

**BAZI YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
CANDIDA TÜRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Emir GÜZEL

Eskişehir 2022

**BAZI YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
CANDIDA TÜRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Emir Güzel

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

(İkinci Danışman:Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mayıs 2022

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2111S203 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Emir GÜZEL'in "Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Sentezi ve Candida Türleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 27/06/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca ,Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

ÖZET

BAZI YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE CANDİDA TÜRLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Emir GÜZEL

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mayıs 2022

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Ulviye Acar ÇEVİK)

Günümüzde antimikrobiyal tedavide karşılaşılan en önemli sorun antimikrobiyal ilaçların büyük bir kısmına direnç gelişmesi, artan organ ve doku nakli ve immünosupresif ilaç kullanımının bir sonucu olarak önemli ölçüde artmaktadır. Farklı nedenlerden kaynaklanabilen direnç gelişimi, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmakta ve buna bağlı olarak, enfeksiyon hastalıklarının yol açtığı mortalite ve morbidite insidansı giderek artmaktadır.

Antifungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken heterosiklik bileşiklerden biri benzimidazol ve triazol halkalarıdır. Benzimidazol halkası pürin çekirdeğini taşıyan adenin ve guanin izosteridir ve pürin antimetaboliti olabilir.

Bu çalışmada benzimidazol ve triazol yapısı taşıyan bileşikler sentez edilecektir. Sentezlenen; **6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k**, ve **6l** türevlerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektroskopik verileri ile aydınlatılacaktır. Sentezlenen bileşiklerin antifungal etkileri dört Candida türü (C. Albicans, C. Glabrata, C. Krusei, C. Parapsilopsis) üzerinde in vitro aktivite testleri ile referans ilaç olarak vorikonazol ve flukonazol MİK değeri ile aktivitelerinin kıyaslamasını gerçekleştirdik.

Anahtar Sözcükler: Triazol, benzotriazol, antifungal etki

ABSTRACT

SYNTHESIS OF SOME NEW TRIAZOLE DERIVATES AND INVESTIGATION OF THEIR EFFECTS ON *CANDIDA* SPECIES

Emir GÜZEL

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, May 2022

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

(Co-Supervisor: Assoc. Prof.. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK)

The most important problem encountered in antimicrobial therapy today is the development of resistance to most of the antimicrobial drugs, increasing organ and tissue transplantation and the use of immunosuppressive drugs. The development of resistance, which can be caused by different reasons, creates serious problems in the treatment of some infectious diseases, and accordingly, the incidence of mortality and morbidity caused by infectious diseases is gradually increasing.

One of the heterocyclic compounds that attract the attention of researchers for use in the treatment of antifungal infections is benzimidazole and triazole rings. Benzimidazole is structurally similar to purine, and its derivatives could compete with purines.

In this study, compounds with benzimidazole and triazole structure will be synthesized. synthesized; The structures of the 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, and 6l derivatives will be elucidated by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass spectroscopic data. We compared the antifungal effects of the synthesized compounds with in vitro activity tests on four *Candida* species (*C. Albicans*, *C. Glabrata*, *C. Krusei*, *C. Parapsilopsis*) with the MIC value of voriconazole and fluconazole as reference drugs and their activities.

Keywords: Triazole, benzothiazole, antifungal activity

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatımda desteğini her zaman hissettiğim, akademik kariyer ve çalışmalarını örnek aldığım, her sıkıntılı süreçte yanımda olan ve beni dinleyen, değerli bilgi ve katkılarıyla desteklerini hiç esirgemeyen, benim için çok değerli ve kıymetli olan danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bana her zaman zamanını ayıran, yönlendirmeler ve fikirleriyle akademik hayatıma yön veren, yüzümüzde her zaman gülümsemeye sebep olan, kimyayı daha çok sevdiren sayın hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI'ya çok teşekkür ederim. Her anımda yanımda olan, karşılaştığımız bütün sıkıntılara birlikte çözüm bulduğum, bu tez sürecinde en az benim kadar emek harcayan, stresli anlarımı anlayışla karşılayan canım hocam ULVIYE ACAR ÇEVİK'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1 Triazol Grubu Antifungal Etki Mekanizması	2
1.2 Azollerin Sitokrom P-450 Enzimleri ile Etkileşmelerinin Seçiciliği	4
2.KAYNAK BİLGİSİ.....	11
2.1 Benzimidazol	11
2.1.1.Adlandırma.....	11
2.1.2.Tautomerik Karakter.....	12
2.1.3.Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi.....	14
2.1.4.Baziklik ve Elektronik Yapı.....	14
2.1.5.Psödoasidik Karakter.....	16
2.1.6.Kimyasal Özellikleri.....	16
2.1.7.Benzimidazollerin Biyolojik Aktiviteleri.....	16
2.1.8.Benzimidazol Genel Sentez Yöntemleri.....	18
2.1.8.1.Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle;	18
2.1.8.2.Dinitrobenzen türevlerinden hareketle;	19
2.1.9.o-Fenilendiaminlerden hareketle.....	19
2.1.9.1.Karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle:.....	19
2.1.9.2.Nitrillerle reaksiyonuyla	21
2.1.9.3.İminoeterler veya iminotiyo eterler ile reaksiyonuyla	21
2.1.9.4.Aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonuyla	21
2.1.9.5.2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla.....	23
2.1.9.6.Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla	23
2.2.Triazollerin Genel Özellikleri	23
2.3.Triazollerin Genel Sentez Yöntemleri	25
2.3.1 1-Fenil-1H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi.....	25
2.3.2.1-Sübstitüe türevler.....	25
N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin Formamid ile Reaksiyonu.....	26

2.3.2.2. 3 (veya 5)-Süstitüe türevler.....	26
2.3.2.3. 4-Süstitüe türevler.....	31
2.3.2.4 1,3-Disüstitüe türevler.....	31
2.3.2.5 3,4-Disüstitüe türevler.....	34
2.3.2.6 3,5-Disüstitüe türevler.....	35
2.3.2.7 1,3,5-Trisüstitüe türevler.....	35
2.3.2.8 3,4,5-Trisüstitüe türevler.....	37
2.3.3 Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi.....	39
2.4.Antifungal alışmalarına Konu Olmuş Triazol Türevleri.....	40
3.GEREÇLER.....	54
3.1.Kullanılan Maddeler.....	54
3.2.Kullanılan Cihazlar	55
4.YÖNTEMLER	56
4.1.Sentez alışmaları	56
4.1.1.Sodyum hidroksit (4-(metoksikarbonil)fenil)metansülfınat (Yöntem A).....	56
4.1.2.Metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat (Yöntem B).....	56
4.1.3.4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit (Yöntem C).....	56
4.1.4.2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (Yöntem D).....	57
4.1.5.2-(4-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5-karbonitril (Yöntem E).....	57
4.1.6.Hedef bileşiklerin sentezi (6a-6l) (Yöntem F).....	58
4.2.İTK alışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması	59
4.3.Erime Noktalarının Tayini	59
4.4. ¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması	59
4.5. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Alınması	59
4.6.Antifungal Aktivite	60
4.7.Molecular Docking.....	61
5.BULGULAR ve TARTIşMALAR.....	61
5.1.Sentez alışmaları	61
5.1.1.Sodyum hidroksit (4-(metoksikarbonil)fenil)metansülfınat (1).....	61
5.1.2.Metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat (2).....	61
5.1.3.4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit (3).....	62
5.1.4.2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (4).....	63

5.1.5.2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (5).....	63
5.1.6.Hedef bileşiklerin sentezi (6a-6l).....	64
5.1.6.1.2-(4-(5-((2-(4-Nitrofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6a)	65
5.1.6.2.2-(4-(5-((2-(4-Metoksifenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6b)	68
5.1.6.3.2-(4-(5-((2-(4-Cyanofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6c)	71
5.1.6.4.2-(4-(5-((2-(4-Florofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6d)	74
5.1.6.5.2-(4-(5-((2-(1,1'-Bifenil]-4-il)2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6e)	77
5.1.6.6.2-(4-(5-((2-(4-Bromofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6f).....	80
5.1.6.7.2-(4-(5-((2-(3,4-Diklorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6g)	83
5.1.6.8.2-(4-(5-((2-(2,4-Diflorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6h)	86
5.1.6.9.2-(4-(5-((2-(4-Klorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6i).....	89
5.1.6.10.2-(4-(5-((2-(2,4-Diklorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6j).....	92
5.1.6.11.2-(4-(5-((2-(3-Nitrofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6k)	95
5.1.6.12.2-(4-(5-((2-Okso-2-feniletil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6l).....	98
5.2.Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	101
5.3.Spektrum Verilerin Değerlendirilmesi	101
5.4.NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	101
5.4.1. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	101
5.4.2. ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	102
5.4.3.Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi.....	103
5.5.Antifungal Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi	103
5.6.Moleküler Doking Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	105
6.SONUÇ ve ÖNERİLER	108
KAYNAKÇA	110
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. 1. Majör antifungal ilaçların sınıflandırılması.....	2
Tablo 1. 2. Antifungal aktivite bakılması planlanan sentez bileşikleri	10
Tablo 5. 1. 6a-6l bileşiklerinin MİK değerleri (µg/mL)	104

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. 1.Triazollerin Etki Mekanizması	3
Şekil 1. 2.Griseofulvin ve klormidazol'e ait kimyasal formüller	5
Şekil 1. 3.Amfoterisin B'ye ait kimyasal formüller	5
Şekil 1. 4.Klotrimazol, Mikonazol ve Ekonazol'e ait kimyasal formüller	5
Şekil 1. 5.Ketokonazol'e ait kimyasal formül.....	6
Şekil 1. 6.Flukonazol'e ait kimyasal formül	6
Şekil 1. 7.Itrakonazol ve Terkonazol'e ait kimyasal formül.....	7
Şekil 1. 8.Posakonazol ve Vorikonazol'e ait kimyasal formüller	7
Şekil 1. 9.Ravukonazol, Albakonazol ve İsavukonazol'e ait kimyasal formül	8
Şekil 1. 10.Elde edilmesi planlanan bileşiklere ait genel sentez şeması.....	9
Şekil 2. 1.Benzimidazol halka sisteminin yapısı	11
Şekil 2. 2.Benzimidazol halka sisteminin sahip olduğu izomerleri.....	11
Şekil 2. 3.Benzimidazol halka sisteminin numaralandırma sistemi	12
Şekil 2. 4.Benzimidazol heteroaromatik halkasının tautomer yapıları.....	12
Şekil 2. 5.1,2,5-Trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-Trimetilbenzimidazol eldesi	13
Şekil 2.6.2-Metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol yapısı.....	13
Şekil 2.7.3-Nitro-4-asetamido-benzoik Asit ve 4-Nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu	14
Şekil 2. 8.Benzimidazol rezonans yapıları.....	15
Şekil 2. 9.Benzimidazolun bazik yapısı.....	16
Şekil 2. 10.Benzimidazol ve DNA bazları.....	17
Şekil 2. 11.Benzimidazol halkası içeren ilaç moleküllerinin örnekleri	18
Şekil 2. 12.Hoebrecker'ın benzimidazol sentezi.....	19
Şekil 2. 13.Dinitrobenzen türevlerinden hareketle benzimidazol sentezi.....	19
Şekil 2. 14.Ladenburg'un benzimidazol sentezi	20
Şekil 2. 15.Philips yöntemine göre benzimidazol sentezi.....	20
Şekil 2. 16.o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle benzimidazol sentezi.....	21
Şekil 2. 17.o-Fenilendiaminle iminoeterler veya iminotiyo eterler ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	21
Şekil 2. 18.o-Fenilendiaminle aldehit ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	22

Şekil 2. 19. Nitro benzen varşılığında o-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin reaksiyonu ile meydana gelen benzimidazol sentezi	22
Şekil 2. 20. o-Fenilendiamin ve benzaldehitin sodyumbisülfid tuzu ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	22
Şekil 2. 21 o-Fenilendiamin ve ketonlar ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi.	23
Şekil 2. 22. o-Fenilendiamin ve 2-metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi.....	23
Şekil 2. 23. o-Fenilendiaminin bromosiyaniürile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	23
Şekil 2. 24. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol	24
Şekil 2. 25. 1,2,4-Triazolün tautomerik formları	24
Şekil 2. 26. Tiyosüstitüe 1,2,4-triazol halka sistemi için numaralandırma sistemleri	24
Şekil 2. 27. Süstitüehidrazin Tuzlarının s-Triazin ile Reaksiyonu	25
Şekil 2. 28. N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin Formamid ile Reaksiyonu	25
Şekil 2. 29. 1-Fenil-1H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi	26
Şekil 2. 30. 3(veya 5)-Süstitüe Türevlerin Sentezinde Halka Kapatma Yöntemleri	26
Şekil 2. 31. 3-Metil-1,2,4-triazolün Sentez	27
Şekil 2. 32. Tiyosemikarbazidin Asid klorür ile Açılması	27
Şekil 2. 33. 3-Aril-5-merkpto-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi.....	28
Şekil 2. 34. 4-Açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazidden 1,2,4-Triazol Türevlerinin Eldesi.....	28
Şekil 2. 35. 5-Merkpto-3-süstitüe-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi.....	29
Şekil 2. 36. 5-(p-Asetamidofenil)-3-merkpto-1,2,4-triazolün Sentezi.....	29
Şekil 2.37. Semikarbazonlardan 3-Süstitüe-1,2,4-triazolün Eldesi	29
Şekil 2.38. Aminoguanidin Tuzundan 3-Amino-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi....	30
Şekil 2.39. s-Triazinden Farklı 3-Süstitüe-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi.....	30
Şekil 2. 40. Etil formatın Hidrazin hidrat ile Reaksiyon	31
Şekil 2. 41. Karbon monoksit ile Hidrazinin Yüksek Basınç altında Reaksiyonu	31
Şekil 2. 42. Fenilhidrazinin Asetilüretan ile Reaksiyonu	32
Şekil 2. 43. 1-Açıl-1-fenilsemikarbazidlerin Alkali Ortamda Halka Kapatması Reaksiyonu	33
Şekil 2. 44. 1-Arilsemikarbazidin Orto Ester ile Reaksiyonu	33
Şekil 2. 45. 1,5-Disüstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerin Sentezi	34
Şekil 2. 46. 4-Amino-3-merkpto-4H-1,2,4-triazolün elde edilmesi	34

Şekil 2. 47.3-Amino-5-alkil(aril)triazollerin Elde Edilmesi	35
Şekil 2. 48.Einhorn-Brunner reaksiyonu	35
Şekil 2. 49.Pellizzari reaksiyonu	36
Şekil 2. 50.Amidrazon ile Açılasyon Ajanlarının Halka Kapanması Reaksiyonu	36
Şekil 2. 51.3,5-Diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi.....	36
Şekil 2. 52.1,2,4-Triazenlerin Yükseltgen Ajanlarla Siklizasyonu	37
Şekil 2. 53.4-Amino-3-merkapt-5-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün elde edilmesi ..	37
Şekil 2. 54.Tiyokarbohidrazit ile karboksilli asitin reaksiyonu	38
Şekil 2. 55.1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitin halka kapanması reaksiyonu ...	38
Şekil 2. 56.4-Aril/alkiltiyosemikarbazitin esterlerle reaksiyonu	38
Şekil 2. 57.s-Diaçilhidrazinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu.....	38
Şekil 2. 58.Kloroimitin arilhidrazit ile reaksiyonu	39
Şekil 2. 59.1,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilik asidin Sentezi	39
Şekil 2. 60.Oksadiazoller veya Tiyadiazollerden Triazol Türevlerinin sentezi	40
Şekil 2. 61.3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerden Triazol Türevlerinin sentezi	40
Şekil 2. 62.2-(4-(3-(4-((3-klorofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoksi)fenil) benzotiyazol bileşiği	41
Şekil 2. 63.(Z)-1-(6-(4-bromo-2-klorofenoksi)piridin-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1- il)etan-1-on O-metil oksim	41
Şekil 2. 64.5-(4-amino-5-((3,4-diklorobenzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2- metilpirimidin-4-amin bileşiği	42
Şekil 2. 65.1,2,3-Triazol-kromen yapısı taşıyan bileşiklerin genel yapısı.....	42
Şekil 2. 66.1,4-disübstitüe edilmiş 1,2,3-triazol yapısı taşıyan bileşikler	43
Şekil 2. 67.2,6-difenil-4-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin bileşiklerinin genel yapısı.....	43
Şekil 2. 68.4-(5-((4-bromobenzil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin bileşiği.....	44
Şekil 2. 69.2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-g]izokinolin-4,9-dion ve 2H- [1,2,3]Triazolo[4,5-g]kinolin-4,9-dion yapılarının genel yapısı	44
Şekil 2. 70.Antifungal aktiviteleri incelenen 1-Amino-2,4-disübstitüe-1,2,4- triazol-5-on bileşikleri	45
Şekil 2. 71.Antifungal etkili (Z)-3-(1,2,4-Triazol-1-il)-4-oksim 2,4-dikloro eter bileşiği.....	45
Şekil 2. 72.Antifungal etkili 3-(p-Bromo anilinoetil)-4-(p-klorofenil)-5-tiyo-1,2,4- triazol bileşiği	46

Şekil 2. 73. Antifungal etkili 4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevleri.	46
Şekil 2. 74. Antifungal etkili 2,4-dikloro-5-florofenil-5-merkaptto-4-benzilidenamino-1-(Süstitüeanilinometil)-1,2,4-triazol türevleri	47
Şekil 2. 75. (E)-[2-(2,4-Diklorofenil)-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-bis(3-fenil) allilamin bileşiği	47
Şekil 2. 76. Antifungal etkili flukonazol analogları	48
Şekil 2. 77. Antifungal etkili 1-[2-(N-Dimetilsulfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1-[2-(N-Dimetilsulfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-(p-klorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri	48
Şekil 2. 78. Antifungal etkinlikleri araştırılan triazol türevleri	49
Şekil 2. 79. Antifungal etkili 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-süstitue benzilamino-2-propanol bileşikleri	49
Şekil 2. 80. Antifungal etkili 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-[N-isopropil-N-(4-asetilbenzil)amino]-2-propanol bileşiği	50
Şekil 2. 81. Antifungal etkili 2-[(2-tiyo-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-4-amino-5-(4-klorofenil)-2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on ve 2-[(2-tiyo-1,2,oksadiazol-5-il)metil]-4-(4-metoksibenziliden)amino-5-(4-klorofenil) 2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on bileşikleri	50
Şekil 2. 82. Antifungal etkili 3-(4-Metilfenil)-4-[(4-metilbenzotiyazol-2-il)amino]-5-pridin-3-il-1,2,4-triazol bileşiği	51
Şekil 2. 83. Antifungal etkili (E)-N-(4-{4-[2-(2,4-Diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]-piperazin-1-il}-3-(triflorometil)-fenil) sinnamamid bileşiği	51
Şekil 2. 84. Antifungal etkili 3-(1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)benzonitril	52
Şekil 2. 85. Antifungal etkili 3-(1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-4-(3-süstitüekarbonilaminofenil)-1H-1,2,4-triazol bileşikleri	52
Şekil 2. 86. Antifungal etkili 3-Kloro-N-(3-merkaptto-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzamid	53
Şekil 2. 87. Antifungal etkili sentezlenen 8-[2-Hidroksi-1-metil-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]tiyazolo[5,4-f]kinazolin-9(8H)-on bileşiğ	53
Şekil 4. 1. <i>Sodyum hidrosit (4-(metoksikarbonil)fenil)metansülfinat elde etmek için reaksiyon denklemi</i>	56
Şekil 4. 2. <i>Metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat elde etmek için reaksiyon denklemi</i>	56

Şekil 4. 3.4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit elde etmek için reaksiyon denklemi	57
Şekil 4. 4. 2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit elde etmek için reaksiyon denklemi	57
Şekil 4. 5.2-(4-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5-karbonitril elde etmek reaksiyon denklemi	58
Şekil 4. 6.Hedef bileşiklerin elde etmek için reaksiyon denklemi	58
Şekil 5.1.6a bileşiğinin kimyasal yapısı	65
Şekil 5. 2.6a Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	66
Şekil 5. 3.6a Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	66
Şekil 5. 4.6a Bileşiğine ait Mass spektrumu	67
Şekil 5. 5.6b bileşiğinin kimyasal yapısı.....	68
Şekil 5. 6.6b Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	69
Şekil 5. 7.6b Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	69
Şekil 5. 8.6b Bileşiğine ait Mass spektrumu	70
Şekil 5. 9.6c bileşiğinin kimyasal yapısı.....	71
Şekil 5. 10.6c Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	72
Şekil 5. 11.6c Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	72
Şekil 5. 12.6c Bileşiğine ait Mass spektrumu	73
Şekil 5. 13. 6d bileşiğinin kimyasal yapısı.....	74
Şekil 5. 14.6d Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	75
Şekil 5. 15.6d Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	75
Şekil 5. 16.6d Bileşiğine ait Mass spektrumu	76
Şekil 5. 17.6e bileşiğinin kimyasal yapısı.....	77
Şekil 5. 18.6e Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	78
Şekil 5. 19.6e Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	78
Şekil 5. 20.6e Bileşiğine ait Mass spektrumu	79
Şekil 5. 21.6f bileşiğinin kimyasal yapısı.....	80
Şekil 5. 22.6f Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	81
Şekil 5. 23.6f Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	81
Şekil 5. 24.6f Bileşiğine ait Mass spektrumu	82
Şekil 5. 25.6g bileşiğinin kimyasal yapısı.....	83
Şekil 5. 26.6g Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	84
Şekil 5. 27.6g Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	84

Şekil 5. 28.6g Bileşiğine ait Mass spektrumu	85
Şekil 5. 29.6h bileşiğinin kimyasal yapısı.....	86
Şekil 5. 30.6h Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	87
Şekil 5. 31.6h Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	87
Şekil 5. 32.6h Bileşiğine ait Mass spektrumu	88
Şekil 5. 33.6i bileşiğinin kimyasal yapısı.....	89
Şekil 5. 34.6i Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	90
Şekil 5. 35.6i Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	90
Şekil 5. 36.6i Bileşiğine ait Mass spektrumu	91
Şekil 5. 37.6j bileşiğinin kimyasal yapısı.....	92
Şekil 5. 38.6j Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 5. 39.6j Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	93
Şekil 5. 40.6j Bileşiğine ait Mass spektrumu	94
Şekil 5. 41.6k bileşiğinin kimyasal yapısı.....	95
Şekil 5. 42.6k Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	96
Şekil 5. 43.6k Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	96
Şekil 5. 44.6k Bileşiğine ait Mass spektrumu	97
Şekil 5. 45.6l bileşiğinin kimyasal yapısı.....	98
Şekil 5. 46.6l Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil 5. 47.6l Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	99
Şekil 5. 48.6l Bileşiğine ait Mass spektrumu	100
Şekil 5. 49.C. glabrata' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6b'nin 2D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)	105
Şekil 5. 50.C. glabrata' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6i'nin 2D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)	105
Şekil 5. 51.C. glabrata' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6j'nin 2D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)	106
Şekil 5. 52.C. glabrata' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6b'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)	106
Şekil 5. 53.C. glabrata' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6i'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)	107
Şekil 5. 54.C. glabrata' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6j'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)	107
Şekil 5. 55.C. glabrata' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6b, 6i, 6j'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)	107

SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ

$^1\text{H-NMR}$: Hidrojen Proton Nükleer Manyetik Rezonans
$^{13}\text{C-NMR}$: Carbon Proton Nükleer Manyetik Rezonans
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
DMF	: Dimetilformamid
EtOH	: Etanol
NaOH	: Sodyum hidroksit
CS ₂	: Karbondisülfür
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
Na ₂ SO ₅	: Sodyum peroksimonosülfat
PKa	: Asitlik kuvveti
AgNO ₃	: Gümüş nitrat
KMnO ₄	: Potasyum permanganat
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
SnCl ₂	: Kalay(II) Klorür
HCl	: Hidroklorik asit
EC50	: Kademeli doz- yanıt eğrisinde, olası maksimum yanıtın % 50'ini oluşturan doz veya konsantrasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mantar olarak doğada 70,000 tür tanımlanmıştır.Bunlardan sadece düzenli insan patojeni olarak yüzü tanımlanmıştır.Yarisına yakını aynı zamanda hayvan türlerine karşıda patojen olduğu bilinmektedir [1].

Mantarlardan kaynaklanan vakalarda son 20 yılda arttığı gözlemlenmiştir. Meydana gelen enfeksiyonların teşhisi ve tedavisi zor olmakla beraber yüksektir.Başlıca mantar enfeksiyonu yaratan riskler kortikosteroid ile yapılan tedavilerde, kateter takılması, kemoterapi tedavisinin meydana getirdiği nötropeni, antibiyotik tedavilerinin uzun süremesi, yanıkların meydana gelmesi, gövde hücresi veya tam organ nakli gerektirdiği durumlar, makrofaj disfonksiyonu veya immün yetersizliklerinde meydana gelebilir [2].

Blinen 150 *Candida* türünden insanlara karşı ptojen etkisi olan sadece 10 türü vardır. *Candida* enfeksiyonlarının birçok sebebi vardır.Başlıcaları bunlardan deri enfeksiyonları ve yüzeysel mukozalardır.Lokal invazif hastalıklarında neden olduğu bilinmektedir. *Candida*'ya karşı etkinlikleri olan yeni azol ve ekinokandinlerin bilinmesine rağmen invazif *Candida* enfeksiyonlarında ölüm oranları hala yüksek devam etmektedir [3]. İnvazif mantar enfeksiyonlarının neden olduğu mortalitedeki artış 1980-1987 yılları arasında 3 ila 4 kat olmuştur; ölümlerin oranı ise yüz bin kişide yapılan çalışmada 0.7'den oranı 3.4'e kadar artmıştır[4].Meydana gelen vakaların çoğu *Candida* türlerinden kaynaklanan enfeksiyonlardır.ABD'de *Candida* 'lardan kaynaklanan en yüksek ölüm oranını (%40) sahiptir.*Candida* enfeksiyonları hastanede meydana gelen enfeksiyonlarda en çok görülen patojenler arasında 4. sırada yer alır (%8).Sistemik enfeksiyonlarda candida türüleri arasında en çok *Candida albicans*, bilinmektedir. Yaklaşık olguların yüzde ellisinden sorumlu en çok görülen enfeksiyon etkeni olan *Candida* dır.Şimdiye kadar hastanede mortalite ve morbidite olgularından yaklaşık yüzde otuzu mantar enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır [5].

Tedavinin amacı enfeksiyona neden olabilecek risk oluşturan faktörleri ortadan kaldırmak, sonraki aşamada hastaya uygulabilecek antifungal tedavisinin sağlanmasıdır.Geçmişte ilk kullanılan İnvazif kandidiazis tedavisinde flukonazol ve konvansiyonel amfoterisin B yer alır [6].

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi kullanılan 4 antifungal ilaç sınıfı mevcuttur. Kullanılan ajanları ise, ekinokandinler (örneğin, kaspofungin ve mikafungin), polienler (örneğin, amfoterisin B ve nistatin) ve antimetabolitler (örneğin, 5-florositozin) azoller (örneğin, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol) Bu ajanlar arasında antifungal tedavide en yaygın olarak azol grupları kullanılmaktadır [7]. Bu sınıflandırma *Tablo 1.1* içerisinde gösterilmiştir.

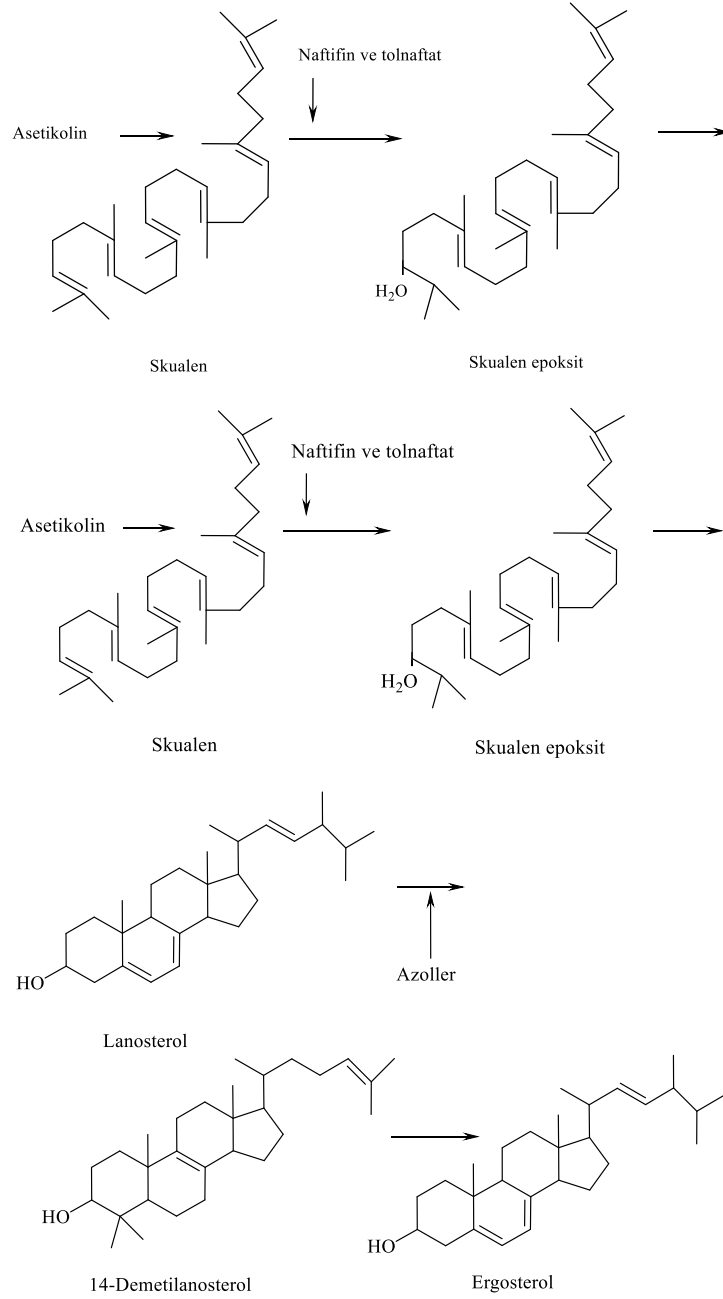
Tablo 1.1. *Majör antifungal ilaçların sınıflandırılması*

Sınıf	Jenerik Adı	Etki Mekanizması
Polienler	Amfoterisin B	Ergosterol sentezi inhibisyonu
	Am B Lipit kompleksi (ABLC)	
	Am B kolekstril sülfat (ABCD)	
	Lipozomal Am B	
Primidin Analöğü	Flusitozin	5-fluro urasile dönüştürerek RNA, timine dönüştürerek DNA yapısını bozar
Azol Türevi	Ketokonazol	24 metilen dihidro lanosterol demetilasyon inhibisyonu Lanosterol 14 alfa demetilaz inhibisyonu
	Flukonazol	
	İtrakonazol	
	Vorikonazol	
Ekinokandinler	Kaspofungin	1-3 beta D-glukagon sentetaz inhibisyonu

1.1. Triazol Grubu Antifungal Etki Mekanizması

Antifungal etkili azoller geniş antifungal spektrumlu olmalarıyla beraber eski bileşiklerin yerini almaya başladı. Gruptaki tüm azoller, fungusların hücre membranının esansiyel bileşeni olan ergosterolun biyosentezini, lanosterol demetilaza etki ederek inhibe ederler. Mikonazol ve klotrimazol yer alırken ek olarak membranının sitoplazmik yapısına zarar vererek sentezi için gerekli esansiyel yapıların kaybına neden olur. İlaçlarla fungus membran yapılarında yer alan doymamış yağ asitleri ile hidrofobik etkileşmeler sonucu ortaya çıkar. Membran geçirgenliği gibi metabolik dengesizliklere yol açan transport sistemindeki değişiklikler, mantar veya üremesinin hücresinin ölümüne engel

olmasını sağlar. Mantarların ölümüne neden olan en büyük etkenlerden birisi peroksitlerin birikmesiyle mitokondriyal enzimler bloke olmasıdır. Şekilde ergosterol biyosentezinin inhibisyonu gösterilmiştir [8].



Şekil 1. 1. Triazollerin Etki Mekanizması

Antifungal etki için diğer bir hedef, mantar hücre duvarıdır. Sitoplazmik membran dışındaki bu kompleks organel bazen bir kapsül bazen de yapışkan bir tabakayla çevrilmiştir. Hücre duvarı mantar ve memeli hücreler arasındaki başlıca

farkı oluşturmaktadır. Bundan dolayı birçok kemoterapist mikotik hastalıklar için yeni ilaç çalışmaları üzerindeki dikkatlerini bir hücre organeli üzerinde toplamışlardır. Hücre duvarı daha az toksik antimikotik etki için güçlü bir dayanak olarak görülmektedir [9].

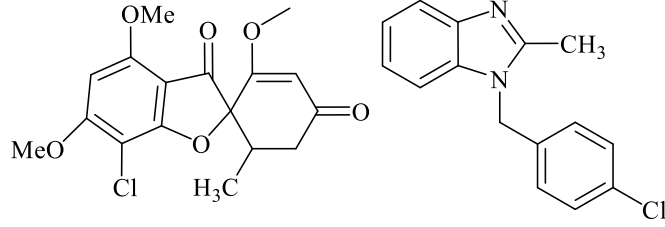
1.2 Azollerin Sitokrom P-450 Enzimleri ile Etkileşmelerinin Seçiciliği

Kolesterol sentezinde memeli, maya yada mantar hücresindeki gibi steroidal halkadan P-450 enzime bağımlı demetilasyon basamağının gerçekleştiği bilinmektedir. Memelilerde kolesterol sentezini inhibe etmek için gereken dozun maya ve mantar hücrelerindeki ergosterol sentezini durdurmak için gerekli konsantrasyondan çok daha fazla olduğu tespit edilmiştir: Ergosterol sentezini inhibe etmek için bu farkın mantarlardaki sitokrom P-450 enziminin, memelilerinkine kıyasla azol türevi ilaçlar alındığında 1000 kat daha duyarlı olduğundan kaynaklanmaktadır [9].

Azol halkasında bulunan nitrojen sayısına göre imidazoller ve triazoller olmak üzere 2 gruba sınıflandırılmışlardır. İmidazoller, azol halkasında 2 nitrojen bulundururken, triazoller azol halkasında 3 nitrojen bulundururlar. Ketakonazol, mikonazol, klotrimazol, ekonazol imidazol grubunda bulunan azollerdir. İmidazoller genellikle yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırken, ketakonazol sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan tek imidazoldür. İmidazollerden daha geniş etki spektrumu bulunan flukonazol ve itrakonazol birinci jenerasyon triazollerdir. Flukonazol ve itrakonazol 1980'li yıllarda klinik kullanıma girmiştir. Klinikte sık kullanılan ilaçlardır. Flukonazolün *Aspergillus* ve diğer küf enfeksiyonlarının tedavisinde yetersiz kalması, *Candida* türlerinde sekonder ilaç direncinin ortaya çıkması, itrakonazol için de ilaç toksisitesinin varlığı ve diğer ilaçlarla olan etkileşimi gibi nedenlerden dolayı bu ilaçların klinik kullanımında kısıtlamalar ortaya çıkmıştır. Bu eksiklikleri gidermek için de ikinci jenerasyon triazol bileşikleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Vorikonazol, posakonazol, isavuconazol, albakonazol ve ravukonazol ikinci jenerasyon triazol bileşikleridir [10].

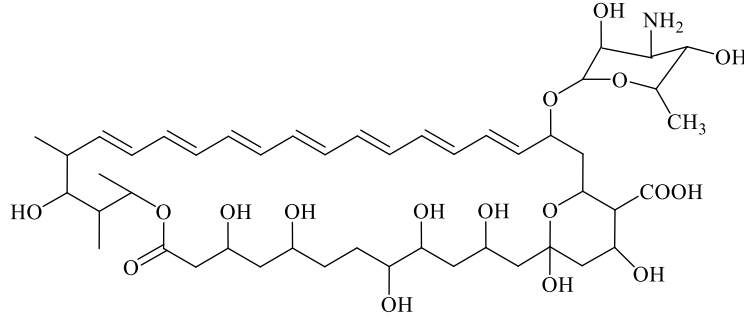
Penicillium griseofulvum' den ilk ortaya çıkan antifungal ajan olarak griseofulvin 1939 yılında izole olmuştur. Klormidazol ise 1944 yılında azol

grubundaki ilk antifungal ilaç olarak, nistatin ise 1949 yılında ilk polien antifungal olarak yerini almıştır.Klinik kullanımları açısından oral olarak griseofulvin ve topikal olarak klormidazol 1958 yılında kullanılmaya başlanmıştır [11].



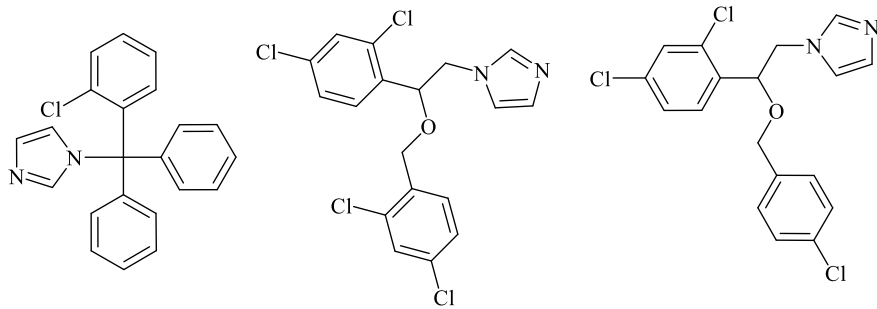
Şekil 1. 2.Griseofulvin ve klormidazol'e ait kimyasal formüller

1956'da amfoterisin B adlı ilacın sistemik antifungal tedavide kullanılması fungal egenksiyonların tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur [12].



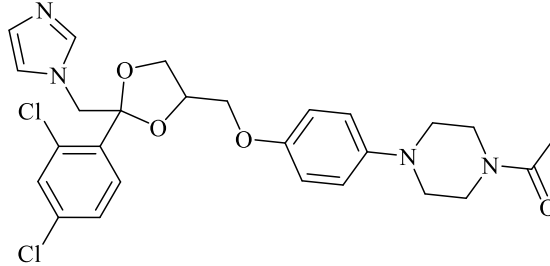
Şekil 1. 3.Amfoterisin B'ye ait kimyasal formüller

Azol grubu antifungal ilaçlardan mikonazol ve klotrimazol topikal olarak kullanımına 1969 yılında, ekonazol ise 1974 yılında kullanıma girdi.Parenteral formülasyonla tedaviye mikonazolün girmesi ise 1970'lerin sonlarına doğru olmuştur.Dermatofitozun topikal tedavisinde bu ilaç grupları hala önemli oranda kullanılmaktadır [11].



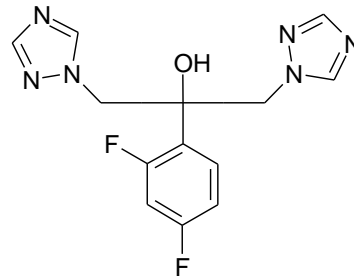
Şekil 1. 4.Klotrimazol, Mikonazol ve Ekonazol'e ait kimyasal formüller

Oral yoldan iyi emilim gösteren ilk imidazol türevidir [13]. Azoller, morfolinler, polienler ve allilaminle 1980'lerde kullanılan antifungal ilaç olarak dört grup olmasına karşın sistemik mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için ketokonazol geliştirilmiştir [14].



Şekil 1. 5. *Ketokonazol'e ait kimyasal formül*

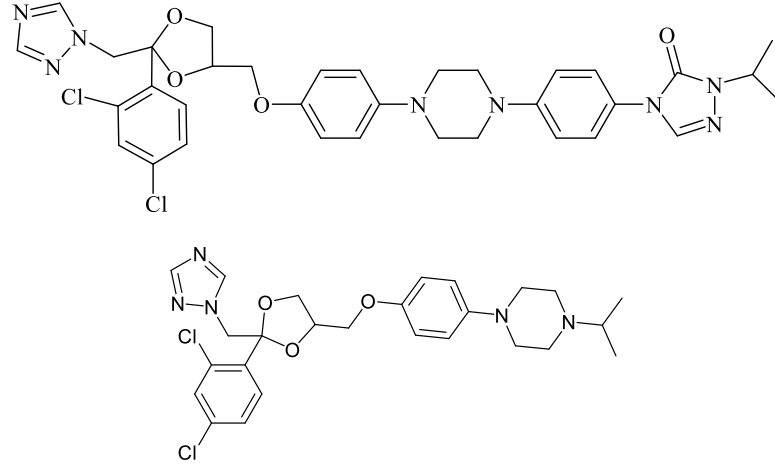
İlk defa 1981'de sentezi yapılan bis-triazol türevi geniş spektrumludur. Azollerde geliştirilen bileşiklerin tasarlanmasında imidazol halkasının yerine bir triazol halkası ile beraber flukonazol bu grubun ilk üyesi olarak yerini aldı. Flukonazolda metabolik degradasyon bölgelerinin birinin ortadan kalkmasında en büyük etken triazol yapısından kaynaklanmaktadır. Bu sayede demetilaza karşı spesifitesini mantarlarda artmış olur. Antifungal aktiviteyi daha fazla arttırabilmek için ise ikinci bir triazol grubunun eklenmesi ile gerçekleşir [12]. Bu gruptaki oral ve paranteral olarak verilebilen ilk üyedir [15].



Şekil 1. 6. *Flukonazol'e ait kimyasal formül*

İtrakonazolun ketokonazole göre yan etkisi daha azdır. Etki spektrumları benzerlik taşır [15]. Ketokonazole karşı üstünlüğü toksisitesinin daha az, farmakokinetiklerinin daha iyi olmasıdır [16].

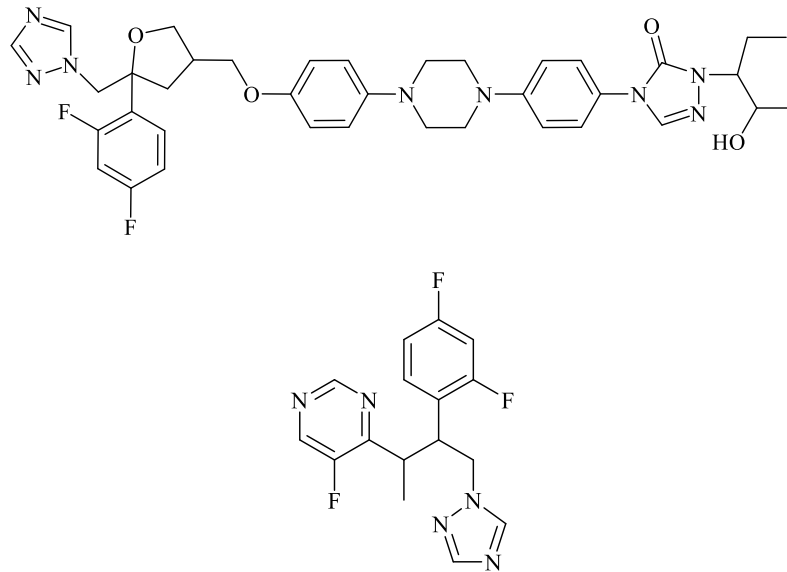
Terkonazol geniş spektrumlu bir triazol ketal türevidir.Vajinal mantar enfeksiyonlarında kullanılan antifungal bir ajandır [17].



Şekil 1. 7.Itrakonazol ve Terkonazol'e ait kimyasal formül

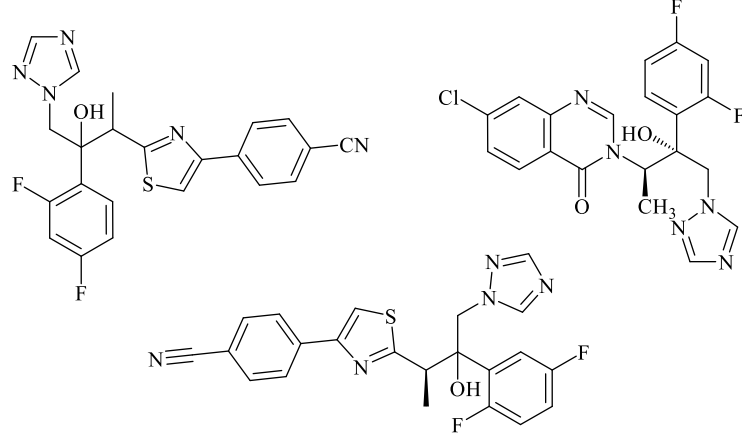
Posakonazol bu grubun diğer üyelerine göre sonradan çıkmıştır. Flukonazol ve itrakonazol'le yanıt alınamayan durumlarda özellikle nötropeni gibi ve diğer tür ağır immün bozukluğu hastalıklarında, kullanılır.Diğer antifungallere göre daha ağır yan etkileri olduğu için en son tercih olarak kullanılır [15].

