

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 5-(PİRİDİN-4-İL)-3-TİYOASETAMİDO-1,2,4-TRİAZOLLERİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Osman Şap
(08117111)

Anabilim Dalı: Kimya
Programı: Organik Kimya

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Metin KOPARIR
Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 25 Ağustos 2010

Ağustos-2010

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 5-(PİRİDİN-4-İL)-3-TİYOASETAMİDO-1,2,4-TRİAZOLLERİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Osman Şap
(08117111)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 25 Ağustos 2010

Tezin Savunulduğu Tarih: 13 Eylül 2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Metin KOPARIR (FÜ)

Diğer Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Metin ÇALTA (FÜ)

Prof. Dr. Ahmet CANSIZ (FÜ)

Ağustos-2010

ÖNSÖZ

Son zamanlarda organik kimya alanında özellikle organik sentezlerde önemli konulardan birisi geniş antimikrobiyal ve biyolojik aktiviteye sahip polifonksiyonel ve heteroatom ihtiva eden halkalı bileşiklerin sentezi oluşturmaktadır. Bu bağlamda son yapılan bir çok çalışmada yüksek derecede biyolojik aktiviteye sahip 1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlenmekte ve biyolojik etkileri incelenmektedir.

Bu yüksek lisans tez çalışması iki aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada 1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlendi ve elde edilen bileşikler IR, NMR (^1H , ^{13}C) ve elementel analiz yöntemleri ile yapıları aydınlatıldı. İkinci aşamada sentezlenen bileşiklerin biyolojik etkilerinin incelemek amacıyla antimikrobiyal aktiviteleri çalışıldı.

Bu tez çalışmasını öneren ve çalışmalarımın her aşamasında her türlü desteğini esirgemeyen çok değerli Sayın Hocam Doç. Dr. Metin KOPARIR'a ve Saygıdeğer Prof. Dr. Ahmet CANSIZ hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Dr. Volkan KORKMAZ, Naci Ömer ALAYUNT ve Cahit ÖREK arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Araştırmalarım ve çalışmalarım sırasında sabır gösteren ve her türlü destek olan aileme özellikle teşekkür ederim.

Bu çalışma FÜBAB tarafından 2001 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

Osman ŞAP

Elazığ, 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	XI
KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiyo-semikarbazidler	3
2.1.1. Kimyasal Özellikleri	3
2.1.2. Elde Edilişleri.....	4
2.1.2.1. Difenilsülfokarbodiazondan.....	4
2.1.2.2. Alkil/Aril hidrazit ve Alkali Tiyosiyanatların Reaksiyonundan	4
2.1.2.3. Karboksilik Asit Türevleri ve Tiyo-semikarbazitlerin Reaksiyonundan	5
2.1.2.4. Alkil/Aril Hidrazit ve Süstitüe İzosiyanatların Reaksiyonlarından	6
2.1.2.5. Alkil/Aril İzotiyosiyanatlar ile Hidrazinlerin Reaksiyonundan	7
2.2. 1,2,4-Triazol-5-tiyonlar.....	8
2.2.1. Kimyasal Özellikleri	9
2.2.2. Elde Edilişleri.....	11
2.2.2.1. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından.....	11
2.2.2.2. Tiyo-semikarbazit ve türevlerinden	12
2.2.2.3. Diğer Yöntemler	14
2.3. Antimikrobiyal Aktivite Yöntemleri.....	16
3. MATERYAL ve METOT.....	20
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	20
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	21
3.2.1. Reaktant olarak	21
3.2.2. Kullanılan Çözücüler	21
3.2.3. Kurutucular	21

	<u>Sayfa No</u>
3.3. Saflaştırma	21
3.3.1. Etil Alkol.....	21
3.3.2. Metanol	21
3.3.3. Eter	22
3.3.4. Kloroform	22
3.3.5. Aseton	22
3.3.6. Hekzan ve Benzen.....	22
3.3.7. Asetonitril	23
3.3.8. Dioksan	23
3.4. Deneysel Kısım.....	23
3.4.1. Kimyasal deneyler	23
3.4.1.1. 2-kloro- <i>N</i> -sikloheksilasetamit Sentezi (1a)	23
3.4.1.2. 2-kloro- <i>N</i> -(4-klorofenil)asetamit Sentezi (1b)	24
3.4.1.3. 2-kloro- <i>N</i> -(4-nitrofenil)asetamit Sentezi (1c)	24
3.4.1.4. <i>N</i> -benzil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2a)	25
3.4.1.5. <i>N</i> -etil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2b)	25
3.4.1.6. 2-izonikotinoil- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2c)	26
3.4.1.7. <i>N</i> -alil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2d)	26
3.4.1.8. 2-izonikotinoil- <i>N</i> -(4-metilfenil)hidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2e)	27
3.4.1.9. 4-benzil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3a)	27
3.4.1.10. 4-etil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3b)	28
3.4.1.11. 4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3c)	28
3.4.1.12. 4-allil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3d)	29
3.4.1.13. 4-(4-metilfenil)-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3e)	29
3.4.1.14. 2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]- <i>N</i> -(sikloheksil) asetamit Sentezi (4a)	30
3.4.1.15. <i>N</i> -sikloheksil-2-[(4-etil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4b)	30
3.4.1.16. <i>N</i> -(sikloheksil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3- il)tiyo]asetamit Sentezi (4c)	31

	<u>Sayfa No</u>
3.4.1.17. 2-[(4-allil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-sikloheksilasetamit Sentezi (4d)	31
3.4.1.18. N-[(sikloheksil)-2-([4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4e)	32
3.4.1.19. 2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(4-klorofenil)asetamit Sentezi (4f)	32
3.4.1.20. N-(4-klorofenil)-2-[(4-(etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4g).....	33
3.4.1.21. N-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4h).....	33
3.4.1.22. N-[(4-klorofenil)-2-([4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4i)	34
3.4.1.23. N-(4-nitrofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4i).....	34
3.4.2. Biyolojik Deneyler.....	35
3.4.2.1 Deneyin Yapılışı	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. 2-kloro-N-sikloheksilasetamit'in Karakterizasyonu (1a).....	37
4.2. 2-kloro-N-(4-klorofenil)asetamit'in Karakterizasyonu (1b)	38
4.3. 2-kloro-N-(4-nitrofenil)asetamit'in Karakterizasyonu (1c).....	39
4.4. N-benzil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2a)	40
4.5. N-etil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2b)	42
4.6. 2-izonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2c).....	45
4.7. N-alil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2d)	48
4.8. 2-izonikotinoil-N-(4-metilfenil)hidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2e)	50
4.9. 4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol' un Karakterizasyonu (3a)	53
4.10. 4-etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol' un Karakterizasyonu (3b).....	55
4.11. 4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol'un Karakterizasyonu (3c).....	56
4.12. 4-allil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol'un Karakterizasyonu (3d).....	59

4.13.	4-(4-metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazole-3-tiyol'un Karakterizasyonu (3e)	61
4.14.	2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(siklohekzil)asetamit'in Karakterizasyonu (4a)	63
4.15.	N-siklohekzil-2-[(4-etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4b)	65
4.16.	N-(siklohekzil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4c)	66
4.17.	2-[(4-allil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-siklohekzilasetamit'in Karakterizasyonu (4d)	69
4.18.	N-[(siklohekzil)-2-[(4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4e)	72
4.19.	2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(4-klorfenil)asetamit'in Karakterizasyonu (4f)	73
4.20.	N-(4-klorofenil)-2-[(4-(etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4g)	76
4.21.	N-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4h)	77
4.22.	N-[(4-klorofenil)-2-[(4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4i)	79
4.23.	N-(4-nitrofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4i)	80
5.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	82
5.1.	Kimyasal Kısım	82
5.2.	Biyolojik Kısım.....	85
6.	KAYNAKLAR	87
7.	ÖZGEÇMİŞ.....	93

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI 5-(PİRİDİN-4-İL)-3-TİYOASETAMİDO-1,2,4-TRIAZOLLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Osman ŞAP

Fırat Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Metin KOPARIR

Yıl: 2010, Sayfa:93

Bir seri 5-(pridin-4-il)-3-tiyoasetamido-1,2,4- triazol türevleri (**4a-i**) sentezlendi karakterize edildi ve iki gram pozitif, iki gram negatif bakteri ve maya türü kullanılarak antibakteriyal ve antifungal aktivitesi değerlendirildi. Test mikroorganizmaları Gram pozitif bakteriler *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538 P, Gram negatif bakteri olarak *E. coli*, ATCC 25922, *S.typhimurium* NRRL B 4420 suşları, maya olarak da *C. glabrata* ATCC 66032, *C. tropicalis* ATCC 13803 suşları kullanıldı. Sentezlenen bileşiklerin içeriği analitik ve spektroskopik (FT-IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR) metotlarla doğrulandı ve elemental analizi yapıldı. Bileşiklerin hem antimikrobiyal hemde antifungal aktivitelerinin MİC değerleri rapor edildi. Test bileşikleri arasında en etkili olan bileşik MİC değeri *B. subtilis* ve *S. typhimurium*'e karşı 64 µg ml⁻¹'de **4a-b** *E.coli*' karşı da **4i** bileşiği olmuştur. İlginç olan tüm sentezlenen maddelerin birbirine çok benzeyen yapılar içermelerine rağmen, bunların antimikrobiyal aktiviteleri çok farklı olmasıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Triazol, Asetamido, Antimikrobiyal aktivite

SUMMARY

MSc Thesis

SOME 5-(PYRIDIN-4-YL)-3-THIOACETAMIDO-1,2,4-TRIAZOLES SYNTHESIS AND BIOLOGICAL INVESTIGATION OF EFFECTS

Osman ŞAP

Firat University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Metin KOPARIR

Year: 2010, Page:93

A series of 5-(pyridin-4-yl)-3-thioacetamide-1,2,4-triazoles (**4a-i**), was synthesized, characterized and evaluated for screening antibacterial and antifungal activities on two Gram-positive, two Gram-negative bacteria and two yeast-like fungi strains were used. Tested microorganisms were Gram-positive *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538 P, the Gram-negative *E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* NRRL B 4420 and the yeast-like fungi; *C. glabrata* ATCC 66032 and *C. tropicalis* ATCC 13803. The structures of synthesized compounds were confirmed by analytical and spectroscopic (FT-IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR) methods and elemental analysis. Both the antibacterial and antifungal activities and MIC values of compounds were reported. Among the tested compounds, the most effective compound providing a MIC values of $64\ \mu\text{g ml}^{-1}$ are **4a,b** against *B. subtilis* and *S. typhimurium* and **4i** against *E. coli* only. Interestingly, despite all the substances have very similar structures, their antimicrobial activities are very different.

KEY WORDS: Triazole, Acetamido, Antimicrobial activity

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. 1-sübstitüe-3-tiyosemikarbazit'in elde edilişi	3
Şekil 2.2. 1-fenil 3-tiyosemikarbazit eldesi	4
Şekil 2.3. 1-benzoil- ve sübstitüe benzoil-3-tiyosemikarbazid eldesi	4
Şekil 2.4. 1-aroil-3-tiyosemikarbazit eldesi.....	4
Şekil 2.5. 1-naftoil-3-tiyosemikarbazit eldesi	5
Şekil 2.6. 1-izonikotinoil-3-tiyosemikarbazit eldesi	5
Şekil 2.7. 1-(2-sübstitüefenilamino) benzoil-3-tiyosemikarbazit türevlerinin eldesi	6
Şekil 2.8. 1-sübstitüefenoksiasetil-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazit türevlerinin eldesi.....	6
Şekil 2.9. 1-açıl-4-aril-3-tiyosemikarbazit yapısındaki türevlerin eldesi	7
Şekil 2.10. 1-(4-bifenoksiasetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazit eldesi	7
Şekil 2.11. 1,2,4- triazol-5-tiyon türevlerinin eldesi	7
Şekil 2.12. 1-formil-4-alkil-3-tiyosemikarbazidlerin eldesi	8
Şekil 2.13. 1-fenil-3-tiyosemikarbazit eldesi.....	8
Şekil 2.14. Urazol eldesi.....	9
Şekil 2.15. Metil [(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiyo]asetat türevlerinin sentezi.....	11
Şekil 2.16. 1-amino-2-açıl-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi	12
Şekil 2.17. 5-R-4-amino-3-merkpto-(4H)1,2,4-triazol eldesi.....	12
Şekil 2.18. 1-formil-3-tiyosemikarbazit eldesi	13
Şekil 2.19. 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi eldesi	13
Şekil 2.20. 1-açıl-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin halkalaşma reaksiyonu.....	13
Şekil 2.21. 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlarada halkalaşma.....	14
Şekil 2.22. 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazit türevleri	16
Şekil 2.23. 5-primidin-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol.....	17
Şekil 2.24. Arilidenamino-5-(3-piridil)-3-merkpto-4H-1,2,4-triazoller	17
Şekil 2.25. 4-Fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-1,2,4-triazoller	18
Şekil 2.26. Triazol ve Tiyadiazol Türevi Bileşikler	18

Şekil 2.27.	3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-etil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon bileşiğinin sentezi.....	19
Şekil 4.1.	1a'nın IR Spektrumu	37
Şekil 4.2.	1a'nın ¹ H-NMR Spektrumu	37
Şekil 4.3.	1b'nin IR Spektrumu	38
Şekil 4.4.	1b'nin ¹ H-NMR Spektrumu	39
Şekil 4.5.	1c'nin IR Spektrumu	39
Şekil 4.6.	1c'nin ¹ H-NMR Spektrumu	40
Şekil 4.7.	2a'nın IR spektrumu.....	40
Şekil 4.8.	2a'nın ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 4.9.	2b'nin IR spektrumu.....	42
Şekil 4.10.	2b'nin ¹ H-NMR spektrumu	43
Şekil 4.11.	2b'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.12.	2c'nin IR spektrumu.....	45
Şekil 4.13.	2c'nin ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 4.14.	2c'nin ¹³ C-NMR spektrumu	47
Şekil 4.15.	2d'nin IR spektrumu.....	48
Şekil 4.16.	2d'nin ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 4.17.	2d'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.18.	2e'nin IR spektrumu.....	51
Şekil 4.19.	2e'nin ¹ H-NMR spektrumu	51
Şekil 4.20.	2e'nin ¹³ C-NMR spektrumu	52
Şekil 4.21.	3a'nın IR Spektrumu	53
Şekil 4.22.	3a'nın ¹ H-NMR Spektrumu	53
Şekil 4.23.	3a'nın ¹³ C-NMR Spektrumu	54
Şekil 4.24.	3b'nin IR Spektrumu	55
Şekil 4.25.	3b'nin ¹ H-NMR Spektrumu	55
Şekil 4.26.	3c'nin IR Spektrumu	56
Şekil 4.27.	3c'nin ¹ H-NMR Spektrumu	57
Şekil 4.28.	3c'nin ¹³ C-NMR Spektrumu	58
Şekil 4.29.	3d'nin IR Spektrumu	59

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.30. 3d'nin ^1H -NMR Spektrumu	60
Şekil 4.31. 3d'nin ^{13}C -NMR Spektrumu	61
Şekil 4.32. 3e'nin IR Spektrumu	62
Şekil 4.33. 3e'nin ^1H -NMR Spektrumu	62
Şekil 4.34. 3e'nin ^{13}C -NMR Spektrumu	63
Şekil 4.35. 4a'nın IR Spektrumu	64
Şekil 4.36. 4a'nın ^1H -NMR Spektrumu	64
Şekil 4.37. 4b'nin IR Spektrumu	65
Şekil 4.38. 4b'nin ^1H -NMR Spektrumu	66
Şekil 4.39. 4c'nin IR Spektrumu	67
Şekil 4.40. 4c'nin ^1H -NMR Spektrumu	67
Şekil 4.41. 4c'nin ^{13}C -NMR spektrumu	68
Şekil 4.42. 4d'nin IR Spektrumu	69
Şekil 4.43. 4d'nin ^1H -NMR Spektrumu	70
Şekil 4.44. 4d'nin ^{13}C -NMR spektrumu	71
Şekil 4.45. 4e'nin IR Spektrumu	72
Şekil 4.46. 4e'nin ^1H -NMR Spektrumu	73
Şekil 4.47. 4f'nin IR Spektrumu	74
Şekil 4.48. 4f'nin ^1H -NMR Spektrumu	74
Şekil 4.49. 4f'nin ^{13}C -NMR spektrumu	75
Şekil 4.50. 4g'nin IR Spektrumu	76
Şekil 4.51. 4g'nin ^1H -NMR Spektrumu	77
Şekil 4.52. 4h'nin IR Spektrumu	78
Şekil 4.53. 4h'nin ^1H -NMR Spektrumu	78
Şekil 4.54. 4i'nin IR Spektrumu	79
Şekil 4.55. 4i'nin ^1H -NMR Spektrumu	80
Şekil 4.56. 4i'nin IR Spektrumu	80
Şekil 4.57. 4i'nin ^1H -NMR Spektrumu	81

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Test Bileşiklerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri	81
---	----

KISALTMALAR LİSTESİ

S	: Singlet
d	: Dublet
m	: Multiplet
q	: Quaterner
dd	: Dubletin dubleti
j	: Jiromanyetik sabiti
t	: Triplet
MIC	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
DMSO	: Dimetilsülfoksit

1. GİRİŞ

Triazoller heterosiklik bileşiklerin önemli sınıflarından biridir. Son 50 yıldan beri, 1,2,4-triazollerin kimyası ve bu tür bileşiklerin heterosiklik türevlerine olan ilgi her geçen gün artmaktadır. Triazol türü bileşiklerin bakterisit, pestisit ve fungusitlere etkili olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle 1,2,4-triazol halkası içeren çoğu bileşik; uyarıcı, yatıştırıcı, rahatlatıcı, antimikrobiyal etki [1,2], analjezik (ağrı kesici), enfeksiyon giderici, bölgesel anestezi, antikonvülzan (çarpıntıyı önleyen), antineoplastik, antimalariyal (sıtmaya karşı kullanılan ilaç), antidepresif etki, antikanser etkisi ve flukonazol, intrakonazol, vorikonazol gibi antimikotik [3,4] özellik gösteren ilaçların çoğunda tedavi edici olarak dahil edilmiştir. Ayrıca Triazolom[5], Alprazolam[6], Etizolam[7] ve Furasilin[8] gibi 1,2,4-triazol grubu içerdiği bilinen ilaçlarda vardır.

Karbohidrazitlerin halka kapanma reaksiyonları, üzerinde fazlaca çalışılan ve iyi bilinen bir konudur. Bu reaksiyonlarla, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol gibi üç heteroatomlu beş üyeli heterosiklik bileşikler oluşur [9].

Süstitüe tiyosemikarbazitler ve bunlardan sentezlenen triazol bileşiklerinin önemli derecede in vitro antibakteriyel özelliğe sahip olduğu gözlenmiştir [10].

4-aril-3-(2-hidroksi-3,5-dibrom fenil)-5-(4-aril allopanoi metiltiyo)-1,2,4-triazol bileşiklerinin fare karaciğeri ve beyindeki monoamin oksidaz enzimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bileşik grubu üzerinde yapılan çalışmalarda enzim inhibisyon aktivitesinin yapıya katılan süstitüentlerin pozisyonundan etkilendiği 1,2,4-triazol yapısını inhibitasyonu arttırdığı ortaya çıkmıştır [11].

Bazı ariltiyosemikarbazit türevleri ve bunlardan sentezlenen triazol ve onların heterosiklik türevleri antifungal [11], antibakteriyel [12], antikanser [13], antiviral [14] ve antimikrobiyal [15] özellikler gösterdiği saptanmıştır.

1,3,4-tiyadiazol, 1-açiltiyosemikarbazit, 1,3,4-oksadiazol, ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri, ateş düşürücü ve mide ülseri, gastrit gibi hastalıkların tedavisinde iyileştirici etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca sentezlenmiş olan bu bileşiklerin herhangi bir yan etkisine rastlanılmamıştır [16].

1-(2,4-diklorobenzoil)-4-aril tiyosemikarbazitler ve bunlardan sentezlenen triazol bileşiklerinin önemli derecede antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Tiyosemikarbazitler, triazol bileşiklerine göre daha fazla antibakteriyel etki göstermiştir.

Fakat 3-(2,4-diklorofenil)-4-amino-1,2,4-triazol-5-tiol bileşiğinde test edilen organizmalara karşı oldukça yüksek oranda inhibe edici etkisi gözlenmiştir [17].

3-ariloksimetil-4-(5-nitro-2-furfulidene amino)-mercapto-1,2,4-triazol bileşiğinin disk difüzyon tekniği ve standart olarak furazin kullanılarak antibakteriyel aktivitesi test edilmiş, iyi derecede antibakteriyel etki gözlenmiştir. Triazol yapısına p-bromo fenoksimetilin katılmasıyla bu etki oranı daha da artmıştır [18].

Triazol türevlerinden 1-[4-klor-fenoksi-1lt-1,2,4-triazol]-metil-tersiyer bütiketon (Bayleton) sis ve dona karşı koruyucu etkisi olan önemli derecede bitki koruyucu özellikteki bileşiklerdir.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol halkası içeren moleküllerin önemli biyolojik aktivitelere (Antiastimatik, analgetik, diüretik, antifungal, antibakteriyel ve antiviral) sahip moleküller olduğunu göstermiştir [11-15].

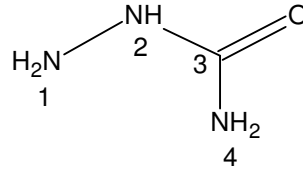
İndol içeren 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevleri, fareler üzerinde spesifik testler uygulanmış ve bu testler sonucunda bu maddelerin kan-beyin hücrelerinin gelişmesini sağladığı, ayrıca depresyonu da azalttığı saptanmıştır [19].

1,2,4-triazol halkası ve sülfanil-asetamit ihtiva eden bileşikler antimikrobiyal ve toksit gibi biyolojik etkileri bilinmektedir [20,21,22]. Bu açıdan bakıldığında sentezlenmiş olan bu bileşikler, tıpta ve farmakolojide yeni çalışmalara zemin oluşturacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

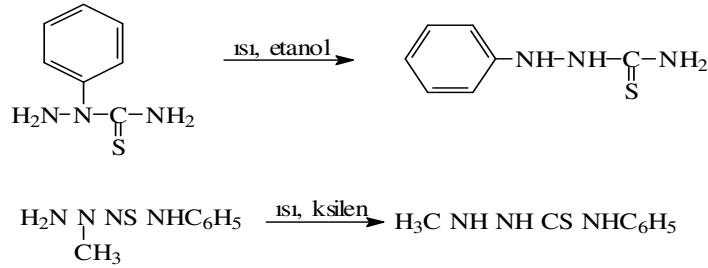
2.1 Tiyosemikarbazidler

Hidrazin karboksiamin olarak da bilinen tiyosemikarbazidler karbonik asit ve tiyoüre türevidirler. Süstitüentlerin konumunu gösterebilmek amacıyla hidrazin kısmında bulunan azot atomundan başlayarak numaralandırılırlar.



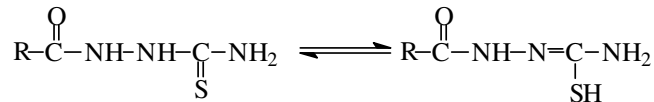
2.1.1. Kimyasal Özellikleri

2-süstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin uygun çözücüler içerisinde ısıtılmasıyla 1-süstitüe-3-tiyosemikarbazitler elde edilirler.



Şekil 2.1. 1-süstitüe-3-tiyosemikarbazit eldesi

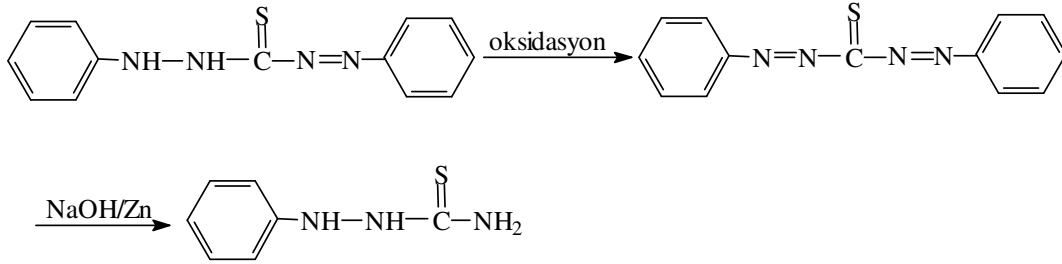
1-açıl-3-tiyosemikarbazitlerin tiyon-tiyol tautomer formları arasında bir denge bulunmaktadır. Yapı, tiyol formundayken C=N eksenine göre cis ya da trans izomer formlarından biri ile stabilize olmaktadır. 1,3,4-tiyadiazollerin cis-tiyosemikarbazitlerden, 1,2,4-triazol-5-tiyonların trans tiyosemikarbazitlerden oluştuğunu bildiren çalışmalar da vardır.



2.1.2. Elde Edilişleri

2.1.2.1. Difenilsülfokarbodiazondan

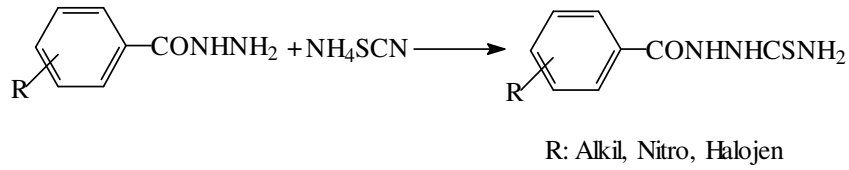
Difenilsülfokarbazonun yükseltgenmesiyle elde edilen difenil sülfokarbadiazona bazık ortamda çinko ilavesiyle tiyosemikarbazit türevi olan 1-fenil 3-tiyosemikarbazit sentezlemiřtir [23].



Şekil 2.2. 1-fenil 3-tiyosemikarbazit eldesi

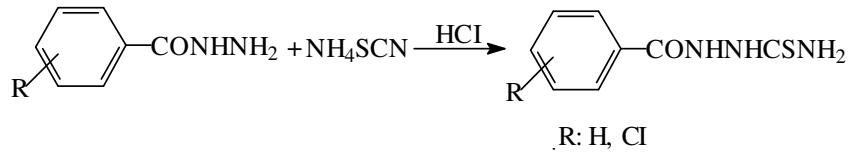
2.1.2.2. Alkil/Aril hidrazit ve Alkali Tiyosiyanatların Reaksiyonundan

Benzoilhidrazin ve türevlerinin amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu 1-benzoil- ve sübtitüe benzoil-3-tiyosemikarbazidler elde edilmiştir [24-26].



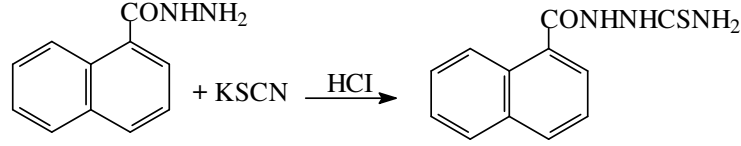
Şekil 2.3. 1-benzoil- ve sübtitüe benzoil-3-tiyosemikarbazid eldesi

Etanol içerisinde ve HCl asitli ortamında benzoilhidrazin türevleriyle amonyum tiyosiyanatın reaksiyonundan 1-aroil-3-tiyosemikarbazitler elde edilmiştir [27].



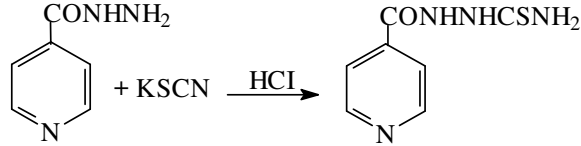
Şekil 2.4. 1-aroil-3-tiyosemikarbazit eldesi

1-naftoilhidrazinin asitli ortamda potasyum izotiyosiyanatla reaksiyonundan 1-naftoil-3-tiyosemikarbazit elde edilmiştir [28].



Şekil 2.5. 1-naftoil-3-tiyosemikarbazit eldesi

Asitli ortamda aromatik hidrazit ve potasyum izotiyosiyanatın reaksiyonundan 1-izonikotinoil-3-tiyosemikarbazit elde edilmiştir [29].

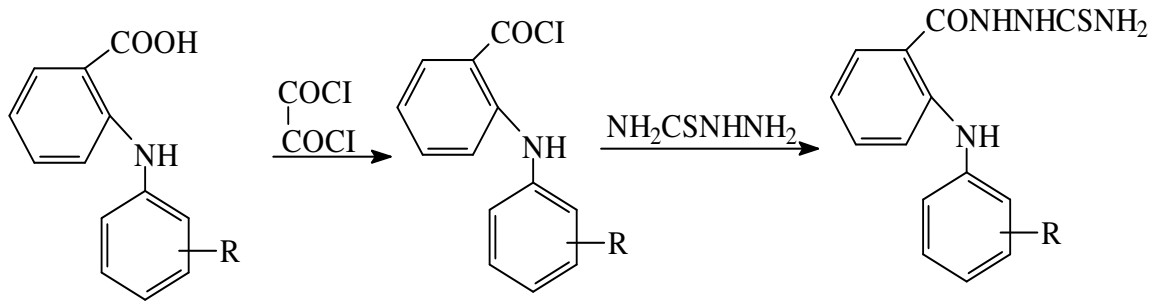


Şekil 2.6. 1-izonikotinoil-3-tiyosemikarbazit eldesi

Etil-2-(3,5-difenilpirazol-4-iloksi) asetatın, hidrazin hidrat ve potasyum tiyosiyanatla reaksiyona sokarak 3,5-difenilpirazol-4-iloksi-3-tiyosemikarbazit türevi elde edilmiştir [30].

2.1.2.3. Karboksilik Asit Türevleri ve Tiyosemikarbazitlerin Reaksiyonundan

2-(sübstütüefenil) aminobenzoik asit türevleri ve okzalil klorürün dimetil formamit içinde soğukta reaksiyonu ile elde edilen 2-(sübstütüefenil) aminobenzoil klorürü, piridin içinde tiyosemikarbazitle reaksiyona sokularak 1-(2-sübstütüefenilamino) benzoil-3-tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir [31].

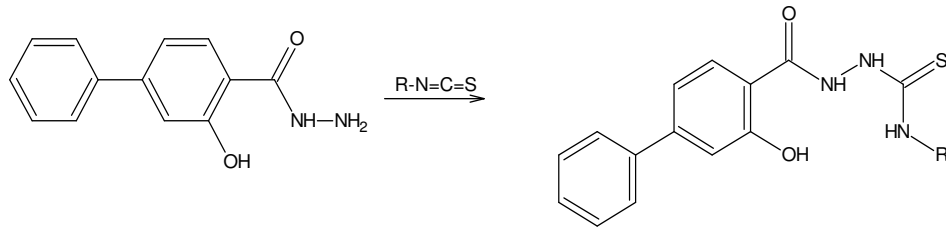


R: Alkil, halojen

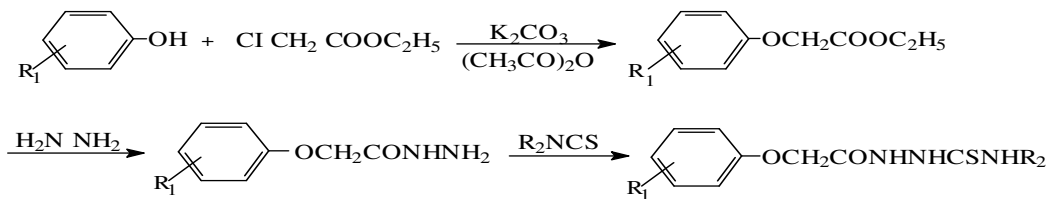
Şekil 2.7. 1-(2-süstitüefenilamino) benzoil-3-tiyosemikarbazit türevlerinin eldesi

2.1.2.4. Alkil/Aril Hidrazit ve Süstitüe İzosiyanatların Reaksiyonlarından

Alifatik, aromatik ve heterosiklik süstient taşıyan çoğu tiyosemikarbazit türevi, süstitüe hidrazit türevlerinin ve süstitüe izosiyanatların reaksiyonundan elde edilmiştir [32].



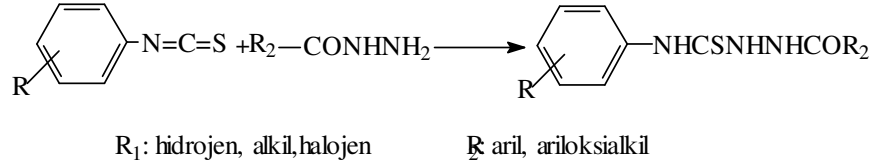
2,6-dikloro/3,4-diklorofenol türevlerinin etilkloroasetat ve hidrazin hidrat ile reaksiyonu ile elde edilen hidrazit türevlerinin aril/alkil süstitüe izosiyanatlarla reaksiyonundan 1-süstitüefenoksiasetil-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir [33].



R₁: Halojen, R₂: Alkil, aril

Şekil 2.8. 1-süstitüefenoksiasetil-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazit türevlerinin eldesi

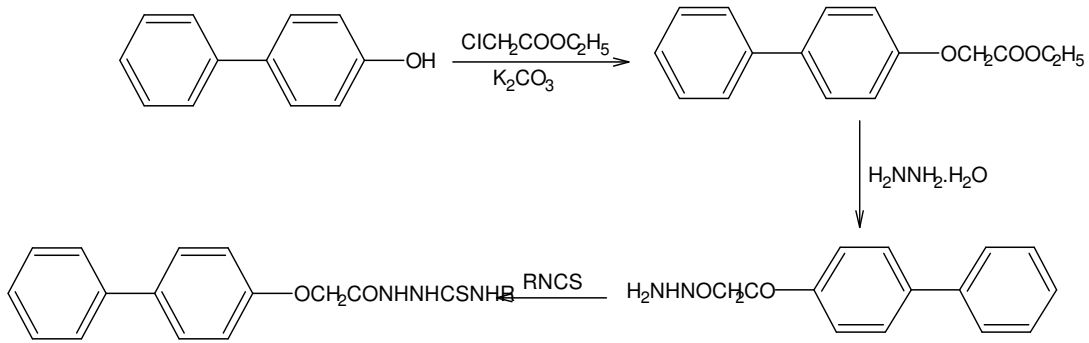
Aril izosiyanatların değişik açıl hidrazinlerle reaksiyonu sonucu 1-açıl-4-aril-3-tiyosemikarbazit yapısındaki türevlere ulaşılmıştır [34].



Şekil 2.9. 1-açıl-4-aril-3-tiyosemikarbazit yapısındaki türevlerin eldesi

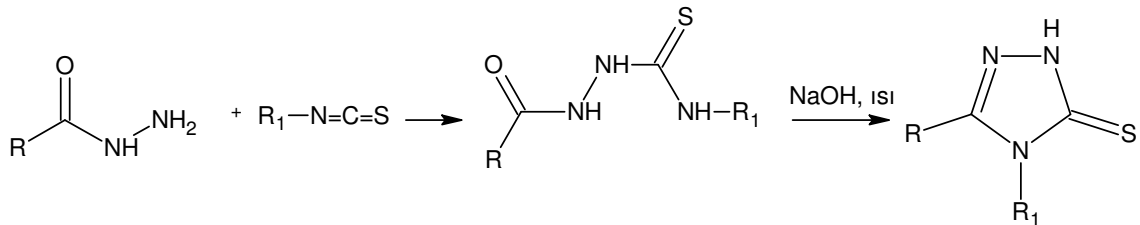
2.1.2.5. Alkil/Aril İzotiyosiyanatlar ile Hidrazinlerin Reaksiyonundan

4-bifenoksiasetil hidrazin ile alkil/aril izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucunda 1-(4-bifenoksiasetil)-4-süstitüe tiyosemikarbazit sentezlenmiştir [9, 35].



