

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI 5-KLORO-2-BENZOKSAZOLİNON
TİYOSEMİKARBAZİT, 1,3,4-TİYADİAZOL VE 1,2,4-TRİAZOL-
5-TİYON TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Ebru KOÇAK

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2018**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI 5-KLORO-2-BENZOKSAZOLİNON
TİYOSEMİKARBAZİT, 1,3,4-TİYADİAZOL VE 1,2,4-TRİAZOL-
5-TİYON TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Ebru KOÇAK

**Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erhan PALASKA**

ANKARA

2018

Bazı 5-Kloro-2-benzoksazolinon Tiyosemikarbazit, 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,2,4-Triazol-5-tiyon Türevleri Üzerinde Çalışmalar
Ecz. Ebru KOÇAK

Bu çalışma 10/01/2018 tarihinde, jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı"nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ayla BALKAN
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erhan PALASKA
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK
Ankara Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Keriman ÖZADALI SARI
Hacettepe Üniversitesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

12 Ocak 2018



Prof. Dr. Diclehan ORHAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin 15/01/2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

15/01/2018


Ebru KOÇAK

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Erhan PALASKA danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.



Ecz. Ebru KOÇAK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren, bilimsel bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, çalışmalarımı gerçekleştirebilmem için her türlü olanağı sağlayan, bu süreçte bana her zaman destek olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

Tez çalışmalarım sırasında Anabilim Dalının tüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan, sevgi ve desteğini hiç esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayla Balkan'a,

Biyolojik aktivite çalışmalarımı gerçekleştiren Yrd. Doç. Dr. Didem Kart'a,

Bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan Göker'e, eleman analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Mehmet Alp'e,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Ve bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan, varlıklarıyla bana güç veren, daima yanımda olan aileme

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

Koçak, E., Bazı 5-Kloro-2-benzoksazolinon Tiyosemikarbazit, 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,2,4-Triazol-5-tiyon Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2018. Bu çalışmada, 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazit, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-5-metiltiyon-4*H*-1,2,4-triazol, 2-süstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol yapısında literatürde kayıtlı olmayan on dokuz yeni bileşiğin sentezi yapılarak bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin sentezinde, 5-kloro-2-benzoksazolinondan hareket edilmiş ve önce etil bromoasetat, takiben hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin elde edilmiştir. Bu bileşiğin metil, etil, allil, sikloheksil ve fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerine (Bileşik 1-5) ulaşılmıştır. Bileşik 1-5'in alkali ortamda siklizasyonu sonucu 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 6-10), asidik ortamda siklizasyonu sonucu 2-süstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri (Bileşik 15-19), Bileşik 6-10'un alkali ortamda metil iyodürle reaksiyonu sonucu ise 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-5-metiltiyon-4*H*-1,2,4-triazoller (Bileşik 11-14) kazanılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin fiziksel özellikleri belirlenmiş, yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ESI-MS spektral yöntemleri ve eleman analizleri ile aydınlatılmış, antimikrobiyal aktiviteleri *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakteri, *Candida albicans*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis* gibi mantarlara karşı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerde kuvvetli antimikrobiyal etki göstermemekle beraber, antifungal etkilerinin antibakteriyel etkilerine kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiyosemikarbazit, 1,2,4-triazol-5-tiyon, 1,3,4-tiyadiazol, 5-metiltiyon-1,2,4-triazol, antimikrobiyal aktivite

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmektedir (Proje no: TYL-2017-14698).

ABSTRACT

Koçak, E., Studies on Some 5-Chloro-2-benzoxazolinone Thiosemicarbazide, 1,3,4-Thiadiazole ve 1,2,4-Triazole-5-thione Derivates, Hacettepe University, Institute of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2018. In this study, nineteen new compounds which have 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-4-substitutedthiosemicarbazide, 3-[(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione, 2-substitutedamino-5-[(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazole and 3-[(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-4-substituted-5-methylthio-1*H*-1,2,4-triazole structures were synthesized and screened for their antimicrobial activities. Starting compound, 2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine was obtained by the reaction of 5-chloro-2-benzoxazolinone with ethyl bromoacetate followed by hydrazine hydrate. This compound was reacted with methyl, ethyl, allyl, cyclohexyl and phenyl isothiocyanates to obtained 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-4-substituted thiosemicarbazides (Compounds 1-5). Compounds 1-5 were cyclized into 3-[(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones (Compounds 6-10) and 2-substitutedamino-5-[(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazole (Compounds 15-19) in alkaline and acidic medium respectively. 3-[(5-Chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-4-substituted-5-methylthio-1*H*-1,2,4-triazoles (Compounds 11-14) were prepared by reaction of compounds 6-10 with methyl iodide in alkali medium. The physical properties of the synthesized compounds were determined. Their structures have been elucidated by spectral methods (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ESI-MS) and elemental analyses. Their antimicrobial activities were investigated by microdilution method against some bacteria such as *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* and some fungi such as *Candida albicans*, *C. krusei* and *C. parapsilosis*. The synthesized compounds do not show strong antimicrobial activity but it has been found that antifungal activities are higher than their antibacterial activities.

Keywords: Thiosemicarbazide, 1,2,4-triazol-5-thione, 1,3,4-thiadiazole, 5-methylmercapto-1,2,4-triazol, antimicrobial activity

This study is supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (Project no: TYL-2017-14698).

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xxiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. 2-Benzoksazolinonlar	4
2.1.1. Sentez Yöntemleri	4
2.1.2. Kimyasal Özellikleri	9
2.1.3. Spektral Özellikleri	14
2.1.4. Biyolojik Özellikleri	17
2.2. Tiyosemikarbazitler	22
2.2.1. Sentez Yöntemleri	23
2.2.2. Kimyasal Özellikleri	24
2.2.3. Spektral Özellikleri	29
2.2.4. Biyolojik Özellikleri	31
2.3. 1,2,4-Triazol-5-tiyon ve 5-Alkiltiyon-1,2,4-Triazololler	34
2.3.1. Sentez Yöntemleri	35
2.3.2. Kimyasal Özellikleri	46
2.3.3. Spektral Özellikleri	51
2.3.4. Biyolojik Özellikleri	55
2.4. 1,3,4-Tiyadiazoller	75
2.4.1. Sentez Yöntemleri	75
2.4.2. Kimyasal Özellikleri	80

2.4.3. Spektral Özellikleri	84
2.4.4. Biyolojik Özellikleri	85
2.5. Antibakteriyel-Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri	98
2.5.1. Dilüsyon Yöntemi	98
2.5.2. Difüzyon Yöntemi	100
3. GEREÇ VE YÖNTEM	101
3.1. Kimyasal Çalışmalar	101
3.1.1. Materyal	101
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	101
3.1.3. Analitik Yöntemler	103
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	104
3.2.1. Materyal	104
3.2.2. Yöntem	105
3.2.3. Sonuçların Değerlendirilmesi	106
4. BULGULAR	107
4.1. Kimyasal Çalışmalar	107
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	128
5. TARTIŞMA	130
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	152
7. KAYNAKLAR	154
8. EKLER	
EK-1: Tez çalışması ile ilgili bildiriler	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

CDCl₃	Dötoro kloroform
CDI	1,1'-Karbonildiimidazol
DCC	N,N-disikloheksilkarbodiimit
DSC	N,N-Disüksinimidil karbonat
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	1,1-Difenil-2-pikrilhidrazin
EROD	Etoksiresorufin O-deetilaz
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
MD	Mikrodalga
MES	Maksimum elektroşok nöbet
MET	Metrazol
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit difosfat
PTZ	Pentilentetrazol
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	2-Benzoksazolinon halkasının numaralandırılması.	4
2.2.	2-Benzoksazolinonun laktam-laktim tautomerleri.	4
2.3.	Etil (2-hidroksifenil)karbamat ile 2-benzoksazolinon sentezi.	5
2.4.	o-Aminofenol ve üre ile 2-benzoksazolinon sentezi.	5
2.5.	o-Aminofenol ve fosgen ile 2-benzoksazolinon sentezi.	5
2.6.	o-Aminofenol ve DSC ile 2-benzoksazolinon sentezi.	6
2.7.	o-Aminofenol ve trifosgen ile 2-benzoksazolinon sentezi.	6
2.8.	o-Aminofenol ve CDI ile 2-benzoksazolinon sentezi.	6
2.9.	o-Aminofenol ve fenil kloroformat ile 2-benzoksazolinon sentezi.	7
2.10.	2-Benzoksazolinonun o-aminofenolden hareketle basınç altında sentezi.	7
2.11.	o-Aminofenol ve etil imidazol-1-karboksilat ile 2-benzoksazolinon sentezi.	7
2.12.	Salisilamitten hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.	8
2.13.	Salisilhidroksamik asitten hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.	8
2.14.	Salisilazitten hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.	8
2.15.	o-Hidroksiasetofenondan hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.	9
2.16.	<i>Gramineae</i> familyası bitkilerinden 2-benzoksazolinonun ve 6-metoksi-2-benzoksazolinon eldesi.	9
2.17.	2-Benzoksazolinon halkasının asit veya baz varlığında açılması.	9
2.18.	2-Benzoksazolinon halkasının hidrazin hidrat ile açılması.	10
2.19.	2-Benzoksazolinon halkasının morfolin, fenil hidrazin, metilamin, pirolidin ve siklopropil amin ile reaksiyonu.	10
2.20.	2-Benzoksazolinonun alkil halojenür, dimetilsülfat, asetik anhidrit ve asetilklorür ile reaksiyonu.	11
2.21.	2-Benzoksazolinonun hidroksilamin-o-sülfonik asit ile reaksiyonu	11
2.22.	2-Benzoksazolinonun formaldehit ve aminler ile reaksiyonu.	11
2.23.	2-Benzoksazolinonun bazik ortamda N-alkilasyonu.	12
2.24.	2-Benzoksazolinon halkasının N-alkilasyonu.	12
2.25.	2-Benzoksazolinonun haloalkanoik asit esterleri ile reaksiyonu.	12
2.26.	2-Benzoksazolinon halkasının nitrolanması.	13
2.27.	2-Benzoksazolinon halkasının klorlanması.	13

2.28.	2-Benzoksazolinon halkasının <i>Friedel-Craft</i> açılması.	13
2.29	2-Benzoksazolinonun açılması.	14
2.30.	2-Benzoksazolinon halkası protonlarının numaralandırılması.	14
2.31.	2-Benzoksazolinon halkası karbonlarının numaralandırılması.	15
2.32.	2-Benzoksazolinonun kütle spektrumundaki parçalanmalar (70 eV).	16
2.33.	2-Benzoksazolinonun kütle spektrumundaki parçalanmalar (15eV).	17
2.34.	2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.	17
2.35.	Antibakteriyel-antifungal etkili 5-kloro-3-(4-süstitübenzoil) metil-2-benzoksazolinon türevleri.	18
2.36.	Antibakteriyel etkili N-süstitübenziliden/süstitüfeniletilden-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit türevleri.	19
2.37.	Antibakteriyel etkili 2-benzoksazolinon-3-alkanoik asit türevleri.	19
2.38.	Antibakteriyel-antifungal etkili 6-açıl-3-piperazinmetil-2-benzoksazolinon ve 6-açıl-3-tiyazolinometil-2-benzoksazolinon türevleri.	20
2.39.	Fenil üretan ve 2-benzoksazolinon.	20
2.40.	Oksazolidin-2,4-dion ve 2-benzoksazolinon.	20
2.41.	Analjezik etkili 2-(6-açıl-2-benzoksazolinon-3-il)asetamit türevleri.	21
2.42.	Analjezik etkili 1-(3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-süstitüepiperazin-1-il)etanon/etanol türevleri.	22
2.43.	Antiinflamatuar-analjezik etkili 3-[2-(2/4-piridil)etil]-2-benzoksazolinon türevleri.	22
2.44.	Tiyosemikarbazitlerde numaralandırma.	22
2.45.	Difenilsülfokarbazondan hareketle tiyosemikarbazit sentezi.	23
2.46.	Süstitüe hidrazitler ve alkali tiyosiyanatların reaksiyonu ile tiyosemikarbazitlerin sentezi.	23
2.47.	İzotiyosiyanat türevlerinden hareketle tiyosemikarbazitlerin sentezi.	24
2.48.	Alkil/arilizotiyosiyanat ve alkil/aril hidrazit türevlerinden hareketle tiyosemikarbazit sentezi.	24
2.49.	Tiyosemikarbazitlerin süstitüsyon reaksiyonları.	24
2.50.	Tiyosemikarbazitlerin kondenzasyon reaksiyonları.	25
2.51.	1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin bazlar ile reaksiyonu.	25

2.52.	1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin asitler ile reaksiyonu.	26
2.53.	1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin civa oksit veya iyot/potasyum iyodür ile reaksiyonu.	26
2.54.	4-Feniltiyosemikarbazit ve etil benzimidatın reaksiyonu.	26
2.55.	Tiyosemikarbazit ve 1,3-di(sübstitüefenil)-2-propen-1-on türevleri ile 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi.	27
2.56.	Tiyosemikarbazitin kloroasetik asit ile reaksiyonu.	27
2.57.	Tiyosemikarbazitin α -diketonlar ve dimetil asetilendikarboksilat ile reaksiyonu.	27
2.58.	Tiyosemikarbazitin etil bromopiruvat ile soğuk ve sıcak ortamda reaksiyonu.	28
2.59.	Tiyosemikarbazitin α - bromopropiyonik asit veya etil bromoasetat ile reaksiyonu.	28
2.60.	1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin 3-(bromoasetil)kumarin türevleri ile reaksiyonu.	28
2.61.	1,4-Disübstitüetiyosemikarbazitin DCC ile reaksiyonu.	29
2.62.	1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüe tiyosemikarbazitlerin kütle spektrumunda görülen parçalanma ürünleri.	31
2.63.	Antimikrobiyal etkili 1-(3-kloro-5-fenoksibenzo[b]tiyofen-2-il) karbonil-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevleri.	31
2.64.	Antibakteriyel etkili 1-(4-florobenzoil)-4-etiltiyosemikarbazit türevi.	32
2.65.	Antifungal etkili 1-(izokinolin-3-karbonil)-4-(2-sübstitüefenil) tiyosemikarbazit türevleri.	32
2.66.	Antibakteriyel etkili 4-(benzoil)-1-[(2-metil-furan-3-il)karbonil] tiyosemikarbazit türevi.	32
2.67.	Antimalaryal etkili N'[1-(piridin-2-il)etil]3-azabisiklo[3.2.2] nonan-3-karbotiyohidrazit türevi.	33
2.68.	Antitüberküler etkili 1-(4-okso-3-bütül-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevleri.	33
2.69.	Antiinflamatuvar etkili 1-(1-naftiloksi)asetil-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevleri.	33
2.70.	Antitümör etkili 4-etoksikarbonilmetil-1-[(piperidin-4-ilkarbonil] tiyosemikarbazit.	34
2.71.	Antiviral etkili 1-[(5-floro-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-2-il)karbonil]-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri.	34
2.72.	1,2,4-Triazol ve 1,2,3-triazol halkalarının numaralandırılması.	34

2.73.	1,2,4-Triazol halkasının tautomerleri.	35
2.74.	1,2,4-Triazol-5-tiyon, 1,2,4-triazol-5-tiyol ve 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon.	35
2.75.	Hidrazin hidrat ve formamit ile 1,2,4-triazol sentezi.	35
2.76.	3-Metil-1,2,4-triazolden hareketle 1,2,4-triazol sentezi.	35
2.77.	Hidrazin ve karboksilli asit türevlerinden hareketle 4-amino-3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol sentezi.	36
2.78.	Hidrazin ve s-triazinden hareketle 1-sübstitüe-1,2,4-triazol sentezi.	36
2.79.	Tiyosemikarbazitten hareketle bazik ortamda 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.	36
2.80.	Hidrazin hidrat ve aroil izotiyosiyanattan hareketle 3-sübstitüe-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon sentezi.	37
2.81.	4-Asetamidobenzaldehit tiyosemikarbazondan hareketle 3-(4-asetamidofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.	37
2.82.	Tiyosemikarbazit ve trietil ortoasetattan hareketle 3-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.	37
2.83.	4-Ariltiyosemikarbazonların klorosülfonil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu 3,3,-dimetil-4-aril-3,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon eldesi.	38
2.84.	Aldehit tiyosemikarbazonların oksidatif siklizasyonu sonucu 1,4-disübstitüe-3-sübstitüefenil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi.	38
2.85.	Tiyosemikarbazitin trietil ortoformat ve trietil ortoasetat veya trietil ortopropiyonat ile reaksiyonu.	38
2.86.	Tiyosemikarbazitlerin ısıtılması veya kurşun oksitle reaksiyonu sonucu 3,4-disübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.	39
2.87.	1,2,4-Triazol-5-tiyonların tiyosemikarbazitten hareketle bazik ortamda sentezi.	39
2.88.	1-Aril-3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların tiyosemikarbazit ve karboksilli asit, esterleri veya klorürlerinden hareketle sentezi.	39
2.89.	1-Aminotiyokarbamoil-4-ariltiyosemikarbazit türevlerinden hareketle 3-aril-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.	40
2.90.	1,6-Diaril-2-tiyobiürelerin asetik anhidrit veya fosgen ile reaksiyonu sonucu 4-aril-3-arilamino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyonların sentezi.	40
2.91.	Açıl ditiyobiüre türevleri ile sodyum etoksidin reaksiyonu.	40
2.92.	1-Feniltiyosemikarbazitin imino esterlerle reaksiyonu.	41
2.93.	5-Aril-3 <i>H</i> -furan-2-on ve tiyosemikarbazitin reaksiyonu.	41

2.94.	Tiyokarbohidrazitin etil ortoesterler ile reaksiyonu.	41
2.95.	4-Amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.	42
2.96.	Tiyokarbohidrazitin formamit ve asetik anhidrit ile reaksiyonu.	42
2.97.	Tiyokarbohidrazitin karboksilli asitler ve esterler ile reaksiyonu sonucu 4-amino-3-aril/alkil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyonların sentezi.	42
2.98.	Tiyokarbohidrazitin karboksilli asitler içinde ısıtılması sonucu 4-amino-3-aril/alkil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon sentezi.	43
2.99.	Tiyokarbohidrazitin karboksilli asit esterleri ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.	43
2.100.	Tiyokarbohidrazitin difenilkarbodiimid ile reaksiyonu.	44
2.101.	4-Amino-3-sübstitüe-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyonların ditiyokarbazik asit tuzlarından hareketle sentezi.	44
2.102.	Amidrazon tuzlarının etoksikarbonil izotiyosiyanat ile reaksiyonu.	45
2.103.	1,3,4-Oksadiazolden hareketle 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.	45
2.104.	1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-ondan hareketle 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.	45
2.105.	N-(4-metilsülfonilfenil)-4-sübstitüebenzenkarbohidrazonamidlerin CDI ile reaksiyonu.	46
2.106.	1,2,4-Triazol-5-tiyonların oksidatif klorlama reaksiyonu.	46
2.107.	1,2,4-Triazol-5-tiyonların potasyum ferrisiyanür ile oksidasyonu.	46
2.108.	3-Alkiltiyol-1,2,4-triazollerin oksidasyonu.	46
2.109.	5-Aril-4-(2-hidroksietil)-1,2,4-triazol-5-tiyonların Raney nikeli ile reaksiyonu.	47
2.110.	3,4-Disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyondan hareketle 5-hidrazino-1,2,4-triazol sentezi.	47
2.111.	1,2,4-Triazol-5-tiyollerin aril/arilalkil karboksilli asitler ve arilalkil izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu.	47
2.112.	4-Amino-3-sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyollerin fenaçil bromür ile reaksiyonu.	48
2.113.	3-Sübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyollerin dimetilasetilen dikarboksilat ile reaksiyonu.	48
2.114.	3-Aril-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyoller ile N-sübstitüe-N-klorometil karbamoil klorür ile reaksiyonu.	48
2.115.	3-Sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri ve 2-(klorometil) benzoil klorürün reaksiyonu.	49
2.116.	3-Sübstitüe-4-(2-klorofenil)-5-tiyol türevlerinin sodyum hidrür ile reaksiyonu.	49

- 2.117.** 4-Amino-3-sübsitüefenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevlerinin 5-kloro-4-formil-1,2-pirazol türevleri ile reaksiyonu. 49
- 2.118.** 3,4-Disübsitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların S-alkilasyon reaksiyonları. 50
- 2.119.** 3-Aril-4-sübsitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin metil sülfat ile reaksiyonu. 50
- 2.120.** 3-Sübsitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin asetilenle reaksiyonu. 50
- 2.121.** 3,4-Disübsitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyondan hareketle *Mannich* bazlarının sentezi. 51
- 2.122.** 3,4-Disübsitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların N-alkilasyon ve N-açilasyon reaksiyonları. 51
- 2.123.** 3-Asetamidofenil-4-(4-asetilfenil)etil-1,2,4-triazol-5-tiyonun bileşiğinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar. 54
- 2.124.** 4-Amino-2-(piridil)-1,2,4-triazol-5-tiyollerin kütle spektrumundaki parçalanmalar. 54
- 2.125.** 3-(2-Furil)-4-etil-1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit hidrazitinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar. 55
- 2.126.** Antibakteriyel etkili 3-[4-sübsitüe-8-(triflorometil)kinolin-3-il]-4-sübsitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri. 56
- 2.127.** Antibakteriyel etkili 4-sübsitüeamino-5-[(4-etil-6-metil-1-okso)1,8-naftiridin-2-il]-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri. 56
- 2.128.** Antibakteriyel etkili 4-amino-3-(sübsitüefenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri. 57
- 2.129.** Antibakteriyel etkili 4-(4-nitrobenziliden)amino-3-(1-feniletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon. 57
- 2.130.** Antibakteriyel etkili 4-amino-3-metoksibenzil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 57
- 2.131.** Antibakteriyel etkili 4-aril-1-sübsitüe-3-(3-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 58
- 2.132.** Antibakteriyel etkili 4-amino-1-sübsitüemetil-3-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri. 58
- 2.133.** Antibakteriyel etkili 1-siklopropil-7-[4-((3,4-disübsitüe-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit türevleri. 59
- 2.134.** Antibakteriyel etkili 3-(adamantan-1-il)-4-sübsitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri. 59
- 2.135.** Antifungal etkili 4-[(2-hidroksi-5-amino)fenil]-4-sübsitüefenil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi. 60

- 2.136.** Antifungal etkili 4-amino-5-(etiltiyo)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol türevleri. 60
- 2.137.** Antifungal etkili 4-(4-süstitüebenzilidenamino)-1-(morfolinometil)-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-[(2,4-disüstitüebenziliden)amino]-3-(piridin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 61
- 2.138.** Antifungal etkili 4-(4-süstitüebenzilidenamino)-3-(1-feniletil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 61
- 2.139.** Antifungal etkili 4-süstitüebenzilidenamino-3-[4-(metilsülfonil)benzil]-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 62
- 2.140.** Antifungal etkili 3-[2-(süstitüesülfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 62
- 2.141.** Antitüberküler etkili 3-(4-aminofenil)-4-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 62
- 2.142.** Antitüberküler etkili 3-(4-aminofenil)-4-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 63
- 2.143.** Antitüberküler etkili 3-aril-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 63
- 2.144.** Antitüberküler etkili 5-[(süstitüefenil)metil]tiyo-4-alkil/aril-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol ve 5-[(süstitüefenil)metil]tiyo-4-alkil/aril-3-[4-[(arilmetilen)amino]fenil]-1,2,4-triazol türevleri. 64
- 2.145.** Antitüberküler etkili N-alkil/aril-N'[4-(4-alkil/aril-1,2,4-triazol-5-tiyon-3-il)metoksifenil]tiyoüre türevleri. 64
- 2.146.** Antitüberküler etkili 4-benzilidenamino-3-(2-tiyenilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri. 64
- 2.147.** Antikonvülsan etkili 3-[2-(2-florofenoksi)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevi. 65
- 2.148.** Antikonvülsan etkili 4-allyl-5-[(süstitüefenil)metil]tiyo-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol türevleri. 65
- 2.149.** Antikonvülsan etkili 3-(2-oksokromen-3-il)-4-[(süstitüefenil)metiliden]amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 66
- 2.150.** Antikonvülsan etkili 4-alkil-3-(3-klorobenzil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 66
- 2.151.** Antikonvülsan etkili 3-(1*H*-indol-3-il)metil-4-(süstitüearil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 67
- 2.152.** Antidepresan etkili 3-süstitüefenil-1,4-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri. 67
- 2.153.** Antioksidan etkili 3-(3-süstitüefenil)-4-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 68

- 2.154.** Antioksidan etkili 3-[2-(sübstütüefenil)-1*H*-benzimidazol-1-il]metil-4-sübstütü-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri. 68
- 2.155.** Antioksidan etkili 4-amino-3-(4-metoksibenzil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon. 69
- 2.156.** Antioksidan etkili 4-hekzil-3-sübstütü-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 69
- 2.157.** Antioksidan etkili 4-sübstütü-3-(2-tiyenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 69
- 2.158.** Antinosiseptif etkili 4-(2-(morfolino)asetamit)-3-(4-metoksi fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon. 70
- 2.159.** Antiinflamatuvar etkili 3-(adamantan-1-il)-4-sübstütü-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri. 70
- 2.160.** Antiinflamatuvar etkili 3-(1- ve 2-naftiloksimetil)-4-sübstütü-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 71
- 2.161.** Antiinflamatuvar etkili 3-[(bifenil-4-il)oksimetil]-4-bütül-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol. 71
- 2.162.** Antiinflamatuvar etkili 5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon 71
- 2.163.** Antiinflamatuvar etkili 4-(4-bromofenil)-3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol. 72
- 2.164.** Antiviral etkili N-alkil/aril-N'-[4-[(4-alkil/aril-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]fenil]tiyoüre ve s-aralkiltiyo türevleri. 72
- 2.165.** Antiviral etkili 4-amino/fenil-3-[(2-okso-3-siyano-4,6-dimetil)1,2-dihidropiridin-1-il]-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri. 73
- 2.166.** Antiviral etkili 4-(4-klorofenil)-3-[2-tiyo-1-(4-toluensülfonil amino)propil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon. 73
- 2.167.** Antikanserojen etkili 4-amino-3-(2-feniltiyen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-amino-3-(sübstütüefenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 73
- 2.168.** Antikanserojen etkili 4-[3-(4-sübstütüefenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol-4-il]benzen Sülfonamit. 74
- 2.169.** Antikanserojen etkili 4-(4-sübstütüefenil)-3-sübstütü-1-(sübstütü)metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri. 74
- 2.170.** Antikanserojen etkili N-(4-klorofenil)-2-[(4-(4-metoksifenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]asetamit. 75
- 2.171.** 1,2,3-Tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol. 75
- 2.172.** 2-Amino-5-sübstütü-1,3,4-tiyadiazollerin tiyosemikarbazit ve karboksilli asit veya nitrillerden hareketle sentezi. 75

- 2.173.** Tiyosemikarbazitten hareketle asidik ortamda 2-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi. 76
- 2.174.** Tiyosemikarbazonlardan hareketle 2-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin sentezi. 76
- 2.175.** Tiyosemikarbazit veya alkil/ariltiyosemikarbazitler ve trietil ortoformattan hareketle 2-amino-1,3,4-tiyadiazol sentezi. 77
- 2.176.** 1-Benzoil-4-sübstitüetiyosemikarbazitin ve etentetrakarbonitrilin reaksiyonu. 77
- 2.177.** Sülfenil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) ve tiyosemikarbazitten hareketle 2-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol sentezi. 77
- 2.178.** Tiyosemikarbazit ve 4-feniltiyosemikarbazitin fenil izonitril ile reaksiyonu. 78
- 2.179.** Tiyosemikarbazit ve siyanamitin reaksiyonu. 78
- 2.180.** Tiyosemikarbazit ve etil propilimidattan hareketle 2-amino-3-propil-1,3,4-tiyadiazol sentezi. 78
- 2.181.** 1,6-Disübstitüe-2,5-ditiyobiüreden hareketle 2,5-disübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazol sentezi. 79
- 2.182.** Ditiyokarboksilik asit potasyum tuzlarından hareketle 2-sübstitüe-amino-5-merkpto-1,3,4-tiyadiazol sentezi. 79
- 2.183.** Aminoguanidin ve [(tiyobenzoil)tiyo]asetik asitten hareketle 2-amino ve 2-sübstitüe-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol sentezi. 79
- 2.184.** 5-Aril/heteroariltetrazol ve fenil izotiyosiyanat hareketle 2-fenil-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol sentezi. 80
- 2.185.** 2-Amino-1,3,4-tiyadiazolün halojenlenmesi. 80
- 2.186.** 2-Sübstitüe-imino-5-sübstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin üç numaralı konumdan alkilasyonu. 80
- 2.187.** 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol halkasının halojenlenmesi. 81
- 2.188.** 2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazolün β -naftol ile kenetleme reaksiyonu. 81
- 2.189.** 2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerin N-açılması. 82
- 2.190.** 2-Amino-5-sülfonamit-1,3,4-tiyadiazolün dietil malonoat ile reaksiyonu. 82
- 2.191.** 2-Amino-5-sübstitüefenil-1,3,4-tiyadiazolün kloroasetil klorür, okzalil diklorür ve sübstitüe fenaçil bromür ile reaksiyonu. 83
- 2.192.** 2-Metil-benzoksazin-4-onun 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol ile reaksiyonu. 83
- 2.193.** 2-Amino-5-alkil-1,3,4-tiyadiazolden hareketle 5-aril-3,4-diamino-1,2,4-triazol sentezi. 83

- 2.194.** N-Fenil-N'-[4-(5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil] tiyoüenin kütle spektrumundaki parçalanmalar. 85
- 2.195.** Antibakteriyel etkili 5-süstitüefenil-2-süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 86
- 2.196.** Antibakteriyel etkili 2-amino-5-süstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 86
- 2.197.** Antibakteriyel etkili 2-aril-5-(6-kloro/floro-1,3-benzotiyazol-2-il) amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 87
- 2.198.** Antibakteriyel etkili 4-asetil-2-[N-(2-/4-metilfenil)asetamido]-5-(2,8-diklorokinolin-3-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 87
- 2.199.** Antibakteriyel etkili N-süstitüefenil-2-[(5-(2-süstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino]asetamit türevleri. 88
- 2.200.** Antibakteriyel etkili 2-[1(2*H*)-ftalazinon-2-il]metil-5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol. 88
- 2.201.** Antibakteriyel etkili 2-alkil/arilamino-5-[(6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri 88
- 2.202** Antibakteriyel etkili 5-[(5-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil]-2-(4-süstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 89
- 2.203.** Antifungal etkili 5-amino-2-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol. 89
- 2.204.** Antifungal etkili 2-(süstitüefenil)amino-5-(2-piridinil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 89
- 2.205.** Antifungal etkili 2-alkilamino-5-[2-(N,N-dimetilsülfamoil)-4,5-dimetoksi]benzil-1,3,4-tiyadiazol türevleri 90
- 2.206.** Antiprotozoal etkili 5-(5-nitrofuran-2-il)-2-(4-(süstitü) piperazin-1-il)-1,3,4-tiyadiazol ve 2-(4-aroilpiperazin)-5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol türevleri 90
- 2.207.** Antikonvülsan etkili 2-amino-5-[4-kloro-2-(2-klorofenoksi)fenil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 91
- 2.208.** Antikonvülsan etkili 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-tiyadiazol. 91
- 2.209.** Antikonvülsan etkili 5-(5,5,-difenilimidazolidin-2,4-dion-1-il)metil-2-süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 91
- 2.210.** Antikonvülsan etkili 2-(süstitüefenil)amino-5-(süstitüefenil) sülfonil-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 92
- 2.211.** Antiinflamatuvar etkili 2-(1-adamantilamino)-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 92
- 2.212.** Antiinflamatuvar etkili 2-[1-(3-(4-süstitüefenil)pirol-4-il)karboksamido]-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol ve 2-[1-(3-(4-

- sübstitüefenil)pirazol-4-il)karboksamido]-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol türevleri.
- 2.213.** Antiinflamatuvar etkili 2-(4-bromofenil)amino-5-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-1,3,4-tiyadiazol. 93
- 2.214.** Analjezik-antiinflamatuvar etkili 5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-1-il)metil]-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol. 93
- 2.215.** Antiinflamatuvar etkili 2-sübstitüe-amino-5-(1-ve 2-naftiloksi metil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 93
- 2.216.** Antiinflamatuvar etkili 5-[(bifenil-4-il)oksimetil]-2-(4-broromofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol. 94
- 2.217.** Analjezik-antiinflamatuvar etkili 4-[(5-(sübstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-1-il)sülfonil]benzensülfonamid ve 4-[5-(4-florofenil)sülfonil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino-benzensülfonamid türevleri. 94
- 2.218.** Antikanserojen etkili 2-(sübstitüefenil)amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 95
- 2.219.** Antikanserojen etkili 4-asetil-2-asetamido-5-(6,7,8-sübstitüe-2-klorokinolin-3-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 95
- 2.220.** Antikanserojen etkili 2-(4-metoksifenil)amino-5-(3,4,5-trimetoksi fenil)-1,3,4-tiyadiazol. 95
- 2.221.** Antiproliferatif etkili 2-fenilamino-5-(9-kloro-6,7-dihidro-5H-benzo[7]annulen-8-il)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol. 96
- 2.222.** Antikanserojen etkili 2-(2-hidroksi)benzilidenamino-5-[5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol]metiltiyo-1,3,4-tiyadiazol. 96
- 2.223.** Antidiyabetik etkili 2-[1-(piperidin-1-il)asetamido]-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiyadiazol 96
- 2.224.** Antidiyabetik etkili 5-(4-nitrofenil)-2-(4-sübstitüebenziliden) amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 97
- 2.225.** Antitüberküler etkili 2-[4-(triflorometil)benzil]amino-5-(2,5-dimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol. 97
- 2.226.** Antitüberküler etkili 2-alkil/arilamino-5-[(6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri. 97
- 2.227.** Antioksidan etkili 5-[(2,3-dihidroksifenil)-3-il]-2-(adamantan-1-il)karboksamido-1,3,4-tiyadiazol. 98
- 5.1.** Bileşiklerin genel sentez yöntemleri. 130
- 5.2.** Ester sentez mekanizması. 131
- 5.3.** Hidrazit sentez mekanizması. 131
- 5.4.** Tiyosemikarbazit sentez mekanizması. 131
- 5.5.** 1,2,4-Triazol-5-tiyon sentez mekanizması. 132

5.6.	5-Metiltiyo-1,2,4-triazol sentez mekanizması.	133
5.7.	1,3,4-Tiyadiazol sentez mekanizması.	133
5.8.	Bileşik 1'in IR spektrumu.	135
5.9.	Bileşik 1'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	136
5.10.	Bileşik 1'in ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.	136
5.11.	Bileşik 1'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu.	137
5.12.	Bileşik 1'in kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar.	137
5.13.	Bileşik 1'in kütle spektrumu.	138
5.14.	Bileşik 8'in IR spektrumu.	139
5.15.	Bileşik 8'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	140
5.16.	Bileşik 8'in ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.	140
5.17.	Bileşik 8'in DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu.	141
5.18.	Bileşik 6-10'un kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar.	141
5.19.	Bileşik 8'in kütle spektrumu.	142
5.20.	Bileşik 13'ün IR spektrumu.	143
5.21.	Bileşik 13'ün DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	144
5.22.	Bileşik 13'ün ¹³ C-NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri.	145
5.23.	Bileşik 13'ün DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu.	145
5.24.	Bileşik 11-14'ün kütle spektrumunda öngörülen iyon pikleri	145
5.25.	Bileşik 13'ün kütle spektrumu.	146
5.26.	Bileşik 16'nın IR spektrumu.	147
5.27.	Bileşik 16'nın DMSO-d ₆ içinde alınan ¹ H-NMR spektrumu.	148
5.28.	Bileşik 16'nın ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.	149
5.29.	Bileşik 16'nın DMSO-d ₆ içinde alınan ¹³ C-NMR spektrumu.	149
5.30.	Bileşik 15-19'un kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar.	149
5.31.	Bileşik 16'nın kütle spektrumu.	150

TABLULAR

Tablo		Sayfa
1.1.	Sentezi yapılan bileşikler, % verimleri ve erime dereceleri.	3
4.1.	Sentezi yapılan bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları.	129
5.1.	Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüleri.	134

1. GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıkları, insanlığın varoluşundan bu yana toplumları etkileyen en önemli sağlık problemlerinden biri olmakla birlikte, erken tanı konulduğunda ve akılcı bir antimikrobiyal ajan seçildiğinde tedavide başarılı sonuçların alındığı görülmektedir. 1928 yılında Alexander Fleming'in *Penicillium notatum* kolonilerinin bakterilerin üremesini engellediğini göstermesi ve bunun sonrasında penisilinin ilaç olarak 1941 yılında kullanıma girmesiyle antibiyotik çağı başlamıştır. Bakteriler gibi patojen olarak kabul edilen mantarlarla oluşan hastalıklarda ilk kullanılan antibiyotik 1949 yılında keşfedilen nistatin olmuşken, tedavide etkili sonuçlar griseofulvinin 1958 yılında tedaviye girmesi ile elde edilmiştir (1, 2).

Mikroorganizmalar, değişen yaşamsal şartlara uyum sağlayabilme yetenekleri nedeniyle çok eskiden beri varolan canlılardır. Bu yetenekleri sebebiyle kendilerine karşı kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı duyarsız hale gelebilmektedirler. İnsanlık tarihinin en önemli keşiflerinden biri olan antibiyotiklerin antimikrobiyal tedavide başarı ile kullanılmaya başlansa da, zaman içerisinde mikroorganizmalarda bu ilaçlara karşı direnç gelişimi de gözlenmektedir. Antibiyotik direnci, mikroorganizmaların, antimikrobiyal etkili ilacın tedavi edici dozda kullanılmasına rağmen hayati fonksiyonlarını sürdürmesi olarak tanımlanır. Yanlış antibiyotik kullanımına bağlı dirençli bakterilerin yaygınlaşması, daha basit enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde sorunlara neden olmakla beraber, özellikle hastane enfeksiyonlarında tedaviyi zorlaştıran, hastanede kalış süresini uzatan, ölüm oranını arttıran ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olan en önemli unsurdur.

Diğer taraftan, mantar enfeksiyonu özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Günümüzde mantar enfeksiyonu gelişen hastalıklarda en önemli sorun kullanılan ilaçların etki spektrumlarının sınırlı olması ve toksisitelerinin yüksekliğidir (2, 3).

Bilim insanları gelişen antibiyotik direncini de göz önüne alarak mikrobiyal patojenlere karşı daha etkili yeni ilaçlar geliştirme konusunda sürekli bir çaba içerisinde olmakla beraber, son yıllarda geliştirilen çoğu antibiyotik de gelişen direnç nedeniyle mikroorganizmaları yok etmekte yetersiz kalmışlardır. Bu nedenle özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde bakteri ve mantar enfeksiyonlarının neden olduğu enfeksiyonlar ile mücadele etmek için yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip,

geniş spektrumlu ve farmakokinetik özellikleri iyileştirilmiş antimikrobiyal ajanlara ihtiyaç vardır (4, 5).

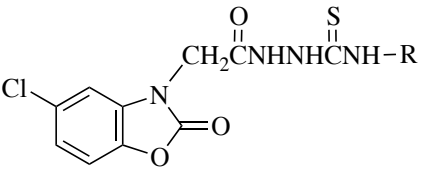
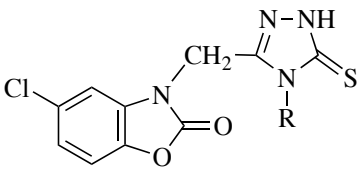
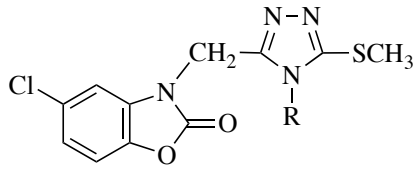
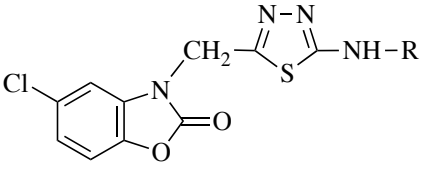
Son yıllarda, antimikrobiyal ilaç geliştirme çalışmaları çerçevesinde çok değişik yapıya sahip moleküller geliştirilmektedir. Bu çalışmaların bir kısmında, 1,4-disübstitüetiyosemikarbazit (6-11), 1,2,4-triazol-5-tiyon, 5-alkiltiy-1,2,4-triazol (12-18), 2-amino-1,3,4-tiyadiazol (19-22) yapısı taşıyan birçok bileşiğin sentezi yapılarak antibakteriyel ve antifungal etkileri incelenmiş ve yüksek aktiviteye sahip çok sayıda bileşik elde edilmiştir.

Diğer taraftan 2-benzoksazolinon ve 3-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevi bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel, *Penicillum* ve *Aspergillus* türlerine karşı antifungal aktiviteye sahip olduğunun gösterilmesi ile bu konudaki çalışmalar artmış (23-25) ve 2-benzoksazolinon yapısı taşıyan pek çok bileşiğin sentezi yapılarak, antimikrobiyal aktiviteye sahip türevler elde edilmiştir (26-30).

Yapılan çalışmalarda, 4-(sübstitüebenziliden)amino-3-(2-benzoksazolinon-3-il)metil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşikler ile (31, 32); 2-sübstitüeamino-5-[(2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel etki gösterdikleri bildirilmiştir (33, 34).

Bu bulgular ışığında, bu çalışmada antimikrobiyal aktivite göstermesi beklenen literatürde kayıtlı olmayan bir seri 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-5-metiltiy-4*H*-1,2,4-triazol ve 2-sübstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevinin sentezi yapılarak (Tablo1.1), yapıları aydınlatılmış ve antibakteriyel-antifungal aktiviteleri incelenmiştir.

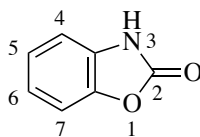
Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşikler, % verimleri ve erime dereceleri.

Molekül	Bileşik	R	(%) Verim	E. D. (°C)
	1	-CH ₃	77,32	202
	2	-CH ₂ CH ₃	56,51	204
	3	-CH ₂ -CH=CH ₂	45,72	202
	4	-C ₆ H ₅	52,83	206
	5	-C ₆ H ₁₁	65,44	208
	6	-CH ₃	58,78	214-5
	7	-CH ₂ CH ₃	60,28	221
	8	-CH ₂ -CH=CH ₂	57,82	189
	9	-C ₆ H ₅	77,94	239
	10	-C ₆ H ₁₁	54,12	247
	11	-CH ₃	48,17	233
	12	-CH ₂ CH ₃	71,79	161
	13	-CH ₂ -CH=CH ₂	34,82	145-7
	14	-C ₆ H ₅	33,82	176-7
	15	-CH ₃	68,58	231-2
	16	-CH ₂ CH ₃	24,92	175
	17	-CH ₂ -CH=CH ₂	21,78	205
	18	-C ₆ H ₅	54,18	229
	19	-C ₆ H ₁₁	42,96	231

2. GENEL BİLGİLER

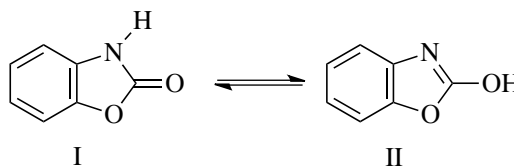
2.1. 2-Benzoksazolinonlar

2-Benzoksazolinonlar, benzen ve 2-oksazolinon halkasının kaynaşması ile oluşmuş heterosiklik bileşiklerdir. 2(3*H*)-Benzoksazolon, 2-okso-3*H*-benzoksazol olarak da isimlendirilen halkanın numaralandırılması oksijen atomundan başlanarak yapılır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. 2-Benzoksazolinon halkasının numaralandırılması.

Üç numaralı konumda süstitüent içermeyen 2-benzoksazolinon türevlerinin azot atomundaki serbest hidrojen nedeniyle, 2-benzoksazolinon (I) ve 2-hidroksibenzoksazol (II) şeklinde iki tautomerik formda bulunabileceği ileri sürülmüş (35), 2-benzoksazolinonlar da laktam-laktim tautomerisindeki dengenin spektral ve kimyasal bulgular sonucunda 2-benzoksazolinon (I) lehine olduğu gösterilmiştir (36) (Şekil 2.2).

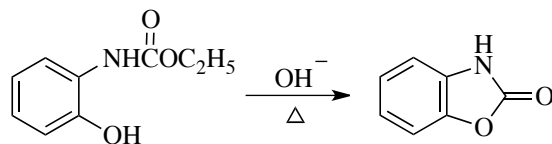


Şekil 2.2. 2-Benzoksazolinonun laktam-laktim tautomerleri.

2.1.1. Sentez Yöntemleri

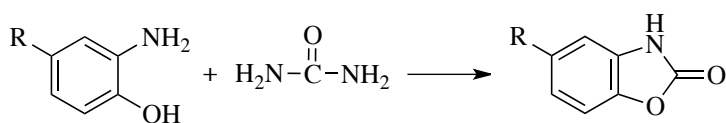
o-Aminofenolden Hareketle Sentezleri

2-Benzoksazolinon ilk kez 1876 yılında Groenvik tarafından etil (2-hidroksifenil)karbamattan hareketle sentezlenmiştir (37). Daha sonra Harsanyi ve Toffler (38), etil (2-hidroksifenil)karbamatu tetralin içinde metalik sodyum, sodyum etoksit ve sodyum siyanür gibi çeşitli bazlarla ısıtarak 2-benzoksazolinon sentezlemişlerdir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Etil (2-hidroksifenil)karbamat ile 2-benzoksazolinon sentezi.

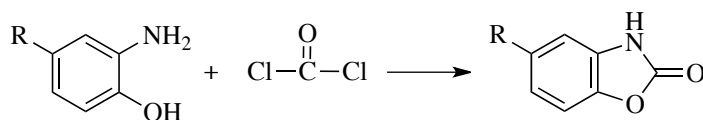
2-Benzoksazolinon ve türevlerinin sentezinde en çok uygulanan yöntem ilk kez Sandmayer tarafından bildirilen o-aminofenolün üre ile reaksiyona sokulmasıdır (39). Bu yöntemde o-aminofenol veya tuzlarının üre ısıtılması veya ergitimi sonucu 2-benzoksazolinonlar elde edilmektedir (40-44) (Şekil 2.4).



R: -H, Cl, -CH₃

Şekil 2.4. o-Aminofenol ve üre ile 2-benzoksazolinon sentezi.

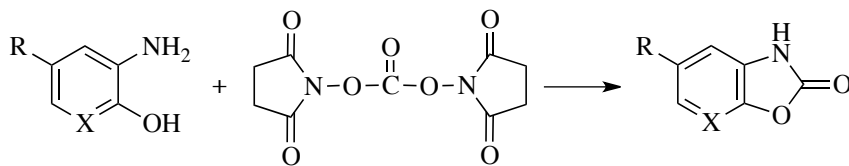
2-Benzoksazolinon türevi bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan diğer bir yöntem o-aminofenolün fosgen ile ısıtılmasıdır (Şekil 2.5). Reaksiyon benzen ve kloroform içinde düşük verimle (45), piridin içinde % 82 verimle (46), etil asetat içinde potasyum asetat ile % 90 verimle (47) yürümektedir.



R: -H, Cl, -CH₃

Şekil 2.5. o-Aminofenol ve fosgen ile 2-benzoksazolinon sentezi.

2-Aminofenol, 2-amino-5-klorofenol veya 2-amino-3-hidroksipiridin'in asetonitril içinde N,N-disüksinimidil karbonatla (DSC) muamelesi sonucu 2-benzoksazolinon türevlerine ulaşılmıştır (48) (Şekil 2.6).

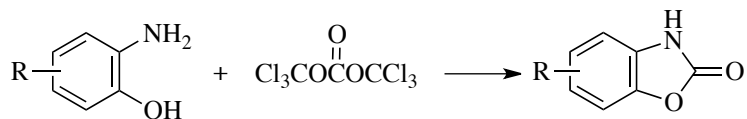


X: CH, N

R: -H, Cl

Şekil 2.6. o-Aminofenol ve DSC ile 2-benzoksazolinon sentezi.

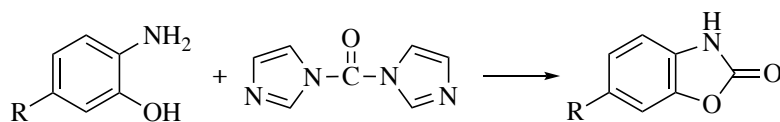
2-Aminofenol türevlerinin karbonil kaynağı olarak bis(triklorometil)karbonat (trifosgen) kullanmak suretiyle trietilamin (TEA) varlığında reaksiyonu sonucu 2-benzoksazolinonlar elde edilmiştir (49-51) (Şekil 2.7).



R: -Cl, -OCH₃

Şekil 2.7. o-Aminofenol ve trifosgen ile 2-benzoksazolinon sentezi.

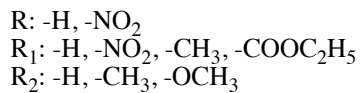
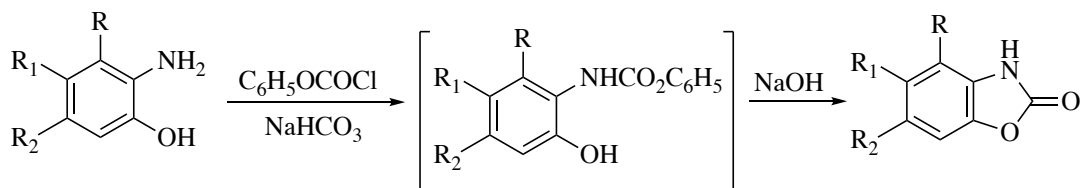
2-Amino-5-sübstitüefenollerin, 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) ile tetrahidrofuran (THF) içinde reaksiyonu sonucu 6-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.8) (52, 53).



R: -H, -NO₂, -Cl

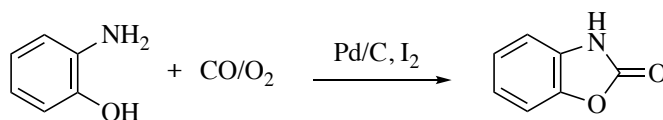
Şekil 2.8. o-Aminofenol ve CDI ile 2-benzoksazolinon sentezi.

o-Aminofenollerin fenil kloroformatla oda sıcaklığında muamelesi sonucu oluşan ara ürünün sodyum hidroksit ile reaksiyonu sonucu 2-benzoksazolinonlar elde edilmiştir (Şekil 2.9). Fenil kloroformat ile halka kondenzasyonu, elektron sunan ve çeken sübstitüent taşıyan türevlere uygulanabilmesi, güvenli, ekonomik, basit ve hızlı olması nedeniyle trifosgen ve CDI kullanılan yöntemlere göre daha üstündür (54).



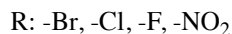
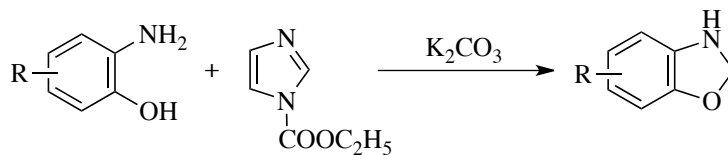
Şekil 2.9. o-Aminofenol ve fenil kloroformat ile 2-benzoksazolinon sentezi.

2-Aminofenolün basınç altında, palladyum/karbon ve iyot katalizörlüğünde oksidatif karbonilasyonu sonucu 2-benzoksazolinon elde edilmiştir (55) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. 2-Benzoksazolinonun o-aminofenolden hareketle basınç altında sentezi.

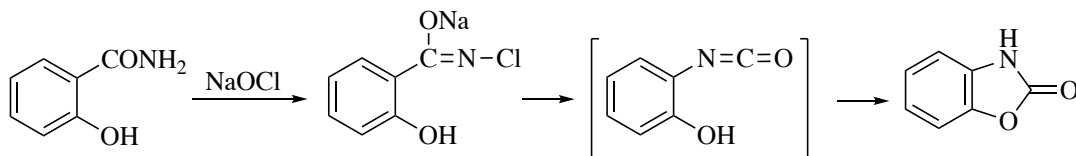
2-Aminofenol türevleri ve etil imidazol-1-karboksilatın THF içinde zayıf bazik ortamdaki reaksiyonundan 2-benzoksazolinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (56) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. o-Aminofenol ve etil imidazol-1-karboksilat ile 2-benzoksazolinon sentezi.

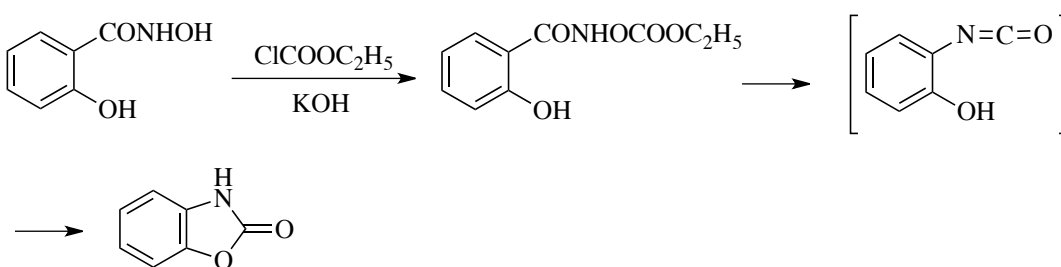
Salisilik Asit Türevlerinden Hareketle Sentezleri

Graebe ve Rostovzeff (57), salisilamit ve sodyum hipokloritten hareketle *Hofmann çevrilme reaksiyonu* sonucu elde edilen 2-hidroksifenil izosiyanatın siklizasyonu ile 2-benzoksazolinonu elde etmişlerdir (Şekil 2.12).



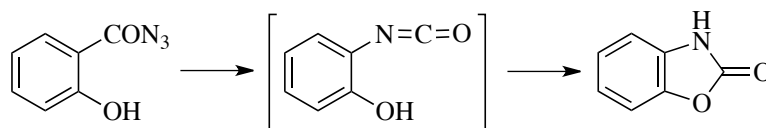
Şekil 2.12. Salisilamitten hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.

Benzer bir reaksiyon alkali ortamda salisilhidroksamik asit ve etil kloroformatın reaksiyonuyla elde edilen *N*-[(etoksikarbonil)oksi]-2-hidroksibenzamidin *Lossen çevrilmesi* ile dönüştüğü 2-hidroksifenil izosiyanat üzerinden gerçekleştirilmiştir (58) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Salisilhidroksamik asitten hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.

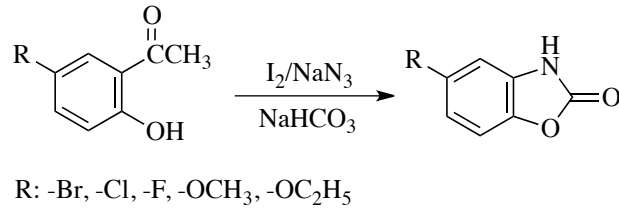
Curtius tepkimesi şartlarında salisilazitten hareketle elde edilen izosiyanat türevinin siklasyonu sonucu 2-benzoksazolinon elde edilmiştir (59) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Salisilazitten hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.

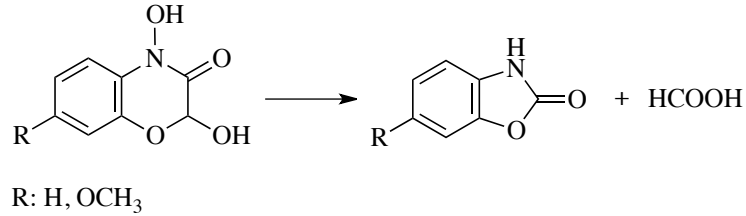
Diğer Yöntemler ile Sentezleri

o-Hidroksi-5-sübstitüeasetofenon türevlerinin *N,N*-dimetilformamit içinde (DMF) zayıf bazik ortamda iyot ve sodyum azit ile reaksiyonu sonucu 5-sübstitüe-2-benzoksazolinon bileşikleri elde edilmiştir (60) (Şekil 2.15).



Şekil 2.15. o-Hidroksiasetofenondan hareketle 2-benzoksazolinon sentezi.

Gramineae familyasında bulunan buğday, mısır ve çavdar gibi bitkilerin ekstrelerinden elde edilen siklik hidroksamik asit türevleri olan 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on ve 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-onun sulu çözeltilerinde dekompoze olarak 2-benzoksazolinon ve 6-metoksi-2-benzoksazolinona dönüştüğü bildirilmiştir (61-63) (Şekil 2.16).

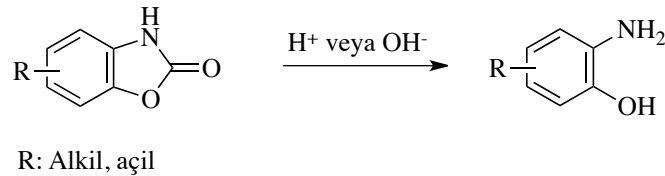


Şekil 2.16. *Gramineae* familyası bitkilerinden 2-benzoksazolinonun ve 6-metoksi-2-benzoksazolinon eldesi.

2.1.2. Kimyasal Özellikleri

2-Oksazolinon Halkasının Açılması

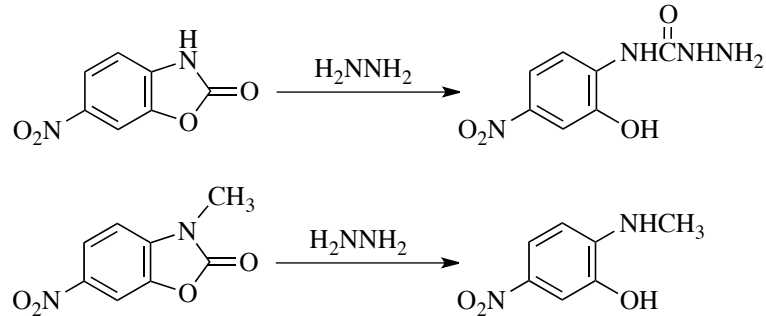
2-Benzoksazolinonların hidroliz ajanlarına karşı dayanıklı olduğu ancak alkali hidroksit çözeltileriyle veya derişik asitlerle uzun süre ısıtılmaları sonucu 2-aminofenol türevlerine dönüştüğü bildirilmiştir (57, 64, 65) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. 2-Benzoksazolinon halkasının asit veya baz varlığında açılması.

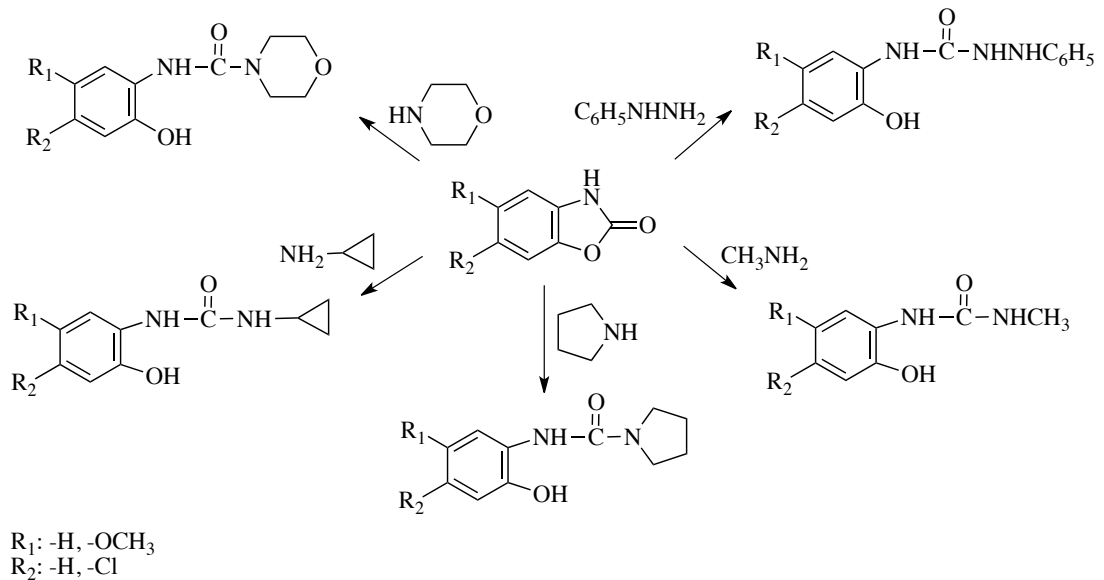
6-Nitro-2-benzoksazolinonun hidrazin hidrat ile muamelesi sonucu laktam yapısının açıldığı ve 4-(2-hidroksi-4-nitrofenil)semikarbazitin elde edildiği; halkanın

3-numaralı konumuna sübstitüentin bağlı olduğu 3-metil-6-nitro-2-benzoksazolinonun hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu 2-metilamino-5-nitrofenol olduğu bildirilmiştir (66) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. 2-Benzoksazolinon halkasının hidrazin hidrat ile açılması.

