ii) İnsan hücrelerindeki sterol sentezi üzerinde, daha az etkilidirler; bu nedenle direkt toksik etkileri daha zayıftır.
- (iii) İmidazol türevi ilaçların sistemik verilişte yapabildikleri endokrin yan etkileri göstermezler.

Azoller, mantar hücrelerinin sitoplazma membranındaki ergosterolün sentezini, 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederek engellerler (**Şekil 7**). 14 α -demetilaz enzimi, bir mikrozomal sitokrom P450 türüdür. Azoller bu sitokrom P450'yi seçici olarak inhibe ederler. Mantarların sitokrom P450'si, imidazol türevlerine memelilerin sitokrom P450'sine kıyasla en az 1000 kez daha duyarlıdır. Bu fark ve seçicilik triazol türevlerinde, imidazol türevlerinde olduğundan daha fazladır (yaklaşık 10000 kez). Azollere maruz kalan mantar hücrelerinde 14 α -metilsteroller birikir ve bunlar membran fosfolipidlerinin açıl zincirlerinin normal düzenini ve membrana bağlı belirli enzimlerin fonksiyonlarını bozarlar (**Şekil 8**). Sonuçta mantar hücrelerinin büyümeleri inhibe edilir; ayrıca hücre membranının geçirgenliği bozulur (Williams ve Lemke, 2002; Kayaalp, 2005).

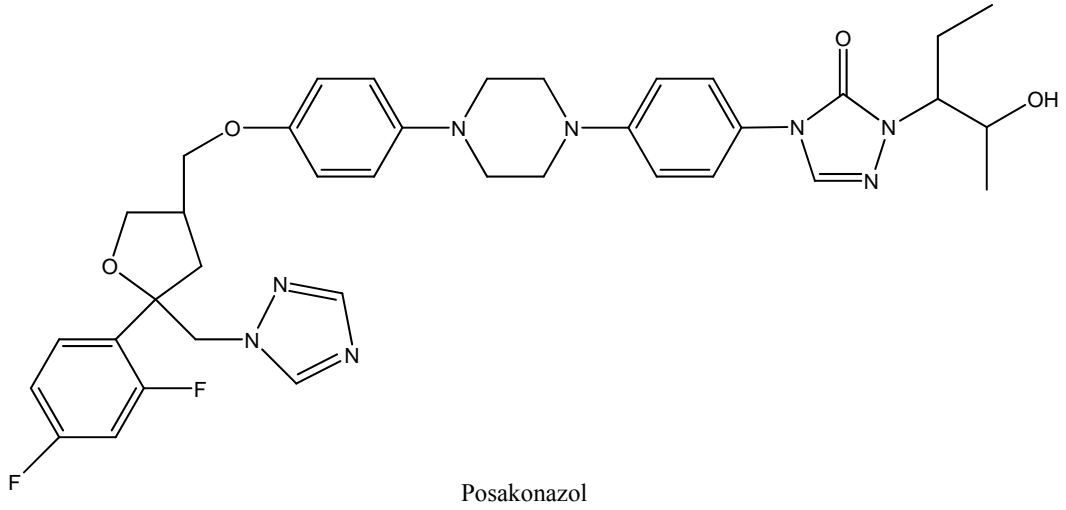
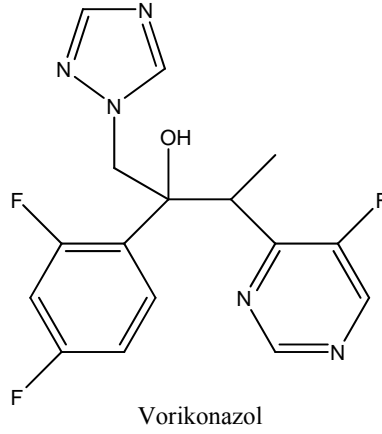


Şekil 7. Azol Türevi Antifungal İlaçların Ergosterol Sentezini İnhibe Etmesi



Şekil 8. 14 α -Demetilaz Enziminin İnhibisyonu ile Toksik Sterollerin Birikmesi

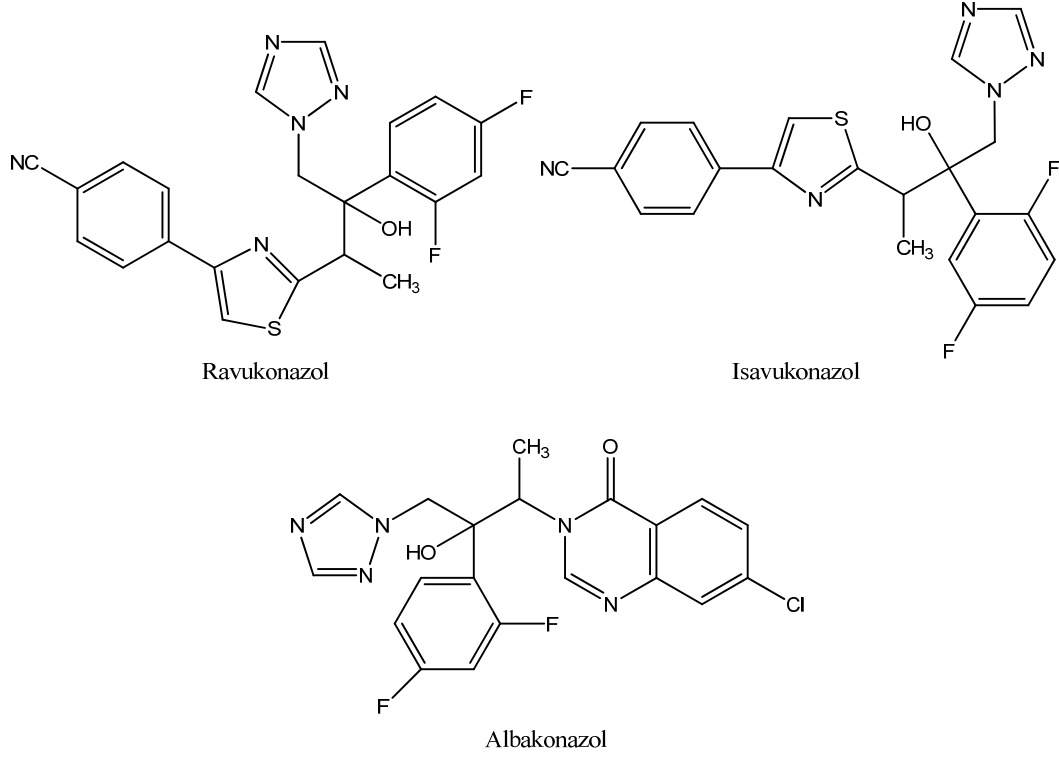
Son yıllarda bu ilaçlara karşı direnç gelişiminin gözlenmesi araştırmacıları mevcut ilaçlarda yeniliklere ve farklı mekanizmaları kullanan yeni antifungal ilaçların keşfine yöneltmiştir. Azol grubundaki yenilikleri itraconazolün parenteral formunun geliştirilmesi ve vorikonazol, posakonazol gibi yeni azol türevlerinin klinik kullanıma girmesi oluşturmuştur (Şekil 9) (Dalgıç ve İnce, 2005).



Şekil 9. Vorikonazol ve Posakonazol

Riskli hasta grubunun artmasıyla birlikte, fungal enfeksiyonların görülme sıklığı ve önemi de gün geçtikçe artmaktadır. Kullanılan sağaltımlara ve hasta sayısındaki artışa bağlı olarak dirençli ve ender görülen türlerin ortaya çıkması, kullanıma giren ilaçlarda da zamanla sorun oluşturacaktır. Etkinliği yüksek, toksisitesi ve maliyeti düşük, ihtiyacı karşılayacak yeni ilaç arayışları devam etmektedir (Metin, 2007).

Günümüzde henüz klinik kullanıma sunulmamış olmakla birlikte birçok aktif bileşik üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu bileşiklerden ravukonazol ve albakonazol faz II, isavukonazol ise faz III çalışma aşamasındadır (Şekil 10) (Metin, 2007).



Şekil 10. Ravukonazol, Isavukonazol ve Albakonazol

Literatürde *s*-triazol halkasının ve *s*-triazol ile çeşitli halka sistemlerinin kondanse edilmesiyle elde edilen bileşiklerin biyolojik aktivite bakımından geniş bir spektruma sahip olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, *s*-triazol halka sisteminin en dikkat çekici aktivitelerinden biri olan antifungal aktivite üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte benzotiyazol halkası da medisinal kimyada antifungal ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmalarında geniş olarak yer almaktadır. Yapılan bu çalışmada, antifungal etki için önemli iki farmakofor aynı molekül üzerinde bir araya getirilmiştir.

Literatür bilgileri ışığında, bu çalışmada yeni 1,2,4-triazol türevlerinin sentezlenmesi ve sentezlenen bileşiklerin antifungal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 4-amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevi on tane bileşik sentezlenmiştir (**Çizelge 1**). Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve bu bileşiklerin antifungal etkileri araştırılmıştır.

Çizelge 1. TRB Grubu Bileşikler

Bileşik	R
TRB-1	H
TRB-2	Cl
TRB-3	CH ₃
TRB-4	OCH ₃
TRB-5	OCH ₂ CH ₃
Bileşik	R
TRB-6	H
TRB-7	Cl
TRB-8	CH ₃
TRB-9	OCH ₃
TRB-10	OCH ₂ CH ₃

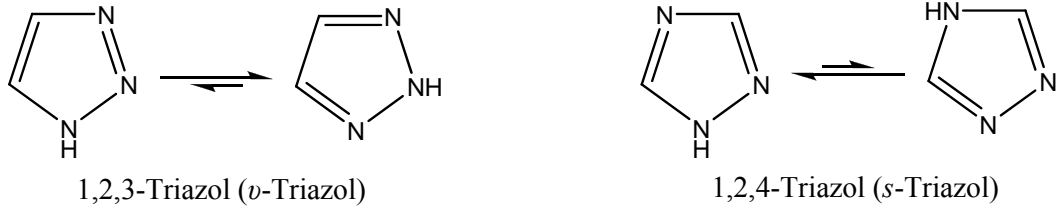
KAYNAK BİLGİSİ

Triazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

Triazoller, üç azot atomu ve iki karbon atomu içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Triazol halka sistemi üzerine çalışmalar 19. yüzyılın sonuna doğru başlamıştır ve günümüzde de devam etmektedir.

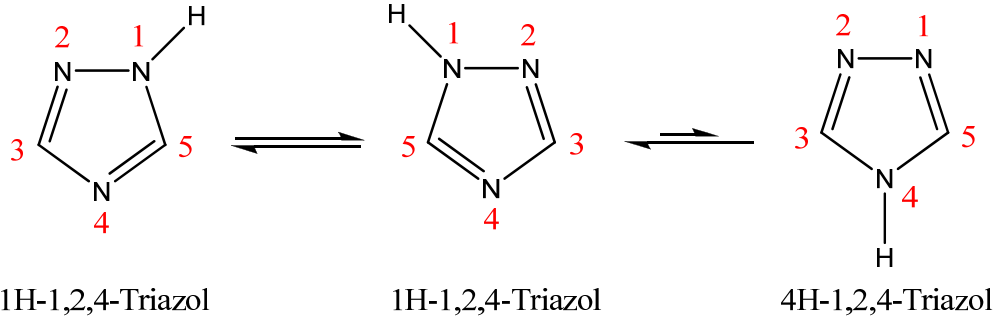
‘Triazol’ ismi ilk defa kapalı formülü $C_2H_3N_3$ olan karbon-azot halka sistemine 1885 yılında Bladin tarafından verilmiştir. Bu halka sistemi için ‘pirodiazol’ alternatif bir isim olarak 1889 yılında Andreocci tarafından önerilmiştir (Potts, 1960). Potts (1960) tarafından 1,2,4-triazoller, Benson ve Savell (1950) tarafından 1,2,3-triazoller üzerine birer derleme yayınlanmıştır.

Triazoller, 1,2,3-triazol (*v*-triazol) ve 1,2,4-triazol (*s*-triazol) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 11) (Benson ve Savell, 1950).



Şekil 11. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol

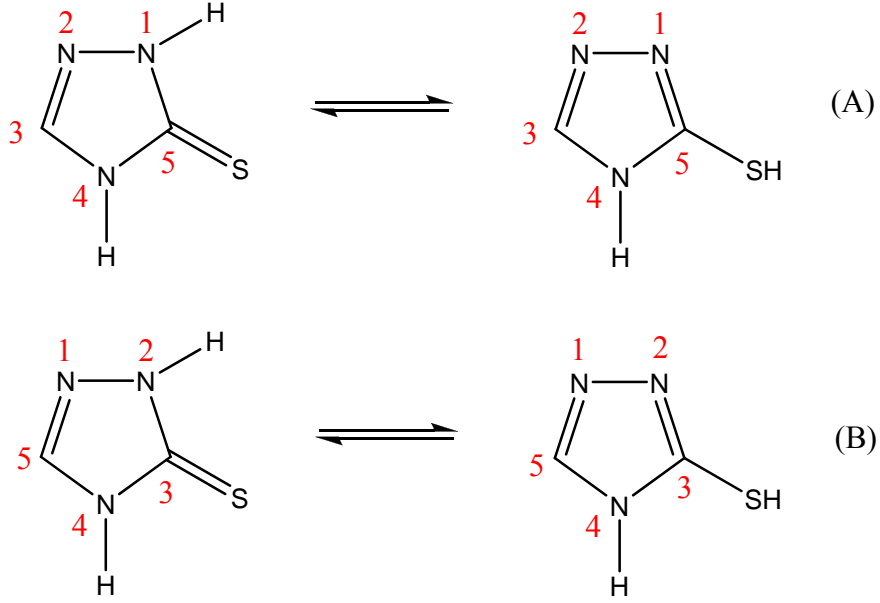
Nonsüstitüe 1,2,4-triazol, imidazol ve pirazol gibi *tautomerik* bir yapıya sahiptir. 1,2,4-Triazol üç *tautomerik* forma sahiptir (Şekil 12) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 12. 1,2,4-Triazolün *Tautomerik* Formları

Aromatik bir yapı olan 1,2,4-triazolün rezonans enerjisi 205.9 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. 1,2,4-Triazolün üç *tautomerisi* arasındaki enerji farklılığından *1H* *tautomerinin* baskın form olduğu saptanmıştır (Dewar ve Morita, 1969).

Tiyosüstitüe 1,2,4-triazol halka sistemi için literatürde iki numaralandırma sistemi kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda kimya kaynaklarında tiyo grubuna küçük numara gelecek şekilde B formu kullanılmaktadır (Şekil 13).

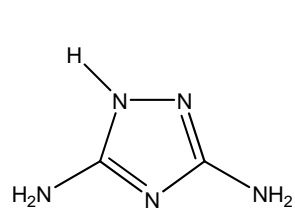


Şekil 13. Tiyosüstitüe 1,2,4-Triazol Halka Sistemi için Numaralandırma Sistemleri

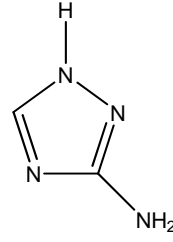
Literatürde 1,2,4-triazol halka sisteminin biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili Böhm ve Karow (1981) tarafından bir derleme yayınlanmıştır.

1,2,4-Triazol halka sistemi için insektisid (Stetter ve ark., 1978), herbisid (Turan-Zitouni ve ark., 2002), pestisid (Ram ve ark., 1989), bronkodilatör (Baldwin ve Novello, 1976), antikanser (Duran ve ark., 2002; Holla ve ark., 2003), antihipertansif (Berntsson ve ark., 1978), H₂-reseptör antagonisti (Bonjean ve ark., 1987), antidepresan (Kane ve ark., 1988), antikonvülzan (Husain ve ark., 1986), antibakteriyel, antifungal (Hassan ve ark., 1983; Eweiss ve ark., 1986; Holla ve ark., 1996; Bhat ve ark., 2001; Kaplancıklı, 2003; Turan-Zitouni ve ark., 2005; Hussain ve ark., 2008), antiviral (Drabikowska ve ark., 1979; Kirschberg ve ark., 2008; Küçükgülzel ve ark., 2008), antiagregan (Tozkoparan ve ark., 1995), antiromatizmal (Mueckter, 1977), antiinflamatuvar-analjezik (George ve ark., 1971; Maxwell ve ark., 1984; Turan-Zitouni ve ark., 1999; Gökçe ve ark., 2001; Tozkoparan ve ark., 2007) aktiviteler bildirilmiştir (**Şekil 14**).

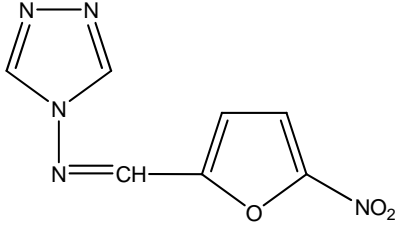
Son zamanlarda antifungal etkili triazol grubu bileşiklerin bulunması, yapılan çalışmaların antifungal aktivite üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur (Metin, 2007).



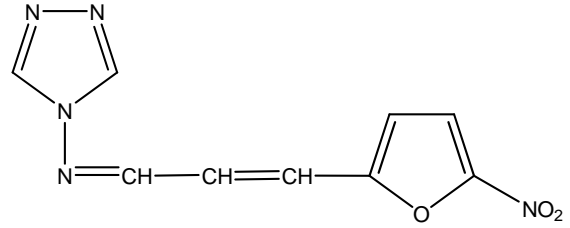
Guanazol
(Antikanser)



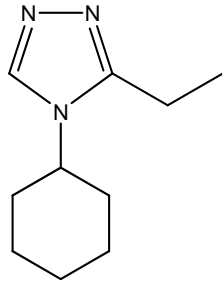
Amitrol
(Herbisid, bakteriyostatik)



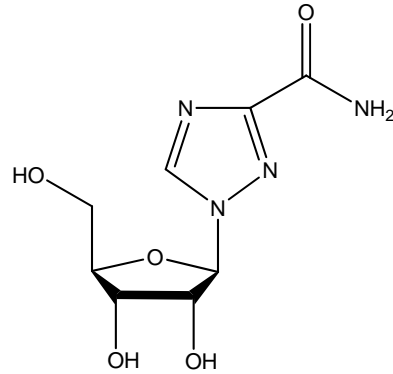
Furazonal
(Antibakteriyel)



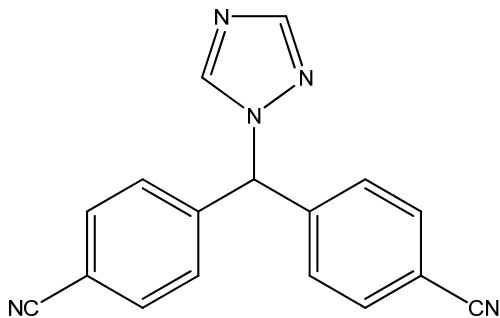
Furacrylin
(Antibakteriyel)



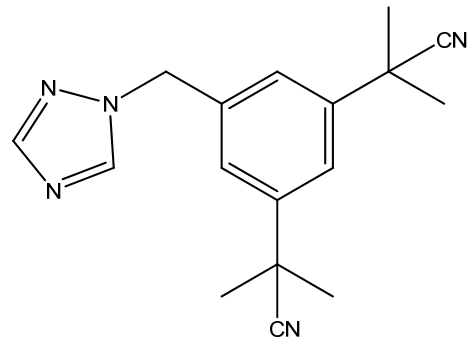
Hexazol
(Antidepresan)



Ribavirin
(Antiviral)



Letrozol
(Antikanser)



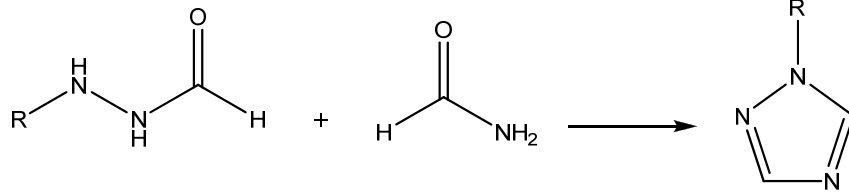
Anastrozol
(Antikanser)

Şekil 14. 1,2,4-Triazol Yapısı Taşıyan Önemli Bileşikler

1,2,4-Triazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

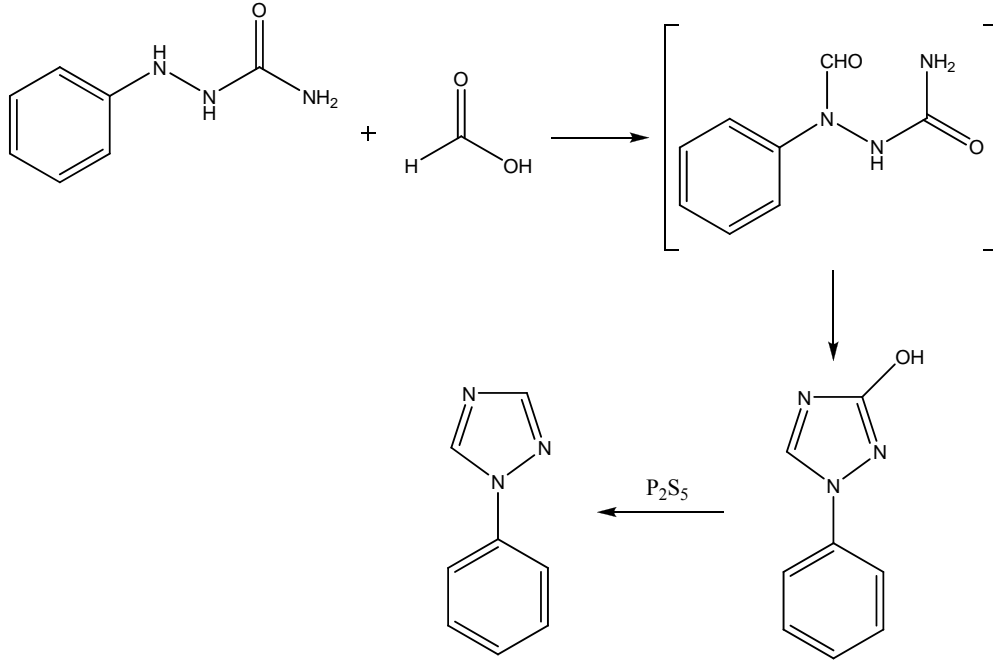
1-Süstitüe türevler

N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin formamid ile 250-280 °C'de reaksiyonu sonucu 1-süstitüetriazoller düşük verimle elde edilirler (Şekil 15) (Potts, 1960).



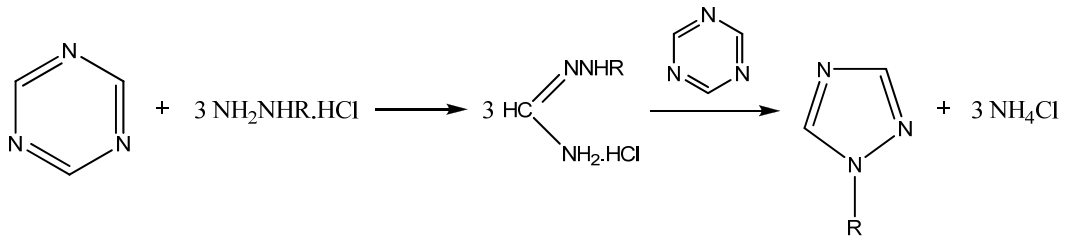
Şekil 15. N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin Formamid ile Reaksiyonu

1-Arilsemikarbazidin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı diğer bir yöntemde, 1-ariltriazol kolaylıkla elde edilir. 1-Fenilsemikarbazidin kaynar susuz formik asid ile reaksiyonuyla 3-hidroksi-1-fenil-1H-1,2,4-triazol oluşur. Hidroksil grubu, 3-hidroksi-1-fenil-1H-1,2,4-triazolün fosfor pentasülfür ile 200 °C'nin üzerine ısıtılmasıyla uzaklaştırılır ve % 80 verimle 1-fenil-1H-1,2,4-triazol elde edilir (Şekil 16) (Potts, 1960).



Şekil 16. 1-Fenil-1H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

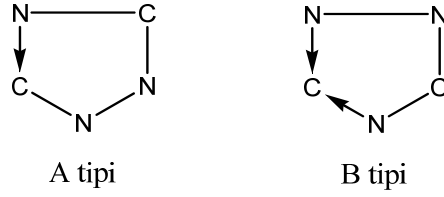
Süstitüehidrazin tuzlarının s-triazin ile reaksiyonu sonucu 1-süstitüe-1H-1,2,4-triazol türevleri elde edilir (Şekil 17) (Grundmann ve Rätz, 1956).



Şekil 17. Süstitüehidrazin Tuzlarının s-Triazin ile Reaksiyonu

3(veya 5)-Süstitüe türevler

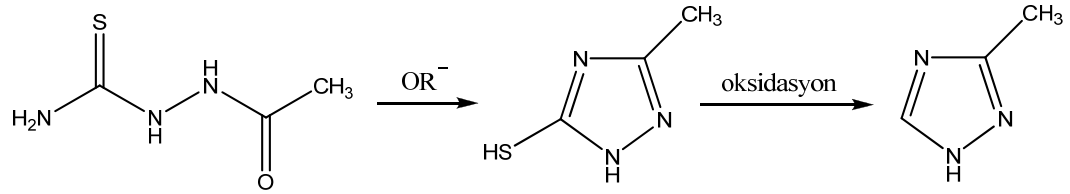
3(veya 5)-Süstitüe türevlerin sentezinde iki tip halka kapatma yöntemi söz konusudur (Şekil 18).



Şekil 18. 3(veya 5)-Süstitüe Türevlerin Sentezinde Halka Kapatma Yöntemleri

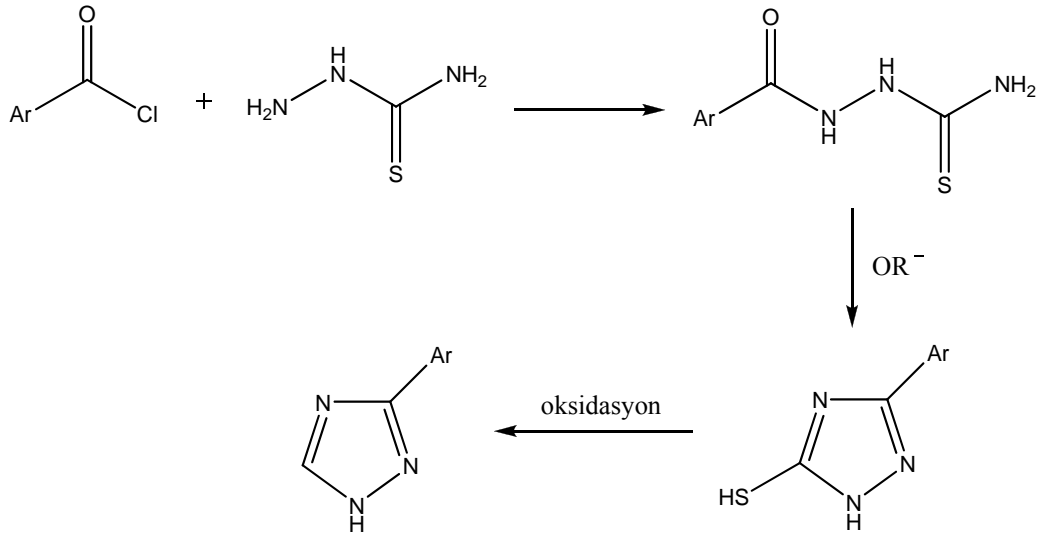
A tipi halka kapatma, C-monosüstitüetriazol türevlerinin sentezinde en etkin yöntemdir. Bu yöntemde oluşan ana yapı, daha sonra oksidasyonla uzaklaştırılan tiyol ya da hidroksil grubu içeren bir triazoldür (Potts, 1960).

1-Asetiltiyosemikarbazid metanolde sodyum metoksit ile reaksiyona girer ve halka kapanması sonucu 5-merkpto-3-metil-1,2,4-triazol elde edilir. Bu elde edilen bileşik, nitrik asid ile oksidasyon sonucu merkpto grubunu kaybederek 3-metil-1,2,4-triazolü verir (Şekil 19) (Potts, 1960).



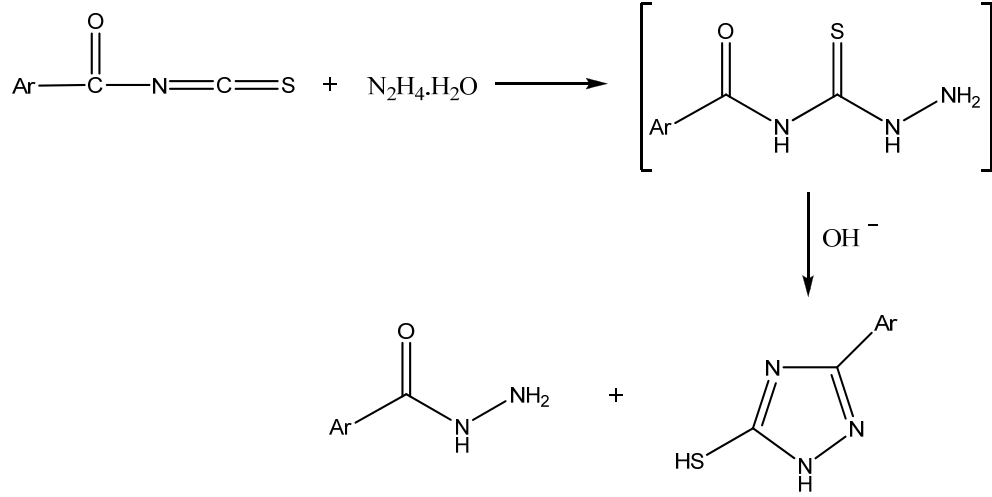
Şekil 19. 3-Metil-1,2,4-triazolün Sentezi

Tiyosemikarbazidin piridin varlığında uygun bir asid klorürle açılması ile bu tip halka kapatma için gerekli ara ürünler elde edilebilir (Şekil 20) (Potts, 1960).



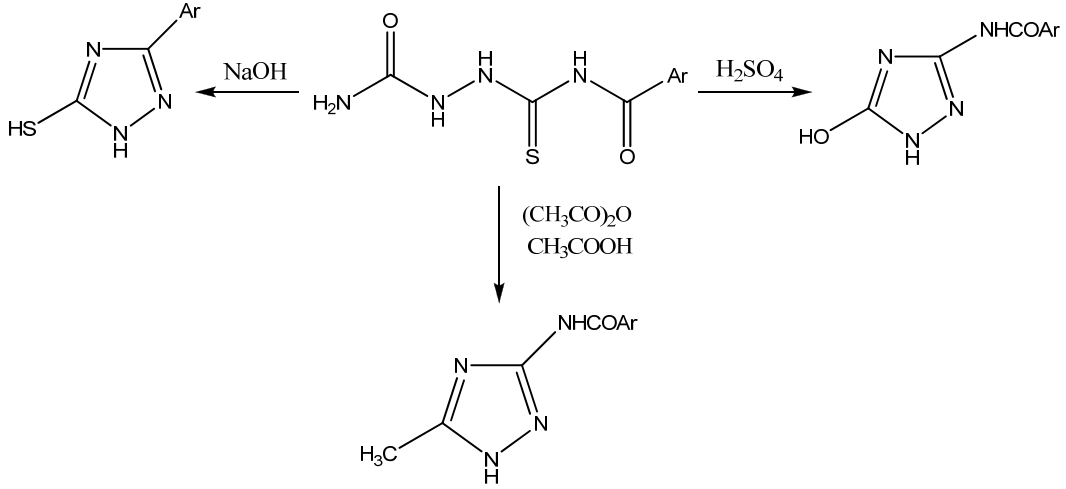
Şekil 20. Tiyosemikarbazidin Asid klorür ile Açılması

Aroil izotiyosiyanatın aşırı miktar hidrazin hidrat ile muamelesiyle oluşan 4-açiltiyosemikarbazid, alkali ortamda kendiliğinden halka kapanmasına uğrayarak 3-aril-5-merkpto-1,2,4-triazolü verir (Şekil 21) (Potts, 1960).



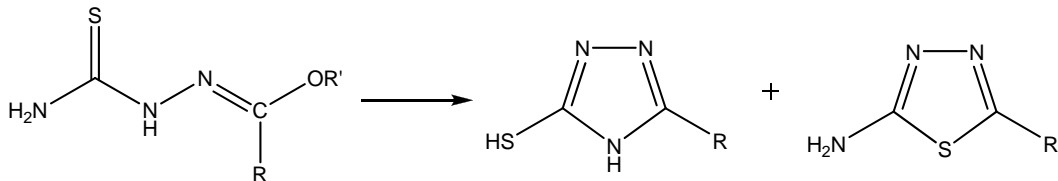
Şekil 21. 3-Aril-5-merkpto-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

4-Açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazid farklı reaksiyon şartlarında denenmiş ve % 20'lik sodyum hidroksit çözeltisi ile halka kapanması sonucu 5-merkpto-3-aril-1,2,4-triazol, oda sıcaklığında derişik sülfirik asid ile hidrojen sülfür çıkışı sonucu 3-arilamido-5-hidroksi-1,2,4-triazol, sıcak asetik anhidrit-asetik asid karışımı ile 3-arilamido-5-metil-1,2,4-triazol elde edilmiştir (**Şekil 22**) (Potts, 1960).



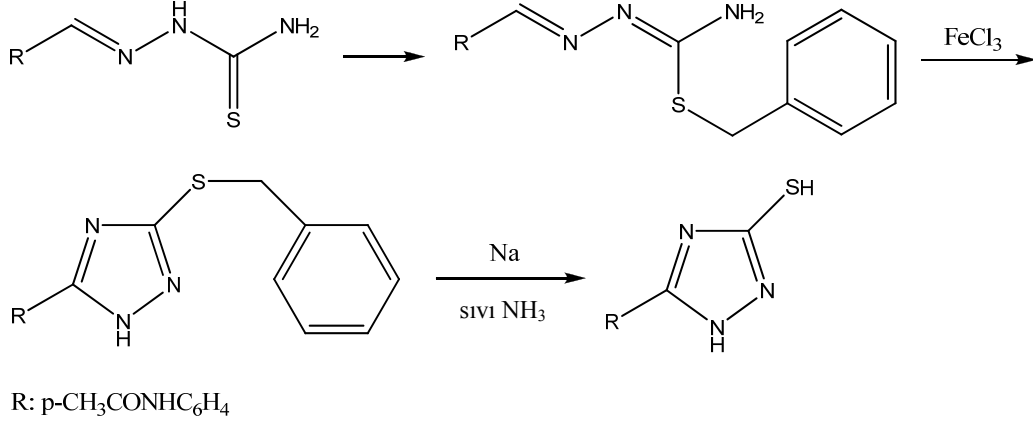
Şekil 22. 4-Açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazidten 1,2,4-Triazol Türevlerinin Eldesi

Tiyosemikarbazidin orto esterler ile verdiği reaksiyondan elde edilen tiyosemikarbazon türevi bileşikler, alkali ortamda kolaylıkla halka kapanmasına uğrarlar. Bu reaksiyon sonucu ısı ve süreye bağlı olarak 5-merkpto-3-süstitüe-1,2,4-triazol ve 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol meydana gelir (**Şekil 23**) (Potts, 1960).



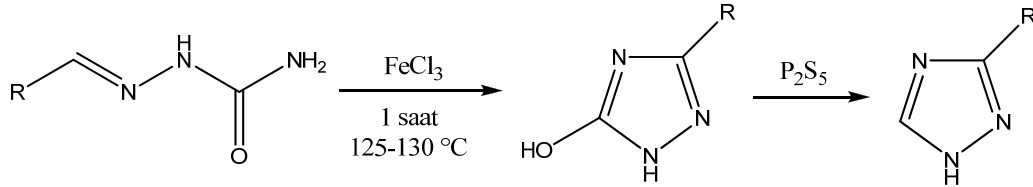
Şekil 23. 5-Merkpto-3-süstitüe-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

Kükürt atomu benzilasyon ile korunduğunda, ferri klorür kullanılarak tiyadiazol oluşmadan halka kapanması sonucu triazol elde edilebilmektedir. Böylece p-asetamidobenzaldehit tiyosemikarbazon *S*-benzil türevine dönüşür ve sonra bu bileşik ferri klorür ile okside olarak 5-(*p*-asetamidofenil)-3-benzilmerkapt-1,2,4-triazolü oluşturur. Sodyum ve sıvı amonyak ile debenzilasyon gerçekleşir (**Şekil 24**) (Potts, 1960).



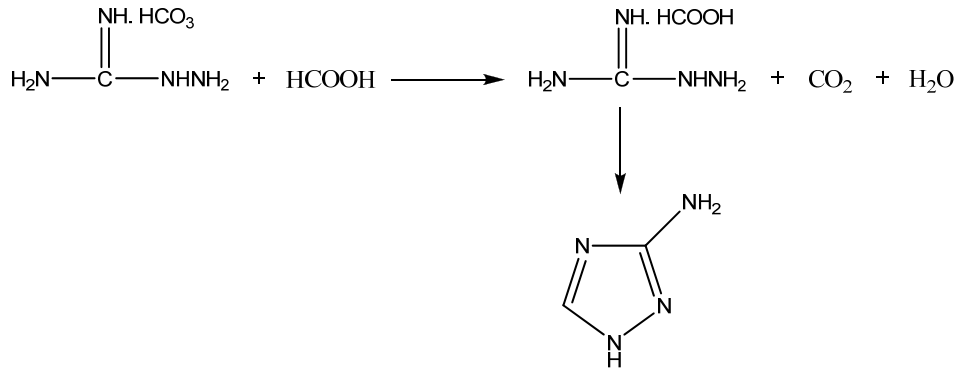
Şekil 24. 5-(*p*-Asetamidofenil)-3-merkapt-1,2,4-triazolün Sentezi

Semikarbazidin aldehitlerle verdiği reaksiyondan elde edilen semikarbazonlar, ferri klorür ile benzer bir oksidasyon sonucu halka kapanmasına uğrarlar. Bu şekilde oluşan 5-hidroksitriazol türevi, fosfor pentasülfür ile muamele edilerek hidroksil grubu uzaklaştırılır ve 3-süstitüe-1,2,4-triazol elde edilir. Bu yöntem, triazol halkasının sentezi için kullanılan en eski yöntemlerden biri olmasına rağmen monosüstitüetriazolleri ucuz bir yolla temin etmede pratik önemini korumaktadır (**Şekil 25**) (Potts, 1960).



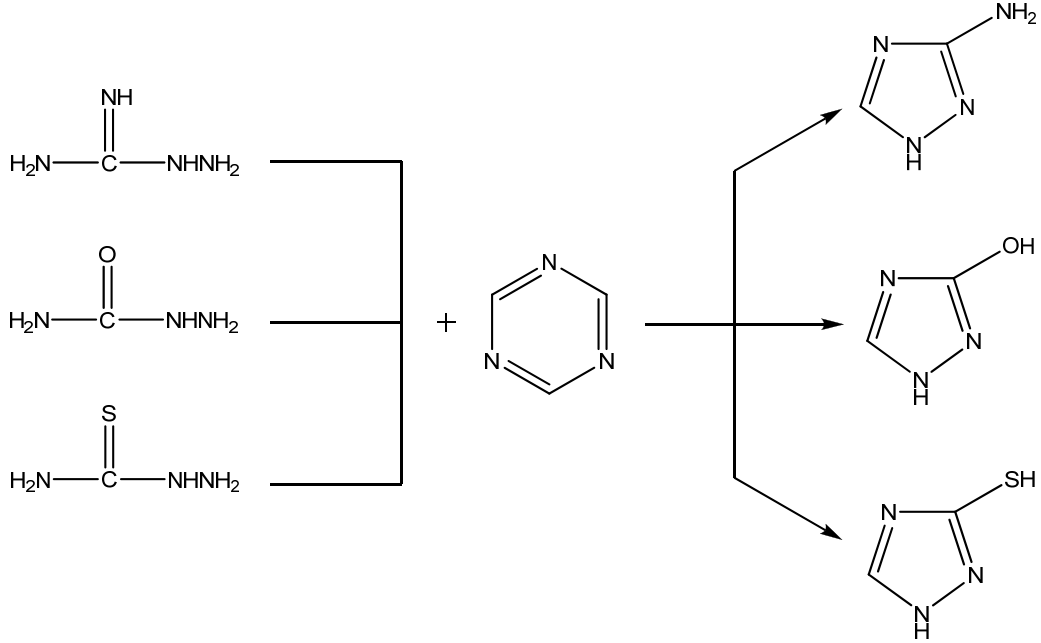
Şekil 25. Semikarbazonlardan 3-Süstitüe-1,2,4-triazolün Eldesi

Bir aminoguanidin tuzunun 100-120 °C'de inert bir çözücünde formik asid ile ısıtılması sonucu 3-amino-1,2,4-triazolün elde edilmesi B tipi reaksiyonlara bir örnektir (**Şekil 26**) (Potts, 1960).



Şekil 26. Aminoguanidin Tuzundan 3-Amino-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

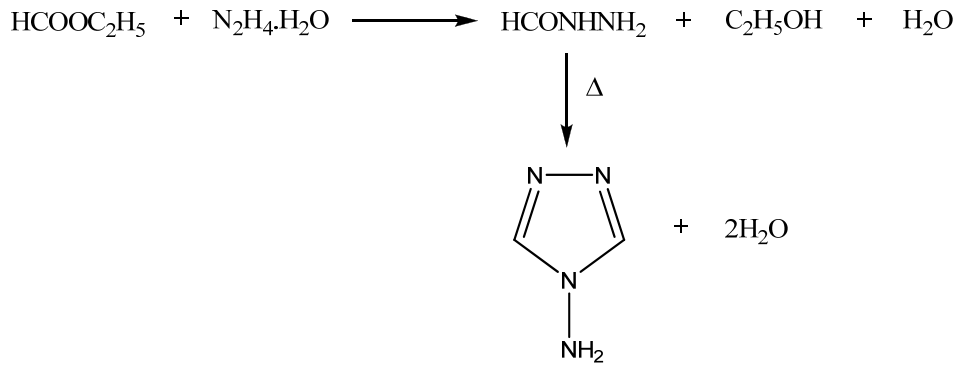
s-Triazinin uygun reaktiflerle ısıtılmasıyla farklı 3-sübstitüe-1,2,4-triazoller elde edilmektedir. Böylece *s*-triazin aminoguanidin, semikarbazid ve tiyosemikarbazid ile sırasıyla 3-amino, 3-hidroksi ve 3-merkpto-1,2,4-triazolü vermektedir (**Şekil 27**) (Potts, 1960).



Şekil 27. *s*-Triazinden Farklı 3-Sübstitüe-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi

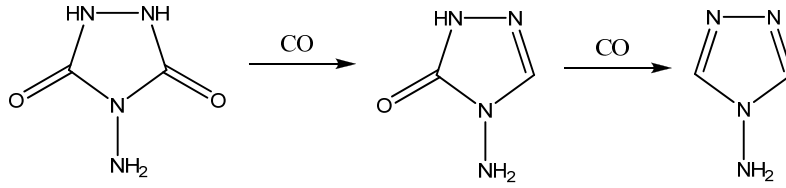
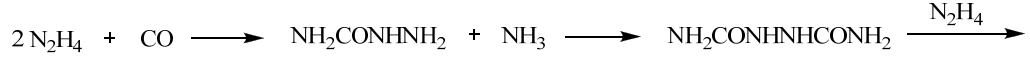
4-Sübstitüe türevler

En basit 4-sübstitüetriazol olan 4-amino-4H-1,2,4-triazol, formik asidin veya etil formatın hidrazin hidrat ile reaksiyonundan hazırlanmaktadır (**Şekil 28**) (Potts, 1960).



Şekil 28. Etil formatın Hidrazin hidrat ile Reaksiyonu

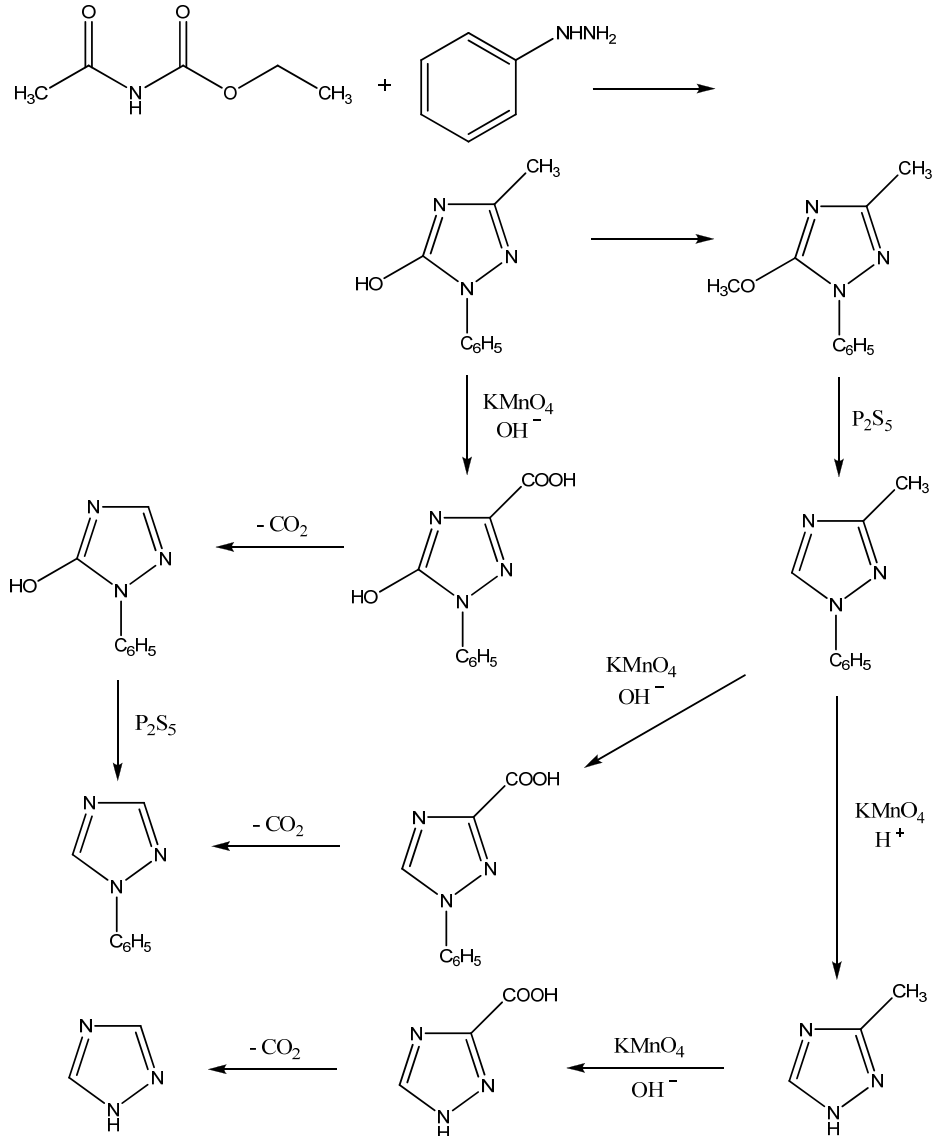
Karbon monoksit ile hidrazinin yüksek basınç altında verdiği reaksiyon endüstriyel öneme sahiptir. Bu reaksiyonda ilk basamakta hidrazinin karbon monoksite katılımı ile oluşan formhidrazid, kendi içinde halka kapanmasına uğrar. 20-50 °C'de 500-1000 atm. basınçta sadece semikarbazid ve amonyak oluşurken, 150 °C'de 1000 atm. basınçta 4-amino-1,2,4-triazol-3-on ve 150 °C'de 3000 atm. basınçta ise sonucu bileşiğin indirgenmesiyle 4-amino-4H-1,2,4-triazol oluşur (**Şekil 29**) (Potts, 1960).



Şekil 29. Karbon monoksit ile Hidrazinin Yüksek Basınç altında Reaksiyonu

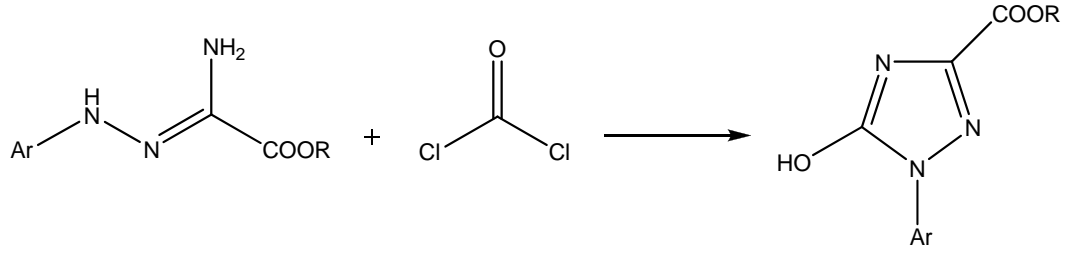
1,3-Disübstitüe türevler

Andreocci, fenilhidrazin ile asetilüretanı reaksiyona sokarak 5-hidroksi-3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazolü elde etmiştir. Bu bileşik 3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol, 1-fenil-1H-1,2,4-triazol, 3-metil-1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazole dönüşmüştür. Bu kondenzasyonda diğer hidrazinler de kullanılabilir (**Şekil 30**) (Potts, 1960).