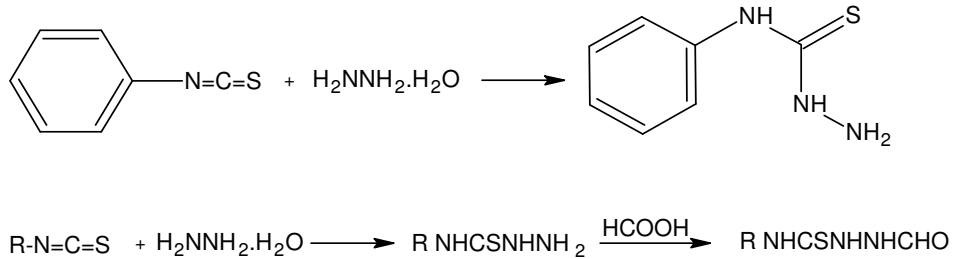
Şekil 2.10. 1-(4-bifenoksiasetil)-4-süstitüe tiyosemikarbazit eldesi

Aromatik izotiyosiyanatlar ile alkil/aril hidrazitler reaksiyona sokularak 1,4-disüstitüe-3-tiyosemikarbazitler ve bunların bazik ortamdaki halka kapanmasıyla 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri sentezlenmiştir [36].



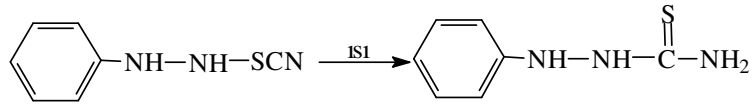
Şekil 2.11. 1,2,4- triazol-5-tiyon türevlerinin eldesi

Fenilizotiyosiyanat ile hidrazin hidratı reaksiyona sokularak 4-fenil-3-tiyosemikarbazit [37] alkil izosiyanatlarla 4-alkil-3-tiyosemikarbazidler, bu bileşiklerin formik asitle reaksiyonu ile, 1-formil-4-alkil-3-tiyosemikarbazidler elde edilmiştir [38].



Şekil 2.12. 1-formil-4-alkil-3-tiyosemikarbazidler elde

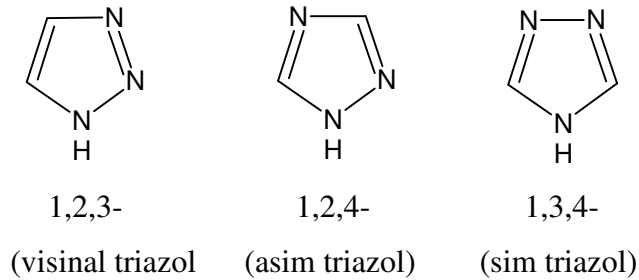
Fenilhidrazin tiyosiyanatın 160-170 °C'de ısıtılmasıyla 1-fenil-3-tiyosemikarbazit elde edilmiştir [39].



Şekil 2.13. 1-fenil-3-tiyosemikarbazit elde

2.2. 1,2,4-Triazol-5-tiyonlar

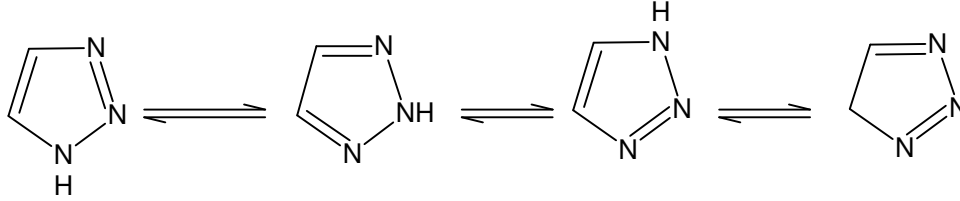
Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren sistem triazosiklopentadien veya kısaca triazol olarak bilinir. Heteroatomların halkadaki durumlarına göre 1,2,3- (visinal triazol) 1,2,4- (asimetrik, asim-triazol) ve 1,3,4- (simetrik, sim-triazol) olmak üzere birbirine izomer üç triazol halkası vardır [40].



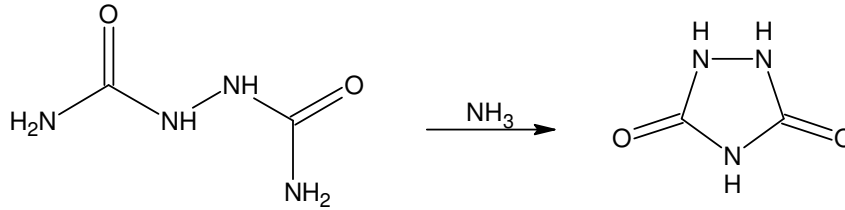
Aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik durumu, piroldeki azot atomunun elektronik durumunun aynısıdır. Diğer azot

atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir [41].

1,2,3-triazol kaynama noktası 206 °C, erime noktası 23 °C olan bir bileşiktir. 1,2,3-triazoller elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarını verebilen bileşiklerdir. 1,2,3-triazol halkası için aşağıdaki tautomerik şekiller mümkündür.



1,2,4-triazolün önemli bir türevi "urazol"dür. Urazol, N,N'-dikarbonil hidrazinden elde edilmiştir [42].



Şekil 2.14. Urazol eldesi

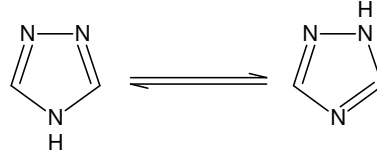
1,2,4-triazolün önemli bir türevi, nitratinın güç çözünmesinden faydalanılarak nitrat tayininde kullanılan nitron'dur. Nitron, trifenilamino guanidinin formik asit ile ısıtılmasıyla elde edilir. Kimyasal adı 1,4-difenil-end-anilo-di-hidrotriazol veya 1,4-difenil-end-anilo-triazolin ya da kısaca 1,4-difenil-dianilo-dihidro-triazol'dür. 189 °C'de eriyen sarı levhacıklar halinde kristallenir. Nitrat tayini asetik asitli çözeltide yapılır [43].

2.2.1. Kimyasal Özellikleri

1,2,4-triazol; renksiz, kokusuz, kristal bir bileşiktir. 260 °C' de kaynar ve 120 °C de erir.

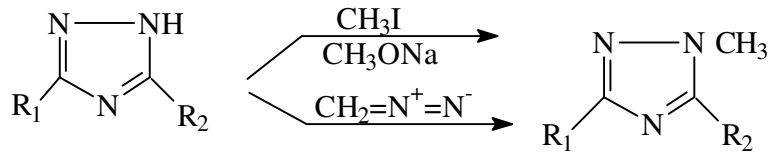
Triazoller, zayıf bazik karakter gösteren bileşiklerdir. 1,2,4-triazoller, aromatik özelliklerinde, bazlıklarında ve stabilliklerinde 1,2,3-triazolere benzerler. Azimido benzen oksitlenmesinde, triazol halkasının stabilliği açık olarak ortaya çıkmaktadır. Oksitleyiciler

yan zinciri oksitler, halkayı parçalayamazlar. Triazoller, KMnO_4 , CrO_3 , vs. gibi oksidantlara karşı genellikle dayanıklı bileşiklerdir. Ancak redükleyicilere karşı hassastır. Azot atomundaki hidrojen metaller ile yer değiştirir. 1,2,4-triazol halkası için aşağıdaki tautomer şekilleri gösterilebilir [42].

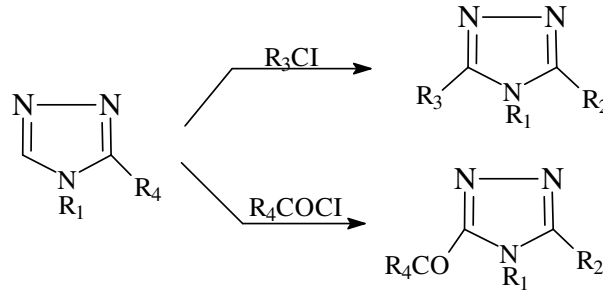


Aromatik karakterdeki 1,2,4-triazol halkasında hidrojen taşıyan azot atomunu elektronik durumu pirol halkasının azot durumuyla aynıdır. Halkadaki diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşıyan azot atomuna benzer [41].

1 numaralı konumda süstitüent taşıyan triazoller, alkali ortamda alkil halojenürler veya diazometan ile alkillenirler.



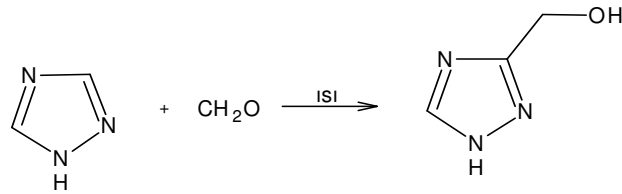
Diğer taraftan 1,2-disüstitüe-1,2,4-triazoller aril halojenürlerle beş numaralı konumlarından alkillenirken, açıl klorürle açillenirler.



3- ve 5-süstitüe türevlerinin hazırlanması halkanın bu konumlarından süstitüsyon ile de mümkündür.

Triazoller kolaylıkla halojenebilirler, Halojenlenmiş ürünlerden N-brom, N-klor ve N-iyot-1,2,4-triazol türevleri ilginçtir. Çünkü N-X kolaylıkla koparılabilir ve yer değiştirme reaksiyonu verebilir.

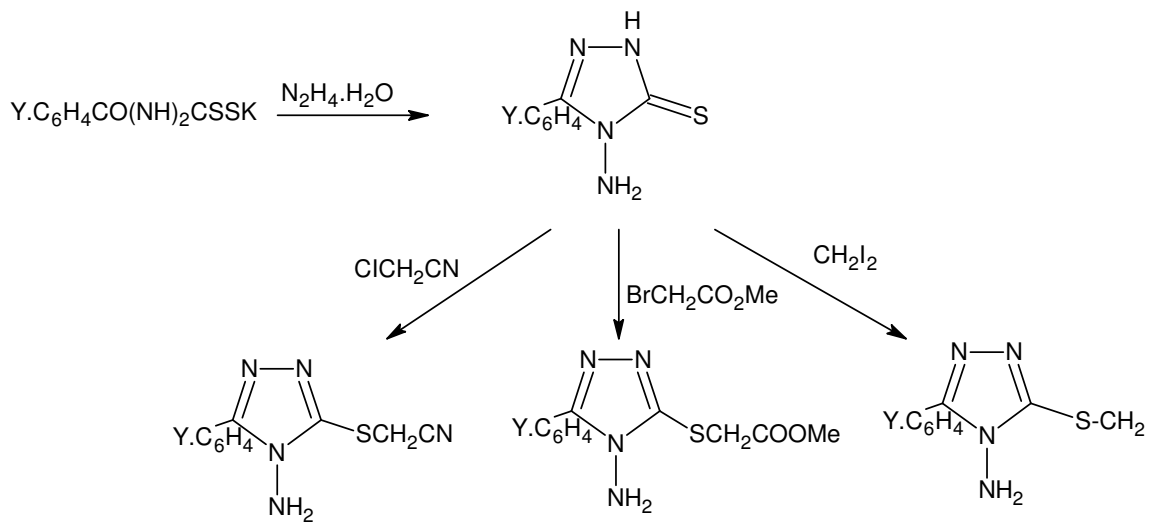
1,2,4-triazoller, nitrolama, sülfolama ve Friedel-Crafts alkillendirme ve açillendirmesi gibi asidik koşulları gerektiren elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile 130 °C'de 3-hidroksimetil-1,2,4-triazoller oluştururlar.



2.2.2. Elde Edilişleri

2.2.2.1. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından

Ditiyokarbomat tuzu hidrazin hidrat ile etkileştirilip 4-amino-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmiş, 4-amino-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'u brom etil asetat ile reaksiyona sokarak metil [(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiyo]asetat türevleri % 60-70 verimle sentezlenmiştir [44, 45, 46].



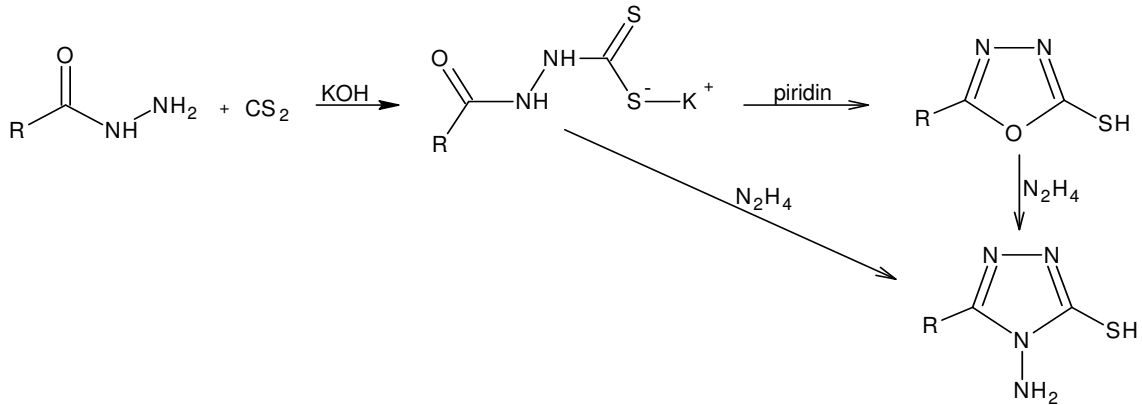
Şekil 2.15. Metil [(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiyo]asetat türevlerinin sentezi

Açıl hidrazinlerin oda sıcaklığında, bazik ortamda alkol içerisinde karbon sülfür ile etkileşmesinden oluşan ditiyokarbazat tuzunun hidrazinle reaksiyonu sonucu 1-amino-2-açıl-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezlenmiştir [47].



Şekil 2.16. 1-amino-2-açıl-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi

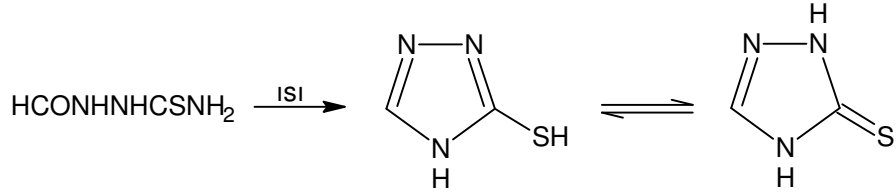
Karboksilikasit hidrazitler, etanolik KOH içerisinde CS₂ ile reaksiyona girerek iyi verimle potasyum 3-arilditiyokarbazat tuzlarını verirler. Oluşan bu tuz, piridin veya susuz kostik beraberinde halka kapanması gerçekleştirilerek 5-aril-2-merkapt-1,3,4-oksadiazol bileşiğini oluşturur. Oluşan bileşik aşırı NH₂NH₂ ile etkileştirilerek 5-R-4-amino-3-merkapt-(4H)1,2,4-triazol elde edilmiştir [48].



Şekil 2.17. 5-R-4-amino-3-merkapt-(4H)1,2,4-triazol eldesi

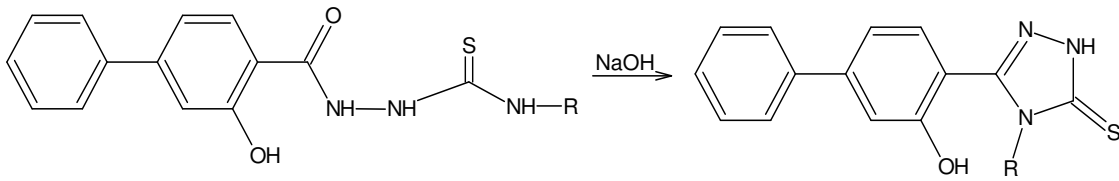
2.2.2.2. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden

1,2,4-triazol-5-tiyon ilk kez 1896'da Freund tarafından 1-formil-3-tiyosemikarbazitin 190 °C'de kuru kuruya ısıtılmasıyla elde edilmiştir [49].



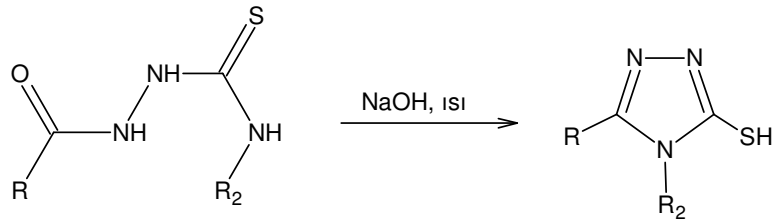
Şekil 2.18. 1-formil-3-tiyosemikarbazit eldesi

Biyolojik aktivite göstermesiyle ilginç bir bileşik sınıfını teşkil eden 1-aroil-4-süstitüe tiyosemikarbazit, bazik ortamdaki halka kapanma reaksiyonuyla 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevini verir [32, 49, 45].



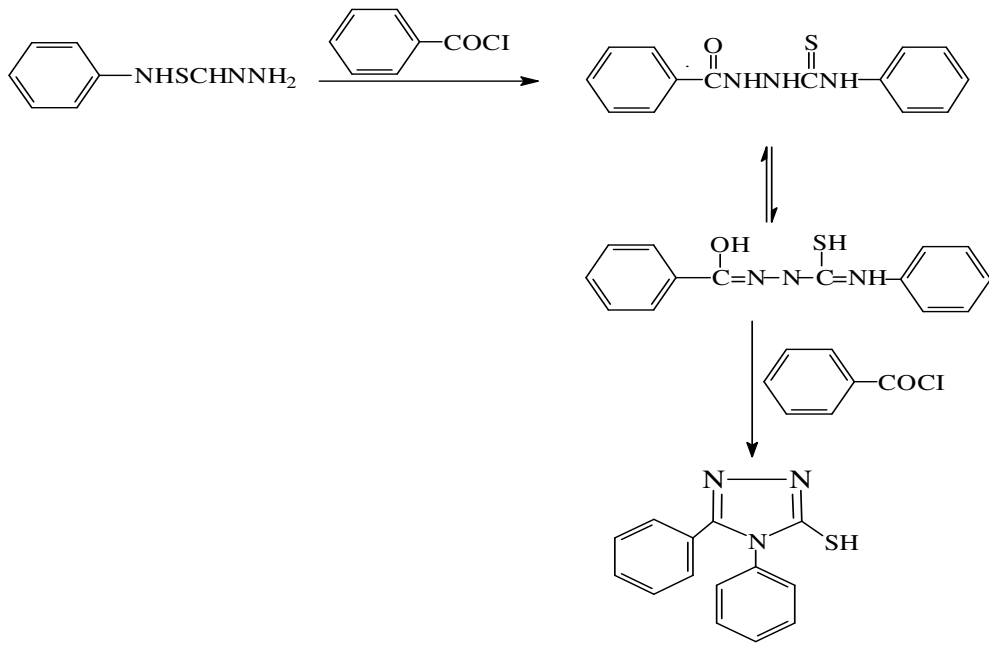
Şekil 2.19. 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi eldesi

1,2,4-triazol-5-tiyonların sentezi için en yaygın kullanılan yöntemlerin başında 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların, açilhidrazinlerin süstitüe izosiyanatlar ile verdiği 1-açil-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda halkalaşma reaksiyonu gelir [16,36].



Şekil 2.20. 1-açil-4-süstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin halkalaşma reaksiyonu

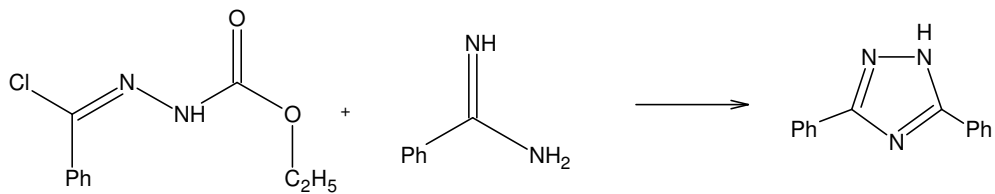
4-süstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri karboksili asit klorürleri ile açilenmesi sonucu 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlarada halkalaşma olmaktadır [47, 50].



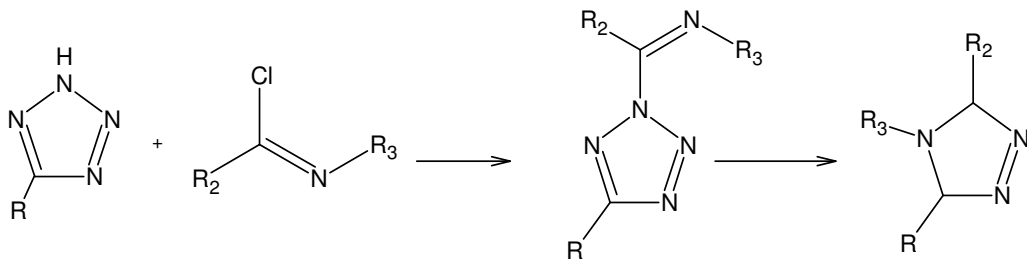
Şekil 2.21. 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlarada halkalaşma

2.2.2.3. Diğer Yöntemler

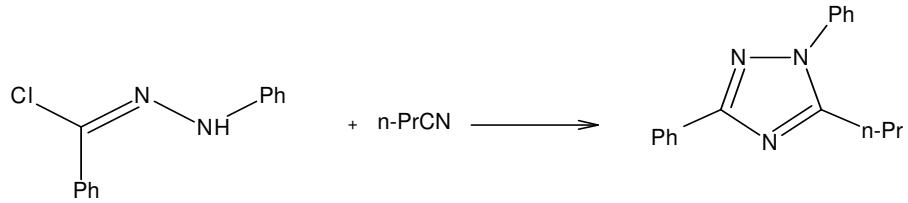
N-etoksi karbonil benzhidrazidoil klorun, benzamid hidroklorür ile NaOH yanında reaksiyonu 3-5-difenil-1,2,4-triazolü verir [51].



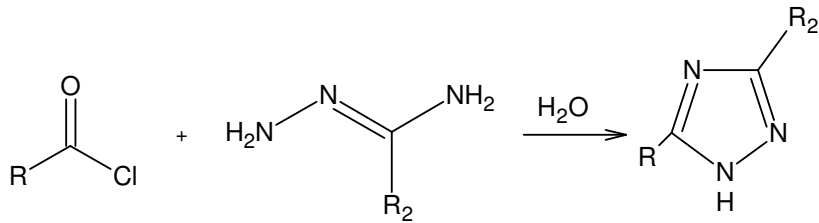
İmidazol klorürün 5-süstitüe tetrazollerle reaksiyonundan 3,4,5-trialkil-1,2,4-triazol elde edilir [52].



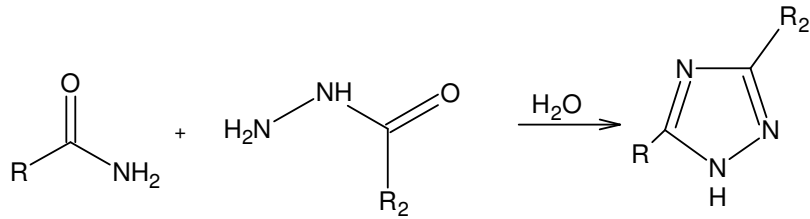
N-fenil benzhidrazidoil klorid ve n-bütiro nitrilin, kuru o-diklorobenzen ve aliminyum klorür ortamındaki reaksiyonundan 1,3-difenil-5-n-propil-1H-1,2,4-triazol elde edilir [53].



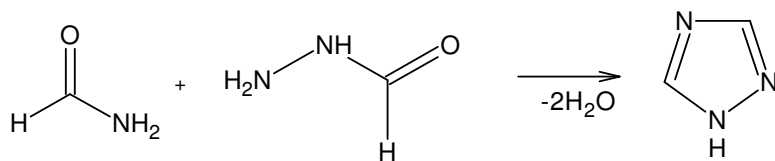
Amidrazonlardan ; Amidhidrazon (amidrazon)'ların karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller elde edilir [42].



Açılhidrazinler ile Amidlerden: Açılhidrazinler ile amidlerin ısıtılması bir halka kapanması ve bir 1,2,4-triazol oluşumu meydana gelir.



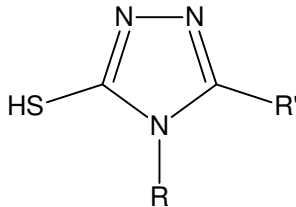
Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamit (R = H) ve formil hidrazin (R₁ = H) kullanılması halinde 1,2,4-triazol elde edilir [26,49].



2.3. Antimikrobiyal Aktivite Yöntemleri

1960'lı yıllara dek mikroorganizmaların ilaç, özellikle antibiyotik duyarlılık testleri için birçok yöntem veya bu yöntemlerin değişik birçok modifikasyonları bildirilmiştir. Her yöntemin üstünlüğü ve kullanım alanları sınırlıdır. Sonuçları en yüksek düzeyde yorumlamak için yöntemin tüm özellikleri iyi kavranmalıdır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılığını tayin etmede kullanılan başlıca temel iki yöntem vardır. Bu yöntemler, antibiyotiklerin seri halde dilüe edildikten sonra mikroorganizmalarla etkileştirildiği “Titrasyon (dilüsyon veya sulandırma) yöntemleri” ve besiyerine test edilecek kültürün ekilmesinden sonra besiyeri yüzeyine test maddesi emdirilmiş kâğıt disk yerleştirmek suretiyle yapılan “disk difüzyon yöntemleri”dir [54].

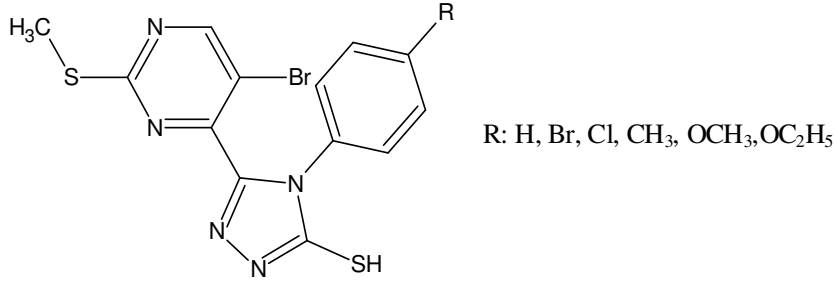
Yapılan bir çalışmada alifatik süstitüentler taşıyan 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin alkali siklizasyonu ile elde edilen 3-merkaptotriazol türevlerinin, *C. albicans*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* türü patojenik funguslar üzerinde antifungal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir [55].



R= H, C₂H₅, C₃H₇, izo-C₃H₇, alil, siklohegzil, C₄H₉, C₅H₁₁, C₆H₁₃, C₇H₁₅
R'= m-(NO₂)C₆H₄, p-(NO₂)C₆H₄, 2,5-(Br)C₆H₄, 2,5(OH)C₆H₄

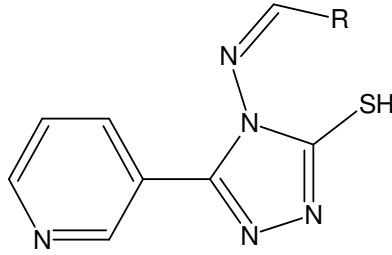
Şekil 2.22. 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevleri

Diğer bir çalışmada merkaptotriazoller 5. konumda süstitüent olarak kullanılmıştır. Primidin-4-karboksilik asidin hidrazin ile reaksiyonundan oluşan hidrazitleri fenilizotiyosiyanat türevleri ile reaksiyona sokularak 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Bu tiyosemi karbazitlerin alkali siklizasyonu ile 5-primidin-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerine ulaşılmıştır. Bu bileşikler üzerinde yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda antibakteriyel ve antifungal aktivite gözlenmiştir [56].



Şekil 2.23. 5-primidin-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol

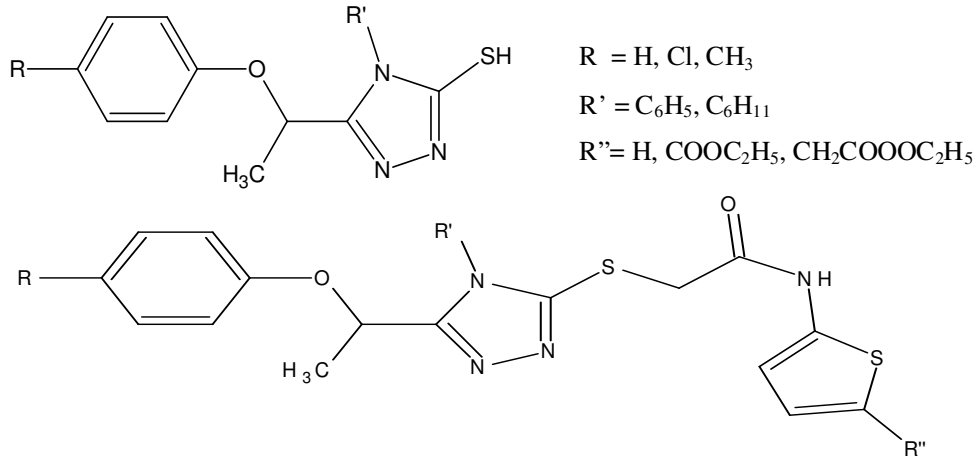
4-amino-5-(3-piridil)-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol sentezlenmiş ve amino grubunu aromatik aldehitlerle reaksiyona sokarak bileşikleri türevlendirilmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında *C. albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Pseudomonas aeruginosa* türü mikroorganizmalara karşı aktivite saptanmıştır [57].



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

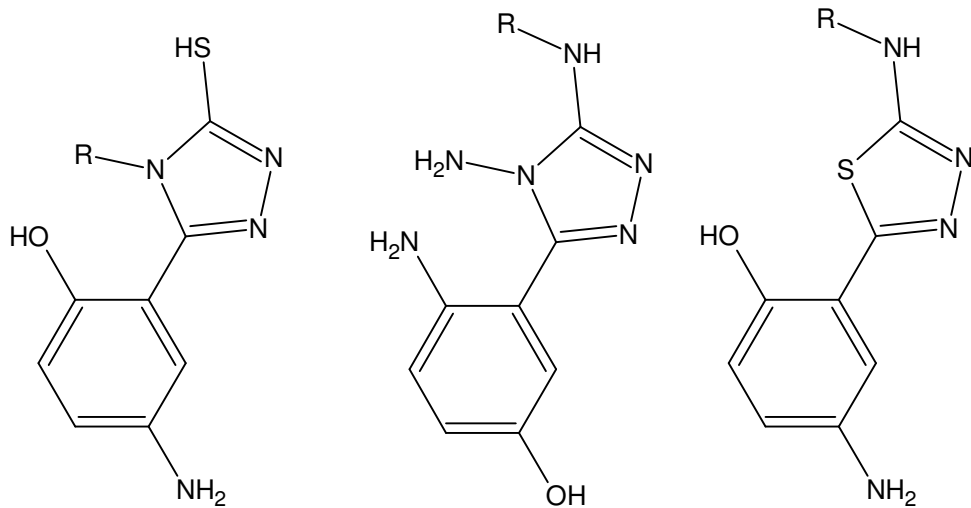
Şekil 2.24. Arilidenamino-5-(3-piridil)-3-merkapt-4H-1,2,4-triazoller

Bir başka çalışmada propiyonik asit hidrazidlerin farklı aril/alkil izotiyosiyanatlarla reaksiyonu ile tiyosemikarbazidleri ve tiyosemikarbazidlerin alkali siklizasyonu ile merkaptotriazoller elde edilmiştir. Merkaptotriazollerin 2-kloro-N-(2-tiyazolil)asetamid ile reaksiyonu 4-fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerini vermiştir. Bu bileşiklerin *C. albicans*, *C. glabrata*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* türü mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bazı bileşikler çok güçlü antifungal etki göstermişlerdir [58].



Şekil 2.25. 4-Fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-1,2,4-triazoller

Yine bir çalışmada değişik 4-amino-2-[4-(4-süstitüefenil)-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol, 4-amino-2-[4-amino-5-[(4-süstitüefenil)amino-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenol ve 4-amino-2-[5-[(4-süstitüefenil)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 önemli derecede antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir [59].

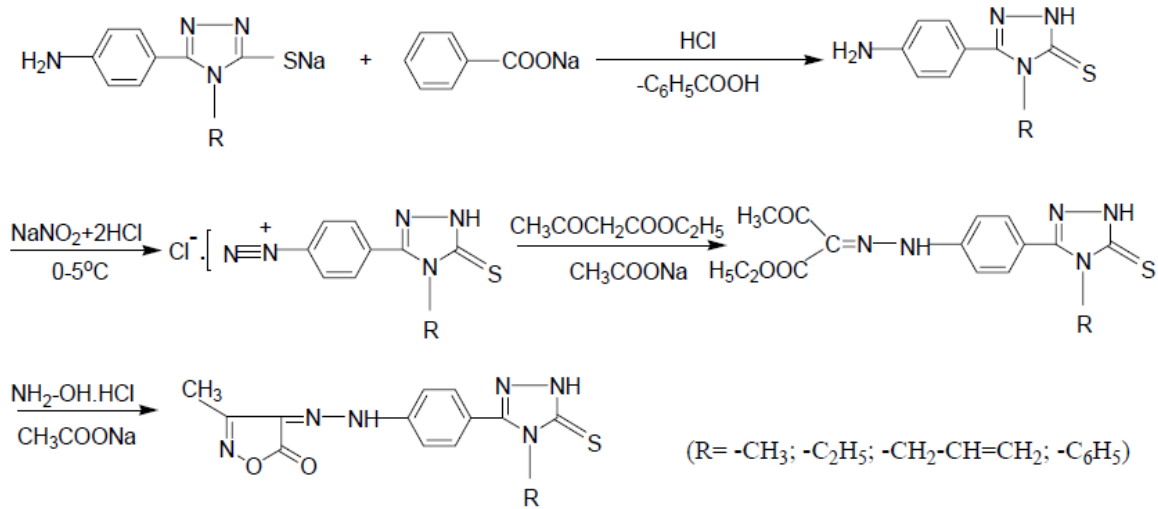


R: 4-metoksifenil, 4-klorofenil, 2,6-dimetilfenil, 3-kloro-4-florofenil, 4-florofenil, 4-bromofenil, 4-metilfenil

Şekil 2.26. Triazol ve Tiyadiazol Türevi Bileşikler

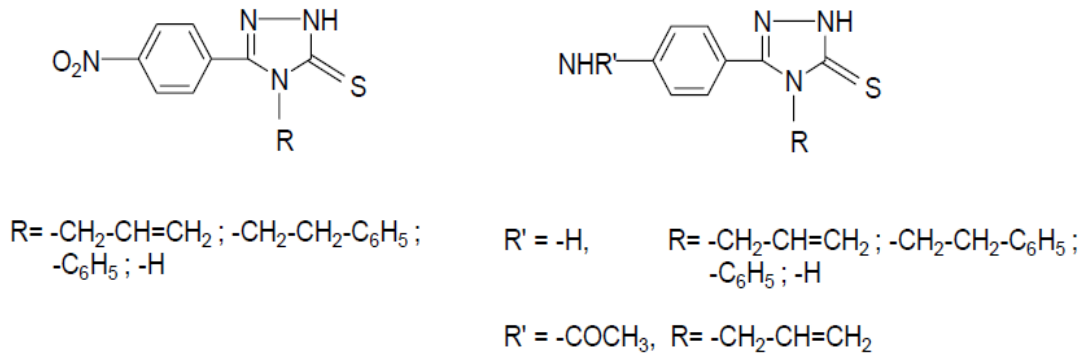
Yapılmış olan bir çalışmada 3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-etil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşik Ampisilin ve Flukonazol standartları kullanılarak antimikrobiyal aktivite çalışılmıştır. Antimikrobiyal aktivite çalışmasında kullanılan *Pseudomonas mirabilis* ATCC 14153, *Pseudomonas*

aeruginosa ATCC1539, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida krusei* KUEN 1001, *Candida tropicalis* KUEN 1021, *Candida pseudotropicalis* KUEN 1012, *Candida utilis* KUEN 1031 ve *Candida albicans* ATCC 10231 suşlarına karşı önemli bir etkiye sahip olduğunu ve 4-arilhidrazono-5-izoksazolon türevlerinin, başlangıç maddelerine göre etkilerinin daha fazla olduğunu saptamıştır [60].



