



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1,2,4-TRİAZOL-3-TİYONLARDAN ELDE EDİLEN
SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ ve BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Ecz. CENGİZ ZEYDAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Seda ÜNSALAN

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Ecz. Cengiz Zeydan

Tez Başlığı : 1,2,4-Triazol-3-tiyonlardan elde edilen Schiff bazlarının sentezi ve
biyolojik aktivitelerinin incelenmesi

Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 30.07.2009

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak
kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan,Adı,Soyadı)

Kurumu

İmza

Doç. Dr. Seda Ünsalan

Danışman



**Sınav Jüri Üyeleri (Unvan,Adı,
Soyadı)**

Prof. Dr. Sevim Rollas

M.Ü. Eczacılık Fakültesi



Doç. Dr. Ayşe Kocabalkanlı

İ.Ü. Eczacılık Fakültesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 07.08.2009 tarih ve 13 sayılı

kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Nimet Gençoğlu Y.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

15.07.2009

Ecz. Cengiz ZEYDAN



Tez çalışmamda bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Seda Ünsalan'a, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine; ayrıca aktivite çalışmasını gerçekleştiren İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Berna Özbek'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Triazoller Hakkında Genel Bilgiler	4
4.2. Schiff Bazları ile İlgili Genel Bilgiler	19
5. GEREÇ ve YÖNTEMLER	32
5.1. Araç ve Gereçler	32
5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	32
5.1.2. Kullanılan cihazlar	32
5.2. Genel Sentez Yöntemleri	33
5.2.1. Etil p-(benzoilamino)benzoat (1)	33
5.2.2. p-(Benzoilamino)benzoilhidrazin (2)	33
5.2.3. 1-[p-(Benzoilamino)benzoil]-4-feniltiyosemikarbazid (3)	33
5.2.4. 4-Fenil-5-(p-aminofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (4)	33
5.2.5. Schiff bazı (5a-i)	34
5.3. Kromatografik Çalışmalar	34
5.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	34

6. BULGULAR	36
6.1. 5-[4-(Benzilidenamino)fenil]-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5a)	36
6.2. 5-{4-[(2-Hidroksibenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5b)	39
6.3. 5-{4-[(4-Klorobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5c)	43
6.4. 5-{4-[(2,6-Diklorobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5d)	46
6.5. 5-{4-[(4-Nitrobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5e)	50
6.6. 5-{4-[(4-Dimetilaminobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5f)	53
6.7. 5-{4-[(4-Metoksikarbonilbenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5g)	56
6.8. 5-{4-[(4-Benziloksibenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5h)	59
6.9. 5-{4-[(3,4-Dimetoksibenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-tiyon (5i)	62

	Sayfa No
7. TARTIŞMA	66
7.1. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi	67
7.1.1. UV Bulgularının değerlendirilmesi	67
7.1.2. IR Bulgularının değerlendirilmesi	68
7.1.3. ¹ H-NMR Bulgularının değerlendirilmesi	72
7.1.4. Kütle spektrometri bulgularının değerlendirilmesi	77
7.2. Antimikrobiyal Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	83
8. SONUÇ	84
9. KAYNAKLAR	85
10. ÖZGEÇMİŞ	92

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

CI : Kimyasal iyonizasyon

d : Dublet

DMSO-d6 : Döterodimetilsülfoksit

e.n. : Erime noktası

F₂₅₄ : 254 nm'de fluoresans gösteren silikajel

Hz : Hertz

¹H-NMR : Proton nükleer magnetik rezonans

IR : Infrared

İ.T.K. : İnce tabaka kromatografisi

j : Etkileşme değişmezi

m : Multiplet

ppm : Part per million (milyonda bir)

s : Singlet

t : Triplet

TMS : Tetrametilsilan

UV : Ultraviyole

ε : Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyundaki molar absorbtivite katsayısı

λ_{maks} : Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyu

ν_{maks.} : Maksimum absorpsiyon gösteren dalga sayısı

ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ

1. Şekillerin Listesi :

Şekil 1: Bileşik 5a'nın IR spektrumu

Şekil 2: Bileşik 5a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 3: Bileşik 5b'nin IR spektrumu

Şekil 4: Bileşik 5b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 5: Bileşik 5b'nin kütle spektrumu

Şekil 6: Bileşik 5c'nin IR spektrumu

Şekil 7: Bileşik 5c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 8: Bileşik 5d'nin IR spektrumu

Şekil 9: Bileşik 5d'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 10: Bileşik 5d'nin kütle spektrumu

Şekil 11: Bileşik 5e'nin IR spektrumu

Şekil 12: Bileşik 5e'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 13: Bileşik 5f'nin IR spektrumu

Şekil 14: Bileşik 5f'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 15: Bileşik 5g'nin IR spektrumu

Şekil 16: Bileşik 5g'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 17: Bileşik 5h'nin IR spektrumu

Şekil 18: Bileşik 5h'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 19: Bileşik 5i'nin IR spektrumu

Şekil 20: Bileşik 5i'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 21: Bileşik 5i'nin kütle spektrumu

Şekil 22: Bileşik 5b'nin kütle parçalanma yolları

Şekil 23: Bileşik 5d'nin kütle parçalanma yolları

Şekil 24: Bileşik 5i'nin kütle parçalanma yolları

2. Tablo Listesi :

Tablo 1: Antimikrobiyal aktivite bulguları

1. ÖZET

Bu tez çalışmasında 1,2,4-triazol-3-iyon türevi bazı Schiff bazlarının sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal etkinliklerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Reaksiyonların ilk basamağında benzokain ve benzoil klorürden, etil p-(benzoilamino)benzoat (1) sentezlenmiştir. p-(Benzoilamino)benzoatın hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda da p-(benzoilamino)benzoilhidrazin (2) elde edilmiştir. Fenil isotiyosiyanatın, p-(Benzoilamino)benzoilhidrazine katımı sonucunda ise 1-[p-(benzoilamino)benzoil]-4-feniltiyosemikarbazid (3) sentezlenmiştir. Bu bileşiğin, 2N sodyum hidroksitli ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla da 5-(p-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-iyon (4) elde edilmiştir. Son basamakta, metanol içerisinde 5-(p-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-iyon bileşiğinin benzaldehit, 2-hidroksibenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 2,4-diklorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 4-dimetilamino-benzaldehit, 4-metoksikarbonilbenzaldehit, 4-benziloksibenzaldehit, 3,4-dimetoksi-benzaldehit ile reaksiyonundan dokuz yeni 5-{4-[(4-süstitübenziliden)-amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-iyon (5a-i) bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen Schiff bazlarının saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz (C, H, N, S), UV, IR, ¹H-NMR spektroskopisi ve kütle spektrometrisi (5b, 5d, 5i) yardımıyla aydınlatılmıştır. Bileşik 4 ve 5a-i'nin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Proteus mirabilis* ATCC 14153'e ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı araştırılmış ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır. Bileşik 4 ile kıyaslandığında, Schiff bazları antimikrobiyal aktivite bakımından üstünlük göstermemiştir.

Anahtar Sözcükler

Antimikrobiyal, Schiff bazı, Sentez, Spektral data, 1,2,4-Triazol-3-iyon.

2. SUMMARY

Synthesis of Schiff Bases Obtained from 1,2,4-Triazole-3-thione and Evaluation of Their Biological Activities

The aim of this study is to synthesis some Schiff bases of derivatives 1,2,4-triazole-3 thione, to evaluate the structures and to search the antimicrobial activities of these compounds. First step of the reactions was to synthesize ethyl p-(benzylamino) benzoate (**1**) from benzocaine and benzoyl chloride. p-(Benzylamino) benzoylhydrazine (**2**) was obtained from the reaction of ethyl p-(benzylamino) benzoate and hydrazine hydrate. By the addition of phenyl isothiocyanate to p-(benzoylamino)benzoylhydrazine, 1-[p-(benzoylamino)benzoyl]-4-phenylthio-semicarbazide (**3**) was prepared. This compound was refluxed in 2 N sodium hydroxide to yield 5-(p-aminophenyl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione (**4**). At the last step, nine new 5-{4-[(4-substituebenzylidene)amino]phenyl}-4-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones (**5a-i**) were synthesized from reaction of 5-(p-aminophenyl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione with benzaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, 2,4-dichlorobenzaldehyde, 4-nitrobenzaldehyde, 4-dimethylaminobenzaldehyde, 4-methoxycarbonylbenzaldehyde, 4-benzyloxybenzaldehyde, 3,4-dimethoxybenzaldehyde in methanol. The purities of new synthesized Schiff bases are controlled with thin layer chromatography. Structures of the synthesized compounds were determined by using elemental analysis (C, H, N, S), UV, IR, ¹H-NMR spectroscopy and mass spectral data (**5b**, **5d**, **5i**). Antimicrobial activities of **4** and **5a-i** components were evaluated against *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Proteus mirabilis* ATCC 14153, *Candida albicans* ATCC 10231 and Minimum Inhibitor Concentration (MIC) results were confirmed by microdilution method. When compared with compound **4**, Schiff bases (**5a-i**) were no dominant antimicrobial activity.

Keywords

Antimicrobial, Schiff bases, Synthesis, Spectral data, 1,2,4-Triazole-3-thione.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Schiff bazları biyolojik olarak önemli moleküller oldukları için ilaç araştırmalarında oldukça ilgi çekmektedirler. Azometin fonksiyonel grubu taşıyan Schiff bazlarının antitümör, antikanser, antibakteriyel, antimikrobiyal ve antifungal etkileri olduğu bilinmektedir. Triazol halkası taşıyan çeşitli yapılar, Schiff bazlarına benzer şekilde önemli antimikrobiyal etkiler göstermektedir.

Dirençli patojen bakteri ve mantar türlerinin artan klinik önemi yeni antimikrobiyal bileşiklerin geliştirilmesini gerektirmektedir.

Çeşitli aktivitelere sahip triazol halkası taşıyan yapıların, aldehitlerle kondenzasyonu ile oluşturulacak Schiff bazlarının antimikrobiyal yönden daha etkin olabileceği düşünölmüştür.

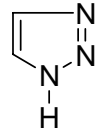
Bu çalışmada 5-(p-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun benzaldehit, 2-hidroksibenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 2,4-diklorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehyt, 4-dimetilaminobenzaldehit, 4-metoksikarbonilbenzaldehyt, 4-benziloksibenzaldehit, 3,4-dimetoksibenzaldehit ile kondenzasyonu sonucunda dokuz yeni Schiff bazının sentezlenmesi ve yapılarının elementel analiz (C, H, N, S), UV, IR, ¹H-NMR spektroskopisi ve kütle spektrometrisi (**5b**, **5d**, **5i**) yardımıyla aydınlatılması planlanmıştır.

Sentezlenen Schiff bazlarının ve 5-(p-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun, antimikrobiyal aktivitelerinin taranması ve Schiff bazlarının 5-(p-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyona kıyasla etkinliklerinin nasıl değiştiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

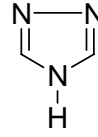
4. GENEL BİLGİLER

4.1. Triazoller Hakkında Genel Bilgiler

Üç atomu azot olan beşli heterosiklik halkalara triazol denir. Bu halka azot atomlarının konumuna göre 1, 2, 3-triazol ve 1, 2, 4-triazol yapısında olabilir.

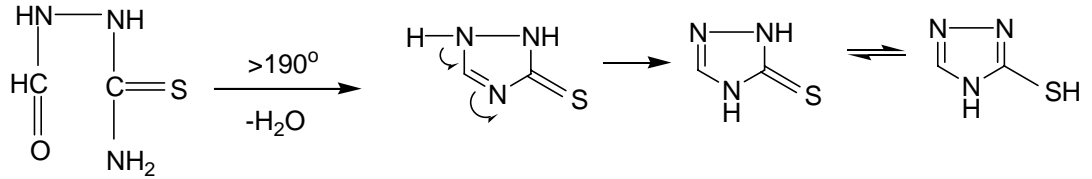


1,2,3-triazol

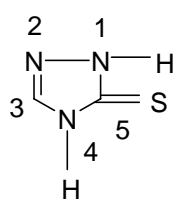


1,2,4-triazol

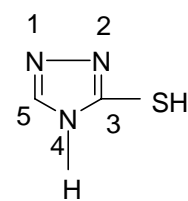
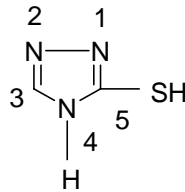
1,2,4-triazolin-3-tiyon, ilk kez 1-formiltiyosemikarbazidin kuru kuruya ısıtılması ile elde edilmiştir (Freund 1896).



Tiyosüstitüe 1,2,4-triazollerin numaralandırılması Formül 2'deki veya Formül 3'deki gibi yapılmıştır. Siklik tiyoamid grubunun tautomerik özellik gösterdiği belirtilmiştir. Tautomerik yapıya göre halka 3- veya 5- merkaptto ya da 3- veya 5-tiyokso şeklinde isimlendirilmektedir. Diğer okunuş şekli ise 3- veya 5-tiyon'dur (Kubota ve Uda 1972, Kubota ve Uda 1973, Kubota ve Uda 1975).

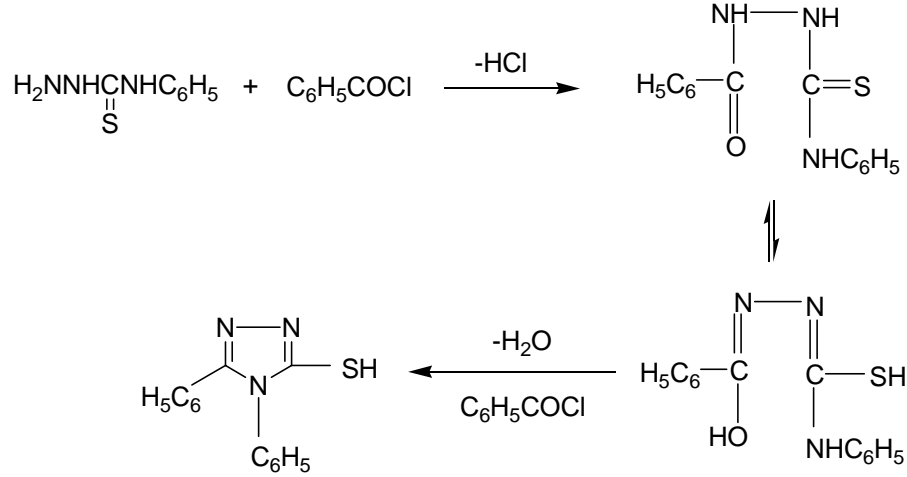


Formül 2

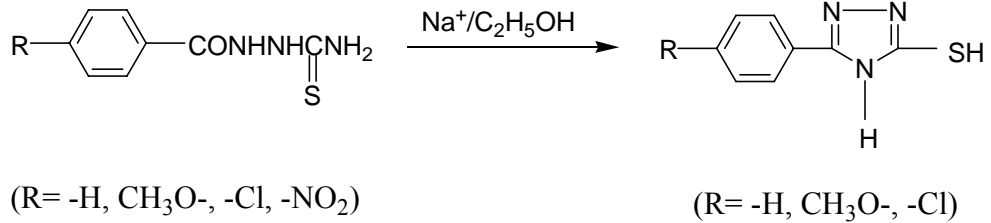


Formül 3

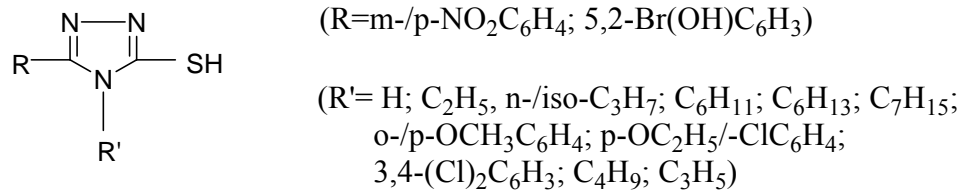
4-Feniltiyosemikarbazid ile benzoil klorürün reaksiyona sokulmasıyla 5-merkapto-3,4-difenil-1,2,4-triazol elde edilmiştir. Reaksiyonun başlangıcında 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbazid oluşmuş, benzoil klorürün aşırısında ise halka kapanması gerçekleşmiştir (Marckwald ve Bott 1896).



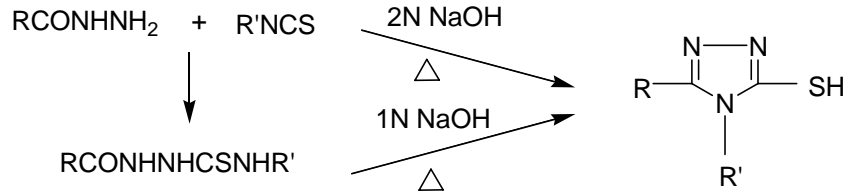
1-Aroiltiyosemikarbazidler, sodyum etoksitli ortamda 12 saat ısıtılarak 3-aril-1,2,4-triazol-5-tiyoller elde edilmiştir (Hoggart 1949).



Çeşitli tiyosemikarbazidlerin 2N sodyum hidroksit ile 2 saat ısıtılmasıyla 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazolin-5-tiyonlar sentezlenmiştir (Bhat, Bharmaria, Bellare ve Deliwala 1967).



Shah ve arkadaşları, değişik tiyosemikarbazidlerin sodyum hidroksit veya sodyum karbonat varlığında siklizasyonu ile merkpto-triazollerini kazanmışlardır. Bazı triazol türevleri ise asit hidrazitleri ile isotiyosiyanatların alkali fazlasıyla ısıtılmasıyla doğrudan doğruya elde edilmiştir. Aynı reaksiyonu oda ısısında gerçekleştirdiklerinde 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazidleri kazanmışlardır. Hazırlanan 63 yeni triazol bileşiğinin diüretik aktivitesi araştırılmış, 14 bileşiğin önemli derecede diüretik etkisi olduğu belirtilmiştir (Shah, Mhasalkar, Patki, Deliwala ve Sheth 1969).



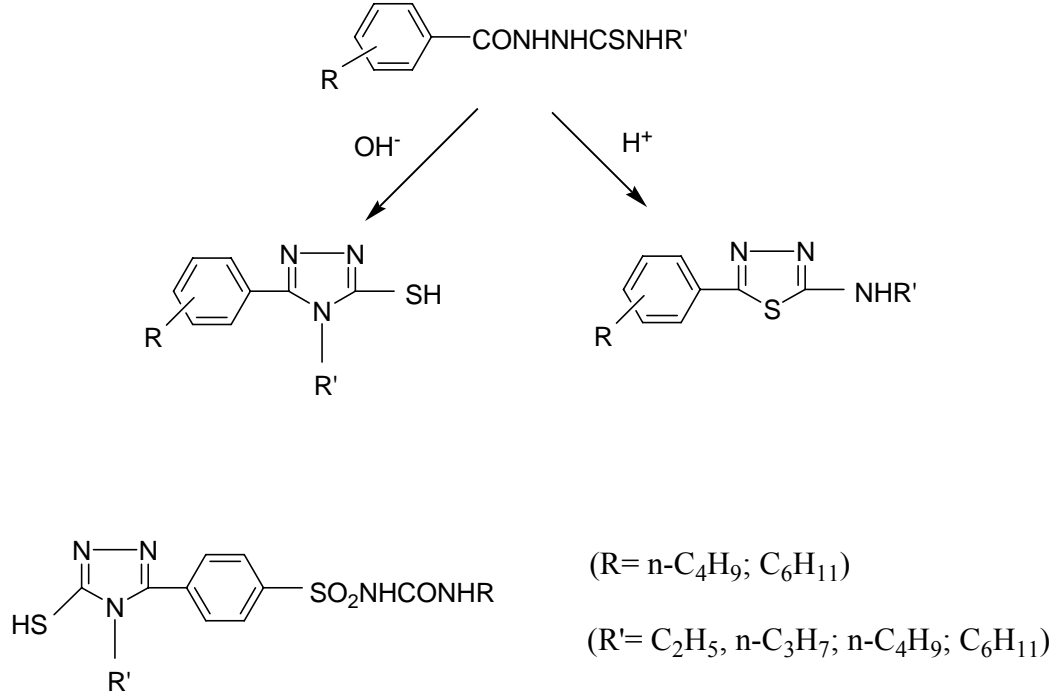
(R= 3-ClC₆H₄; R'= C₂H₅; iso-C₄H₉) (R=2,4-Cl₂C₆H₃; R'=H)

(R= 2-OH-5-BrC₆H₃; R'=C₂H₅; C₃H₅; iso-C₃H₇/C₄H₉; C₆H₁₁; C₆H₅)

(R= C₆H₅; 2-ClC₆H₄; 3-/4-OHC₆H₄; R'= C₂H₅; C₃H₅; n-/iso-C₃H₇;
n-/iso-C₄H₉; C₆H₁₁; C₆H₅)

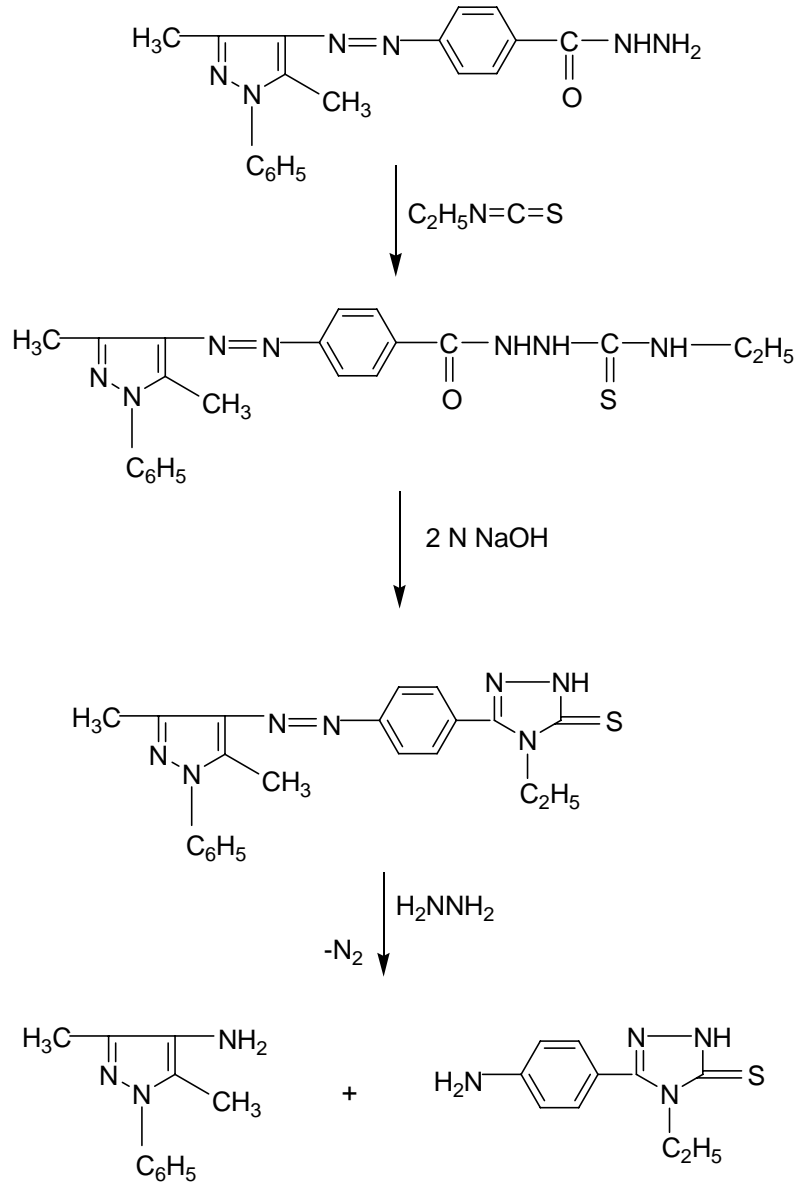
(R= 4-ClC₆H₄; 2-OHC₆H₄; 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂; 3-/4-piridil;
R'= H; C₂H₅; iso-C₄H₉; C₆H₁₁; C₆H₅)

Alkali ortamda 4,5-disübstitüetiyosemikarbazidlerden 4,5-disübstitüe-1,2,4-tiyadiazol-3-tiyoller, asidik ortamda ise 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmiştir. Ayrıca daha önce hipoglisemik aktivite gösterdiği saptanmış 4-sübstitüe-5-p-sülfamoil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol, farklı isosiyanatlar ile susuz asetonlu ortamda 8 saat ısıtılarak 5-p-(1-sübstitüeüredosülfonil)fenil-4-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyoller hazırlanmıştır. Yapılan hipoglisemik aktivite çalışmalarında en iyi aktivite triazol türevlerinde görülmüştür (Mhasalkar ve ark 1971).

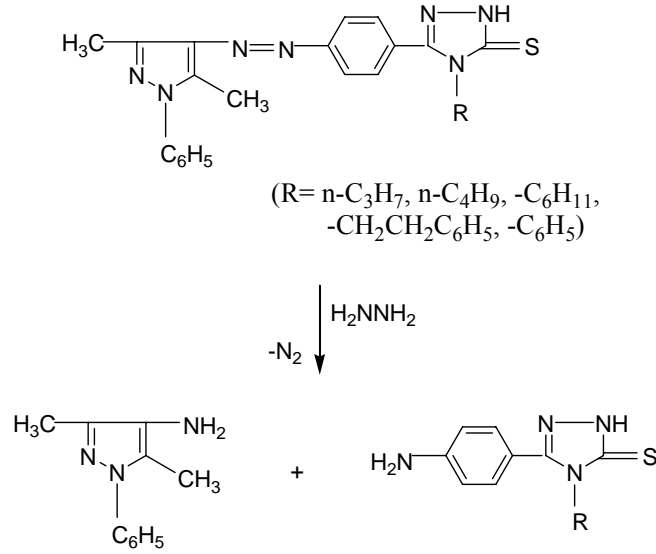


5-Alkil-4-amino-s-triazol-3-tiyoller sentezlenmiş ve bunlardan bazılarının analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (George, Mehta, Tahilramani, David ve Talwalker 1971).

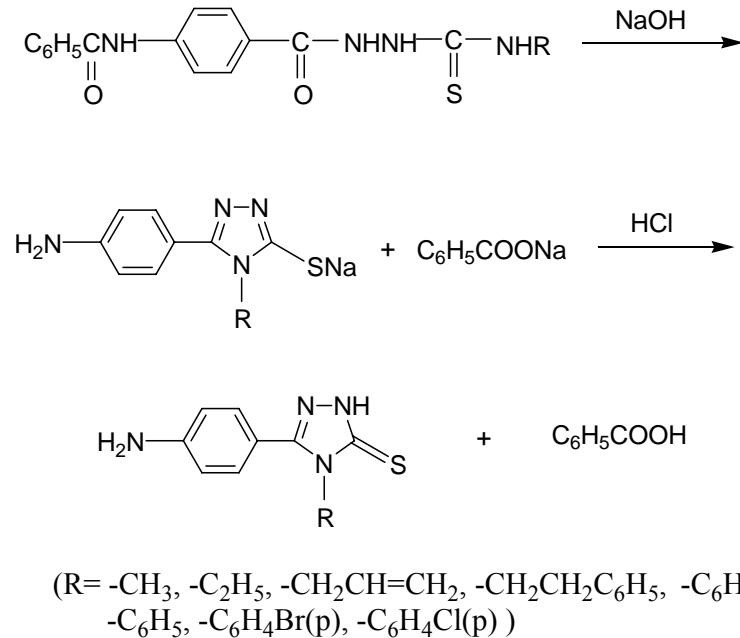
Başlangıç maddesi olarak 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazinokarbonilfenilazo) pirazol kullanılarak yeni azopirazol süstitüe 2,4-dihidro-4-etil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşik sentezlenmiştir. Sonra bu maddenin azo grubu hidrazin hidrat ile redüklenmiştir (Rollas ve Topaloğlu 1986).



Rollas, daha önce hazırlamış olduğu 2,4-dihidro-5-[p-(1-fenil-3,5-dimetil)-4-pirazolilazo]fenil-4-alkil/aril-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin (Rollas 1981), azo grubunu etanolü ortamda hidrazin hidrat ile katalizörsüz redükte ederek primer aromatik amin grubu içeren bileşikleri sentezlemiştir (Rollas 1986).

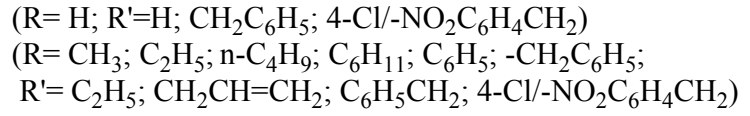
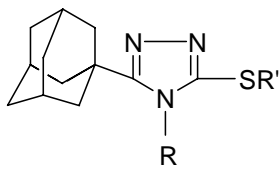


Azo bileşiğinin redüklenmesi ile elde edilen maddelerin daha yüksek verim ve daha az reaksiyon aşaması ile elde edilmesi için çalışmalar yapılmış ve yeni bir yöntemle sentezlenmeleri başarılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen maddeler için yapılan aktivite çalışmalarında ise maddelerin antifungal aktivitesinin olduğu saptanmıştır (Rollas, Kalyoncuoğlu, Sür-Altiner ve Yeğenoğlu 1993).

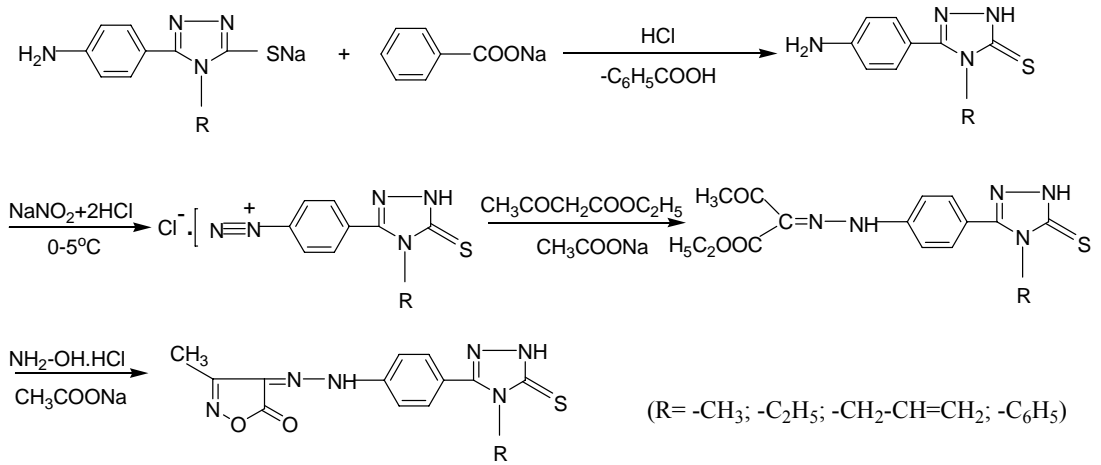


Yukarıda sentez edilen 5-(4-aminofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonlar verimi arttırmak amacıyla asetil grubu taşıyan tiyosemikarbazidler kullanılarak sentezlenmiştir (Ünsalan 2002).

