

Triazoliltiyo Substitüye Asetilaminofenilbenzotiyazol Türevlerinin Sentezi ve
Karakterizasyonu

Nergis Kaya

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Temmuz 2015

The Synthesis and Characterization of Some Triazolylthio Substitue
Acetylamino phenyl benzothiazole Derivatives

Nergis Kaya

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemistry

July 2015

Triazoliltiyo Substitüye Asetilaminofenilbenzotiyazol Türevlerinin Sentezi ve
Karakterizasyonu

Nergis Kaya

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Naime Funda Tay

Temmuz 2015

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Nergis Kaya'nın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı 'Triazoliltiyo Substitüye Asetilaminofenilbenzotiyazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu' başlıklı bu çalışmada, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek 'oy birliği' ile kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Naime Funda Tay

İkinci Danışman : -

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye: Doç. Dr. Naime Funda Tay

Üye: Prof. Dr. Şeref Demirayak

Üye: Doç. Dr. Necmettin Caner

Üye: Doç. Dr. Murat Duran

Üye: Yrd. Doç. Dr. Handan Can Sakarya

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hürriyet ERŞAHAN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Naime Funda Tay danışmanlığında hazırlamış olduğum Triazoliltiyo Substitüye Asetilaminofenilbenzotiyazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu başlıklı YL tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel ve etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim 03/ 07/ 2015

Öğrenci Adı Soyadı

Nergis Kaya

İmza

ÖZET

Bu çalışmada bazı yeni Triazoliltiyo substitüye asetilaminofenilbenzotiyazol türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi için önce 4-aminobenzoik asit ve 4-amino-3-metoksi benzoik asit, 2-aminotiyofenolle reaksiyona sokularak 4-(Benzotiyazol-2-il)fenilamin ve 4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksibenzenamin elde edilmiştir. Elde edilen bu ürünlerin, kloroasetilklorürle reaksiyonu sonunda, *N*-(4-Benzotiyazol-2-il)fenil-2-kloroasetamit ve *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamit elde edilmiştir. Elde edilen *N*-(4-Benzotiyazol-2-il)fenil-2-kloroasetamit ve *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamit bileşikleri, 4-(2-(Piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4-substitüye-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri ile reaksiyona sokularak *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)substitüyefenil)-2-[4-alkil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit türevlerine ulaşılmıştır. Elde edilen türevlerin yapıları Elementel Analiz, IR, ¹H NMR, Kütle spektral analiz verileri yardımıyla aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 2-Substitüye benzotiyazol, 1,2,4-Triazol, Asetamit türevleri.

SUMMARY

In this study, some new triazolylthiosubstitue acetylaminophenylbenzothiazole derivatives have been synthesized. For the synthesis of 4-(Benzothiazole-2-yl)phenylamine and 4-(Benzothiazole-2-yl)-2-methoxybenzenamine compounds, 4-aminobenzoic acid and 4-amino-3-methoxybenzoic acid, have been reacted with 2-aminothiophenol. This compounds by reacting with chloroacetyl chloride have been obtained N-(4-(Benzothiazole-2-yl)phenyl)-2-chloroacetamide and *N*-(4-(Benzothiazole-2-yl)-2-methoxyphenyl)-2-chloroacetamide. The obtained acetamide compounds by reacted with 4-(2-(Pyridine-3-yl)thiazole-4-yl)-4-substitue-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione derivatives, *N*-(4-(Benzothiazole-2-yl)substituephenyl)-2-[4-alkyl-5-(2-(pyridine-3-yl)thiazole-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetamide derivatives have been reached. The structure of obtained result compounds were elucidated by using, elemental analysis, IR, ¹H NMR, Mass spectral data.

Keywords: 2-Substitue benzothiazole, 1,2,4-Triazole, Acetamide derivatives.

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanması ve yürütülmesi sürecinde bana bilgi birikimi ve deneyimleri ile yol gösteren, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen değerli Hocam Sayın Doç. Dr. Naime Funda Tay'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca çalışmalarım sürecinde bilgi birikimiyle desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Şeref Demirayak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ders sürecinde tecrübelerinden yararlandığım, ilgi ve desteklerini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Handan Can Sakarya ve Sayın Yrd. Doç. Müjgan Özkütük'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	vi
SUMMARY.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	2
3. 2-SUBSTİTÜYE BENZOTİYAZOLLER.....	43
3.1. 2-Substitüye Benzotiyazoller Hakkında Genel Bilgiler.....	43
3.2. 2-Substitüye Benzotiyazollerin Elde Edilme Yöntemleri.....	45
3.2.1. o-Aminotiyofenollerden benzotiyazol eldesi.....	45
3.2.1.1. <u>Asit ve asit türevleriyle reaksiyonu</u>	45
3.2.1.2. <u>Aldehitlerle reaksiyonu</u>	46
3.2.1.3. <u>1.2-Diketonlarla reaksiyonu</u>	47
3.2.2. N-ariltiyoamitlerden eldesi.....	48
3.2.3. Tiyoformanilidlerden katalizörler varlığında eldesi.....	48
3.2.4. 2-Aril benzotiyazol eldesi.....	49
3.2.5. Aril tiyoürelere eldesi (Hugershoff yöntemi).....	50
3.2.6. Farklı substitüye anilinlerden eldesi.....	50

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4. 1,2,4-TRIAZOLLER.....	52
4.1. 1,2,4-Triazoller Hakkında Genel Bilgiler.....	52
4.2. 1,2,4-Triazollerin Elde Edilme Yöntemleri.....	57
4.2.1. Einhorn-Brunner yöntemi.....	57
4.2.2. Pellizzari yöntemi.....	57
4.2.3. 1,2-Diaçil hidrazinlerden eldesi.....	58
4.2.4. Nitril iminlerden eldesi.....	59
4.2.5. 2,4-Dihidro-3 <i>H</i> -merkaptotiyon-1,2,4-triazol eldesi.....	60
4.2.6. 4-Alkil/aryl-merkaptotiyon-1,2,4-triazol eldesi.....	62
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	63
5.1. Triazoliltiyosubstitüye asetilaminofenilbenzotiyazol türevlerinin sentez şeması.....	64
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	65
6.1. 4-(Benzotiyazol-2-il)arilamin Türevlerinin Eldesi.....	65
6.1.1. 4-(Benzotiyazol-2-il)fenilamin eldesi.....	65
6.1.2. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamid eldesi.....	65
6.1.3. 4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksibenzenamin eldesi.....	66
6.1.4. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamid eldesi.....	67

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

6.2. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)substitüyefenil)-2-[4-alkil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)- 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit türevlerinin eldesi.....	68
6.2.1. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	68
6.2.2. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	69
6.2.3. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	70
6.2.4. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	71
6.2.5. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol- 4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	72
6.2.6. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol- 4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	73
6.2.7. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol- 4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	74
6.2.8. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol- 4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	75

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

7. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	76
7.1. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	76
7.2. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	77
7.3. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	77
7.4. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	78
7.5. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	79
7.6. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	80
7.7. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	80
7.8. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi.....	81

İÇİNDEKİLER (devam)**Sayfa**

8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
9. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	89
EK AÇIKLAMALAR.....	105

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. 2,6-bis[4-(2-benzotiyazolil)fenil] benzo[1,2-d:4,5-d] bistiyazol eldesi.....	2
2.2. Alkil, halo, siyano, alkoksi ve hidroksi-substitüye 2-(4-aminofenil)benzotiyazol türevlerinin eldesi.....	3
2.3. Tek asetillenmiş, diasetillenmiş ve uygun açillenmiş 2-(4-aminofenil)benzotiyazol türevlerinin eldesi.....	4
2.4. Nitrolanmış 2-(4-asetilaminofenil)benzotiyazollerin eldesi.....	4
2.5. 2-(4-Aminofenil)benzotiyazollerin tiyoasetamido türevlerinin eldesi.....	5
2.6. Hidroksillenmiş benzotiyazol türevlerinin eldesi.....	6
2.7. Bazı substitüye 2-aril benzotiyazollerin regiospesifik eldesi.....	7
2.8. Sülfamat tuzlarının eldesi.....	7
2.9. Florlanmış 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin eldesi.....	8
2.10. 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin <i>L-lisil-</i> ve <i>L-alanil-amit</i> serisinin eldesi.....	9
2.11. 3'-siyano ve 3'-alkinil analoglarının eldesi.....	10
2.12. 2-(3,4-dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol ve bazı florlanmış 2-aril benzotiyazollerin eldesini.....	11
2.13. Florla substitüye edilmiş N- ¹¹ C etiketlenmiş aminofenil benzotiyazollerin eldesi.....	13
2.14. 2-(2-piridil)azollerin eldesi.....	13
2.15. Dibenzotiyazol türevlerinin eldesi.....	14

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.16. Nötral teknesyum-99m etiketlenmiş bisamin-bistiyol (BAT) ligandına konjugelenmiş THT (2-(4'-aminofenil)-1,3-benzotiyazol) türevlerinin eldesi.....	15
2.17. 4 ve 6-substitüye 2-aminobenzotiyazol türevlerinin eldesi.....	16
2.18. 6 metoksi-2-(4-[¹⁸ F]Florofenil)-1,3-benzotiyazol ve 6 metil-2-(4- [¹⁸ F]florofenil)-1,3- benzotiyazolün eldesi.....	16
2.19. Hidroksinaftil halkası ve substitüye benzotiyazolil grupları içeren schiff bazları eldesini.....	17
2.20. Alkil substitüye 2-aminobenzotiyazol türevlerinin eldesi.....	18
2.21. [¹⁸ F]2-(4'-(metilamino)fenil)-6-(2-floroetoksi)benzotiyazol ([¹⁸ F]6-FEtO-BTA-1), 2- [¹⁸ F]floroetil tosilat, [¹⁸ F]6-FEtO-BTA-1 radyosentezi.....	18
2.22. N-tiyofen-2-il metilen benzotiyazol-2-aminschiff bazı yapısı.....	19
2.23. Benzotiyazolün bazı schiff bazlarının eldesi.....	19
2.24. 2-Aminobenzotiyazollerin türevlerinin eldesi.....	20
2.25. 2-Benzotiyazol formamidoksimlerin eldesi.....	20
2.26. 2-Fenil benzotiyazol bağlı izoksazol ve triazol eldesi.....	21
2.27. İndol-3-amid ve dipeptit eldesi.....	22
2.28. 6-Substitüye 2-aminobenzotiyazol türevlerinin eldesi.....	23
2.29. 3,6- di(piridin-2-il)-1,2,4,5-s-tetrazin katalizli 2-substitüye benzotiyazollerin eldesini.....	23
2.30. 5-(1-naftilmetil)-4-aril-s-triazol-3-tiyol/il-tiyoglikolik asit türevlerinin eldesi.....	24

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.31. 5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4-substitüye aril-3-hidrazino-karbonilmetiltiyo-4H- 1,2,4-triazol türevlerinin eldesi.....	24
2.32. 1,2,4-Triazol türevlerinin eldesi.....	25
2.33. 1,2,4-Triazolin-3-tiyon tiyoeter türevlerinin eldesi.....	25
2.34. Substitüye-3-tiyo-1,2,4-triazollerin eldesi.....	26
2.35. 5-(4-nitrofenil)-4-(2-feniletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri.....	26
2.36. 5-(izomerik piridil)-4-arıl-1,2,4-triazol-3-tiyol / il-tiyometil / il-tiyoetil / il-tiyobenzil ve il-tiyoglikolik asit eldesi.....	27
2.37. 1,2,4-Triazol ve 1,3,4-tiadiazol, 1,4-disubstitüye tiyosemikarbazitlerle alkali ve asidik ortamda elde edilmesi.....	29
2.38. 1,2,4-Triazolium türevlerinin eldesi.....	29
2.39. İzohotinik asit hidrazinlerden elde edilen 1,2,4-triazol türevleri.....	30
2.40. 1,2,4-Triazol-3-tiyol metronidazol türevleri.....	30
2.41. 1,2,4-Triazol-3-tiyon türevleri.....	31
2.42. 4-Arıl-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri.....	31
2.43. 5-Substitüye-4H-4-amino-3-merkaptı-1,2,4-triazol türevlerinin eldesi.....	32
2.44. 4-Substitüye-1H-1,2,4-triazol türevlerinin eldesi.....	34
2.45. Difenilsülfon bağılı 1,2,4-triazol türevlerinin eldesi.....	34
2.46. Benzotiyazol grubu içeren yeni 1,2,4-triazol türevlerinin eldesi.....	35
2.47. Metilen bis-1,2,4-triazol türevleri(1).....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.48. Metilen bis-1,2,4-triazol türevleri(2).....	37
2.49. 4,5-substitüye 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyolün alkilleme ve aminometillemesi.....	38
2.50. 4,5-Diaril-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri.....	39
2.51. Kinolin içeren 1,2,4-triazol türevlerinin eldesi.....	40
2.52. 4-amino-5(3,5-dimetoksi-fenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyolden türetilmiş schiff bazlarının eldesi.....	41
2.53. Uzun zincir substitüentli 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin eldesi.....	42
3.1. 1,2-Benzotiyazol ve 2,1-benzotiyazol yapıları.....	43
3.2. Benzotiyazol ve tiyazol asitlik sabitleri.....	43
3.3. 2-(4-Aminofenil)benzotiyazol türevleri.....	44
3.4. Asit ve asit türevlerinin benzotiyazol eldesi.....	45
3.5. o-aminotiyofenollerin polifosforik asit varlığında 2-substitüye benzotiyazol eldeside.....	46
3.6. Aldehitlerden benzotiyazol eldeside.....	46
3.7. o-aminotiyofenollerin farklı katalizörler kullanılarak aldehitlerden 2-substitüye benzotiyazol eldeside.....	47
3.8. 1,2-Diketonlardan benzotiyazol eldeside.....	47
3.9. <i>N</i> -ariltiyoamidlerden potasyum ferrisiyanür kullanılarak benzotiyazol eldeside.....	48
3.10. <i>N</i> -ariltiyoamidlerden brom kullanılarak benzotiyazol eldeside.....	48
3.11. Tiyoforamidlerden benzotiyazol eldeside.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.12. 2-Aril benzotiyazol eldesi.....	49
3.13. 2-Aminobenzotiyazollerin eldesi.....	50
3.14. Aril tiyöurelerden 2-aminobenzotiyazollerin eldesi.....	50
3.15. Farklı substitüye anilinler kullanılarak KSCN varlığında 2-substitüye benzotiyazollerin eldesi.....	51
3.16. Farklı substitüye anilinler ve nitrobenzoil klorür kullanılarak 2-substitüye benzotiyazollerin eldesi.....	51
4.1. 1,2,4-Triazol yapısı.....	52
4.2. 1,2,4-Triazol'ün tautomer formları.....	52
4.3. 1,2,4-Triazol'ün protonlanması.....	53
4.4. 1,2,4-Triazol'ün türetilmesi.....	53
4.5. Farmakolojik özellik gösteren 1,2,4-triazol türevleri.....	55
4.6. Biyolojik aktivite gösteren 1,2,4-triazol türevleri.....	56
4.7. Alkil, aril grubu içeren merkapt ve tiyon substitüye 1,2,4-triazol sistemleri.....	56
4.8. Hidrazinlerin diaçilaminlerle reaksiyonundan 1,2,4-triazoller eldesi.....	57
4.9. Asit hidrazinlerin asit amitler veya tiyoamitlerin halkalaşmasıyla 1,2,4-triazollerin eldesini.....	58
4.10. Açılımidrazonlardan 1,2,4-triazol eldesi.....	58
4.11. 1,2-Diaçil hidrazinlerden 1,2,4-triazol eldesi.....	59
4.12. 3,5-Dialkil-1,2,4-triazol oluşumu.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.13. Nitril iminlerden 1,2,4-triazol eldesi.....	60
4.14. Asit halojenürlerinden 1,2,4-triazol eldesi.....	60
4.15. Tiyosemikarbazonların termolizinden 1,2,4-triazol eldesi.....	61
4.16. 2,4-Dihidro-3 <i>H</i> -merkpto/tiyon-1,2,4-triazol eldesi.....	61
4.17. 4-Alkil/aril-1,2,4-triazolin-3-tiyon eldesi.....	62
5.1. Triazoliltiyo substitüye asetilaminofenilbenzotiyazol türevlerinin sentez şeması.....	64
6.1. 4-(Benzotiyazol-2-il)fenilamin eldesi.....	65
6.2. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamit eldesi.....	66
6.3. 4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksibenzenamin eldesi.....	67
6.4. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamit eldesi.....	67
6.5. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	68
6.6. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	69
6.7. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	70
6.8. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	71
6.9. <i>N</i> -(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol- 4-il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)**Sekil****Sayfa**

- 6.10.** *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....73
- 6.11.** *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....74
- 6.12.** *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi.....75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
AcCl	Asetil klorür
Ac ₂ O	Asetik anhidrit
[BMIM]Cl	Bütül-3-metil-imidazolyum klorit
CAN	Seryum(IV) amonyum nitrat
DADTB	1,4-Diamino-2,5-ditiyobenzen
DCM	Diklorometan
DIEA	N,N-diizopropiletilamin
DIPEA	N,N-diisopropil etilamin
DMA	Dimetilasetat
DMF	Dimetilformamit
HMPA	Heksametil fosforamid
MSA	Metansülfonik asit
NMP	Nitroksit aracılı polimerizasyon
pH	Asitlik Değeri
pK _a	Asitlik Sabiti
PPA	Polifosforik asit
PyBOP	(Benzotriazol-1-iloksi)tripirolidino-fosfonyum heksaflorofosfat
THF	Tetrahidrofuran
TEA	Trietilen amin
Δ	Isı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
E.N.	Erime Noktası
IR	Infrared Spektroskopisi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
MS	Kütle Spektroskopisi
MW	Mikrodalga Işın
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir veya daha çok sayıda heteroatom içeren halkalı bileşiklere heterosiklik bileşikler denir. Organik bileşiklerde bulunan karbon ve hidrojen dışındaki atomlar heteroatomlar olarak isimlendirilir. En yaygın heteroatomlar oksijen, azot ve kükürt'tür.

Heterosiklik bileşikler, bir veya daha fazla karbon atomunun yerine heteroatomlar bulunan halkalı bileşiklerdir. Beş üyeli halkada bir azot ve bir kükürt atomu bulunduran bileşiklere tiyazoller örnek verilebilir.

2-Substitüye benzotiyazol türevleri heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfı olup, ilaç kimyasında göstermiş olduğu biyolojik ve farmakolojik aktiviteler nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Literatürde 2-substitüye benzotiyazollerin antikanser, antimikrobiyal, lokal anestezi hipoglisemik, karbonik anhidraz inhibitörü, antitüberküler, kardiyovasküler ilaçlar, enzim inhibitörleri olarak geniş uygulama alanları mevcuttur.

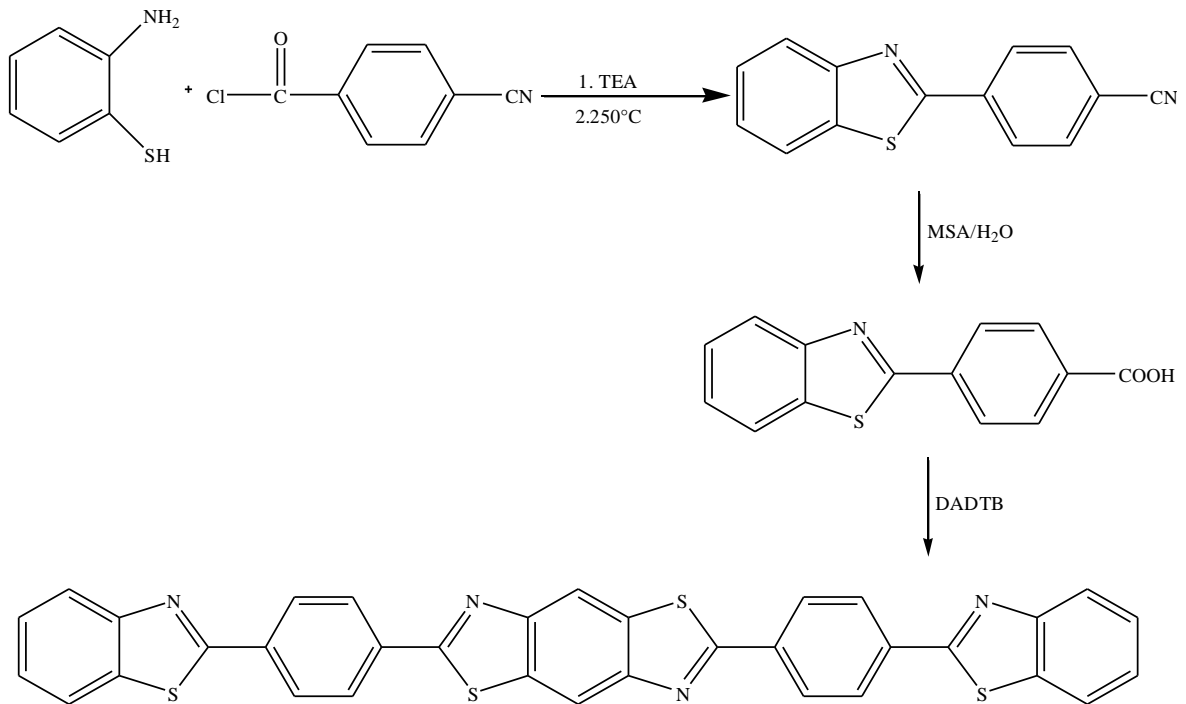
1,2,4-Triazol türevleri, önemli biyolojik özellikler göstermekle birlikte en çok antimikrobiyal etki gösterdiği yapılan literatür çalışmaları sonucunda görülmüştür. Hatta bazı 1,2,4-triazollerin, penisilin, ampicilin, gentamisin gibi antibiyotiklerden daha yüksek aktivite gösterdiği belirtilmiştir.

Yapılan bu literatür araştırmaları sonucunda, 2-substitüye benzotiyazollerin ve substitüye 1,2,4-triazollerin biyolojik aktivite göstermesi ve ilaç kimyasında önemli rol oynadığı düşüncesiyle, hem benzotiyazol halkası hemde 1,2,4-triazol halkası içeren moleküllerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Benzotiyazol türevleri üzerindeki çalışmalar, önemli fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri nedeniyle oldukça yaygın olduğu ve 2-aminobenzotiyazol türevleriyle ilgili yapılan kaynak taramasında en çok çalışılan farmakolojik etkinin antikanser etki olduğu, yapılan çalışmalar sonucunda görülmüş olup, aşağıda özet olarak verilmiştir.

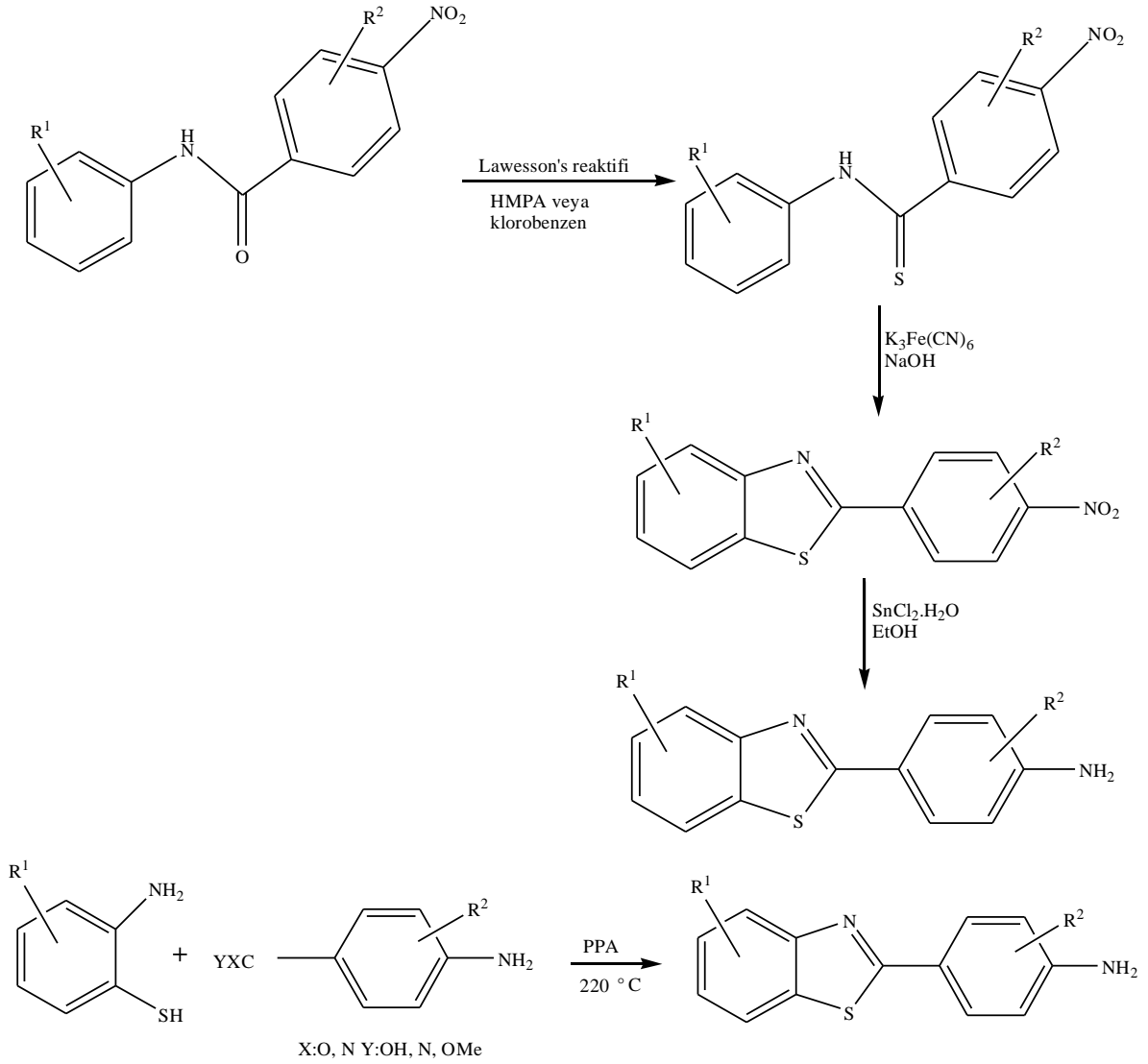
So vd. (1996) 2,6-bis[4-(2-benzotiyazolil)fenil] benzo[1,2-d:4,5-d] bistiyazol sentezleyerek, konfigürasyonlarını optik absorpsiyon ve emisyon spektroskopisi yoluyla karakterize etmişlerdir (Şekil 2.1).



DADTB=1,4-Diamino-2,5-ditiyobenzen , MSA= Metansülfonik asit

Şekil 2.1. 2,6-bis[4-(2-benzotiyazolil)fenil] benzo[1,2-d:4,5-d] bistiyazol eldesi

Shi vd. (1996) alkil, halo, siyano, alkoksi ve hidroksi-substitüye 2-(4-aminofenil)benzotiyazoller, göğüs kanser hücrelerine karşı canlılardaki aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.2).



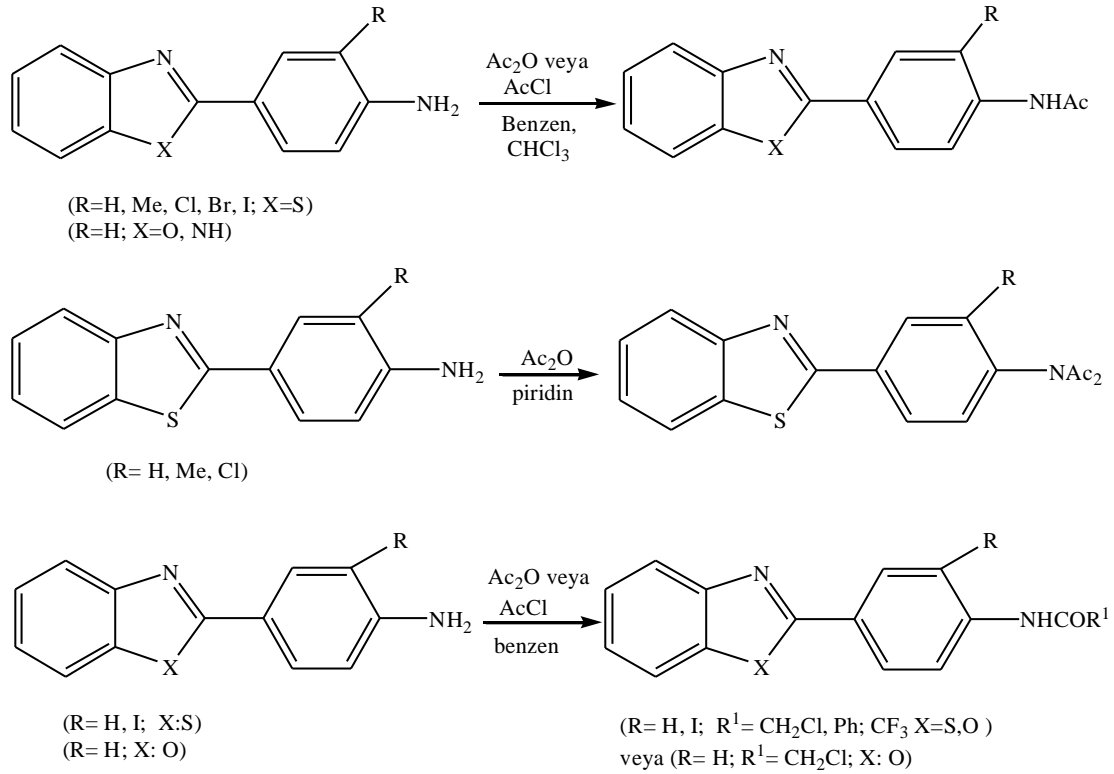
$R^1=H, 6-Me, 6-OMe, 4,6-di-OMe, 5,6-di-OMe, 5,7-di-OMe, 4-OMe, 5-OMe, 5-benziloksi7-OMe,$

$6-OH, 5,7-di-OH, 5-OH, 7-OMe$

$R^2=H, 3-Me, 3-Et, 3-Br, 3,5-di-Br, 3-I, 2-Cl, 3-Cl, 3,5-di-Cl, 3-CN, 3-OH$

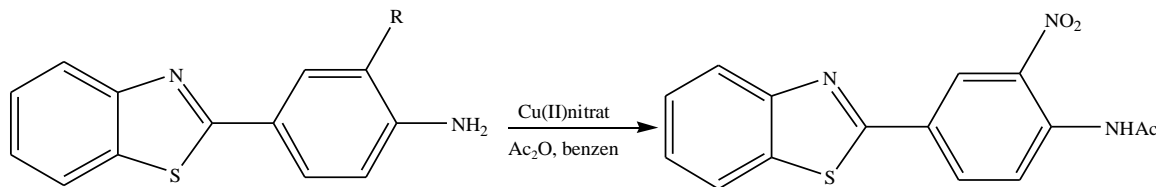
Şekil 2.2. Alkil, halo, siyano, alkoksi ve hidroksi-substitüye 2-(4-aminofenil)benzotiyazol türevlerinin eldesi

Chua vd. (1999) 2-(4-aminofenil)benzotiyazolden tek asetillenmiş, diasetillenmiş ve uygun açılennmiş 2-(4-aminofenil)benzotiyazol türevlerini elde edilmiştir (Şekil 2.3).

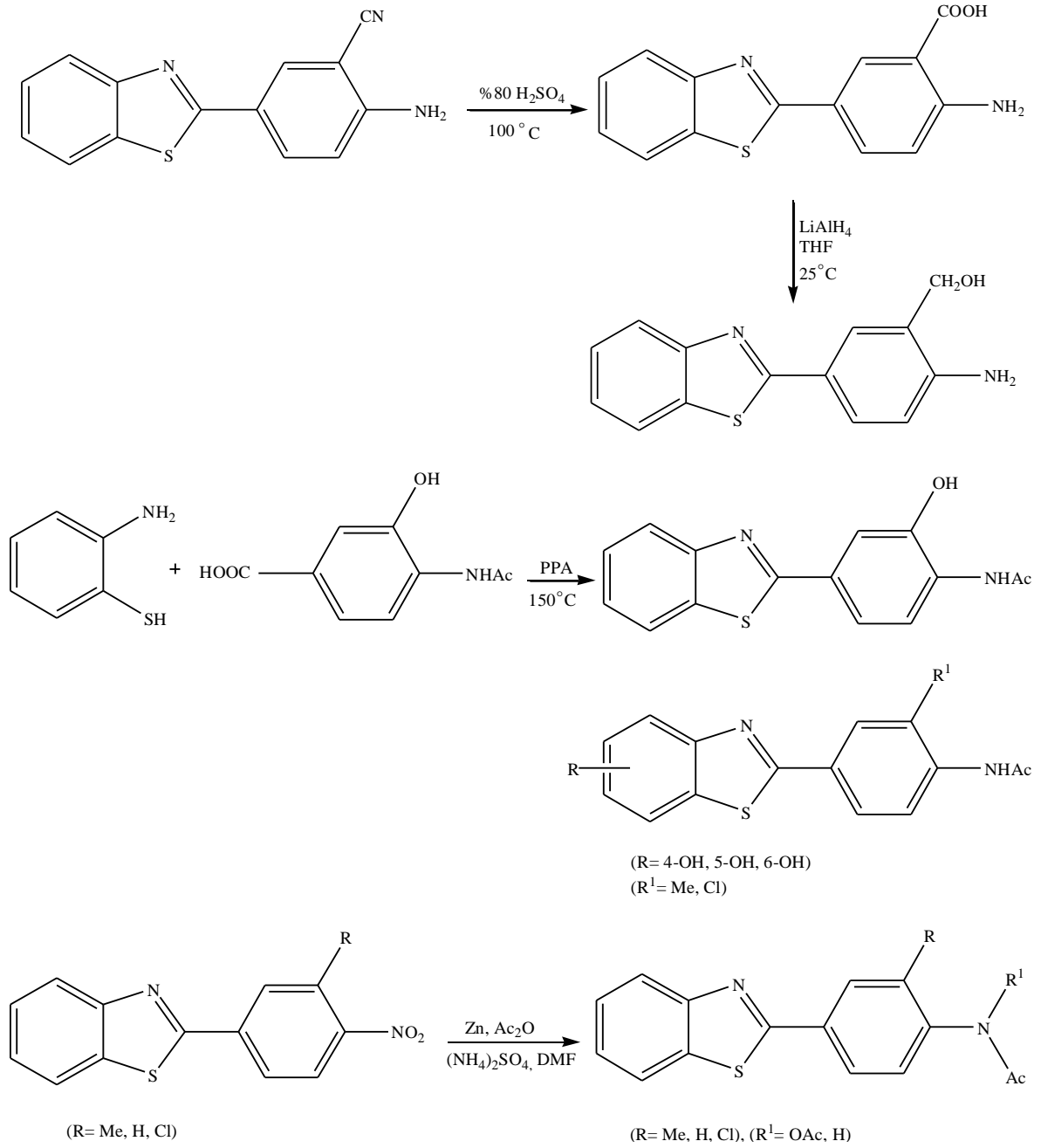


Şekil 2.3. Tek asetillenmiş, diasetillenmiş ve uygun açılennmiş 2-(4-aminofenil)benzotiyazol türevlerinin eldesi

Ayrıca amin türevini hem nitrolama hemde asetillemeyi başarmışlardır (Şekil 2.4).

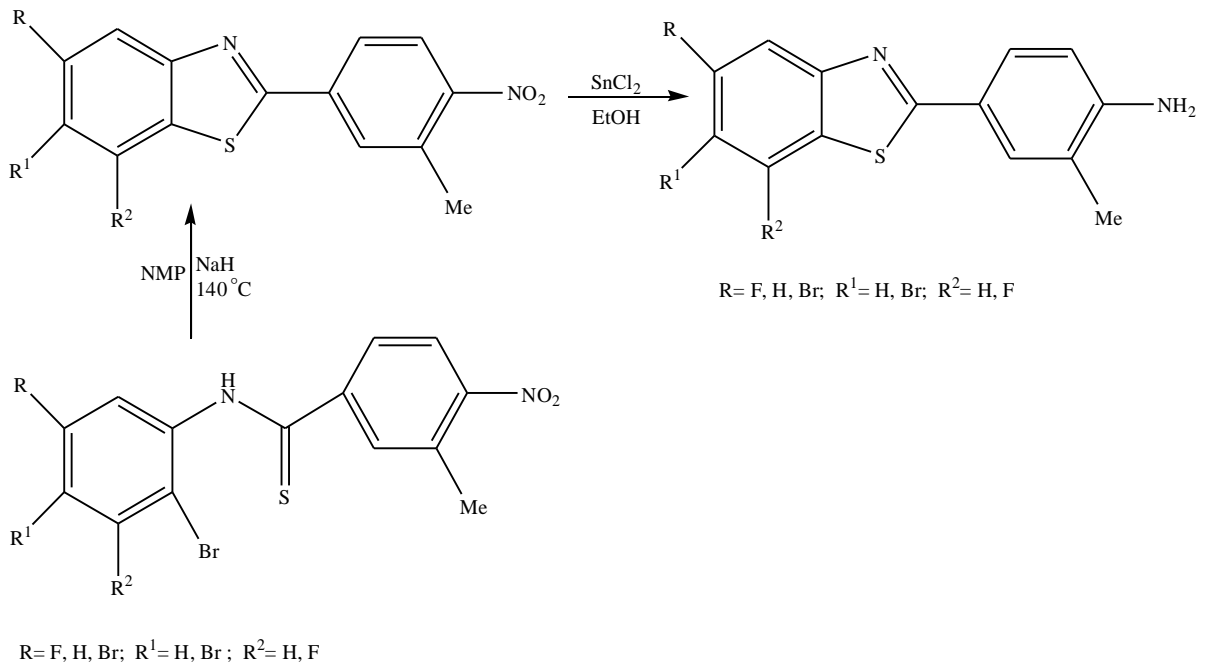


Şekil 2.4. Nitrolanmış 2-(4-asetilaminofenil)benzotiyazollerin eldesi



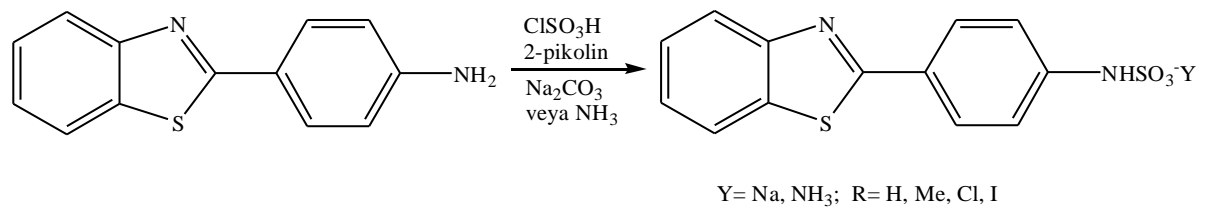
Şekil 2.6. Hidroksillenmiş benzotiyazol türevlerinin eldesi

Hutchinson vd. (2000) 5 ve 7 bir substitüye ve 5,6-disubstitüye 2-aril benzotiyazollerin regiospesifik olarak sentezlerini yapmışlardır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Bazı substitüye 2-aril benzotiyazollerin regiospesifik eldesi

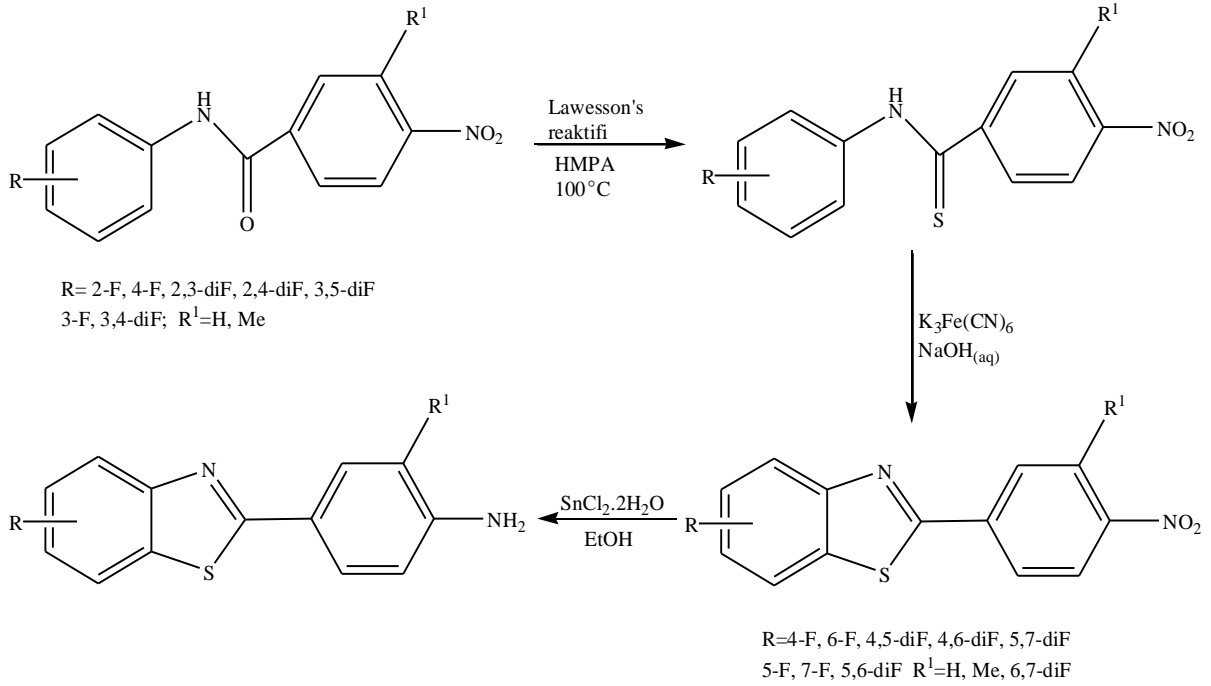
Shi vd. (2001) 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin sülfamat tuzlarını hazırlamışlardır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Sülfamat tuzlarının eldesi

Bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerini belirleyerek antitümör etkisini araştırmışlardır.