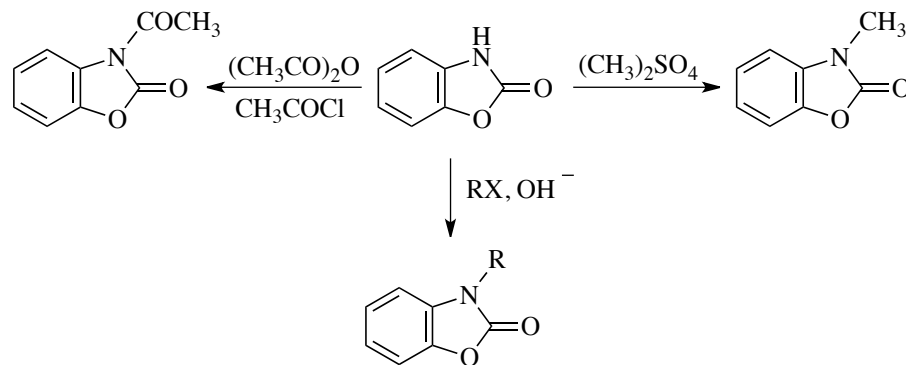
5,6-Disübstitüe-2-benzoksazolinonların morfolin ve fenil hidrazinle muamelesi sonucu sırasıyla N-(2-hidroksifenil)morfolinamit ve 1-fenil-4-(2-hidroksifenil)semikarbazit türevleri (67), metilamin, pirolidin ve siklopropil aminle reaksiyonu sonucu ise sırasıyla 1-(4,5-disübstitüe-2-hidroksifenil)-3-metilüre, N-(4,5-disübstitüe-2-hidroksifenil)pirolidin-1-karboksamit ve 1-siklopropil-(4,5-disübstitüe-2-hidroksifenil)üre türevleri elde edilmiştir (68) (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. 2-Benzoksazolinon halkasının morfolin, fenil hidrazin, metilamin, pirolidin ve siklopropil amin ile reaksiyonu.

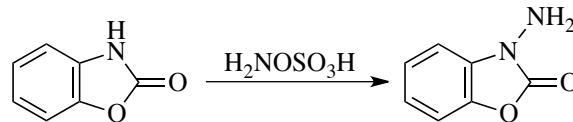
2-Benzoksazolinon Halkasının 3-Numaralı Konumundan Yürüyen Reaksiyonlar

2-Benzoksazolinonun bazik ortamda alkil halojenürler ile reaksiyonu sonucu 3-alkil-2-benzoksazolinonlar (42, 47), dimetilsülfat ile reaksiyonu sonucu 3-metil-2-benzoksazolinon (40, 69), asetik anhidrit veya asetiklorürler ile reaksiyonu sonucu ise N-asetil-2-benzoksazolinonların (70) elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.20).



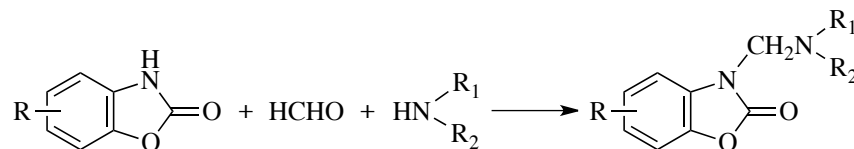
Şekil 2.20. 2-Benzoksazolinonun alkil halojenür, dimetilsülfat, asetik anhidrit ve asetiklorür ile reaksiyonu.

2-Benzoksazolinonun sodyum karbonat varlığında, hidroksilamin-o-sülfonik asit ile reaksiyonu sonucu 3-amino-2-benzoksazolinon elde edilmiştir (71) (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. 2-Benzoksazolinonun hidroksilamin-o-sülfonik asit ile reaksiyonu.

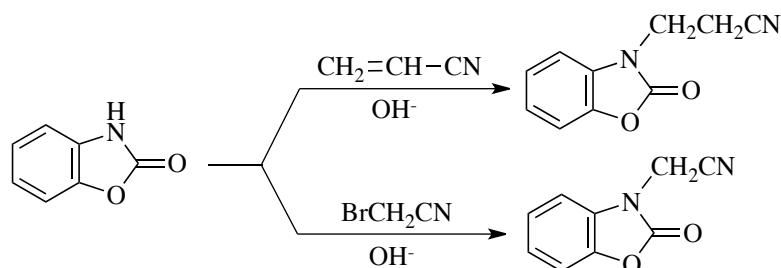
2-Benzoksazolinonların, sekonder veya heterosiklik aminler ve formaldehit ile reaksiyonu sonucu *Mannich bazları* elde edilmiştir (72, 73) (Şekil 2.22).



R: $-\text{CH}_3$, açıl

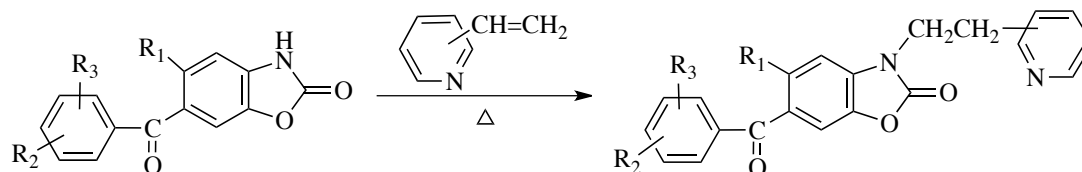
Şekil 2.22. 2-Benzoksazolinonun formaldehit ve aminler ile reaksiyonu.

2-Benzoksazolinonların bazik ortamda akrilonitrille *Micheal katımı* sonucu 3-siyanoetil-2-benzoksazolinonun, bromoasetonitrille N-alkilasyonu sonucu 3-siyanometil-2-benzoksazolinonun elde edildiği, bu türevlerin hidrolizi sonucu uygun ester, asit ve amit türevlerine ulaşıldığı bildirilmiştir (74, 75) (Şekil 2.23).



Şekil 2.23. 2-Benzoksazolinonun bazik ortamda N-alkilasyonu.

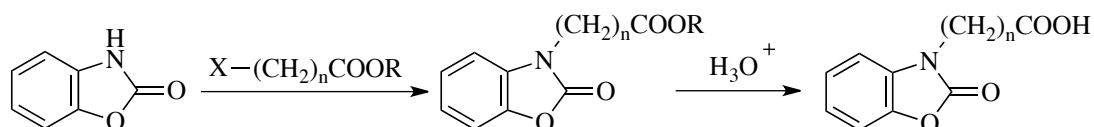
6-Açıl-5-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin 2-/4-vinilpiridin ile ısıtılması sonucu 3-[2-(2-/4-piridil)etil]-6-açıl-5-sübstitüe-2-benzoksazolinonlar elde edilmiştir (76-79) (Şekil 2.24).



R₁: -H, -Cl
R₂, R₃: 2-F, 3-F, 4-F, 4-Cl, 2,5-Cl₂

Şekil 2.24. 2-Benzoksazolinon halkasının N-alkilasyonu.

2-Benzoksazolinon türevlerinin bazik ortamda haloalkanoik asit esterleri ile reaksiyonu sonucu alkil (2-benzoksazolinon-3-il)alkanoatlar elde edilmiş, bu esterlerin asidik ortamda hidrolizi sonucu uygun haloalkanoik asitlere ulaşılmıştır (26, 80, 81) (Şekil 2.25).

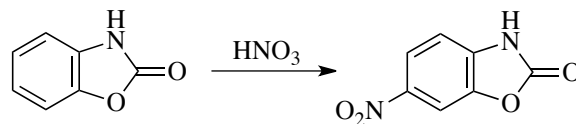


X: Br, Cl
n: 1,2

Şekil 2.25. 2-Benzoksazolinonun haloalkanoik asit esterleri ile reaksiyonu.

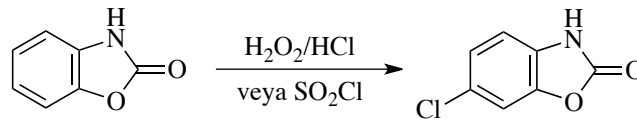
2-Benzoksazolinonun Benzen Halkası Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar

2-Benzoksazolinon halkası elektrofilik sübstitüsyon reaktiflerine karşı ilgi göstermektedir ve yönlendirici etki halka içi azot tarafından belirlenmektedir. Bunun sonucunda sübstitüsyon öncelikle halkanın altı numaralı konumdan gerçekleşir. 2-benzoksazolinonun nitrik asit ile nitrolanması sonucu 6-nitro-2-benzoksazolinonlar elde edilmiştir (82) (Şekil 2.26).



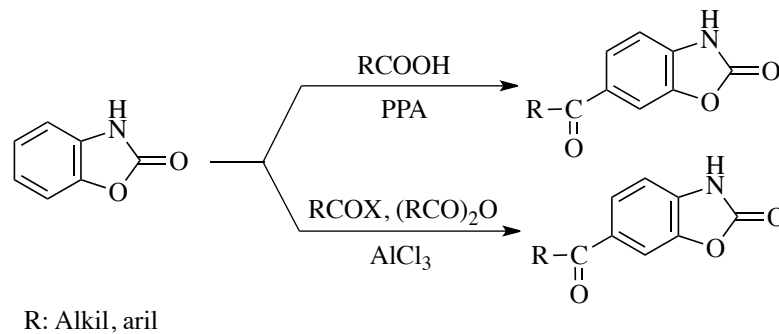
Şekil 2.26. 2-Benzoksazolinon halkasının nitrolanması.

2-Benzoksazolinonun asidik ortamda sülfürlü klorür ile veya hidrojen peroksit ve hidroklorik asit ile reaksiyonu sonucu 6-kloro-2-benzoksazolinonların elde edildiği bildirilmiştir (47, 83) (Şekil 2.27).



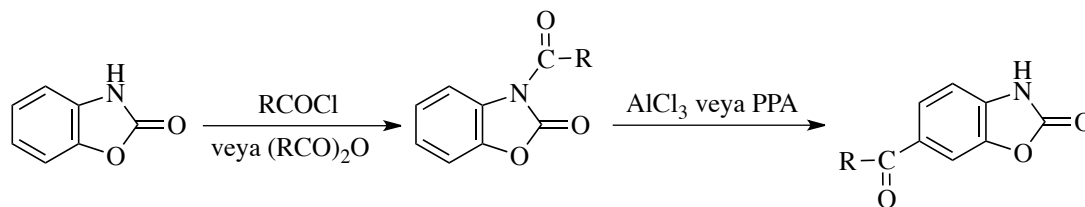
Şekil 2.27. 2-Benzoksazolinon halkasının klorlanması.

2-Benzoksazolinonlardan *Friedel-Craft* reaksiyonu şartlarında karboksilli asit halojenürleri ve anhidritleri ile veya polifosforik asit içinde karboksilli asit türevlerinin reaksiyonuyla 6-açıl-2-benzoksazolinonların elde edildiği bildirilmiştir (40, 69, 73, 76, 78, 84, 85) (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. 2-Benzoksazolinon halkasının *Friedel-Craft* açılması.

2-Benzoksazolinonun TEA varlığında asetik anhidrit veya açıl klorürler ile ısıtılması sonucu 3-açıl-2-benzoksazolinon türevleri kazanılmış, bu bileşiklerin alüminyum klorür katalizörlüğünde ısıtılması sonucu 6-açıl-2-benzoksazolinonlara ulaşılmıştır (70) (Şekil 2.29).



R: Alkil, aril

Şekil 2.29. 2-Benzoksazolinonun açılması.

2.1.3. Spektral Özellikleri

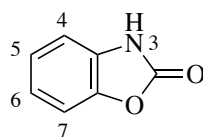
IR Spektrumları

3-Numaralı konumda süstitüent taşımayan 2-benzoksazolinon türevlerinin IR spektrumlarında 3382-3052 cm⁻¹'de N-H gerilim, 1780-1765 cm⁻¹'de C=O gerilim titreşimlerine ait absorpsiyon bantlarının gözlendiği bildirilmiştir (36, 54, 56, 70, 74, 76, 79).

6-Açıl-2-benzoksazolinonların IR spektrumunda laktam karboniline ait C=O gerilim bantlarına ek olarak açıl karboniline ait C=O gerilim piklerinin 1685-1646 cm⁻¹ aralığında gözlendiği bildirilmiştir (40, 69, 70, 77-79, 86).

¹H-NMR Spektrumları

2-Benzoksazolinonun dimetilsülfoksit (DMSO-d₆) içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda 8,18 ppm'de N-H protonuna ait singlet pik gözlendiği (52), 2-benzoksazolinon ve türevlerinin aromatik halkaya ait protonlarının ise 6,80-8,10 ppm aralığında gözlendiği bildirilmiştir (40, 52, 73, 79, 87-89) (Şekil 2.30).



Şekil 2.30. 2-Benzoksazolinon halkası protonlarının numaralandırılması.

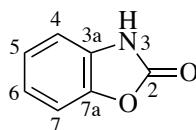
5-Metil-2-benzoksazolinonun $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H_6 protonu 6,88 ppm'de dubletin dubleti ($J_{67}= 8,0$ Hz, $J_{64}= 0,7$), H_4 protonu 6,90 ppm'de dublet ($J_{46}= 0,7$ Hz), H_7 protonu 7,40 ppm'de dublet ($J_{76}= 8,0$ Hz) şeklinde görülürken, 5-nitro-2-benzoksazolinonun $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H_6 protonu 8,06 ppm'de dubletin dubleti ($J_{67}= 8,8$ Hz, $J_{64}= 2,5$), H_4 protonu 7,85 ppm'de dublet ($J_{46}= 2,5$ Hz), H_7 protonu 7,54 ppm'de dublet ($J_{76}= 8,8$ Hz) olarak gözlenmiştir (54).

5-Kloro-2-benzoksazolinonların üç numaralı konumunda süstitüe asetil grubu taşıyan bileşiklerin DMSO- d_6 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik halka H_6 protonları 7,18-7,20 ppm aralığında dubletin dubleti ($J_{67}= 8,8$ Hz, $J_{64}= 2,4$), H_7 protonu 7,25-7,39 ppm aralığında dublet ($J_{76}= 8,8$ Hz), H_4 protonu 7,39-7,48 ppm aralığında dublet ($J_{46}= 2,4$ Hz), üç numaralı konuma bağlı metilen protonları ise 5,10-5,28 ppm aralığında singlet pik verdiği bildirilmiştir (89).

5-Kloro-7-açıl-2-benzoksazolinonların kloroform-d ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında N-H protonları 8,71-11,78 ppm, aromatik protonlar 7,17 ppm (1H; d; H_4 ; $J= 2,12$ Hz) ve 7,18 ppm'de (1H; d; H_6 ; $J= 2,03$ Hz) görülmüştür (74).

$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

2-Benzoksazolinonun DMSO- d_6 içerisinde alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda C-2 155,3 ppm, C-7a 144,6 ppm, C-3a 129,8 ppm, C-5 125,5 ppm, C-6 124,4 ppm, C-4 110,1 ppm ve C-7'nin 109,6 ppm değerinde pik verdiği gözlenmiştir (52) (Şekil 2.31).



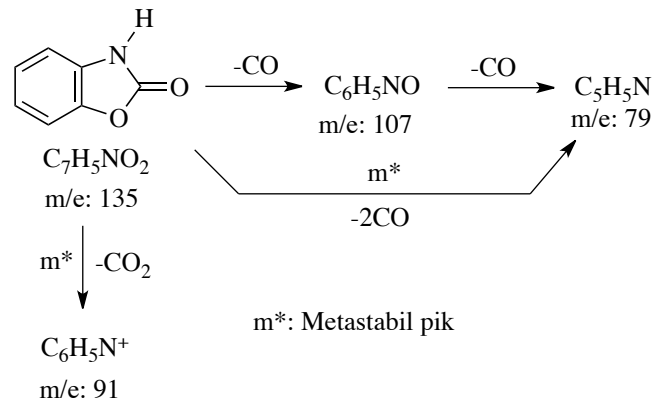
Şekil 2.31. 2-Benzoksazolinon halkası karbonlarının numaralandırılması.

5-Metil-2-benzoksazolinonun DMSO- d_6 içerisinde alınan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda beş numaralı konumdaki metil karbonun 21 ppm'de, C-7, C-4, C-6, C-3a, C-5, C-7a karbonlarının sırasıyla 109,4, 110,5, 122,5, 130,8, 133,6, 141,9 ppm'de, laktam karboniline ait karbon atomunun (C-2) ise 155,2 ppm'de pik verdiği bildirilmiştir (54).

6-Açıl-3-sübstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹³C-NMR spektrumunda C-2 155, ppm, C-3 66 ppm, C-3a 136, ppm, C-4 111,5 ppm, C-5 127,2 ppm, C-6 109,1 ppm, C-7 142,4 ppm ve C-7a'nın 142,4 ppm değerinde pik verdiği gözlenmiştir (90).

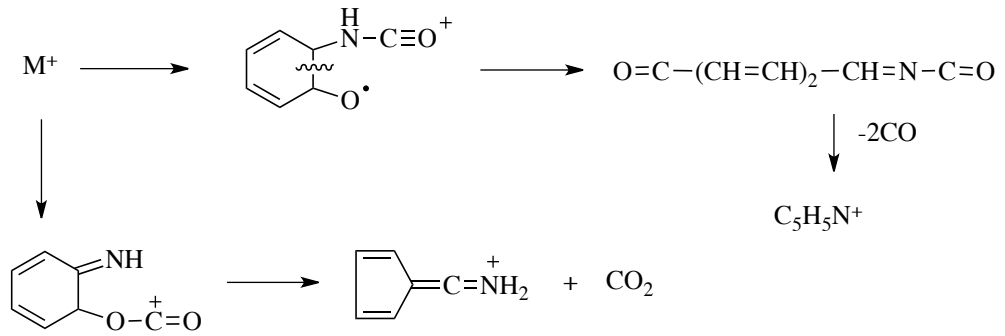
Kütle Spektrumları

2-Benzoksazolinonun elektron çarptırma yöntemi kullanılarak 70 eV'da alınan kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin yanı sıra, molekülden iki mol karbon monoksit ve/veya bir mol karbon dioksit ayrılması sonucu metastabl piklerin oluştuğu ve bu piklerin molekül için karakteristik olduğu ve moleküler iyondan iki mol karbonmonoksit ayrılması sonucu oluşan metastabil pikin bağlı bolluğunun daha fazla olduğu bildirilmiştir (91) (Şekil 2.32).



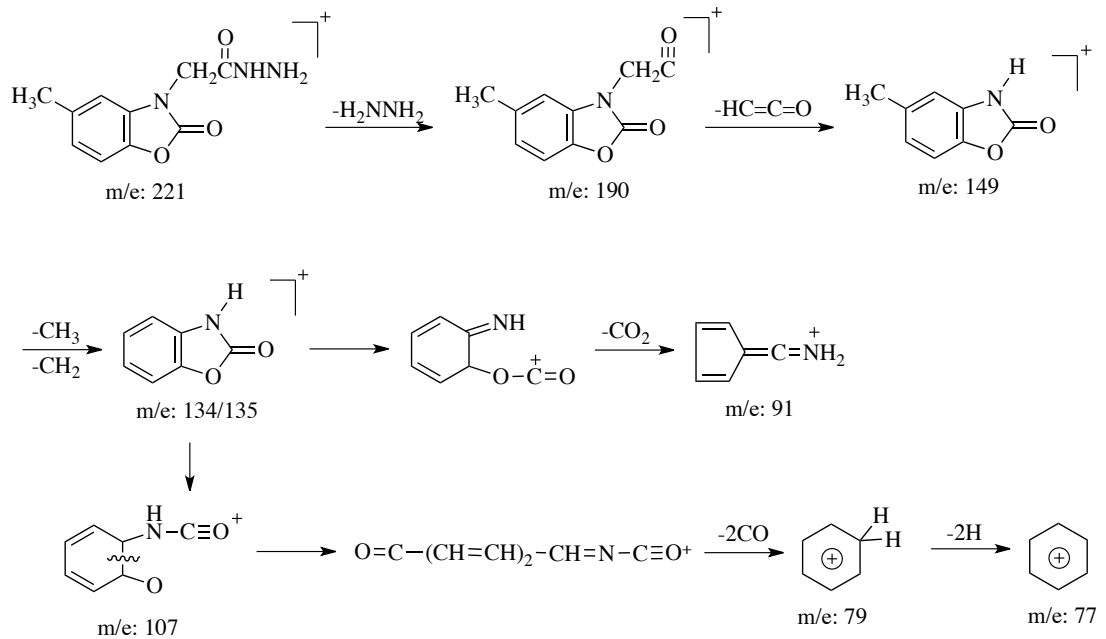
Şekil 2.32. 2-Benzoksazolinonun kütle spektrumundaki parçalanmalar (70 eV).

Halkanın elektron çarptırma yöntemi kullanılarak 15 eV'da alınan kütle spektrumunda m/e: 91 ve m/e: 79 parçalanmalarına ait piklerin eşit bollukta olduğu görülmüştür. Kimyasal iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda da M+H iyonunun dışında herhangi bir parçalanma ürünü oluşmadığı belirlenmiştir. Bu veriler sonucunda açık zincirli bir iyondan iki mol karbon monoksit kaybının olması için karbonmonoksitin zincirin farklı uçlarında olması gerektiği ve bu şekilde molekülden ayrı ayrı iki mol karbon monoksit ayrılmasının metastabil pikin şiddetini arttırdığı belirtilmiştir (91) (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. 2-Benzoksazolinonun kütle spektrumundaki parçalanmalar (15eV).

2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin yanı sıra, hidrazit grubunun kopması sonucu kalan yapıya ait (m/e : 190) iyon piki, $-HC=C=O$ grubunun ayrılması sonucu (m/e : 149) iyon piki, beş numaralı konumdaki metil ve asetohidrazit grubunun kopması sonucu 2-benzoksazolinona ait iyon piki (m/e : 134) görülmüştür (92) (Şekil 2.34).



Şekil 2.34. 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

2.1.4. Biyolojik Özellikleri

2-Benzoksazolinon ve 5-kloro-2-benzoksazolinon halkasının üç, beş ve altı numaralı konumlarından yapılan süstitüsyonlar sonucunda farklı biyolojik özelliklere sahip pek çok bileşik elde edilmiştir.

Kas Gevşetici Aktiviteleri

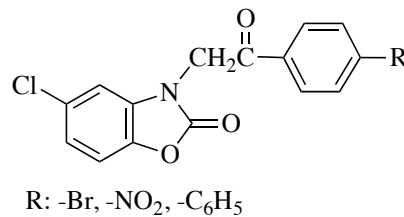
Ürikozürik ve kas gevşetici etkiye sahip 2-amino-5-kloro-2-benzoksazolinonun metabolitleri incelendiğinde, bileşiğin deaminasyonu sonucu 5-kloro-2-benzoksazolinona dönüştüğü bildirilmiş, yapılan çalışmalar sonucunda 2-amino-5-kloro-2-benzoksazolinon (Flexin®) ve 5-kloro-2-benzoksazolinon (Paraflex®) kas gevşetici ilaç olarak tedaviye girmiştir (93, 94).

Antibakteriyel-Antifungal Aktiviteleri

2-Benzoksazolinon bileşiğinin antibakteriyel aktivitesi ilk kez Martin ve Moss (23) tarafından araştırılmış ve halkanın *P. aeruginosa*'ya karşı aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Varma ve Nobles'in (24, 25) yaptıkları çalışmada 3-süstitüe-2-benzoksazolinonların *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*'ye karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini tespit etmesi ile bu alandaki çalışmalar artmıştır. Ayrıca çeşitli araştırmalarda 2-benzoksazolinon, 6-metoksi-2-benzoksazolinon ve 3-süstitüe-2-benzoksazolinonların *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitesinin yanı sıra *Penicillium* ve *Aspergillus* türlerine karşı antifungal etkili oldukları bildirilmiştir (63).

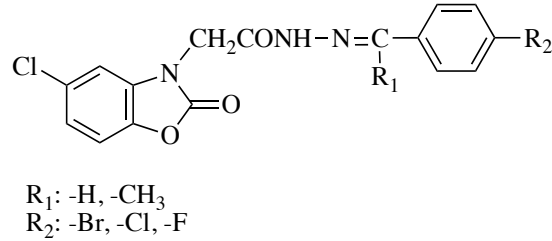
Sonraki yıllarda 2-benzoksazolinonun *Mannich* bazları sentezlenmiş, bileşiklerin antibakteriyel-antifungal aktiviteleri değerlendirilmiş ve yüksek etkinliğe sahip bileşikler elde edilmiştir (24, 95-97). 6-Açıl-3-(3,5-dimetilpiperidinometil)-2-benzoksazolinon türevlerinin *Staphylococcus aureus* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel, *Candida* türlerine karşı antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (95).

3-(4-Süstitübenzoil)metil-2-benzoksazolinon türevlerinin antibakteriyel-antifungal aktiviteleri incelenmiş ve benzoksazolinon halkasının 5-numaralı konumunda klor taşıyan türevlerin yüksek antibakteriyel-antifungal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (30) (Şekil 2.35).



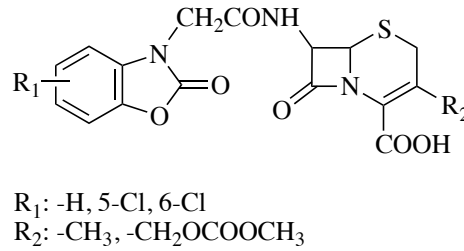
Şekil 2.35. Antibakteriyel-antifungal etkili 5-kloro-3-(4-süstitübenzoil)metil-2-benzoksazolinon türevleri.

N-sübstitüebenziliden/sübstitüefeniletilden-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit türevlerinden 4-bromo, 4-kloro ve 4-florobenziliden/feniletilden taşıyanların *S. aureus*'a karşı ampisiline benzer aktivite gösterdiği bildirilmiştir (29) (Şekil 2.36).



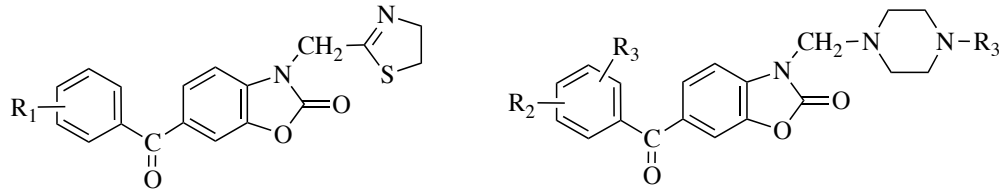
Şekil 2.36. Antibakteriyel etkili N-sübstitüebenziliden/sübstitüefeniletilden-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit türevleri.

2-Benzoksazolinonun 3-alkanoik asit türevlerinin sefalosporin ile kombinasyonu sonucu elde edilen bileşiklerin *S. aureus* ve *S. epidermis*'e karşı sefaleksin ve sefalazinden daha etkili oldukları bildirilmiştir (26) (Şekil 2.37).



Şekil 2.37. Antibakteriyel etkili 2-benzoksazolinon-3-alkanoik asit türevleri.

6-Numaralı konumda 3-florobenzoil ve 4-nitrobenzoil sübstitüenti taşıyan 3-(tiyazolin-2-il)metil-2-benzoksazolinon türevlerinin *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. faecalis*'e karşı antibakteriyel etki gösterdikleri, benzoil ve 4-metoksibenzoil sübstitü türevlerinin ise *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, ve *C. stellatoidea*'ya karşı antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (27). Ayrıca 6-açıl-3-piperazinilmetil-2-benzoksazolinon türevlerinin referans bileşik flukonazole benzer antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (28) (Şekil 2.38).

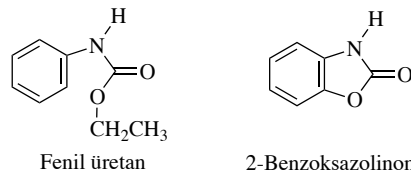


R₁, R₂, R₃: -H, -Cl, -CH₃, -OCH₃

Şekil 2.38. Antibakteriyel-antifungal etkili 6-açıl-3-piperazinmetil-2-benzoksazolinon ve 6-açıl-3-tiyazolinometil-2-benzoksazolinon türevleri.

Sedatif-Hipnotik Aktiviteleri

2-Benzoksazolinonların hipnotik etkiye sahip olduğu, bu etkinin molekül içi üretan grubundan kaynaklandığı, halkanın üç numaralı konumuna veya benzen halkasına alkil gruplarının süstitüsyonunun hipnotik etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (98) (Şekil 2.39).



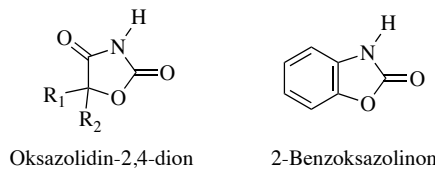
Fenil üretan

2-Benzoksazolinon

Şekil 2.39. Fenil üretan ve 2-benzoksazolinon.

Antikonvülsan Aktiviteleri

2-Benzoksazolinonun antiepileptik ilaç gruplarından olan oksazolidin-2,4-dionlara yapısal olarak benzerlik göstermesi 2-benzoksazolinon yapısındaki pek çok bileşiğin antikonvülsan aktivitesinin incelenmesine neden olmuştur ve oldukça aktif bileşikler kazanılmıştır (Şekil 2.40). Dalkara ve ark. (99), 1-(2-naftil)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)-1-etanon ve türevlerinin maksimum elektroşok (MES) ve subkütan metrazol (ScMet) ile oluşturulan nöbetlere karşı etkili olduğunu, Uçar ve ark. (100), 3-metil-2-benzoksazolinon ile 6-alkil-3-süstitüe-2-benzoksazolinonların yüksek antikonvülsan aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.



Oksazolidin-2,4-dion

2-Benzoksazolinon

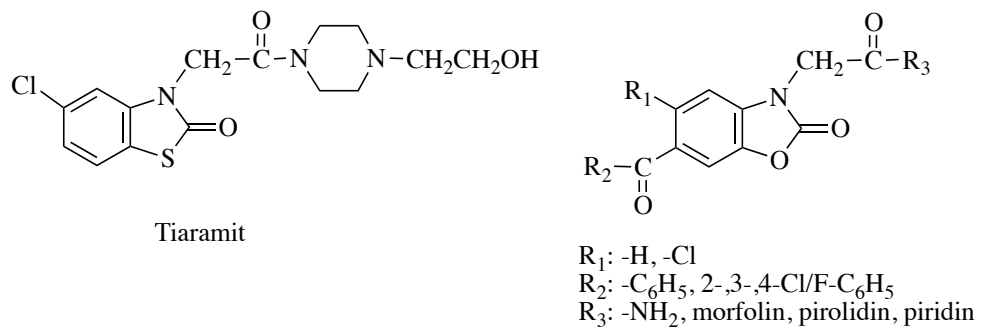
Şekil 2.40. Oksazolidin-2,4-dion ve 2-benzoksazolinon.

N-sübstitübenziliden-2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetohidrazit grubu bileşiklerden o-metoksi, o-metil, p-metil, p-nitro ve p-dimetilbenzaldehit türevlerinin pentilentetrazol testi ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı fenitoiden daha yüksek antikonvülsan aktiviteye sahip oldukları bildirmiştir (101).

Analjezik-Antiinflamatuvar Aktiviteleri

2-Benzoksazolinonların 3-alkil/asetil, 5-alkil/metoksi, 6-alkil/halojen türevlerinin analjezik etkilerinin aspirine eşdeğer veya yüksek olduğunun saptanmasıyla 2-benzoksazolinon türevleri üzerinde analjezik aktivite çalışmaları başlamıştır (47). Bonte ve Renard'ın (102) sentezledikleri 6-açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin analjezik aktivitesinin aspirinden daha yüksek olduğunu bildirmesi ile bu konudaki çalışmalar artmış ve üç, beş, altı ve yedi numaralı konumda yapılan modifikasyonlar sonucunda analjezik-antiinflamatuvar aktiviteye sahip bileşikler elde edilmiştir (28, 47, 73, 74, 88, 103, 104).

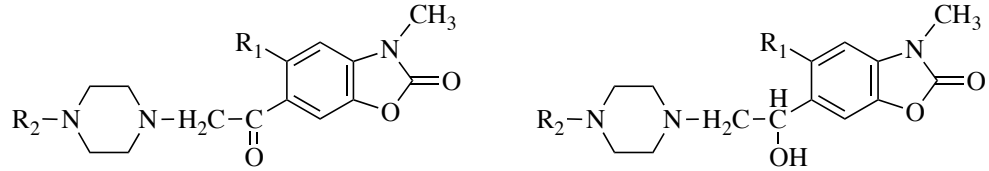
Tiaramitin analjezik-antiinflamatuvar ilaç olarak tedaviye girmesiyle 2-benzoksazolinon halkasının 3-numaralı konumuna amit grubu getirilerek çok sayıda bileşik elde edilmiştir. Yapılan aktivite taramasında, bileşiklerin çoğunun aspirine eşdeğer analjezik aktivite gösterdiği, N-(2-piridil)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)asetamitin tiaramitten daha yüksek analjezik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (87, 88, 105, 106) (Şekil 2.41).



Şekil 2.41. Analjezik etkili 2-(6-açıl-2-benzoksazolinon-3-il)asetamit türevleri.

1-(3-Metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il)etanon/etanol türevi bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerinin indometazinden, analjezik

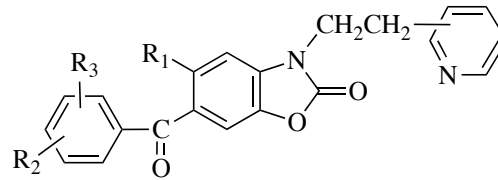
aktivitelerinin ise aspirinden daha yüksek olduğu ve bileşiklerin gastrik ülserasyona neden olmadıkları bildirilmiştir (69) (Şekil 2.42).



R₁: -H, -Cl
R₂: 2-piridil, piperazinil

Şekil 2.42. Analjezik etkili 1-(3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)-2-(4-sübstittüepiperazin-1-il)etanon/etanol türevleri.

3-[2-(2/4-Piridil)etil]-2-benzoksazolinon türevi bileşiklerin analjezik etkileri morfin ve aspirin standartları kullanılarak incelendiğinde bileşiklerin önemli ölçüde analjezik aktivite gösterdikleri, 2-piridil türevlerinin 4-piridil türevlerine göre daha aktif olduğu, ayrıca bileşiklerin indometazinden daha yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (78, 79) (Şekil 2.43).

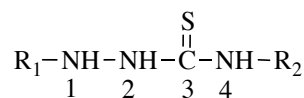


R₁: -H, -Cl
R₂, R₃: 2-F, 3-F, 4-F, 4-Cl, 2,5-Cl₂, 2,6-F₂, 3,5-F₂,

Şekil 2.43. Antiinflamatuvar-analjezik etkili 3-[2-(2/4-piridil)etil]-2-benzoksazolinon türevleri.

2.2. Tiyosemikarbazitler

Tiyosemikarbazitler 1-aminotiyoüre yapısında bileşikler olup, sübstitüentlerin konumlarını gösterebilmek amacıyla numaralandırılmaya bileşiğin hidrazin kısmına ait azot atomundan başlanır (Şekil 2.44).

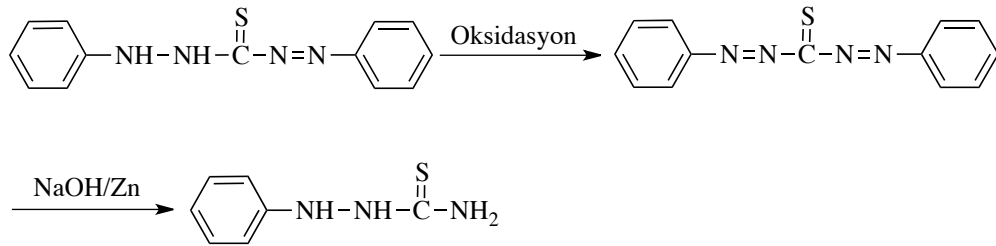


Şekil 2.44. Tiyosemikarbazitlerde numaralandırma.

2.2.1. Sentez Yöntemleri

Difenilsülfokarbodiazondan Hareket ile Sentezleri

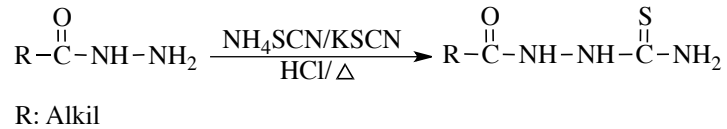
Tiyosemikarbazit yapısı taşıyan ilk bileşik olan 1-feniltiyosemikarbazit, 1882 yılında Fischer tarafından difenilsülfokarbazonun oksidasyonu sonucu elde edilen difenilsülfokarbodiazonun alkali ortamda çinko ile muamelesi sonucu elde edilmiştir (107) (Şekil 2.45).



Şekil 2.45. Difenilsülfokarbazonun hareketle tiyosemikarbazit sentezi.

Hidrazit ve Alkali Tiyosiyanatların Reaksiyonu ile Sentezleri

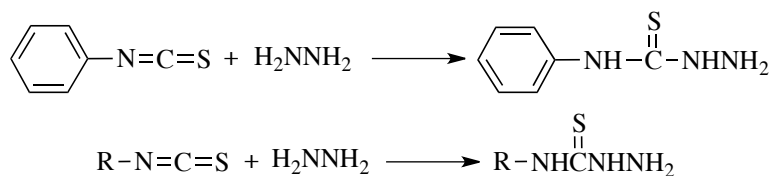
Süstitüe hidrazitlerin asidik ortamda ve ısı karşısında, amonyum tiyosiyanat (108, 109) veya potasyum tiyosiyanat (110-112) ile reaksiyonu sonucu 1-açiltiyosemikarbazitler elde edilmiştir (Şekil 2.46).



Şekil 2.46. Süstitüe hidrazitler ve alkali tiyosiyanatların reaksiyonu ile tiyosemikarbazitlerin sentezi.

İzotiyosiyanatlar Hareketle Sentezleri

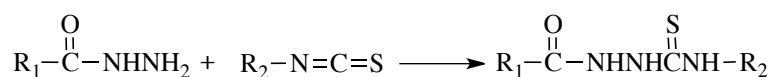
Tiyosemikarbazitlerin izotiyosiyanatlardan hareketle sentezi ilk kez Pulvermacher tarafından bildirilmiştir. Fenil izotiyosiyanat ile hidrazin hidratın reaksiyonu sonucu 4-feniltiyosemikarbazit; alkil izotiyosiyanatlar ile hidrazin hidratın reaksiyonu sonucu ise 4-alkiltiyosemikarbazitleri elde etmiştir (113, 114) (Şekil 2.47).



R: Alkil

Şekil 2.47. İzotiyosiyanat türevlerinden hareketle tiyosemikarbazitlerin sentezi.

Alifatik ve aromatik süstitüent taşıyan birçok 1,4-disüstitüetiyosemikarbazit türevi bileşik, süstitüe hidrazitler ile süstitüe izotiyosiyanatların etanol içerisinde ısıtılması sonucu elde edilmiştir (12, 18, 22, 115-118) (Şekil 2.48).



R₁, R₂: Alkil, aril

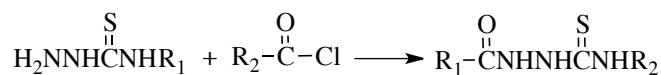
Şekil 2.48. Alkil/arilizotiyosiyanat ve alkil/aril hidrazit türevlerinden hareketle tiyosemikarbazit sentezi.

2.2.2. Kimyasal Özellikleri

Tiyosemikarbazitler, nükleofilik özelliğe sahip bileşiklerdir. Nükleofilik pozisyonlar bir, iki ve dört numaralı konumda yer alan amin gruplarıdır. Bu gruplardan reaktivitesi en yüksek olan bir numaralı konumda yer alan amin grubu iken, en düşük reaktiviteye sahip olan grup dört numaralı konumdaki amin grubudur. Söz konusu grupların farklı nükleofilik özelliklere sahip olması çok sayıda heterosiklik bileşiğin sentezinin yapılabilmesini sağlamaktadır (119).

Süstitüsyon Reaksiyonları

4-Süstitüetiyosemikarbazitlerin piridin içinde aroil klorürler ile reaksiyonu sonucu 1,4-disüstitüetiyosemikarbazitler elde edilmiştir (120-124) (Şekil 2.49).



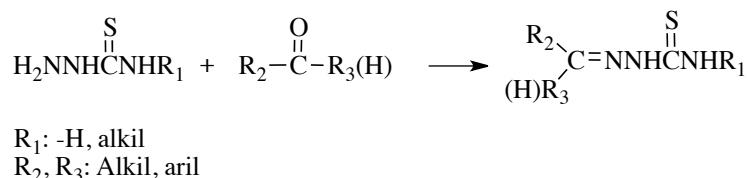
R₁: Aril, Alkil

R₂: Aril

Şekil 2.49. Tiyosemikarbazitlerin süstitüsyon reaksiyonları.

Kondenzasyon Reaksiyonları

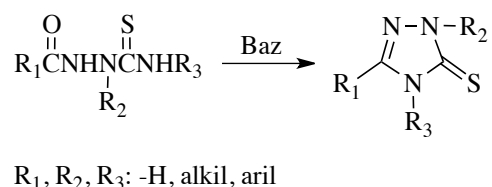
Tiyosemikarbazitlerin aldehit (6, 20, 125, 126) veya ketonlarla (127) reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazonların elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.50)



Şekil 2.50. Tiyosemikarbazitlerin kondenzasyon reaksiyonları.

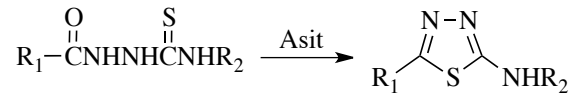
Siklizasyon Reaksiyonları

1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin trietilamin (44, 128), sodyum hidroksit (11, 17, 118, 129-131), sodyum karbonat (132), sodyum bikarbonat (133, 134), potasyum hidroksit (12, 135) gibi bazlarla ısıtılması sonucu dört numaralı konumda yer alan azot atomunun nükleofilik özelliği artmakta ve azot üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektronların karbonil karbonuna saldırması sonucu 1,3,4-trisübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar elde edilmektedir (Şekil 2.51).



Şekil 2.51. 1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin bazlar ile reaksiyonu.

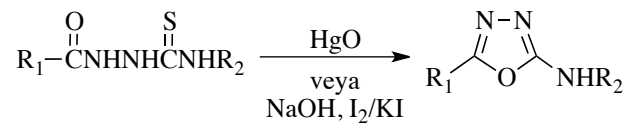
1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin, ortofosforik asit (44, 136), metansülfonik asit (11, 118), hidroklorik asit (137), sülfürik asit (19, 130, 138-142), gibi asitlerle ısıtılması sonucu dört numaralı konumdaki azot atomunun protonlanması ile azot atomunun nükleofilik özelliği azalmakta kükürt atomunununki ise artmaktadır. Bu durumda, kükürt atomu üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektronların karbonil karbonuna saldırması sonucu 2-amino/sübstitüe-amino-5-aril/alkil-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.52).



R₁: Alkil, aril
R₂: -H, açil, aril

Şekil 2.52. 1-Açil-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin asitler ile reaksiyonu.

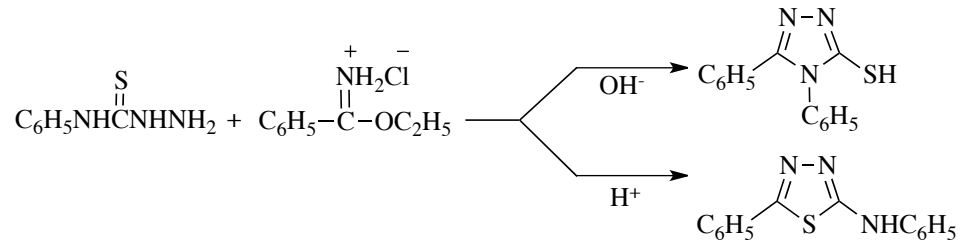
1-Açil-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin civa oksit ile ısıtılması veya sodyum hidroksit varlığında iyot/potasyum iyodür ile muamelesi sonucu 2-sübstitüeamino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol türevleri elde edilmiştir (11, 118, 143, 144) (Şekil 2.53).



R₁: Alkil, aril
R₂: -H, açil, aril

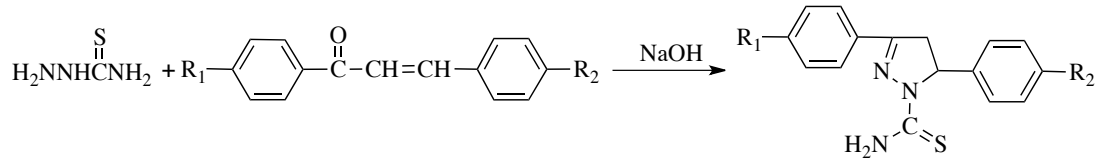
Şekil 2.53. 1-Açil-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin civa oksit veya iyot/potasyum iyodür ile reaksiyonu.

4-Feniltiyosemikarbazitin etil benzimidat ile bazik ortamda ısıtılması sonucu 3,4-difenil-1,2,4-triazol-5-tiyol, asidik ortamda ısıtılması sonucu ise 2-anilino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol elde edilmiştir (145) (Şekil 2.54).



Şekil 2.54. 4-Feniltiyosemikarbazit ve etil benzimidatın reaksiyonu.

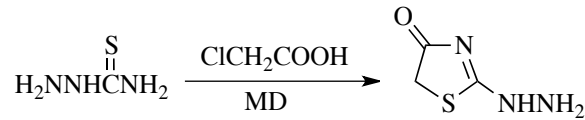
Tiyosemikarbazitin 1,3-di(sübstitüefenil)-2-propen-1-on türevleri ile sodyum hidroksit varlığında reaksiyonu sonucu 1-tiyokarbamoil-3,5-di(sübstitüefenil)-2-pirazolinler elde edilmiştir (146, 147) (Şekil 2.55).



R₁, R₂: -H, -Cl, -CH₃, -OCH₃

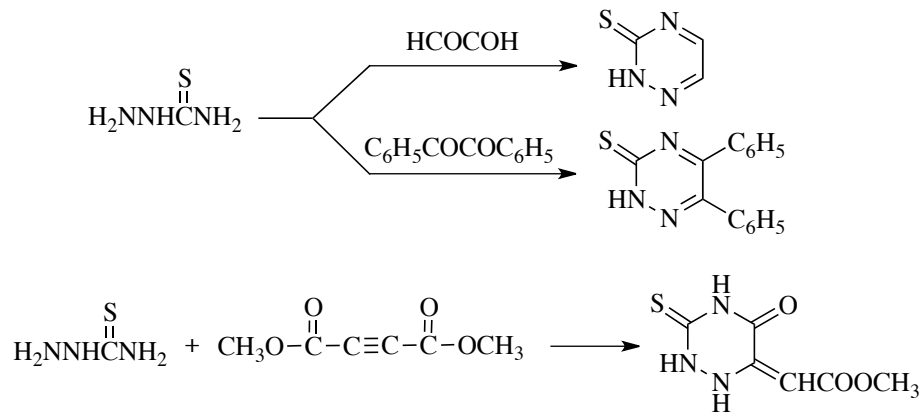
Şekil 2.55. Tiyosemikarbazit ve 1,3-di(sübstitüefenil)-2-propen-1-on türevleri ile 1-tiyokarbamoil-2-pirazolinlerin sentezi.

Tiyosemikarbazitin kloroasetik asit ile mikrodalga (MD) fırında çözücüsüz ortamda ısıtılması sonucu 2-hidrazinotiyazolin-4-on bileşiği elde edilmiştir (148) (Şekil 2.56).



Şekil 2.56. Tiyosemikarbazitin kloroasetik asit ile reaksiyonu.

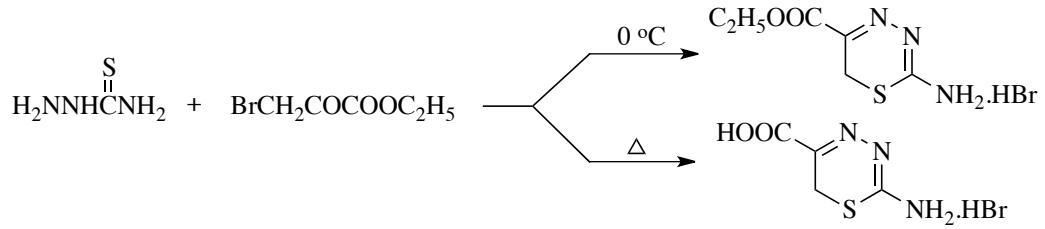
Tiyosemikarbazitin α -diketonlarla reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazin-3(2H)-tiyon ve 5,6-difenil-1,2,4-triazin-3(2H)-tiyon elde edilmiştir. Tiyosemikarbazitin dimetil asetilendikarboksilat ile muamelesi sonucu metil 2-(5-okso-3-tiyokso-1,2,4-triazin-6-iliden)asetat elde edilmiştir (148) (Şekil 2.57).



Şekil 2.57. Tiyosemikarbazitin α -diketonlar ve dimetil asetilendikarboksilat ile reaksiyonu.

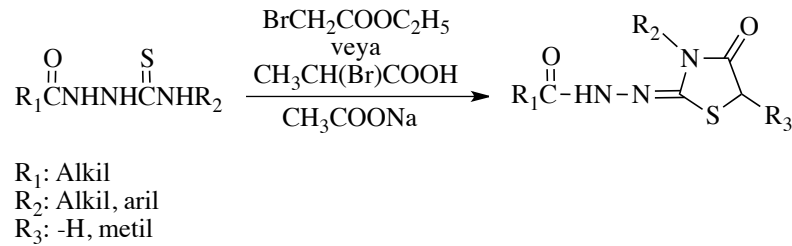
Tiyosemikarbazitin 0 °C'de hidroklorik asit içinde etil bromopiruvat ile reaksiyonu sonucu 2-amino-5-etoksikarbonil-1,3,4-tiyadiazin hidrogen bromür

oluşurken, reaksiyonun sıcakta yürütülmesi sonucu 2-amino-5-karbonil-1,3,4-tiyadiazin hidrojen bromür elde edilmiştir (149) (Şekil 2.58).



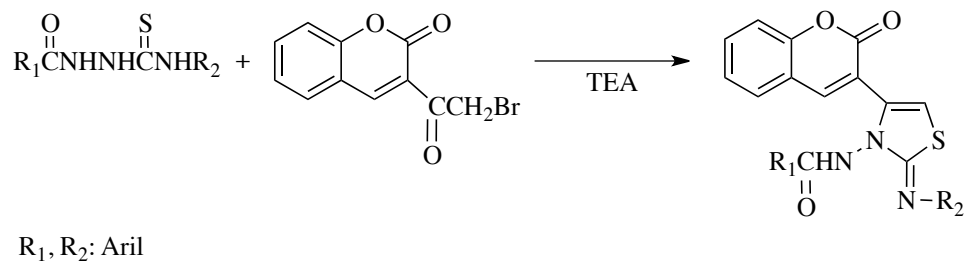
Şekil 2.58. Tiyosemikarbazitin etil bromopiruvat ile soğuk ve sıcak ortamda reaksiyonu.

1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin sodyum asetat varlığında α -bromopropiyonik asit veya etil bromoasetat reaksiyonu sonucu 2-iminotiyazolin-4-on türevlerini elde edilmiştir (150) (Şekil 2.59).



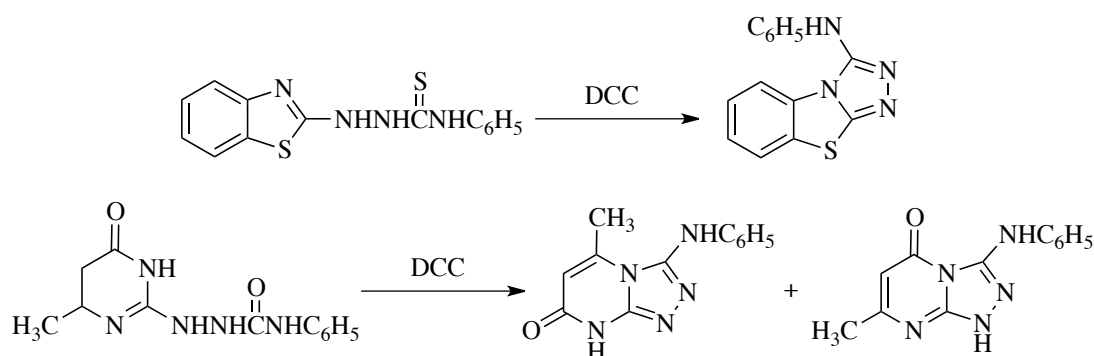
Şekil 2.59. Tiyosemikarbazitin α - bromopropiyonik asit veya etil bromoasetat ile reaksiyonu.

Salar ve ark. (151), 1-açıl-4-(süstitüefenil)tiyosemikarbazit türevleri ve 3-(bromoasetil)kumarinin TEA varlığında etanol içerisinde reaksiyonu ile N-[2-((süstitüefenil)imino)-4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-3(2H)-il]benzamid türevleri elde etmişlerdir (Şekil 2.60).



Şekil 2.60. 1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin 3-(bromoasetil)kumarin türevleri ile reaksiyonu.

Vas'kevich ve ark. (152), toluen içinde 1-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-feniltiyosemikarbazitin N,N-disikloheksilkarbodiimit (DCC) ile halka siklizasyonu sonucu N-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3]benzotiyazol-3-aminin oluştuğunu; 1-(4-metil-6-okso-1,6-dihidroksipirimidin-2-il)-4-feniltiyosemikarbazitin dioksan içinde DCC ile muamelesi sonucu 5-metil-3-fenilamino[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-7(8*H*)-on ve 7-metil-3-fenilamino[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pirimidin-5(1*H*)-onu elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.61).



Şekil 2.61. 1,4-Disübstitüetiyosemikarbazitin DCC ile reaksiyonu.

2.2.3. Spektral Özellikleri

IR Spektrumları

1-Alkil/aryl-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevi bileşiklerin IR spektrumlarında 3410-3200 cm^{-1} arasında N-H gerilim, 1595-1550 $\text{C}=\text{N}$ gerilim ve 1273-1217 cm^{-1} arasında $\text{C}=\text{S}$ gerilim titreşimlerinin görüldüğü bildirilmiştir (6, 20, 125, 153).

Çeşitli 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, bileşiklerin IR spektrumlarında, 3400-3151 cm^{-1} 'de N-H gerilim (11, 12, 19, 20, 118, 135, 153, 154), 1710-1620 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ gerilim (18, 131, 154-156), 1580-1540 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{N}$ gerilim (116, 157-159), 1315-1200 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{S}$ gerilim (118, 155, 156, 159-162) titreşimlerine ait absorpsiyon bantlarının görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca 1600-1555 cm^{-1} 'de N-H bükülme titreşimlerine ait bantlar görülmüştür (154, 162)

Palaska ve ark. (131) tarafından yapılan çalışmada 1-[(1-naftil)oksiasetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevlerinin IR spektrumunda 3334-3167 cm^{-1} 'de iki

ayrı N-H gerilimine ait titreşimle, 1697-1963 cm^{-1} 'de C=O gerilim ve 1242-1234 cm^{-1} arasında C=S gerilim titreşimlerinin görüldüğünü bildirmişlerdir.

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerinin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 7,50-12,80 ppm aralığında N-H protonlarına ait yayvan pikler görülmüştür (11, 19, 118, 128, 153, 159, 163).

1-[(1-Naftil)oksiasetil]-4-süstitüetiyosemisemikarbazit türevi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 1-numaralı azot atomu (N_1) üzerinde yer alan protonların 10,05-12,50, 2-numaralı azot atomu (N_2) üzerinde yer alan protonların 9,25-9,72, 4-numaralı azot atomu (N_4) üzerinde yer alan protonların 7,83-8,90 ppm arasında gözlemlendiğini bildirilmiştir. Bu bileşiklerde ariloksi grubuna komşu metilen protonları 4,72-4,80 ppm'de singlet halinde görülmüştür (11).

$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında, tiyokarbonil karbonu 166,6-168,0 ppm, hidrazit karbonili 176,4-182,7 ppm arasında gözlenmiştir (9, 44, 164-167).

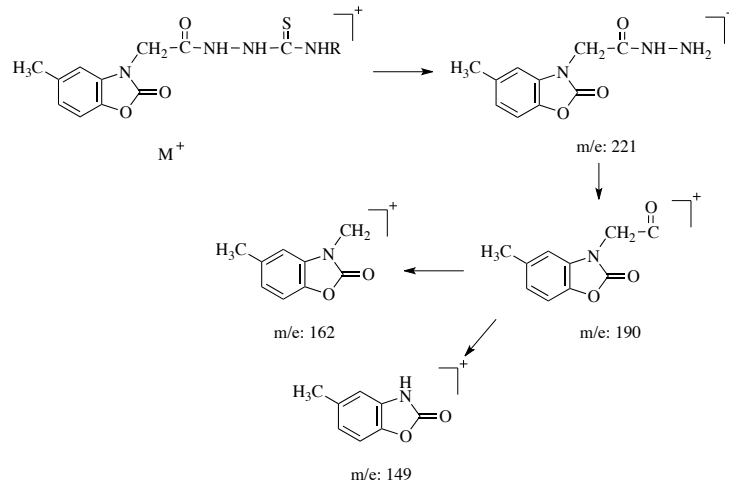
1-[4-(4-Klorofenilsülfonil)benzoil]-4-(2-florofenil)tiyosemikarbazitin O=C- N_1 için kimyasal kayma değerleri 164,6 ppm, C=S için 182,2 ppm olarak saptanmıştır (167).

Paneth ve ark. (9) 1-(2,4-diklorobenzoil)-4(süstitüebenzoil)tiyosemikarbazit türevlerinde 161,0-168,0 ppm aralığında amidik karbon atomuna (O=C- N_1), 178,0-180,0 ppm aralığında ise tiyokarbonil karbonlarına (C=S) ait piklerin gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Kütle Spektrumları

1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerinin elektron iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda moleküler iyonun yanısıra aril/alkil izotiyosiyanat kopması sonucu oluşan 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazine ait (m/e : 221) iyon gözlenmektedir. Bu yapıdan önce hidrazin (m/e : 190), takiben karbonmonoksit kopması ile oluşan iyonun

(m/e: 162) yanısıra, asetil grubunun kopması sonucu oluşan 5-metil-2-benzoksazolinona ait (m/e: 149) iyonun görüldüğü bildirilmektedir (92) (Şekil 2.62).



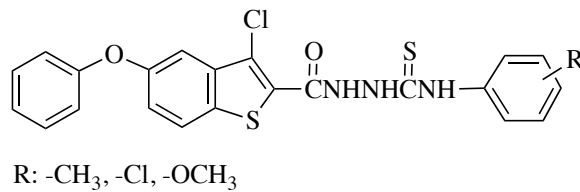
Şekil 2.62. 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin kütle spektrumunda görülen parçalanma ürünleri.

2.2.4. Biyolojik Özellikleri

Literatürde 1,4-disübstitüetiyosemikarbazit türevi bileşiklerin antibakteriyel-antifungal, antitüberküler ve antikanserojen etkileri üzerinde çok sayıda araştırma vardır.