Vorikonazol kullanıma yeni girmiştir.Tedavilere karşı başarısız durumlarında veya hastalar tarafından diğer antifungaller tolere edilemiyorsa oral veya intravenöz olarak kullanılır [15]



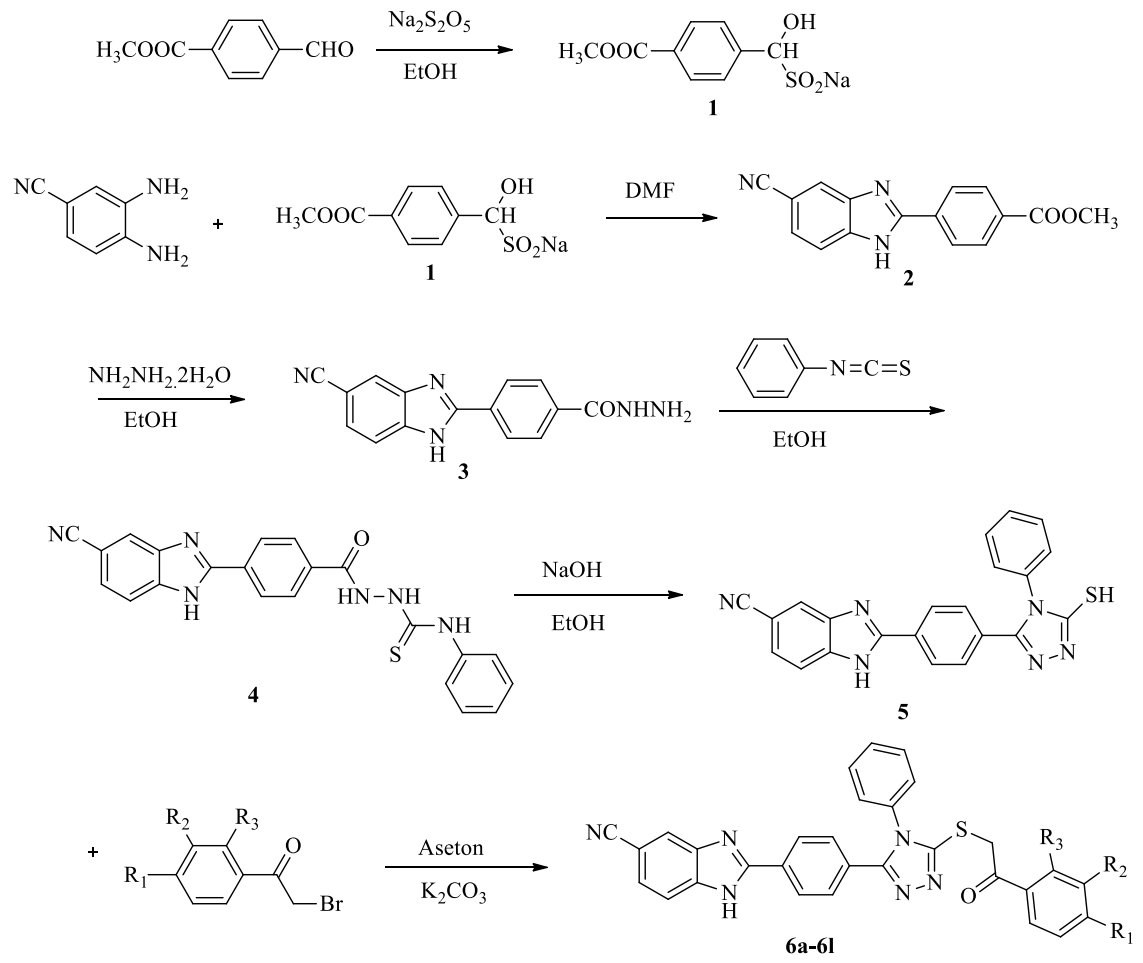
Şekil 1. 8.Posakonazol ve Vorikonazol'e ait kimyasal formüller

Antifungallerin birçok aktif bileşiği üzerinde hala günümüzde çalışmalar devam etmektedir. Faz II aşamasında bulunan ravukonazol ve albakonazol, faz III aşamasında olan ise isavukonazol bulunmaktadır [11].



Şekil 1. 9. Ravukonazol, Albakonazol ve Isavukonazol'e ait kimyasal formül

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada yeni 12 adet antifungal etkili bileşiklerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla benzimidazole-triazol yapısı taşıyan yeni bileşikler sentezlenmiş ve yapıları ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, ve HRMS ile yapıları aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antifungal etkileri 4 farklı *Candida* türü üzerinde değerlendirilmiştir [11].



Şekil 1. 10. Elde edilmesi planlanan bileşiklere ait genel sentez şeması

Tablo 1. 2. *Antifungal aktivite bakılması planlanan sentez bileşikleri*

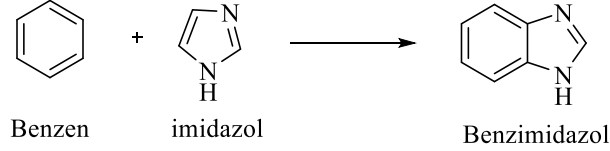
Bileşik	R₁	R₂	R₃
6a	-NO ₂	-H	-H
6b	-OCH ₃	-H	-H
6c	-CN	-H	-H
6d	-F	-H	-H
6e	-Fenil	-H	-H
6f	-Br	-H	-H
6g	-Cl	-Cl	-H
6h	-F	-H	-F
6i	-Cl	-H	-H
6j	-Cl	-H	-Cl
6k	-H	-NO ₂	-H
6l	-H	-H	-H

2.KAYNAK BİLGİSİ

2.1 Benzimidazol

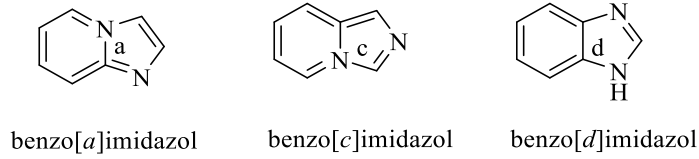
Genel özellikleri

Yapısı benzen halkası ve 5'li halka sistemi olan imidazolün 4. ve 5. konumlarının bir araya gelmesi ile meydana gelir. [18].



Şekil 2. 1.Benzimidazol halka sisteminin yapısı

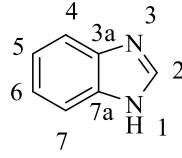
Heteroaromatik bir halka sistemi olan benzimidazol yapısı şekilde görüldüğü gibi 3 farklı izomer yapsına sahiptir [19].



Şekil 2. 2.Benzimidazol halka sisteminin sahip olduğu izomerleri

2.1.1 Adlandırma

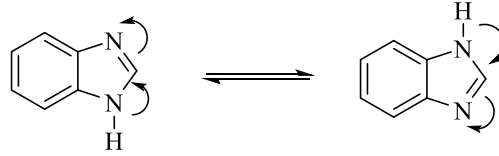
Heteroaromatik halka sisteminde benzimidazol iki farklı yapıya sahip azot içermektedir.Halka sistemindeki imino azotu veya pirol azotunda üzerinde hidrojen atomu taşıyan azota bir numarası verilerek başlanır.Azot kendisine bağlı hidrojenle beraber proton verici merkez oluşturarak sp^3 hibritleşmesi gerçekleştirir.İmino hidrojeni olarak yapıdaki imino azotundaki hidrojen atomuna denir.Yapısındaki piridin tipi azotu yada tersiyer azot atomuna üç numara gelecek şekilde numaralandırılması yapılır.Proton alıcısı olarak azot atomu sp^2 hibritleşmesi gerçekleştirir.Bu durumda halka sisteminde iki aktif merkeze sahiptir.İki aktif merkezin çekirdek yapısında meydana gelen reaksiyonların çok büyük önemi vardır.İlaçların yapısında bu halka sisteminin olması halinde ilacın, reseptörlere bağlanması, dağılması, taşınması ve metabolize olmasında iki aktif merkez önemlidir [20-21].



Şekil 2. 3. Benzimidazol halka sisteminin numaralandırma sistemi

2.1.2. Tautomerik Karakter

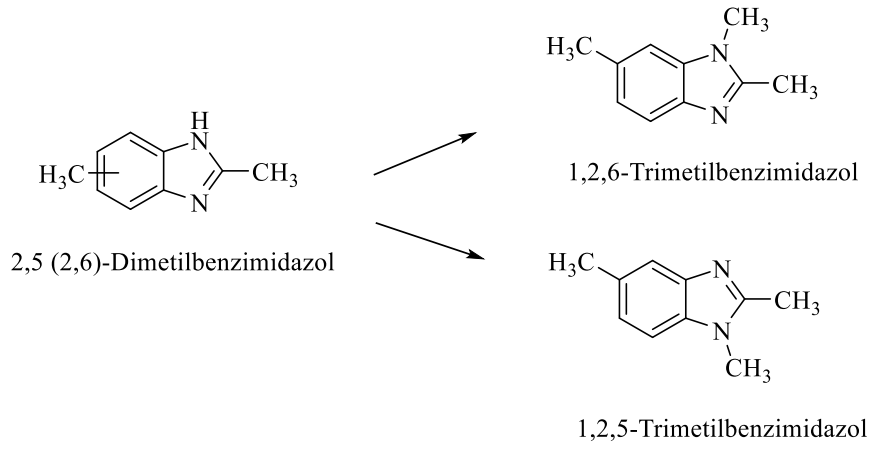
Tautomerik karakter gösteren benzimidazoller serbest imino hidrojenine sahip olduklarını gösterirler. Eğer serbest hidrojen substitüsyon meydana gelirse tautomerizm meydana gelme olasılığı ortadan kalkar. Bu sayede kesin yapı bulunabilir. Numaralandırma için bu durumda substitüe olmuş N atomu üzerinden başlayarak gerçekleşir [22].



Şekil 2. 4. Benzimidazol heteroaromatik halkasının tautomer yapıları

Eğer benzen yapısı kullanılarak simetri düzlemi bozacak şekilde substitüent olması durumunda 3. konumdaki azota bağlı olan hidrojen (imino hidrojen) substitüe olursa birbirinden farklı 2 izomer karışımını meydana getirir. 2,5(2,6)dimetilbenzimidazolün imino hidrojeni alkilendiğinde 1,2,6-trimetilbenzimidazol ve 1,2,5-trimetilbenzimidazol örnek olarak verilebilir.

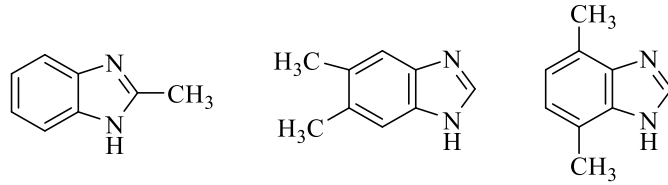
[21-23].



Şekil 2. 5. 1,2,5-Trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-Trimetilbenzimidazol eldesi

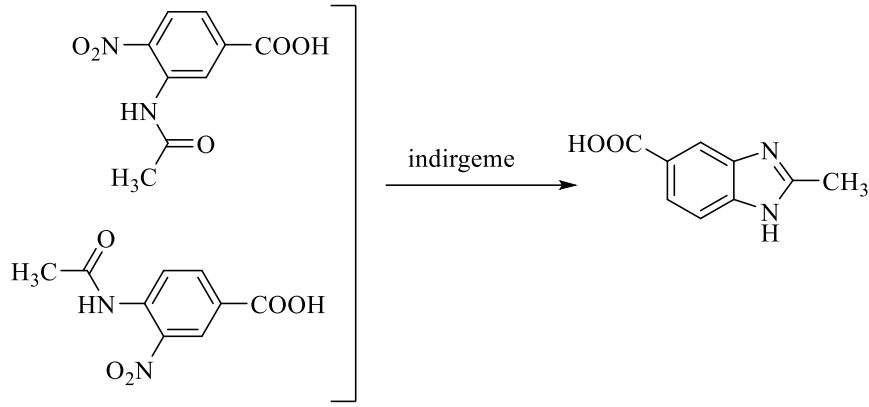
Benzimidazol türevlerinde kesin yapıyı tanımlamak için simetrik düzleminin bilinmesi gerekli, simetri düzlemi bilinmeyenlerde kesin yapıya ulaşmak mümkün olmuyor. Tespit edilememesi durumu imino azotundan kaynaklanır [24].

Benzimidazol türevlerinde ise tautomerik yapıları birbirlerinin aynısıdır. Kesin yapının bilinmesi mümkün değildir. Örnek olarak; 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7- dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir [22].



Şekil 2. 6.2- Metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol yapısı

Tautomerizm sayesinde benzimidazolde 4-nitro-3-asetamidobenzoik ve 3-nitro-4-asetamido-benzoik asidin redüklenmesi ile aynı olan benzimidazol yapısı sentezlenir [25].



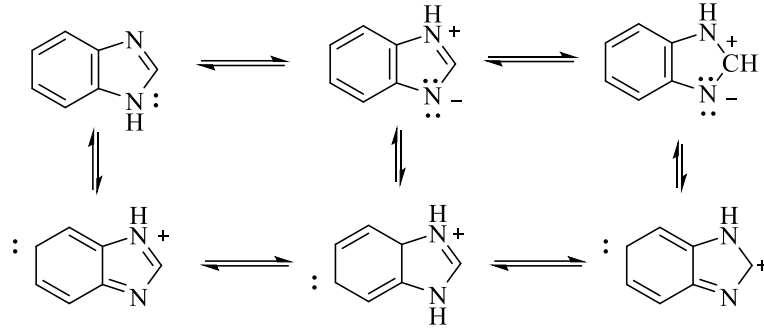
Şekil 2. 7.3-Nitro-4-asetamido-benzoik Asit ve 4-Nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu

2.1.3. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi

Polar çözücü sistemlerinde çözüldüğü, apolar yapıdaki sistemlerde ise daha az çözünür. Kristal yapıya sahip olduğu, kaynama ve erime noktaları yüksek olan bileşiklerdir. Erime noktası 170 °C, kaynama noktası ise 360 °C' dir. Düşürmek için İmino hidrojeninin süstitüsüyonu yapılabilir [26].

2.1.4. Baziklik ve Elektronik Yapı

Baziklik ve Elektronik Yapı Molekülde bulunan tersiyer azot eşleşmemiş elektron çifti taşıdığından dolayı bazik özellik gösterirken, imino hidrojeninin bulunmasından dolayı asidik özellik göstermektedir [41]. pKa değerleri incelendiğinde benzimidazolün (pKa 5.5) imidazolden (pKa 7.0) daha zayıf baz olduğu görülmektedir. Bunun nedeni de benzen ile imidazol halkalarının konjugasyonudur. Bu konjugasyondan dolayı oluşan rezonans yapıları halkaya dayanıklılık katmaktadır. Benzen üzerindeki gruplar halkadaki baziklik gücünü değiştirmektedir. Elektron çekici grupların bulunması bazikliği azaltırken, elektron verici grupların bulunması bazikliği artırmaktadır [27-28].

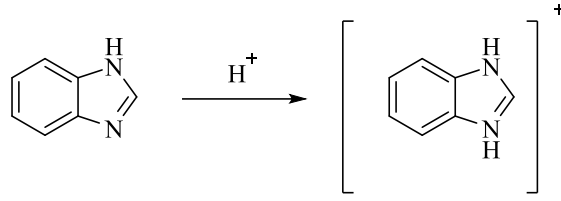


Şekil 2. 8. Benzimidazol rezonans yapıları

Azot üzerindeki eşleşmemiş elektronların Benzen halkasına geçmesiyle rezonans yapılar meydana gelir, elektrofilik süstitüsyona karşı 5(6) konumunun reaktif olmasını sağlar. Elektrofilik süstitüsyon, asitliği yüksek ortamlarda bile, benzimidazol halkası yerine, beşinci C doğru olur ve 5-monosüstitüe benzimidazol türevi oluşur [29].

Azottaki süstitüsyonların benzen halkası üzerindeki süstitüentleri etkilemekle beraber farklı verimde izomerler oluşmasına neden olur. Dördüncü konumdaki süstitüentler, termodinamik ve sterik ve elektrostatik etkilere varken 5. konumdaki süstitüentlerin baskınlığı yeterince olamamasından ötürü izomer meydana gelme oranı bu gibi etkilerden dolayı değişkenlik gösterir. Tautomerik denge üzerinde benzimidazolün 5(6). konum süstitüentlerinin etkisinin yetersiz olduğu için süstitüentler varlığında, eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir [30].

Asitlerle beraber tuz oluşturmaları benzimidazol halka sisteminin bazik olduğundan kaynaklanır. Floresans dalga boylarını inceleyerek Rogers ve Clayton (1972) benzimidazol halkasının asitlerle protonlanmasını kanıtlamıştır. 365 nm de protonlanan benzimidazoller floresans verir, 305 nm de ise protonlanmamış benzimidazol floresans vermektedir. Piridin tipi azotunun proton tutma özelliğinin bazik karakterden kaynaklanmaktadır [31].



Şekil 2. 9. Benzimidazolun bazik yapısı

2.1.5. Psödoasidik Karakter

AgNO₃ kaynar şekilde halka sistemine dökülürse suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Amfoterik yapıya sahip oldukları için benzimidazoller metallerle tuz oluşturabilirler. Grignard reaktileriyle reaksiyona girmesi sonucu asidikliğin bir göstergesi olarak N-magnezyum halojenürleri verir. Reaksiyon sonucu meydana gelen tuz asetik asit ve mineral asitlerde çözünür. Pseudo-asidik etkiyi benzimidazoldeki imino hidrojeninin süstitüsüyonu engeller [23-28].

2.1.6. Kimyasal Özellikleri

Benzimidazolde halkasındaki azotlar sayesinde tuz oluşturabilmesi, alkilasyon açilasyon, ve benzen halkası üzerinde bulunan elektrofilik süstitüsyonlar kimyasal olarak aktiviteyi meydana getirir [31].

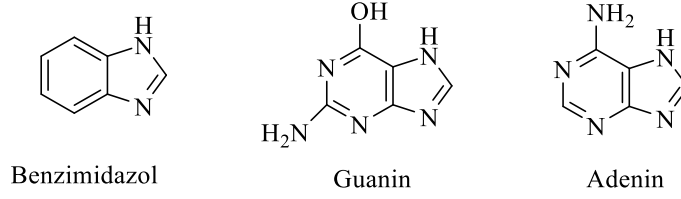
Benzimidazoller asitler ve bazlarla reaksiyona girmeye direnç gösterir, kimyasal olarak çok dayanıklıdır. Yükseltgenmeye karşı imidazol halkaları dirençlidir. KMnO₄ ile benzimidazol halka sistemleri reaksiyona girdiğinde benzen halkası yükseltgenir ve parçalanır. 4,5-imidazolkarbosiklik asit yapısı meydana gelir.

2.1.7. Benzimidazollerin Biyolojik Aktiviteleri

N-H grubu enzimlere etkili olabilmek için imidazol yapısında önemli yeri vardır. N-H' da hidrojen yerine başka bir sübsitient bağlanması durumunda etkinlik azalır, hata kaybolabilir

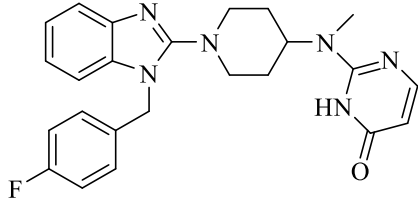
Canlılarda benzimidazol halka sistemi DNA bazlarından adenin ve guanin gibi temel yapılara izoster olarak olarak pürin anti-metaboliti görevi görür. Bu

özelliğinden dolayı canlılarda çok daha kolay şekilde biyopolimerlerle etkileşim içinde olabileceği düşünür [31-32].

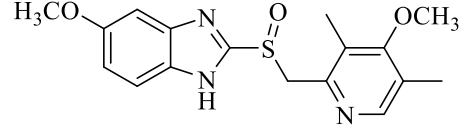


Şekil 2. 10.*Benzimidazol ve DNA bazları*

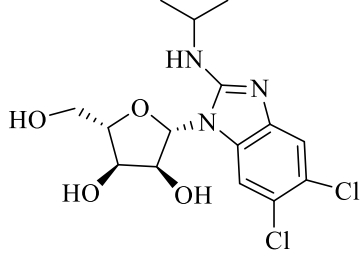
Etkinliği bilinene maddelerde bulunanlara örnek olarak verilebilecek benzimidazol halkası taşıyan ilaç etkin maddelerden birçok sınıfta yer almaktadır. Bunlardan bazılarına örnek vermek gerekirse; antiülser etkiye sahip Omeprazol, Eesomeprazol, Pikoprazol, TU-199, YJA-20379, NC-1300; antihelmintik etkiye sahip Tiyabendazol, Mebendazol, Albendazol, Parbendazol, Oksfendazol; antihistaminik etkiye sahip Mizolastin Astemizol ve antipsikotik etkiye sahip Droperidol, Pimozid ve antiviral etkiye sahip maribavir fungusid etkiye sahip Benomil verilebilir. Vazodilatör etkili ise Pimobendan verilebilir [33].



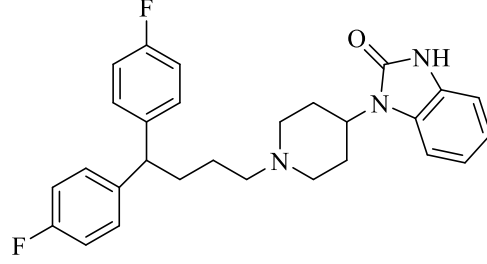
Mizolastin



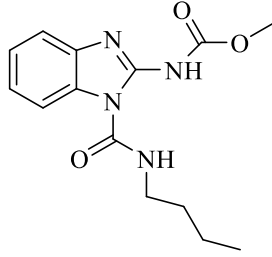
Omeprazol



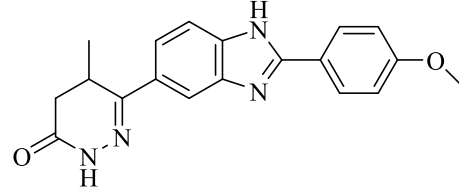
Maribavir



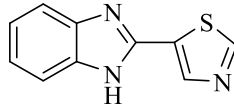
Pimozid



Benomil



Pimobendan



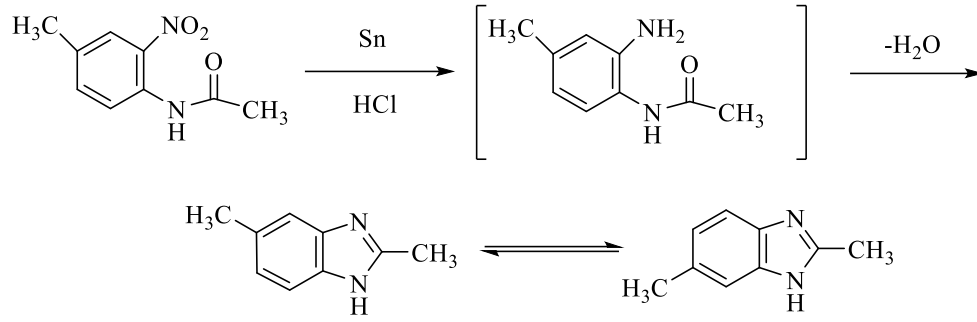
Tiyabendazol

Şekil 2. 11. Benzimidazol halkası içeren ilaç moleküllerinin örnekleri

2.1.8. Benzimidazol Genel Sentez Yöntemleri

2.1.8.1. Açılınmış o-nitroarilaminlerden hareketle;

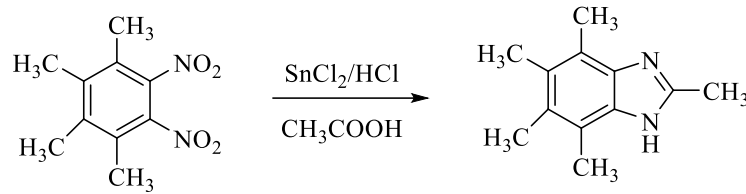
1872 yılında Hoebrecker SnCl_2/HCl varlığında ilk kez benzimidazol bileşiğinin indirgenmesi sonucu meydana gelen ürün 2,5(2,6)-dimetilbenzimidazol yapısıdır [34].



Şekil 2. 12. Hoebrecker'ın benzimidazol sentezi

2.1.8.2. Dinitrobenzen türevlerinden hareketle;

o-Dinitrobenzen türevlerinin hidroklorik asit (HCl) ve asetik asit (CH₃COOH) kalay klorürle (SnCl₂) beraber redüksiyonu sonucunda 2-metilbenzimidazol oluşur [35].

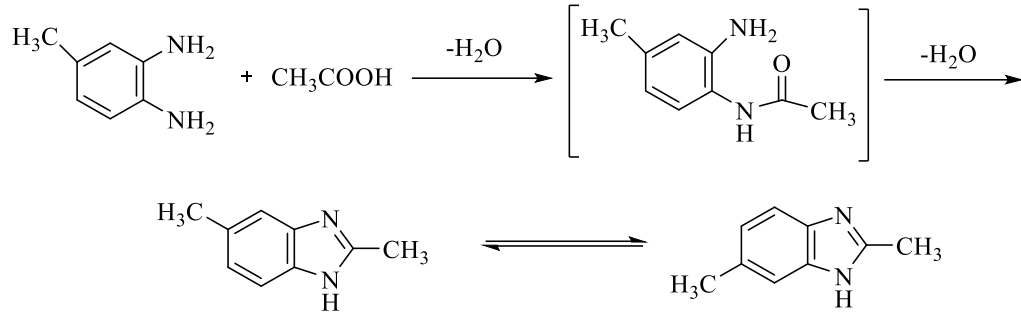


Şekil 2. 13. Dinitrobenzen türevlerinden hareketle benzimidazol sentezi

2.1.9. *o*-Fenilendiaminlerden hareketle

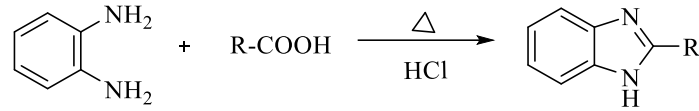
2.1.9.1., Asit anhidritleri, Kkarboksilik asitler, esterler ya da amidlerden hareketle:

Asetik asit ile geri çeviren soğutucuda 3,4-diaminotolueni asetik asitle beraber kaynatmayı Ladenburg 1875 yılında, 2,5/6-dimetilbenzimidazol sentezi gerçekleştirmiştir [18].



Şekil 2. 14.Ladenburg'un benzimidazol sentezi

Asit anhidritleri veya karboksilik asitlerin derişik hidroklorik asit çözeltisi ile *o*-fenilendiaminlerin reaksiyona girmesi sonucu benzimidazol sentezlemede en çok kullanılan yol olarak bilinir. Phillips sentezi olarak ta geçmektedir [36].



Şekil 2. 15.Philips yöntemine göre benzimidazol sentezi

Formik asit ile *o*-Fenilendiaminin beraber reaksiyona girmesi sonucu yapısında hiçbir süstitüent bulunmayan benzimidazol sentezi yapılmış olur [37].

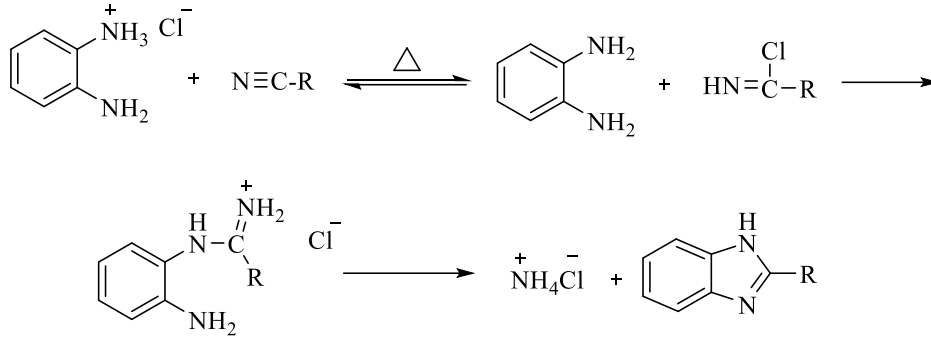
Karboksilik asit aril yada alkilerin polifosforik asit ile *o*-Fenilendiamin türevlerinin, reaksiyonu girmesi sonucunda ise 2-alkil/aril benzimidazoller elde edilir

Farklı solvanlar ve farklı katalizörler kullanarak yada katalizör kullanmadan 1996 yılından beri mikrodalga yöntemi ile *o*-fenilendiaminlerle karboksilik asit türevlerinin reaksiyonları yapılabilmektedir. Bu reaksiyonlar çok daha kısa süre ve yüksek verimle gerçekleşebilmektedir.

Konvansiyonel benzimidazol sentezi için mikrodalga yönteminden faydalanılır. Bunun için polifosforik asit ile beraber 2-alkil ya da 2-aril süstitüe benzimidazol türevleri kullanılır. Diğer sentez yöntemlerine göre verimin arttığı ve sürenin düşütüğü gözlemlenmiştir [38].

2.1.9.2.Nitrillerle reaksiyonuyla

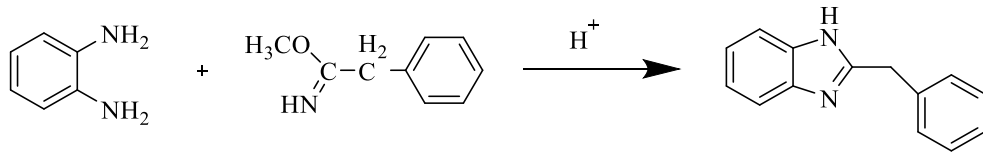
2-alkil/arilsüstitüe benzimidazol türevlerini elde etmek için HCl tuzunun aromatik yada alifatik *o*-fenilendiamin yaklaşık 200 °C deki nitrille reaksiyona girmesiyle elde edilir [39].



Şekil 2. 16.*o*-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle benzimidazol sentezi

2.1.9.3.İminoeterler veya iminotiyo eterler ile reaksiyonuyla

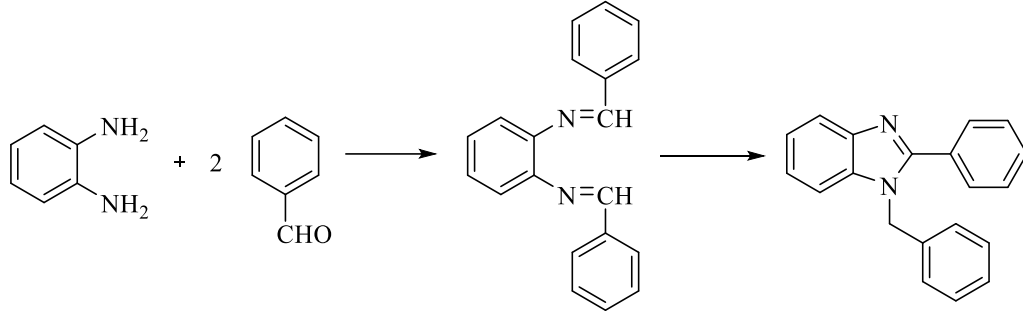
2-benzilbenzimidazol eterin metanolde ısıtılmadığı ortamda fenasetiminometil ve *o*-Fenilendiamin varlığında elde edilir [40].



Şekil 2. 17.*o*-Fenilendiaminle iminoeterler veya iminotiyo eterler ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

2.1.9.4.Aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonuyla

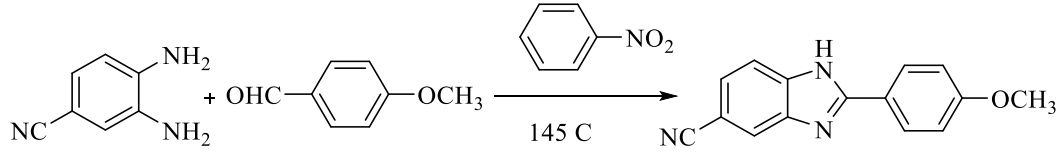
İkiye bir oranında aldehit ve *o*-fenilendiaminin (2/1) gerçekleşen reaksiyonda 1-benzil-2-fenilbenzimidazol elde edilmiş olur.Reaksiyon Schiff bazı elde edilerek gerçekleşir [38].



Şekil 2. 18. *o*-Fenilendiaminle aldehit ile reaksiyonu ile benzimidazol sentezi

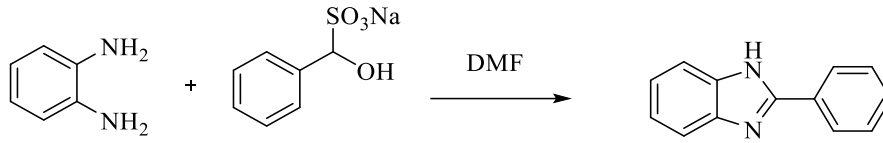
Katalizör görevi görmesi için aldehitlerin reaksiyonlarında bakır asetat kullanılarak verim artırılabilir [41].

Aynı mollerdeki aldehit ve *o*-fenilendiaminlerin nitrobenzenle beraber reaksiyona girmesiyle, benzimidazol sentezlenir. Reaksiyon 145-150 °C lerde gerçekleşir [42-43].



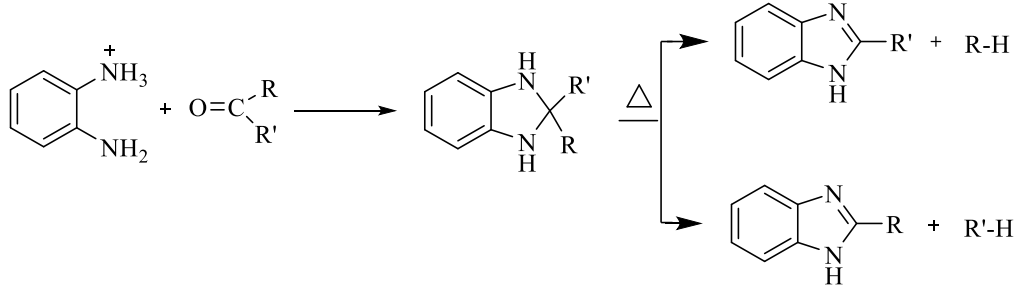
Şekil 2. 19. Nitro benzen varlığında *o*-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin reaksiyonu ile meydana gelen benzimidazol sentezi

DMF içerisinde sodyumbisülfid tuzu *o*-Fenilendiamin ve Benzaldehit ile beraber reaksiyona girerse 2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol sentezlenmiş olur [41-44].



Şekil 2. 20. *o*-Fenilendiamin ve benzaldehitin sodyumbisülfid tuzu ile reaksiyonu ile benzimidazol sentezi

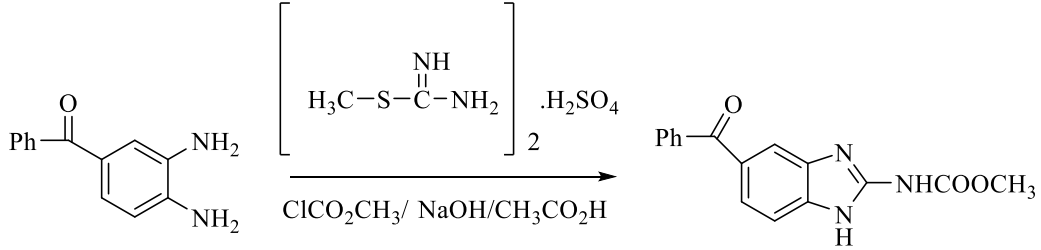
Ketonlar reaksiyona *o*-Fenilendiaminin reaksiyona girmesi sonucu 2,2-disüstitüe benzimidazolinler elde edilir ve meydana gelen ürün ısıtılarak parçalanabilir. Parçalanma sonucu hidrokarbon yapısı ve 2-süstitüe benzimidazol elde edilir [45].



Şekil 2. 21. *o*-Fenilendiamin ve ketonlar ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

2.1.9.5.2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla

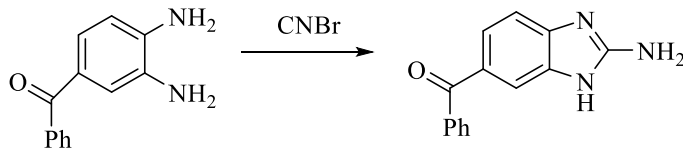
Bazik bir ortamda 2-metiltiyopsödoüre sülfat ile *o*-fenilendiaminler metilkloroformat reaksiyonu sonucu 1*H*-benzimidazol-2-karbamatı elde edilir [46].



Şekil 2. 22. *o*-Fenilendiamin ve 2-metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

2.1.9.6.Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla

Bromo siyanür sulu ortamda 3,4-diaminobenzofenonun reaksiyonu sonucu , 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir [47].

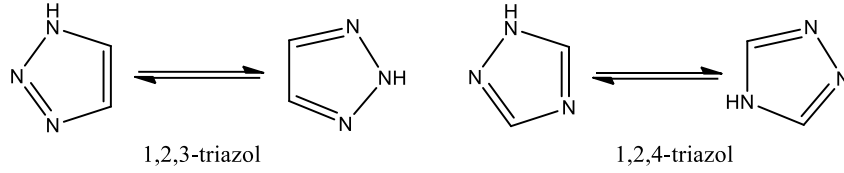


Şekil 2. 23. *o*-Fenilendiaminin bromosiyaniür ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

2.2. Triazollerin Genel Özellikleri

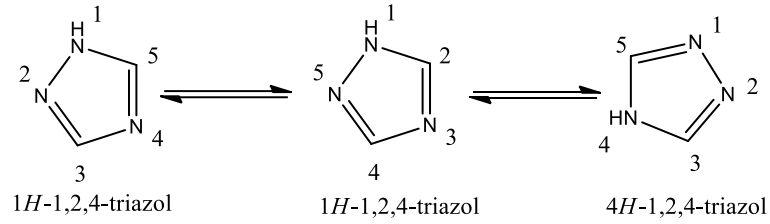
Triazoller Bladin tarafından 1885 yılında bulunmuştur. Bu halka sistemi beş üye içerir. Yapısında 3 azot atomu ve 2 karbon atomu bulunan bir halka sistemidir. Bu halka sistemleri 19. yy sonlarında başladı. Hala günümüze kadar sürmektedir. 'Triazol' adı C₂H₃N₃ karbon-azot halka sistemine pirodiazol adı

Andreocci tarafından 1889 yılında ikinci alternatif olarak önerilmiştir [48]. 1,2,4-triazoller, 1950’de Benson ve Savell 1,2,3-triazolleri içeren bir derleme yayınlanmıştır. Triazoller iki gruba ayrılır. Bunlar 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol dır [49].



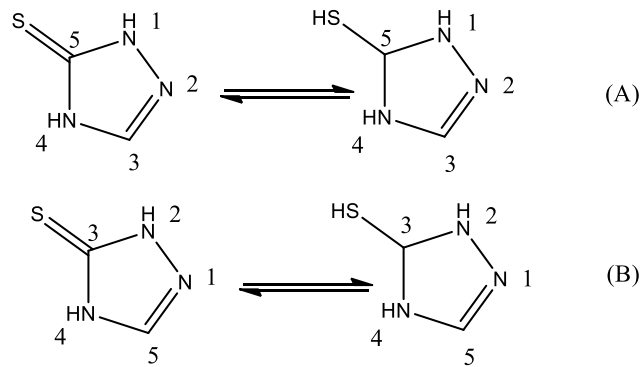
Şekil 2. 24.1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazol

Üç farklı tautomerik forma 1,2,4-Triazol yapısı sahiptir [50]. Rezonans enerjisi 205.9 kJ/mol olup aromatik bir yapıya sahiptir. 1H tautomeri enerji farklılıklarından kaynaklanarak baskın formdur [51].



Şekil 2. 25.1,2,4-Triazolün tautomerik formları

İki farklı numaralandırma tiyosübstitüe 1,2,4-triazol halka sisteminde yapılabilir. Adlandırmada B formu daha çok tercih edilir. Bu adlandırmada tiyo grubuna küçük numara verilecek şekilde yapılır.



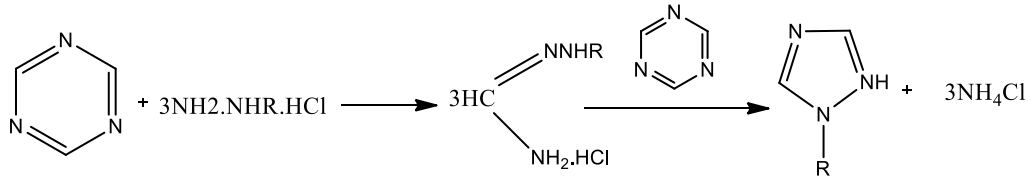
Şekil 2. 26.Tiyosübstitüe 1,2,4-triazol halka sistemi için numaralandırma sistemleri

Son yıllarda biyolojik aktivite çalışmaları 1,2,4-triazol halka sistemine yoğunlaşmıştır. Böhm ve Karow [52] bir derleme yayınlanmıştır. İnsektisid (Stetter vd.),[53]. herbisid (TuranZitouni vd),[54]. pestisid (Ram vd),[55]. bronkodilatör (Baldwin Novello vd, 1976),[56]. antikanser (Duran vd; Holla ve 2003),[57]. antihipertansif (Berntsson vd 1978), [58].H2 antagonisti (Bonjean vd),[59]. antidepresan (Kane vd.),[60]. antikönlülzan (Husain vd, 1986),[61]. antibakteriyel, antifungal (Hassan vd. [62]; Eweiss vd.[63]. 1986; Holla vd. [64]; Bhat vd [65].; Kaplancıklı, [66].; Turan-Zitouni vd [67]; Hussain vd. [68].), antiviral (Drabikowska vd [69]; Kirschberg vd. [70].; Küçükgülzel vd. [71].), antiagregan (Tozkoparan vd [72].), antiromatizmal (Mueckter, [73]), antiinflatuar-analjezik (George vd[74]; Maxwell vd. [75]; Gökçe vd. [76]; Tozkoparan vd. [77]) aktiviteler bildirilmiştir.

2.3. Triazollerin Genel Sentez Yöntemleri

2.3.1 1-Fenil-1H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

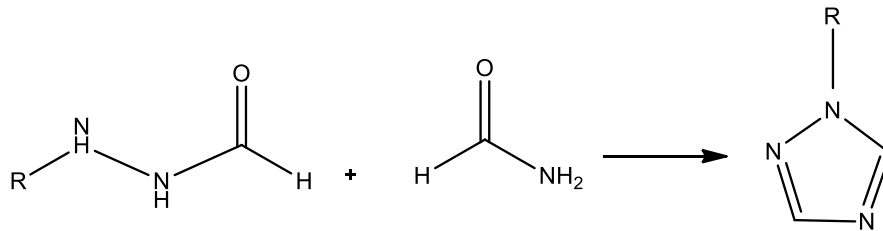
1-sübstitüe-1H-1,2,4- triazol türevleri sübstitüehidrazin tuzları ile s-triazinlerin reaksiyonu sonucu elde edilir [78].



Şekil 2. 27. Sübstitüehidrazin Tuzlarının s-Triazin ile Reaksiyonu

2.3.2.1-Sübstitüe türevler

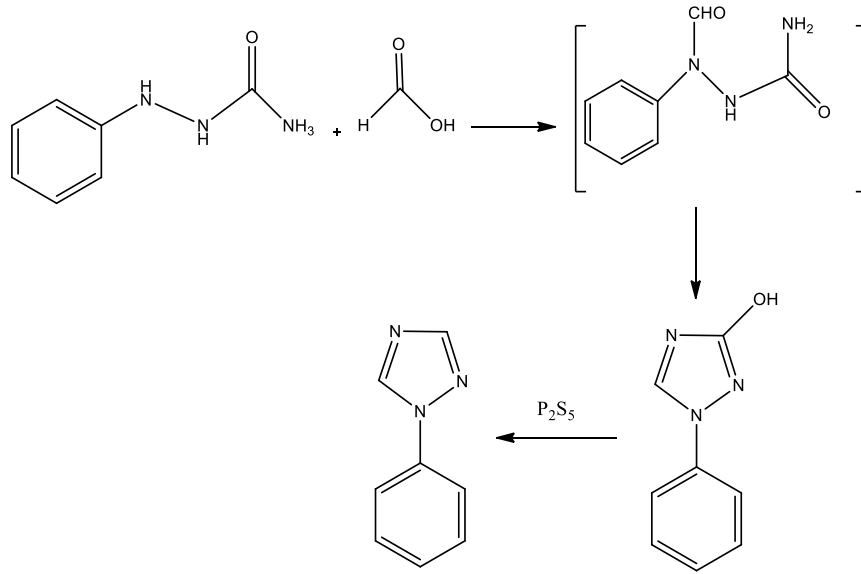
Formamid ile N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin reaksiyonu sonunda 1-sübstitüetriazoller 250-280 °C'de düşük verimle elde edilirler [48].



Şekil 2. 28. N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin Formamid ile Reaksiyonu

N-Formil-N'-alkil(aril)hidrazinin Formamid ile Reaksiyonu

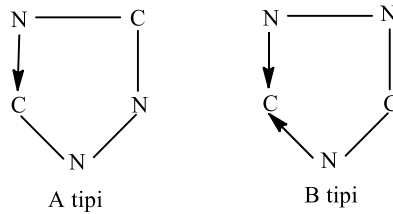
1-ariltriazollerin elde etmek amacıyla sentezin başlangıcı için 1-Arilsenikarbazidin kullanılır. Kaynar şekilde susuz CH_2O_2 ile reaksiyonuyla 1-Fenilsenikarbazidin reaksiyonunda 3-hidroksi-1-fenil-1H-1,2,4-triazol oluşur. $200\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde $-\text{OH}$ ile, 3-hidroksi-1-fenil-1H-1,2,4-triazolün Cl_3P ile uzaklaştırılır. Reaksiyon sonucunda yüzde seksen verimle 1-fenil-1H-1,2,4-triazol elde edilir [48].



Şekil 2. 29. 1-Fenil-1H-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

2.3.2.2. 3 (veya 5)-Süstitüe türevler

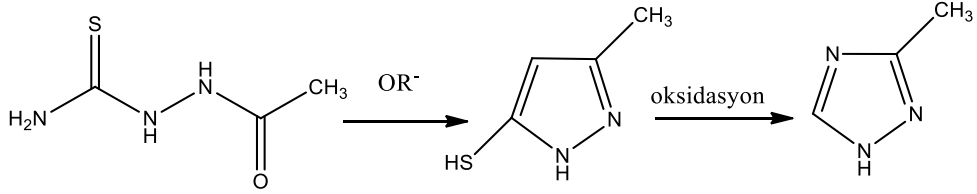
3 veya 5 Süstitüe türevlerin sentezi için 2 farklı halka kapatma yöntemi vardır:



Şekil 2. 30. 3(veya 5)-Süstitüe Türevlerin Sentezinde Halka Kapatma Yöntemleri

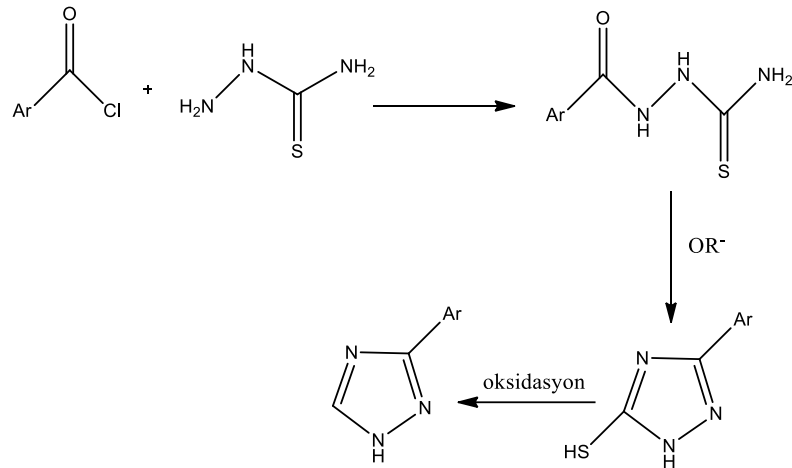
A tipi c-monosüstitüe triazollerin en etkili sentez yöntemlerindedir. Meydana gelen ana yapı, daha sonra oksidasyonla uzaklaştırılan $-\text{R-SH}$ ya da $-\text{OH}$ grubuna

sahip triazoldür [48]. Metanol içeren bir ortamda sodyum metoksit ile 1-Asetiltiyosemikarbazid reaksiyona girmesi ile halka kapanması sonucu 5-merkpto-3-metil-1,2,4-triazol elde edilir. Nitrik asid ile oksidasyonu sonucu merkpto grubunu kaybederek 3- metil-1,2,4-triazol olur [48].