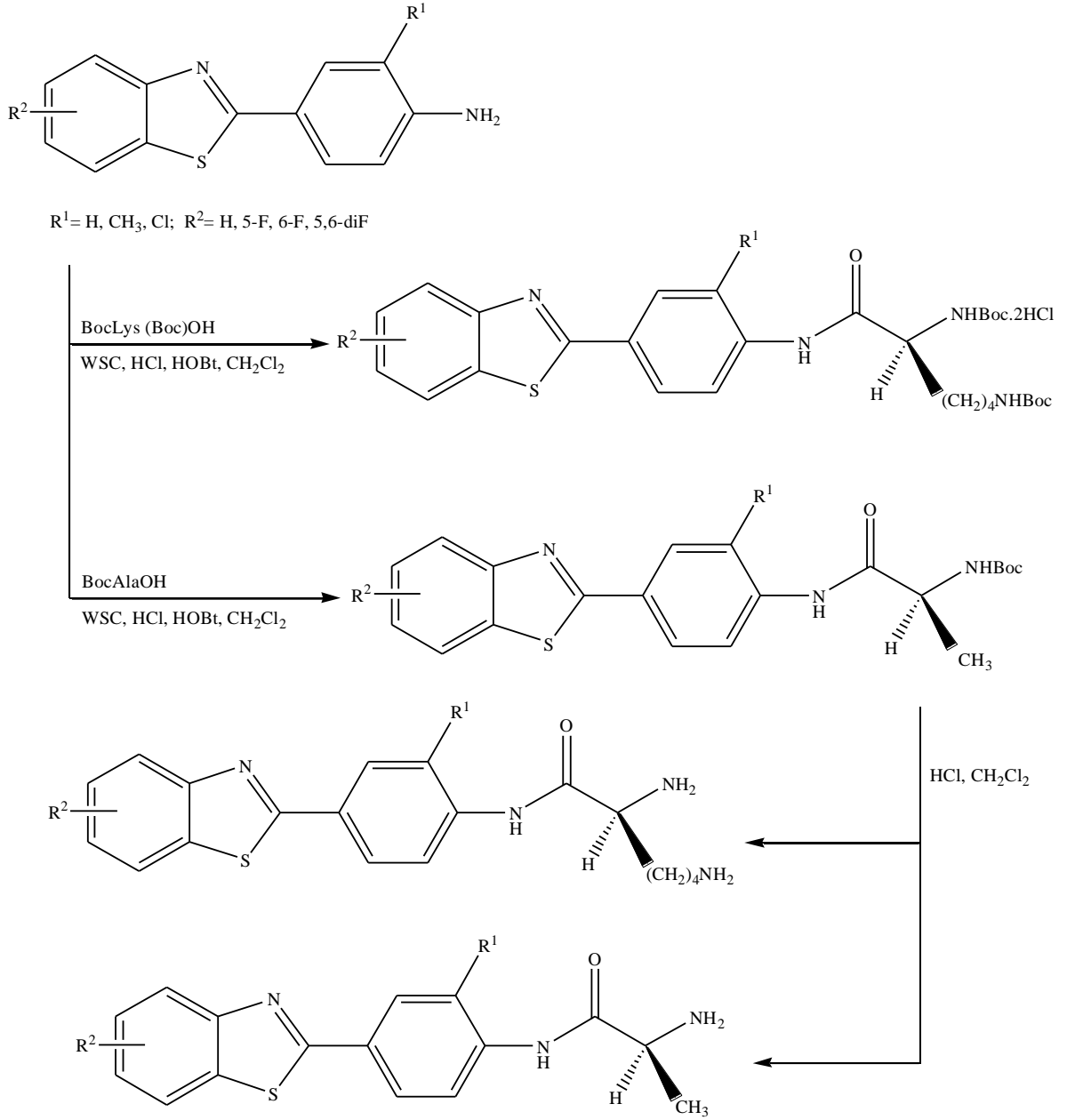
Hutchinson vd. (2001) çeşitli florlanmış nitrobenzanilidlerle, florlanmış aminofenilbenzotiyazoller elde etmişlerdir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Florlanmış 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin eldesi

2-(4-Amino-3-metilfenil)-6-hidroksi benzotiyazolün mutajenik aktivitesi araştırılmış olup, florlanmış 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin sitotoksiteleri araştırılmıştır.

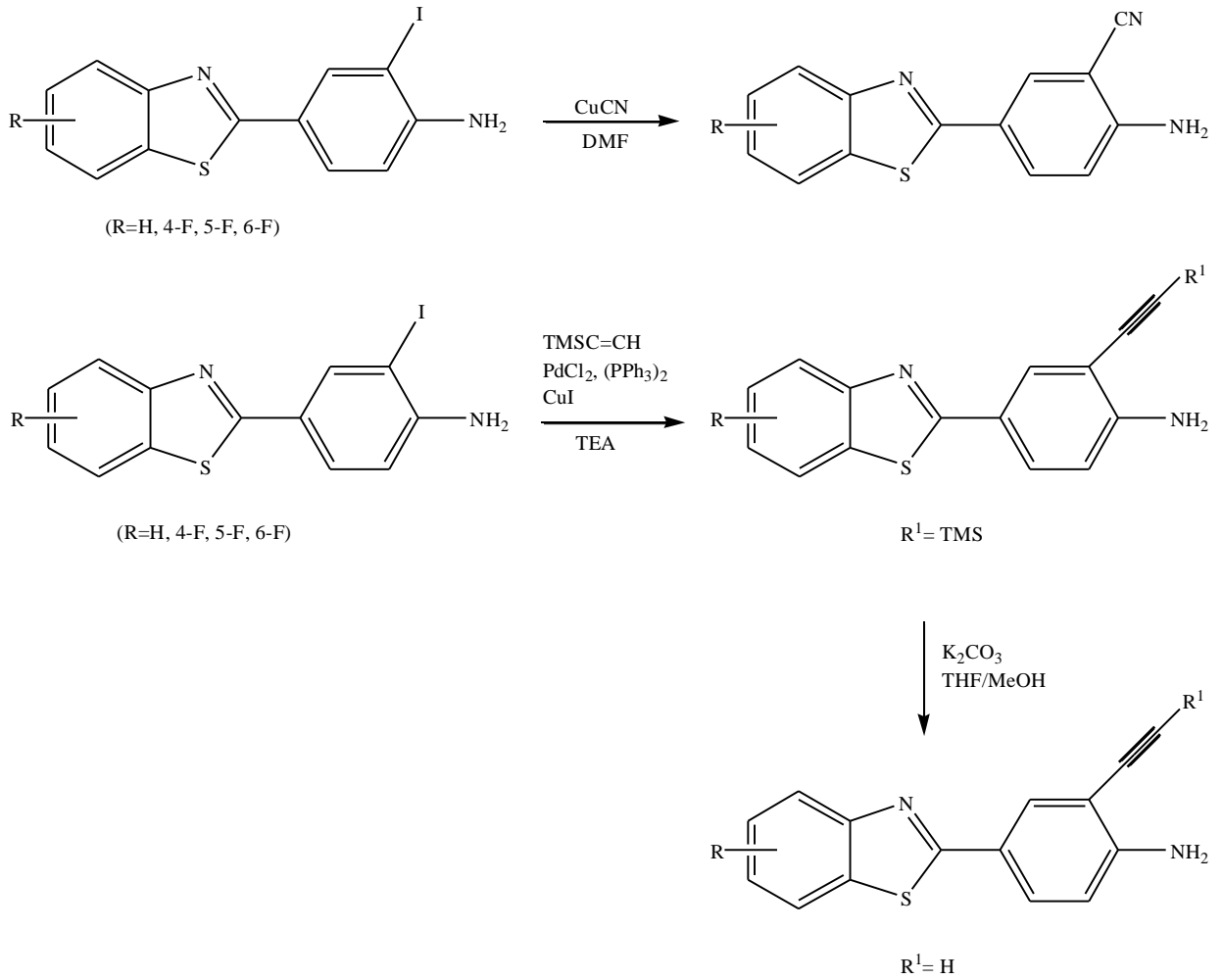
Hutchinson vd. (2002) lipofilik antitümör 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin suda çözünür *L-lisil-* ve *L-alanil-amit* serisini elde etmişlerdir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin *L*-lisil- ve *L*-alanil-amit serisinin eldesi

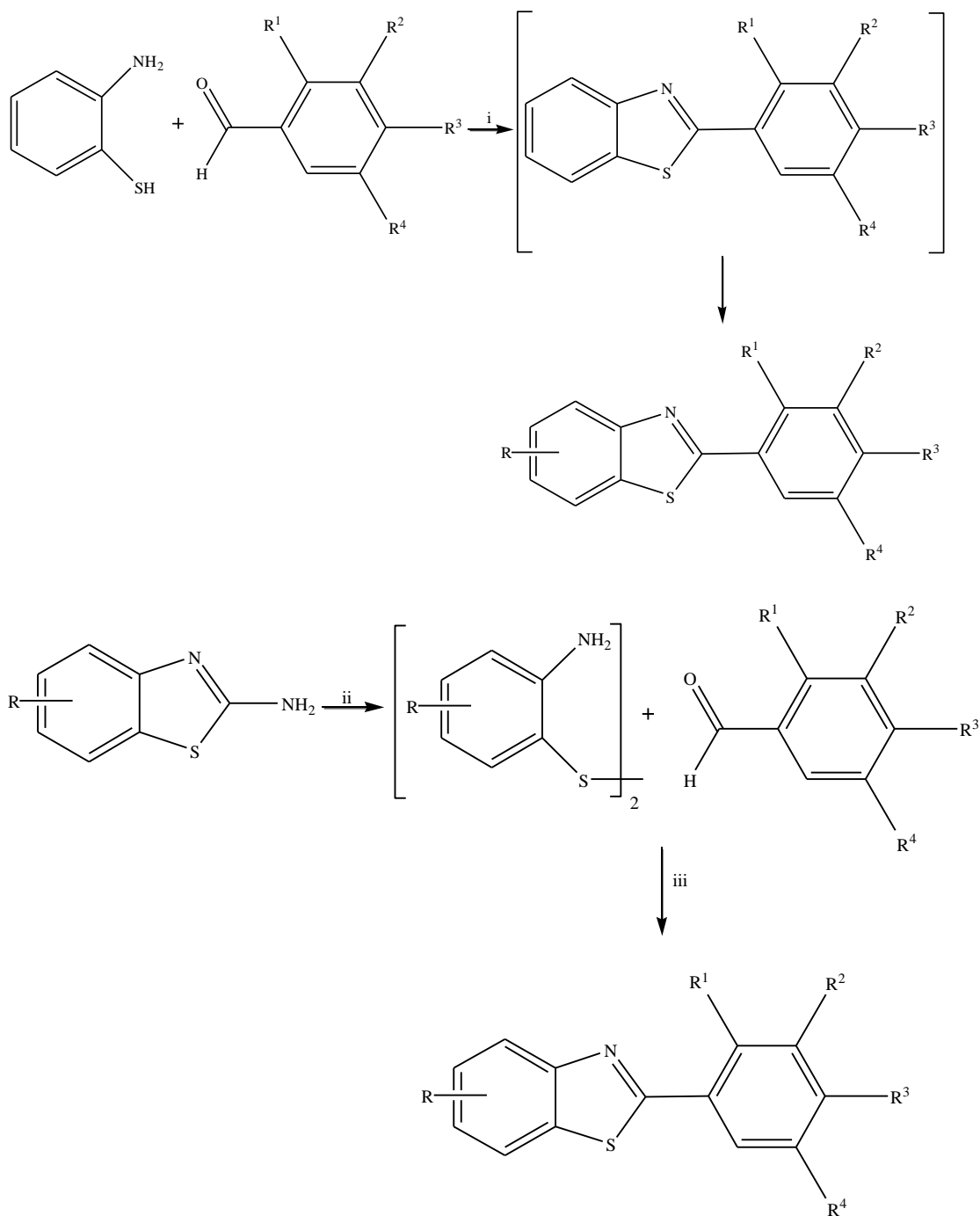
Sentezledikleri 2-(4-aminofenil)benzotiyazol aminoasit bileşiklerinin farmasötik özelliklerini araştırmışlardır.

Hutchinson vd. (2003) yeni seçici 3'-siyano ve 3'-alkinil substitüye 2-(4'-aminofenil)benzotiyazollerin sentezini yapmışlardır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. 3'-siyano ve 3'-alkinil analoglarının eldesi

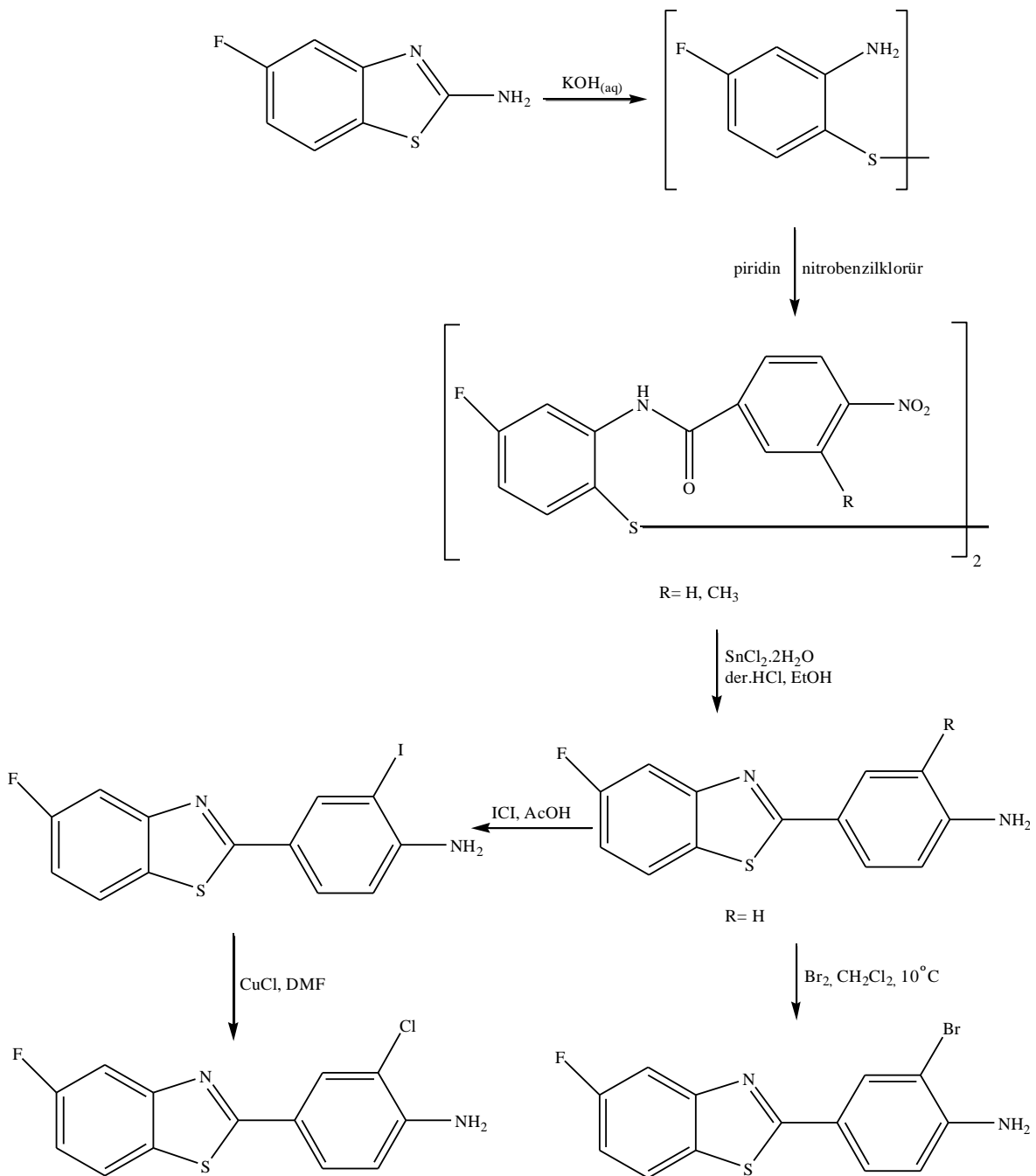
Mortimer vd. (2006) 2-fenil benzotiyazollerin serisini, 2-(3,4-dimetoksifenil)-5-floro benzotiyazol'un güçlü ve seçici *in vitro* özelliklerinin keşfine bağlı olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.12).

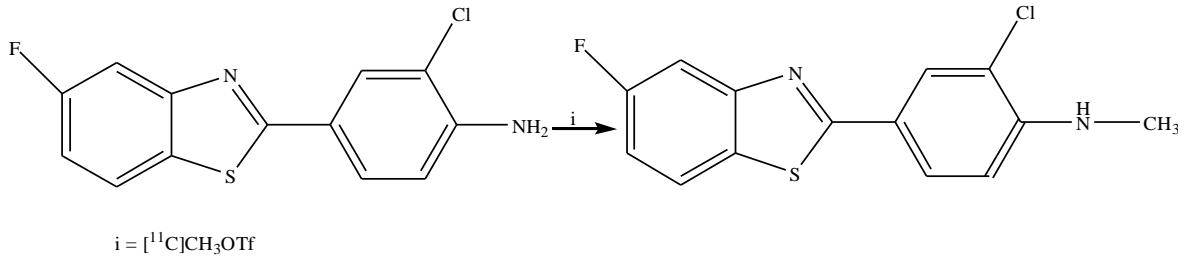


R= H, 5-Cl, 5-F, 6-F; R^1 =H, OMe; R^2 =OH, O-CH₂-O, OMe, H, Me, F, Cl, Br, I, OEt ; R^3 =OH, OMe, H, OEt; R^4 =H, OMe, OH Reaktifler: (i)EtOH; (ii)KOH_(aq); (iii)PPh₃, p-TsOH, toluen

Şekil 2.12. 2-(3,4-dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol ve bazı florlanmış 2-aril benzotiyazollerin eldesi

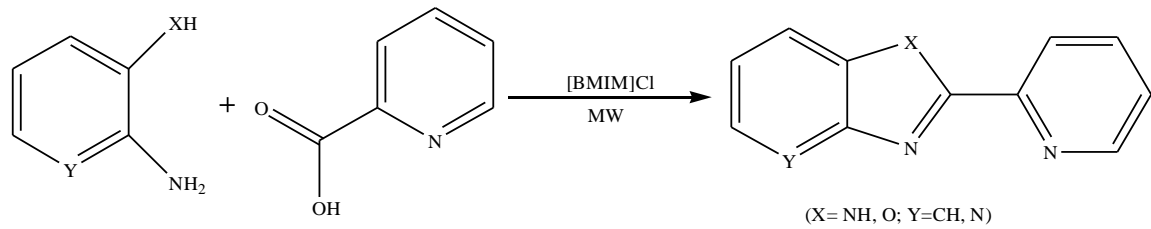
Henriksen vd. (2007) farklı pozisyonlarda florla substitütle edilmiş N-¹¹C etiketlenmiş aminofenil benzotiyazoller sentezlemişlerdir. Benzotiyazollerin aromatik substitüsyon yolunun metabolik stabilite, lipofilik, bağ ilgisi üzerine etkisini araştırmışlardır (Şekil 2.13).





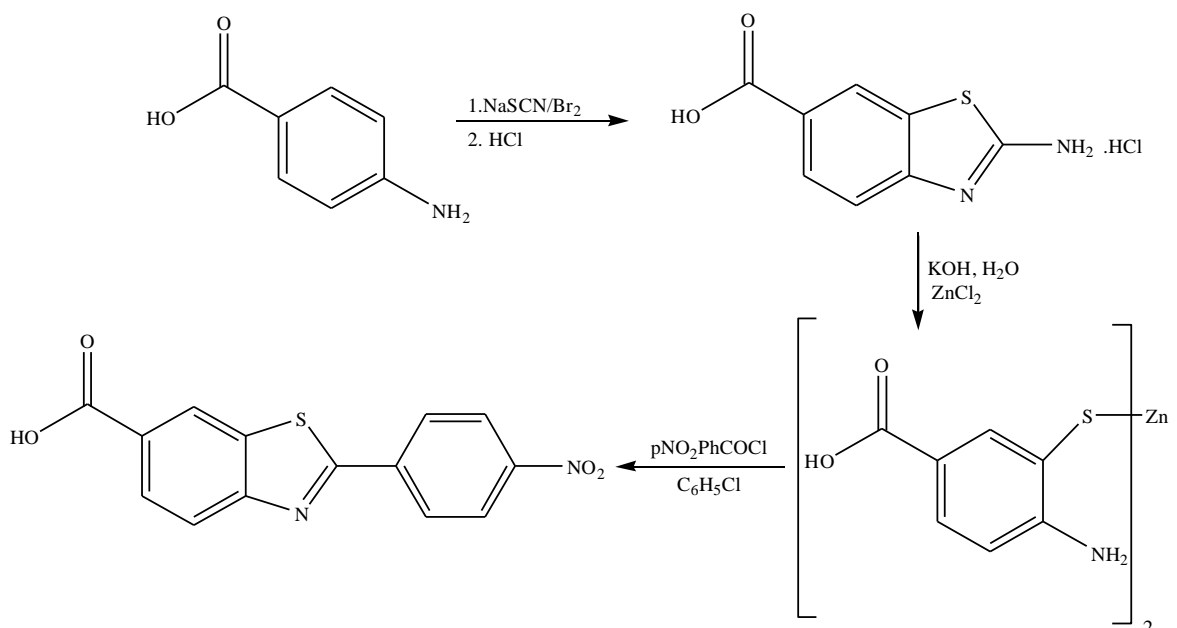
Şekil 2.13. Florla substitüye edilmiş N-¹¹C etiketlenmiş aminofenil benzotiyazollerin eldesi

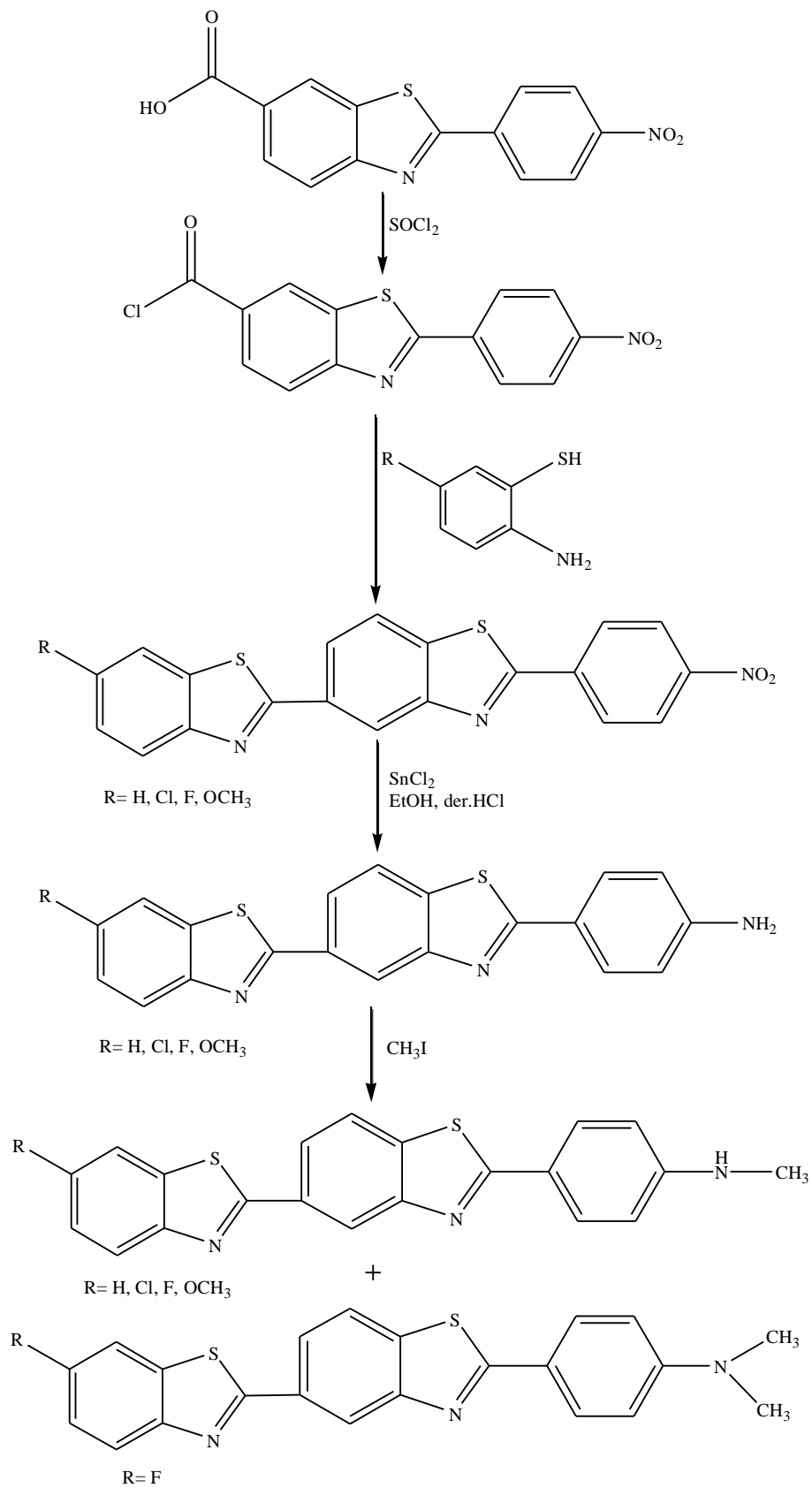
Likhanova vd. (2007) 2-(2-piridil) azollerini mikrodalgayla sentezleyerek, korozyon özelliklerini incelemişlerdir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. 2-(2-piridil) azollerin eldesi

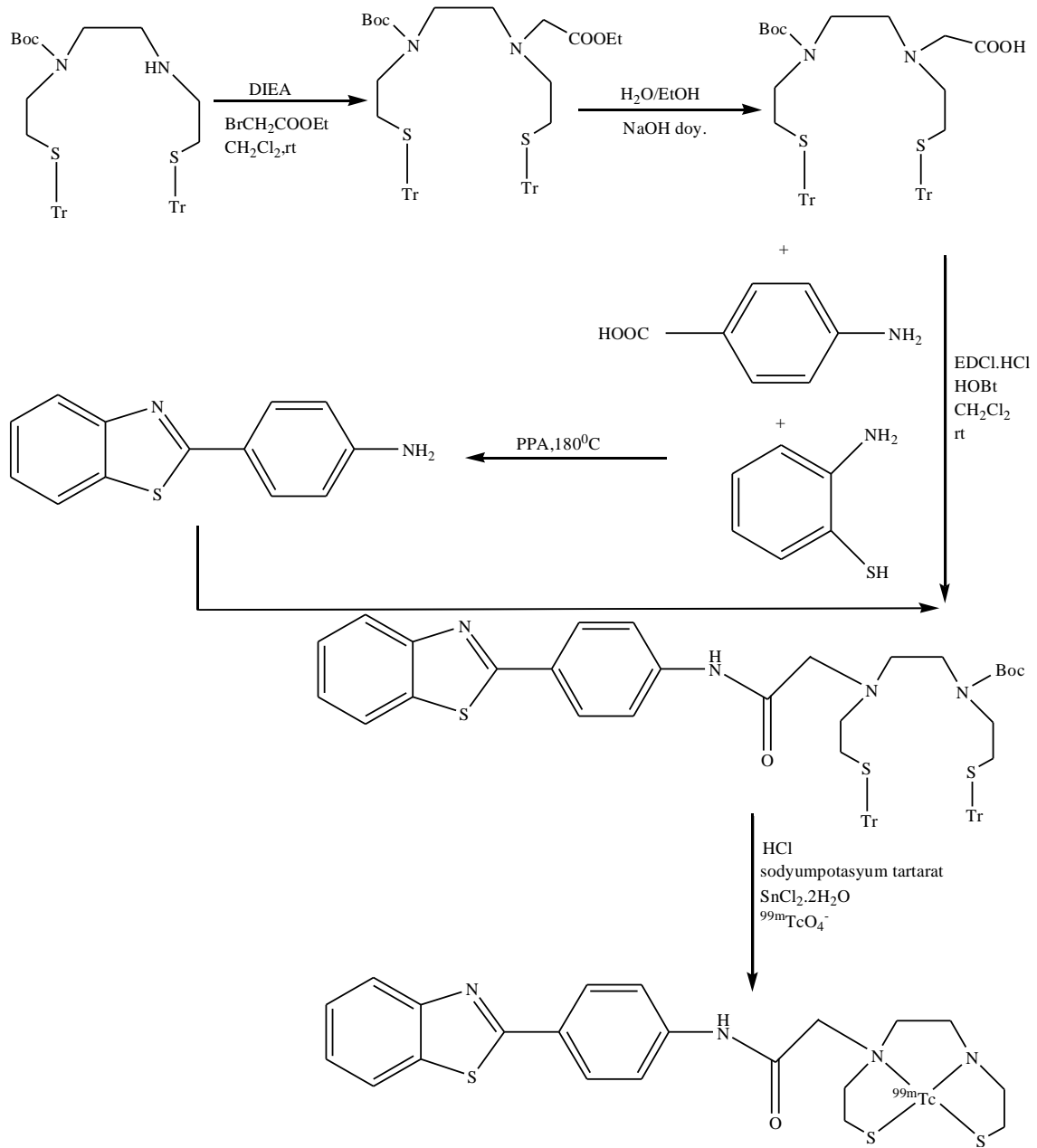
Wu vd. (2007) dibenzotiyazol türevlerinin serisini sentezleyerek yeni amyloid-görüntüleme ajanı olarak çalışma yapmışlardır (Şekil 2.15).



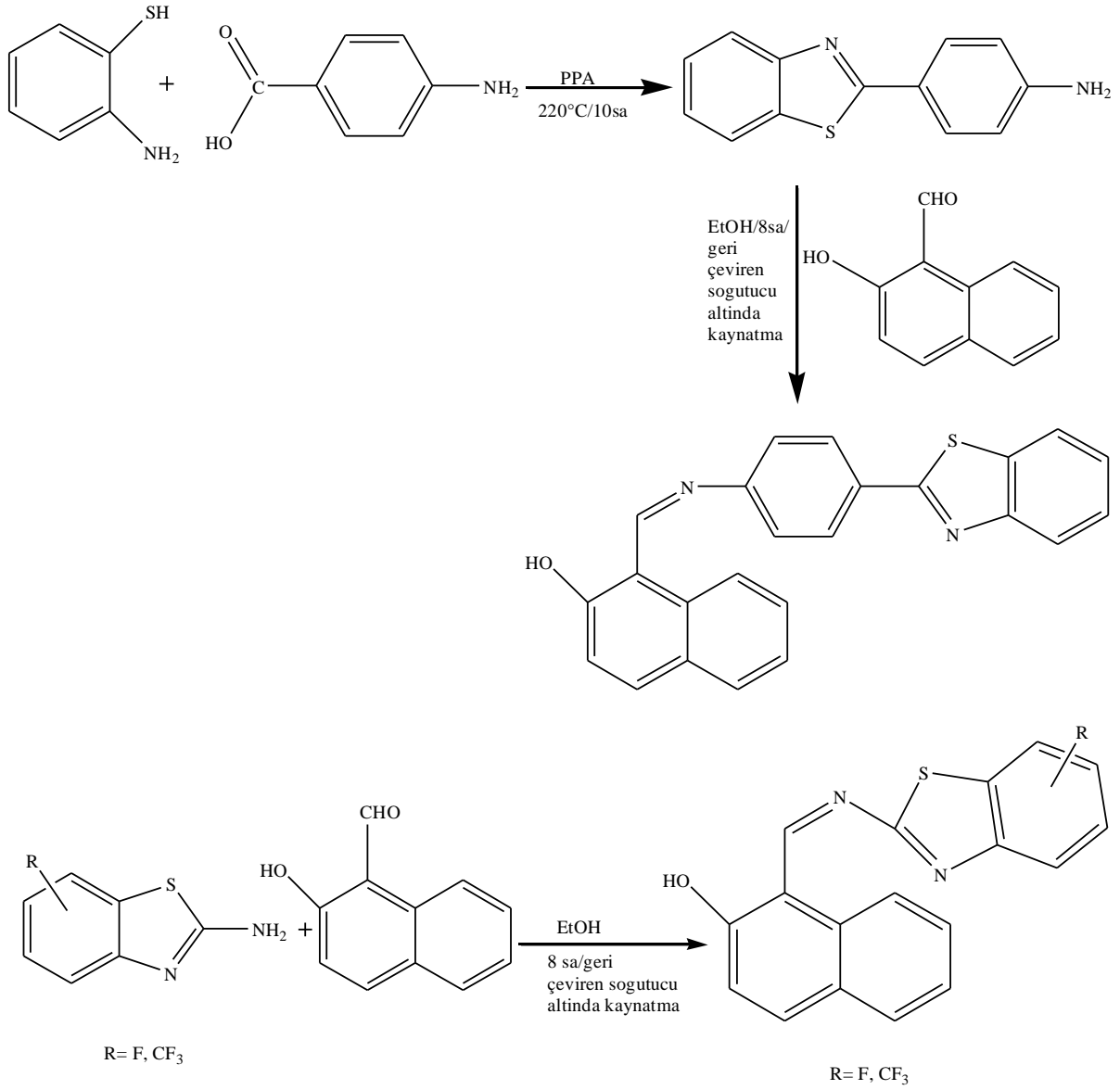


Şekil 2.15. Dibenzotiyazol türevlerinin eldesi

Serdons vd. (2007) nötral teknesyum-99m etiketlenmiş bisamin-bistiyol (BAT) ligandına konjugelenmiş THT (2-(4'-aminofenil)-1,3-benzotiyazol) türevlerini sentezlemişler ve biyolojik karakterlerini çalışmışlardır. β -amyloidlerin görüntülenmesi için canlıda potansiyel olarak izlenen konjuge ^{99m}Tc -BAT-fenil benzotiyazollerini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.16).

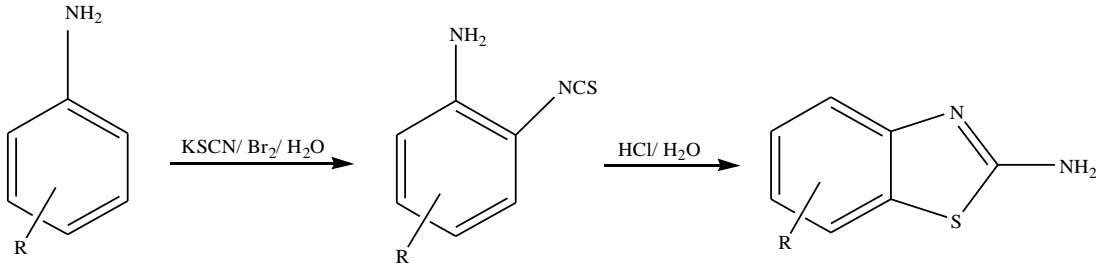


Şekil 2.16. Nötral teknesyum-99m etiketlenmiş bisamin-bistiyol (BAT) ligandına konjugelenmiş THT (2-(4'-aminofenil)-1,3-benzotiyazol) türevlerinin eldesi



Şekil 2.19. Hidroksinaftil halkası ve substitüye benzotiyazolil grupları içeren Schiff bazları eldesi

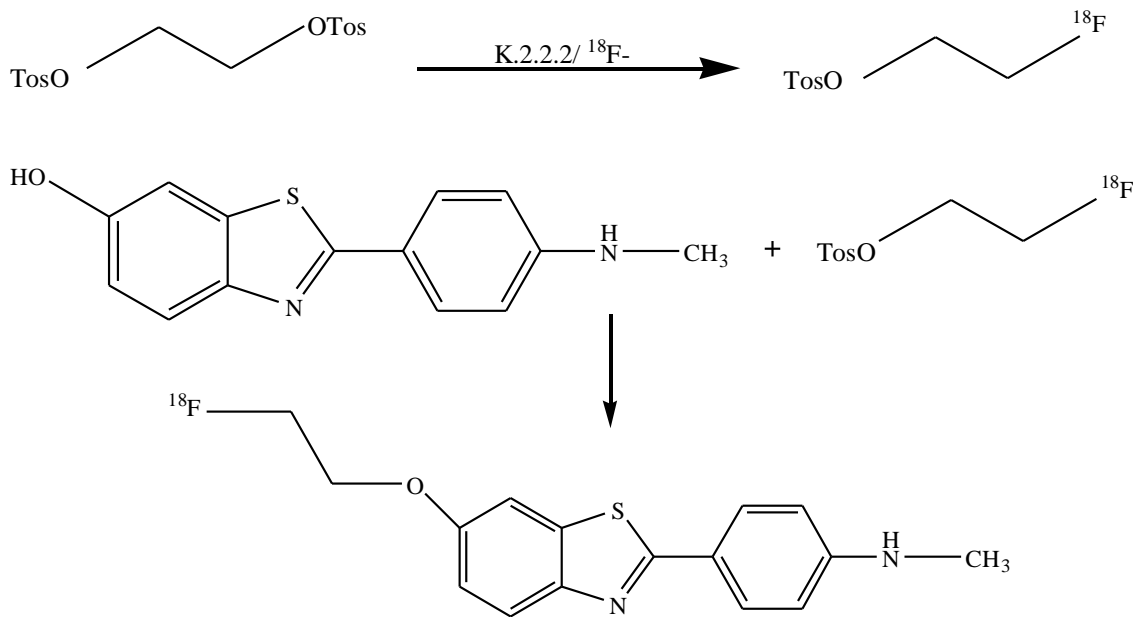
Malik vd. (2009) 2-amino substitüye benzotiyazol türevleri sentezleyerek antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 2.20).



R (substitüye anilin)= 4-COOH, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-NO₂, 4-Br, 4-Cl, 2,4-diCl

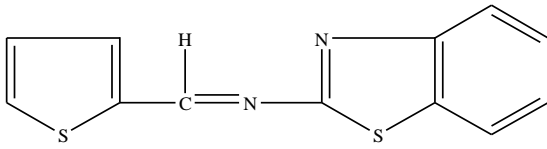
Şekil 2.20. Alkil substitüye 2-amino benzotriazol türevleri eldesi

Neumaier vd. (2010) [¹⁸F] floroetoksi-substitüye benzotriazol türevlerini sentezleyerek, Alzheimer hastalığında amiloid plaklarının canlı ortamda görüntülenmesini yapmışlardır (Şekil 2.21).