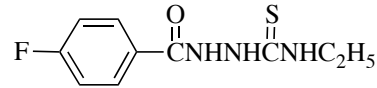
Antibakteriyel-Antifungal Aktiviteleri

Bir seri 1-(3-kloro-5-fenoksibenzo[b]tiyofen-2-il)karbonil-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevinin *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Bacillus megaterium*, *S. aureus*'a karşı antibakteriyel, *Aspergillus niger*'a karşı antifungal aktiviteleri incelenmiş ve tiyosemikarbazitin 4-numaralı konumunda 2-metilfenil, 3-klorofenil ve 4-metoksifenil sübstitüenti taşıyan bileşiklerin tüm bakteri ve mantarlara karşı yüksek aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (7) (Şekil 2.63).



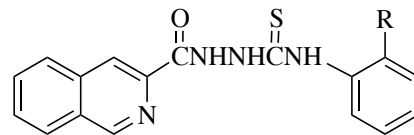
Şekil 2.63. Antimikrobiyal etkili 1-(3-kloro-5-fenoksibenzo[b]tiyofen-2-il)karbonil-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevleri.

1-(4-Florobenzoil)-4-etiltiyosemikarbazitin bazı Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi incelenmiş ve lipofilik özelliğe sahip olan bu bileşiğin *E. coli*'ye karşı aktif olduğu belirtilmiştir (6) (Şekil 2.64).



Şekil 2.64. Antibakteriyel etkili 1-(4-florobenzoil)-4-etiltiyosemikarbazit türevi.

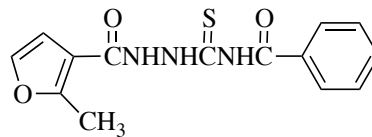
1-(İzokinolin-3-karbonil)-4-süstitüefeniltiyosemikarbazit yapısında bir grup bileşiğin *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e karşı antifungal etkileri flukonazolu referans olarak disk difüzyon yöntemi ile incelenmiş, 2-metoksifenil ve 4-metoksifenil türevlerinin flukonazol ile karşılaştırıldığında yüksek aktivite göstermişlerdir (168) (Şekil 2.65).



R: -OCH₃, -CH₃

Şekil 2.65. Antifungal etkili 1-(izokinolin-3-karbonil)-4-(2-süstitüefenil)tiyosemikarbazit türevleri.

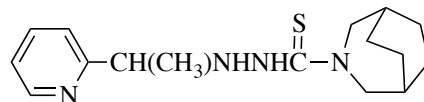
Paneth ve ark. (9), sentezledikleri 4-(benzoil)-1-[(2-metilfuran-3-il)karbonil]tiyosemikarbazitin *S. aureus*'a karşı antibakteriyel aktivitesini araştırmış ve bileşiğin önemli derecede aktif olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.66).



Şekil 2.66. Antibakteriyel etkili 4-(benzoil)-1-[(2-metilfuran-3-il)karbonil]tiyosemikarbazit türevi.

Antimalaryal Aktiviteleri

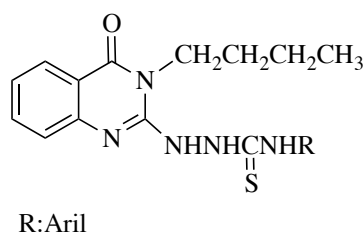
N'-[1-(piridin-2-il)etil]3-azabisiklo[3.2.2]nonan-3-karbotiyohidrazitin *Plasmodium berghei*'ye karşı antimalaryal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (169) (Şekil 2.67).



Şekil 2.67. Antimalaryal etkili N'-[1-(piridin-2-il)etil]3-azabisiklo[3.2.2]nonan-3-karbotiyohidrazit türevi.

Antitüberküler Aktiviteleri

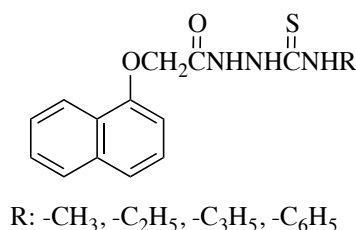
Alagarsamy ve Parthiban (153) bir seri 1-(4-okso-3-bütül-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-4-süstitüetiyosemikarbazit türevinin 4-numaralı konumda 2-nitrofenil, 4-klorofenil ve 2-piridil taşıyan türevlerin *Mycrobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.68).



Şekil 2.68. Antitüberküler etkili 1-(4-okso-3-bütül-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-4-süstitüetiyosemikarbazit türevleri.

Antiinflamatuvar-Analjezik Aktiviteleri

Bazı 1-(1-naftiloksi)asetil-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerinin naproksen ve fenilbutazona karşılaştırıldığında benzer antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları, en aktif türevlerin ise 4-numaralı konumda metil, etil ve fenil taşıyan türevler olduğu bildirilmiştir (11) (Şekil 2.69).



Şekil 2.69. Antiinflamatuvar etkili 1-(1-naftiloksi)asetil-4-süstitüetiyosemikarbazit türevleri.

Antikanserojen Aktiviteleri

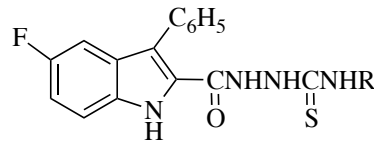
4-Etoksikarbonilmetil-1-[(piperidin-4-il)karbonil]tiyosemikarbazitin standart ilaç etopozide göre daha güçlü ve selektif topoizomeraz II inhibitörü olduğunu bildirmiştir (8) (Şekil 2.70).



Şekil 2.70. Antikanserojen etkili 4-etoksikarbonilmetil-1-[(piperidin-4-ilkarbonil] tiyosemikarbazit.

Antiviral Aktiviteleri

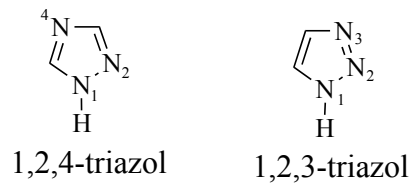
1-[(5-Floro-3-fenil-1*H*-indol-2-il)karbonil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı antiviral aktiviteleri sitopatik etki azaltma deneyleri ile *in vitro* şartlarda incelenmiş, metil, etil, propil ve allil türevlerinin *Coxsackie B4* virüsünün replikasyonunu seçici olarak inhibe ettikleri saptanmıştır (170) (Şekil 2.71).



Şekil 2.71. Antiviral etkili 1-[(5-floro-3-fenil-1*H*-indol-2-il)karbonil]-4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevleri.

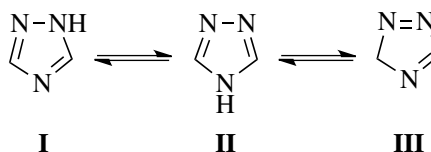
2.3. 1,2,4-Triazol-5-tiyon ve 5-Alkiltiyo-1,2,4-Triazoller

Triazol halkası, üç azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir bileşik olup, 1,2,4-triazol (asimetrik, *asim-*) veya 1,2,3-triazol (kümüle, *visinal-*) şeklinde iki izomeri bulunmaktadır (Şekil 2.72) (171, 172).



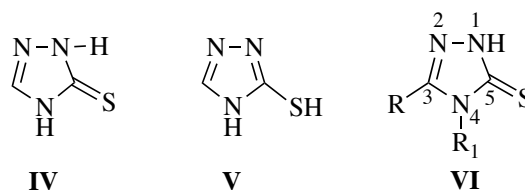
Şekil 2.72. 1,2,4-Triazol ve 1,2,3-triazol halkalarının numaralandırılması.

1,2,4-Triazoller için söz konusu olan üç tautomer (**I**, **II**, **III**) içinden **I** ve **II** numaralı yapılar halkanın en kararlı olduğu formlardır (173) (Şekil 2.73).



Şekil 2.73. 1,2,4-Triazol halkasının tautomerleri.

1,2,4-Triazol-5-tiyon türevlerinin, hidrojenin azot (tiyon) (**IV**) veya kükürt üzerinde bulunduğu (tiyol) (**V**) iki tautomerik formu bulunmaktadır. Çalışmamızın konusu olan 1,2,4-triazol (**VI**) halkasının numaralandırılmasında beş numaralı konum ‘tiyon’ grubunun bağlı olduğu karbon atomuna verilmiştir (Şekil 2.74).



Şekil 2.74. 1,2,4-Triazol-5-tiyon, 1,2,4-triazol-5-tiyol ve 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon.

2.3.1. Sentez Yöntemleri

1,2,4-Triazol halkası ilk kez 1885 yılında Bladin (171, 172) tarafından hidrazin ve formamidin reaksiyonu ile elde edilmiştir (Şekil 2.75).



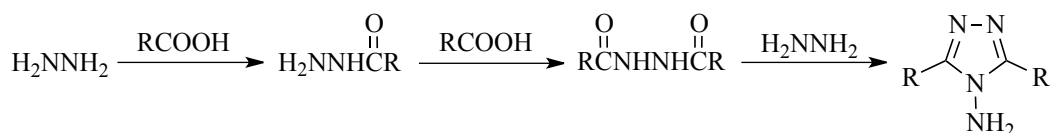
Şekil 2.75. Hidrazin hidrat ve formamit ile 1,2,4-triazol sentezi.

Andreocci (174), 1892 yılında 3-metil-1,2,4-triazolün potasyum permanganat ile oksidasyonu sonucu elde edilen karboksilik asit türevinin dekarboksilasyonu sonucu 1,2,4-triazolü elde etmiştir (Şekil 2.76).



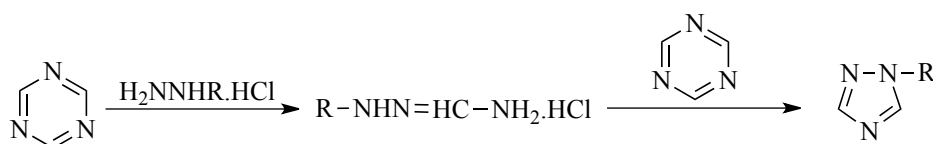
Şekil 2.76. 3-Metil-1,2,4-triazolden hareketle 1,2,4-triazol sentezi.

Herbst ve Garrison (175), hidrazin ve karboksilik asit türevlerinden hareketle elde ettikleri diaçil hidrazitlerin, hidrazinin aşırısı reaksiyonu sonucu 4-amino-3,5-disübstitüe-1,2,4-triazollerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.77).



Şekil 2.77. Hidrazin ve karboksilli asit türevlerinden hareketle 4-amino-3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol sentezi.

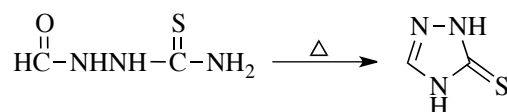
Grundmann ve Ratz (176), s-triazin ve hidrazin monoklorürün reaksiyonu sonucu elde ettikleri formamidrazon hidroklorürü s-triazin ile tekrar reaksiyona sokarak 1-sübstitüe-1,2,4-triazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.78).



Şekil 2.78. Hidrazin ve s-triazinden hareketle 1-sübstitüe-1,2,4-triazol sentezi.

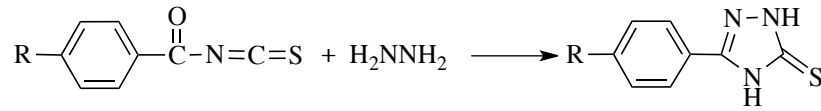
Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden Hareketle Sentezi

1,2,4-Triazol-5-tiyonların tiyosemikarbazitten hareketle sentezi, ilk kez 1896 yılında Freund tarafından bildirilmiştir (177). 1-Formiltiyosemikarbazitin 190 °C'de kuru kuruya ısıtılması sonucu 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.79).



Şekil 2.79. Tiyosemikarbazitten hareketle bazik ortamda 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.

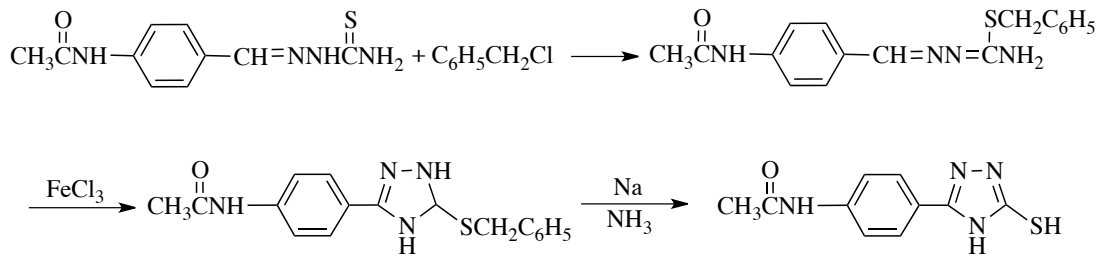
Hoggarth (178), 3-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerini aroil izotiyosiyanatların hidrazin hidratın aşırısı ile ısıtılması sonucu elde ettiğini bildirmiştir (Şekil 2.80).



R: -H, -OCH₃, -Cl

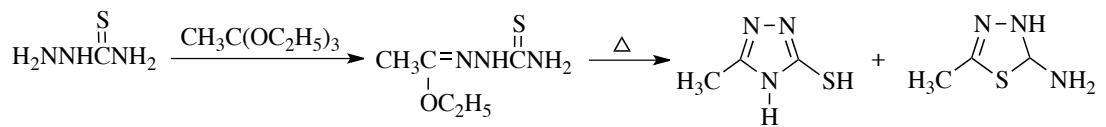
Şekil 2.80. Hidrazin hidrat ve aroil izotiyosiyannattan hareketle 3-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon sentezi.

4-Asetamidobenzaldehyt tiyosemikarbazonun, benzil klorür ile reaksiyonu sonucu kükürt atomu korunmuş ve elde edilen ürünün demir klorürle oksidasyonu sonucu 3-(4-asetamidofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşiği elde edilmiştir (179) (Şekil 2.81).



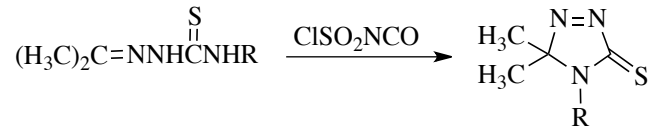
Şekil 2.81. 4-Asetamidobenzaldehyt tiyosemikarbazondan hareketle 3-(4-asetamido fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.

Tiyosemikarbazit ve trietil ortoasetatın etanol içerisinde reaksiyonu sonucu elde edilen etil asetat tiyosemikarbazonun 180 °C’de ısıtılması ile 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazol ve 3-metil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol karışımı elde edilmiştir (180) (Şekil 2.82).



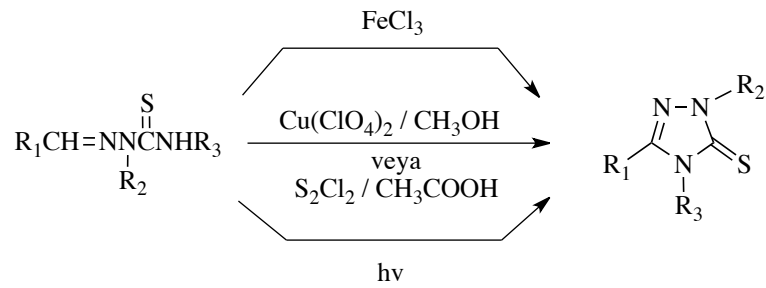
Şekil 2.82. Tiyosemikarbazit ve trietil ortoasetattan hareketle 3-metil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.

4-Ariltiyosemikarbazonların klorosülfonil izosiyannat ile reaksiyonu sonucu 3,3,-dimetil-4-aril-3,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyonlara ulaşılmıştır (181) (Şekil 2.83).



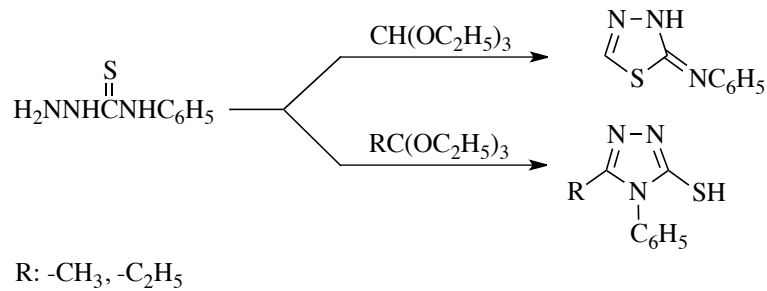
Şekil 2.83. 4-Ariltiyosemikarbazonların klorosülfonil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu 3,3,-dimetil-4-aril-3,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyon eldesi.

Aldehit tiyosemikarbazonların demir klorür (182), bakır perklorat (183), susuz asetik asit içerisinde kükürt monoklorür ile reaksiyonu (184) veya 254 nm’de fotooksidasyonu sonucu (183) 1,4-disübtitüe-3-sübtitüefenil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.84).



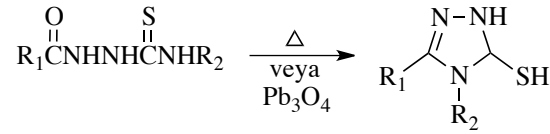
Şekil 2.84. Aldehit tiyosemikarbazonların oksidatif siklizasyonu sonucu 1,4-disübtitüe-3-sübtitüefenil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi.

4-Feniltiyosemikarbazitin trietil ortoformat ile ksilen içindeki reaksiyonu sonucu 2-fenilimino-1,3,4-tiyadiazol, reaksiyon aynı koşullarda trietil ortoasetat veya trietil ortopropiyonat ile gerçekleştirildiğinde ise 3-sübtitüe-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri kazanılmıştır (185) (Şekil 2.85).



Şekil 2.85. Tiyosemikarbazitin trietil ortoformat ve trietil ortoasetat veya trietil ortopropiyonat ile reaksiyonu.

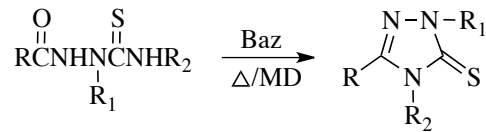
1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin 200°C'de ısıtılması (186) veya etanol içerisinde kurşun oksitle (187) reaksiyonu sonucu 3,4-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.86).



R₁: Alkil, arilalkil
R₂: Alkil, aril

Şekil 2.86. Tiyosemikarbazitlerin ısıtılması veya kurşun oksitle reaksiyonu sonucu 3,4-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.

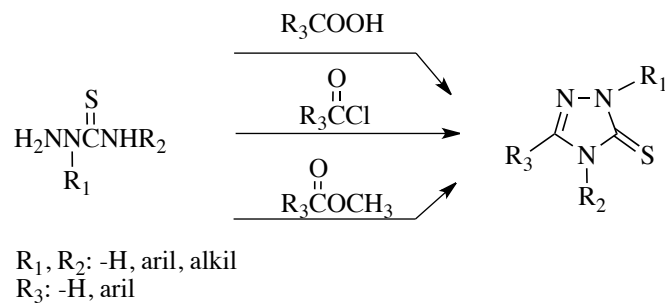
Sübstitüe tiyosemikarbazitlerin trietilamin (128), sodyum hidroksit (129, 188, 189), sodyum karbonat (132, 190), sodyum bikarbonat (133), potasyum hidroksit (116, 135) gibi bazlarla ısıtılmaları veya mikrodalga ışına uygulanması sonucu (191-193) 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.87).



R, R₁, R₂: -H, alkil, aril

Şekil 2.87. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların tiyosemikarbazitten hareketle bazik ortamda sentezi.

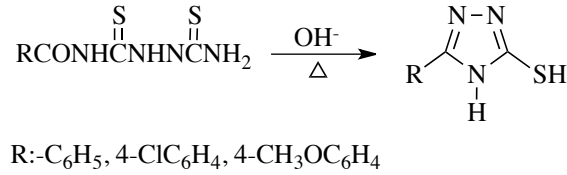
2-Sübstitüe tiyosemikarbazitlerin, karboksilli asitler (194, 195), karboksilli asit esterleri (196) veya klorürleri (134, 197) ile reaksiyonu sonucu 1-aril-3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerine ulaşılmıştır (Şekil 2.88).



R₁, R₂: -H, aril, alkil
R₃: -H, aril

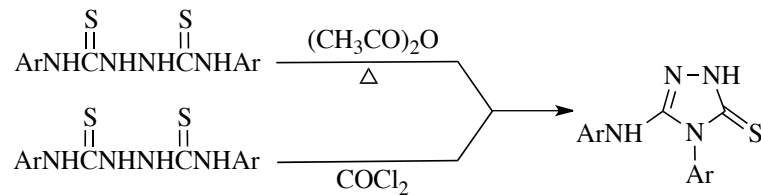
Şekil 2.88. 1-Aril-3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların tiyosemikarbazit ve karboksilli asit, esterleri veya klorürlerinden hareketle sentezi.

1-Aminotiyokarbamoil-4-aroiltiyosemikarbazitin alkali ortamda ısıtılması sonucu 3-aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşikleri elde edilmiştir (198) (Şekil 2.89).



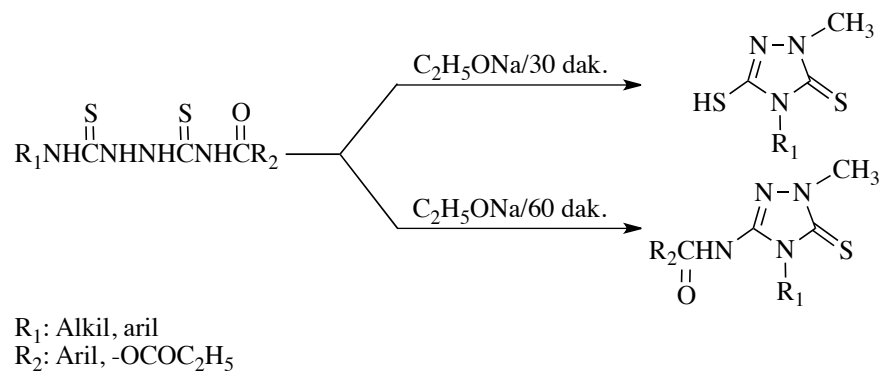
Şekil 2.89. 1-Aminotiyokarbamoil-4-aroiltiyosemikarbazit türevlerinden hareketle 3-aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol sentezi.

1,6-Diaril-2-tiyobiüre türevlerinin asetik anhidrit ile ısıtılarak veya 1,6-diaril-2,5-ditiyobiürelerin fosgen ile muamelesi sonucu 4-aril-3-arilamino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri kazanılmıştır (119) (Şekil 2.90).



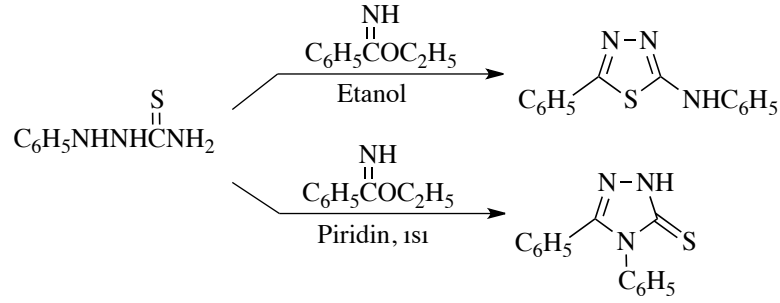
Şekil 2.90. 1,6-Diaril-2-tiyobiürelerin asetik anhidrit veya fosgen ile reaksiyonu sonucu sonu 4-aril-3-arilamino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların sentezi.

Açıl ditiyobiüre türevleri sodyum etoksit ile muamele edildiğinde reaksiyon süresine bağlı olarak 1-metil-3-merkapt-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 1-metil-3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (199) (Şekil 2.91).



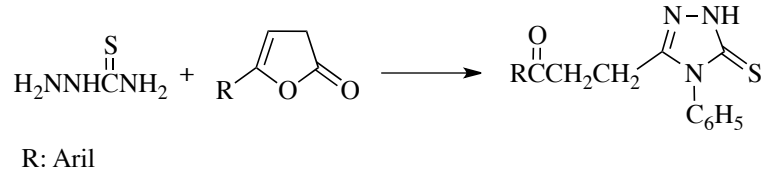
Şekil 2.91. Açıl ditiyobiüre türevleri ile sodyum etoksidin reaksiyonu.

Weidinger ve Kranz (145, 200), 1-feniltiyosemikarbazitin imino esterlerle reaksiyonu oluşan ürünlerin reaksiyon koşullarına bağlı olarak değiştiğini bildirmişlerdir. Çözücü olarak etanol kullanıldığında 2-fenilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol; piridin ve ısı kullanıldığında ise 3,4-difenil-1*H*-1,3,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.92).



Şekil 2.92. 1-Feniltiyosemikarbazitin imino esterlerle reaksiyonu.

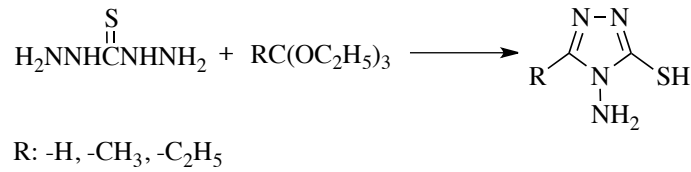
5-Aril-3*H*-furan-2-on ve tiyosemikarbazitin trietilamin varlığında reaksiyonu sonucu 3-(1-sübstitüe-propanon-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri sentezlenmiştir (201) (Şekil 2.93).



Şekil 2.93. 5-Aril-3*H*-furan-2-onlar ve tiyosemikarbazitin reaksiyonu.

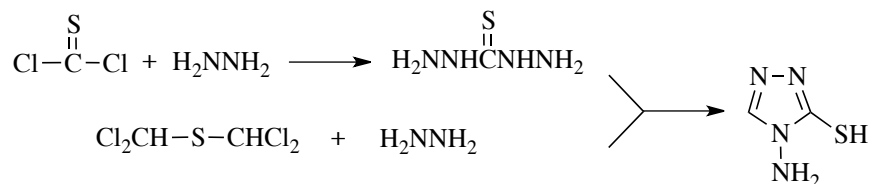
Tiyokarbohidrazitten Hareketle Sentezi

İlk kez Stolle ve Bowles (202) tarafından bildirilen yöntemde tiyokarbohidrazitin etil ortoesterler ile reaksiyonu sonucu 3-sübstitüe-4-amino-1,2,4-triazol-5-tiyollere ulaşılmıştır (Şekil 2.94).



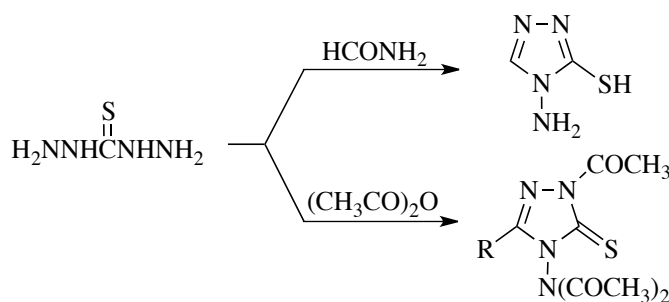
Şekil 2.94. Tiyokarbohidrazitin etil ortoesterler ile reaksiyonu.

Tiyofosgen ile hidrazinin eter içerisinde reaksiyonu sonucu elde edilen tiyokarbohidrazitin kapalı bir tüp içerisinde 100 °C’de ısıtılması sonucu 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon elde edilmiştir (202). Hidrazinin tetraklorometil sülfür ile muamelesi sonucuda aynı bileşiğe ulaşılmıştır (203) (Şekil 2.95).



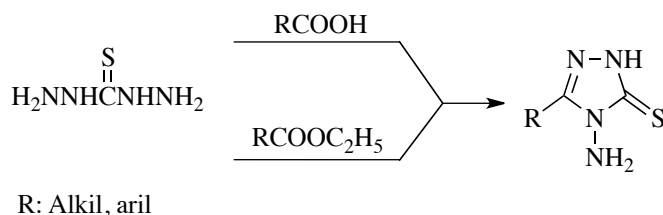
Şekil 2.95. 4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.

Beyer ve ark. (204), tiyokarbohidrazitin formamit ile reaksiyonu sonucu 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğini; asetik anhidrit ile reaksiyonu sonucu ise 1-asetil-3-metil-4-diasetilamino-1,2,4-triazol-5-tiyonların elde edildiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.96).



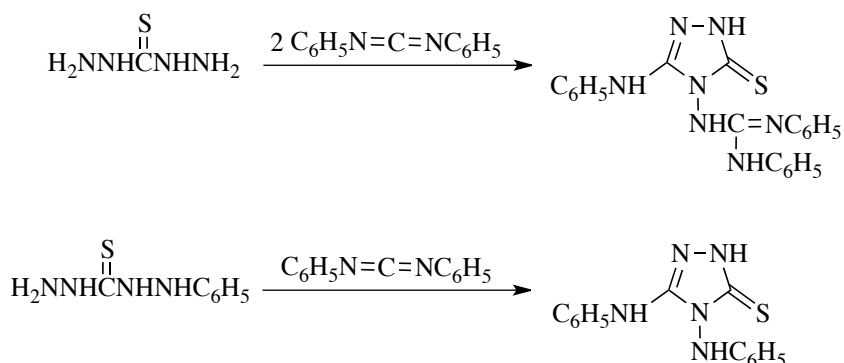
Şekil 2.96. Tiyokarbohidrazitin formamit ve asetik anhidrit ile reaksiyonu.

Tiyokarbohidrazitlerin uygun aromatik/alifatik karboksilli asitler (205, 206) veya esterleri (207) ile ısıtılması veya mikrodalga ışımaya maruz bırakılması sonucu (208) 4-amino-3-aril/alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar sentezlenmiştir (Şekil 2.97).



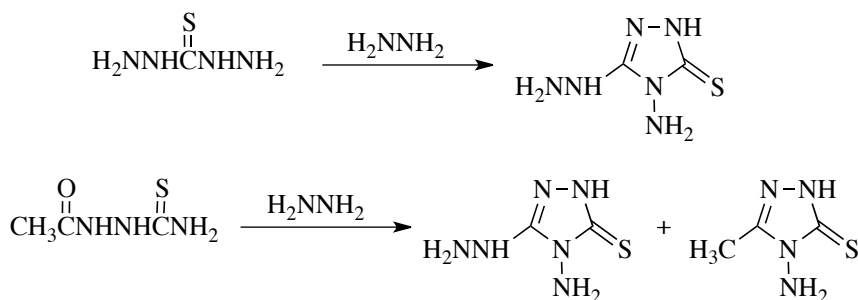
Şekil 2.97. Tiyokarbohidrazitin karboksilli asitler ve esterler ile reaksiyonu sonucu 4-amino-3-aril/alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların sentezi.

Tiyokarbohidrazitin 2 mol difenilkarbodiimid ile N,N-dimetilformamit (DMF) içerisindeki reaksiyonu sonucu 3-anilino-4-(N,N'-difenilguanidino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon elde edilirken (209), tepkimenin aynı koşullarda 1-feniltiyokarbohidrazit ve 1 mol difenilkarbodiimid varlığında gerçekleştirilmesi ile 3,4-bis(fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (210) elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.98).



Şekil 2.98. Tiyokarbohidrazitin difenilkarbodiimid ile reaksiyonu.

Tiyokarbohidrazitle hidrazin hidratın reaksiyonu sonucu 4-amino-3-hidrazinil-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon elde edilirken, 1-asetiltiyosemikarbazit ile hidrazin hidratın reaksiyonu sonucu 4-amino-3-hidrazinil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-amino-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon elde edilmiştir (119) (Şekil 2.99).

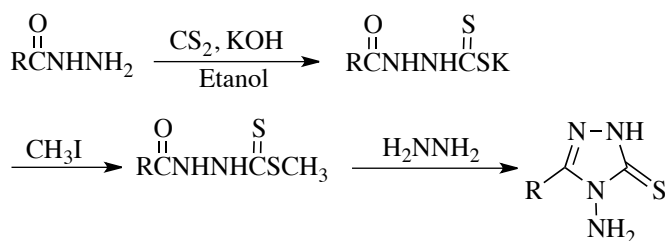


Şekil 2.99. Tiyokarbohidrazitin ve 1-asetiltiyosemikarbazitin hidrazin hidratla reaksiyonu.

Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından Hareketle Sentezi

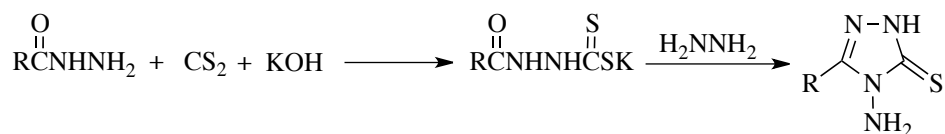
Ditiyokarbazik asit tuzlarından hareketle 1,2,4-triazol-5-tiyonların sentezi ilk kez 1952 yılında Hoggarth (211) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada, hidrazitlerin potasyum hidroksitli ortamda karbon sülfür ile muamelesi sonucu elde edilen potasyum 3-aroilditiyokarbazatlar, metil iyodür ile reaksiyona sokularak 3-metil-3-

aroilditiyokarbazatlar elde edilmiştir. Ester türevlerinin hidrazin hidratla reaksiyonu sonucu 4-amino-3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlara ulaşılmıştır (Şekil 2.100).



Şekil 2.100. Ditiyokarbazik asit tuzlarından hareketle 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.

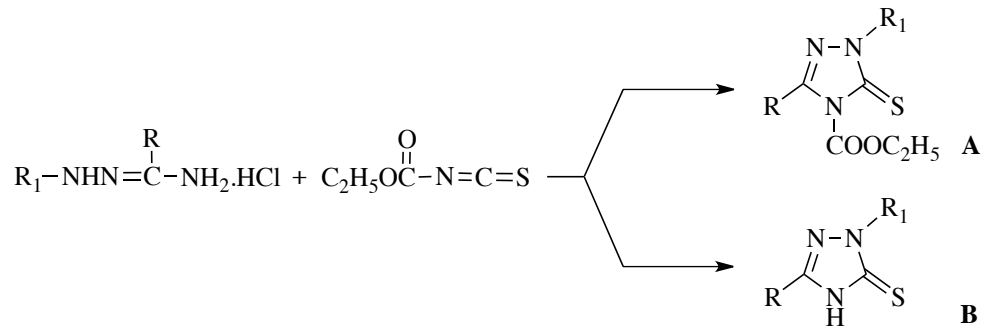
Açıl hidrazinlerin potasyum hidroksitli ortamda karbon sülfürle reaksiyonu sonucu elde edilen ditiyokarbazit asitlerin esterine geçmeden hidrazin hidratın aşırısı ile muamele edilmesi (212, 213) veya mikrodalga ışınması yardımıyla (214-216) 4-amino-3-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.101).



Şekil 2.101. 4-Amino-3-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların ditiyokarbazik asit tuzlarından hareketle sentezi.

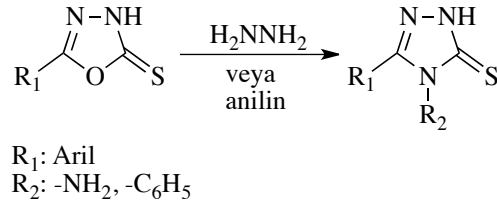
Diğer Yöntemler ile Sentezi

Amidrazon tuzlarının etoksikarbonil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu sıcaklığa bağlı olarak iki farklı ürün oluştuğu bildirilmiştir. Düşük sıcaklıkta 4-etoksikarbonil-3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların (**A**) oluştuğu; yüksek sıcaklıkta ise 3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların (**B**) elde edildiği bildirilmiştir (157) (Şekil 2.102).



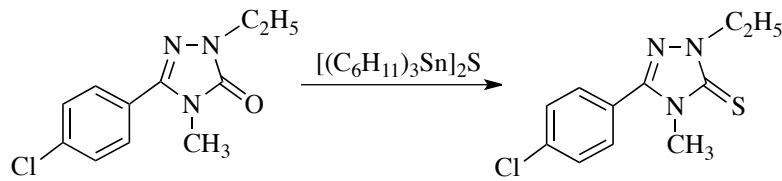
Şekil 2.102. Amidrazon tuzlarının etoksikarbonil izotiyosiyanat ile reaksiyonu.

3-Sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-5-tiyonların hidrazin hidrat (14) veya anilin (217) ile ısıtılması sonucu 3-sübstitüe-4-amino/fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar elde edilmiştir (Şekil 2.103).



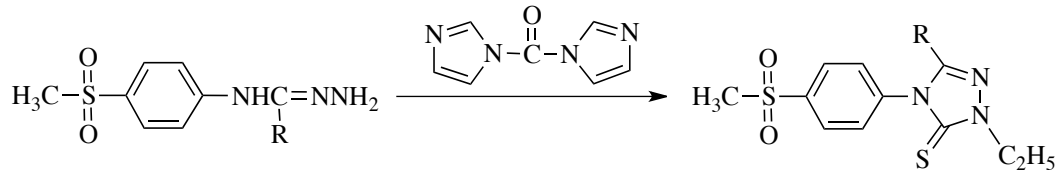
Şekil 2.103. 1,3,4-Oksadiazolden hareketle 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.

Kane ve ark. (134) 1,4-disübstitüe-3-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ile bis(trisikloheksilkalay)sülfürün reaksiyonu sonucu 1,4,-disübstitüe-3-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyonlar sentezlenmiştir (Şekil 2.104).



Şekil 2.104. 1*H*-1,2,4-Triazol-5-ondan hareketle 1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi.

4-(4-Metilsülfonilfenil)-3-aril-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi, azot gazı altında, N-(4-metilsülfonilfenil)-4-sübstitüebenzenkarbohidrazonamidlerin CDI ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.105) (218).

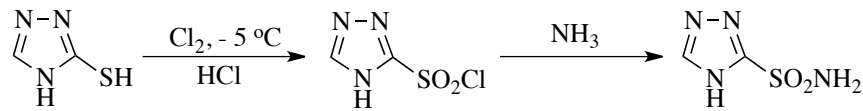


R: -C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄

Şekil 2.105. N-(4-metilsülfonilfenil)-4-sübstitüebenzenkarbohidrazonamidlerin CDI ile reaksiyonu.

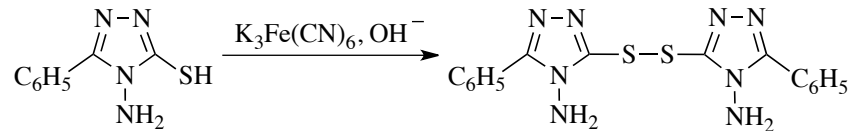
2.3.2. Kimyasal Özellikleri

Merkaptotriazollerin düşük sıcaklıkta oksidatif klorlama reaksiyonu sonucu sülfonil klorür türevlerine ulaşılmıştır. Bu türevlerin amonyak ile muamelesi sonucu sülfonamidler elde edilmiştir (219) (Şekil 2.106).



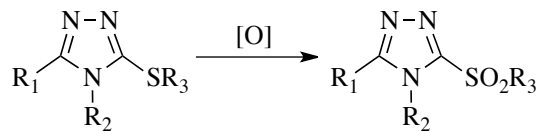
Şekil 2.106. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların oksidatif klorlama reaksiyonu.

Merkapto grupları, alkali ortamda disülfür bağı oluşturacak şekilde alkali potasyum ferrisianür ile oksitlenebilir (211) (Şekil 2.107).



Şekil 2.107. 1,2,4-Triazol-5-tiyonların potasyum ferrisianür ile oksidasyonu.

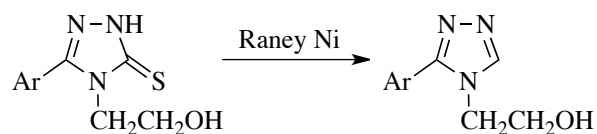
5-Alkiltiyono-1,2,4-triazol bileşikleri potasyum permanganat (220), 3-kloroperoksi benzoik asit (221) veya hidrojen peroksit (222) ile oksitlenerek sülfonil türevlerini verir (Şekil 2.108).



R₁, R₂, R₃: Alkil, aril, arilalkil

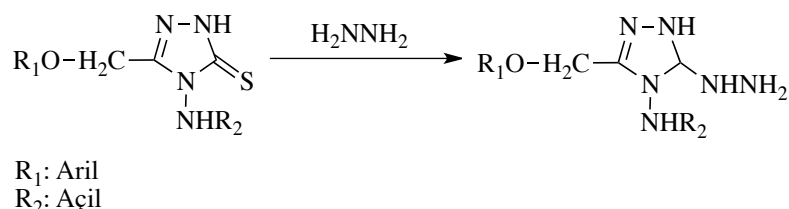
Şekil 2.108. 5-Alkiltiyono-1,2,4-triazollerin oksidasyonu.

5-Aril-4-(2-hidroksietil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiklerinin Raney nikeli ile reaksiyonu sonucu tiyon grubunun uzaklaştığı bildirilmiştir (223) (Şekil 2.109).



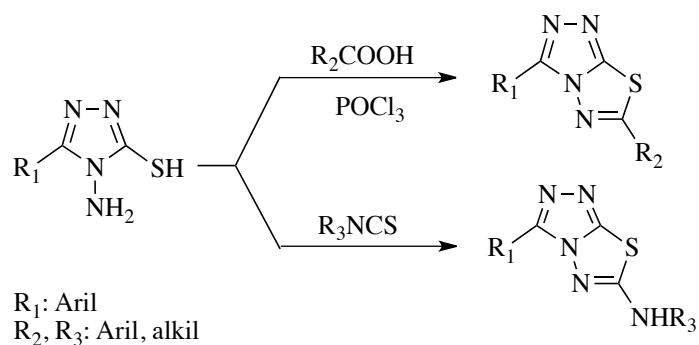
Şekil 2.109. 5-Aril-4-(2-hidroksietil)-1,2,4-triazol-5-tiyonların Raney nikeli ile reaksiyonu.

3-Ariloksimetil-4-sübstitüeamino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların hidrazin hidrat ile muamelesi sonucu 3-ariloksimetil-4-sübstitüeamino-5-hidrazino-1,2,4-triazoller elde edilmiştir (224) (Şekil 2.110).



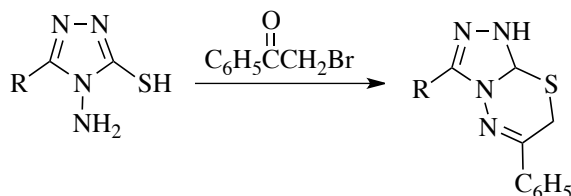
Şekil 2.110. 3,4-Disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyondan hareketle 5-hidrazino-1,2,4-triazol sentezi.

4-Amino-3-aril/arilalkil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin sübstitüe benzoik asit türevleri ile fosfor oksiklorür varlığında reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazollere ulaşılırken (225), arilalkil izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu 3-aril-6-(sübstitüeamino)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazoller kazanılmıştır (226) (Şekil 2.111).



Şekil 2.111. 1,2,4-Triazol-5-tiyollerin aril/arilalkil karboksilli asitler ve arilalkil izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu.

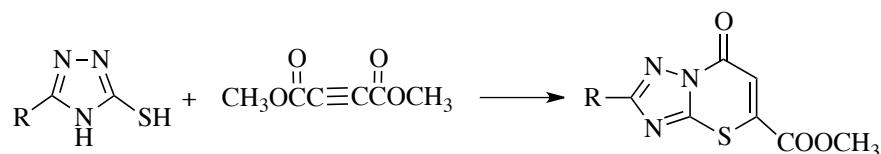
4-Amino-3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşikleri ve fenaçil bromürlerin reaksiyonu ile 3-sübstitüe-6-fenil-1*H*-7,8a-dihidro-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazinler sentezlenmiştir (Şekil 2.112) (227).



R: Alkil, aril

Şekil 2.112. 4-Amino-3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin fenaçil bromür ile reaksiyonu.

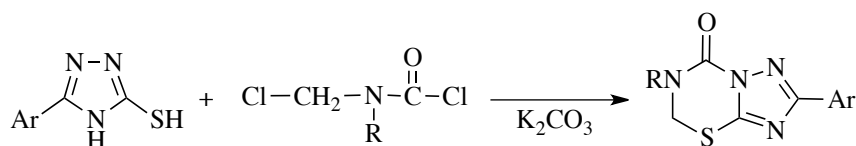
3-Sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin toluen içerisinde dimetilasetilen dikarboksilat ile ısıtılması sonucu 5-karbometoksi-2-sübstitüe-7*H*-1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3-tiyazin-7-on türevleri elde edilmiştir (228) (Şekil 2.113).



R: Aril, alkil

Şekil 2.113. 3-Sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin dimetilasetilen dikarboksilat ile reaksiyonu.

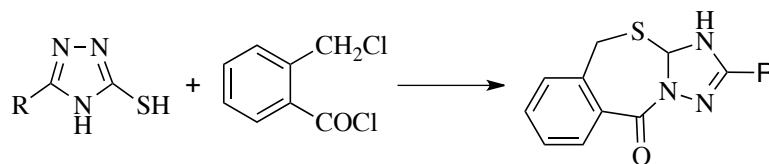
6-Sübstitüe-2-aril-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]-1,3,5-tiyadiazin-7-onların sentezi, susuz potasyum karbonat varlığında 3-aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller ile N-sübstitüe-N-klorometil karbamoil klorürün reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (229) (Şekil 2.114).



R: Aril

Şekil 2.114. 3-Aril-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller ile N-sübstitüe-N-klorometil karbamoil klorür ile reaksiyonu.

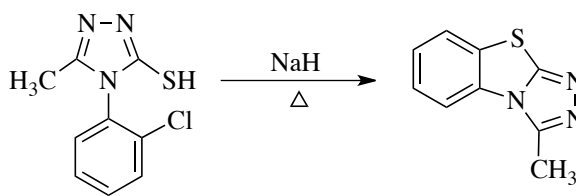
3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyollerin 2-(klorometil)benzoil klorürler reaksiyonu sonucu triazolobenzotiyazepin türevi bir grup bileşiğin elde edildiği bildirilmiştir (230) (Şekil 115).



R: -H, alkil, aril

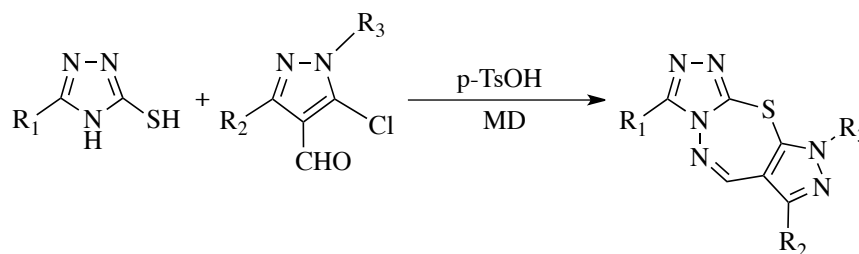
Şekil 2.115. 3-Süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri ve 2-(klorometil)benzoil klorürün reaksiyonu.

3-Metil-4-(2-klorofenil)-5-tiyolün sodyum hidrür ile muamelesi sonucu s-triazolo[3,4,-b]benzotiyazol bileşiği kazanılmıştır (231) (Şekil 2.116).



Şekil 2.116. 3-Süstitüe-4-(2-klorofenil)-5-tiyol türevlerinin sodyum hidrür ile reaksiyonu.

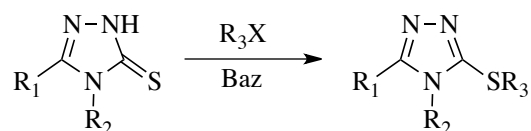
Gupta ve ark. (232) 4-amino-3-süstitüefenil-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol, 5-kloro-4-formil-1,2-pirazol ve p-toluensülfonik asiti DMF içerisinde mikrodalga ışımasına maruz bırakmış ve 1-süstitüe-3,7-dialkil/aril-4H-pirazolo[4,5-f][1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazepin türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.117).



R₁: -C₆H₅, 4-ClC₆H₅, 4-(OCH₃)C₆H₅
R₂, R₃: Alkil, aril

Şekil 2.117. 4-Amino-3-süstitüefenil-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol türevlerinin 5-kloro-4-formil-1,2-pirazol türevleri ile reaksiyonu.

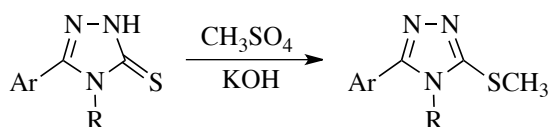
3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar alkali ortamda alkil/aril halojenürler ile muamele edildiklerinde 5-alkil/arilitiyo-3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol türevleri elde edilmiştir (120, 122, 131, 135, 233-236) (Şekil 2.118).



R₁, R₃: Aril, alkil
R₂: -H, aril, alkil

Şekil 2.118. 3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların S-alkilasyon reaksiyonları.

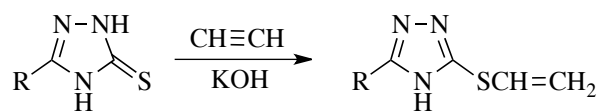
3-Aril-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin zayıf bir baz varlığında metil sülfat ile reaksiyonu sonucu 3-aril-4-sübstitüe-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazoller elde edilmiştir (237) (Şekil 2.119).



Ar: -C₆H₅, 3-piridil, 4-piridil
R: Aril

Şekil 2.119. 3-Aril-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin metil sülfat ile reaksiyonu.

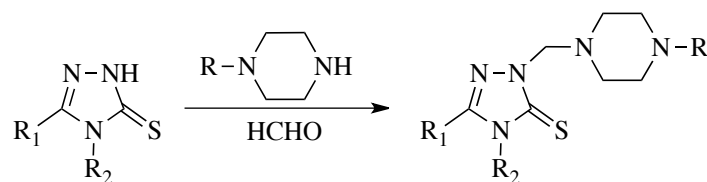
3-Sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların bazik ortamda asetilenle reaksiyonu sonucu 3-sübstitüe-5-viniltiyo-1,2,4-triazoller oluşmaktadır (238) (Şekil 2.120).



R: -H, -CH₃, furil

Şekil 2.120. 3-Sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin asetilenle reaksiyonu.

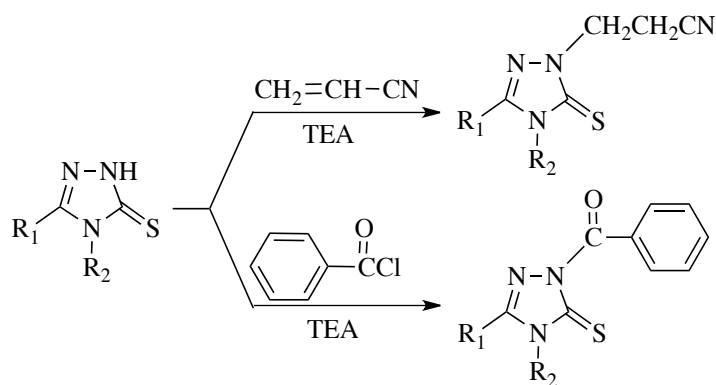
3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların formaldehit ve sübstitüe piperazin türevleri ile 1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon halkası 1-numaralı konumdan piperazinil metil türevi *Mannich* bazları elde edilmiştir (239) (Şekil 2.121).



R_1, R_2 : Aril, alkil

Şekil 2.121. 3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyondan hareketle *Mannich* bazlarının sentezi.

3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların akrilonitril ile TEA varlığında *Michael* katımı sonucu siyanoetil türevleri; susuz asetonitril içerisinde TEA varlığında benzoil klorür ile reaksiyonu sonucu 1-açil-3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar elde edilmiştir (240) (Şekil 2.122).



R_1, R_2 : Aril

Şekil 2.122. 3,4-Disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların N-alkilasyon ve N-açilasyon reaksiyonları.

2.3.3. Spektral Özellikleri

IR Spektrumları

3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında $3381-3151\text{ cm}^{-1}$ 'de N-H gerilim (12, 14, 241), $1607-1551\text{ cm}^{-1}$ 'de

C=N gerilim (128, 154, 242), 1317-1178 cm^{-1} 'de C=S gerilim (14, 156, 162), 1515-1345 cm^{-1} 'de ise C-N gerilim titreşimleri (243, 244) görülmektedir.

4-(Süstitüebenzilidenamino)-3-(2-tiyenilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında 2690-2680 cm^{-1} aralığında S-H gerilim bantları, 4-allil-3-piridinil-1,2,4-triazol-5-tiyol yapısındaki bileşiklerin ise 2773-2715 cm^{-1} 'de S-H gerilim bantlarının (160) görüldüğü bildirilmiştir.

Behalo ve ark. (129), tiyon-tiyol totomerisi nedeniyle 4-fenil-3-[(kinolin-8-iloksi)metil]-1,2,4-triazol-5-tiyol/tiyon yapısındaki bileşiğin IR spektrumunda 3024 cm^{-1} 'de N-H gerilim bandı ve 1321 cm^{-1} 'de ise C=S bandının yanısıra 2615 cm^{-1} 'de S-H gerilim bandı ve 1637 cm^{-1} civarında C=N gerilim bandını tespit etmişlerdir.

3-[(1-Naftil)oksümetil]-4-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiklerin IR spektrumunda 3379-3375 cm^{-1} 'de N-H gerilim, 1243-1242 cm^{-1} 'de C=S gerilim bantlarının görüldüğü, 3-[(1-naftil)oksümetil]-4-süstitüe-5-metiltiyol-1,2,4-triazollerin IR spektrumunda ise N-H gerilim ve C=S gerilim titreşimlerine ait bantların görülmediği, 776-684 cm^{-1} 'de görülen bantların C-S gerilimlerine ait olduğu bildirilmiştir (131).

¹H-NMR Spektrumları

3,4-Disüstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin yer aldığı çalışmalarda heteroatom protonları için kullanılan çözücü, konsantrasyon ve sıcaklığa bağlı olarak farklı kimyasal kayma değerlerine rastlanabilmektedir. Beş numaralı konumda tiyon formunda bulunan bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, triazol halkasının bir numaralı konumunda bulunan azota bağlı protonun 7,49-14,40 ppm arasında singlet veya yayvan singlet olarak gözlemlendiği (11, 118, 131, 158, 162, 190, 241, 245), buna karşılık beş numaralı konumda tiyol formunda bulunan bileşiklerde, S-H protonlarının 3,26-14,06 ppm arasında singlet veya yayvan singlet olarak görüldüğü bildirilmiştir (12, 14, 154, 189, 244).

3-[(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinde metilen protonları 4,96-5,20 ppm'de, 2-numaralı azot üzerindeki proton ise 13,70-13,98 ppm aralığında gözlenmiştir (44).

3-Aril/arilalkil-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin spektrumlarında kükürt atomuna bağlı metil protonları 1,98-2,76 ppm aralığında singlet olarak gözlenmektedir (131, 162, 190, 237).

3-Süstitüefenil-5-metiltiyo-1,2,4-triazol yapısındaki bir grup bileşiğin ¹H-NMR spektrumlarında kükürt atomuna bağlı metil protonları 2,58-2,65 ppm'de singlet olarak gözlenirken, 3-süstitüefenil-5-etiltiyo-1,2,4-triazol türevlerinde ise kükürte bağlı metilen protonları kuartet olarak 2,58-3,45 ppm'de, metil protonları triplet olarak 1,43-1,45 ppm'de gözlenmiştir (235).

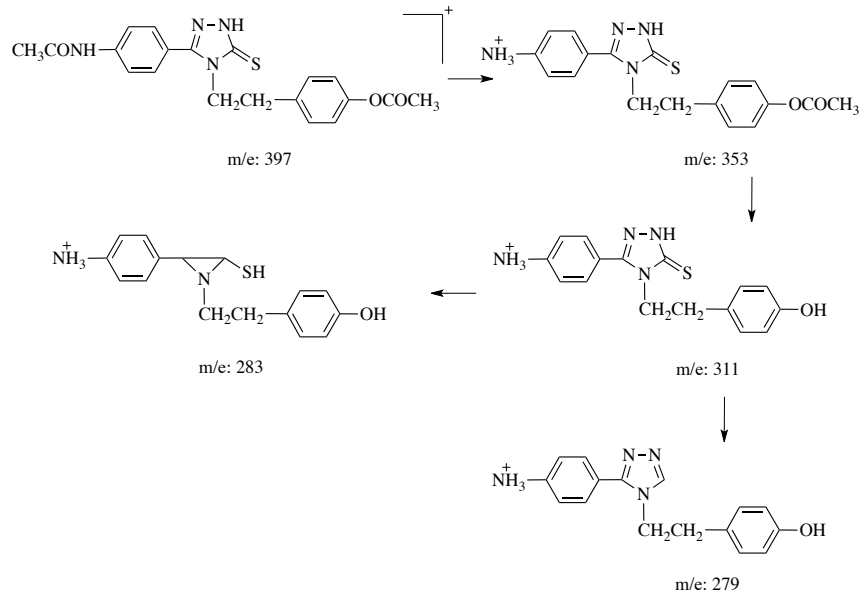
¹³C-NMR Spektrumları

3,4-Düstitü-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde, triazol halkasındaki 3-numaralı karbon atomu 145,2-151,4 ppm, beş numaralı konumdaki tiyokarbonil karbon atomu 148,3-169,3 ppm aralığında gözlenmektedir (11, 14, 44, 118, 160, 166, 245). Salgın-Gökşen ve ark. (44), 3-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-allil-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinde 2-benzoksazolinon ve 1,2,4-triazol-5-tiyon halkaları arasındaki metilen karbonunun 45,6 ppm, triazol halkasındaki üç numaralı karbon atomunun 147,5 ppm ve tiyokarbonil karbonunun 168,3 ppm'de görüldüğünü bildirmişlerdir.

3,4-Disüstitü-5-alkiltiyo-1,2,4-triazollerin ¹³C-NMR spektrumunda triazol halkasındaki 3-numaralı karbon atomunun 148,2-151,3 ppm, 5-numaralı konumdaki tiyol karbonunun (C-S) 155,3-158,4 ppm arasında gözleendiği bildirilmiştir. Kükürte bağlı alkil grubunun metil olduğu bileşiklerde bu karbonun 14,2-15,8 ppm arasında, etil olduğunda metilen karbonunun 38,0-34,0 ppm, metil karbonunun ise 14,0-16,2 ppm'de pik verdiği gözlenmiştir (189, 236, 246, 247).

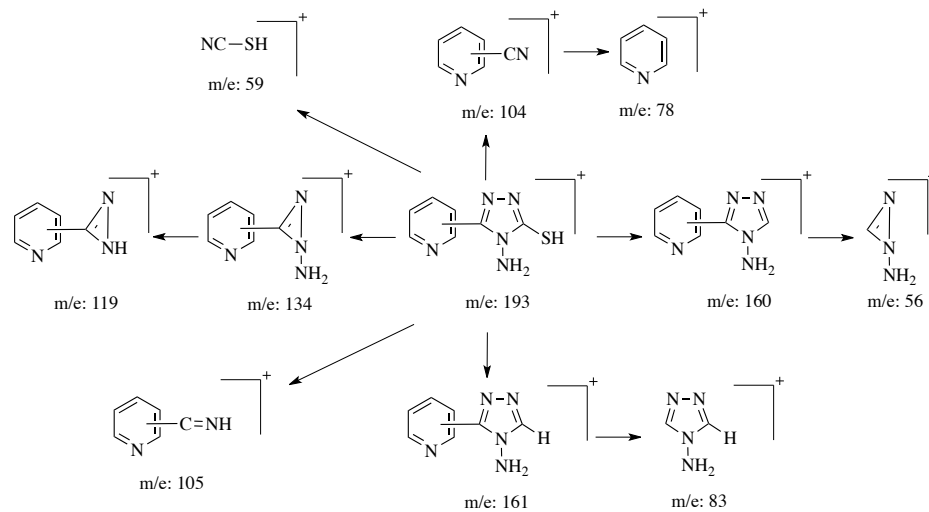
Kütle Spektrumları

3-Asetamidofenil-4-(4-asetiloksifenil)etil-1,2,4-triazol-5-tiyonun elektron iyonizasyon yöntemi kullanarak alınan kütle spektrumunda, öncelikle asetil gruplarının ayrılması ile m/e: 353 ve m/e: 311 iyonlarının, takiben triazol halkasının 5-numaralı konumundaki tiyol grubunun kopmasıyla m/e: 279 iyonunun, azot çıkışı ile m/e: 283 iyonlarının oluştuğu bildirilmiştir (248) (Şekil 2.123).