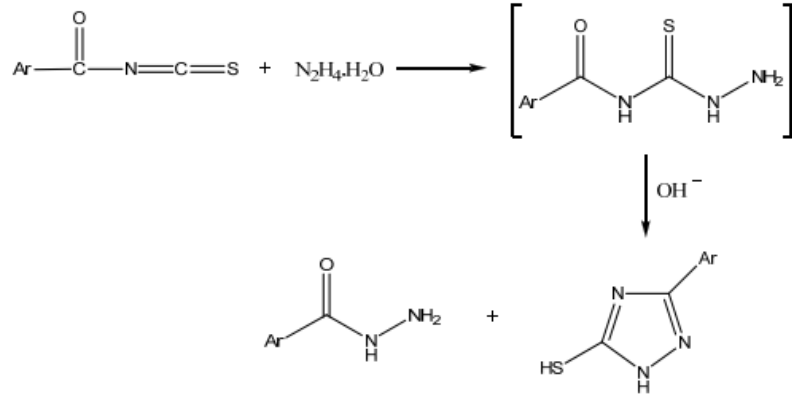
Şekil 2. 31.3-Metil-1,2,4-triazoliin Sentez

Asit klorürle açilasyonu piridin içeren bir ortamda tiyosemikarbazidin halka kapama için gerekli ara ürünleri elde edilebilir [48].



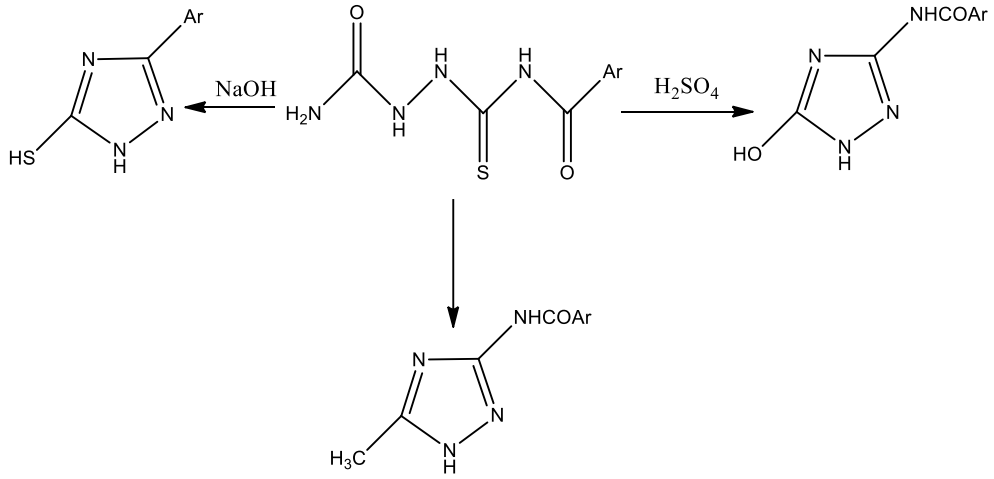
Şekil 2. 32.Tiyosemikarbazidin Asit klorür ile Açilasyonu

Hidrazin hidratın aroil izotiyosiyanatın yüksek miktarıyla reaksiyona girmesi ile beraber 4- aşıltiyosemikarbazid, bazik ortamda halka kapanması sonucu 3-aril-5-merkpto-1,2,4-triazol oluşur [48].



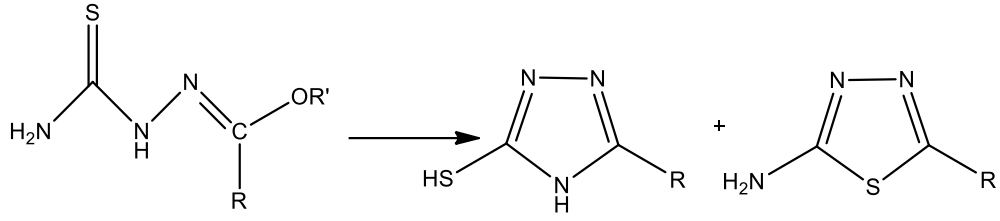
Şekil 2. 33.3-Aril-5-merkapto-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

Farklı reaksiyon koşullarında 20'lik NaOH ile 4-Açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazid denenmiş olup halka kapatması sonucu 5-merkapto-3- aril-1,2,4-triazol, H₂SO₄ ile HS₂ çıkışı ile 3-arilamido-5-hidroksi-1,2,4-triazol, asetik anhidrit-asetik asid karışımı ile 3-arilamido-5-metil-1,2,4-triazol elde edilmiştir [48].



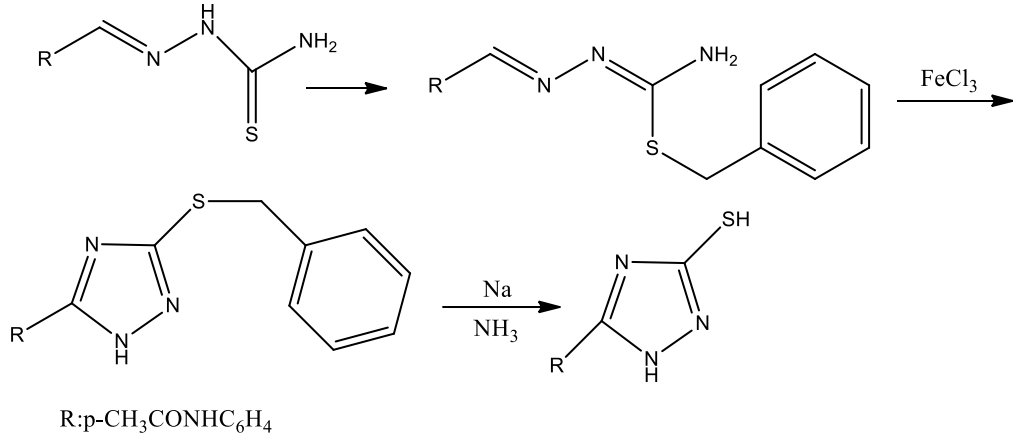
Şekil 2. 34.4-Açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazidden 1,2,4-Triazol Türevlerinin Eldesi

Tiyosemikarbazonlar, bazik ortamda tiyosemikarbazidin orto esterler ile verdiği reaksiyondan halka kapanması sonucu oluşur. Reaksiyon süre ve sıcaklığa bağlı olarak sonucunda 5-merkapto-3-sübstitüe1,2,4-triazol ve 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol oluşur [48].



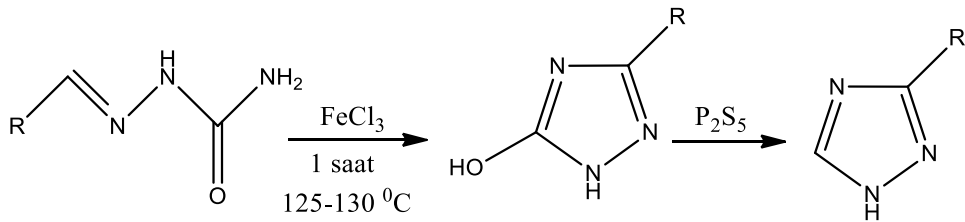
Şekil 2. 35.5-Merkapto-3-süstitüe-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

Demir(III)Klorür ile tiyadiazol oluşmadan benzilasyon ile kükürt atomu koruyarak halka kapanması sonucu triazol elde edilebilir. P-asetamidobenzaldehit tiyosemikarbazon S-benzil türevine dönüşür. Demir(III)Klorür ile okside olarak 5-(p-asetamidofenil)-3-benzilmerkpto-1,2,4- triazolü oluşturur. Na ve sıvı NH_3 ile debenzilasyon gerçekleşir [48].



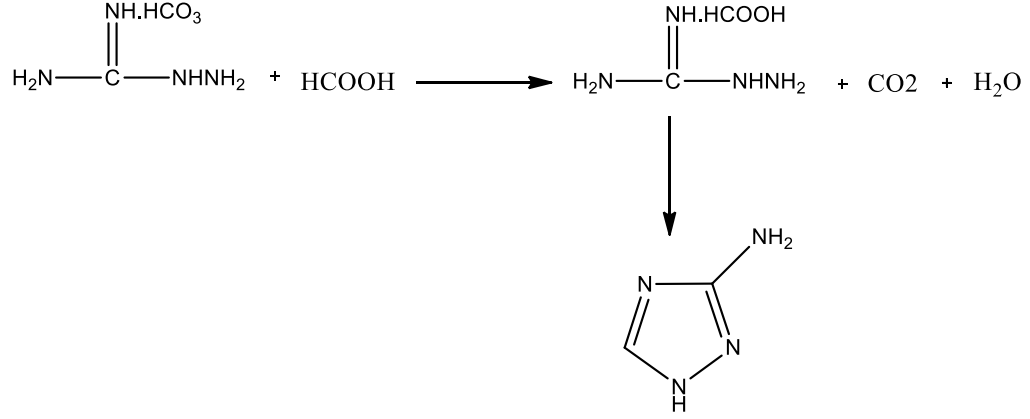
Şekil 2. 36.5-(p-Asetamidofenil)-3-merkpto-1,2,4-triazolün Sentezi

Aldehitlerin semikarbazidin ile reaksiyonundan elde edilen semikarbazonlar, Demir(III)Klorür ile oksidasyona uğrayarak halka kapanması meydana gelir. 5-hidroksitriazol türevi, fosfor pentasülfür ile reaksiyona sokulursa -OH uzaklaşır 3-süstitüe-1,2,4-triazol sentezlenmiş olur. Monosüstitüetriazolleri daha uygun bütçeyle temin etmede pratik önemini korumaktadır [48].



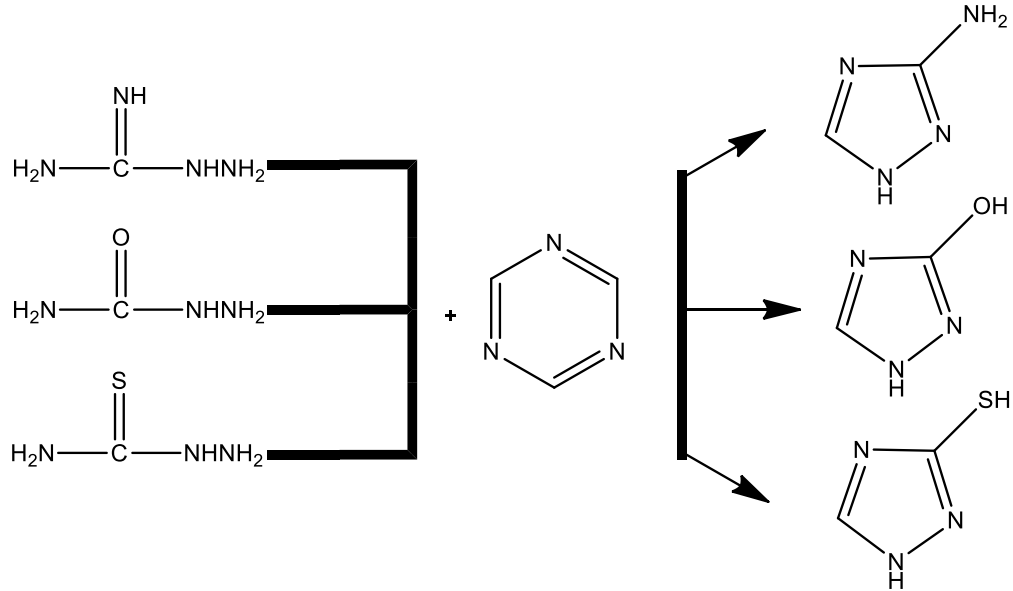
Şekil 2. 37.Semikarbazonlardan 3-Süstitüe-1,2,4-triazolün Eldesi

İnert çözücülerde aminoguanidin tuzunun 3-amino-1,2,4-triazolün elde edilmesi B tipi reaksiyonlara bir örnektir. Bu reaksiyon 100-120 °C'de CH₂O₂ ile ısıtılması ile gerçekleşir [48].



Şekil 2. 38. Aminoguanidin Tuzundan 3-Amino-1,2,4-triazolün Elde Edilmesi

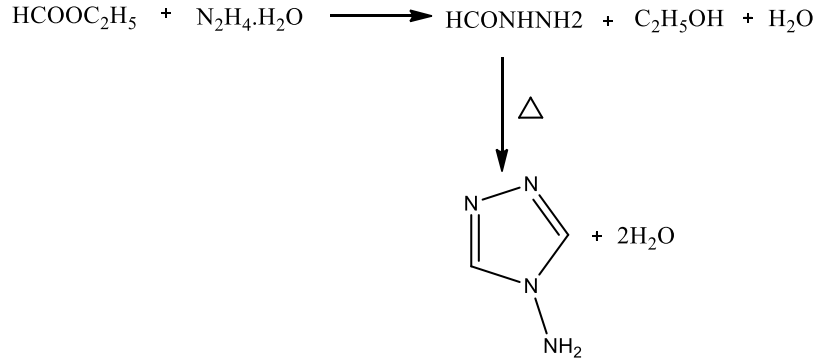
S-triazinin yapısının bir reaktifle belirli bir sıcaklığa kadar elde edilirken sıcaklığın artmasıyla beraber farklı 3-sübstitüe-1,2,4-triazoller sentezlenirler. Böylece s-triazin aminoguanidin, semikarbazid ve tiyosemikarbazid ile sırasıyla 3-amino, 3-hidroksi ve 3-merkpto-1,2,4-triazolü verir [48].



Şekil 2. 39. s-Triazinden Farklı 3-Sübstitüe-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi

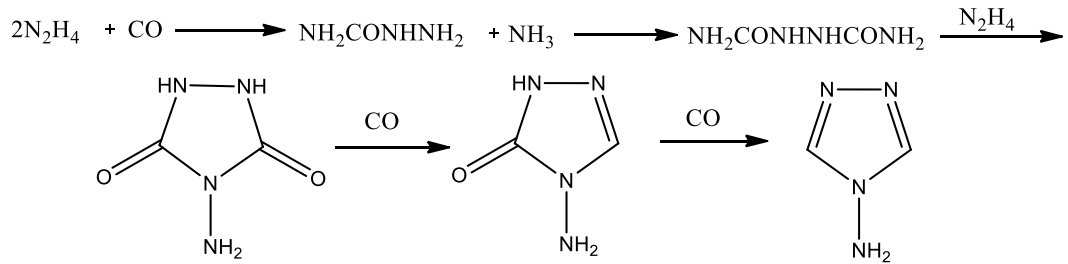
2.3.2.3. 4-Sübstitüe türevler

4-amino-4H-1,2,4-triazol yapısı (4-sübstitüetriazol), CH₂O₂ (formik asid) veya C₃H₆O₂ (etil format) reaksiyona H₆N₂O (hidrazin hidrat) ile gerçekleştirilerek sentezlenir [48].



Şekil 2. 40. Etil formatın Hidrazin hidrat ile Reaksiyon

CO (Karbon monoksit) ile N₂H₄ (hidrazinin) yüksek basınçta oluşturduğu reaksiyon önemlidir. İlk basamakta N₂H₄ ve CO katılımı ile oluşan formhidrazid, halka kapanmasına uğrar. Semikarbazid ve amonyak 20-50 °C'de 500-1000 atm. basınçta oluşurken, 4-amino-1,2,4-triazol-3-on 150 °C'de 1000 atm. basınçta oluşur. Moleküllerin indirgenmesiyle 150 °C'de 3000 atm. basınçta 4-amino-4H-1,2,4-triazol oluşur [48].

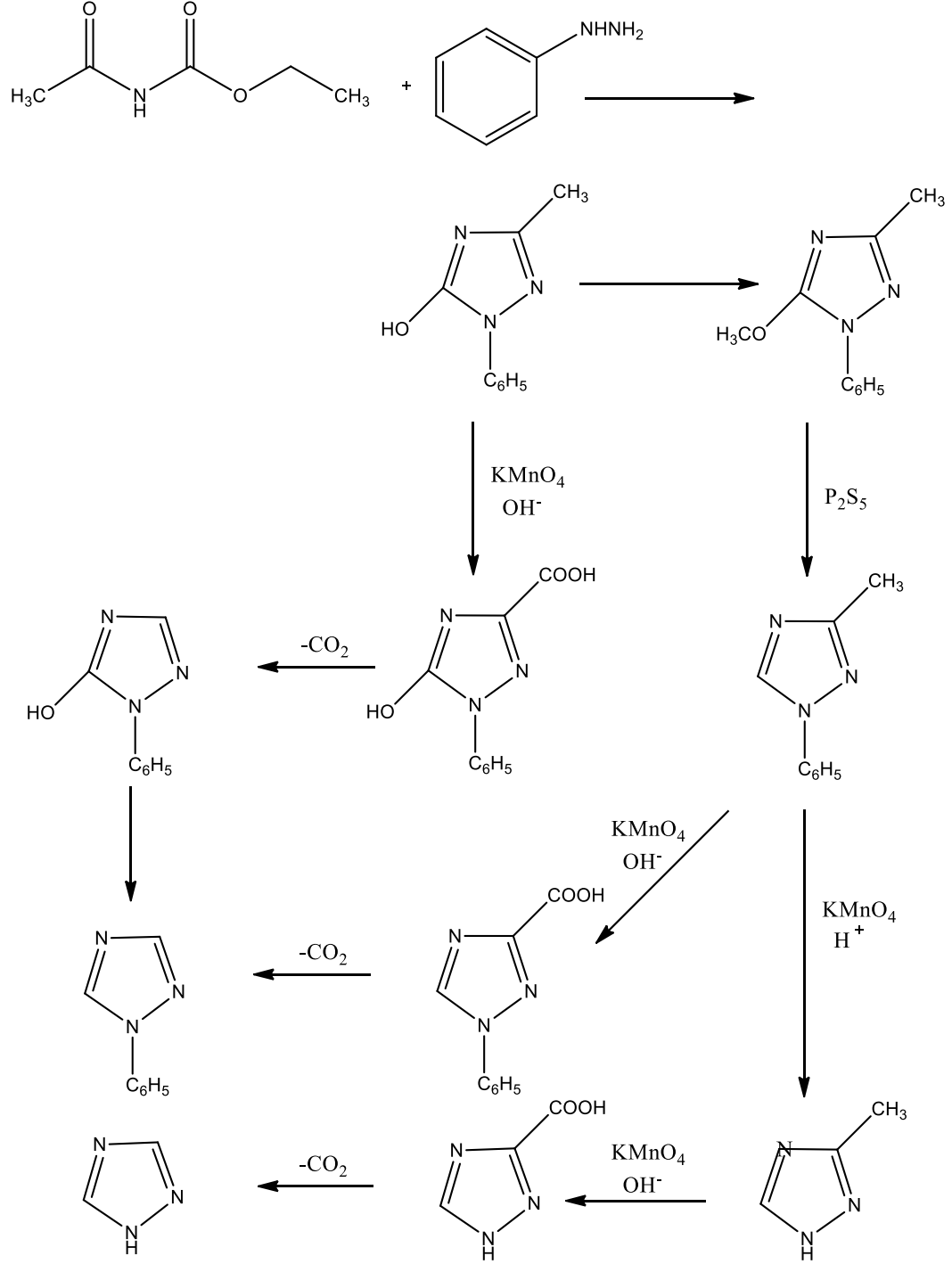


Şekil 2. 41. Karbon monoksit ile Hidrazinin Yüksek Basınç altında Reaksiyonu

2.3.2.4 1,3-Disübstitüe türevler

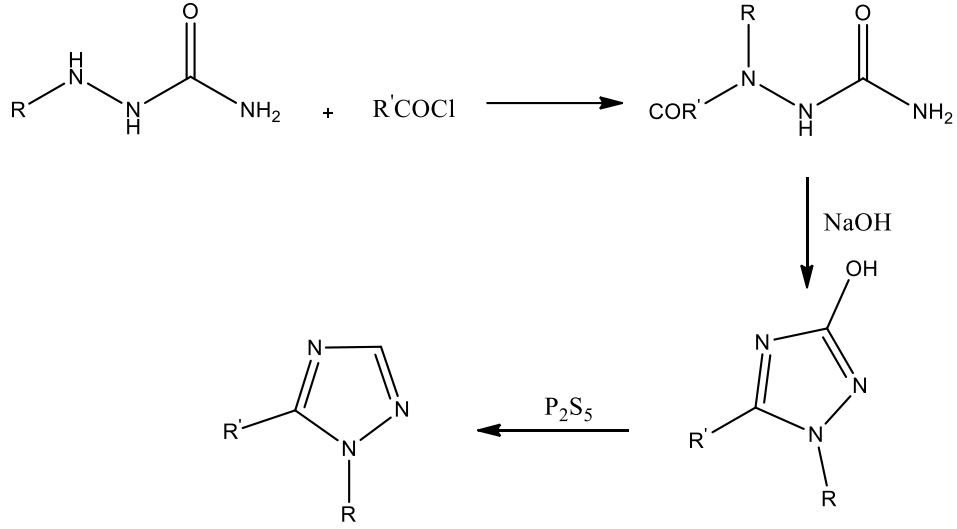
Fenilhidrazin andreocci başlangıç maddesi ile reaksiyona asetilüretan sokulursa 5-hidroksi-3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol maddesi sentezlenmiş olur. Reaksiyon sonunda bileşik 3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol, 3-metil-1,2,4-triazol

1-fenil-1H-1,2,4-triazol, ve 1,2,4-triazole dönüşmüştür.Meydana gelen halka kapanması sonucu kondenzasyon oluşumu diğer hidrazinler içinde kullanılabilir [48].



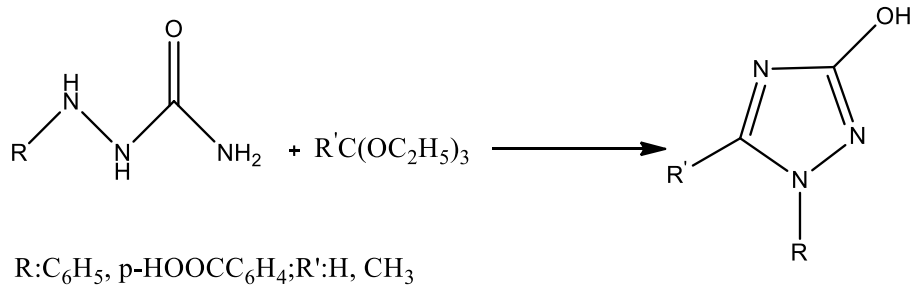
Şekil 2. 42.Fenilhidrazinin Asetilüretan ile Reaksiyonu

5-hidroksi-1-aril-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilatların eldesi için fosgen ile α -aminogliksilat arilhidrazon halka kapanması sonucu oluşur [48].



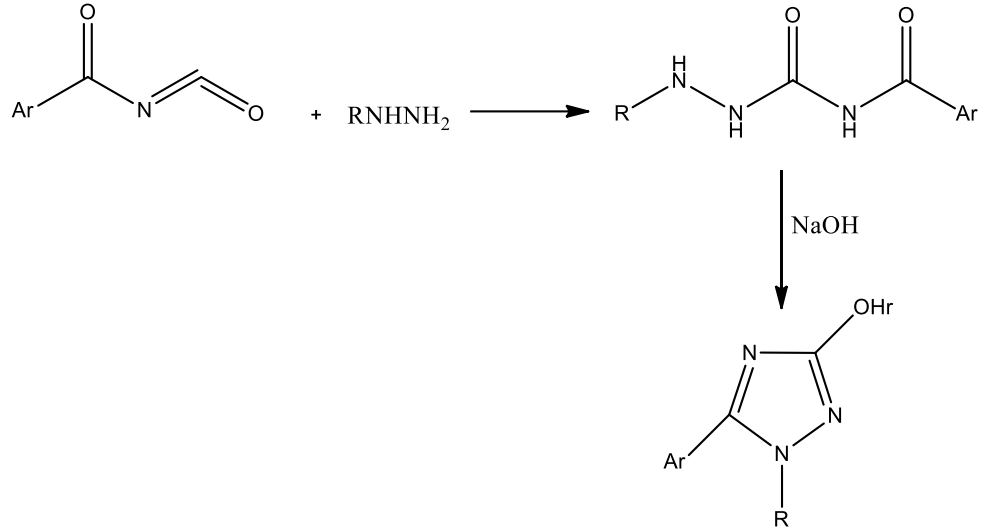
Şekil 2. 43. 1-Açıl-1-fenilsemikarbazidlerin Alkali Ortamda Halka Kapatması Reaksiyonu

1,5-disüstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazoller oluşabilmesi için trietil ortoasetat veya trietil ortoformat 1-Arilsemikarbazid ile reaksiyona girerek halka kapanması ile elde edilir [48].



Şekil 2. 44. 1-Arilsemikarbazidin Orto Ester ile Reaksiyonu

Açıl izosiyanat ve arilhidraziden elde edilen 1-aril4-açılsemikarbazid, bazik çözeltisi ile halka kapanması sonucu 1,5-disüstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerini verir. Halka kapanması için siklizasyon ajanı olan Siklizasyon ajanı olarak ise PPA (polifosforik asid) kullanılır [48].

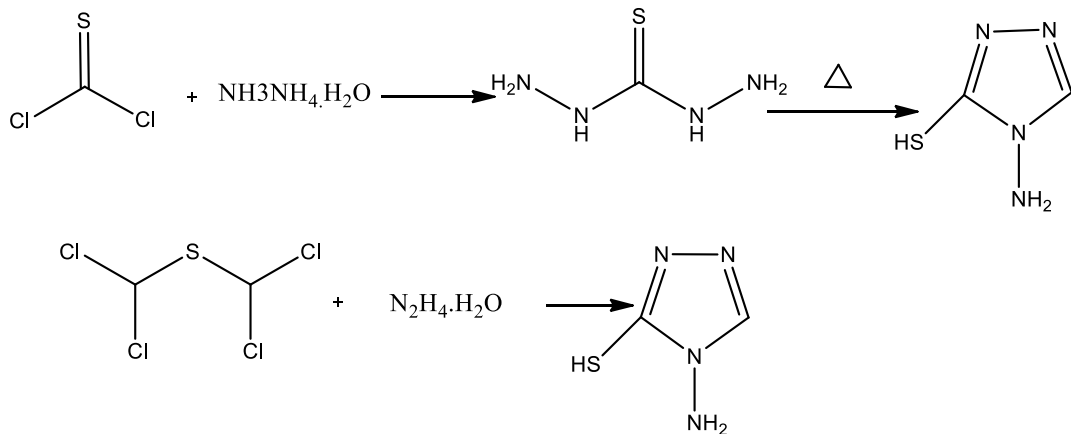


Şekil 2. 45. 1,5-Disübstitüe-3-hidroksi-1H-1,2,4-triazollerin Sentezi

Şekildeki reaksiyonlarda hidroksil grubunun uzaklaştırılmasıyla 1,5-disübstitüe türevleri elde edilir [48].

2.3.2.5 3,4-Disübstitüe türevler

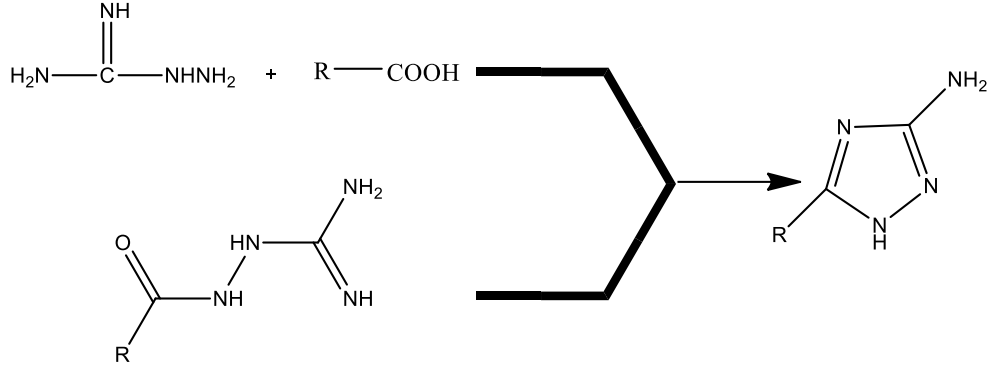
Tiyofosgen ve hidrazin hidrat reaksiyona eterli ortamda girdiğinde reaksiyon sonundaki tiyokarbohidrazitin ısıtılmasıyla 4-amino-3-merkpto-4H-1,2,4-triazol elde edilir. Tetraklorodimetil sülfürü tiyokarbohidrazit yerine kullanılırsa ara basamak olmadan 4-amino-3-merkpto-4H-1,2,4-triazol elde edilir [48].



Şekil 2. 46. 4-Amino-3-merkpto-4H-1,2,4-triazoliün elde edilmesi

2.3.2.6 3,5-Disübstitüe türevler

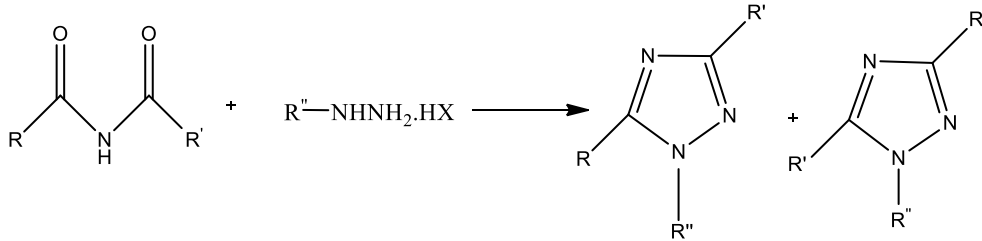
Aminoguanidin ile asidlerin reaksiyona girmesi veya açilaminoguanidin ısıtılarak 3- amino-5-alkil(aril)triazollerin oluşur [48].



Şekil 2. 47.3-Amino-5-alkil(aril)triazollerin Elde Edilmesi

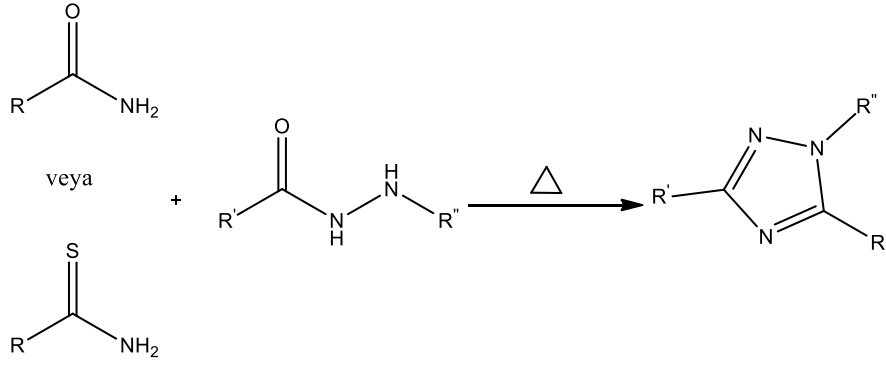
2.3.2.7 1,3,5-Trisübstitüe türevler

1,3,5-Trisübstitieler türevlerin oluşumunda başlangıç maddesi olarak diaçilaminin sübstitüehidrazin ile reaksiyona girmesi sonucu elde edilir. Einhorn-Brunner reaksiyonu olarak adlandırılır.iki izomerik triazol oluşması diaçil aminin iki farklı R grubu taşıdığı için beklenir [48-50].



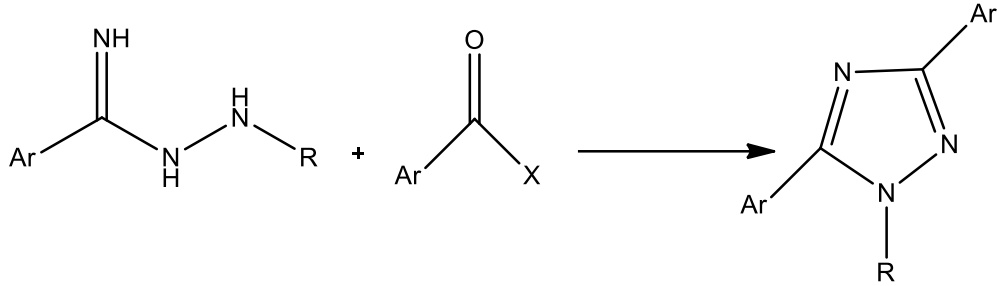
Şekil 2. 48.Einhorn-Brunner reaksiyonu

1,3,5-trisübstitüe-1H-1,2,4-triazollerin sentezi yüksek sıcaklıklarda asit hidrazitlerin tiyoamitler veya amit ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur. 1911'de Guido Pellizzari tarafından yapılan sentez günümüzde pellizzari reaksiyonu olarak da adlandırılır [48-50].



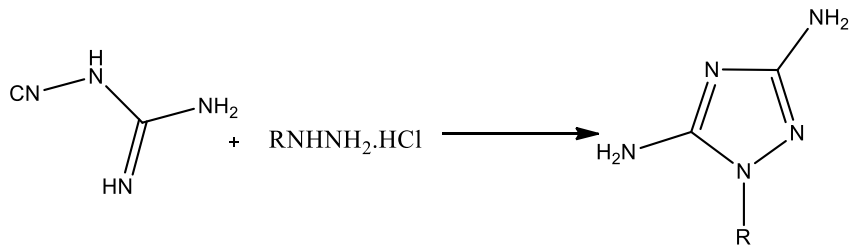
Şekil 2. 49.*Pellizzari reaksiyonu*

Açılasyon ajanları ile amidrazonun kapanma sonucu izomer oluşmadan 1,3,5-trisüstitüetriazoller oluşur [48].



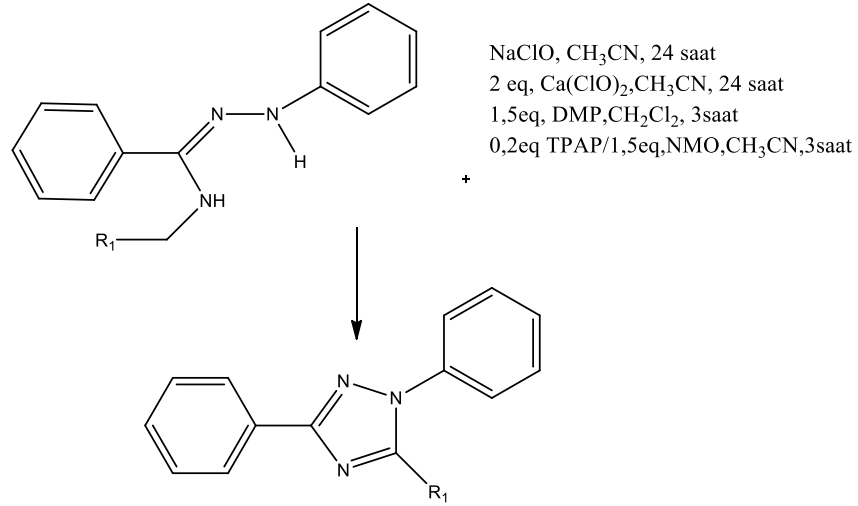
Şekil 2. 50.*Amidrazon ile Açılasyon Ajanlarının Halka Kapanması Reaksiyonu*

Disiyandiamid uygun bir arilhidrazin hidroklorür ile amino grubu taşıyan türevlerin sentezi için ısıtılarak 3,5- diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazoller sentezi yapılır [48].



Şekil 2. 51.*3,5-Diamino-1-aril-1H-1,2,4-triazollerin Elde Edilmesi*

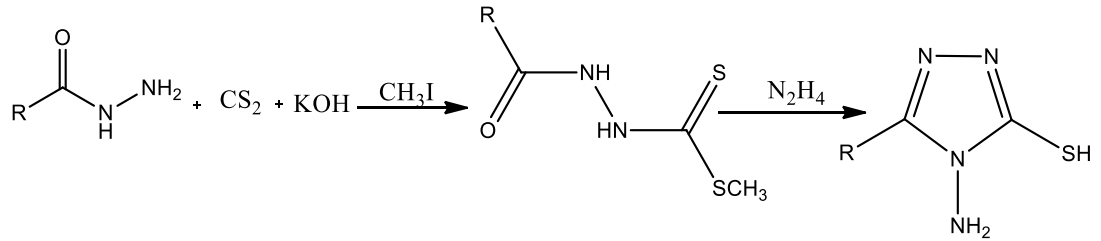
Diğer bir yöntemde ise, 1,2,4-triazen halka sisteminin NaClO (sodyum hipoklorit), Ca(ClO)₂ (kalsiyum hipoklorit), Dess-Martin periodinane (DMP) ve tetrapropilamonyum perrutenat (TPAP) ve N-metilmorfolinN-oksit (NMO) gibi yükseltgen ajanlar ile siklizasyonudur [79].



Şekil 2. 52.1,2,4-Triazenlerin Yükseltgen Ajanlarla Siklizasyonu

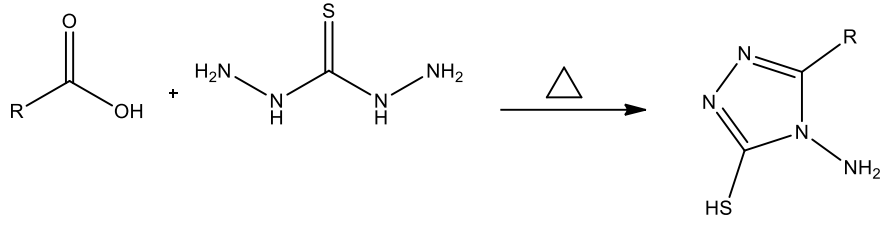
2.3.2.8 3,4,5-Trisübstitüe türevler

2-açılditiyokarbazik asitin potasyum tuzu, KOH ve CS₂ ile asit hidrazinin reaksiyona girmesiyle oluşur. Metil iyodürle reaksiyona girerek reaksiyon sonucunda metil esteri yapısına dönüşür. Meydana gelen ester yapısı N₂H₄ ile (hidrazin) reaksiyonu sonucu 4-amino-3-merkapt-5-sübstitüe-4H-1,2,4-triazol elde edilir [80-48].



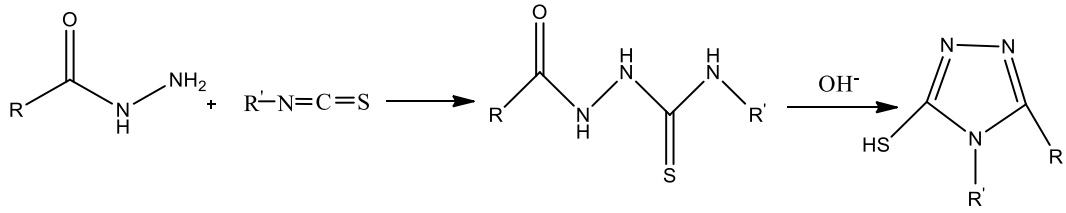
Şekil 2. 53.4-Amino-3-merkapt-5-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün elde edilmesi

Eğer reaksiyon 170-175 °C'de farklı karboksilik asitle tiyokarbohidrazit ile reaksiyona giremeleri sonucu 4-amino-3-merkapt-5-sübstitüe-4H-1,2,4-triazoller elde edilir [81].



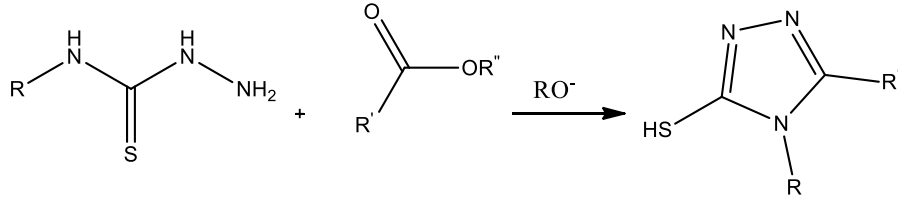
Şekil 2. 54. Tiyokarbohidrazit ile karboksilli asitin reaksiyonu

İzotiyosiyanat türevlerinin 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitini meydana getirmek için asit hidrazitlerle reaksiyona girmeler sonucu oluşur. Halka kapanması için alkalilerle reaksiyona girmesiyle veya doğrudan ısıtılması gerekir [82].



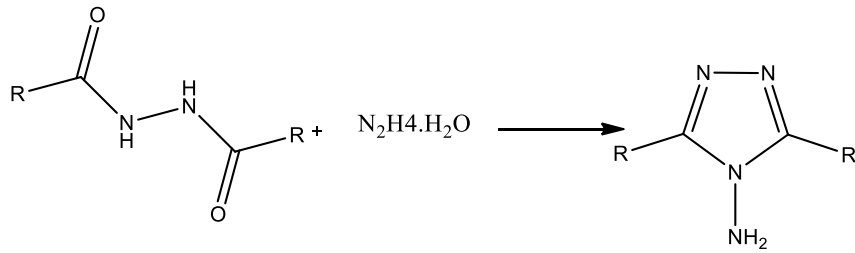
Şekil 2. 55. 1-Açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitin halka kapanması reaksiyonu

Alifatik veya aromatik asit esterleri ile 4-Aril/alkiltiyosemikarbazit arasında alkoksit varlığında halka kapanması reaksiyonu gerçekleşir [48].



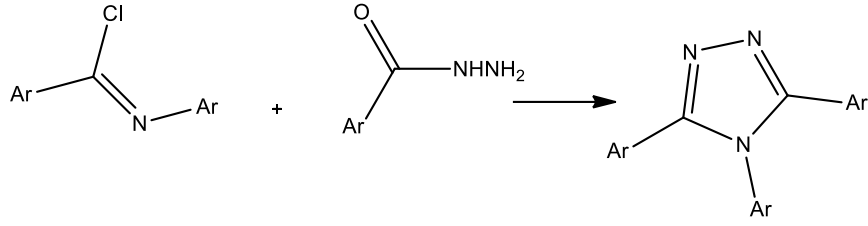
Şekil 2. 56. 4-Aril/alkiltiyosemikarbazitin esterlerle reaksiyonu

Hidrazin hidrat ısıtılarak s-Diaçilhidrazinlerle reaksiyonu sonucunda 4-amino-3,5-disübstitüe-4H-1,2,4-triazoller sentezlenir [48].



Şekil 2. 57. s-Diaçilhidrazinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu

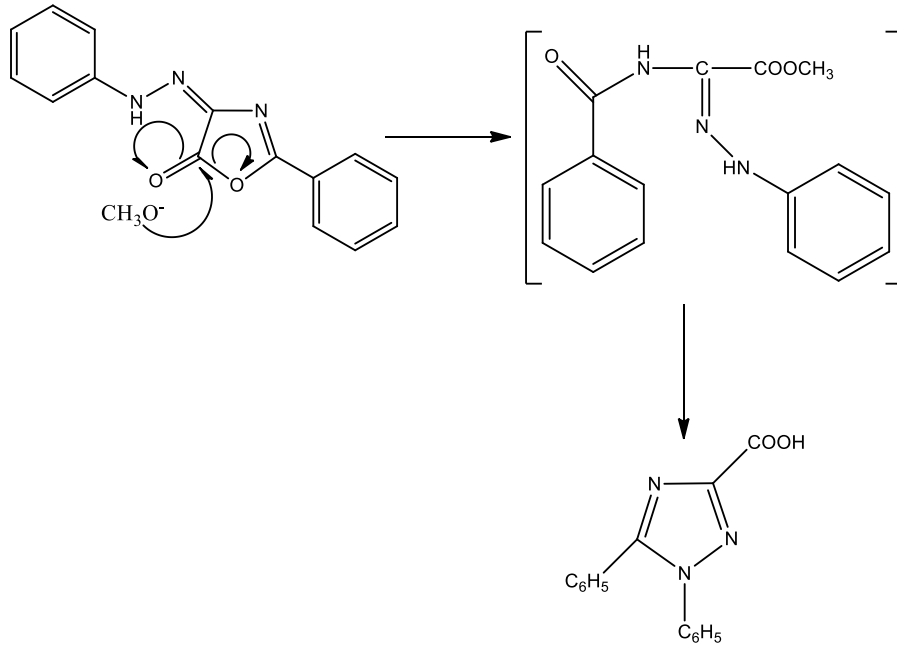
3,4,5-triaril-4H-1,2,4-triazollerini elde etmek için kloroiminitin arilhidrazit ile reaksiyona sokulur [48].



Şekil 2. 58. Kloroiminitin arilhidrazit ile reaksiyonu

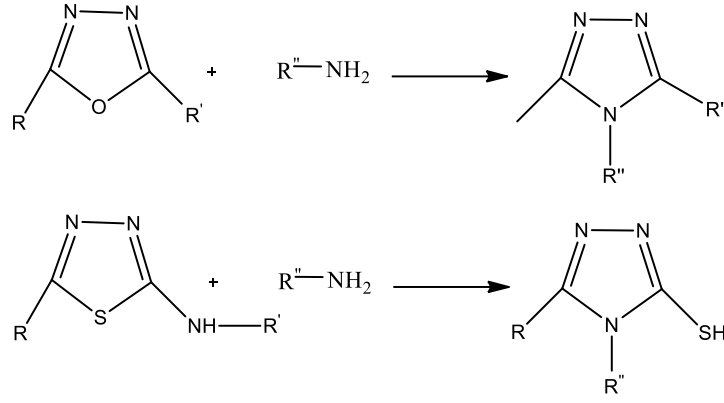
2.3.3 Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi

1,5-difenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilik asit elde etmek için 4-fenilazo-2-feniloksazolin-5-on alkoksit varlığında elde edilir [48].