Şekil 3.27. 3-metil-4-[(2,4-dihidro-4-etil-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-5-izoksazolon bileşiğinin sentezi

Benzer bir çalışmada çeşitli 5-(4-nitro/aminofenil)-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antimikrobiyal aktivitelere sahip oldukları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, amin türevlerinin, nitro türevlerine oranla daha aktif oldukları belirtilmiştir [61].



3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, beherler, erlenmayerler, büretler, kılcal borular ve deney tüpleri
- Tartım için; Gec Avery ve Chyo JL 180 model terazi,
- IR spektrumları için Mattson 1000 FT-IR spektrometre (Fırat Üniv., Elazığ),
- ^1H -NMR spektrumu için VARIAN-MERCURY-PLUS 400 MHz ^1H -NMR spektrometre (Atatürk Üniversitesi, Erzurum),
- ^{13}C -NMR spektrumu için VARIAN-MERCURY-PLUS 100 MHz ^{13}C -NMR spektrometre (Atatürk Üniversitesi, Erzurum),
- Erime noktası tayin cihazı (Gallenkamp),
- Magnetik ve mekanik karıştırıcılar,
- Vakum pompası,
- Soğutucu olarak; tuz-buz banyoları, Kriyostat
- Termostat
- 100 ve 360°C'lik termometreler
- CaCl_2 kurutma tüpü
- Desikatör
- Döner buharlaştırıcı,
- Kurutma işlemi için Elektro - Mag M 50 model etüv,
- Isıtma için; su banyoları, ısıtıcı mantolar, termostat, yağ banyosu, manyetik ısıtıcı ve karıştırıcılar
- Sterilizasyon için; ERS 200D Sterilizatör Otoklav
- Otomatik pipetler
- İnkübasyon için; Heraeus Function Line marka Etüv

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.2.1. Reaktant olarak

İzonikotin hidrazit, hidrazin hidrat, karbon sülfür, KOH, tiyosemikarbazitler, etil izotiyosiyanat, fenil izotiyosiyanat, tolil izotiyosiyanat, benzil izotiyosiyanat, allil izotiyosiyanat, HCl, H₂SO₄, p-kloranilin, aminosikloheksan, p-nitroanilin, klorasetilklörür, K₂CO₃, NaHCO₃, NaOH, KOH ve CH₃COOH kullanıldı.

3.2.2. Kullanılan Çözücüler

Dietil eter, etil alkol, aseton, dioksan, benzen, dimetil sülfoksit, metanol, diklormetan, DMF, n-hekzan, sikloheksan, CCl₄, etilasetat, toluen ve kloroform.

3.2.3. Kurutucular

CuSO₄, P₄S₁₀, CaCl₂, P₂O₅, Na, ve MgSO₄

3.3. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücüler ve diğer kimyasal maddeler literatürde belirtildiği şekilde saflaştırıldı.

3.3.1. Etil Alkol

Ticari olarak 600 °C' de kurutulmuş CaO ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra yine CaO üzerinden iki kere damıtılarak kullanıldı.

3.3.2. Metanol

Metanol, CaO ile birlikte geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra destile edildi. Çok saf metanol elde etmek için geri soğutucu takılı, 2 litrelik dibi yuvarlak bir balona, 5 g Mg, 0.5 g I₂ ve 70 cm³ CaO üzerinde destillenmiş metanol konuldu. İyodun rengi gidene

kadar kaynatıldı. Sonra CaO üzerinde destillenmiş 900 cm³ metanol katılarak yarım saat daha kaynatıldı. Atmosfer basıncında destile edildi.

3.3.3. Eter

Eterdeki başlıca safsızlıklar su, etanol ve peroksit olabilir. Bir miktar eteri aynı hacimde % 2' lik KI ve birkaç damla seyreltik HCl ile çalkalamakla ele geçen karışım nişasta çözeltisi ile bir renk verirse eterde peroksit olduğu anlaşılır. Peroksitleri eterden uzaklaştırmak için 60 g FeSO₄, 6 cm³ derişik H₂SO₄ ve 110 cm³ su ile elde edilen çözeltinin 20 cm³' ü 1 lt eter ile çalkalandı. Eter fazı alınıp içerisine susuz CaCl₂ ilave edildi. Daha sonra karışım süzülerek süzütünün herbir litresine 3 g Na preslendi. Atmosfer basıncında destillenip mutlak eter olarak reaksiyonlarda kullanıldı.

3.3.4. Kloroform

Ticari çözücüde stabilizör olarak % 1 etil alkol vardır. Bu aşağıdaki işlemlerden biri ile uzaklaştırılır.

- 1) Kloroform; 5-6 defa hacminin yarısı kadar su ile çalkalanır. En az bir gün CaCl₂ üzerinde kurutulur ve damıtılır.
- 2) Kloroform; 2-3 defa bir miktar % 5'lik sülfürik asit ile çalkalanır, suyla yıkanır, susuz CaCl₂ veya K₂CO₃ ile kurutulur ve damıtılır. Kloroform, metalik Na ile damıtılmaz, bir patlama olabilir. Saf kloroform 61°C (760 mm Hg)'de kaynar.

3.3.5. Aseton

En çok kullanılan yöntem kuru K₂CO₃ ile birgün bekletilip destillemektir. Daha ileri saflıkta aseton için kuru fosfor pentaoksit üzerinden damıtılır.

3.3.6. Hekzan ve Benzen

Hekzan ve benzen gibi maddelerin kurutulmasında susuz CaCl₂ ilave edilip bir gece bekletildikten sonra metalik Na üzerinden damıtılarak saflaştırma yapılır.

3.3.7. Asetonitril

Asetonitril % 59.5 saflıktadır. Safsızlık olarak su, asetamit, amonyum asetat ve amonyak içerebilir. CaSO_4 veya CaCl_2 ile suyu giderilebilir. Yüksek derecede saflığı gidermek için CaH_2 ile karıştırılarak damıtılır.

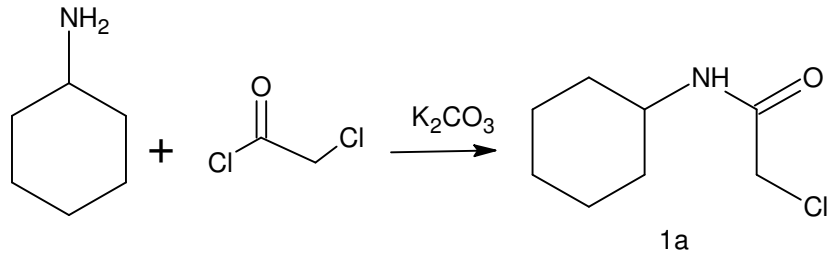
3.3.8. Dioksan

Yeterince CaCl_2 içinde bir gece bekletildi, süzüldü ve destile edildikten sonra hazırlanmış metalik Na ilave edilip CaCl_2 tüpü ile tanzim edilen kapta toplandı.

3.4. Deneyisel Kısım

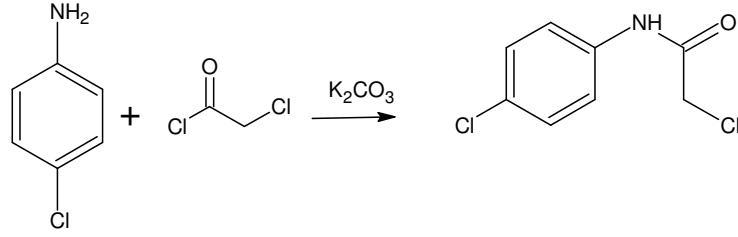
3.4.1. Kimyasal deneyler

3.4.1.1. 2-kloro-N-sikloheksilasetamit Sentezi(1a)



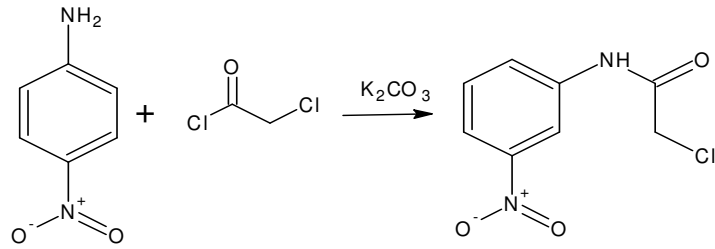
Bir reaksiyon balonuna (0.01 mol) sikloheksilamin 100 mL aseton konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. Daha sonra (0.01 mol) K_2CO_3 eklendi, (0.01 mol) klorasetilklorür damla damla verildi çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi oluşan kristal beyaz renkli olup verimi 78 %, e.n: 156-157 °C.

3.4.1.2. 2-kloro-N-(4-klorofenil)asetamit Sentezi (1b)



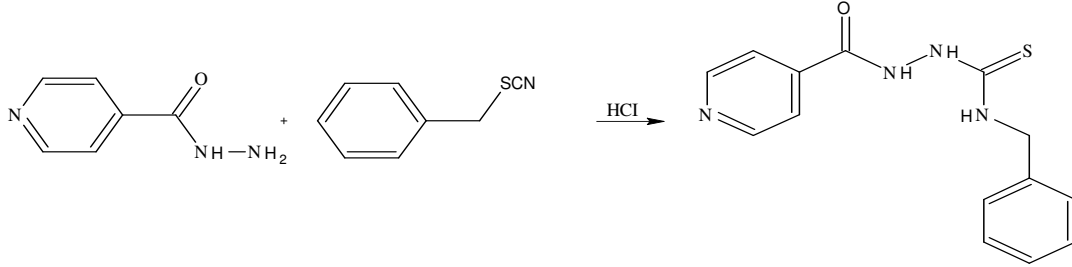
Bir reaksiyon balonuna (0.01 mol) p-klor anilin 100 mL aseton konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. Daha sonra (0.01 mol) K_2CO_3 eklendi daha sonra (0.01 mol) klorasetilklörür damla damla verildi çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi oluşan kristal beyaz renkli olup verimi 67 %, e.n: 182-183 °C.

3.4.1.3. 2-kloro-N-(4-nitrofenil)asetamit Sentezi (1c)



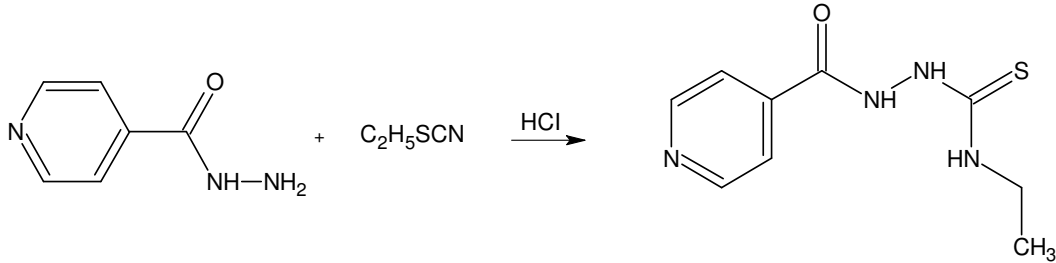
Bir reaksiyon balonuna (0.01 mol) p-nitro anilin 100 mL aseton konularak oda şartlarında yarım saat karıştırıldı. Daha sonra (0.01 mol) K_2CO_3 eklendi, daha sonra (0.01 mol) klorasetilklörür damla damla verildi çöken katı süzülüp suyla yıkandıktan sonra kurutulup alkolde kristallendirildi oluşan kristal beyaz renkli olup verimi 82 %, e.n: 161-162 °C.

3.4.1.4. *N*-benzil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2a)



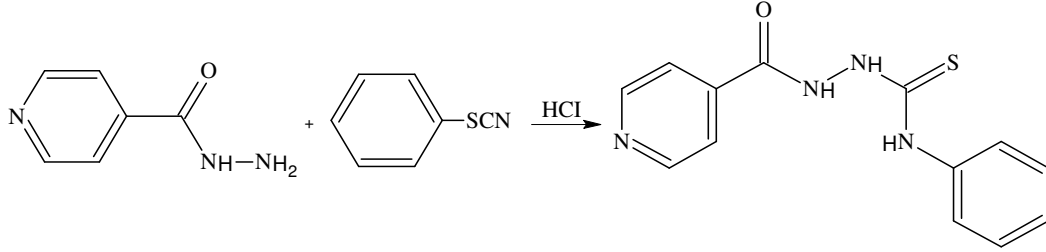
0.01mol (1.37 g.) izonikotinhidrazit ve 0.01 mol (1.49 g.) benzil izotiyosiyanat mutlak etil alkolde 5-6 saat reflaks edidi. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzüldü, soğuk dietileterle yıkandı, kurutuldu ve uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkolde) kristallendirildi. Verim: 80 %, e.n: 238-241 °C.

3.4.1.5. *N*-etil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2b)



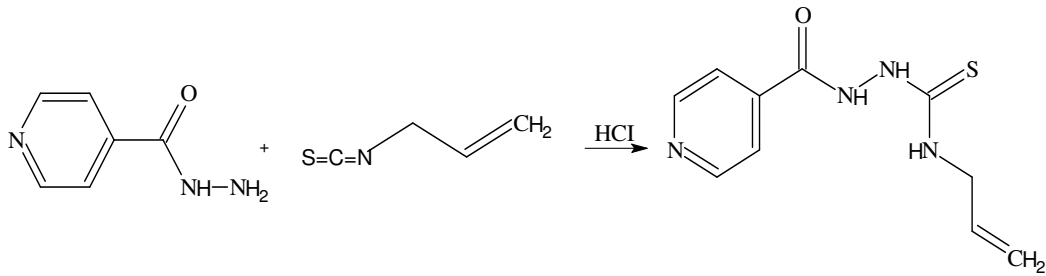
0.01mol (1.37 g.) izonikotinhidrazit ve 0.01 mol (0.87 ml.) etil izotiyosiyanat mutlak etil alkolde 5-6 saat reflaks edildi. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzüldü, soğuk dietileterle yıkandı, kurutuldu ve uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkolde) kristallendirildi. Verim: 80 %, e.n: 190-192 °C.

3.4.1.6. 2-izonikotinoil-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2c)



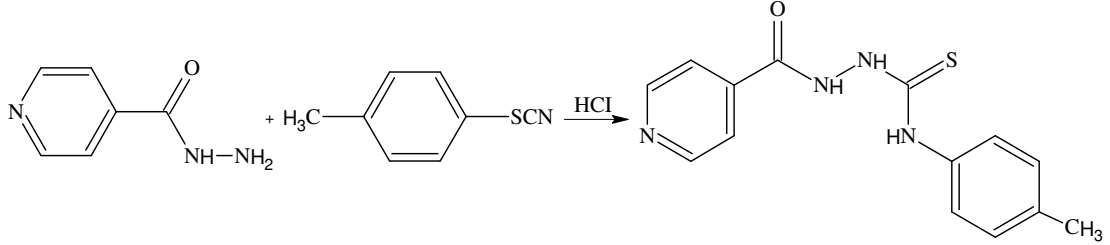
0.01mol (1.37 g.) izonikotinhidrazit ve 0.01 mol (1.2 ml.) fenil izotiyosiyanat mutlak etil alkolde 5-6 saat reflaks edildi. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzüldü, soğuk dietileterle yıkandı, kurutuldu ve uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkolde) kristallendirildi. Verim: 85 %, e.n: 194-196 °C.

3.4.1.7. *N*-alil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2d)



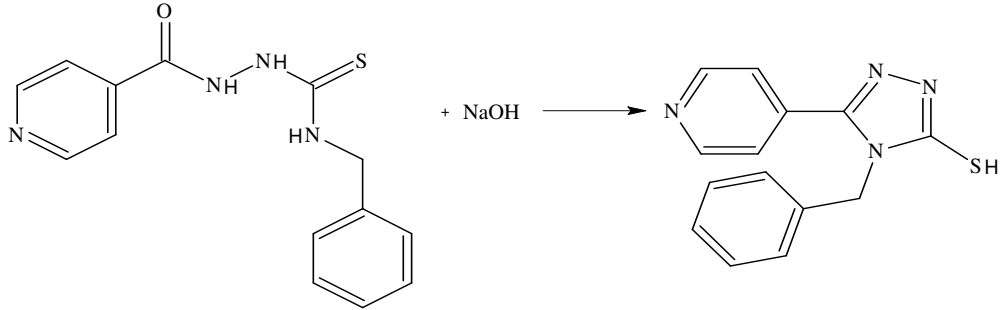
0.01mol (1.37 g.) izonikotinhidrazit ve 0.01 mol (0.98 ml.) alil izotiyosiyanat mutlak etil alkolde yaklaşık 5 saat reflaks edildi. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzüldü, soğuk dietileterle yıkandı, kurutuldu ve uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkolde) kristallendirildi. Verim: 75 %, e.n: 227-230 °C.

3.4.1.8. 2-izonikotinoil-*N*-(4-metilfenil)hidrazinkarbotiyoamit Sentezi (2e)



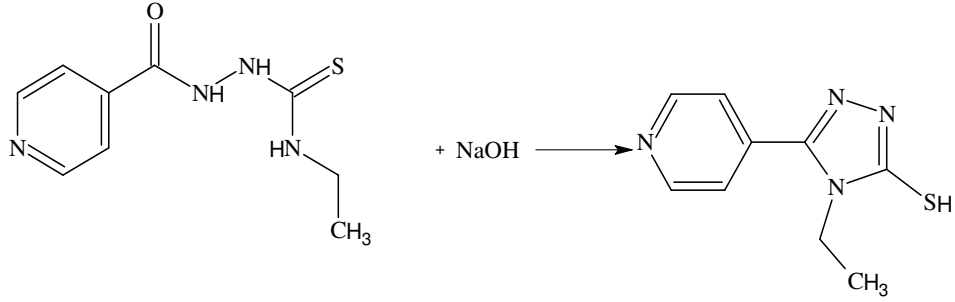
0.01mol (1.37 g.) izonikotinhidrazit ve 0.01 mol (1.49 g.) p-tolil izotiyosiyanat mutlak etil alkolde 5-6 saat reflaks edildi. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzüldü, soğuk dietileterle yıkandı, kurutuldu ve uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkolde) kristallendirildi. Verim: 80 %, e.n: 200-201 °C.

3.4.1.9. 4-benzil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3a)



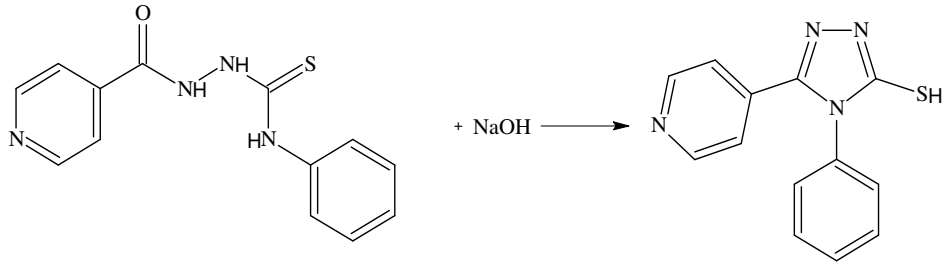
0.01mol (2.86 g.) *N*-benzil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit ve 1N 50 ml. NaOH çözeltisi içerisinde 6 saat reflaks edildi. Karışım soğutuldu ve derişik HCl ile asitlendirildi. Oluşan katı süzüldü, yıkandı ve kurutuldu uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkolde) kristallendirildi. Verim: 85 %, e.n: 273-274 °C.

3.4.1.10. 4-etil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3b)



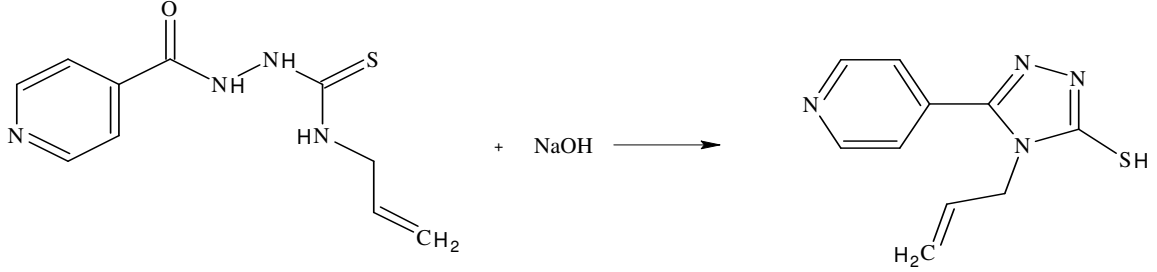
0.01mol (2.24 g.) *N*-etil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit ve 1N 50 ml. NaOH çözeltisi içerisinde 6 saat reflaks edildi. Karışım soğutuldu ve derişik HCl ile asitlendirildi. Oluşan katı süzöldü, yıkandı ve kurutulup uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkol ve Su) kristallendirildi. Verim: 85 %, e.n: 290-293 °C.

3.4.1.11. 4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3c)



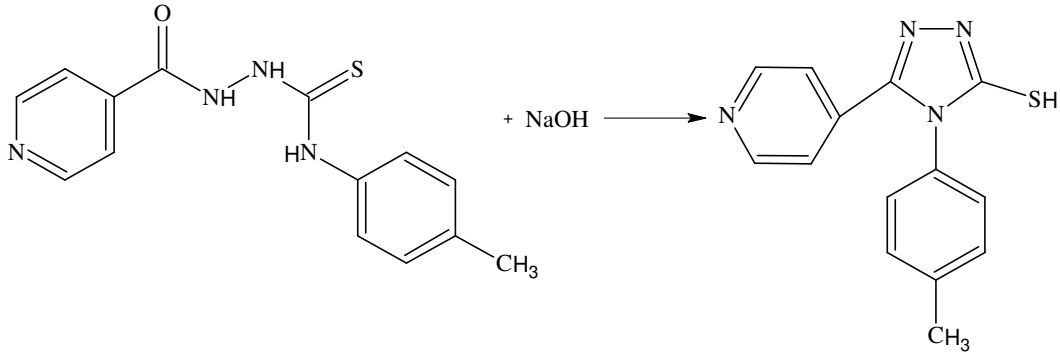
0.01mol (2.72 g.) 2-izonikotinoil-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamit ve 1N 50 ml. NaOH çözeltisi içerisinde 6 saat reflaks edildi. Karışım soğutuldu ve derişik HCl ile asitlendirildi. Oluşan katı süzöldü, yıkandı ve kurutulup uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkol ve Su) kristallendirildi. Verim: 90 %, e.n: 297-298 °C.

3.4.1.12. 4-allyl-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3d)



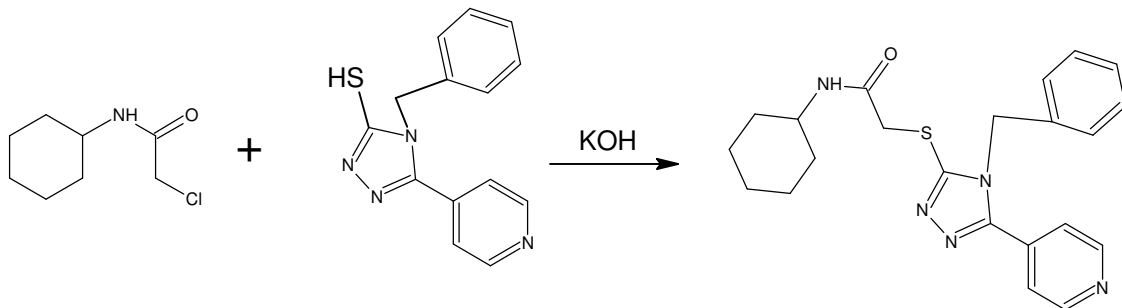
0.01mol (2.18 g.) *N*-alil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit ve 1N 50 ml. NaOH çözeltisi içerisinde 6 saat reflaks edildi. Karışım soğutuldu ve derişik HCl ile asitlendirildi. Oluşan katı süzöldü, yıkandı ve kurutulup uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkol ve Su) kristallendirildi. Verim: 80 %, e.n: 222-224.

3.4.1.13. 4-(4-metilfenil)-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol Sentezi (3e)



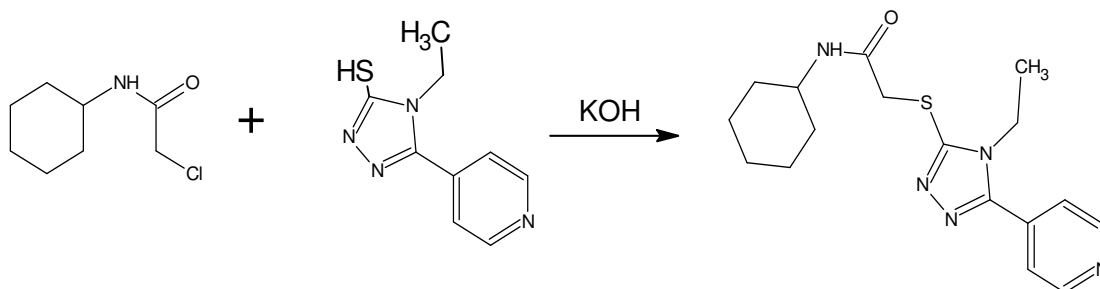
0.01mol (2.86 g.) 2-izonikotinoil-*N*-(4-metilfenil)hidrazinkarbotiyoamit ve 1N 50 ml. NaOH çözeltisi içerisinde 6 saat reflaks edildi. Karışım soğutuldu ve derişik HCl ile asitlendirildi. Oluşan katı süzöldü, yıkandı ve kurutulup uygun çözücü veya çözücü karışımında (Alkol ve Su) kristallendirildi. Verim: 85 %, e.n: 273-274 °C.

3.4.1.14. 2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(sikloheksil)asetamit Sentezi (4a)



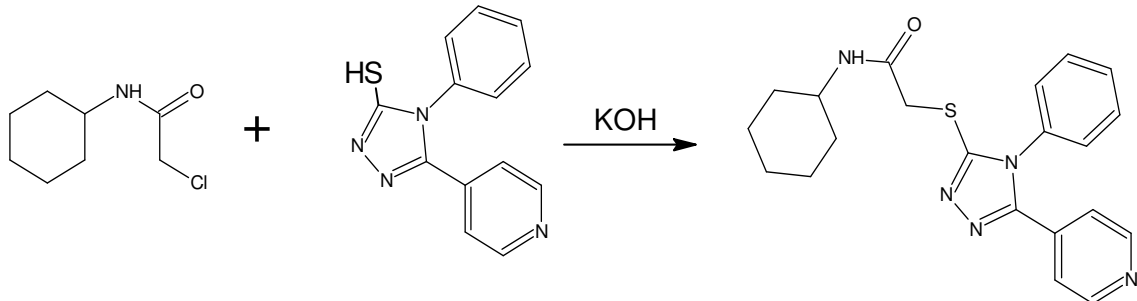
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3a** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1a** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 75 %, e.n: 119-120 °C

3.4.1.15. N-sikloheksil-2-[(4-etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4b)



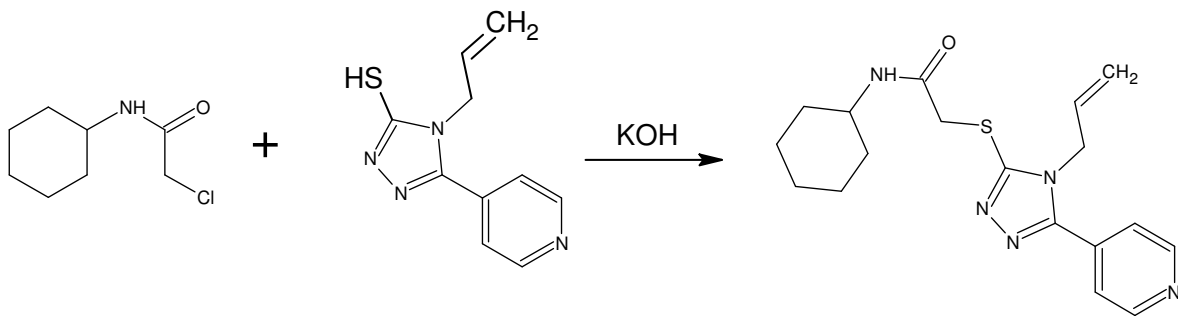
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3b** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1a** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 83 %, e.n: 91-92 °C

3.4.1.16. N-(sikloheksil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4c)



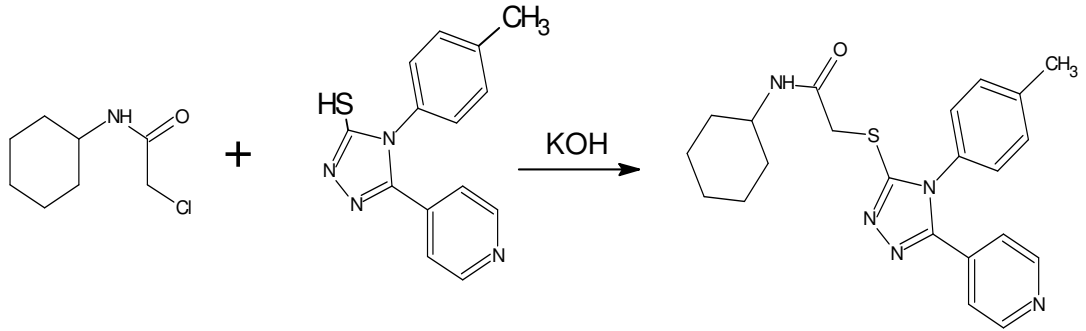
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3c** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1a** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 78 %, e.n: 208-209 °C.

3.4.1.17. 2-[(4-allyl-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-sikloheksilasetamit Sentezi (4d)



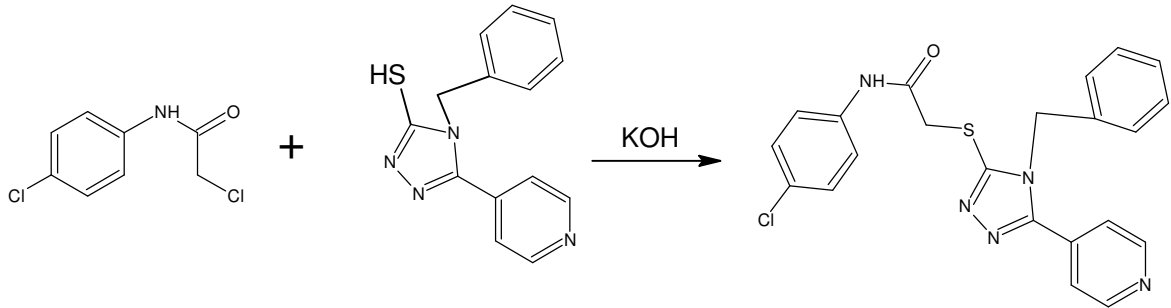
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3d** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1a** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 85 %, e.n:241-242 °C

3.4.1.18. N-[(sikloheksil)-2-([4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo)asetamit Sentezi (4e)



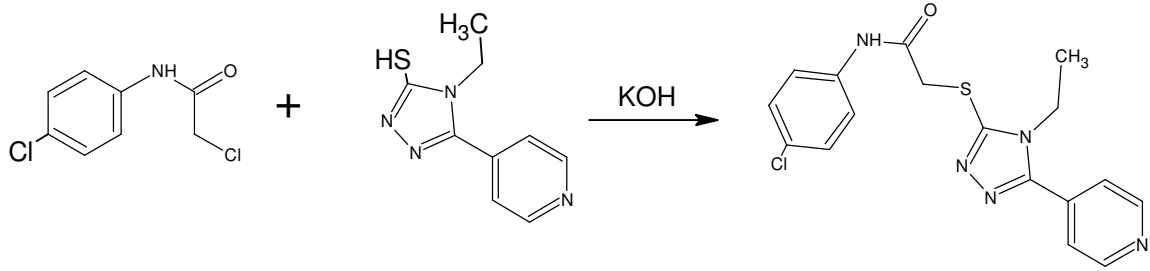
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3e** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1a** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 76 %, e.n: 170-171 °C

3.4.1.19. 2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(4-klorfenil)asetamit Sentezi (4f)



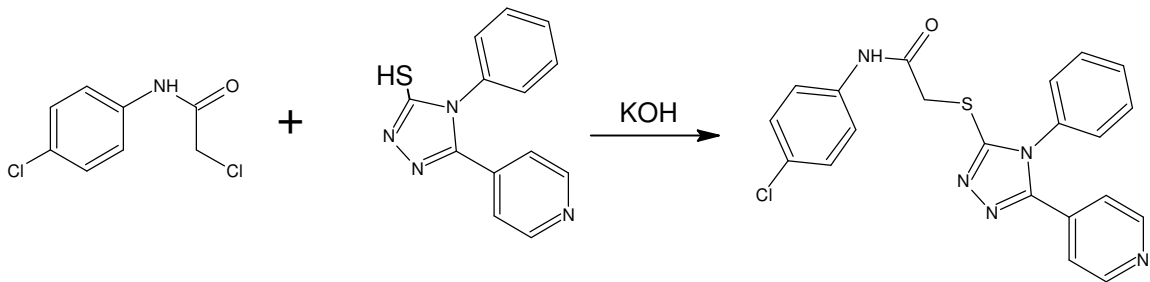
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3a** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1b** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 74 %, e.n: 173-174 °C

3.4.1.20. N-(4-klorofenil)-2-[(4-(etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit
Sentezi (4g)



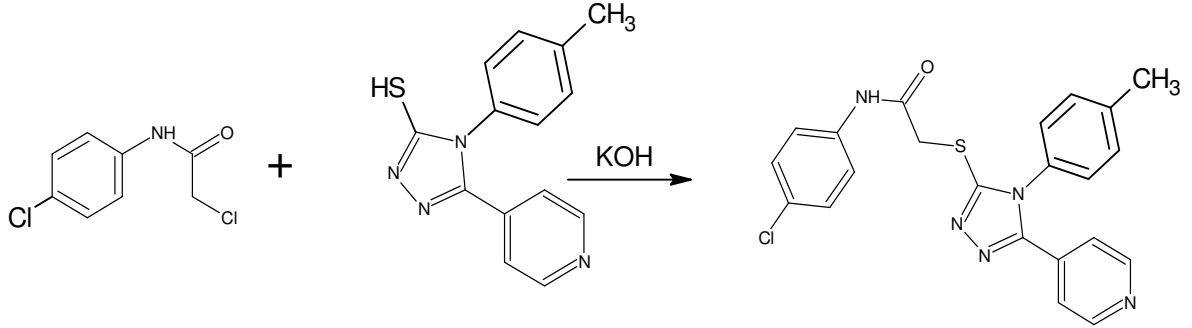
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3b** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1b** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 80 %, e.n: 231-232 °C

3.4.1.21. N-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit
Sentezi (4h)



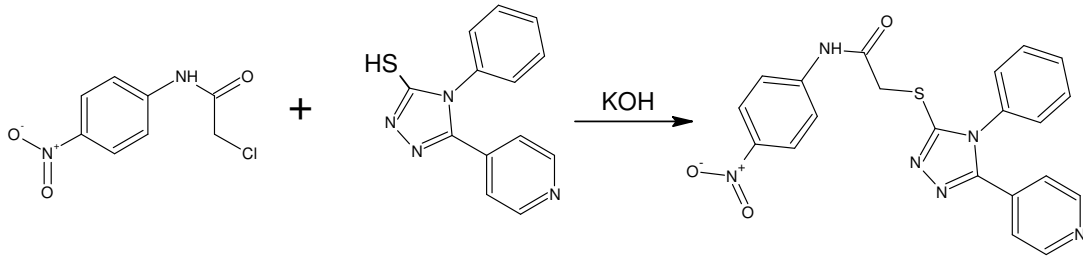
Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3c** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1b** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 78 %, e.n: 226-227 °C

3.4.1.22. N-[(4-klorofenil)-2-([4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo)asetamit Sentezi (4i)



Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3e** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1b** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 74 %, e.n: 176-177 °C

3.4.1.23. N-(4-nitrofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit Sentezi (4i)



Bir reaksiyon balonuna (5 mmol) **3c** ve 15 ml metanolda (5 mmol) KOH çözeltisi konularak 40°C’de yarım saat karıştırıldı, (5 mmol) **1c** eklendi 3 saat reflaks edildi daha sonra soğutulup çöken katı süzülüp, kurutulup alkolde kristallendirildi, verimi 77 %, e.n: 151-153 °C

3.4.2. Biyolojik Deneyler

Sentezlemiş olduğumuz (**4a-i**) maddelerimizin invitro antimikrobiyal aktivitelerini Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunu (MİC) değerlerini ölçmek amacıyla standart broth dilüsyon metodu kullanılmıştır.