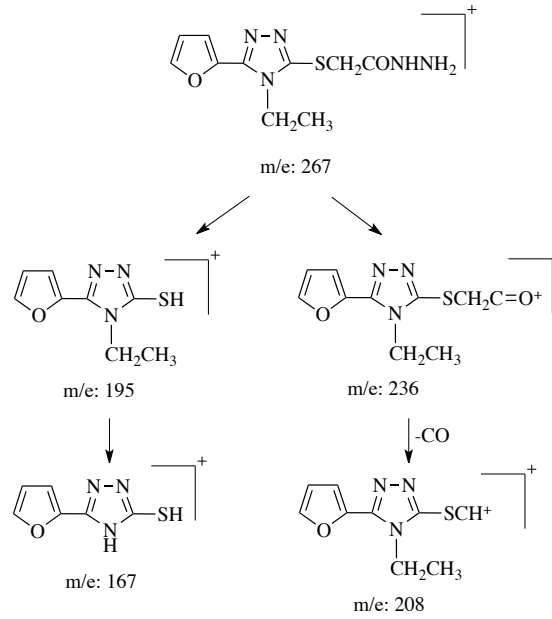
Şekil 2.123. 3-(2-(4-asetiloksifenil)etil)-4-(4-asetamidofenil)-1,2,4-triazol-5-iyonun bileşiğinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

3-(2-/4-Piridil)-4-amino-1,2,4-triazol-5-iyonların elektron iyonizasyon yöntemi kullanılarak alınan kütle spektrumlarında, $m/e: 193$ değerinde moleküler iyon pikinin yanı sıra, tiyosemikarbazit grubunun kopması ile oluşan siyanopiridine ait $m/e: 104$, takiben nitril grubunun kopması ile piridine ait $m/e: 78$ iyonları oluşmakta; diğer bir parçalanma yolağında CNSH grubunun ayrılması ile $m/e: 134$ iyonu, amino grubunun kopmasıyla diazirinilpiridin iyonu ($m/e: 119$) oluşmaktadır. Ana bileşikten kükürt atomu kopması ile $m/e: 161$, piridin halkası kopması ile 1-amino-1,2,4-triazol iyonları ($m/e: 83$) meydana gelmektedir (249) (Şekil 2.124).



Şekil 2.124. 3-(2-/4-Piridil)-4-amino-2-(piridil)-1,2,4-triazol-5-iyonların kütle spektrumundaki parçalanmalar.

3-(2-Furil)-4-etil-1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit hidrazitinin kütle spektrumunda moleküler iyon yanı sıra asetik asit hidrazitinin ayrılması ile 3-(2-furil)-4-etil-5-merkpto-1,2,4-triazole ait iyon (m/e : 195), 4-numaralı konumdaki etilin kopması ile 2-(2-furil)-5-merkpto-1,3,4-triazol (m/e : 167) iyonu gözlenmiştir. Ana bileşikten hidrazitin kopması sonucu kalan yapıya ait m/e : 236, bu yapıdan karbon monoksit çıkışı sonrası m/e : 208 iyonları görülmektedir (234) (Şekil 2.125).



Şekil 2.125. 3-(2-Furil)-4-etil-1,2,4-triazol-5-tiyoasetik asit hidrazitinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

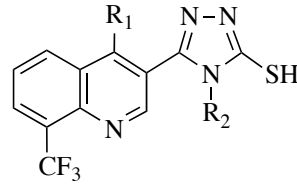
2.3.4. Biyolojik Özellikleri

1,2,4-Triazol-5-tiyon ve 5-alkiltiyo-1,2,4-triazol türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antimikobakteriyel, antikonvulsan, antidepresan, antioksidan, analjezik-antiinflamatuvar, antiviral ve antikanserojen aktiviteleri üzerine yapılmış çok sayıda araştırma bulunmaktadır.

Antibakteriyel Aktiviteleri

3-Aril-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiklerin antibakteriyel özellikleri üzerinde pek çok araştırma yapılmış ve aktif türevler elde edilmiştir. 3-[4-Sübstitüe-8-(triflorometil)kinolin-3-il]-4-sübstitüe-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol türevi bileşiklerin siprofloksazin ile karşılaştırıldığında *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve

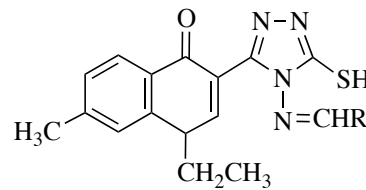
K. Pneumoniae'ye karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları, kinolin halkasının 8-numaralı konumundaki triflorometil grubunun aktiviteyi arttırdığı ve triazol halkasında benzil grubunun ise aktivitenin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (12) (Şekil 2.126).



R₁: -Cl, -OH
R₂: Aril, alkil, alkilaril

Şekil 2.126. Antibakteriyel etkili 3-[4-sübstitüe-8-(triflorometil)kinolin-3-il]-4-sübstitüe-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri.

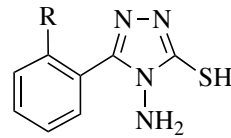
4-Sübstitüeamino-5-[(4-etil-6-metil-1-okso)-1,8-naftiridin-2-il]-1,2,4-triazol-5-tiyol türevi bileşiklerin *P. aeruginosa* bakterisine karşı yüksek aktivite gösterdiği; *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı aktivitelerinin daha düşük olduğu, dört numaralı konumdaki amino grubuna arilalkil sübstitüsyonunun Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı, aromatik kısımda elektron salan grupların bulunmasının aktivitede artışa sebep olduğu bildirilmiştir. 4-Bromofenil sübstitüenti taşıyan türevin en aktif olduğu, hidroksifenil grubunun etoksi veya metoksifenil ile yer değiştirmesi durumunda daha aktif türevler elde edilmektedir (16) (Şekil 2.127).



R: Aril, arilalkil

Şekil 2.127. Antibakteriyel etkili 4-sübstitüeamino-5-[(4-etil-6-metil-1-okso)-1,8-naftiridin-2-il]-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri.

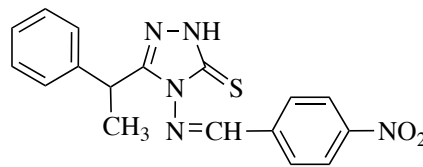
4-Amino-3-sübstitüefenil-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol türevi bileşiklerden dört numaralı konumda serbest amino grubu taşıyan türevlerin *E. coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* ve *P. fluorescens*'e karşı antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (15) (Şekil 2.128).



R: -H, -OH

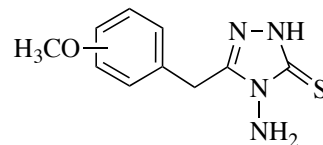
Şekil 2.128. Antibakteriyel etkili 4-amino-3-(sübstiütefenil)-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri.

4-(4-Sübstiütebenziliden)amino-3-(1-feniletıl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri üzerine yapılan bir çalışmada, 4-[(4-nitrofenil)metiliden]amino-3-(1-feniletıl)-1,2,4-triazol-5-tiyonun, *S. epidermis*'e karşı standart bileşik sefuroksime eşdeğer antibakteriyel aktivitesi gösterilmiştir (241) (Şekil 2.129).



Şekil 2.129. Antibakteriyel etkili 4-(4-nitrobenziliden)amino-3-(1-feniletıl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevi.

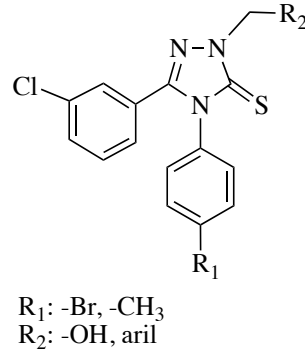
4-Amino-3-sübstiüemetoksibenzil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyonların Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler olan *S. aureus*, *B. Subtilis*, *E. coli* ve *Shigella flexneri* üzerinde antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Fenil halkası üzerinde 2-metoksi ve 4-metoksi grubu taşıyan bileşikler en etkili türevlerdir (250) (Şekil 2.130).



Şekil 2.130. Antibakteriyel etkili 4-amino-3-sübstiüemetoksibenzil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevleri.

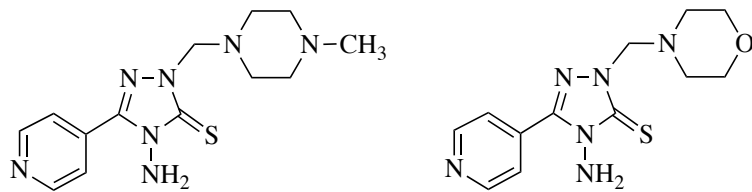
3,4-Di(sübstiüefenil)-1-hidroksimetıl-3-(3-klorofenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 4-arıl-1-arılalkil-3-(3-klorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevi bileşiklerin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip

olduklarını; bir numaralı konumdaki sübstitüentin ilacın hedeflediği bölgeye bağlanmasında sterik engel oluşturabileceği için bu konumdaki sübstitüentin hacmi büyüdükçe aktivitenin azaldığı, ayrıca dört numaralı konumdaki fenil halkası üzerinde elektron çekici grubun varlığının aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir (251) (Şekil 2.131).



Şekil 2.131. Antibakteriyel etkili 4-aril-1-sübstitüe-3-(3-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tanyon türevleri.

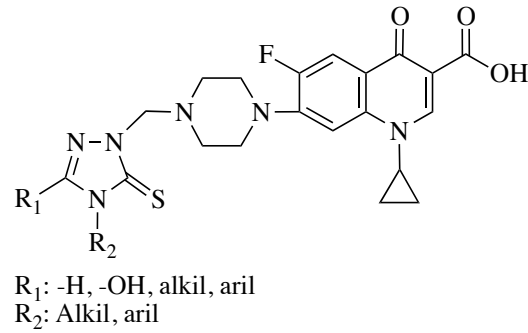
İzonikotinic asit hidrazitlerinden hareket ile sentezlenen 1,2,4-triazol-5-tiyonların antibakteriyel aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile incelenmiş ve 4-amino-1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol-5-tiyon *E. coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *B. cereus*'a, 4-amino-1-[morfolin-4-il]metil]-3-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol-5-tiyon *E. coli* ve *Y. pseudotuberculosis*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir (14) (Şekil 2.132).



Şekil 2.132. Antibakteriyel etkili 4-amino-1-sübstitüemetil-3-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.

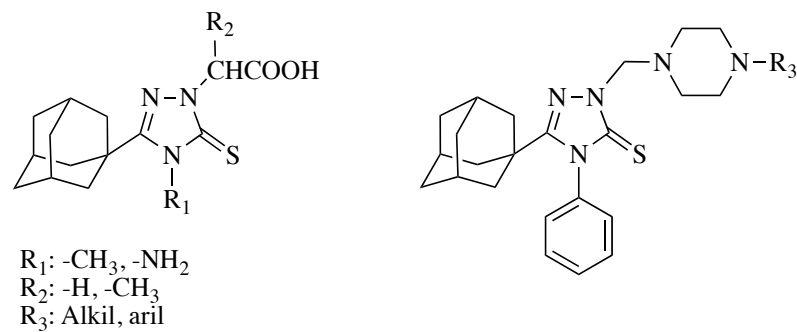
1,2,4-Triazol-siprofloksazin türevi bileşiklerin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş ve türevlerin siprofloksazinden daha yüksek aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca yapılan yapı aktivite çalışmaları sonucunda, 3-numaralı konumdaki sübstitüentin aktivite için önemli olduğu, alkil grubu taşıyan türevlerde aktivitenin düşük olduğu, fenil halkası içeren

türevlerde ise halkaya bağlı grubun elektron sunan grup olması durumunda aktivitenin arttığı belirtilmiştir. Diğer yandan dört numaralı konumdaki aromatik halkanın para konumundaki elektron sunan sübstitüentlerin elektron çekenlere göre antibakteriyel etkiyi arttırdığı, etil türevinin siprofloksazinden daha etkili olduğu, alkil zincirin uzaması durumunda aktivitenin azaldığı belirtilmiştir (17) (Şekil 2.133).



Şekil 2.133. Antibakteriyel etkili 1-siklopropil-7-[4-((3,4-disübstitüe-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit türevleri.

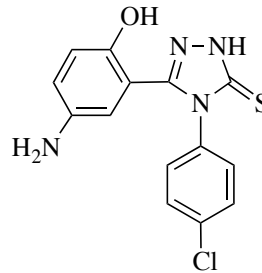
1-Numaralı konumunda asetik asit/propiyonik asit içeren 3-(adamantan-1-il)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerin *S. aureus*, *B. subtilis* ve *E. Coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite gösterdikleri, 4-numaralı konumunda metil taşıyan propiyonik asit türevinin ise *B. Subtilis*'e karşı en aktif bileşik olduğu bildirilirken (252), 1-numaralı konumunda 4-sübstitüe-1-piperazinilmetil taşıyan türevlerin Gram-pozitif bakterilere karşı farklı derecede inhibisyon gösterdikleri, piperazin halkasının dört numaralı konumuna bağlı alkil gruplarının benzil veya 2-piridil ile yer değiştirmesi durumunda artan lipofilisiteye bağlı olarak aktivitenin arttığı bildirilmiştir (239) (Şekil 2.134).



Şekil 2.134. Antibakteriyel etkili 3-(adamantan-1-il)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.

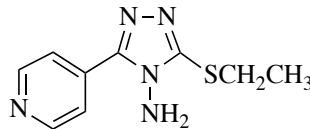
Antifungal Aktiviteleri

Hussain ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada 3-[(2-hidroksi-5-amino)fenil]-4-sübstitüefenil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin antifungal aktivitelerini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, triazol halkasının dört numaralı konumunda 4-klorofenil taşıyan türevin *Aspergillus niger*'e karşı aktif olduğu bulunmuştur (Şekil 2.135).



Şekil 2.135. Antifungal etkili 4-[(2-hidroksi-5-amino)fenil]-4-sübstitüefenil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi.

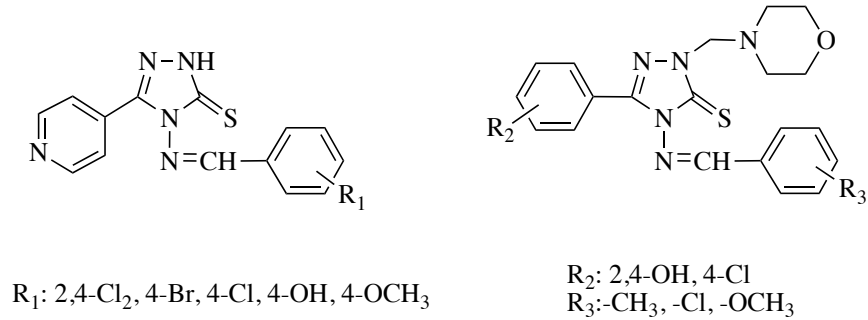
Bayrak ve ark. (14), 4-amino-5-(etiltilyo)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol bileşiğinin *C. tropicalis* ve *C. albicans*'a karşı yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.136).



Şekil 2.136. Antifungal etkili 4-amino-5-(etiltilyo)-3-(piridin-4-il)-1,2,4-triazol türevleri.

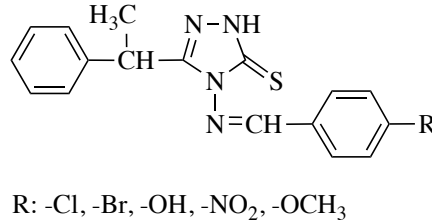
4-Amino-3-(4-piridil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların asidik ortamda benzaldehit ile reaksiyonu sonucu elde edilen *Schiff* bazlarının antifungal aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, dört numaralı konuma bağlı fenil halkasında tek sübstituent taşıyan türevlerin daha etkili olduğu, halkaya bağlı elektron çeken grupların aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (253). Çalışmada 4-(4-sübstitüebenzilidenamino)-1-(morfolinometil)-3-(sübstitüefenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinde, benziliden grubunda elektron çeken grupların bulunmasının

aktivite üzerinde olumlu etkisi olduğu, elektron salan grupların ise aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (254) (Şekil 2.137).



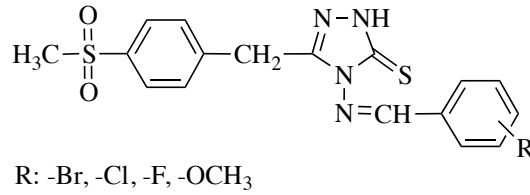
Şekil 2.137. Antifungal etkili 4-(4-sübstitüebenzilidenamino)-1-(morfolinometil)-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-[(2,4-disübstitüebenziliden)amino]-3-(piridin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

4-(4-Sübstitüebenzilidenamino)-3-(1-feniletıl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada 4-hidroksifenil ve 4-nitrofenil grubu içeren bileşiklerin *C. albicans*'a karşı güçlü antifungal etki gösterdikleri belirtilmiştir (241) (Şekil 2.138).



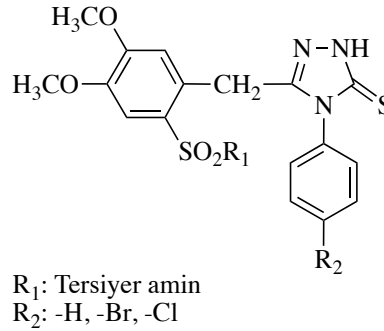
Şekil 2.138. Antifungal etkili 4-(4-sübstitüebenzilidenamino)-3-(1-feniletıl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

C. albicans türüne karşı antifungal aktivite çalışmaları yapılmak üzere bir seri 4-sübstitüebenzilidenamino-3-[4-(metilsülfonil)benzil]-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiği sentezlenmiş ve halkanın dört numaralı konumundaki fenil halkası üzerinde klor, brom ve flor taşıyan türevlerin yüksek aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (255) (Şekil 2.139).



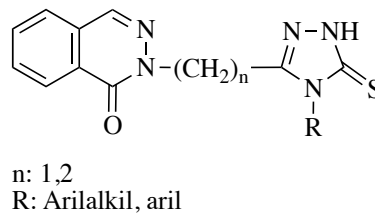
Şekil 2.139. Antifungal etkili 4-süstitüebenzilidenamino-3-[4-(metilsülfonil)benzil]-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

3-[2-(Süstitüesülfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin *Aspergillus* türleri, *Penicillium funiculosum* ve *Trichoderma viridae*'ye karşı antifungal aktivitesi incelenmiştir. Bileşikler bifonazole kıyasla daha yüksek aktivite gösterirken, en etkin bileşikler 4-fenil ve 4-(4-klorofenil) türevleridir (13) (Şekil 2.140).



Şekil 2.140. Antifungal etkili 3-[2-(süstitüesülfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

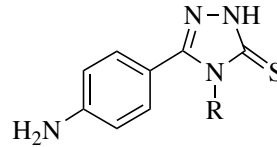
3-[(1-(2*H*)-Ftalazinon-2-il)metil/etil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinden bazılarının *C. albicans* ve *C. parapsilosis*'e karşı yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (256) (Şekil 2.141).



Şekil 2.141. Antifungal etkili 3-[(1-(2*H*)-ftalazinon-2-il)metil/etil]-4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

Antitüberküler Aktiviteleri

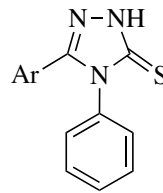
4-Numaralı konumunda metil, etil ve allil taşıyan 3-(4-Aminofenil)-4-alkil/aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin *M. tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (257) (Şekil 2.142).



R: Alkil

Şekil 2.142. Antitüberküler etkili 3-(4-aminofenil)-4-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

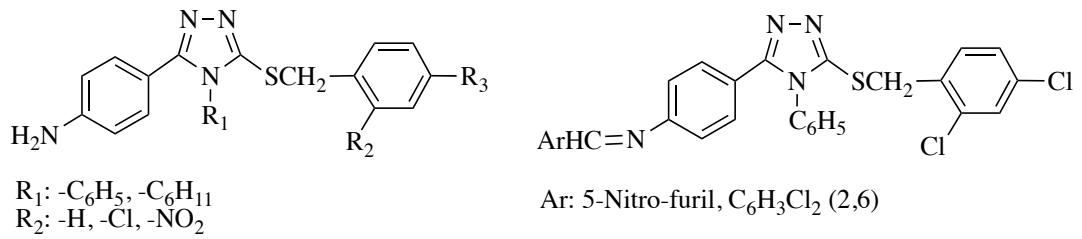
3-Aril-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bileşiklerin antitüberküler etkisi araştırılmış ve tüm bileşiklerin antitüberküler aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (258) (Şekil 2.143).



Ar: *o*-, *m*-, *p*-fenoksifenil

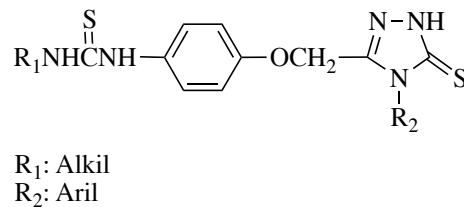
Şekil 2.143. Antitüberküler etkili 3-aryl-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

5-[(Süstitüefenil)metil]tiyo-4-alkil/aryl-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol ve 5-[(süstitüefenil)metil]tiyo-4-alkil/aryl-3-[4-[(arilmetilen)amino]fenil]-1,2,4-triazol türevi bileşiklerin antitüberküler aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada triazol halkasının dört numaralı konumunda aril grubu taşıyan bileşiklerde *M. tuberculosis*'a karşı yüksek aktivite görülmekte, alkil grubu içeren türevlerde ise aktivite azalmaktadır (259) (Şekil 2.144).



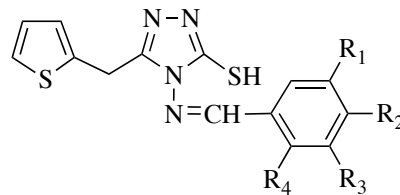
Şekil 2.144. Antitüberküler etkili 5-[(süstitüefenil)metil]tiyo-4-alkil/aryl-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol ve 5-[(süstitüefenil)metil]tiyo-4-alkil/aryl-3-[4-[(arilmetilen)amino]fenil]-1,2,4-triazol türevleri.

Küçüküzal ve ark. (260), N-alkil/aryl-N'[4-(4-alkil/aryl-1,2,4-triazol-5-tiyon-3-il)metoksifenil]tiyoüre yapısındaki bileşiklerin *M. tuberculosis* ve *M. Fortuitum*'a karşı aktivitelerini araştırmışlar ve bazı türevlerin standart olarak kullanılan tobramisine yakın aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.145).



Şekil 2.145. Antitüberküler etkili N-alkil/aryl-N'[4-(4-alkil/aryl-1,2,4-triazol-5-tiyon-3-il)metoksifenil]tiyoüre türevleri.

Özdemir ve ark. (261), 3-(4-aminofenil)-4-alkil/aryl-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol ve bu bileşiklerin tiyoüre türevlerinden dört numaralı konumda metil, etil ve allil taşıyanların *M. tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.146).

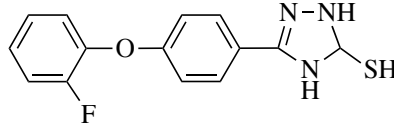


R_1, R_2, R_3 : $-H$, $-NO_2$, halojen, alkol, alkoksi, aril

Şekil 2.146. Antitüberküler etkili 4-benzilidenamino-3-(2-tiyenilmetil)-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri.

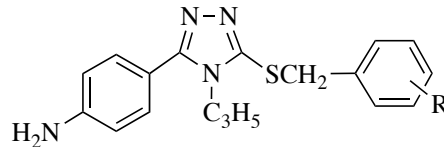
Antikonvülsan Aktiviteleri

3-[2-(2-Florofenoksi)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolün antikonvülsan aktivitesi subkütan pentilentetrazol (scPTZ) ve maksimal elektroşok (MES) nöbet testleri ile gösterilmiştir (262) (Şekil 2.147).



Şekil 2.147. Antikonvülsan etkili 3-[2-(2-florofenoksi)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol türevi.

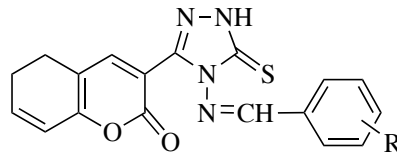
5-[(Süstitüefenil)metil]tiyo-4-alkil/aril-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol türevlerinin antikonvülsan aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada triazol halkasının dört numaralı konumunda alkil süstitüsüyonu ve üç numaralı konumdaki aromatik primer aminlerin aktivite için gerekli olduğu; halkanın dört numaralı konumunda uzun alkil zincirleri varlığında aktivitenin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Çalışmada 5-benziltiyo-4-metil-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol ve 4-allil-5-[(2,4-diklorofenil)metil] tiyo-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazolün yüksek antikonvülsan etki gösterdiği bildirilmiştir (259) (Şekil 2.148).



R: -H, -Cl, -NO₂

Şekil 2.148. Antikonvülsan etkili 4-allil-5-[(süstitüefenil)metil]tiyo-3-(4-aminofenil)-1,2,4-triazol türevleri.

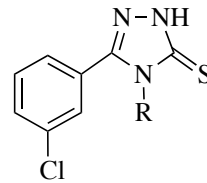
3-(2-Oksokromen-3-il)-4-[(süstitüefenil)metiliden]amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin antiepileptik ilaç geliştirme çalışmalarında Faz I testi olan MES testinde tüm bileşiklerin koruyucu etki gösterdikleri ve standart ilaç fenitoine göre düşük nörotoksisiteye sahip oldukları, 4-floro türevinin ise en etkili türev olup nörotoksisite göstermediği ifade edilmiştir (263) (Şekil 2.149).



R: -H, -Cl, -F, -OH, -NO₂

Şekil 2.149. Antikonvülsan etkili 3-(2-oksokromen-3-il)-4-[(süstitüefenil) metiliden]amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

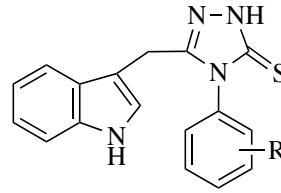
Plech ve ark. (165, 264), 4-alkil-3-süstitüebenzil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin MES ile indüklenmiş konvülsiyonlara karşı 300mg/kg dozda koruma sağladıklarını, triazol halkasının üç numaralı konumunda 3-klorobenzil ve dört numaralı konumunda benzil süstitüentinin bulunması durumunda ise maksimum antikonvülsan aktivite gözlendiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.150). Ayrıca halkanın dört numaralı konumunda alkil grubunun bulunmadığı türevlerde antikonvülsan etki gözlenmediği ve dört numaralı konumda uzun alkil zincirlerinin varlığının, bileşiğin kan beyin engelini geçmesini engellemesi nedeniyle aktiviteyi düşürdüğünü belirtmişlerdir.



R: Alkil

Şekil 2.150. Antikonvülsan etkili 4-alkil-3-(3-klorobenzil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

3-(1*H*-İndol-3-il)metil-4-(süstitüearil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bileşiklerin fenitoin ve karbamazepin standartları kullanılarak MES testi ile antikonvülsan aktiviteleri araştırılmış ve sentezlenen bileşiklerden dört numaralı konumdaki fenil halkasında klor ve metil taşıyan türevlerin 100-300mg/kg dozda aktif oldukları ve fenitoine göre daha düşük nörotoksisiteye sahip oldukları bulunmuştur (265) (Şekil 2.151).

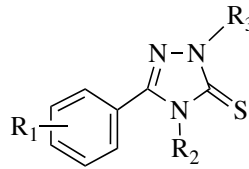


R: -H, 2-Cl, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2-OCH₃

Şekil 2.151. Antikonvülsan etkili 3-(1*H*-indol-3-il)metil-4-(sübstitüearil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

Antidepresan Aktiviteleri

Kane ve ark (134), antidepresan aktivitelerini araştırdıkları 3-sübstitüefenil-1,4-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiklerinden, en aktif türevlerin 1 ve 4-numaralı konumda metil taşıyan türevler olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada alkil sübstitüentlerin ve tiyokarbonil grubunun aktivite için gerekli olduğu ifade edilmiş, bunlardan birinin veya her ikisinin uzaklaştırılması ile aktivitenin azaldığı, alkil zincirlerinin her iki konumda da uzamasının aktivite kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.152).

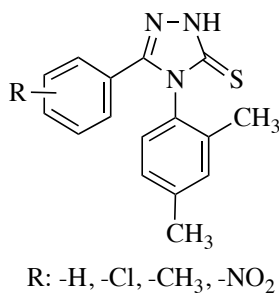


R₁: -Cl, F, -CF₃, CH₃
R₂, R₃: Alkil

Şekil 2.152. Antidepresan etkili 3-sübstitüefenil-1,4-alkil-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.

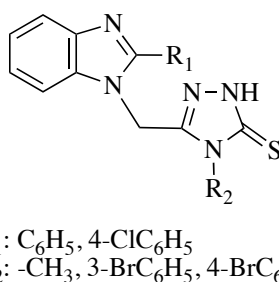
Antioksidan Aktiviteleri

3,4-Diaril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikal azaltıcı aktiviteleri incelenmiş ve 3- konumdaki aromatik halka üzerinde 3-nitro ve 4-kloro, dört numaralı konumda ise 3,4-dimetil sübstitüentlerin radikal azaltıcı etkiyi arttırdığını bildirmişlerdir (266) (Şekil 2.153).



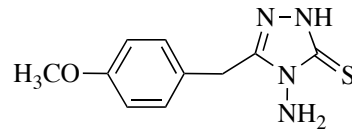
Şekil 2.153. Antioksidan etkili 3-(3-sübstitüefenil)-4-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

Kuş ve ark. (267), 3-(2-fenilbenzimidazol-1-ilmetil)-4-sübstitüefenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiklerinin nikotinamid adenin dinükleotit difosfata (NADPH) bağlı lipid peroksidasyon testi ile antioksidan aktivitelerini incelemiş, 3-bromofenil ve 4-bromofenil türevlerinin lipid peroksidasyonu azaltıcı etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar daha sonraki yıllarda 3-[2-(sübstitüefenil)-1*H*-benzimidazol-1-il]metil-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiyonların, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH), süperoksit radikal azaltıcı etkilerini ve bu radikallerin mikrozomal enzimi olan etoksiresorufin O-deetilaz (EROD) inhibisyon kapasitesini araştırmışlar ve 4-klorofenil sübtütentinin EROD aktivitesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir (268) (Şekil 2.154).



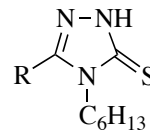
Şekil 2.154. Antioksidan etkili 3-[2-(sübstitüefenil)-1*H*-benzimidazol-1-il]metil-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.

4-Amino-3-(4-metoksibenzil/metoksifenetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon bileşiklerinin antioksidan aktivitesi DPPH radikali kullanılarak incelenmiş ve 4-amino-3-metoksibenzil-1,2,4-triazol-5-tiyonun DPPH radikali azaltıcı aktivitesinin hidrojen verme becerisine bağlı olduğu düşünülmüştür (250) (Şekil 2.155).



Şekil 2.155. Antioksidan etkili 4-amino-3-(4-metoksibenzil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon.

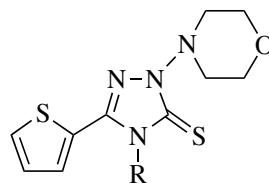
Bir seri 3,4-disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bileşiğin sentezlenip antioksidan aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, 4-hekzil-3-(3-piridil)-1,2,4-triazol-5-tiyon ve 3-benzil-4-hekzil-1,2,4-triazol-5-tiyonun standart olarak kullanılan askorbik asit ile karşılaştırıldığında benzer DPPH radikal azaltıcı aktivite gösterdiği bildirilmiştir (269) (Şekil 2.156).



R: 3-Piridil, benzil

Şekil 2.156. Antioksidan etkili 4-hekzil-3-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

Koparır ve ark. (166) sentezledikleri 4-sübstitüe-3-(2-tiyenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların antioksidan aktivite gösterdiğini, bir numaralı konumda morfolin taşıyan türevlerin ise DPPH radikal azaltıcı aktivitelerinin askorbik asitten güçlü olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.157).



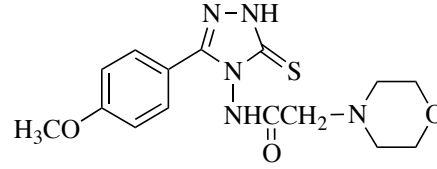
R: -CH₂CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -C₆H₅

Şekil 2.157. Antioksidan etkili 4-sübstitüe-3-(2-tiyenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

Analjezik-Antiinflamatuvar Aktiviteleri

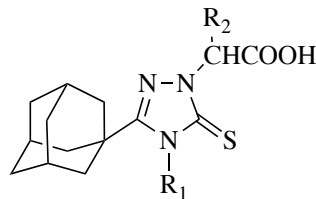
Upmanyu ve ark. (270), 4-(2-sübstitü)asetamido-3-(4-metoksifenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların dört numaralı konumdaki asetamido grubuna bağlı morfolino,

piperidin, piperazin taşıyan türevlerin en aktif türevler olduğunu, antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri dozda (10mg/kg) antinosiseptif aktiviteleri araştırıldığında ise morfolino türevinin aktif olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.158).



Şekil 2.158. Antinosiseptif etkili 4-(2-(morfolino)asetamit)-3-(4-metoksifenil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tanyon.

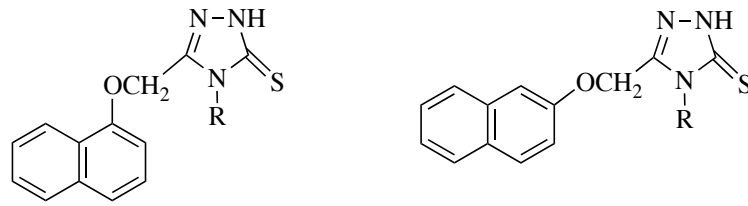
1-Numaralı konumunda asetik asit/propiyonik asit içeren 3-(adamantan-1-il)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerin antiinflamatuvar aktiviteleri karegenin ile indüklenmiş pençe ödemi testi ile incelenmiş; asetik asit türevlerinin propiyonik asit türevleri ile kıyaslandığında daha yüksek aktiviteye sahip olduğu, aktivite için triazol halkası dört numaralı konumunda bulunan süstitüentin önem taşıdığı, metil, etil, 4-florofenil ve 4-klorofenil türevlerinin yüksek aktivite gösterdiği, allil ve amino grupları varlığında ise aktivitenin düştüğü bildirilmiştir (252) (Şekil 2.159).



R₁: -CH₃, -C₂H₅, 4-florofenil, 4-klorofenil
R₂: -H, -CH₃

Şekil 2.159. Antiinflamatuvar etkili 3-(adamantan-1-il)-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri.

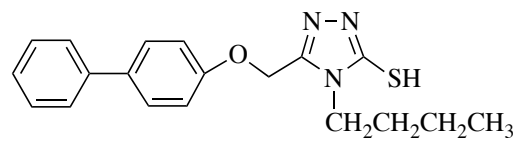
3-(1- ve 2-Naftiloksimetil)-4-sübstitüe-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tanyon türevi bileşiklerin fenilbutazon ve naproksene göre daha yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmada en aktif bileşik dört numaralı konumda metil taşıyan türevdir (11, 118) (Şekil 2.160).



R: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₅, -C₆H₅

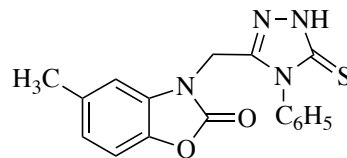
Şekil 2.160. Antiinflamatuar etkili 3-(1- ve 2-naftiloksimetil)-4-süstitüe-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevleri.

3-[(Bifenil-4-il)oksimetil]-4-alkil/aril-4H-1,2,4-triazol-5-tiyollerden 4-numaralı konumda n-bütül taşıyan türevin flurbiprofene göre antiinflamatuar aktivitesinin daha yüksek olduğu buna karşılık ülserojen etkisinin düşük olduğu, bu grubun yerine 4-florofenil veya 4-klorofenil geldiği zaman aktivitenin ortadan kalktığı bildirilmiştir (271) (Şekil 2.161).



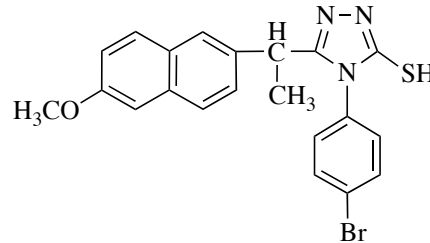
Şekil 2.161. Antiinflamatuar etkili 3-[(bifenil-4-il)oksimetil]-4-bütül-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol.

Salgın-Gökşen ve ark. (44), 5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-aril/aikil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevlerinin analjezik aktivitelerini asetik asit ile indüklenmiş kasılma testi ile araştırmışlar bileşiklerin aspirine göre dikkate değer aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Karegenin ile indüklenmiş pençe ödemi testi ile antiinflamatuar aktivitelerini değerlendirmişler ve dört numaralı konumda fenil taşıyan türevin aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.162).



Şekil 2.162. Antiinflamatuar etkili 5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon.

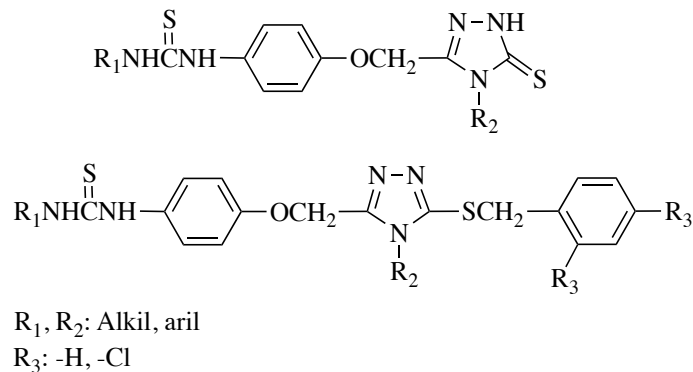
Naproksenden hareketle sentezlenen bir seri 4-aril/alkil-3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol türevlerinin analjezik-antiinflamatuvar aktivitesi araştırılmış ve 4-bromofenil türevinin yüksek antiinflamatuvar ve analjezik aktivite gösterdiği ayrıca ülserojenik etkisinin düşük olduğu bildirilmiştir (272) (Şekil 2.163).



Şekil 2.163. Antiinflamatuvar etkili 4-(4-bromofenil)-3-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-4H-1,2,4-triazol-5-tiyol.

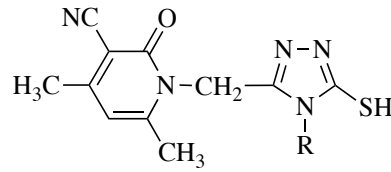
Antiviral Aktiviteleri

N-alkil/aril-N'-[4-[(4-alkil/aril-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]fenil]tiyoüre ve N-alkil/aril-N'-[4-(5-arilalkiltiyo-4-alkil/aril-1,2,4-triazole-3-il)fenil]tiyoüre türevi bileşiklerin *Coxsackie B4*, *Herpes simplex* ve *Varicella-zoster* virüslerine karşı antiviral aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (163) (Şekil 2.164).



Şekil 2.164. Antiviral etkili N-alkil/aril-N'-[4-[(4-alkil/aril-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-3-il)metoksi]fenil]tiyoüre ve s-arilalkiltiyo türevleri.

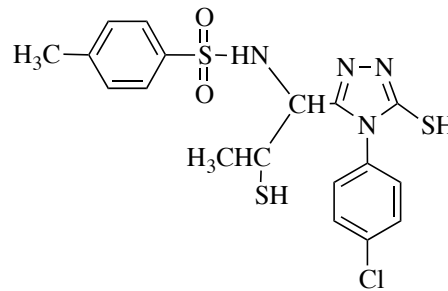
4-Amino/fenil-3-[(2-okso-3-siyano-4,6-dimetil)-1,2-dihidropiridin-1-il]-1,2,4-triazol-5-tiyol türevi bileşiklerin Hepatit B virüsüne karşı antiviral etkili olduğu tespit edilmiştir (273) (Şekil 2.165).



R: -NH₂, aril

Şekil 2.165. Antiviral etkili 4-amino/fenil-3-[(2-okso-3-siyano-4,6-dimetil)1,2-dihidropiridin-1-il]-1,2,4-triazol-5-tiyol türevleri.

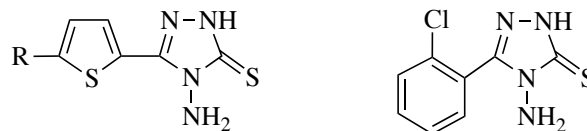
3-Alkil-4-(4-klorofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyol yapısındaki bileşiklerin HIV-1 ve HIV-2'ye karşı antiviral aktiveleri incelendiğinde 4-(4-klorofenil)-3-[2-tiyo-1-(4-toluensülfonilamino)propil]-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tanyonun HIV-1 ve HIV-2'ye karşı en aktif türev olduğu tespit edilmiştir (161) (Şekil 2.166).



Şekil 2.166. Antiviral etkili 4-(4-klorofenil)-3-[2-tiyo-1-(4-toluensülfonilamino)propil]- 4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon.

Antikanserojen Aktiviteleri

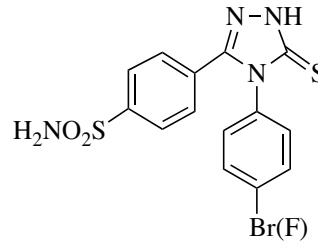
Bazı 4-amino-3-(2-feniltiyen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-amino-3-(sübtitüefenil)-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (274, 275). 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, 4-etil-3-[(4-metilfenil)tiyen-2-il]-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tanyonun tümörlü hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (276) (Şekil 2.167).



R: -H, -C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄

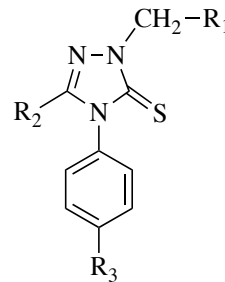
Şekil 2.167. Antikanserojen etkili 4-amino-3-(2-feniltiyen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-amino-3-(sübtitüefenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

Sitaram ve ark. (242), benzensülfonamid yapısı içeren 1,2,4-triazol türevlerinin kanser ile ilişkili karbonik anhidraz enzimi izomerlerine karşı inhibitör aktivitelerini incelemiş ve 4-[3-(4-florofenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol-4-il]benzensülfonamid ve 4-[3-(4-bromofenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol-4-il]benzensülfonamidin standart olarak kullanılan asetazolamitten daha yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.168).



Şekil 2.168. Antikanserojen etkili 4-[3-(4-sübstitüefenil)-5-tiyokso-1,2,4-triazol-4-il] benzensülfonamid.

3,4-Disübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların *Mannich* bazları olan türevlerinin antikanserojen aktiviteleri incelenmiş ve 4-(4-klorofenil)-3-sikloheksil-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 4-fenil-3-(piperidin-3-il)-1-(pirolidin-1-il)metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonun yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (164) (Şekil 2.169).

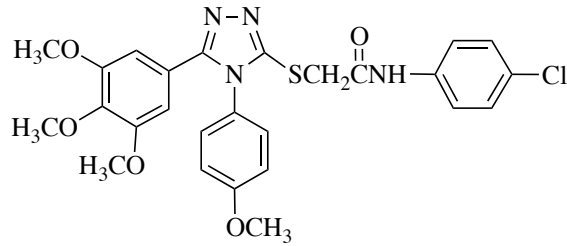


R₁: 4-Fenilpiperazin, pirolidin
R₂: -C₆H₅, -C₆H₁₁
R₃: -H, -Cl

Şekil 2.169. Antikanserojen etkili 4-(4-sübstitüefenil)-3-sübstitüe-1-(sübstitüe)metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri.

N-(4-Klorofenil)-2-[(4-(4-metoksifenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]asetamidin prostat kanser hücrelerine karşı pozitif kontrol

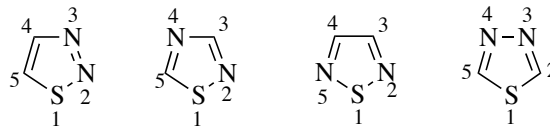
kombrestatin A4'den daha yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (189) (Şekil 2.170).



Şekil 2.170. Antikanserojen etkili N-(4-klorofenil)-2-[(4-(4-metoksifenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]asetamit türevidir.

2.4. 1,3,4-Tiyadiazoller

Tiyadiazoller, iki azot atomu ve bir kükürt atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkalar olup, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, ve 1,3,4- şeklinde olabilirler (Şekil 2.171).

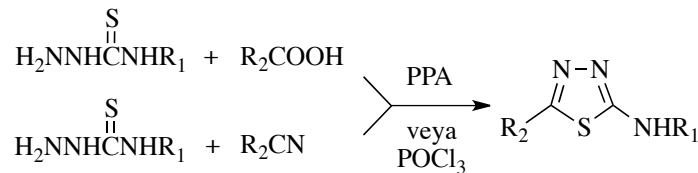


Şekil 2.171. 1,2,3-Tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol.

2.4.1. Sentez Yöntemleri

Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden Hareketle Sentezi

Karboksilli asitlerin veya nitrillerin tiyosemikarbazitler ile polifosforik asit (PPA) veya fosfor oksiklorür varlığında ısıtılmaları sonucu 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir (21, 277) (Şekil 2.172).



R₁: -H, aril

R₂: Arilalkil, ariltiyoalkil, arilsülfonilalkil

Şekil 2.172. 2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin tiyosemikarbazit ve karboksilli asit veya nitrillerden hareketle sentezi.

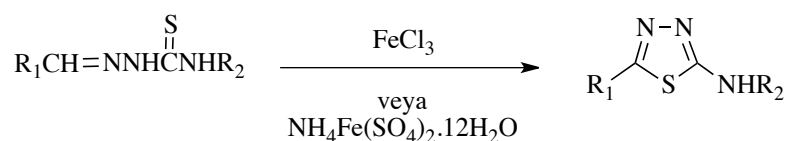
Tiyosemikarbazitlerin, ortofosforik asit (136, 278), metansülfonik asit (118), hidroklorik asit (137), sülfürik asit (138, 139), formik asit (114) gibi asitlerle ısıtılması veya mikrodalga ışımaya maruz bırakılması sonucu (279) 2-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.173).



R₁, R₂ : -H, aril, alkil

Şekil 2.173. Tiyosemikarbazitten hareketle asidik ortamda 2-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi.

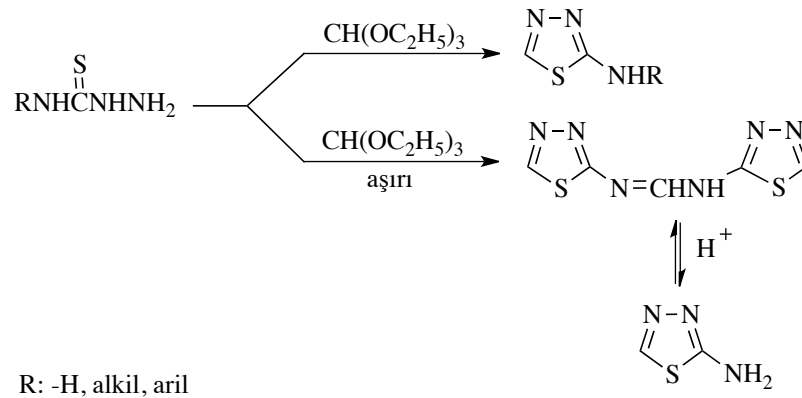
Benzaldehit tiyosemikarbazonların demir klorür ile (280, 281), 5-nitroimidazol tiyosemikarbazonların ferri amonyum sülfat varlığında (282) oksidatif siklizasyonu sonucu 2-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmiştir (Şekil 2.174).



R₁: Aril
R₂: -H, aril

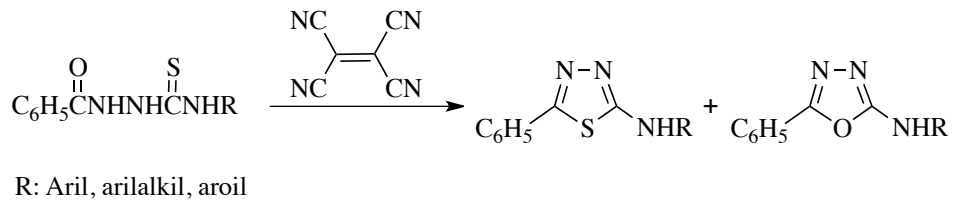
Şekil 2.174. Tiyosemikarbazonlardan hareketle 2-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin sentezi.

Tiyosemikarbazit (180) ve alkil/ariltiyosemikarbazitlerin (283, 284) trietil ortoformat ile ısıtılması sonucu 2-amino-1,3,4-tiyadiazol elde edilirken, tiyosemikarbazitin trietil ortoformatın aşırısı ile reaksiyonu sonucu ise N,N'-di(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formimidamit oluşmakta, bileşiğin asit hidrolizi sonucu 2-amino-1,3,4-tiyadiazol meydana geldiği bildirilmiştir (Şekil 2.175)



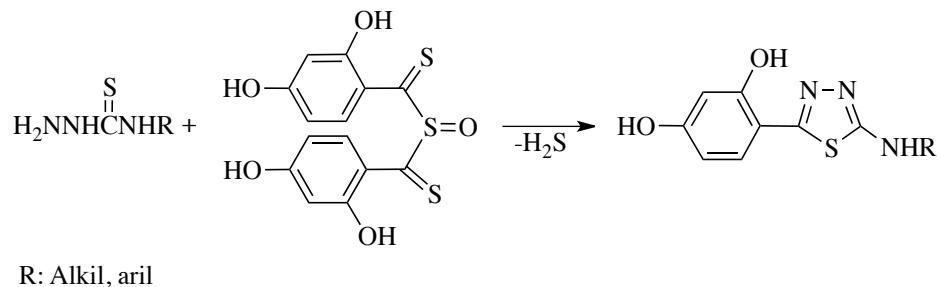
Şekil 2.175. Tiyosemikarbazit veya alkil/ariltiyosemikarbazitler ve trietil ortoformattan hareketle 2-amino-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

1-Benzoil-4-sübstitüetiyosemikarbazitin etentetrakarbonitril ile reaksiyonu sonucu 2-sübstitüeamino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol ve 2-sübstitüeamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazolün elde edildiği bildirilmiştir (285) (Şekil 2.176).



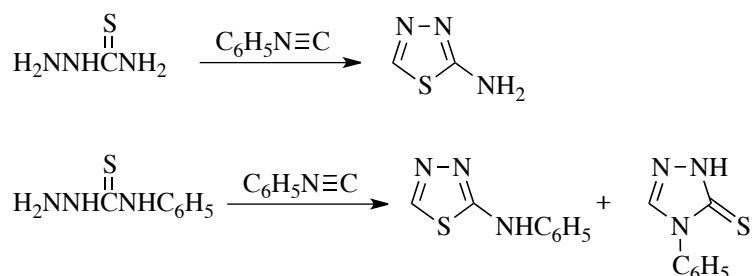
Şekil 2.176. 1-Benzoil-4-sübstitüetiyosemikarbazitin ve etentetrakarbonitrilin reaksiyonu.

Sülfinil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) ile 4-sübstitüetiyosemikarbazitin ısıtılması sonucu 2-sübstitüeamino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri kazanılmıştır (286) (Şekil 2.177).



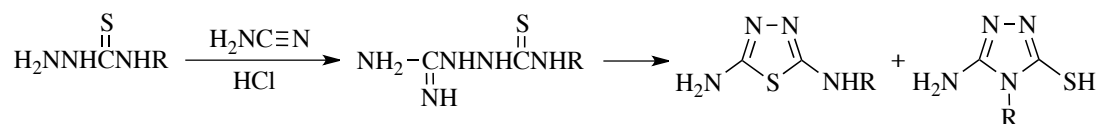
Şekil 2.177. Sülfinil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) ve tiyosemikarbazitten hareketle 2-sübstitüeamino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

Tiyosemikarbazitin fenil izonitril ile reaksiyonu sonucu 2-amino-1,3,4-tiyadiazol elde edilirken, 4-feniltiyosemikarbazitin fenil izonitril ile muamele edilmesi ile 4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol sentez edilmektedir (287) (Şekil 2.178).



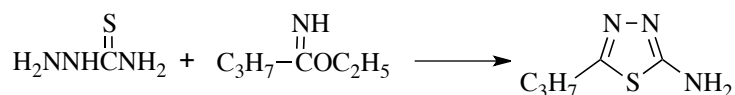
Şekil 2.178. Tiyosemikarbazit ve 4-feniltiyosemikarbazitin fenil izonitril ile reaksiyonu.

Koshy ve Joshua (288), 4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin hidroklorik asit varlığında siyanamid ile reaksiyonu sonucu elde edilen 1-(N-arilamidino)-4-sübstitüetiyosemikarbazitin siklizasyonu sonucu 3-amino-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyol ve 2-sübstitüe-amino-5-amino-1,3,4-tiyadiazoller elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.179).



Şekil 2.179. Tiyosemikarbazit ve siyanamidin reaksiyonu.

Malbec ve ark. (289), tiyosemikarbazitin etil propilimidat ile ısıtılması sonucu 2-amino-3-propil-1,3,4-tiyadiazolü elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.180).



Şekil 2.180. Tiyosemikarbazit ve etil propilimidattan hareketle 2-amino-3-propil-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

1,6-Disübstitüe-2,5-ditiyobiürenin uzun süre ısıtılması veya mikrodalga ışımaya maruz bırakılması sonucu 2,5-disübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmiştir (119, 290, 291) (Şekil 2.181).



R: Alkil, aril

Şekil 2.181. 1,6-Disüstitüe-2,5-ditiyobiüreden hareketle 2,5-disüstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

4-Süstitüetiyosemikarbazitlerin karbonsülfür ve potasyum hidroksitle muamelesi sonucu elde edilen tiyosemikarbazit-1-ditiyokarboksilik asit potasyum tuzlarının ısıtılması sonucu 2-süstitüeamino-5-merkpto-1,3,4-tiyadiazol türevleri oluşmaktadır (292, 293) (Şekil 2.182).

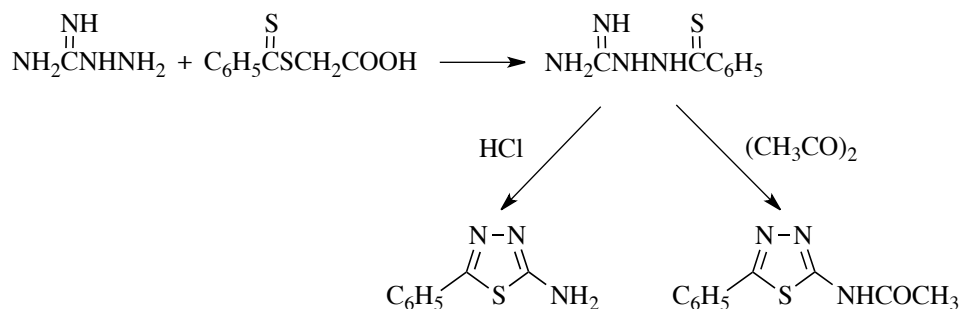


R: -H, alkil, alkilaril

Şekil 2.182. Ditiyokarboksilik asit potasyum tuzlarından hareketle 2-süstitüeamino-5-merkpto-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

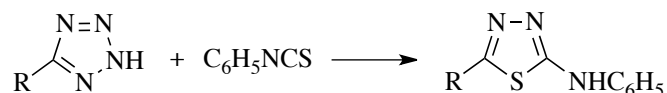
Diğer yöntemler ile sentezi

Aminogüadin ve [(tiyobenzoil)tiyo]asetik asitin reaksiyonu sonucu elde edilen N-tiyobenzamidogüadinin hidroklorik asit muamelesi ile 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol, asetik anhidrit ile muamele edilmesi ile 2-asetilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol kazanılır (294) (Şekil 2.183).



Şekil 2.183. Aminogüadin ve [(tiyobenzoil)tiyo]asetik asitten hareketle 2-amino ve 2-süstitüeamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

5-Aril/heteroariltetrazollerin fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu 2-fenilamino-5-aril/heteroaril-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir (295, 296) (Şekil 2.184).



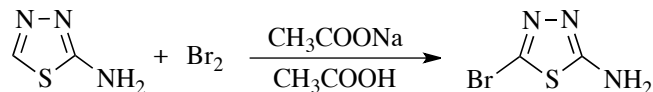
R: Aril, heteroaril

Şekil 2.184. 5-Aril/heteroariltetrazol ve fenil izotiyosiyanat hareketle 2-fenilamino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol sentezi.

2.4.2. Kimyasal Özellikleri

Süstitüsyon Reaksiyonları

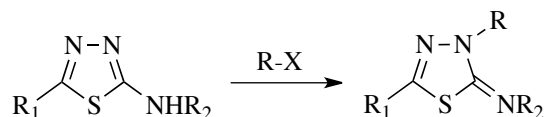
2-Amino-1,3,4-tiyadiazolün sodyum asetat ve asetik asit varlığında brom ile elektrofilik süstitüsyonu sonucu 2-amino-5-bromo-1,3,4-tiyadiazol meydana gelmektedir (297) (Şekil 2.185).



Şekil 2.185. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazolün halojenlenmesi.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerin alkil halojenürler ile üç numaralı konumdan N-alkilasyonu sonucu değişik yapıda bileşikler elde edilmiştir.

2-Süstitüe-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin alkil halojenürler ile reaksiyonu sonucu 2-süstitüe-imino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilir (298, 299) (Şekil 2.186).



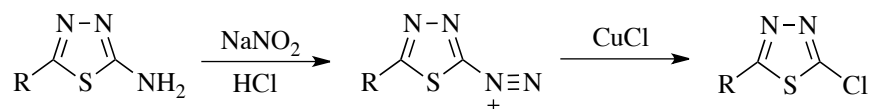
R₁: -H, aril, alkil

R₂: -H, aril

Şekil 2.186. 2-Süstitüe-imino-5-süstitüe 1,3,4-tiyadiazollerin üç numaralı konumdan alkilasyonu.

2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerde aromatik karakterdeki aminin diazolanması ile elde edilen diazonyum tuzları üzerinden değişik bileşiklere ulaşmak mümkündür.

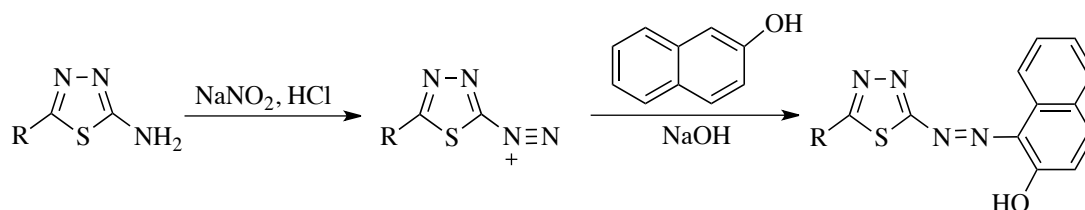
2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller hidroklorik asit varlığında sodyum nitrit ile diazolanır. Bu bileşiklerde aromatik aminin diazolanmasını takiben Sandmeyer reaksiyonu koşullarında bakır klorür ile 2-kloro-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmektedir (300) (Şekil 2.187).



R: Alkil

Şekil 2.187. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol halkasının halojenlenmesi.

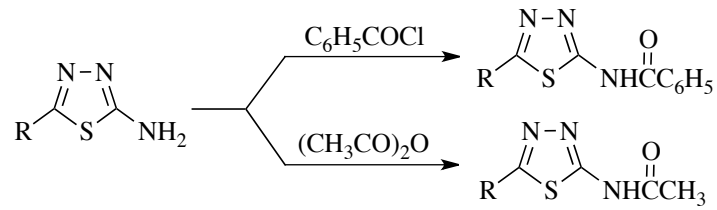
2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerde yapılan diazolanmayı takiben sodyum hidroksitli ortamda β -naftol ile reaksiyon sonucu 1-[(5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)diazenil]naftalen-2-ol türevlerine ulaşılır (301) (Şekil 2.188).



Şekil 2.188. 2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazolün β -naftol ile kenetleme reaksiyonu.

2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde iki numaralı konumdaki amin grubunun açılması ve alkilasyonu sonucu farklı yapılarda bileşikler elde edilmiştir.