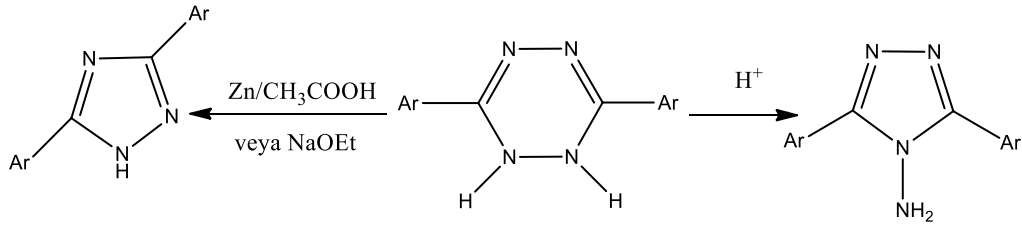
Şekil 2. 59. 1,5-Difenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilkarboksilik asidin Sentezi

Triazol türevlerini elde etmek için alifatik aromatik yada heterosiklik primer aminlerle tiyadiazoller yada oksadiazoller reaksiyona girer [48].



Şekil 2. 60. Oksadiazoller veya Tiyadiazollerden Triazol Türevlerinin sentezi

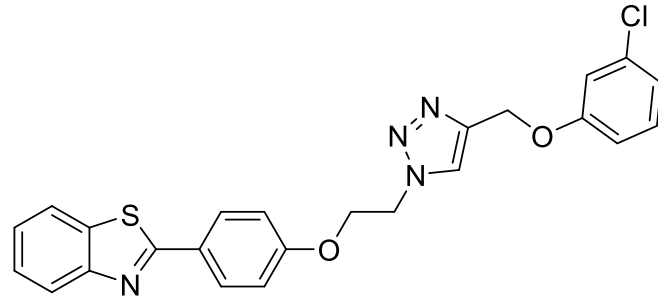
% 25'lik hidroklorik asid ile 3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerle muamalesi sonucu 4-amino3,5-diaril-4H-1,2,4-triazole kolaylıkla izomerize olurlar. 3,5-diaril-1H-1,2,4-triazol sentezini gerçekleştirmek için asetik asid ile çinko gibi indirgen özellikli ajanlar veya sodyum alkoksit (RONa) reaksiyona sokulur [48].



Şekil 2. 61. 3,6-Diaril-1,2-dihidro-1,2,4,5-tetrazinlerden Triazol Türevlerinin sentezi

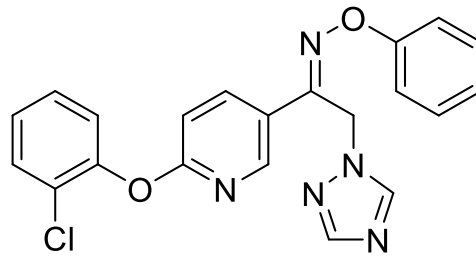
2.4. Antifungal Çalışmalarına Konu Olmuş Triazol Türevleri

Nidhi vd. 2021 yılında benzotriazol ve 1,2,3-triazol yapısı içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Yeni biyoaktif 1,2,3-triazol hibritleri arayışında, 4-HBT'nin bromo alkoksi türevlerinden değişen uzunluklarda alkil aralayıcılara sahip 1,2,3 triazole bağlı bazı 4-hidroksifenil benzotriazol (4-HBT) sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm melezler tatmin edici bir şekilde karakterize edilmiş ve *C. tropicalis* ve *A. terreus* mantar suşlarına karşı in vitro antifungal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Aktivite sonuçlarına göre, bileşik 4h, referans ilaç flukonazol ile karşılaştırıldığında her iki mantar suşu için de iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur [83].



Şekil 2. 62.2-(4-(3-(4-((3-klorofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propoksi)fenil) benzotiyazol bileşiği

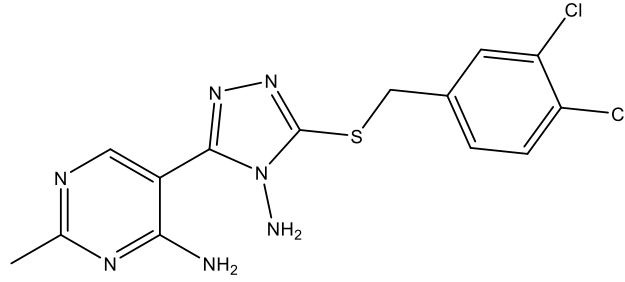
Hui vd. tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada oksim eter ve fenoksi içeren bir dizi yeni 1,2,4-triazol türevi ve piridin içeren bileşik türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Yeni bileşiklerin yapıları nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi (HRMS) ile ortaya çıkar. Sentezi gerçekleştirilen maddelerin antifungal etkili sekiz fitopatogene karşı değerlendirilmiştir. Belirtilen *in vitro* biyoanalizler sonucunda bileşiklerin çoğunun orta ila yüksek fungusit aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bileşiklerden (Z)-1-(6-(4-bromo-2-klorofenoksi)piridin-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-on O-metil oksim (5a4), 1.59 EC₅₀ değerleri ile geniş spektrumlu bir antifungal aktivite sergilemiştir [84].



Şekil 2. 63.(Z)-1-(6-(4-bromo-2-klorofenoksi)piridin-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-on O-metil oksim

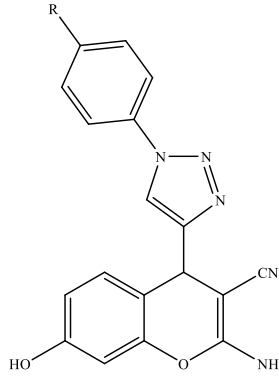
Wen-Neng Wu vd. 2019 yılında gerçekleştirdiği pirimidin kısmı içeren bir dizi yeni 1,2,4-triazol türevi sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ön biyolojik test, hedef bileşiklerin bazılarının, referans ilaç ile karşılaştırıldığında, test edilen patojenik mantarlarına karşı orta ila iyi antifungal aktivite sergilediğini göstermiştir. Bunların arasında, 9n ve 9o bileşikleri, 25.4 ve 31.6 µg/mL yarı maksimum etkili konsantrasyon (EC₅₀) değerleri ile *Phomopsis sp.*'ye karşı mükemmel antifungal aktivite sergilemiştir. Bu arada bileşik 9o, ticari Pirimetanil (57.6 ve 62.8 µg/mL) ile karşılaştırıldığında sırasıyla 40.1 ve 55.1

$\mu\text{g/mL}$ ile *B. dothidea* ve *B. cinerea*'ya karşı daha iyi antifungal aktivite gösterdiği saptanmıştır [85].



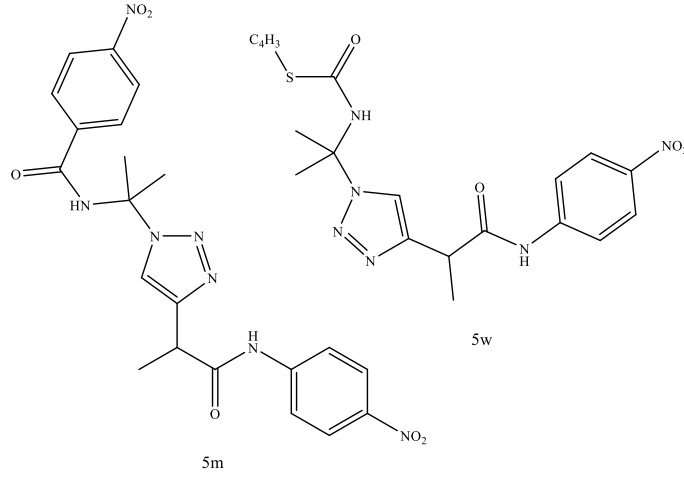
Şekil 2. 64.5-(4-amino-5-((3,4-diklorobenzil)tio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilpirimidin-4-amin bileşiği

Khara vd. tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada 1,2,3-triazol-kromen yapısı bulunan bileşikler sentezlenmiştir. Tüm bileşiklerin yapısı spektroskopik tekniklerle aydınlatılmıştır. Yeni sentezlenen triazol kromen konjugatları, *Mycobacterium tuberculosis*'e (MTB) karşı *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bileşikler 7f ve 7h konjugatlarının en etkili bileşik olarak MİK değeri $12,5 \mu\text{g/mL}$ değeri saptanmıştır. Ayrıca bileşiklerin antifungal etkileri değerlendirilmiş ve referans ilaç mikanazole göre daha düşük aktivite sergiledikleri bulunmuştur [86].



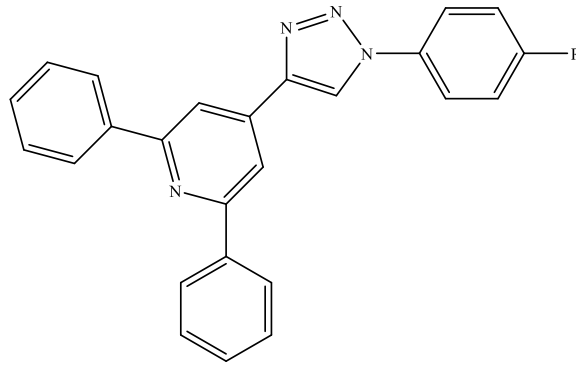
Şekil 2. 65.1,2,3-Triazol-kromen yapısı taşıyan bileşiklerin genel yapısı

Kaushik ve Luxmi tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada 1,4-disüstitüe edilmiş 1,2,3-triazol yapısı içeren bileşikler sentezlenmiştir. Günümüzde sentez aşamasında olan bileşiklerin (5a–5y) yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR FTIR, ve HRMS ile doğrulanmıştır. *Candida albicans* ve *Aspergillus niger* karşı antifungal etkileri değerlendirilmiştir. Bileşikler 5m ve 5w'nın bileşikler arasında en etkili türevler olduğu bulunmuştur [87].



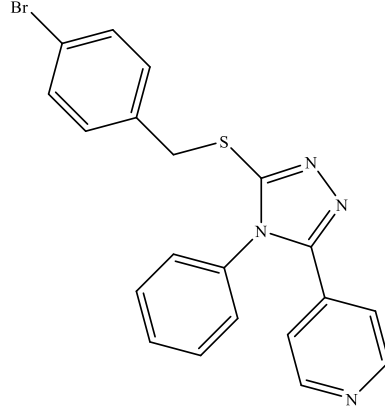
Şekil 2. 66. 1,4-disüstitüe edilmiş 1,2,3-triazol yapısı taşıyan bileşikler

Subhashini vd. tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada 2,6-difenil-4-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin türevi bileşikler sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler, IR, ^1H , ^{13}C NMR spektrumları ve MS verileri ile karakterize edilmiştir. Sentez edilen yeni yapıların antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bazı bileşiklerin yüksek aktivite sergilediği saptanmıştır [88].



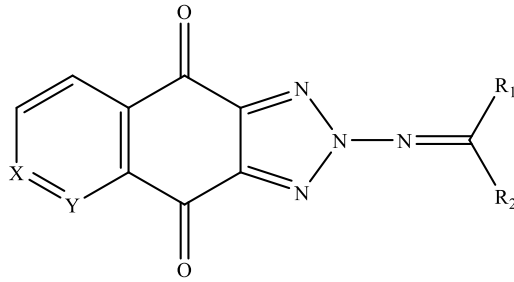
Şekil 2. 67. 2,6-difenil-4-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin bileşiklerinin genel yapısı

Jin-Xia vd. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada 4-(5-((4-bromobenzil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{S}$) yapısı taşıyan bileşik sentezlenmiş ve yapısı ^1H NMR, MS ve elemental analizler tarafından doğrulanmıştır. Bileşiğin *in vivo* antifungal aktiviteleri *Stemphylium lycopersici* (Enjoji) Yamamoto, *Fusarium oxysporum* sp. *cucumebrium* ve *Botrytis cinerea*'ya karşı etkileri değerlendirilmiştir. Bileşiğin düşük etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir [89].



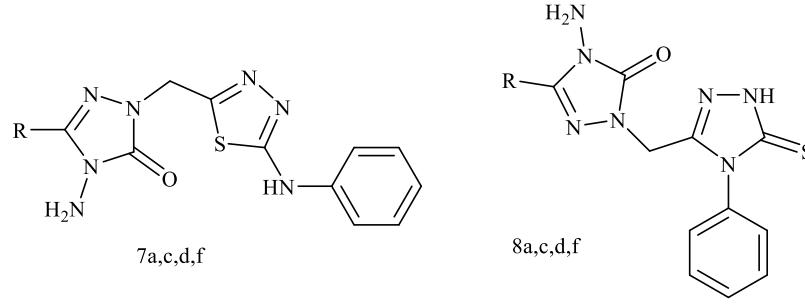
Şekil 2. 68. 4-(5-((4-bromobenzil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin bileşiği

Ryu vd. tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada 2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-g]izokinolin-4,9-dion ve 2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-g]kinolin-4,9-dion yapıları taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve in vitro antifungal etkileri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu güçlü antifungal aktivite göstermiştir. Bu iki grup bileşiklerden 2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-g]izokinolin-4,9-dion yapısı taşıyanların daha yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır [90].



Şekil 2. 69. 2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-g]izokinolin-4,9-dion ve 2H-[1,2,3]Triazolo[4,5-g]kinolin-4,9-dion yapılarının genel yapısı

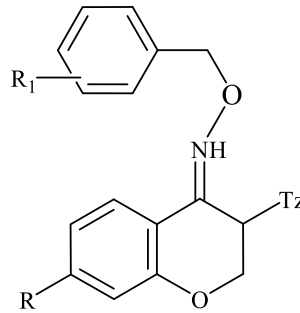
2004 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada bazı 1-Amino-2,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri sentezlenmiş ve antimikrobiyel etkinlikleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen etkinlik sonuçlarında ise sentezlenen bileşiklerin bazı bakteriyel suşları üzerinde etkinlik göstermesine rağmen antifungal aktivitelerinin olmadığı rapor edilmiştir [91].



1-8	R
a:	- CH ₃
b:	- CH ₂ CH ₃
c:	- CH ₂ CH ₂ CH ₃
d:	- CH ₂ C ₆ H ₅
e:	- CH ₂ C ₂ H ₄ Cl
f:	- C ₆ H ₅

Şekil 2. 70. Antifungal aktiviteleri incelenen 1-Amino-2,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-on bileşikleri

2004 yılında gerçekleştirilen bir başka çalışmada bazı (E)- ve (Z)-1,2,4-triazolilkromanon oksim eterleri sentez edilmiş ve antifungal etkinlikleri incelenmiştir. Etki çalışmaları sonucunda *Candida albicans* karşı (Z)-3-(1,2,4-Triazol-1-il)-4-oksım 2,4-dikloro eter bileşiğinin, Flukonazolden iki, Oksikonazolden ise dört kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir [92].

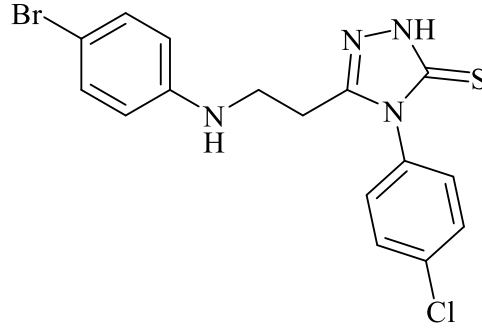


R: H, R₁: 2,4-DiCl, Tz:1,2,4-Triazol-1-il

Şekil 2. 71. Antifungal etkili (Z)-3-(1,2,4-Triazol-1-il)-4-oksım 2,4-dikloro eter bileşiği

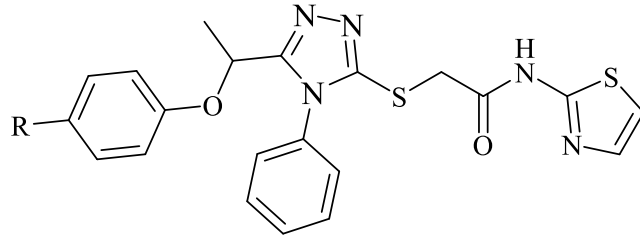
Siddiqui vd (2005) yürütülen bir sentez çalışmasında bazı 1,2,4-triazol türevleri sentezlenmiş ve antifungal etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan etkinlik sonuçları sonrasında seri içerisindeki 3-(p-Bromo anilinoetil)-4-(p-klorofenil)-5-tiyo-1,2,4-

triazol bileşiminin referans ilaç vorikonazolden daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir.[93].



Şekil 2. 72. Antifungal etkili 3-(p-Bromo anilinoetil)-4-(p-klorofenil)-5-tiyol-1,2,4-triazol bileşiği

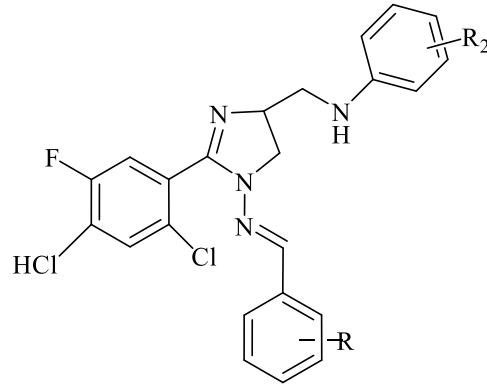
2005 yılında gerçekleştirilen bir başka çalışmada bazı 4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevi sentezlenmiş olup antimikrobiyal etkinlikleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 4-Fenil-5-(1-(4-metilfenoksietil))-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol ve 4-Fenil-5-(1-(4-kloroenoksietil))-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol yapısı *C.albicans* üzerinde referans ilaç ketokonazolden daha yüksek aktivite göstermiştir [94].



R: Cl ve CH₃

Şekil 2. 73. Antifungal etkili 4-Fenil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(2-tiyazolil)asetamido]tiyo-4H-1,2,4-triazol türevleri.

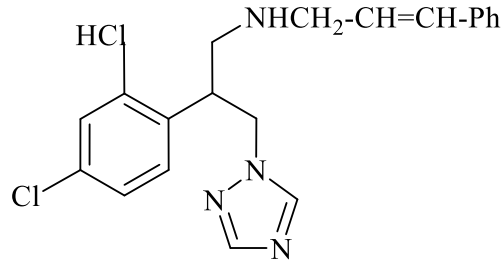
2006 yılında yapılan bir diğer çalışmada 2,4-dikloro-5-florofenil yapısı taşıyan bazı-5-merkaptol-1,2,4-triazol bileşiklerinin etkilerini incelemek için Schiff bazı ve Mannich bazı hazırlanarak biyolojik etkinlikleri bakılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2,4-dikloro-5-florofenil-5-merkaptol-4-benzilidenamino-1-(Süstitüeanilinometil)-1,2,4-triazol türevlerinin referans ilaç flukonazolden daha yüksek etki gösterdiği tespit edilmiştir [95].



R = 4-N(CH₃)₂, 4-Cl, 3,4-O-CH₂-O-. R₂ = 4-F, 3-Cl-4-F

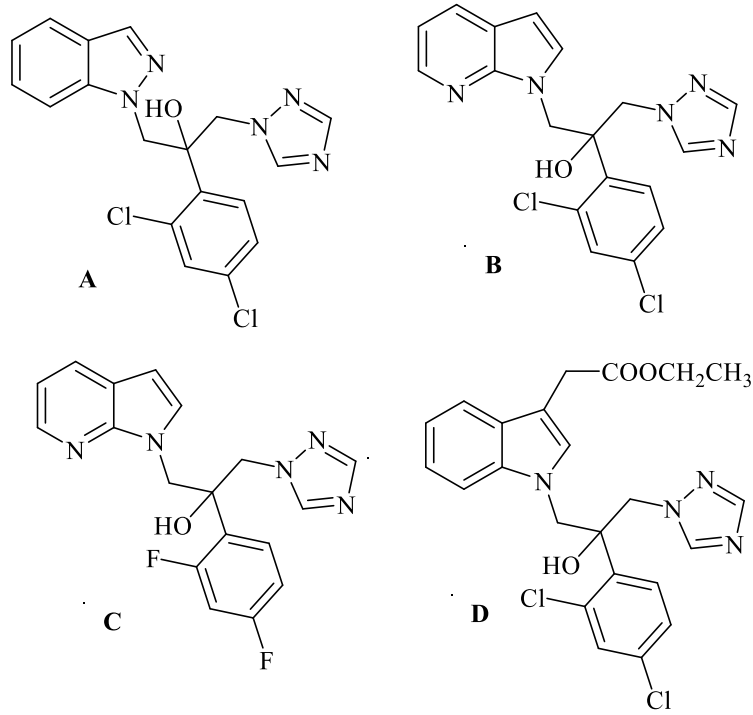
Şekil 2. 74. Antifungal etkili 2,4-dikloro-5-florofenil-5-merkaptto-4-benzilidenamino-1-(Süstitüeanilinometil)-1,2,4-triazol türevleri

Arnoldi vd (2007) yürütülen bir çalışmada bazı N-Substitue-[2-(2,4-Diklorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)]propilamin bileşiklerinin antifungal özellikleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen etkinlik çalışmaları sonucunda seri içerisindeki (E)-[2-(2,4-Diklorofenil)-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-bis(3-fenil) allilamin bileşiğinin *Candida albicans*'a karşı 0.13 µg/mL minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ile yüksek etki gösterdiği rapor edilmiştir [96].



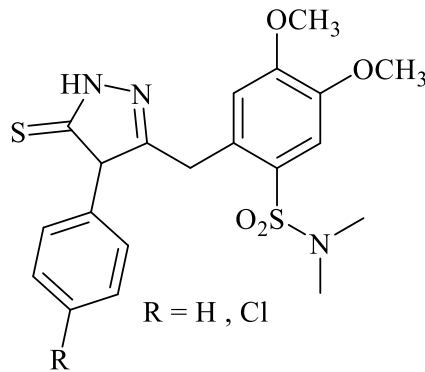
Şekil 2. 75. (E)-[2-(2,4-Diklorofenil)-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-bis(3-fenil) allilamin bileşiği

Lebouvier vd (2007) tarafından yapılan bir çalışmada azaheterosiklik yapı taşıyan yeni flukonazol analogları sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Seri içerisinde bileşiklerden dörtü flukonazole göre 3 ile 28 kat arasında daha düşük MİK değeri göstermiştir.[97].



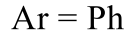
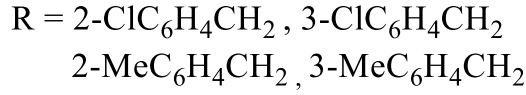
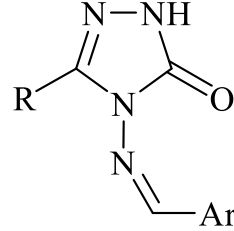
Şekil 2. 76. Antifungal etkili flukonazol analogları

2008 yılında yürütülen bir çalışmada, sülfonamid yapısı taşıyan bazı 1,2,4-triazol türevleri sentezlenerek antifungal ve antibakteriyel etkileri araştırılmıştır. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda seri içerisindeki 1-[2-(N-Dimetilsulfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyon ile 1-[2-(N-Dimetilsulfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-(p-klorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri *Aspergillus* türlerine karşı bifanazolden bile etkili olduğu ortaya çıkmıştır [98].



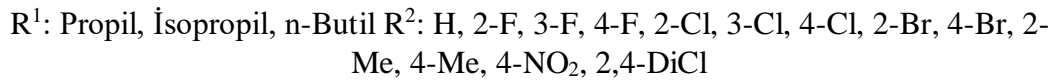
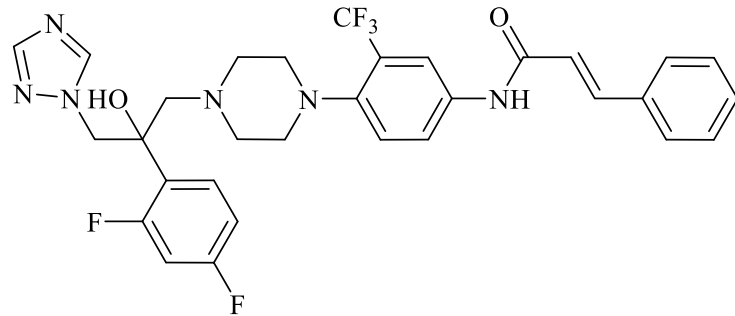
Şekil 2. 77. Antifungal etkili 1-[2-(N-Dimetilsulfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-fenil-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1-[2-(N-Dimetilsulfamoil)-4,5-dimetoksibenzil]-4-(p-klorofenil)-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşikleri

2008 yılında yürütülen bir başka çalışmada bazı yeni 1,2,4-triazol türevleri mikrodalga ışınması yöntemi kullanılarak sentezlenmiş ve antifungal etkinlikleri araştırılmıştır. Yapılan etki testleri sonucunda elde edilen bileşiklerin *Candida* türleri üzerinde zayıf etki potansiyeline sahip oldukları tespit edilmiştir (kahveci vd 2008) [99].



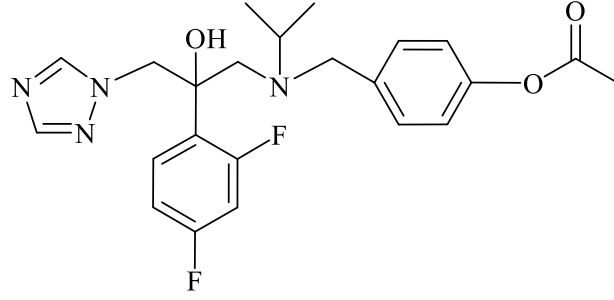
Şekil 2. 78. Antifungal etkinlikleri araştırılan triazol türevleri

Chai vd (2009) ile gerçekleştirilen bir çalışmada yeni 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-sübstitue benzilamino-2-propanol bileşikleri sentezlenmiş ve biyolojik etkinlikleri araştırılmıştır. Sekiz patojenik fungus türü üzerinde yapılan çalışmada sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin tamamının geniş etki spektrumuna sahip olduğu ve oldukça yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [100].



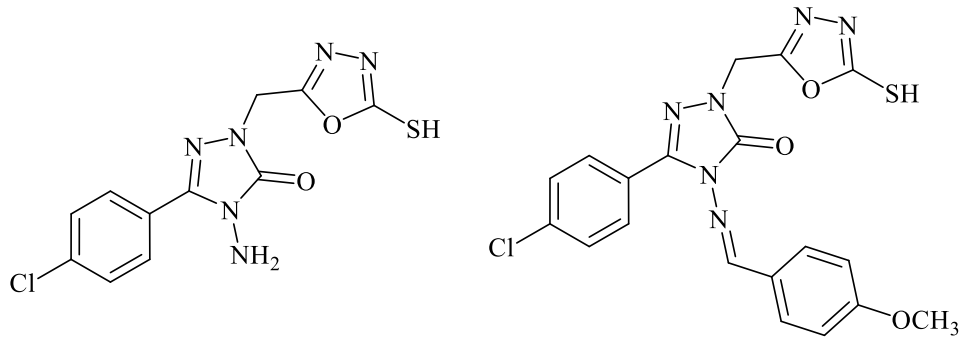
Şekil 2. 79. Antifungal etkilili 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-sübstitue benzilamino-2-propanol bileşikleri

2009 yılında yapılan bir çalışmada oldukça çarpıcı bir sonuçla karşılaşılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen ve antifungal aktiviteleri incelenen triazol türevi bileşiklerden 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-[N-isopropil-N-(4-asetilbenzil)amino]-2-propanol bileşiği *Candida albicans* üzerinde referans ilaç flukonazolden kırk kat daha etkili bulunmuştur [101].



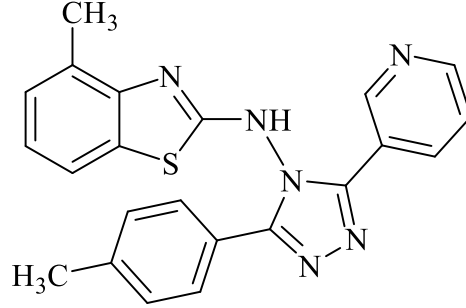
Şekil 2. 80. Antifungal etkili 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorofenil)-3-[N-isopropil-N-(4-asetilbenzil)amino]-2-propanol bileşiği

Bektaş vd (2010) ile yapılan bir çalışmada bazı triazol türevi bileşikler sentezlenerek antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen etki çalışmaları sonucunda seri içerisindeki 2-[(2-tiyol-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-4-amino-5-(4-klorofenil)-2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on, 2-[(2-tiyol-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-4-(4-metoksibenziliden)amino-5-(4-klorofenil)-2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin seri içerisindeki diğer bileşiklerden daha yüksek etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir [102].



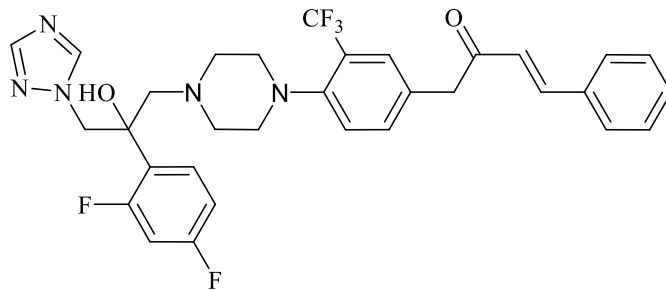
Şekil 2. 81. Antifungal etkili 2-[(2-tiyol-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-4-amino-5-(4-klorofenil)-2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on ve 2-[(2-tiyol-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-4-(4-metoksibenziliden)amino-5-(4-klorofenil)-2,3-dihidro-1,2,4-triazol-3-on bileşikleri

Bir başka 2010 yılı çalışmasında sentezlenen yeni 3,4,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin farmakolojik incelemesi yapılmıştır. Aktivite çalışmaları sonrasında seri içindeki bileşiklerden 3-(4-Metilfenil)-4-[(4-metilbenzotiyazol-2-il)amino]-5-pridin-3-il-1,2,4-triazol bileşiğinin referans ilaç griseofulvin'den 5 kat daha yüksek antifungal etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir [103].



Şekil 2. 82. Antifungal etkili 3-(4-Metilfenil)-4-[(4-metilbenzotiyazol-2-il)amino]-5-pridin-3-il-1,2,4-triazol bileşiği

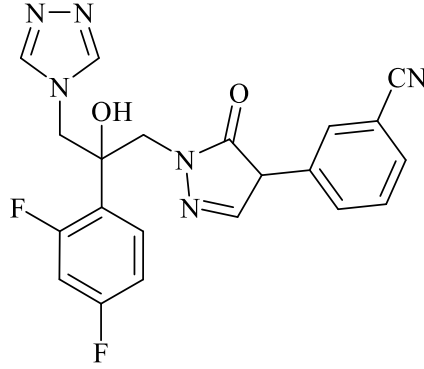
Chai vd (2011) ile yürütülen bir çalışmada *Candida* türleri üzerinde oldukça yüksek etki profiline sahip yeni bir bileşik medisinal kimya literatürüne kazandırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonrasında sentezi gerçekleştirilen (E)-N-(4-{4-[2-(2,4-Diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]-piperazin-1-il}-3-(triflorometil)-fenil) sinnamamid bileşiğinin referans ilaçlar olan flukonazolden dört bin, itrakonazolden ise bin kat daha fazla aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir.[104].



Şekil 2. 83. Antifungal etkili (E)-N-(4-{4-[2-(2,4-Diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil]-piperazin-1-il}-3-(triflorometil)-fenil) sinnamamid bileşiği

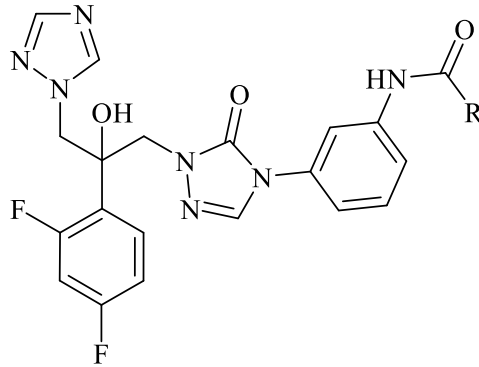
2011 yılında yapılan bir başka çalışmada da yine oldukça yüksek etkili bir bileşik keşfedilmiştir. Gerçekleştirilen mikrobiyolojik çalışmalara göre, sentezlenen 3-(1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)benzonitril bileşiğinin referans ilaçlar olan flukonazolden bin,

itrakonazolden ise iki yüz elli kat daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [105].



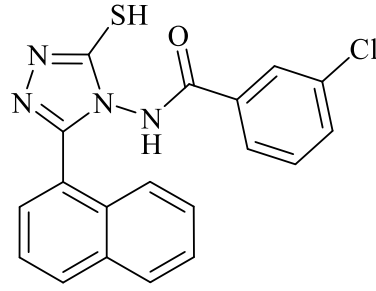
Şekil 2. 84. Antifungal etkili 3-(1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)benzonitril

Chai vd (2012) ile yapılan bir araştırmada sentezlenen 3-(1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-4-(3-sübstitüekarbonilaminofenil)-1H-1,2,4-triazol bileşiklerinin *Candida* türleri üzerinde referans ilaç flukonazolden daha etkili oldukları rapor edilmiştir [106].



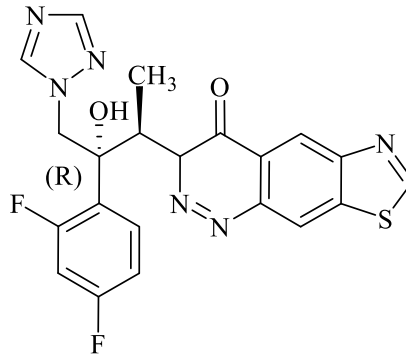
Şekil 2. 85. Antifungal etkili 3-(1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)-5-okso-4-(3-sübstitüekarbonilaminofenil)-1H-1,2,4-triazol bileşikleri

2012 yılında yapılan bir çalışmada naftalen ve triazol halkalarını taşıyan bazı yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalar sonrasında sentezlenen türevlerden 3-Kloro-N-(3-merkpto-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzamid bileşiğinin *C. albicans* ve bazı *Aspergillus* türlerine karşı griseofulvin'den on kat daha etkili tespit edilmiştir [107].



Şekil 2. 86. Antifungal etkili 3-Kloro-N-(3-merkpto-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-4-il)benzamid

Guillon vd (2013) ile yürütülen bir çalışmada Albaconazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antifungal etki spektrumu genişletilmiş yeni türevler elde edilmiştir. Yapılan etki çalışmaları sonrasında sentezlenen 8-[2-Hidroksi-1-metil-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]tiyazolo[5,4-f]kinazolin-9(8H)-on bileşiğinin *C. Albicans*'a karşı referans ilaç flukonazolden 5 kat daha etkili olduğu bildirilmiştir [108].



Şekil 2. 87. Antifungal etkili sentezlenen 8-[2-Hidroksi-1-metil-2-(2,4-diflorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propil]tiyazolo[5,4-f]kinazolin-9(8H)-on bileşiğ

3. GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Sodyum disülfid	: Merck, Almanya
Dimetilformamid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hidrazin hidrat	: Alfa Aesar, ABD
Sodyum hidroksit	: Carlo Erba, Fransa
Karbon disülfür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hidroklorik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Eter	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Merck, Almanya
Ethanol	: Tekim, Türkiye
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
DMSO	: Sigma, Almanya
Metil 4-formilbenzoat	: Merck, Almanya
5-Cyano-1,2-fenilendiamin	: Merck, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

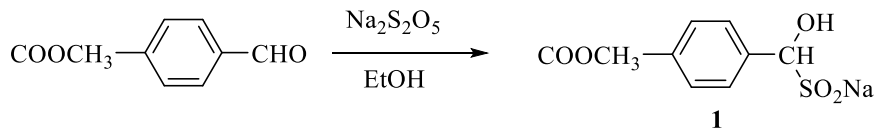
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi HU,	: Shimadzu, Libror EB-330 Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Electrothermal, 9100 Digital, ABD
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu, IR Prestige-21, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, AB
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, 8040 LC-MS-MS, Japonya
Mikroplate reader	: Biotek, ABD
Den 1 Mc Farland Densitometer	: Biosan, Letonya
Vortex	: Wisemix, Kore
Biological Safety Cabinet	: Class II Type A2 (CHC-222A2- 06), Güney Kore
Etüv	: Heraeus, Almanya

4.YÖNTEMLER

4.1 Sentez Çalışmaları

4.1.1 Sodyum hidroksit (4-(metoksikarbonil)fenil)metansülfinat (Yöntem A)

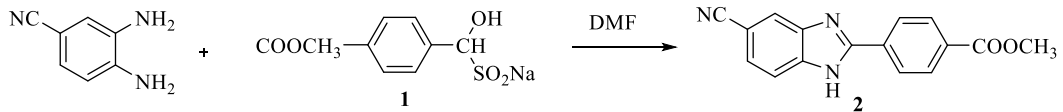
Metil 4-formilbenzoat etanol içerisinde çözündürülmüştür. Etanol içerisindeki sodyum disülfid damla damla reaksiyon içeriğine damlatılmıştır. Damlatma tamamlandıktan sonra çöken ürün süzülerek alınmıştır.



Şekil 4. 1. Sodyum hidroksit (4-(metoksikarbonil)fenil)metansülfinat elde etmek için reaksiyon denklemi

4.1.2 Metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat (Yöntem B)

Sodyum hidroksit (4-(metoksikarbonil)fenil)metansülfinat (1) ve 5-cyano-1,2-fenilendiamin bileşiği DMF içerisinde çözündürülmüş ve 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyon sonunda ürün çöktürülmesi için buz içeren bir suya dökülür, çöktükten sonra süzülür. Süzme işlemi gerçekleştirildikten sonra su ile yıkanmış ve etanol kristallendirilir.

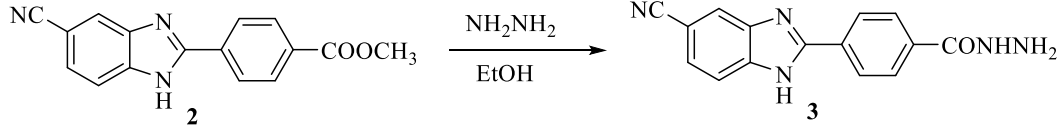


Şekil 4. 2. Metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat elde etmek için reaksiyon denklemi

4.1.3 4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit (Yöntem C)

Metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat (0.018 mol) ve hidrazin hidrat (5 mL) etanol (15 mL) içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyon geri çeviren soğutucu altında 7-8 saat kaynatılır. Tamamlanan reaksiyon sonucunda çöktürmek

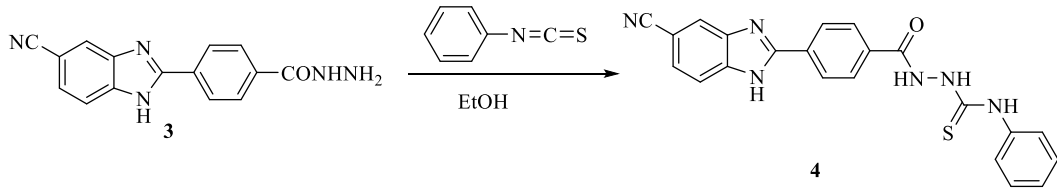
için buzlu su dökülür, çöktürdükten sonra süzülür ve su ile yıkanıp etanolden kristallendirilmesi yapılır.



Şekil 4. 3.4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit elde etmek için reaksiyon denklemi

4.1.4 2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (Yöntem D)

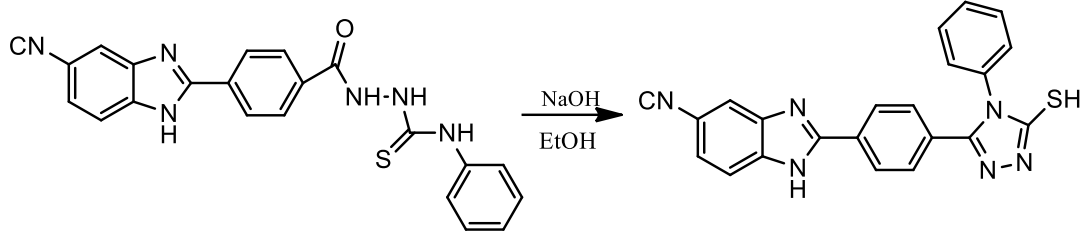
4-(5-siyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit ve etanol içerisinde fenil isotiyosiyanat çözüldürülür. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 4-5 saat kaynatılır. Reaksiyon bitiminde çöken ürün süzülerek alınır.



Şekil 4. 4.2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit elde etmek için reaksiyon denklemi

4.1.5 2-(4-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5-karbonitril (Yöntem E)

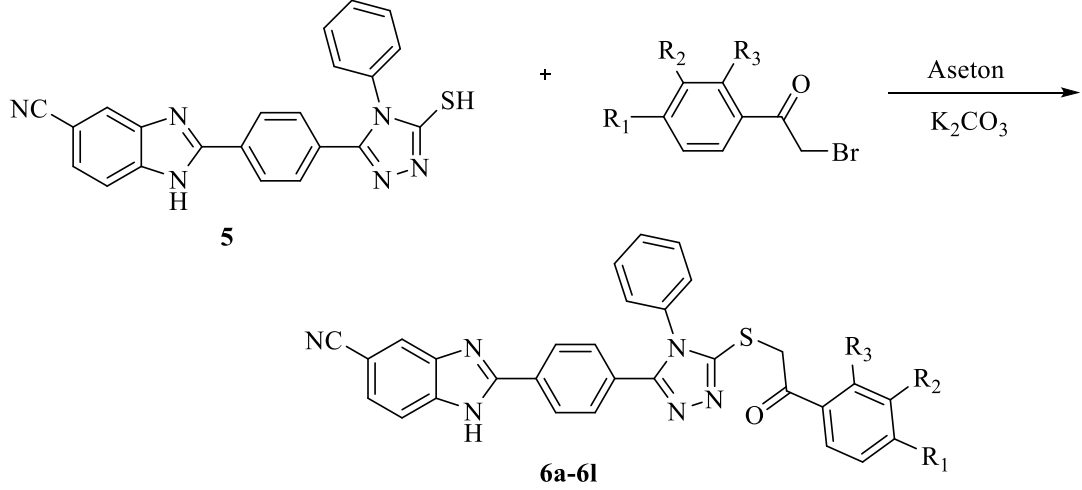
2-(4-(5-siyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit türevi bileşiğin (0.01 mol) 20 mL etanoldeki çözeltisine NaOH (0.01 mol, 0.4 g)'in 20 mL etanoldeki çözeltisi ilave edilir ve 8 saat boyunca geri çeviren soğutucuda kaynatılmıştır. Oda sıcaklığına gelen çözelti, seyreltik HCl ile nötrleştirildikten sonra çökmesi için bir gece boyunca buz dolabında bekletilip, çöktükten sonra süzülükten sonra ham ürün etanolde kristallendirilmiştir.



Şekil 4. 5.2-(4-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5-karbonitril elde etmek reaksiyon denklemi

4.1.6 Hedef bileşiklerin sentezi (6a-6l) (Yöntem F)

2-(4-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5-karbonitril (0.001 mol), potasyum karbonat (0.001 mol, 0.138 g) ve 2-bromoasetofenon (0.0015 mol) türevi, aseton (50 mL) içerisinde 40 °C'de 6 saat boyunca geri çeviren soğutucuda karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlanınca İTK kontrolü yapıldıktan sonra ağzı açık bir kap yardımıyla çeker ocak altında aseton uçurulur. Oluşan kalıntılar su ile yıkanır, elde edilen ham ürün kurutulduktan sonra etanolla kristallendirilir.



Şekil 4. 6.Hedef bileşiklerin elde etmek için reaksiyon denklemi

4.2 İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması

Gerçekleştirilen tüm basamaklarda reaksiyonların doğru ilerleyip ilerlemediğini kontrol etmek amacıyla İTK kullanılır. Balonlardan aralıklarla alınan örneklerle etanollü çözelti eşliğinde sentezin başlangıç maddelerinin adsorban (sabit faz) olarak kullanılır. Yapısında silikajelin 60 F₂₅₄ kaplıdır. Öncesinde uygun bir çözücü karışımı ile doyurulmuş alüminyum plaklara tatbiki kılcal borularla yapılmış ve tanklar içerisinde hareketli (mobil faz) fazlarda sürüklenmesi sağlanır. Lekelerin tespit edilmesinde 254 nm ve 366 nm olmak üzere ultraviyole ışığı kullanılmıştır. İTK sonucuna bağlı olarak reaksiyonlar bitirilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her sentez basamağında elde edilen ürünleri kontrol aşamasında daha rahat gözlem yapabilmemiz için İTK hareketli (mobil faz) fazları farklı çözücü karışımları kullanarak deneme yanılma yoluyla sentezlenmiştir. Yöntem A ve B, D’de yer alan sentezlerin kontrolünü sağlamak için en uygun mobil faz petrol eteri:etil asetat (3 : 1), yöntem C, E ve F’deki yer alan sentezin kontrolünü sağlamak için ise petrol eteri : etil asetat (1 : 1) gibi daha apolar bir mobil faza karar verilmiştir.

4.3 Erime Noktalarının Tayini

Ucu açık kapiller borulara 0.5 cm gelicek kakar doldurulup, sentezi yapılan bileşiklerin elektromanyetik erime noktası tayini cihazından faydalanarak erime noktaları (E.n) saptanır.

4.4 ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Maddelerin ¹H-NMR için, sentezlenen üründen 5 mg alarak içine 0.5 mL dötöryo dimetilsülfoksid eklenir. 500 MHz’lik NMR spektrometresini tetra metil silan’a karşı uygulayarak sonuçları elde edildi.

4.5 ¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması

Maddelerin ¹³C-NMR için , sentezlenen üründen 5 mg almak üzere 0.5 mL CD₃SOCD₃ (dötöryo dimetilsülfoksid) içindeki çözeltisinin, 125 MHz’lik NMR spektrometresini tetra metil silan’a karşı uygulayark sonuçları elde edildi.