Şekil 30. Fenilhidrazinin Asetilüretan ile Reaksiyonu

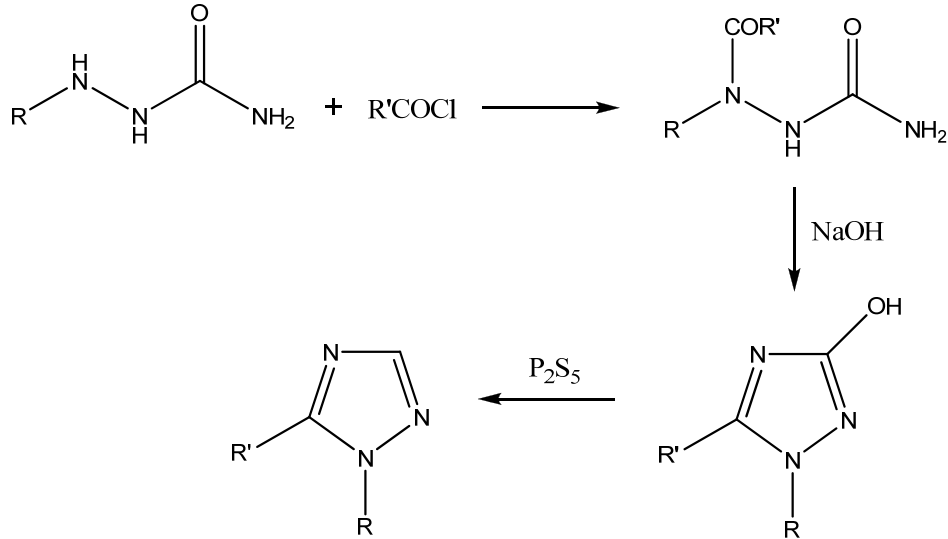
Alkil α -aminogliksilat arilhidrazon, fosgen ile halka kapanmasına uğrayarak alkil 5-hidroksi-1-aril-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilatı verir (**Şekil 31**) (Potts, 1960).



Şekil 31. Alkil α -aminogliksilat arilhidrazonun Fosgen ile Halka Kapanması Reaksiyonu

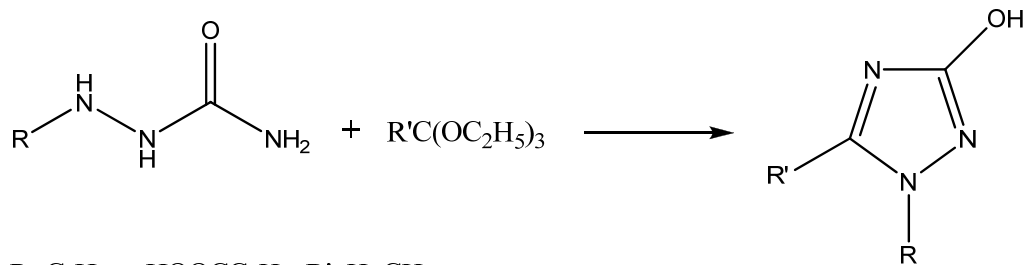
1,5-Disüstitüe türevler

1-Açıl-1-fenilsemikarbazidler, ılık ve seyreltilmiş alkali ile kolaylıkla halka kapanmasına uğrayarak 1,5-disüstitüe-3-hidroksi-1,2,4-triazollerini vermektedir. Bu yöntem bu tür bileşiklerin sentezi için en uygun yoldur. Hidroksil grubu, fosfor pentasülfür ile ısıtılarak uzaklaştırılabilir (**Şekil 32**) (Potts, 1960).



Şekil 32. 1-Açıl-1-fenilsemikarbazidlerin Alkali Ortamda Halka Kapanması Reaksiyonu

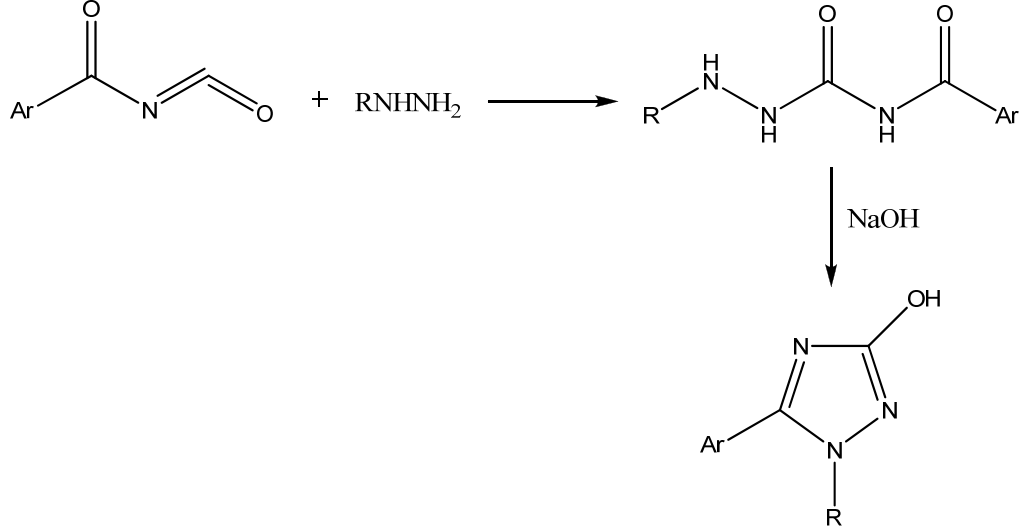
1-Arilsemikarbazid, trietil ortoformat veya trietil ortoasetat gibi bir orto ester ile muamele edilerek halka kapanması sonucu 1,5-disüstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerini verir (**Şekil 33**) (Potts, 1960).



R: C₆H₅, p-HOOC₆H₄; R': H, CH₃

Şekil 33. 1-Arilsemikarbazidin Orto Ester ile Reaksiyonu

Benzer şekilde arilhidrazin ile açil izosiyanatın reaksiyonundan elde edilen 1-aril-4-açilsemikarbazid, seyreltik alkali çözelti ile halka kapanmasına uğrayarak 1,5-disübstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerini verir. Polifosforik asit de siklizasyon ajanı olarak kullanılabilir (Şekil 34) (Potts, 1960).



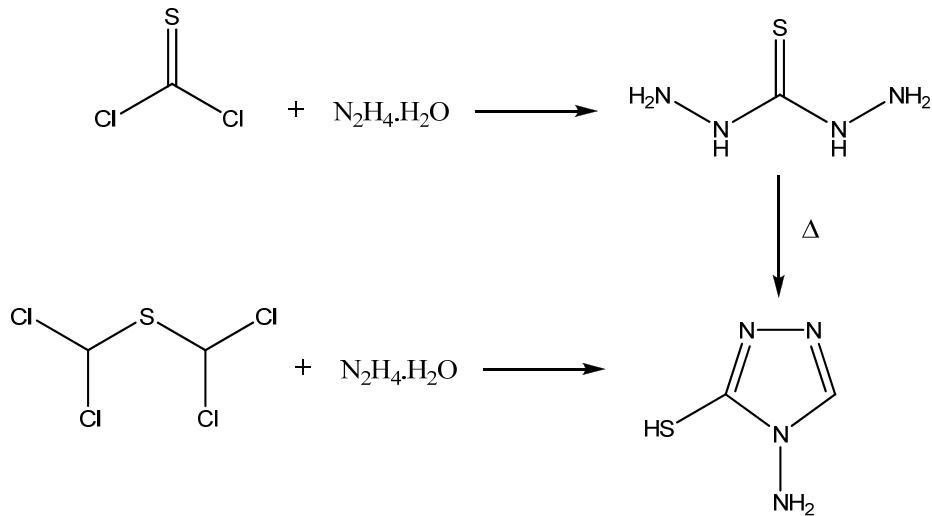
Şekil 34. 1,5-Disübstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerinin Sentezi

Bu iki reaksiyon sonucunda oluşan hidroksilli bileşikler, hidroksil grubunun uzaklaştırılmasıyla 1,5-disübstitüe türevleri verirler (Potts, 1960).

3,4-Disübstitüe türevler

Tiyosemikarbazid ve türevlerinin kullanıldığı yöntemde, merkaptotriazol ara ürün olarak oluşur ve sonra merkapt grubunun uzaklaştırılmasıyla 3,4-disübstitüe türevler elde edilir.

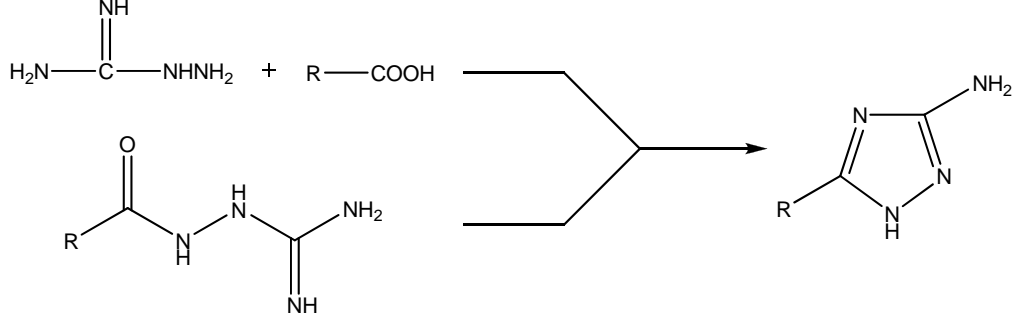
Bu bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan en basit yöntem, tiyofosgen ile hidrazinin eterde muamele edilmesiyle oluşan tiyokarbohidrazidin ısıtılmasıyla 4-amino-3-merkaptotriazolün elde edildiği yöntemdir. Tiyofosgenin yerine tetraklorodimetil sülfür kullanılmasıyla daha doğrudan bir yolla 4-amino-3-merkaptotriazol elde edilebilir (Şekil 35) (Potts, 1960).



Şekil 35. 4-Amino-3-merkaptotriazolün Elde Edilmesi

3,5-Disübstitüe türevler

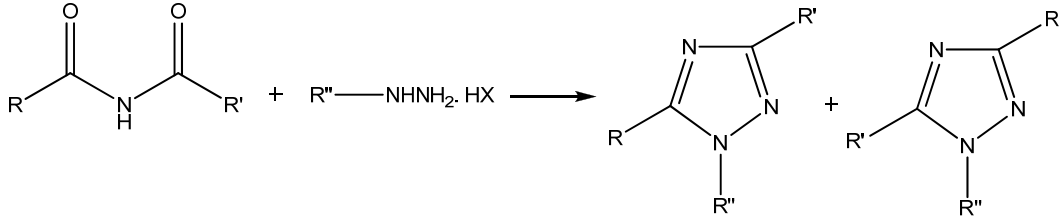
Bu türevlerin elde edilmesinde kullanılan önemli bir yöntem, aminoguanidin ile uygun bir organik asidin reaksiyonu veya açilaminoguanidinin ısıtılması ile 3-amino-5-alkil(aril)triazollerin elde edilmesidir (**Şekil 36**) (Potts, 1960).



Şekil 36. 3-Amino-5-alkil(aril)triazollerin Elde Edilmesi

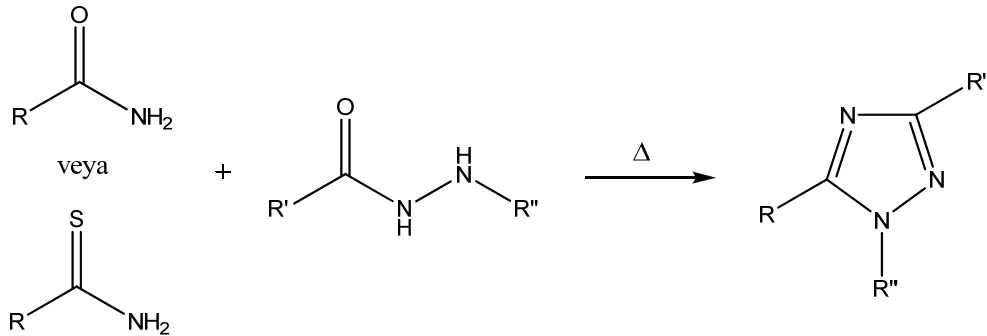
1,3,5-Trisübstitüe türevler

Trisübstitüe türevlerin hazırlanmasında kullanılan en elverişli yöntem, *Einhorn-Brunner reaksiyonu* olarak da bilinen, diaçilamin ile sübtüehidrazinlerin verdiği reaksiyondur. Diaçilaminde R ve R' grupları farklı olduğunda iki izomerik triazol oluşması beklenir (**Şekil 37**) (Potts, 1960; Eicher ve Hauptmann, 2003).



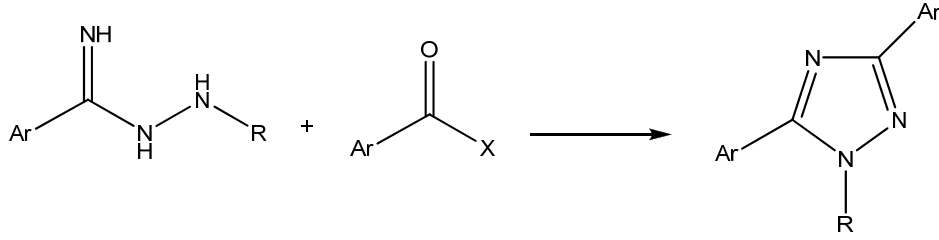
Şekil 37. *Einhorn-Brunner Reaksiyonu*

Asid hidrazidlerin amidler veya tiyoamidler ile reaksiyonu, mono ve disübstitüetriazollerin hazırlanmasında kullanıldığı gibi 1,3,5-trisübstitüe-1H-1,2,4-triazollerin hazırlanmasında da kullanılabilir. *Pellizzari reaksiyonu* olarak da bilinen bu reaksiyonda yüksek sıcaklık gerekir (**Şekil 38**) (Potts, 1960; Eicher ve Hauptmann, 2003).



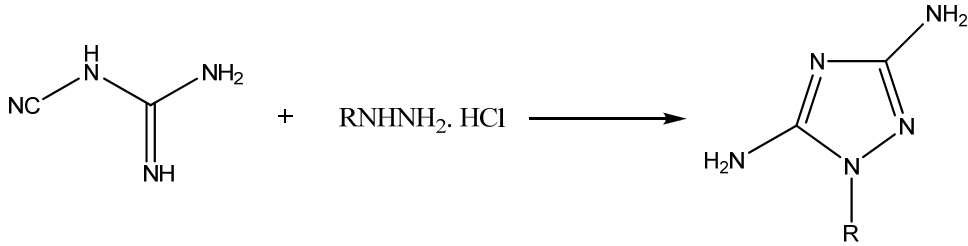
Şekil 38. *Pellizzari Reaksiyonu*

Amidrazon ile açılasyon ajanlarının verdiği halka kapanması reaksiyonu sonucu izomer oluşmaksızın 1,3,5-trisüstitüetriazoller oluşmaktadır (**Şekil 39**) (Potts, 1960).



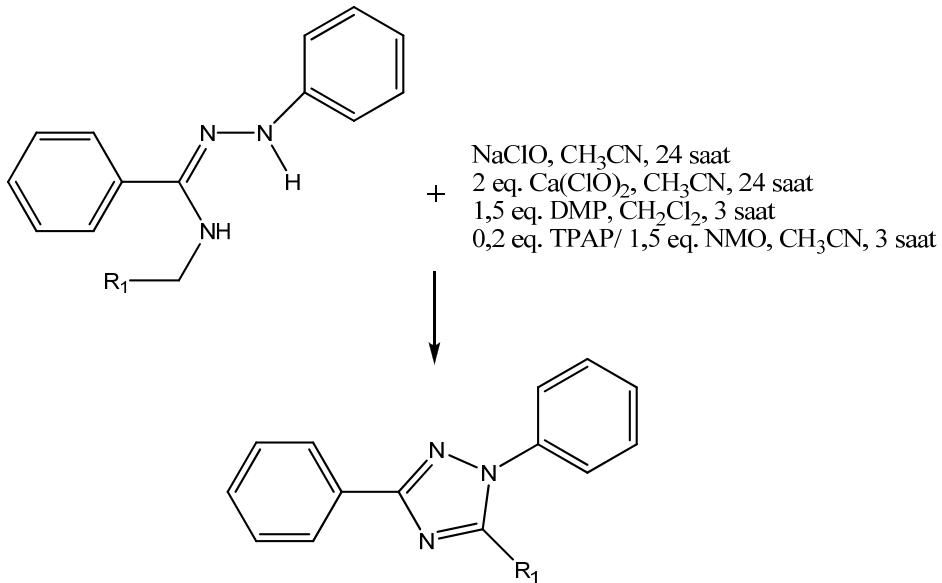
Şekil 39. Amidrazon ile Açılasyon Ajanlarının Halka Kapanması Reaksiyonu

Bahsedilen yöntemlerin hepsi 3. ve 5. konumda alkil veya aril süstitüsüyonu sağlamaktadır. Amino grubu taşıyan türevleri elde etmek için kullanılan bir yöntemde, disiyandiamid uygun bir arilhidrazin hidroklorür ile ısıtılarak 3,5-diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazoller çok iyi verimle elde edilmektedir (**Şekil 40**) (Potts, 1960).



Şekil 40. 3,5-Diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi

Basit ve etkili diğer bir yöntem, 1,2,4-triazenlerin NaClO, Ca(ClO)₂, *Dess-Martin periodinane* (DMP) ve tetrapropilamonyum perrutenat (TPAP)/N-metilmorfolin-N-oksit (NMO) gibi yükseltgen ajanlarla siklizasyonudur (**Şekil 41**) (Paulvannan ve ark., 2001).

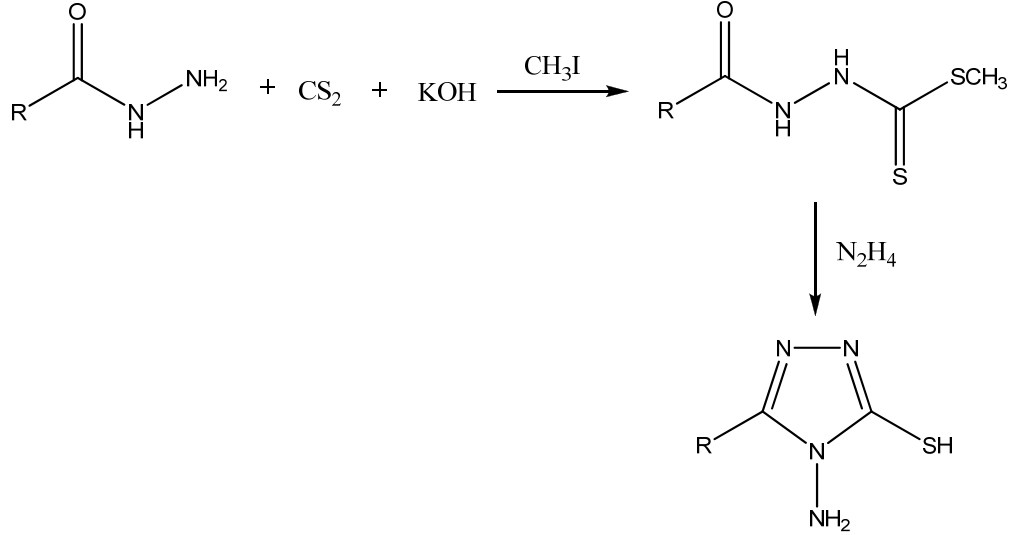


R₁: Fenil, CH₂=CH, 3-piridil, MeO₂C-CH₂CH₂

Şekil 41. 1,2,4-Triazenlerin Yükseltgen Ajanlarla Siklizasyonu

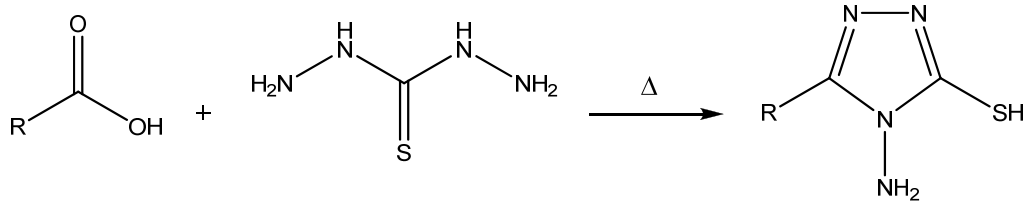
3,4,5-Trisübstitüe türevler

Bir asid hidrazidin karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile reaksiyonu sonucu 2-açılditiyokarbazik asidin potasyum tuzu elde edilir. Bu bileşik metil iyodür ile metil esterine dönüşür ve oluşan ester hidrazinle kolaylıkla reaksiyona girerek 4-amino-5-merkpto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolü oluşturur (**Şekil 42**) (Hoggarth, 1952; Potts, 1960).



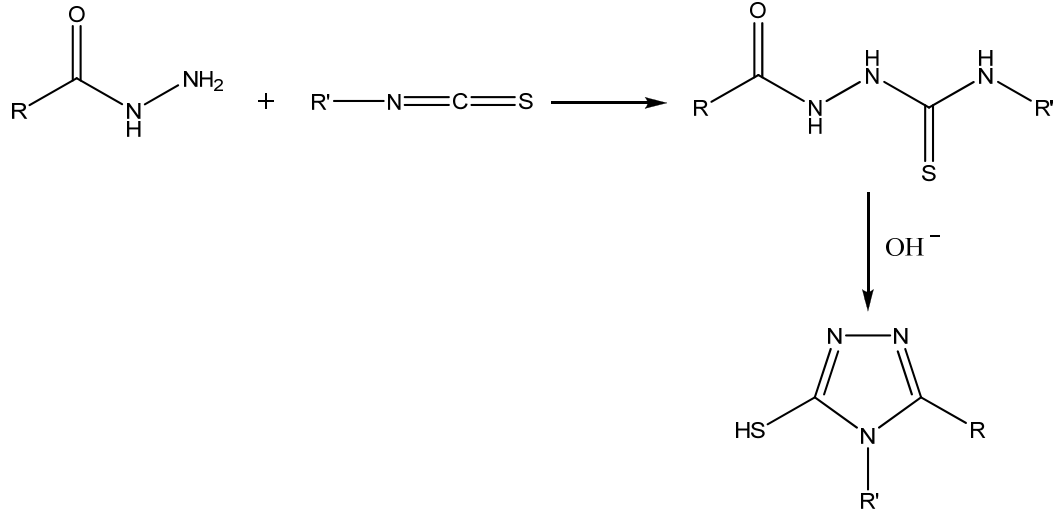
Şekil 42. Asid hidrazidden 4-Amino-5-merkpto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi

Tiyokarbhidrazid, farklı karboksilli asidler ile 160-165 °C'de 4-amino-5-merkpto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazollerini vermektedir (**Şekil 43**) (Kuranari ve Takeuchi, 1963).



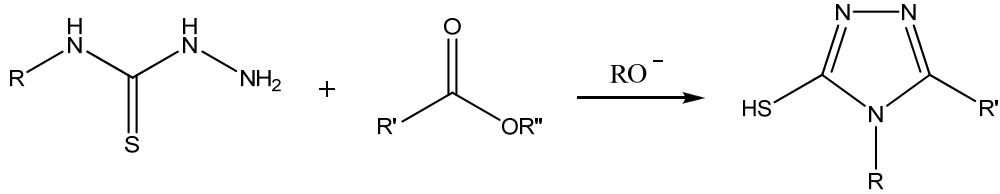
Şekil 43. Tiyokarbhidrazidin Karboksilli asidler ile Reaksiyonu

Asid hidrazidi ile izotiyosiyanat türevinin reaksiyonu sonucu oluşan 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazidin alkalilerle reaksiyona girmesiyle veya doğrudan ısıtılmasıyla gerçekleşen halka kapanması reaksiyonu, en bilinen ve verimli yöntemlerden biridir (**Şekil 44**) (Kothari ve ark., 1978).



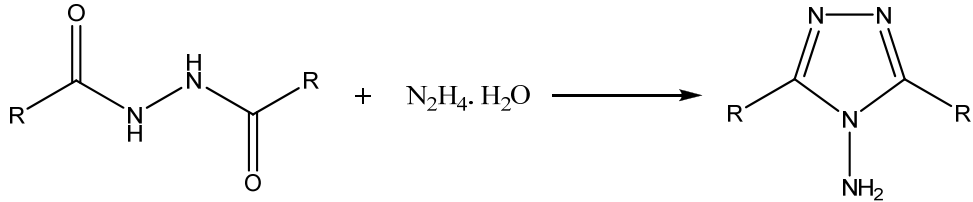
Şekil 44. 1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazidin Halka Kapanması Reaksiyonu

Bu yöntemin değişik bir şekli, 4-aril/alkiltiyosemikarbazidin alkoksit varlığında alifatik veya aromatik asid esterleri ile verdiği reaksiyondur (Şekil 45) (Potts, 1960).



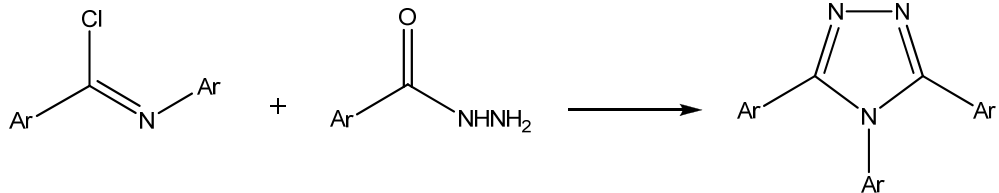
Şekil 45. 4-Aril/Alkiltiyosemikarbazidin Esterlerle Reaksiyonu

s-Diaçilhidrazinlerin hidrazin hidrat ile ısıtılması sonucu 4-amino-3,5-disübstitüe-4H-1,2,4-triazoller elde edilir (Şekil 46) (Potts, 1960).



Şekil 46. *s*-Diaçilhidrazinlerin Hidrazin hidrat ile Reaksiyonu

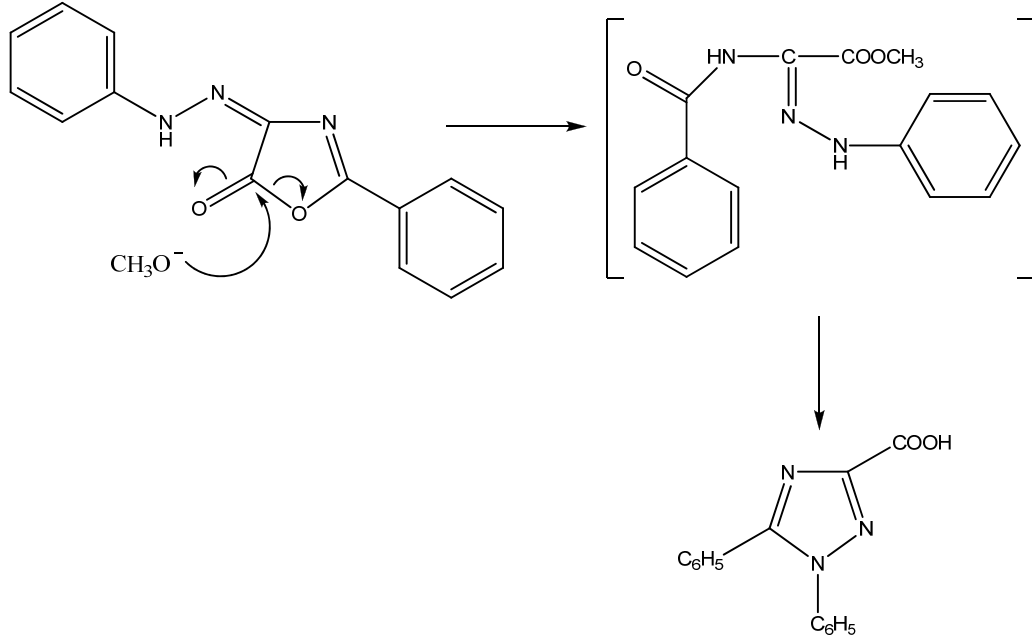
Yukarıdaki reaksiyonun değişik bir şekli, 3,4,5-triaril-4H-1,2,4-triazolü vermek üzere bir kloroimidin arilhidrazid ile girdiği reaksiyondur (Şekil 47) (Potts, 1960).



Şekil 47. Kloroimidin Arilhidrazid ile Reaksiyonu

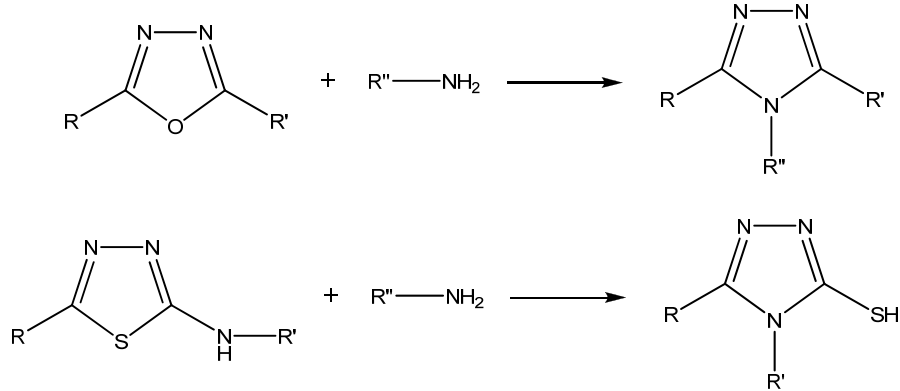
Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi

Alkoksit varlığında 4-fenilazo-2-feniloksazolin-5-on kolaylıkla 1,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilik aside dönüşür (Şekil 48) (Potts, 1960).



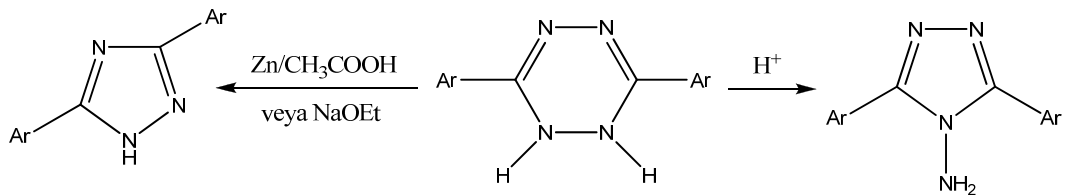
Şekil 48. 1,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilik asidin Sentezi

Oksadiazoller veya tiyadiazoller alifatik, aromatik veya heterosiklik primer aminlerle triazol türevlerini verirler (Şekil 49) (Potts, 1960).



Şekil 49. Oksadiazoller veya Tiyadiazollerden Triazol Türevlerinin Elde Edilmesi

3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinler % 25'lik hidroklorik asid ile 4-amino-3,5-diaril-4H-1,2,4-triazole kolaylıkla izomerize olurlar. Çinko ve asetik asid gibi indirgen ajanlar veya sodyum alkoksit ile 3,5-diaril-1H-1,2,4-triazolü verirler (Şekil 50) (Potts, 1960).

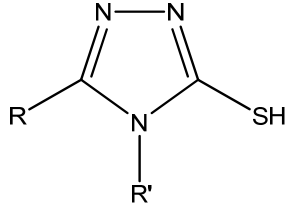


Şekil 50. 3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerden Triazol Türevlerinin Elde Edilmesi

1,2,4-Triazol-3-tiyon ve Türevlerinin Antifungal Etkileri üzerine Çalışmalar

Literatürde triazoltiyon ve tiyol grubu üzerinden türevlendirilmiş bileşiklerin antifungal aktiviteleri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bir Fransız patentinde, 3-merkpto-1,2,4-triazollerin fungusid, herbisid ve bakterisid etkili bileşikler olduğu bildirilmiş ve bunların tiyosemikarbazidlerle esterlerden hazırlandığı belirtilmiştir (**Şekil 51**) (Pesson, 1962).

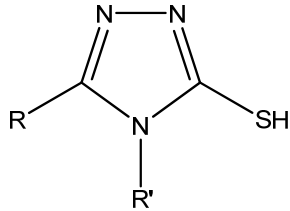


R: H, CH₃, C₆H₅CH₂, C₆H₅, C₃H₇, (C₂H₅)₂NCH₂, OH, piperidinometil, morfolinometil, α-naftilmetil, 4-piridil

R': C₆H₅, p-(Cl)C₆H₄, p-(C₂H₅O)C₆H₄, CH₃, 2-piridil

Şekil 51. Fungusid, Herbisid ve Bakterisid Etkili 3-Merkpto-1,2,4-triazoller

Bir Alman patentinde, karboksilli asid ve esterlerini sübstitüent olarak taşıyan 3-merkpto-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezlendiği ve bu bileşiklerin fungusid ve herbisid etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (**Şekil 52**) (Greenfield ve ark., 1970).

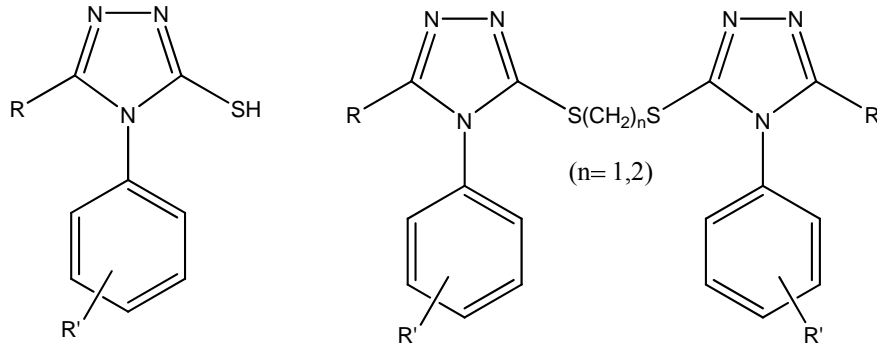


R: H, COOH, COOC₂H₅

R': CH₃, C₃H₇, C₄H₉, ter-C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, sikloheksil

Şekil 52. Fungusid ve Herbisid Etkili 3-Merkpto-4H-1,2,4-triazol Türevleri

Triazoltiyoller ve tiyol grubu üzerinden alkil köprüsüyle oluşturulan *bis*-triazoller üzerine araştırmalar yapan Srivastava ve arkadaşları (1979), sentezledikleri triazoltiyoller ve *bis*-triazollerde fungusidal etki gözlemlemişlerdir (**Şekil 53**).

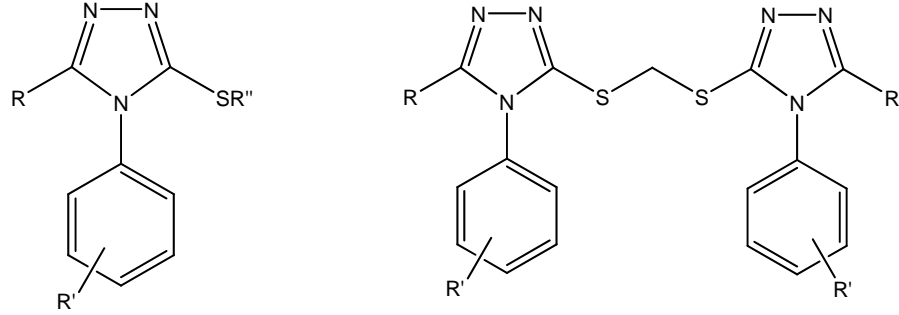


R: 3-(CH₃)C₆H₄, 4-(Cl)C₆H₄OCH₂, 3-(Cl)C₆H₄OCH₂, 4-(CH₃)C₆H₄OCH₂

R': 2-metil, 3-metil, 3-kloro, 4-etoksi

Şekil 53. Fungusidal Etkili Triazoltiyoller ve *bis*-Triazoller

Pathak ve arkadaşları (1980), 1-ariloksiasetil-4-ariltiyosemikarbazidlerden hareketle sentezledikleri 3-merkapt-1,2,4-triazollerini hem tiyol grubu üzerinden alkil gruplarıyla süstitüe etmişler, hem de tiyol grubu üzerinden *bis*-triazoller haline getirerek türevlendirmişlerdir. Elde ettikleri bileşikler antifungal aktivite göstermişlerdir (Şekil 54).



R: C₆H₅OCH₂, (Cl)C₆H₄OCH₂, (CH₃)C₆H₄OCH₂

R': Cl, CH₃, OCH₃

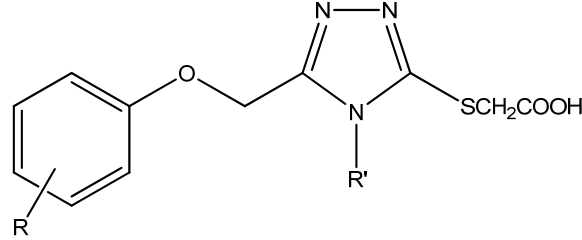
R'': H, alkil

R: C₆H₅OCH₂, süstitüe-C₆H₅OCH₂

R': CH₃, OCH₃

Şekil 54. Tiyol Grubu üzerinden Türevlendirilmiş 3-Merkapto-1,2,4-triazoller

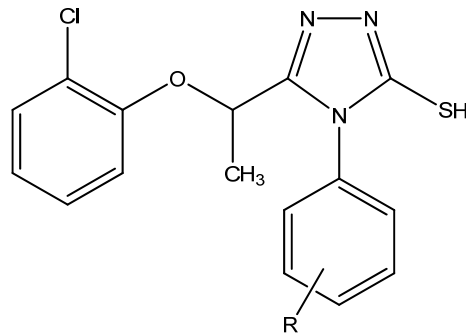
Sengupta ve Garg (1981), sentezledikleri (5-ariloksimetil-1,2,4-triazol-3-il)merkaptoasetik asid türevlerinin *Aspergillus niger* ve *Fusarium roseum* suşları üzerine fungusid etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Şekil 55).



R: 3-CH₃, 4-CH₃, 4-Cl; R': C₆H₅, 4-metilfenil

Şekil 55. (5-Ariloksimetil-1,2,4-triazol-3-il)merkaptoasetik asid Türevleri

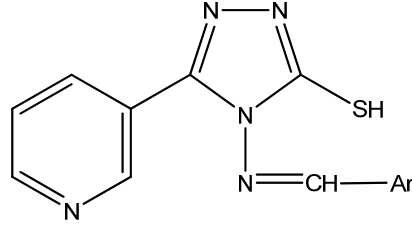
Srivastava ve arkadaşları (1981), 1-(2-(2-klorofenoksi)propionil)-4-feniltiyosemikarbazid türevlerinin siklizasyonunu gerçekleştirmişler ve elde ettikleri 5-(1-(2-klorofenoksi)etil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerinde antifungal aktivite gözlemlemişlerdir (Şekil 56).



R: H, 4-Cl, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃

Şekil 56. 5-(1-(2-klorofenoksi)etil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol Türevleri

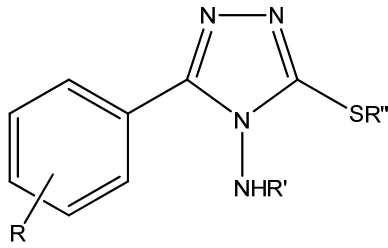
Hassan ve arkadaşları (1983), 4-amino-5-(3-piridil)-3-merkpto-4H-1,2,4-triazol sentezlemişler ve amino grubunu aromatik aldehyitlerle reaksiyona sokarak bileşiklerini türevlendirmişlerdir. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında *C. albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Pseudomonas aeruginosa* türü mikroorganizmalara karşı aktivite saptanmıştır (Şekil 57).



Ar: C₆H₅, C₆H₅CH=CH, o-(OH)C₆H₄, p-(OH)C₆H₄, o-(Cl)C₆H₄, p-(Cl)C₆H₄, p-(OCH₃)C₆H₄, p-(N(CH₃)₂)C₆H₄, p-(NO₂)C₆H₄, m-(NO₂)C₆H₄

Şekil 57. 4-Arilidenamino-5-(3-piridil)-3-merkpto-4H-1,2,4-triazoller

Eweiss ve arkadaşları (1986), 4-amino-5-aril-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ana yapısındaki bileşikler üzerine yaptıkları çalışmada triazol halkasının aril, amino ve tiyol grubu üzerinden değişik türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Çok sayıda bileşikte antibakteriyel ve antifungal aktivite saptanmıştır (Şekil 58).



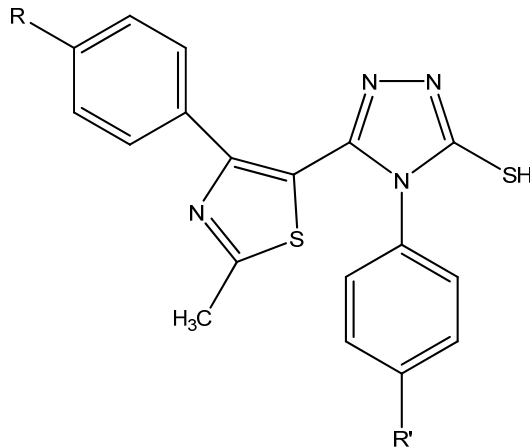
R: H, Cl, Br, CH₃, OCH₃

R': H, COCH₃, COC₆H₅

R'': H, CH₂CN, CH₂COOCH₃, CH₂CONHNH₂,
CH₂CONHNHCOC₆H₄ (süstitüe),
CH₂CONHN=CHC₆H₄ (süstitüe)

Şekil 58. 4-Amino-5-aril-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol Türevleri

Gawande ve Shingare (1987), 2-metil-4-feniltiyazol-5-karboksilik asid etil esterinden hareketle sentezledikleri 4-aril-5-(4-fenil-2-metiltiyazol-5-il)-3-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin *Penicillium notatum* üzerine güçlü fungusid etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 59).

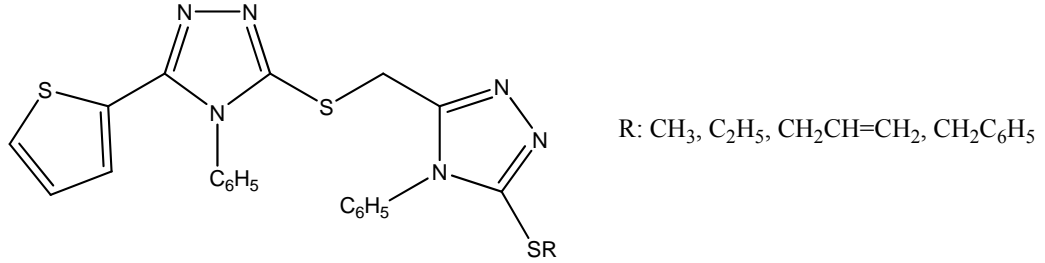


R: H, NO₂

R': H, Br, Cl, CH₃, OCH₃, OC₂H₅

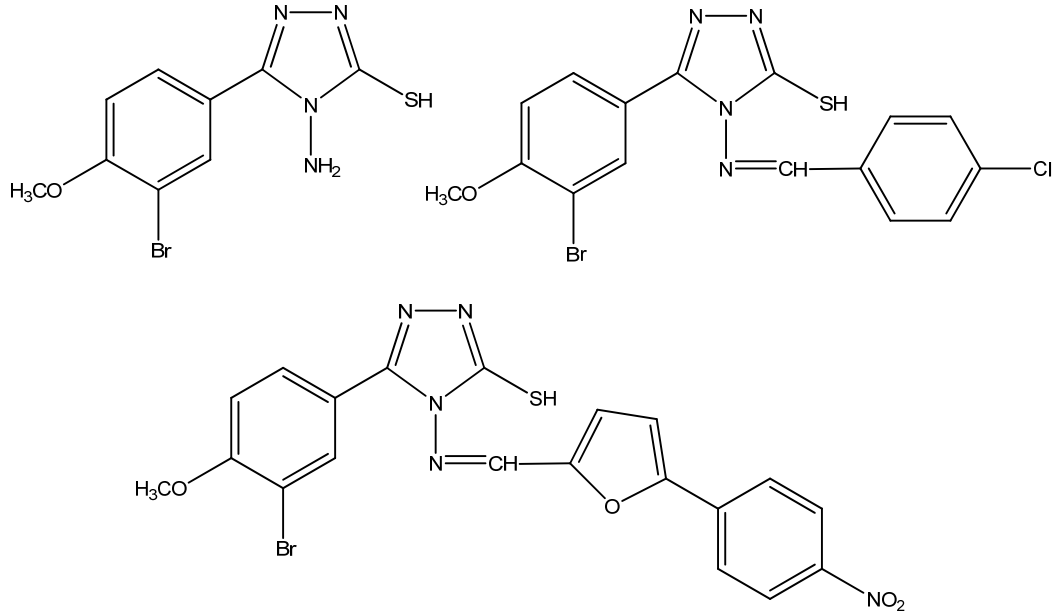
Şekil 59. 4-Aril-5-(4-fenil-2-metiltiyazol-5-il)-3-merkpto-1,2,4-triazol Türevleri

El-Kerdawy ve arkadaşları (1989), 5-tiyenil-4-fenil-1,2,4-triazol-3-merkaptasetik asitten hareketle sentezledikleri 5-[5'-(2-tiyenil)-4'-fenil-4'H-1',2',4'-triazol-3'-iltiyometil]-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 gözlemlemiştirlerdir (Şekil 60).



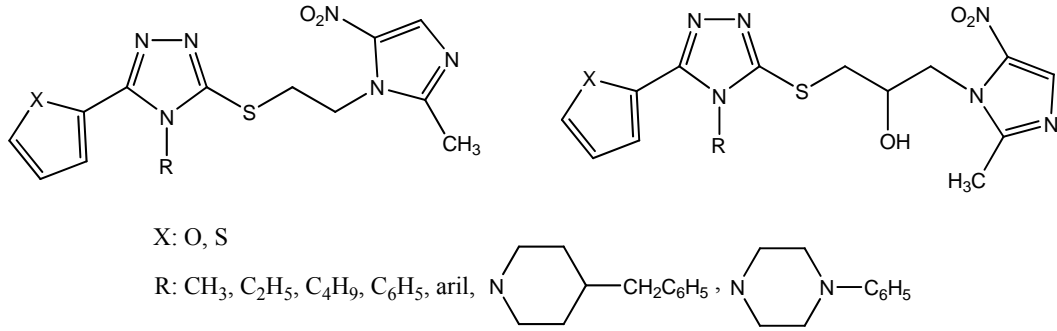
Şekil 60. 5-[5'-(2-Tiyenil)-4'-fenil-4'H-1',2',4'-triazol-3'-iltiyometil]-3-(alkil/aril)tiyo-4-fenil-4H-1,2,4-triazol Türevleri

Holla ve arkadaşları (1996), 4-amino-3-merkaptotriazol türevi bileşikler sentezlemişler ve yaptıkları fungusid aktivite testlerinde referans madde olan salisilik asidin aktivitesine yakın sonuçlar elde etmişlerdir (Şekil 61).



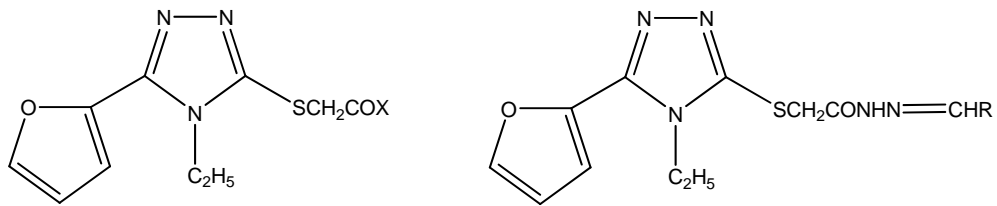
Şekil 61. 4-Amino-3-merkaptotriazol Türevi Bileşikler

3-Merkaptotriazollerin tiyol fonksiyonundan süstitüsyonunu kapsayan başka bir çalışmada, Günay ve arkadaşları (1999), beşinci konumda furan veya tiyofen taşıyan 1,2,4-triazol-3-tiyolleri 1-(2-kloroetil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol ve 1-(3-kloro-2-hidroksipropil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol (ornidazol) ile tiyol grubu üzerinden süstitüe etmişler ve antibakteriyel ve antifungal etkili bileşikler elde etmişlerdir (Şekil 62).



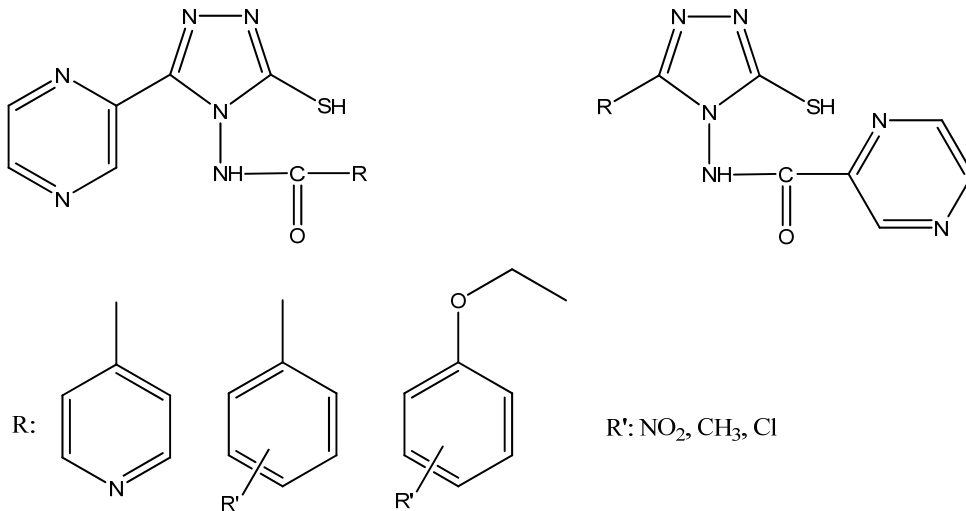
Şekil 62. Furan veya Tiyofen Taşıyan 1,2,4-Triazol-3-tiyol Türevleri

Ulusoy ve arkadaşları (2001), 5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-merkptoasetik asidin ester, hidrazid ve hidrazon türevlerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerde antibakteriyel ve antifungal etkiler saptanmıştır (**Şekil 63**).