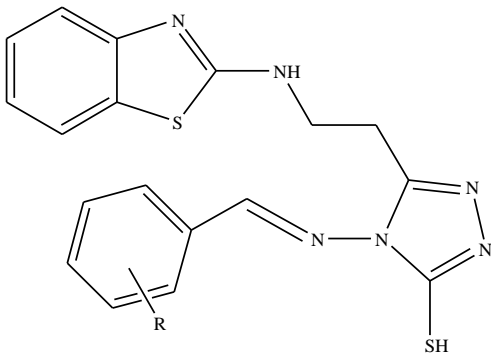
Şekil 2.21. [¹⁸F]2-(4'-(metilamino)fenil)-6-(2-floroetoksi)benzotriazol ([¹⁸F]6-FEtO-BTA-1), 2-[¹⁸F]floroetil tosilat, [¹⁸F]6-FEtO-BTA-1 radyosentezi

Etaiw vd. (2011) 2-aminobenzotiyazol ve 2 tiyofen karboksialdehitten türetilmiş *N*-tiyofen-2-il-metilen-benzotiyazol-2-amin Schiff bazı sentezlemişler ve elementel analiz, IR, kütle, ¹H NMR ve UV-vis spektroskopisini kullanarak karakterize etmişlerdir. Cu, Fe, Ni ve Zn ile kompleks haline getirilip elementel ve termal analizi, magnetik suseptibilitenin yanı sıra spektral teknikler yoluyla karakterize etmişlerdir. Schiff bazı ve komplekslerinin önemli toksisiteyi beş insan tümör hücrelerine karşı *in vitro* antitümör aktivite testi yaparak değerlendirmişlerdir (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. *N*-tiyofen-2-il metilen-benzotiyazol-2-amin schiff bazı yapısı

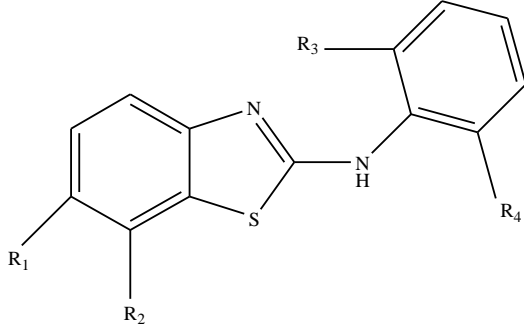
Khokra vd. (2011) Bazı benzotiyazolün Schiff bazları bileşiklerinde aromatik halka üzerinde 4-hidroksi, 4-dimetilamino ve 3,4-dimetoksi bulunduran bileşiklerin antibakteriyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Şekil 2.23).



R= 4-OH, 2-Cl, 4-N(CH₃)₂, 3,4-OCH₃

Şekil 2.23. Benzotiyazolün bazı Schiff bazlarının eldesi

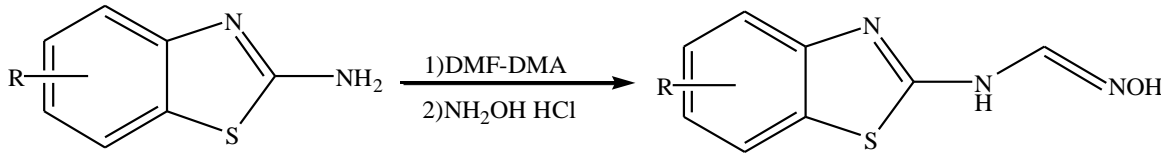
Noolvi vd. (2012) 2-aminobenzotiyazollerin türevlerini sentezleyerek antikanser etkilerini araştırmışlardır (Şekil 2.24).



$R_1 = \text{CH}_3, \text{Br}, \text{NO}_2$ / $R_2 = \text{Cl}, \text{NO}_2$ / $R_3, R_4 = \text{CH}_3, \text{Cl}$

Şekil 2.24. 2-aminobenzotiyazollerin türevlerinin eldesi

Golomba vd. (2012) 2-benzotiyazol formamidokzimlerin sentezini yaparak, kanser hücrelerine karşı yüksek aktivitede bulunduğunu tespit etmişlerdir (Şekil 2.25).

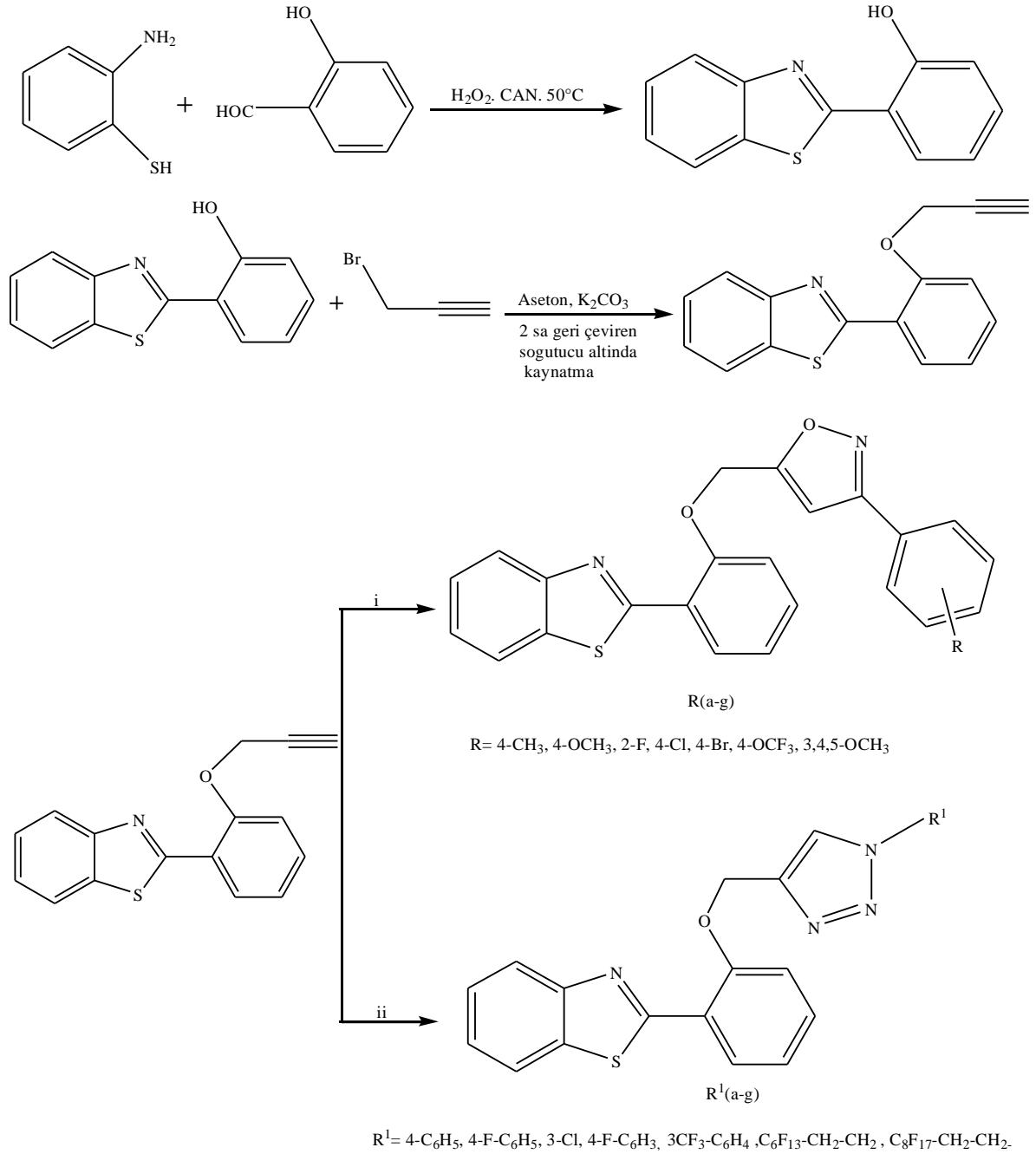


$R = \text{H}, 6\text{-F}, 6\text{-Cl}, 5\text{-Br}, 5,6\text{-di Me}, 6\text{-OMe}, 6\text{-OEt}$

DMF= Dimetilformamit , DMA= Dimetilasetat

Şekil 2.25. 2-benzotiyazol formamidoksimlerin eldesi

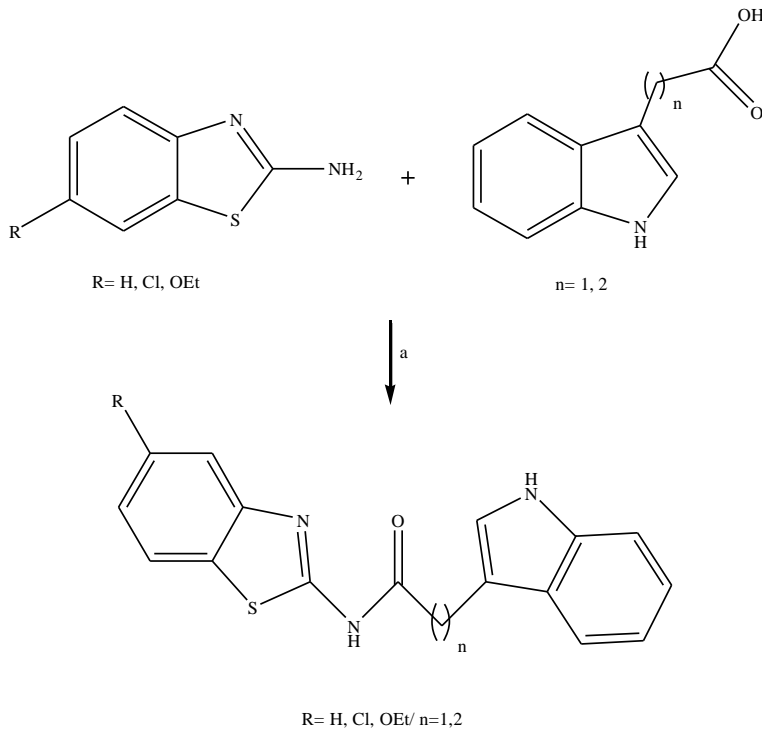
Kumbhare vd. (2012) 2-fenil benzotiyazol bağlı izoksazol ve triazol yeni serisini sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.26).



(i) NaOCl_(aq) (9-12%), DCM, TEA, oksim, 24 saat, 65-75% (ii) Kuru THF, CuI(5 mol %), R¹-N₃
24 saat, % 85-89 CAN= Seryum (IV) amonyum nitrat

Şekil 2.26. 2-fenil benzotiyazol bağlı izoksazol ve triazol eldesi

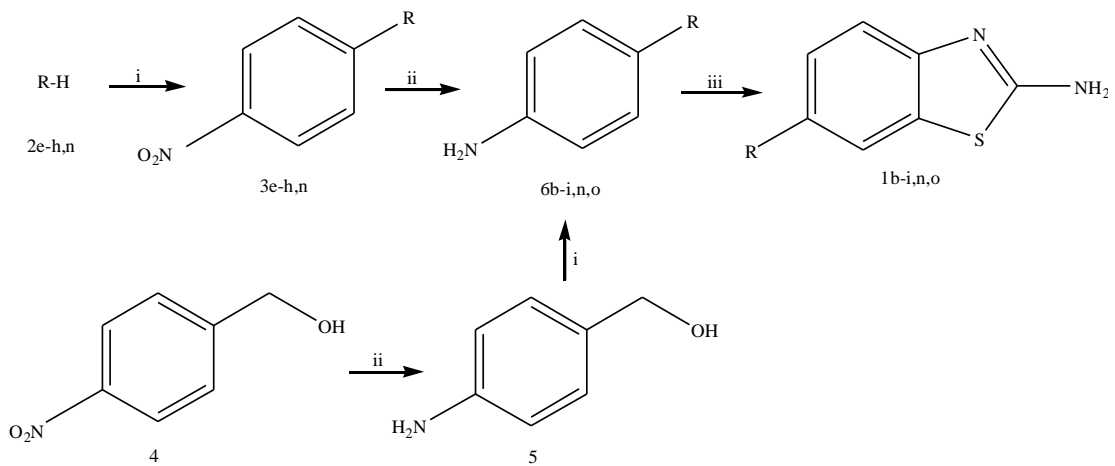
Gardner vd. (2012) 2-aminobenzotiyazollerden indol-3-amid ve dipeptit türevlerini üretmişlerdir (Şekil 2.27).



(a) PyBOP, DIPEA, DCM, 2saat, PyBOP(Benzotriazol-1-iloksi)tripirolidino-fosfonyum heksaflorofosfat, DIPEA (N,N-diisopropil etilamin)

Şekil 2.27. İndol-3-amid ve dipeptit türevi eldesi

Catalano vd. (2013) 6-substitüye 2-aminobenzotiyazol türevlerini sentezlemiş ve antimikrobilyellere karşı etkilerini araştırmışlardır (Şekil 2.28).



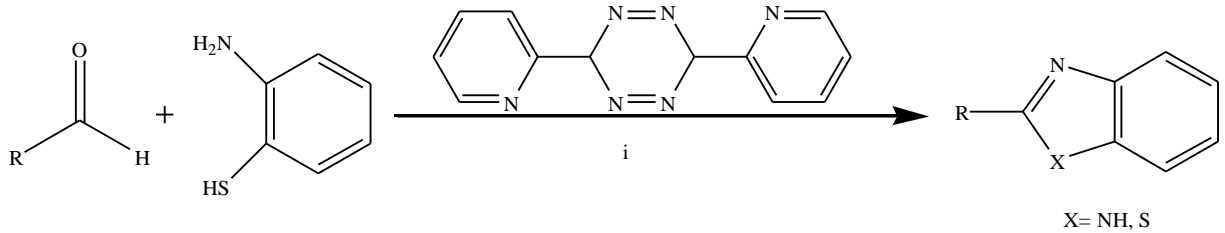
R(1a-o) H, Me-O, Et-O, Ph-O, Bn-O, Ph(CH₂)₂-O, Ph(CH₂)₃-O, Ph(CH₂)₄-O, PhOCH₂F, Cl, CF₃, CF₃O,

4-Cl-Bn-O, 4-Cl-Ph-O

(i) 4-nitrofenol (3e-h,n bileşikleri için) veya fenol (6i bileşikleri için), PPh₃, DIAD, susuz THF, oda sıcaklığı; (ii) HCOONH₄, 10 % Pd / C, Pr₂O / H₂O / THF, oda sıcaklığı (6f-h bileşikleri için); H₂, 10 % Pd / C, MeOH/abs EtOH, oda sıcaklığı (5 ve 6e bileşikleri için), H₂, 10 % Pd / C, abs EtOH, oda sıcaklığı (6n,o bileşikleri için); (iii) Br₂, NH₄SCN, HCOOH / CH₃COOH, 0°C oda sıcaklığı.

Şekil 2.28. 6-substitüye 2-aminobenzotiyazol türevlerinin eldesi

Samanta vd. (2013) 3,6-di(piridin-2-il)-1,2,4,5 tetrazin ve oksijenli ortamda o-fenilendiamin veya o-aminotiyofenollerle aldehitlerin reaksiyona girmesiyle görünür ışık altında ortam sıcaklığında ışınlanmasıyla uygun 2-substitüye benzimidazoller ve benzotiyazoller elde etmişlerdir (Şekil 2.29).



R= C₆H₅, 2-(OH)C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4(NO₂)C₆H₄, 4-(NMe₂)C₆H₄, 4-MeC₆H₄, 5- Br-2-

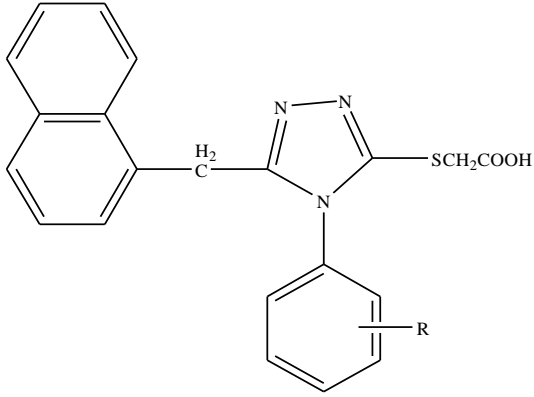
(OH)C₆H₄, 2-piridin

i= görünür ışık ($\lambda > 420$ nm), O₂, Etanol, 3,6-di(piridin-2-il)-1,2,4,5-tetrazin(pytz)

Şekil 2.29. 3,6- di(piridin-2-il)-1,2,4,5-s-tetrazin katalizli 2-substitüye benzotiyazollerin eldesi

1,2,4-Triazol türevleri üzerindeki çalışmalar, bu bileşiklerin önemli biyolojik özellikleri olması nedeniyle oldukça yaygındır. 1,2,4-triazol türevleriyle ilgili yapılan kaynak taramasında en çok çalışılan etkilerden birinin antimikrobiyal etki olduğu göz önüne alınarak yapılan çalışmalar aşağıda özet olarak verilmiştir.

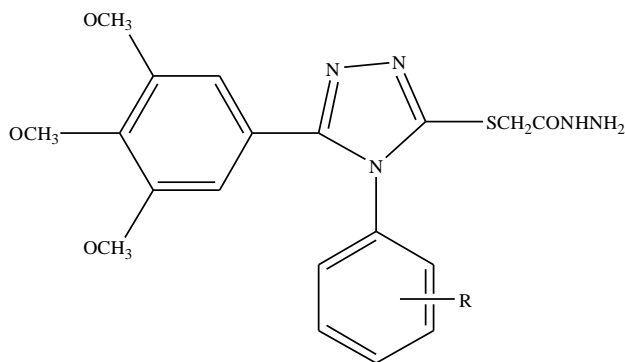
Kothari vd. (1978) 5-(1-naftilmetil)-4-aril-s-triazol-3-tiyol/il-tiyoglikolik asit türevlerini olası anti enflamatuar ajanları olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.30).



R= H, 4-Cl, 4-Br, 4-I, 2-CH₃, 2-OCH₃

Şekil 2.30. 5-(1-naftilmetil)-4-aril-s-triazol-3-tiyol/il-tiyoglikolik asit türevlerinin eldesi

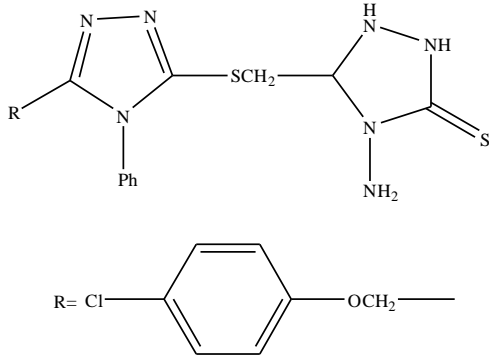
Jaiswal vd. (1979) 5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4-substitüye aril-3-hidrazino-karbonilmetiltiyol-4H-1,2,4-triazol türevlerini olası anti enflamatuar ajanları olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.31).



R= H, 4-Cl, 4-Br, 4-I, 2-CH₃, 3-CH₃, 2-OCH₃, 4-OCH₃, 2,4-(CH₃)₂, 3,4-(CH₃)₂

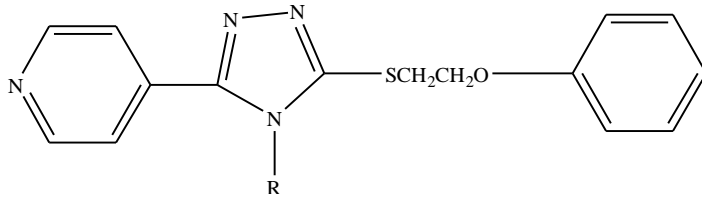
Şekil 2.31. 5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4-substitüye aril-3-hidrazino-karbonilmetiltiyol-4H-1,2,4-triazol türevlerinin eldesi

El-Tamany vd. (1997) 1,2,4-triazol türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. 1,2,4-triazol türevlerinin eldesi

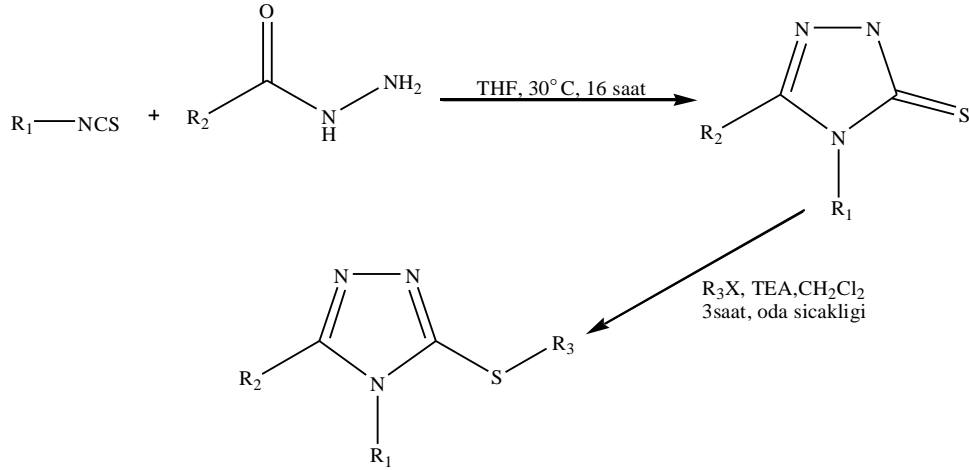
Rollas vd. (2001) 1,2,4-triazolin-3-tiyon tiyoeter türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 2.33).



R= etil, allil, fenil, p-bromofenil, p-klorofenil, p-florofenil, benzil

Şekil 2.33. 1,2,4-triazolin-3-tiyon tiyoeter türevlerinin eldesi

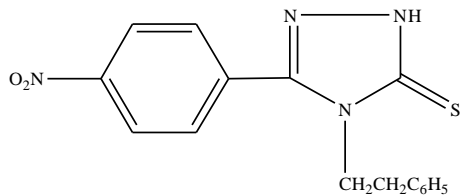
Theoclitou vd. (2002) substitüye 3-tiyo-1,2,4-triazollerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.34).



R_1 = siklopropil, CH_3 , Ph, 3OMePh; R_2 = Bz, n-Pr; R_3 = 3,5-diF-Bz, 2-F-Bz, 3-Cl-Bz, $(CH_2)_2CN$

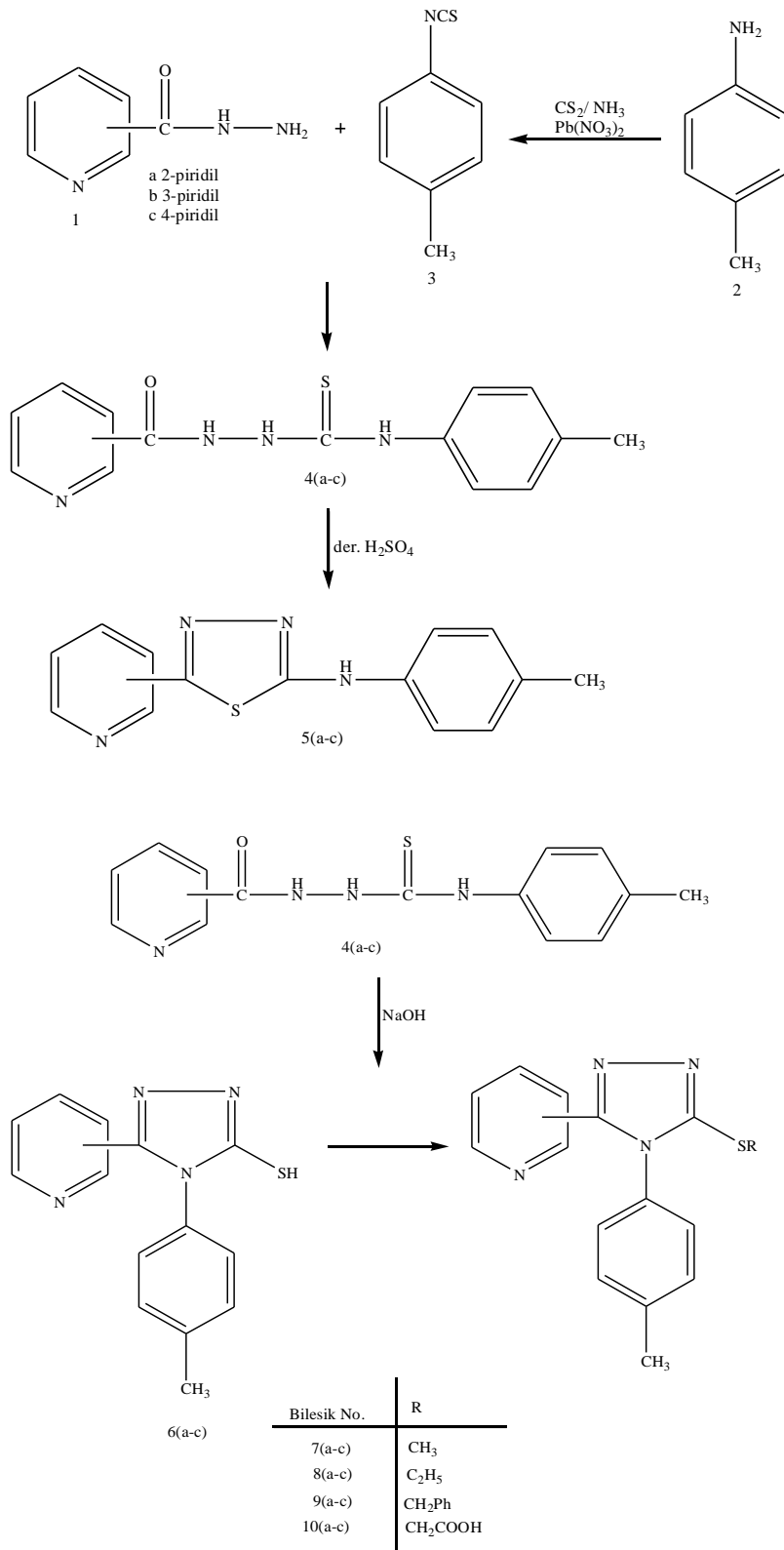
Şekil 2.34. Substitüye-3-tiyo-1,2,4-triazollerin eldesi

Oruç vd. (2003) 5-(4-nitrofenil)-4-(2-feniletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin metabolizmasını *in vivo* olarak incelemişlerdir (Şekil 2.35).



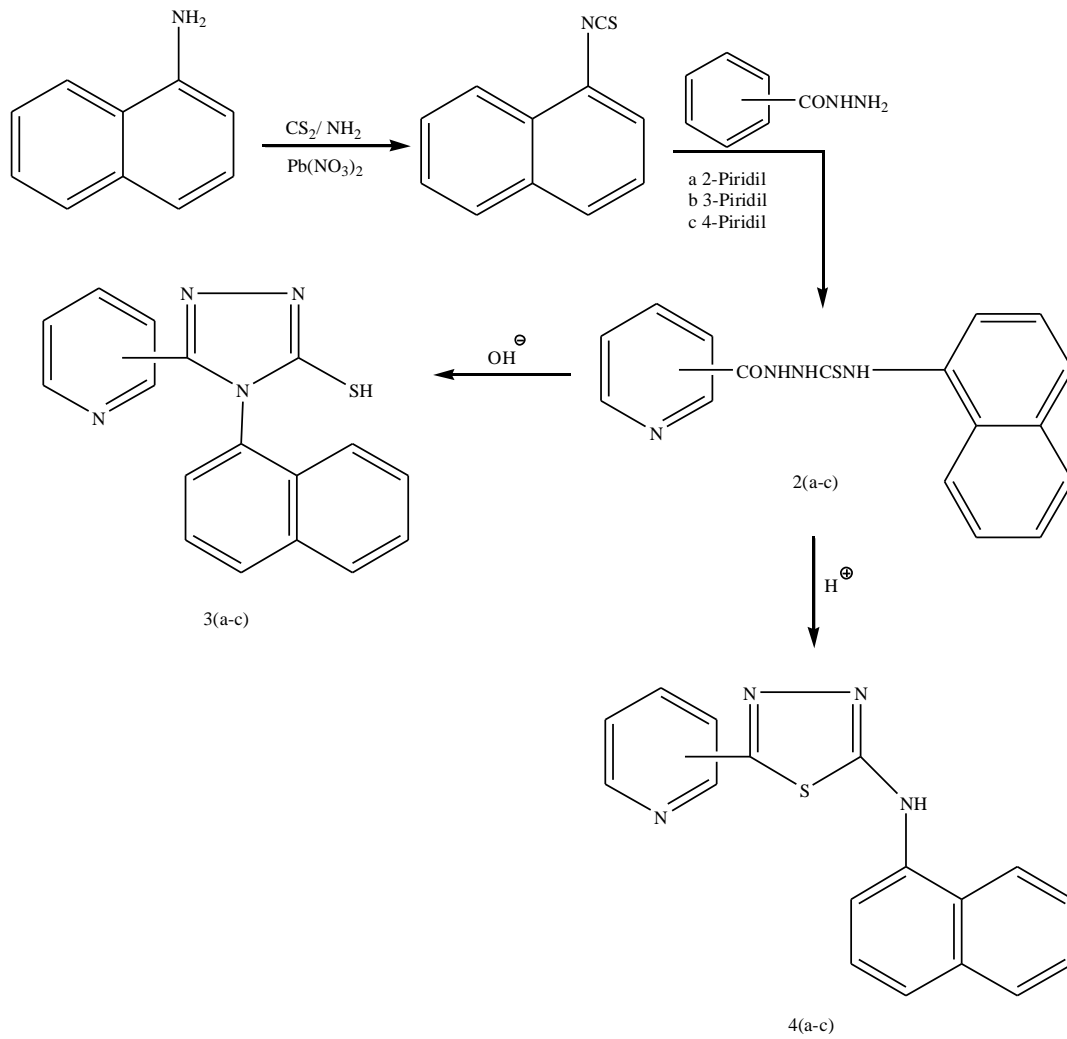
Şekil 2.35. 5-(4-nitrofenil)-4-(2-feniletıl)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri

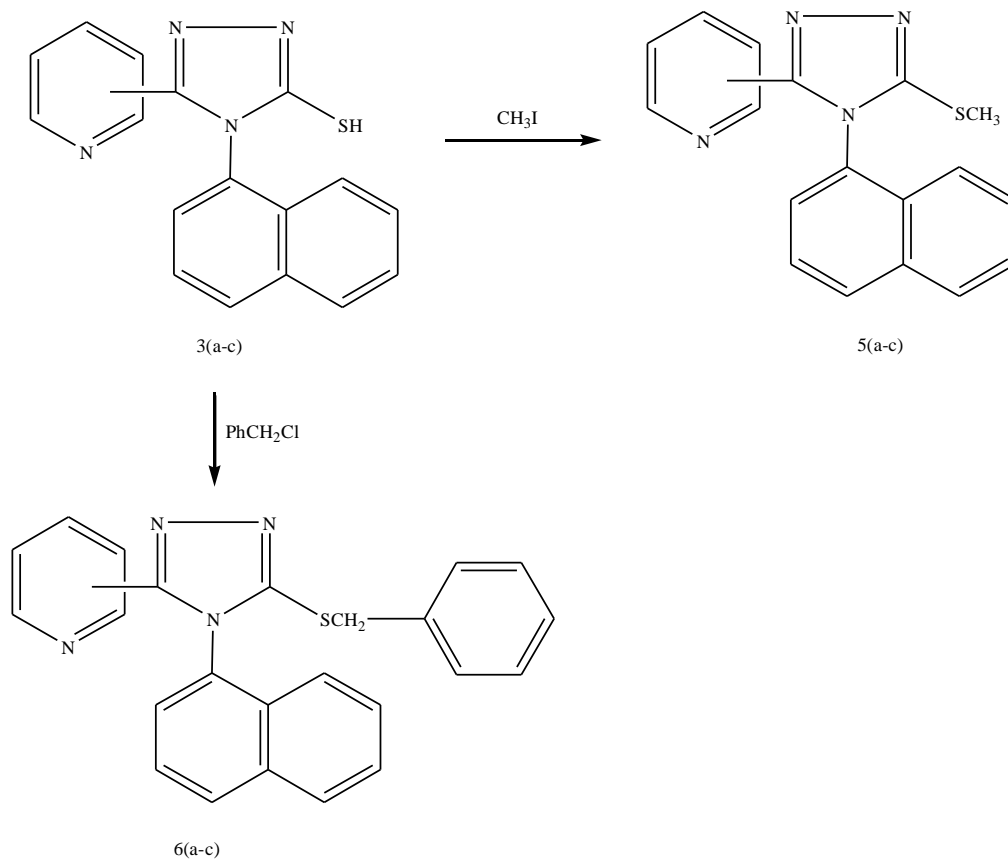
Zamani vd. (2003) 5-(izomerik piridil)-4-arıl-1,2,4-triazol-3-tiyol / il-tiyometil / il-tiyoetil / il-tiyobenzil ve il-tiyoglikolik asitleri sentezlemişler, infrared, NMR, Kütle ve Elementel analizlerini rapor etmişlerdir (Şekil 2.36).



Şekil 2.36. 5-(izomerik piridil)-4-aril-1,2,4-triazol-3-tiyol / il-tiyometil / il-tiyoeetil / il-tiyobenzil ve il-tiyoglikolik asit eldesi

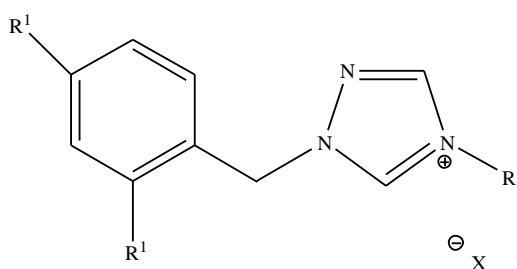
Zamani vd. (2004) izomerik piridin ve 1-naftil bağlı yeni 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiyazol, 1,4-disubstitüye tiyosemikarbazitlerle alkali ve asidik ortamda sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Şekil 2.37).





Şekil 2.37. 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiadiazol, 1,4-disubstitüye tiyosemikarbazitlerle alkali ve asidik ortamda elde edilmesi

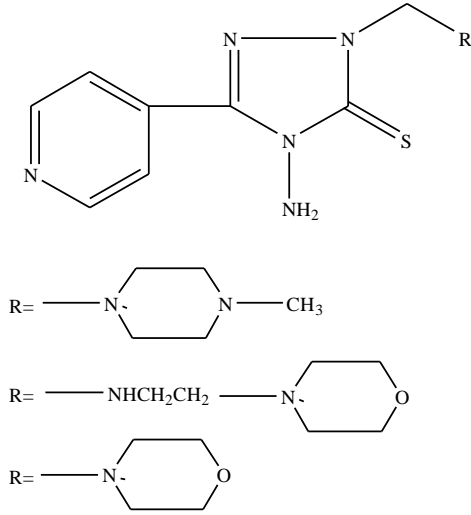
Luo vd. (2009) 1,2,4-triazolyum türevlerini sentezleyerek antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmalarını yapmışlardır (Şekil 2.38).



$\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{F}; \text{X} = \text{Br}, \text{Cl}; \text{R} = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_7\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3, (\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$

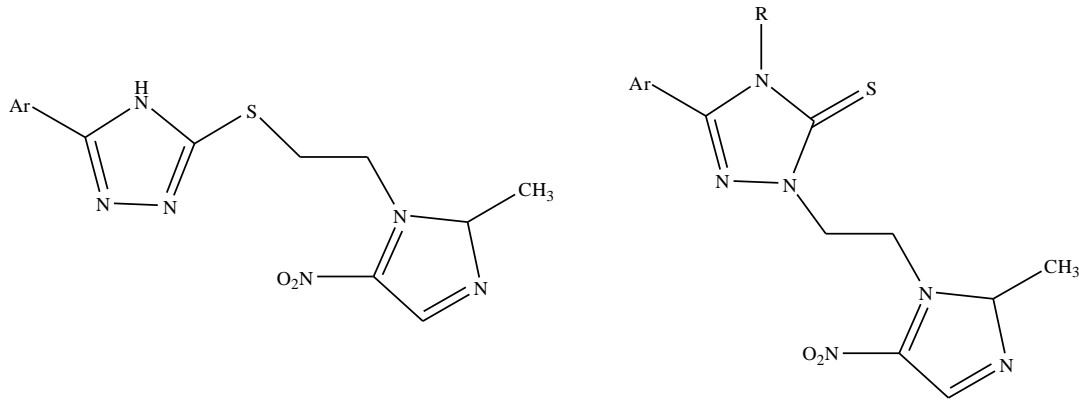
Şekil 2.38. 1,2,4-triazolyum türevlerinin eldesi

Bayrak vd. (2009) izonikotinic asit hidrazitlerden başlayarak yeni 1,2,4-triazollerini sentezleyerek, antimikrobiyal aktivite çalışmalarını yapmışlardır (Şekil 2.39).



Şekil 2.39. İzonikotinic asit hidrazitlerden elde edilen 1,2,4-triazol türevleri

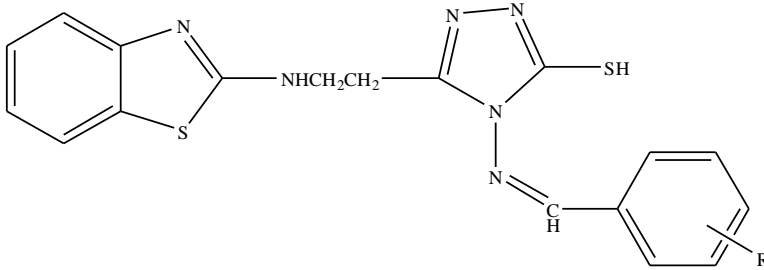
Saadeh vd. (2010) 1,2,4-triazol-3-tiyol metronidazol türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal aktivite çalışmalarını yapmışlardır (Şekil 2.40).



Ar= 4-Piridin, 3-Piridin; R= CH₃, Ph, 4-OCH₃Ph, 1-Naftil

Şekil 2.40. 1,2,4-triazol-3-tiyol metronidazol türevleri

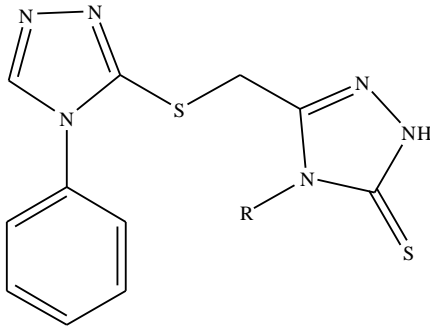
Soni vd. (2010) tarafından 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezleyerek antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır (Şekil 2.41).



R: H, OH, NO₂, Cl, 3,4-OCH₃, N(CH₃)₂

Şekil 2.41. 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi

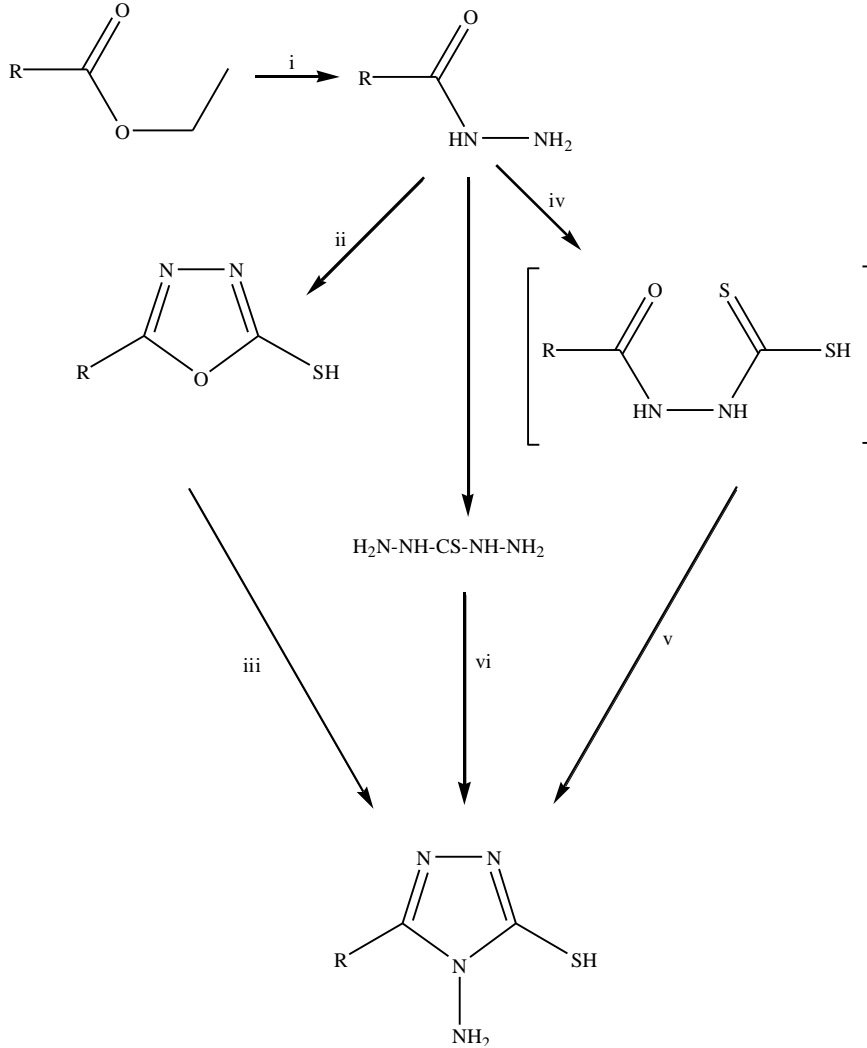
Popiolek vd. (2011) 1,2,4-triazol türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal ve farmakolojik özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 2.42).



