# BAZI YENİ TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Mehlika Dilek Altıntop**

Yüksek Lisans Tezi

# BAZI YENİ TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve ANTİFUNGAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Mehlika Dilek Altıntop**

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Haziran 2009

**Tez Danışmanı :** Doç. Dr. Zafer Asım Kaplancıklı

**JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI**

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

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

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

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

Prof. Dr. Yasemin YAZAN

## ÖZGEÇMİŞ

**Bireysel Bilgiler**

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

**Eğitim Durumu**

| | |
|---|---|
| İlkokul | : İkieylül İlköğretim Okulu, ESKİŞEHİR<br>1991-1996 |
| Ortaokul/Lise | : Eskişehir Anadolu Lisesi, ESKİŞEHİR<br>1996-2003 |
| Üniversite | : Anadolu Üniversitesi, ESKİŞEHİR<br>2003-2007 |
| Fakülte | : Eczacılık Fakültesi |
| Yüksek lisans | : Anadolu Üniversitesi,<br>Sağlık Bilimleri Enstitüsü<br>Farmasötik Kimya ABD (Tezli)<br>2007-2009 |
| Yabancı diller | : |
| İngilizce | : İyi derecede (Okuma, yazma, konuşma) |
| Almanca | : Temel düzeyde |
| Fransızca | : Temel düzeyde |

**Bilimsel Etkinlikler**

| | |
|---|---|
| Burslar | : Tübitak yüksek lisans bursu |
| Başarı ve ödüller | : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi birinciliği, 2007 |

## ÖNSÖZ

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

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

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

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

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

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

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

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

Hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme,

en içten teşekkürlerimi sunarım.

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


## ÖZET

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

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

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

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

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

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

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



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

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


## ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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



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

**İÇİNDEKİLER**


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

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

*4-Amino-5-(2-siklohekziletil)-3-[N-(6-metilbenzotiyazol-2-il) asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-3)* 49

*4-Amino-5-(2-siklohekziletil)-3-[N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il) asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-4)* 50

*4-Amino-5-(2-siklohekziletil)-3-[N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il) asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-5)* 51

*4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il) asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-6)* 52

*4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-klorobenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-7)* 53

*4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-8)* 54

*4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-9)* 55

*4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol (TRB-10)* 56

**Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi** 57

***2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid türevlerinin elde edilişleri*** 57

***4-Amino-5-(2-siklohekziletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilişi*** 58

***4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilişi*** 59

***4-Amino-5-(2-siklohekzil/(4-hidroksifenil)etil)-3-[N-(benzotiyazol-2-il)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin elde edilişleri*** 60

**Spektral Verilerin Değerlendirilmesi** 63

***IR spektrumlarının değerlendirilmesi*** 63

***$^{1}$H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi*** 63

***$^{13}$C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi*** 64

***Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi*** 65

**Antifungal Etki Testlerinin Sonuçları** 70

**Antifungal Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi** 71

**SONUÇ ve ÖNERİLER** 72

**KAYNAKLAR** 73

**EKLER** 81

**EK 1.** Bileşik B-1'e ait IR Spektrumu 81

**EK 2.** Bileşik B-1'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu 82

**EK 3.** Bileşik B-2'e ait IR Spektrumu 83

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

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

## ÇİZELGELER DİZİNİ


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

## ŞEKİLLER DİZİNİ


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

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

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

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

**SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ**

*A. niger* : *Aspergillus niger*

*A. flavus* : *Aspergillus flavus*

*B. subtilis* : *Bacillus subtilis*

*C. albicans* : *Candida albicans*

CFU : Colony forming unit (Koloni oluşturan birim)

*C. glabrata* : *Candida glabrata*

*C. krusei* : *Candida krusei*

*C. parapsilosis*: *Candida parapsilosis*

*C. tropicalis* : *Candida tropicalis*

DMSO-$d_6$ : Dimetilsülfoksit-$d_6$

*DMP* : *Dess-Martin periodinane*

*E. coli* : *Escherichia coli*

*EI* : *Electron impact* (Elektron çarpması)

E.N. : Erime noktası

IR : Infrared (Kızıl ötesi)

İTK : İnce tabaka kromatografisi

*İ.v.* : *İntravenöz*

MHB : Mueller Hinton Broth

MİK : Minimum inhibe edici konsantrasyon

MS : Mass spectrometry (Kütle spektrometrisi)

*m/z* : Kütle/yük

NMO : N-Metilmorfolin-N-oksit

NMR : Nükleer manyetik rezonans

*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

$R_f$ : *Retention factor* (Alıkonma faktörü)

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*

SDA : Sabouraud Dextrose Agar

TMS : Tetrametilsilan

TPAP : Tetrapropilamonyum perrutenat

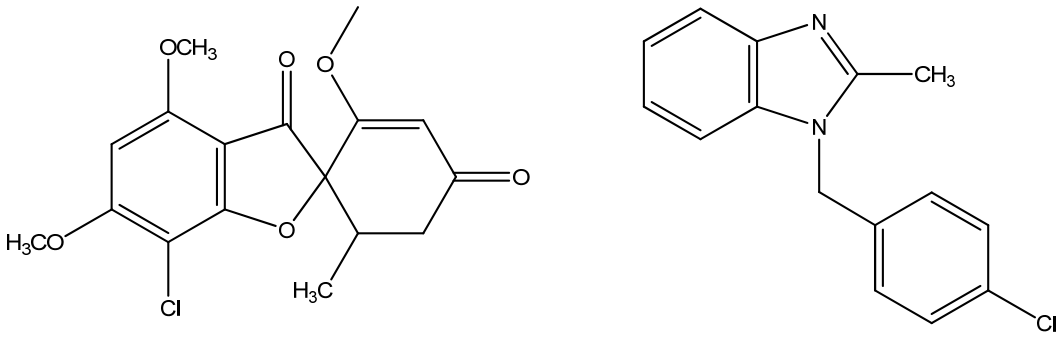
## GİRİŞ ve AMAÇ

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

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

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

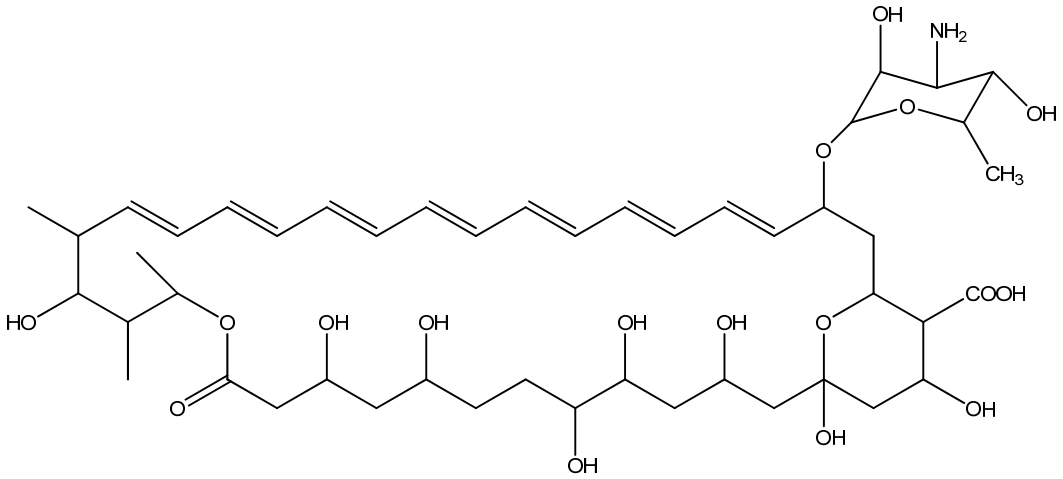
1939 yılında ilk antifungal ajan olan griseofulvin *Penicillium griseofulvum*'dan izole edilmiştir. 1944'de ilk azol grubu antifungal ilaç olan klormidazol, 1949'da ise ilk polien antifungal ilaç olan nistatin bildirilmiştir. 1958 yılında oral griseofulvin ve topikal klormidazol klinik kullanıma girmiştir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




Griseofulvin Klormidazol

**Şekil 1. Griseofulvin ve Klormidazol**

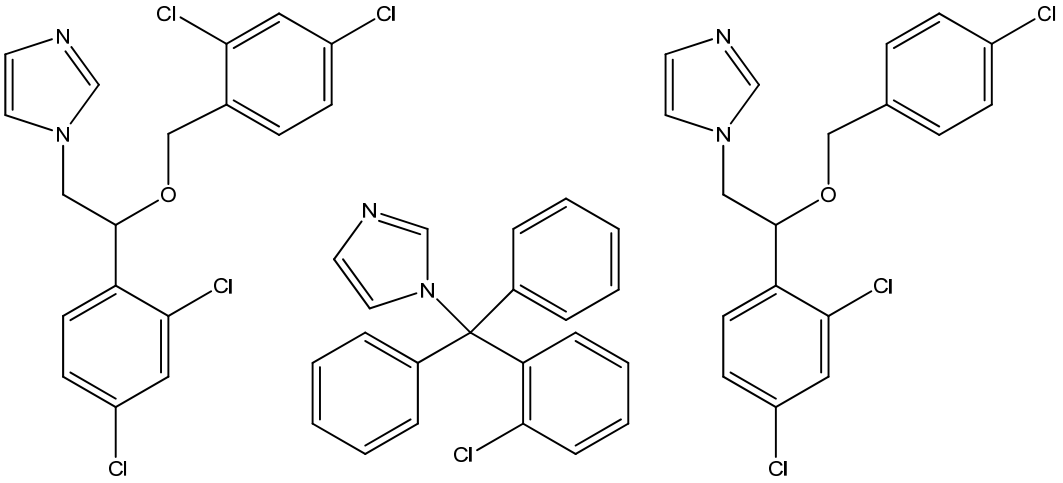
1956 yılında antifungal aktivitesi bildirilen amfoterisin B adlı ilacın 1960'da kullanıma girmesi sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur **(Şekil 2)** (Pradhan ve ark., 1986; Sheehan ve ark., 1999).




Amfoterisin B

**Şekil 2. Amfoterisin B**

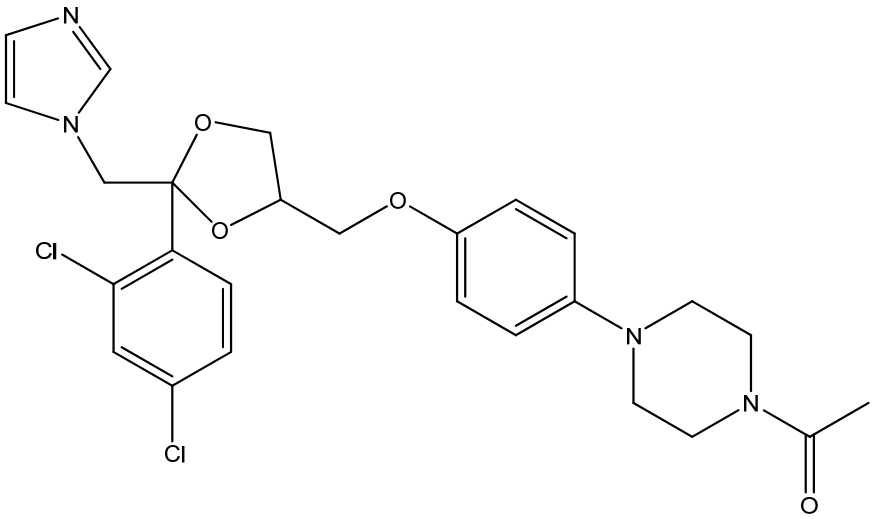
1969'da topikal azol antifungal ilaçlar olan mikonazol ve klotrimazol, 1974'de ekonazol, 1970'lerin sonunda mikonazolün parenteral formülasyonu tedaviye sunulmuştur **(Şekil 3)**. Günümüzde halen bu üç ilaç çoğu dermatofitozun topikal tedavisinde önemli bir yere sahiptir (Sheehan ve ark., 1999).




Mikonazol Klotrimazol Ekonazol

**Şekil 3. Mikonazol, Klotrimazol ve Ekonazol**

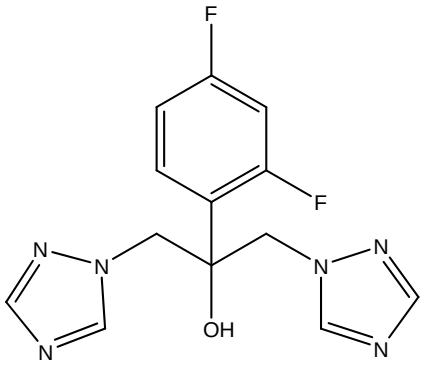
Hem 1940'larda başlayan penisilinin büyük ölçekte üretimini takip eden antibakteriyel tedavi alanında yapılan yoğun araştırmalar, hem de ciddi fungal enfeksiyonların bakteriyel enfeksiyonlarla kıyaslandığında görülme sıklığının düşük olması topikal ve sistemik antifungal ajanların gelişimindeki ilerlemeyi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



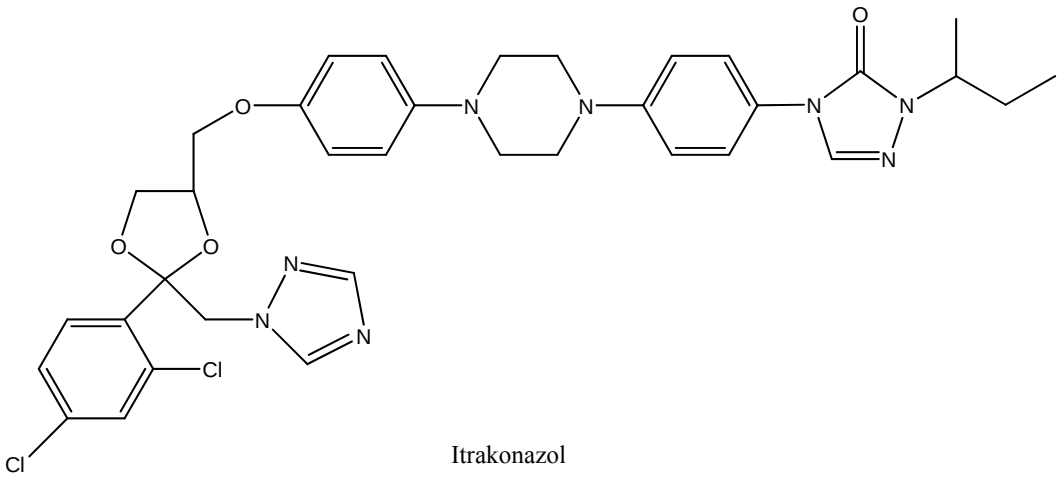
Ketokonazol

**Şekil 4. Ketokonazol**

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



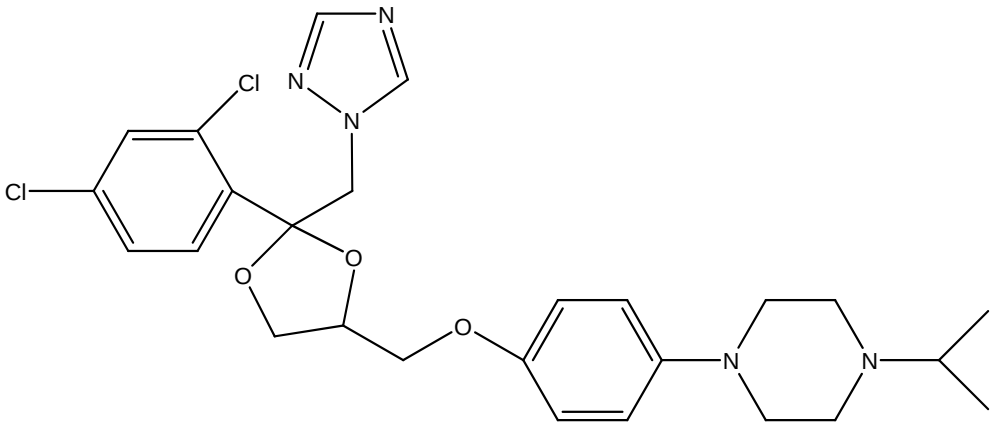
Flukonazol



Itrakonazol

**Şekil 5. Flukonazol ve Itrakonazol**

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




Terkonazol

**Şekil 6. Terkonazol**

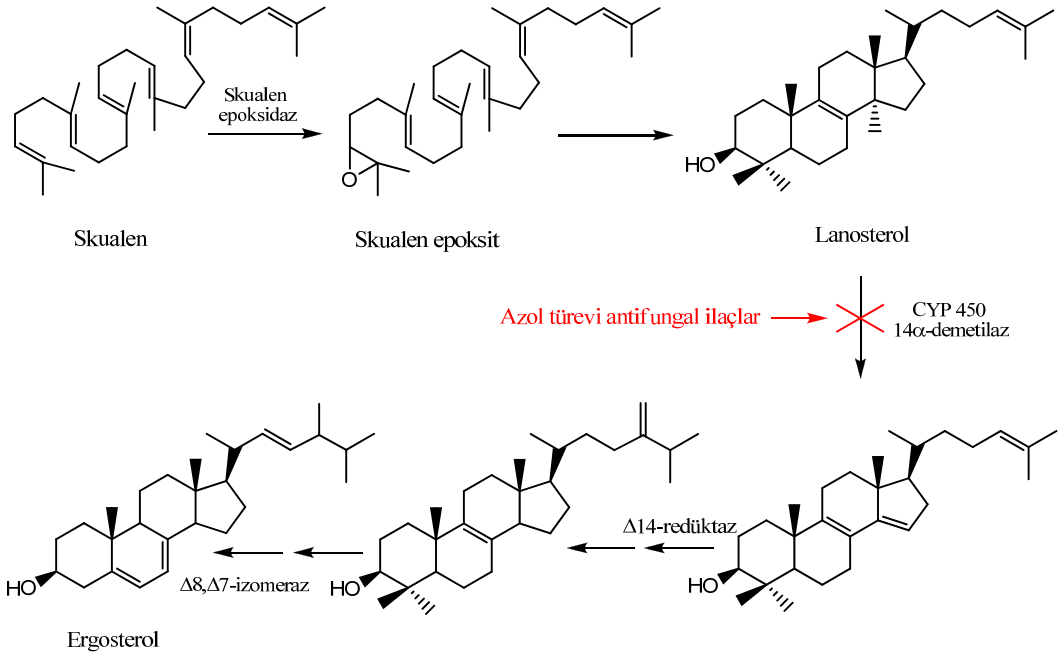
Antifungal etkili azol türevleri büyük ve giderek genişleyen bir gruptur. Triazol türevleri, imidazol türevleri ile aynı etki mekanizmasına sahiptir. Ancak triazol türevleri, sistemik verilişte imidazol türevlerine göre üç noktada üstünlük gösterirler:

(i) Daha yavaş metabolize edildikleri için daha uzun etkilidirler ve doz aralıkları daha uzundur.

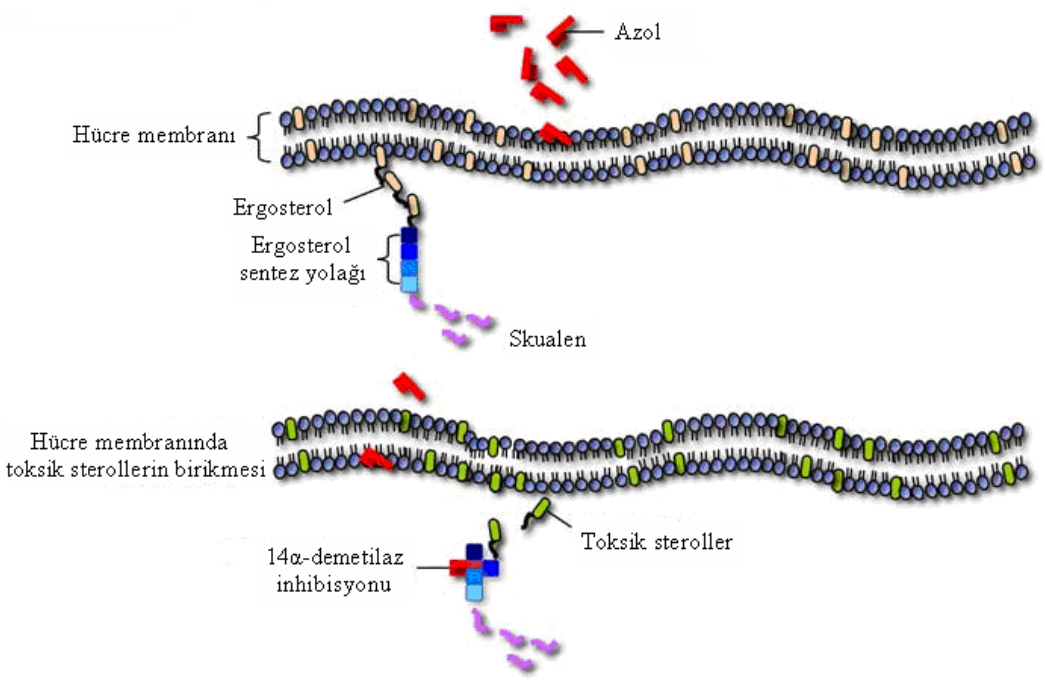
(ii) İnsan hücrelerindeki sterol sentezi üzerinde, daha az etkilidirler; bu nedenle direkt toksik etkileri daha zayıftır.

(iii) İmidazol türevi ilaçların sistemik verilişte yapabildikleri endokrin yan etkileri göstermezler.

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

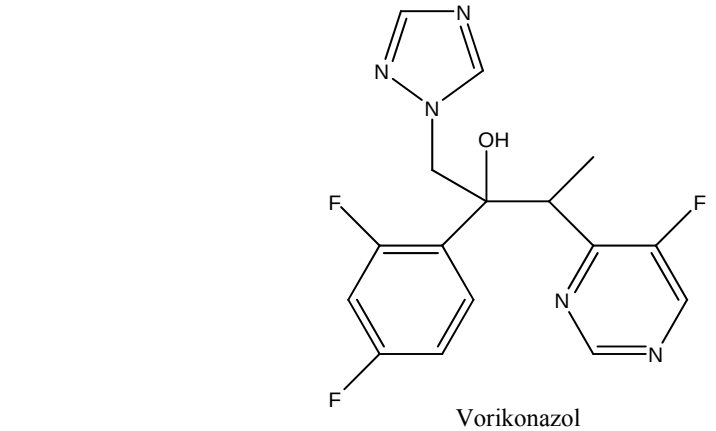



**Şekil 7. Azol Türevi Antifungal İlaçların Ergosterol Sentezini İnhibe Etmesi**

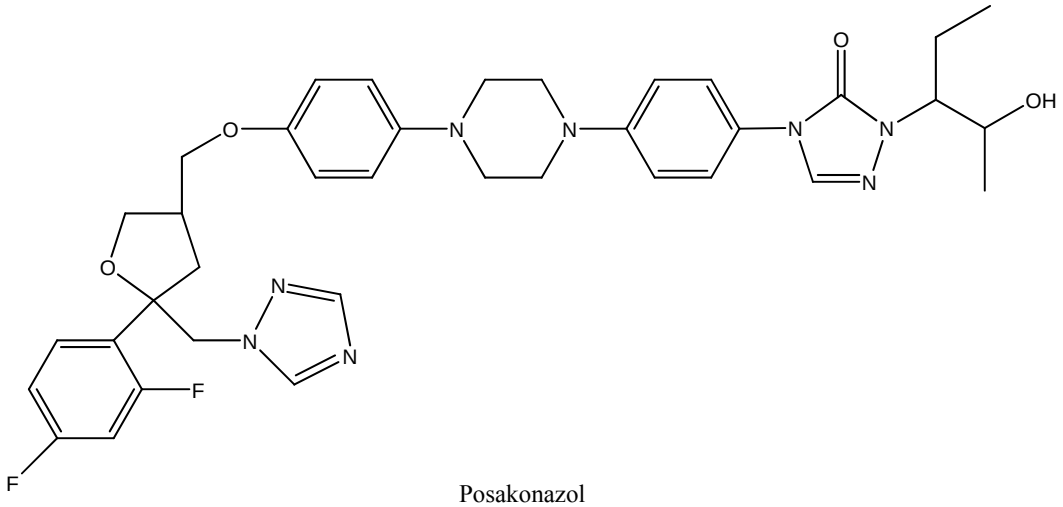



**Şekil 8. 14α-Demetilaz Enziminin İnhibisyonu ile Toksik Sterollerin Birikmesi**

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




Vorikonazol

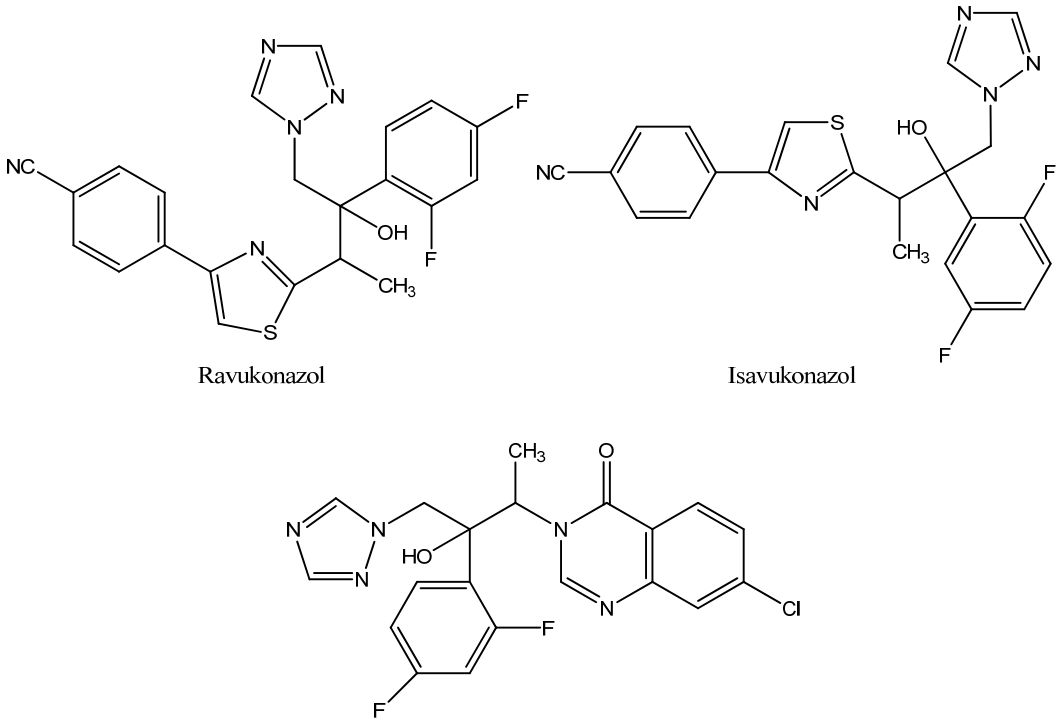



Posakonazol

**Şekil 9. Vorikonazol ve Posakonazol**

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

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

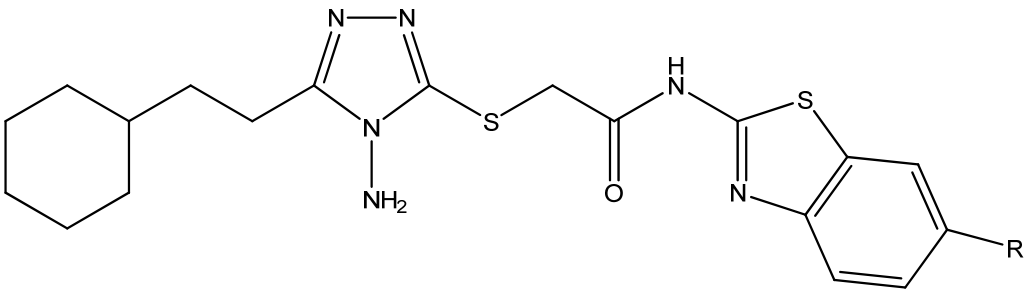



**Şekil 10. Ravukonazol, Isavukonazol ve Albakonazol**

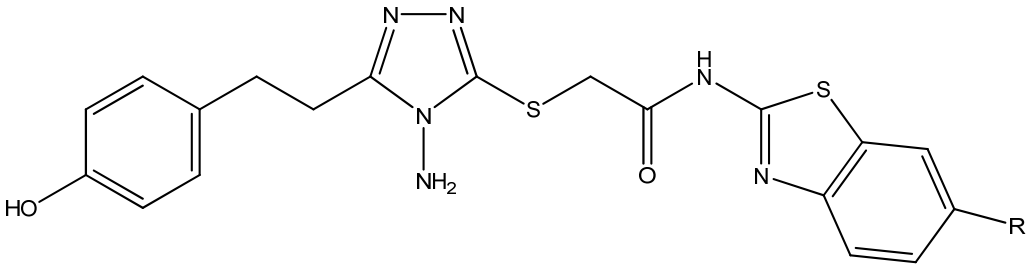
Literatürde *s*-triazol halkasının ve *s*-triazol ile çeşitli halka sistemlerinin kondanse edilmesiyle elde edilen bileşiklerin biyolojik aktivite bakımından geniş bir spektruma sahip olduğu görülmektedir. Bu çalışmada, *s*-triazol halka sisteminin en dikkat çekici aktivitelerinden biri olan antifungal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

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

**Çizelge 1. TRB Grubu Bileşikler**



| Bileşik | R |
|---|---|
| **TRB-1** | H |
| **TRB-2** | Cl |
| **TRB-3** | $CH_3$ |
| **TRB-4** | $OCH_3$ |
| **TRB-5** | $OCH_2CH_3$ |



| Bileşik | R |
|---|---|
| **TRB-6** | H |
| **TRB-7** | Cl |
| **TRB-8** | $CH_3$ |
| **TRB-9** | $OCH_3$ |
| **TRB-10** | $OCH_2CH_3$ |

## KAYNAK BİLGİSİ

### Triazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

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

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

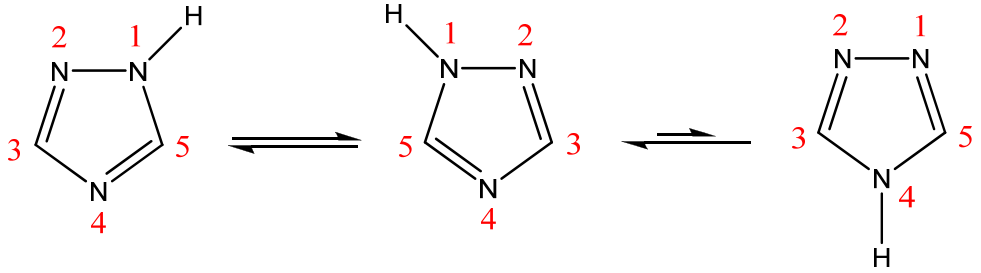
Triazoller, 1,2,3-triazol (*υ*-triazol) ve 1,2,4-triazol (*s*-triazol) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır **(Şekil 11)** (Benson ve Savell, 1950).




1,2,3-Triazol (*υ*-Triazol) 1,2,4-Triazol (*s*-Triazol)

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

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

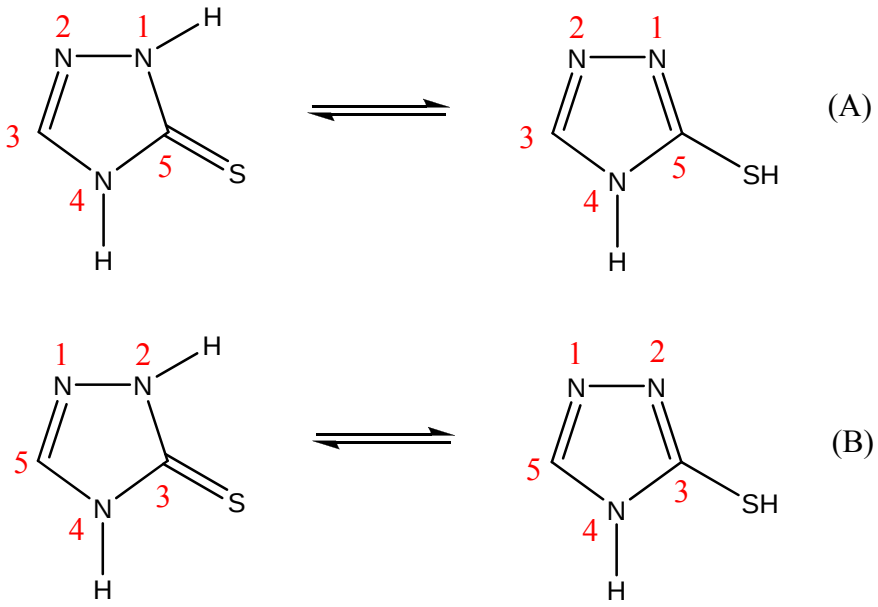



1H-1,2,4-Triazol 1H-1,2,4-Triazol 4H-1,2,4-Triazol

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

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

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

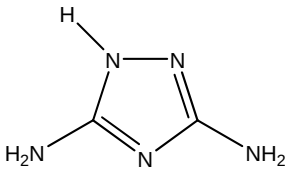



**Şekil 13. Tiyosübstitüe 1,2,4-Triazol Halka Sistemi için Numaralandırma Sistemleri**

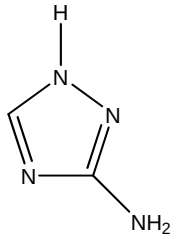
Literatürde 1,2,4-triazol halka sisteminin biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili Böhm ve Karow (1981) tarafından bir derleme yayınlanmıştır.

1,2,4-Triazol halka sistemi için insektisid (Stetter ve ark., 1978), herbisid (Turan-Zitouni ve ark., 2002), pestisid (Ram ve ark., 1989), bronkodilatör (Baldwin ve Novello, 1976), antikanser (Duran ve ark., 2002; Holla ve ark., 2003), antihipertansif (Berntsson ve ark., 1978), $H_2$-reseptör antagonisti (Bonjean ve ark., 1987), antidepresan (Kane ve ark., 1988), antikonvülzan (Husain ve ark., 1986), antibakteriyel, antifungal (Hassan ve ark., 1983; Eweiss ve ark., 1986; Holla ve ark., 1996; Bhat ve ark., 2001; Kaplancıklı, 2003; Turan-Zitouni ve ark., 2005; Hussain ve ark., 2008), antiviral (Drabikowska ve ark., 1979; Kirschberg ve ark., 2008; Küçükgüzel ve ark., 2008), antiagregan (Tozkoparan ve ark., 1995), antiromatizmal (Mueckter, 1977), antiinflamatuar-analjezik (George ve ark., 1971; Maxwell ve ark.,1984; Turan-Zitouni ve ark.,1999; Gökçe ve ark., 2001; Tozkoparan ve ark., 2007) aktiviteler bildirilmiştir **(Şekil 14)**.

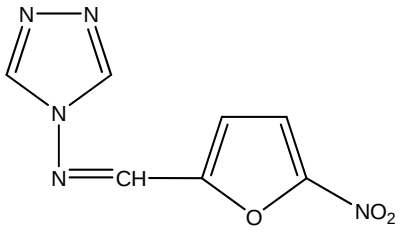
Son zamanlarda antifungal etkili triazol grubu bileşiklerin bulunması, yapılan çalışmaların antifungal aktivite üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur (Metin, 2007).



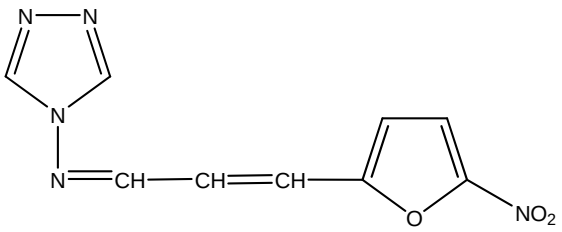
Guanazol
(Antikanser)



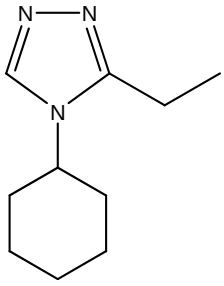
Amitrol
(Herbisid, bakteriyostatik)



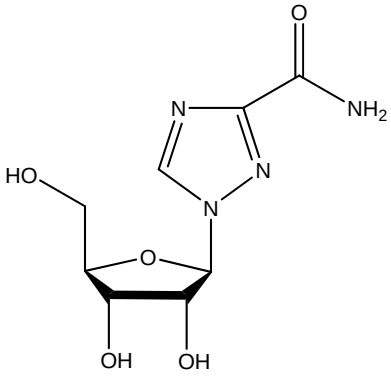
Furazonal
(Antibakteriyel)



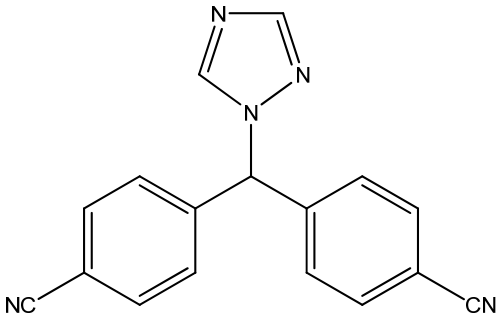
Furacrylin
(Antibakteriyel)



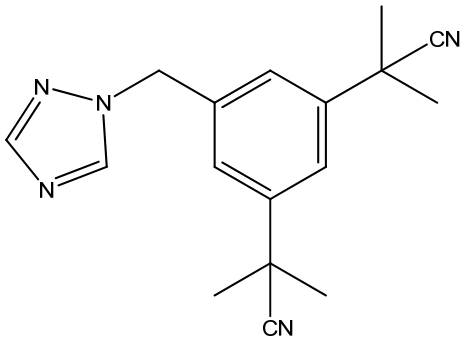
Hexazol
(Antidepresan)



Ribavirin
(Antiviral)



Letrozol
(Antikanser)



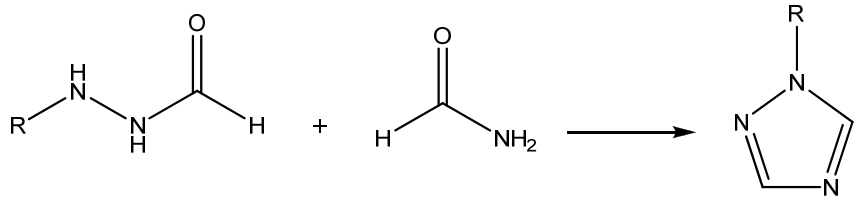
Anastrozol
(Antikanser)

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

## 1,2,4-Triazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

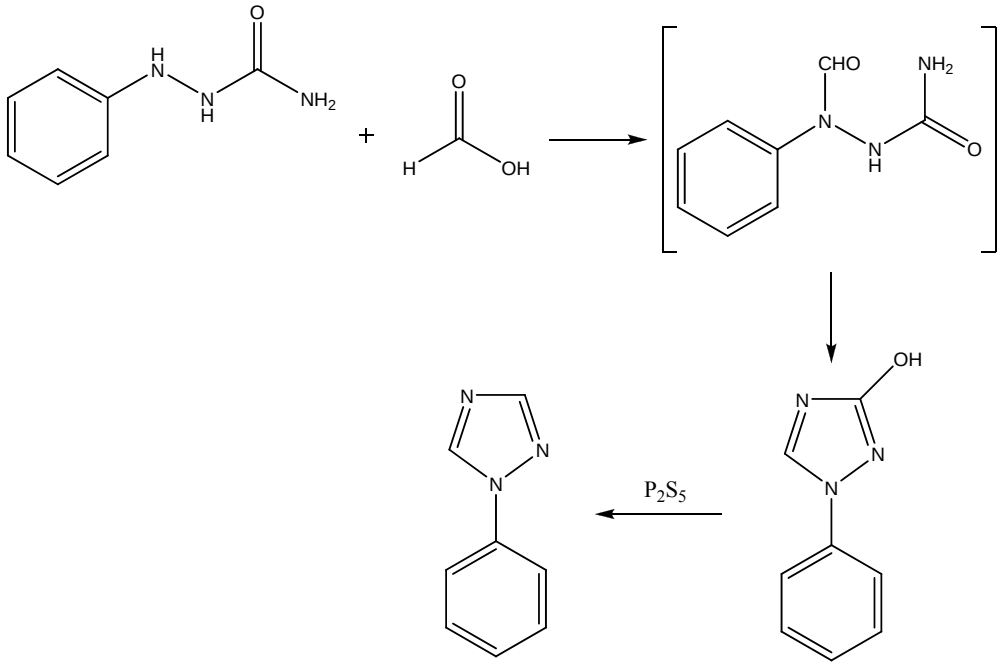
### *1-Sübstitüe türevler*

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



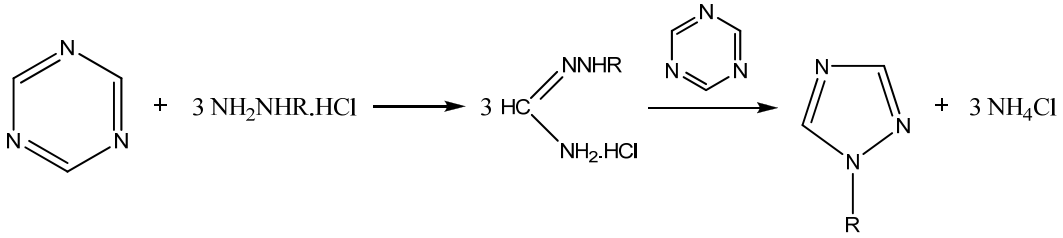
**Şekil 15. N-Formil-N′-alkil(aril)hidrazinin Formamid ile Reaksiyonu**

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



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

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



**Şekil 17. Sübstitüehidrazin Tuzlarının *s*-Triazin ile Reaksiyonu**

### *3( veya 5)-Sübstitüe türevler*

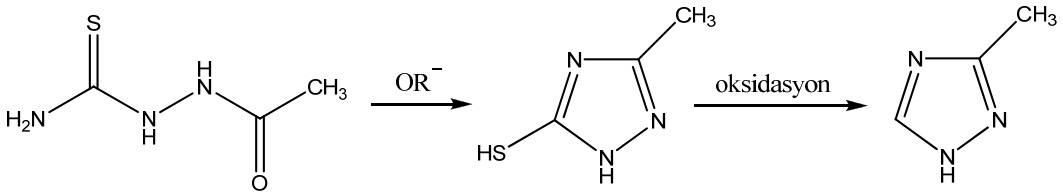
3(veya 5)-Sübstitüe türevlerin sentezinde iki tip halka kapatma yöntemi söz konusudur **(Şekil 18)**.




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

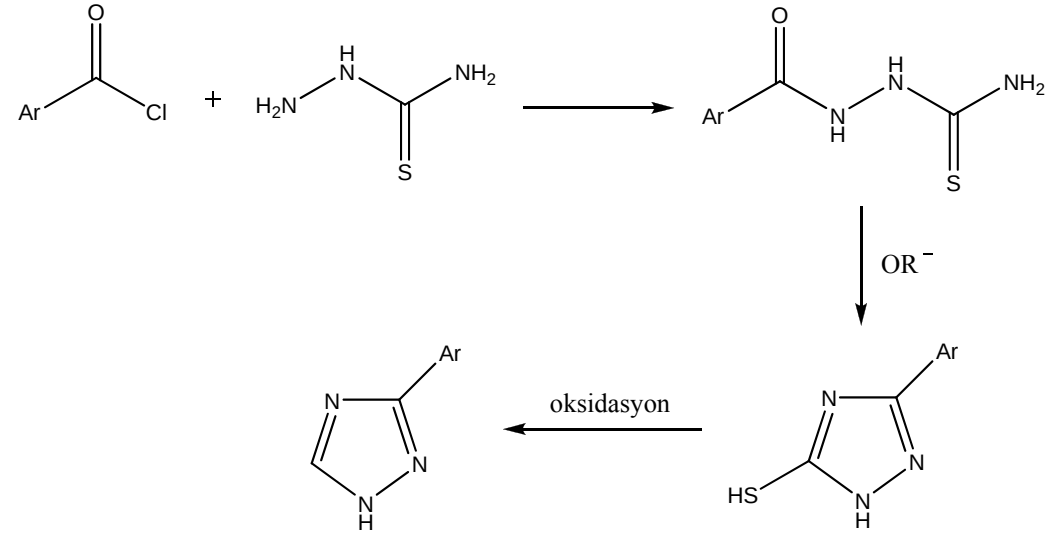
A tipi halka kapatma, *C*-monosübstitüetriazol türevlerinin sentezinde en etkin yöntemdir. Bu yöntemde oluşan ana yapı, daha sonra oksidasyonla uzaklaştırılan tiyol ya da hidroksil grubu içeren bir triazoldür (Potts, 1960).