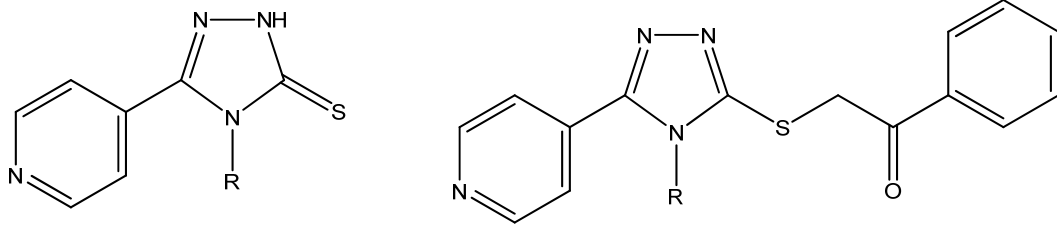
Şekil 63. 5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-Triazol-3-merkptoasetik asidin Türevleri

Bhat ve arkadaşları (2001), beşinci konumda pirazin ve dördüncü konumda karboksamid türevleri içeren 3-merkpto-1,2,4-triazollerini sentezlemişler ve yaptıkları mikrobiyolojik aktivite çalışmalarında *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Salmonella typhi* ve *A. niger* türü mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite bildirmişlerdir (**Şekil 64**).



Şekil 64. Pirazin ve Karboksamid Türevleri Taşıyan 3-Merkpto-1,2,4-triazoller

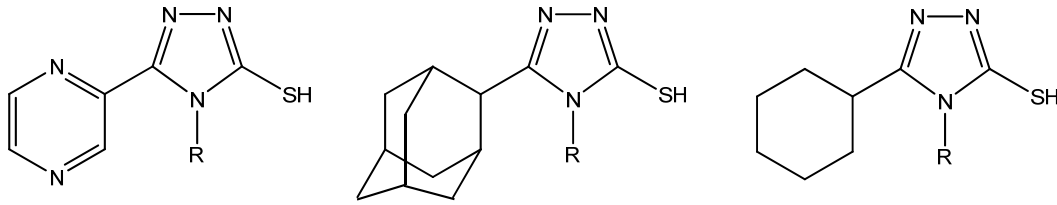
Gülerman ve arkadaşları (2001), 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısının fenilaçil klorür ile reaksiyonundan elde ettikleri tiyoeterlerde antimikrobiyal aktivite araştırmaları yapmışlardır. Bazı türevlerin antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir (**Şekil 65**).



R: C₂H₅, CH₂CH=CH₂, C₆H₅, p-(Cl)C₆H₄, p-(Br)C₆H₄, p-(F)C₆H₄, C₆H₅CH₂, CH₂CH₂C₆H₅

Şekil 65. Sübstitüe 1,2,4-Triazol-3-tiyon ve Tiyoeeter Türevleri

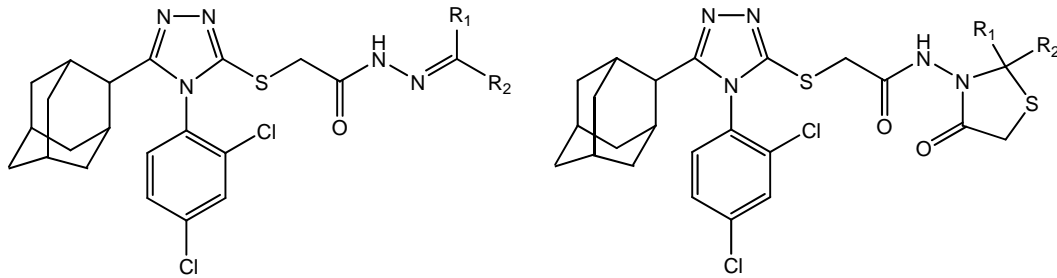
Marakos ve arkadaşları (2002), 5-(pirazinil/adamantil/siklohekszil)-4-amino/aril-3-merkpto-4H-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin bakteriler ve mantarlar üzerinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir (**Şekil 66**).



R: 2,4-diklorofenil, amino

Şekil 66. 5-(Pirazinil/adamantil/siklohekszil)-4-amino/aril-3-merkpto-4H-1,2,4-triazoller

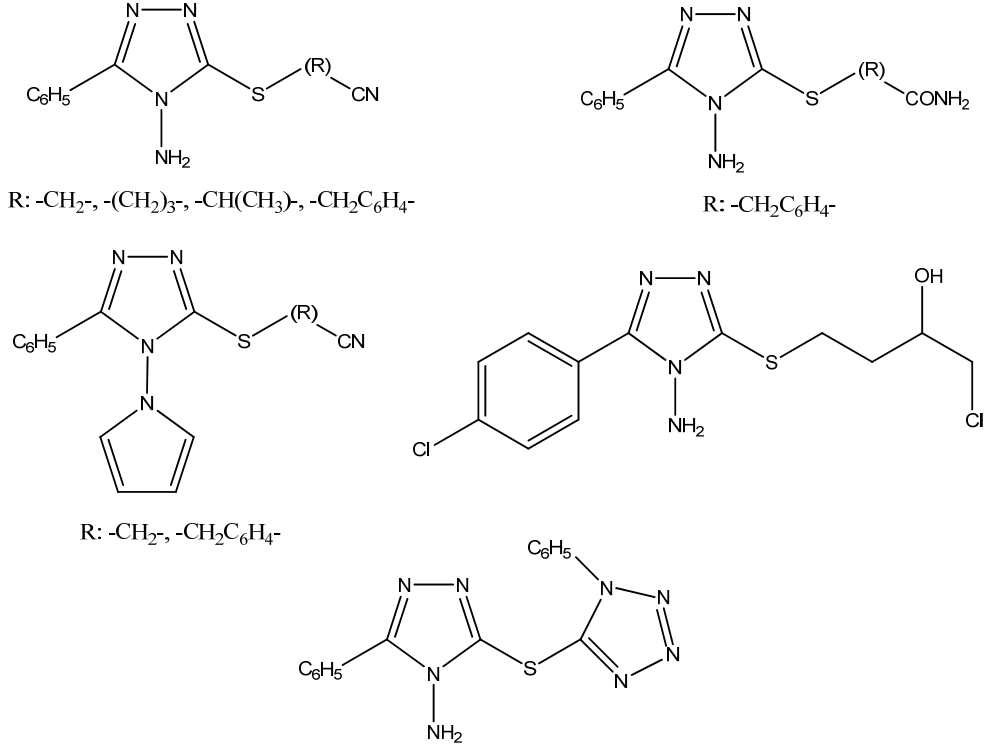
Benzer bir çalışmada Garoufalias ve çalışma grubu (2002), 4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-3-merkpto-4H-1,2,4-triazolü sentezleyip bu bileşiğin tiyoeterlerini yaparak çok sayıda türev elde etmişlerdir. Yapılan mikrobiyolojik testlerde bazı türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır (**Şekil 67**).



R₁-R₂: (CH₂)₃, (CH₂)₄, (CH₂)₅, 1-indanil, 9-fluorenil

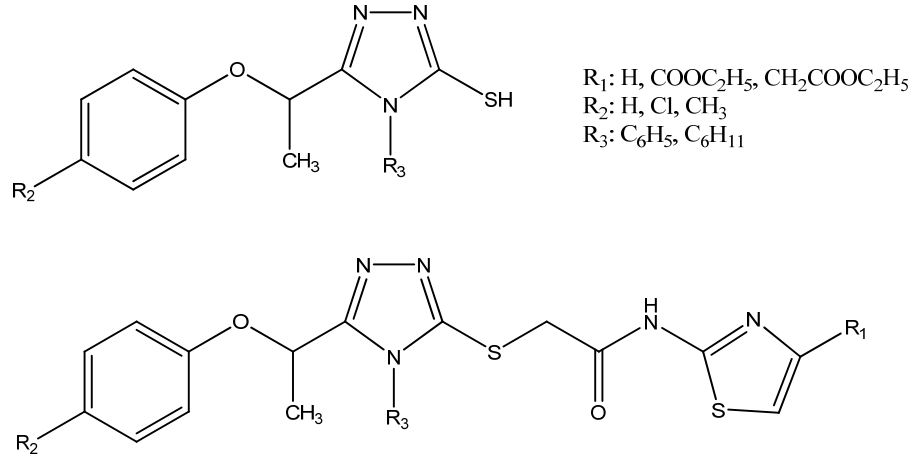
Şekil 67. 4-(2,4-Diklorofenil)-5-adamantil-3-merkpto-4H-1,2,4-triazolün Tiyoeeterleri

Collin ve arkadaşları (2003), 4-amino-5-fenil-3-merkpto-1,2,4-triazolden hareketle sentezledikleri amino ve merkptosübstitüe türevlerin antifungal potansiyellerini araştırmışlardır. *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *Saccharomyces cerevisiae* türü mantarlara karşı aktivite gözlemlenmiştir (**Şekil 68**).



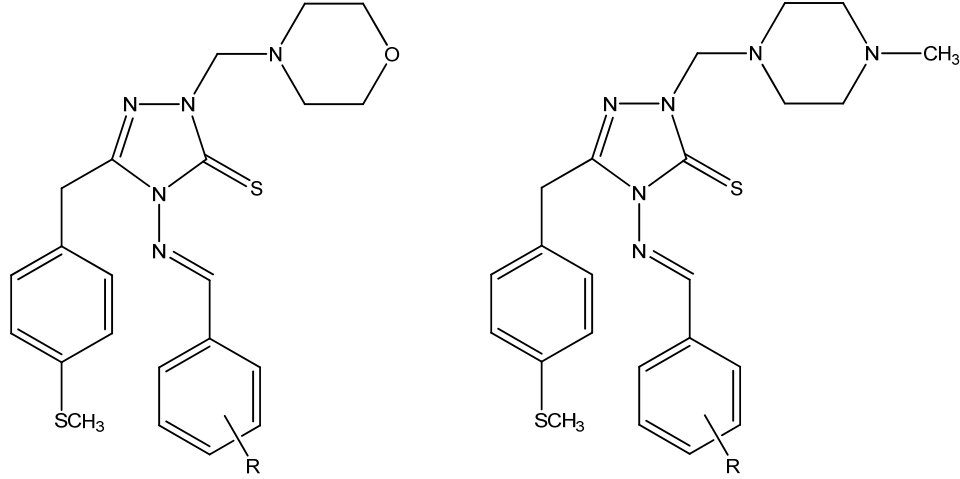
Şekil 68. 4-Amino-5-fenil-3-merkpto-1,2,4-triazolün Türevleri

Turan-Zitouni ve çalışma grubu (2005), propiyonik asid hidrazidlerin farklı aril/alkil izotiyosiyanatlarla reaksiyonu ile tiyosemikarbazidleri ve tiyosemikarbazidlerin alkali siklizasyonu ile merkaptotriazolleri elde etmişlerdir. Merkaptotriazollerin 2-kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid ile reaksiyonu 4-fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerini vermiştir. Bu bileşiklerin *C. albicans*, *C. glabrata*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* türü mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bazı bileşikler çok güçlü antifungal etki göstermişlerdir (**Şekil 69**).



Şekil 69. 4-Fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-1,2,4-triazoller

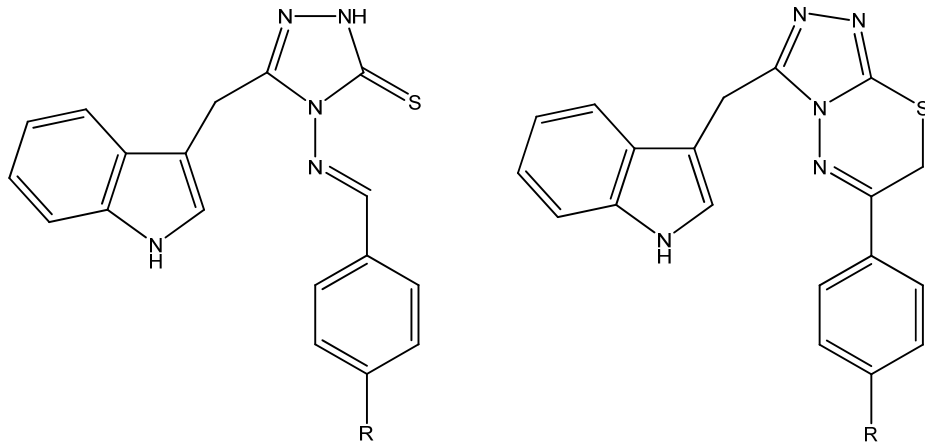
Ashok ve arkadaşları (2007), 3-(4-metiltiyobenzil)-4-(süstitüeariliden)amino-5-merkpto-1,2,4-triazoller, formaldehit ve morfolin/N-metilpiperazin ile *Mannich* reaksiyonuna sokarak 1-(morfolino/N-metilpiperazino)metil-3-(4-metiltiyobenzil)-4-(süstitüeariliden)amino-1,2,4-triazol-5-tiyonları elde etmişlerdir. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitesi saptanmıştır (Şekil 70).



R: 4-SCH₃, 4-OCH₃, 4-CH₃, 4-Cl, 4-F, 2,4-Cl₂, 3,4-OCH₂O

Şekil 70. 4-(süstitüeariliden)amino-1,2,4-triazol-5-tiyonların *Mannich* Bazları

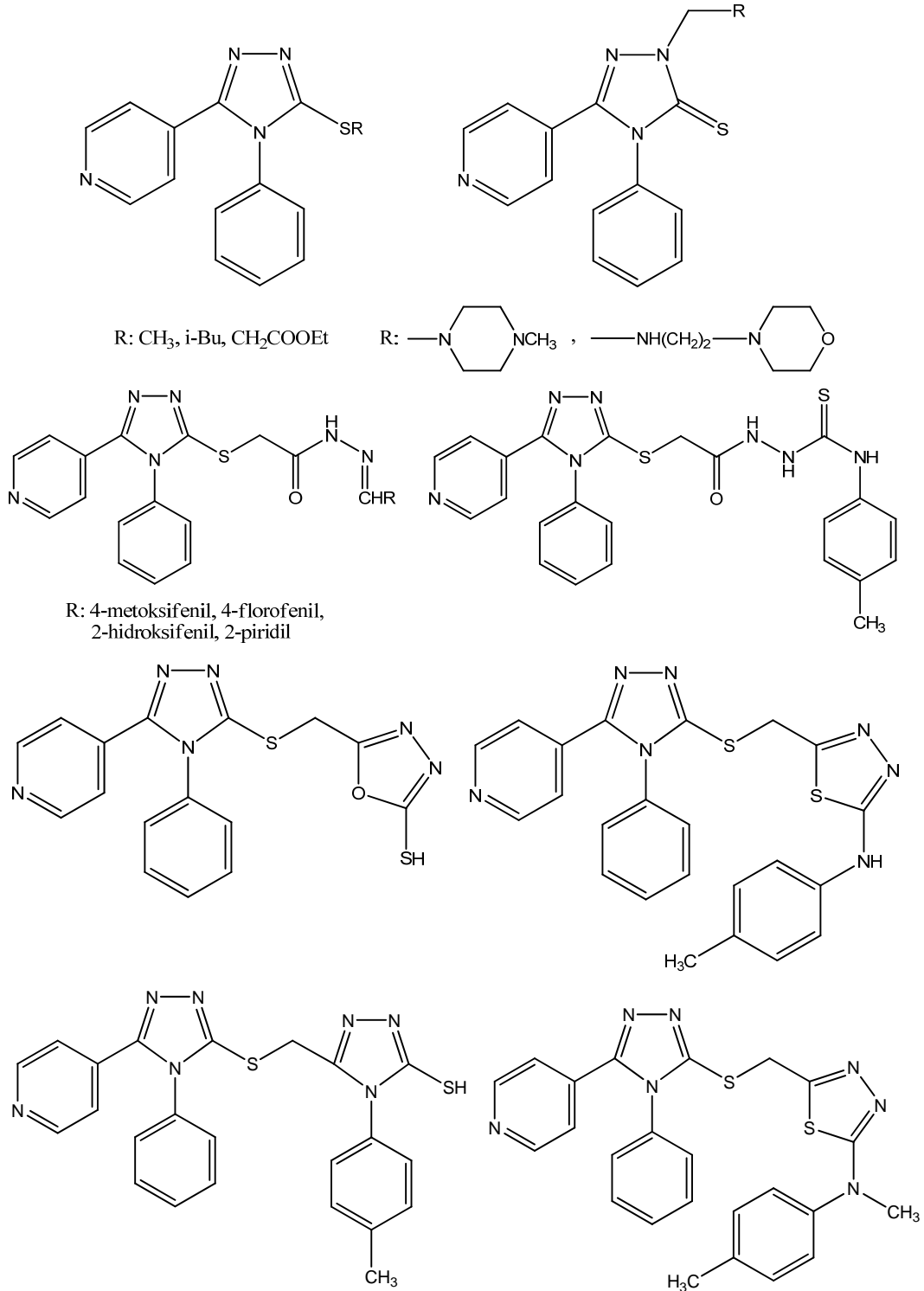
Yapılan bir çalışmada, 1H-indol-3-asetik asidin tiyokarbohidrazid ile reaksiyonu 4-amino-3-merkpto-5-[(1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazolü vermiştir. Triazolün arilaldehitlerle reaksiyonu ile 4-arilidenamino-3-merkpto-5-[(1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazoller elde edilmiştir. Triazolün fenaçil bromürlerle kondenzasyonu ile 3-[(1H-indol-3-il)metil]-6-aril-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazinler oluşmuştur. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda, *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* ve *C. glabrata* türü mikroorganizmalara karşı kayda değer aktivite gözlemlenmiştir (Şekil 71) (Kaplançıklı ve ark., 2008).



R: H, Cl, CH₃, NO₂, N(CH₃)₂

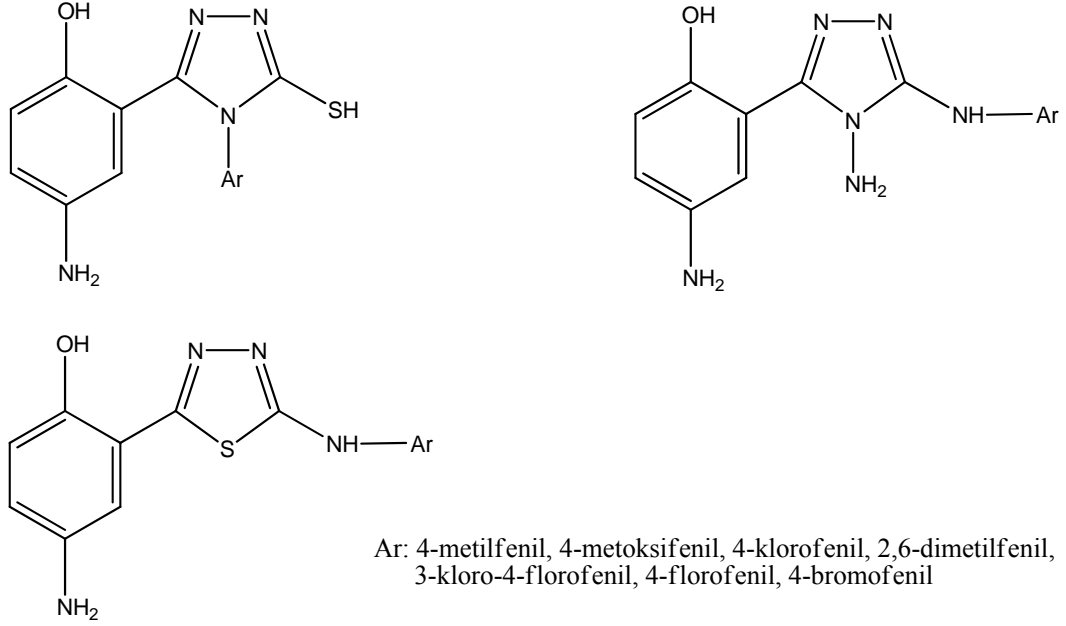
Şekil 71. 4-Arilidenamino-5-[(1H-indol-3-il)metil]triazol-3-tiyonlar ve Kondanse Türevleri

Bayrak ve arkadaşları (2009), yeni triazol türevleri ve bu türevlerin *Mannich* ve *Schiff* bazlarını sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu iyi veya orta derecede antimikrobiyal aktivite göstermiştir (**Şekil 72**).



Şekil 72. Triazol Türevleri ve *Mannich* ve *Schiff* Bazları

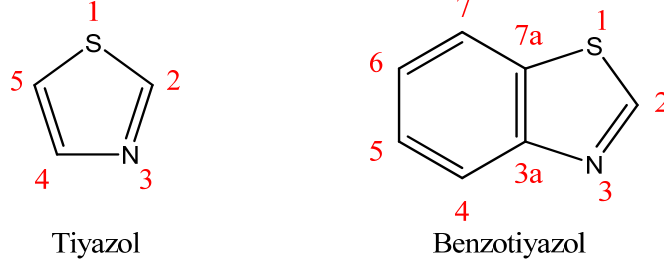
Hussain ve arkadaşları (2008), değişik 4-amino-2-[4-(4-sübstitüefenil)-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol, 4-amino-2-[4-amino-5-(4-sübstitüefenil) amino-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol ve 4-amino-2-[5-(4-sübstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenol sentezlemişler ve bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda, sentezlenen bileşikler *S. aureus*, *E. coli* ve *A. niger* türü mikroorganizmalara karşı kayda değer aktivite göstermişlerdir (Şekil 73).



Şekil 73. Triazol ve Tiyadiazol Türevi Bileşikler

Benzotiyazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

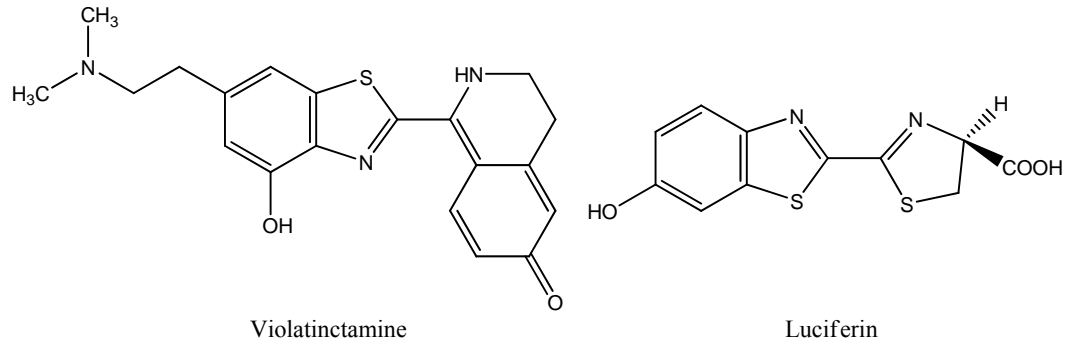
Benzotiyazol (1,3-benzotiyazol) benzen halkası ile tiyazol halkasının kaynaşması ile oluşmuş heterosiklik bir bileşiktir (**Şekil 74**). Benzotiyazol (pK_a : 1,2) tiyazolden (pK_a : 2,52) daha zayıf bir bazdır (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 74. Tiyazol ve Benzotiyazol

Benzotiyazoller nadiren doğal bileşikler olarak bulunurlar; fakat doğal ürünler, biyosidler, ilaçlar, gıda çeşnileri ve endüstriyel kimyasalların birçoğunun moleküler yapısının bir parçasını oluştururlar (Bellavia ve ark., 2000).

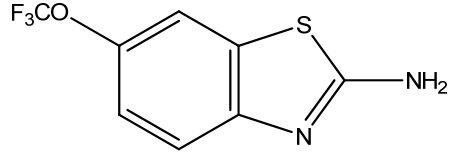
Benzotiyazol yapısını taşıyan doğal bileşikler arasında deniz gömleklisi *Cystodytes cf. violatinctus*'tan izole edilmiş bir benzotiyazol alkaloidi olan *violatinctamine* (Chill ve ark., 2004) ve ateşböceklerinde bulunan *luciferin* (Eicher ve Hauptmann, 2003) bulunmaktadır (**Şekil 75**).



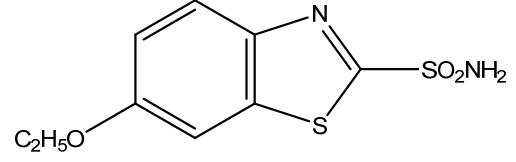
Şekil 75. Violatinctamine ve Luciferin

Literatürde benzotiyazol halkasının biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Benzotiyazol halkası nöroprotektif etki (Cao ve ark., 2002), muskarinik reseptör (Jung ve ark., 1999), Lck enzim (Das ve ark., 2003), HIV-1 proteaz (Nagarajan ve ark., 2003) ve reverse transkriptaz (Akbay ve ark., 2003) inhibitörü gibi faydalı fizyolojik aktivitelere sahip değişik doğal veya sentetik bileşiklerde bulunmaktadır. Çeşitli benzotiyazol türevleri için lokal anestezik (Maurya ve Mishra, 1992), antikonvülzan (Siddiqui ve ark., 2007), antifungal, antibakteriyel (Ryu ve ark., 2003; Singh ve ark., 2006; Chavan ve Pai, 2007; Vicini ve ark., 2008), antihelmintik (Haugwitz ve ark., 1982), antiviral (Nagarajan ve ark., 2003), antiinflamatuvar (Bahekar ve Shinde, 2003; Paramashivappa ve ark., 2003), antialerjik (Ban ve ark., 1998) ve antikanser (Bradshaw ve Westwell, 2004) aktiviteler de bildirilmiştir.

Benzotiyazol yapısını taşıyan müstahzarlar arasında amyotrofik lateral skleroz hastalığının tedavisinde kullanılan tek ilaç olan riluzol (Mizoule, 1983) ve glokom tedavisinde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörü olan etoksazolamit (Korman, 1958) sayılabilir (**Şekil 76**).



Riluzol

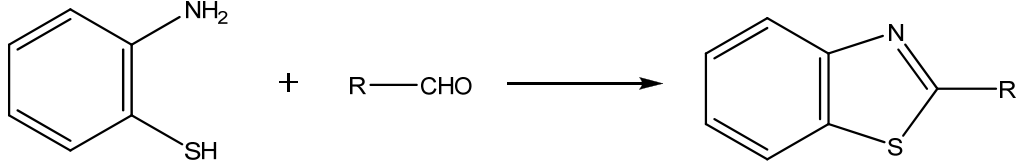


Etoksazolamit

Şekil 76. Riluzol ve Etoksazolamit

Benzotiyazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

Benzotiyazol halkasının sentezinde genellikle iki yöntem kullanılır. En yaygın kullanılan yöntem, o-aminotiyofenollerin elektrofilik tepkenlerle kondenzasyonudur. Hofmann (1880), benzotiyazolleri o-aminotiyofenol ile aldehytleri reaksiyona sokarak elde etmiştir (Şekil 77). Karboksilli asitler, esterler ve açil klorürler ile de benzer reaksiyonlar yapılmıştır (Alamgir, 2007).

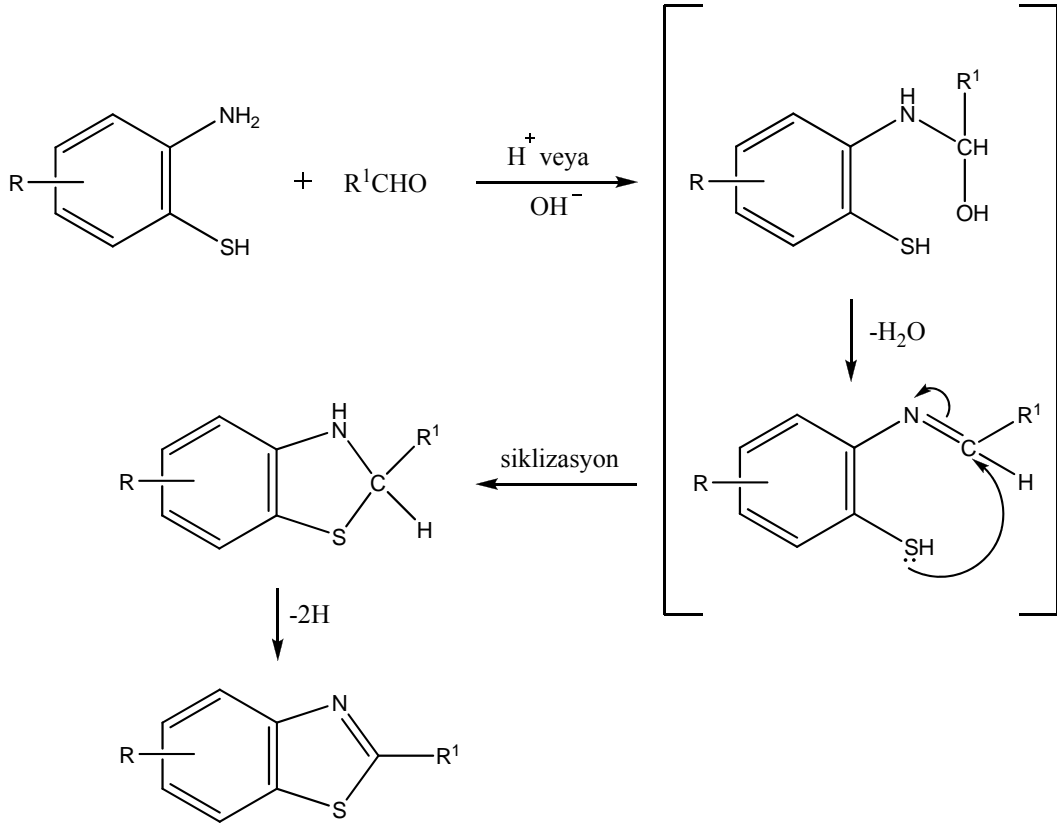


Şekil 77. Aldehytlerden Benzotiyazollerin Eldesi

o-Aminotiyofenollerden sentezi

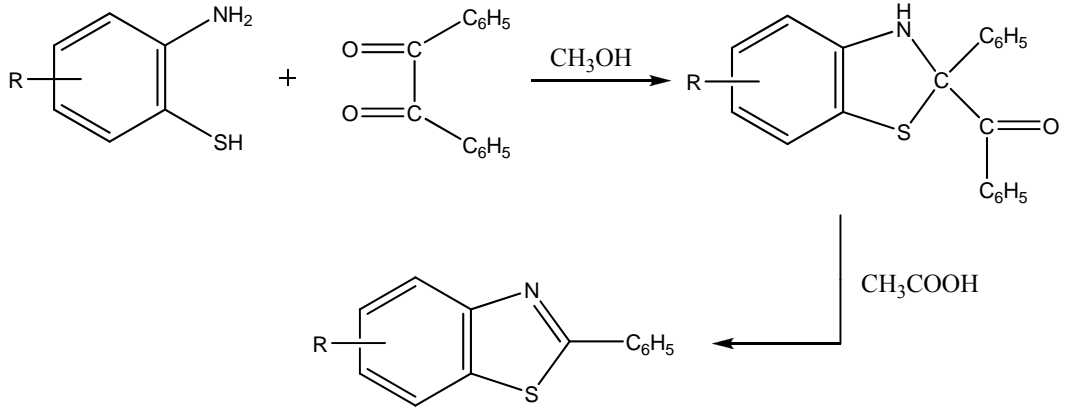
o-Aminotiyofenoller oldukça reaktiftir ve birtakım bileşiklerle reaksiyona girerek benzotiyazolleri oluştururlar (Şekil 78-80) (Gupta ve ark., 1999).

Aldehytlerle reaksiyonları



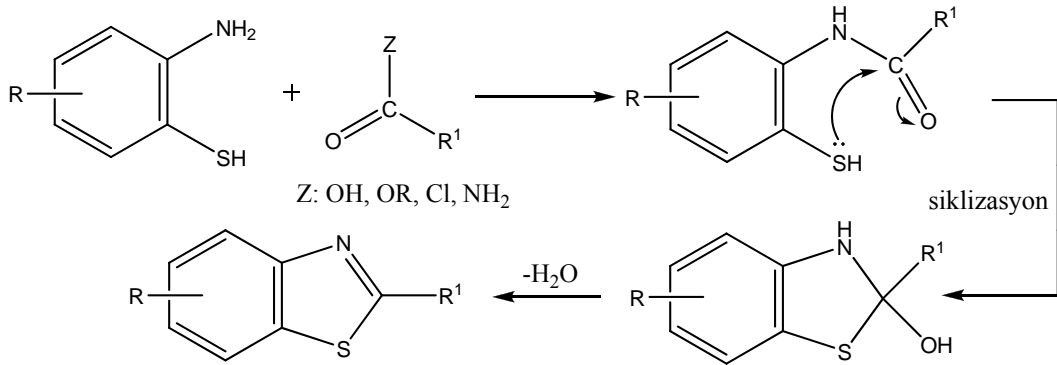
Şekil 78. o-Aminotiyofenollerin Aldehytlerle Reaksiyonu

1,2-Diketonlarla reaksiyonları



Şekil 79. o-Aminotiyojenollerin Diketonlar ile Reaksiyonu

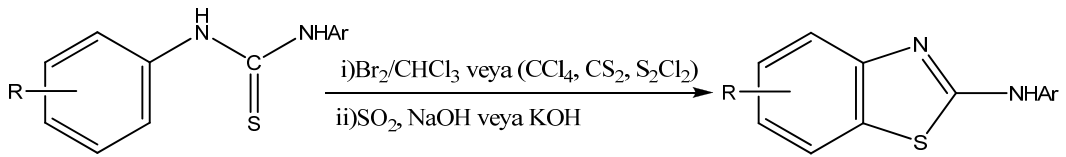
Asid ve asid türevleriyle reaksiyonları



Şekil 80. o-Aminotiyojenollerin Asid ve Asid Türevleri ile Reaksiyonu

Hugerschoff metodu

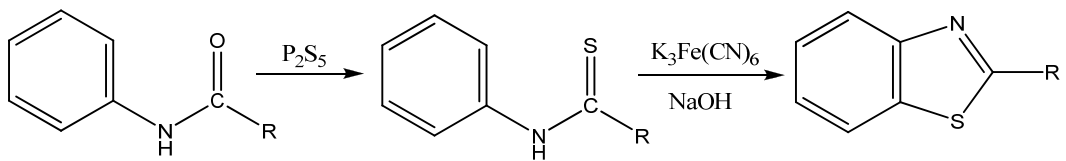
2-Aminobenzotiyazollerin sentezi için ariltiyoürelere moleküler bromla (Br_2) reaksiyonu *Hugerschoff reaksiyonu* olarak bilinir (**Şekil 81**) (Gupta ve ark., 1999).



Şekil 81. Hugerschoff Reaksiyonu

Jacobson benzotiyazol sentezi

N-Ariltiyoamidlerin molekül içi siklizasyona uğraması sonucu 2-sübstitübenzotiyazoller oluşmaktadır (**Şekil 82**) (Vernin, 1982).



R: H, alkil, alkoksi, karbmetoksi, karbamoil

Şekil 82. Jacobson Benzotiyazol Sentezi

GEREÇLER

Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Aminobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Aseton	: Merck, Almanya
Dimetilsülfoksit- d_6 (DMSO- d_6)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol	: Tekel, Türkiye
Etil asetat	: Merck, Almanya
6-Etoksi-2-aminobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
6-Kloro-2-aminobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Kloroasetil klorür	: Merck, Almanya
6-Metil-2-aminobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
6-Metoksi-2-aminobenzotiyazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Merck, Almanya
3-(<i>p</i> -Hidroksifenil)propiyonik asid	: Merck, Almanya
Potasyum bromür	: Merck, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
3-Sikloheksilpropiyonik asid	: Merck, Almanya
Tetrahidrofuran	: Merck, Almanya
Tiyokarbohidrazid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Toluen	: Merck, Almanya
Trietilamin	: Merck, Almanya

Kullanılan Cihazlar

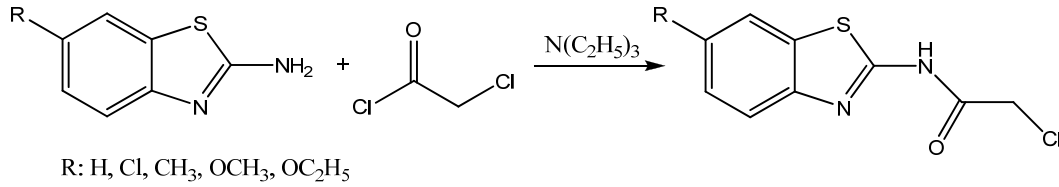
Erime derecesi tayin cihazı	: Electrothermal 9100 Digital
Elementel analiz aleti	: Perkin Elmer EAL 240
İnfrared spektrometresi	: Shimadzu 8400 FTIR
^1H -NMR spektrometresi	: Bruker, 400 MHz ve 500 MHz
^{13}C -NMR spektrometresi	: Bruker, 100 MHz
Kütle spektrometresi	: VG Quattro

YÖNTEMLER

Başlangıç ve Sonuç Maddelerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem A: 2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid türevlerinin elde edilmesi

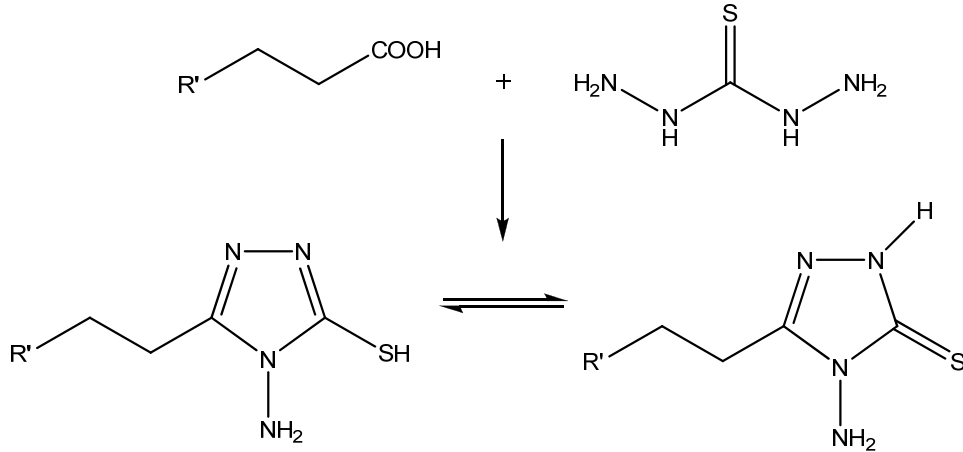
2-Aminobenzotiyazol (0,1 mol) susuz toluen içerisinde çözülmüştür. Bu çözeltiye 2-aminobenzotiyazol eşdeğer miktar trietilamin ilave edilmiştir. 2-Aminobenzotiyazol eşdeğer miktar kloroasetil klorür de damlatma hunisinde bir miktar susuz toluen içinde çözülmüştür. 2-Aminobenzotiyazol çözeltisini içeren balon buz banyosuna yerleştirilmiştir. Damlatma hunisindeki kloroasetil klorür çözeltisi, 2-aminobenzotiyazol çözeltisi üzerine sürekli karıştırarak damla damla ilave edilmiştir. İlave işlemi bittikten sonra oluşan karışımın çözücüsü rotavaporda uçurulmuştur. Elde edilen katı madde su ile yıkanmış ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 83).



Şekil 83. 2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid Türevlerinin Sentezi

Yöntem B: 4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmesi

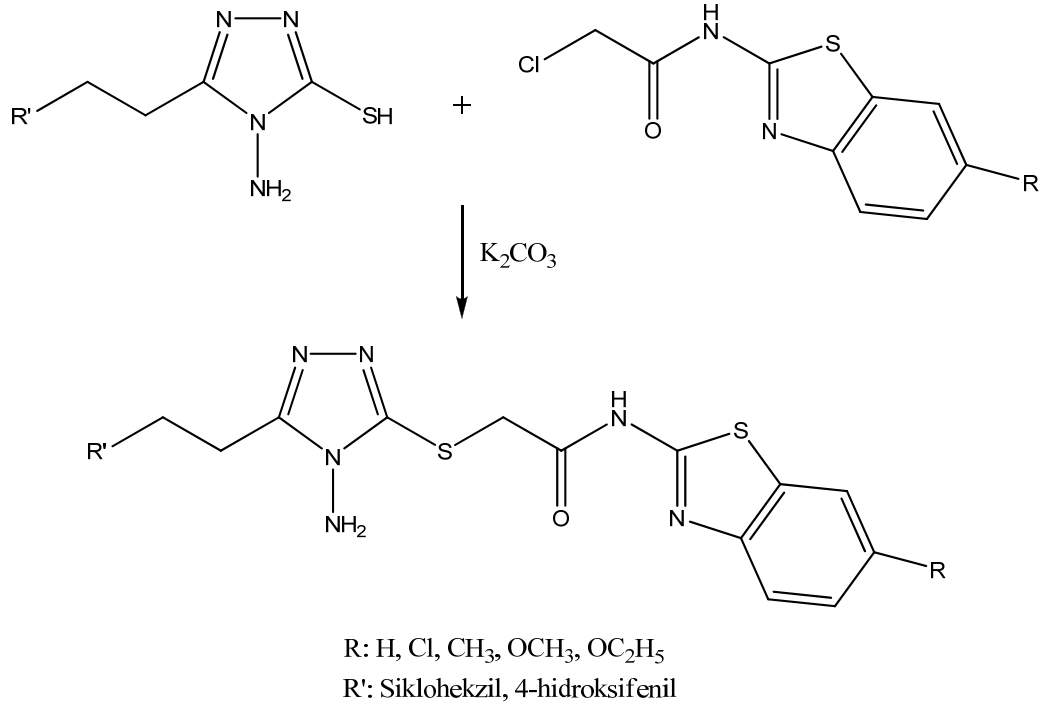
Eşdeğer miktar tiyokarbohidrazid ve 3-sikloheksil/(4-hidroksifenil)propiyonik asid 160-170 °C'de yağ banyosunda 2 saat karıştırılmıştır. Elde edilen katı madde sıcak su ile yıkanmış ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 84).



Şekil 84. 4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun Sentezi

Yöntem C: 4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi

Eşdeğer miktar 4-amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-iyol ve 2-kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid aseton içerisinde ve eşdeğer miktar potasyum karbonat katalizörlüğünde 8 saat karıştırılmış, üzerine trietilamin ilave edilerek 30 saat daha karıştırılmıştır. Reaksiyon ortamının çözücüsü uçurulmuştur. Oluşan katı ürün su ile yıkanıp etanolden kristallendirilmiştir (**Şekil 85**).



Şekil 85. 4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol Türevlerinin Sentezi

Biyolojik Etki Testleri

Yöntem D: Antifungal etki testleri

Sentezlenen bileşiklerin antifungal etki testleri, mikrodilüsyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Testlerde *C. albicans* (OGÜ-Klinik izolat), *C. albicans* (ATCC 90028), *C. tropicalis* (NRRL Y-12968), *C. krusei* (NRRL Y-7179), *C. parapsilosis* (NRRL Y-12696), *C. albicans* (NRRL Y-12983) ve *C. glabrata* (OGÜ-Klinik izolat) suşları kullanılmıştır.

Candida suşları canlandırılmak üzere -85 °C'den çıkarılarak içinde Sabouraud Dextrose Agar (SDA) bulunan petrilere ekilmiş ve 37 °C'de 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda besiyeri üzerinde gelişen kolonilerden alınarak içinde Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere aktarılmış ve tekrar 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürlerin, McFarland No: 0.5 (10^6 CFU/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı yapılmıştır.

Test edilecek bileşikler, 16 mg olmak üzere tartılarak steril flakonlara aktarılmış ve üzerlerine 2 mL saf DMSO eklenmiştir. Bileşiklerin DMSO içinde tam olarak çözümlenmeleri ve homojen bir karışım hale gelmeleri sağlanmıştır.

Deney için 96 "U" tipi kuyucuklara sahip mikrotitrasyon petrilere (Brand) kullanılmıştır. Hazırlanmış bileşik karışımları mikropipetörler yardımıyla 100 µL olacak şekilde sırasıyla kuyucuklara aktarılmıştır. Tüm konsantrasyonlar kuyucuklara aktarıldıktan sonra, mikroorganizma kültürlerinden 100'er µl pipetlenmiştir. Son sütun mikroorganizma kontrolüne, son satır da test maddesinin kontrolüne ayrılmıştır. Bu işlemlerden sonra mikrotitrasyon petrilere kapakları kapatılarak 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılmış ve bu süre sonunda kuyucuklarda üremenin varlığının ya da yokluğunun daha iyi gözlenebilmesi için petri üzerine bir miktar trifeniltetrazolyum klorür (TTC) çözeltisinden püskürtülmüştür. Daha sonra renklenme için 37 °C'de 3 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon yani minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) mg/mL olarak belirlenmiştir. Deneyler çift paralel olarak tekrarlanmıştır. Ketokonazol standart antifungal madde olarak kullanılmıştır (Winn ve ark., 2006; Schwalbe ve ark., 2007).

Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

Erime noktası (E.N.) tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir ucu kapalı kılcal tüpler içerisinde erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. İşlem 3 kez tekrarlanmıştır.

Alıkonma faktörü (R_f) değerlerinin saptanması

Elde edilen bileşiklerin R_f değerleri, petrol eteri:etil asetat:etanol (3:3:1) ve petrol eteri:tetrahidrofuran (1:1) çözücü sistemlerinin hareketli faz olarak kullanıldığı ince tabaka kromatografisi (İTK) tekniği kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, adsorban olarak silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış alüminyum plaklar tercih edilmiştir. Lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır.

C, H, N tayini

Elde edilen bileşiklerin C, H, N yüzdeleri, elementel analiz aleti kullanılarak saptanmıştır.

IR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, bileşiklerin yaklaşık %1 oranında potasyum bromür içinde karıştırılması ile hazırlanan tabletleri kullanılarak IR spektrofotometresinde alınmıştır.

¹H-NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, bileşiklerin DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana (TMS) karşı 400 MHz'lik NMR spektrometresinde alınmıştır.

¹³C-NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, bileşiklerin DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana karşı 100 MHz'lik NMR spektrometresinde alınmıştır.

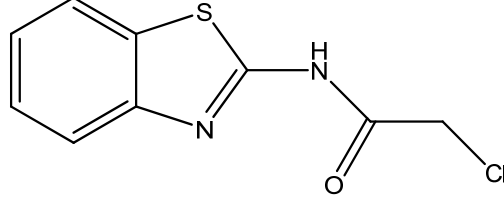
Kütle spektrumlarının alınması

Bileşiklerin kütle spektrumları, elektron çarpması (EI) yöntemi ile kütle spektrometresinde alınmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid

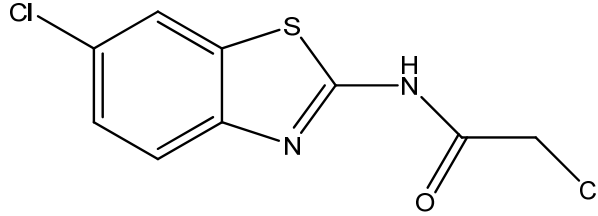


2-Aminobenzotiyazol (0,1 mol; 15 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 80

Deneysel E.N.: 157 °C, Literatür E.N.: 156 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

2-Kloro-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamid

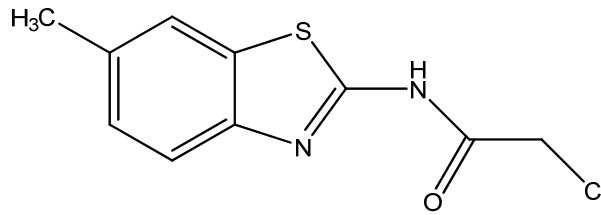


6-Kloro-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 18,45 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 90

Deneysel E.N.: 197 °C, Literatür E.N.: 198 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

2-Kloro-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamid

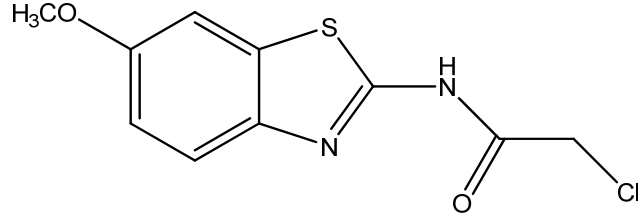


6-Metil-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 16,4 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 85

Deneysel E.N.: 183 °C, Literatür E.N.: 183 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

2-Kloro-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamid

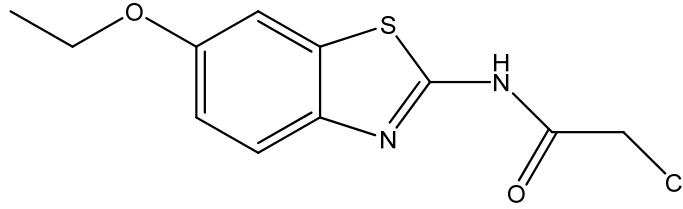


6-Metoksi-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 18 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 89

Deneysel E.N.: 160-164 °C, Literatür E.N.: 188 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

2-Kloro-N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)asetamid

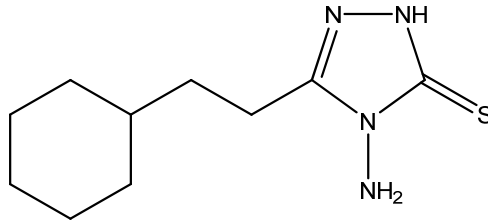


6-Etoksi-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 19,4 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 90

Deneysel E.N.: 155-158 °C, Literatür E.N.: 174 °C (Bhargava ve Ram, 1965)

4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B-1)



3-Siklohekszilpropiyonik asid (0,1 mol; 15,6 g) ve tiyokarbohidrazid (0,1 mol; 10,6 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

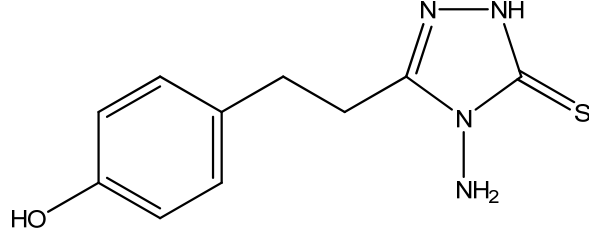
Verim: % 75

E.N.: 164-165 °C

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3286.81, 3225.09, 3165.29 (N-H gerilim bandları), 2922.25 (alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2848.96 (alifatik C-H simetric gerilim bandı), 1622.19, 1564.32, 1473.66 (C=N gerilim bandları), 1338.64, 1288.49, 1259.56 (C-N ve C=S gerilim bandları)

¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.84-0.93 (2H, m, siklohekszil-H), 1.09-1.28 (4H, m, siklohekszil-H), 1.38-1.73 (7H, m, siklohekszil-H, siklohekszil-CH₂), 2.65 (2H, t, CH₂-triazol), 5.53 (2H, s, NH₂), 13.44 (1H, s, N-H).