Hem antibakteriyel hem de antifungal aktiviteleri incelemek için sentezlenmiş bileşikler (**4a-i**) ve kontrol grubu DMSO (dimetilsülfoksit) içerisinde çözüldü. Dahası, belirtilen konsantrasyonlarda mikroorganizmalar için 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ gittikçe azalan yoğunlukta dilüsyon serileri hazırlandı. DMSO içinde stok solüsyonlar hazırlandı ve DMSO'nun konsantrasyondaki mikroorganizmalara herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi (CLSI) tarafından öngörülen broth dilüsyon metoduna göre belirlenmiştir [62].

Kullanılan mikroorganizmalar iki gram pozitif bakteri, iki gram negatif bakteri ve iki maya özelliği gösteren fungus kullanıldı. Gram pozitif bakteriler olarak *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538 P suşları, Gram negatif bakteri olarak *E. coli*, ATCC 25922, *S. typhimurium* NRRL B 4420 suşları, maya olarak da *C. glabrata* ATCC 66032, *C. tropicalis* ATCC 13803 suşları kullanıldı. Standart antibiyotik olarak Ampilisin bakteri suşları için, fukonazol ise maya suşları için kullanıldı.

3.4.2.1 Deneyin Yapılışı

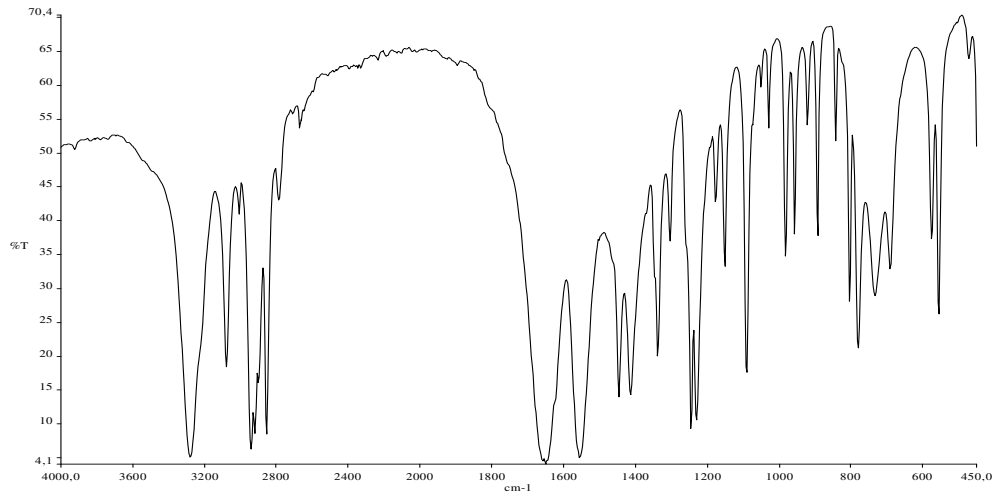
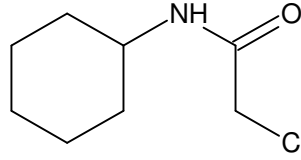
Bir gece önceden stokta bulunan her bir bakteri suşu Nütrient broth (PH: 7,4) sıvı besiyerine steril koşullarda öze ile ekim yapıldı ve 37 °C' de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Maya suşları ise Nütrient Broth (PH: 7,4) sıvı besiyerine öze ile ekim yapıldı 25 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Böylece bakteri ve maya suşlarının besiyerlerindeki yoğunluğu 10^5 CFU ml^{-1} 'ye ayarlanmış oldu.

DMSO içerisinde çözülmüş test bileşikleri ilk olarak 1024 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonunda hazırlanarak besiyeri eklenmek surtiyle 4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ kadar azalan konsantrasyonlarda bir seri dilüsyonları hazırlandı. Bunun yanında da bir seri kontrol gurubu hazırlandı. Hazırlanmış olan dilüsyon tüplerine bir gün önceden hazırlanan bakteri kültürleri inoküle edildi ve 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bir gün önceden hazırlanmış olduğumuz maya özelliği gösteren fungus kültürleri dilüsyon tüplerine inoküle

edildikten sonra 25 °C' 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası bulanıklık tayini yöntemiyle Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİC) değerleri hesaplandı. Deneyler iki paralel halinde yapıldı.

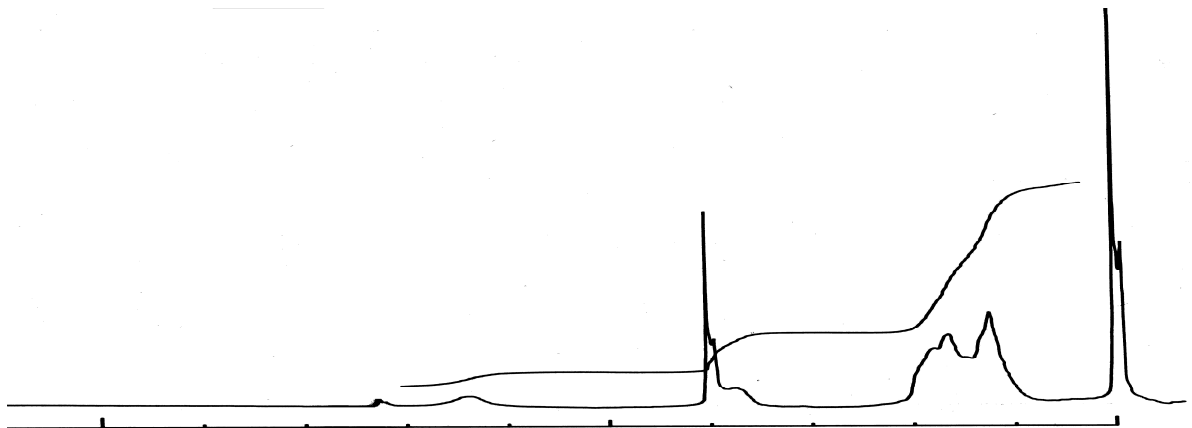
4. BULGULAR

4.1. 2-kloro-*N*-sikloheksilasetamid'in Karakterizasyonu (1a)



Şekil 4.1. 1a'nın IR Spektrumu

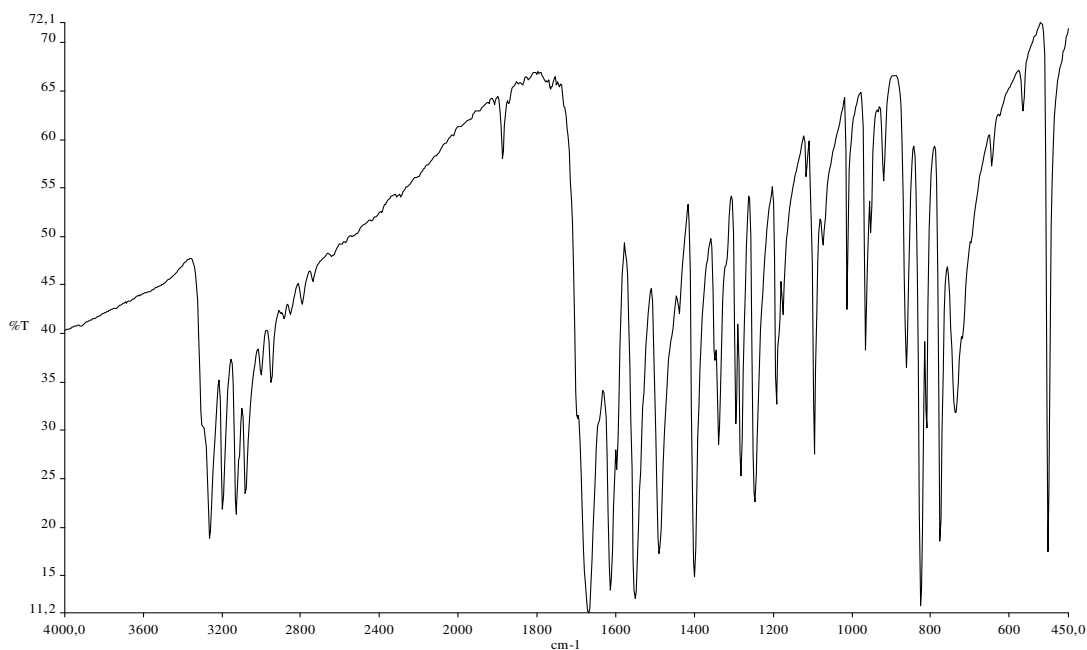
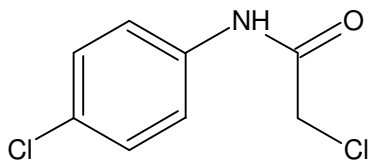
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3288	NH gerilme titreşimi
1670	C=O gerilme titreşimi



Şekil 4.2. 1a'nın ¹H-NMR Spektrumu

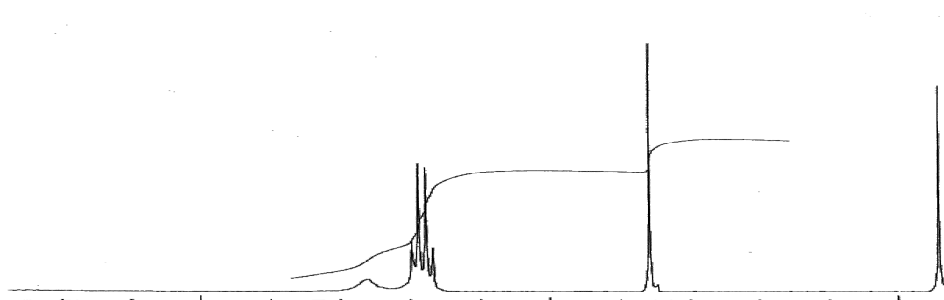
¹ H-NMR (90 MHz, CDCl ₃ , ppm)	
7.31	(br, 1H,-NH)
4.00	(s,2H, -CH ₂ -Cl)
3.92	(m, 1H, Sikloheksil N-CH)
1.25-1.75	(m,10H,Sikloheksil – CH ₂ -)

4.2. 2-kloro-N-(4-klorofenil)asetamit'in Karakterizasyonu (1b)



Şekil 4.3 1b'nin IR Spektrumu

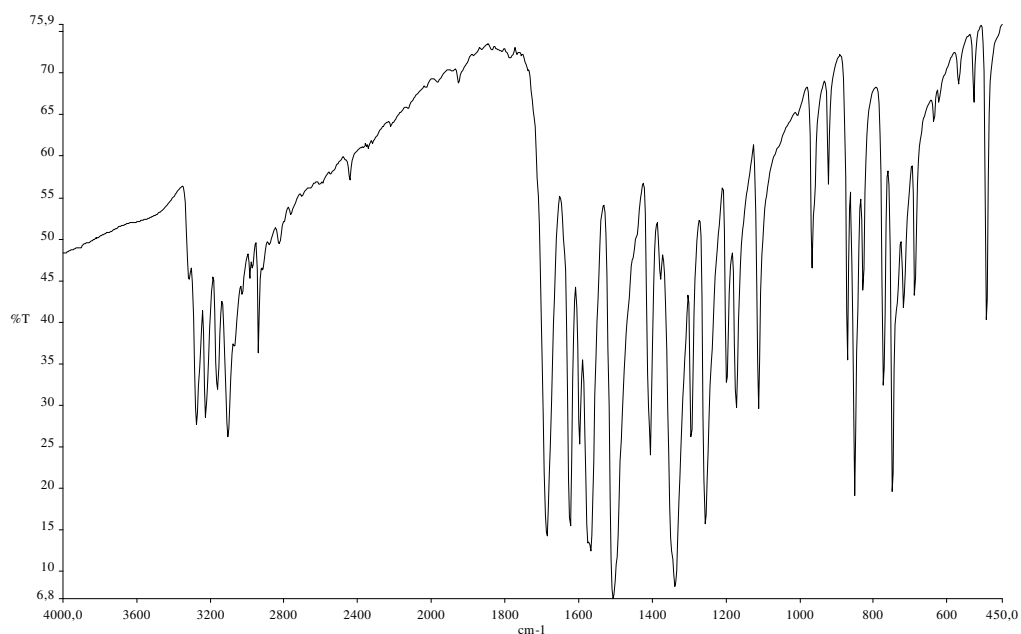
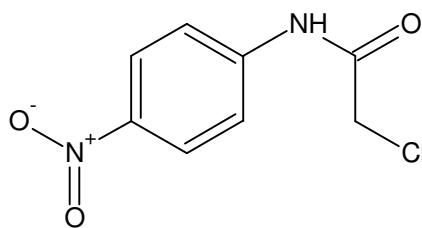
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3263	NH gerilme titreşimi
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1670	C=O gerilme titreşimi



Şekil 4.4. 1b' nin ¹H-NMR Spektrumu

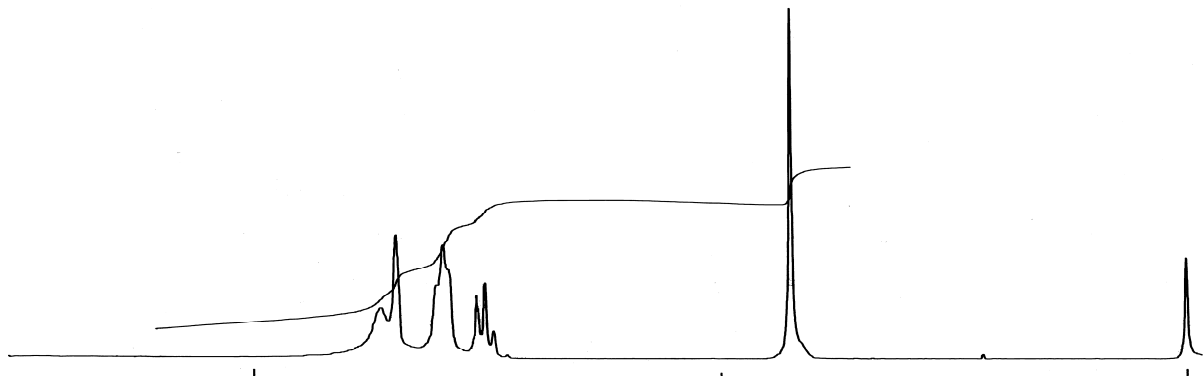
¹ H-NMR (90 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ:	
8.27	(br, 1H, -NH)
7.23-7.82	(m, 4H, Ar-H)
4.21	(s, 2H, -CH ₂ -Cl).

4.3. 2-kloro-N--(4-nitrofenil)asetamit'in Karakterizasyonu (1c)



Şekil 4.5. 1c'nin IR Spektrumu

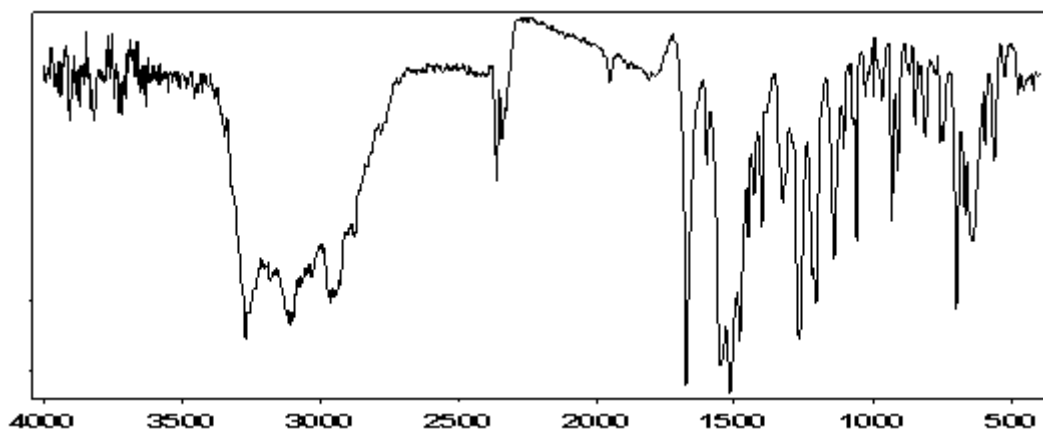
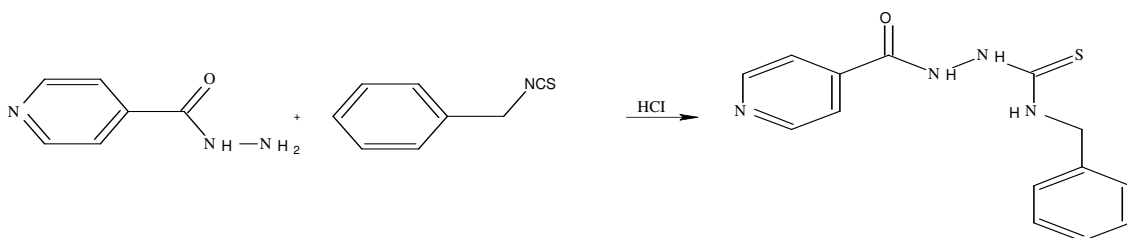
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3277	NH gerilme titreşimi
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1683	C=O gerilme titreşimi



Şekil 4.6. 1c'nin ^1H -NMR Spektrumu

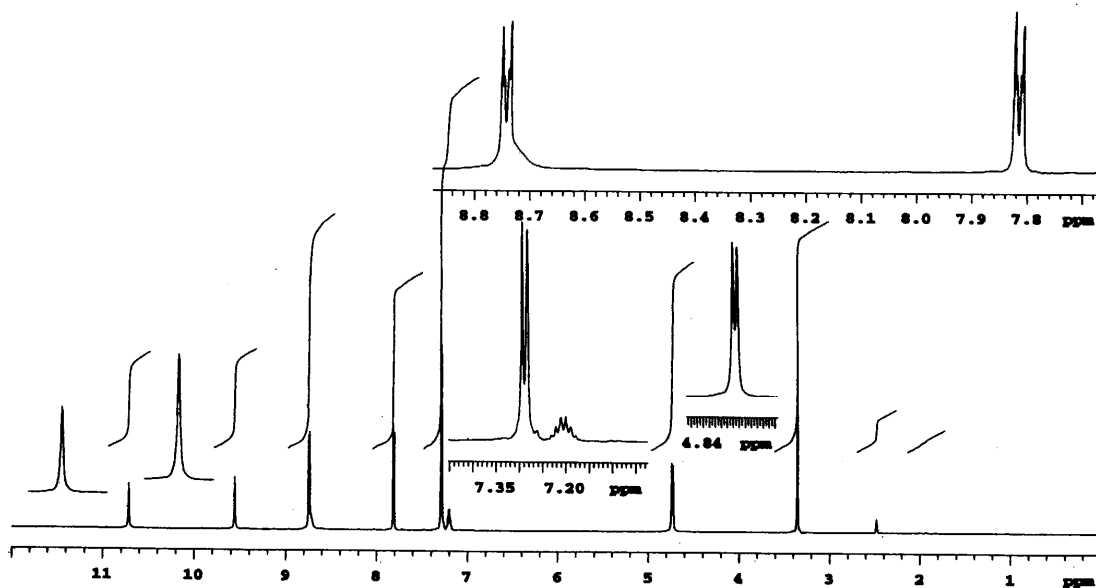
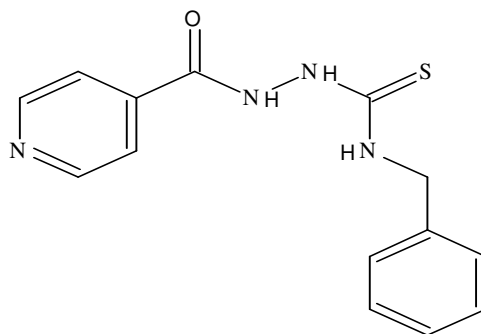
^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3 , ppm) δ :	
7.59-8.66	(m, 5H, Ar- H ve -NH)
4.24	(s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Cl}$)

4.4. N-benzil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2a)



Şekil 4.7. 2a'nın IR spektrumu

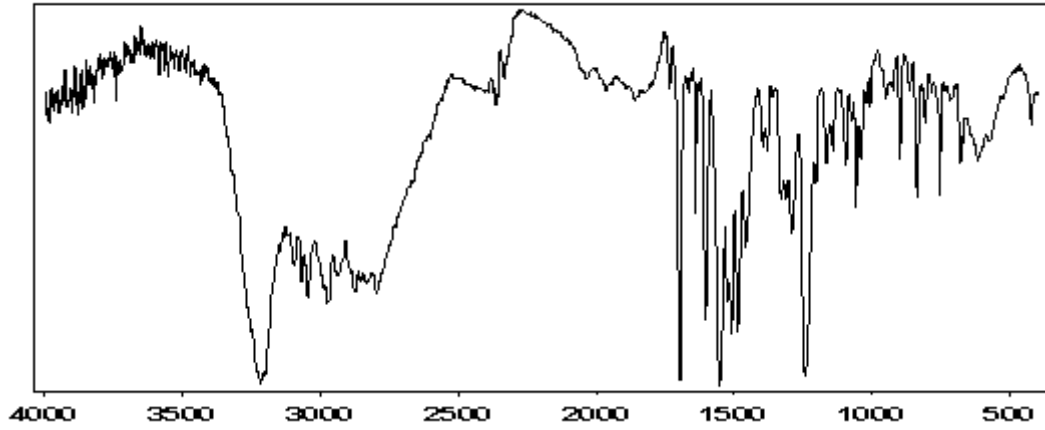
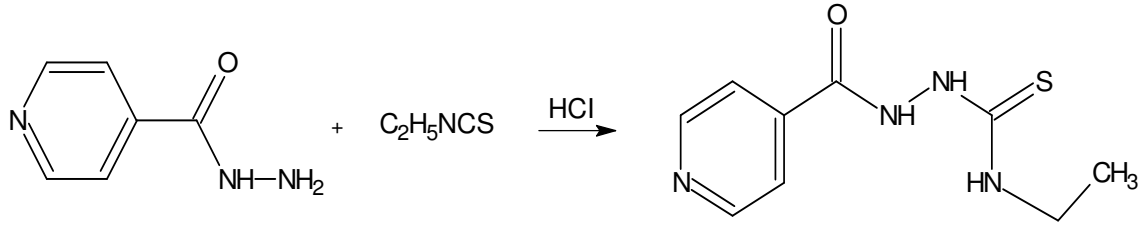
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü IR Spektrumu (KBr disk)
3278–3100	N - H gerilme titreşimi
3100– 3010	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2980 – 2820	Alifatik -CH gerilme titreşimi
1686	C = O gerilme titreşimi
1610	N - H eğilme titreşimi
1580	C = C gerilme titreşimi
1260	C = S gerilme titreşimi



Şekil4.8. 2a'nın ¹H-NMR spektrumu

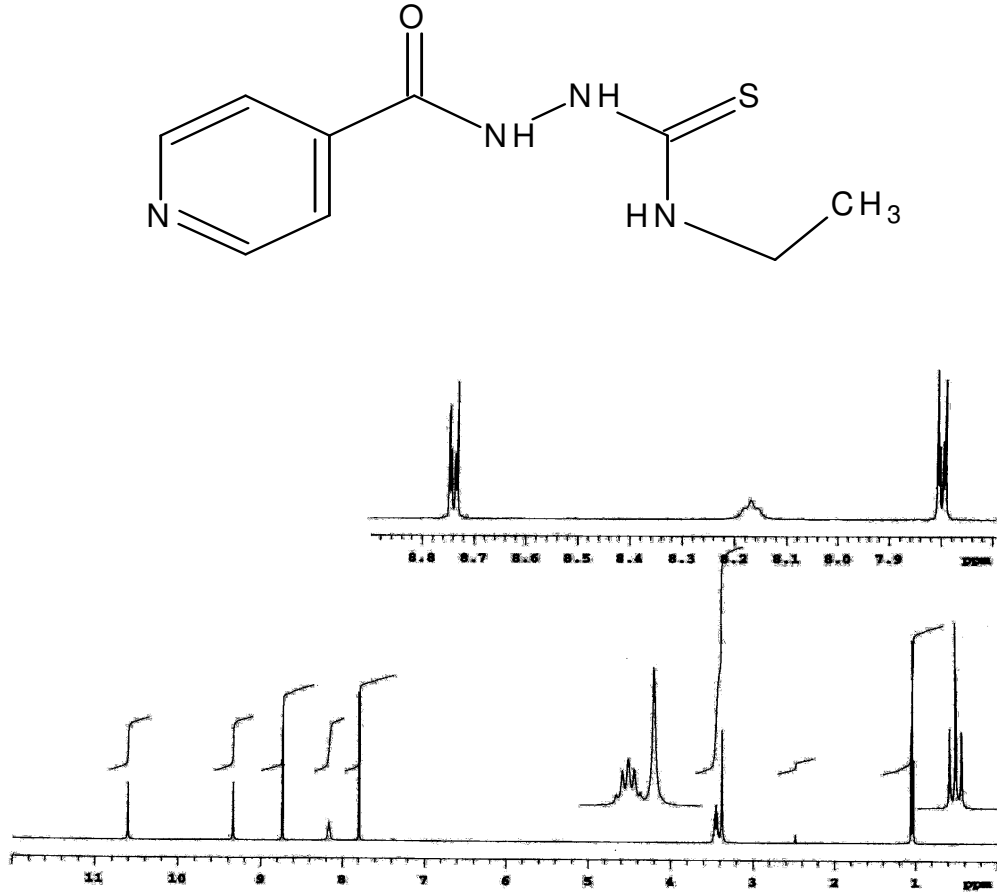
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
4.73	(d, J=5.87, 2H, N-CH ₂ -Ph)
7.19-7.22	(m, 1H, H ₇)
7.27	(m, 4H, H _{5a} , H _{5b} , H _{6a} , H _{6b})
7.84	(dd, J=6.23, 1.47, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.73	(s, 1H, S=C-NH-CH ₂)
8.75	(dd, J=6.23, 1.47, 2H, Ar. N-CH protonları)
9.56	(s, 1H, NH-CO protonu)
10.72	(s, 1H, N-NH-C=S protonu)

4.5. *N*-etil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2b)



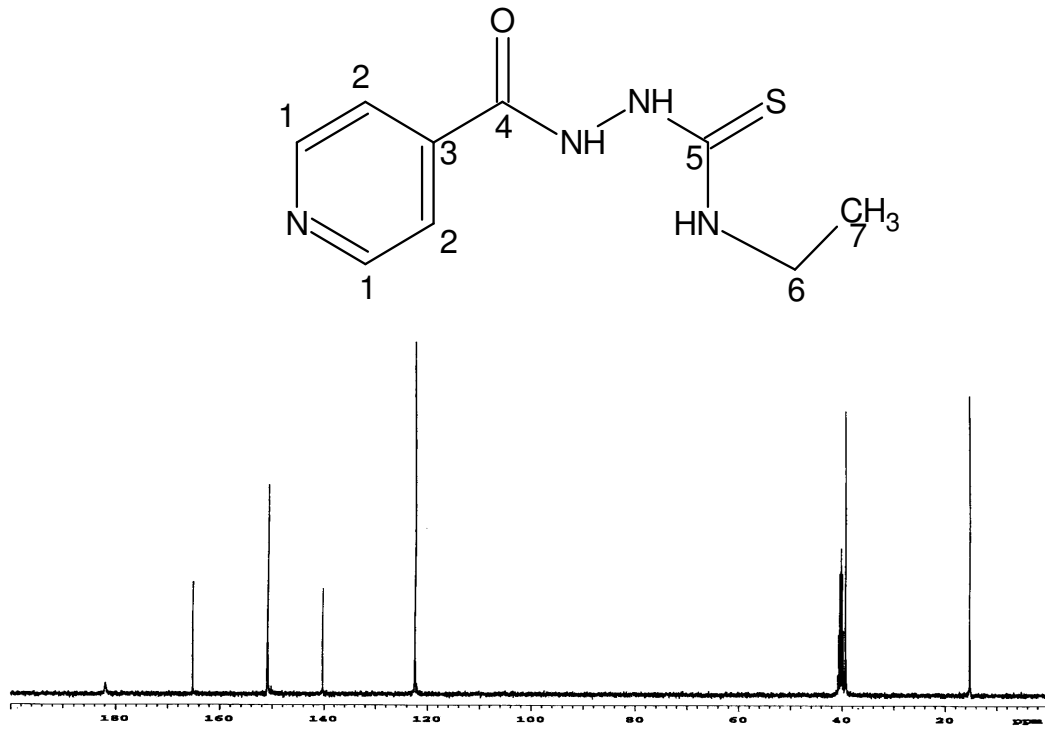
Şekil 4.9. 2b'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü IR Spektrumu (KBr disk)
3270-3199	N - H gerilme titreşimi
3100 – 3060	Aromatik C - H gerilme titreşimi
3000 - 2800	Alifatik -CH gerilme titreşimi
1692	C = O gerilme titreşimi
1641	N - H eğilme titreşimi
1602 - 1448	C = C gerilme titreşimi
1243	C = S gerilme titreşimi



Şekil 4.10. 2b'nin ¹H-NMR spektrumu

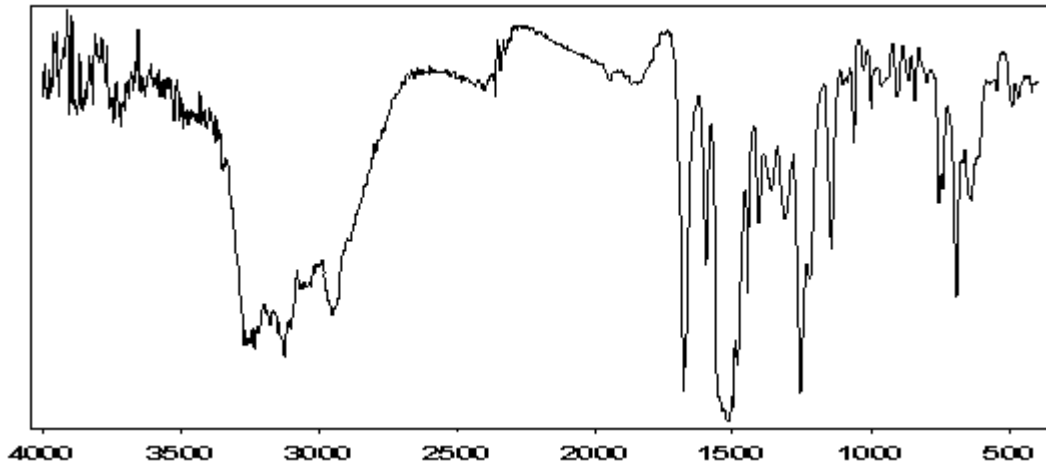
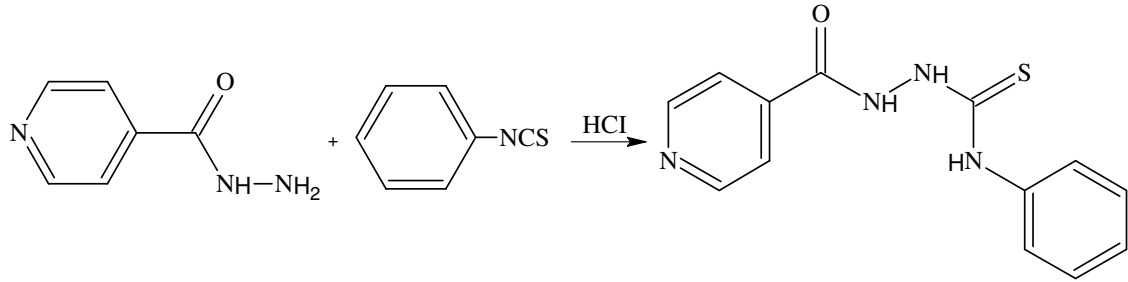
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
1.04	(t, J=6.93, 3H, CH ₃)
3.47	(q, J=6.60, 2H, CH ₂)
7.80	(dd, J=6.23, 1.47, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.60	(t, J=5.13, 1H, S=C-NH-CH ₂)
8.74	(dd, J=5.87, 1.47, 2H, Ar. N-CH protonları)
9.34	(s, 1H, NH-CO protonu)
10.61	(s, 1H, N-NH-C=S protonu)



Şekil 4.11. 2b'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

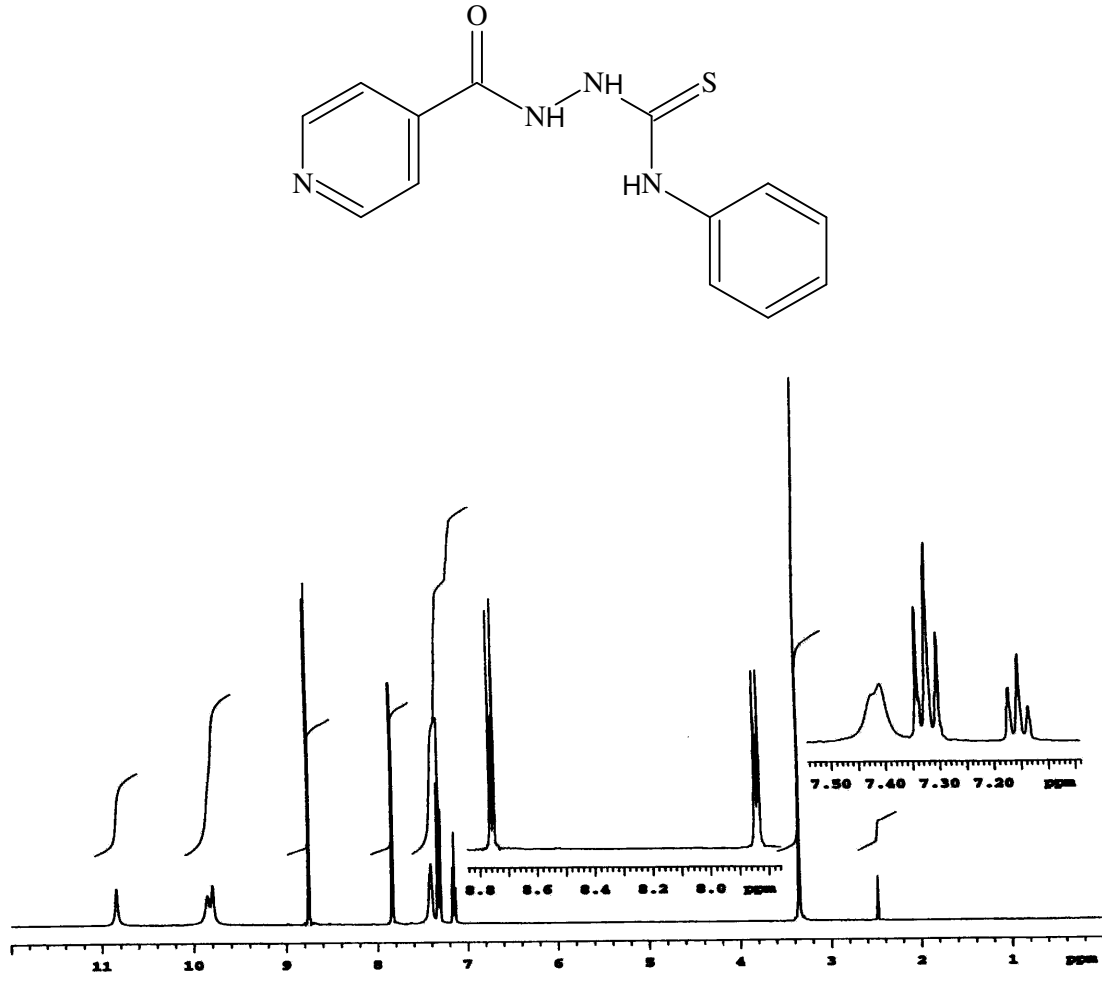
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
C ₅	181.94
C ₄	165.14
C ₁	150.85
C ₃	140.24
C ₂	122.34
C ₆	39.24
C ₇	15.13