R: Ph, 4-OCH₃Ph, 4-CH₃Ph, CH₂COOH, CH₂COOC₂H₅, C₂H₅

Şekil 2.42. 4-aryl-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısı

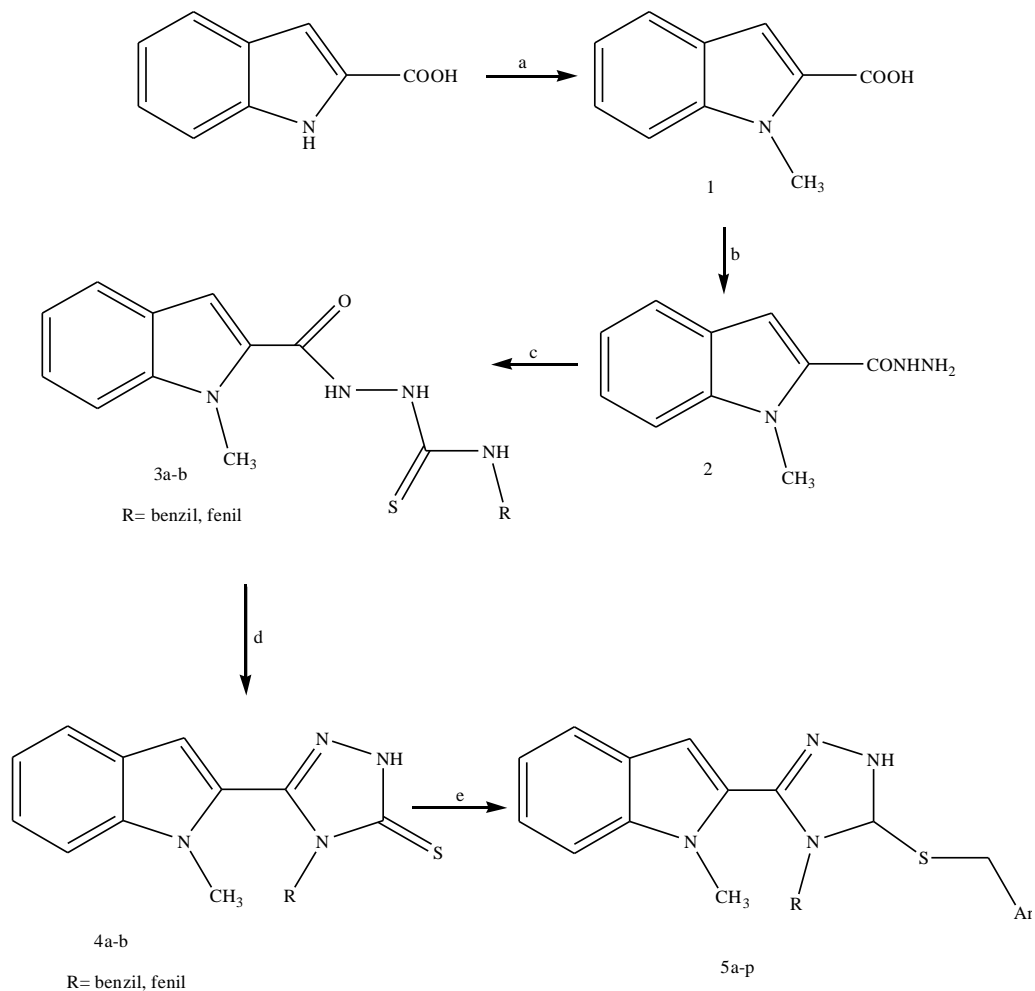
Bercean vd. (2011) 5-substitüye-4H-4 amino-3-merkapt-1,2,4-triazollerini sentezlemiş olup, Kütle, IR, ^1H - NMR, ^{13}C - NMR spektroskopisi yöntemleriyle karakterize etmişlerdir (Şekil 2.43).



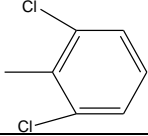
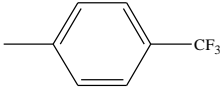
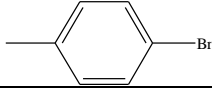
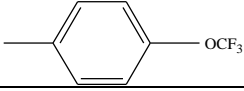
(i)= $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, geri çeviren soğutucu altında kaynatma, (ii)= a) $\text{CS}_2 / \text{KOH} / \text{EtOH} / \Delta t$, b) HCl , (iii)= $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, geri çeviren soğutucu altında kaynatma, (iv)= $\text{CS}_2 / \text{KOH} / \text{EtOH} / \text{oda sıcaklığı}$ (v)= $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, oda sıcaklığı, geri çeviren soğutucu altında kaynatma, (vi)= $\text{RCOOH} / \Delta t$ R= 2- $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$, 4- $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$, 3,4,5-(HO) $_3-\text{C}_6\text{H}_2-$, 2- $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$, 4- $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$

Şekil 2.43. 5- substitüye-4H-4-amino-3-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin eldesi

Baytaş vd. (2012) 4-substitüye-1H-1,2,4-triazol türevlerini sentezleyerek antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.44).



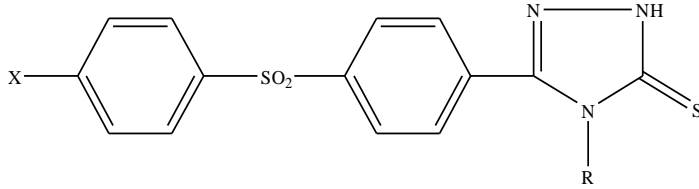
Bileşik No	R	Ar	Bileşik No	R	Ar
5a-5i	Benzil Fenil		5e-5m	Benzil Fenil	
5b-5j	Benzil Fenil		5f-5n	Benzil Fenil	

5c-5k	Benzil Fenil		5g-5o	Benzil Fenil	
5d-5l	Benzil Fenil		5h-5p	Benzil Fenil	

a) i= SOCl_2 , EtOH, -10°C ; ii= CH_3I , NaH, DMF, 0°C , oda sıcaklığı; b) NH_2NH_2 , EtOH, geri çeviren soğutucu altında kaynatma, 2 saat; c) RNCS, EtOH; d) NaOH, H_2O , geri çeviren soğutucu altında kaynatma; e) $\text{Ar-CH}_2\text{-Cl}$, 2N NaOH, EtOH, geri çeviren soğutucu altında kaynatma, 7 saat.

Şekil 2.44. 4-substitüye-1H-1,2,4-triazol türevlerinin eldesi

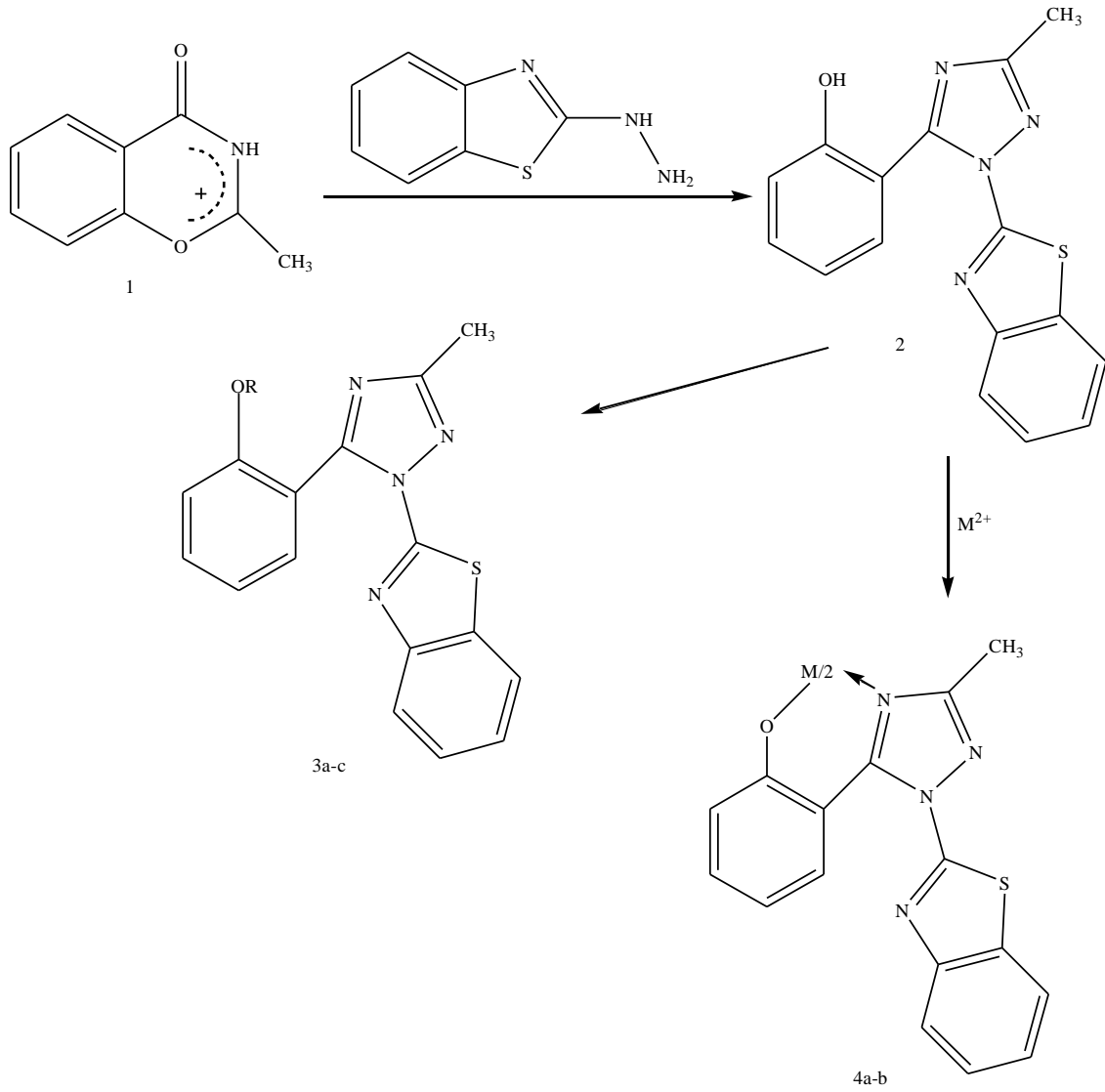
Barbuceanu vd. (2012) difenilsülfon bağlı 1,2,4-triazol türevleri sentezleyerek, antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır (Şekil 2.45).



X= H, Br ; R= 4-OCH₃Ph, 3,4,5-triOCH₃Ph

Şekil 2.45. Difenilsülfon bağlı 1,2,4-triazol türevleri

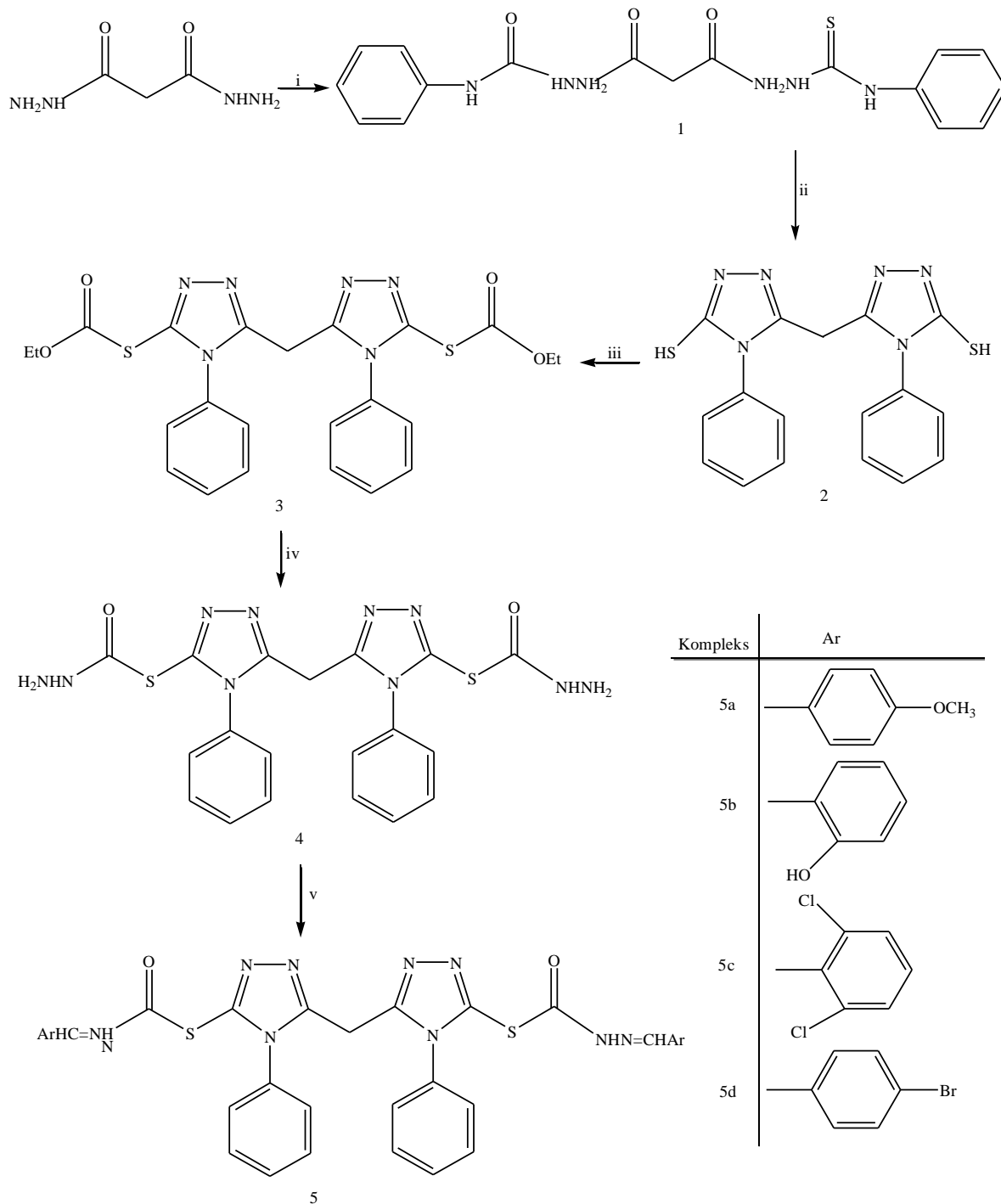
Beldovskaya vd. (2013) benzotiyazol grubu içeren yeni 1,2,4- Triazol türevlerinin sentezini yaparak, yapısı ve spektral özelliklerini araştırmışlardır (Şekil 2.46).



R= Me (3a), Ac(3b), Ts(3c); M= Be(4a), Cu(4b)

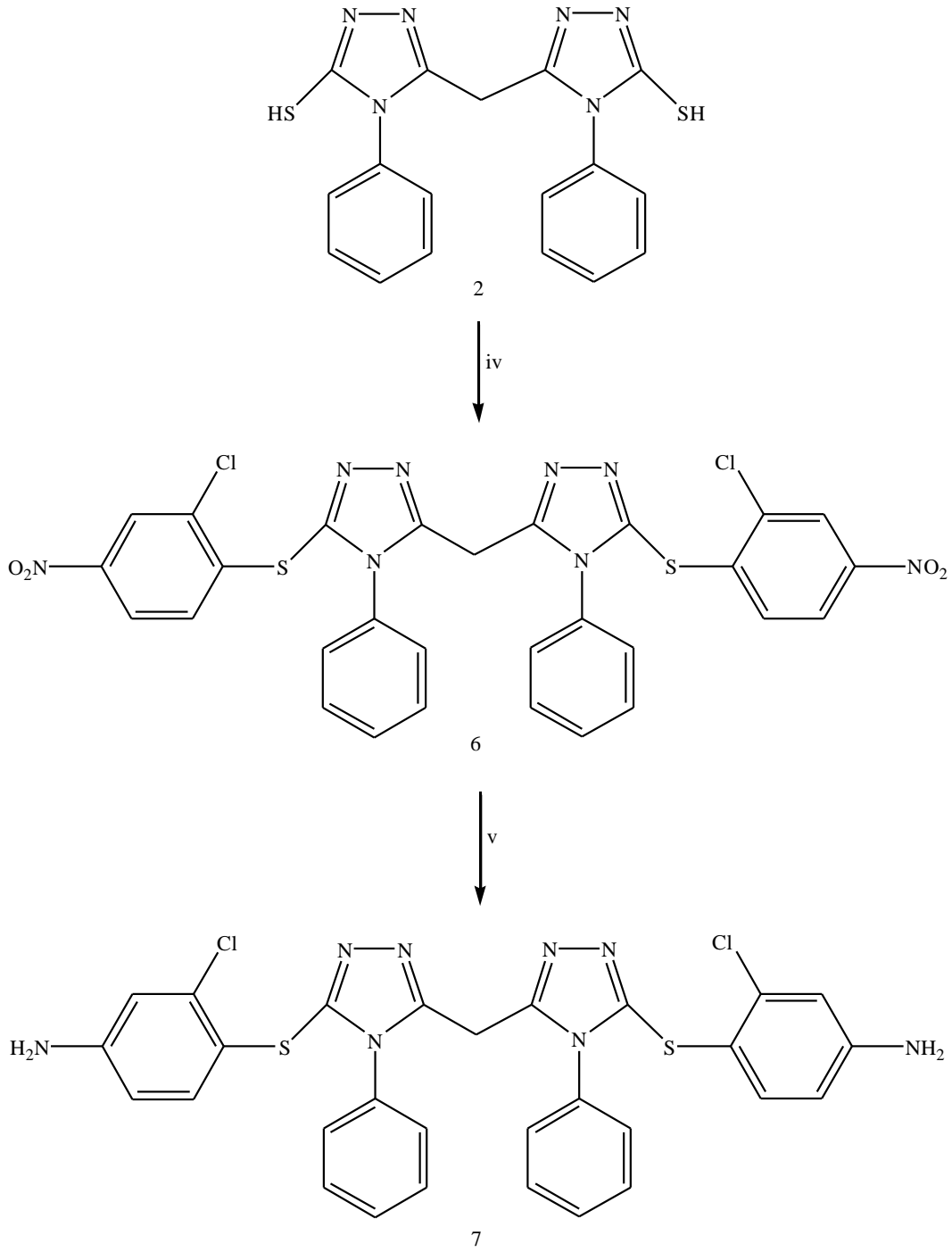
Şekil 2.46. Benzotiyazol grubu içeren yeni 1,2,4- triazol türevlerinin eldesi

Uygun vd. (2013) metilenbis-1,2,4-triazol türevlerinin sentezini ve antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 2.47-2.48).



Bileşiklerin hazırlanması için sentetik yol 1-5. i : PhNCS; ii : NaOH; iii : Na^(k), EtOH, BrCH₂COOEt; iv : H₂NNH₂; v : ArCHO.

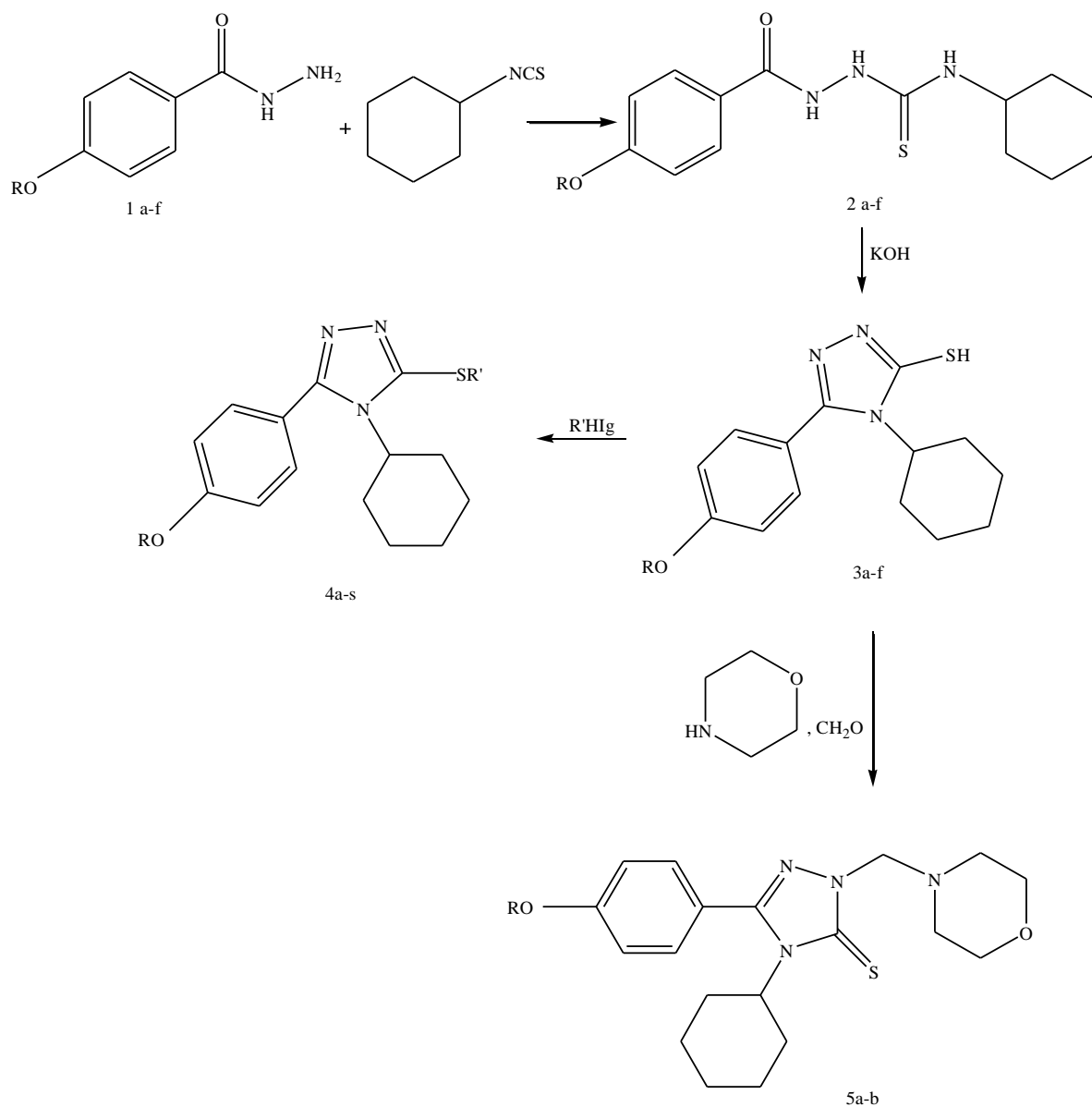
Şekil 2.47. Metilen bis-1,2,4-triazol türevleri (1)



Bileşiklerin sentezi reaksiyon koşulları 6 ve 7. i : morfolinoetanamin, HCHO; ii : furan-2-iletanamin, HCHO; iii : morfolin, HCHO; iv : Na_(k), EtOH, 3,4-dikloronitrobenzen; v : H₂NNH₂, Pd-C.

Şekil 2.48. Metilen bis-1,2,4-triazol türevleri (2)

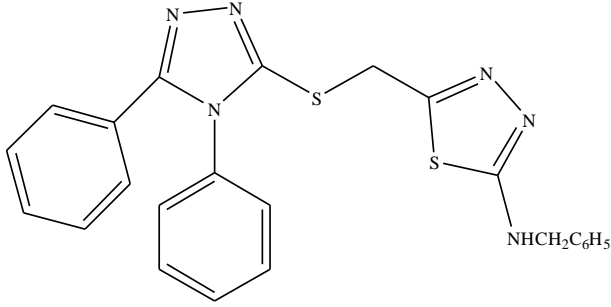
Kaldrikyan vd. (2013) yeni 4,5-substitüye 4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün alkilleme ve aminometillemesini araştırmışlardır (Şekil 2.49).



1-3, (a) R= Me, (b) Et, (c) Pr, (d) i-Pr, (e) Bu, (f): 4, R= Me, R'= CH₂COOH, (f) CH(Me)COOH, (g): R= i-Pr, R'= CH₂COOH (h) CH(Me)COOH (i): R= Bu, R'= CH₂COOH, (j) CH(Me)COOH (k): R= i-Bu, R'= CH₂COOH, (l) CH(Me)COOH, (m); R'= CH₂CH₂OH, R= Me(n), Et(o), Pr(p), Bu(r), i-Bu(s); 5, R= Me(a), Et(b)

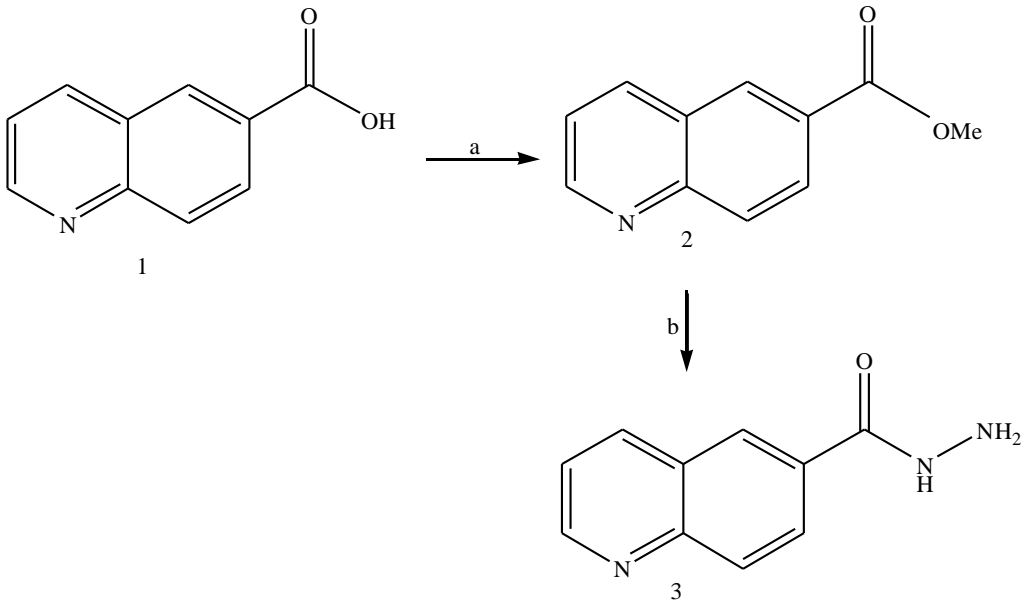
Şekil 2.49. 4,5-substitüye 4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün alkilleme ve aminometillemesi

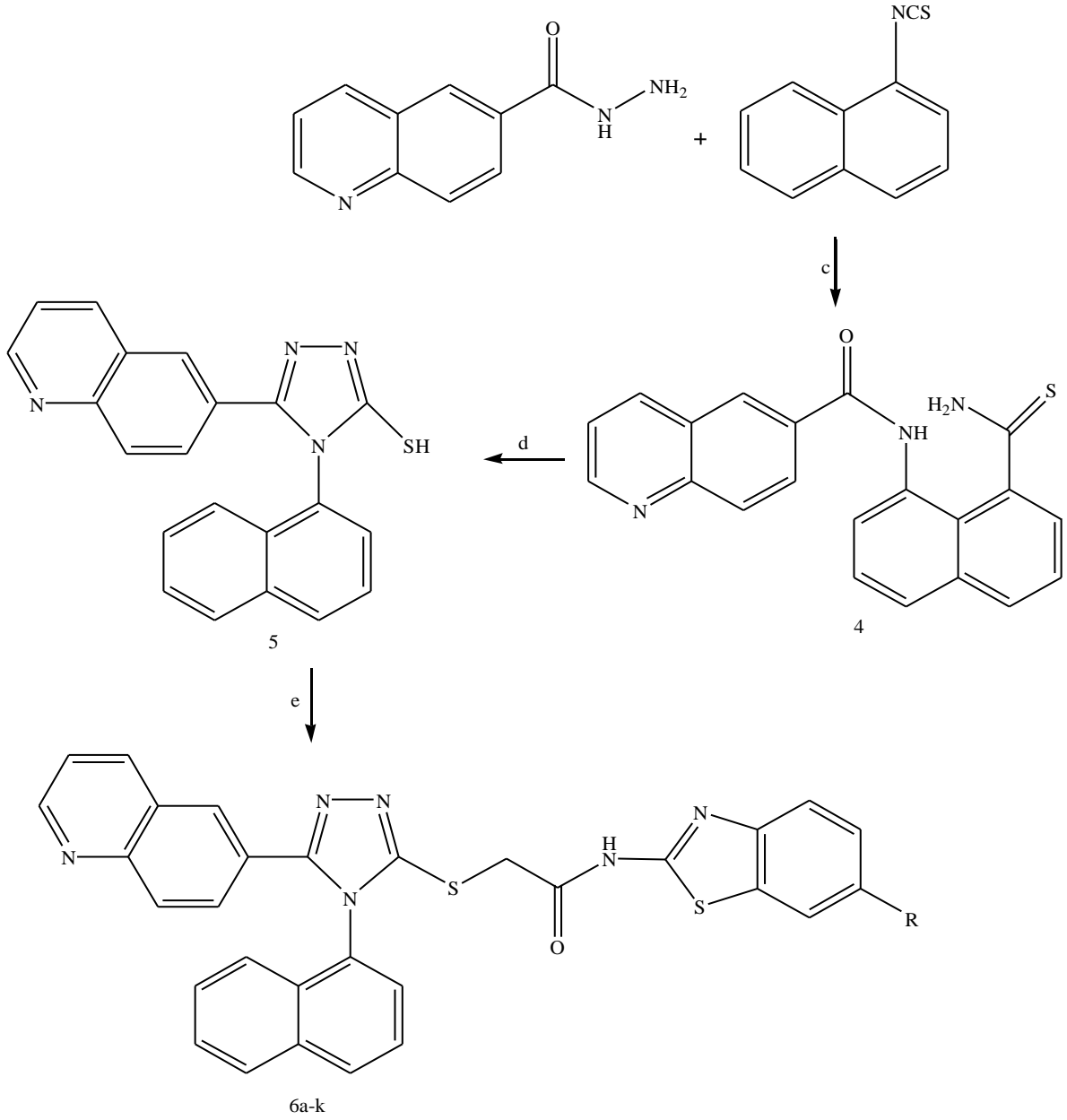
Popiolek vd. (2013) 1,2,4-triazole türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 2.50).



Şekil 2.50. 4,5-difenil-1,2,4-triazol-3-tiyol türevi

Patel vd. (2014) benzotiyazolil-1,2,4 triazole dayalı kinolinler sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 2.51).



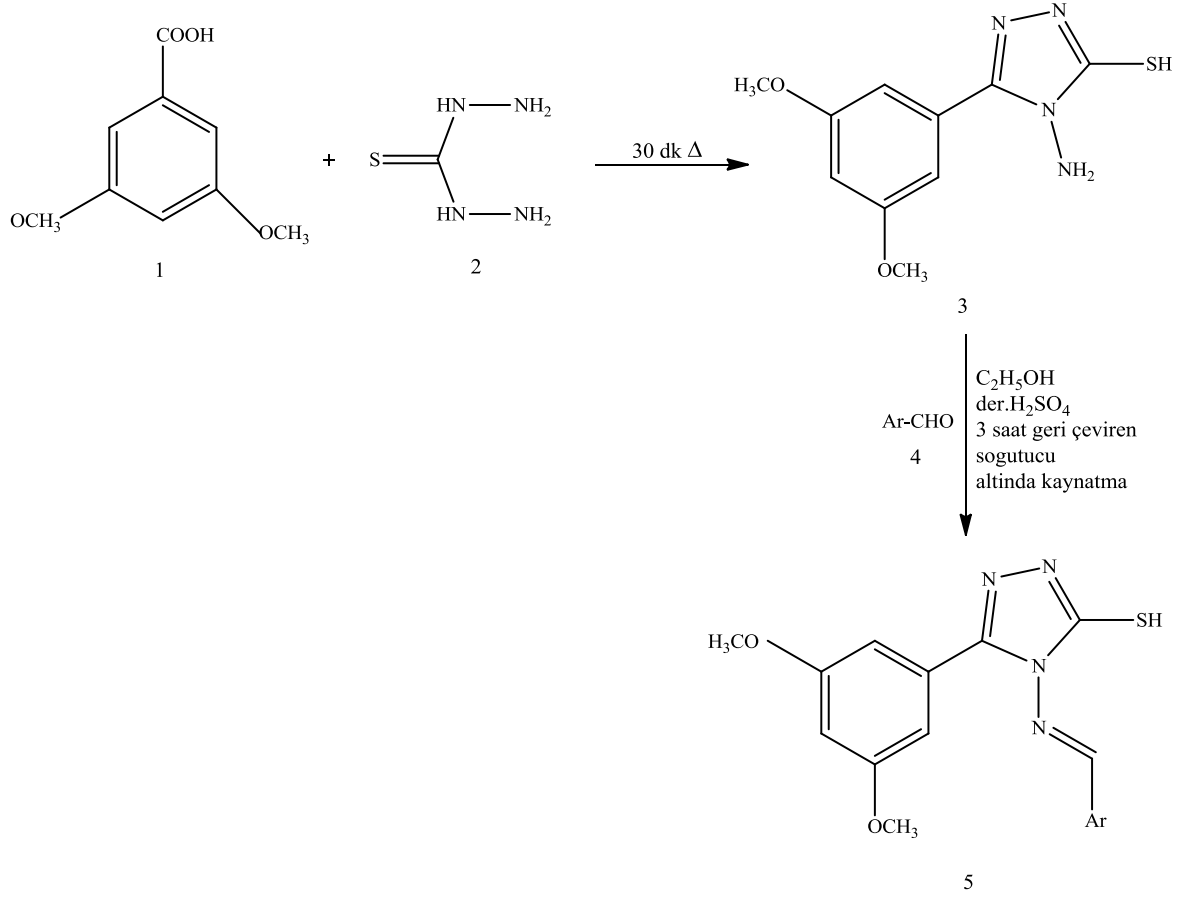


R=H, Cl, Br, F, I, NO₂, CN, CH₃, OCH₃, OCH₂CH, NHCOCH₃

(6a-k) (a) SOCl₂, MeOH, geri çeviren soğutucu altında kaynatma; (b) NHNH₂, H₂O, EtOH, geri çeviren soğutucu altında kaynatma; (c) EtOH, geri çeviren soğutucu altında kaynatma; (d) 2 N NaOH, geri çeviren soğutucu altında kaynatma; (e) aseton, anhyd. K₂CO₃, geri çeviren soğutucu altında kaynatma.

Şekil 2.51. Kinolin içeren 1,2,4 triazol türevlerinin eldesi

Moorthy vd. (2014) 4-amino-5(3,5-dimetoksi-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolden türetilmiş Schiff bazları sentezleyerek antifungal aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 2.52).



Ar= 5a= 4-ClC₆H₄, 5b= 2,4 Cl₂-C₆H₃, 5c= 4-OCH₃-C₆H₄, 5d= C₄H₃O, 5e= 2-NH₂-3,4-di CH₃-C₆H₂, 5f= C₆H₄OHO

Şekil 2.52. 4-amino-5(3,5-dimetoksi-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolden türetilmiş Schiff bazlarının eldesi

Ahmad vd. (2014) uzun zincir substitüentli 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezleyerek, antikanser hücrelerine karşı etkilerini araştırmışlardır (Şekil 2.53).

3. 2-SUBSTİTÜYE BENZOTİYAZOLLER

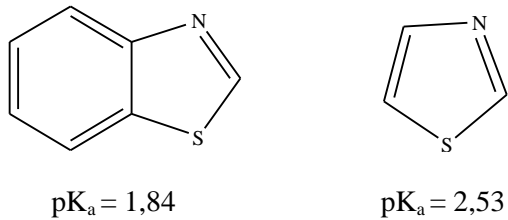
3.1. 2-Substitüye Benzotiyazoller Hakkında Genel Bilgiler

Benzotiyazoller, bisiklik halka sistemleri olup benzen halkasının 1,3-tiyazollerle kaynaşması olarak ifade edilebilir. Benzotiyazollerin, 1,2-azol için olası iki ayrı izomeri, 1,2-benzoizotiyazol ve 2,1-benzoizotiyazoldür (Joule vd., 2000) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 1,2-benzoizotiyazol ve 2,1-benzoizotiyazol yapıları

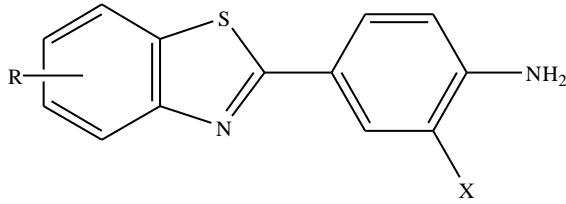
Benzoazoller gibi bisiklik sistemler uygun tek halkalı heterosiklik bileşiklerden daha zayıf bazlardır (Catallo vd., 2005) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Benzotiyazol ve tiyazol asitlik sabitleri

Azot atomu içeren heteroaromatik bir bileşik olan benzotiyazol ve türevleri ilaç etkin maddesi eldesinde önemli yapılardır. Benzotiyazoller, özellikle fenil-substitüye benzotiyazoller (Stevens vd., 2003), pirimido benzotiyazol ve benzotiyazol kinolin türevleri (El-Sherbeny vd., 2000), imidazobenzotiyazoller (Latrofa vd., 2001), polimerleşmiş benzotiyazoller (Watson vd., 2001), antitümör aktivite gösterirler.

Benzotiyazol bileşiklerinin amino türevleri de antikanser ve sitotoksik ajanlar olarak önemli bir yere sahiptir (Golomba vd., 2012). Alkil-, halo-, siyano-, alkoksi- ve hidroksi-substitüye 2-(4-aminofenil)benzotiyazollerin *in vitro* antikanser aktivite çalışmaları yapılmış olup, tümör hücrelerine karşı etkili olduğu bulunmuştur (Shi vd., 1996; Choi vd., 2006; Bhuva vd., 2010) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. 2-(4-aminofenil)benzotiyazol türevleri (X= H, Me, Cl, Br, I; R= H, F)

Benzotiyazoller antikanser (Denny vd., 1990; Kumar vd., 2002) aktivite göstermesinin yanı sıra, antiülser (Güngör vd., 1992), antibakteriyel (Hu vd., 2009), enzim inhibisyonu (Schiffmann vd., 2006; Verma, 2005), antitümör (Hutchinson vd., 2002; Bradshaw vd., 2004), antiparazit (Canjolle vd., 1989), antikonvülsif (Hays vd., 1994), antiglutamat / parkinsonizm önleyici (Benazzouz vd., 1995; Jimonet vd., 1999), birçok enzim inhibitörü (aldoz redüktaz (Mylari vd., 1991), monoamin oksidaz (Sato vd., 1999), lipooksijenaz (Oketani vd., 2001), siklooksijenaz (Paramashivappa vd., 2003), asetilkolin esteraz (Nagel vd., 1995), trombin (Matthews vd., 1996), proteaz (Caccese vd., 1991), bitki büyüme düzenleyicileri (Loos vd., 1999) gibi biyolojik aktivite gösterirler.

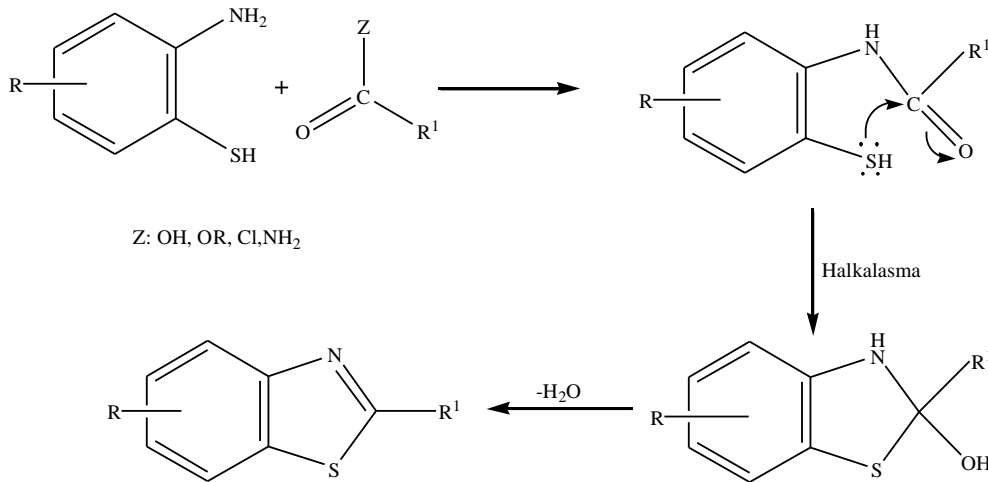
3.2. 2-Substitüye Benzotiyazollerin Elde Edilme Yöntemleri

2-Substitüye benzotiyazollerin elde edilmesi ile ilgili bir çok yöntem literatürde bulunmakta olup, genel olarak aşağıdaki gibi özetlenmiştir. o-Aminotiyofenoller, asit ve asit türevleriyle, aldehitlerle ve 1,2-diketonlarla reaksiyona girmesi sonucu benzotiyazollerini oluşturur.