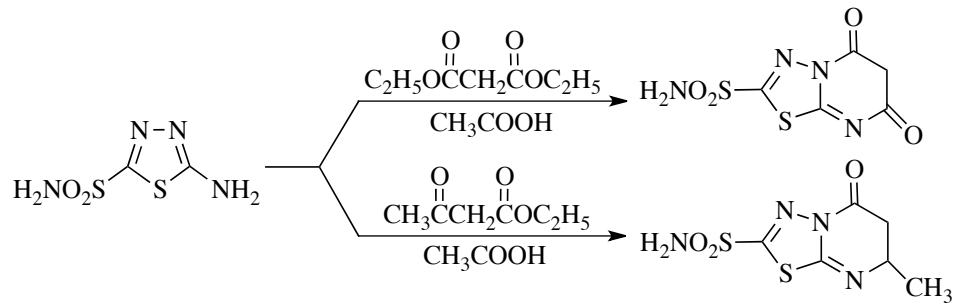
2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerin amin gruplarının N-açılması için anhidrit, açıl klorür gibi güçlü açılasyon ajanları kullanılmaktadır. Rostom ve ark. (246), 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin asetik anhidritle reaksiyonu sonucu 2-asetamido-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller; piridin içerisinde benzoil klorür ile reaksiyonu sonucu 2-benzamido-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.189).



Şekil 2.189. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazollerin N-açılması.

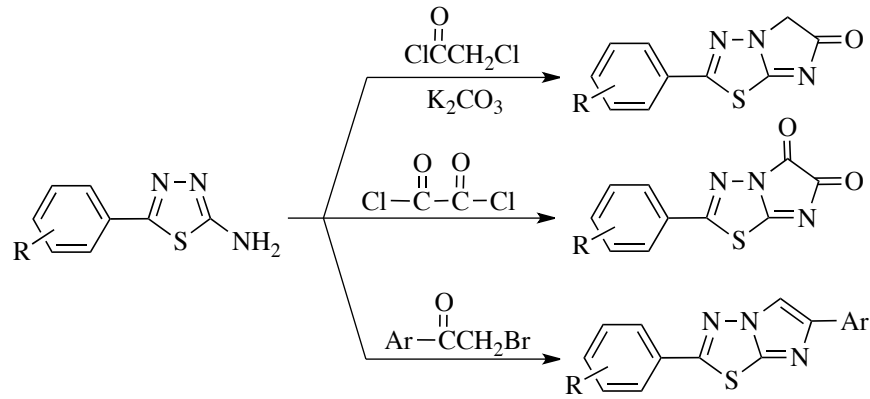
Siklizasyon Reaksiyonları

2-Amino-5-sülfonamit-1,3,4-tiyadiazolün glasiyel asetik asit varlığında dietil malonoat ile ısıtılması sonucu 6,7-dihidro-5,7-diokso-[1,3,4]-tiyadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-sülfonamiti elde edilirken; etil asetoasetat ile reaksiyonu sonucu 7-metil-5-okso-5*H*-[1,3,4]-tiyadiazolo[3,2-a]pirimidin-2-sülfonamit oluşur (302) (Şekil 2.190).



Şekil 2.190. 2-Amino-5-sülfonamit-1,3,4-tiyadiazolün dietil malonoat ile reaksiyonu.

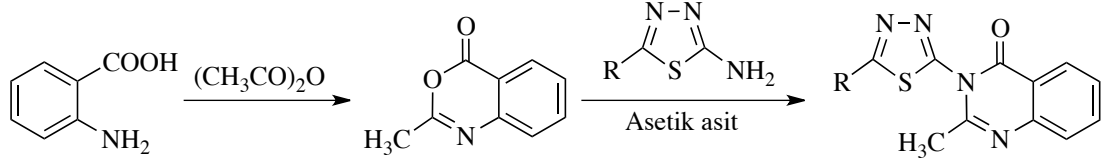
2-Amino-5-sübtitüefenil-1,3,4-tiyadiazolün potasyum karbonat varlığında kloroasetil klorür ile muamelesi sonucu 2-sübtitüefenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6(5*H*)-on, okzalil diklorür ile ısıtılması ile 2-sübtitüefenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5,6-dion ve sübtitüefenil bromür ile reaksiyonu sonucu ise 6-aril-2-sübtitüefenil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol türevleri elde edilmiştir (303, 304) (Şekil 2.191).



Şekil 2.191. 2-Amino-5-süstitüefenil-1,3,4-tiyadiazolün kloroasetil klorür, okzalil diklorür ve süstitüe fenaçil bromür ile reaksiyonu.

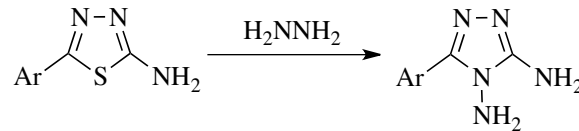
Diğer Reaksiyonlar

Jatav ve ark. (305), antranilik asitin asetik anhidritle reaksiyonu sonucu elde edilen 2-metil-benzoksazin-4-onun 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol ile asetik asit içerisindeki reaksiyonu sonucu 2-metil-3-(5-aril-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4(3*H*)-kinazolinon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.192).



Şekil 2.192. 2-Metil-benzoksazin-4-onun 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol ile reaksiyonu.

Gupta (306), 2-amino-5-alkil-1,3,4-tiyadiazollerin etanol içinde hidrazin hidratla reaksiyonu sonucu 5-aril-3,4-diamino-1,2,4-triazollerini elde etmiştir (Şekil 2.193).



Şekil 2.193. 2-Amino-5-alkil-1,3,4-tiyadiazolden hareketle 5-aril-3,4-diamino-1,2,4-triazol sentezi.

2.4.3. Spektral Özellikleri

IR Spektrumları

2-Amino-5-arilalkil-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerde 3410-3200 cm^{-1} 'de N-H gerilim (19, 44, 117, 271, 307-309), 1638-1468 cm^{-1} 'de C=N gerilim (19, 20, 308-310) titreşimlerine ait bantlar görülmüştür.

2-Alkilamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerde 3305-3222 cm^{-1} 'de N-H gerilim, 3100-3000 cm^{-1} 'de aromatik yapıya ait C-H gerilim, 2950-2900 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilim titreşimleri görülmüştür (44).

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

2-Süstitüemino-5-arilalkil-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 7,34-13,27 ppm aralığında N-H protonlarına ait pikler görüldüğü bildirilmiştir (20, 44, 117, 272, 307).

2-Alkilamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevinde 2-benzoksazolinon ve 1,3,4-tiyadiazol halkası arasındaki metilen protonlarının 5,20-5,00 ppm aralığında singlet olarak gözlemlendiği bildirilmiştir (44).

$^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

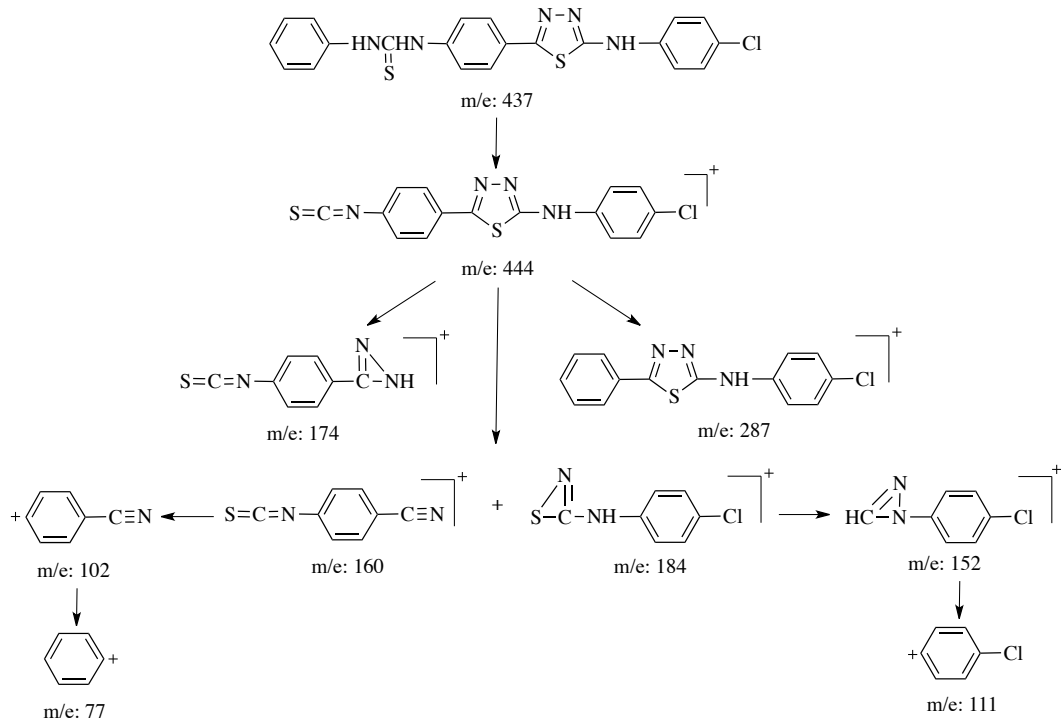
2-Süstitüeamino-5-alkil/arilalkil-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında 5-numaralı karbona ait pikin 153,0-159,0 ppm aralığında ve 2-numaralı karbonunun 164,0-167,0 ppm aralığında gözlemlendiği bildirilmiştir (19, 44, 311).

2-Amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, tiyadiazol halkasındaki 5-numaralı karbonunun 163,0-165,5 ppm, 2-numaralı karbonunun ise 155,0-156,0 ppm arasında görüldüğü bildirilmiştir (286).

Kütle Spektrumları

N-Fenil-N'-[4-(5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiğinin 70 eV kullanılarak alınan kütle spektrumunda m/e: 437 iyonunun yanı sıra

anilinın kopması ile fenilizotiyosiyanat iyonuna (m/e: 444) ait pikin görüldüğü bildirilmiştir. Bu iyondan 4-klorofenil izotiyosiyanatın kopması ile 4-(2-diazinil)fenil izotiyosiyanat (m/e: 174), izotiyosiyanat kopmasıyla 2-fenil-5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol (m/e: 287), N-(4-klorofenil)tiyoüre kopmasıyla N-(4-klorofenil)-1,2-tiyaziren-3-amin (m/e: 184) ve 4-siyanofenil izotiyosiyanat (m/e: 160) iyonunun oluştuğu bildirilmiştir. 4-Siyanofenil izotiyosiyanattan siyanobenzen (m/e: 102) ve benzen (m/e: 77) meydana gelirken, N-(4-klorofenil)-1,2-tiyaziren-3-aminden 1-(4-klorofenil)-1H-diazirin (m/e: 152) ve klorobenzen (m/e: 111) meydana gelmektedir (140) (Şekil 2.194).



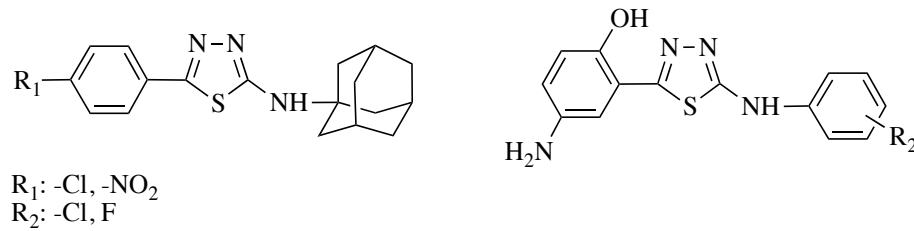
Şekil 2.194. N-Fenil-N'-[4-(5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil] tiyoürenin kütle spektrumundaki parçalanmalar.

2.4.4. Biyolojik Özellikleri

1,3,4-Tiyadiazol ve türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antikonvulsan, analjezik-antiinflamatuvar, antikanserojen, antidiyabetik, antitüberküler ve antioksidan aktiviteleri üzerine yapılmış çok sayıda araştırma bulunmaktadır.

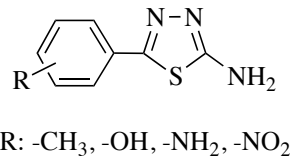
Antibakteriyel Aktiviteleri

2-(1-Adamantilamino)-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerden beş numaralı konumda 4-klorofenil ve 4-nitrofenil taşıyan türevlerin Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu (117), 5-[(5-amino-2-hidroksi)fenil]-2-(süstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerden 4-kloro, 4-floro ve 3-klorofenil grubu taşıyanların *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı önemli derecede aktif olduğunu bildirilmiştir (18) (Şekil 2.195).



Şekil 2.195. Antibakteriyel etkili 5-süstitüefenil-2-süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

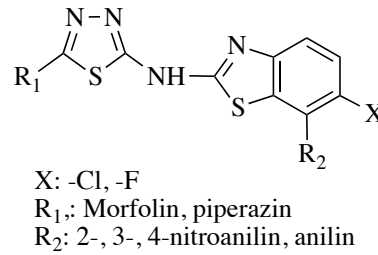
Nayak ve Madhav (312), 2-amino-5-aril/alkil-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerden beş numaralı konumda aril süstitüenti taşıyan türevlerin *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı ofloksazinle karşılaştırıldığında daha aktif olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.196).



Şekil 2.196. Antibakteriyel etkili 2-amino-5-süstitüefenil-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

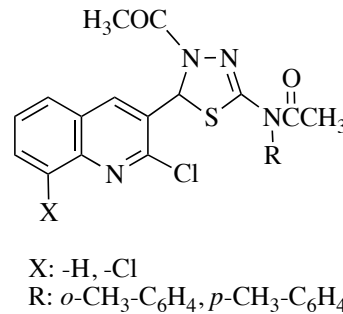
Amir ve ark. (21), 5-aril-2-(6-kloro-1,3-benzotiyazol-2-il)amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitelerini inceledikleri bir çalışmada tüm bileşiklerin ofloksazine kıyasla önemli aktivite gösterdiklerini, iki numaralı konumda 2,4-diklorofenil taşıyan türevin ise tüm bakteri suşlarına karşı yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada (310), 5-(2-fenil-kinolin-4-il)-2-(5-süstitüefenil-6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)amino-1,3,4-tiyadiazollerin de standart

olarak kullanılan siproflaksazinle karşılaştırıldığında aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.197).



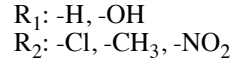
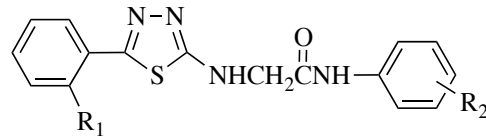
Şekil 2.197. Antibakteriyel etkili 2-aril-5-(6-kloro/floro-1,3-benzotiyazol-2-il) amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

4-Numaralı konumun asetillendiği bileşiklerde antibakteriyel aktivitelerinin iki ve beş numaralı konumdaki süstitüentlere bağlı olarak değişiklik gösterdiği, *S. aureus*'a karşı en etkili türevin 4-asetil-2-[N-(2-metilfenil)asetamido]-5-(2,8-diklorokinolin-3-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol olduğu, 4-asetil-2-[N-(4-metilfenil)asetamido]-5-(2,8-diklorokinolin-3-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol ise *S. pyogenes*'e karşı yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (20) (Şekil 2.198).



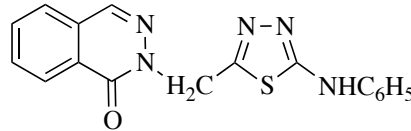
Şekil 2.198. Antibakteriyel etkili 4-asetil-2-[N-(2-/4-metilfenil)asetamido]-5-(2,8-diklorokinolin-3-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

N-süstitüefenil-2-[(5-(2-süstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino]asetamit türevi bileşiklerin *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel aktiviteleri incelendiğinde tüm türevlerin aktivite gösterdiği en aktif türevlerin ise asetamitin azot atomuna bağlı 4-nitrofenil taşıyan türevler olduğu bildirilmiştir (313) (Şekil 2.199).



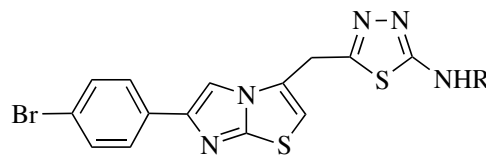
Şekil 2.199. Antibakteriyel etkili N-sübstitüefenil-2-[(5-(2-sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino]asetamid türevleri.

2-[1(2*H*)-Ftalazininon-2-il]metil-5-arilamino-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler *B. subtilis*'e karşı yüksek antibakteriyel aktivite göstermiş, en yüksek aktiviteye sahip bileşik ise 2-[1(2*H*)-ftalazininon-2-il]metil-5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol olarak tespit edilmiştir (256) (Şekil 2.200).



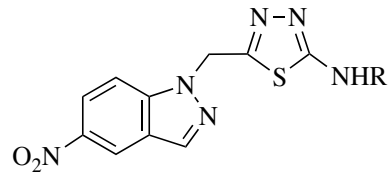
Şekil 2.200. Antibakteriyel etkili 2-[1(2*H*)-ftalazininon-2-il]metil-5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol.

Güzeldemirci ve Küçükbasmacı (309), 2-alkil/arilamino-5-[(6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını ve *E. coli*'ye karşı en aktif türevin ise iki numaralı konumda etilamino taşıyan türev olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.201).



Şekil 2.201. Antibakteriyel etkili 2-alkil/arilamino-5-[(6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-*b*]tiyazol-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

5-[(5-Nitro-1*H*-indazol-1-il)metil]-2-(4-sübstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin *S.aureus* ve *E. coli*'ye karşı aktif olduklarını bildirilmiştir (19) (Şekil 2.202).

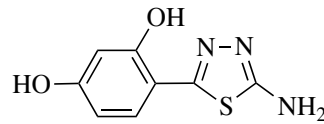


R: -C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄

Şekil 2.202. Antibakteriyel etkili 5-[(5-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil]-2-(4-sübstitüe fenil)amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

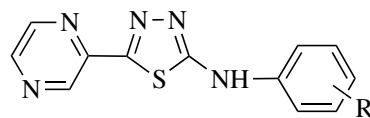
Antifungal Aktiviteleri

2-Amino-5-(sübstitüefenil)-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin *Candida albicans*'a karşı antifungal aktivitelerini incelemiş ve en aktif türevin 5-amino-2-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol olduğu bildirilmiştir (314) (Şekil 2.203).



Şekil 2.203. Antifungal etkili 5-amino-2-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol.

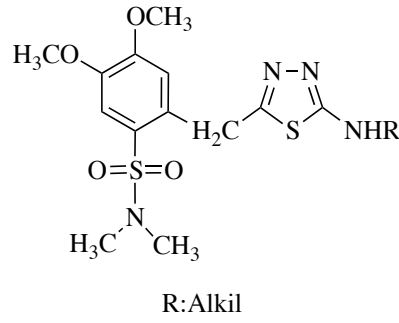
Gür ve ark. (311), 2-(sübstitüefenil)amino-5-(2-pirimidinil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *C. albicans*'a karşı yüksek aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.204).



R: -Cl, -NO₂, -OCH₃

Şekil 2.204. Antifungal etkili 2-(sübstitüefenil)amino-5-(2-piridinil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

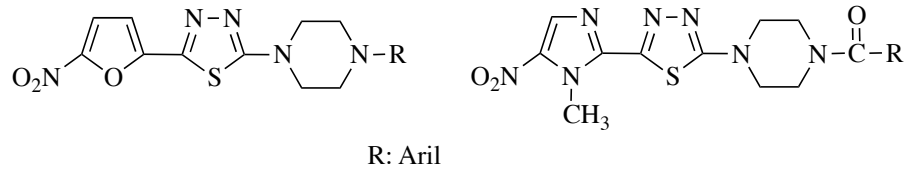
2-Alkilamino-5-[2-(*N,N*-dimetilsülfamoil)-4,5-dimetoksi]benzil-1,3,4-tiyadiazol türevleri *P. ochrochloron*, *Aspegillus niger*, *A. versicolor* ve *A. flavus*'a karşı ketokonazolden daha yüksek antifungal aktivite göstermişlerdir (308) (Şekil 2.205).



Şekil 2.205. Antifungal etkili 2-alkilamino-5-[2-(N,N-dimetilsülfamoil)-4,5-dimetoksi]benzil-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

Antiprotozoal Aktiviteleri

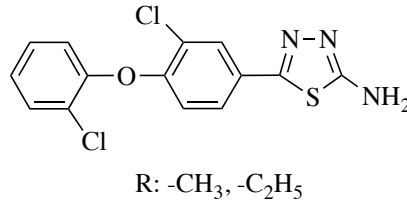
Bir seri 5-(5-nitroaril)-2-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazolün *Leishmania major*'a karşı antiprotozoal aktiviteleri incelenmiş, 5-(5-nitrofuran-2-il)-2-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin aktivite gösterdiği, iki numaralı konumda 4-fenilpiperazin taşıyan türevlerin yüksek aktiviteye sahip olduğu (315), piperazine benzamidin grubunun sübstitüsyonunun aktivite üzerinde olumlu etkisi olduğu (316), 2-(4-aroilpiperazin)-5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin ise *Leishmania major*'a karşı antiprotozoal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (282) (Şekil 2.206).



Şekil 2.206. Antiprotozoal etkili 5-(5-nitrofuran-2-il)-2-(4-(sübstitüe)piperazin-1-il)-1,3,4-tiyadiazol ve 2-(4-aroilpiperazin)-5-(1-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

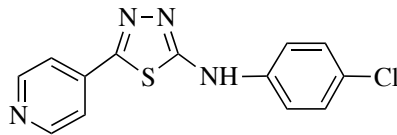
Antikonvülsan Aktiviteleri

2-Amino-5-[4-kloro-2-(2-klorofenoksi)fenil]-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri PTZ ve MES testleri ile araştırılmış, 2-numaralı konumda metilamino ve etilamino taşıyan türevlerin yüksek antikonvülsan aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (317) (Şekil 2.207).



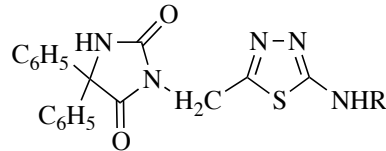
Şekil 2.207. Antikonvülsan etkili 2-amino-5-[4-kloro-2-(2-klorofenoksi)fenil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

2-(Süstitüefenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-tiyadiazol antikonvülsan aktiviteleri MES testi ile değerlendirilmiş ve amino grubuna bağlı 4-klorofenil taşıyan türevin aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (318) (Şekil 2.208).



Şekil 2.208. Antikonvülsan etkili 2-(4-klorofenil)amino-5-(4-piridil)-1,3,4-tiyadiazol.

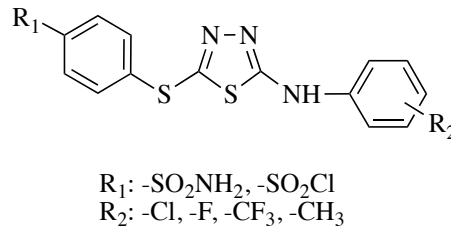
Botros ve ark. (319), fenitoiden hareketle sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin fenitoinle karşılaştırıldığında benzer antikonvülsan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.209).



R: Alkil, aril

Şekil 2.209. Antikonvülsan etkili 5-(5,5,-difenilimidazolidin-2,4-dion-1-il)metil-2-süstitüamino-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

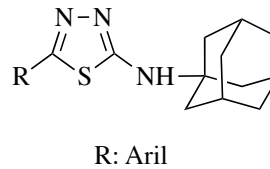
2-(Süstitüefenil)amino-5-(4-süstitüefenil)sülfonil-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin yüksek antikonvülsan aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (320) (Şekil 2.210).



Şekil 2.210. Antikonvülsan etkili 2-(süstitüefenil)amino-5-(süstitüefenil)sülfonil-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

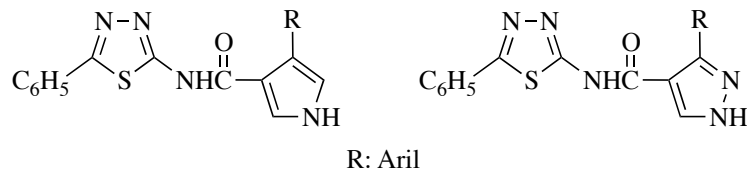
Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktiviteleri

2-(1-Adamantilamino)-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin indometazine kıyasla dikkate değer antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (117) (Şekil 2.211).



Şekil 2.211. Antiinflamatuvar etkili 2-(1-adamantilamino)-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

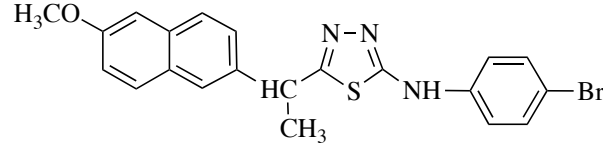
Maddila ve ark. (321), 2-[1-(3-(4-süstitüefenil)pirol-4-il)karboksamido]-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol ve 2-[1-(3-(4-süstitüefenil)pirazol-4-il)karboksamido]-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitelerini incelemiş ve bazı türevlerin yüksek aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir (Şekil 2.212).



Şekil 2.212. Antiinflamatuvar etkili 2-[1-(3-(4-süstitüefenil)pirol-4-il)karboksamido]-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol ve 2-[1-(3-(4-süstitüefenil)pirazol-4-il)karboksamido]-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

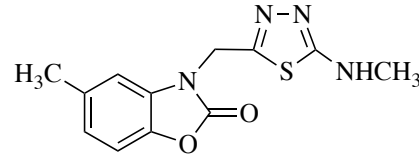
Antiinflamatuvar aktiviteleri araştırılan bir seri naproksen türevi 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiğin sentezi yapılmış, 2-(4-bromofenil)amino-5-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-1,3,4-tiyadiazolün, naproksenle karşılaştırıldığında yüksek aktivite

gösterdiği, 4-bromofenil grubunun bütül ile yer değiştirmesi durumunda aktivitenin azaldığı bildirilmiştir (Şekil 2.213) (272).



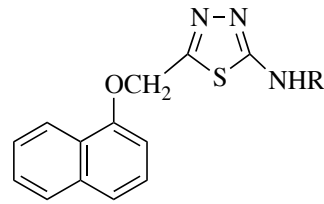
Şekil 2.213. Antiinflamatuvar etkili 2-(4-bromofenil)amino-5-[1-(6-metoksi-2-naftil)etil]-1,3,4-tiyadiazol.

5-[(5-Metil-2-benzoksazolinon-1-il)metil]-2-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-lerin antiinflamatuvar etkili olduğu, iki numaralı konumda metil süstitüenti içeren türevin morfin ve aspirine benzer analjezik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (44) (Şekil 2.214).



Şekil 2.214. Analjezik-antiinflamatuvar etkili 5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-1-il)metil]-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol.

2-Süstitüeamino-5-(1- ve 2-naftiloksümetil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin fenilbutazon ve naproksene kıyasla daha yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (11, 118) (Şekil 2.215).

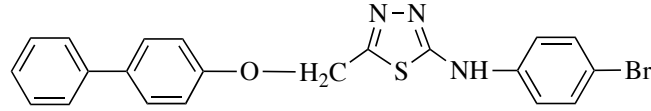


R: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₅, -C₆H₅

Şekil 2.215. Antiinflamatuvar etkili 2-süstitüeamino-5-(1-ve 2-naftiloksümetil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

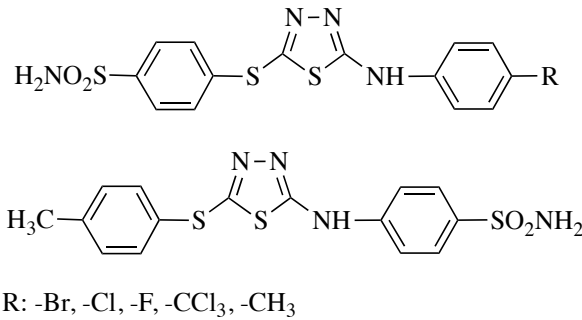
5-[(Bifenil-4-il)oksümetil]-2-aril/alkilamino-1,3,4-tiyadiazollerin karegenin ile indüklenmiş pençe ödemi testi ile antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmiş ve türevlerin farklı inhibisyon derecelerinde aktivite gösterdikleri, iki numaralı konumda

4-bromofenil sübstitüenti içeren türevin yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (271) (Şekil 2.216).



Şekil 2.216. Antiinflamatuvar etkili 5-[(bifenil-4-il)oksümetil]-2-(4-broromofenil) amino-1,3,4-tiyadiazol.

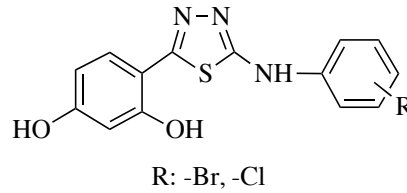
4-[(5-(Sübstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-1-il)sülfonil]benzensülfonamid türevlerinin siklooksigenaz-2 (COX-2) enzimini selektif olarak inhibe etmeleri için sülfonamid yapısının gerekli olduğu (322), 4-[5-(4-florofenil)sülfonil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]aminobenzensülfonamid yapısındaki bileşiklerin yüksek analjezik-antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (323) (Şekil 2.217).



Şekil 2.217. Analjezik-antiinflamatuvar etkili 4-[(5-(sübstitüefenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-1-il)sülfonil]benzensülfonamid ve 4-[5-(4-florofenil)sülfonil-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amino-benzensülfonamid türevleri.

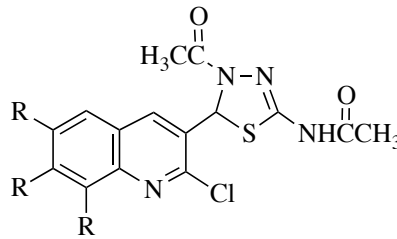
Antikanserojen Aktiviteleri

2-Sübstitüe-amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinden 2,4-diklorofenil taşıyan türevin akciğer kanser hücreleri ve meme kanser hücreleri üzerinde yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu, fenil halkasına elektron sunan grupların sübstitüsyonunun aktiviteyi düşürdüğü bildirilmiştir (324). Yapılan başka bir çalışmada, 4-florofenil türevlerinin tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği bildirilmiştir (325) (Şekil 2.218).



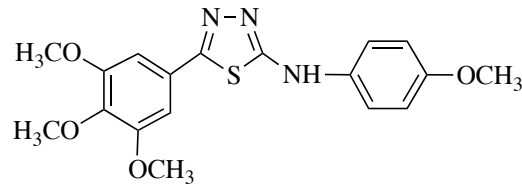
Şekil 2.218. Antikanserojen etkili 2-(süstitüefenil)amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

Kinolin ve tiyosemikarbazitten hareketle sentezlenen 4-asetil-2-asetamido-5-(6,7,8-süstitüe-2-klorokinolin-3-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin antikanserojen aktiviteleri araştırılmış ve 6-metoksi, 7-metoksi ve 8-metoksi türevlerinin yüksek aktivite gösterdiği belirtilmiştir (326) (Şekil 2.219).



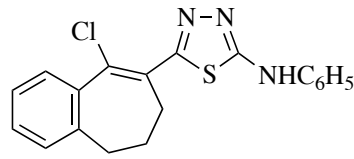
Şekil 2.219. Antikanserojen etkili 4-asetil-2-asetamido-5-(6,7,8-süstitüe-2-klorokinolin-3-il)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

2-Arilamino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sitotoksik aktivitelerinin araştırıldığı çalışmada, beş numaralı konumda trimetoksifenil taşıyan türevlerin pankreas, prostat ve meme hücrelerine karşı güçlü antikanserojen aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (327) (Şekil 2.220).



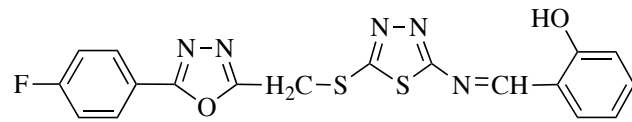
Şekil 2.220. Antikanserojen etkili 2-(4-metoksifenil)amino-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol.

2-Fenilamino-5-(9-kloro-6,7-dihidro-5H-benzo[7]annulen-8-il)-1,3,4-tiyadiazolün servikal ve pankreas kanser hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu bildirilmiştir (22) (Şekil 2.221).



Şekil 2.221. Antiproliferatif etkili 2-fenilamino-5-(9-kloro-6,7-dihidro-5H-benzo[7]annulen-8-il)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol.

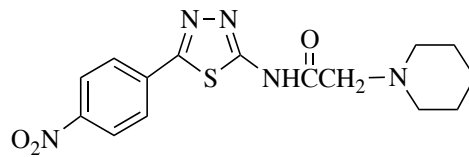
2-(2-Hidroksi)benzilidenamino-5-[5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol]metiltiyo-1,3,4-tiyadiazol türevleri üzerinde yapılan çalışmada, oksadiazol halkası üzerinde 4-florofenil süstitüenti taşıyan türevin SMMC-7721 karaciğer kanser hücreleri üzerinde fluorourasilden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu, 4-metoksifenil ve 4-nitrofenil türevlerinin ise MCF-7 meme kanser hücrelerine karşı yüksek antikanserojen aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (328) (Şekil 2.222).



Şekil 2.222. Antikanserojen etkili 2-(2-hidroksi)benzilidenamino-5-[5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol]metiltiyo-1,3,4-tiyadiazol.

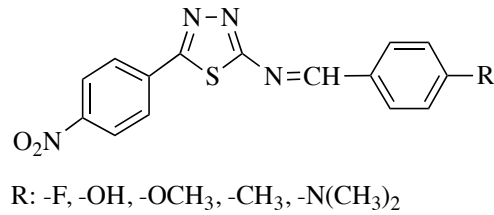
Antidiyabetik Aktiviteleri

Pattan ve ark. (142), 2-[1-(piperidin-1-il)asetamido]-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiyadiazol-antidiyabetik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.223).



Şekil 2.223. Antidiyabetik etkili 2-[1-(piperidin-1-il)asetamido]-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiyadiazol

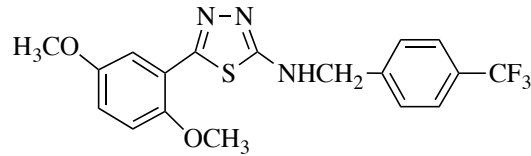
5-(4-Nitrofenil)-2-(4-süstitüebenziliden)amino-1,3,4-tiyadiazollerin antidiyabetik aktiviteleri araştırılmış ve tüm türevlerin kan glukozunu düzenlemekte standart ilaç glibenklamidle karşılaştırıldığında önemli derecede aktif olduğu bildirilmiştir (329) (Şekil 2.224).



Şekil 2.224. Antidiyabetik etkili 5-(4-nitrofenil)-2-(4-sübstitüebenziliden)amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

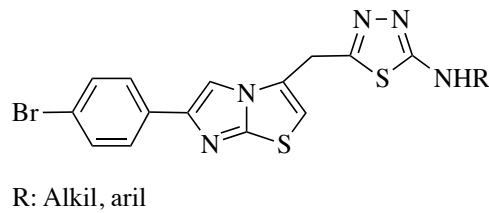
Antitüberküler Aktiviteleri

2-Sübstitüeamino-5-(2,5-dimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin ve özellikle (4-triflorofenil)metil sübstitüenti içeren türevin *Mycobacterium smegmatis*'e karşı yüksek antitüberküler aktivite gösterdiği bildirilmiştir (330) (Şekil 2.225).



Şekil 2.225. Antitüberküler etkili 2-[4-(triflorometil)benzil]amino-5-(2,5-dimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol.

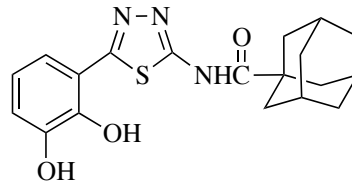
Güzeldemirci ve Küçükbasmacı (309), 2-alkil/arilamino-5-[(6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *M. tuberculosis*'a karşı antitüberküler aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir (Şekil 2.226).



Şekil 2.226. Antitüberküler etkili 2-alkil/arilamino-5-[(6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri.

Antioksidan Aktiviteleri

2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevi bileşiklerin DPPH radikal azaltıcı aktivitesi araştırılmış ve 5-[(2,3-dihidroksifenil)-3-il]-2-(adamantan-1-il)karboksamido-1,3,4-tiyadiazol yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.227) (331).



Şekil 2.227. Antioksidan etkili 5-[(2,3-dihidroksifenil)-3-il]-2-(adamantan-1-il)karboksamido-1,3,4-tiyadiazol.

2.5. Antibakteriyel-Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri

Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* yöntemler ile tayin edilirken, bileşiklerin aktiviteye sahip olup olmadığı, aktif bileşiklerde mikroorganizma üremesini engelleyen en düşük madde konsantrasyonu (Minimum inhibitör konsantrasyon, MİK) ve bileşiğin aktivite gösterdiği mikroorganizma spektrumu saptanır (332).

Sentezlenen bileşiklerin aktivitesi belirlenirken, çalışılan suşlara karşı aktif olduğu bilinen referans maddeler ve kültür koleksiyonlarından alınan mikroorganizmalar kullanılmalı, elde edilen maddelerin tümü aynı test yöntemi ile, aynı anda test edilmelidir.

Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayininde kullanılan yöntemler aynıdır, ancak kullanılan besiyerleri ve inkübasyon koşulları farklılık göstermektedir. Aktivite tayininde kullanılan yöntemler dilüsyon ve difüzyon yöntemi olarak ikiye ayrılır:

1. Dilüsyon Yöntemi
 - a. Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi
 - Makrodilüsyon Yöntemi
 - Mikrodilüsyon Yöntemi
 - b. Agar Dilüsyon Yöntemi
2. Difüzyon Yöntemi

2.5.1. Dilüsyon Yöntemi

Kullanılan besiyerinin katı veya sıvı olmasına bağlı olarak tüp dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemi olarak ikiye ayrılan bu yöntem antimikrobiyal bileşiğin mikroorganizmaların üremesini engellemek veya mikroorganizmayı öldürmek için gerekli minimum konsantrasyonu belirlemek için uygulanır. Antimikrobiyal aktivite

göstermesi beklenen bileşiğin dilüsyonları bir seri olarak artan konsantrasyonlarda hazırlanır ve test edilecek mikroorganizma kültürü içeren katı veya sıvı besiyerine uygulanır. İnkübasyon süresi sonunda mikroorganizmalarda üremeyi engelleyen en düşük madde konsantrasyonu (Minimal inhibitör konsantrasyon, MİK) veya mikroorganizmaları öldüren en düşük madde konsantrasyonu (MBK) belirlenir. Sonuçlar kantitatif olarak (mg/mL) veya duyarlı, orta derece duyarlı veya dirençli şeklinde kategori edilerek ya da her ikisini içeren şekilde verilebilir (333).

Tüp (Sıvı) Dilüsyon Yöntemi

Tüp dilüsyon yönteminde aktivite tayini yapılacak bileşik uygun çözücüler içinde hazırlanır, sıvı besi yeri ile bir seri dilüsyonları yapılır. Mikroorganizma inokulumları antimikrobiyal ajanın dilüsyonlarını içeren tüplere ve antimikrobiyal ajan içermeyen üremenin göstergesi olan tüpe de eklenir. İnkübasyonun ardından besiyerleri bakteri üremesini gösteren bulanıklık yönünden incelenir. Besiyeri olarak katyon (kalsiyum ve magnezyum) ilave edilmiş Mueller-Hinton Broth (MHB) kullanılır. Dilüsyon gerçekleştirmek için kullanılan besiyerinin miktarı ve yerine göre makrodilüsyon ve mikrodilüsyon olmak üzere iki yöntem bulunmaktadır (333, 334).

Makrodilüsyon Yöntemi

≥ 1.0 mL hacimde 13 -100 mm'lik deney tüplerinde yapılan bu testler güvenilirdir ve iyi standardize edilebilirler. Ancak uygulamanın zor oluşu ve daha kolay yöntemler bulunması nedeniyle genellikle kullanılmaz (333).

Mikrodilüsyon Yöntemi

0,05-0,1 mL Hacimde yapılan bu testler için mikrotitrasyon plakları kullanılır, ve bu testlerin birçok mikroorganizma kullanmasına olanak sağlaması, uygulama kolaylığının bulunması ve materyal seçeneğinin fazla olması gibi avantajları bulunmaktadır (333).

Agar Dilüsyon Yöntemi

Agar dilüsyon yönteminin teknik olarak tüp dilüsyon yöntemiyle aynıdır. Tek fark, bu yöntemde antimikrobiyal aktivite tayini yapılan bileşiğin dilüsyonları agar

içine eklenir ve petri kutularına dökülür. Böylece bileşiğin farklı konsantrasyonları farklı besi yerlerinde bulunur. Bu yöntemde de besiyeri olarak katyon (kalsiyum ve magnezyum) ilave edilmiş Mueller-Hinton Broth (MHB) kullanılır.

Ön işlemleri uzun ve zor olan bu yöntem, diğer yöntemlerin doğruluğunun değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilir. Ayrıca aynı anda birçok mikroorganizma ile çalışılmasına olanak sağlamakta ve diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında mikrobiyal kontaminasyonun belirlenmesi daha kolay olmaktadır (333).

2.5.2. Difüzyon Yöntemi

Uygulanması basit ve ucuz olan, ancak sadece hızlı üreyen bakterilerin test edilmesinde güvenilir olan bu yöntemin esası mikroorganizma ekimi yapılmış besiyerine aktivitesi incelenecek olan bileşiklerin difüzyonu şeklindedir. Belirli konsantrasyonlarda bileşik barındıran kağıt diskler test edilecek mikroorganizmaları içeren besiyerine tatbik edilir, 18-24 saat boyunca inkübe edilir. İnkübasyon sonunda, mikroorganizmaların üremesinin engellendiği alanın çapı ölçülür ve mikroorganizmaların aktivitesi incelenen bileşiğe karşı duyarlılığı nitel veya nicel olarak belirlenir (334).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullandığımız hidrazin hidrat, metil izotiyosiyanat, fenil izotiyosiyanat, ortofosforik asit, trietilamin “*Merck*”, etil izotiyosiyanat, allil izotiyosiyanat, sikloheksil izotiyosiyanat “*Sigma*”, susuz potasyum karbonat “*J.T. Baker*” firmalarının ürünleri olup, 5-kloro-2-benzoksazolinon M.S.B. Ordu İlaç Fabrikası’ndan temin edilmiştir.

3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

Etil 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat

6,76 g (40 mmol) 5-Kloro-2-benzoksazolinonun 50 mL asetondaki çözeltisi üzerine 5,53 g (40 mmol) susuz potasyum karbonat ve 6,68 g (40 mmol) etil bromoasetat eklenip dört saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Süzülen çözelti alçak basınçta yoğunlaştırılır, oluşan katı süzülerek alınır, kurutmayı takiben etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim; 5,48 g (% 82,78) olup, erime derecesi 76-78 °C dir.

2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin

10,20 g (40 mmol) Etil 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat 40 mL etanolde çözülür ve 2,90 mL (60 mmol) hidrazin hidrat (%100) eklenerek geri çeviren soğutucu altında dört saat ısıtılır. Reaksiyon ortamında oluşan katı süzülerek alınır, kurutulur ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır.

Verim; 8,49 g (% 88,14) olup, erime derecesi 237-238 °C dir.

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit Türevleri

1,807 g (7,5 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin 25 mL etanol ve 5 mL DMF karışımında ısıtılarak çözülür, üzerine 7,5 mmol uygun

izotiyosiyanat türevi eklenerek 7 saat ısıtılır. Soğutulan çözelti buzlu suya dökülür, çöken katı süzülerek alınır, kurutulmasını takiben uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon Türevleri

1 mmol 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevinin 20 mL etanol içerisindeki çözeltisine 20 damla TEA eklenir ve geri çeviren soğutucu altında sekiz saat ısıtılır. Soğutulmasını takiben çöken katı süzülür, kurutulur ve uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılır.

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-5-metilmerkapt-4*H*-1,2,4-triazol Türevleri

1 mmol 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevinin 15 mL etanoldeki çözeltisine 1 mL 1 N potasyum hidroksit çözeltisi eklenir ve 10 dakika ısıtılır, takiben 0,142 g (1 mmol) metil iyodür eklenir ve geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Soğutulan çözelti buzlu suya dökülür, çöken katı süzülerek alınır, kurutulmasını takiben uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

2-Sübstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol Türevleri

1 mmol 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevi, 90-95 °C'ye ısıtılmış 4 mL orto fosforik aside 20 dakika boyunca yavaş yavaş karıştırılarak eklenir ve 2 saat ısıtmayı takiben buzlu suya dökülür. Reaksiyon ortamı %15'lik amonyum hidroksit çözeltisi ile nötralize edilir. Çöken katı süzülerek alınır, kurutulmasını takiben uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3.1.3. Analitik Yöntemler

Erime Derecesi Tayini

Sentezi yapılan bileşiklerimizin erime dereceleri “*Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus*” erime derecesi tayin cihazı ile belirlenmiştir. Verilen erime dereceleri düzeltilme yapılmamış değerlerdir.

İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal

Plaklar: Kiesegel 60 F₂₅₄ (*Merck*) hazır plaklar kullanılmıştır.

Çözücü Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrolleri aşağıda verilen çözücü sistemleri ile yapılmıştır:

S-1: Benzen: Aseton: Asetik asit (75 : 24 : 1)

S-2: Kloroform: Metanol (95 : 5)

S-3: Etil asetat: n-Hekzan (60 : 40)

S-4: Kloroform: Etil asetat (65 : 35)

S-5: Benzen: Aseton: Asetik asit (65 : 34 : 1)

S-6: Etil asetat: n-Hekzan (90 : 10)

Yöntem

Sürüklenme Şartları: Kromatografi kuvetleri çözücü sistemleri eklendikten sonra kapakları kapatılıp, çözücü buharıyla doymuluklarının sağlanabilmesi için oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. İTK plaklarına sentezlenen ürünler ile bu ürünlerin sentezi için kullanılmış olan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerde hazırlanmış çözeltileri cam kılcallar ile tatbik edilmiş, 25 °C’de 10 cm’lik sürüklenme sonrasında R_f değerleri hesaplanmıştır.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekeler 254 nm’de UV ışığında belirlenmiştir.

Spektrofotometrik Kontroller

IR Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, “*Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX*” spektrofotometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma” (ATR) aparatı (*MIRacle™ PIKE Technologies*, çinko selenit (ZnSe) kristal) yardımıyla alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) skalasında değerlendirilmiştir.

¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda “*Varian Mercury 400*” spektrometre cihazı ile dimetilsülfoksit (DMSO-d₆, *Merck*) içinde alınmış, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiş, *J* değerleri Hz cinsinden verilmiştir.

Kütle Spektrumları

Sentezi yapılan bileşiklerin kütle spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda ESI yöntemi ile “*Micromass ZQ LC-MS Spectrometer*” cihazı ve “*Mass Lynx*” yazılımı kullanılarak alınmıştır.

Eleman Analizleri

Bileşiklerin karbon, hidrojen, azot ve kükürt elementlerinin analizi Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda “*Leco CHNS-932 Analyzer*” cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.2.1. Materyal

Mikrotitrasyon plağı, *Mc Farland* 0,5 çözeltisi, dimetilsülfoksit (DMSO), Sabouraud dekstroz agar (*Merck*), siprofloksazin (*Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş.*), flukonazol (*Pfizer Inc*), *Mueller-Hinton Broth* (*BBL Microbiology Systems*), *Mueller-*

Hinton Agar (BBL Microbiology Systems), RPMI-1640 besiyeri (ICN-Flow), MOPS [3-(N-morfolino)propansülfonik asit] tamponu (ICN-Flow) kullanılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin *American Type Culture Collection* (ATCC)'dan *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 olmak üzere iki Gram-pozitif ve iki Gram-negatif bakteriye, *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 90018 gibi maya benzeri funguslara karşı antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir.

3.2.2. Yöntem

Antimikrobiyal aktivite tayini “*National Committee for Clinical Laboratory Standard*” (NCCLS) tarafından yayınlanan sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak yapılmış ve MİK değerleri şeklinde belirlenmiştir (335, 336).

Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri tayin edilen bileşiklerin stok çözeltileri DMSO içinde, antibakteriyel ve antifungal standart olarak kullanılmış olan siprofloksazin ve flukonazolun stok çözeltileri ise sterilize edilmiş distile suda hazırlanmıştır. Bileşiklerin stok çözeltileri için bileşikleri çözecek en az miktarda DMSO kullanılmış, geri kalan hacim uygun besiyerleri ile tamamlanmıştır. Test edilen diğer bileşiklerin daha az konsantrasyondaki dilüsyonlarını hazırlamak için *Mueller-Hinton Broth* (MHB), *Candida* suşları için ise L-glutamin içeren, MOPS tampon çözeltisi kullanılarak pH 7'ye ayarlanmış sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyeri kullanılmış ve son konsantrasyonların dört katı olacak şekilde hazırlanmıştır.

Standart Suşların Ayarlanması

Bakteri suşları, *Mueller-Hinton Agar* (MHA)'da 35 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra bulanıklığı 0,5 *Mc Farland* çözeltisine eşdeğer olacak şekilde 4-5 ml steril serum fizyolojik içinde konsantrasyonu $1,5 \times 10^8$ cfu/mL'ye ayarlanmış ve son bakteri konsantrasyonu 5×10^5 cfu/mL olacak şekilde serum fizyolojik ile seyreltilmiştir.

Candida suşları, *Saboraud Dekstroz Agar*'da 35 °C'de 24 saat inkübe edildikten sonra bulanıklığı 0,5 *Mc Farland* çözeltisine eşdeğer olacak şekilde 4-5 mL

steril serum fizyolojik içinde hazırlanmış ve RPMI-1640 besiyerinde son inokulum konsantrasyonu $0,5-2,5 \times 10^3$ cfu/mL olacak şekilde serum fizyolojik ile seyreltilmiştir.

Mikrodilüsyon Yöntemi

96 Kuyu içeren U tabanlı steril plaklar kullanılarak biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmalarında, steril pastör pipeti ile plakların ilk çukuruna 50 μ L MHB, antifungal aktivite çalışmalarında ise 50 μ L RPMI-1640 besiyeri eklenmiştir. Plaklar hazırlanırken her birinin iki çukuruna besiyeri kontrolü ve üreme kontrolü eklenmiştir. Plakta her bir sıranın ilk çukuruna, belli konsantrasyonda hazırlanmış olan bakteriler için siprofloksazin ve mantarlar için flukonazol stok çözeltilerinden 50 μ L konulmuştur (64-0,00625 μ g/mL). Kalan çukurlara bileşiklerin çözeltileri, sekiz kanallı mikropipet yardımıyla ikişer kat artan dilüsyonlarda konulmuştur (512-0,00625 μ g/mL). Üreme kontrolü ve bileşik dilüsyonları içeren bütün çukurlara bakteri ve mantar süspansiyonu içeren tüplerden 50 μ L damlatılmıştır. Plaklar homojen olarak karışmayı sağlamak için çalkandıktan sonra 35 °C'de bakteriler için 24 saat, mantarlar için 48 saat inkübe edilmiştir.

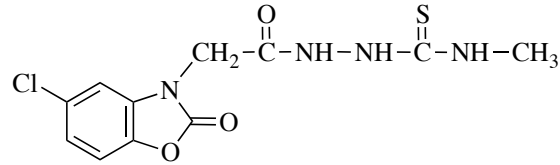
3.2.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Bileşiklerin aktivite sonuçları değerlendirilirken bakteriler için, plakların çalkalanmasının ardından bulanıklığın görülmediği en son çukurdaki dilüsyon, söz konusu bileşik için MİK değeri olarak belirlenmiştir. Mantarlar için MİK değeri belirlerken ise bulanıklık üreme kontrolü ile karşılaştırılır ve üreme kontrolünün bulanıklığının %80'inden az, ya da %80'ine eşit derecede bulanık olan ilk konsantrasyon o bileşik için MİK değeri olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metiltiyosemikarbazit (Bileşik 1)



1,81 g (7,5 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0,54 g (7,5 mmol) metil izotiyosiyanattan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1,82 g (% 77,32).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 202 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez; kloroform, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,14; 0,34; 0,25 dir.

IR spektrumunda; 3279, 3169 (N-H gerilim), 2985 (C-H gerilim, alifatik), 1785 (C=O gerilim, laktam), 1731 (C=O gerilim, hidrazit), 1609, 1583, 1488 (C=C gerilim), 1385 (C=S gerilim) 1251, 1208, 1019 (C-O ve C-N gerilim), 885, 845 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 688 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

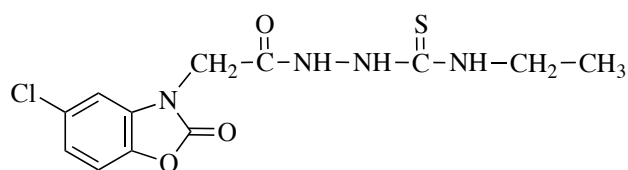
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2,89 (3H; d; -NH- CH_3 ; $J=$ 4,4 Hz); 4,56 (2H; s; -N- CH_2 -CO); 7,18 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; $J_{67}=$ 8,8, $J_{64}=$ 2,0 Hz); 7,32 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46}=$ 2,0 Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J_{76}=$ 8,8 Hz); 8,01 (1H; s; -CS-NH- CH_3); 9,32 (1H; yayvan s; -NH-NH-CS); 10,20 (1H; yayvan s; -CO-NH-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 30,77 (N- CH_3); 43,05 (N- CH_2 -CO); 109,97; 110,94; 122,01; 127,97; 132,38; 140,51; 153,77 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 165,49 (tiyokarbonil CS) ve 169,12 (hidrazit CO) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 337 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (temel pik, %100), 339 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 317 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 241, 243, 101, 77'de pikler görülür.

Analiz	: C ₁₁ H ₁₁ ClN ₄ O ₃ S (M.A. : 314,75 g/mol)			
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 41,98	3,52	17,80	10,19
Bulunan	: 41,44	3,44	17,26	10,36

**1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-etiltiyosemikarbazit
(Bileşik 2)**



1,81 g (7,5 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0,65 g (7,5 mmol) etil izotiyosiyanattan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1,38 g (% 56,51).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 204 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, kloroform, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,17; 0,47; 0,33 dür.

IR spektrumunda; 3312, 3150 (N-H gerilim), 2961 (C-H gerilim, alifatik), 1775 (C=O gerilim, laktam), 1691 (C=O gerilim, hidrazit), 1610, 1550 (C=C gerilim), 1386 (C=S gerilim) 1251, 1209, 1169, 1062 (C-O ve C-N gerilim), 885, 841 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 685 (C-Cl gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1,06 (3H; t; -CH₂-CH₃); 3,45 (2H; q; -NH-CH₂-CH₃); 4,56 (2H; s; -N-CH₂-CO); 7,18 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-H₆; J₆₇= 8,8, J₆₄= 2,0 Hz); 7,36 (1H; m; 2-benzoksazolinon-H₄; J₄₆= 2,0 Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₇; J₇₆= 8,8 Hz); 7,97 (1H; s; -CS-NH-CH₂); 9,24 (1H; yayvan s; -NH-NH-CS); 10,20 (1H; yayvan s; -CO-NH-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 14,38 (N-CH₂-CH₃); 38,48 (N-CH₂-CH₃); 43,16 (N-CH₂-CO); 110,09; 111,02; 122,10; 128,74; 132,47; 140,61; 153,90 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 165,45 (tiyokarbonil CS) ve 169,77 (hidrazit CO) ppm'de pikler görülür.

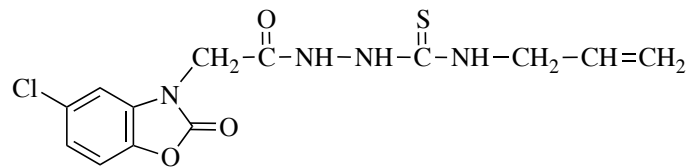
Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 351 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 353 [M+Na+2]⁺, 329 [M+H]⁺, 331 [M+H+2]⁺, 241, 243, 172, 73'de pikler görülür.

Analiz : C₁₂H₁₃ClN₄O₃S (M.A. : 328,77 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	43,84	3,99	17,04	9,75
Bulunan :	43,69	4,22	16,90	9,68

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-alliltiyosemikarbazit

(Bileşik 3)



1,81 (7,5 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0,74 g (7,5 mmol) allil izotiyosiyandan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1,15 g (% 45,72).

Krem renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 202 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,25; 0,5; 0,56 dır.

IR spektrumunda; 3303, 3149 (N-H gerilim), 1773 (C=O gerilim, laktam), 1691 (C=O gerilim, hidrazit), 1606, 1550 (C=C gerilim), 1337 (C=S gerilim), 1292, 1250, 1197, 1023 (C-O ve C-N gerilim), 886, 841 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 685 (C-Cl gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 4,13 (2H; t; -NH-CH₂-CH=); 4,58 (2H; s; -N-CH₂-CO); 5,08 (1H; d; -CH_x=CH_AH_B; J_{AX}= 17,0 Hz); 5,13 (1H; d; -CH_x=CH_AH_B; J_{BX}= 10,0 Hz); 5,76-5,86 (1H; m; -CH₂-CH=CH₂); 7,18 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-H₆; J₆₇= 8,8, J₆₄= 2,0 Hz); 7,32 (1H; m; 2-benzoksazolinon-H₄; J₄₆= 2,0 Hz); 7,38 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₇₆; J= 8,8 Hz); 8,19 (1H; s; -CS-NH-CH₂); 9,37 (1H; yayvan s; -NH-NH-CS); 10,24 (1H; yayvan s; -CO-NH-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

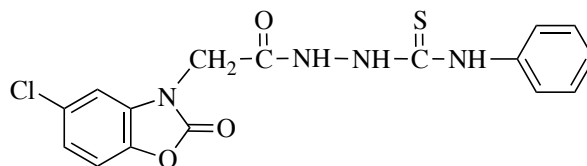
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 43,06 (-N-CH₂-CO); 45,72 (-N-CH₂-CH); 115,12 (-CH₂-CH=CH₂); 134,59 (-CH₂-CH=CH₂); 110,01; 110,93; 122,01; 127,98; 132,39; 140,51; 153,79 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 165,45 (tiyokarbonil CS) ve 169,72 (hidrazit CO) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 363 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 365 [M+Na+2]⁺, 341 [M+H]⁺, 343 [M+H+2]⁺, 241, 243'de pikler görülür.

Analiz : C₁₃H₁₃ClN₄O₃S (M.A. : 340,79 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	45,82	3,85	16,44	9,41
Bulunan :	45,52	4,00	16,36	9,32

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazit (Bileşik 4)



1,81 g (7,5 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 1,01 g (7,5 mmol) fenil izotiyosiyannattan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, asetonitril-su karışımından (3:1) kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,75 g (% 52,83).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 206 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; asetonitril, aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,34; 0,52; 0,61 dir.

IR spektrumunda; 3337, 3132 (N-H gerilim), 3043 (C-H gerilim, aromatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1692 (C=O gerilim hidrazit), 1617, 1592, 1485 (C=C gerilim), 1381 (C=S gerilim) 1241, 1161, 1114 (C-O ve C-N gerilim), 887, 850 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 747, 712 (C-H bükülme, monosüstitüe benzen), 692 (C-Cl gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 4,63 (2H; s; -N-CH₂-CO); 7,18-7,50 (8H; m; 2-benzoksazolinon- H_6, H_7, H_4 ve aromatik H'lar); 9,65 (1H; s; -CS-NH-CH₂); 9,70 (1H; yayvan s; -NH-NH-CS); 10,46 (1H; yayvan s; -CO-NH-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

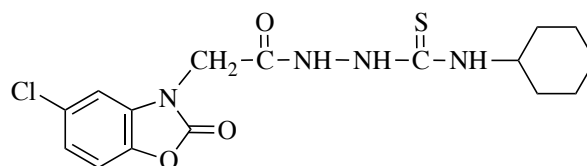
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 43,16 (-N-CH₂-CO); 115,16; 125,29; 128,00; 138,77 (fenil halkasına ait karbonlar); 110,09; 110,96; 122,03; 128,00; 132,28; 140,54; 153,83 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 165,55 (tiyokarbonil CS) ve 169,62 (hidrazit CO) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 399 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 401 [M+Na+2]⁺, 377 [M+H]⁺, 379 [M+H+2]⁺, 241, 243, 101, 72'de pikler görülür.