4.6. 2-izonikotinoil-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2c)



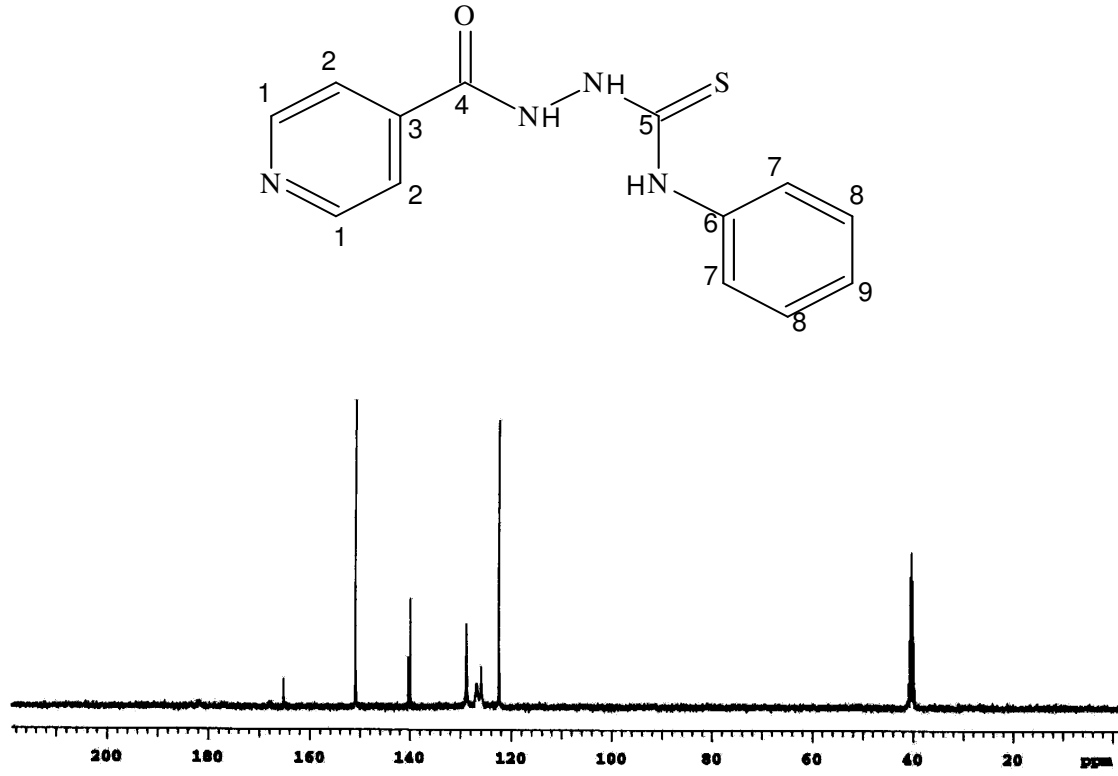
Şekil 4.12. 2c'nin IR spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü IR Spektrumu (KBr disk)
3272-3124	N - H gerilme titreşimi
3105– 3030	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1686	C = O gerilme titreşimi
1615	N - H eğilme titreşimi
1602 - 1448	C = C gerilme titreşimi
1255	C = S gerilme titreşimi



Şekil 4.13. 2c'nin ¹H-NMR spektrumu

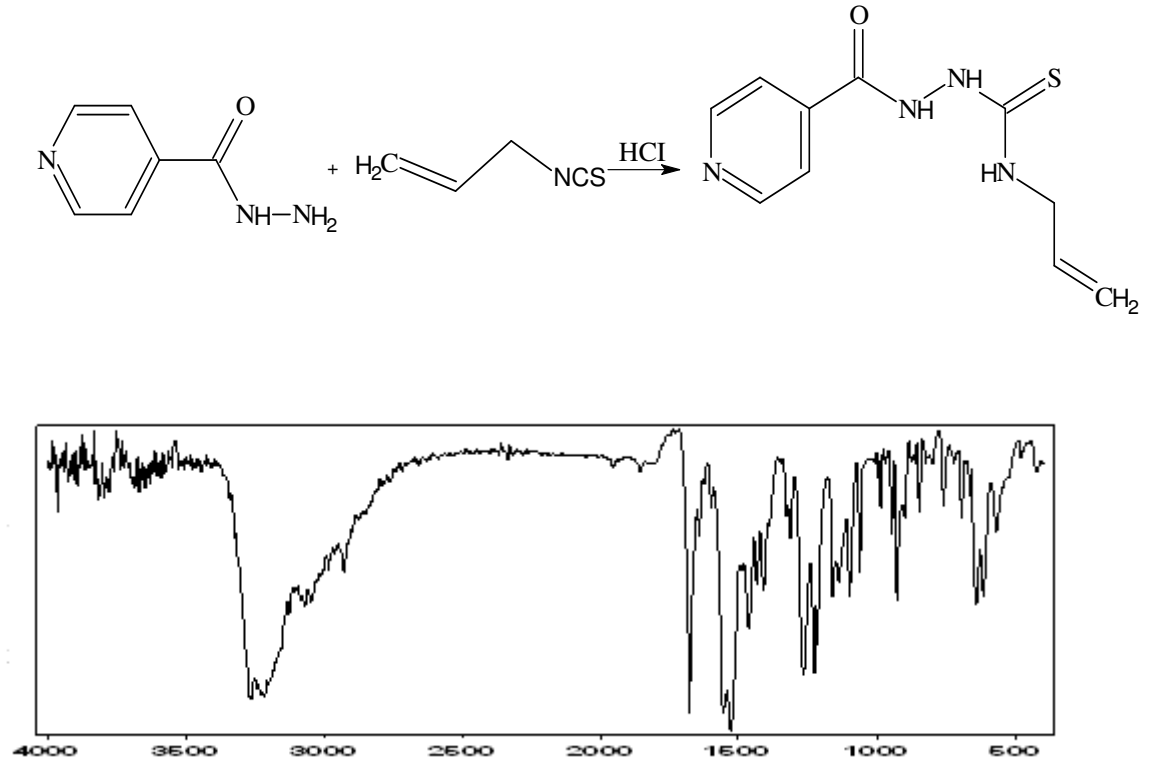
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
7.15	(t, J=7.34, 1H, H ₇)
7.32	(t, J=7.60, 2H, H _{5a} , H _{5b})
7.37	(m, 2H, H _{6a} , H _{6b})
7.84	(dd, J=5.87, 1.47, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.76	(dd, J=6.23, 1.47, 2H, Ar. N-CH protonları)
9.80	(s, 1H, S=C-NH-Ph)
9.86	(s, 1H, NH-CO protonu)
10.80	(s, 1H, N-NH-C=S protonu)



Şekil 4.14. 2c'nin ^{13}C -NMR spektrumu

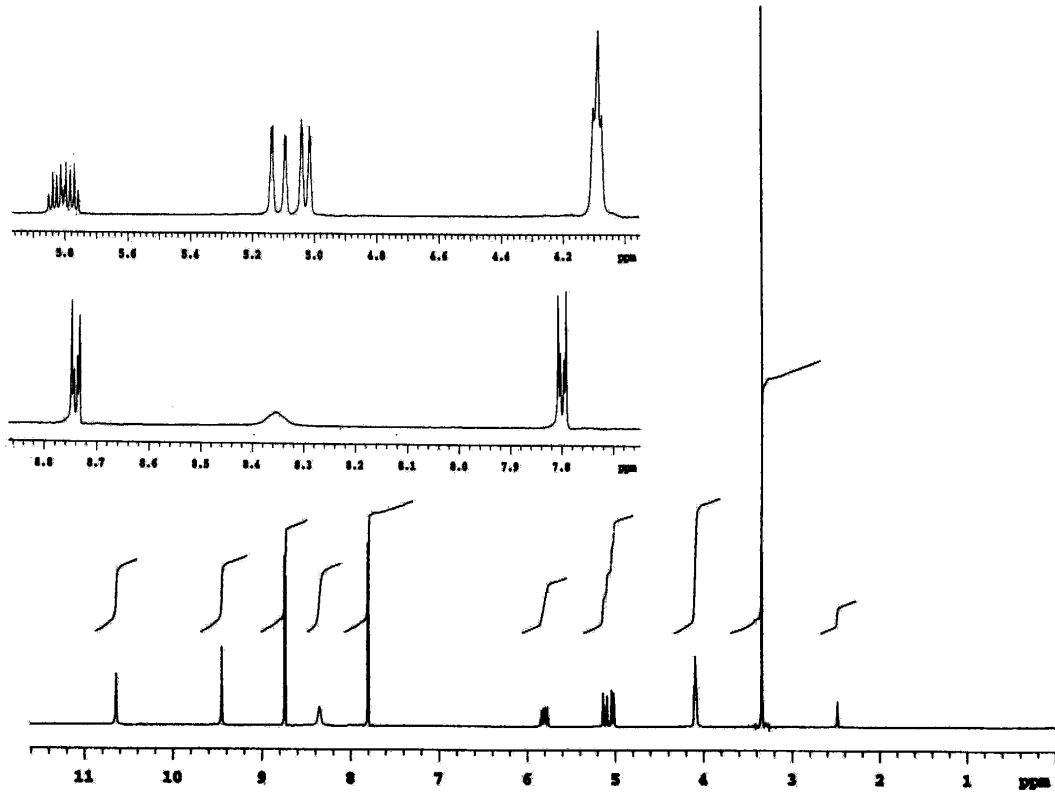
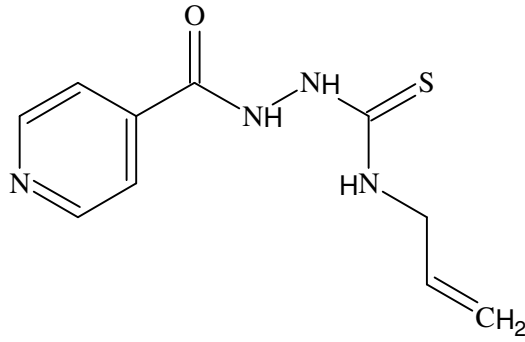
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
C_5	181.99
C_4	165.18
C_1	150.88
C_3	140.29
C_6	139.80
C_8	125.92
C_7	128.76
C_9	126.66
C_2	122.38

4.7. *N*-alil-2-izonikotinoilhidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2d)



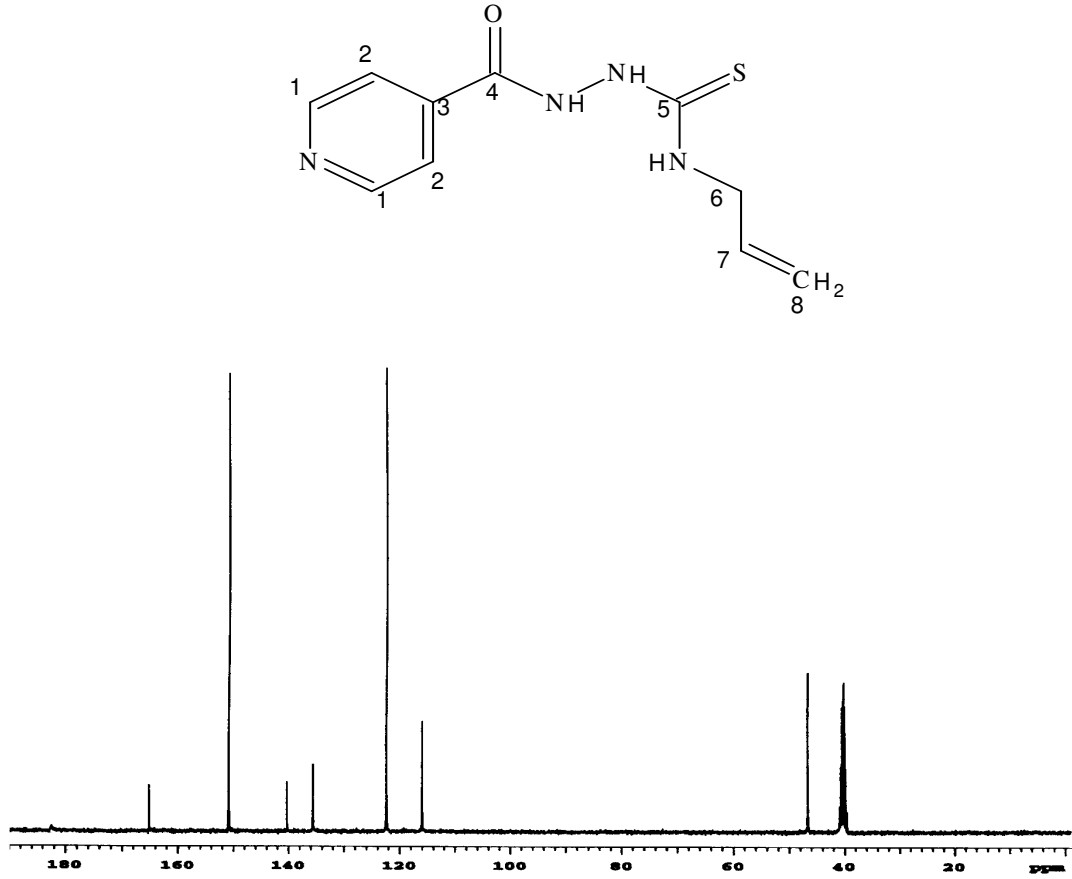
Şekil 4.15. 2d'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü IR Spektrumu (KBr disk)
3278-3100	N - H gerilme titreşimi
3073– 2970	Aromatik ve allilik C - H gerilme titreşimi
1686	C = O gerilme titreşimi
1634	N-H eğilme titreşimi
1598	C = C gerilme titreşimi
1262	C = S gerilme titreşimi



Şekil 4.16. 2d'nin ¹H-NMR Spektrumu

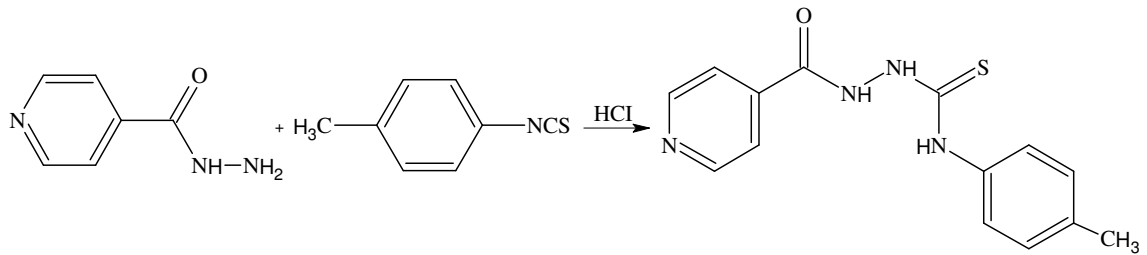
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
4.08	(t, J=5.60, 2H, NH-CH ₂ -CH)
5.03	(dd, 1H, J _{cis} = 8.8, 1.47, NH-CH ₂ -CH=CH ₂)
5.10	(dd, 1H, J _{trans} = 15.76, 1.47, NH-CH ₂ -CH=CH ₂)
5.80	(dq, J=10.29 cis yapı, 5.13, 1H, NH-CH ₂ -CH=CH ₂ , spektrumda beklenen 12(ddt) pikten ikisi etkileşim sabitlerinden dolayı çakışıp spektrumda 8 pik gözlenmesine yol açmıştır.)
7.80	(dd, J=6.23, 1.83, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.35	(s, 1H, S=C-NH-allyl protonu)
8.74	(dd, J=5.87, 1.83, Ar. N-CH protonları)
9.45	(s, 1H, NH-CO)
10.64	(s, 1H, N-NH-C=S)

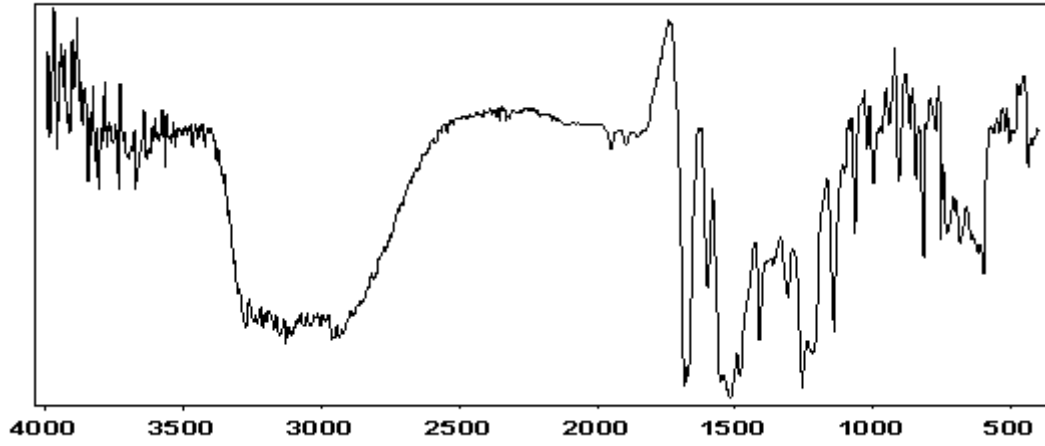


Şekil 4.17. 2d'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ	
C ₅	183.31
C ₄	165.16
C ₁	150.84
C ₃	140.26
C ₇	135.58
C ₈	115.96
C ₂	122.36
C ₆	46.62

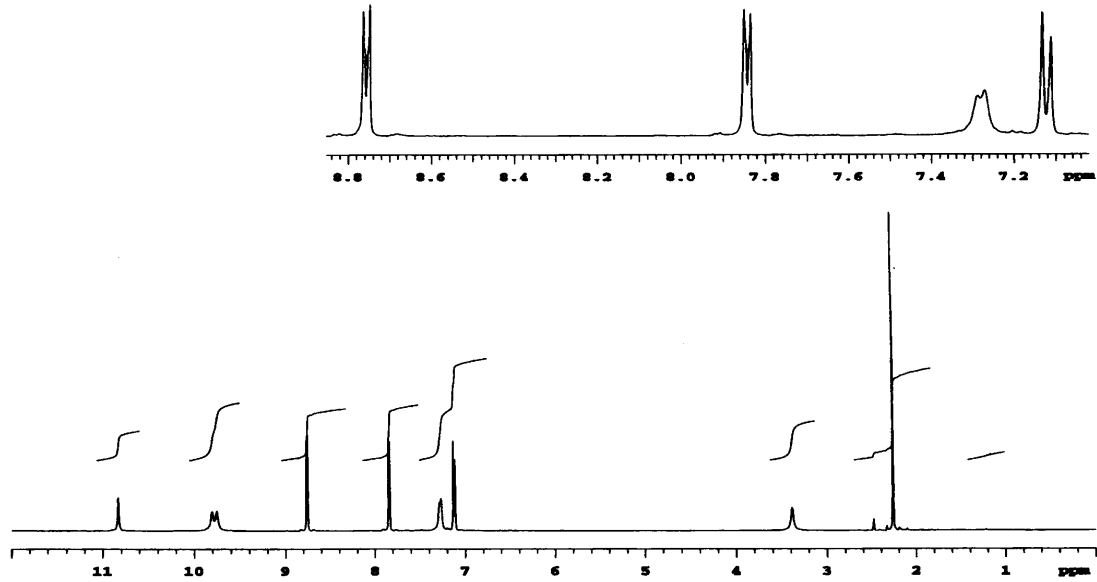
4.8. 2-izonikotinoil-*N*-(4-metilfenil)hidrazinkarbotiyoamit'in Karakterizasyonu (2e)





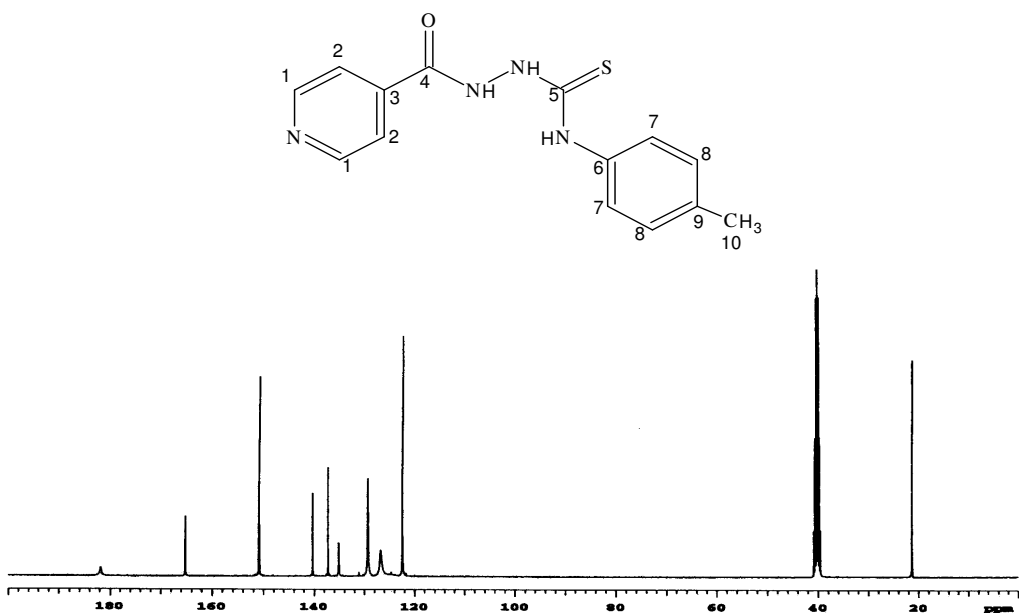
Şekil 4.18. 2e'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü IR Spektrumu (KBr disk)
3285-3100	N - H gerilme titreşimi
3100– 3010	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2960 - 2840	Alifatik -CH gerilme titreşimi
1680	C = O gerilme titreşimi
1620	N - H eğilme titreşimi
1602	C = C gerilme titreşimi
1262	C = S gerilme titreşimi



Şekil 4.19. 2e'nin ^1H -NMR Spektrumu

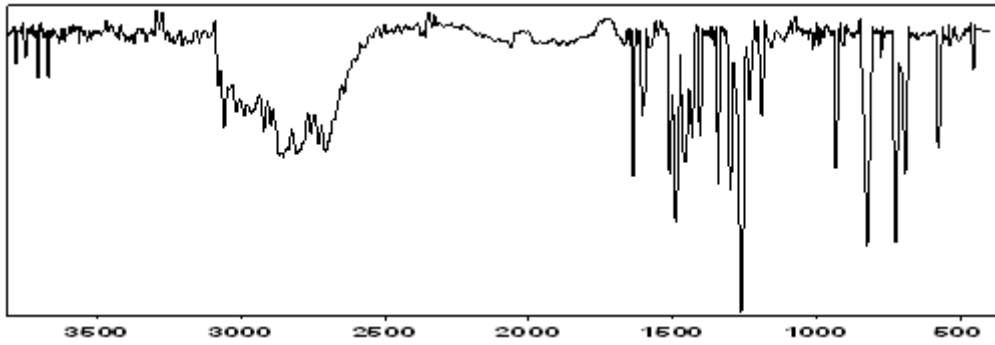
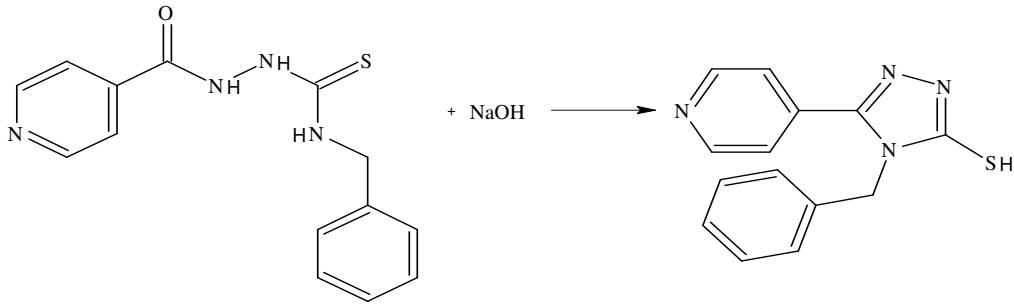
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
2.26	(s, 3H, CH ₃)
7.12	(d, J=8.43, 2H, H _{5a} , H _{5b})
7.28	(d, J=6.96, 2H, H _{6a} , H _{6b})
7.84	(d, J=5.87, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.76	(dd, J=6.23, 1.47, 2H, Ar. N-CH protonları)
9.75	(s, 1H, S=C-NH-tolil)
9.80	(s, 1H, NH-CO protonu)
10.83	(s, 1H, N-NH-C=S protonu)



Şekil 4.20. 2e'nin ¹³C-NMR spektrumu

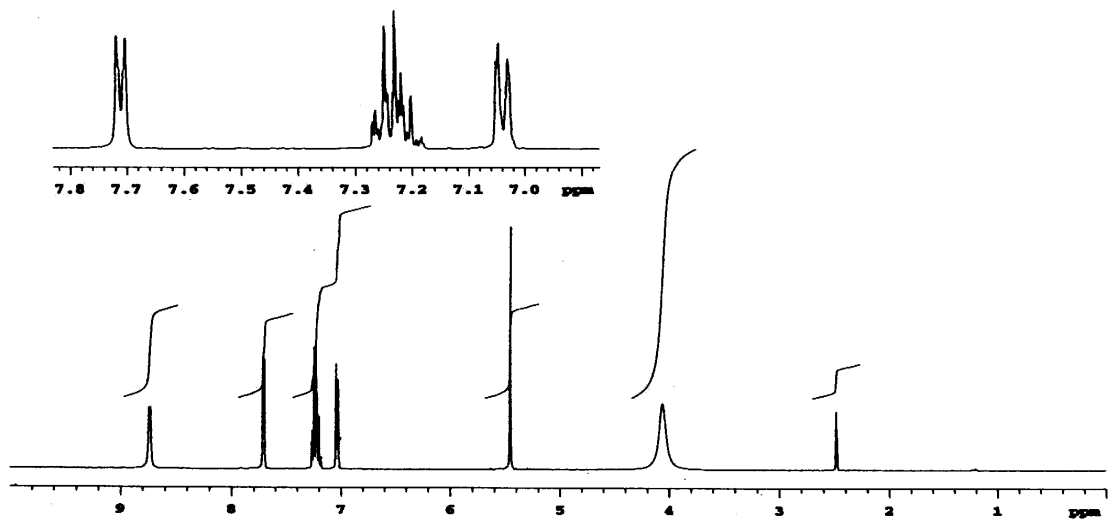
¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
C ₅	181.82
C ₄	165.18
C ₁	150.86
C ₃	140.30
C ₆	137.21
C ₉	135.10
C ₈	129.24
C ₇	126.75
C ₂	123,0
C ₁₀	21.26

4.9. 4-benzil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol' un Karakterizasyonu (3a)



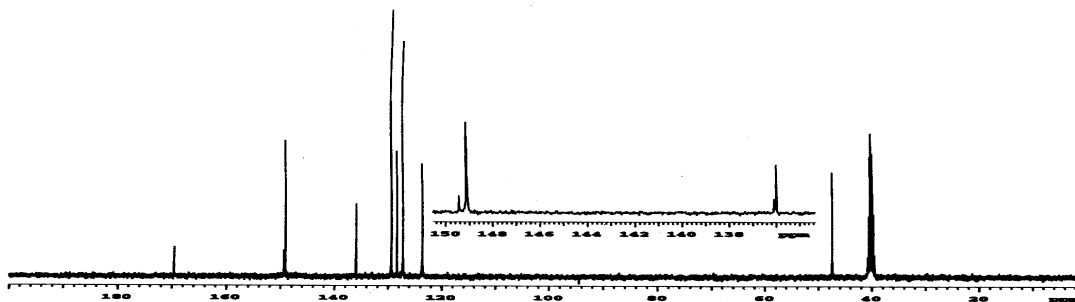
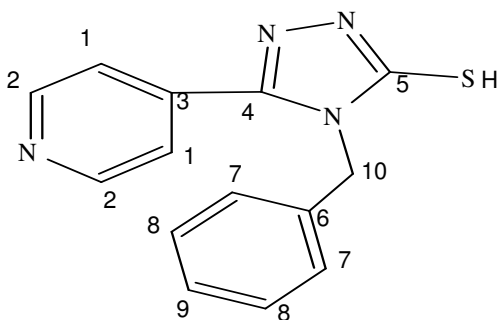
Şekil 4.21. 3a'nın IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3140 – 3020	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2990–2900	Alifatik -CH gerilme titreşimi
2934–2565	S-H gerilme titreşimi
1644	C = N erilme titreşimi



Şekil 4.22. 3a'nın ¹H-NMR Spektrumu

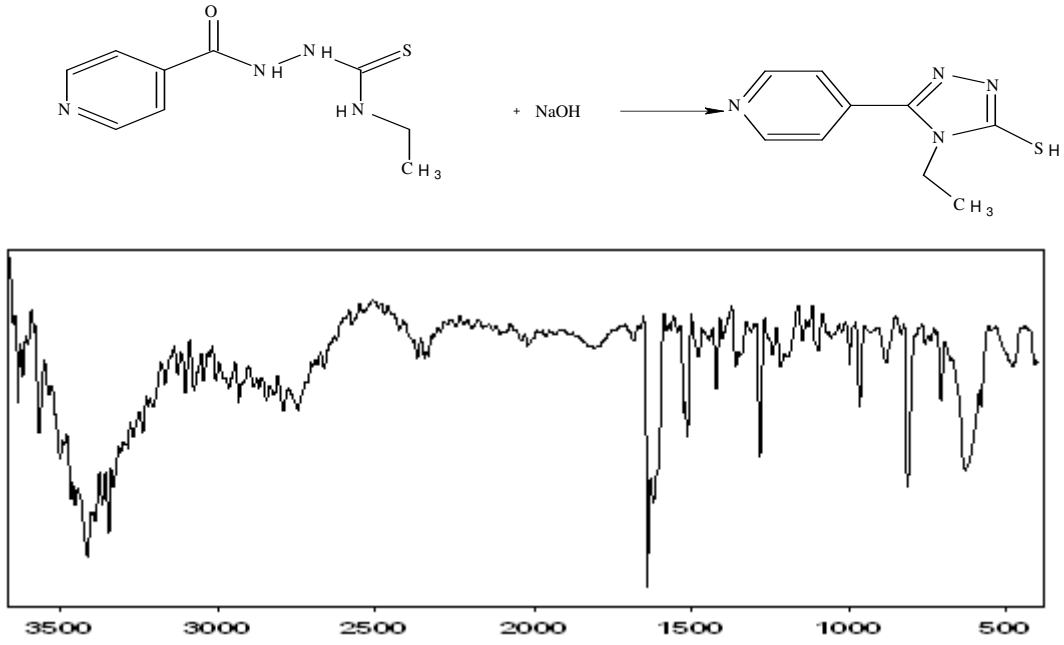
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
5.45	(s, 2H, N-CH ₂ -Ph)
7.04	(d, J=8.53, 2H, H _{5a} , H _{5b})
7.20-7.27	(m, 3H, H _{6a} , H _{6b} , H ₇)
7.71	(d, J=6.24, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.74	(d, J=5.47, 2H, Ar. N-CH protonları)



Şekil 4.23. 3a' nin ¹³C-NMR Spektrumu

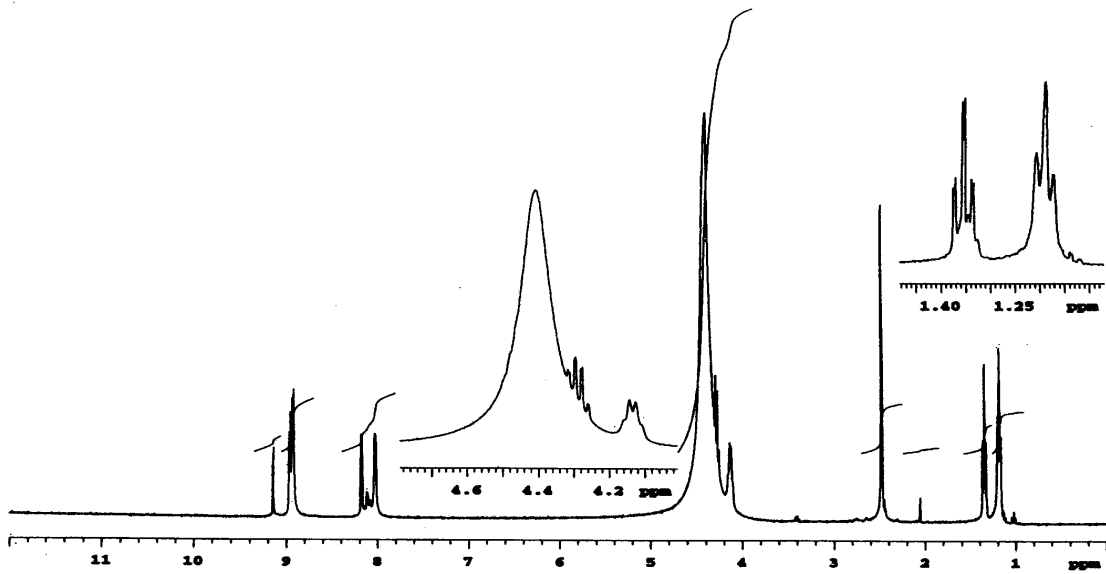
¹³ C-NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
C ₅	169.67
C ₄	149.45
C ₂	149.12
C ₃	136.06
C ₆	135.98
C ₈	129.40
C ₉	128.36
C ₇	127.25
C ₁	123.64
C ₁₀	47.51

4.10. 4-etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazolie-3-tiyol' un Karakterizasyonu (3b)



Şekil 4.24. 3b'nin IR Spektrumu

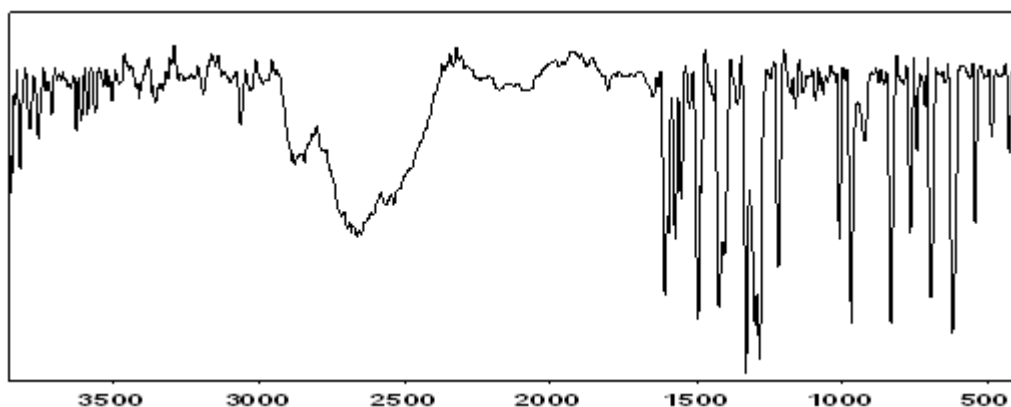
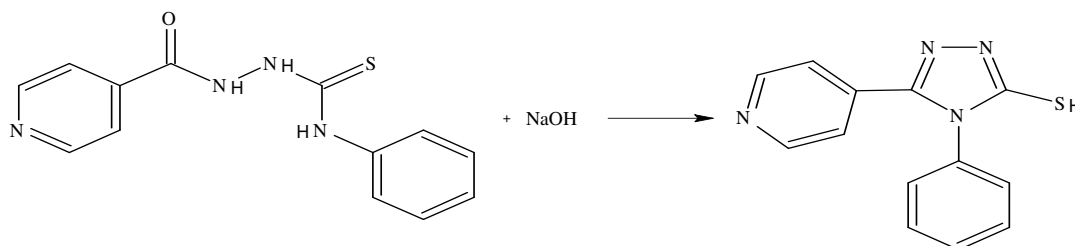
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3446 – 3330	N - H gerilme titreşimi
3130 – 3040	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2980–2900	Alifatik -CH gerilme titreşimi
2944–2562	S-H gerilme titreşimi
1647	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.25. 3b'nin ¹H-NMR Spektrumu

