

124030

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

Uzm. Ecz. Zafer Asım KAPLANCIKLI
Doktora Tezi

124030

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**






Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Aralık-2003

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI


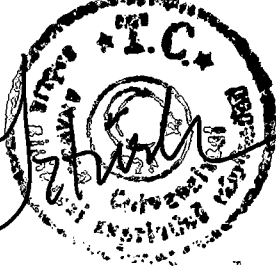
Zafer Asım KAPLANCIKLİ'nin "Bazı 4-fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısının tiyoeter türevlerinin sentezleri ve antifungal, antibakteriyal aktivitelerinin araştırılması" başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki, Doktora tezi 08. 12. 2003 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Gülhan TURAN	
Üye	: Prof. Dr. Cihat ŞAFAK	
Üye	: Prof. Dr. Ümit UÇUCU	
Üye	: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Bülent ERGUN	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 21.11.2003 tarih ve 30/1 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

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

Zafer Asım KAPLANCIKLI

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Gülhan TURAN

2003

TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Yapılan literatür araştırmalarında 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin antifungal ve antibakteriyel aktivitelere sahip oldukları gözlenmiştir.

Bu çalışmada 4-fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)-asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilmesi amaçlanmıştır.

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

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

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

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

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

ABSTRACT

PhD. Thesis

SYNTHESIS OF SOME 4-PHENYL/CYCLOHEXYL-5-(1-PHENOXYETHYL)-2,4-DIHYDRO-3H-1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE DERIVATIVES AND THEIR ANTIFUNGAL, ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

Zafer Asım KAPLANCIKLI

**Anadolu University
Institute of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. Gülhan TURAN

2003

The literature research about 4,5-disubstituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thione derivatives show that these compounds have antifungal and antibacterial activities.

The aim of this study is to obtain 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2'-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives.

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

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

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

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

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

TEŞEKKÜR

Kıymetli bilgi, eleştiri ve yönlendirmelerini esirgemeyerek, anlayıő ve hoőgörüsü ile alıőmalarımı destekleyen tez danıőmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Gülhan TURAN'a

Çalışmaların boyunca her zaman desteğini ve yardımını gördüğüm Sayın Dekanım, Kıymetli Hocam Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya

Akademik çalıőmalarım boyunca yakın yardım ve desteklerini gördüğüm, baőta Sayın Hocam Prof. Dr. şeref DEMİRAYAK olmak üzere Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Spektroskopik analizleri gerçekleştiren Fransa Montpellier Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ABD. Öğretim üyesi Sayın Dr. Pierre CHEVALLET'e,

Antifungal aktivite testlerini gerçekleştiren ve tez çalıőmalarım boyunca önemli yardımlarını gördüğüm Uzm. Biyolog Mehmet Taha YILDIZ'a

Antibakteriyel aktivite testlerini gerçekleştiren Dr. Mustafa BEHÇET'e

Her türlü desteği, güveni ve sevgisinden dolayı sevgili eőim Ecz. İlkay Hatice KARAPINAR-KAPLANCIKLI'ya ve őahsında bütün aileme en içten teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

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

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

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

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

TABLO VE ŞEKİLLER

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

1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

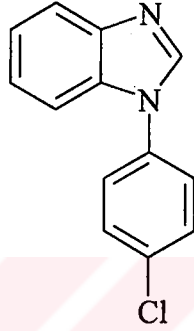
Bakteriyal enfeksiyonlara bağlı yüksek mortalite antibakteriyel tedavinin erken uygulanmasıyla azaldığı halde, fungal hastalıkların görülüş sıklığı son 10 yılda belirgin bir şekilde artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1984 yılında yapılan bir araştırmada *Candida* türleri, hastanede gelişen enfeksiyonlarda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

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

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

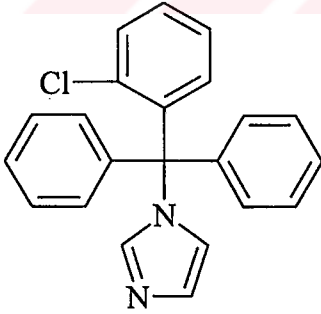
dirence sebep olmaları nedeniyle yeni, daha emniyetli ve etkin antifungal ilaçlara gerek duyulmaktadır [1].

1939'da Griseofulvin'in ilk antifungal ajan olarak bulunmasını takiben, 1944'de ilk azol grubu antifungal olan klormidazol ve 1949'da ilk polien grubu antifungal olan nistatin keşfedilmiştir. Ancak 1958'e kadar sadece klormidazol ve griseofulvin klinik kullanıma girebilmiştir.

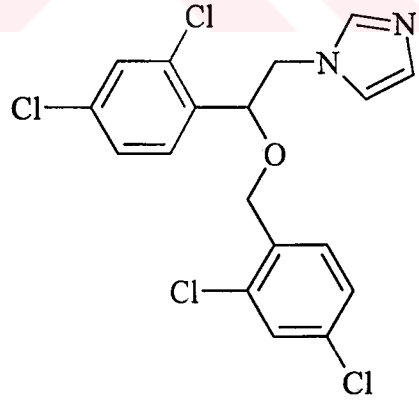


Klormidazol

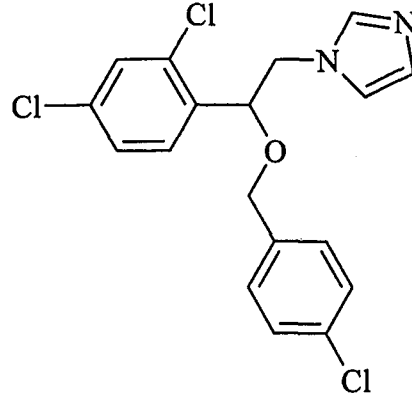
İlerleyen yıllarda, günümüzde de güncelliğini koruyan amfoterisin B (1960), mikonazol (1969), klotrimazol (1969), ve ekonazol (1974) tedaviye sunulmuştur.



Klotrimazol

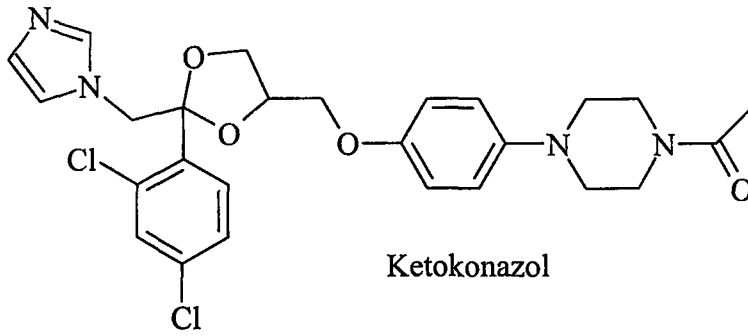


Mikonazol



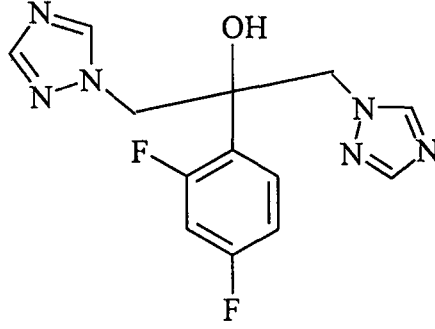
Ekonazol

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

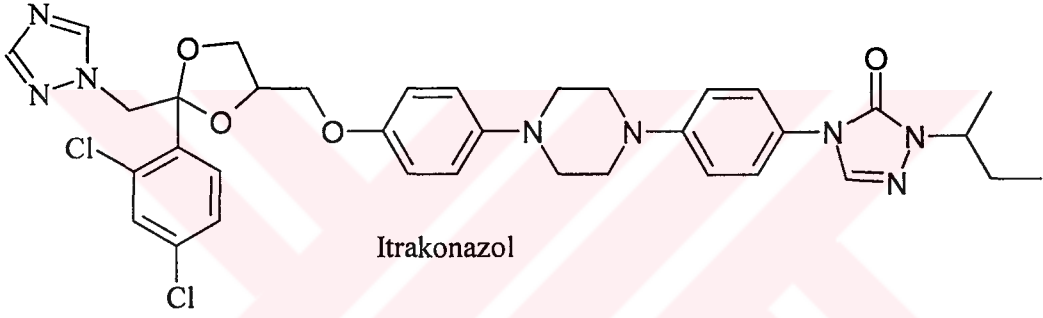


Ketokonazol

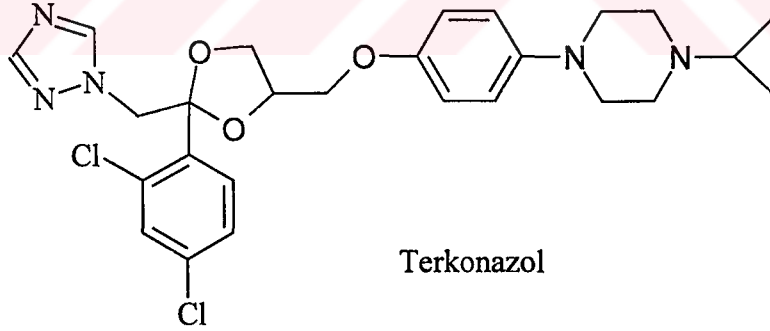
Takip eden 10 yılı aşkın sürede ketokonazole alternatif olarak sadece imidazol'ün bioizosteri triazol yapısı taşıyan bileşikler olan flukonazol ile itrakonazol sistemik mikoz ve terkonazol ise topikal fungal enfeksiyonların tedavisine sunulmuştur.



Flukonazol



Itrakonazol



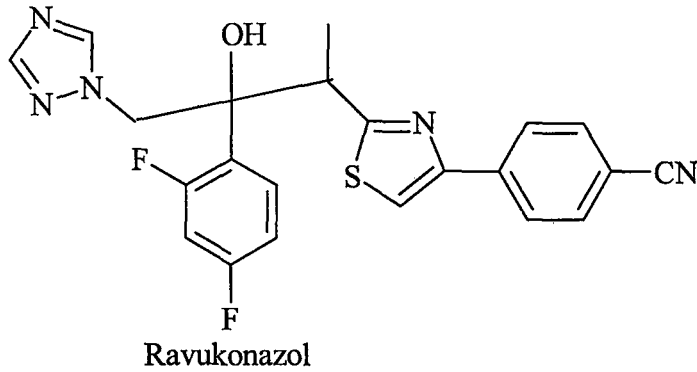
Terkonazol

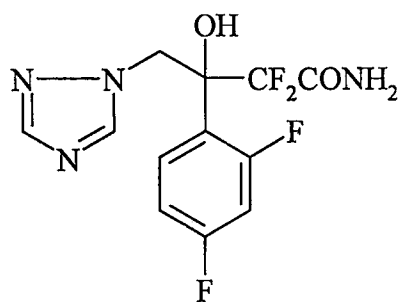
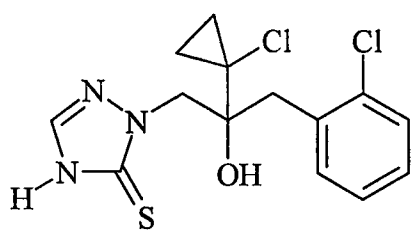
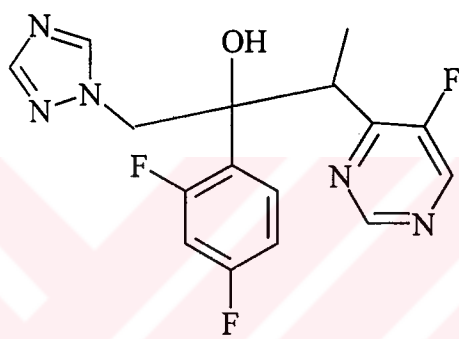
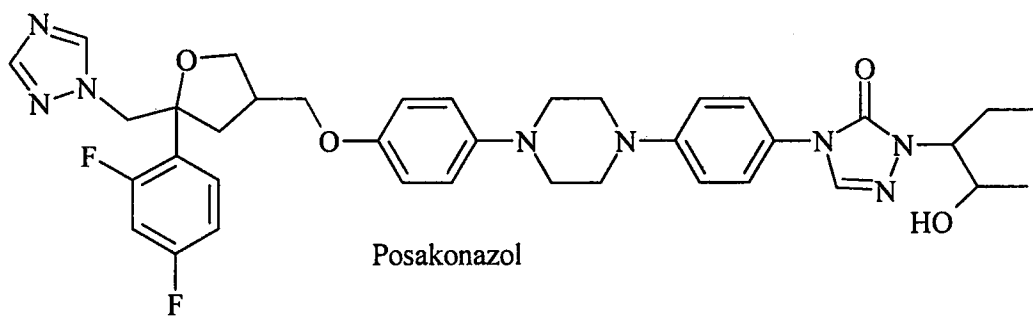
Bağıklık sistemini etkileyen HIV gibi enfeksiyonlar, kemoterapi, organ nakli ile ilişkili olarak immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımındaki artış ve benzeri nedenler, ciddi fungal enfeksiyonların görülüş sıklığını artırmıştır. Bütün bunların sonucu olarak sistemik fungal enfeksiyonların tedavisine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

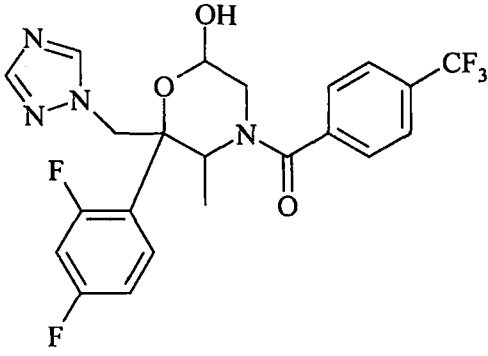
Triazol halka sistemi taşıyan azol grubu bileşikler, imidazol grubu bileşiklere kıyasla daha geniş bir etki potansiyeline sahiptir. Triazolun diğer bir avantajı da, funguslara ait sit-P450'ye olan affinitelerinin, memeli sit-P450 enzimine olan affinitelerinden, imidazollere kıyasla çok daha fazla olmasıdır.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

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

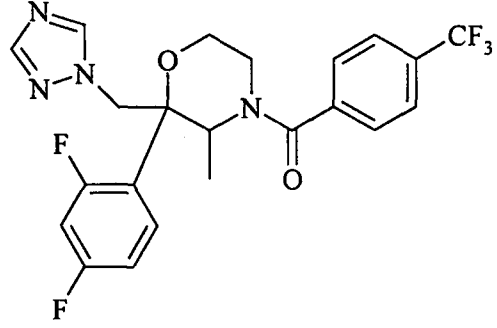
Bu amaçla yeni nesil triazol grubu antifungal ilaç araştırmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir. Günümüzde henüz klinik kullanıma sunulmamış olmakla birlikte birçok aktif bileşik üzerine çalışmalar devam etmektedir (ravuconazole, posaconazole, voriconazole, T 8581, UR 0746, UR 9751) [2].







UR-9746

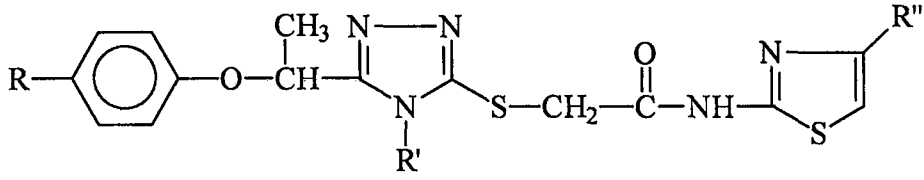


UR-9751

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

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

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



Tablo 1. S grubu bileşikler

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

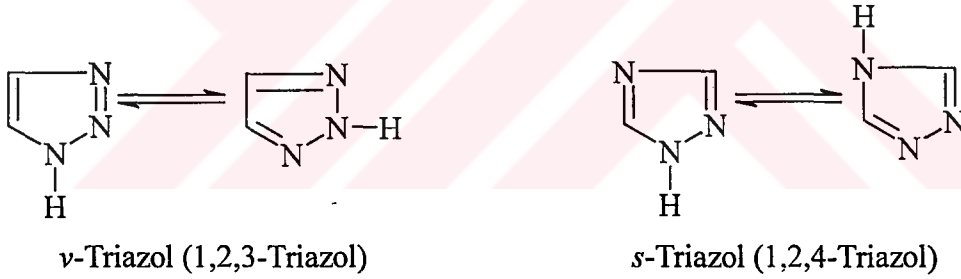
2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Triazol yapısı hakkında genel bilgiler

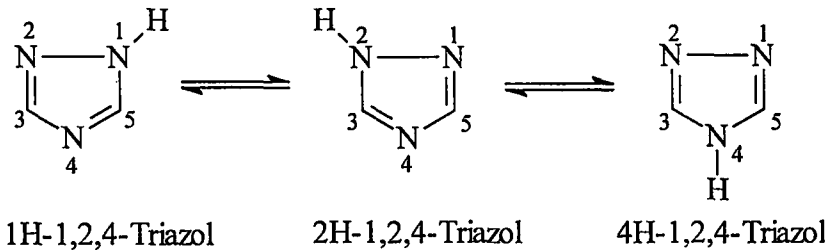
Triazol halka sistemi üzerine çalışmalar 19. yüzyılın sonuna doğru başlamış ve günümüze kadar yoğunlaşarak süregelmiştir.

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

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

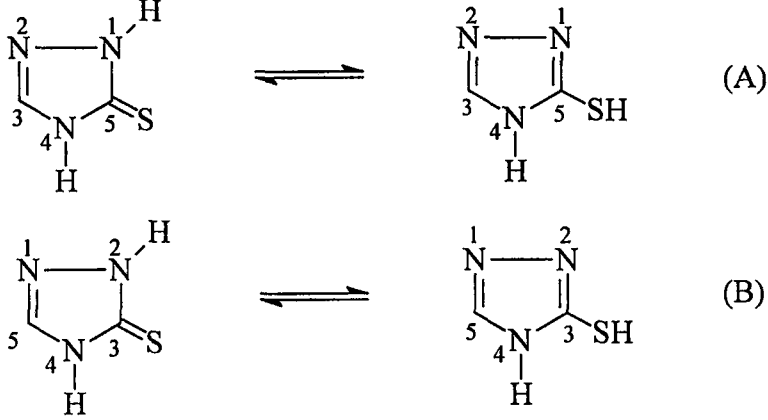


Süstitüe olmamış 1,2,4-triazol, imidazol ve pirazol gibi totomerik bir yapıya sahiptir. 1,2,4-triazolün üç totomerik formu vardır.



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

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

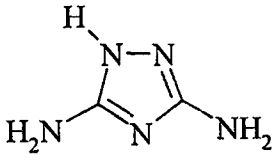


Literatürde her iki numaralandırma sistemi de kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda Chemical Abstracts'da tiyo grubuna küçük numara gelecek form olan B formu kullanılmaktadır.

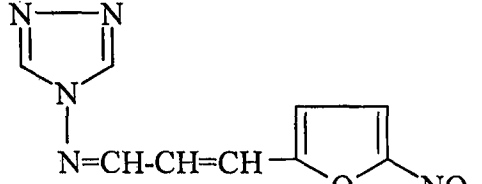
Literatür araştırmalarında 1,2,4-triazol halka sisteminin biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Konuyla ilgili olarak BÖHM ve KAROW [7] bir derleme yayınlamışlardır.

1,2,4-Triazol halka sistemi üzerine yapılan aktivite çalışmalarında, bronkodilatör [8], insektisid [9-10], herbisid [11-15], antikanser [16-22], pestisid [23-24], antiromatizmal [25-28], antiagregan [29], antihipertansif [30-32], H₂-reseptör antagonisti [33], antidepresan [34-36] antikonvülsan [37-41], antiinflamatuvar-analjezik [42-59] aktivitelere rastlanmıştır.

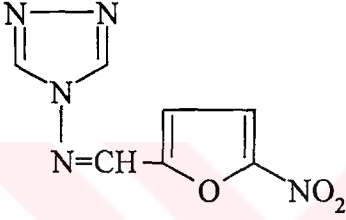
Ancak antifungal etkili, triazol yapısı taşıyan, azol grubu bileşiklerin bulunması, yapılan araştırmaları antifungal ve antibakteriyel [60-90] aktivite üzerine yoğunlaştırmıştır.



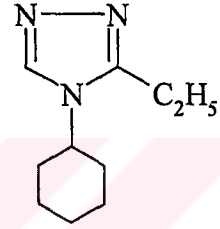
Guanazol
(Antikanser)



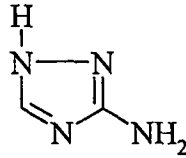
Furacrylin
(Antibakteriyel)



Furazonal
(Antibakteriyel)



Hexazol
(Antidepresan)

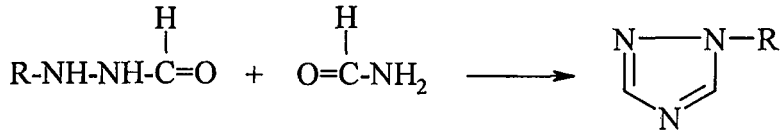


Amitrol
(Herbisid, Bakteriyostatik)

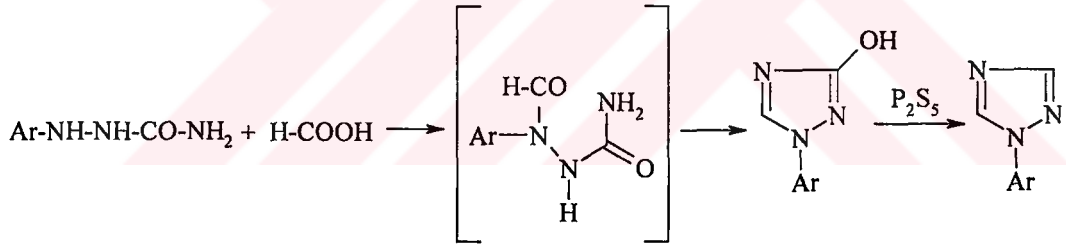
1,2,4-Triazolün Genel Sentez Yöntemleri

1-Süstitüe türevler

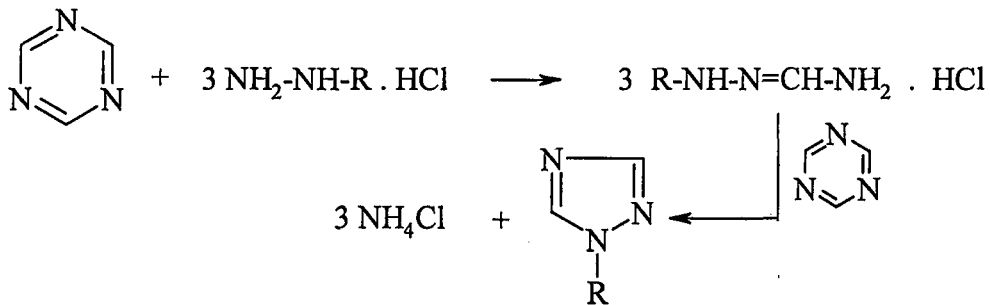
N-formil-N'-arilhidrazin'nin formamid ile reaksiyonundan 1-süstitüe triazoller düşük verimle elde edilirler [4].



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

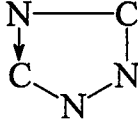


Süstitüe hidrazin tuzlarının s-triazin ile reaksiyonuyla 1-süstitüe-1H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişi de kullanılan diğeri bir yöntemdir [92].

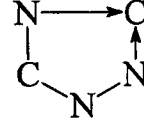


3 veya 5-süstitüe türevler

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

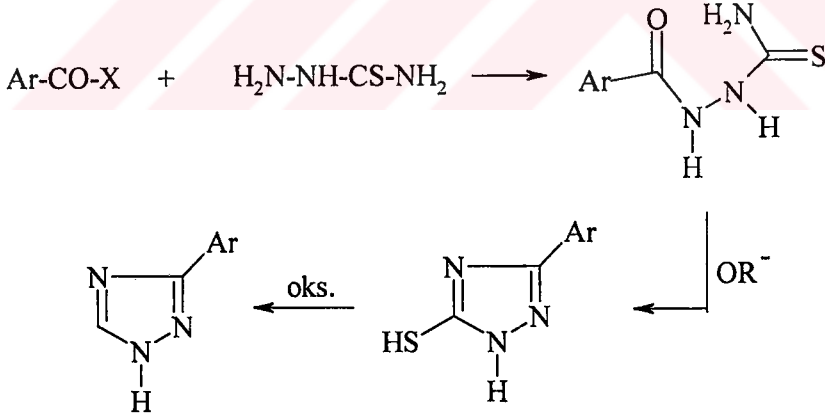


Tip A

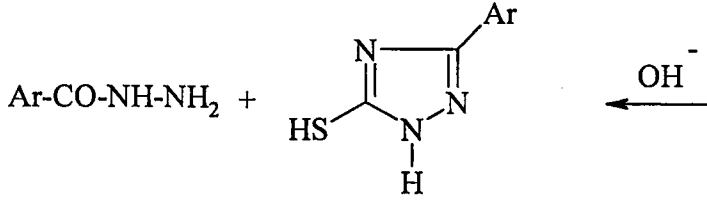
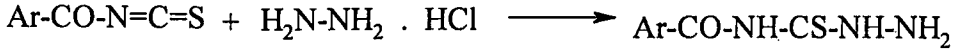


Tip B

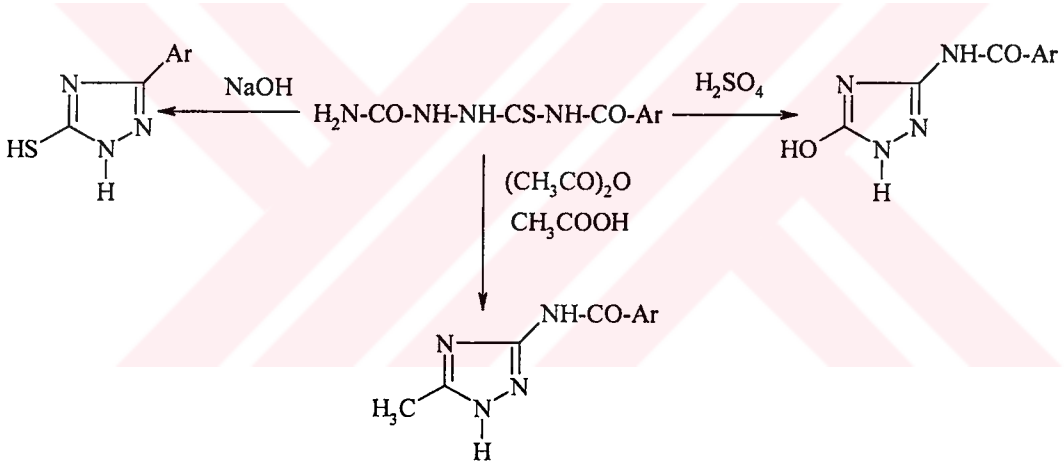
A tipi halka kapatma yöntemi, C monosüstitüe triazol türevlerinin sentezinde en etkin yöntemdir. Bu yöntemde oluşan ana yapı genellikle daha sonra oksidasyonla uzaklaştırılabilen tiyol yada hidroksil grubu içeren triazol türevleridir. Örnek olarak, tiyosemikarbazidin açılması ile oluşan 1-açiltiyosemikarbazit,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



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

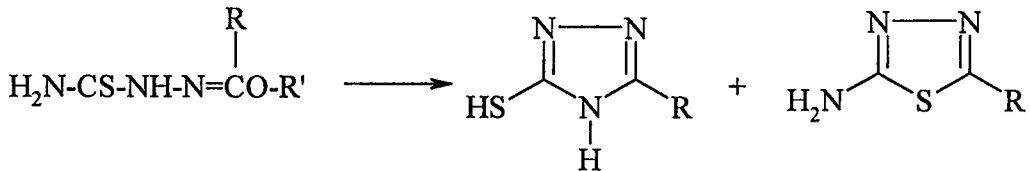


Yukarıda anlatılan reaksiyonların farklı bir türevi olarak 4-açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazid farklı reaksiyon şartlarında denenmiş ve sodyum hidroksid çözeltisi ile 3-merkapt-5-aril-1,2,4-triazol, konsantre sülfürik asid ile 3-arilamido-5-hidroksi-1,2,4-triazol, sıcak asetik anhidrit-asetik asit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

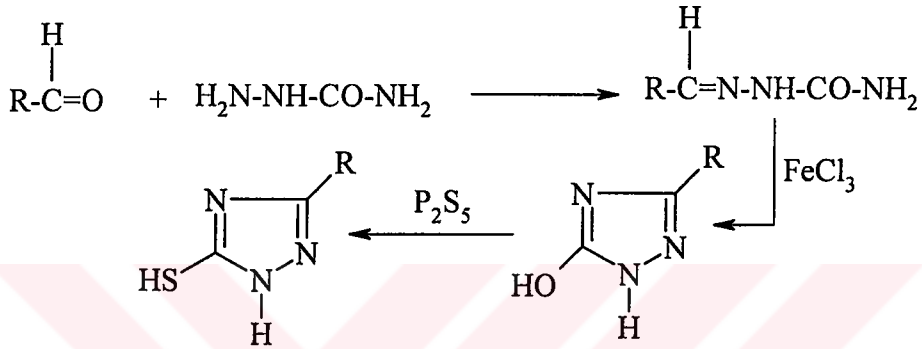


Tiyosemikarbazid türevlerinin kullanıldığı diğer bir yöntem, tiyosemikarbazidin orto esterlerle verdiği reaksiyondan elde edilen tiyosemikarbazon türevi bileşiğin alkali ortamdaki siklizasyon reaksiyonudur.

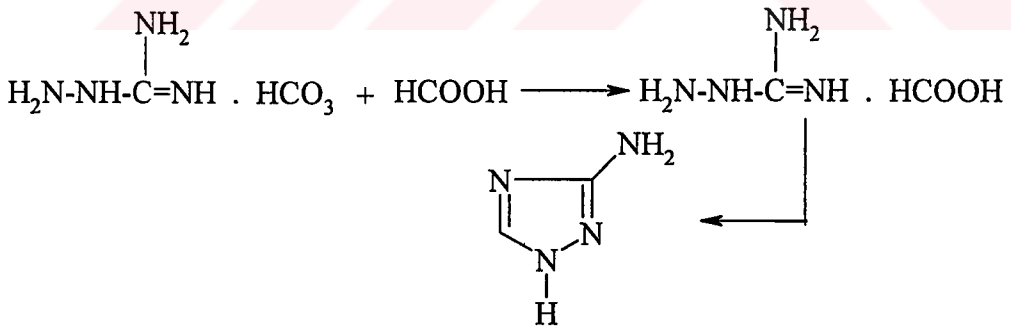
Bu reaksiyon sonucu ısı ve süreye bağlı olarak 5-sübstitüe-3-merkapt-1,2,4-triazol ve 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol meydana gelir [95].



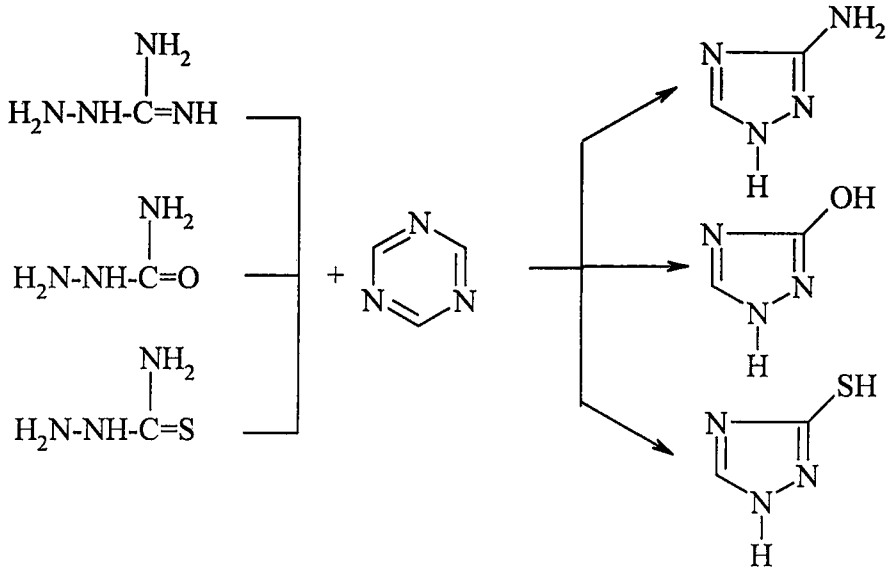
Oksidasyona dayalı diğer önemli bir yöntem, semikarbazidin aldehitlerle verdiği reaksiyondan elde edilen semikarbazonların, ferri klorür ile oksidasyona tabi tutularak halka kapatılması reaksiyonudur. İlk oksidasyonla oluşan 5-hidroksi triazol türevi, fosfor pentasülfür ile muamele edilerek 3(veya 5)-süstitüe-1,2,4-triazoller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



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

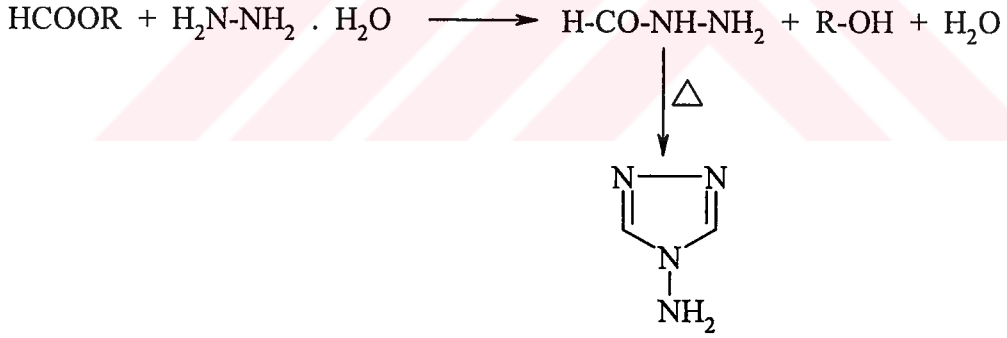


s-Triazinin aminoguanidin, semikarbazit ve tiyosemikarbazit ile reaksiyonundan sırasıyla, 3-amino, 3-hidroksi ve 3-merkpto-1,2,4-triazoller elde edilir.

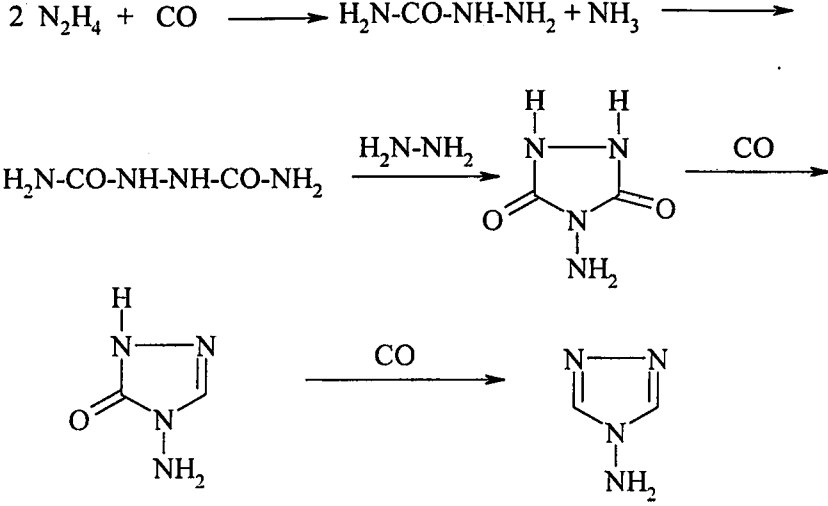


4-Süstitüe türevler

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



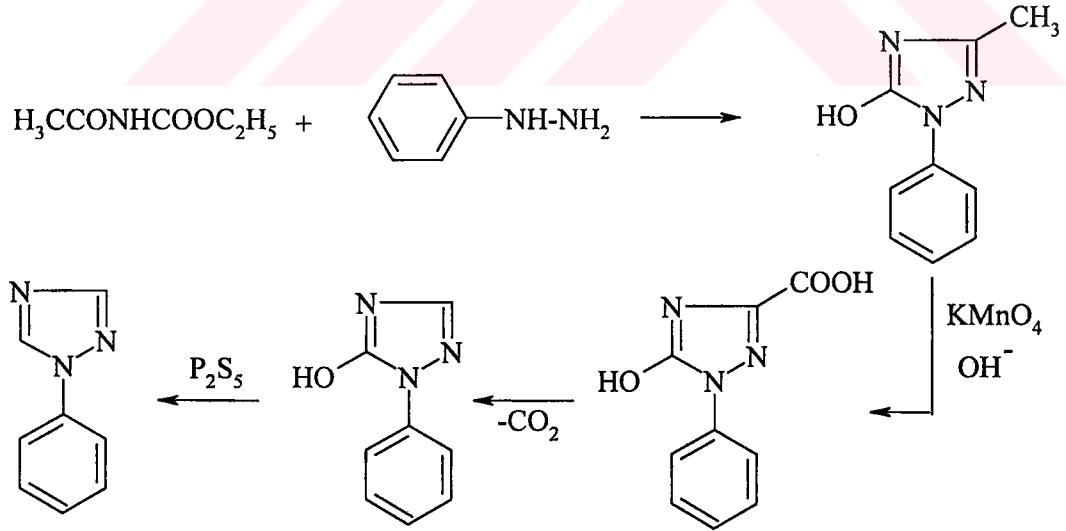
Endüstriyel önemi büyük olan diğer bir reaksiyon da karbon monoksitin hidrazin ile yüksek basınç altında verdiği reaksiyondur. Bu reaksiyonda ilk basamakta hidrazinin karbon monoksite katılımı ile oluşması beklenen formhidrazid, kendi içinde halka kapanmasına uğrar. Bu ilginç reaksiyon 20-50 °C ve 500-1000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



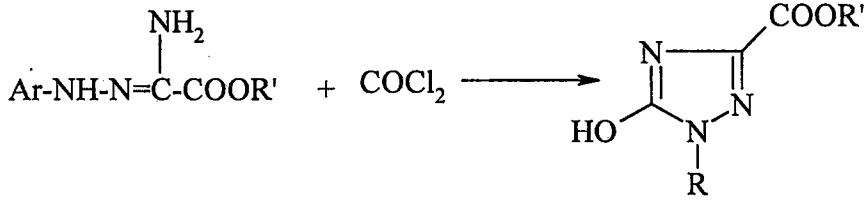
Disüstitüe türevler

1,5-Disüstitüe türevler

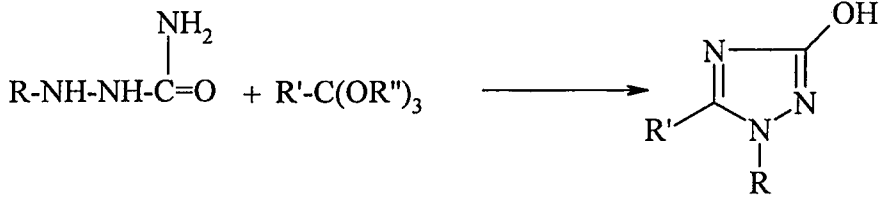
Fenil hidrazin ile asetilüretanın reaksiyonundan öncelikle 5-hidroksi-3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol elde edilmiş ve bu bileşimin değişik reaksiyonlarından mono ve disüstitüe türevler elde edilmiştir. Bu yöntemde farklı hidrazinler kullanılarak değişik türevler elde edilebilir [4].



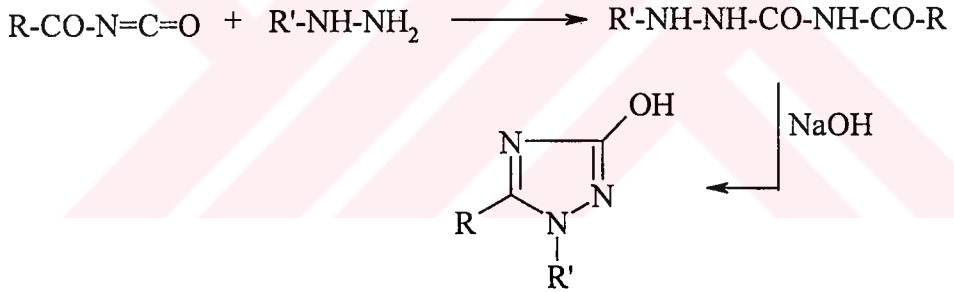
Aril hidrazin ve alkil α -amino-glioksilatın reaksiyonuyla elde edilen alkil α -amino-glioksilat arilhidrazon, fosgen ile halka kapanmasına uğrayarak alkil 5-hidroksi-1-aril-1H-1,2,4-triazol-3-il karboksilatı oluşturur. Karboksilat grubunun uzaklaştırılmasıyla 1,5-disüstitüe türevler elde edilir [98].



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



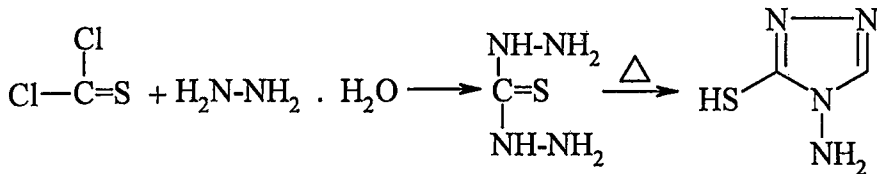
Benzer şekilde arilhidrazin ve açıl izosiyanatın reaksiyonundan elde edilen 1-aril-4-açılsemikarbazid, seyreltik alkali çözeltilerle halka kapatılmasına uğratarak 1-aril-3-hidroksi-5-sübstitüe-1H-1,2,4-triazoller elde edilirler [99].



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

3,4-Disübstitüe türevler

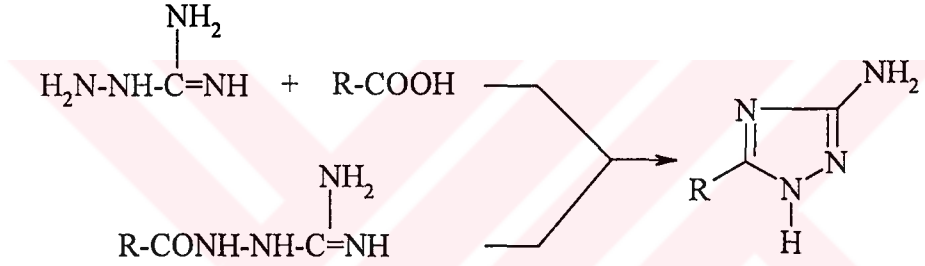
Bu bileşiklerin elde edilmişindeki yöntemlerin en basiti, tiyofosgen ve hidrazinin reaksiyonundan oluşan tiyokarbhidrazidin ısıtılmasıyla 4-amino-3-merkpto-4H-1,2,4-triazol elde edilmiştir [4,100].



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

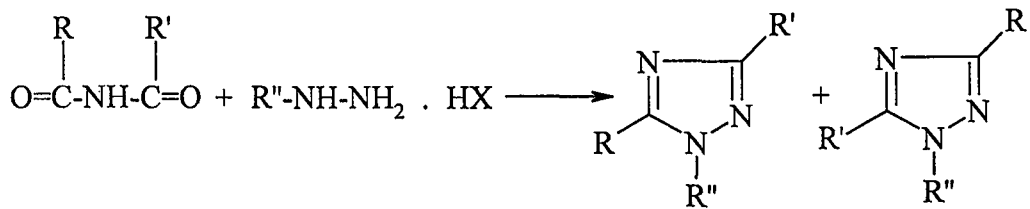
3,5-Disübstitüe türevler

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

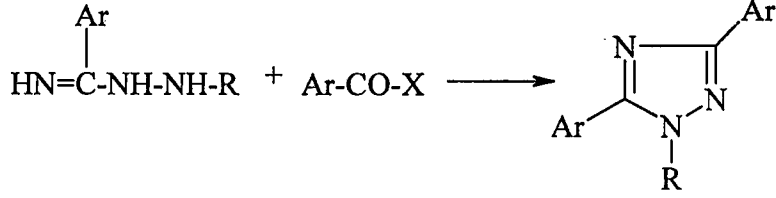


1,3,5-Trisübstitüe türevler:

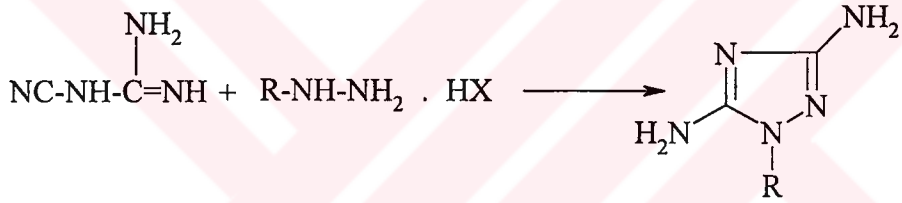
Trisübstitüe triazollerin eldesinde kullanılan en elverişli metod, Einhorn-Brunner reaksiyonu olarak da bilinen, diaçilamin ve sübstitüe hidrazinlerin verdiği reaksiyondur. Diaçilamindeki R ve R' grupları farklı olduklarında farklı iki izomer oluşur [102].



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

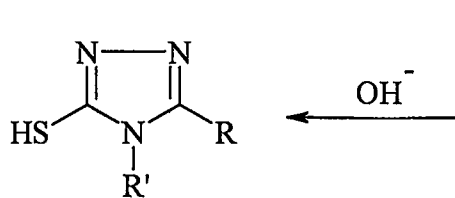
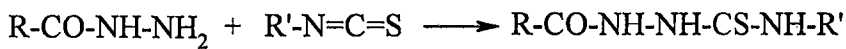


Amino grubu taşıyan türevleri elde etmek için kullanılan başka bir yöntem, disiyanamid ile uygun bir arilhidrazin tuzunun reaksiyonudur. Bu reaksiyon sonucu 3,5-diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazoller iyi verimle elde edilir [104].

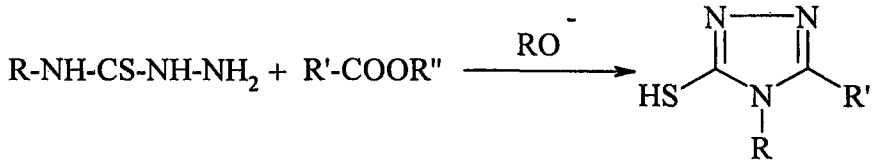


3,4,5-Trisübstitüe türevler:

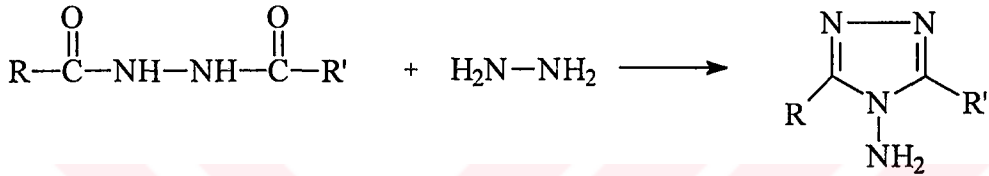
Asid hidrazidi ve izotiyosiyanat türevinin reaksiyonundan oluşan 1-açıl-4-sübstitüe-tiyosemikarbazidin alkalilerle veya doğrudan ısıtarak gerçekleştirilen halka kapama reaksiyonları, en popüler ve verimli yöntemlerden biridir [46-48,105].



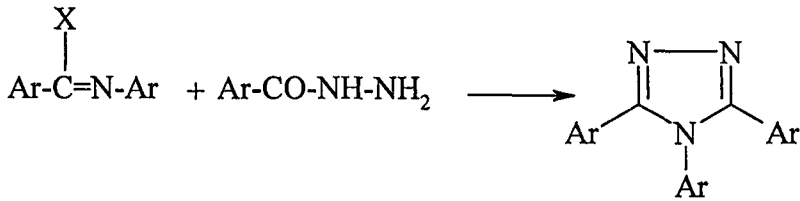
Bu yöntemin değişik bir varyasyonu da 4-aril veya 4-alkiltiyosemikarbazidin alifatik veya aromatik asid esterleriyle alkoksid katalizörlüğünde verdiği reaksiyondur [91].



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

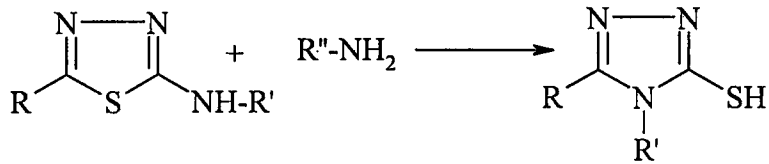
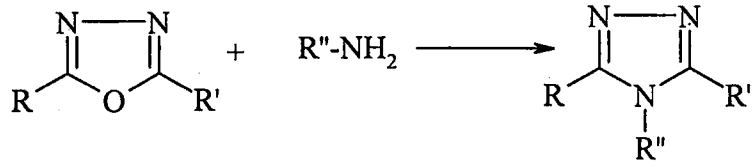


Yukardaki reaksiyonun bir varyasyonu da, halojeneimidin arilhidrazid ile reaksiyona girerek 3,4,5-triaril(veya alkil)-4H-1,2,4-triazol verdiği reaksiyondur [4].

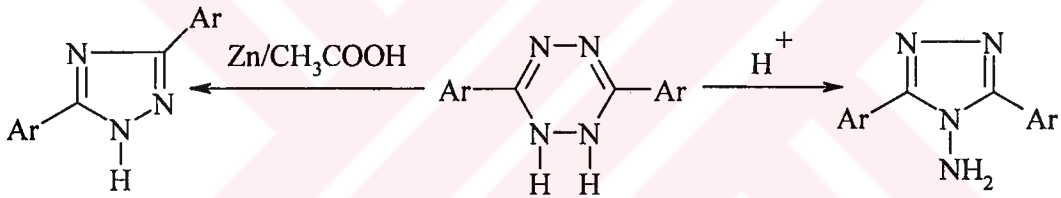


Triazolün diğer halka sistemlerinden eldesi:

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



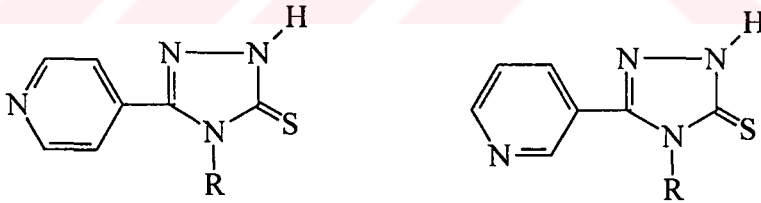
3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinler değişik reaksiyon şartlarında değişik triazoller verirler [107].



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

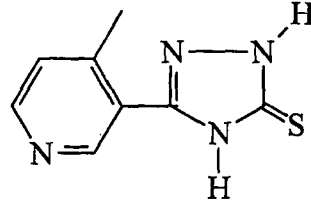
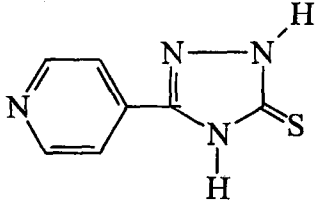
Antitüberküloz aktiviteli bir bileşik olarak tedavide kullanılan izoniazidin (izonikotirik asid hidrazidi) keşfi bu bileşikten türeyen yeni moleküller üzerine olan araştırmalara hız vermiştir. Literatürde de triazol-3-tiyon türevi bileşikler üzerine yapılan ilk antimikrobiyal aktivite araştırmaları bu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

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

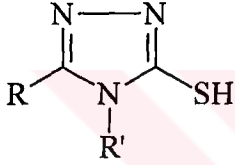


R: p-ClC₆H₄, p-CH₃OC₆H₄, p-C₂H₅OC₆H₄

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



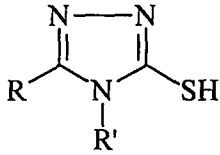
1962 de yayınlanan bir çalışmada[110] çok sayıda 3-merkaptotriazol türevi bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin fungusid, herbisid ve bakterisid etkili oldukları belirtilmiştir.



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

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

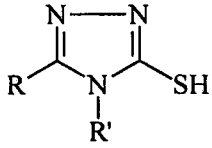
BHAT ve arkadaşları [111] alifatik sübstitüentler taşıyan 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin alkali siklizasyonu ile elde ettikleri 3-merkaptotriazol türevlerinin, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* türü patojen funguslar üzerinde fungusid aktiviteye sahip olduklarını gözlemişlerdir.



R: m-(NO₂)C₆H₄, p-(NO₂)C₆H₄, 2,5-(Br)C₆H₄, 2,5-(OH)C₆H₄

R': H, C₂H₅, C₃H₇, izo-C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅,
siklohegzil, allil

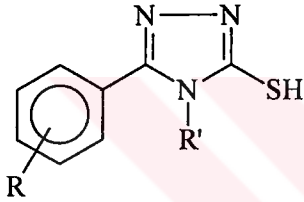
3-Merkapto-1,2,4-triazol yapısındaki bileşikler kapsayan bir çalışmada [112], karboksilik asit ve esterlerini sübstitüent olarak taşıyan türevler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin fungusid ve herbisid aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir.



R: H, COOH, COOC₂H₅

R': CH₃, C₃H₇, C₄H₉, ter-C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅, siklohegzil

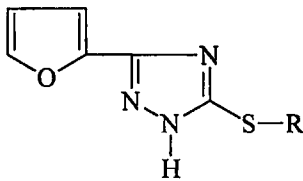
SHUKLA ve arkadaşlarının [113] 1969'da yaptığı bir çalışmada 4,5-disübstitüe-3-merkaptto-1,2,4-triazol yapısında bileşikler sentezlenmiş ve antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır.



R: H, CH₃O, C₂H₅O, C₅H₁₁O

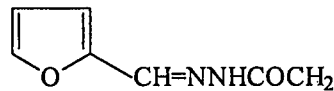
R': CH₂=CHCH₂, p-(CH₃)C₆H₄, m-(CH₃)C₆H₄, o-(CH₃)C₆H₄, p-(Br)C₆H₄, p-(I)C₆H₄, C₅H₉, siklohegzil

MIR ve SIDDIQUI [114] 3-merkaptto-1,2,4-triazol türevi bileşikleri tiyol grubu üzerinden asetik asid, etilasetat, asetohidrazid, asetamid, 4-alliltiyosemikarbazid, asetohidroksamik asid, furfurilidenasetohidrazon ile sübstitüe ederek antitüberküloz aktiviteye sahip bileşiklere ulaşmışlardır.

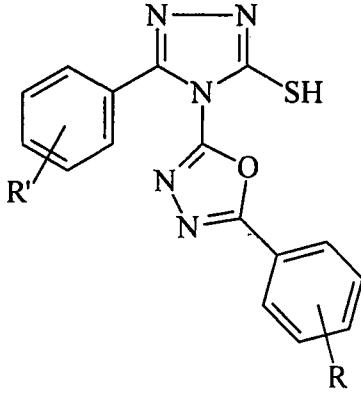


R: CH₂COOH, CH₂COOC₂H₅, CH₂CONH₂, CH₂CONHNH₂,

CH₂CONHNHCSNHCH₂CH=CH₂, CH₂CONHOH



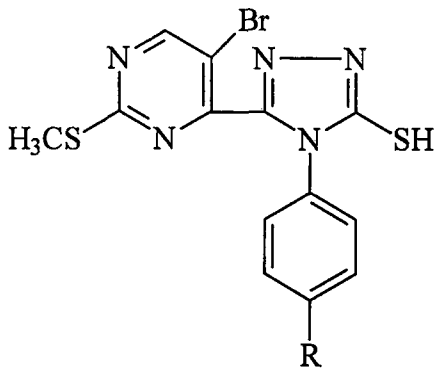
Oksadiazol halka yapısının sübstitüent olarak yer aldığı 3-merkaptto-1,2,4-triazoller üzerine yapılan araştırmalarda SINGH ve YADAV [115] sentezledikleri bileşiklerde fungusidal aktivite gözlemişlerdir.



R: H, o-Cl, p-Cl, o-NO₂, m-NO₂, p-NO₂,
o-OCH₃, m-OCH₃, p-OCH₃

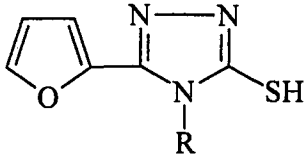
R': H, p-Cl, o-CH₃, m-CH₃, p-CH₃

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



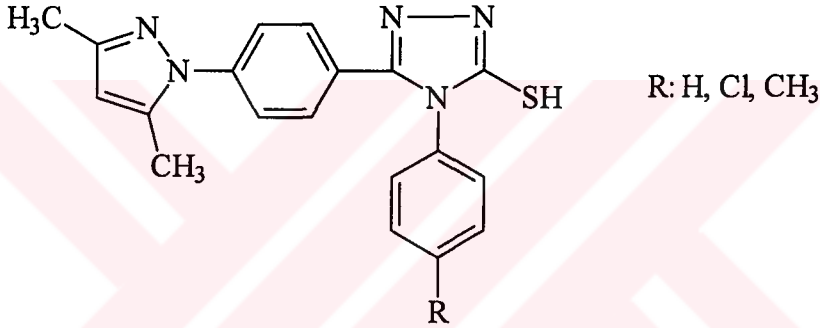
R: H, Br, Cl, CH₃, OCH₃, OC₂H₅

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



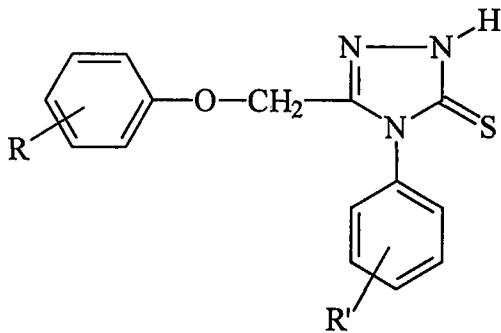
R: C₆H₅, p-(Cl)C₆H₄, p-(Br)C₆H₄, p-(CH₃)C₆H₄,
p-(OCH₃)C₆H₄, CH₂CH=CH₂

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



R: H, Cl, CH₃

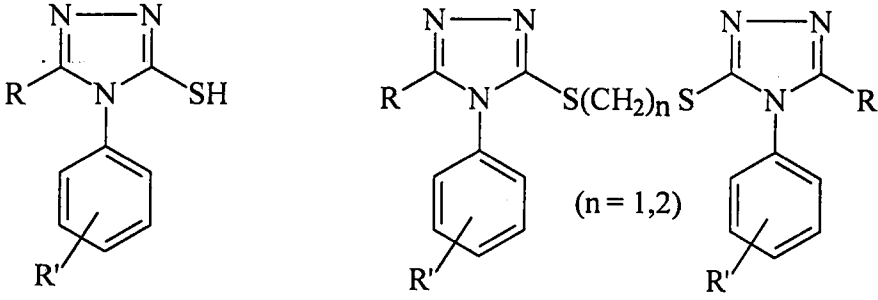
SEN GUPTA [119] ve arkadaşları çalışmalarında, fenoksümetil grubunu taşıyan triazolintiyonlar sentezlemişler ve yapılan mikrobiyolojik araştırmalarda *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella typhi*, *Bacillus megaterium* suşları üzerinde bakterisid etki elde etmişlerdir.