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



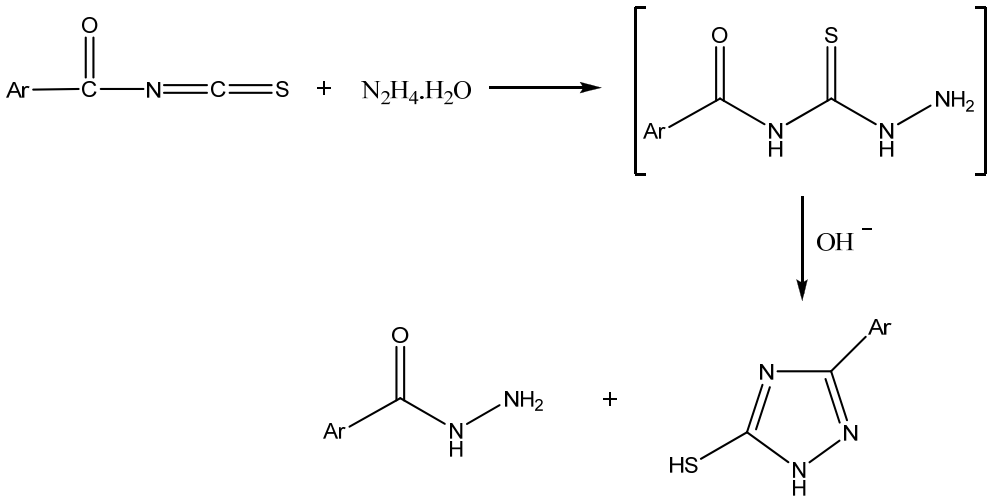

**Şekil 19. 3-Metil-1,2,4-triazolün Sentezi**

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



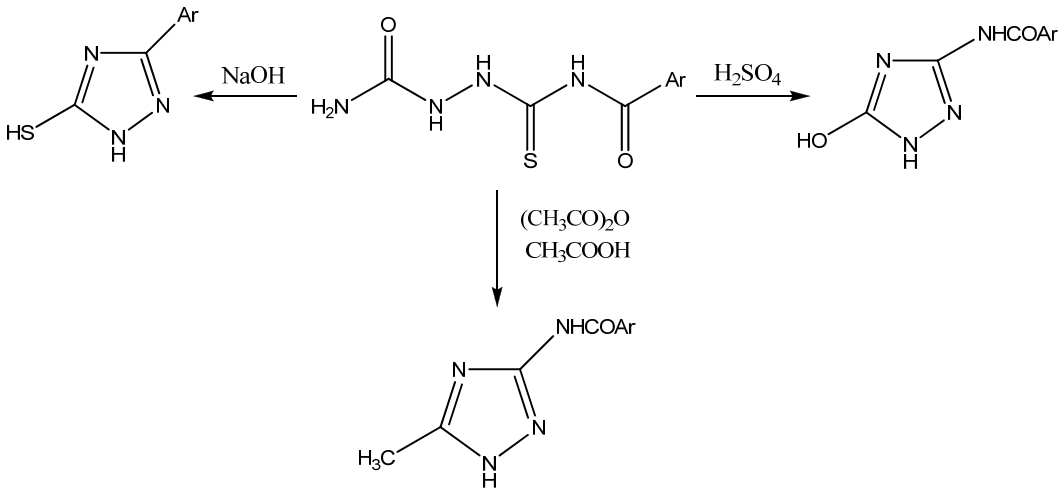

**Şekil 20. Tiyosemikarbazidin Asid klorür ile Açilasyonu**

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



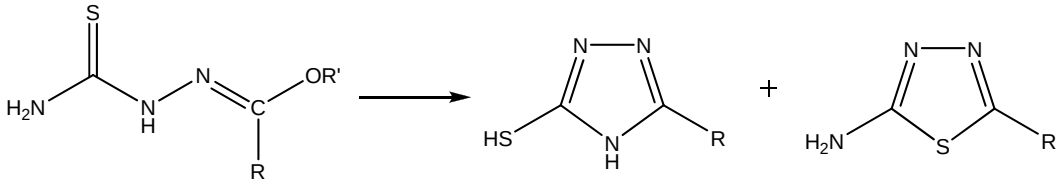
**Şekil 21. 3-Aril-5-merkapto-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi**

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



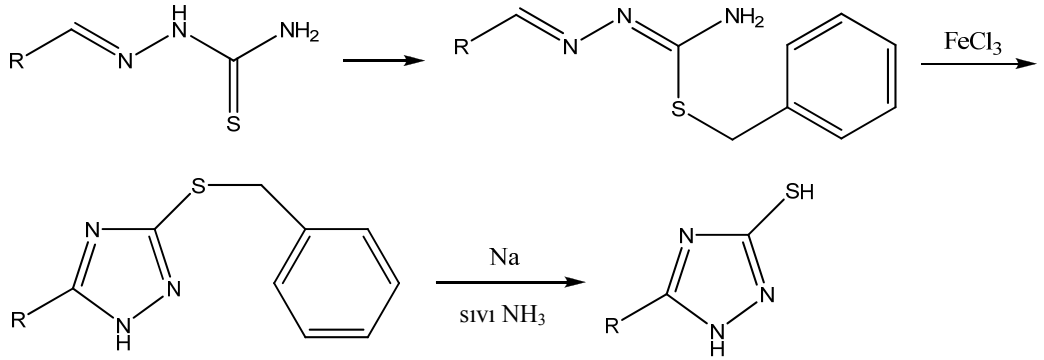
**Şekil 22. 4-Açil-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazidden 1,2,4-Triazol Türevlerinin Eldesi**

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



**Şekil 23. 5-Merkapto-3-sübstitüe-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi**

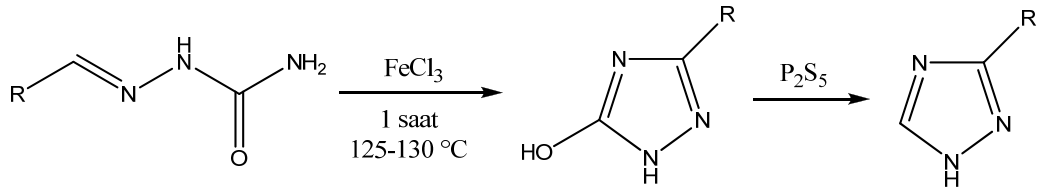
Kükürt atomu benzilasyon ile korunduğunda, ferri klorür kullanılarak tiyadiazol oluşmadan halka kapanması sonucu triazol elde edilebilmektedir. Böylece p-asetamidobenzaldehit tiyosemikarbazon *S*-benzil türevine dönüşür ve sonra bu bileşik ferri klorür ile okside olarak 5-(p-asetamidofenil)-3-benzilmerkapto-1,2,4-triazolü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




R: p-$CH_3CONHC_6H_4$

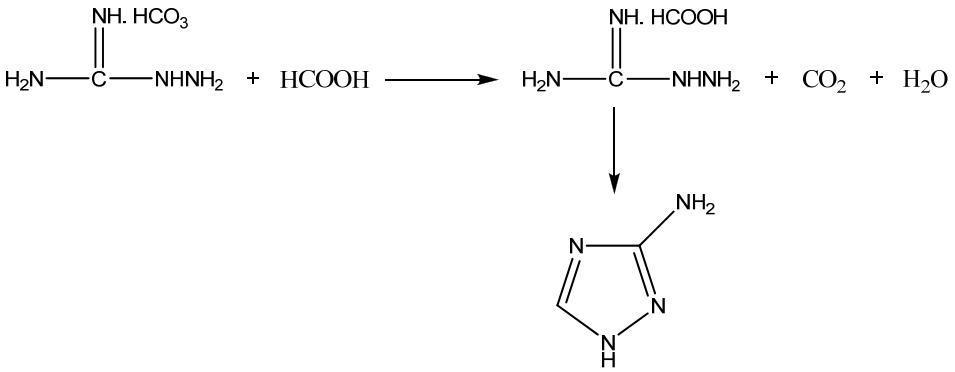
**Şekil 24. 5-(p-Asetamidofenil)-3-merkapto-1,2,4-triazolün Sentezi**

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



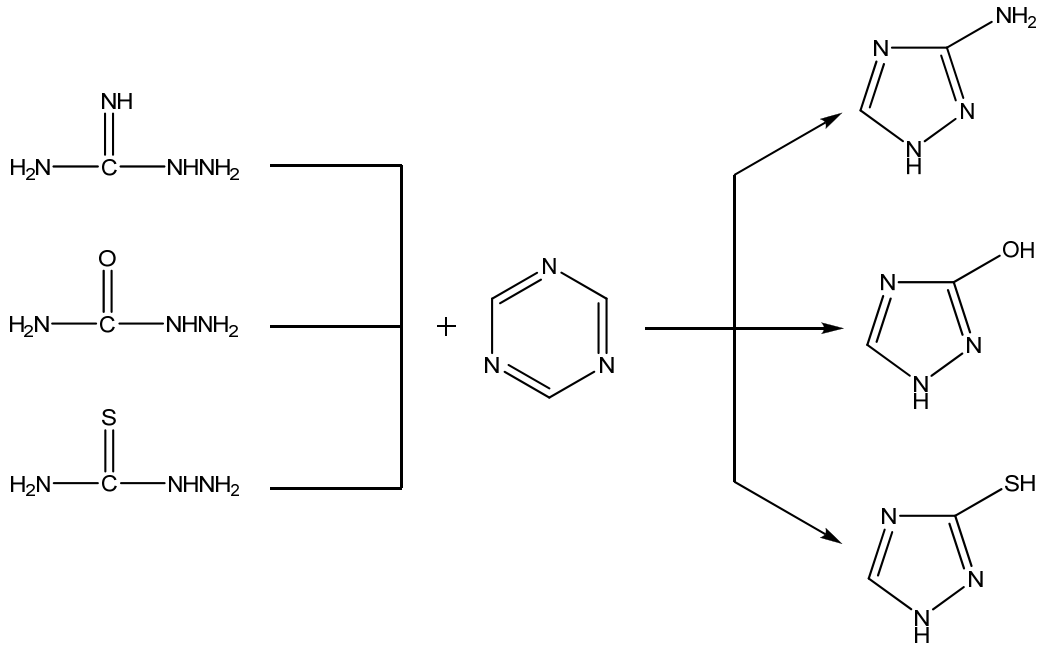

**Şekil 25. Semikarbazonlardan 3-Sübstitüe-1,2,4-triazolün Eldesi**

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




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

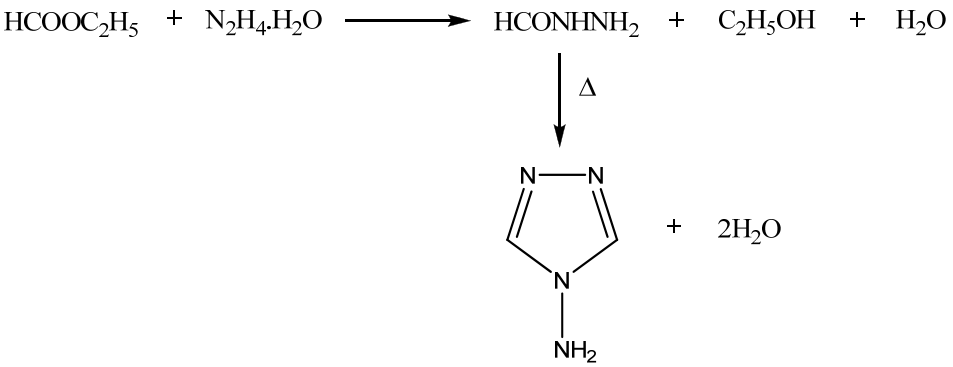
*s*-Triazinin uygun reaktiflerle ısıtılmasıyla farklı 3-sübstitüe-1,2,4-triazoller elde edilmektedir. Böylece *s*-triazin aminoguanidin, semikarbazid ve tiyosemikarbazid ile sırasıyla 3-amino, 3-hidroksi ve 3-merkapto-1,2,4-triazolü vermektedir **(Şekil 27)** (Potts, 1960).



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

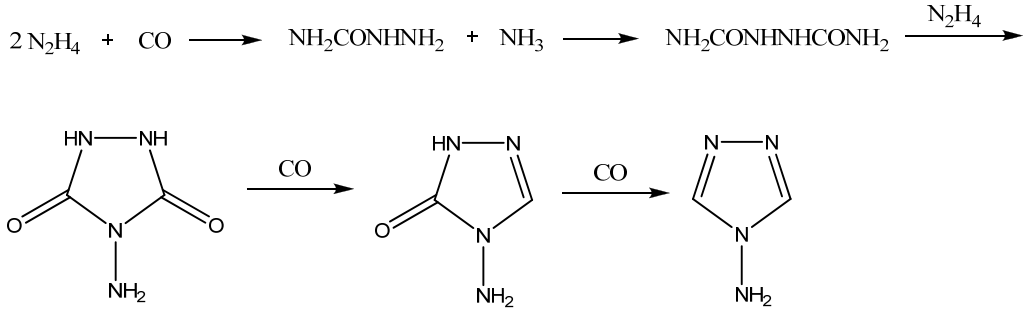
### *4-Sübstitüe türevler*

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



**Şekil 28. Etil formatın Hidrazin hidrat ile Reaksiyonu**

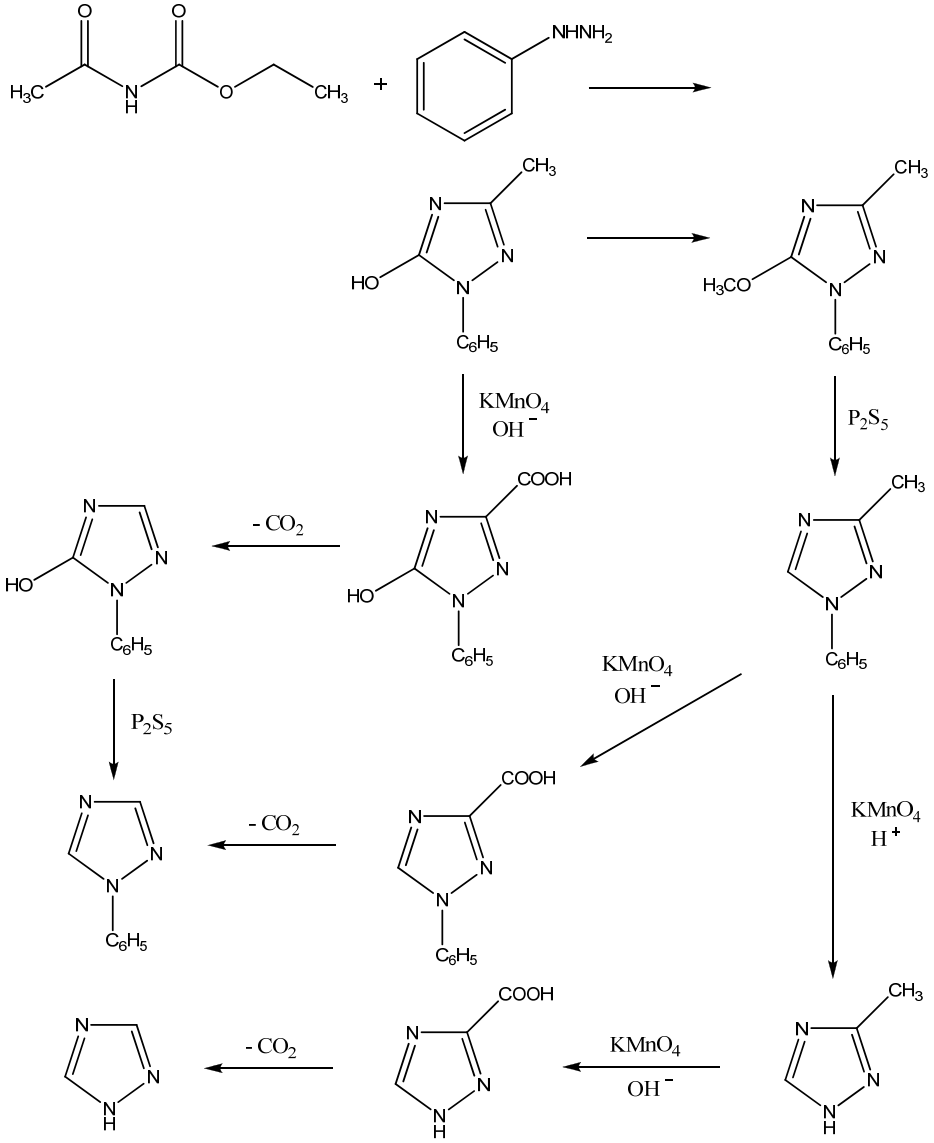
Karbon monoksit ile hidrazinin yüksek basınç altında verdiği reaksiyon endüstriyel öneme sahiptir. Bu reaksiyonda ilk basamakta hidrazinin karbon monoksite katılımı ile oluşan formhidrazid, kendi içinde halka kapanmasına uğrar. 20-50 °C'de 500-1000 atm. basınçta sadece semikarbazid ve amonyak oluşurken,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



**Şekil 29. Karbon monoksit ile Hidrazinin Yüksek Basınç altında Reaksiyonu**

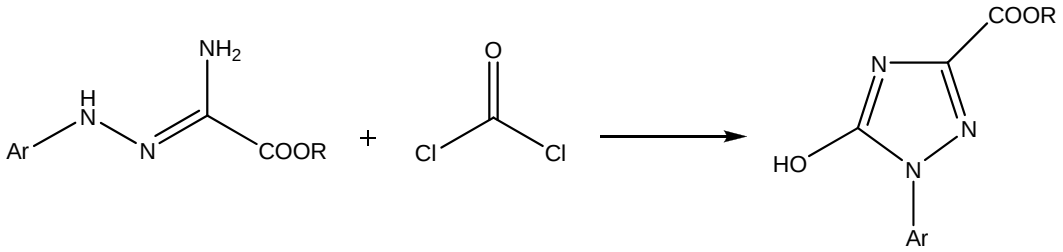
### *1,3-Disübstitüe türevler*

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



**Şekil 30. Fenilhidrazinin Asetilüretan ile Reaksiyonu**

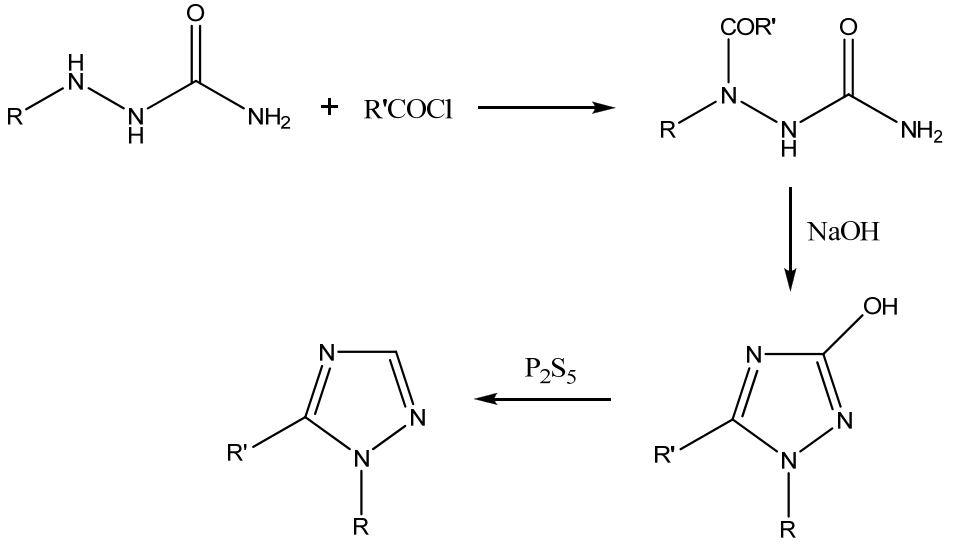
Alkil α-aminoglioksilat arilhidrazon, fosgen ile halka kapanmasına uğrayarak alkil 5-hidroksi-1-aril-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilatı verir **(Şekil 31)** (Potts, 1960).




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

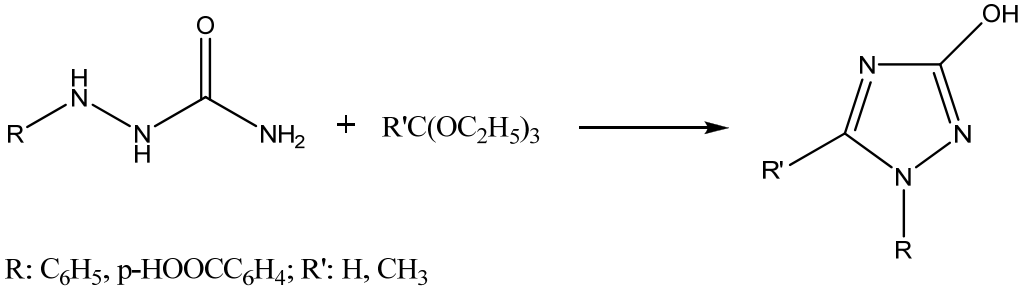
### *1,5-Disübstitüe türevler*

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




**Şekil 32. 1-Açil-1-fenilsemikarbazidlerin Alkali Ortamda Halka Kapanması Reaksiyonu**

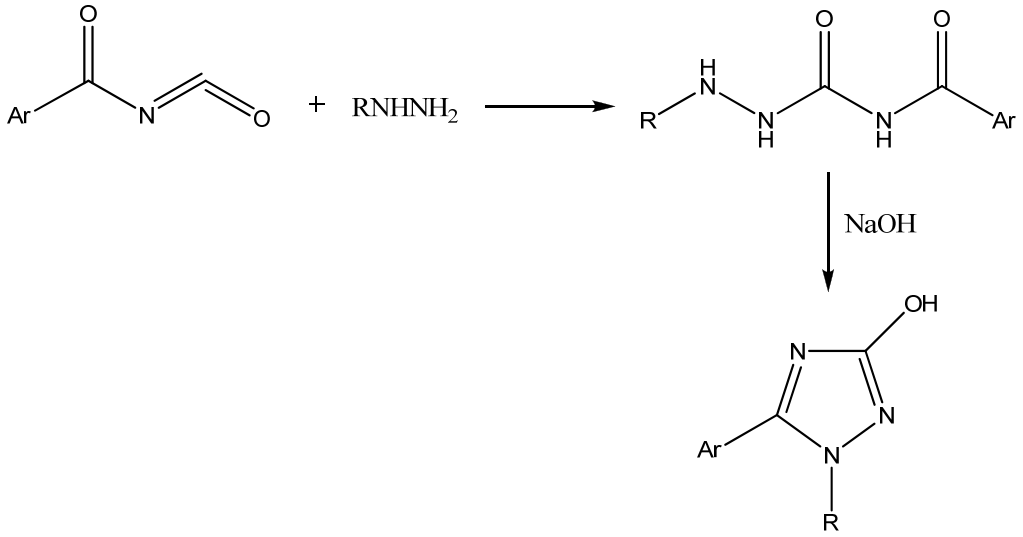
1-Arilsemikarbazid, trietil ortoformat veya trietil ortoasetat gibi bir orto ester ile muamele edilerek halka kapanması sonucu 1,5-disübstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazolleri verir **(Şekil 33)** (Potts, 1960).




R: $C_6H_5$, p-$HOOCC_6H_4$; R': H, $CH_3$

**Şekil 33. 1-Arilsemikarbazidin Orto Ester ile Reaksiyonu**

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



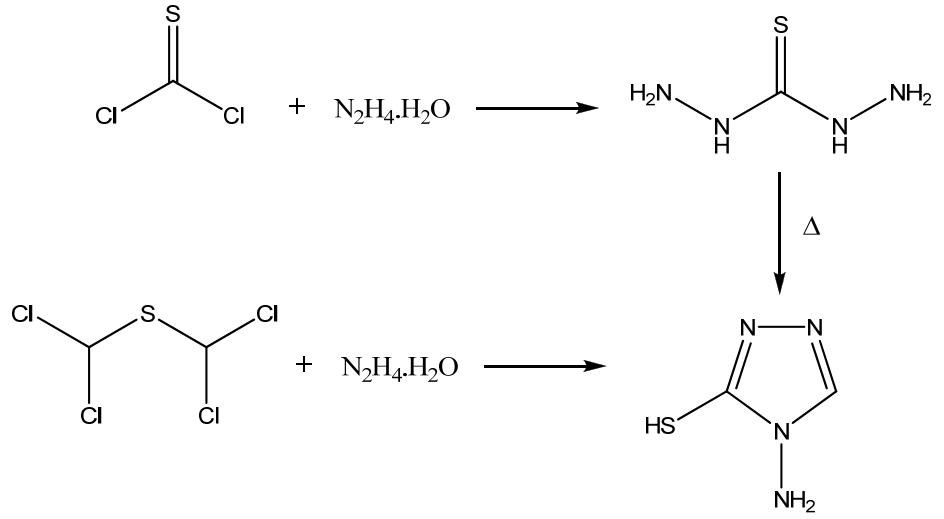

**Şekil 34. 1,5-Disübstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerin Sentezi**

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

### *3,4-Disübstitüe türevler*

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

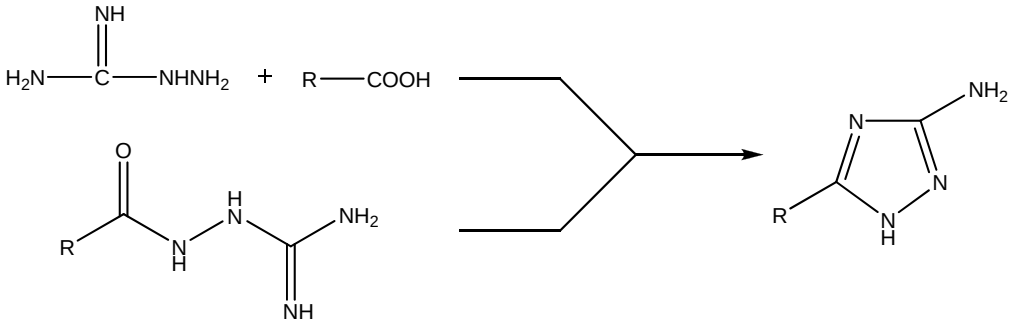
Bu bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan en basit yöntem, tiyofosgen ile hidrazinin eterde muamele edilmesiyle oluşan tiyokarbohidrazidin ısıtılmasıyla 4-amino-3-merkapto-4H-1,2,4-triazolün elde edildiği yöntemdir. Tiyofosgenin yerine tetraklorodimetil sülfür kullanılmasıyla daha doğrudan bir yolla 4-amino-3-merkapto-4H-1,2,4-triazol elde edilebilir **(Şekil 35)** (Potts, 1960).




**Şekil 35. 4-Amino-3-merkapto-4H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi**

### *3,5-Disübstitüe türevler*

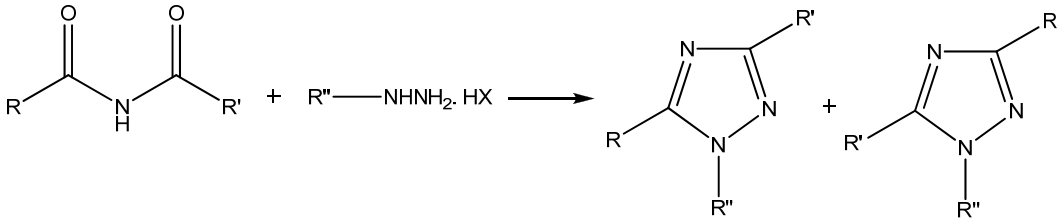
Bu türevlerin elde edilmesinde kullanılan önemli bir yöntem, aminoguanidin ile uygun bir organik asidin reaksiyonu veya açilaminoguanidinin ısıtılması ile 3-amino-5-alkil(aril)triazollerin elde edilmesidir **(Şekil 36)** (Potts, 1960).



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

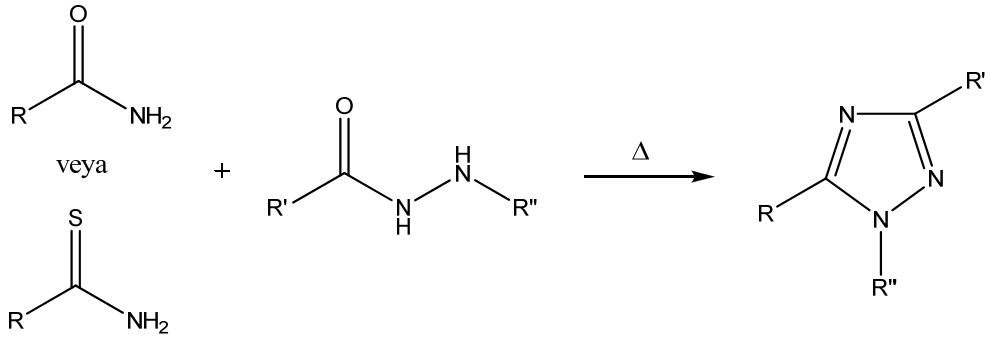
### *1,3,5-Trisübstitüe türevler*

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



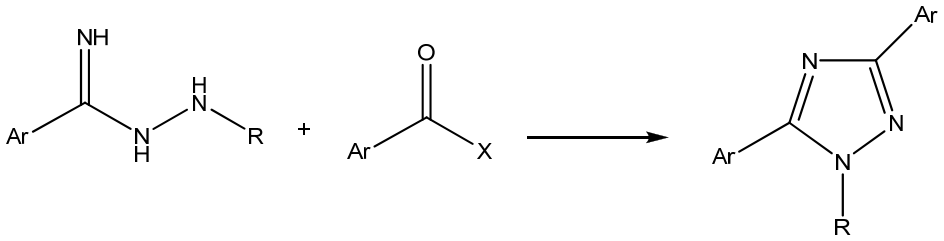
**Şekil 37.** ***Einhorn-Brunner Reaksiyonu***

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



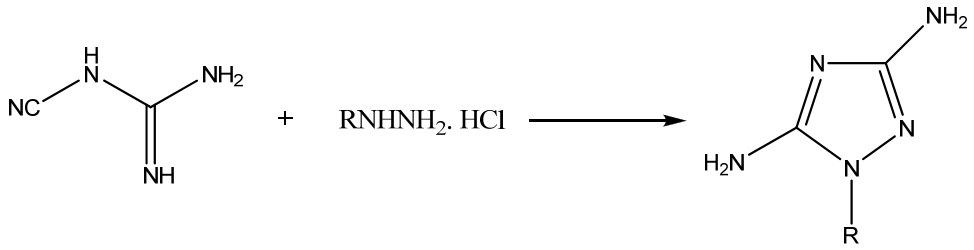
**Şekil 38.** ***Pellizzari Reaksiyonu***

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



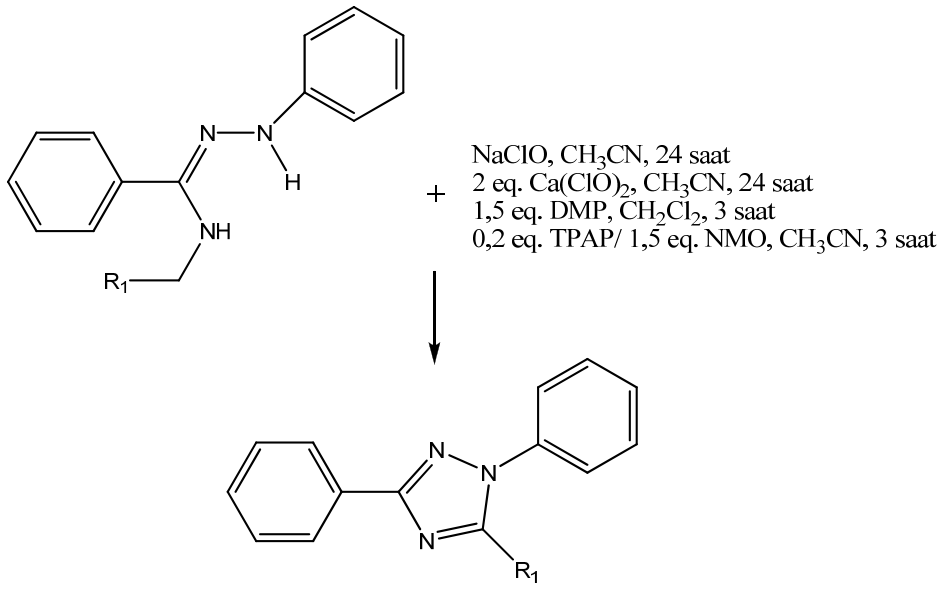

**Şekil 39. Amidrazon ile Açilasyon Ajanlarının Halka Kapanması Reaksiyonu**

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




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

Basit ve etkili diğer bir yöntem, 1,2,4-triazenlerin NaClO, $Ca(ClO)_2$, *Dess-Martin periodinane* (*DMP*) ve tetrapropilamonyum perrutenat (TPAP)/N-metilmorfolin-N-oksit (NMO) gibi yükseltgen ajanlarla siklizasyonudur **(Şekil 41)** (Paulvannan ve ark., 2001).

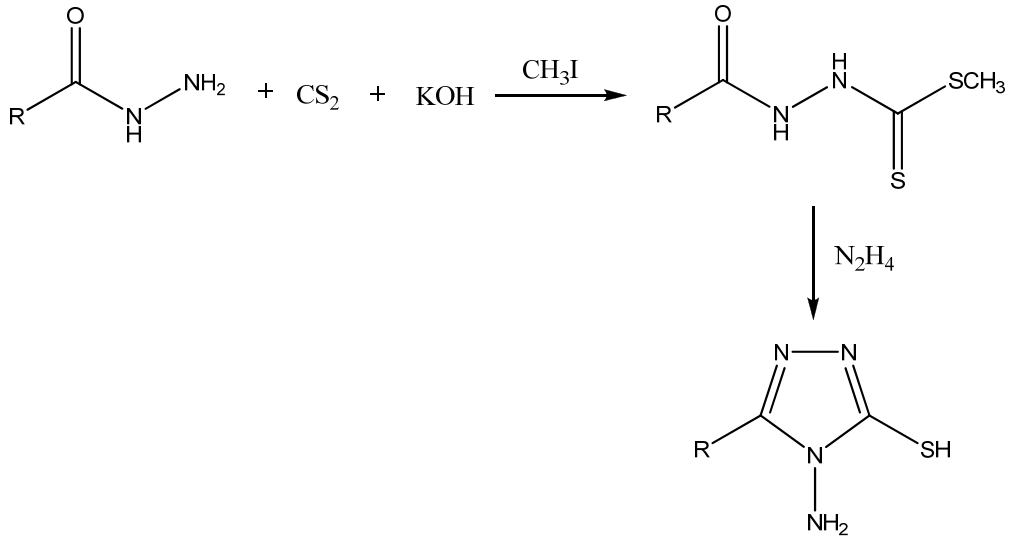



$R_1$: Fenil, $CH_2$=CH, 3-piridil, $MeO_2C$-$CH_2CH_2$

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

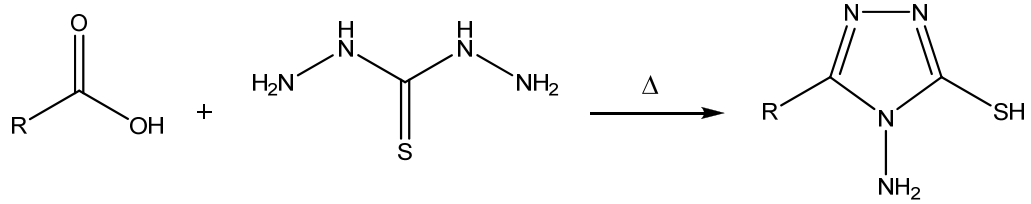
### *3,4,5-Trisübstitüe türevler*

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



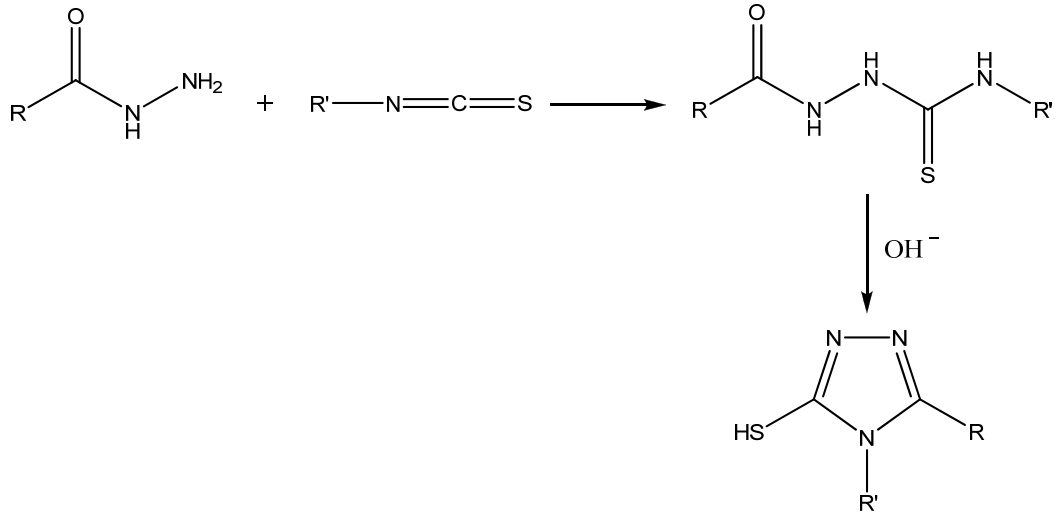

**Şekil 42. Asid hidrazidden 4-Amino-5-merkapto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi**

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



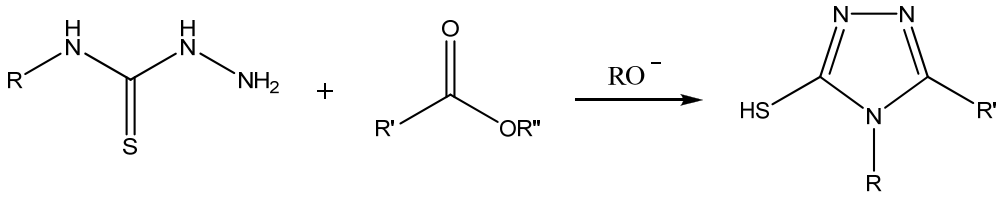

**Şekil 43. Tiyokarbohidrazidin Karboksilli asidler ile Reaksiyonu**

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



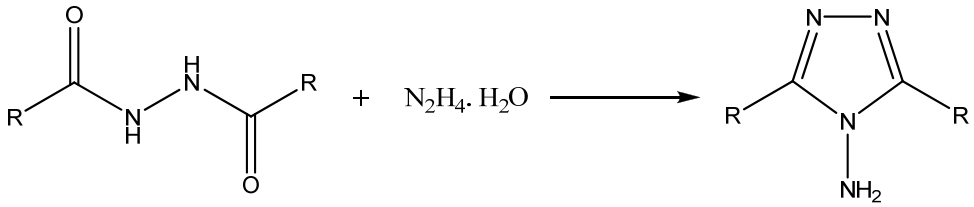
**Şekil 44. 1-Açil-4-sübstitüetiyosemikarbazidin Halka Kapanması Reaksiyonu**

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



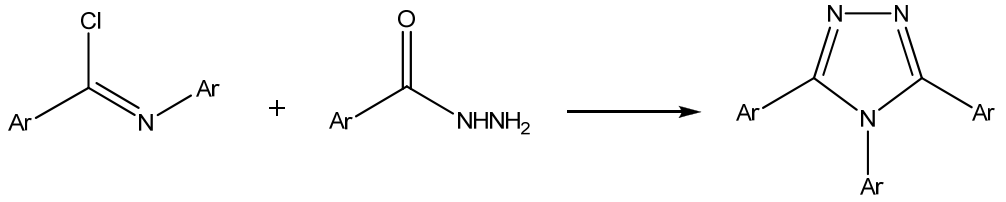
**Şekil 45. 4-Aril/Alkiltiyosemikarbazidin Esterlerle Reaksiyonu**

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



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

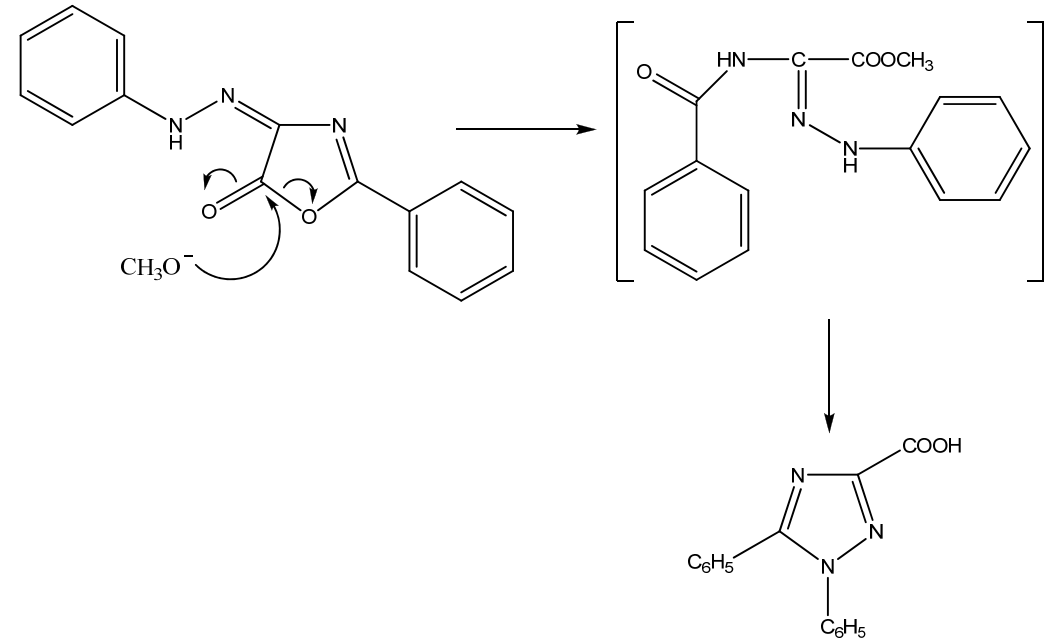
Yukarıdaki reaksiyonun değişik bir şekli, 3,4,5-triaril-4H-1,2,4-triazolü vermek üzere bir kloroimidin arilhidrazid ile girdiği reaksiyondur **(Şekil 47)** (Potts, 1960).



**Şekil 47. Kloroimidin Arilhidrazid ile Reaksiyonu**

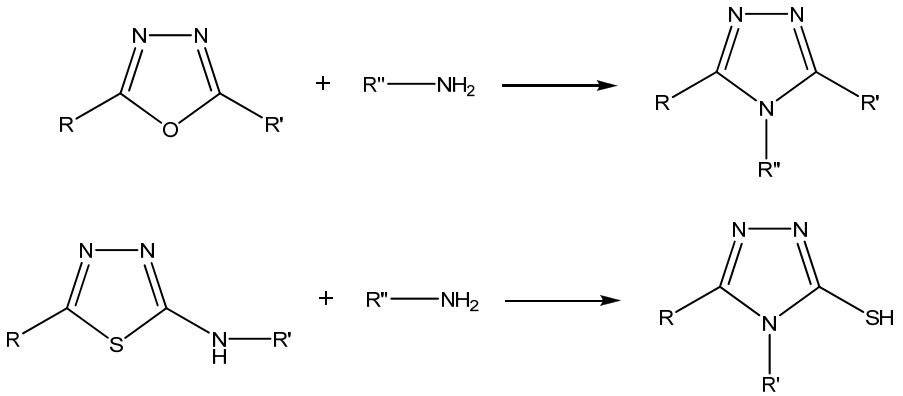
***Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi***

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



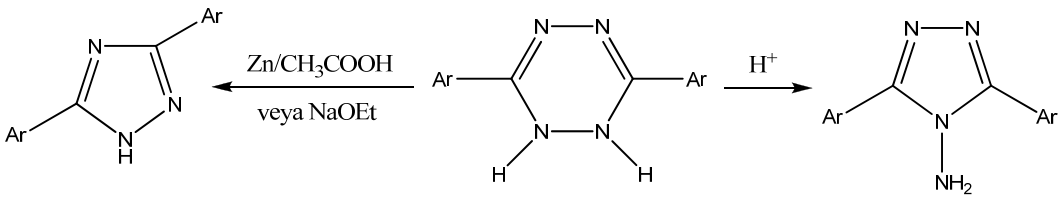

**Şekil 48. 1,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilik asidin Sentezi**

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




**Şekil 49. Oksadiazoller veya Tiyadiazollerden Triazol Türevlerinin Elde Edilmesi**

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

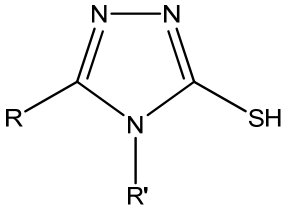



**Şekil 50. 3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerden Triazol Türevlerinin Elde Edilmesi**

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

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

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

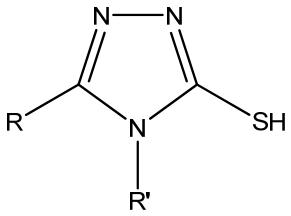



R: H, $CH_3$, $C_6H_5CH_2$, $C_6H_5$, $C_3H_7$, $(C_2H_5)_2NCH_2$, OH, piperidinometil, morfolinometil, $\alpha$-naftilmetil, 4-piridil

R': $C_6H_5$, p-(Cl)$C_6H_4$, p-($C_2H_5O$)$C_6H_4$, $CH_3$, 2-piridil

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

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

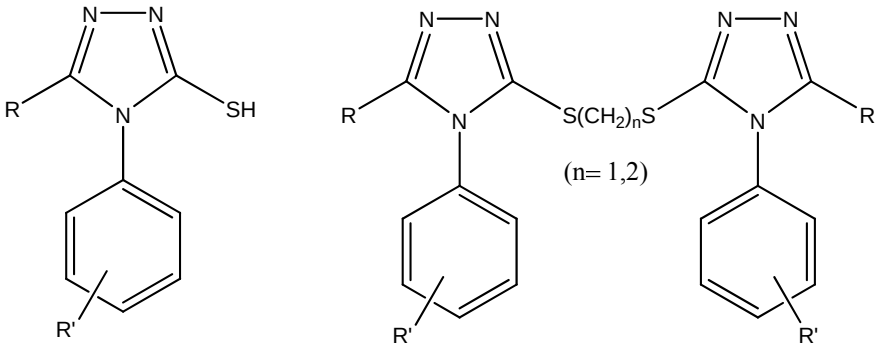



R: H, COOH, $COOC_2H_5$

R': $CH_3$, $C_3H_7$, $C_4H_9$, ter-$C_4H_9$, $C_5H_{11}$, $C_6H_{13}$, siklohekzil

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

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

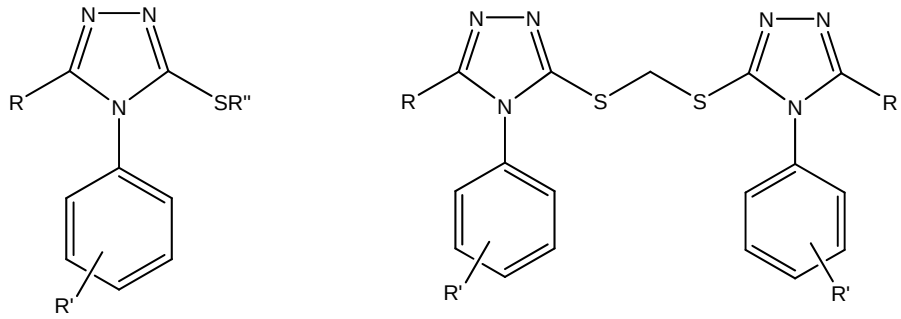



R: 3-($CH_3$)$C_6H_4$, 4-(Cl)$C_6H_4OCH_2$, 3-(Cl)$C_6H_4OCH_2$, 4-($CH_3$)$C_6H_4OCH_2$

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

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

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



R: $C_6H_5OCH_2$, $(Cl)C_6H_4OCH_2$, $(CH_3)C_6H_4OCH_2$

R': Cl, $CH_3$, $OCH_3$

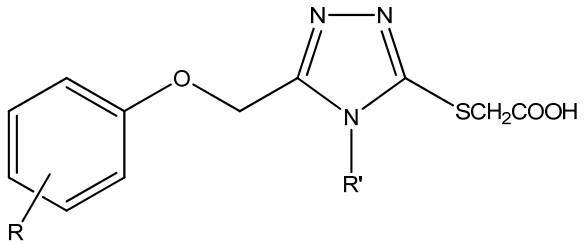
R'': H, alkil

R: $C_6H_5OCH_2$, sübstitüe-$C_6H_5OCH_2$

R': $CH_3$, $OCH_3$

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

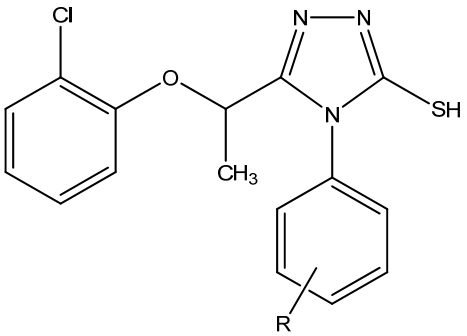
Sengupta ve Garg (1981), sentezledikleri (5-ariloksimetil-1,2,4-triazol-3-il)merkaptoasetik asid türevlerinin *Aspergillus niger* ve *Fusarium roseum* suşları üzerine fungusid etki gösterdiğini belirtmişlerdir **(Şekil 55)**.