4.6 Antifungal Aktivite

Sabouraud Dextrose Agar (SDA) içeren petrilere -85 °C'de çıkarılarak içinde mikroorganizma suşları canlandırabilmek için 37°C'de 24 saat ekilip inkübasyona bırakıldı.Süre tamamlanınca Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere besiyeri üzerinde gelişen kolonilerden alınıp inkübasyona 37 °C'de olacak şekilde 24 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. McFarland No: 0.5 tüpüne (10⁶ CFU/mL) göre İnkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürlerin, bulanıklık ayarı yapılmıştır.

Test edilecek bileşikler tartıldıktan sonra 2 mL saf DMSO bulunan steril flakonlara aktarıldı.Bileşiklerin DMSO içersinde çözünmeleri ve homojen bir karışım hale gelmeleri sağlandı.

Hazırlanmış bileşik karışımları mikropipetörler yardımıyla 96 “U” tipi kuyucuklara sahip mikrotitrasyon petrilere (Brand) 100 µL olarak sırasıyla kuyucuklara aktarımı gerçekleştirildi.Kuyucuklara konsantrasyonlarımızın aktarımı yapıldığında 100'er µl olacak şekilde mikroorganizma kültürlerinden pipetlendi.Elde edilen son sütun mikroorganizma kontrolüne giderken son satır da test maddesinin kontrolü için saklanmıştır. İşlemler tamamlandıktan sonra 37 °C'de 24 saat inkübasyona mikrotitrasyon petrilere kapakları kapatılarak bırakıldı.Süre tamamlanınca kuyucuklarda üremenin olup olmadığı gözlemlerini daha rahat gözlemek için petri üzerine bir miktar trifeniltetrazolyum klorür (TTC) çözeltisinden püskürtüldü.Renklenmenin gözlenebilmesi için inkübasyona 37 °C'de 3 saat boyunca bırakıldı.İnkübasyon süresi tamamlanınca minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) mg/mL olarak belirlendi. Deneyler çift paralel olarak tekrarlandı.Deneyimizde 2.kuşak antifungal triazolardan flukonazol ve vorikonazol kullanılmıştır.

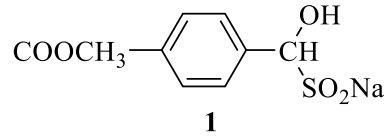
4.7 Molecular Docking

Moleküler docking çalışmaları, bağlanmayı tanımlamak için siliko prosedüründe kullanılarak gerçekleştirildi.14 α -sterol demetilaz enzim aktif bölgesi üzerinde 12 bileşiğimizin modları.X-ışını kristaliproteinden 14 α -sterol demetilaz enziminin (PDB kodu: 5TZ1) yapıları alındı.

5 BULGULAR ve TARTIŞMALAR

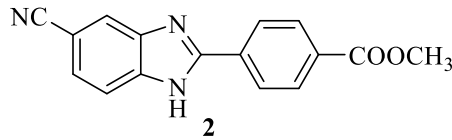
5.1 Sentez Çalışmaları

5.1.1 Sodyum hidroksit (4-(metoksikarbonil)fenil)metansülfinat (1)

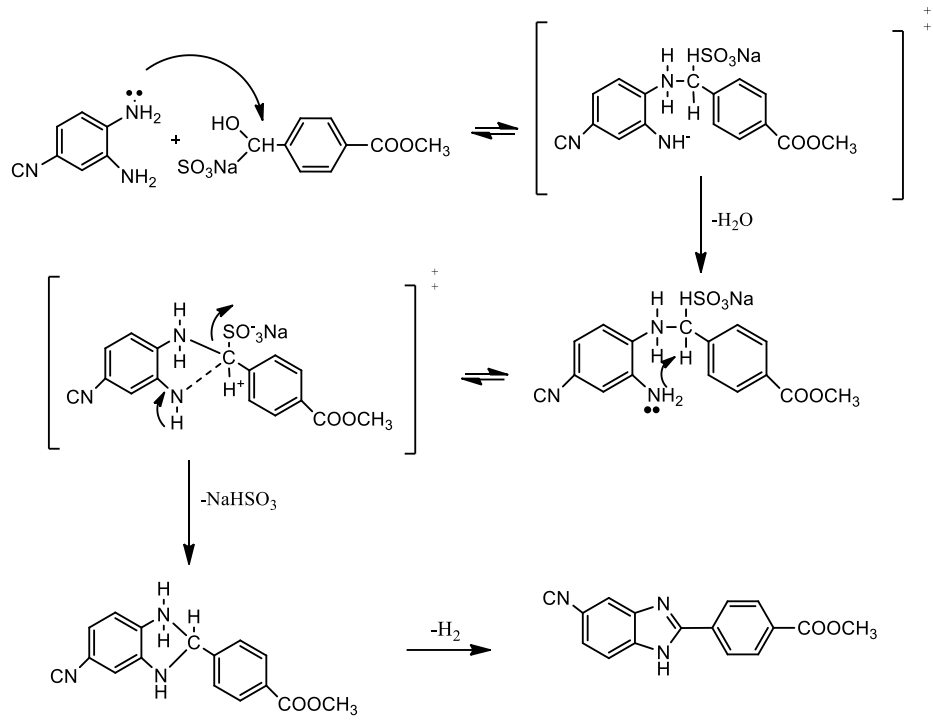


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim: % 88.

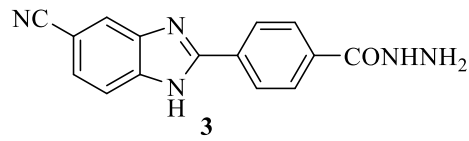
5.1.2 Metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat (2)



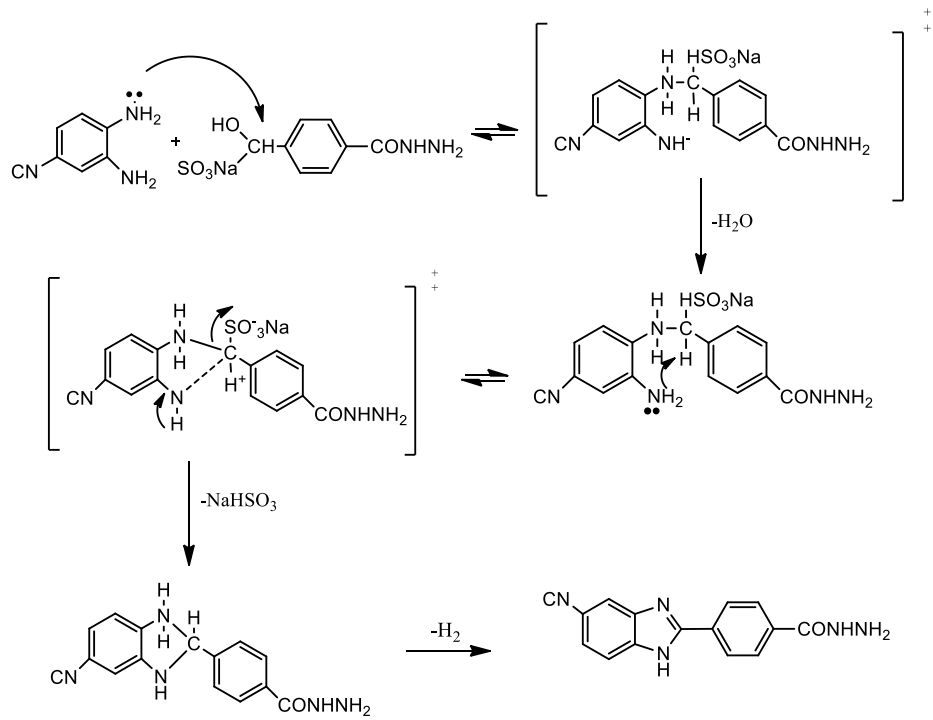
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 84.



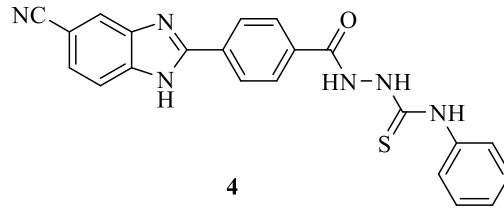
5.1.3 4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit (3)



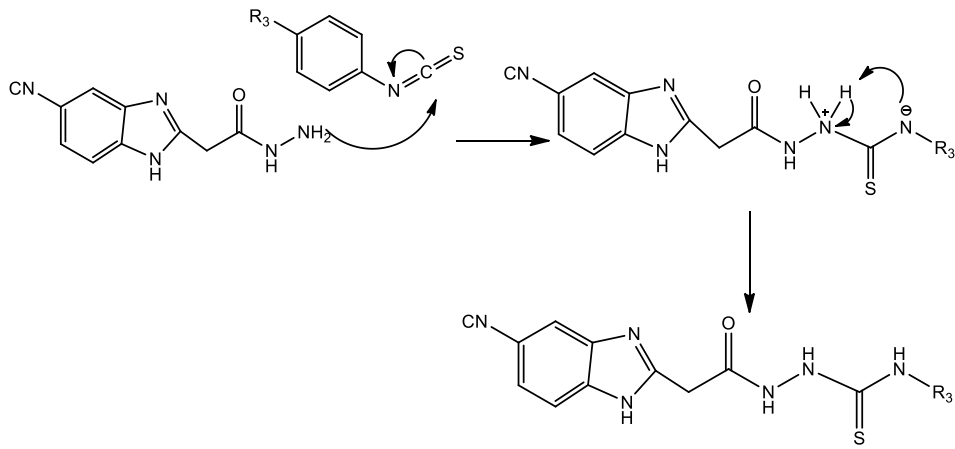
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 75.



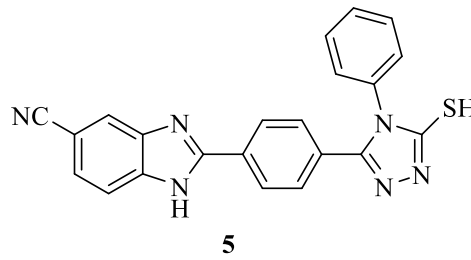
5.1.4 2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (4)



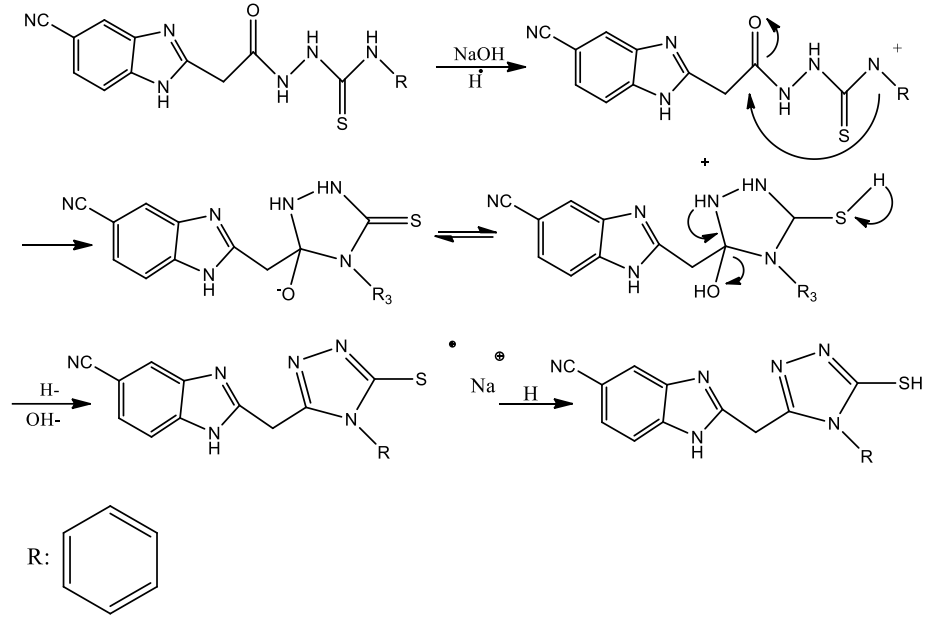
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 79.



5.1.5 2-(4-(5-Cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamit (5)



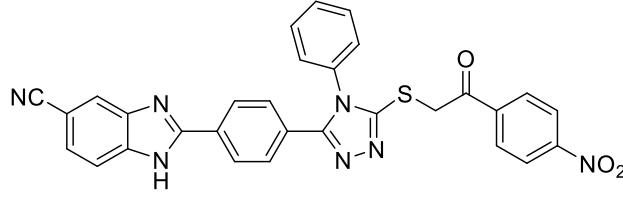
Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Verim: % 74.



5.1.6 Hedef bileşiklerin sentezi (6a-6l)

Yöntem F'ye göre sentezlenmiştir

5.1.6.1 2-(4-(5-((2-(4-Nitrofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6a)



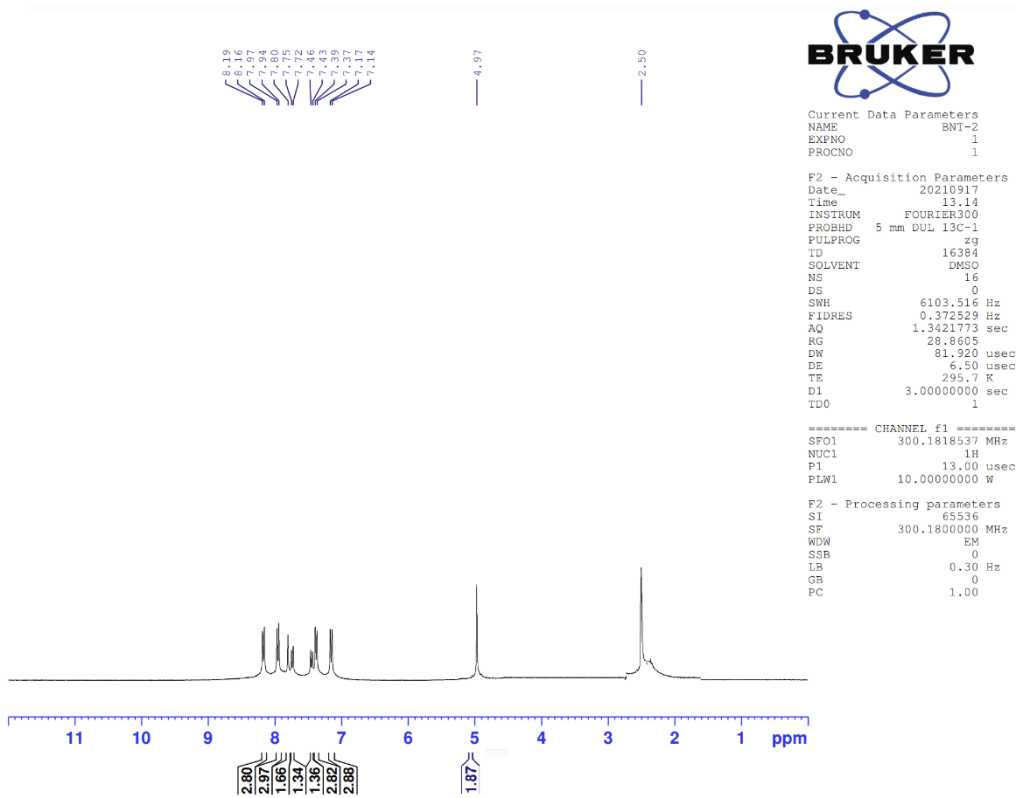
Şekil 5. 1.6a bileşığının kimyasal yapısı

DeneySEL E.n. 194.6°C. **Verim** % 74.

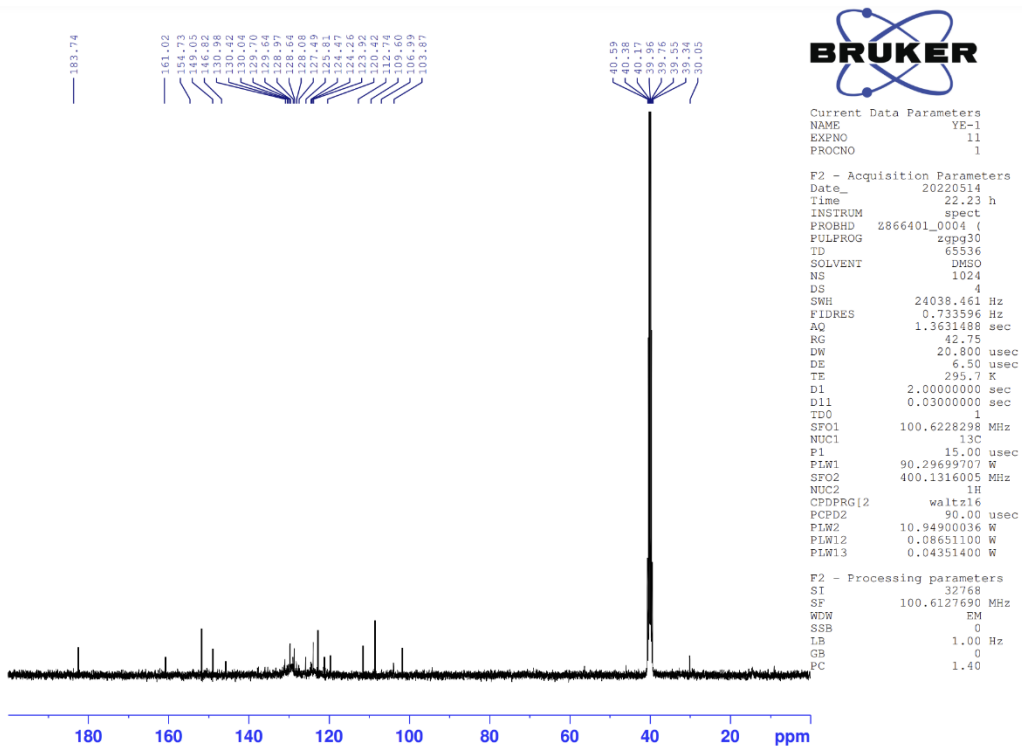
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.97 (2H, s, CH₂), 7.15 (3H, d, J=8.67 Hz, Aromatik CH), 7.37 (3H, d, J=7.98 Hz, Aromatik CH), 7.45 (1H, d, J=8.43 Hz, Aromatik CH), 7.74 (1H, d, J=8.34 Hz, Aromatik CH), 7.80 (2H, s, Aromatik CH), 7.95 (3H, d, J=7.98 Hz, Aromatik CH), 8.17 (3H, d, J=8.67 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.05, 103.87, 106.99, 109.60, 112.74, 120.42, 123.92, 124.26, 124.47, 125.81, 127.49, 128.08, 128.64, 128.97, 129.64, 129.70, 130.04, 130.42, 130.98, 146.82, 149.05, 154.73, 161.02, 182.74.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₁₉N₇O₃S Hesaplanan: 279.5708; Bulunan: 279.5702.



Şekil 5. 2.6a Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



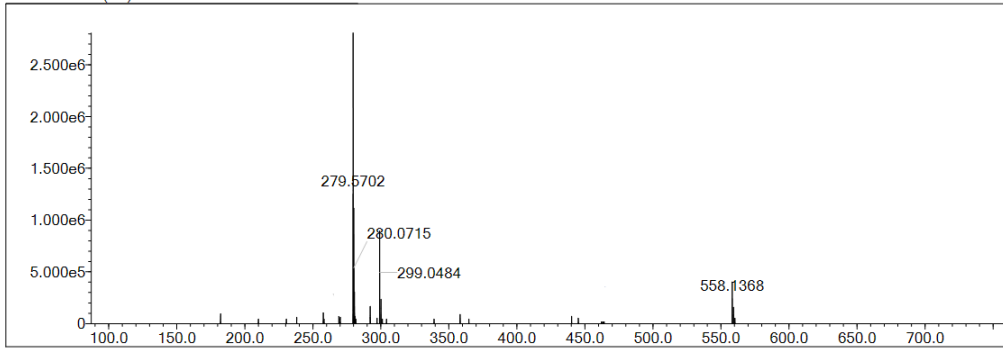
Şekil 5. 3.6a Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uacl\YE-1_150.lcd

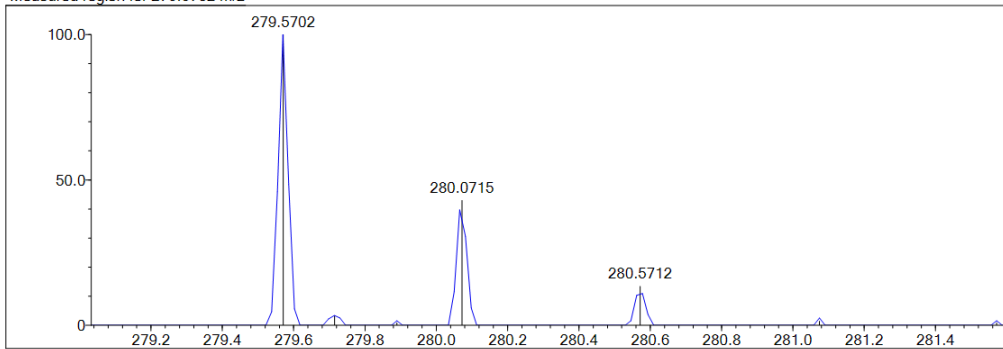
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	25	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	7	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5 DBE Range: 5.0 - 30.0 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited Apply N Rule: yes Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3 Isotope RI (%): 1.00 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00 MSn Logic Mode: AND Max Results: 50

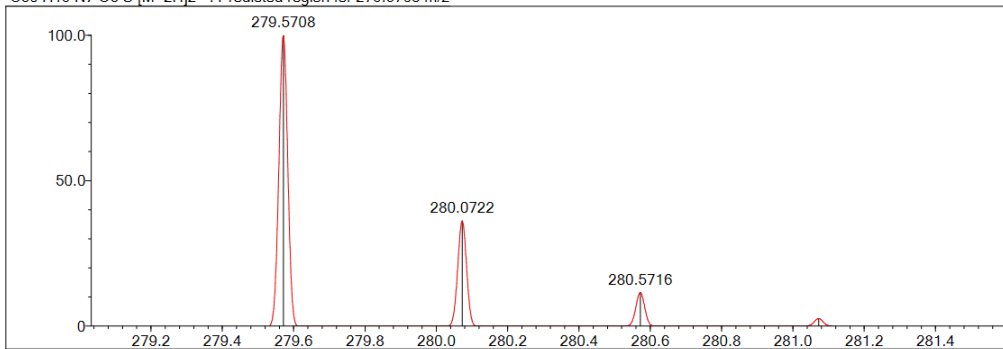
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.867 Scan#: 431



Measured region for 279.5702 m/z



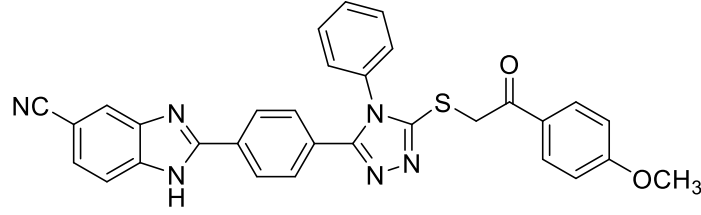
C30 H19 N7 O3 S [M+2H]2+ : Predicted region for 279.5708 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	96.54	C30 H19 N7 O3 S	[M+2H]2+	279.5702	279.5708	-0.6	-2.15	99.39	25.0

Şekil 5. 4.6a Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.2 2-(4-(5-((2-(4-Metoksifenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6b)



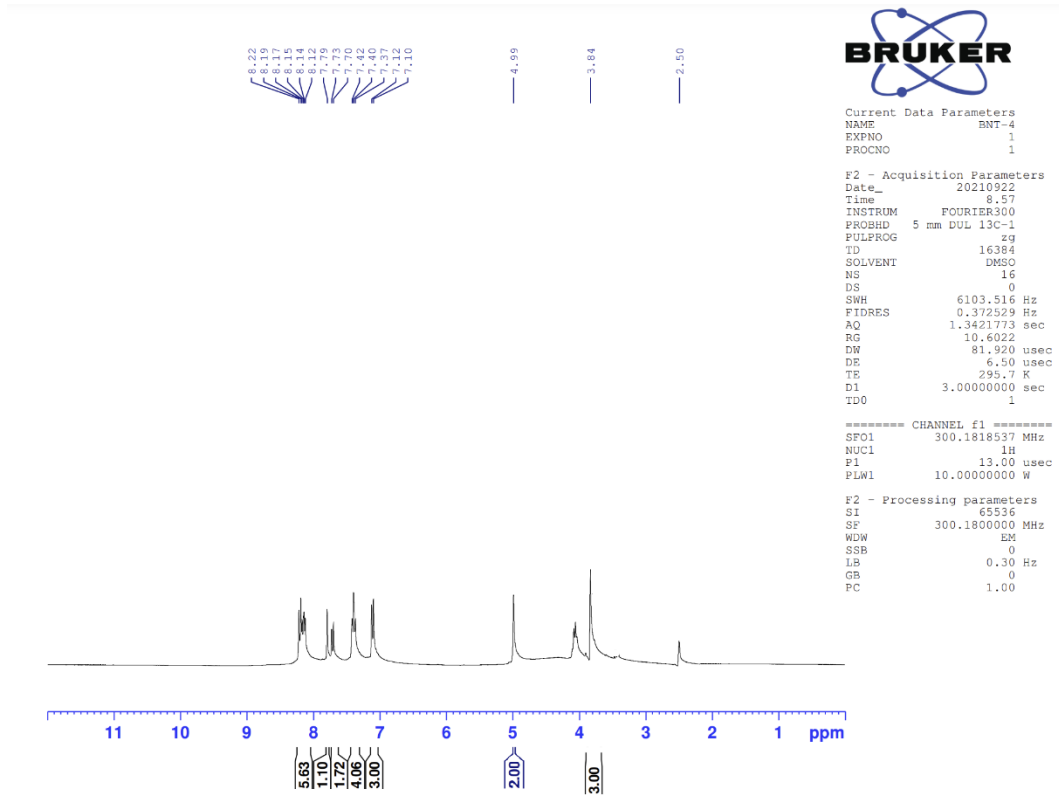
Şekil 5. 5.6b bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 177.6°C. **Verim** % 78.

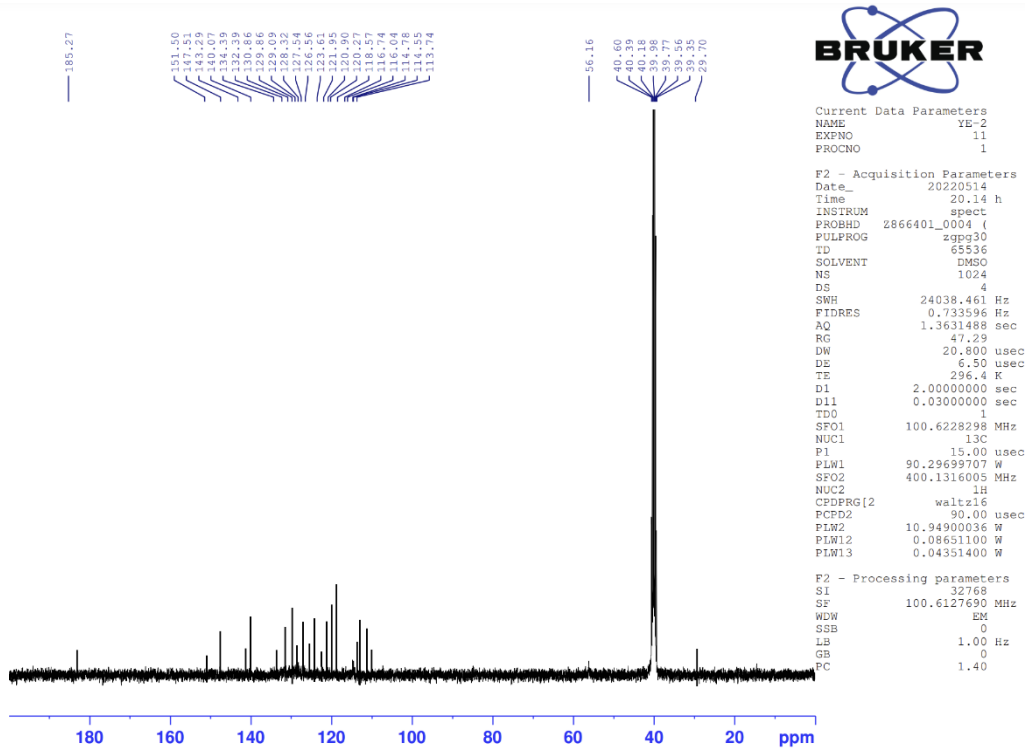
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.99 (2H, s, -CH₂), 7.11 (3H, d, J=8.46 Hz, Aromatik CH), 7.37-7.42 (4H, m, Aromatik CH), 7.71 (2H, d, J=8.28 Hz, Aromatik CH), 7.79 (1H, s, Aromatik CH), 8.12-8.22 (6H, m, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 29.70, 56.16, 113.74, 114.55, 114.78, 116.04, 116.74, 118.57, 120.27, 120.90, 121.95, 123.61, 126.56, 127.54, 128.32, 129.09, 129.86, 130.86, 132.39, 134.39, 140.07, 143.29, 147.51, 151.50, 185.27.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₁H₂₂N₆O₂S Hesaplanan: 272.0835; Bulunan: 272.0825.



Şekil 5. 6.6b Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



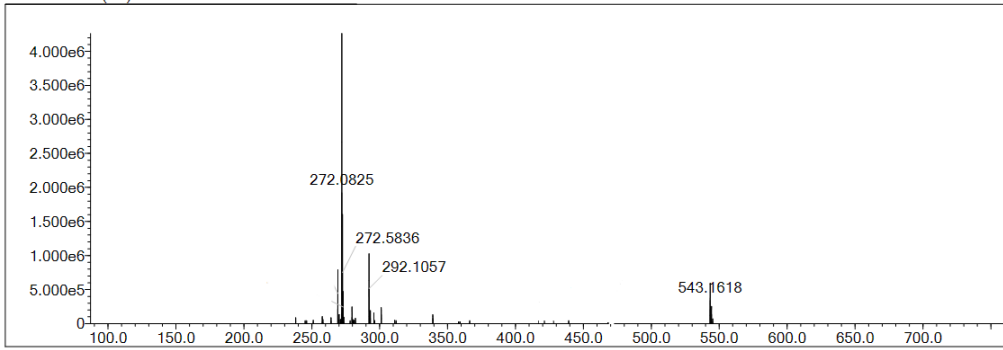
Şekil 5. 7.6b Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YE-2_151.lcd

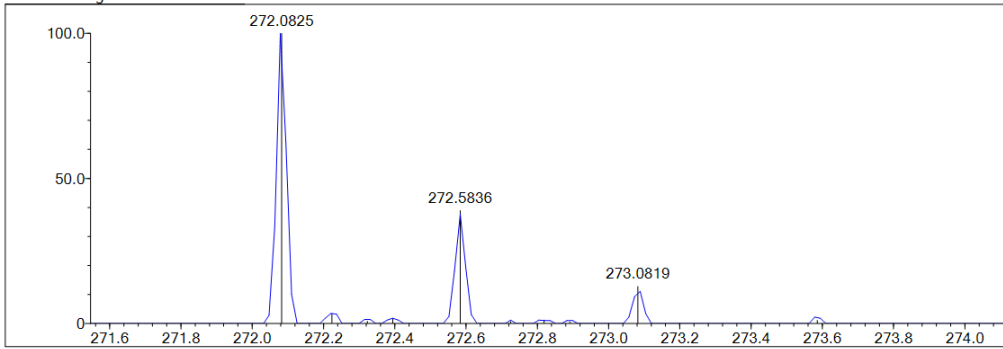
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	25	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 5.0 - 30.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

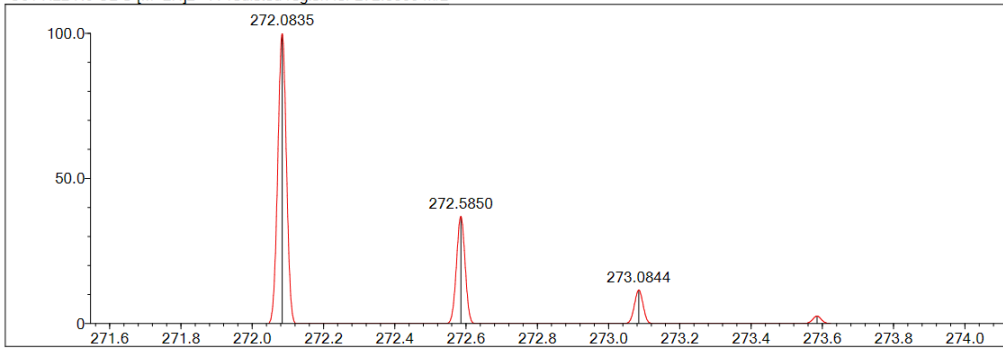
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.787 Scan#: 419



Measured region for 272.0825 m/z



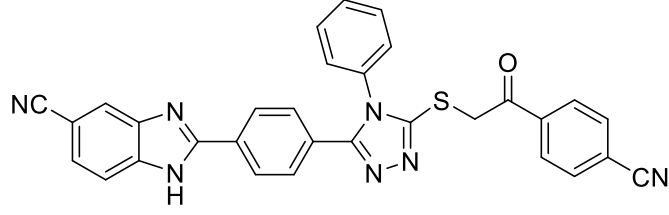
C31 H22 N6 O2 S [M+2H]2+ : Predicted region for 272.0835 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	68.04	C31 H22 N6 O2 S	[M+2H]2+	272.0825	272.0835	-1.0	-3.68	72.92	24.0

Şekil 5. 8.6b Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.3 2-(4-(5-((2-(4-Cyanofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6c)



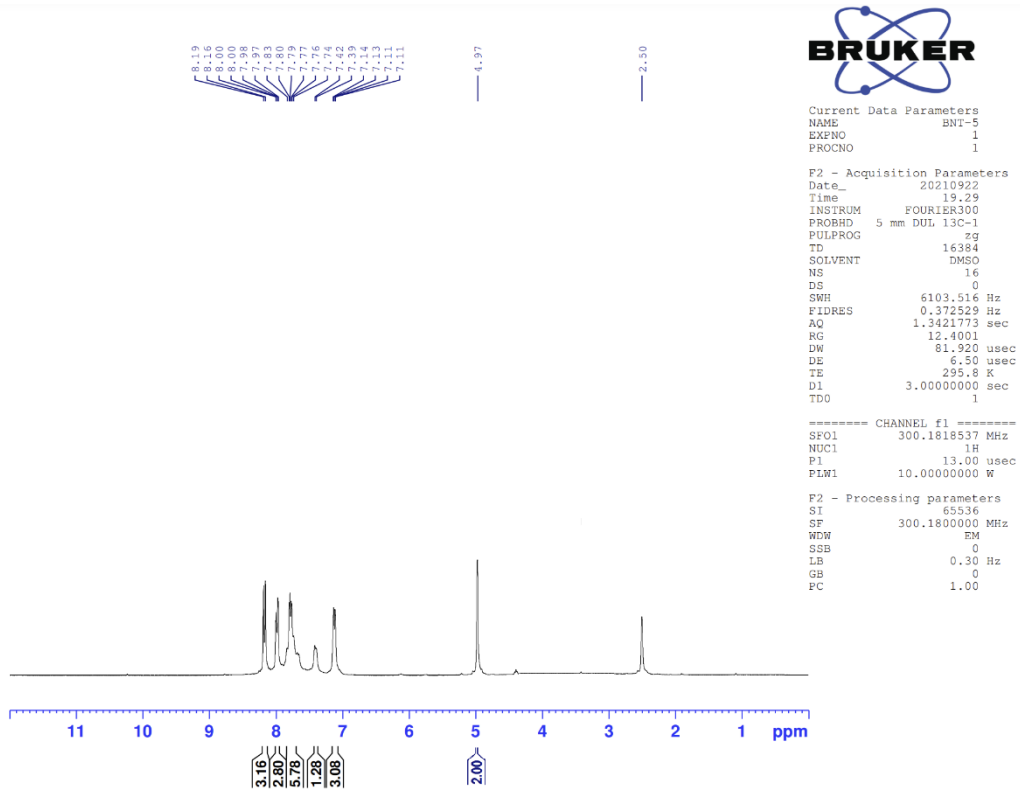
Şekil 5. 9.6c bileşiminin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 237.8°C. **Verim** % 71.

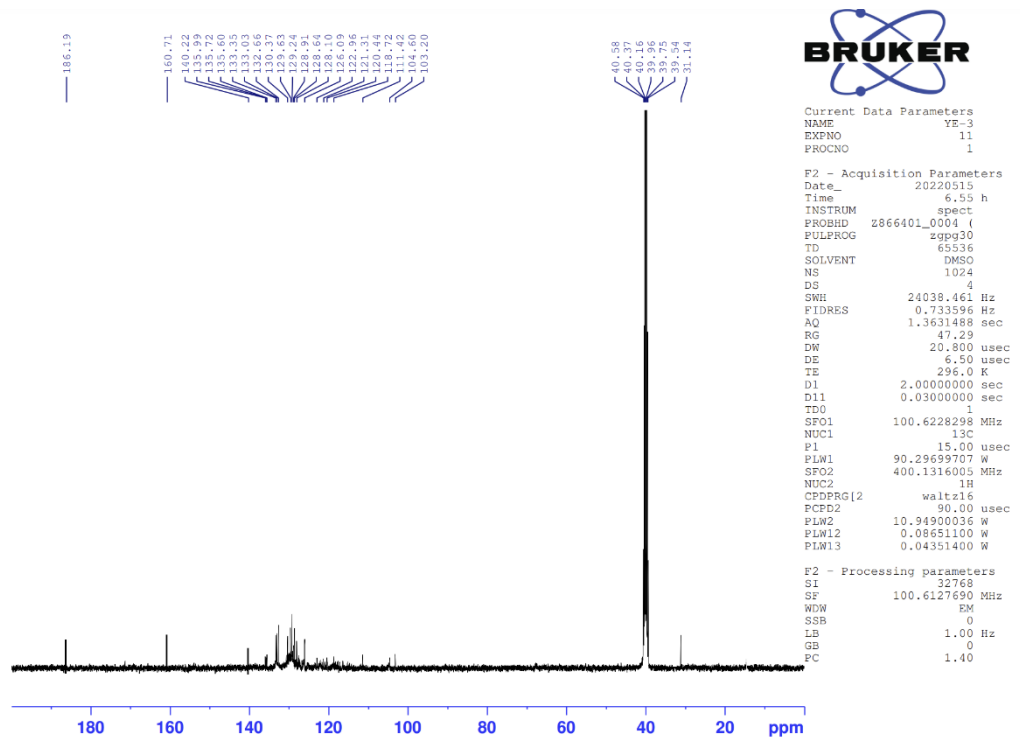
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.97 (2H, s, CH₂), 7.11-7.14 (3H, m, Aromatik CH), 7.40-7.42 (1H, m, Aromatik CH), 7.74-7.83 (6H, m, Aromatik CH), 7.97-8.00 (3H, m, Aromatik CH), 8.17 (3H, d, J=7.50 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 31.14, 103.20, 104.60, 111.42, 118.72, 120.44, 121.31, 122.96, 126.09, 128.10, 128.64, 128.91, 129.24, 129.63, 130.37, 132.67, 133.03, 133.35, 135.60, 135.72, 135.99, 140.22, 160.71, 186.19.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₁H₁₉N₇OS Hesaplanan: 269.5759; Bulunan: 269.5748.



Şekil 5. 10.6c Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 5. 11.6c Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\aac\YE-3_152.lcd

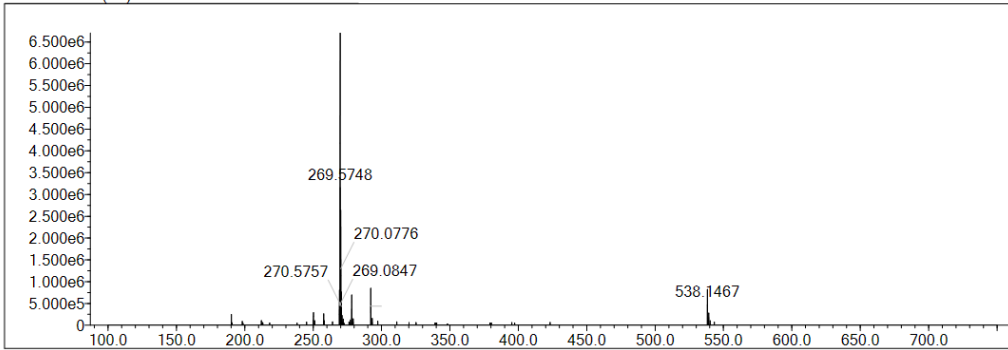
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	20	O	2	0	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	7	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

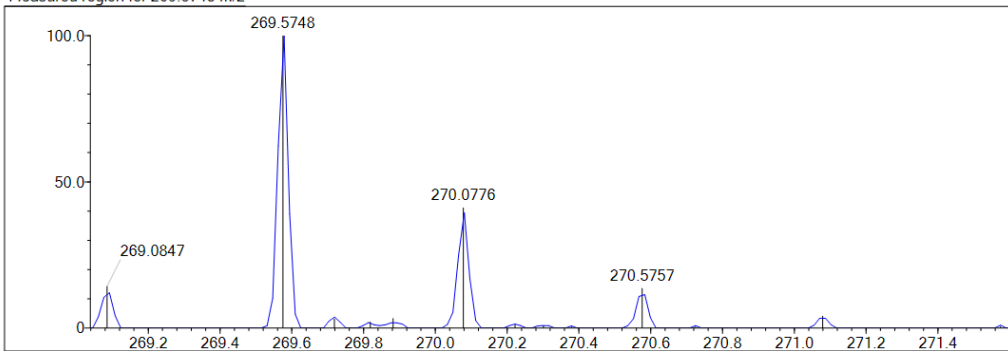
DBE Range: 5.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

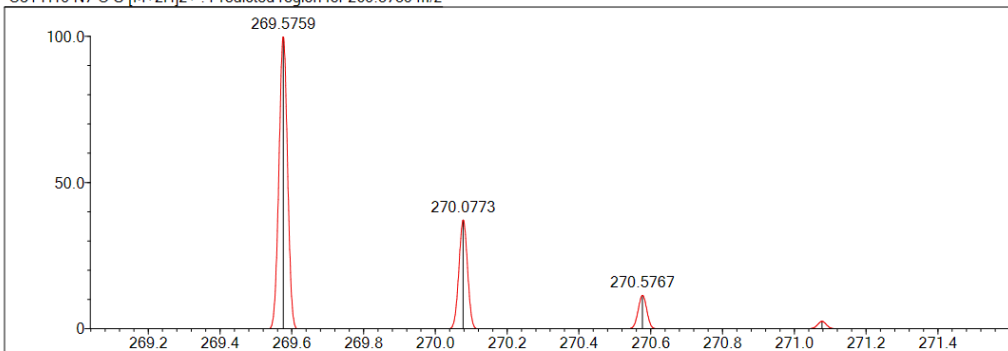
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.400 Scan# : 361



Measured region for 269.5748 m/z



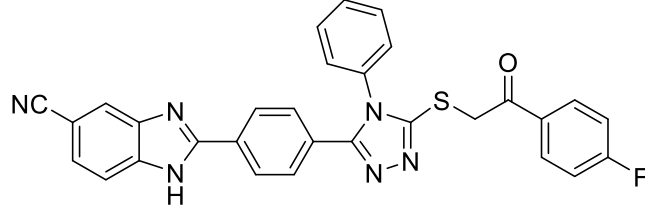
C31 H19 N7 O S [M+2H]2+ : Predicted region for 269.5759 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	88.98	C31 H19 N7 O S	[M+2H]2+	269.5748	269.5759	-1.1	-4.08	96.40	26.0

Şekil 5. 12.6c Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.4 2-(4-(5-((2-(4-Florofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6d)



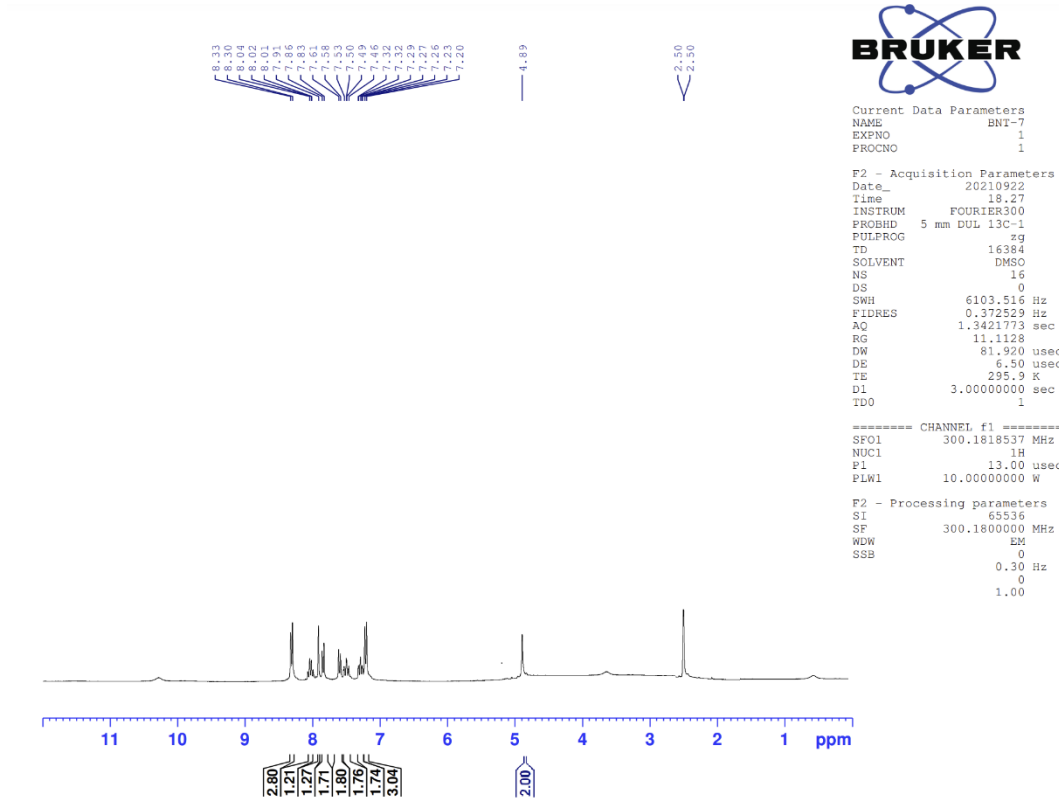
Şekil 5. 13. 6d bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 277.4°C. **Verim** % 69.