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B-2)



3-(4-Hidroksifenil)propiyonik asid (0,1 mol; 16,6 g) ve tiyokarbohidrazid (0,1 mol; 10,6 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

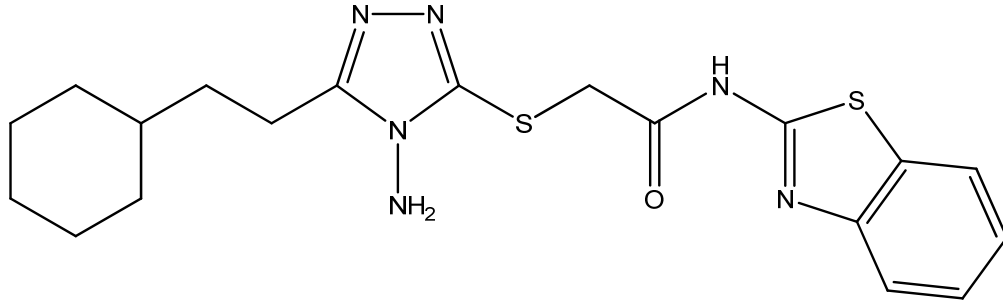
Verim: % 80

E.N.: 238-240 °C

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3319.60, 3269.45, 3207.73 (N-H ve O-H gerilim bandları), 1612.54, 1566.25, 1514.17, 1489.10, 1435.09 (C=N, C=C gerilim bandları), 1344.43, 1220.98, 1178.55 (C-N ve C=S gerilim bandları), 827.49 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı)

^1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.83 (4H, m, CH_2 -triazol, fenol- CH_2), 5.57 (2H, s, NH_2), 6.66 (2H, d, fenol- H_3 , H_5), 7.03 (2H, fenol- H_2 , H_6), 9.20 (1H, s, O-H), 13.43 (1H, s, N-H).

4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-1)



4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 452 mg), 2-kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 453 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 70

E.N.: 172-174 °C

R_f (Petrol eteri: Etil asetat: Etanol (3:3:1)): 0,614

R_f (Petrol eteri: Tetrahidrofuran (1:1)): 0,171

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3435.34, 3352.39 (amino grubu N-H gerilim bandları), 3217.37 (amid N-H gerilim bandı), 3057.27 (aromatik C-H gerilim bandı), 2922.25 (alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2848.96 (alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1683.91 (amid C=O gerilim bandı), 1600.97, 1554.68, 1446.66 (C=N, C=C gerilim bandları), 1332.86, 1261.49, 1172.76, 1020.38 (C-N gerilim bandları), 875.71, 754.19 (C-H düzlem dışı eğilme bandları), 671.25 (C-S gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.80-0.95 (2H, m, sikloheksil-H), 1.05-1.30 (4H, m, sikloheksil-H), 1.40-1.75 (7H, m, sikloheksil-H, sikloheksil-CH₂), 2.68 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, CH₂-triazol), 4.22 (2H, s, S-CH₂), 5.88 (2H, s, NH₂), 7.29 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, benzotiyazol-H₆), 7.42 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, benzotiyazol-H₅), 7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, benzotiyazol-H₇), 7.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, benzotiyazol-H₄), 12.60 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.08 (CH₂, CH₂-triazol), 25.71 (2CH₂, sikloheksil), 26.12 (CH₂, sikloheksil), 32.46 (2CH₂, sikloheksil), 33.44 (CH₂, sikloheksil-CH₂), 34.77 (CH₂, S-CH₂), 36.57 (CH, sikloheksil C₁), 120.56 (CH, benzotiyazol C₇), 121.50 (CH, benzotiyazol C₄), 123.49 (CH, benzotiyazol C₆), 125.97 (CH, benzotiyazol C₅), 131.48 (C, benzotiyazol C_{7a}), 148.50 (C, triazol C₅), 150.41 (C, benzotiyazol C_{3a}), 156.68 (C, triazol C₃), 157.66 (C, benzotiyazol C₂), 167.51 (C, C=O).

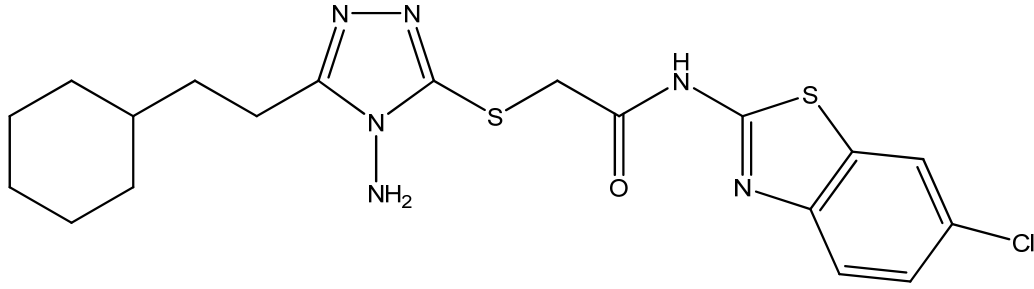
MS (EI) (m/z): 226 (% 44), 190 (% 18), 168 (% 28), 150 (% 100), 130 (% 94), 84 (% 22).

Elementel analiz : C₁₉H₂₄N₆OS₂ için

Hesaplanan : C: 54.78; H: 5.81; N: 20.17

Bulunan : C: 54.82; H: 5.80; N: 20.20

4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-3-[N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-2)



4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 452 mg), 2-kloro-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 522 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 75

E.N.: 239-242 °C

R_f (Petrol eteri:Etil asetat:Etanol (3:3:1)): 0,629

R_f (Petrol eteri:Tetrahidrofuran (1:1)): 0,113

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3433.41, 3342.75 (amino grubu N-H gerilim bandları), 3198.08 (amid N-H gerilim bandı), 3061.13 (aromatik C-H gerilim bandı), 2922.25 (alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2850.88 (alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1683.91 (amid C=O gerilim bandı), 1604.83, 1556.61, 1442.80 (C=N, C=C gerilim bandları), 1338.64, 1263.42, 1172.76, 1097.53 (C-N gerilim bandları), 812.06, 756.12 (C-H düzlem dışı eğilme bandları), 686.68 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.80-0.95 (2H, m, sikloheksil-H), 1.05-1.30 (4H, m, sikloheksil-H), 1.45-1.75 (7H, m, sikloheksil-H, sikloheksil-CH₂), 2.66 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, CH₂-triazol), 4.23 (2H, s, S-CH₂), 5.89 (2H, s, NH₂), 7.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, benzotiyazol-H₅), 7.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, benzotiyazol-H₇), 8.10 (1H, s, benzotiyazol-H₄), 12.70 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20.99 (CH₂, CH₂-triazol), 25.68 (2CH₂, sikloheksil), 26.09 (CH₂, sikloheksil), 32.43 (2CH₂, sikloheksil), 33.37 (CH₂, sikloheksil-CH₂), 34.55 (CH₂, S-CH₂), 36.52 (CH, sikloheksil C₁), 121.38 (CH, benzotiyazol C₇), 121.79 (CH, benzotiyazol C₄), 126.46 (CH, benzotiyazol C₅), 127.68 (C, benzotiyazol C₆), 133.13 (C, benzotiyazol C_{7a}), 147.39 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.42 (C, triazol C₅), 156.63 (C, triazol C₃), 158.53 (C, benzotiyazol C₂), 167.78 (C, C=O).

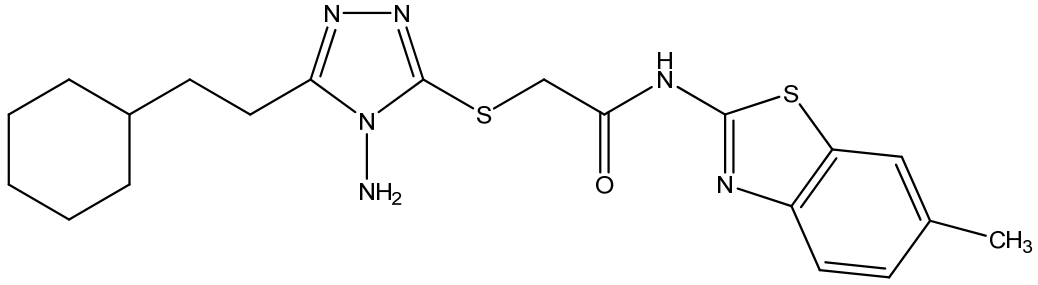
MS (EI) (m/z): 226 (% 21), 184 (% 100), 155 (% 32), 130 (% 65), 84 (% 32), 66 (% 34).

Elementel analiz : C₁₉H₂₃ClN₆OS₂ için

Hesaplanan : C: 50.60; H: 5.14; N: 18.63

Bulunan : C: 50.62; H: 5.16; N: 18.63

4-Amino-5-(2-sikloheksiziletil)-3-[N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-3)



4-Amino-5-(2-sikloheksiziletil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 452 mg), 2-kloro-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 481 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 70

E.N.: 220-224 °C

R_f (Petrol eteri: Etil asetat: Etanol (3:3:1)): 0,6

R_f (Petrol eteri: Tetrahidrofur (1:1)): 0,1

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3429.55, 3338.89 (amino grubu N-H gerilim bandları), 3184.58 (amid N-H gerilim bandı), 3063.06 (aromatik C-H gerilim bandı), 2920.32 (alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2850.88 (alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1683.91 (amid C=O gerilim bandı), 1612.54, 1564.32, 1460.16 (C=N, C=C gerilim bandları), 1330.93, 1261.49, 1170.83, 1026.16 (C-N gerilim bandları), 812.06, 746.48 (C-H düzlem dışı eğilme bandları), 669.32 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.83-0.95 (2H, m, sikloheksil-H), 1.05-1.35 (4H, m, sikloheksil-H), 1.50-1.77 (7H, m, sikloheksil-H, sikloheksil-CH₂), 2.41 (3H, s, CH₃), 2.67 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, CH₂-triazol), 4.19 (2H, s, S-CH₂), 5.85 (2H, s, NH₂), 7.22 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, benzotiyazol-H₅), 7.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, benzotiyazol-H₇), 7.69 (1H, s, benzotiyazol-H₄), 12.54 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20.97 (CH₃), 21.08 (CH₂, CH₂-triazol), 25.70 (2CH₂, sikloheksil), 26.10 (CH₂, sikloheksil), 32.45 (2CH₂, sikloheksil), 33.43 (CH₂, sikloheksil-CH₂), 34.78 (CH₂, S-CH₂), 36.57 (CH, sikloheksil C₁), 120.17 (CH, benzotiyazol C₇), 121.05 (CH, benzotiyazol C₄), 127.28 (CH, benzotiyazol C₅), 131.62 (C, benzotiyazol C_{7a}), 132.95 (C, benzotiyazol C₆), 146.46 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.39 (C, triazol C₅), 156.67 (C, triazol C₃), 156.74 (C, benzotiyazol C₂), 167.29 (C, C=O).

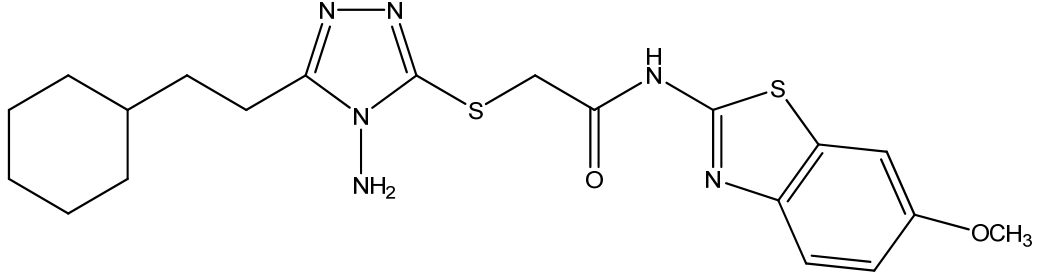
MS (EI) (m/z): 226 (% 31), 164 (% 100), 155 (% 83), 130 (% 73), 98 (% 23), 84 (% 45), 66 (% 53), 55 (% 24).

Elementel analiz : C₂₀H₂₆N₆OS₂ için

Hesaplanan : C: 55.79; H: 6.09; N: 19.52

Bulunan : C: 55.82; H: 6.12; N: 19.54

4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-3-[N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-4)



4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 452 mg), 2-kloro-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 513 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 72

E.N.: 215-218 °C

R_f (Petrol eteri: Etil asetat: Etanol (3:3:1)): 0,632

R_f (Petrol eteri: Tetrahidrofuran (1:1)): 0,229

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3425.69, 3317.67 (amino grubu N-H gerilim bandları), 3194.23 (amid N-H gerilim bandı), 3070.78 (aromatik C-H gerilim bandı), 2920.32 (alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2847.03 (alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1681.98 (amid C=O gerilim bandı), 1610.61, 1564.32, 1465.95 (C=N, C=C gerilim bandları), 1332.86, 1259.56, 1170.83, 1062.81 (C-N gerilim bandları), 810.13, 746.48 (C-H düzlem dışı eğilme bandları), 671.25 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.83-0.95 (2H, m, sikloheksil-H), 1.05-1.35 (4H, m, sikloheksil-H), 1.50-1.80 (7H, m, sikloheksil-H, sikloheksil-CH₂), 2.67 (2H, t, J = 7.8 Hz, CH₂-triazol), 3.81 (3H, s, O-CH₃), 4.21 (2H, s, S-CH₂), 5.90 (2H, s, NH₂), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz, benzotiyazol-H₅), 7.57 (1H, s, benzotiyazol-H₇), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz, benzotiyazol-H₄), 12.43 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.00 (CH₂, CH₂-triazol), 25.67 (2CH₂, sikloheksil), 26.09 (CH₂, sikloheksil), 32.42 (2CH₂, sikloheksil), 33.39 (CH₂, sikloheksil-CH₂), 34.56 (CH₂, S-CH₂), 36.52 (CH, sikloheksil C₁), 55.59 (CH₃), 104.70 (CH, benzotiyazol C₇), 114.93 (CH, benzotiyazol C₅), 121.21 (CH, benzotiyazol C₄), 132.76 (C, benzotiyazol C_{7a}), 142.58 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.47 (C, triazol C₅), 155.63 (C, benzotiyazol C₆), 156.17 (C, triazol C₃), 156.62 (C, benzotiyazol C₂), 167.26 (C, C=O).

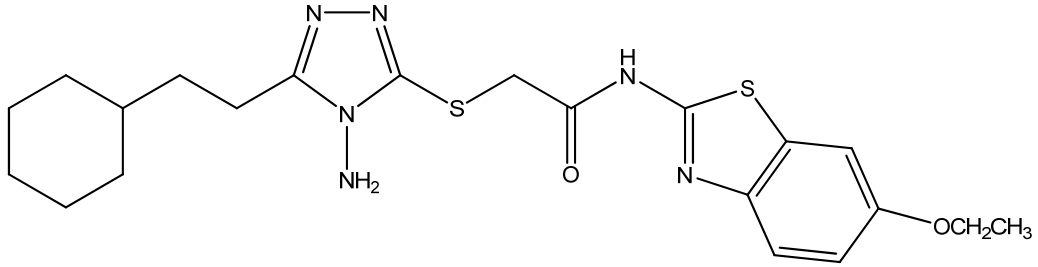
MS (EI) (m/z): 226 (% 44), 180 (% 65), 165 (% 78), 155 (% 61), 143 (% 21), 130 (% 100), 55 (% 20).

Elementel analiz : C₂₀H₂₆N₆O₂S₂ için

Hesaplanan : C: 53.79; H: 5.87; N: 18.82

Bulunan : C: 53.81; H: 5.90; N: 18.80

4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-3-[N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-5)



4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 452 mg), 2-kloro-N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 541 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 70

E.N.: 169-170 °C

R_f (Petrol eteri: Etil asetat: Etanol (3:3:1)): 0,603

R_f (Petrol eteri: Tetrahidrofur (1:1)): 0,243

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3423.76 (amino grubu N-H gerilim bandı), 3221.23 (amid N-H gerilim bandı), 3076.56 (aromatik C-H gerilim bandı), 2922.25 (alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2850.88 (alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1676.20 (amid C=O gerilim bandı), 1602.90, 1581.68, 1458.23 (C=N, C=C gerilim bandları), 1259.56, 1057.03 (C-N gerilim bandları), 813.99, 744.55 (C-H düzlem dışı eğilme bandları), 669.32 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.80-0.95 (2H, m, sikloheksil-H), 1.05-1.30 (4H, m, sikloheksil-H), 1.36 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, O-CH₂-CH₃), 1.50-1.75 (7H, m, sikloheksil-H, sikloheksil-CH₂), 2.67 (2H, m, CH₂-triazol), 4.07 (2H, q, $J = 6.9$ Hz, O-CH₂-CH₃), 4.21 (2H, s, S-CH₂), 5.90 (2H, s, NH₂), 7.02 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, benzotiyazol-H₅), 7.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, benzotiyazol-H₇), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, benzotiyazol-H₄), 12.54 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14.65 (CH₃), 21.00 (CH₂, CH₂-triazol), 25.67 (2CH₂, sikloheksil), 26.09 (CH₂, sikloheksil), 32.43 (2CH₂, sikloheksil), 32.52 (CH₂, sikloheksil-CH₂), 33.39 (CH₂, S-CH₂), 36.52 (CH, sikloheksil C₁), 63.58 (CH₂, O-CH₂-CH₃), 105.34 (CH, benzotiyazol C₇), 115.27 (CH, benzotiyazol C₅), 121.20 (CH, benzotiyazol C₄), 132.74 (C, benzotiyazol C_{7a}), 142.50 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.46 (C, triazol C₅), 155.40 (C, benzotiyazol C₆), 155.58 (C, triazol C₃), 156.61 (C, benzotiyazol C₂), 167.24 (C, C=O).

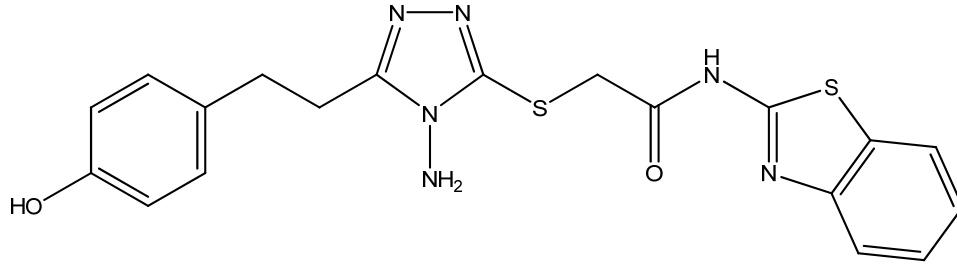
MS (EI) (m/z): 221 (% 61), 206 (% 70), 193 (% 100), 165 (% 37), 130 (% 14), 66 (% 17).

Elementel analiz : C₂₁H₂₈N₆O₂S₂ için

Hesaplanan : C: 54.76; H: 6.13; N: 18.24

Bulunan : C: 54.76; H: 6.15; N: 18.22

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-6)



4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 472 mg), 2-kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 453 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 72

E.N.: 218-222 °C

R_f (Petrol eteri: Etil asetat: Etanol (3:3:1)): 0,485

R_f (Petrol eteri: Tetrahidrofuran (1:1)): 0,114

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3350.46 (amino grubu N-H gerilim bandı), 3286.81 (O-H gerilim bandı), 3182.65 (amid N-H gerilim bandı), 3059.20 (aromatik C-H gerilim bandı), 2926.11 (alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2852.81 (alifatik C-H simetric gerilim bandı), 1683.91 (amid C=O gerilim bandı), 1602.90, 1560.46, 1448.59 (C=N, C=C gerilim bandları), 1338.64 (C-N gerilme bandı), 1228.70 (C-O gerilme bandı), 1172.76 (C-N gerilim bandı), 875.71 (C-H düzlem dışı eğilme bandı), 819.77 (1,4-disübstitübenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 758.05 (C-H düzlem dışı eğilme bandı), 673.18 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.90 (4H, m, CH₂-triazol, fenol-CH₂), 4.27 (2H, s, S-CH₂), 5.95 (2H, s, NH₂), 6.70 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, fenol-H₃, H₅), 7.06 (2H, *J* = 8.4 Hz, fenol-H₂, H₆), 7.31 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, benzotiyazol-H₆), 7.44 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, benzotiyazol-H₅), 7.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, benzotiyazol-H₇), 7.98 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, benzotiyazol-H₄), 9.21 (1H, m, O-H), 12.66 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 26.01 (CH₂, fenol-CH₂), 31.21 (CH₂, CH₂-triazol), 34.60 (CH₂, S-CH₂), 115.09 (2CH, fenol C₃, C₅), 120.61 (CH, benzotiyazol C₇), 121.68 (CH, benzotiyazol C₄), 123.61 (CH, benzotiyazol C₆), 126.13 (CH, benzotiyazol C₅), 129.15 (2CH, fenol C₂, C₆), 130.95 (C, benzotiyazol C_{7a}), 131.45 (C, fenol C₁), 148.50 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.69 (C, triazol C₅), 155.58 (C, fenol C₄), 155.97 (C, triazol C₃), 157.76 (C, benzotiyazol C₂), 167.57 (C, C=O).

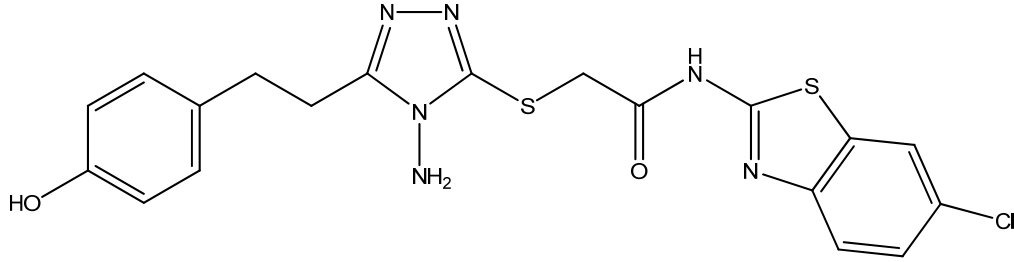
MS (EI) (*m/z*): 236 (% 29), 150 (% 13), 130 (% 20), 107 (% 100), 77 (% 11).

Elementel analiz : C₁₉H₁₈N₆O₂S₂ için

Hesaplanan : C: 53.51; H: 4.25; N: 19.70

Bulunan : C: 53.50; H: 4.29; N: 19.71

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-7)



4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 472 mg), 2-kloro-N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 522 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 79

E.N.: 228-232 °C

R_f (Petrol eteri:Etil asetat:Etanol (3:3:1)): 0,529

R_f (Petrol eteri:Tetrahidrofuran (1:1)): 0,13

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3336.96 (amino grubu N-H gerilim bandı), 3196.15 (amid N-H gerilim bandı), 3066.92 (aromatik C-H gerilim bandı), 2924.18 (alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2852.81 (alifatik C-H simetric gerilim bandı), 1685.84 (amid C=O gerilim bandı), 1604.83, 1554.68, 1442.80 (C=N, C=C gerilim bandları), 1338.64, 1259.56, 1172.76, 1099.46 (C-N gerilim bandları), 819.77 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 756.12 (C-H düzlem dışı eğilme bandı), 684.75 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.89 (4H, m, CH₂-triazol, fenol-CH₂), 4.26 (2H, s, S-CH₂), 5.94 (2H, s, NH₂), 6.69 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, fenol-H₃, H₅), 7.06 (2H, *J* = 7.3 Hz, fenol-H₂, H₆), 7.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, benzotiyazol-H₅), 7.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, benzotiyazol-H₇), 8.11 (1H, s, benzotiyazol-H₄), 9.22 (1H, m, O-H), 12.85 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 25.99 (CH₂, fenol-CH₂), 31.19 (CH₂, CH₂-triazol), 34.58 (CH₂, S-CH₂), 115.08 (2CH, fenol C₃, C₅), 121.39 (CH, benzotiyazol C₇), 121.78 (CH, benzotiyazol C₄), 126.46 (CH, benzotiyazol C₅), 127.65 (CH, benzotiyazol C₆), 129.14 (2CH, fenol C₂, C₆), 130.93 (C, benzotiyazol C_{7a}), 133.16 (C, fenol C₁), 147.41 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.66 (C, triazol C₅), 155.57 (C, fenol C₄), 155.96 (C, triazol C₃), 158.70 (C, benzotiyazol C₂), 167.85 (C, C=O).

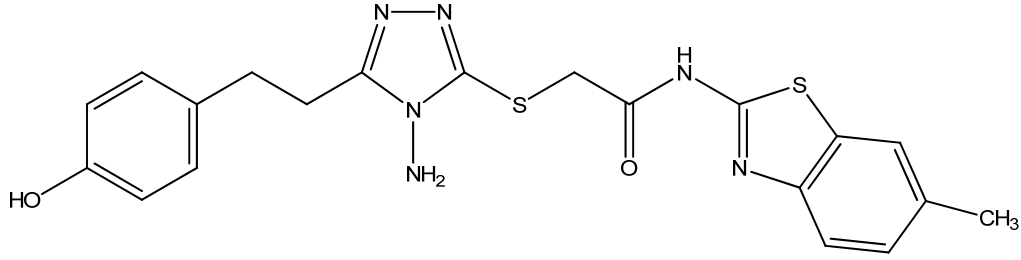
MS (EI) (*m/z*): 236 (% 34), 184 (% 17), 130 (% 25), 107 (% 100), 77 (% 11).

Elementel analiz : C₁₉H₁₇ClN₆O₂S₂ için

Hesaplanan : C: 49.51; H: 3.72; N: 18.23

Bulunan : C: 49.53; H: 3.74; N: 18.26

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-8)



4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 472 mg), 2-kloro-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 481 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 71

E.N.: 223-226 °C

R_f (Petrol eteri:Etil asetat:Etanol (3:3:1)): 0,5

R_f (Petrol eteri:Tetrahidrofuran (1:1)): 0,116

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3346.61 (amino grubu N-H gerilim bandı), 3284.88 (O-H gerilim bandı), 3194.23 (amid N-H gerilim bandı), 3066.92 (aromatik C-H gerilim bandı), 2926.11 (alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2858.60 (alifatik C-H simetric gerilim bandı), 1676.20 (amid C=O gerilim bandı), 1608.69, 1564.32, 1458.23 (C=N, C=C gerilim bandları), 1336.71, 1255.70, 1174.69 (C-N gerilim bandları), 817.85 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 746.48 (C-H düzlem dışı eğilme bandı), 671.25 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.41 (3H, s, CH₃), 2.89 (4H, m, CH₂-triazol, fenol-CH₂), 4.25 (2H, s, S-CH₂), 5.93 (2H, s, NH₂), 6.69 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, fenol-H₃, H₅), 7.06 (2H, *J* = 8.4 Hz, fenol-H₂, H₆), 7.26 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, benzotiyazol-H₅), 7.65 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, benzotiyazol-H₇), 7.75 (1H, s, benzotiyazol-H₄), 9.20 (1H, m, O-H), 12.60 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20.95 (CH₃), 26.00 (CH₂, fenol-CH₂), 31.20 (CH₂, CH₂-triazol), 34.56 (CH₂, S-CH₂), 115.08 (2CH, fenol C₃, C₅), 120.24 (CH, benzotiyazol C₇), 121.27 (CH, benzotiyazol C₄), 127.46 (CH, benzotiyazol C₅), 129.15 (2CH, fenol C₂, C₆), 130.95 (C, benzotiyazol C_{7a}), 131.59 (C, benzotiyazol C₆), 133.09 (C, fenol C₁), 146.46 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.67 (C, triazol C₅), 155.58 (C, fenol C₄), 155.95 (C, triazol C₃), 156.85 (C, benzotiyazol C₂), 167.40 (C, C=O).

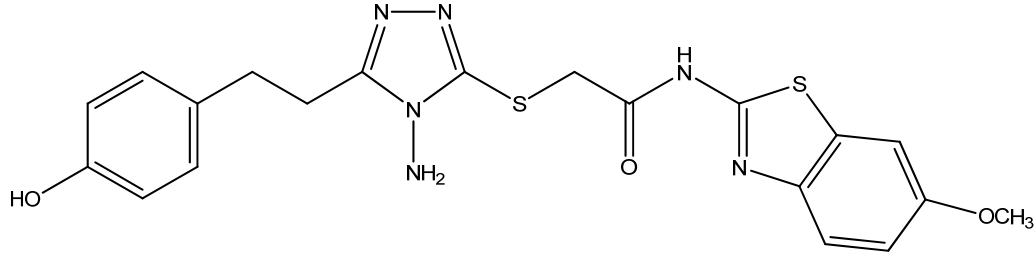
MS (EI) (*m/z*): 236 (% 41), 164 (% 11), 130 (% 26), 107 (% 100), 77 (% 12).

Elementel analiz : C₂₀H₂₀N₆O₂S₂ için

Hesaplanan : C: 54.53; H: 4.58; N: 19.08

Bulunan : C: 54.52; H: 4.57; N: 19.10

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-9)



4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 472 mg), 2-kloro-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 513 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 74

E.N.: 220-223 °C

R_f (Petrol eteri:Etil asetat:Etanol (3:3:1)): 0,457

R_f (Petrol eteri:Tetrahidrofuran (1:1)): 0,087

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 3354.32 (amino grubu N-H gerilim bandı), 3190.37 (amid N-H gerilim bandı), 3082.35 (aromatik C-H gerilim bandı), 2933.83 (alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2866.32 (alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1676.20 (amid C=O gerilim bandı), 1604.83, 1581.68, 1462.09 (C=N, C=C gerilim bandları), 1334.78, 1257.63 (C-N gerilim bandları), 1224.84 (C-O gerilme bandı), 1172.76, 1022.31 (C-N gerilme bandları), 825.56 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 746.48 (C-H düzlem dışı eğilme bandı), 669.32 (C-S gerilim bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.90 (4H, m, CH₂-triazol, fenol-CH₂), 3.81 (3H, s, O-CH₃), 4.24 (2H, s, S-CH₂), 5.94 (2H, s, NH₂), 6.70 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, fenol-H₃, H₅), 7.05 (3H, t, *J* = 7.9 Hz, fenol-H₂, H₆, benzotiyazol-H₅), 7.57 (1H, s, benzotiyazol-H₇), 7.67 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, benzotiyazol-H₄), 9.21 (1H, m, O-H), 12.49 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 26.00 (CH₂, fenol-CH₂), 31.21 (CH₂, CH₂-triazol), 34.53 (CH₂, S-CH₂), 55.58 (CH₃), 104.71 (CH, benzotiyazol C₇), 114.93 (CH, benzotiyazol C₅), 115.08 (2CH, fenol C₃, C₅), 121.22 (CH, benzotiyazol C₄), 129.15 (2CH, fenol C₂, C₆), 130.95 (C, benzotiyazol C_{7a}), 132.77 (C, fenol C₁), 142.59 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.69 (C, triazol C₅), 155.58 (C, fenol C₄), 155.67 (C, benzotiyazol C₆), 155.96 (C, triazol C₃), 156.18 (C, benzotiyazol C₂), 167.24 (C, C=O).

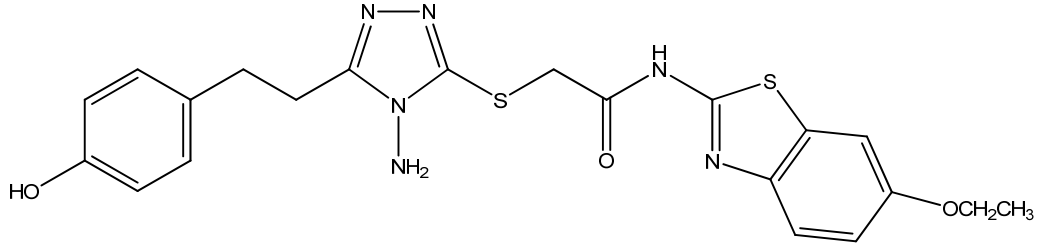
MS (EI) (*m/z*): 236 (% 38), 180 (% 12), 165 (% 14), 130 (% 25), 107 (% 100), 77 (% 12).

Elementel analiz : C₂₀H₂₀N₆O₃S₂ için

Hesaplanan : C: 52.62; H: 4.42; N: 18.41

Bulunan : C: 52.60; H: 4.45; N: 18.45

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)asetamido] tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-10)



4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (2 mmol; 472 mg), 2-kloro-N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)asetamid (2 mmol; 541 mg), potasyum karbonat (2 mmol; 276 mg) ve trietilamin (0,5 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim: % 75

E.N.: 219-221 °C

R_f (Petrol eteri: Etil asetat: Etanol (3:3:1)): 0,471

R_f (Petrol eteri: Tetrahidrofuran (1:1)): 0,072

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3421.83, 3356.25 (amino grubu N-H gerilim bandları), 3200.01 (amid N-H gerilim bandı), 3074.63 (aromatik C-H gerilim bandı), 2980.12 (alifatik CH₃ C-H gerilim bandı), 2931.90 (alifatik CH₂ C-H gerilim bandı), 1676.20 (amid C=O gerilim bandı), 1606.76, 1516.10, 1460.16 (C=N, C=C gerilim bandları), 1338.64, 1257.63, 1055.10 (C-N gerilim bandları), 823.63 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 742.62 (C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, O-CH₂-CH₃), 2.90 (4H, m, CH₂-triazol, fenol-CH₂), 4.06 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, O-CH₂-CH₃), 4.24 (2H, s, S-CH₂), 5.94 (2H, s, NH₂), 6.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, fenol-H₃, H₅), 7.03 (3H, m, fenol-H₂, H₆, benzotiyazol-H₅), 7.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, benzotiyazol-H₇), 7.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, benzotiyazol-H₄), 9.21 (1H, m, O-H), 12.40 (1H, m, N-H).

¹³C NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14.65 (CH₃), 26.00 (CH₂, fenol-CH₂), 31.21 (CH₂, CH₂-triazol), 34.54 (CH₂, S-CH₂), 63.58 (CH₂, O-CH₂-CH₃), 105.34 (CH, benzotiyazol C₇), 115.08 (2CH, fenol C₃, C₅), 115.28 (CH, benzotiyazol C₅), 121.21 (CH, benzotiyazol C₄), 129.15 (2CH, fenol C₂, C₆), 130.94 (C, benzotiyazol C_{7a}), 132.76 (C, fenol C₁), 142.51 (C, benzotiyazol C_{3a}), 150.68 (C, triazol C₅), 155.41 (C, benzotiyazol C₆), 155.58 (C, fenol C₄), 155.63 (C, triazol C₃), 155.96 (C, benzotiyazol C₂), 167.22 (C, C=O).

MS (EI) (m/z): 236 (% 39), 165 (% 11), 130 (% 26), 107 (% 100), 77 (% 11).

Elementel analiz : C₂₁H₂₂N₆O₃S₂ için

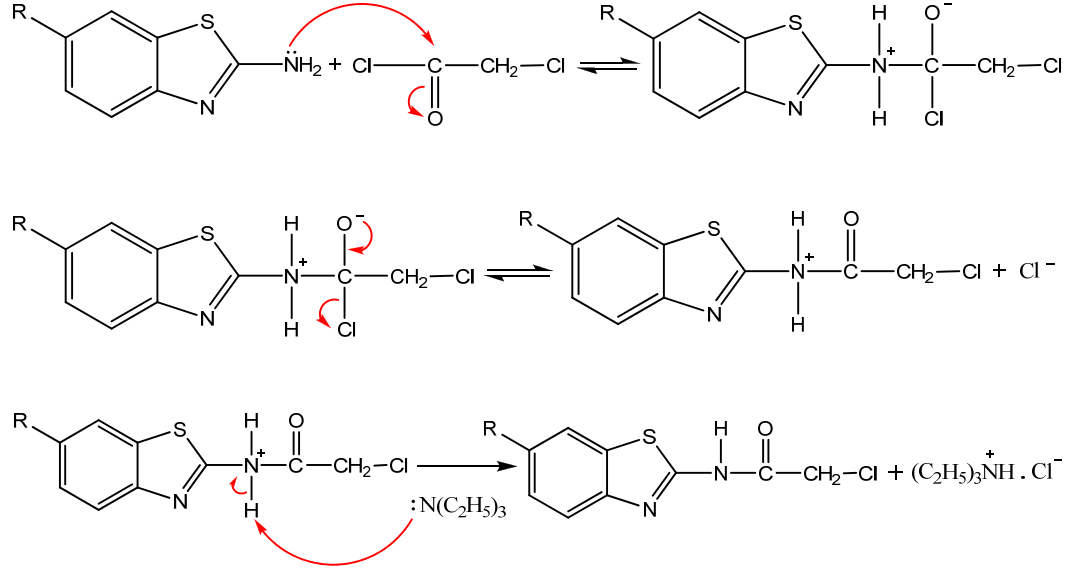
Hesaplanan : C: 53.60; H: 4.71; N: 17.86

Bulunan : C: 53.57; H: 4.68; N: 17.83

Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid türevlerinin elde edilişleri

2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid türevleri, kloroasetil klorür ile 2-aminobenzotiyazol türevlerinin trietilamin katalizörlüğünde ve susuz toluen içinde bir nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Şekil 86).

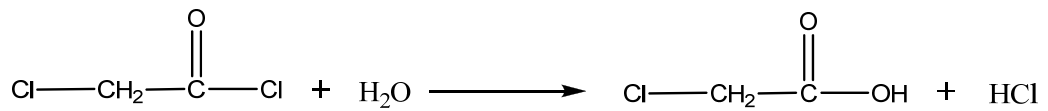


Şekil 86. 2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid Türevlerinin Elde Edilişleri için Önerilen

Mekanizma

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

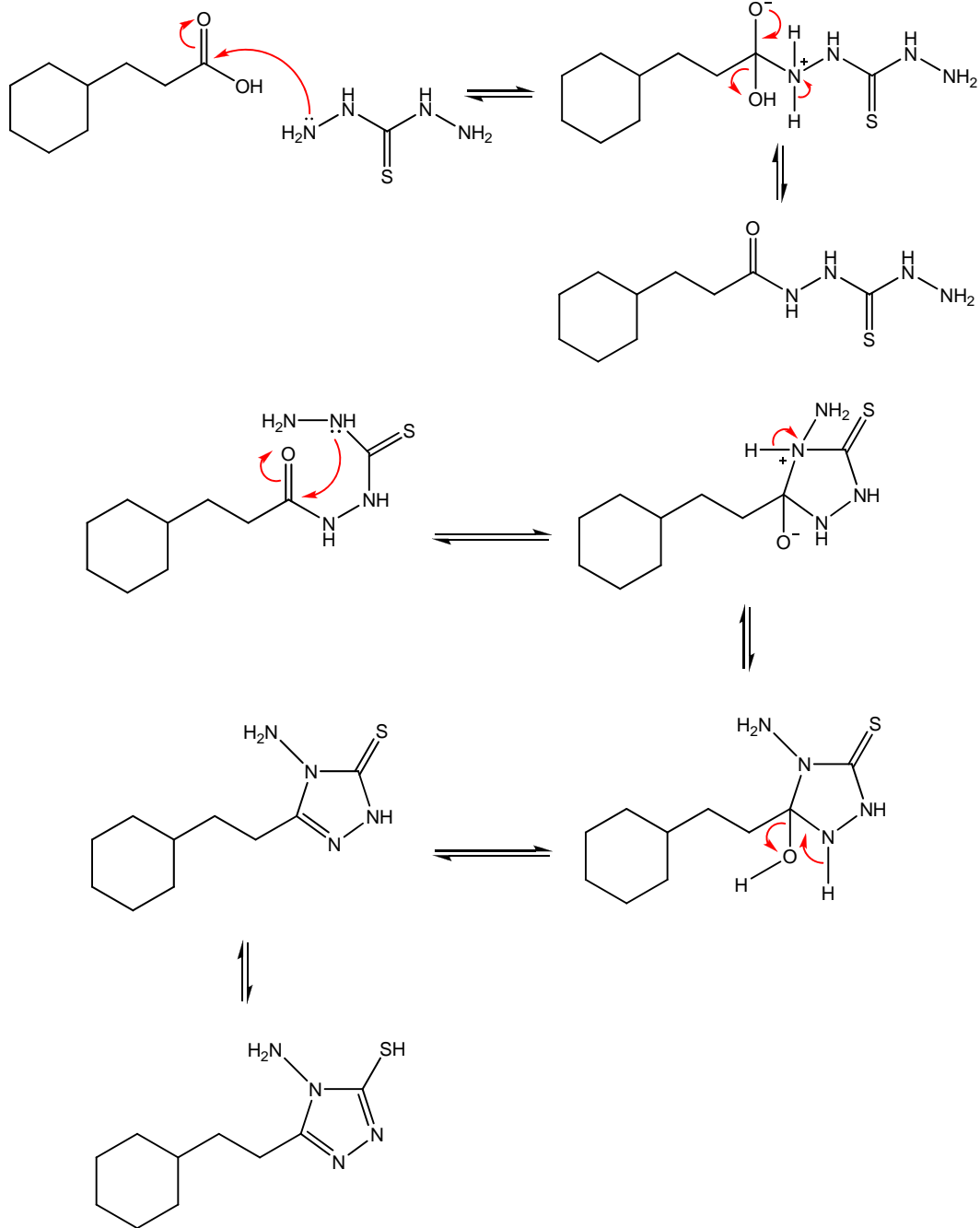
Reaksiyonda susuz çözücü kullanılmıştır. Çünkü kloroasetil klorür su molekülleri ile kloroasetik asid ve hidroklorik asid vermek üzere reaksiyona girer (Şekil 87).



Şekil 87. Kloroasetil klorürün Su ile Reaksiyonu

4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilişi

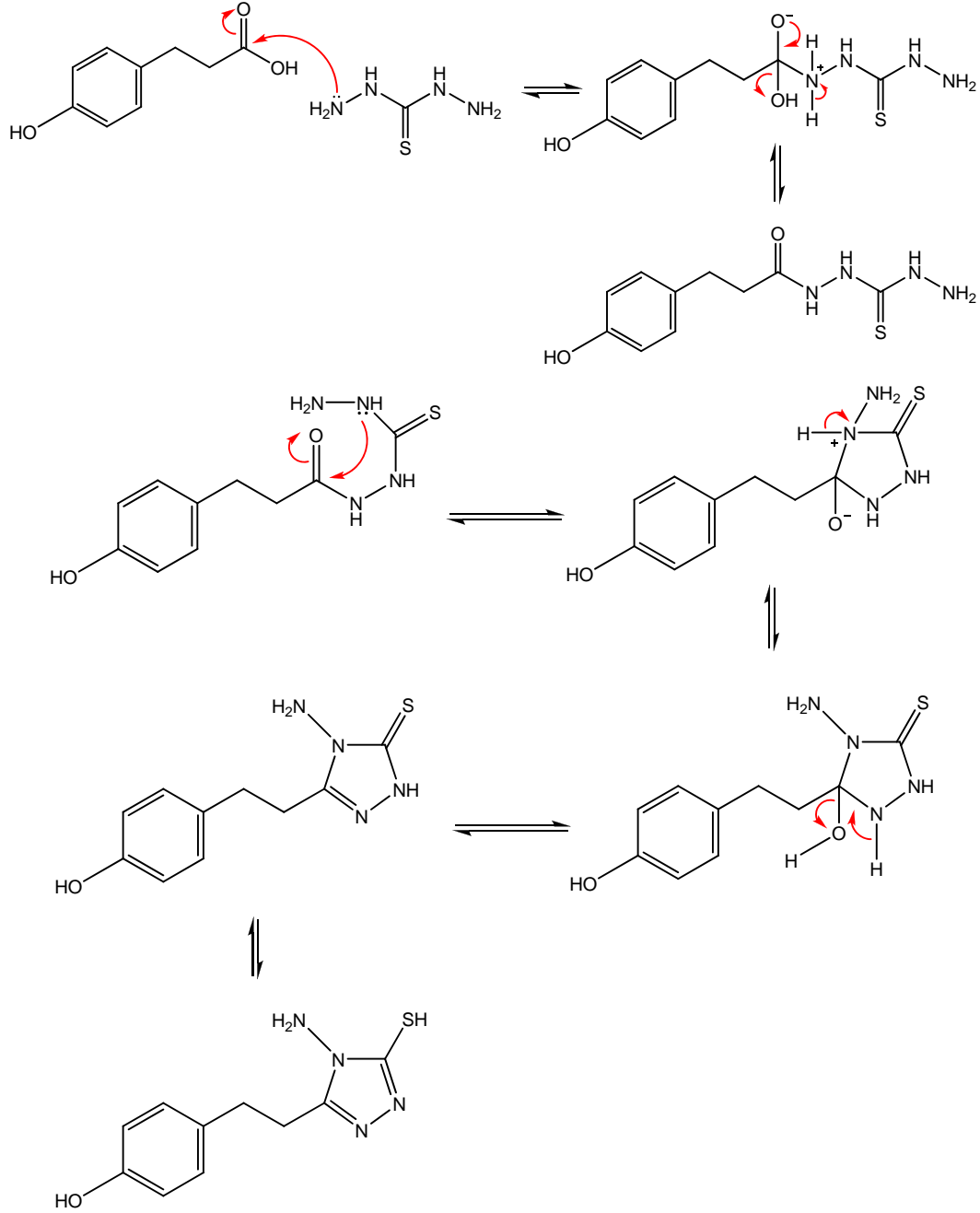
3-Siklohekszilpropiyonik asidin tiyokarbhidrazid ile 160-170 °C'de reaksiyonu 4-amino-5-(2-sikloheksizetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonu vermiştir (**Şekil 88**).



Şekil 88. 4-Amino-5-(2-sikloheksizetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilişi

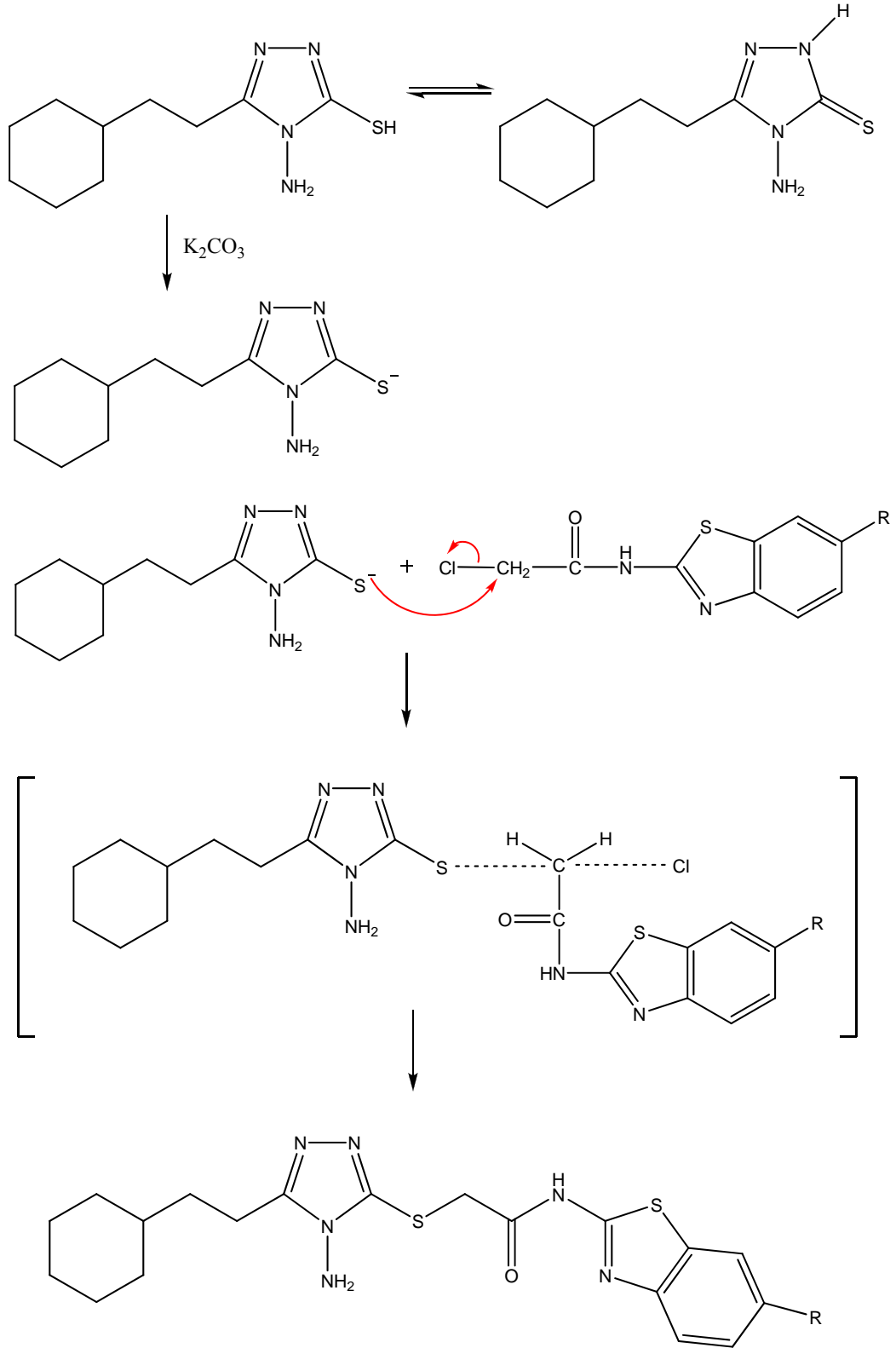
3-(4-Hidroksifenil)propiyonik asidin tiyokarbhidrazid ile 160-170 °C'de reaksiyonu 4-amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonu vermiştir (Şekil 89).