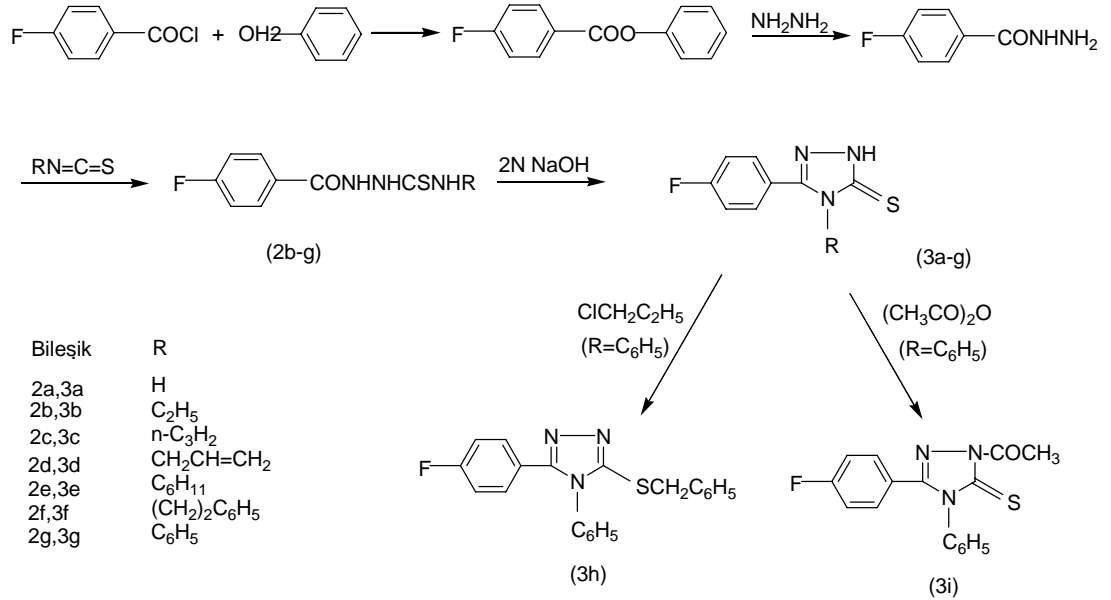
Başka bir çalışmada, sübstitüetiyosemikarbazidlerin sodyum hidroksitle siklizasyonu sonucu 3-(1-adamantil)-4-sübstitüe-5-merkpto-1,2,4-triazoller elde edilmiştir. Bu bileşiklerin sodyum metoksitli ortamda alkil halojenür ile reaksiyona sokulmasıyla da 5-alkilmerkpto türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen tüm bu türevlerin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitelerinin olduğu saptanmıştır (El-Emam ve İbrahim 1991).



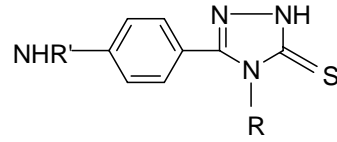
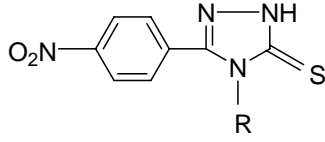
Kömürcü ve arkadaşları, 3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-etil-3H-1,2,4-triazol-3-tyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon bileşiğini sentezlemiş ve bu bileşiğin Ampisilin ve Flukonazol standartları kullanılarak yapılmış olan antimikrobiyal aktivite çalışmasında *Pseudomonas mirabilis* ATCC 14153, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida krusei* KUEN 1001, *Candida tropicalis* KUEN 1021, *Candida pseudotropicalis* KUEN 1012, *Candida utilis* KUEN 1031 ve *Candida albicans* ATCC 10231 suşlarına karşı önemli bir etkiye sahip olduğunu ve 4-arilhidrazono-5-izoksazolon türevlerinin, başlangıç maddelerine göre etkilerinin daha fazla olduğunu saptamışlardır (Kömürcü, Rollas, Yılmaz ve Çevikbaş 1995).



Diğer bir çalışmada, bazı yeni 1-(4-fluorobenzil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler (2a-g), 5-(4-fluorofenil)-4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (3a-g) türevleri, 3-(benziltiy)-5-(4-fluorofenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol (3h) ve 2-asetil-5-(4-fluorofenil)fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (3i) bileşikleri hazırlanmış ve bu bileşiklerin antimikrobiyal, antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu ve 2d, 3d-i ve 3f-i bileşiklerinin de antikonvülsan etkili olduğu saptanmıştır (Gülerman, Rollas, Kiraz, Ekinci ve Vidin 1997).



Rollas ve arkadaşları tarafından, çeşitli 5-(4-nitro/aminofenil)-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal aktivitelere sahip oldukları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, amin türevlerinin nitro türevlerine oranla daha aktif oldukları belirtilmiştir (Rollas, Yılmaz, Erdeniz ve Kiraz 1998).

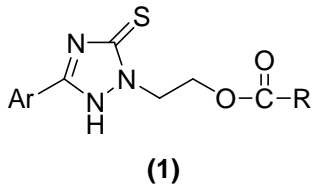


R= -CH₂-CH=CH₂; -CH₂-CH₂-C₆H₅;
-C₆H₅; -H

R' = -H, R= -CH₂-CH=CH₂; -CH₂-CH₂-C₆H₅;
-C₆H₅; -H

R' = -COCH₃, R= -CH₂-CH=CH₂

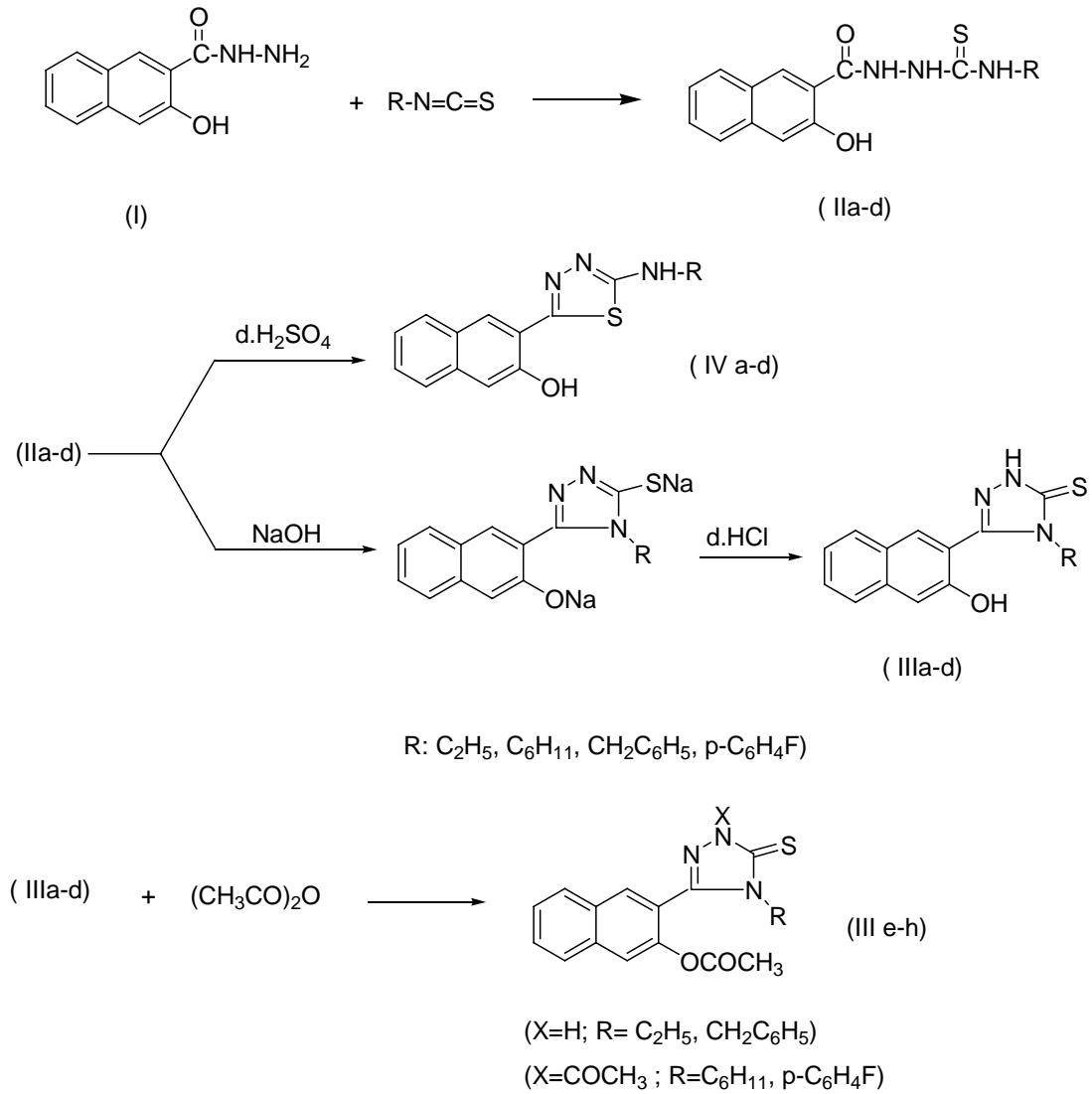
Başka bir çalışmada, 5-aril-1,2,4-triazolin-3-tiyonlardan başlayarak bazı alifatik ve aromatik esterler hazırlanmış ve bileşiklerin antipiretik ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. Özellikle 1f, 1h, 1k bileşiklerinin antiflojistik özellik gösterdikleri bildirilmiştir (Schenone ve ark 1998).



1	R	Ar
a	CH ₃	C ₆ H ₅
b	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅
c		C ₆ H ₅
d	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ (3,4,5)	C ₆ H ₅
e	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl (4)
f	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₄ Cl (4)
g		C ₆ H ₄ Cl (4)
h	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ (3,4,5)	C ₆ H ₄ Cl (4)
i	CH ₃	C ₆ H ₄ OCH ₃ (4)
j	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₄ OCH ₃ (4)
k		C ₆ H ₄ OCH ₃ (4)
l	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ (3,4,5)	C ₆ H ₄ OCH ₃ (4)

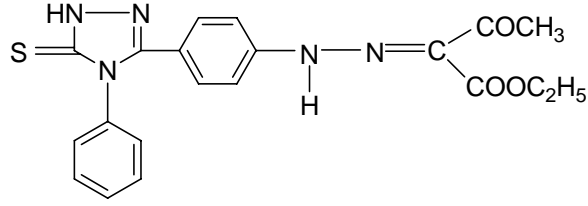
Doğan ve arkadaşları, 3-hidroksi-2-naftoik asit hidrazid bileşiğinden hareketle bazı 1,4-disubstitüe tiyosemikarbazid, 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol tipi bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* 'a karşı antibakteriyel aktiviteleri, *Candida albicans* 'a karşı ise antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Tiyosemikarbazid türevlerinin (IIc hariç)

Staphylococcus aureus'a karşı I'den yaklaşık dört kat daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdikleri gözlenmiştir. IIa,b,d ve IIIh bileşiklerinin *Staphylococcus aureus*'a karşı en aktif bileşikler oldukları ve yeni antibakteriyel ajanların geliştirilmesinde ümit verici bileşikler oldukları belirtilmiştir (Doğan, Rollas ve Erdeniz 1998).

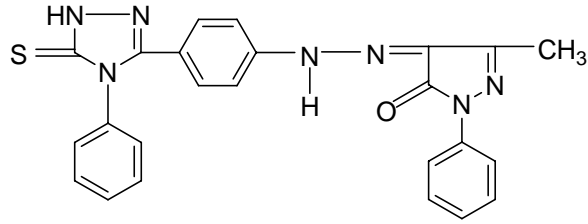


Çeşitli aromatik aminlerin diazonyum tuzlarının, etilasetoasetat ile kenetlenmesi sonucunda etil 2-arilhidrazono-3-oksobutirat yapısında bileşikler sentezlenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda, etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-fenil-3H-1,2,4-

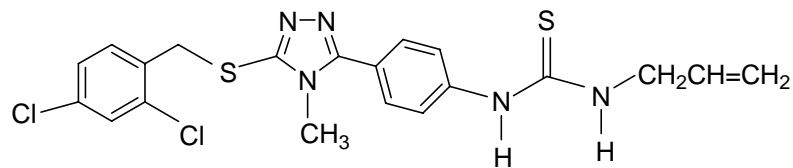
triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobutiratın *Staphylococcus aureus* suşuna karşı aktif olduğu tespit edilmiştir (Küçükgüzel, Rollas, Erdeniz ve Kiraz 1999).



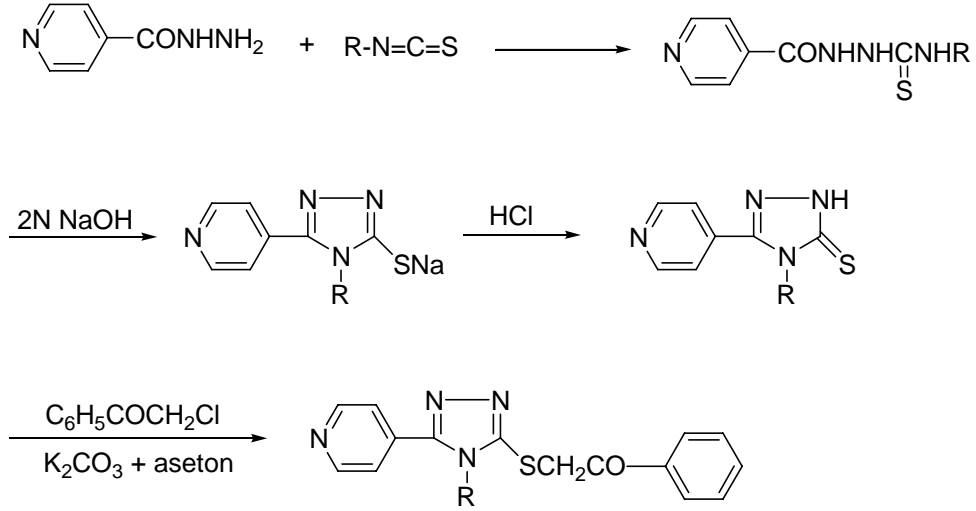
Etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-fenil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobutirat ile fenilhidrazinin reaksiyonundan kazanılan, 1-fenil-3-metil-4-(2,4-dihidro-4-fenil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-2-pirazolin-5-on bileşiği *Staphylococcus aureus* ATCC 29213'e karşı sentezlenen diğer maddelere oranla daha aktif bulunmuştur (Küçükgüzel ve ark 2000).



Bir seri N-alkil/aryl-N'-[4-(4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre ve üç adet S-alkillenmiş yapıdaki N-alkil/aryl-N'-[4-(3-aralkiltiyo-4-alkil/aryl-4H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]tiyoüre bileşikleri sentezlenmiş ve *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ve *Mycobacterium fortuitum ATCC 6841*'e karşı antimikobakteriyel aktiviteleri test edilmiştir. N-Allil-N'-(4-{3-[(2,4-diklorobenzil)-tiyo]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il} fenil)tiyoürenin en güçlü bileşik olduğu saptanmıştır (Küçükgüzel, Küçükgüzel, Rollas ve Kiraz 2001).



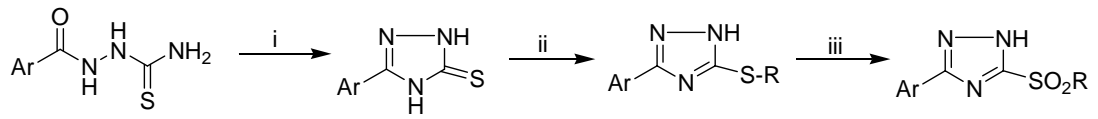
Diğer bir çalışmada, 5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonlar ve 5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-3-(benzoilmetil)tiyo-4H-1,2,4-triazoller sentezlenmiş ve antibakteriyel, antifungal ve antimikobakteriyel aktiviteleri incelenmiştir (Gülerman, Doğan, Rollas, Johansson ve Çelik 2001).



1-(2-Naftiloksiasetil)-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazid, 2-(2-naftiloksümetil)-5-sübstitüe-amino-1,3,4-oksadiazol, 2-(2-naftiloksümetil)-5-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazol ve 5-(2-naftiloksümetil)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri hazırlanmış ve oral olarak aktif, yan etkileri azaltılmış antiinflamatuvar ajanlar olarak incelenmiştir. Bileşiklerin antiinflamatuvar ve ülserojenik aktiviteleri naproksen, indometazin ve fenilbutazon ile kıyaslanmıştır. Yapılan testler sonucunda 2-(2-naftiloksümetil)-5-metilamino-1,3,4-oksadiazol, 5-(2-naftiloksümetil)-4-metil-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 5-(2-naftiloksümetil)-4-etil-1,2,4-triazol-3-tiyon belirgin antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Bileşiklerin yan etkileri gastrik mukoza, karaciğer ve mide üzerinde araştırılmış ve bileşiklerden hiçbirinin referans nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla karşılaştırıldığında, önemli yan etkiler göstermedikleri belirtilmiştir. (Palaska, Şahin, Kelicen, Durlu ve Altınok 2002).

Propiyonik asit hidrazidlerinin aril/alkil isotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan çeşitli tiyosemikarbazidler kazanılmıştır. Tiyosemikarbazidlerin alkali siklizasyonu ile merkaptotriazoller elde edilmiştir. 2-Kloro-*N*-(2-tiyazolil)asetamid ile merkaptotriazollerin reaksiyonu sonucunda ise 4-fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[*N*-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevleri sentezlemiştir ve *Candida albians*, *Candida glabrata*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*'e karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelemiştir. Sonuçlar bazı bileşiğin güçlü antifungal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Turan-Zitouni, Kaplancıklı, Yıldız, Chevallet ve Kaya 2005).

Tozkoparan ve arkadaşları, 5-aril-3-alkiltiyo-1,2,4-triazoller ve ilgili sülfonları minimum ülserojenik riskleri olan yeni güçlü analjezik-antiinflamatuvar bileşikler geliştirmek amacıyla hazırlamışlardır. Hazırlanan bileşiklerin çoğu önemli aktiviteler göstermişlerdir. Alkilsülfon türevlerinin, alkiltiyo türevlerine göre daha güçlü analjezik-antiinflamatuvar ajanlar oldukları bulunmuştur. Özellikle aşağıda belirtilmiş olan iki bileşik analjezik ve antiinflamatuvar aktivite testlerinin her ikisinde de serinin en aktif bileşikleri bulunmuşlardır. Referans madde olan asetil salisilik asitle kıyaslanan bu bileşiklerin, deneyin yapıldığı hayvanların midesinde gastrik lezyonlara sebep olmadıkları gösterilmiştir (Tozkoparan, Küpeli, Yeşilada ve Ertan 2007).

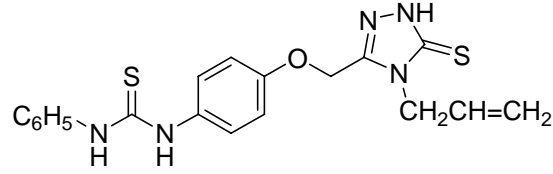


(i) 1-KOH 10%; 2-HCl; (ii) CH₃-/C₂H₅I 1 M NaOH içinde; 64-93 %;
 (iii) KMnO₄ AcOH içinde, 20 °C; 22-94%Ar.

Ar= 2-ClC₆H₄- R= -C₂H₅;
 Ar= 4-ClC₆H₄- R= -C₂H₅

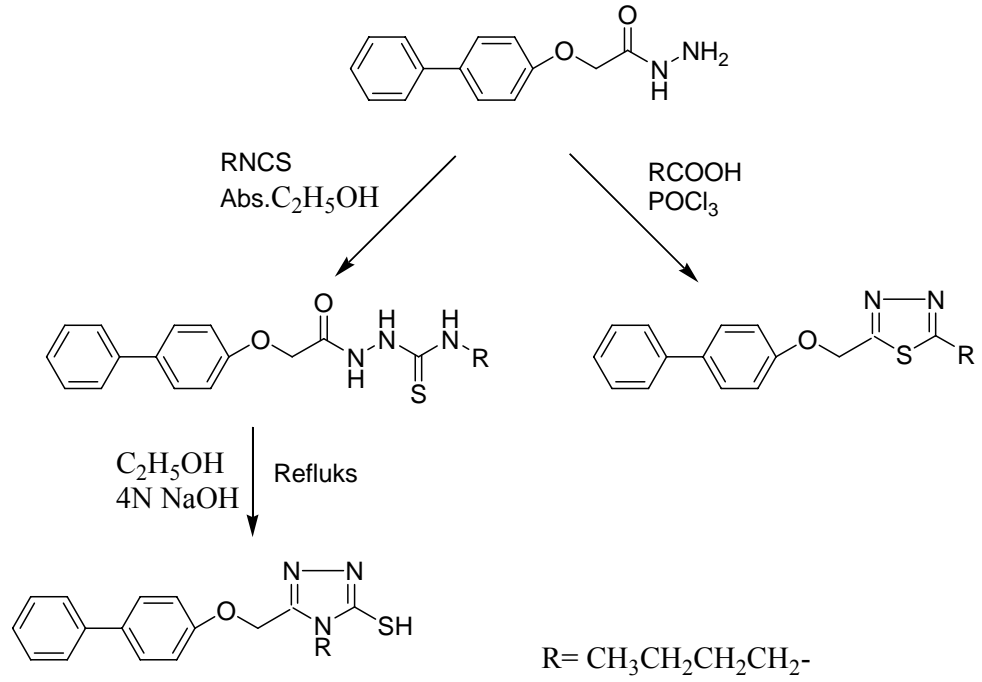
Küçükgül ve arkadaşları, N-alkil/aril-N'-[4-(4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoürel ve N-alkil/aril-N'-[4-(3-aralkiltiyo-4-alkil/aril-4H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]tiyoürel üzerindeki daha önceki çalışmalarının devamı olarak (Küçükgül ve ark 2001), dört yeni 5-[(4-aminofenoksi)metil]-4-alkil/aril-

2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerini ve çeşitli ilgili tiyöurelerini, N-alkil/aryl-N'-{4-[(4-alkil/aryl-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]-fenil}tiyöureleri sentezlemiş ve tüm bileşiklerin antiviral etkinliklerini araştırmışlardır. Aşağıda kimyasal yapısı belirtilen serinin en aktif bileşiği, Coxsackie virus B4'e karşı kısmi aktivite göstermiştir. Ayrıca bu bileşik timidin kinaz pozitif Varicella-zoster virüsüne karşı da aktivite göstermiştir. Aynı bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*'e karşı da % 79 inhibisyon ile en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir (Küçüküzümlü, Tatar, Küçüküzümlü, Rollas ve Clercq 2008) .

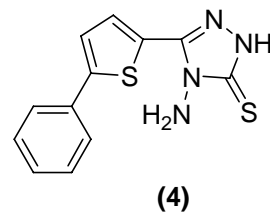
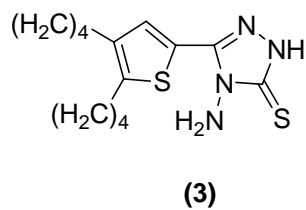
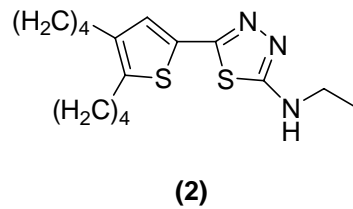
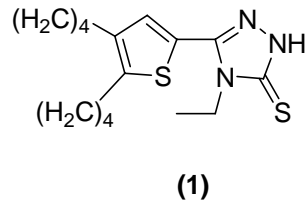


On yeni 5-[2-(süstitüe sülfamoil)-4,5-dimetoksi-benzil]-4-aryl-s-triazol-3-tiyon bileşiği sentezlenmiş ve antifungal, antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Test edilen tüm bileşikler, fungusid bifonazol ile karşılaştırıldığında önemli antifungal etkinlik göstermiştir. Maddelerin aktiviteleri arasındaki değişiklik, farklı süstitüent etkisinden kaynaklanmaktadır. Sentezlenen analoglar arasında en iyi antifungal aktivite N-dimetilsülfamoil grubu taşıyanlarda gözlenmiştir (Ezabadi ve ark 2008).

Analjezik, antiinflamatuvar aktivitesi olan ve düşük ülserojenik etkili yeni bileşikler elde etmek için 1,3,4-oksadiazol/tiyadiazol ve bifenil-4-iloksi asetik asidin 1,2,4-triazol türevleri sentezlenmiş ve tüm bileşiklerin aktiviteleri ölçülmüştür. Bazı bileşikler güçlü analjezik etki göstermiştir. Özellikle aşağıda sentezi verilen triazol bileşiği, referans ilaçtan (%79.54) daha fazla antiinflamatuvar aktivite (%81.81) göstermiştir. Ayrıca bu bileşiğin düşük ülserojenik etkiye ve yağ peroksidlenmesine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Kumar, Javed, Khan ve Amir 2008).



Başka bir çalışmada, 4,5-sübstitüe-1,2,4-triazol-tiyon ve 2,5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve sitotoksisiteyi araştırılmıştır. Yapılan biyolojik çalışma, 4-etil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1), N-etil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2), 4-amino-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (3), 4-amino-5-(5-feniltiyen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (4) bileşiklerinin timositlere karşı yüksek sitotoksisite gösterdiklerini işaret etmiştir (Mavrova, Wesselinova, Tsenov ve Denkova 2009).



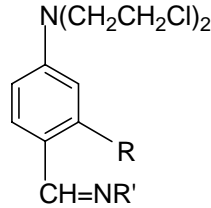
4.2. Schiff Bazları ile İlgili Genel Bilgiler

Schiff bazları endüstride çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ana yapısında azometin (-CH=N-) grubu bulunan bu maddeler, aminlerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Schiff bazları biyokimyasal reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadırlar. Birçok enzim, aminoasitlerde bulunan -NH₂ grubunu kullanmak suretiyle aldehit ve ketonlarla imin bağı oluşturmaktadır.

Schiff bazlarının aktivitelerini ölçmek oldukça zordur; çünkü hidroliz olma hızları çok yüksektir (Abd El Rahman 1976).

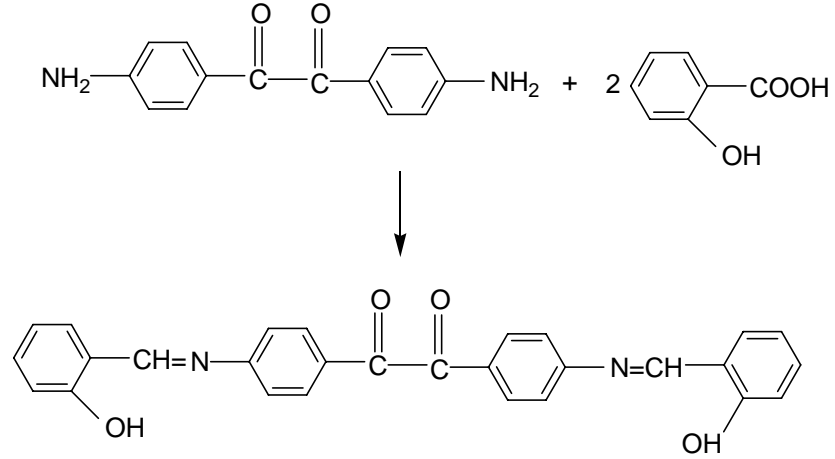
H. Schiff, azometin grubu içeren ilk bileşiği 1864 yılında primer aminler ile karbonil bileşiklerinin kondenzasyonu sonucunda sentezlemiştir (Layer 1963).

Çeşitli aromatik aminler veya sikloalkilkaminler ile 4-[bis(2-kloroetil)amino]-2-sübstitüe benzaldehitlerin, etanollü ortamda, geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla Schiff bazları elde edilmiştir (Popp ve Krisch 1960).

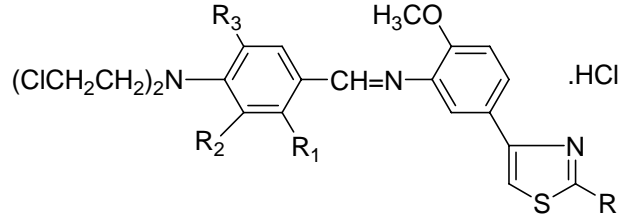


R=CH₃, H R'= siklopropilamin, sikloheksilamin, sikloheptilamin, siklooktilamin, miristilamin, palmitilamin, p-aminofenol, p-kloroanilin

Salisilaldehit ile 4,4'-diaminobenzilin 120-125°C'deki yağ banyosunda ısıtılması sonucunda aşağıdaki Schiff bazı elde etmiştir (Tulus 1966).

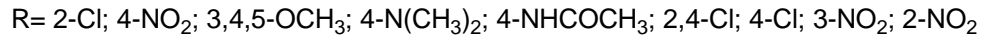
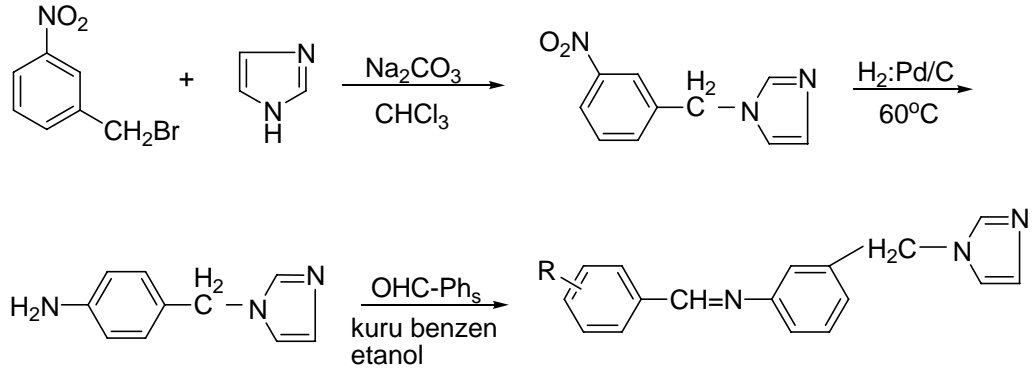


Etanollü ortamda 2-fenil-4-[(3-amino-4-metoksi)fenil]tiyazol hidroklorürün 4-[N,N-bis(2-kloroetil)amino]süstitüe benzaldehyitlerle ısıtılması sonucunda elde edilen Schiff bazlarında antitümör etki tespit edilmiştir (Modi, Sabnis ve Deliwala 1971).

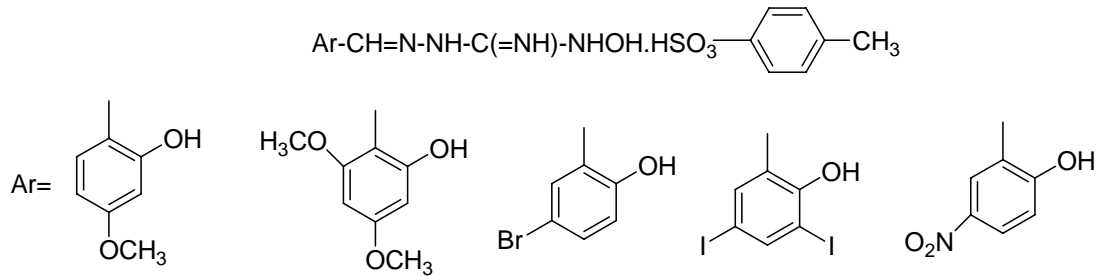


R=fenil
R₂= H, OMe, OEt
R₁= H, Me, F, OMe
R₃= H, OMe

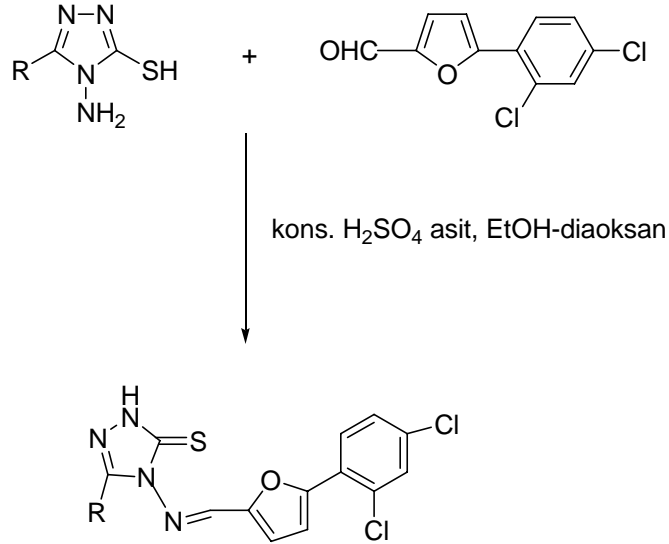
3-(1H-imidazol-1-il-metil)benzenamin ile çeşitli benzaldehyitlerin saf etanoldeki çözeltilerinin benzen ve iki damla glasiyel asetik asit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile Schiff bazları elde edilmiş ve yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 3-nitro ve 4-kloro benzaldehyit türevlerinin antifungal aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur (Porretta ve ark 1988).