R: 4-Cl, 4-CH₃,

R': H, 2,4-(OCH₃)₂, 3,4-(CH₃)₂

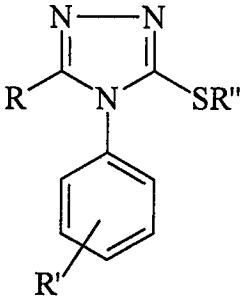
Triazoltiyoller ve tiyol fonksiyonu üzerinden alkil köprüstüyle oluşturulan bis triazoller üzerine araştırmalar yapan SRIVASTAVA [120] ve arkadaşları sentezledikleri triazoltiyoller ve bistriazollerde fungusidal aktivite gözlemişlerdir.



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

R': 2-CH₃, 3-CH₃, 3-Cl, 4-OC₂H₅

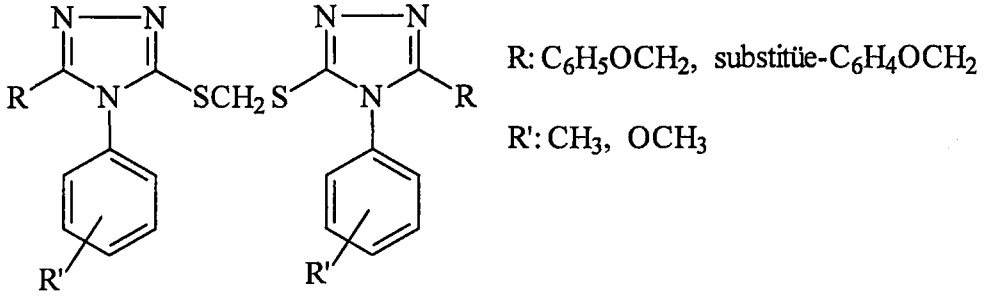
Yine benzer çalışmalarda PATHAK ve arkadaşları ile SUMAN ve arkadaşları [121-123] 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerden hareketle sentezledikleri 3-merkaptol-1,2,4-triazollerini, hem tiyol grubu üzerinden alkil gruplarıyla sübstitüe etmişler hem de tiyol grubu üzerinden bis triazoller haline getirerek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



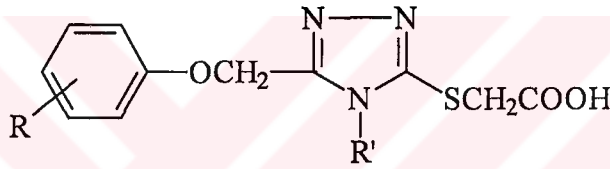
R: C₆H₅OCH₂, (Cl)C₆H₄OCH₂, (CH₃)C₆H₄OCH₂

R': Cl, CH₃, OCH₃

R'': Alkil



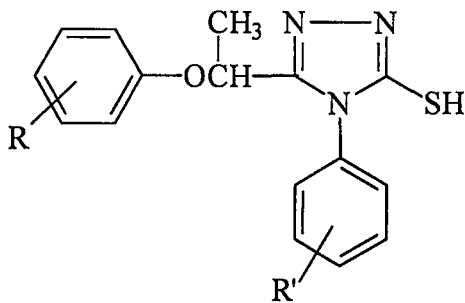
SENGUPTA ve GARG[124] sentezledikleri (5-ariloksimetil-1,2,4-triazol-3-il)merkaptasetik asid türevlerinde *A. niger* ve *F. roseum* suşları üzerine fungusid aktivite gözlemlemiştir



R: 3-CH₃, 4-CH₃, 4-Cl

R': C₆H₅, 4-(CH₃)C₆H₄

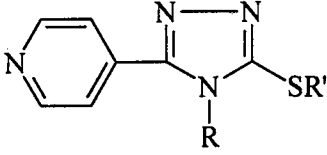
1-Fenoksipropiyonil-4-fenil tiyosemikarbazid türevlerinin siklizasyonunu gerçekleştiren SRIVASTAVA ve arkadaşları [125-126], oluşturdukları 5-(fenoksietil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerinde antifungal aktivite elde etmişlerdir.



R: 2-Cl, 4-Cl, 4-CH₃

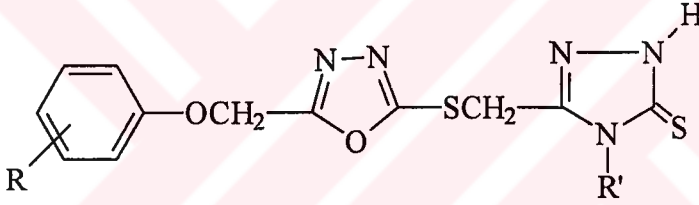
R': H, 4-Cl, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃

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



R: C₄H₉, C₆H₅CH₂, C₆H₅, 3-(CH₃)C₆H₄, 4-(CH₃)C₆H₄
R': 2-(NO₂)C₆H₄, 3-(NO₂)C₆H₄, 2,4-(NO₂)C₆H₃

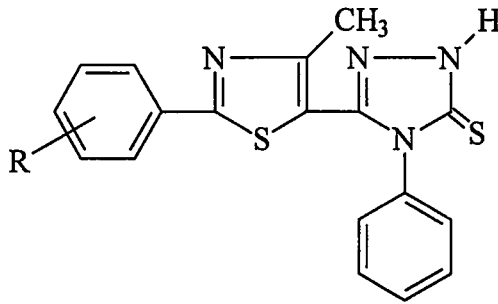
2-Oksadiazolilmerkptoasetik asidten türetilen tiyosemikarbazitlerin alkali siklizasyonu ile yeni triazolintiyon türevleri elde eden SENGUPTA ve GARG [128], bileşiklerinin mikrobiyolojik etki testlerinde bakterisidal ve fungusidal aktivite gözlemişlerdir.



R: 4-CH₃, 4-Cl, 2,4-Cl

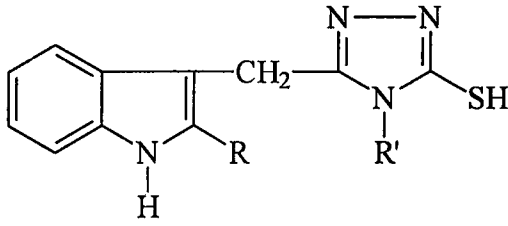
R': (Cl)C₆H₄, (CH₃O)C₆H₄, C₆H₅CH₂, (CH₃)C₆H₄

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



R: H, 4-CH₃, 3-CH₃, 4-Br, 4-OC₂H₅

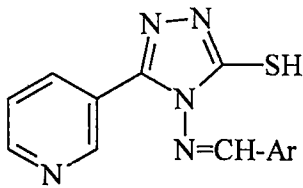
Benzer şekilde bu kez 3-merkaptotriazolün 5. konumda indol türevlerini kullanan SENGUPTA ve GUPTA [130] oluşturdukları yapılarda antibakteriyel aktivite gözlemişlerdir.



R: CH₃, C₃H₇,

R': H, C₆H₅, (CH₃)C₆H₄,
(Cl)C₆H₄, (OC₂H₅)C₆H₄

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

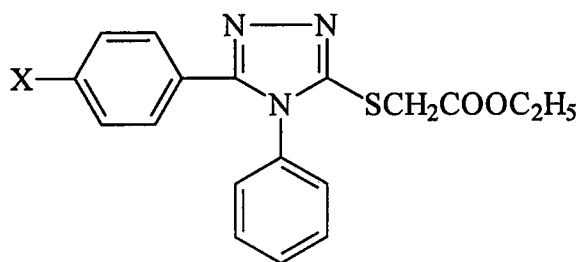


Ar: C₆H₅, C₆H₅CH=CH, o-(OH)C₆H₄, p-(OH)C₆H₄,

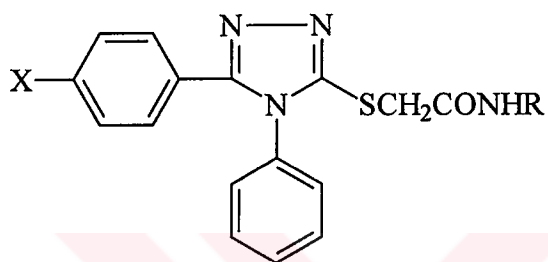
o-(Cl)C₆H₄, p-(Cl)C₆H₄, p-(OCH₃)C₆H₄,

p-(N(CH₃)₂)C₆H₄, p-(NO₂)C₆H₄, m-(NO₂)C₆H₄

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

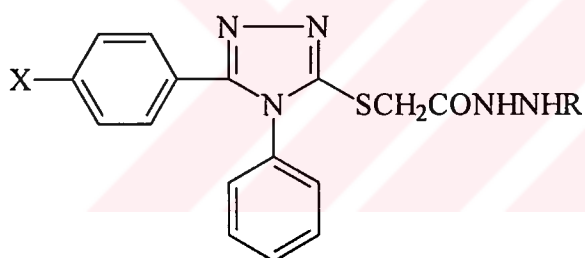


X: H, Cl



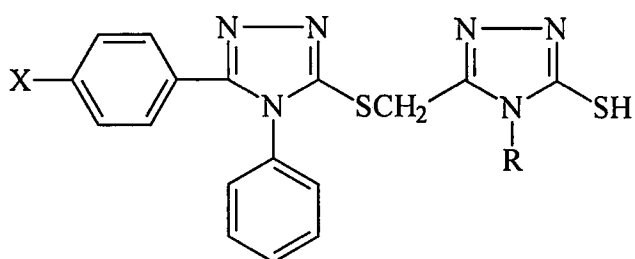
X: H, Cl

R: NH₂, NHCH₃, NHC₂H₅,
NHCH₂CH₂OH, NHC₃H₇,
NH(izo-C₄H₉), piperidin



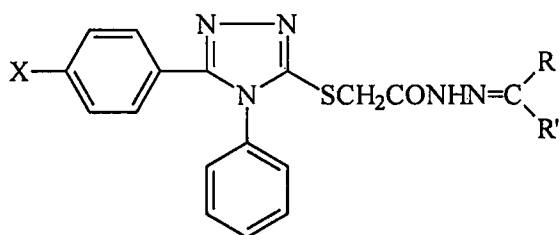
X: H, Cl

R: NHNH₂, NHNHC₆H₅



X: H, Cl

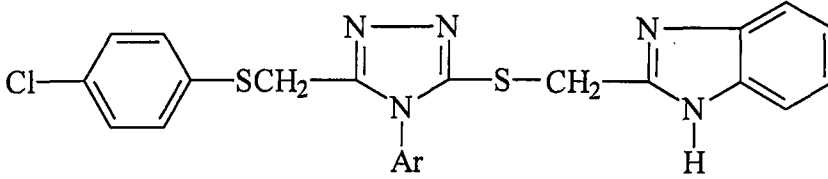
R: CH₃, C₆H₅, C₁₀H₇



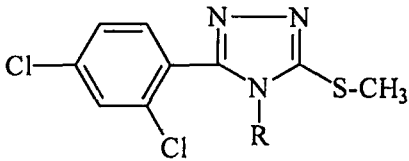
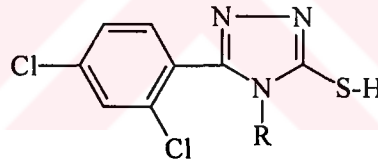
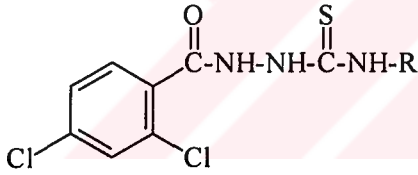
X: H, Cl R': H, Cl, CH₃

R: (OH)C₆H₄, (CH₃)C₆H₄,
(OCH₃)C₆H₄, (Cl)C₆H₄,
(CH₃)₂NC₆H₄, CH=CHC₆H₅

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



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



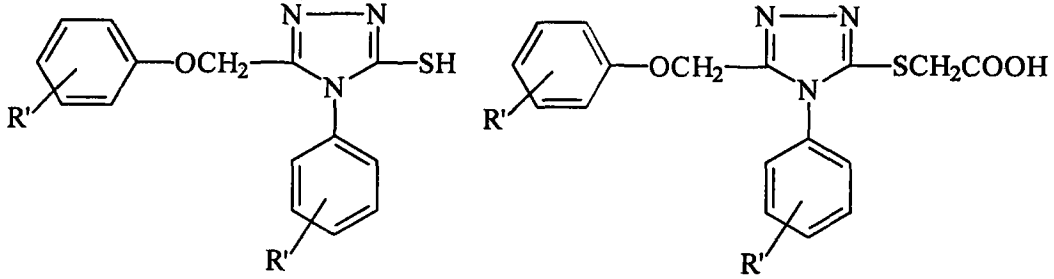
\underline{R} : C_6H_5 , $p-(Br)C_6H_4$, $o-(Cl)C_6H_4$, $m-(Cl)C_6H_4$,

$p-(Cl)C_6H_4$, $o-(NO_2)C_6H_4$, $m-(NO_2)C_6H_4$,

$o-(NO_2)C_6H_4$, $o-(CH_3)C_6H_4$, $p-(CH_3)C_6H_4$,

$o-(OCH_3)C_6H_4$, $p-(OCH_3)C_6H_4$, $C_6H_5CH_2$, H

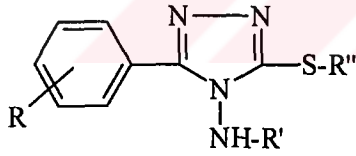
SRIVASTAVA ve RASTOGİ [134] 4-aril-5-(ariloksimetil)-1,2,4-triazol-3-tiyol'ler ve bunların 3-merkptoasetik asid türevlerini sentezleyerek antifungal ve antibakteriyel aktiviteli bileşikler elde etmişlerdir.



R: H, CH₃, Cl

R': H, Cl

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

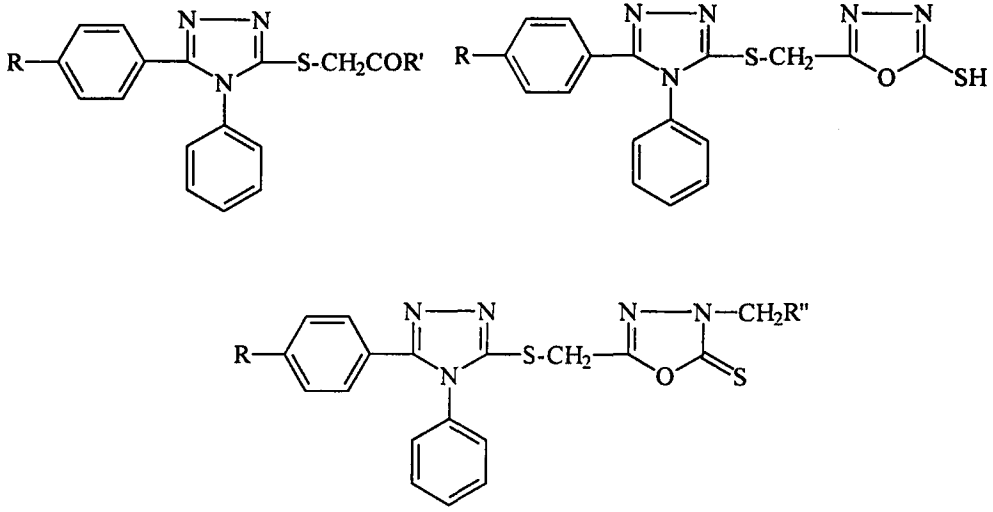


R: H, Cl, Br, OCH₃, CH₃

R': H, COCH₃, COC₆H₅

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

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

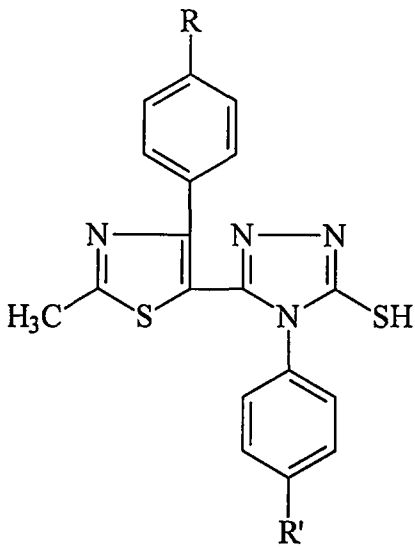


R: H, Cl, OCH₃, NO₂

R': NH₂, NHCH₃, piperidin, pirolidin, NHNH₂, NHN=CH-Ar

R'': NHC₂H₅, pirolidin, morfölin

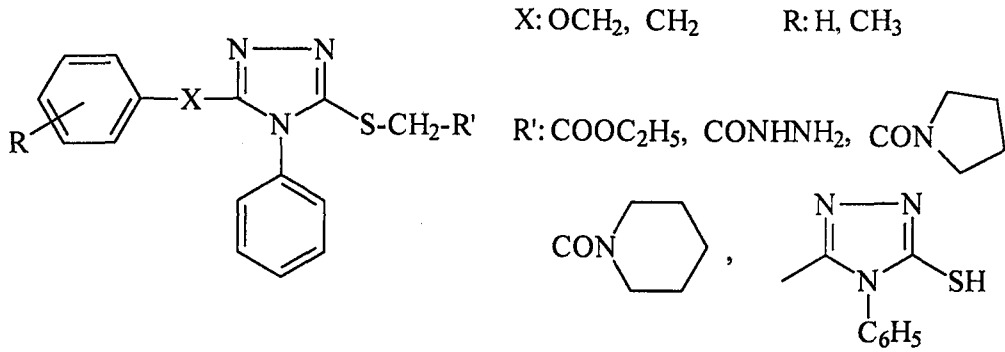
3-Merkapto-1,2,4-triazol yapısının 5. konumunda tiyazol yapısı taşıyan çalışmada GAWANDE ve SHINGARE [136] 2-metil-4-fenil-tiyazol-5-karboksilik asid etil esterinden hareketle sentezledikleri 4-aril-5-(4-fenil-2-metiltiyazol-5-il)-3-merkapto-1,2,4-triazol türevlerinin *Penicillum notatum* üzerine güçlü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



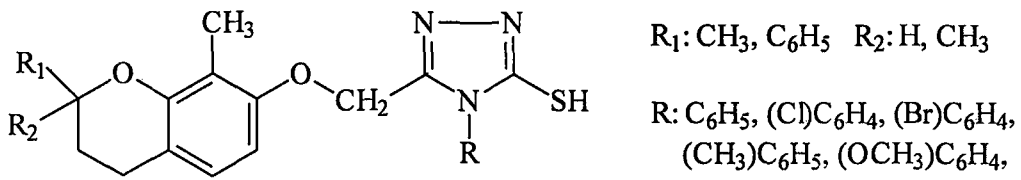
R: H, NO₂

R': H, Br, Cl, CH₃, OCH₃, OC₂H₅

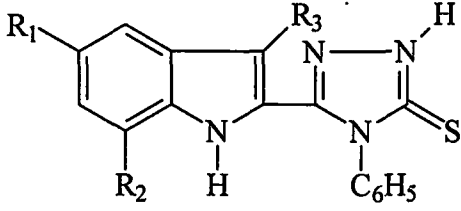
KHAN ve arkadaşlarının [137] 1987'de yayınladıkları bir çalışmada, 3-merkpto-1,2,4-triazol yapısı tiyol grubu üzerinden türevlendirilmiş ve yüksek antimikrobiyal aktiviteli bileşikler elde edilmiştir.



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



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

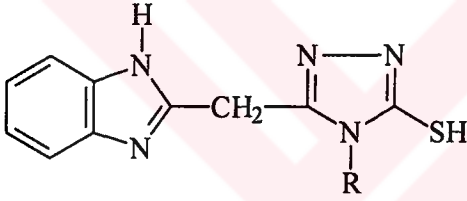


R₁: Cl, OCH₃, OC₂H₅, CH₃, Br, H

R₂: H, Br

R₃: H, CH₃, C₆H₅, Br,

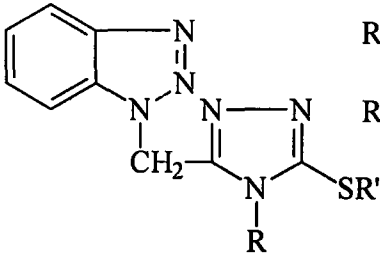
3-Merkapto-4-sübstitüe-5-(benzimidazol-2-il-metil)-1,2,4-triazol türevlerini sentezleyen LABOUTA ve arkadaşları [140] antimikrobiyal etkili bileşiklere ulaşmışlardır.



R: CH₂=CHCH₂, C₄H₉, C₆H₅CH₂, C₆H₅,

(CH₃)C₆H₄, (Cl)C₆H₄, siklohegzil

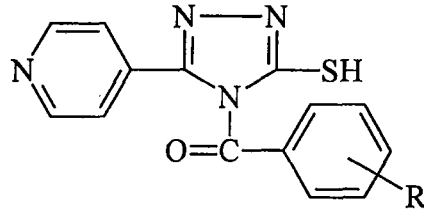
EL-KHAWASS ve HABIB [141] benzotriazol sübstitüe 3-merkaptotriazoller ve tiyoeter türevlerini sentezlemişlerdir. Yaptıkları antimikrobiyal testlerde bazı türevlerin, referans olarak kullanılan streptomisinden daha aktif olduklarını rapor etmişlerdir.



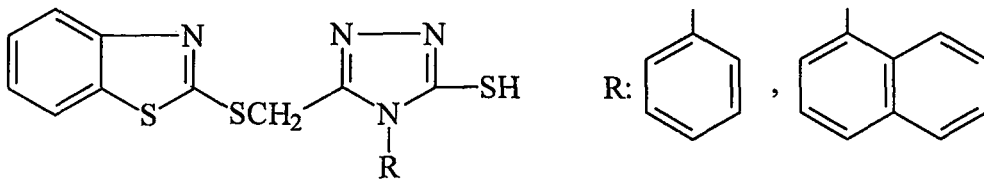
R: C₄H₉, CH₂C₆H₅, C₆H₅, (CH₃)C₆H₄, (Br)C₆H₄,

R': H, C₂H₅

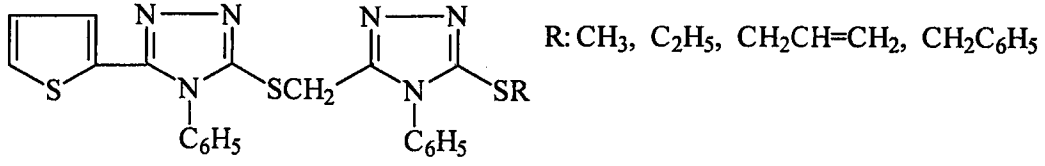
İzonikotinic asid hidrazidinden hareketle yapılan antitüberküloz etkili bileşikler üzerine olan çalışmalar 90'lı yıllarda da devam etmiş, ZHANG ve arkadaşları [142] izonikotinic asid hidrazidinin aroilfenil izotiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilen tiyosemikarbazitleri, alkali siklizasyona tabi tutarak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



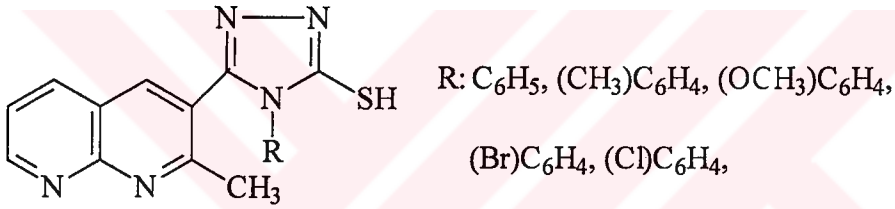
1,2,4-Triazolin-3-tiyon yapısının 4. ve 5. konumunda farklı halka sistemleri kullanılarak yapılan çalışmaların bir diğerinde, YOUSSEF ve ELMELIGIE [143], 5-[(2-benzotiyazolil)tiyometil]-4-fenil(naftil)-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevleri elde etmişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.



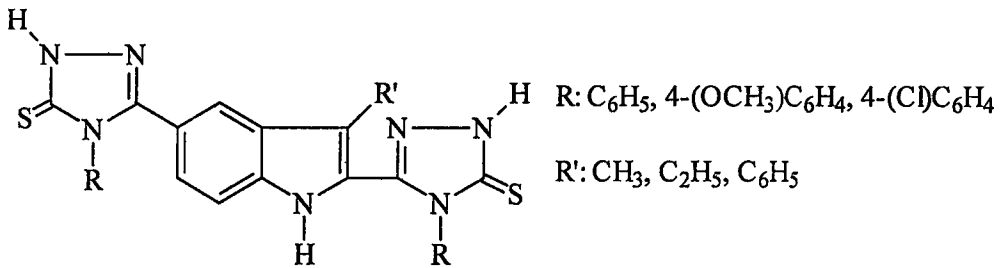
EL-KERDAWY [144] ve arkadaşları 5-tiyenil-4-fenil-1,2,4-triazol-3-merkaptasetik asid'den hareketle sentezledikleri 5-[5'-(2-tiyenil)-4'-fenil-4'-H-1',2',4'-triazol-3'-il-tiyometil]-3(alkil/aril)tiyo-4-fenil-4H-1,2,4-triazol türevlerinin yapılan *in-vitro* antimikrobiyal aktivite testlerinde *S. aureus*,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



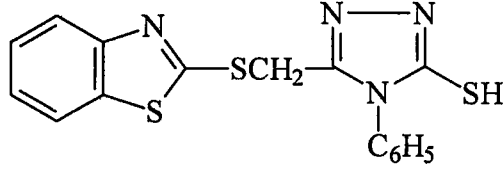
4-Aril-1-[(2-metil-1,8-naftiridin-3-il)karbonil]-3-tiyosemikarbazidlerin siklizasyonu ile 4-aril-5-(2-metil-1,8-naftiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerini elde eden REDDY ve arkadaşları [145] bileşiklerinde yüksek fungusid etki saptamışlardır.



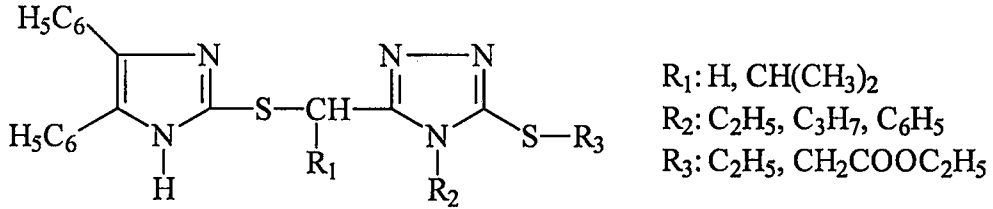
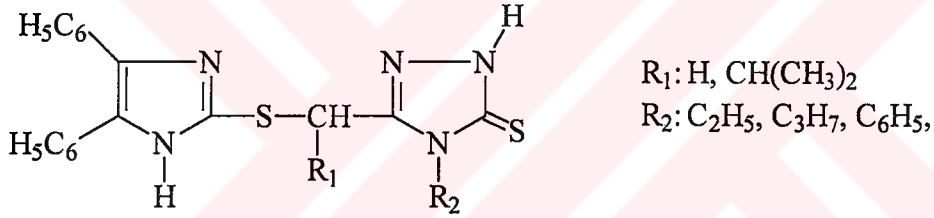
İndol süstitüe triazol türevleri üzerine yapılan bir başka çalışmada HIREMATH ve arkadaşları [146] 2,5-bis(4-aril-3-merkapt-1,2,4-triazol-5-il)indol türevlerine ulaşmışlardır. Mikrobiyolojik testlerde bileşiklerin *E. coli*, *Klebsiella*, *Proetues vulgaris*, *Pseudomonas*, *Bacillus subtilis*, *S. aureus*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



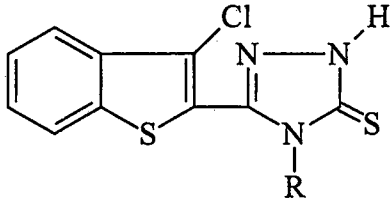
Benzotiyazolilmetil yapısı taşıyan 3-merkaptotriazol sentezleyen RANI ve arkadaşları [147] antibakteriyel etkili bir bileşiğe ulaşmıştır.



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

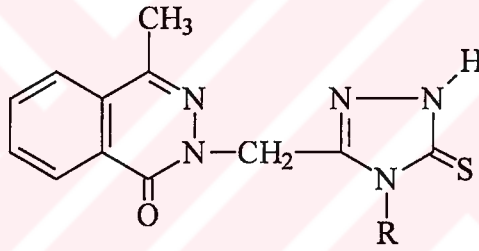


2-Asetilbenzotiyofenden hareketle sentezleri gerçekleştirilen bir başka triazolintiyon çalışmasında ABOULWafa ve BERTO [149] antimikrobiyal etkili bileşiklere ulaşmışlardır.



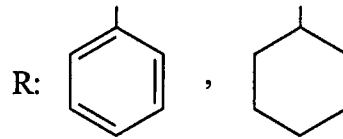
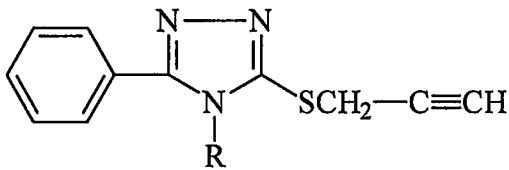
R: $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_5 , $4\text{-(Cl)C}_6\text{H}_4$,
 $4\text{-(CH}_3\text{)C}_6\text{H}_4$, $4\text{-(OCH}_3\text{)C}_6\text{H}_4$

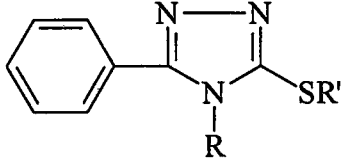
Triazolintiyon halka sisteminin 5. konumundaki halka sistemlerini değiştirerek yüksek antimikrobiyal etkili bileşikler elde etmeye yönelik çalışmaların bir diğerinde ise EL-FAKY ve arkadaşları [150] 5. konumda ftalazin halkasını kullanmışlar ve antimikrobiyal etki gözlemişlerdir.



R: CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , $\text{R-C}_6\text{H}_4$, C_{10}H_7

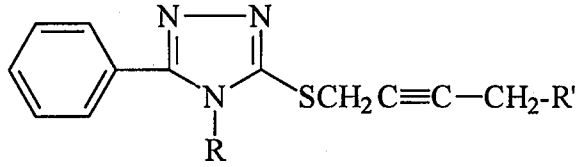
3-Merkapto-1,2,4-triazollerin tiyoeterlerinin oluşturulmasını konu alan kapsamlı bir çalışmada MUHI-ELDEEN ve arkadaşları [151] çok sayıda 3-(4-amino-2-butil)tiyo ve alkil/alkeniltiyo-4,5-disübstitüe-4H-1,2,4-triazol türevi sentezlemişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır.





R: Fenil, siklohegzil

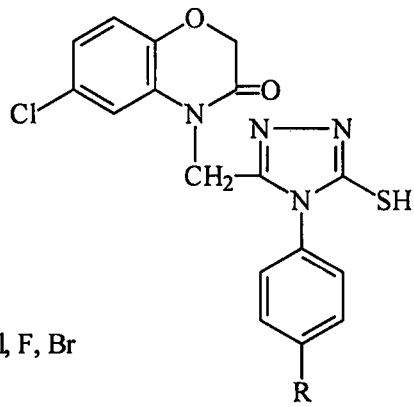
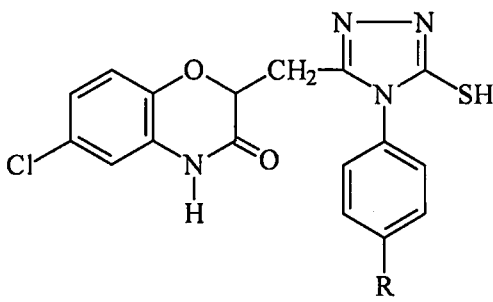
R': CH₃, C₂H₅, izo-C₃H₇, C₄H₉,
CH₂C₆H₅, CH₂CH=CH₂



R: Fenil, siklohegzil

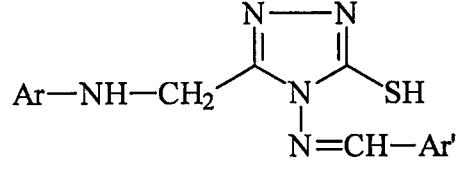
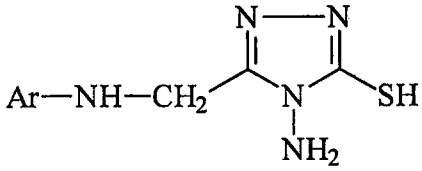
R': piperidin, pirolidin, N-butilmetilamino, morfolin, süstitüe piperidin,
perhidroazepin, perhidroazosin, piperazin, morfolin,

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



R: H, Cl, F, Br

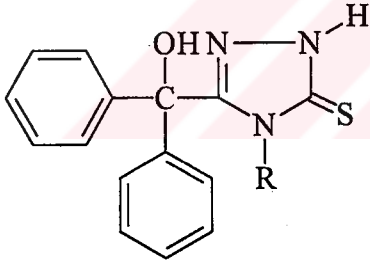
HOLLA ve UDUPA [153] 1992'de yayınladıkları çalışmalarında 3-arilaminometil-4-amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerde antibakteriyel aktivite gözlemişlerdir.



Ar: C₆H₅, p-(CH₃)C₆H₄, p-(Cl)C₆H₄

Ar: C₆H₅, p-(CH₃)C₆H₄, p-(OH)C₆H₄

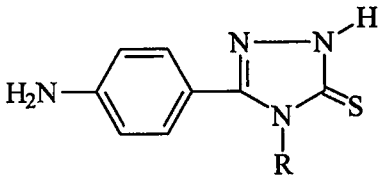
Benzilik asid hidrazidinin çeşitli izotiyosiyاناتlar ile reaksiyonundan elde edilen 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerin alkali siklizasyonu ile triazolintiyon türevlerini elde eden ERGENÇ [154] ve arkadaşları, bileşiklerinin antimikrobiyal etkili olduklarını saptamışlardır.



R: CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂CH=CH₂,

CH₂CH₂C₆H₅, C₆H₅, (Cl)C₆H₄, (Br)C₆H₄

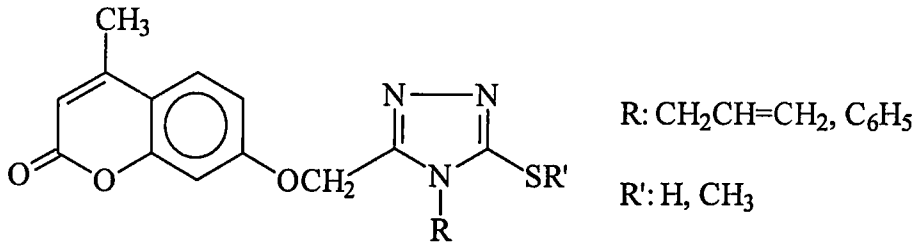
5-(4-Aminofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezleyen ROLLAS ve arkadaşları [155] bileşiklerde fungusid aktivite gözlemişlerdir.



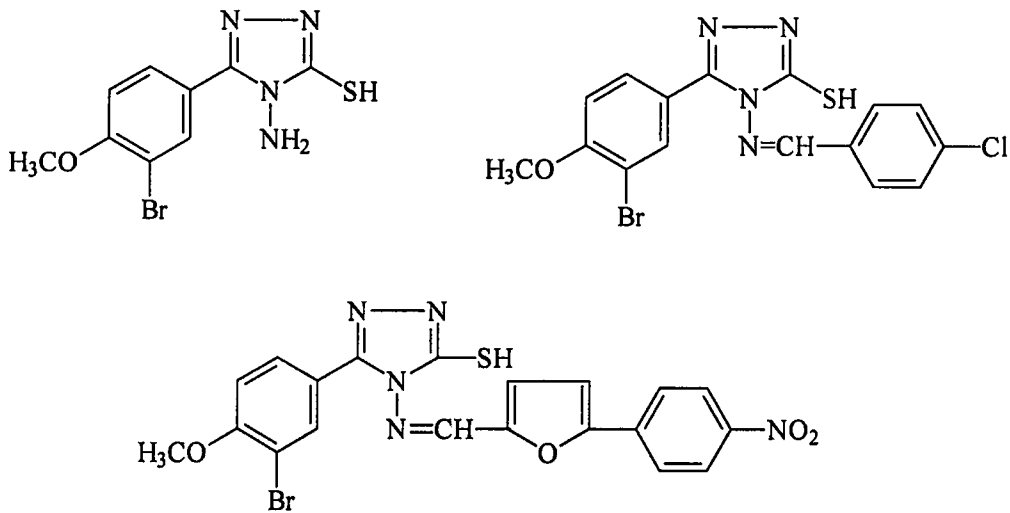
R: CH₃, C₂H₅, CH₂CH=CH₂, CH₂CH₂C₆H₅,

C₆H₅, (Cl)C₆H₄, (Br)C₆H₄, siklohegzil

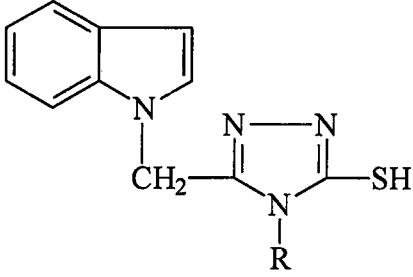
EID ve arkadaşlarının [156] antimikrobiyal aktiviteli yeni bileşikler üzerine yaptıkları çalışmada, merkaptotriazol halkasının 5. konumunda (4-metil-7-kumarinoksi)metil yapısı kullanılmış, bileşiklerin çoğunun Gram (+) bakterilere karşı bakterisid etkili, bazı türevlerin de fungusidal aktiviteye sahip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



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

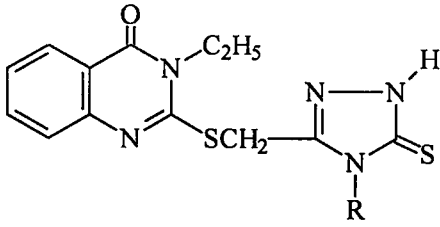


İndol halkası taşıyan triazoller üzerine yapılan bir başka çalışmada TSOTINIS ve arkadaşları ile VARVARASEU ve arkadaşları [82, 158] oluşturdukları türevlerin *P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *C. albicans* üzerinde inhibitör aktivite gözlemlemişlerdir.



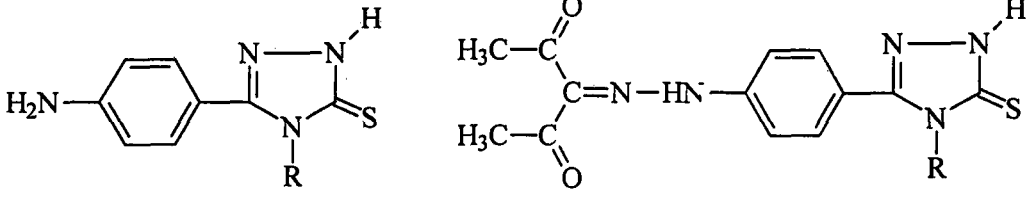
R: C₆H₅, 4-(CH₃)C₆H₄, C₁₀H₇

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



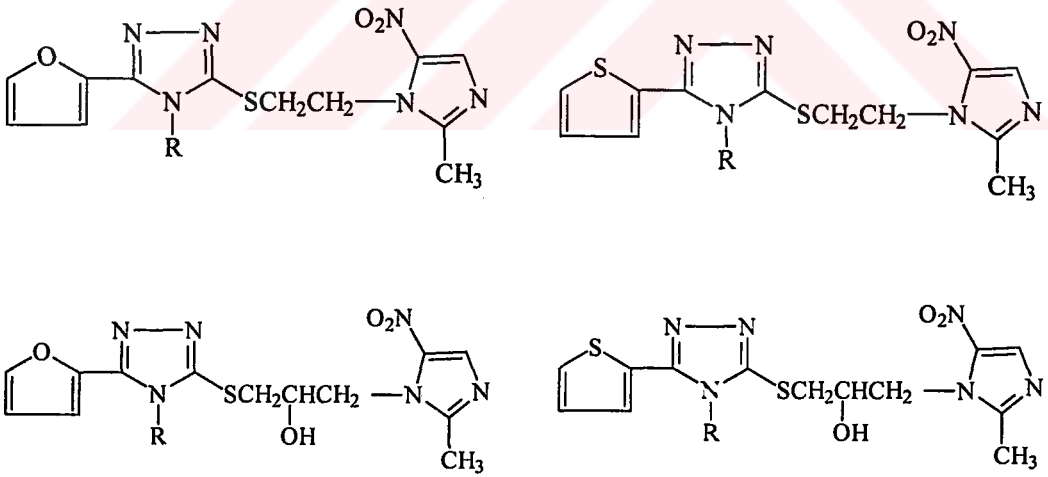
R: C₆H₅, 4-(Cl)C₆H₄, 4-(Br)C₆H₄, 4-(F)C₆H₄
4-(CH₃)C₆H₄, CH₃, C₂H₅, CH₂CH=CH₂,
C₃H₇, siklohegzil

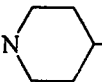
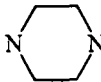
KÜÇÜKGÜZEL ve arkadaşları [159] 5-(4-aminofenil)triazolin-3-tiyon türevi bileşiklerin, fenil grubu üzerindeki amino grubundan çeşitli reaksiyonlarla farklı türevlerini elde etmişler ve bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan testlerde antibakteriyel ve antifungal etki gözlemişlerdir.



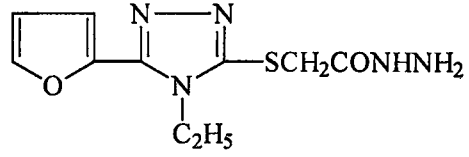
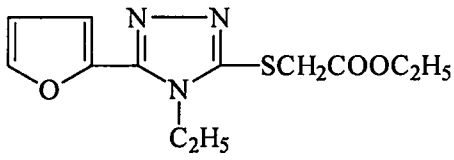
R: C₂H₅, CH₂CH=CH₂, C₆H₅

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

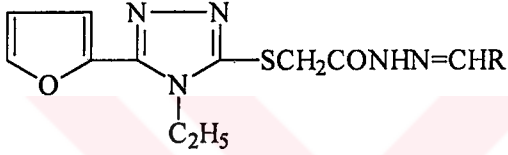


R: CH₃, C₂H₅, C₄H₉, C₆H₅, aril, -CH₂C₆H₅, -N-C₆H₅

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



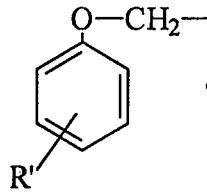
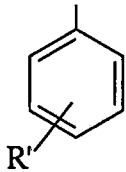
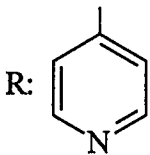
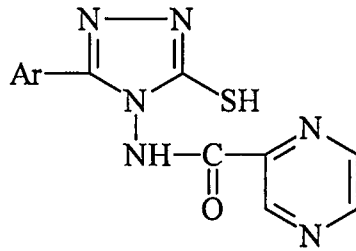
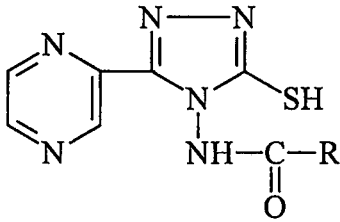
R: 3-(OCH₃)C₆H₄, 4-(OCH₃)C₆H₄



3-(NO₂)C₆H₄, 4-(NO₂)C₆H₄

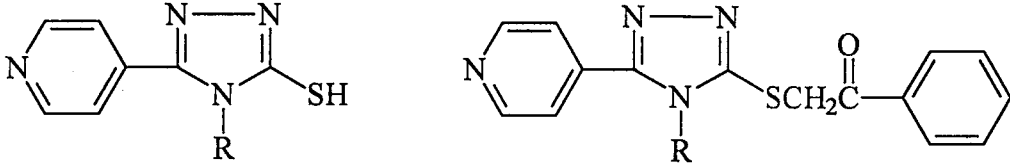
2,5-(Br)(OH)C₆H₃, 5-NO₂-2-furiletetil

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



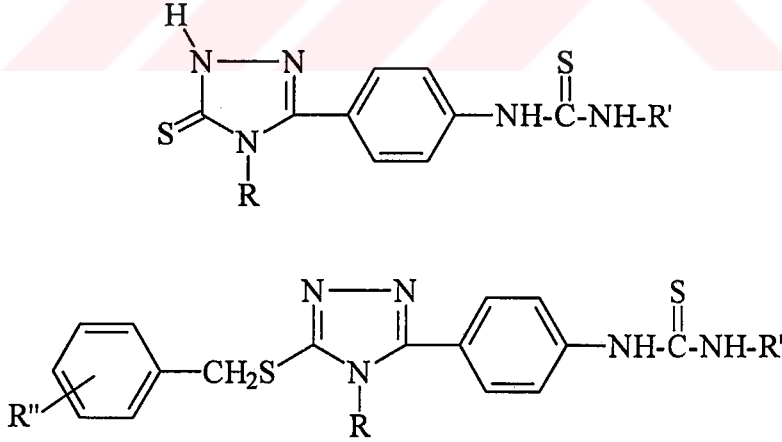
R': NO₂, CH₃, Cl
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

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



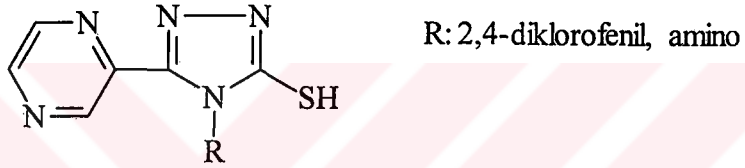
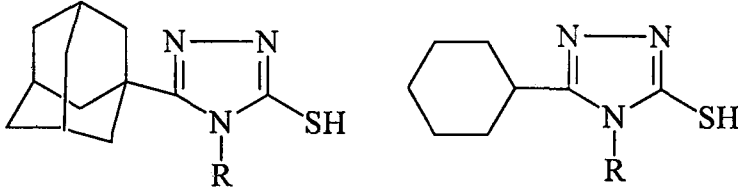
R: C₂H₅, CH₂CH=CH₂, C₆H₅, p-(Cl)C₆H₄, p-(Br)C₆H₄,
p-(F)C₆H₄, C₆H₅CH₂, CH₂CH₂C₆H₅

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

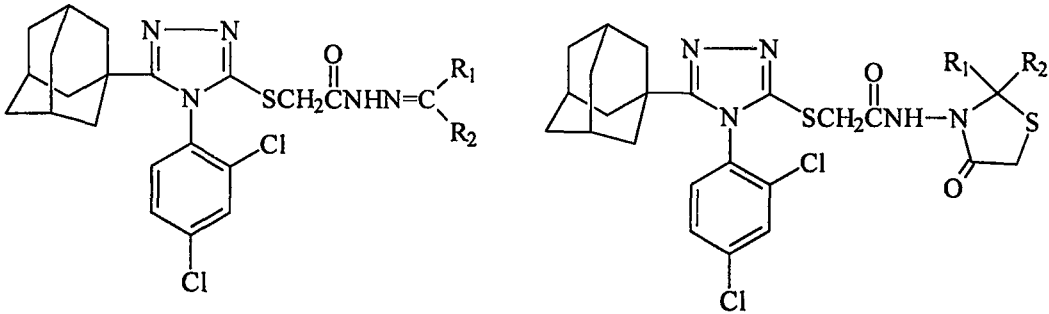


R: CH₃, C₂H₅, CH₂CH=CH₂, CH₂CH₂C₆H₅, C₆H₅, siklohegzil
R': CH₃, C₂H₅, CH₂CH=CH₂, CH₂CH₂C₆H₅, C₆H₅, siklohegzil
R'': H., Cl

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

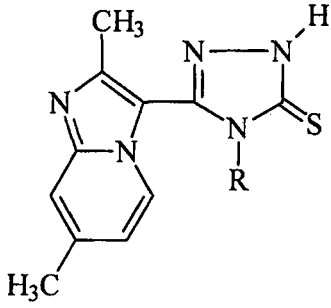


Benzer bir çalışmada GAROUFALIAS ve çalışma grubu [166] 4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-3-merkapt-4H-1,2,4-triazolü sentezleyip bileşiğin tiyoeterlerini yaparak çok sayıda türev elde etmişlerdir. Bileşikler üzerine yapılan mikrobiyolojik testlerde bazı türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteye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



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

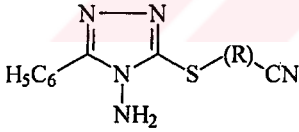
CESUR ve arkadaşları 2002’de yaptıkları çalışmada [88] imidazo[1,2-a]piridin karboksilik asitten türetilen 1,2,4-triazolin-3-tiyon türevleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Mycobacterium tuberculosis* suşları üzerinde değişen düzeylerde aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir.



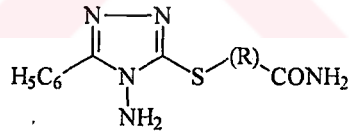
R: CH₃, C₂H₅, CH₂CH=CH₂, C₃H₇, C₆H₅,

4-(CH₃)C₆H₄, 4-(Br)C₆H₄, 4-(Cl)C₆H₄, 4-(F)C₆H₄

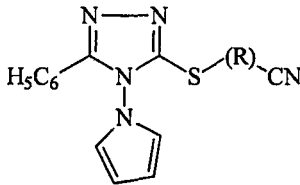
COLLIN ve arkadaşları 2003’de yayınladıkları çalışmalarında [167] 4-amino-5-fenil-3-merkpto-1,2,4-triazolden hareketle sentezledikleri amino ve merkpto sübtitüe türevlerin antifungal potansiyellerini araştırmışlardır. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae* türü funguslara karşı aktivite gözlemişlerdir.



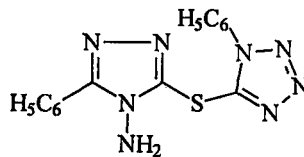
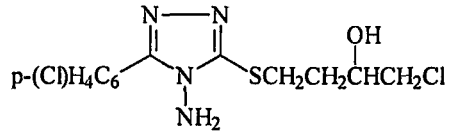
R: -CH₂-, -(CH₂)₃-,
-CH(CH₃)-, -CH₂C₆H₄-



R: -CH₂C₆H₄-

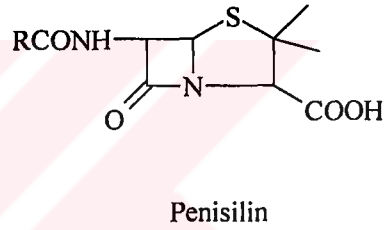
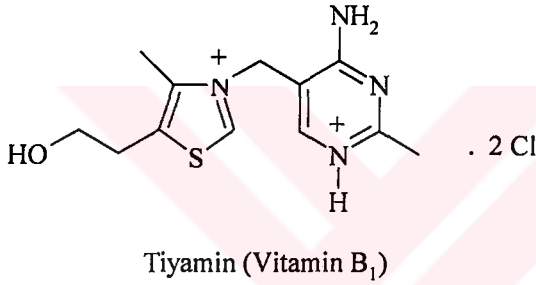


R: -CH₂C₆H₄-, -CH₂-

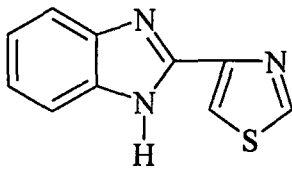


2.3. Tiyazol halka sistemi üzerine genel bilgiler

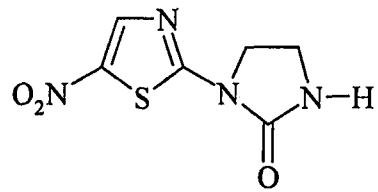
1 ve 3. konumlarda sırasıyla kükürt ve azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik halkalar tiyazol olarak adlandırılır. Tiyazol, eczacılık açısından öneme sahip bazı doğal bileşiklerin yapısında bulunur. Bu doğal bileşiklerin başında tiyamin (Vitamin B₁) ve yine tiyazolün indirgenmiş şekli(tiyazolidin) taşıyan penisilin gelmektedir.



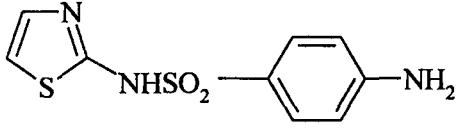
Literatürde tiyazol halkasının sahip olduğu biyolojik aktiviteler üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu aktivitelerden; antimikrobiyal [167-187], antiviral [188-191], antiinflamatuvar [192-196], antikanser [19,197-200], antihipertansif [201], lokal anestezi [202-203], antihelmintik [204]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



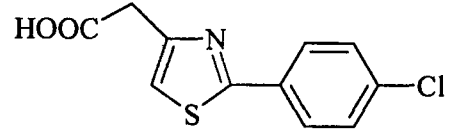
Tiyabendazol (Fungusid ve antihelmintik)



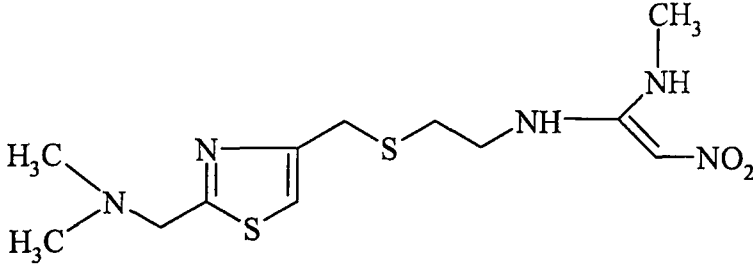
Niridazol (Antiparaziter)



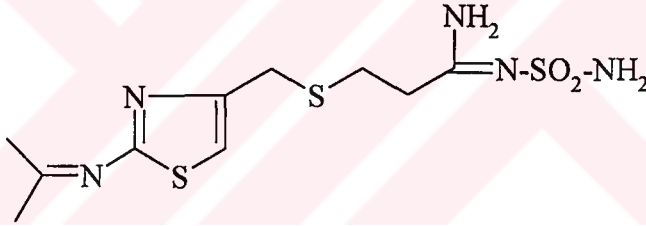
Sülfatiazol (Antibiyotik)



Antiinflamatuvar

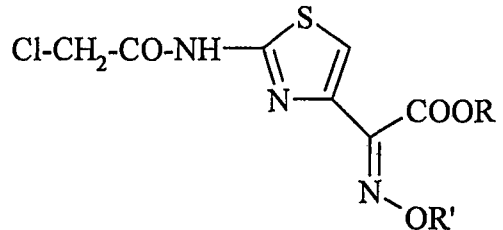
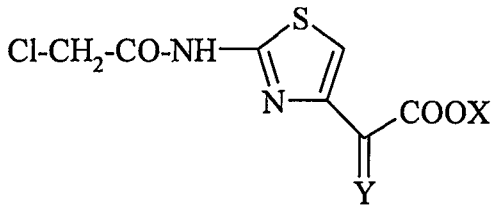


Nizatidin(H_2 Reseptör Antagonisti)

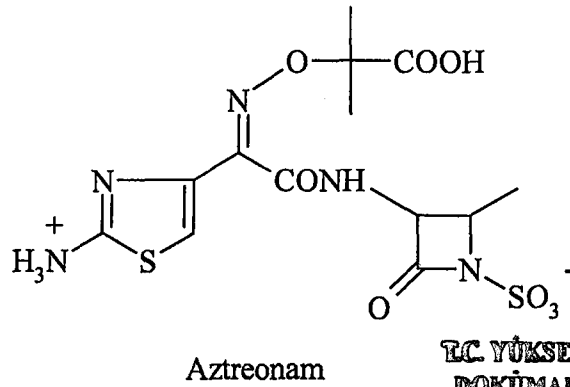
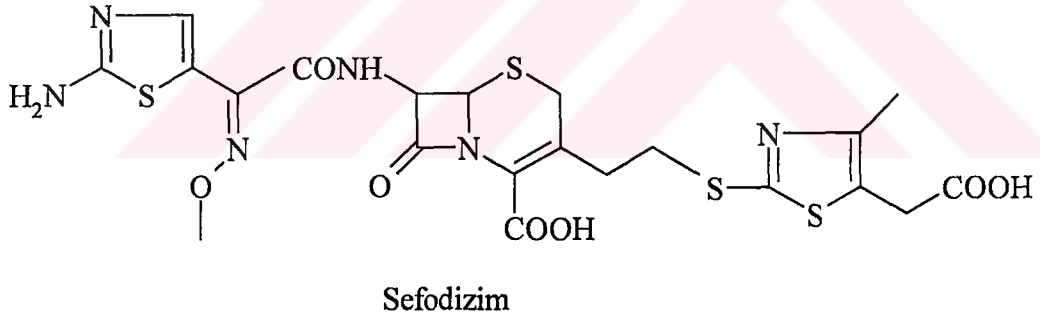
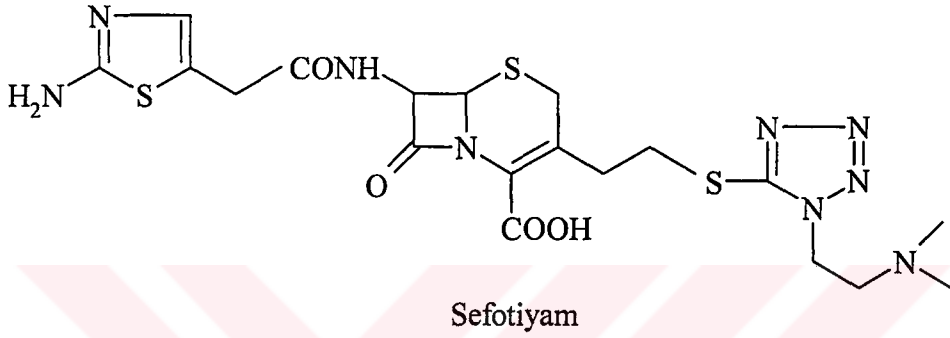


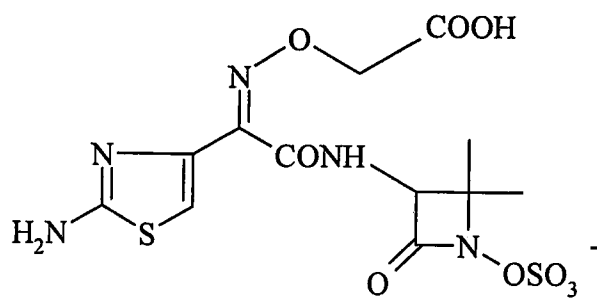
Famotidin(H_2 Reseptör Antagonisti)

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



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





Tigemonam



3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Materyal ve yöntemler

3.1.1. Kullanılan aletler

Erime derecesi tayin cihazı: Electrothermal 9100 Digital Melting Point Apparatus

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı: Waters Alliance apparatus, 486 dedektör,

Kolon: Merck Chromolith Speed ROD C18 (50 x 4,6 mm)

Elementel analiz aleti: Perkin Elmer EAL 240 Elementel analiz aleti

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

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

¹H-NMR spektrometresi: Bruker 250 MHz Spektrometre

Kütle spektrometresi: Jeol SX 102 Mass(FAB) Spektrometre

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

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

3.1.3. Elde edilen bileşiklerin analizleri

Erime noktası tayini

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

R_f değerlerinin saptanması

Elde edilen bileşiklerin R_f değerleri, B grubu bileşikler için petrol eteri : etil asetat (1:1), S grubu bileşikler için ise petrol eteri : etil asetat : etanol (45:45:10) çözücü sistemlerinin mobil faz olarak kullanıldığı ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanarak hesaplanmıştır. Çalışmalarda adsorban olarak silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış 20x20 cm ebadında alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin saptanmasında ultraviyole ışığı (254 ve 366 nm) kullanılmıştır.