Analiz : C₁₆H₁₃ClN₄O₃S (M.A. : 376,82 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	51,00	3,48	14,87	8,51
Bulunan :	51,04	3,57	14,87	8,47

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sikloheksiltiyosemikarbazit (Bileşik 5)



1,81 g (7,5 mmol) 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 1,05 g (7,5 mmol) sikloheksil izotiyosiyannattan hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 1,00 g (% 65,44).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 208 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,41; 0,62; 0,67 dir.

IR spektrumunda; 3261, 3141 (N-H gerilim), 2928, 2849 (C-H gerilim, alifatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1717 (C=O gerilim, hidrazit), 1615, 1552, 1486 (C=C gerilim), 1378 (C=S gerilim) 1242, 1110 (C-O ve C-N gerilim), 887, 849 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 667 (C-Cl gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1,03-1,77 (10H; m; sikloheksil halkasına ait protonlar); 4,04 (1H; m; -NH-CH-); 4,57 (2H; s; -N-CH₂-CO); 7,18 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-*H*₆; *J*₆₇= 8,8, *J*₆₄= 2,0 Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon-*H*₇; *J*₇₆= 8,8 Hz); 7,36 (1H; d; 2-benzoksazolinon-*H*₄; *J*₄₆= 2,0 Hz); 7,54 (1H; s; -CS-NH-CH₂); 9,20 (1H; yayvan s; -NH-NH-CS); 10,15 (1H; yayvan s; -CO-NH-NH) ppm'de pikler görülmektedir.

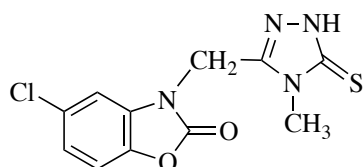
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 24,83; 25,16; 31,70; 52,88 (sikloheksil halkasına ait karbonlar); 43,21 (-N-CH₂-CO), 110,10; 111,01; 122,10; 128,11; 132,44; 140,64; 153,97 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 165,23 (tiyokarbonil CS) ve 169,77 (hidrazit CO) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 405 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 407 [M+Na+2]⁺, 383 [M+H]⁺, 385 [M+H+2]⁺, 241, 243, 101, 72'de pikler görülür.

Analiz : C₁₆H₁₉ClN₄O₃S (M.A. : 382,87 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	50,19	5,00	14,63	8,38
Bulunan :	50,01	5,16	14,57	8,43

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 6)



0,31 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metiltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,17 g (% 58,78).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 214-215 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,47; 0,73; 0,58 dir.

IR spektrumunda; 3336 (N-H gerilim), 3097 (C-H gerilim, aromatik), 2936 (C-H gerilim, alifatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1612, 1572, 1480, 1422 (C=C

gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1321 (C=S gerilim), 1251, 1236, 1140, 1059, 1009 (C-O ve C-N gerilim), 886, 826 (C-H bükülme, 1,2,4-trisübstitüe benzen), 685 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3,47 (3H; s; -N- CH_3); 5,19 (2H; s; -N- $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 7,19 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; $J_{67}=8,8$, $J_{64}=2,0$ Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J=8,8$ Hz); 7,45 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46}=2,0$ Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

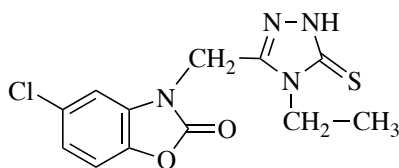
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 30,05 (-N- CH_3); 37,16 (-N- $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 110,06; 111,16; 122,28; 128,02; 131,97; 140,80; 153,45 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 147,11 (triazol C-3) ve 167,73 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 319 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (temel pik, %100), 321 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 299 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 267, 268, 128'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M.A. : 296,73 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	44,52	3,06	18,88	10,81
Bulunan :	44,41	3,10	18,83	10,71

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (Bileşik 7)



0,33 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-etiltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,19 g (% 60,28).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 221 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,58; 0,77; 0,61 dir.

IR spektrumunda; 3337 (N-H gerilim), 3097 (C-H gerilim, aromatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1614, 1572, 1482 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1337 (C=S gerilim), 1277, 1239, 11107, 1018 (C-O ve C-N gerilim), 884, 845 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 685 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1,21 (3H; t; -N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$; $J=6,8$ Hz); 4,02 (2H; q; -N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 5,24 (2H; s; -N- $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 7,2 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; $J_{67}= 8,8$, $J_{64}= 2,0$ Hz); 7,41 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J_{76}= 8,8$ Hz); 7,46 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46}= 2,0$ Hz); 13,71 (1H; yayvan s; =N-NH-CS) ppm'de pikler görülmektedir.

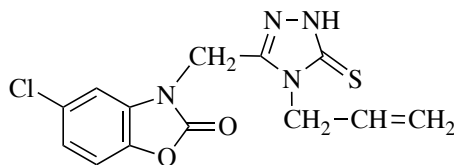
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 13,12 (- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 37,04 (-N- $\text{CH}_2\text{-C=N}$); 38,63 (-N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 110,06; 111,26; 122,41; 128,12; 131,85; 140,71; 153,38 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 146,54 (triazol C-3) ve 167,19 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 323 [M+Na] $^+$ (temel pik, %100), 325 [M+Na+2] $^+$, 311 [M+H] $^+$, 313 [M+H+2] $^+$, 154, 142'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M.A. : 310,76 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	46,38	3,57	18,03	10,32
Bulunan :	46,57	3,71	17,94	10,32

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-allil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon (Bileşik 8)



0,34 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-alliltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,17 g (% 57,82).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 189 $^{\circ}\text{C}$ 'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,59; 0,84; 0,75 dir.

IR spektrumunda; 3542 (N-H gerilim), 3090, 3045 (C-H gerilim, aromatik), 2954 (C-H gerilim, alifatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1619, 1576, 1497, 1479, 1446 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1360 (C=S gerilim), 1283, 1248, 1095 (C-O ve C-N gerilim), 884, 849 (C-H bükülme, 1,2,4-trisübstitüe benzen), 687 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 4,66 (2H; d; -N- CH_2 -CH=; $J= 4,8$ Hz); 4,82 (1H; dd; - $\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; $J_{AX}= 17,0$ Hz, $J_{AB}= 1,2$ Hz.); 5,07 (1H; dd; - $\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; $J_{BX}= 10,0$ Hz, $J_{BA}= 1,2$ Hz.); 5,14 (2H; s; -N- CH_2 -C=N); 5,79-5,88 (1H; m; - CH_2 -CH=CH $_2$); 7,2 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; $J_{67}= 8,8$, $J_{64}= 2,0$ Hz); 7,37(1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46}= 2,0$ Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J_{76}= 8,8$ Hz); 13,84 (1H; yayvan s; =N-NH-CS) ppm'de pikler görülmektedir.

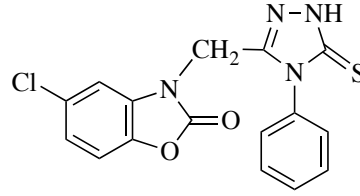
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 37,67 (-N- CH_2 -C=N); 45,12 (-N- CH_2 -CH=); 116,81 (- CH_2 -CH=CH $_2$); 131,27 (- CH_2 -CH=CH $_2$); 109,87; 111,26; 122,43; 128,08; 131,72; 140,66; 153,34 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 146,8 (triazol C-3) ve 167,83 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 323 [M+H] $^+$ (temel pik, %100), 325 [M+H+2] $^+$, 281, 283, 154'de pikler görülür.

Analiz : C $_{13}$ H $_{11}$ ClN $_4$ O $_2$ S (M.A. : 322,77 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	48,37	3,44	17,36	9,93
Bulunan :	48,25	3,60	17,32	9,87

**3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-
tiyon (Bileşik 9)**



0,38 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,28 g (% 77,94).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 239 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,64; 0,89; 0,77 dir.

IR spektrumunda; 3335 (N-H gerilim), 1741 (C=O gerilim, laktam), 1591, 1497, 1474, 1421 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1378 (C=S gerilim), 1286, 1210, 1107 (C-O ve C-N gerilim), 886, 835 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 764, 712 (C-H bükülme, monosüstitüe benzen), 685 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 4,97 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 7,15-7,56 (8H; m; 2-benzoksazolinon- H_6 , H_7 , H_4 ve aromatik H'lar) ppm'de pikler görülmektedir.

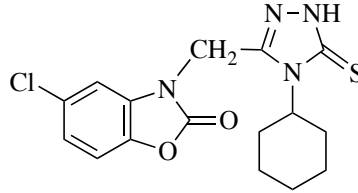
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 37,68 (-N-CH₂-C=N); 127,84; 129,49; 129,71; 132,77 (fenil halkasına ait karbonlar); 109,94; 111,03; 122,23; 128,00; 131,67; 140,44; 152,86 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 146,51 (triazol C-3) ve 168,77 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 381 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 383 [M+Na+2]⁺, 190'da pikler görülür.

Analiz : C₁₆H₁₁ClN₄O₂S (M.A. : 358,80 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	53,56	3,09	15,61	8,94
Bulunan :	53,69	2,87	15,58	8,70

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sikloheksil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 10)



0,38 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sikloheksiltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,19 g (% 54,12).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 247 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,67; 0,92; 0,81 dir.

IR spektrumunda; 3396 (N-H gerilim), 3052 (C-H gerilim, aromatik), 2957 (C-H gerilim, alifatik), 1767 (C=O gerilim, laktam), 1597, 1497, 1445 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1380 (C=S gerilim), 1286, 1201, 1107 (C-O ve C-N gerilim), 886, 845 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 685 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

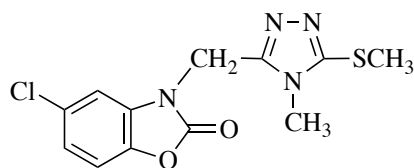
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1,23-1,77 (10H; m; sikloheksil halkasına ait protonlar); 4,09 (1H; m; -N-CH-); 4,57 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 7,16 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J_{67} = 8,8, J_{64} = 2,0 Hz); 7,37 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J_{76} = 8,8 Hz); 7,42 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; J_{46} = 2,0 Hz); 9,21 (1H; yayvan s; =N-NH-CS) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 24,80; 25,22; 31,70; 52,89 (sikloheksil halkasına ait karbonlar); 38,10 (-N-CH₂-C=N); 109,90; 111,02; 122,23; 128,01; 132,27; 140,44; 152,86 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 146,55 (triazol C-3) ve 168,87 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); 385 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 387 [M+Na+2]⁺, 196'da pikler görülür.

Analiz	: C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S (M. A.: 364,85 g/mol)			
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 52,67	4,70	15,36	8,79
Bulunan	: 52,61	4,95	15,28	8,77

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-metil-5-metiltiyo-4H-1,2,4-triazol (Bileşik 11)



0,29 g (1 mmol) 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 0,14 g (1 mmol) metil iyodürden hareketle hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,15 g (% 48,17).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 233 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,27; 0,63; 0,38 dir.

IR spektrumunda; 1705 (C=O gerilim, laktam), 1631, 1499, 1443, 1422 (C=C gerilim ve C=N gerilim), 1286, 1261, 1208, 1114, 1051 (C-O ve C-N gerilim), 889, 842 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 692 (C-Cl gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2,59 (3H; s; -S-CH₃); 3,56 (3H; s; -N-CH₃); 5,25 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 7,21 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-H₆; J₆₇= 8,4, J₆₄= 2,0 Hz); 7,41 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₇; J₇₆= 8,4 Hz); 7,43 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₄; J₄₆= 2,0 Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

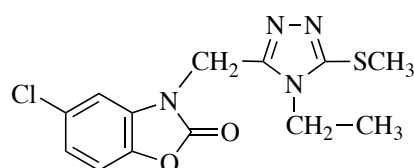
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 14,71 (-S-CH₃); 30,21 (-N-CH₃); 36,67 (-N-CH₂-C=N); 110,11; 111,07; 122,15; 127,91; 132,06; 140,82; 153,49 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 150,35 (triazol C-3) ve 151,86 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 333 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 385 [M+Na+2]⁺ 'de pikler görülür.

Analiz : C₁₂H₁₁ClN₄O₂S (M.A.: 310,76 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	46,38	3,57	18,03	10,32
Bulunan :	46,29	3,69	17,92	10,17

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-etil-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazol (Bileşik 12)



0,31 g (1 mmol) 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-etil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 0,14 g (1 mmol) metil iyodürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,23 g (% 71,79).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 161 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,38; 0,64; 0,45 dir.

IR spektrumunda; 2994, 2938 (C-H gerilim, alifatik), 1762 (C=O gerilim, laktam), 1610, 1441, 1422 (C=C gerilim ve C=N gerilim), 1251, 1154, 1021 (C-O ve C-N gerilim), 886, 846 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 694 (C-Cl gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 1,20 (3H; t; -N-CH₂-CH₃; J= 7,2 Hz); 2,59 (1H; s; -S-CH₃); 3,98 (2H; q; -N-CH₂-CH₃); 5,25 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 7,19 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-H₆; J₆₇= 8,4, J₆₄= 2,0 Hz); 7,41 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₇; J₇₆= 8,4 Hz); 7,43 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₄; J₄₆= 2,0 Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 14,71 (-S-CH₃); 36,64 (-N-CH₂-C=N); 38,83 (-N-CH₂-CH₃); 110,18; 111,19; 122,31; 128,01; 131,97; 140,75;

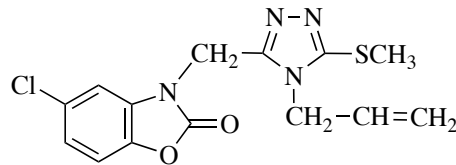
153,44 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 149,74 (triazol C-3) ve 151,41 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 347 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 349 [M+Na+2]⁺ 'da pikler görülür.

Analiz : C₁₃H₁₃ClN₄O₂S (M.A.: 324,79 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	48,07	4,03	17,25	9,87
Bulunan :	47,89	3,23	17,02	9,72

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-allil-5-metiltiyo-4H-1,2,4-triazol (Bileşik 13)



0,32 g (1 mmol) 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-allil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 0,14 g (1 mmol) metil iyodürden hareketle hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol:eter karışımından (3:1) kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,12 g (% 34,82).

Krem renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 145-147 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,49; 0,69; 0,55 dir.

IR spektrumunda; 3085 (C-H gerilim, aromatik), 2937 (C-H gerilim, alifatik), 1763 (C=O gerilim, laktam), 1611, 1516, 1482, 1434 (C=C gerilim ve C=N gerilim), 1249, 1195, 1023 (C-O ve C-N gerilim), 886, 847 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 695 (C-Cl gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2,60 (1H; s; -S-CH₃); 4,58 (2H; d; -N-CH₂-CH=); 4,61 (1H; d; -CH_X=CH_AH_B; J_{AX}= 17,0 Hz); 5,05 (1H; d; -CH_X=CH_AH_B; J_{BX}= 10,0 Hz); 5,24 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 5,83-5,93 (1H; m; -CH₂-CH=CH₂); 7,21 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-H₆; J₆₇= 8,4, J₆₄= 2,0 Hz); 7,37 (1H; d; 2-

benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46} = 2,0$ Hz) 7,41 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J_{76} = 8,4$ Hz); ppm'de pikler görülmektedir.

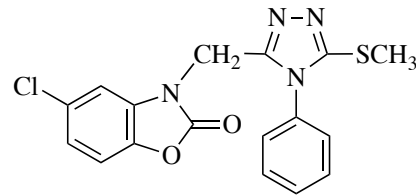
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 15,70 (-S- CH_3), 36,59 (-N- $\text{CH}_2\text{-C}=\text{N}$); 45,50 (-N- $\text{CH}_2\text{-CH}$); 116,31 (- $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$); 131,76 (- $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$); 109,94; 111,15; 122,32; 127,96; 131,92; 140,68; 153,34 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 150,11 (triazol C-3) ve 152,28 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 359 [M+Na] $^+$ (temel pik, %100), 361 [M+Na+2] $^+$ 'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M.A.: 336,80 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	48,93	3,89	16,64	9,52
Bulunan :	48,46	4,01	15,97	9,05

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-fenil-5-metiltiyo-4H-1,2,4-triazol (Bileşik 14)



0,36 g (1 mmol) 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 0,14 g (1 mmol) metil iyodürden hareketle hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,13 g (% 33,82).

Krem renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 176-177 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,64; 0,72; 0,61 dir.

IR spektrumunda; 3064 (C-H gerilim, aromatik), 2936 (C-H gerilim, alifatik), 1781 (C=O gerilim, laktam), 1613, 1532, 1487 (C=C gerilim ve C=N gerilim), 1245, 1152, 1027 (C-O ve C-N gerilim), 884, 861 (C-H bükülme, 1,2,4-trisübstitüe benzen), 688 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2,54 (3H; s; -S-CH₃); 5,06 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 7,15 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-H₆; J₆₇= 8,4, J₆₄= 2,0 Hz); 7,22 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₄; J₄₆= 2,0 Hz); 7,32 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₇; J₇₆= 8,4 Hz); 7,40-7,52 (5H; m; aromatik H'lar) ppm'de pikler görülmektedir.

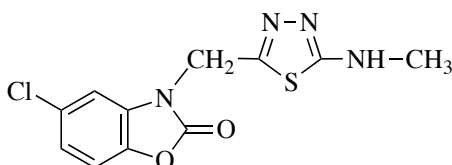
¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 14,08 (-S-CH₃); 37,18 (-N-CH₂-C=N); 126,88; 129,95; 130,26; 132,00 (fenil halkasına ait karbonlar); 109,94; 110,97; 122,13; 127,92; 131,82; 140,50; 152,81 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 149,97 (triazol C-3) ve 152,76 (triazol C-5) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 395 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 397 [M+Na+2]⁺ 'de pikler görülür.

Analiz : C₁₇H₁₃ClN₄O₂S (M.A. : 372,83 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	54,77	3,51	15,03	8,60
Bulunan :	54,49	3,67	15,01	8,47

2-Metilamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol (Bileşik 15)



0,31 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metiltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,20 g (% 68,58).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 231-232 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,26; 0,68; 0,29 dur.

IR spektrumunda; 3204 (N-H gerilim), 3115 (C-H gerilim, aromatik), 2917 (C-H gerilim, alifatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1595, 1483, 1450 (C=C gerilim, C=N

gerilim ve N-H bükülme), 1241, 1190, 1075 (C-O ve C-N gerilim), 885, 842 (C-H bükülme, 1,2,4-trisübstitüe benzen), 693 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2,82 (3H; d; -NH- CH_3 ; $J=4,4$ Hz); 5,26 (2H; s; -N- CH_2 -C=N); 7,19 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; $J_{67}=8,4$, $J_{64}=2,0$ Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J_{76}=8,4$ Hz); 7,45 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46}=2,0$ Hz); 7,72 (1H; yayvan s; -NH- CH_3) ppm'de pikler görülmektedir.

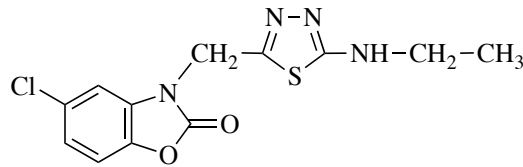
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 31,21 (-NH- CH_3); 40,42 (-N- CH_2 -C=N); 109,87; 111,26; 122,33; 128,11; 131,69; 140,70; 153,26 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 150,63 (tiyadiazol C-5) ve 170,57 (tiyadiazol C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 319 [M+Na] $^+$ (temel pik, %100), 321 [M+Na+2] $^+$, 297 [M+H] $^+$, 299 [M+H+2] $^+$, 128'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M.A. : 296,73 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	44,52	3,06	18,88	10,81
Bulunan :	44,05	3,18	18,79	10,67

2-Etilamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol (Bileşik 16)



0,33 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-etiltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,08 g (% 24,92).

Krem renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 175 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,52; 0,74; 0,5 dir.

IR spektrumunda; 3303 (N-H gerilim), 2967 (C-H gerilim, alifatik), 1765 (C=O gerilim, laktam), 1591, 1486 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1378, 1342, 1243, 1099 (C-O ve C-N gerilim), 885, 842 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 675 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1,14 (3H; t; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; $J=7,2$ Hz); 2,82 (2H; q; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 5,27 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 7,21 (1H; dd; benzoksazolinon- H_6 ; $J_{67}=8,4$, $J_{64}=2,0$ Hz); 7,41 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J=8,4$ Hz); 7,47 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46}=2,0$ Hz); 7,79 (1H; t; $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; $J=5,6$ Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

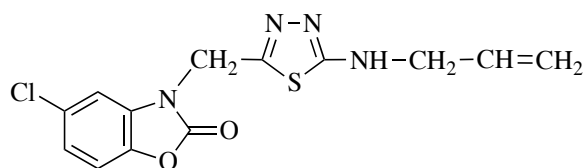
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 14,13 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 37,90 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 40,39 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 109,85; 111,23; 122,31; 128,09; 131,69; 140,69; 153,25 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 150,45 (tiyadiazol C-5) ve 169,61 (tiyadiazol C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 333 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (temel pik, %100), 335 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 142'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M.A. : 310,76 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	46,38	3,57	18,03	10,32
Bulunan :	46,13	3,71	17,94	10,23

2-Allilamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol (Bileşik 17)



0,34 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-alliltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,07 g (% 21,78).

Sarı renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 205 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; aseton, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,6; 0,78; 0,61 dir.

IR spektrumunda; 3335 (N-H gerilim), 3114 (C-H gerilim, aromatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1629, 1592, 1498, 1443 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1285, 1209, 1113 (C-O ve C-N gerilim), 874, 843 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 691 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 3,85 (2H; d; -N- CH_2 -CH=; $J=5,2$ Hz); 5,09 (1H; dd; - $\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; $J_{AX}=10,0$ Hz, $J_{AB}=1,6$ Hz); 5,19 (1H; dd; - $\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; $J_{BX}=17,0$ Hz, $J_{BA}=1,6$ Hz); 5,25 (2H; s; -N- CH_2 -C=N); 5,80-5,88 (1H; m; - CH_2 -CH=CH $_2$); 7,19 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; $J_{67}=8,4$, $J_{64}=2,0$ Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; $J=8,4$ Hz); 7,45 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; $J_{46}=2,0$ Hz); 7,96 (1H; t; -NH- CH_2 -CH; $J=5,6$ Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

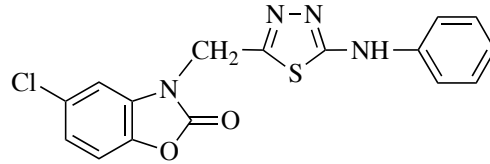
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 40,15 (-N- CH_2 -C=N); 43,50 (-N- CH_2 -CH=); 116,81 (- CH_2 -CH=CH $_2$); 131,27 (- CH_2 -CH=CH $_2$); 109,90; 111,12; 122,23; 128,08; 131,73; 140,67; 153,34 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 150,45 (tiyadiazol C-5) ve 169,64 (tiyadiazol C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$); m/e 345 [M+Na] $^+$ (temel pik, %100), 347 [M+Na+2] $^+$, 323 [M+H] $^+$ 325 [M+H+2] $^+$, 154'de pikler görülür.

Analiz : $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (M.A. : 322,77 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	48,37	3,44	17,36	9,93
Bulunan :	48,63	3,21	16,74	9,52

**2-Fenilamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol
(Bileşik 18)**



0,38 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,194 g (% 54,18).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 229 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; asetonitril, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,67; 0,8; 0,86 dır.

IR spektrumunda; 3526 (N-H gerilim), 3165 (C-H gerilim, aromatik) 2821 (C-H gerilim, alifatik), 1772 (C=O gerilim, laktam), 1623, 1600, 1574, 1453 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1371, 1245, 1211, 1074 (C-O ve C-N gerilim), 880, 848 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 664 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 5,37 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 6,96-7,56 (8H; m; 2-benzoksazolinon- H_6 , H_7 , H_4 ve aromatik H'lar); 10,37 (1H; yayvan s; NH-C₆H₅) ppm'de pikler görülmektedir.

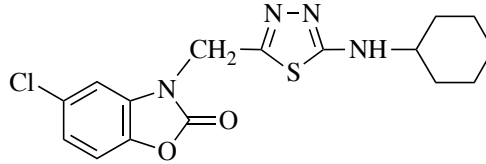
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 40,29 (-N-CH₂-C=N); 117,16; 122,35; 129,06; 140,74 (fenil halkasına ait karbonlar); 109,93; 111,27; 122,06; 128,15; 131,79; 140,70; 153,34 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 152,7 (tiyadiazol C-5) ve 165,49 (tiyadiazol C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 381 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 383 [M+Na+2]⁺, 190'da pikler görülür.

Analiz : C₁₆H₁₁ClN₄O₂S (M.A. : 358,80 g/mol)

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	53,56	3,09	15,61	8,94
Bulunan :	53,54	3,05	15,48	8,89

2-Sikloheksilamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol (Bileşik 19)



0,38 g (1 mmol) 1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sikloheksiltiyosemikarbazitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,16 g (% 42,96).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup erime derecesi 231 °C'dir. n-Hekzan ve suda çözünmez; etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0,73; 0,88; 0,91 dir.

IR spektrumunda; 3336 (N-H gerilim), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1631, 1592, 1497 (C=C gerilim, C=N gerilim ve N-H bükülme), 1286, 1208, 1113 (C-O ve C-N gerilim), 888, 842 (C-H bükülme, 1,2,4-trisüstitüe benzen), 691 (C-Cl gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1,22-1,90 (10H; m; sikloheksil halkasına ait H'lar); 3,25-3,46 (1H; m; -NH-CH); 5,23 (2H; s; -N-CH₂-C=N); 7,19 (1H; dd; 2-benzoksazolinon-H₆; J_{67} = 8,4, J_{64} = 2,0 Hz); 7,39 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₇; J = 8,4 Hz); 7,45 (1H; d; 2-benzoksazolinon-H₄; J_{46} = 2,0 Hz); 7,73 (1H; d; -NH-CH-; J_{76} = 7,6 Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 24,17; 25,18; 31,96; 53,60 (sikloheksil halkasına ait karbonlar); 40,38 (-N-CH₂-C=N); 109,88; 111,25; 122,32; 128,10; 131,72; 140,70; 153,27 (2-benzoksazolinon, C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a, C-2); 150,22 (tiyadiazol C-5) ve 168,80 (tiyadiazol C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI⁺); m/e 387 [M+Na]⁺ (temel pik, %100), 389 [M+Na+2]⁺, 196'da pikler görülür.

Analiz	: C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S (M.A. : 364,85 g/mol)			
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	: 52,67	4,70	15,36	8,79
Bulunan	: 53,29	4,30	15,61	8,89

4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

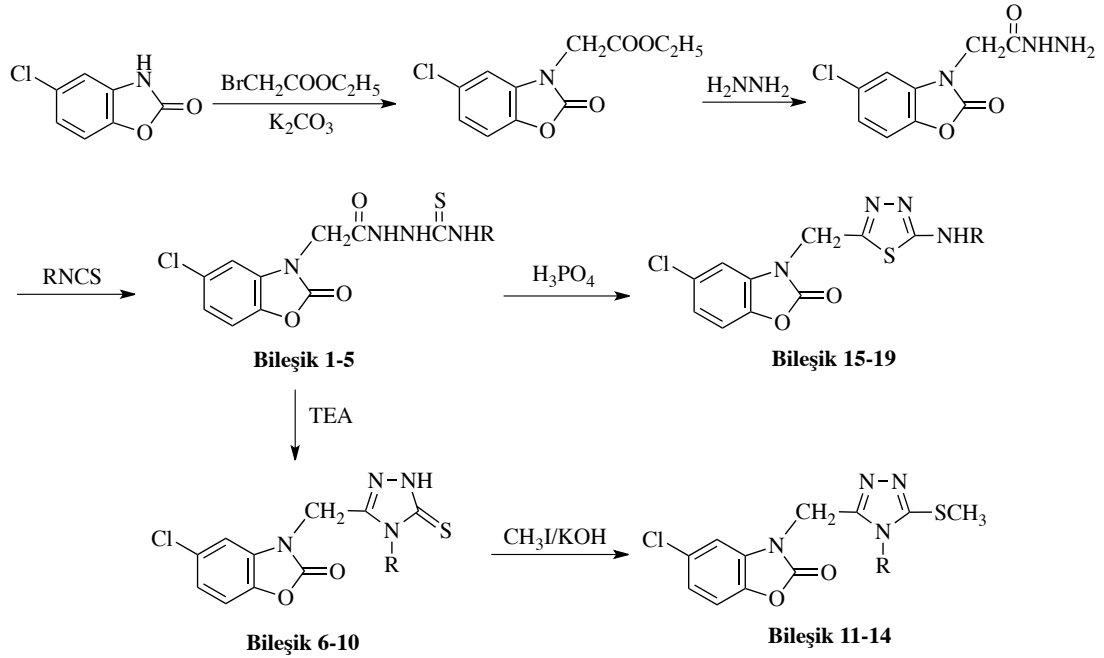
Tablo 4.1. Sentezi yapılan bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları.

Bileşikler	Çalışılan Bakteriler				Çalışılan Mantarlar		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018
1	512	512	512	> 512	256	256	256
2	> 512	512	512	> 512	256	256	256
3	512	512	512	512	256	256	256
4	512	512	512	512	256	256	256
5	> 512	512	512	> 512	256	256	256
6	> 512	512	512	> 512	256	512	256
7	> 512	512	512	> 512	256	512	256
8	> 512	256	512	> 512	256	256	256
9	512	512	512	512	256	256	256
10	512	512	512	512	256	256	256
11	> 512	512	512	> 512	128	256	256
12	> 512	512	512	> 512	256	256	256
13	256	256	512	> 512	128	128	128
14	> 512	512	512	> 512	512	512	512
15	> 512	512	512	> 512	128	256	256
16	> 512	512	512	256	256	256	256
17	> 512	512	> 512	> 512	128	256	256
18	> 512	128	512	> 512	256	256	256
19	> 512	512	512	> 512	128	256	256
Siprofloksazin	0,125	0,5	0,0625	0,125	-	-	-
Flukonazol	-	-	-	-	0,5	16	1

Tablodaki Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri $\mu\text{g/mL}$ olarak verilmiştir.

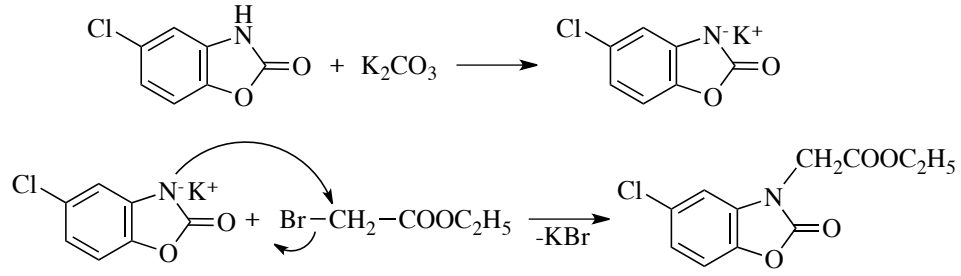
5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda antimikrobiyal aktivite göstermesi beklenen 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazol, 2-sübstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol yapısında on dokuz bileşiğin sentezi yapılarak yapıları aydınlatılmıştır (Şekil 5.1). Bileşiklerin siprofloksazin ve flukonazol ile karşılaştırmalı olarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.



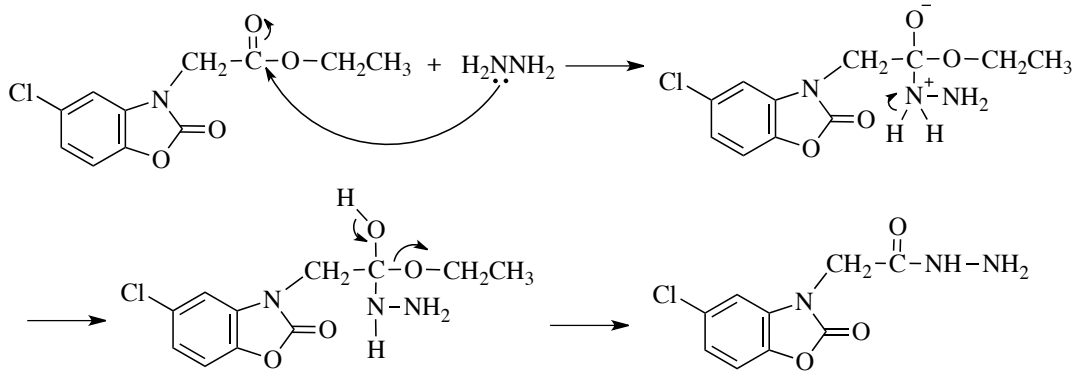
Şekil 5.1. Bileşiklerin genel sentez yöntemleri.

Bileşiklerin sentezinde 5-kloro-2-benzoksazolinondan hareket edilmiştir. 5-Kloro-2-benzoksazolinonun asetondaki çözeltisine potasyum karbonat varlığında etil bromoasetat eklenmiş ve dört saat ısıtma işlemi sonucunda % 83 verimle etil 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetat bileşiğine ulaşılmıştır. Bu reaksiyonda öncelikle N-H bağı potasyum karbonat ile iyonize hale getirilerek laktam azotunun nükleofilitesi artırılmış ve takiben etil bromoasetat ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu ester türevi elde edilmiştir (Şekil 5.2).



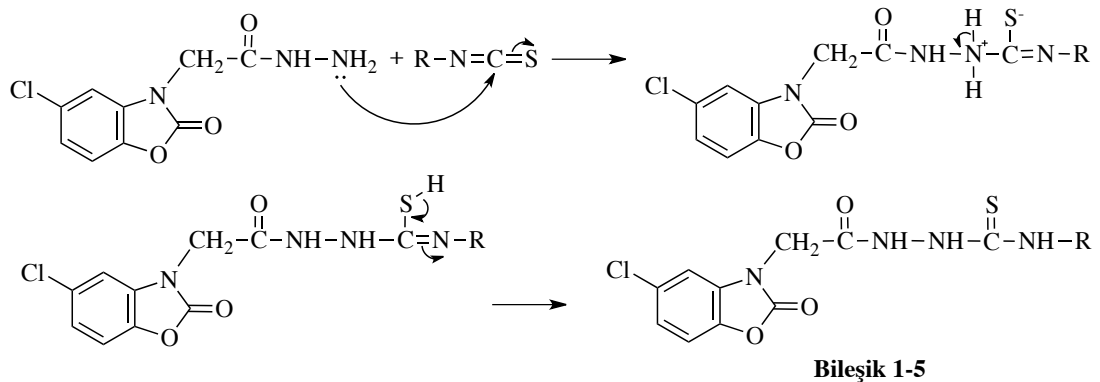
Şekil 5.2. Ester sentez mekanizması.

Sonraki basamak olan 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin sentezi için etil 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetatın etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat ile dört saat ısıtılmış ve % 88 verimle 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazine ulaşılmıştır (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Hidrazit sentez mekanizması.

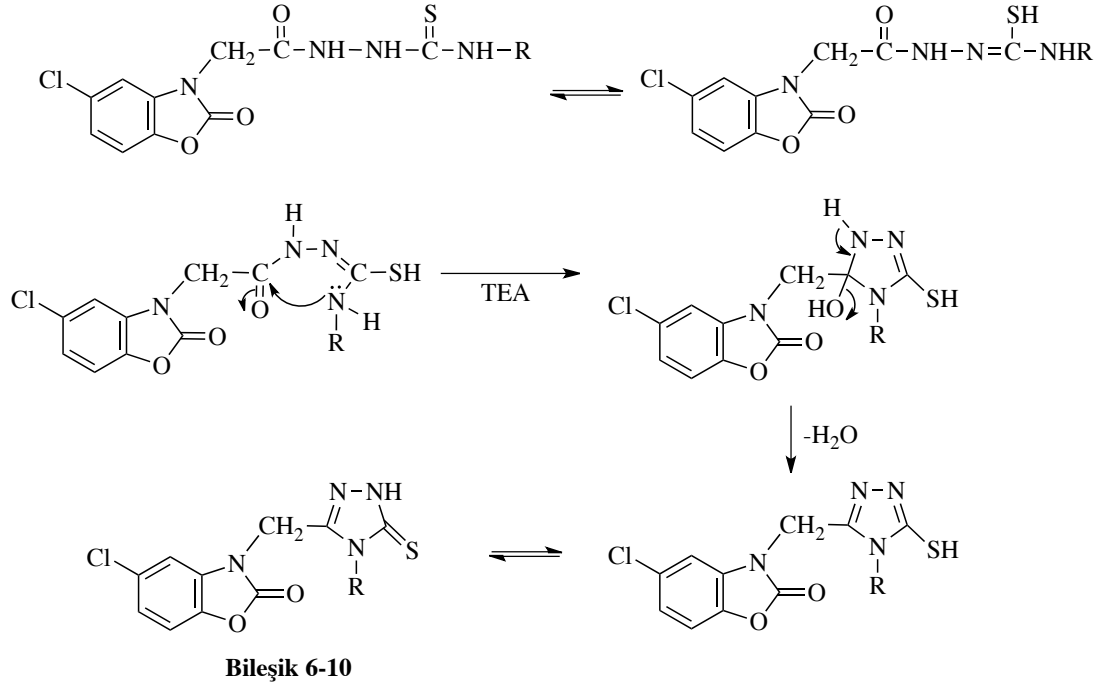
2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin izotiyosiyanat türevleri ile ısıtılması sonucu % 45-77 verimle 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit (**Bileşik 1-5**) türevleri elde edilmiştir (Şekil 5.4).



Bileşik 1-5

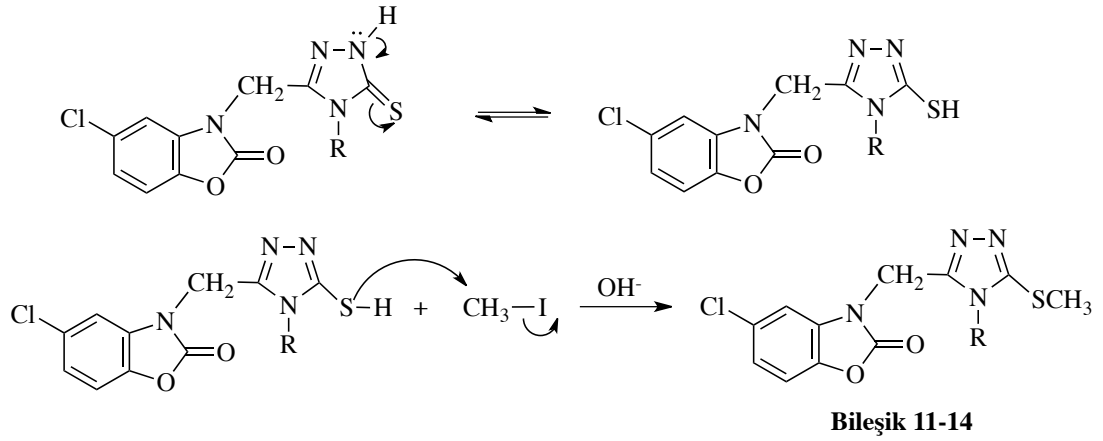
Şekil 5.4. Tiyosemikarbazit sentez mekanizması.

Çalışmamızda tiyosemikarbazitlerden hareketle halka kapatılmasında ilk aşamada 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit (Bileşik 1-5) türevleri TEA ile muamele edilerek % 54-77 verimle 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 6-10) türevlerine ulaşılmıştır (Şekil 5.5).



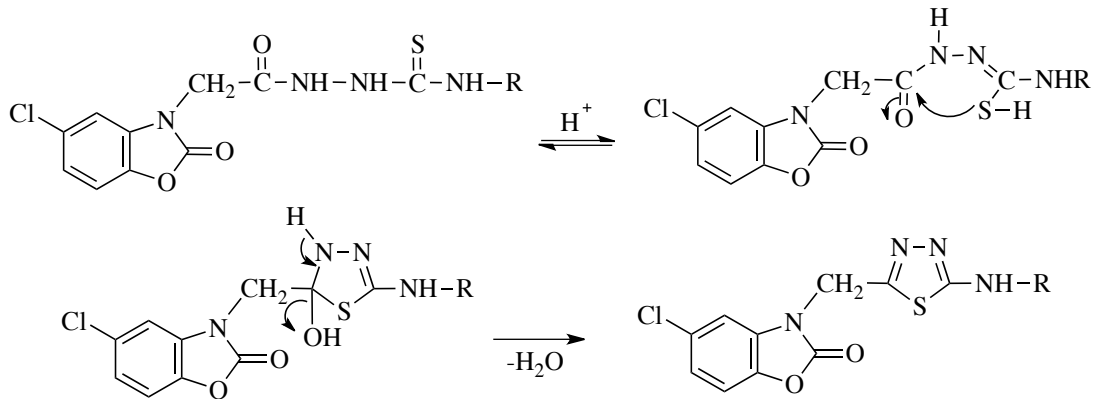
Şekil 5.5. 1,2,4-Triazol-5-tiyon sentez mekanizması.

İkinci aşamada ise elde edilen 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların (Bileşik 6-10) alkali ortamda metil iyodürle reaksiyonu sonucu % 33-71 verimle 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazol (Bileşik 11-14) elde edilmiştir. Bu seride sentezlenmesi planlanan 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sikloheksil-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazol bu yöntem ile elde edilemediği gibi, triazol türevinin başka bazlar ile reaksiyonu sonucu da kazanılamamıştır. Bu nedenle tez çalışmasından çıkarılmıştır (Şekil 5.6).



Şekil 5.6. 5-Metiltiyo-1,2,4-triazol sentez mekanizması.

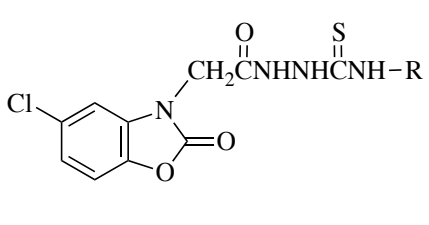
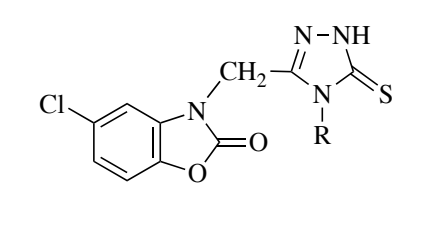
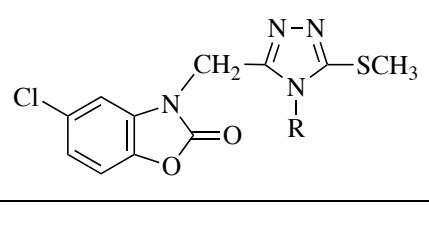
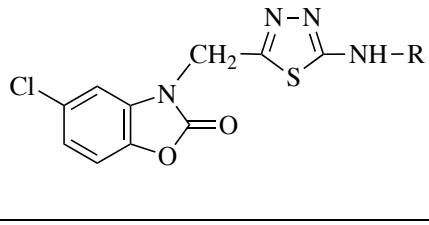
Çalışmamızın son aşamasında 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerinin (**Bileşik 1-5**) 90-95 °C’de orto fosforik asitle reaksiyonu sonucu % 21-68 verimle 2-süstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol (**Bileşik 15-19**) türevleri elde edilmiştir (Şekil 5.7).



Şekil 5.7. 1,3,4-Tiyadiazol sentez mekanizması.

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücülerini Tablo 5.1’de verilmiştir.

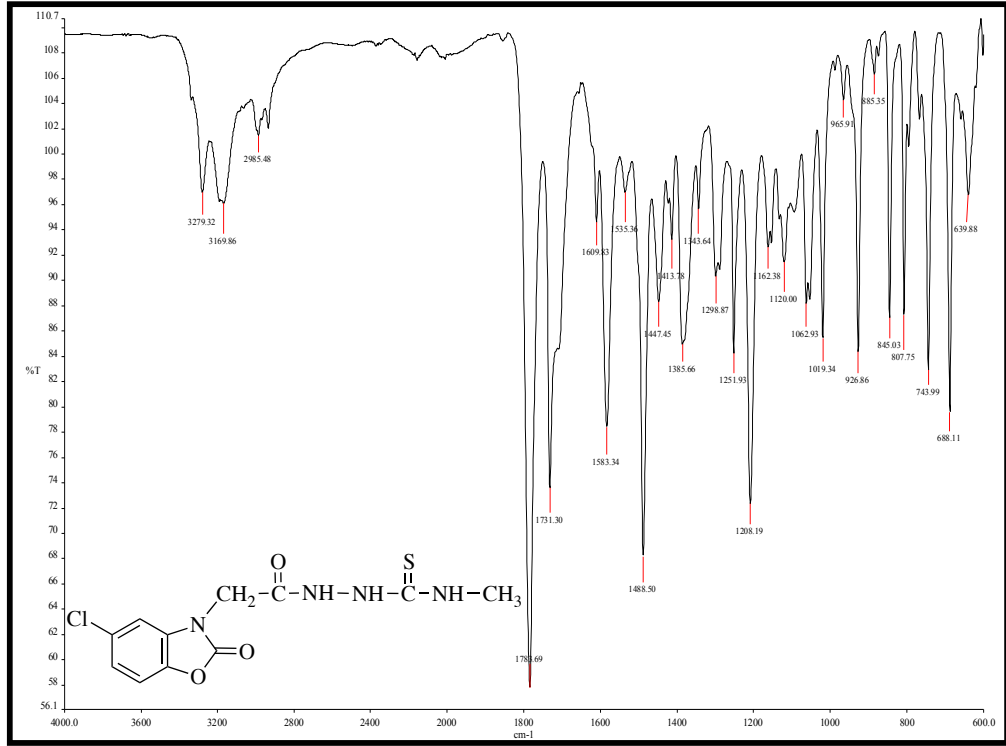
Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüleri

Molekül	Bileşik	R	E. D. (°C)	(%) Verim	Krist. Çöz.
	1	-CH ₃	202	77,32	Metanol
	2	-C ₂ H ₅	204	56,51	Etanol
	3	-C ₃ H ₅	202	45,72	Etanol
	4	-C ₆ H ₅	206	52,83	Asetonitril-su
	5	-C ₆ H ₁₁	208	65,44	Aseton:su
	6	-CH ₃	214-15	58,78	Etanol
	7	-C ₂ H ₅	221	60,28	Etanol
	8	-C ₃ H ₅	189	57,82	Etanol
	9	-C ₆ H ₅	239	77,94	Etanol
	10	-C ₆ H ₁₁	247	54,12	Etanol
	11	-CH ₃	233	48,17	Etanol
	12	-C ₂ H ₅	161	71,79	Etanol
	13	-C ₃ H ₅	145-47	34,82	Etanol:eter
	14	-C ₆ H ₅	176-17	33,82	Etanol:su
	15	-CH ₃	231-32	68,58	Etanol
	16	-C ₂ H ₅	175	24,92	Etanol
	17	-C ₃ H ₅	205	21,78	Aseton:su
	18	-C ₆ H ₅	229	54,18	Etanol
	19	-C ₆ H ₁₁	231	42,96	Etanol

Tez çalışması kapsamında yer alan bileşiklerin yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi ve eleman analizi verileri kullanılarak kanıtlanmıştır.

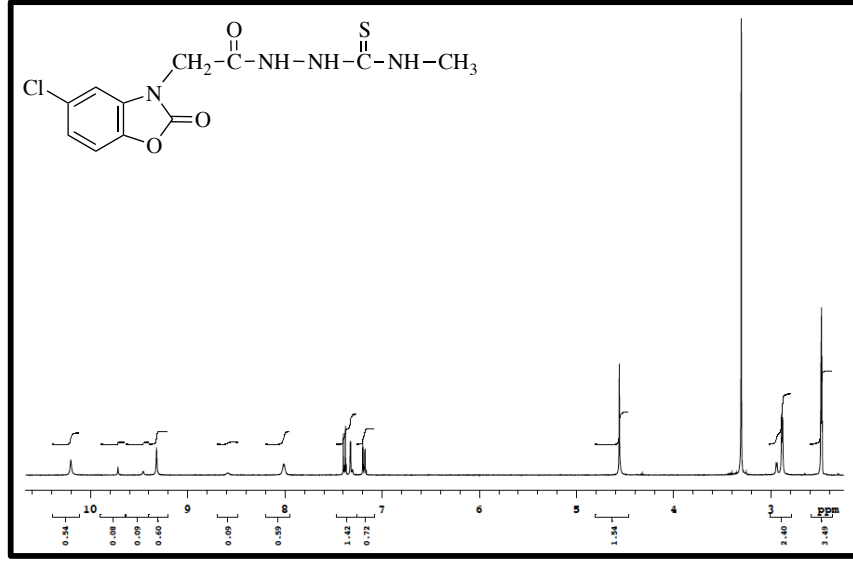
2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin literatürde kayıtlı olup, bileşiğin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumlarının literatür bulguları ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür (44, 52).

1-[2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin (**Bileşik 1-5**) IR spektrumlarında 3312-3150 cm⁻¹'de N-H gerilim, 1785-1769 cm⁻¹'de laktam C=O gerilim, 1731-1691 cm⁻¹'de hidrazit C=O gerilim, 1386-1321 cm⁻¹'de C=S gerilim, 692-665 cm⁻¹'de C-Cl gerilim titreşimlerine ait pikler ile 887-885 ve 850-849 cm⁻¹'de 1,2,4-trisüstitüe benzen C-H bükülme titreşimleri gözlenmiştir.



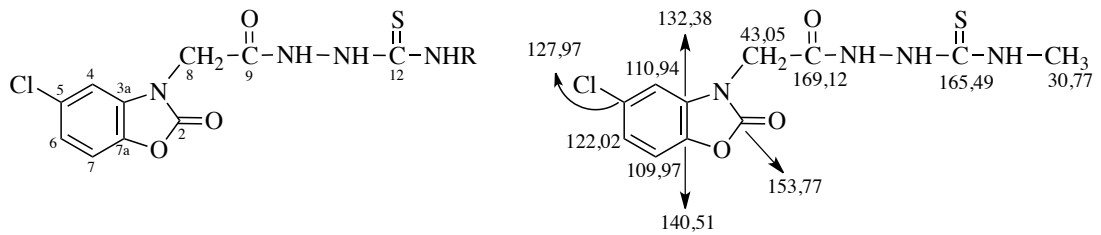
Şekil 5.8. Bileşik 1'in IR spektrumu.

Bileşik 1-5'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında, tiyosemikarbazit gruplarının N₁ ve N₂ atomları üzerindeki protonlar sırasıyla 10,20-10,46; 9,32-9,69 ppm arasında singlet veya yayvan singlet olarak gözlenmiştir. N₄ atomu üzerindeki proton ise süstitüentin metil, etil, allil ve sikloheksil olduğu türevlerde 7,54-8,19 ppm arasında; fenil olduğu türevde ise 9,69 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Ayrıca N₄ atomuna bağlı süstitüentin metil olduğu türevde (**Bileşik 1**) metil protonları 2,89 ppm'de singlet; etil olduğu türevde (**Bileşik 2**) metil protonları 1,06 ppm'de triplet, metilen protonları 3,45 ppm'de kuartet olarak gözlenirken; allil olduğu türevde (**Bileşik 3**) azota bağlı metilen protonları 4,13 ppm'de triplet, etilenik metilen protonları 5,08 ve 5,15 ppm'de dublet ve metin protonu 5,57-5,86 ppm'de multipler; süstitüentin fenil olduğu türevde (**Bileşik 4**) 5-kloro-2-benzoksazolinonun aromatik protonları ile birlikte 7,18-7,50 ppm'de multipler; sikloheksil olduğu türevde ise (**Bileşik 5**) halkanın 1-numaralı konumundaki metin protonu 4,10 ppm'de, diğer protonlar ise 1,20-1,80 ppm arasında multipler olarak gözlenmiştir.

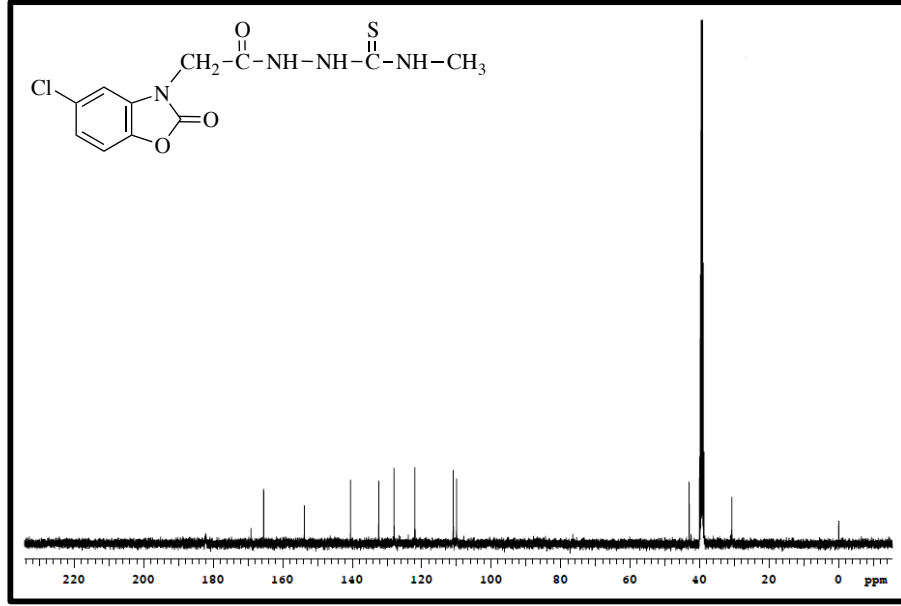


Şekil 5.9. Bileşik 1'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Bileşik 1-5'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumlarında ise 2-benzoksazolinonun üç numaralı konumuna bağlı metilen karbonu (C-8) 43,05-43,21; 2-benzoksazolinon halkasına ait C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a sırasıyla 109,97-110,09; 110,93-111,02; 122,01-122,1; 127-128,74,97; 132,27-132,48 ve 140,51-140,64; 2-benzoksazolinon halkasının laktam karbonili (C-2) 153,77-153,97; hidrazit karbonili (C-9) 169,12-169,77, tiyokarbonil karbonu (C-12) 165,23-165,55 ppm aralığında görülmüştür. Tiyosemikarbazitin N₄ atomuna bağlı sübstitüentin metil olduğu türevde (**Bileşik 1**) metil karbonu 30,77 ppm'de; etil olduğu türevde (**Bileşik 2**) metil karbonu 14,38 ppm'de, metilen karbonu 38,48 ppm'de; allil olduğu türevde (**Bileşik 3**) de azota bağlı metilen karbonu 37,09 ppm'de; etilenik metilen karbonu 115,12 ppm'de ve metin karbonu 134,59 ppm'de gözlenirken; fenil olduğu türevde (**Bileşik 4**) fenil karbonları 115,16-138,77 ppm'de; sikloheksil olduğu türevde ise (**Bileşik 5**) sikloheksil halkasına ait karbonlar 24,83-52,88 ppm aralığında gözlenmiştir.

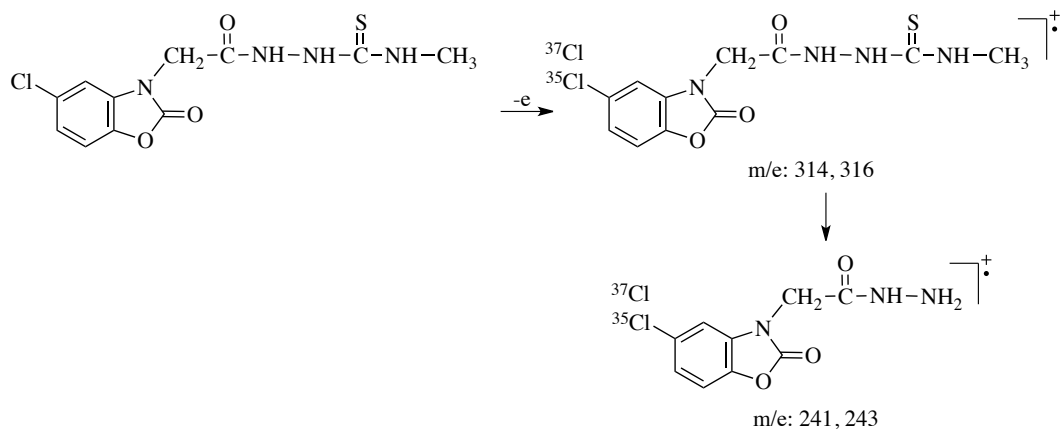


Şekil 5.10. Bileşik 1'in ¹³C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.

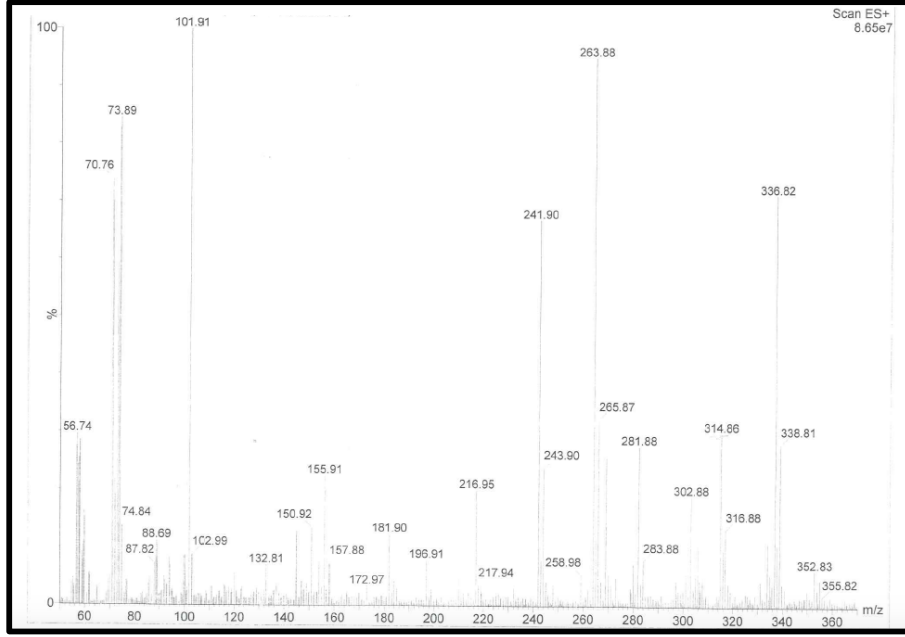


Şekil 5.11. Bileşik 1'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu.

Bileşik 1-5'in Elektron İyonizasyon (ESI⁺) tekniği ile alınan kütle spektrumlarında, tüm türevlerde gözlenen (M+H)⁺ ve (M+H+2)⁺ izotop pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Ayrıca tüm bileşiklerde CSNHR radikalinin kopması sonucu kalan yapıya ait m/e: 241 ve 243'de pikler gözlenmiştir. **Bileşik 1**'in kütle spektrumu incelendiğinde m/e: 314 (M+H)⁺ pikinin yanı sıra bu pikin üçte bir şiddetinde görülen m/e: 316 piki ³⁷Cl izotopundan kaynaklanmaktadır. CSNHCH₃ grubunun ayrılması sonucu ise m/e: 241 ve 243'de pikler gözlenmiştir.

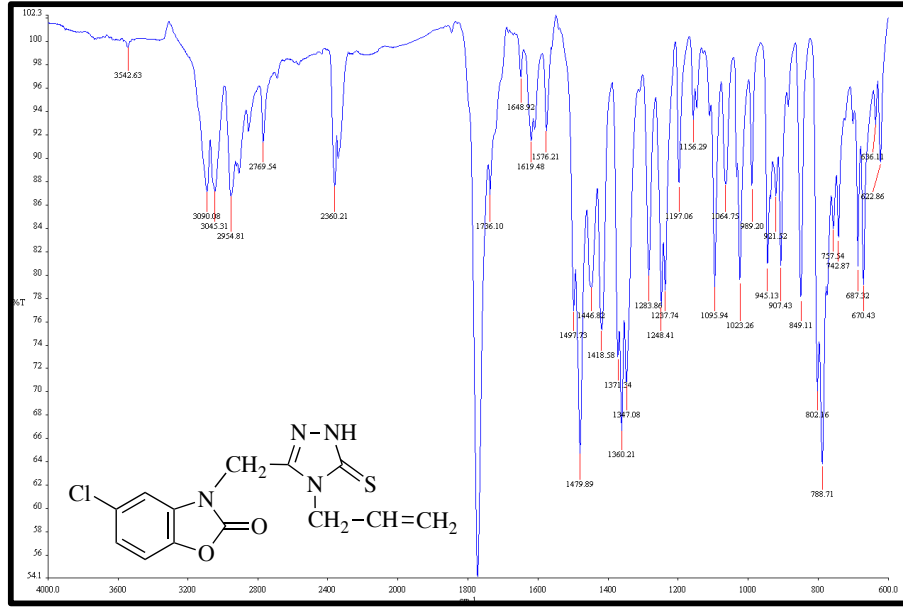


Şekil 5.12. Bileşik 1'in kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar.