Eşit mollerde aldehit ve 1-amino-3-hidroksiguanidin tosilatın geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile antitümör aktivite göstereceği düşünülen N-hidroksi-N'-aminoguanidin Schiff bazları kazanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin beş tanesi fenil halkası üstünde ortohidroksi grubuna sahiptir. Ortohidroksi grubunun bileşiğin stabilitesini artırarak antitümör aktiviteyi kuvvetlendirdiği düşünülmüştür. Aktivite çalışmaları sonucunda 2-hidroksi-5-nitro süstitüentlerini içeren bileşiğin diğer nitro grubu içerenlere göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir. 2-hidroksi-5-nitro süstitüsyonları içeren bileşiğin, 2-hidroksi grubu içermeyen bileşiğe göre on kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Hazırlanan moleküler modeller ile ortohidroksi bileşiklerindeki hidrojen bağının çeşitli konformasyonlara sebep olduğu bunun da verimi arttırdığı belirtilmiştir (Koneru, Eric ve Avramis 1993).

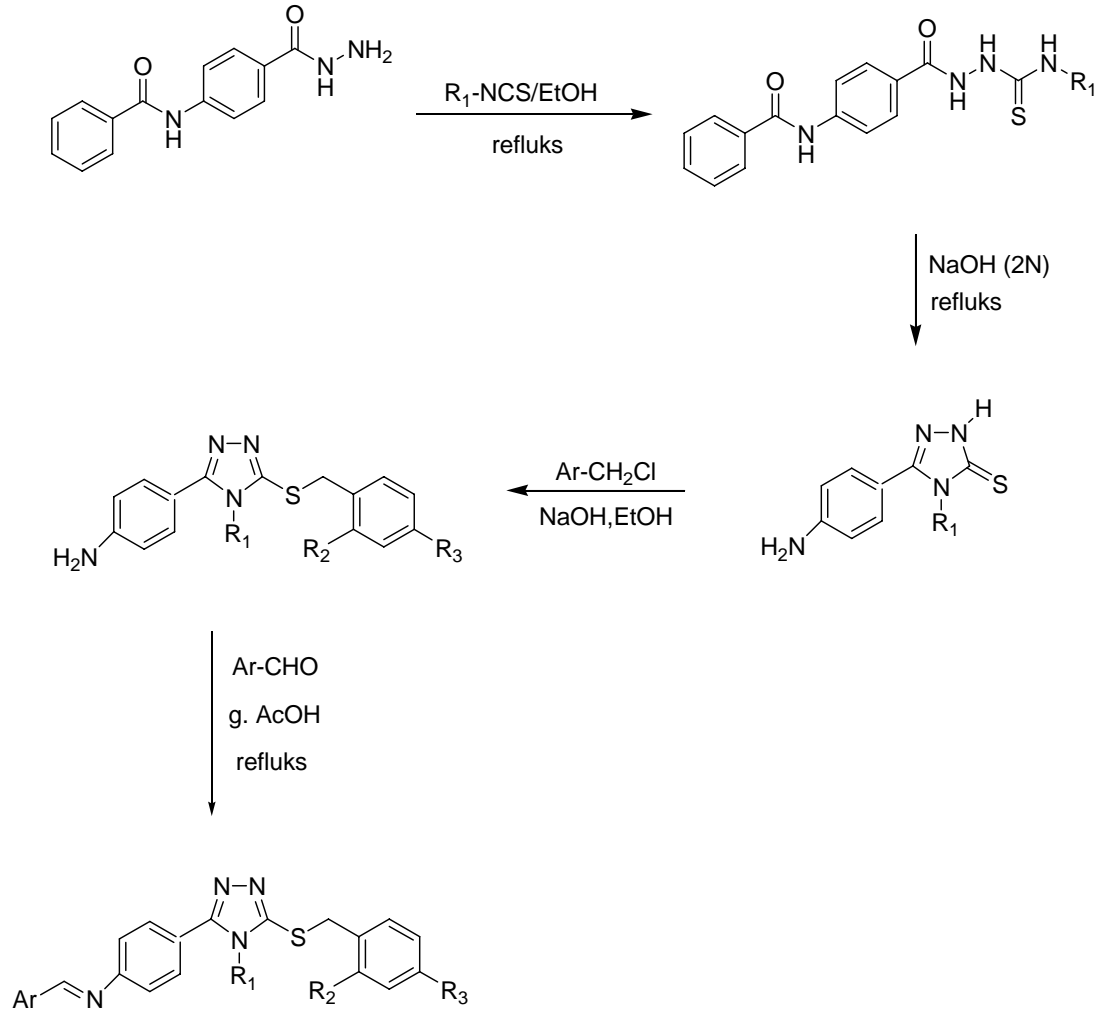


3-Sübstitüe-4-[5-(2,4-diklorofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkpto-1,2,4-triazol yapısındaki Schiff bazları sentezlemiştir. Ardından formaldehit ve primer/sekonder amin ile aminometilasyon işlemi gerçekleştirilmiş ve Mannich bazları kazanılmıştır (Holla, Rao, Shridhara ve Akberali 2000).

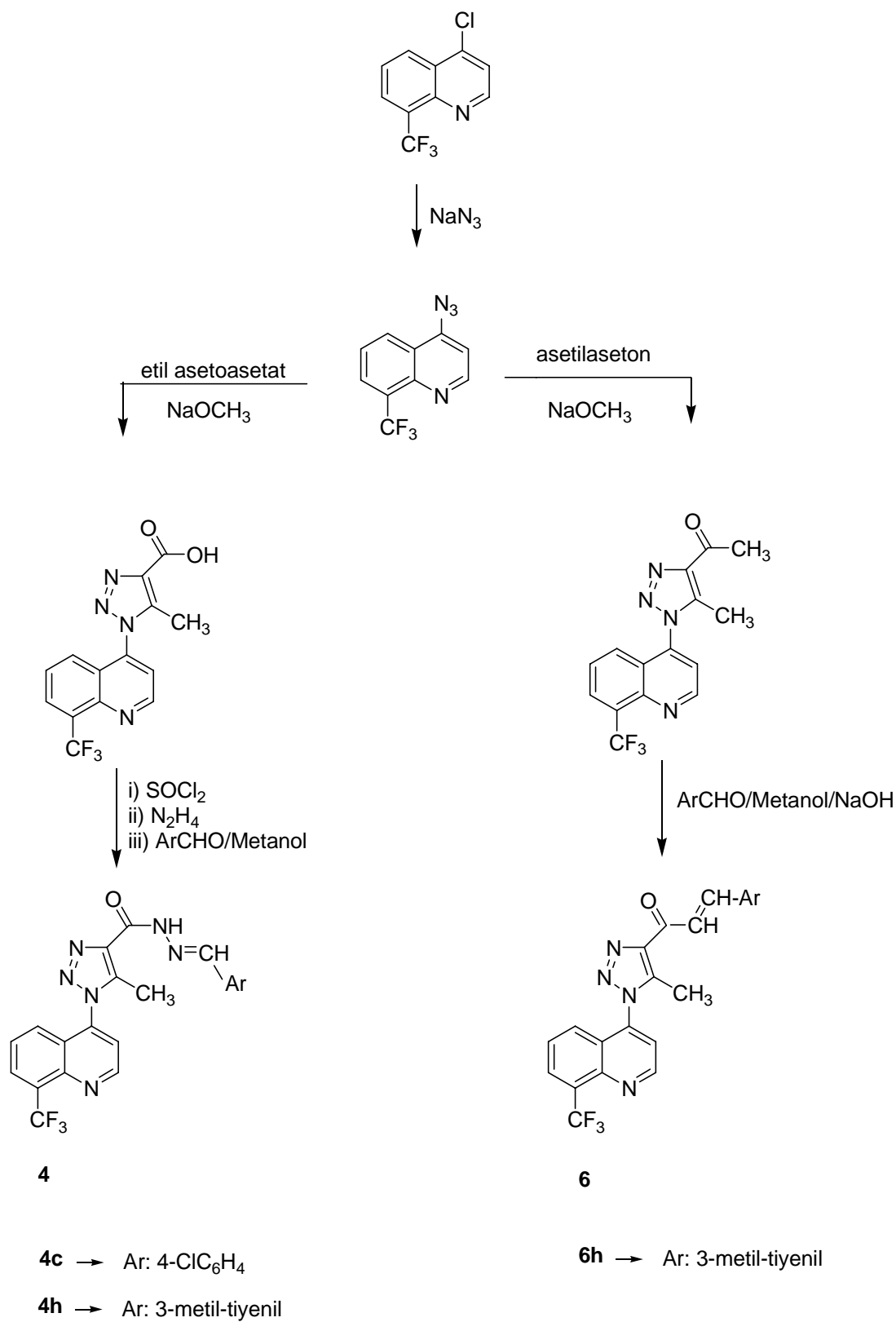


R= H; CH₃; C₂H₅; C₃H₇; Ph; 4-klorofenoksimetil; 2-klorofenoksimetil;
4-kloro-3-metil-fenoksimetil; 2,4-diklorofenoksimetil;
3,4-dimetil-fenoksimetil

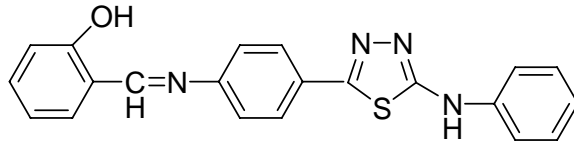
Başka bir çalışmada, bir seri 3-sübstitüe-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkpto-1,2,4-triazoller sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin çeşitli sekonder aminler ve formaldehit ile aminometilasyonu yeni Mannich bazlarını vermiştir. Sentezlenen bileşiklerin yedi kanser türüne (akciğer, kolon, melanom, renal, yumurtalık, CNS ve kan kanseri) karşı aktiviteleri araştırılmıştır. Bazı bileşiklerin düşük düzeyde antikanser aktivitelerinin olduğu saptanmıştır (Holla, Veerendra, Shivananda ve Poojary 2003).



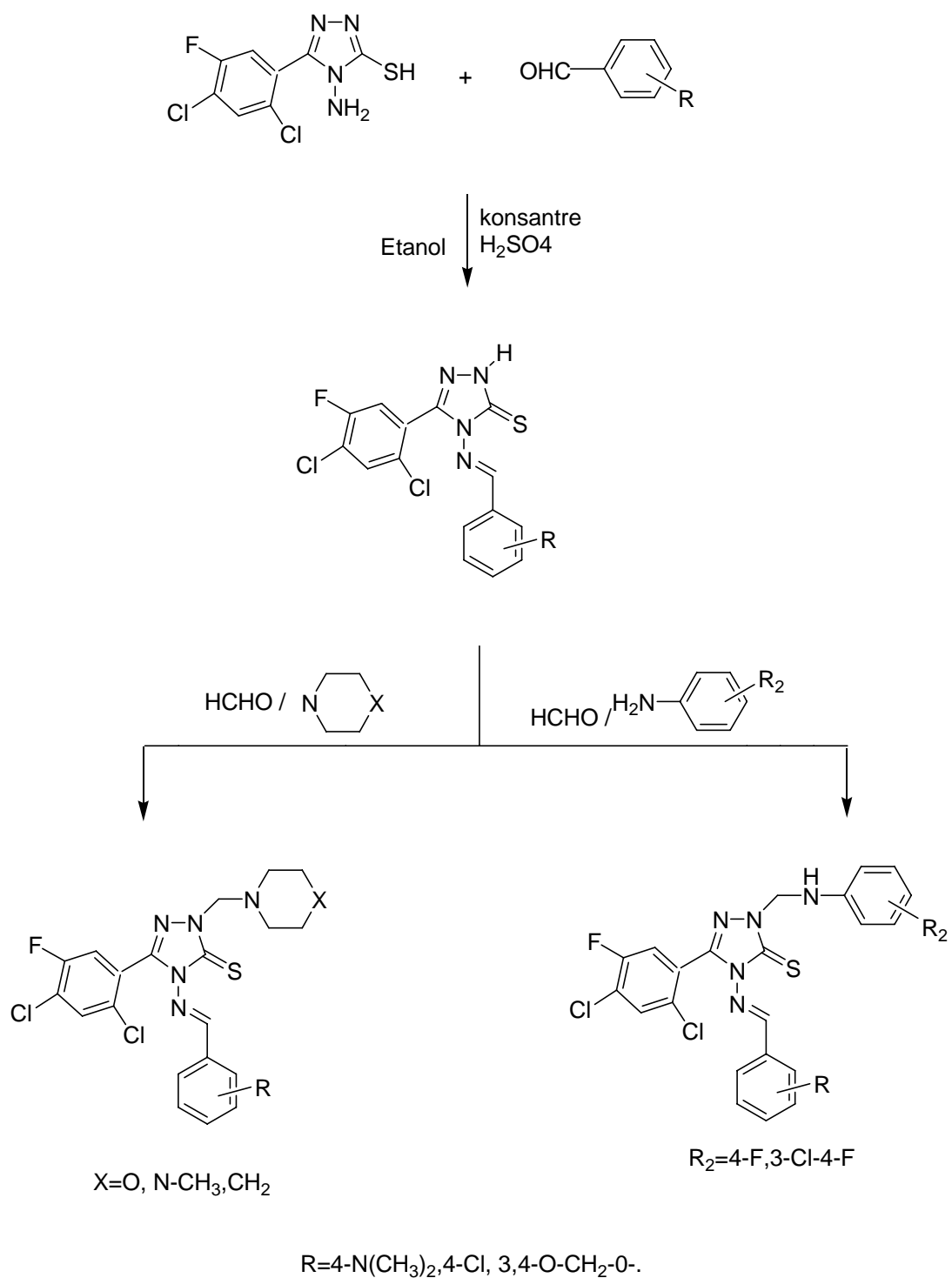
İki çeşit süstitüe 1,2,3-triazol bileşikleri **4** ve **6**, 4-azido-8-(triflorometil)kinolinin biri etil asetoasetat, diğeri asetilaseton ile 1,3-dipolar halka-katım reaksiyonu sonucunda, aşağıda detayları sentez şemasıyla anlatıldığı gibi sentezlenmiştir. Hazırlanmış olan bu yeni 1,2,3-triazol türevleri antimikrobiyal aktivite bakımından test edilmiştir. Test edilen tüm bileşiklerin iyi antimikrobiyal ve antibakteriyel inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle **4c** ve **4h** bileşikleri, tüm bakteri türlerine karşı, neredeyse kullanılan standarda eşit düzeyde, maksimum antibakteriyel aktivite göstermiştir. Ayrıca **4h** ve **6h** bileşikleri de antifungal aktivite bakımından neredeyse standarda eşit düzeyde etkinlik göstermiştir (Holla ve ark 2005).



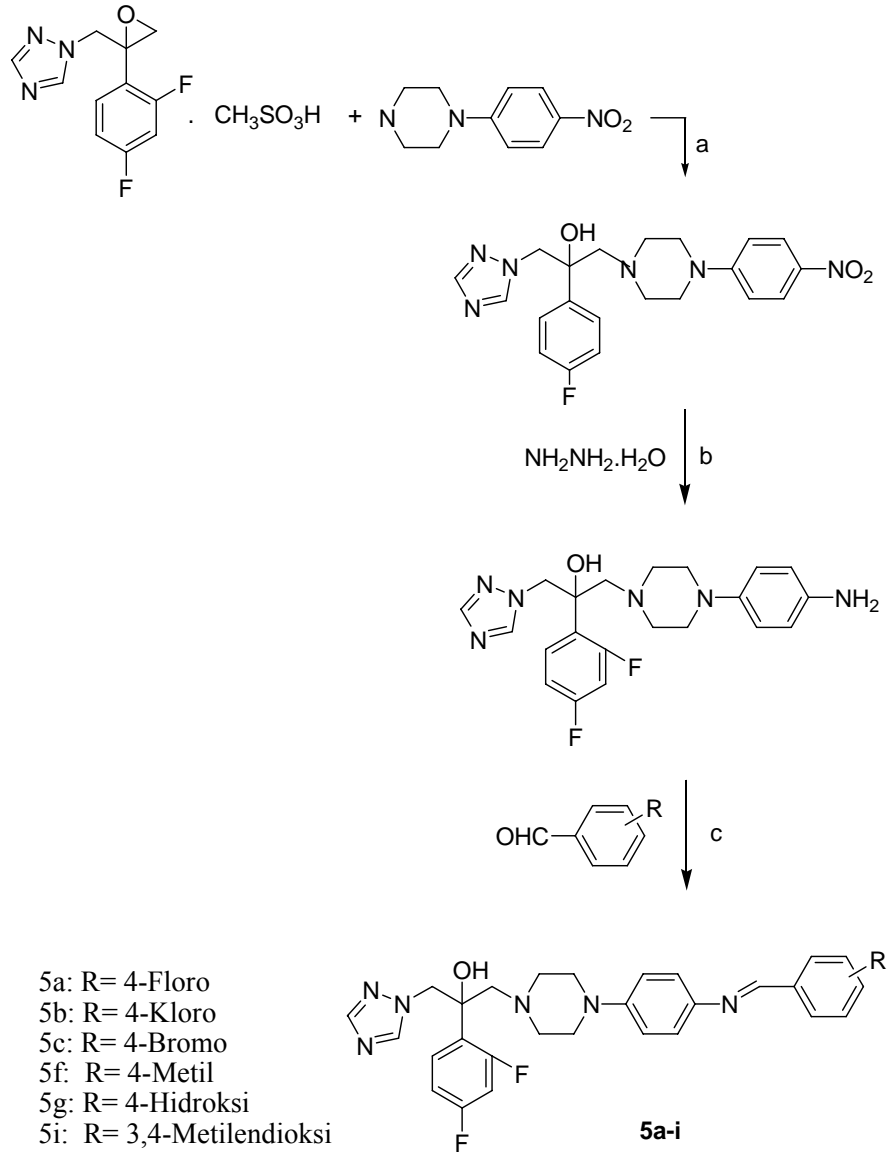
Aromatik primer amin içeren 1,3,4-tiyadiazollerin; 3-hidroksibenzaldehit, salisilaldehit, 5-nitrofurfuraldehit veya 3-nitrobenzaldehit ile kondenzasyonu sonucunda yeni Schiff bazları kazanılmıştır. Elde edilen bu bileşiklerin BACTEC 460 radyometrik sistem kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*'e karşı antitüberküloz aktiviteleri izlenmiştir. Test edilen bileşikler arasından, aşağıda belirtilen 2-fenilamino-5-[4-(2-hidroksibenzilidenamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol en yüksek inhibitör aktiviteyi göstermiştir (%51). Sentezlenen Schiff bazlarının aktiviteleri başlangıçtaki 2-(aril/alkil)amino-5-(4-aminofenil)-1,3,4-tiyadiazoller ile kıyaslanmıştır. Bazı Schiff bazlarının başlangıçtaki aminlere oranla daha yüksek inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir (Solak ve Rollas 2006).



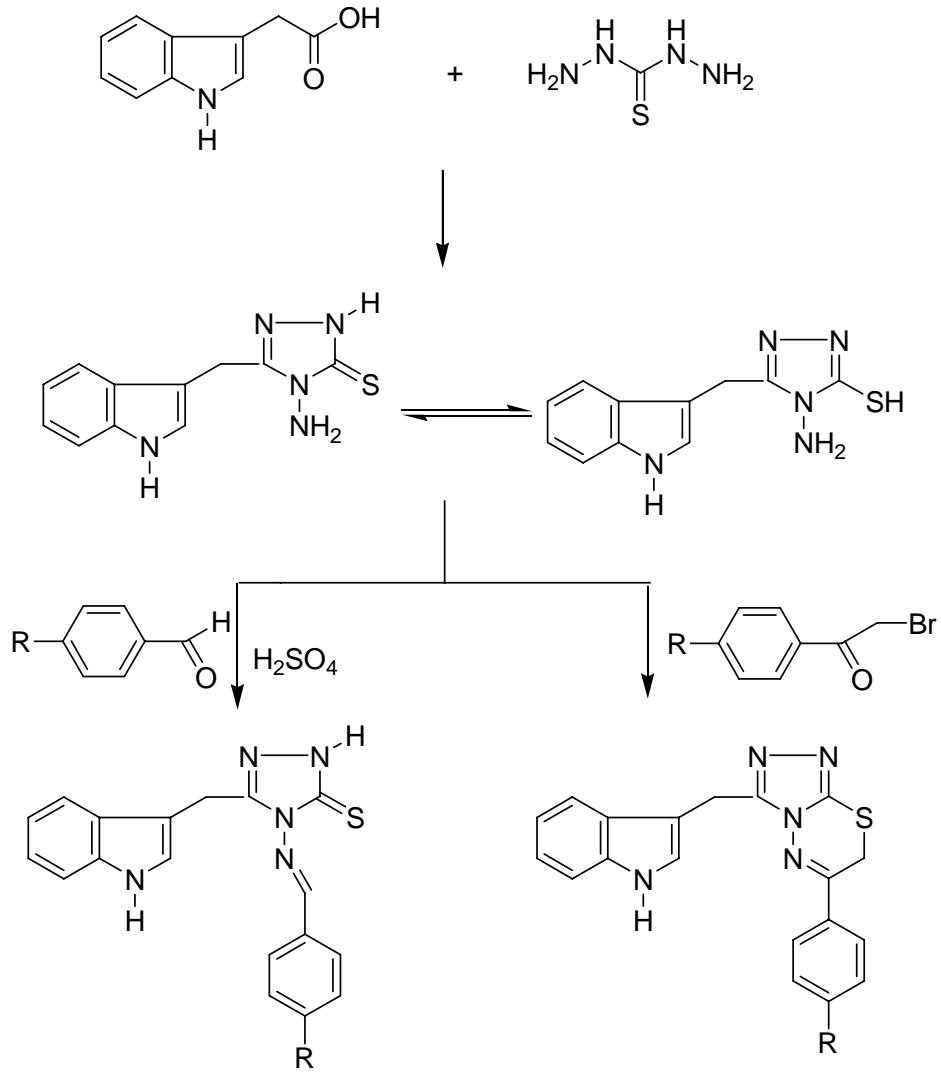
Başka bir çalışmada, triazol halkası taşıyan Schiff bazları, ardından yapılan sekonder/süstitüe primer aminler ve formaldehit ile aminometilasyon işlemi sonucunda ise ilgili 2,4-dikloro-5-fluorofenil yapısını içeren Mannich bazları sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve 5-(2,4-dikloro-5-fluorofenil)-4-[(4-metoksifenil)metiliden]amino}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin umut verici antibakteriyel etkiye sahip olduğu ve iyi antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır (Karthikeyan ve ark 2006).



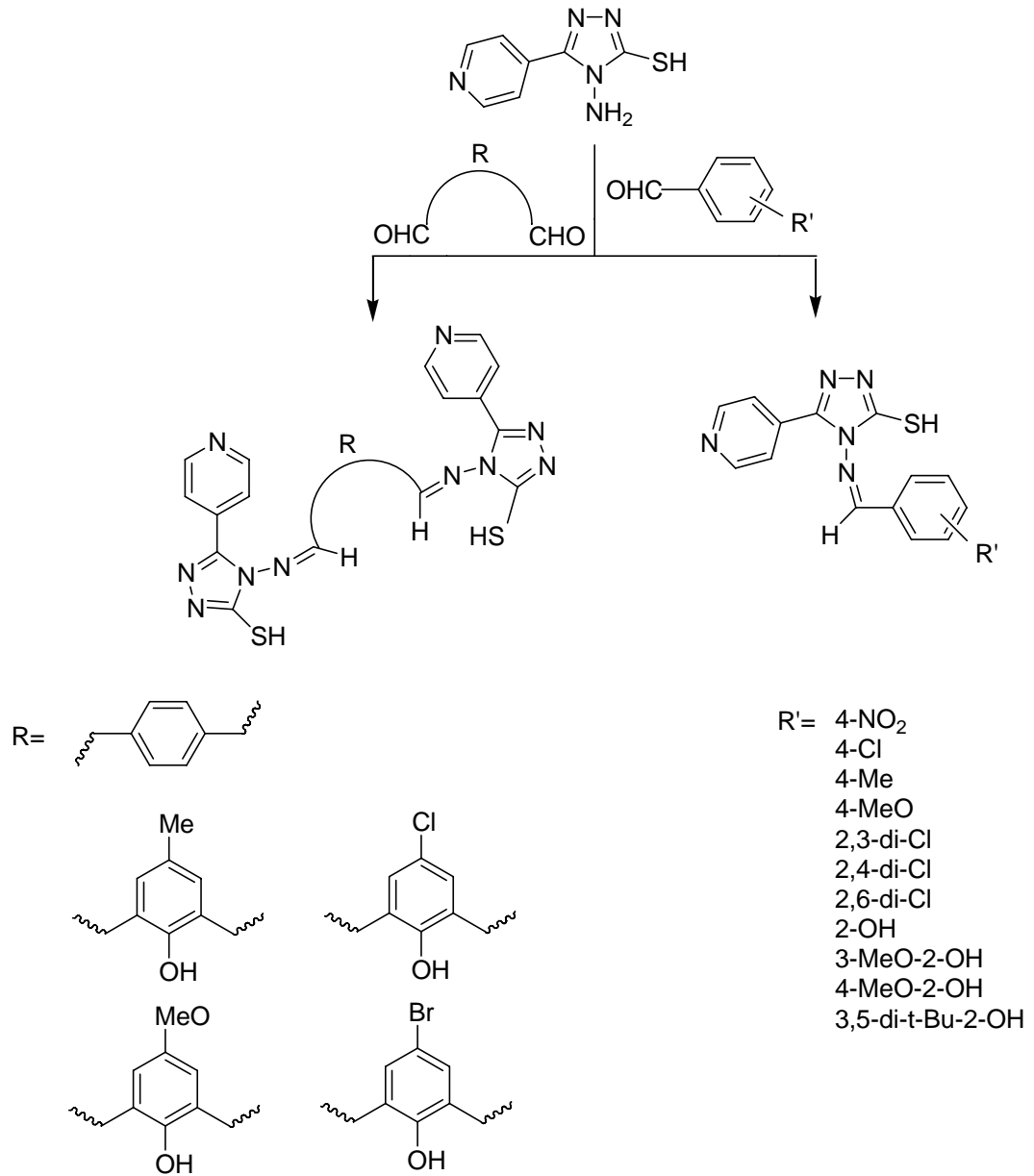
Yapı-aktivite ilişkisine ve azol antifungal ajanların antimikotik etki mekanizmasına dayanılarak 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-[(4-süstitüefenil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol serisi bileşikler tasarlanmış ve sentezlenmişlerdir. *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, flukonazole dirençli *Candida krusei*, *Candida glabrata*'ya karşı yapılan antifungal test sonuçları, bileşiklerin *C.tropicalis* dışındaki mantarlara karşı etkili olduklarını göstermiştir. **5b** bileşiği *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei*'e karşı flukonazolden daha yüksek aktivite göstermiştir. Ayrıca aşağıdaki 5a, 5c, 5f, 5g ve 5i bileşikleri de *C. parapsilosis*'e karşı flukonazolden daha yüksek aktivite göstermişlerdir (Sun ve ark 2007).



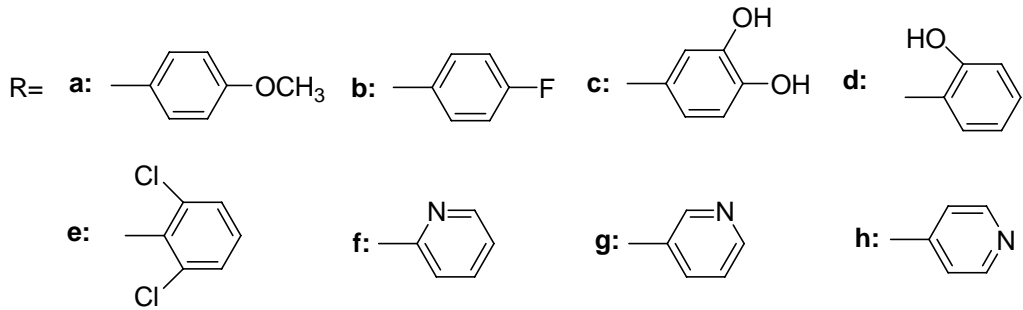
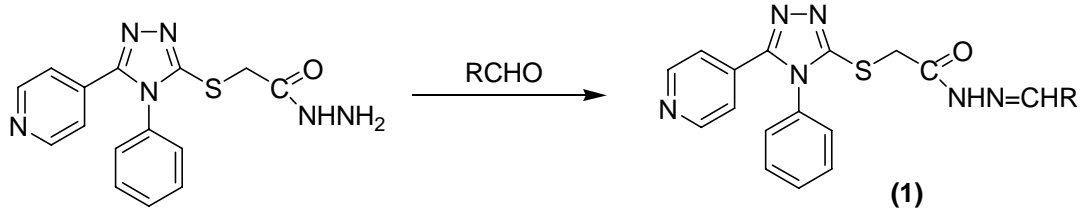
Antimikrobiyal ajan olacakları düşünülen yeni 1,2,4-triazol türevleri sentezlenmiştir. 1*H*-İndol-3-asetik asitin tiyokarbhidrazid ile reaksiyonundan 4-amino-3-merkapt-5-[(1*H*-indol-3-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol kazanılmıştır. Triazolün arilaldehitler ile etanol içindeki reaksiyonundan da 4-arilidenamino-3-merkapt-5-[(1*H*-indol-3-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol bileşikleri sentezlenmiştir. Araştırmacılar ayrıca 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin türevlerini de sentezlemişlerdir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır, triazolotiyadiazin türevlerinin daha aktif oldukları bulunmuştur (Kaplancıklı, Turan-Zitouni, Özdemir ve Revial 2008).



Çeşitli aldehit ve/veya dialdehitlerin 4-amino-3-(4-piridin)-5-merkaptotriazol ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda, yeni Schiff bazı hidrazonları sentezlenmiştir. Hazırlanmış olan bileşiklerin antibakteriyel (*Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*) ve antifungal (*Candida albicans*) aktivitelerine bakılmıştır. Bileşiklerden 4-Cl, 4-Me, 4-MeO, 2,4-di-Cl ve 2-OH süstitüe fenil grubu taşıyanların standartla kıyaslandığında *S.aureus*'a karşı iyi inhibisyon gösterdikleri tespit edilmiştir (Khanmohammadi, Absoni, Hosseinzadeh ve Erfantalab 2008).



İsonikotinic asit hidrazidinin fenil isotiyosiyanat ile reaksiyonunda başlayarak çeşitli sentez basamakları sonucunda N'-arilmetilen-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid kazanılmış ve aşağıda gösterilen reaksiyonla da Schiff bazı türevleri sentezlenmiştir. Bileşikler antimikrobiyal aktiviteleri bakımından incelenmiştir. Bileşik **a**, **b**, **d** ve **f** *Staphylococcus aureus*'a karşı ampisilinden daha fazla aktivite gösterirken; *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia pseudotuberculosis* suşlarına da karşı iyi aktivite göstermişlerdir. Yapısında piridinil halkası taşıyan **f**, **g**, **h** bileşiklerinin, heterosiklik halkadaki azot atomunun pozisyonundan dolayı farklı antimikrobiyal aktiviteler gösterdikleri belirtilmiştir (Bayrak, Demirbaş, Karaoğlu ve Demirbaş 2009).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Benzokain (Merck), benzoil klorür (Merck), eter (Merck), hidrazin hidrat (Fluka), fenilisotiyosiyanat (Sigma), glasiyel asetik asit (Merck), sodyum hidroksit (Merck), hidroklorik asit (Merck), etanol (Merck), metanol (Merck), benzaldehit (Merck), 2-hidroksibenzaldehit (Merck), 4-klorobenzaldehit (Merck), 2,4-diklorobenzaldehit (Merck), 4-nitrobenzaldehyt (Merck), 4-dimetilaminobenzaldehit (Merck), 4-metoksikarbonilbenzaldehyt (Merck), 4-benziloksibenzaldehit (Merck), 3,4-dimetoksibenzaldehit (Merck), silikajel plaklar (Merck Kieselgel 60 F-0.25 mm).