R: 3-$CH_3$, 4-$CH_3$, 4-Cl; R': $C_6H_5$, 4-metilfenil

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

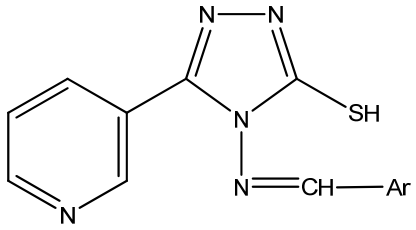
Srivastava ve arkadaşları (1981), 1-(2-(2-klorofenoksi)propiyonil)-4-feniltiyosemikarbazid türevlerinin siklizasyonunu gerçekleştirmişler ve elde ettikleri 5-(1-(2-klorofenoksi)etil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerinde antifungal aktivite gözlemlemişlerdir **(Şekil 56)**.



R: H, 4-Cl, 2-$CH_3$, 3-$CH_3$, 4-$CH_3$

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

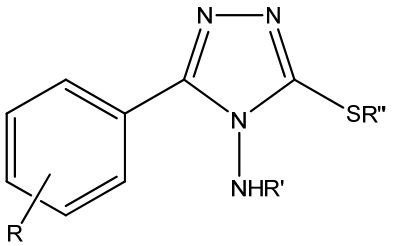
Hassan ve arkadaşları (1983), 4-amino-5-(3-piridil)-3-merkapto-4H-1,2,4-triazol sentezlemişler ve amino grubunu aromatik aldehitlerle reaksiyona sokarak bileşiklerini türevlendirmişlerdir. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında *C. albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Pseudomonas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




Ar: $C_6H_5$, $C_6H_5CH{=}CH$, o-$(OH)C_6H_4$, p-$(OH)C_6H_4$, o-$(Cl)C_6H_4$, p-$(Cl)C_6H_4$, p-$(OCH_3)C_6H_4$, p-$(N(CH_3)_2)C_6H_4$, p-$(NO_2)C_6H_4$, m-$(NO_2)C_6H_4$

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

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



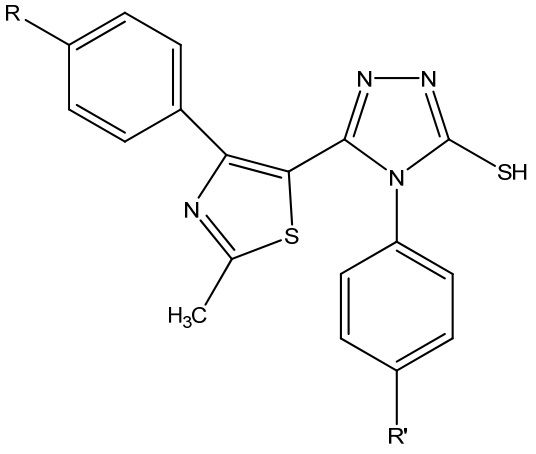

R: H, Cl, Br, $CH_3$, $OCH_3$

R': H, $COCH_3$, $COC_6H_5$

R": H, $CH_2CN$, $CH_2COOCH_3$, $CH_2CONHNH_2$, $CH_2CONHNHCOC_6H_4$ (sübstitüe), $CH_2CONHN{=}CHC_6H_4$ (sübstitüe)

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

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

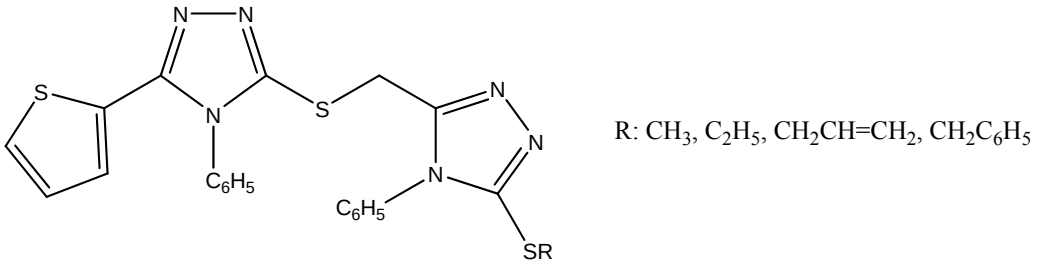



R: H, $NO_2$

R': H, Br, Cl, $CH_3$, $OCH_3$, $OC_2H_5$

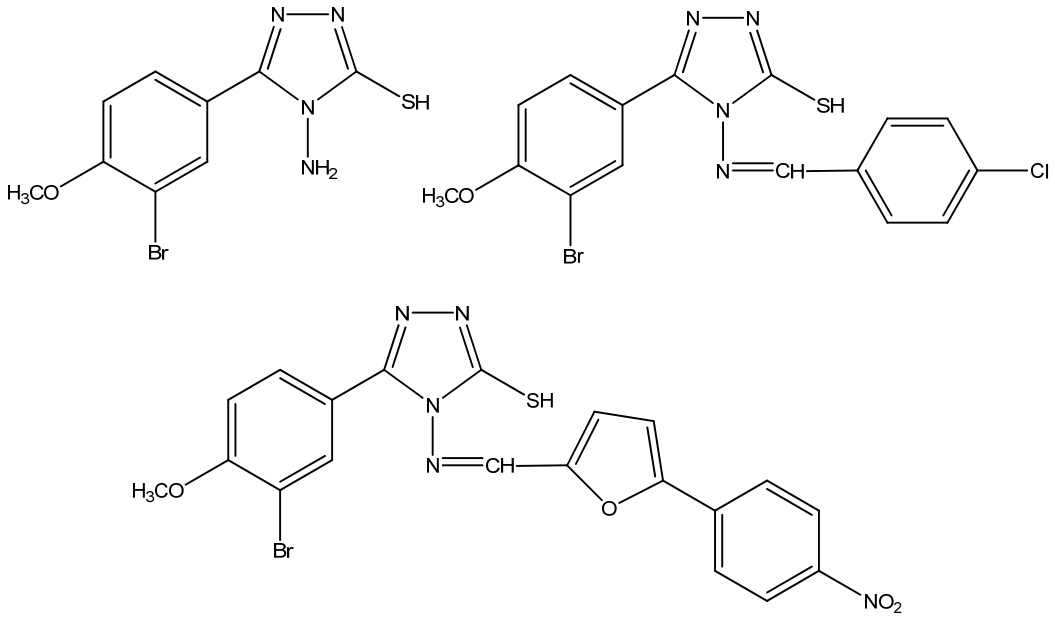
**Şekil 59. 4-Aril-5-(4-fenil-2-metiltiyazol-5-il)-3-merkapto-1,2,4-triazol Türevleri**

El-Kerdawy ve arkadaşları (1989), 5-tiyenil-4-fenil-1,2,4-triazol-3-merkaptoasetik asidden hareketle sentezledikleri 5-[5′-(2-tiyenil)-4′-fenil-4′H-1′,2′,4′-triazol-3′-iltiyometil]-3-(alkil/aril)tiyo-4-fenil-4H-1,2,4-triazol türevlerinin yapılan *in vitro* antimikrobiyal aktivite testlerinde *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* suşlarına karşı aktivite gösterdiğini gözlemlemişlerdir **(Şekil 60)**.



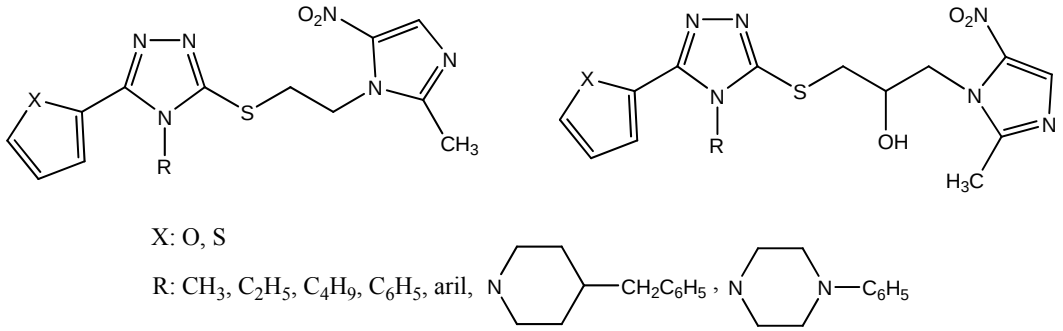

**Şekil 60. 5-[5′-(2-Tiyenil)-4′-fenil-4′H-1′,2′,4′-triazol-3′-iltiyometil]-3-(alkil/aril)tiyo-4-fenil-4H-1,2,4-triazol Türevleri**

Holla ve arkadaşları (1996), 4-amino-3-merkapto-1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlemişler ve yaptıkları fungusid aktivite testlerinde referans madde olan salisilik asidin aktivitesine yakın sonuçlar elde etmişlerdir **(Şekil 61)**.



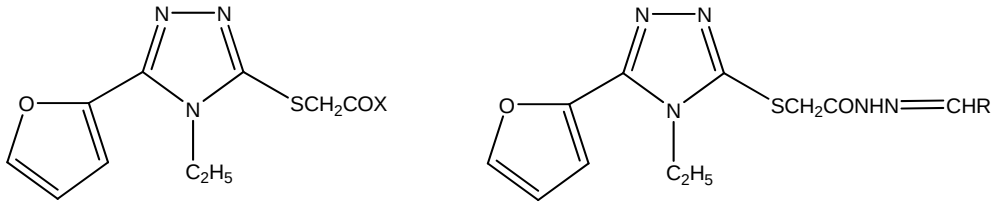
**Şekil 61. 4-Amino-3-merkaptotriazol Türevi Bileşikler**

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



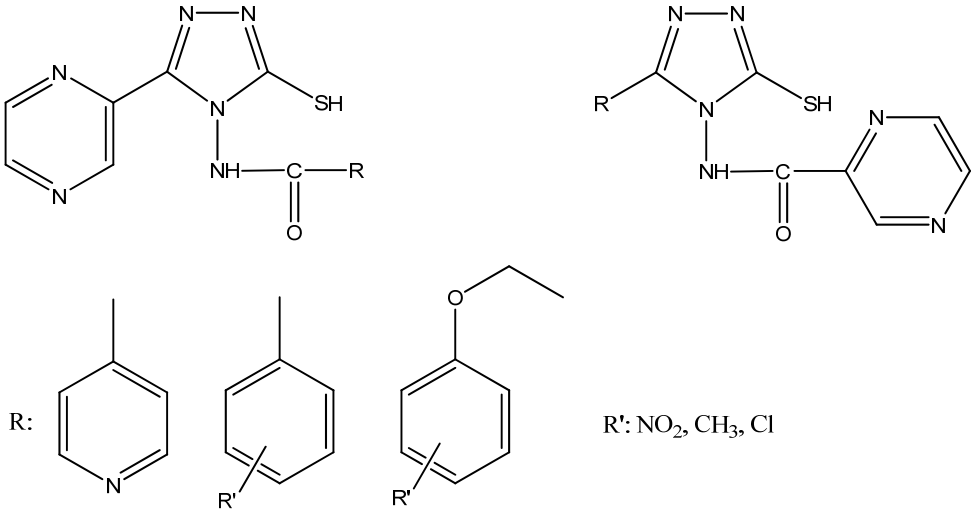

**Şekil 62. Furan veya Tiyofen Taşıyan 1,2,4-Triazol-3-tiyol Türevleri**

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



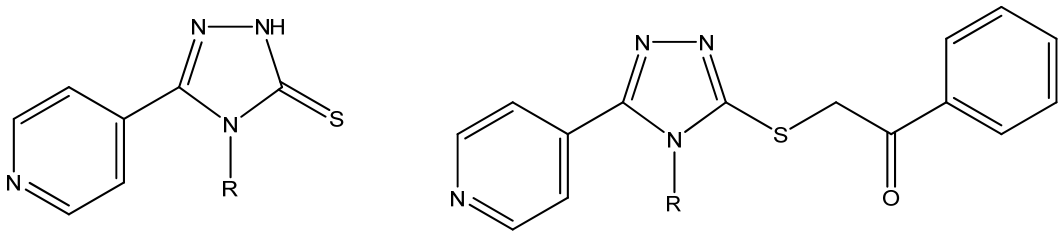

**Şekil 63. 5-(2-furil)-4-etil-1,2,4-Triazol-3-merkaptoasetik asidin Türevleri**

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




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

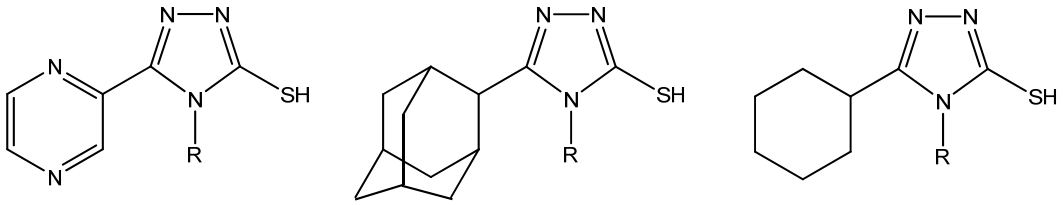
Gülerman ve arkadaşları (2001), 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısının fenilaçil klorür ile reaksiyonundan elde ettikleri tiyoeterlerde antimikrobiyal aktivite araştırmaları yapmışlardır. Bazı türevlerin antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir **(Şekil 65)**.



R: $C_2H_5$, $CH_2CH{=}CH_2$, $C_6H_5$, p-(Cl)$C_6H_4$, p-(Br)$C_6H_4$, p-(F)$C_6H_4$, $C_6H_5CH_2$, $CH_2CH_2C_6H_5$

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

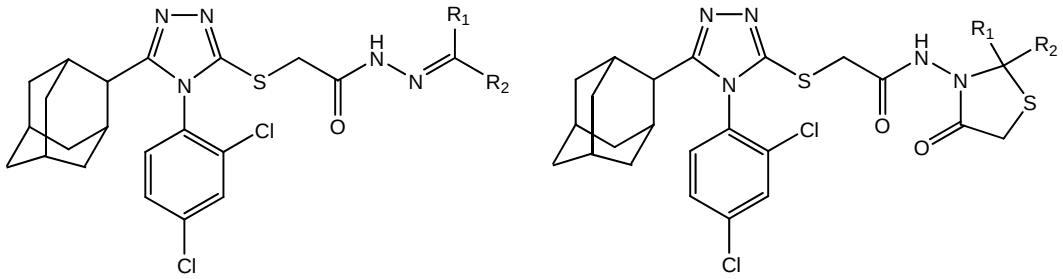
Marakos ve arkadaşları (2002), 5-(pirazinil/adamantil/siklohekzil)-4-amino/aril-3-merkapto-4H-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin bakteriler ve mantarlar üzerinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını rapor etmişlerdir **(Şekil 66)**.



R: 2,4-diklorofenil, amino

**Şekil 66. 5-(Pirazinil/adamantil/siklohekzil)-4-amino/aril-3-merkapto-4H-1,2,4-triazoller**

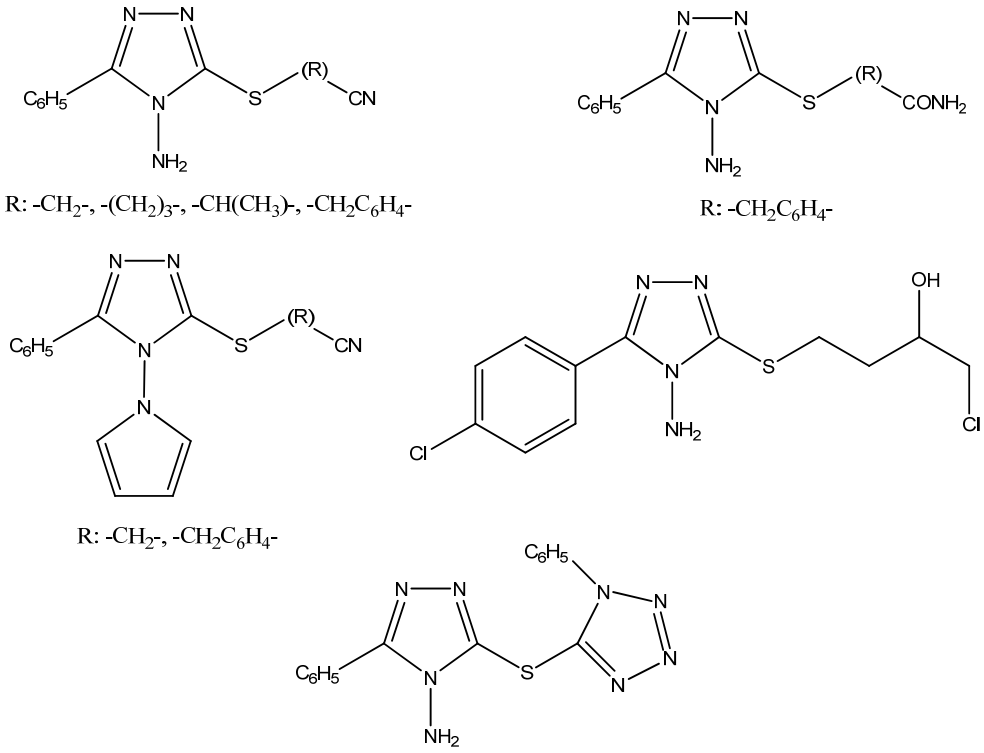
Benzer bir çalışmada Garoufalias ve çalışma grubu (2002), 4-(2,4-diklorofenil)-5-adamantil-3-merkapto-4H-1,2,4-triazolü sentezleyip bu bileşiğin tiyoeterlerini yaparak çok sayıda türev elde etmişlerdir. Yapılan mikrobiyolojik testlerde bazı türevlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip oldukları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



$R_1$-$R_2$: $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, 1-indanil, 9-fluorenil

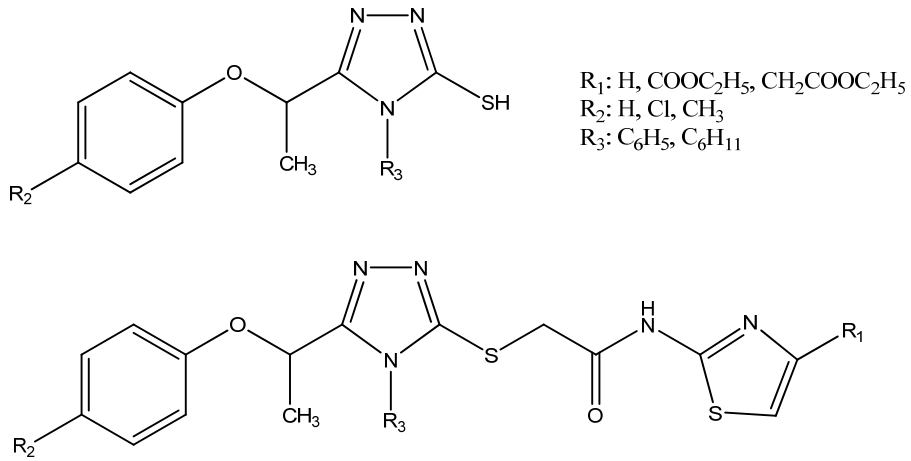
**Şekil 67. 4-(2,4-Diklorofenil)-5-adamantil-3-merkapto-4H-1,2,4-triazolün Tiyoeterleri**

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



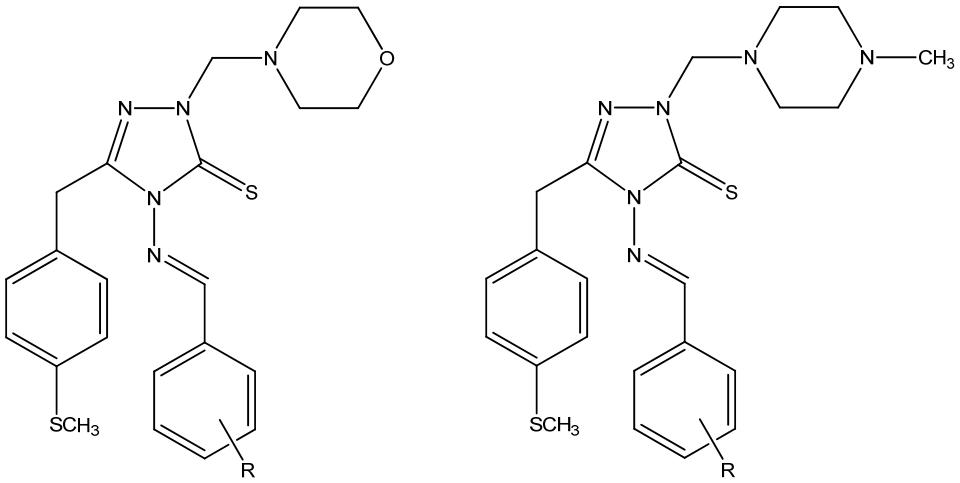

**Şekil 68. 4-Amino-5-fenil-3-merkapto-1,2,4-triazolün Türevleri**

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




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

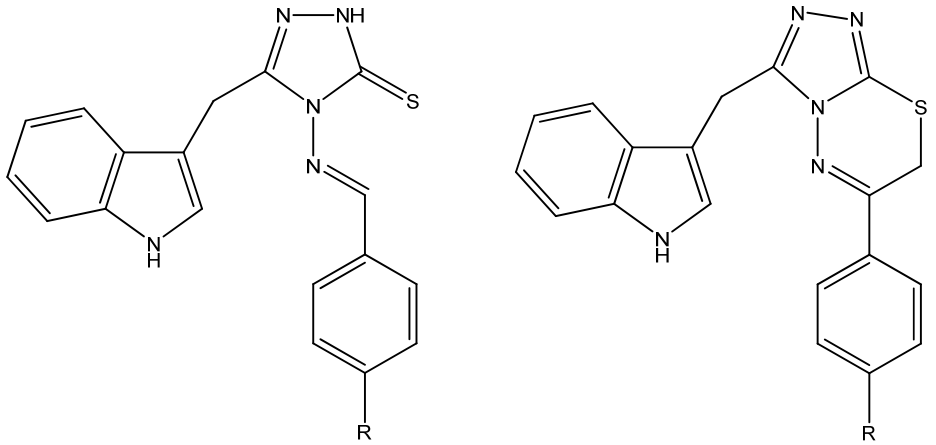
Ashok ve arkadaşları (2007), 3-(4-metiltiyobenzil)-4-(sübstitüeariliden)amino-5-merkapto-1,2,4-triazolleri, formaldehit ve morfolin/N-metilpiperazin ile *Mannich* reaksiyonuna sokarak 1-(morfolino/N-metilpiperazino)metil-3-(4-metiltiyobenzil) -4-(sübstitüeariliden)amino-1,2,4-triazol-5-tiyonları elde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



R: 4-$SCH_3$, 4-$OCH_3$, 4-$CH_3$, 4-Cl, 4-F, 2,4-$Cl_2$, 3,4-$OCH_2O$

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

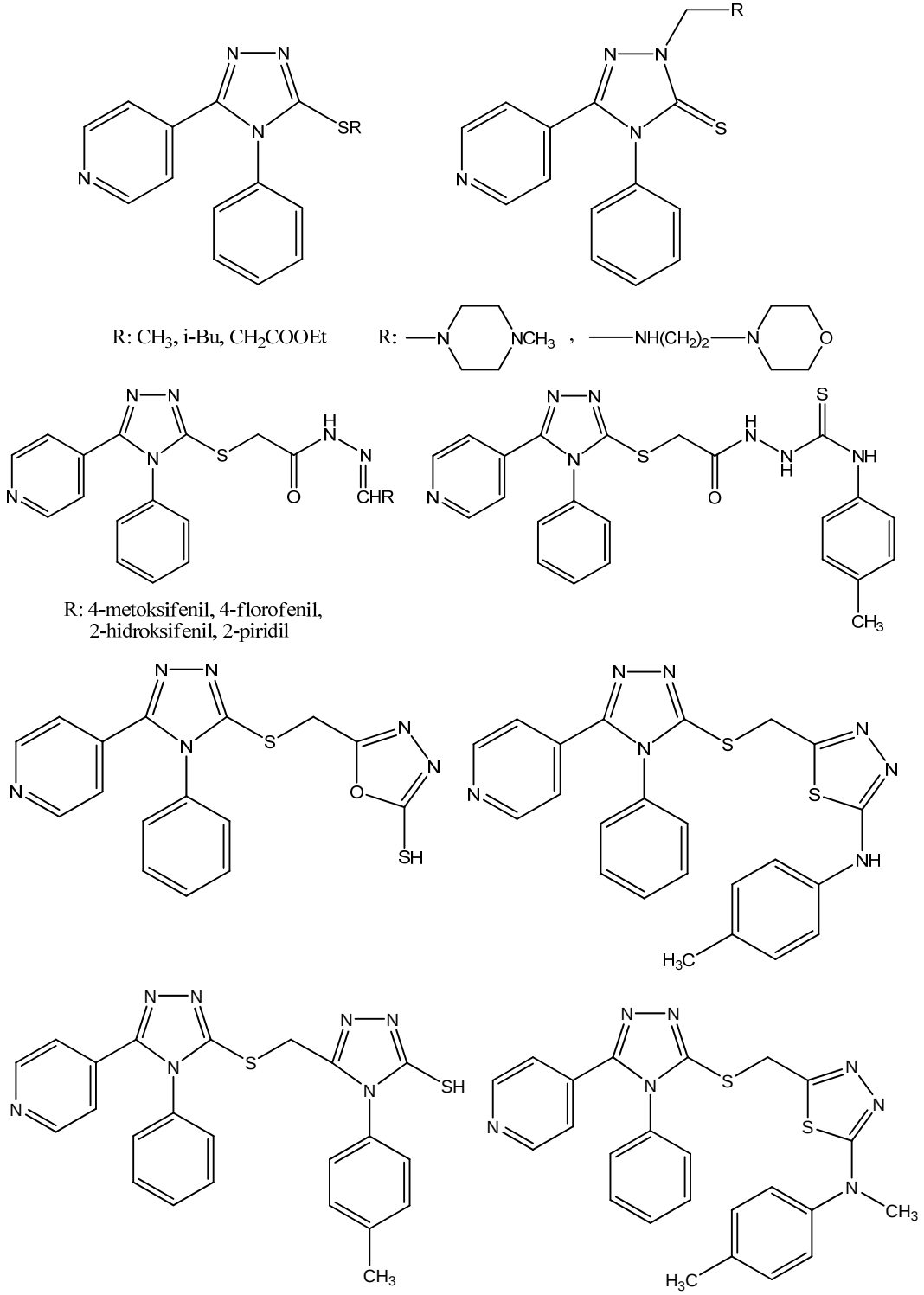
Yapılan bir çalışmada, 1H-indol-3-asetik asidin tiyokarbohidrazid ile reaksiyonu 4-amino-3-merkapto-5-[(1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazolü vermiştir. Triazolün arilaldehitlerle reaksiyonu ile 4-arilidenamino-3-merkapto-5-[(1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazoller elde edilmiştir. Triazolün fenaçil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



R: H, Cl, $CH_3$, $NO_2$, $N(CH_3)_2$

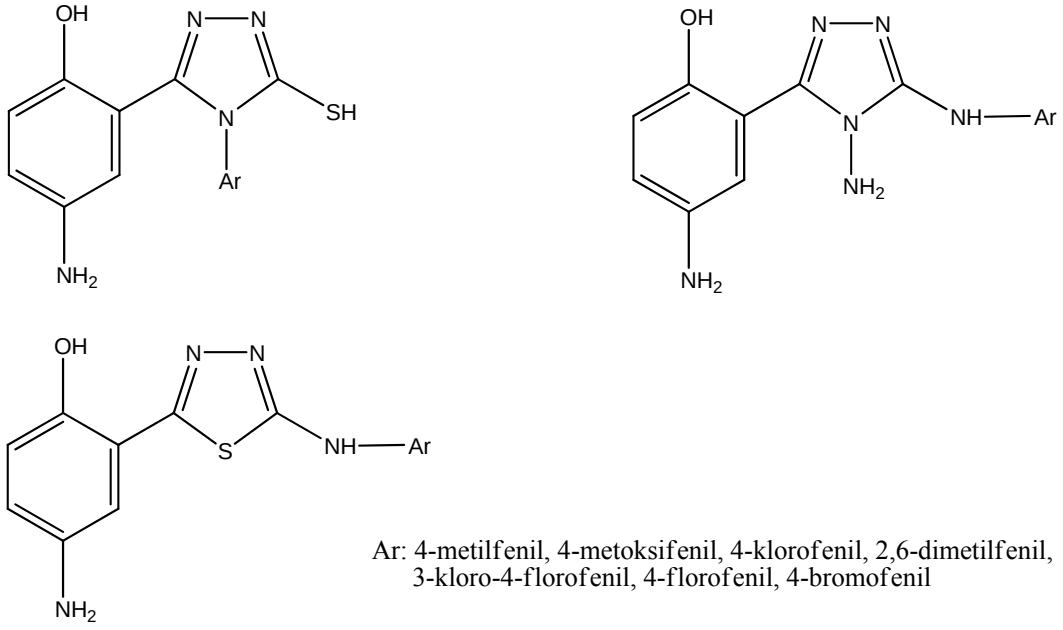
**Şekil 71. 4-Arilidenamino-5-[(1H-indol-3-il)metil]triazol-3-tiyonlar ve Kondanse Türevleri**

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




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

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

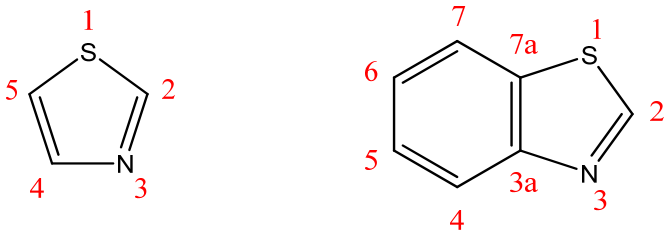



Ar: 4-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-klorofenil, 2,6-dimetilfenil, 3-kloro-4-florofenil, 4-florofenil, 4-bromofenil

**Şekil 73. Triazol ve Tiyadiazol Türevi Bileşikler**

## Benzotiyazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

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

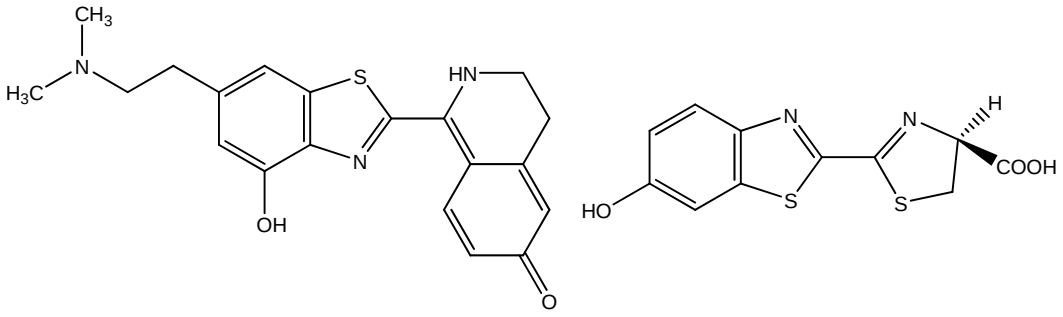



Tiyazol Benzotiyazol

**Şekil 74. Tiyazol ve Benzotiyazol**

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

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

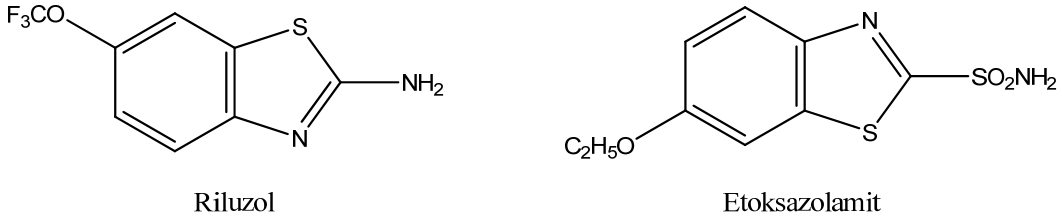



Violatinctamine Luciferin

**Şekil 75. *Violatinctamine* ve *Luciferin***

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

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

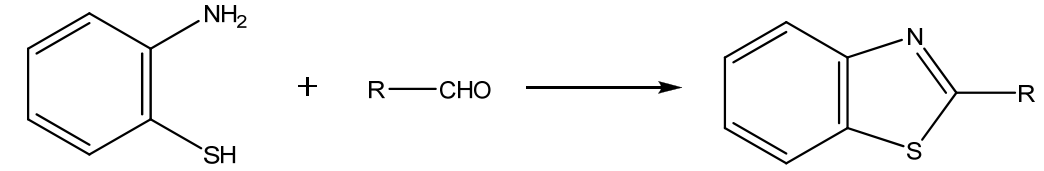



Riluzol Etoksazolamit

**Şekil 76. Riluzol ve Etoksazolamit**

## Benzotiyazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri

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

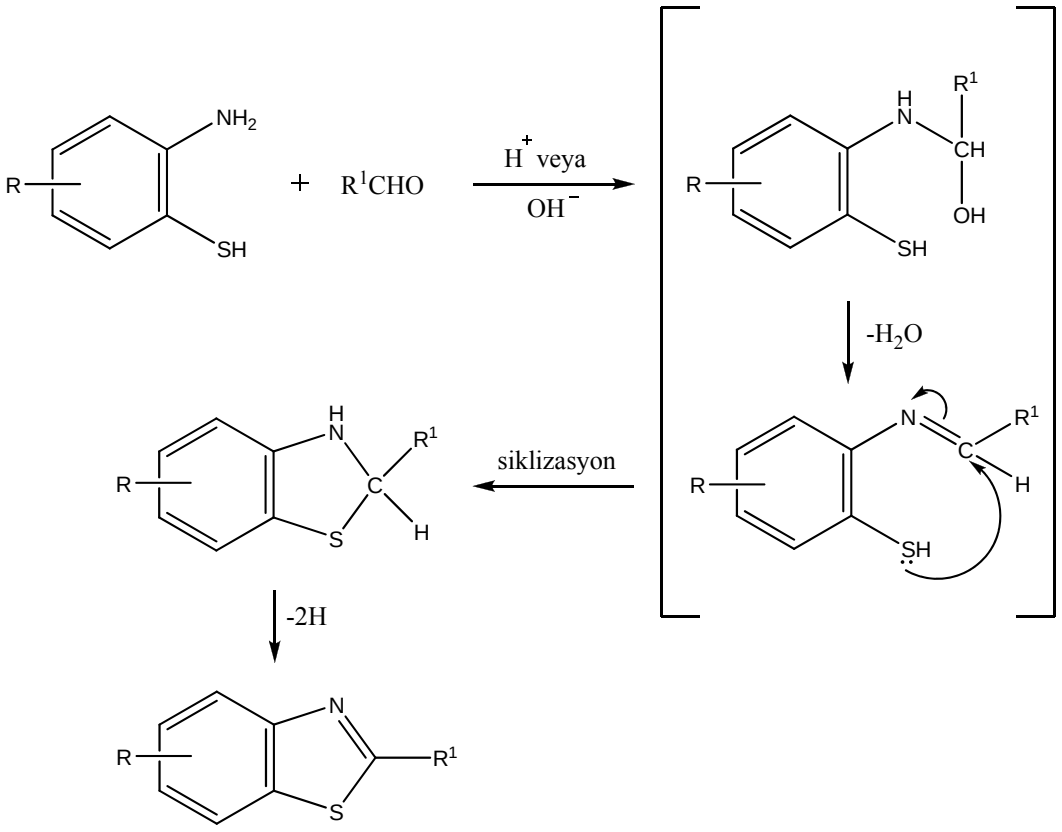



**Şekil 77. Aldehitlerden Benzotiyazollerin Eldesi**

### *o-Aminotiyofenollerden sentezi*

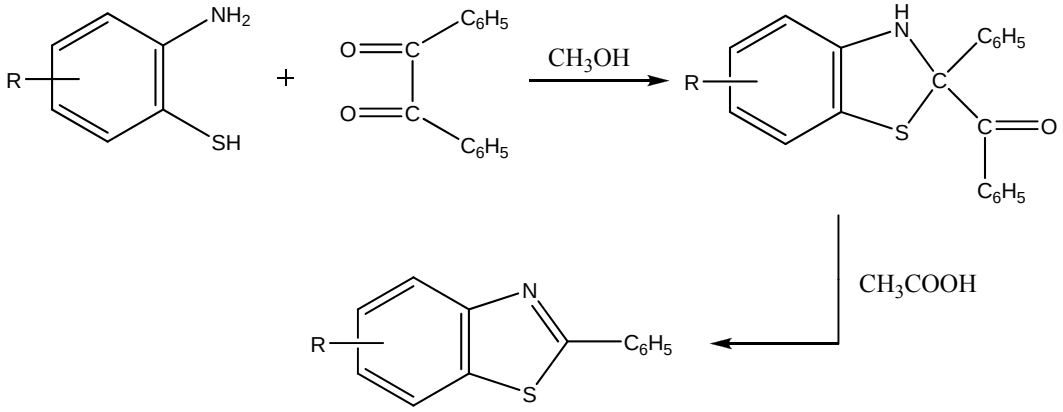
o-Aminotiyofenoller oldukça reaktiftir ve birtakım bileşiklerle reaksiyona girerek benzotiyazolleri oluştururlar **(Şekil 78-80)** (Gupta ve ark., 1999).

*Aldehitlerle reaksiyonları*



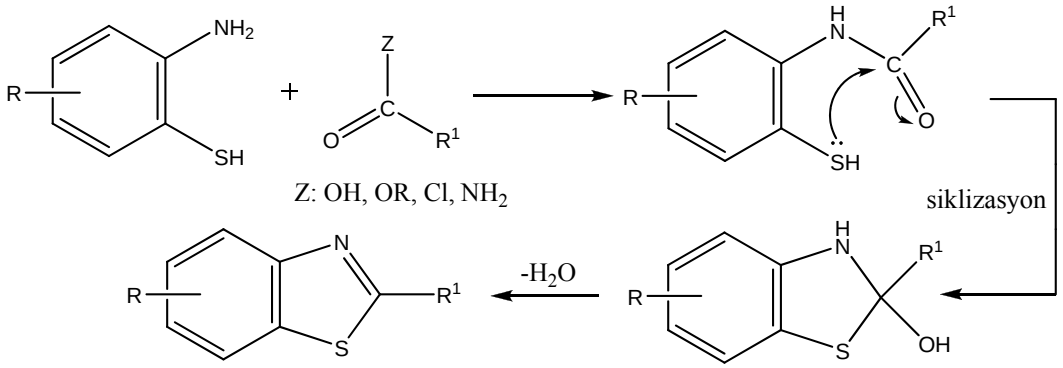

**Şekil 78. o-Aminotiyofenollerin Aldehitlerle Reaksiyonu**

*1,2-Diketonlarla reaksiyonları*




**Şekil 79. o-Aminotiyofenollerin Diketonlar ile Reaksiyonu**

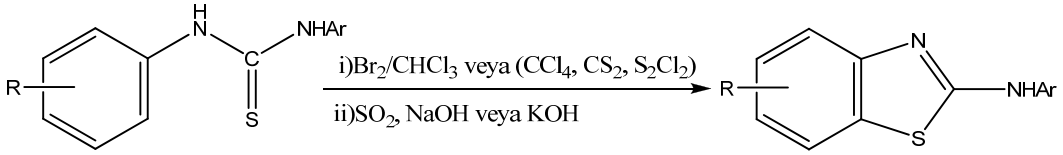
*Asid ve asid türevleriyle reaksiyonları*




**Şekil 80. o-Aminotiyofenollerin Asid ve Asid Türevleri ile Reaksiyonu**

### *Hugerschoff metodu*

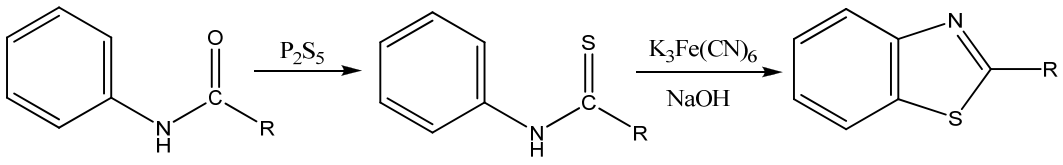
2-Aminobenzotiyazollerin sentezi için ariltiyoürelerin moleküler bromla ($Br_2$) reaksiyonu *Hugerschoff reaksiyonu* olarak bilinir **(Şekil 81)** (Gupta ve ark., 1999).




**Şekil 81.** ***Hugerschoff Reaksiyonu***

### *Jacobson benzotiyazol sentezi*

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




R: H, alkil, alkoksi, karbmetoksi, karbamoil

**Şekil 82.** ***Jacobson Benzotiyazol Sentezi***

## GEREÇLER

### Kullanılan Kimyasal Maddeler

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

### Kullanılan Cihazlar

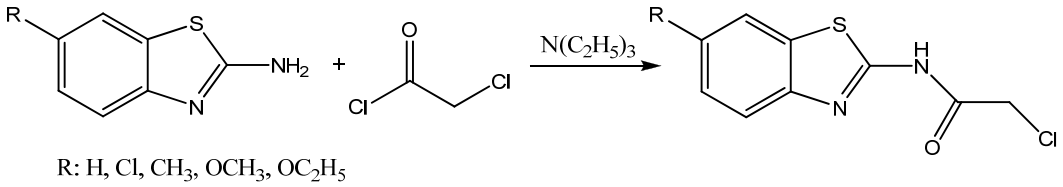
| | |
|---|---|
| Erime derecesi tayin cihazı | : Electrothermal 9100 Digital |
| Elementel analiz aleti | : Perkin Elmer EAL 240 |
| İnfrared spektrometresi | : Shimadzu 8400 FTIR |
| $^{1}$H-NMR spektrometresi | : Bruker, 400 MHz ve 500 MHz |
| $^{13}$C-NMR spektrometresi | : Bruker, 100 MHz |
| Kütle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

## YÖNTEMLER

### Başlangıç ve Sonuç Maddelerinin Genel Sentez Yöntemleri

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

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

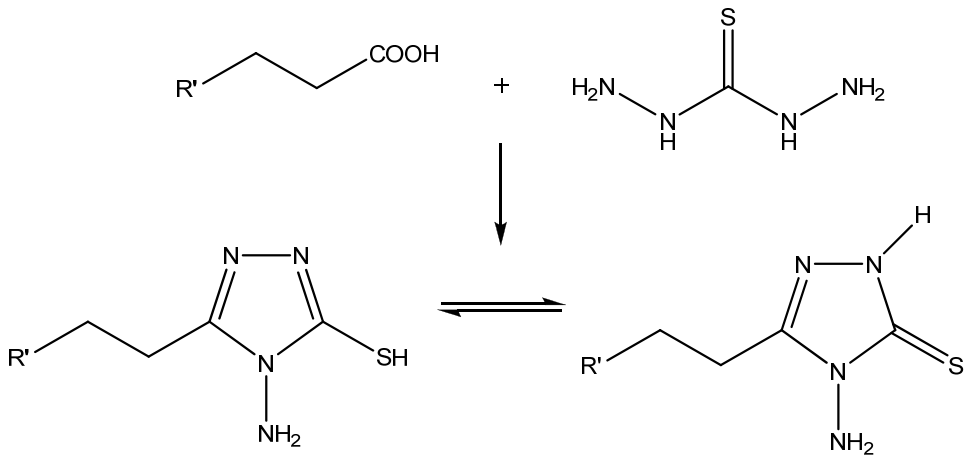



R: H, Cl, $CH_3$, $OCH_3$, $OC_2H_5$

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

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

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

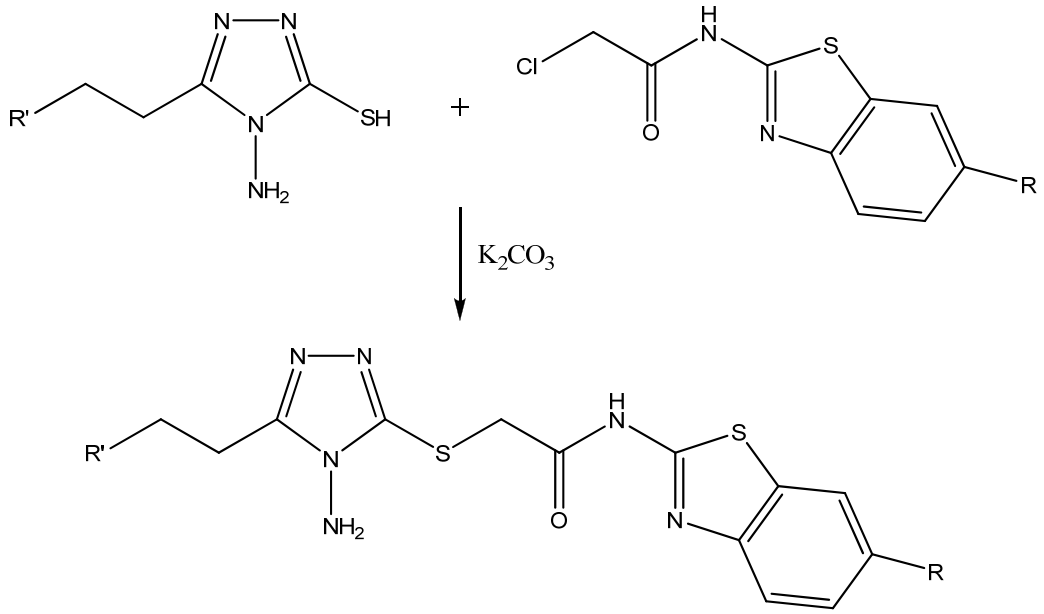



R': Siklohekzil, 4-hidroksifenil

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

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

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




R: H, Cl, $CH_3$, $OCH_3$, $OC_2H_5$

R': Siklohekzil, 4-hidroksifenil

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

**Biyolojik Etki Testleri**

***Yöntem D: Antifungal etki testleri***

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

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

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

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

**Elde Edilen Bileşiklerin Analizi**

***Erime noktası (E.N.) tayini***

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

***Alıkonma faktörü ($R_f$) değerlerinin saptanması***

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

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

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

***IR spektrumlarının alınması***

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

***$^{1}$H-NMR spektrumlarının alınması***

Elde edilen bileşiklerin $^{1}$H-NMR spektrumları, bileşiklerin DMSO-$d_6$ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana (TMS) karşı 400 MHz'lik NMR spektrometresinde alınmıştır.