HPLC Rt değerlerinin saptanması

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

C, H, N tayini

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

UV Spektrumlarının alınması:

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

IR spektrumlarının alınması:

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

NMR spektrumlarının alınması:

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

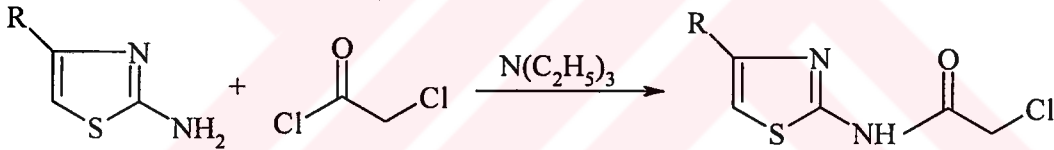
3.2. Başlangıç ve sonuç maddelerinin elde edilmesi

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

Genel sentez yöntemi

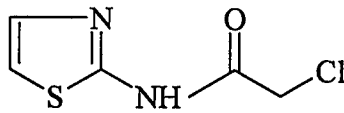
2-Aminotiyazol susuz toluen içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye aminotiyazolün mol miktarının 3-4 misli kadar trietilamin ilave edildi. 2-Aminotiyazolla eşdeğer miktar kloroasetil klorür de bir damlatma hunisinde bir miktar susuz toluen içinde çözdürüldü. Aminotiyazol çözeltisini içeren balon, bir buz banyosuna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

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



Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

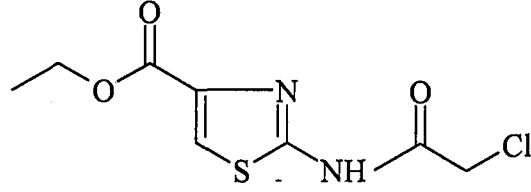
2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid [207]



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

Verim: % 75

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



4-Karbetoksi-2-aminotiyazol

0,05 mol (8,6 g)

Trietilamin

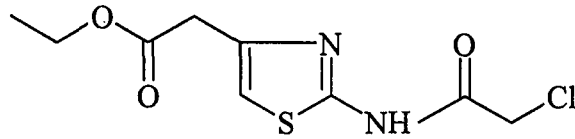
20 mL

Kloroasetil klorür

0,05 mol (5,65 g=4 mL)

Verim: % 82

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



4-Karbetoksimetil-2-aminotiyazol

0,05 mol (9,3 g)

Trietilamin

20 mL

Kloroasetil klorür

0,05 mol(5,65 g=4 mL)

Verim: % 70

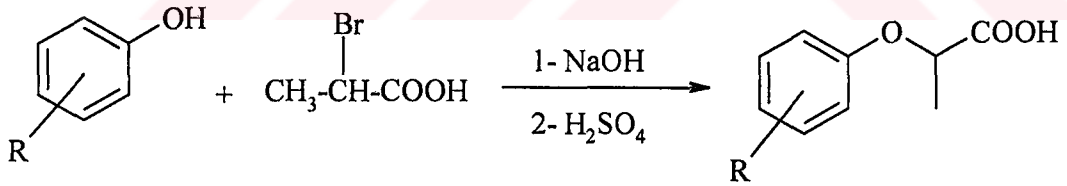
3.2.2. 2-Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilmesi

Genel sentez yöntemi:

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

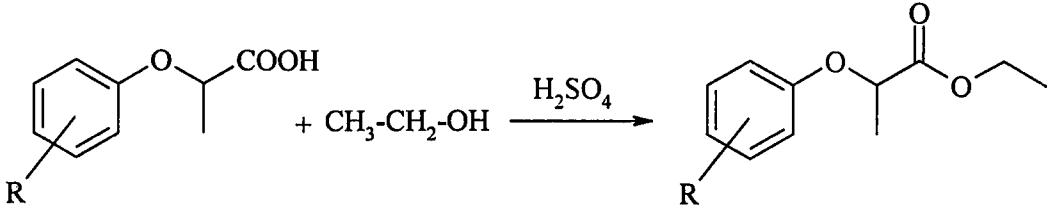
1. Basamak

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



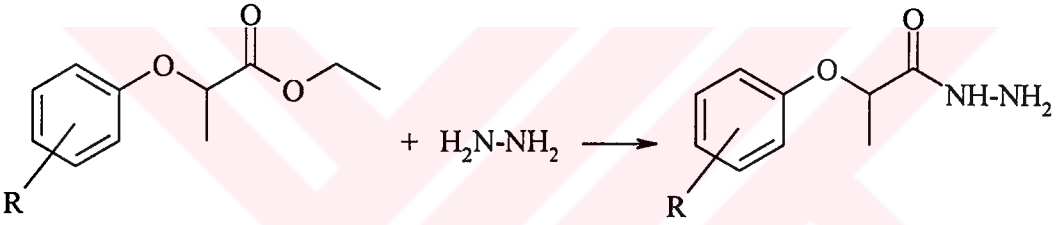
2. Basamak

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



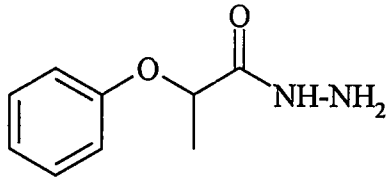
3. Basamak

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



Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

2-Fenoksipropiyohidrazid [210]



1. Basamak:

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

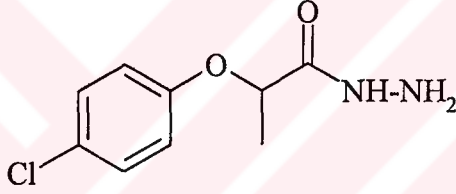
2. Basamak

2-Fenoksipropiyonik asid	0,16 mol	(26,56 g)
Etanol	200 mL	
Sülfürik asid	3 mL	

3. Basamak

Etil 2-fenoksipropiyonat	0,1 mol (19,4 g)
Hidrazin hidrat (%80)	0,2 mol (12,5 g = 12,2 mL)

2-(4-Klorofenoksi)propiyohidrazid [210]



1. Basamak

4-Klorofenol	0,2 mol	(25,7 g)
Sodyum hidroksit	0,4 mol	(16 g)
2-Bromopropiyonik asid	0,2 mol	(14,6 g = 8,6 mL)

2. Basamak:

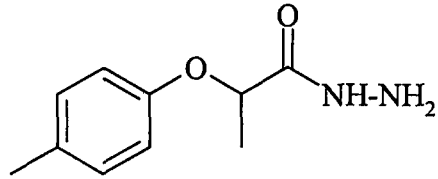
2-(4-Klorofenoksi)propiyonik asid	0,16 mol	(32,08 g)
Etanol	200 mL	
Sülfürik asid	3 mL	

3. Basamak:

Etil 2-fenoksipropiyonat	0,1 mol (22,86 g)
Hidrazin hidrat (%80)	0,2 mol (12,5 g = 12,2 mL)

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

2-(4-Metilfenoksi)propiyohidrazid [211]



1. Basamak

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

2. Basamak

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

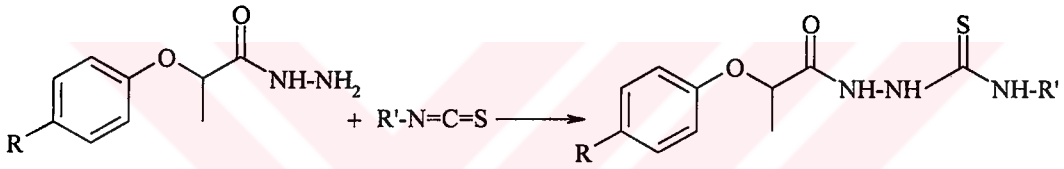
3. Basamak

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

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

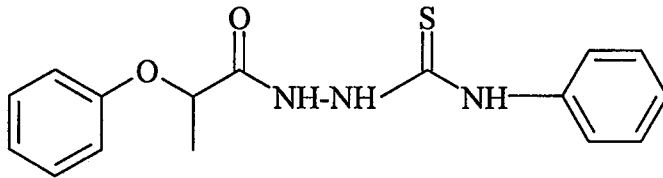
Genel sentez yöntemi:

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



Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

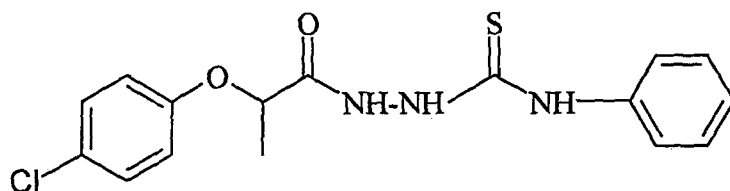
1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil tiyosemikarbazid [126]



Verim: % 68

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

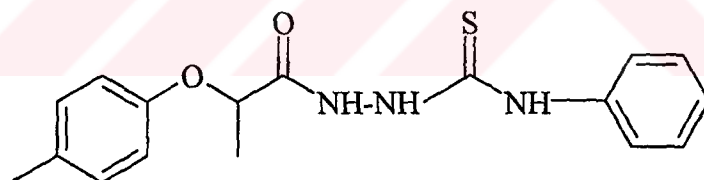
1-[2-(4-Klorofenoksi)propionil]-4-fenil tiyosemikarbazid [126]



Verim: % 72

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

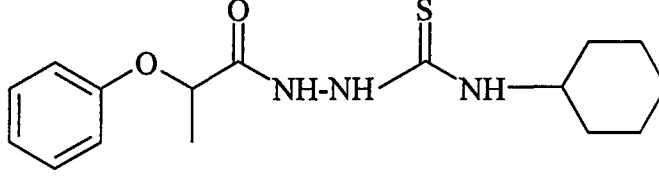
1-[2-(4-Metilfenoksi)propionil]-4-fenil tiyosemikarbazid [126]



Verim: % 75

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

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

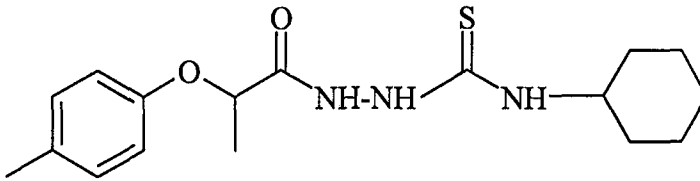


Verim: % 60

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

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

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



Verim: % 72

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

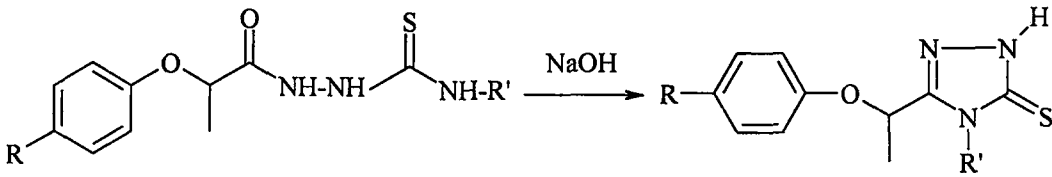
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3091 (N-H gerilim bandı), 3041 (aromatik C-H gerilim bandı), 2993, 2941, 2941 (alifatik C-H gerilim bandı), 1710 (C=O gerilim bandı), 1595 (C-N gerilim ve N-H eğilme bandı), 1495, 1452, 1421, 1369, 1334, 1284 (alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları), 1242, 1225, 1139, 1091 (C-O gerilim bandı), 823 (1,4-disübstitüe benzen)

3.2.4. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin (B) elde edilmesi

Genel sentez yöntemi

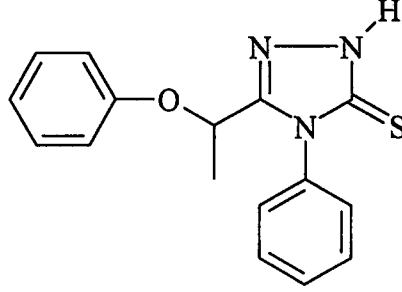
1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil/siklohegzil tiyosemikarbazid 2 N sodyum hidroksit çözeltisi içinde 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı.

Reaksiyon sonucu oluşan çözeltisi süzüldü. Süzüntü 2 N hidroklorik asid çözeltisi ile pH 2 olana kadar asitlendirildi. Çöken 4-fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil-1-il)triazolin-3-tiyon su ile birkaç defa yıkandı ve kurutuldu. Kuruyan ürün etanolden kristallendirildi.



Genel sentez yöntemine göre sentezlenen bileşikler

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



1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-fenil tiyosemikarbazid 0,015 mol (4,725 g)
2N Sodyum hidroksid çözeltisi 100 mL

Verim: % 50 E.n.: 171-3 °C Rf: 0.89 Rt: 1.35 dak

Analiz : C₁₆H₁₅N₃OS

Hesaplanan : C: 64.62 H: 5.08 N: 14.13

Bulunan : C: 64.30 H: 5.20 N: 14.25

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 222.5 (4.88), 261.0 (4.46)

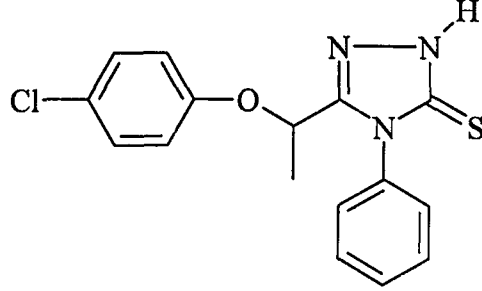
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3099 (N-H gerilim bandı), 3040 (aromatik C-H gerilim bandı), 2995, 2927 (alifatik C-H gerilim bandı), 1589, 1497, 1488, 1444, 1408 (C=C ve triazol C=N gerilim bandı), 1374, 1334, 1317 (alifatik C-H eğilme ve C=S gerilme bantları), 1238, 1134, 1081, 1071 (C-O gerilim bandı), 748, 690 (monosüstitüe benzen)

¹H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.45 (3H, d (j:6.44 Hz), CH-CH₃), 5.30 (1H, q (j:6.43 Hz), CH-CH₃), 6.60 (2H, d (j:7.85 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 6.85 (1H, t (j:7.33), O-fenil C₄ protonu), 7.20 (2H, d (j:7.50 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.35-7.50 (5H, m, N-fenil protonları), 14.00 (1H, s, N-H)

MASS (FAB) m/z: 298 (M+1)

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

[126]



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

0,015 mol (5,243 g)

2N Sodyum hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 55 E.n.: 136-8°C Rf: 0.86 Rt:1.51 dak.

Analiz : C₁₆H₁₄ClN₃OS

Hesaplanan : C: 57.92 H: 4.25 N: 12.66

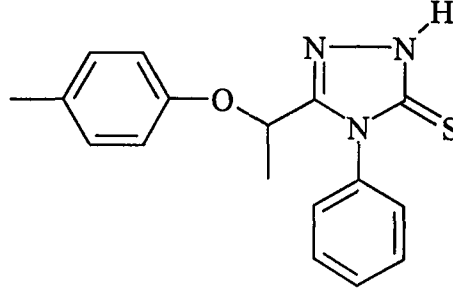
Bulunan : C: 57.82 H: 4.30 N: 12.41

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 228.0 (5.00), 260.5 (4.89)

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

¹H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.45 (3H, d (j:6.48 Hz), CH-CH₃), 5.25 (1H, q (j:6.44 Hz), CH-CH₃), 6.75 (2H, d (j:6.78 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.10-7.45 (5H, m, N-fenil protonları), 7.25 (2H, d (j:6.79 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları)

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



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

0,015 mol (4,935 g)

2N Sodyum Hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 52 E.n.:183-5 °C Rf: 0,89 Rt: 1.47 dak.

Analiz : C₁₇H₁₇N₃OS

Hesaplanan : C: 65.57 H: 5.50 N: 13.49

Bulunan : C: 65.30 H: 5.30 N: 13.49

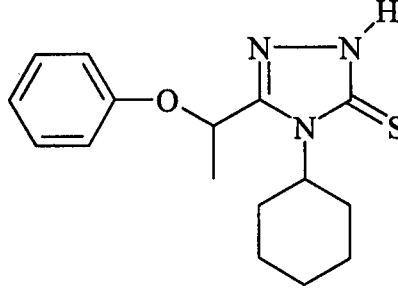
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 225.5 (4.76), 271.0 (4.51)

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

¹H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.50 (3H, d (j:6.45 Hz), CH-CH₃), 2.20 (3H, s, fenil-CH₃), 5.30 (1H, q (j:6.41 Hz), CH-CH₃), 6.60 (2H, d (j:8.54 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.05 (2H, d (j:8.36 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.35-7.50 (5H, m, N-fenil protonları), 14.05 (1H, s, N-H)

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

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



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

0,015 mol (4,815 g)

2N Sodyum hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 46

E.n.: 177-9 °C

Rf: 0,92

Rt: 1.61 dak.

Analiz : C₁₆H₂₁N₃OS

Hesaplanan : C: 63.34

H: 6.98

N: 13.85

Bulunan : C: 63.34

H: 7.18

N: 13.80

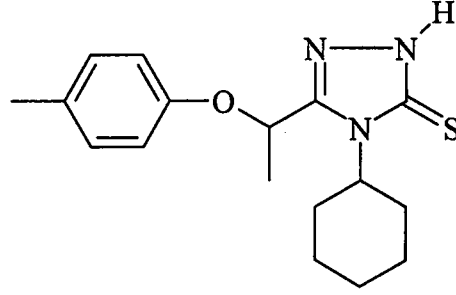
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 212.5 (4.46), 258.0 (4.60)

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

¹H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.85-1.75 (10H, m, siklohegzil C₂₋₅ protonları), 1.55 (3H, d (j:6.33 Hz), CH-CH₃), 4.15 (1H, br, siklohegzil C₁ protonu), 5.75 (1H, q (j:6.34 Hz), CH-CH₃), 6.90-7.05 (3H, m, O-fenil C₂, C₄, C₆ protonları), 7.25-7.35 (2H, t(j:7.44 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 13.70 (1H, s, N-H)

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

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



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

0,015 mol (5,025 g)

2N Sodyum hidroksid çözeltisi

100 mL

Verim: % 45

E.n.: 194-6 °C

Rf: 0,93

Analiz : C₁₇H₂₃N₃OS

Hesaplanan

: C: 64.32

H: 7.30

N: 13.24

Bulunan

: C: 64.32

H: 7.55

N: 13.60

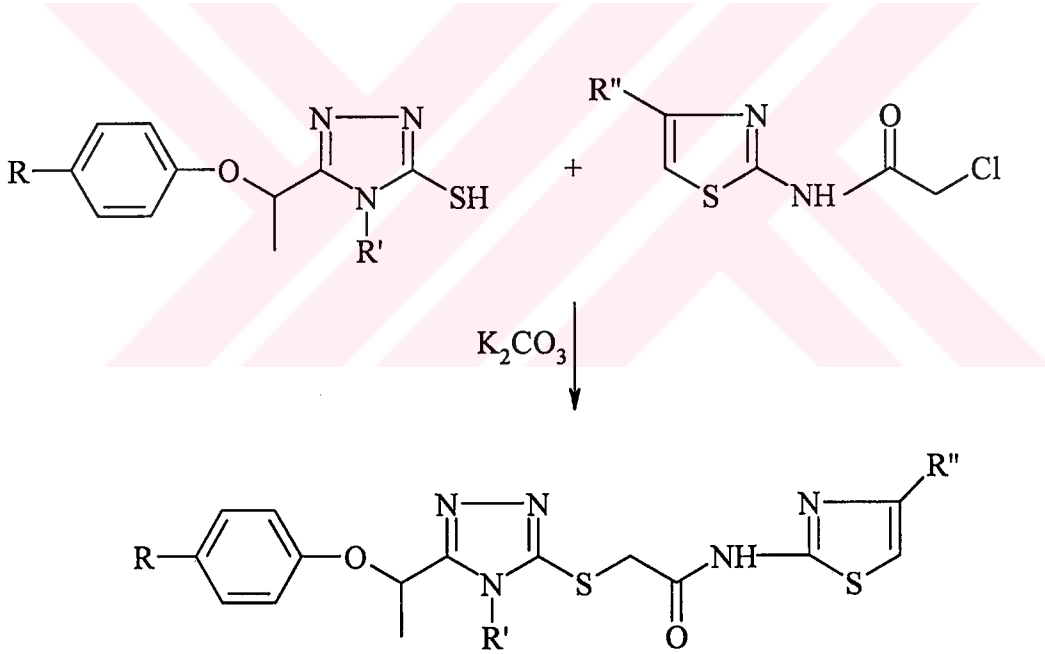
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 206.5 (4.86), 222.0 (4.47), 257.5 (4.68)

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

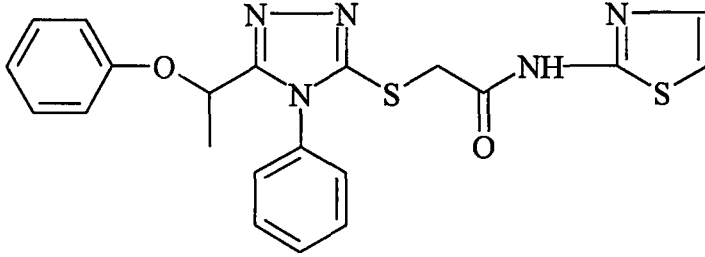
3.2.5. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin (S) elde edilmesi

Genel sentez yöntemi

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



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



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

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

Analiz	: C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂		
Hesaplanan	: C: 57.65	H: 4.38	N: 16.01
Bulunan	: C: 57.45	H: 4.55	N: 16.20

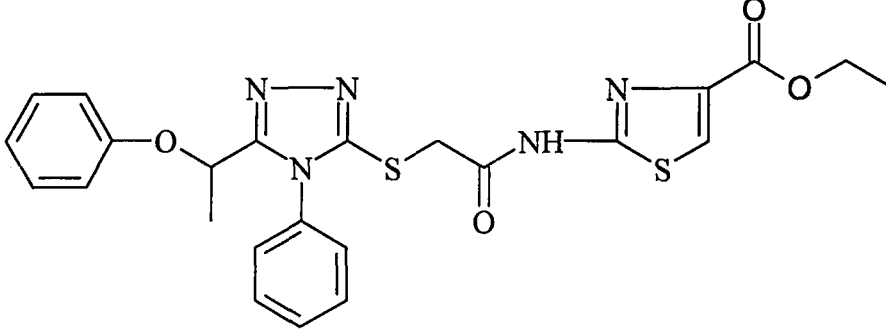
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 207.5 (5.67), 270.0 (5.32), 276.5 (5.27)

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

¹H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.60 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 4.25 (2H, s, S-CH₂), 5.50 (1H, q (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 6.70 (2H, d (j:7.86 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 6.90 (1H, t (j:7.29), O-fenil C₄ protonu), 7.20 (2H, t(j:8.48 Hz) O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.25-7.55 (7H, m, N-fenil ve tiyazol C₄, C₅ protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

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

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



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

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

Analiz : C₂₄H₂₃N₅O₄S₂

Hesaplanan : C: 56.57 H: 4.55 N: 13.74

Bulunan : C: 56.75 H: 4.50 N: 13.60

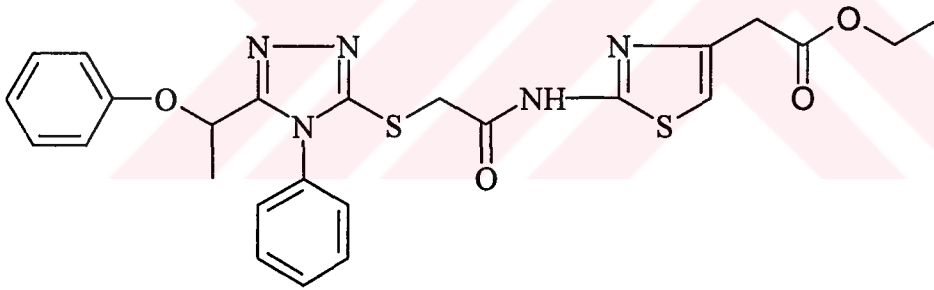
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 208.0 (5.43), 257.0 (4.87)

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

¹H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.30 (3H, t(j:7.10 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.60 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 4.20 (2H, s, S-CH₂), 4.30 (2H, q(j:7.05 Hz), COO-CH₂-CH₃), 5.50 (1H, q (j:6.48 Hz), CH-CH₃), 6.70 (2H, d (j:7.86 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 6.90 (1H, t (j:7.35), O-fenil C₄ protonu), 7.20 (2H, t (j:7.45 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.40-7.55 (5H, m, N-fenil protonlar), 8.10 (1H, s, tiyazol C₅ protonu), 12.90 (1H, s, N-H)

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

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



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

Verim: % 72 E.n.: 140-2 °C Rf: 0.72

Analiz : C₂₅H₂₅N₅O₄S₂

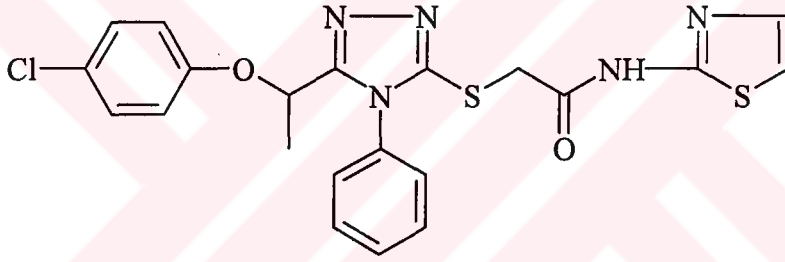
Hesaplanan : C: 57.34 H: 4.81 N: 13.37

Bulunan : C: 57.34 H: 4.91 N: 13.55

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 210.0 (5.22), 277.0 (5.21)

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

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



4-Fenil-5-[1-(4-klorofenoksi)etil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol 3 mmol (995 mg)

2-Kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid 3 mmol (530 mg)

Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: % 62

E.n.: 222-4 °C

Rf: 0.56

Rt: 1.60 dak.

Analiz : $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}_2$

Hesaplanan : C: 53.44

H: 3.84

N: 14.84

Bulunan : C: 53.35

H: 3.90

N: 14.60

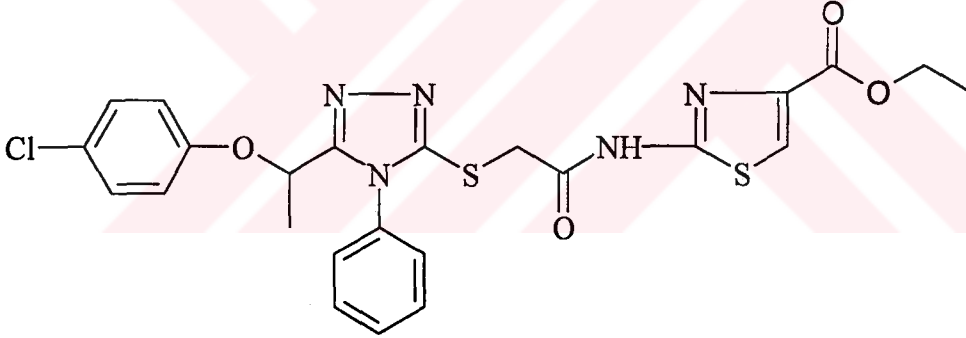
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 215.5 (4.76), 271.0 (4.51)

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

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.55 (3H, d (j:6.44 Hz), CH-CH_3), 4.20 (2H, s, S- CH_2), 5.50 (1H, q (j:6.45 Hz), CH-CH_3), 6.70 (2H, d (j:9.20 Hz), O-fenil C_2 , C_6 protonları), 7.15-7.55 (9H, m, aromatik protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

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

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



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

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

Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$

Hesaplanan : C: 52.99 H: 4.08 N: 12.87

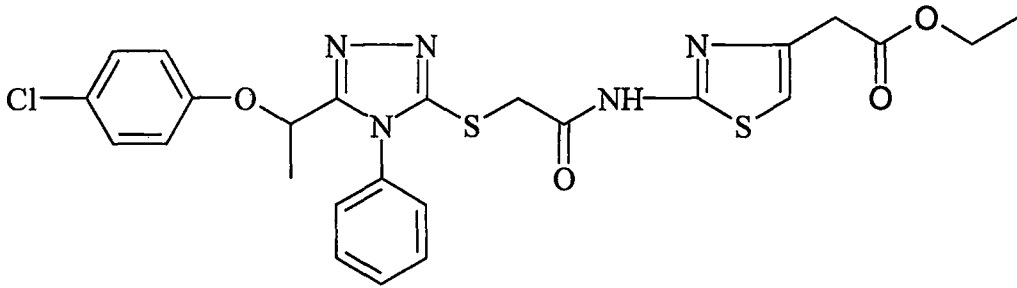
Bulunan : C: 53.25 H: 4.20 N: 12.60

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 211.5 (5.38), 254.0 (4.94)

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

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.30 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.55 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 4.05 (2H, s, S-CH₂), 4.20 (2H, q(j:7.13 Hz), COO-CH₂-CH₃), 5.50 (1H, q (j:6.49 Hz), CH-CH₃), 6.80 (2H, d (j:9.02 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.25 (2H, d (j:8.97 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.40-7.60 (5H, m, N-fenil protonları), 7.65 (1H, s, tiyazol C₅ protonu)

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



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

Verim: % 65

E.n.: 190-1 °C

Rf: 0.68

Rt: 1.69 dak.

Analiz	: C ₂₅ H ₂₄ ClN ₅ O ₄ S ₂		
Hesaplanan	: C: 53.81	H: 4.33	N: 12.55
Bulunan	: C: 53.81	H: 4.43	N: 12.80

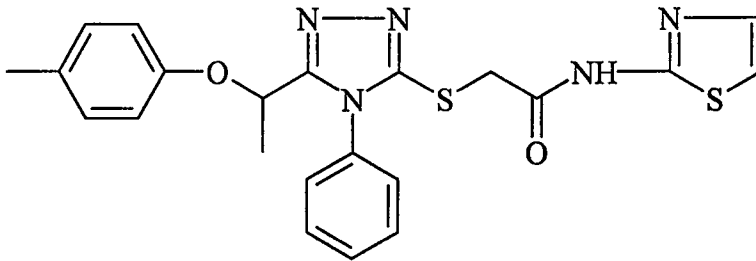
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ):223.5 (4.91), 275.0 (4.62)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3164 (NH gerilim bandı), 2968, 2926 (alifatik C-H gerilim bandı), 1735 (ester C=O), 1671 (amid C=O), 1582, 1497, 1488, 1455 (C=C, C=N gerilim bandı), 1379, 1335, 1285(alifatik C-H eğilme bandı), 1259, 1233, 1186, 1171, 1077 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen), 720, 699 (monosübstitüe benzen)

¹H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.20 (3H, t(j:7.09 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.55 (3H, d (j:6.44 Hz), CH-CH₃), 3.70 (2H, s, CH₂-COO-C₂H₅), 4.10 (2H, q(j:7.10 Hz), COO-CH₂-CH₃), 4.20 (2H, s, S-CH₂), 5.50 (1H, q (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 6.70 (2H, d (j:8.97 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.00 (1H, s, tiyazol C₅ protonu), 7.25 (2H, d (j:8.95 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.35-7.55 (5H, m, N-fenil protonları), 12.50 (1H, s, N-H)

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

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



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

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

Analiz : C₂₂H₂₁N₅O₄S₂

Hesaplanan : C: 58.52 H: 4.69 N: 15.51

Bulunan : C: 58.65 H: 4.80 N: 15.40

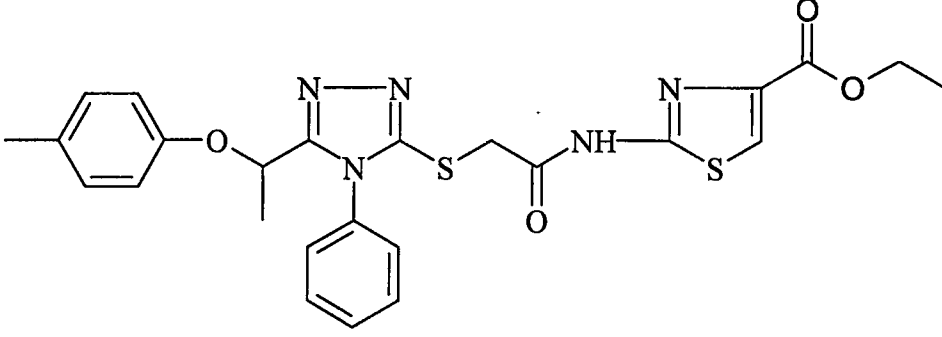
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 212.0 (5.55), 255.0 (5.5)

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

¹H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.55 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 2.20 (3H, s, Fenil-CH₃), 4.25 (2H, s, S-CH₂), 5.45 (1H, q (j:6.47 Hz), CH-CH₃), 6.60 (2H, d (j:8.53 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.00 (2H, d (j:8.45 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.25-7.60 (7H, m, aromatik protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

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

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



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

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

Analiz : C₂₅H₂₅N₅O₄S₂

Hesaplanan : C: 57.34 H: 4.81 N: 13.37

Bulunan : C: 57.65 H: 4.70 N: 13.40

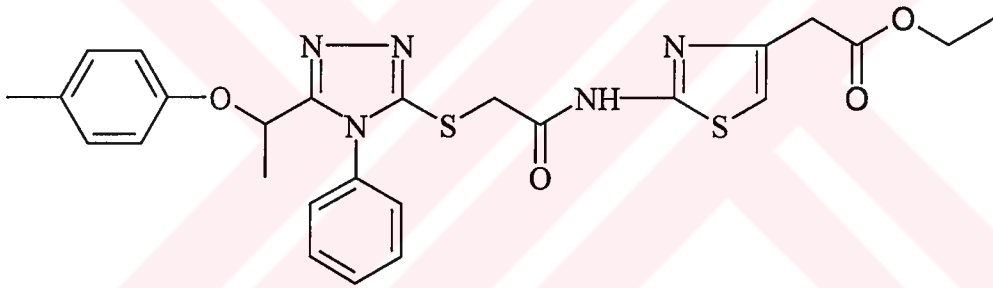
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 210.5 (5.43), 258.0 (4.97)

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

¹H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.25 (3H, t(j:7.09 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.50 (3H, d (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 2.15 (3H, s, Fenil-CH₃), 4.15 (2H, s, S-CH₂), 4.25 (2H, q(j:7.08 Hz), COO-CH₂-CH₃), 5.40 (1H, q (j:6.45 Hz), CH-CH₃), 6.55 (2H, d (j:8.54 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 6.90 (2H, d (j:8.43 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 7.30-7.50 (5H, m, N-fenil protonları), 8.05 (1H, s, tiyazol C₅ protonu), 12.70 (1H, s, N-H)

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

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



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

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

Analiz : C₂₆H₂₇N₅O₄S₂

Hesaplanan : C: 58.08 H: 5.06 N: 13.03

Bulunan : C: 58.18 H: 5.20 N: 13.32

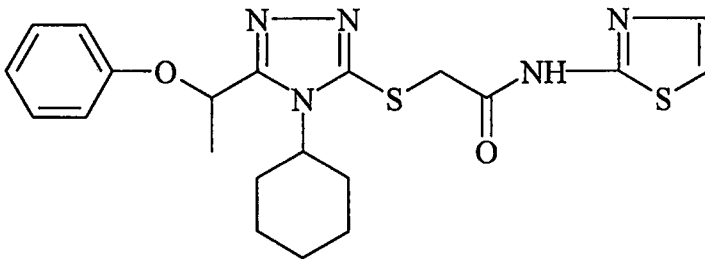
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 204.0 (5.28), 275.0 (4.58)

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

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

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

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



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

Verim: % 72

E.n.: 161-4 °C

Rf: 0.57

Rt: 1.63 dak.

Analiz : C₂₁H₂₅N₅O₂S₂

Hesaplanan : C: 56.86 H: 5.68 N: 15.79

Bulunan : C: 56.66 H: 5.70 N: 15.30

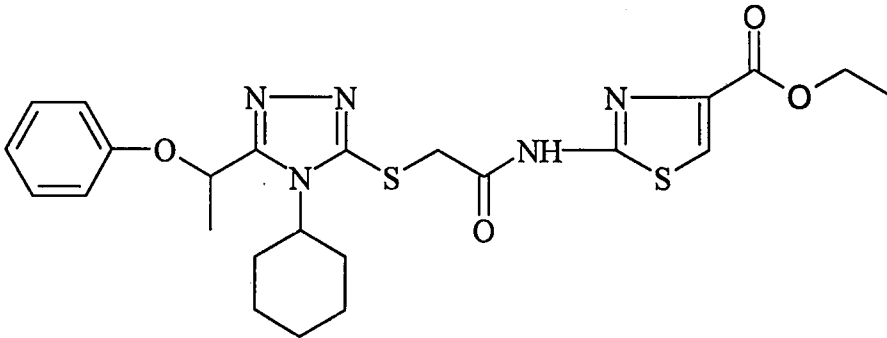
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ):206.0 (4.83), 270.0 (4.36)

IR (KBr) ν_{maks} (cm⁻¹) : 3165 (NH gerilim bandı), 2933, 2854 (alifatik C-H gerilim bandı), 1682 (amid C=O), 1585, 1557, 1493. 1447 (C=C, C=N gerilim bandı), 1378, 1319, 1290 (alifatik C-H eğilme bandı)1218, 1172 (C-O gerilim bandı), 752, 690 (monosübstitüe benzen)

¹H-NMR(250 MHz)[DMSO-*d*₆] δ (ppm): 0.95-1.35 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.50-2.10 (7H, m, siklohegzil protonları), 1.70 (3H, d (j:6.38 Hz), CH-CH₃), 4.05-4.20 (1H, m, siklohegzil C₁ protonu), 4.30 (2H, s, S-CH₂), 5.90 (1H, q (j:6.50 Hz), CH-CH₃), 6.90-7.55 (7H, m, aromatik protonlar), 12.45 (1H, s, N-H)

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

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



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

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

Analiz : C₂₄H₂₉N₅O₄S₂

Hesaplanan : C: 55.90 H: 5.67 N: 13.58

Bulunan : C: 55.90 H: 5.60 N: 13.58

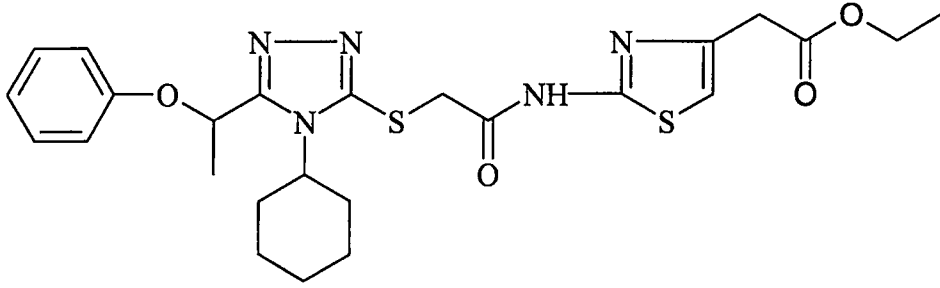
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 208.0 (5.04), 257.0 (4.33)

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

¹H-NMR (250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.90-1.20 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.25 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.50-2.05 (7H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.41 Hz), CH-CH₃), 4.00-4.15 (1H, m, siklohegzil C₁ protonu), 4.20-4.30 (4H, m, S-CH₂ ve COO-CH₂-CH₃), 5.85 (1H, q (j:6.46 Hz), CH-CH₃), 6.90-7.00 (3H, m, O-fenil C₂, C₄, C₆ protonları), 7.25 (2H, t (j:7.52 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 8.05 (1H, s, tiyazol C₅ protonu), 12.85 (1H, s, N-H)

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

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



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

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

Analiz : C₂₅H₃₁N₅O₄S₂

Hesaplanan : C: 56.69 H: 5.90 N: 13.22

Bulunan : C: 56.60 H: 5.95 N: 13.20

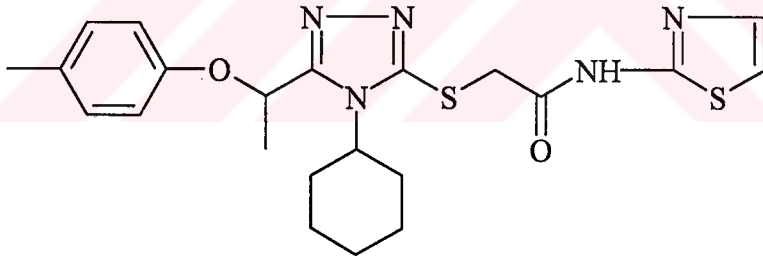
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 203.5 (5.13), 270.5 (4.75), 276.5 (4.75)

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

¹H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.90-1.30 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.15 (3H, t(j:7.14 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.45-1.80 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.41 Hz), CH-CH₃), 1.90-2.05 (2H, m, siklohegzil protonları), 3.60 (2H, s, CH₂-COO-C₂H₅), 3.95-4.10 (3H, m, COO-CH₂-CH₃ ve siklohegzil C₁ protonu), 4.15 (2H, s, S-CH₂), , 5.85 (1H, q (j:6.91 Hz), CH-CH₃), 6.70 (1H, s, tiyazol C₅ protonu), 6.90-7.05 (3H, m, O-fenil C₂, C₄,C₆ protonları), 7.30 (2H, t (j:7.35 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları)

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

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



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

3 mmol (951 mg)

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

3 mmol (530 mg)

Potasyum karbonat

3 mmol (414 mg)

Verim: % 72

E.n.: 201-3 °C

Rf: 0.61

Rt: 1.73 dak.

Analiz : C₂₂H₂₇N₅O₂S₂

Hesaplanan : C: 57.74

H: 5.95

Bulunan : C: 57.64

H: 6.20

TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ
N: 15.37

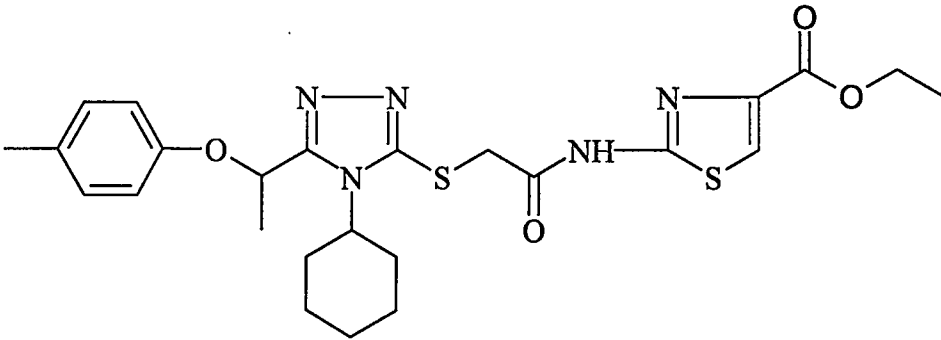
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 212.5 (5.10), 271.5 (4.90)

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

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.00-1.30 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.60-1.85 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.41 Hz), CH-CH₃), 1.90-2.05 (2H, m, siklohegzil protonları), 2.20 (3H, s, fenil-CH₃), 4.05-4.25 (1H, m, siklohegzil C₁ protonu), 4.30 (2H, s, S-CH₂), 5.80 (1H, q (j:6.51 Hz), CH-CH₃), 6.90 (2H, d (j:8.57 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.05 (2H, d (j:8.39 Hz), O-Fenil C₃, C₅ protonları), 7.25 (1H, d (j:3.53 Hz), tiyazol C₄ protonu), 7.50 (1H, d(j:3.54 Hz), tiyazol C₅ protonu), 12.45 (1H, s, N-H)

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

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



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

3 mmol (951 mg)

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

Potasyum karbonat 3 mmol (414 mg)

Verim: % 75

E.n.: 232-4 °C

Rf: 0.72

Rt: 1.85 dak.

Analiz : C₂₅H₃₁N₅O₄S₂

Hesaplanan : C: 56.69 H: 5.90 N: 13.22

Bulunan : C: 56.80 H: 6.25 N: 13.55

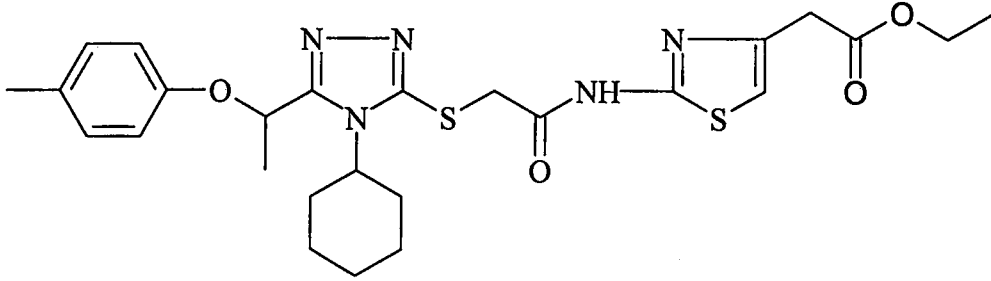
UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ):209.5 (5.18), 257.0 (4.65)

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

¹H-NMR(250 MHz)(DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.00-1.20 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.25 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.55-1.70 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.60 (3H, d (j:6.44 Hz), CH-CH₃), 1.85-2.05(2H, m, siklohegzil protonları), 2.20 (3H, s, fenil-CH₃), 4.05-4.15 (1H, m, siklohegzil C₁ protonu), 4.20-4.30 (4H, m, S-CH₂ ve COO-CH₂-CH₃), 5.80 (1H, q (j:6.51 Hz), CH-CH₃), 6.85 (2H, d(j:8.59 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.10 (2H, d (j:8.38 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 8.05 (1H, s, tiyazol C₅ protonu), 12.85 (1H, s, N-H)

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

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



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

3 mmol (951 mg)

2-Kloro-N-(4-karbetoksimetil-2-tiyazolil)asetamid

3 mmol (788 mg)

Potasyum karbonat

3 mmol (414 mg)

Verim: %81

E.n.: 188-90 °

Rf: 0.77

Rt: 1.86 dak.

Analiz : C₂₆H₃₃N₅O₄S₂

Hesaplanan

: C: 57.44

H: 6.12

N: 12.88

Bulunan

: C: 57.68

H: 6.53

N: 12.71

UV(EtOH) λ (nm)(log ϵ): 206.5 (5.06), 276.5 (4.76)

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

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz)(DMSO- d_6) δ (ppm): 1.00-1.10 (3H, m, siklohegzil protonları), 1.15 (3H, t(j:7.11 Hz), COO-CH₂-CH₃), 1.50-1.80 (5H, m, siklohegzil protonları), 1.65 (3H, d (j:6.28 Hz), CH-CH₃), 1.85-2.10 (2H, m, siklohegzil protonları), 2.20 (3H, s, fenil-CH₃), 3.65 (2H, s, CH₂-COO-C₂H₅), 4.10 (1H, q (j:7.10 Hz), COO-CH₂-CH₃), 4.10-4.20 (1H, m, siklohegzil C₁ protonu), 4.25 (2H, s, S-CH₂), 5.80 (1H, q (j:6.49 Hz), CH-CH₃), 6.85 (2H, d(j:8.54 Hz), O-fenil C₂, C₆ protonları), 7.00 (1H, s, tiyazol C₅ protonu), 7.05 (2H, d (j:8.47 Hz), O-fenil C₃, C₅ protonları), 12.45 (1H, s, N-H)



3.3. Antifungal ve antibakteriyel etki testleri*

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

3.3.1. Mikroorganizmaların Canlandırılması

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

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

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

Testlerde kullanılan mikroorganizmalar ve suş numaraları şöyledir:

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

3.3.2. Kimyasal madde dilüsyonlarının ve kültürlerin hazırlanması

Antifungal ve antibakteriyal aktivite testleri için farklı dilüsyonlar hazırlanmıştır.

Antifungal aktivite testleri için kullanılacak dilüsyonların ve kültürlerin hazırlanması

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

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

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

Antibakteriyal aktivite testleri için kullanılacak dilüsyonların ve kültürlerin hazırlanması

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

3.3.3. Mikrodilüsyon broth testinin uygulanması

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

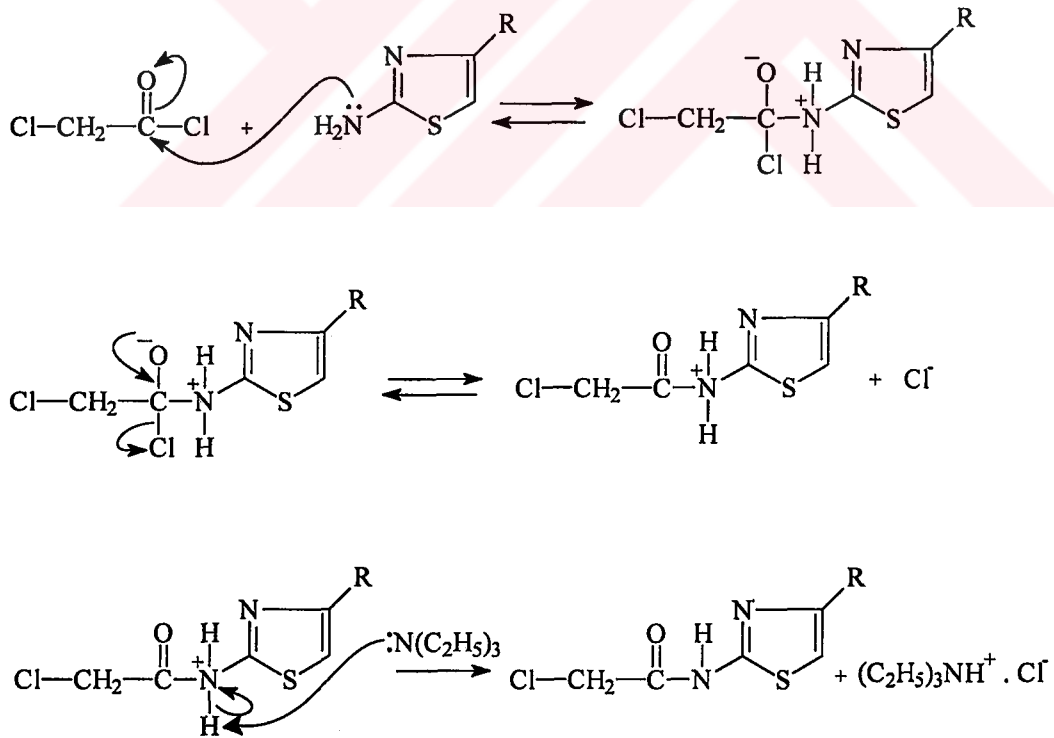
4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1. Bileşiklerin sentezi

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

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

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



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

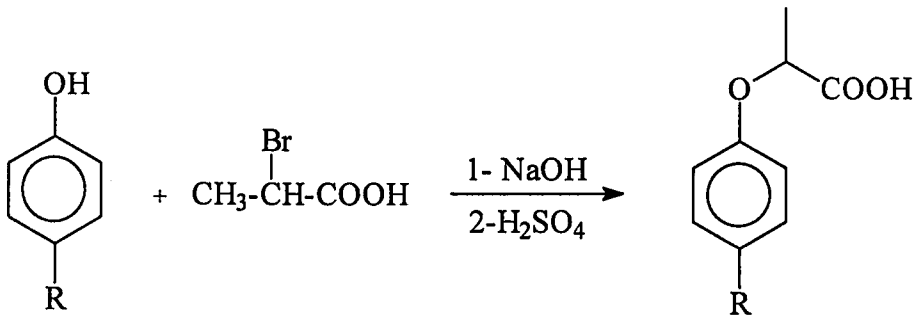
Reaksiyonda susuz çözücü kullanılmıştır. Çünkü kloroasetil klorür su molekülleri ile kloroasetik asid ve hidroklorik asid vermek üzere reaksiyona girer.



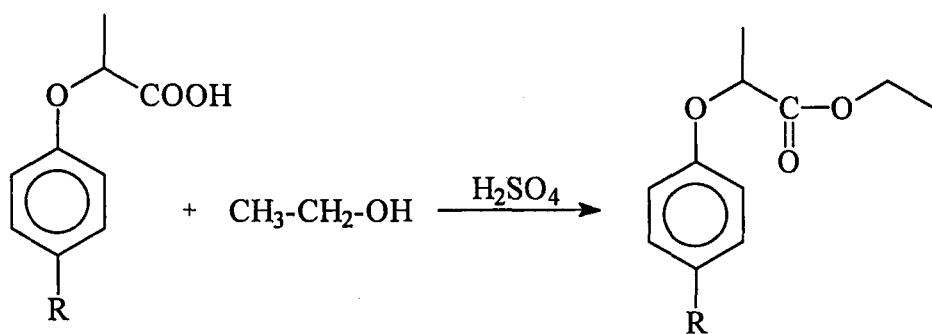
4.1.2. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin elde edilişleri

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

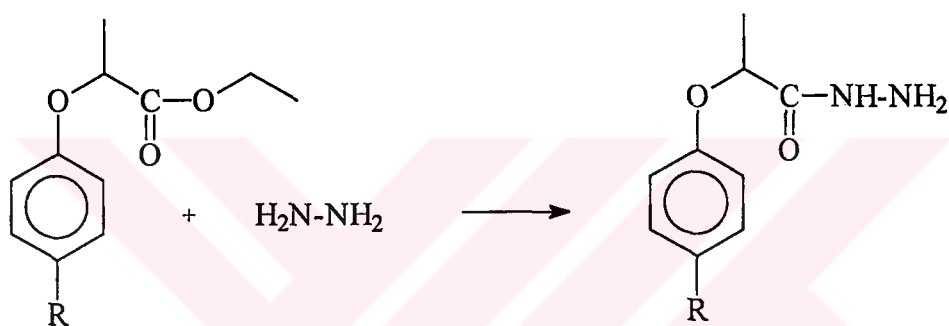
1.



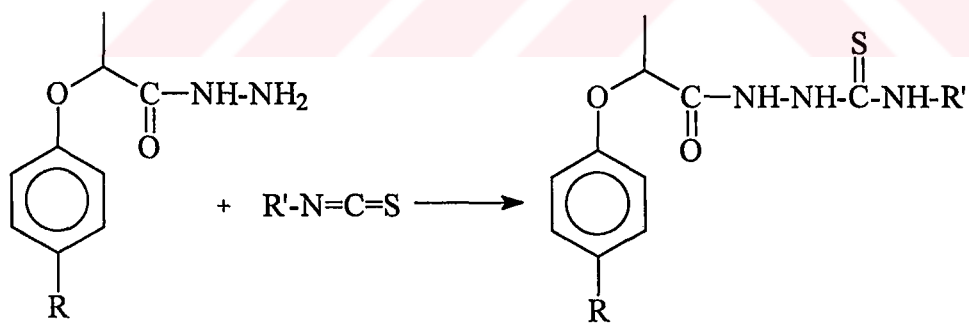
2.



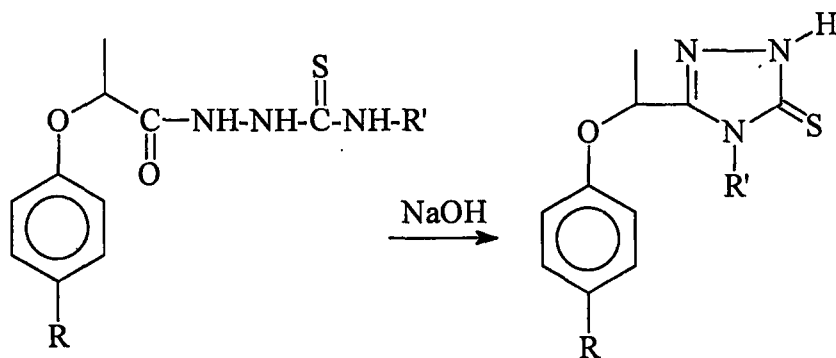
3.



4.



5.