5.1.2. Kullanılan cihazlar

- *Erime Noktası Tayin Cihazı:*

Kleinfeld SMP-II basic model

- *Elementel Analiz Cihazı:*

Elementar Analysensysteme GmbH varioMICRO CHNS

- *Ultraviyole Spektrofotometre:*

Schimadzu UV 2100 S

- *İnfrared Spektrofotometre:*

Schimadzu FTIR 8400 S

- *Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometre:*

Bruker Avance DPX-400

- *Kütle Spektrometre:*

Agilent 1100 MSD

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. Etil p-(benzoilamino)benzoat (1)

0.05 mol (8.25 gr) Benzokain, 60 ml eterde çözülür. Üzerine damla damla 0.05 mol (6 ml) benzoil klorür ilave edilir. Oluşan beyaz çökelti su ile yıkanarak süzülür. Elde edilen madde etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (Kalyoncuoğlu, Rollas, Sür-Altınır, Yeğenoğlu ve Anđ 1992).

5.2.2. p-(Benzoilamino)benzoilhidrazin (2)

0.03 mol (8 gr) Etil p-(benzoilamino)benzoat (1) bileşiğine, 24 ml hidrazin hidrat ilave edilir. Geri çeviren soğutucu altında 130 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta yarım saat ısıtılır. Oluşan çökelti süzülür. Elde edilen madde etanolla yıkanarak saflaştırılır (Kalyoncuoğlu ve ark 1992).

5.2.3. 1-[p-(Benzoilamino)benzoil]-4-feniltiyosemikarbazid (3)

0.01 mol (2.55 gr) p-(Benzoilamino)benzoilhidrazin (2) bileşiği, 120 ml alkol ile muamele edilerek su banyosunda bir süre ısıtılır. Üzerine 0.01 mol fenil isotiyosiyanat bileşiği eklenerek geri çeviren soğutucu altında 1.5-2 saat ısıtılır. Oluşan beyaz renkli çökelti soğuk alkol ile birkaç kez yıkanarak süzülür, kurutulur. Elde edilen madde etanolden billurlandırılarak (yıkanarak) 1-[p-(benzoilamino)benzoil]-4-feniltiyosemikarbazid saf halde kazanılır (Kalyoncuoğlu ve ark 1992).

5.2.4. 4-Fenil-5-(p-aminofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (4)

0.005 mol (1.95 gr) 1-[p-(Benzoilamino)benzoil]-4-feniltiyosemikarbazid (3) bileşiğine, 15 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilir. Geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda 4 saat ısıtılır. Karışım soğumaya bırakıldığında katılaştır. 4-Fenil-5-(p-aminofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun sodyum tuzundan ibaret olan bu ürün, sodyum tuzundan kurtarılmak üzere suda çözülüp

hidroklorik asitle asitlendirilir. Oluşan çökelti süzülür. Birkaç kez distile su ile yıkanır, kurutulur. Elde edilen madde etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (Rollas ve ark 1993).

5.2.5. Schiff bazı (5a-i)

0.001 mol 5-(p-Aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (4) bileşiğine az miktarda metanol ve 3 damla glasiyel asetik asit eklenir, ardından 0.001 mol aldehit bir miktar metanolde çözülerek ilave edilir. Geri çeviren soğutucu altında 45 dakika ısıtılır. Çöken katı metanol (5a ve 5c için etanol) ile yıkanarak saflaştırılır (Oral 2001).

5.3. Kromatografik Çalışmalar

Sentezlenen bileşiklerin saflığını kontrol etmek için İnce Tabaka Kromatografisi kullanılmıştır. Kalınlığı 0.25 mm olan silikajel F₂₅₄ (20x20 cm) plaklardan yararlanılmıştır. Mobil faz olarak aşağıda belirtilen çözücü sistemleri kullanılmıştır.

5a-g için kullanılan mobil faz: Petrol eteri: aseton (60: 40)

5i için kullanılan mobil faz: Benzen: aseton (70: 30)

Sentezlenen maddelerin asetondaki çözeltileri plağa tatbik edildikten sonra tanka yerleştirilir. Maddelerin yerleri dalga boyu 254 nm olan UV lamba altında belirlenerek DAC belirteci (200 mg 4-dimetilaminosinnamaldehitin 50 ml 1M HCl ve 50 ml etanoldeki çözeltisi) püskürtülür.

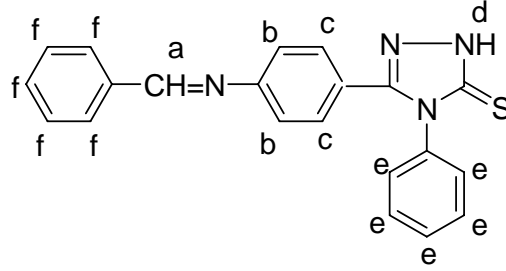
5.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella*

pneumoniae ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Proteus mirabilis* ATCC 14153'e ve *Candida albicans* ATCC 10231'a karşı araştırılmış ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI 2000, 2006). Çalışmada kullanılan bakterilerin inokulumu Mueller-Hinton broth (Difco, Detroit, USA) besiyerindeki 4-6 saatlik kültürlerinden 5×10^5 KOB/ml (koloni oluşturan birim); *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24 saatlik kültüründen $0.5-2.5 \times 10^3$ KOB/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Ekim yapılmış mikropalaklar bakteriler için 35 °C'de 18-24 saat, *Candida albicans* ATCC 10231 için ise 35 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir. Gözle görünür üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. 5-[4-(Benzilidenamino)fenil]-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5a]



268.3 mg (0.001 mol) **4** ile 106.1 mg (0.001 mol) benzaldehitin 5.2.5' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 41.15. Beyaz-sarı renkli toz madde, e.n. 285.0-285.7 °C. Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₁H₁₆N₄S

Hesaplanan : C 70.76 ; H 4.52 ; N 15.72 ; S 9.00

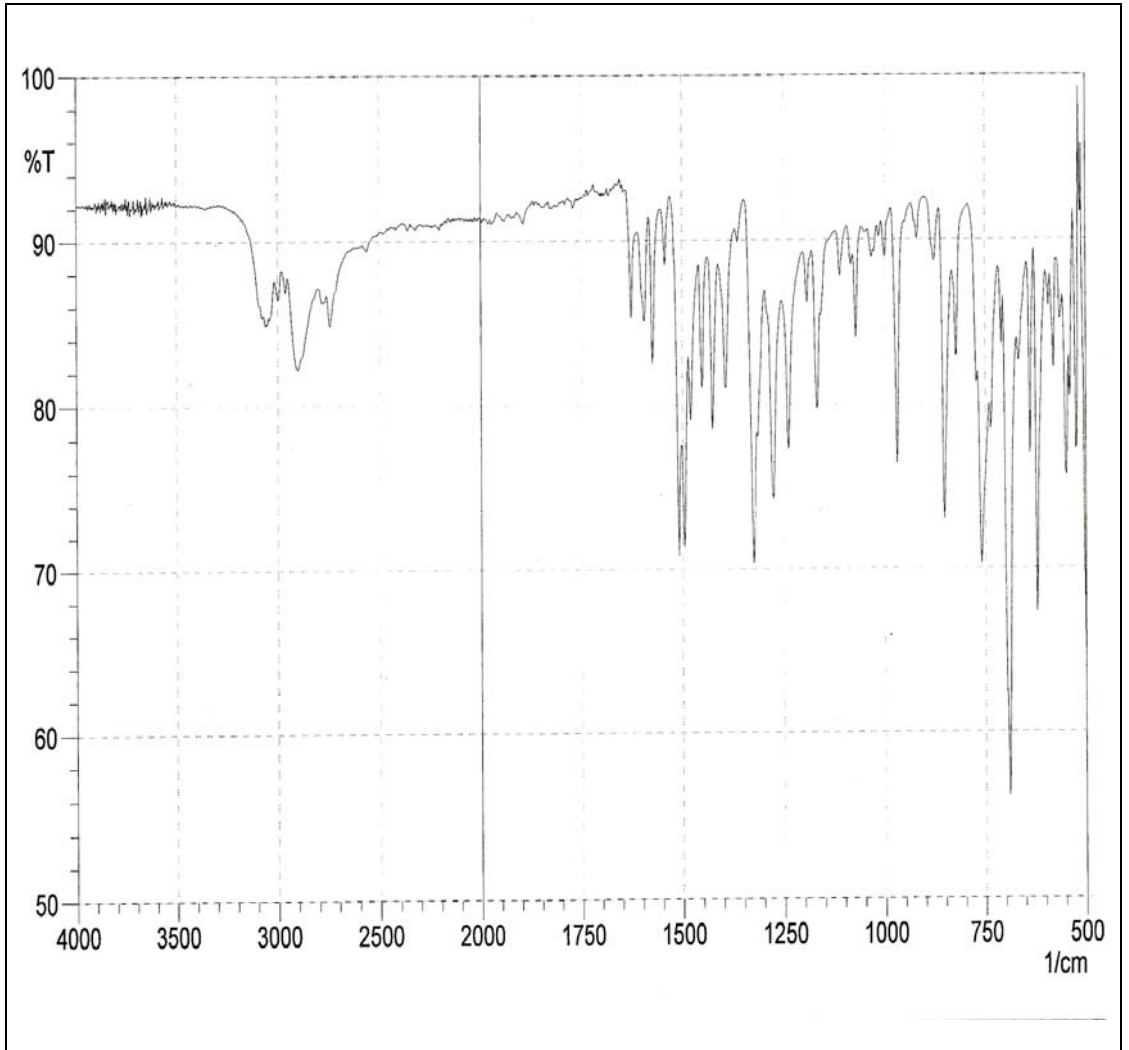
Bulunan : C 69.49 ; H 4.61 ; N 15.53 ; S 8.88

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ) : 271 (18606), 206 (24523)

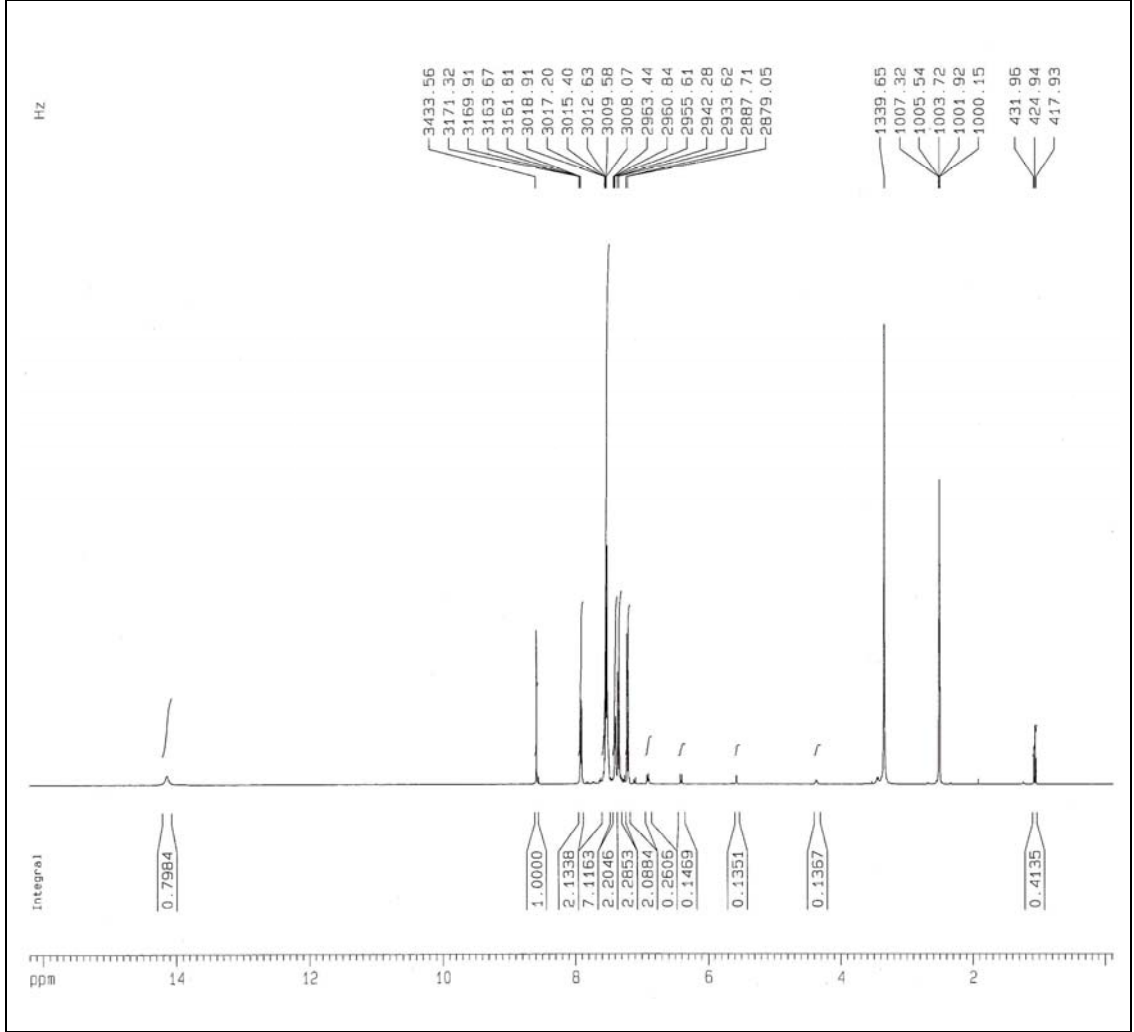
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}): 3057, 2997, 2960, 2901 (triazol N-H, aromatik =C-H); 1626 (imin C=N gerilme bandı); 1595, 1573, 1543, 1508, 1494, 1475, 1452, 1425 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1325, 1274, 1238 (C-N gerilme bandı); 1168 (C=S gerilme bandı); 852 (1,4-disübstitüe benzen); 759, 690 (monosübstitüe benzen).



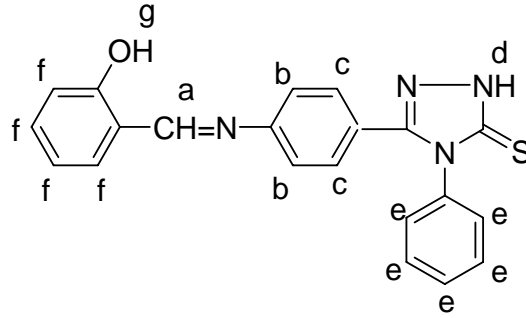
Şekil 1: Bileşik 5a'nın IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.21 (d, 2H, **b**, J= 8.66); 7.34 (d, 2H, **c**, J= 8.66); 7.36-7.95 (m, 10H, **e, f**); 8.58 (s, 1H, **a**); 14.14 (s, 1H, **d**).



Şekil 2: Bileşik 5a'nın ¹H-NMR spektrumu

6.2. 5-{4-[(2-Hidroksibenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5b]



268.3 mg (0.001 mol) **4** ile 122.1 mg (0.001 mol) 2-hidroksibenzaldehytin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Metanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 80.55. Sarı-turuncu renkli toz madde, e.n. 301.0-302.0 °C. Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₁H₁₆N₄OS

Hesaplanan : C 67.72 ; H 4.33 ; N 15.04 ; S 8.61

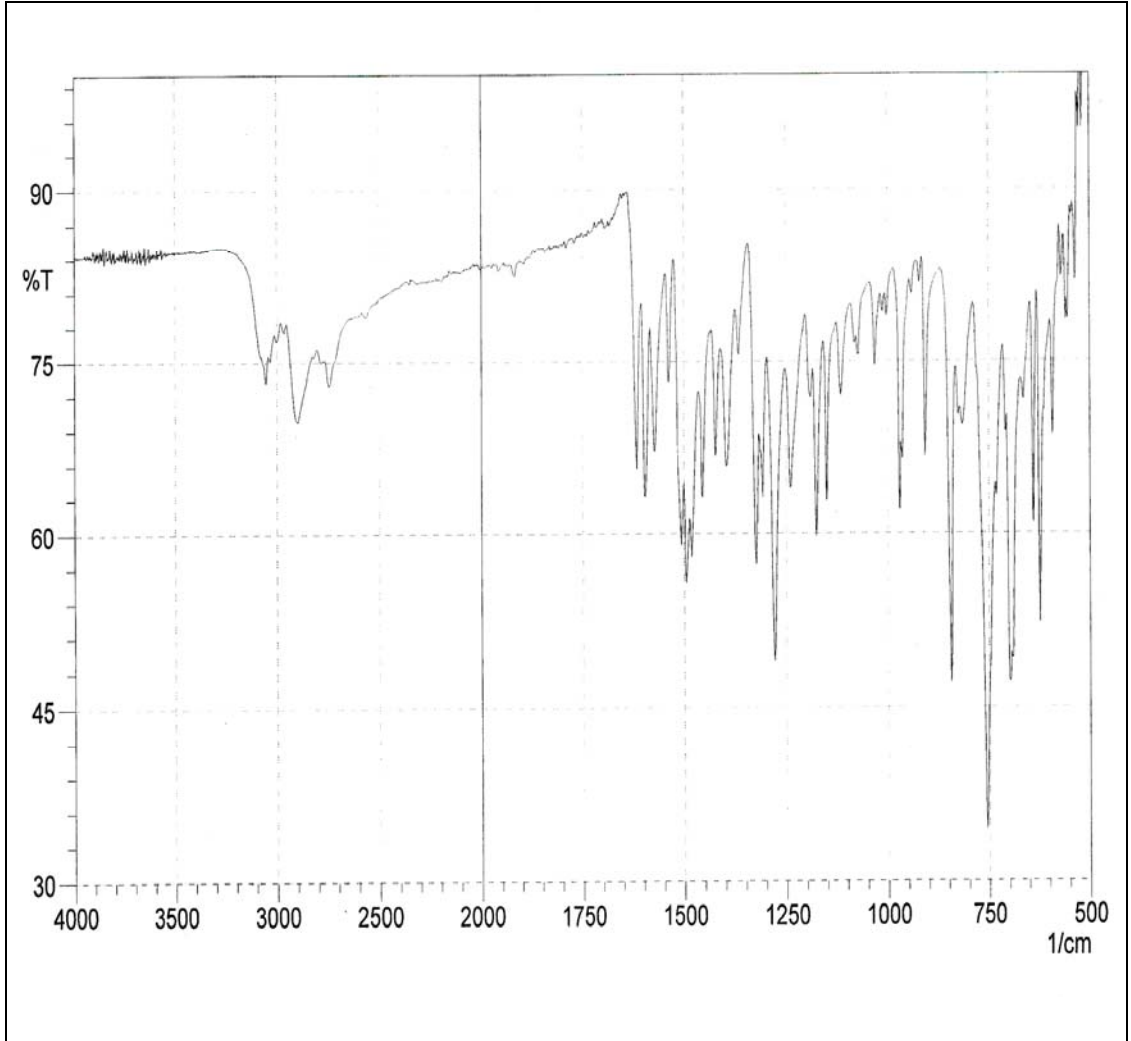
Bulunan : C 67.14 ; H 4.36 ; N 15.17 ; S 8.60

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ) : 275 (21639), 206 (33482)

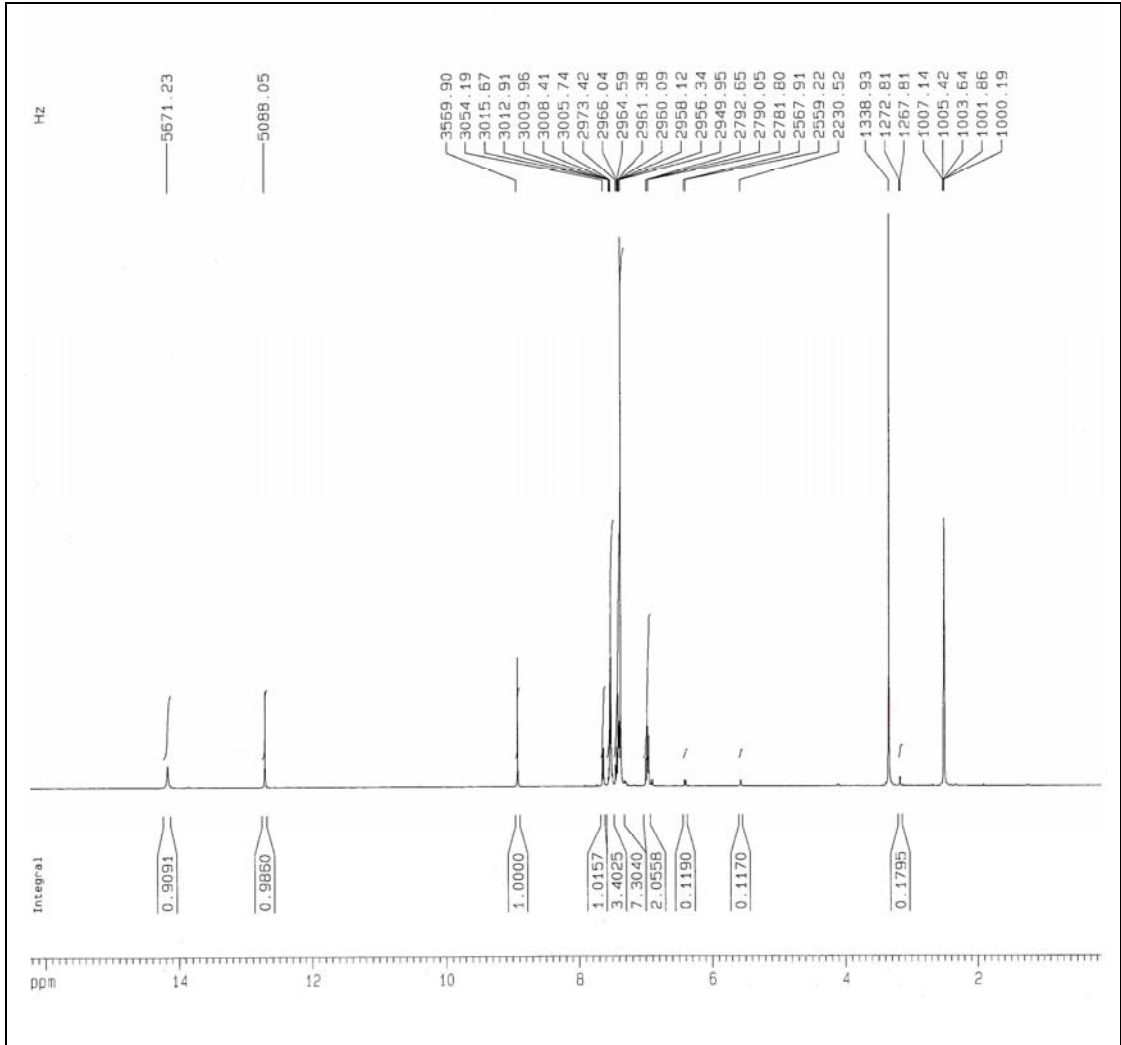
(100 ml'inde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) : 3053, 3032, 3001, 2899 (triazol N-H ve aromatik =C-H gerilme bandı); 1616 (imin C=N gerilme bandı); 1595, 1572, 1537, 1506, 1494, 1454, 1423 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1323, 1307, 1278, 1240 (C-N gerilme bandı); 1176 (C=S gerilme bandı); 844 (1,4-disübstitüe benzen); 756, 698 (monosübstitüe benzen).



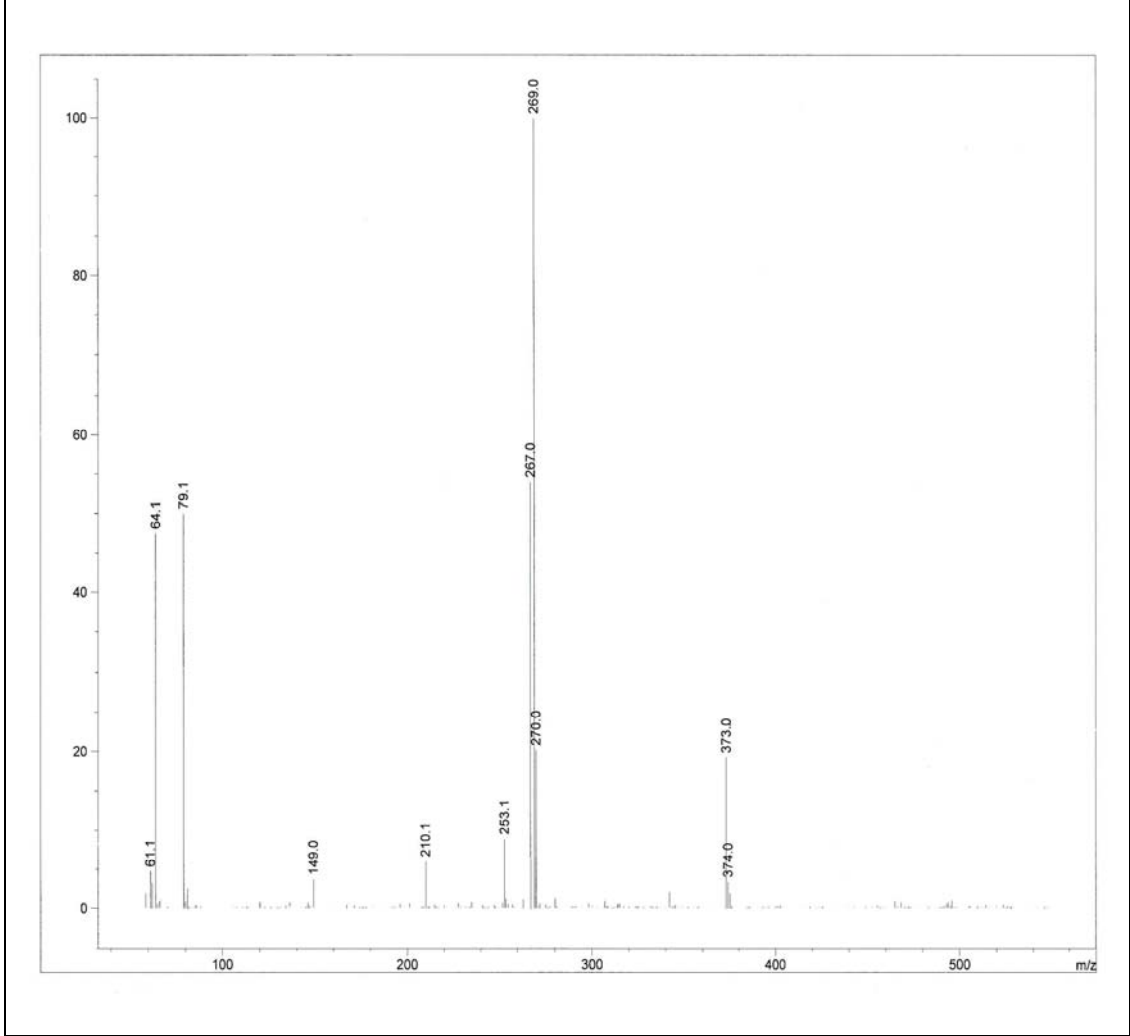
Şekil 3: Bileşik 5b'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.93-7.68 (m, 13H, *b, c, e, f*); 8.92 (s, 1H, *a*); 12.72 (s, 1H, *g*); 14.17 (s, 1H, *d*).



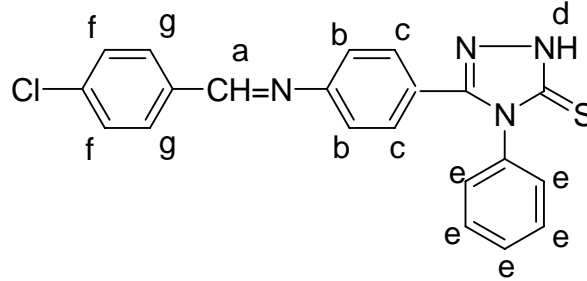
Şekil 4: Bileşik 5b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Kütle Spektrumu (CI, m/z) : 373 (M⁺+1); 269 (%100); 253; 210; 149; 79; 64.



Şekil 5: Bileşik 5b'nin kütle spektrumu

6.3. 5-{4-[(4-Klorobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5c]



268.3 mg (0.001 mol) **4** ile 140.5 mg (0.001 mol) 4-klorobenzaldehitin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 20.47. Açık sarı renkli toz madde, e.n. 275-277 °C. Metanol ve asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₁ H₁₅ Cl N₄ S

Hesaplanan : C 64.53 ; H 3.87 ; N 14.33 ; S 8.20

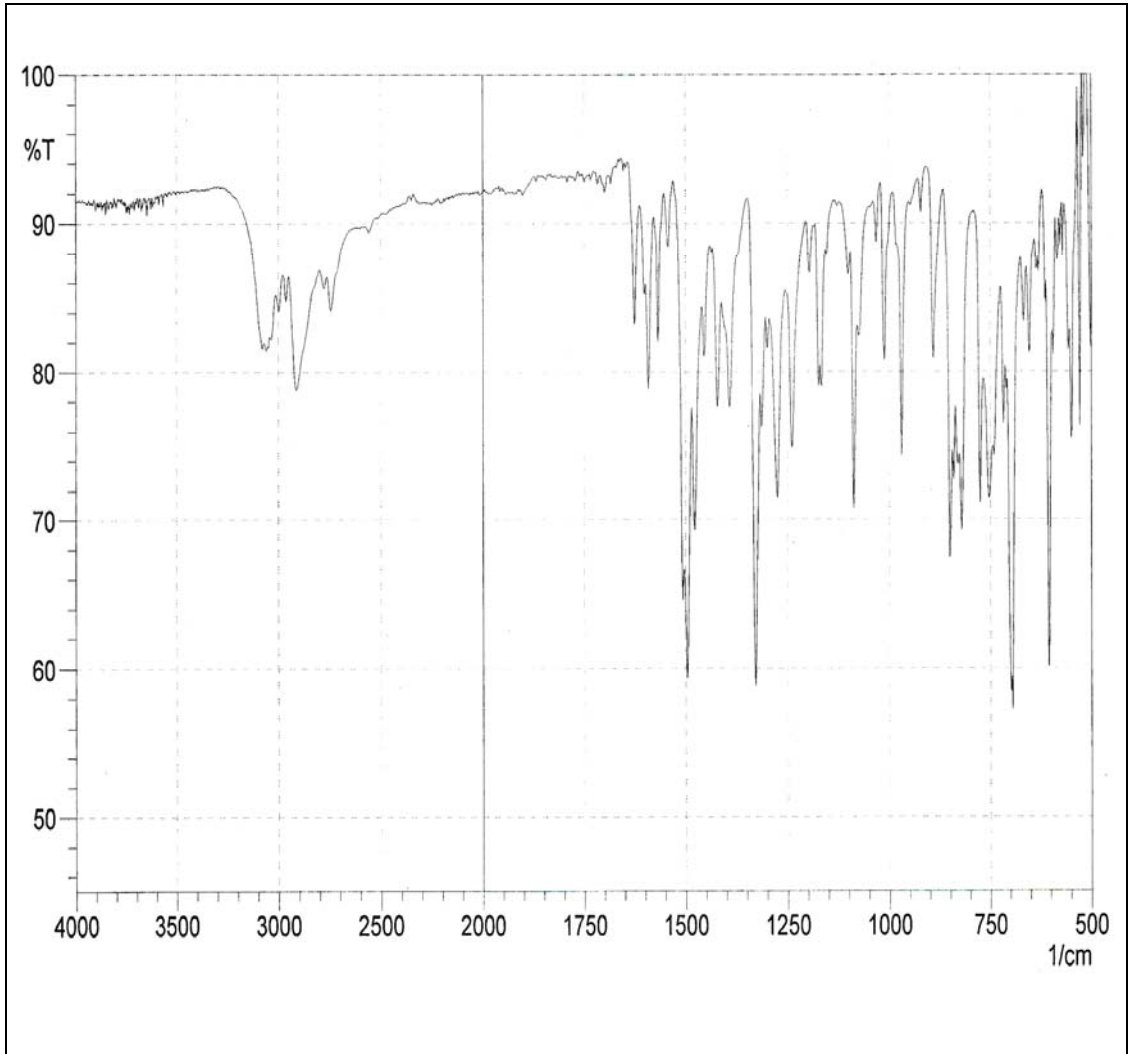
Bulunan : C 64.99 ; H 4.07 ; N 14.60 ; S 9.45

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu λ_{maks.} (nm), (ε) : 275 (25095), 206 (30763)

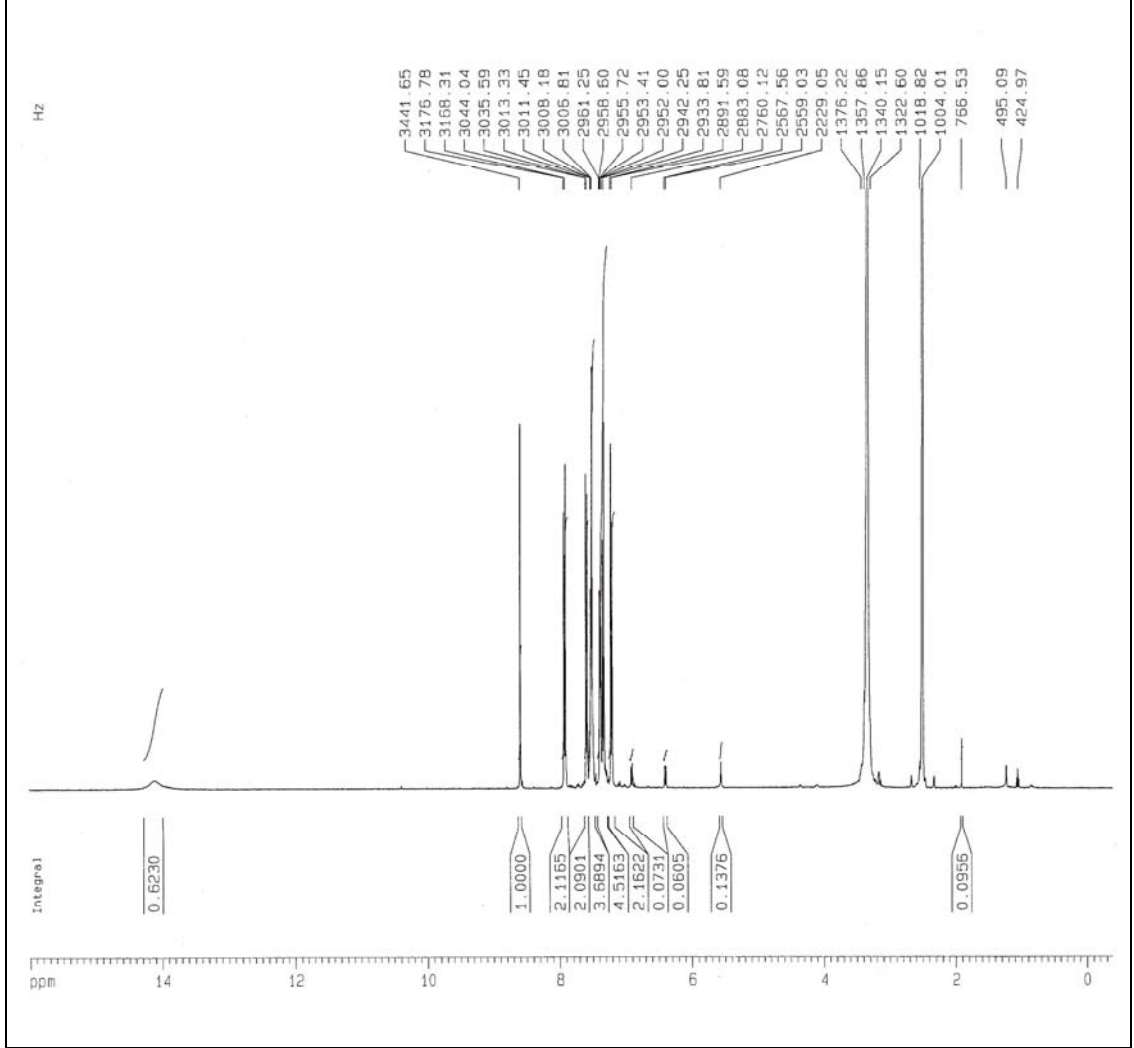
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) : 3078, 3034, 2997, 2912 (triazol N-H ve aromatik =C-H gerilme bandı); 1626 (imin C=N gerilme bandı); 1591, 1568, 1506, 1496, 1477, 1421 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1329, 1274, 1240 (C-N gerilme bandı); 1174 (C=S gerilme bandı); 850 (1,4-disübstitüe benzen); 752, 694 (monosübstitüe benzen).