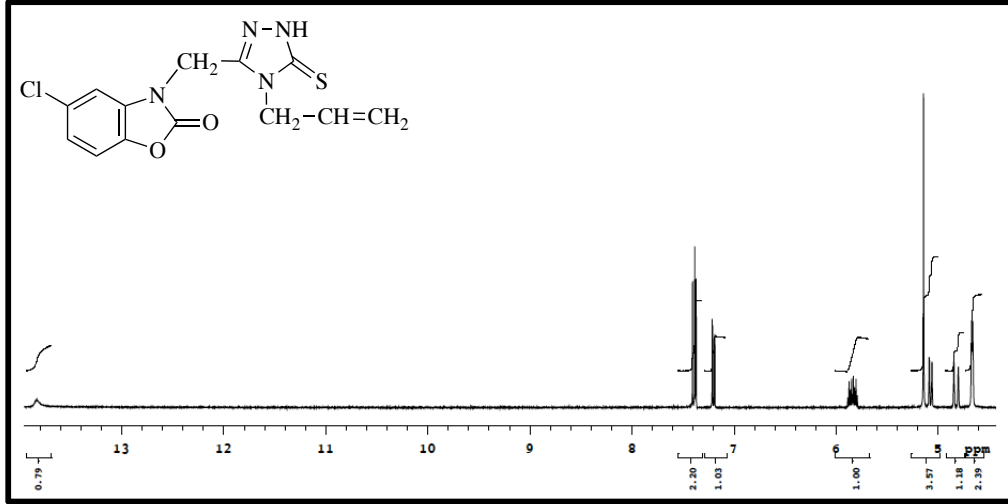
Şekil 5.13. Bileşik 1'in kütle spektrumu.

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların (**Bileşik 6-10**) IR spektrumunda, 3542-3251 cm^{-1} 'de N-H gerilim, 1769-1741 cm^{-1} 'de aralığında laktam C=O gerilim, 1378-1321 cm^{-1} 'de arasında C=S gerilim, 692-665 cm^{-1} 'de C-Cl gerilim titreşimleri, 886-884 ve 849-826 cm^{-1} 'de 1,2,4-trisübstitüe benzen C-H bükülme titreşimleri gözlenmiştir. Tiyosemikarbazit türevlerinin IR spektrumunda 1731-1691 cm^{-1} arasında gözlenen C=O gerilim bandının bu bileşiklerde gözlenmemesi bu türevlerin 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasına siklize olduğunu göstermektedir.



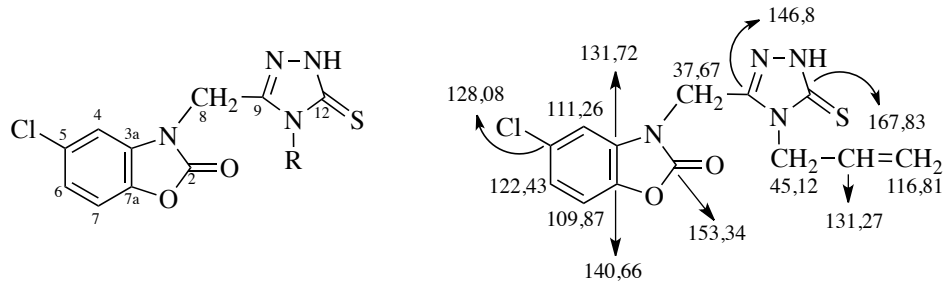
Şekil 5.14. Bileşik 8'in IR spektrumu.

Bileşik 6-10'un DMSO- d_6 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, triazol halkası 1-numaralı konumundaki azot üzerinde bulunan proton 9,20-13,84 ppm arasında singlet veya yayvan singlet olarak gözlenmiştir. Bazı türevlerin spektrumlarında ise konsantrasyon, sıcaklık ve hidrojen bağı nedeniyle N-H protonlarının gözlenmediği görülmüştür. 5-Kloro-2-benzoksazolinon halkasının üç numaralı konumuna bağlı metilen protonları 4,97-5,24 ppm arasında singlet olarak gözlenmiştir. Triazol halkasının dört numaralı konumuna bağlı süstitüentün metil olduğu türevde (**Bileşik 6**) metil protonları 3,47 ppm'de singlet; etil olduğu türevde (**Bileşik 7**) metil protonları 1,21 ppm'de triplet, metilen protonları 4,02 ppm'de kuartet olarak; allil olduğu türevde (**Bileşik 8**) metilen protonları 4,66 ppm'de dublet, etilenik metilen protonları 4,82 ($\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; $J_{AX}= 17,0$ Hz, $J_{AB}= 1,2$ Hz) ve 5,07 ($\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; $J_{BX}= 10,0$ Hz, $J_{BA}= 1,2$ Hz) ppm'de dubletin dubleti, metin protonu 5,79-5,88 ppm'de multipllet gözlenirken; fenil olduğu türevde (**Bileşik 9**) 5-kloro-2-benzoksazolinon aromatik protonları ile birlikte 7,15-7,56 ppm'de multipllet; sikloheksil olduğu türevde ise (**Bileşik 10**) halkanın 1-numaralı konumundaki metin protonu 4,03 ppm'de , diğer protonlar ise 1,04-1,87 ppm arasında multipllet olarak gözlenmiştir.

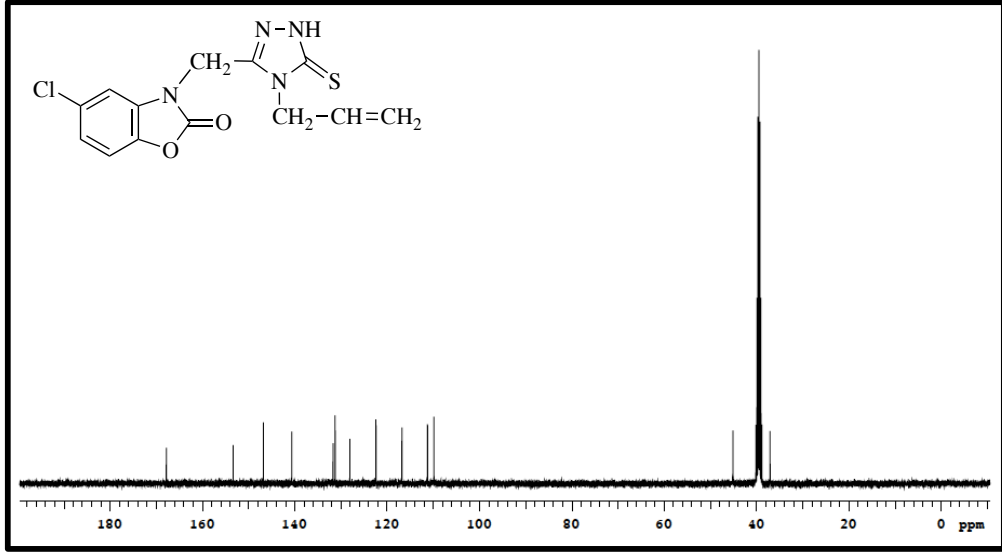


Şekil 5.15. Bileşik 8'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Bileşik 6-10'un DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumlarında ise 2-benzoksazolinonu üç numaralı konumdan triazol halkasına bağlayan metilen karbonu (C-8) 37,04-38,10; 2-benzoksazolinon halkasına ait C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a sırasıyla 109,87-110,06; 111,03-111,26; 122,23-122,43; 128,00-128,12; 131,67-131,97; 140,44-140,8; 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasındaki C=N karbonu (C-9) 146,11-147,11; 2-benzoksazolinon halkasının laktam karbonili (C-2) 152,86-153,45; triazol halkasına ait tiyon karbonu (C-12) 167,19-168,77 ppm'de görülmüştür. **Bileşik 6**'da triazol halkasının dört numaralı konumuna bağlı metil karbonu 30,05 ppm'de, **Bileşik 7**'de metil karbonu 13,12 ppm'de, metilen karbonu 38,63 ppm'de, **Bileşik 8**'de azota bağlı metilen karbonu 45,12 ppm'de, etilenik metilen karbonu 116,81 ppm'de ve metin karbonu 131,27 ppm'de, **Bileşik 9**'da triazol halkasının dört numaralı konumuna bağlı fenil karbonları 127,84-132,77 ppm arasında; **Bileşik 10**'da ise sikloheksil halkası karbonları 24,80-52,89 ppm arasında gözlenmiştir.

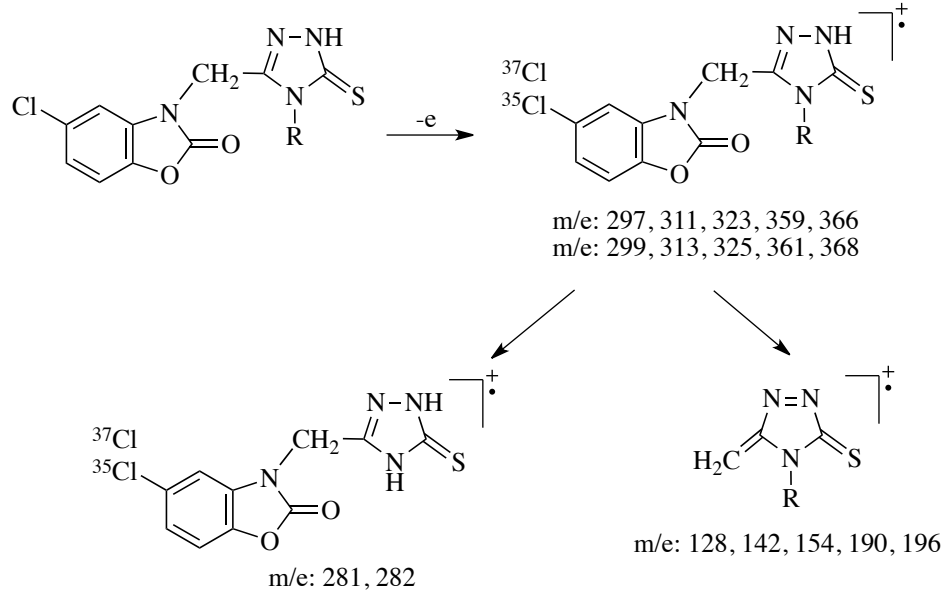


Şekil 5.16. Bileşik 8'in ¹³C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.

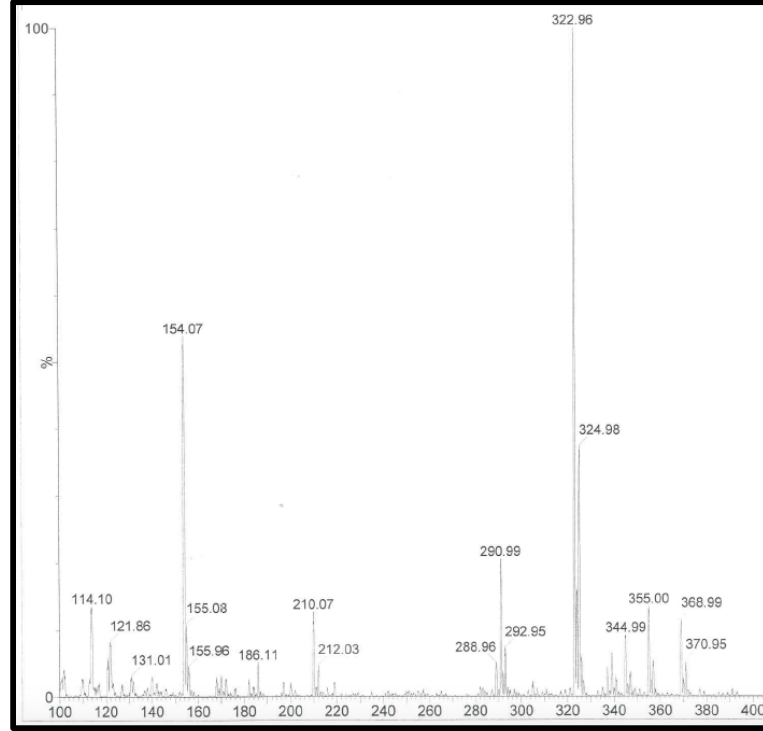


Şekil 5.17. Bileşik 8'in DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumu.

Bileşik 6-10'un kütle spektrumunda, tüm türevlerde gözlenen [M+Na]⁺, [M+Na+2]⁺, [M+H]⁺ ve [M+H+2]⁺ izotop pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Ayrıca bileşiklerde 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının üç ve dört numaralı konumuna bağlı sübstitüentlerin kopması sonucu farklı m/e değerlerinde pikler gözlenmiştir.

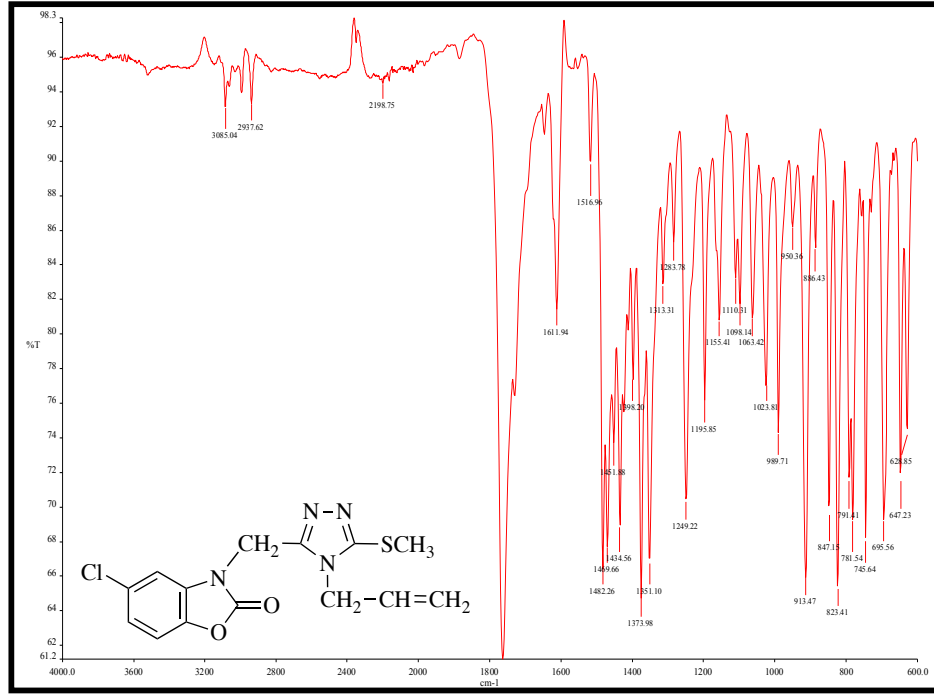


Şekil 5.18. Bileşik 6-10'un kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar.



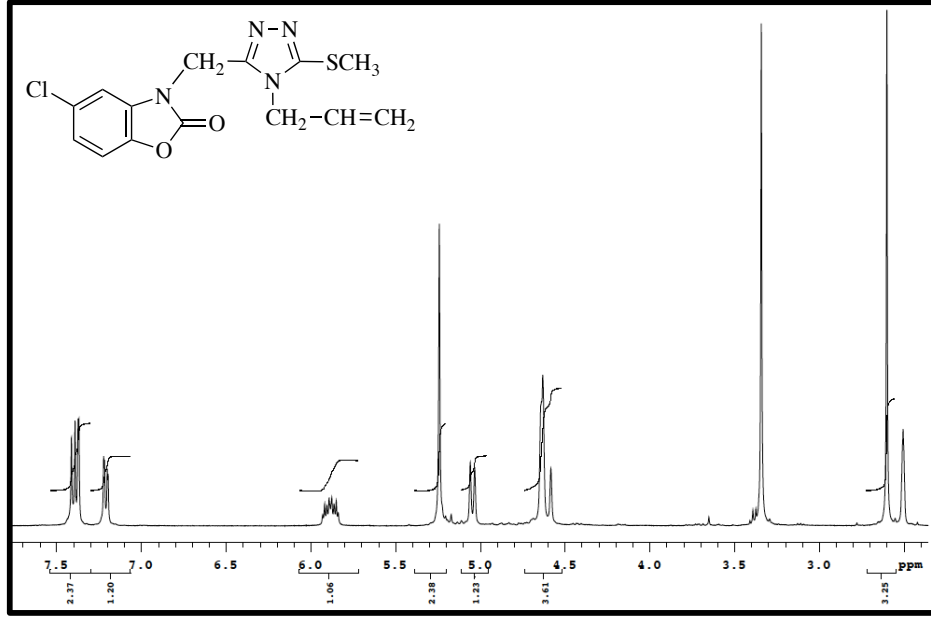
Şekil 5.19. Bileşik 8'in kütle spektrumu.

3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-5-metiltiyo-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin (**Bileşik 11-14**) IR spektrumunda, 1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinde $3542-3251\text{ cm}^{-1}$ arasında görülen N-H gerilim titreşimlerinin ve $1378-1321\text{ cm}^{-1}$ arasında görülen C=S gerilim titreşimlerinin kaybolması bileşiğin yapısını kanıtlamaktadır. Ayrıca bu türevlerde $1595-1621\text{ cm}^{-1}$ 'de C=C ve C=N gerilim, $695-692\text{ cm}^{-1}$ 'de C-Cl gerilim titreşimleri ile $889-884$ ve $861-842\text{ cm}^{-1}$ 'de 1,2,4-trisübstitüe benzen C-H bükülme titreşimleri gözlenmiştir.



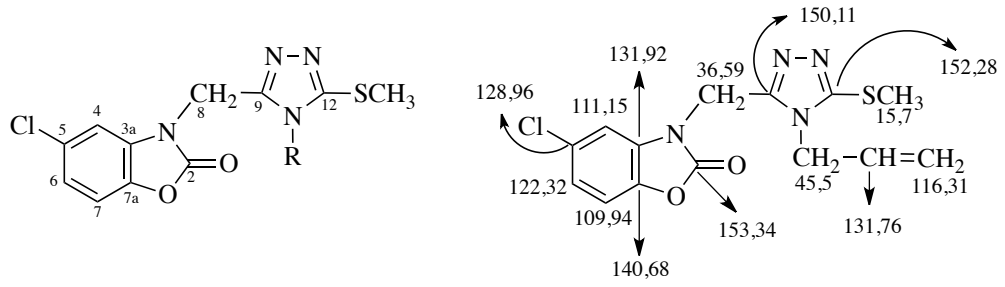
Şekil 5.20. Bileşik 13'ün IR spektrumu.

Bileşik 11-14'ün DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında, 2-benzoksazolinon halkasının üç numaralı konumuna bağlı metilen protonları 5,06-5,25 ppm arasında singlet olarak gözlenmiştir. Kükürt atomuna bağlı S-metil protonları 2,55-2,60 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Triazol halkasının dört numaralı konumuna bağlı süstitüent metil olduğu durumda metil protonları 3,56 ppm'de singlet; etil olduğu durumda metil protonları 1,21 ppm'de triplet, metilen protonları 3,98 ppm'de kuartet; allil olduğu durumda metilen protonları 4,58 ppm'de dublet, etilenik metilen protonları 4,41 ve 5,05 ppm'de dublet, metin protonu 5,83-5,93 ppm'de multipler; fenil olduğu durumda ise 5-kloro-2-benzoksazolinon protonları ve fenil protonları 7,13-7,52 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir.

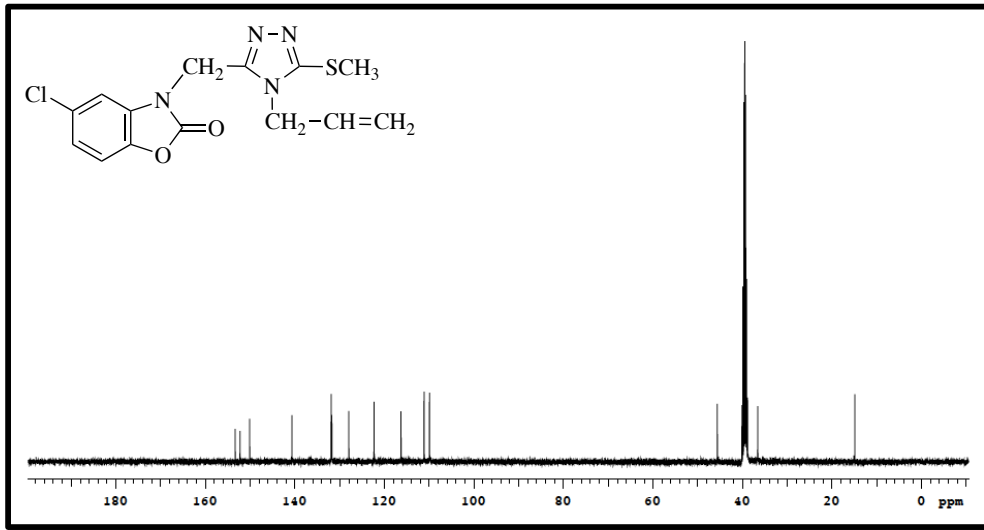


Şekil 5.21. Bileşik 13'ün DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Bileşik 11-14'ün DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumlarında ise 2-benzoksazolinonu üç numaralı konumdan triazol halkasına bağlayan metilen karbonu (C-8) 36,69-37,18; 2-benzoksazolinon halkasına ait C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a sırasıyla 109,94-110,18; 110,97-111,19; 122,13-122,32; 127,92-128,01; 131,82-132,06; 140,5-140,82; triazol halkasındaki C=N karbonu (C-9) 149,97-150,35; triazol halkasındaki N=C-S karbonu (C-12) 151,41-152,76; 2-benzoksazolinon halkasının laktam karbonili (C-2) 152,81-153,49; ppm'de görülmüştür. Kükürt atomuna bağlı S-metil karbonu **Bileşik 11'**de 14,71 ppm'de; **Bileşik 12'**de 13,12 ppm'de; **Bileşik 13'**de 15,7 ppm'de; **Bileşik 14'**de 14,31 ppm'de gözlenmiştir. Triazol halkasının dört numaralı konumuna bağlı sübstitüent metil olduğu durumda metil karbonu 30,21 ppm'de; etil olduğu durumda metil karbonu 36,64 ppm'de, metilen karbonu 38,83 ppm'de; allil olduğu durumda azota bağlı metilen karbonu 45,50 ppm'de, etilenik metilen karbonu 116,31 ppm'de ve metin karbonu 131,76 ppm'de; fenil olduğu durumda ise fenil halkasının karbonları 2-benzoksazolinon halkası aromatik karbonları ile birlikte 126,88-132,0 ppm arasında gözlenmiştir.

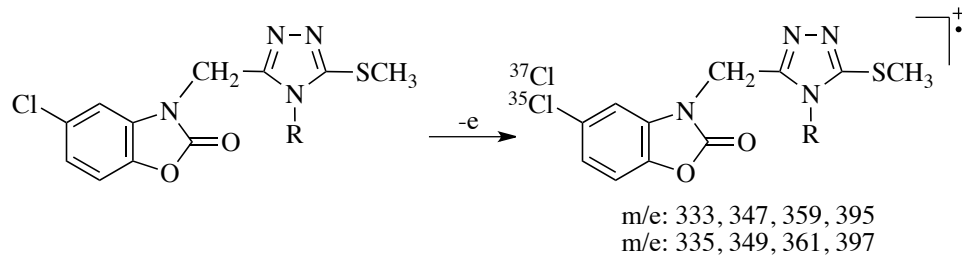


Şekil 5.22. Bileşik 13'ün ^{13}C -NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri.

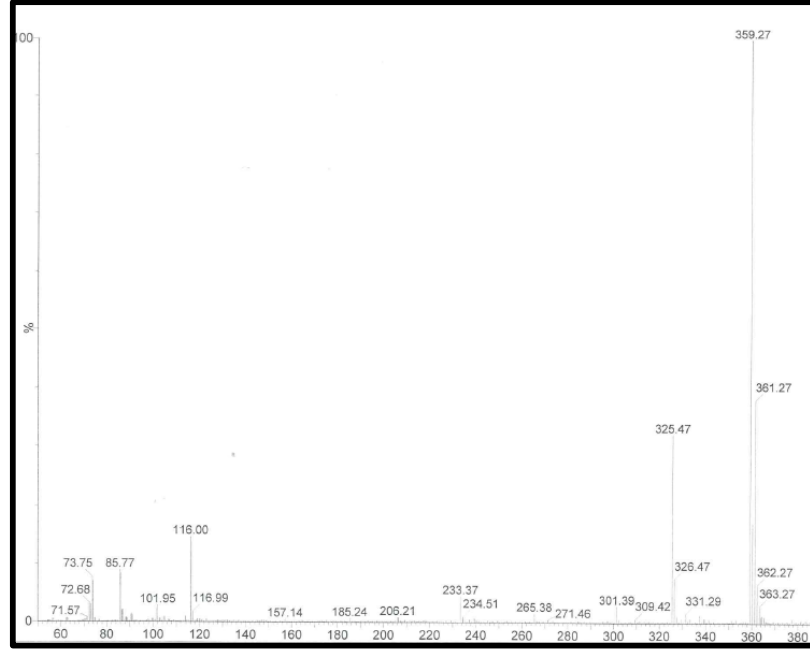


Şekil 5.23. Bileşik 13'ün DMSO-d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşik 11-14'ün kütle spektrumunda, tüm türevlerde gözlenen $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ izotop pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

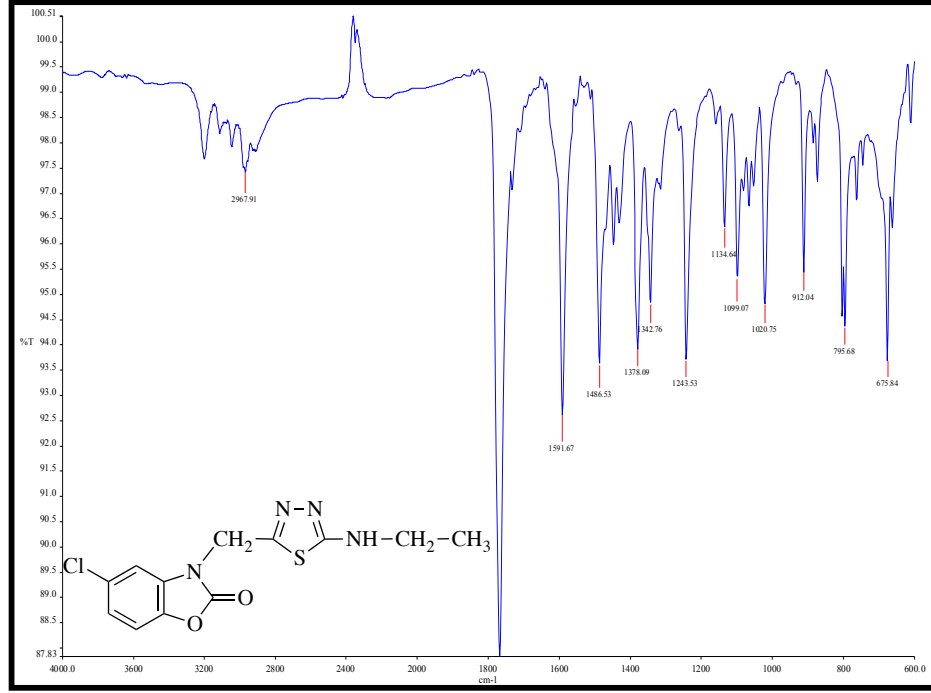


Şekil 5.24. Bileşik 11-14'ün kütle spektrumunda görülen iyon pikleri.



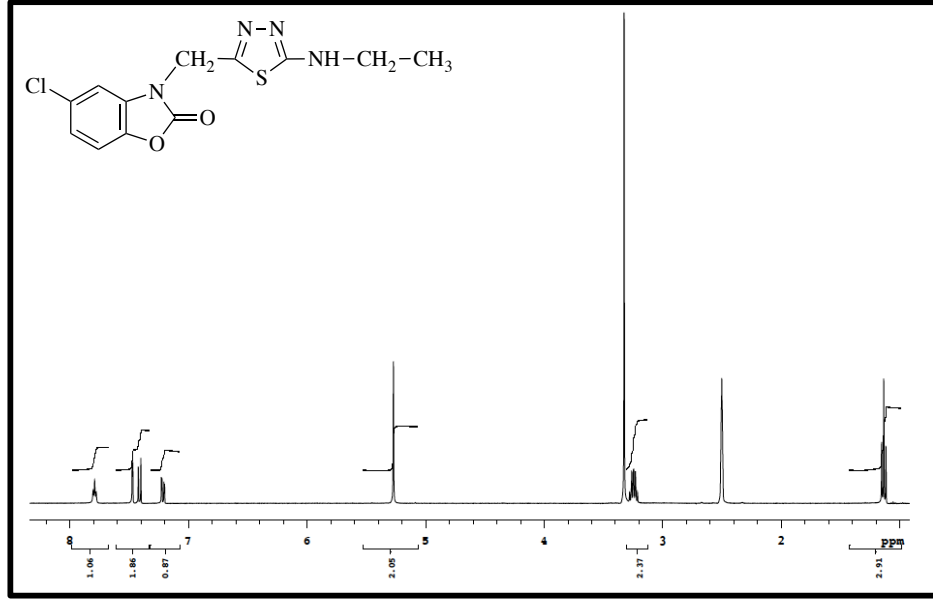
Şekil 5.25. Bileşik 13'ün kütle spektrumu.

2-Süstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol (**Bileşik 15-19**) IR spektrumlarında, 3526-3204 cm^{-1} 'de N-H gerilim, 1772-1765 cm^{-1} de laktam yapısına ait C=O gerilim, 1629-1443 cm^{-1} de C=C ve C=N gerilim, 691-655 cm^{-1} de C-Cl gerilim titreşimleri, ile 880-874 ve 848-842 cm^{-1} 'de 1,2,4-trisüstitüe benzen C-H bükülme titreşimleri gözlenmiştir. Tiyosemikarbazit türevlerinin IR spektrumunda 1731-1691 cm^{-1} arasında gözlenen C=O gerilim bandının ve 1386-1321 cm^{-1} aralığında C=S gerilim titreşimlerinin gözlenmemesi bu türevlerin 1,3,4-tiyadiazol halkasına sıklize olduğunu göstermektedir.



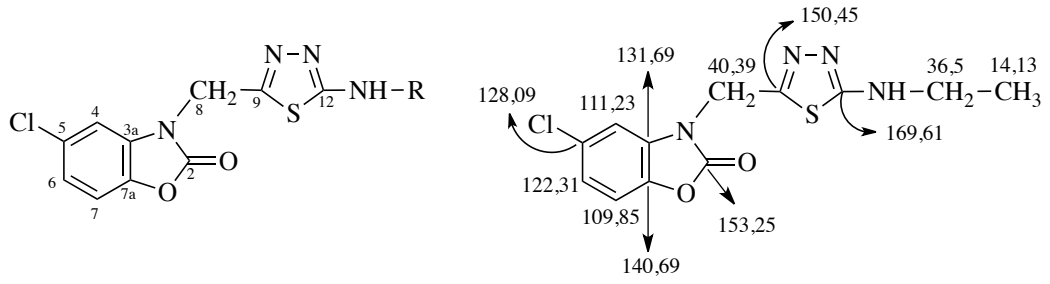
Şekil 5.26. Bileşik 16'nın IR spektrumu.

Bileşik 15-19'un DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında, azot üzerinde bulunan proton süstitüentün metil ve fenil olduğu türevlerde sırasıyla 7,72 ve 10,37 ppm'de yayvan singlet, etil ve allil olduğu türevlerde sırasıyla 7,79 ve 7,96 ppm'de triplet, sikloheksil olduğu türevde ise 7,73 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. 2-Benzoksazolinon halkasının üç numaralı konumuna bağlı metilen protonları 5,23-5,80 ppm arasında singlet olarak gözlenmiştir. 2-Süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol halkasının iki numaralı konumunda yer alan süstitüent metil olduğu durumda (**Bileşik 15**) metil protonları 2,82 ppm'de dublet; etil olduğu durumda (**Bileşik 16**) metil protonları 1,14 ppm'de triplet, metilen protonları 2,82 ppm'de kuartet; allil olduğu durumda (**Bileşik 17**) metilen protonları 3,85 ppm'de dublet, etilenik metilen protonları 5,09 (CH_X=CH_AH_B; J_{AX}= 10,0 Hz, J_{AB}= 1,6 Hz) ve 5,19 (CH_X=CH_AH_B; J_{BX}= 17,0 Hz, J_{BA}= 1,6 Hz) ppm'de dubletin dubleti, metin protonu 5,80-5,55 ppm'de multipler; fenil olduğu durumda (**Bileşik 18**) 5-kloro-2-benzoksazolinon protonları ve fenil protonları 6,96-7,56 ppm'de multipler; sikloheksil olduğu durumda ise (**Bileşik 19**) halkanın 1-numaralı konumundaki metin protonu 3,25-3,46 ppm'de, diğer protonlar ise 1,22-1,90 ppm arasında multipler olarak gözlenmiştir.

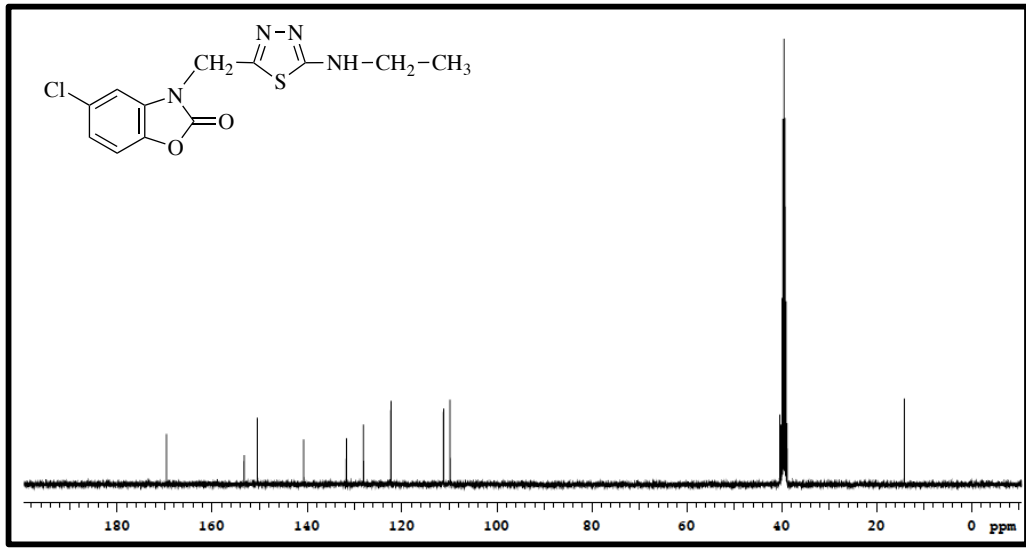


Şekil 5.27. Bileşik 16'nın DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Bileşik 15-19'un DMSO-d₆ içinde alınan ¹³C-NMR spektrumlarında ise 2-benzoksazolinonu üç numaralı konumdan tiyadiazol halkasına bağlayan metilen karbonu (C-8) 40,15-40,42; 2-benzoksazolinon halkasına ait C-7, C-4, C-6, C-5, C-3a, C-7a sırasıyla 109,88-109,93; 111,23-112,27; 122,06-122,33; 128,09-128,11; 131,72-131,79; 140,69-140,74; 1,3,4-tiyadiazol halkasındaki CH₂-C=N karbonu (C-9) 150,22-152,70; 2-benzoksazolinon halkasının laktam karbonili (C-2) 153,25-153,34; tiyadiazol halkasındaki N=C-NH karbonu (C-12) 165,49-170,57 ppm'de görülmüştür. **Bileşik 15**'de azot atomuna bağlı metil karbonu 32,21 ppm'de, **Bileşik 16**'da metil karbonu 14,13 ppm'de, metilen karbonu 37,90 ppm'de, **Bileşik 17**'de azota bağlı metilen karbonu 36,50 ppm'de, etilenik metilen karbonu 116,81 ppm'de ve metin karbonu 131,27 ppm'de, **Bileşik 18**'de fenil karbonları 117,16-140,34 ppm arasında, **Bileşik 19**'da sikloheksil halkasına ait karbonlar 24,17-53,6 ppm arasında gözlenmiştir.

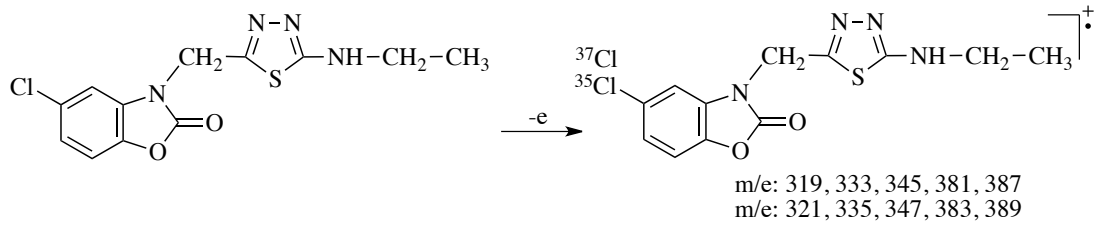


Şekil 5.28. Bileşik 16'nın ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.

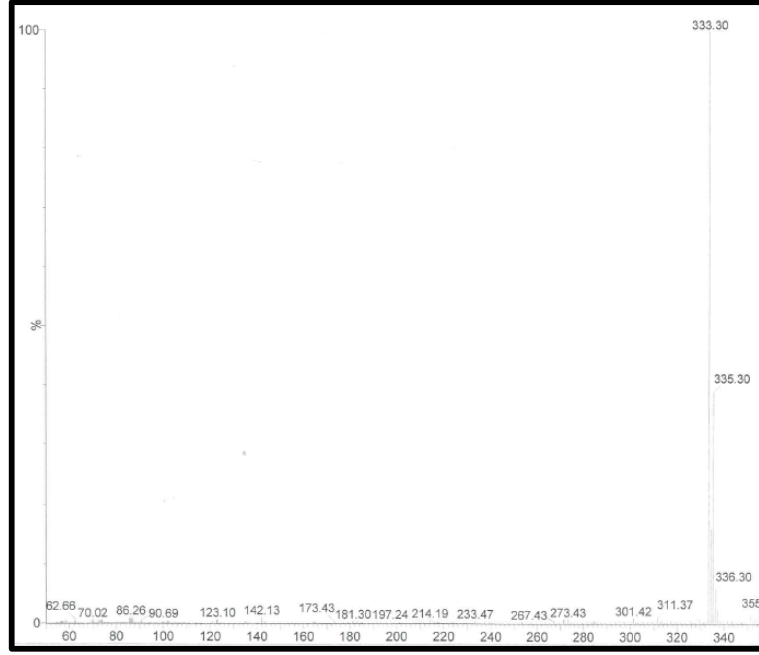


Şekil 5.29. Bileşik 16'nın DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumu.

Bileşik 15-19'ün kütle spektrumunda, tüm türevlerde gözlenen $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ve $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$ izotop pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır.



Şekil 5.30. Bileşik 15-19'ün kütle spektrumunda öngörülen parçalanmalar.



Şekil 5.31. Bileşik 16'nın kütle spektrumu.

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında mikrodilüsyon testi kullanılmış ve NCCLS ilkelerine uyulmuştur. Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel aktivite testlerinde *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere iki Gram-pozitif ve iki Gram-negatif bakteri suşu; antifungal aktivite testlerinde *Candida albicans*, *Candida krusei* ve *Candida parapsilosis* olmak üzere üç maya benzeri mantar suşu; referans bileşik olarak bakteriler için siprofloksazin, funguslar için flukonazol kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Bileşiklerin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler ile *Candida* türü funguslara karşı kayda değer antimikrobiyal aktivite göstermediği tespit edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı MİK değerleri 128 µg/mL, 256 µg/mL, 512 µg/mL ve 1024 µg/mL olarak belirlenmiştir. Test edilen bileşikler arasında 2-numaralı konumunda fenilamino taşıyan 1,3,4-tiyadiazol türevi **Bileşik 18**'in *Enterococcus faecalis*'e karşı 128 µg/mL'lik MİK değeri ile diğer türevlere kıyasla daha aktif olduğu bulunmuştur. 4-Numaralı konumunda allil süstitüenti taşıyan 1,2,4-triazol türevi **Bileşik 13**'ün *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı 256 µg/mL konsantrasyonda etkili bulunmuştur.

Bileşiklerin antifungal aktiviteleri değerlendirildiğinde bileşiklerin MİK değerleri 128 $\mu\text{g/mL}$, 256 $\mu\text{g/mL}$, 512 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. **Bileşik 13**'ün *Candida albicans*, *Candida krusei* ve *Candida parapsilosis*'e karşı 128 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda aktif olduğu tespit edilmiştir. **Bileşik 11** ve **Bileşik 19**'un ise *Candida albicans*'a karşı MİK değerinin 128 $\mu\text{g/mL}$ olduğu bulunmuştur.

Elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında sentezi yapılan bileşiklerde kuvvetli antibakteriyel-antifungal aktivite görülmemekle birlikte, antifungal etkilerinin antibakteriyel etkilerine kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Açıl-3-tiyosemikarbazit, 1,2,4-triazol-5-tiyon ve 1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin geniş antimikrobiyal spektruma sahip olduklarının bilinmesinin yanısıra (6, 7, 12-15, 18, 117, 250, 311), analjezik ve antiinflamatuvar (8, 11, 44, 117, 118, 270, 271, 323), antitüberküler (153, 257-260, 309), antiviral (163, 170), antikonvülsan (262, 264, 317), antidepresan (134), antioksidan (267, 269, 331, 337), antikanserojen (22, 242) ve hipoglisemik (142, 329) etki gösterdikleri literatürde kayıtlıdır.

Bu çalışmamızda antimikrobiyal aktivite göstermesi beklenen 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazit, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-5-metiltiyon-4*H*-1,2,4-triazol, 2-süstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol yapısında literatürde kayıtlı olmayan on dokuz yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır.

Çalışmamızın ilk kısmında bileşiklerin sentezi yapılmış, sentez çalışmalarında 5-kloro-2-benzoksazolinondan hareket edilmiş ve bileşiğin potasyum karbonat varlığında etil bromoasetat ile reaksiyonu sonucu elde edilen etil 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetatın hidrazin hidratla muamelesi sonucu, 2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin elde edilmiştir. 2-(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin metil, etil, allil, sikloheksil ve fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu ulaşılan 1-[2-(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin alkali ortamda siklizasyonu sonucu 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar, asidik ortamda siklizasyonu sonucu 2-süstitüeamino-5-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmiştir. 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin alkali ortamda metil iyodürle reaksiyonu sonucu ise 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-5-metiltiyon-4*H*-1,2,4-triazol türevleri kazanılmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin sentez verimleri, çeşitli çözücülerdeki çözünürlükleri, kromatografik özellikleri, erime dereceleri gibi fiziksel özellikleri belirlenmiş, yapılarının kanıtlanmasında IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ESI-MS spektral yöntemleri ve eleman analizinden yararlanılmıştır.

Bileşiklerin antibakteriyel-antifungal aktiviteleri NCCLS tarafından önerilen mikrodilüsyon testi ile siprofloksazin ve flukonazol ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları incelendiğinde bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı 128-1024 µg/mL, *Candida* türü mantarlara karşı ise 128-512 µg/mL konsantrasyon aralığında aktif olduğu bulunmuş, **Bileşik 18**'in *Enterococcus faecalis*' karşı 128 µg/mL, **Bileşik 13**'ün *Candida* türü mantarlara karşı 128 µg/mL, **Bileşik 11** ve **Bileşik 19**'un *Candida albicans*'a karşı 128 µg/mL konsantrasyonda etkili olduğu görülmüştür. Sentezi yapılan bileşiklerde kuvvetli antimikrobiyal etki göstermemekle beraber, antifungal etkilerinin antibakteriyel etkilerine kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Ancak 3-aril-4-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon, 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol halkası taşıyan bileşiklerin kuvvetli antiinflamatuvar ve antiproteolitik aktivite gösterdikleri bildirilmektedir (8, 11, 44, 117, 118, 270, 271, 323).

Diğer taraftan 2-benzoksazolinon ve 5-kloro-2-benzoksazolinon türevlerinin de kuvvetli analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu Anabilim Dalı'mızda yapılan çalışmalar ve literatürdeki çok sayıdaki çalışmalar ile gösterilmiştir (28, 47, 69, 74, 76-78, 103).

Bu verilerden yola çıkarak, çalışmamızın bundan sonraki aşamasında sentezi yapılan bileşiklerin analjezik-antiinflamatuvar aktivite tayini yapılması planlanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ciftci A, Aksoy A. Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Turkiye Klinikleri*. 2015;1(2):1-10.
2. Walsh F. The multiple roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol*. 2013;4:255.
3. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-Drug Resistance. *Drug Therapy*. 1996;335(19):1445-53.
4. Othman AA, Kihel M, Amara S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. *Arab J Chem*. 2014.
5. Vadivelu A, Gopal V, Reddy CUM, Evanjelene VK. In vitro antibacterial activity of few novel 2-(heteroarylamino)-5-(aryl)-1,3,4-thiadiazoles. *J Chem Pharm Res*. 2014;6(11):855-9.
6. Sheikhy M, Jalilian AR, Novinrooz A, Motamedi-Sedeh F. Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of some thiosemicarbazides and thiosemicarbazones. *J Biomed Sci Eng*. 2012;05(02):39-42.
7. Vasoya SL, Paghdar DJ, P.T. Chovatia, Joshi HS. Synthesis of some new thiosemicarbazide and 1,3,4-thiadiazole heterocycles bearing benzo[b]thiophene nucleus as a potent antitubercular and antimicrobial agents. *J Sci I R Iran*. 2005;16(1):33-6.
8. Siwek A, Stączek P, Wujec M, Bielawski K, Bielawska A, Paneth P. Cytotoxic effect and molecular docking of 4-ethoxycarbonylmethyl-1-(piperidin-4-ylcarbonyl)-thiosemicarbazide as a novel topoisomerase II inhibitor. *J Mol Model*. 2013;19(3):1319–24.
9. Paneth A, Staczek P, Plech T, Strzelczyk A, Dzitko K, Wujec M, et al. Biological evaluation and molecular modelling study of thiosemicarbazide derivatives as bacterial type IIA topoisomerases inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(1):14-22.
10. Cacic M, Trkovnik M, Cacic F, Has-Schon E. Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of (7-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromen-4-yl)-acetic acid hydrazide. *Molecules*. 2006;11(2):134-47.
11. Sahin G, Palaska E, Kelicen P, Demirdamar R, Altmok G. Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones and their anti-inflammatory activities. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(6):478-84.
12. Eswaran S, Adhikari AV, Shetty NS. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety. *Eur J Med Chem*. 2009;44(11):4637-47.
13. Ezabadi IR, Camoutsis C, Zoumpoulakis P, Geronikaki A, Soković M, Glamočilija J, et al. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(3):1150-61.

14. Bayrak H, Demirbas A, Demirbas N, Karaoglu SA. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities. *Eur J Med Chem.* 2009;44(11):4362-6.
15. Sahoo PK, Sharma R, Pattanayak P. Synthesis and evaluation of 4-amino-5-phenyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiol derivatives as antimicrobial agents. *Med Chem Res.* 2010;19(2):127-35.
16. Aggarwal N, Kumar R, Dureja P, Khurana JM. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2011;46(9):4089-99.
17. Plech T, Wujec M, Kosikowska U, Malm A, Rajtar B, Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem.* 2013;60:128-34.
18. Hussain S, Sharma J, Amir M. Synthesis and Antimicrobial Activities of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives of 5-Amino-2-Hydroxybenzoic Acid. *E-J Chem.* 2008;5(4):963-8.
19. Cheptea C, Sunel V, Desbrieres J, Popa M. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Derivatives of 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles with 5-Nitroindazole as Support. *J Heterocycl Chem.* 2013;50(2):366-72.
20. Bhat AR, Tazeem, Azam A, Choi I, Athar F. 3-(1,3,4-Thiadiazole-2-yl)quinoline derivatives: Synthesis, characterization and anti-microbial activity. *Eur J Med Chem.* 2011;46(7):3158-66.
21. Amir M, Kumar A, Ali I, Khan SA. Synthesis of pharmaceutically important 1,3,4-thiadiazole and imidazolinone derivatives as antimicrobials. *Indian J Chem Sect B.* 2009;48B(9):1288-93.
22. Yadagiri B, Gurralla S, Bantu R, Nagarapu L, Polepalli S, Srujana G, et al. Synthesis and evaluation of benzosuberone embedded with 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole moieties as new potential anti proliferative agents. *Bioorg Med Chem Letters.* 2015;25(10):2220-4.
23. Martin GJ, Moss JN. In vitro effects of metabolite displacers on *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Pharm Sci Support Public Health.* 1949;121(5):169-72.
24. Varma RS, Nobles WL. Synthesis and antibacterial activity of certain 3-substituted benzoxazolinones. *J Pharm Pharm Sci.* 1968;57(1):39-44.
25. Varma RS. Potential Biologically Active Agents: VI. Synthesis of 3-substituted-6-nitrobenzoxazolin-2-ones. *Curr Sci.* 1973;42(13):464-6.
26. Kalcheva V, Mincheva Z, Andreeva P. Synthesis and in vitro activity of new cephalosporin derivatives containing a benzoxazolone ring. *Arzneimittelforschung.* 1990;40(9):1030-4.
27. Erol DD, Aytemir MD, Yuluğ N. Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2(3*H*)-benzoxazolone derivatives (I). *Eur J Med Chem.* 1995;30(6):521-4.

28. Gökhan N, Erdoğan H, Durlu NT, Demirdamar R, Özalp M. Synthesis and Evaluation of Analgesic, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of 6-Acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinones. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(1):114-20.
29. Önkol T, Gökçe M, Tosun AU, Polat S, Serin MS, Tezcan S. Microwave synthesis and antimicrobial evaluation of 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(*p*-substitutedbenzal)hydrazone and 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(*p*-substitutedacetophenone)hydrazone derivatives. *Turk J Pharm Sci*. 2008;5(3):155-66.
30. Erol DD, Calis U, Yulug N. Synthesis of ethanone derived from 2-benzoxazolinones and their antimicrobial activities. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(1):205-6.
31. Cicekli SU, Onkol T, Ozgen S, Sahin MF. Schiff Bases of 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl)methyl]-2(3*H*)-benzoxazolone Derivates: Sytnthesis and Biological Activity. *Rev Roum Chim*. 2012;57(3):187-95.
32. Ciba M, Kaynak F, Ozgen S, Sahin MF, Onkol T. Microwave Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 6-Benzoyl-2(3*H*)-benzothiazolone. *Asian J Chem*. 2010;22(7):5685.
33. Srikanth L, Naik U, Jadhav R, N.Raghunandan, Rao JV, Manohar KR. Synthesis and evaluation of new phenylamino-thiadiazolo-oxadiazolo-1,3-benzoxazoles for their antifungal and anti-inflammatory activity. *Der Pharma Chem*. 2010;2(4):231-43.
34. Srikanth L, Naik U, Jadhav R, N.Raghunandan, Rao JV, Manohar KR. Synthesis and evaluation of new phenylamino-thiadiazolo-oxadiazolo-1,3-benzoxazoles for their antibacterial activity. *Int J Pharma Bio Sci*. 2010;1(4):260-71.
35. Seidel P. Ueber die Benzoxazolones. *J Prakt Chemie*. 1890;42(2):455.
36. Zinner H, Herbig H. Benzazole, I. Mitteil.: Zur Lactam-Lactim-Tautomerie des Benzoxazolons. *Chem Ber*. 1955;88(5):693-7.
37. Groenvik ME. Sur L'action de L'ether chloroxycarbonique L'amidophenol. *Bull Soc Chim Fr*. 1876;25:177-8.
38. Harsanyi K, Toffler F. Cyclization of N-(*o*-hydroxyphenyl)urethans with alkaline catalysts to benzoxazol-2-ones. *Ann Chim (Rome, Italy)*. 1964;54(11):1066-8.
39. Sandmeyer T. Ueber die Einwirkung von Imidokohlensäureester auf aromatische Orthoverbindungen. *Chem Ber*. 1886;19(2):2650-7.
40. Eren G, Uenlue S, Nunez M-T, Labeaga L, Ledo F, Entrena A, et al. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2010;18(17):6367-76.
41. Singh I, Kumar A. Synthesis of thiazolidinone and azetidinone derivatives of benzoxazolinone as antimicrobial agents. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6(2):850-6.
42. Sam J, Richmond CW, Valentine JL. 3-Aminoalkyl-2-benzoxazolinones. *J Med Chem*. 1967;10(3):408-10.

43. Modiya PR, Patel CN. Synthesis and screening of antibacterial and antifungal activity of 5-chloro-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one derivatives. *Org Med Chem Lett*. 2012;2(29):1-10.
44. Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş Ö, Köysal Y, Kılıç E, Işık Ş, et al. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(17):5738-51.
45. v. Chetmicki S. Ueber das Carbonyl-o-amidophenol und thiocarb-o-amidophenol. *Chem Ber*. 1887;20(1):177-9.
46. Von Meyer F. Uber Abklömmlinge des o-Aminophenols. *J Praktische Chem*. 1915;92:270-1.
47. Close WJ, Tiffany BD, Spielman MA. The Analgesic Activity of Some Benzoxazolone Derivatives. *J Am Chem Soc*. 1949;71(4):1265-8.
48. Takeda K, Ogura H. Studies on Heterocyclic Compounds. XLIII. Insertion reaction of carbonyl group using disuccinimido carbonate (DSC). *Synth Commun*. 1982;12(3):213-7.
49. Wu Y, Yuan L, Guo Q, Zhang Y. Synthesis and bioactivity of substituted 2(3*H*)-benzoxazolone derivatives. *J Pest Sci*. 2005;7(4):306-10.
50. Yuan L-p, Cao J, Chen L, Shen Z, Ni C-c, Zhang Y-b. Synthesis and bioactivity of substituted 3*H*-benzoxazol-2-ones and 4*H*-benzoxazin-3-ones. *J Pest Sci*. 2009;8(1):15-9.
51. Jian Z, Ray T, Wu A, Jones L. An improved synthesis of isotope labeled 6-hydroxychlorzoxazone. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2006;49(11):979-84.
52. Pedgaonkar GS, Sridevi JP, Jeankumar VU, Saxena S, Devi PB, Renuka J, et al. Development of benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ones derivatives as novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA. *Bioorg Med Chem*. 2014;22(21):6134-45.
53. Haider S, Alam MS, Hamid H, Dhulap A, Umar S, Yar MS, et al. Design, synthesis and docking studies of 2-benzoxazolinone-based 1,2,4-triazoles as proinflammatory cytokine inhibitors. *Med Chem Res*. 2014;23(9):4250-68.
54. Maleski RJ, Osborne CE, Cline SM. A simple synthesis of 2(3*H*)-benzoxazolones using phenyl chloroformate. *J Heterocycl Chem*. 1991;28(8):1937-9.
55. Li F, Xia C. Synthesis of 2-oxazolidinone catalyzed by palladium on charcoal: a novel and highly effective heterogeneous catalytic system for oxidative cyclocarbonylation of β -aminoalcohols and 2-aminophenol. *J Catal*. 2004;227(2):542-6.
56. Indrasena Reddy K, Aruna C, Sudhakar Babu K, Vijayakumar V, Manisha M, Padma Sridevi J, et al. General and efficient synthesis of benzoxazol-2(3*H*)-ones: evolution of their anti-cancer and anti-mycobacterial activities. *RSC Advances*. 2014;4(103):59594-602.
57. Graebe C, Rostovzeff S. Ueber die Hofmann'sche Reaction (Ueberführung der Amide in Amine). *Chem Ber*. 1902;35(3):2747-52.

58. Ostaszynski. A, Plenkiewicz. H, TU. Preparation of benzoxazolones from halosalicylhydroxamicacids and ethyl chloroformate. Bull Acad Pol Sci Biol. 1971;19(1):15-20.
59. Lespagnol C, Marcincal-Lefebvre A. Chemotherapeutic study of benzoxazolinone and derivatives. Chim Ther. 1967;2(5):395-402.
60. Rajendar K, Kant R, Narender T. Molecular Iodine-Mediated Domino Reaction for the Synthesis of Benzamides, 2,2-Diazidobenzofuran-3(2*H*)-ones and Benzoxazolones. Adv Synth Catal. 2013;355(18):3591-6.
61. Nair MG, Whitenack CJ, Putnam AR. 2,2'-Oxo-1,1'-azobenzene A microbially transformed allelochemical from 1,3-benzoxazolinone: I. J Chem Ecol. 1990;16(2):353-64.
62. Woodward MD, Corcuera LJ, Helgeson JP, Upper CD. Decomposition of 2,4-dihydroxy-7-methoxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one in aqueous solutions. Plant Physiol. 1978;61(5):796-802.
63. Bravo HR, Copaja SV, Lazo W. Antimicrobial Activity of natural 2-benzoxazolinones and related derivatives. J Agric Food Chem. 1997;45(8):3255-7.
64. Ghinet A, Rigo B, Hénichart J-P, Le Broc-Ryckewaert D, Pommery J, Pommery N, et al. Synthesis and biological evaluation of phenstatin metabolites. Bioorg Med Chem. 2011;19(20):6042-54.
65. Brånstad JO. Hydrolysis of Some 2-benzoxazolinones. Acta Pharm Suec. 1970;7(3):303-17.
66. Bower JD, Stephens FF. 73. The action of hydrazine on benzoxazolones. J Chem Soc. 1951(0):325-8.
67. Wagner G, Leistner S. Effects of amines and hydrazines on benzoxazolinone and benzoxalinethione. Pharmazie. 1976;31(6):345-7.
68. Hossain N, Mensonides-Harsema M, Cooper ME, Eriksson T, Ivanova S, Bergström L. Structure activity relationships of fused bicyclic and urea derivatives of spirocyclic compounds as potent CCR1 antagonists. Bioorg Med Chem Letters. 2014;24(1):108-12.
69. Palaska E, Ünlü S, Erdoğan H, Safak C, Gümüşel B, Sunal R. 1-(3-Methyl-2-benzoxazolinone-6-yl)-2-(4-substitutedpiperazine-1-yl)ethanones and ethanols: analgesic and antiinflammatory activities. Eur J Med Chem. 1993;28(12):963-7.
70. Ucar H, Van derpoorten K, Depovere P, Lesieur D, Isa M, Masereel B, et al. "Fries like" rearrangement: A novel and efficient method for the synthesis of 6-acyl-2(3*H*)-benzoxazolones and 6-acyl-2(3*H*)-benzothiazolones. Tetrahedron. 1998;54(9):1763-72.
71. Anderson DJ, Gilchrist TL, Horwell DC, Rees CW. Reactive intermediates. X. Synthesis of aziridines from aminonitrenes and olefins. J Chem Soc C. 1970(4):576-82.
72. Köksal M, Gökhan N, Küpeli E, Yesilada E, Erdogan H. Analgesic and antiinflammatory activities of some new mannich bases of 5-nitro-2-benzoxazolinones. Arch Pharm Res. 2007;30(4):419-24.