3.2.1. o-Aminotiyofenollerden benzotiyazol eldesi

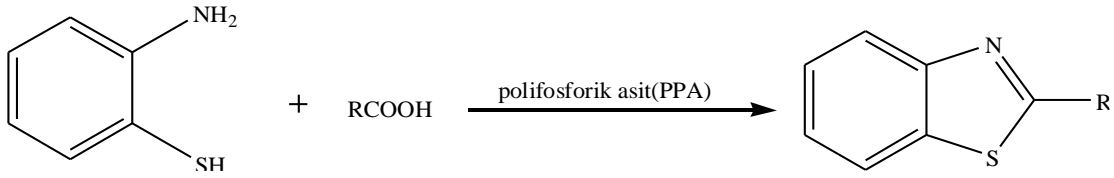
3.2.1.1. Asit ve asit türevleriyle reaksiyonu

orto-heteroatom-substitüye arenlerden benzotiyazollerin sentezinde en önemli durum benzen halkasında C-2 atomuna bağlı bir heteroatom bulunmasıdır. Bu bileşen C-2'de oksidasyon seviyesinde bir asit gerektirir (Gupta, 1999) (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Asit ve asit türevlerinden benzotiyazol eldesi

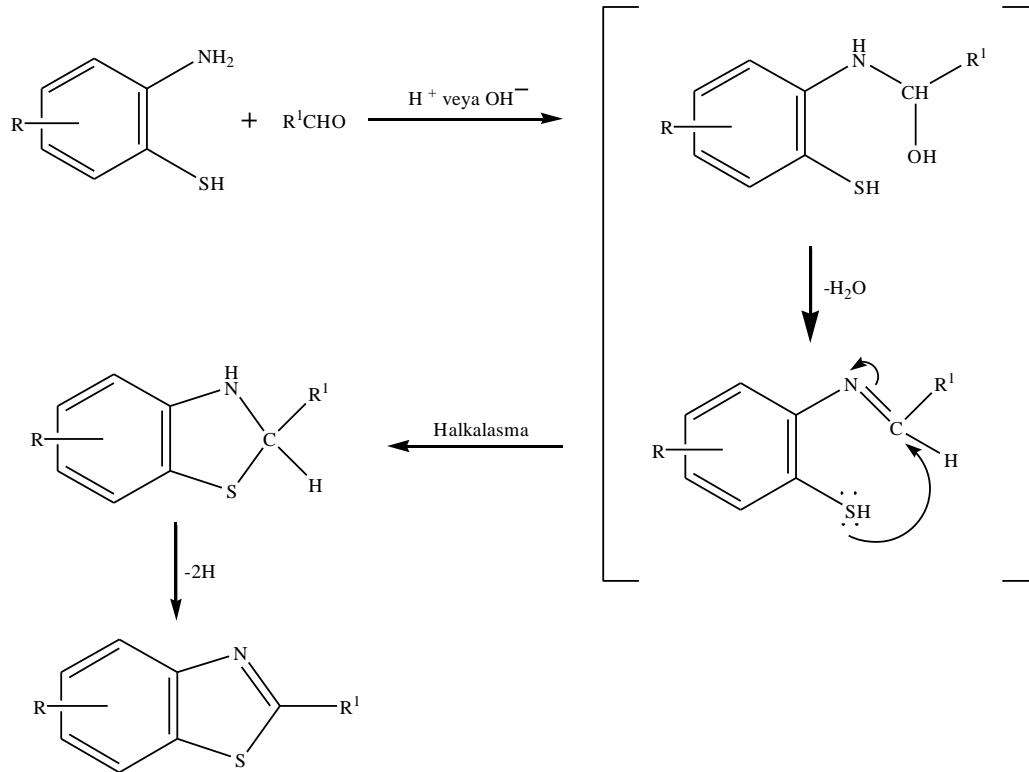
o-Aminotiyofenollerin substitüye aromatik asitlerle polifosforik asit (PPA) varlığında reaksiyonu 2-substitüye benzotiyazoleri verirler (Jaiswal vd., 2012) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. o-Aminotiyofenollerin polifosforik asit varlığında 2-substitüye benzotiyazol eldeşi

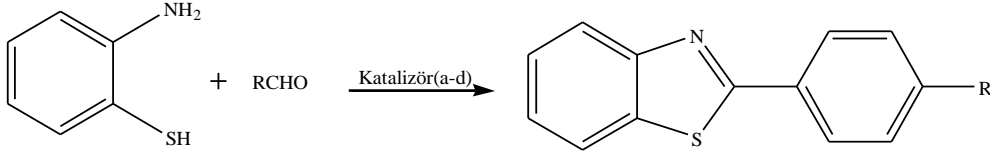
3.2.1.2. Aldehitlerle reaksiyonu

o-Aminotiyofenoller, aldehitlerle olan reaksiyonu benzotiyazoleri verirler (Gupta, 1999) (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Aldehitlerden benzotiyazol eldeşi

o-Aminotiyofenollerin substitüye aldehitlerle birlikte farklı katalizörler ve reaksiyon koşulları altında 2-substitüye benzotiyazollerini verirler (Jaiswal vd., 2012) (Şekil 3.7).

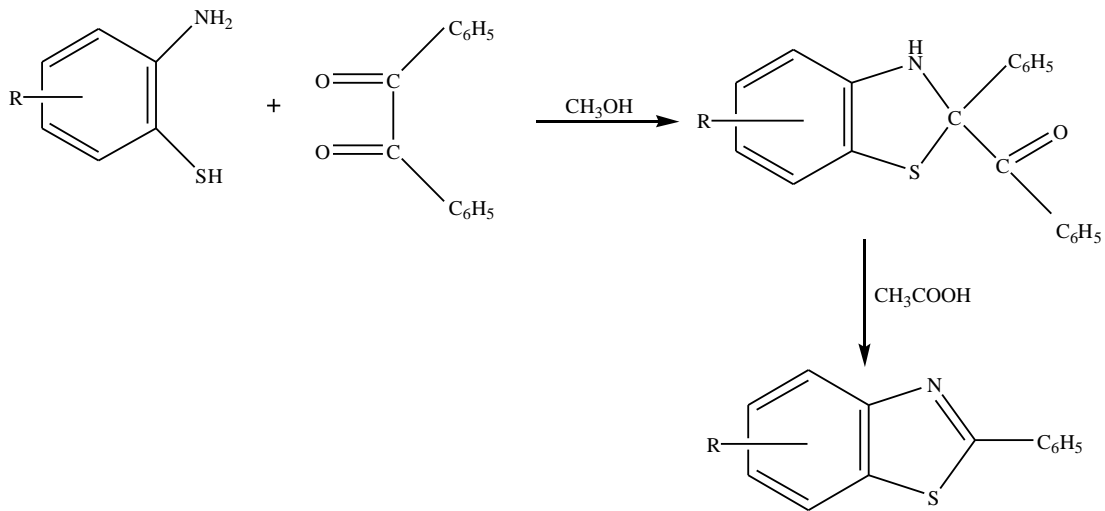


Katalizör (a-d); (a) dietil brom fosfonat / ter-butil hipoklorit, asetonitril (b) seryum(IV)amonyum nitrat (c) H_2O_2 / HCl etanol sistemi / (d) AcOH/hava, mikrodalga / termal ısıtma

Şekil 3.7. o-Aminotiyofenollerin farklı katalizörler kullanılarak aldehitlerden 2-substitüye benzotiyazol eldesi

3.2.1.3. 1,2-Diketonlarla reaksiyonu

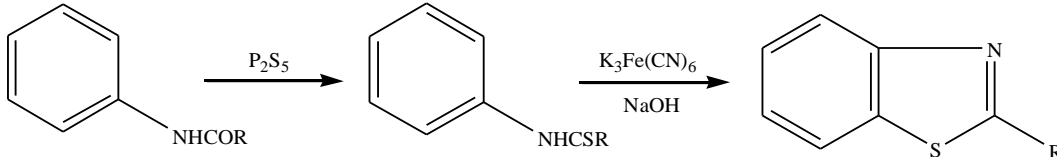
o-Aminotiyofenoller, 1,2-diketon bileşikleri ile reaksiyona girmesi sonucu benzotiyazoller elde edilir (Gupta, 1999) (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. 1,2-Diketonlardan benzotiyazol eldesi

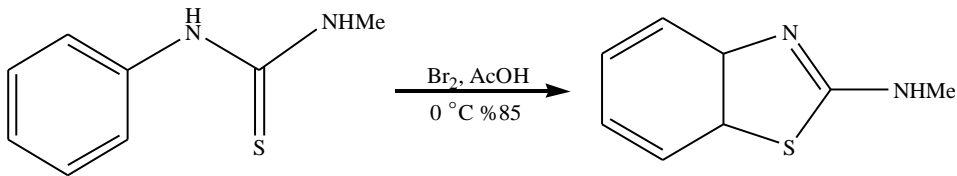
3.2.2. *N*-ariltiyoamidlerden eldesi

N-ariltiyoamidlerin molekül içi halkalaşması 2-substitüye benzotiyazollerini verir. Bu yöntem Jacobson benzotiyazol eldesi olarak bilinir (Vernin, 1982) (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. *N*-ariltiyoamidlerden potasyum ferrisiyanür kullanılarak benzotiyazol eldesi

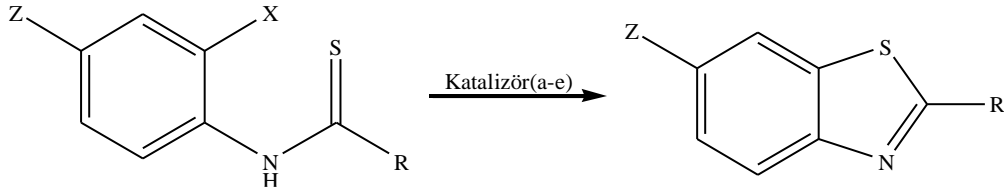
Aril amin tiyoamidler aynı zamanda brom kullanılarak, oksidatif halka kapanmasıyla 2-substitüye benzotiyazollerini verebilir (Joule vd., 2000) (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. *N*-ariltiyoamidlerden brom kullanılarak benzotiyazol eldesi

3.2.3. Tiyoformanilitlerden katalizörler varlığında eldesi

Substitüye tiyoformanilitler değişik reaktif ve katalizler kullanılarak 2-aminobenzotiyazollere dönüştürülebilirler (Jaiswal vd., 2012) (Şekil 3.11).

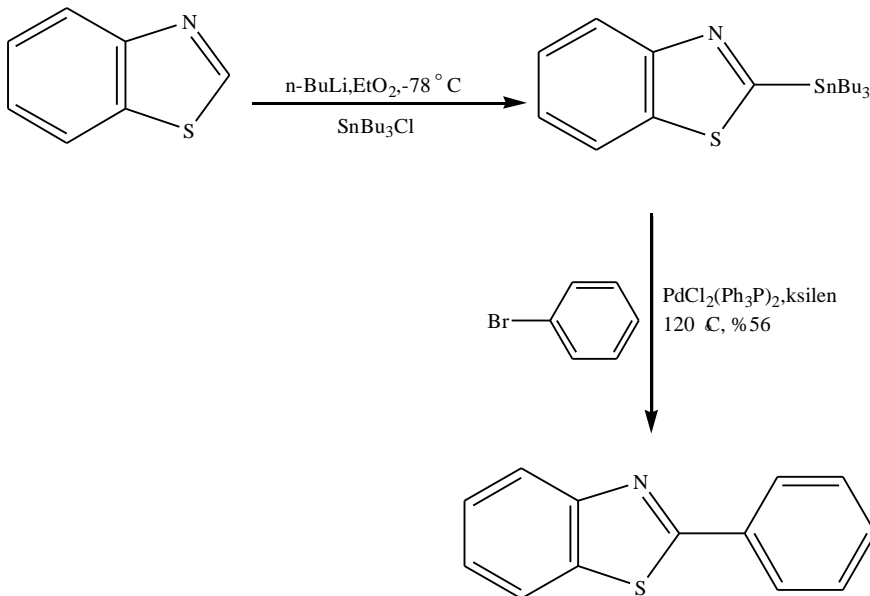


Katalizör (a-e); (a) CuI; 1, 10-fenantrolin, CS_2CO_3 , geri çeviren soğutucu altında kaynatma (b) mangan triasetat (c) CS_2CO_3 , dioksan (d) kloranil ile uyarılan fotokimyasal siklizasyon (e) oksijen atmosferi altında Pd $(\text{PPh}_3)_4$ / MnO_2 sistemi

Şekil 3.11. Tiyofmanilitlerden benzotiyazol eldesi

3.2.4. 2-Aril benzotiyazol eldesi

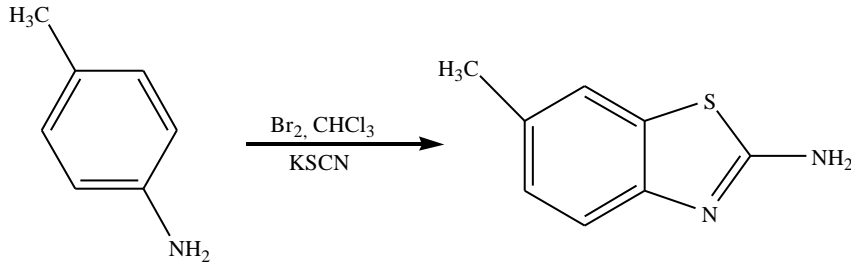
2-(Tribütilstannil)benzotiyazol, bromobenzenle birlikte $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ etkisi altında 2-fenilbenzotiyazolü verir. 2-(Tribütilstannil)benzotiyazol; n-BuLi ile benzotiyazolün deprotonasyonu ve bunu takip eden tribütilkalay klorürün ilave edilmesi yoluyla hazırlanabilir (Li vd., 2000) (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. 2-aril benzotiyazol eldesi

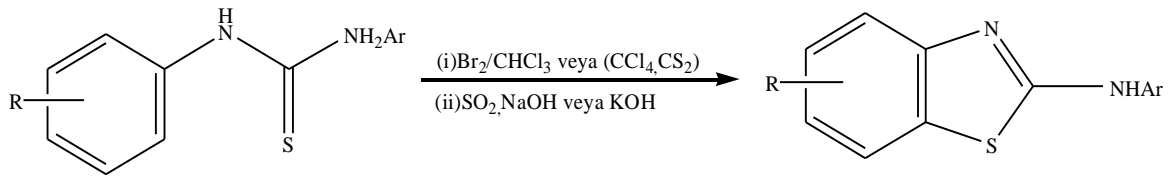
3.2.5. Aril tiyöurelerden eldesi (Hugershoff yöntemi)

Arilaminlerin, potasyum tiyosiyanatla oluşturduğu ariltiyöüre, inert çözücü olan kloroformda sıvı bromla birlikte halkalaşarak 2-aminobenzotiyazollerini verirler (Gupta, 1999) (Jaiswal vd., 2012) (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. 2-aminobenzotiyazollerin eldesi

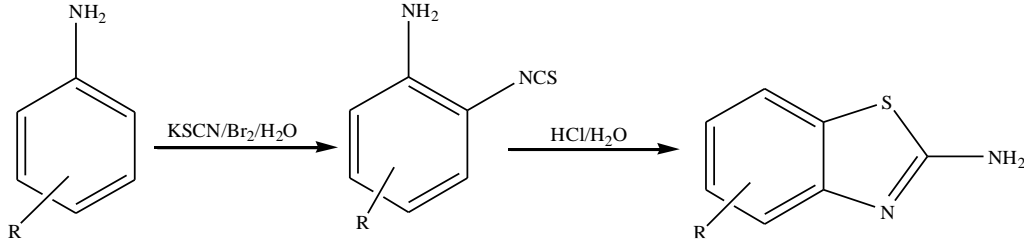
Ariltiyöüre'den 2-aminobenzotiyazol eldesinde çözücü olarak kloroformun yanı sıra karbontetraklorür veya karbondisülfür de kullanılabilir (Gupta, 1999) (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Aril tiyöurelerden 2-aminobenzotiyazollerin eldesi

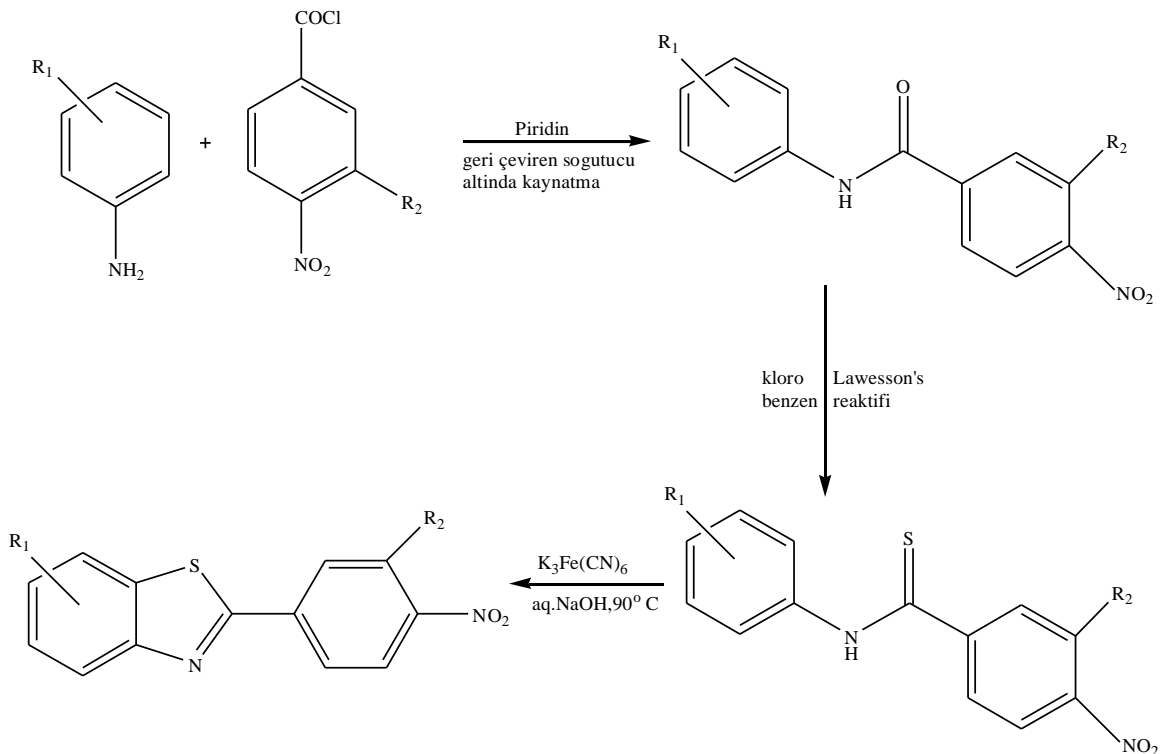
3.2.6. Farklı substitüye anilinlerden eldesi

Farklı substitüye anilinler, KSCN ile birlikte asetik asit varlığında muamele edildiğinde 2-substitüye benzotiyazolü verirler (Jaiswal vd., 2012) (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Farklı substitüye anilinler kullanılarak KSCN varlığında 2-substitüye benzotiyazollerin eldesi

2-Aril substitüye benzotiyazoller substitüye anilinlerin nitrobenzoil klorürle piridinde geri çeviren soğutucu altında karıştırılması ve daha sonra Lawesson's reaktifi ile muamelesi ile daha sonra potasyum ferrisiyanür kullanarak ara ürün halkalaşmasıyla elde edilir (Jaiswal vd., 2012) (Şekil 3.16).

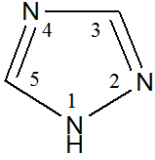


Şekil 3.16. Farklı substitüye anilinler ve nitrobenzoil klorür kullanılarak 2-substitüye benzotiyazollerin eldesi

4. 1,2,4-TRIAZOLLER

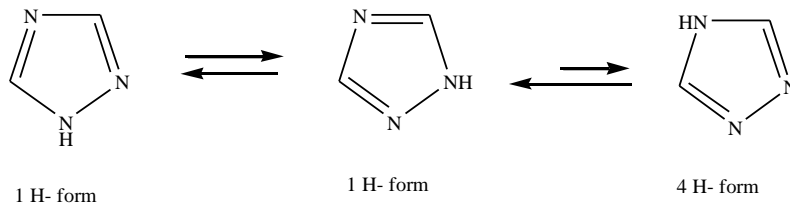
4.1. 1,2,4-Triazoller Hakkında Genel Bilgiler

1,2,4-Triazoller s-triazoller olarak bilinmektedir. 1,2,4-Triazollerde her C-atomu iki azot atomuna bağlıdır (Eicher vd., 2003) (Şekil 4.1).



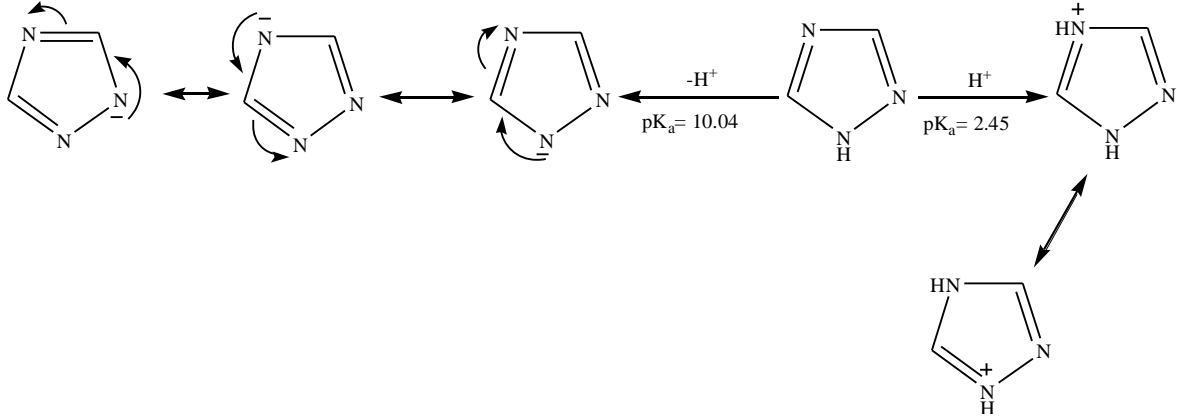
Şekil 4.1. 1,2,4-Triazol yapısı

1,2,4-Triazol zayıf baz olup, asitlik sabiti (pK_a) 2,19'dur. 4. konumundaki azot atomunda protonlanma meydana gelir. 1,2,4-triazoller azot üzerinde substitüent içermediğinde NH- asidiktir. Substitüye olmayan 1,2,4-triazoller olası 3 tautomere sahiptir. İki 1H-formları ve bir 4H-formu olarak isimlendirilir (Eicher vd., 2003) (Şekil 4.2).



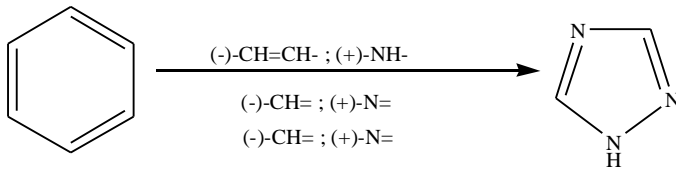
Şekil 4.2. 1,2,4-triazol'ün tautomer formları

1,2,4-Triazolün bazıı imidazolyum tip katyon protonlanmasının mezomerik kararlılığına bağlıdır. Ayrıca protonlanmış azotların maksimum ayırımı (N_1 ve N_2 'den ziyade N_1 ve N_4) katyonu en kararlı hale getirir (Gupta, 1999) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. 1,2,4-Triazolün protonlanması

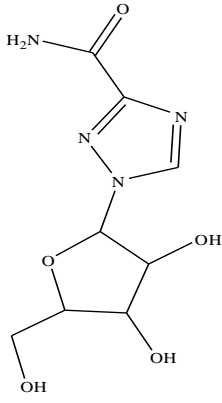
1,2,4-Triazolün 2-N= atomları ile 2-CH= yerdeğiştirmesiyle benzenden türetildiği düşünülmüştür (Gupta vd., 1999) (Şekil 4.4).



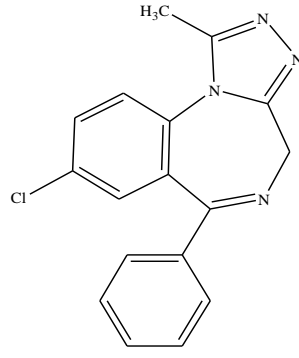
Şekil 4.4. 1,2,4-Triazolün türetilmesi

Benzende -CH=CH-'ın NH- ile yerdeğiştirmesi elektron yoğunluğunu artırarak 1,2,4-triazolü benzene kıyasla elektrofilik ataklara daha duyarlı hale getirir. 1,2,4-triazoller elektron çeken substitüentlerle substitüye edildiğinde nükleofilik substitüsyona uğrarlar (Gupta vd., 1999). Mikrodalga spektrumları gaz fazında sadece 1H-formlarını gösterir (Eicher vd., 2003). 1,2,4-Triazoller renksiz kristallerdir. Suda çözünürler (Eicher vd., 2003).

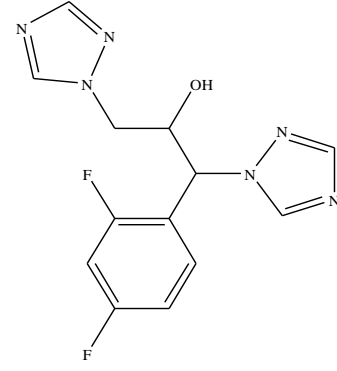
1,2,4-Triazol ve türevleri çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterir. Örneğin; analjesik, antimikrobiyal, anti-enflamatuar, antikanser ve antioksidan özellikleri gösterdiği rapor edilmiştir (Raval vd., 2010; Al-Soud vd., 2004). Ribavirin (antiviral ajan), Rizatriptan (antimigren ajanı), Alprazolam (anksiyolitik ajan), Flukonazol, Terkonazol ve Itrakonazol (antifungal ajanlar) gibi ilaçlar günümüzde triazol çekirdeğine sahip moleküllerin en iyi örnekleridir (Isloor vd., 2009; Shujuan vd., 2004; Baytaş vd., 2012; Serdar vd., 2007) (Şekil 4.5).



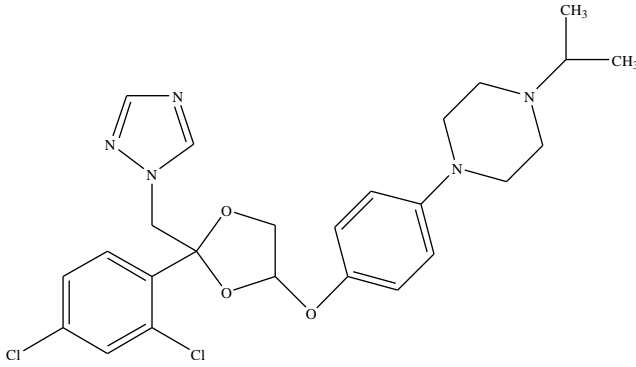
Ribavirin



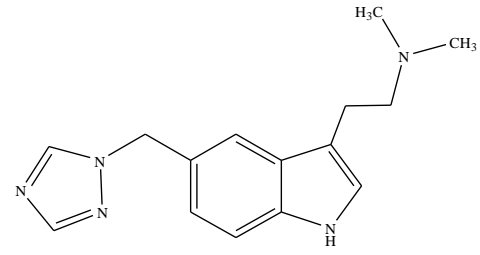
Alprazolam



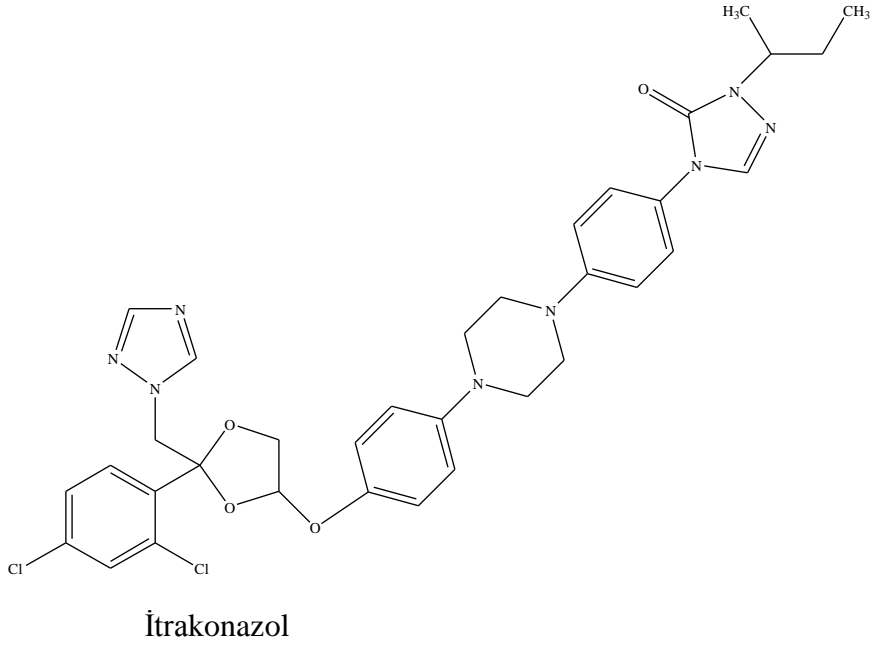
Flukonazol



Terkonazol

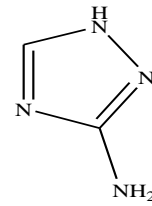
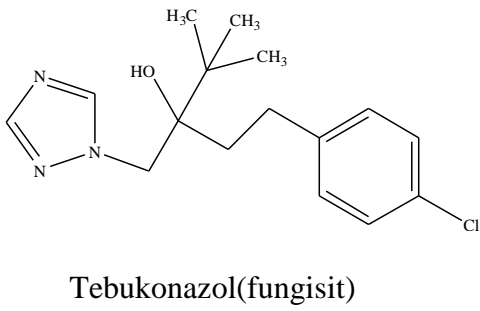


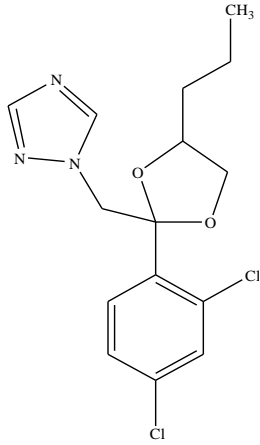
Rizatriptan



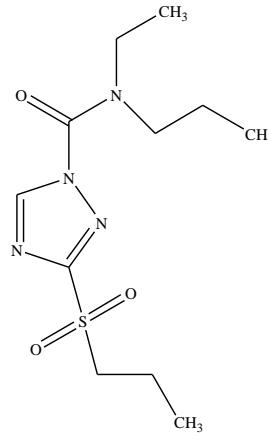
Şekil 4.5. Farmakolojik özellik gösteren 1,2,4-triazol türevleri

Tarımda 1,2,4-triazoller fungusit (Khali vd., 2010), bakterisit (El Tagoury vd., 1991), herbisit (Atteya vd., 1982) olarak bilinmektedir (Lazar vd., 2014; Holm vd., 2011) (Şekil 4.6).





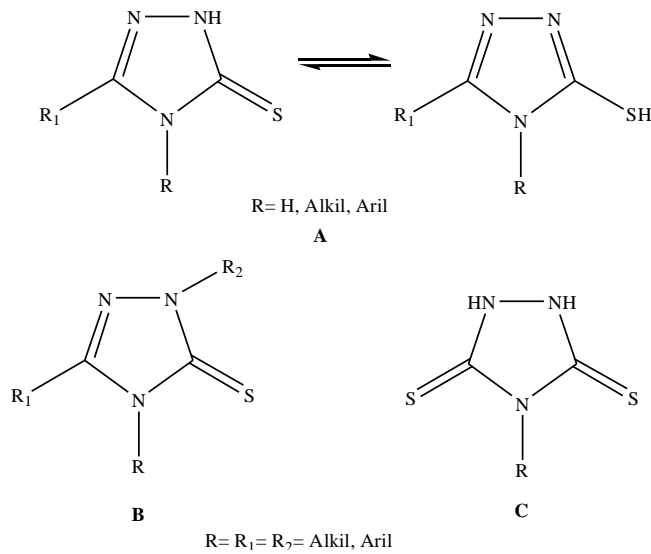
Propikonazol (fungisit)



Epronaz (herbisit)

Şekil 4.6. Biyolojik aktivite gösteren 1,2,4-triazol türevleri

Ayrıca sülfür içeren heterosiklikler, merkapto ve tiyon substitüye 1,2,4-triazol halka sistemleri günümüze kadar çok sayıda biyolojik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Shaker, 2006). Örneğin; antibakteriyel (Burch vd., 1966; Foroumadi vd., 2003; Ram vd., 1990; Ergence vd., 1992), antifungal (Kalyoncuoğlu vd., 1992; Mir vd., 1970), antitüberküler (Rudhicka vd., 1986), antimikrobakteriyel (Holla vd., 2003), antikanser (Duran vd., 2002, Yale vd., 1966) ve diüretik (Mhasalkar vd., 1970) özellikler gösterdiği rapor edilmiştir (Rajput, 2012) (Şekil 4.7).

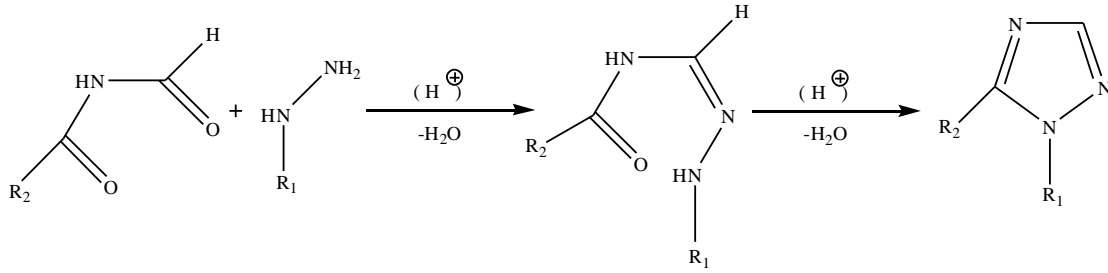
**Şekil 4.7.** Alkil, aril grubu içeren merkapto ve tiyon substitüye 1,2,4- triazol sistemleri

4.2. 1,2,4-Triazollerin Elde Edilme Yöntemleri

1,2,4-Triazollerin elde edilme yöntemlerinden hidrazinler veya substitüye hidrazinlerden başlayarak 1,2,4-triazol oluşumuna yönelik sentezler aşağıda verilmiştir.

4.2.1. Einhorn-Brunner yöntemi

Hidrazinler diaçilaminlerle reaksiyonu 1,2,4-triazolleri verir (Eicher vd., 2003) (Şekil 4.8).

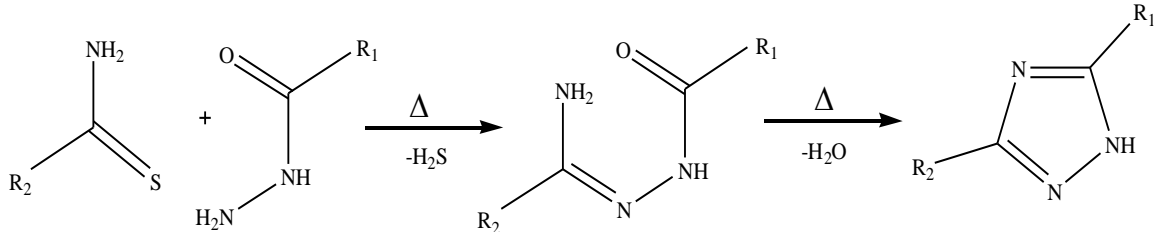


Şekil 4.8. Hidrazinlerin diaçilaminlerle reaksiyonundan 1,2,4-triazoller eldesi

Formik asidin açilamidrazon reaksiyonu ile oluşan N-formil asit amitle birlikte 1,5-disubstitüye 1,2,4-triazolleri verir.