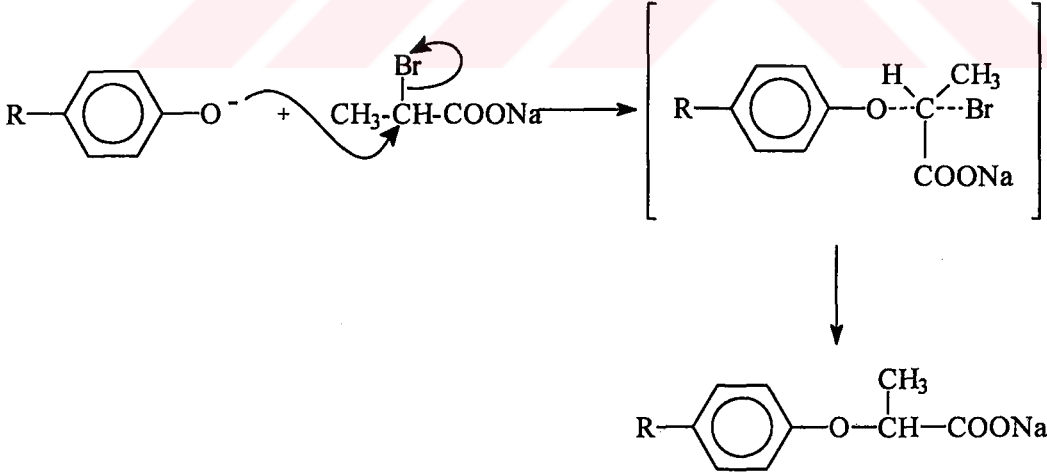


2-Fenoksipropiyonik asit türevlerinin elde edilişleri

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

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

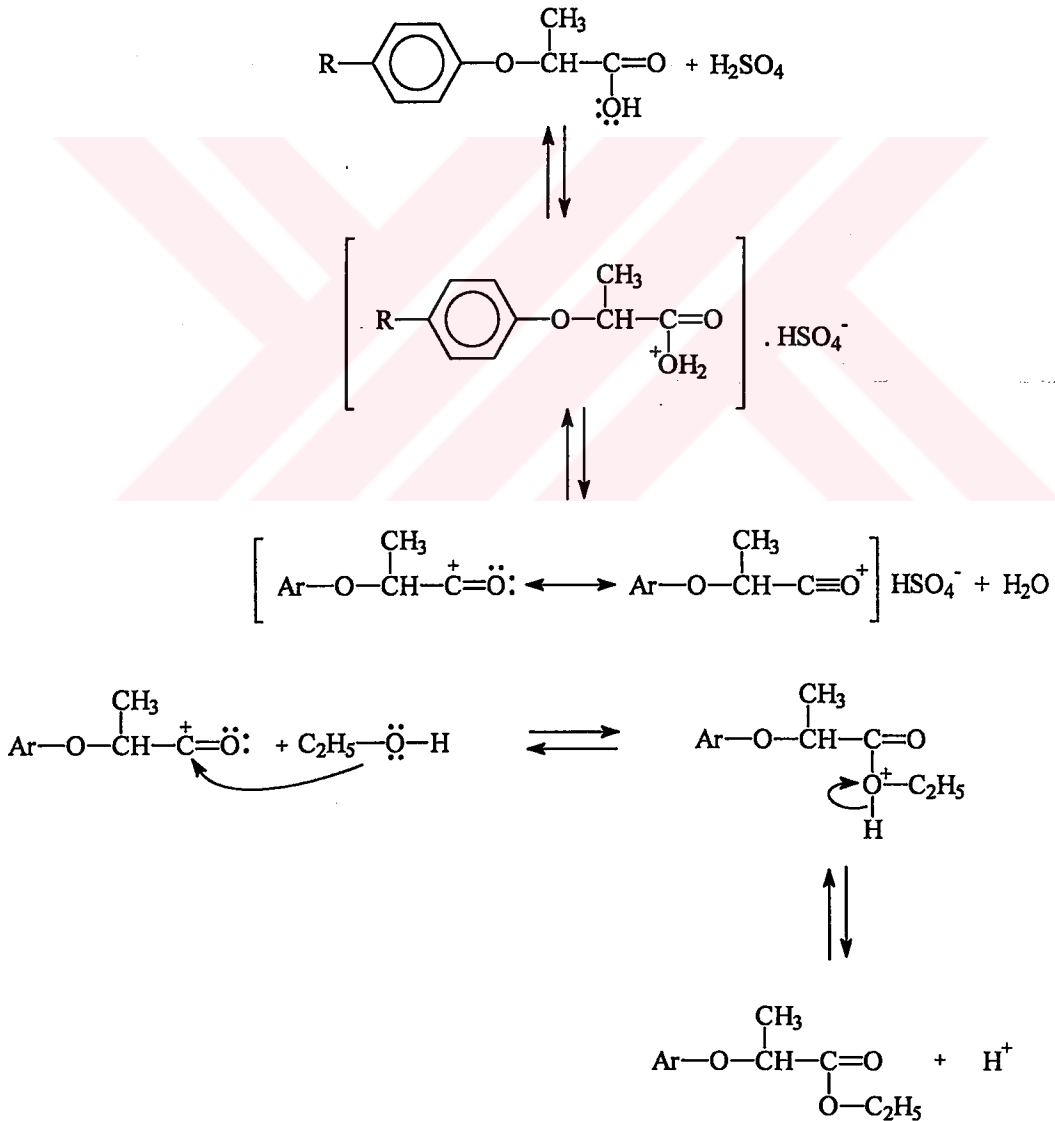
Şema 2. 2-Fenoksipropiyonik asit türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma



Etil 2-fenoksi propiyonat türevlerinin elde edilişleri

2-Fenoksi propiyonik asid türevleri sülfürik asid katalizörlüğünde etanolle reaksiyona sokularak esterleştirilmiştir.

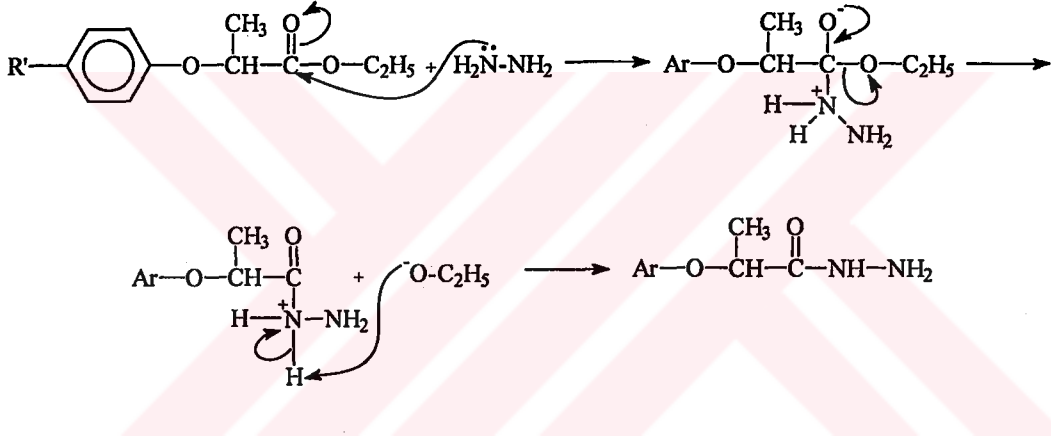
Şema 3. Etil 2-fenoksi propiyonat türevlerinin elde edilişleri için önerilen mekanizma



2-Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilişleri

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

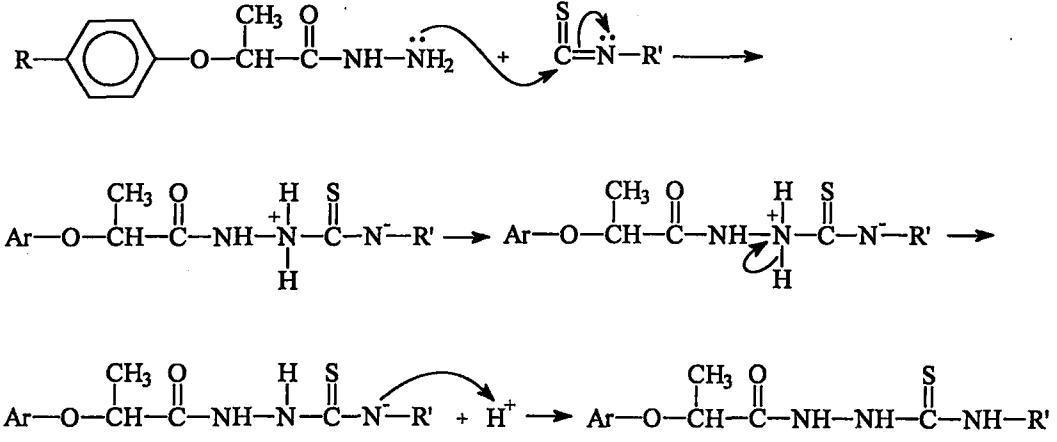
Şema 4. Fenoksipropiyohidrazid türevlerinin elde edilişi için önerilen mekanizma



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

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

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



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

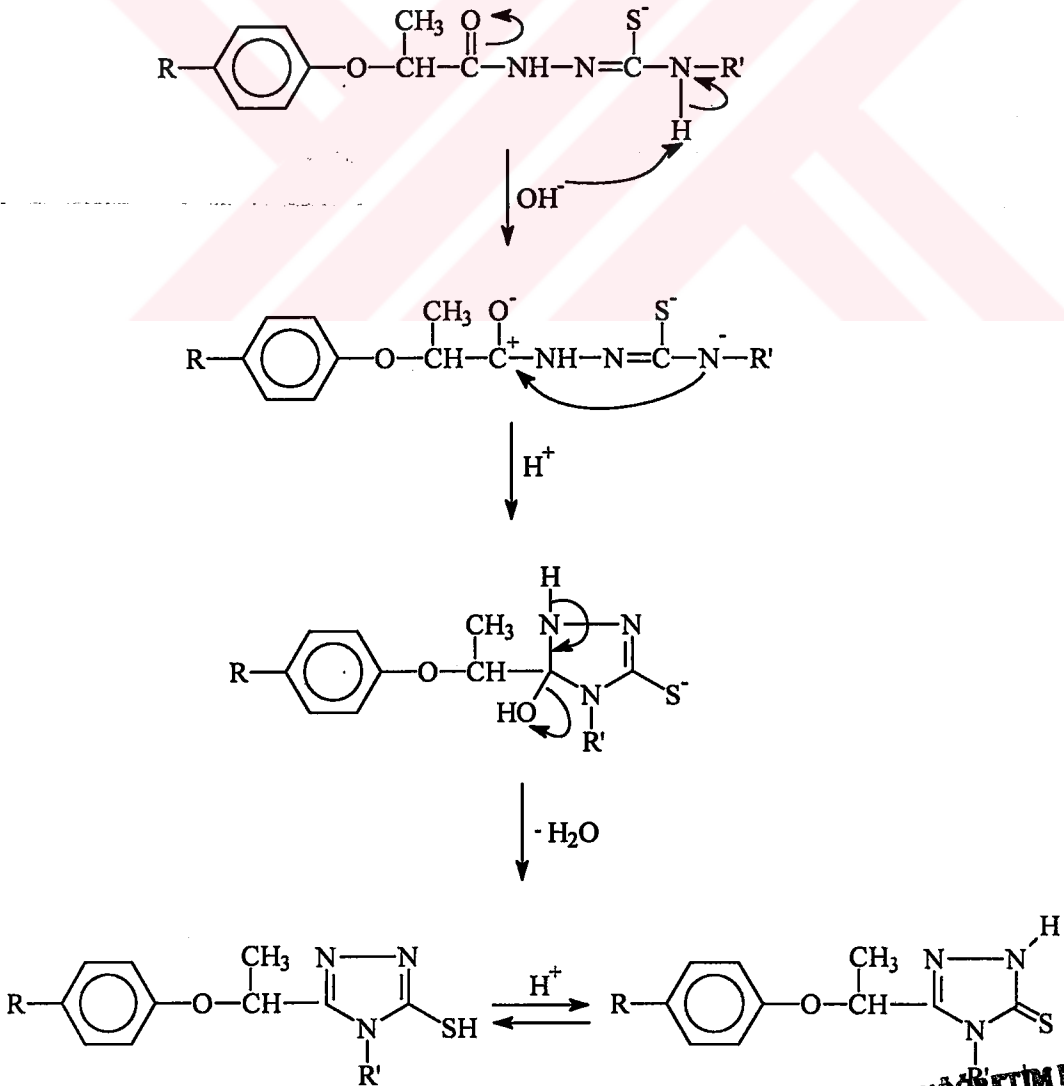
Yapılan literatür araştırmalarında, açil tiyosemikarbazid'lerden triazolintiyon oluşturmaya yönelik siklizasyon reaksiyonlarında en çok kullanılan yöntemin, açiltiyosemikarbazidin alkali çözeltiler ile ısıtılması olduğu saptanmıştır. Bu amaçla 0,015 mol tiyosemikarbazid 100 ml 2 N NaOH çözeltisi ile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

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

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

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

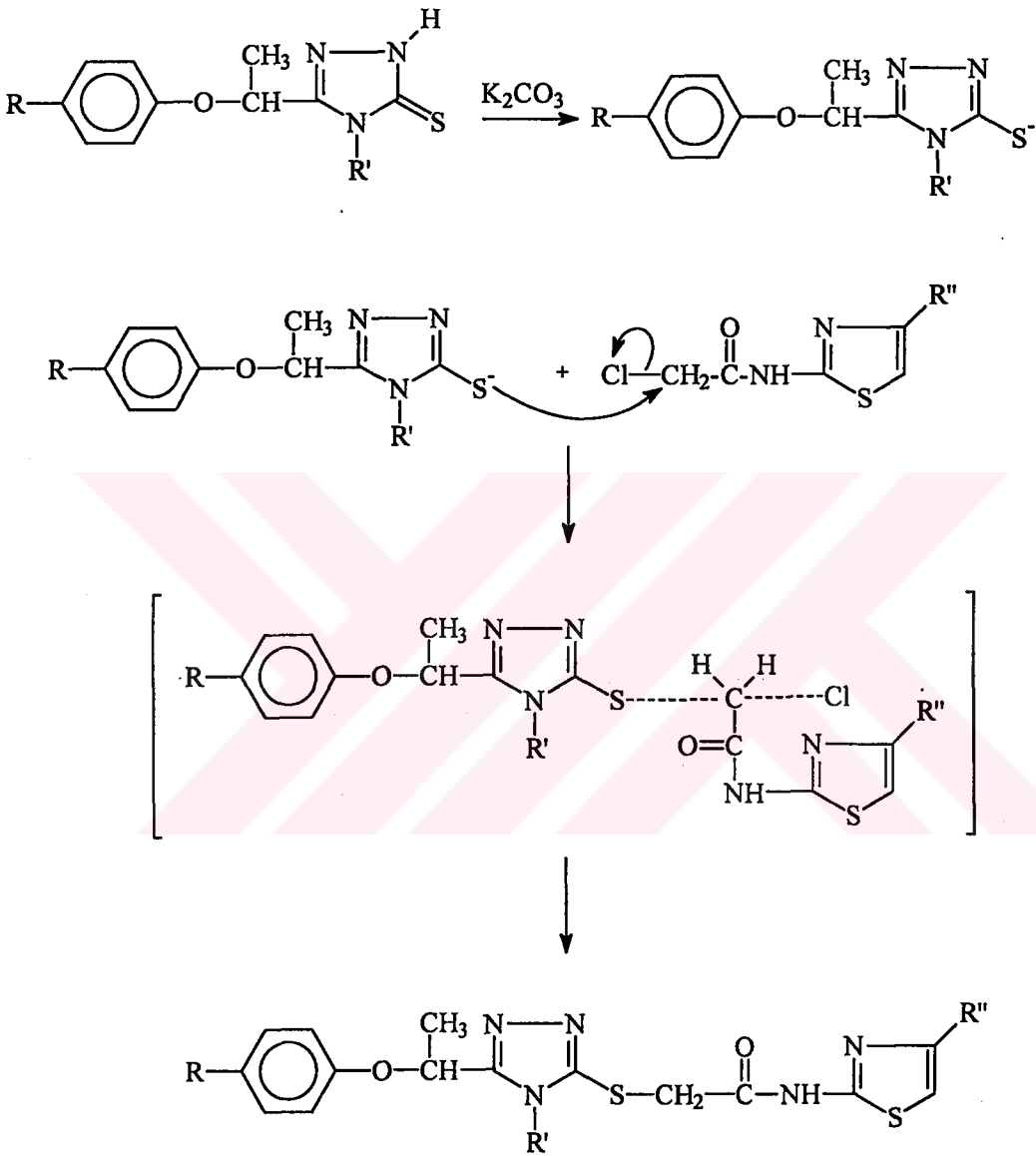
Şema 6. B grubu bileşiklerin elde edilişi için önerilen mekanizma

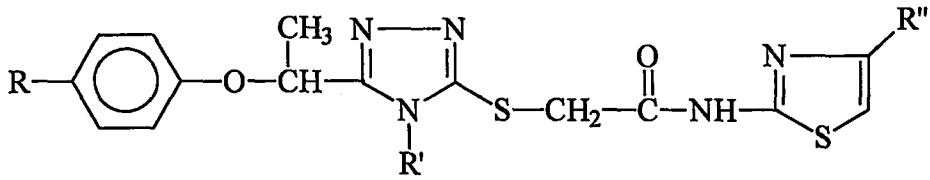


4.1.3. 4-Fenil/siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2'-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişleri

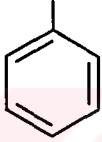

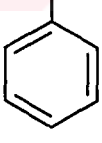
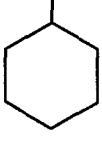
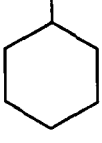
Açıl halojenlerin tiyoller ile reaksiyonu organik kimyada çok kullanılan nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarından biridir. Bu tür reaksiyonlarda genelde reaksiyonun gerçekleşebilmesi için bir baza gereksinim vardır. Yukarıda da anlatıldığı gibi baz hem tiyon-tiyol totomerisinde tiyol formunu desteklerken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

Şema 7. S grubu bileşiklerinin elde edilişi için önerilen mekanizma





Tablo 1. S grubu bileşikler

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

4.2. Spektral verilerin değerlendirilmesi

4.2.1. UV Spektrumlarının değerlendirilmesi

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

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

4.2.2. IR Spektrumlarının değerlendirilmesi

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

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

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

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

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

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

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

Siklohegzil ve fenil sübstitüe olarak iki guruba ayırabileceğimiz bu bileşiklerde ortak olan fenoksietil yapısındaki etil grubunun 2. karbonu üzerinde bulunan protonlar 1.45-1.55 ppm civarında dublet olarak gözlenirken etil grubunun 1. karbonundaki proton 5.30-5.75 ppm civarında kuartet şeklinde gözlenmiştir. Fenoksi yapısındaki aromatik protonlardan C₂ ve C₆ protonları oksijenin rezonans olarak aromatik yapıya elektron sağlamasından dolayı 6.60-6.90 ppm'de dublet, rezonans olarak ikincil konumda olan C₄ protonu 6.85 civarında triplet ve oksijenin rezonans olarak etkileyemediği C₃ ve C₅ protonları 7.05-7.35 ppm'de, C₄ sübstitüe türevlerde dublet diğer türevlerde triplet olarak gözlenmiştir. Yine tüm bileşiklerde ortak olan triazol yapısının 2 konumunda N-H protonu 13.70-14.04 ppm civarında singlet olarak kaydedilmiştir.

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

4-Siklohegzil sübstitüe triazol türevlerinde siklohegzil grubuna ait alifatik protonlardan C₁ protonu dışındaki 10 proton 0.85-1.75 ppm de gözlenirken C₁ protonu azot atomunun etkisiyle 4.15'de bölgesinde gözlenmiştir.

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

Asetamid yapısının CH₂ protonları kükürt atomunun etkisiyle 4.05-4.30 ppm bölgesinde rezonans vermişlerdir.

Fenoksi yapısındaki aromatik protonlardan C₂ ve C₆ protonları 4-fenil sübstitüe türevlerde 6.55-6.70, 4-siklohegzil türevlerde 6.90-7.05 ppm'de dublet, C₄ protonu 6.90 civarında triplet ve C₃ ve C₅ protonları 6.90-7.25 ppm'de C₄ sübstitüe olup olmamasına göre dublet veya triplet olarak gözlenmiştir.

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

S-2, S-5, S-8, S-11 ve S-14 bileşiklerinde tiyazol'e ait C₅ aromatik protonu 7.65-8.10 ppm de singlet olarak gözlenirken, S-3, S-6, S-9, S-12 ve S-15 bileşiklerinde 6.70-7.00 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. C₅ protonunu rezonans bölgesinin karbetoksi ve karbetoksimetil süstitüe türevlerde farklılık göstermesinin nedeni, C₅ karbonunun karbetoksi karbonili ile konjugasyona girerek elektron yoğunluğunu azaltması ve yüksek ppm değerine kayması şeklinde yorumlanabilir. Bu konjugasyon karbetoksimetil türevlerinde metilen grubu nedeniyle engellenmektedir.

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

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

4-Siklohegzil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyondan türeyen S-10, S-11, S-12, S-13, S-14, S-15 bileşiklerindeki siklohegzil grubuna ait, C₁ protonu dışındaki protonlar 0.90-1.35 ve 1.14-2.10 ppm aralıklarında multipler olarak kaydedilirken, C₁ protonu 3.95-4.20 ppm arasında multipler olarak kaydedilmiştir.

4.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

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

4.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

4.3.1. Antifungal Aktivite Sonuçları (MİK)

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

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

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

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

4.3.2. Antibakteriyel aktivite sonuçları (MİK)

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

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

4.3.3. Antifungal ve antibakteriyel aktivite sonuçlarının değerlendirilmesi

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

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

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

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

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

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

5. KAYNAKLAR

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

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

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

27. MUECTER, H., Pharmaceutical composition containing 1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amide derivatives, Ger. Offen. 2,535,429 (1977). C.A. **86**, 133790 (1977).
28. MARINO, J.P., JOSEPH, P., THOMPSON, S.K., VEBER, D.F., Substituted 1,2,4-triazole methionine aminopeptidase type 2 inhibitors, their preparation, and their therapeutic use., PCT Int. Appl. WO 02 78,696 (2002). C.A. **137**, 289042 (2002).
29. TOZKOPARAN, B., AKGÜN, H., ERTAN, M., RUBSEMAN, K., Synthesis of some thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones as potential platelet aggregation inhibitors., *Arch. Pharm.*, **328**, 169-173 (1995).
30. BERNTSSON, P.B., GAARDER, J.O., LJUNG, B.R., Substituted benzaldehyde triazolylhydrazones., Ger. Offen., 2,727,333 (1978). C.A. **88**, 105358 (1978).
31. BERNTSSON, P.B., GAARDER, J.O., LJUNG, B.R., Substituted triazoles., S. African 77 03,470 (1978). C.A. **89**, 146910 (1978).
32. RICHARD, U.S., LEO, R.S., HOWARD, J.G., Substituted triazoles., U.S. 2,710,296 (1955). C.A. **50**, 5768 (1955).
33. BONJEAN, J., SCHUNACK, W., H₂-Antihistaminics, XXXV: Synthesis and H₂-Antagonistic activity of Imidazolylmethylthioalkyl-substituted-1,2,4-Triazoles., *Arch. Pharm.* **320**, 554-562(1987).
34. KANE, M.J., DUBLEY, M.W., SORENSEN, S.M. MILLER, F.P., 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione as potential antidepressant agents., *J. Med. Chem.* **31**, 1253-1258 (1988).

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

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

51. EL-EMEM, A.A., IBRAHIM, T.M., Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of some 3-(1-Adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles., *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **41**(11), 1260-1264 (1991).

52. MAZZONE, G., PIGNATELLO, R., MAZZONE, S., PANICO, A., BARBERA, F., CATTI, T., CHIECHIO, S., REINA, R.A., CASTARINA, C., RUSSO, A., Synthesis of carboxyalkylthio-triazoles and bicyclic derivatives with antiinflammatory and analgesic activity., *Farmaco* **47**(2), 149-169 (1992).

53. BOSCHELLI, D.H., CONNOR, D.T., BORNEMEIER, D.A., DYER, R.D., KENNEDY, J.A., KUIPERS, P.J., OKONKWO, G.C., SCHRIER, D.J., WRIGHT, C.D., 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: *In-vitro* inhibition of cyclooxygenase activities., *J. Med. Chem.* **36**, 1802-1810 (1993).

54. MULLICAN, M.D., WILSON, M.W., CONNOR, D.T., KOSTLAN, C.R., SCHRIER, D.J., DYER, R.D., Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles and -1,2,4-triazoles as orally-active, non-ulcerogenic antiinflammatory agents., *J. Med. Chem.* **36**, 1090-1099 (1993).

55. MEKUSKIENE, G., GAIDELIS, P., VAINLAVICIUS, P., Synthesis and properties of 5-(4,6-diphenyl-2-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazolin-3-thione and its derivatives., *Pharmazie* **53**, 94-96 (1998).

56. ANDREW, B., BENNION, C., CAGE, P., KINDON, N., MORTIMORE, M., ROBERTS, B., Preparation of 1,2,4-triazole-3-thiones for treating a chemokine mediated disease., PCT Int. Appl. WO 00 12,489 (2000). C.A. **132**, 194379 (2000).

57. TURAN-ZİTOUNİ, G., SIVACI, M., KILIÇ, F.S., EROL, K., Synthesis of some triazolyl-antipirine derivatives and investigation of analgesic activity., *Eur. J. Med. Chem.* **36**, 685-689 (2001).

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

66. BASF, A.G., Phenylazophenoxy)triazolylbutanone compounds salts and metal complexes as fungicides., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 61,179 (1979). C.A. **91**, 157742 (1979).

67. STETTER, J., KRAATZ, U., BUECHEL, K.H., FROHBERGER, P.E., BRANDES, W., POUL, V., Fungicidal azolylalkylpyridinyl ethers., Ger. Offen., 2,756,269 (1979). C.A. **91**, 157743 (1979).

68. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., PLEMPPEL, M., HALLER, I., Antimicrobial agent containing at least one acylated 1-azolyl-2-hydroxybutane derivative., Ger. Offen. 2,811,916 (1978). C.A. **91**, 111018 (1980).

69. BUECHEL, K.H., KRAEMER, W., BRANDES, W., Fungicidal carbamoyltriazolyl-O,N-acetals., Ger. Offen. 2,800,544 (1978). C.A. **92**, 6533 (1980).

70. CARSON, C.M., EHR, R.J., ROGERS, R.B., Substituted 1-pyridinyloxy-1-(imidazolyl)-2-butanone compounds and their use as fungicides., U.S. 4,166,854 (1979) C.A. **92**, 6537 (1980).

71. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., FROHBERGER, P.E., BRANDES, W., Fungicidal acylated 1-azolyl-2-hydroxybutane derivatives., Ger. Offen. 2,811,919 (1979). C.A. **92**, 76516 (1980).

72. KRAEMER, W., BUECHEL, K.H., FROHBERGER, P.E., PFLUGBEI, W.D., FROHBERGER, P.E., BRANDES, W., Fungicidal diastereomeric triazolylbutanols., Braz. Pedido PI 78 06,433 (1979). C.A. **92**, 76519 (1980).

73. HASSAN, E., AL-ASHMAWI, M.I., ABDEL-FATTAH, B., Synthesis and antimicrobial testing of certain oxadiazoline and triazole derivatives., *Pharmazie*, **38**, 833-835 (1983).

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

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

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

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

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

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

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

128. SENGUPTA, A.K., GARG, M., Studies on potential pesticides-Part XIV: Synthesis and biological activities of some new thiosemicarbazide and triazole derivatives., *Def. Sci. J.*, **31**(2), 91-6 (1981). C.A., **97**, 182298 (1982).
129. SIMITI, I., MURESAN, A., POP, R.D., Contributions to the study of heterocycles. LIV. Synthesis and antimicrobial activity of some 2-aryl-4-methyl-5-heteroarylthiazoles., *Rev. Roum. Biochim.*, **19**(1), 81-84 (1982). C.A. **97**, 182267 (1982).
130. SENGUPTA, A.K., GUPTA, A.A., Synthesis of some indole derivatives as potential antibacterial agents., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **22B**, 263-266 (1983).
131. ISMAIEL, A.M., YOUSIF, M.Y., METWALLY, M.A., EL-KERDAWY M.M., Synthesis of substituted 3-mercapto-1,2,4-triazoles as potential antimicrobial agents., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **23B**, 489-491 (1984).
132. SINGH, S.P., SHUKLA, S.K., Thiosemicarbazide and triazole derivatives as potential antibacterial and antifungal agents., *Bokin Bobai*, **11**(1), 15-19 (1983). C.A. **98**, 140403 (1983).
133. GOSWAMI, B.N., KATAKY, J.C.S., BARUAH, J.N., Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives., *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1225-1229 (1984).
134. SRIVASTAVA, R.A., RASTOGI, R.C., Synthesis and antifungal and antibacterial activities of some new 4-aryl-5-[(aryloxy)methyl]-1,2,4-triazole-3-thiols and their 3-mercapto acetic acid., *Indian J. Chem. Sect. B.*, **24B**(8), 883-885 (1985). C.A. **105**, 97430 (1986).

135. YOUSIF, M.Y., ISMAIEL, A.M., EL-EMAM, A.A., EL-KERDAWY, M.M., Syntheses of substituted mercapto-1,2,4-triazoles and substituted 1,2,4-triazol-5-ylmercaptomethyl-1,3,4-oxadiazoles as antimicrobial agents. *J. Chem. Soc. Pak.* **8**(2), 183-190 (1986). C.A. **106**, 156360 (1987).

136. GAWANDE, N.G., SHINGARE, M.S., Synthesis of some thiazolylthiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles and their activity., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **26B**, 387-389 (1987).

137. KHAN, R.H., SRIVASTAVA, R.A.K., RASTOGI, R.C., Synthesis of new 5-substituted-4-phenyl-3-aryloxymethyl/phenylethyl 1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity., *Indian J. Pharm. Sci.*, **49**(2), 48-51 (1987). C.A. **108**, 179633 (1988).

138. AHLUWALIA, V.K., MANN, R.R., BALA, S., Heterocyclic systems containing chroman moiety as potential antifungal and antibacterial agents: Synthesis of mercaptotriazoles, mercaptooxadiazoles and hydrazide N-benzylidene derivatives., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **28B**, 247-251(1989).

139. HIREMATH, S.P., SONAR, V.N., SEKHAR, K.R., PROHIT M.G., Synthesis of oxadiazolyl-, thiadiazolyl- and triazolylindoles and indolylthiazolidinones., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **28B**, 626-630(1989).

140. LABOUTA, I.M., HASSAN, A.M.M., ABOULWABA, O.M., KADER, O., Synthesis of some substituted benzimidazoles with potential antimicrobial activity., *Monats. Chemie.*, **120**(6-7), 571-574 (1989).

141. EL-KHAWASS, S.M., HABIB N.S., Synthesis of 1,2,4-Triazole, 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives of benzotriazole., *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 177-181 (1989)

142. ZHANG, Z., FENG, X., CHEN, L., MENG, Q., GAO, D., Studies on acylthiosemicarbazides and related heterocyclic compounds. X. Cyclization of 1-(4'-pyridinoyl)-4-arylothiosemicarbazide derivatives., *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **10**(5), 471-476 (1989). C.A. **112**, 158149 (1990).

143. YOUSSEF, K.M., EL-MELIGIE, S., Novel 2-mercaptobenzothiazole derivative, synthesis and antimicrobial activity, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **30**, 455-463 (1989). C.A. **112**, 235228 (1990).

144. EL-KERDAWY, M., EISA, H., BARGHASH, A., MAROUF, A., Development of some 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazole and some 1,2,4-triazoles as potential antimicrobial agents., *Sulfur Lett.*, **10**(1-2), 57-70 (1989). C.A. **113**, 23777, (1990).

145. REDDY K.R., MOGILAI AH, K., SWAMY, B., SREENIVASULU, B., Synthesis of some 1,8-naphthyridinylthiosemicarbazides, triazoles and thiadiazoles., *Acta Chimica Hungarica*, **127**(1), 45-50 (1990).

146. HIREMATH, S.P., SHIVARAMAYYA, K., SEKHAR, K.R., PUROHIT, M.G., Synthesis of substituted 2,5-bis(1,3,4-oxadiazolyl/thiadiazolyl/1,2,4-triazolyl)indoles and study of their biological activities., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **29B**, 1118-1124 (1990).

147. RANI, B.R., BHALERAO, U.T., RAHMAN, M.F., Synthesis and biological activity of benzothiazolothiomethyl-oxadiazoles, -thiadiazoles, and triazoles., *Indian J. Chem. Sec. B.*, **29B**, 995-998 (1990).

148. GÜRSOY, A., DEMİRAYAK, Ş., CESUR, Z., REISCH, J., ÖTÜK, G., Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials., *Pharmazie*, **45**(4), 246-469 (1990).

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

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

163. GÜLERMAN, N.N., DOĞAN, H.N., ROLLAS S., JOHANSSON, C., ÇELİK, C., Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities., *Farmaco*, **56**, 953-958 (2001).

164. KÜÇÜKGÜZEL, I., KÜÇÜKGÜZEL, S.G., ROLLAS S., KİRAZ, M., Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1703-1707 (2001).

165. MARAKOS, P., GAROUFALIAS, S.P., TANI, E., KOUROUNAKIS, P.N., ATHANASIOUS, G., LADA, A.C., Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercapto-4(H)-1,2,4-triazoles., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **52**, 572-577 (2002).

166. GAROUFALIAS, S.P., POULI, N., MARAKOS, P., LADAS, A.C., Synthesis antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazoles., *Farmaco*, **57**(12), 973-977 (2002).

167. COLLIN, X., SAULEAU, A., COULON J., 1,2,4-Triazolo mercapto and aminonitriles as potent antifungal agents., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2601-2605 (2003).

168. FERDINAND, B., ZIENTY, L.P, Nuclear bromination of 2-aminothiazole and derivatives., U.S. 2,457,078 (1948). C.A. **43**, 3042 (1949).

169. TANIYAMA, H., YASUI, B., INOUE, F., Thiazole derivatives III. Synthesis of thiazole thiosemicarbazones., *J. Pharm. Soc. Japan*, **73**, 276-278(1953). C.A. **48**, 2045 (1954).

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

EC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BOKÜMANTASYON MERKEZİ

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

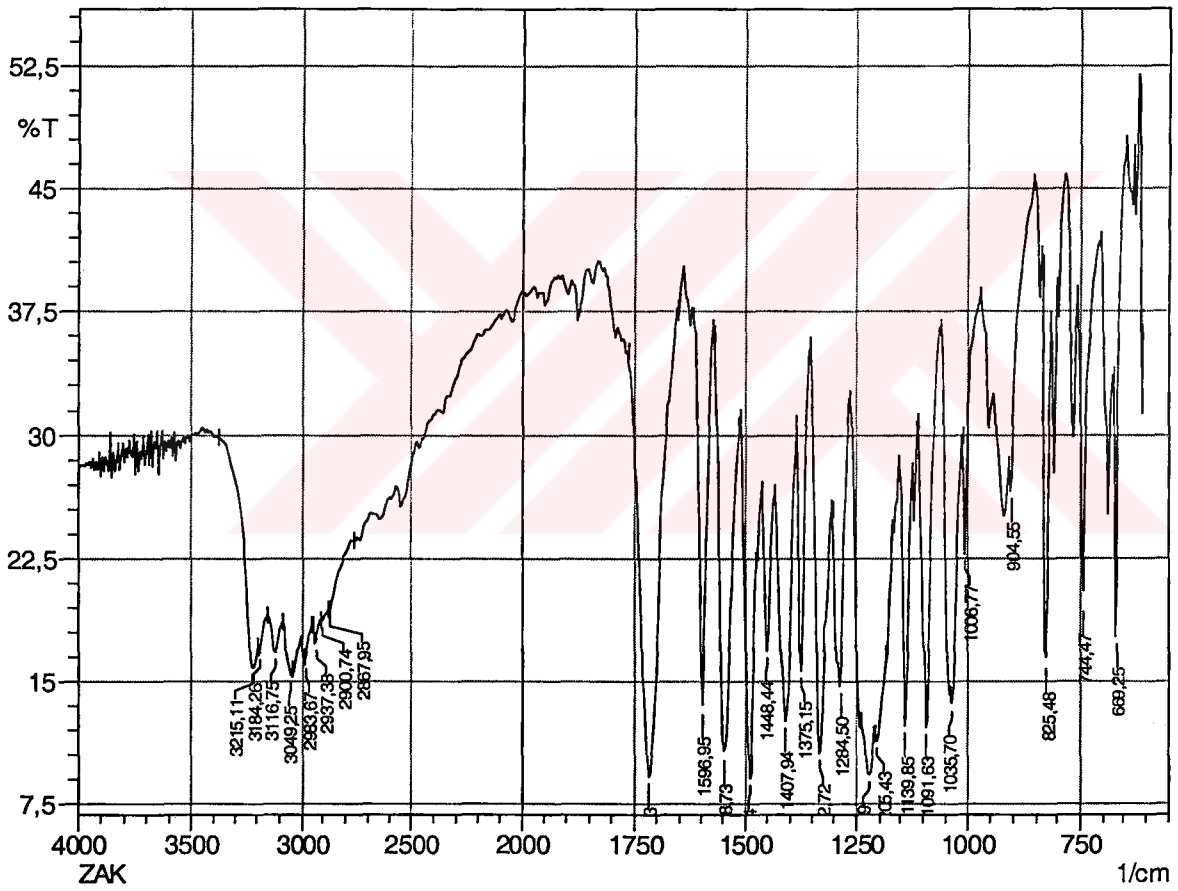
185. ATEŞ, Ö., ALTINTAŞ, H., ÖTÜK, G., Synthesis and antimicrobial activity of 4-carboxymethyl-2-[(α -haloachyl)amino]thiazoles and 5-nonsubstituted/-substituted-2-{[4-(carboxymethyl)thiazol-2-yl]imino}-4-thiazolidinones., *Arzneim. Forsch.*, **50**(6), 569-575 (2000).
186. DE PIETRO, M.T., MARAZZI,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

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

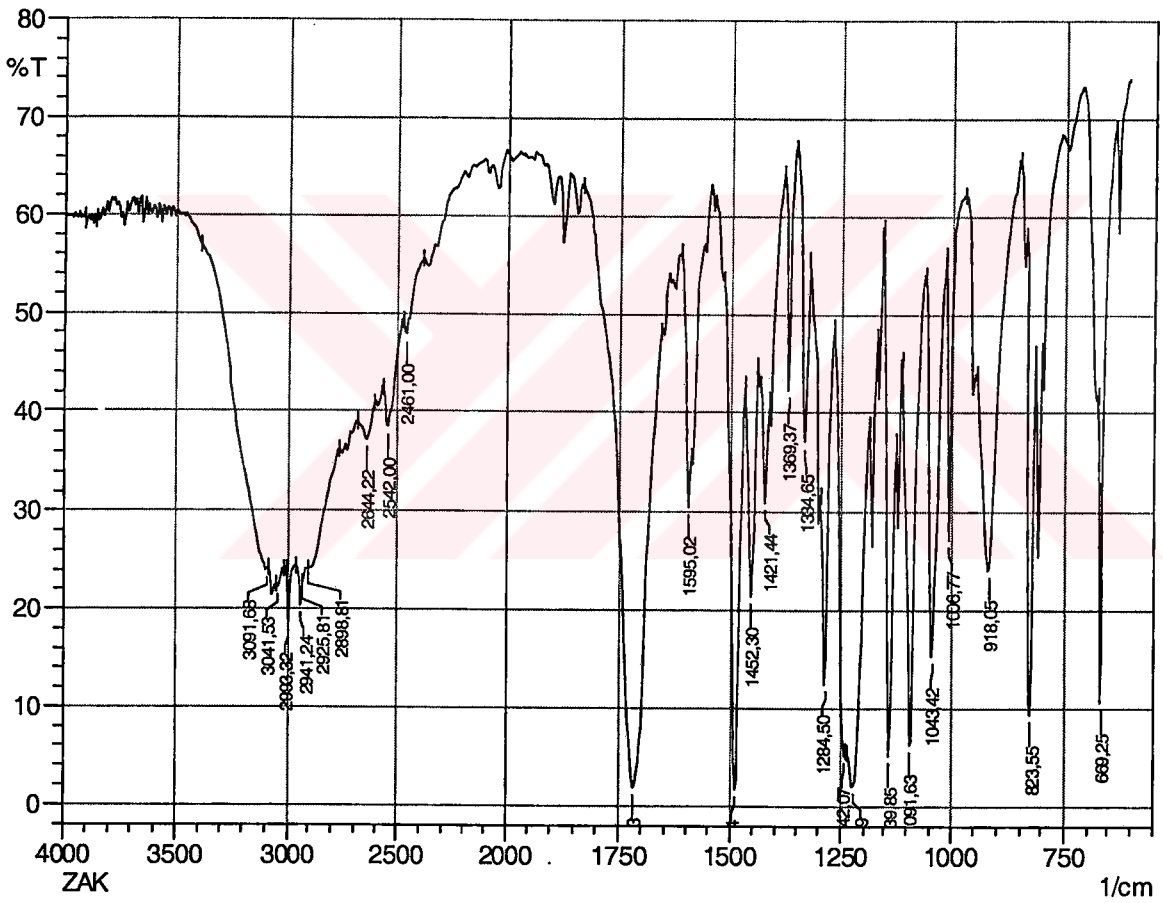
201. EL-SUBBAGH H.I., Synthesis and antiarrhythmic and antihypertensive evaluation of new ethyl 2-aminothiazole-4-carboxylate derivatives., *Saudi Pharm. J.*, 7(1-2), 14-21 (1999). C.A. 131 322570 (1999).
202. GERONIKAKI, A., THEOPHILIDIS, G., Synthesis of 2-(aminoacetylamino)thiazole derivatives and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

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

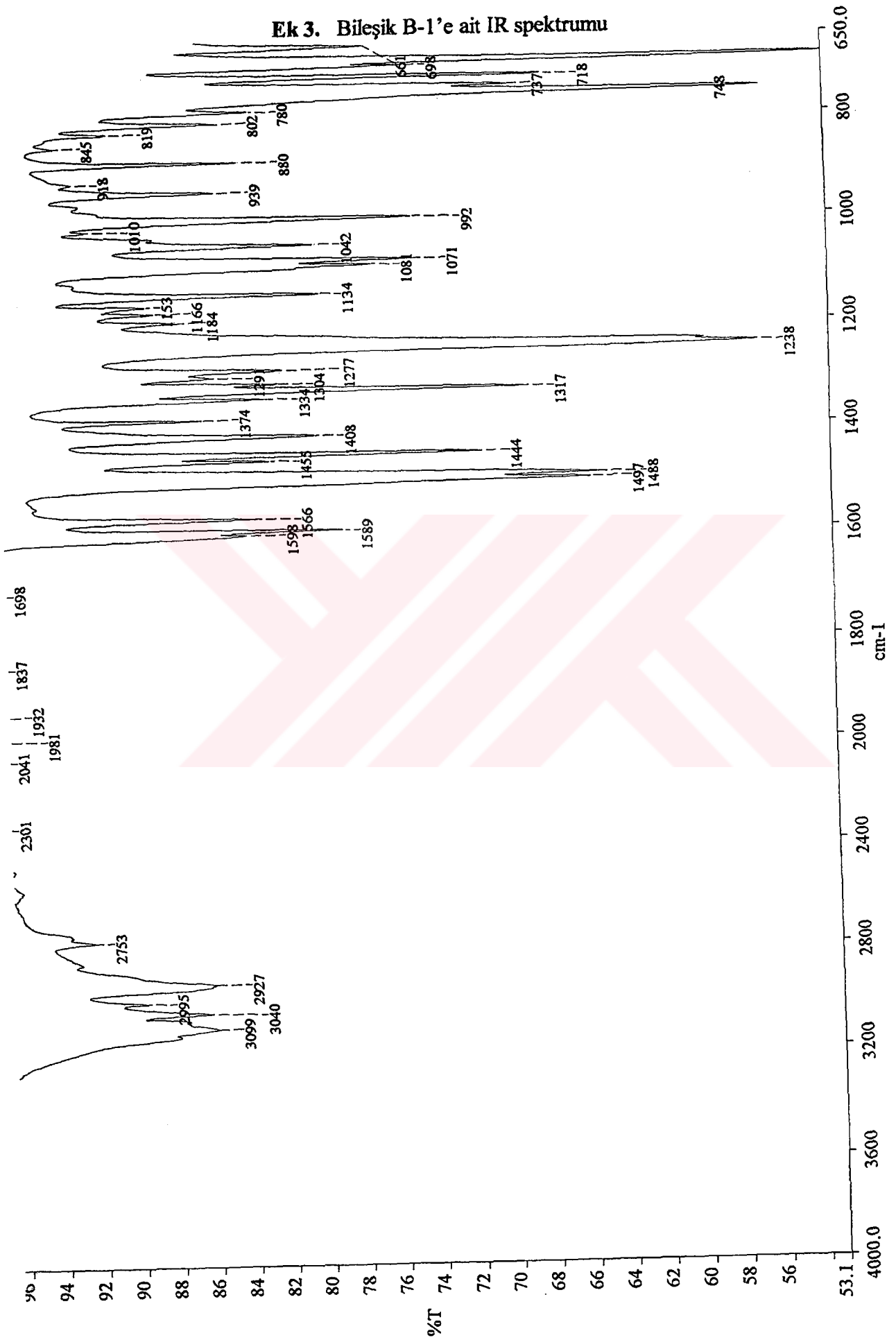
Ek 1. 1-(2-Fenoksipropiyonil)-4-siklohegzil tiyosemikarbazid'e ait IR spektrumu



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



Ek 3. Bileşik B-1'e ait IR spektrumu

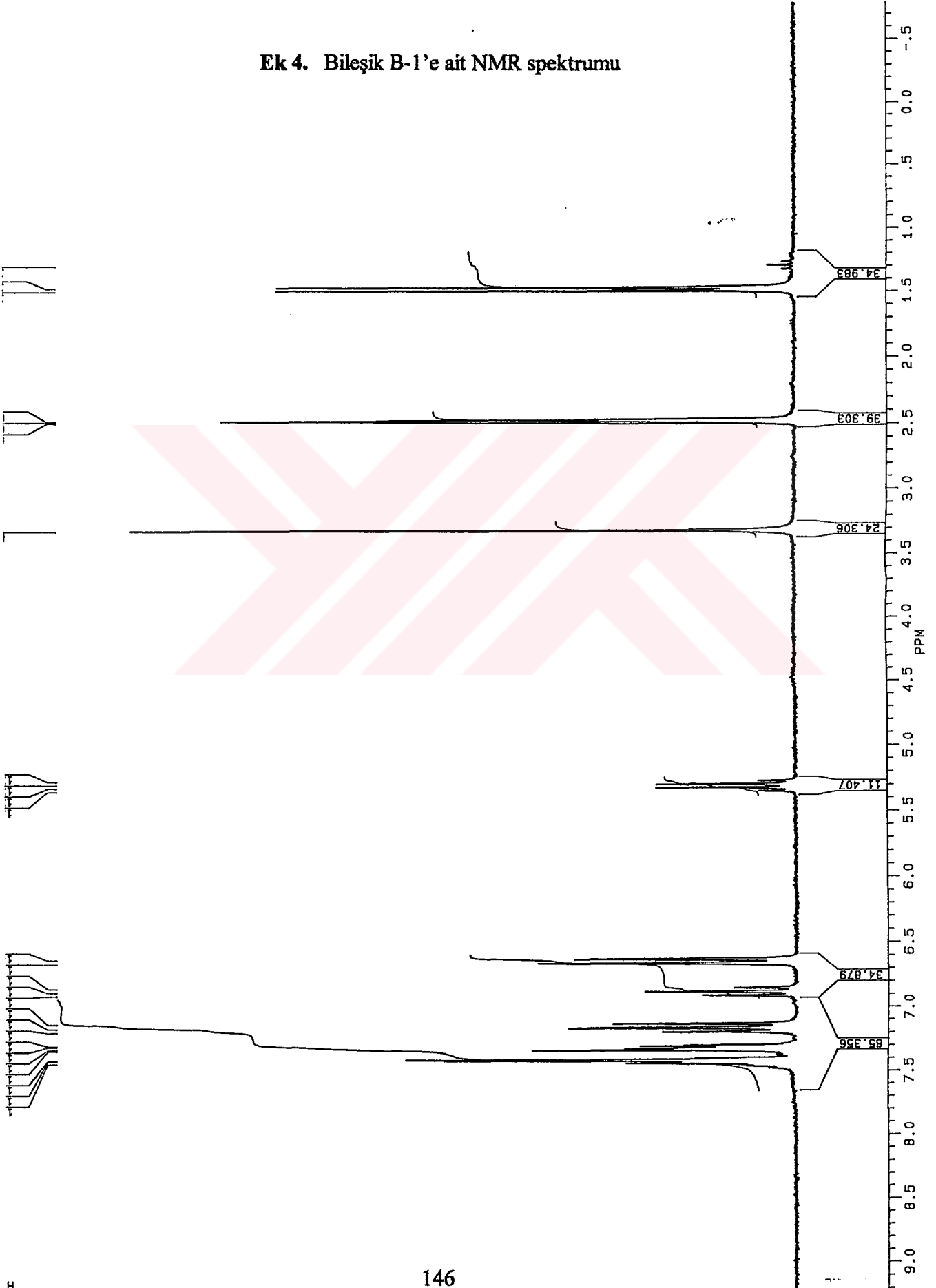


c:\pel_data\spectra\chevaletzgu121.sp



J1230S.122
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19:25
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L.P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 .798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4046.23
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

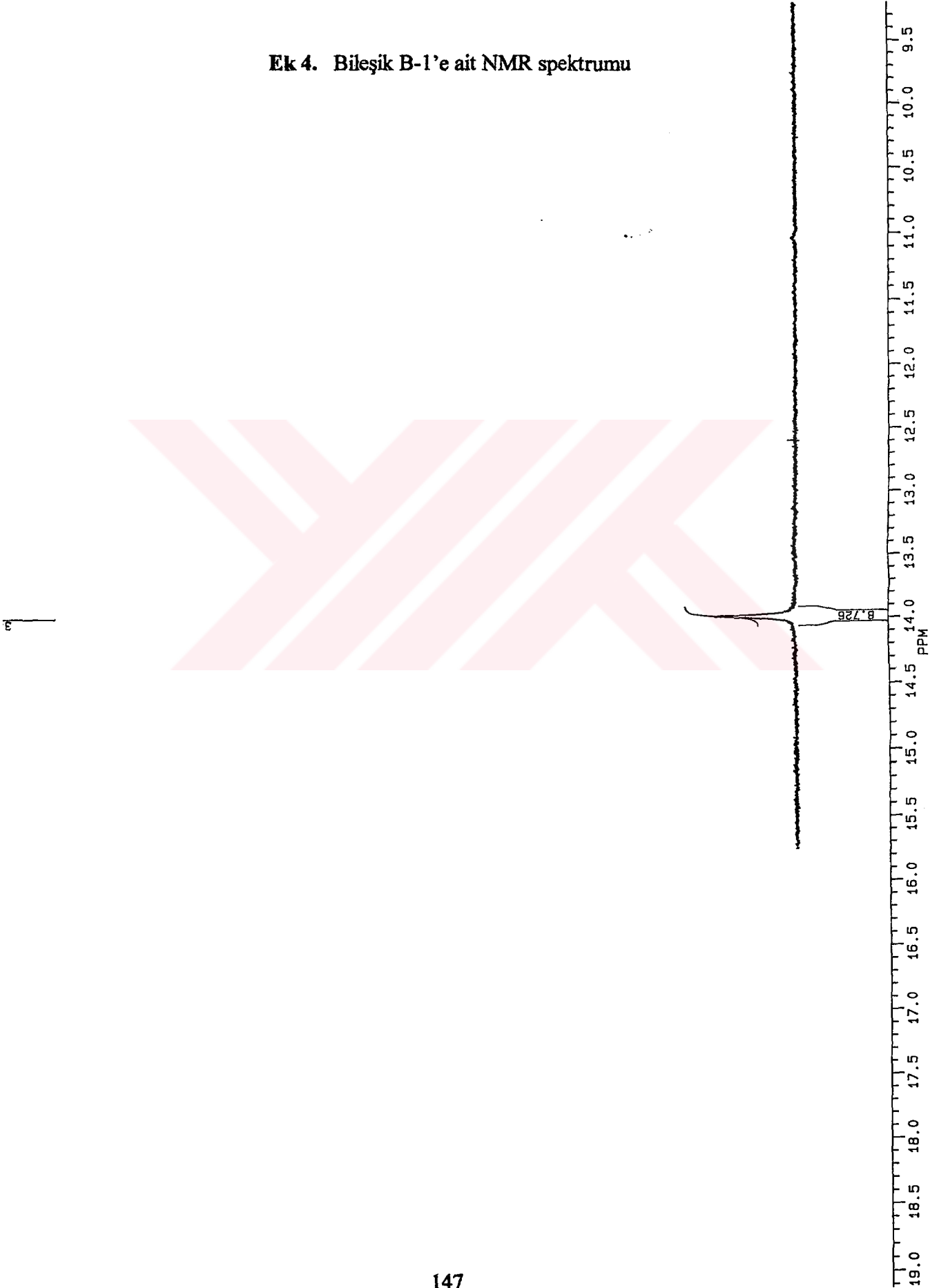
Ek 4. Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu





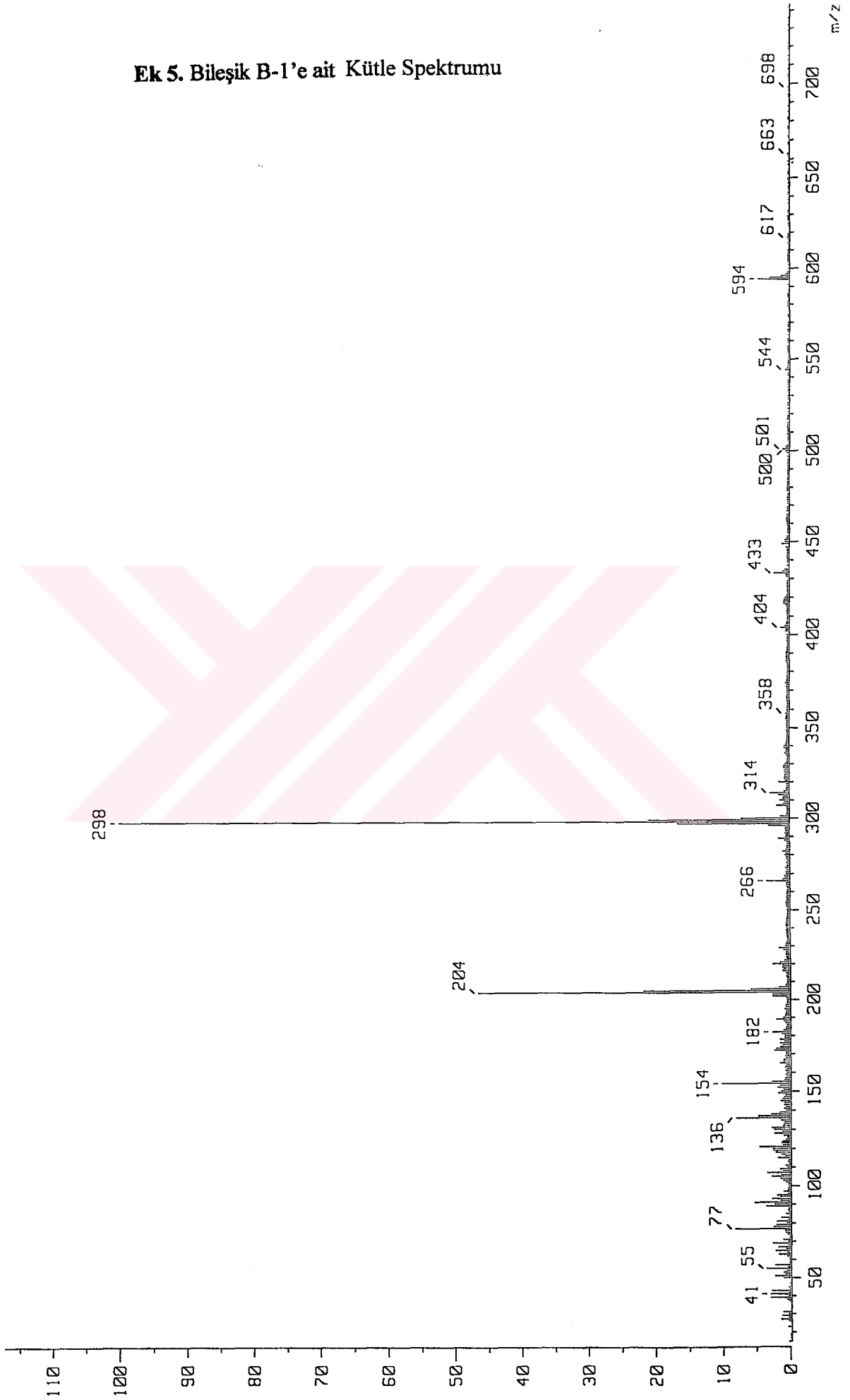
J1230S.122
AU PR06:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19:25
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FW 6300
D2 2714.499
DP 63L.P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4046.23
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

Ek 4. Bileşik B-1'e ait NMR spektrumu

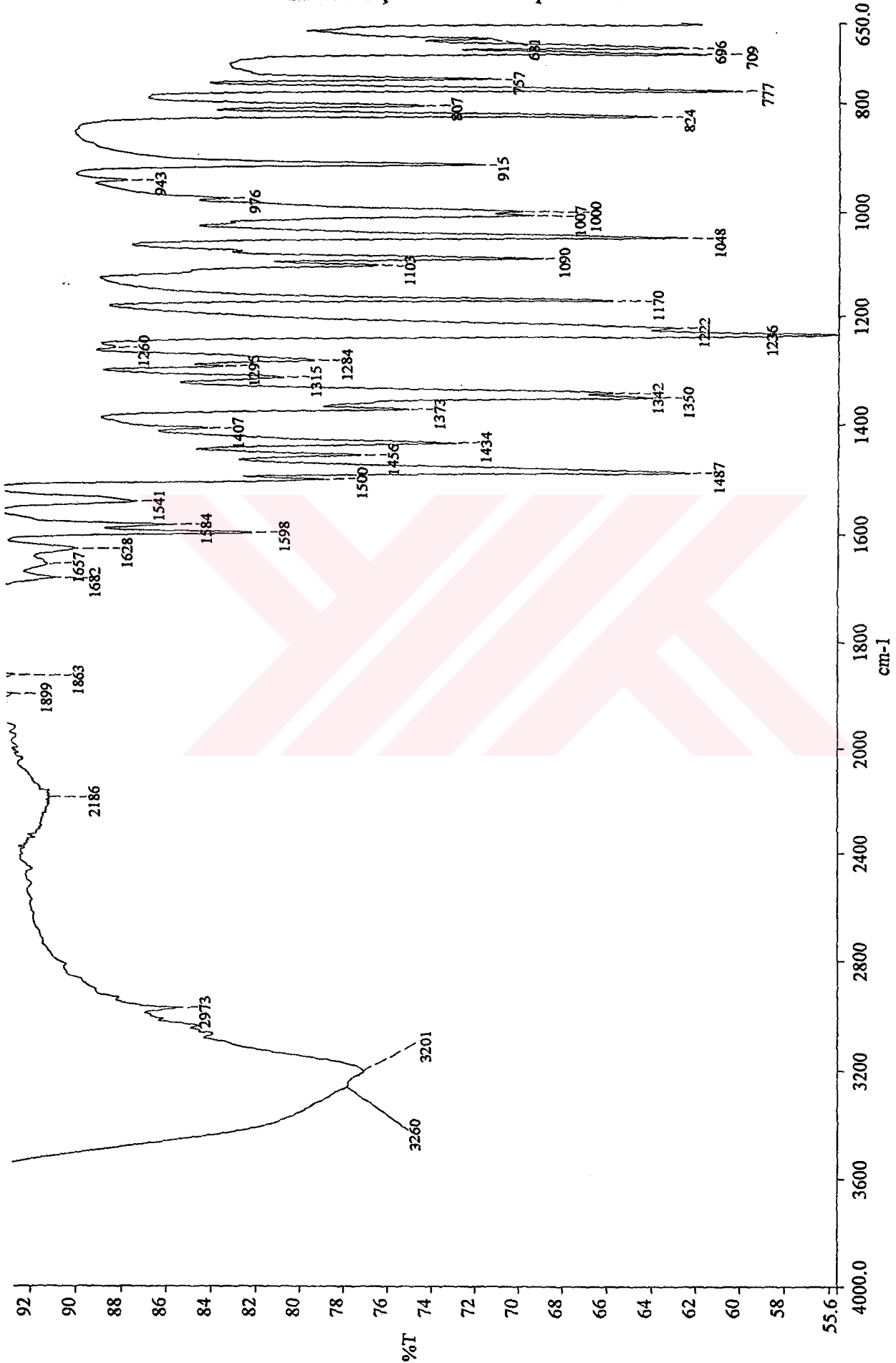


Ek 5. Bileşik B-1'e ait Kütle Spektromu

Spectrum type : Regular [M_T-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1 Temp : 0.0 deg.C
BP : m/z 288.0000 Int. : 73.29
Output m/z range : 14.9075 to 743.6740
900653 Cut Level : 0.00 %