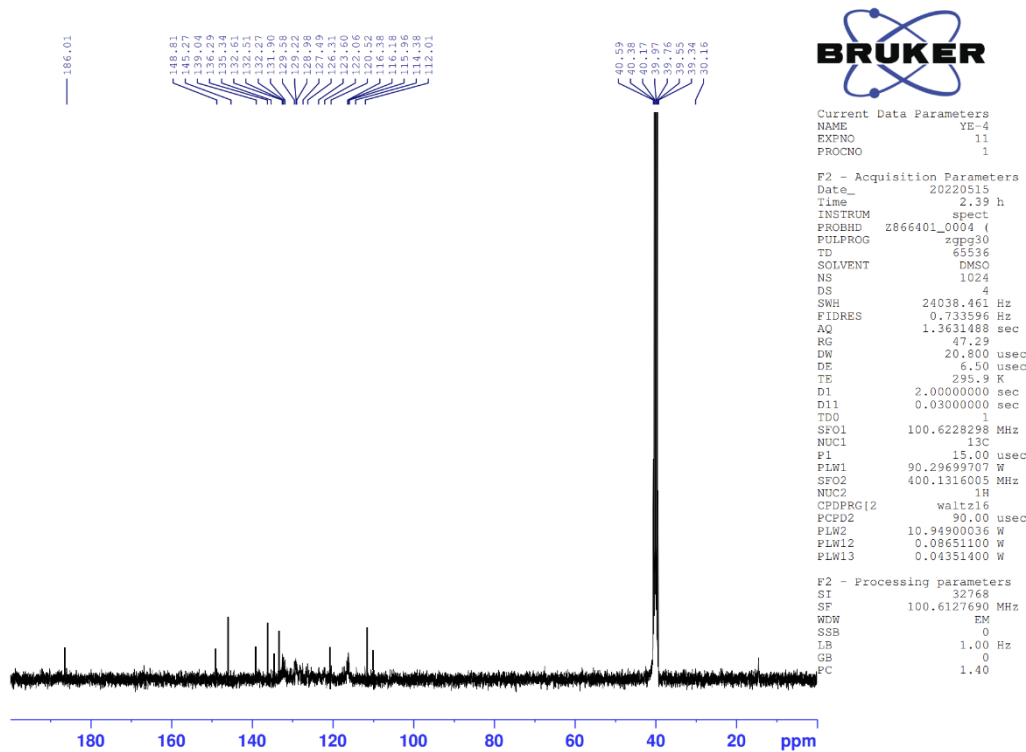
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.89 (2H, s, CH₂), 7.21 (3H, d, J=8.82 Hz, Aromatik CH), 7.26-7.32 (2H, m, Aromatik CH), 7.46-7.53 (2H, m, Aromatik CH), 7.60 (2H, d, J=8.40 Hz, Aromatik CH), 7.84 (2H, d, J=8.40 Hz, Aromatik CH), 7.91 (1H, s, Aromatik CH), 8.01-8.04 (1H, m, Aromatik CH), 8.31 (3H, d, J=8.73 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.16, 112.01, 114.38, 115.96, 116.18, 116.38, 120.52, 122.06, 123.60, 126.31, 127.49, 128.98, 129.22, 129.58, 131.90, 132.27, 132.51, 132.61, 135.34, 136.29, 139.04, 145.27, 148.81, 186.01.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₁₉N₆OFS Hesaplanan: 266.0735; Bulunan: 266.0724.



Şekil 5. 14.6d Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 15.6d Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\aac\YE-4_153.lcd

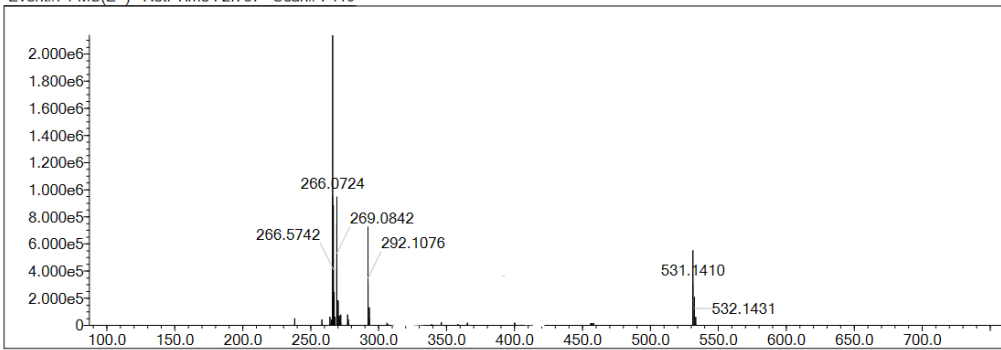
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	20	O	2	0	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	35	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

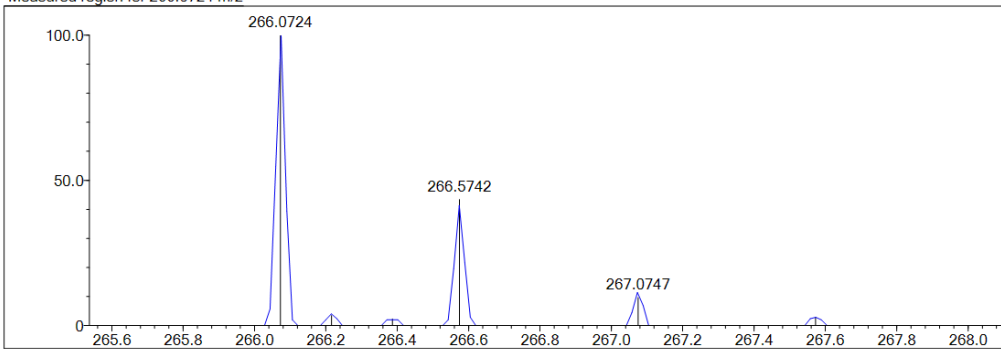
DBE Range: 5.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

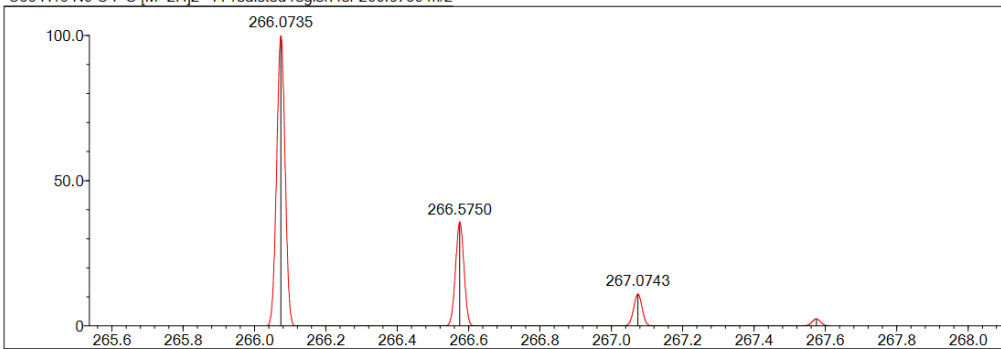
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.787 Scan# : 419



Measured region for 266.0724 m/z



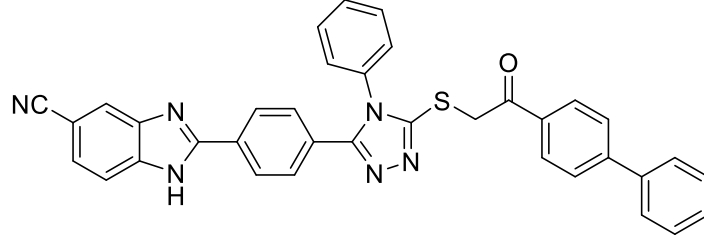
C30 H19 N6 O F S [M+2H]²⁺ : Predicted region for 266.0735 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	89.31	C30 H19 N6 O F S	[M+2H] ²⁺	266.0724	266.0735	-1.1	-4.13	96.90	24.0

Şekil 5. 16.6d Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.5 2-(4-(5-((2-([1,1'-Bifenil]-4-il)2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6e)



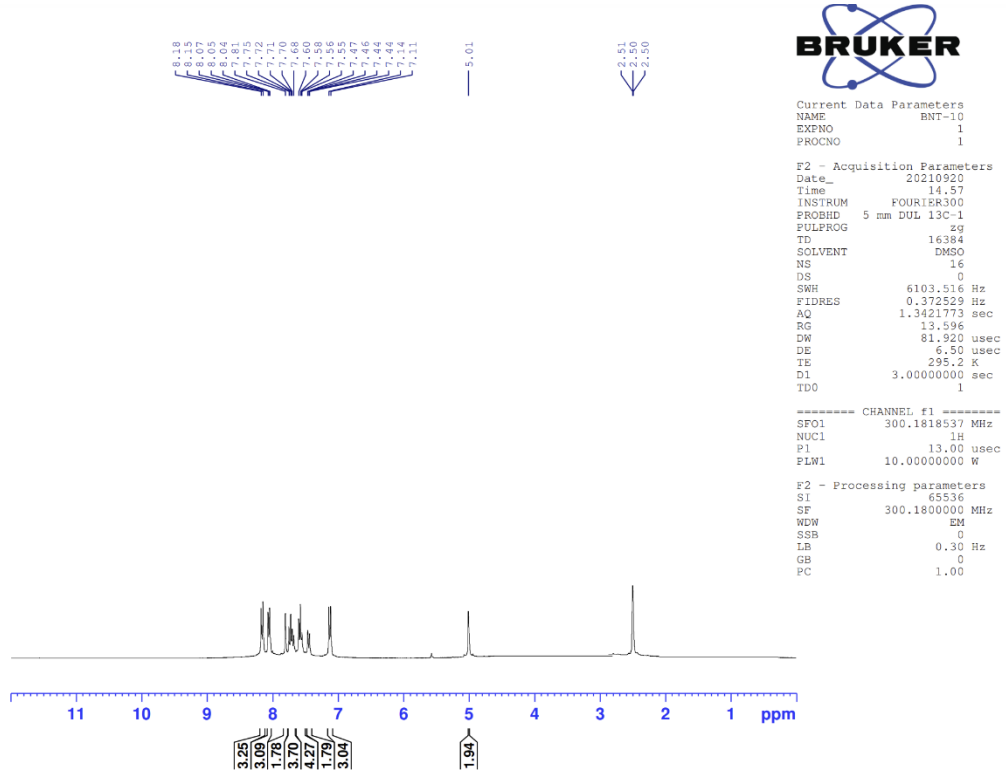
Şekil 5. 17.6e bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 224.4°C. **Verim** % 79.

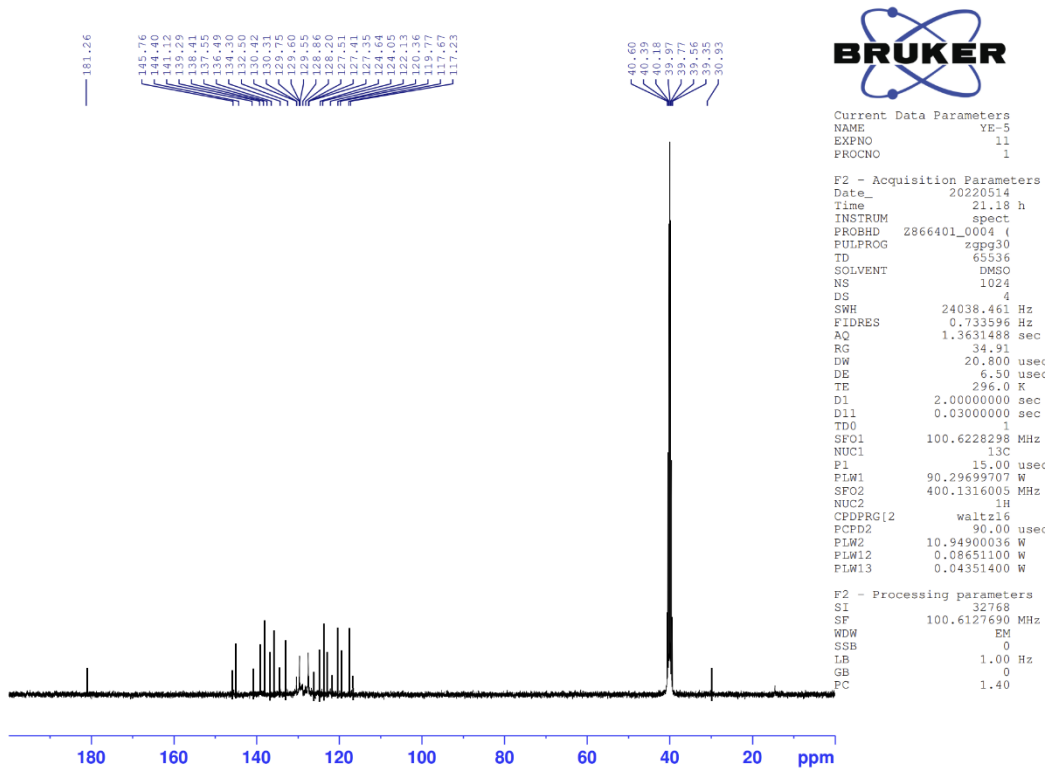
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 5.01 (2H, s, CH₂), 7.13 (3H, d, J=8.88 Hz, Aromatik CH), 7.45 (2H, dd, J₁=1.44 Hz, J₂=8.28 Hz, Aromatik CH), 7.55-7.60 (4H, m, Aromatik CH), 7.68-7.75 (4H, m, Aromatik CH), 7.81 (2H, s, Aromatik CH), 8.04-8.07 (3H, m, Aromatik CH), 8.16 (3H, d, J=8.79 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.93, 117.23, 117.67, 119.77, 120.36, 122.13, 124.05, 124.64, 127.35, 127.41, 127.51, 128.20, 128.86, 129.55, 129.60, 129.75, 130.32, 130.42, 132.50, 134.30, 136.49, 137.55, 138.41, 139.29, 141.12, 144.40, 145.76, 181.26.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₆H₂₄N₆OS Hesaplanan: 295.0939; Bulunan: 295.0934.



Şekil 5. 18.6e Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 19.6e Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\aac\YE-5_154.lcd

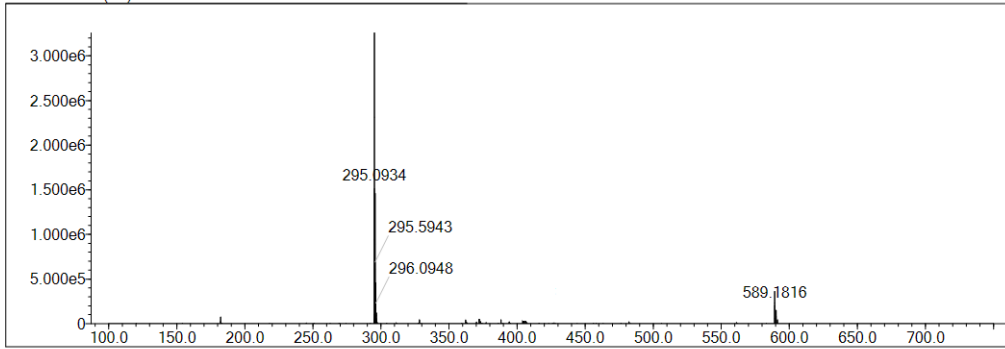
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	25	O	2	0	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

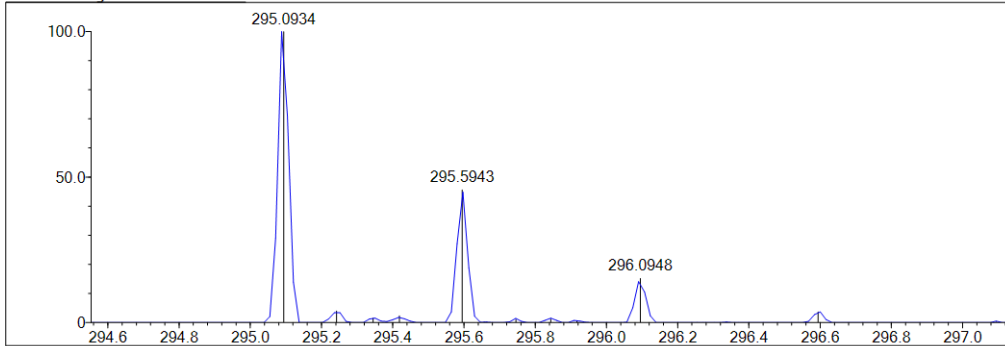
DBE Range: 5.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

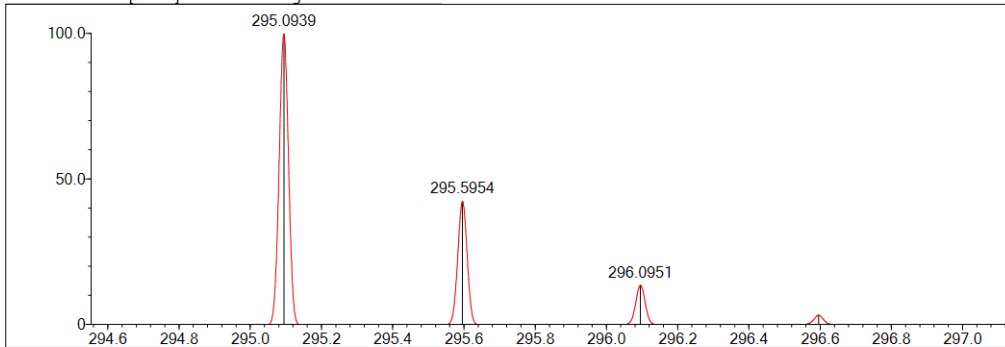
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.293 -> 4.120 Scan#: 495 -> 619



Measured region for 295.0934 m/z



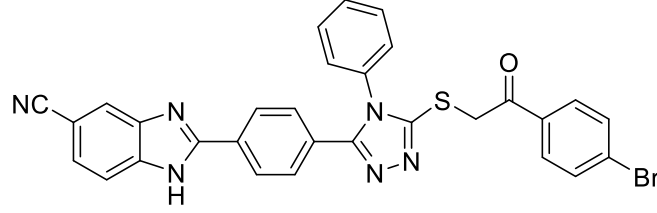
C36 H24 N6 O S [M+2H]²⁺ : Predicted region for 295.0939 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.05	C36 H24 N6 O S	[M+2H] ²⁺	295.0934	295.0939	-0.5	-1.69	78.40	28.0

Şekil 5. 20.6e Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.6 2-(4-(5-((2-(4-Bromofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6f)



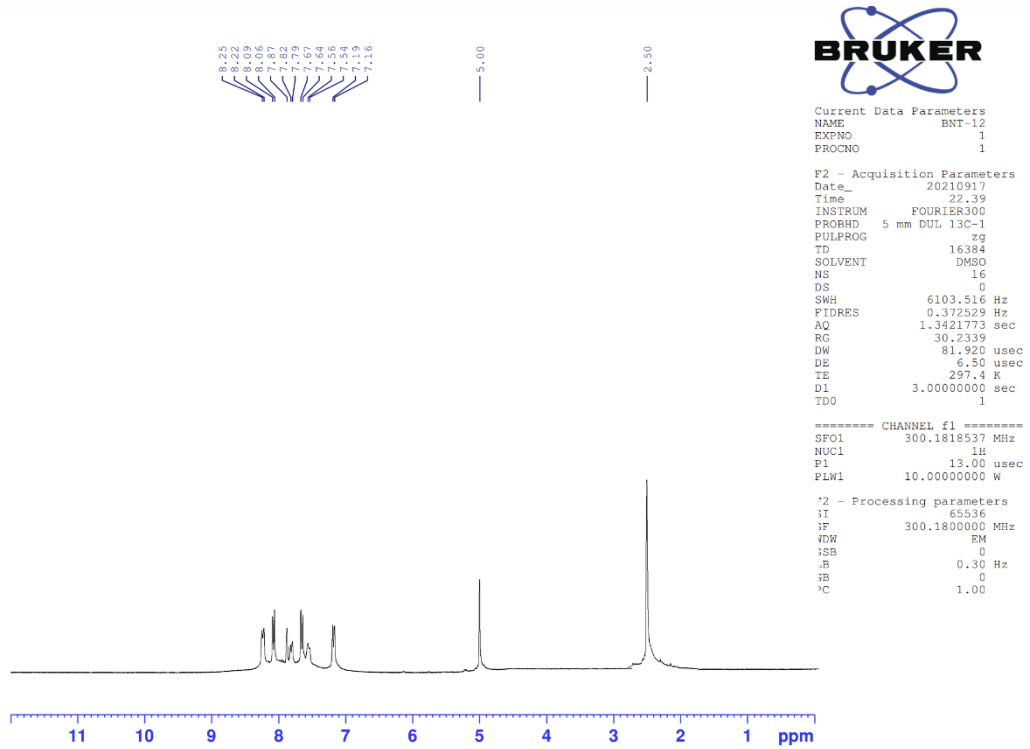
Şekil 5. 21.6f bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 279.3°C. **Verim** % 77.

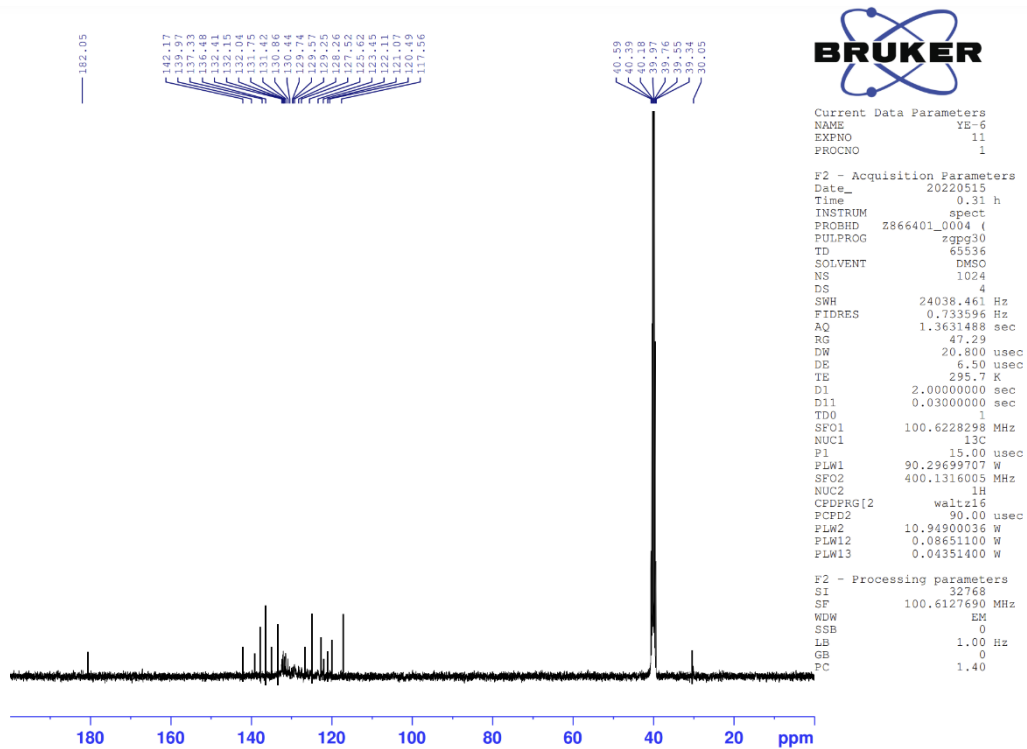
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.99 (2H, s, CH₂), 7.18 (3H, d, J=8.52 Hz, Aromatik CH), 7.54-7.56 (1H, m, Aromatik CH), 7.65 (3H, d, J=8.34 Hz, Aromatik CH), 7.79-7.82 (2H, m, Aromatik CH), 7.87 (1H, s, Aromatik CH), 8.07 (3H, d, J=8.37 Hz, Aromatik CH), 8.22-8.25 (3H, m, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.05, 117.56, 120.49, 121.07, 122.11, 123.45, 125.62, 127.52, 128.26, 129.25, 129.57, 129.74, 130.44, 130.86, 131.42, 131.75, 132.04, 132.15, 132.41, 136.48, 137.33, 139.97, 142.17, 182.05.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₁₉N₆OSBr Hesaplanan: 296.0335; Bulunan: 296.0323.



Şekil 5. 22.6f Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu



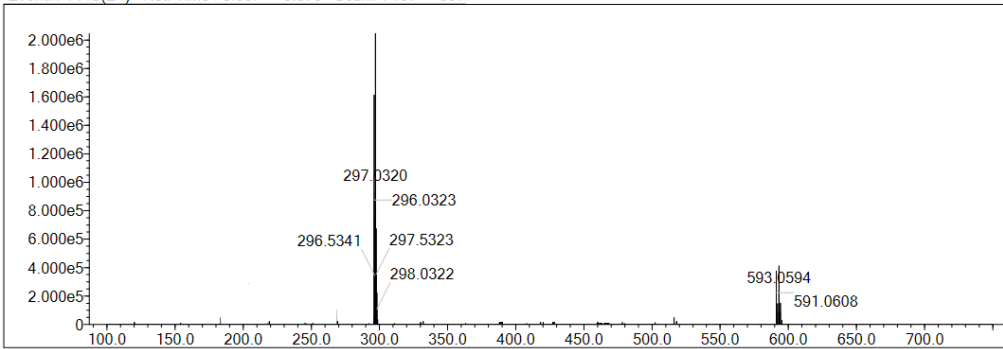
Şekil 5. 23.6f Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\luac\YE-6_155.lcd

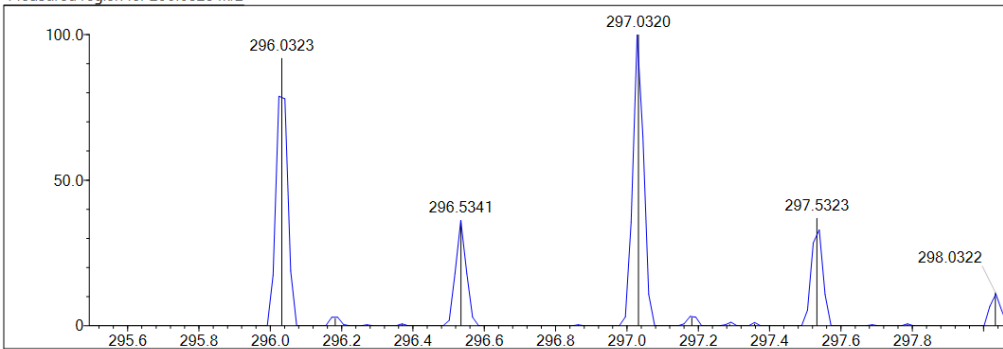
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	20	O	2	0	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	1	1	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 5.0 - 30.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

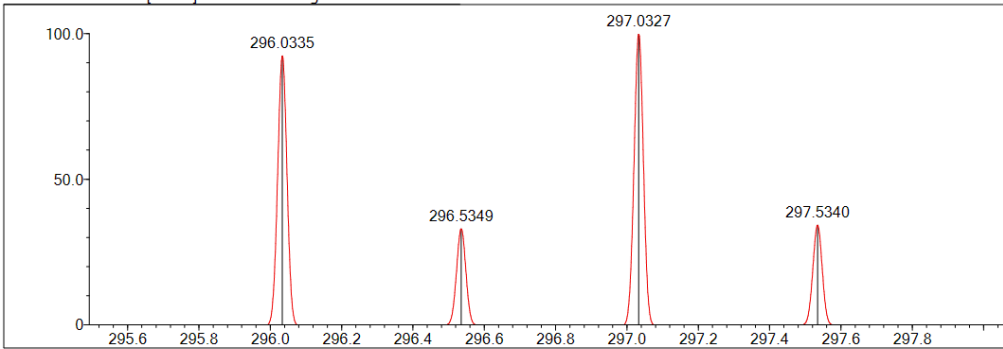
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.307 -> 3.373 Scan#: 497 -> 507



Measured region for 296.0323 m/z



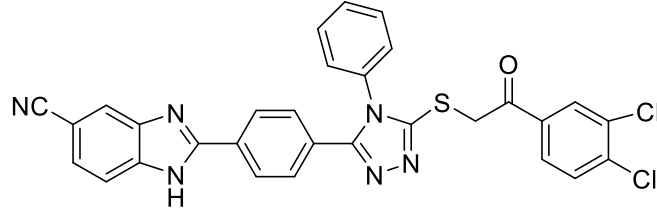
C30 H19 N6 O S Br [M+2H]2+ : Predicted region for 296.0335 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	62.84	C30 H19 N6 O S Br	[M+2H]2+	296.0323	296.0335	-1.2	-4.05	68.03	24.0

Şekil 5. 24.6f Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.7 2-(4-(5-((2-(3,4-Diklorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6g)



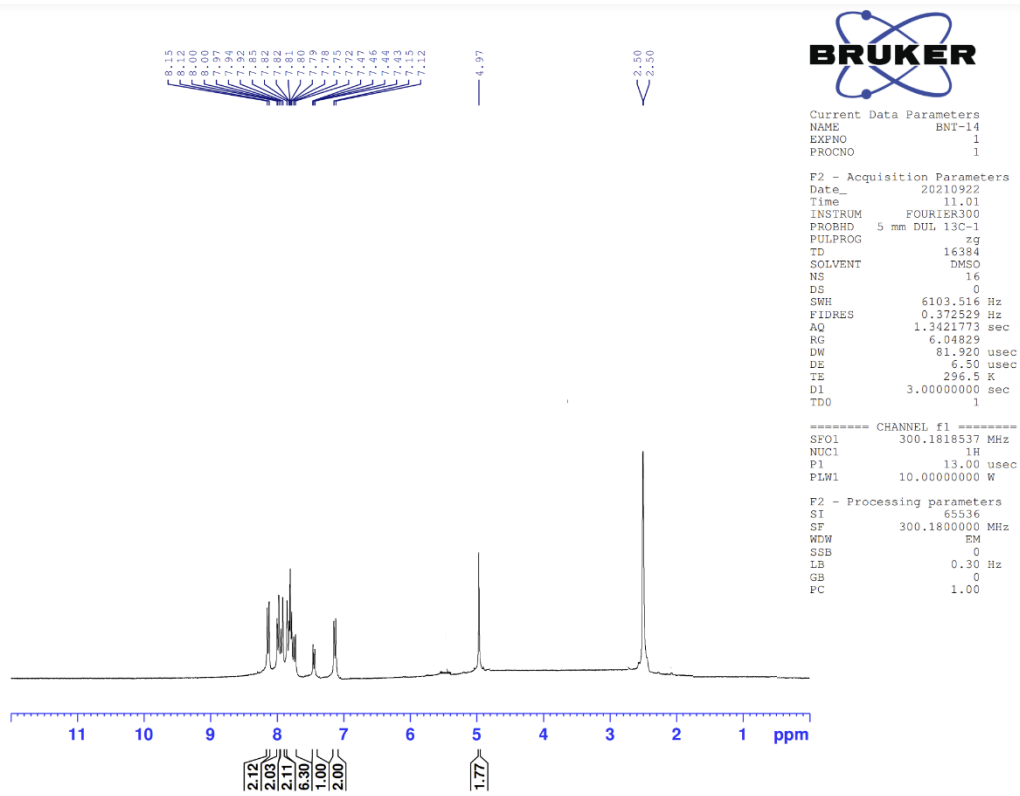
Şekil 5. 25.6g bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. >300 °C. **Verim** % 73.

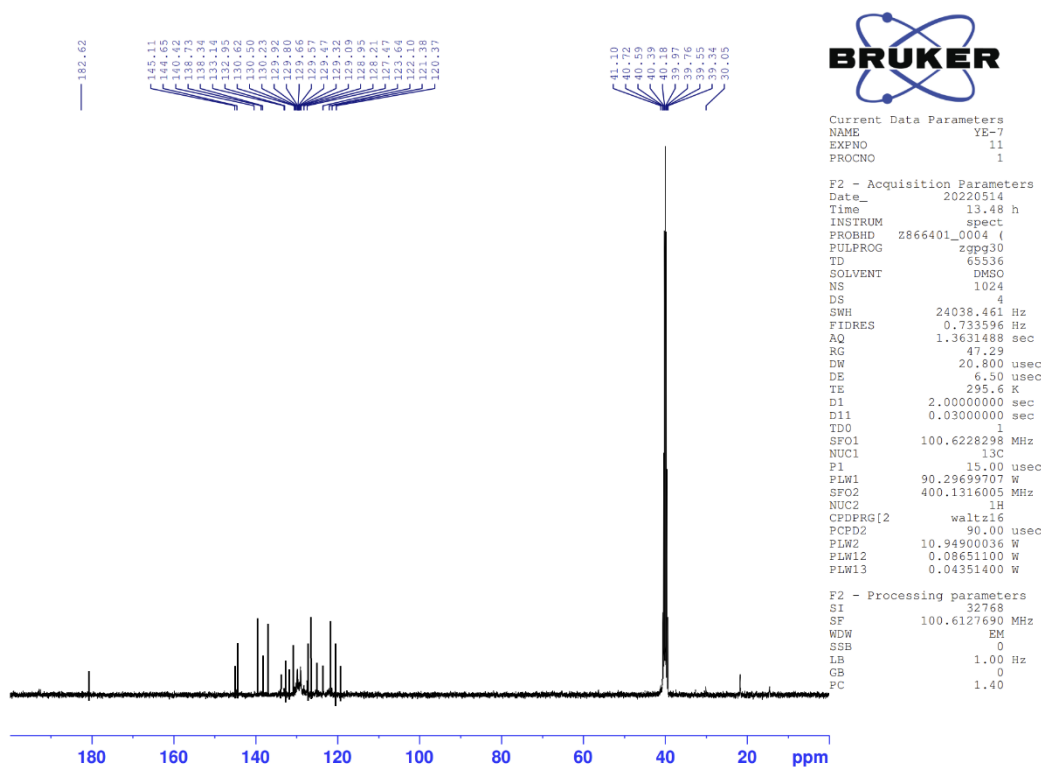
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.97 (2H, s, CH₂), 7.13 (2H, d, J=8.85 Hz, Aromatik CH), 7.44 (1H, dd, J₁=1.47 Hz, J₂=8.13 Hz, Aromatik CH), 7.72-7.85 (6H, m, Aromatik CH), 7.92-7.94 (2H, m, Aromatik CH), 7.97-8.00 (2H, m, Aromatik CH), 8.13 (2H, d, J=8.76 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.05, 120.37, 121.38, 122.10, 123.64, 127.47, 128.21, 128.95, 129.09, 129.32, 129.47, 129.57, 129.66, 129.80, 129.92, 130.23, 130.50, 130.62, 132.95, 133.14, 138.34, 138.73, 140.42, 144.65, 145.11, 182.62.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₃₀H₁₈N₆OSCl₂ Hesaplanan: 581.0713; Bulunan: 581.0707.



Şekil 5. 26.6g Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu



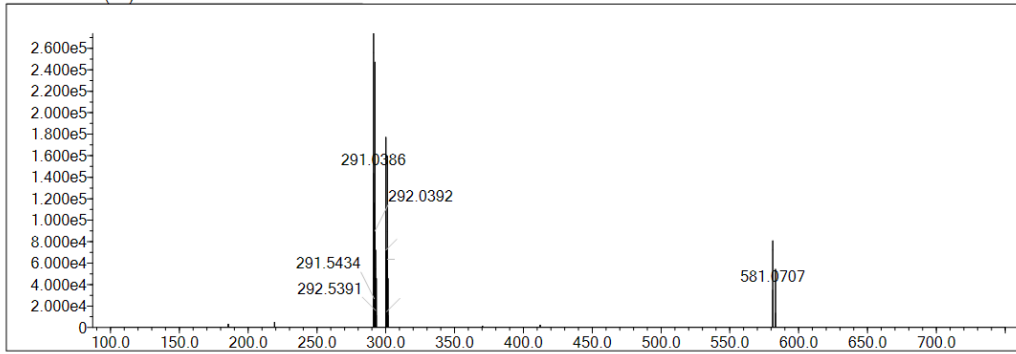
Şekil 5. 27.6g Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YE-8_157.lcd

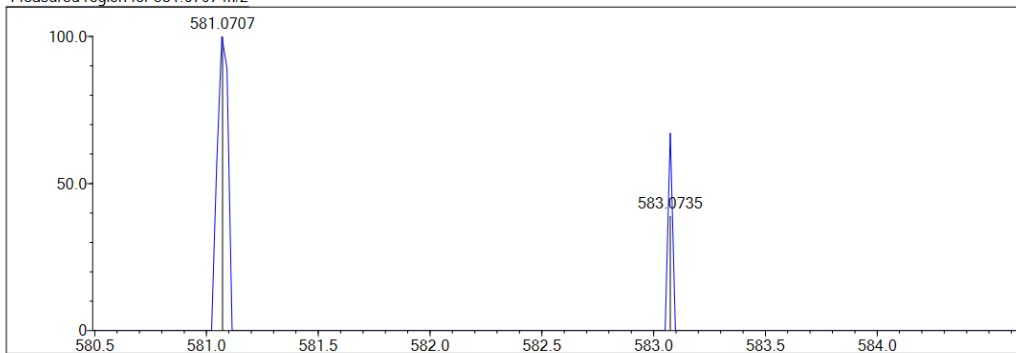
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	18	O	2	0	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 5.0 - 30.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 50

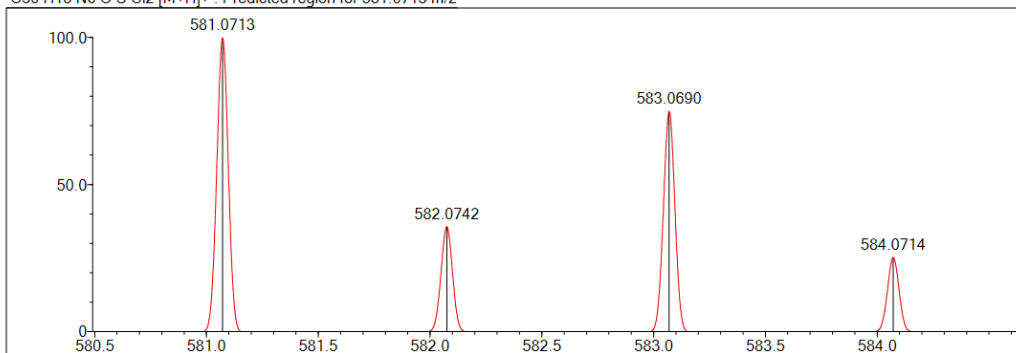
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.733 Scan#: 561



Measured region for 581.0707 m/z



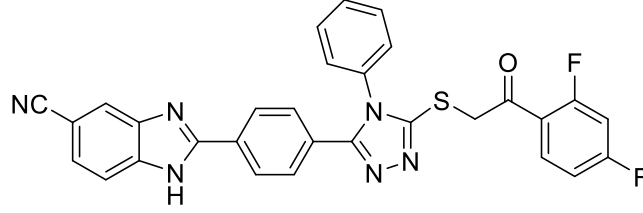
C30 H18 N6 O S Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 581.0713 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	14.78	C30 H18 N6 O S Cl2	[M+H] ⁺	581.0707	581.0713	-0.6	-1.03	14.79	24.0

Şekil 5. 28.6g Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.8 2-(4-(5-((2-(2,4-Diflorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6h)



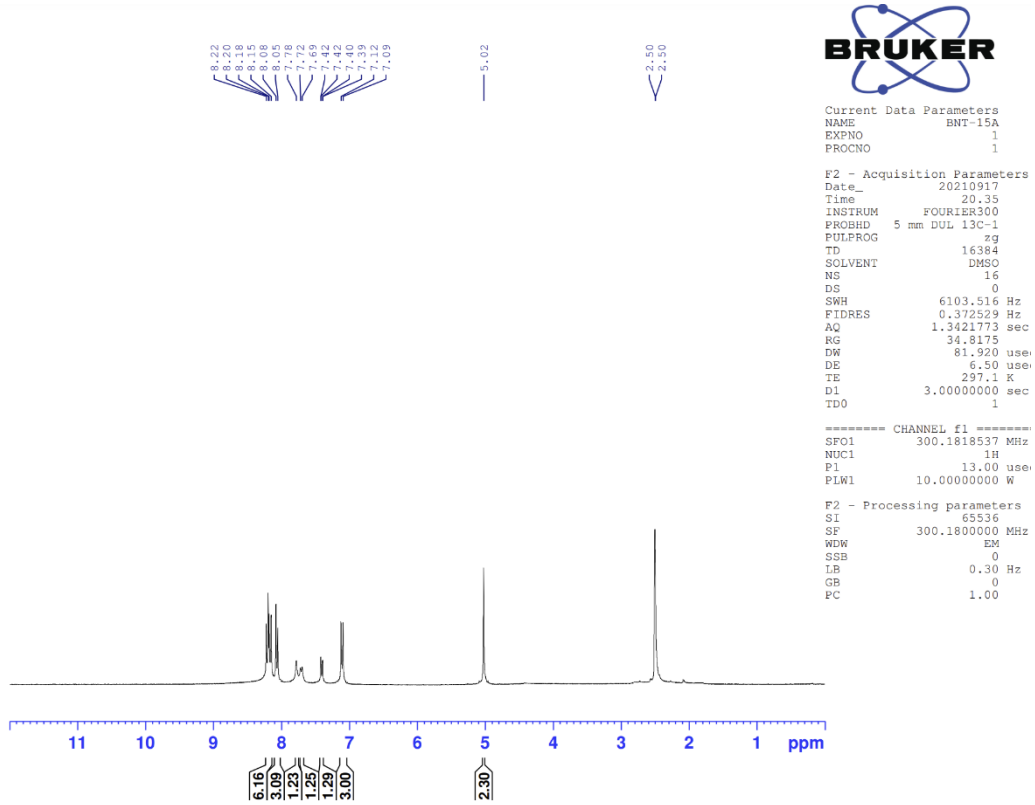
Şekil 5. 29.6h bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 219.4 °C. **Verim** % 76.

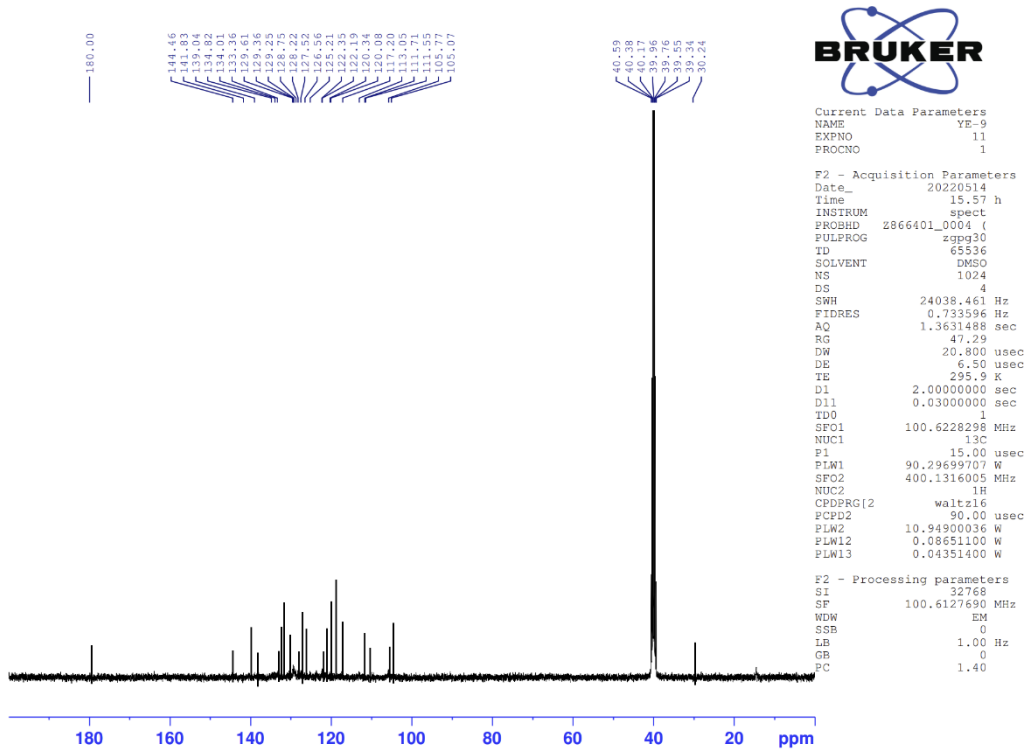
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 5.02 (2H, s, CH₂), 7.11 (3H, d, J=8.85 Hz, Aromatik CH), 7.40 (1H, dd, J₁=1.35 Hz, J₂=8.25 Hz, Aromatik CH), 7.70 (1H, d, J=8.55 Hz, Aromatik CH), 7.78 (1H, s, Aromatik CH), 8.07 (3H, d, J=8.43 Hz, Aromatik CH), 8.15-8.22 (6H, m, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 30.24, 105.07, 105.77, 111.55, 111.71, 113.05, 117.20, 120.08, 120.34, 122.19, 122.35, 125.21, 126.56, 127.52, 128.22, 128.75, 129.26, 129.36, 129.61, 133.36, 134.01, 134.82, 139.04, 141.83, 144.46, 180.00.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₁₈N₆OF₂S Hesaplanan: 275.0688; Bulunan: 275.0679.