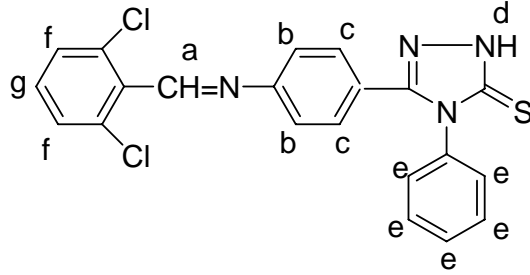
Şekil 6: Bileşik 5c'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.21 (d, 2H, *b*, $J = 8.51$); 7.34 (d, 2H, *c*, $J = 8.44$); 7.36-7.57 (m, 5H, *e*); 7.59 (d, 2H, *f*, $J = 8.45$); 7.93 (d, 2H, *g*, $J = 8.47$); 8.60 (s, 1H, *a*); 14.14 (s, 1H, *d*).



Şekil 7: Bileşik 5c'nin ¹H-NMR spektrumu

6.4. 5-{4-[(2,6-Diklorobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5d]



268.3 mg (0.001 mol) 4 ile 175.0 mg (0.001 mol) 2,6-diklorobenzaldehitin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Metanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 77.28. Beyaz renkli toz madde, e.n. 259.0-260.5 °C (dekompoze). Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₁ H₁₄ Cl₂ N₄ S

Hesaplanan : C 59.30 ; H 3.32 ; N 13.17 ; S 7.54

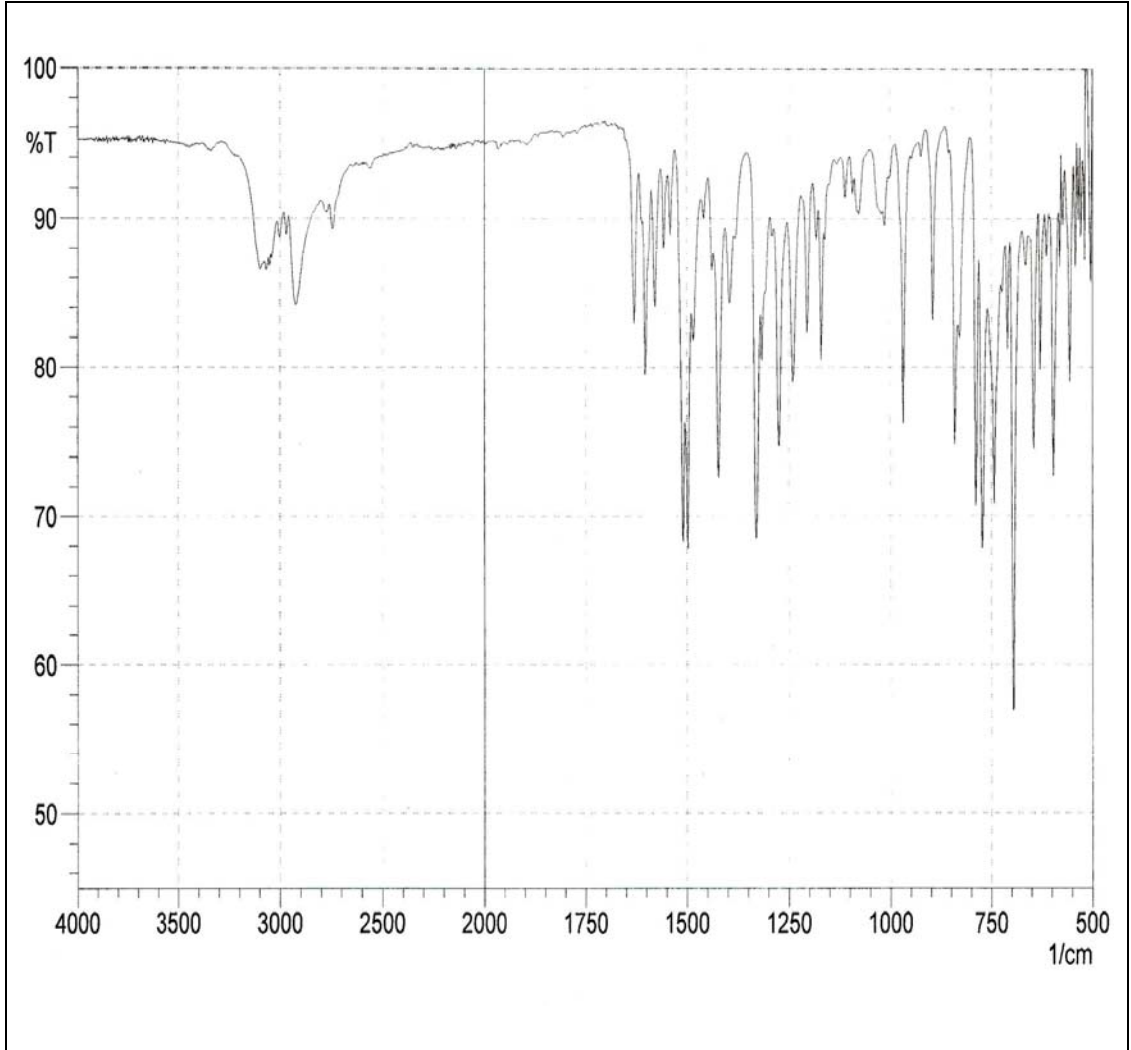
Bulunan : C 58.71 ; H 3.61 ; N 13.39 ; S 7.66

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 264 (22882), 206 (39385)

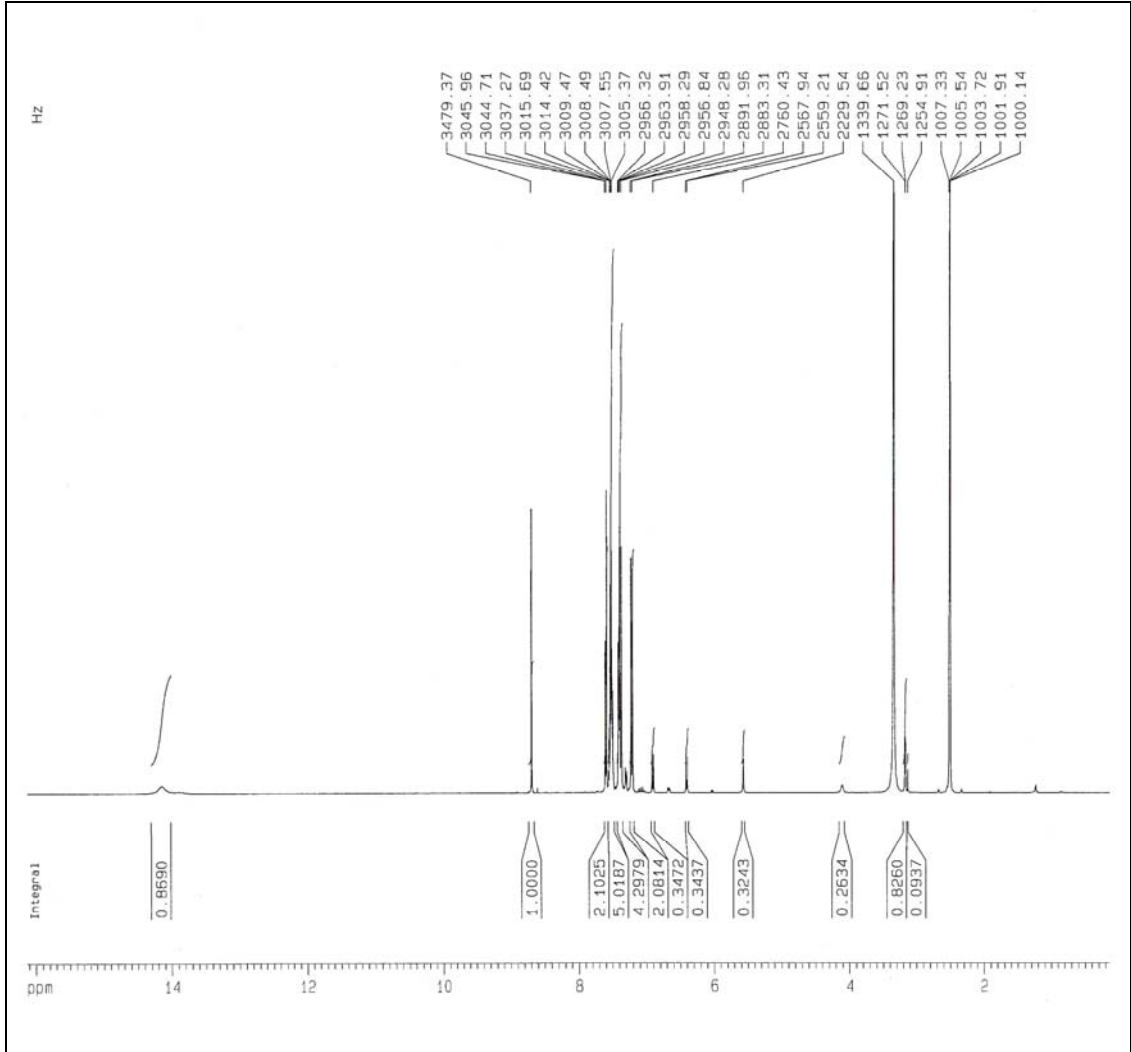
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) : 3095, 3066, 3049, 2922 (triazol N-H ve aromatik =C-H gerilme bandı); 1629 (imin C=N gerilme bandı); 1602, 1577, 1558, 1508, 1496, 1421 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1330, 1273, 1240 (C-N gerilme bandı); 1170 (C=S gerilme bandı); 840 (1,4-disübstitüe benzen); 742, 696 (monosübstitüe benzen).



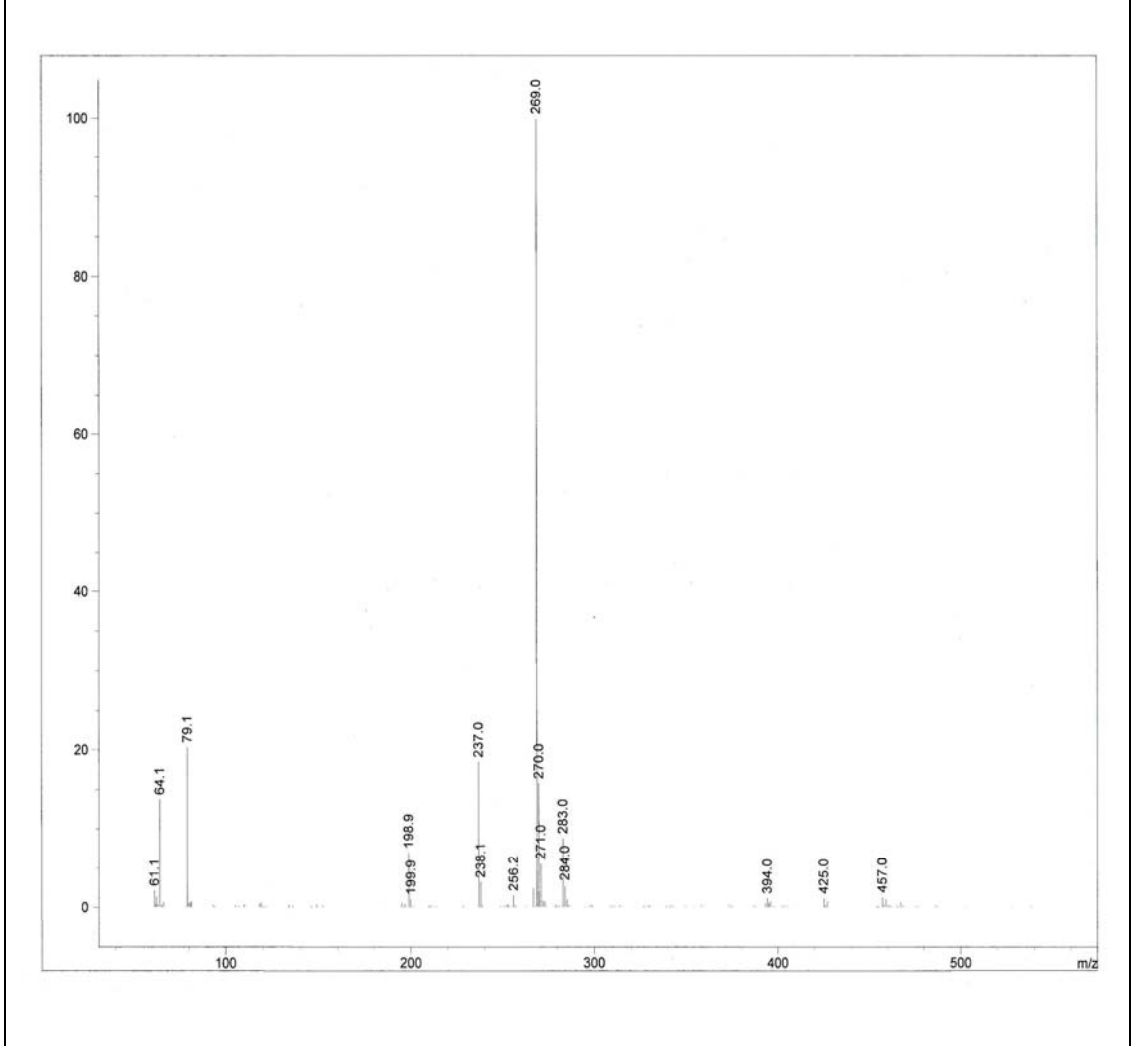
Şekil 8: Bileşik 5d'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.21 (d, 2H, *b*, J= 8.65); 7.38 (d, 2H, *c*, J= 8.56); 7.39-7.62 (m, 8H, *e, f, g*); 8.69 (s, 1H, *a*); 14.16 (s, 1H, *d*).



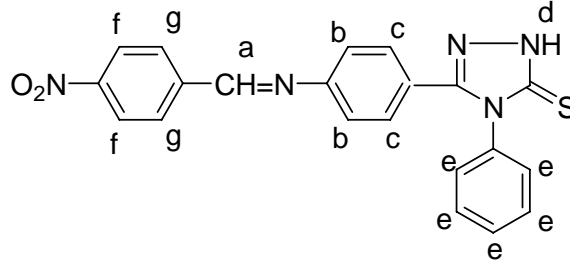
Şekil 9: Bileşik 5d'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu (CI, m/z) : 427 ($M^+ + 2$); 425 (M^+); 269 (%100); 237; 199;
79; 64.



Şekil 10: Bileşik 5d'nin kütle spektrumu

6.5. 5-{4-[(4-Nitrobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5e]



268.3 mg (0.001 mol) **4** ile 151.1 mg (0.001 mol) 4-nitrobenzaldehitin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Metanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 59.60. Sarı renkli toz madde, e.n. 252.8-253.7 °C. Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₁ H₁₅ N₅ O₂ S

Hesaplanan : C 62.83 ; H 3.77 ; N 17.45 ; S 7.99

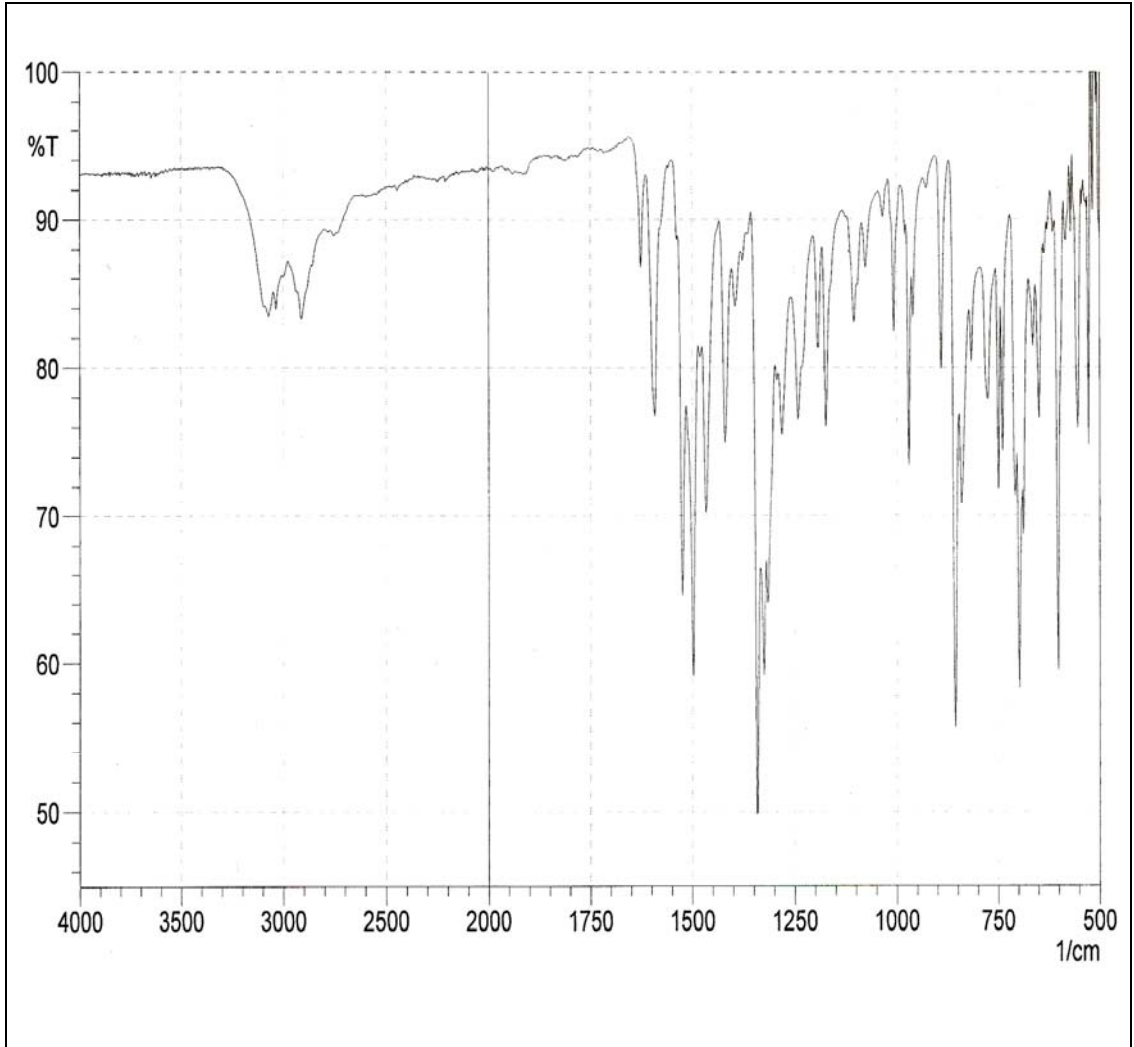
Bulunan : C 62.32 ; H 3.76 ; N 17.24 ; S 7.78

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 359 (14171), 284 (31312), 206 (40063)

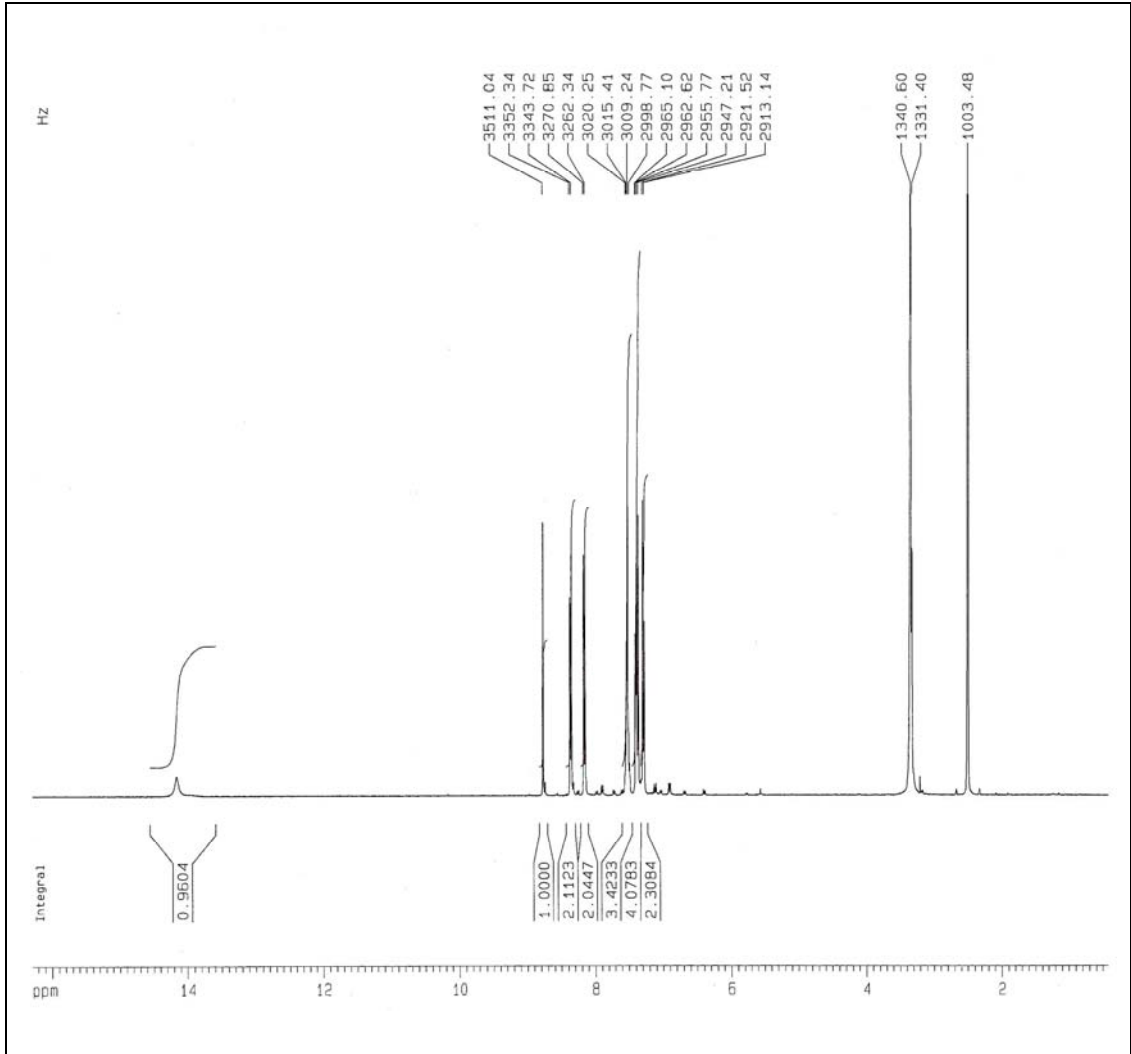
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) : 3091, 3068, 3034, 2910 (triazol N-H ve aromatik =C-H gerilme bandı); 1626 (imin C=N gerilme bandı); 1591, 1523, 1496, 1465, 1419 (aromatik C=C, triazol C=N ve Ar-NO₂ asimetrik gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1342 (Ar-NO₂ simetrik gerilme bandı); 1325, 1315, 1242 (C-N gerilme bandı); 1174 (C=S gerilme bandı); 856 (1,4-disübstitüe benzen); 750, 698 (monosübstitüe benzen).



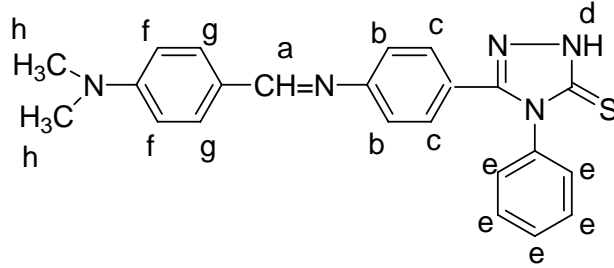
Şekil 11: Bileşik 5e'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 7.29 (d, 2H, *b*, J= 8.38); 7.37 (d, 2H, *c*, J= 8.56); 7.39-7.60 (m, 5H, *e*); 8.16 (d, 2H, *g*, J= 8.50); 8.37 (d, 2H, *f*, J= 8.62); 8.77 (s, 1H, *a*); 14.08 (s, 1H, *d*).



Şekil 12: Bileşik 5e'nin ¹H-NMR spektrumu

6.6. 5-{4-[(4-Dimetilaminobenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5f]



268.3 mg (0.001 mol) **4** ile 149.2 mg (0.001 mol) 4-dimetilaminobenzaldehitin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Metanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 85.34. Sarı renkli toz madde, e.n. 311.0-314.0 °C. Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₃H₂₁N₅S

Hesaplanan : C 69.15 ; H 5.30 ; N 17.53 ; S 8.03

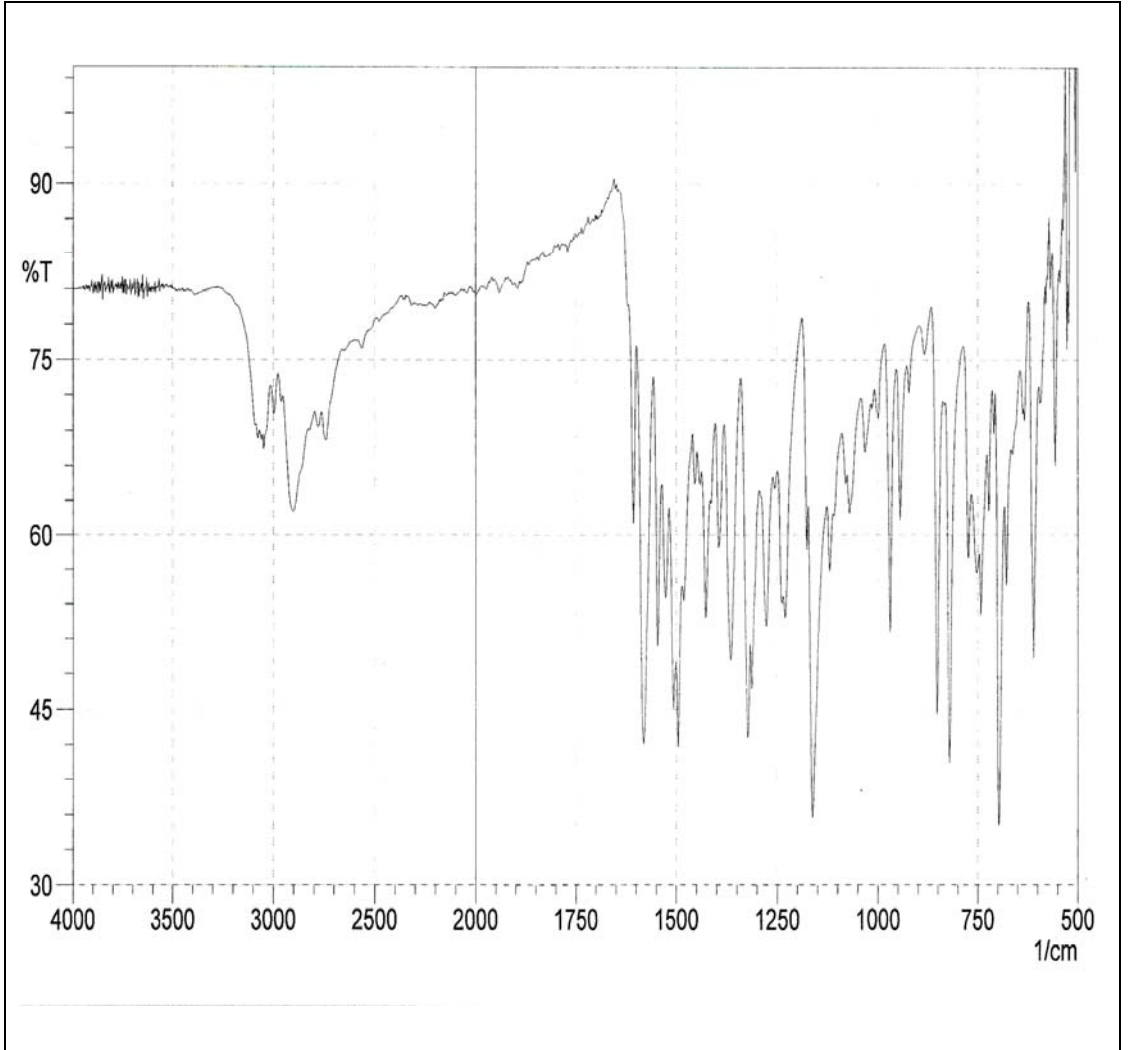
Bulunan : C 68.20 ; H 5.22 ; N 17.25 ; S 8.05

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 374 (15860), 246 (8829), 205 (12904)

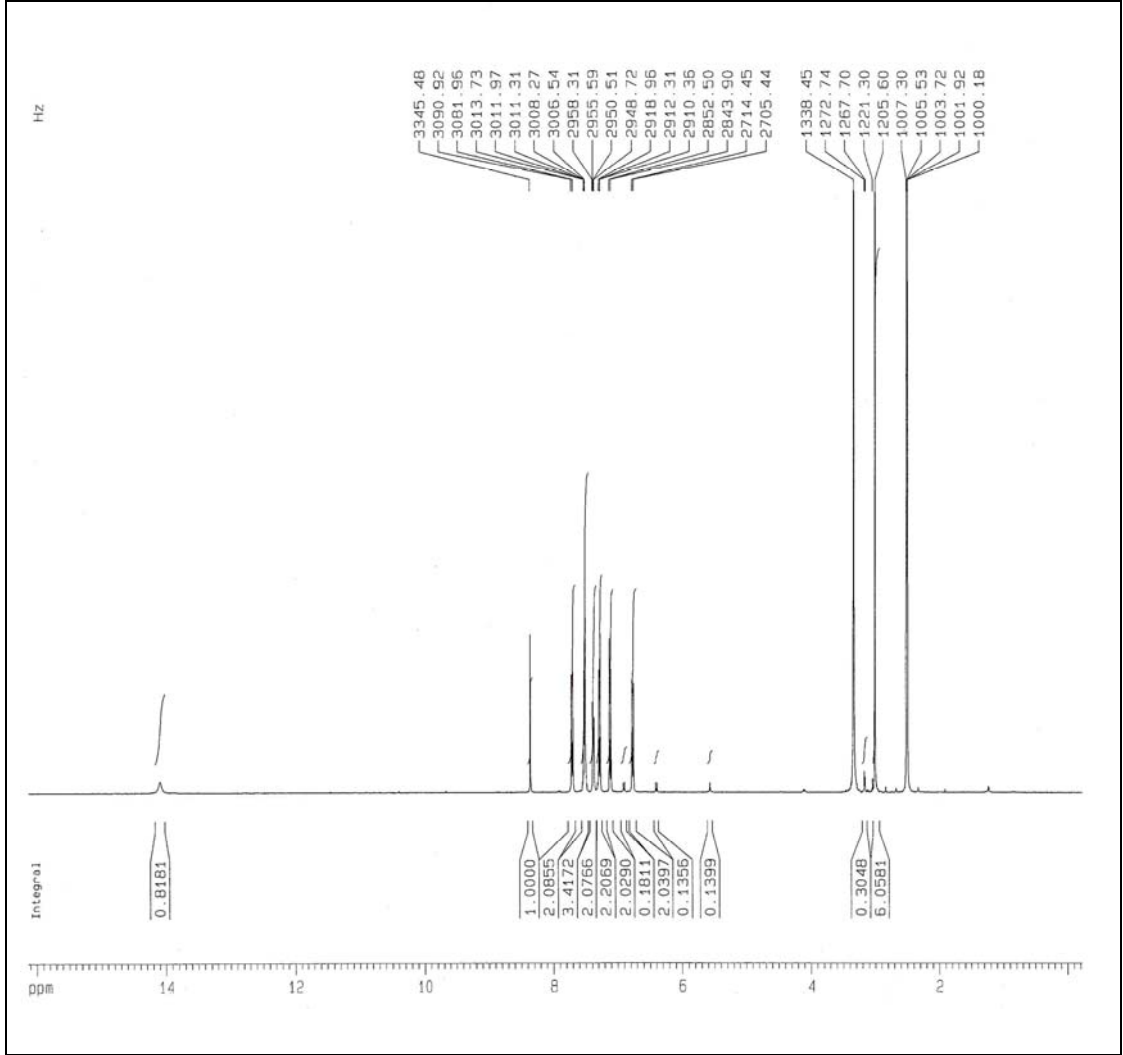
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) : 3076, 3059, 3047, 2995, 2901 (triazol N-H ve aromatik =C-H gerilme bandı); 1606 (imin C=N gerilme bandı); 1581, 1552, 1546, 1525, 1506, 1494, 1427 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1323, 1313, 1276, 1230 (C-N gerilme bandı); 1163 (C=S gerilme bandı); 852 (1,4-disübstitüe benzen); 742, 698 (monosübstitüe benzen).