***$^{13}$C-NMR spektrumlarının alınması***

Elde edilen bileşiklerin $^{13}$C-NMR spektrumları, bileşiklerin DMSO-$d_6$ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana karşı 100 MHz'lik NMR spektrometresinde alınmıştır.

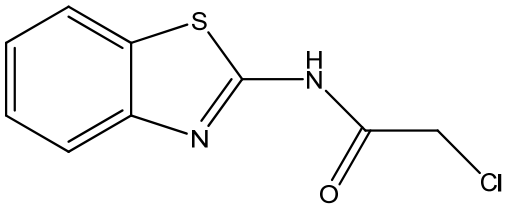
***Kütle spektrumlarının alınması***

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

## BULGULAR ve TARTIŞMA

### Sentez Çalışmaları

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

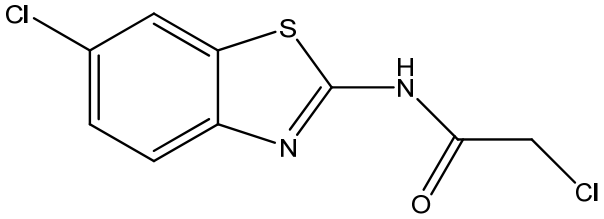



2-Aminobenzotiyazol (0,1 mol; 15 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 80

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

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

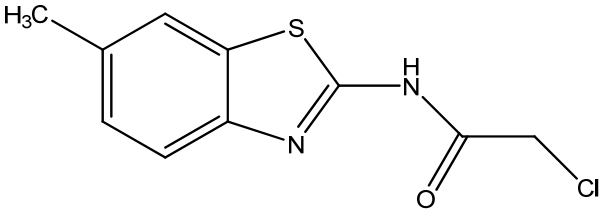



6-Kloro-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 18,45 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 90

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

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

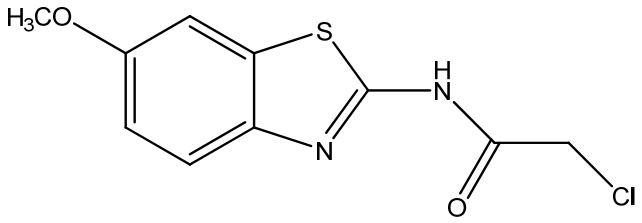



6-Metil-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 16,4 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 85

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

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

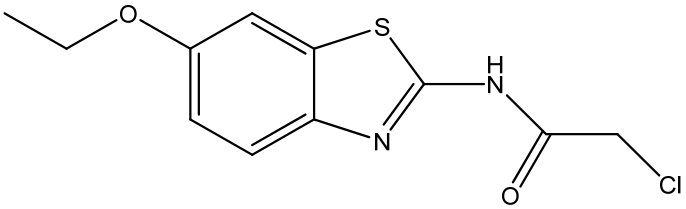



6-Metoksi-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 18 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 89

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

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

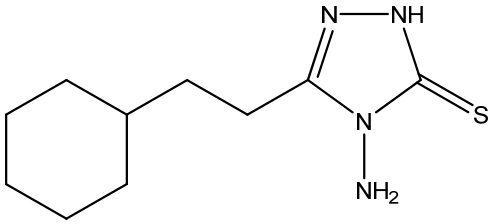



6-Etoksi-2-aminobenzotiyazol (0,1 mol; 19,4 g), trietilamin (0,1 mol; 10,1 g=14,429 mL) ve kloroasetil klorür (0,1 mol; 11,3 g=7,958 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim: % 90

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

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




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

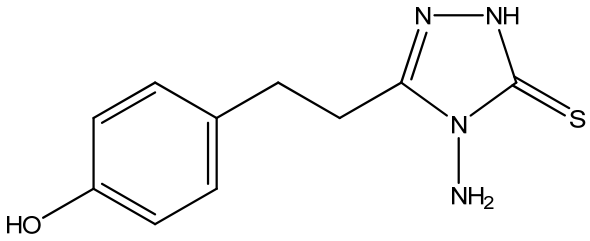
Verim: % 75

E.N.: 164-165 °C

IR (KBr) $\nu_{max}$ ($cm^{-1}$): 3286.81, 3225.09, 3165.29 (N-H gerilim bandları), 2922.25 (alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2848.96 (alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1622.19, 1564.32, 1473.66 (C=N gerilim bandları), 1338.64, 1288.49, 1259.56 (C-N ve C=S gerilim bandları)

$^1$H-NMR (500 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.84-0.93 (2H, m, siklohekzil-H), 1.09-1.28 (4H, m, siklohekzil-H), 1.38-1.73 (7H, m, siklohekzil-H, siklohekzil-$CH_2$), 2.65 (2H, t, $CH_2$-triazol), 5.53 (2H, s, $NH_2$), 13.44 (1H, s, N-H).

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




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

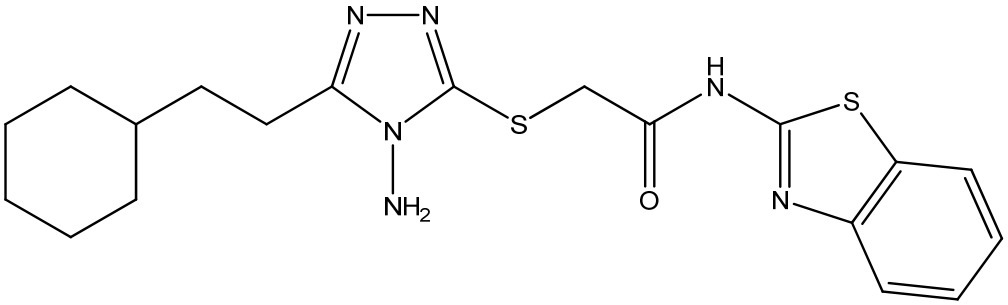
Verim: % 80

E.N.: 238-240 °C

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

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

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



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

Verim: % 70

E.N.: 172-174 °C

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

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

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

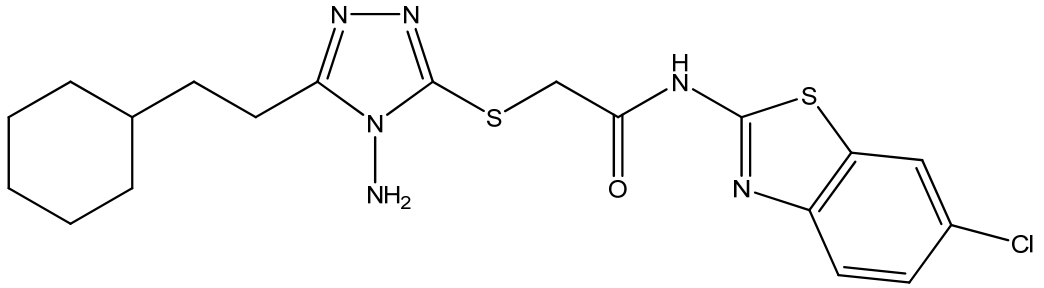
$^1$H-NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.80-0.95 (2H, m, siklohekzil-H), 1.05-1.30 (4H, m, siklohekzil-H), 1.40-1.75 (7H, m, siklohekzil-H, siklohekzil-$CH_2$), 2.68 (2H, t, $J$ = 7.8 Hz, $CH_2$-triazol), 4.22 (2H, s, S-$CH_2$), 5.88 (2H, s, $NH_2$), 7.29 (1H, t, $J$ = 7.7 Hz, benzotiyazol-$H_6$), 7.42 (1H, t, $J$ = 7.7 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.75 (1H, d, $J$ = 8.0 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 7.93 (1H, d, $J$ = 8.0 Hz, benzotiyazol-$H_4$), 12.60 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 21.08 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 25.71 ($2CH_2$, siklohekzil), 26.12 ($CH_2$, siklohekzil), 32.46 ($2CH_2$, siklohekzil), 33.44 ($CH_2$, siklohekzil-$CH_2$), 34.77 ($CH_2$, S-$CH_2$), 36.57 (CH, siklohekzil $C_1$), 120.56 (CH, benzotiyazol $C_7$), 121.50 (CH, benzotiyazol $C_4$), 123.49 (CH, benzotiyazol $C_6$), 125.97 (CH, benzotiyazol $C_5$), 131.48 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 148.50 (C, triazol $C_5$), 150.41 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 156.68 (C, triazol $C_3$), 157.66 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.51 (C, C=O).

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

| | |
|---|---|
| Elementel analiz | : $C_{19}H_{24}N_6OS_2$ için |
| Hesaplanan | : C: 54.78; H: 5.81; N: 20.17 |
| Bulunan | : C: 54.82; H: 5.80; N: 20.20 |

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



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

Verim: % 75

E.N.: 239-242 °C

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

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

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

$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.80-0.95 (2H, m, siklohekzil-H), 1.05-1.30 (4H, m, siklohekzil-H), 1.45-1.75 (7H, m, siklohekzil-H, siklohekzil-$CH_2$), 2.66 (2H, t, $J$ = 7.8 Hz, $CH_2$-triazol), 4.23 (2H, s, S-$CH_2$), 5.89 (2H, s, $NH_2$), 7.46 (1H, d, $J$ = 8.6 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.75 (1H, d, $J$ = 8.6 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 8.10 (1H, s, benzotiyazol-$H_4$), 12.70 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 20.99 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 25.68 ($2CH_2$, siklohekzil), 26.09 ($CH_2$, siklohekzil), 32.43 ($2CH_2$, siklohekzil), 33.37 ($CH_2$, siklohekzil-$CH_2$), 34.55 ($CH_2$, S-$CH_2$), 36.52 (CH, siklohekzil $C_1$), 121.38 (CH, benzotiyazol $C_7$), 121.79 (CH, benzotiyazol $C_4$), 126.46 (CH, benzotiyazol $C_5$), 127.68 (C, benzotiyazol $C_6$), 133.13 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 147.39 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.42 (C, triazol $C_5$), 156.63 (C, triazol $C_3$), 158.53 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.78 (C, C=O).

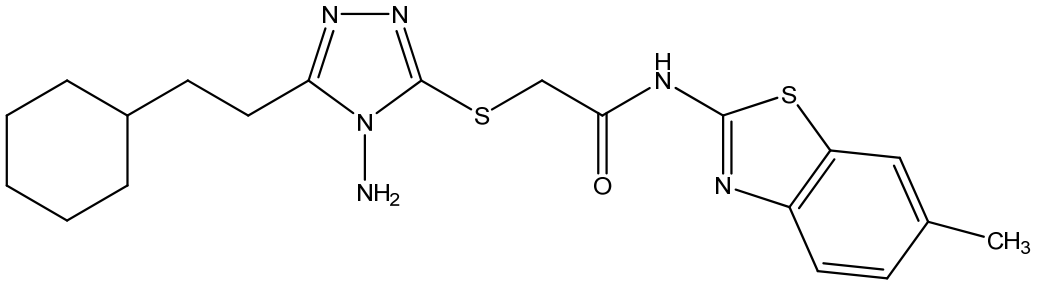
MS (*EI*) (*m/z*): 226 (% 21), 184 (% 100), 155 (% 32), 130 (% 65), 84 (% 32), 66 (% 34).

Elementel analiz : $C_{19}H_{23}ClN_6OS_2$ için

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

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

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



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

Verim: % 70

E.N.: 220-224 °C

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

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

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

$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.83-0.95 (2H, m, siklohekzil-H), 1.05-1.35 (4H, m, siklohekzil-H), 1.50-1.77 (7H, m, siklohekzil-H, siklohekzil-$CH_2$), 2.41 (3H, s, $CH_3$), 2.67 (2H, t, $J$ = 7.8 Hz, $CH_2$-triazol), 4.19 (2H, s, S-$CH_2$), 5.85 (2H, s, $NH_2$), 7.22 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.62 (1H, d, $J$ = 8.2 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 7.69 (1H, s, benzotiyazol-$H_4$), 12.54 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 20.97 ($CH_3$), 21.08 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 25.70 ($2CH_2$, siklohekzil), 26.10 ($CH_2$, siklohekzil), 32.45 ($2CH_2$, siklohekzil), 33.43 ($CH_2$, siklohekzil-$CH_2$), 34.78 ($CH_2$, S-$CH_2$), 36.57 (CH, siklohekzil $C_1$), 120.17 (CH, benzotiyazol $C_7$), 121.05 (CH, benzotiyazol $C_4$), 127.28 (CH, benzotiyazol $C_5$), 131.62 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 132.95 (C, benzotiyazol $C_6$), 146.46 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.39 (C, triazol $C_5$), 156.67 (C, triazol $C_3$), 156.74 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.29 (C, C=O).

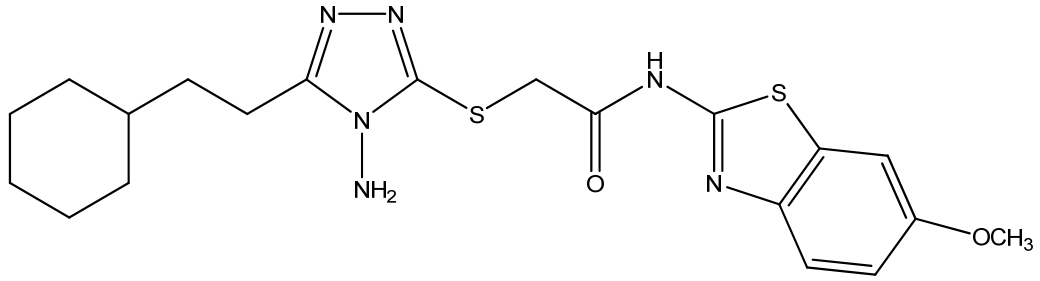
MS (*EI*) (*m/z*): 226 (% 31), 164 (% 100), 155 (% 83), 130 (% 73), 98 (% 23), 84 (% 45), 66 (% 53), 55 (% 24).

Elementel analiz : $C_{20}H_{26}N_6OS_2$ için

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

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

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



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

Verim: % 72

E.N.: 215-218 °C

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

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

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

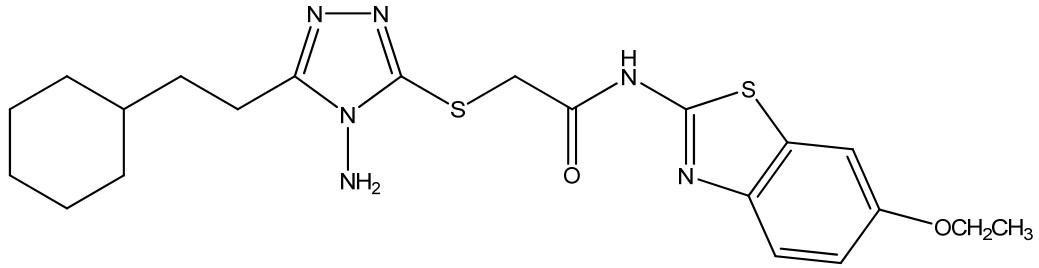
$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.83-0.95 (2H, m, siklohekzil-H), 1.05-1.35 (4H, m, siklohekzil-H), 1.50-1.80 (7H, m, siklohekzil-H, siklohekzil-$CH_2$), 2.67 (2H, t, $J$ = 7.8 Hz, $CH_2$-triazol), 3.81 (3H, s, O-$CH_3$), 4.21 (2H, s, S-$CH_2$), 5.90 (2H, s, $NH_2$), 7.04 (1H, d, $J$ = 8.6 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.57 (1H, s, benzotiyazol-$H_7$), 7.66 (1H, d, $J$ = 8.6 Hz, benzotiyazol-$H_4$), 12.43 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 21.00 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 25.67 ($2CH_2$, siklohekzil), 26.09 ($CH_2$, siklohekzil), 32.42 ($2CH_2$, siklohekzil), 33.39 ($CH_2$, siklohekzil-$CH_2$), 34.56 ($CH_2$, S-$CH_2$), 36.52 (CH, siklohekzil $C_1$), 55.59 ($CH_3$), 104.70 (CH, benzotiyazol $C_7$), 114.93 (CH, benzotiyazol $C_5$), 121.21 (CH, benzotiyazol $C_4$), 132.76 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 142.58 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.47 (C, triazol $C_5$), 155.63 (C, benzotiyazol $C_6$), 156.17 (C, triazol $C_3$), 156.62 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.26 (C, C=O).

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

| | |
|---|---|
| Elementel analiz | : $C_{20}H_{26}N_6O_2S_2$ için |
| Hesaplanan | : C: 53.79; H: 5.87; N: 18.82 |
| Bulunan | : C: 53.81; H: 5.90; N: 18.80 |

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



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

Verim: % 70

E.N.: 169-170 °C

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

$R_f$ (Petrol eteri:Tetrahidrofuran (1:1)): 0,243

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

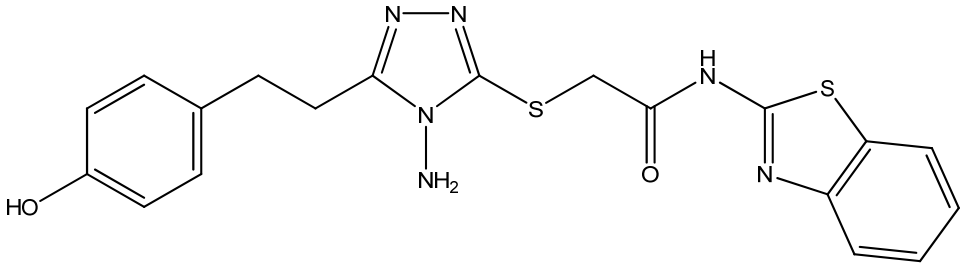
$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 0.80-0.95 (2H, m, siklohekzil-H), 1.05-1.30 (4H, m, siklohekzil-H), 1.36 (3H, t, $J$ = 6.9 Hz, O-$CH_2$-$CH_3$), 1.50-1.75 (7H, m, siklohekzil-H, siklohekzil-$CH_2$), 2.67 (2H, m, $CH_2$-triazol), 4.07 (2H, q, $J$ = 6.9 Hz, O-$CH_2$-$CH_3$), 4.21 (2H, s, S-$CH_2$), 5.90 (2H, s, $NH_2$), 7.02 (1H, dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.54 (1H, d, $J$ = 2.4 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 7.64 (1H, d, $J$ = 8.8 Hz, benzotiyazol-$H_4$), 12.54 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 14.65 ($CH_3$), 21.00 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 25.67 ($2CH_2$, siklohekzil), 26.09 ($CH_2$, siklohekzil), 32.43 ($2CH_2$, siklohekzil), 32.52 ($CH_2$, siklohekzil-$CH_2$), 33.39 ($CH_2$, S-$CH_2$), 36.52 (CH, siklohekzil $C_1$), 63.58 ($CH_2$, O-$CH_2$-$CH_3$), 105.34 (CH, benzotiyazol $C_7$), 115.27 (CH, benzotiyazol $C_5$), 121.20 (CH, benzotiyazol $C_4$), 132.74 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 142.50 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.46 (C, triazol $C_5$), 155.40 (C, benzotiyazol $C_6$), 155.58 (C, triazol $C_3$), 156.61 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.24 (C, C=O).

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

| | |
|---|---|
| Elementel analiz | : $C_{21}H_{28}N_6O_2S_2$ için |
| Hesaplanan | : C: 54.76; H: 6.13; N: 18.24 |
| Bulunan | : C: 54.76; H: 6.15; N: 18.22 |

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



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

Verim: % 72

E.N.: 218-222 °C

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

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

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

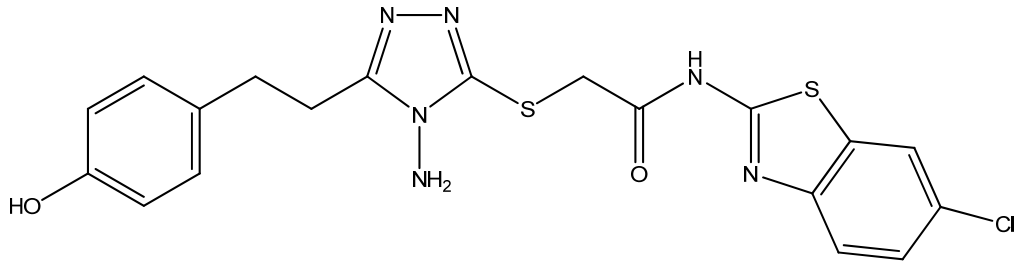
$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 2.90 (4H, m, $CH_2$-triazol, fenol-$CH_2$), 4.27 (2H, s, S-$CH_2$), 5.95 (2H, s, $NH_2$), 6.70 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz, fenol-$H_3$, $H_5$), 7.06 (2H, $J$ = 8.4 Hz, fenol-$H_2$, $H_6$), 7.31 (1H, t, $J$ = 7.3 Hz, benzotiyazol-$H_6$), 7.44 (1H, t, $J$ = 7.3 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.78 (1H, d, $J$ = 8.0 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 7.98 (1H, d, $J$ = 7.8 Hz, benzotiyazol-$H_4$), 9.21 (1H, m, O-H), 12.66 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 26.01 ($CH_2$, fenol-$CH_2$), 31.21 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 34.60 ($CH_2$, S-$CH_2$), 115.09 (2CH, fenol $C_3$, $C_5$), 120.61 (CH, benzotiyazol $C_7$), 121.68 (CH, benzotiyazol $C_4$), 123.61 (CH, benzotiyazol $C_6$), 126.13 (CH, benzotiyazol $C_5$), 129.15 (2CH, fenol $C_2$, $C_6$), 130.95 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 131.45 (C, fenol $C_1$), 148.50 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.69 (C, triazol $C_5$), 155.58 (C, fenol $C_4$), 155.97 (C, triazol $C_3$), 157.76 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.57 (C, C=O).

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

| | |
|---|---|
| Elementel analiz | : $C_{19}H_{18}N_6O_2S_2$ için |
| Hesaplanan | : C: 53.51; H: 4.25; N: 19.70 |
| Bulunan | : C: 53.50; H: 4.29; N: 19.71 |

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



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

Verim: % 79

E.N.: 228-232 °C

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

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

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

$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 2.89 (4H, m, $CH_2$-triazol, fenol-$CH_2$), 4.26 (2H, s, S-$CH_2$), 5.94 (2H, s, $NH_2$), 6.69 (2H, d, $J$ = 7.3 Hz, fenol-$H_3$, $H_5$), 7.06 (2H, $J$ = 7.3 Hz, fenol-$H_2$, $H_6$), 7.45 (1H, d, $J$ = 8.0 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.75 (1H, d, $J$ = 8.0 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 8.11 (1H, s, benzotiyazol-$H_4$), 9.22 (1H, m, O-H), 12.85 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 25.99 ($CH_2$, fenol-$CH_2$), 31.19 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 34.58 ($CH_2$, S-$CH_2$), 115.08 (2CH, fenol $C_3$, $C_5$), 121.39 (CH, benzotiyazol $C_7$), 121.78 (CH, benzotiyazol $C_4$), 126.46 (CH, benzotiyazol $C_5$), 127.65 (CH, benzotiyazol $C_6$), 129.14 (2CH, fenol $C_2$, $C_6$), 130.93 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 133.16 (C, fenol $C_1$), 147.41 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.66 (C, triazol $C_5$), 155.57 (C, fenol $C_4$), 155.96 (C, triazol $C_3$), 158.70 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.85 (C, C=O).

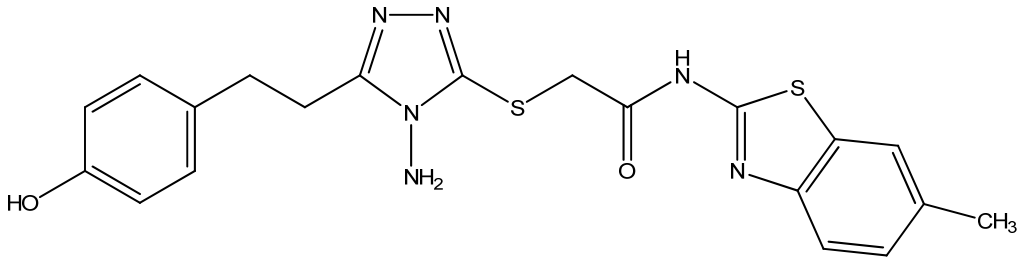
MS (*EI*) (*m/z*): 236 (% 34), 184 (% 17), 130 (% 25), 107 (% 100), 77 (% 11).

Elementel analiz : $C_{19}H_{17}ClN_6O_2S_2$ için

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

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

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



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

Verim: % 71

E.N.: 223-226 °C

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

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

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

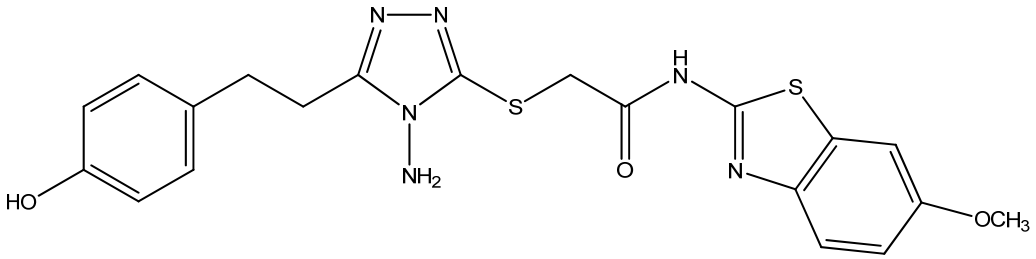
$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 2.41 (3H, s, $CH_3$), 2.89 (4H, m, $CH_2$-triazol, fenol-$CH_2$), 4.25 (2H, s, S-$CH_2$), 5.93 (2H, s, $NH_2$), 6.69 (2H, d, $J$ = 8.4 Hz, fenol-$H_3$, $H_5$), 7.06 (2H, $J$ = 8.4 Hz, fenol-$H_2$, $H_6$), 7.26 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz, benzotiyazol-$H_5$), 7.65 (1H, d, $J$ = 8.3 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 7.75 (1H, s, benzotiyazol-$H_4$), 9.20 (1H, m, O-H), 12.60 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 20.95 ($CH_3$), 26.00 ($CH_2$, fenol-$CH_2$), 31.20 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 34.56 ($CH_2$, S-$CH_2$), 115.08 (2CH, fenol $C_3$, $C_5$), 120.24 (CH, benzotiyazol $C_7$), 121.27 (CH, benzotiyazol $C_4$), 127.46 (CH, benzotiyazol $C_5$), 129.15 (2CH, fenol $C_2$, $C_6$), 130.95 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 131.59 (C, benzotiyazol $C_6$), 133.09 (C, fenol $C_1$), 146.46 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.67 (C, triazol $C_5$), 155.58 (C, fenol $C_4$), 155.95 (C, triazol $C_3$), 156.85 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.40 (C, C=O).

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

| | |
|---|---|
| Elementel analiz | : $C_{20}H_{20}N_6O_2S_2$ için |
| Hesaplanan | : C: 54.53; H: 4.58; N: 19.08 |
| Bulunan | : C: 54.52; H: 4.57; N: 19.10 |

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



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

Verim: % 74

E.N.: 220-223 °C

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

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

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

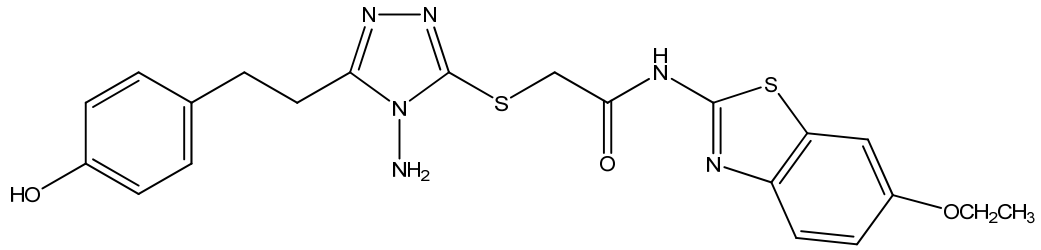
$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 2.90 (4H, m, $CH_2$-triazol, fenol-$CH_2$), 3.81 (3H, s, O-$CH_3$), 4.24 (2H, s, S-$CH_2$), 5.94 (2H, s, $NH_2$), 6.70 (2H, d, $J$ = 7.8 Hz, fenol-$H_3$, $H_5$), 7.05 (3H, t, $J$ = 7.9 Hz, fenol-$H_2$, $H_6$, benzotiyazol-$H_5$), 7.57 (1H, s, benzotiyazol-$H_7$), 7.67 (1H, d, $J$ = 8.8 Hz, benzotiyazol-$H_4$), 9.21 (1H, m, O-H), 12.49 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 26.00 ($CH_2$, fenol-$CH_2$), 31.21 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 34.53 ($CH_2$, S-$CH_2$), 55.58 ($CH_3$), 104.71 (CH, benzotiyazol $C_7$), 114.93 (CH, benzotiyazol $C_5$), 115.08 (2CH, fenol $C_3$, $C_5$), 121.22 (CH, benzotiyazol $C_4$), 129.15 (2CH, fenol $C_2$, $C_6$), 130.95 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 132.77 (C, fenol $C_1$), 142.59 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.69 (C, triazol $C_5$), 155.58 (C, fenol $C_4$), 155.67 (C, benzotiyazol $C_6$), 155.96 (C, triazol $C_3$), 156.18 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.24 (C, C=O).

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

| | |
|---|---|
| Elementel analiz | : $C_{20}H_{20}N_6O_3S_2$ için |
| Hesaplanan | : C: 52.62; H: 4.42; N: 18.41 |
| Bulunan | : C: 52.60; H: 4.45; N: 18.45 |

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



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

Verim: % 75

E.N.: 219-221 °C

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

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

IR (KBr) $\nu_{max}$ ($cm^{-1}$): 3421.83, 3356.25 (amino grubu N-H gerilim bandları), 3200.01 (amid N-H gerilim bandı), 3074.63 (aromatik C-H gerilim bandı), 2980.12 (alifatik $CH_3$ C-H gerilim bandı), 2931.90 (alifatik $CH_2$ C-H gerilim bandı), 1676.20 (amid C=O gerilim bandı), 1606.76, 1516.10, 1460.16 (C=N, C=C gerilim bandları), 1338.64, 1257.63, 1055.10 (C-N gerilim bandları), 823.63 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 742.62 (C-H düzlem dışı eğilme bandı).

$^1$H NMR (400 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 1.34 (3H, t, $J$ = 7.0 Hz, O-$CH_2$-$CH_3$), 2.90 (4H, m, $CH_2$-triazol, fenol-$CH_2$), 4.06 (2H, q, $J$ = 7.0 Hz, O-$CH_2$-$CH_3$), 4.24 (2H, s, S-$CH_2$), 5.94 (2H, s, $NH_2$), 6.70 (2H, d, $J$ = 8.6 Hz, fenol-$H_3$, $H_5$), 7.03 (3H, m, fenol-$H_2$, $H_6$, benzotiyazol-$H_5$), 7.54 (1H, d, $J$ = 2.6 Hz, benzotiyazol-$H_7$), 7.65 (1H, d, $J$ = 8.8 Hz, benzotiyazol-$H_4$), 9.21 (1H, m, O-H), 12.40 (1H, m, N-H).

$^{13}$C NMR (100 MHz) (DMSO-$d_6$) δ (ppm): 14.65 ($CH_3$), 26.00 ($CH_2$, fenol-$CH_2$), 31.21 ($CH_2$, $CH_2$-triazol), 34.54 ($CH_2$, S-$CH_2$), 63.58 ($CH_2$, O-$CH_2$-$CH_3$), 105.34 (CH, benzotiyazol $C_7$), 115.08 (2CH, fenol $C_3$, $C_5$), 115.28 (CH, benzotiyazol $C_5$), 121.21 (CH, benzotiyazol $C_4$), 129.15 (2CH, fenol $C_2$, $C_6$), 130.94 (C, benzotiyazol $C_{7a}$), 132.76 (C, fenol $C_1$), 142.51 (C, benzotiyazol $C_{3a}$), 150.68 (C, triazol $C_5$), 155.41 (C, benzotiyazol $C_6$), 155.58 (C, fenol $C_4$), 155.63 (C, triazol $C_3$), 155.96 (C, benzotiyazol $C_2$), 167.22 (C, C=O).

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

Elementel analiz : $C_{21}H_{22}N_6O_3S_2$ için

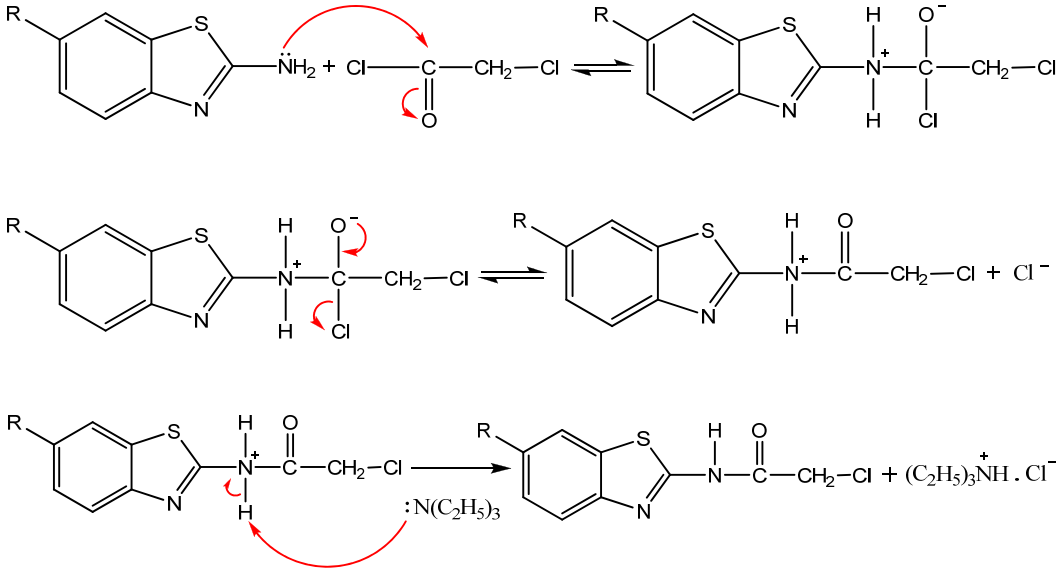
Hesaplanan : C: 53.60; H: 4.71; N: 17.86

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

## Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

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

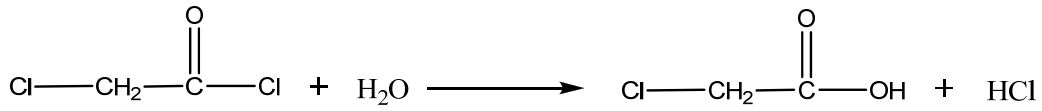
2-Kloro-N-(benzotiyazol-2-il)asetamid türevleri, kloroasetil klorür ile 2-aminobenzotiyazol türevlerinin trietilamin katalizörlüğünde ve susuz toluen içinde bir nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir **(Şekil 86)**.



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

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

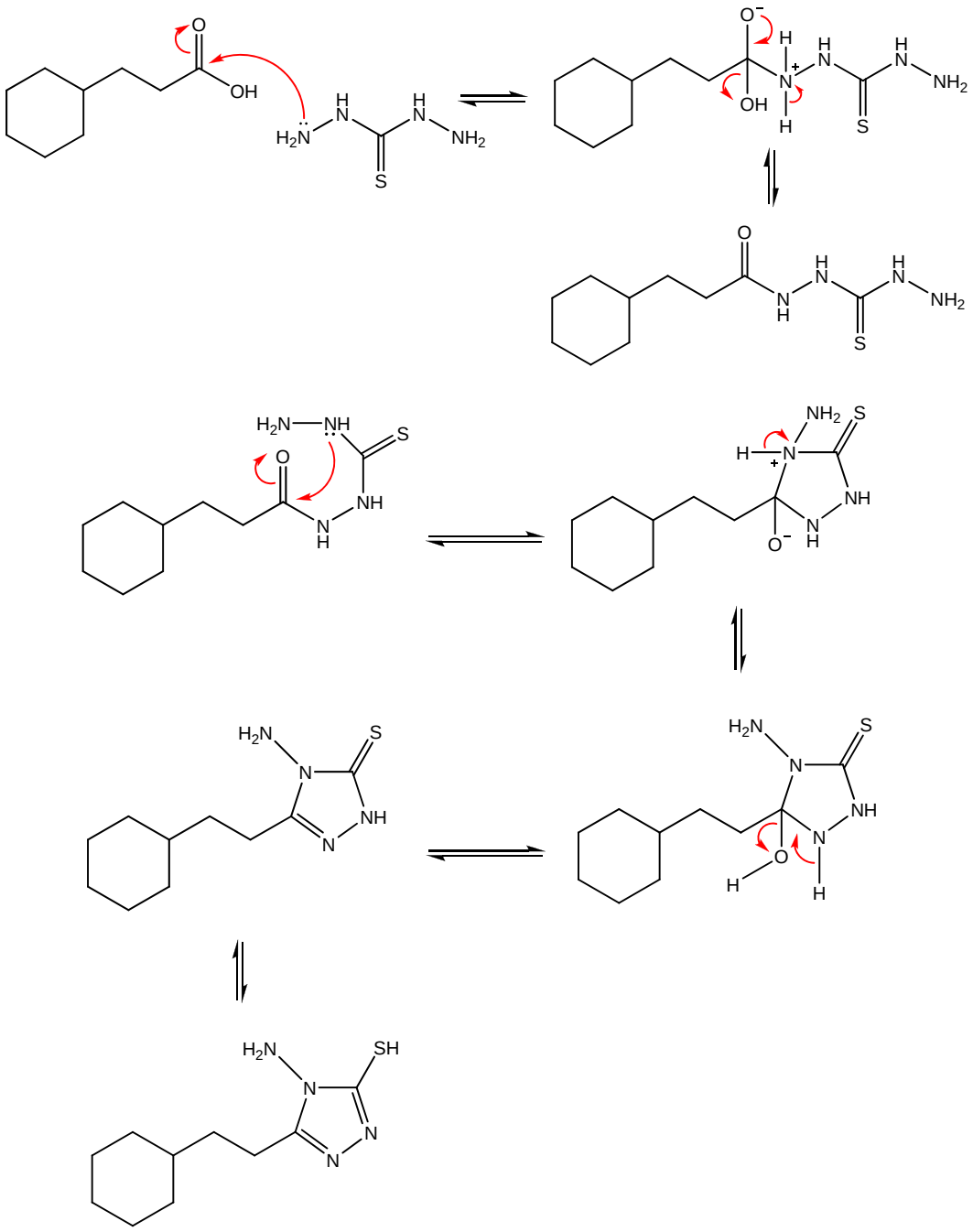
Reaksiyonda susuz çözücü kullanılmıştır. Çünkü kloroasetil klorür su molekülleri ile kloroasetik asid ve hidroklorik asid vermek üzere reaksiyona girer **(Şekil 87)**.



**Şekil 87. Kloroasetil klorürün Su ile Reaksiyonu**

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

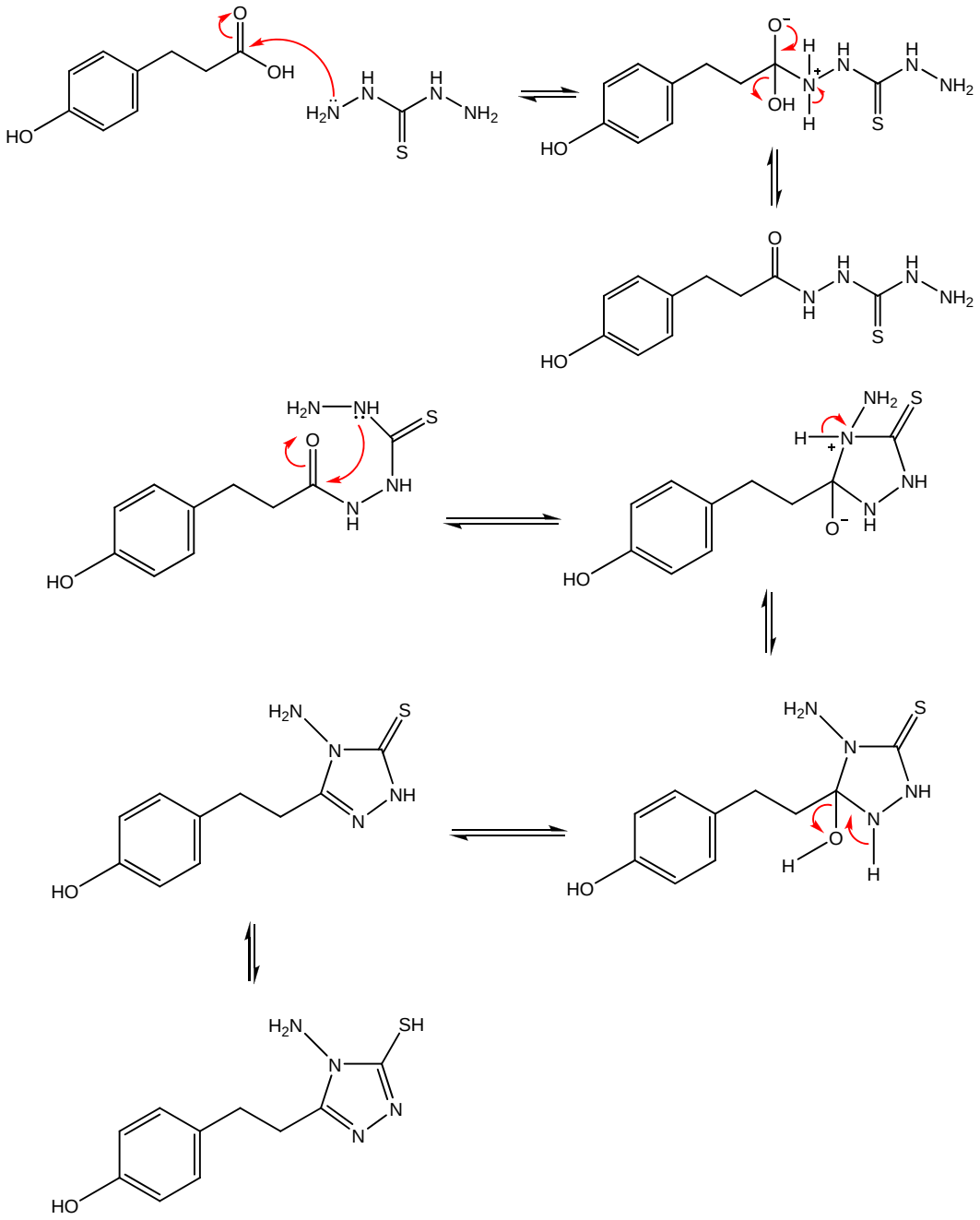
3-Siklohekzilpropiyonik asidin tiyokarbohidrazid ile 160-170 °C'de reaksiyonu 4-amino-5-(2-siklohekziletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonu vermiştir **(Şekil 88)**.