Ek 6. Bileşik B-2'e ait IR spektrumu

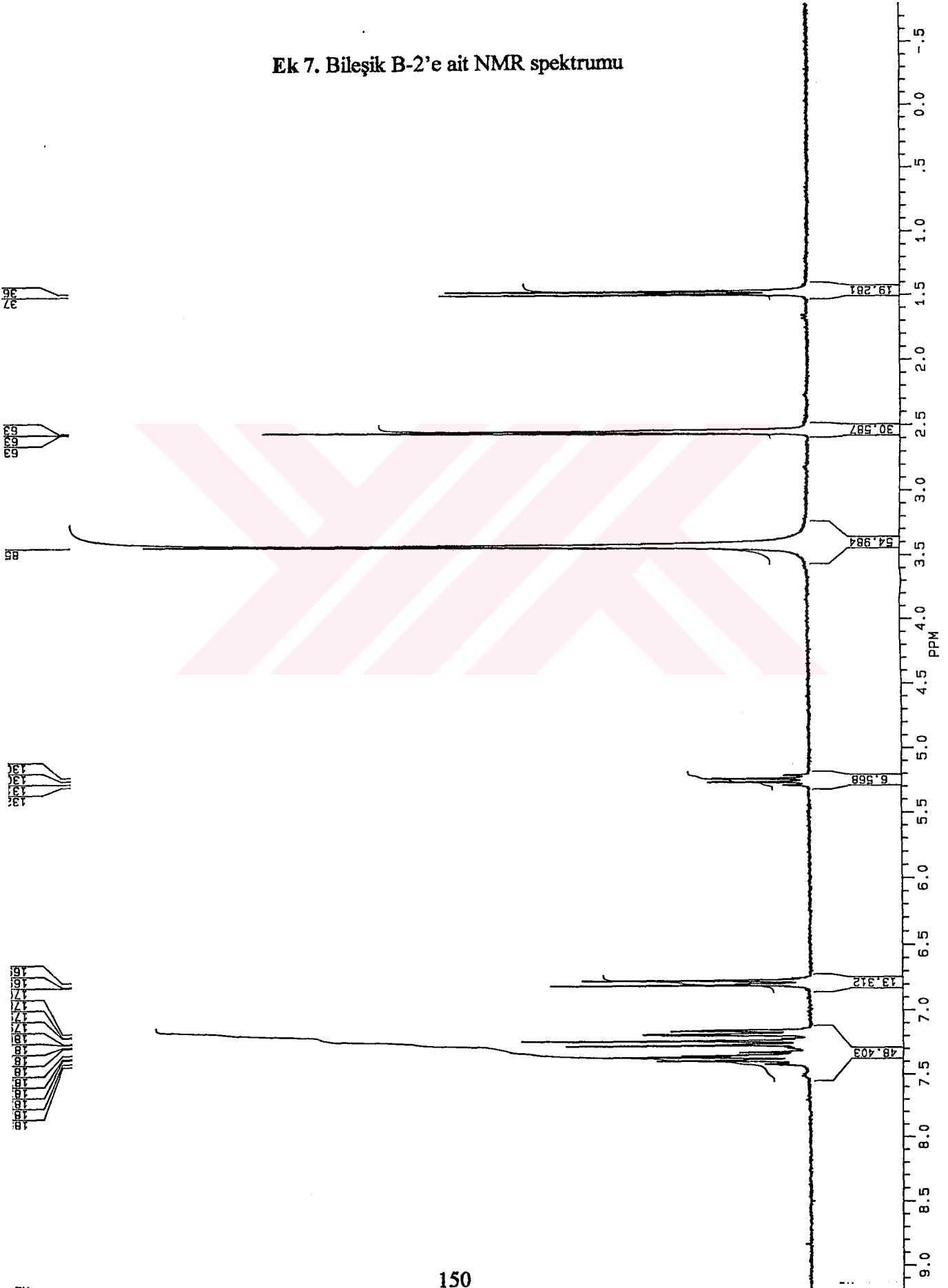


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu122.sp

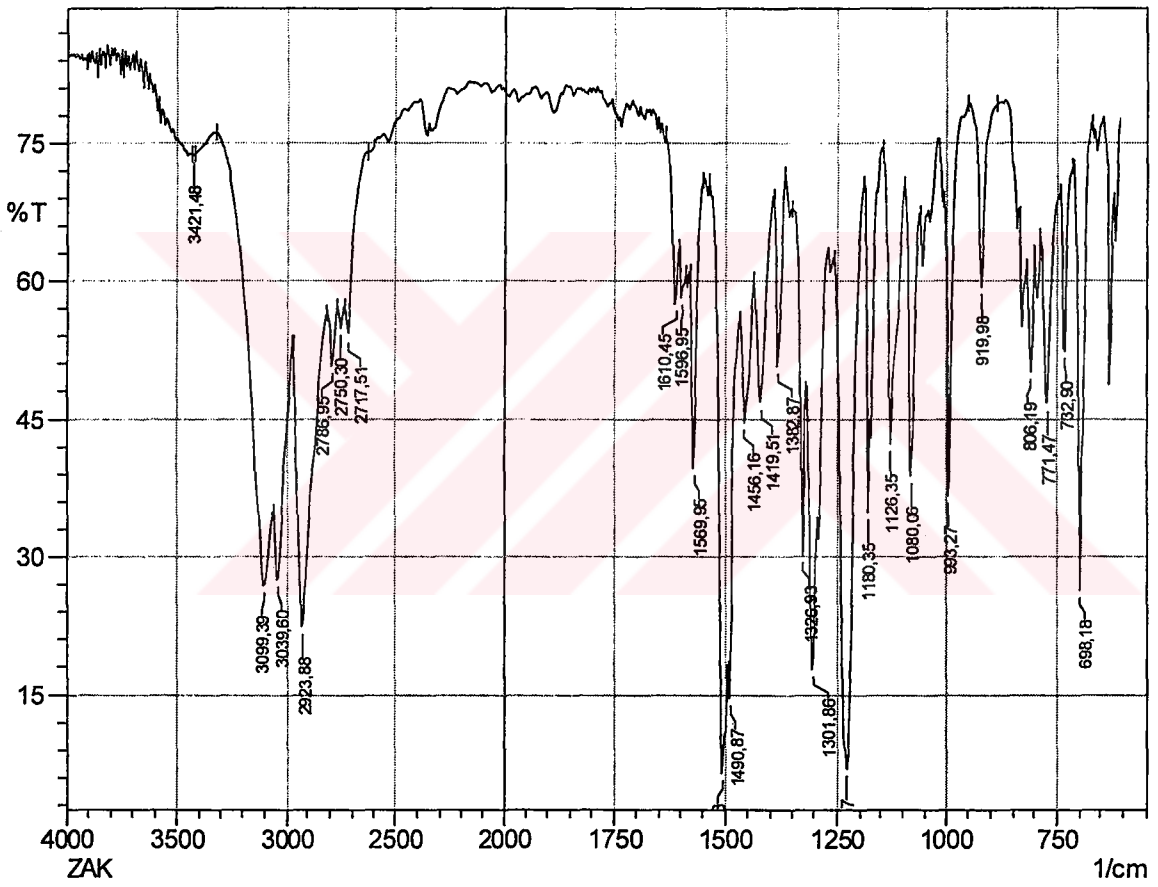


J12309.123
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19:34
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4027.92
D1 1.0000000
P0 1.60
RG 0.0
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

Ek 7. Bileşik B-2'e ait NMR spektrumu



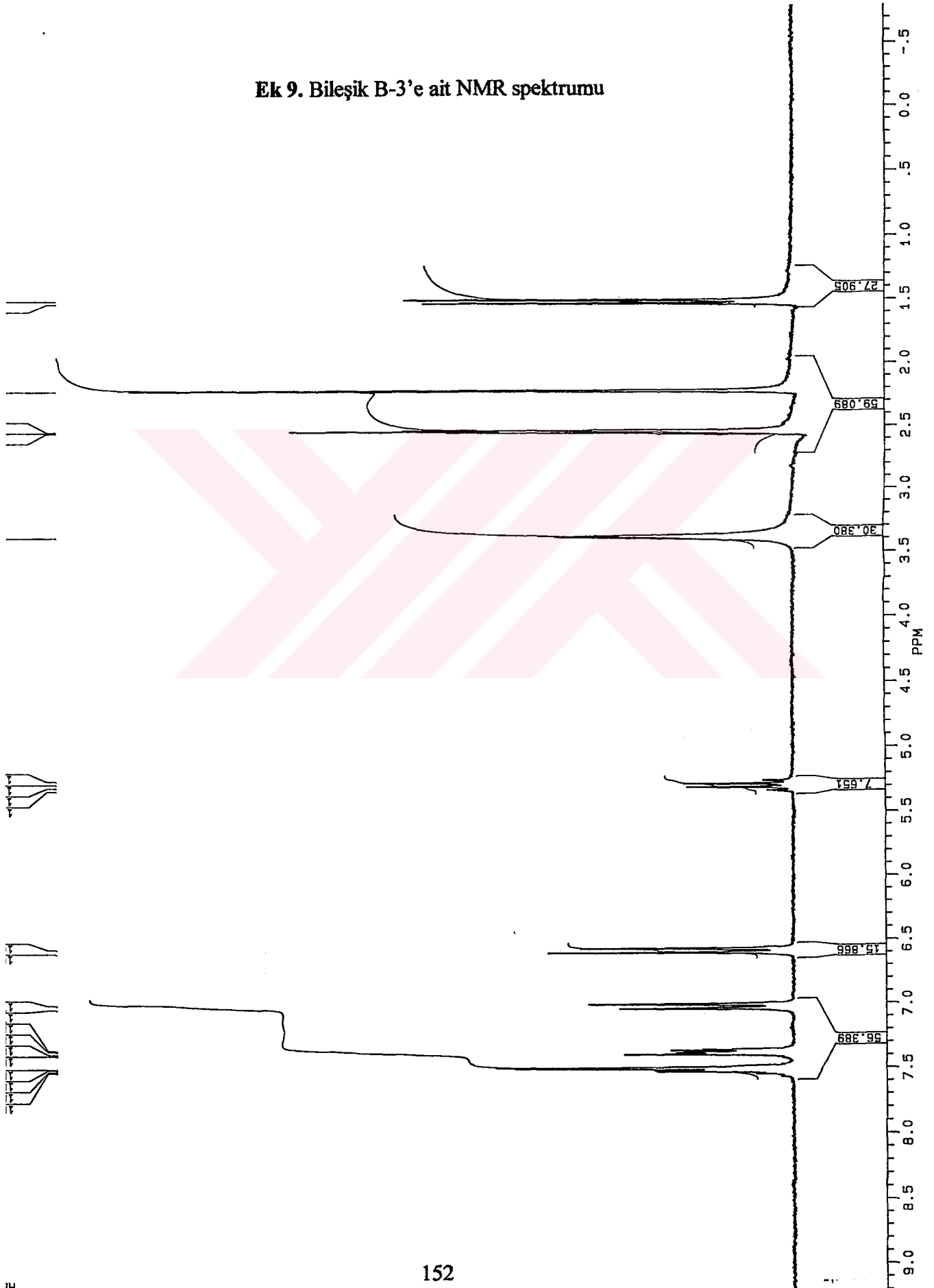
Ek 8. Bileşik B-3'e ait IR spektrumu





J1230S.124
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19:43
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 .798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4027.31
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS ?

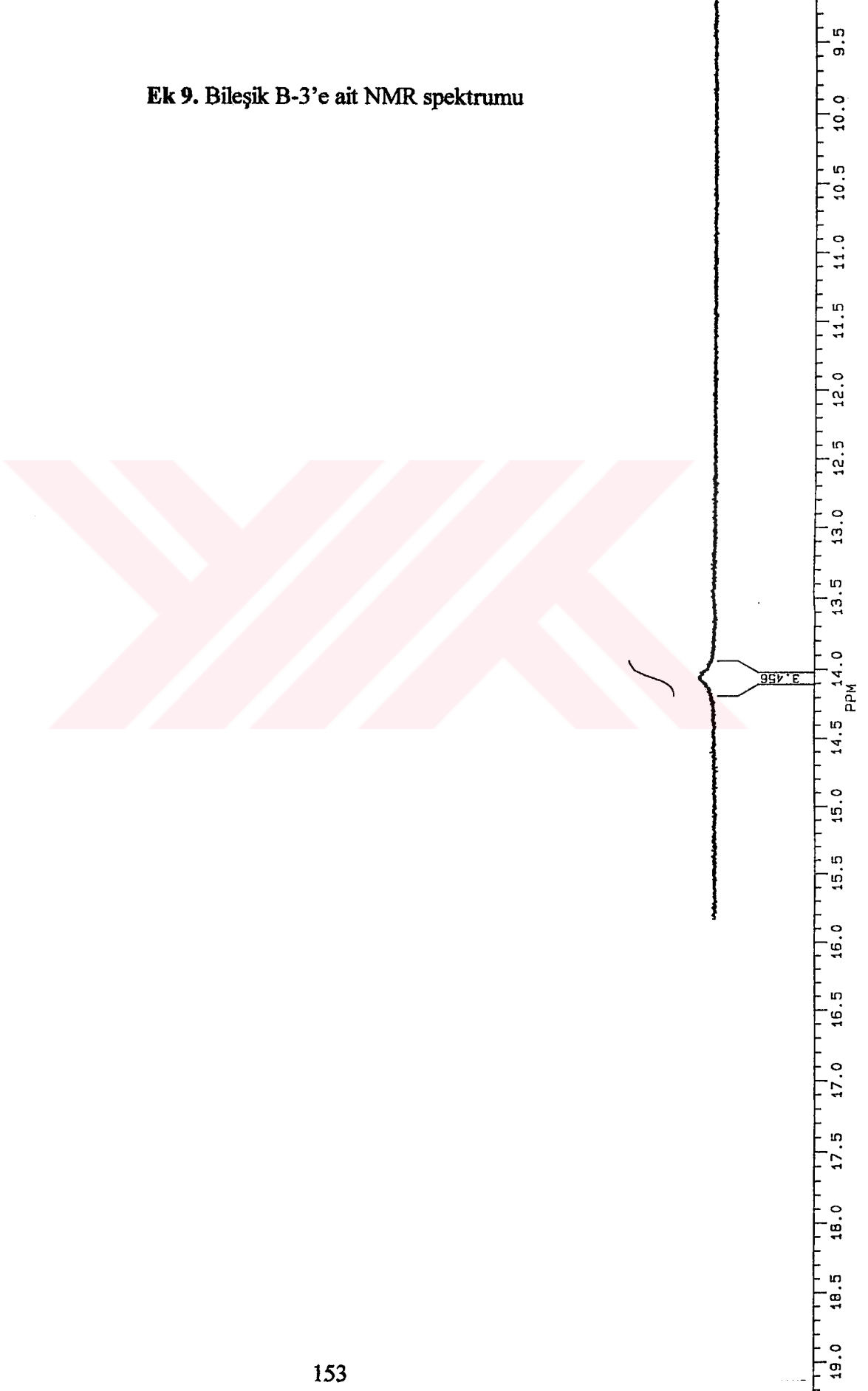
Ek 9. Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu





J1230S.124
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19:43
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
S1 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4027.31
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA 0.0
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS ?

Ek 9. Bileşik B-3'e ait NMR spektrumu



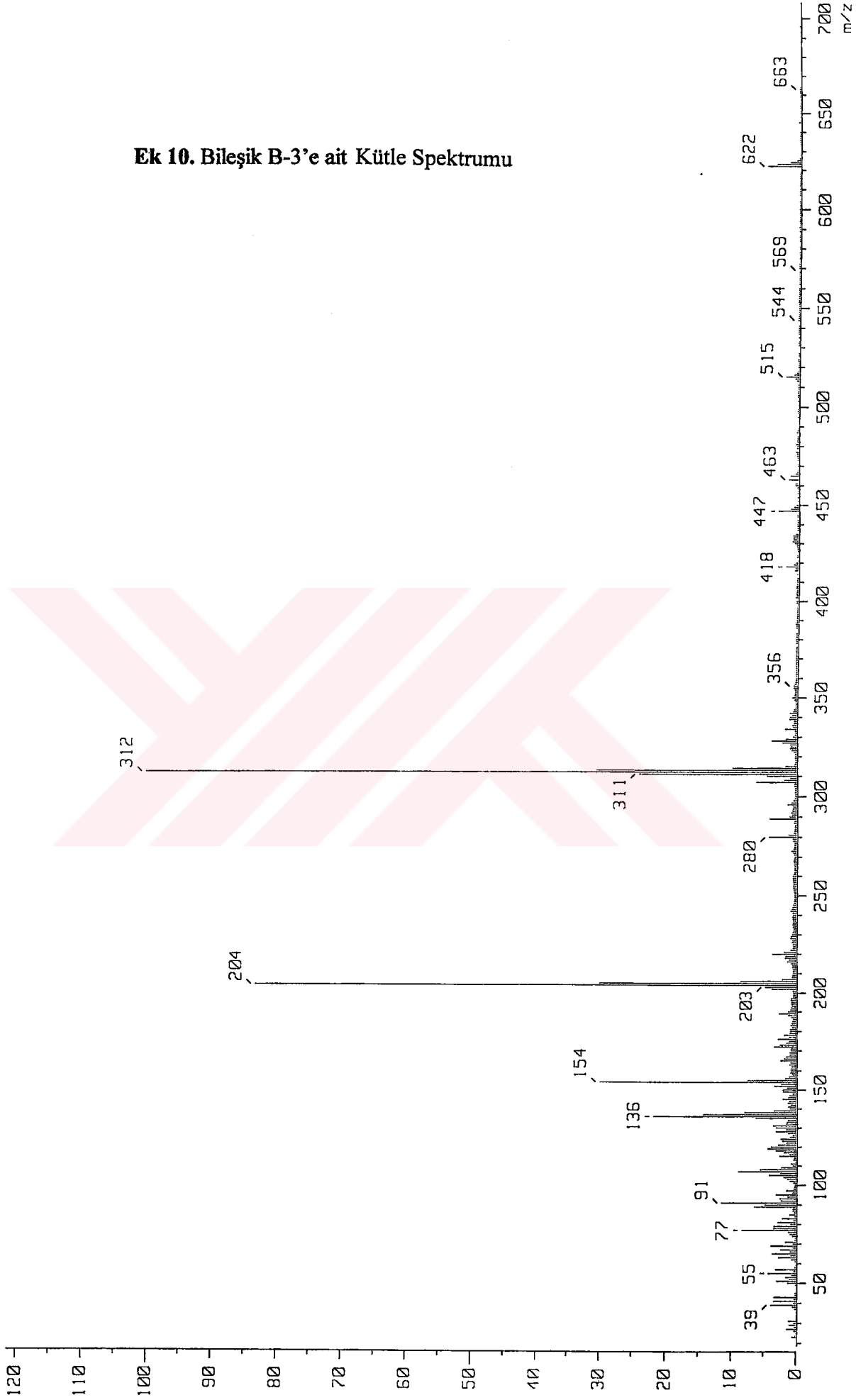
Ek 10. Bileşik B-3'e ait Kütle Spektrumu

inlet : direct
ion mode : FHB+

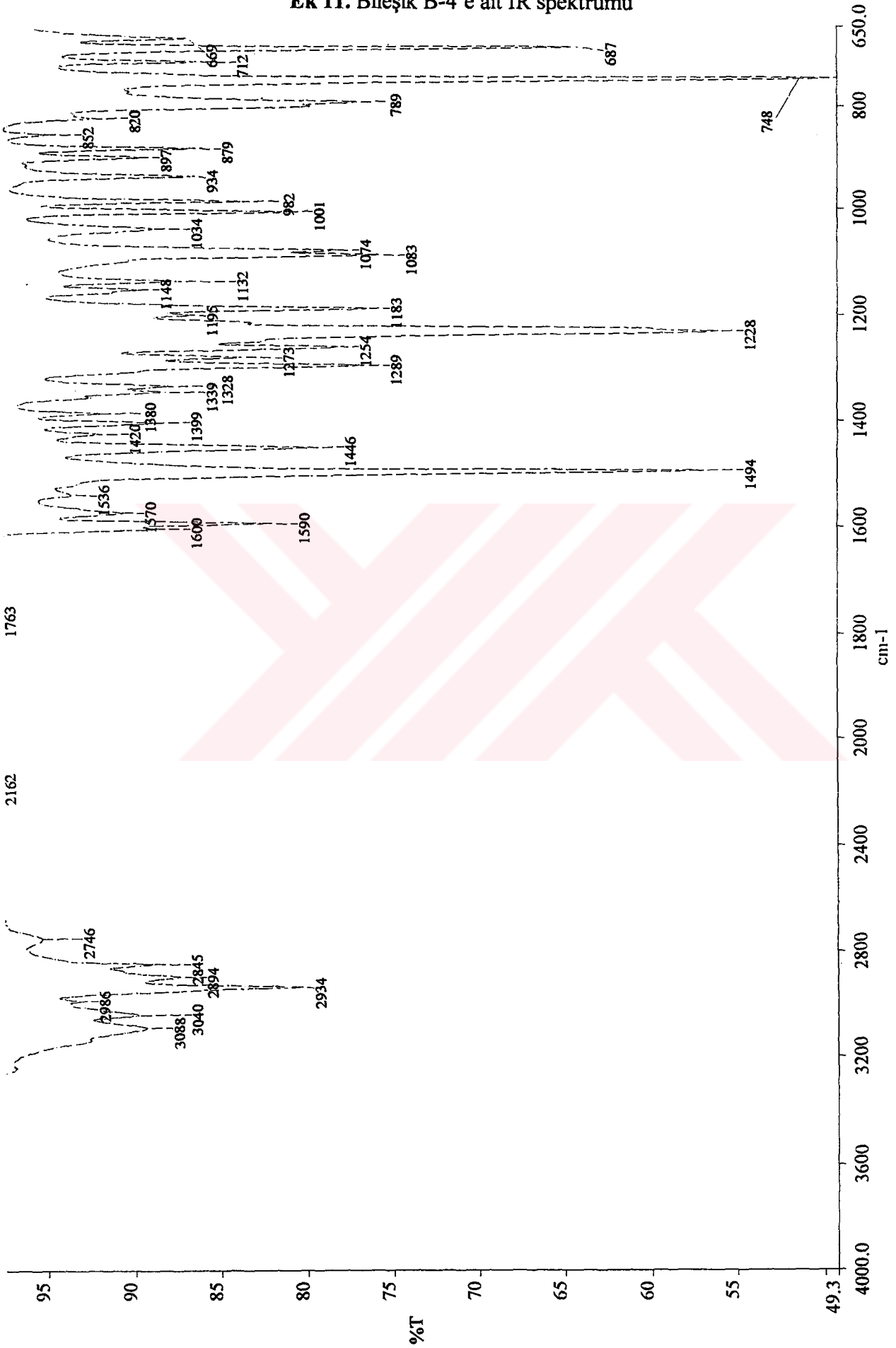
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.00 min
Scan# : 1
BP : m/z 312.0000
Int. : 100.00
Output m/z range : 18.4440 to 708.3950
Cut Level : 0.00 %

Temp : 0.0 deg.C

1271987



Ek 11. Bileşik B-4'e ait IR spektrumu

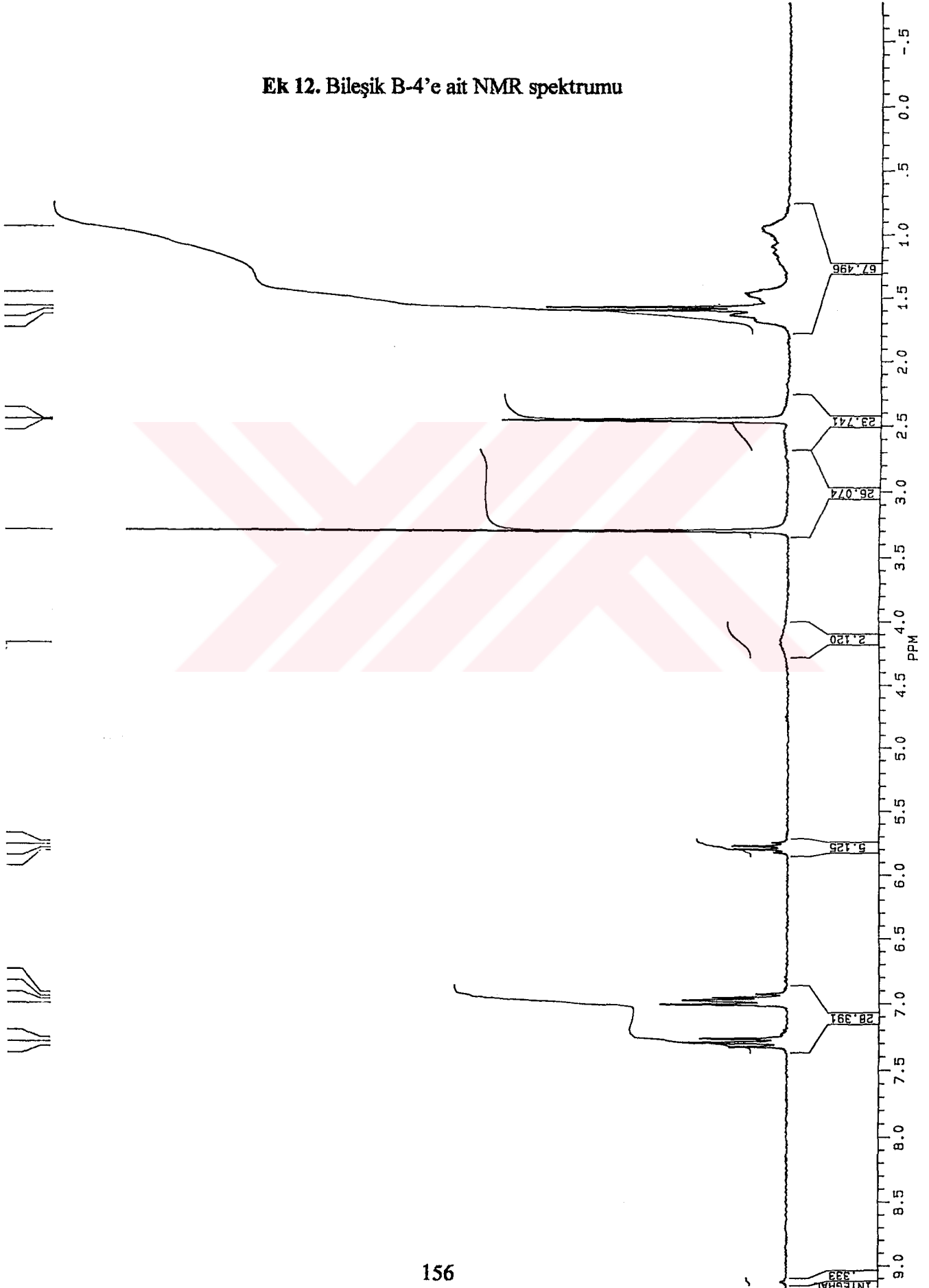


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu124.sp



J12305.125
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19: 52
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 100
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -79BP
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4050.51
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

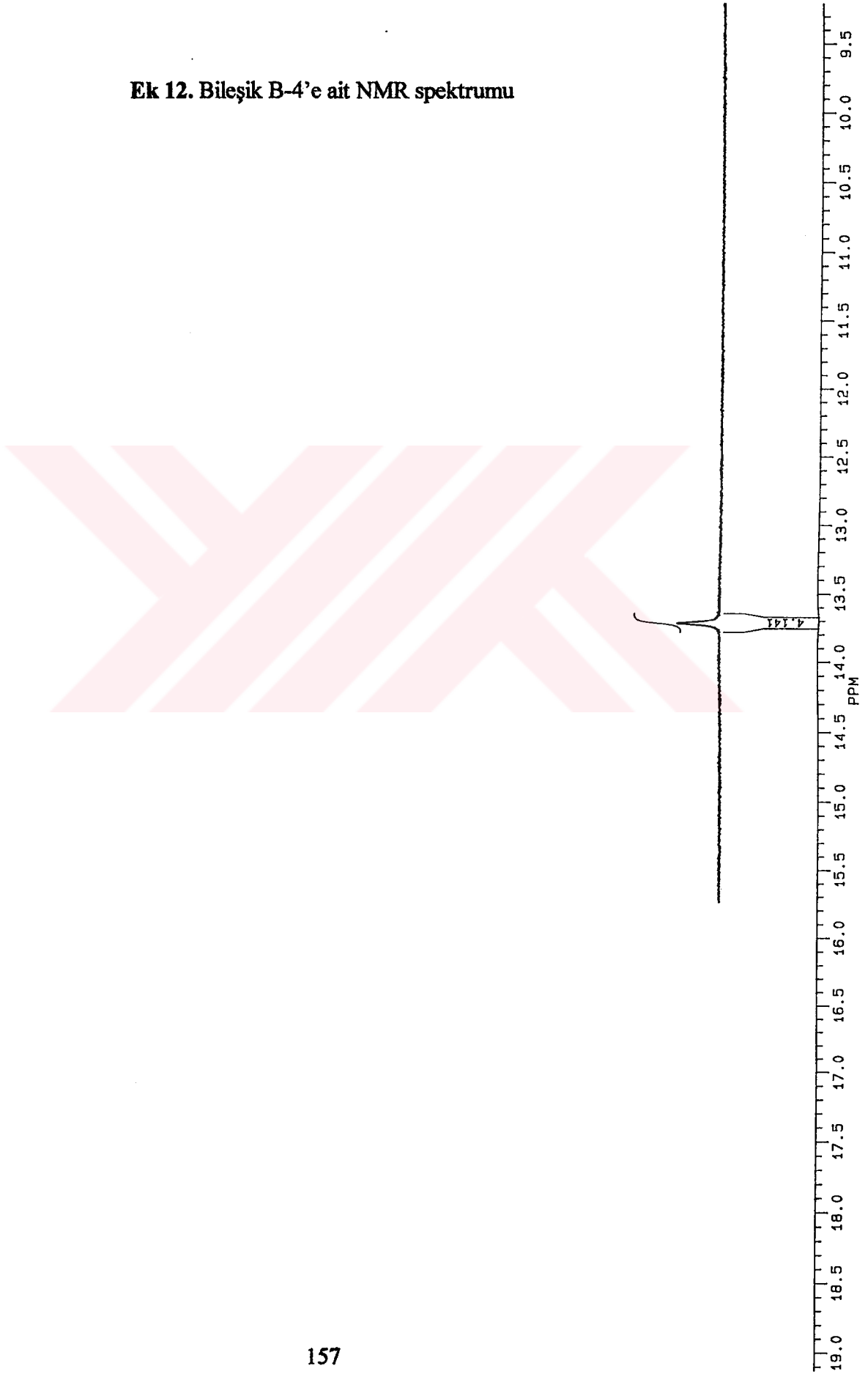
Ek 12. Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu





J1230S.125
AU PROG:
X00 .AU
DATE 23-6-3
TIME 19:52
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 100
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CY 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4050.51
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

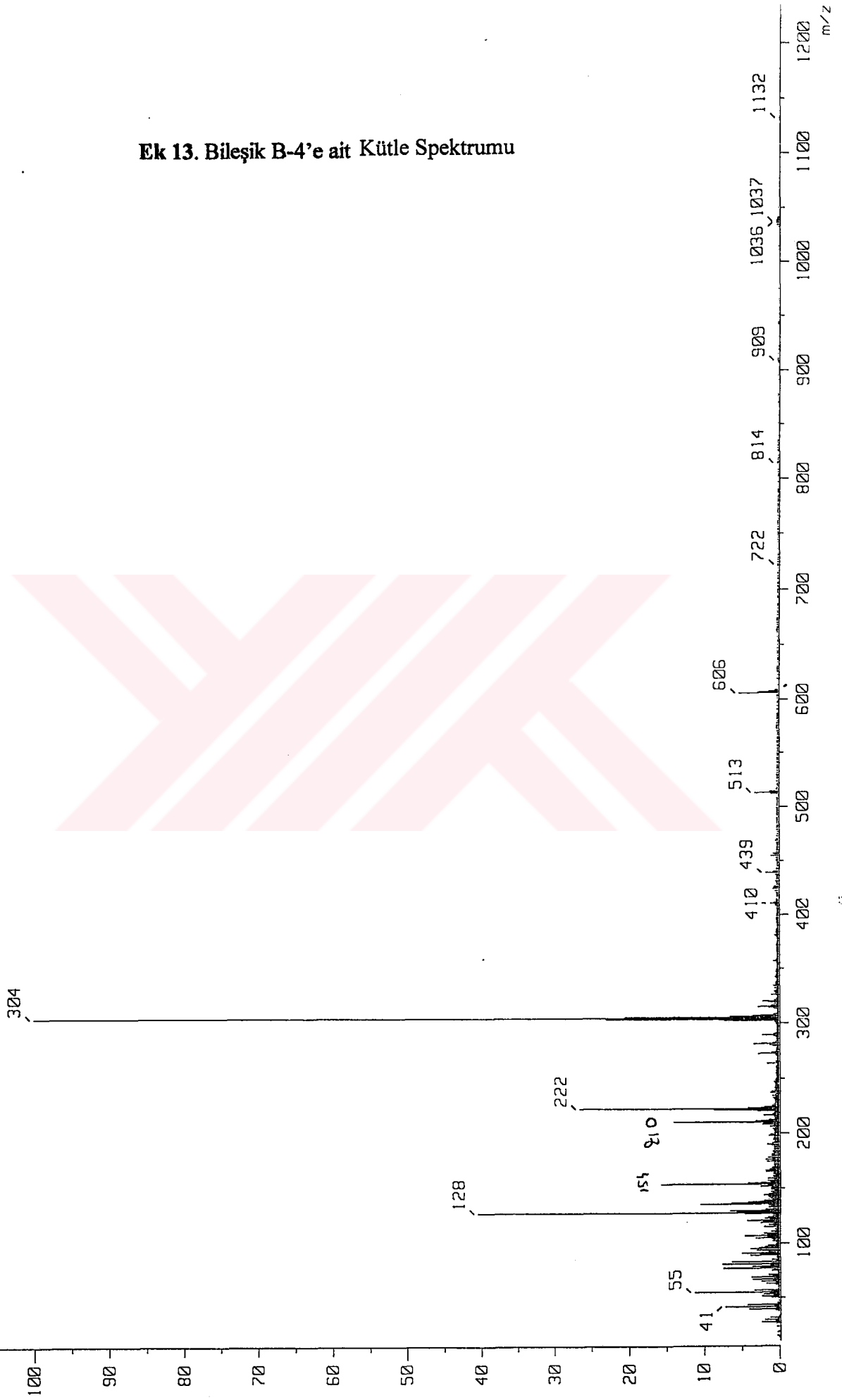
Ek 12. Bileşik B-4'e ait NMR spektrumu



34.

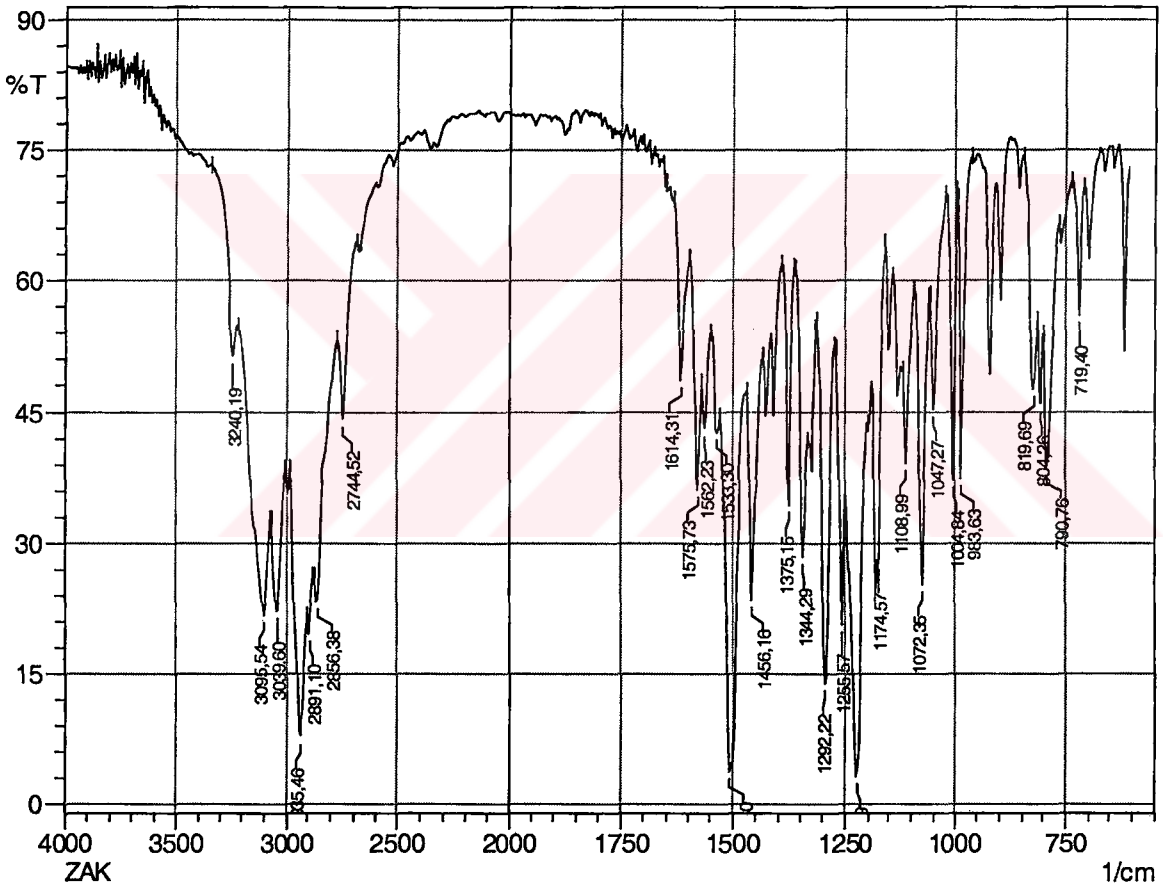
Ek 13. Bileşik B-4'e ait Kütle Spektromu

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.00 min Scan# : 1
BP : m/z 294.0000 Int. : 50.16
Output m/z range : 10.0000 to 1234.4301
552844 Temp : 0.0 deg.C
Cut Level : 0.00 %

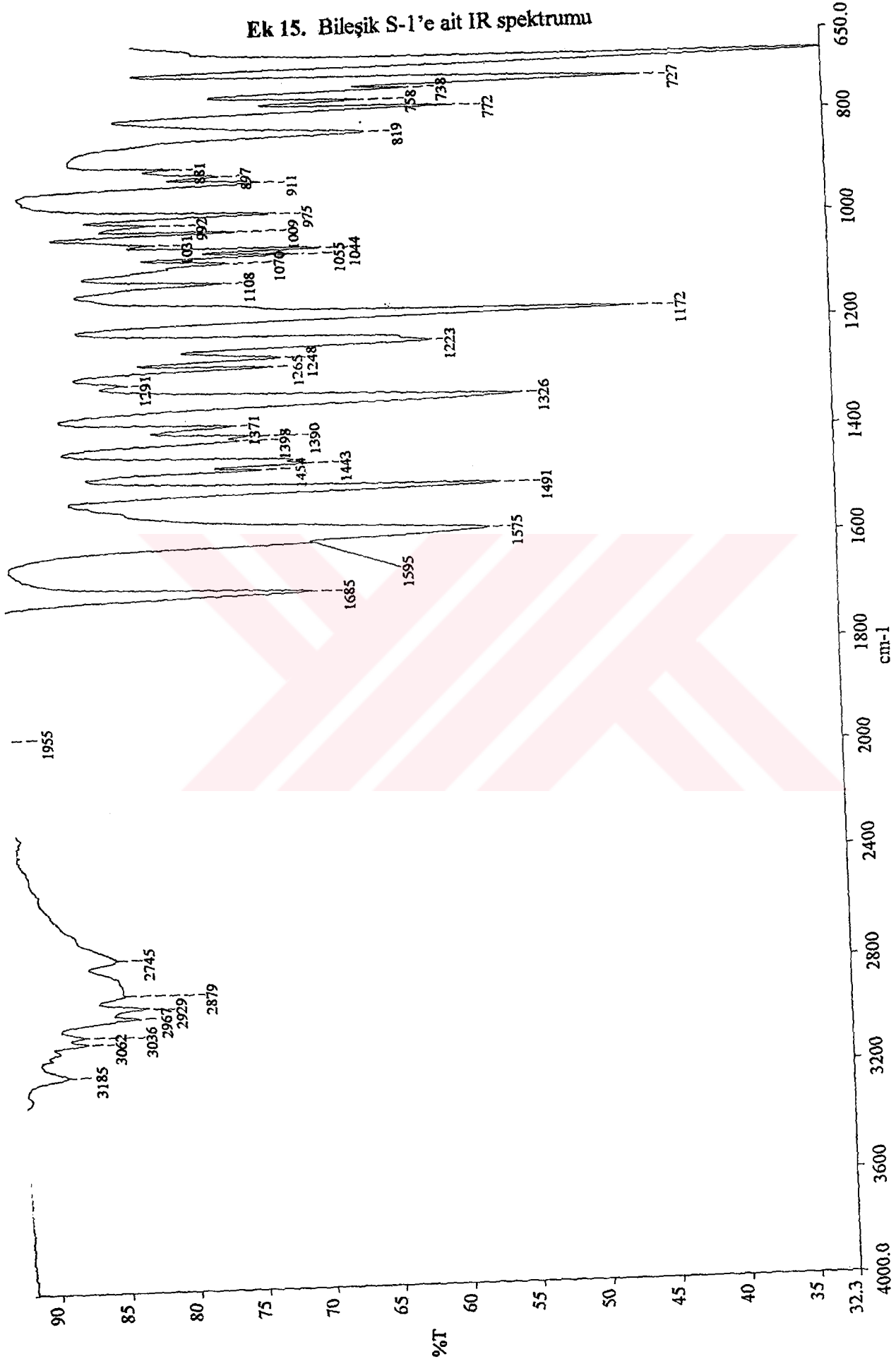


Ek 14. Bileşik B-5'e ait IR spektrumu

BAS-5



Ek 15. Bileşik S-1'e ait IR spektrumu

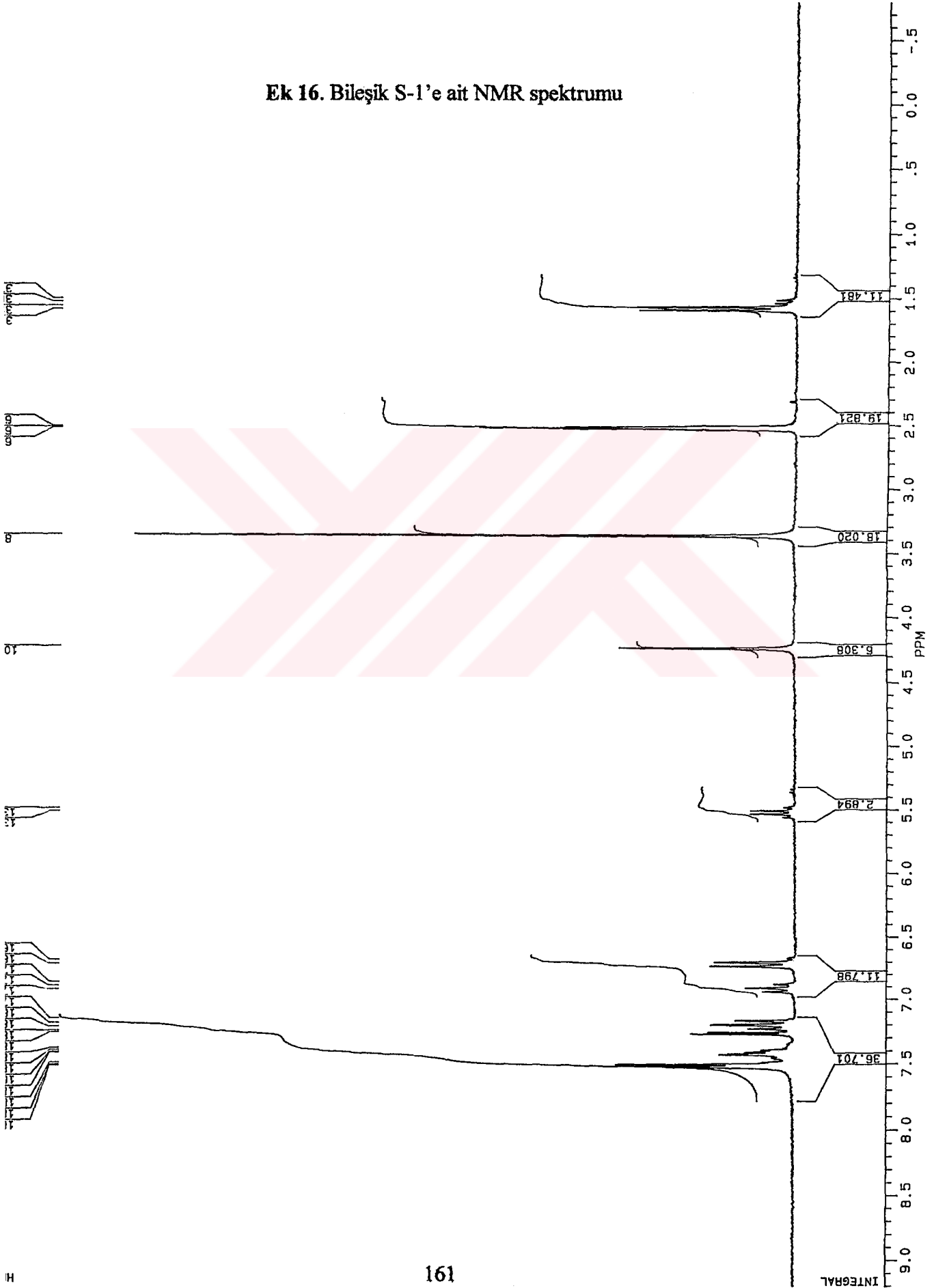


c:\pel_data\spectra\chevalet\zju101.sp



J1230S.108
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 17:13
SF 250.134
SY 250.0
D1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FW 6300
D2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4033.42
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA 0.0
RD 0.0
PW 125.00
NS 64
DS 2

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

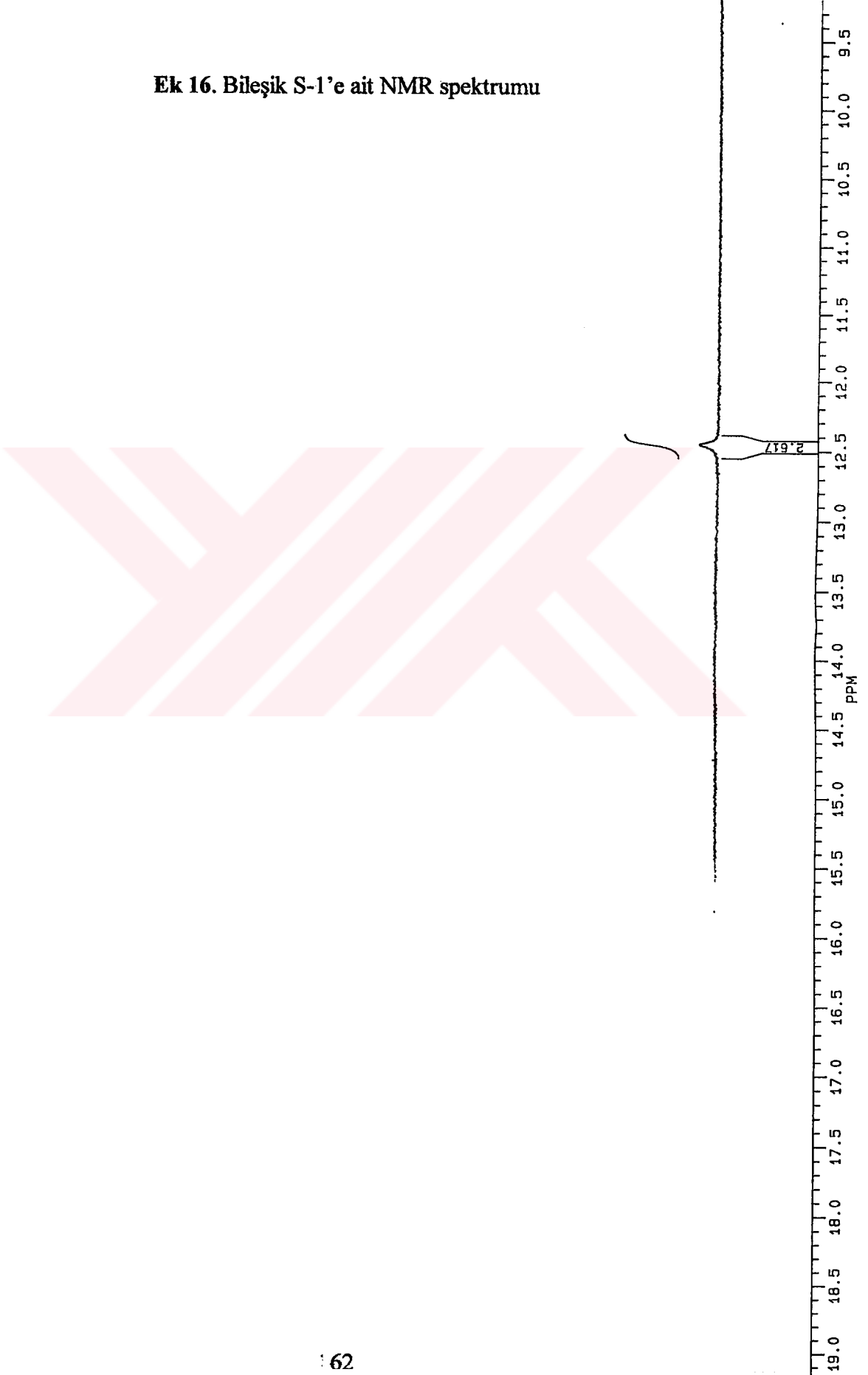




J12305_108
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 17: 13
SF 250.134
SY 250.0
Q1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SN 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FW 6300
Q2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4033.42
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

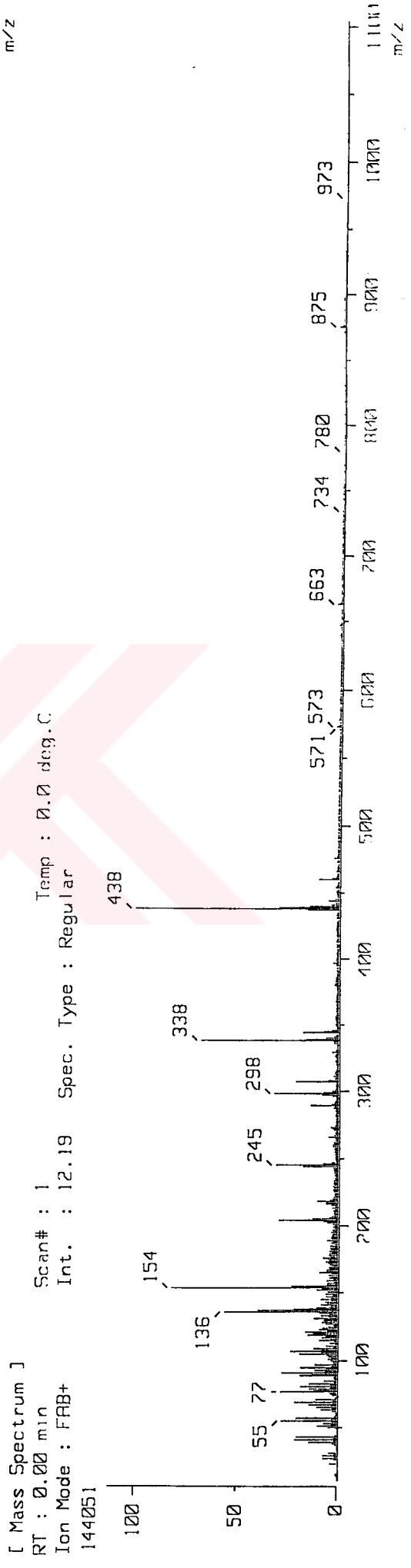
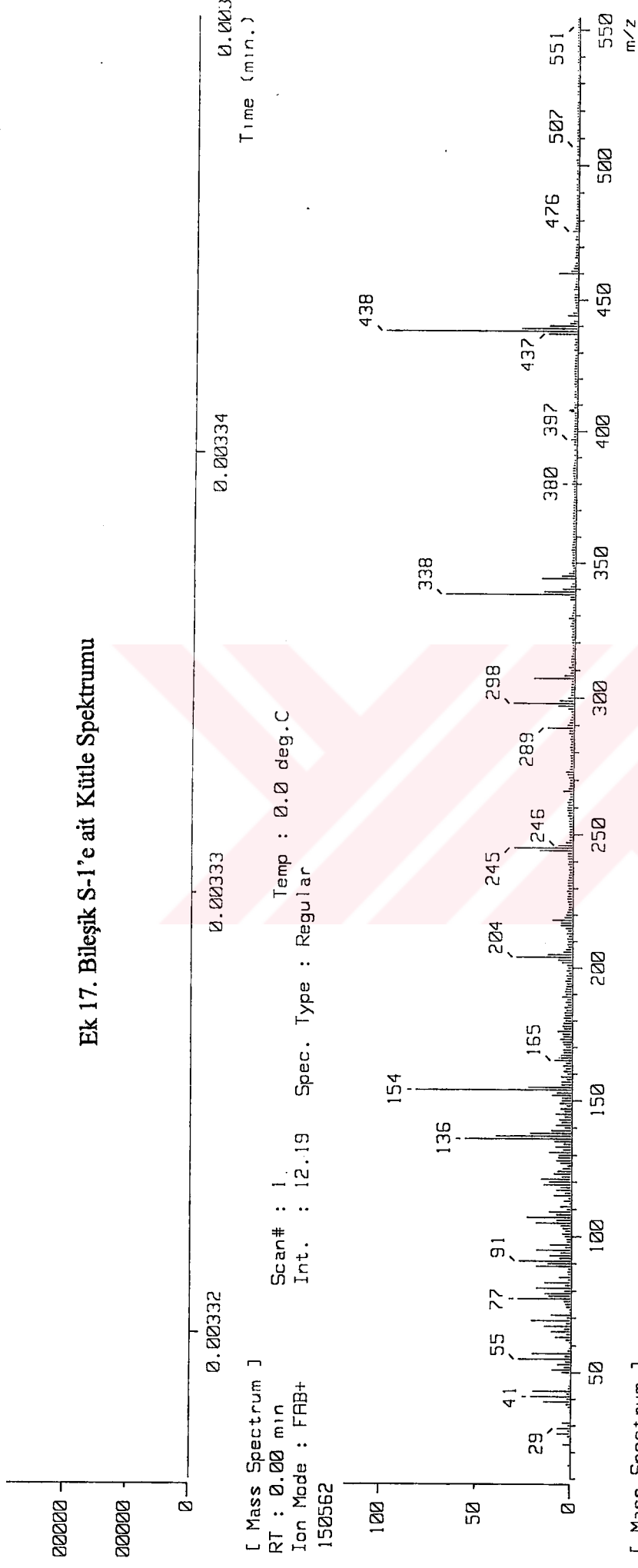
Ek 16. Bileşik S-1'e ait NMR spektrumu