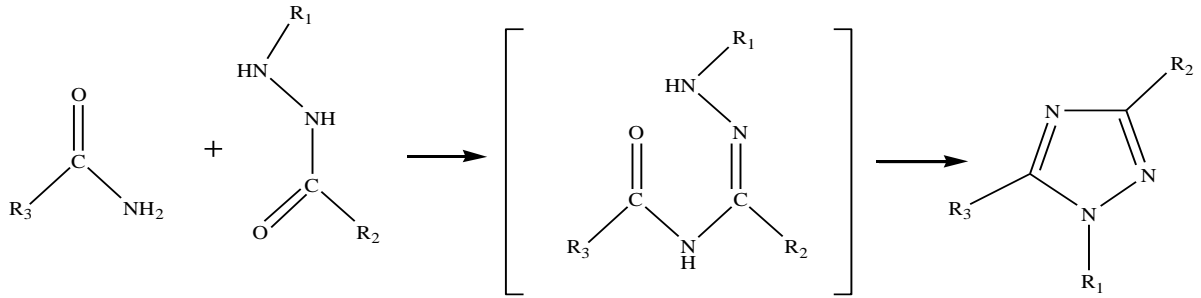
4.2.2. Pellizzari yöntemi

Asit hidrazitlerin, asit amitler veya tiyoamitlerle halkalaşması 1,2,4-triazolleri verir (Eicher vd., 2003) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Asit hidrazitlerin asit amitler veya tiyoamitlerin halkalaşmasıyla 1,2,4-triazollerin eldesi

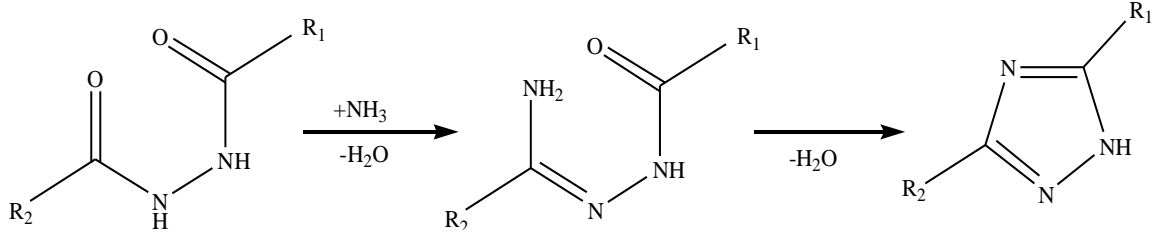
Bu reaksiyon yüksek sıcaklık ve açilamidrazonlar yoluyla gerçekleştirilir (Gupta vd., 1999) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Açilamidrazonlardan 1,2,4-triazol eldesi

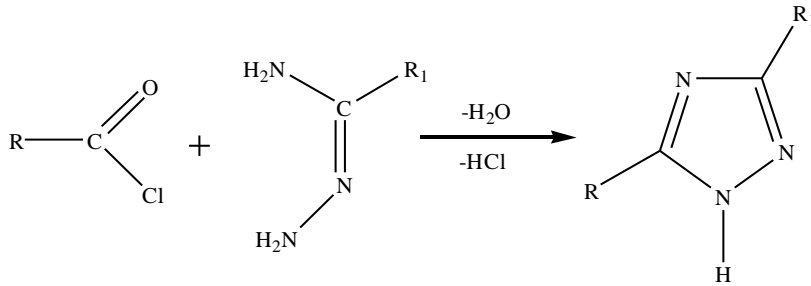
4.2.3. 1,2-Diaçil hidrazinlerden eldesi

1,2-Diaçil hidrazinlerin amonyakla siklocondenzasyonu sonucu elde edilir (Eicher vd., 2003) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. 1,2-diaxial hidrazinlerden 1,2,4-triazol eldesi

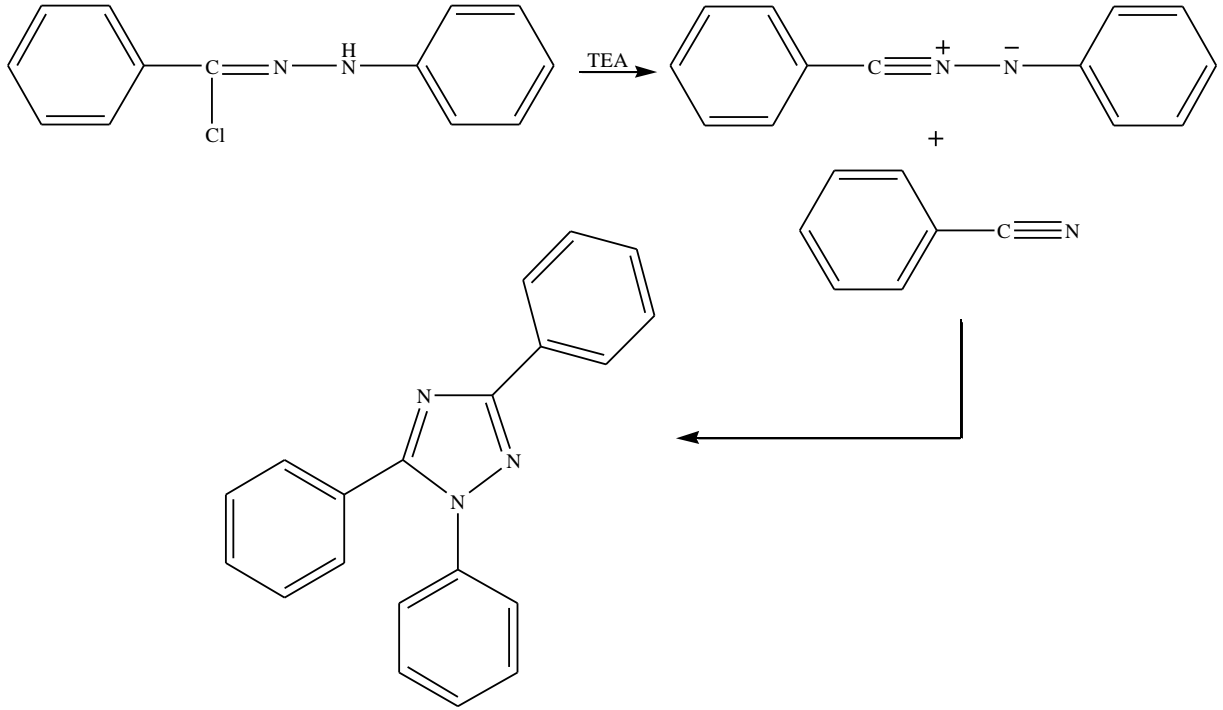
Açılımidrazonlar üç reaksiyonda da ara üründür. Bu nedenle 1,2,4-triazoller amidrazonlardan ve asit esterleri veya asit klorürleri gibi açılma ajanlarından hazırlanabilir (İkizler, 1984) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. 3,5-dialkil-1,2,4-triazol oluşumu

4.2.4. Nitril iminlerden eldesi

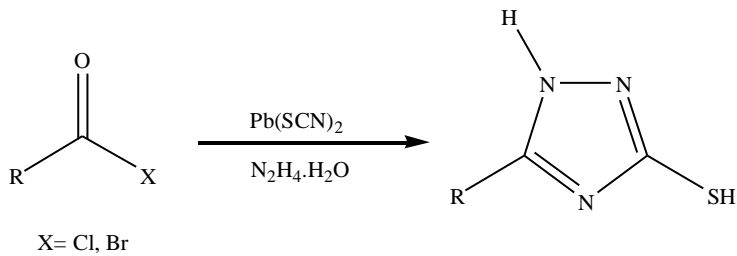
C-halobenziliden fenil-hidrazonların dehidrohalojenlenmesi yoluyla elde edilen nitriliminlerin nitrillerle 1,3-dipolar siklokatalması 1,2,4-triazollerin oluşmasını sağlar (Gupta vd., 1999) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Nitril iminlerden 1,2,4-triazol eldesi

4.2.5. 2,4-Dihidro- 3H- merkapto/ tiyon- 1,2,4-triazol eldesi

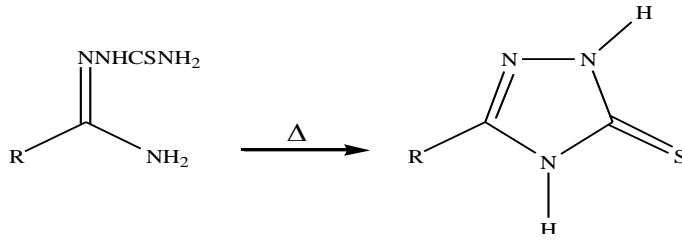
Triazoller aynı zamanda asit halojenürlerin kurşun (II) tiyosiyanat ve hidrazin hidratın (%15) reaksiyonu ile hazırlanabilir (Shaker, 2006) (Şekil 4.14).



R= Substitüye edilmemiş alkil, aril, heteroaril

Şekil 4.14. Asit halojenürlerinden 1,2,4- triazol eldesi

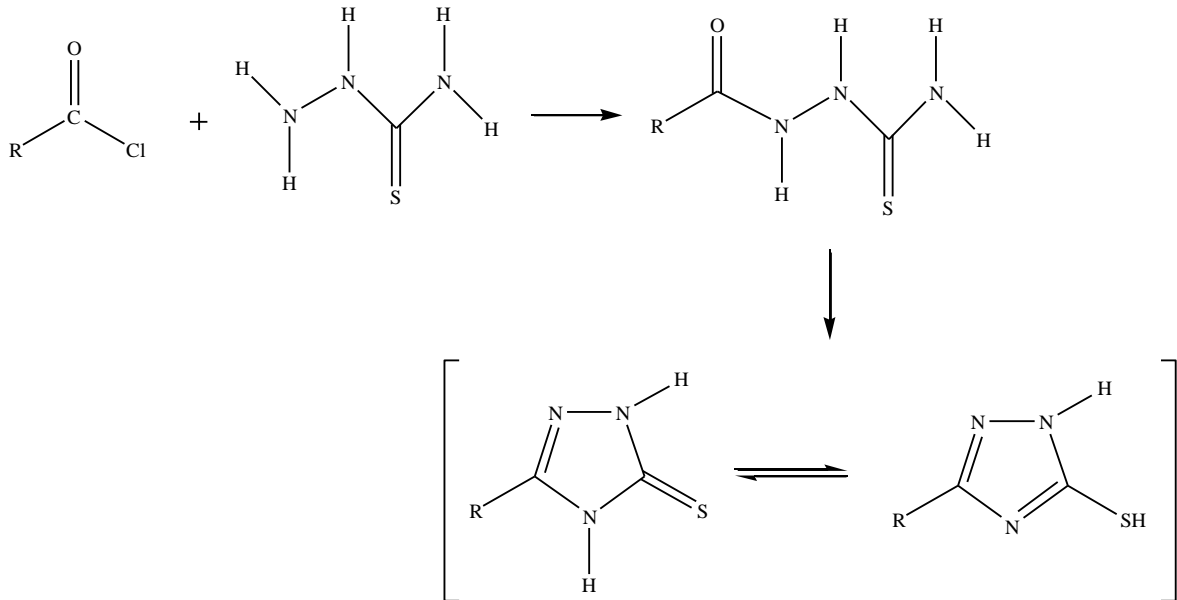
İlave olarak, Triazol tiyonlar, tiyosemikarbazonların termolizinden hazırlanabilir (Shaker, 2006) (Şekil 4.15).



R= Me, Et, Pr, C₆H₅, C₆H₅-CH₂, C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃-O-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄

Şekil 4.15. Tiyosemikarbazonların termolizinden 1,2,4-triazol eldesi

Karboksilik asit klorürler ve tiyosemikarbazitlerin reaksiyonu bazik ortamda halkalaşması uygun 2,4-dihidro- 3*H*- merkapto/ tiyon- 1,2,4-triazol-3-tiyonu verir (Shaker, 2006) (Şekil 4.16).

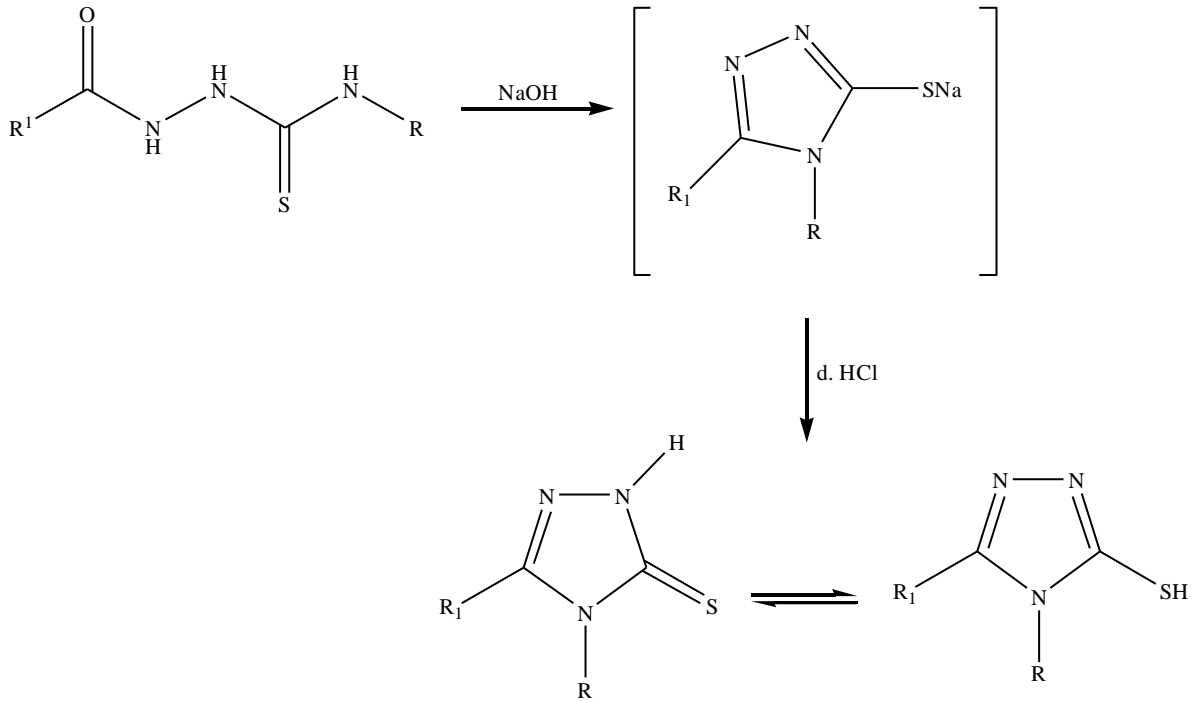


R= H, CH₃, CF₃, C₆H₁₃, 1-adamentil, C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-, 3- ve 4-CH₃OC₆H₄, 2-, 3- ve 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2,4-(Cl)₂-5-F-C₆H₂, 2,3,5-(F)₃-4-CH₃OC₆H₃, 4-ClC₆H₄SO₂CH₂CH₂; 1,3-benzodiyokso-5-il .

Şekil 4.16. 2,4-dihidro- 3*H*- merkapto/ tiyon- 1,2,4-triazol eldesi

4.2.6. 4-Alkil/ aril- merkapto/ tiyon- 1,2,4-triazol eldesi

Tiyosemikarbazitlerin siklodehidrasyonu bazik ortamda 4-alkil/aril-1,2,4-triazolin-3-tiyonu verir. Bu bileşikler başlıca tiyon formunda bulunur (Shaker, 2006) (Şekil 4.17).



R= CH₃, C₂H₅, C₆H₁₁, CH₂CH₂OH, CH₂CO₂C₂H₅, C₆H₅, C₆H₅CH₂, 4-CH₃O-C₆H₄;

R₁= H, Me, Et, Pr, Bu, 3-C₅H₄N, C₆H₅, C₆H₅, 4-BrC₆H₄SCH₂, 4-CH₃C₆H₄SCH₂CH₂,

4-ClC₆H₄SO₂CH₂CH₂, 4-BrC₆H₄SO₂CH₂, 4-ClC₆H₄, 2-FC₆H₄

Şekil 4.17. 4-alkil/aril-1,2,4-triazolin-3-tiyon eldesi

5. MATERYAL VE YÖNTEM

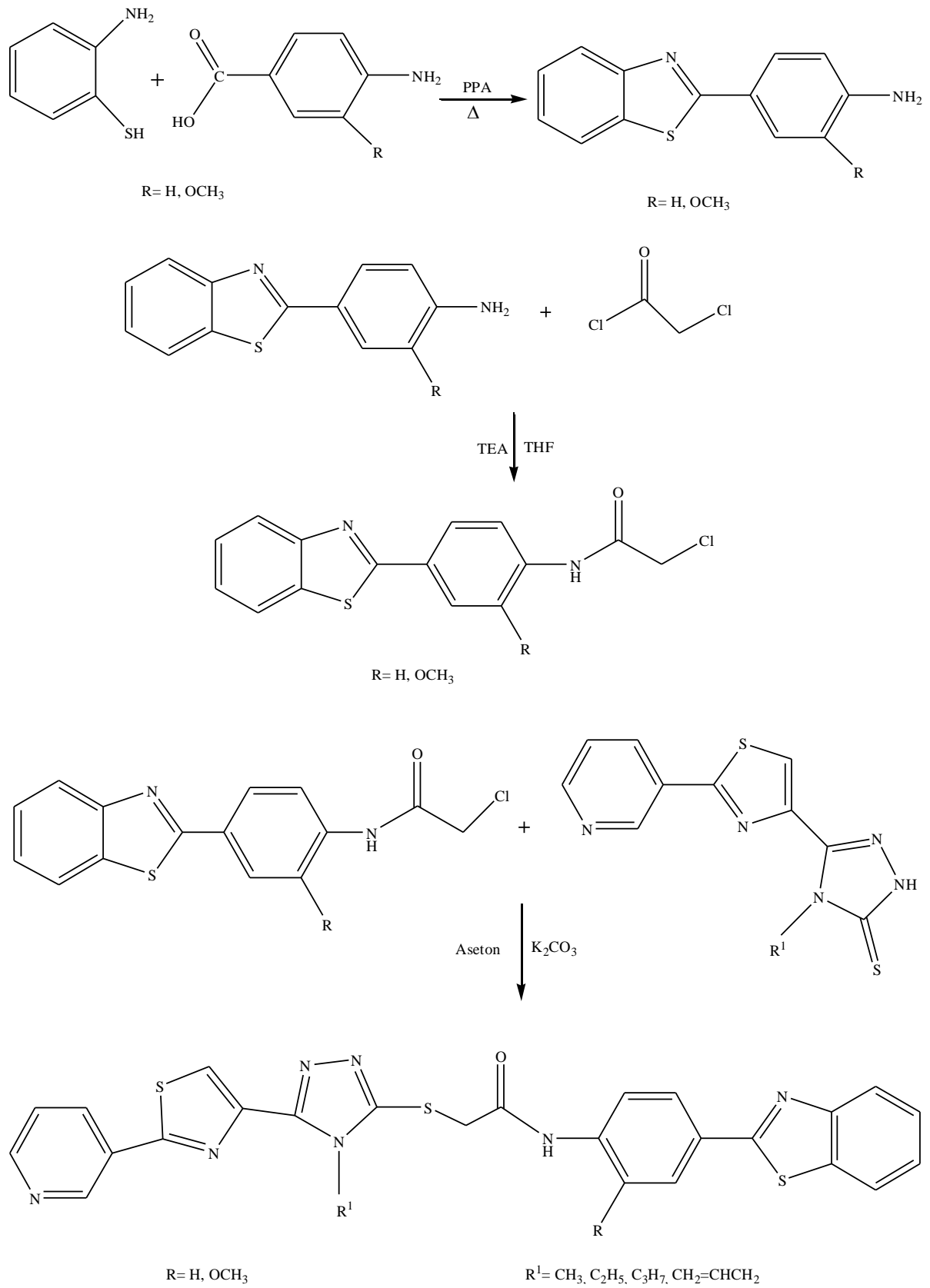
Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler Merck, Aldrich, Alfa Aesar olup tekrar saflaştırılmamışlardır.

Sentezlenen maddelerin erime noktalarının tespitinde Electrothermal 9300 marka erime noktası tayin cihazı kullanılmıştır.

Sentezi gerçekleştirilen maddelerin yapı tayinlerinin araştırılmasında infrared spektrumları için; Perkin Helmer FTIR 100 spektrofotometresi, ¹H NMR spektrumları için, Bruker DPX 500NMR spektrofotometresi Elementel analiz için, Vario EL III CHNOS elemental analyzer, Kütle analizi için, Agilent I 100 Series LC/ MSD Trap cihazları kullanılmıştır.

Çalışmanın sentez basamakları Şekil 5.1’de verilmiş olup genel plan aşağıda verilmiştir.

1. 4-(Benzotiyazol-2-il)fenilamin ve 4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksibenzenamin bileşiklerinin eldesi
2. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamid ve *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamid bileşiklerinin eldesi
3. 4-(2-(Piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4-substitüye-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin eldesi (Tay vd., 2014)
4. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamid ve *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamid bileşikleri ile 4-(2-(Piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4-substitüye-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin reaksiyonu sonucu *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)substitüyefenil)-2-[4-alkil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid türevlerinin eldesi
5. Elde edilen Triazoliltiyo substitüye asetilaminofenilbenzotiyazol türevlerinin yapılarının aydınlatılması



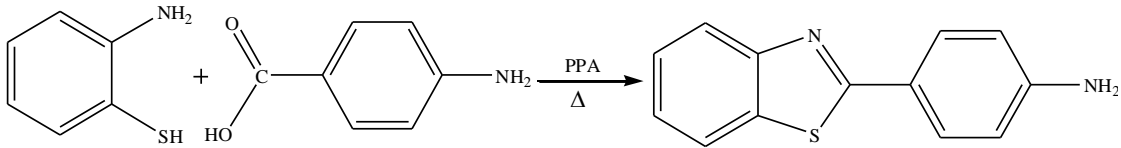
Şekil 5.1. Triazoliltiyosubstitüe asetilaminofenilbenzotiyazol türevlerinin sentez şeması

6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

6.1. 4-(Benzotiyazol-2-il)arilamin Türevlerinin Eldesi

6.1.1. 4-(Benzotiyazol-2-il)fenilamin eldesi

50 ml'lik balon içerisinde 2,34 ml (20 mmol) 2-aminotiyofenol, 3 gr(20 mmol) 4-amino benzoik asit ve 30 ml polifosforik asit (PPA) ilave edilerek 130°C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi (İTK) ile (Diklorometan–Etil alkol(1:1)) ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon bitiminde ürün tek leke halinde gözlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilip, %10'luk Na₂CO₃ (650 ml) ile nötrale edilmiştir. pH kağıdı ile kontrol edilmiştir.(pH=6-7) Oluşan çökelek süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.1).

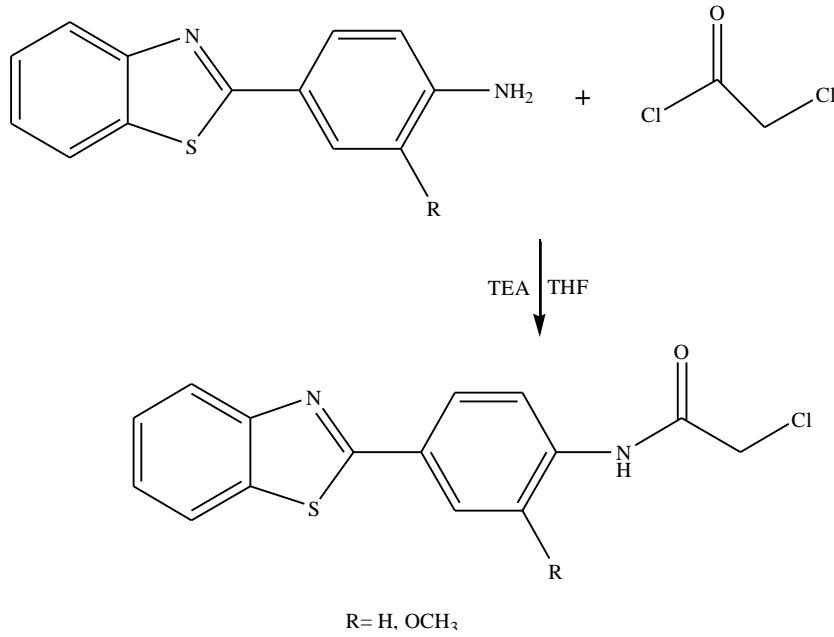


Şekil 6.1. 4-(benzotiyazol-2-il)fenilamin eldesi

6.1.2. N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamid eldesi

50 ml'lik balon içerisinde 1,901 gr (7,43 mmol) 4-(Benzotiyazol-2-il) fenil amin, 50 ml tetrahidrofuran (THF)'da çözülmüştür.1,236 ml (8,91 mmol) trietil amin ilave edildikten sonra 0,710 ml(8,91 mmol) kloroasetiklorür damla damla ilave edilerek 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon İTK(ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek

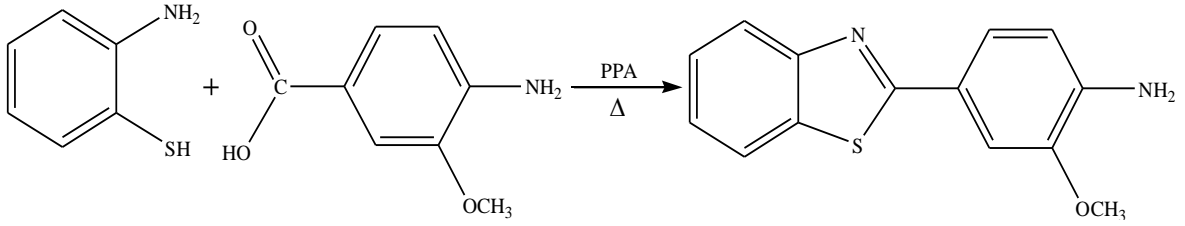
(Diklorometan-Etil alkol (1:1)) reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Karışım suya dökülerek, oluşan çökelek süzülüş ve kurutulmuştur. Ardından çökelek etil alkolde sıcakta çözünmüş, kristallenmeye bırakılmıştır. Kristallenen ürün süzülerek kurutulmaya bırakılmıştır (Şekil 6.2).



Şekil 6.2. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamit eldesi

6.1.3. 4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksibenzenamin eldesi

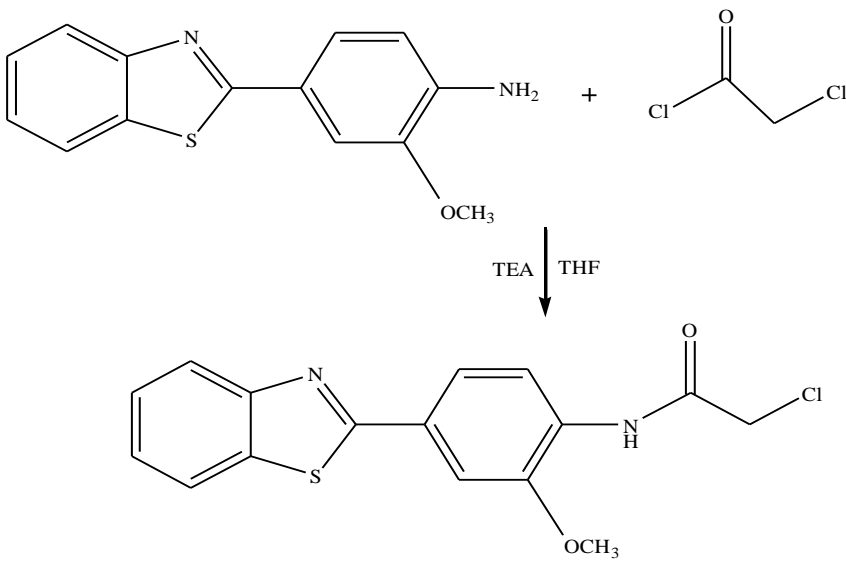
50 ml'lik balon içerisinde 2,34 ml (20 mmol) 2-aminotiyofenol, 3,34 gr (20 mmol) 4-amino-3-metoksi benzoik asit ve 30 ml polifosforik asit (PPA) ilave edilerek 130°C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatılmıştır. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi (İTK) ile (Diklorometan–Etil alkol (1:1)) ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon bitiminde ürün tek leke halinde gözlenmiştir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilip, %10'luk Na₂CO₃ (650 ml) ile nötrale edilmiştir. pH kağıdı ile kontrol edilmiştir.(pH=6-7) Oluşan çökelek süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.3)



Şekil 6.3. 4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksibenzenamin eldesi

6.1.4. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamit eldesi

50 ml'lik balon içerisinde 1,901 gr (7,43 mmol) 4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksibenzenamin, 50 ml tetrahidrofuran (THF)'da çözülmüştür. 1,236 ml(8,91 mmol) trietil amin ilave edildikten sonra 0,710 ml(8,91 mmol) kloroasetiklorür damla damla ilave edilerek 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon İTK(ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1)) reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Karışım suya dökülerek, oluşan çökelek süzölmüş ve kurutulmuştur. Ardından çökelek etil alkolde sıcakta çözülmüş ,kristallenmeye bırakılmıştır. Kristallenen ürün süzölmüş ve kurutulmaya bırakılmıştır (Şekil 6.4).

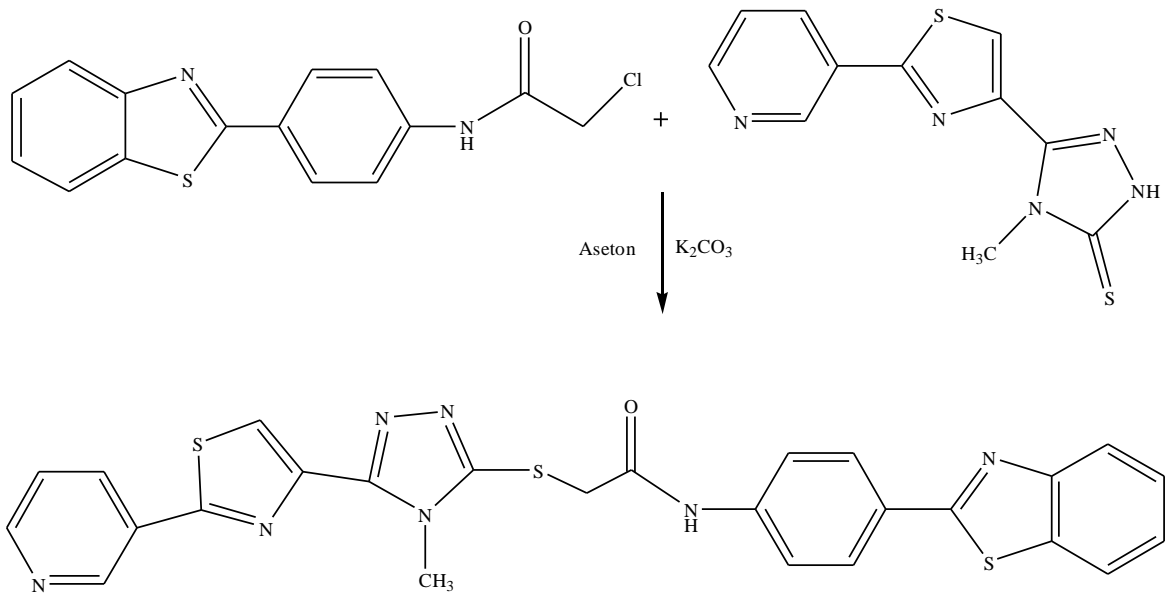


Şekil 6.4. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamit eldesi

6.2. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)substitüyefenil)-2-[4-alkil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit türevlerinin eldesi

6.2.1. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi

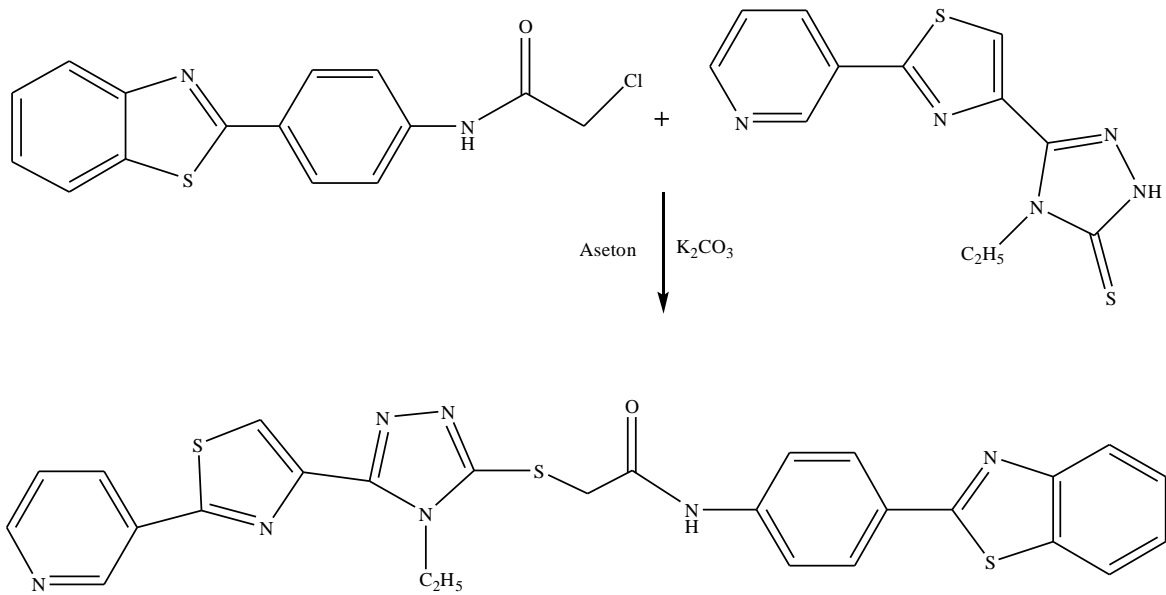
0,2 gr (0,66 mmol) *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamit ile 0,18 gr (0,66 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-metil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 15 ml asetonda çözülmüş, 0,083 gr (0,66 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1))reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.5)



Şekil 6.5. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi

6.2.2. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

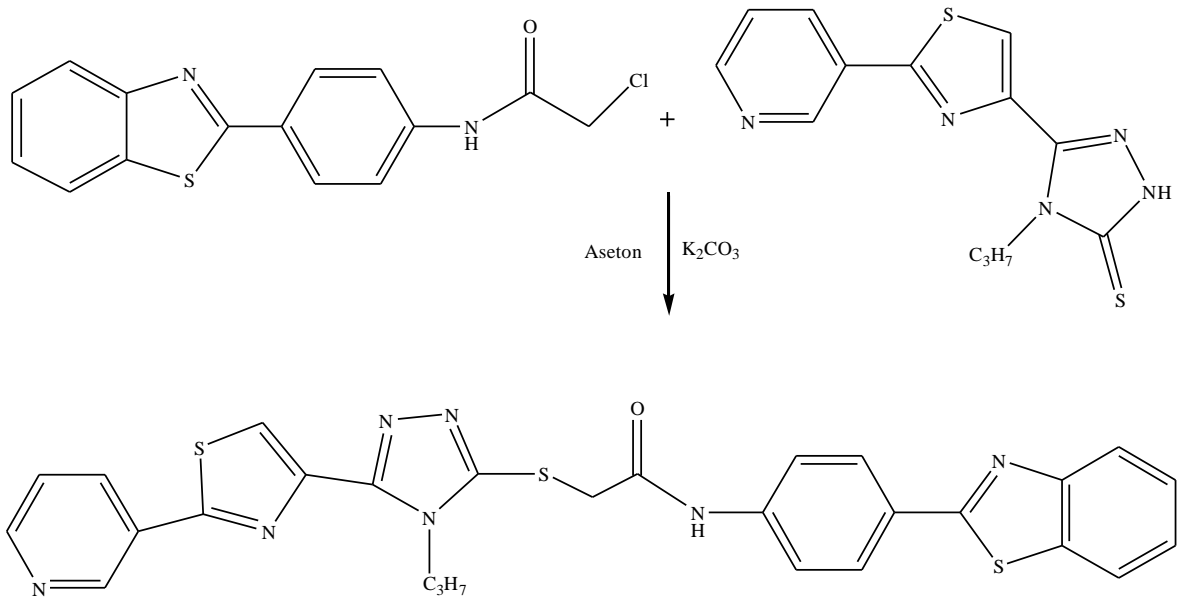
50 ml'lik balon içerisinde 0,141 gr (0,467 mmol) *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamid ile 0,135 gr (0,467 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-etil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-iyon 15 ml asetonda çözülmüş, 0,0644 gr (0,467 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1)) reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.6).



Şekil 6.6. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

6.2.3. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

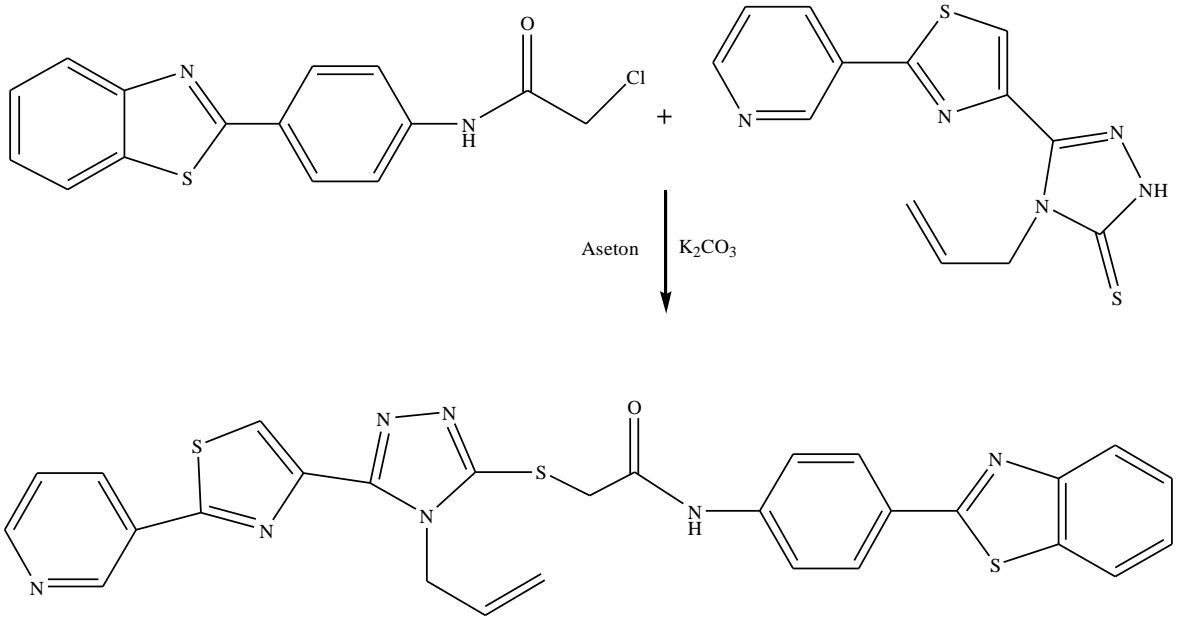
50 ml'lik balon içerisinde 0,2 gr (0,66 mmol) *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamid ile 0,199 gr (0,66 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-propil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 15 ml asetonda çözülmüş, 0,083 gr (0,66 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1))reaksiyonun bittiği gözlenmiştir .Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.7).



Şekil 6.7. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

6.2.4. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

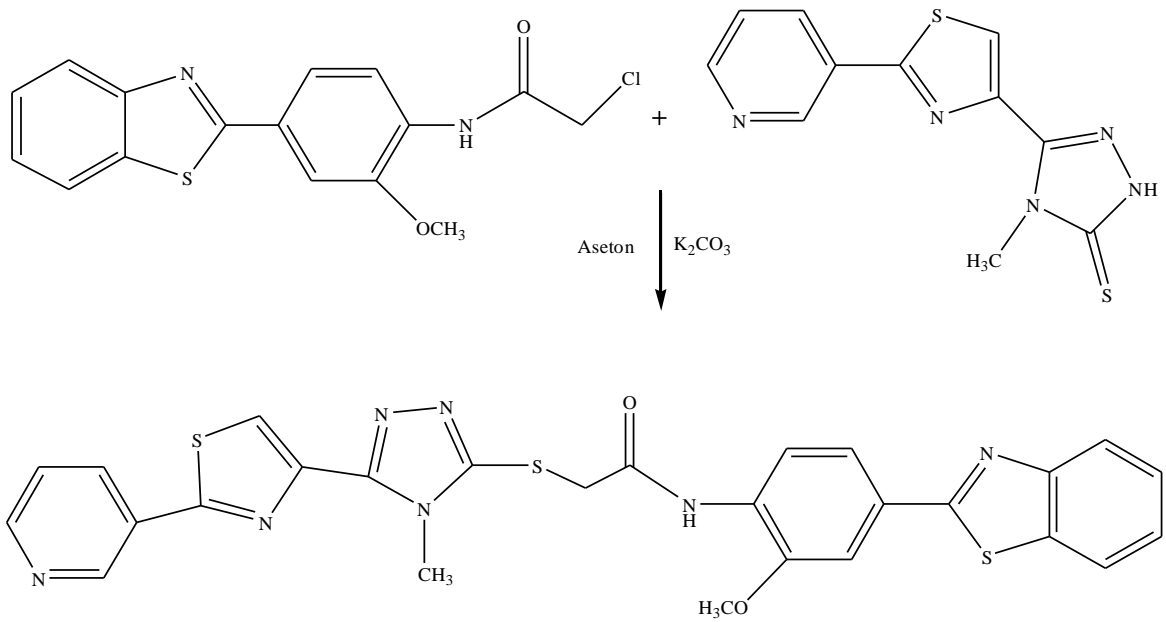
50 ml'lik balon içerisinde 0,2 gr (0,66 mmol) *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamid ile 0,198 gr (0,66 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-allil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-iyon 15 ml asetonda çözülmüş, 0,083 gr (0,66 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1))reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.8).



Şekil 6.8. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

6.2.5. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

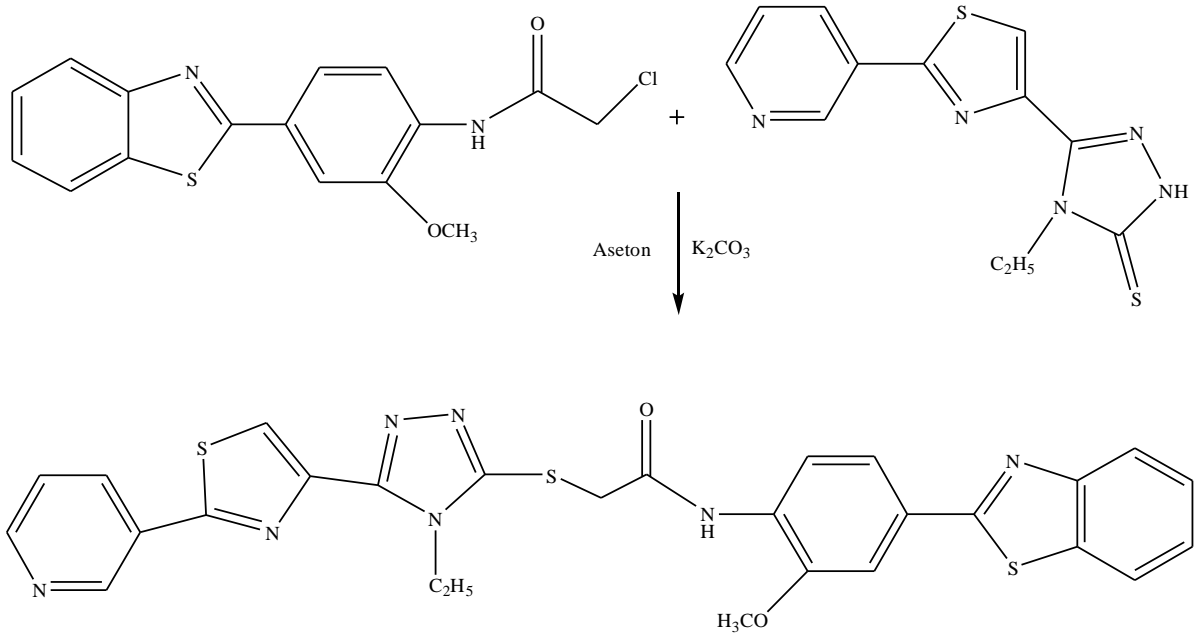
50 ml'lik balon içerisinde 0,1 gr (0,30 mmol) *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-3-metoksi fenil)-2-kloroasetamid ile 0,0825 gr (0,30 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-metil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 15 ml asetonda çözülmüş, 0,041 gr (0,30 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1))reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.9).