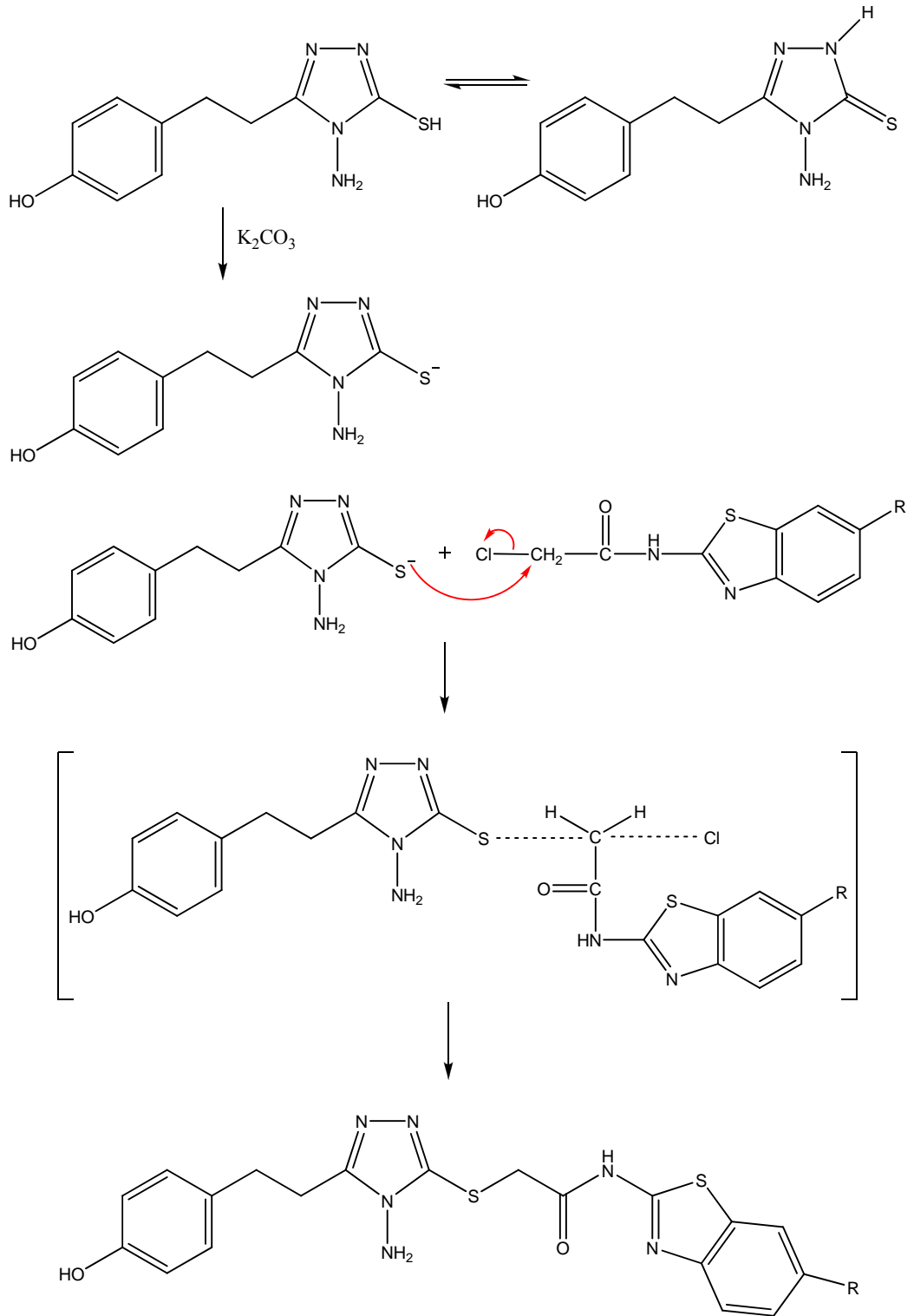
Şekil 89. 4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma

4-Amino-5-(2-sikloheksil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişleri

Açıl halojenürlerin tiyoller ile reaksiyonu organik kimyada çok kullanılan nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarından biridir. Bu tür reaksiyonlarda genellikle reaksiyonun gerçekteşebilmesi için bir baza ihtiyaç vardır. Baz hem tiyon-tiyol *tautomerisinde* tiyol formunu desteklerken hem de tiyol grubunun nükleofilik özelliğini artırmaktadır. Bu çalışmada baz olarak reaksiyona giren maddelere eşdeğer miktarda potasyum karbonat ve 0,5 mL trietilamin kullanılmıştır. Reaksiyon çözücüsü olarak açıl halojenürlerin sulu ortama olan hassasiyetleri göz önüne alınarak susuz aseton tercih edilmiştir. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında 8 saat karıştıktan sonra üzerine trietilamin ilave edilerek 30 saat daha karıştırılmıştır. Bu süreç sonunda 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 kristallendirilmiştir (**Şekil 90-91**).



Şekil 90. 4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol Türevlerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma



Şekil 91. 4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol Türevlerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

IR spektrumlarının değerlendirilmesi

B-1 ve B-2 bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, katı halde iken tiyon formunda bulunmayı tercih ettikleri görülmektedir. Tiyol formu için karakteristik olan 2600-2550 cm^{-1} bölgesinde gözlenen S-H gerilim bandlarına rastlanmamıştır.

B-1 bileşiğine ait spektrumda, serbest amino grubuna ve triazole ait N-H gerilim bandları 3300-3100 cm^{-1} 'de, alifatik C-H asimetric ve simetric gerilim bandları 2925-2850 cm^{-1} 'de, C=N gerilim bandları 1620-1460 cm^{-1} 'de, C-N ve C=S gerilim bandları 1338-1259 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

B-2 bileşiğine ait spektrumda, N-H gerilim bandları ve fenolik hidroksil grubuna ait O-H gerilim bandı 3320-3200 cm^{-1} 'de, C=N gerilim bandları 1620-1435 cm^{-1} 'de, C-N ve C=S gerilim bandları 1344-1178 cm^{-1} 'de, 1,4-disübstitüebenzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı ise 827 cm^{-1} 'de saptanmıştır.

Sonuç bileşiklerinin IR spektrumları incelediğinde, bileşiklerin sahip oldukları fonksiyonel gruplara ait karakteristik bandlar görülmektedir.

Tüm bileşiklerde ortak olan fonksiyonel gruplardan; serbest amino grubuna ait N-H gerilim bandları 3450-3300 cm^{-1} , amid grubuna ait N-H gerilim bandı 3200-3100 cm^{-1} , aromatik C-H gerilim bandları 3100-3000 cm^{-1} , alifatik CH_2 grubuna ait C-H asimetric ve simetric gerilim bandları 2930-2850 cm^{-1} , amid C=O gerilim bandı 1700-1650 cm^{-1} , C=N ve C=C gerilim bandları 1620-1450 cm^{-1} , C-N gerilim bandları 1330-1020 cm^{-1} , benzotiyazol halkasına ait C-H düzlem dışı eğilme bandı 760-740 cm^{-1} , C-S gerilmesi 690-660 cm^{-1} 'de kaydedilmiştir.

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevi bileşiklerde, fenolik hidroksil grubuna ait O-H gerilim bandı 3300-3280 cm^{-1} , 1,4-disübstitüebenzene ait C-H düzlem dışı eğilme bandı ise 825-810 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Ayrıca TRB-6 ve TRB-9 bileşiklerinde, C-O gerilim bandı 1230-1224 cm^{-1} 'de saptanmıştır.

¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

B-1 bileşiğine ait NMR spektrumunda, triazol halkasına ait N-H protonu, 13.44 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Triazol halkasının dördüncü konumuna bağlı amino grubuna ait protonlar 5.53 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. Sikloheksil protonları ve sikloheksile bağlı metilen grubuna ait protonlar 0.80-1.75 ppm'de gözlemlenmiştir.

B-2 bileşiğine ait NMR spektrumunda, triazol halkasına ait N-H protonu, 13.43 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Triazol halkasının dördüncü konumuna bağlı amino grubuna ait protonlar 5.57 ppm'de singlet olarak saptanmıştır. Fenolik O-H protonu, 9.2 ppm'de tek pik vermiştir. Fenol halkasına ait protonlar 6.5-7.0 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır.

TRB serisi bileşiklerde ortak olan asetamid yapısının CH_2 protonları, karbonil grubu ve kükürt atomunun etkisiyle 4.2-4.3 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. Asetamid yapısının N-H soğurması 12.4-12.9 ppm'de gözlemlenmiştir. Triazol halkasının dördüncü konumuna bağlı amino grubuna ait protonlar ise 5.8-5.9 ppm'de tek pik vermiştir.

Tüm bileşiklerde ortak olan benzotiyazol halkasına ait protonlar 7.0-8.0 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır.

4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevi bileşiklerde, sikloheksil protonları ve sikloheksile bağlı metilen grubuna ait protonlar 0.80-1.75 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerde triazole bağlı metilen grubuna ait protonlar 2.6-2.7 ppm'de triplet olarak saptanmıştır.

4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevi bileşiklerde, fenolik O-H soğurması 9.2-9.3 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerde fenol halkasına ait protonlar 6.5-7.0 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır.

TRB-3 ve TRB-8 bileşiklerinde, benzotiyazole bağlı metil grubuna ait protonlar 2.41 ppm'de soğurma yapmışlardır.

TRB-4 ve TRB-9 bileşiklerinde, benzotiyazole bağlı metoksi grubuna ait protonlar 3.8 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir.

TRB-5 ve TRB-10 bileşiklerinde, benzotiyazole bağlı etoksi grubunda oksijene doğrudan bağlı metilen grubunun protonları 4.0 ppm'de quartet, uçtaki metil grubunun protonları 1.34-1.36 ppm'de triplet olarak tespit edilmiştir.

¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

TRB serisi bileşiklerde ortak olan asetamid yapısının karbonil grubuna ait karbon beklendiği gibi 160-180 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır.

Tüm bileşiklerde ortak olan benzotiyazol halka sisteminin C₂ karbonu 155-158 ppm, C_{3a} karbonu 142-153 ppm, C_{7a} 130-133 ppm, C₆ 123-155 ppm, diğer karbonlar ise 120-125 ppm bölgesinde kaydedilmiştir.

Triazole bağlı metilen grubuna ait karbon 20-30 ppm, karbonil grubu ve kükürt atomunun arasında kalan metilen grubuna ait karbon 33-35 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir.

Sikloheksil taşıyan türevlerde, sikloheksil karbonları 25-33 ppm, sikloheksile bağlı metilen grubunun karbonu 32-34 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır.

Fenol taşıyan türevlerde, fenol halkasında hidroksil grubunun doğrudan bağlı olduğu C₄ 155-156 ppm, C₁ 131-133 ppm, C₂ ve C₆ karbonları 129-130 ppm, C₃ ve C₅ 115 ppm bölgesinde kaydedilmiştir. Fenole bağlı metilen grubunun karbonu 26 ppm'de soğurma yapmıştır.

TRB-3 ve TRB-8 bileşiklerinde, benzotiyazole bağlı metil grubuna ait karbon 20.95 ppm'de soğurma yapmışlardır.

TRB-4 ve TRB-9 bileşiklerinde, benzotiyazole bağlı metoksi grubuna ait karbon 55.58 ppm'de kaydedilmiştir.

TRB-5 ve TRB-10 bileşiklerinde, benzotiyazole bağlı etoksi grubunda oksijene doğrudan bağlı metilen grubunun karbonu 63.58 ppm'de, uçtaki metil grubunun karbonu 14.65 ppm'de tespit edilmiştir.

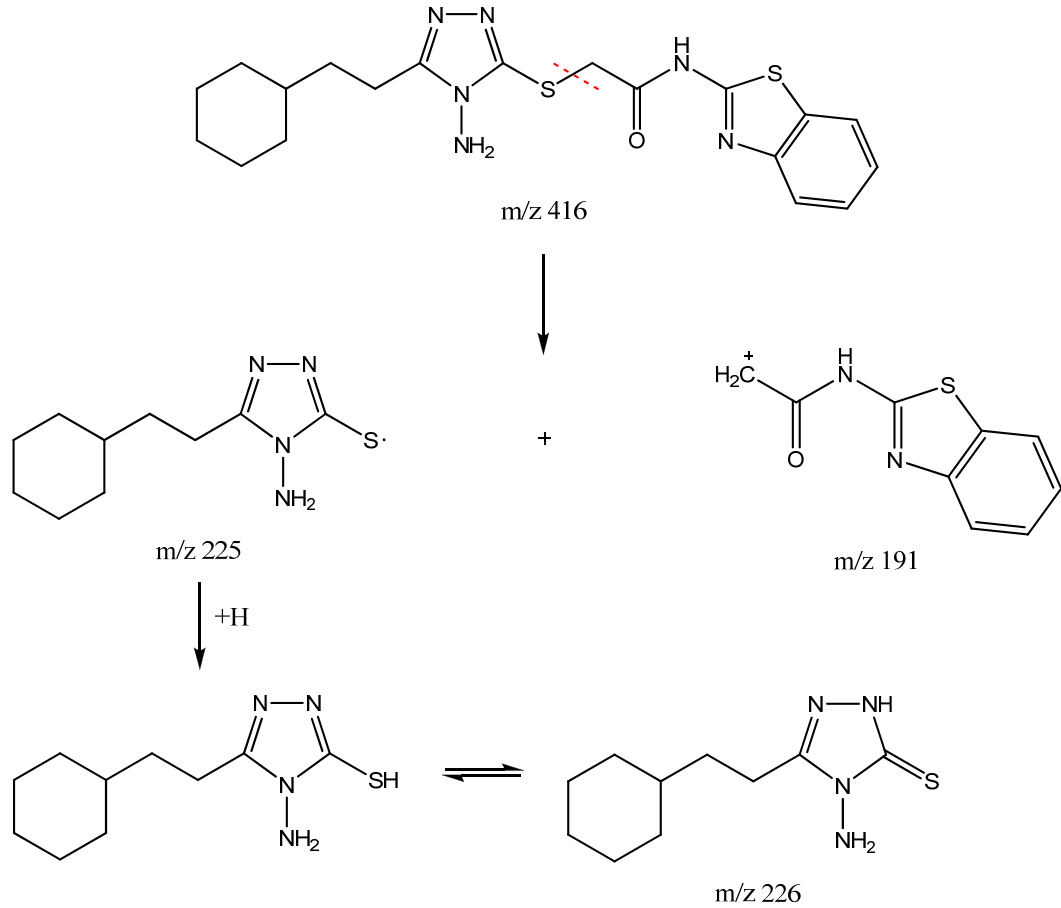
Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, gaz fazında moleküllerin yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edildiği elektron çarpması yöntemi ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır.

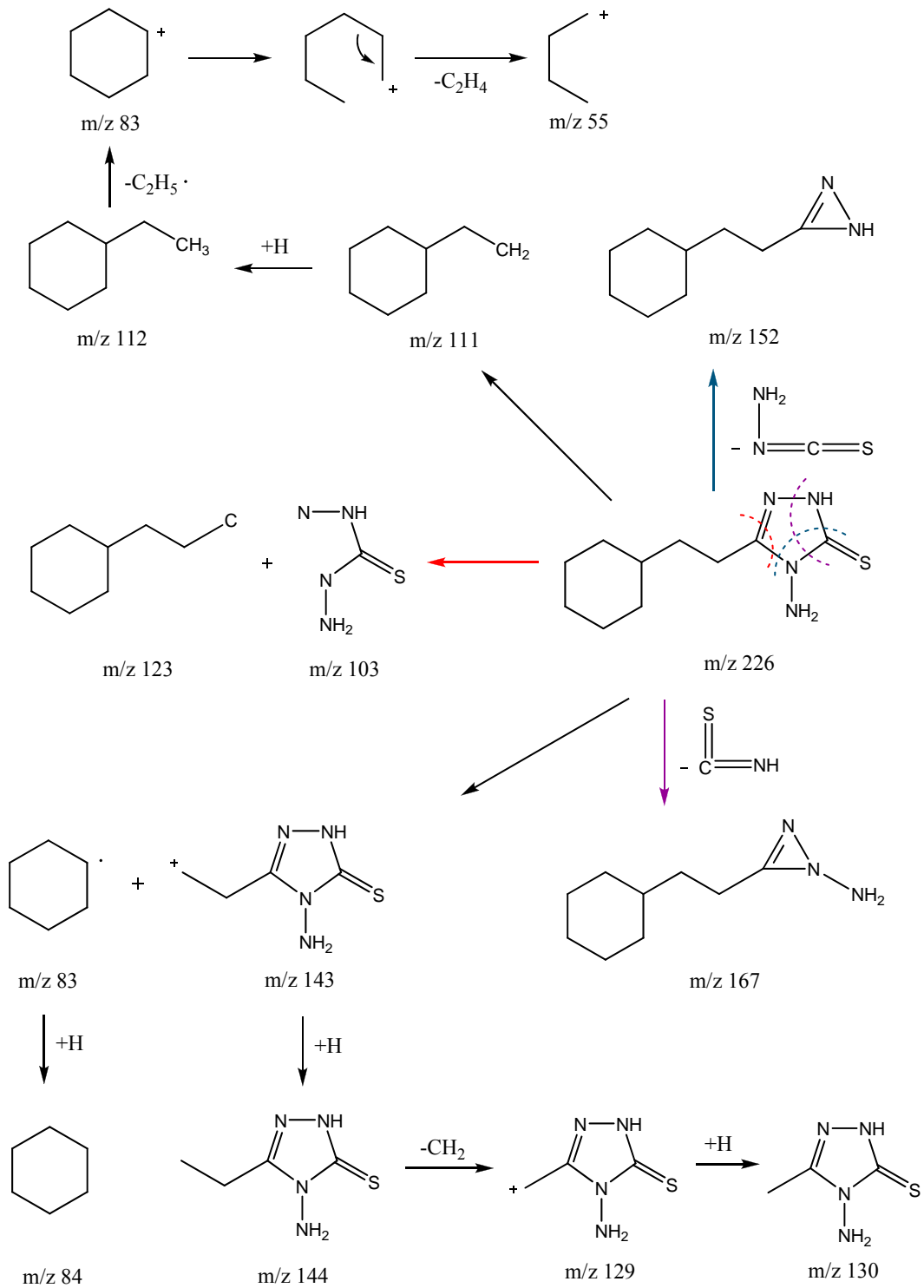
TRB serisi bileşiklerin kütle spektrumlarında, C-S bağı kolay parçalandığı için moleküler iyon piki gözlenmemiştir. C-S bağının parçalanmasıyla oluşan parçacıklar da bir seri parçalanma ürünü oluşturmuşlardır (**Şekil 92-97**).

TRB 4 hariç sikloheksil grubu taşıyan TRB serisi bileşiklerde, temel pik amid bağının parçalanması sonucu oluşan 2-aminobenzotiyazol türevi parçacığa aittir. TRB-4 bileşiğine ait spektrumda temel pik m/z 130 olarak kaydedilmiştir. Bu pik triazol türevi bir parçacığa aittir.

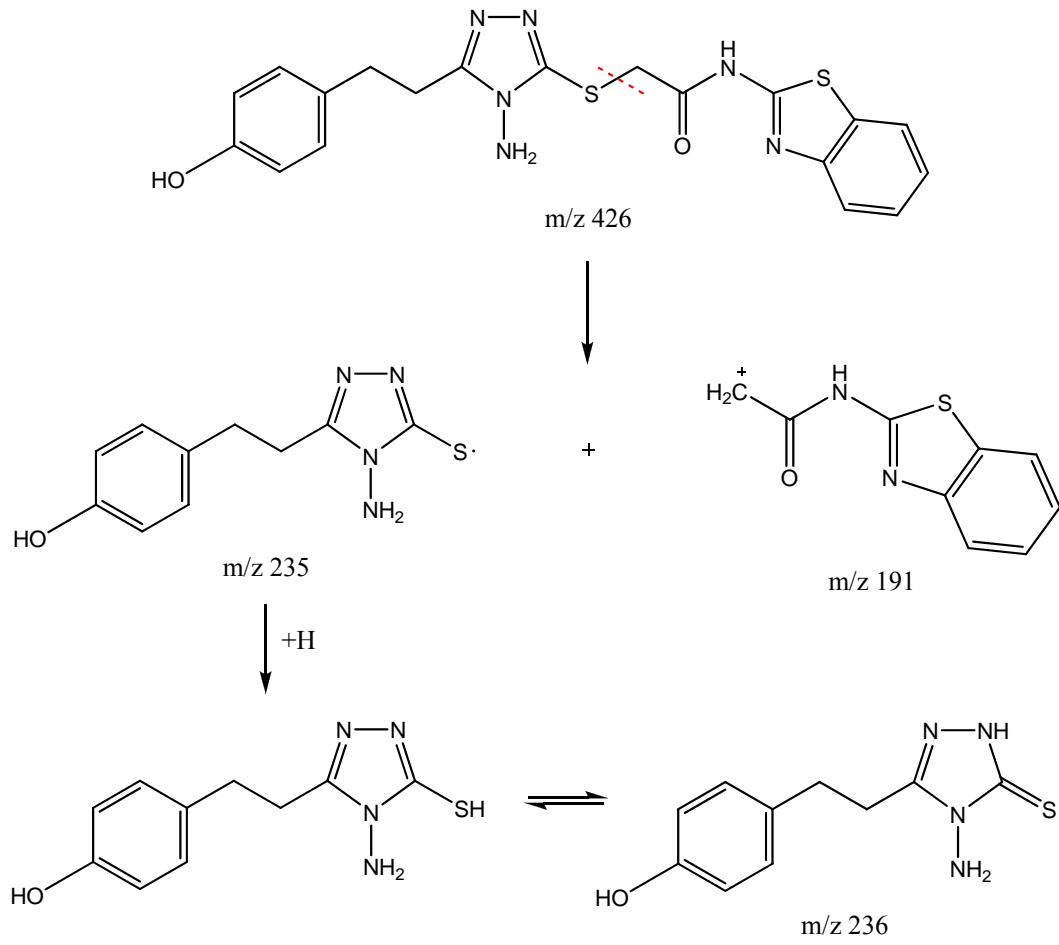
Fenol halkası taşıyan TRB serisi bileşiklerde, temel pik m/z 107 olarak kaydedilmiştir. Bu pik hidrositropilyum katyonuna aittir. Hidrositropilyum katyonundan karbon monoksit ayrılmasıyla benzen oluşmaktadır.



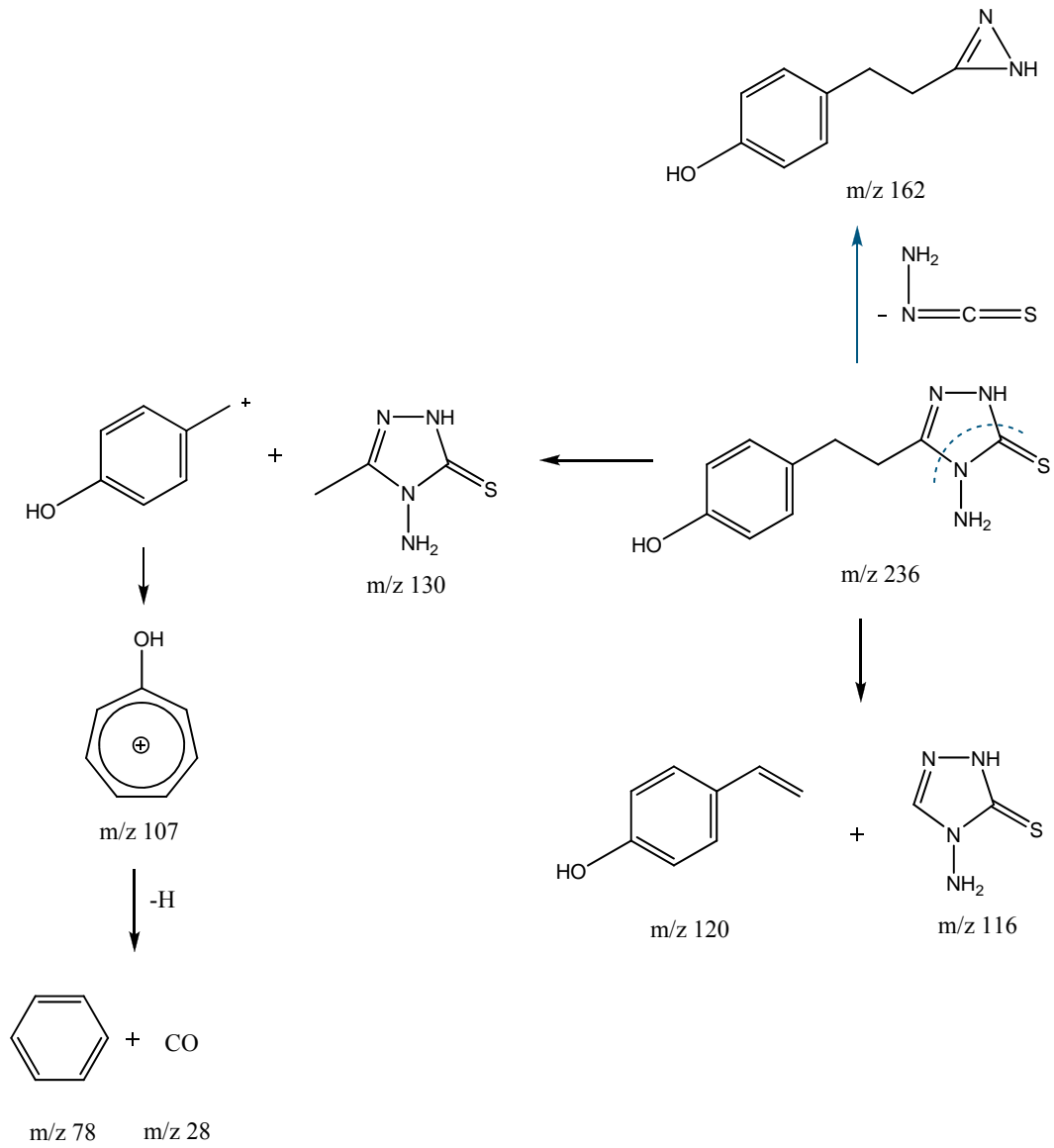
Şekil 92. Bileşik TRB-1'e ait MS Parçalanması



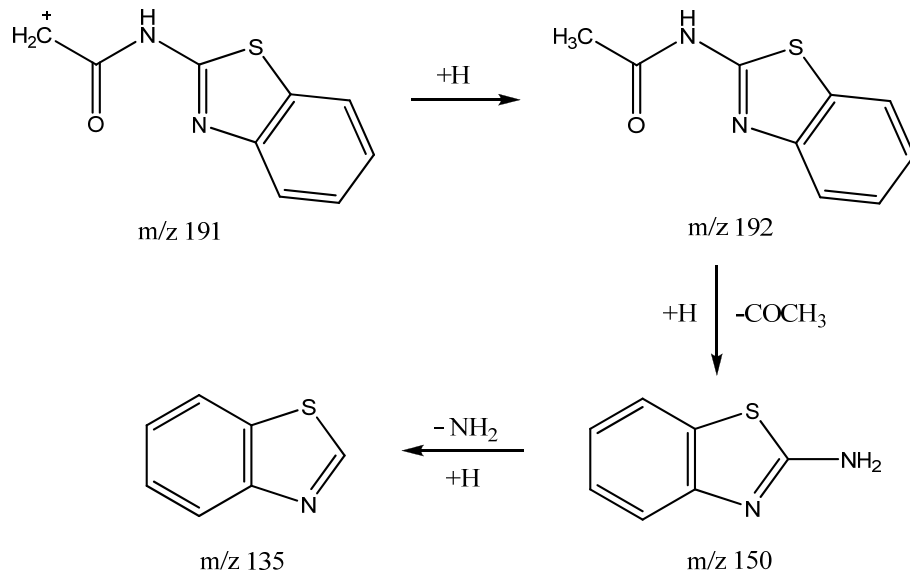
Şekil 93. 4-Amino-5-(2-sikloheksiletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun MS Parçalanması



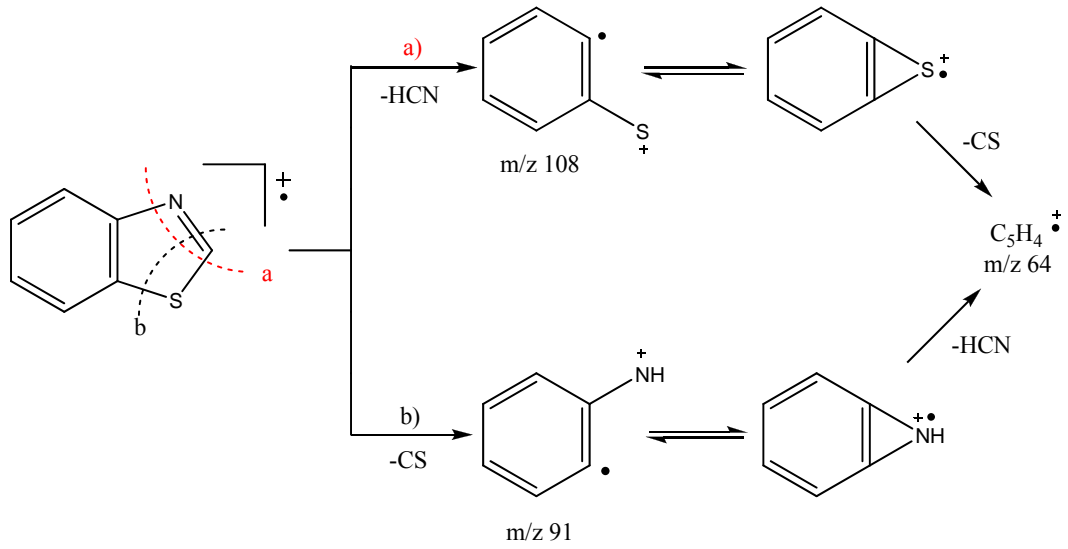
Şekil 94. Bileşik TRB-6'a ait MS Parçalanması



Şekil 95. 4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun MS Parçalanması



Şekil 96. N-(Benzotriazol-2-il)asetamidin MS Parçalanması



Şekil 97. Benzotriazolün MS Parçalanması

Antifungal Etki Testlerinin Sonuçları

TRB serisi bileşiklerin antifungal etki testleri, farklı *Candida* suşları kullanılarak Yöntem D'ye göre yapılmıştır.

Çizelge 2. TRB Serisi Bileşiklerin Antifungal Etki Test Sonuçları (mg/mL)

Bileşik	A	B	C	D	E	F	G
TRB-1	0,5	0,5	1	1	1	1	1
TRB-2	1	1	1	1	1	1	1
TRB-3	1	1	1	1	1	1	1
TRB-4	0,5	1	1	1	1	1	1
TRB-5	0,5	0,5	0,5	0,25	1	1	0,5
TRB-6	1	0,5	1	1	0,25	1	1
TRB-7	0,5	0,25	0,25	1	0,5	1	1
TRB-8	1	0,5	1	0,5	1	1	1
TRB-9	0,5	1	-	0,5	1	1	1
TRB-10	1	1	-	1	1	1	1
Ketokonazol	0,0625	0,0625	0,03	0,03	0,007	0,03	0,03

A: *C. albicans* (OGÜ-Klinik izolat), **B:** *C. albicans* (ATCC 90028), **C:** *C. tropicalis* (NRRL Y-12968), **D:** *C. krusei* (NRRL Y-7179), **E:** *C. parapsilosis* (NRRL Y-12696), **F:** *C. albicans* (NRRL Y-12983), **G:** *C. glabrata* (OGÜ-Klinik izolat)

Antifungal Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

TRB serisi bileşiklerin antifungal etki testlerinde, 0,25-1 mg/mL arasında MİK değerleri gözlemlenmiştir.

Sikloheksil grubu içeren bileşikler (TRB 1-5) arasında, TRB-5 bileşiğinin daha iyi antifungal etki gösterdiği saptanmıştır. Benzotiyazol halkasının 6. konumunda bulunan etoksi süstitüentinin antifungal etkiye olumlu katkısı olduğu görülmektedir.

TRB-1 bileşiği *C. albicans* (OGÜ-Klinik izolat) ve *C. albicans* (ATCC 90028) suşlarına karşı daha etkilidir. TRB-2 ve TRB-3 bileşiklerinin diğer bileşiklerle kıyaslandığında, *Candida* suşlarına karşı daha düşük etkinlik gösterdikleri görülmektedir. TRB-4 bileşiğinin ise *C. albicans* (OGÜ-Klinik izolat) suşuna karşı daha yüksek etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

Fenolik hidroksil grubu taşıyan bileşikler (TRB 6-10) arasında, TRB-7 bileşiği daha iyi antifungal etki göstermektedir. Benzotiyazol halkasının 6. konumunda bulunan klor süstitüentinin antifungal etkiyi artırdığı görülmektedir. Bu bileşikler arasında, TRB-10 bileşiğinin *Candida* suşlarına karşı daha düşük etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

Yapılan etki testlerinde, tüm bileşiklerin *C. albicans* (NRRL Y-12983) suşuna karşı daha düşük etkinlik gösterdikleri görülmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, triazol halkası taşıyan 10 yeni bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin farklı *Candida* suşlarına karşı değişik oranlarda antifungal etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir.

Sentezlenen bileşikler arasında, fenolik hidroksil grubu ve benzotiyazol halkasının 6. konumunda klor süstitüenti taşıyan TRB-7 bileşiği, *C. albicans* (ATCC 90028) ve *C. tropicalis* (NRRL Y-12968) suşlarına karşı en yüksek antifungal etkiyi göstermiştir. TRB-5 bileşiğinin *C. krusei* suşuna karşı, TRB-6 bileşiğinin ise *C. parapsilosis* suşuna karşı en yüksek antifungal etkiyi gösterdiği görülmektedir.

Sonuç olarak, daha sonra yapılacak çalışmalarda benzotiyazol halkası yerine onun biyoizosteri olan benzimidazol halkasının kullanılması, siklohekzil halkası yerine piperazin, morfolin gibi halka sistemlerinin kullanılması tercih edilebilir. Triazol halkasına bağlı serbest amino grubu üzerinden türevlendirme yarar sağlayabilir. Halka kapatmak, farklı aldehit ve ketonlarla *Schiff* bazlarını sentezlemek ve asetillemek antifungal etki konusunda olumlu katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Akbay, A., Ören, İ., Temiz-Arpacı, Ö., Akı-Sener, E., Yalçın, I., Synthesis and HIV-1 reverse transcriptase inhibitor activity of some 2,5,6-substituted benzoxazole, benzimidazole, benzothiazole and oxazolo(4,5-b)pyridine derivatives, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 53 (4), 266–271 (2003).
- Alamgir, M., Synthesis and reactivity of some activated heterocyclic compounds, Doktora Tezi, The University of New South Wales, Faculty of Science, Sydney, Australia (2007).
- Ashok, M., Holla, B.S., Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 1095-1101 (2007).
- Bahekar, S.S., Shinde, D.B., Synthesis and anti-inflammatory activity of [2-(benzothiazol-2-ylimino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-yl]-acetic acid derivatives, *Journal of the Korean Chemical Society*, 47 (3), 237-240 (2003).
- Baldwin, J.J., Novello, F.C., 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-triazole compounds used as bronchodilators, U. S. Patent, No: 3984558 (1976).
- Ban, M., Taguchi, H., Katsushima, T., Takahashi, M., Shinoda, K., Watanabe, A., Tominaga, T., Novel antiallergic and anti-inflammatory agents. Part I: Synthesis and pharmacology of glycolic amide derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 6 (7), 1069–1076 (1998).
- Bayrak, H., Demirbaş, A., Alpay Karaoğlu, S., Demirbaş, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1057-1066 (2009).
- Bellavia, V., Natangelo, M., Fanelli, R., Rotilio, D., Analysis of benzothiazole in Italian wines using Headspace solid-phase microextraction and Gas chromatography-Mass spectrometry, *J. Agric. Food Chem.*, 48, 1239-1242 (2000).
- Benson, F.R., Savell, W.L., The chemistry of the vicinal triazoles, *Chem. Rev.*, 46, 1-50 (1950).
- Berntsson, P.B., Gaarder, J.O., Ljung, B.R., Substituted benzaldehyde triazolylhydrazones, *Ger. Offen.*, No: 2727333 (1978).
- Bhargava, P.N., Ram, P., Synthesis of local anesthetics, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 38 (3), 339-41 (1965).
- Bhat, A.R., Bhat, G.V., Shenoy, G.G., Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles, *J. Pharm. Pharmacol.*, 53 (2), 267-272 (2001).

- Bonjean, J., Schunack, W., H₂-Antihistaminics, XXXV: Synthesis and H₂-antagonistic activity of Imidazolylmethylthioalkyl-substituted-1,2,4-triazoles, *Arch. Pharm.*, 320, 554-562 (1987).
- Böhm, R., Karow, C., Biologisch aktive triazole, *Die Pharmazie*, 36, 243-247 (1981).
- Bradshaw, T.D., Westwell, A.D., The development of the antitumour benzothiazole prodrug, Phortress, as a clinical candidate, *Curr. Med. Chem.*, 11, 1241-1253 (2004).
- Cao, Y.-J., Dreixler, J.C., Couey, J.J., Houamed, K.M., Modulation of recombinant and native neuronal SK channels by the neuroprotective drug riluzole, *Eur. J. Pharmacol.*, 449, 47-54 (2002).
- Chavan, A.A., Pai, N.R., Synthesis and biological activity of *N*-substituted-3-chloro-2-azetidinones, *Molecules*, 12, 2467-2477 (2007).
- Chill, L., Rudi, A., Benayahu, Y., Kashman, Y., Violatinctamine, a new heterocyclic compound from the marine tunicate *Cystodytes cf. violatinctus*, *Tetrahedron Lett.*, 45, 7925-7928 (2004).
- 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).
- Dalgıç, N., İnce, E., Sistemik etkili antifungal ilaçlar, *Klinik Pediatri*, 4 (3), 90-98 (2005).
- Das, J., Moquin, R.V., Lin, J., Liu, C., Doweiko, A.M., DeFex, H. F., Fang, Q., Pang, S., Pitt, S., Shen, D.R., Schieven, G.L., Barrish, J.C., Wityak, J., Discovery of 2-amino-heteroaryl-benzothiazole-6-anilides as potent p56^{lck} inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2587-2590 (2003).
- Dewar, M.J.S., Morita, T., Ground states of conjugated molecules. XII. Improved calculations for compounds containing nitrogen or oxygen. *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 796-802 (1969).
- Drabikowska, A.K., Dudycz, L., Shugar, D., Studies on the mechanism of antiviral action of 1-(β-Ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin), *J. Med. Chem.*, 22 (6), 653-657 (1979).
- Duran, A., Doğan, 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, *Il Farmaco*, 57 (7), 559-564 (2002).
- Eicher, T., Hauptmann, S., *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 155-158/208-212, 2003.

El-Kerdawy, M., Eisa, H., Barghash, A., Marouf, A., Development of some 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and some 1,2,4-triazoles as potential antimicrobial agents, *Sulfur Lett.*, 10 (1-2), 57-70 (1989).

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. Heterocycl. Chem.*, 23, 1451-1458 (1986).

Garoufalias, S.P., Pouli, N., Marakos, P., Lada, 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, *Il Farmaco*, 57 (12), 973-977 (2002).

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).

George, T., Mehta, D.V., Tahilramani, R., David, J., Talwalker, P.K., Synthesis of some s-triazoles with potential analgetic and antiinflammatory activities, *J. Med. Chem.*, 14 (4), 335-338 (1971).

Gökçe, M., Çakır, B., Erol, K., Şahin, 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).

Greenfield, S.A., Seidel, M.C., Von Meyer, W.C., Fungicidal and herbicidal 4H-1,2,4-triazoles, *Ger. Offen.*, No: 1943915 (1970).

Grundmann, C.J., Rätz, R., A new synthesis for 1,2,4-triazoles, *J. Org. Chem.*, 21, 1037-1038 (1956).

Gupta, R.R., Kumar, M., Gupta, V., *Heterocyclic Chemistry II Five-membered Heterocycles*, Springer, Berlin, 421-422, 1999.

Gülerman, N.N., Doğan, H.N., Rollas, S., Johansson, C., Çelik, C., Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities, *Il Farmaco*, 56, 953-958 (2001).

Günay, N.S., Çapan, G., Ulusoy, N., Ergenç, N., Ötük, G., Kaya, D., 5-Nitroimidazole derivatives as possible antibacterial and antifungal agents, *Il Farmaco*, 54, 826-831 (1999).

Hassan, E., Al-Ashmawi, M.I., Abdel-Fattah, B., Synthesis and antimicrobial testing of certain oxadiazoline and triazole derivatives, *Die Pharmazie*, 38, 833-835 (1983).

Haugwitz, R.D., Angel, R.G., Jacobs, G.A., Maurer, B.V., Narayanan, V.L., Cruthers, L.R., Szanto, J., Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and anthelmintic activities of novel 2-heteroaromatic-substituted isothiocyanatobenzoxazoles and benzothiazoles, *J. Med. Chem.*, 25, 969-974 (1982).

Hofmann, A., W., Zur Kenntniss des Amidophenylmercaptans oder Sulphydranilins, *Ber.*, 13, 1223-1238 (1880).

Hoggarth, E., 2-Benzoyldithiocarbazic acid and related compounds, *J. Chem. Soc.*, 4811-17 (1952).

Holla, B.S., Poojary, K.N., Kalluraya, B., Gowda, P.V., Synthesis, characterization and antifungal activity of some N-bridged heterocycles derived from 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles, *Il Farmaco*, 51 (12), 793-799 (1996).

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).

Husain, M.I., Amir, M., Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and triazoles as possible anticonvulsants, *J. Indian Chem. Soc.*, 63, 317-319 (1986).

Hussain, S., Sharma, J., Amir, M., Synthesis and antimicrobial activities of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives of 5-amino-2-hydroxybenzoic acid, *E. J. Chem.*, 5 (4), 963-968 (2008).

Jung, M.H., Choi, S-W., Park, J-G., Cho, K-W., Kong, J.Y., Studies of muscarinic receptor agonists: 2-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl) benzoxazoles/benzothiazole, *Korean J. Med. Chem.*, 9 (2), 56-62 (1999).

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).

Kaplancıklı, Z.A., Bazı 4-fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezleri ve antifungal aktivitelerinin araştırılması, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2003).

Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G., New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 155-159 (2008).

Kayaalp, S.O., Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11.baskı, Hacettepe-Taş Yayınevi, Ankara, 242-250, 2005.

Kirschberg, T.A., Balakrishnan, M., Huang, W., Hluhanich, R., Kutty, N., Licican, A.C., McColl, D.J., Squires, N.H., Lansdon, E.B., Triazole derivatives as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase—Structure-activity relationships and crystallographic analysis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 1131-1134 (2008).

Korman, J., Carbonic anhydrase inhibitors. I. Benzothiazole derivatives, *J. Org. Chem.*, 23, 1768-71 (1958).

Kothari, P.J., Kishore, V., Stenberg, V.I., Parmar, S.S., Synthesis of 5-(1-naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic acids as possible anti-inflammatory agents, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 1101-1104 (1978).

Kuranari, M., Takeuchi, H., 1,2,4-Triazole derivatives, *Jpn. Pat.*, 21,420 (1963).

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

Marakos, P., Garoufalias, S.P., Tani, E., Kourounakis, P.N., Athanasiou, G., Lada, A.C., Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercapto-4H-1,2,4-triazoles, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 52 (7), 572-577 (2002).

Maurya, R.C.; Mishra, D.D., Synthesis and characterization of some novel mixed-ligand cyanonitrosyl {CrNO}5 heterocomplexes of chromium(I) with potentially tridentate benzothiazole derivatives, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 22, 1227–1237 (1992).

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-triazole-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and anti-inflammatory agents, *J. Med. Chem.*, 27 (12), 1565-1570 (1984).

Metin, D.Y., Ekinokandinler ve yeni azoller, *İnfeksiyon Dergisi*, 21, 185-187 (2007).

Mizoule, J., Medicament based on 2-amino-6-trifluoromethoxy-benzothiazole, U. S. Patent, No: 4370338 (1983).

Mueckter, H., Pharmaceutical composition containing 1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amides, for treatment of arthritis and rheumatism, *Ger. Offen.*, No: 2533926 (1977).

Nagarajan, S.R., De Crescenzo, G.A., Getman, D.P., Lu, H.-F., Sikorski, J.A., Walker, J.L., McDonald, J.J., Houseman, K.A., Kocan, G.P., Kishore, N., Mehta, P.P., Funkes-Shippya, C.L., Blystone, L., Discovery of novel

benzothiazolesulfonamides as potent inhibitors of HIV-1 protease, *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 4769-4777 (2003).

Paramashivappa, R., Phani Kumar, P., Subba Rao, P.V, Srinivasa Rao, A., Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 657-660 (2003).

Pathak, R.B., Jahan, B., Bahel, S.C., 1-Aryloxyacetyl-4-arylthiosemicarbazides and related compounds as potential fungicides, *Bokin Bobai*, 8 (2), 58-63 (1980).

Paulvannan, K., Hale, R., Sedehi, D., Chen, T., Cyclization of 1,2,4-triazenes to 1,2,4-triazoles using oxidizing agents-NaClO, Ca(ClO)₂, Dess-Martin periodinane and Ley's TPAP/ NMO, *Tetrahedron*, 57, 9677-9682 (2001).

Pesson, M., 3-Mercapto-1,2,4-triazoles, *Fr. Patent*, No: 1273881 (1962).

Potts, K.T., The chemistry of 1,2,4-triazoles, *Chem. Rev.*, 60, 87-127 (1960).

Pradhan, S.N., Maickel, R.P., Dutta, S.N., *Pharmacology in Medicine: Principles and Practice*, SP Press International Inc., 837-846, 1986.

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. Heterocycl. Chem.*, 26, 625-628 (1989).

Ryu, C.-K., Choi, K.U., Shim, J.-Y., You, H.-J., Choi, I. H., Chae, M. J., Synthesis and antifungal activity of 6-arylthio-/6-arylamino-4,7-dioxobenzothiazoles, *Bio. Med. Chem.*, 11, 4003-4008 (2003).

Sancak, B., Araştırılmakta olan antifungal etkili diğer bileşikler, *İnfeksiyon Dergisi*, 21, 189-194 (2007).

Schwalbe, R., Steele-Moore, L., Goodwin, A.C., *Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols*, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, 174-207, 2007.

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).

Sheehan, D.J., Hitchcock, C.A., Sibley, C.M., Current and emerging azole antifungal agents, *Clin. Microbiol. Rev.*, 12 (1), 40-79 (1999).

Siddiqui, N., Rana, A., Khan, S.A., Bhata, M.A., Haque, S.E., Synthesis of benzothiazole semicarbazones as novel anticonvulsants—The role of hydrophobic domain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 4178-4182 (2007).

Singh, T., Srivastava, V.K., Saxena, K.K., Goel, S.L., Kumar, A., Synthesis of new thiazolylthiazolidinylbenzothiazoles and thiazolylazetidinybenzothiazoles as potential insecticidal, antifungal and antibacterial agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 466-472 (2006).

Srivastava, U., Khan, R.H., Bahel, S.C., Synthesis of fungicidal 1,2,4-triazoles and related compounds, *Bokin Bobai*, 7 (9), 414-417 (1979).

Srivastava, U., Pathak, R.B., Bahel, S.C., Synthesis of some aryloxypropionylthiosemicarbazides and related compounds as possible fungicides, *J. Indian Chem. Soc.*, 58 (8), 822-3 (1981).

Stetter, J., Honeyer, B., Hammann, I., Insecticidal, acaricidal and nematocidal N-sulfenylated oxime carbamates, *Ger. Offen.*, No: 2635883 (1978).

Tozkoparan, B., Akgün, H., Ertan, M., Rübsemann, K., Synthesis of some thiazole[3,2-b]-1,2,4-triazole-5-(6H)-ones as potential platelet aggregation inhibitors, *Arch. Pharm.*, 328, 169-173 (1995).

Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 1808-1814 (2007).

Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Erol, K., Kılıç, F.S., Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines, *Il Farmaco*, 54, 218-223 (1999).

Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Özdemir, A., Synthesis of some triazolyl-benzofuranamine derivatives, *Il Farmaco*, 57, 573-575 (2002).

Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Yıldız, M.T., Chevallet, P., Kaya, D., Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 607-613 (2005).

Ulusoy, N., Gürsoy, A., Ötük, G., Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives, *Il Farmaco*, 56, 947-952 (2001).

Vernin, G., *Chemistry of Heterocyclic Compounds in Flavours and Aromas*, John Wiley & Sons, Chichester, 241, 1982.

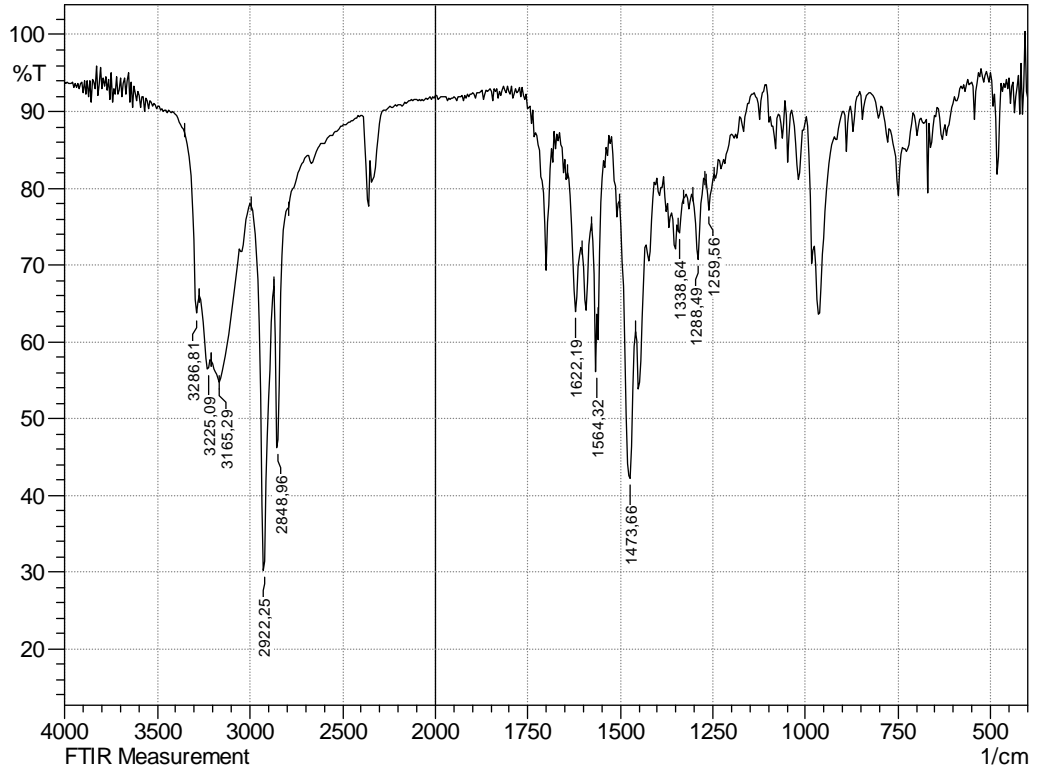
Vicini, P., Geronikaki, A., Incerti, M., Zani, F., Deardenc, J., Hewittc, M., 2-Heteroarylrimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure-activity relationship, *Bio. Med. Chem.*, 16, 3714-3724 (2008).