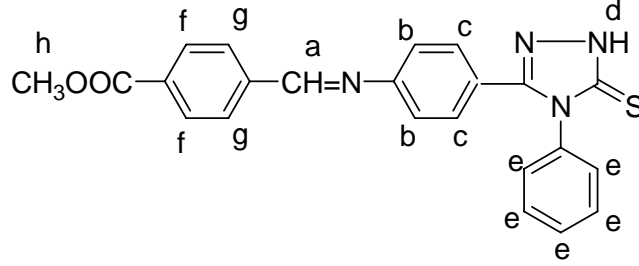
Şekil 13: Bileşik 5f'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.01 (s, 6H, *h*); 3.30 (çözücüye ait su piki); 6.77 (d, 2H, *f*, $J= 9.01$); 7.12 (d, 2H, *b*, $J= 8.61$); 7.28 (d, 2H, *c*, $J= 8.61$); 7.34-7.57 (m, 5H, *e*); 7.71 (d, 2H, *g*, $J= 8.96$); 8.36 (s, 1H, *a*); 14.10 (s, 1H, *d*).



Şekil 14: Bileşik 5f'nin ¹H-NMR spektrumu

6.7. 5-{4-[(4-Metoksikarbonilbenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5g]



268.3 mg (0.001 mol) 4 ile 164.2 mg (0.001 mol) 4-metoksikarbonilbenzaldehitin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Metanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 61.76. Açık sarı renkli toz madde, e.n. 284.0-284.3 °C. Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₃H₁₈N₄O₂S

Hesaplanan : C 66.65 ; H 4.38 ; N 13.52 ; S 7.74

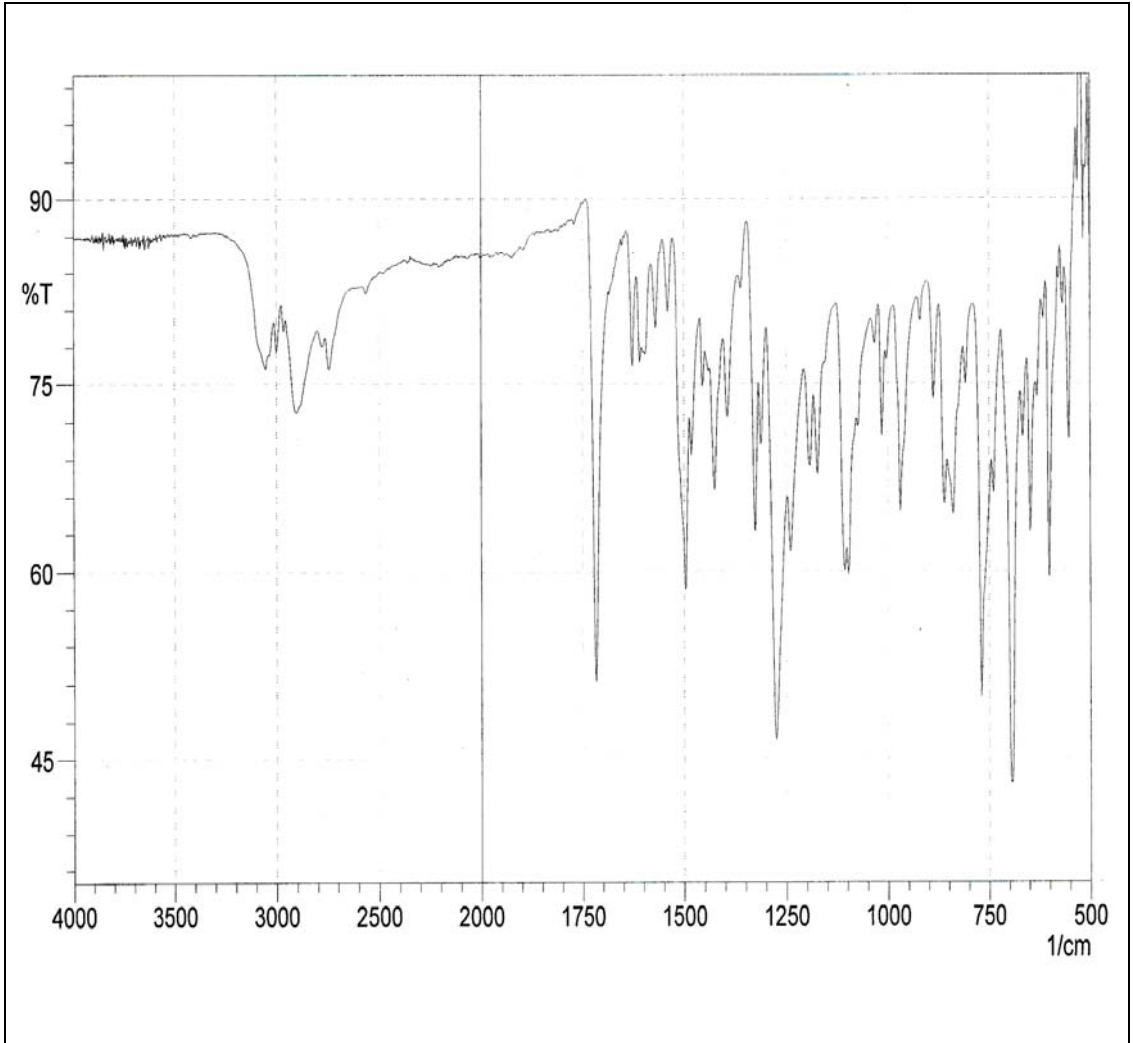
Bulunan : C 66.07 ; H 4.38 ; N 13.44 ; S 7.73

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 277 (24947), 205 (29428)

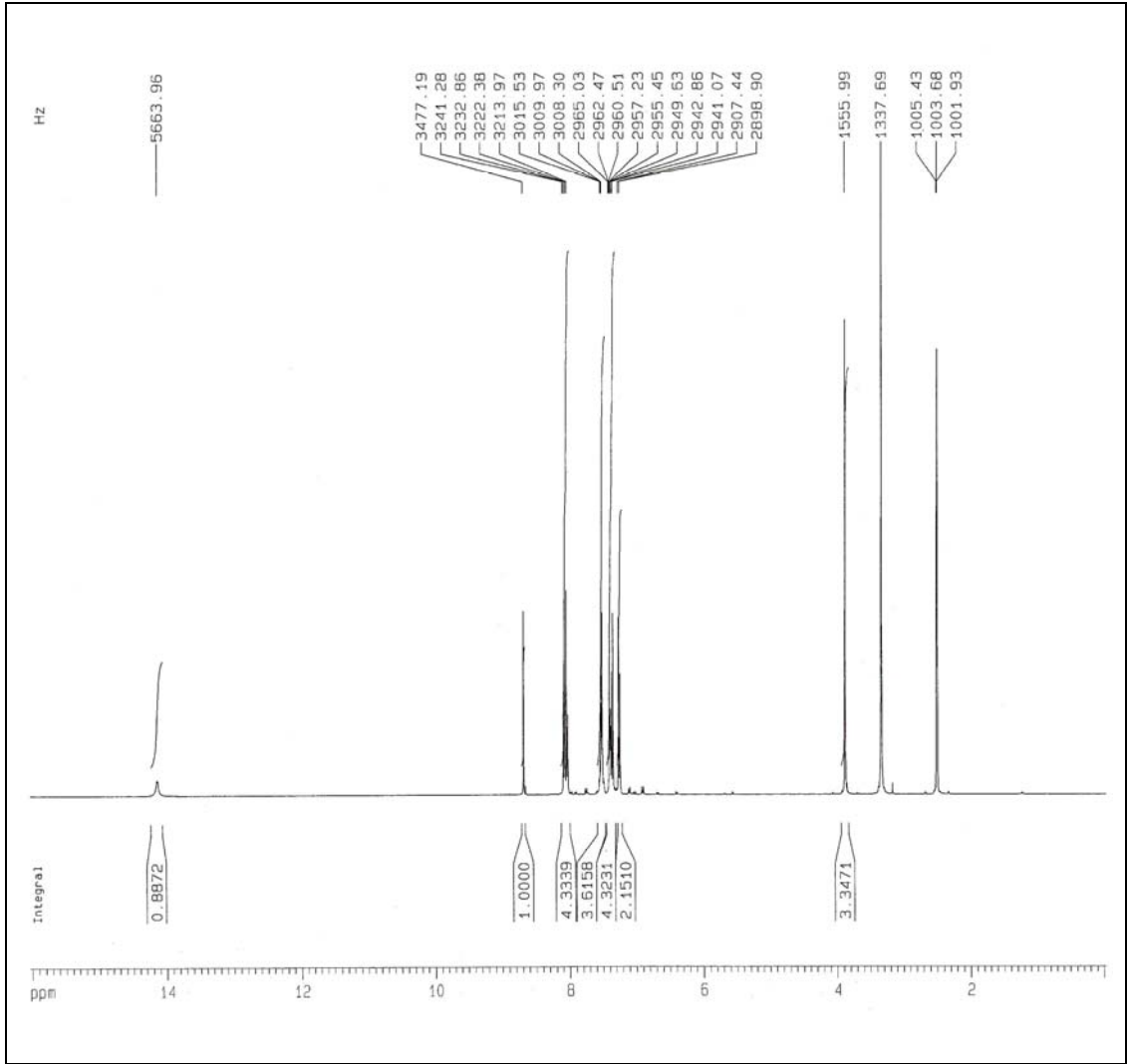
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$: 3049, 2997, 2901 (triazol N-H, aromatik =C-H ve metil C-H asimetrik gerilme bandı); 2742 (metil C-H simetrik gerilme bandı); 1716 (C=O gerilme bandı); 1626 (imin C=N gerilme bandı); 1606, 1597, 1570, 1496, 1481, 1425 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1325, 1311, 1274, 1240 (C-N ve C-O gerilme bandı); 1172 (C=S gerilme bandı); 839 (1,4-disübstitüe benzen); 769, 692 (monosübstitüe benzen).



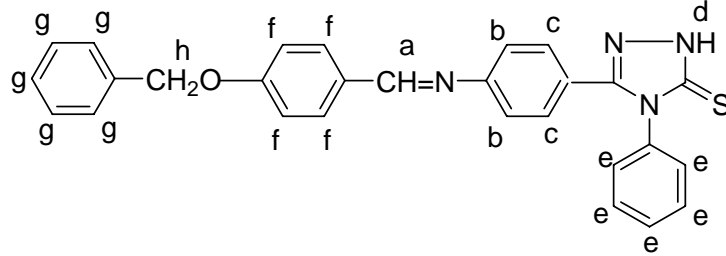
Şekil 15: Bileşik 5g'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.89 (s, 3H, *h*); 7.25 (d, 2H, *b*, J= 8.53); 7.36 (d, 2H, *c*, J= 8.56); 7.38-7.59 (m, 5H, *e*); 8.04 (d, 2H, *g*, J= 8.41); 8.09 (d, 2H, *f*, J= 8.42); 8.69 (s, 1H, *a*); 14.15 (s, 1H, *d*).



Şekil 16: Bileşik 5g'nin ¹H-NMR spektrumu

6.8. 5-{4-[(4-Benziloksibenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5h]



268.3 mg (0.001 mol) 4 ile 212.2 mg (0.001 mol) 4-benziloksibenzaldehytin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Metanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 68.60. Beyaz-sarı renkli toz madde, e.n. 288.0-291.0 °C. Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₈H₂₂N₄OS

Hesaplanan : C 72.70 ; H 4.79 ; N 12.11 ; S 6.93

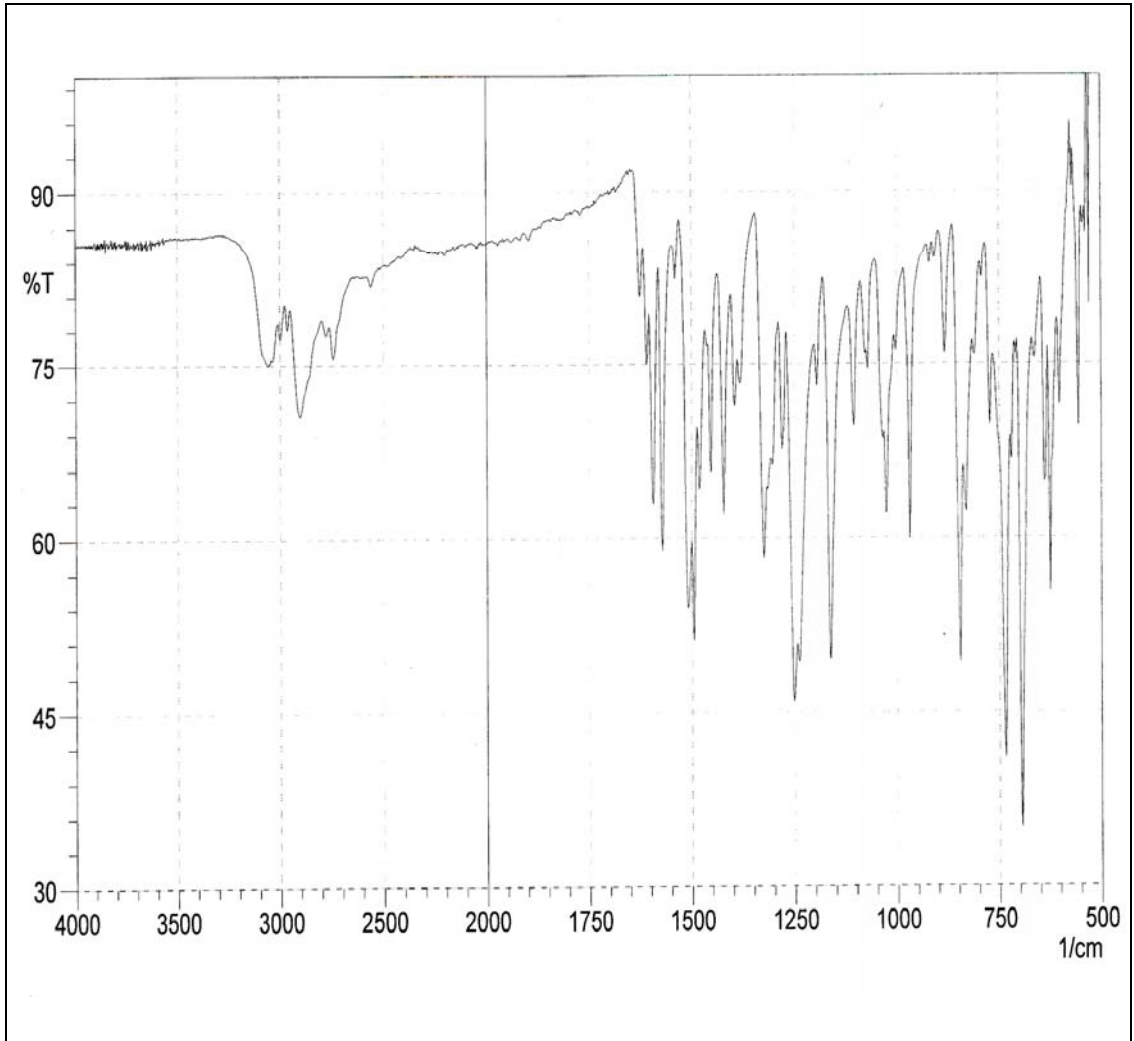
Bulunan : C 72.13 ; H 4.79 ; N 12.14 ; S 7.33

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ) : 329 (11379), 299 (11656), 205 (16606)

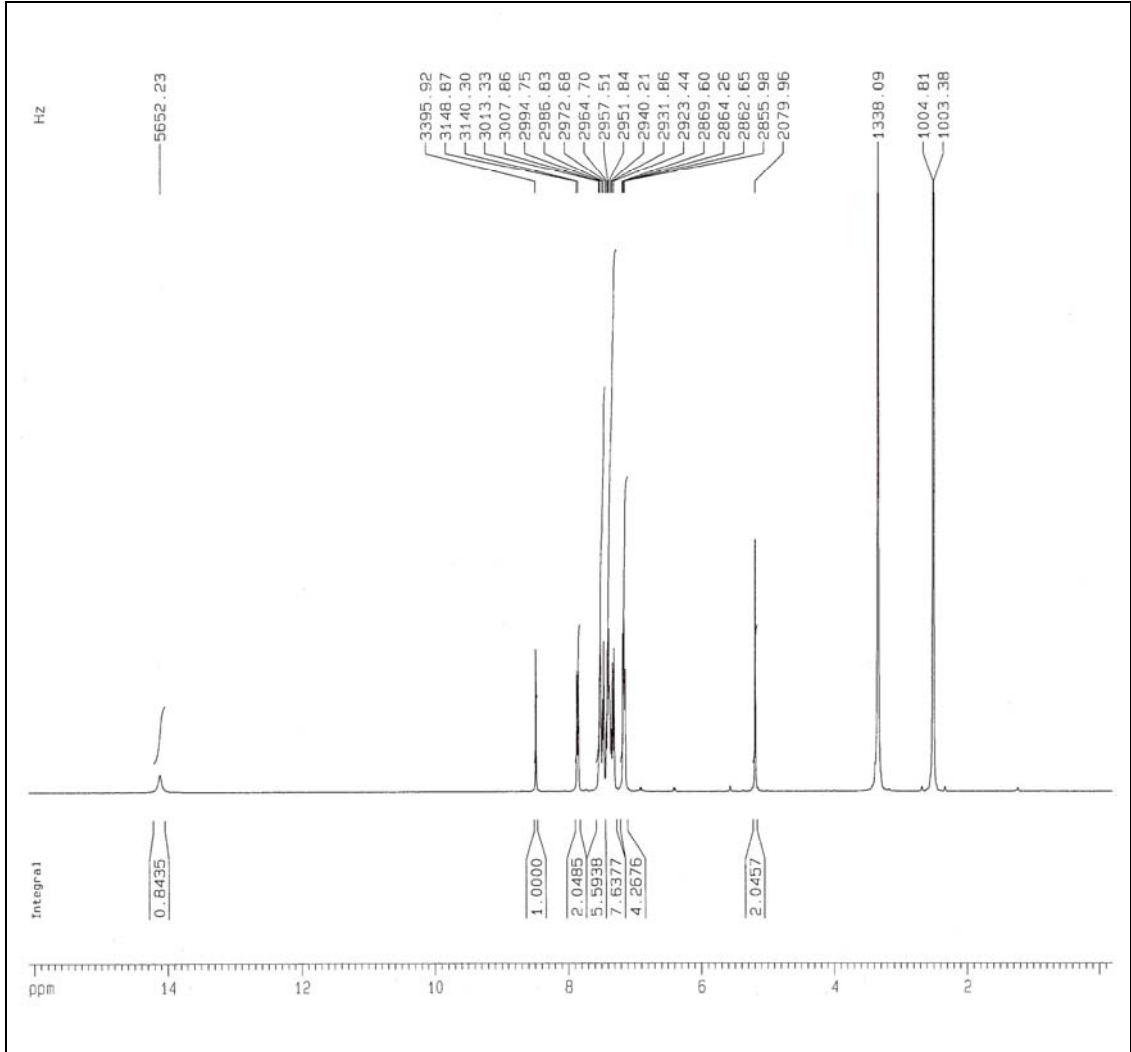
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}) : 3059, 3037, 2997, 2902 (triazol N-H, aromatik =C-H); 1626 (imin C=N gerilme bandı); 1593, 1572, 1510, 1494, 1481, 1452, 1421 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1325, 1280, 1251, 1240 (C-N ve C-O gerilme bandı); 1163 (C=S gerilme bandı); 846 (1,4-disüstitüe benzen); 734, 694 (monosüstitüe benzen).



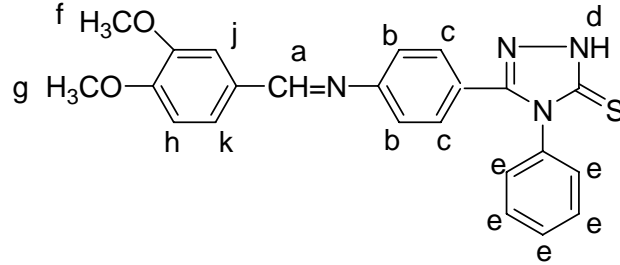
Şekil 17: Bileşik 5h'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 5.20 (s, 2H, *h*); 7.10-7.89 (m, 18H, *b, c, e, f, g*); 8.49 (s, 1H, *a*); 14.13 (s, 1H, *d*).



Şekil 18: Bileşik 5h'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.9. 5-{4-[(3,4-Dimetoksibenziliden)amino]fenil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon [5i]



268.3 mg (0.001 mol) **4** ile 166.2 mg (0.001 mol) 3,4-dimetoksibenzaldehitin 5.2.5.' de verilen sentez yöntemine göre reaksiyonu sonucunda elde edilir. Metanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim % 32.01. Açık sarı renkli toz madde, e.n. 255.0-255.5 °C. Metanolde çözünmez. Asetonda kısmen, dimetilsülfoksitte tamamen çözünür.

Analiz : C₂₃H₂₀N₄O₂S

Hesaplanan : C 66.33 ; H 4.84 ; N 13.45 ; S 7.70

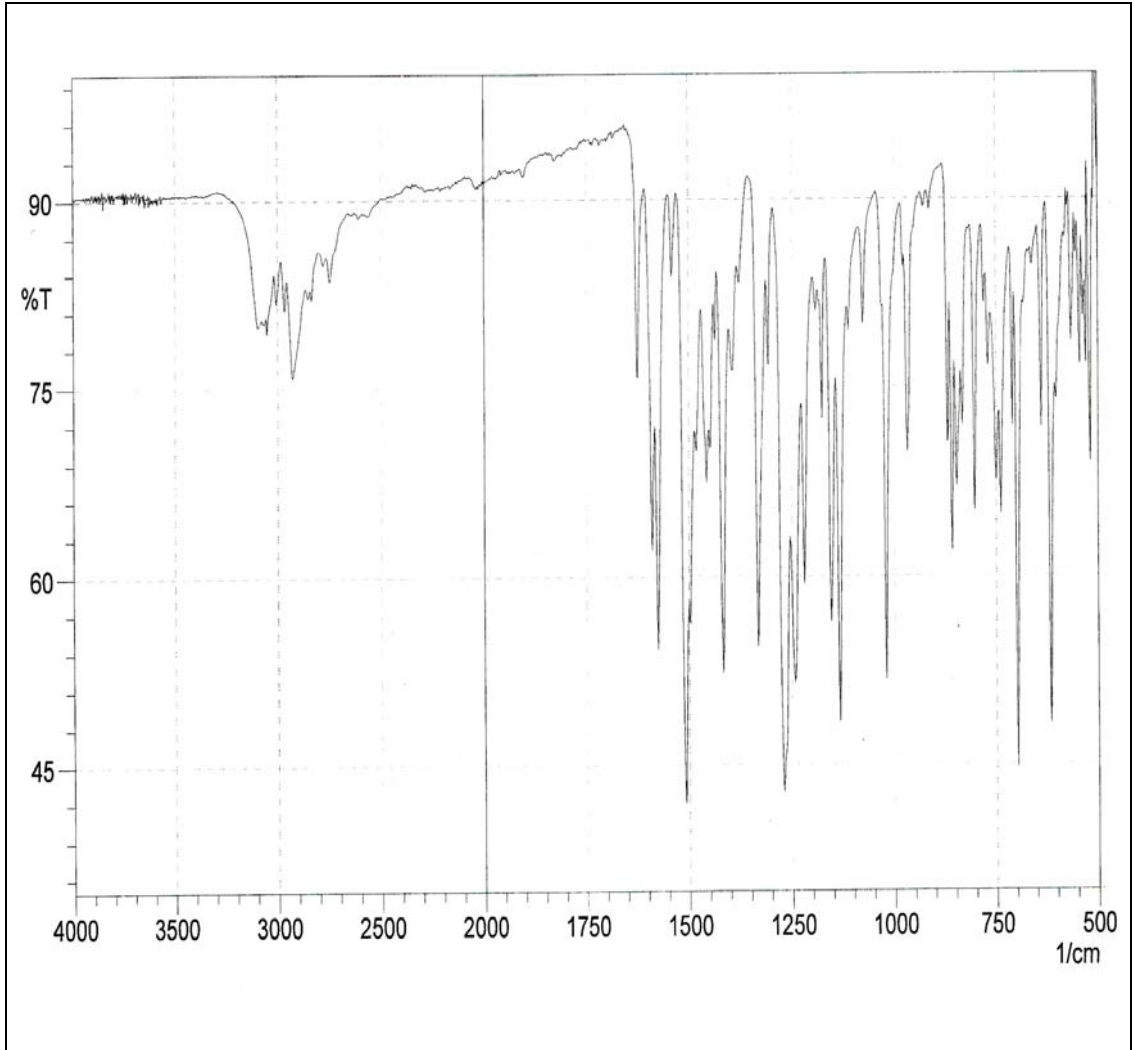
Bulunan : C 64.72 ; H 4.76 ; N 13.51 ; S 8.88

Spektral Bulgular:

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 338 (23698), 238 (20533), 206 (37400)

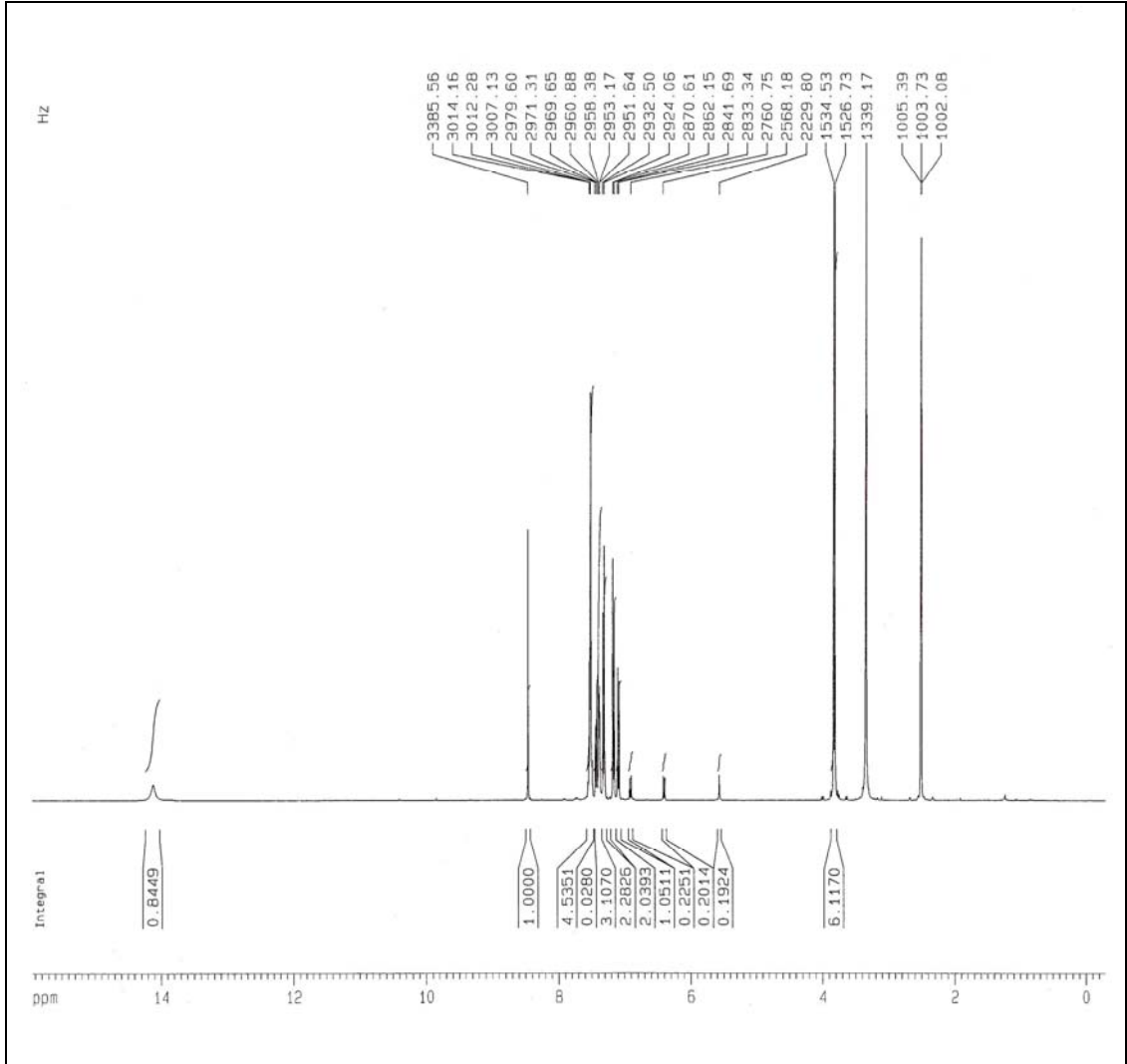
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti)

IR Spektrumu (KBr) $\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$: 3093, 3063, 3049, 2928 (triazol N-H, aromatik =C-H, metil C-H asimetric gerilme bandı); 2835 (metil C-H simetric gerilme bandı); 1624 (imin C=N gerilme bandı); 1589, 1575, 1514, 1508, 1456, 1417 (aromatik C=C, triazol C=N gerilme bandı, N-H eğilme bandı); 1332, 1271, 1242 (C-N gerilme bandı); 1172 (C=S gerilme bandı); 856 (1,4-disübstitüe benzen); 750, 698 (monosübstitüe benzen).