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

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

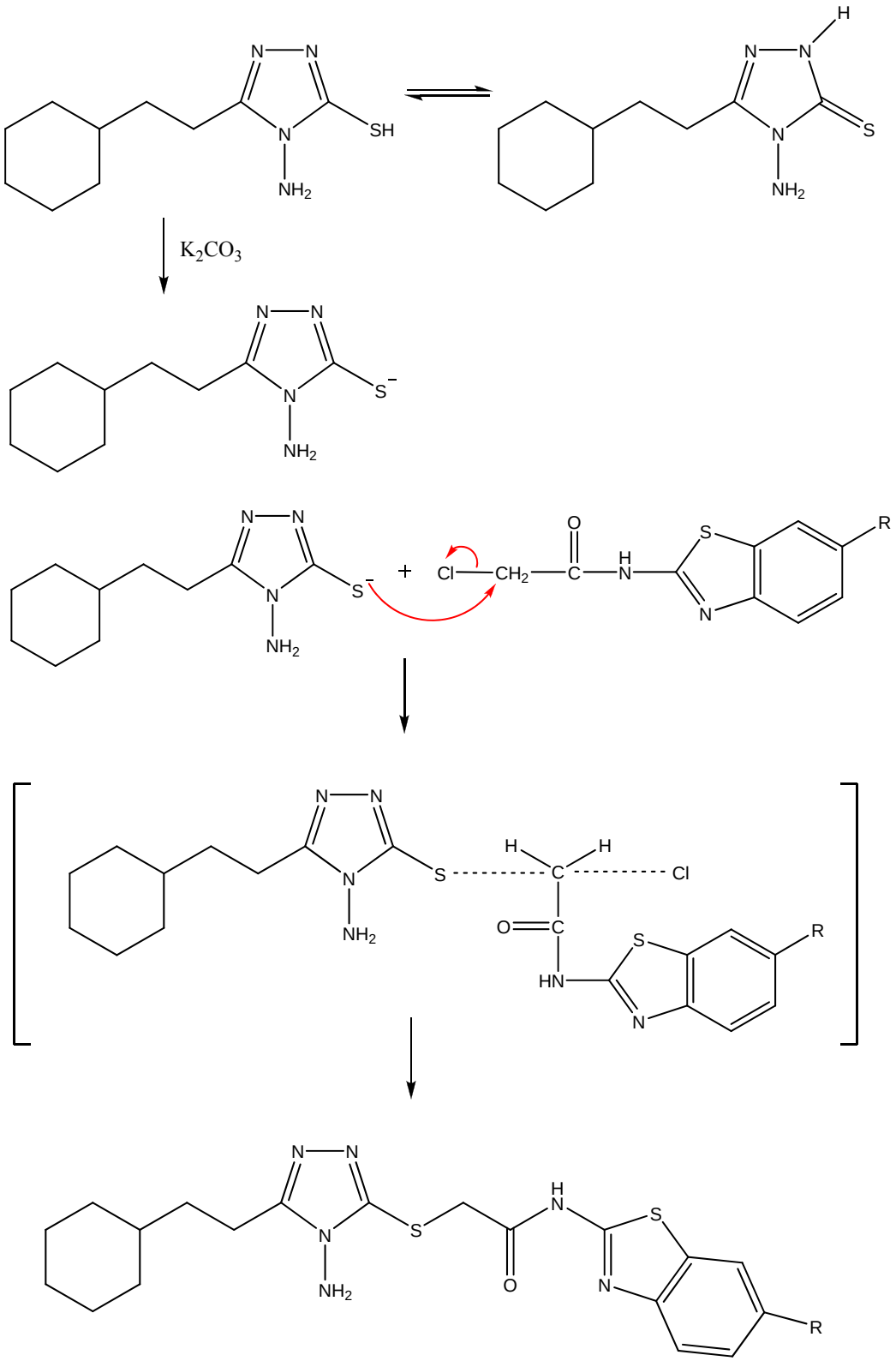
3-(4-Hidroksifenil)propiyonik asidin tiyokarbohidrazid ile 160-170 °C'de reaksiyonu 4-amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonu vermiştir **(Şekil 89)**.



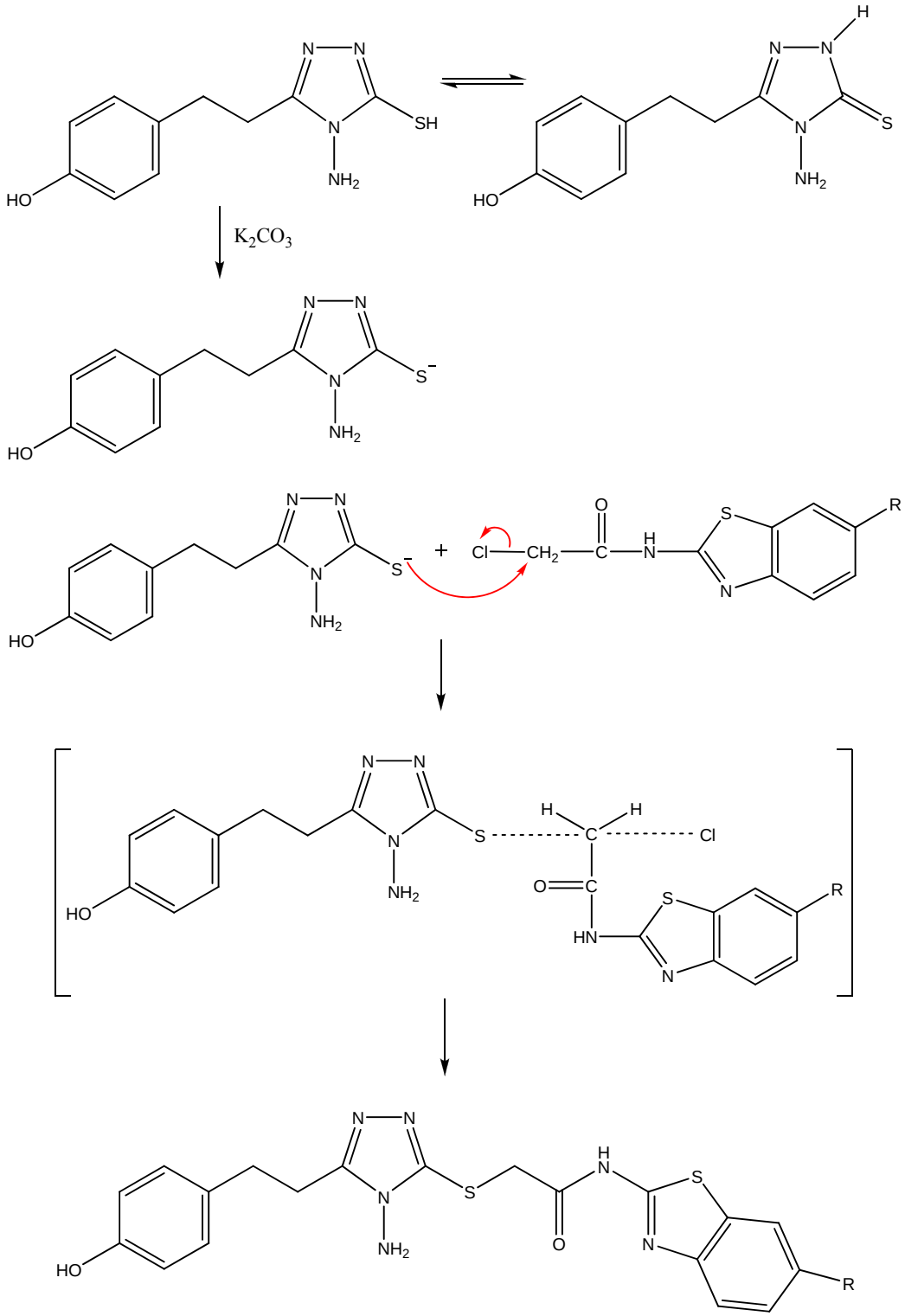
**Şekil 89. 4-Amino-5-(2-(4-hidroksifenil)etil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma**

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

Açil halojenürlerin tiyoller ile reaksiyonu organik kimyada çok kullanılan nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarından biridir. Bu tür reaksiyonlarda genellikle reaksiyonun gerçekleşebilmesi için bir baza ihtiyaç vardır. Baz hem tiyon-tiyol *tautomerisinde* tiyol formunu desteklerken hem de tiyol grubunun nükleofilik özelliğini artırmaktadır. Bu çalışmada baz olarak reaksiyona giren maddelere eşdeğer miktarda potasyum karbonat ve 0,5 mL trietilamin kullanılmıştır. Reaksiyon çözücüsü olarak açil halojenürlerin sulu ortama olan hassasiyetleri göz önüne alınarak susuz aseton tercih edilmiştir. Reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığında 8 saat karıştıktan sonra üzerine trietilamin ilave edilerek 30 saat daha karıştırılmıştır. Bu süreç sonunda başlangıç maddelerinin tamamının ürüne dönüştüğü İTK ile saptanmıştır. Reaksiyon çözücüsü uçurulmuş ve kalan kütle su ile muamele edilerek baz ve tuz artıklarından temizlenmiştir. Elde edilen ürünler etanolden kristallendirilmiştir **(Şekil 90-91)**.




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




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

## Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

### *IR spektrumlarının değerlendirilmesi*

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

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

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

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

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

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

### *$^1$H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***$^{13}$C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi***

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

Tüm bileşiklerde ortak olan benzotiyazol halka sisteminin $C_2$ karbonu 155-158 ppm, $C_{3a}$ karbonu 142-153 ppm, $C_{7a}$ 130-133 ppm, $C_6$ 123-155 ppm, diğer karbonlar ise 120-125 ppm bölgesinde kaydedilmiştir.

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

Siklohekzil taşıyan türevlerde, siklohekzil karbonları 25-33 ppm, siklohekzile bağlı metilen grubunun karbonu 32-34 ppm bölgesinde soğurma yapmışlardır.

Fenol taşıyan türevlerde, fenol halkasında hidroksil grubunun doğrudan bağlı olduğu $C_4$ 155-156 ppm, $C_1$ 131-133 ppm, $C_2$ ve $C_6$ karbonları 129-130 ppm, $C_3$ ve $C_5$ 115 ppm bölgesinde kaydedilmiştir. Fenole bağlı metilen grubunun karbonu 26 ppm'de soğurma yapmıştır.

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

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

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

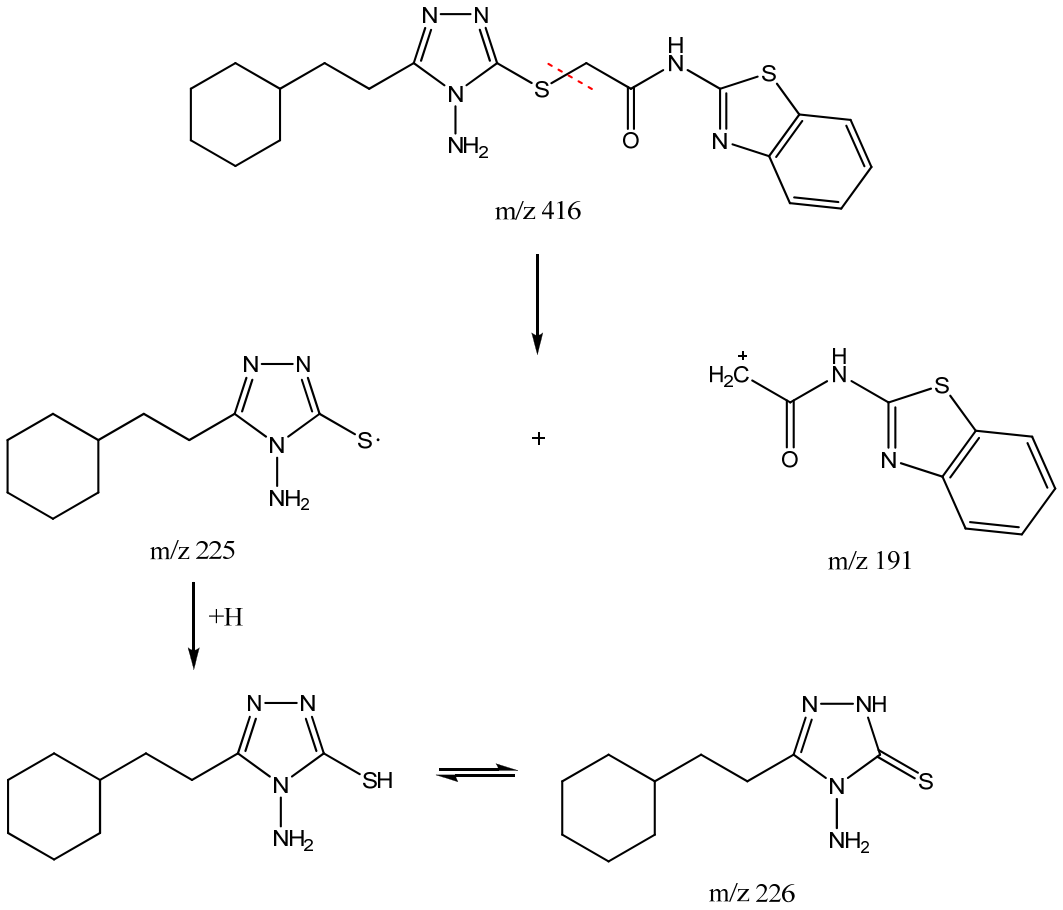
***Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi***

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

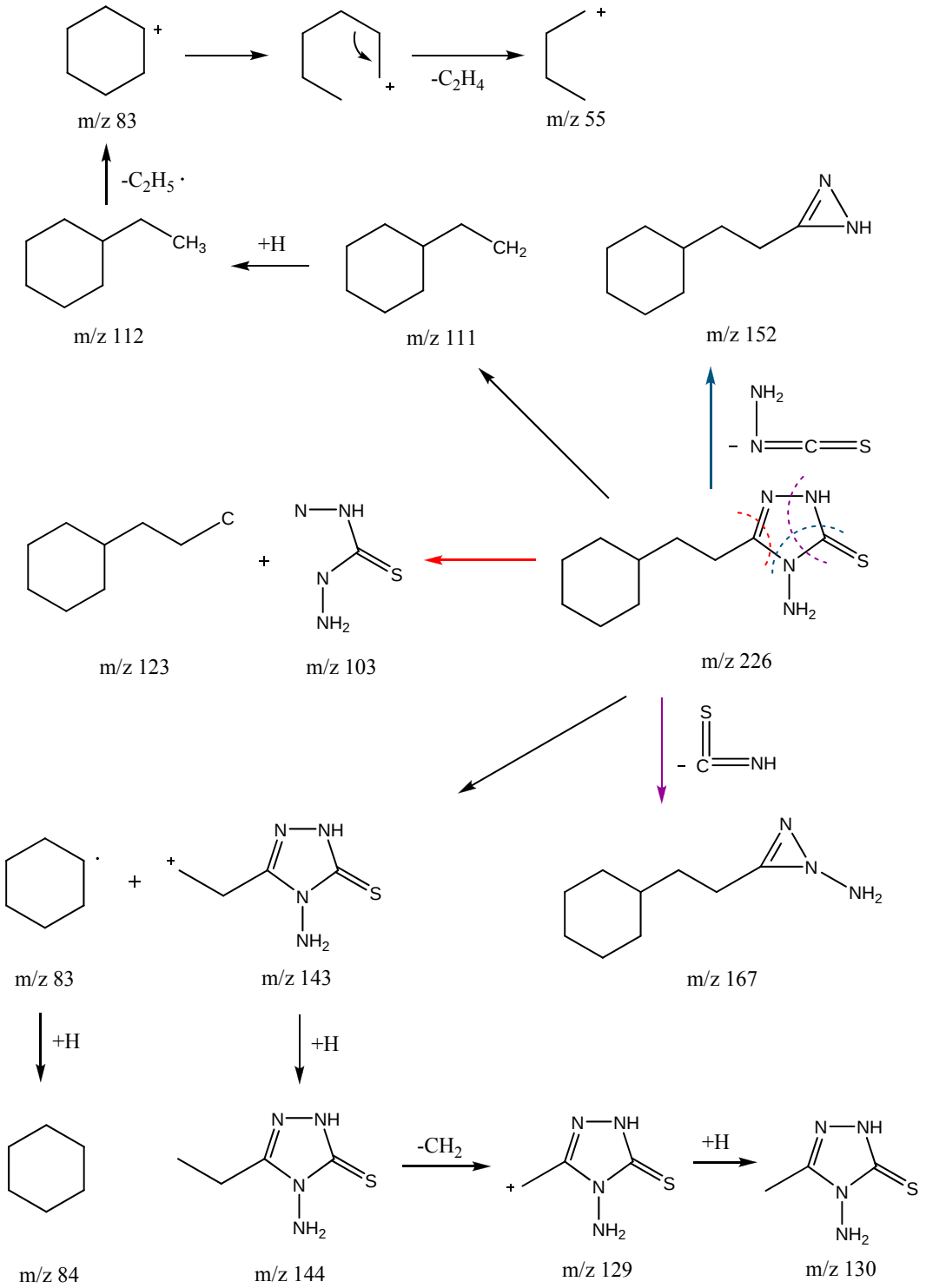
TRB serisi bileşiklerin kütle spektrumlarında, C-S bağı kolay parçalandığı için moleküler iyon piki gözlenmemiştir. C-S bağının parçalanmasıyla oluşan parçacıklar da bir seri parçalanma ürünü oluşturmuşlardır **(Şekil 92-97)**.

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

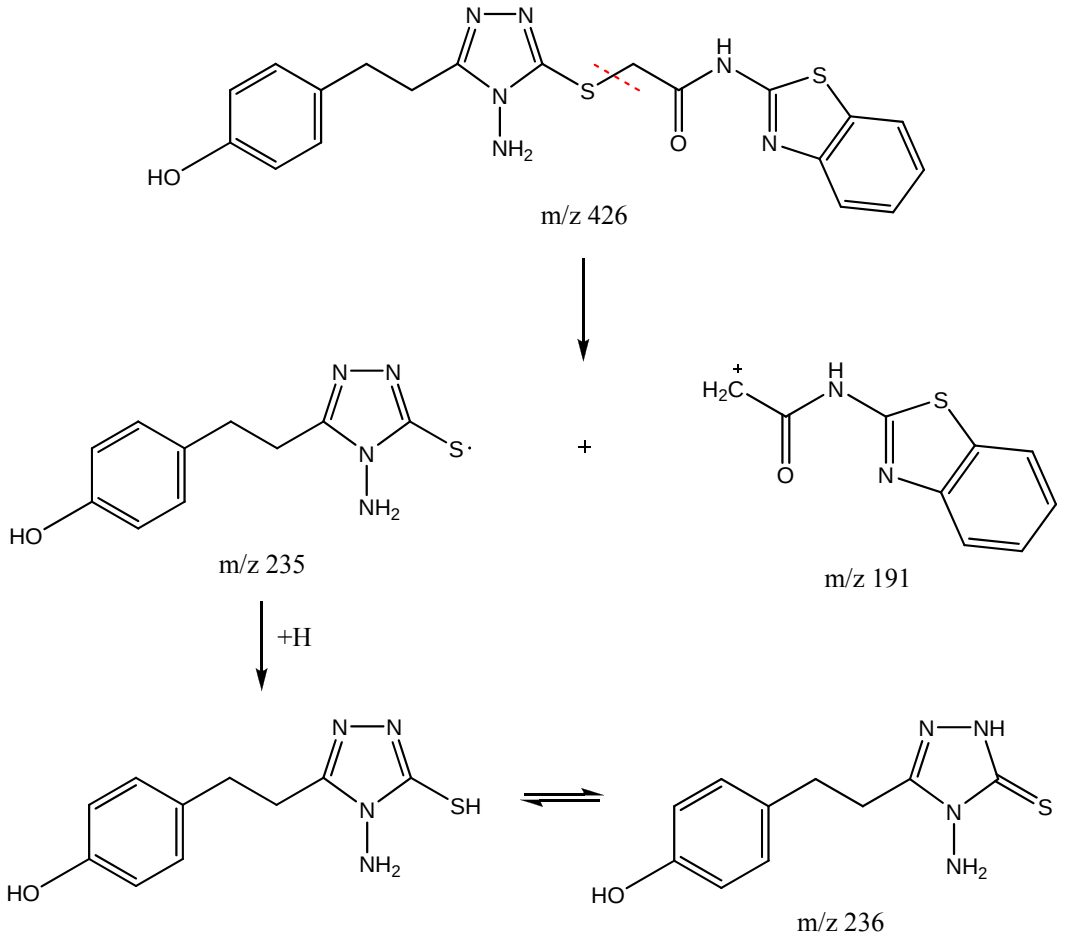
Fenol halkası taşıyan TRB serisi bileşiklerde, temel pik m/z 107 olarak kaydedilmiştir. Bu pik hidroksitropilyum katyonuna aittir. Hidroksitropilyum katyonundan karbon monoksit ayrılmasıyla benzen oluşmaktadır.



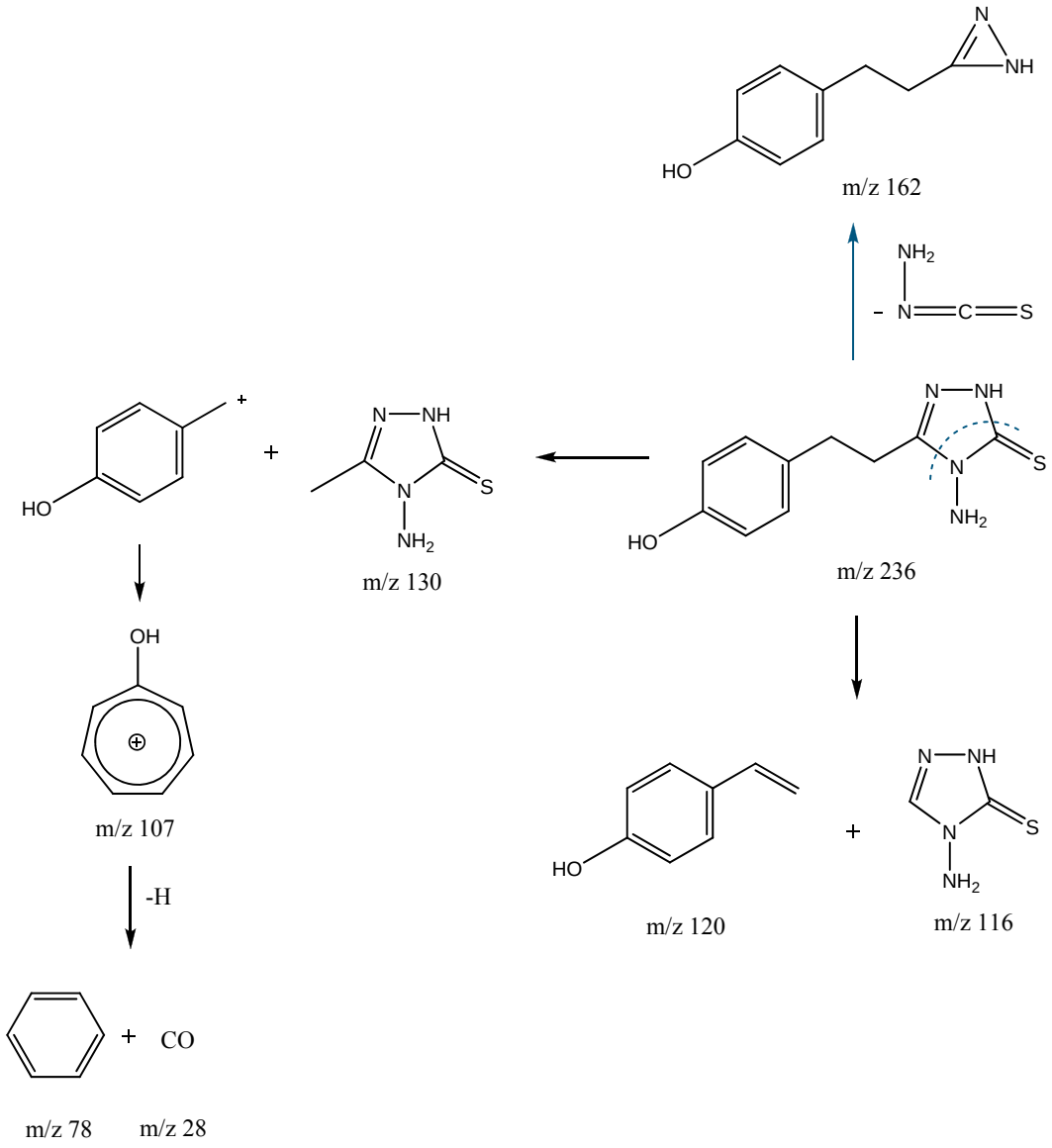

**Şekil 92. Bileşik TRB-1'e ait MS Parçalanması**



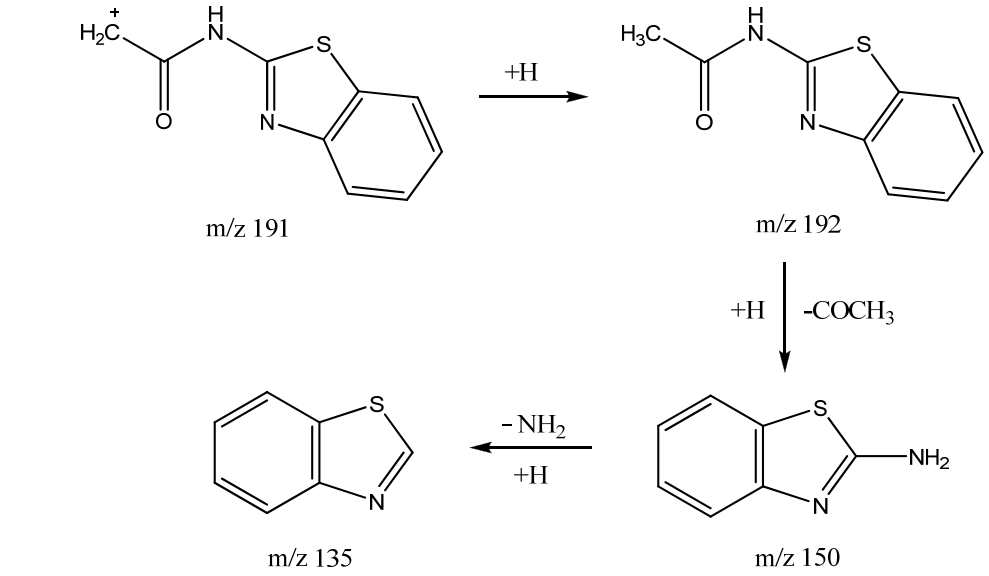

**Şekil 93. 4-Amino-5-(2-siklohekziletil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun MS Parçalanması**



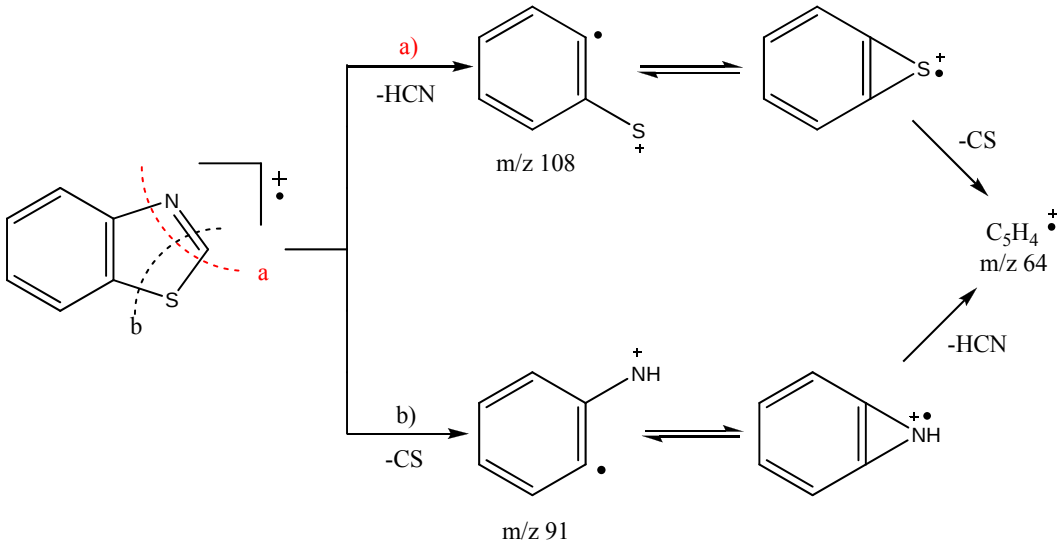

**Şekil 94. Bileşik TRB-6'a ait MS Parçalanması**




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




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




**Şekil 97. Benzotiyazolün MS Parçalanması**

## Antifungal Etki Testlerinin Sonuçları

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

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

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

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

**Antifungal Etki Testlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

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

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

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

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

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

## SONUÇ ve ÖNERİLER

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

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

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

## KAYNAKLAR


Akbay, A., Ören, İ., Temiz-Arpacı, Ö., Akı-Sener, E., Yalçın, I., Synthesis and HIV-1 reverse transcriptase inhibitor activity of some 2,5,6-substituted benzoxazole, benzimidazole, benzothiazole and oxazolo(4,5-b)pyridine derivatives, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 53 (4), 266–271 (2003).

Alamgir, M., Synthesis and reactivity of some activated heterocyclic compounds, Doktora Tezi, The University of New South Wales, Faculty of Science, Sydney, Australia (2007).

Ashok, M., Holla, B.S., Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42, 1095-1101 (2007).

Bahekar, S.S., Shinde, D.B., Synthesis and anti-inflammatory activity of [2-(benzothiazol-2-ylimino)-4-oxo-3-phenylthiazolidin-5-yl]-acetic acid derivatives, Journal of the Korean Chemical Society, 47 (3), 237-240 (2003).

Baldwin, J.J., Novello, F.C., 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-triazole compounds used as bronchodilators, U. S. Patent, No: 3984558 (1976).

Ban, M., Taguchi, H., Katsushima, T., Takahashi, M., Shinoda, K., Watanabe, A., Tominaga, T., Novel antiallergic and anti-inflammatory agents. Part I: Synthesis and pharmacology of glycolic amide derivatives, Bioorg. Med. Chem., 6 (7), 1069–1076 (1998).

Bayrak, H., Demirbaş, A., Alpay Karaoğlu, S., Demirbaş, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44, 1057-1066 (2009).

Bellavia, V., Natangelo, M., Fanelli, R., Rotilio, D., Analysis of benzothiazole in Italian wines using Headspace solid-phase microextraction and Gas chromatography-Mass spectrometry, J. Agric. Food Chem., 48, 1239-1242 (2000).

Benson, F.R., Savell, W.L., The chemistry of the vicinal triazoles, Chem. Rev., 46, 1-50 (1950).

Berntsson, P.B., Gaarder, J.O., Ljung, B.R., Substituted benzaldehyde triazolylhydrazones, Ger. Offen., No: 2727333 (1978).

Bhargava, P.N., Ram, P., Synthesis of local anesthetics, Bull. Chem. Soc. Japan, 38 (3), 339-41 (1965).

Bhat, A.R., Bhat, G.V., Shenoy, G.G., Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles, J. Pharm. Pharmacol., 53 (2), 267-272 (2001).

Bonjean, J., Schunack, W., $H_2$-Antihistaminics, XXXV: Synthesis and $H_2$-antagonistic activity of Imidazolylmethylthioalkyl-substituted-1,2,4-triazoles, Arch. Pharm., 320, 554-562 (1987).

Böhm, R., Karow, C., Biologisch aktive triazole, Die Pharmazie, 36, 243-247 (1981).

Bradshaw, T.D., Westwell, A.D., The development of the antitumour benzothiazole prodrug, Phortress, as a clinical candidate, Curr. Med. Chem., 11, 1241-1253 (2004).

Cao, Y.-J., Dreixler, J.C., Couey, J.J., Houamed, K.M., Modulation of recombinant and native neuronal SK channels by the neuroprotective drug riluzole, Eur. J. Pharmacol., 449, 47–54 (2002).

Chavan, A.A., Pai, N.R., Synthesis and biological activity of *N*-substituted-3-chloro-2-azetidinones, Molecules, 12, 2467-2477 (2007).

Chill, L., Rudi, A., Benayahu, Y., Kashman, Y., Violatinctamine, a new heterocyclic compound from the marine tunicate *Cystodytes cf. violatinctus*, Tetrahedron Lett., 45, 7925-7928 (2004).

Collin, X., Sauleau, A., Coulon, J., 1,2,4-Triazolo mercapto and aminonitriles as potent antifungal agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 2601-2605 (2003).

Dalgıç, N., İnce, E., Sistemik etkili antifungal ilaçlar, Klinik Pediatri, 4 (3), 90-98 (2005).

Das, J., Moquin, R.V., Lin, J., Liu, C., Doweyko, A.M., DeFex, H. F., Fang, Q., Pang, S., Pitt, S., Shen, D.R., Schieven, G.L., Barrish, J.C., Wityak, J., Discovery of 2-amino-heteroaryl-benzothiazole-6-anilides as potent $p56^{lck}$ inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 2587–2590 (2003).

Dewar, M.J.S., Morita, T., Ground states of conjugated molecules. XII. Improved calculations for compounds containing nitrogen or oxygen. J. Am. Chem. Soc., 91, 796-802 (1969).

Drabikowska, A.K., Dudycz, L., Shugar, D., Studies on the mechanism of antiviral action of l-(β-Ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin), J. Med. Chem., 22 (6), 653-657 (1979).

Duran, A., Doğan, H.N., Rollas, S., Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thione, Il Farmaco, 57 (7), 559-564 (2002).

Eicher, T., Hauptmann, S., The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 155-158/208-212, 2003.

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

Eweiss, N.F., Bahajaj, A.A., Elsherbini, E.A., Synthesis of Heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives, J. Heterocycl. Chem., 23, 1451-1458 (1986).

Garoufalias, S.P., Pouli, N., Marakos, P., Lada, A.C., Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of some new 3-substituted derivatives of 4-(2,4-dichlorophenyl)-5-adamantyl-1H-1,2,4-triazoles, Il Farmaco, 57 (12), 973-977 (2002).

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

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

Gökçe, M., Çakır, B., Erol, K., Şahin, M.F., Synthesis and antinociceptive activity of [(2-oxobenzothiazolin-3-yl)methyl]-4-alkyl/aryl-1,2,4-triazoline-5-thiones, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 334, 279-283 (2001).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Holla, B.S., Veerendra, B., Shivananda, M.K., Poojary, B., Synthesis, characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 38 (7-8), 759-767 (2003).

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

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

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

Kane, M.J., Dubley, M.W., Sorensen, S.M., Miller, F.P., 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione as potential antidepressant agents, J. Med. Chem., 31, 1253-1258 (1988).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Maxwell, J.R., Wasdahl, D.A., Wolfson, A.C., Stenberg V.I., Synthesis of 5-aril-2H-tetrazoles, 5-aril-2H-tetrazole-2-acetic acids and [(4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and antiinflammatory agents, J. Med. Chem., 27 (12), 1565-1570 (1984).

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

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

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

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

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

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

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

Paulvannan, K., Hale, R., Sedehi, D., Chen, T., Cyclization of 1,2,4-triazenes to 1,2,4-triazoles using oxidizing agents-NaClO, $Ca(ClO)_2$, Dess-Martin periodinane and Ley's TPAP/ NMO, Tetrahedron, 57, 9677-9682 (2001).

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

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

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

Ram, V.J., Dube, V., Pieters, A.C., Vlietinck, A.J., Chemotherapeutic agents. IX. Synthesis and pesticidal activity of bis[4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkanes and 1-aryl/alkyl-3-[4-(4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-ylphenyl]thiourea and related compounds, J. Heterocycl. Chem., 26, 625-628 (1989).

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

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

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

Sengupta, A.K., Garg, M., Synthesis of S-(2-aryloxymethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)/S-(3-aryloxymethyl-1,2,4-triazol-5-yl)mercaptoacetic acids and their antibacterial and antifungal activity, Bokin Bobai, 9 (8), 397-400 (1981).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

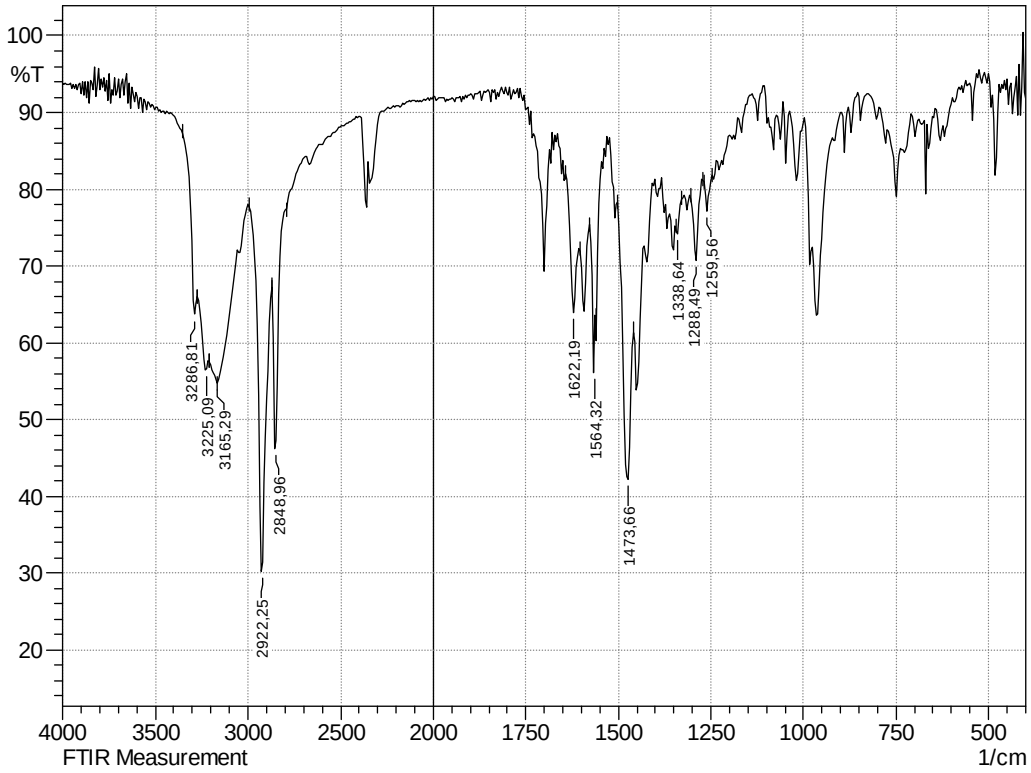
Vicini, P., Geronikaki, A., Incerti, M., Zani, F., Deardenc, J., Hewittc, M., 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure–activity relationship, Bio. Med. Chem., 16, 3714-3724 (2008).

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

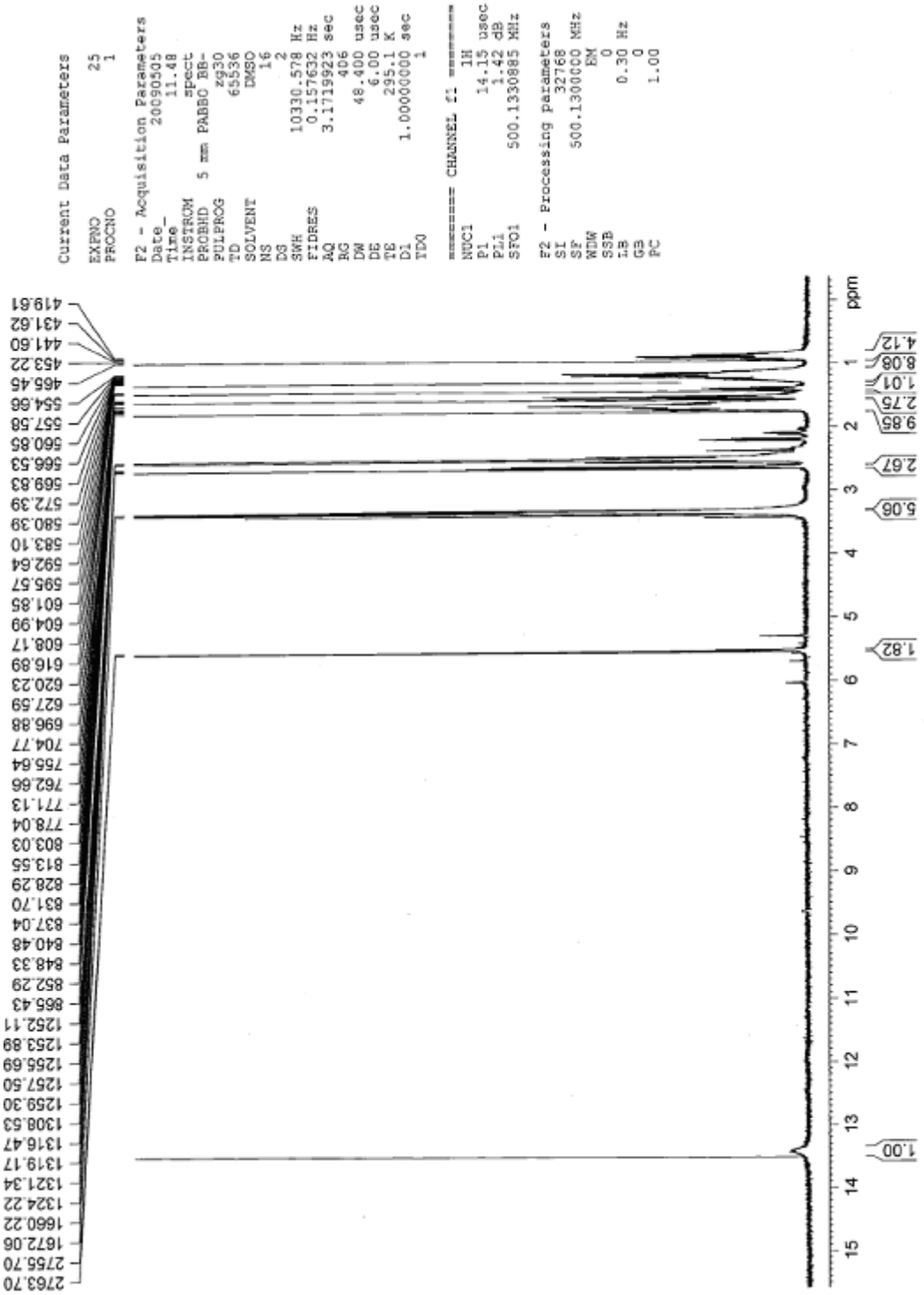
Winn, W.C., Allen, S.D., Janda, W.M., Koneman, E.W., Procop, G.W., Schreckenberger, P.C., Woods, G.L., Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore and Philadelphia, 2006.