Williams, D.A., Lemke, T.L., Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore and Philadelphia, 891-903, 2002.

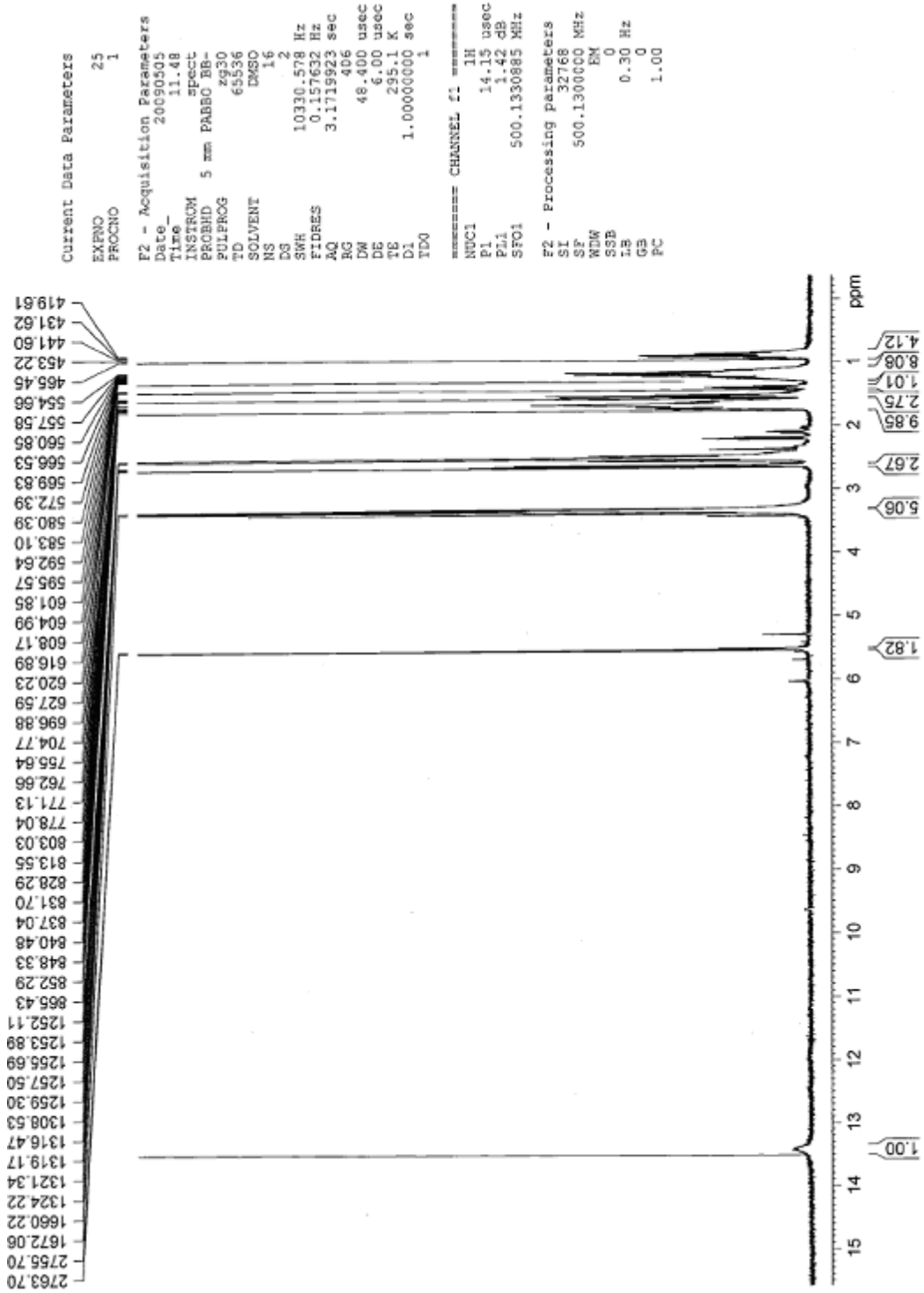
Winn, W.C., Allen, S.D., Janda, W.M., Koneman, E.W., Procop, G.W., Schreckenberger, P.C., Woods, G.L., Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore and Philadelphia, 2006.

EKLER

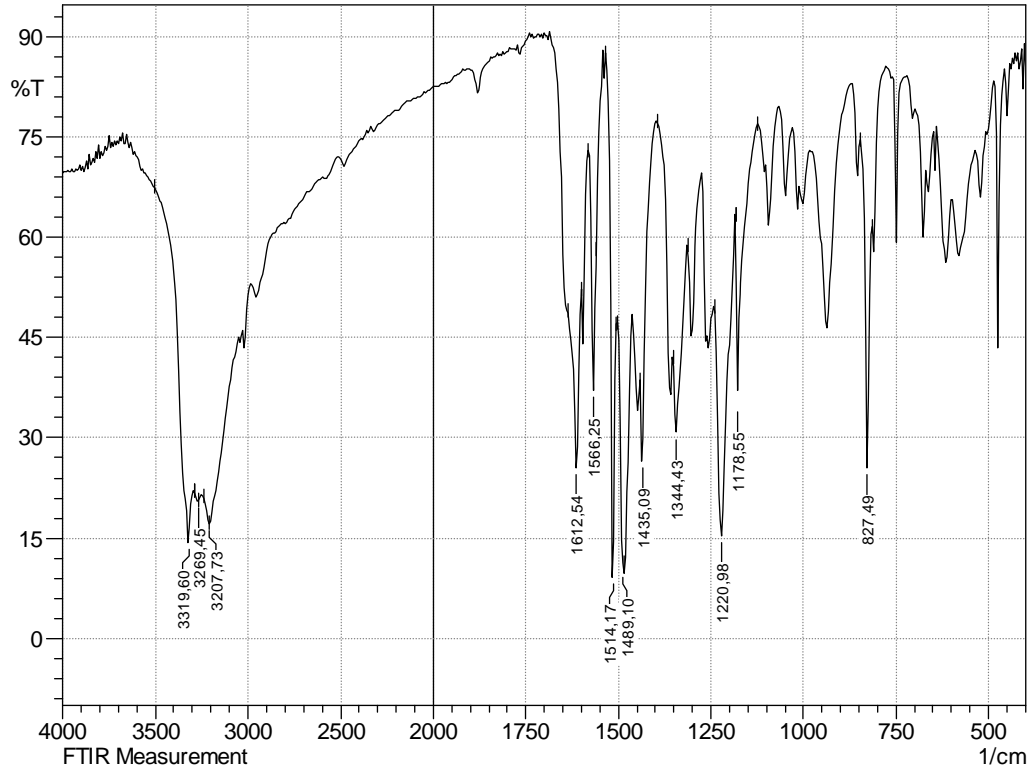
EK 1. Bileşik B-1'e ait IR Spektrumu



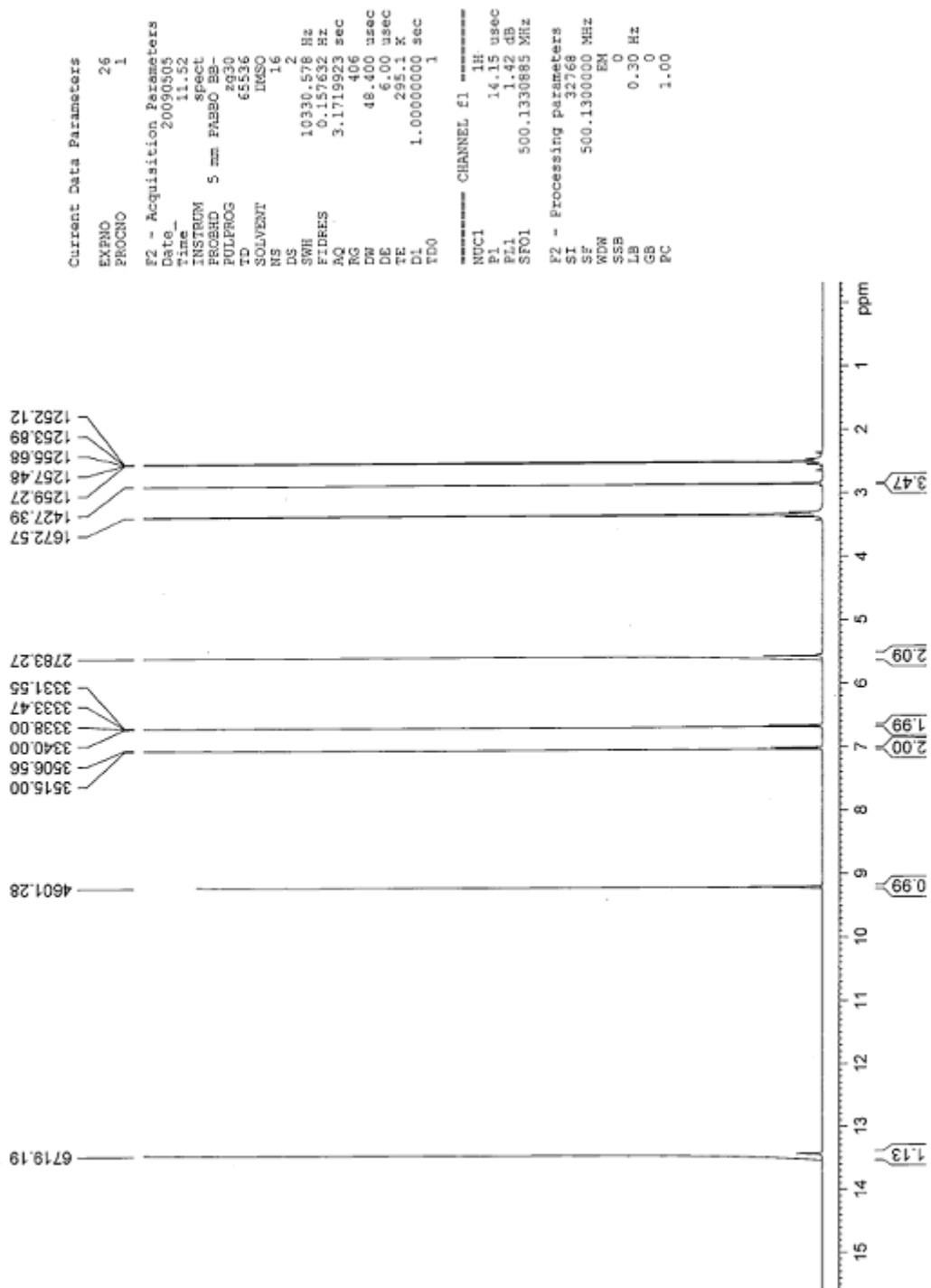
EK 2. Bileşik B-1'e ait ¹H-NMR Spektrumu



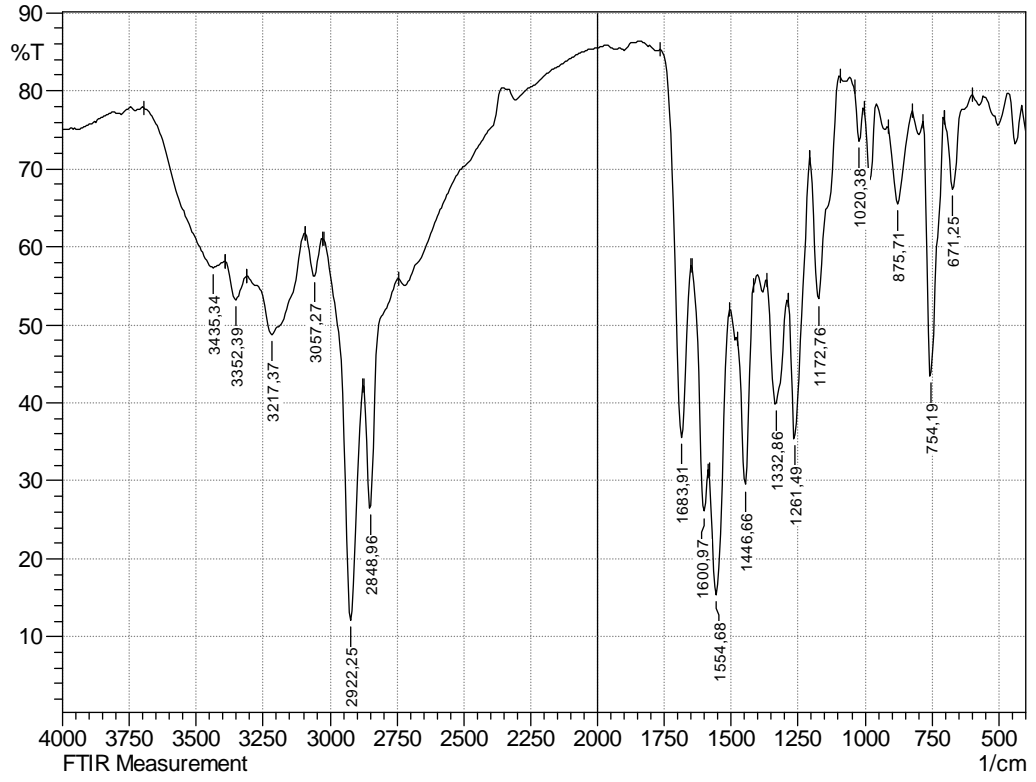
EK 3. Bileşik B-2'e ait IR Spektrumu



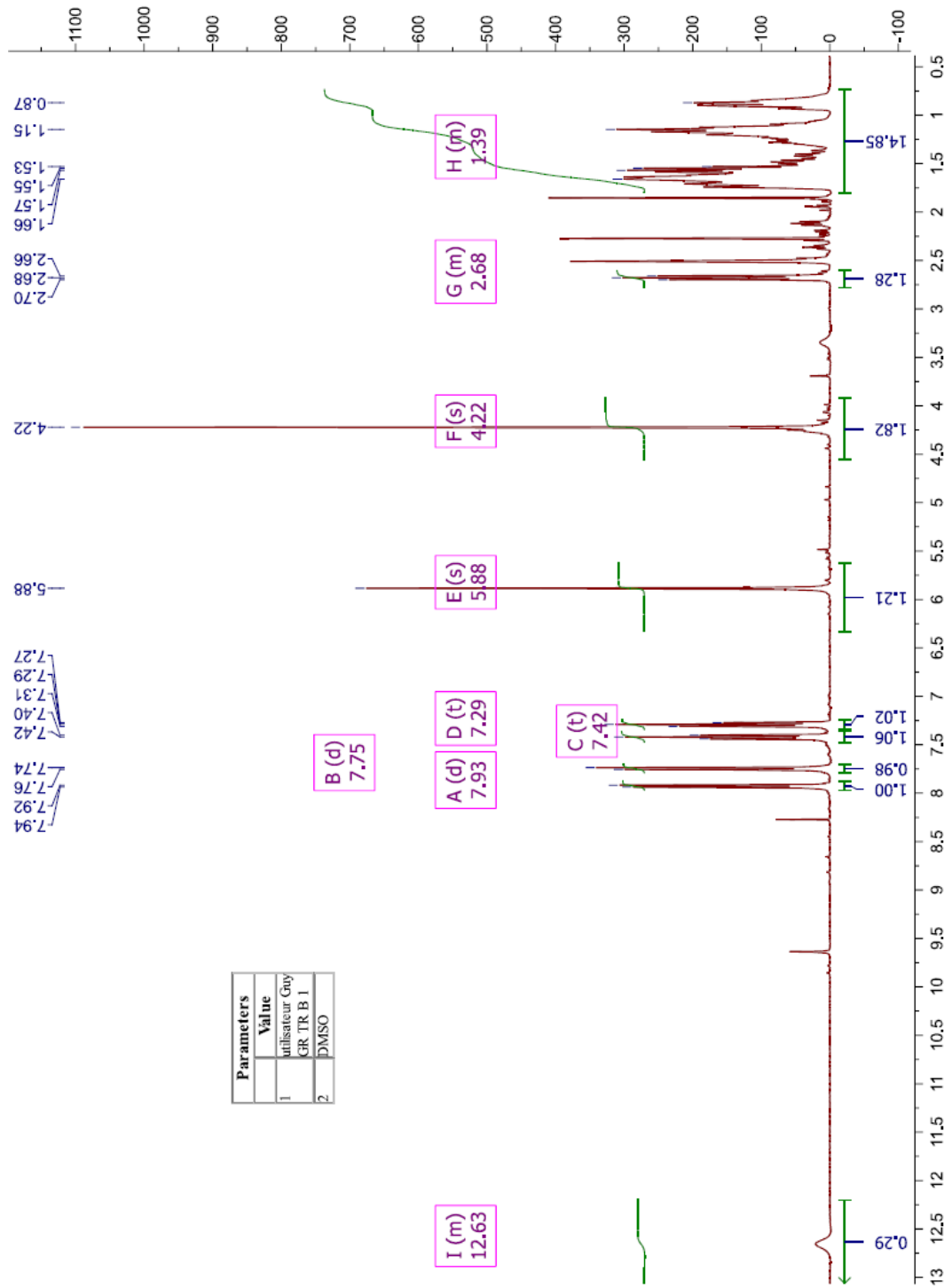
EK 4. Bileşik B-2'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



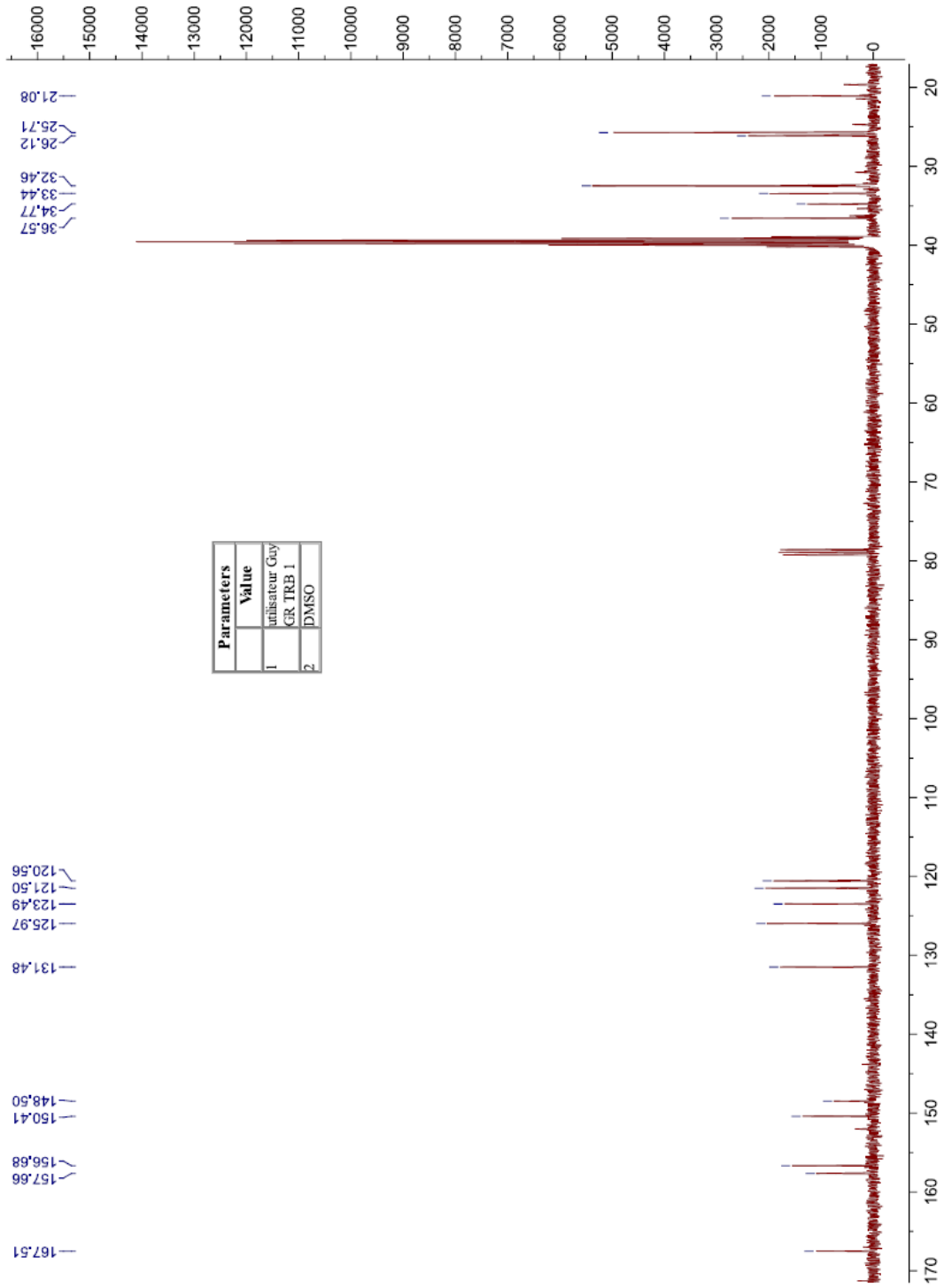
EK 5. Bileşik TRB-1'e ait IR Spektrumu



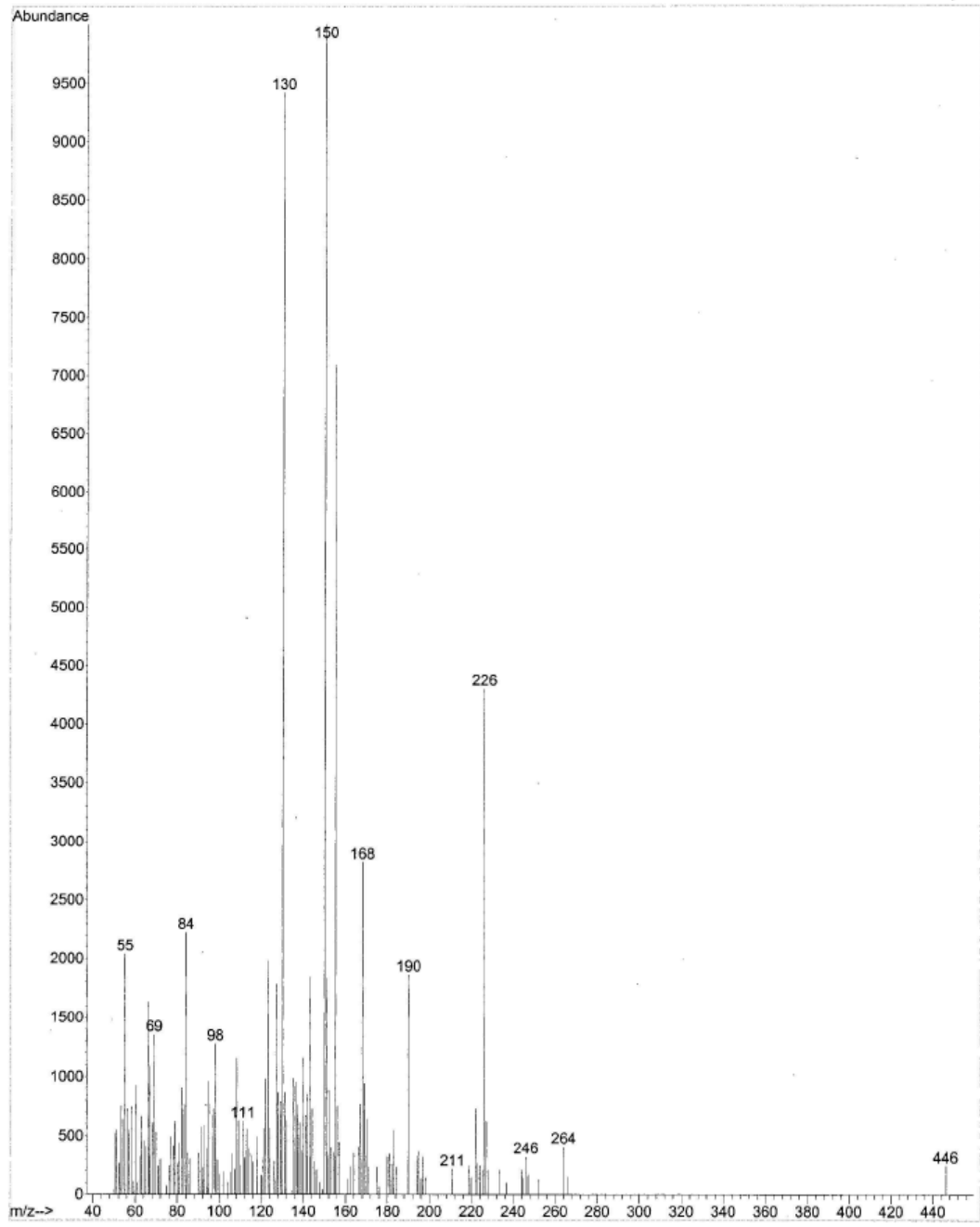
EK 6. Bileşik TRB-1'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



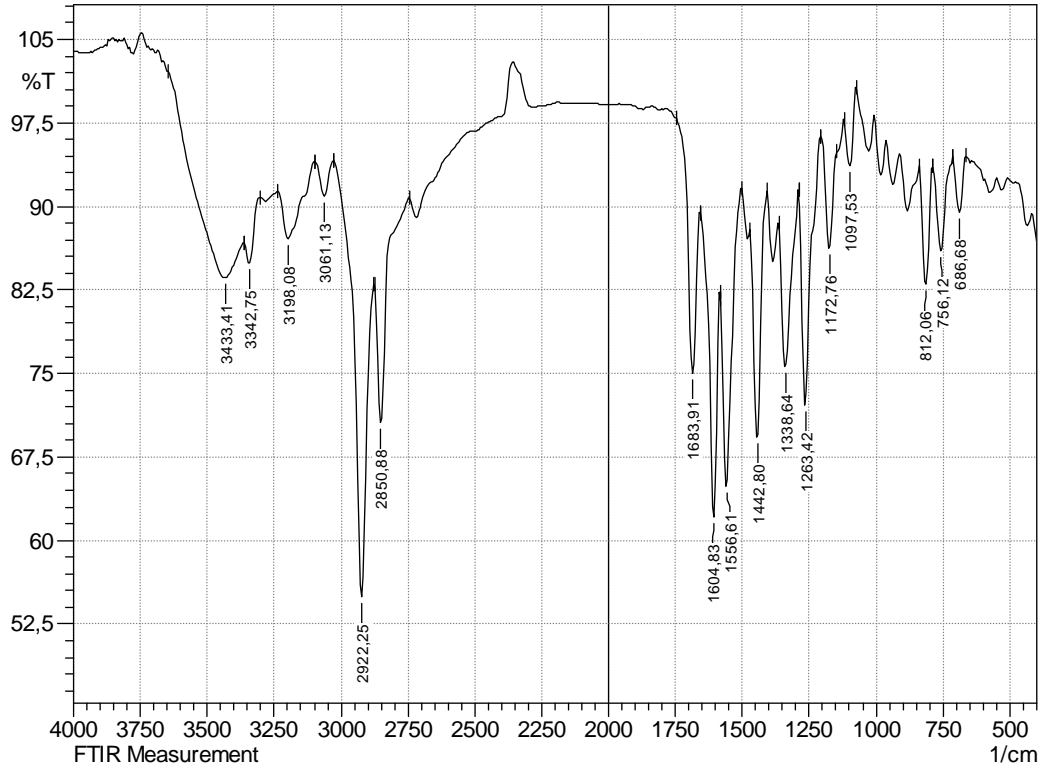
EK 7. Bileşik TRB-1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



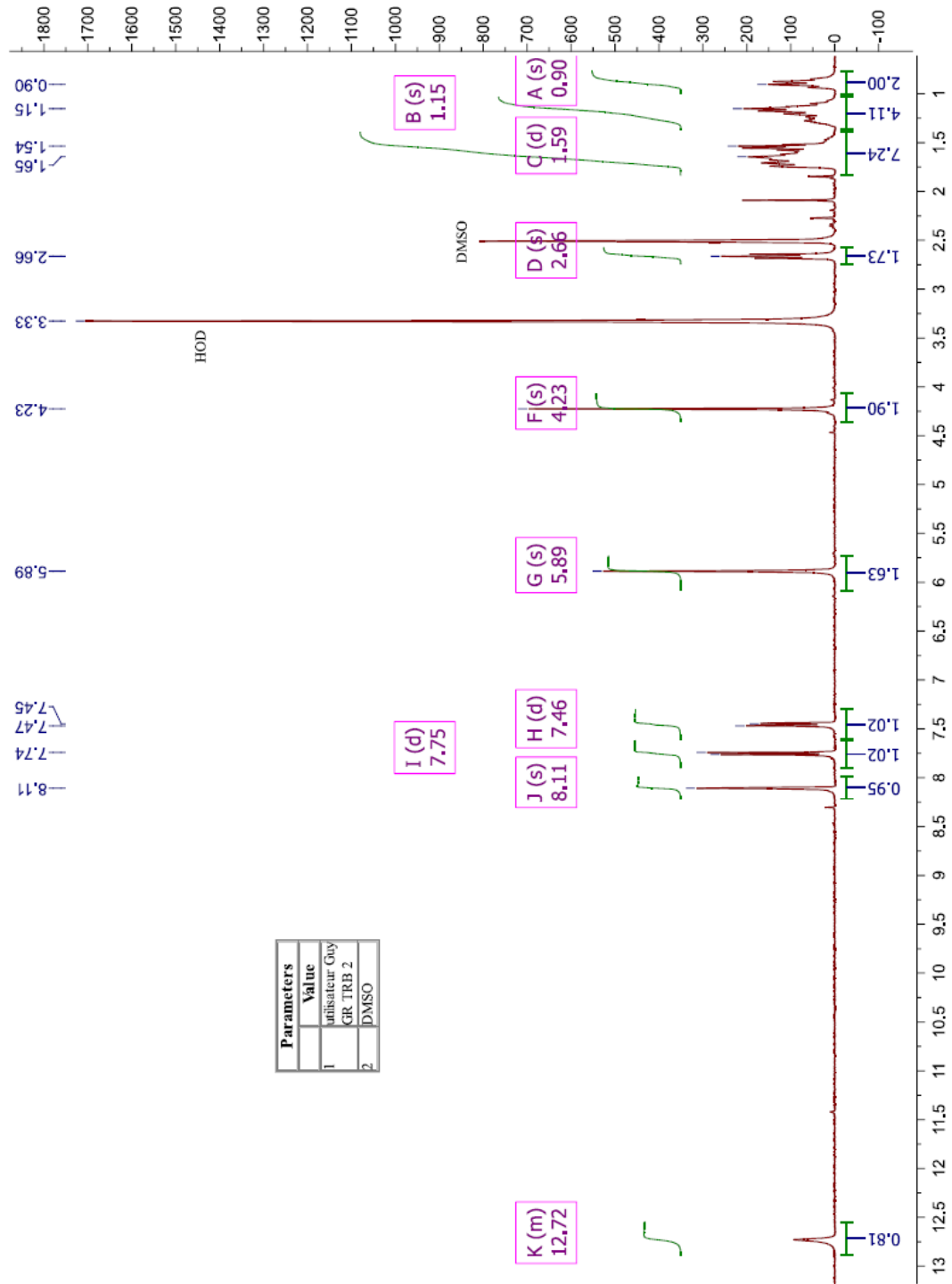
EK 8. Bileşik TRB-1'e ait Kütle Spektrumu



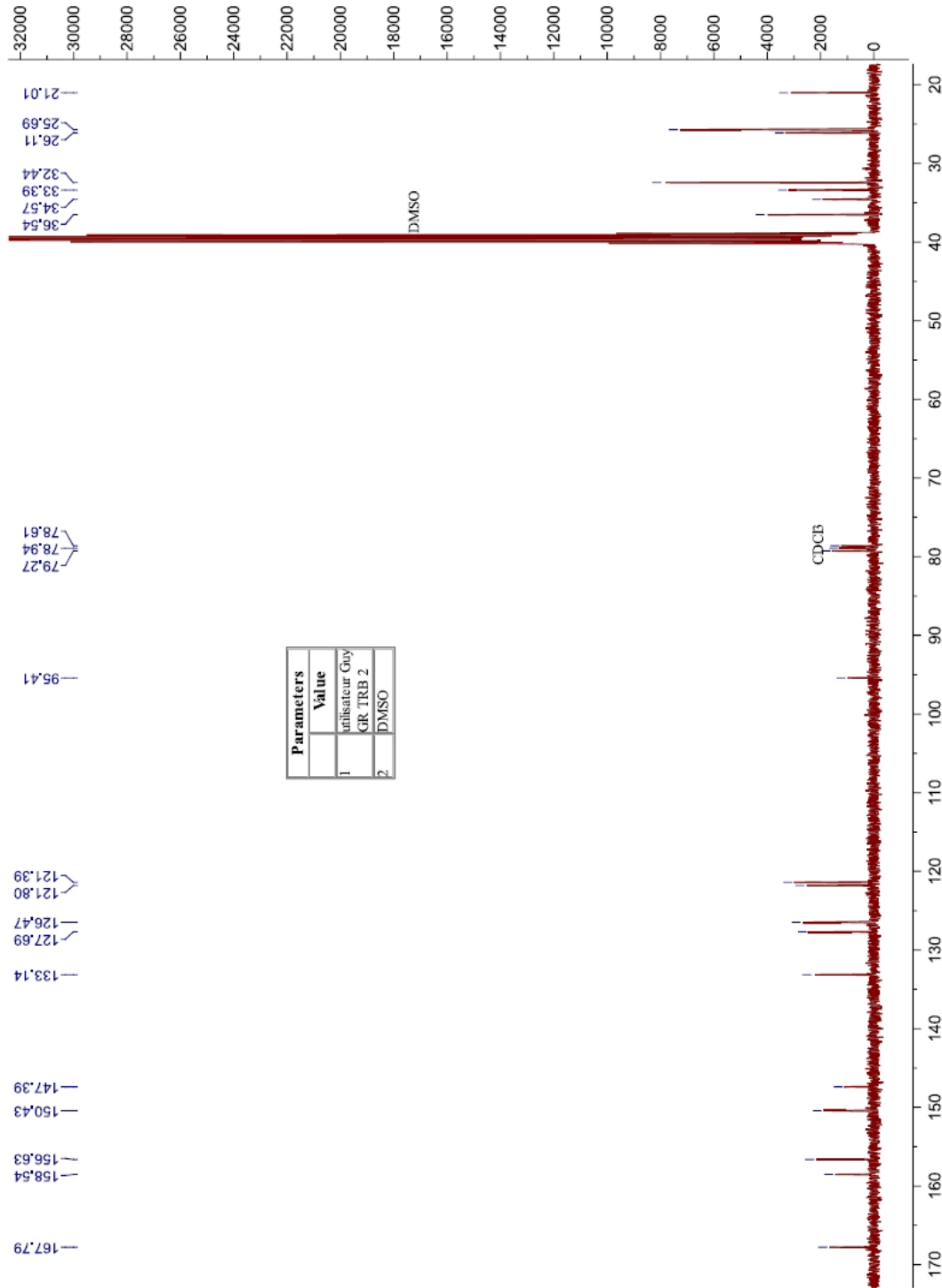
EK 9. Bileşik TRB-2'e ait IR Spektrumu



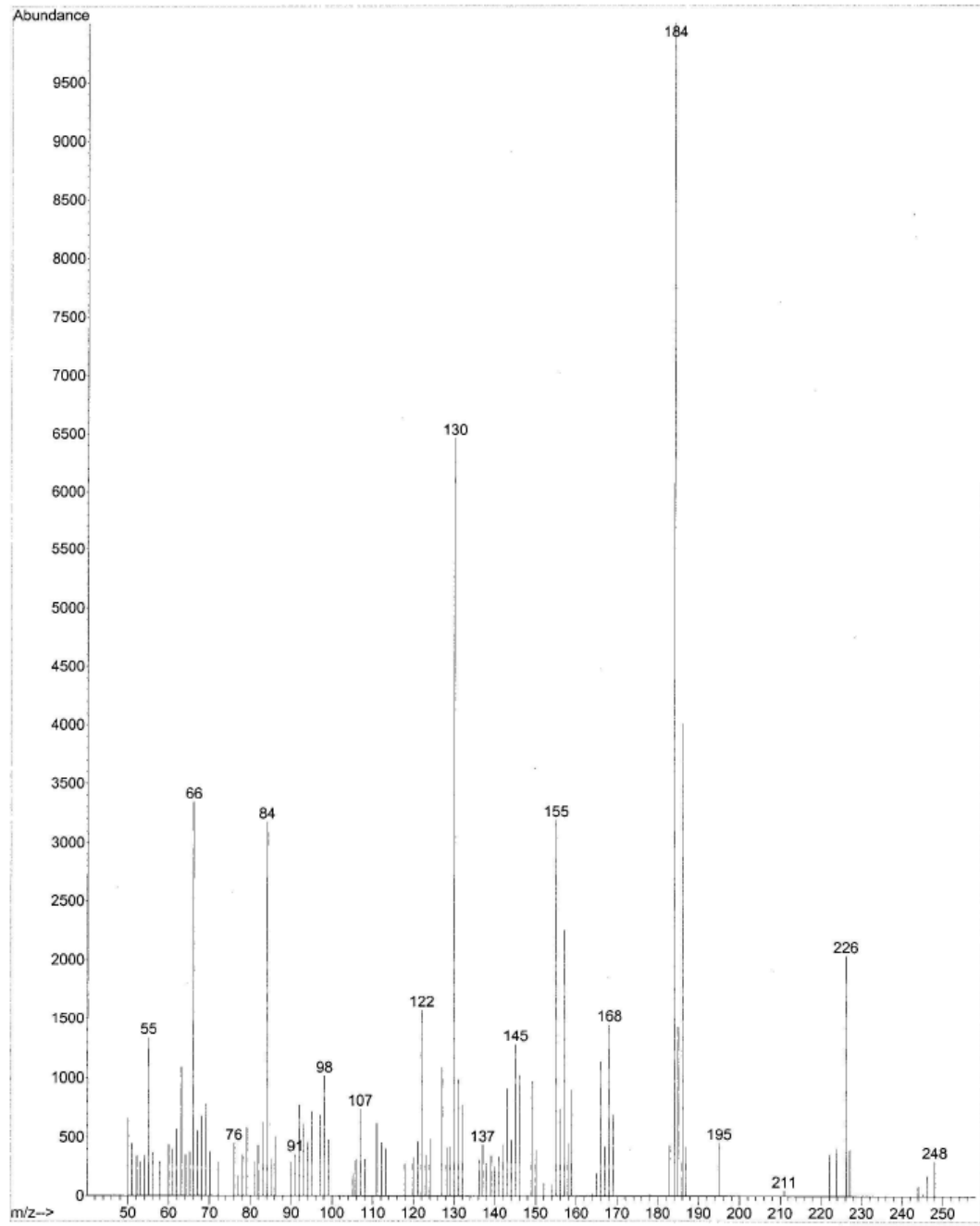
EK 10. Bileşik TRB-2'e ait ^1H -NMR Spektrumu



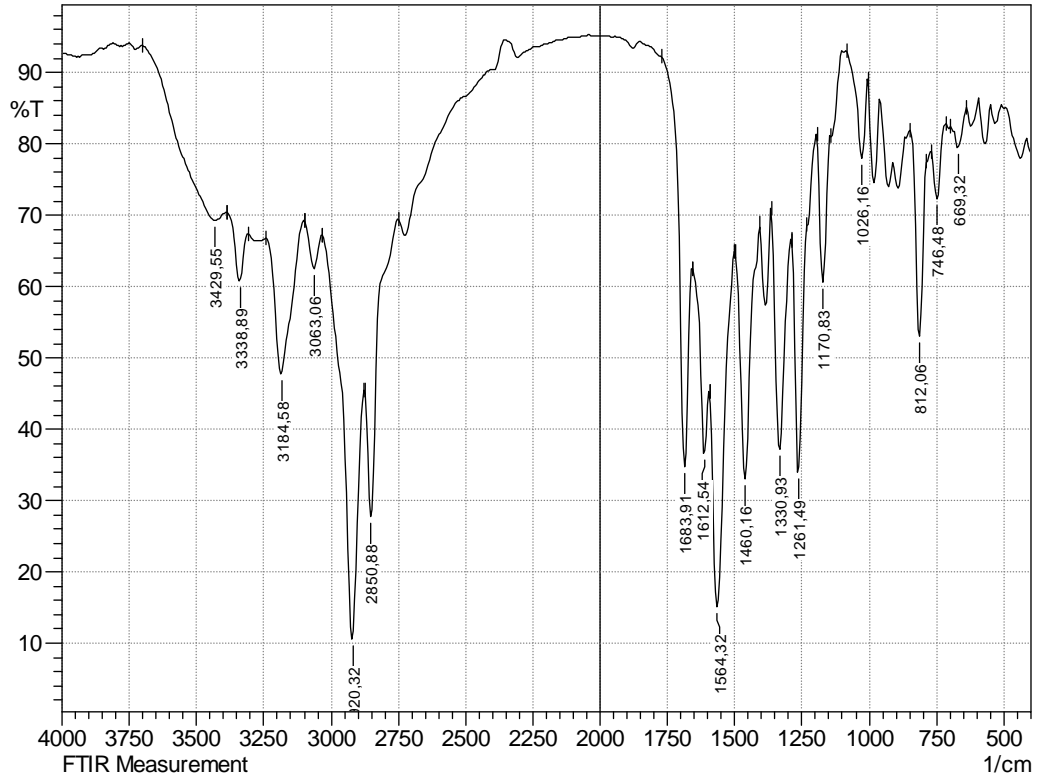
EK 11. Bileşik TRB-2'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



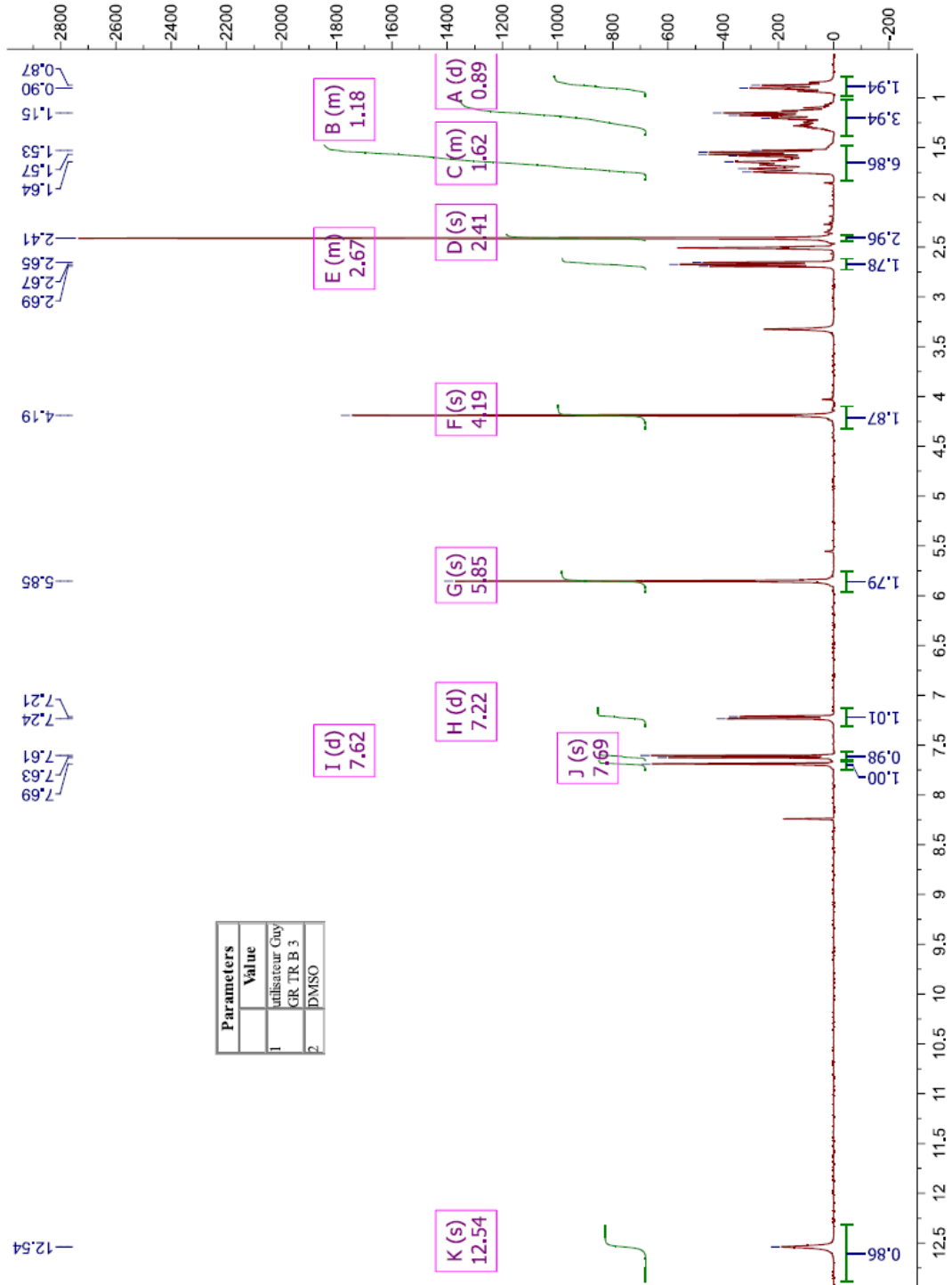
EK 12. Bileşik TRB-2'e ait Kütle Spektromu