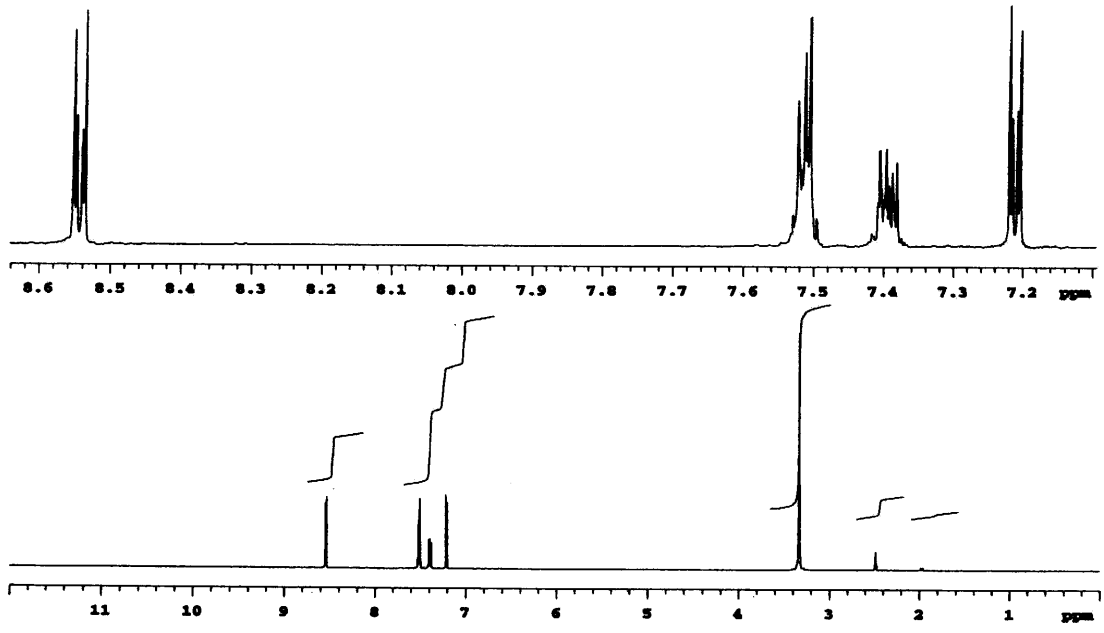
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
1.04	(t, J=6.96, 3H, CH ₃)
3.47	(q, J=6.62, 2H, CH ₂)
7.79-7.80	(m, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.73-8.74	(m, 2H, Ar. N-CH protonları)

4.11. 4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol'un Karakterizasyonu (3c)



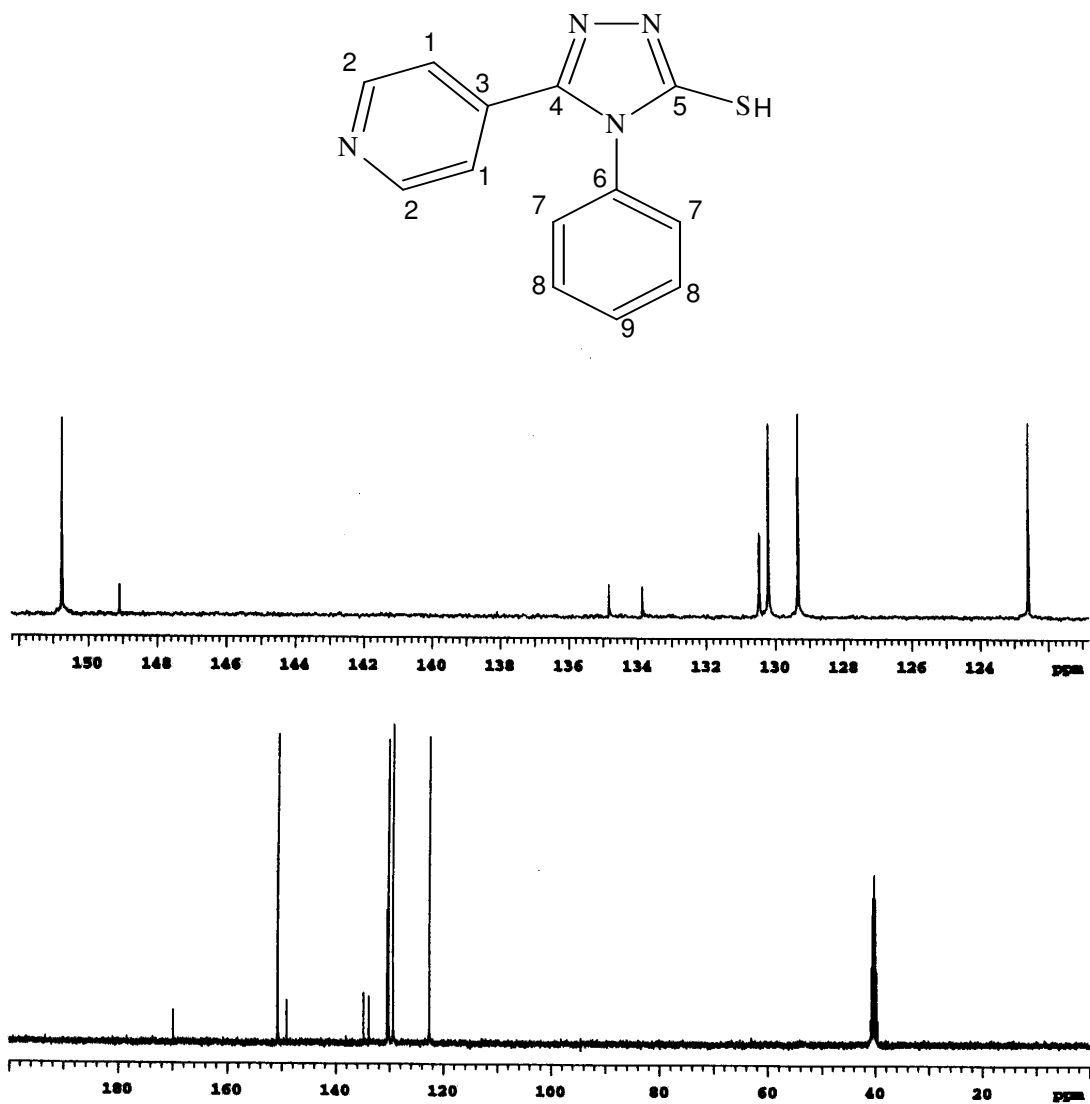
Şekil 4.26. 3c'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2893–2565	S-H gerilme titreşimi
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.27. 3c'nin ^1H -NMR Spektrumu

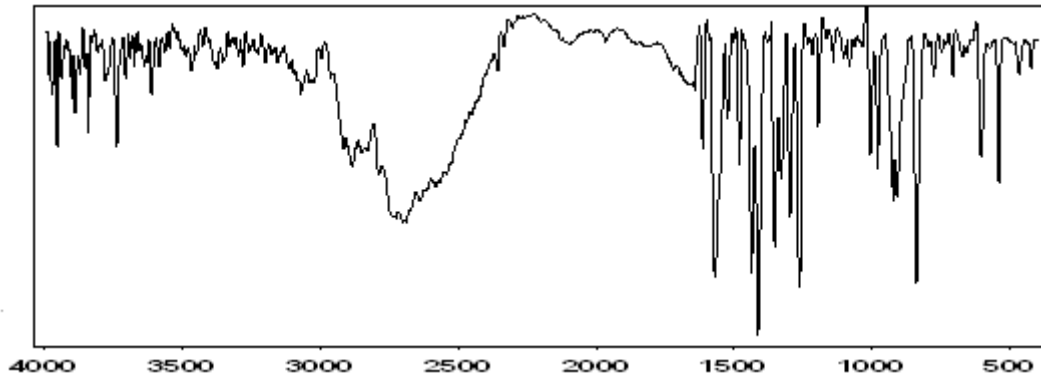
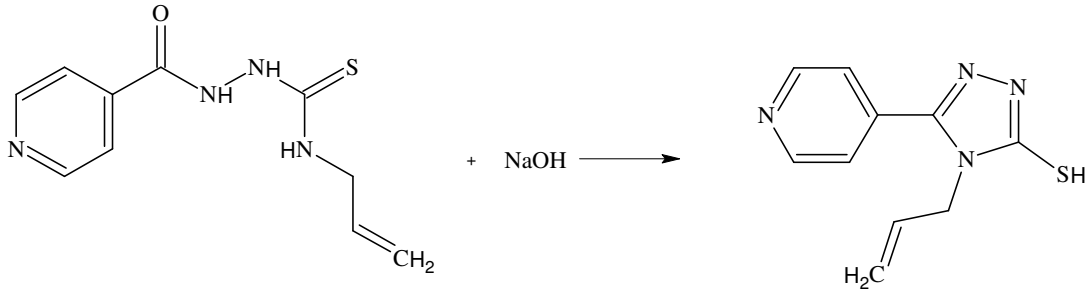
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
7.21	(dd, $J=6.23, 1.47$, 2H, Ar. C-CH protonları)
7.32-7.39	(m, 2H, $\text{H}_{6a}, \text{H}_{6b}$)
7.50-7.53	(m, 3H, $\text{H}_{5a}, \text{H}_{5b}, \text{H}_7$)
8.55	(dd, $J=6.23, 1.83$, 2H, Ar. N-CH protonları)



Şekil 4.28. 3c'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

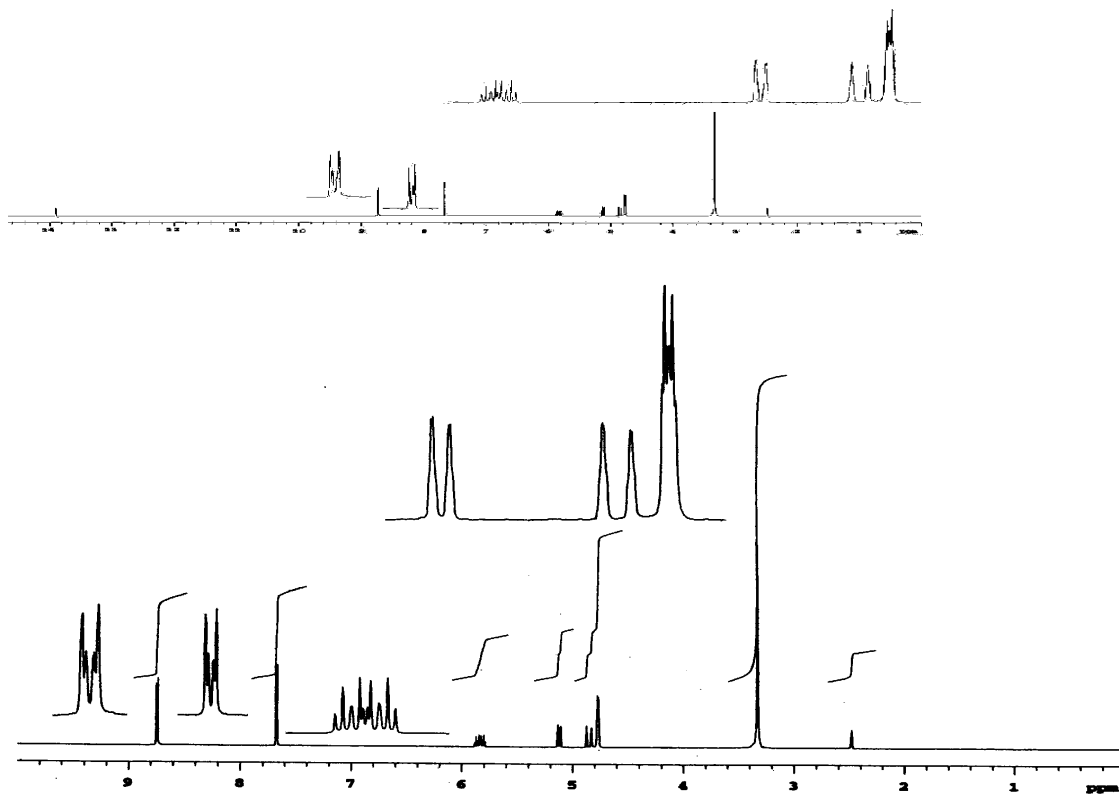
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
C ₅	169.92
C ₂	150.75
C ₄	149.01
C ₃	134.83
C ₆	133.87
C ₉	130.47
C ₇	130.20
C ₈	129.34
C ₁	122.59

4.12. 4-allyl-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol'un Karakterizasyonu (3d)



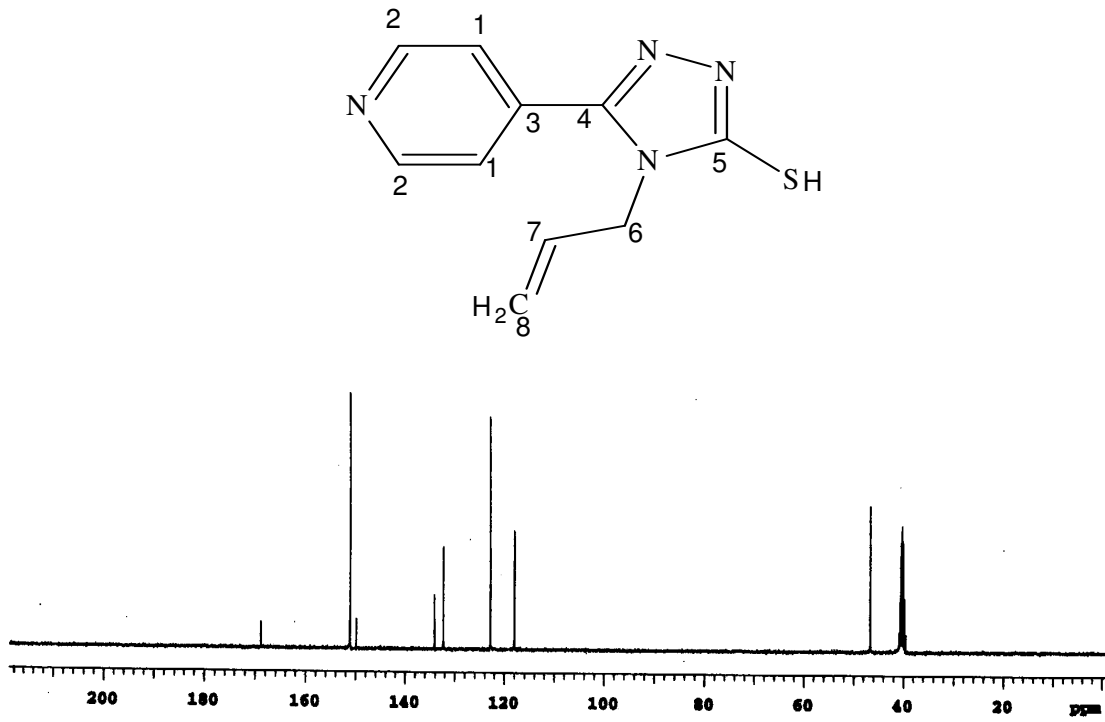
Şekil 4.29. 3d'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3110 – 3060	Aromatik C - H gerilme titreşimi
3010–2940	Allilik -CH gerilme titreşimi
2925–2560	S-H gerilme titreşimi
1662	C = C cis gerilme titreşimi
1624	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.30. 3d'nin ¹H-NMR Spektrumu

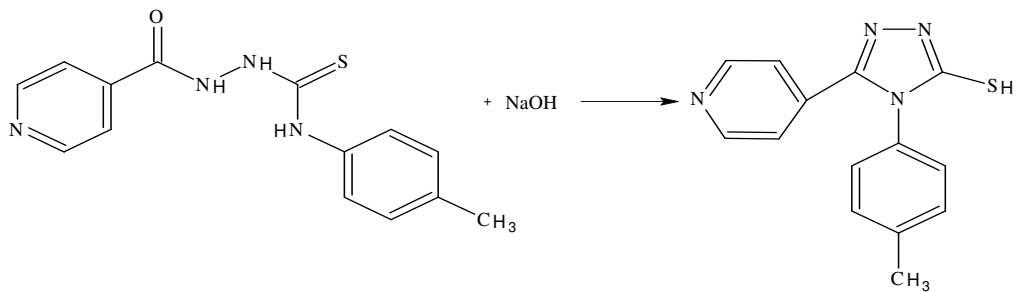
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
4.63	(d, J=5.49, 2H, N- <u>CH</u> ₂ -CH)
4.83	(dd, 1H, J trans =17.23, 1.10, NH-CH ₂ -CH= <u>CH</u> ₂)
5.12	(dd, 1H, Jcis=9.33, 1.10, NH-CH ₂ -CH= <u>CH</u> ₂)
5.80	(dq, 1H, J=9.90, 5.13 (molekül cis formda) NH-CH ₂ - <u>CH</u> =CH ₂ , spektrumda beklenen 12 (ddt) pikten ikisi etkileşim sabitlerinden dolayı çakışıp spektrumda 10 pik gözlenmesine yol açmıştır.)
7.88	(dd, J=6.23, 1.83, 2H, Ar. C-CH protonları)
8.74	(dd, J=5.87, 1.47, Ar. N-CH protonları)
13.96	(s, 1H, -SH)

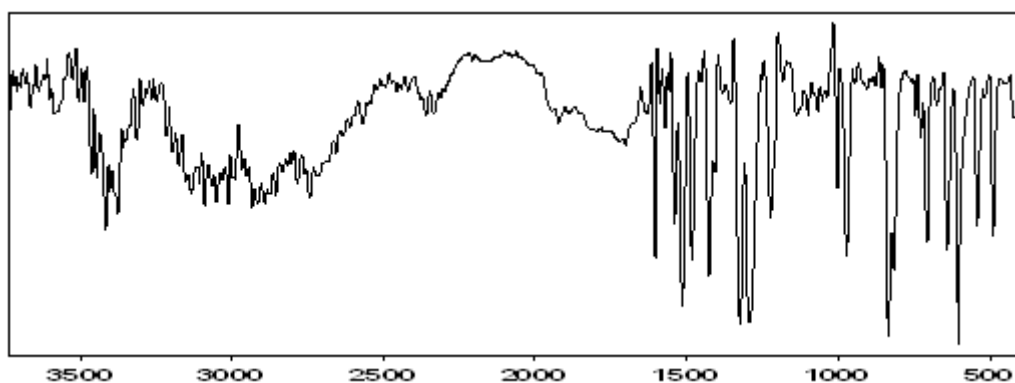


Şekil 4.31. 3d'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
C ₅	168.91
C ₂	151.17
C ₄ :	149.92
C ₇	134.12
C ₃	132.36
C ₁	122.85
C ₈ :	118.00
C ₆	46.67

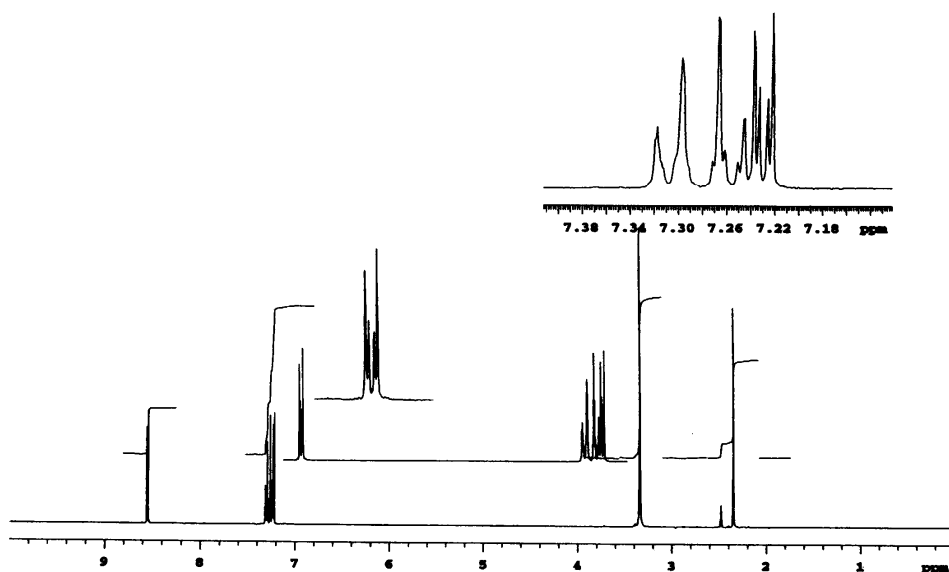
4.13. 4-(4-metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1.2.4-triazole-3-tiyol'un Karakterizasyonu (3e)





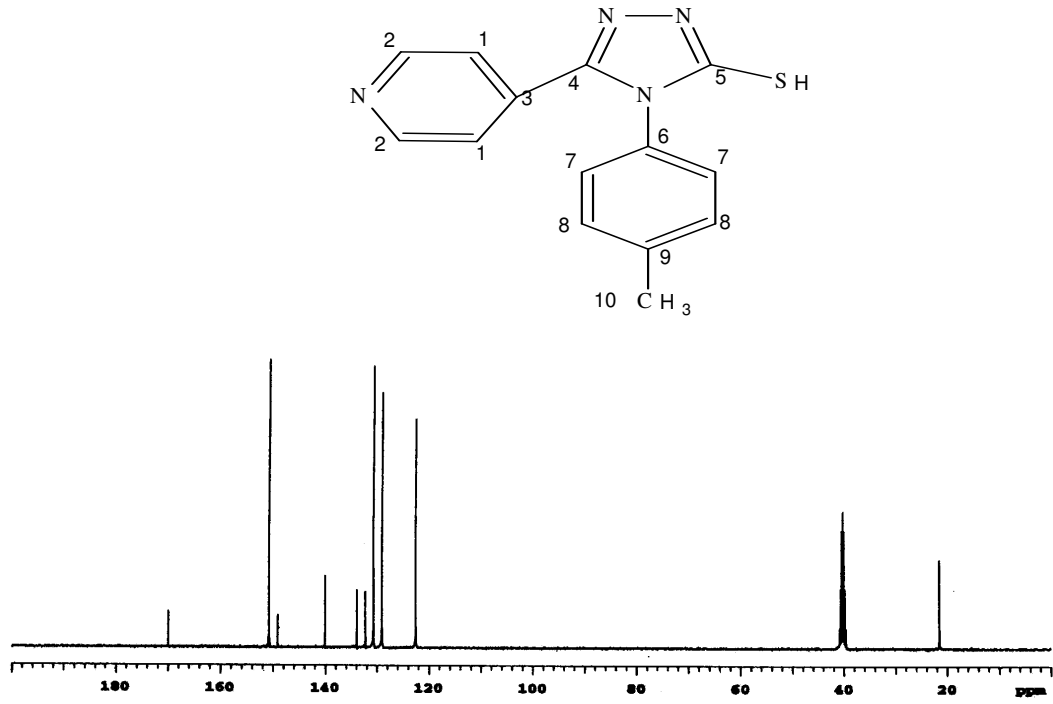
Şekil 4.32. 3e'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü IR Spektrumu (KBr disk)
3426 – 3320	N - H gerilme titreşimi
3160 – 3020	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2940–2980	Alifatik -CH gerilme titreşimi
2932–2572	S-H gerilme titreşimi
1618	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.33. 3e'nin ^1H -NMR Spektrumu

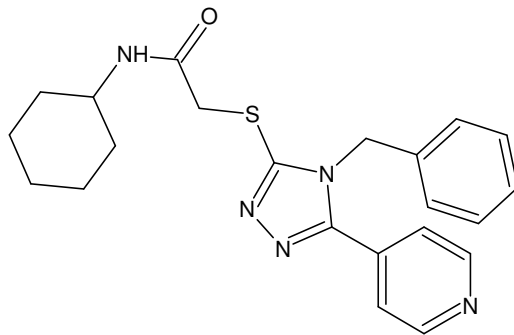
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
2.35	(s, 3H, CH_3)
7.23	(dd, $J=6.23, 1.47$, 2H, Ar. C-CH)
7.27	(d, $J=8.07$, 2H, $\text{H}_{5a}, \text{H}_{5b}$)
7.31	(d, $J= 7.96$, 2H, $\text{H}_{6a}, \text{H}_{6b}$)
8.56	(dd, $J=6.23, 1.83$, 2H, Ar. N-CH)

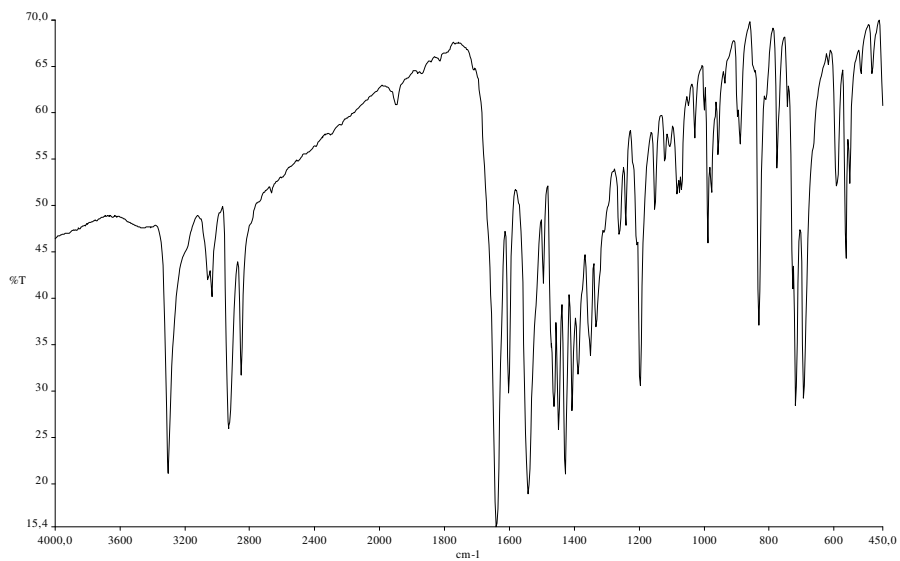


Şekil 4.34. 3e'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
C ₅	170.00
C ₂	150.78
C ₄	149.13
C ₃	140.09
C ₆	133.93
C ₉	132.25
C ₈	130.70
C ₇	129.02
C ₁	122.56
C ₁₀	21.51

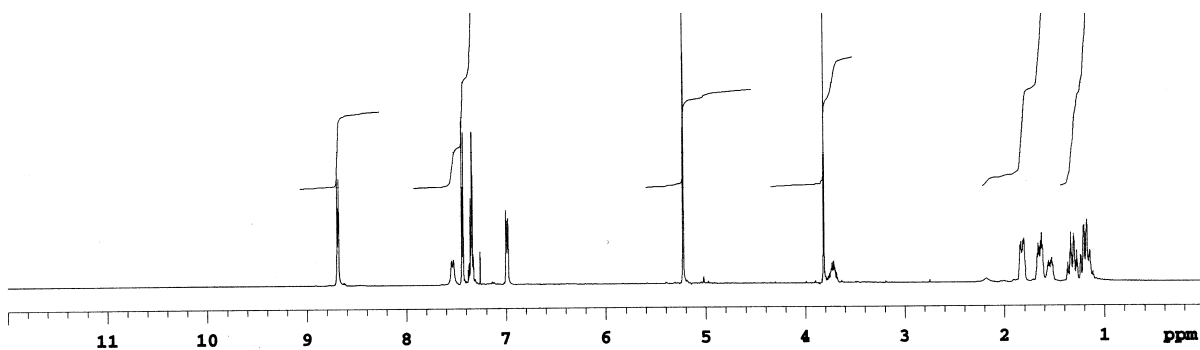
4.14. 2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(sikloheksil)asetamit'in Karakterizasyonu (4a)





Şekil 4.35. 4a'nın IR Spektrumu

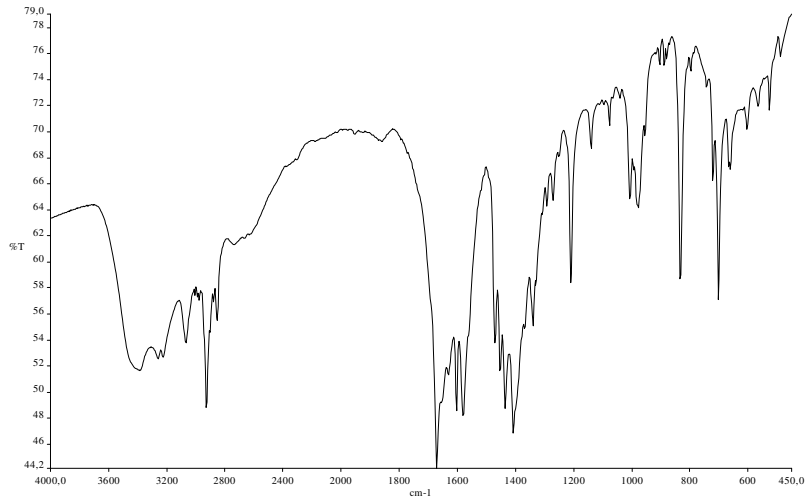
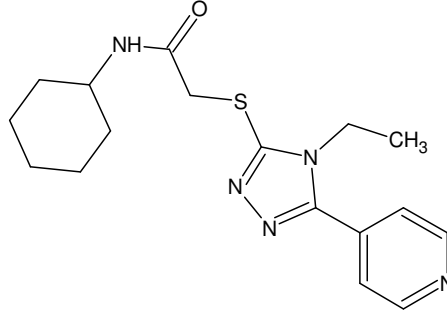
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3300	NH gerilme titreşimi
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1650	C=O gerilme titreşimi
1410	C-N Amit gerilme titreşimi
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.36. 4a'nın ^1H -NMR Spektrumu

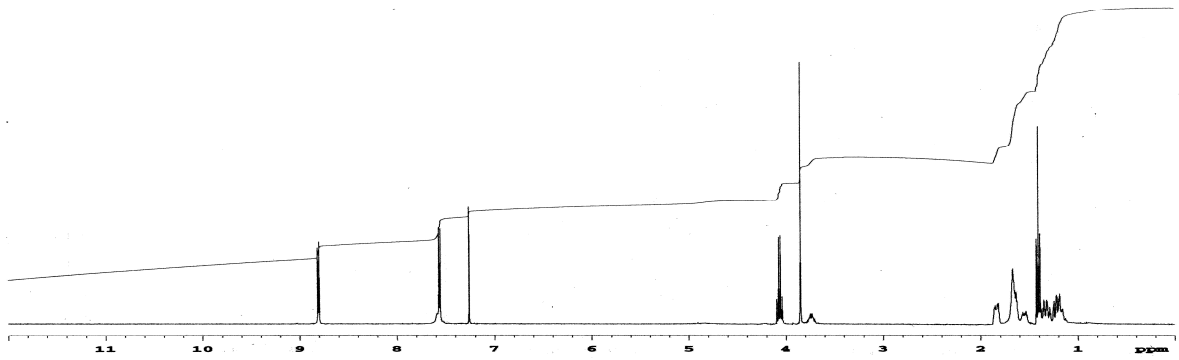
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
7.00-8.69	(m, 10H, Ar-H, ve -NH)
5.22	(s, 2H, -N-CH ₂)
3.84	(s, 2H, -CH ₂ -S)
3.78-3.76	(m, 1H, Sikloheksil N-CH)
1,23 – 1.84	(m, 10H, sikloheksil -CH ₂)

4.15. N-sikloheksil-2-[(4-etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamid'in Karakterizasyonu (4b)



Şekil 4.37. 4b' nin IR Spektrumu

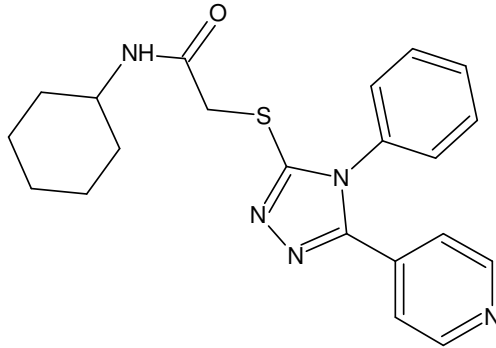
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3426	NH gerilme titreşimi
3130 – 3040	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1680	C=O gerilme titreşimi
1425	C-N Amit gerilme titreşimi
1610	C = N gerilme titreşimi

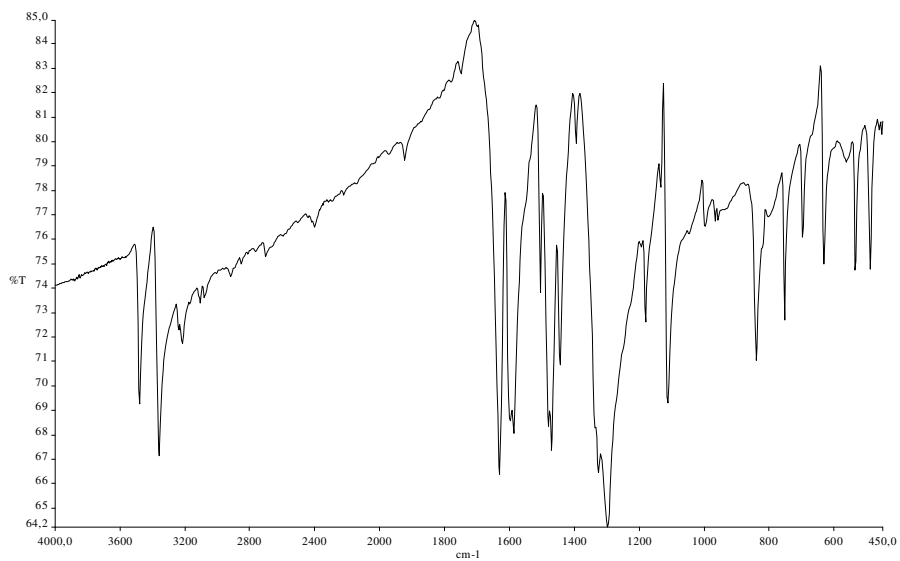


Şekil 4.38. 4b'nin ¹H-NMR Spektrumu

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
7.25-8.81	(m, 5H, Ar-H ve -NH)
4.03-4.09	(q, 2H, -CH ₂ -CH ₃)
3.85	(s, 2H, -S-CH ₂)
3.82-3.81	(m, 1H, Sikloheksil N-CH)
1.25-1.86	(m, 13H, -CH ₂ -CH ₃ ve sikloheksil -CH ₂)

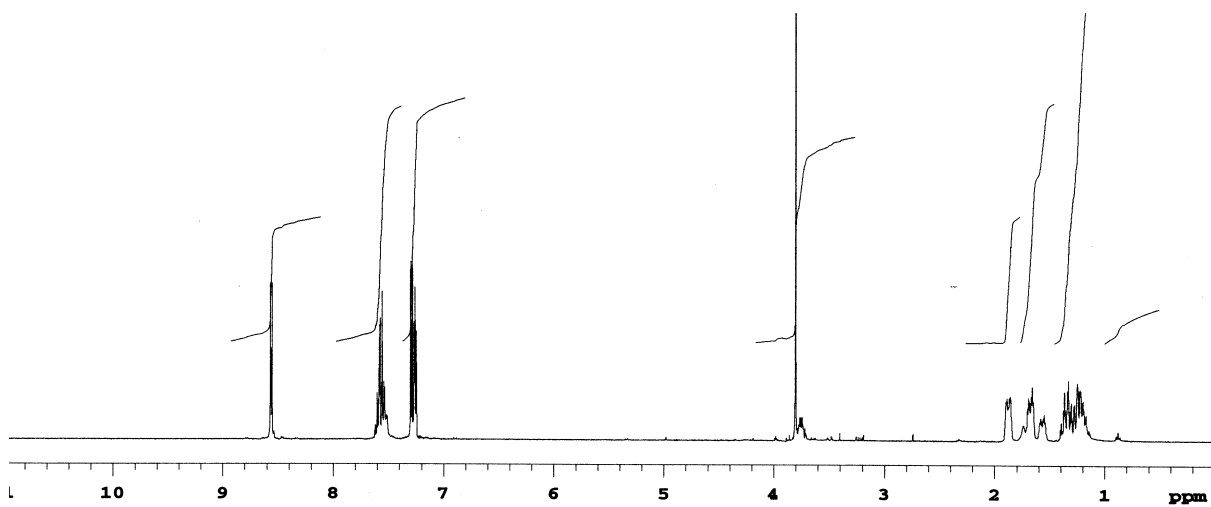
4.16. N-(sikloheksil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4c)