FE

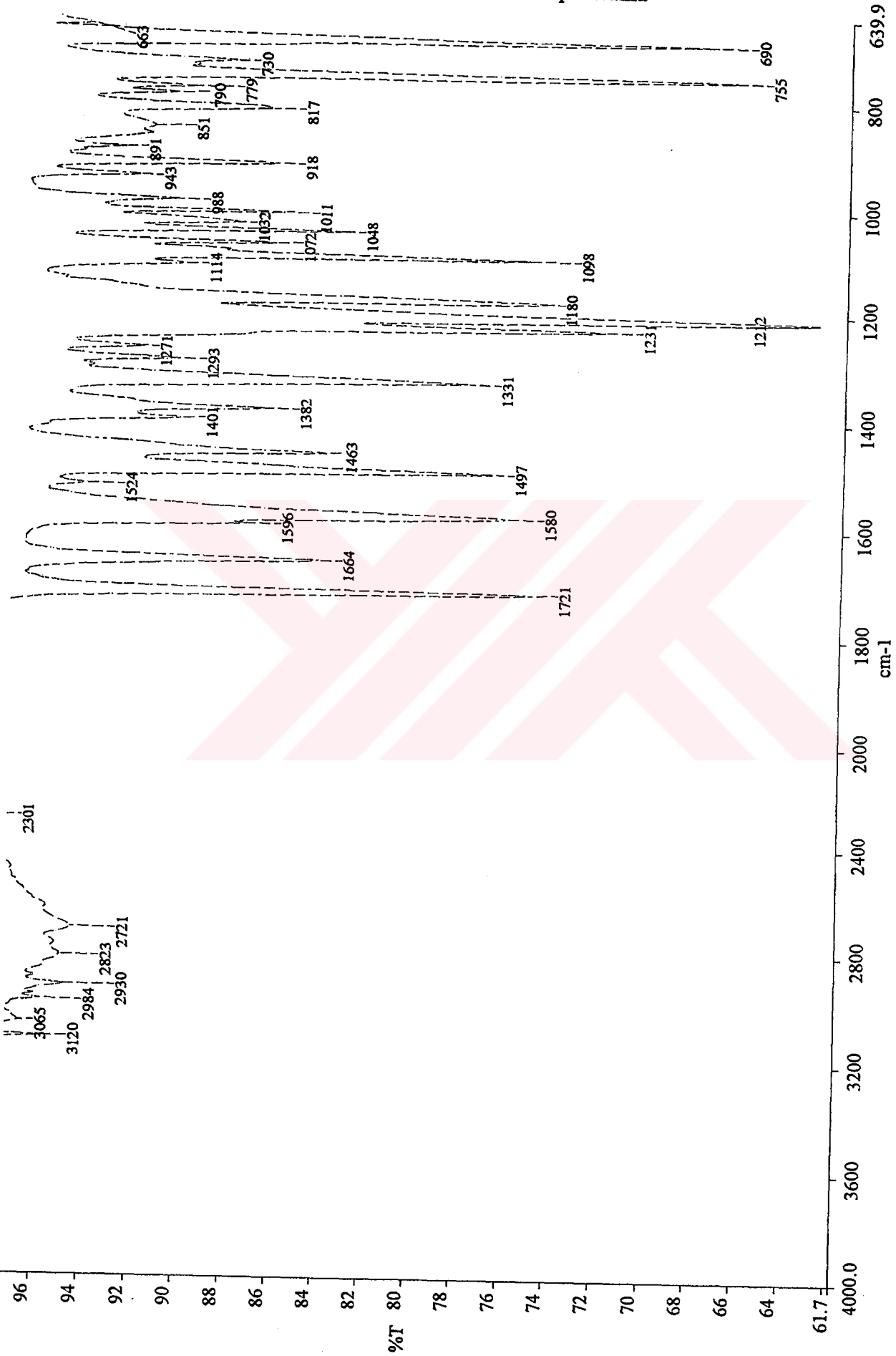


Ek 17. Bileşik S-1'e ait Kütle Spektrumu

2859004



Ek 18. Bileşik S-2'e ait IR spektrumu

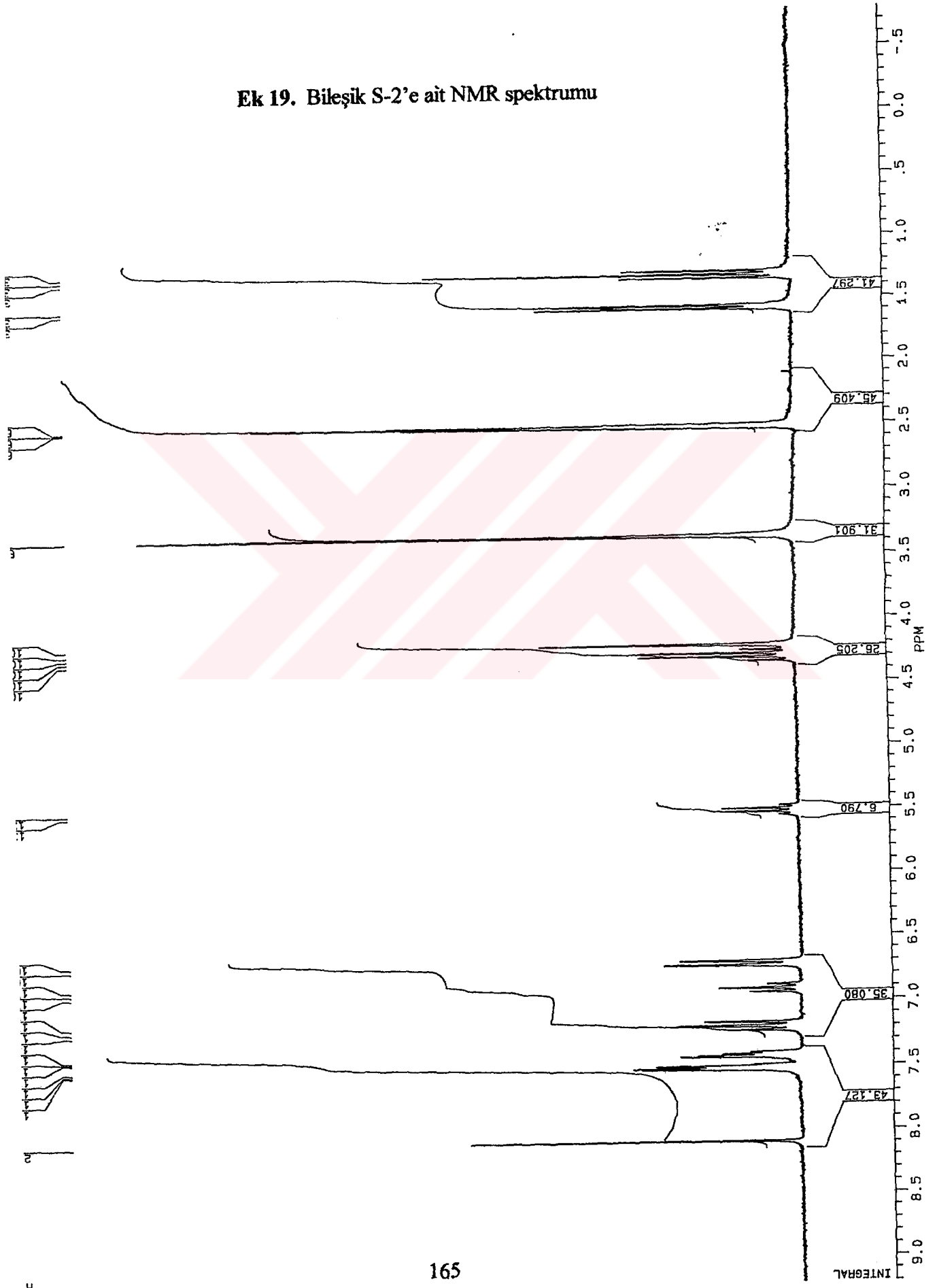


----- c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu102.sp



J12305.109
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 17:22
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AG 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4033.42
D1 1.0000000
P0 1.50
RGA
RD 0.0 0.0
PW 125.00
DE 64
NS 64
DS 2

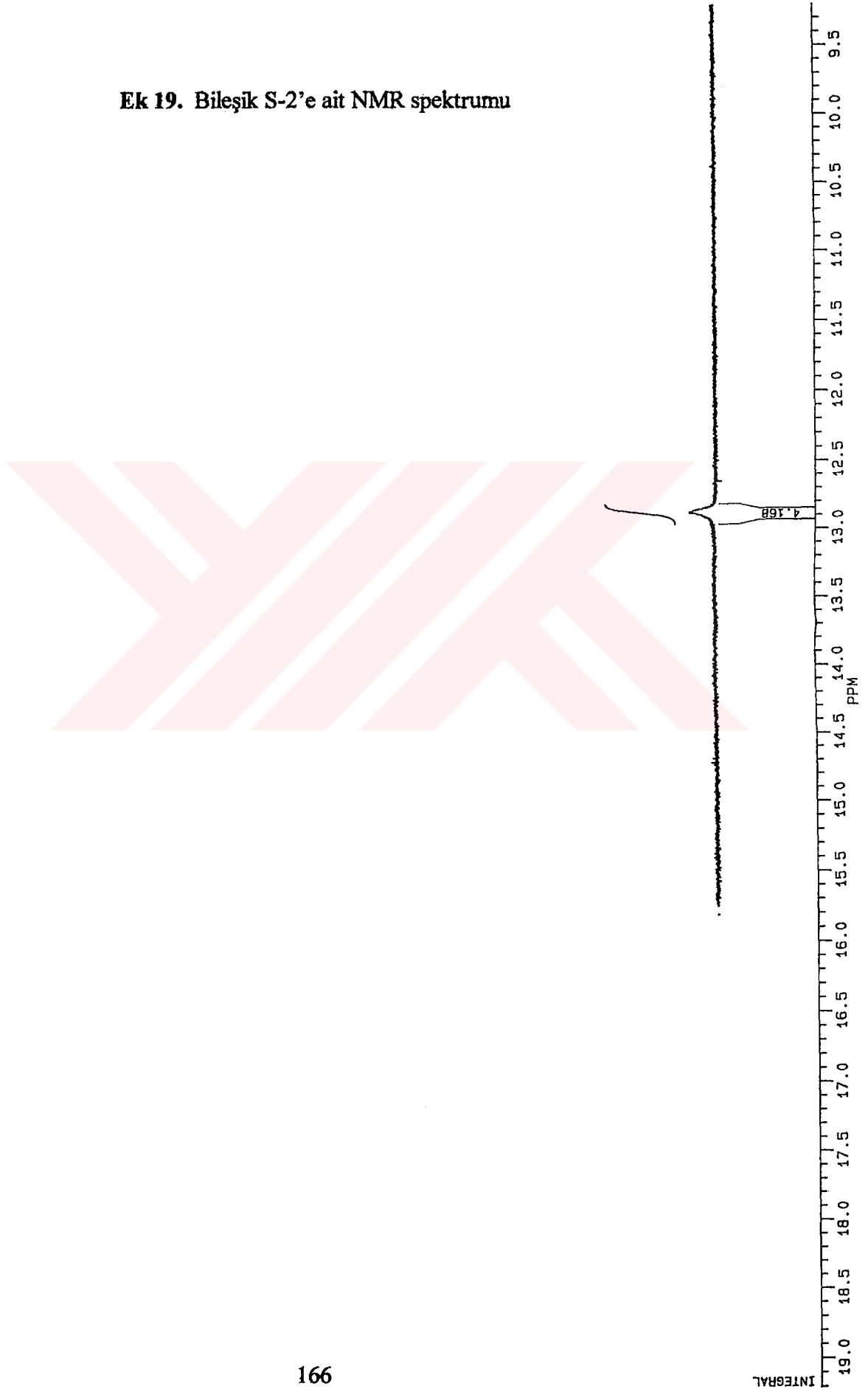
Ek 19. Bileşik S-2'e ait NMR spektrumu





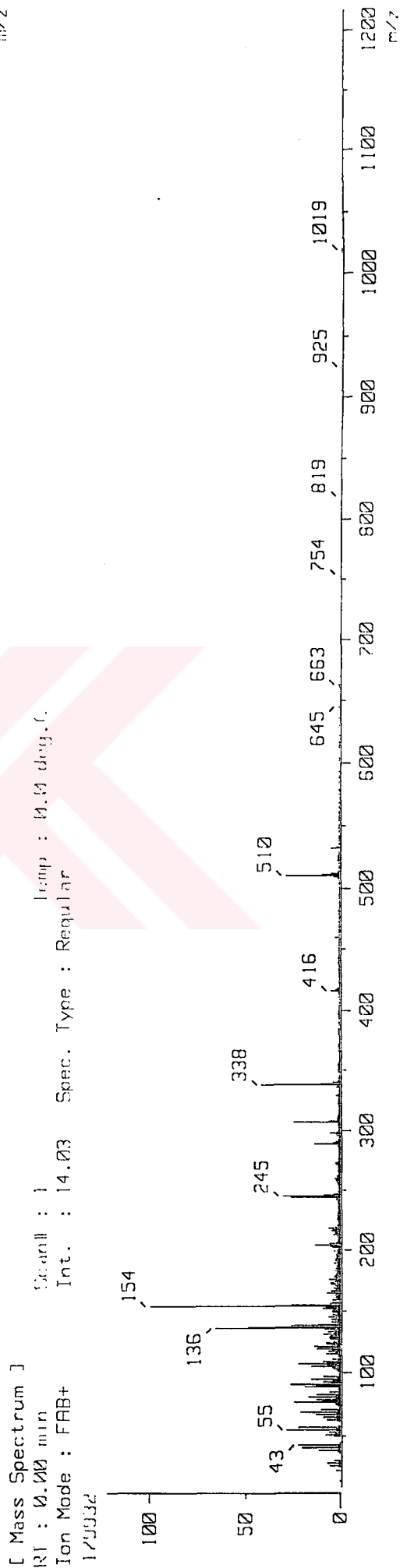
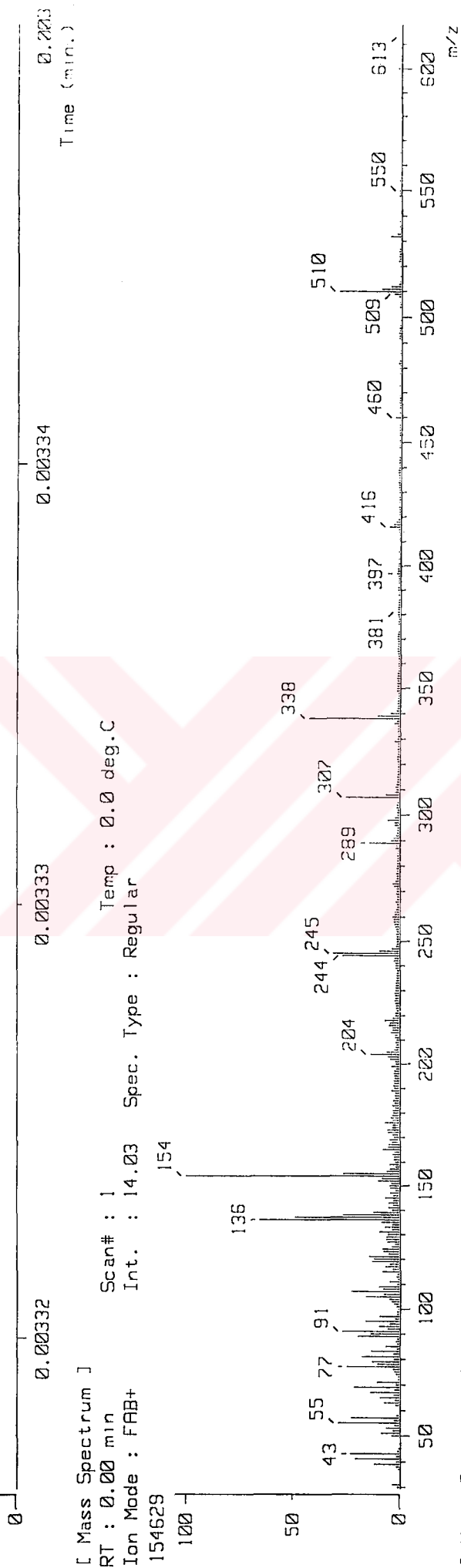
J1230S.109
AU PRG: X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 17:22
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AG 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4033.42
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

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

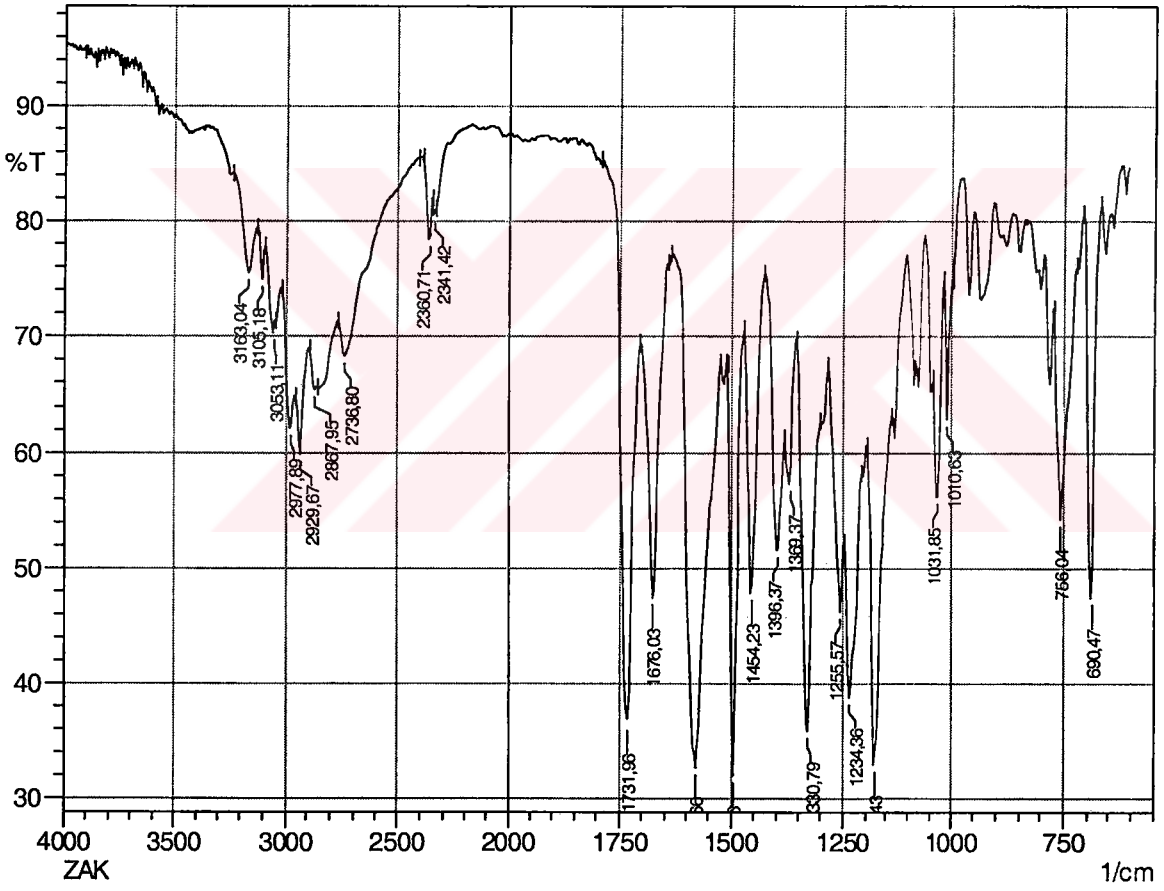


2588156

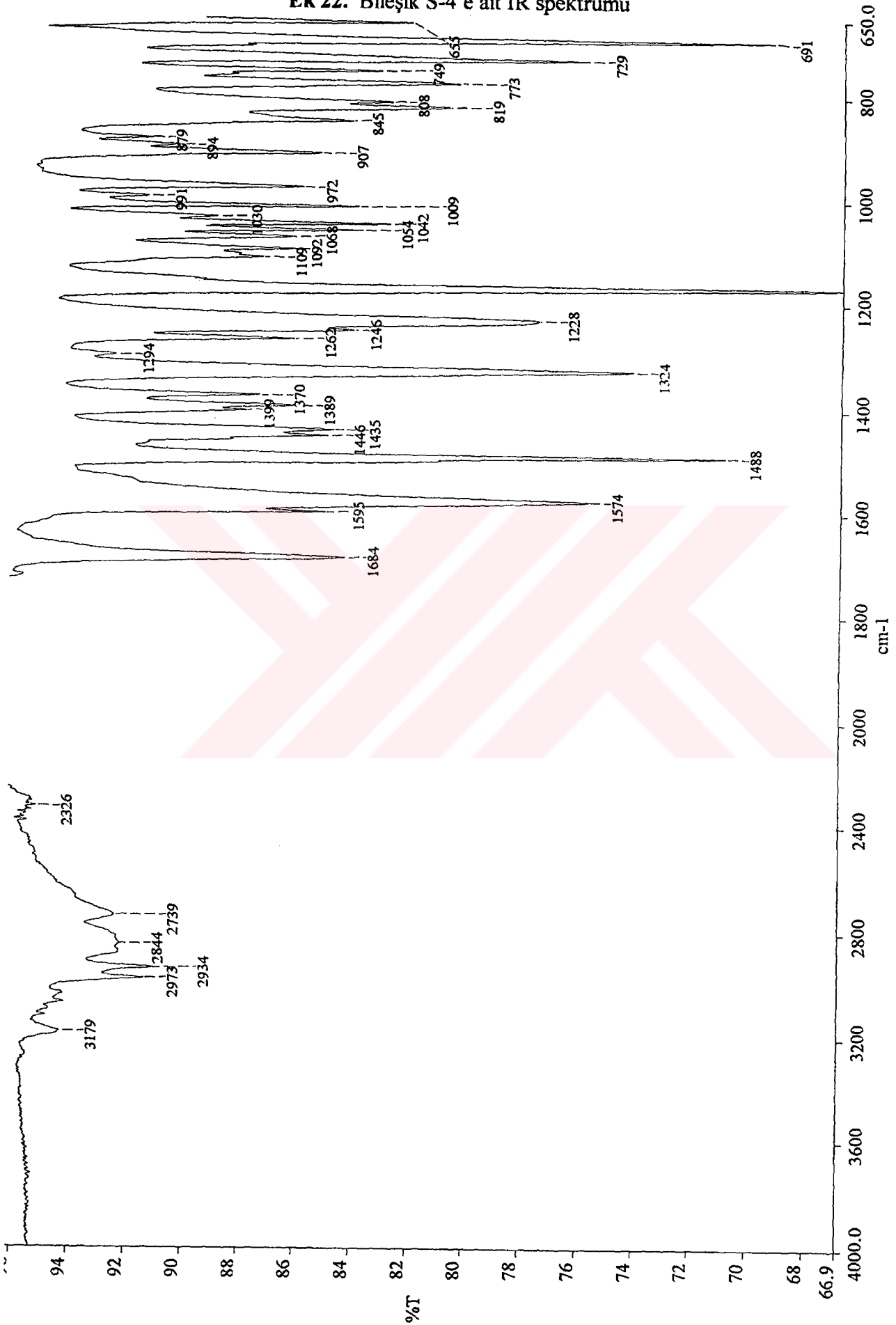
Ek 20. Bileşik S-2'e ait Kütle Spektrogramı



Ek 21. Bileşik S-3'e ait IR spektrumu



Ek 22. Bileşik S-4'e ait IR spektrumu

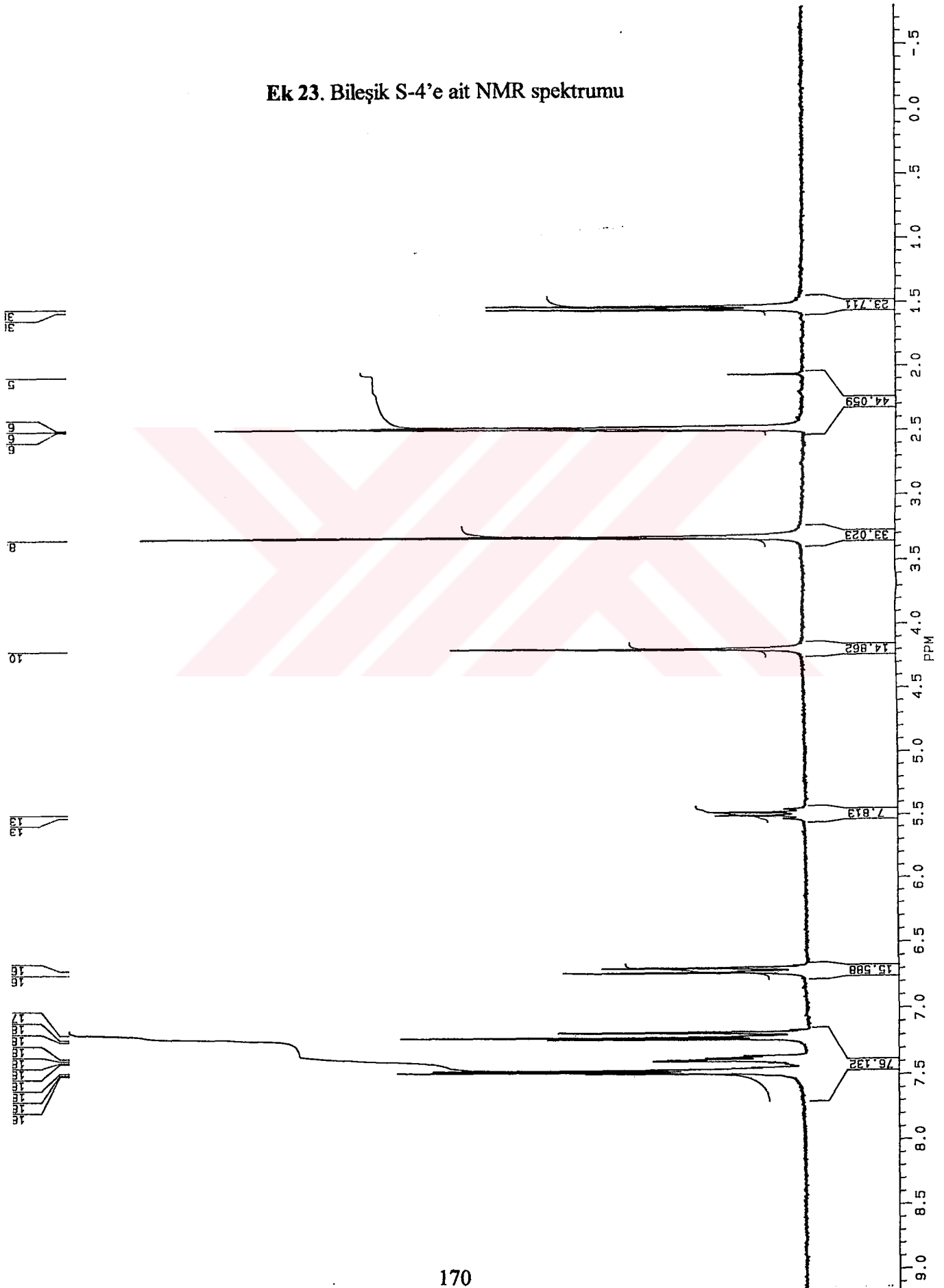


c:\pel_data\spectra\chevaletzgu104.sp



J1230S.110
AU PROG:
X00 AU
DATE 23-6-3
TIME 17:31
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AG 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FM 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.203P
F2 .798P
HZ/CM 71.483
PPM/CM .286
SR 4044.40
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA 0.0
RD 0.0
PM 125.00
DE 64
DS 2

Ek 23. Bileşik S-4'e ait NMR spektrumu





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

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

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

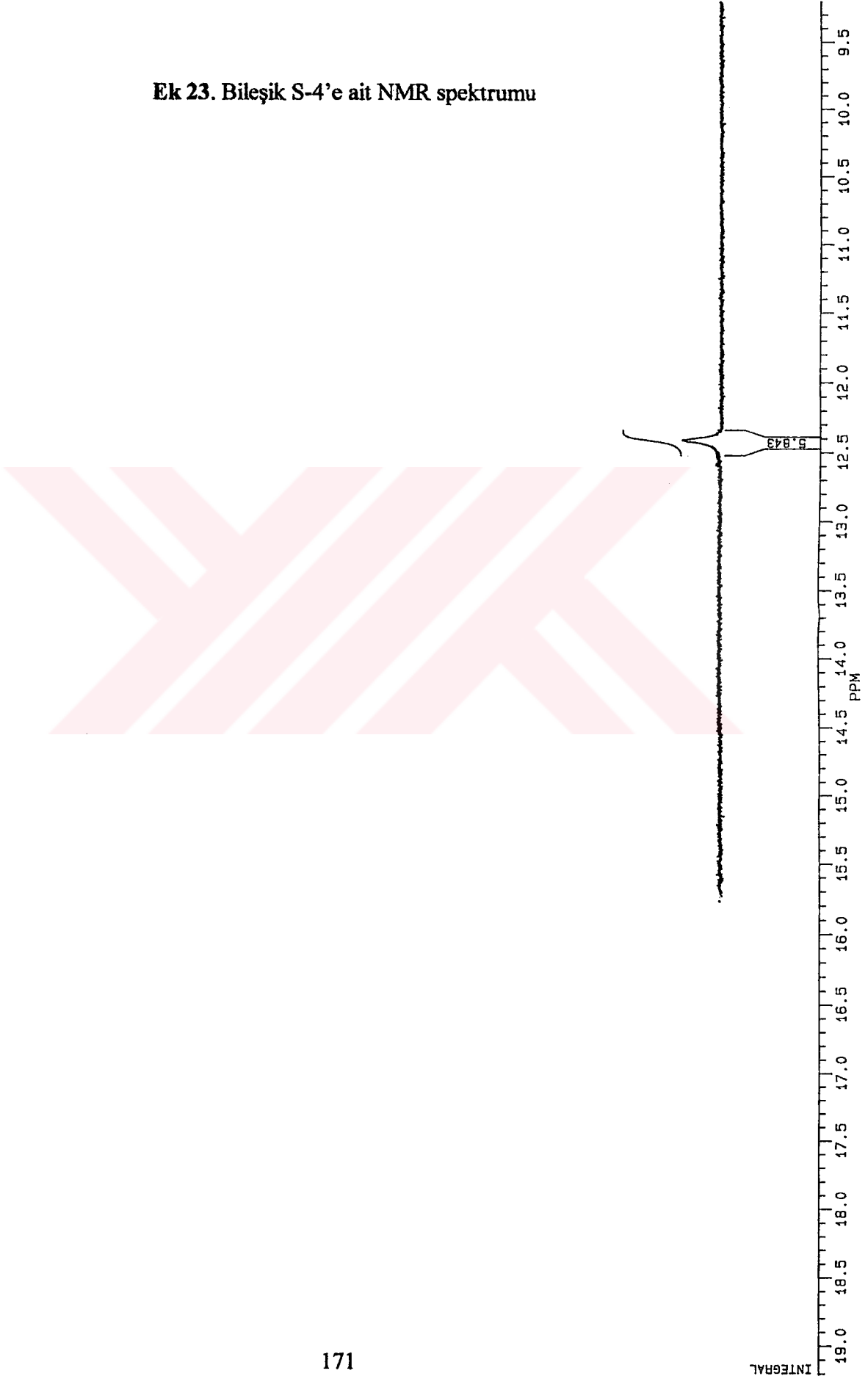
FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

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

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

Ek 23. Bileşik S-4'e ait NMR spektrumu

31



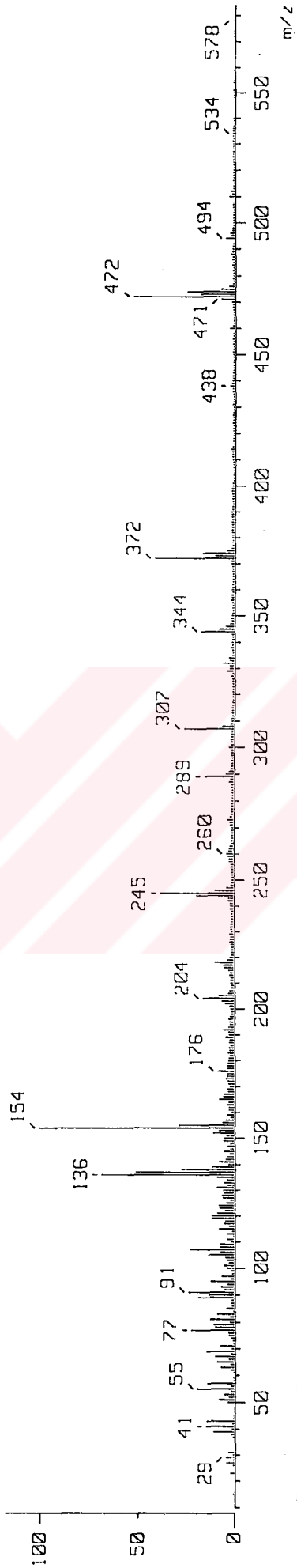
2703714

Ek 24. Bileşik S-4'e ait Kütle Spektromu

0.00332
0.00333
0.00334
Time (min.)

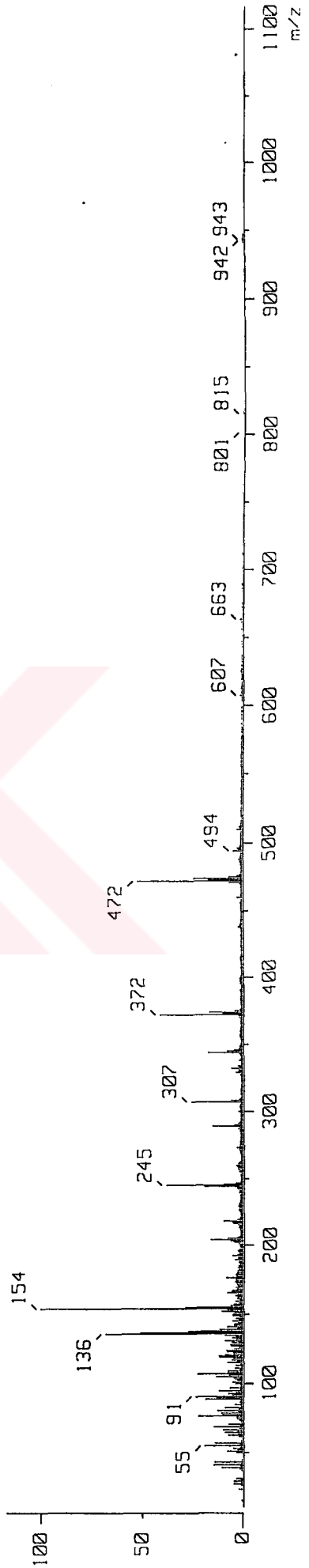
[Mass Spectrum]
RT : 0.00 min
Ion Mode : FAB+
165642

Scan# : 1
Int. : 13.41
Spec. Type : Regular
Temp : 0.0 deg.C

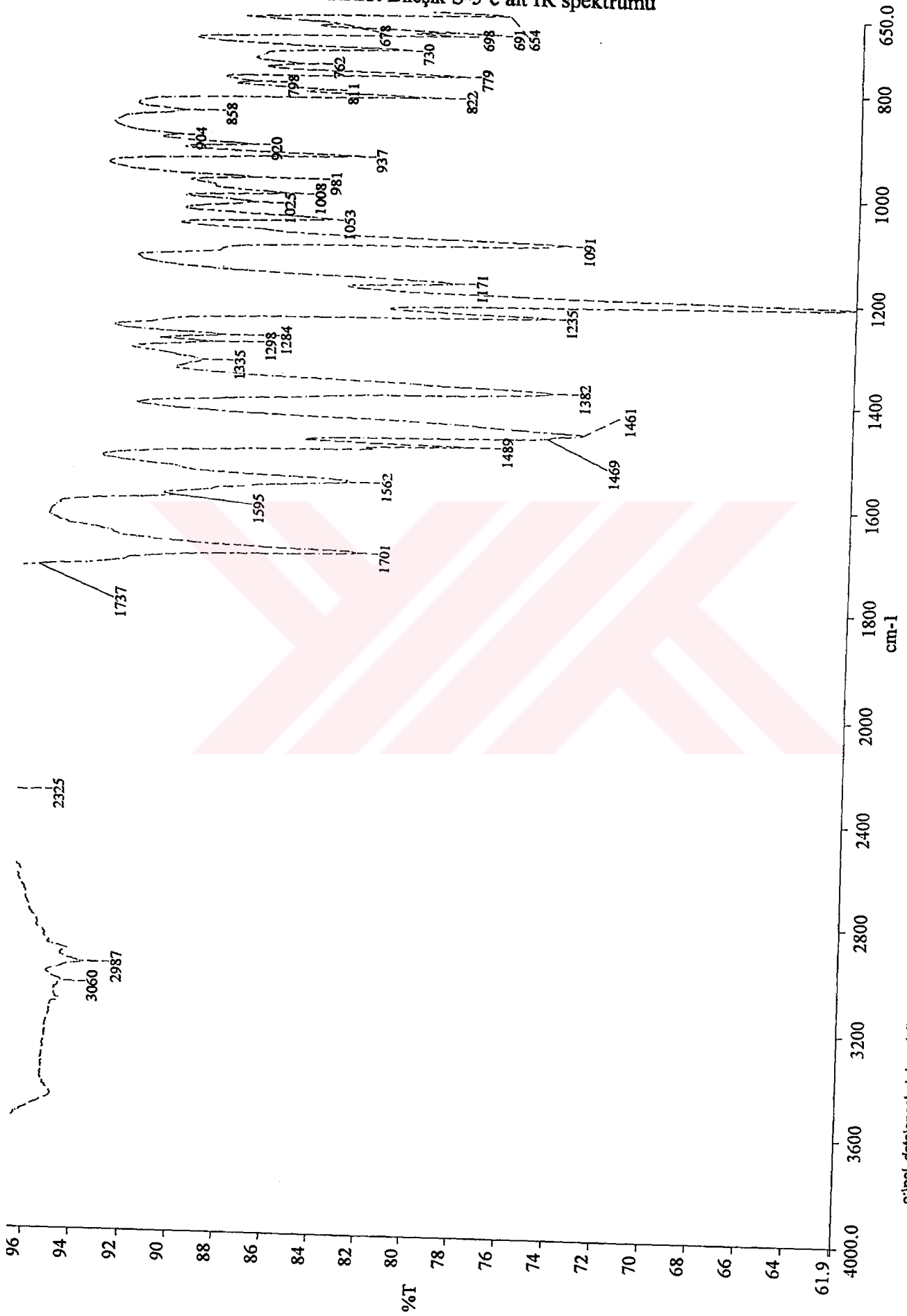


[Mass Spectrum]
RT : 0.00 min
Ion Mode : FAB+
164747

Scan# : 1
Int. : 13.41
Spec. Type : Regular
Temp : 0.0 deg.C



Ek 25. Bileşik S-5'e ait IR spektrumu

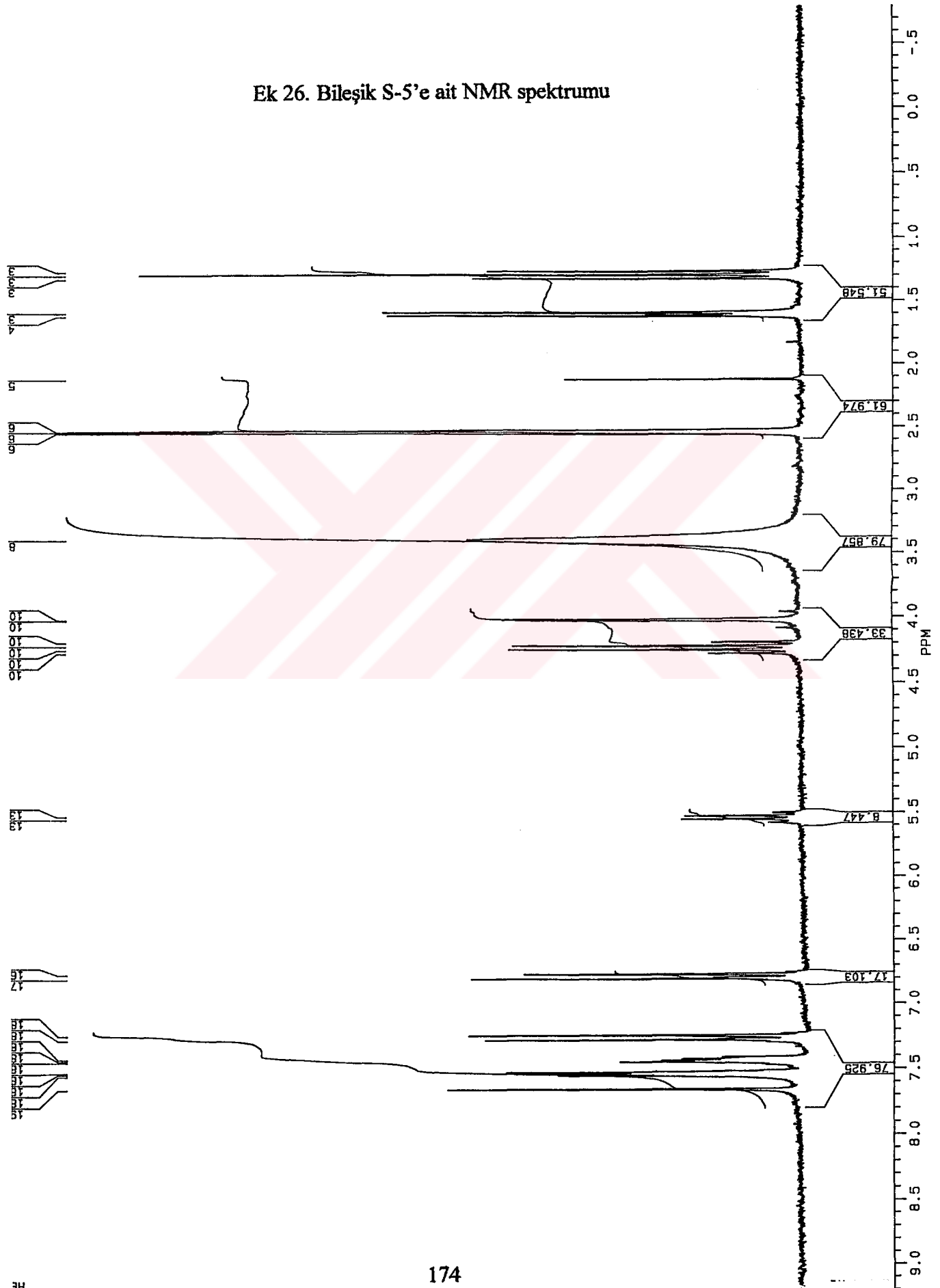


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu105.sp

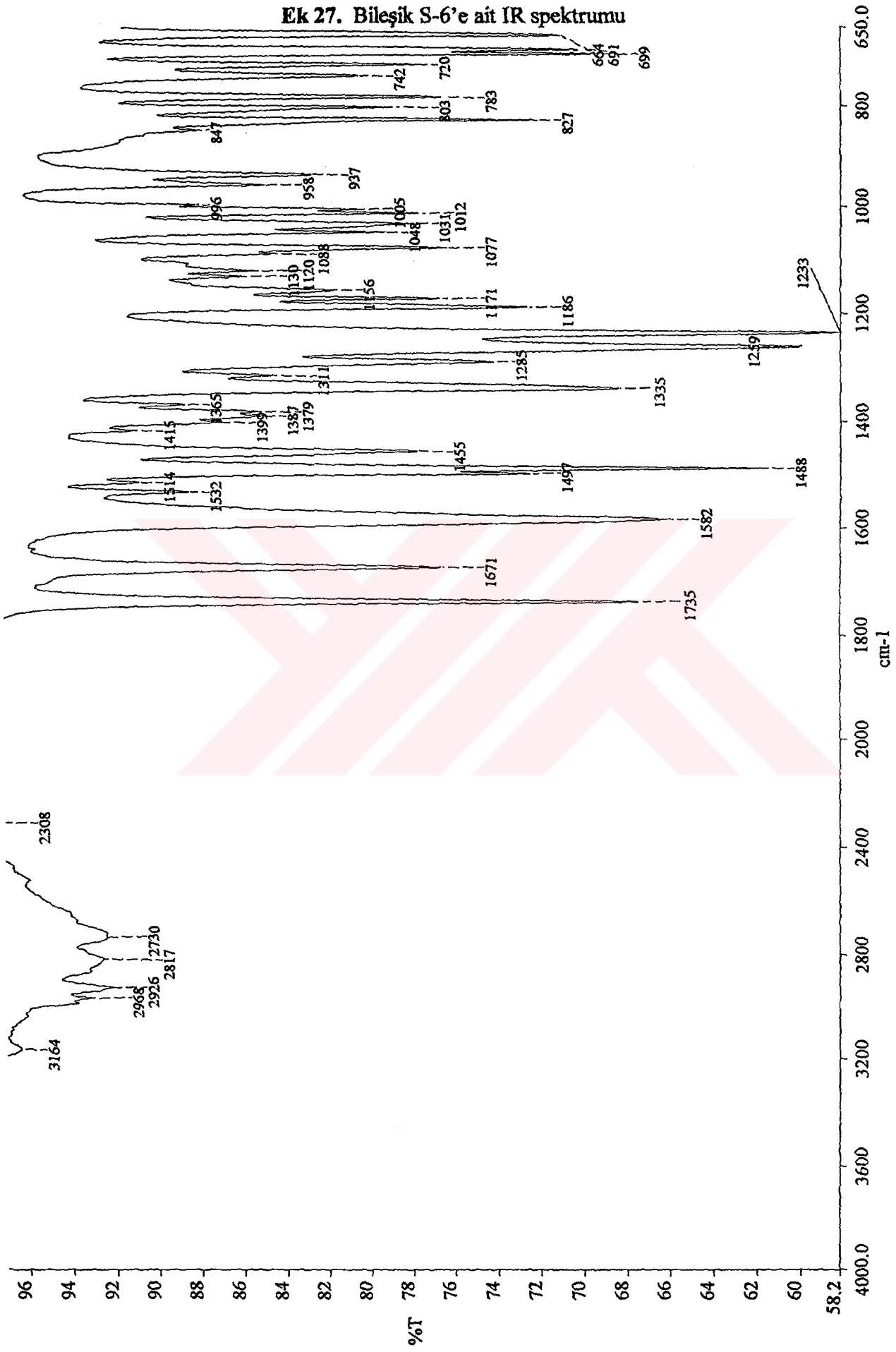


J1230S.111
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 17:40
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4030.36
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

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



Ek 27. Bileşik S-6'e ait IR spektrumu



c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu106.sp



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

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

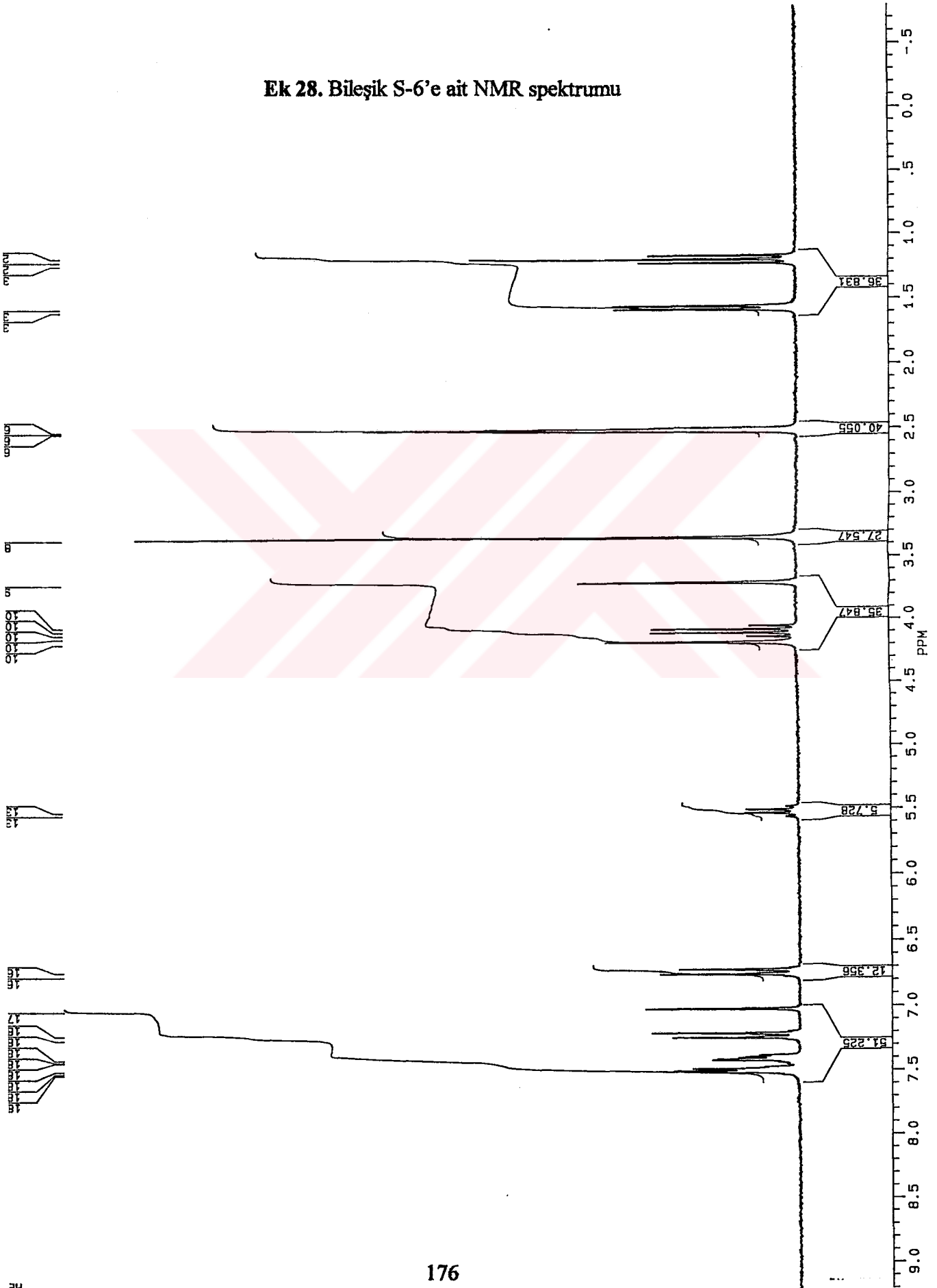
PW 0.0
RD 0.0
AG 3.277
RG 200
NS 64
TE 297

FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0

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

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

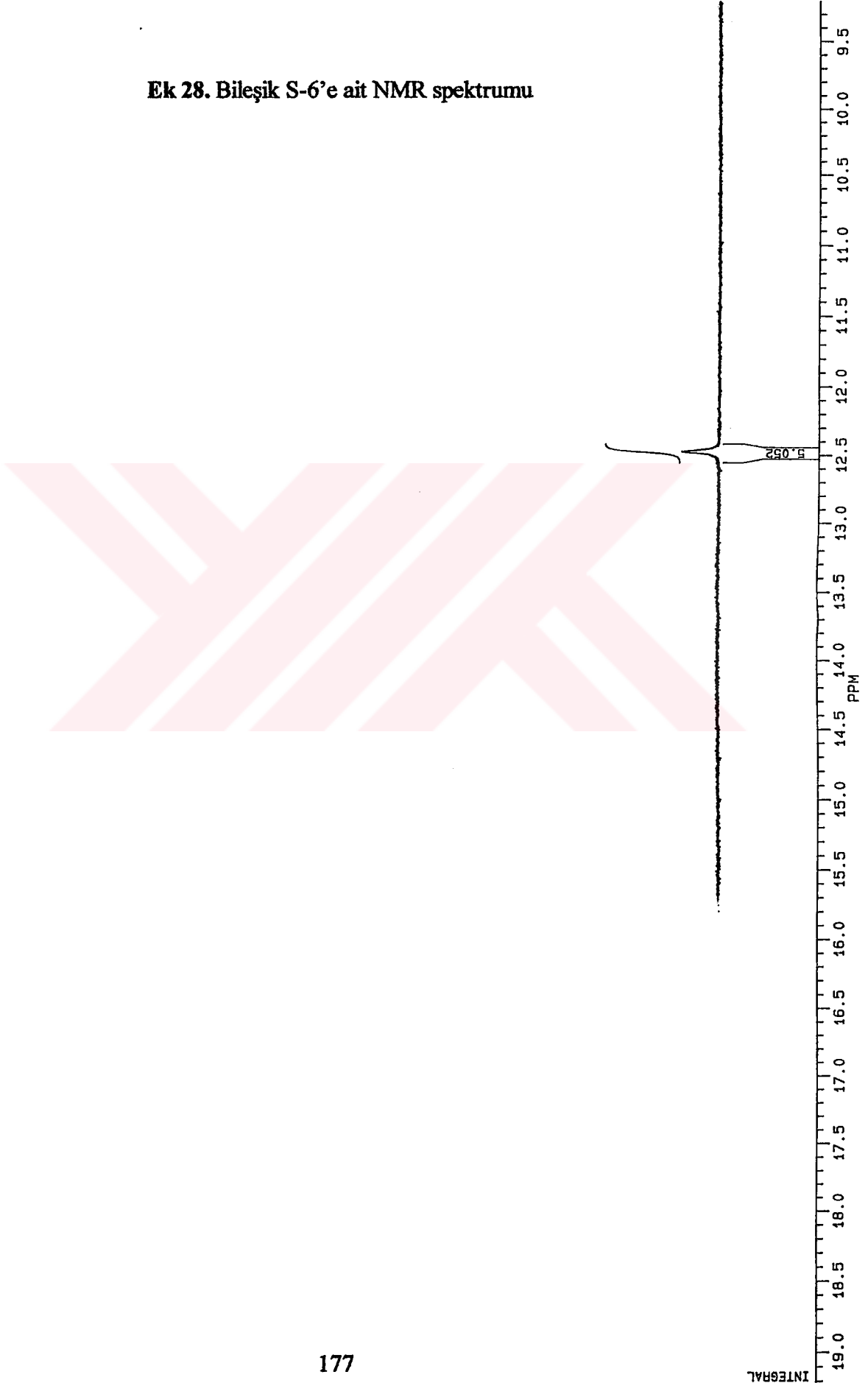
Ek 28. Bileşik S-6'e ait NMR spektrumu





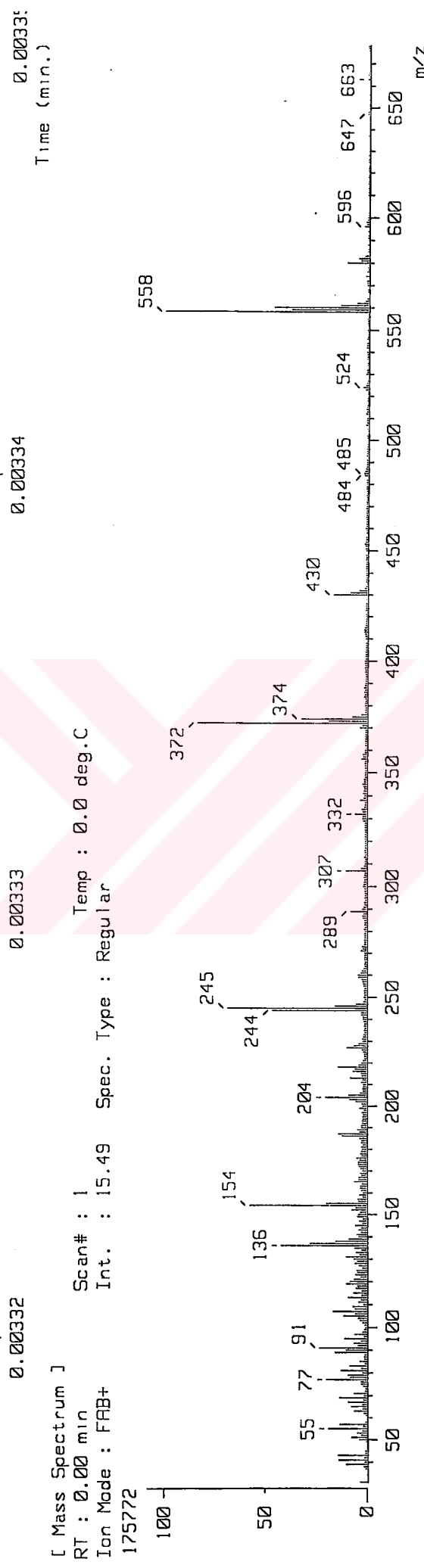
J1230S.112
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 17:50
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AG 3.277
RG 200
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4036.47
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

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

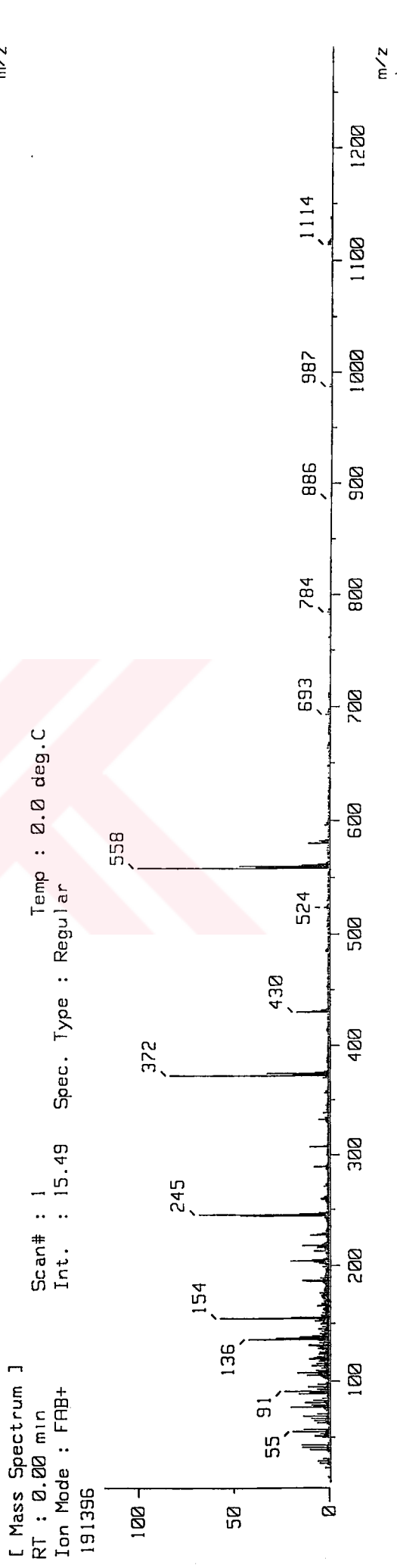


Ek 29. Bileşik S-6' e ait Kütle Spektromu

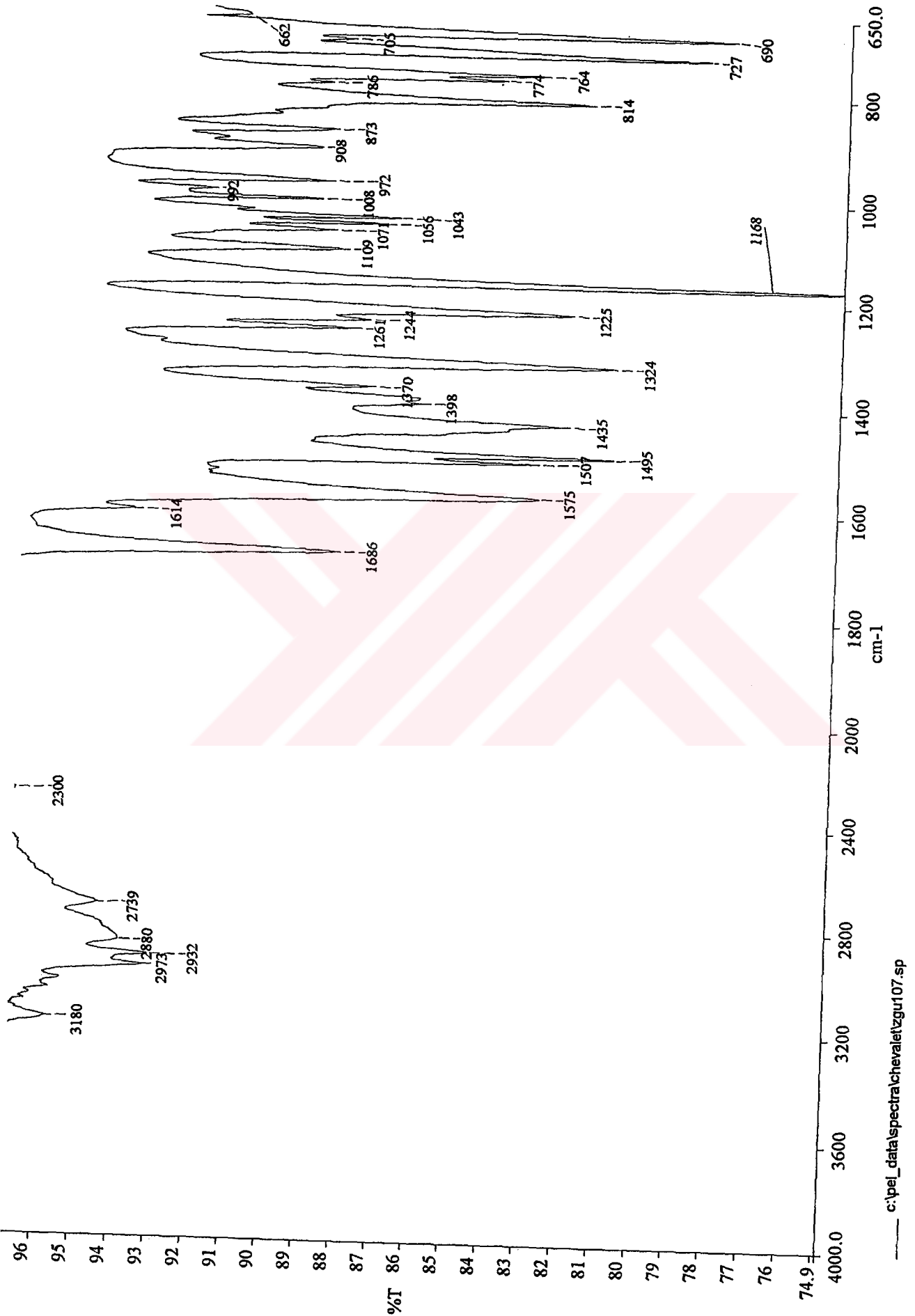
3159888
000000
000000
000000
0



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



Ek 30. Bileşik S-7'e ait IR spektrumu

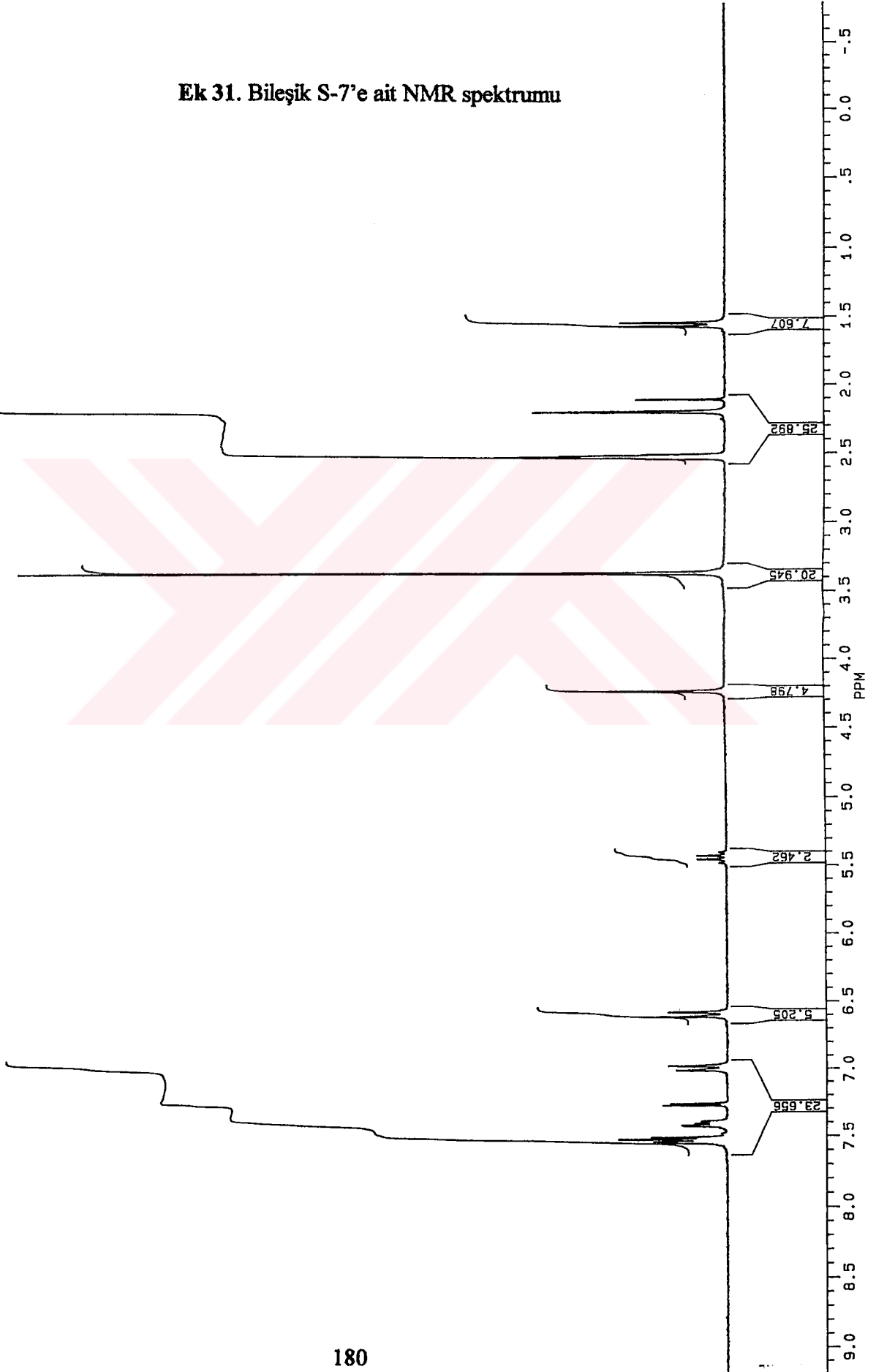


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu107.sp



J1230S.113
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:00
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 .798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4033.72
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PM 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

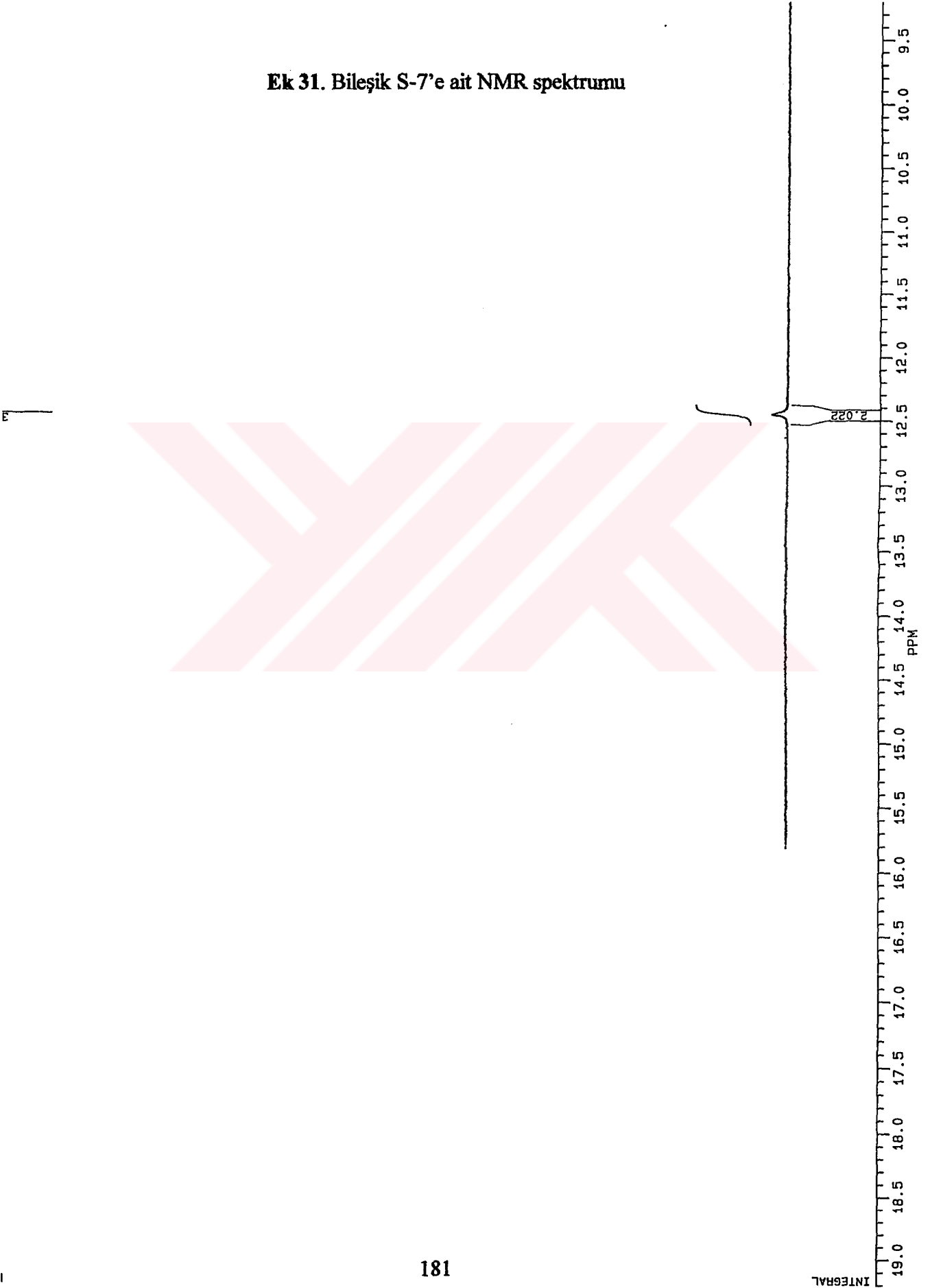
Ek 31. Bileşik S-7'e ait NMR spektrumu





J1230S.113
AU PR06:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:00
SF 250.134
SY 250.0
Q1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
Q2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4033.72
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

Ek 31. Bileşik S-7'e ait NMR spektrumu



Ek 32. Bileşik S-7'e ait Kütle Spektromu

3992800

000000



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Ion Mode : FAB+

242553

Scan# : 1

Int. : 19.85 Spec. Type : Regular

Temp : 0.0 deg.C

0.00332

0.00333

0.00334

Time (min.)