Şekil 6.9. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tiyoasetamid eldesi

6.2.6. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi

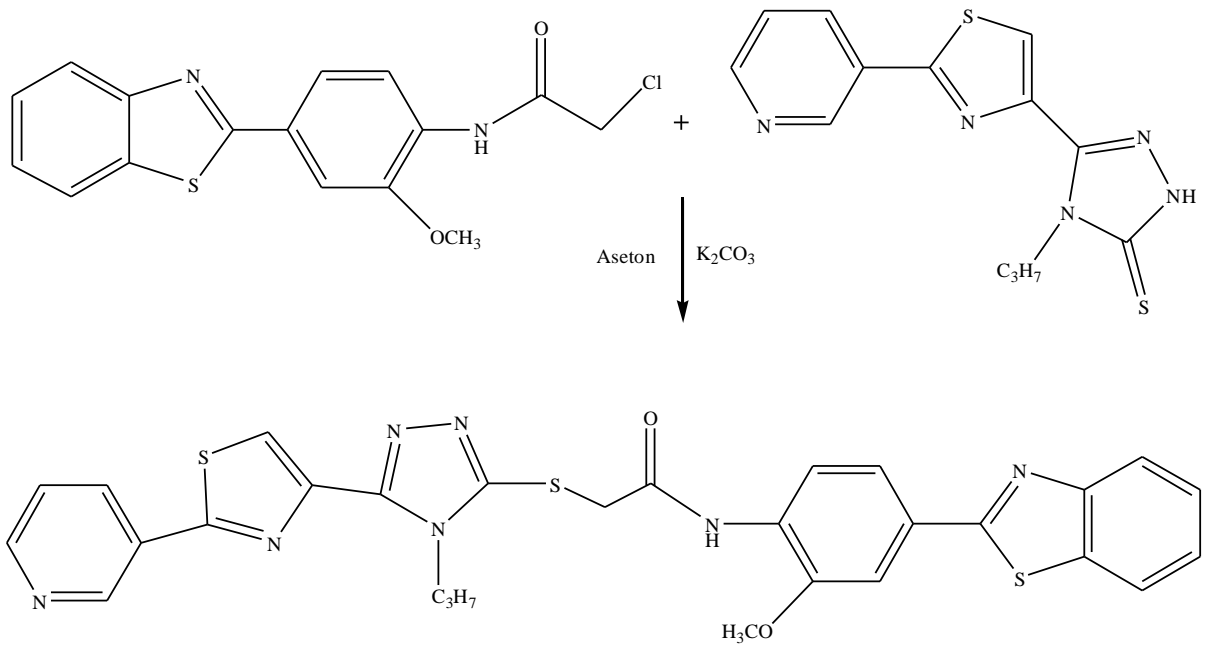
50 ml'lik balon içerisinde 0,1 gr (0,30 mmol) *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksi fenil)-2-kloroasetamit ile 0,0867 gr (0,30 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-etil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 15 ml asetonda çözülmüş, 0,041 gr (0,30 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK(ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1))reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.10).



Şekil 6.10. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit eldesi

6.2.7. *N*- (4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

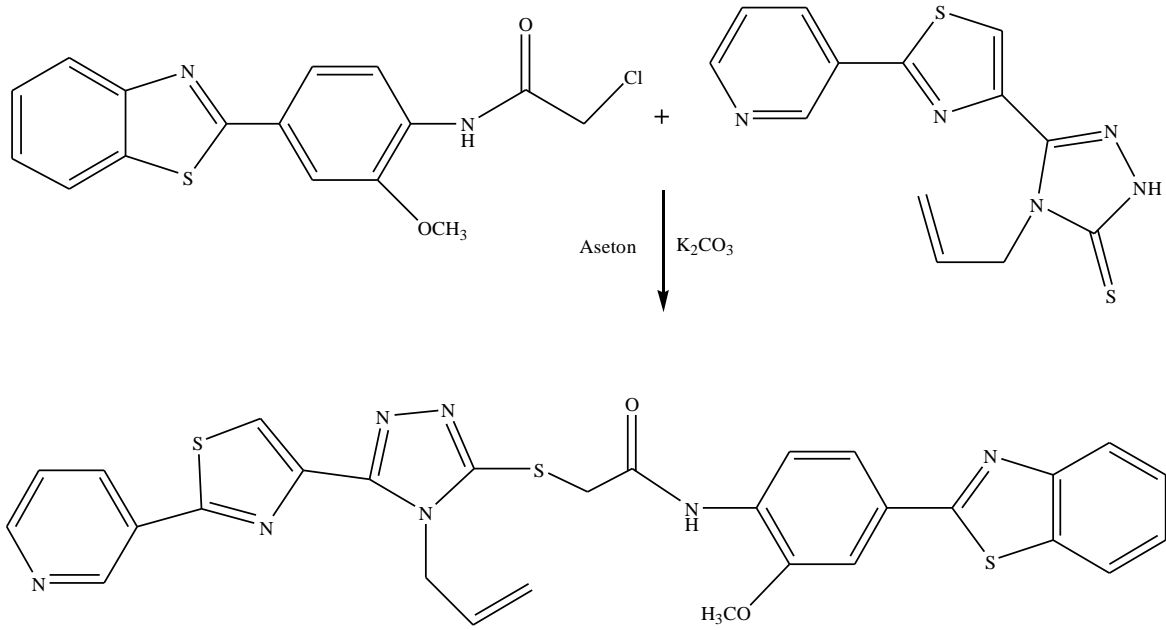
50 ml'lik balon içerisinde 0,1 gr (0,30 mmol) *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksi fenil)-2-kloroasetamid ile 0,0909 gr (0,30 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-propil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 15 ml asetonunda çözülmüş, 0,041 gr (0,30 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1))reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.11).



Şekil 6.11. *N*- (4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

6.2.8. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

50 ml'lik balon içerisinde 0,1 gr (0,30 mmol) *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksi fenil)-2-kloroasetamid ile 0,0903 gr (0,30 mmol) 4-(2-(Piridin-3-il)-tiyazol-4-il)-4-allil-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon 15 ml asetonda çözülmüş, 0,041 gr (0,30 mmol) K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon oda sıcaklığında (25 °C) 14 saat karışmıştır. Reaksiyon ürünü İTK (ince tabaka kromatografisi) ile kontrol edilerek (Diklorometan-Etil alkol (1:1))reaksiyonun bittiği gözlenmiştir. Reaksiyon ürününün asetonu uçurulmuş, su eklenerek ortamdaki inorganik safsızlıklar uzaklaştırılmıştır ve süzülerek kurutulmuştur (Şekil 6.12).



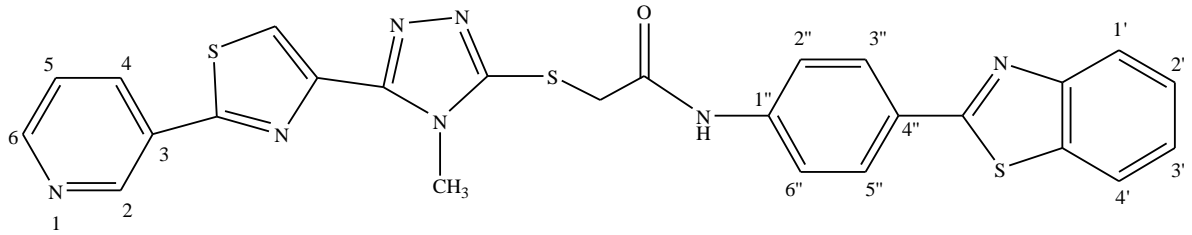
Şekil 6.12. *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid eldesi

7. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)substitüyefenil)-2-[4-alkil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid türevlerinin, erime noktası, verimi, IR, Elementel analiz, Kütle Analizi (MS) ve ¹H NMR analizi sonuçları sırasıyla verilmiştir.

7. 1. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid analizi

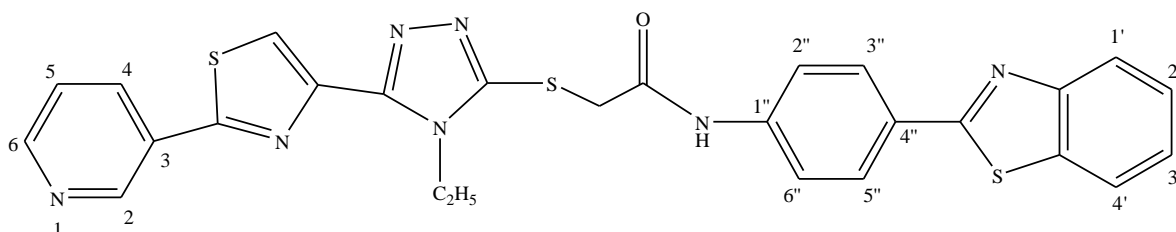
E.N.: 262 °C **Verim:** %77 **FTIR** ν_{\max} (cm⁻¹) : 3180 (NH), 3110-3038 (Aromatik CH), 2995-2833 (Alifatik CH), 1680 (C=O), 1606 (C=N), 1550 (C=C), 1251-1229 (C-N), 660 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 57,67 %H: 3,51 %N: 18,11 %S:17,74 **Deneysel ;** %C:57,64 %H: 3,48 %N: 18,08 %S: 17,72 **MS (FAB) [M+1]⁺ : m/z 542**



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,25 (3H, s, CH₃), 4,35 (2H, s, CH₂), 7,3-7,61 (3H, m, piridin C₅-H, fenil C_{2''}-H, C_{6''}-H), 7,76-7,82 (3H, m, tiyazol-H ve fenil C_{3''}-H, C_{5''}-H), 8,02-8,15 (3H, m, benzotiyazol-C_{3'}-H, C_{2'}-H, C_{4'}-H), 8,41 (1H, d, *J*: 7,88 Hz, benzotiyazol-C_{1'}-H), 8,46 (1H, s, piridin C₂-H), 8,71 (1H, d, *J*: 4,41 Hz, piridin C₄-H), 9,25 (1H, d, *J*: 2,01 Hz, piridin C₆-H), 10,7 (1H, s, NH)

7. 2. N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid analizi

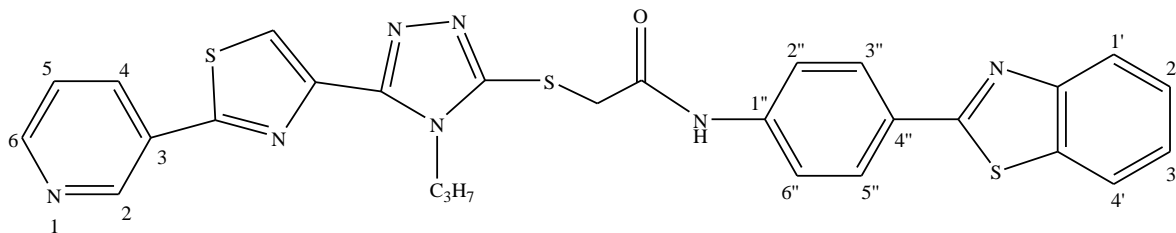
E.N.: 230 °C **Verim:** %84 **FTIR** ν_{\max} (cm⁻¹) : 3180 (NH), 3107-3038 (Aromatik CH), 2995-2833 (Alifatik CH), 1679 (C=O), 1603 (C=N), 1547 (C=C), 1246-1229 (C-N), 655 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 58,37 %H: 3,78 %N: 17,65 %S:17,29 **Deneysel ;** %C:58,33 %H: 3,76 %N: 17,61 %S: 17,23 **MS (FAB) [M+1]⁺ :** m/z: 555,9



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,4 (3H, t, *J*: 7,095 Hz etil-CH₃), 4,3 (2H, d, *J*: 21,86 Hz etil-CH₂), 4,5 (2H, s, CH₂), 7,44-7,63 (3H, m, piridin C₅-H, fenil C_{2''}-H, C_{6''}-H), 7,79 (3H, t, *J*: 8,97 Hz tiyazol-H ve fenil C_{3''}-H, C_{5''}-H), 8,02-8,17 (3H, m, benzotiyazol-C_{3'}-H, C_{2'}-H, C_{4'}-H), 8,39 (1H, d, *J*: 8,51 Hz, benzotiyazol-C_{1'}-H), 8,47 (1H, s, piridin C₂-H), 8,72 (1H, d, *J*: 4,73 Hz, piridin C₄-H), 9,23 (1H, d, *J*: 1,58 Hz, piridin C₆-H), 10,75 (1H, s, NH)

7. 3. N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid analizi

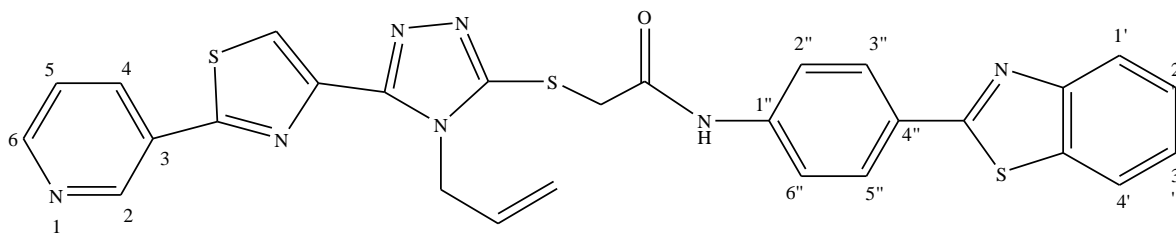
E.N.: 258 °C **Verim:** %86 **FTIR** ν_{\max} (cm⁻¹) : 3178 (NH), 3107-3039 (Aromatik CH), 2998 -2871 (Alifatik CH), 1680 (C=O), 1606 (C=N), 1544 (C=C), 1246-1231 (C-N), 665 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 59,05 %H: 4,04 %N: 17,22 %S:16,87 **Deneysel ;** %C:58,98 %H: 4,01 %N: 17,18 %S: 16,82 **MS (FAB) [M+1]⁺ :** m/z 569,9



¹H NMR (500 MHz, TFA) δ (ppm): 1,45 (3H, t, J : 2,59 Hz , propil CH₃), 2,4 (2H, m, propil CH₂), 4,82 (2H, s, S-CH₃), 5,03 (2H, t, J : 7,67 Hz , propil N-CH₂), 8,15-8,25 (2H, m, fenil C_{2''}-H, C_{6''}-H), 8,37-8,55 (7H, m, benzotiyazol C_{2'}-H, C_{3'}-H, C_{4'}-H, fenil C_{3'''}-H, fenil C_{5'''}-H, tiyazol H), 8,65 (1H, t, J : 5,53 Hz , benzotiyazol C_{1'}-H), 9,16 (1H, s, piridin C₂-H), 9,35 (1H, d, J : 5,75 Hz , piridin C₄-H), 9,52 (1H, d, J : 8,23 Hz , piridin C₆-H), 9,91 (1H, s, NH)

7. 4. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi

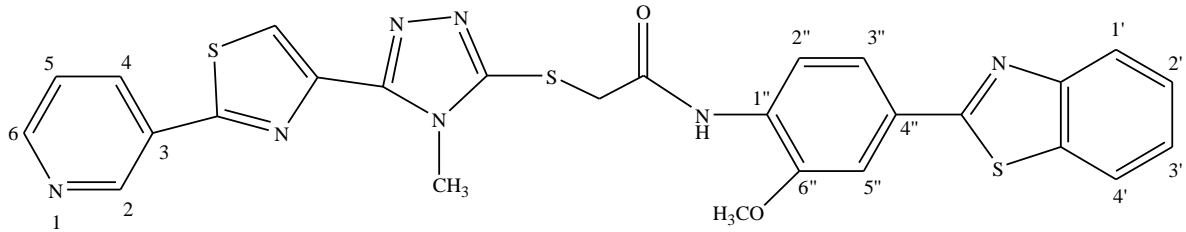
E.N.: 245 °C **Verim:** %76 **FTIR** ν_{\max} (cm⁻¹) : 3180 (NH), 3112-3001 (Aromatik CH), 2969-2922 (Alifatik CH), 1680 (C=O), 1607 (C=N), 1544(C=C), 1246-1231 (C-N), 657 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 59,25 %H: 3,70 %N: 17,28 %S:16,93 **Deneysel ;** %C:59,21 %H: 3,68 %N: 17,24 %S: 16,89 **MS (FAB) [M+1]⁺ :** m/z 567,9



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,2 (2H, s, S-CH₂), 4,9 (2H, d, *J*: 17,02 Hz, alilik N-CH₂), 5,1-5,3 (2H, m, alilik =CH₂), 6,00 (1H, m, CH=), 7,41-7,62 (3H, m, piridin C₅-H, fenil C_{2''}-H, C_{6''}-H), 7,78 (3H, m, tiyazol-H ve fenil C_{3''}-H, C_{5''}-H), 8,02-8,17 (3H, m, benzotiyazol-C₃'-H, C₂'-H, C₄'-H), 8,37 (1H, d, *J*: 8,13 Hz, benzotiyazol-C₁'-H), 8,47 (1H, s, piridin C₂-H), 8,71 (1H, d, *J*: 4,73 Hz, piridin C₄-H), 9,21 (1H, s, piridin C₆-H), 10,7 (1H, s, NH)

7. 5. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi

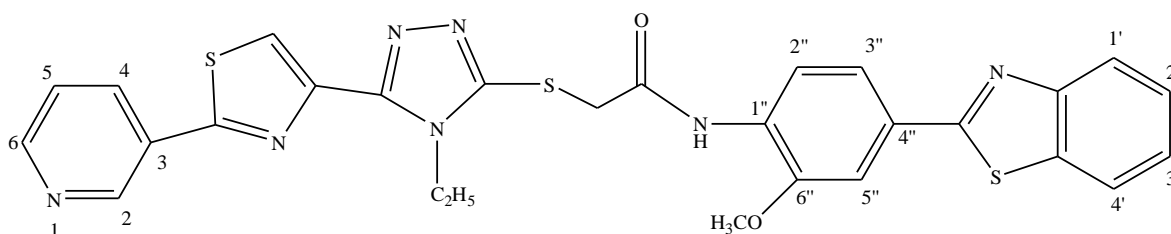
E.N.: 206 °C **Verim:** %73 **FTIR ν_{\max} (cm⁻¹):** 3181 (NH), 3116-3004 (Aromatik CH), 2967-2939 (Alifatik CH), 1686 (C=O), 1603 (C=N), 1548 (C=C), 1277-1243 (C-N), 654 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 56,74 %H: 3,67 %N: 17,16 %S:16,81 **Deneysel ;** %C:56,68 %H: 3,64 %N: 17,11 %S: 16,78 **MS (FAB) [M+1]⁺ :** m/z 571,9



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,95 (6H, s, CH₃, OCH₃), 4,3 (2H, s, S-CH₂), 7,45 (1H, t, *J*: 7,57 Hz, piridin C₅-H), 7,53-7,67 (3H, m, Ar-H), 7,72 (1H, s, tiyazol-H), 8,05 (1H, d, *J*: 8,07 Hz, benzotiyazol-C₃'-H), 8,14 (1H, d, *J*: 7,88 Hz, benzotiyazol-C₂'-H), 8,29 (1H, d, *J*: 8,32 Hz, benzotiyazol-C₄'-H), 8,42 (1H, d, *J*: 3,406 Hz, benzotiyazol-C₁'-H), 8,5 (1H, s, piridin C₂-H), 8,72 (1H, d, *J*: 6,072 Hz, piridin C₄-H), 9,25 (1H, d, *J*: 2,10 Hz, piridin C₆-H), 10 (1H, s, NH)

7. 6. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid analizi

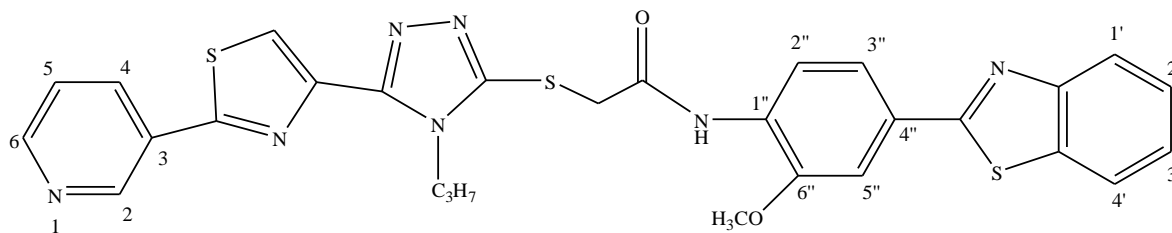
E.N.: 144 °C **Verim:** %89 **FTIR** ν_{\max} (cm^{-1}) : 3175 (NH), 3122-3007 (Aromatik CH), 2970-2880 (Alifatik CH), 1693 (C=O) , 1603 (C=N), 1544 (C=C), 1277-1243 (C-N), 651 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 57,43 %H: 3,93 %N: 16,75 %S:16,41 **Deneysel ;** %C:57,39 %H: 3,91 %N: 16,74 %S: 16,39 **MS (FAB) [M+1]⁺ :** m/z 585,9



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,4 (3H, t, *J*: 6,10 Hz ,etil CH₃), 4,1 (3H, s, OCH₃), 4,3 (2H, s, S-CH₂), 4,5 (2H, d, *J*: 7,11 Hz , etil CH₂), 7,45 (1H, t, *J*: 7,59 Hz , piridin C₅-H), 7,52-7,66 (3H, m, Ar-H), 7,72 (1H, s, tiyazol-H), 8,05 (1H, d, *J*: 8,04 Hz , benzotiyazol-C₃'- H), 8,13 (1H, d, *J*: 7,90 Hz , benzotiyazol-C₂'- H), 8,29 (1H, d, *J*: 8,41 Hz , benzotiyazol-C₄'- H), 8,39 (1H, d, *J*: 7,98 Hz , benzotiyazol-C₁'- H), 8,49 (1H, s, piridin C₂-H), 8,72 (1H, d, *J*: 4,82 Hz , C₄-H), 9,23 (1H, d, *J*: 2,00 Hz , C₆-H), 10 (1H, s, NH)

7. 7. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamid analizi

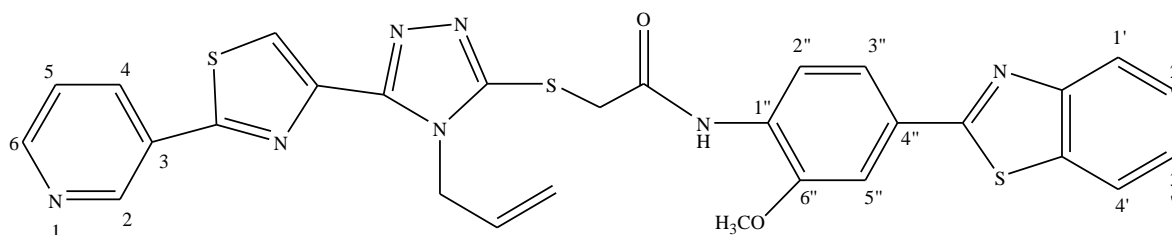
E.N.: 148 °C **Verim:** %78 **FTIR** ν_{\max} (cm^{-1}) : 3187 (NH), 3120-3029 (Aromatik CH), 2961-2843 (Alifatik CH), 1693 (C=O), 1603 (C=N), 1538 (C=C), 1268- 1240 (C-N), 654 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 58,09 %H: 4,17 %N: 16,36 %S: 16,02 **Deneysel ;** %C:57,98 %H: 4,15 %N: 16,32 %S: 15,98 **MS (FAB) [M+1]⁺ :** m/z 599,9



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0,95 (3H, t, *J*: 7,38 Hz ,propil CH₃), 1,8 (2H, q, propil CH₂), 4,1 (3H, s, CH₃), 4,35 (2H, s, S-CH₂), 4,5 (2H, t, *J*: 7,38 Hz , propil CH₂), 7,45 (1H, t, *J*: 7,59 Hz , piridin C₅-H), 7,6 (3H, m, Ar-H), 7,72 (1H, s, tiyazol-H), 8,05 (1H, d, *J*: 8,15 Hz , benzotiyazol-C₃'- H), 8,13 (1H, d, *J*: 7,98 Hz , benzotiyazol-C₂'- H), 8,29 (1H, d, *J*: 8,40 Hz , benzotiyazol-C₄'- H), 8,39 (1H, d, *J*: 7,95 Hz , benzotiyazol-C₁'- H), 8,51 (1H, s, piridin C₂-H), 8,72 (1H, d, *J*: 4,82 Hz , C₄-H), 9,23 (1H, d, *J*: 2,10 Hz , C₆-H), 10 (1H, s, NH)

7. 8. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo]asetamit analizi

E.N.: 156 °C **Verim:** %76 **FTIR** ν_{\max} (cm⁻¹) : 3181 (NH), 3125-3004 (Aromatik CH), 2964 -2843 (Alifatik CH), 1693 (C=O), 1600 (C=N), 1538 (C=C), 1268-1246 (C-N), 651 (C-S) **Elementel Analiz: Teorik ;** %C: 58,29 %H: 3,85 %N: 16,41 %S:16,08 **Deneysel ;** %C:58,27 %H: 3,79 %N: 16,38 %S: 16,05 **MS (FAB) [M+1]⁺ :** m/z 597,9



¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,0 (3H, s, OCH₃), 4,3 (2H, s, CH₂), 4,9-5,15 (4H, m, allilik NCH₂, allilik =CH₂), 6,1 (1H, m, allilik =CH), 7,46 (1H, t, *J*: 7,59 Hz, piridin C₅-H), 7,59 (3H, m, Ar-H), 7,72 (1H, s, tiyazol-H), 8,06 (1H, d, *J*: 8,13 Hz, benzotiyazol-C₃'-H), 8,14 (1H, d, *J*: 7,90 Hz, benzotiyazol-C₂'-H), 8,29 (1H, d, *J*: 8,38 Hz, benzotiyazol-C₄'-H), 8,38 (1H, d, *J*: 7,99 Hz, benzotiyazol-C₁'-H), 8,51 (1H, s, piridin C₂-H), 8,72 (1H, d, *J*: 4,73 Hz, C₄-H), 9,23 (1H, d, *J*: 2,15 Hz, C₆-H), 10 (1H, s, NH)

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada bazı yeni triazoliltiyozol substitüye asetilaminofenilbenzotiyazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için yöntem kısmında belirtildiği gibi *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamit ve *N*-(4-benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-kloroasetamit ile 4-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4-substitüye-2,3-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon'un reaksiyonu *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)substitüyefenil)-2-[4-alkil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyozol]asetamit türevleri elde edilmiş olup, bu moleküllerin sentezleri Bölüm 4'de verilmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyozol] asetamit bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3180 cm⁻¹'de NH geriliminin bulunması, 3110-3038 cm⁻¹'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2995-2833 cm⁻¹'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1680, cm⁻¹'de C=O geriliminin bulunması, 1606, 1550, 1251-1229, 660 cm⁻¹'de sırasıyla C=N, C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ¹H- NMR 'da 4,25 ppm'de 3H'lık triazole bağlı CH₃'e ait proton pikleri, 4,35 ppm'de 2H'lık CH₂'e ait proton pikleri, 7,3-7,61 ppm arasında [3H] piridin halkasındaki 5 ve fenil halkasındaki 2'' ve 6'' protonlarına ait pikleri, 7,62-7,82 ppm arasında [3H] tiyazol halkasındaki H ve fenil halkasındaki 3'' ve 5'' protonlarına ait pikleri, 8,02-8,15 ppm arasında [3H] benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4' protonlarına ait pikleri, 8,41 ppm'de [1H] benzotiyazol halkasındaki 1' protonuna ait pikleri, 8,46 [1H], 8,71[1H], 9,25[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait ve 10,7 ppm'de 1H'lık NH protonuna ait sinyaller olup, molekülün numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 1). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelerinin hesaplanan teorik yüzdelerle uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektromu'nda moleküle ait [M+1] piki 542 olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3180 cm^{-1} 'de NH geriliminin bulunması, 3107-3038 cm^{-1} 'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2995-2833 cm^{-1} 'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1679, cm^{-1} 'de C=O geriliminin bulunması, 1603, 1547, 1246-1229, 655 cm^{-1} 'de sırasıyla C=N, C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ^1H - NMR 'da 1,4 ppm'de 3H'lık triazole bağlı etil grubundaki CH_3 'e ait proton pikleri, 4,3 ppm'de 2H'lık etil- CH_2 'e ait proton pikleri, 4,5 ppm'de 2H'lık CH_2 'e ait proton pikleri, 7,44-7,63 ppm arasında [3H] piridin halkasındaki 5 ve fenil halkasındaki 2'' ve 6'' protonlarına ait pikleri, 7,79 ppm'de [3H] tiyazol halkasındaki H ve fenil halkasındaki 3'' ve 5'' protonlarına ait pikleri, 8,02-8,17 ppm arasında [3H] benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4' protonlarına ait pikleri, 8,39 ppm'de [1H] benzotiyazol halkasındaki 1' protonuna ait pikleri, 8,47 [1H], 8,72[1H], 9,23[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait ve 10,75 ppm'de 1H'lık NH protonuna ait sinyaller olup, molekülün numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 2). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelerinin hesaplanan teorik yüzdelerle uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektrumu'nda moleküle ait [M+1] piki 555,9 olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit analizi bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3178 cm^{-1} 'de NH geriliminin bulunması, 3107-3039 cm^{-1} 'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2998-2871 cm^{-1} 'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1680, cm^{-1} 'de C=O geriliminin bulunması, 1606, 1544, 1246-1231, 665 cm^{-1} 'de sırasıyla C=N, C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ^1H - NMR 'da 1,45 ppm'de 3H'lık propil CH_3 'e ait proton pikleri, 2,4 ppm'de 2H'lık propil- CH_2 'e ait proton pikleri, 4,82 ppm'de 2H'lık S- CH_2 'e ait proton pikleri, 5,03 ppm'de 2H'lık propil N- CH_2 'e ait proton pikleri, 8,15-8,25 ppm arasında [2H] fenil halkasındaki 2'' ve 6'' protonlarına ait pikleri, 8,37-8,55 ppm'de [7H] benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4' protonlarına ait pikleri, fenil halkasındaki 3'' ve 5'' protonlarına ait pikleri, tiyazol halkasındaki H ve 8,65 ppm'de [1H] benzotiyazol halkasındaki 1' protonuna ait pikleri, 9,16 [1H], 9,35 [1H], 9,52 [1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait ve 9,91 ppm'de 1H'lık NH protonuna ait, 11,5 ppm'deki pik trifloroasetik asite ait sinyaller olup, molekülün

numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 3). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelere hesaplanan teorik yüzdelere uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektromu'nda moleküle ait [M+1] piki 569,9 olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamid bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3180 cm⁻¹'de NH geriliminin bulunması, 3112-3001 cm⁻¹'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2969-2922 cm⁻¹'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1680, cm⁻¹'de C=O geriliminin bulunması, 1607, 1544, 1246-1231, 657 cm⁻¹'de sırasıyla C=N, C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ¹H- NMR 'da 4,2 ppm'de 2H'lık CH₂'e ait proton pikleri, 4,9 [2H], 5,1-5,3 [2H], 6,00 [1H] ppm'de allile ait proton pikleri, 7,41-7,62 ppm arasında [3H] piridin halkasındaki 5 ve fenil halkasındaki 2'' ve 6'' protonlarına ait pikleri, 7,78 ppm'de [3H] tiyazol halkasındaki H ve fenil halkasındaki 3'' ve 5'' protonlarına ait pikleri, 8,02-8,17 ppm arasında [3H] benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4' protonlarına ait pikleri, 8,37 ppm'de [1H] benzotiyazol halkasındaki 1' protonuna ait pikleri, 8,47 [1H], 8,71[1H], 9,21[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait ve 10,7 ppm'de 1H'lık NH protonuna ait sinyaller olup, molekülün numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 4). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelere hesaplanan teorik yüzdelere uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektromu'nda moleküle ait [M+1] piki 571,9 olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamid bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3181 cm⁻¹'de NH geriliminin bulunması, 3116-3004 cm⁻¹'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2967-2939 cm⁻¹'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1686, cm⁻¹'de C=O geriliminin bulunması, 1603, 1548, 1277-1243, 654 cm⁻¹'de sırasıyla C=N, C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ¹H- NMR 'da 3,95 ppm'de 6H'lık triazole bağlı CH₃ ve fenile bağlı OCH₃'e ait proton pikleri, 4,3 ppm'de 2H'lık CH₂'e ait proton pikleri, 7,45 ppm'de [1H] piridin halkasındaki 5 protonuna ait pikleri, 7,53-7,67 ppm'de 3H'lık fenil halkasına ait proton pikleri, 7,72 ppm'de 1H'lık tiyazol halkasına ait proton

pikleri , 8,05[1H], 8,14[1H], 8,29[1H], 8,42[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4', 1' protonlarına ait pikleri, 8,5 [1H], 8,72[1H], 9,25[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait sinyaller ve 10 ppm'de 1H'luk NH protonuna ait sinyaller olup, molekülün numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 5). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelerinin hesaplanan teorik yüzdelerle uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektrumu'nda moleküle ait [M+1] piki 571,9 olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3175 cm⁻¹'de NH geriliminin bulunması, 3122-3007 cm⁻¹'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2970-2880 cm⁻¹'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1693, cm⁻¹'de C=O geriliminin bulunması, 1603, 1544, 1277-1243, 651 cm⁻¹'de sırasıyla C=N, C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ¹H- NMR 'da 1,4 ppm'de 3H'luk triazole bağlı etil CH₃'e ait proton pikleri, 4,1ppm'de 3H'luk OCH₃'e ait proton pikleri, 4,3 ppm'de 2H'luk S-CH₂'e ait proton pikleri, 4,5 ppm'de 2H'luk etil-CH₂'e ait proton pikleri, 7,45 ppm'de [1H] piridin halkasındaki 5 protonuna ait pikleri, 7,52-7,66 ppm'de 3H'luk fenil halkasına ait proton pikleri, 7,72 ppm'de 1H'luk tiyazol halkasına ait proton pikleri, 8,05[1H], 8,13[1H], 8,29[1H], 8,39[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4', 1' protonlarına ait pikleri, 8,49 [1H], 8,72[1H], 9,23[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait pikleri ve 10 ppm'de 1H'luk NH protonuna ait sinyaller olup, molekülün numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 6). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelerinin hesaplanan teorik yüzdelerle uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektrumu'nda moleküle ait [M+1] piki 585,9 olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3187 cm⁻¹'de NH geriliminin bulunması, 3120-3029 cm⁻¹'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2961-2843 cm⁻¹'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1693, cm⁻¹'de C=O geriliminin bulunması, 1603, 1538, 1268-1240, 654 cm⁻¹'de sırasıyla C=N,

C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ¹H- NMR 'da 0,95 ppm'de 3H'lık propil-CH₃'e ait proton pikleri, 1,8 ppm'de 2H'lık propil CH₂'e ait proton pikleri, 4,1ppm'de 3H'lık CH₃'e ait proton pikleri, 4,35 ppm'de 2H'lık S-CH₂'e ait proton pikleri, 4,5 ppm'de 2H'lık propil-CH₂'e ait proton pikleri, 7,45 ppm'de [1H] piridin halkasındaki 5 protonuna ait pikleri, 7,6 ppm'de 3H'lık fenil halkasına ait proton pikleri, 7,72 ppm'de 1H'lık tiyazol halkasına ait proton pikleri, 8,05[1H], 8,13[1H], 8,29[1H], 8,39[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4', 1' protonlarına ait pikleri, 8,51 [1H], 8,72[1H], 9,23[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait pikleri ve 10 ppm'de 1H'lık NH protonuna ait sinyaller olup, molekülün numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 7). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelerinin hesaplanan teorik yüzdelerle uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektrumu'nda moleküle ait [M+1] piki 599,9 olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit bileşiğinin yapılan spektroskopik analizleri ; IR'de 3181 cm⁻¹'de NH geriliminin bulunması, 3125-3004 cm⁻¹'de aromatik CH geriliminin bulunması, 2964-2843 cm⁻¹'de alifatik CH geriliminin bulunması, 1693, cm⁻¹'de C=O geriliminin bulunması, 1600, 1538, 1268-1246, 651 cm⁻¹'de sırasıyla C=N, C=C, C-N, C-S gerilimlerinin bulunması ve ¹H- NMR 'da 4,0 ppm'de 3H'lık OCH₃'e ait proton pikleri, 4,3 ppm'de 2H'lık S-CH₂'e ait proton pikleri, 4,9-5,15[4H], 6,1[1H] ppm'de allile ait proton pikleri, 7,46 ppm'de [1H] piridin halkasındaki 5 protonuna ait pikleri, 7,59 ppm'de 3H'lık fenil halkasına ait proton pikleri, 7,72 ppm'de 1H'lık tiyazol halkasına ait proton pikleri, 8,06[1H], 8,14[1H], 8,29[1H], 8,38[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla benzotiyazol halkasındaki 3', 2', 4', 1' protonlarına ait pikleri, 8,51 [1H], 8,72[1H], 9,23[1H] ppm'deki sinyaller sırasıyla piridin halkasındaki 2, 4, 6 proton piklerine ait pikleri ve 10 ppm'de 1H'lık NH protonuna ait sinyaller olup, molekülün numaralandırılması spektral bulgular kısmında verilmiştir (Ek 8). Ayrıca Elementel Analiz sonuçlarından deneysel olarak bulunan yüzdelerinin hesaplanan teorik yüzdelerle uyumlu olduğu görülmüştür. Kütle Spektrumu'nda moleküle ait [M+1] piki 597,9 olarak gözlenmiştir.

Bu çalışmada, daha önce sentezlenmemiş triazoliltiyo substitüye asetilaminofenilbenzotiyazol türevleri sentezlenmiş olup, elde edilen maddeler spektroskopik olarak aydınlatılmıştır. Bu çalışma kapsamında literatüre yeni benzotiyazol türevleri kazandırılmıştır. Literatürde benzer yapıdaki maddelerin antikanser ve antimikrobiyal etki göstermesi nedeniyle bu maddelerin antikanser ve antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması çalışmalarına devam edilecektir.

9. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ahmad, A., Varshney, H., Rauf, A., Sherwani, A., Owais, M., 2014, Synthesis a anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4- triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivates, Arabian Journal of Chemistry, Article In Press.
- Al-Soud, Y. A., Al-Dweri, M. N., Al-Masaudi, N. A., 2004, Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives, Farmaco 59, 775-783.
- Atteya, B.G., Abou El-Khair, B.M., Al-Qassimi, R., 1982, Inhibition of the Acid Corrosion of Iron with Triphenyl Tetrazolium Chloride, Corros Science, 22,717-721.
- Barbuceanu S.F., Seramet G., Almajan G.L., Draghici C., Barbeceanu F. vd., 2012, New heterocyclic compound from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thidiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation, European Journal of Medicinal Chemistry, 49, 417-423.
- Bayrak H., Demirbas A., Demirbas N., Karaoglu S., 2009, Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 4362-4366.
- Baytaş, S., Kapçak, E., Çoban, T., Özbilge, H., 2012, Synthesis and antioxidant and antimicrobial evaluation of novel 4-substituted-1-H-1,2,4-triazole derivates, Turkish Journal Chemistry, 36, 867-884.
- Beldovskaya, A.D., Dushenko, G.A., Vikrishchuk, N.I., Popov, L.D., Revinskii, V. vd., 2013, Synthesis, Structure and Spectral Luminescent Properties of Novel 1,2,4-Triazole Derivates Containing Benzothiazole Group, Russian Journal of General Chemistry, Vol.83, s. 2075-2083.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Benazzouz A., Boraud,T., Dubedat,P., Boireau,A., Stutzmann,J. M. vd. ,
1995, Riluzole prevents MPTP-induced parkinsonism in the rhesus monkey: a
pilot study, *European Journal Pharmacology*, 284(3): 299-307.
- Bercean, V. N., Creanga, A. A., Badea, V., Deleanu, C., Csunderlik, C., 2011, (New) 5-
Substituted-4-H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles with Increased Complexing
Capabilities, *Revista de Chimie (Bucharest)*, 62(1), 47-50.
- Bhuva, H.A., Kini, SG., 2010, Synthesis, anticancer activity and docking of some
substitued benzothiazoles as tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Molecular
Graphics and Modelling* 29; 32-37.
- Bradshaw, T. D., Westwell, A. D. 2004, The development of the antitumor benzothiazole
prodrug, phortress, as a clinical candidate, *Current Medicinal Chemistry* 11(8),
1009-1021.
- Burch, H.A., Smith, W.O., 1966, Nitrofuryl Heterocycles. 1H. ¹ 3-Alkyl-5-(5-nitro-2-
furyl)-1,2,4-triazoles and Intermediates, *Journal of Medicinal Chemistry*, 9, 405.
- Caccese, R. G., DiJoseph, J. F., Scotnicki, J. S., Borella, L. E. and Adams, L. M. 1991,
Inhibition of interleukin-1(IL-1) induced neutral proteases from rabbit articular
chondrocytesby WY-46,135 and WY-48,989, *Agents and Actions*, 34(1-2), 223-
225.
- Canjolle, R., Loiseau, P., Payard, M., Gayral, P. 1989, Synthesis of 2-aryl benzothiazoles
and research on its antiparasitic activity, *Annales Pharmaceutiques Françaises*
47,68-73.
- Catalano, A., Carocci, A., Defrenza, I., Muraglia, M., Carrieri, A., Bambeke, F. V., Rosato,
A., Corbo, F., 2013, 2-Aminobenzothiazole derivatives: Search for new antifungal
agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 357-364.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

Catallo, W.J., Junk, T. 2005, Transformation of Benzothiazole in Estuarine Sediments *Journal of Environmental Quality*, 34, 1746-1754.