73. Ünlü S, Palaska E, Erdoğan H, Safak C, Sunal RM, Gümüşel B. Synthesis and screening analgesic activity of some new mannich bases derived from benzoxazolinones. Hacettepe Univ J Fac Pharm. 1993;13(1):25-30.
74. Ünlü S, Baytas SN, Kupeli E, Yesilada E. Studies on novel 7-acyl-5-chloro-2-oxo-3*H*-benzoxazole derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory agents. Arch Pharm. 2003;336(6-7):310-21.
75. Yous S, Klupsch F, Lesieur I. Synthesis of 2(3*H*)-benzoxazolinone derivatives as potential melatonin receptor ligands. Org Prep Proced Int. 2001;33(1):75-80.
76. Safak C, Erdogan H, Palaska E, Sunal R, Duru S. Synthesis of 3-(2-pyridylethyl)benzoxazolinone derivatives: potent analgesic and antiinflammatory compounds inhibiting prostaglandin E2. J Med Chem. 1992;35(7):1296-9.
77. Gökhan N, Erdogan H, Durlu T, Demirdamar R. Novel Antiinflammatory Analgesics: 3-(2-/4-Pyridylethyl)-benzoxazolinone and oxazolo[4,5- β]pyridin-2-one derivatives. Arch Pharm. 1999;332(2):45-9.
78. Palaska E, Gökhan N, Erdoğan H, Tel BC, Demirdamar R. Synthesis of some new pyridyl-ethylated benzoxazolinones with analgesic and anti-inflammatory activities. Arzneimittelforschung. 1999;49(09):754-8.
79. Gökhan N, Aktay G, Erdoğan H. Synthesis of some new pyridylethylated benzoxa(thia)zolinones with analgesic activity. Turk J Chem. 2004;28(1):123-32.
80. Pilli G, Erdogan H, Sunal R. Some new benzoxazolinone derivatives with analgesic and anti-inflammatory activities. Arzneimittelforschung. 1993;43(12):1351-4.
81. Ünlü S. 5-Kloro-2-benzoksazolinonlar üzerinde çalışmalar, Farmasötik Kimya Programı, Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1988.
82. Yıldız Güllök, Tuba Biçer, Fatma Kaynak Onurdağ, Selda Özgen, Mustafa Fethi Şahin, Doğruer DS. Synthesis of some new urea and thiourea derivatives and evaluation of their antimicrobial activities. Turk J Chem. 2012;36(2):279-91.
83. Wang J, Su L, Cheng X-l, Zhu Q. Synthesis of 6-chlorobenzoxazolone. Huaxue Gongye Yu Gongcheng (Tianjin, China). 2005;22(4):316-8.
84. Liacha M, Yous S, Poupaert JH, Depreux P, Aichaoui H. Friedel-Crafts acylation of 2(3*H*)-benzoxazolone: Investigation of the role of the catalyst and microwave activation. Monatsh Chem/Chem Mon. 1999;130(11):1393-7.
85. Aichaoui H, Poupaert JH, Lesieur D, Hénichart J-P. Regioselectivity in the c-acylation of 2(3*H*)-benzoxazolones. Tetrahedron. 1991;47(33):6649-54.
86. Erdogan H, Safak C, Balkan A, Palaska E, Yulug N. Studies on some S-(3-methylbenzoxazolone-6-yl)acetyl/propionyl 4-substituted piperazinocarbamodithioic acid derivatives. Hacettepe Univ J Fac Pharm. 1991;11(11):13-20.
87. Doğruer DS, Ünlü S, Yeşilada E, Sahin MF. N-(2-Pyridinyl)-2-[2(3*H*)-benzazolone-3-yl]acetamides: synthesis, antinociceptive and anti-inflammatory activity. Farmaco. 1997;52(12):745-50.

88. Dogruer DS, Unlu S, Sahin MF, Yesilada E. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of some (2-benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl)acetic acid derivatives. *Farmaco*. 1998;53(1):80-4.
89. Gökşen US, Alpaslan YB, Kelekçi NG, Işık Ş, Ekizoğlu M. Synthesis, crystal structures and theoretical calculations of new 1-[2-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazoles. *J Mol Struct*. 2013;1039:71-83.
90. Erol DD, Erdoğan H, Akgün H. Spectral analysis of some 3,6-disubstituted-2(3*H*)-benzoxazolones. *FABAD J Pharm Sci*. 1994;19(3):107-10.
91. Thomson ML, DeJongh DC. Pyrolyses and mass spectra of 2-benzoxazolinone, 2-benzimidazolinone, and 2-benzothiazolinone. *Can J Chem*. 1973;51(20):3313-21.
92. Salgın U. Bazı Yeni 5-Metil-2-benzoksazolinon türevlerinin sentezi ve analjezik-antiinflamatuvar aktivitelerinin araştırılması, *Farmsötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2006.
93. Lespagnol A, Warembourg H, Lespagnol C, Butaeye P. Benzoxazolone. *Lille Med*. 1961;6:747-57.
94. Sam J, Plampin JN. Benzoxazoles: Potent skeletal muscle relaxants. *J Pharm Pharm Sci*. 1964;53(5):538-44.
95. Erol DD, Rosen A, Erdogan H, Yulug N. Synthesis of some new Mannich bases derived from 6-acyl-3-(3,5-dimethylpiperidinomethyl)-2(3*H*)-benzoxazolones and their biological activities. *Arzneimittelforschung*. 1989;39(8):851-3.
96. Erdoğan H, Yuluğ N. Synthesis and Some New Mannich Bases of 2-Benzoxazolinones and Their Antimicrobial Activities. *Hacettepe Univ J Fac Pharm*. 1989;9(1):35-8.
97. Sen Gupta A, Garg M, Chandra U. Synthesis of some new Mannich bases derived from substituted benzimidazole, benzoxazol-2-one, benzoxazol-2-thione, oxadiazol-2-thiones and their biological activities. *ChemInform*. 1980;11(31):1230.
98. Lespagnol A, Durbet M. Hypnotic action of benzoxazolone derivatives. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1941;135:1255-8.
99. Dalkara S, Calis U, Sunal R. Synthesis and anticonvulsant activity of some new 2(3*H*)-benzoxazolone derivatives. *J Pharm Belg*. 1988;43(5):372-8.
100. Ucar H, Van derpoorten K, Cacciaguerra S, Spampinato S, Stables JP, Depovere P, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 2(3*H*)-benzoxazolone and 2(3*H*)-benzothiazolone derivatives. *J Med Chem*. 1998;41(7):1138-45.
101. Gökçe M, Geciken AE, Yıldırım E, Tosun AU. Synthesis and anticonvulsant activity of 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(o/p-substituted benzal) hydrazone derivatives. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(11):537-42.
102. Bonte JP, Lesieur D, Lespagnol C, Plat M, Cazin JC, Cazin M. 6-Acyl benzoxazolinones. I. *Eur J Med Chem - Chim Ther*. 1974;9(5):491-6.
103. Gokhan N, Erdogan H, Durlu NT, Demirdamar R. Analgesic activity of acylated 2-benzoxazolinone derivatives. *Farmaco*. 1999;54(1-2):112-5.

- 104.** Köksal M, Gökhan N, Küpeli E, Yesilada E, Erdoğan H. Synthesis, analgesic and antiinflammatory properties of certain 5-/6-acyl-3-(4-substituted-1-piperazinylmethyl)-2-benzoxazolinones derivatives. *Arch Pharm.* 2005;338(2-3):117-25.
- 105.** Önkol T, Fethi Sahin M, Yildirim E, Erol K, Ito S. Synthesis and antinociceptive activity of (5-chloro-2(3*H*)-benzoxazol-3-yl)propanamide derivatives. *Arch Pharm Res.* 2004;27(11):1086.
- 106.** Kaplancikli ZA, Altintop MD, Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Can OD. Synthesis and analgesic activity of some acetamide derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2012;27(2):275-80.
- 107.** Fischer E. Ueber die hydrazinverbindungen. *Justus Liebigs Ann Chem.* 1882;212(3):316-39.
- 108.** Emara AAA, Seleem HS, Madyan AM. Synthesis, spectroscopic investigations, and biological activity of metal complexes of N-benzoylthiosemicarbazide. *J Coord Chem.* 2009;62(15):2569-82.
- 109.** Sarshira EM, Hamada NM, Moghazi YM, Abdelrahman MM. Synthesis and biological evaluation of some heterocyclic compounds from salicylic acid hydrazide. *J Heterocycl Chem.* 2016;53(6):1970-82.
- 110.** Birendra N. Goswami, Jiban C. Sarmah Katakya, Baruah JN. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. *J Heterocycl Chem* 1984;21(4):1225-9.
- 111.** Hameed A. Synthesis, Characterization and Metal Ion Chelating Efficiency of an Environment-Friendly Copolymers Containing Dithio Formic Acid and Thiosemicarbazide or 1,2,4-Triazole Group. *International J Org Chem.* 2013;03(01):23-6.
- 112.** Wei ZY, Cui BR, Cui X, Wu YL, Fu Y, Liu LP, et al. Design, synthesis, and negative inotropic evaluation of 4-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one derivatives containing triazole or piperazine moieties. *Chem Biol Drug Des.* 2017;89(1):47-60.
- 113.** Pulvermacher G. Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids. *Chem Ber* 1893;26(3):2812-3.
- 114.** Pulvermacher G. Ueber einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte derselben. *Chem Ber.* 1894;27(1):613-30.
- 115.** Sawhey SN, Gupta A. Synthesis of Some 2-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-, 2-(5-substituted-1,3,4-thiadiazol-2-yl)- and 2-(3-mercapto-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl)-benzimidazoles as potential antiinflammatory agents. *Indian J Chem.* 1991;30B:407-12.
- 116.** Kochikyan TV, Samvelyan MA, Arutyunyan EV, Arutyunyan VS, Avetisyan AA, Malakyan MG, et al. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives. *Pharm Chem J.* 2011;44(10):525-7.
- 117.** Kadi AA, El-Brollosy NR, Al-Deeb OA, Habib EE, Ibrahim TM, El-Emam AA. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-

adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem.* 2007;42(2):235-42.

118. Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altinok G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco.* 2002;57(2):101-7.

119. Mustafa SM, Nair VA, Chittoor JP, Krishnapillai. S. Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. *Mini Rev Org Chem.* 2004;1(4):375 - 85.

120. Kane JM, Staeger MA, Dalton CR, Miller FP, Dudley MW, Ogden AML, et al. 5-Aryl-3-(alkylthio)-4*H*-1,2,4-triazole as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *J Med Chem.* 1994;37(1):125-32.

121. Singh H, Yadav LDS. Synthesis of some 5-Aryl-2-heteroaryl/heteroaryl-amino-1,3,4-oxadiazoles as potential fungicides. *Agric Biol Chem.* 1976;40(4):759-64.

122. Labanauskas L, Udrenaite E, Gaidelis P, Brukstus A. Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Farmaco.* 2004;59(4):255-9.

123. Wang Z, Wu B, Kuhen KL, Bursulaya B, Nguyen TN, Nguyen DG, et al. Synthesis and biological evaluations of sulfanyltriazoles as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorg Med Chem Letters.* 2006;16(16):4174-7.

124. Du K-K, Liu S-X. Influence of pH values on the self-assembly in three trinuclear nickel complexes with bridging ligand N-salicylyl 4-phenylthiosemicarbazide. *J Mol Struct.* 2008;874(1-3):138-44.

125. Saiz C, Pizzo C, Manta E, Wipf P, Mahler SG. Microwave-assisted tandem reactions for the synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.* 2009;50(8):901-4.

126. Sriram D, Yogeewari P, Dhakla P, Senthilkumar P, Banerjee D, Manjashetty TH. 5-Nitrofuranyl derivatives: Synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species. *Bioorg Med Chem Letters.* 2009;19(4):1152-4.

127. Gawade PH, Pawar PY, Karale BK, Rindhe SS. Synthesis and antimicrobial screening of substituted thiocarbamido arylaminothiazoles. *Indian J Heterocycl Chem.* 2009;19(1):85-.

128. Dyusebaeva MA, Kalugin SN. Thiosemicarbazides of piperidylacetic acid in the synthesis of bisheterocyclic compounds. *Russ J Gen Chem.* 2015;85(7):1775-8.

129. Behalo MS, Amine MS, Fouda IM. Regioselective synthesis, antitumor and antioxidant activities of some 1,2,4-triazole derivatives based on 4-phenyl-5-(quinolin-8-yloxy)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2016;192(4):410-7.

130. Abdel-Aal MT, El-Sayed WA, Abdel Aleem AH, El Ashry ESH. Synthesis of some functionalized arylaminomethyl-1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxa- and thiadiazoles. *Pharmazie - An International J Pharm Pharm Sci.* 2003;58(11):788-92.

- 131.** Palaska E, Sahin GI, Ekizoğlu M, Özalp M. Synthesis and antimicrobial activities of some substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5-thiones and their 5-methyl derivatives. *FABAD J Phar Sci.* 2001;26(3):113-7.
- 132.** Moallem SA, Hadizadeh F, Abadi FA, Shahrak M, Shamsara J. Synthesis and evaluation of pyridinyltriazoles as inhibitors of p38 MAP Kinase. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15(4).
- 133.** Abbas Shafiee, Abolfazl Sayadi, Roozbahani MH, Alireza Foroumadi, Kamal F. Synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of 5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-4*H*-1,2,4-triazoles. *Arch Pharm (Weinheim).* 2002;335(10):495-9.
- 134.** Kane JM, Dudley MW, Sorensen SM, Miller FP. 2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *J Med Chem.* 1988;31(6):1253-8.
- 135.** Ovsepyan TR, Grboyan SV, Arsenyan FG, Melik-Ogandzhanyan RG. Synthesis and antitumor activity of furyl-2-substituted 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Pharm Chem J.* 2012;45(12):705-8.
- 136.** Kudari SM, Sangapure SS. Synthesis of various bis-1,3,4-oxadiazolyl, bis-1,3,4-thiadiazolyl and bis-1,3,4-triazolyl compounds. *Curr Sci.* 1984;53(20):1086-8.
- 137.** Doyle KM, Kurzer F. Chemistry of amidrazones-IV: Addition-cyclisation of amidrazones with isocyanate esters and ethoxycarbonyl isothiocyanate. *Tetrahedron.* 1976;32(19):2347-52.
- 138.** Hovsepiyan TR, Dilanian ER, Engoyan AP, Melik-Ohanjanian RG. Synthesis of substituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Chem Heterocycl Compd.* 2004;40(9):1194-998.
- 139.** El-Emam AA, Lehmann J. Adamantane derivatives IV: Unexpected debenzoylation on ring closure of 1-(1-adamantylcarbonyl)-4-benzylthiosemicarbazide with sulphuric acid. *Monatsh Chem/Chem Mon.* 1994;125(5):587-91.
- 140.** Karakuş S, Rollas S. Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *Farmaco.* 2002;57(7):577-81
- 141.** Hovsepiyan TR, Dilanian ER, Engoyan AP, Melik-Ohanjanian RG. Synthesis of substituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Chem Heterocycl Compd.* 2004;40(9):1194-8.
- 142.** Pattan SR, Kekare P, Dighe NS, Nirmal SA, Musmade DS, Parjane SK, et al. Synthesis and biological evaluation of some 1, 3, 4-thiadiazoles. *J Chem Pharm Res.* 2009;1(1):191-8.
- 143.** Bondock S, Adel S, Etman HA, Badria FA. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles. *Eur J Med Chem.* 2012;48(Supplement C):192-9.
- 144.** Sahin G, Palaska E, Ekizoglu M, Ozalp M. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Farmaco.* 2002;57(7):539-42.
- 145.** Weidinger H, Kranz J. Synthesen mit Imidsäureestern, II. Synthese von 1.3.4-Thiodiazolen. *Chem Ber.* 1963;96(4):1059-63.

- 146.** Bilgin AA, Palaska E, Sunal R. Studies on the synthesis and antidepressant activity of some 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(10).
- 147.** Palaska E, Aydin F, Uçar G, Erol D. Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activities of 1-thiocarbamoyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole derivatives. *Arch Pharm*. 2008;341(4):209-15.
- 148.** Heravi MM, Nami N, Oskooie HA, Hekmatshoar R. One-Pot synthesis of some nitrogen and sulfur heterocycles using thiosemicarbazide under microwave irradiation in a solventless system. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2006;181(1):87-91.
- 149.** Usol'tseva SV, Andronnikova GP, Nikolaeva SL, Lebedev AT, Shevyrin VA. Synthesis and transformations of 2-amino-1,3,4-thiadiazines. *Chem Heterocycl Compd*. 1991;27(4):442-6.
- 150.** Atta SMS, Fawzy NM, Ahmed FA, Abdel-Rahman AH. Synthesis of triazolyl-oxadiazolyl-thiazolyl- and thiadiazolylbenzofuran of potential biological activity. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2002;177(4):863-75.
- 151.** Salar U, Taha M, Khan KM, Ismail NH, Imran S, Perveen S, et al. Syntheses of new 3-thiazolyl coumarin derivatives, in vitro alpha-glucosidase inhibitory activity, and molecular modeling studies. *Eur J Med Chem*. 2016;122:196-204.
- 152.** Vas'kevich RI, Savitskii PV, Zborovskii YL, Staninets VI. Reaction of 1-hetaryl-4-phenylthiosemicarbazides with *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide. *Russ J Org Chem*. 2009;45(9):1386-9.
- 153.** Alagarsamy V, Parthiban P. Synthesis and antibacterial activity of some novel 1-(4-oxo-3-butyl-3*H*-quinazolin-2-yl)-4-(substituted)thiosemicarbazides. *Rasayan J Chem*. 2011;4(4):736-43.
- 154.** Alam MM, Nazreen S, Haider S, Shafi S, Yar MS, Hamid H, et al. Synthesis of some new *s*-alkylated 1,2,4-triazoles, their mannich bases and their biological activities. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2012;345(3):203-14.
- 155.** Zhang Z, Wang X, Li Z. An Expeditious room-temperature grinding method to 5-aryl-2-furoyl substituted thioureas and thiosemicarbazides. *Synth Commun*. 2004;34(8):1407-14.
- 156.** Siwek A, Wujec M, Dobosz M, Wawrzycka-Gorczyca I. Study of direction of cyclization of 1-azolil-4-aryl/alkyl-thiosemicarbazides. *Heteroat Chem*. 2010;21(7):521-32.
- 157.** Pitucha M, Wujec M, Dobosz M. Synthesis of 1,2,4-triazoline-5-thione derivatives. *Annales UMCS Lublin, Sectio AA*. 2004;59:123-43.
- 158.** Kuśmierz E, Siwek A, Kosikowska U, Malm A, Plech T, Wróbel A, et al. Antimicrobial and physicochemical characterizations of thiosemicarbazide and *S*-triazole derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2014;189(10):1539-45.
- 159.** Banerjee AG, Das N, Shengule SA, Sharma PA, Srivastava RS, Shrivastava SK. Design, synthesis, evaluation and molecular modelling studies of some novel 5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-ones bearing five-member heterocyclic moieties as

potential COX-2 inhibitors: A hybrid pharmacophore approach. *Bioorg Chem.* 2016;69:102-20.

160. Kalhor M, Shabani M, Nikokar I, Reyhaneh Banisaeed S. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some novel thiosemicarbazides, 1,2,4-triazol-3-thiols and their S-substituted derivatives. *Iran J Pharm Res.* 2015;14(1):67-75.

161. Akhtar T, Hameed S, Al-Masoudi NA, Khan KM. Synthesis and anti-HIV activity of new chiral 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Heteroat Chem.* 2007;18(3):316-22.

162. Meka PR, Bollam PR, Babu RC, Reddy SR. Synthesis, characterization and biological screening of some novel pyrazine associated 1,2,4-triazoles. *Asian J Chem.* 2016;28(9):1989-91.

163. Kucukguzel I, Tatar E, Kucukguzel SG, Rollas S, De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem.* 2008;43(2):381-92.

164. Popiolek L, Rzymowska J, Kosikowska U, Hordyjewska A, Wujec M, Malm A. Synthesis, antiproliferative and antimicrobial activity of new Mannich bases bearing 1,2,4-triazole moiety. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2014;29(6):786-95.

165. Plech T, Luszczki JJ, Wujec M, Flieger J, Pizoń M. Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem.* 2013;60:208-15.

166. Koparir M, Orek C, Parlak AE, Söylemez A, Koparir P, Karatepe M, et al. Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem.* 2013;63:340-6.

167. Barbuceanu S-F, Bancescu G, Saramet G, Barbuceanu F, Draghici C, Radulescu FS, et al. Synthesis and biological evaluation of some new N1-[4-(4-Chlorophenylsulfonyl)benzoyl]-N4-(aryl)-thiosemicarbazides and products of their cyclization. *Heteroat Chem.* 2013;24(4):309-21.

168. Siwek A, Stefańska J, Dzitko K, Ruszczak A. Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against *Candida* species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives. *J Mol Model.* 2012;18(9):4159-70.

169. Klayman DL, Scovill JP, Bartosevich JF, Bruce J. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones, 1-[1-(2-Pyridyl)ethyl]-3-thiosemicarbazides potential antimalarial agents. *J Med Chem.* 1983;26(1):35-9.

170. Cihan-Ustundag G, Gursoy E, Naesens L, Ulusoy-Guzeldemirci N, Capan G. Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(2):240-6.

171. Bladin JA. Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen. *Chem Ber.* 1885;18(1):1544-51.

- 172.** Bladin JA. Ueber Verbindungen, welche sich vom Dicyanphenylhydrazin ableiten. *Chem Ber.* 1886;19(2):2907–12.
- 173.** Chande MS, Karnik BM, Inamdar AN, Ganguly N. Design, synthesis and biological screening of new s-triazolothiadiazine derivatives. *J Indian Chem Soc.* 1990;67(3):220-2.
- 174.** Andreocci A. Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des freien Pyrrodiazols. *Chem Ber.* 1892;25(1):225–30.
- 175.** Herbst RM, Garrison JA. Studies on the formation of 4-aminotriazole derivatives from acyl hydrazides. *J Org Chem.* 1953;18(7):872-7.
- 176.** Grundmann C, Ratz R. Triazines. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-triazoles. *J Org Chem.* 1956;21(9):1037–8.
- 177.** Freund M. Ein Verfahren zur Darstellung des triazols und seiner homologen. *Chem Ber.* 1896;29(3).
- 178.** Hoggarth E. 250. Compounds related to thiosemicarbazide. Part I. 3-Phenyl-1 : 2 : 4-triazole derivatives. *J Chem Soc.* 1949(0):1160-3.
- 179.** Duschinsky R, Gainer H. Oxidation and reduction of 4-acetamidobenzaldehyde thiosemicarbazone. *J Am Chem Soc.* 1951;73(9):4464–6.
- 180.** Ainsworth C. The Reaction of thiosemicarbazide with orthoesters. *J Am Chem Soc.* 1956;78(9):1973-5.
- 181.** Tripathi M, Dhar DN. Reaction of 4-arylthiosemicarbazones with chlorosulfonyl isocyanate. A novel synthesis of Δ -[1,2,4]-triazoline-5-thiones. *Synthesis.* 1986;1986(12):1015-.
- 182.** Noto R, Meo PL, Gruttadauria M, Werber G. A quantitative study of substituent effects on oxidative cyclization of some 2-aryl-substituted aldehyde thiosemicarbazones induced by ferric chloride and cupric perchlorate. *J Heterocycl Chem.* 1999;36(3):667-74.
- 183.** Buscemi S, Gruttadauria M. Photocyclization reaction of some 2-methyl-4-phenyl-substituted aldehyde thiosemicarbazones. *Mechanistic Aspects. Tetrahedron.* 2000;56(7):999-1004.
- 184.** Milcent R, Nguyen T-H. Reactions of sulfur monochloride with some aromatic aldehyde semicarbazones and thiosemicarbazones: New syntheses of substituted 2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-ones, 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thiones and 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *J Heterocycl Chem.* 1986;23(3):881-3.
- 185.** Reynolds GA, VanAllan JA. The Synthesis of polyazaindenes and related compounds. *J Org Chem.* 1959;24(10):1478-86.
- 186.** Godefroi EF, Wittle EL. The Preparation of some derivatives of β -(10-phenothiaziny)propionic acid and β -(2-chloro-10-phenothiazinyl)propionic Acid. *J Org Chem.* 1956;21(10):1163-8.
- 187.** Herbst RM, Klixgbeili Je. Acetylation of aryl aminotetrazoles. *J Org Chem.* 1958;23(12):1912-6.

- 188.** Aleksanyan IL, Hambardzumyan LP. Synthesis of hetarylquinolines proceeding from 2-[(2-methylquinolin-4-yl)sulfanyl]acetohydrazide substituted in the benzene ring. *Russ J Org Chem.* 2017;53(2):226-30.
- 189.** Li YH, Zhang B, Yang HK, Li Q, Diao PC, You WW, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel alkylsulfanyl-1,2,4-triazoles as cis-restricted combretastatin A-4 analogues. *Eur J Med Chem.* 2017;125:1098-106.
- 190.** Taha MAM, El-Badry SM. Synthesis and In-Vitro Antimicrobial activity of some heterocyclic compounds via 7*H*-1,2,4-triazolo[1,5-*d*]tetrazol-6-ylsulfanyl acetic acid hydrazide. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2007;182(5):1011-21.
- 191.** Rostamizadeh S, Mollahoseini K, Moghadasi S. A One-pot synthesis of 4,5-disubstituted-1,2,4-triazole-3-thiones on solid support under microwave irradiation. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2006;181(8):1839-45.
- 192.** Zamani K, Bagheri S. The Microwave-assisted dehydrative cyclization of thiosemicarbazides forming substituted 1,2,4-triazoles. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2006;181(8):1913-8.
- 193.** Gomha SM, Riyadh SM. Synthesis under microwave irradiation of [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and other diazoles bearing indole moieties and their antimicrobial evaluation. *Molecules.* 2011;16(10):8244.
- 194.** Kröger C-F, Sattler W, Beyer H. Über 1.2.4-Triazole, III. Die Umsetzung methylsubstituierter thiosemicarbazide mit aliphatischen carbonsäuren. *Justus Liebigs Ann Chem.* 1961;643(1):128-35.
- 195.** Vicentini CB, Manfrini M, Veronese AC, Guarneri M. Synthesis of 4-(pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiones. *J Heterocycl Chem.* 1998;35(1):29-32.
- 196.** Mekuskiene G, Gaidelis P, Vainilavicius P. Synthesis and properties of 5(4,6-diphenyl-2-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazolin-3-thione and derivatives. *Pharmazie.* 1998;53(2):94-8.
- 197.** Louks DH, Stolz-Dunn SK. Kinetics for scale-up of a one-pot pathway to 5-(3-fluorophenyl)-2,4-dihydro-2,4-dimethyl-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione using a hybrid model of parallel and consecutive reactions. *Org Process Res Dev.* 2007;11(5): 877–84.
- 198.** Kurzer F. Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part XXI. Adducts from thiocarbonohydrazides and aroyl isothiocyanates and their cyclisation. *J Chem Soc C.* 1971(0):2932-8.
- 199.** Ernst S, Richter C, Hobert A, Mariam GG, Schulze K. Synthesis of new 1,2,4-triazolines and 1,3,4-thiadiazolines from bithioureas. *J Heterocycl Chem.* 1995;32(1):275-81.
- 200.** Weidinger H, Kranz J. Synthesen mit Imidsäureestern, III. Synthese von 1.2.4-Triazolen. *Chem Ber.* 1963;96(4):1064-70.
- 201.** Burukhina OV, Anis'kova TV, Egorova AY. Reaction of 5-aryl-3*H*-furan-2-ones and their 3-arylmethylidene derivatives with thiosemicarbazide. *Russ J Org Chem.* 2012;48(5):750-2.
- 202.** Stollé R., E. BP. Über Thiocarbohydrazid. *Chem Ber.* 1908;41(1):1099–102.

- 203.** Potts KT. The Chemistry of 1,2,4-triazoles. Chem Rev. 1961;61(2):87-127.
- 204.** Beyer H, Kröger C-F, Busse G. Über 1.2.4-Triazole, I Die Reaktion von Thiocarbohydrazid und Thiosemicarbazid mit aliphatischen Carbonsäuren und ihren Derivaten. Justus Liebigs Ann Chem. 1960;637(1):135-45.
- 205.** Invidiata FP, Furná G, Lampronti I, Simoni D. 1,2,4-Triazoles. Improved synthesis of 5-substituted 4-amino-3-mercapto-(4*H*)-1,2,4-triazoles and a facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles. J Heterocycl Chem. 1997;34(4):1255-8.
- 206.** Moustafa AH, Haggam RA, Younes ME, El Ashry ESH. The Synthesis of triazolothiadiazines and thiadiazoles from 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)-ethanol and ethane. Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem. 2006;181(10):2361-71.
- 207.** Vainilavicius P, Smicius R, Jakubkiene V, Tumkevicius S. Synthesis of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its reactions with polyfunctional electrophiles. Monatsh Chem/Chem Mon. 2001;132(7):825-31.
- 208.** Dandia A, Gupta SL, Sudheer, Quraishi MA. Microwave Assisted Economic Synthesis of 4-amino-3-alkyl-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives as green corrosion inhibitors for copper in hydrochloric acid. JMES. 2012;3(5):993-1000.
- 209.** Kurzer F, Wilkinson M. Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part XIV. The interaction of thiocarbohydrazide and diarylcarbodi-imides. J Chem Soc C. 1968(0):2099-107.
- 210.** Kurzer F, Wilkinson M. Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part XVII. Reactions of 1-phenylcarbonohydrazide and 1-phenylthiocarbonohydrazide with carbodi-imides. J Chem Soc C. 1970(1):26-34.
- 211.** Hoggarth E. 938. 2-Benzoyldithiocarbazinic acid and related compounds. J Chem Soc. 1952(0):4811-7.
- 212.** Reid JR, Heindel ND. Improved syntheses of 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4*H*)-1,2,4-triazoles. J Heterocycl Chem. 1976;13(4):925-6.
- 213.** Goswami BN, Katakya JCS, Baruah JN. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. J Heterocycl Chem. 1984;21(4):1225-9.
- 214.** Dawood KM, Farag AM, Abdel-Aziz HA. Synthesis and antimicrobial evaluation of some 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxa(thia)diazole, and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives. Heteroat Chem. 2005;16(7):621-7.
- 215.** Farghalya A-R, Clercq ED, El-Kashefa H. Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepines. Arkivoc. 2006(x):137-51.
- 216.** Joshi SS, Karnik AV. Rapid and efficient microwave-assisted synthesis of 4-amino-3-mercapto-5-substituted-1,2,4-triazoles. Indian J Chem. 2006;45B:1057-9.

- 217.** Rigo B, Couturier D. Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 5-(5-oxo-2-pyrrolidinyl)-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *J Heterocycl Chem.* 1989;26(6):1723-7.
- 218.** Navidpour L, Shafaroodi H, Abdi K, Amini M, Ghahremani MH, Dehpour AR, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(8):2507-17.
- 219.** Roblin RO, Clapp JW. The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides. *J Am Chem Soc.* 1950;72(11):4890-2.
- 220.** Ram V, Pande H. Synthesis of 5-Membered Heterocycles and Related Compounds. *Chem Pharm Bull.* 1976;22(12):2778-83.
- 221.** Jalilian AR, Sattari S, Bineshmarvasti M, Shafiee A, Daneshtalab M. Synthesis and in vitro antifungal and cytotoxicity evaluation of thiazolo-4H-1,2,4-triazoles and 1,2,3-thiadiazolo-4H-1,2,4-triazoles. *Arch Pharm.* 2000;333(10):347-54.
- 222.** Liu ZX. Structures and antimicrobial activity of fluoro- and hydroxy-substituted thiocarboxyhydrazones. *Journal of Structural Chemistry.* 2016;56(7):1420-5.
- 223.** Foks H, Czarnocka-janowicz A, Rudnicka W, Trzeciak H. Synthesis of New 5-Substituted 1,2,4-Triazole-3-thione Derivates. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2000;164(1):67-81.
- 224.** Udipi RH, Sudheendra B, Srinivasulu N, Varnekar R, Purushottamachar P. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives. *Bull Korean Chem Soc.* 2007;28(12):2235-40.
- 225.** Rajput SS. Synthesis, characterisation and antibacterial activity of mercapto-1,2,4-triazole, 1, 3, 4-thiadiazoles, mercapto benzahydrazones and thiazolidinone derivatives of 4-hydroxybenzhydrazide. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2012;4(2):164-7.
- 226.** Akhter MW, Hassan MZ, Amir M. Synthesis and pharmacological evaluation of 3-diphenylmethyl-6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles: A condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system. *Arab J Chem.* 2014;7(6):955-63.
- 227.** Ravi G, Nath AR, Nagaraj A, Damodhar S, Rao GN. Synthesis and antibacterial activity of 3-(5-methyl-1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-6-aryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine. *Der Pharma Chem.* 2014;6(4):223-32.
- 228.** Tozkoparan B, Aktay G, Yeşilada E. Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities. *Farmaco.* 2002;57(2):145-52.
- 229.** Liu S, Qian X, Song G, Chen J, Chen W. Fluorine containing heterocyclic compounds: synthesis of 6-substituted-2-substituted-aryl-1,2,4-triazolo[5,1-b] 1,3,5-thiadiazin-7-one derivatives. *J Fluorine Chem.* 2000;105(1):111-5.
- 230.** Bakavoli M, Davoodnia A, Rahimizadeh M, Heravi MM, Ghasemzadeh M. Regioselective synthesis of [1,2,4]triazolo[3,2-b][2,4]benzothiazepin-10(5H)-ones: a new heterocyclic ring system. *J Chem Res.* 2002;2002(4):178-9.

- 231.** Wikel JH, Paget CJ. Synthesis of s-triazole[3,4-b]benzothiazoles. *J Org Chem.* 1974;39(24):3506-8.
- 232.** Gupta M, Paul S, Gupta R. Microwave-assisted one-pot synthesis of antifungal active 1-substituted-3,7-dialkyl/aryl-4*H*-pyrazolo[4,5-*f*]-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepines using solid support. *Indian J Chem.* 2009;48B:460-6.
- 233.** Sarvà MC, Romeo G, Guerrera F, Siracusa M, Salerno L, Russo F, et al. [1,2,4]Triazole derivatives as 5-HT_{1A} serotonin receptor ligands. *Bioorg Med Chem.* 2002;10(2):313-23.
- 234.** Ulusoy N, Gürsoy A, Ötük G. Synthesis and antimicrobial activity of some 1,2,4-triazole-3-mercaptoacetic acid derivatives. *Farmaco.* 2001;56(12):947-52.
- 235.** Tozkoparan B, Kùpeli E, Yeşilada E, Ertan M. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory–analgesic activity. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(4):1808-14.
- 236.** Samvelyan MA, Ghochikyan TV, Grigoryan SV, Tamazyan RA, Aivazyan AG. Alkylation of 1,2,4-triazole-3-thiols with haloalkanoic acid esters. *Russ J Org Chem.* 2017;53(6):935-40.
- 237.** Liu M-Y, Shi D-Q. Design, Synthesis, and Herbicidal Activities of 3-Aryl-4-substituted-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1,2,4-triazoles. *J Heterocycl Chem.* 2014;51(S1):E335-E9.
- 238.** Trzhtsinskaya B, Skvortsova G, Mansurov YA, Buchin P, Viderker M. Synthesis and antimicrobial activity of 3-vinylthio-1,2,4-triazoles. *Pharm Chem J.* 1982;16(12):886-8.
- 239.** Al-Abdullah ES, Asiri HH, Lahsasni S, Habib EE, Ibrahim TM, El-Emam AA. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activity, of novel S-substituted and N-substituted 5-(1-adamantyl)-1,2,4-triazole-3-thiols. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:505-18.
- 240.** El-Sayed WA, Flefel EM, Morsy EMH. Anticancer and antimicrobial activities of some synthesized pyrazole and triazole derivatives. *Der Pharma Chem.* 2012;4(1):23-32.
- 241.** Çalışır MM, Koçyiğit-Kaymakçioğlu B, Özbek B, Ötük G. Synthesis and antimicrobial activity of some novel Schiff Bases containing 1,2,4-triazole-3-thione. *E-J Chem.* 2010;7(S1):458-64.
- 242.** SitaRam, Celik G, Khloya P, Vullo D, Supuran CT, Sharma PK. Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorg Med Chem.* 2014;22(6):1873-82.
- 243.** El-Serwy WS, Mohamed NA, Abbas EM, Abdel-Rahman RF. Synthesis and anti-inflammatory properties of novel 1,2,4-triazole derivatives. *Res Chem Intermed.* 2012;39(6):2543-54.
- 244.** Singh RJ, Singh DK. Novel Syntheses of Some 1,2,4-triazoles as potent bacteriocidal agents. *E-J Chem.* 2010;7(1):37-40.

- 245.** Kulabas N, Tatar E, Bingol Ozakpinar O, Ozsavci D, Pannecouque C, De Clercq E, et al. Synthesis and antiproliferative evaluation of novel 2-(4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamide derivatives as inducers of apoptosis in cancer cells. *Eur J Med Chem.* 2016;121:58-70.
- 246.** Rostom SAF, El-Ashmawy IM, Abd El Razik HA, Badr MH, Ashour HMA. Design and synthesis of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of antipyrine as potential non-acidic anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem.* 2009;17(2):882-95.
- 247.** Rezki N, Mayaba MM, Al-blewi FF, Aouad MR, El Ashry ESH. Click 1,4-regioselective synthesis, characterization, and antimicrobial screening of novel 1,2,3-triazoles tethering fluorinated 1,2,4-triazole and lipophilic side chain. *Res Chem Intermed.* 2017;43(2):995-1011.
- 248.** Kaymakcioglu BK, Oruc EE, Unsalan S, Kabasakal L, Rollas S. High-pressure liquid chromatographic analysis for identification of in vitro and in vivo metabolites of 4-phenethyl-5-[4-(1-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethyl-4-pyrazolylazo)phenyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione in rats. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006;831(1-2):184-9.
- 249.** Aslam MS, Ijaz AS, Choudhary BA, Awan AJ, Javed I. Mass spectrometric fragmentation and pharmacological activities of 1,2,4 triazole derivatives. *Indian Res J Pharm Sci.* 2014;1(3):28-35.
- 250.** Hanif M, Saleem M, Hussain MT, Rama NH, Zaib S, Aslam MAM, et al. Synthesis, urease inhibition, antioxidant and antibacterial studies of some 4-amino-5-aryl-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Braz Chem Soc.* 2012;23(5):854-60.
- 251.** Plech T, Wujec M, Kaproń B, Kosikowska U, Malm A. Synthesis and antibacterial activity of some novel N2-hydroxymethyl and N2-aminomethyl derivatives of 4-aryl-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione. *Heteroat Chem.* 2011;22(6):737-43.
- 252.** Al-Deeb OA, Al-Omar MA, El-Brollosy NR, Habib EE, Ibrahim TM, El-Emam AA. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]acetic acids, 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]propionic acids and related derivatives. *Arzneimittelforschung.* 2006;56(1):40-7.
- 253.** Sun X-H, Tao Y, Liu Y-F, Chen B. Synthesis and biological activities of substituted triazolethione Schiff Base. *Chin J Chem.* 2007;25(10):1573-6.
- 254.** Gupta AK, Prachand S, Patel A, Jain S. Synthesis of some 4-amino-5-(substituted-phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazole-3-thiol derivatives and antifungal activity. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;3(7).
- 255.** Sumangala V, Poojary B, Chidananda N, Arulmoli T, Shenoy S. Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl)benzyl-2,4-dihydro-3*H*-[1,2,4]-triazole-3-thione. *Med Chem Res.* 2013;22(6):2921-8.

- 256.** Önkol T, Doğruer DS, Uzun L, Adak S, Özkan S, Fethi Şahin M. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2008;23(2):277-84.
- 257.** Kandemirli F, Shvets N, Unsalan S, Kucukguzel I, Rollas S, Kovalishyn V, et al. The structure antituberculosis activity relationships study in a series of 5-(4-aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. A combined electronic-topological and neural networks approach. *Med Chem (Sharīqah United Arab Emirates)*. 2006;2(4):415-22.
- 258.** Kini SG, Bhat AR, Bryant B, Williamson JS, Dayan FE. Synthesis, antitubercular activity and docking study of novel cyclic azole substituted diphenyl ether derivatives. *Eur J Med Chem*. 2009;44(2):492-500.
- 259.** Küçükgülzel İ, Güniz Küçükgülzel Ş, Rollas S, Ötük-Sarış G, Özdemir O, Bayrak İ, et al. Synthesis of some 3-(aryllalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4*H*-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco*. 2004;59(11):893-901.
- 260.** Küçükgülzel I, Küçükgülzel SG, Rollas S, Kiraz M. Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg Med Chem Letters*. 2001;11(13):1703-7.
- 261.** Ozdemir A, Turan-Zitouni G, Kaplancikli ZA, Chevallet P. Synthesis of some 4-arylidenamino-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their antituberculosis activity. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2007;22(4):511-6.
- 262.** Almasirad A, Tabatabai SA, Faizi M, Kebriaeezadeh A, Mehrabi N, Dalvandi A, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004;14(24):6057-9.
- 263.** Bhat MA, Al-Omar MA. Coumarin incorporated triazoles: a new class of anticonvulsants. *Acta Pol Pharm*. 2011;68(6):889-95.
- 264.** Plech T, Kaproń B, Łuszczki JJ, Paneth A, Siwek A, Kołaczkowski M, et al. Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system. *Eur J Med Chem*. 2014;86:690-9.
- 265.** Siddiqui N, Alam MS, Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1*H*-indol-3-yl)acetyl-N-(substitutedphenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives. *Acta Pharm (Zagreb, Croatia)*. 2008;58(4):445-54.
- 266.** Khan I, Ali S, Hameed S, Rama NH, Hussain MT, Wadood A, et al. Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 2010;45(11):5200-7.
- 267.** Kus C, Ayhan-Kilcigil G, Eke BC, iŞcan M. Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazole derivatives on lipid peroxidation in the rat liver. *Arch Pharm Res*. 2004;27(2):156.
- 268.** Kus C, Ayhan-Kilcigil G, Ozbey S, Kaynak FB, Kaya M, Coban T, et al. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and

4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(8):4294-303.

269. Nadeem H, Mohsin M, Afzaal H, Riaz S, Zahid A, Muhammad SA. Synthesis and in vitro biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiols. *Adv Microbiol*. 2013;3(4):366-75.

270. Upmanyu N, Gupta JK, Shah K, Mishra P. Anti-inflammatory and antinociceptive evaluation of newly synthesized 4-(substituted ethanoyl)amino-3-mercapto-5-(4-methoxy)phenyl-1,2,4-triazoles. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(2):259-65.

271. Kumar H, Javed SA, Khan SA, Amir M. 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Eur J Med Chem*. 2008;43(12):2688-98.

272. Amir M, Kumar H, Javed SA. Non-carboxylic analogues of naproxen: Design, synthesis, and pharmacological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives. *Arch Pharm*. 2007;340(11):577-85.

273. El-Essawy Farag A, El-Sayed Wael A, El-Kafrawy Sherif A, Morshedy Asmaa S, Abdel-Rahman Adel H. Anti-Hepatitis B Virus activity of new 1,2,4-triazol-2-yl- and 1,3,4-oxadiazol-2-yl-2-pyridinone derivatives. *Z Naturforsch C*. 2008;63(9-10):667-74.

274. Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov YA, Denkova P. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur J Med Chem*. 2009;44(1):63-9.

275. Singha T, Singh J, Naskar A, Ghosh T, Mondal A, Kundu M, et al. Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of 1, 2, 4-triazole derivatives against EAC bearing mice model. *Indian J Pharm Educ Res*. 2012;46(4):346-51.

276. Mavrova A, Wesselinova D. Examinations on the cytotoxicity of some 2,5-disubstituted-1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles and their precursors towards guinea hen cells. *J Chem Technol Metall*. 2012;47(3):251-6.

277. Golovlyova SM, Moskvichev YA, Alov EM, Kobylinsky DB, Ermolaeva VV. Synthesis of novel five-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds from derivatives of arylsulfonyl- and arylthioacetic and -propionic acids. *Chem Heterocycl Compd*. 2001;37(9):1102-6.

278. Hoggarth E. 251. Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides. *J Chem Soc*. 1949(0):1163-7.

279. Dua R, Sonwane SK, Srivastava SK, S.D.Srivastava. Conventional and greener approach for the synthesis of some novel substituted 4-oxothiazolidine and their 5-arylidene derivatives of 2-methyl-benzimidazole: Antimicrobial activities. *J Chem Pharm Res*. 2010;2(1):415-23.

280. Young G, Eyre W. III.-Oxidation of benzalthiosemicarbazone. *J Chem Soc, Transactions*. 1901;79(0):54-60.

281. Martvoň A, Stankovsky Š, Uher M. Synthesis and some spectral properties of 5-substituted 2-anilino-1,3,4-thiadiazoles. *Chem Pap*. 1980;34(1):118-24.

- 282.** Poorrajab F, Ardestani SK, Emami S, Behrouzi-Fardmoghdam M, Shafiee A, Foroumadi A. Nitroimidazolyl-1,3,4-thiadiazole-based anti-leishmanial agents: Synthesis and in vitro biological evaluation. *Eur J Med Chem.* 2009;44(4):1758-62.
- 283.** Coburn RA, Glennon RA. Mesoionic Purinone Analogs. 7. In Vitro Antibacterial activity of mesoionic 1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine-5,7-dion. *J Med Chem.* 1974;1(4):1025-7.
- 284.** Whitehead CW, Traverso JJ. Reactions of orthoesters with ureas. II. *J Am Chem Soc.* 1955;77:5872-7.
- 285.** Hassan AA, El-Shaieb KM, Shaker RM, Döpp D. New access to pyrazole, oxa(thia)diazole and oxadiazine derivatives. *Heteroat Chem.* 2005;16(1):12-9.
- 286.** Matysiak J, Niewiadomy A. Application of Sulfinyl bis(2,4-dihydroxythiobenzoyl) in the Synthesis of N-Substituted 2-Amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Synth Commun.* 2006;36(11):1621-30.
- 287.** Treppendahl S, Jakobsen P. The Reaction of 4-substituted thiosemicarbazides with phenyl isocyanide. 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Acta Chem Scand.* 1977;31B(3):264-5.
- 288.** Koshy L, Joshua CP. Reaction of 4-alkyl-arylthiosemicarbazides with cyanamide. *Indian J Chem Sect B.* 1986;25(5):530-1.
- 289.** Malbec F, Milcent R, Barbier G. Derivatives of 2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione and 2-amino-1,3,4-thiadiazole from thiosemicarbazones of esters. *J Heterocycl Chem.* 1984;21(6):1689-98.
- 290.** Tao EVP, Rolski S. Synthesis of 1,3,4-thiadiazoles ureas. *Org Prep Proced In.* 1986;18(4):272-5.
- 291.** Lin Q, Zhang Y-M, Li M-L, Wei T-B. Novel and efficient cyclization procedure for the synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles without using any ring-closing reagents. *Synth Commun.* 2012;42(22):3251-60.
- 292.** Guha PC. Constitution of so-called Dithio-urazole of Martin Freund. II. New methods of synthesis, isomerism and poly-derivates. *J Am Chem Soc.* 1922;44(7):1510-7.
- 293.** De SK, Chen V, Stebbins JL, Chen L-H, Cellitti JF, Machleidt T, et al. Synthesis and optimization of thiadiazole derivatives as a novel class of substrate competitive c-Jun N-terminal kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(2):590-6.
- 294.** Kurzer F. 315. Thiadiazoles. Part XI. Synthesis and cyclisation of N-(thiobenzamido)guanidines and related compounds. *J Chem Soc.* 1961(0):1617-25.
- 295.** Huisgen R, Sturm HJ, Seidel M. Ring opening of azoles. V. Tetrazoles and electrophilic reagents. *Chem Ber.* 1961;94:1555-62.
- 296.** Efimova YA, Karabanovich GG, Artamonova TV, Koldobskii GI. Microwave-assisted synthesis of 2-aryl(hetaryl)-5-phenylamino-1,3,4-thiadiazoles from 5-substituted tetrazoles. *Russ J Org Chem.* 2009;45(4):631-2.

- 297.** Lachance N, Gareau Y, Guiral S, Huang Z, Isabel E, Leclerc J-P, et al. Discovery of potent and liver-targeted stearyl-CoA desaturase (SCD) inhibitors in a bispyrrolidine series. *Bioorg Med Chem Letters*. 2012;22(2):980-4.
- 298.** Vergne F, Bernardelli P, Lorthiois E, Pham N, Proust E, Oliveira C, et al. Discovery of thiadiazoles as a novel structural class of potent and selective PDE7 inhibitors. Part 1: Design, synthesis and structure–activity relationship studies. *Bioorg Med Chem Letters*. 2004;14(18):4607-13.
- 299.** Cressier D, Prouillac C, Hernandez P, Amourette C, Diserbo M, Lion C, et al. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. *Bioorg Med Chem*. 2009;17(14):5275-84.
- 300.** Prouillac C, Vicendo P, Garrigues JC, Poteau R, Rima G. Evaluation of new thiadiazoles and benzothiazoles as potential radioprotectors: free radical scavenging activity in vitro and theoretical studies (QSAR, DFT). *Free Radic Biol Med*. 2009;46(8):1139-48.
- 301.** Gaber M, El-Sayed YS, El-Baradie K, Fahmy RM. Cu(II) complexes of monobasic bi- or tridentate (NO, NNO) azo dye ligands: Synthesis, characterization, and interaction with Cu-nanoparticles. *J Mol Struct*. 2013;1032:185-94.
- 302.** El-Sayed NS, El-Bendary ER, El-Ashry SM, El-Kerdawy MM. Synthesis and antitumor activity of new sulfonamide derivatives of thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines. *Eur J Med Chem*. 2011;46(9):3714-20.
- 303.** Taher AT, Georgey HH, El-Subbagh HI. Novel 1,3,4-heterodiazole analogues: synthesis and in-vitro antitumor activity. *Eur J Med Chem*. 2012;47(1):445-51.
- 304.** Kumar R, Bua S, Ram S, Del Prete S, Capasso C, Supuran CT, et al. Benzenesulfonamide bearing imidazothiadiazole and thiazolotriazole scaffolds as potent tumor associated human carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2017;25(3):1286-93.
- 305.** Jatav V, Mishra P, Kashaw S, Stables JP. CNS depressant and anticonvulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3*H*)-ones. *Eur J Med Chem*. 2008;43(9):1945-54.
- 306.** Gupta M. Efficient synthesis of antifungal active 9-substituted-3-aryl-5*H*,13*aH*-quinolino[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazepines in ionic liquids. *Bioorg Med Chem Letters*. 2011;21(16):4919-23.
- 307.** Tahghighi A, Razmi S, Mahdavi M, Foroumadi P, Ardestani SK, Emami S, et al. Synthesis and anti-leishmanial activity of 5-(5-nitrofuranyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amines containing N-[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl] moieties. *Eur J Med Chem*. 2012;50:124-8.
- 308.** Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Pairas G, Soković M, Glamočlija J, Potamitis C, et al. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(4):1569-83.
- 309.** Güzeldemirci NU, Küçükbasmacı Ö. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety. *Eur J Med Chem*. 2010;45(1):63-8.

- 310.** Vedavathi M, Somashekar B, Sreenivasa G, Jayachandran E. Synthesis, characterization and anti-microbial activity of fluoro benzothiazole incorporated with 1,3,4-thiadiazole. *J Pharm Pharm Sci and research*. 2010;2(1):53-63.
- 311.** Gür M, Şener N, Muğlu H, Çavuş MS, Özkan OE, Kandemirli F, et al. New 1,3,4-thiadiazole compounds including pyrazine moiety: Synthesis, structural properties and antimicrobial features. *J Mol Struct*. 2017;1139:111-8.
- 312.** Nayak AS, Madhav NV. Rapid Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-amino-5-alkyl/aryl-1,3,4-thiadiazoles. *Acta Chim Pharm Indica*. 2014;4(1):63-67.
- 313.** Bhinge SD, Chature V, Sonawane LV. Synthesis of some novel 1,3,4-thiadiazole derivatives and biological screening for anti-microbial, antifungal and antihelminthic activity. *Pharm Chem J*. 2015;49(6):367-72.
- 314.** Matysiak J, Malinski Z. [2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole analogues: antifungal activity in vitro against *Candida* species. *Bioorg Khim*. 2007;33(6):640-7.
- 315.** Foroumadi A, Pournourmohammadi S, Soltani F, Asgharian-Rezaee M, Dabiri S, Kharazmi A, et al. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of 2-(5-nitro-2-furyl) and 2-(5-nitro-2-thienyl)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15(8):1983-5.
- 316.** Tahghighi A, Marznaki FR, Kobarfard F, Dastmalchi S, Mojarrad JS, Razmi S, et al. Synthesis and antileishmanial activity of novel 5-(5-nitrofuran-2-yl)-1,3,4-thiadiazoles with piperazinyl-linked benzamidine substituents. *Eur J Med Chem*. 2011;46(6):2602-8.
- 317.** Foroumadi A., Sheibani V., Sakhteman A., Rameshk M, Abbasi M., Farazifard R., et al. Synthesis and anticonvulsant activity novel 2-amino-5-[4-chloro-2-(2-chlorophenoxy)phenyl]-1,3,4-thiadiazole derivatives. *DARU J Pharm Pharm Sci*. 2007;5.
- 318.** Yar MS, Akhter MW. Synthesis and anticonvulsant activity of substituted oxadiazole and thiadiazole derivatives. *Acta Pol Pharm*. 2009;66(4):393-7.
- 319.** Botros S, Khalil NA, Naguib BH, El-Dash Y. Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives. *Eur J Med Chem*. 2013;60:57-63.
- 320.** Sharma R, Misra GP, Sainy J, Chaturvedi SC. Synthesis and biological evaluation of 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole derivatives as antidepressant, anxiolytics and anticonvulsant agents. *Med Chem Res*. 2011;20(2):245-53.
- 321.** Maddila S, Gorle S, Sampath C, Lavanya P. Synthesis and anti-inflammatory activity of some new 1,3,4-thiadiazoles containing pyrazole and pyrrole nucleus. *J Saudi Chem Soc*. 2016;20:306-12.
- 322.** Sharma R, Sainy J, Chaturvedi SC. 2-Amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazoles: a new series of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Acta Pharm (Zagreb, Croatia)*. 2008;58(3):317-26.

- 323.** Sainy J, Mishra GP, Sharma R, Chaturvedi SC. 2-Amino-5-sulfanyl-1, 3, 4-thiadiazoles: a novel series of anti-inflammatory and analgesic agents. *Pharm Chem J*. 2009;43(1):19-24.
- 324.** Matysiak J, Nasulewicz A, Pelczynska M, Switalska M, Jaroszewicz I, Opolski A. Synthesis and antiproliferative activity of some 5-substituted 2-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*. 2006;41(4):475-82.
- 325.** Rzeski W, Matysiak J, Kandefor-Szerszen M. Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound. *Bioorg Med Chem*. 2007;15(9):3201-7.
- 326.** Marganakop SB, Kamble RR, Taj T, Kariduraganvar MY. An efficient one-pot cyclization of quinoline thiosemicarbazones to quinolines derivatized with 1,3,4-thiadiazole as anticancer and anti-tubercular agents. *Med Chem Res*. 2012;21(2):185-91.
- 327.** Kumar D, Vaddula BR, Chang K-H, Shah K. One-pot synthesis and anticancer studies of 2-arylamino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(8):2320-3.
- 328.** Zhang K, Wang P, Xuan L-N, Fu X-Y, Jing F, Li S, et al. Synthesis and antitumor activities of novel hybrid molecules containing 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole bearing Schiff base moiety. *Bioorg Med Chem Letters*. 2014;24(22):5154-6.
- 329.** Pattan S, Kittur B, Sastry B, Jadav S, Thakur D, Madamwar S, et al. Synthesis and evaluation of some novel 1,3,4-thiadiazoles for antidiabetic activity. *Indian J Chem Sect B*. 2011;60B:615-18.
- 330.** Polkam N, Rayam P, Anireddy JS, Yennam S, Anantaraju HS, Dharmarajan S, et al. Synthesis, in vitro anticancer and antimycobacterial evaluation of new 5-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-amino derivatives. *Bioorg Med Chem Letters*. 2015;25(7):1398-402.
- 331.** Jakovljevic K, Matic IZ, Stanojkovic T, Krivokuca A, Markovic V, Joksovic MD, et al. Synthesis, antioxidant and antiproliferative activities of 1,3,4-thiadiazoles derived from phenolic acids. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(16):3709-15.
- 332.** Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: A Review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(11):1749-55.
- 333.** Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;6(2):71-9.
- 334.** Lalitha M. Manual on antimicrobial susceptibility testing. Performance standards for antimicrobial testing: Twelfth Informational Supplement. 2004;56238:454-6.
- 335.** National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Approved Standard 3th ed., M 07-A8. 2008.

- 336.** National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard 3rd ed., M 27-A3. 2008.
- 337.** Khan M-u-H, Hameed S, Yasin KA, Akhtar T, Khan KM. Design, synthesis, and urease inhibition studies of a series of 4-amino-5-aryl-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. *Monatsh Chem/Chem Mon.* 2010;141(4):479-84.

8. EKLER

EK-1: Tez çalışması ile ilgili bildiriler

2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017) October 11-13, Ankara-Türkiye’de sunulan posterin özeti.



2nd International Gazi Symposium Series | Faculty of Pharmacy - Gazi University

P177

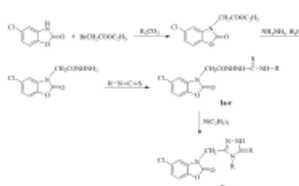
SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SOME 5-CHLORO-2-BENZOXAZOLONE DERIVATES

Ebru Kocak¹, Didem Kart², Erhan Palaska¹

¹Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey

²Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Ankara, Turkey

The multi-drug resistance against antimicrobial agents has been causing problems in the cases of infectious disease treatments. The evolution rate of bacterial resistance to antibiotics is evidently higher than the development rate for new classes of antibiotics. Compounds which have 1,4-disubstituted-3-thiosemicarbazide [1, 2] and 1,2,4-triazole structures have been synthesized and promising antimicrobial results have been gained [3, 4]. In this study, 1-[2-(5-chloro-2-oxobenzoxazol-3-yl)acetyl]-4-substituted thiosemicarbazide derivatives (1a-e) were synthesized by the reaction of 2-(5-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetohydrazide with different aliphatic and aromatic isothiocyanates. Cyclization of these compounds with TEA resulted in 5-chloro-3-[(4-substituted-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]benzo[d]oxazol-2(3H)-one (2a-e). The structures of the compounds were elucidated by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Mass and elemental analysis. All newly synthesized compounds were screened for their antibacterial activities against laboratory strains of *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and antifungal activities against yeast strains which are *Candida albicans* ATCC 90028, *C. krusei* ATCC 6258 and *C. parapsilosis* ATCC 90018 by using microdilution method.



References

- [1] Cacic M et al., *Molecules*, 2006, 11(2), 134-47.
- [2] Vasoya SL et al., *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 2005, 16(1), 33-36.
- [3] Hussain S et al., *E-Journal of Chemistry*, 2008, 5(4), 963-8.
- [4] Gadhavre AG et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2014, 51(6), 1849-55.

9. ÖZGEÇMİŞ

EBRU KOÇAK

BİREYSEL BİLGİLER

Doğum Tarihi : 3 Eylül 1991
 Doğum Yeri : Ankara
 Uyuđu : T.C.
 Medeni Hali : Bekar
 Adres (iř) : Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya
 Anabilim Dalı Sıhhiye/ANKARA
 Telefon : 0312 308 18 72 Cep telefonu: 0507 809 16 61
 Faks : 0312 305 32 72
 E-posta : ebrukocak@hacettepe.edu.tr
 Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİMİ

2009-2014 : Lisans
 Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
 2005-2005 : Lise Öğretim
 Ayrancı Anadolu Lisesi

MESLEKİ DENEYİM

Temmuz 2016- Devam ediyor : Araştırma Görevlisi
 Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
 Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
 Ankara, Türkiye

BİLİMSEL FAALİYETLER

ARAŞTIRMA PROJELERİ

1. “Bazı 5-Kloro-2-benzoksazolun 1,3,4-Oksadiazol, 1,3,4-Tiyadiazol ve 1,2,4-Triazol-3-tiyon Türevleri Üzerinde Çalışmalar” başlıklı Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Lisansüstü Tez Projesi Desteđi. Proje No: TYL-2017-14698 (12.06.2018-Devam ediyor)
 Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Erhan Palaska

ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN POSTER BİLDİRİLERİ

1. Koçak, E., Kart, D., Palaska, E., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 5-Chloro-2-Benzoxazolone Derivates, 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017), Ankara-Turkey, 11-13 October, 2017.