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

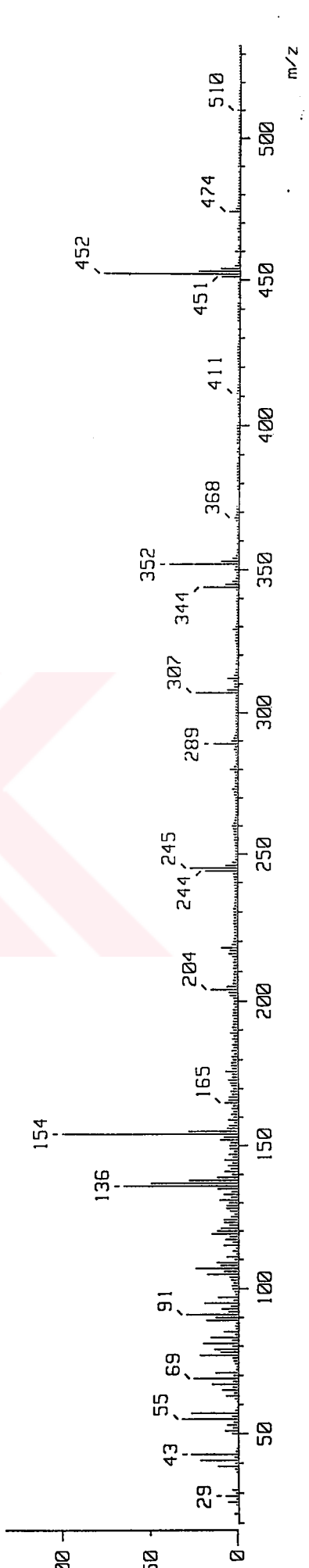
Ion Mode : FAB+

275190

Scan# : 1

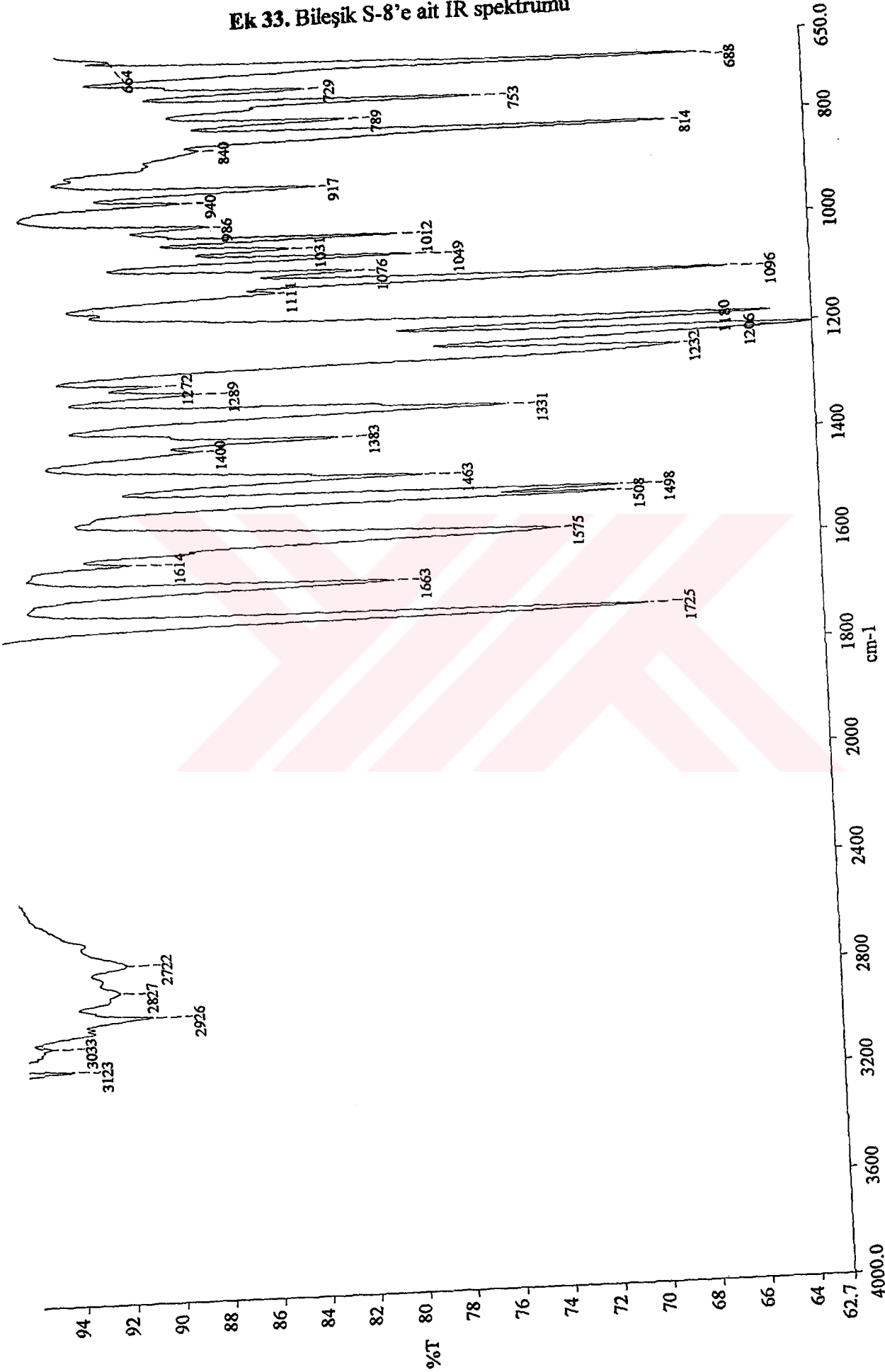
Int. : 19.85 Spec. Type : Regular

Temp : 0.0 deg.C



m/z

Ek 33. Bileşik S-8'e ait IR spektrumu

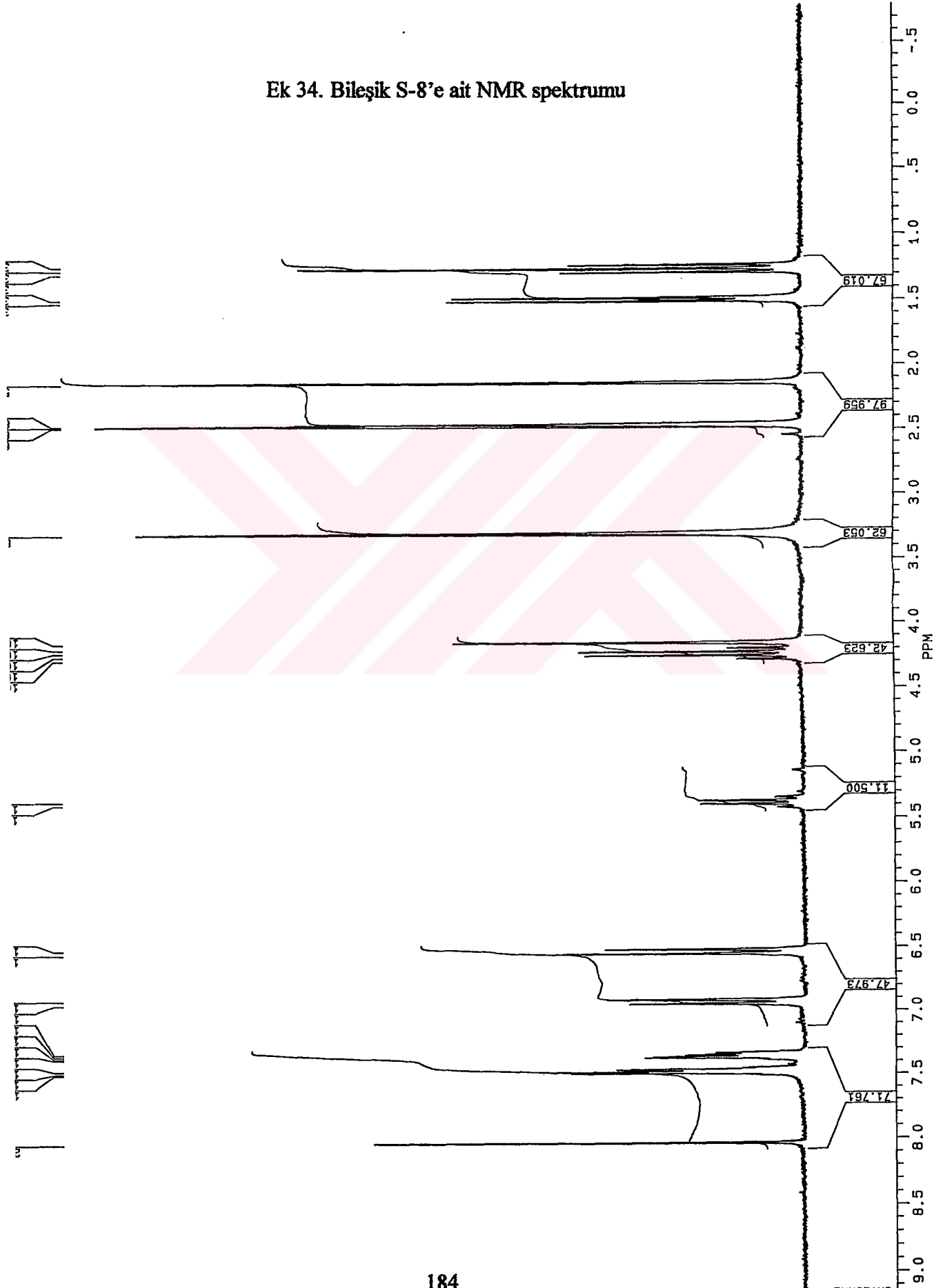


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu108.sp



J1230S.114
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:10
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW .6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -7.98P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4048.68
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

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





J1230S_114
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18: 10

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

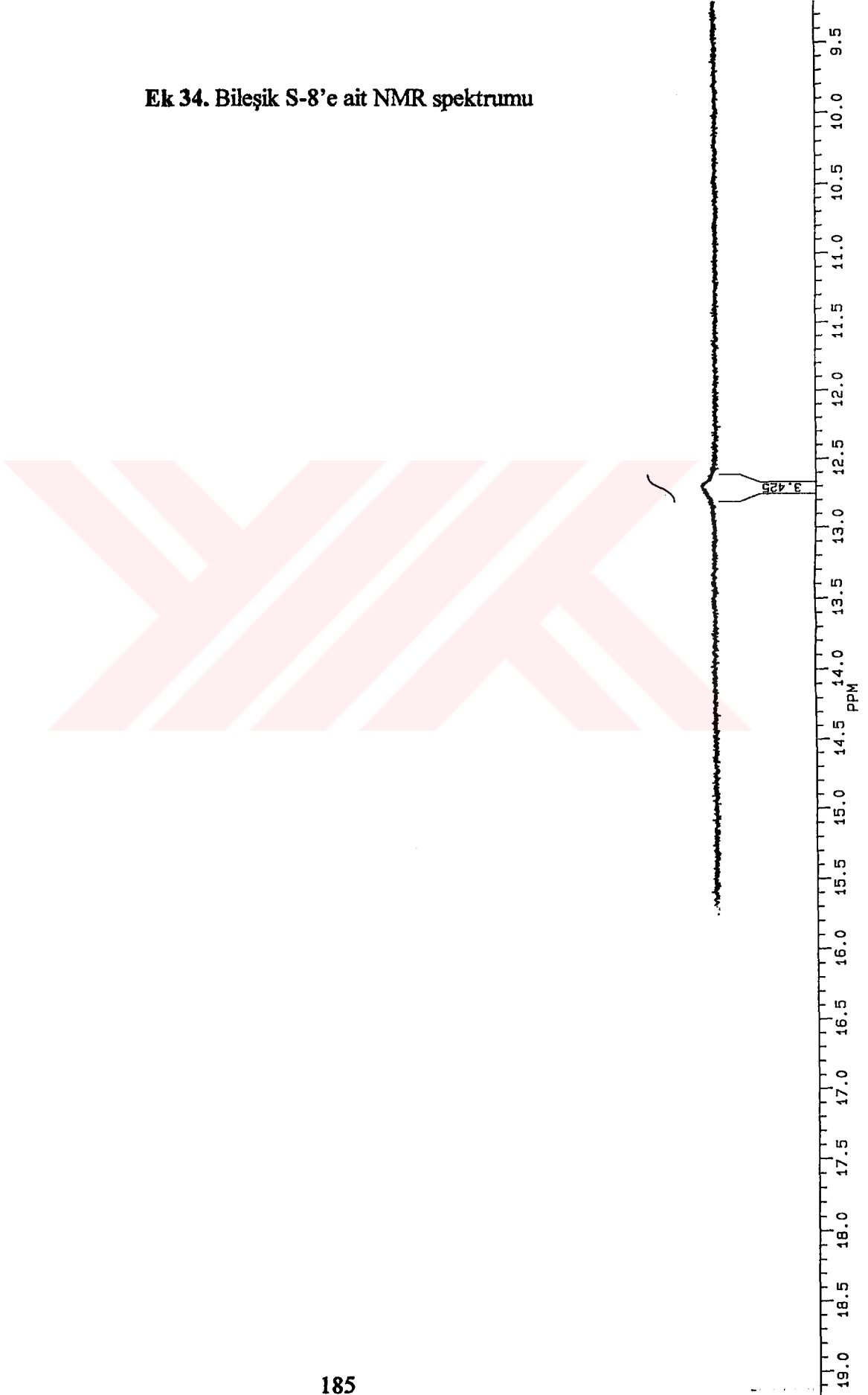
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297

FW 6300
D2 2714.499
DP 63L PD

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

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

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



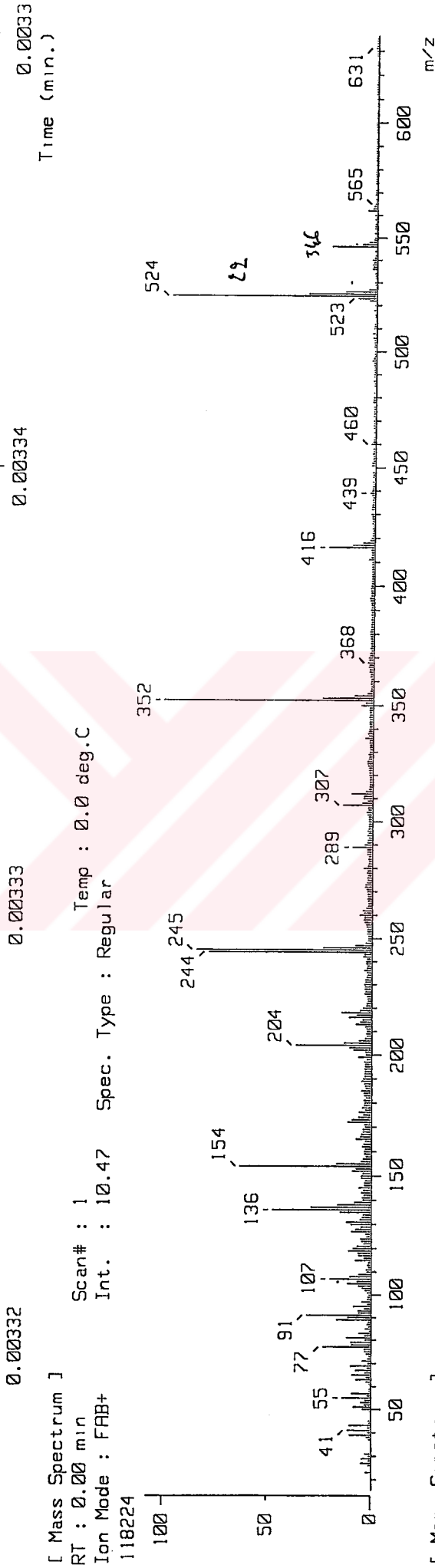
2373494

00000

00000

0

Ek 35. Bileşik S-8'e ait Kütle Spektromu



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Ion Mode : FAB+

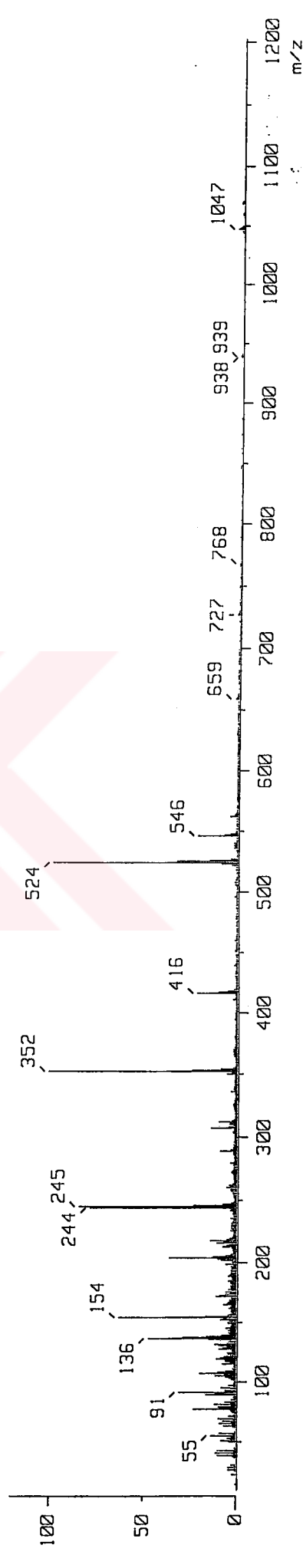
132272

Scan# : 1

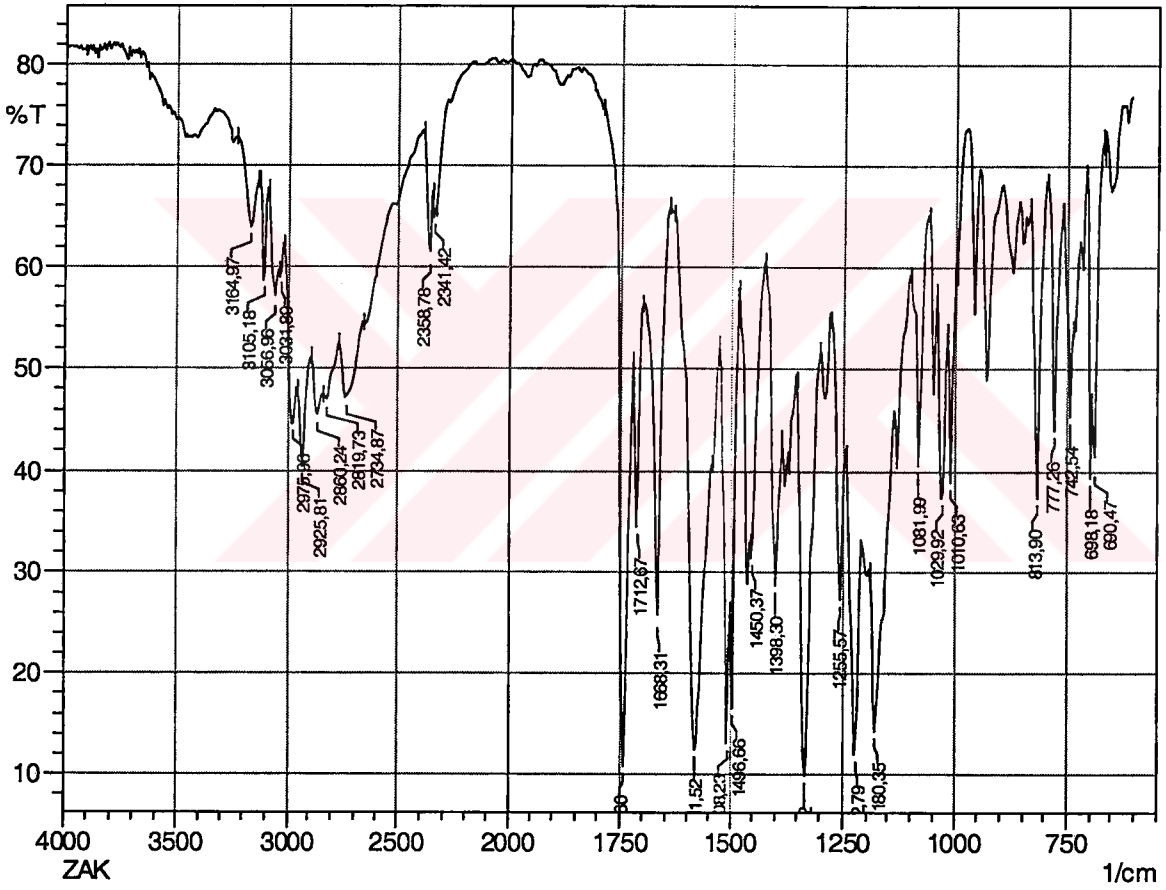
Int. : 10.47

Spec. Type : Regular

Temp : 0.0 deg.C



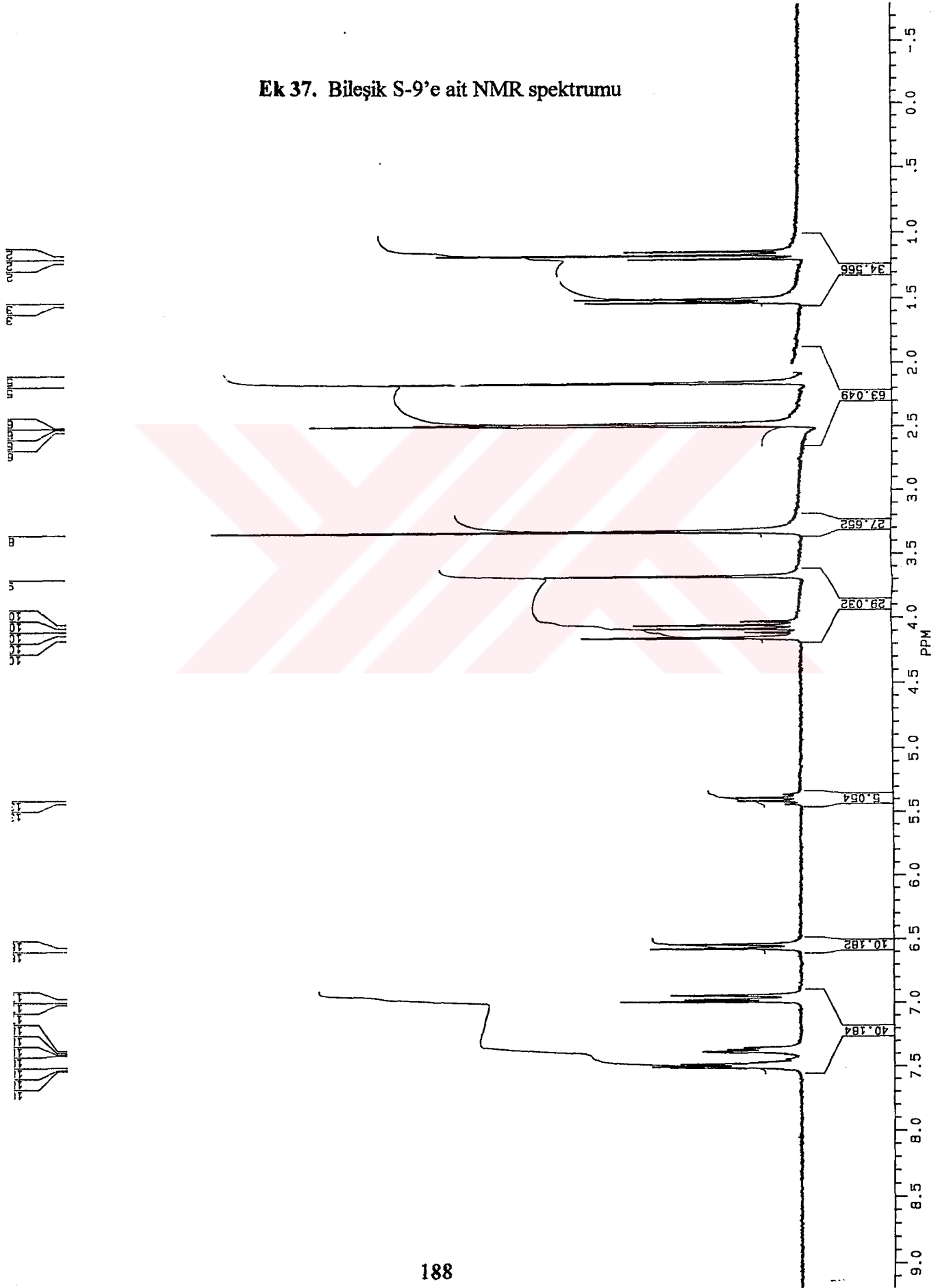
Ek 36. Bileşik S-9'e ait IR spektrumu





JT230S.115
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:19
SF 250.134
SY 250.0
01 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
02 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
RPM/CM .286
SR 4043.79
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

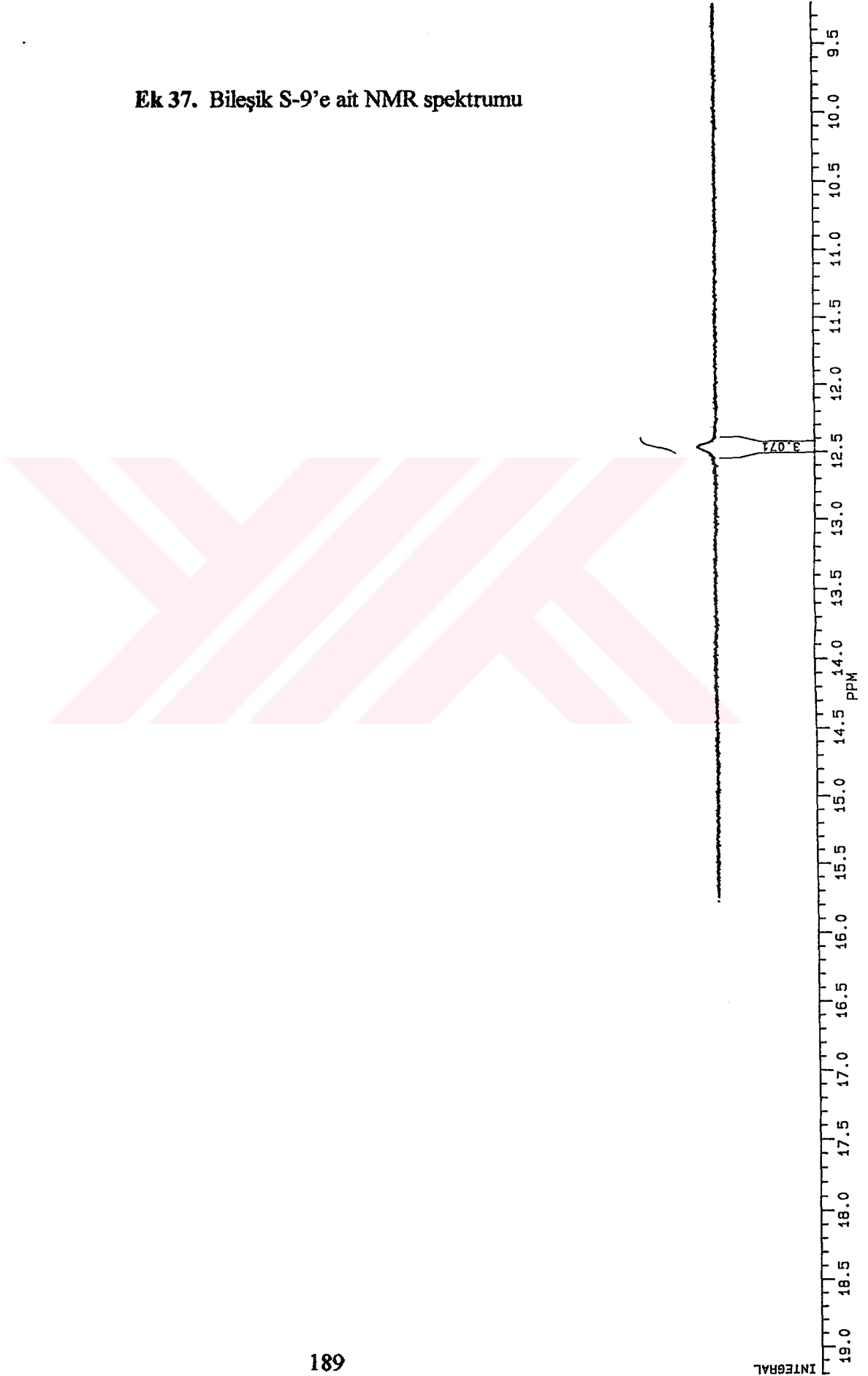
Ek 37. Bileşik S-9'e ait NMR spektrumu



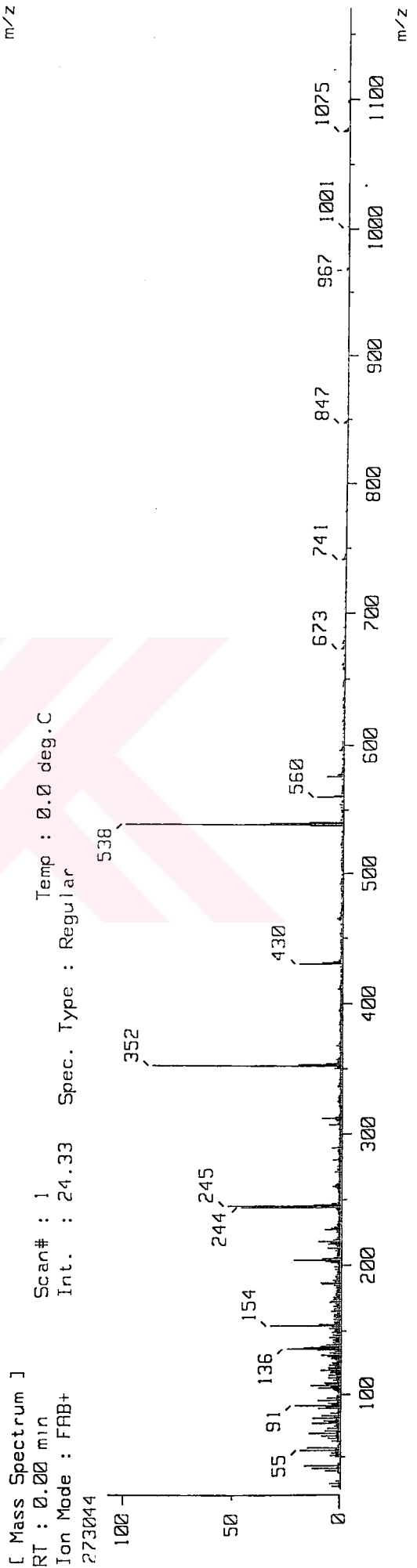
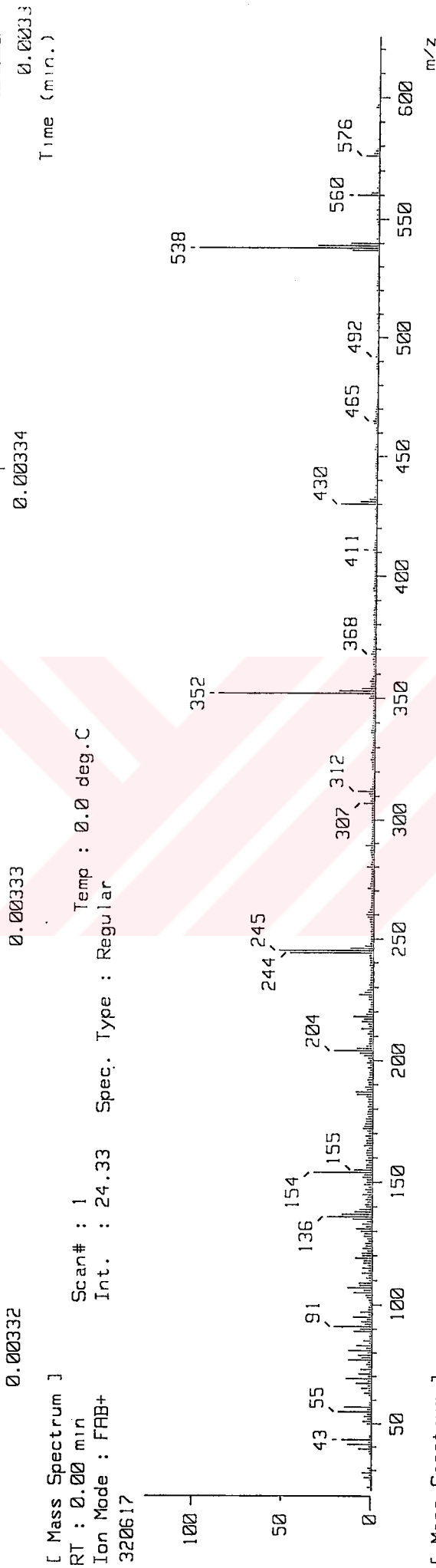


J1230S.115
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:19
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
ID 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .285
SR 4043.79
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

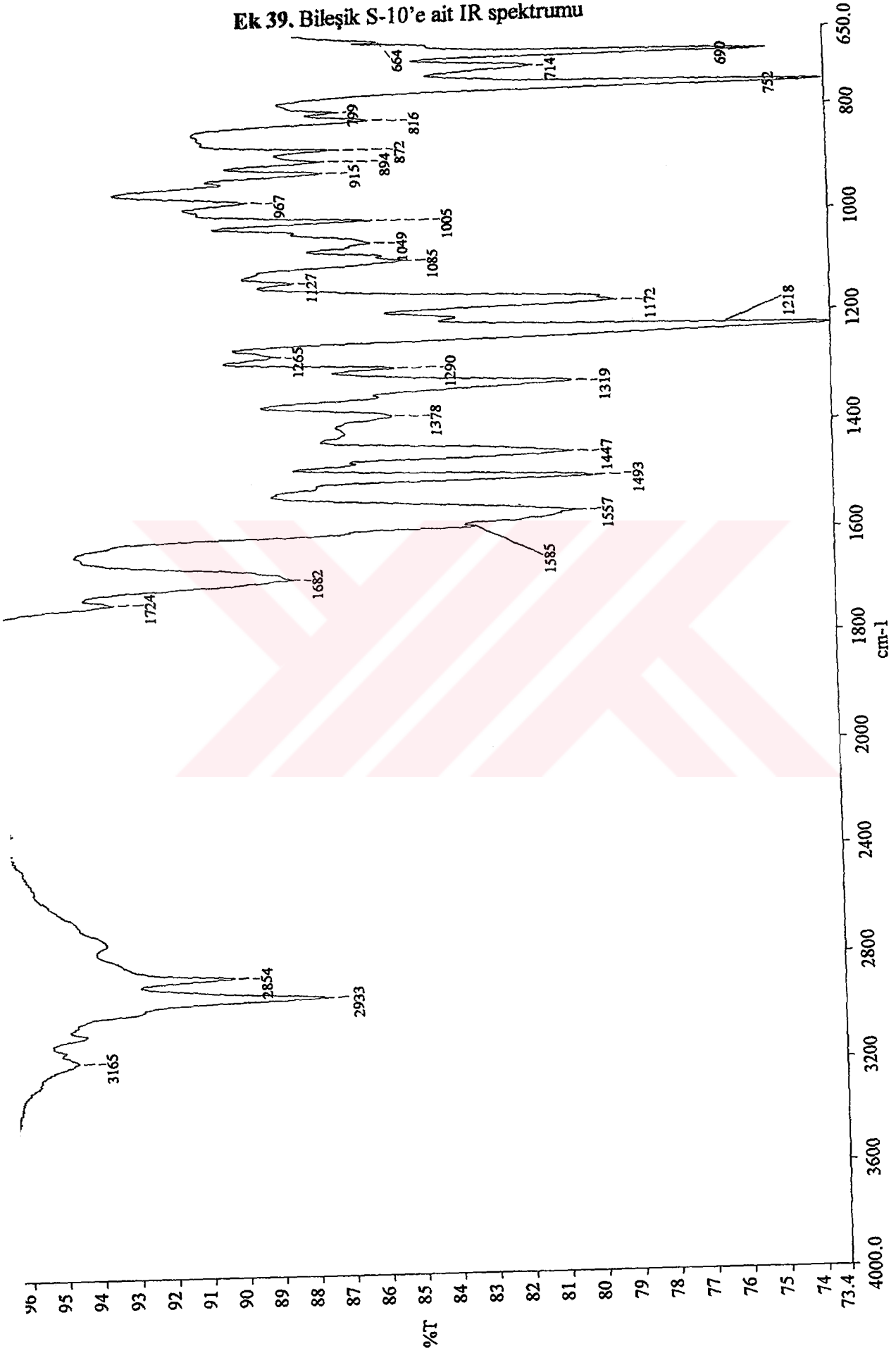
Ek 37. Bileşik S-9'e ait NMR spektrumu



Ek 38. Bileşik S-9'e ait Kütle Spektrogramı



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

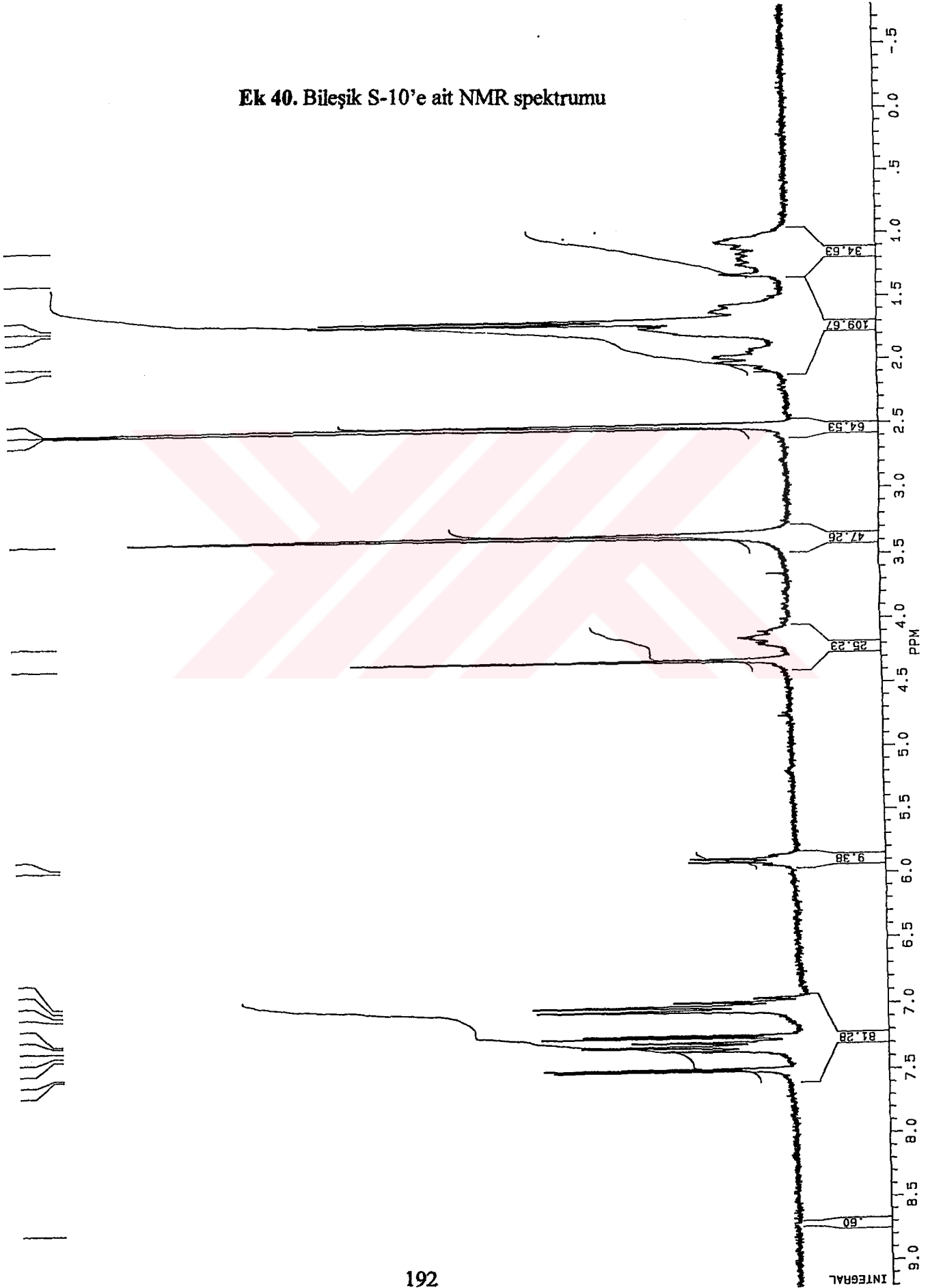


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu110.sp

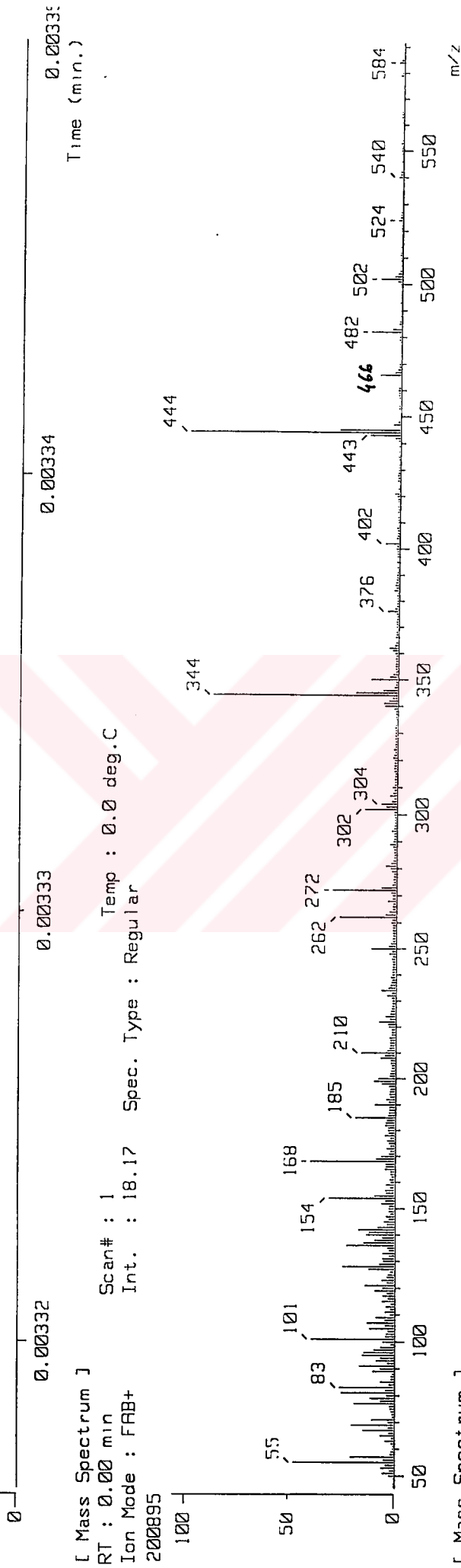


J12305.116
AU PR06:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:28
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -1.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4036.47
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
RM 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

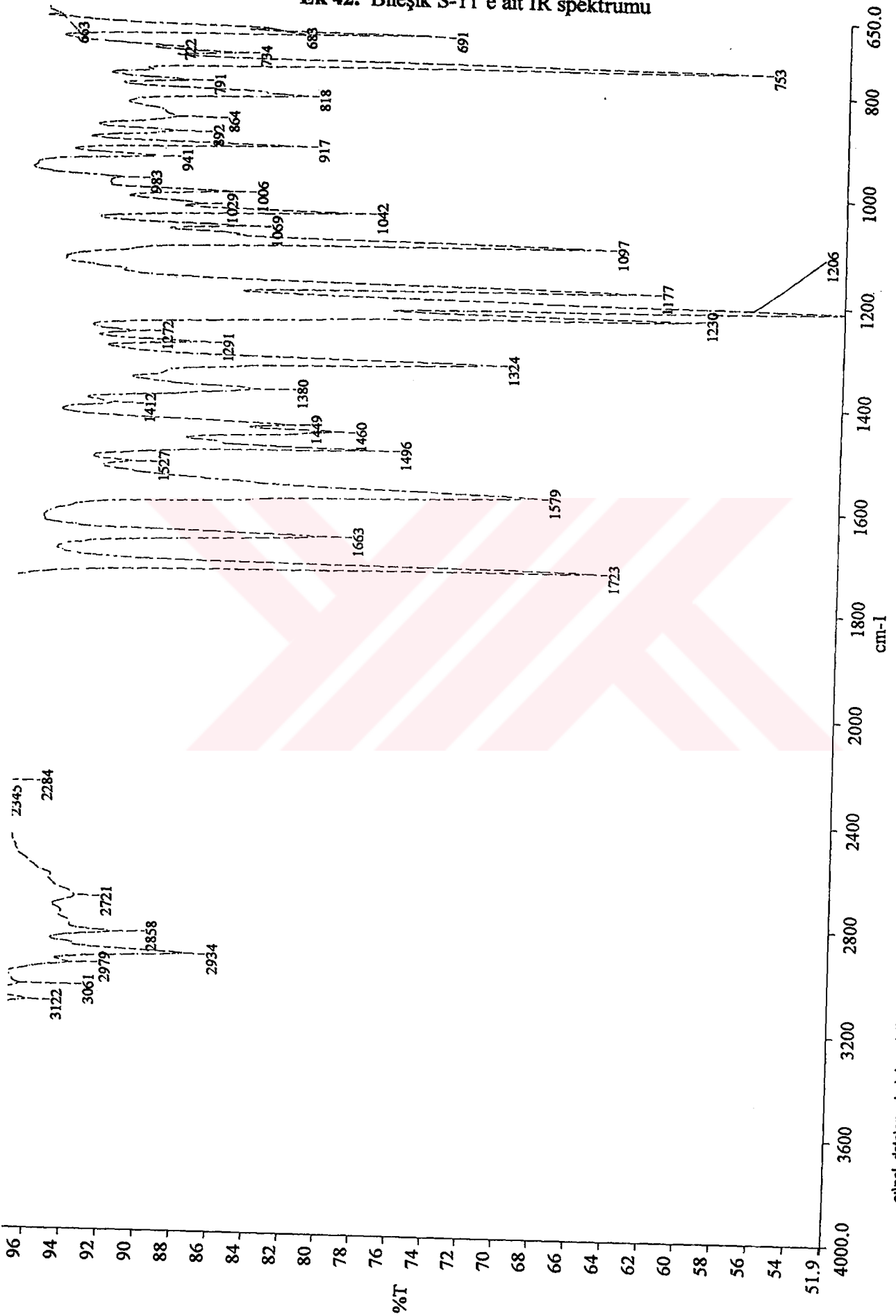
Ek 40. Bileşik S-10'e ait NMR spektrumu



Ek 41. Bileşik S-10'e ait Kütle Spektromu



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

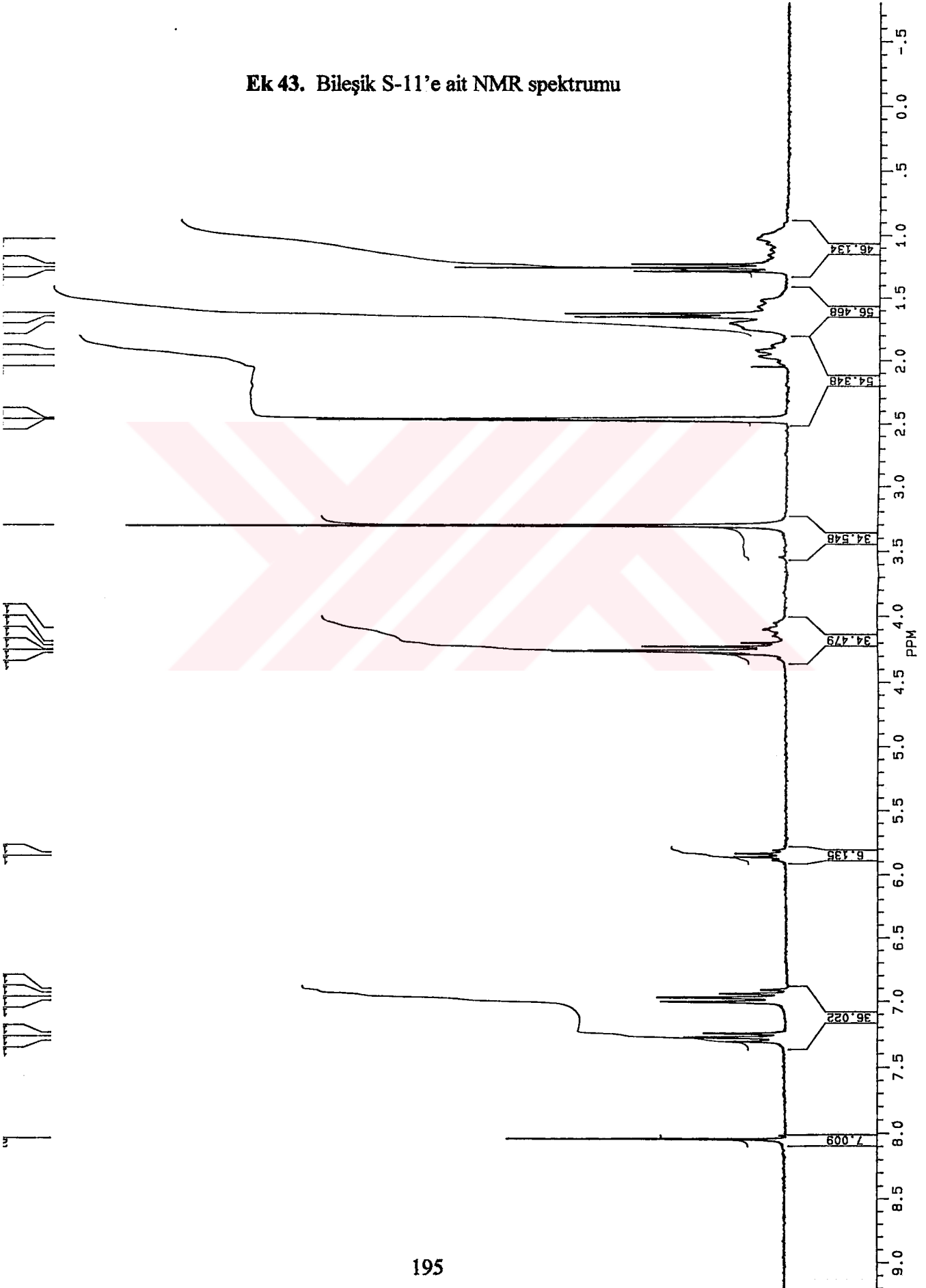


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu111.sp



J1230S.117
AU PROG:
X00. AU
DATE 23-6-3
TIME. 18:37
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AG 3.277
RG 100
NS 84
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4047.15
D1 1.0000000
P0 1.50
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

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





J1230S.117
AU PROG:
X00 .AU
DATE 23-6-3
TIME 18: 37
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 100
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4047.15
D1 1.0000000
P0
RGA 1.60
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