## EKLER

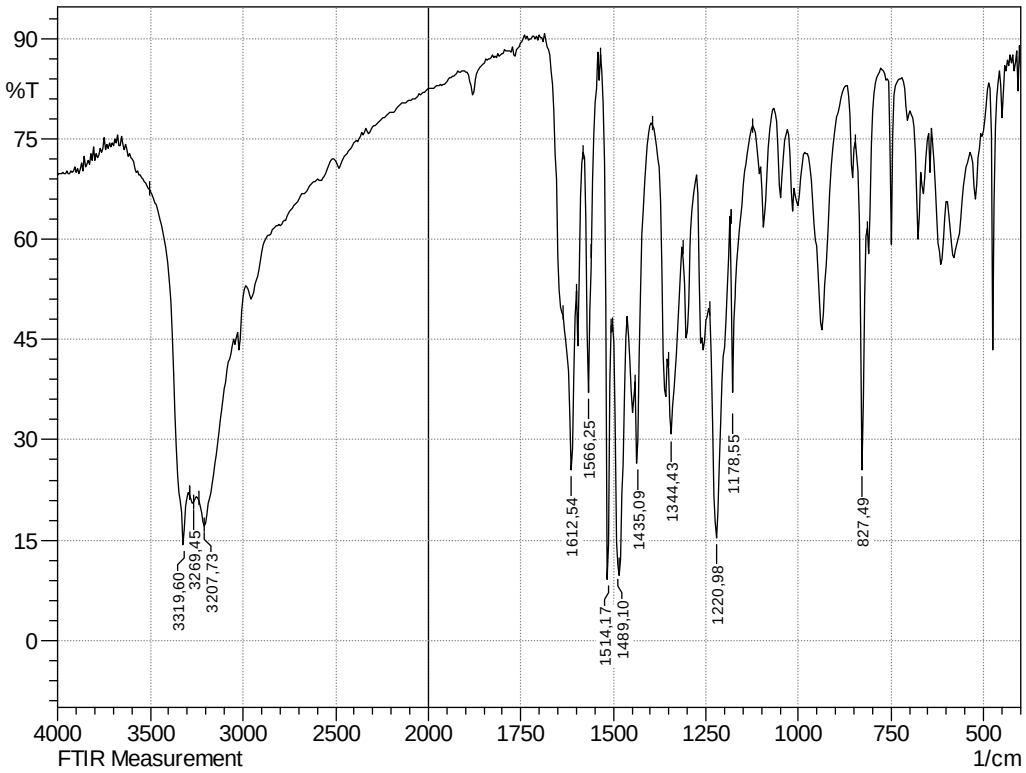
**EK 1.** Bileşik B-1'e ait IR Spektrumu



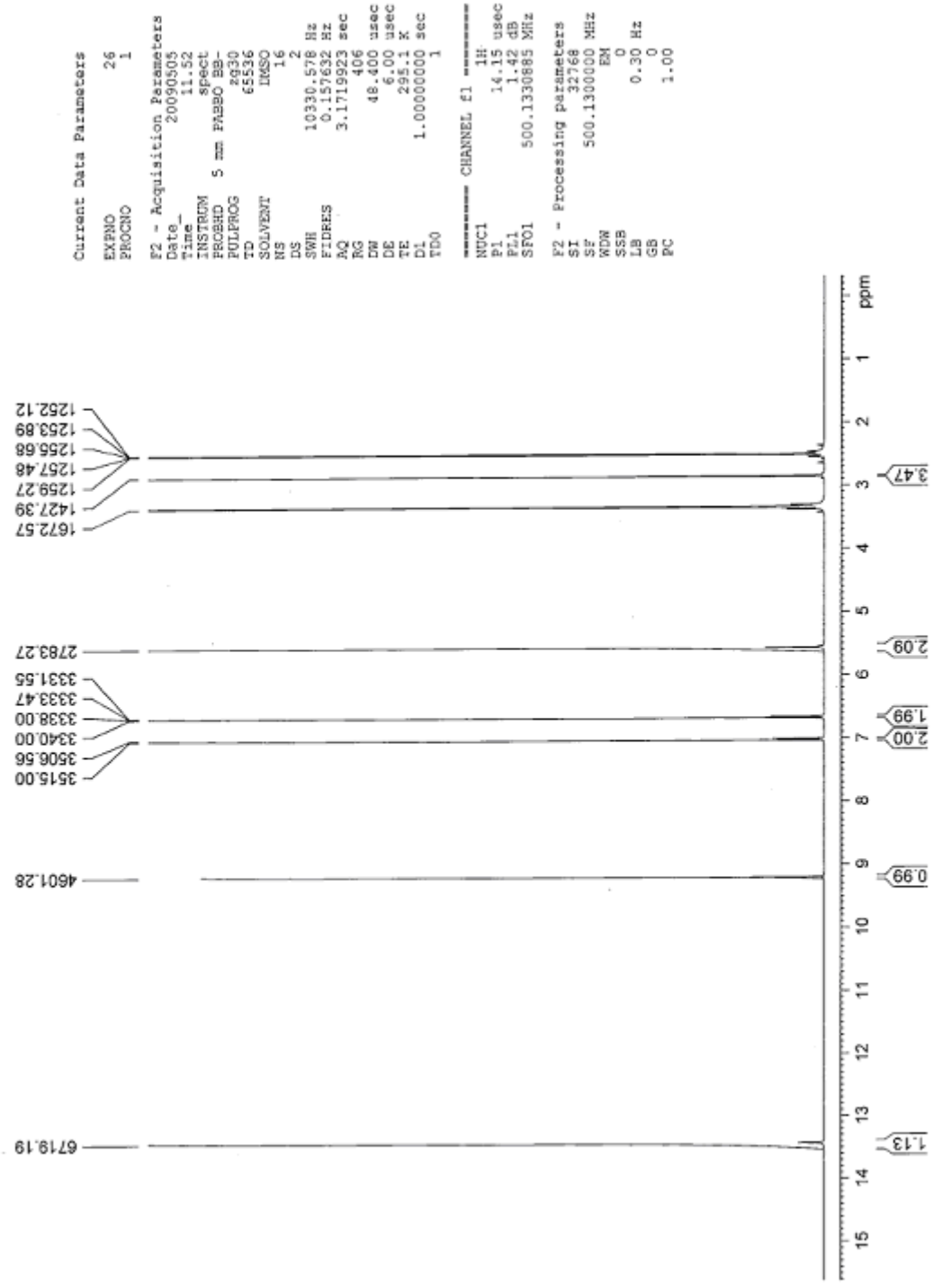
**EK 2.** Bileşik B-1'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



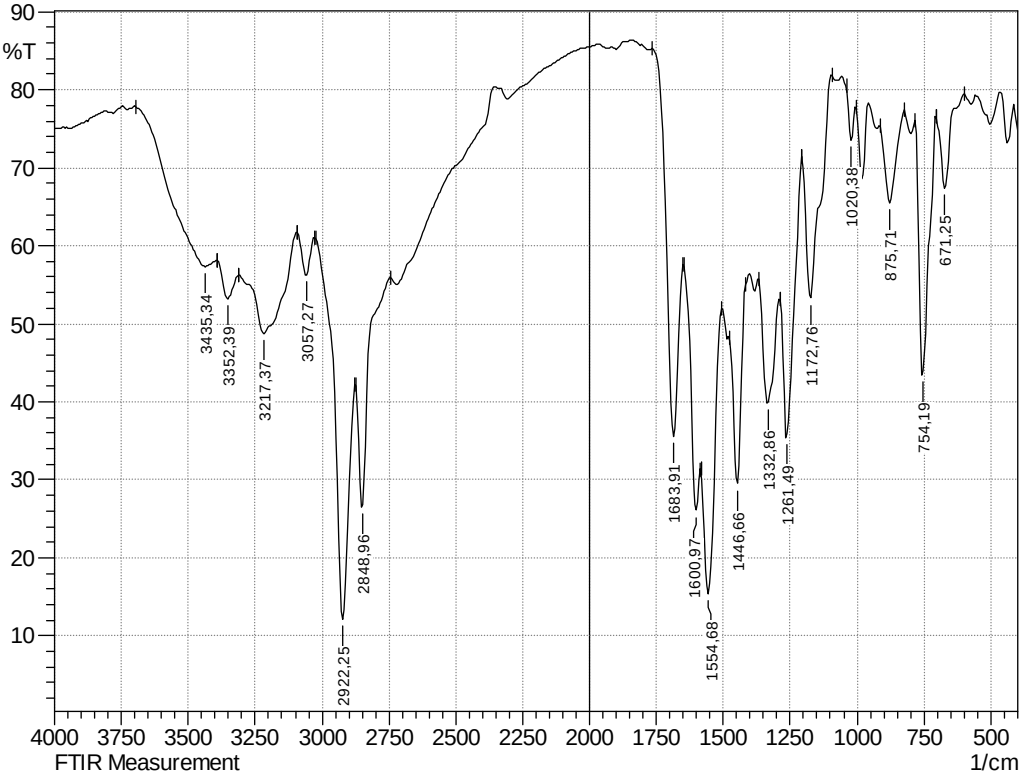
**EK 3.** Bileşik B-2'e ait IR Spektrumu



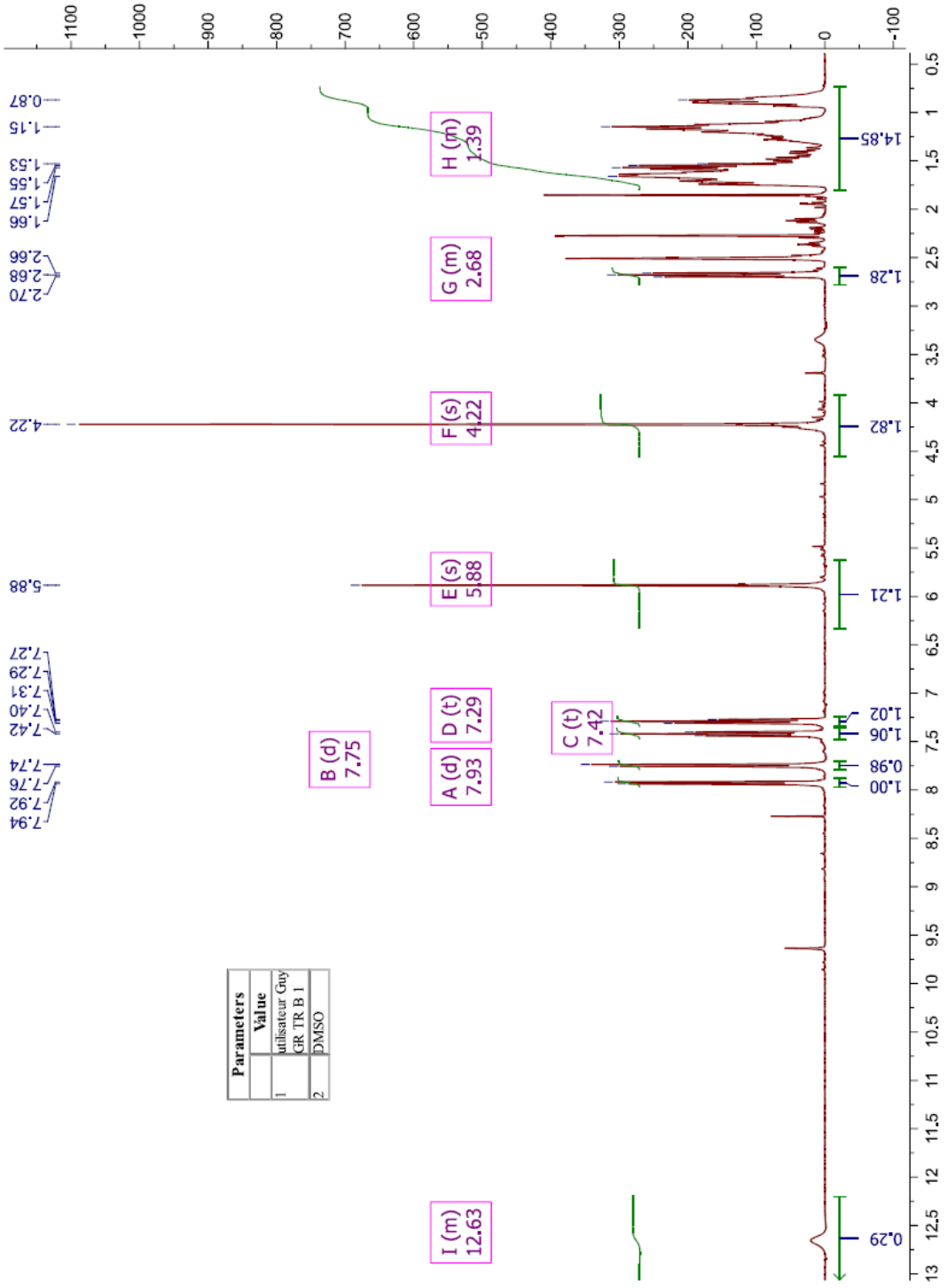
**EK 4.** Bileşik B-2'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



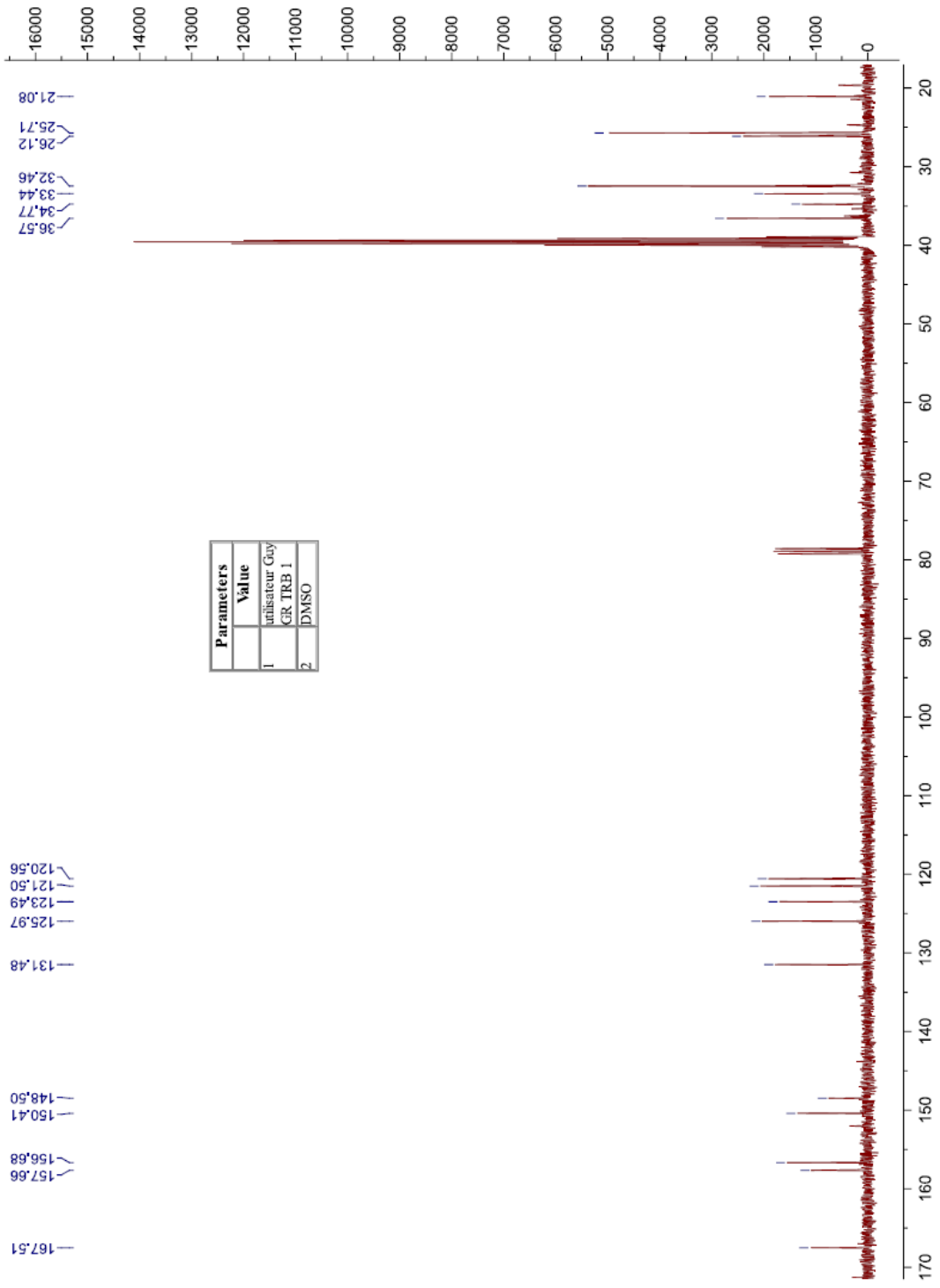
**EK 5.** Bileşik TRB-1'e ait IR Spektrumu



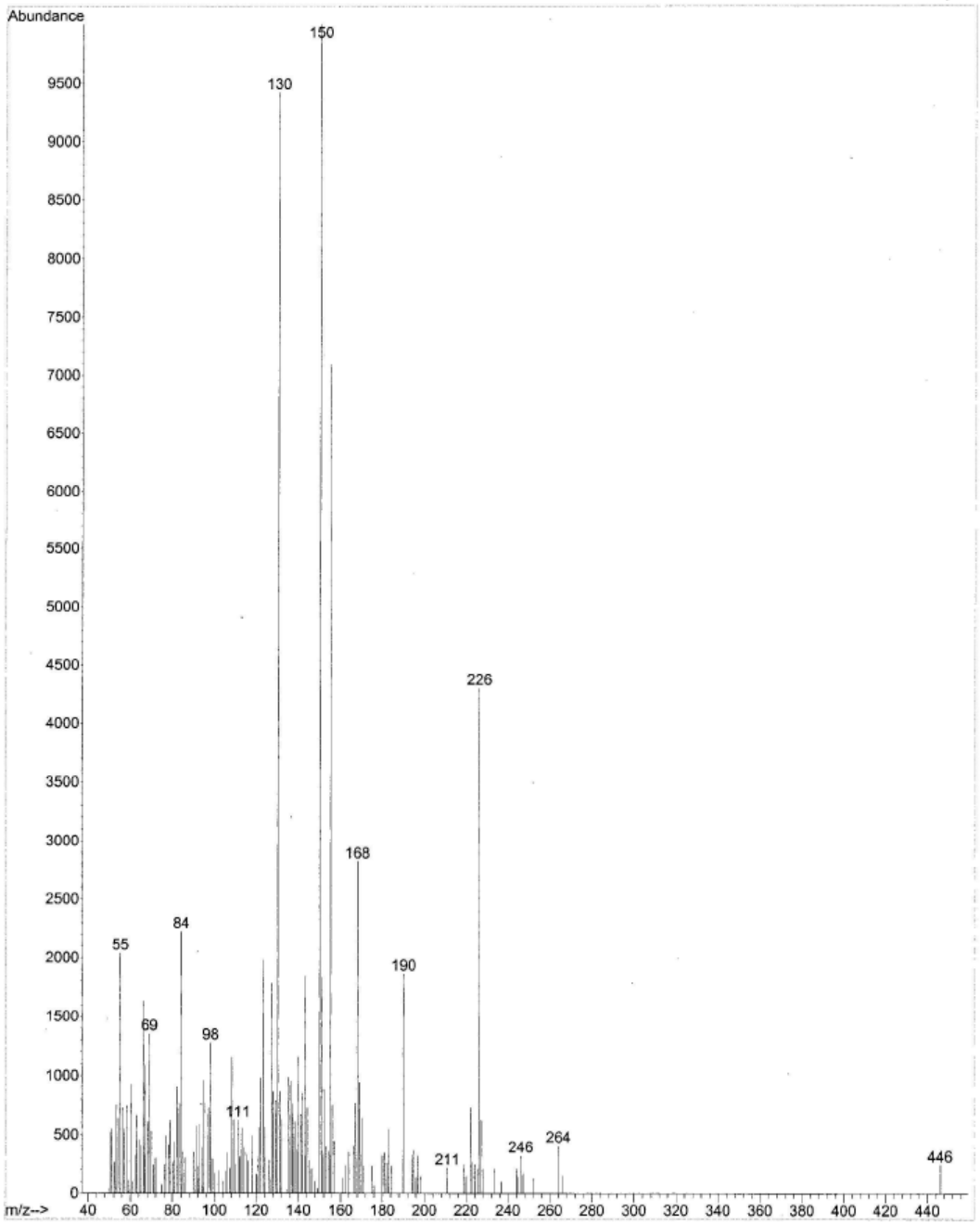
**EK 6.** Bileşik TRB-1'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



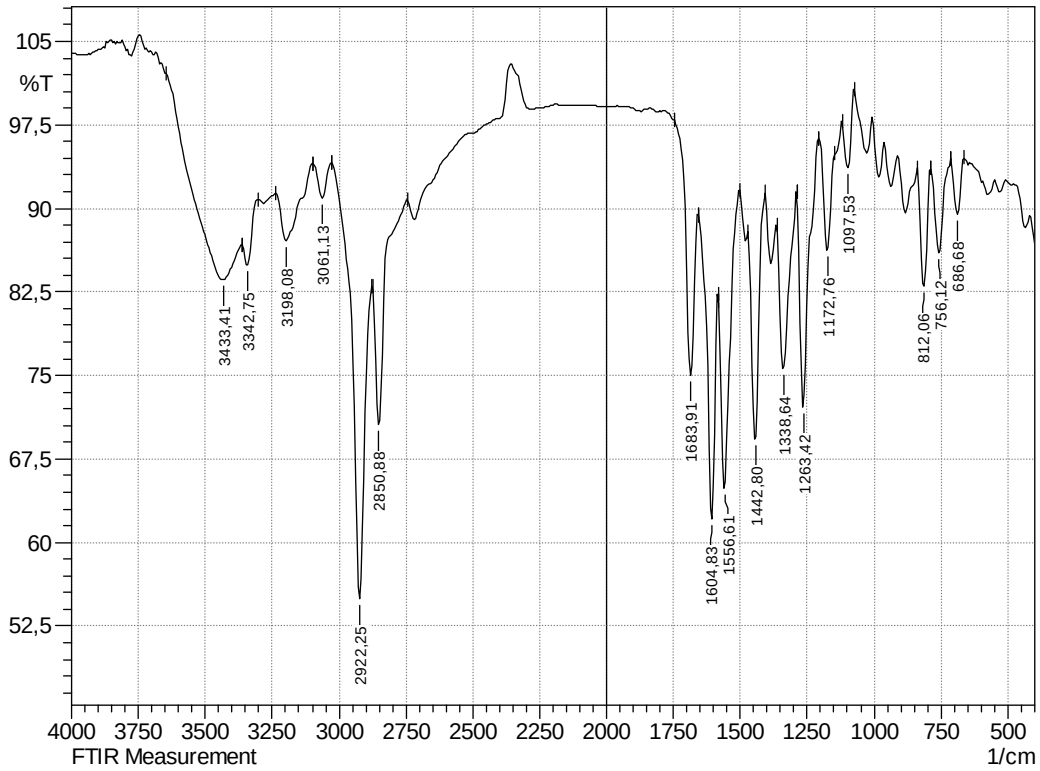
**EK 7.** Bileşik TRB-1'e ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



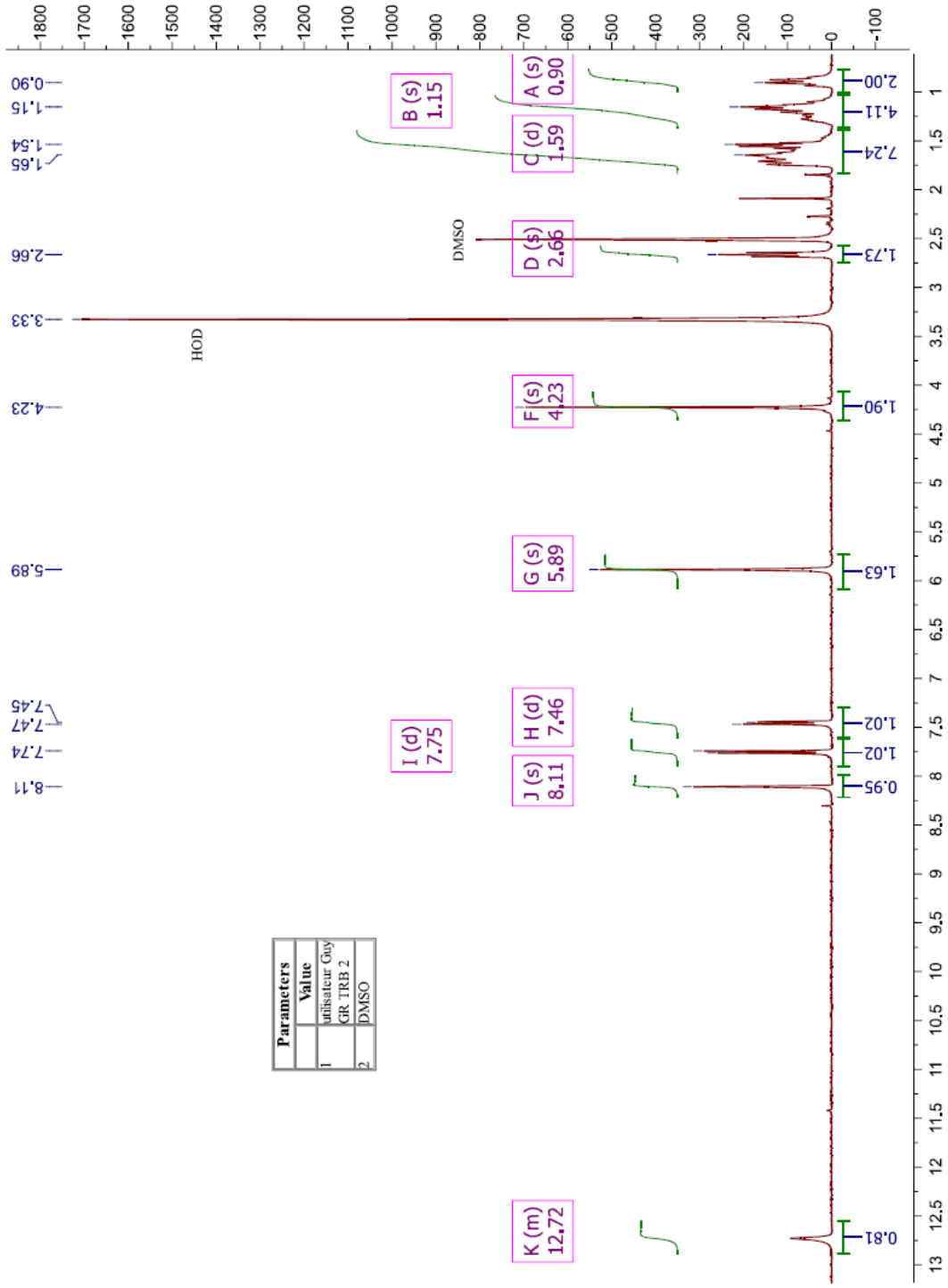
**EK 8.** Bileşik TRB-1'e ait Kütle Spektrumu



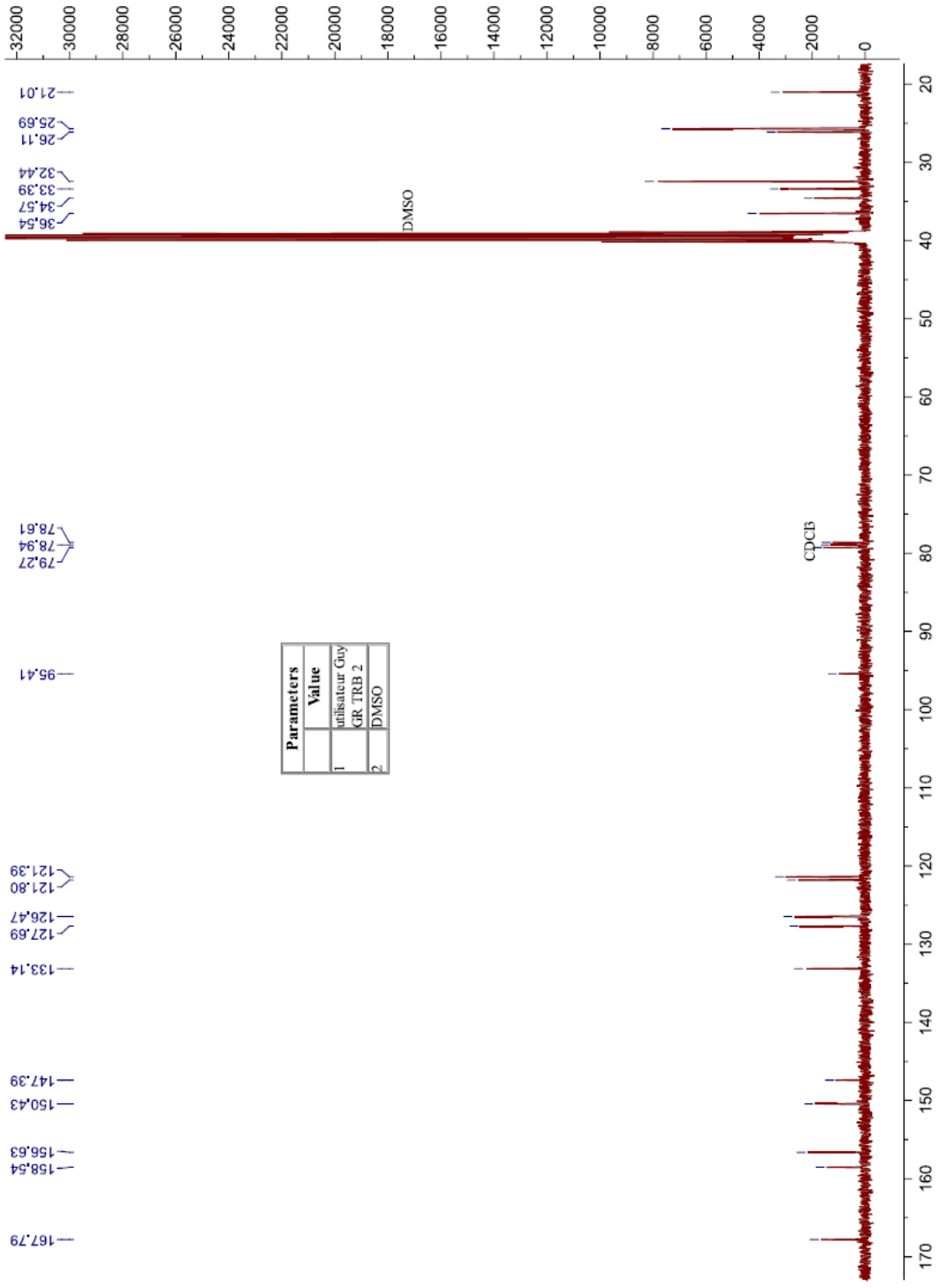
**EK 9.** Bileşik TRB-2'e ait IR Spektrumu



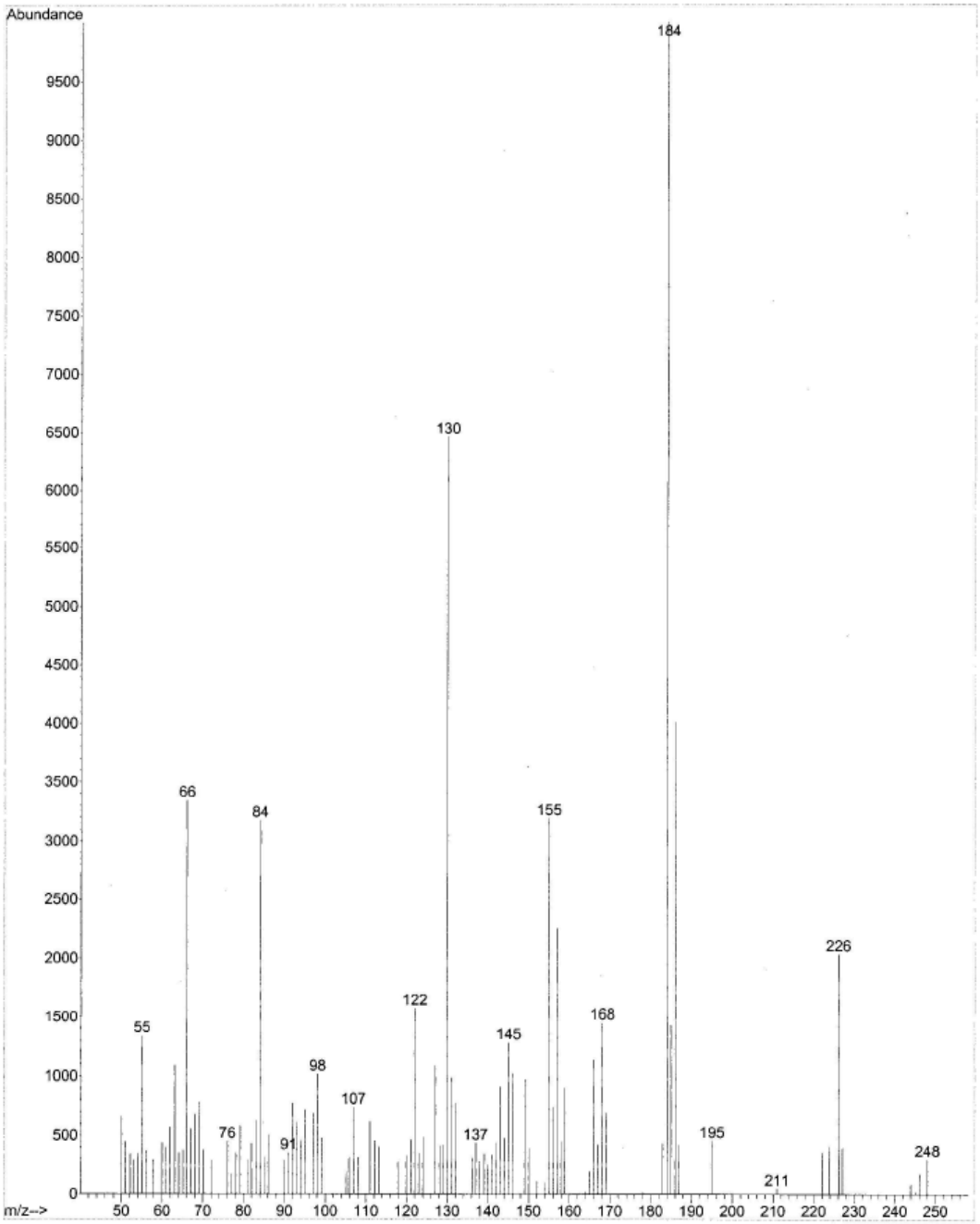
**EK 10.** Bileşik TRB-2'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



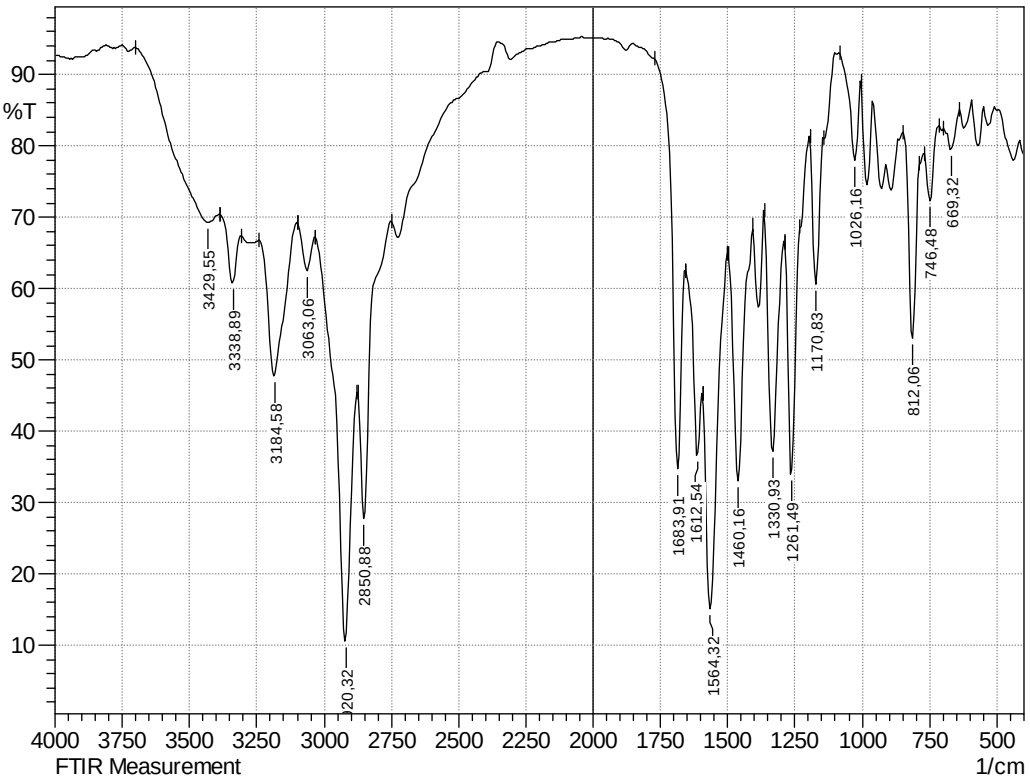
**EK 11.** Bileşik TRB-2'e ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



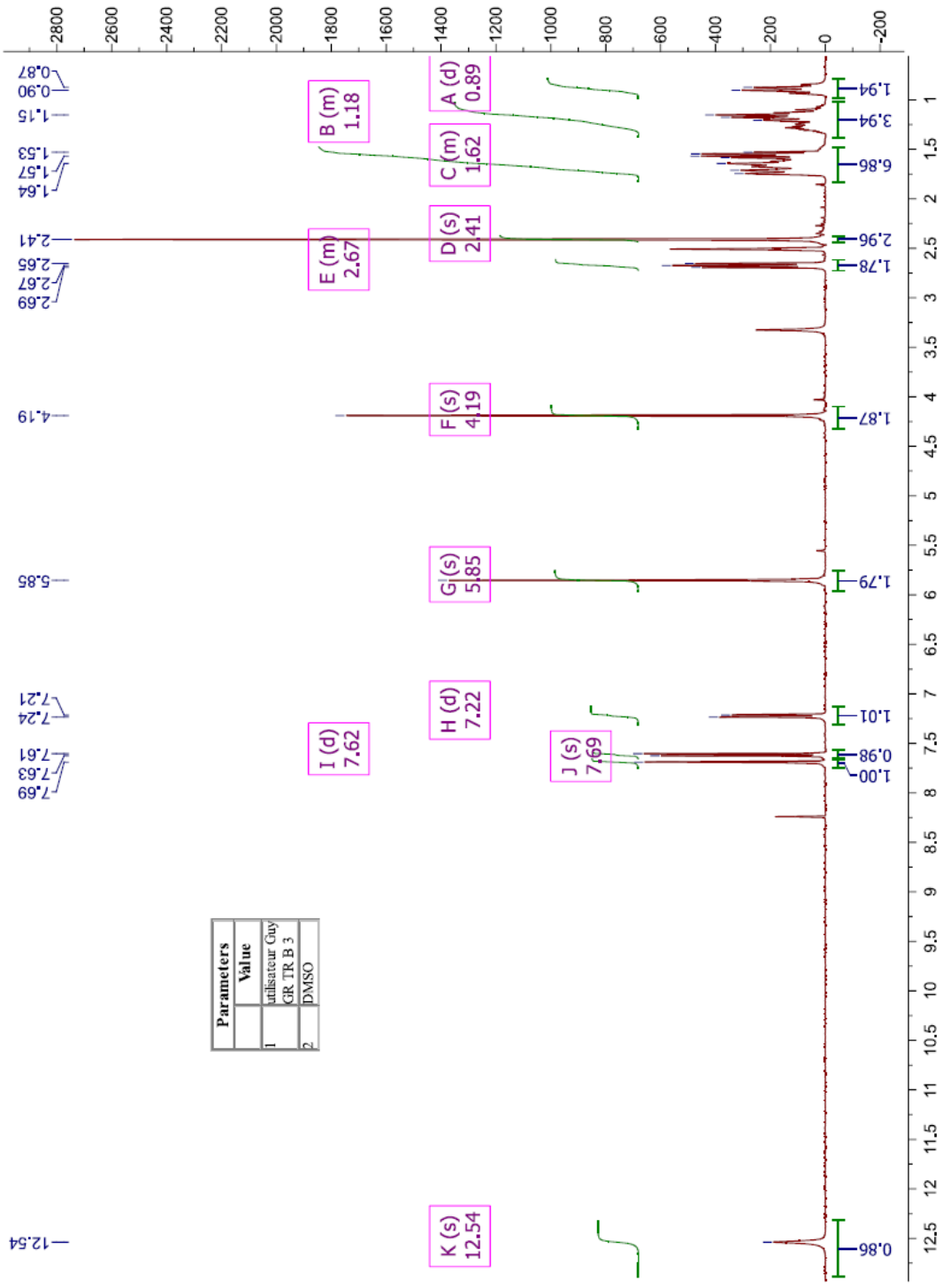
**EK 12.** Bileşik TRB-2'e ait Kütle Spektrumu



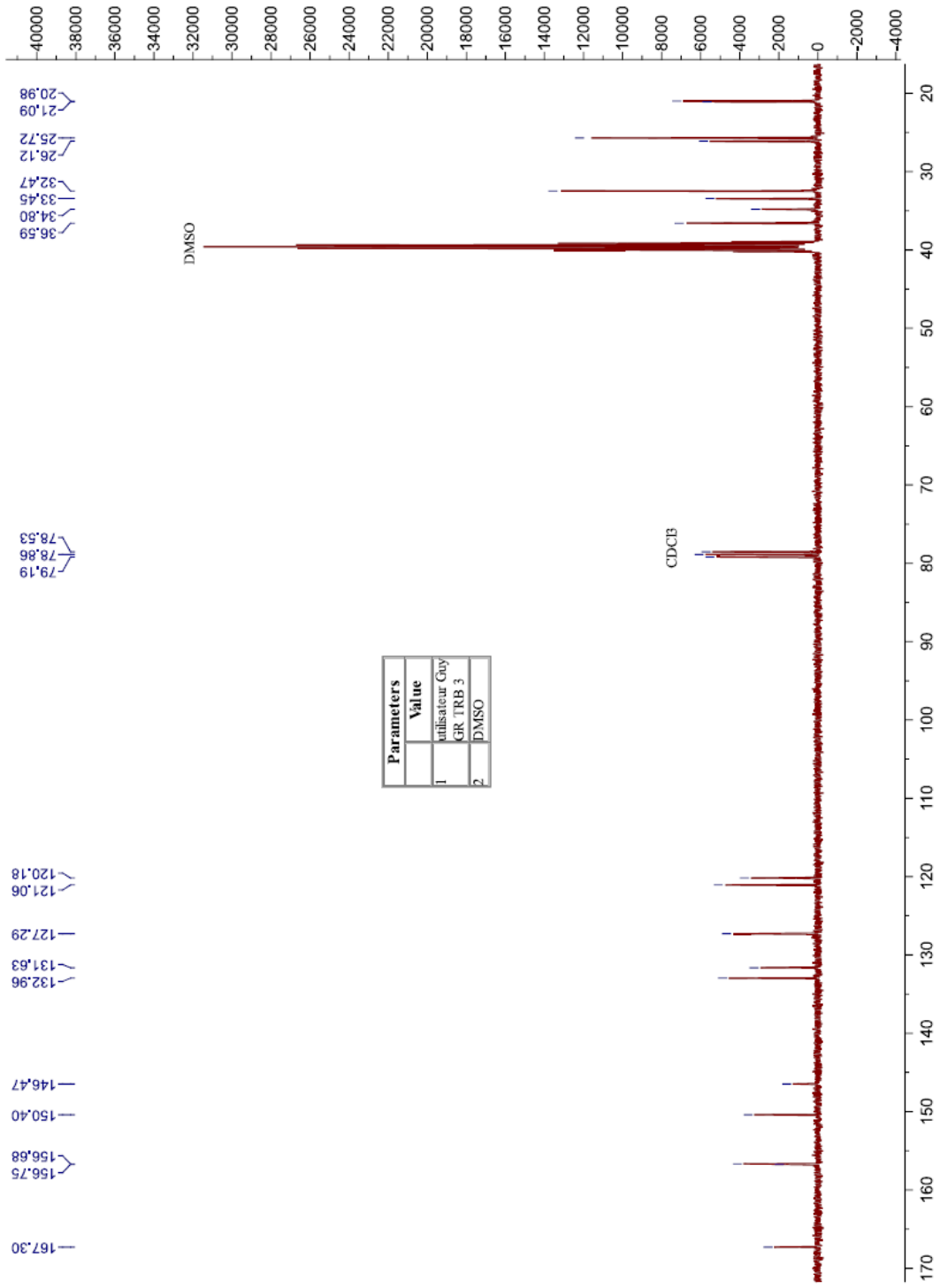
**EK 13.** Bileşik TRB-3'e ait IR Spektrumu



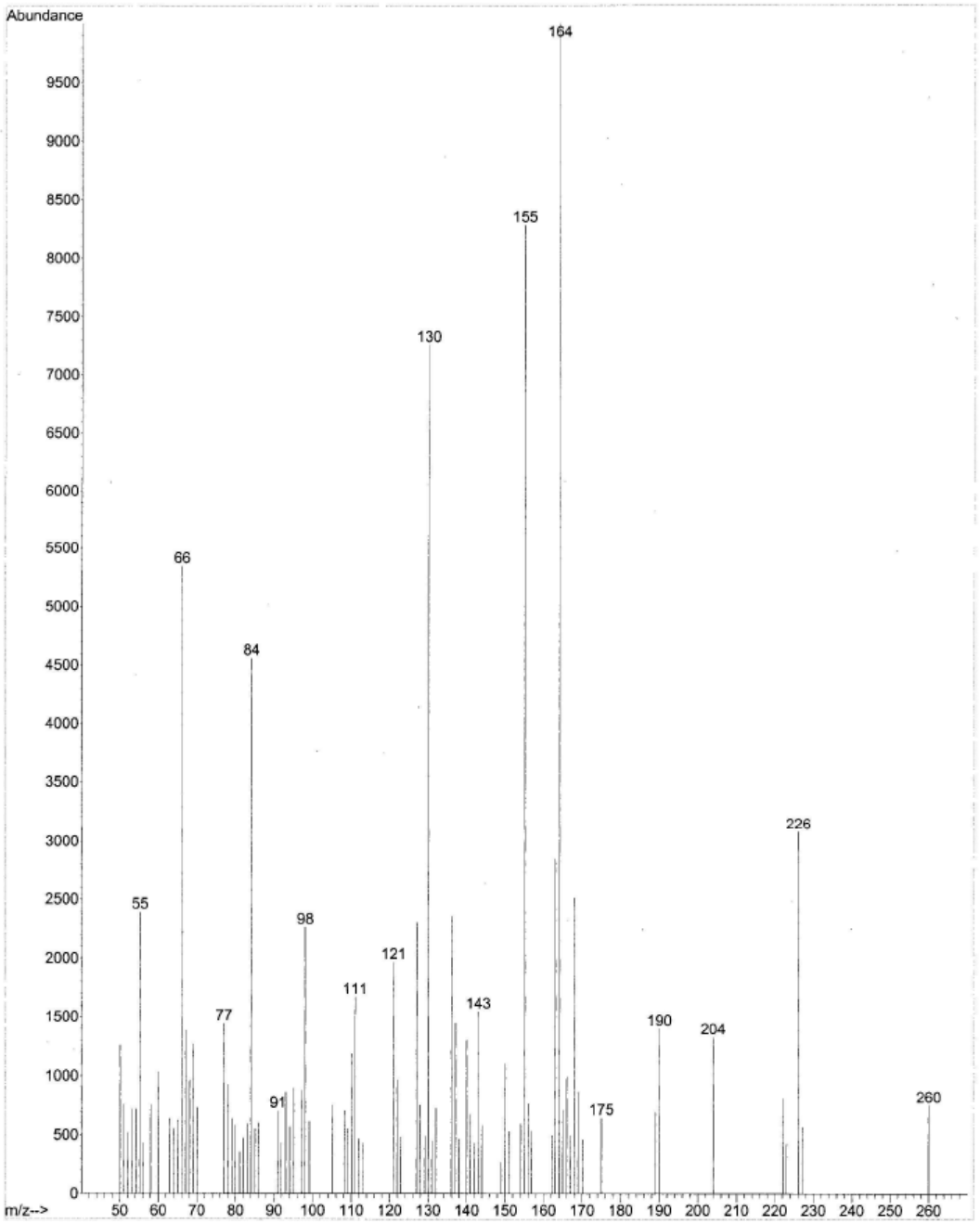
**EK 14.** Bileşik TRB-3'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



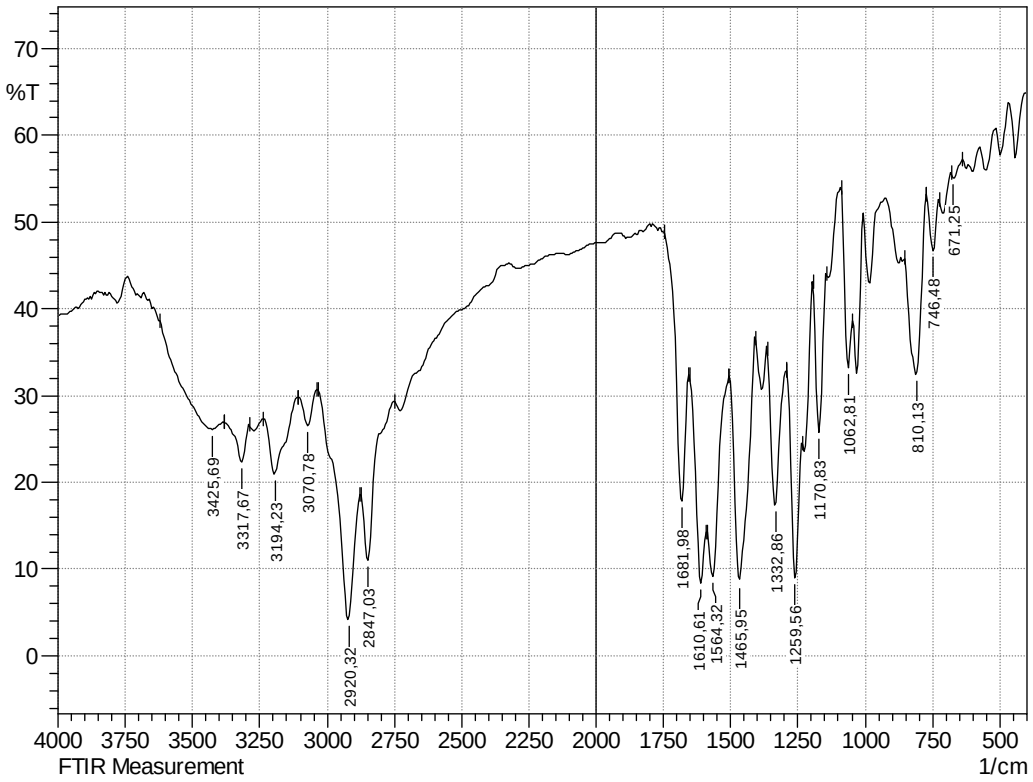
**EK 15.** Bileşik TRB-3'e ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