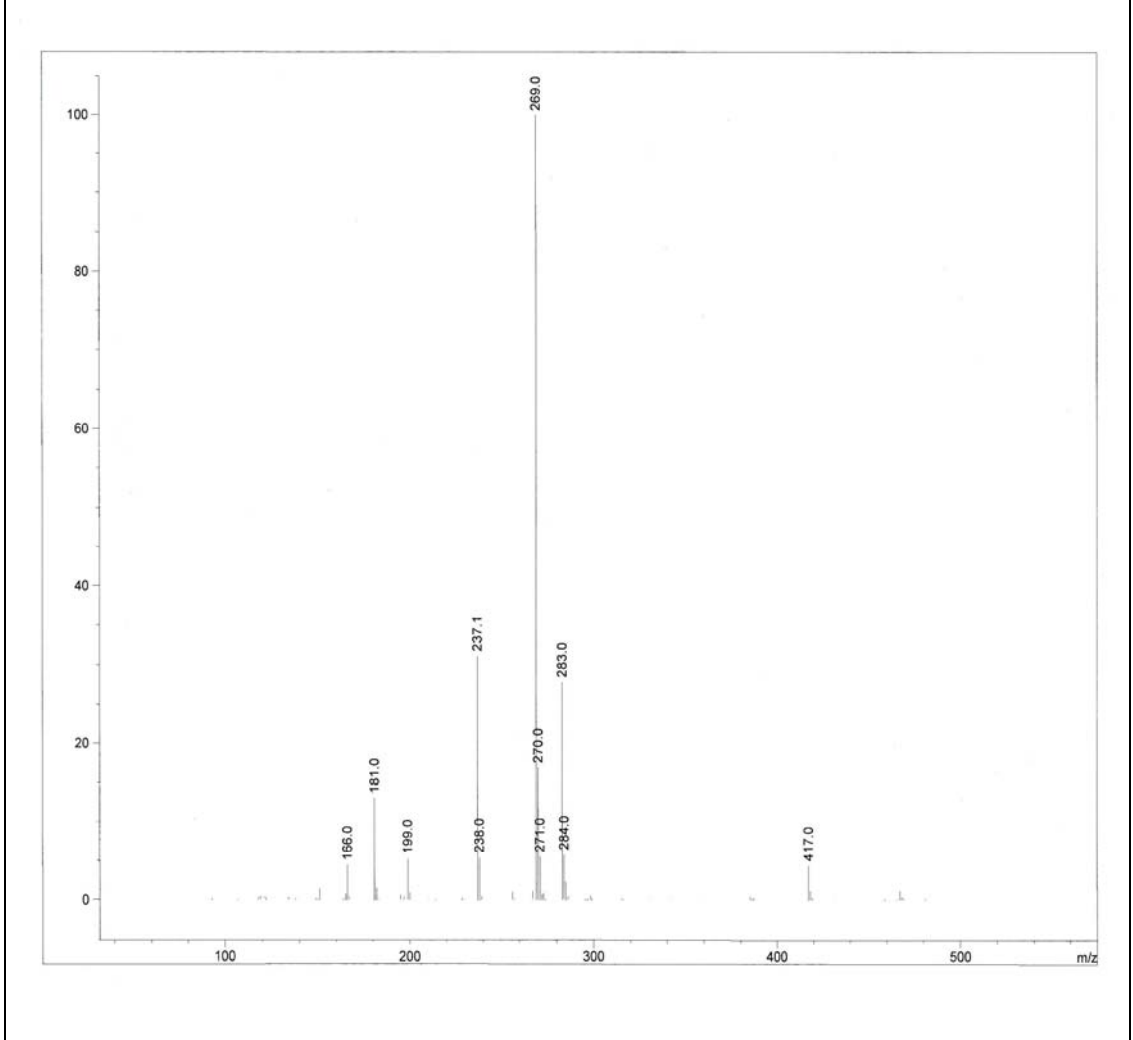
Şekil 19: Bileşik 5i'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO), δ ppm: 2.50 (çözücü piki); 3.30 (çözücüye ait su piki); 3.81, 3.83 (s, 6H, *f, g*); 7.05-7.58 (m, 12H, *b, c, e, h, j, k*); 8.46 (s, 1H, *a*); 14.13 (s, 1H, *d*).



Şekil 20: Bileşik 5i'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

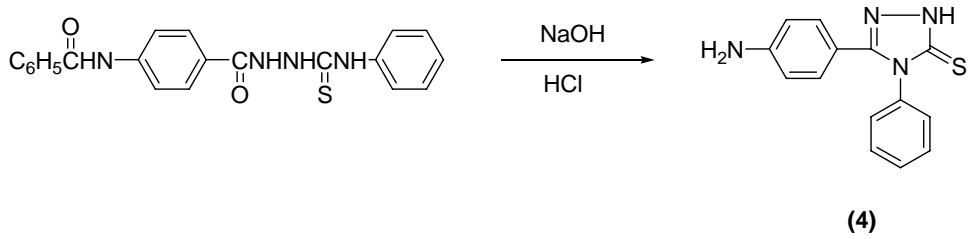
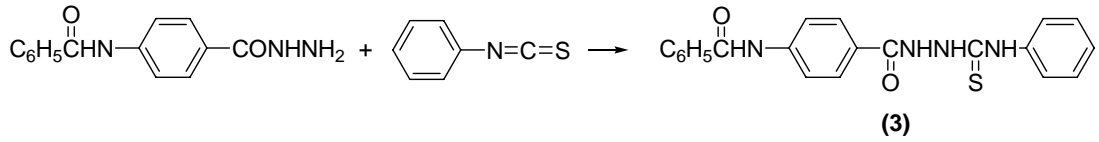
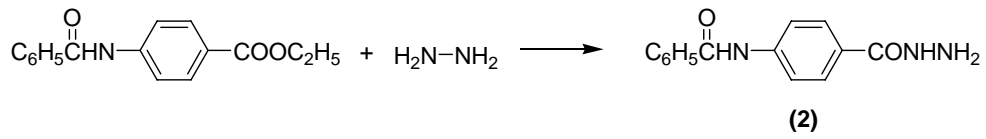
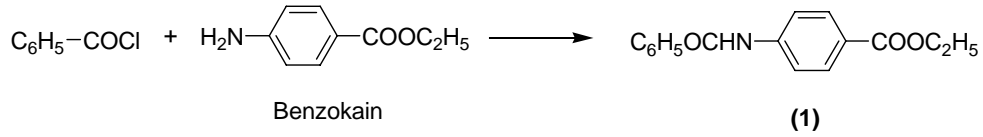
Kütle Spektrumu (CI, m/z) : 417 (M⁺+1); 269 (%100); 237; 199.



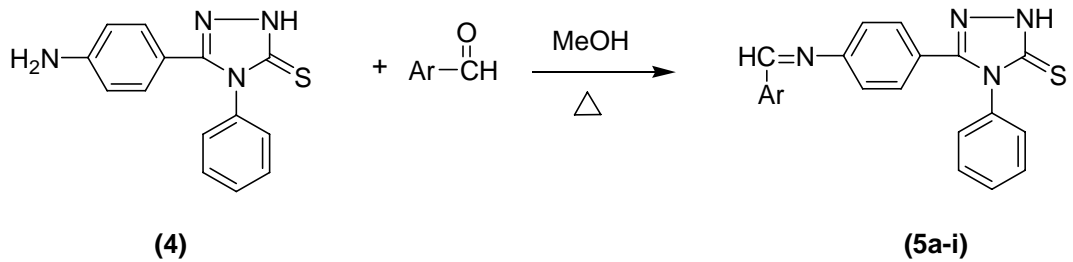
Şekil 21: Bileşik 5i'nin kütle spektrumu

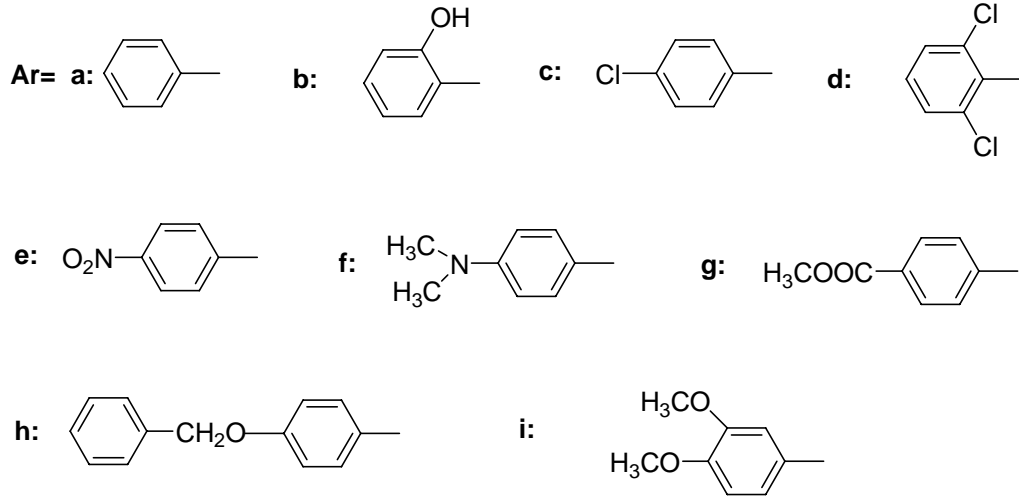
7. TARTIŞMA

5-(p-Aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (4), benzokainden başlayarak sentezlenmiştir.



5-(p-Aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun çeşitli aldehytler ile glasiyel asetik asit ihtiva eden metanol içerisinde, geri çeviren soğutucu altında 45 dakika ısıtılmasıyla Schiff bazları elde edilmiştir.





7.1. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi

7.1.1. UV Bulgularının değerlendirilmesi

Sentezlenen Schiff bazlarının (**5a-i**) etanol içinde alınan UV spektrumları incelendiğinde 205-206 nm ve 238-299 nm'de aromatik yapıya ait iki maksimum absorpsiyon gözlenmiştir.

Ayad ve arkadaşları, sentezledikleri bileşiklerin UV spektrumlarında $\pi-\pi^*$ geçişine sebep olan bantlardan 270-310 nm arasındakilerin aromatik halkadan, 340-370 nm arasındakilerin ise azometin grubundaki azottan kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (Ayad, Sallam ve Abou Sekkina 1991).

Çalışmamızda sentezlenen Schiff bazlarından **5e**, **5f**, **5h**, **5i**'ye ait spektrumlarda sırasıyla 359, 374, 329 ve 338 nm'de imin grubuna (-CH=N-) ait absorpsiyon bantları gözlenmiştir.

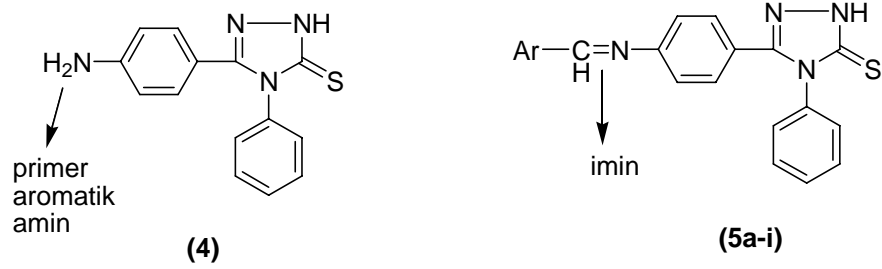
Solak elde ettiği Schiff bazlarının imin gruplarına ait absorpsiyon bantlarını 348-392 nm aralığında gözlemiştir (Solak 2002).

Başka bir çalışmada çeşitli Schiff bazlarının imin grubuna ait absorpsiyon bantları 316- 346 nm aralığında gözlenmiştir (Ünver 2001).

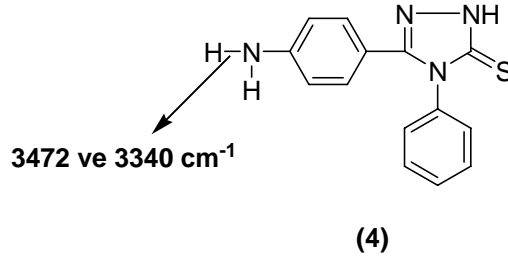
Sentezlenen Schiff bazlarına (**5a-i**) ait bulgular, sunulan literatür bulguları ile uyum göstermektedir.

7.1.2. IR Bulgularının değerlendirilmesi

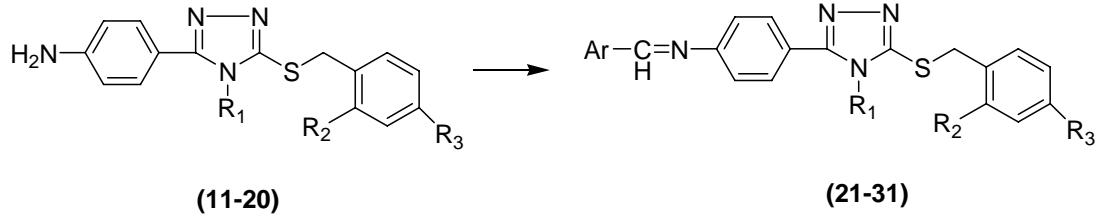
Tarafımızdan sentezlenen Schiff bazları (**5a-i**), triazol bileşiğinin (**4**) primer aromatik amin grubunun ilgili aldehitlerle reaksiyona girmesi sonucunda elde edilmiştir. Primer aromatik amin fonksiyonel grubu (Ar-NH_2), aldehit ile kondenzasyon sonucu imin ($-\text{CH}=\text{N}-$) yapısına dönüşmüştür.



Rollas, madde **4**'ün primer aromatik amin grubuna ait N-H asimetric ve simetrik gerilme bantlarını 3472 ve 3340 cm^{-1} olarak tespit etmiştir (Rollas 1986).

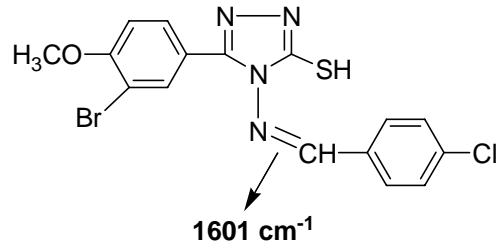


Başka bir çalışmada primer aromatik amin yapısı taşıyan bileşiklerden (madde 11-20) ilgili Schiff bazları (madde 21-31) elde edilmiştir. Madde 11-20'nin IR spektrumu incelenmiş, primer aromatik amine ait N-H asimetric ve simetrik gerilme bantları $3460-3440$ ve $3350-3305$ arasında gözlenmiştir. Ancak araştırmacılar madde 21-31'in spektrumlarında bu bantları gözleyemediklerini belirtmişlerdir (Küçüküzümlü ve ark 2004).

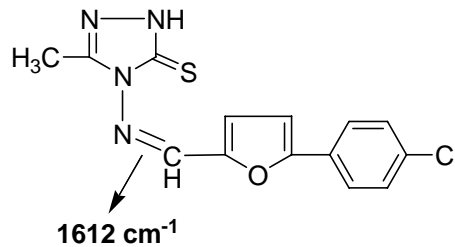


Çalışmamızda sentezlenen Schiff bazlarının (5a-i) spektrumları incelendiğinde primer aromatik amin grubuna ait asimetrik ve simetrik gerilme bantları gözlenmemiştir.

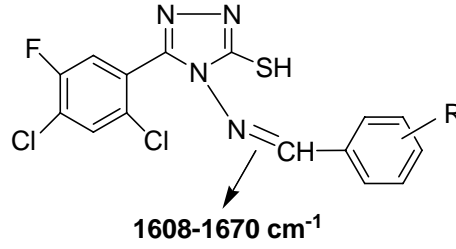
Holla ve arkadaşları, triazol halkası taşıyan aşağıdaki bileşiği sentezlemiş ve imin grubuna ait C=N gerilme bandını 1601 cm^{-1} de tespit etmişlerdir (Holla, Poojary, Kalluraya ve Gowda 1996).



Başka bir çalışmada elde edilen aşağıdaki Schiff bazı yapısındaki bileşikte, imin grubuna ait C=N gerilme bandı 1612 cm^{-1} olarak bulunmuştur (Holla, Shivananda, Shenoy ve Antony1998).

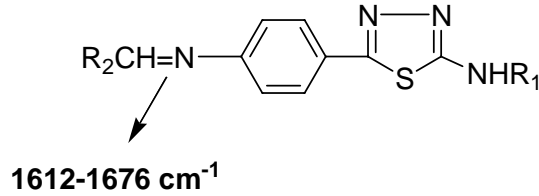


Karhikeyan ve arkadaşları, aşağıda yapısı gösterilmiş olan Schiff bazlarını değişik süstitüentler ile hazırlamış ve imin grubuna ait C=N gerilme bantlarını farklı süstitüent etkisinden dolayı 1608-1670 cm^{-1} aralığında tespit etmişlerdir (Karhikeyan ve ark 2006).



R = 4-N(CH₃)₂; 4-Cl; 3,4-(O-CH₂-O); 2,4-Cl₂

Diğer bir çalışmada, tiyadiazol yapısı taşıyan Schiff bazları sentezlenmiş ve imin grubuna ait C=N gerilme bantları 1612-1676 cm^{-1} aralığında bulunmuştur (Solak ve Rollas 2006).



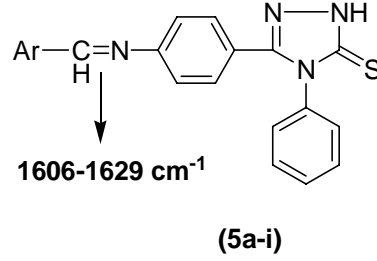
5a,c; 6a-d; 7a-c; 8a-c; 9a-c

5a,c: R₁= fenil; **6a-d:** R₁= benzil; **7a-c:** R₁= 4- metilfenil; **8a-c:** R₁= etil; **9a-c:** R₁= metil.

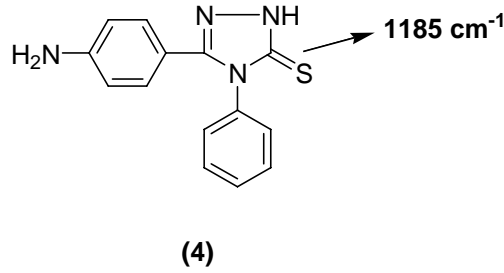
5a, 6a, 7a, 8a, 9a: R₂= 2-hidroksifenil; **6b, 7b, 8b, 9b:** R₂= 5-nitrofurfuril;

5c, 6c, 7c, 8c, 9c: R₂=3-nitrofenil; **6d:** R₂= 3-hidroksifenil

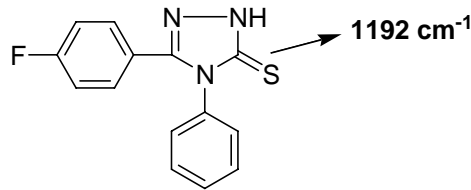
Çalışmamızda sentezlenen Schiff bazlarının (**5a-i**) imin grubuna ait C=N gerilme bantları 1606-1629 cm^{-1} değerleri arasında gözlenmiştir. Bulgular yukarıda belirtilen literatürlerle uyum göstermektedir.



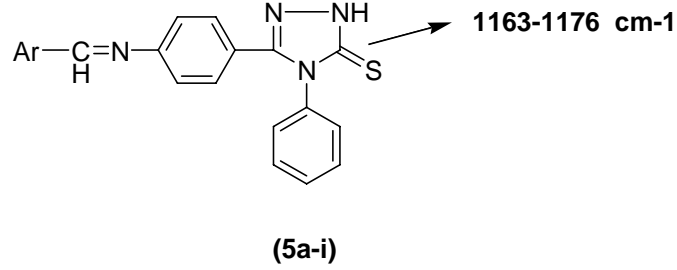
Rollas yaptığı çalışmada madde 4'ün C=S gerilme bandını 1185 cm^{-1} olarak bulmuştur (Rollas 1986).



Triazol yapısı taşıyan ve madde 4'deki primer amin grubu yerine flor atomu taşıyan bileşiğin C=S gerilme bandı 1192 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Gülerman ve ark 1997)



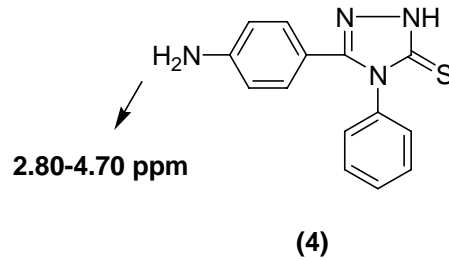
Tarafımızdan sentezlenen Schiff bazlarının (**5a-i**) IR spektrumlarında C=S gerilme bantları 1163-1176 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Değer aralığı yukarıda bahsi geçen literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.



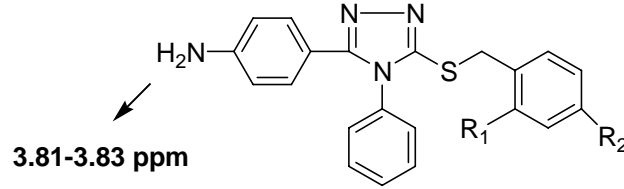
7.1.3. ¹H-NMR Bulgularının değerlendirilmesi

Tasarlanan Schiff bazlarının sentezlendiğinin anlaşılabilmesi için, madde 4'deki primer aromatik amin (Ar-NH₂) grubundaki iki protona karşılık gelen pikin gözlenmemesi; ayrıca imin grubuna (-CH=N-) ait bir protona karşılık gelen pikin singlet olarak gözlenmesi gerekmektedir.

Rollas tarafından, madde 4'deki primer aromatik amin grubuna ait pik, iki protona karşılık gelecek şekilde 2.80-4.70 ppm arasında yaygın pik olarak gözlenmiştir (Rollas 1986).

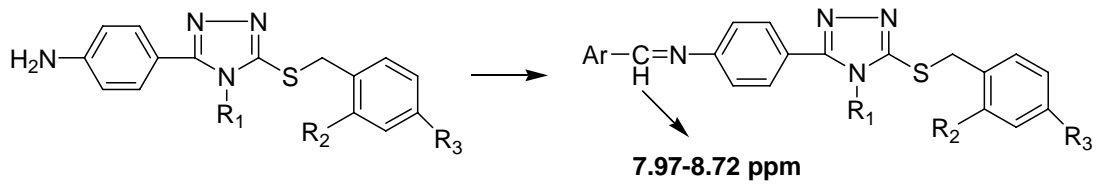


Triazol yapısındaki aşağıdaki bileşikler elde edilmiş, primer aromatik amine ait protonlar 3.81-3.83 ppm aralığında yaygın bir pik olarak gözlenmiştir (Küçükgülzel ve ark 2004).

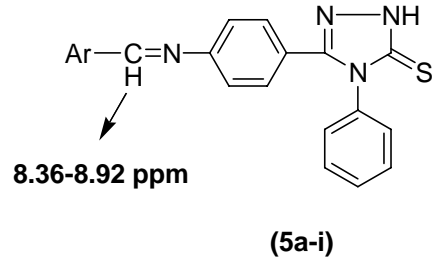


Çalışmamızda sentezlenen Schiff bazlarının (5a-i) spektrumları incelendiğinde primer aromatik amin grubuna ait iki protona karşılık gelen yaygın pik gözlenmemiştir.

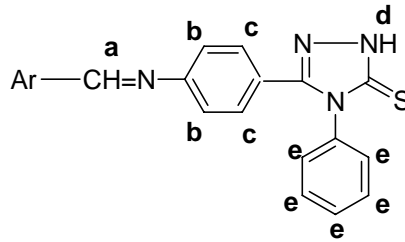
Aşağıda sentezi verilen Schiff bazları değişik süstitüentler kullanılarak kazanılmış ve imin grubuna (-CH=N-) ait bir protona karşılık gelen pik, 7.97-8.72 ppm aralığında singlet olarak tespit edilmiştir (Küçükgülzel ve ark 2004).



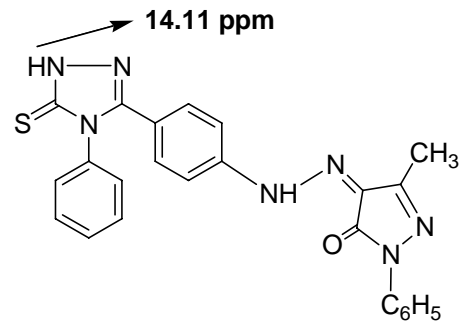
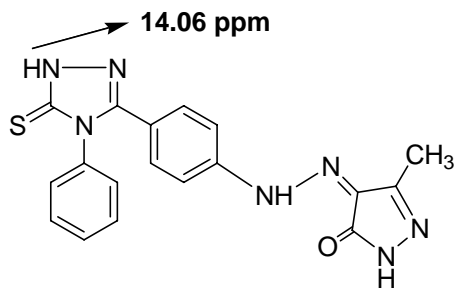
Sentezlediğimiz Schiff bazlarının (5a-i) spektrumları incelendiğinde, imin grubuna (-CH=N-) ait pikler, bir protona karşılık gelecek şekilde, 8.36-8.92 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Bulgular literatürle uyum göstermektedir.



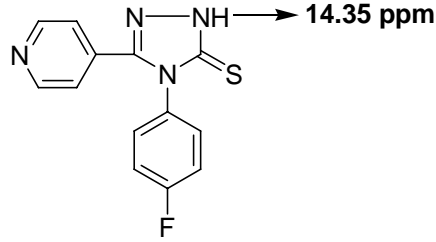
Sentezlenen Schiff bazlarının (**5a-i**) ¹H-NMR spektrumlarında, imin grubuna ait protonun (**a**) dışında, fenil halkalarına ait ve tüm bileşiklerde ortak olan protonlar (**b**, **c**, **e**); ayrıca triazol halkasındaki azota bağlı proton (**d**) da araştırılmıştır. Spektrumlarda **a**, **b**, **c**, **d** ve **e** protonlarının haricinde reaksiyonda kullanılan aldehitin yapısında yer alan alifatik ve aromatik protonlar da mevcuttur.



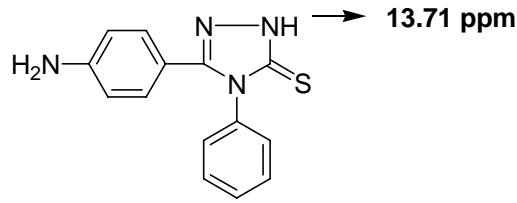
Triazol halkasındaki azota bağlı protona ait pik, 14.06 ve 14.11 ppm' de singlet olarak gözlenmiştir (Küçükgül ve ark 2000).



Aşağıda kimyasal formülü verilen bileşiğin triazol halkasına bağlı azot atomuna ait proton 14.34 ppm’ de gözlenmiştir (Gülerman ve ark 2001).

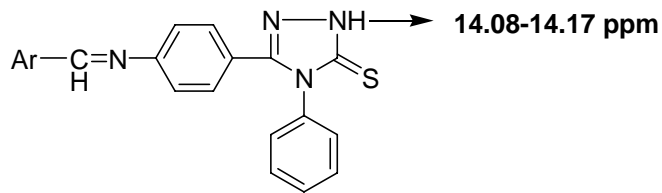


Rollas, madde 4’ ün spektrumunda triazol yapısındaki azota bağlı protona ait piki 13.71 ppm’ de gözlemlemiştir (Rollas 1986). Ancak kıyaslama yapılırken çözücü olarak DMSO-d₆’dan farklı olarak CDCl₃ kullanıldığının da dikkate alınması gerekmektedir.



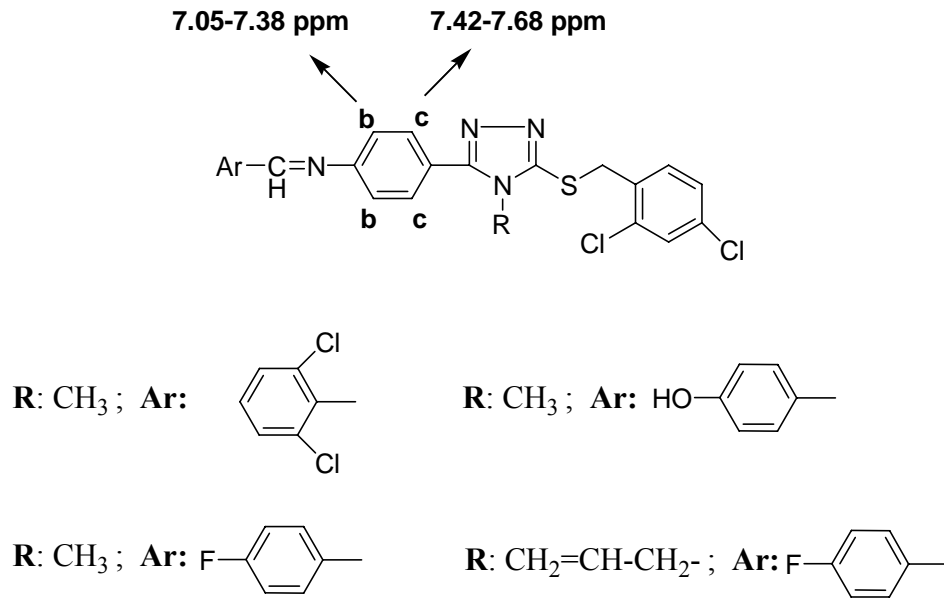
(4)

Çalışmamızda sentezlenen Schiff bazlarının (5a-i) triazol halkasındaki azota bağlı protonlar, 14.08-14.17 ppm aralığında bir protona karşılık gelecek şekilde singlet olarak gözlenmişlerdir. Bulgular literatürle uyum göstermektedir.

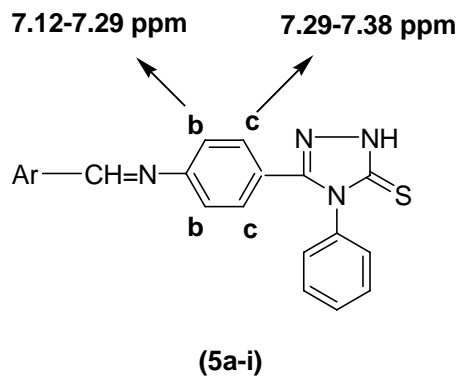


(5a-i)

Aşağıdaki Schiff bazlarında imin grubuna orto konumdaki protonların (**b**), meta konumdaki protonlara (**c**) oranla daha fazla gölgelendiğini ve daha yüksek alanda absorpsiyon yaptığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, **b** protonlarına ait pikleri 7.05-7.38 ppm aralığında, **c** protonlarına ait pikleri ise 7.42-7.68 ppm aralığında, dublet olarak gözlemlemişlerdir (Küçüküzül ve ark 2004).