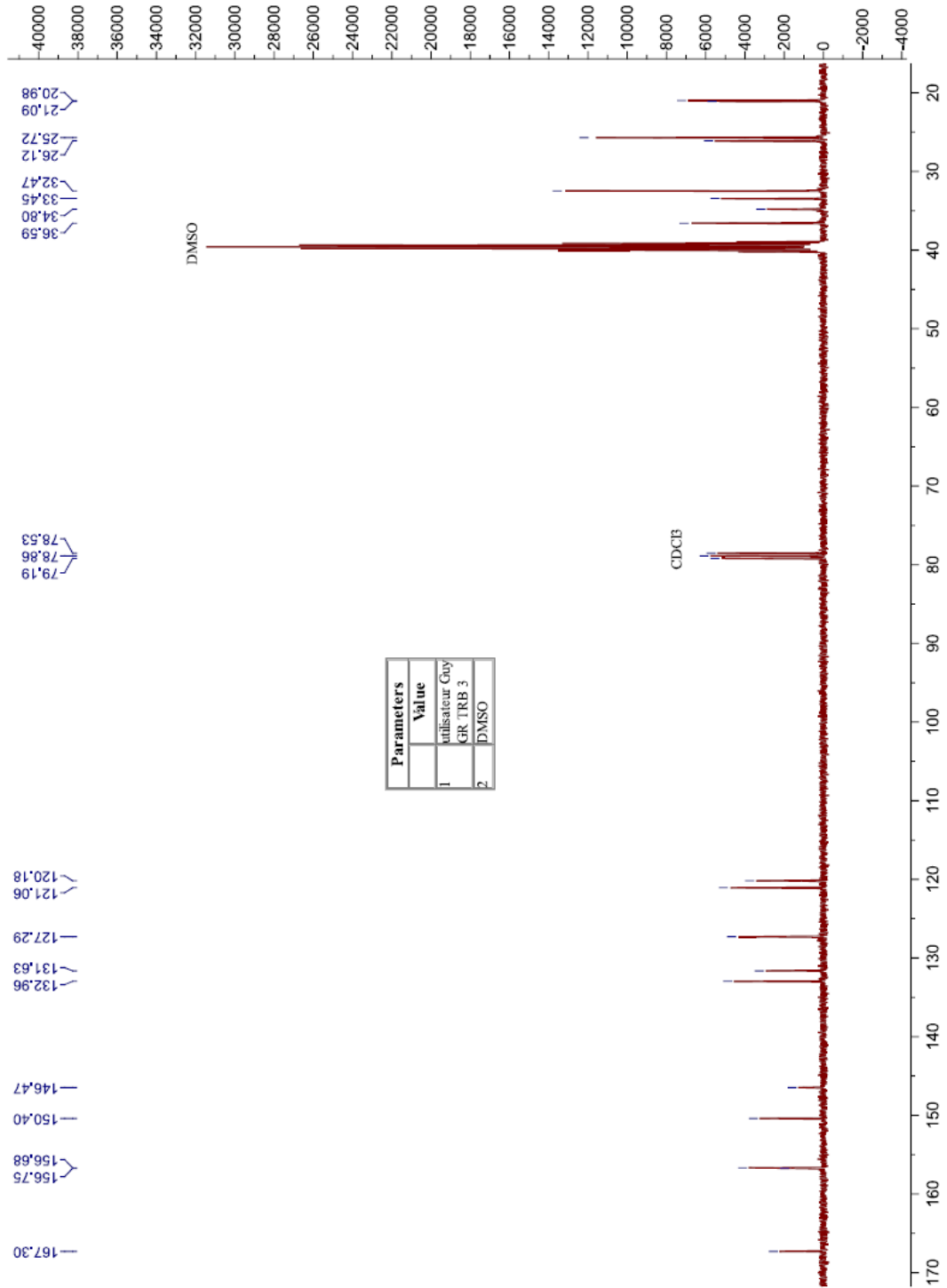
EK 13. Bileşik TRB-3'e ait IR Spektrumu



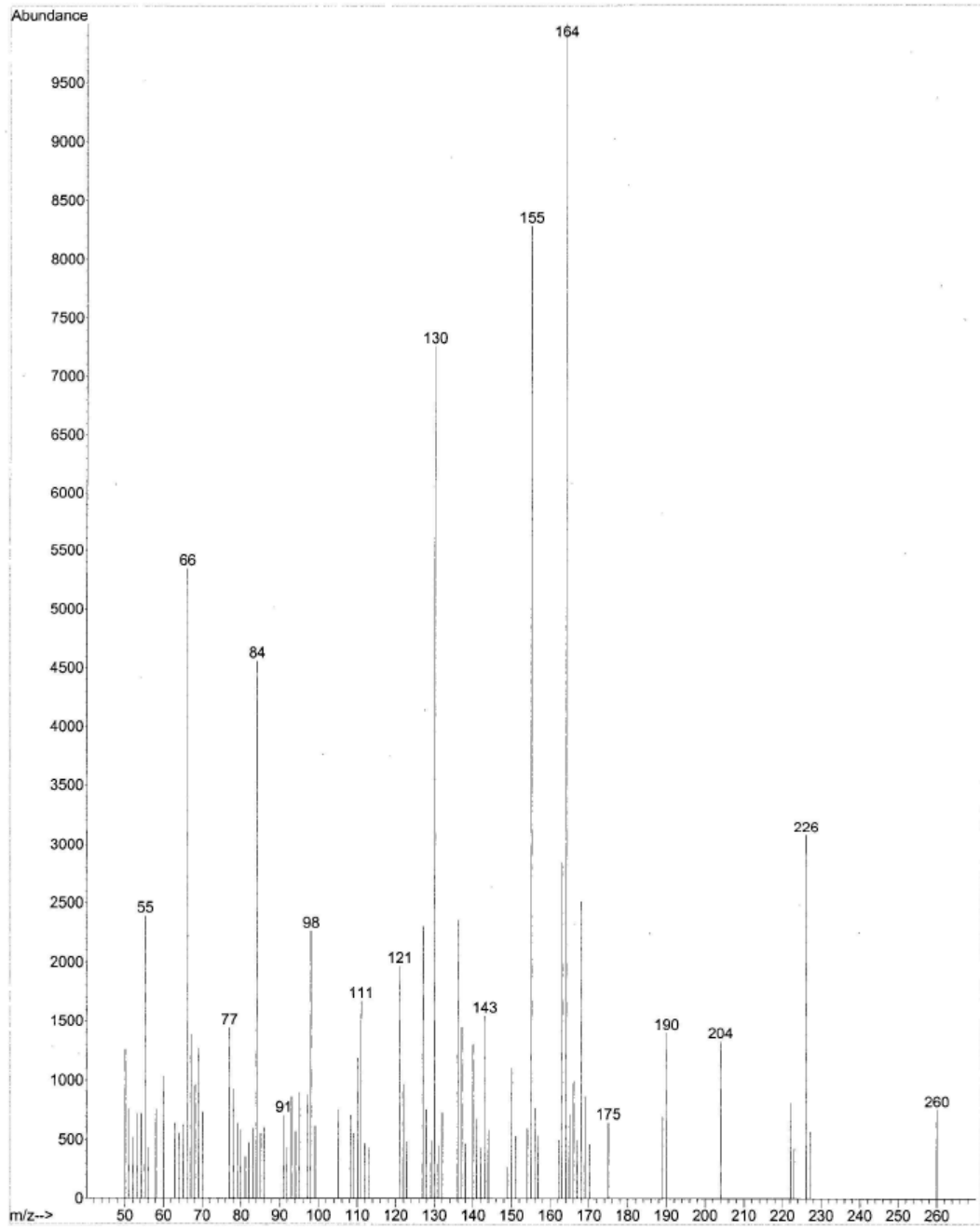
EK 14. Bileşik TRB-3'e ait ¹H-NMR Spektrumu



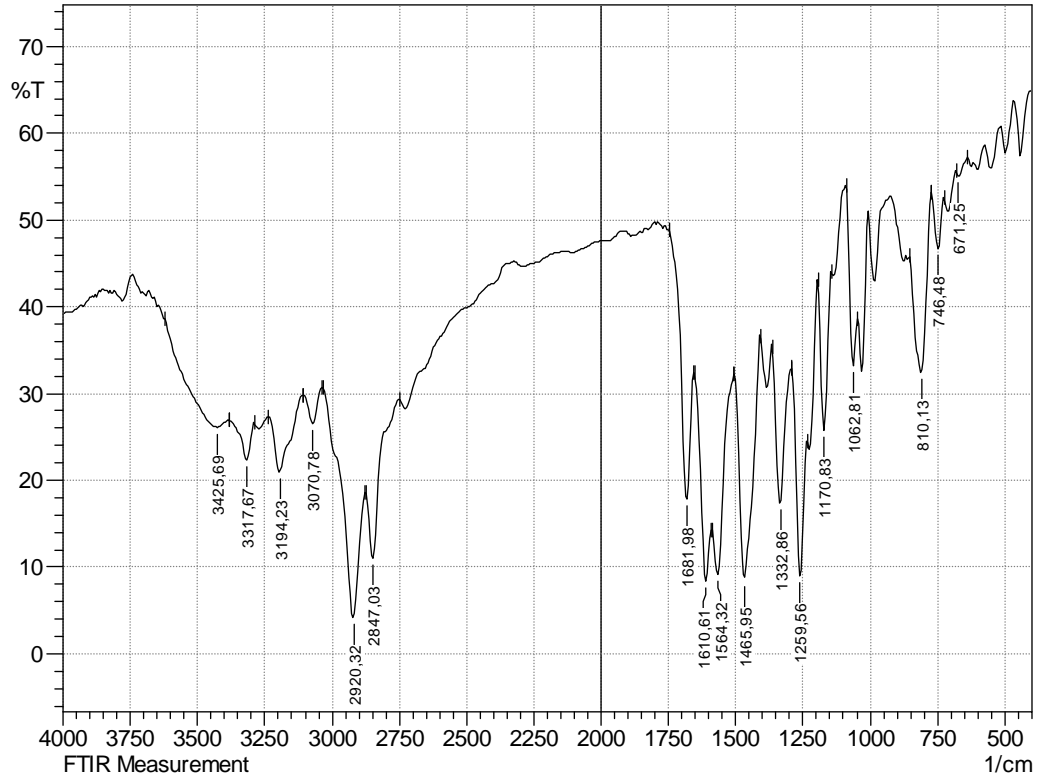
EK 15. Bileşik TRB-3'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



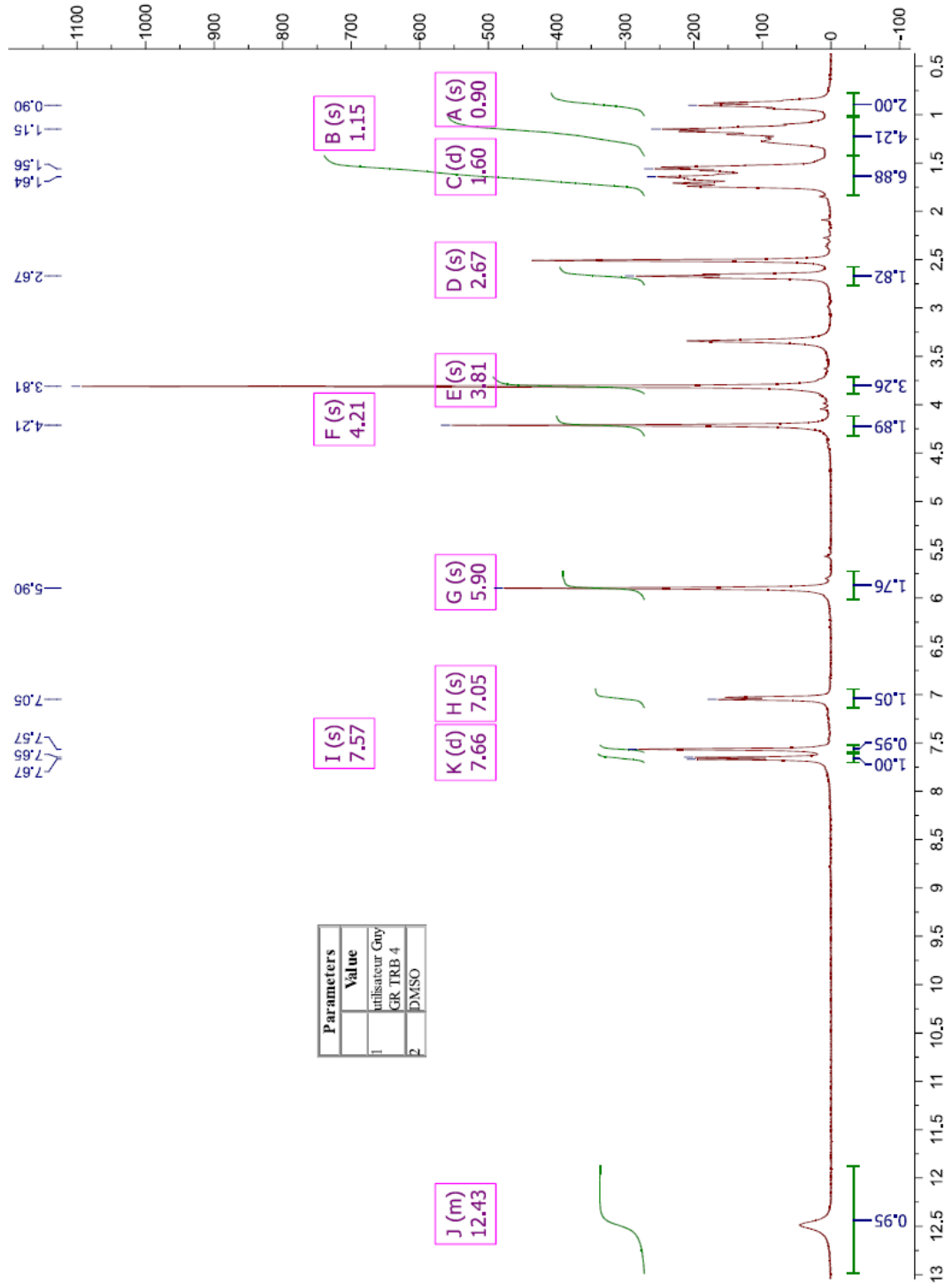
EK 16. Bileşik TRB-3'e ait Kütle Spektrumu



EK 17. Bileşik TRB-4'e ait IR Spektrumu

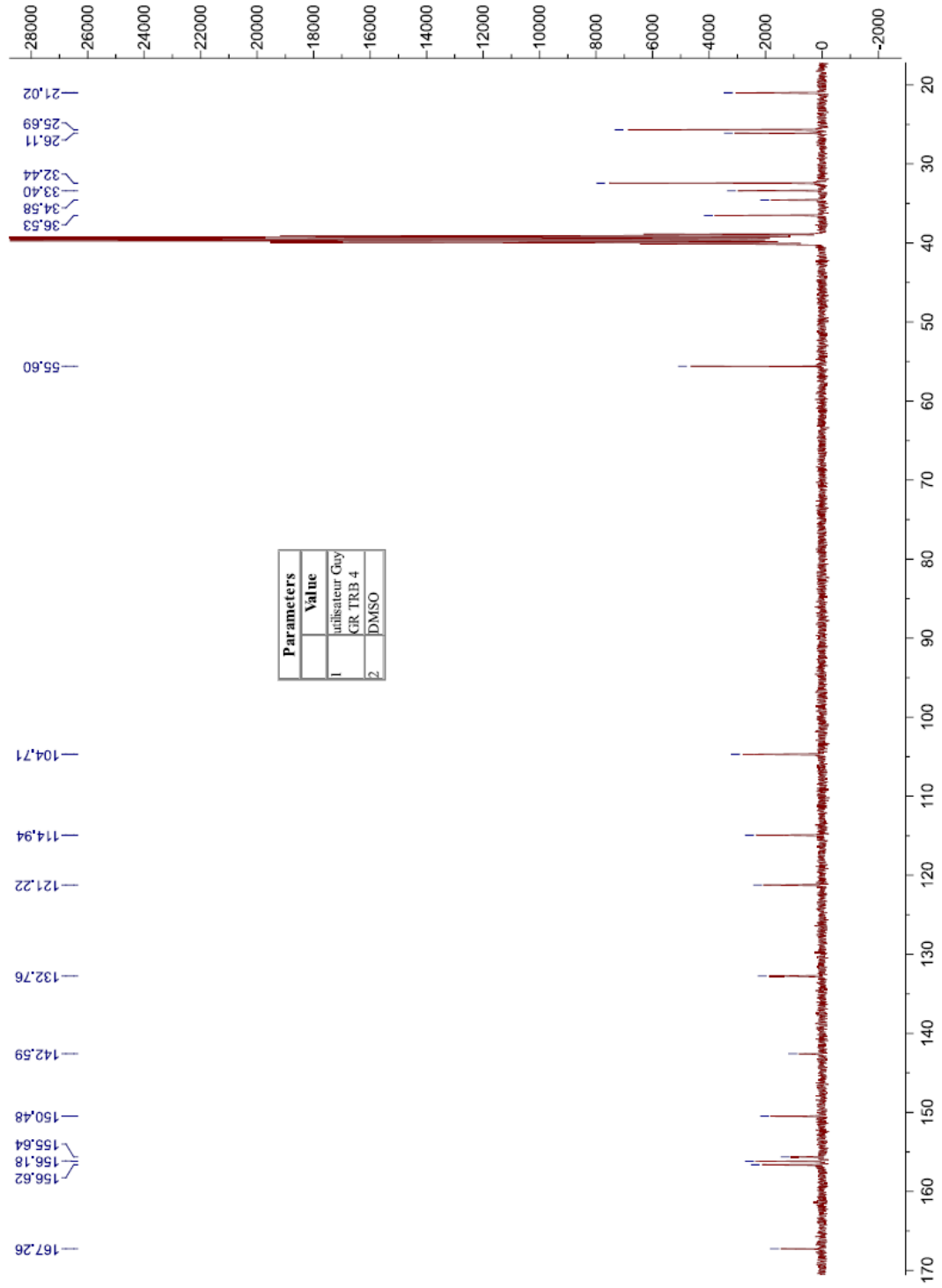


EK 18. Bileşik TRB-4'e ait ¹H-NMR Spektrumu

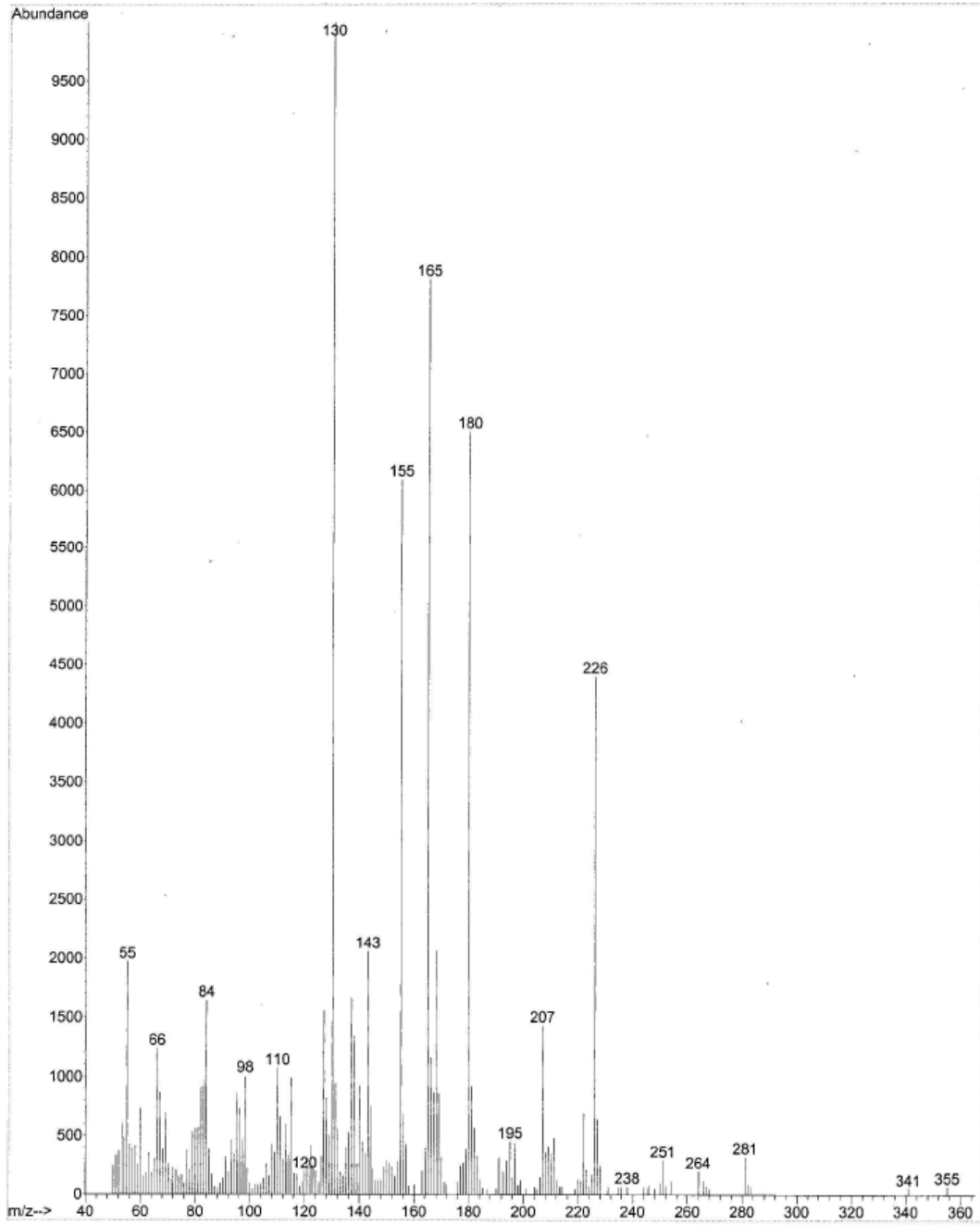


Parameters	Value
1	utilisateur Guy GR TRB 4
2	DMSO

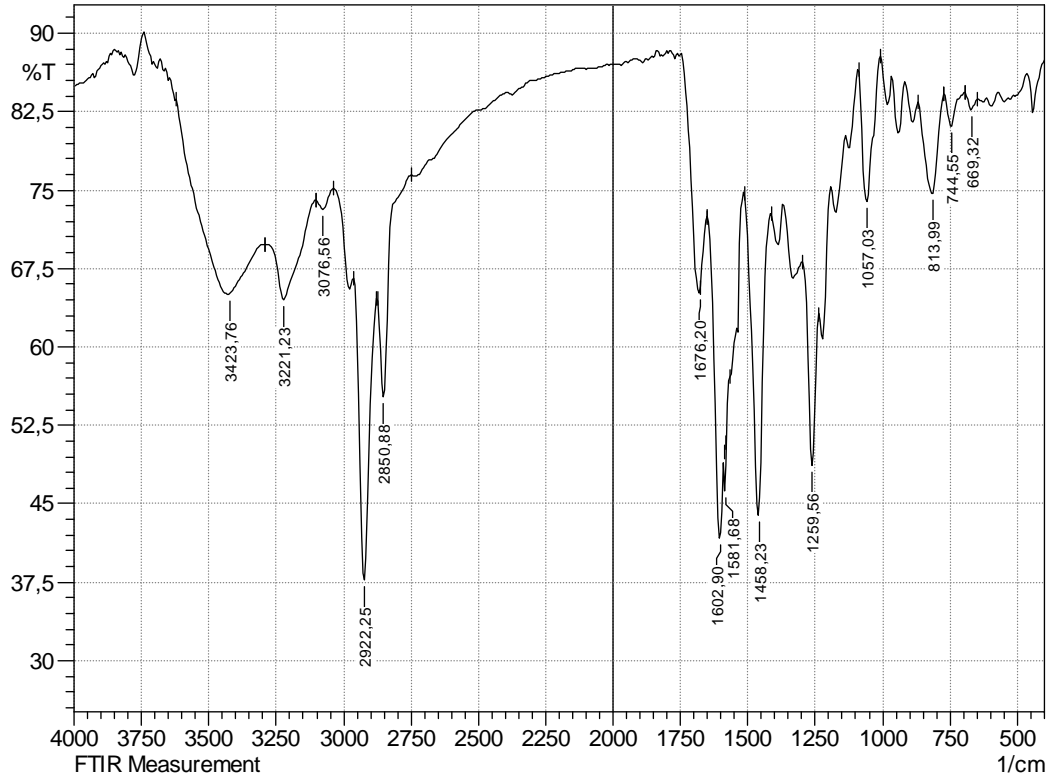
EK 19. Bileşik TRB-4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



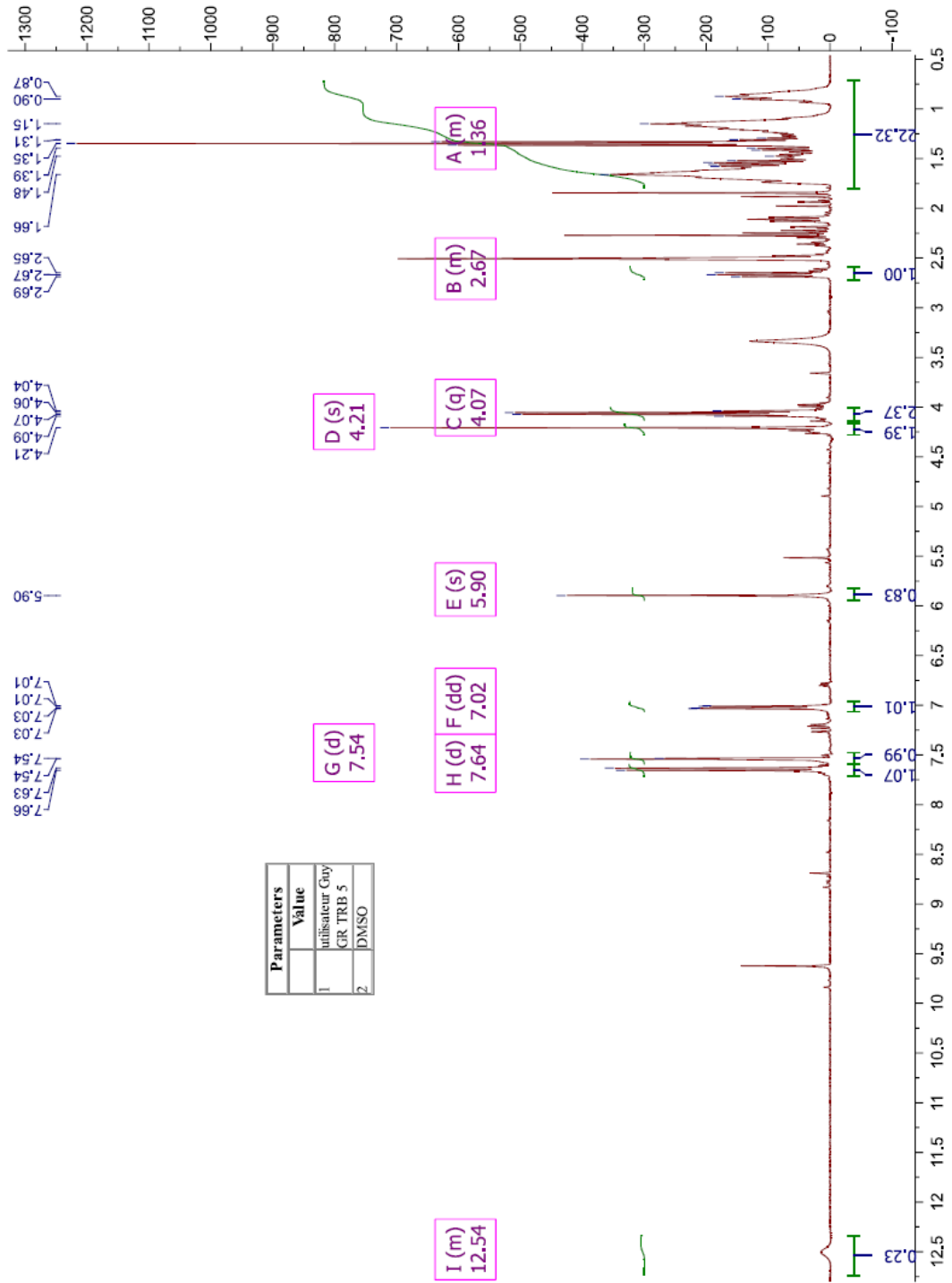
EK 20. Bileşik TRB-4'e ait Kütle Spektromu



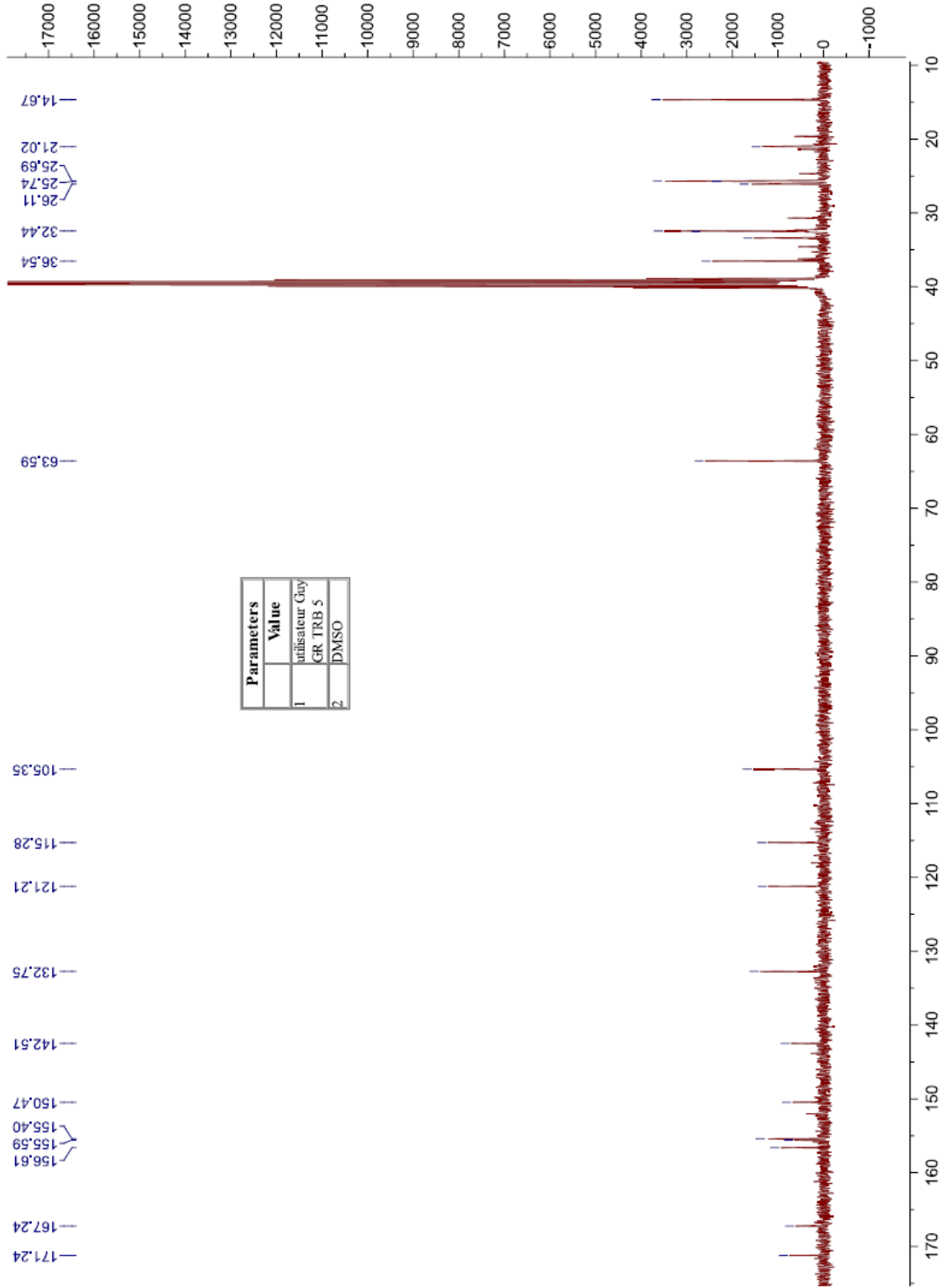
EK 21. Bileşik TRB-5'e ait IR Spektrumu



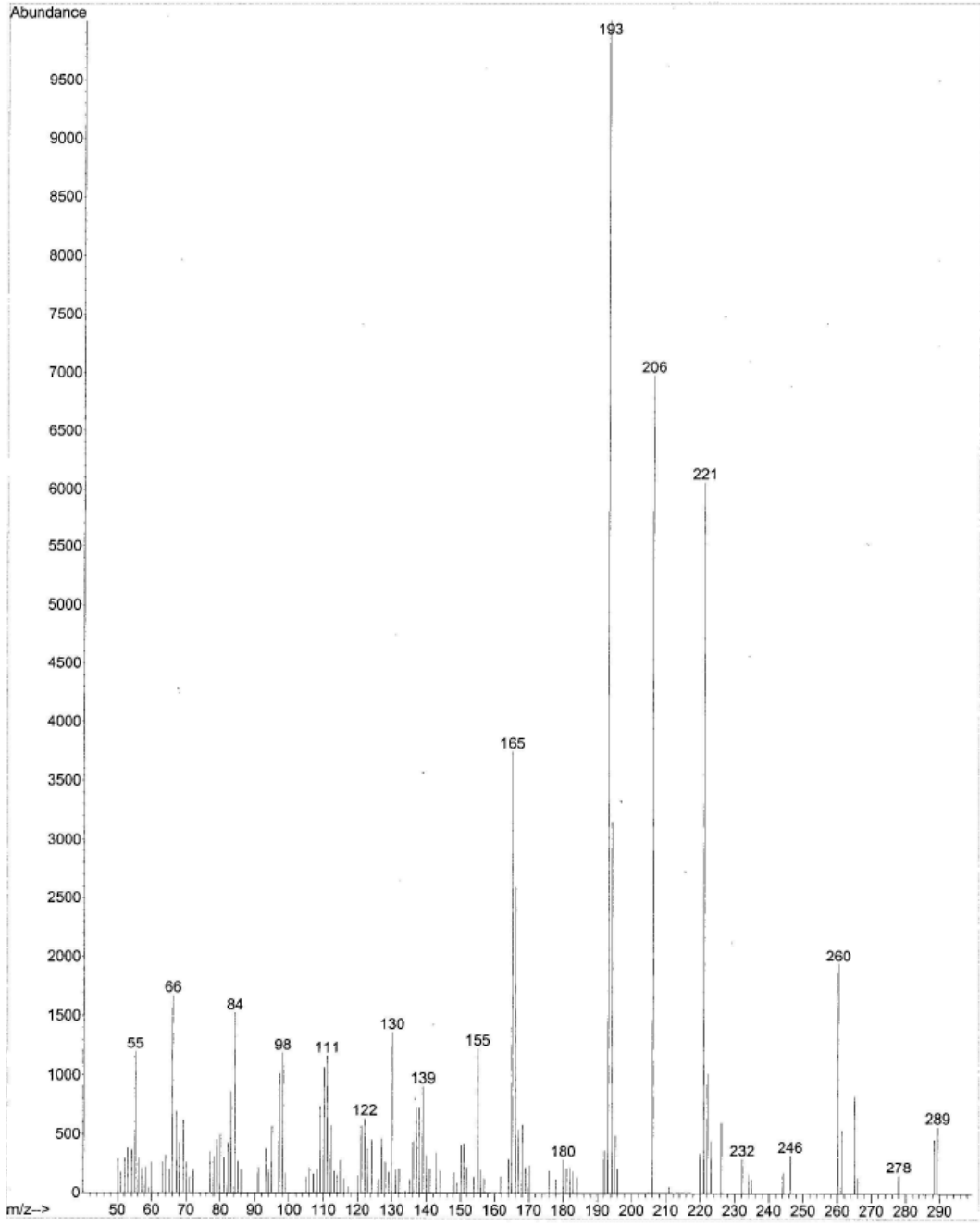
EK 22. Bileşik TRB-5'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



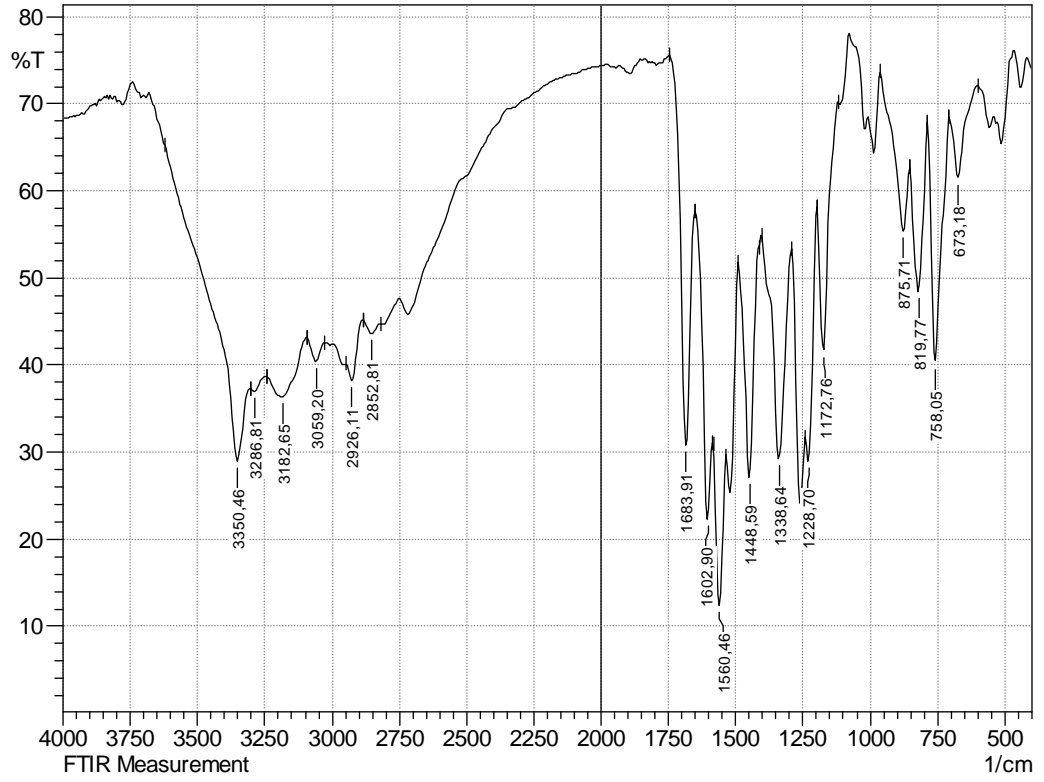
EK 23. Bileşik TRB-5'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



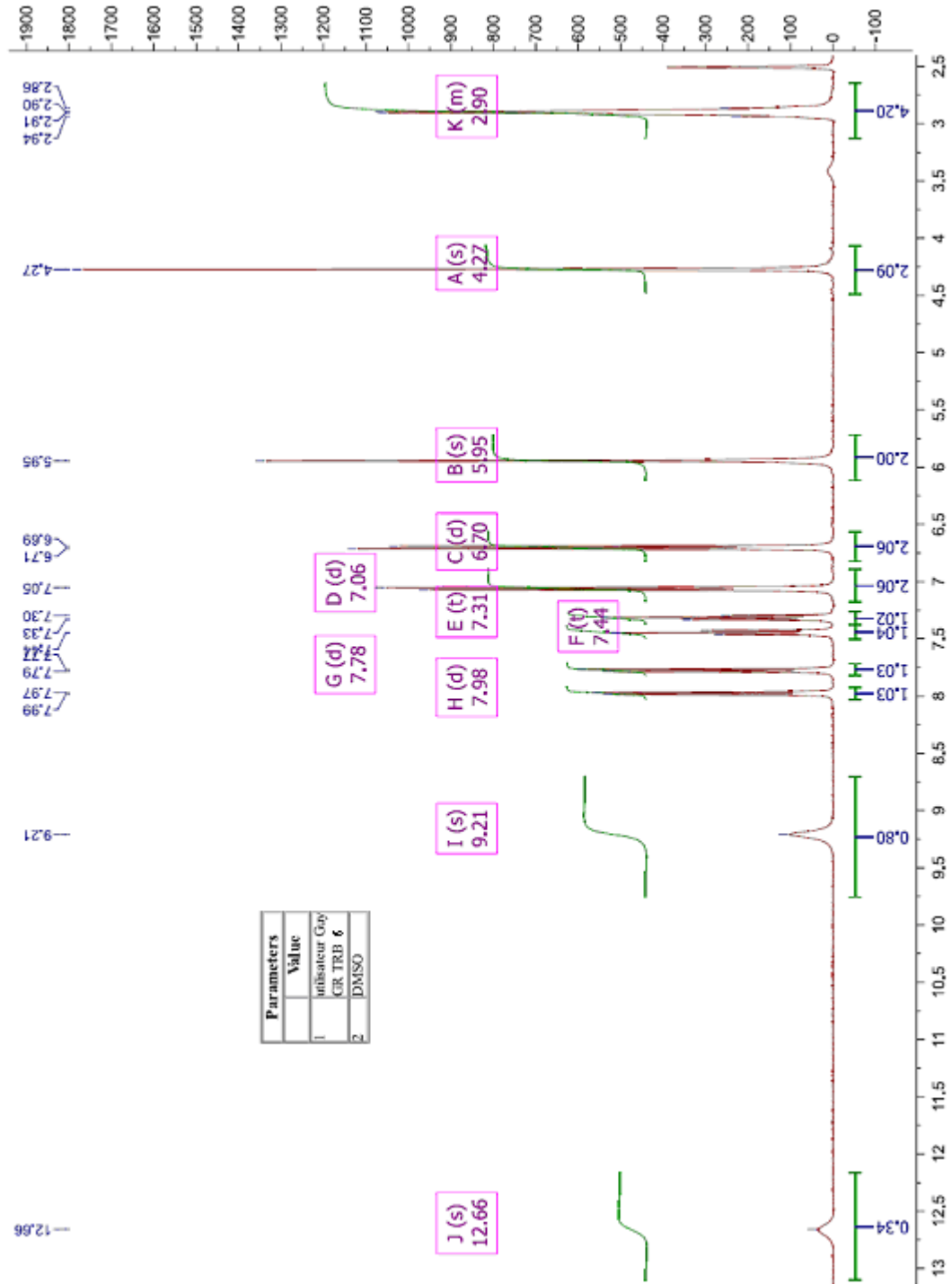
EK 24. Bileşik TRB-5'e ait Kütle Spektrumu



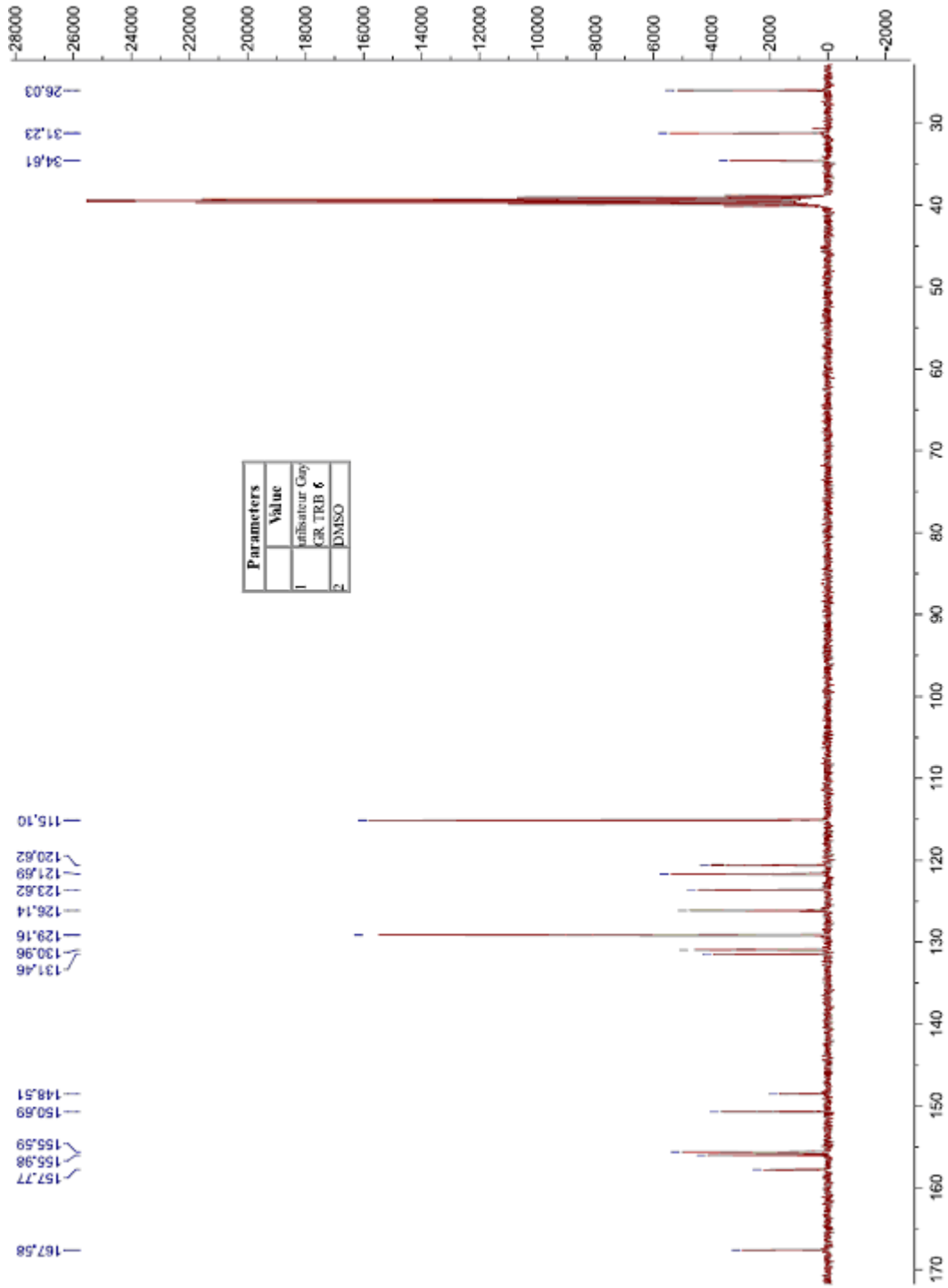
EK 25. Bileşik TRB-6' a ait IR Spektrumu



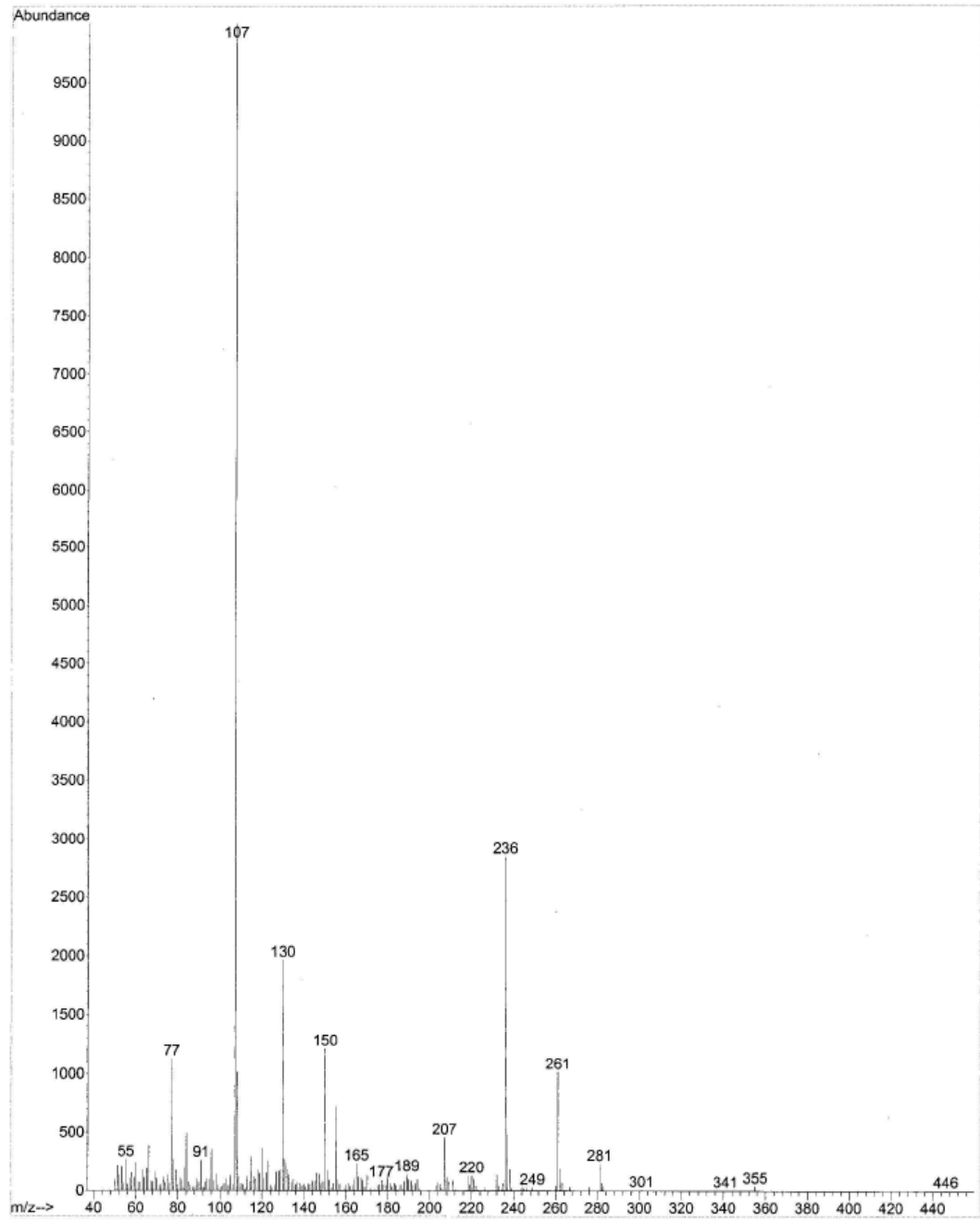
EK 26. Bileşik TRB-6' a ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



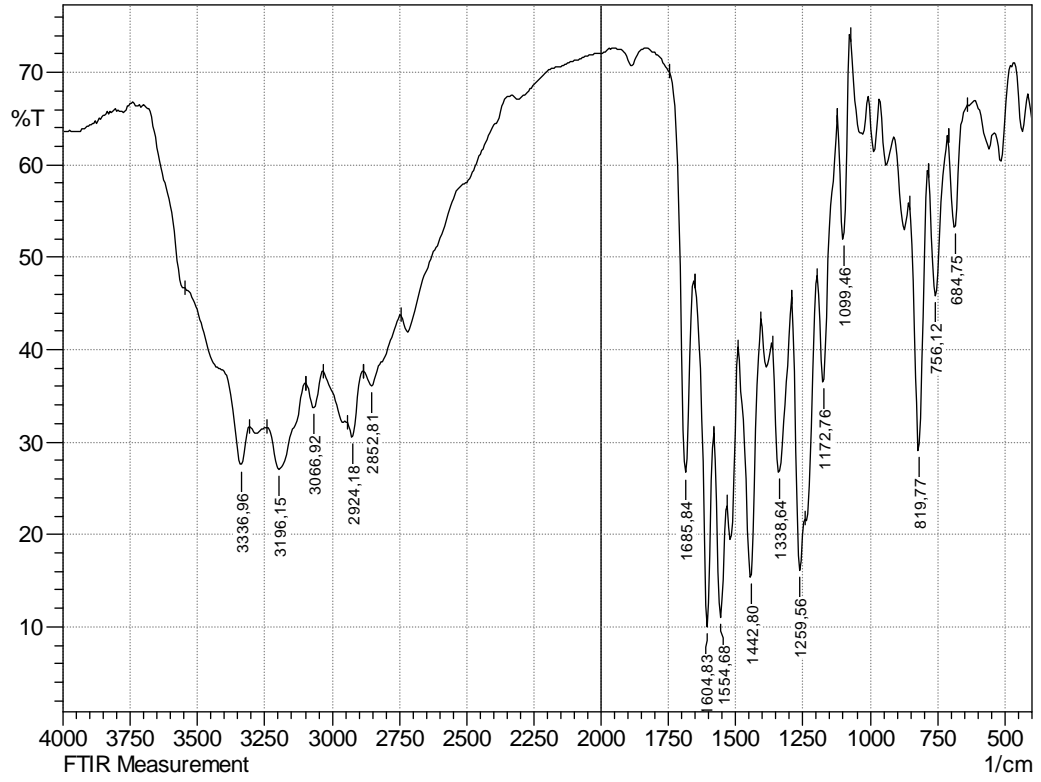
EK 27. Bileşik TRB-6' a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