Şekil 5. 30.6h Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 31.6h Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YE-9_158.lcd

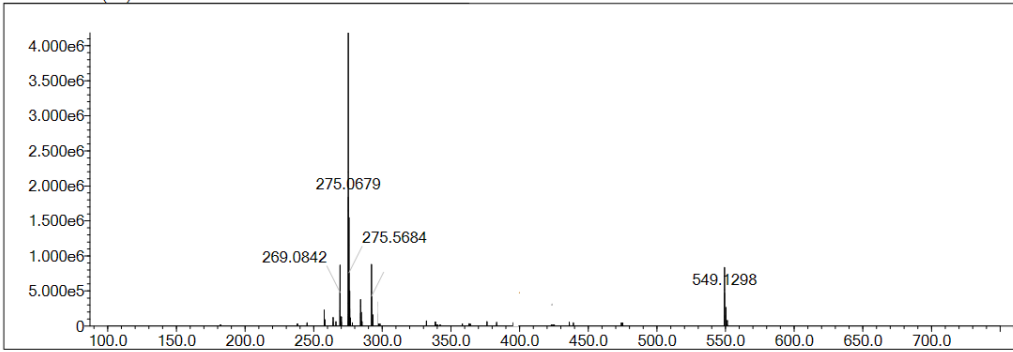
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	18	O	2	1	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	2	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

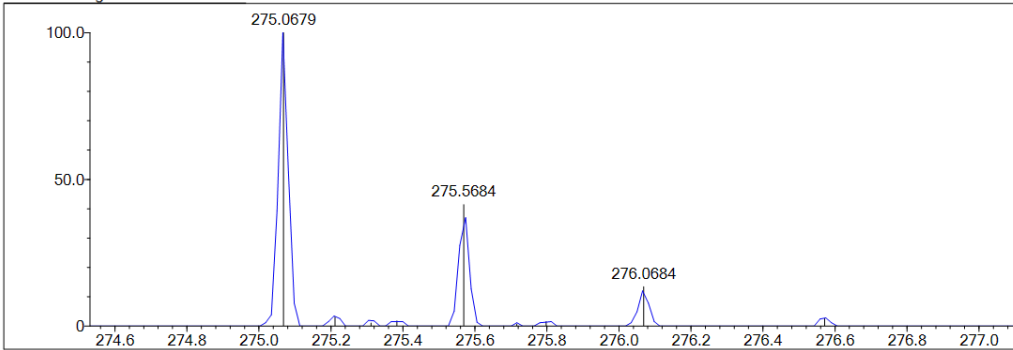
DBE Range: 5.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

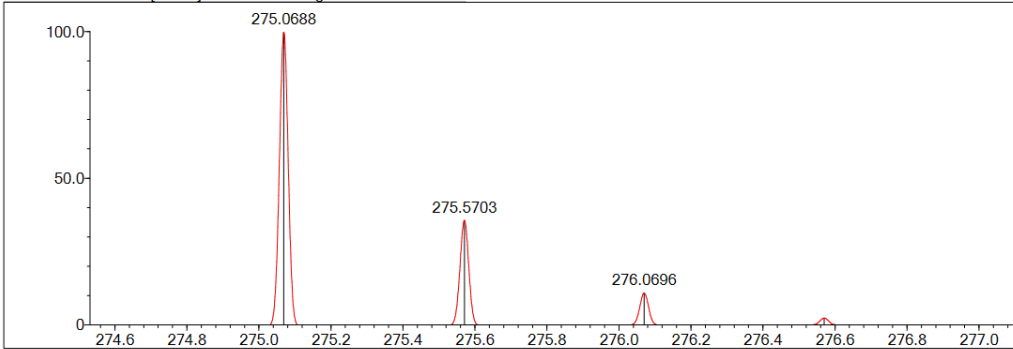
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.827 -> 2.827 Scan#: 425 -> 425



Measured region for 275.0679 m/z



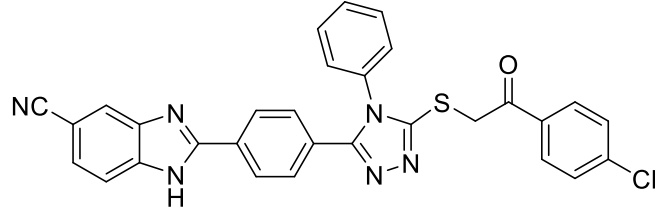
C30 H18 N6 O F2 S [M+2H]2+ : Predicted region for 275.0688 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	79.72	C30 H18 N6 O F2 S	[M+2H]2+	275.0679	275.0688	-0.9	-3.27	84.51	24.0

Şekil 5. 32.6h Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.9 2-(4-(5-((2-(4-Klorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6i)



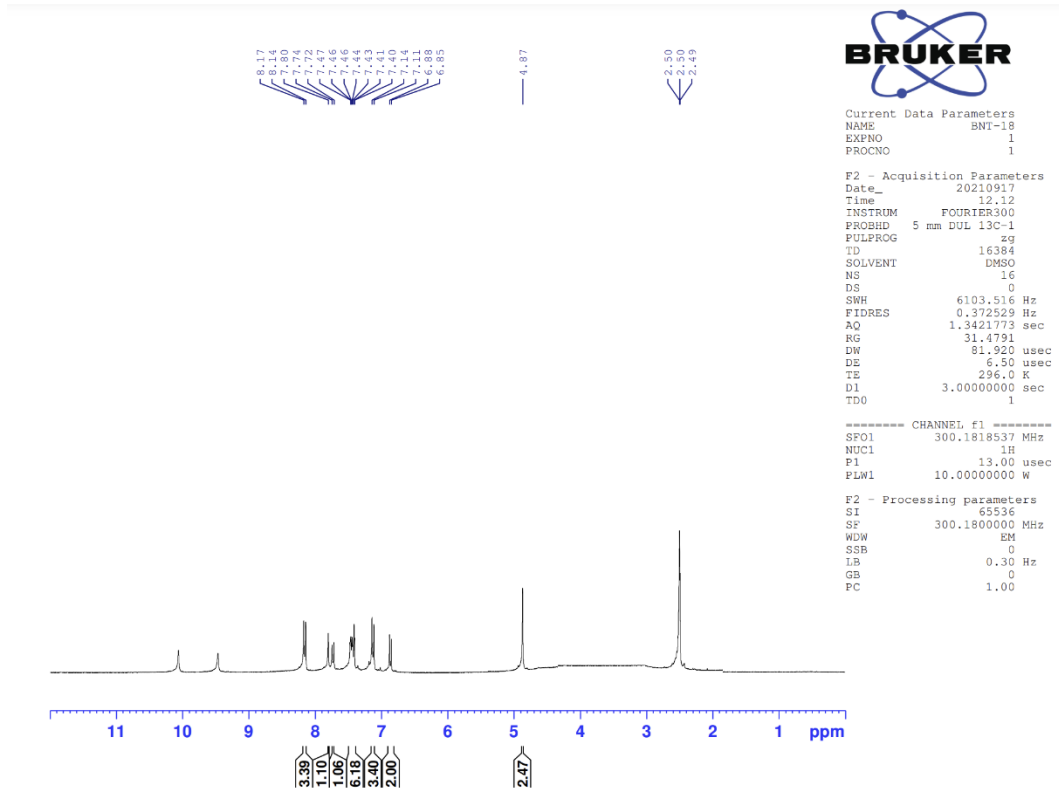
Şekil 5. 33.6i bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 197.9°C. **Verim** % 76.

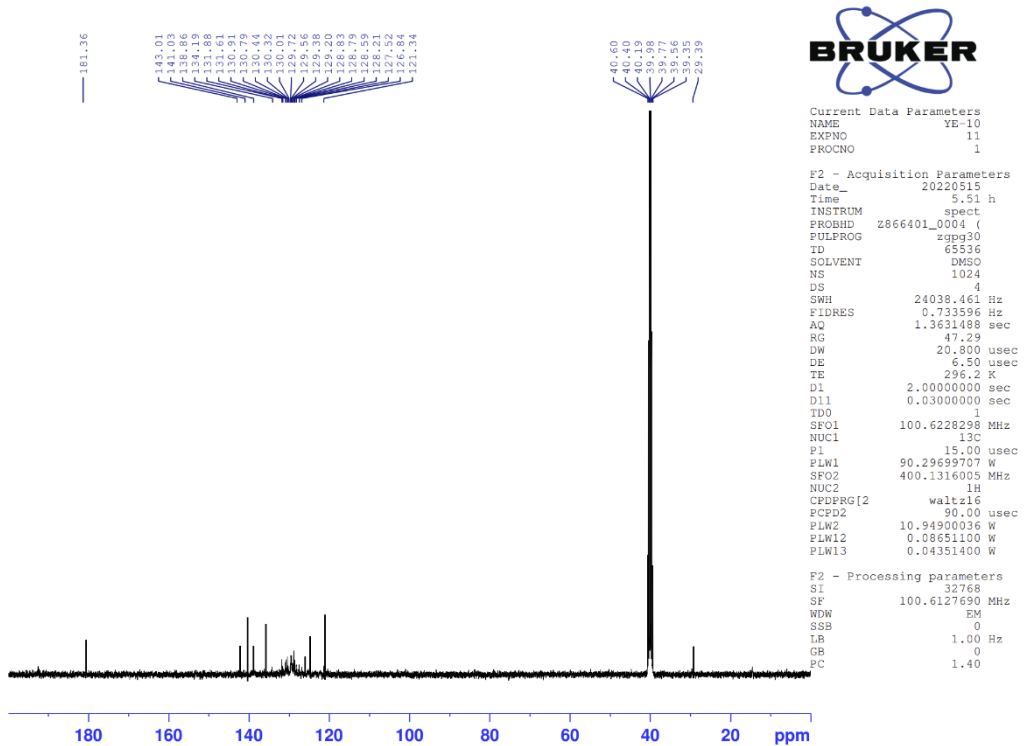
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.87 (2H, s, CH₂), 6.85 (2H, d, J=8.25 Hz, Aromatik CH), 7.12 (3H, d, J=8.91 Hz, Aromatik CH), 7.40-7.47 (6H, m, Aromatik CH), 7.73 (1H, d, J=8.28 Hz, Aromatik CH), 7.80 (1H, s, Aromatik CH), 8.15 (3H, d, J=8.85 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 29.40, 121.34, 126.84, 127.52, 128.21, 128.59, 128.79, 128.83, 129.20, 129.38, 129.56, 129.72, 130.01, 130.32, 130.44, 130.79, 130.91, 131.61, 131.88, 134.19, 138.86, 141.03, 143.01, 181.36.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₁₉N₆O₂Cl Hesaplanan: 274.0588; Bulunan: 274.0579.



Şekil 5. 34.6i Bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu



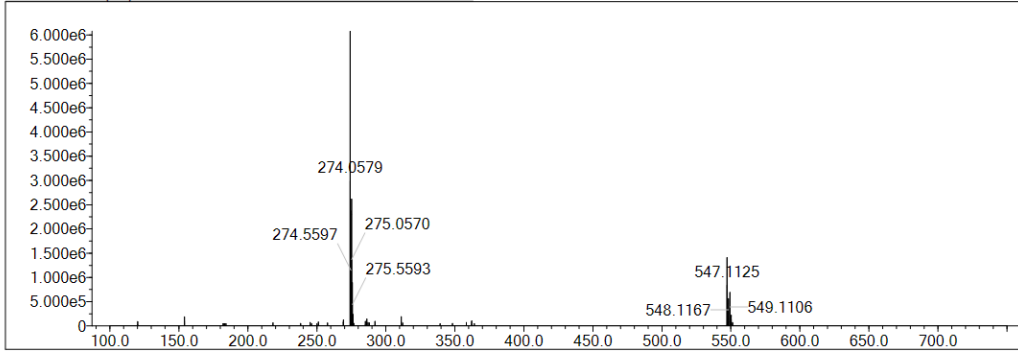
Şekil 5. 35.6i Bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YE-10_159.lcd

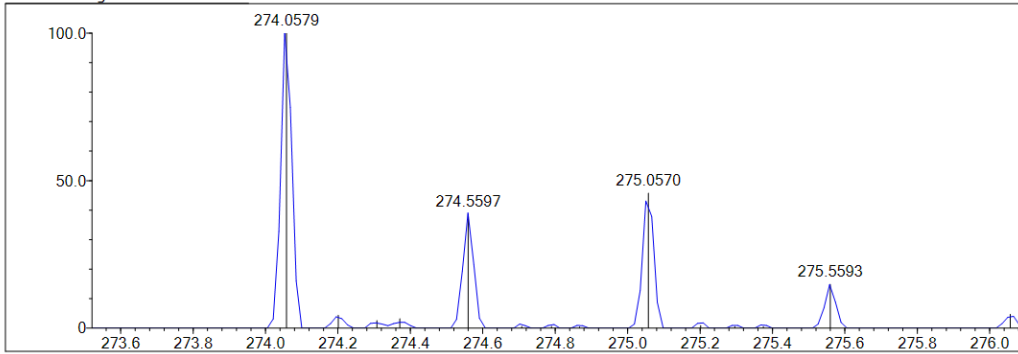
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	20	O	2	1	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 5.0 - 30.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

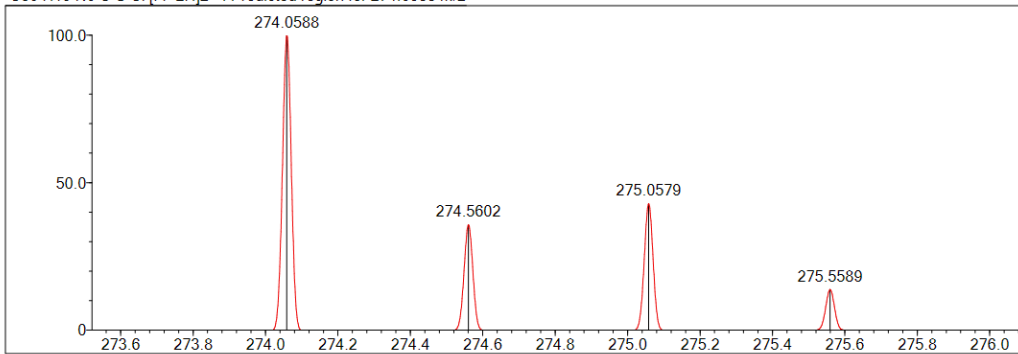
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.000 -> 3.000 Scan#: 451 -> 451



Measured region for 274.0579 m/z



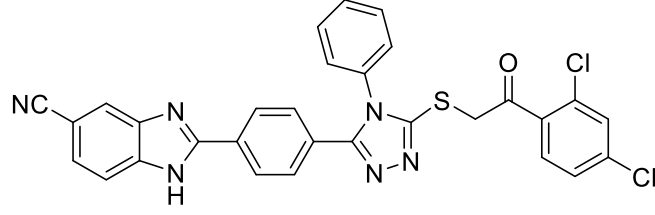
C30 H19 N6 O S Cl [M+2H]2+ : Predicted region for 274.0588 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	75.46	C30 H19 N6 O S Cl	[M+2H]2+	274.0579	274.0588	-0.9	-3.28	80.02	24.0

Şekil 5. 36.6i Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.10.2-(4-(5-((2-(2,4-Diklorofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6j)



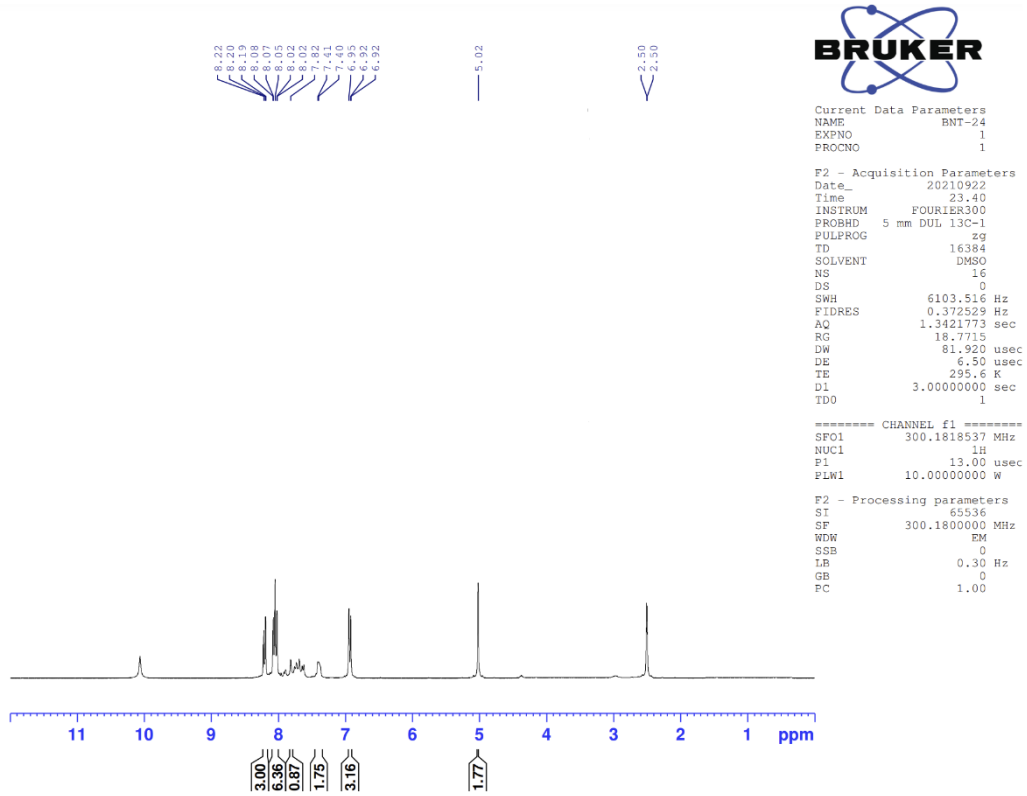
Şekil 5. 37.6j bileşğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 206.5°C. **Verim** % 78.

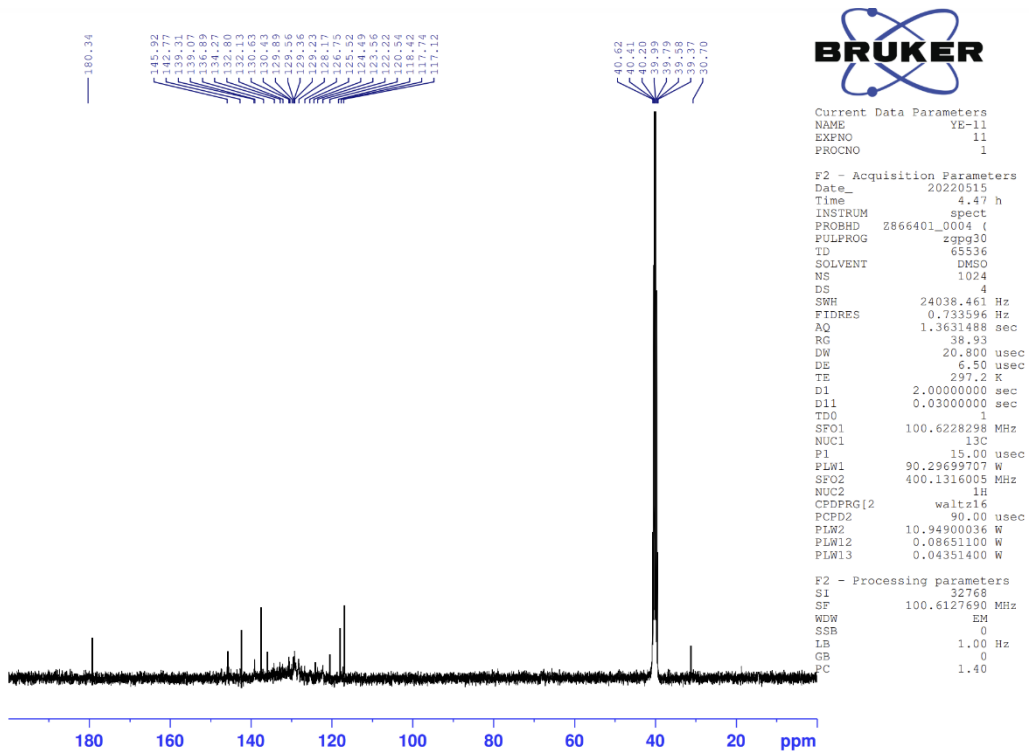
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 5.02 (2H, s, CH₂), 6.92-6.95 (3H, m, Aromatik CH), 7.40-7.41 (2H, m, Aromatik CH), 7.82 (1H, s, Aromatik CH), 8.02-8.08 (6H, m, Aromatik CH), 8.19-8.22 (3H, m, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.70, 117.12, 117.74, 118.42, 120.54, 122.22, 123.56, 124.49, 125.52, 126.75, 128.17, 129.23, 129.36, 129.56, 129.89, 130.43, 130.63, 132.13, 132.80, 134.27, 136.89, 139.07, 139.31, 142.77, 145.92, 180.34.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₁₈N₆OSCl₂ Hesaplanan: 291.0393; Bulunan: 291.0385.



Şekil 5. 38.6j Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 39.6j Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YE-11_160.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	20	O	2	1	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 30.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

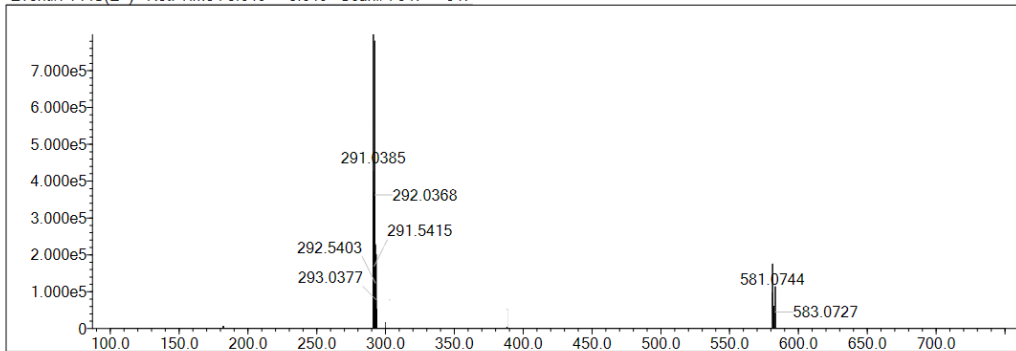
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

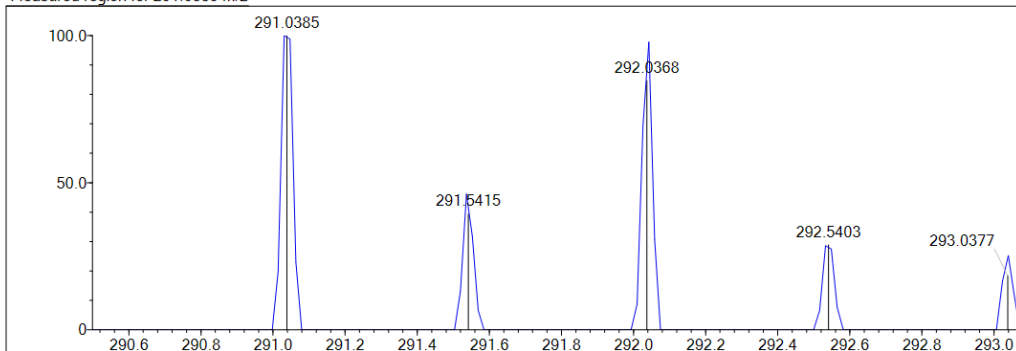
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

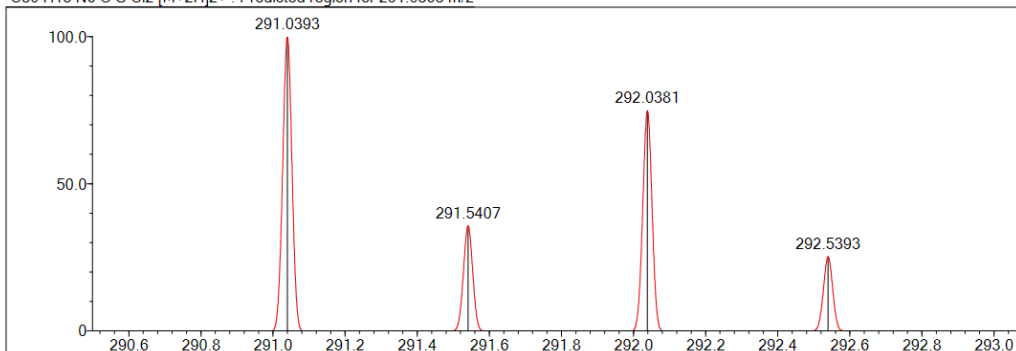
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.640 -> 3.640 Scan# : 547 -> 547



Measured region for 291.0385 m/z



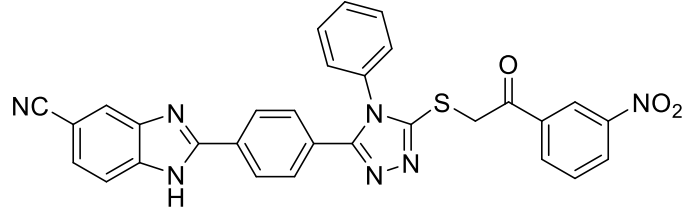
C30 H18 N6 O S Cl2 [M+2H]2+ : Predicted region for 291.0393 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	64.89	C30 H18 N6 O S Cl2	[M+2H]2+	291.0385	291.0393	-0.8	-2.75	67.86	24.0

Şekil 5. 40.6j Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.11. 2-(4-(5-((2-(3-Nitrofenil)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6k)



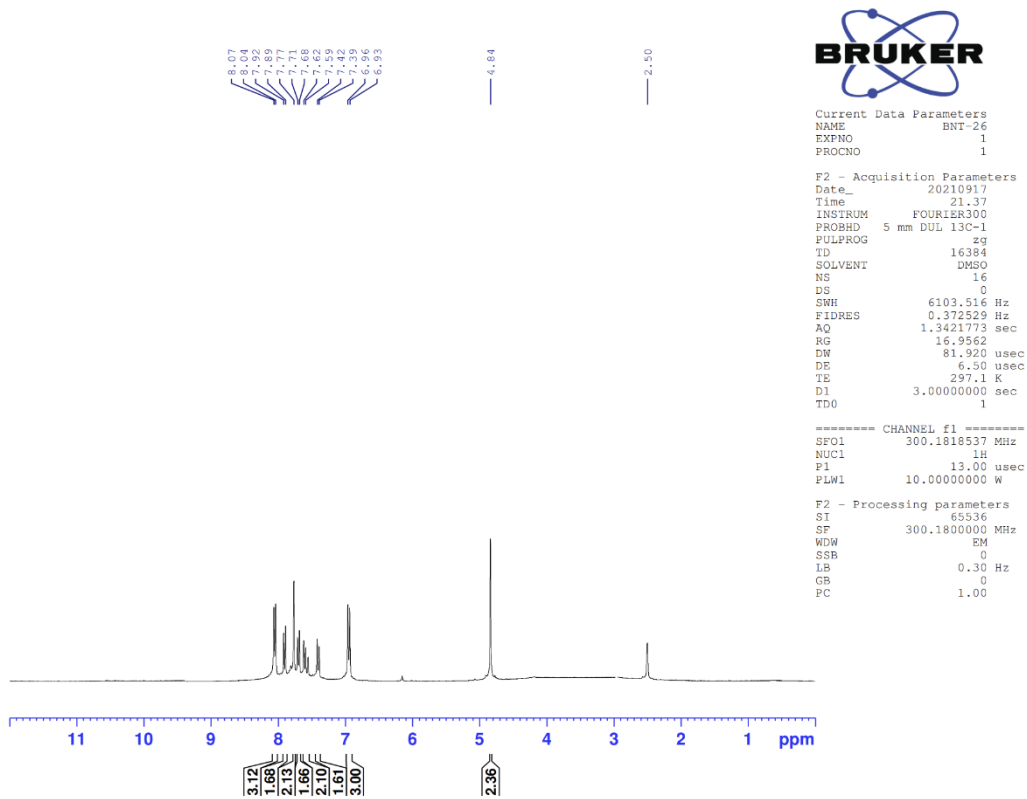
Şekil 5. 41.6k bileşğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. >300 °C. **Verim** % 71.

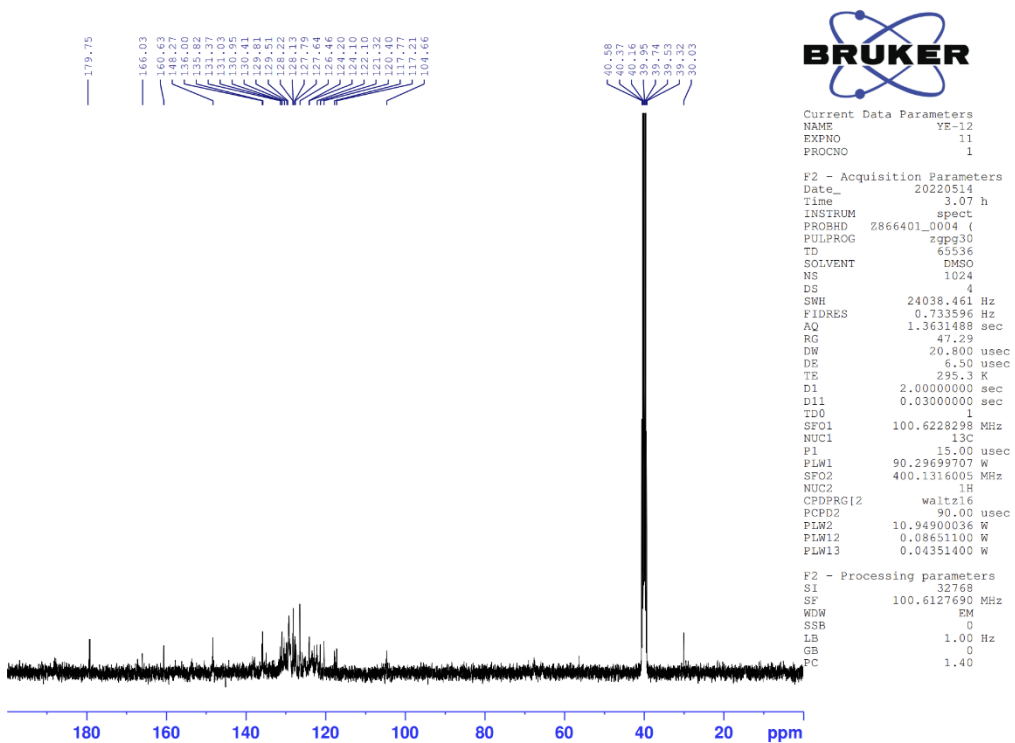
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.84 (2H, s, CH₂), 6.95 (3H, d, J=8.31 Hz, Aromatik CH), 7.40 (2H, d, J=8.34 Hz, Aromatik CH), 7.60 (2H, d, J=8.37 Hz, Aromatik CH), 7.69 (2H, d, J=8.25 Hz, Aromatik CH), 7.77 (2H, s, Aromatik CH), 7.90 (2H, d, J=8.34 Hz, Aromatik CH), 8.05 (3H, d, J=8.37 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.03, 104.66, 117.21, 117.77, 120.40, 121.32, 122.10, 124.10, 124.20, 126.46, 127.64, 127.79, 128.13, 128.22, 129.51, 129.81, 130.41, 130.95, 131.03, 131.37, 135.82, 135.99, 148.27, 160.63, 166.03, 179.75.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₁₉N₇O₃S Hesaplanan: 279.5708; Bulunan: 279.5698.



Şekil 5. 42.6k Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 43.6k Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YE-12_161.lcd

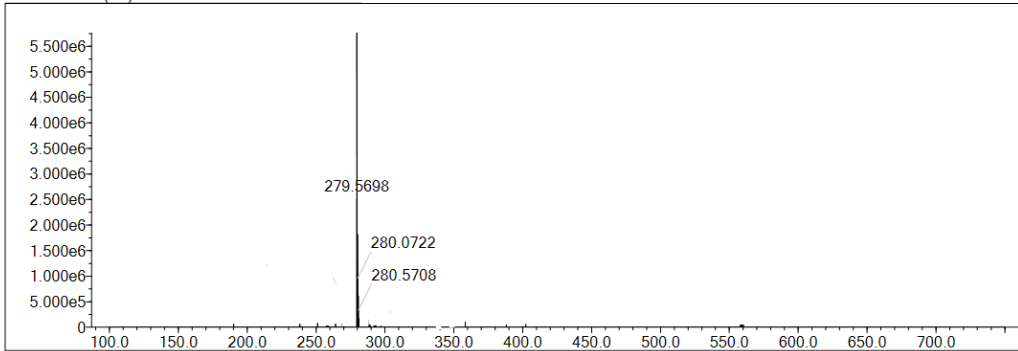
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	20	O	2	3	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	7	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

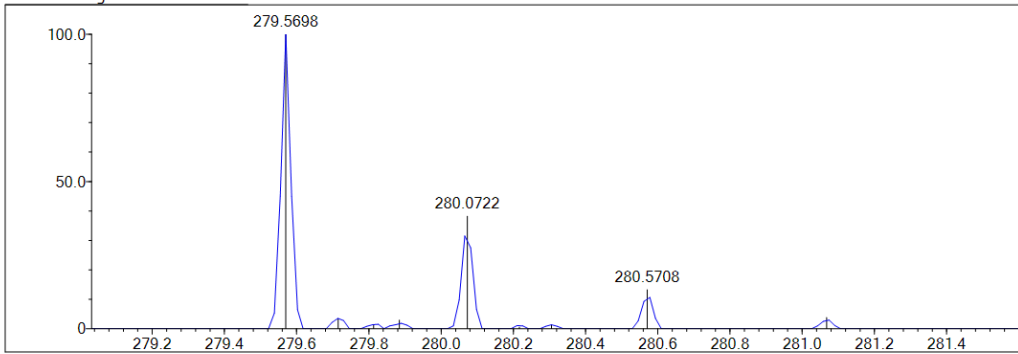
DBE Range: 5.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

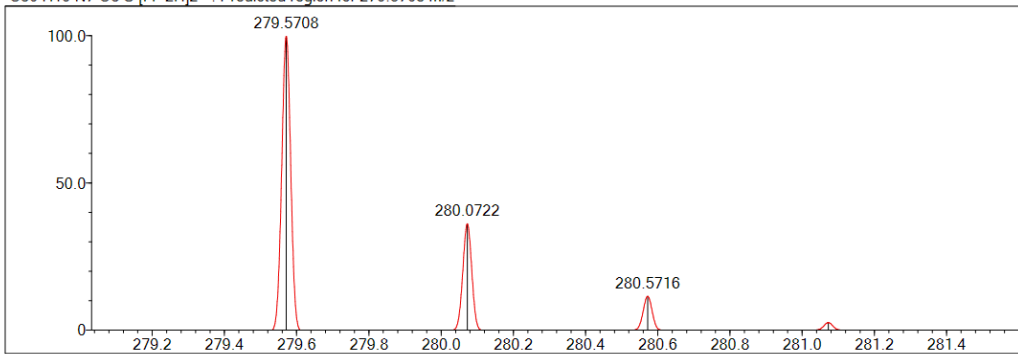
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.760 Scan#: 415



Measured region for 279.5698 m/z



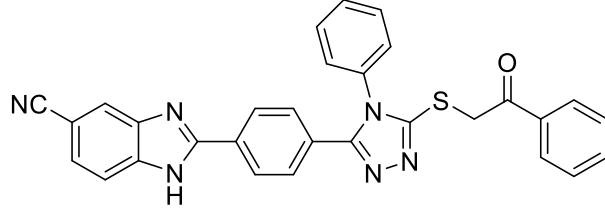
C30 H19 N7 O3 S [M+2H]2+ : Predicted region for 279.5708 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	78.67	C30 H19 N7 O3 S	[M+2H]2+	279.5698	279.5708	-1.0	-3.58	84.09	25.0

Şekil 5. 44.6k Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.1.6.12 2-(4-(5-((2-Okso-2-feniletil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5(6)-karbonitril (6l)



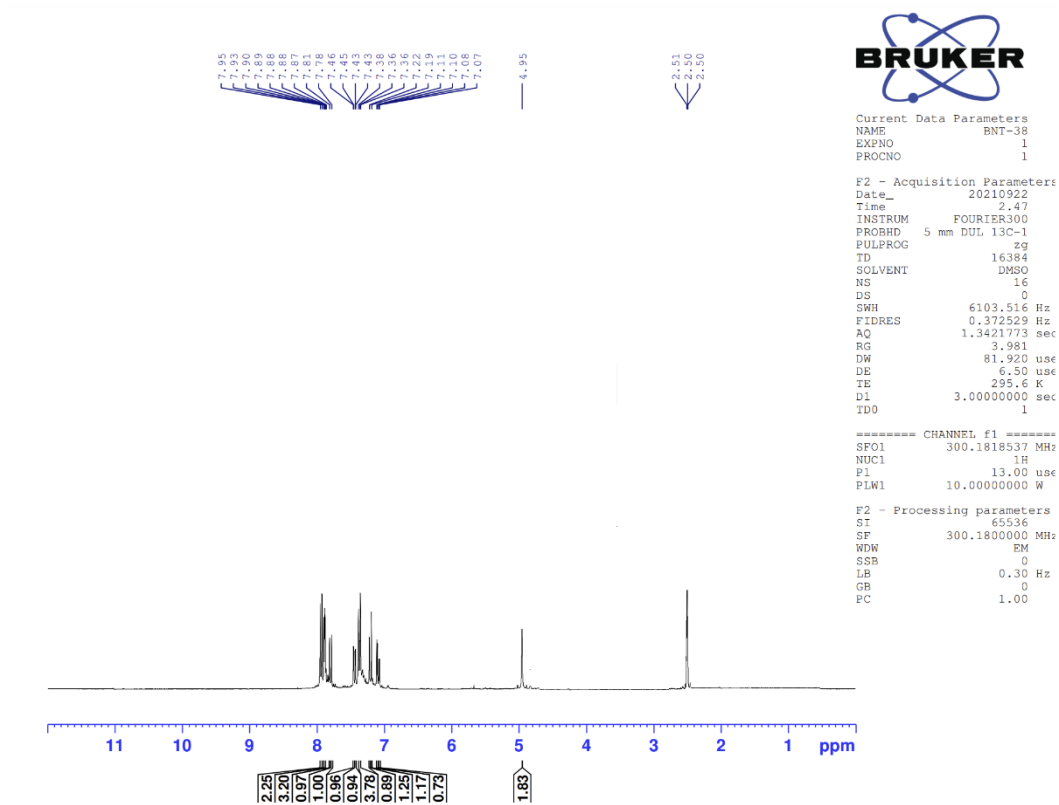
Şekil 5. 45.6l bileşiğinin kimyasal yapısı

Deneysel E.n. 187.4 °C. **Verim** % 73.

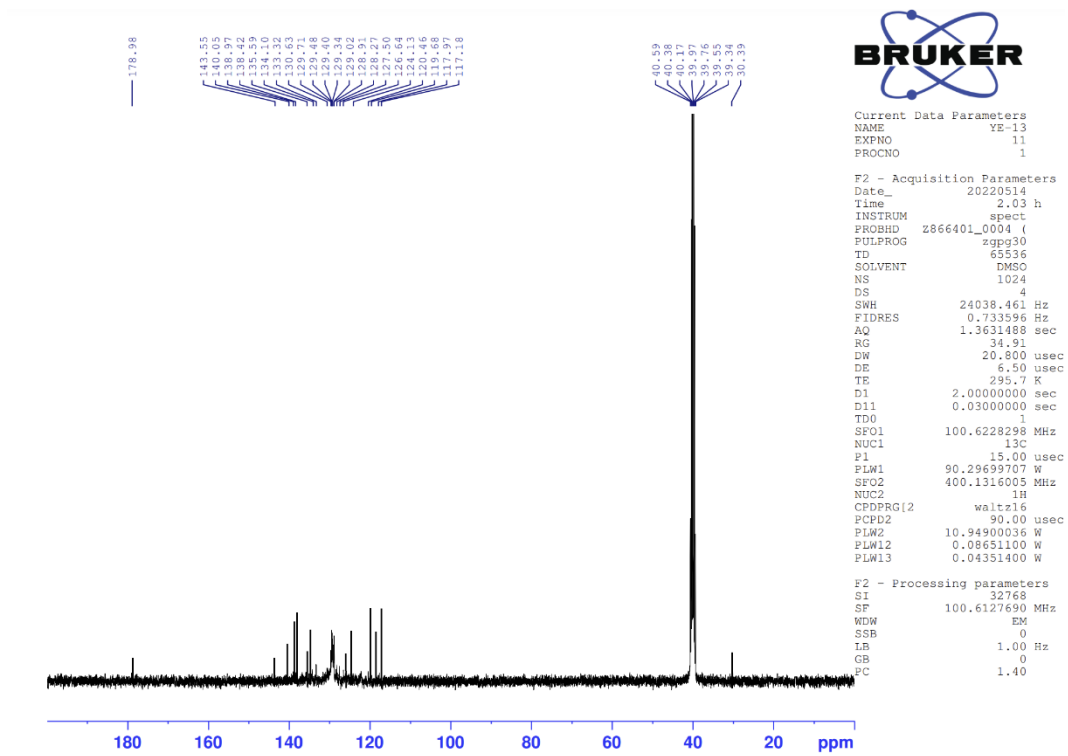
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 4.95 (2H, s, CH₂), 7.07-7.08 (1H, m, Aromatik CH), 7.10-7.11 (1H, m, Aromatik CH), 7.19 (1H, s, Aromatik CH), 7.22 (1H, s, Aromatik CH), 7.36-7.38 (4H, m, Aromatik CH), 7.42-7.43 (1H, m, Aromatik CH), 7.45-7.46 (1H, m, Aromatik CH), 7.78 (1H, s, Aromatik CH), 7.81 (1H, s, Aromatik CH), 7.86-7.90 (3H, m, Aromatik CH), 7.93 (2H, d, J=8.25 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 30.39, 117.18, 117.97, 119.68, 120.46, 124.13, 126.64, 127.50, 128.27, 128.91, 129.02, 129.34, 129.40, 129.48, 129.71, 130.63, 133.32, 134.10, 135.59, 138.42, 138.97, 140.05, 143.55, 178.98.

HRMS (m/z): [M+H]⁺/2 C₃₀H₂₀N₆OS Hesaplanan: 257.0782; Bulunan: 257.0773.



Şekil 5. 46.6l Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5. 47.6l Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\aac\YE-13_162.lcd

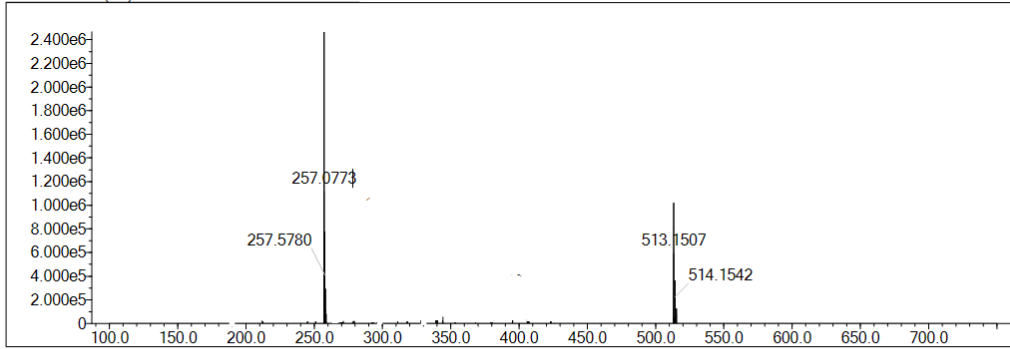
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	20	O	2	1	1	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	7	37	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	6	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	NH4

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

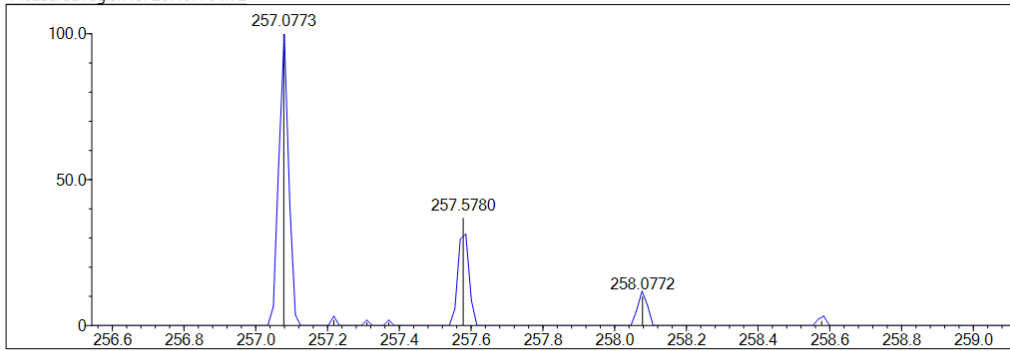
DBE Range: 5.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

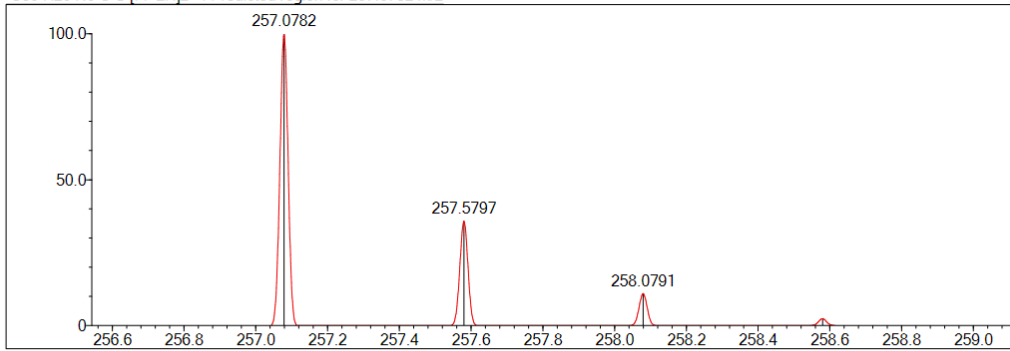
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.373 Scan# : 357



Measured region for 257.0773 m/z



C30 H20 N6 O S [M+2H]²⁺ : Predicted region for 257.0782 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.78	C30 H20 N6 O S	[M+2H] ²⁺	257.0773	257.0782	-0.9	-3.50	87.23	24.0

Şekil 5. 48.6l Bileşiğine ait Mass spektrumu

5.2 Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Tez çalışması içerisinde sentezlenen maddeler altı basamakta elde edilmiştir. Öncelikle ilk basamakta, metil 4-formilbenzoat bileşiğinin aldehit kısmı etanol içerisinde sodyum disülfid ile muamele edilerek aldehitin sodyum disülfid katım ürünü elde edilmiştir. İkinci basamakta ise, sentezlenen benzaldehit sodyum bisülfid katım ürünü ile beraber 5-cyano-1,2-fenilendiamin'in geri çeviren soğutucu altında meydana gelen kondenzasyon reaksiyonu sonucunda metil 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoat (2) bileşiği sentezledi. Bir sonraki basamakta (2) bileşiği etanol içerisinde hidrazin hidrat ile tepkimeye sokularak 4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzohidrazit (3) bileşiği elde edilmiştir. Hidrazit türevi bileşik (3) fenil isotiyosiyanat ile geri çeviren soğutucu altında kaynatılmış ve çöken 2-(4-(5-cyano-1H-benz[d]imidazol-2-il)benzoil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyomit (4) süzülerek alındı. Sentezlenen tiyosemikarbazit türevi (4) etanol içindeki bazik ortamda bulunan karbon disülfür ile triazol halkasının kapanması sonucu 2-(4-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1H-benz[d]imidazol-5-karbonitril (5) bileşiği kazanılmıştır. Son reaksiyon basamağı bileşik 5 ile uygun 2-bromoasetofenon türevleri arasında gerçekleştirilmiş ve hedef bileşikler olan (6a-6l) sentezlendi.