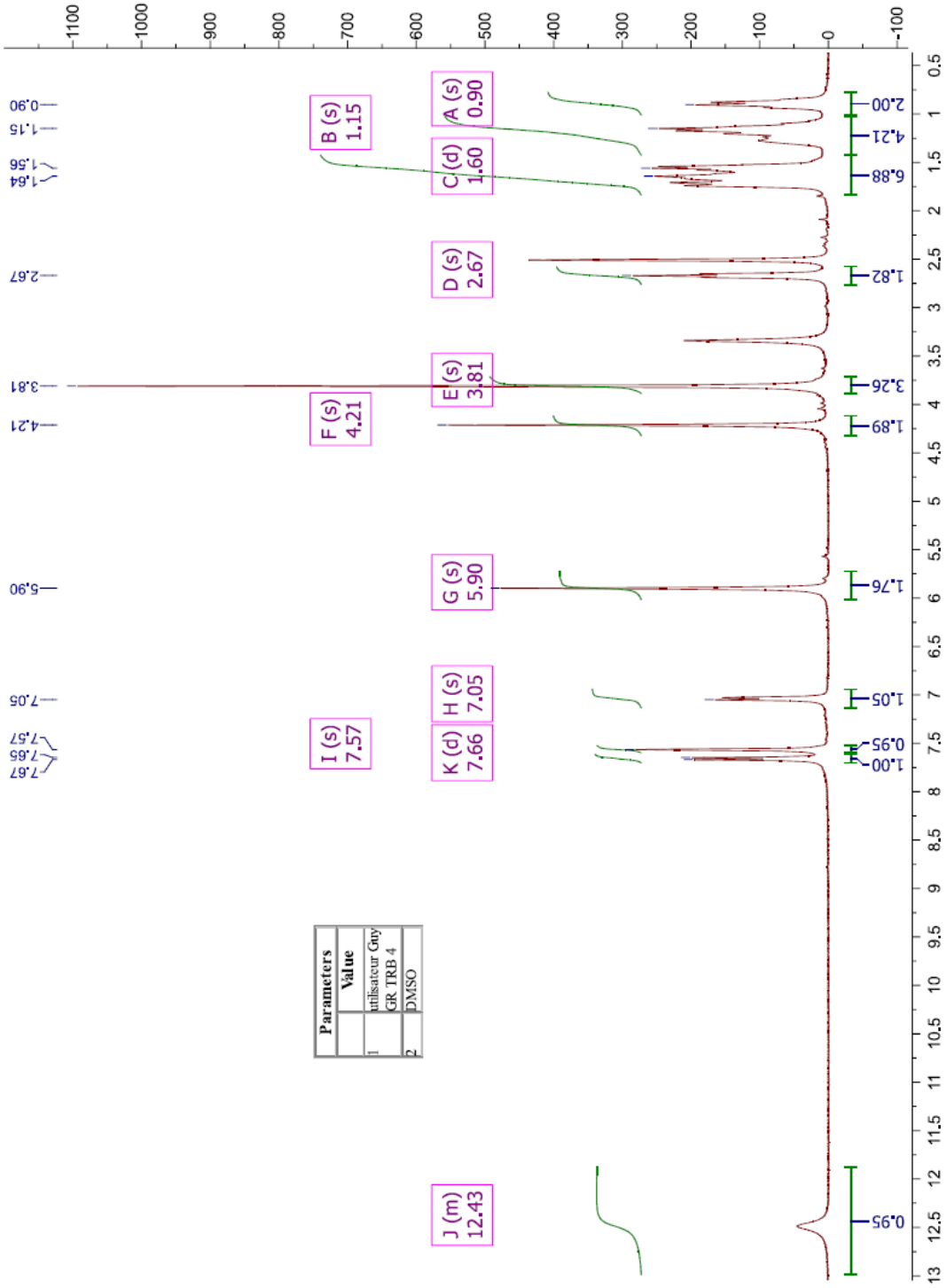
**EK 16.** Bileşik TRB-3'e ait Kütle Spektrumu



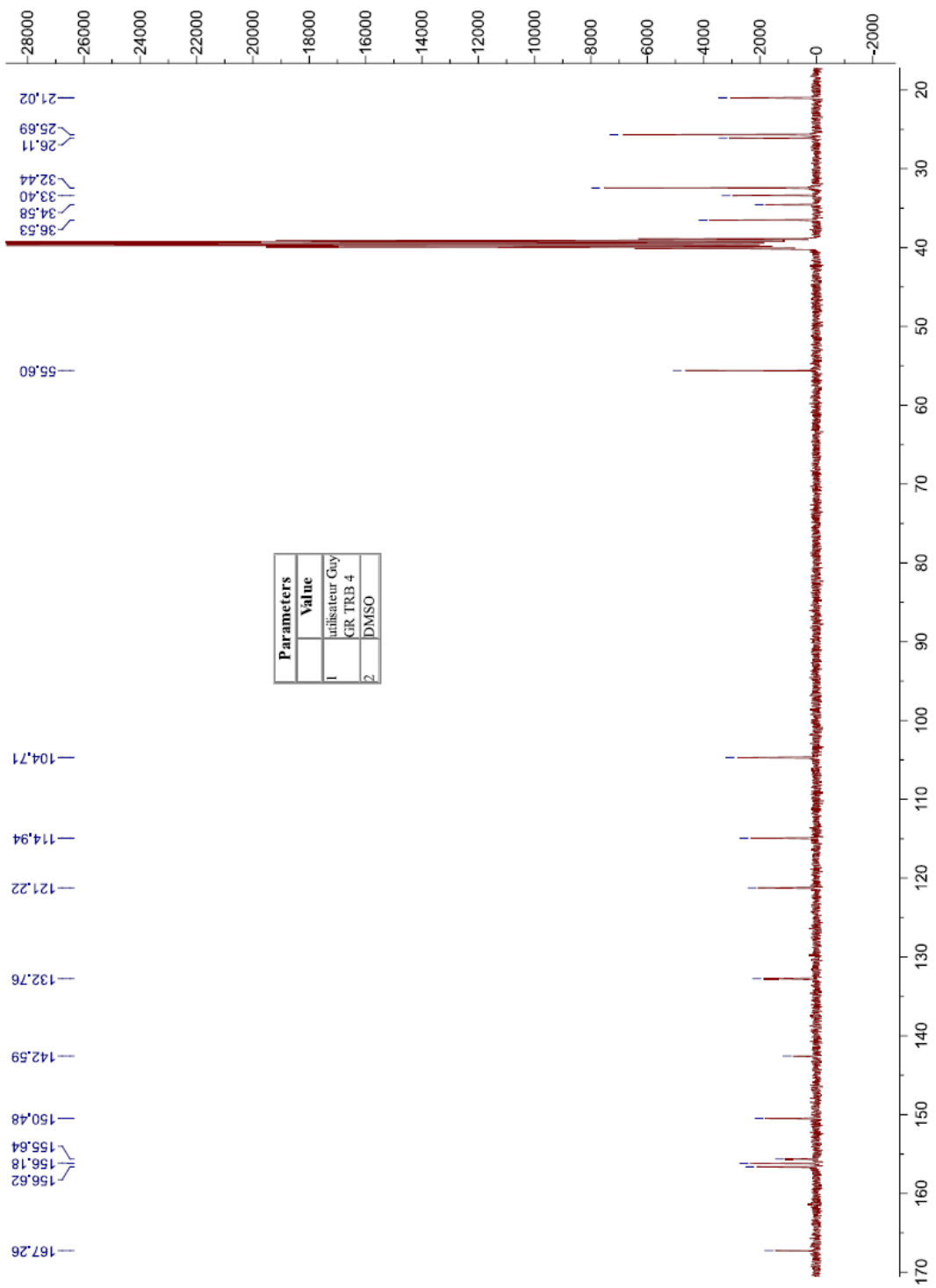
**EK 17.** Bileşik TRB-4'e ait IR Spektrumu



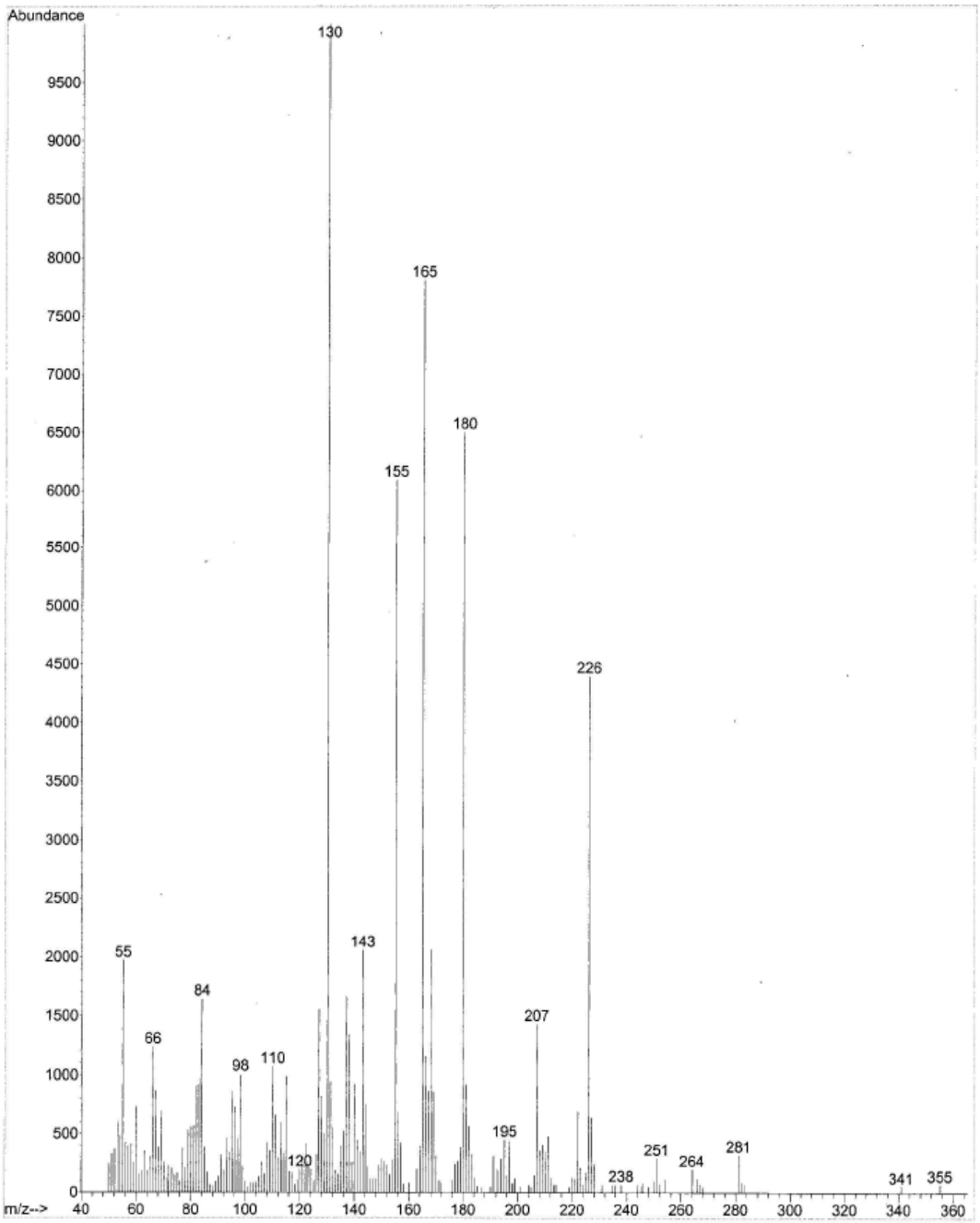
**EK 18.** Bileşik TRB-4'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



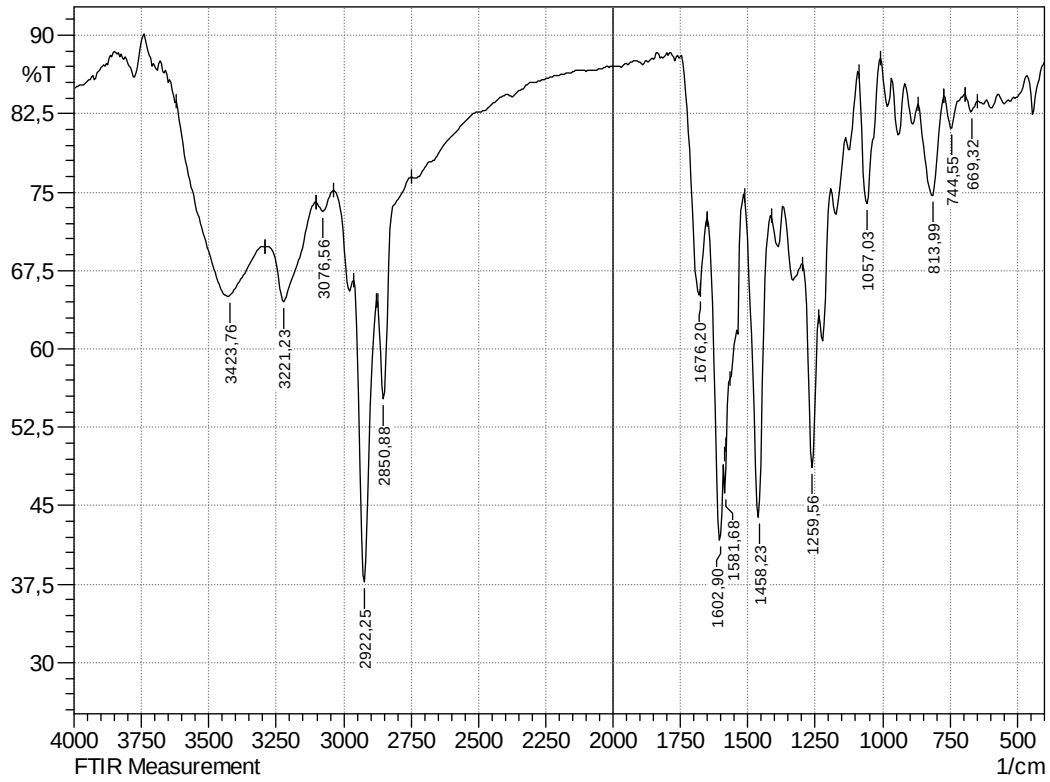
**EK 19.** Bileşik TRB-4'e ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



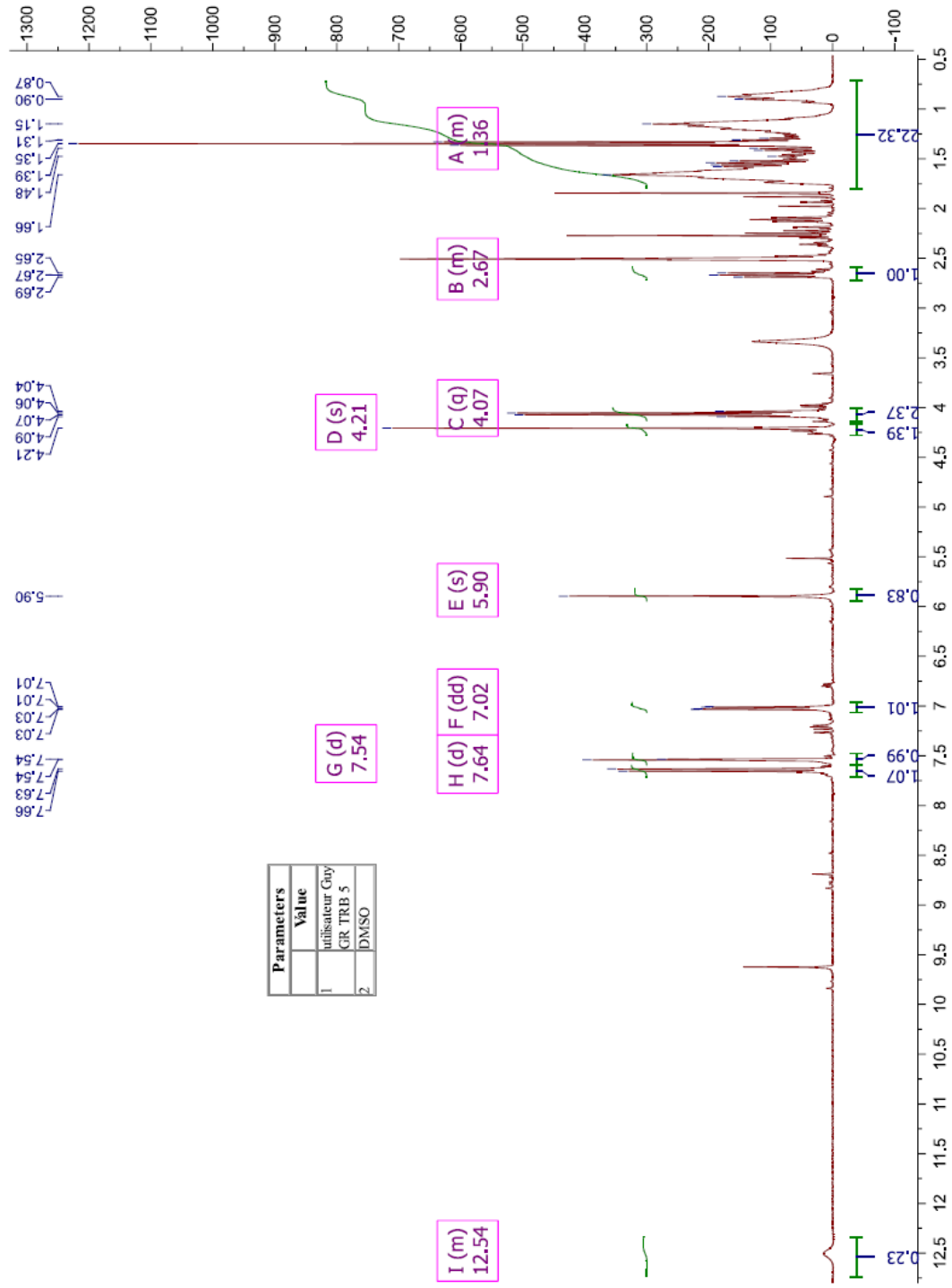
**EK 20.** Bileşik TRB-4'e ait Kütle Spektrumu



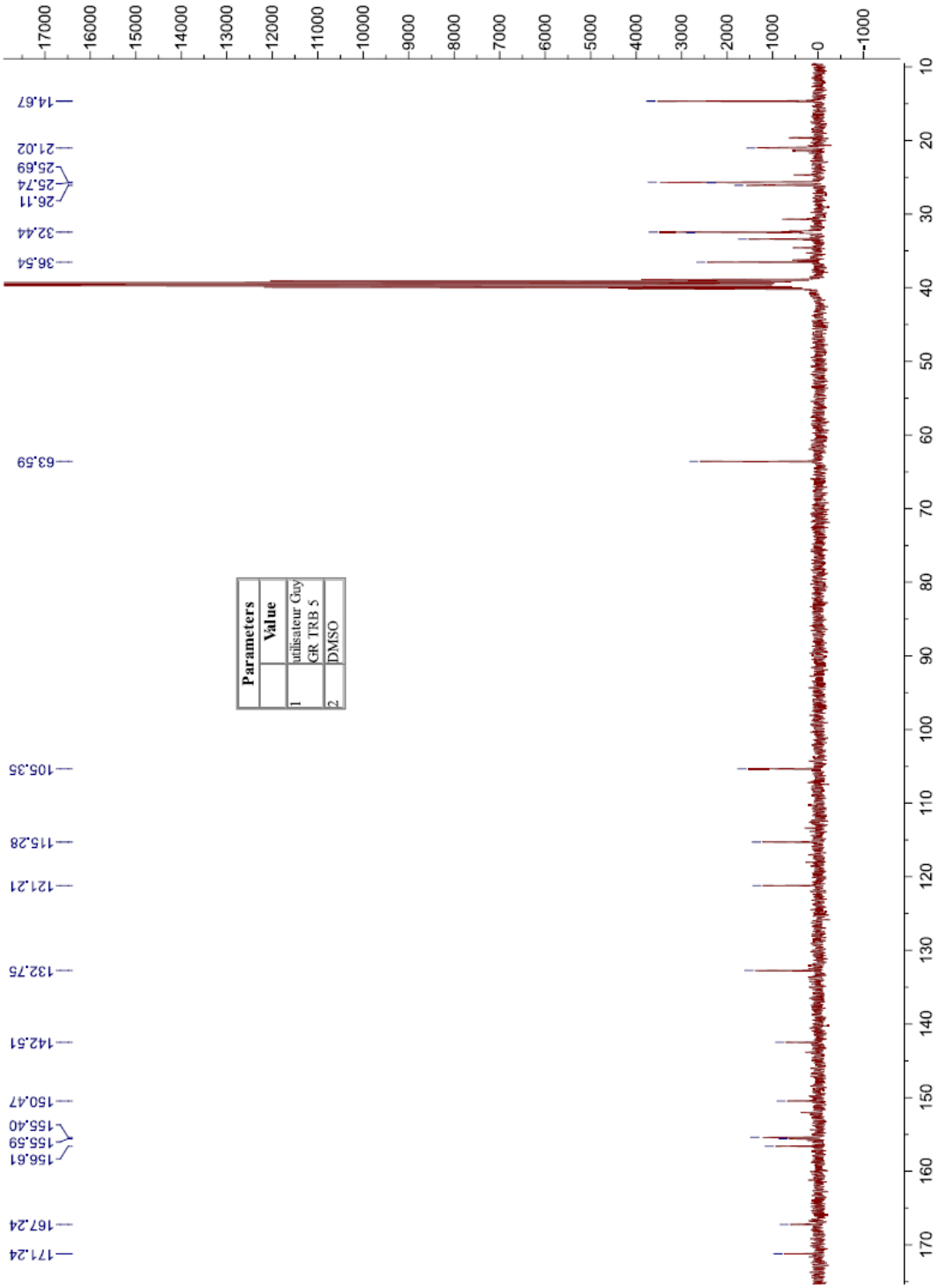
**EK 21.** Bileşik TRB-5'e ait IR Spektrumu



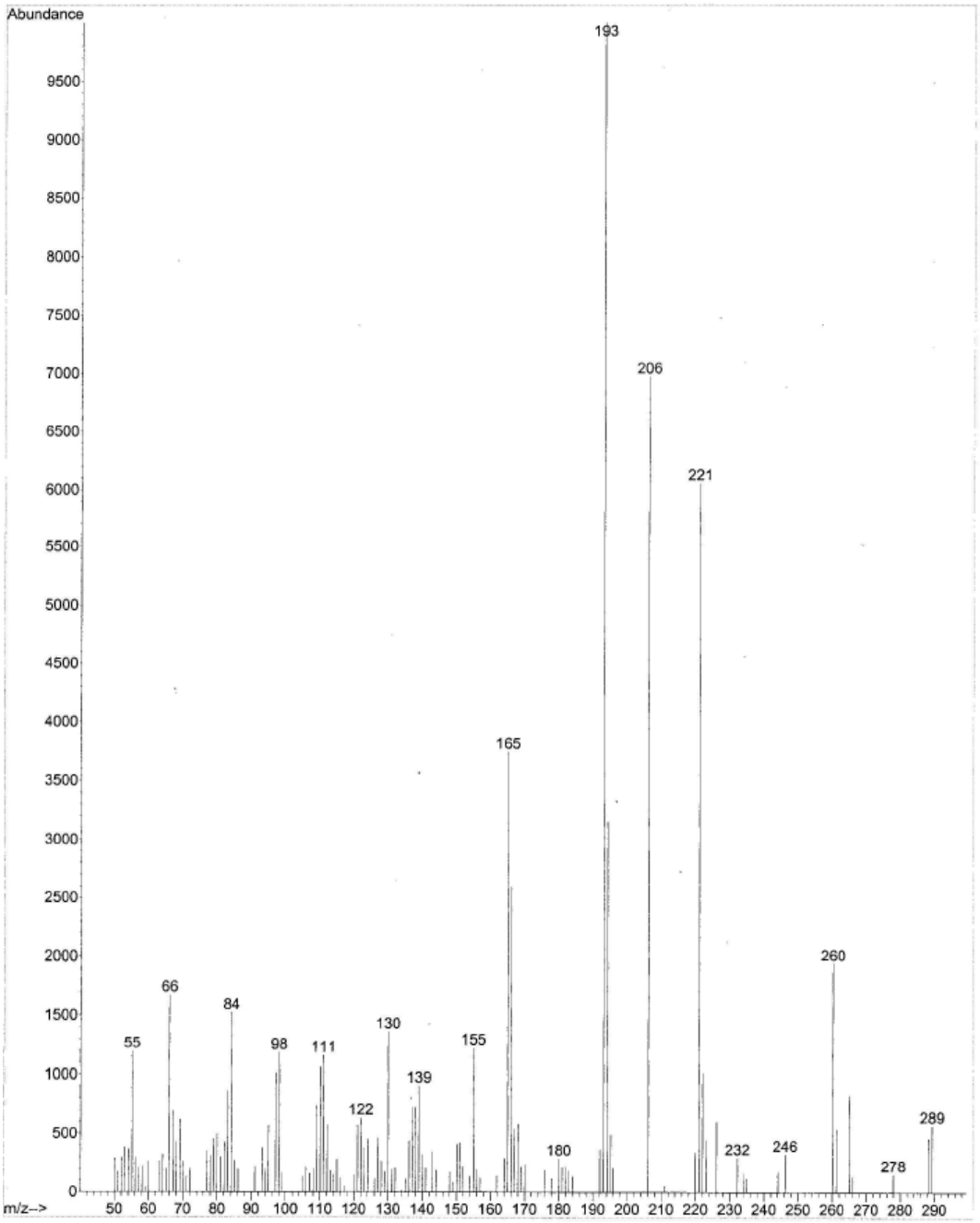
**EK 22.** Bileşik TRB-5'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



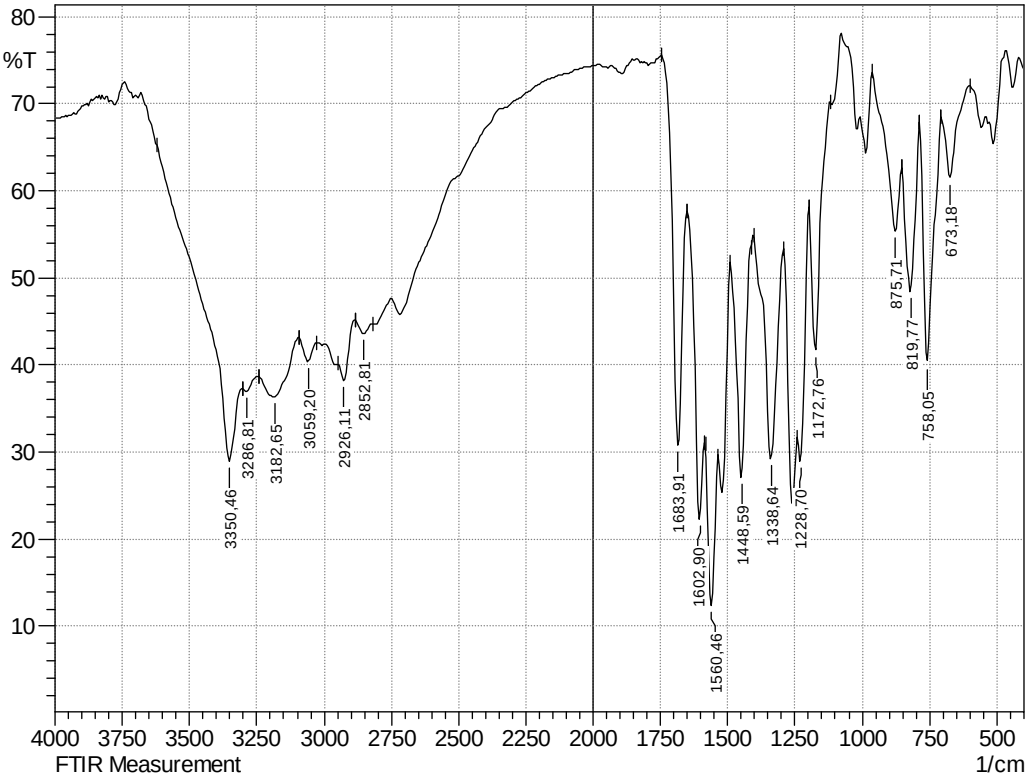
**EK 23.** Bileşik TRB-5'e ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



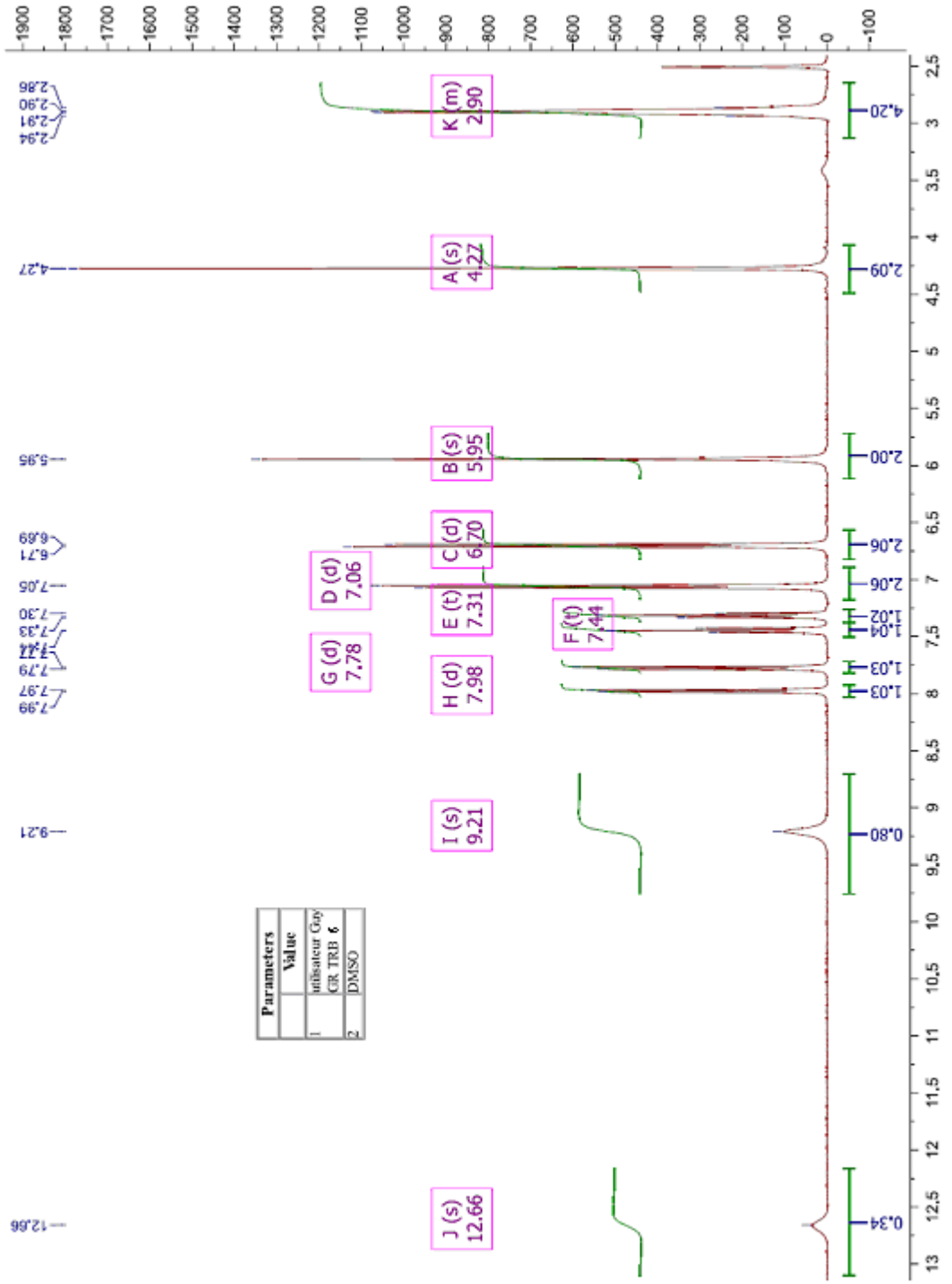
**EK 24.** Bileşik TRB-5'e ait Kütle Spektrumu



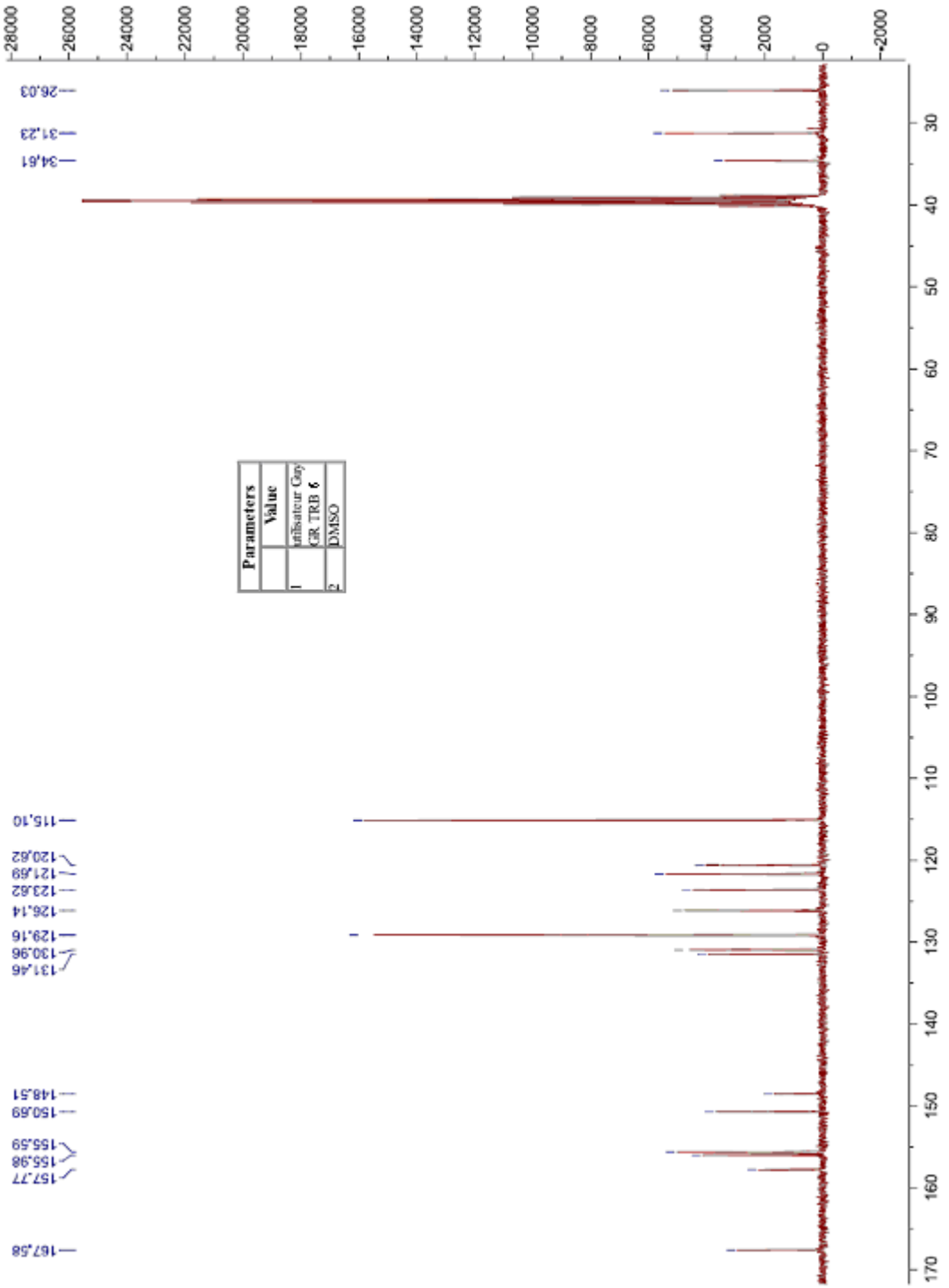
**EK 25.** Bileşik TRB-6'a ait IR Spektrumu



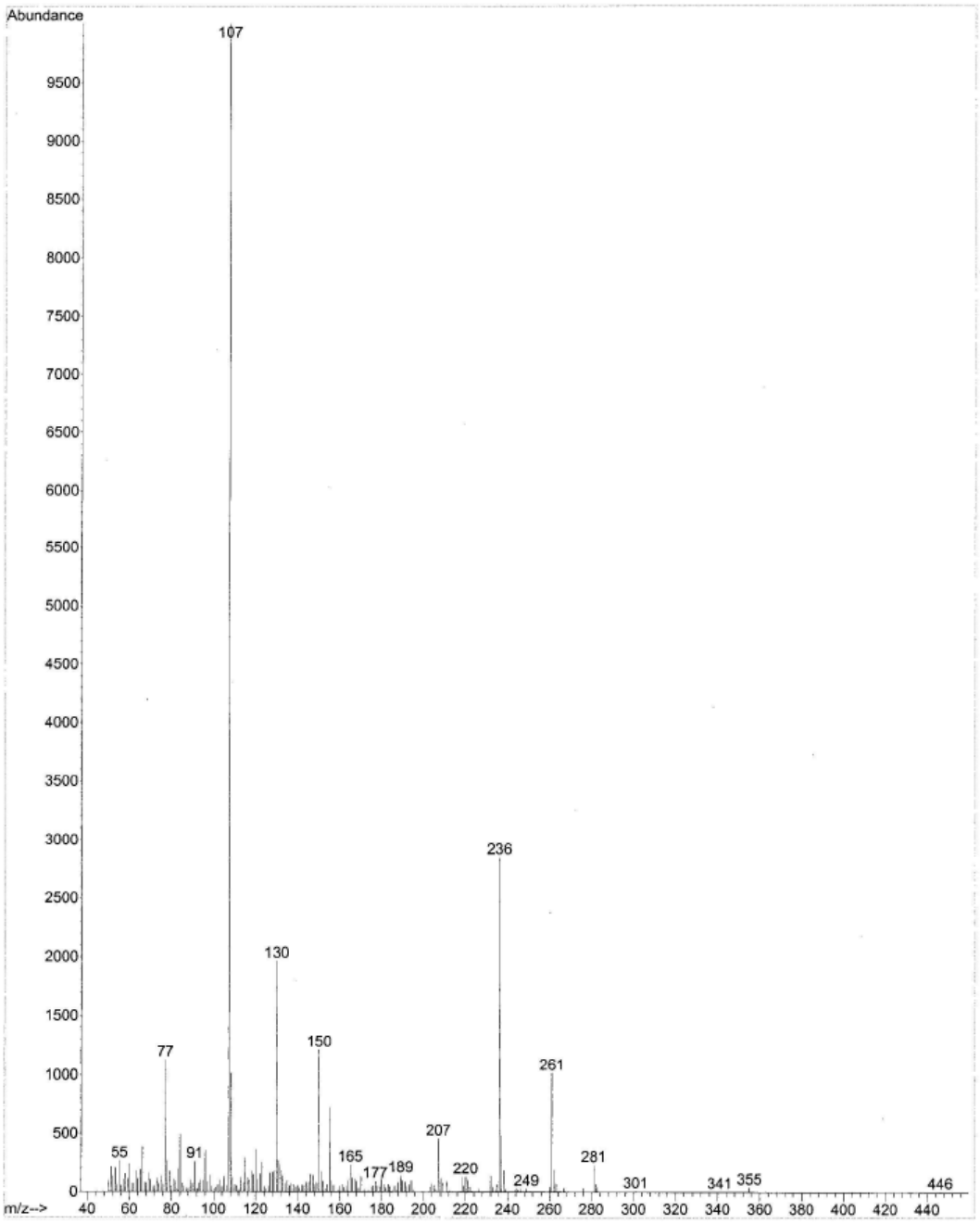
**EK 26.** Bileşik TRB-6'a ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



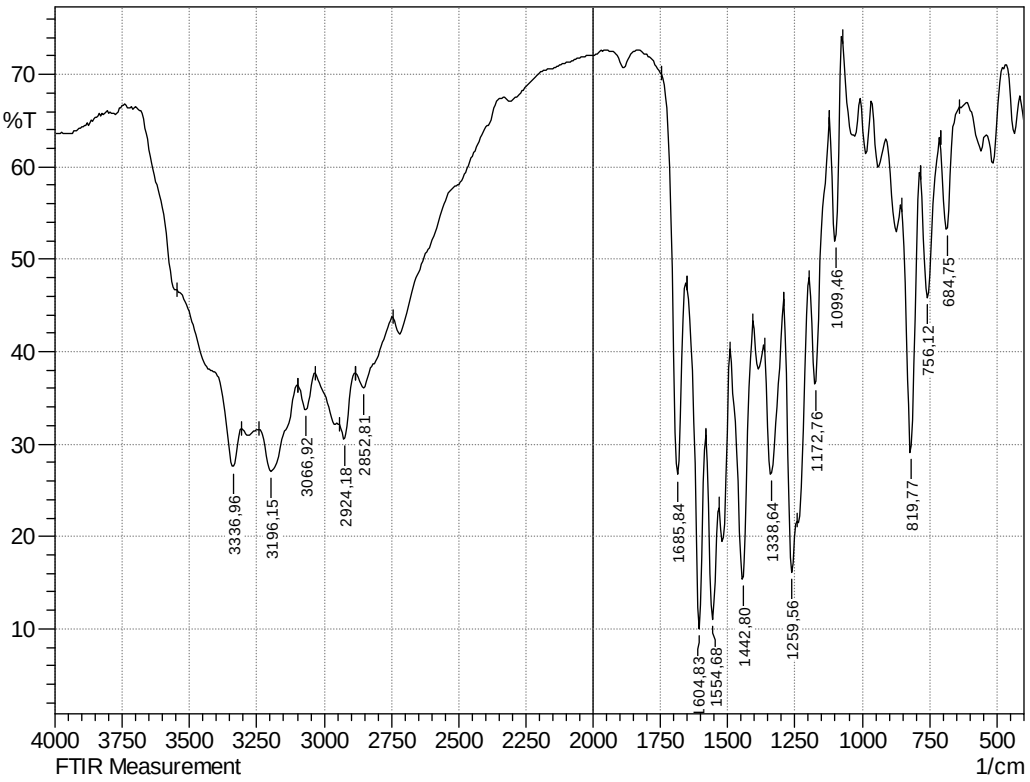
**EK 27.** Bileşik TRB-6'a ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



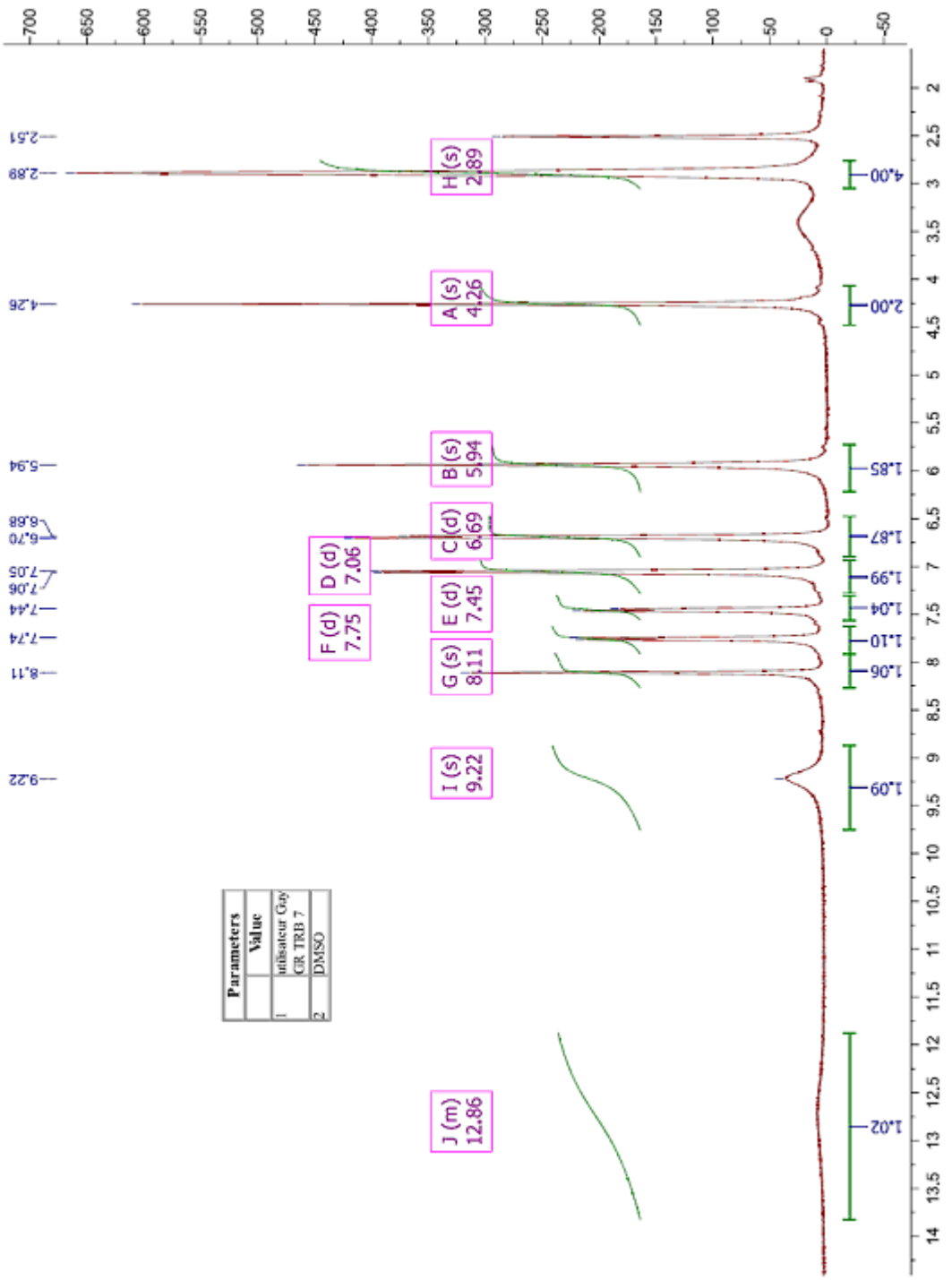
**EK 28.** Bileşik TRB-6'a ait Kütle Spektrumu