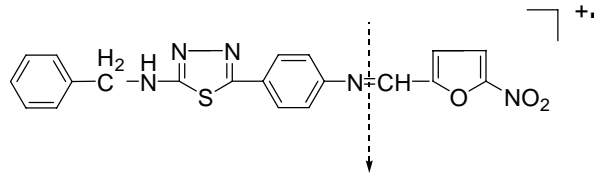
Çalışmamızda sentezlenen Schiff bazlarının (**5a-i**), **b** protonlarına ait pikler 7.12-7.29 ppm aralığında, **c** protonlarına ait pikler ise 7.29-7.38 ppm aralığında, dublet olarak gözlenmiştir. İmin grubuna göre orto konumdaki protonun daha yüksek alanda pik vermesi, literatürle uyum göstermektedir.



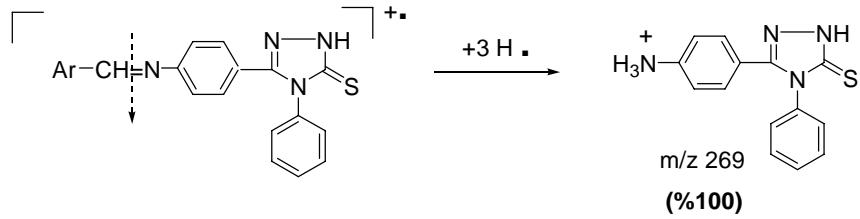
7.1.4. Kütle spektrometri bulgularının değerlendirilmesi

Prototip olarak seçilen **5b**, **5d** ve **5i**'nin kütle spektrumları kimyasal iyonizasyon yöntemi kullanılarak alınmıştır. **5b**'nin $M^{+}+1$ piki m/z 373'de, **5d**'nin M^{+} piki m/z 425'de, **5i**'nin $M^{+}+1$ piki ise m/z 417'de gözlenmiştir.

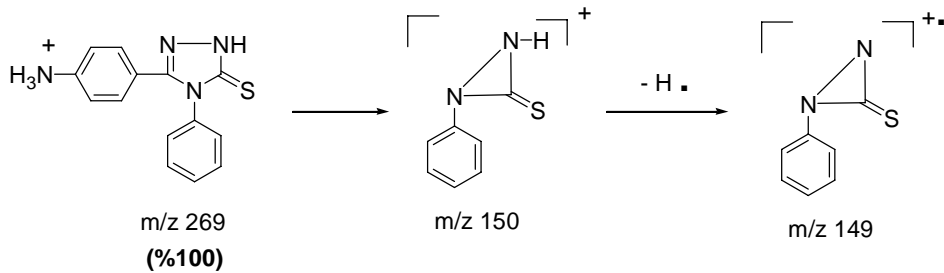
Solak, aşağıda gösterildiği gibi, Schiff bazlarının imin grubundan parçalandığını belirtmiştir (Solak 2002).



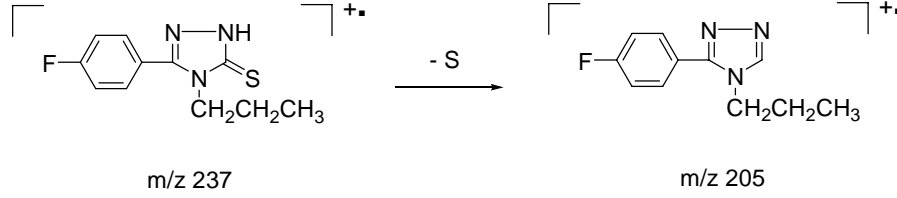
Spektrumu alınan **5b**, **5d** ve **5i**'nin imin grubundan parçalandığı ve üç hidrojen radikali olarak m/z 269'da temel pik verdiği gözlenmiştir.



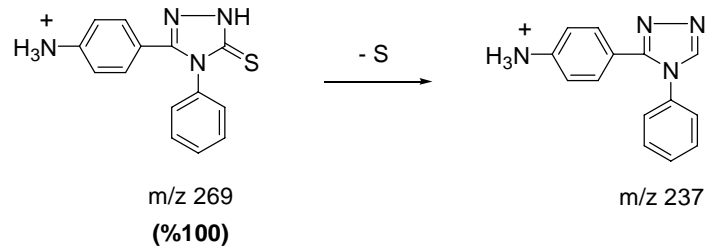
Schiff bazlarından **5b**'nin spektrumunda, m/z 269'de bulunan temel pikin, Küçükgülzel'in çalışmasındakine (Küçükgülzel ve ark 1999) benzer şekilde parçalanmaya uğradığı ve oluşan kütle (m/z 150) bir hidrojen radikali kaybederek m/z 149'da pik verdiği düşünülmektedir.



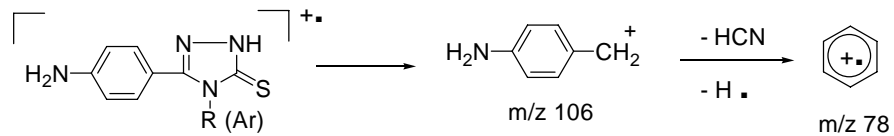
Gülerman, sentezlediği 5-(4-fluorofenil)-4-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin, kütle parçalanması sırasında yapısındaki kükürtü kaybettiğini belirtmiştir (Gülerman 1995).



Gülerman'ın yukarıda bahsi geçen çalışmasındakine benzer şekilde bir parçalanma, çalışmamızda sentezlenen **5d** ve **5i**'nin spektrumunda gözlenmiştir. Temel pikin (m/z 269), yapısındaki kükürtü kaybetmesi ile oluşan kütleinin m/z 237'de pik verdiği tespit edilmiştir.

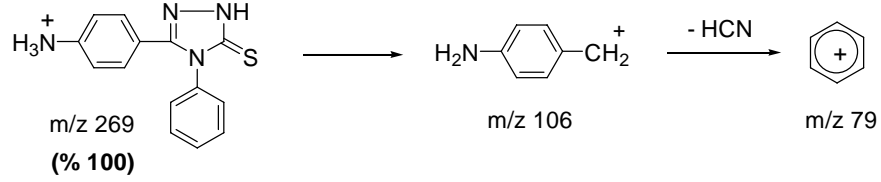


Kalyoncuoğlu, 5-(4-aminofenil)-4-aril/alkilsüstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri ile ilgili tez çalışmasında aşağıdaki parçalanmanın gerçekleştiğini bildirmiştir (Kalyoncuoğlu 1991).



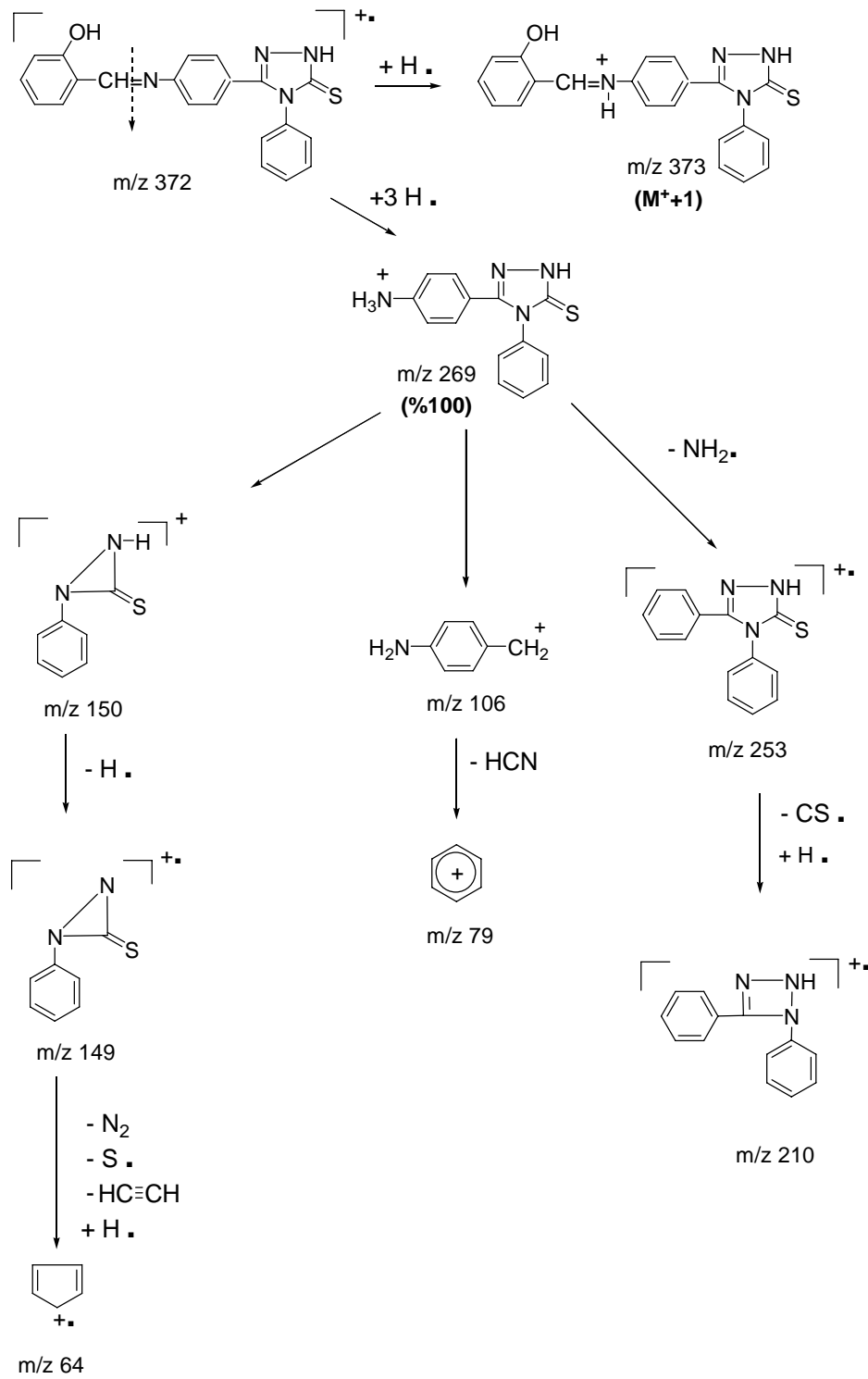
Diğer bir araştırmacı da yaptığı tez çalışmasında, yukarıda bahsi geçen kütle parçalanmasını, sentezlemiş olduğu benzer yapıdaki bileşiklerde gözlemlemiştir (Ünsalan 2002).

Çalışmamızda sentezlenen **5b** ve **5d**'nin spektrumlarında, temel pikin (m/z 269) parçalanarak, yukarıdaki literatürlerle benzer şekilde, m/z değeri 106 olan kütleli verdiği ve bu kütlede HCN atılması ile de m/z değeri 79 olan kütleli oluştuğu düşünülmektedir.

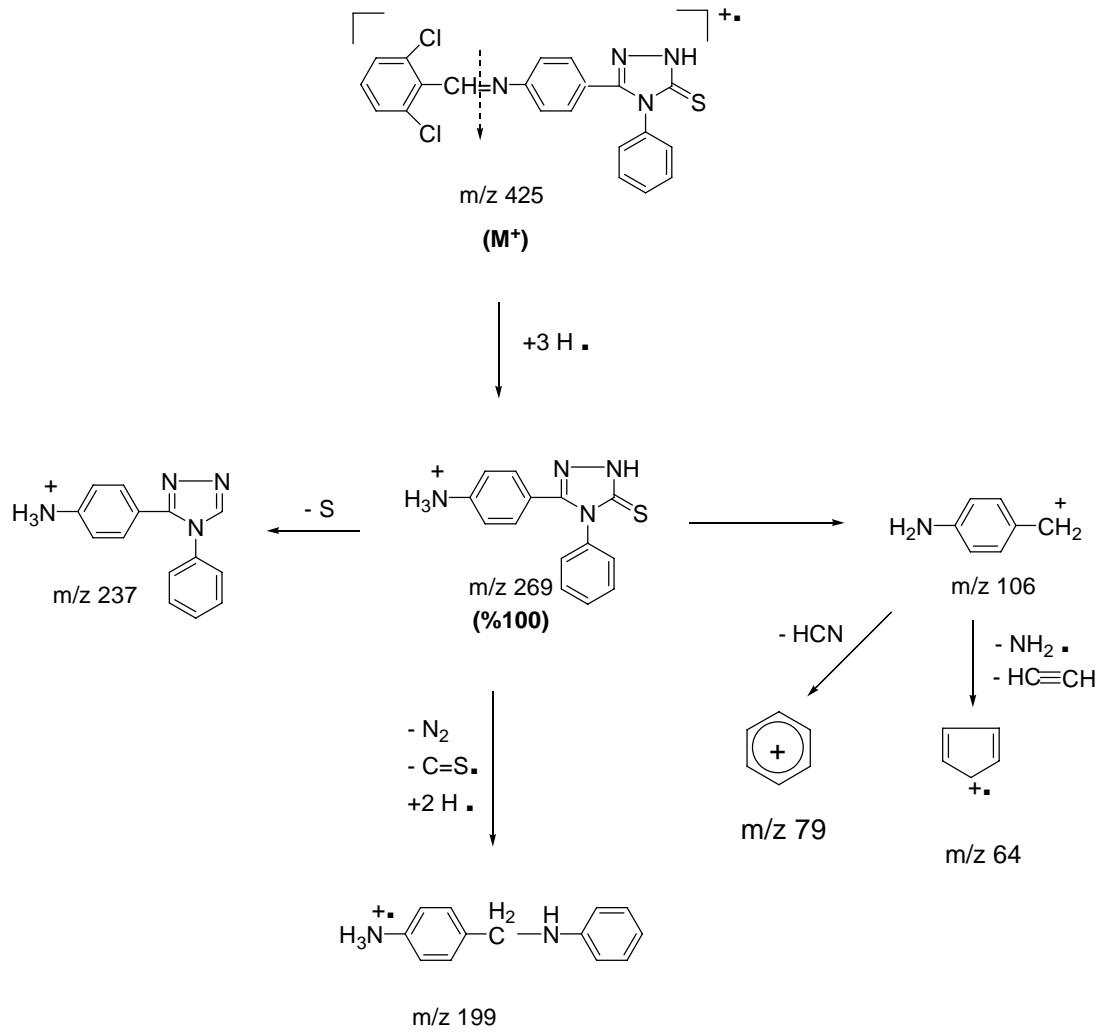


Prototip olarak seçilen **5b**, **5d** ve **5i**'nin taşıdıkları fonksiyonel grupların parçalanması, literatürdeki parçalanma yollarına benzer şekildedir. Bileşiklerin diğer parçalanma yolları Şekil 22, 23 ve 24'te gösterilmiştir.

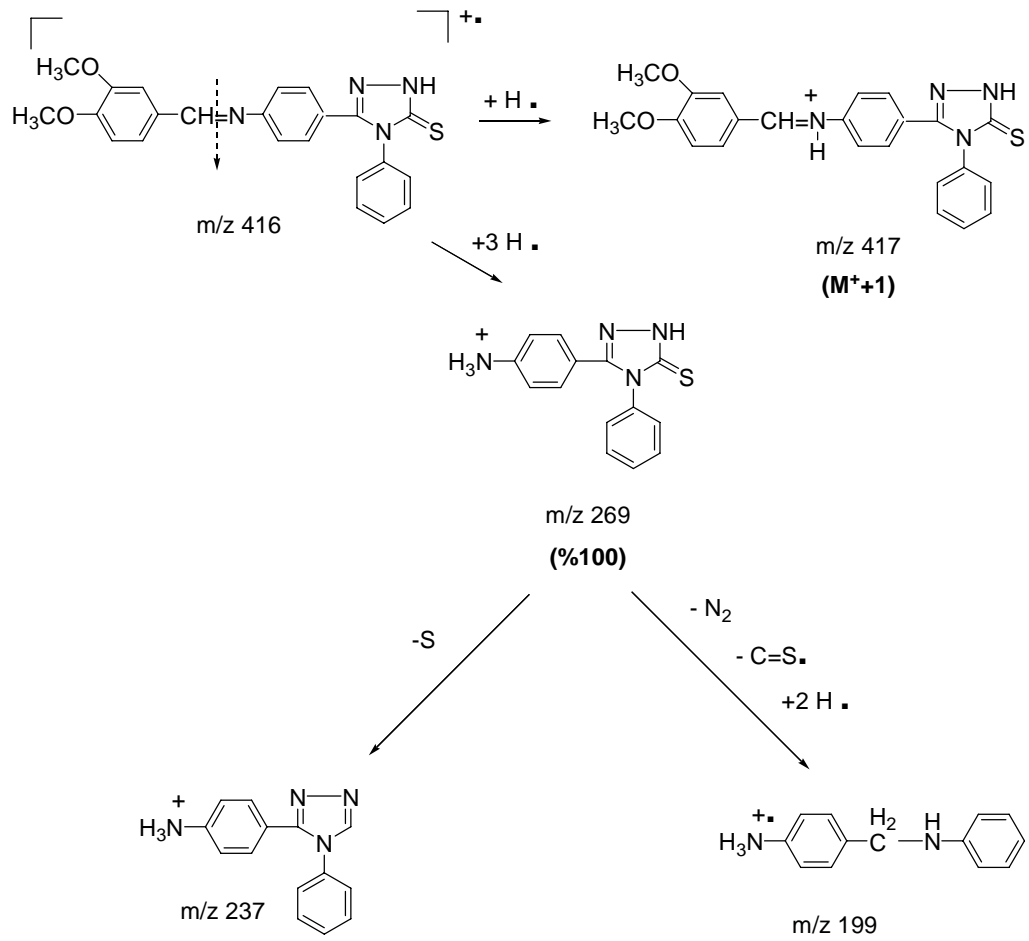
Spektral bulgular, sentezlenen bileşiklerin tasarlanan yapıda olduğunu göstermiştir.



Şekil 22: Bileşik 5b'nin kütle parçalanma yolları



Şekil 23: Bileşik 5d'nin kütle parçalanma yolları



Şekil 24: Bileşik 5i'nin kütle parçalanma yolları

837.2. Antimikrobiyal Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

Maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Proteus mirabilis* ATCC 14153'e ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı araştırılmış ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri doğrultusunda mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır (CLSI 2000, 2006). Gözle görünür üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu, MİK değeri olarak değerlendirilmiştir.

Aşağıda tablo halinde sunulan bulgular incelendiğinde, Schiff bazlarının (5a-i) aktivite yönünden madde 4'e üstünlük göstermediği gözlenmiştir.

Tablo 1: Antimikrobiyal Aktivite bulguları

Mikro-organizma	MİK Değerleri (mg/L)										Referans maddeler (mg/L)
	4	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	156	312	312	625	312	---	612	625	312	312	sefuroksim-Na 1.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	625	---	---	---	625	---	---	---	625	625	Sefuroksim 9.8
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	---	---	---	625	---	---	312	625	---	---	sefuroksim-Na 4.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	sefuroksim-Na 4.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 1539	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	Seftazidim 2.4
<i>Proteus Mirabilis</i> ATCC 14153	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	sefuroksim-Na 2.4
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	312	625	625	625	625	---	312	625	625	156	Klortrimazol 4.9

8. SONUÇ

1,2,4-Triazol-3-tiyon yapısı içeren Schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal etkinliklerinin araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmada dokuz orijinal madde sentezlenmiştir.

Başlangıç maddesi olarak benzokain kullanılmış ve bir seri reaksiyon sonucu tiyosemikarbazid bileşiğine ulaşılmıştır. Elde edilen tiyosemikarbazidin sodyum hidroksitli ortamda siklizasyonu ile de 5-(p-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon kazanılmıştır. Triazol bileşiğinin benzaldehit, 2-hidroksibenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 2,4-diklorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 4-dimetilaminobenzaldehit, 4-metoksikarbonilbenzaldehit, 4-benziloksibenzaldehit, 3,4-dimetoksibenzaldehit ile glasiyel asetik asit ihtiva eden metanollü ortamdaki reaksiyonu sonucunda da Schiff bazları elde edilmiştir.

Sentezlenen orijinal bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR spektroskopisi ve kütle spektrometrisi (5b, 5d, 5i) ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerden 5e, 5f, 5h ve 5i'ye ait spektrumlarında imin grubunu karakterize eden bantlar 338-374 nm arasında bulunmuştur. IR spektrumunda imin grubuna ait C=N gerilme bandı 1606-1629 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Ayrıca kütle spektrumu ile yapısı aydınlatılan 5d'nin moleküler iyon piki, 5b ve 5i'nin ise M⁺+1 piki tespit edilmiştir. ¹H-NMR analizinde 8.36-8.92 ppm arasında değişen sinyaller veren imin protonu, Schiff bazlarının oluştuğunu gösteren önemli kanıtlardan biridir.

Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmasıyla, sentezlenen Schiff bazlarının (**5a-i**), antimikrobiyal etkinlikleri karşılık gelen bileşik **4** ile karşılaştırılmıştır. Schiff bazlarının aktivite yönünden bileşik **4**'e üstünlük göstermediği bulunmuştur.

9. KAYNAKLAR

1. Abd el Rahman AH, İsmail EM. (1976). Synthesis of Schiff bases of benzofuran with potential biological activity. *Arzneim Forsch/ Drug Res*, 26(5):756-758.
2. Ayad MI, Sallam SA, Abou Sekkina MM. (1991). Further investigations on the spectra and the structural properties of newly synthesized sulphonamide Schiff bases. *J Mat Sci Lett*, 10: 1433-1438.
3. Bayrak H, Demirbaş A, Karaoğlu SA, Demirbaş N. (2009). The 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.
4. Bhat AK, Bhamaria RP, Bellare RA, Deliwala CV. (1967). Chemotherapy of fungus infections I. 1-acyl-4-substituted thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and related compounds. *Indian J Chem*, 5(9): 397-401.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2000). Reference method for broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard M27-A NCCLS, Wayne, Pennsylvania.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2006). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved Standard M7-A5. Wayne, PA.
7. Doğan NH, Rollas S, Erdeniz H. (1998). Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *Farmaco*, 53: 462-467.
8. El-Emam AA, İbrahim TM. (1991). Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of some 3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *Arzneim Forsch/ Drug Res*, 41(2): 1260-1264.
9. Ezabadi IR, Camoutsis C, Zoumpoulakis P, Geronikaki A, Sokovic M, Glamocilija J, Ciric A. (2008). Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg Med Chem*, 16: 1150-1161.

10. Freund M. (1896). Ein verfahren zur darstellung de triazols und seiner homologen. *Ber*, 29: 2483-2490.
11. George T, Mehta DV, Tahilramani R, David J, Talwalker PK. (1971). Synthesis of some s-triazoles with potential analgetic and antiinflammatory activities. *J Med Chem*, 14(4): 335-338.
12. Gülerman NN. (1995). Bazı Aroiltiyosemikarbazidlerden Türeyen 1,2,4-Triazolin-3-tiyonların ve Bazı Hidrazid Hidrazonlardan Türeyen 3-Asetil-1,3,4-oksadiazolinlerin Sentezi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. S Rollas).
13. Gülerman NN, Doğan HN, Rollas S, Johansson C, Çelik C. (2001). Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *Farmaco*, 56: 953-958.
14. Gülerman N, Rollas S, Kiraz M, Ekinçi AC, Vidin A. (1997). Evaluation of antimycobacterial and anticonvulsant activities of new 1-(4-fluorobenzoyl)-4-substituted-thiosemicarbazide and 5-(4-fluorophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Farmaco*, 52(11): 691-695.
15. Hoggarth E. (1949). Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoil thiosemicarbazides. *J Chem Soc*, 1163-1167.
16. Holla BS, Mahalinga M, Karthikeyan MS, Poojary B, Akberali PM, Kumari NS. (2005). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *Eur J Med Chem*, 40: 1173-1178.
17. Holla BS, Poojary KN, Kalluraya B, Gowda PV. (1996). Synthesis, characterisation and antifungal activity of some N-bridged heterocycles derived from 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole. *Farmaco*, 51: 793-799.
18. Holla BS, Rao BS, Shridhara K, Akberali PM. (2000). Studies on arylfuran derivatives Part XI. Synthesis, characterization and biological studies on some Mannich bases carrying 2,4-dichlorophenylfurfural moiety. *Farmaco*, 55: 338-344.

19. Holla BS, Shivananda MK, Shenoy MS, Antony G. (1998). Studies on arylfuran derivatives Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents. *Farmaco*, 53: 531-535.
20. Holla BS, Veerendra B, Shivananda MK, Poojary B. (2003). Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem*, 38: 759-767.
21. Kalyoncuoğlu N. (1991). Bazı Süstitüe Tiyosemikarbazid ve Triazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri ve Spektroskopik Verileri Üzerinde Çalışmalar. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. S Rollas).
22. Kalyoncuoğlu N, Rollas S, Sür-Altın D, Yeğenoğlu Y, Anđ Ö. (1992). 1-[p-(Benzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 47(10): 796-797.
23. Kaplancıklı ZA, Turan-Zitouni G, Özdemir A, Gilbert R. (2007). New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*, 43: 155-159.
24. Karthikeyan MS, Prasad DJ, Poojary B, Bhat KS, Holla BS, Kumari NS. (2006). Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorg Med Chem*, 14: 7482-7489.
25. Khanmohammadi H, Abnosi MH, Hosseinzadeh A, Erfantalab M. (2008). Synthesis, biological and computational study of new Schiff base hydrazones bearing 3-(4-pyridine)-5-mercapto-1,2,4-triazole moiety. *Spectrochimica Acta Part A*, 71: 1474-1480.
26. Koneru PB, Eric JL, Avramis VI. (1993). Synthesis and testing of new antileukemic Schiff bases of N-hydroxy-N'-aminoguanidine against CCRF-CEM/human leukemia cells in vitro and synergism studies with cytarabine (Ara-C). *Pharm Res*, 10(4): 515-520.
27. Kömürçü ŞG, Rollas S, Yılmaz N, Çevikbaş A. (1995). Synthesis of 3-methyl-4-[(2,4-dihydro-4-substituted-3H-1,2,4-triazole-3-thione-5-yl)phenylhydrazono]-5-isoxazolone and evaluation of their antimicrobial activities. *Drug Metab and Drug Interact*, 12(2): 161-169.

28. Kubota S, Uda M. (1972). 1,2,4-Triazoles II. 1) The tautomerism of 3- α -pyridyl-1,2,4-triazoline-5-thione and its methyl derivatives. *Chem Pharm Bull*, 20(10): 2096-2101.
29. Kubota S, Uda M. (1973). 1,2,4-Triazoles III. 1) The tautomerism of 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-one, 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-thione and their N-methyl derivatives. *Chem Pharm Bull*, 21(6): 1342-1350.
30. Kubota S, Uda M. (1975). 1,2,4-Triazoles IV. 1) The tautomerism of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles. *Chem Pharm Bull*, 23(5): 955-966.
31. Kumar H, Javed SA, Khan SA, Amir M. (2008). 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Eur J Med Chem*, 43: 2688-2698.
32. Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Kiraz M. (2001). Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg Med Chem Lett*, 11: 1703-1707.
33. Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Ötük-Sarış G, Özdemir O, Bayrak İ, Altuğ T, Stables JP. (2004). Synthesis of some 3-(aryllalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco*, 59: 893-901.
34. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M. (1999). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. *Eur J Med Chem*, 34: 153-160.
35. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M, Ekinçi AC, Vidin A. (2000). Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *Eur J Med Chem*, 35: 761-771.
36. Küçükgülzel İ, Tatar E, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Clercq ED. (2008). 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 antituberculosis agents. *Eur J Med Chem*, 43: 381-392.
37. Layer RW. (1963). The chemistry of imines. *J Pharm Sci*, 63: 489-510.

38. Marckwald W, Bott A. (1896). Ueber das 1-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid. *Ber*, 29: 2914-2920.
39. Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov YA, Denkova P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur J Med Chem*, 44: 63-69.
40. Mhasalkar MY, Shah MH, Pilankar PD, Nikam ST, Anantanarayanan KG, Deliwala CV. (1971). Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl(or pyridyl)-5-alkyl(or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4*H*-1,2,4-triazoles. *J Med Chem*, 14(10): 1000-1003.
41. Modi JD, Sabnis SS, Deliwala CV. (1971). Antitumor agents. Schiff bases from benzaldehyde nitrogen mustards and 2-phenyl-4-[(3-amino-4-methoxy)phenyl]thiazole. *J Med Chem*, 14(5): 450-451.
42. Oral B. (2001). 3,5-Dimetil-1-(2-hidroksietil)-4-aminopirazol'den Türeyen Bazı Schiff Bazılarının Sentezi ve In Vivo Metabolizması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. S Rollas, Doç. Dr. F Arıcıoğlu Kartal).
43. Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altinok G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco*, 57: 101-107.
44. Popp FD, Kirsch W. (1960). Synthesis of potential anticancer agents. V. Schiff bases and related compounds. *J Org Chem* 26: 3858-3860.
45. Porretta GC, Biava M, Cerreto F, Scalzo M, Panico S, Simonetti N, Villa A. (1988). Research on anti-bacterial anti-fungal agents II. Synthesis and antifungal activity of new (1*H*-imidazol-1-yl-methyl)aniline derivatives. *Eur J Med Chem*, 23: 311-317.
46. Rollas S. (1981). Synthesis and spectrometric analysis of some 1,2,4-triazoline-5-thiones. *J Fac Pharm Istanbul*, 17: 155-163.
47. Rollas S. (1986). Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,2,4-triazole derivatives II. *M Ü Fen Bilimleri Dergisi*, 3: 195-200.

48. Rollas S, Kalyoncuoğlu N, Sür-Altın D, Yeğenoğlu Y. (1993). 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 48(4): 308-309.
49. Rollas S, Topaloğlu Y. (1986). Synthesis of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione and 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 2(1): 1-6.
50. Rollas S, Yılmaz N, Erdeniz H, Kiraz M. (1998). Antimicrobial activities of some 5-(4-nitro/aminophenyl)-1,2,4-triazoline-3-thione derivatives. *Med Sci Res*, 26: 83-84.
51. Schenone S, Bruno O, Ranise A, Bondavalli F, Filippelli W, Rossi F, Falcone G. (1998). Synthesis and anti-inflammatory activity of esters derived from 5-aryl-1,2-dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco*, 53: 590-593.
52. Shah MH, Mhasalkar MY, Patki VM, Deliwala CV, Sheth. (1969). New 1,2,4(H)-triazole derivatives as diuretic agents. *J Pharm Sci*, 58(11): 1398-1401.
53. Solak N. (2002). Aromatik Primer Amin Grubu İçeren 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Schiff Bazılarının Sentezi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. S Rollas).
54. Solak N, Rollas S. (2006). Synthesis and antituberculosis activity of 2-(aryl/alkylamino)-5-(4-aminophenyl)-1,3,4-thiadiazoles and their Schiff bases. *Arkivoc*, 12: 173-181.
55. Sun QY, Zhang WN, Xu JM, Cao YB, Wu QY, Zhang DZ, Liu CM, Yu SC, Jiang YY. (2007). Synthesis and evaluation of novel 1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-[(4-substitutedphenyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ols as antifungal agents. *Eur J Med Chem*, 42: 1151-1157.
56. Tozkoparan B, Küpeli E, Yeşilada E, Ertan M. (2007). Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorg Med Chem*. 15: 1808-1814.
57. Tulus S. (1966). 4,4'-Diaminobenzilin salisilaldehit Schiff bazı. *J Fac Pharm Istanbul*, 2: 68-72.
58. Turan-Zitouni G, Kaplancıklı ZA, Yıldız MT, Chevallet P, Kaya D. (2005). 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.

59. Ünsalan S. (2002). Bazı Süstitüe Triazen Grubu İçeren Bileşiklerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. S Rollas).
60. Ünver H. (2001). Synthesis and spectroscopic studies in some new Schiff bases. *Spectrosc Lett*, 34(6): 783-791.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	CENGİZ	Soyadı	ZEYDAN
Doğum Yeri	BİTLİS	Doğum Tarihi	27.09.1983
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	
E-mail	cengizzeydan@yahoo.com	Tel	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2005
Lise	ADİLE MERMERCİ ANADOLU LİSESİ	2001

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	ECZACI	SEMT ECZANESİ	2005-HALEN
2.	STAJYER ECZACI	MUSTAFA NEVZAT İLAÇ SANAYİ A.Ş.	2004-2004
3.	STAJYER ECZACI	KONAK ECZANESİ	2003-2003

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	IYI	IYI

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	62.839	62.876	62.913
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word, Excel, PowerPoint	İYİ
ChemSketch, ChemDraw	İYİ