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



2675144

Ek 44. Bileşik S-11'e ait Kütle Spektromu

0.00333
Time (min.)

0.00334

0.00333

0.00332

[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Ion Mode : FAB+

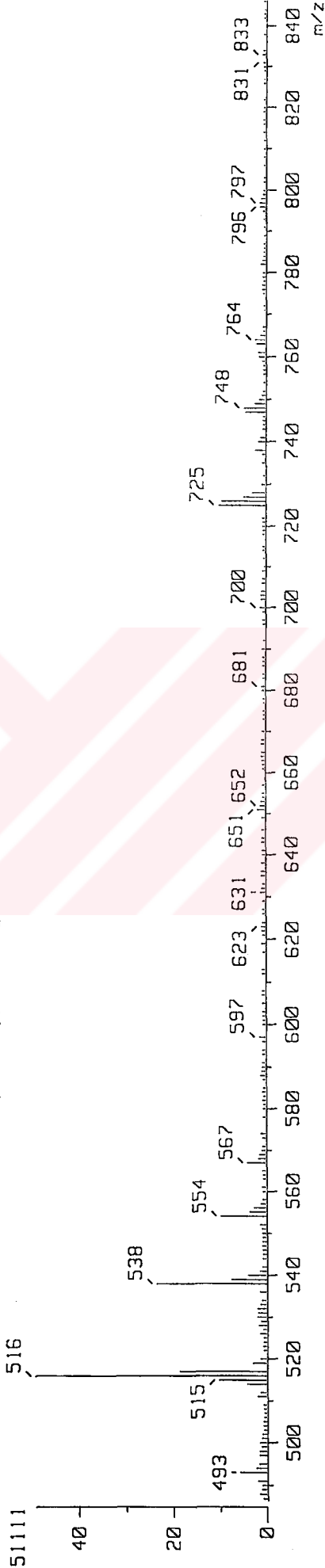
51111

Scan# : 1

Int. : 9.91

Spec. Type : Regular

Temp : 0.0 deg.C



[Mass Spectrum]

RT : 0.00 min

Ion Mode : FAB+

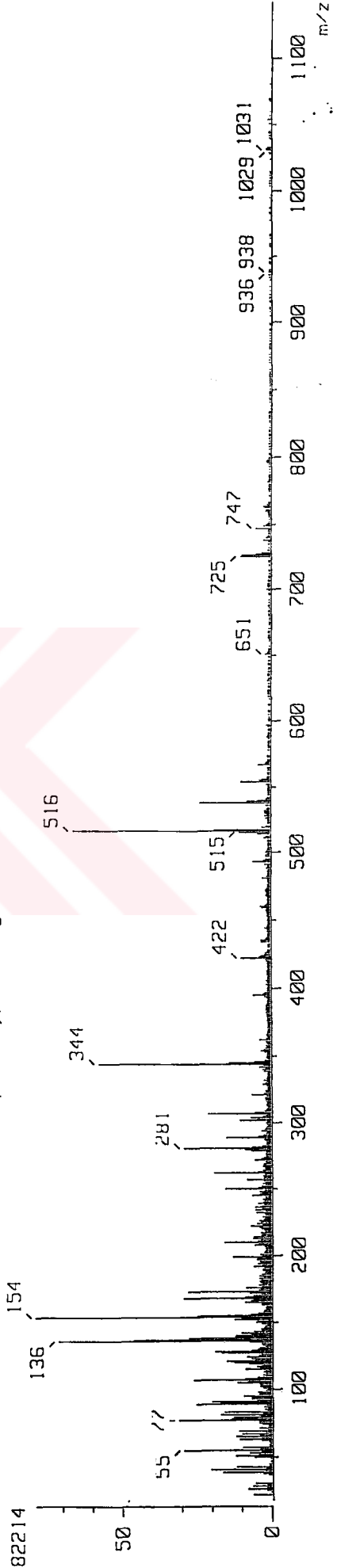
82214

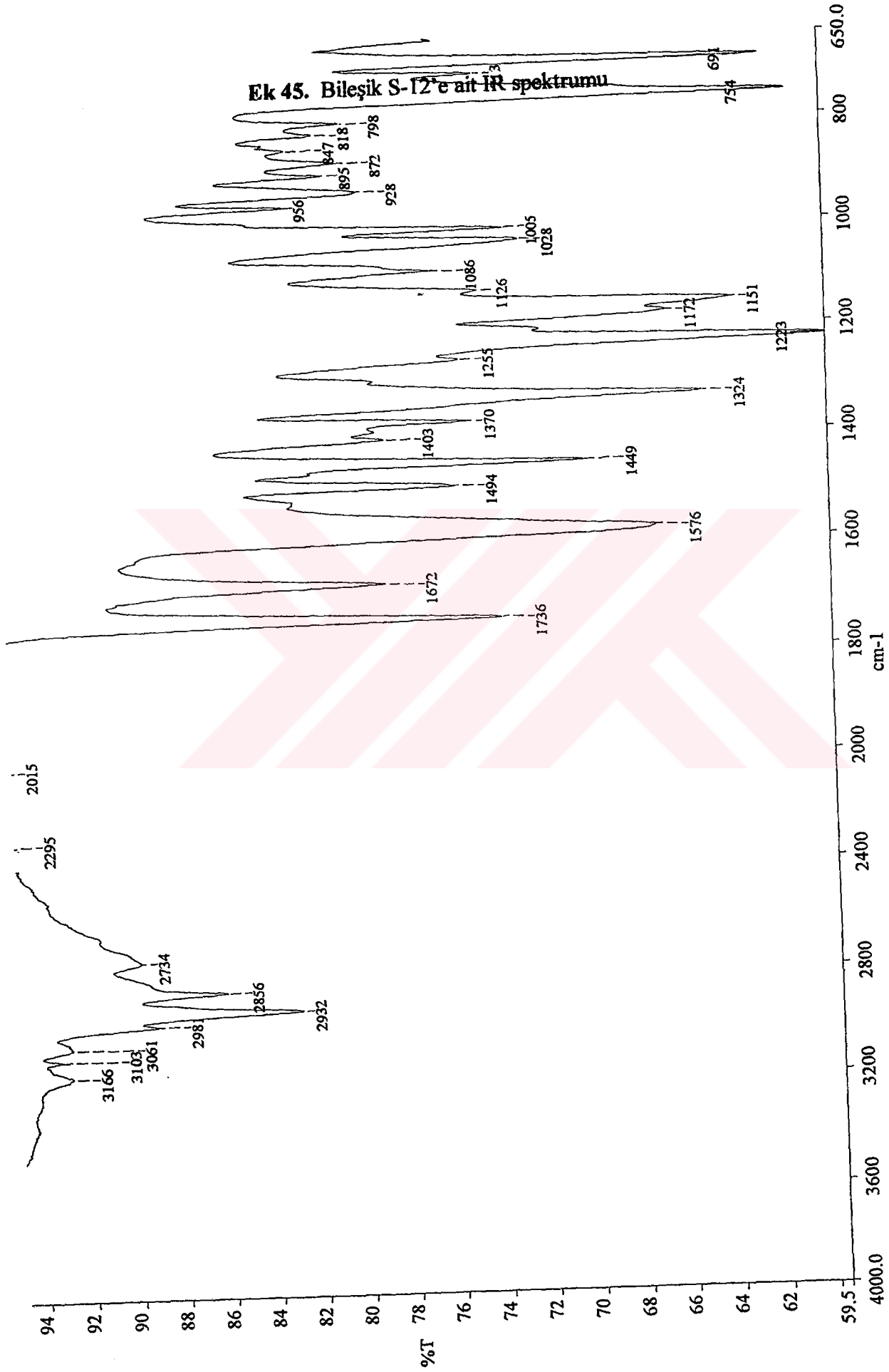
Scan# : 1

Int. : 9.91

Spec. Type : Regular

Temp : 0.0 deg.C



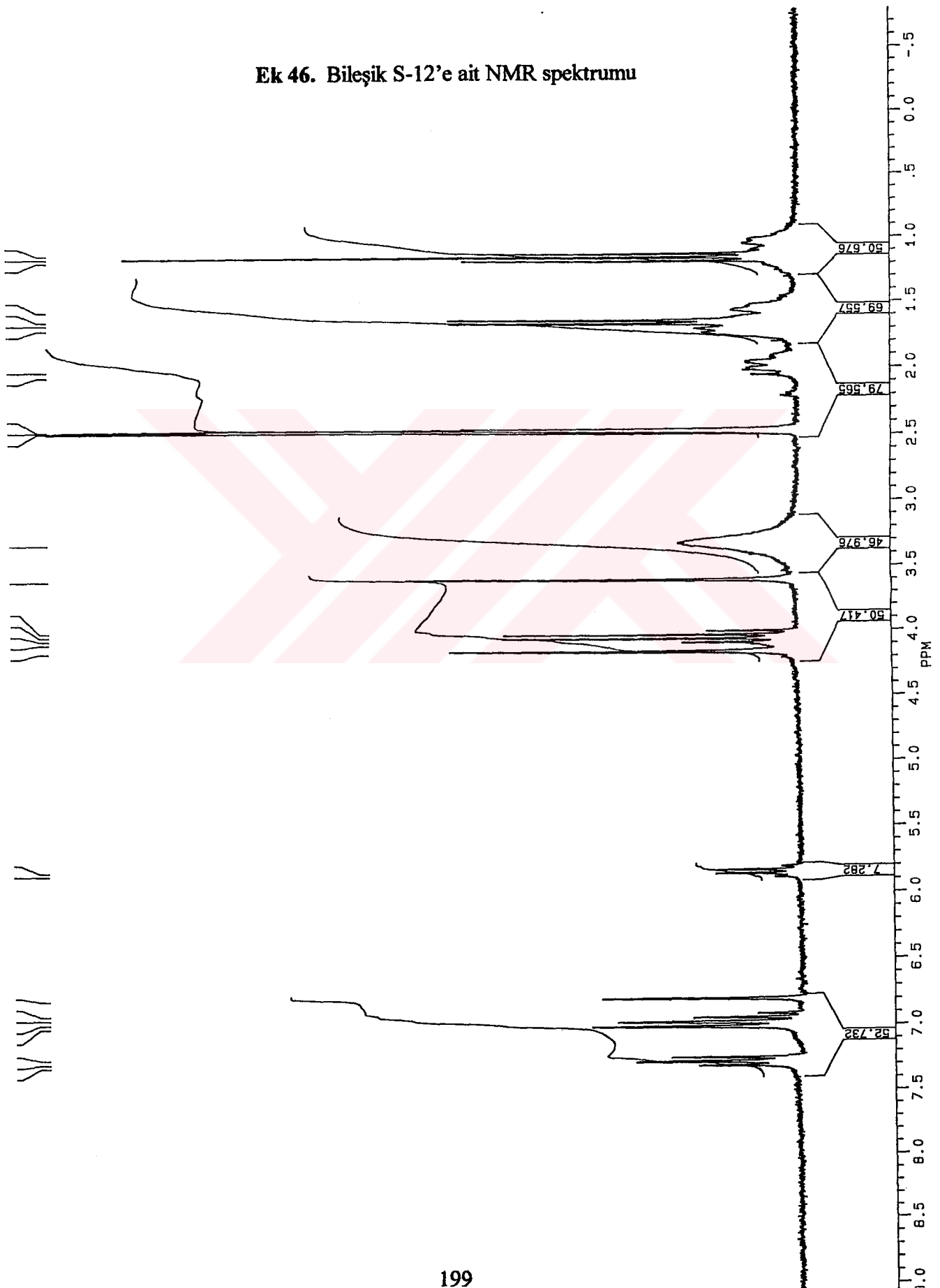


c:\pel_data\spectra\cheval\zgu112.sp

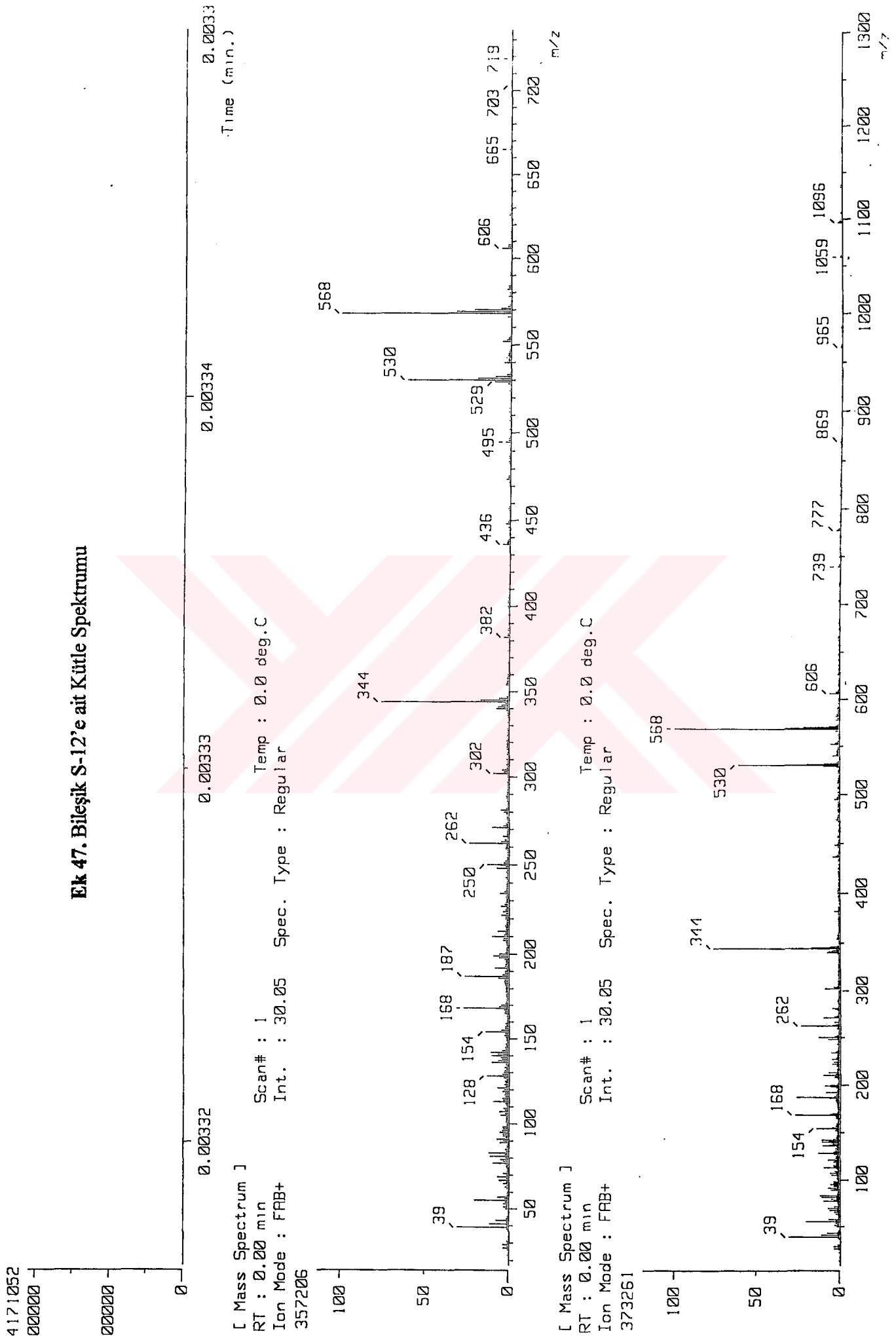


J1230S.118
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:46
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 180
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 .798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4047.45
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

Ek 46. Bileşik S-12'e ait NMR spektrumu



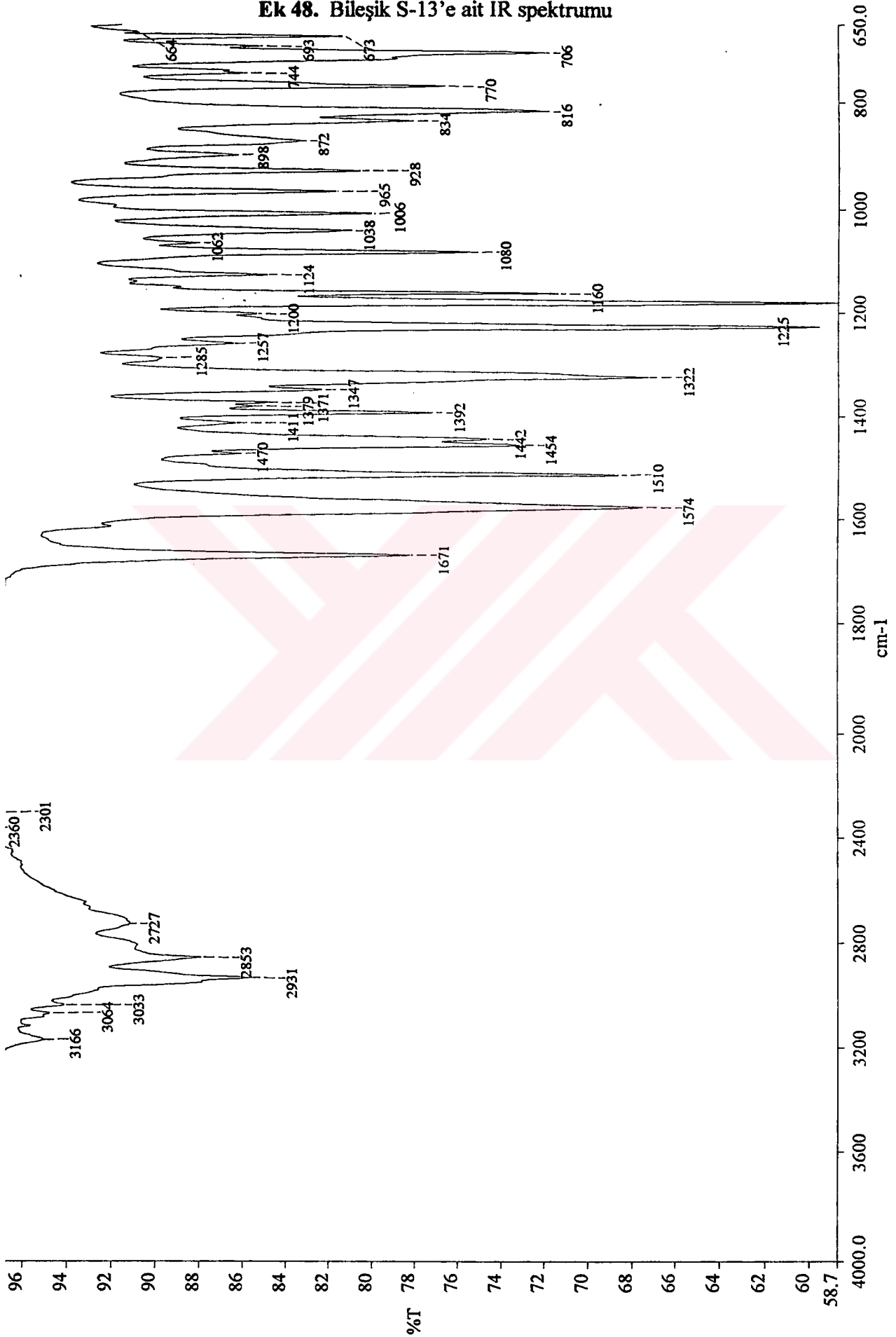
Ek 47. Bileşik S-12'e ait Kütle Spektrogramı



[Mass Spectrum]
 RT : 0.00 min
 Ion Mode : FAB+
 Scan# : 1
 Int. : 30.05
 Spec. Type : Regular
 357206

[Mass Spectrum]
 RT : 0.00 min
 Ion Mode : FAB+
 Scan# : 1
 Int. : 30.05
 Spec. Type : Regular
 373261

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

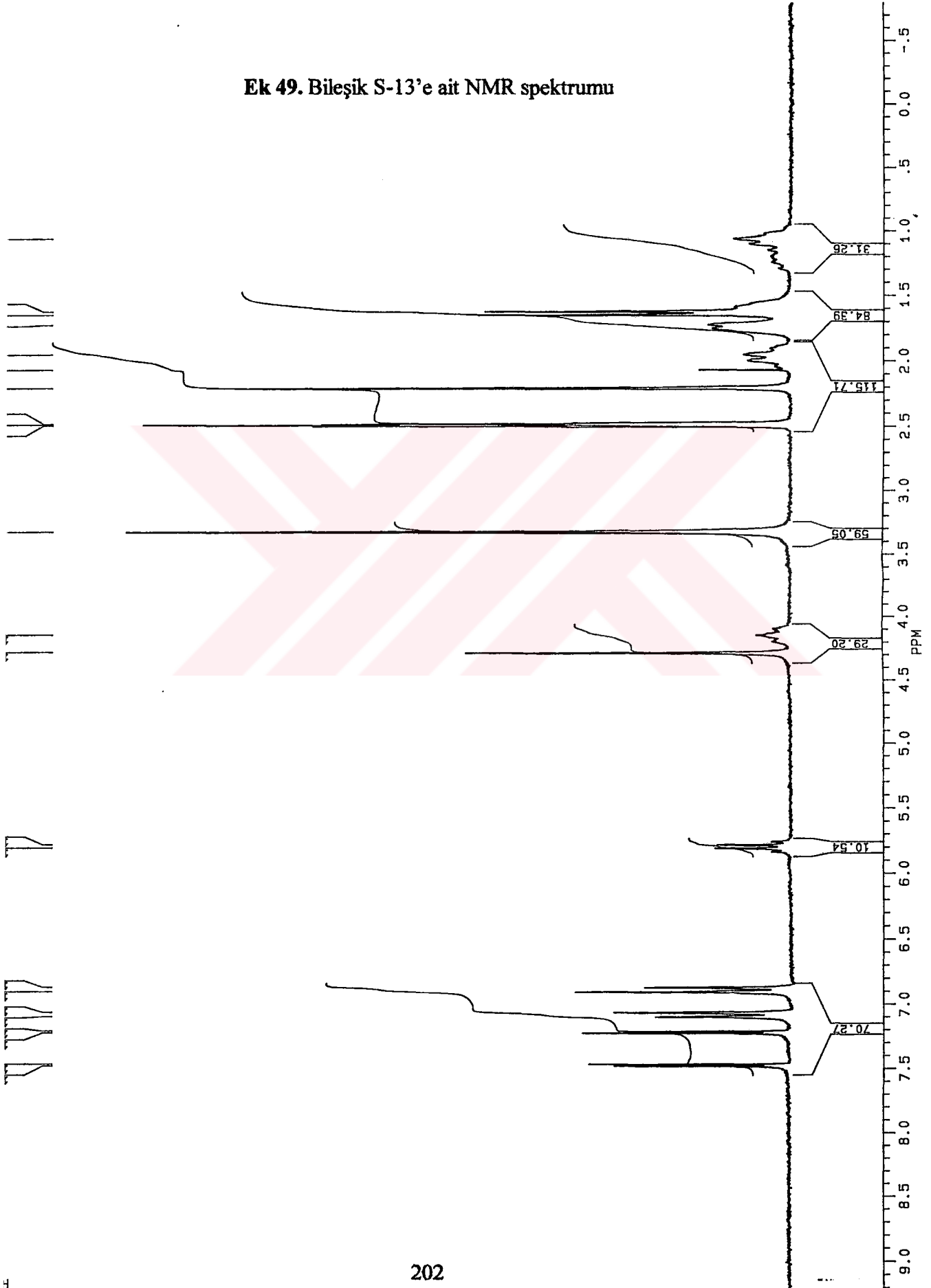


c:\pel_data\spectra\cheval\zgu116.sp



J1230S.119
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:55
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 .798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4043.18
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS .64
DS 2

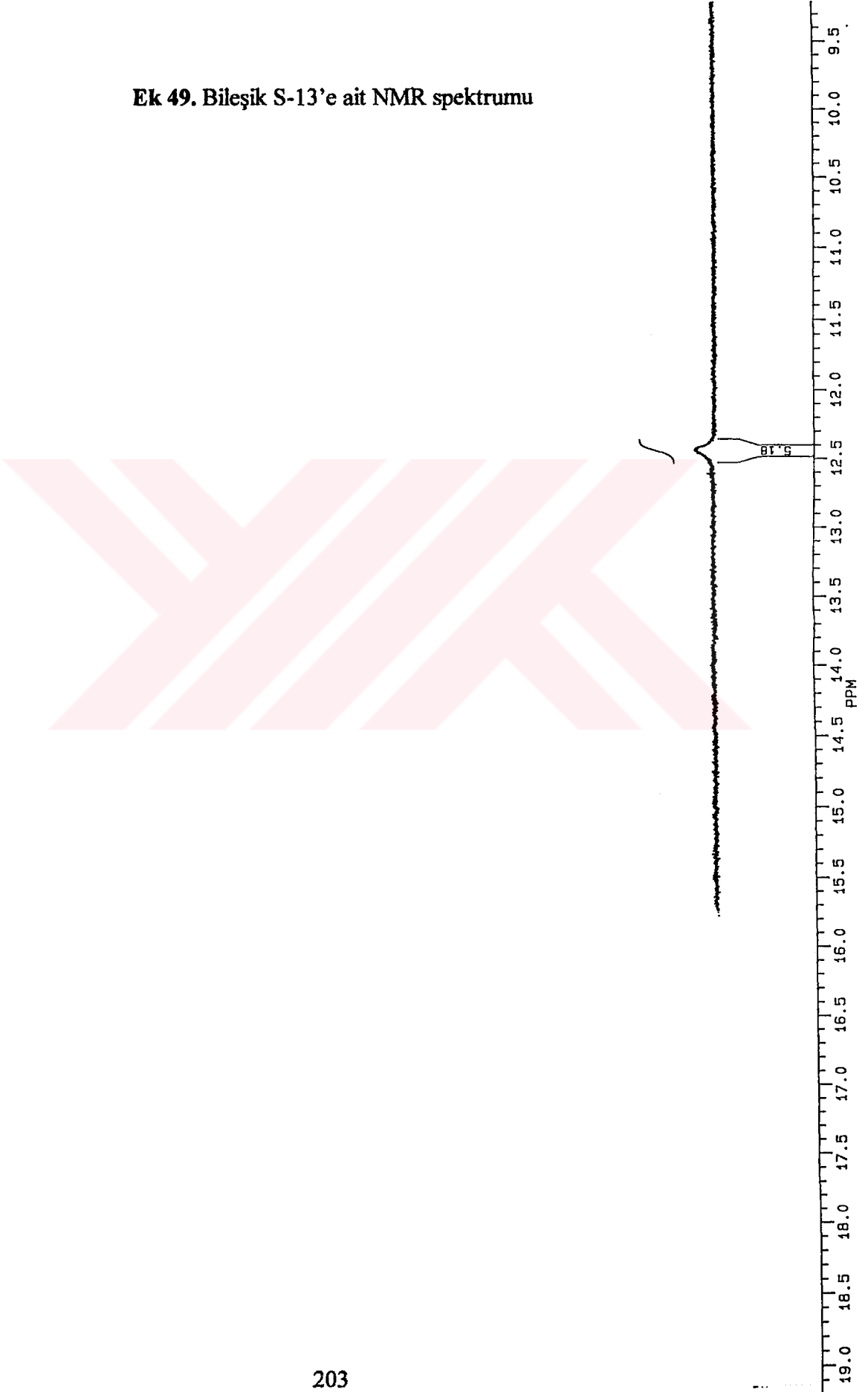
Ek 49. Bileşik S-13'e ait NMR spektrumu





J1230S.119
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 18:55
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 160
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM 1.285
SR 4043.18
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

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

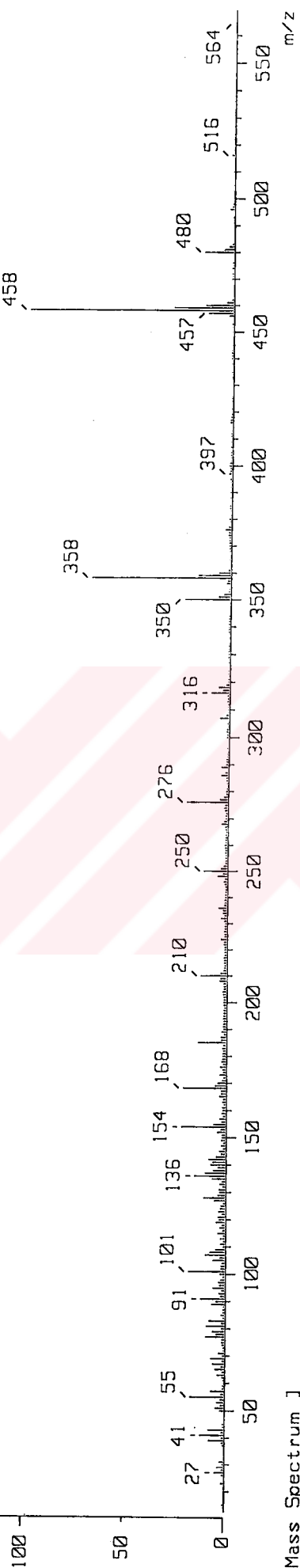


3155978
000000
000000
000000
0

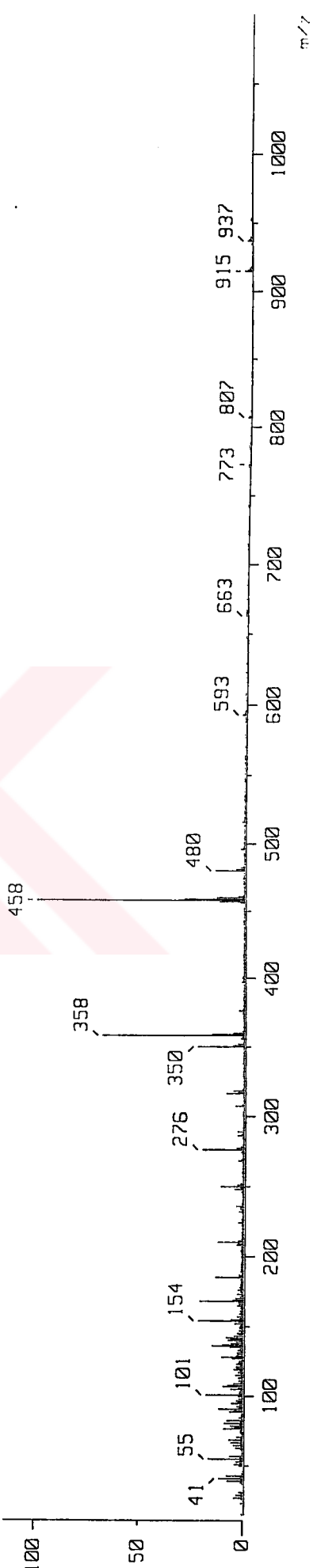
Ek 50. Bileşik S-13'e ait Kütle Spektromu

0.00332
0.00333
0.00334
Time (min.)

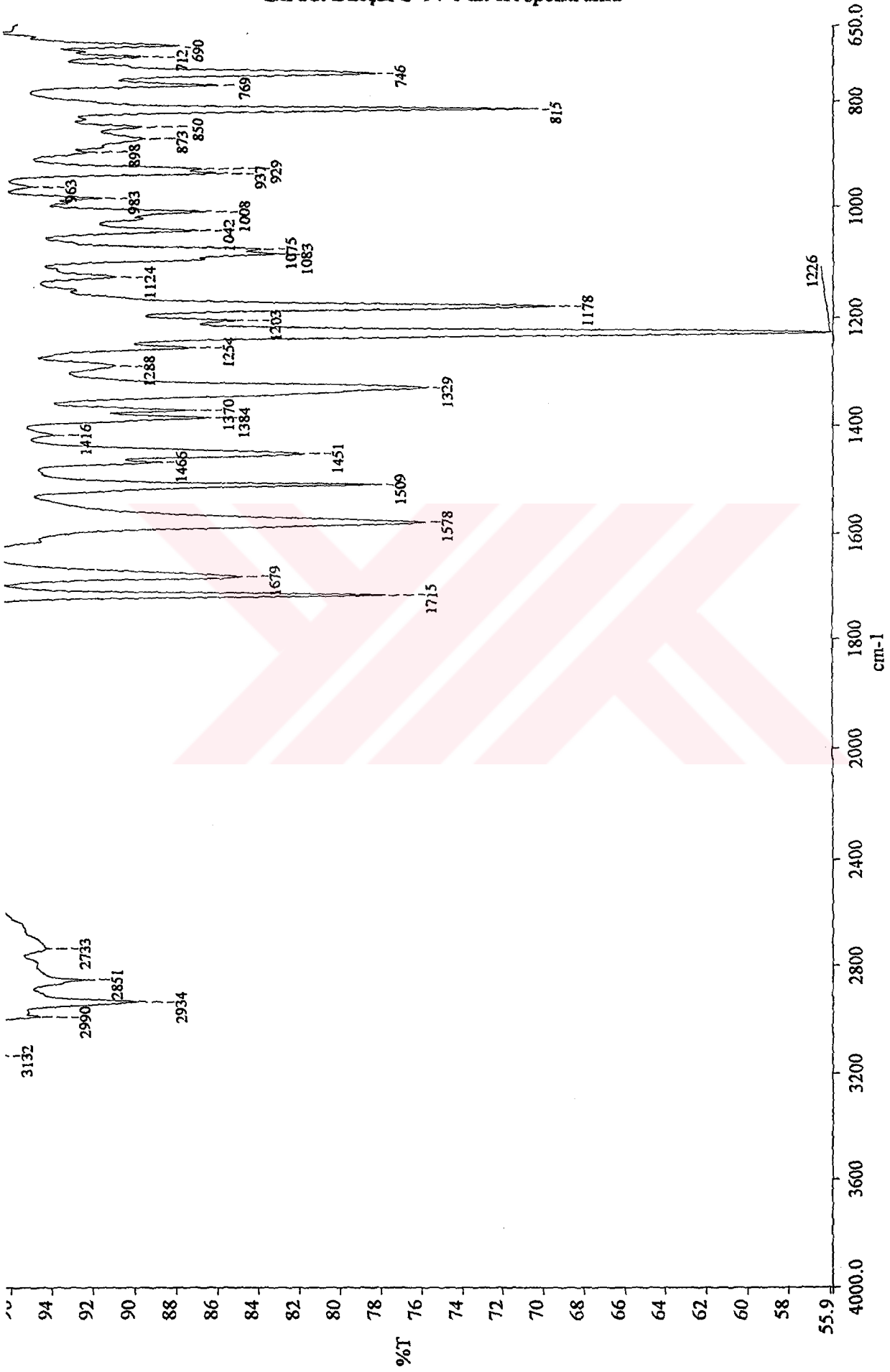
[Mass Spectrum]
RT : 0.00 min
Ion Mode : FAB+
Scan# : 1
Int. : 25.21
Spec. Type : Regular
301422



[Mass Spectrum]
RT : 0.00 min
Ion Mode : FAB+
Scan# : 1
Int. : 25.21
Spec. Type : Regular
303106



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

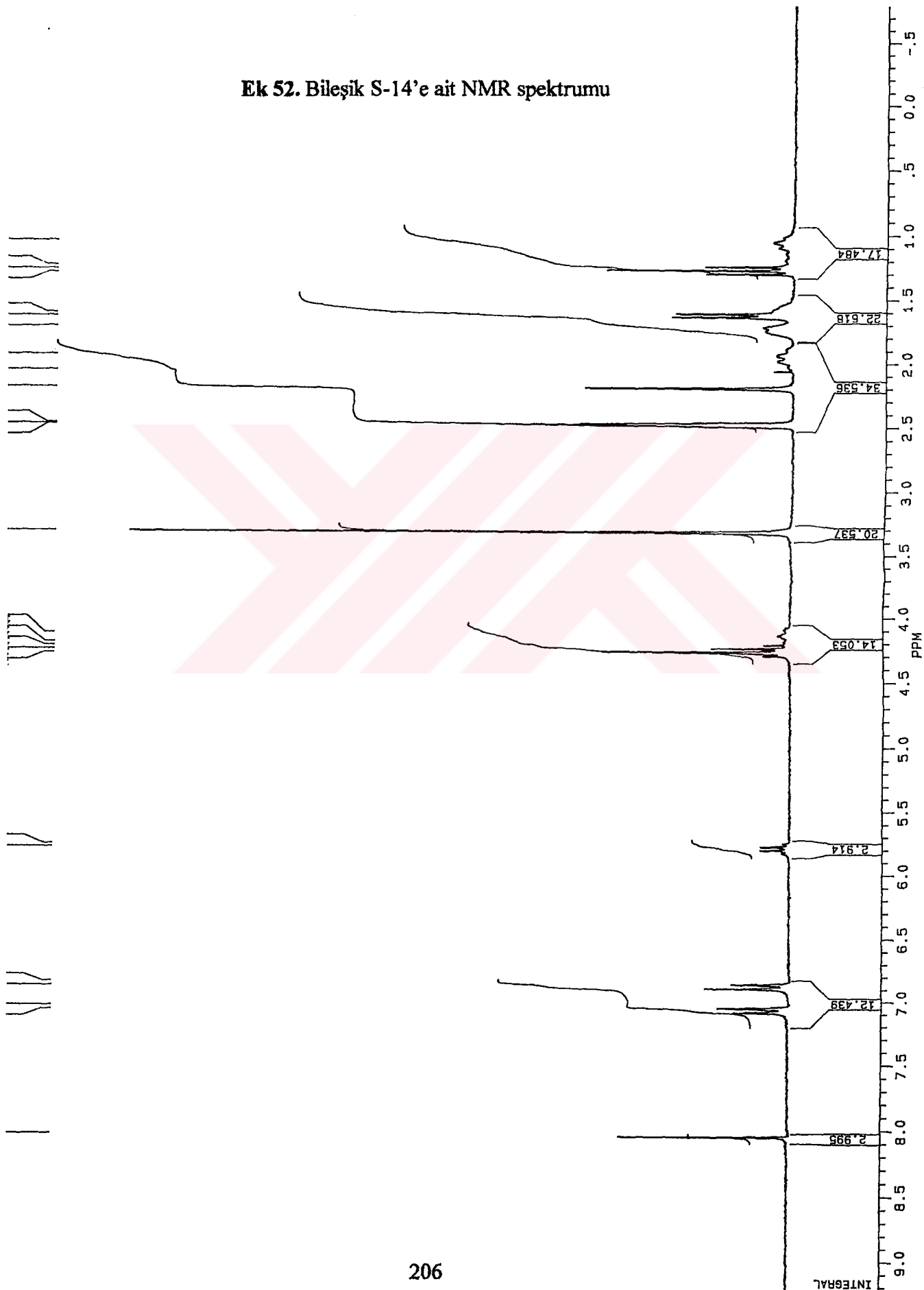


c:\pel_data\spectra\chevaletzgu117.sp



J12305.120
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19:05
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 100
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 -.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4045.01
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
DS 2

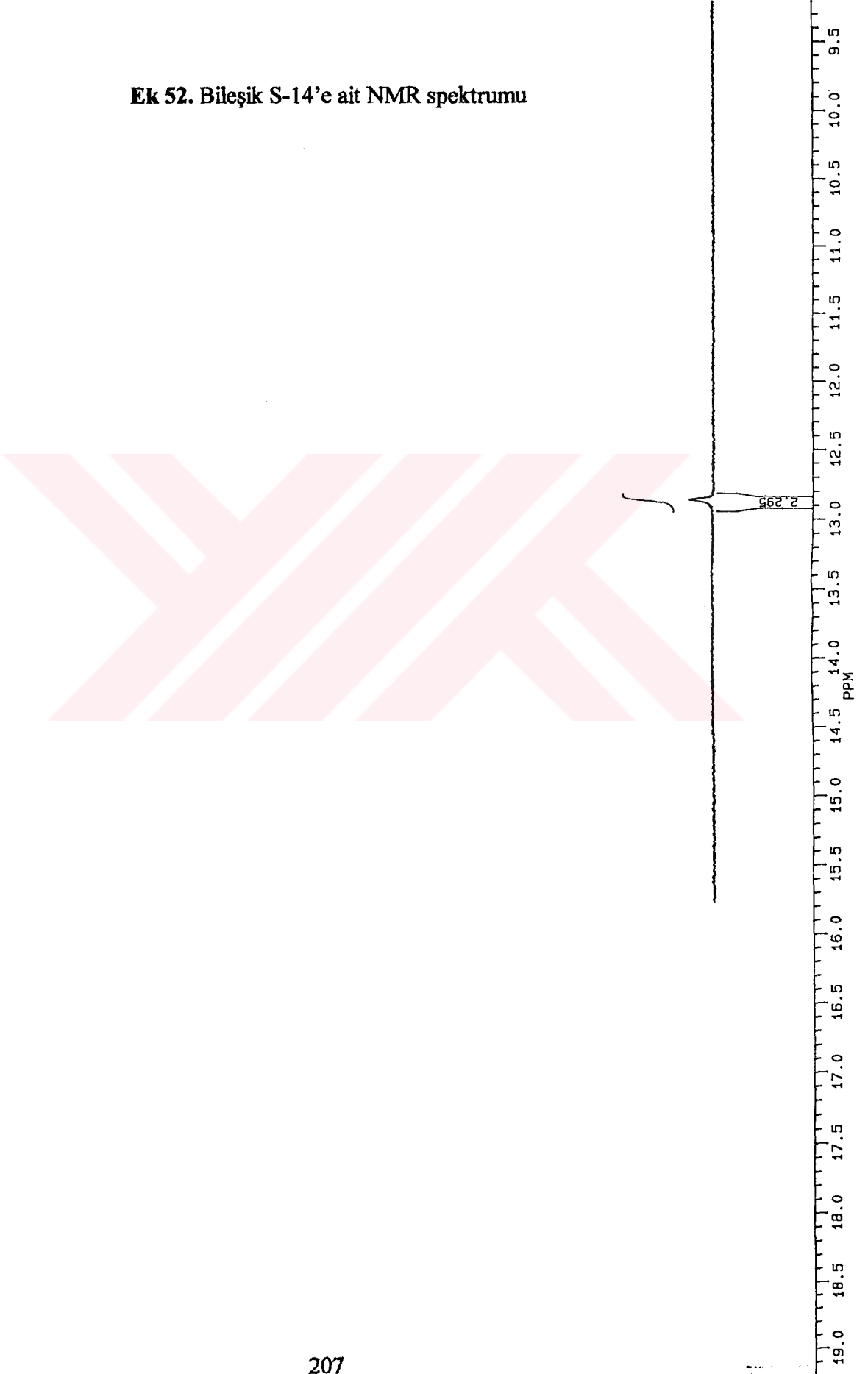
Ek 52. Bileşik S-14'e ait NMR spektrumu



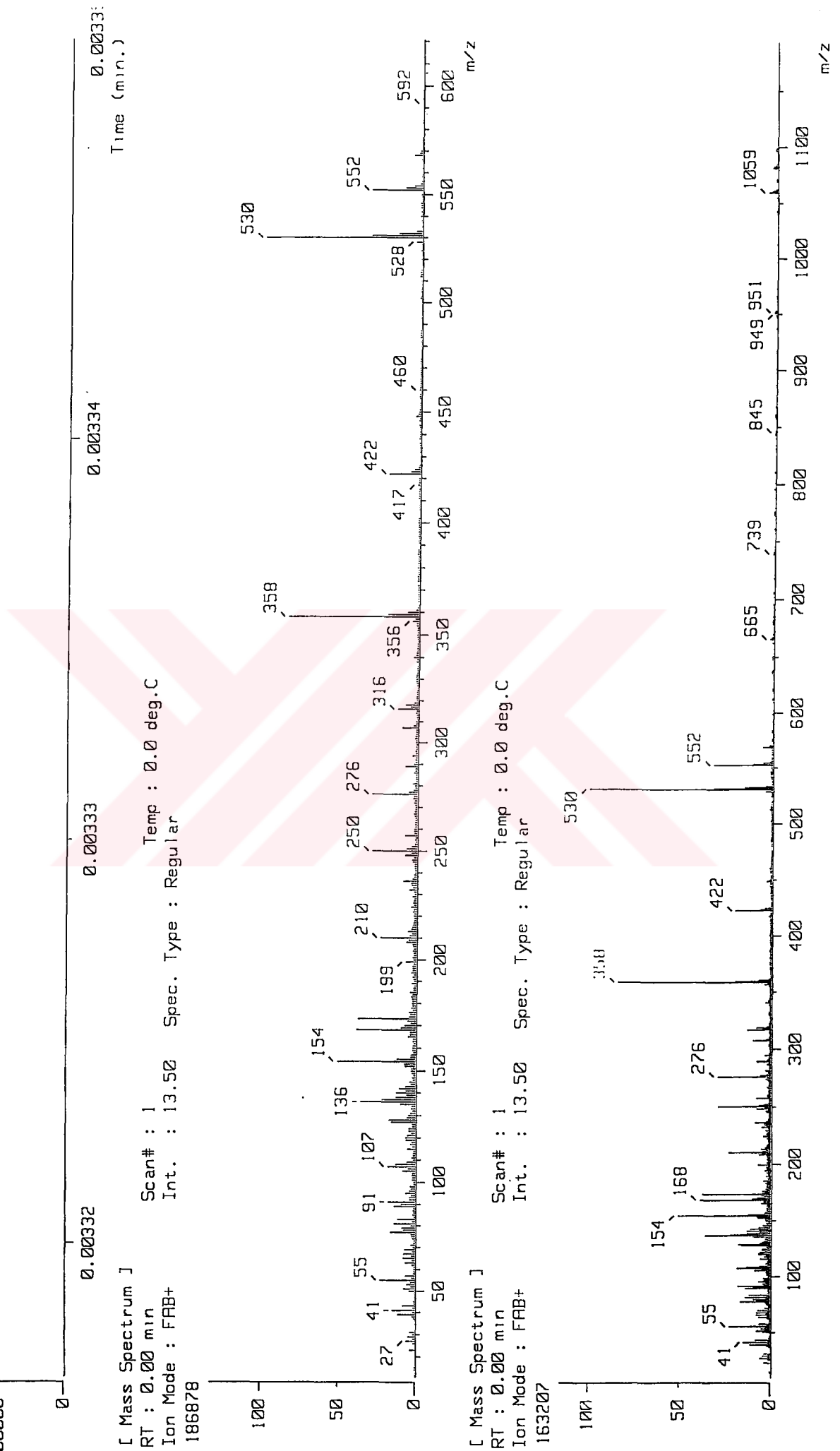


J1230S.120
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19: 05
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SH 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
RG 3.277
AG 100
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4045.01
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 125.00
NS 64
IN3

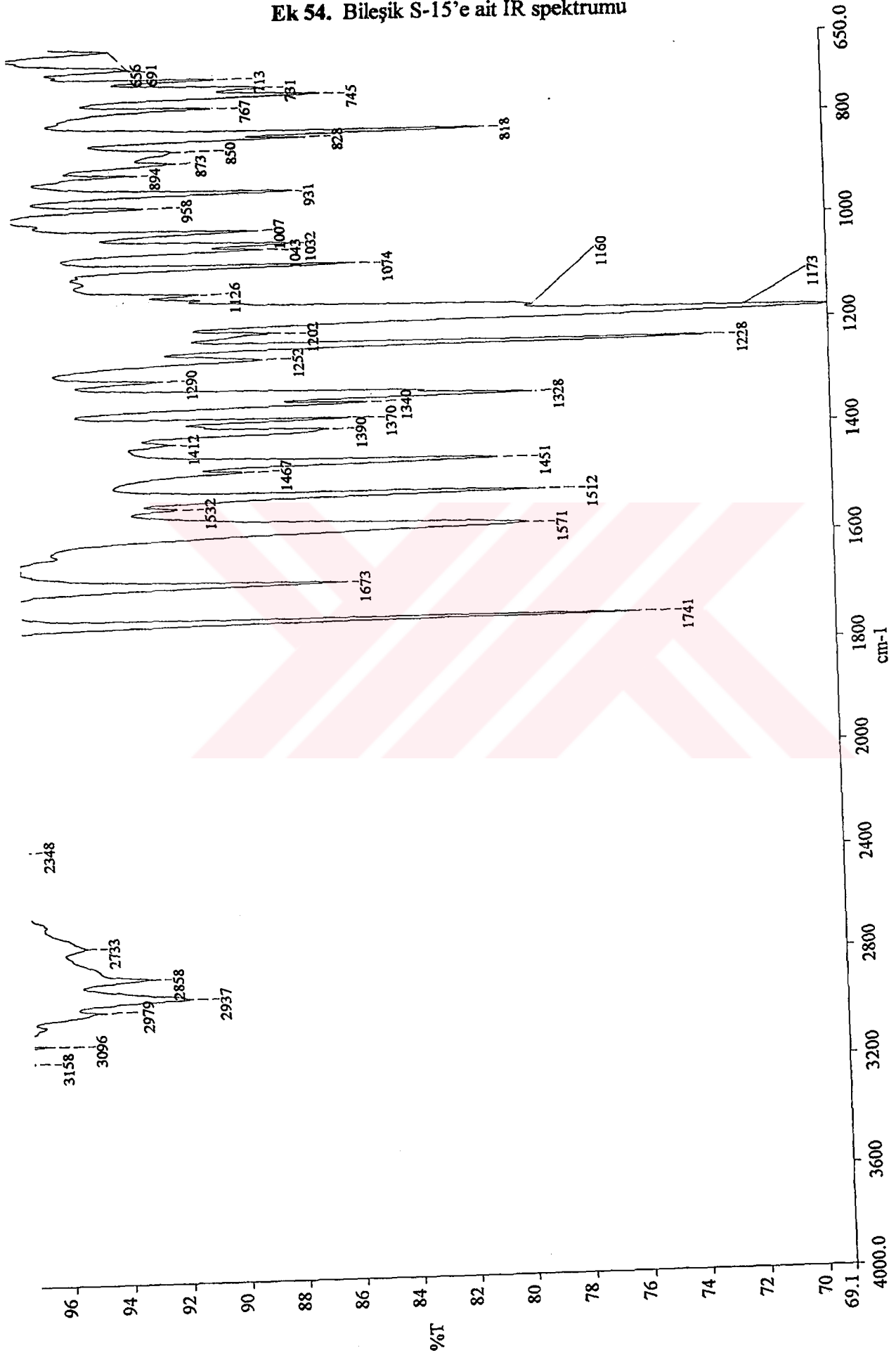
Ek 52. Bileşik S-14'e ait NMR spektrumu



Ek 53. Bileşik S-14'e ait Kütle Spektrogramı



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

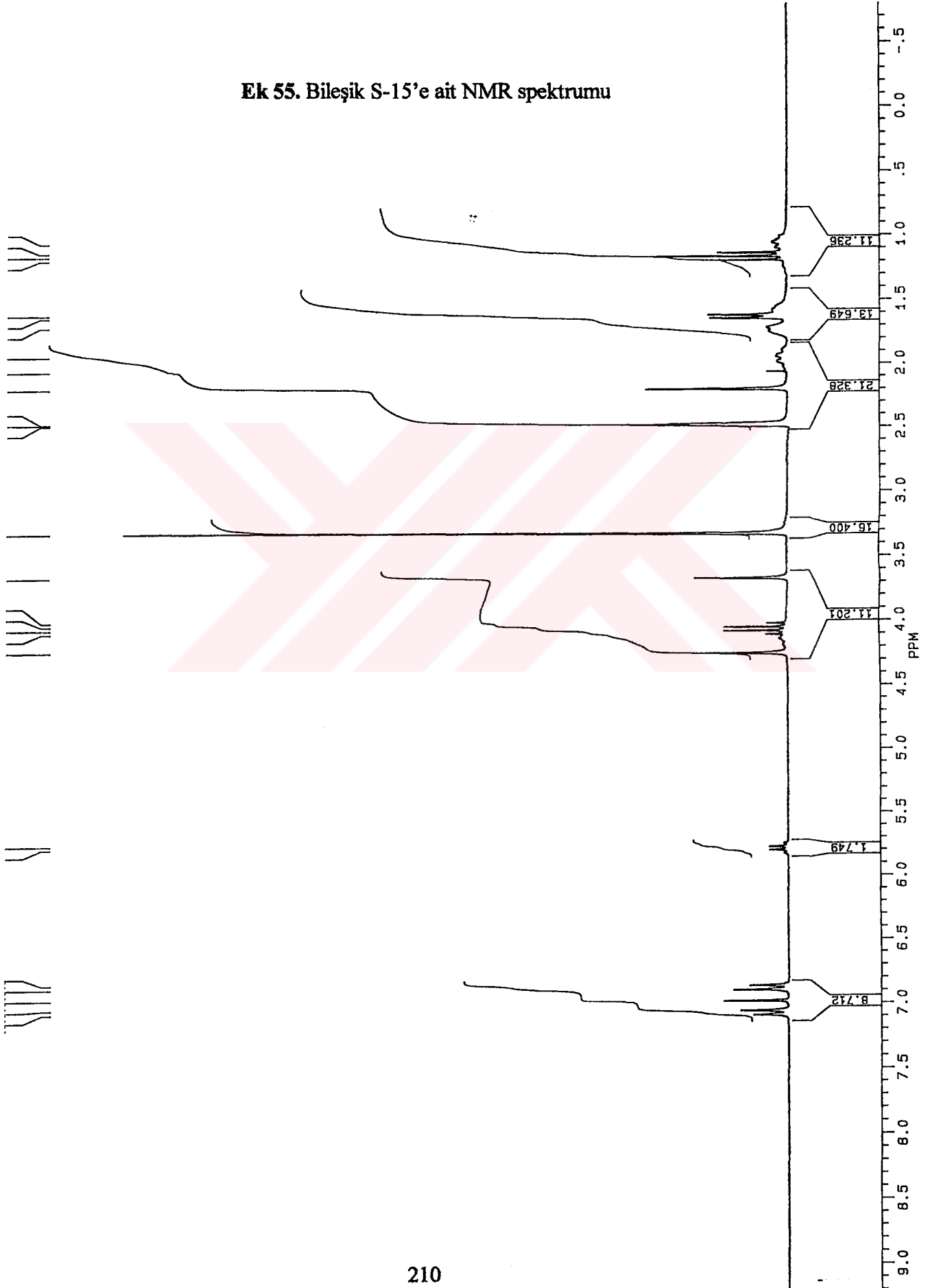


c:\pel_data\spectra\chevalet\zgu118.sp



J1230S.121
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19:15
SF 250.134
SY 250.0
O1 5487.579
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AG 3.277
RG 100
NS 64
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L PO
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 9.202P
F2 7.798P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 4044.10
D1 1.0000000
P0 1.60
RGA
RD 0.0
PH 0.0
DE 125.00
NS b1
DS 2

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





J12305.121
AU PROG:
X00.AU
DATE 23-6-3
TIME 19: 15

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

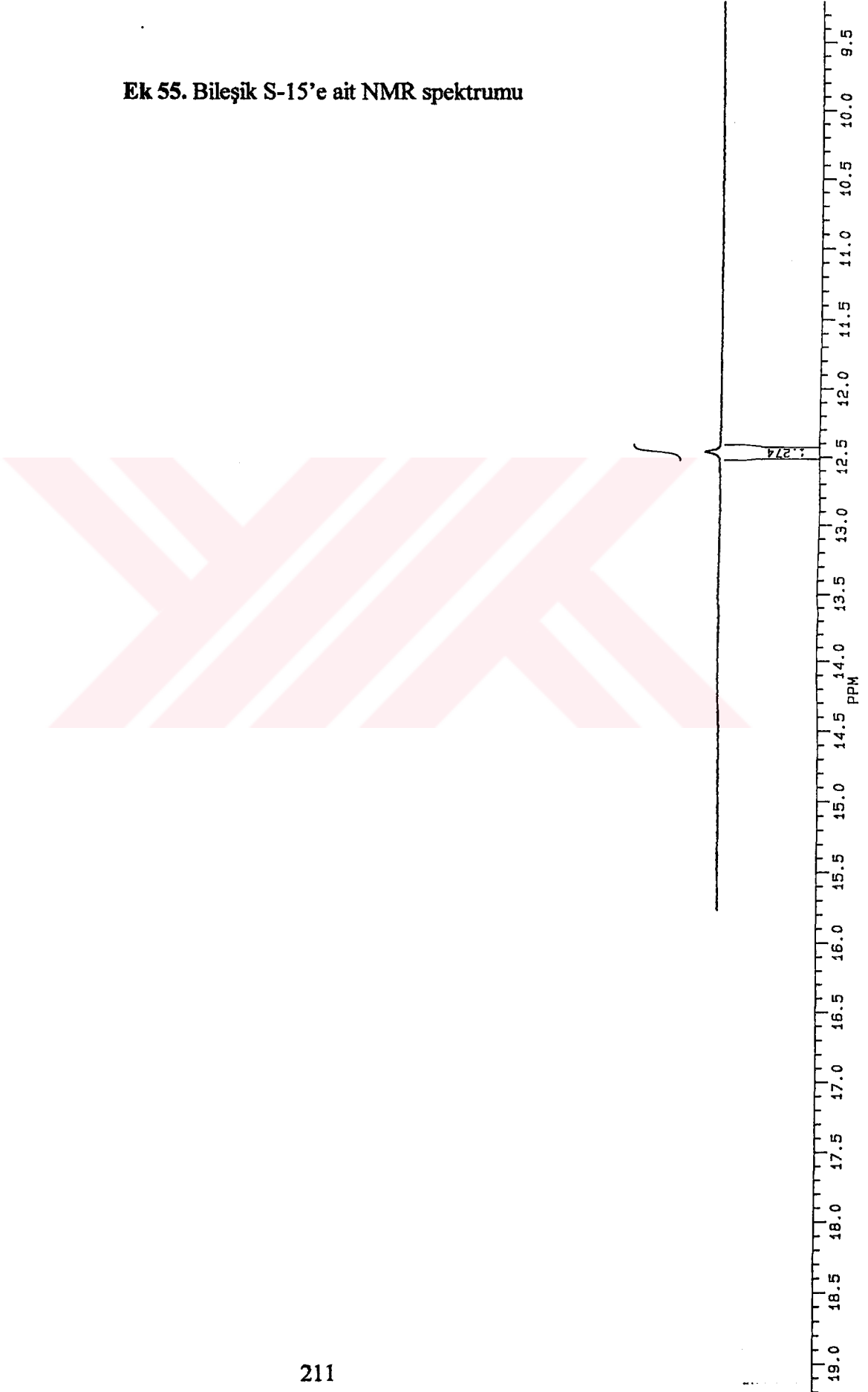
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 100
NS 64
TE 297

FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0

LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 18.00
F1 19.201P
F2 9.202P
HZ/CM 71.465
PPM/CM .286
SR 4044.10

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

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



7. ÖZGEÇMİŞ

30. 08. 1971 Tarihinde Vezirköprü'de doğdum. İlköğrenimimi Vezirköprü Atatürk İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Vezirköprü Lisesi'nde tamamladım. 1988-1990 Yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fizik Öğretmenliği Bölümü'nde eğitim gördüm. 1994'de Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. 1996'da Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programını tamamladım ve aynı yıl doktora programına başladım.



**TC YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**