5.3. Spektrum Verilerin Değerlendirilmesi

¹³CNMR (karbon enmarı), ¹HNMR (hidrojen enmarı) ,Kütle Spektroskopisi (MS/Mass) yöntemlerini kullanarak aydınlatıldı. Spektrum yapılarının değerlendirilmesi spektroskopik yöntemlerin incelendiği başlık altında verildi.

5.4. NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

5.4.1. ¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 5.4.1

Tez çalışmasında elde edilen triazol (6a-6k) benzimidazol kimyasal yapısına sahip, 1,4-disüstitübenzen, monosüstitübenzen, triazol halka sistemleri mevcuttur. 1,4-disüstitüfenil halkası benzimidazolün 2. konumunda bulunmaktadır. AA'BB' spin sistemi halka sisteminin 1,4-disüstitü olduğunda gerçekleşir. Benzen halkasındaki singlet şeklinde 7.27 ppm de pik verdikleri

aromatik piklerin değerinde, şeklinde değişiklikler elektron verici veya çekici özelliklerine göre halkaya bağlı olan süstitüentlerden değişiklik gösterir. Protonun perdelenmesine neden olan çevresindeki yüksek olan elektron yoğunluğu daha yüksek alan şiddetinde rezonansa neden olurlar. Bunun sonucunda ppm değeri azalış gösterir. Elektron yoğunluğunun düşüklüğü ise daha düşük alan şiddetine neden olurken ppm değeri artış gösterir. Halka sistemine elektron çekicek bir grubun bağlanması durumunda halkada elektron yoğunluğu azalır. Bunun sonucunda halkanın protonlarının perdelenmesi de azalır ve aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kayar. 1,4-disüstitüe durumunda benzen, halka üzerinde bulunan süstitüentlerinin, elektronik özelliklerine göre spektrumda singlet, iki dublet veya quartet şeklinde pikler gözlenir. 1,4-disüstitüe fenil halkasının pikleri genellikle nmrda 2 dublet olacak şeklinde gözlemlenir. Eğer elektronik özellikleri birbirine yakın süstitüentlerin bulunması durumunda, quartet veya singlet şeklinde pikler elde edilebilir [109-110].

6b Kodlu maddenin fenil halkasının 4. konumundaki -OCH₃ içeren proton yapıları 3.84 ppmde singlet şeklinde gözlenmiştir. Ortak yer alan karbonil komşuluğunda yer alan metilen (-CH₂)'dir. Bu rotonların pikleri 4.87-5.02 ppm aralığında singlet olarak gözlendi. Spektrumlarda elde edilen pik literatür verileri ile benzerlik gösterir [111].

5.4.2 ¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

¹³C-NMR spektrumları sayesinde sentezi yapılan maddelerde ortak parçacıklar beklendiği üzere ortak pikler verdi. Sentezi yapılan maddelerin nmr verilerinden elden edilen elektronik çevrelerinden karbon atomlarının özdeş olanlarını dikkate alarak toplam karbon sayısı belirlendi. Beklediğimiz gibi pikler gözlemlendi.

5.4.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Elektron spray yöntemi kullanılarak sentezlenen maddelerin kütle spektrumları, elektron bombardımanı ile beraber oluşan pozitif iyonlar, hızlandırıcıları geçtikten sonra son hızlarına ulaşır. Pozitif yüklü iyonlar büyük bir hızla m/e değerlerine göre spektrometrenin analizör kısmına ulaşarak çekilir. Gerçekte katyon ve radikal katyon moleküllerinin ağırlıkları yerine, m/e değerlerine karşı bağıl bolluklarının grafiğe alınarak oluştu. Meydana gelen + yüklü iyonların (radikal katyon veya katyonun) yükü her zaman +1 olduğundan m/e değeri iyonun kütlesine eşittir [112]. Moleküler iyon pikleri ise M+1 pikler olarak moleküllerin ağırlıklarından +1 fazla sayısal değere sahip piklerin gözlemlenmesi beklenir. Ancak spektrumlar incelendiğinde bileşiklerde (M+1)/2 pikinin gözlemlenmesi sonucu bileşiğin +2 iyonlaşmaya uğradığını göstermiştir.

5.5 Antifungal Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

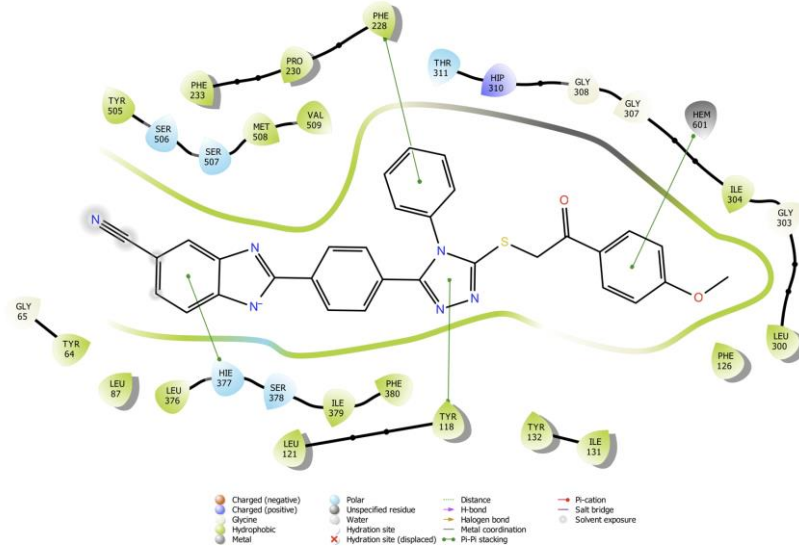
Bu tez çalışması kapsamında 12 adet benzimidazole-triazol yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve *Candida albicans* (ATCC 24433), *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida glabrata* (ATCC 9), *Candida parapsilosis* olmak üzere 4 farklı *Candida* türü üzerinde etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 5.1'de gösterilmiştir. Referans ilaç olarak vorikonazol ve flukonazol kullanılmıştır. Bileşiklerin aktivite sonuçları incelendiğinde, bileşiklerin tamamının *C. Glabrata* üzerinde belirgin bir aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. Özellikle 6b, 6i ve 6k bileşikleri 0.97 µg/mL MİK değeri ile vorikonazoldan (1.95 µg/mL) 2 kat, flukonazolden (3.9 µg/mL) 4 kat daha etkili bulunmuştur. 6a, 6c, 6d, 6e, 6f, 6h, 6i ve 6l bileşikleri ise 1.95 µg/mL MİK değeri ile vorikonazol ile eşit derecede aktivite gösterirken, flukonazolden (3.9 µg/mL) 2 kat daha etkili bulunmuştur.

Bileşiklerin yapıları incelendiğinde fenil halkası üzerinde 4. konumda metoksi sübstitüenti (6b), 2,4 ve 4. konumlarında kloro sübstitüenti içeren (6i ve 6j) bileşiklerinin daha etkili olduğu görülmektedir. Bileşiklerin tamamının *C. glabrata* üzerinde etkili olduğu düşünülürse bileşiklerinin genel ortak yapısının *C. glabrata* üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

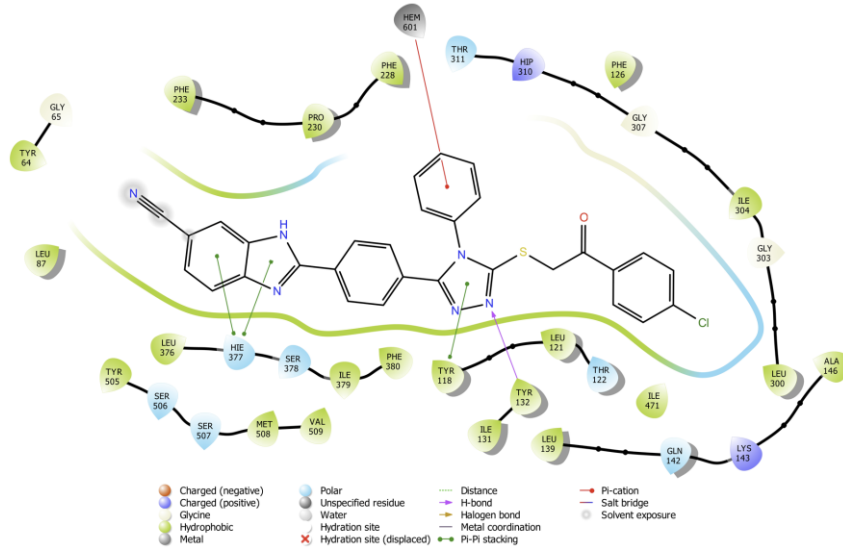
Tablo 5. 1.6a-6l bileşiklerinin MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Bileşik	C. albicans	C. krusei	C. glabrata	C. parapsilosis
6a	31.25	125	1.95	62.5
6b	31.25	125	0.97	31.25
6c	31.25	125	1.95	31.25
6d	62.5	125	1.95	125
6e	62.5	125	1.95	62.5
6f	62.5	125	1.95	62.5
6g	125	250	1.95	31.25
6h	62.5	62.5	1.95	62.5
6i	62.5	125	0.97	31.25
6j	62.5	125	0.97	31.25
6k	31.25	125	1.95	31.25
6l	31.25	125	1.95	31.25
Vorikonazol	3.90	3.90	1.95	3.90
Flukonazol	7.81	7.81	3.90	3.90

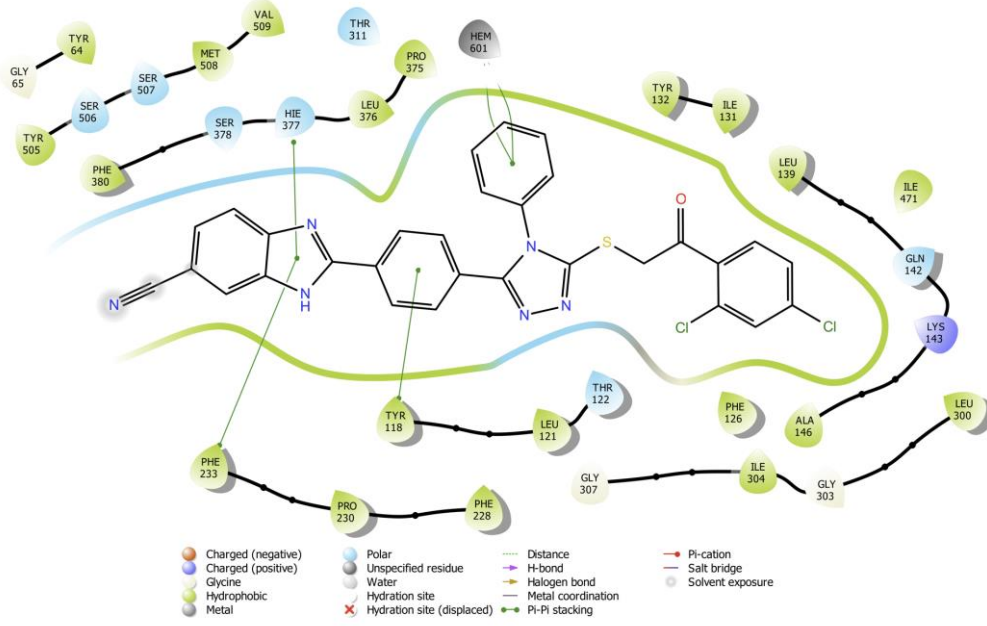
5.6 Moleküler Doking Çalışmalarının Değerlendirilmesi



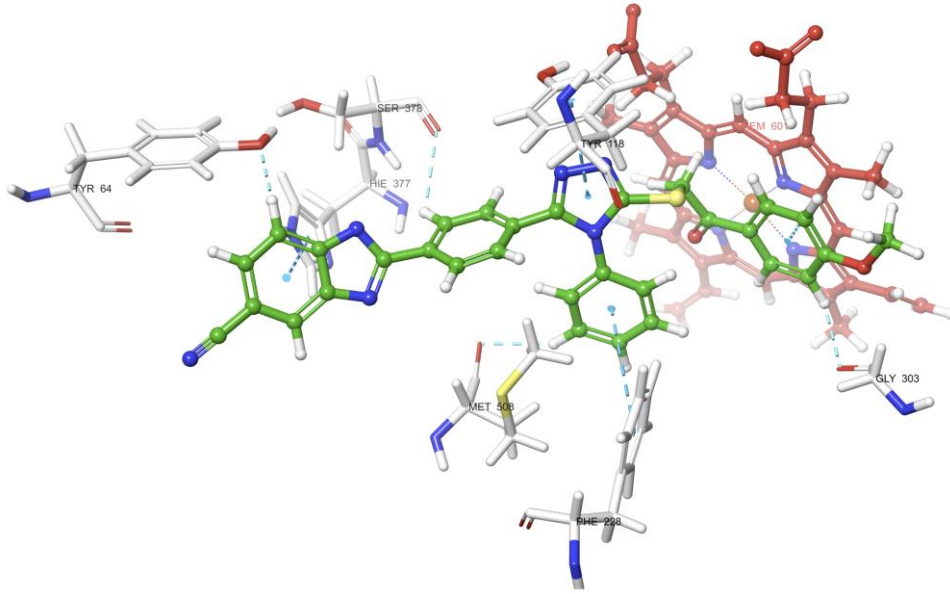
Şekil 5. 49.C. *glabrata*' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6b'nin 2D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)



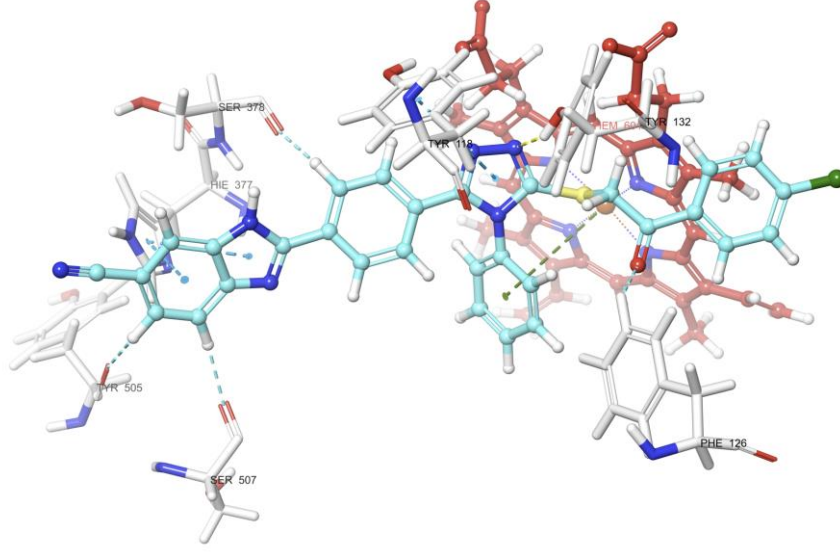
Şekil 5. 50.C. *glabrata*' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6i'nin 2D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)



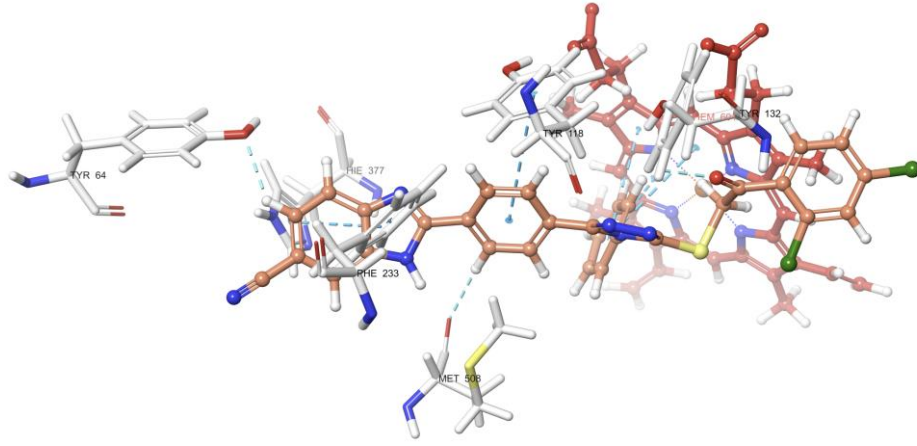
Şekil 5. 51.C. *glabrata*' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6j'nin 2D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)



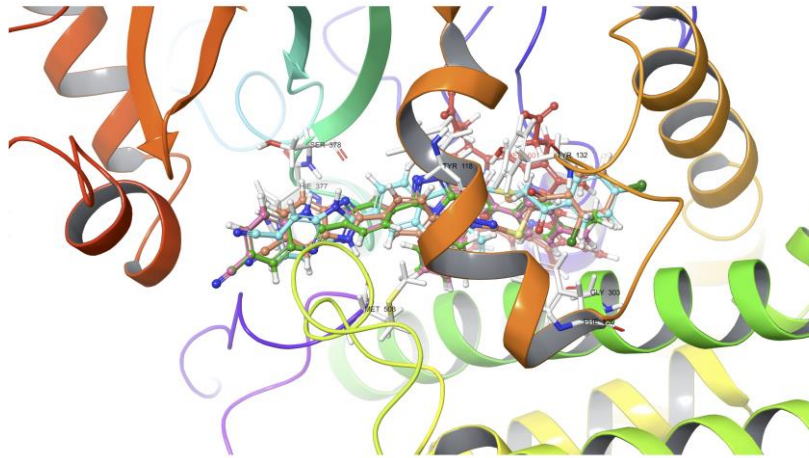
Şekil 5. 52.C. *glabrata*' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6b'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)



Şekil 5. 53.C. *glabrata*' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6i'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)



Şekil 5. 54.C. *glabrata*' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6j'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)



Şekil 5. 55.C. *glabrata*' sterol 14-alfa demetilazın aktif bölgesindeki bileşik 6b, 6i, 6j'nin 3D şematik protein-ligand etkileşimleri (PDB ID: 5TZ1)

Moleküler yerleştirme sonucuna göre 6b, 6i ve 6j bileşikleri LDM enzim aktif cebine iyi yerleşmiştir. Daha önce yapılan çalışmada, Tyr118 ve HEM601 rezidülerinin aktivite için önemli bir role sahip oldukları tanımlanmıştır. Öyle ki, bileşikler ortak olarak enzimin Tyr118, His377 aminoasitleri ve HEM601 proteini ile etkileşimde bulunmuştur. Bu etkileşimler, aminoasit kalıntılarıyla π - π istiflenmesi şeklinde gözlemlenirken HEM proteiniyle olan etkileşim ya π - π istiflenmesi ya da π - kation etkileşimi şeklinde gerçekleşmiştir. Bu sebeple bileşiklerin antifungal etkinliğinin LDM enzimini inhibe ederek fungal hücre bütünlüğünü bozduğu ileri sürülebilir. Bileşiklerin etkinlikleri için 6i'nin Tyr132 ile H-bağı yapması sebebiyle daha yüksek inhibisyon aktivitesine sahip olduğu öne sürülebilir. Bunların yanında, 6b bileşiği 4 tane (Tyr64, Gly303, Ser378 ve Met508), 6i bileşiği 4 tane (Phe126, Ser378, Tyr505 ve Ser507) ve 6j bileşiği 3 adet (Tyr64, Tyr132 ve Met508) aromatik H-bağı yapmıştır. Bu bağlar her ne kadar klasik hidrojen bağlarına göre yarı güçte olmasına karşın, ligand-enzim kompleksini kararlı kıldığı için enzim inhibisyon aktivitesinde önemli bulunmaktadır. Sonuç olarak, elde edilen in silico sonuçlar in vitro sonuçlarla uyum içindedir.

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmalar sonucu elde edilen 12 adet benzimidazole-triazol türevi bileşikler altı basmakta elde edilmiştir. Sentez edilen maddelerin gerçek yapıları ¹HNMR, ¹³CNMR ve Kütle Spektroskopisi (Ms/Mass) yöntemleri kullanarak ortaya çıkarıldı. Bileşiklerin antifungal etkileri *Candida albicans* (ATCC 24433), *Candida krusei* (ATCC 6258), *C. glabrata* (ATCC 9), *C. parapsilosis* olmak üzere 4 farklı *Candida* türü üzerinde incelenmiştir. Bileşiklerin aktivite sonuçları incelendiğinde, bileşiklerin tamamının *C. glabrata* üzerinde belirgin bir aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. Özellikle 6b, 6i ve 6k bileşikleri 0.97 μ g/mL MİK değeri ile vorikonazoldan (1.95 μ g/mL) 2 kat, flukonazolden (3.9 μ g/mL) 4 kat daha etkili bulunmuştur. En etkili olarak seçilen bileşik 6b, 6i ve 6k için Sterol 14-alfa demetilaz enzimine karşı moleküler yerleştirme işlemi yapılmış ve bileşiklerin yapıları ile enzimleri arasındaki etkileşimi incelenmiştir. Bileşiklerin yapıları incelendiğinde fenil halkası üzerinde 4. konumda metoksi sübstitüenti

(6b), 2,4 ve 4. konumlarında kloro sübstitüenti içeren (6i ve 6j) bileşiklerinin daha etkili olduğu görülmektedir. Bileşiklerin tamamının *C. glabrata* üzerinde etkili olduğu düşünülürse bileşiklerinin genel ortak yapısının *C. glabrata* üzerinde etkili olduğu söylenebilir.İlerleyen süreçteki çalışmalarda yap-etki bulgularını kullanarak kimyasal olarak benzer yapıya sahip daha etkili olabilecek maddelerin sentezinin planları yapılabilir.

KAYNAKÇA

- [1] Rochette, F. and Engelen M.(2003). Vanden Bossche H: Antifungal agents of use in animal health-practical applications *J Vet Pharmacol Therap* , 26(1),31-53.
- [2] Edmond, M.B., Wallace, S.E., McClish, D.K., Pfaller, M.A., Jones, R.N., Wenzel, R.P.(1999). “Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis” *Clin. Infect. Dis*, 29, 239-244.
- [3] Kliegman, R. M., Behrman, R. E., Jenson, H. B., Stanton, B. M. (2007). Nelson textbook of pediatrics e-book. *Elsevier Health Sciences* s.1307- 10
- [4] McNeil,M.M.,Nash, S.L., Hajjeh, R.A., Phelan, M.A., Conn, L.A., Plikaytis, B.D., Warnock, D.W., “Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997” *Clin. Infect. Dis*, 33, 641-647, (2001).
- [5] Denning, D.W.(1996). “Therapeutic outcome in invasive aspergillosis” *Clin. Infect. Dis*, 23, 608- 615, (1996).
- [6] Meis, J. F., and Verweij, P. E. (2001). Current management of fungal infections. *Drugs*, 61(1), 13-25.
- [7] Chandrasekar,P.H.,Cutright,J.L., Manavathu, and E.K. (2001). “Aspergillus: rising frequency of clinical isolation and continued susceptibility to antifungal agents 1994-1999” *Diagn. Microbial. Infect. Dis*, 41, 211-214.
- [8] H. Akgün, A. Balkan, A. A. Bilgin, Ü. Çalış, S. Dalkara, H. Erdoğan, D.D. Erol, M. Etan, F. Özkanlı, E. Palaska, S. Saraç, C. Şafak.(2004). *Farmasötik Kimya I, II Irmak Matbaası, İkinci Baskı Ankara*.
- [9] Ayhan, G.(1988).*Yeni Bazı Antifungal Bileşiklerin Sentezleri Üzerinde Çalışmalar*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara:Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [10] Hazırolan, G.(2010). *Klinik Örneklerden İzole Edilen Trichosporon asahı Suşlarında, Triazol Grubu Antifungal İlaçların İnhibitör ve Fungisidal Aktivitelerinin Farklı Yöntemlerle Araştırılması*, Uzmanlık Tezi,Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi.
- [11] Altıntop, M.D.(2009). *Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Sentezleri ve Antifungal Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi,Eskişehir:Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [12] Bilgin,K.(2005).*Çeşitli Candida Türlerinin Amfoterisin B, Flukonazol ve Vorikonazole Duyarlılıklarının Resazurin Mikroplak Yöntemiyle İncelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi,Samsun:On Dokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- [13] Derici,K.(1995). *Ketokonazol ile İnkübe Edilmiş İnsan Makrofajlarının Candida Albicans'a Karşı Hücre İçi Ölüm Aktivitesinin İn Vitro Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi,İstanbul:Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [14] Karael,C.(2006).*Yeni Sentezlenmiş Bazı Pirazolin Eklenmiş Triazol Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivite ve Toksisitelerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi,Eskişehir:Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [15] Koca,M.(2011).*1-Aril-2-(4-Metilpiperazino)Metil-2-Propen-1-ODihidroklorür Kimyasal Yapısına Sahip Mannich Bazlarının Mikro Dalga Yöntemi ile Sentezi ve Antifungal Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi,Erzurum:Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [16] Bozok Johansson, C. (1990). *Antifungal İlaçlar*, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,İstanbul Eczacı Odası Yayınları.
- [17] Tolman, E. L., Isaacson, D. M., Rosenthale, M. E., McGuire, J. L., Van Cutsem, J., Borgers, M., & Van den Bossche, H. (1986). Anticandidal activities of terconazole, a broad-spectrum antimycotic. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 29(6), 986-991.
- [18] Kutlu, H. (1976). *Farmasötik Kimya IV (Heterosiklik Seri İlaçlar 1)*, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Kürsüsü, 512.
- [19] Demirayak, S.and Güven, K. (1995). Synthesis of some pyrido- and pyrazinobenzimidazole derivatives and their antifungal activity. *Die Pharmazie*, 50 (8), 527- 529
- [20] Hoffmann, K. (1953). Imidazole and Its Derivatives, *Interscience Publishers*, New York.
- [21] Konak,H.K. (2013). *2,4-Dihidroksipirido[1,2-a] benzimidazolün sentezlenmesi ve yapısının aydınlatılması*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Burdur: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [22] Rogers,K.S. and Clayton,C.C. (1972). The effects of pH on benzimidazole fluorescence. *Anal. Biochem.*, 48, 199-201
- [23] Robinowitz, J.L.and Wagner, E.R. (1951). Reaction of tautomerism in the amidine system by hydrogen bonding the case of 4(7)-nitrobenzimidazole. *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (7), 3030-3037.
- [24] Green, H. ve Day, A.R. (1942). The tautomeric character of the imidazole ring. *J. Am. Chem. Soc.*, 64 (5), 1167–1173.
- [25] Çapan, İ. (2010). *Benzimidazol süstitüe 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazollerin mikrodalga destekli sentezleri*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [26] Demirmen,S.(2014).*Piridil-benzimidazol ligantları içeren metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve katalitik özellikleri*.

Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale: Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

- [27] Kaplan, Ç. (2009). *2-(Ariksimetil) süstitüe benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin sentezi*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Malatya: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [28] Ficken, G.E. and Fry, D.J. (1963). The nitration of 5-nitro- and 2-methyl-5-nitro benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, 28, 736-738.
- [29] Kiper, T. (2007). *Yeni bazı benzimidazol türevi bileşiklerin sentez, yapı aydınlatılması ve biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmalar*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [30] Alagöz, Z.A. (1998). *Retinoidal etkili bazı benzimidazol ve/veya indol türevi bileşiklerin sentezleri ve yapı tayini çalışmaları*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [31] Spasov, A.A., Yozhitsa, I.N., Bugaeva, L.I., Anisimova, V.A. (1999). Benzimidazole derivatives: spectrum of pharmacological activity and toxicological properties (a review). *Pharm. Chem. J.*, 33 (5), 232-243.
- [32] Güven, M. (2000). *Benzimidazol türevlerinin sentez ve özelliklerinin incelenmesi*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Malatya: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [33] Yurttaş, L. (2012). *Bazı 1-(2-aryl-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil] benzimidazol türevlerinin sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması*. Yayımlanmamış Doktora Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [34] Hoebrecker, F. (1872). Ueber Reductionsprodukte der Nitracetamidverbindungen. *Chem. Rev.* 5 (2), 920-924.
- [35] Kerimov, İ. (2011). *Bazı yeni oksadiazol-benzimidazol türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi*. Yayımlanmamış Doktora Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- [36] Phillips, M.A. (1928). The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 2393-2399.
- [37] Pool, W.O., Harwood, H.J. and Ralston, A.W. (1937). 2-Alkylbenzimidazoles as derivatives for the identification of aliphatic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 59 (1), 178-179
- [38] Karaaslan, Ç. (2014). *Bazı yeni mono ve dikasyonik benzimidazol karboksamidin türevlerinin sentezi yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal, antikanser etkilerinin incelenmesi*. Yayımlanmamış Doktora Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- [39] Wagner, E.C. (1940). Some reactions of amidines as ammonio-carboxylic acids or esters. *J. Org. Chem.*, 5 (2), 133-141.
- [40] King, F.E. and Acheson, R.M. (1949). The synthesis of benzimidazoles from orthophenylenediamines and imino-ethers. *J. Chem. Soc.* 1396-1400.
- [41] Ridley, H.F., Spickett, R.G.W., and Timmis, G.M. (1965). A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *J. Heterocyclic Chem.*, 2 (4), 453-456.
- [42] Sun, Q., Gatto, B., Yu, C., Liu, A., Liu, L.F., Lavoie, E.J. (1995). Synthesis and evaluations of terbenzimidazoles as topoisomerase I inhibitors. *J. Med. Chem.*, 38 (18), 3638-3644.
- [43] Kim, J.S., Yu, C., Liu, A., Liu, L.F., Lavoie, E.J. (1997). Terbenzimidazoles: influence of 2',4, and 5-substituents on cytotoxicity and relative potency as topoisomerase I poisons. *J. Med. Chem.*, 40 (18), 2818-2824
- [44] Atabey, D. (2006). *Bazı yeni 2-arilamino-1H-benzimidazol türevlerinin sentez, yapı-aydınlatmaları ve Staphylococcus aureus ve metisilin-rezistans Staphylococcus aureus (MRSA) türlerine karşı antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi*. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [45] Elderfield, R.C. and Mc Carthy, J.R. (1951). The reaction of orthophenylenediamines with carbonyl compounds aliphatic ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (3), 975-984.
- [46] Racymaekers, A.H.M., Van Gelder, J.L.N., Roevensi, L.F.C., Janssen, P.A.J. (1978). Synthesis and antihelmintic activity of alkyl-(5-acyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamates. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 28 (4), 586-594.
- [47] Ohemeng, K.A. and Roth, B. (1994). Receptor-based design of novel dihydrofolate reductase inhibitors: benzimidazole and indole derivatives. *J. Med. Chem.*, 34 (4), 1383-1394.
- [48] Potts, K.T. (1960). The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chem. Rev.*, 60, 87-127.
- [49] Benson, F.R. and Savell, W.L. (1950). The chemistry of the vicinal triazoles. *Chem. Rev.*, 46, 1-50.
- [50] Eicher, T. and Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications (2nd Ed.)*. Weinheim: Wiley-VCH.
- [51] Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V. (1999). *Heterocyclic Chemistry II: Five-membered Heterocycles*. Berlin: Springer
- [52] Böhm, R. and Karow, C. (1981). Biologisch aktive triazole, *Die Pharmazie*, 36, 243-247.

- [53] Stetter, J., Honeyer, B., Hammann, I., Insecticidal, acaricidal and nematocidal N-sulfenylated oxime carbamates, *Ger. Offen.*, No: 2635883 (19).
- [54] Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Özdemir, A. (2002). Synthesis of some triazolylbenzofuranamine derivatives, *Il Farmaco*, 57, 573-575.
- [55] Ram, V.J., Dube, V., Pieters, A.C., Vlietinck, A.J. (1989). Chemotherapeutic agents. IX. Synthesis and pesticidal activity of bis[4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkanes and 1-aryl/alkyl-3-[4-(4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl)phenyl]thiourea and related compounds, *J. Heterocycl. Chem.*, 26, 625-628.
- [56] Baldwin, J.J., Novello, F.C. (1976). 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-triazole compounds used as bronchodilators, U. S. Patent, No: 3984558
- [57] Duran, A., Doğan, H.N. and Rollas, S., Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thione, *Il Farmaco*, 57 (7), 559-564 (2002).
- [58] Berntsson, P.B., Gaarder, J.O. and Ljung, B.R. (1978). Substituted benzaldehyde triazolylhydrazones, *Ger. Offen.*, No: 2727333.
- [59] Bonjean, J. and Schunack, W. (1987). H₂-Antihistaminics, XXXV: Synthesis and H₂-antagonistic activity of Imidazolylmethylthioalkyl-substituted-1,2,4-triazoles, *Arch. Pharm.*, 320, 554-562.
- [60] Kane, M.J., Dubley, M.W., Sorensen, S.M., Miller, F.P. (1988). 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione as potential antidepressant agents, *J. Med. Chem.*, 31, 1253-1258 (1988).
- [61] Husain, M.I. and Amir, M. (1986). Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and triazoles as possible anticonvulsants, *J. Indian Chem. Soc.*, 63, 317-319.
- [62] Hassan, E., Al-Ashmawi, M.I. and Abdel-Fattah, B. (1983). Synthesis and antimicrobial testing of certain oxadiazoline and triazole derivatives, *Die Pharmazie*, 38, 833-835.
- [63] Eweiss, N.F., Bahajaj, A.A. and Elsherbini, E.A. (1986). Synthesis of Heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives, *J. Heterocycl. Chem.*, 23, 1451-1458.
- [64] Holla, B.S., Poojary, K.N., Kalluraya, B., Gowda, P.V. (1996). Synthesis, characterization and antifungal activity of some N-bridged heterocycles derived from 3-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles, *Il Farmaco*, 51 (12), 793-799 (1996).
- [65] Bhat, A.R., Bhat, G.V., Shenoy, G.G. (2002). Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new 1,2,4-triazoles, *J. Pharm. Pharmacol.*, 53 (2), 267-272.

- [66] Kaplancıklı, Z.A.(2003). *Bazı 4-fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4- triazol-3-tiyon türevlerinin sentezleri ve antifungal aktivitelerinin araştırılması*, Doktora Tezi,Eskişehir:Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [67] Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Yıldız, M.T., Chevallet, P., Kaya, D. (2005).Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 607-613 (2005).
- [68] Hussain, S., Sharma, and J., Amir, M.(2008).Synthesis and antimicrobial activities of 1,2,4- triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives of 5-amino-2-hydroxybenzoic acid, *E. J. Chem.*, 5 (4), 963-968.
- [69] Drabikowska, A.K., Dudycz, L., Shugar, D., Studies on the mechanism of antiviral action of 1-(β -Ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin), *J. Med. Chem.*, 22 (6), 653-657 (1979).
- [70] Kirschberg, T.A., Balakrishnan, M.,Huang, W.,Hluhanich, R., Kutty, N., Licican, A.C., McColl, D.J., Squires, N.H., Lansdon, E.B.(2008). Triazole derivatives as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase Structure-activity relationships and crystallographic analysis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 1131- 1134.
- [71] Küçükgül, İ., Tatar, E., Küçükgül, Ş.G., Rollas, S., Clercq, E.D. (2008).Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4- alkyl/aryl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/antiHIV and anti-tuberculosis agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 381-392.
- [72] Tozkoparan, B., Akgün, H., Ertan, M., Rübsemann, (1995). K. Synthesis of some thiazole[3,2-b]-1,2,4-triazole-5-(6H)-ones as potential platelet aggregation inhibitors, *Arch. Pharm.*, 328, 169-173.
- [73] Mueckter, H. (1977). Pharmaceutical composition containing 1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amides, for treatment of arthritis and rheumatism, *Ger. Offen.*, No: 2533926 (1977).
- [74] George, T., Mehta, D.V., Tahilramani, R., David, J., Talwalker, P.K. (1971). Synthesis of some s-triazoles with potential analgetic and antiinflammatory activities, *J. Med. Chem.*, 14 (4), 335-338.
- [75] Maxwell, J.R., Wasdahl, D.A., Wolfson, A.C. (1984).Stenberg V.I., Synthesis of 5-aryl-2H-tetrazoles, 5-aryl-2H-tetrazole-2-acetic acids and [(4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4- triazole-3-yl)thio]acetic acids as possible superoxide scavengers and antiinflammatory agents, *J. Med. Chem.*, 27 (12), 1565-1570.
- [76] Gökçe, M., Çakır, B., Erol, K., Şahin, M.F. (2001). Synthesis and antinociceptive activity of [(2-oxobenzothiazolin-3-yl)methyl]-4-alkyl/aryl-1,2,4-triazoline-5-thiones, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 334, 279-283.

- [77] Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M. (2007). Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatoryanalgesic activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 1808-1814.
- [78] Grundmann, C.J., Rätz, R. (1956). A new synthesis for 1,2,4-triazoles, *J. Org. Chem.*, 21, 1037-1038.
- [79] Paulvannan, K., Hale, R., Sedehi, D., Chen, T. (2001). Cyclization of 1,2,4-triazenes to 1,2,4-triazoles using oxidizing agents-NaClO, Ca(ClO)₂, Dess-Martin periodinane and Ley's TPAP/ NMO, *Tetrahedron*, 57, 9677-9682.
- [80] Hoggarth, E. (1952). 2-Benzoyldithiocarbamic acid and related compounds, *J. Chem. Soc.*, 4811-17.
- [81] Kuranari, M., Takeuchi, H. (1963). 1,2,4-Triazole derivatives, *Jpn. Pat.*, 21,420.
- [82] Kothari, P.J., Kishore, V., Stenberg, V.I., Parmar, S.S. (1978). Synthesis of 5-(1-naphthylmethyl)-4-aryl-1,2,4-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic acids as possible antiinflammatory agents, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 1101-1104.
- [83] Nehra, N., Tittal, R. K., Vikas, D. G., & Lal, K. (2021). Synthesis, antifungal studies, molecular docking, ADME and DNA interaction studies of 4-hydroxyphenyl benzothiazole linked 1, 2, 3-triazoles. *Journal of Molecular Structure*, 1245, 131013.
- [84] Bai, H., Liu, X., Chenzhang, P., Xiao, Y., Fu, B., Qin, Z. (2020). Design, Synthesis and Fungicidal Activity of New 1, 2, 4-Triazole Derivatives Containing Oxime Ether and Phenoxy Pyridinyl Moiety. *Molecules*, 25(24), 5852.
- [85] Wu, W. N., Jiang, Y. M., Fei, Q., & Du, H. T. (2019). Synthesis and fungicidal activity of novel 1, 2, 4-triazole derivatives containing a pyrimidine moiety. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 194(12), 1171-1175.
- [86] Khare, S. P., Deshmukh, T. R., Sangshetti, J. N., Krishna, V. S., Sriram, D., Khedkar, V. M., & Shingate, B. B. (2018). Design, Synthesis and Molecular Docking Studies of Novel Triazole-Chromene Conjugates as Antitubercular, Antioxidant and Antifungal Agents. *ChemistrySelect*, 3(46), 13113-13122.
- [87] Kaushik, C.P., and Luxmi, R. (2017). Facile expeditious one-pot synthesis and antifungal evaluation of disubstituted 1, 2, 3-triazole with two amide linkages. *Synthetic Communications*, 47(23), 2225-2231.
- [88] Subhashini, N. J. P., Reddy, C. B., Kumar, P. A., & Lingaiah, B. (2016). Synthesis and biological activity of new 2, 6-diphenyl-4-(1-phenyl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl) pyridines. *Russian Journal of General Chemistry*, 86(12), 2845-2848.

- [89] Mu, J. X., Zhai, Z. W., Yang, M. Y., Sun, Z. H., Wu, H. K., & Liu, X. H. (2016). Synthesis, crystal structure, DFT Study and antifungal activity of 4-(5-((4-bromobenzyl) thio)-4-phenyl-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl) pyridine. *Crystals*, 6(1), 4.
- [90] Ryu, C. K., Oh, S. Y., Choi, S. J., & Da, Y. K. (2014). Synthesis of Antifungal Evaluation of 2H-[1, 2, 3] Triazolo [4, 5-g] isoquinoline-4, 9-diones. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, c14-00527.
- [91] Demirbaş, N., Karaoğlu, Ş.A., Demirbaş, A., Sancak, K. (2004). Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4,]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 793-804 (2004).
- [92] Emami, S., Falahati, M., Banifatemi, A., Amanlou, M., Shafiee. (2004). A.,(E)- and (Z) 1,2,4-Triazolylchromanone Oxime Ethers as Conformationally Constrained Antifungals, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 3971-3976 (2004).
- [93] Siddiqui, A.A., Arora, A., Siddiqui, N., Misra, A. (2005). Synthesis of Some 1,2,4 Triazoles as Potential Antifungal Agents, *Indian Journal of Chemistry*, 44B, 838-841 (2005).
- [94] Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., Yıldız, M.T., Chevallet, P., Kaya, D. (2005). Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 607-613.
- [95] Karakurt, A., Aytemir, M.D., Stables, J.P., Özalp, M., Kaynak, F.B., Özbey, S., Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Poojary, P.B., Bhat, K.S., Hollaa, B.S., Kumarib, N.S. (2006). Synthesis and Biological Activity of Schiff and Mannich Bases Bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl Moiety, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 7482-7489.
- [96] Arnoldi, A., Dallavalle, S., Merlini, L., Musso, L., Farina, G., Moretti, M. Jayasinghe, L. (2007). Synthesis and Antifungal Activity of a Series of N-Substituted [2-(2,4-Dichlorophenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)]propylamines, *J. Agric. Food Chem.*, 55, 8187-8192.
- [97] Lebouvier, N., Pagniez, F., Duflos, M., Le Pape, P., Min Na, Y., Le Bauta, G., Le Borgnea, M. (2007). Synthesis and Antifungal Activities of New Fluconazole Analogues with Azaheterocycle Moiety, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 3686-3689.
- [98] Ezabadi, I.R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Sokovic, M., Glamocilija, J., Ciric, A. (2008). Sulfonamide-1,2,4-triazole Derivatives as Antifungal and Antibacterial Agents: Synthesis, Biological Evaluation, Lipophilicity and Conformational Studies, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 1150-1161.

- [99] Kahveci, B., Özila, M., Mentşe, E., Bekircan, O., Buruk, K.(2008). Microwave Assisted Synthesis and Antifungal Activity of Some New 1H-1,2,4-Triazole Derivatives, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44(12), 1816-1820.
- [100] Chai, X., Zhang, J., Yu, S., Hu, H., Zou, Y., Zhao, Q., Dan, Z., Zhang, D., Wu, Q., Design. (2009). Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1-(1H-1,2,4-triazole-1 yl)- 2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 1811-1814.
- [101] Gang Dan, Z., Zhang, J., Chong Yu, S.,Gang Hu, H., Yun Chai, X., Yan Sun, Q., Ye Wu, Q. (2009).Design and Synthesis of Novel Triazole Antifungal Derivatives Based on the Active Site of Fungal Lanosterol 14a-demethylase (CYP-51), *Chinese Chemical Letters*, 20, 935-938.
- [102] Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Alpay Karaoğlu, Ş., Demirbaş, N. (2010). Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives, *Molecules*, 15, 2427-2438.
- [103] Patel, N.B., Khan, I.H., Rajani, S.D. (2010). Pharmacological Evaluation and Characterizations of Newly Synthesized 1,2,4-triazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4293-4299.
- [104] Chai, X., Zhang, J., Cao, Y., Zou, Y., Wu, Q., Zhang, D., Jiang, Y.,Sun, Q., Design. (2011). Synthesis and Molecular Docking Studies of Novel Triazole as Antifungal Agent, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 3167-3176.
- [105] Jiang, Y., Cao, Y., Zhang, J., Zou, Y., Chai, X., Hua, H., Zhao, Q., Wu, Q., Zhang, D., Jiang, Y., Sun, Q., Design. (2011). Synthesis and Antifungal Evaluation of 1-(2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)-1H-1,2,4 triazol-5(4H)-one, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 3135-3141.
- [106] Chai, X., Yu, S., Jiang, Y., Zou, Y., Wu, Q., Zhang, D., Jiang, Y., Cao, Y., Sun, Q. (2012). Design, Syntesis, and Biological Evaluation of Novel 1,2,4-Triazole Derivatives as Antifungal Agent, *Arch Pharm Res Vol*, 35(11), 1895-1901 .
- [107] Desai, N.C., Shihora, P.N., Rajpara, K.M., Joshi, V.V., Vaghani, H.V., Satodiya, H.M., Dodiya, A.M. (2012). Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Evaluation of Novel Naphthalene-based 1,2,4-triazoles, *Med Chem Res*, 21, 2981–2989.
- [108] Guillon, R.,Pagniez, F., Picot, C.,Hédou, D.,Tonnerre, A., Chosson, E., Duflos, M., Besson, T., Logé, C., Le Pape, P. (2013). Discovery of a Novel Broad-Spectrum Antifungal Agent Derived from Albaconazole, *ACS Med. Chem. Lett.*, 4, 288–292.
- [109] Erdik, E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Fersa Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., Ankara.

- [110] Balcı, M. (2000). Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Gökçe Ofset Matbaacılık Ambalaj, Tur. Org. San. Ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 25-206.
- [111] Turan-Zitouni, G.,Demirayak, Ş., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A.,Yıldız, M.T.(2003).Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, 39 (3), 267-272.
- [112] Jayakumar, S., Haridass, S. and Krishnamurthy, V. (2012). Anticancer activity of Punica Granatum Rind extracts against human lung cancer cell line. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 5 (2), 204-210.