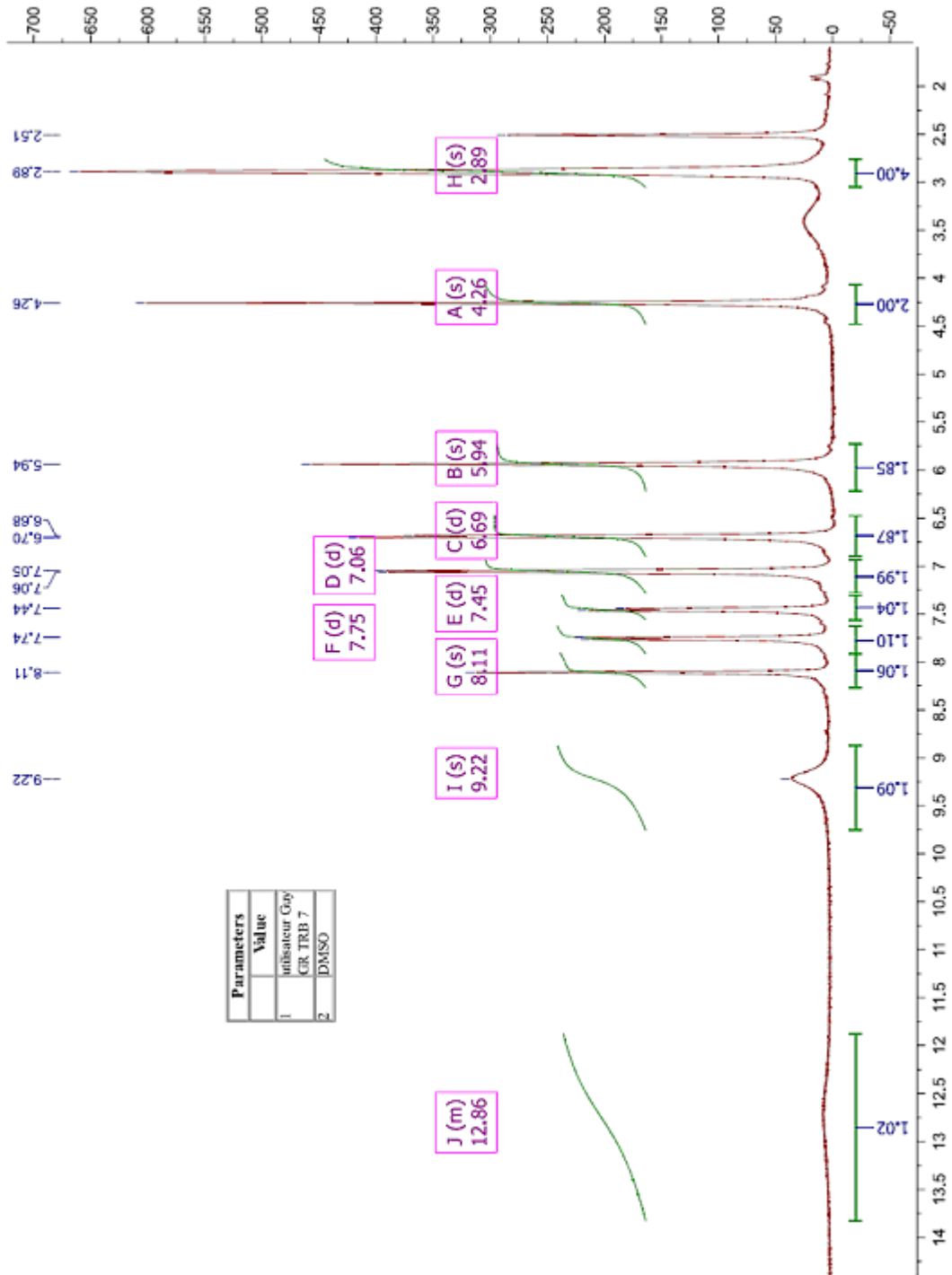
EK 28. Bileşik TRB-6'a ait Kütle Spektrumu



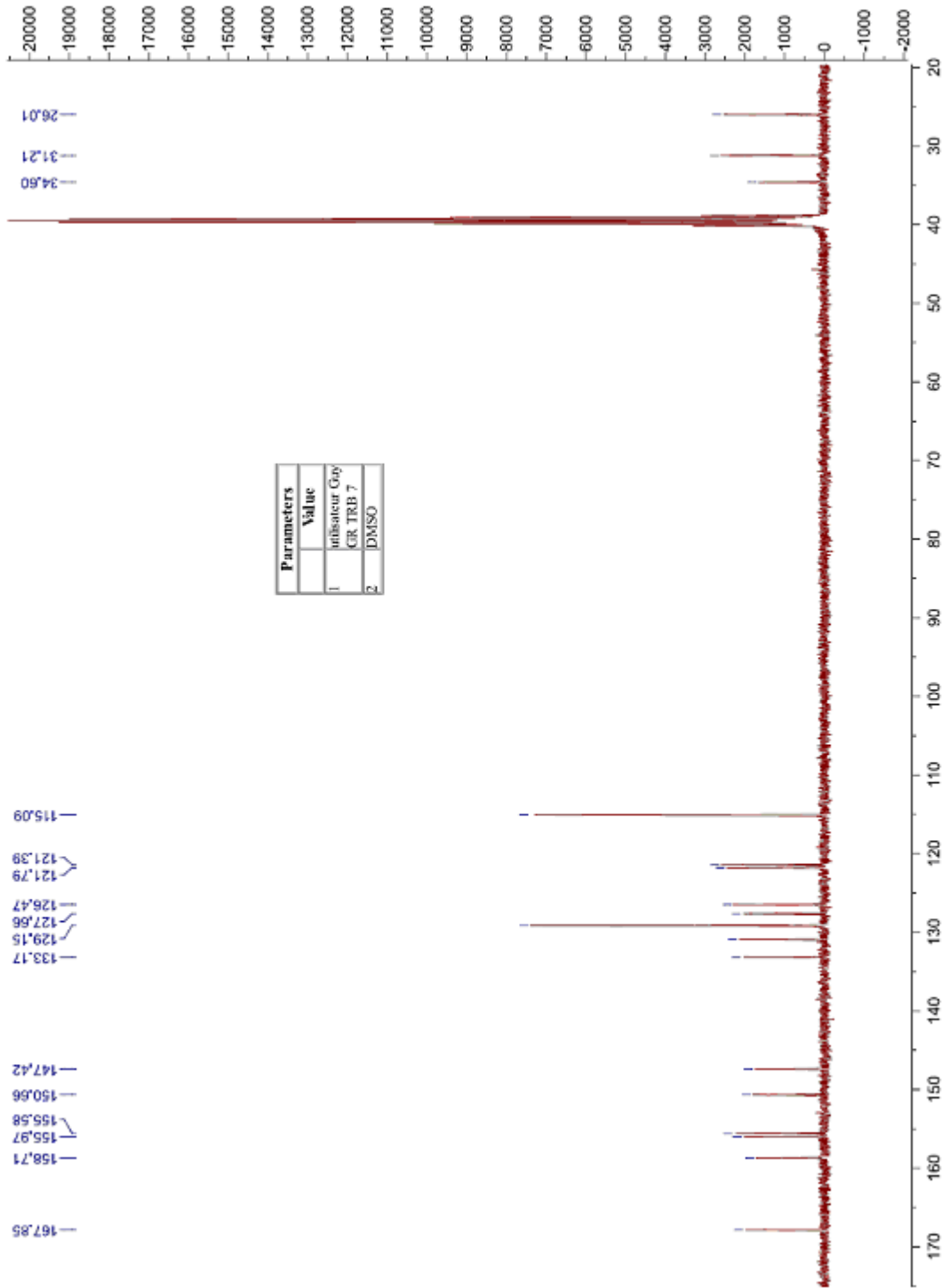
EK 29. Bileşik TRB-7'e ait IR Spektrumu



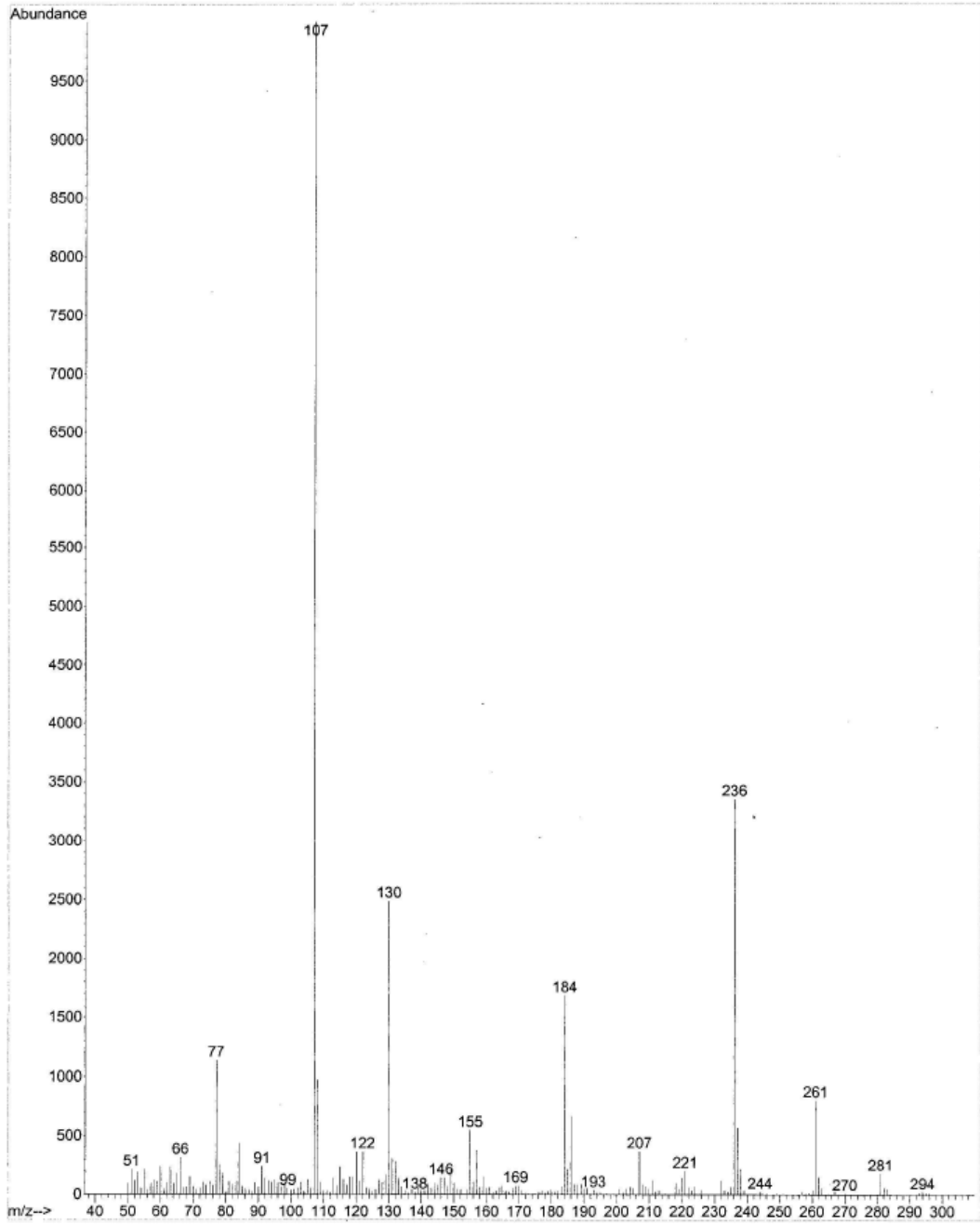
EK 30. Bileşik TRB-7'e ait ¹H-NMR Spektrumu



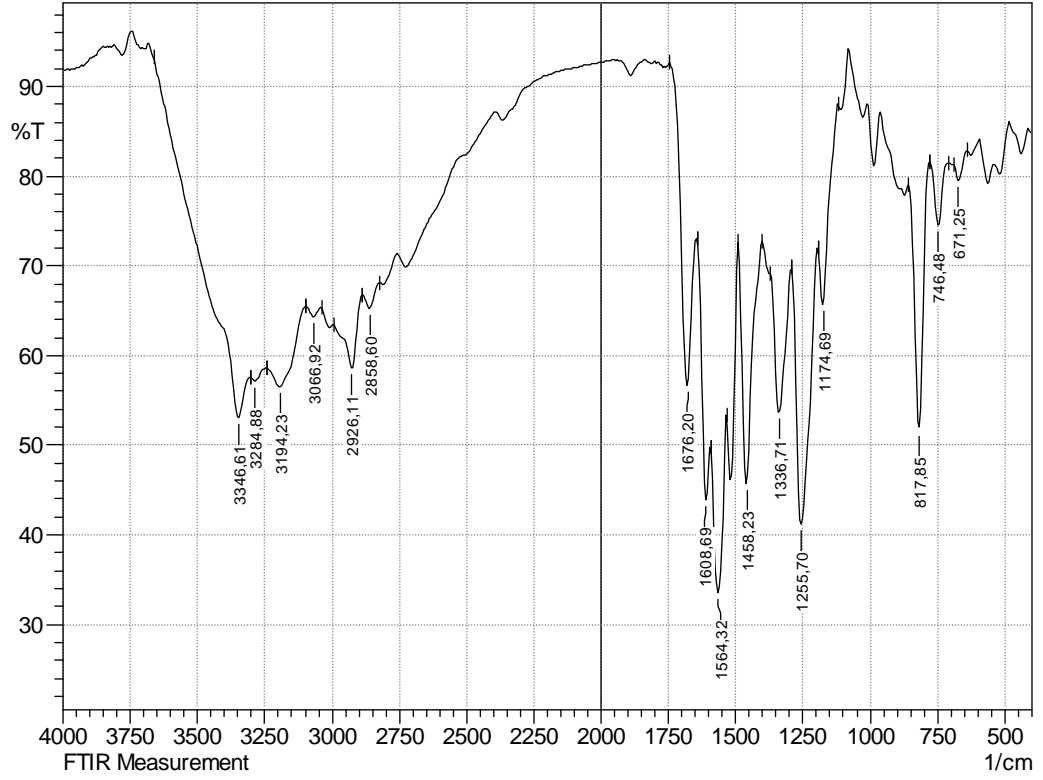
EK 31. Bileşik TRB-7'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



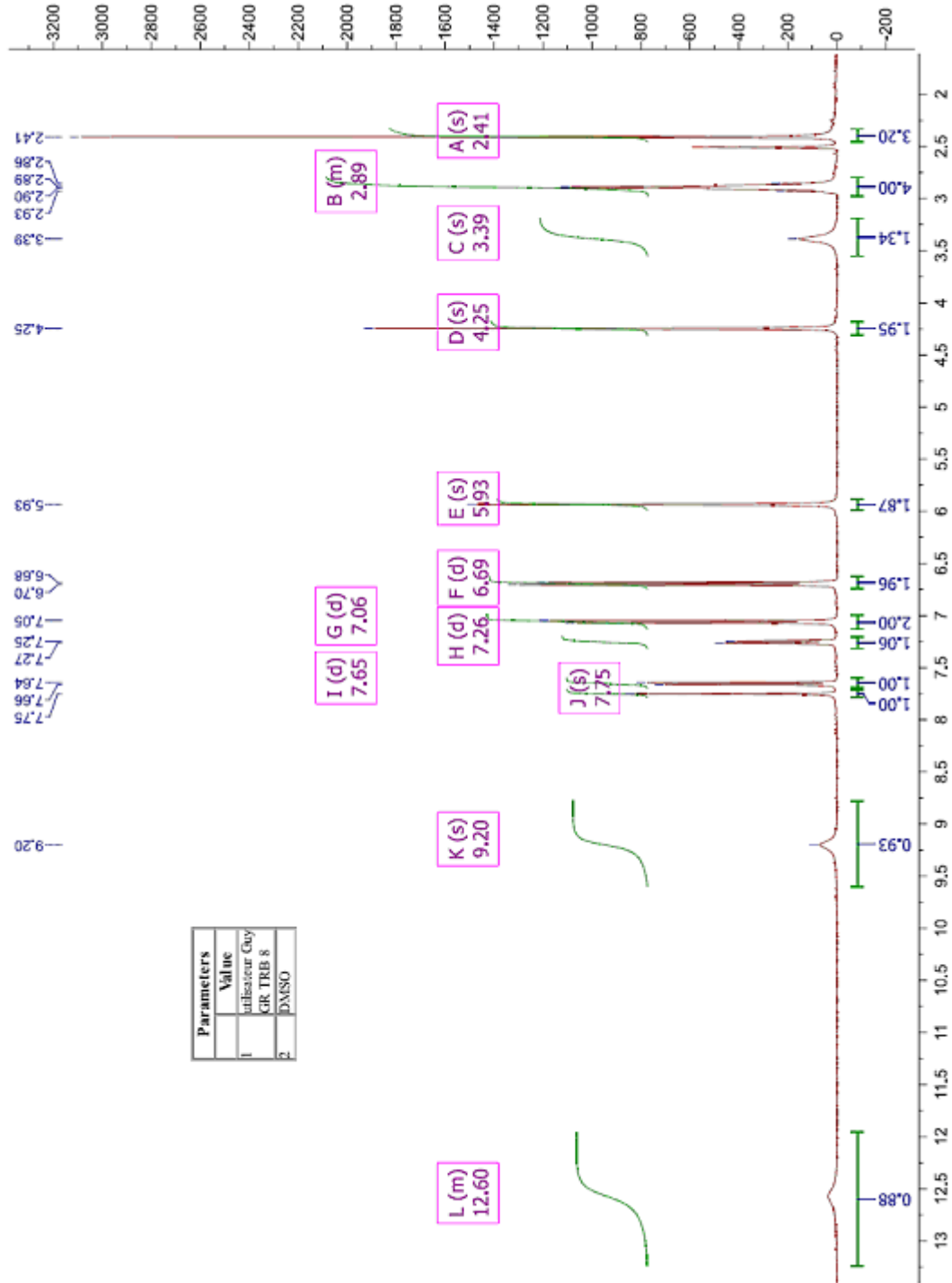
EK 32. Bileşik TRB-7'e ait Kütle Spektrumu



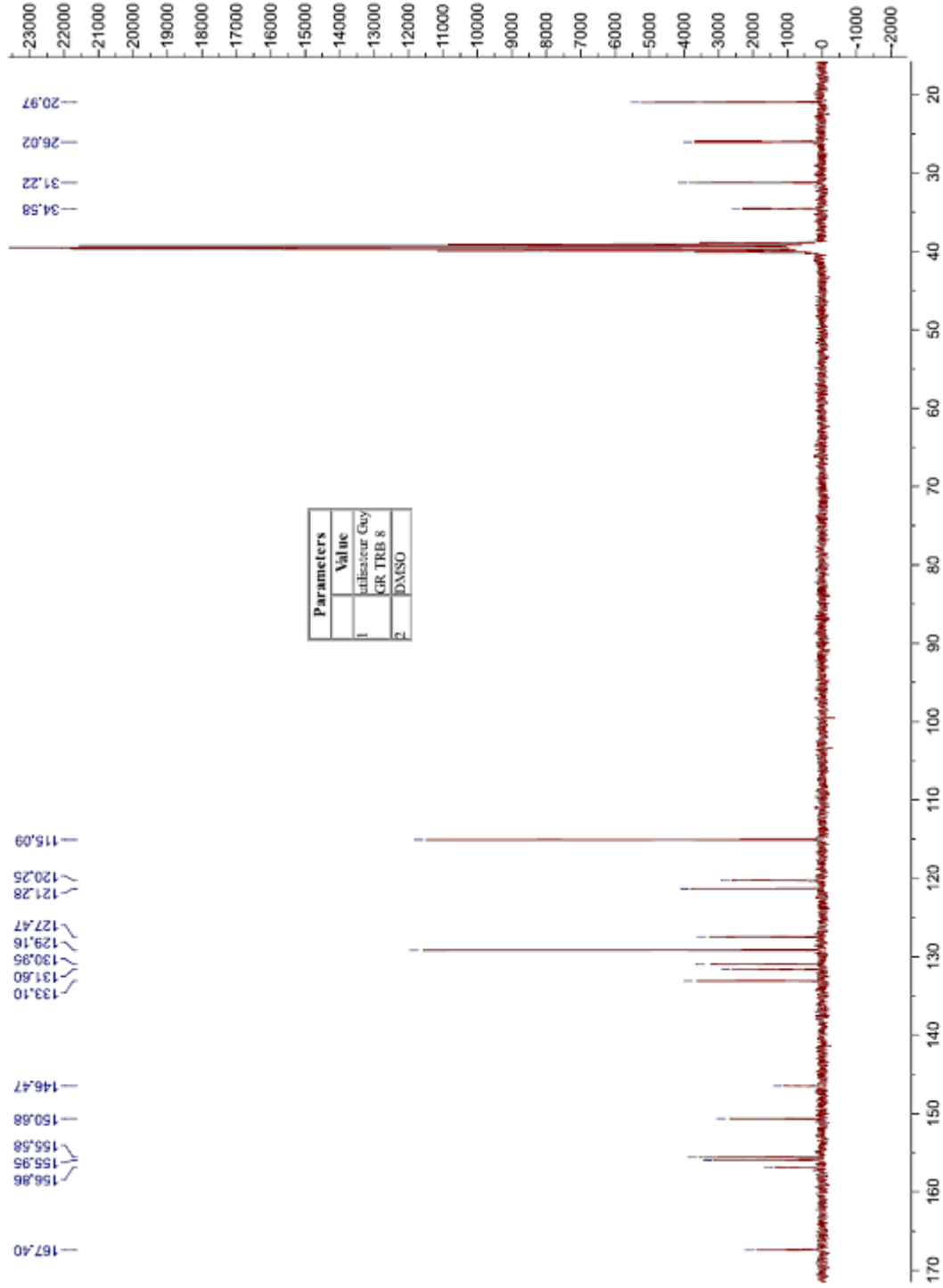
EK 33. Bileşik TRB-8'e ait IR Spektrumu



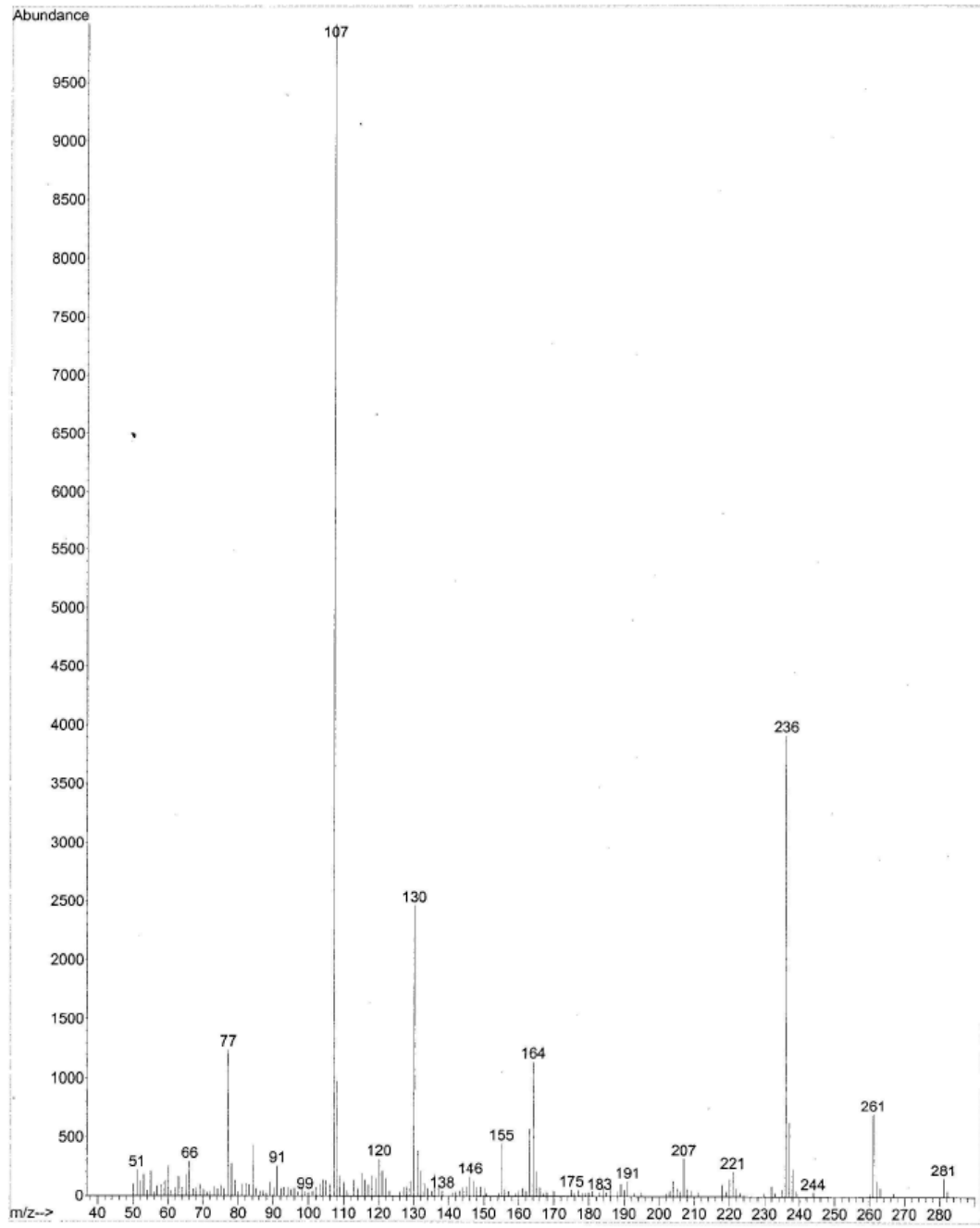
EK 34. Bileşik TRB-8'e ait ¹H-NMR Spektrumu



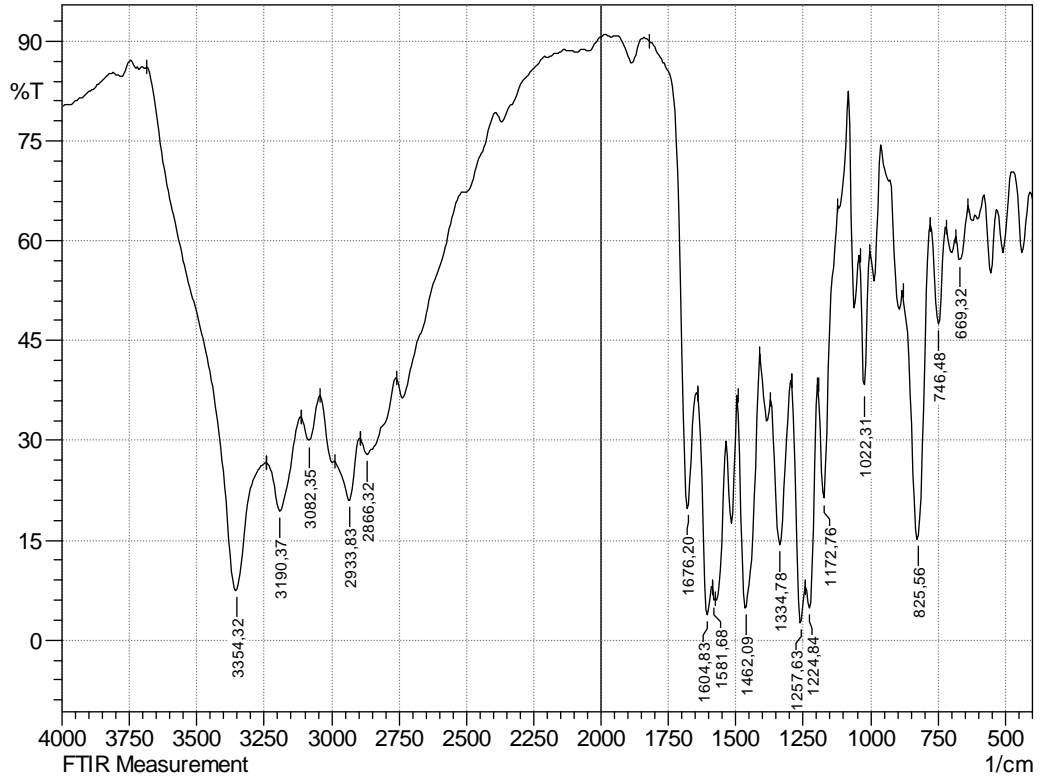
EK 35. Bileşik TRB-8'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



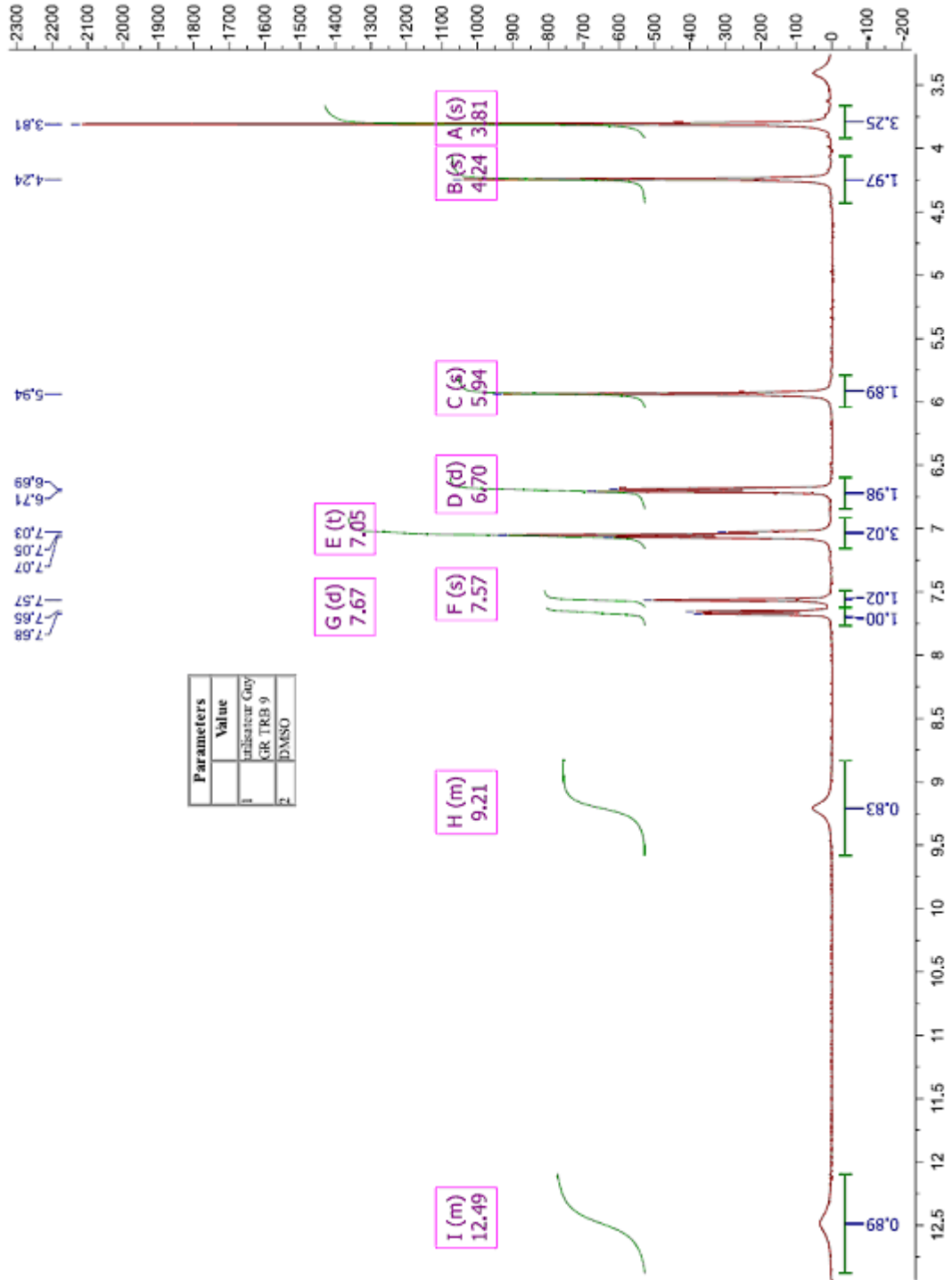
EK 36. Bileşik TRB-8'e ait Kütle Spektrumu



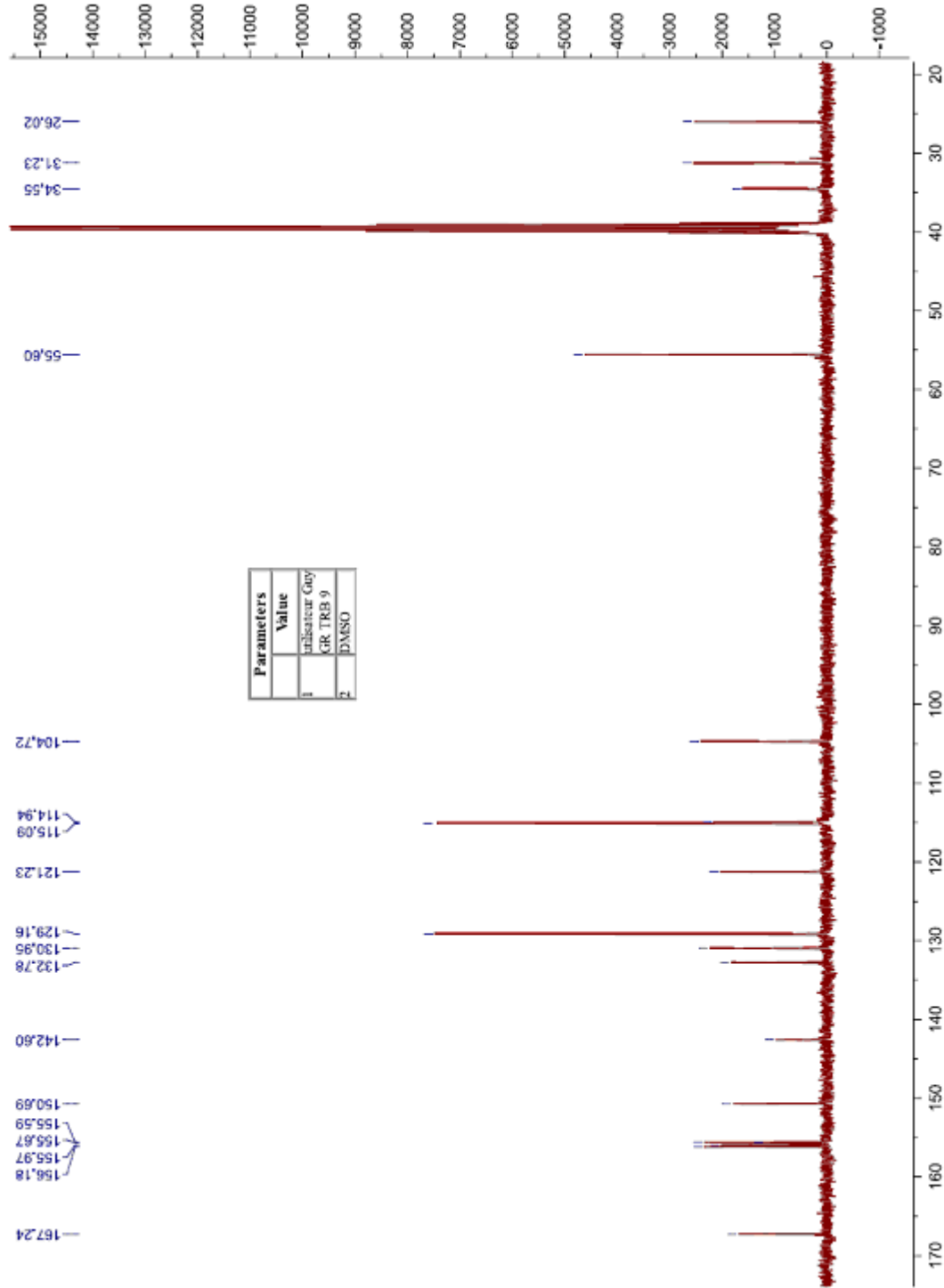
EK 37. Bileşik TRB-9'a ait IR Spektrumu



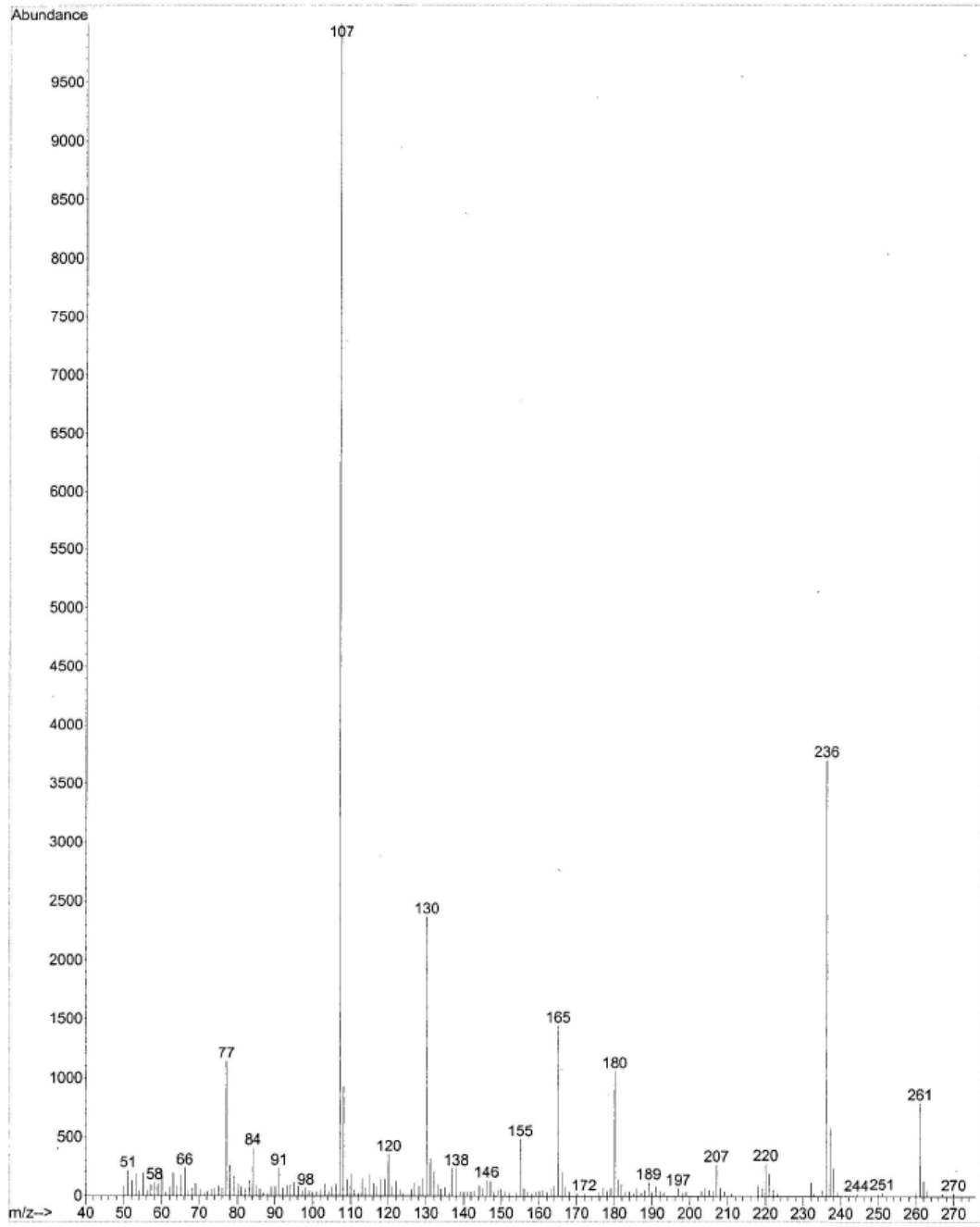
EK 38. Bileşik TRB-9'a ait ¹H-NMR Spektrumu



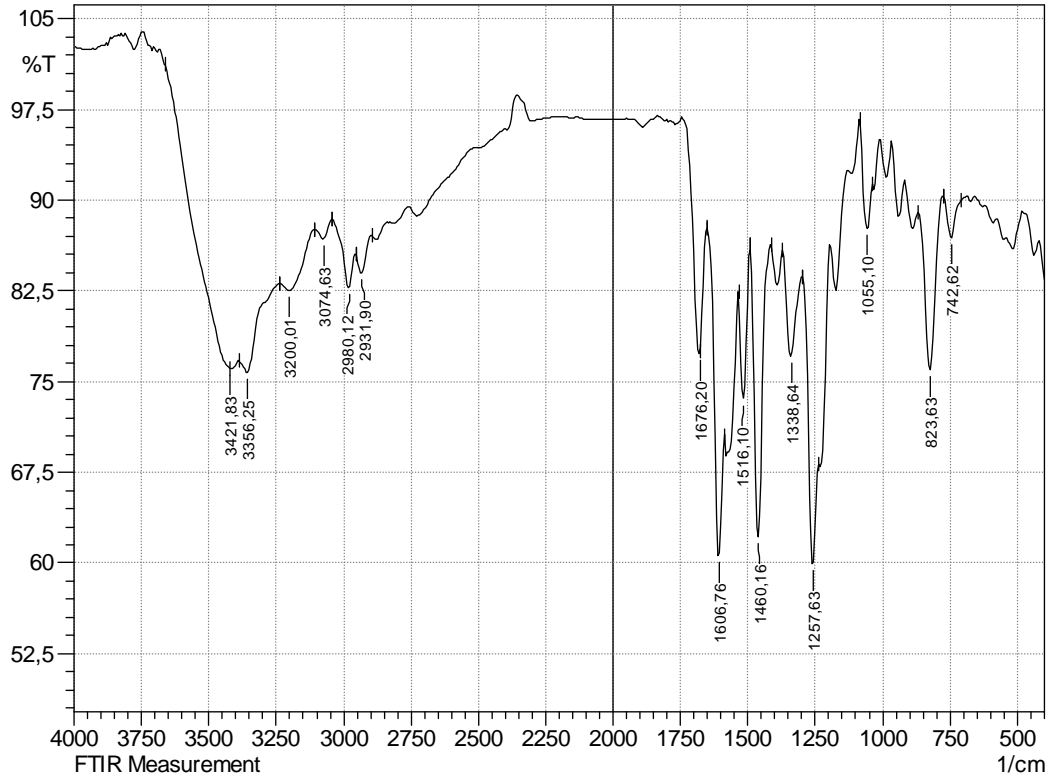
EK 39. Bileşik TRB-9'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



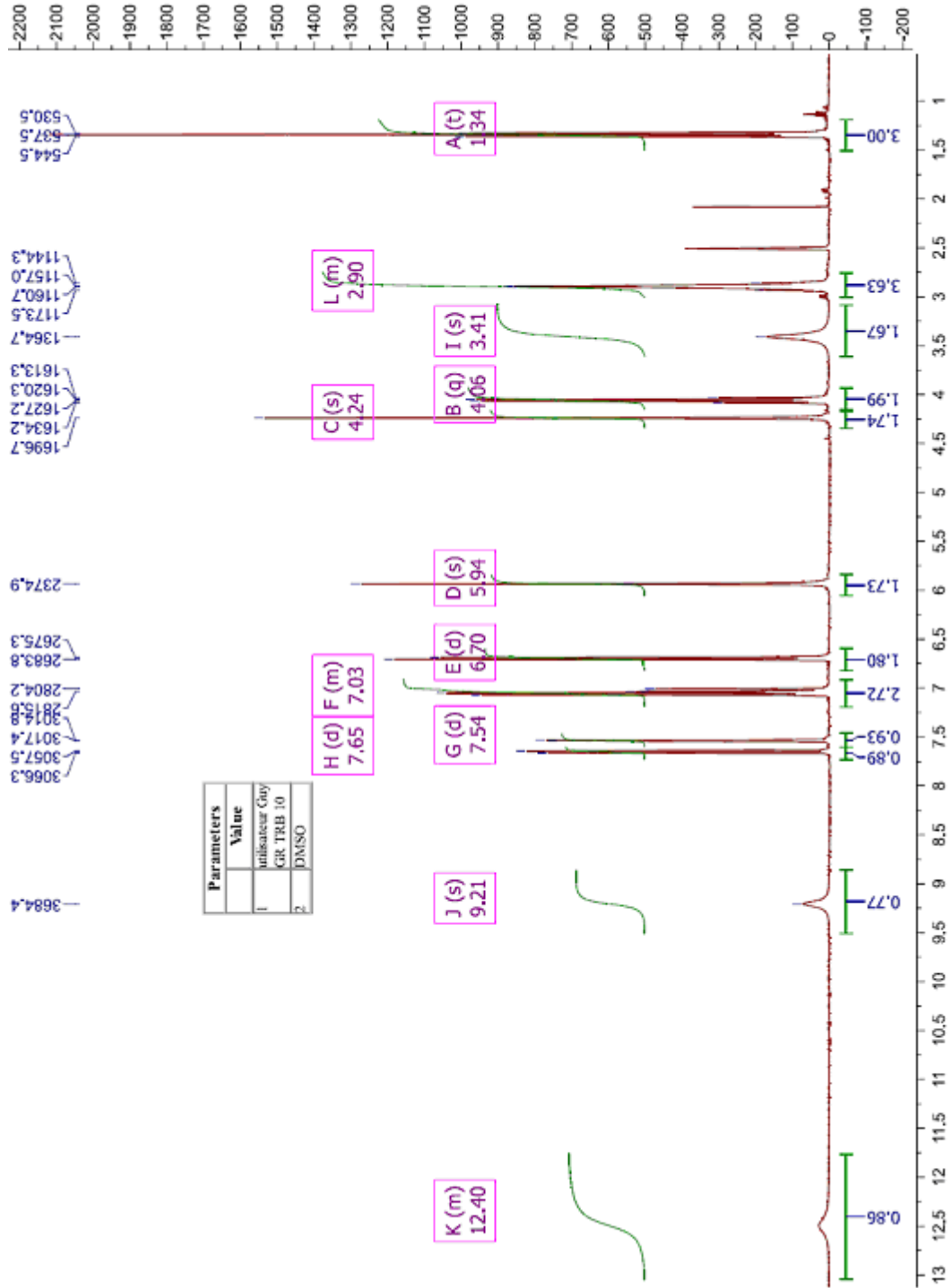
EK 40. Bileşik TRB-9'a ait Kütle Spektrumu



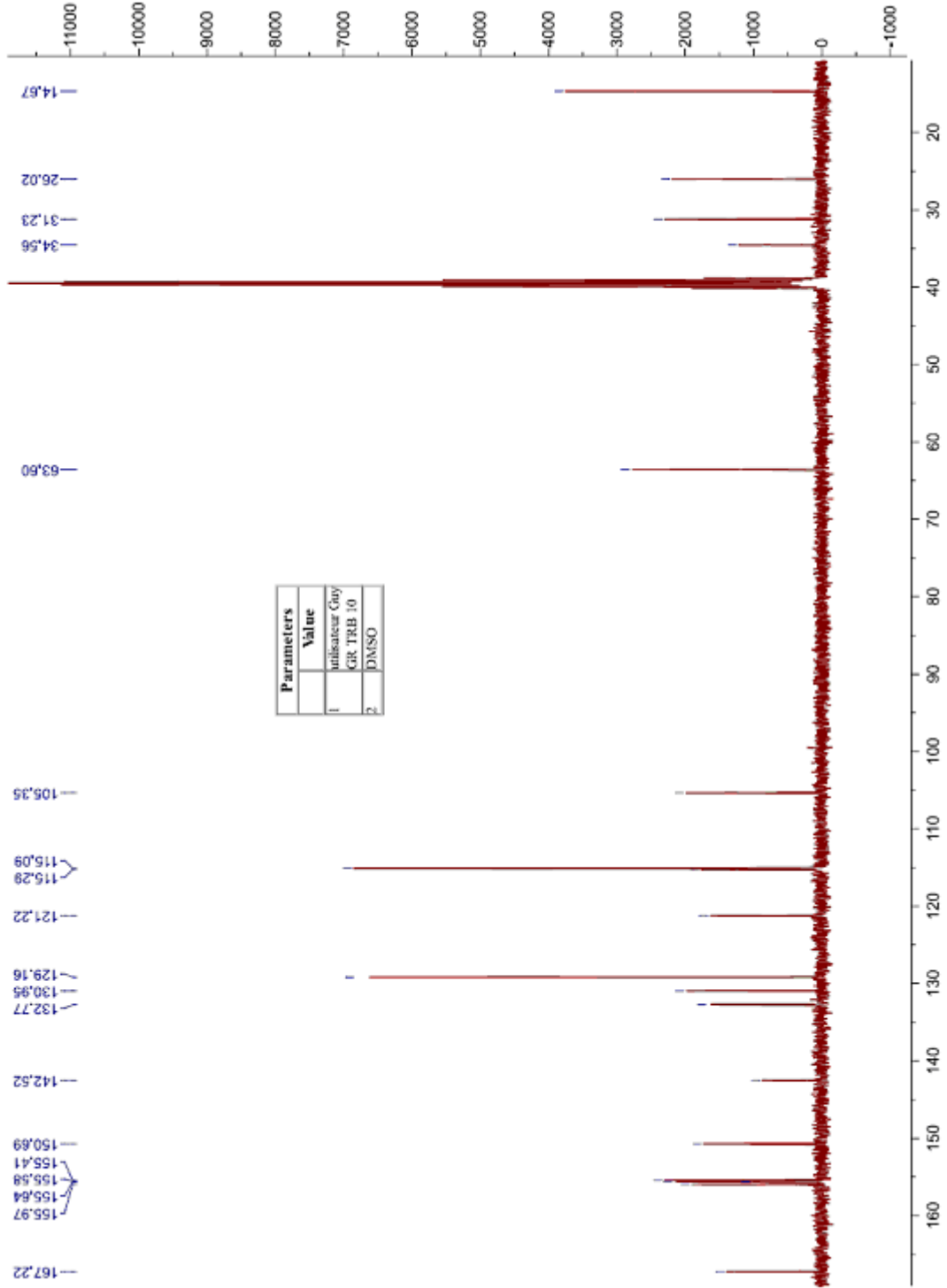
EK 41. Bileşik TRB-10'a ait IR Spektrumu



EK 42. Bileşik TRB-10'a ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



EK 43. Bileşik TRB-10'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



EK 44. Bileşik TRB-10'a ait Kütle Spektrumu