Choi, S., Park, H., Lee, S., Kim, S., Han, G., Choo, H., 2006, Solid phase combinatorial synthesis of benzothiazoles and evaluation of topoisomerase II inhibitory activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14; 1229-1235.

Chua M.S., Shi D.F., Wrigley S., Bradshaw T.D, Hutchinson I., Shaw P.N., Barrett D.A., Stanley L.A., Stevens M.F.G., 1999, Antitumor Benzothiazoles.7. Synthesis of 2-(4-Acylaminophenyl)benzothiazoles and Investigations into the Role of Acetylation in the Antitumor Activities of parent Amines, *Journal Medicinal Chemistry*, 42, 381-392.

Denny, W.A., Rewcastle, G.W., Bauley, B. C. 1990, Potential antitumor agents. 59. Structure- activity relationships for 2-phenyl benzimidazole-4-carboxiamides, a new class of 'minimal' DNA-intercalating agents which may not act via topoisomerase II, *Journal Medicinal Chemistry*, 33, 814-819.

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

Eicher, T., Hauptmann, S., 2003, *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH GmbH&Co. KGaH, s.149-212.

El-Sherbeny, M.A., *Arzneimittel Forschung-Drug Research*, 2000, Synthesis of certain pyrimido [2,1-b] benzotriazole and benzothiazolo [2,3-b] quinazoline derivatives for *in vitro* antitumor and antiviral activities, 50, 848.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- El Tagoury, M.M., El-Wady, Y.A., Bekheit, G.A., Hassan, S.M., 1991, The effect of pyrazoline compounds on the retardation of aluminium dissolution in HCl, Bulletin de la Société Chimique de France, 10, 128-172.
- El-Tamany E.H., Abd el-Fattah M. E., Ibrahim I.A., Salem E.M., 1997, Synthesis and Antimicrobial Activity of some 1,2,4-Triazoles, Journal of Indian Chemical Society, 74, 772-776.
- Ergence, N., Ilhan, E., Otuk, G., 1992, Synthesis and biological activity of 1,4-disubstituted thiosemicarbazides and their 1,2,4-triazole-5-thione derivatives, Pharmazie, 47,59.
- Etaiw, S. E. H., El-Aziz, D. M. A., El-Zaher, E. H. A., Ali, E. A., 2011, Synthesis, spectral, antimicrobial and antitumor assessment of schiff base derived from 2-aminobenzothiazole and its transition metal complexes, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 79, 1331-1337.
- Foroumadi, A., Mansuri, S., Kiani, Z., Rahmani, A., 2003, Synthesis and *in vitro* antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones, European Journal Medicinal Chemistry, 38(9), 851-854.
- Gardner, C. R., Cheung, B. B., Koach, J., Black, D. StC., Marshall, G. M. vd., 2012, Synthesis of retinoid enhancers based on 2-aminobenzothiazoles for anti- cancer therapy, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20, 6877-6884.
- Golomba, L., Jaschenko, E., Gulbe, A., Shestakova, I., Abele, E., 2012, Synthesis and evaluation of 2-benzothiazole formamidoximes as novel class of cytotoxic agents, Heterocyclic Letters, 2 (4), 479-484.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Gupta, R.R., 1999, Heterocyclic Chemistry II, Five-Membered heterocyclic with two heteroatoms, s.420-423.
- Gupta, R.R., Kumar, M., Gupta, V., 1999, Heterocyclic Chemistry, Volume II. Five Membered Hetrocycles, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 502-508.
- Güngör, T. T., Fouquet, A., Eulon, J.M., Provost, D., Cazes, M. vd., 1992, Cardiotonic agents. Synthesis and cardiovascular properties of novel 2-arylbenzimidazoles and azabenzimidazoles, Journal of Medicinal Chemistry 35, 4455-4463.
- Hays, S., Rice, J.M.J., Ortwine, D. F., Johnson, G., Schwaez, R. D. vd., 1994, Substituted 2- benzothiazolamines as sodium flux inhibitors: quantitative structure-activity relationships and anticonvulsant activity, Journal of Pharmaceutical Sciences 83(10), 1425-1432.
- Henriksen G., Hauser A.I., Westwell A.D., Yousefi B.H., Schwaiger M. vd., 2007, Metabolically Stabilized Benzothiazoles for Imaging of Amyloid Plaques Journal of Medicinal Chemistry, 50, 6, 1087-1089.
- Holla, B.S., Veerendra, B., Shivananda, M.K., Poojary, B., 2003, Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, European Journal Medicinal Chemistry, 38(7-8), 759-767.
- Holm, S.C., Straub, B.F., 2011, Synthesis of N-Substituted 124-Triazoles, A Review, Organic Preparations and Procedures International, 43, 319-347.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

Hu, L., Kully, M.L., Boykin, D.W., Abood, N. 2009, Optimization of the central linker of dicationic bis-benzimidazole anti-MRSA and anti-VRE agents, *Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters*, 19(13), 3374-3377.

Hutchinson I., Stevens M.F.G., Westwell A.D., 2000, The regiospecific synthesis of 5- and 7-monosubstituted and 5,6-disubstituted 2-arylbenzothiazoles, *Tetrohedron Letters*, 41, 425-428.

Hutchinson I., Chua M.S., Browne H.L., Trapani V., Bradshaw T.D. vd., 2001, Antitumor Benzothiazoles.14. Synthesis and *in Vitro* Biological Properties of Fluorinated 2-(4-Aminophenyl)benzothiazoles, *Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 9, 1447-1455.

Hutchinson I., Jennings S.A., Vishnuvajjala B.R., Westwell A.D., Stevens M.F.G., 2002, Antitumor Benzothiazoles.16. Synthesis and Pharmaceutical Properties of Antitumor 2-(4-Aminophenyl)benzothiazole Amino Acid Prodrugs, *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3, 744-747.

Hutchinson, I., Jennings, S. A., Vishnuvajjala, B. R., Westwell, A. D., Stevens, M. F. G. 2002, Antitumor benzothiazoles. 16. Synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4-amiphenyl)benzothiazole amino acid prodrugs, *Journal of Medicinal Chemistry*, 45,744-747.

Isloor, A. M., Kalluraya, B., Shetty, P., 2009, Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological studies of some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, *European Journal Medicinal Chemistry*, 44, 3784-3787.

İkizler, A., 1984, Heterohalkalı Bileşikler, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi Yayınları, 38, 236-241, Trabzon.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Jaiswal R.K., Parmar S.S., Singh S.P., Bartwal J.P., 1979, Synthesis of 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-substituted Aryl-3-hydrazinocarbonylmethylthio-4H-1,2,4-triazoles as Possible Antiinflammatory Agents, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16, 561-565.
- Jaiswal, S., Mishra, A. P., Srivastava, A., 2012, The different kinds of reaction involved in synthesis of 2-substituted benzothiazole and its derivatives: A Review, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, ISSN:0975-8585, 631-641.
- Jimonet, P., Audiau, F., Barreau, M., Blanchard, J. C., Boireau, A. Vd., 2011, (New) 5-Substituted-4-H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles with Increased Complexing Capabilities, *Revista de Chimie (Bucharest)*, 62, No:1.
- Joule, J.A. & Mills, K., 2000, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science Ltd. UK. s.107-118.
- Kaldrikyan, M.A., Minasyan, N.S. ve Melik-Ogandzhanyan, R.G., 2013, Alkylation and Aminomethylation of New 4,5-Substituted 4-H-1,2,4-Triazoles-3-thiols, *Russian Journal of General Chemistry*, Vol. 49, 1550-1554.
- Kalyoncuoglu, N., Rollas, S., Sur-Altiner, D., Yegenoglu, Y., 1992, Ang. O. 1-[p-(Benzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: synthesis and antibacterial and antifungal activities, *Pharmazie*, 47, 796-797.
- Kashiyama, E., Hutchinson, I., Chua, M. S., Stinson, S. F., Phillips, L. R. vd., 1999, Antitumor benzothiazoles. 8.¹ Synthesis, metabolic formation, and biological properties of the C- and N-Oxidation products of antitumor 2-(4-aminophenyl)-benzothiazoles, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 4172-4184.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Khali, N.S.A.M., 2010, Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21-28 membered macrocyclic and / or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 5265-5277.
- Khokra, S. L., Arora, K., Metha, H., Aggarwal, A. and Yadav, M., 2011, Common methods to synthesize benzothiazole derivatives and their medicinal significance: A Review, *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 2(6): 1356-1377.
- Kothari P.J., Kishore V., Stenberg I., Parmar S. S., 1978, Synthesis of 5-(1-Naphthymethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic Acids as Possible Anti-inflammatory Agents, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 15, 1101-1104.
- Kumbhare, R. M., Kosurkar, U. B., Ramaiah, M. J., Dadmal, T. S., Pushpavalli, S. N. C. V. L., Pal-Bhadra, M., 2012, Synthesis and biological evaluation of novel triazoles and isoxazoles linked 2-phenyl benzothiazole as potential anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 5424-5427.
- Latrofa, A., Reho, A. And Liso, G., Trapani, G., Franco, M.; *European Journal Pharmaceutical Science* ,2001, Synthesis, in vitro and in vivo cytotoxicity, and prediction of the intestinal absorption of substituted 2-ethoxycarbonyl-imidazo[2,1-b] benzothiazoles, 14, 209-216.
- Lazar, F., Keita, A., Ramli, Y., Karrouchi, K., Zaoui, Y. vd., 2014, Synthesis of some 1,2,4-triazole derivatives, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(12), 754-759.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Li, J. J., Gribble, G. W., 2000, Palladium in Heterocyclic Chemistry, A guide for the synthetic chemist, Permagon, s. 297-306.
- Likhanova N.V., Veloz M. A., Höpfl H., Matias D.J., Cruz R. E. V. vd., 2007, Microwave-assisted Synthesis of 2-(2-Pyridyl)azoles. Study of their Corrosion Inhibiting Properties, Journal of Heterocyclic Chemistry, 44, 145-153.
- Loos, D., Sidoova, E. and Sutoris, V., 1999, Benzothiazole derivatives.48.Synthesis of 3-alkoxycarbonylmethyl-6-bromo-2-benzothiazolones and 3-alkoxycarbonylmethyl-6-nitro-2-benzothiazolones as potential plant growth regulators, Molecules, 4(4), 81-93.
- Luo Y., Lu Y., Gan L., Zhou C., Wu J. vd., 2009, Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1,2,4-Triazolium Derivatives, Arch. Pharm. Chemistry in Life Sciences, 342, 386-393.
- Malik, J.K., Manvi, Dr.F.V., Nanjwade, Dr.B.K., Purohit, 2009, New-2-Amino Substituted Benzothiazoles a new profile of biological activities, Journal of Pharmacy Research 2(II), 1687-1690.
- Malik, J. K., Manvi, Dr. F. V., Nanjwade, Dr. B. K., Singh, S., 2009, Synthesis and screening of some new 2-amino substituted benzothiazole derivates for antifungal activity, Drug Invention Today,1(1), 32-34.
- Matthews, J. H., Krishnan, R., Costanzo, M. J., Maryanoff, B. E. and Tulinsky, A., 1996, Crystal structures of thrombin with thiazole-containing inhibitors: probes of the S1¹ binding site, Biophysical Journal, 71(5) 2830-2839.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H., Nikam, S.T., Anantanarayanan, K.G., Deliwala, C.V., 1970, 4-Alkyl-5-aryl-4-*H*-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 13, 672-674.
- Mir, I., Siddiqui, M.T., Comrie, A., 1970, Antituberculosis agents-1: α -[5-(2-Furyl)-2-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetylhydrazide and related compounds, *Tetrahedron*, 26, 5235.
- Moorthy, N.S.H.N., Vittal, U.B., Karthikeyan, C., Thangapandian, V., Venkadachallam, A.P. vd., 2014, Synthesis antifungal evaluation and *silico* study of novel Schiff bases derived from 4-amino-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol, *Arabian Journal of Chemistry*, Article In Press.
- Mortimer C.G., Wells G., Crochard J.P., Stone E.L., Bradshaw T.D. vd., 2006, Antitumor Benzothiazoles.26. 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluoro benzothiazole(GW 610, NSC 721648), a Simple Fluorinated 2- Arylbenzothiazole, Shows Potent and Selective Inhibitory Activity against Lung, Colon and Breast Cancer Cell Lines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 179-185.
- Mylari, B. L., Larson, E. R., Beyer, T. A., Zembrowski, W. J., Aldinger, C. E. vd., 1991, Novel, potent aldose reductase inhibitors: 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-phthalazineacetic acid (zopolrestat) and congeners, *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(1), 108-122.
- Nagel, A. A., Lipson, D. R., Jung, S., Mahar, M., Vincent, L. A. vd., 1995, Design and synthesis of 1-heteroaryl-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)propan-1-one derivatives as potent, selective acetylcholinesterase inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 1084.
- Neumaier, B., Deisenhofer, S., Sommer, C., Solbach, C., Reske, S.N. vd., 2010, Synthesis and evaluation of ¹⁸F-fluoroethylated benzothiazole derivatives for *in vivo* imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease, *Applied Radiation and Isotopes*, 68, 1066-1072.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

Noolvi, M. N., Patel, H. M., Kaur, M., 2012, Benzothiazoles: Search for anticancer agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 54, 447-462.

Oketani, K., Inoue, T. and Murakami, M. 2001, Effect of E3040, an inhibitor of 5-lipoxygenase and thromboxane synthase, on rat bowel damage induced by lipopolysaccharide, European Journal of Pharmacology, 427(2), 159-166.

Oruç E.E., Kabasakal L., Rollas S., 2003, The in vivo metabolism of 5-(4-nitrophenyl)-4-(2-phenylethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione in rats, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetic, 28 (2), 113-118.

Öğretir, C., Demirayak, Ş., Tay, N. F. and Duran, M., 2008, Determination and evaluation of acid dissociation constants of some substituted 2-aminobenzothiazole derivatives, Journal of Chemical & Engineering Data, 53, 422-426.

Paramashivappa, R., Phani Kumar, P., Subba Rao, P. V. and Srinivasa Rao, A., 2003, Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole / benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13, 657.

Patel, R.V., Park, S.W., 2014, Access to a new class of biologically active quinoline based 1,2,4-triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 71, 24-30.

Popiolek L., Dobosz M., Chodkowska A., Wojtowicz E.J., Kosikowska U. vd., 2011, Synthesis and Antimicrobial and Pharmacological Properties of New Thiosemicarbazide and 1,2,4-Triazole Derivatives, Journal of Heterocyclic Chemistry, 48, 339-346.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Popiolek L., Kosikowska U., Mazur L., Dobosz M., Malm A., 2013, Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4- thiadiazole derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, 22, 3134-3147.
- Rajput, S.S., 2012, Synthesis, charactrisation and antibacterial activity of merkapto 1,2,4-triazole,1,3,4-thiadiazoles, mercapto benzhydrazones and thiazolidinone derivatives of 4-hydroxybenzhydrazide, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 4, Issue 2, 164-167.
- Ram, V.J., Mishra, I., Pandey, N.H., Kushwata, D.S., Pieters, I.A.C., Vlietinck, A.J.J., 1990, Bis heterocycles as potential chemotherapeutic agents. x. Synthesis of bis(4-arylthiosemicarbazido)-, bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) and bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl) pentanes and related compounds, *Heterocyclic Chemistry*, 27, 351-355.
- Raval, J. P., Patel, H. V., Patel, P. S., Desai K. R., 2010, A convenientrapid microwave assisted synthesis of some novel 3-[(4-chloro-3-methylphenoxy)methyl]-6-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4-triazolo[3,4- < i > b < / i >] [1,3,4] thiadiazoles using acidic alümina, *Journal of Saudi Chemical Society*, 14, 417-421.
- Rollas S., Gülerman N.N., Doğan H.N., Johansson C., Çelik C., 2001, Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline- 3-thiones and their antimicrobial activities, *Farmaco*, 56, 953-958.
- Rudhicka, W., Foks, H., Janowiec, M., Zwolska-Kwick, Z., 1986, Pyrazine derivatives. XXI. Synthesis and tuberculostatic activity of 4-aryl-1-pyrazinoylthiosemicarbazides and of the products of their cyclization to the derivatives of 1,2,4-triazol-3-thione, *Actapol, Pharmaceutical Chemistry Abstract*, 43(6), 523-528.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Saadeh H. A., Mosleh I. M., Al-Bakri A.G., Mubarak M. S., 2010, Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives, *Monatshefte für Chemie/ Chemical Monthly*, 141, 471-478.
- Samanta, S., Das, S., Biswas, P., 2013, Photocatalysis by 3,6-disubstituted-s-tetrazine: Visible-light driven metal-free green synthesis of 2-substituted benzimidazole and benzothiazole, *The Journal of Organic Chemistry*, 78, 11184-11193.
- Sato, G., Chimoto, T., Aoki, T., Hosokawa, S., Sumigama, S. vd., 1999, Toxicological response of rats to a novel monoamine oxidase type-A inhibitor,(5R)-3-[2((1S)- 3-cyano-1-hydroxypropyl)benzothiazol-6-yl]-5-methoxymethyl-2-oxazolidione (E2011), orally administered for 13 weeks, *The Journal of Toxicological Sciences*, 24(3), 165-175.
- Schiffmann, R., Neugebauer, A., Klein, C. D. 2006, Metal- mediated inhibition of *Escherichia coli* methionine aminopeptidase: structure- activity relationships and development of a novel scoring function for meta ligand interactions, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(2), 511-512.
- Serdar, M., Gümrükçüoğlu, N., Alpay Karaoğlu, Ş., Demirbaş, N., 2007, Synthesis of some novel 3,5-diaryl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, *Turkish Journal of Chemistry*, 31, 315-326.
- Serdons K., Verduyck T., Cleynhens J., Terwinghe C., Mortelmans L. vd., 2007, Synthesis and evaluation of a ^{99m}Tc-BAT- phenylbenzothiazole conjugate as a potential *in vivo* tracer for visualization of amyloid β , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 6086-6090.

KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Serdons, K., Terwinghe, C., Vermaelen, P., Laere, K. V., Kung, H. vd., 2009, Synthesis and evaluation of ^{18}F -Labeled 2-phenylbenzothiazoles as positron emission tomography imaging agents for amyloid plaques in alzheimer's disease, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 1428-1437.
- Shaker, R. M., 2006, The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis, *ARKIVOC*, 59-112.
- Shi, D., Bradshaw, T., Wrigley, S., McCall, C., Lalieveld, P., Fichhtner, I. And Stevens, M. 1996 ; Synthesis of 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles and evaluation of their activities aganist breast cancer cell lines *in vitro* and in vivo. *Journal of Medicinal Chemistry* 39, 3375-3384.
- Shi D.F., Bradshaw T.D, Chua M.S., Westwell A.D., Stevens M.F.G., 2001, Antitumour Benzothiazoles. Part 15: The Synthesis and Physico-Chemical Properties of 2-(4-Aminophenyl)benzothiazole Sulfamate Salt Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 1093-1095.
- Shujuan, S., Hongxiang, L., Gao, Y., Fan, P., Ba, M. vd., 2004, Liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the analysis of fluconazole and evaluation of the impact of phenolic compounds on the concentration of fluconazole in candida albicans, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34, 1117-24.
- So, Y. G., Zaleski, J. M., Murlick, C. and Ellaboudy, A., 1996, Synthesis and properties of some benzoxazole and benzothiazole compounds, *American Chemical Society*, 29, 2783-2795.
- Soni B., Ranawat M.S., Sharma R., Bhandari A., Sharma S., 2010, Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2938-2942.

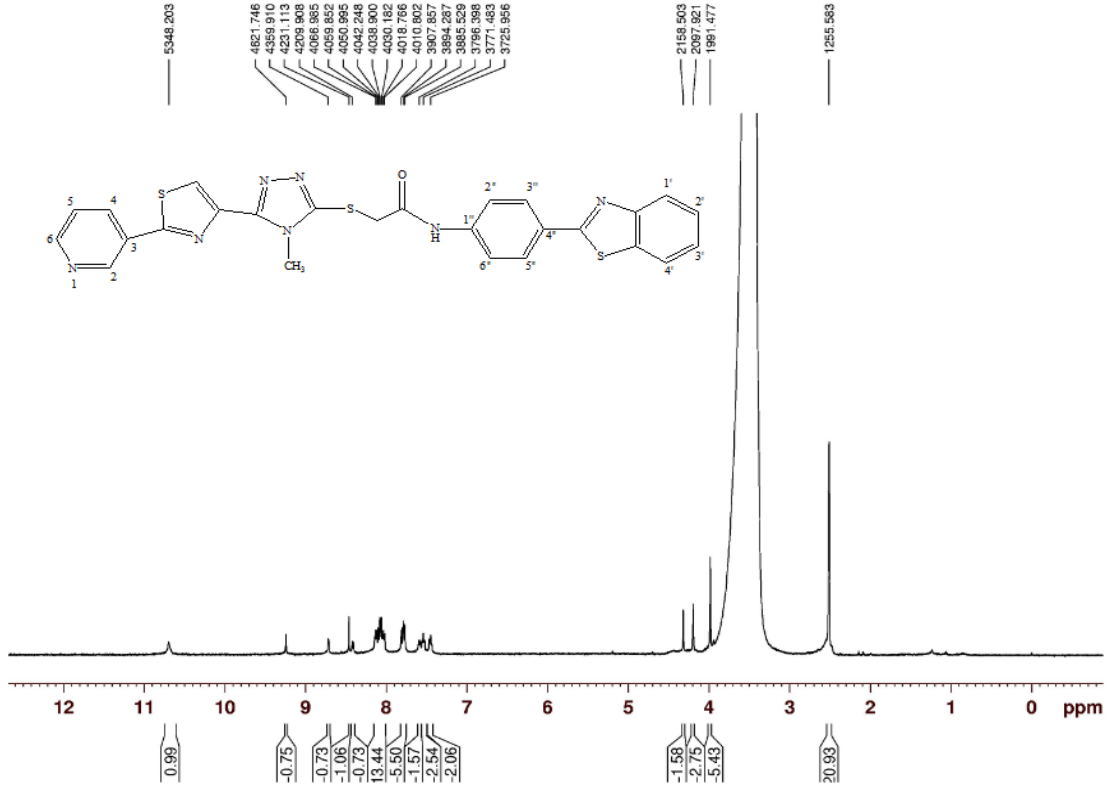
KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Stevens, M.F.G. and Laughton, C.A., 2003, Antitumor benzothiazoles. Frontier molecular orbital analysis predicts bioactivation of 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles to reactive intermediates by cytochrome P4501A1, *Organic & Biomolecular Chemistry*; 1(3), 493-497.
- Stevens M.F.G., Shi D.F., Bradshaw T.D, Chua M.S., Westwell A.D., 2001, Antitumour Benzothiazoles. Part 15: The Synthesis and Physico-Chemical Properties of 2-(4-Aminophenyl)benzothiazole Sulfamate Salt Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 1093-1095.
- Stutzmann, J.-M. and Mignani, S., Jimonet, P.; 1999, Riluzole Series. Synthesis and *in vivo* 'Antigliutamate' activity of 6-substituted-2-benzothiazolamines and 3-substituted-2-imino-benzothiazolines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(15), 2828-2843.
- Tay, N. F., Demirayak, Ş., Duran, M., Kayagil, İ., Yurttaş, L., Yamaç, M., Karaduman, A. B., 2014, Bazı piridil substitue tiyazolil-triazol türevlerinin sentezi ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması, *ESOGUBAP*, 201119002.
- Theoclitou, M.-E., Delaet, N.G.J. ve Robinson, L.A., 2002, Rapid Parallel of Combinatorial Libraries of Substituted 3-Thio-1,2,4-triazoles and 2-Thioimidazoles, *Journal of Combinatorial Chemistry* 4, 315-319.
- Uygun, Y., Bayrak, H., Özkan, H., 2013, Synthesis and biological activities of methylenebis-4 *H*-1,2,4-triazole derivatives, *Turkish Journal of Chemistry*, 37, 812-823.

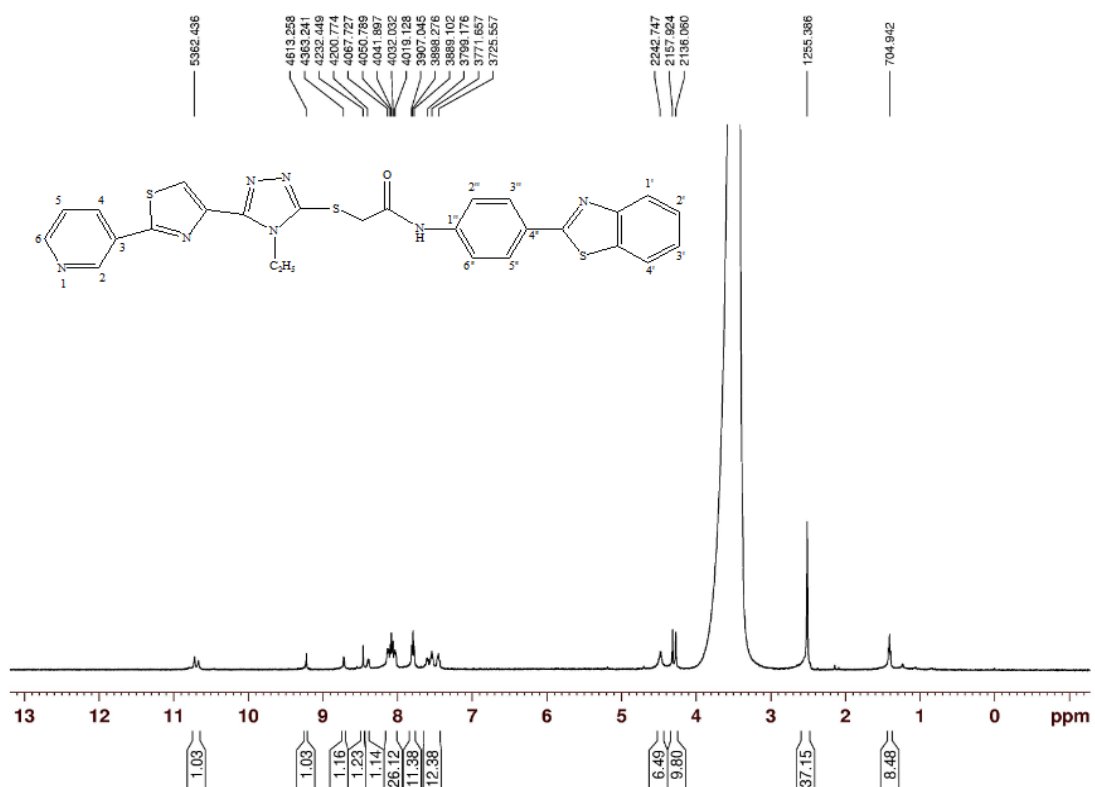
KAYNAKLAR DİZİNİ(devam ediyor)

- Venkatachalam, T. K., Pierens, G. K. and Reutens, D. C., 2009, Synthesis and characterization of benzothiazolyl-substituted anils, *Magnetic Resonance in Chemistry*, Published online in Wiley Interscience:11 Ocak 2010, 48, 210-218.
- Verma, R. P. 2005, Understanding topoisomerase I and II in terms of QSAR, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(4), 1059-1067.
- Vernin, G., 1982, *Chemistry of Heterocyclic Compounds In Flavours and Aromas*, Ellis Horwood limited publishers, s. 240-243.
- Watson, K.J., Anderson, D.R. and Nguyen, S.T., 2001, Toward polymeric anticancer drug cocktails from ring opening metathesis polymerization, *Macromolecules*, 34, 3507-3509.
- Wu C., Wei J., Gao K., Wang Y., 2007, Dibenzothiazoles as novel amyloid-imaging agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 2789-2796.
- Yale, H.L., Piala, J.J., 1966, Substituted s-triazoles and related compounds, *Journal of Medicinal Chemistry*, 9, 42-46.
- Zamani, K., Faghihi, K., Sangi, M.R., Zolgharnein, J., 2003, Synthesis of Some New Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole and Their Derivates, *Turkish Journal of Chemistry*, 27, 119-125.
- Zamani, K., Faghihi, K., Tofghi, T., Shariatzadeh, M.R., 2004, Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyrdyl and Naphthyl Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivates, *Turkish Journal of Chemistry*, 28, 95-1.

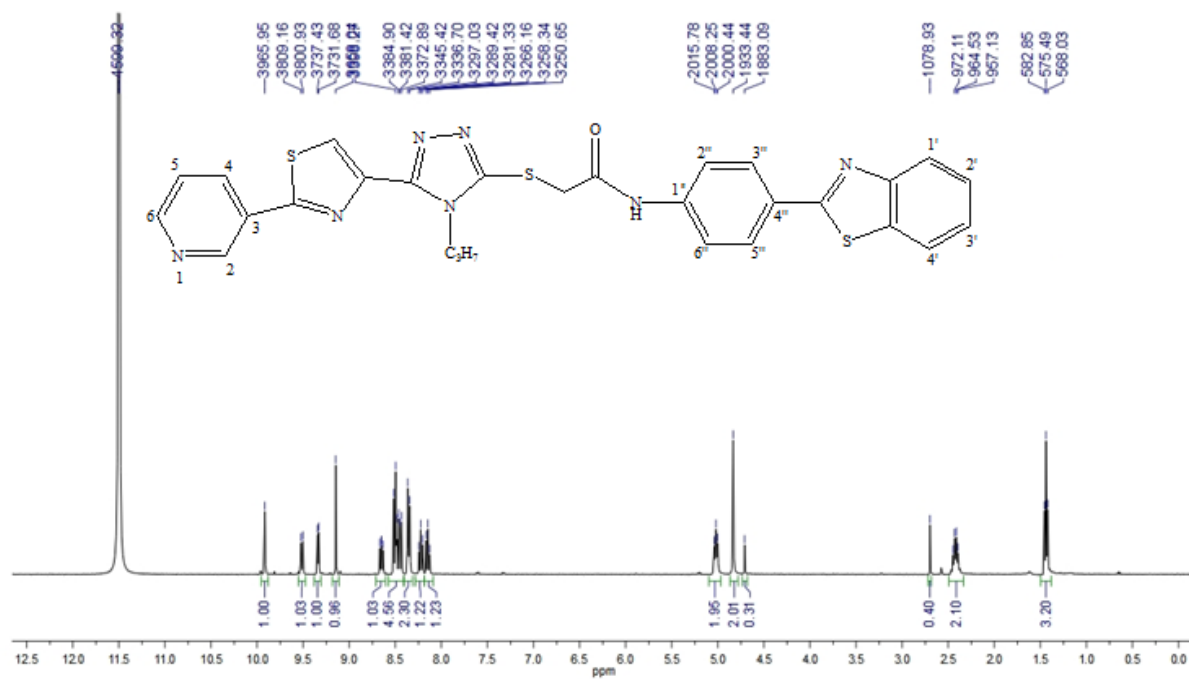
EK AÇIKLAMALAR



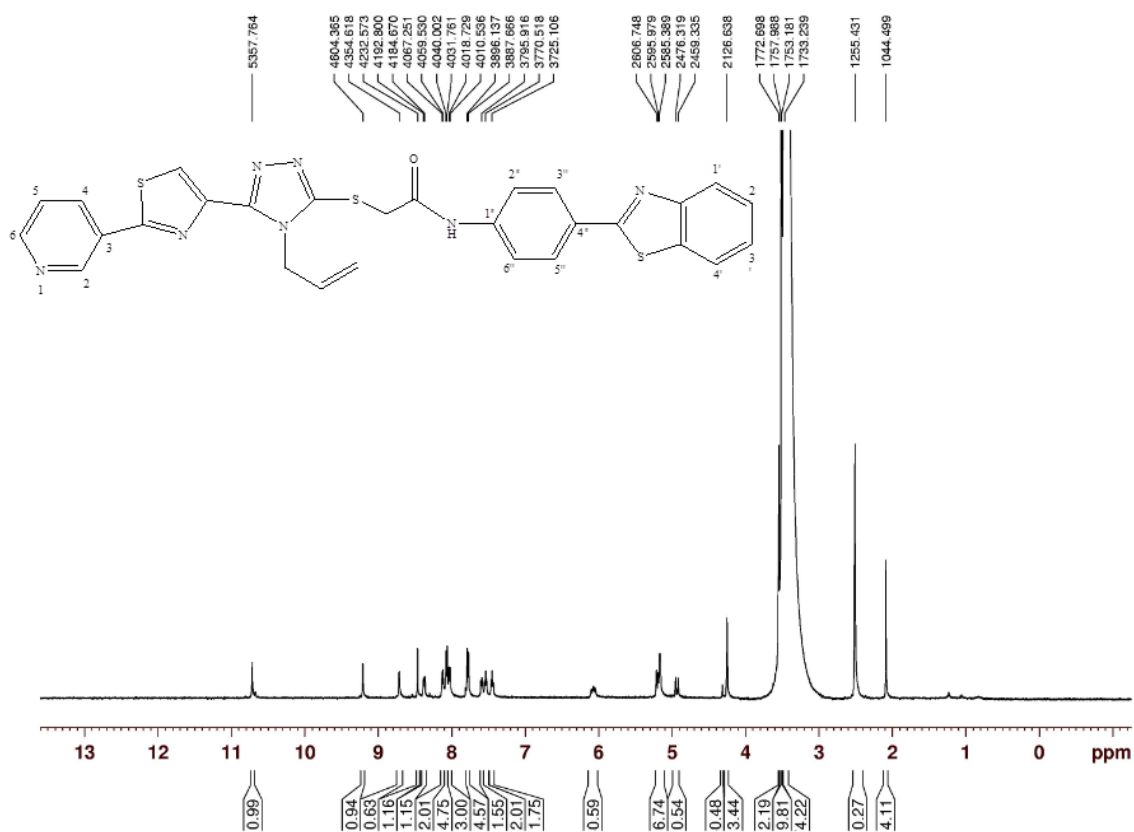
Ek 1. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-metil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit



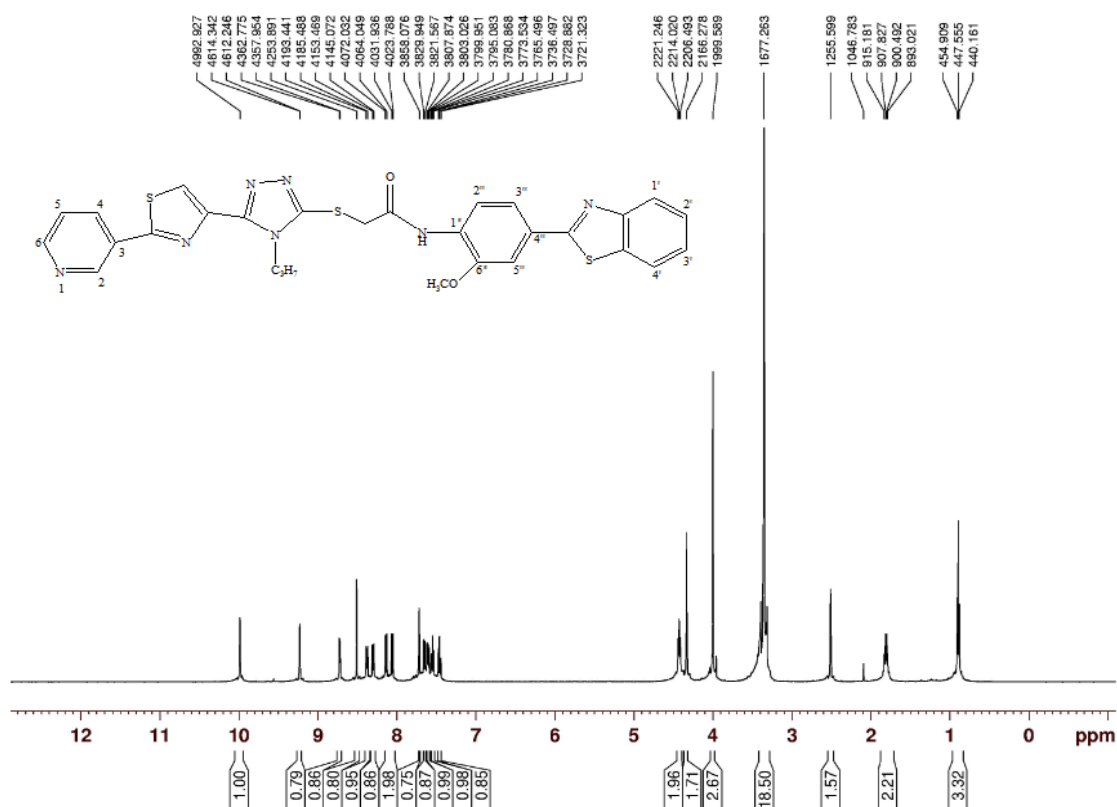
Ek 2. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-etil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit



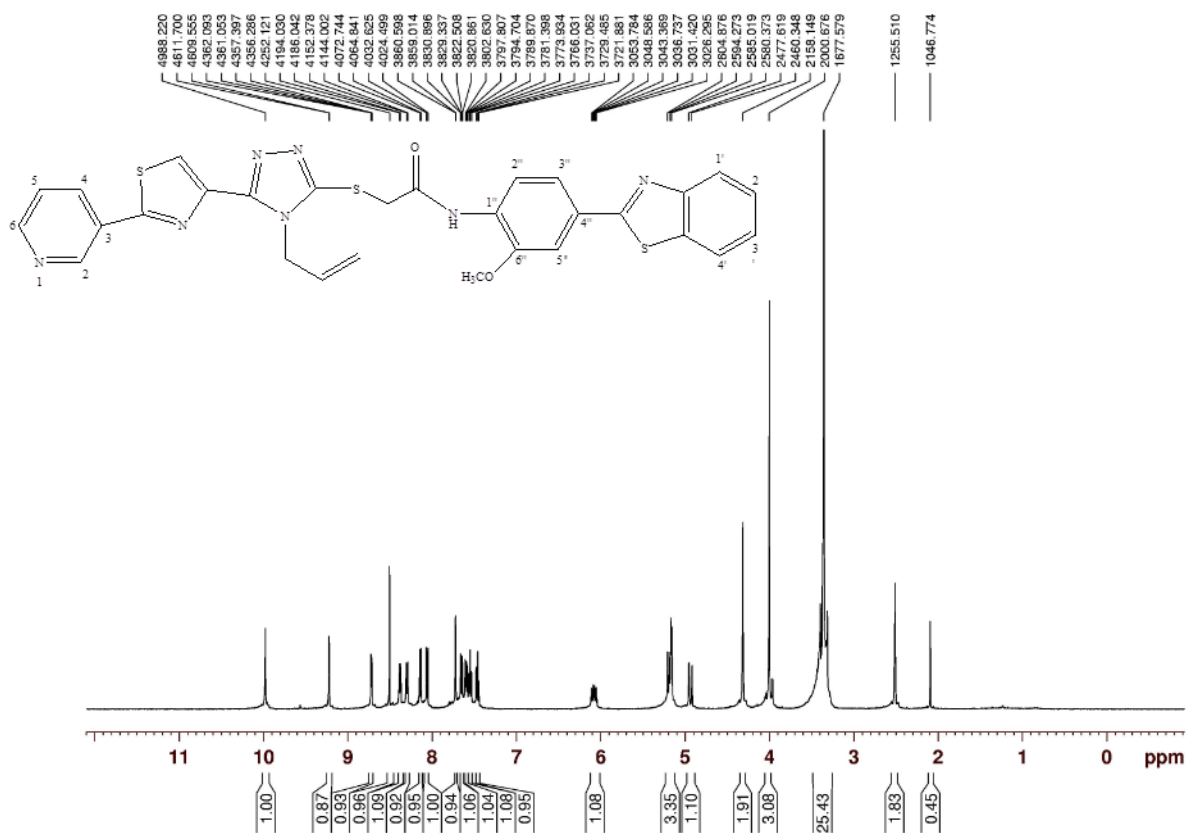
Ek 3. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit



Ek 4. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit



Ek 7. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-propil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit



Ek 8. *N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-2-metoksifenil)-2-[4-allil-5-(2-(piridin-3-il)tiyazol-4-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo] asetamit