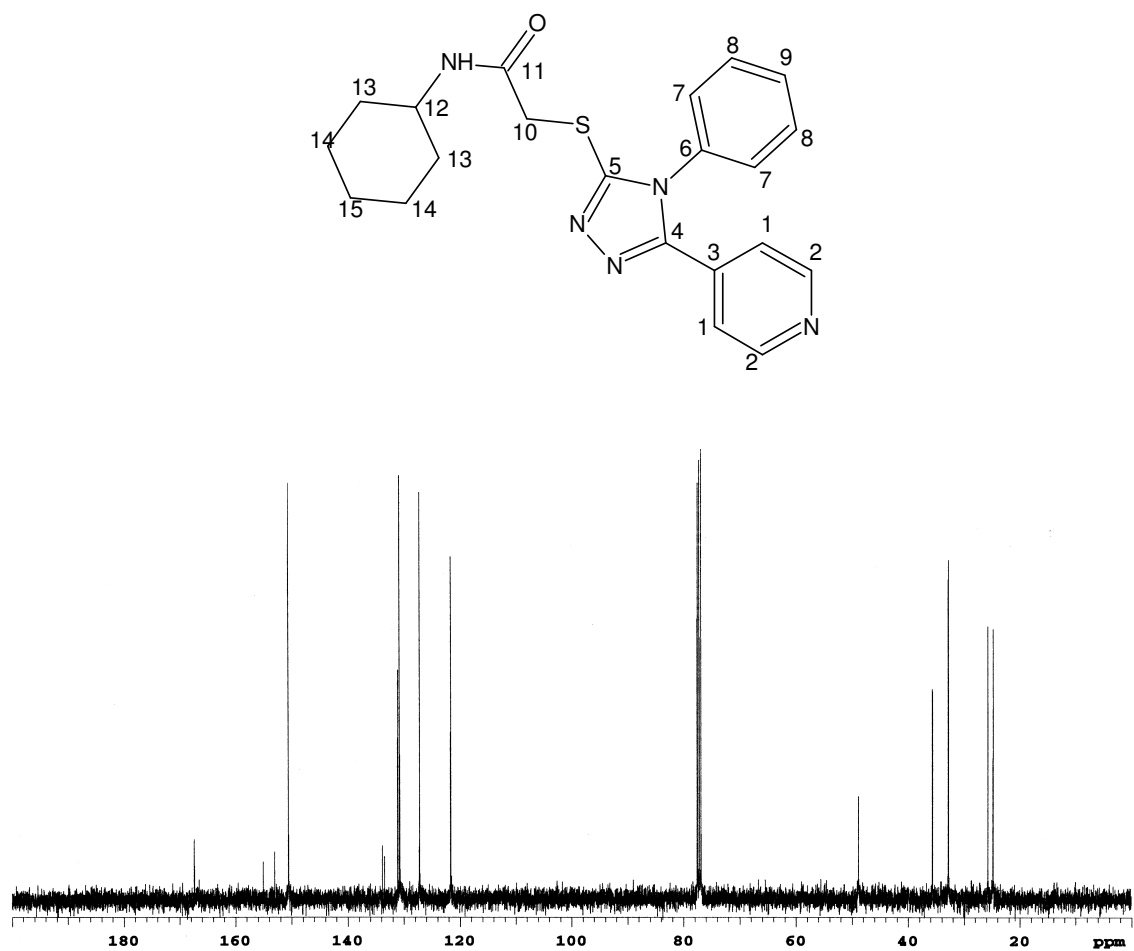
Şekil 4.39. 4c'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3480	NH gerilme titreşimi
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1620	C=O gerilme titreşimi
1420	C-N Amit gerilme titreşimi
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.40: 4c'nin ¹H-NMR Spektrumu

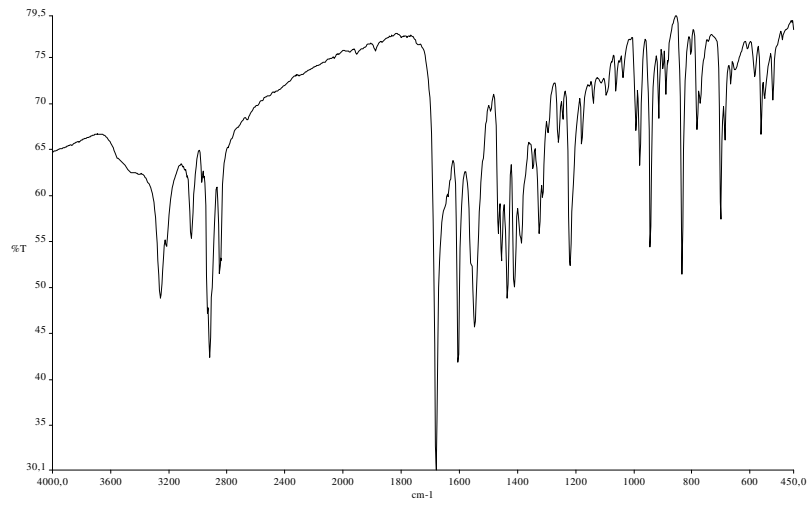
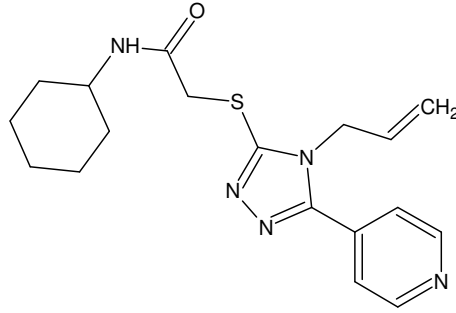
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
7.24-8.56	(m, 10H, Ar-H, ve -NH)
3.85	(s, 2H, -CH ₂ -S)
3.82-3.79	(m, 1H, Sikloheksil N-CH)
1.89 – 1.25	(m, 10H, sikloheksil -CH ₂)



Şekil 4.41. 4c'nin ^{13}C -NMR spektrumu

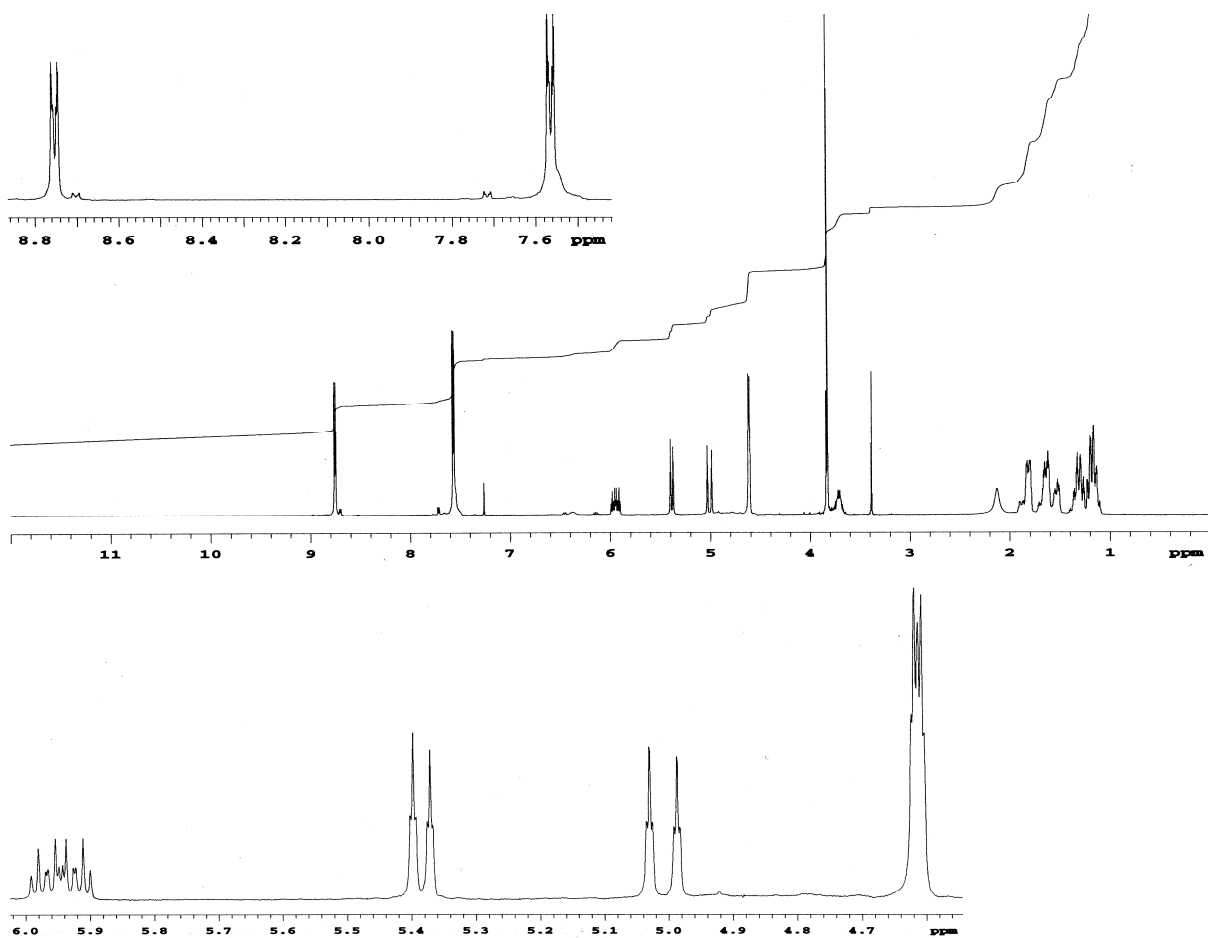
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
C ₁₁	167.37
C ₅	155.05
C ₂	153.04
C ₄	150.57
C ₆	133.85
C ₃	133.41
C ₈	130.76
C ₇	127.20
C ₉	48.86
C ₁	35.66
C ₁₂	32.80
C ₁₃	25.71
C ₁₀	24.80

4.17. 2-[(4-allyl-5piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-sikloheksilasetamit'in Karakterizasyonu (4d)



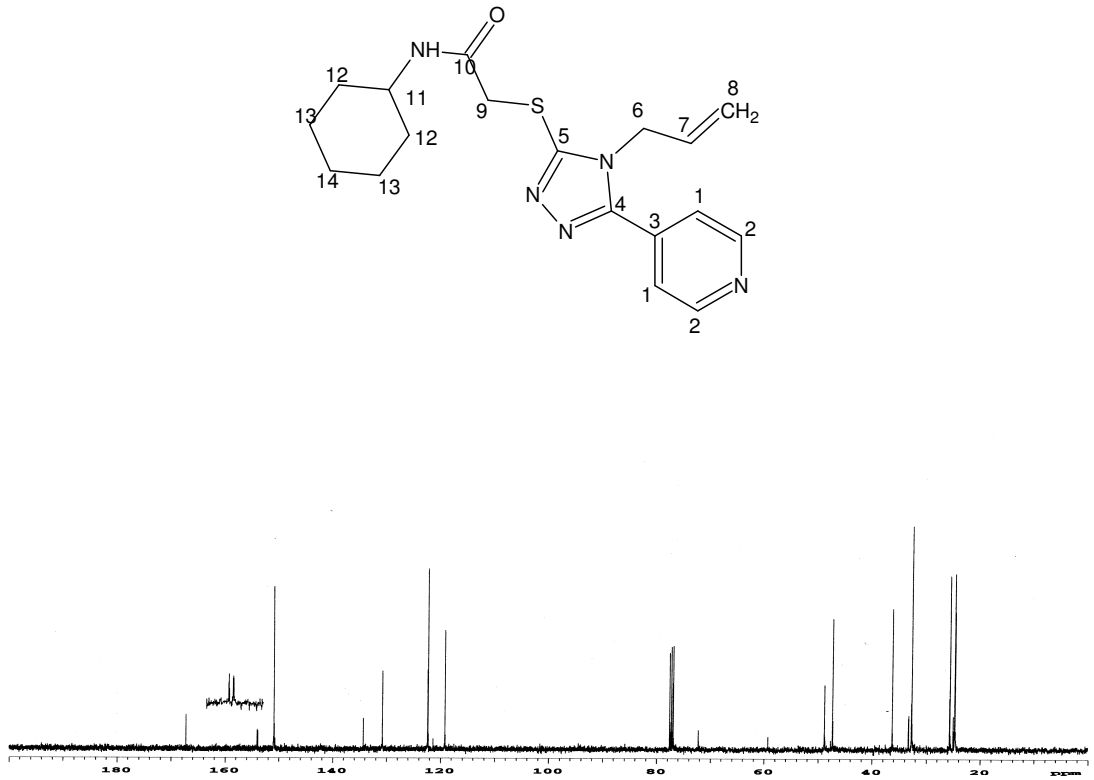
Şekil 4.42. 4d'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3350	NH gerilme titreşimi
3130 – 3040	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1685	C=O gerilme titreşimi
1440	C-N Amit gerilme titreşimi
1605	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.43. 4d'nin ^1H -NMR Spektrumu

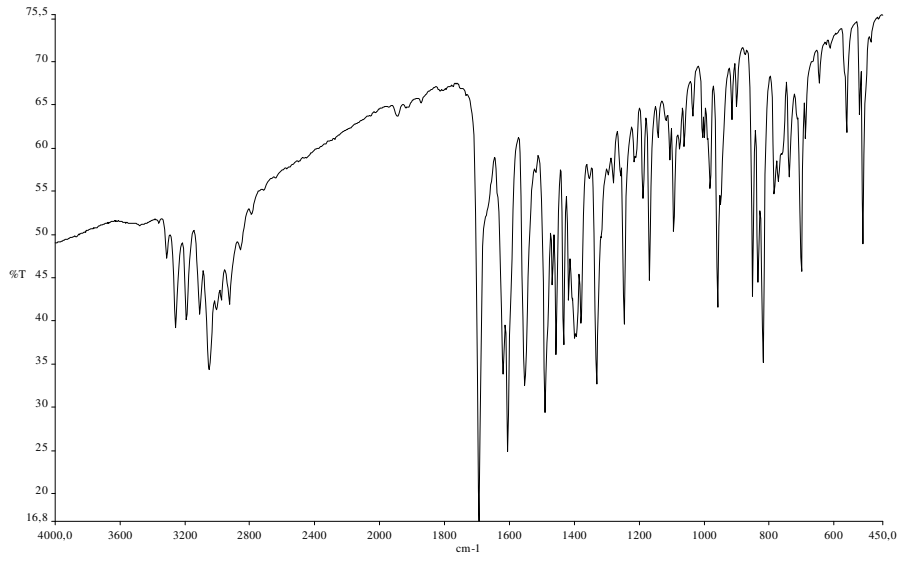
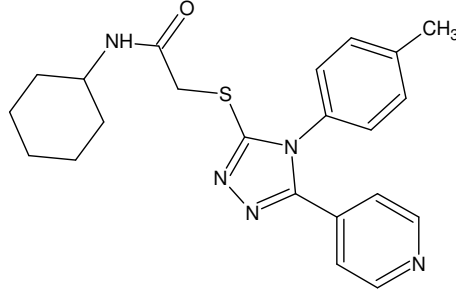
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
7.43-8.85	(m, 5H, Ar-H ve -NH)
5.82	(ddt, 1H, N-CH ₂ -CH=CH ₂ , spektrumda beklenen 12 (ddt))
5.38	(dd, 1H cis N-CH ₂ -CH=CH ₂)
5.12	(dd, 1H trans N-CH ₂ -CH=CH ₂)
4.61	(d, 2H, -N-CH ₂)
3.92	(s, 2H, S-CH ₂)
3.88-3.87	(m, 1H, Sikloheksil N-CH)
1.25-1.89	(m, 10H, sikloheksil -CH ₂)



Şekil 4.44. 4d'nin ^{13}C -NMR spektrumu

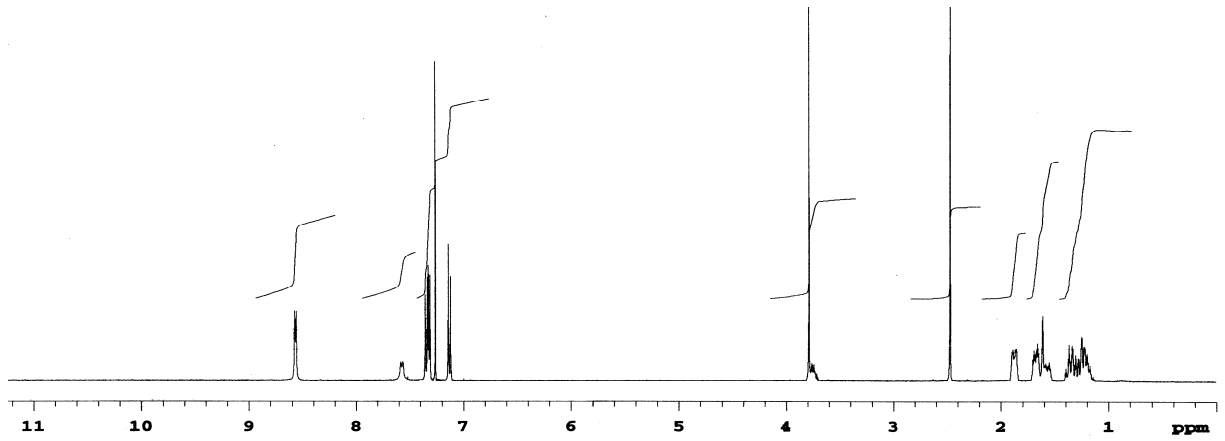
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
C ₁₀	168.93
C ₄	154.68
C ₂	154.60
C ₅	153.03
C ₃	151.28
C ₇	140.89
C ₁	138.79
C ₈	130.02
C ₆	129.44
C ₁₁	129.20
C ₁₂	126.76
C ₉	119.99
C ₁₃	72.38
C ₁₄	59.23

4.18. N-[(sikloheksil)-2-([4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo)asetamit'in Karakterizasyonu (4e)



Şekil 4.45. 4e'nin IR Spektrumu

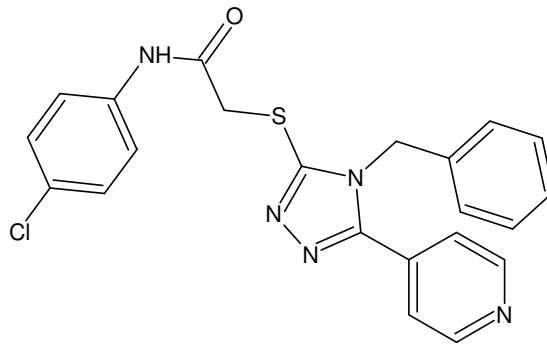
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3426	NH gerilme titreşimi
3160 – 3020	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1680	C=O gerilme titreşimi
1420	C-N Amit gerilme titreşimi
1618	C = N gerilme titreşimi

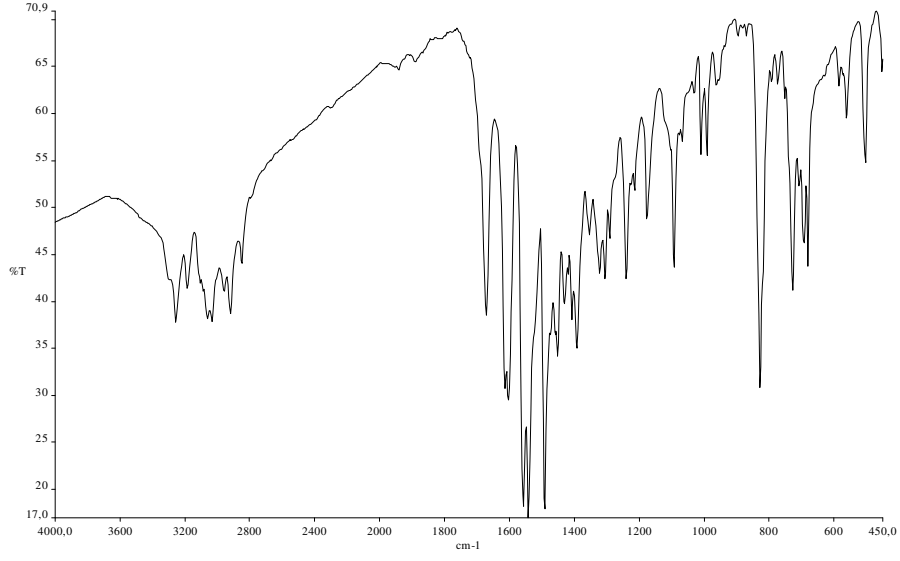


Şekil 4.46. 4e'nin ^1H -NMR Spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
7.11-8.57	(m,9H, Ar-H,ve -NH)
3.78	(s, 2H, -CH ₂ Cl)
3.73-3.71	(m, 1H, Sikloheksil N-CH)
1.89-1.25	(m, 10H, sikloheksil -CH ₂)
2.47	(s, 3H, CH ₃)

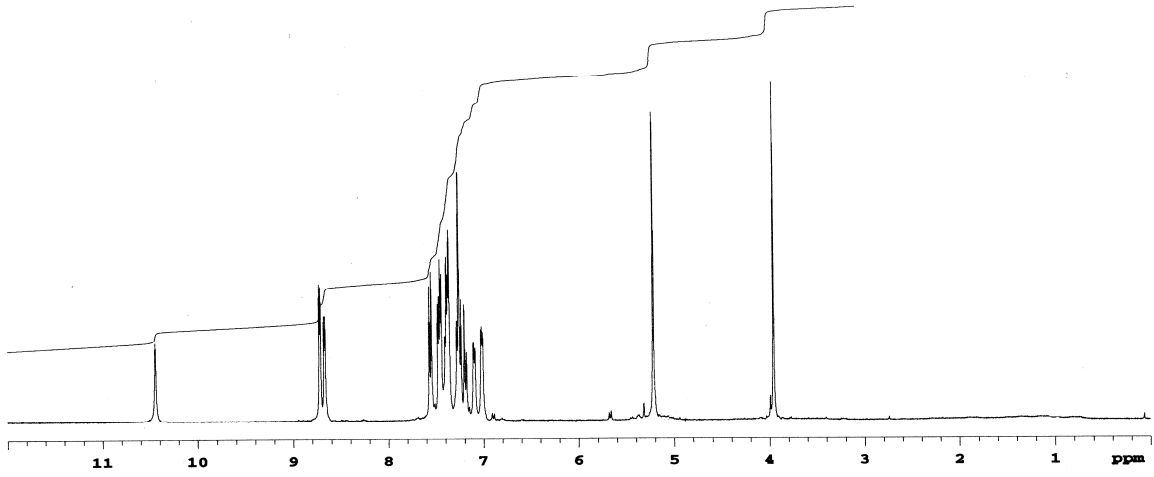
4.19. 2-[(4-benzil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(4-klorfenil)asetamit'in Karakterizasyonu (4f)





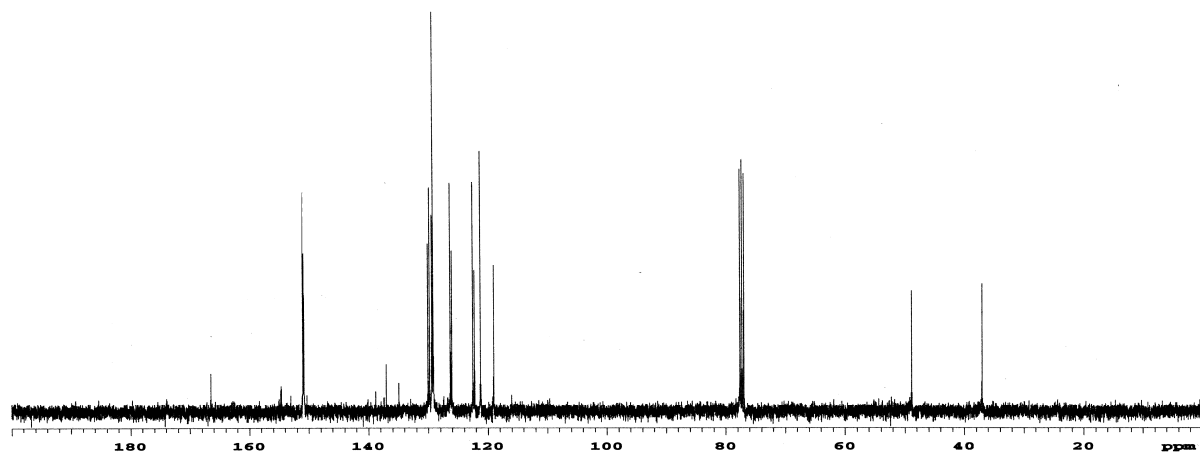
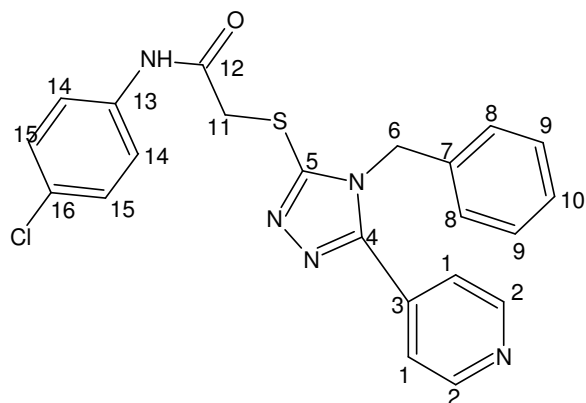
Şekil 4.47. 4f'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3300	NH gerilme titreşimi
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1660	C=O gerilme titreşimi
1420	C-N Amit gerilme titreşimi
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.48. 4f'nin ^1H -NMR Spektrumu

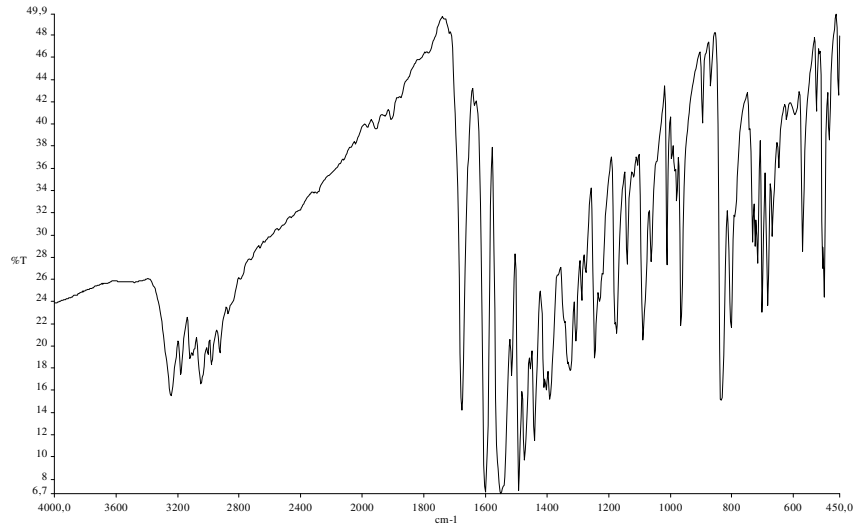
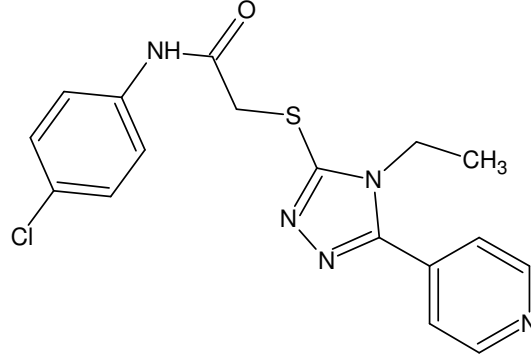
^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
10.43	(br, 1H, -NH)
7.06-8.72	(m, 13H, Ar-H=)
5.31	(s, 2H, -N-CH ₂)
3.99	(s, 2H, -CH ₂ Cl)



Şekil 4.49. 4f'nin ^{13}C -NMR spektrumu

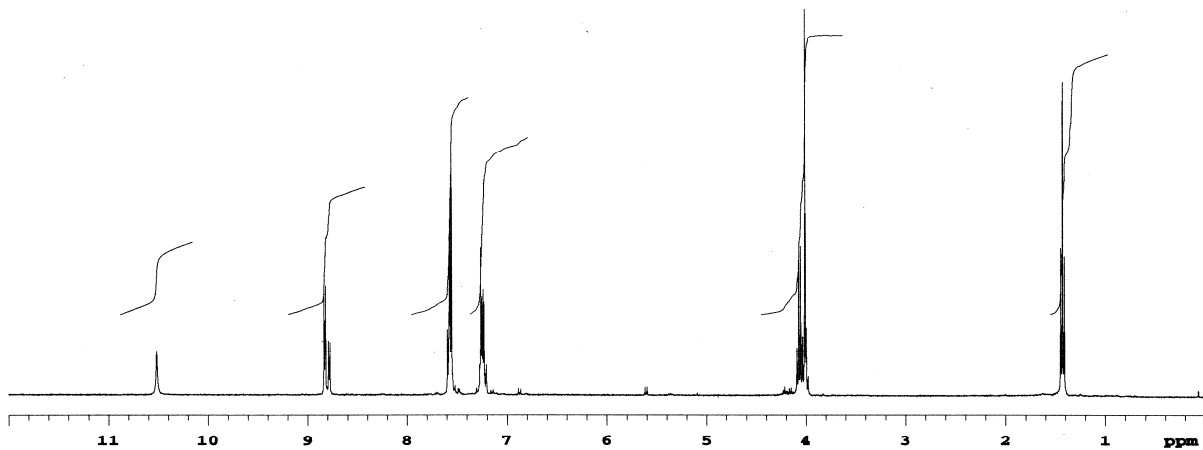
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
C_{12}	166.97
C_4	154.68
C_5	154.60
C_2	153.03
C_{13}	150.28
C_7	138.79
C_3	137.39
C_8	134.90
C_{10}	130.02
C_9	129.76
C_{16}	129.20
C_{15}	127.42
C_1	52.23
C_{14}	48.85
C_6	47.46
C_{11}	29.92

4.20. N-(4-klorofenil)-2-[(4-(etil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4g)



Şekil 4.50. 4g'nin IR Spektrumu

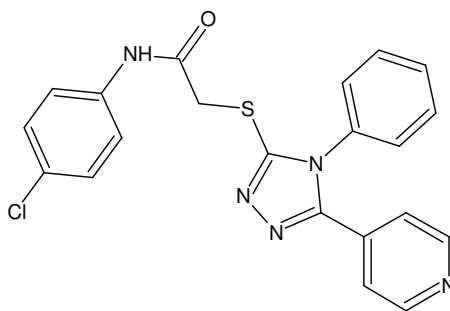
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3330	NH gerilme titreşimi
3130 – 3040	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1680	C=O gerilme titreşimi
1420	C-N Amit gerilme titreşimi
1600	C = N gerilme titreşimi

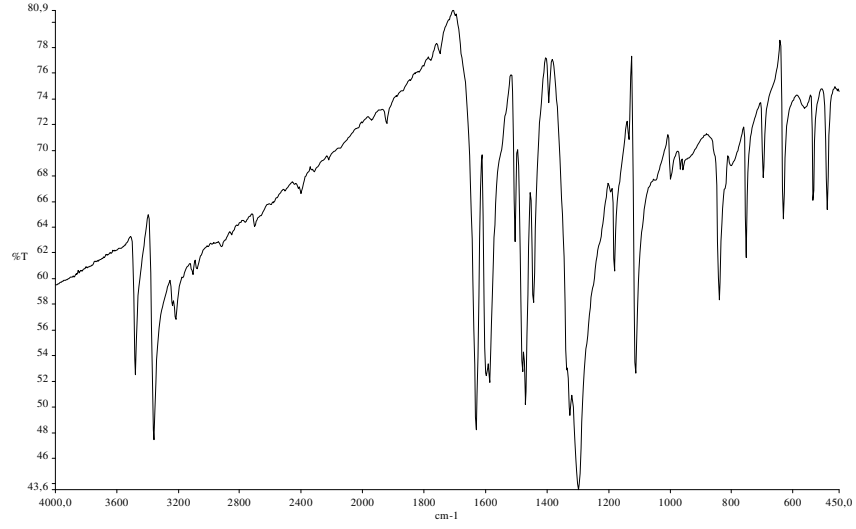


Şekil 4.51. 4g'nin ^1H -NMR Spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ :	
10.51	(s, 1H, -NH)
7.20-8.83	(m, 8H, Ar-H)
3.97-4.09	(m, 4H, S-CH ₂ ve -CH ₂ -CH ₃)
1.44	(t, 3H, CH ₂ -CH ₃)

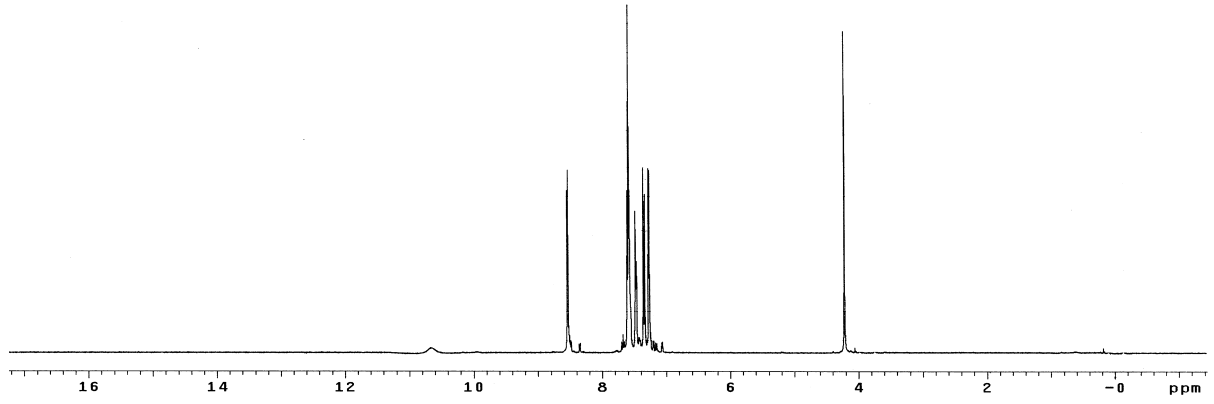
4.21. N-(4-klorofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4h)





Şekil 4.52. 4h'nin IR Spektrumu

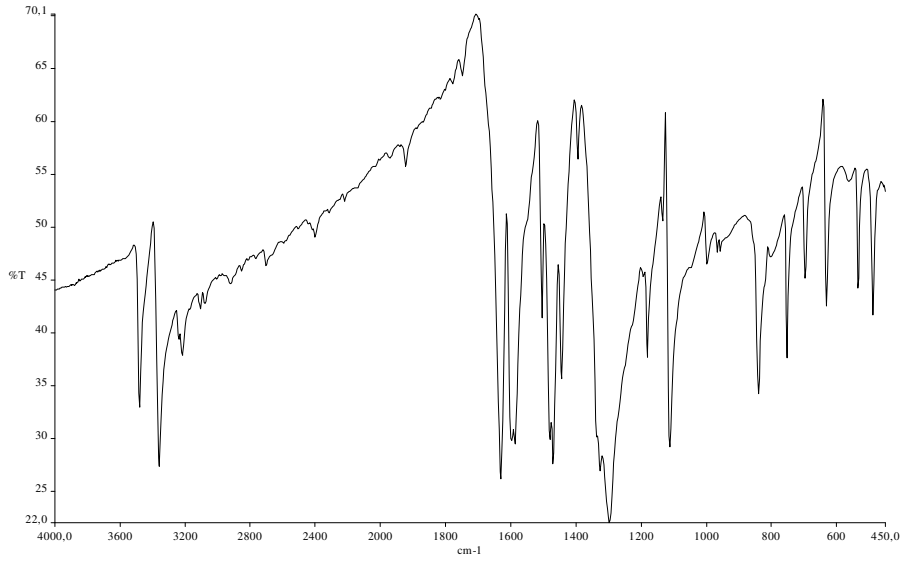
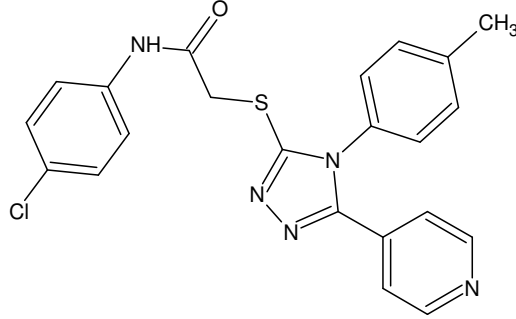
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3450	NH gerilme titreşimi
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1655	C=O gerilme titreşimi
1410	C-N Amit gerilme titreşimi
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.53. 4h'nin ^1H -NMR Spektrumu