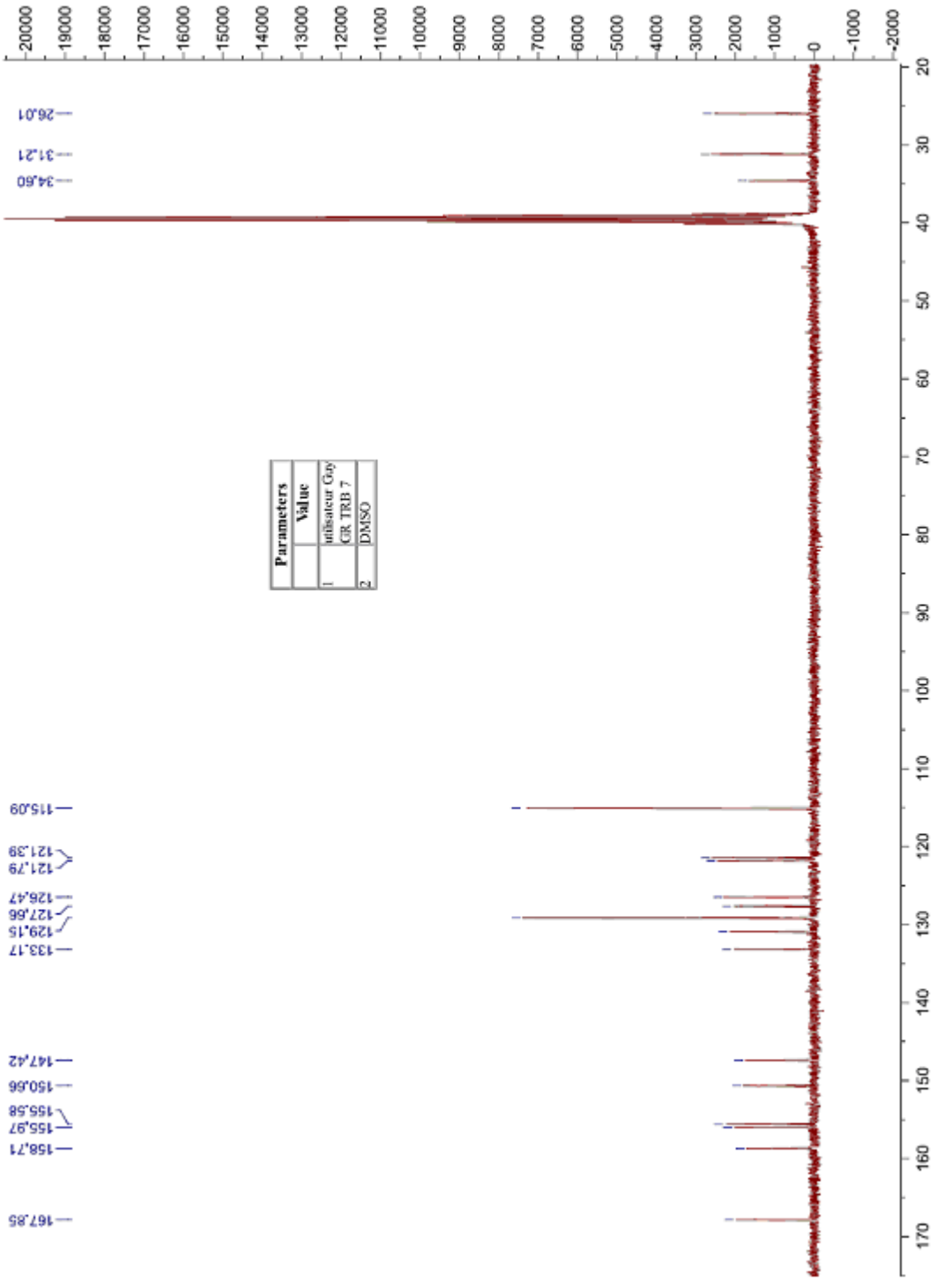
**EK 29.** Bileşik TRB-7'e ait IR Spektrumu



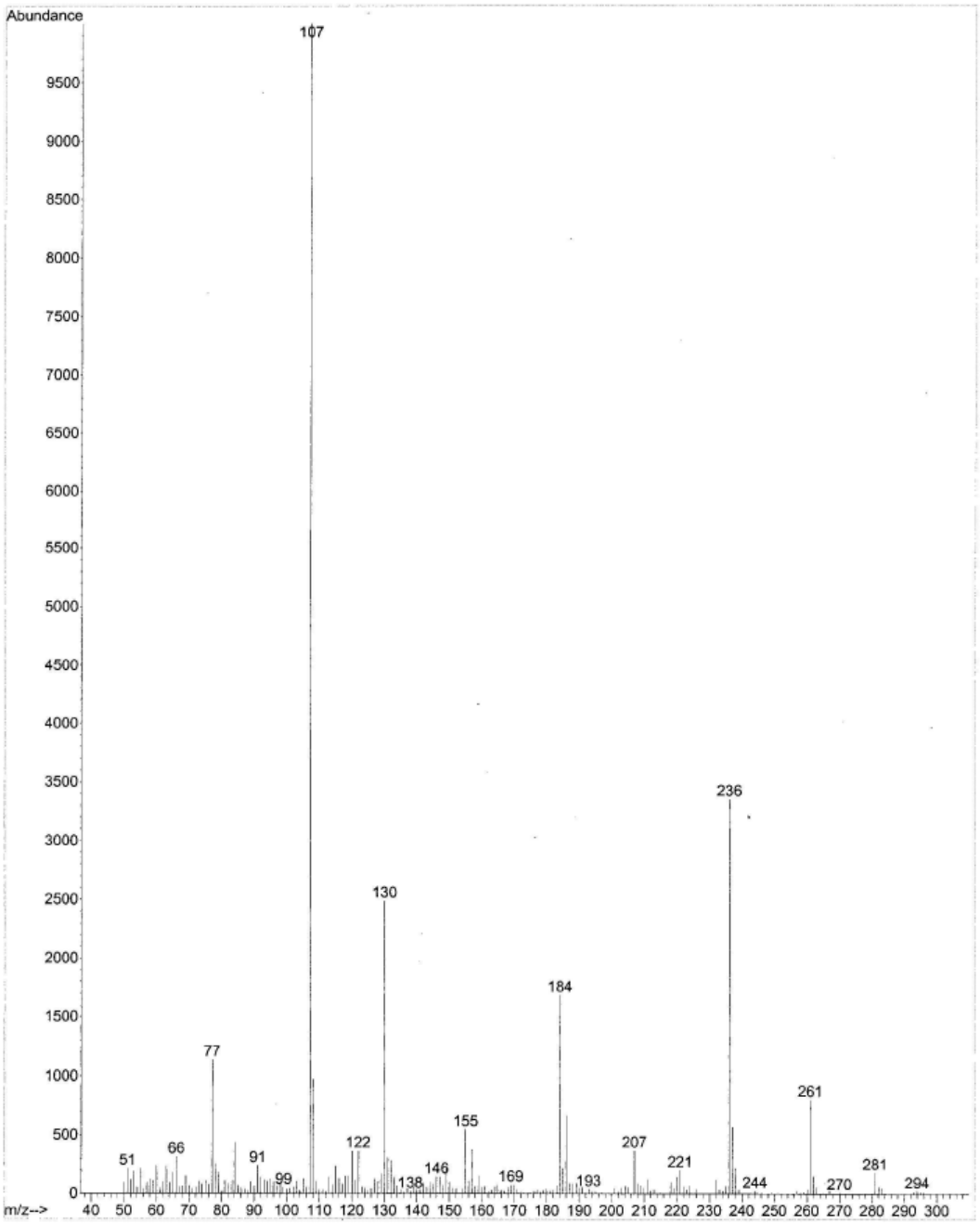
**EK 30.** Bileşik TRB-7'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



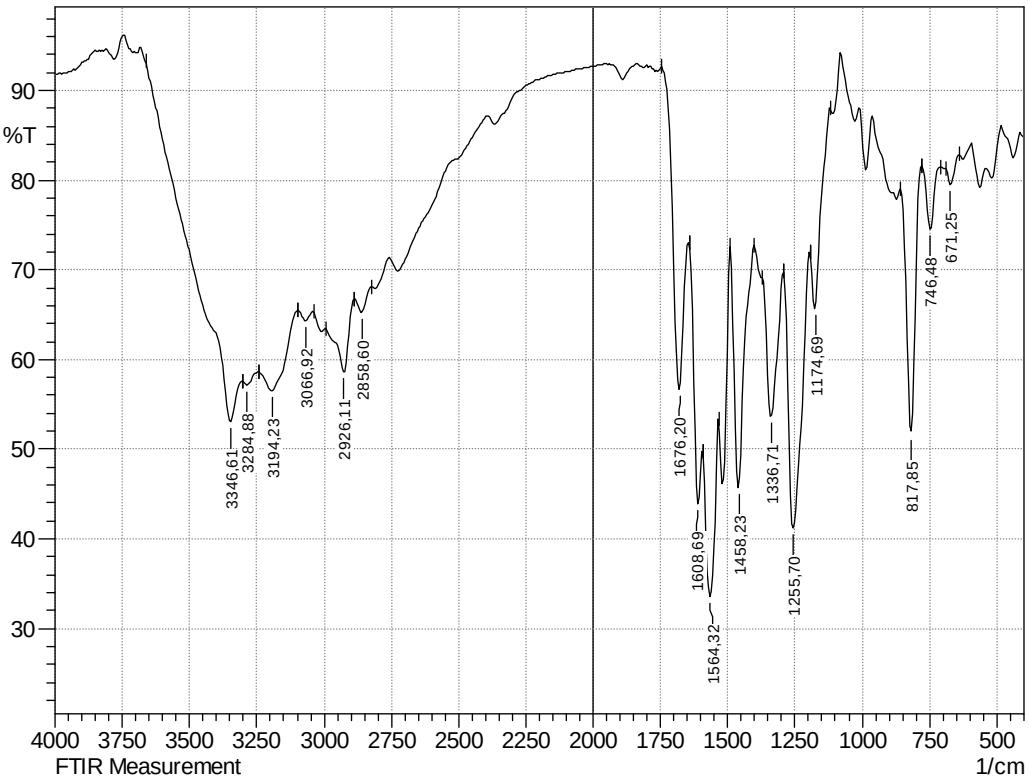
**EK 31.** Bileşik TRB-7'e ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



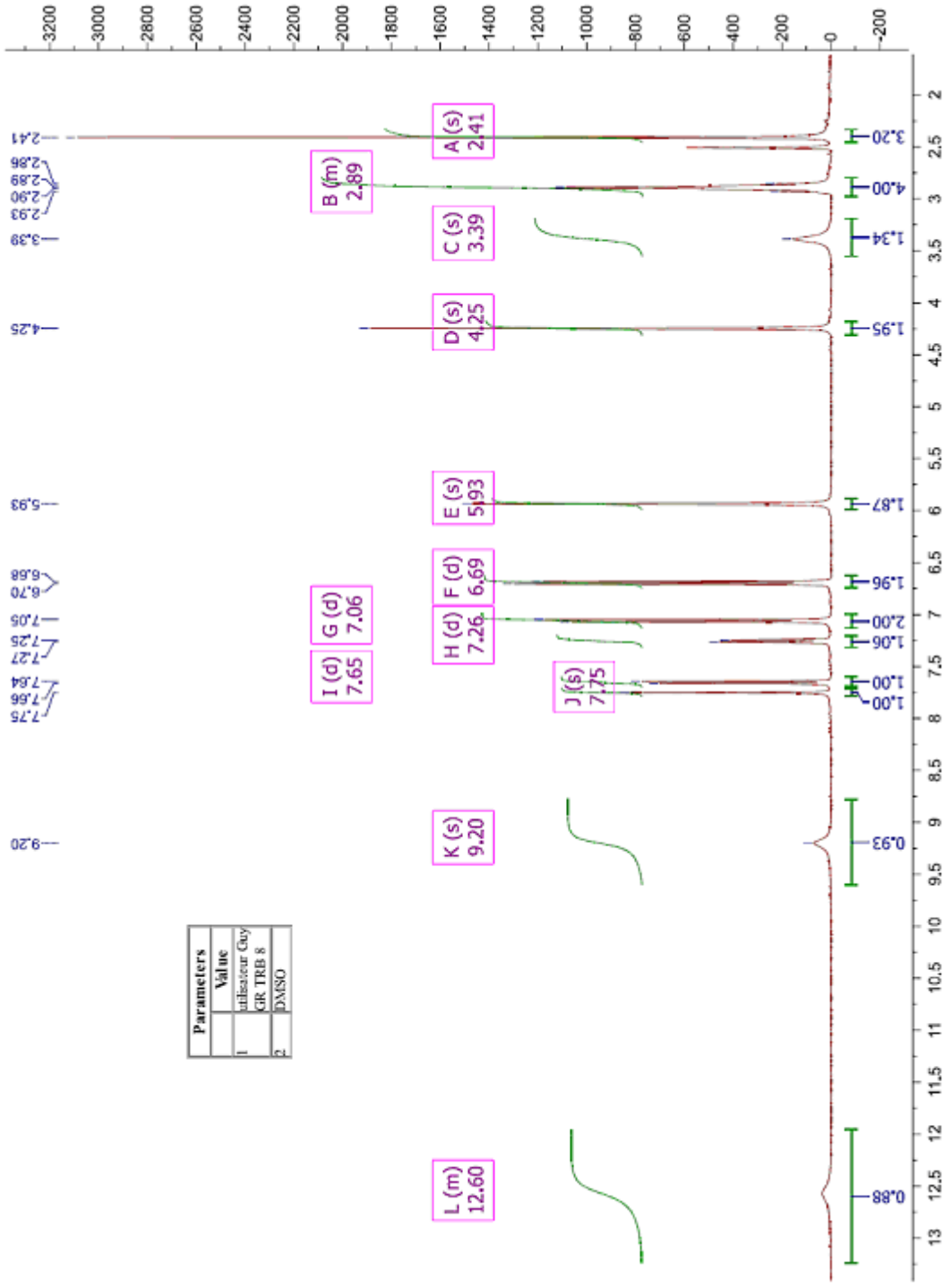
**EK 32.** Bileşik TRB-7'e ait Kütle Spektrumu



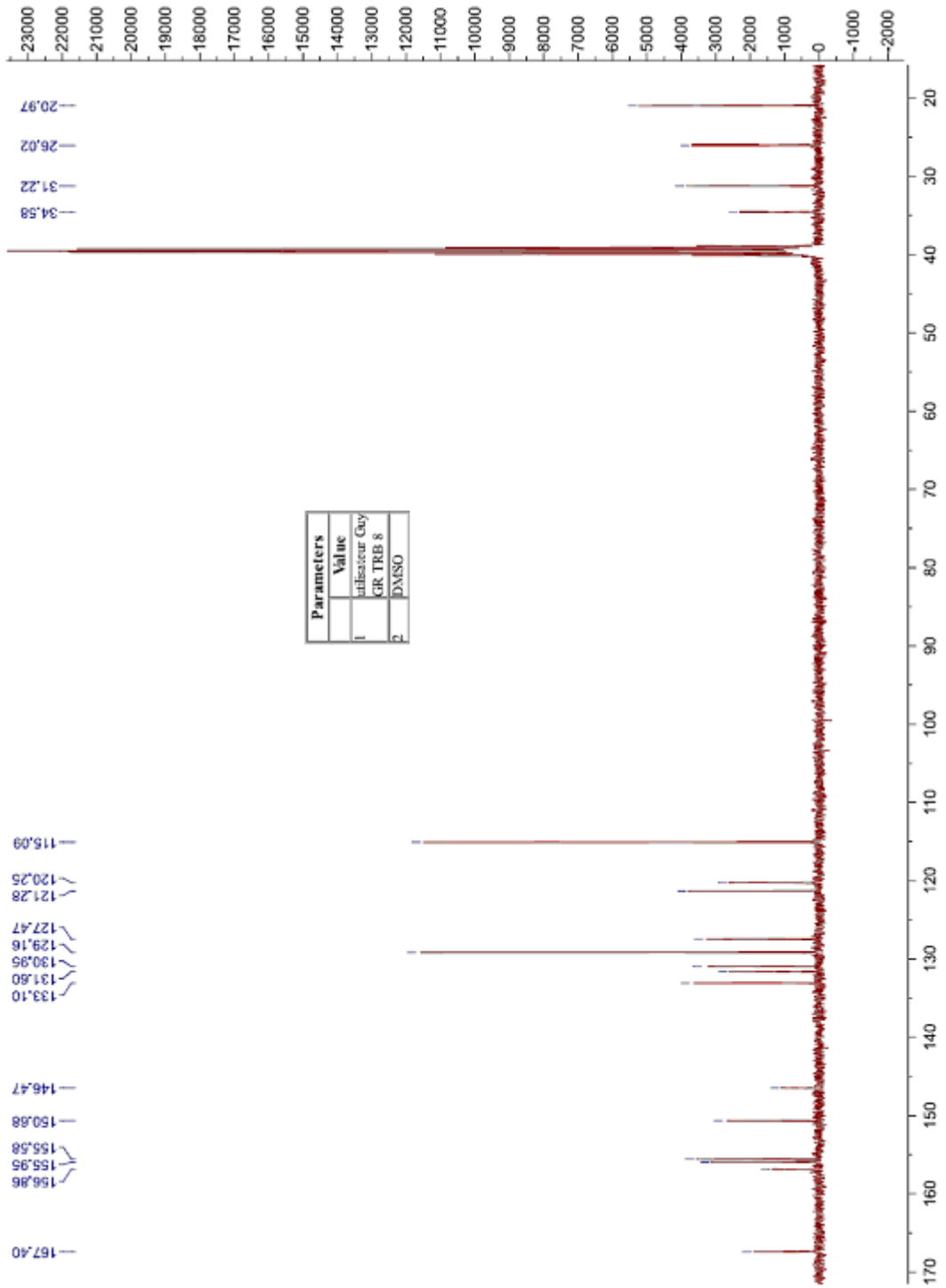
**EK 33.** Bileşik TRB-8'e ait IR Spektrumu



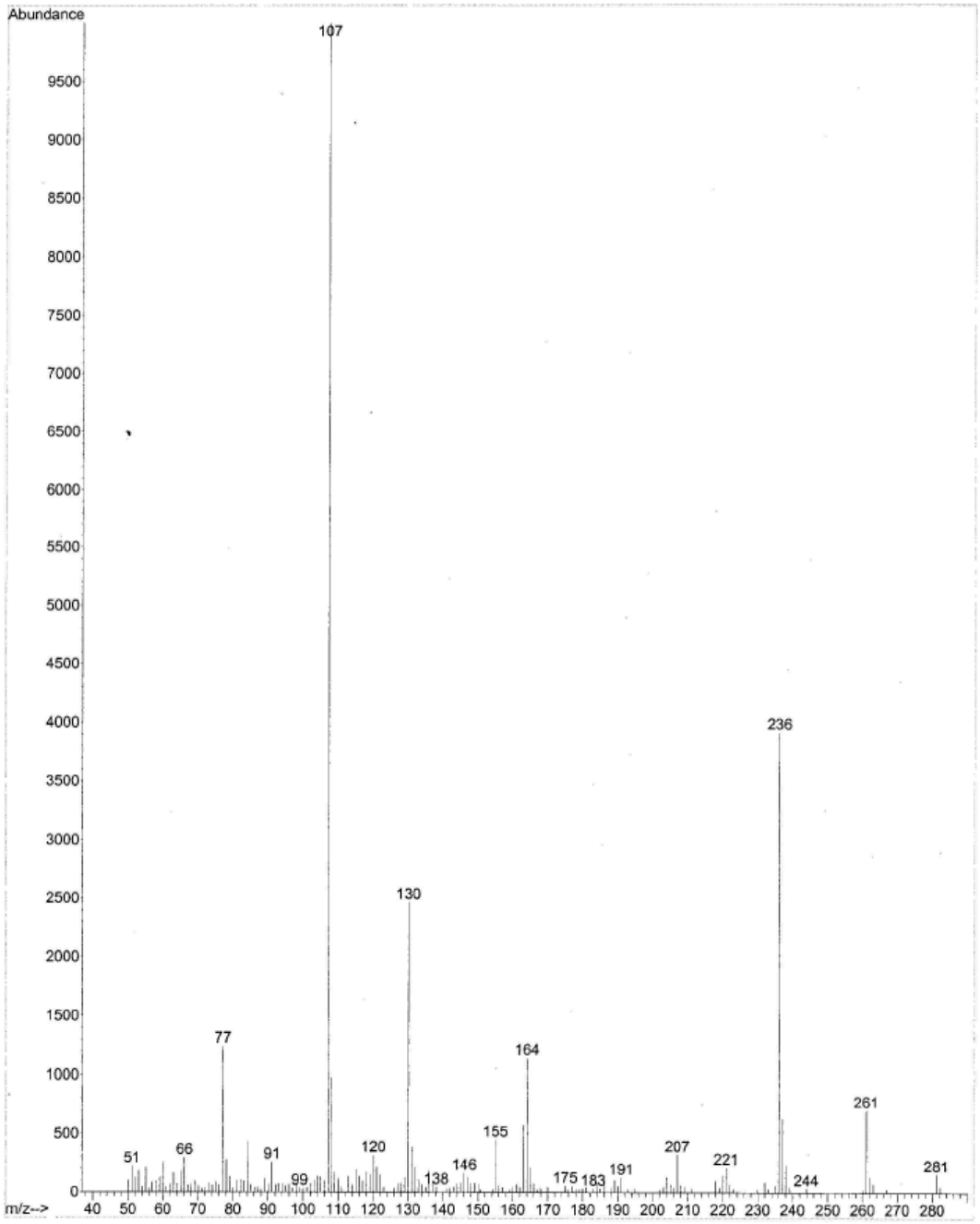
**EK 34.** Bileşik TRB-8'e ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



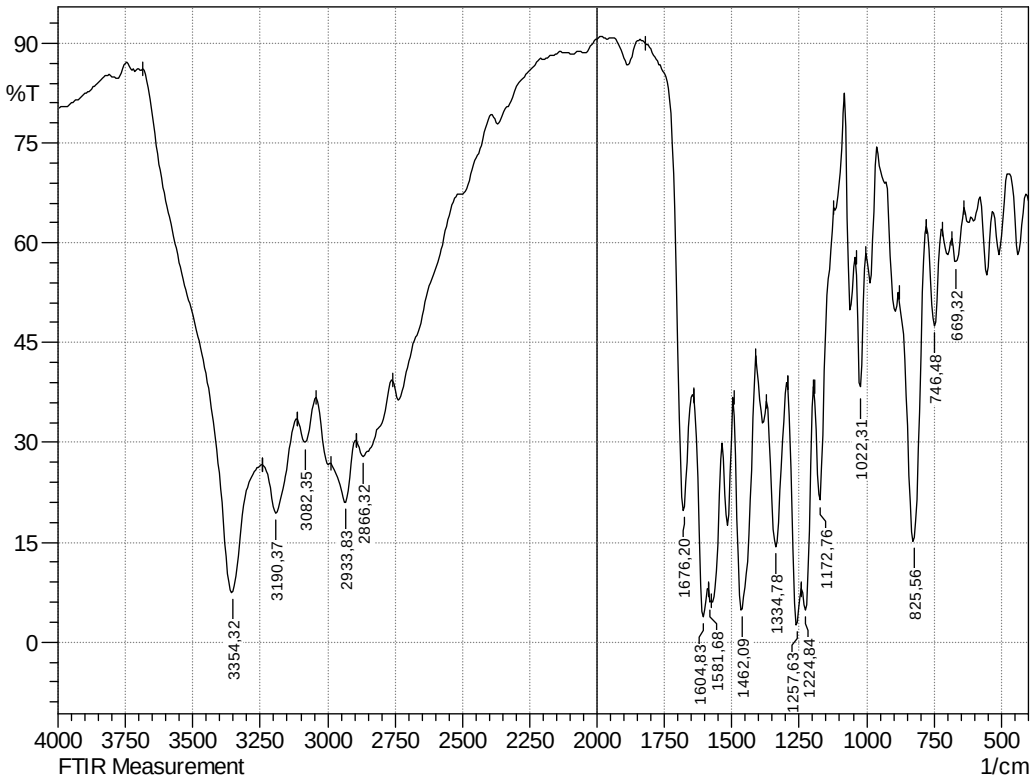
**EK 35.** Bileşik TRB-8'e ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



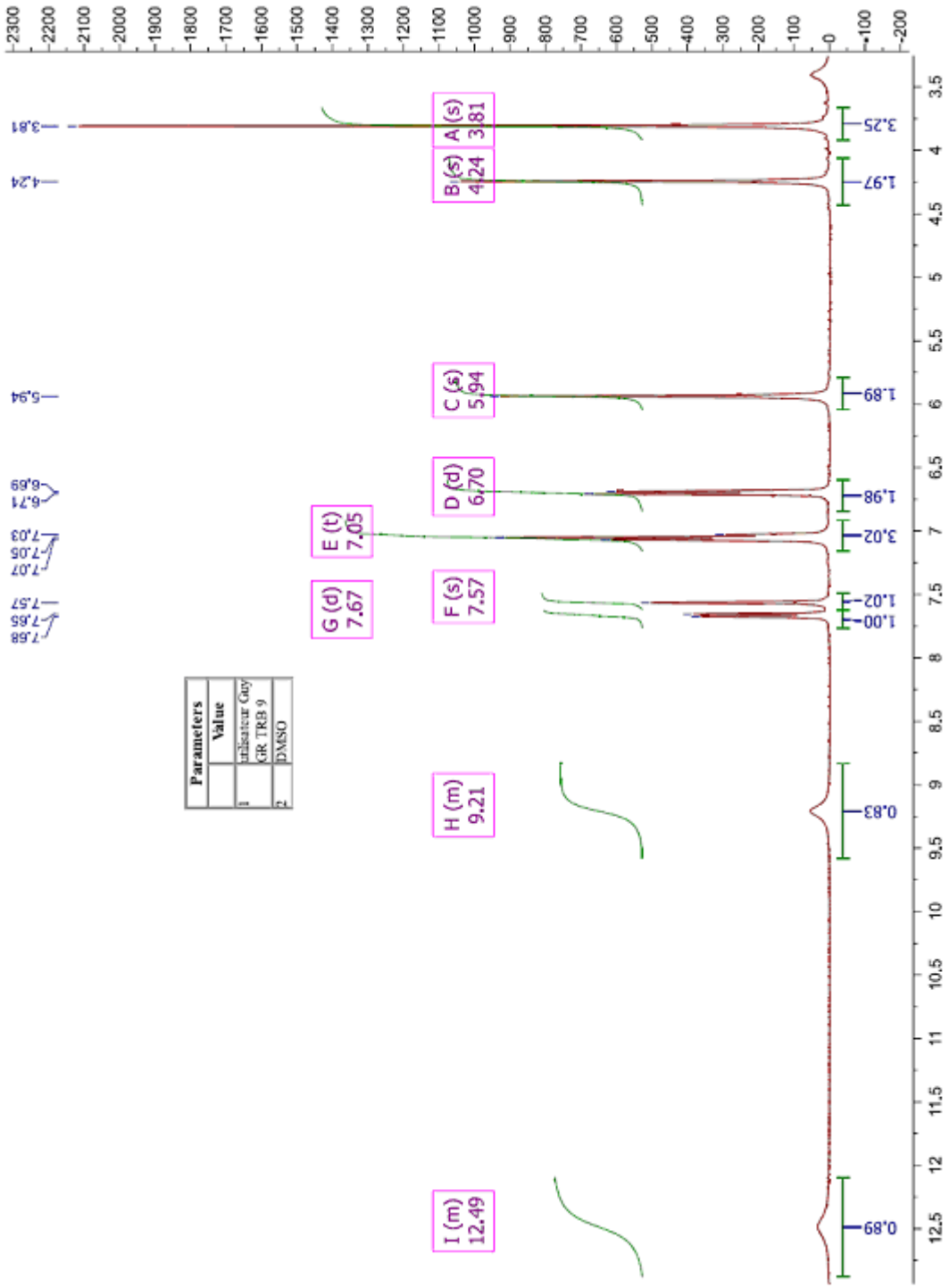
**EK 36.** Bileşik TRB-8'e ait Kütle Spektrumu



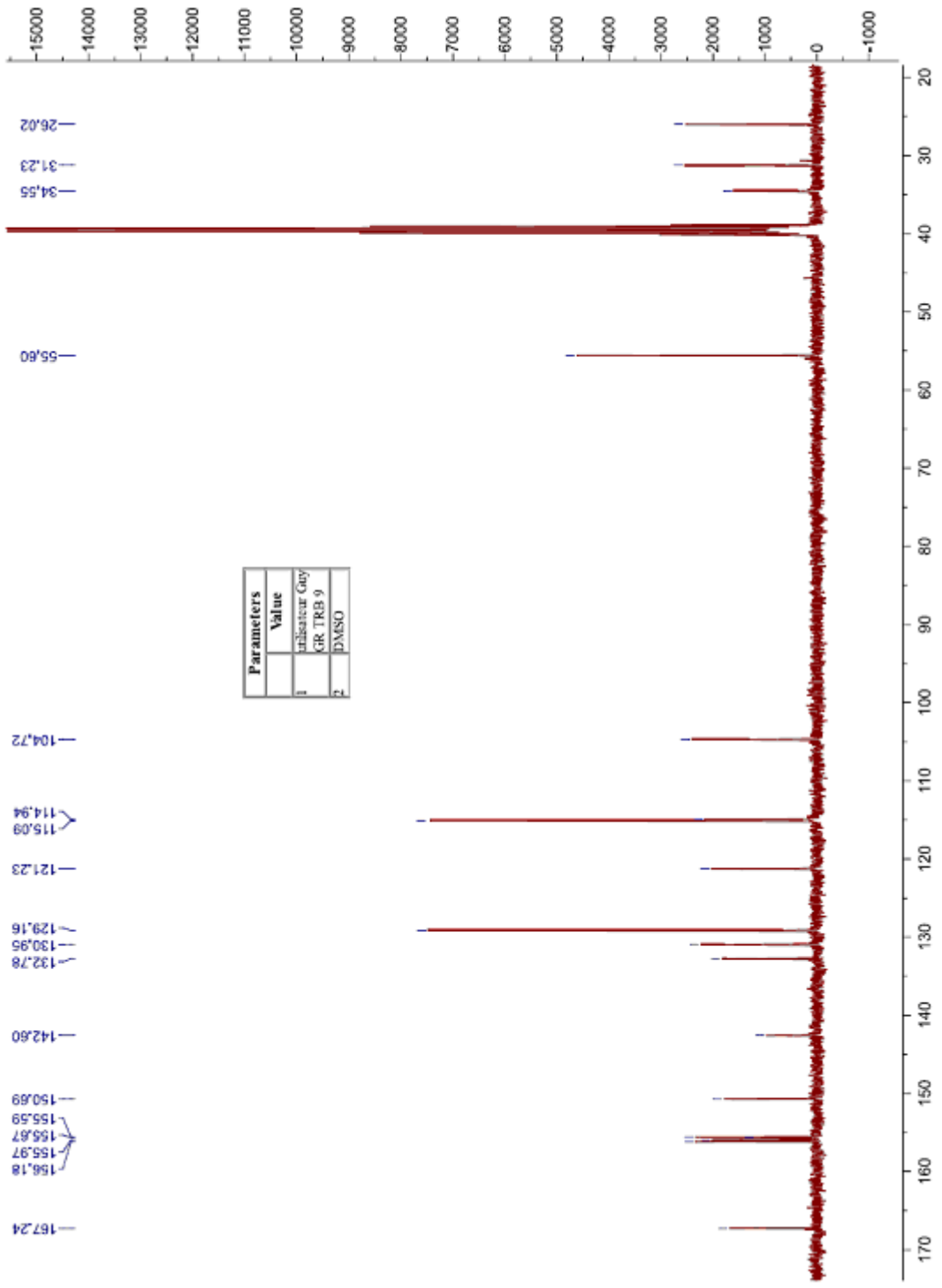
**EK 37.** Bileşik TRB-9'a ait IR Spektrumu



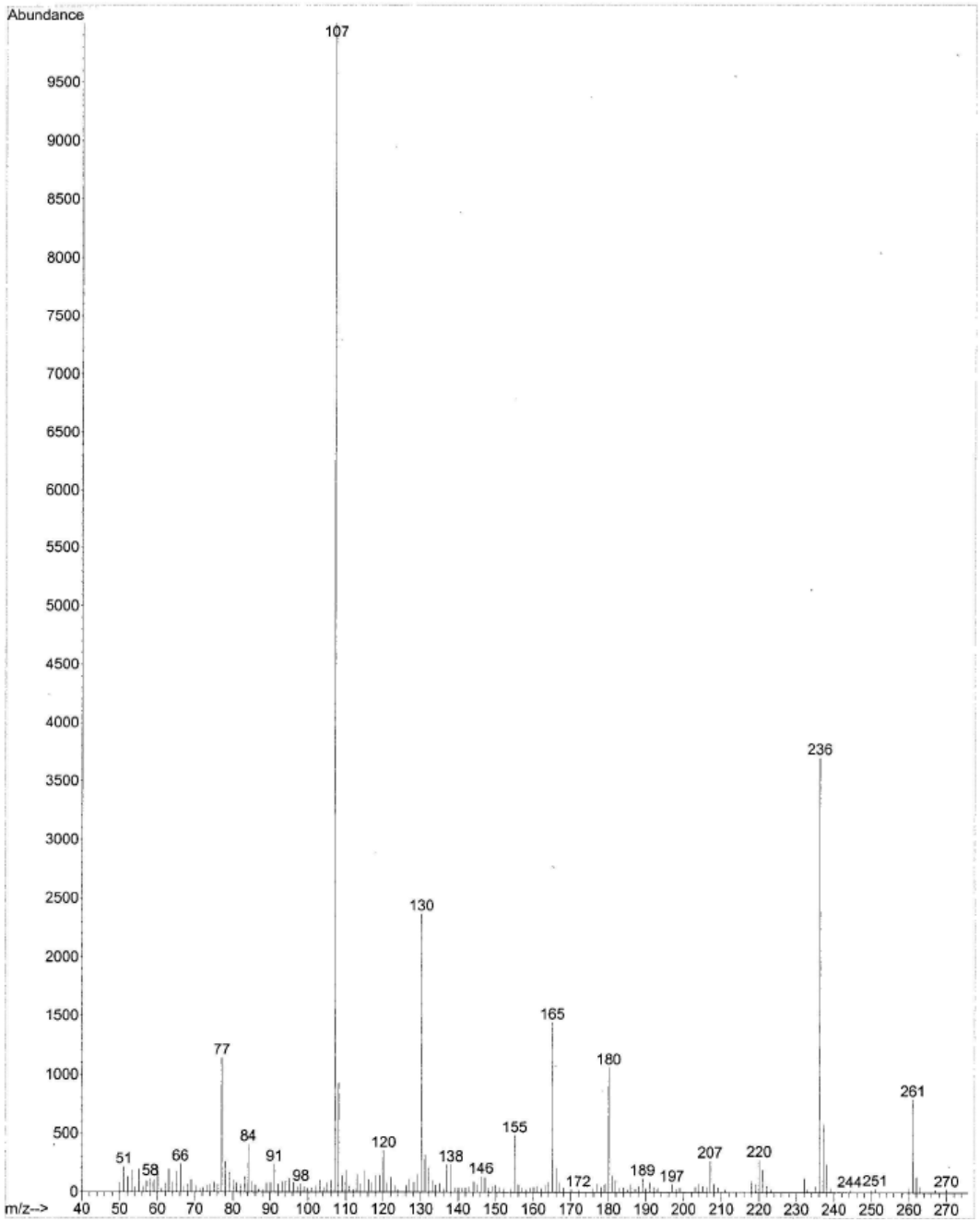
**EK 38.** Bileşik TRB-9'a ait $^{1}$H-NMR Spektrumu



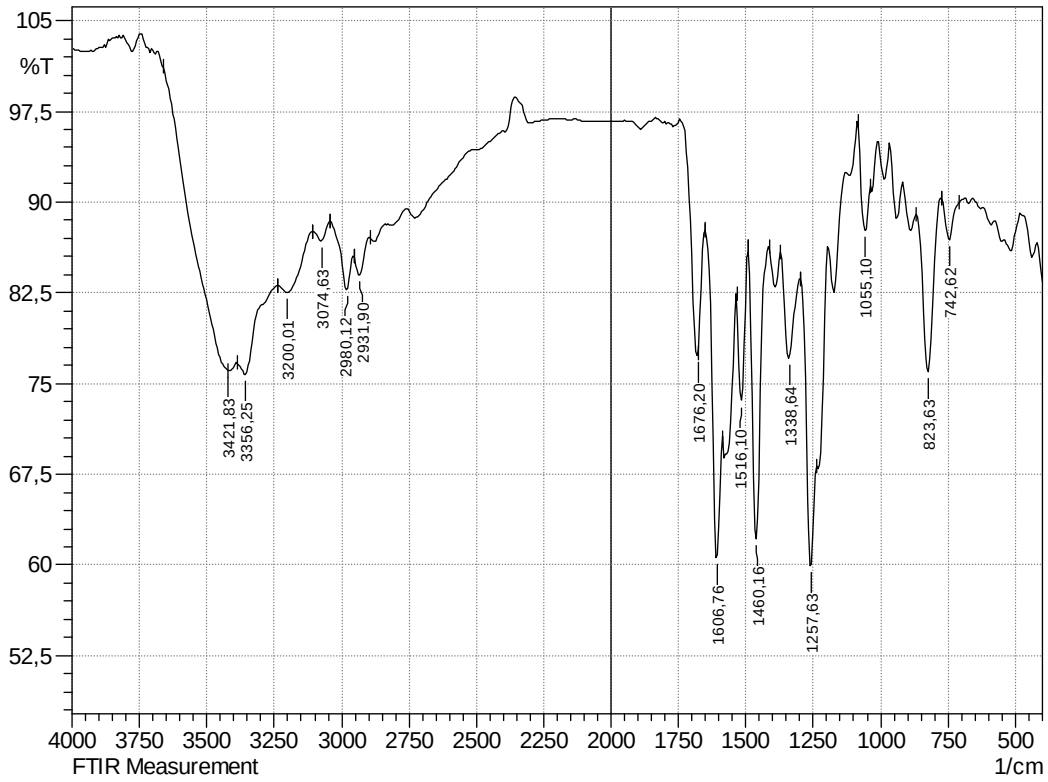
**EK 39.** Bileşik TRB-9'a ait $^{13}$C-NMR Spektrumu



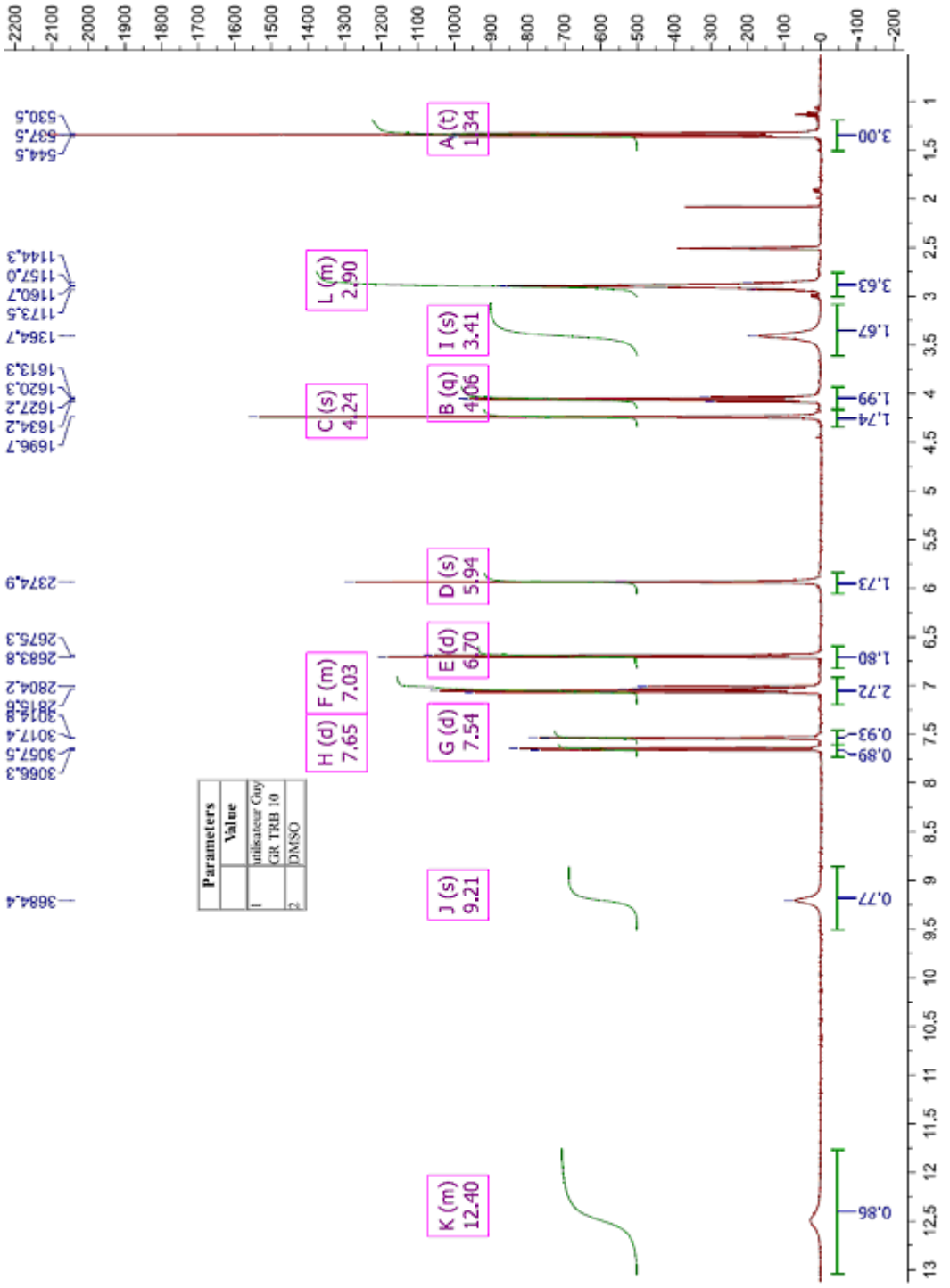
**EK 40.** Bileşik TRB-9'a ait Kütle Spektrumu



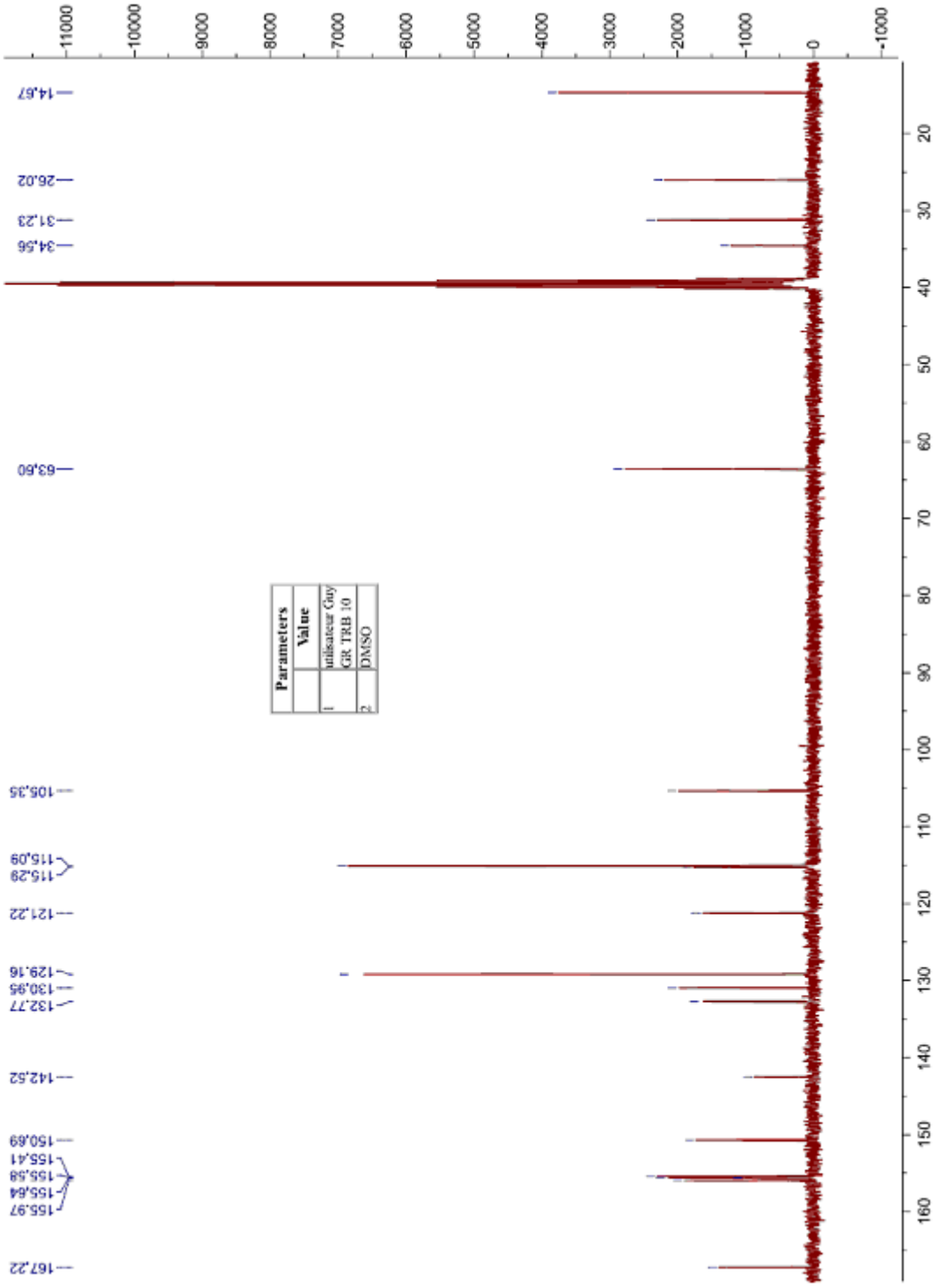
**EK 41.** Bileşik TRB-10'a ait IR Spektrumu



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



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



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