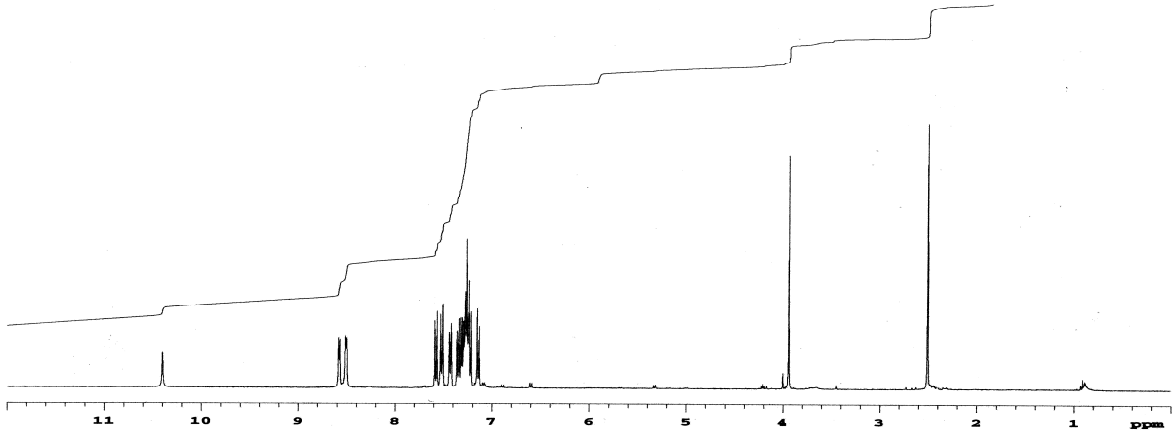
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ :	
10.66	(br, 1H, -NH)
7.05-8.54	(m, 13H, Ar-H)
4.21	(s, 2H, -CH ₂ Cl)

4.22. N-[(4-klorofenil)-2-([4-(metilfenil)-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo)asetamit'in Karakterizasyonu (4ı)



Şekil 4.54. 4ı'nın IR Spektrumu

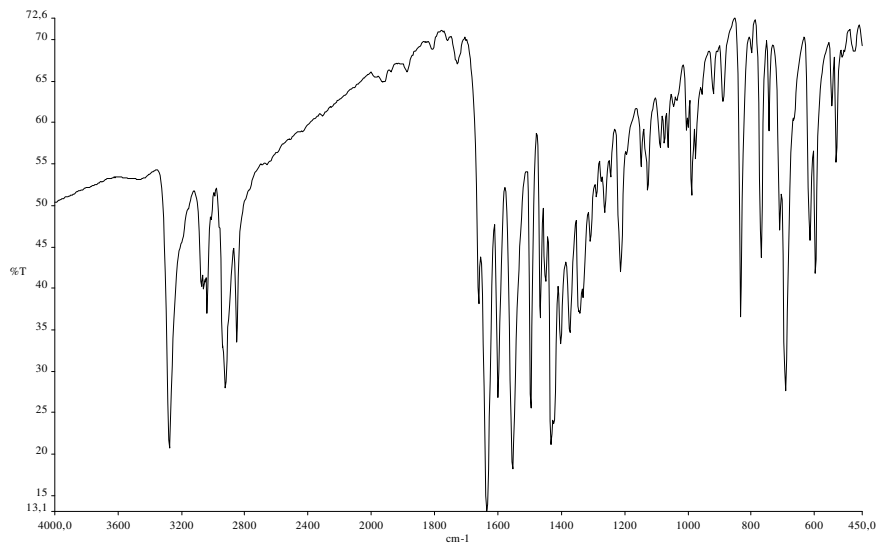
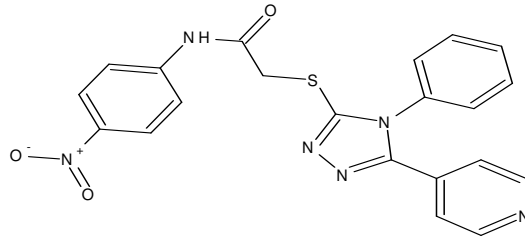
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3426	NH gerilme titreşimi
3160 – 3020	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1645	C=O gerilme titreşimi
1410	C-N Amit gerilme titreşimi
1618	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.55. 4i'nin ¹H-NMR Spektrumu

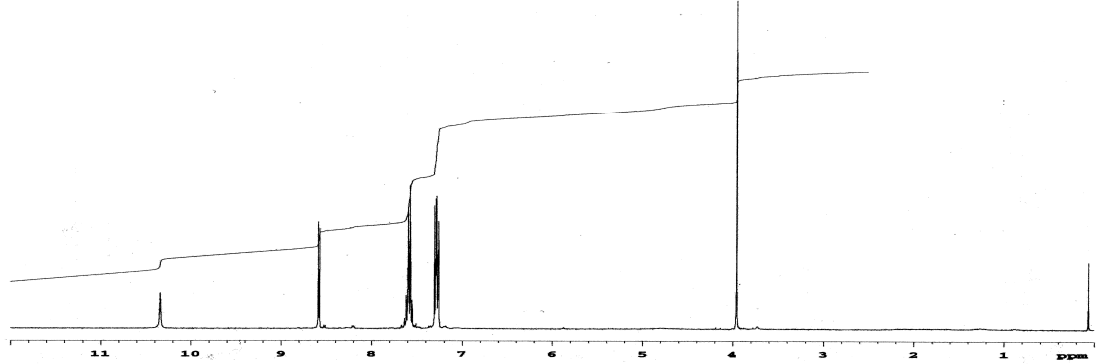
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
10.40	(s, 1H, -NH)
7.13-8.58	(m, 12H, Ar-H)
3.94	(s, 2H, -CH ₂ -S)
2.50	(s, 3H, CH ₃)

4.23. N-(4-nitrofenil)-2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit'in Karakterizasyonu (4i)



Şekil 4.56. 4i'nin IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3290	NH gerilme titreşimi
3135 – 3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
1665	C=O gerilme titreşimi
1415	C-N Amit gerilme titreşimi
1614	C = N gerilme titreşimi



Şekil 4.57. 4i'nin ¹H-NMR Spektrumu

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ:	
10.33	(br, 1H, -NH)
7.25-8.58	(m, 13H, Ar-H)
3.95	(s, 2H, -CH ₂ Cl)

Sentezlenmiş olan bileşiklerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyon değerleri aşağıdaki tabloda (Tablo 4.1.) gösterilmiştir.

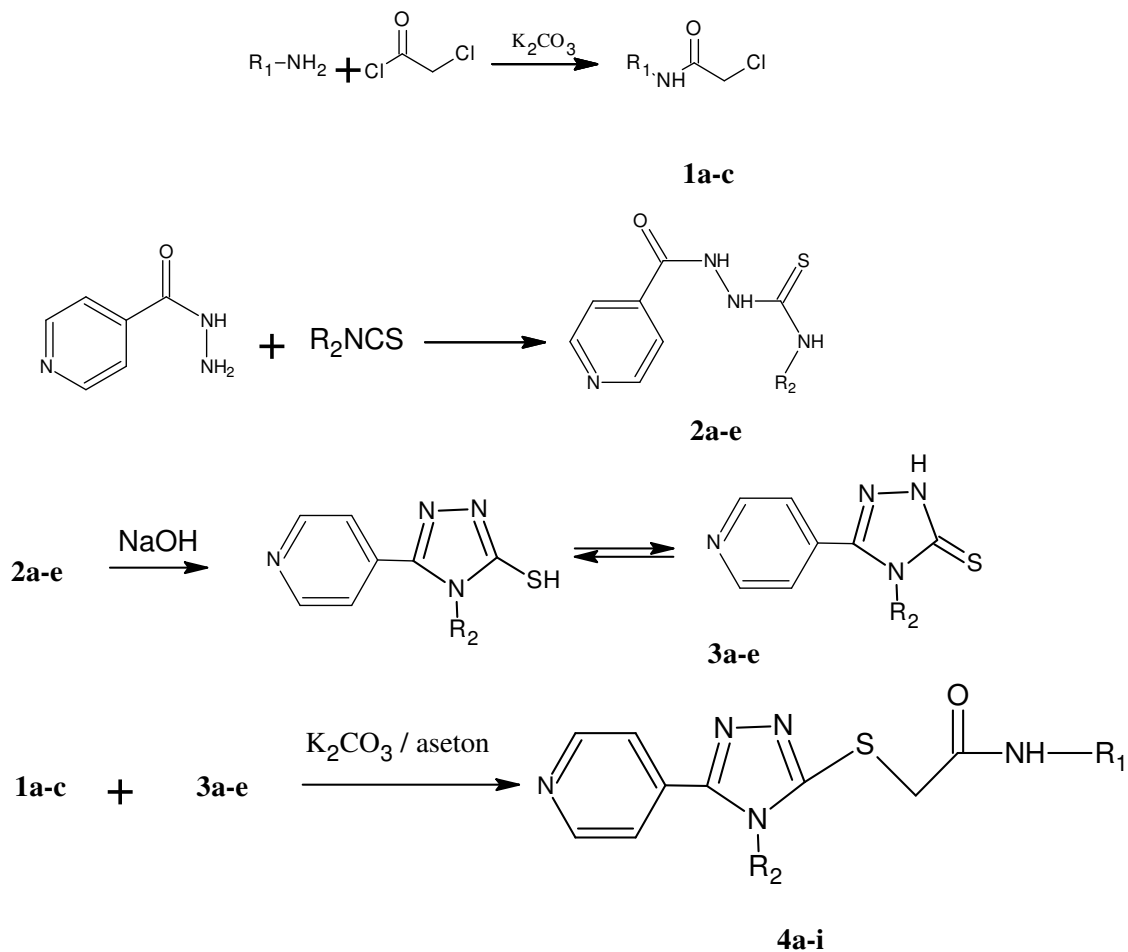
Tablo 4.1. Test Bileşiklerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyon Değerleri

Bileşikler	<i>E.coli</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>S.typhimurium</i>	<i>S.Aureus</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.globrata</i>
4a	128	64	64	1024	1024	1024
4b	128	64	64	512	512	-
4c	128	128	128	256	1024	-
4d	256	256	256	512	1024	-
4e	256	256	256	256	512	-
4f	128	128	128	512	-	-
4g	128	256	256	1024	-	-
4h	256	256	256	512	512	512
4i	256	256	256	512	512	1024
4i	128	128	128	256	1024	-
Ampisilin	2	2	2	2	-	-
fulukonazol					8	8

Sentezlenen bileşiklerin µg ml⁻¹ 'deki MIC değerleri

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

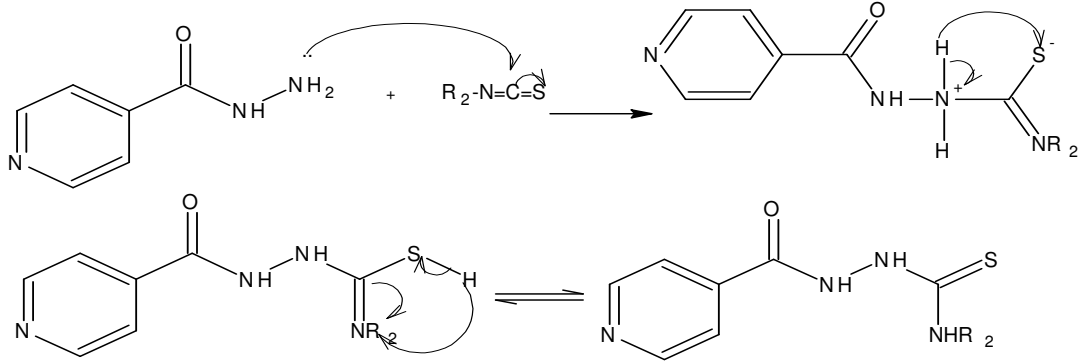
5.1. Kimyasal Kısım



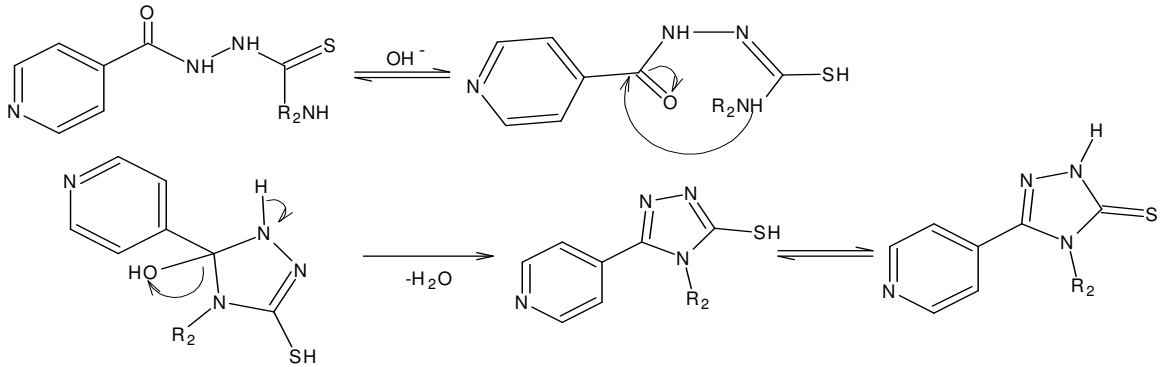
R₁= sikloheksil / 4-klorofenil / 4-nitrofenil

R₂= benzil / etil / fenil / allil / 4-metilfenil

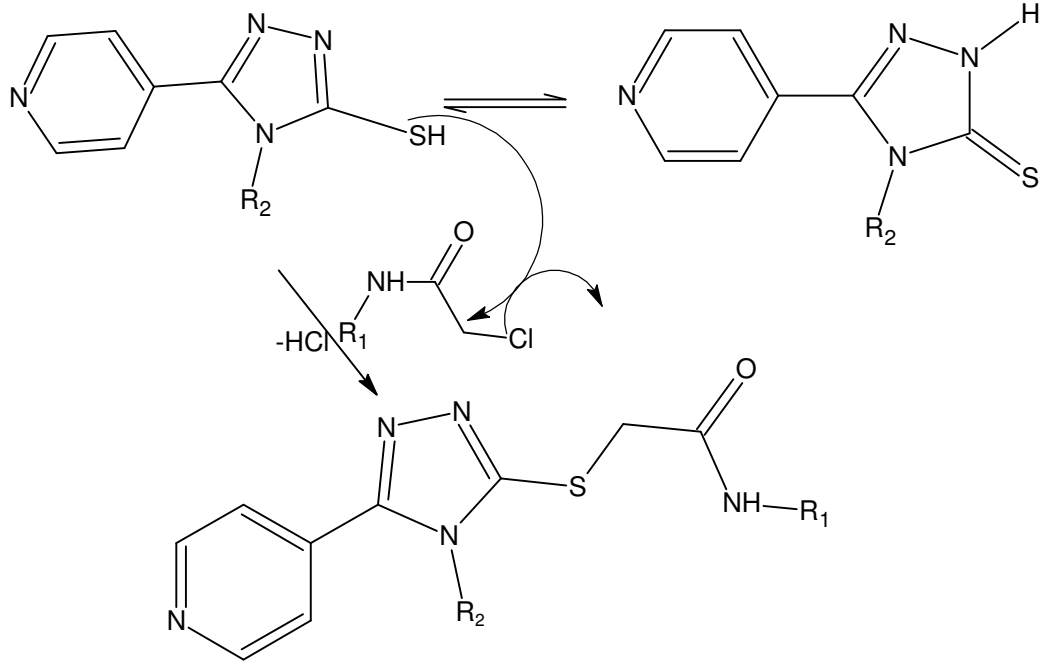
Pridinkarboksilik asit hidrazit, substitüe izotiyosiyanatlar ile nükleofilik sübstütüsyon reaksiyonu vererek 1,4-disubstitüe tiyosemikarbazit türevlerini iyi verimle aşağıdaki mekanizmaya göre **2a-e** (75-85 %) elde edilmiştir.



Bazik ortamda, 1-açıl-4-substitüe-3-tiyosemikarbazit türevlerinde 4 numaralı konumda bulunan azot atomu ortaklanmamış elektronlarının, tiyosemikarbazitin bir numaralı konumunda bulunan açıl karboniline atağı sonucunda halkalaşma olmakta ve molekülden bir mol su açığa çıkarak 3,4-disubstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon veya tiyol türevleri **3a-e** aşağıdaki mekanizmaya göre verim aralığının da (80-90 %) elde edildi.



Sentezlenen **1a-c** bileşikleri ile nükleofilik bir katılma sonucu **3a-e** bileşikleri, asidik SH üzerinden etkileştirilerek hedeflenen **4a-i** 5-(piridin-4-il)-3-tiyoasetamido-1,2,4-triazol türevlerine geçildi



Sentezi yapılan bütün bileşiklerin IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, spektrumları benzer yapılar için bildirilen değerlerle uyum içerisinde dir.

4-substitüe tiyosemikarbazit türevlerinin (bileşik 2a-e) IR spektrumlarında; 1692-1680 cm^{-1} arasında C=O gerilimi, 1262-1243 cm^{-1} arasında C=S gerilim pikleri görülmekteyken, 5-aril-4-substitüe-1,2,4-triazol-3-tiyol (bileşik 3a-e) ve türevlerinde bu bantlar kaybolmakta bunların yerine 1637-1614 cm^{-1} arasında C=N gerilim pikleri görülmektedir. Bunlara ek olarak, 3440-3307, 3240-3120 cm^{-1} arasında NH gerilim, 3104-3002 cm^{-1} arasında aromatik ve alilik C-H gerilim, 2994-2753 cm^{-1} arasında alifatik C-H gerilim bantları, rastlanmaktadır. Ayrıca tiyol-tiyon tautomerliği gösteren 2954-2890, 2580-2556 cm^{-1} S-H/N-H tiyol/tiyon karakteristik gerilme titreşimi mevcuttur. Ayrıca 3a-e bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ ları ile uyum içinde oldukları saptanmıştır.

Bu çalışmada toplam 5 adet tiyosemikarbazit, 5 adet 1,2,4-triazol, 3 adet aset amitklorür ve 10 adet 5-(piridin-4-il)-3-tioasetamido-1,2,4-triazol olmak üzere toplam 23 adet bileşik sentezlendi ve karakterize edildi.

2a-e bileşiklerinde IR spektrumlarında ise amit karbonil bantlarının varlığı ve $^1\text{H-NMR}$ ları ile uyum içinde oldukları gözlenmiştir.

4a-i 3a-e bileşiklerinde IR spektrumlarında ise amit karbonil bantlarının varlığı yanında NH bantlarının varlığı ayrıca bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ ları ve $^{13}\text{C-NMR}$, spektrumları incelendiğinde en karakteristik -S-CH₂ protonlarının varlığı ayrıca amit karbonilinin $^{13}\text{C-NMR}$ tespiti yapılarımızın spekturumları ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

5.2. Biyolojik Kısım

Sentezlediğimiz yeni bileşikler olan 5-(pridin-4-il)-3-tiyoasetamido-1,2,4-triazol türevlerinin yapıları analitik ve spektroskopik metotlarla aydınlatıldıktan sonra antimikrobiyal aktiviteleri Ulusal Klinik Laboratuar Standartları Komitesi (CLSI) tarafından öngörülen standart broth dilüsyon metoduna göre çalışılmıştır [62]. Sentezlenen bileşiklerin, Gram-pozitif bakteriler olarak *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538 P suşları, Gram negatif bakteri olarak *E. coli*, ATTC 25922, *S. typhimurium* NRRL B 4420 suşları, maya olarak da *C. glabrata* ATCC 66032, *C. tropicalis* ATCC 13803 suşlarına karşı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC) değerleri hesaplanmıştır ilgili tablo bulgular kısmında verilmiştir.

Tablo 4.1. Test Bileşiklerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyon Değerleri

Bileşikler	<i>E.coli</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>S.typhimurium</i>	<i>S.Aureus</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.globrata</i>
4a	128	64	64	1024	1024	1024
4b	128	64	64	512	512	-
4c	128	128	128	256	1024	-
4d	256	256	256	512	1024	-
4e	256	256	256	256	512	-
4f	128	128	128	512	-	-
4g	128	256	256	1024	-	-
4h	256	256	256	512	512	512
4i	256	256	256	512	512	1024
4i	128	128	128	256	1024	-
<i>Ampisilin</i>	2	2	2	2	-	-
<i>fulukonazol</i>					8	8

Sentezlenen bileşiklerin $\mu\text{g ml}^{-1}$ 'deki MIC değerleri

Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin 64 ve 1024 $\mu\text{g ml}^{-1}$ arasında, antifungal etkilerinin ise 512 ve 1024 $\mu\text{g ml}^{-1}$ arasında değiştiği gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarında (**4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f**, **4g**, **4i**) özellikle *C.globrata* suşuna karşı antifungal etkiye rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra sentezlenen bileşikler arasında en yüksek derecede antibakteriyel etkiye sahip olan bileşikler (**4a**, **4b**) 64 $\mu\text{g ml}^{-1}$ 'de *B. subtilis* ve *S. typhimurium* suşlarına karşı etki göstermiştir. Aynı bileşikler (**4a** ve **4b**) diğer mikroorganizmalara karşı özellikle fungus türlerine karşı daha az etki göstermişlerdir.

Bileşikler *B. subtilis* *S. typhimurium* ve *E. coli*'ye karşı en aktif bileşikler üzerindeki süstitüenlere bakıldığında özellikle benzil, etil ve 4-metilfenil sırasıyla siklohegzil ve 4-nitro-fenil gibi elektron alış veriş yapan süstitüentlerin varlığı göze çarpmaktadır. Tüm mikroorganizmalar üzerinde etkileri en az olan bileşikler **4d**, **4e**, **4g**, **4i**

olarak gözlendi. Tüm bileşikler üzerinde çok benzer yapılar olmasına rağmen çok farklı antimikrobiyal etki göstermeleri ilginçtir. Bu ilginç nokta literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında genellikle içerik olarak benzer yapıdaki maddeler sentezlenmiş olup farklı derecelerde antimikrobiyal etkilere rastlanılmaktadır. Bileşiklerin iskeletlerinin aynı fakat farklı süstitüentlerin bulunması bu farklı derecelerdeki antimikrobiyal aktivite değerlerinin ortaya çıkması bu duruma süstitüentlerin neden olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Heindel, N.D. and Reid, J.R.**, 1980. 4-amino-3-mercapto-4h-1,2,4-triazoles and propargyl aldehydes - a new route to 3-r-8-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines, *J. Heterocycl. Chem*, **17**, 1087-1088.
- [2] **Holla, B.S., Kalluraya, B., Sridhar, K.R., Drake, E., Thomas, L.M. and Bhandary, K.K.**, 1994. Synthesis, structural characterization, crystallographic analysis and antibacterial properties of some nitrofuryl triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines, *J. Med. Chem*, **29**, 301-308.
- [3] The *Merck Index*, 1996, 12th Edn., Merck Co. Inc. Whitehouse Station.
- [4] **Haber**, 2001. J. Present status and perspectives on antimycotics with systematic effects, *Cas. Lek.Cesk*, **140**, 596.
- [5] **Brucato, A., Coppola, A., Gianguzza, S. and Provenzano, P. M.**, 1978.Triazolam characteristics of depressive effect, *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.* **54**, 1051.
- [6] **Coffen, D. L. and Fryer, R. I.** US Pat., 1974.2, 5-Epithio-1, 4-benzodiazepines, *Chem. Abstr.*, **82**, 730044v.
- [7] **Shiroki, M., Tahara, T. and Araki, K.** *Jap. Pat*, 1975. 75100096; *Chem. Abstr.*, 84, 59588k.
- [8] **Povelitsa, F. D. and Gural, A.G.**, 1973. Antibacterial effect of furaciline on brucella, *Antibiotiki Moscow*, **18**, 71-74.
- [9] **Fulop, F., Semega, E. and Dombi, C.**, 1990. Saturated heterocycles .161. synthesis of 2-hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles, *J. Heterocyclic Chem*, **27**, 951-955.
- [10] **Kritsanida, M., Mouroutsou, A. and Marakos, P.**, 2002. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new 6-substituted 3-(1-adamantyl)-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, *Farmaco*, **57**, 253-257.
- [11] **Holla, B. S., Poojary, K. A., and Kallurya, B.**, 1996. Synthesis, characterisation and antifungal activity of some N-bridged heterocycles derived from 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole, *Farmaco*, **51**, 793-799.
- [12] **Pandeya, S. N., Sriram, D. and Nath, G.**, 2000. Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of isatin and its

derivatives with triazole, *Arzneim.-Forsch./ Drug Res*, **50**, 55-59.

- [13] **Invadiata, F.P., Grimaudo S., Giammanco, P. and Giammanco, L.**, 1991. Synthesis and pharmacological properties of 6-substituted 3-(pyridine-4-yl)-1,2,4-triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, *Farmaco*, **46**, 1489-1495.
- [14] **Todoulou, O. G., Papadaki-Valiraki A., Valiraki, Filippatos, E. C., Ikeda, S. and De Clercq, E.**, 1994. Synthesis and anti-myxovirus activity of some novel n,n'-disubstituted thioureas, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 127-131.
- [15] **Kidwai, M., Sapra, P., Misra, P., Saxena, R.K. and Singh, M.**, 2001. Microwave assisted solid support synthesis of novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines as potent antimicrobial agents, *Bioorganic and Medicinal Chem*, **9**, 217-220.
- [16] **Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T. and Altınok, G.**, 2002. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones, *Farmaco*, **57**, 101-107.
- [17] **Goswami, B. N., Katakya, J. C. S. and Baruah, J. N.**, 1984. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl-derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1225-1229.
- [18] **Holla, B. S. and Kalluraya, B.**, 1988. synthesis of some substituted 4-(5-nitro-2-furfurylideneamino)-5-mercapto-1,2,4-triazoles and 7h-6-(5-nitro-2-furyl)-s-triazolo[3,4-b] [1,3,4]thiadiazines, *Indian J. of Chem.* **27**, 683-685.
- [19] **Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G. and Declercq, E.**, 1999. Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4 '-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide, *European Journal of pharmaceutical Sciences*, **9**, 25-31.
- [20] **Turan-Zitouni, G., Demirayak, S., Ozdemir, A., Kaplancikli, Z. A. and Yildiz, M. T.**, 2004. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity, *European journal of medicinal chemistry*, **39**, 267-272.
- [21] **Varvaresou, A., Papastaikoudi, T.S. and Tsotinis, A.**, 1998. Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole, *Farmaco*, **53**, 320-326.

- [22] **Shafiee, A., Sayadi, A. and Roozbahani, M.H.**, 2002. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of 5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4H-1,2,4-triazoles. *Arch.Pharm. Pharm.Med.Chem*, **335**, 495-499.
- [23] **Fisher, E. and Besthorn, E.**, 1882. Über Die Hydrazinverbindungen; *An.*, 212, 316.
- [24] **Hogarth, E.**, 1949. *J. Chem. Soc.*, Part II, 1163.
- [25] **Belloti, A. and Bava, A. M. C.**, 1956. *Boll. Chim. Farm.*, **94**, 89.
- [26] **Goswami, B.N., Katakya, J. C. S. and Baruah, J. N.**, 1986. Synthesis and biological-activity of bridgehead nitrogen-heterocycles, *J. Heterocyclic Chem*, **23**, 1439-1442.
- [27] **Kalluraya, B., Shetty, S. N. and Jhon, J. K.**, 1992. Synthesis, characterization and biological activity of some Mannich bases of 5-aryl-1, 2, 4-thiazole-3-thiones, *Acta Chim. Turc*, **20**, 173.
- [28] **Mohan, J., Anjaneyulu, G. S. R. and Verma, P.**, 1990. Heterocyclic-systems containing bridge-head nitrogen atom - synthesis and anti-microbial activity of s-triazolo [3,4-b]-[1,3,4]thiadiazines, thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and isomeric thiazolo-[2,3-c]-s-triazoles, *Indian J. Chem*, **29**, 88-90.
- [29] **Yoshida, S. and Asai, M.**, 1954. Analogous reactions were performed with methyl-3-nicotinoyl derivative, *J. Pharm. Soc. Japan*, **74**, 946.
- [30] **Dubey, A.K. and Sangwan, N.K.**, 1994. Synthesis and antifungal activity of 5-(3,5-diphenylpyrazol-4-yloxymethyl)-2-(4-oxo-2-substituted phenyl-3-thiazolidinyl)-1,3,4-oxadiazoles thiadiazoles and related-compounds, *Indian J. Chem*, **33**, 1043-1047.
- [31] **Boschelli, D.H., Connor, D.T. and Bornemeier, D.A.**, 1993. 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates - in-vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities, *J. Med. Chem*, **36**, 1802-1810.
- [32] **Dogan, H. N., Rollas, S. and Erdeniz, H.**, 1998. Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives, *Farmaco*, **53**, 462-467.
- [33] **Sing, H.H., Nagar, S. and Chauchari, A.**, 1973. Inhibition of pyruvic acid oxidation by 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles, *J. Pharm. Sci*, **62**, 504-507.
- [34] **Buu-Hoi, N. P., Xuong, N. D. and Nam, N. H.**, 1954. *Compt. Rend.*, 238, 295.
- [35] **Raman, K., Parmar, S. S. and Salzman, S. K.**, 1989. Anti-inflammatory activity of

- substituted 1,3,4-oxadiazoles, *journal of pharmaceutica sciences*, **78**, 999-1002.
- [36] **Cansiz, A., Koparir, M., and Demirdağ, A.**, 2004. Synthesis of some new 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives, *Molecules*, **9**, 204-212.
- [37] **Pulvrmacher, G.**, 1893, Ueber einige Abkommlinge des thiosemicarbazide, *Europen Journal of Inorganic Chemistry*, **26**, 2812-2813.
- [38] **Pulvrmacher, G.**, 1894. Ueber einige Abkommlinge des thiosemicarbazide and Umsetzungsproducte derselben, *Europen Journal of Inorganic Chemistry* **27**, 613-630.
- [39] **Coffey, S.**, 1973, Eisevier Scientific Publ., Vol.III, Part C.
- [40] **Shawmi, A.S. and Parhangi, C.**, 1980. *J. Heterocyclic Chem.*, 17833.
- [41] **Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S.**, 1992. *Organik Chemistry*, Çev. Edt. Tahsin Uyar, 4.Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
- [42] **İkizler, A.**, 1996, *Heterohalkalı Bileşikler*, K.A.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No: **38**, Trabzon, 236-241.
- [43] **Moderhak, D.**, 1996. Fourier based stabilisation of thermal images in dynamic thermography Liebigs Annelen, **5**, 777-779.
- [44] **Holla, B. S. and Kalluraya, B.**, 1988. Synthesis of some substituted 4-(5-nitro-2-furfurylideneamino)-5-mercapto-1,2,4-triazoles and 7h-6-(5-nitro-2-furyl)-s-triazolo[3,4-b] [1,3,4]thiadiazines, *Indian Journal of Chemistry*, **27**, 683-685.
- [45] **Shafiee, A., Naimi, E. and Mansobi, P.**, 1995. Synthesis of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles, *J. Heterocyclic Chem*, **32**, 1235-1239.
- [46] **Eweiss, N.F., Bahajaj, A.A. and Elsherbini, E.A.**, 1986. Synthesis of heterocycles .6. synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives, *J. Heterocyclic Chem*, **23**, 1451-1458.
- [47] **Mullican, M. D., Wilson, M. W. and Connor, D. T.**, 1993. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles, and 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic anti-inflammatory agents, *J. Med. Chem*, **36**, 1090-1099.

- [48] **Reid, J. R. and Heindel, N. D.**, 1976. Improved syntheses of 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4h)-1,2,4-triazoles *J. Heterocyclic Chem*, **13**, 925-926.
- [49] **Vicentini, C. B., Manfrini, M. and Veronese, A. C.**, 1998. Synthesis of 4-(pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiones, *J. Heterocyclic Chem*, **35**, 29-32.
- [50] **Marcwald, W. and Bott, A.**, (1896), Ueber das 1-Benzoil-4-feniltiyosemikarbazit, **29**, 2914
- [51] **Fusco, R. and Musante, C.**, (1938), *Gazz. Chim. Italy*, **68**, 147.
- [52] **Scott, F.Z., O'Mahony, T.A.F. and Qivain, P.**, 1972, Reactions of Lead Tetraacetate with Substituted Azomethines *Tetrahedron Letters*, 3943.
- [53] **Conde, S., Corral, C, and Madroero, R.**, 1974. Synthesis and properties of 1H-1,2,4-benzotriazepines, *Tetrahedron*, **30**, 195-200.
- [54] **Beşe, m.**, *mikrobiyolojide kullanılan Antibiyotik Duyarlılık ve Deneme Yöntemleri*, Kardeşler Basımevi, İstanbul (1989).
- [55] **Bhat, A.K., Bhamariai R.P., Bellare, R.A. and Deliwala, C.V.**, (1968). Chemoterapy of fungus infections. I. 1-Acyl-4-substitued thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substitued-5-mercapto-1,2,4-triazoles and related compounds., *indian Journal of Chemistry.*, **5**(9), 397-401. C.A. **68**, 59501
- [56] **Bennur, S.C., Jigajinni, V.B., Badiger, V.V. and Pyrimidines. VI.** (1976). Synthesis of 2-methylthio-5-bromopyrimidine-4-carboxylic acid thiosemicarbazides, 3-pyrimidyl-1,2,4-triazoles and 2-arylamino 1,3,4-thiadiazoles., *Rev. Roum. Chim.*, **21**(5), 757-762 C.A. **85**, 94306.
- [57] **Hassan, E., Al-Ashmawi, M.I. and Abdel-Fattah, B.**, (1983). Synthesis and antimicrobial testing of certain oxadiazoline and triazole derivatives, *Die Pharmazie*, **38**, 833-835.
- [58] **Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Yıldız, M.T., Chevallet, P. and Kaya, D.**, (2005). Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives, *Eur. J. Med.Chem.*, **40**, 607-613
- [59] **Hussain, S., Sharma, J. and Amir, M.**, (2008). 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.
- [60] **Kömürcü, ŞG., Rollas, S., Yılmaz, N. and Çevikbaş, A.**, (1995). Synthesis of 3-

methyl-4-[(2,4-dihydro-4-substituted-3H-1,2,4-triazole-3-thione-5-yl)phenylhydrazono]-5-isoxazolone and evaluation of their antimicrobial activities. *Drug Metab and Drug Interact*, **12**(2), 161-169.

- [61] **Rollas, S., Yılmaz, N., Erdeniz, H. and Kiraz M.,** 1998. Antimicrobial activities of some 5-(4- nitro/aminophenyl)-1,2,4-triazoline-3-thione derivatives. *Med Sci Res*, **26** 83-84.
- [62] National Committe for Clinical laboratory Standards (CLSI), Methods for dilution antibicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved standard M7-A4, CLSI, Villanova, PA(1997)

ÖZGEÇMİŞ

01.09.1982 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi aynı ilde tamamladım 2002 yılında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü kazandım. 2007 yılında mezun oldum. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Kimya Bölümü Organik Kimya Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladım.