

**α -(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-İL)PROPANON, PROPANOL VE PROPANOİK ASİT
TÜREVLERİNİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Hakan TAHTACI

**Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Doktora Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**ZONGULDAK
Haziran 2013**

KABUL:

Hakan TAHTACI tarafından hazırlanan " α -(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-İL)PROPANON, PROPANOL VE PROPANOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 14/06/2013

Başkan: Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN (BEÜ)

Üye : Prof. Dr. Özdemir DOĞAN (ODTÜ)

Üye : Prof. Dr. Mahmut KÖSE (BEÜ)

Üye : Prof. Dr. Metin ZORA (ODTÜ)

Üye : Doç. Dr. Adnan BULUT (KÜ)



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../06/2013



Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”



Hakan TAHTACI

ÖZET

Doktora Tezi

α -(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-İL)PROPANON, PROPANOL VE PROPANOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hakan TAHTACI

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN

Haziran 2013, 157 sayfa

Son yıllarda antimikrobiyal etkiye sahip bileşiklerin sayısında önemli derecede artışlar olmasına rağmen bunların büyük bir kısmının kullanımı, uygulama zorluğu, yüksek toksisite riski, ilaç direncinin ortaya çıkması, istenmeyen yan etkilerin gözlenmesi, farmakokinetik eksiklik ve/veya antimikrobiyal aktivitesindeki yetersizlik nedeniyle sınırlı kalmıştır. Bu durum günümüz bilimini sürekli olarak yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesine zorlamaktadır. Azol türevleri içerisinde yapısında imidazol halkası bulunduran ekonazol ve mikonazol antifungal aktivite gösteren ve çokça kullanılan antimikrobiyal maddelerdendir.

İmidazol türevli ilaçlar klinikte en sık kullanılan antifungallerdir. Ancak triazol grubunu içeren antifungal ilaçlar imidazol türevli ilaçlara benzer aktivitelere sahip olmakla birlikte daha az toksisite gösterip daha yavaş metabolize edildikleri ve daha uzun süre etkili olduklarından dolayı bu konudaki araştırmalar önem kazanmaktadır.

ÖZET (devam ediyor)

Bu çalışmada öncelikle asetil furan ve 1*H*-1,2,4-triazol'den 1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon'un (**3**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu ketonun (**3**) NaH varlığında çeşitli fenil halojenürlerle reaksiyonu sonucu α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanon türevi ketonlar (**4a-i**) elde edilmiştir. Bu ketonların (**4a-i**) NaBH₄ ile indirgenmesi sonucu α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol türevi alkoller (**5a-i**) ve furan halkasının oksitlenmesi sonucu ise α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit türevleri (**6a-i**) sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS ve Elementel Analiz teknikleri ile karakterize edilmiştir.

Çalışmanın son kısmında sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite testleri yapılmıştır. Biyolojik aktivite testleri sonucu, sentezlenen maddelerin çoğunun antibakteriyel özellik gösterdiği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazol, furan, propanon, propanol, propanoik asit, antifungal, antibakteriyel

Bilim Kodu: 405.02.01

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

THE SYNTHESIS OF α -(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)PROPANONE, PROPANOL AND PROPANOIC ACID DERIVATIVES; INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Hakan TAHTACI

Bülent Ecevit University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Thesis Advisor: Prof. Özden ÖZEL GÜVEN

June 2013, 157 pages

In recent years, despite the increasing number of compounds having antimicrobial effect, their usage has been limited due to application difficulties, high toxicity risks, emergence of drug resistance, unwanted side effects, pharmacokinetic deficiency and/or deficiency in antimicrobial activity. This circumstance is forcing today's science to develop new antimicrobials continuously. Econazole and miconazole having imidazole ring have been shown antifungal activity and mostly used antimicrobial compounds through all azole derivatives.

Derivatives of imidazole drugs are the mostly used antifungals in clinicals. However triazole ring containing antifungal drugs show similar activity to imidazole drugs, but their lower toxicity, slower metabolism and longer period of effectiveness make investigations on these compounds important.

ABSTRACT (continued)

In this study, firstly 1-(furan-2-yl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanone (**3**) has been synthesized from acetyl furan and 1*H*-1,2,4-triazole. Then, α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanone derived ketones (**4a-i**) have been synthesized from ketone (**3**) and various benzyl halides in the presence of NaH. α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanol substituted alcohols (**5a-i**) have been synthesized by reduction of ketones (**4a-i**) with NaBH₄ and α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propanoic acid derivatives (**6a-i**) have been synthesized by oxidation of furan ring. All synthesized compounds have been characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS and Elemental Analysis techniques.

In the last part of study, biological activity tests have been done for all synthesized compounds. According to biological activity tests, most of the synthesized compounds have been shown antibacterial activity.

Keywords: 1,2,4-Triazole, furan, propanone, propanol, propanoic acid, antifungal, antibacterial

Science Code: 405.02.01

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca danışmanlığımı yürüten, benden bilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyerek bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın bir kısmını yürüttüğüm ODTÜ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde görev yapmakta olan Prof. Dr. Metin BALCI ve araştırma grubuna teşekkür ederim.

Bileşiklerin biyolojik aktivite testlerini gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü'nde görev yapmakta olan Prof. Dr. Nurten ALTANLAR'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Seval ÇAPANLAR, Meral BAYRAKTAR ve Gökhan TÜRK'e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkanların sağlanmasına katkıda bulunan Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki hocalarıma, arkadaşlarıma ve parasal destek sağlayan BEÜ Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her bakımdan yardımcı olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme, ayrıca bana her zaman mutluluk, güç ve huzur veren sevgili eşim Eda'ya sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xxi
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	xxv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxvii
FORMÜLLER TABLOSU	xxix
BÖLÜM 1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TRİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	3
2.2 TRİAZOL TÜREVLERİNİN ÇEŞİTLİ REAKSİYONLARI	4
2.3 TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ.....	5
2.3.1 1,2,3-Triazol TÜrevlerinin Sentezleri.....	5
2.3.1.1 Alkinlerden ve Azitlerden.....	5
2.3.1.2 Diazo Ketonlardan.....	6
2.3.2 1,2,4-Triazol TÜrevlerinin Sentezleri.....	7
2.3.2.1 Amitrazonlardan (Amit Hidrazon).....	7
2.3.2.2 Açilhidrazinler ile Amitlerden	7
2.3.2.3 Diaçil Hidrazinlerden	7
2.4 TRİAZOL VE TÜREVLERİNİN İLAÇ KİMYASINDAKİ YERİ.....	8
2.5 ANTİFUNGAL AJANLAR VE SINIFLANDIRILMASI.....	9

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
2.5.1 Poliyenler	10
2.5.2 Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri.....	11
2.5.3 Allilaminler	11
2.5.4 Hücre Duvar İnhibitörleri.....	12
2.5.5 Azol Türevleri	12
2.6 ANTİMİKROBİYAL AJANLARIN ETKİ MEKANİZMALARI	15
2.6.1 Antifungal Ajanların Etki Mekanizmaları	15
2.6.2 Antibakteriyel Ajanların Etki Mekanizmaları.....	19
2.6.2.1 Hücre Duvarı Sentezini Etkileyen Antibakteriyel Maddeler	19
2.6.2.2 Hücre Zarının Yapısını ve İşlevini Bozan Maddeler.....	21
2.6.2.3 Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Maddeler	21
2.6.2.4 Protein Sentezini İnhibe Eden Maddeler	21
2.6.2.5 Antimetabolit Etki Gösteren Maddeler.....	21
2.7 AMİNO ASİTLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	22
2.7.1 Amino Asitlerin Genel Özellikleri	23
2.7.2 Amino Asitlerin Çeşitli Özellikleri.....	24
2.7.2.1 Amino Asitlerin İyonik Özellikleri	24
2.7.2.2 Amino Asitlerin Çözünürlükleri	24
2.7.2.3 Amino Asitlerin Optikçe Aktiflikleri	24
2.8 α -AMİNO ASİTLERİN SENTEZLERİ	25
2.8.1 Bir α -Halo Asidin Doğrudan Aminlenmesi (Ammonoliz) ile α -Amino Asit Sentezi.....	25
2.8.2 Potasyum Ftalimitten α -Amino Asit Sentezi.....	26
2.8.3 Strecker Sentezi ile α -Amino Asit Sentezi.....	27
2.8.4 Ozonlama ile Furan Türevlerinden α -Amino Asit Sentezi	28
2.9 α -AMİNO ASİTLERİN REAKSİYONLARI	29
2.9.1 Esterleşme Reaksiyonu	29
2.9.2 Amin Açılasyon Reaksiyonu.....	30
2.9.3 Ninhidrin Reaksiyonu	30
2.9.4 Aldehitlerle Schiff Bazı Oluşum Reaksiyonu	31
2.9.5 Peptit Bağı Oluşum Reaksiyonu.....	32

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

2.10 RASEMİK KARIŞIM HALİNDE BULUNAN AMİNO ASİTLERİN AYRILMASI.....	32
2.10.1 Rasemik Karışımların Diastereomerlere Dönüştürülerek Ayrılması.....	33
BÖLÜM 3 LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	35
BÖLÜM 4 DENEYSEL KISIM	77
4.1 FURİL SÜBSTİTÜE KETON SENTEZİ.....	77
4.1.1 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanon (3) sentezi.....	77
4.2 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-TRİAZOL-1-İL)PROPANON TÜREVİ KETONLARIN SENTEZİ.....	78
4.2.1 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanon (4a-i) sentezi.....	78
4.2.1.1 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4a)	78
4.2.1.2 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4b)	79
4.2.1.3 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4c)	79
4.2.1.4 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4d).....	79
4.2.1.5 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e).....	80
4.2.1.6 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4f)...	80
4.2.1.7 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4g) ..	80
4.2.1.8 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4h) ..	81
4.2.1.9 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4i) ...	81
4.3 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-TRİAZOL-1-İL)PROPANOL TÜREVİ ALKOLLERİN SENTEZİ.....	81
4.3.1 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanol (5a-i) sentezi.....	81
4.3.1.1 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5a)	82
4.3.1.2 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5b)	82
4.3.1.3 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5c)	82
4.3.1.4 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5d)	83
4.3.1.5 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e).....	83

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

4.3.1.6 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5f)....	83
4.3.1.7 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5g) ...	84
4.3.1.8 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5h)...	84
4.3.1.9 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5i)....	84
4.4 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-TRİAZOL-1-İL)PROPANOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ.....	85
4.4.1 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanoik asit (6a-i) sentezi	85
4.4.1.1 3-Fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6a)	85
4.4.1.2 3-(4-Bromfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6b)	85
4.4.1.3 3-(4-Klorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6c)	86
4.4.1.4 3-(4-Florfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6d)	86
4.4.1.5 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6e).....	86
4.4.1.6 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6f)	86
4.4.1.7 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6g)	87
4.4.1.8 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6h)	87
4.4.1.9 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6i)	87
4.5 BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	88
BÖLÜM 5 BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ.....	89
5.1 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-TRİAZOL-1-İL)PROPANON, PROPANOL VE PROPANOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ	89
5.2 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	92
KAYNAKLAR	99
ÖZGEÇMİŞ	157

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Sayfa
2.1 Triazol bileşiğinin iki izomer yapısı.....	3
2.2 İmidazol, pirazol ve 1,2,4-triazolün molekül yapıları ve pKa değerleri	4
2.3 1,2,3-Triazolün tautomerik yapıları.....	4
2.4 1,2,4-Triazolün tautomerik yapıları.....	4
2.5 1,2,3-Triazol bileşiğinin yerdeğiştirme reaksiyonu.....	5
2.6 1,2,4-Triazol bileşiğinin formaldehitte reaksiyonu	5
2.7 Alkin ve azitlerden 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	6
2.8 Alkenlerden Δ^2 -1,2,3-triazolin türevlerinin sentezi	6
2.9 Diazo ketonlardan 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	6
2.10 Amitrazonlardan 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi	7
2.11 Açılhidrazinler ile amitlerden 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi	7
2.12 Diaçil hidrazinlerden 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi	8
2.13 Flukonazolün molekül yapısı.....	8
2.14 Amfoterisin B ve nistatinin molekül yapıları.....	11
2.15 5-Florositozinin molekül yapısı	11
2.16 Terbinafin ve naftitinin molekül yapıları.....	12
2.17 Gem-fenil-(1 <i>H</i> -imidazol-1-ilmetil) grubunun molekül yapısı.....	13
2.18 Çeşitli azol türevlerin molekül yapıları	14
2.19 Ergosterol ve kolesterolün molekül yapıları.....	15
2.20 Fungal hücre zarının yapısı.....	16
2.21 Fungal hücrelerde ergosterol biyosentezi	17
2.22 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri hücre duvarı yapısı	20
2.23 Amino asitlerin genel formülü	22
2.24 α , β ve γ -amino asitlerin genel gösterimi.....	22
2.25 Amino asitlerin molekül yapıları; yüksüz molekül, dipolar (zwitter iyon)	23
2.26 α -Halo asidin doğrudan aminlenmesi ile α -amino asit sentezi	25
2.27 Gabriel reaksiyonu ile α -amino asit sentezi.....	26

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
2.28 Potasyum ftalimitten metiyonin sentezi	27
2.29 Strecker sentezi ile α -amino asit sentezinin genel reaksiyonu.....	27
2.30 Strecker sentezi ile α -amino asit sentezinin mekanizması.....	28
2.31 Furandan asit eldesi	28
2.32 Dekarbonilasyon mekanizması	29
2.33 α -Amino asitlerin esterleşme reaksiyonu	30
2.34 α -Amino asitlerin amin açılasyon reaksiyonu	30
2.35 α -Amino asitlerin ninhidrin ile verdiği reaksiyon	31
2.36 Amino asitlerin Schiff bazı oluşum reaksiyonu.....	32
2.37 Amino asitlerin peptit bağı oluşum reaksiyonu	32
2.38 Rasemik karışımın diastereomerlere dönüşüm reaksiyonu	34
5.1 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanon türevi ketonların (4a-i) sentezi.....	89
5.2 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanol türevi alkollerin (5a-i) sentezi.....	90
5.3 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanoik asit türevlerinin (6a-i) sentezi.....	91
A.1 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanon (3) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	111
A.2 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	111
A.3 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	112
A.4 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	112
A.5 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4d) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	113
A.6 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	113
A.7 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4f) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	114
A.8 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4g) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	114

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
A.9 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4h) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	115
A.10 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	115
A.11 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	116
A.12 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	116
A.13 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	117
A.14 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5d) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	117
A.15 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	118
A.16 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5f) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	118
A.17 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5g) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	119
A.18 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5h) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	119
A.19 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	120
A.20 3-Fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	120
A.21 3-(4-Bromfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	121
A.22 3-(4-Klorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	121
A.23 3-(4-Florfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6d) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	122

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
A.24 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6e) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	122
A.25 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6f) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	123
A.26 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6g) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	123
A.27 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6h) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	124
A.28 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	124
B.1 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanon (3) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	127
B.2 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	127
B.3 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	128
B.4 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	128
B.5 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4d) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	129
B.6 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	129
B.7 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4f) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	130
B.8 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4g) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	130
B.9 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4h) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	131
B.10 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4i) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	131

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
B.11 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	132
B.12 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	132
B.13 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	133
B.14 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5d) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	133
B.15 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	134
B.16 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5f) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	134
B.17 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5g) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	135
B.18 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5h) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	135
B.19 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5i) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	136
B.20 3-Fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	136
B.21 3-(4-Bromfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	137
B.22 3-(4-Klorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	137
B.23 3-(4-Florfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6d) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	138
B.24 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6e) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	138
B.25 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6f) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	139

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
B.26 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6g) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	139
B.27 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6h) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	140
B.28 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6i) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	140
C.1 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanon (3) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	143
C.2 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	143
C.3 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4b) bileşiğine ait kütle spektrumu	144
C.4 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4c) bileşiğine ait kütle spektrumu	144
C.5 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4d) bileşiğine ait kütle spektrumu	145
C.6 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e) bileşiğine ait kütle spektrumu	145
C.7 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4f) bileşiğine ait kütle spektrumu	146
C.8 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4g) bileşiğine ait kütle spektrumu	146
C.9 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4h) bileşiğine ait kütle spektrumu	147
C.10 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4i) bileşiğine ait kütle spektrumu	147
C.11 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	148
C.12 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5b) bileşiğine ait kütle spektrumu	148

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
C.13 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5c) bileşiğine ait kütle spektrumu	149
C.14 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5d) bileşiğine ait kütle spektrumu	149
C.15 1-(Furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e) bileşiğine ait kütle spektrumu	150
C.16 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5f) bileşiğine ait kütle spektrumu	150
C.17 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5g) bileşiğine ait kütle spektrumu	151
C.18 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5h) bileşiğine ait kütle spektrumu	151
C.19 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5i) bileşiğine ait kütle spektrumu	152
C.20 3-Fenil-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6a) bileşiğine ait kütle spektrumu	152
C.21 3-(4-Bromfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6b) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	153
C.22 3-(4-Klorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6c) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	153
C.23 3-(4-Florfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6d) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	154
C.24 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6e) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	154
C.25 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6f) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	155
C.26 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6g) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	155
C.27 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6h) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	156
C.28 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6i) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	156

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Antibakteriyel maddelerin etki mekanizmaları.....	19
3.1 Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	35
3.2 Ogata et al. (1987) tarafından sentezlenen bileşikler	36
3.3 Porretta et al. (1993) tarafından sentezi gerçekleştirilen keton ve alkol yapıları.....	37
3.4 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı keton, alkol ve eter yapıları.....	38
3.5 Fringuelli et al. (1998) tarafından sentezlenen bileşikler	39
3.6 Min et al. (1999) tarafından sentezlenen bileşikler	40
3.7 Itoh et al. (2002) tarafından sentezlenen alkol bileşikleri	41
3.8 Castellano et al. (2003) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	42
3.9 Liu et al. (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	43
3.10 Pautus et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler	44
3.11 Jin et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler	45
3.12 Lebouvier et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.....	46
3.13 Banfi et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.....	47
3.14 Lebouvier et al. (2007) tarafından sentezlenen bileşikler.....	48
3.15 Sun et al. (2007a) tarafından sentezlenen bileşikler.....	49
3.16 Sun et al. (2007b) tarafından sentezlenen bileşikler	50
3.17 Sun et al. (2007b) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.....	51
3.18 Zhao et al. (2007) tarafından sentezlenen bileşikler.....	52
3.19 Zhao et al. (2007) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.....	53
3.20 Liu et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler	53
3.21 Liu et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.....	54
3.22 Emami et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler	55

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.23 Giraud et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.....	56
3.24 Garcia et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler	57
3.25 Garcia et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler	58
3.26 Suzuki et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.....	59
3.27 Guillon et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.....	60
3.28 Chai et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler	61
3.29 Chai et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.....	62
3.30 Giraud et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.....	63
3.31 Mao et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler	64
3.32 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler.....	65
3.33 Wan et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler	66
3.34 Jiang et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler	67
3.35 Sheng et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.....	68
3.36 Sheng et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.....	69
3.37 Rezaei et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.....	70
3.38 Hunashal et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.....	71
3.39 Yu et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.....	72
3.40 Wang et al. (2012) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	73
3.41 Wang et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.....	74
3.42 Salerno et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler.....	75
5.1 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanon türevi ketonlar (4a-i)..	90
5.2 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanol türevi alkoller (5a-i)	91
5.3 α -(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)propanoik asit türevleri (6a-i).....	92
5.4 (4a-i) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).....	93
5.5 (5a-i) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).....	94

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
5.6 (6a-i) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).....	95

EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
EK A BİLEŞİKLERİN ^1H NMR SPEKTRUMLARI.....	109
EK B BİLEŞİKLERİN ^{13}C NMR SPEKTRUMLARI.....	125
EK C BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI	141

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

δ	: Kimyasal kayma
J	: Etkileşme sabiti

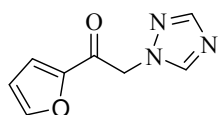
KISALTMALAR

<i>A. flavus</i>	: <i>Aspergillus flavus</i>
<i>A. fumigatus</i>	: <i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>A. niger</i>	: <i>Aspergillus niger</i>
ATRA	: All-Trans Retinoik Asit
Boc	: Bütil oksi karbonil
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
<i>C. kefyr</i>	: <i>Candida kefyr</i>
<i>C. krusei</i>	: <i>Candida crusei</i>
<i>C. neoformans</i>	: <i>Criptococcus neoformans</i>
<i>C. parapsilosis</i>	: <i>Candida parapsilosis</i>
CDCl_3	: Döterokloroform
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMF	: Dimetilformamit
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>E. graminis</i>	: <i>Erysiphe graminis</i>
<i>M. canis</i>	: <i>Microsporum canis</i>
<i>M. gypseum</i>	: <i>Microsporum gypseum</i>
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)
MRSA	: <i>Metisilin-dirençli Staphylococcus aureus</i>
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
Ph	: Fenil

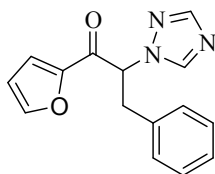
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

<i>S. aureus</i>	:	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAR	:	Yapı-Aktivite İlişkisi (Structure-Activity Relationship)
<i>S. cerevisiae</i>	:	<i>Saccharomyce cerevisiae</i>
<i>T. asteroides</i>	:	<i>Trichophyton asteroides</i>
<i>t-Bu</i>	:	Tersiyer bütıl

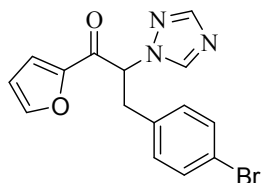
FORMÜLLER TABLOSU



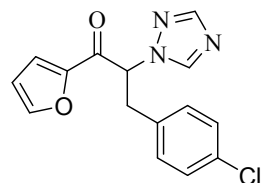
(3)



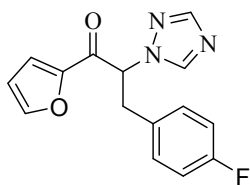
(4a)



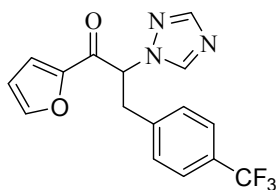
(4b)



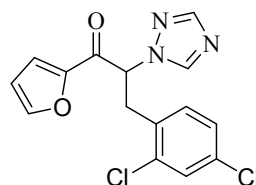
(4c)



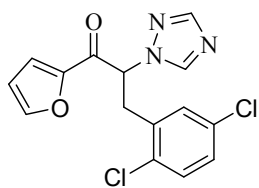
(4d)



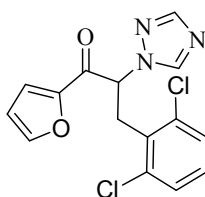
(4e)



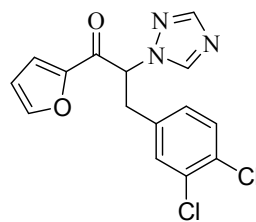
(4f)



(4g)

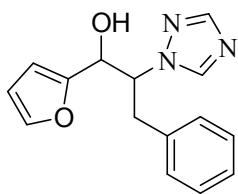


(4h)

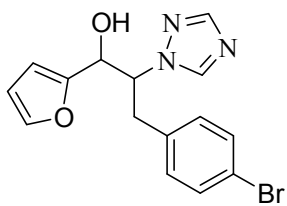


(4i)

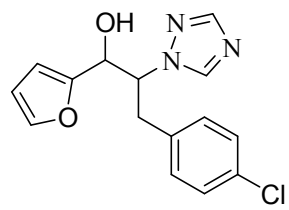
FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



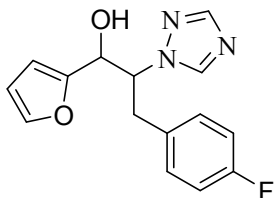
(5a)



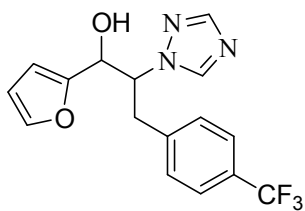
(5b)



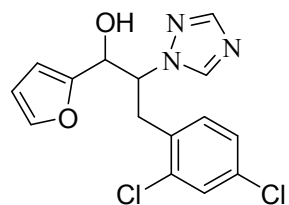
(5c)



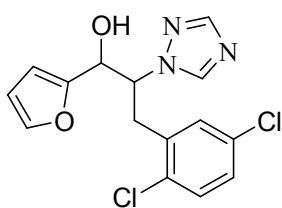
(5d)



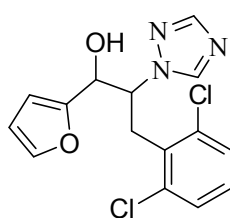
(5e)



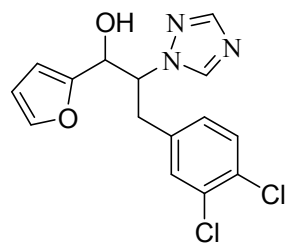
(5f)



(5g)

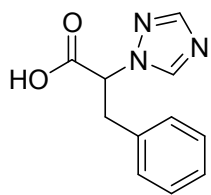


(5h)

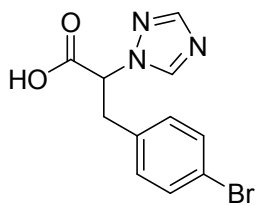


(5i)

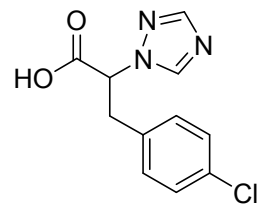
FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



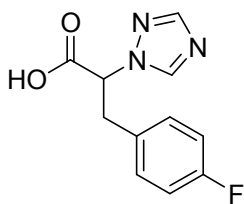
(6a)



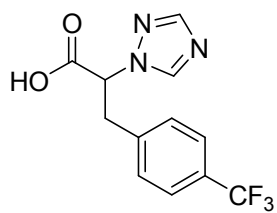
(6b)



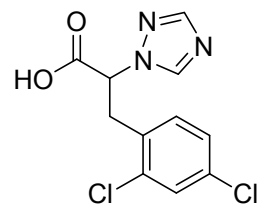
(6c)



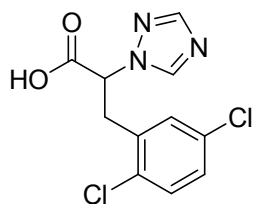
(6d)



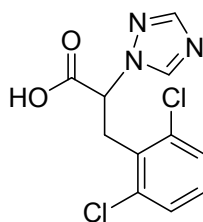
(6e)



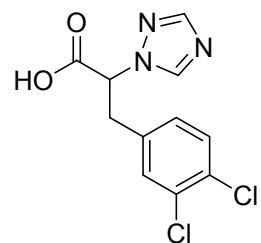
(6f)



(6g)



(6h)



(6i)

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

20. yüzyıla kadar bakteri ve mantar enfeksiyonlarının tedavilerinde iyot, fenol türevleri, benzoik asit ve salisilik asit gibi maddeler kullanılıyordu. 1956'da amfoterisin B'nin bulunması, sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur. Ancak amfoterisin B'nin çok toksik olması ve zamanla böbreklerde nefrotoksisiteye neden olması çalışmaların başka antimikrobiyallere yönelmesine sebep olmuştur.

1969 yılında ilk azol bileşiklerinden klotrimazol ve mikonazolün bulunması ve tedavide kullanılmasına rağmen antimikotik azoller 1974 yılından itibaren gelişme göstermiştir (Sheehan et al. 1999).

Daha sonraki yıllarda imidazol türevlerinden ekonazol ve mikonazol, 1990'lı yıllarda geniş etki alanına sahip triazol türevlerinden flukonazol gibi bir "gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-il-metil)" grubu taşıyan çeşitli azol türevleri klinik kullanım amacıyla geliştirilmiştir. Mikonazol ticari açıdan ilk önemli antimikotik olmasına rağmen uygulama zorluğu, sınırlı spektrum aktivitesi ve çeşitli yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlı kalmıştır (Lovey et al. 1992).

1960'lı yıllarda bulunan imidazol türevli ilaçlar şimdilerde yerini daha geniş spektrum aralığı ve daha düşük toksisitesi olan flukonazol, itrakonazol vb. gibi triazol türevlerine bırakmıştır (Sheehan et al. 1999, Liu et al. 2008). İlk azol antifungallerinin kullanılmaya başlamasından günümüze kadar geçen zaman içerisinde hem aktivitelerinin artırılması hem de yan etkilerinin ve toksisitelerinin azaltılması yönünde önemli çalışmalar yapılmıştır.

Ancak tüm bu gelişmelerin yanında günümüzde hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaçların bilinçsizce alınması, sürekli kullanma alışkanlığına yol açarak bağımlılığa sebep olmaktadır.

Bu nedenlerden dolayı flukonazol ve itrakonazol gibi triazol türevlerinden daha az toksik, daha geniş spektrum aralığına sahip, antimikrobiyal aktivitesinin daha yüksek olduğu ve ilaç direncinin minimum olduğu triazol türevli bileşikler üzerinde çalışmalar hızla devam etmektedir (Sun et al. 2007a, Sun et al. 2007b, Chai et al. 2009).

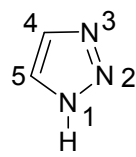
Bu çalışmanın temel amacı; biyolojik aktivite gösteren 1,2,4-triazol türevli maddelerden esinlenerek α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanon türevi ketonların (**4a-i**) sentezlenmesi, ardından bu ketonlar üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol türevi alkollere (**5a-i**) ve α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit türevlerine (**6a-i**) dönüştürülerek, antifungal ve antibakteriyel aktivitelerin bu modifikasyonlardan nasıl etkilendiğinin incelenmesidir.

BÖLÜM 2

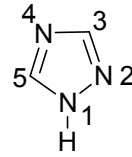
GENEL BİLGİLER

2.1 TRIAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren yapı "triazasiklopentadien" veya kısaca "triazol" olarak bilinir. Heteroatomların halkadaki pozisyonlarına göre 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere birbiri ile izomer iki triazol halkası vardır (İkizler 1985, Shalini et al. 2011). Şekil 2.1’de triazol bileşiğinin iki izomer yapısı verilmiştir.



1,2,3-Triazol

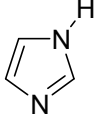
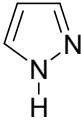
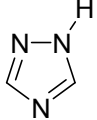


1,2,4-Triazol

Şekil 2.1 Triazol bileşiğinin iki izomer yapısı.

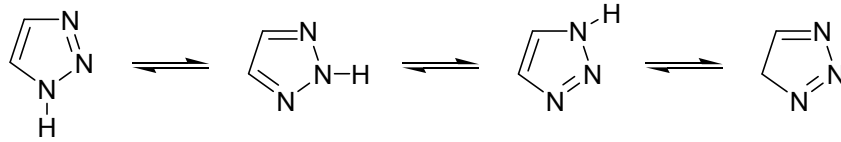
1,2,4-Triazol renksiz, kokusuz ve kristal haldeki aromatik yapılu bir bileşiktir. Zayıf bazik özellik gösteren bu bileşik 120 °C’de erir ve 260 °C’de kaynar.

Yine başka beş üyeli heterosiklik bileşiklerden olan pirazol ve imidazol (diazoller) ile karşılaştırıldığında triazoller ilave bir azot atomunun etkisiyle indüktif etki sayesinde daha zayıf baz, daha kuvvetli asit özelliği gösterirler. Şekil 2.2’de imidazol, pirazol ve triazolün molekül yapıları ile pK_{a1} ve pK_{a2} değerleri verilmiştir.

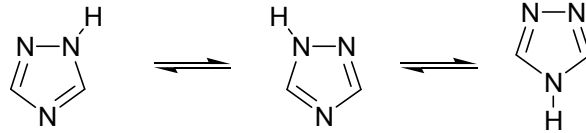
		
İmidazol	Pirazol	1,2,4-Triazol
pK _{a1} : 6.95	2.5	2.2
pK _{a2} : 14.2	14.2	10.3

Şekil 2.2 İmidazol, pirazol ve 1,2,4-triazolün molekül yapıları ve pK_a değerleri.

Süstitüe olmamış 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol halkaları imidazol ve pirazolde olduğu gibi tautomerik bir yapıya sahiptir (Şekil 2.3 ve 2.4) (Katritzky and Rachwal 2008).



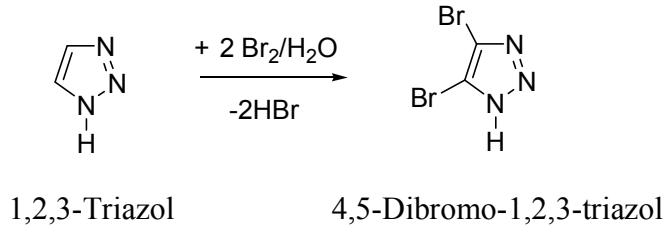
Şekil 2.3 1,2,3-Triazolün tautomerik yapıları.



Şekil 2.4 1,2,4-Triazolün tautomerik yapıları.

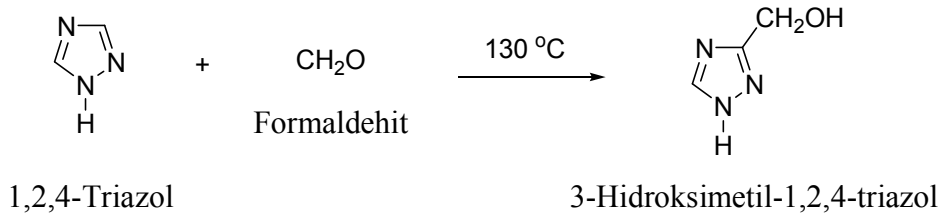
2.2 TRİAZOL TÜREVLERİNİN ÇEŞİTLİ REAKSİYONLARI

1,2,3-Triazoller elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarını verebilen bileşiklerdir (İkizler 1985). 1,2,3-Triazolün bromlu su ile muamelesi 4,5-dibromo türevinin oluşumuyla sonuçlanır. Şekil 2.5’de bu reaksiyon gösterilmiştir.



Şekil 2.5 1,2,3-Triazol bileşiğinin yerdeğiştirme reaksiyonu.

1,2,4-Triazoller ise nitroloma, sülfolandırma ve Friedel-Crafts alkilleme ve açılme gibi asidik koşulları gerektiren elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile 130 °C’de 3-hidroksimetil-1,2,4-triazol oluştururlar (İkizler 1985). Bu reaksiyon Şekil 2.6’da gösterilmiştir.



Şekil 2.6 1,2,4-Triazol bileşiğinin formaldehit ile reaksiyonu.

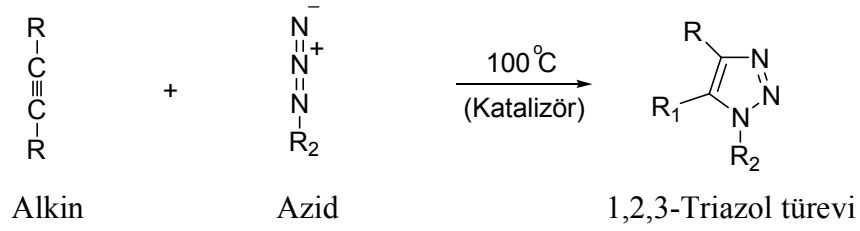
Triazoller; LiAlH₄, NaBH₄ gibi indirgenlere ve KMnO₄, CrO₃ vb. yükseltgenlere karşı genellikle dayanıklı bileşikler olarak bilinirler.

2.3 TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ

2.3.1 1,2,3-Triazol Türevlerinin Sentezleri

2.3.1.1 Alkinlerden ve Azitlerden

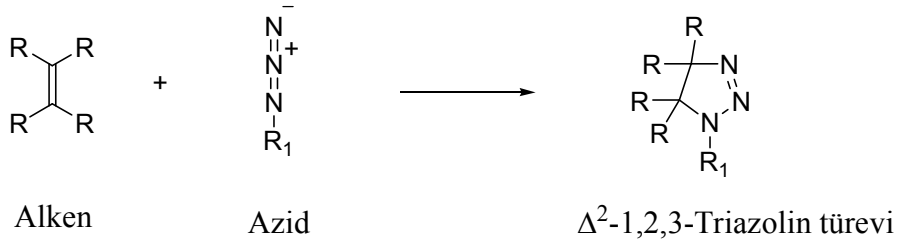
Alkinlerin alkil ya da aril azitler ile reaksiyonundan çeşitli katalizörler kullanarak (Cu, Ru vb.) 1,2,3-triazoller elde edilir. Şekil 2.7’de bu reaksiyon gösterilmiştir. Bu reaksiyona "Click reaksiyonu" adı verilmektedir (Gilchrist 1997, Smith and March 2007, Shalini et al. 2011, Slavin et al. 2011).



Şekil 2.7 Alkin ve azitlerden 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.

Bu yöntem ile asetilen ($\text{R}=\text{R}_1=\text{H}$) ve azotür asitinden ($\text{R}_2=\text{H}$) 1,2,3-triazol oluşur.

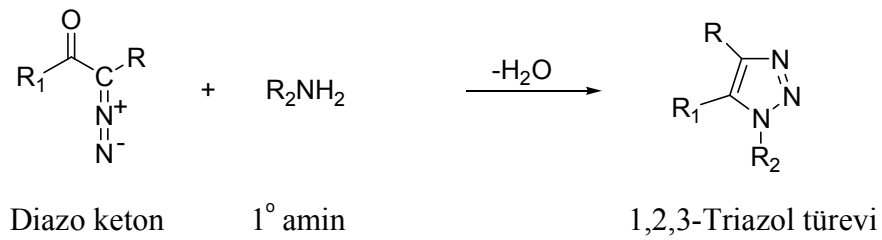
Yukarıdaki reaksiyonda (Şekil 2.7) alkinler yerine elektron çekici gruplar içeren alkenler kullanılırsa Δ^2 -1,2,3-triazolinler elde edilir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Alkenlerden Δ^2 -1,2,3-triazolin türevlerinin sentezi.

2.3.1.2 Diazo Ketonlardan

Diazo ketonların primer aminlerle reaksiyonundan 1,2,3-triazoller elde edilir (Şekil 2.9).

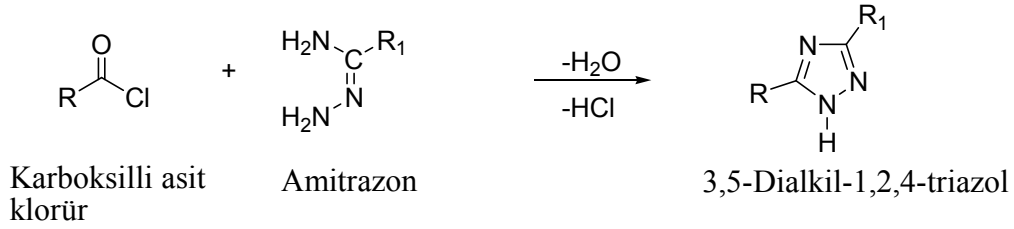


Şekil 2.9 Diazo ketonlardan 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi.

2.3.2 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezleri

2.3.2.1 Amitrazonlardan (Amit Hidrazon)

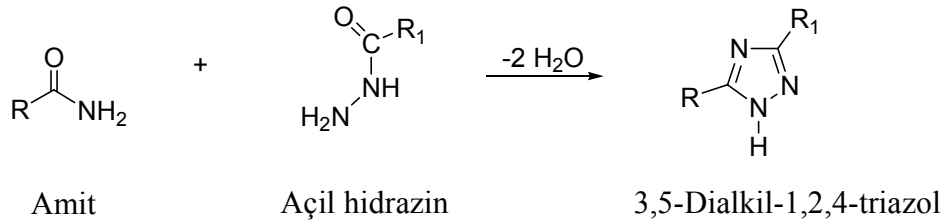
Amit hidrazon (amitrazon)'ların karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller elde edilir (Şekil 2.10) (Salgın Gökşen et al. 2007).



Şekil 2.10 Amitrazonlardan 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

2.3.2.2 Açıl Hidrazinler ile Amitlerden

Açıl hidrazinler ve amitlerin ısıtılması sonucunda bir halka kapanması ile 1,2,4-triazol türevleri oluşur (Şekil 2.11).

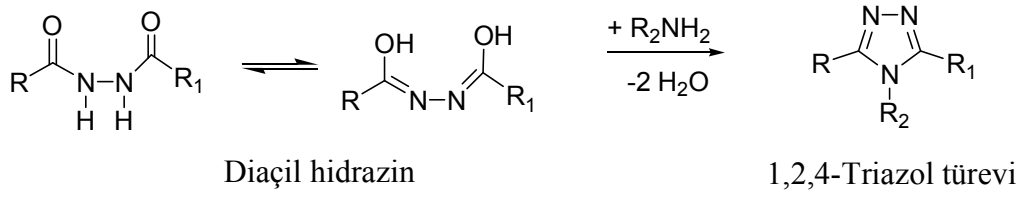


Şekil 2.11 Açıl hidrazinler ile amitlerden 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamit (R=H) ve formil hidrazin (R₁=H) kullanılması halinde 1,2,4-triazol elde edilir (Gilchrist 1997).

2.3.2.3 Diaçil Hidrazinlerden

Diaçil hidrazinlerin primer aminlerle reaksiyonundan 1,2,4-triazol türevleri elde edilir (Şekil 2.12).



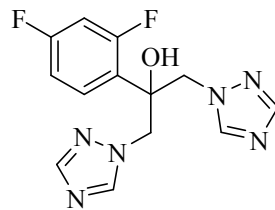
Şekil 2.12 Diaçil hidrazinlerden 1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

Bu reaksiyonda 1° amin yerine NH₃'de kullanılabilir. Örneğin 1,2-diasetilhidrazin (R=R₁=CH₃) ve NH₃'den 3,5-dimetil-1,2,4-triazol elde edilir.

2.4 TRIAZOL VE TÜREVLERİNİN İLAÇ KİMYASINDAKİ YERİ

Doğada triazol içeren herhangi bir doğal çekirdek yoktur. Triazol ancak sentetik olarak sentezlenebilen biyolojik olarak aktif bir bileşiktir. Ayrıca pek çok doğal bileşiğin yapısında bulunan bazı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan imidazolün bir izoesteri olarak da tarif edilir.

Önemli antifungal ilaç grubunu oluşturan süstitüe imidazol grubunda, imidazol yerine 1,2,4-triazol grubunun bağlanmasıyla önemli antifungal ajanlar elde edilmiştir. Buna en tipik örnek Şekil 2.13'de verilen flukonazoldür. Flukonazol fungal tedavilerde çokça kullanılan önemli bir antifungal ajandır (Odds et al. 1986, Park et al. 2007). Flukonazol var olan bileşiklerin yapılarında değişiklik yapılarak daha iyi bir sistemik antifungal ilaç elde etmeyi hedef alan araştırmalar sonucunda bulunmuştur.



Flukonazol

Şekil 2.13 Flukonazolün molekül yapısı.

Flukonazolün moleküler yapısı planlanırken imidazol grubunun yerine triazol grubunun kullanılması, ilacın mantarlardaki 14 α -demetilaz enzimine karşı olan özgülüğünü arttırmıştır.

İkinci bir triazol türevinin eklenmesi ise antifungal aktivitenin daha fazla artmasını sağlamıştır (Bailey et al. 1990).

Ancak zamanla bazı mantar türlerinde özellikle *C. krusei*'de flukonazole karşı direnç gelişimiyle tedavide başarısızlıklar gözlenmiştir. Bu durum çalışmaların başka taraflara yönelmesine neden olmuştur (White et al. 1998, Kanafani and Perfect 2008).

1,2,4-Triazol halkası üzerinde yapılan aktivite çalışmalarında antifungal ve antibakteriyel aktivitenin yanı sıra pestisit (Ram et al. 1989), insektisit (Ghorab et al. 2000), herbisit (Holla et al. 2002), antikanser (Holla et al. 2003), antikonvülsan (Almasirad et al. 2004), antitüberküloz (Walczak et al. 2004), antienflamatuar ve analjezik (Tozkoparan et al. 2007), antiviral (Amir et al. 2008) gibi etkilerinin de olduğu rapor edilmiştir.

2.5 ANTİFUNGAL AJANLAR VE SINIFLANDIRILMASI

Antifungal ajanlar; deri, mukoza ve organların lokal veya sistemik enfeksiyonlarına karşı etkili olan deri, ağız ve damar yoluyla uygulanabilen bileşiklerdir (Mandell et al. 2000). Antifungal ilaç tedavisi çeşitli toksik etkilerden dolayı 1950'li yıllara kadar potasyum iyodür ve metilen mavisi gibi bileşiklerle sınırlı kalmıştır. Daha sonraki yıllarda amfoterisin B bulunmuş ve bu mantar enfeksiyonlarının tedavisinde dönüm noktası olmuştur. Ancak amfoterisin B'nin çok toksik olması böbreklerde tahribata neden olmuş ve bu durum çalışmaların yeni ve sistemik antimikrobiyallere doğru kaymasına neden olmuştur (Baginski et al. 2002).

Yeni sistemik antifungal ilaçlara ulaşmada aranabilecek kriterler arasında fungal hücre duvarı biyosentezini inhibe etmek, amfoterisin B'den daha etkili, güvenilirliği flukonazol ile kıyaslanabilir, *in vitro* ve *in vivo* fungisidal aktiviteye sahip olmak yer almaktadır (Kuş ve Alp 2002).

Fungus hücreleri prokaryotik bakteri hücrelerinin aksine memeli hücresi gibi ökaryotiktir. Bu nedenle antifungal ilaçlar antibakteriyel ilaçlarla kıyaslandığında daha toksiktirler. Hücre yapılarındaki benzerlikten kaynaklanan bu toksisiteyi ortadan kaldırmak için mantar ve memeli arasındaki farklar göz önünde bulundurulmakta ve mantar hücresi için seçici etki mekanizmalarına yönelik çalışmalar yapılmaktadır (Kuş ve Alp 2002).

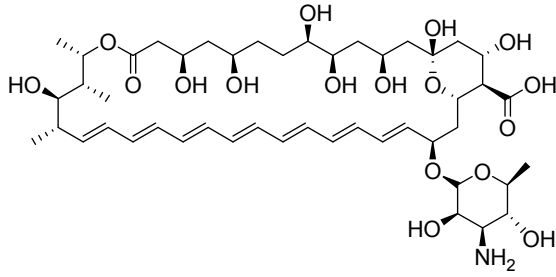
Fungal enfeksiyonlardaki artışa paralel olarak tedavi amacıyla geliştirilen antifungal ilaçların kullanımındaki artış, beraberinde antifungal direnç gelişimini gündeme getirmiştir. Bu durum günümüz bilimini daha yeni ve daha etkili ilaçların bulunmasına teşvik etmiştir (White et al. 1998, Guillon et al. 2009).

Günümüzde klinikte sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar; poliyenler, nükleik asit sentez inhibitörleri, allilaminler, hücre duvar inhibitörleri ve azol türevleri olmak üzere beş grupta toplanır (Ghannoum and Rice 1999, Rossello et al. 2002, Sanglard and Bille 2002, Akins 2005, Ghannoum and Perfect 2010). Azoller tüm antifungaller içerisinde kullanılabilirliği en yüksek olup en geniş kullanım alanına sahip olanlarıdır (Sanglard and Odds 2002, Odds et al. 2003, Wang et al. 2012).

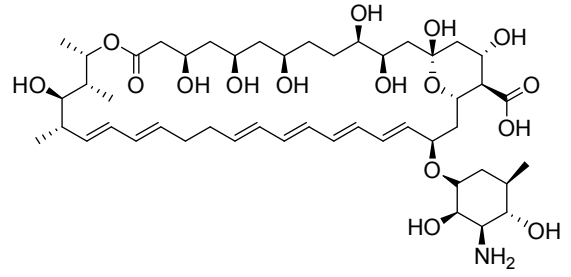
2.5.1 Poliyenler

1950’lerden azollerin keşfine kadar sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde poliyenler çokça kullanılan antifungal ajanlardır. En çok bilinenleri Şekil 2.14’de gösterilen amfoterisin B ve nistatin’dir. Amfoterisin B’nin nefrotoksik yan etkilerinden dolayı bu etkilerin azaltılıp, ilaç etkinliğini arttırmak amacıyla lipit formülasyonları geliştirilmiş ve klinik kullanıma sokulmuştur (Odds et al. 2003, Ghannoum and Perfect 2010). Amfoterisin B (AmB) ve lipit formülasyonları fungal hücre mebranının esas sterol bileşiği olan ergosterole bağlanarak osmotik dengeyi bozar. Bağlanma sonucunda hücre içi potasyum, magnezyum, şekerler ve metabolitlerin kaybı gerçekleşir ve fungal hücre ölümü sağlanır (Baginski et al. 2002, Kanafani and Perfect 2008). AmB memeli hücrelerindeki kolestrole de bağlanmakta ancak fungal hücrelere göre daha az afinite göstermektedir. AmB’nin en ciddi yan etkisi nefrotoksitedir (Baginski et al. 2002, Odds et al. 2003).

Sistemik mantar enfeksiyonları için uygun diğer bir poliyen antifungal olan nistatin daha çok *C. albicans* türü antifungaller üzerinde özel bir etkiye sahiptir. Diğer mantar enfeksiyonlarında önemli bir etkisi yoktur.



Amfoterisin B

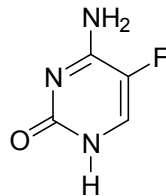


Nistatin

Şekil 2.14 Amfoterisin B ve nistatinin molekül yapıları.

2.5.2 Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri

5-Florositozin (Şekil 2.15) nükleik asit sentez inhibitörlerindendir. Sitozin permeaz aracılığıyla mantar hücresine girer ve burada sitozin deaminaz ile 5-florourasile dönüşür. Florourasil, urasil fosforibozil transferaz enzimi ile toksik metabolitlere dönüşür ve bu metabolitler RNA sentezini ve DNA replikasyonunu engeller (White et al. 1998). Sitozin deaminaz enzimi memelilerde bulunmadığı için 5-florositozin seçici olarak funguslara toksik etki gösterir (Ghannoum and Rice 1999, Sanglard and Bille 2002, Akins 2005).

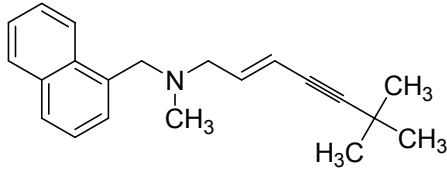


5-Florositozin

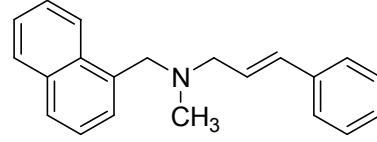
Şekil 2.15 5-Florositozinin molekül yapısı.

2.5.3 Allilaminler

En çok bilinen allilaminler Şekil 2.16'da da gösterilen terbinafin ve naftitindir. Allilaminler, skualenden lanosterol yapımında rol oynayan skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek 2,3-oksidoskualene dönüşümünü engellerler (White et al. 1998). Skualen epoksidaz enziminin eksikliği sonucu ergosterol eksikliği oluşmakta, skualen birikimi ile membranın yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır (Ghannoum and Rice 1999).



Terbinafin



Naftitin

Şekil 2.16 Terbinafin ve naftitinin molekül yapıları.

2.5.4 Hücre Duvar İnhibitörleri

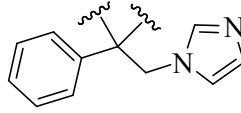
Hücre duvarına etkili antifungal ilaçlar glukan, kitin ve mannan sentez inhibitörleri olarak üç grupta toplanır. Bu yapılar insan hücrelerinde bulunmadığı için bu grup ilaçların mantar hücrelerine karşı seçici toksisite avantajları bulunmaktadır. Glukan sentez inhibitörleri β -(1,3)-glukan sentaz enzimini inhibe eder (Kanafani and Perfect 2008). Papulakandin, ekinokandin ve pnömokandin bu grupta bulunmaktadır.

Kitin sentez inhibitörleri arasında polyoksin ve nikkomisinler yer almakta ve bunlarda kitin sentezini engellemektedir. Mannan sentez inhibitörleri arasında ise paramidisin ve benanomisin bulunur. Bu tür ilaçlar etkilerini β -(1,3)-glukan sentaz enzimini inhibe ederek gösterirler. Bunun yanında hücrenin ergosterol, lanosterol gibi diğer bileşenlerini de etkiledikleri bilinmektedir (Ghannoum and Rice 1999).

2.5.5 Azol Türevleri

Azol türevleri yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde en yaygın kullanılan antifungal ajanlardır. Sentetik azol bileşikleri ilk olarak 1960'ların sonunda kullanıma girmiş olup uygulama kolaylığı, düşük toksisite, sistemik etki, geniş spektrum aralığı ve düşük oranda uygulanabilme olanağı gibi nedenlerden dolayı yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarının önlenmesinde antifungal ajanlar arasında en çok kullanılanlardır (Rossello et al. 2002).

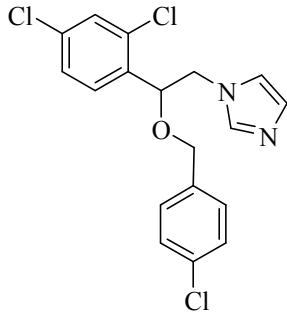
Gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-ilmetil) grubu (Şekil 2.17) imidazol halkası içeren ve azol antifungallerinde büyük oranda biyolojik aktiviteden sorumlu tutulan kısımdır (Bennett et al. 1989).



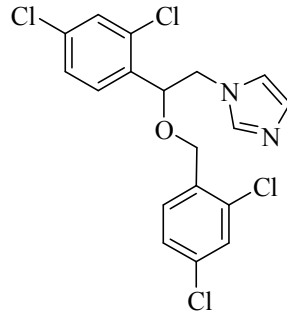
Şekil 2.17 Gem-fenil-(1*H*-imidazol-1-ylmetil) grubunun molekül yapısı.

Azoller, lanosterolün ergosterole çevrilmesinden sorumlu olan fungal sitokrom P-450'ye bağımlı 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederler. Böylece fungal hücre membranında ergosterol biyosentezi durdurulmuş olur (Bodey 1992, Sanglard and Odds 2002, Wilks et al. 2003, Cannon et al. 2007, Zhao et al. 2007, Kanafani and Perfect 2008, Chai et al. 2009, Guillon et al. 2009, Pawar et al. 2010, Shalini et al. 2011, Sheng et al. 2011).

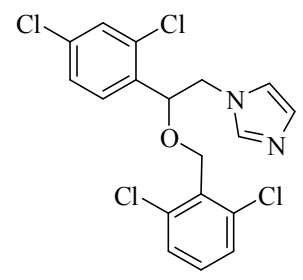
Azol halkasında iki ya da üç azot bulunmasına göre imidazoller (klotrimazol, ekonazol, mikonazol, ketokonazol vb.) veya triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol vb.) olarak sınıflandırılır (Sheehan et al. 1999). Aşağıda azol türevlerinden bazılarının molekül yapıları gösterilmiştir (Şekil 2.18) (Rossello et al. 2002).



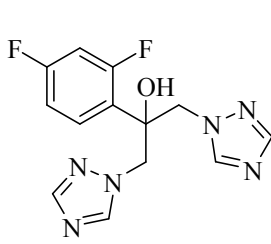
Ekonazol



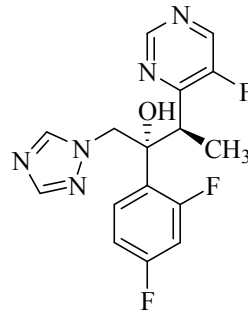
Mikonazol



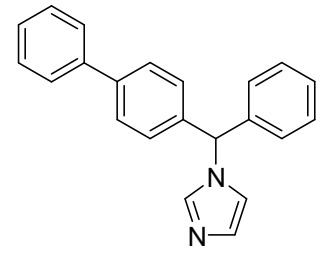
İzokonazol



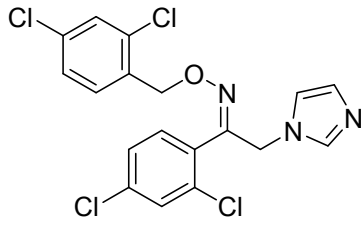
Flukonazol



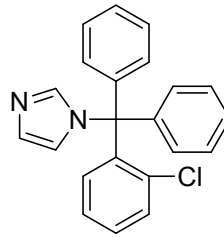
Vorikonazol



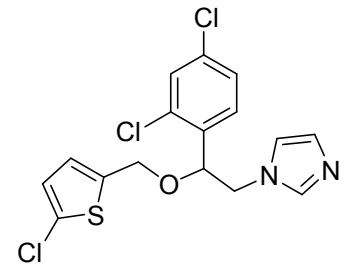
Bifonazol



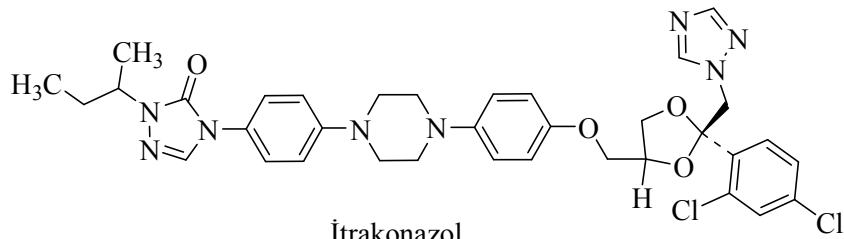
Oksikonazol



Klotrimazol



Tiyokonazol



İtrakonazol

Şekil 2.18 Çeşitli azol türevlerin molekül yapıları.

Bağışıklık sistemini etkileyen çeşitli enfeksiyonlar, organ nakli, kemoterapi ile ilişkili olarak immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımındaki artış ve benzeri nedenlerle ciddi fungal

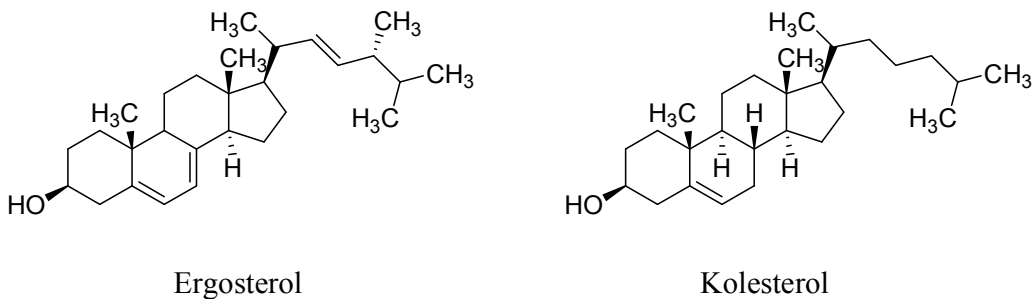
enfeksiyonlarının tedavisine yönelik ilaç araştırmaları artarak devam etmiştir. Bu araştırmaların çok büyük bir kısmını ise özellikle triazol halka sistemi taşıyan azol grubu bileşikleri oluştırmaktadır. Triazoller mantar hücre membranının temel bileşeni olan ergosterolün biyosentezini inhibe eden önemli azol türevli antifungal ajanlar olarak bilinirler (Zhao et al. 2007).

Triazol halka sistemi taşıyan azol grubu bileşikleri, imidazol bileşiklerine benzer aktivite göstermekte ancak triazol grubunu taşıyan azol bileşikleri, imidazol bileşiklerine kıyasla daha az toksisite göstermesi ve daha yavaş metabolize edildikleri için daha uzun süre etkili olmalarından dolayı yapılan araştırmalar triazol türevlerine doğru kaymaktadır (Liu et al. 2008, Padmavathi et al. 2008, Rezaei et al. 2011, Shalini et al. 2011, Sheng et al. 2011). Genel olarak imidazoller daha çok yüzeysel mikozların tedavisinde kullanılırken, triazoller özellikle sistemik mikozların tedavisinde önemli bir etki oluşturup mantar hücreleri üzerinde yüksek afiniteye sahiptirler (Sheehan et al. 1999).

2.6 ANTİMİKROBİYAL AJANLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

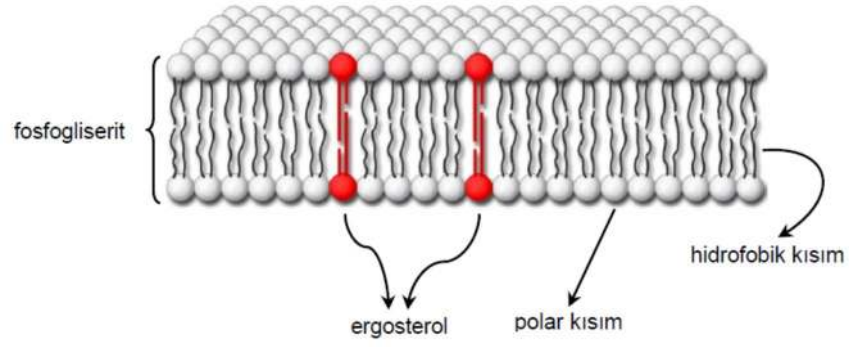
2.6.1 Antifungal Ajanların Etki Mekanizmaları

Antifungal ajanlar etkilerini fungal hücre çekirdeğini ve fungal hücre zarını etkileyerek genel olarak iki mekanizma üzerinden gösterirler. Antifungal ajanların büyük bir kısmı aktivitelerini funguslar için önemli fonksiyona sahip bir sterol olan ergosterol etkileyerek gösterirler. Steroller doğada yaygın olarak bulunan ve canlılarda D vitaminin, safra tuzlarının ve hormonların üretiminde hayati öneme sahip bileşiklerdir. Ergosterol ve kolesterol en bilinen sterol bileşikleridir. şekil 2.19’da ergosterol ve kolesterolün molekül yapıları verilmiştir (Baginski et al. 2002).



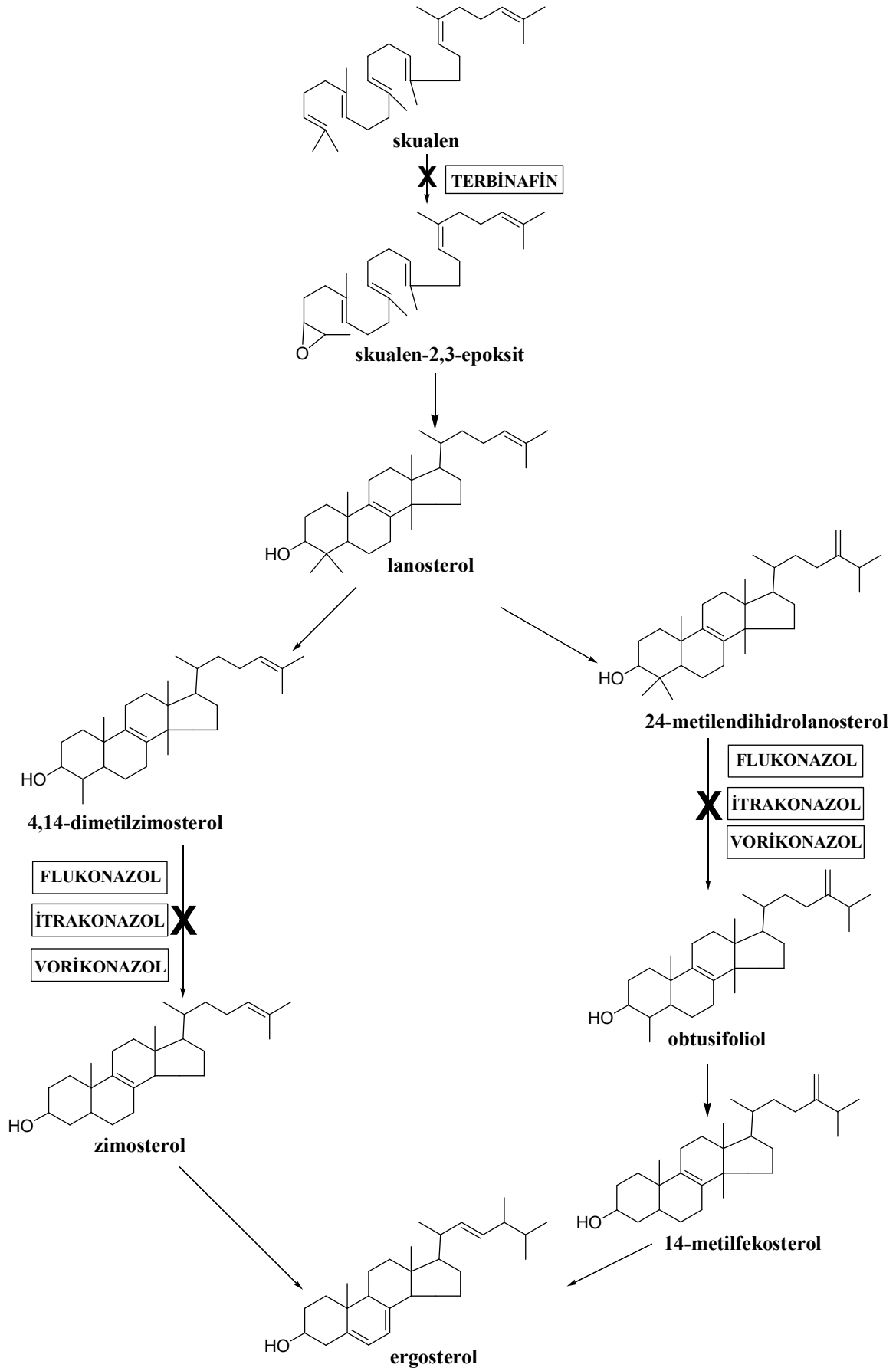
şekil 2.19 Ergosterol ve kolesterolün molekül yapıları.

Başlıca hücre zarının yapısında bulunan ergosterol hücre zarının geçirgenliğini düzenlemede rol oynar. Ergosterol fungal hücrenin sağlıklı bir şekilde yaşayabilmesi için gereklidir. Herhangi bir yolla veya bir antifungal ajan sayesinde ergosterolün biyosentezi inhibe edilirse veya yapısı bozulursa fungal hücrenin büyümesi durdurulur hatta hücre ölümü sağlanır. Şekil 2.20’de fungal hücre zarının yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.20 Fungal hücre zarının yapısı.

Antifungal ajanların küçük bir kısmı ise etkilerini hücre çekirdeğini etkileyerek gösterirler. Örneğin 5-fluorositozin aktivitesini bu şekilde gösteren antifungal bir ajandır. Fungal hücrelerde skualenden başlayarak ergosterol biyosentezinin nasıl gerçekleştiği ve ilgili antifungal ajanların bu biyosentezi hangi basamakta inhibe ettiği Şekil 2.21’de gösterilmiştir (Ghannoum and Rice 1999, Shalini et al. 2011).



Şekil 2.21 Fungal hücrelerde ergosterol biyosentezi.

İlk basamakta meydana gelen skualenin epoksidasyonu, skualen epoksidaz enziminin allilaminler tarafından inhibe edilmesi ile durdurulabilir. Bir allilamin olan terbinafin bu reaksiyonu inhibe ederek skualenin epoksidasyonunu engeller. Böylece ergosterol biyosentezi bu basamakta kesilerek fungi hücrelerinin ölümü sağlanır (Ghannoum and Perfect 2010).

Azol grubu antifungal ilaçlar, mantar hücrelerinin sitoplâzma membranındaki ana sterol bileşiği olan ergosterolün sentezini, 14-metillanosterolün demetildihidrolanosterole dönüşümü basamağında inhibe etmektedir. Bu dönüşümü yapan 14 α -demetilaz enzimi, bir mikrozomal sitokrom P-450 enzim türüdür. Azol grubu antifungal ilaçlar bu sitokrom P-450'yi selektif olarak inhibe etmektedir.

Azollerin temel hedefi olan sitokrom P-450'nin inhibisyonu, enzimin aktif kısmında yer alan hem molekülündeki demir atomu ile azollerin azot atomuna bağlanarak gerçekleşir. Böylelikle lanosterolün demetilasyonu için gereken oksijenin aktivasyonu engellenerek ergosterol yapımı bozulur ve 14 α -metillenmiş steroller (lanosterol, 4,14-dimetilzimosterol ve 24-metilendihidrolanosterol) birikerek, yapısı ile işlevi bozulmuş bir plazma membranı oluşur ve bu sayede fungal büyüme engellenmiş olur (White 2003, Shalini et al. 2011).

Genel olarak çoğu azol türevleri lipofilik bir yapıya sahip olmasından ötürü proteinlere bağlanma eğilimindedir. Bu nedenle enfeksiyon bölgesine ulaşan etken madde miktarı oldukça azalmaktadır. Moleküldeki fenil yerine furan bağlandığı takdirde moleküle ekstra bir polarlık sağlanmış olur. Buna bağlı olarak lipofilik özellik ve proteinlere bağlanma eğilimi azalırken molekülün sudaki çözünürlüğü artmaktadır (Bennett et al. 1989). Ayrıca furan halkasının yükseltgenmesi durumunda çok önemli bir bileşik olan asit türevleri elde edilmektedir. Bu durumda molekül daha da polarlık kazanacak, sudaki çözünürlüğü daha da artacaktır. Bu nedenle ilacın enfeksiyon bölgesine ulaşması sırasında etken madde konsantrasyonunda gözlenen azalma miktarı düşürülmüş olacaktır. Böylelikle bileşik biyolojik açıdan daha etkili bir moleküle dönüşecektir.

Bir bileşik furan halkası ve uygun pozisyonda azol türevi ya da amino grubu içerdiği durumda, furan halkasının yükseltgenmesi halinde amino asitlere dönüşür. Amino asitler ve türevleri de biyolojik açıdan önemli bileşiklerdir (Demir 1997).

2.6.2 Antibakteriyel Ajanların Etki Mekanizmaları

Antibakteriyel maddeler başlıca beş mekanizma üzerinden etki gösterirler. Bu etkiler;

- Hücre duvarı sentezini etkileyerek
- Hücre zarının yapı ve işlevini bozarak
- Nükleik asit sentezini inhibe ederek
- Protein sentezini inhibe ederek
- Antimetabolit etki göstererek

olarak sınıflandırılır. Çizelge 2.1’de çeşitli antibakteriyel ajanlar ve hedef yerleri verilmiştir (Öztürk 1997, Wilks et al. 2003, Mayers et al. 2009).

Çizelge 2.1 Antibakteriyel maddelerin etki mekanizmaları.

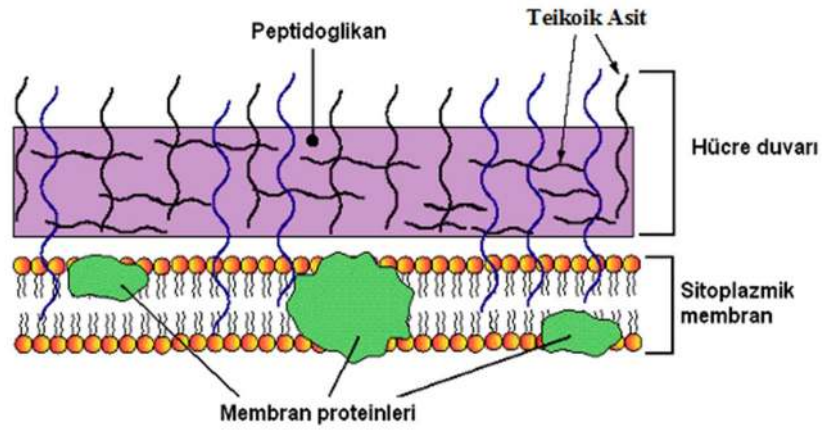
Hedef	Antibakteriyel sınıfı
Hücre duvarı sentezi	Penisilinler, sefalosporinler, glikopeptitler
Hücre zarı	Polimiksinler, gramisidinler, amfoterisin B, nistatin
Nükleik asit sentezi	Rifampisinler, nalidiksit asit, kinolonlar, nitrofuranlar, nitroimidazol türevleri
Protein sentezi	Aminoglikozitler, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolidler, linkozamitler
Metabolizma	Sülfonamidler, sülfonlar, izoniazit, dihidrofolat redüktaz inhibitörleri, 5-florositozin

2.6.2.1 Hücre Duvarı Sentezini Etkileyen Antibakteriyel Maddeler

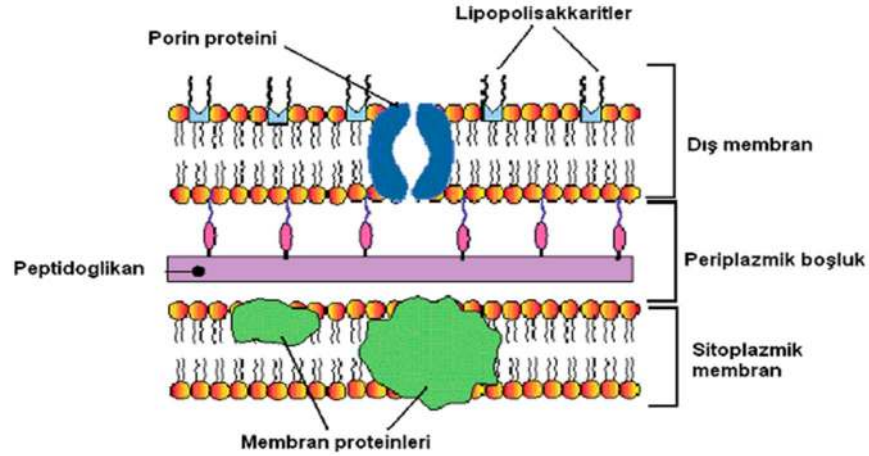
β -Laktam antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler), glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin) vb. antimikrobik maddeler bu mekanizma ile etkili olurlar (Öztürk 1997). Hücre duvarı bakterinin bütünlüğünü koruyan, bölünme ve çoğalmasını sağlayan temel bileşendir. Bakteri hücre duvarı murein denilen bir polimer bileşiğin çapraz bağlarla bağlanarak peptidoglikan zincirlerinin oluşmasıyla meydana gelir. Bu grup antibiyotiklerin asıl etkisi, bu çapraz bağların sentezinin son basamağında görev alan transpeptidaz enzimini inhibe ederek bakterinin peptidoglikan tabakasının oluşmasını engellemektir. Bu durumda bakteri peptidoglikan sentezini gerçekleştiremez ve bakterinin hücre duvarının yapısal bütünlüğü

bozularak bakteri hücresi yaşamını yitirir. Ancak bu tür antibiyotikler gelişimini tamamlamış bakteriler üzerinde etkisizdir (Heritage et al. 2003).

Gram-pozitif bakterilerde hücre duvarı çok sayıda peptidoglikan tabakasından oluştuğu için kalındır. Gram-negatif bakterilerde ise çok daha az sayıda peptidoglikan tabaka olduğu için hücre duvarları ince ve esnektir (Öztürk 1997, Mayers et al. 2009). Şekil 2.22’de Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri hücre duvarının yapısı verilmiştir.



Gram-pozitif bakteri hücre duvarının yapısı



Gram-negatif bakteri hücre duvarının yapısı

Şekil 2.22 Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri hücre duvarı yapısı.

2.6.2.2 Hücre Zarının Yapısını ve İşlevini Bozan Maddeler

Polimiksinler ve gramisidinler hücre zarını hedef alan antibiyotiklerdir. Hücre zarı mikroorganizma için gerekli maddelerin dış ortamdan difüzyon veya aktif taşıma ile alınmasını kontrol eden ve osmotik direnci sağlayan temel bir yapıdır. Bu gruptaki antimikrobiyal ajanlar hücre zarının geçirgenliğini arttırarak, zar içindeki hayati öneme sahip moleküllerin ve taneciklerin (amino asitler, nükleotitler vb.) dışarı çıkmasına neden olurlar ve mikroorganizmaların ölümünü sağlarlar (Öztürk 1997). Bu tür antibiyotikler gelişimini tamamlamış bakteriler üzerinde de etkilidirler.

2.6.2.3 Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Maddeler

Rifampisinler ve kinolonlar (nalidiksik asit, ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin) nükleik asit sentezini inhibe eden maddelerdir. Bu grup antimikrobiyaller DNA sentezini veya DNA kontrolünde yapılan mRNA sentezini bozarak etki gösterirler. Bu etkiyi transkripsiyon sırasında görev alan RNA polimeraz enzimini inhibe ederek sağlarlar (Mayers et al. 2009).

2.6.2.4 Protein Sentezini İnhibe Eden Maddeler

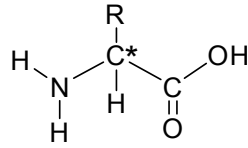
Aminoglikozitler (streptomisin, neomisin, kanamisin, amikasin vb.), tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolitler, linkozamitler protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerdir. Bu grup antimikrobiyaller bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek etkili olurlar. Bu ilaçların bir kısmı bakterilerin ribozomları ile birleşip orada mRNA tarafından yönetilen protein sentezini inhibe ederler (Öztürk 1997, Heritage et al. 2003).

2.6.2.5 Antimetabolit Etki Gösteren Maddeler

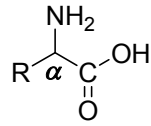
Bu grupta sülfonamidler ve diaminopirimidinler bulunmaktadır. Antimetabolitler yapıcı normal substratlara benzer ve enzimlerin üzerindeki etkin yerler için onlarla yarış halindedirler. Bu tür maddeler bakterilerin metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezini bozarlar. Örneğin sülfonamidler dihidropteroat sentazı inhibe ederek dihidropteroik asit sentezini bozarlar. Sonuç olarak bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir (Öztürk 1997, Wilks et al. 2003).

2.7 AMİNO ASİTLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

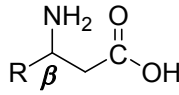
Amino asitler; hem amino " -NH_2 " grubu hem de karboksilik asit " -COOH " grubu taşıyan bileşiklerdir. Yapılarında bir veya birden fazla -NH_2 ve -COOH grubu olabilir. Amino asitlerin genel formülü Şekil 2.23'de verilmiştir. Amino asitler, amino grubu ve karboksilik asit grubunun moleküldeki yerlerine göre α , β , γ vb. şeklinde olur (Şekil 2.24) (Tüzün 2005, Keha ve Küfrevioğlu 2007, Meierhenrich 2008).



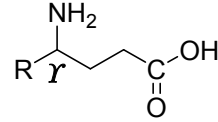
Şekil 2.23 Amino asitlerin genel formülü.



α -Amino asit



β -Amino asit



γ -Amino asit

Şekil 2.24 α , β ve γ -amino asitlerin genel gösterimi.

Amino asitler proteinlerin yapıtaşlarıdır. Canlılarda çok değişik fonksiyonlara sahiptir. Hormonların, vitaminlerin, pürin ve pirimidin bazlarının, alkaloitlerin sentezi için başlangıç maddeleridir. Amino asitler ilaçların ve biyolojik aktif bileşiklerin sentezinde yol gösterici olarak kullanılan geniş spektrum aktivitesine sahip bileşiklerdir (Glотоva et al. 2009).

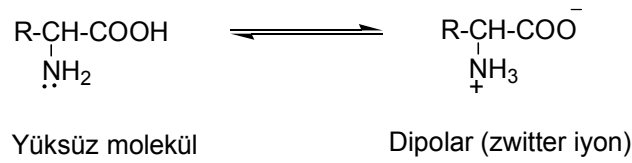
Amino asitler ve türevleri spesifik bir fonksiyona sahip olup çeşitli hastalık semptomlarının gelişmeden önlenmesinde kullanılan çok önemli bileşiklerdir. Özellikle α -amino asitler ve türevleri geniş spektrum aktivitelerinden dolayı enzimoloji, ilaç ve farmakoloji, endüstri ve asimetrik sentezlerde çok önemli bir yere sahiptir (Demir 1997, Harding et al. 2004, Mikolajczyk 2005, Temperini et al. 2010, Naik et al. 2011).

Amino asitler temel ve temel olmayan amino asitler olarak iki grupta sınıflandırılırlar. Temel olmayan amino asitler (histidin, glisin, alanin vb.) vücut tarafından üretilirken, temel olan

amino asitler (valin, triptofan, fenilalanin vb.) insan vücudu tarafından üretilemez. Ancak besinler yoluyla temin edilirler.

2.7.1 Amino Asitlerin Genel Özellikleri

Amino asitler yapısındaki $-NH_2$ ve $-COOH$ gruplarından dolayı polar özellik gösterirler. Amino asitlerin yan yana gelip zincirler oluşturarak proteinleri oluşturması, bu iki grubun aralarında kovalent veya iyonik bağ yapmasıyla gerçekleşir. İki amino asit yan yana geldiğinde $-COOH$ ve $-NH_2$ grupları arasında bağlanma meydana gelir ve bu bağa "peptit bağı" denir. Bağlanma sırasında ise bir su molekülü serbest kalır. Amino asitler bu polar özelliğinden dolayı su ve diğer polar çözücülerde çözünürken benzen, hekzan vb. gibi apolar çözücülerde çözünmezler. Erime noktaları çok yüksektir. Kaynama noktaları yoktur. Bu yüzden yüksek sıcaklıklarda damıtılamayıp bozunurlar (Davies 1998). Yapılarındaki bazik $-NH_2$ ve asidik $-COOH$ gruplarından dolayı dipol momentleri çok yüksektir. Bağlı bulunan $-R$ gruplarının etkisini düşünmezsek, nötral pH değerlerinde amino asitler zwitter iyonu olarak da isimlendirilen, dipolar iyonu veren molekül içi asit-baz tepkimesine uğrarlar (Şekil 2.25) (Tüzün 2005).



Şekil 2.25 Amino asitlerin molekül yapıları; yüksüz molekül, dipolar (zwitter iyon).

Bu bir denge tepkimesi olup, bu denge amino asitlerin amino grubunun bazlığına ve karboksilik asidin asitlik kuvvetine bağlıdır. Asidik ortamda amino asitlerin amino grubu proton alarak artı yüklü halde bulunur. Tam tersi olarak da bazik ortamda karboksilik asit grubu eksi yüklü olarak bulunur.

2.7.2 Amino Asitlerin Çeşitli Özellikleri

2.7.2.1 Amino Asitlerin İyonik Özellikleri

Amino asitlerin yapısında bulunan amino " $-NH_2$ " ve karboksilik asit " $-COOH$ " grupları sulu çözeltilerinin asidik, bazik ya da amfoter karakter kazanmalarına neden olur. Çözeltinin amfoter özellik gösterdiği pH'ya izoelektrik nokta denir ve her amino asit için spesifik bir değerdir. Bu özelliğinden dolayı elektroforez denilen aletle kolayca birbirlerinden ayrılırlar ve miktarları da belirlenebilir. Ayrıca elektroforez, proteinlerin izoelektrik noktaları yanında yaklaşık molekül ağırlıkları gibi çok önemli özelliklerini de tanımlamaya olanak sağlar (Bingöl 1974).

2.7.2.2 Amino Asitlerin Çözünürlükleri

Amino asitler tuz benzeri yapıları nedeniyle kararlı, kristal yapıdadır ve genellikle suda çözünürler. Polar karakterleri nedeniyle alkollerdeki çözünürlükleri güç olup diğer organik çözücülerde de (eter, hekzan vb.) çözünememektedirler. Etil alkoldeki çözünürlük derecesi amino asit çeşidine bağlı olarak (yapısındaki $-R$ grubuna bağlı olarak) değişmektedir. Amino asitlerin alkoldeki çözünürlüklerinin düşük olması, amino asitleri polar karakterlerinden kaynaklanmaktadır (Bingöl 1974). Ortama asit ya da baz ilavesi ortamda tuz oluşumunu sağlayarak çözünürlüğü arttırmaktadır. Diğer amino asitlerin ortamda bulunması da çözünürlüğü arttırmaktadır.

2.7.2.3 Amino Asitlerin Optikçe Aktiflikleri

Kiral kavramı için, dört farklı grubun bağlı olduğu tetrahedral atom ya da bir simetri düzlemine sahip olmayan ve ayna görüntüsüyle çakışmayan moleküller gibi çeşitli tanımlar yapılabilir (Meierhenrich 2008). Kirallik bir molekülün polarize ışığı sağa (Dekstro; D) veya sola (Levo; L) çevirmesi olarak da bilinir. Amino asitler glisin hariç hepsi kiral yapıdadır. Amino asitlerin konfigürasyonları Fischer'in optikçe aktif bileşiklerin konfigürasyonlarını belirlemek için önerdiği D-gliseraldehide göre belirlenmiş ve doğal amino asitlerin "L" konfigürasyonunda olduğu deneylerle anlaşılmıştır. Proteinlerin yapısında bulunan amino asitlerin hepsi L- α -amino asitlerdir. D-amino asitler proteinlerde bulunmazlar. Genellikle polipeptit antibiyotiklerde, bazı bakterilerin hücre duvarlarında ve bir kısım bitkisel

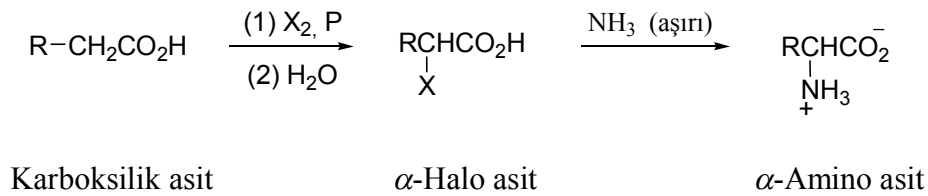
peptitlerde bulunurlar. Eğer optikçe aktif bir maddenin her iki enantiyomeri de bir karışımda eşit miktarlarda bulunuyorsa, buna rasemik karışım (rasemat veya rasemik yapı) denir. Rasemik karışım halinde bulunan amino asitler polarize ışığı sağa ve sola eşit miktarda çevirdikleri için optikçe inaktiftir (Meierhenrich 2008).

2.8 α -AMİNO ASİTLERİN SENTEZLERİ

α -Amino asitlerin elde edilmeleri için ya proteinlerin hidrolizinden ya da primer aminlerin elde edilmeleri için uygulanan sentetik yöntemlerden değişik şekilde yararlanılır. Sentetik olarak elde edilen α -amino asitler rasemiktir ve proteinlerin hidrolizinden daima L-konfigrasyonları ele geçer (Konno et al. 2009). α -Amino asitler sentetik olarak çeşitli yollarla sentezlenebilir. Bu sentez yöntemlerinden en çok kullanılanlar; bir α -halo asidin doğrudan aminlenmesi (ammonoliz) ile α -amino asit sentezi, potasyum ftalimitten α -amino asit sentezi, strecker sentezi ile α -amino asit sentezi ve ozonlama ile furan türevlerinden α -amino asit sentezi şeklinde dört başlık altında kısaca açıklanmıştır (Demir 1997, Solomons and Fryhle 2002, Smith and March 2007).

2.8.1 Bir α -Halo Asidin Doğrudan Aminlenmesi (Ammonoliz) ile α -Amino Asit Sentezi

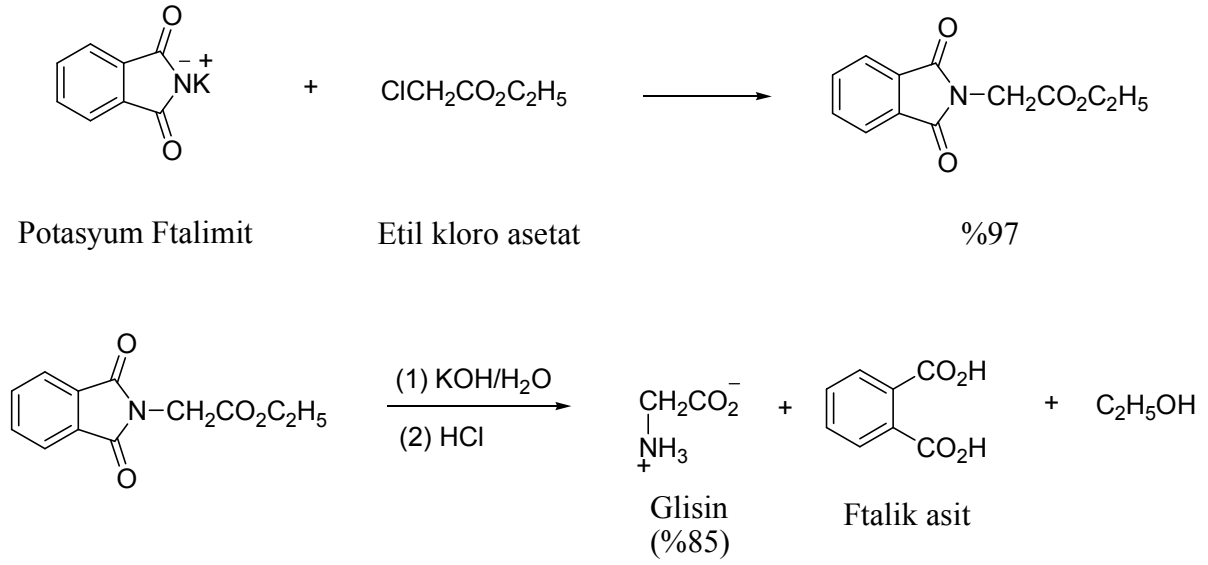
α -Amino asitlerin sentetik olarak elde edilmeleri için başvuru yöntemlerinden biri α -halo asitlerin aşırı miktarda amonyak ile reaksiyonudur (Smith and March 2007). α -Halo asitlerin aşırı miktarda amonyak ile reaksiyonunda α -amino asit oluşsa da bunu aynı zamanda oluşan amonyum tuzundan ayırmak oldukça zordur. Bu yüzden verim oldukça düşüktür. α -Halo asidin doğrudan aminlenmesi ile α -amino asit sentezi Şekil 2.26'da gösterilmiştir.



Şekil 2.26 α -Halo asidin doğrudan aminlenmesi ile α -amino asit sentezi.

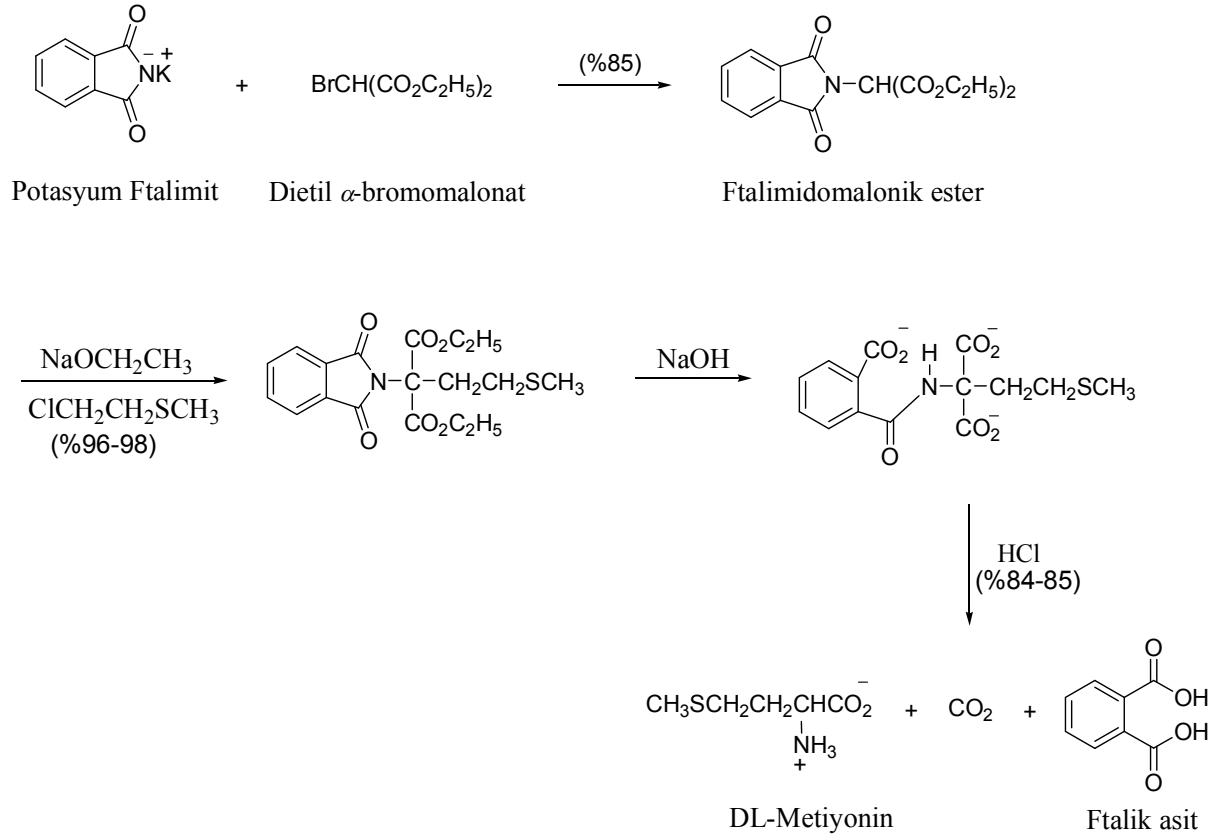
2.8.2 Potasyum Ftalimitten α -Amino Asit Sentezi

α -Halo esterlerin potasyum ftalimit ile Gabriel reaksiyonu sonucunda α -amino asitler elde edilir (Smith and March 2007). Verimler genelde yüksektir ve ürünler kolaylıkla saflaştırılabilir. Gabriel reaksiyonu ile α -amino asit eldesi reaksiyonu Şekil 2.27’de gösterilmiştir.



Şekil 2.27 Gabriel reaksiyonu ile α -amino asit sentezi.

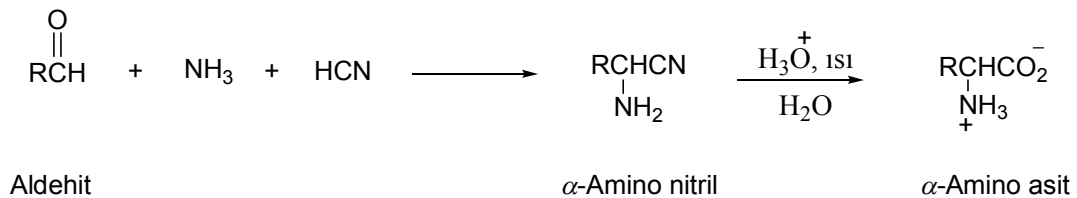
Bu yöntemin bir değişikinde, bir imido malonoik ester hazırlamak için potasyum ftalimit ve dietil α -bromomalonat kullanılır. Bu yöntem Şekil 2.28’de metiyonin sentezi ile aşağıda gösterilmiştir.



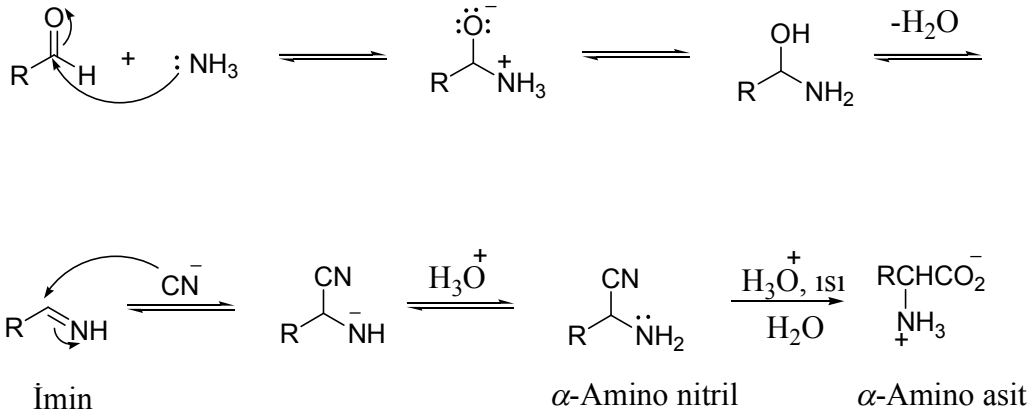
Şekil 2.28 Potasyum ftalimitten metiyonin sentezi.

2.8.3 Strecker Sentezi ile α -Amino Asit Sentezi

Bir aldehitin amonyak ve hidrojen siyanür ile etkileşmesi sonucunda bir α -amino nitril oluşur. Bu α -amino nitrilin, nitril grubunun hidrolizi ise rasemik α -amino asitleri verir (Şekil 2.29). Buna "Strecker sentezi" denir. Bu sentezin ilk basamağı aldehit ve amonyaktan bir iminin başlangıç oluşumunu, ardından hidrojen siyanürün katılmasını ve son olarak da nitril grubunun hidrolizini içerir (Smith and March 2007, Wang et al. 2008). Reaksiyon mekanizması Şekil 2.30'da gösterilmiştir.



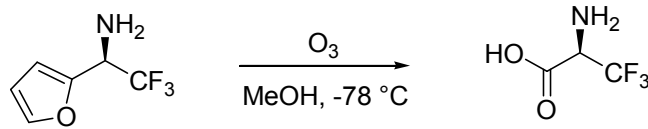
Şekil 2.29 Strecker sentezi ile α -amino asit sentezinin genel reaksiyonu.



Şekil 2.30 Strecker sentezi ile α -amino asit sentezinin mekanizması.

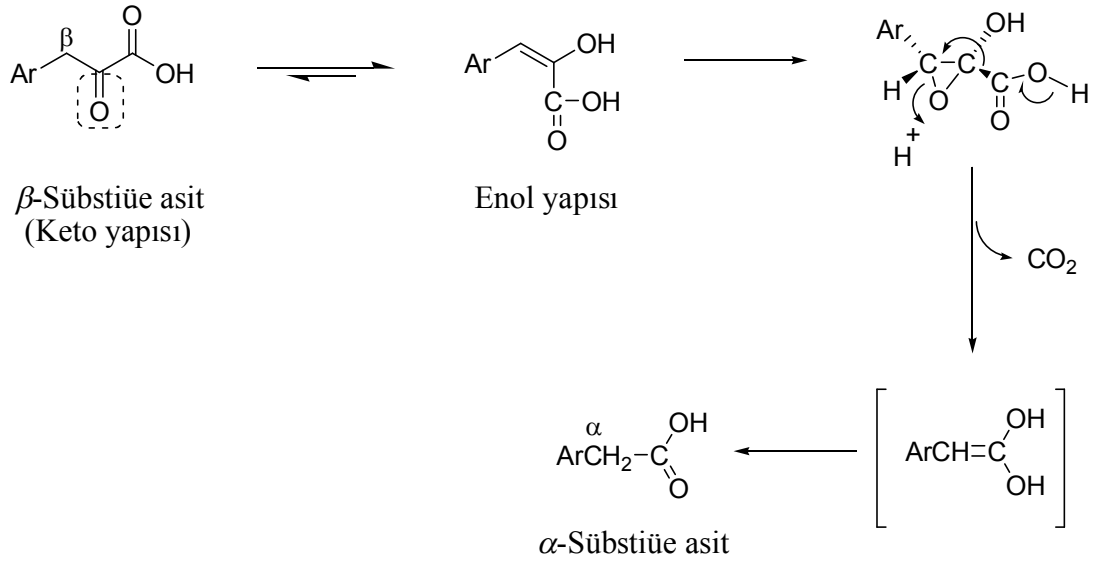
2.8.4 Ozonlama ile Furan Türevlerinden α -Amino Asit Sentezi

Furanlar düşük rezonans enerjisine sahip ve kuvvetli dienofiller ile reaksiyon verebilmek için yeterli dien karakteri gösteren bileşiklerdir. Aynı zamanda furanlar kolaylıkla yükseltgenen bileşiklerdir. Oksidanların çoğu ile tamamen parçalanırlar. Örneğin furan halkası kuvvetli bir oksitleyici ajan olan ozon ile tamamen parçalanarak asitlere yükseltgenir (Şekil 2.31) (İkizler 1985, Demir et al. 2001, Tromp et al. 2003, Davies 2007).



Şekil 2.31 Furandan asit eldesi.

Çeşitli yükseltgeyici ajanlar kullanarak örneğin sodyum perborat tetrahidrat (SPB), kalsiyum hipoklorit, ozon vb. maddeler sayesinde molekül kendi içinde düzenlenerek dekarbonilasyona uğrar ve molekülden bir karbonil grubu uzaklaşarak β -amino asit türevleri yerine α -amino asit türevleri elde edilir. Şekil 2.32’de dekarbonilasyon mekanizması gösterilmiştir (McKillop and Sanderson 1995, Ramsden et al. 1996, Morrow et al. 1998).



Şekil 2.32 Dekarbonilasyon mekanizması.

Bu mekanizmadan görüldüğü gibi ilk olarak keto yapısı enol haline dönüşmektedir. Molekölün enol üzerinden reaksiyona devam etmesi, enol halinin molekül içi hidrojen bağı yaparak kazandığı kararlılıktan kaynaklanmaktadır (Ramsden et al. 1996, Morrow et al. 1998). Daha sonra yükseltgeyici bir ajan olan ozonun etkisiyle bir epoksit halkası oluşmakta ve son olarak da molekül kendi içinde düzenlenerek molekülden bir CO_2 çıkışı gerçekleşmektedir. Böylelikle elde edilen ürün β -sübstiüe asit değil, α -sübstiüe asit olmaktadır.

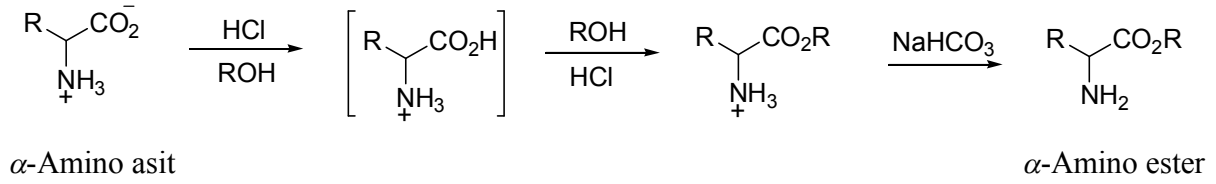
2.9 α -AMİNO ASİTLERİN REAKSİYONLARI

Amino asitler; yapılarında bulunan amino grubuyla, karboksilik asit grubuyla, hem amino hem de karboksilik asit grubuyla ve R gruplarıyla çeşitli reaksiyonlar vermektedir. Bu reaksiyonlar genel ve en bilinenleri olarak; esterleşme reaksiyonu, amin açılasyon reaksiyonu, ninhidrin reaksiyonu, aldehitlerle schiff bazı oluşumu reaksiyonu ve peptit bağı oluşumu reaksiyonu olarak beş başlık altında kısaca açıklanmıştır (Bingöl 1974).

2.9.1 Esterleşme Reaksiyonu

α -Amino asitler, karboksilik asit grupları ile asidik ortamda alkollerle ve katalizör kullanarak esterleri verir (Şekil 2.33). Bu reaksiyonlara genel olarak "Fischer esterifikasyonu" adı

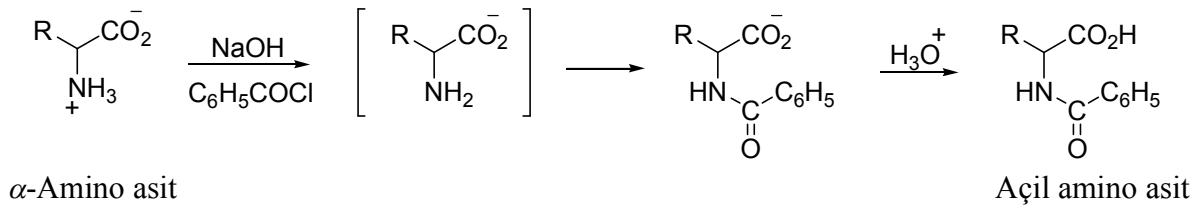
verilmektedir. Elde edilen esterler fraksiyonlu destilasyon sonucu ya da uçucu özelliklerinden faydalanarak gaz kromatografisi ile (GC) ayrıştırılır.



Şekil 2.33 α -Amino asitlerin esterleşme reaksiyonu.

2.9.2 Amin Açılasyon Reaksiyonu

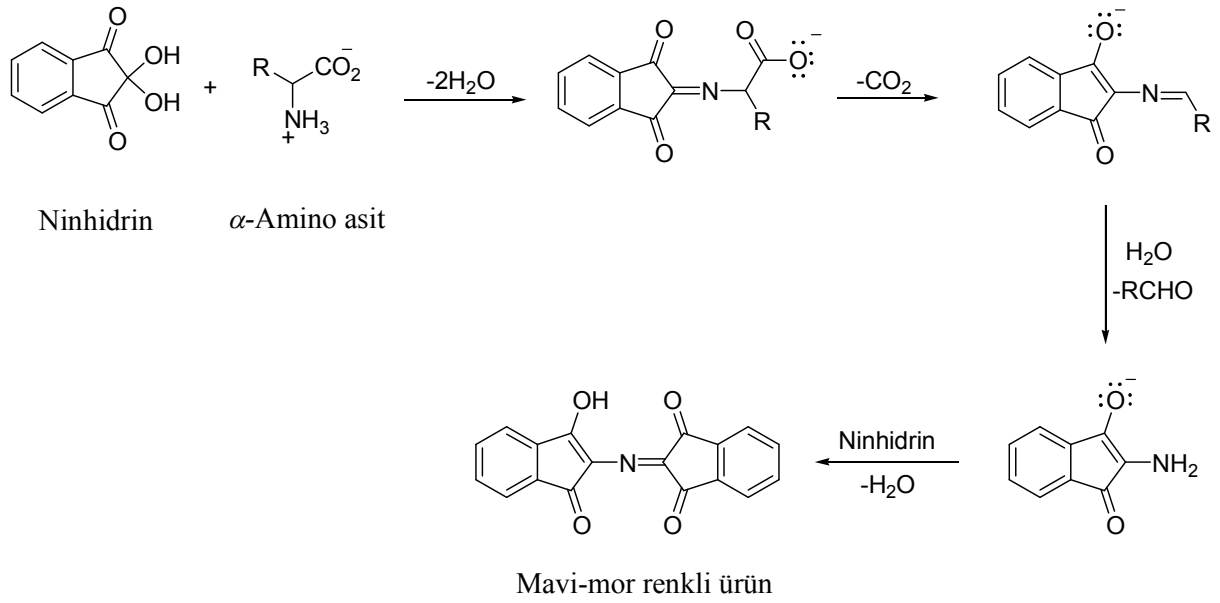
Bazık ortamda α -amino asitler, karboksilik asitler ya da karboksilik asit klorürlerle açıl amin bileşiklerini verirler (Şekil 2.34) (John et al. 2004). Bu reaksiyonda karboksilik asitler veya karboksilik asit klorürler açıl kaynağı görevi görürler. Yüksek pH değerlerinde yani bazık ortamda karboksilik asitler karboksilatlara dönüşür. Bu durumda zwitter iyon dengesi kaybolur (geçiş basamağı) ve azot atomu bir nükleofil gibi davranarak benzoil klorür grubuyla etkileşir ve sonuç olarak açıl amino asit bileşikleri meydana gelir.



Şekil 2.34 α -Amino asitlerin amin açılasyon reaksiyonu.

2.9.3 Ninhidrin Reaksiyonu

α -Amino asitlerin amin ve karboksilik asit grupları ninhidrin (2,2-dihidroksi indan-1,3-dion) ile reaksiyona girerek kendilerine özgü kiremit kırmızısı ile koyu mor rengi arasında değişen renkli kompleksler oluştururlar (Şekil 2.35). Bu reaksiyon gerek amino asitlerin gerek proteinlerin kalitatif ve kantitatif tayininde kullanıldığından biyokimyasal yönden önemli bir reaksiyondur (Davies 2007).



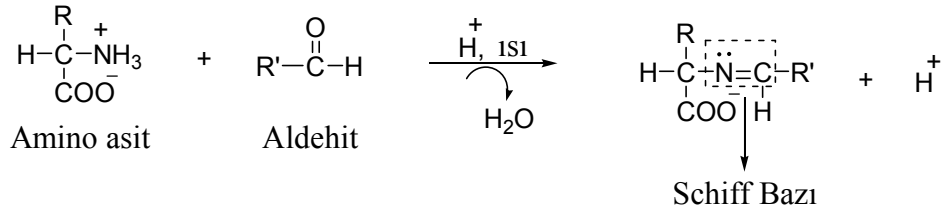
Şekil 2.35 α -Amino asitlerin ninhidrin ile verdiği reaksiyon.

Oksidatif deaminasyon sonucu meydana gelen keto asit ısı etkisi ile aldehit ve CO_2 'e parçalanır. Meydana gelen CO_2 'in kantitatif olarak değerlendirilmesi ile mevcut amino asit miktarının tayini yapılır.

Yukarda açıklanan renk reaksiyonu dışında, amino asitler sodyum 1,2-naftokinon-4-sülfonat ile (Folin reaksiyonu) koyu kırmızı bir renk verirler. Sistein ise bazik ortamda, sodyum 1,2-naftokinon-4-sülfonat ve kuvvetli indirgeyici bir madde olan sodyum hidrosülfid ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) ile kırmızı bir renk verir (Şullivan reaksiyonu). Amino asitler, nitroz asitle reaksiyona girerek azot gazı açığa çıkmasına neden olurlar (Van slyke reaksiyonu). Bunların dışında amino asitlerin başka renk reaksiyonları da bilinmektedir (Bingöl 1974).

2.9.4 Aldehitlerle Schiff Bazı Oluşum Reaksiyonu

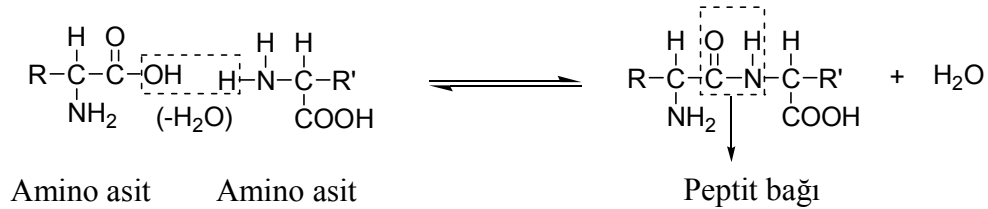
Amino asitlerin aldehitlerle kondenzasyonu sonucu meydana gelen ve yapılarında karbon-azot çift bağı bulunduran bileşiklere "Schiff bazları" ya da imin ($-\text{N}=\text{CH}-$) denir. Schiff bazı oluşumu reaksiyonu Şekil 2.36'da verilmiştir (Yoshikawa and Shibasaki 2002). Hidrolize yatkın olmaları nedeniyle Schiff bazlarının elde edilmesinde, daha çok susuz ortamda çalışılır. Reaksiyon sonucu meydana gelen su, azeotrop oluşturan bir çözücü ile uzaklaştırılır.



Şekil 2.36 Amino asitlerin Schiff bazı oluşum reaksiyonu.

2.9.5 Peptit Bağı Oluşum Reaksiyonu

Amino asit molekülleri, bir ucunda amino grubu (-NH₂) diğer ucunda ise karboksilik asit grubu (-COOH) taşırlar. İşte amino asitlerin yan yana gelip zincirler oluşturarak proteinleri sentezlemesi, bu iki grubun aralarında kovalent veya iyonik bağ yapmasıyla gerçekleşir. İki amino asit yan yana geldiklerinde -COOH ve -NH₂ grupları arasında bağlanma meydana gelir ve bu bağa "Peptit bağı" adı verilir (Şekil 2.37) (Leggio et al. 2007). Bağlanma sırasında ise bir su molekülü serbest kalır. Böylece iki amino asidin birleşmesi ise bir dipeptit, üç amino asidin birleşmesiyle tripeptit ve birçok amino asitlerin birleşmeleri ile de polipeptitler meydana gelir. Polipeptitlere peptit zincirleri de denir. Peptit zincirleri proteinlerin primer yapısını meydana getirirler.



Şekil 2.37 Amino asitlerin peptit bağı oluşum reaksiyonu.

2.10 RASEMİK KARIŞIM HALİNDE BULUNAN AMİNO ASİTLERİN AYRILMASI

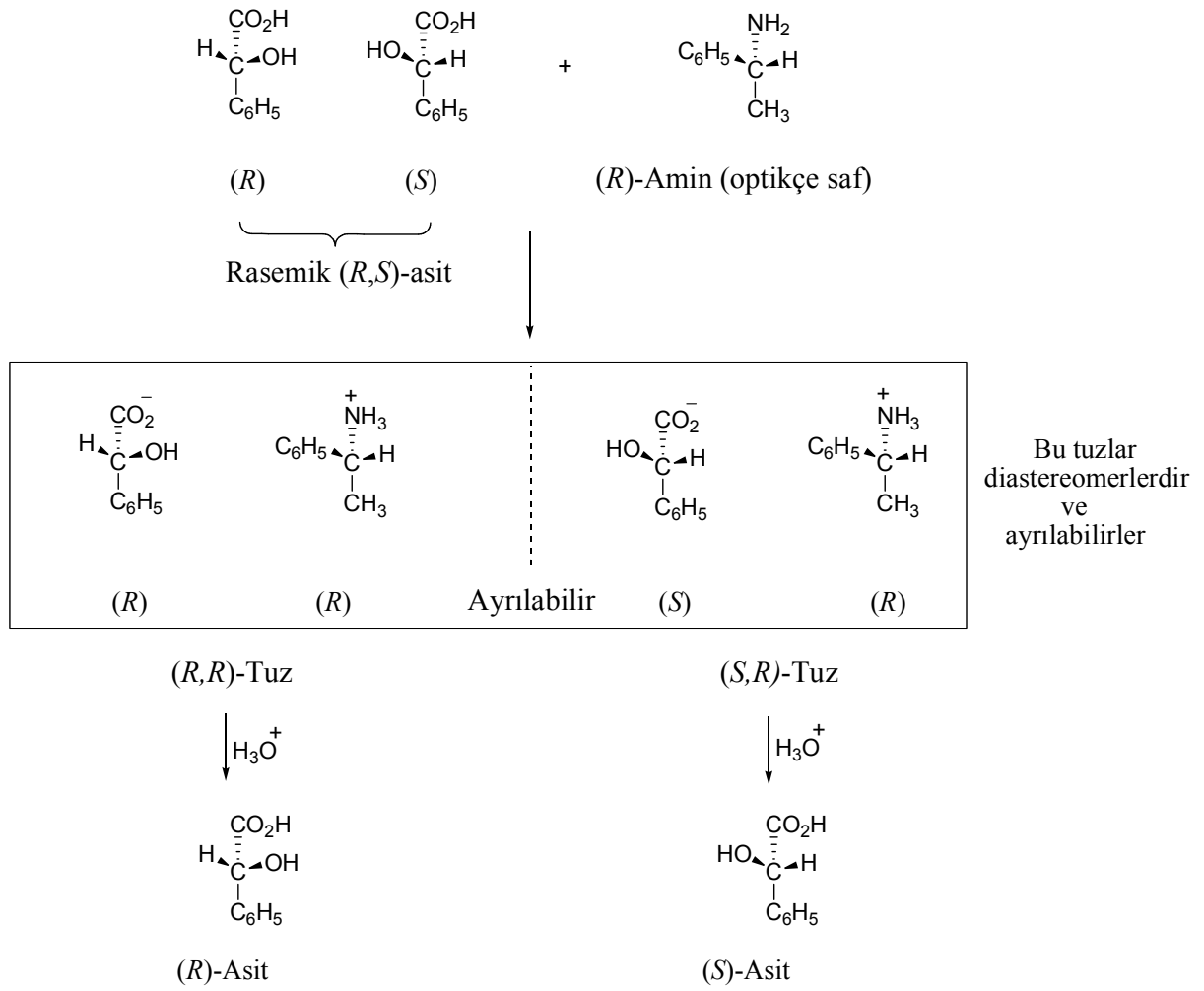
Sentetik olarak sentezlenen amino asitler çoğunlukla rasemik karışım halindedir. Rasemik karışımın enantiyomerlerinden biri vücut için etkili olurken diğeri etkisiz hatta zararlı olabilir. Bu yüzden rasemik karışım halinde bulunan amino asitleri ayırmak, çeşitli hastalıkların tedavi edilmesinde büyük öneme sahiptir (Tüzün 2005, Smith and March 2007, Garcia et al. 2009). Rasemik karışımları ayırmak için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar; diastereomerlere dönüştürme, diferansiyel absorpsiyon, kiral tanıma, biyokimyasal proses, mekanik ayırım,

kinetik ayrışma ve derasemizasyon olarak sayılabilirler. Bu yöntemler arasında en çok kullanılan ve en kullanışlı olan yöntem diastereomerlere dönüştürme işlemidir (Smith and March 2007).

2.10.1 Rasemik Karışımların Diastereomerlere Dönüştürülerek Ayrılması

Kiral bileşikler molekül içi simetri düzlemi içermediğinden asimetrik moleküller olup ayna görüntüsü birbiriyle çakışmayan iki konfigürasyon izomerine sahip yapılardır. Meydana gelen bu iki izomer, enantiyomerler olarak adlandırılırlar. Enantiyomerlerin tüm fiziksel ve kimyasal özellikleri aynıdır. Örneğin aynı erime noktası, çözünürlük, kromatografik alıkonma zamanı, IR ve NMR gibi spektroskopik özelliklere sahiptirler (Smith and March 2007). Bu yüzden enantiyomerlerin ayrılması çok güçtür. Enantiyomerlerin ayrılmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. En çok kullanılan yöntem diastereomerlere dönüştürme işlemidir. Rasemik karışım halinde bulunan (%50 *R*; %50 *S*) ve karboksilik asit grubu içeren (örneğin amino asit molekülü olabilir) bir maddenin çözeltisine bir aminin bir tek enantiyomeri örneğin (*R*)-1-fenil etilamin gibi optikçe aktif ve saf bir baz ilave edildiğinde oluşan tuzlar artık birbirinin enantiyomeri değil diastereomeri olur. Diastereomerlerin erime noktası, kaynama noktası, çözünürlükleri vb. gibi fiziksel ve çeşitli kimyasal özellikleri farklıdır. Bu sayede uygun bir çözücü kullanarak, çözünürlükleri farkından yararlanarak dikkatli bir kristallendirme yöntemiyle diastereomerler birbirinden ayrılabilirler. Diastereomerlerin ayrılması için kullanılan en yaygın kristallendirme tekniği ayrımsal kristallendirmedir (Smith and March 2007). Katı-katı karışımındaki maddelerden birisini çözmeyen çözücü bulunamayabilir. Bu durumda katılar ikisini de çözen ve çözünürlükleri sıcaklıkla farklı şekilde değişen bir sıvıya atılır. Oluşan çözelti genellikle soğutulur. Soğutulan çözeltide çözünürlüğü sıcaklıkla azalan madde çökmeye başlar. Katılaşan madde süzülerek ayrıştırılır. Bu işleme ayrımsal kristallendirme denir. Ayrımsal kristallendirme sonucunda ayrılan tuzlar HCl ile asitlendirilir ve organik asidin enantiyomerleri ayrı çözücüler içerisinde elde edilir. Başlangıçta kullanılan optikçe aktif ve saf amin ise hidroklorür tuzu yani eşlenik asidi halinde kalır.

Şekil 2.38’de bir rasemik karışım halinde bulunan bir maddenin diastereomer tuzlarına dönüşüm reaksiyonu verilmiştir (Solomons and Fryhle 2002, Smith and March 2007).



Şekil 2.38 Rasemik karışımın diastereomerlere dönüşüm reaksiyonu.

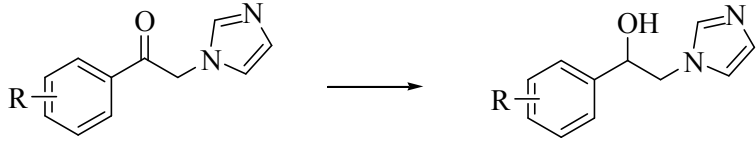
BÖLÜM 3

LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Bu bölümde, literatürde var olan ve bizim çalışmalarımıza benzer çalışmalar üzerinde yapılan incelemelere yer verilmiştir.

Nardi et al. (1981) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(süstitüefenil)-etanon türevi keton yapıları sentezlenmiştir. Daha sonra bu keton türevleri NaBH₄ ile indirgenerek alkolleri elde edilmiştir. Son olarak da sentezlenen tüm bileşiklere antikonvülzan aktivite testleri uygulanmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.1’de verilmiştir.

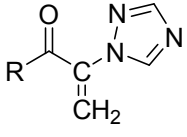
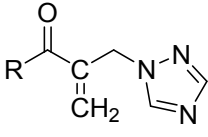
Çizelge 3.1 Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-3,4-(OH) ₂
2	-4-OH
3	-4-NO ₂
4	-4-NH ₂
5	-4-CH ₃ CONH
6	-4-CH ₃ SO ₂ NH
7	-4-OC ₆ H ₅
8	-4-(<i>t</i> -C ₄ H ₉)
9	-4-(<i>s</i> -C ₄ H ₉)
10	-4-sikloC ₆ H ₁₁
11	-2-C ₆ H ₅
12	-3-C ₆ H ₅
13	-4-C ₆ H ₅
14	-4-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅

Bileşiklerin antikonvülzan aktiviteleri farelerde MES metoduyla belirlenmiştir. Referans ilaç olarak da fenitoin ve fenobarbital kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğunda aktivite gözlenmemiştir. Ancak R grubu olarak farklı pozisyonlarda fenil gruplarının bağlanmasıyla (11, 12 ve 13 nolu bileşikler) neredeyse referans ilaç olarak kullanılan ilaçlar kadar iyi aktivite gösterdiği ancak toksisitesinin fazla olduğu belirtilmiştir. Antikonvülzan aktivitenin, genellikle lipofilik özelliğin artmasıyla arttığı şeklinde rapor edilmiştir. En aktif bileşik ise referans ilaçlar olan fenitoinden daha aktif ve fenobarbitale yakın aktiviteye sahip 14 nolu alkol türevi olarak belirlenmiştir.

Ogata et al. (1987) tarafından yapılan bir çalışmada 1,2-disüstitüe ve triazol türevli keton yapıları (A) sentezlenmiştir. Daha sonra araya bir $-\text{CH}_2$ grubunun eklendiği karbon homologu (B) haline dönüştürülmüştür. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.2’de verilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklere antifungal aktivite testleri uygulanmış ve aktiviteleri karşılaştırılmıştır.

Çizelge 3.2 Ogata et al. (1987) tarafından sentezlenen bileşikler.

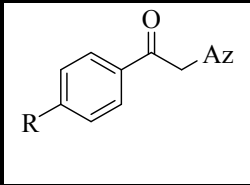
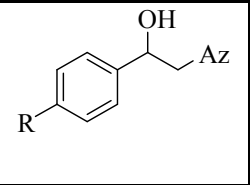
	
(A)	(B)
Bileşikler	R
1	-4-Cl-C ₆ H ₄
2	-4-F-C ₆ H ₄
3	-4-CN-C ₆ H ₄
4	-4-Me-C ₆ H ₄
5	-4-OMe-C ₆ H ₄
6	-4-Ph-C ₆ H ₄
7	-2-Furil
8	-2-Tiyenil
9	-3-Tiyenil
10	-Me
11	- <i>t</i> -Bu
12	-2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *A. fumigatus* ve *T. asteroides* türü mantarlar üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak klotrimazol, mikonazol, ekonazol ve

krokonazol kullanılmıştır. Tüm bileşikler *C. albicans* ve *T. asteroides* türüne karşı iyi derece aktivite gösterirken (özellikle *C. albicans* türüne karşı tüm referans ilaçlardan daha iyi aktivite gözlenmiştir) *A. fumigatus* türüne karşı orta-iyi derecede antifungal aktivite göstermiştir. Genellikle karbon analogu haline getirilmiş bileşiklerde (B) aktivite daha düşük olarak belirlenmiştir. Bunun yanında fenil grupları üzerinde alkil gruplarının (4 nolu bileşik) ve sadece alkil gruplarının bağlı olduğu (10 nolu bileşik) bileşiklerin aktiviteyi düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşikler üzerinde SAR (yapı-aktivite ilişkisi) çalışmaları da yapılmıştır. Yapılan SAR çalışmalarıyla karbonil ve exometilen gruplarıyla konjuge olan yapıların varlığının aktiviteyi yakından ilgilendirdiği, bu grupların varlığının aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir.

Porretta et al. (1993) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-1,2,4-azol-1-il)-1-feniletanon ile bunun fenil grubu üzerinden 4-süstitüe brom, klor, flor ve metil türevli keton yapıları sentezlenmiş, daha sonra bu yapıların indirgenmesiyle alkoller elde edilmiştir (Çizelge 3.3). Sentezlenen bu bileşiklere antifungal, antibakteriyel ve antikonvülzan aktivite testleri uygulanmıştır.

Çizelge 3.3 Porretta et al. (1993) tarafından sentezi gerçekleştirilen keton ve alkol yapıları.

	
Az: İmidazol; 1,2,4-triazol	
Bileşikler	R
1	-H
2	-Br
3	-Cl
4	-F
5	-CH ₃

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis* üzerinde gerçekleştirilmiştir. Referans ilaç olarak mikonazol ve flukonazol kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler çok düşük antifungal aktivite göstermiştir. Azol türevi olarak imidazol grubunun bağlı olduğu yapıların *candida* türü mantarlara karşı daha etkin olduğu, ancak bitkide bulunan mantarlara karşı triazol türevlerinin (alkol yapılarında) daha etkin olduğu

belirtilmiştir. Daha sonra bileşiklere antibakteriyel aktivite testi uygulanmıştır. Referans ilaç olarak pipedimik asit ve minosiklin kullanılmıştır. Bileşiklerin düşük seviyede antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Son olarak da bileşiklere fareler üzerinde antikonvülzan aktivite testi uygulanmıştır. Referans ilaç olarak fenobarbital kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin MES testleri sonucunda iyi derecede antikonvülzan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (fenobarbitale yakın aktivite gözlenmiştir). Yapılan aktivite çalışmalarında genel olarak imidazol türevli bileşiklerin triazol türevli bileşiklere oranla daha etkili oldukları belirtilmiştir.

Wahbi et al. (1995) tarafından yapılan bir çalışmada imidazol ve 1,2,4-triazol içeren çeşitli ketonlar ve bunların indirgenmesi ile alkoller sentezlenmiştir. Daha sonra bu alkoller eterlerine dönüştürülmüştür. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.4’de verilmiştir. Bu sentezlenen bileşiklere antifungal aktivite testi uygulanmıştır.

Çizelge 3.4 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı keton, alkol eter yapıları.

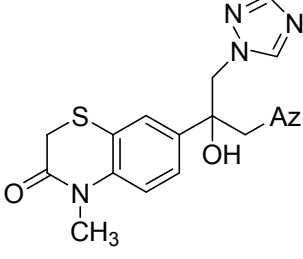
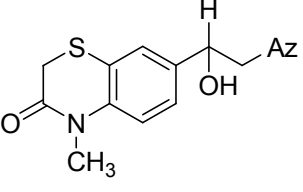
Az: İmidazol; 1,2,4-triazol		
Bileşikler	Ar	Ar'
1	-2,4-Diklorfenil	-3,4-Dimetoksifenil
2	-2,4-Diklorfenil	-3,4-Metilendioksifenil
3	-2,4-Diklorfenil	-1-Naftil
4	-2,4-Diklorfenil	-2-Naftil
5	-2,4-Diklorfenil	-2-Benzofuranil
6	-3,4-Dimetoksifenil	-2,4-Diklorfenil
7	-3,4-Metilendioksifenil	-2,4-Diklorfenil
8	-1-Naftil	-2,4-Diklorfenil
9	-2-Naftil	-2,4-Diklorfenil
10	-2-Benzofuranil	-2,4-Diklorfenil

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* türleri üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak da mikonazol kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin aktiviteleri referans ilaç olarak kullanılan mikonazolden daha düşük olarak belirlenmiştir. Genel olarak imidazol türevli eter

bileşiklerinin antifungal aktivitelerinin triazol türevli eter bileşiklerine oranla nispeten daha yüksek gözlemlendiği ve bu durumun ik grup arasındaki (imidazol ve triazol) lipofilik parametrelerdeki farklardan kaynaklandığı belirtilmiştir.

Fringuelli et al. (1998) tarafından yapılan bir çalışmada 7-[1-hidroksi-2-(azol-1-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)etil]-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiyazin-3-on türevli 3° alkol yapıları (1 ve 2) ve daha sonra aradaki triazol bileşiğinin olmadığı 2° alkoller (3 ve 4) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.5’de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklere antifungal aktivite testi uygulanmış ve bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri karşılaştırılmıştır.

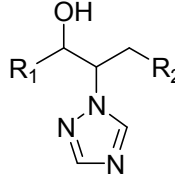
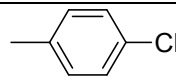
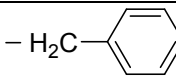
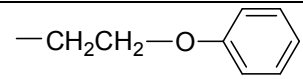
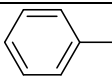
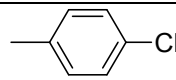
Çizelge 3.5 Fringuelli et al. (1998) tarafından sentezlenen bileşikler.

 (1-2)	 (3-4)
Bileşikler	Az
1	-İmidazol
2	-1,2,4-triazol
3	-İmidazol
4	-1,2,4-triazol

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Mantar türü olarak *C. albicans* kullanılmıştır. *In vitro* antifungal aktivitede MİK değerleri mikrodilüsyon metoduyla belirlenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol kullanılmıştır. *In vivo* testler fareler üzerinde denenmiştir. 1 ve 2 nolu bileşikler herhangi bir antifungal aktivite göstermemesine karşın 3 ve 4 nolu bileşiklerde antifungal aktivite orta düzeyde çıkmıştır. İmidazol türevli bileşiklerin aktiviteleri triazol türevli bileşiklerden daha yüksek olarak belirlenmiştir. 1 ve 2 nolu bileşiklerin enjekte edildiği farelerin 23 gün sonra ölümleri, 3 ve 4 nolu bileşiklerin enjekte edildikleri farelerin ise 60 günlük test süresince hayatta kaldıkları rapor edilmiştir.

Min et al. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada aril-alkil ve 1*H*-1,2,4-triazol süstitüe α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.6'da gösterilmiştir. Bu bileşiklerin bitki büyümesini düzenleyici aktiviteleri araştırılmıştır.

Çizelge 3.6 Min et al. (1999) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	- <i>t</i> -Bu	
2	- <i>t</i> -Bu	
3	- <i>t</i> -Bu	
4		

Sentezi gerçekleştirilen yapılar üzerinde giberellin biyosentez inhibitör etkisi araştırılmıştır. Giberellin bitkilerde bulunan ve bitkinin boyuna büyümesini sağlayan bir hormondur. Bunun için pirinç tohumları kullanılmıştır. Referans olarak da unikonazol kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çeşitli konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış ve ölçümler 7 gün sürmüştür. 7 Gün sonunda 4 nolu bileşiğin eklendiği pirinç tohumu çok az büyüme göstermiş, diğerlerinde ise büyüme devam etmiştir. Ayrıca denemeler çeşitli konsantrasyonlarda gerçekleştirilmiş ve büyümeyi azaltıcı etkinin optimum olduğu konsantrasyon 2 μ M olarak seçilmiştir.

Itoh et al. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada grignard reaksiyonu ile epoksit halkasının açılması ile 2-(süstitüefenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)alkil-2-ol türevli α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.7'de gösterilmiştir. Sentezlenen bu alkol bileşikleri üzerinde antifungal aktivite testi uygulanmıştır.

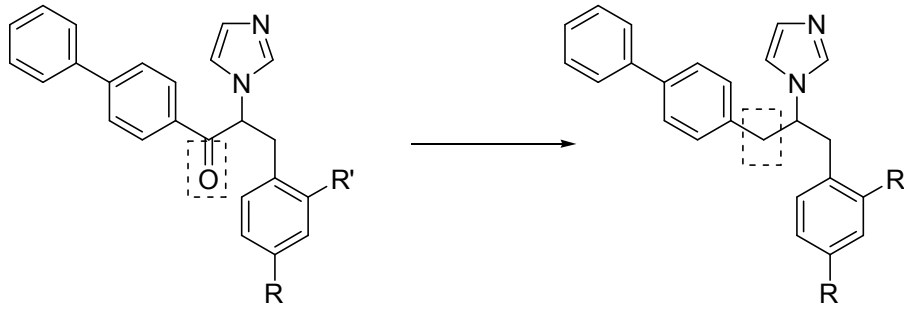
Çizelge 3.7 Itoh et al. (2002) tarafından sentezlenen alkol bileşikleri.

Bileşikler	R	X
1	-Etil	-4-F
2	-Bütil	-4-F
3	-İzobütil	-4-F
4	-Neopentil	-4-F

Sentezlenen bileşiklere uygulanan antifungal aktivite testleri bitkilerde bulunan funguslara karşı denenmiştir. 1 ve 2 Nolu bileşiklerde çok düşük aktiviteye rastlanırken, 3 ve 4 nolu bileşiklerde orta-iyi derecede antifungal aktivite gözlenmiştir. Bu durum -R grubu büyüdükçe (dallanma arttıkça) aktivitenin arttığı şeklinde açıklanmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklere fitotoksosite testi uygulanmış ve antifungal aktivitenin daha fazla olduğu 3 ve 4 nolu bileşiklerde toksisiteye rastlandığı rapor edilmiştir. Daha sonra R grubu olarak trimetil silil ve -X olarak da farklı elektronegatif gruplar bağlanmıştır. Bu durumda sentezlenen alkol bileşikler yüksek oranda antifungal aktivite göstermiştir. -X olarak -4-F grubu bağlı olduğu durumda antifungal aktivite en yüksek değerde gözlenmiş ancak yine de -4-F grubunun bağlı olduğu bileşikler dışında sentezlenen tüm bileşiklerde toksisiteye rastlanmıştır.

Castellano et al. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada 3-Aril-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-on türevli keton yapıları sentezlenmiştir. Daha sonra bu keton yapısında bulunan karbonil grubu Wolff-Kishner reaksiyonu ile indirgenerek karbon analoğu haline getirilmiştir. Son olarak sentezlenen tüm bileşiklere antifungal ve antibakteriyel aktivite testleri uygulanmıştır. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 3.8'de gösterilmiştir.

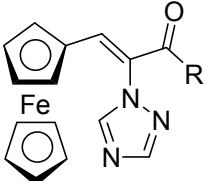
Çizelge 3.8 Castellano et al. (2003) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

		
Bileşikler	R	R'
1	-H	-H
2	-Cl	-Cl
3	-F	-F
4	-H	-Cl
5	-H	-F
6	-H	-CH ₃
7	-H	-OCH ₃
8	-Cl	-H
9	-F	-H
10	-CH ₃	-H
11	-OCH ₃	-H
12	- <i>t</i> -Bu	-H

Sentezi gerçekleştirilen yapılar üzerinde antifungal aktivite çalışmaları çeşitli *Candida* türleri ile *C. neoformans* ve *T. rubrum* üzerinde, antibakteriyel etki çalışmalarını ise bir Gram-pozitif bakteri türü olan *S. aureus* ve bir Gram-negatif bakteri türü olan *S. spp* türleri üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak da antifungal testlerde bifonazol ve mikonazol, antibakteriyel testlerde ise streptomisin kullanılmıştır. Keton türevlerinde önemli bir aktivite gözlenmemiştir. Sadece 9 nolu bileşik bifonazole benzer antifungal aktivite gösterirken diğer keton türevlerinde herhangi bir antifungal ve antibakteriyel aktiviteye rastlanmamıştır. Yine indirgenmiş haldeki bileşiklerde önemli bir antibakteriyel aktivite gözlenmemesine karşın, yapılan antifungal aktivite testlerinde özellikle 1 ve 9 nolu bileşiklerde bifonazolden daha yüksek ve mikonazole benzer aktiviteler gözlemlendiği belirtilmiştir. Genel olarak indirgenmiş bileşiklerin çoğunda orta-iyi derecede antifungal aktivite gözlenmiştir. Ayrıca yapılan SAR çalışmalarında ise süstitüentlerin yerleri değiştirilmiş, ancak aktivitede çok önemli değişimler gözlenmemiştir. Son olarak da biyolojik aktivite testleri gerçekleştirilen bileşiklere sitotoksikite testi uygulanmış, herhangi bir toksik etkiye rastlanmamıştır.

Liu et al. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-ferrosenil-3-aril-prop-2-en-1-on türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 3.9’da verilmiştir. Bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri ve bitki büyümesini düzenleyici aktiviteleri araştırılmıştır.

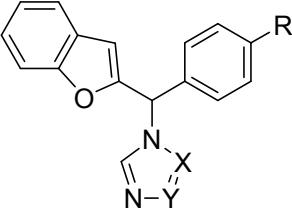
Çizelge 3.9 Liu et al. (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

			
Bileşikler	R	Bileşikler	R
1	-Ph	9	-2-Piridin
2	- <i>p</i> -Cl-Ph	10	-3-Piridin
3	- <i>p</i> -Br-Ph	11	-2,4-F ₂ -Ph
4	- <i>m</i> -Br-Ph	12	-2,4-Cl ₂ -Ph
5	- <i>m</i> -NO ₂ -Ph	13	-3,4-Cl ₂ -Ph
6	- <i>m</i> -CH ₃ -Ph	14	-4-F-Ph
7	- <i>o</i> -CH ₃ -Ph	15	-2,5-Cl ₂ -Ph
8	- <i>p</i> -OCH ₃ -Ph	16	-2,5-(OCH ₃) ₂ -Ph

Sentezlenen bileşiklerin çeşitli mantar türleri üzerinde antifungal aktivite testleri ve salatalık tohumları üzerinde de bitki büyümesini düzenleyici aktiviteleri araştırılmıştır. Referans ilaç olarak da triadimefon kullanılmıştır. 1, 2, 3 ve 6 nolu bileşiklerde iyi derecede antifungal aktivite gözlenirken, diğer bileşiklerde orta derecede antifungal aktivite gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin bitki büyümesini düzenleyici aktivitelerinin düşük olarak belirlendiği rapor edilmiştir.

Pautus et al. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada 1-[benzofuran-2-il-(4-alkil/aril-fenil)-metil]-1*H*-triazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bu bileşiklerin antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 3.10’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.10 Pautus et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

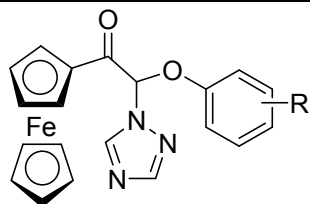
			
Bileşikler	R	X	Y
1	-CH ₃	-N	-CH
2	-CH ₃	-CH	-N
3	-CH ₂ CH ₃	-N	-CH
4	-CH ₂ CH ₃	-CH	-N
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-N	-CH
6	-CH(CH ₃) ₂	-N	-CH
7	-CH(CH ₃) ₂	-CH	-N
8	-C(CH ₃) ₃	-N	-CH
9	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-N	-CH
10	-Siklohegzil	-N	-CH
11	-C ₆ H ₅	-N	-CH
12	-C ₆ H ₅	-CH	-N
13	- <i>p</i> -Cl- C ₆ H ₅	-N	-CH
14	- <i>p</i> -Cl- C ₆ H ₅	-CH	-N

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde all-trans retinoik asit (ATRA) metabolizması inhibitör aktivitesine bakılmıştır. ATRA metabolizma inhibitörleri kanser tedavisinde kemoterapinin yan etkisini minimuma indirmek için kullanılan ilaçlardır. Bu çalışmada MCF-7 türü kanser hücresi ile çalışılmıştır. Referans ilaç olarak liarazol ve R115866 kullanılmıştır. Liarazol vücutta all-trans retinoik asidin (ATRA) yıkımını sağlayan 4-hidroksilaz enzimini inhibe ederek, retinoik asidin plazma ve derideki düzeylerini yükseltmeye yarayan imidazol benzeri bir bileşiktir. R115866 ise triazol türevli ATRA metabolizması inhibisyonunda çokça kullanılan bir bileşiktir. Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasında 3, 4, 11 ve 12 nolu bileşikler referans ilaç olarak kullanılan liarazole benzer bir ATRA metabolizması inhibisyon aktivitesi göstermiştir. Yine siklohegzil grubunun bağlı olduğu bileşik (10 nolu bileşik) orta düzeyde aktivite gösterirken diğer alkil ve aril gruplarının bağlı olduğu bileşikler düşük aktivite göstermiştir. Süstitüe olmamış fenil halkalarının bağlı olduğu bileşiklerin (11 ve 12 nolu bileşikler) yüksek seviyede aktivite göstermesi konformasyonlarından ve hidrofobik bağlardan, süstitüe fenil halkalarının bağlı olduğu bileşiklerin (13 ve 14 nolu

bileşikler) aktivitelerinin düşük gözlenmesi ise sterik ve elektronik faktörlerden kaynaklandığı şeklinde rapor edilmiştir.

Jin et al. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(ariloksi)-1-ferrosenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon türevi keton yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 3.11’de verilmiştir. Bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri ve bitki büyümesini düzenleyici aktiviteleri araştırılmıştır.

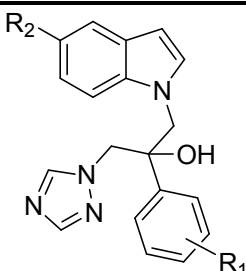
Çizelge 3.11 Jin et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-4-Cl
2	-2,4-Cl ₂
3	-2,5-Cl ₂
4	-2,4,5-Cl ₃
5	-2,4,6-Cl ₃
6	-4-NO ₂
7	-2-Cl, -5-CH ₃
8	-2,4-Br ₂
9	-1-Naftoksi
10	-2-Naftoksi

Sentezi gerçekleştirilen yapılar üzerinde antifungal aktivite çalışmaları *I. clavispora*, *B. lactucae*, *C. fulvum*, *E. graminis* ve *A. mali* türleri üzerinde denenmiş ayrıca bileşiklerin bitki büyümesini düzenleyici aktiviteleri de araştırılmıştır. Referans ilaç olarak da triadimefon kullanılmıştır. Triadimefon antifungal aktivitesi düşük olmasına karşın daha çok bitki büyümesini düzenleyici aktiviteye sahip triazol türevli bir bileşiktir. Sentezlenen tüm bileşiklerin antifungal aktivitelerine bakıldığında yüksek aktiviteye sahip olmamalarına karşın, özellikle 8 ve 10 nolu bileşiklerin triadimefondan daha yüksek bitki büyümesini düzenleyici aktiviteleri olduğu, diğer bileşiklerin ise triadimefona benzer aktivitelere sahip oldukları rapor edilmiştir.

Lebouvier et al. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(1*H*-indol-1-il)-2-fenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevi alkol yapıları üzerinde sentez çalışması yapılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.12’de verilmiştir.

Çizelge 3.12 Lebouvier et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

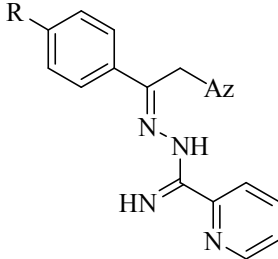
		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	-2,4-F ₂	-F
2	-2,4-F ₂	-Cl
3	-2,4-F ₂	-Br
4	-2,4-F ₂	-CN
5	-2,4-Cl ₂	-F
6	-2,4-Cl ₂	-Cl
7	-2,4-Cl ₂	-Br
8	-2,4-Cl ₂	-CN
9	-2,4-Cl ₂	-4-OMePh

Bu çalışmada çeşitli şartlarda (yağ banyosunda ısıtma, mikrodalga ile, çözücülerini değiştirerek ve reaksiyon sürelerini değiştirerek) epoksit halkasının oluşması ve ardından epoksit halkasının süstitüe indolle (R₂ grubunun bağlı olduğu halkalı yapı) reaksiyona girerek 3° alkollerin sentezlenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Epoksit halkasının oluşumu için en uygun şart olarak mikrodalga ile 80 °C sıcaklıkta ve çözücü olarak da toluenin kullanıldığı deney koşulları belirlenmiştir. Sıcaklığın 100 °C’ye çıkarılması ile epoksidin bozunduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antifungal aktivite gösterebileceği ve biyolojik aktiviteye sahip çeşitli yapıların bu yöntemle sentezlenebileceği rapor edilmiştir.

Banfi et al. (2006) tarafından yapılan çalışmada *N*’-[1-aril-2-(1*H*-imidazol-1-il ve 1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etiliden]-piridin-2-karboksiamitrazon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen

bileşikler Çizelge 3.13’de verilmiştir. Bu bileşiklerin antitüberküloz, antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır.

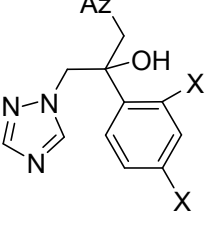
Çizelge 3.13 Banfi et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Az: İmidazol; 1,2,4-triazol	
Bileşikler	R
1	-H
2	-Br
3	-Cl
4	-CH ₃
5	-Ph

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *Candida* türleri üzerinde, antibakteriyel aktivite testleri bir Gram-pozitif bakteri türü olan *S. aureus* türü üzerinde, antitüberküloz aktivite testi ise *M. tuberculosis* türü üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak da antifungal ve antibakteriyel testler için AmB ve mikonazol, antitüberküloz aktivite testi için de mikonazol ve rifampisin kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerde antifungal aktivite sadece *C. albicans* ve *C. glabrata* türü üzerinde imidazol grubunun bağlı olduğu bileşiklerde orta-iyi derecede gözlenmiştir (MİK değeri 0.5-16 µg/mL arasında değişmektedir). Antibakteriyel aktiviteler ise bilhassa triazol grubunun bağlı olduğu bileşiklerde çok düşük gözlenmiştir (MİK değeri >128 µg/mL). Antitüberküloz aktivitede imidazol grubunun bağlı olduğu bileşiklerde referans ilaçlar kadar olmasa da iyi sayılabilecek aktivite gözlenmiştir (MİK değeri 4-32 µg/mL arasında değişmektedir). Yine triazol grubunun bağlı olduğu bileşiklerde aktivitenin daha düşük olduğu belirlenmiştir (MİK değeri 32-64 µg/mL arasında değişmektedir).

Lebouvier et al. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(süstitüefenil)-1-(azol-1-il)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevli alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.14’de verilmiştir. Bu sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

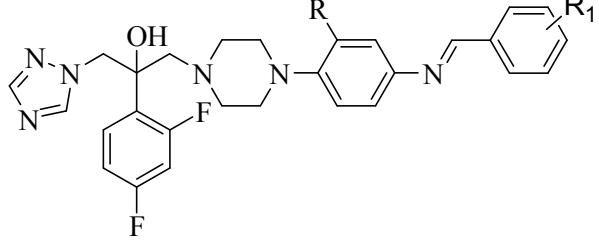
Çizelge 3.14 Lebouvier et al. (2007) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	Az	X
1	-N1-İndazol	-2,4-F ₂
2	-N1-İndazol	-2,4-Cl ₂
3	-N1-Benzotriazol	-2,4-F ₂
4	-N1-Benzotriazol	-2,4-Cl ₂
5	-N2-Benzotriazol	-2,4-F ₂
6	-N2-Benzotriazol	-2,4-Cl ₂
7	-Benzimidazol	-2,4-F ₂
8	-Benzimidazol	-2,4-Cl ₂
9	-7-Azaindol	-2,4-F ₂
10	-7-Azaindol	-2,4-Cl ₂
11	-İndolin	-2,4-Cl ₂

Sentezi gerçekleştirilen yapılar üzerinde antifungal aktivite testleri *C. albicans* ve *A. fumigatus* türü mantarlara uygulanmıştır. Referans ilaç olarak da AmB, flukonazol ve itrakonazol kullanılmıştır. Genel olarak sentezlenen bileşikler *C. albicans* türü mantara karşı yüksek antifungal aktivite gösterirken, *A. fumigatus* türü mantara karşı aktiviteler düşük çıkmıştır. Özellikle 1, 9 ve 10 nolu bileşiklerin *C. albicans* türü mantara karşı MİK değerleri 0.002-0.006 µg/mL arasında değiştiği ve referans olarak kullanılan ilaçlardan daha iyi aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu durum sentezlenen bileşikler arasında azaindol ve indazol türevlerinin daha iyi antifungal aktivite gösterdiğinin bir göstergesi olarak belirtilmiştir.

Sun et al. (2007a) tarafından yapılan çalışmada 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflor-fenil)-3-[(4-sübstitüefenil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol türevli α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu alkol türevleri Çizelge 3.15’de gösterilmiştir. Bu bileşikler üzerinde antifungal aktivite çalışması yapılmıştır.

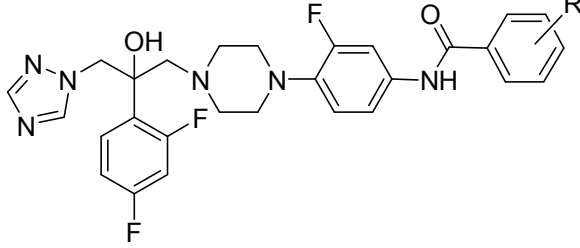
Çizelge 3.15 Sun et al. (2007a) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	R	R ₁
1	-H	-4-F
2	-H	-4-Cl
3	-H	-4-Br
4	-H	-2,4-Cl ₂
5	-H	-3,4-Cl ₂
6	-H	-4-CH ₃
7	-H	-4-OH
8	-H	-3-NO ₂
9	-H	-4-NO ₂
10	-F	-4-F
11	-F	-4-Cl
12	-F	-4-Br
13	-F	-4-CH ₃

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. neoformans*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* türü mantarlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol ve itraconazol kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğu *C. tropicalis* türü dışında bu mantar hücrelerine karşı iyi-orta derecede antifungal aktivite göstermiştir. Özellikle 2 nolu bileşiğin tüm mantar türlerine karşı MİK değerlerine bakıldığında (0.5-4 µg/mL arasında) antifungal aktivitesinin flukonazolden daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin *C. tropicalis* türü mantara karşı aktivite göstermediği belirtilmiştir.

Yine Sun et al. (2007b) tarafından yapılan başka bir çalışmada 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorfenil)-3-[(4-süstitüefenil)-piperazin-1-il]-propan-2-ol türevli alkol bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bu alkol türevleri Çizelge 3.16’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.16 Sun et al. (2007b) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-H
2	-2-F
3	-4-F
4	-2-Cl
5	-3-Cl
6	-4-Cl
7	-2,4-Cl ₂
8	-2-Br
9	-3-Br
10	-2-CH ₃
11	-3-CH ₃
12	-4-CH ₃
13	-3-CF ₃
14	-2,4-(CH ₃) ₂

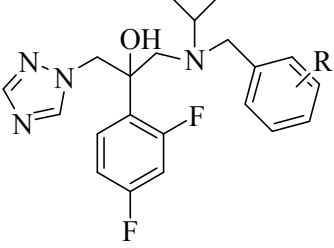
Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, *A. fumigatus*, *T. rubrum*, *F. compacta* ve *M. gypseum* türleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Referans ilaç olarak da flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol ve AmB kullanılmıştır. Çizelge 3.17’de sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir. Bu sonuçlardan sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin yüksek derecede antifungal aktivite gösterdiği görülmektedir. Bileşikler neredeyse tüm mantar hücrelerine özellikle de *C. albicans* türüne karşı flukonazol, itraconazol ve AmB’den çok daha yüksek antifungal aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin bir kısmının referans olarak kullanılan ilaçların çoğundan daha etkin olduğu verilen MİK değerlerinden anlaşılmaktadır (MİK değerleri daha küçüktür). Özellikle 6 nolu bileşiğin tüm fungi hücrelerine karşı kullanılan tüm referans ilaçlardan daha etkin olduğu göze çarpmaktadır.

Çizelge 3.17 Sun et al. (2007b) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.

MİK (µg/mL)								
Bileşikler	<i>C. alb.</i>	<i>C. par.</i>	<i>C. tro.</i>	<i>C. neo.</i>	<i>A. fum.</i>	<i>T. rub.</i>	<i>F. com.</i>	<i>M. gyp.</i>
1	0.0625	0.0152	0.0039	0.0625	1	0.0152	0.25	0.0152
2	0.0152	0.0039	0.0152	0.0152	4	0.0152	0.0625	0.0625
3	0.0152	0.0039	0.0152	0.0152	1	0.25	0.0625	0.0152
4	0.0152	0.0152	0.0152	0.25	1	0.0152	0.0625	0.0152
5	0.25	0.0152	0.0625	0.25	4	0.0625	0.25	0.0625
6	0.0625	0.0152	0.0152	0.25	0.25	0.0625	0.0625	0.025
7	0.25	0.0152	0.0625	0.0625	0.25	0.0625	0.25	0.0039
8	0.0625	0.0152	0.0152	0.0625	1	0.0039	0.25	0.0625
9	0.0625	0.0625	0.0625	0.25	4	0.0625	0.25	0.25
10	0.0625	0.0152	0.0152	0.0625	1	0.0625	0.25	0.0152
11	0.0625	0.0152	0.0152	0.0625	1	0.0625	0.25	0.0152
12	0.0625	0.0152	0.0152	0.25	1	0.0625	0.0625	1
13	0.25	0.152	0.25	0.25	4	0.0625	0.25	0.0625
14	0.25	0.25	0.0625	0.0625	1	0.0625	0.25	0.0152
İtz	1	0.25	0.25	1	1	0.0152	0.25	0.0152
Ket	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	1	0.0625	0.0625	0.0039
Flu	0.5	1	1	1	64	0.25	16	0.25
Vor	0.0152	0.0156	0.25	0.0152	>64	0.0039	0.0152	0.0039
AmB	1	0.0152	0.0625	1	4	1	16	0.0039
İtz: İtrakonazol; Ket: Ketokonazol; Flu: Flukonazol; Vor: Vorikonazol; AmB: Amfoterisin B								

Zhao et al. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada 1-[süstitübenzil(siklopropil)amino]-2-(2,4-diflorfenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevli α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu alkol türevleri Çizelge 3.18’de gösterilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

Çizelge 3.18 Zhao et al. (2007) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-H
2	-2-CH ₃
3	-4-CH ₃
4	-2-F
5	-4-F
6	-2-Cl
7	-4-Cl
8	-2-Br
9	-4-Br
10	-4- <i>t</i> -Bu
11	-2,4-F ₂

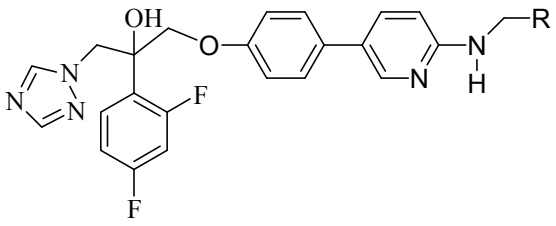
Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans*, *A. fumigatus*, *T. rubrum*, *M. canis* ve *F. compacta* türleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol, itrakonazol ve terbinafin kullanılmıştır. Çizelge 3.19’da sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir. MİK değerleri mikrobrot dilüsyon tekniği ile belirlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin kullanılan tüm mantarlara karşı iyi derecede antifungal aktivite gösterdiği Çizelge 3.19’dan görülmektedir. Bilhassa 10 nolu bileşik tüm mantarlara karşı MİK değerinin tüm bileşiklerde 0.125 µg/mL’den küçük çıkması ve referans olarak kullanılan ilaçlardan daha iyi aktivite göstermesi ile göze çarpmaktadır.

Çizelge 3.19 Zhao et al. (2007) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.

MİK (µg/mL)								
Bileşikler	<i>C. alb.</i>	<i>C. par.</i>	<i>C. neo.</i>	<i>C. trop.</i>	<i>T. rub.</i>	<i>A. fum.</i>	<i>M. can.</i>	<i>F. com.</i>
1	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	1	0.25	2
2	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	0.5	0.25	0.125
3	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	0.25	2	2	0.25
4	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	0.5	2	<0.125
5	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	2	0.25	0.5
6	<0.125	<0.125	0.5	<0.125	<0.125	2	<0.125	0.5
7	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	2	<0.125	<0.125
8	<0.125	0.5	<0.125	<0.125	0.25	8	8	0.25
9	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	0.25	8	1	4
10	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
11	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	0.25	<0.125	2	8
Flu	0.5	32	2	32	8	>64	32	16
İtr	<0.125	<0.125	<0.125	0.5	<0.125	2	<0.125	<0.125
Terb	2	8	<0.125	2	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
Flu: Flukonazol; İtr: İtrakonazol; Terb: Terbinafin								

Liu et al. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(süstitüe biariloksi)-2-(2,4-diflorfenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.20’de gösterilmiştir. Bu sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

Çizelge 3.20 Liu et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-C ₆ H ₅
2	-2-(OH)C ₆ H ₅
3	-4-(OH)C ₆ H ₅
4	-3-ClC ₆ H ₅
5	-CH ₃
6	- <i>n</i> -C ₆ H ₁₃

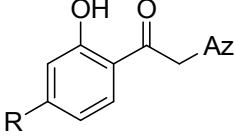
Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. neoformans*, *A. fumigatus*, *T. rubrum*, *M. gypseum* ve *F. compacta* türlerine karşı denenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, AmB ve terbinafin kullanılmıştır. Çizelge 3.21’de sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir. Bu sonuçlara göre sentezlenen bileşiklerin çoğu iyi derecede antifungal aktivite göstermiştir. Özellikle 2 nolu bileşik *C. neoformans* ve *A. fumigatus* dışındaki tüm fungilere karşı referans olarak kullanılan ilaçlardan daha iyi aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin *A. fumigatus* ve *C. neoformans* türü mantara karşı etkinliğinin düşük belirlenmesi, bu mantar türlerinin triazol türevli bileşiklere karşı dirençli olduğunun bir kanıtı olarak belirtilmiştir.

Çizelge 3.21 Liu et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.

MİK (µg/mL)								
Bileşikler	<i>C. alb.</i>	<i>C. par.</i>	<i>C. tro.</i>	<i>C. neo.</i>	<i>A. fum.</i>	<i>T. rub.</i>	<i>M. gyp.</i>	<i>F. com.</i>
1	0.25	0.0625	0.25	1	4	0.25	>64	4
2	0.0625	0.0625	0.0625	>64	64	0.0625	0.0625	0.25
3	0.0625	0.0625	0.0156	>64	>64	>64	4	1
4	4	0.25	0.25	4	>64	4	1	4
5	0.0625	0.0625	0.0625	16	>64	>64	>64	1
6	0.25	1	0.25	1	>64	0.25	1	1
İtz	0.5	0.0312	0.25	1	1	0.0156	0.0625	0.0,625
Ket	0.25	0.0625	0.0625	0.0156	0.0625	0.25	0.25	0.25
Flu	16	4	1	0.25	0.25	1	1	16
Vor	0.25	0.0625	0.0156	1	0.25	0.0156	0.0156	0.0625
AmB	0.25	1	4	1	16	16	1	16
Terb	1	0.25	0.25	0.25	0.0625	0.0625	0.0156	0.0625
İtz: İtrakonazol; Ket: Ketokonazol; Flu: Flukonazol; Vor: Vorikonazol; AmB: Amfoterisin B; Terb: Terbinafin								

Emami et al. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada 2-hidroksifenasil azol ve 2-hidroksifenasil azolyum türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.22’de gösterilmiştir. Bu sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

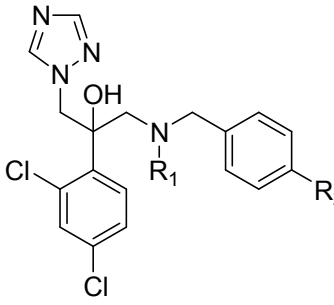
Çizelge 3.22 Emami et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Az: 1 <i>H</i> -imidazol-1-il; 1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il; 4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il; 1 <i>H</i> -1,2,4-triazolyum; 4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolyumil	
Bileşikler	R
1	-H
2	-Cl
3	-OCH ₃

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *A. niger* ve *M. gypseum* türü fungilere karşı denenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol ve mikonazol kullanılmıştır. MİK değerleri agar dilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Ancak bu bileşiklerin MİK değerleri referans olarak kullanılan ilaçlardan yüksek çıkmıştır. Yani iyi bir aktivite gözlenmemiştir. Daha sonra bileşikler tuzları haline dönüştürülmüştür. Bu bileşiklerin MİK değerleri referans olarak kullanılan ilaçlar kadar iyi çıkmıştır (0.25-32 µg/mL arasında değişmektedir). Daha sonra bu bileşiklere faraler üzerinde sitoksisite testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda başlangıçta sentezlenen ancak antifungal aktiviteleri iyi çıkmayan bileşiklerde çok düşük toksisiteye rastlanırken, tuzları haline dönüştürülmüş bazı bileşiklerde yüksek toksisiteye rastlandığı rapor edilmiştir.

Giraud et al. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(*N*-benzilamino)-2-fenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevli α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.23’de gösterilmiştir. Bu sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

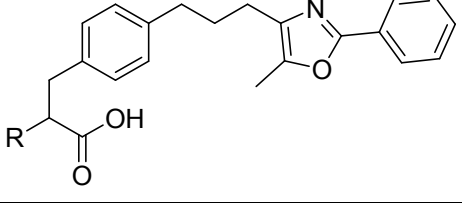
Çizelge 3.23 Giraud et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	-H	-NO ₂
2	-H	-CN
3	-H	-CF ₃
4	-H	-NH ₂
5	-CH ₃	-NO ₂
6	-CH ₃	-CN
7	-CH ₃	-CF ₃
8	-CH ₃	-NH ₂

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans* ve *A. fumigatus* türü mantarlar üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol ve itrakonazol kullanılmıştır. 4 nolu bileşik dışında sentezlenen bileşikler iyi derecede antifungal aktivite göstermiştir. Özellikle 5 ve 6 nolu bileşiklerin *C. albicans* türü mantara karşı aktiviteleri referans ilaç olarak kullanılan flukonazolden daha iyi olarak belirlenmiştir (MİK değerleri 0.5 ng/mL'nin altındadır). Metil gruplarının aktiviteyi yakından ilgilendirdiği ve metil grupları ile elektron çekici grupların (-CN, -NO₂, -CF₃) bir arada kullanılmasıyla aktivitenin arttığı rapor edilmiştir.

Garcia et al. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada α -aril ve α -heteroaril fenil propanoik asit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.24'de gösterilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bu bileşiklerin PPAR α ve γ (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) antagonist aktivitesi araştırılmıştır.

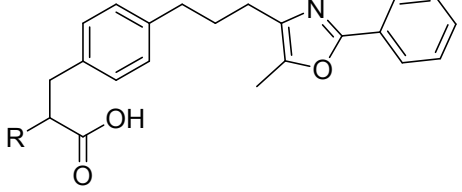
Çizelge 3.24 Garcia et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-Piról (S-enantiyomer)
2	-Piról (R-enantiyomer)
3	-3-Piridinil
4	-3-Bifenil
5	-4-Bifenil
6	-Fenil

Sentezi gerçekleştirilen bu bileşiklerin yapıları X-Ray kristalografisi ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu asit türevlerinin PPAR α ve γ antagonist aktivitesi araştırılmıştır. Bu aktivite canlılarda lipit ve lipoprotein metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Sentezlenen bileşiklerin aktiviteleri *in vivo* ortamda diabet hastası ve obez fareler üzerinde denenmiştir. Genel olarak sentezlenen bileşikler düşük PPAR α ve γ antagonist aktivite göstermişlerdir. Ancak 1 nolu bileşik iyi derecede PPAR α antagonist aktivite gösterirken, 4 nolu bileşik ise iyi derecede PPAR γ antagonist aktivite göstermiştir. Bu durumun 4 nolu bileşik için birbirine göre meta durumunda olan fenil halkalarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu bileşikler obez ve tip 2 türü diabet hastası fareler üzerinde denendiğinde 1 nolu bileşiğin verildiği farenin kanındaki glikoz seviyesi %70 oranında düştüğü gözlenmiştir. Bu maddenin antihiperglisemik (şeker düşürücü) aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca bu maddelerin verildiği farelerin kanındaki glikoz seviyelerinin yanı sıra, serbest yağ, trigliserit ve kolesterol seviyeleri incelenmiş, tüm değerler düzenli bir şekilde azalmıştır. Ayrıca obez farelerin vücut ağırlığı da düşmeye başlamıştır.

Garcia et al. (2009) tarafından yapılan başka bir çalışmada α -heteroaril-fenilpropanoik asit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.25’de gösterilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bu α -süstitüe asit yapılarının PPAR α ve γ (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) antagonist aktivitesi araştırılmıştır.

Çizelge 3.25 Garcia et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-Piröl (S-enantiyomer)
2	-Tiyofen-3-il (Rasemik)
3	-5-Metil-izoksazol-3-il (Rasemik)
4	-3-Metil-izoksazol-5-il (Rasemik)
5	-Pirazol-1-il (Rasemik)
6	-Pirazol-1-il (R-enantiyomer)
7	-Pirazol-1-il (S-enantiyomer)
8	-1,2,4-Triazol-1-il (Rasemik)
9	-1,2,3-Triazol-1-il (Rasemik)
10	-1,2,3-Triazol-2-il (Rasemik)
11	-1,2,3-Triazol-2-il (S-enantiyomer)
12	-1,2,3-Triazol-2-il (R-enantiyomer)
13	-Fenil (Rasemik)

Rasemik karışım halinde sentezlenen bu bileşiklerin bazıları kiral kolonlar sayesinde enantiyomerlerine ayrılabilmiştir. Rasemik haldeki bileşiklerin ve enantiyomerlerine ayrılmış bileşiklerin (R ve S formların) PPAR α ve γ antagonist aktivitesi araştırılmıştır. Bu sentezlenen bileşiklerin PPAR α ve γ antagonist aktiviteleri sıçan, köpek ve fareler üzerinde denenmiştir. Özellikle 11 nolu bileşik (S formu) sıçan, köpek ve fareler üzerinde denendiğinde, bu hayvanların kanındaki glikoz ve trigliserit seviyesinde azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir. Enantiyomerlerine ayrılmış bileşiklerin S formunda iyi derecede aktivite gözlenirken R formundaki bileşiklerde aktivitenin düşük olduğu ve rasemik karışım halindeki bileşiklerin ise aktiviteleri bu R ve S formlarının arasında bir değerde olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bu tür bileşiklerin (PPAR antagonistleri) kalp ve şeker hastası insanların kanındaki glikoz, yağ ve kolesterol seviyesinin azalması için kullanıldığı belirtilmiştir.

Suzuki et al. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(3,4-diflorfenil)-2-(azoil)asetik asit türevleri (1) sentezlenmiştir. Daha sonra bir α -amino asit türevi olan bu bileşikler amitlere (2)

dönüştürülerek MCH-1 reseptör antagonistleri (melanin konsantre edici hormon) üzerinde çalışılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.26’da verilmiştir.

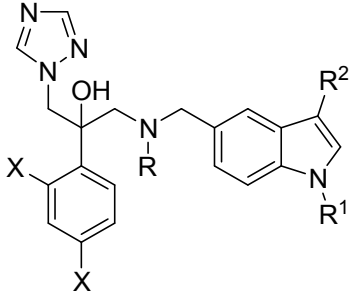
Çizelge 3.26 Suzuki et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.

(1)	(2)
Bileşikler	R
1	-Fenil
2	-Pirazol
3	-1,2,3-triazol
4	-1,2,4-triazol
5	-Tetrazol
6	-Pirolidin
7	-Pirolidin-2-on

Bir α -amino asit türevi olan bu bileşikler (1) ester grubunun asidik ortamda hidroliziyle elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşikler çeşitli amin bileşikleriyle reaksiyona sokularak amit türevleri (2) elde edilmiştir. Bu sentezlenen amit türevlerinin (2) MCH-1 antagonistleri üzerinde etkinlikleri araştırılmıştır. MCH canlılarda besin alımını uyaran başlıca peptittir. Bu özelliğinden dolayı bu tür maddeler obezite tedavisinde kullanılabilmektedir. Bu özellikteki maddeler ve türevleri melanin konsantre edici hormonu uyararak canlıların besin ihtiyacı azaltılabilmektedir. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler fareler üzerinde denenmiş, pirazol ve triazol türevlerinin bağlı olduğu bileşikler kullanıldığında farelerin besin ihtiyacının minimum olduğu ve en etkili bileşiğin 2 numaralı bileşik olarak belirlendiği rapor edilmiştir.

Guillon et al. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(süstitüefenil)-1-[(1*H*-indol-5-ilmetil)amino]-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevi α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 3.27’de gösterilmiştir. Sentezlenen bu alkol türevleri üzerinde antifungal aktivite testleri yapılmıştır.

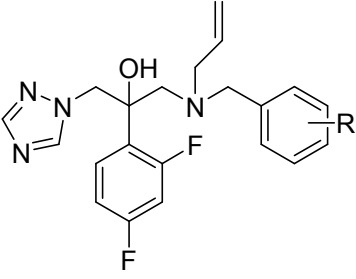
Çizelge 3.27 Guillon et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.

				
Bileşikler	R	R ¹	R ²	X
1	-H	-Boc	-H	-Cl
2	-H	-Boc	-H	-F
3	-H	-Benzoil	-H	-Cl
4	-H	-Benzoil	-H	-F
5	-H	-H	-H	-Cl
6	-H	-H	-H	-F
7	-CH ₃	-H	-H	-F
8	-CH ₃	-Boc	-H	-F
9	-CH ₃	-Benzoil	-H	-F
10	-CH ₃	-H	-COCF ₃	-F

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *A. fumigatus* türleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol ve itraconazol kullanılmıştır. Daha çok indol halkasının varlığının ve indol halkası üzerinde bulunan süstitüentlerin ve yerlerinin değiştirilmesinin (R¹ ve R²) aktiviteyi yakından ilgilendirdiği rapor edilmiştir. Yapılan biyolojik aktivite testleri sonucunda 2 nolu bileşiğin en aktif bileşik olduğu ve antifungal aktivitesinin flukonazolden daha iyi olduğu anlaşılmıştır. *A. fumigatus* türüne karşı referans olarak kullanılan ilaçlar dahi aktivite gözlenmemiştir. Daha sonra bu 2 nolu bileşik *C. krusei*, *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* türü funguslar üzerinde denenmiş ve bu bileşiğin bu funguslara karşı da flukonazolden daha aktif olduğu belirlenmiştir.

Chai et al. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorfenil)-3-süstitübenzil-2-propanol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerde antifungal aktivite çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.28’de verilmiştir.

Çizelge 3.28 Chai et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-H
2	-2-F
3	-3-F
4	-4-F
5	-2-Cl
6	-3-Cl
7	-4-Cl
8	-2-Br
9	-4-Br
10	-2-CH ₃
11	-4-CH ₃
12	-4-NO ₂
13	-4-CH ₂ CH ₃
14	-2,4-Cl ₂

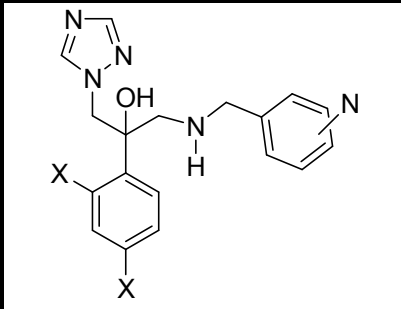
Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *in vitro ortamda* *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. neoformans*, *T. rubrum*, *M. gypseum* ve *A. fumigatus* türleri üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak da flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, AmB ve terbinafin kullanılmıştır. Çizelge 3.29’da sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir. Bu sonuçlardan sentezlenen bileşiklerin neredeyse tamamı *A. fumigatus* türü dışındaki tüm mantarlara karşı çok yüksek aktivite gösterdiği anlaşılmaktadır. Hatta bu maddelerin çoğunda referans olarak kullanılan ilaçlardan bile yüksek aktivite gözlenmiştir. Özellikle 1 ve 2 nolu bileşiklerin *C. albicans* türü mantara karşı flukonazolden 128 kat daha etkili olduğu rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *A. fumigatus* türü mantarlara karşı aktivitelerinin düşük gözlenmesi, bu bakteri türünün triazol türevlerine dirençli olduğunun bir kanıtı olarak belirtilmiştir.

Çizelge 3.29 Chai et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.

MİK (µg/mL)								
Bileşikler	<i>C. alb.</i>	<i>C. neo.</i>	<i>C. par.</i>	<i>C. tro.</i>	<i>T. rub.</i>	<i>C. kru.</i>	<i>M. gyp.</i>	<i>A. fum.</i>
1	0.0039	0.0625	0.0625	0.0625	0.25	0.0625	0.0039	>64
2	0.0039	0.0625	0.0156	0.0625	0.25	0.0156	0.0039	>64
3	0.0156	0.0625	0.0625	0.0625	0.25	0.0625	0.0156	>64
4	0.0156	0.0625	0.0625	0.0625	1	0.0625	0.0156	>64
5	0.0156	0.25	0.0625	0.25	1	0.0625	0.0625	>64
6	0.0156	0.25	0.25	0.0625	1	0.0625	0.0625	>64
7	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.0625	0.0625	16
8	0.0625	0.25	0.25	0.0625	0.25	0.25	0.0156	>64
9	0.0625	0.25	0.25	0.25	0.25	0.0625	0.0625	4
10	0.0156	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0039	>64
11	0.0156	0.0625	0.25	0.25	1	0.0625	0.0156	>64
12	0.0156	0.25	0.0625	0.25	0.25	0.0625	0.0156	>64
13	0.25	0.25	1	0.0156	1	0.25	0.0625	>64
14	1	1	0.25	0.25	1	0.25	1	16
İtz	0.0625	0.125	0.25	0.125	0.125	0.5	0.0625	0.5
Ket	0.0156	0.0625	0.125	0.0625	0.0625	0.25	0.0156	1
Flu	0.5	1	0.0625	1	4	4	0.25	>64
Vor	0.0156	0.0156	1	0.0039	0.0625	0.0625	0.0039	0.25
AmB	2	2	2	2	2	2	2	64
Terb	4	1	0.25	0.0625	0.0625	16	4	0.0625
İtz: İtrakonazol; Ket: Ketokonazol; Flu: Flukonazol; Vor: Vorikonazol; AmB: Amfoterisin B; Terb: Terbinafin								

Giraud et al. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada 1-benzilamino-2-fenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevleri sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler Çizelge 3.30'da verilmiştir. Sentezlenen bileşiklere antifungal aktivite testi yapılmıştır.

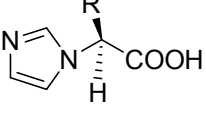
Çizelge 3.30 Giraud et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	X	N
1	-Cl	-2-piridin
2	-F	-2-piridin
3	-Cl	-3-piridin
4	-F	-3-piridin
5	-Cl	-4-piridin
6	-F	-4-piridin

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans* ve *A. fumigatus* türü mantarlarda denenmiştir. Referans ilaç olarak da flukonazol ve itrakonazol kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler *A. fumigatus* türü mantara karşı aktivite göstermemiştir. *C. albicans* türüne karşı aktiviteler referans ilaçlardan düşük olsalar da yine de iyi derecede gözlenmiştir (MİK değerleri 23-100 ng/mL arasında değişmektedir). Yapıda bulunan piridin halkası yerine süstitüe piperidin halkası bağlanarak aktivitenin nasıl değiştiği araştırılmıştır. Bu şekilde aktivitenin daha da düştüğü rapor edilmiştir (MİK değerleri 120-1410 ng/mL değerlerindedir). Daha sonra piperidin halkasına *N*-Boc (bütil oksi karbonil) grubu bağlanmış ve bu koruyucu grubun etkisiyle hem aromatikliğin hem de hidrojen bağı etkileşiminin engellenmesi sonucunda antifungal aktivitenin arttığı rapor edilmiştir (MİK değerleri 26-27 ng/mL değerlerindedir).

Mao et al. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada imidazol türevli kiral α -amino asit türevli bileşikler üzerinde sentez çalışması yapılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.31’de gösterilmiştir.

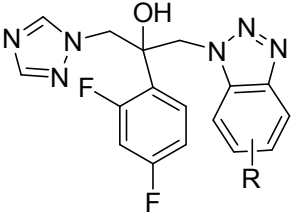
Çizelge 3.31 Mao et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-CH(CH ₃) ₂
2	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
3	-CH ₂ Ph
4	-(CH ₂) ₃ CH ₃
5	-Ph

Bu sentezlenen amino asit yapıları rasemik karışım halinde elde edildiği için bunun ayrımı oldukça zordur. Rasemik karışım halinde elde edilen bileşikler enantiyomerlerine ayrılmadan reaksiyona devam edilmiş, bu bileşikler üzerinde çeşitli katalizörler kullanılarak (NaHSO₄, CuSO₄.5H₂O, FeCl₃.6H₂O, iyon değiştirici reçine vb.) esterifikasyon gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ester bileşiklerinden de alkol, eter ve tiyoeter yapıları sentezlenmiştir.

Patel et al. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(2,4-diflorfenil)-1-(1*H*-benzo[d][1,2,3-triazol-1-il)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevi alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının tek kristalleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin yapıları X-Ray kristalografisi ile aydınlatılmıştır. Rasemik karışım halinde sentezlenen bu bileşikler enantiyomerlerine ayrılmış, daha sonra enantiyomer çiftleri ve rasemik karışım halleri üzerinde antifungal aktivite ve SAR çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 3.32’de gösterilmiştir.

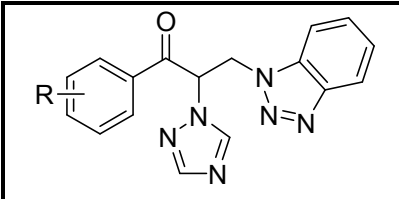
Çizelge 3.32 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-H
2	-5,6-(CH ₃) ₂
3	-5-NO ₂
4	-5-Cl
5	-5-CH ₃
6	-6-CH ₃
7	-5-F
8	-5-OCH ₃

Epoksitlerin halka açılmasıyla sentezlenen bu 3° alkol türevleri rasemik karışım halinde elde edilmiştir. Daha sonra bu rasemik karışımlar enantiyomerlerine ayrılmıştır. Bileşiklerin rasemik karışım hallerine ve enantiyomerlerine ayrı ayrı antifungal aktivite testi uygulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *S. cerevisiae* ve *A. niger* üzerinde gerçekleştirilmiştir. Referans ilaç olarak da flukonazol ve AmB kullanılmıştır. Yapılan biyolojik aktivite testleri sonucunda enantiyomerlerden bir tanesinin aktivitesinin yüksek değerdeyken, diğer enantiyomerin aktivitesinin çok düşük, bazılarında ise hiç gözlenmediği, rasemik karışımların aktivitelerinin ise enantiyomerinin arasında bir değerde gözlemlendiği belirtilmiştir. Yapılan SAR çalışmalarında ise benzotriazol halkası üzerinde yapılan modifikasyonlarda hidrofobik ve elektron çekici grupların bağlanmasıyla antifungal aktivitede az da olsa artışın gözlemlendiği, ancak en aktif bileşiğin üzerinde hiç süstitüent olmayan ve enantiyomerlerine ayrılmış halde bulunan 1 nolu bileşik olduğu şeklinde rapor edilmiştir.

Wan et al. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada 3-benzotriazol-1-il-1-(süstitüefenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propan-1-on türevi keton yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.33’de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının tek kristalleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin yapıları X-Ray kristalografisi ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu yapılar üzerinde antibakteriyel aktivite testleri yapılmıştır.

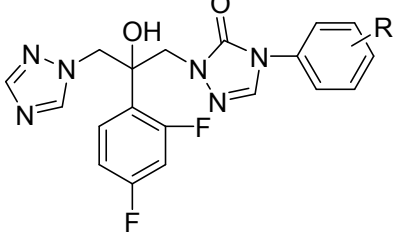
Çizelge 3.33 Wan et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-H
2	-3-Br
3	-4-Br
4	-2-CH ₃
5	-3-Cl
6	-4-Cl
7	-4-CH ₃
8	-3-OCH ₃

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivite testleri bir Gram-pozitif bakteri türü olan *B. subtilis*, *S. aureus* ve *S. faecalis*, bir Gram-negatif bakteri türü olan *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *E. clocae* türleri üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak da penisilin ve kanamisin kullanılmıştır. Tüm bakteri türleri üzerinde en iyi antibakteriyel aktiviteyi neredeyse penisilinle aynı aktiviteyi gösteren 3 nolu bileşik göstermiştir. Bu bileşikte bakteri türlerine karşı MİK değerleri 1.56-6.25 µg/mL arasında değişmektedir. Diğer grupların bağlı olduğu bileşiklerde ise iyi-orta derecede antibakteriyel aktivite gözlenmiştir.

Jiang et al. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(2-(2,4-diflorfenil)-2-hidroksi-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil)-4-(sübstüefenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on türevli alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu yapılar Çizelge 3.34’de gösterilmiştir. Bu bileşikler üzerinde antifungal aktivite çalışması yapılmıştır.

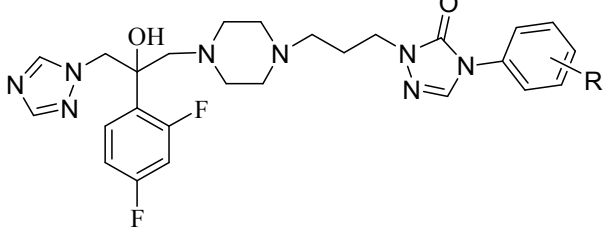
Çizelge 3.34 Jiang et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-H
2	-4-F
3	-4-Cl
4	-2-Cl
5	-4-Br
6	-4-CH ₃
7	-4-OCH ₃
8	-4-CN
9	-3-CN
10	-3,4-Cl ₂
11	-4-NO ₂

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefir*, *T. rubrum* ve *A. fumigatus* türleri üzerinde denenmiştir. Sentezlenen bileşikler üzerinde yapılan aktivite çalışmalarında genellikle MİK değerlerinin *A. fumigatus* türü dışında 3 µg/mL'nin altına düşmesi ile bu sentezlenen bileşiklerin iyi derecede antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Özellikle 3 ve 9 nolu bileşiklerin tüm mantarlar üzerinde MİK değerlerinin 1µg/mL'nin altına düşmesi ve referans olarak kullanılan ilaçlardan daha etkin olması göze çarpmaktadır. *A. fumigatus* türüne karşı aktivitenin düşük gözlenmesi, bu mantar türünün triazol türevlerine karşı dirençli olmasının bir sonucu olarak belirtilmiştir.

Sheng et al. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(3-(4-(2-(2,4-diflorfenil)-2-hidroksi-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil)piperazin-1-il)propil)-4-(süstitüefenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on türevli α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Şekil 3.35'de gösterilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri araştırılmış ve bu bileşikler üzerinde SAR çalışmaları (yapı-aktivite ilişkisi) yapılmıştır.

Çizelge 3.35 Sheng et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

	
Bileşikler	R
1	-4-CH ₃
2	-3-CH ₃
3	-H
4	-4-C(CH ₃) ₃
5	-2,4-(CH ₃) ₂
6	-3,4-(CH ₃) ₂
7	-3,5-(CH ₃) ₂
8	-3-Cl
9	-4-Cl
10	-3,4-Cl ₂
11	-4-Br
12	-2-F
13	-4-F
14	-4-I

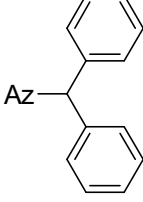
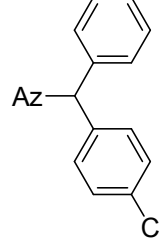
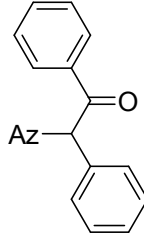
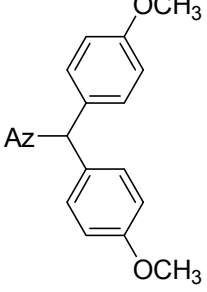
Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans* ve *A. fumigatus* türleri üzerinde denenmiştir. Çizelge 3.36’da sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir. Bu sonuçlardan çoğu mantar türüne karşı bazı bileşiklerin referans olarak kullanılan flukonazolden bile daha etkin olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan SAR (yapı-aktivite ilişkisi) çalışmaları sonucunda terminal fenil grubu üzerindeki süstitüentlerin ve yerlerinin antifungal aktiviteyi yakından ilgilendirdiği belirtilmiştir. Çalışmada 4, 9 ve 10 nolu bileşiklerin en aktif bileşikler olduğu belirtilmiştir.

Çizelge 3.36 Sheng et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.

MİK (µg/mL)						
Bileşikler	<i>C. alb.</i>	<i>C. tro.</i>	<i>C. par.</i>	<i>C. kru.</i>	<i>C. neo.</i>	<i>A. fum.</i>
1	0.25	0.25	1	1	8	>64
2	0.25	0.25	1	1	8	8
3	0.25	0.25	1	1	8	>64
4	0.25	0.25	0.25	0.25	1	1
5	1	1	1	1	8	>64
6	0.25	0.25	0.25	1	4	8
7	0.25	0.25	1	1	4	8
8	0.0625	0.0625	0.25	>64	4	16
9	0.0625	0.0625	0.25	0.25	4	8
10	0.0625	0.0625	0.25	0.25	1	4
11	0.25	0.25	1	>64	4	8
12	0.25	0.25	1	>64	>64	>64
13	0.25	1	0.25	0.25	>64	>64
14	0.25	0.25	1	1	4	8
Flukonazol	0.25	0.0625	1	0.25	16	>64

Rezaei et al. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada 1,2,4-triazol, imidazol, benzimidazol ve benzotriazol türevli çeşitli keton ve bunların türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler Çizelge 3.37’de gösterilmiştir. Bu bileşikler üzerinde antifungal aktivite testleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısında bulunan 1,2,4-triazol, imidazol, benzimidazol, benzotriazol gibi çeşitli azol türevlerinden hangisinin antifungal aktiviteyi daha çok etkilediği belirlenmeye çalışılmıştır.

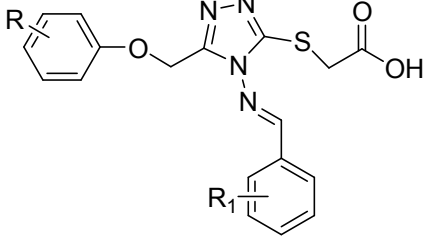
Çizelge 3.37 Rezaei et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

Az: 1,2,4-Triazol, imidazol, benzimidazol, benzotriazol			
Bileşikler			
1	2	3	4
			

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *A. flavus*, *M. canis* gibi birçok mantar türleri üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol ve itrakonazol kullanılmıştır. 1 ve 2 nolu ayrıca azol türevi olarak da imidazol ve 1,2,4-triazol gruplarının bağlı olduğu bileşiklerde gözlenen antifungal aktivitenin benzer olduğu ve bazı mantar hücrelerinde referans ilaç olarak kullanılan flukonazol ve itrakonazolden daha yüksek olduğu ancak azol türevi olarak benzimidazol ve benzotriazol gruplarının, süstitüent olarak da iki metoksi grubunun bağlı olduğu 4 nolu bileşik türevlerinde ise antifungal aktivitenin çok düşük ya da hiç gözlenmediği rapor edilmiştir. En aktif bileşik olarak imidazol grubunun bağlı olduğu 1 ve 2 nolu bileşik türevlerinin belirlendiği rapor edilmiştir.

Hunashal et al. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada 2-[4-(süstitüebenzilidenamino)-5-(süstitüefenoksimetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il tiyo] asetik asit türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.38’de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in vivo* antienflamatuar ve analjezik aktiviteleri araştırılmıştır.

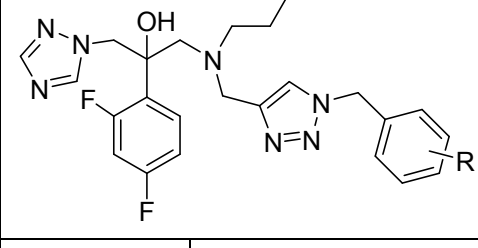
Çizelge 3.38 Hunashal et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	R	R ₁
1	-H	-4-NO ₂
2	-H	-4-OCH ₃
3	-H	-2-OH
4	-H	-2,4-Cl ₂
5	-H	-4-Cl
6	-H	-4-CH ₃
7	-2,4-Cl ₂	-4-NO ₂
8	-2,4-Cl ₂	-4-OCH ₃
9	-2,4-Cl ₂	-2-OH
10	-2,4-Cl ₂	-2,4-Cl ₂
11	-2,4-Cl ₂	-4-Cl
12	-2,4-Cl ₂	-4-CH ₃

Bu sentezlenen bileşikler antienflamatuar ve analjezik testlere tabi tutulmuştur. Antienflamatuar testlerde referans ilaç olarak diklofenak, analjezik testlerde referans ilaç olarak aspirin kullanılmıştır. 4, 5, 10 ve 11 nolu bileşiklerin yaklaşık referans ilaç olarak kullanılan diklofenak kadar etkili bir antienflamatuar etki gösterdiği, yine aynı bileşiklerin yaklaşık referans ilaç olarak kullanılan aspirin kadar iyi bir analjezik olduğu rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin arasında en etkili bileşik olarak 10 nolu bileşik gösterilmiştir. Bu durum fenoksimetil ve imin fenil halkasındaki elektron çekici grupların (-Cl, -NO₂ vb.) orto ve para pozisyonlarda olmasına bağlı olduğu şeklinde açıklanmıştır.

Yu et al. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-(2,4-diflorfenil)-3-sübstitüe-2-propanol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.39'da verilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bu alkol yapılarının antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

Çizelge 3.39 Yu et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

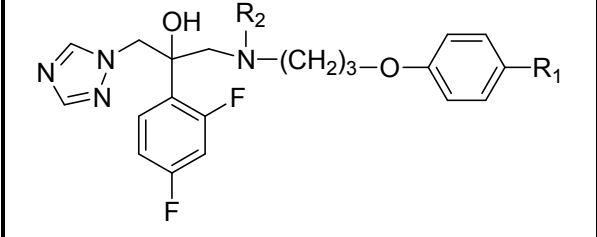
	
Bileşikler	R
1	-2-F
2	-3-F
3	-4-F
4	-3-Cl
5	-4-Cl
6	-2-Br
7	-3-Br
8	-4-Br
9	-4-CH ₃
10	-2-NO ₂
11	-3-NO ₂
12	-4-NO ₂
13	-2-CN
14	-3-CN
15	-2,4-Cl ₂
16	-2,6-Cl ₂

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. neoformans*, *C. kefyr*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *A. fumigatus*, *T. rubrum* türü mantarlar üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol ve itraconazol kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler iyi derece antifungal aktivite göstermiştir. Özellikle 2, 4, 5, 9 nolu bileşiklerin referans ilaç olarak kullanılan flukonazolden daha etkin ve yaklaşık olarak da itraconazole benzer antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (MİK değerleri genellikle 1 µg/mL'nin altındadır). Sentezlenen tüm bileşiklerin ve referans ilaç olarak kullanılan flukonazolün *A. fumigatus* türü mantara karşı aktivitesi oldukça düşük olarak belirlenmiştir (MİK >64 µg/mL).

Wang et al. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada epoksit halka açılma reaksiyonu ile 1-((3-(4-sübstüüefenoksi)propil)amino)-2-(2,4-diflorfenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevli α -amino alkol yapıları sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.40'da gösterilmiştir.

Sentezlenen bu bileşikler üzerinde antifungal aktivite testleri ve SAR (yapı-aktivite ilişkisi) çalışmaları yapılmıştır.

Çizelge 3.40 Wang et al. (2012) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler.

		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	-Br	-H
2	-Br	-Etil
3	-Br	-Propil
4	-Br	-Bütil
5	-Br	-Benzil
6	-H	-H
7	-H	-Etil
8	-H	-Propil
9	-H	-Bütil
10	-H	-Benzil

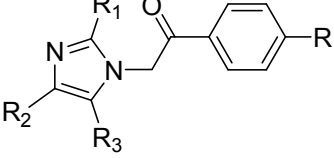
Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite testleri *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. neoformans* ve *T. rubrum* gibi birçok mantar türleri üzerinde denenmiştir. Referans ilaç olarak flukonazol ve itraconazol kullanılmıştır. Çizelge 3.41’de sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir. Bu test sonuçlarından 1, 6 ve 7 nolu bileşiklerin referans ilaç olarak kullanılan flukonazol ve itraconazolden daha iyi antifungal aktivite gösterdiği anlaşılmaktadır. Genel olarak sentezlenen bileşiklerin çoğunun tüm mantar türleri üzerinde iyi sayılabilecek bir aktivitesi olduğu belirtilmiştir. Yapılan SAR (yapı-aktivite ilişkisi) çalışmalarında ise genellikle -R₂ olarak gösterilen süstitüent ne kadar küçük olursa aktivitenin o derece yüksek olduğu, grupların büyüdükçe yani benzil grubuna doğru ilerledikçe aktivitenin düştüğü, bu durumun sterik etkiye bağlı olduğu şeklinde rapor edilmiştir.

Çizelge 3.41 Wang et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları.

MİK (µg/mL)						
Bileşikler	<i>C. alb.</i>	<i>C. tro.</i>	<i>C. par.</i>	<i>C. neo.</i>	<i>C. kru.</i>	<i>T. rub.</i>
1	0.0313	<0.125	0.5	1	<0.125	0.5
2	0.5	1	2	1	4	2
3	2	2	64	4	4	8
4	2	4	4	4	4	16
5	2	8	32	16	4	4
6	0.0625	<0.125	0.5	1	<0.125	2
7	0.0313	0.5	2	1	1	1
8	1	16	32	1	1	4
9	2	8	16	4	1	8
10	2	8	64	16	8	16
Flukonazol	0.5	1	1	2	4	1
İtrakonazol	0.125	<0.125	4	0.5	1	0.125

Salerno et al. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(süstitüe imidazol-1-il)-1-(4-süstitüefenil)etanon türevli ketonlar sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.42’de gösterilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitör aktivitesi ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır.

Çizelge 3.42 Salerno et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler.

				
Bileşikler	R	R ₁	R ₂	R ₃
1	-SO ₂ CF ₃	-H	-H	-H
2	-H	-CH ₃	-H	-H
3	-Br	-CH ₃	-H	-H
4	-NO ₂	-H	-CH ₃	-H
5	-NO ₂	-H	-H	-CH ₃
6	-H	-i-C ₃ H ₇	-H	-H
7	-Br	-i-C ₃ H ₇	-H	-H
8	-NO ₂	-C ₃ H ₇	-H	-H
9	-NO ₂	-C ₆ H ₅	-H	-H
10	-NO ₂	-H	-C ₆ H ₅	-H
11	-NO ₂	-H	-NO ₂	-H
12	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H
13	-NO ₂	-H	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅

Nitrik oksitin aşırı ve kontrolsüz sentezi serebral vazospazm, travmatik beyin hasarı, yüksek kan basıncı, parkinson, alzheimer ve daha birçok hastalığın gelişiminde önemli role sahiptir. Bu yüzden nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri bu hastalıkların tedavisinde büyük öneme sahiptir. Bu sentezlenen bileşiklerde daha çok -NO₂ gruplarının bağlı olduğu yapılarda özellikle 4 ve 10 nolu bileşiklerde iyi derecede NOS aktivitenin gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bu durumun nitrofenil etanon yapısının aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Daha sonra iyi NOS aktivite gösteren bileşikler üzerinde antioksidan aktivite testi yapılmıştır. Hem NOS aktivite hem de antioksidan aktiviteyi bir arada gösteren bileşiklerin nörolojik hastalıkların tedavisinde çok önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. 4 ve 8 nolu bileşikler referans olarak kullanılan ilaçlardan daha az antioksidan aktivite gösterebilir de genel olarak iyi derecede aktiviteye sahip oldukları ve en aktif bileşiğin 4 nolu bileşik olarak belirlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca NOS ve antioksidan aktivitede lipofilitenin önemli bir rolünün olduğu belirtilmiştir.

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2011-10-03-05).

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında Varian Mercury 400 MHz FT-NMR (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) cihazlarında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında Waters ZQ mikrokütle LC-MS (Waters Corporation, Milford, MA, USA) cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin elementel analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, USA) cihazında yapılmıştır. Maddelerin erime noktaları Stuart Scientific SMP 1 cihazında belirlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

4.1 FURİL SÜBSTİTÜE KETON SENTEZİ

4.1.1 1-(Furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon (**3**) sentezi

0-5 °C'ye soğutulmuş 2-asetilfuran (**1**) (30 mmol)'ın 18 mL dioksan/eter (1:2) içerisindeki çözeltisi üzerine brom (38 mmol) argon atmosferi altında 30 dakika içerisinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Bu süre sonunda 25 mL doymuş amonyum klorür çözeltisi ilave edilir ve eterle ekstrakte edilir. Sonra organik faz ayrılır, magnezyum sülfatla kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Oluşan bromketon (**2**) 30 mL aseton içerisinde çözülür, üzerine 1,2,4-triazol (48 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı buz banyosu ile 0 °C'ye soğutulur ve 1 saat süreyle trietilamin (4.2 mL) bu karışıma yavaş yavaş ilave edilir. İlave tamamlandıktan sonra 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır.

Reaksiyona son verilerek oluşan tuzlar porselen huniyle süzülür. Bu işlemde aseton kullanılır. Çözücü uzaklaştırılır. Oluşan madde kloroformla çözülür ve suyla yıkanır. Organik faz ayrılır, magnezyum sülfatla kurutulur, süzülür ve çözücüsü uzaklaştırılır. Kolon kromatografisi ile kloroform kullanılarak keton (**3**) ayrılır.

Verim: % 45, sarı katı, E.N.: 100-102 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.53 (2H, s), 6.65 (1H, dd, *J*= 1.2, 3.6 Hz), 7.37 (1H, d, *J*= 3.6 Hz), 7.69 (1H, d, *J*= 1.2 Hz), 8.00 (1H, s), 8.25 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.39, 113.12, 118.96, 144.82, 147.57, 150.45, 152.01, 179.73. ESI (+) *m/e* 178 (*M*+1, 100). Anal. Bulunan: C, 52.49; H, 3.94; N, 22.53. Hesaplanan C₈H₇N₃O₂-0.35HOH: C, 52.37; H, 4.23; N, 22.90.

4.2 α-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-İL)PROPANON TÜREVİ KETONLARIN SENTEZİ

4.2.1 α-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanon (**4a-i**) sentezi

Genel Prosedür

NaH (2.49 mmol) THF (8 mL)'de çözülür. Üzerine THF (12 mL)'de çözülmüş keton (**3**) (2.26 mmol) ilave edilir. Bu karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. 1 saat sonunda THF (8 mL)'de çözülmüş benzil halojenür (2.26 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Karışım 50 °C'de su banyosunda 3 saat karıştırılır. Bu süre sonunda MeOH (5 mL) eklenerek NaH'ün fazlası bozular. Çözücü evaporatörde uçurulur. Kalan kısım eter ve su ile ekstrakte edilir (x3 kez). Organik faz ayrılır ve NaCl'ün doymuş çözeltisi ile yıkama yapılır. Organik faz MgSO₄ ile kurutulur. Kolon kromatografisi ile kloroform kullanılarak α-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanon türevi ketonlar (**4a-i**) ayrılır ve izopropil alkolden kristallendirilerek saflaştırılır.

4.2.1.1 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4a**)

Verim: % 64, beyaz katı, E.N.: 136-138 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (1H, dd, *J*=8.8, 14 Hz), 3.55 (1H, dd, *J*=6.0, 14 Hz), 5.98 (1H, dd, *J*=6.0, 8.8 Hz), 6.55 (1H, dd, *J*=2.0, 3.8 Hz), 7.03 (2H, dd, *J*=2.0, 7.6 Hz), 7.21-7.28 (4H, m), 7.59 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.18 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.96, 65.15, 113.11, 119.78, 127.39, 128.81, 128.95, 135.21, 143.50, 147.62, 150.75, 151.63, 181.88. ESI (+) *m/e* 268 (*M*+1, 100). Anal.

Bulunan: C, 67.29; H, 5.03; N, 15.70. Hesaplanan ($C_{15}H_{13}N_3O_2 \cdot 0.025HOH$): C, 67.29; H, 4.92; N, 15.69.

4.2.1.2 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4b)

Verim: % 50, beyaz katı, E.N.: 134-135 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.39 (1H, dd, $J=8.8, 14.2$ Hz), 3.50 (1H, dd, $J=6.0, 14.2$ Hz), 5.93 (1H, dd, $J=6.0, 11.8$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 3.8$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J=2.0, 6.4$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=0.8, 8.0$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.18 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 37.51, 64.99, 113.47, 120.17, 121.69, 130.91, 132.17, 134.47, 143.71, 147.93, 150.88, 152.02, 181.70. ESI (+) m/e 346 (M+1, 100), 348 (M+2+1, 100). Anal. Bulunan: C, 51.64; H, 3.58; N, 12.01. Hesaplanan ($C_{15}H_{12}BrN_3O_2 \cdot 0.15HOH$): C, 51.64; H, 3.55; N, 12.04.

4.2.1.3 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4c)

Verim: % 61, beyaz katı, E.N.: 114-115 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.41 (1H, dd, $J=9.2, 14.2$ Hz), 3.52 (H, dd, $J=6.0, 14.2$ Hz), 5.94 (1H, dd, $J=6.4, 8.8$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 3.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19-7.30 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.18 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 37.24, 64.85, 113.23, 119.93, 128.98, 130.33, 133.37, 133.71, 143.47, 147.70, 150.65, 151.77, 181.51. ESI (+) m/e 302 (M+1, 100), 304 (M+2+1, 35). Anal. Bulunan: C, 59.07; H, 3.86; N, 13.74. Hesaplanan ($C_{15}H_{12}ClN_3O_2 \cdot 0.18HOH$): C, 59.07; H, 4.08; N, 13.78.

4.2.1.4 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4d)

Verim: % 40, beyaz katı, E.N.: 115-117 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.41 (1H, dd, $J=8.8, 14.2$ Hz), 3.54 (1H, ddd, $J=6.0, 9.2, 15.2$ Hz), 5.96 (1H, ddd, $J=6.4, 8.8, 17.1$ Hz), 6.55-6.57 (1H, m), 6.89-7.05 (3H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.19 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 37.41, 38.19, 65.28, 65.39, 113.40, 115.94 (d, $J=21.3$ Hz), 120.07, 129.03, 129.17, 130.78 (d, $J=7.6$ Hz), 143.67, 147.89, 150.94, 151.90, 181.96. ESI (+) m/e 286 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 63.63; H, 4.41; N, 14.52. Hesaplanan ($C_{15}H_{12}FN_3O_2$): C, 63.15; H, 4.24; N, 14.73.

4.2.1.5 1-(Furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e)

Verim: % 61, beyaz katı, E.N.: 105-107 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (1H, dd, *J*=9.2, 14.2 Hz), 3.61 (1H, dd, *J*=6.0, 14.0 Hz), 5.97 (1H, dd, *J*=6.0, 9.0 Hz), 6.57 (1H, dd, *J*=1.6, 3.6 Hz), 7.17 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.31 (1H, dd, *J*=0.8, 3.6 Hz), 7.50 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 7.59 (1H, dd, *J*=0.8, 1.6 Hz), 7.93 (1H, s), 8.19 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.75, 64.81, 113.51, 120.26, 125.95, 125.99, 129.61, 139.67, 143.73, 147.96, 150.81, 152.11, 181.46. ESI (+) *m/e* 336, (*M*+1, 100). Anal. Bulunan: C, 57.44; H, 3.76; N, 12.34. Hesaplanan (C₁₆H₁₂F₃N₃O₂): C, 57.32; H, 3.61; N, 12.53.

4.2.1.6 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4f)

Verim: % 12, beyaz katı, E.N.: 146-148 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.47 (1H, dd, *J*=9.2, 14.0 Hz), 3.69 (1H, dd, *J*=6.0, 14.2 Hz), 6.07 (1H, dd, *J*=6.0, 9.2 Hz), 6.56 (1H, dd, *J*=1.6, 3.8 Hz), 6.86 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.04 (1H, dd, *J*=2.0, 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.38 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 7.58 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.89 (1H, s), 8.22 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.59, 62.46, 113.38, 120.24, 127.71, 129.77, 131.82, 132.61, 134.44, 134.87, 143.75, 148.06, 150.80, 152.13, 181.28. ESI (+) *m/e* 336 (*M*+1, 100), 338 (*M*+2+1, 68), 340 (*M*+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 53.43; H, 3.55; N, 12.27. Hesaplanan (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂-0.05HOH): C, 53.45; H, 3.32; N, 12.47.

4.2.1.7 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4g)

Verim: % 48, beyaz katı, E.N.: 160-162 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.47 (1H, dd, *J*=8.8, 14.0 Hz), 3.67 (1H, dd, *J*=5.6, 14.0 Hz), 6.08 (1H, dd, *J*=6.4, 9.4 Hz), 6.55 (1H, dd, *J*=1.6, 3.6 Hz), 6.96 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 7.14 (1H, dd, *J*=2.8, 8.2 Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.57 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.22 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.66, 62.14, 113.15, 120.03, 129.09, 130.71, 131.48, 132.26, 132.94, 134.76, 143.52, 147.81, 150.57, 151.98, 180.93. ESI (+) *m/e* 336 (*M*+1, 100), 338 (*M*+2+1, 68), 340 (*M*+4+1, 16). Anal. Bulunan: C, 53.37; H, 3.47; N, 12.48. Hesaplanan (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂-0.08HOH): C, 53.36; H, 3.34; N, 12.45.

4.2.1.8 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4h)

Verim: % 70, beyaz katı, E.N.: 136-137 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (1H, dd, *J*=6.0, 13.8 Hz), 3.86 (1H, dd, *J*=9.2, 14.0 Hz), 6.21 (1H, dd, *J*=5.6, 9.8 Hz), 6.53 (1H, dd, *J*=1.6, 3.4 Hz), 7.11 (1H, dd, *J*=8.0, 8.4 Hz), 7.24-7.28 (3H, m), 7.54 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 7.84 (1H, s), 8.33 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 33.87, 62.31, 113.20, 120.20, 128.71, 129.45, 131.91, 136.27, 143.81, 148.12, 150.75, 151.65, 181.56. ESI (+) *m/e* 336 (*M*+1, 100), 338 (*M*+2+1, 100), 340 (*M*+4+1, 18). Anal. Bulunan: C, 52.33; H, 3.18; N, 12.30. Hesaplanan (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂-0.45HOH): C, 52.33; H, 3.48; N, 12.21.

4.2.1.9 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (4i)

Verim: % 15, beyaz katı, E.N.: 162-164 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.40 (1H, dd, *J*=8.8, 14.0 Hz), 3.51 (1H, dd, *J*=6.0, 14.6 Hz), 5.92 (1H, dd, *J*=6.4, 9.2 Hz), 6.58 (1H, dd, *J*=1.6, 3.6 Hz), 6.84 (1H, dd, *J*=2.4, 8.6 Hz), 7.19 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 7.31 (2H, dd, *J*=2.8, 3.6 Hz), 7.61 (1H, d, *J*=1.2 Hz), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.03, 64.70, 113.54, 120.31, 128.62, 130.95, 131.16, 131.91, 133.04, 135.77, 143.72, 147.99, 150.79, 152.18, 181.33. ESI (+) *m/e* 336 (*M*+1, 100), 338 (*M*+2+1, 68), 340 (*M*+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 53.51; H, 3.41; N, 12.36. Hesaplanan (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂-0.027HOH): C, 53.51; H, 3.31; N, 12.48.

4.3 α-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-İL)PROPANOL TÜREVİ ALKOLLERİN SENTEZİ

4.3.1 α-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanol (5a-i) sentezi

Genel Prosedür

Keton (**4a-i**) (0.743 mmol) etanol (12 mL)'de çözülür ve buz banyosunda 0-5 °C'ye soğutulur. Bunun üzerine etanol (6 mL)'de çözülmüş NaBH₄ (0.743 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı yarım saat kadar daha buz banyosunda karıştırıldıktan sonra reaksiyona bir buçuk saat oda sıcaklığında devam edilir. Reaksiyon karışım 1-2 mL eter ve doymuş NaCl çözeltisi ile seyreltilir. Eterle ekstrakte edilir (x3 kez). Organik faz MgSO₄ ile kurutulur. Elde

edilen α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol türevi alkoller (**5a-i**) benzenden kristallendirilerek saflaştırılır.

4.3.1.1 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5a**)

Verim: % 52, beyaz katı, E.N.: 133-136 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.09 (1H, dd, $J=5.2, 13.8$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J=10.4, 13.8$ Hz), 4.18 (1H, s), 4.74 (1H, ddd, $J=5.0, 5.2, 10.0$ Hz), 5.13 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.17 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.27 (1H, dd, $J=1.6, 3.2$ Hz), 6.94 (2H, dd, $J=2.4, 7.2$ Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 7.33 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.91 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.91, 65.72, 69.58, 108.01, 110.76, 127.30, 128.97, 136.88, 142.62, 144.59, 152.24, 153.37. ESI (+) m/e 270 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 66.50; H, 5.36; N, 15.32. Hesaplanan (C₁₅H₁₅N₃O₂-0.09HOH): C, 66.50; H, 5.65; N, 15.51.

4.3.1.2 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5b**)

Verim: % 58, beyaz katı, E.N.: 127-128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.04 (1H, dd, $J=5.2, 13.8$ Hz), 3.29 (1H, dd, $J=10.4, 14.0$ Hz), 3.88 (1H, s), 4.68-4.73 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.18 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.29 (1H, dd, $J=1.6, 3.2$ Hz), 6.82 (2H, dd, $J=2.0, 6.4$ Hz), 7.32-7.36 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.93 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.26, 65.45, 69.57, 108.14, 110.80, 121.31, 130.70, 132.09, 135.84, 142.71, 144.61, 152.41, 153.11. ESI (+) m/e 348 (M+1, 100), 350 (M+2+1, 100). Anal. Bulunan: C, 51.67; H, 4.06; N, 12.00. Hesaplanan (C₁₅H₁₄BrN₃O₂): C, 51.74; H, 4.05; N, 12.07.

4.3.1.3 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5c**)

Verim: % 66, beyaz katı, E.N.: 122-124 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.06 (1H, dd, $J=4.8, 14.0$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J=10.0, 14.0$ Hz), 4.70 (1H, ddd, $J=5.6, 6.5, 17.8$ Hz), 5.11 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.17 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=1.6, 3.2$ Hz), 6.88 (2H, dd, $J=2.0, 6.8$ Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J=0.8, 1.6$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.93 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.98, 65.28, 69.36, 107.90, 110.58, 128.84, 128.92, 130.11, 133.01, 135.08, 142.48, 144.38, 152.05, 152.18, 152.91. ESI (+) m/e 304 (M+1, 100), 306 (M+2+1, 42). Anal. Bulunan: C, 57.61; H, 4.54; N, 13.40. Hesaplanan (C₁₅H₁₄ClN₃O₂-0.5HOH): C, 57.61; H, 4.84; N, 13.43.

4.3.1.4 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5d)

Verim: % 52, beyaz katı, E.N.: 138-140 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.05 (1H, dd, *J*=5.2, 14.0 Hz), 3.29 (1H, dd, *J*=10.8, 14.0 Hz), 4.67-4.72 (1H, m), 5.11 (1H, d, *J*=5.6 Hz), 6.16 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 6.27 (1H, dd, *J*=2.0, 3.0 Hz), 6.89 (4H, d, *J*=6.8 Hz), 7.32 (1H, dd, *J*=0.8, 2.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.91 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.04, 65.73, 69.53, 108.07, 110.79, 115.85 (d, *J*=21.3 Hz), 130.49 (d, *J*=8.3 Hz), 132.54 (d, *J*=3.8 Hz), 142.67, 144.59, 152.35, 153.22, 162.08 (d, *J*=244.6 Hz). ESI (+) m/e 288 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 62.30; H, 4.99; N, 14.21. Hesaplanan (C₁₅H₁₄FN₃O₂-0.1HOH): C, 62.32; H, 4.96; N, 14.54.

4.3.1.5 1-(Furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e)

Verim: % 62, beyaz katı, E.N.: 102-104 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.13 (1H, dd, *J*=4.8, 14.0 Hz), 3.42 (1H, dd, *J*=10.8, 13.8 Hz), 4.76 (1H, ddd, *J*=5.6, 5.7, 10.4 Hz), 5.11 (1H, d, *J*=6.0 Hz), 6.19 (1H, d, *J*=2.8 Hz), 6.29 (1H, dd, *J*=2.0, 3.4 Hz), 7.07 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 7.34 (1H, dd, *J*=0.8, 2.0 Hz), 7.47 (2H, d, *J*=7.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.94 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.56, 65.30, 69.65, 108.26, 110.85, 125.92 (q, *J*=8.0 Hz), 129.39, 140.98, 142.80, 144.63, 152.50, 152.96. ESI (+) m/e 338 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 56.37; H, 4.03; N, 12.31. Hesaplanan (C₁₆H₁₄F₃N₃O₂-0.2HOH): C, 56.37; H, 4.26; N, 12.33.

4.3.1.6 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5f)

Verim: % 55, beyaz katı, E.N.: 140-143 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.22-3.32 (2H, m), 3.88 (1H, s), 4.84 (1H, ddd, *J*=5.0, 5.2, 9.5 Hz), 5.04 (1H, d, *J*=5.2 Hz), 6.11 (1H, d, *J*=3.6 Hz), 6.21 (1H, dd, *J*=2.0, 3.0 Hz), 6.95 (1H, dd, *J*=2.0, 8.4 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.87 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.41, 62.69, 69.67, 108.04, 110.75, 127.61, 128.53, 129.70, 132.98, 134.09, 134.67, 142.71, 144.57, 152.48, 152.96. ESI (+) m/e 338 (M+1, 100), 340 (M+2+1, 64), 342 (M+4+1, 14). Anal. Bulunan: C, 53.45; H, 4.02; N, 12.25. Hesaplanan (C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂): C, 53.27; H, 3.87; N, 12.43.

4.3.1.7 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5g)

Verim: % 70, beyaz katı, E.N.: 136-139 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.29-3.40 (2H, m), 4.87-4.98 (1H, m), 5.22 (1H, d, *J*=4.4 Hz), 6.18 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 6.27 (1H, dd, *J*=2.0, 3.2 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.22-7.39 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.96 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.87, 62.49, 69.67, 108.10, 110.79, 129.07, 130.93, 131.47, 132.34, 133.07, 136.12, 142.73, 144.57, 152.55, 152.93. ESI (+) *m/e* 338 (*M*+1, 100), 340 (*M*+2+1, 62), 342 (*M*+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 52.19; H, 3.86; N, 11.96. Hesaplanan (C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂-0.39HOH): C, 52.19; H, 4.02; N, 12.17.

4.3.1.8 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5h)

Verim: % 64, beyaz katı, E.N.: 145-148 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.39-3.50 (1H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 4.21 (1H, s), 4.99-5.03 (1H, m), 5.26 (1H, d, *J*=4.4 Hz), 6.16 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 6.25 (1H, dd, *J*=2.0, 3.6 Hz), 7.06-7.13 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.58 (1H, s), 7.96 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 30.61, 33.96, 62.68, 71.09, 108.04, 110.95, 128.62, 129.05, 133.43, 136.26, 142.43, 143.43, 144.24, 152.01, 152.16. ESI (+) *m/e* 338 (*M*+1, 100), 340 (*M*+2+1, 78), 342 (*M*+4+1, 14). Anal. Bulunan: C, 53.11; H, 3.86; N, 12.38. Hesaplanan (C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂): C, 53.27; H, 3.87; N, 12.43.

4.3.1.9 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (5i)

Verim: % 35, beyaz katı, E.N.: 134-137 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.04 (1H, dd, *J*=5.2, 13.8 Hz), 3.30 (1H, dd, *J*=4.4, 14.0 Hz), 3.88 (1H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.09 (1H, d, *J*=5.2 Hz), 6.19 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 6.27-6.33 (1H, m), 6.76 (1H, dd, *J*=2.0, 8.4 Hz), 7.11 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.94 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.86, 65.20, 69.54, 108.28, 110.84, 128.40, 130.80, 130.95, 131.55, 132.94, 137.04, 142.81, 144.65, 152.52, 152.88. ESI (+) *m/e* 338 (*M*+1, 100), 340 (*M*+2+1, 73), 342 (*M*+4+1, 14). Anal. Bulunan: C, 52.16; H, 4.08; N, 12.26. Hesaplanan (C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂-0.4HOH): C, 52.16; H, 4.03; N, 12.17.

4.4 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1- $\tilde{I}$ L)PROPANOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

4.4.1 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1- $\tilde{I}$ L)propanoik asit (6a-i) sentezi

Genel Prosedür

Keton (**4a-i**) (0.663 mmol) diklorometan (8 mL)'da çözölür. Sıvı azot-aseton karışımı ile sıcaklık -78 °C'ye getirilir. Karışımdan ozon gazı geçirilir. Bu işleme balondaki keton çözeltisi mavimsi bir renk alıncaya kadar devam edilir (yaklaşık 1 saat 15 dakika). Bu süre sonunda fazla ozon gazını ortamdan uzaklaştırmak için sistemden yaklaşık 10 dakika oksijen gazı geçirilir. Daha sonra karışım bir süre daha oda koşullarında karıştırılır. Çözölü uçurulur. Madde vakum altında kurutulur ve α -(1*H*-1,2,4-triazol-1- $\tilde{I}$ L)propanoik asit türevleri (**6a-i**) etanolden kristallendirilerek saflaştırılır.

4.4.1.1 3-Fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1- $\tilde{I}$ L)propanoik asit (6a)

Verim: % 64, beyaz katı, E.N.: 216 °C (dek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.36 (1H, dd, *J*=11.2, 14.4 Hz), 3.46 (1H, dd, *J*=4.8, 14.4 Hz), 5.48 (1H, dd, *J*=5.2, 10.8 Hz), 7.05-7.19 (5H, m), 7.90 (1H, s), 8.40 (1H, s), 13.38 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 36.79, 63.11, 127.34, 128.96, 129.44, 137.28, 145.48, 151.92, 170.61. ESI (+) *m/e* 218 (*M*+1, 100). Anal. Bulunan: C, 60.21; H, 5.18; N, 18.95. Hesaplanan (C₁₁H₁₁N₃O₂-0.12HOH): C, 60.22; H, 5.16; N, 19.15.

4.4.1.2 3-(4-Bromfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1- $\tilde{I}$ L)propanoik asit (6b)

Verim: % 41, beyaz katı, E.N.: 158-161 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.13 (1H, dd, *J*=2.8, 14.0 Hz), 3.46 (1H, dd, *J*=4.8, 14.4 Hz), 5.53 (1H, dd, *J*=5.2, 10.8 Hz), 7.06 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.39 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.45 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 36.13, 62.71, 120.54, 131.54, 131.73, 131.81, 131.92, 136.75, 145.55, 152.03, 170.43. ESI (+) *m/e* 294 (*M*+1, 100), 296 (*M*+2+1, 78). Anal. Bulunan: C, 44.51; H, 3.57; N, 14.19. Hesaplanan (C₁₁H₁₀BrN₃O₂-0.04HOH): C, 44.51; H, 3.43; N, 14.16.

4.4.1.3 3-(4-Klorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6c)

Verim: % 42, beyaz katı, E.N.: 198 °C (dek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.39 (1H, dd, *J*=10.8, 14.0 Hz), 3.49 (1H, dd, *J*=4.4, 14.2 Hz), 5.53 (1H, dd, *J*=5.2, 10.8 Hz), 7.12 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.26 (2H, dd, *J*=1.6, 6.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.45 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 36.08, 62.79, 128.89, 131.35, 132.02, 136.33, 145.54, 152.02, 170.42. ESI (-) *m/e* 250 (*M*-1, 100), 252 (*M*+2-1, 32). Anal. Bulunan: C, 51.97; H, 4.01; N, 16.13. Hesaplanan (C₁₁H₁₀ClN₃O₂): C, 52.50; H, 4.01; N, 16.70.

4.4.1.4 3-(4-Florfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6d)

Verim: % 50, açık sarı katı, E.N.: 204 °C (dek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.38 (1H, dd, *J*=10.8, 14.2 Hz), 3.48 (1H, dd, *J*=4.4, 14.4 Hz), 5.50 (1H, dd, *J*=4.4, 11.0 Hz), 7.02 (2H, dd, *J*=8.4, 8.8 Hz), 7.12 (2H, dd, *J*=5.6, 9.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.44 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 35.97, 63.07, 115.70 (d, *J*=21.4 Hz), 131.37 (d, *J*=8.4 Hz), 133.44 (d, *J*=3.1 Hz), 145.52, 152.00, 161.74 (d, *J*=241.6 Hz), 170.49. ESI (-) *m/e* 234 (*M*-1, 100). Anal. Bulunan: C, 56.26; H, 4.13; N, 17.57. Hesaplanan (C₁₁H₁₀FN₃O₂): C, 56.17; H, 4.29; N, 17.86.

4.4.1.5 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6e)

Verim: % 65, açık sarı katı, E.N.: 192 °C (dek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.48 (1H, dd, *J*=10.8, 14.4 Hz), 3.58 (1H, dd, *J*=4.8, 14.4 Hz), 5.59 (1H, dd, *J*=4.4, 11.0 Hz), 7.31 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.44 (1H, s), 13.47 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 35.75, 61.75, 122.80, 124.99 (q, *J*=8.0 Hz), 127.14, 127.45, 129.58, 141.94, 144.83, 151.32, 169.56. ESI (+) *m/e* 286 (*M*+1, 38). Anal. Bulunan: C, 50.47; H, 3.44; N, 14.54. Hesaplanan (C₁₂H₁₀F₃N₃O₂): C, 50.53; H, 3.53; N, 14.73.

4.4.1.6 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6f)

Verim: % 66, beyaz katı, E.N.: 188 °C (dek). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.49 (1H, dd, *J*=11.2, 14.2 Hz), 3.61 (1H, dd, *J*=4.8, 14.4 Hz), 5.47 (1H, dd, *J*=4.4, 4.6 Hz), 7.05 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.23 (1H, dd, *J*=1.6, 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.49 (1H, s),

13.58 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 33.48, 60.23, 127.14, 128.68, 132.25, 132.34, 133.13, 134.12, 144.93, 151.29, 169.36. ESI (+) m/e 286 (M+1, 100), 288 (M+2+1, 56), 290 (M+4+1, 14). Anal. Bulunan: C, 46.06; H, 3.12; N, 14.37. Hesaplanan ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$): C, 46.18; H, 3.17; N, 14.69.

4.4.1.7 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6g)

Verim: % 42, beyaz katı, E.N.: 183 °C (dek). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.52 (1H, dd, $J=10.8$, 14.6 Hz), 3.64 (1H, dd, $J=4.4$, 14.4 Hz), 5.58 (1H, dd, $J=4.8$, 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.54 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 34.56, 60.90, 129.32, 131.37, 131.57, 132.14, 132.70, 136.91, 145.70, 152.05, 170.09. ESI (-) m/e 285 (M-1, 100), 287 (M+2-1, 48), 289 (M+4-1, 10). Anal. Bulunan: C, 42.99; H, 3.35; N, 12.49. Hesaplanan ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.17\text{HOH}$): C, 43.01; H, 3.72; N, 13.37.

4.4.1.8 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6h)

Verim: % 39, beyaz katı, E.N.: 201 °C (dek). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.62 (1H, dd, $J=9.6$, 14.2 Hz), 3.78 (1H, dd, $J=4.8$, 14.2 Hz), 5.43 (1H, dd, $J=4.8$, 9.8 Hz), 7.25 (1H, dd, $J=7.6$, 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.49 (1H, s), 13.57 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 33.49, 60.72, 129.23, 130.41, 133.06, 135.91, 145.51, 151.85, 169.86. ESI (-) m/e 285 (M-1, 100), 287 (M+2-1, 52), 289 (M+4-1, 16). Anal. Bulunan: C, 46.18; H, 3.17; N, 14.69. Hesaplanan $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: C, 46.42; H, 3.53; N, 14.00.

4.4.1.9 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (6i)

Verim: % 51, açık sarı katı, E.N.: 190 °C (dek). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.40 (1H, dd, $J=11.2$, 14.2 Hz), 3.51 (1H, dd, $J=5.2$, 14.2 Hz), 5.59 (1H, dd, $J=4.8$, 11.2 Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=18.8$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.48 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 35.76, 62.37, 129.97, 130.02, 130.99, 131.41, 131.58, 138.58, 145.64, 152.12, 170.28. ESI (-) m/e 285 (M-1, 100), 287 (M+2-1, 68), 289 (M+4-1, 14). Anal. Bulunan: C, 45.89; H, 3.25; N, 13.97. Hesaplanan ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.1\text{HOH}$): C, 45.89; H, 3.23; N, 14.59.

4.5 BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

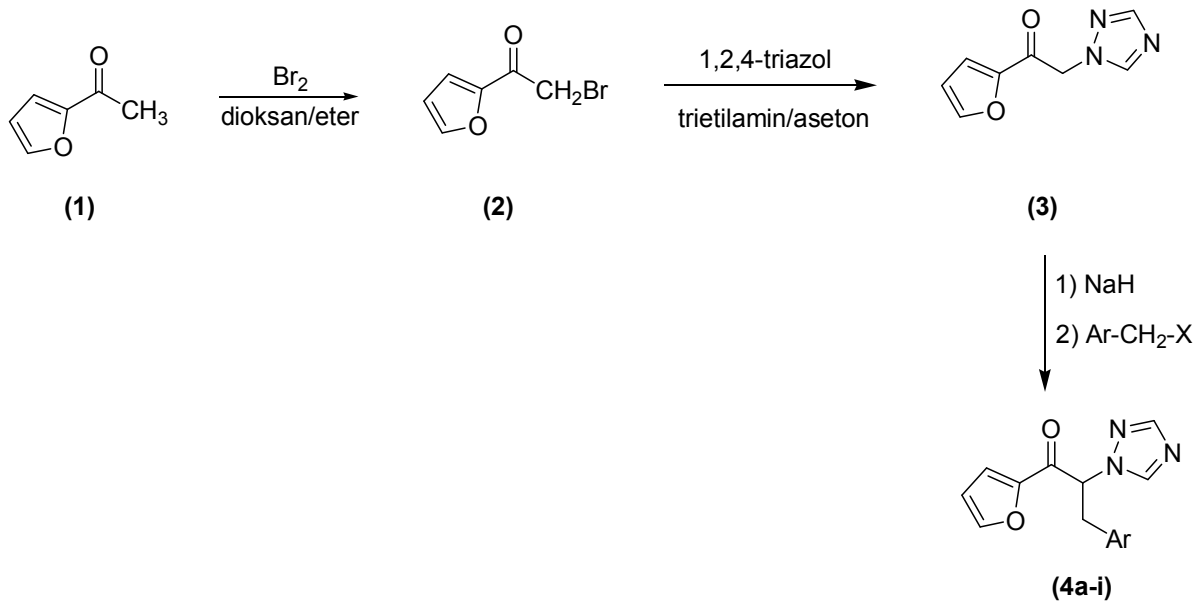
Bu çalışmada sentezlenen 27 adet bileşiğin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkileri "Disk Difüzyon" (National Committee, 2003) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Standart maddeler olarak antibakteriyel etki çalışmaları için sultamisilin, siprofloksasin; antifungal etki çalışmaları için ise flukonazol ve ketokonazol kullanılmıştır. Testlerde Gram pozitif bakteri türü olarak *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Metisilin dirençli staphylococcus aureus* (ATCC 43300) ve Gram negatif bakteri türü olarak *Escherichia coli* (ATCC 25922), mantar türleri olarak *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Candida krusei* (ATCC 6258) kullanılmıştır.

BÖLÜM 5

BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 α -(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-İL)PROPANON, PROPANOL VE PROPANOİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Bu çalışmada α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanon türevi ketonlar (**4a-i**) Şekil 5.1’de verilen sentetik yol üzerinden sentezlenmiştir.

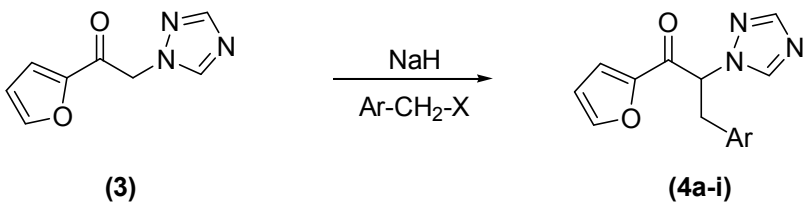


Şekil 5.1 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanon türevi ketonların (**4a-i**) sentezi.

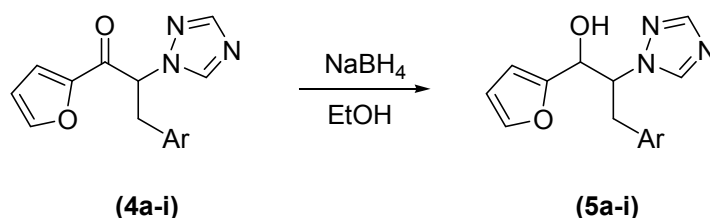
Çalışmanın ilk kısmında 1-(furan-2-il)etanon (**1**) dioksan/eter karışımında 0-5 °C’de brom ilavesinin ardından oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırılması sonucu açıl grubu üzerinden bromlanarak 2-brom-1-(furan-2-il)etanon (**2**) elde edilmiş ve bir yer değiştirme tepkimesiyle brom yerine 1,2,4-triazol bağlanarak 1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon (**3**) elde edilmiştir. Daha sonra 1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon’un (**3**) α -pozisyonundaki asidik proton NaH ile koparılarak bir nükleofil oluşturulmuş, bu nükleofil sayesinde çeşitli aril halojenürlerle tepkimeye sokularak yerdeğiştirme reaksiyonu ile α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)

propanon türevi ketonlar (**4a-i**) elde edilmiştir. Sentezlenen tüm keton yapıları (**4a-i**) Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanon türevi ketonlar (**4a-i**).

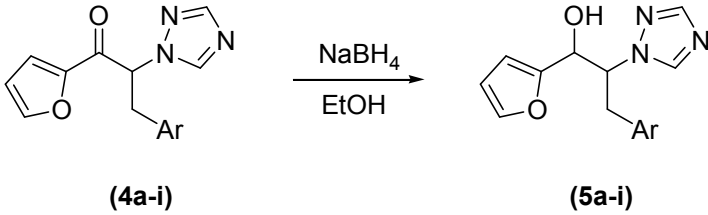
	
Bileşikler	Ar
4a	-C ₆ H ₅
4b	-4-C ₆ H ₄ Br
4c	-4-C ₆ H ₄ Cl
4d	-4-C ₆ H ₄ F
4e	-4-C ₆ H ₄ (CF ₃)
4f	-2,4-C ₆ H ₃ Cl ₂
4g	-2,5-C ₆ H ₃ Cl ₂
4h	-2,6-C ₆ H ₃ Cl ₂
4i	-3,4-C ₆ H ₃ Cl ₂

Çalışmanın ikinci kısmında, ilk kısımda sentezi gerçekleştirilen keton türevlerinde (**4a-i**) bulunan karbonil grubu NaBH₄ ile etanol içerisinde ve soğukta indirgenerek α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol türevi alkoller (**5a-i**) sentezlenmiştir. Bu alkol yapıları (**5a-i**) Şekil 5.2’de gösterilen sentetik yol üzerinden sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen tüm alkol yapıları (**5a-i**) Çizelge 5.2’de verilmiştir.

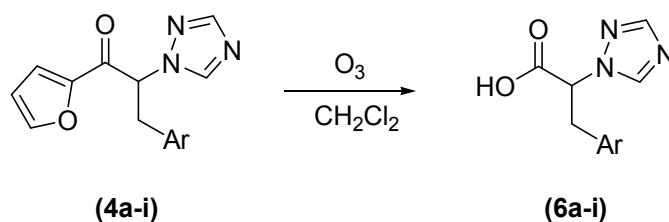


Şekil 5.2 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanol türevi alkollerin (**5a-i**) sentezi.

Çizelge 5.2 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanol türevi alkoller (**5a-i**).

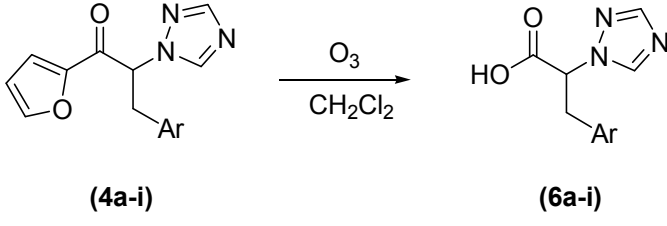
	
Bileşikler	Ar
5a	-C ₆ H ₅
5b	-4-C ₆ H ₄ Br
5c	-4-C ₆ H ₄ Cl
5d	-4-C ₆ H ₄ F
5e	-4-C ₆ H ₄ (CF ₃)
5f	-2,4-C ₆ H ₃ Cl ₂
5g	-2,5-C ₆ H ₃ Cl ₂
5h	-2,6-C ₆ H ₃ Cl ₂
5i	-3,4-C ₆ H ₃ Cl ₂

Çalışmanın üçüncü kısmında ise, ilk kısımda sentezi gerçekleştirilen keton türevlerinde (**4a-i**) bulunan furan halkası ozonlama yöntemiyle diklorometan içerisinde -78 °C'de aside yükseltgenerek, α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit türevlerinin (**6a-i**) sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu asit yapıları (**6a-i**) Şekil 5.3'de gösterilen sentetik yol üzerinden sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen tüm asit yapıları (**6a-i**) Çizelge 5.3'de verilmiştir.



Şekil 5.3 α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanoik asit türevlerinin (**6a-i**) sentezi.

Çizelge 5.3. α -(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)propanoik asit türevleri (**6a-i**).

	
Bileşikler	Ar
6a	-C ₆ H ₅
6b	-4-C ₆ H ₄ Br
6c	-4-C ₆ H ₄ Cl
6d	-4-C ₆ H ₄ F
6e	-4-C ₆ H ₄ (CF ₃)
6f	-2,4-C ₆ H ₃ Cl ₂
6g	-2,5-C ₆ H ₃ Cl ₂
6h	-2,6-C ₆ H ₃ Cl ₂
6i	-3,4-C ₆ H ₃ Cl ₂

Yapılan bu sentezlerle ilk başta sentezlenen α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanon türevi ketonların (**4a-i**), α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol türevi alkollere (**5a-i**) ve α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit türevlerine (**6a-i**) dönüştürülmesiyle biyolojik aktivitenin nasıl değiştiği araştırılmıştır. Sentezlenen maddelerin ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS ve Elementel analiz sonuçları deneysel kısımda (Bölüm 4), ilgili spektrumlar Ek Açıklamalar kısmında verilmiştir.

5.2 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Çalışmanın son kısmında, sentezlenen 27 adet maddeye biyolojik aktivite için ön deneme olan DMSO-H₂O içinde çözünürlük testi yapılmış ve yapılan test sonucunda ketonlar (**4a-i**), alkoller (**5a-i**) ve asitler (**6a-i**) olmak üzere sentezlenen tüm maddelerin çözündüğü gözlenmiştir. Bu sayede tüm maddelere disk difüzyon yöntemi ile biyolojik aktivite testleri uygulanmıştır. Biyolojik aktivite çalışmalarında iki adet gram pozitif (*S. aureus*, *MRSA*), bir adet gram negatif (*E. coli*) bakteri ve iki adet mantar (*C. albicans*, *C. krusei*) örneği kullanılmıştır. Çizelge 5.4, 5.5 ve 5.6'da bu bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir.

Çizelge 5.4 (3), (4a-i) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).

Bileşikler	<i>S. aureus</i> (ATCC25923)	<i>MRSA</i> (ATCC43300)	<i>E. coli</i> (ATCC25922)	<i>C. albicans</i> (ATCC10231)	<i>C. krusei</i> (ATCC6258)
3	12 mm	10 mm	11 mm	12 mm	18 mm
4a	11 mm	9 mm	10 mm	Dirençli	5 mm
4b	15 mm	20 mm	9 mm	10 mm	Dirençli
4c	11 mm	15 mm	10 mm	4 mm	2 mm
4d	12 mm	22 mm	12 mm	Dirençli	Dirençli
4e	19 mm	15 mm	10 mm	Dirençli	6 mm
4f	11 mm	20 mm	11 mm	Dirençli	Dirençli
4g	9 mm	10 mm	11 mm	Dirençli	5 mm
4h	10 mm	8 mm	11 mm	Dirençli	5 mm
4i	15 mm	20 mm	12 mm	Dirençli	Dirençli
Siprofloksasin			43 mm		
Sultamisilin	45 mm	42 mm			
Flukonazol				30 mm	
Ketokonazol					28 mm

Çizelge 5.5 (5a-i) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).

Bileşikler	<i>S. aureus</i> (ATCC25923)	<i>MRSA</i> (ATCC43300)	<i>E. coli</i> (ATCC25922)	<i>C. albicans</i> (ATCC10231)	<i>C. krusei</i> (ATCC6258)
5a	25 mm	20 mm	12 mm	Dirençli	Dirençli
5b	16 mm	20 mm	14 mm	Dirençli	Dirençli
5c	15 mm	14 mm	13 mm	Dirençli	Dirençli
5d	20 mm	20 mm	10 mm	10 mm	Dirençli
5e	15 mm	20 mm	10 mm	Dirençli	Dirençli
5f	18 mm	22 mm	9 mm	12 mm	Dirençli
5g	20 mm	18 mm	9 mm	Dirençli	10 mm
5h	16 mm	20 mm	12 mm	Dirençli	Dirençli
5i	19 mm	21 mm	10 mm	Dirençli	Dirençli
Siprofloksasin			43 mm		
Sultamisilin	45 mm	42 mm			
Flukonazol				30 mm	
Ketokonazol					28 mm

Çizelge 5.6 (6a-i) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).

Bileşikler	<i>S. aureus</i> (ATCC25923)	<i>MRSA</i> (ATCC43300)	<i>E. coli</i> (ATCC25922)	<i>C. albicans</i> (ATCC10231)	<i>C. krusei</i> (ATCC6258)
6a	15 mm	17 mm	8 mm	4 mm	Dirençli
6b	20 mm	20 mm	11 mm	Dirençli	Dirençli
6c	17 mm	16 mm	15 mm	Dirençli	Dirençli
6d	14 mm	17 mm	10 mm	Dirençli	Dirençli
6e	12 mm	16 mm	9 mm	4 mm	Dirençli
6f	16 mm	14 mm	9 mm	Dirençli	Dirençli
6g	20 mm	14 mm	15 mm	Dirençli	Dirençli
6h	18 mm	15 mm	17 mm	Dirençli	5 mm
6i	17 mm	15 mm	11 mm	Dirençli	5 mm
Siprofloksasin			43 mm		
Sultamisilin	45 mm	42 mm			
Flukonazol				30 mm	
Ketokonazol					28 mm

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin disk difüzyon yöntemine göre yapılan biyolojik aktivite test sonuçlarına bakıldığında, başlangıç ketonunun (3) bir mantar türü olan *C. krusei*'ye karşı etkisinin diğer mantar türü olan *C. albicans*'a olan etkisinden daha iyi olduğu ayrıca biyolojik aktivite testlerinde kullanılan Gram pozitif bakteri türlerinden olan *S. aureus* ve *MRSA*' ya olan etkisi, bir Gram negatif bakteri türü olan *E. coli*'ye olan etkisine benzer ve orta derecede olduğu görülmektedir.

α -Pozisyonuna süstitüe grupların bağlanmasıyla elde edilen ve birinci seri bileşik olarak sentezlenen α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanon türevi ketonların (4a-i) biyolojik aktivite test sonuçlarına bakıldığında, bu bileşiklerin antifungal aktivitelerinden çok antibakteriyel aktivitelerinin baskın olduğu görülmektedir. Ketonlarda (4a-i) tüm bakteri türlerine karşı aktivitenin iyi-orta derecede olduğu görülmektedir. Bir Gram pozitif bakteri türü olan *S.*

aureus'a karşı en aktif bileşik fenil üzerinde 4-triflormetil grubu bulunduran **4e** bileşiğidir. Bunu 15 mm inhibisyon zon çapına sahip **4b** ve **4i** bileşikler takip etmektedir. Yine bir Gram pozitif bakteri türü olan *MRSA*'ya karşı etkilerine bakıldığında bileşiklerin çoğunun iyi-orta derecede aktif olduğu, en aktif bileşiğin ise fenil üzerinde 4-flor grubu bağlı olan **4d** bileşiğine ait olduğu ve bunu 20 mm inhibisyon zon çapına sahip **4b**, **4f** ve **4i** bileşiklerinin takip ettiği görülmektedir. Bir Gram negatif bakteri türü olan *E. coli*'ye karşı etkilerin ise tüm keton bileşiklerinde (**4a-i**) orta derecede olduğu görülmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen ikinci seri bileşik olan α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol türevi alkollerin (**5a-i**) biyolojik aktivite test sonuçlarına bakıldığında, ketonların (**4a-i**) yapılarında bulunan karbonil grubunun indirgenmesiyle elde edilen ve bu sayede polaritenin arttığı düşünülen bu bileşiklerde antibakteriyel aktivite neredeyse tüm bileşiklerde iyi-orta derecede görülmektedir. Bir Gram pozitif bakteri türü olan *S. aureus*'a karşı en aktif bileşiğin fenil üzerinde hiçbir grubun bağlı olmadığı **5a** bileşiğine ait olduğu inhibisyon zon çapının 25 mm olmasıyla görülmektedir. Bunu 20 mm inhibisyon zon çapına sahip **5d** ve **5g** bileşikler takip etmektedir. Yine bir Gram pozitif bakteri türü olan *MRSA*'ya karşı aktivitelere bakıldığında tüm alkol bileşiklerinde (**5a-i**) inhibisyon zon çapının 20 mm civarında olmasıyla iyi-orta derecede antibakteriyel aktivite görülmektedir. *MRSA*'ya karşı en aktif alkol bileşiği 22 mm inhibisyon zon çapına sahip fenil üzerinde 2,4-diklor grubu bulunduran **5f** bileşiği olarak belirlenmiştir. Yine bu alkol bileşiklerinde (**5a-i**), keton bileşiklerinde (**4a-i**) olduğu gibi bir Gram negatif bakteri türü olan *E. coli*'ye karşı aktivitenin orta derecede olduğu görülmektedir. Ayrıca sentezlenen alkol bileşiklerinde (**5a-i**) antifungal aktivitenin, keton bileşiklerinde (**4a-i**) olduğu gibi düşük olarak belirlendiği, en aktif bileşiğin *C. albicans* türü mantara karşı orta derecede aktivite gösteren **5f** bileşiği olarak belirlendiği görülmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen ve α -pozisyonlarında aynı grupların bulunduğu keton (**4a-i**) ve alkollerin (**5a-i**) aktiviteleri karşılaştırıldığında, aynı süstitüe grupların bağlı olduğu bu bileşiklerden alkol yapılarında aktivitenin daha yüksek olması literatürde karşılaşılan bir durumdur (Nardi et al. 1981, Ogata et al. 1987, Porretta et al. 1993, Itoh et al. 2002). Bu durumun hidrofobik-hidrofilik dengenin oluşmasıyla sağlandığı düşünülmektedir. Ayrıca ticari olarak kullanılan flukonazol, vorikonazol gibi antimikrobiyal ajanların da bir alkol türevi olduğu bilinmektedir.

Ketonların (**4a-i**) yapısında bulunan furan halkasının ozon gazı ile yükseltgenmesiyle elde edilen ve üçüncü seri bileşik olarak sentezlenen α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit türevlerinin (**6a-i**) biyolojik aktivite test sonuçlarına bakıldığında, antibakteriyel aktivitenin iyi-orta derecede olduğu, antifungal aktivitelerinin düşük olarak belirlendiği görülmektedir. Bir Gram pozitif bakteri türü olan *S. aureus*'a karşı en aktif bileşiklerin 20 mm inhibisyon zon çaplarına sahip **6b** ve **6g** bileşikleri olarak belirlendiği, yine bir Gram pozitif bakteri türü olan *MRSA*'ya karşı en aktif bileşiğin yine 20 mm inhibisyon zon çapına sahip **6b** bileşiği olarak belirlendiği görülmektedir. Gram negatif bakteri türü olan *E. coli*'ye karşı en aktif bileşikler **6c**, **6g** ve **6h** bileşikleri olarak belirlendiği ve aktivitelerin orta derecede olduğu görülmektedir.

Biyolojik aktivite test sonuçlarına bakıldığında sentezi gerçekleştirilen bu üç seri bileşik arasında en aktif bileşiklerin alkoller (**5a-i**) arasında olduğu görülmektedir. Bu durumun hidrofobik-hidrofilik denge durumunun, keton bileşiklerinde (**4a-i**) hidrofobik, asit bileşiklerinde (**6a-i**) hidrofilik özelliğe doğru kaydığı, alkol bileşiklerinde (**5a-i**) ise hidrofobik-hidrofilik dengenin daha iyi sağlanmasına bağlı olduğu şeklinde düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanon türevi ketonlar (**4a-i**), α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol türevi alkoller (**5a-i**) ve α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asitler (**6a-i**) olmak üzere 27 adet yeni bileşik sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS ve elementel analiz gibi çeşitli analiz yöntemleriyle karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *S. aureus*, *MRSA* ve *E. coli* türlerine karşı antibakteriyel, *C. albicans* ve *C. krusei* türlerine karşı antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

Biyolojik aktivite testlerinden elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite göstermesi beklenirken, literatürdeki bazı çalışmalara benzer olarak antibakteriyel aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Özel Güven et al. 2007a, Özel Güven et al. 2007b, Huang et al. 2010, Wan et al. 2010).

KAYNAKLAR

- Akins R A** (2005) An Update on Antifungal Targets and Mechanisms of Resistance in *Candida Albicans*. *Med. Mycol.*, 43: 285-318.
- Almasirad A, Tabatabai S A, Faizi M, Kebriaeezadeh A, Mehrabi N, Dalvandi A and Shafiee A** (2004) Synthesis and Anticonvulsant Activity of New 2-Substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 6057-6059.
- Amir M, Kumar H and Javed S A** (2008) Condensed Bridgehead Nitrogen Heterocyclic System: Synthesis and Pharmacological Activities of 1,2,4-Triazole-[3,4-*b*]-1,3,4-Thiadiazole Derivatives of Ibuprofen and Biphenyl-4-yloxy Acetic Acid. *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 2056-2066.
- Baginski M, Resat H and Borowski H** (2002) Comparative Molecular Dynamics Simulations of Amphotericin B-Cholesterol/Ergosterol Membrane Channels. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1567: 63-78.
- Bailey E M, Krakowsky D J and Rybak M J** (1990) The Triazole Antifungal Agents: A Review of Itraconazole and Fluconazole. *Pharmacother.*, 10(2): 146 p.
- Banfi E, Scialino G, Zampieri D, Mamolo M G, Vio L, Ferrone M, Fermeglia M, Paneni M S and Priol S** (2006) Antifungal and Antimycobacterial Activity of New Imidazole and Triazole Derivatives. A Combined Experimental and Computational Approach. *J. Antimicrob. Chemother.*, 58: 76-84.
- Bennett G A, Mullen G B, Mitchell J T, Jones W E, Allen S D, Kinsolving C R and Georgiev V S** (1989) Studies on antifungal agents 30. Novel Substituted 3-(2-furanyl)-3-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-2-methyl-5-phenyl (or phenyloxymethyl)-isoxazolidines. *Eur. J. Med. Chem.*, 24: 579-583.
- Bingöl G** (1974) *Proteinler*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Sayı: 30, Ankara, 108 s.
- Bodey G P** (1992) Azole Antifungal Agents. *Clin. Infect. Dis.*, 14: 161–169.
- Cannon R D, Lamping E, Holmes A R, Niimi K, Tanabe K, Niimi M and Monk B C** (2007) *Candida Albicans* Drug Resistance-Another Way to Cope with Stress. *Microbiol.*, 153: 3211-3217.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Castellano S, Stefancich G, Chilloti A and Poni G** (2003) Synthesis and Antimicrobial Properties of 3-Aryl-1-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)propanes as 'Carba-Analogues' of the N-Arylmethyl-N-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-1*H*-imidazol-1-Amines, A New Class of Antifungal Agents. *Il Farmaco*, 58: 563-568.
- Chai X, Zhang J, Hu H, Yu S, Sun Q, Dan Z, Jiang Y and Wu Q** (2009) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Triazole Derivatives as Inhibitors of Cytochrome P450 14 α -Demethylase. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 1913-1920.
- Davies J S** (1998) *Amino Acids, Peptides and Proteins: A Review of the Literature Published During 1998*. Swansea, UK, vol. 31, 446 p.
- Davies J S** (2007) *Amino Acids, Peptides and Proteins: A Review of the Literature Published During 2003-2004*. Swansea, UK, vol. 36, 345 p.
- Demir A S** (1997) A Novel Synthesis of Optically Active α -Amino Acids. *Pure & Appl. Chem.*, 69: 105-108.
- Demir A S, Sesenoglu Ö and Gerçek Arkin Z** (2001) An Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of 2,2,2-Trifluoro-1-furan-2-yl-ethylamine and 3,3,3-Trifluoroalanine from 2,2,2-Trifluoro-1-furan-2-yl-ethanone. *Tetrahedron: Asymmetry*, 12: 2309-2313.
- Dyachenko O A, Gusarova N K and Trofimov B A** (2009) Chemo-Regio and Stereospecific Addition of Amino Acids to Acylacetylenes: A Facile Synthesis of New N-Acylvinyl Derivatives of Amino Acids. *Tetrahedron*, 65: 9814-9818
- Emami S, Foroumadi A, Falahati M, Lotfali E, Rajabalian S, Ebrahimi S A, Farahyar S and Shafiee A** (2008) 2-Hydroxyphenacyl Azoles and Related Azolium Derivatives as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 141-146.
- Fringuelli R, Schiaffella F, Bistoni F, Pitzurra L and Vecchiarelli A** (1998) Azole Derivatives of 1,4-Benzothiazine as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 6: 103-108.
- Garcia A C, Bigge C F, Davis J A, Padalino T, Pulaski J, Ohren J F, Mcconnel P, Kane C D, Royer L J, Stevens K A, Auerbach B J, Collard W T, McGregor C, Fakhoury s a, Schaum R P and Zhou H** (2008) Effects of Modifications of the Linker in A Series of Phenylpropanoic Acid Derivatives: Synthesis, Evaluation as PPAR α/γ Dual Agonists, and X-Ray Crystallographic Studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 16: 4883-4907.
- Garcia A C, Bigge C F, Davis J A, Padalino T, Pulaski J, Ohren J F, Mcconnel P, Kane C D, Royer L J, Stevens K A, Auerbach B J, Collard W T, McGregor C and Song K** (2009) Synthesis and Evaluation of α -Heteroaryl-Phenylpropanoic Acid Derivatives as PPAR α/γ Dual Agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 17: 7113-7125.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Ghannoum M A and Rice L B** (1999) Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanism of Resistance and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12: 501-517.
- Ghannoum M A and Perfect J R** (2010) *Antifungal Therapy*. Informa Healthcare, USA, Inc., 472 p.
- Ghorab M M, El-Sharief A M Sh, Ammar Y A and Mohamed Sh I** (2000) Synthesis and Radiation Stability of Novel Biologically Active Sulfur Compounds Derived from 1,2-Bis(4-amino-5-mercapto-s-triazol-3-yl)ethane. *Il Farmaco*, 55: 354-361.
- Glotova T E, Dvorko M Y, Ushakov I A, Chipanina N N, Kazheva O N, Chekhlov A N, Dyachenko O A, Gusarova N K and Trofimov B A** (2009) Chemo-Regio and Sereospecific Addition of Amino Acids to Acylacetylenes: A Facile Synthesis of New *N*-Acylinyl Derivatives of Amino Acids. *Tetrahedron*, 65: 9814-9818.
- Gilchrist T L** (1997) *Heterocyclic Chemistry*, 3th Ed. University of Liverpool, 304 p.
- Giraud F, Loge C, Pagniez F, Crepin D, Pape P L and Borgne M L** (2008) Design, Synthesis, and Evaluation of 1-(*N*-Benzylamino)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 1820-1824.
- Giraud F, Guillon R, Loge C, Pagniez F, Picot C, Borgne M L and Pape P L** (2009) Synthesis and Structure-Activity Relationships of 2-Phenyl-1-[(pyridinyl and piperidinylmethyl)amino]-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19: 301-304.
- Guillon R, Giraud F, Loge C, Borgne M and Picot C** (2009) Design of New Antifungal Agents: Synthesis and Evaluation of 1-[(1*H*-Indol-5-ylmethyl)amino]-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19: 5833-5836.
- Harding C I, Dixon D J and Ley S V** (2004) The Preparation and Alkylation of a Butanedione-Derived Chiral Glycine Equivalent and Its Use for the Synthesis of α -Amino Acids and α, α -Disubstituted Amino Acids. *Tetrahedron*, 60: 7679-7692.
- Heritage J, Evans E G V and Killington R A** (2003) *Microbiology in Action*. Cambridge University Press, 290 p.
- Holla B S, Poojary K N, Rao B S and Shivananda M K** (2002) New Bis-Aminomercaptotriazoles and Bis-Triazolothiadiazoles as Possible Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 37: 511-517.
- Holla B S, Veerendra B, Shivananda M K and Poojary B** (2003) Synthesis Characterization and Anticancer Activity Studies on Some Mannich Bases Derived from 1,2,4-Triazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 38: 759-767.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Huang X, Zhang A, Chen D, Jia Z and Li X** (2010) 4-Substituted 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine: Novel C7 Moieties of Fluoroquinolones as Antibacterial Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 2859-2863.
- Hunashal R D, Ronad P M, Maddi V S, Satyanarayana D and Kamadod M A** (2011) Synthesis, Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of 2-[4-(Substituted benzyldieneamino)-5-(substituted phenoxyethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl thio] Acetic Acid Derivatives. *Arabian J. Chem.*, doi:10.1016/j.arabjc.2011.01.003.
- Itoh H, Kajino H, Takahiro T, Tobitsuka J, Ohta H, Takahi Y, Tsuda M and Takeshiba H** (2002) Synthesis of Silicon-Containing Azole Derivatives with Magnesium Bromide Diethyl Etherate and an Investigation of Their Fungicidal Activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 4029-4034.
- İkizler A** (1985) *Heterohalkalı Bileşikler*. K.T.Ü Basımevi, Trabzon, 236 s.
- Jiang Y, Cao Y, Zhang J, Zou Y, Chai X, Hu H, Zhao Q, Wu Q, Zhang D, Jiang Y and Sun Q** (2011) Design, Synthesis and Antifungal Evaluation of 1-(2-(2,4-Difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one. *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 3135-3141.
- Jigajinni V B, Bennur S C and Bennur R S** (1975) Synthesis of 1-(2-Furanyl)-4-Substituted Thiosemicarbazides and Their Transformation to Certain 5-Membered Heterocycles. *J. Karnatak Univ. Sci.*, 20: 1-10.
- Jin Z, Hu Y, Tao W, Shao L, Liu J and Fang J** (2006) Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Novel Ferrocene-Triadimefon Analogues. *J. Organomet. Chem.*, 691: 2340-2345.
- John D M, Merino E J and Weeks K M** (2004) Mechanics of DNA Flexibility Visualized by Selective 2'-Amine Acylation at Nucleotide Bulges. *J. Mol. Biol.*, 337: 611-619.
- Kanafani Z A and Perfect J R** (2008) Resistance to Antifungal Agents: Mechanisms and Clinical Impact. *Clin. Infect. Dis.*, 46: 120-128.
- Katritzky A R and Rachwal S** (2008) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Five-Membered Rings-Triazoles, Oxadiazoles, Thiadiazoles*. USA, vol. 5, 600 p.
- Keha E E ve Kührevioğlu Ö İ** (2007) *Biyokimya*, 5. Baskı, Aktif Yayınevi, İstanbul, 647 s.
- Konno R, Brückner H, D'Aniello A, Fisher G H, Fujii N and Homma H** (2009) *D-Amino Acids in Peptides and Proteins*. Nova Biomedical Books, New York, vol. 3, 130 p.
- Kuş C ve Alp M** (2002) Sistemik Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Yeni Hedefler ve Yeni Bileşikler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 31 (2): 91-131.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Lebouvier N, Corbin T, Na Y M, Baut G L, Marchand P and Borgne M L** (2006) Efficient Microwave-Assisted Synthesis of 1-(1*H*-Indol-1-yl)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ols as Antifungal Agents. *Tetrahedron Lett.*, 47: 6479-6483.
- Lebouvier N, Pagniez F, Duflos M, Pape P L, Na Y M, Baut G L and Borgne M L** (2007) Synthesis and Antifungal Activities of New Fluconazole Analogues with Azaheterocycle Moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 3686-3689.
- Leggio A, Gioia M L D, Perri F and Liguori A** (2007) *N*-Nosyl- α -Amino Acids in Solution Phase Peptide Synthesis. *Tetrahedron*, 63: 8164–8173.
- Liu J, Li L, Dai H, Liu Z and Fang J** (2006) Synthesis and Biological Activities of New 1*H*-1,2,4-Triazole Derivatives Containing Ferrocenyl Moiety. *J. Organomet. Chem.*, 691: 2686-2690.
- Liu P, Zhu S, Li P, Xie W, Jin Y, Sun Q, Wu Q, Sun P, Zhang Y, Yang X, Jiang Y and Zhang D** (2008) Synthesis and SAR Studies of Biarylloxy-Substituted Triazoles as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 3261-3265.
- Lovey R G, Eliot A J, Kaminski J J, Loebenberg D, Parmegiani R M, Rane D F, Girijavallabhan V M, Pike R E, Guzik H, Antonacci B and Tomaine T Y** (1992) Izobenzofurans as Conformationally Constrained Miconazole Analogues with Improved Antifungal Potency. *J. Med. Chem.*, 35: 4221-4229.
- Mandell G L, Douglas R G and Bennett J E** (1995) *Principles and Practice of Infectious Disease*, 4th Ed. Churchill Livingstone, vol. 1, pp. 401-410.
- Mao P, Cai Y, Xiao Y, Xue Y and Song M** (2010) Synthesis of Novel Chiral Thioether Ligands Containing Imidazole Rings Based on Natural Amino Acids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 185(12): 2418-2425.
- Mayers D L, Lerner S A, Ouellette S and Sobel J D** (2009) *Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance*. Humana Press, New York, vol. 1, 678 p.
- McKillop A and Sanderson W R** (1995) Sodium Perborate and Sodium Percarbonate: Cheap, Safe and Versatile Oxidising Agents for Organic Synthesis. *Tetrahedron*, 51: 6145-6166.
- Myers R S** (2006) *Immunizing and Antimicrobial Agents*, Chapter VI: Antifungal Agents. University of Washington, MEDCH-401, 16 p.
- Meierhenrich U** (2008) *Amino Acids and the Asymmetry of Life*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, France, 241 p.
- Mikolajczyk M** (2005) Acyclic and Cyclic Aminophosphonic Acids: Asymmetric Syntheses Mediated by Chiral Sulfinyl Auxiliary. *J. Organomet. Chem.*, 690: 2488-2496.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Min Y K, Asami T, Fujioka S, Murofushi N, Yamaguchi I and Yoshida S** (1999) New Lead Compounds for Brassinosteroid Biosynthesis Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9: 425-430.
- Morrow M, Ramsden C A, Sargent B J and Wallett C D** (1998) Oxidative Decarbonylation of β -Arylpyruvic Acids Using Sodium Perborate. *Tetrahedron*, 54: 9603-9612.
- Naik A D, Beck J, Dirtu M M, Bebrone C, Tinant B, Robeyns K, Marchand-Brynaert M and Garcia Y** (2011) Zinc Complexes with 1,2,4-Triazole Functionalized Amino Acid Derivatives: Synthesis, Structure and β -Lactamase Assay. *Inorg. Chim. Acta*, 368: 21-28.
- Nardi D, Tajana A, Penini R, Portioli F, Magistretti M J and Subissi A** (1981) Synthesis and Anticonvulsant Activity of N-(Benzoylalkyl)imidazoles and N-(ω -Phenyl- ω -hydroxyalkyl)imidazoles. *J. Med. Chem.*, 24: 727-731.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards** (2000) Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility tests for Bacteria that Grow Aerobically. 5th Ed. Approved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, PA.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards** (2003) Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, 7th Ed. Approved Standard M2-A7. NCCLS, Wayne, PA.
- Odds F C, Cheesman S L and Abbott A B** (1986) Antifungal Effects of Fluconazole, A New Triazole Antifungal In Vitro. *J. Antimicrob. Chemother.*, 18: 473-478.
- Odds F C, Alistair J P B and Neil A R G** (2003) Antifungal Agents: Mechanisms of Action. *Trends in Microbiol.*, 11: 272-279.
- Ogata M, Matsumoto H, Kida S, Shimizu S, Tawara K and Kawamura Y** (1987) Synthesis and Antifungal Activity of A Series of Novel 1,2-Disubstituted Propenones. *Eur. J. Med. Chem.*, 30: 1497-1502.
- Öztürk R** (1997) Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları, Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişmesi ve Günümüzde Direnç Durumu. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu*, İstanbul. s. 27-51.
- Özel Güven Ö, Erdoğan T, Göker H and Yıldız S** (2007a) Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Phenyl and Benzimidazol Substituted Benzyl Ethers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 2233-2236.
- Özel Güven Ö, Erdoğan T, Göker H and Yıldız S** (2007b) Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Furyl and Benzimidazol Substituted Benzyl Ethers. *J. Heterocyclic Chem.*, 44: 731-734.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Park J S, Yu K A, Kang T H, Kim S and Suh Y G** (2007) Discovery of Novel Indazole-Linked Triazoles as Antifungal Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 3486-3490.
- Padmavathi V, Thriveni P, Reddy G S and Deepti D** (2008) Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Sulfone-Linked Bis Heterocycles. *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 917-924.
- Patel P D, Patel M R, Kocsis B, Kocsis E, Graham S M, Warren A R, Nicholson S M, Billack B, Fronczek F R and Talele T** (2010) Design, Synthesis and Determination of Antifungal Activity of 5(6)-Substituted Benzotriazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 2214-2222.
- Pautus S, Yee S W, Jayne M, Coogan M P and Simons C** (2006) Synthesis and CYP26A1 Inhibitory Activity of 1-[Benzofuran-2-yl-(4-alkyl/aryl-phenyl)-methyl]-1*H*-Triazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 3643-3653.
- Pawar B, Kanyalkar M, Srivastava S** (2010) Search for Novel Antifungal Agents by Monitoring Fungal Metabolites in Presence of Synthetically Designed Fluconazole Derivatives Using NMR Spectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1798: 2067–2075.
- Porretta G C, Fioravanti R, Biava M, Cirilli R, Simonetti N, Villa A, Bello U, Faccendini P and Tita, B** (1993) Research on Antibacterial and Antifungal Agents. X. Synthesis and Antimicrobial Activities of 1-Phenyl-2-(1*H*-azol-1-yl)ethane Derivatives. Anticonvulsant Activity of 1-(4-Methylphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl) ethanol. *Eur. J. Med. Chem.*, 28: 749-760.
- Ram V J, Dube V, Pieters A C and Vlietinck A J** (1989) Chemotherapeutic Agents IX. Synthesis and Pesticidal Activity of Bis[4-(4-aryl/alkyl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-ylphenyl)]thiourea and Related Compounds. *J. Heterocyclic. Chem.*, 26: 625-628.
- Ramsden C A, Sargent B J and Wallett C D** (1996) A Novel Decarbonylation of Heterocyclic Pyruvic Acid Derivatives Using Sodium Perborate. *Tetrahedron Lett.*, 37: 1901-1904.
- Rezaei Z, Khabnadideh S, Zomorodian K, Pakshir K, Kashi G, Sanagoei N and Gholami S** (2011) Design, Synthesis and Antifungal Activity of Some New Imidazole and Triazole Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 344: 658-665.
- Rossello A, Bertini S, Lapucci A, Macchia M, Martinelli A, Rapposelli S, Herreros E and Macchia B** (2002) Synthesis, Antifungal Activity and Molecular Modeling Studies of New Inverted Oxime Ethers of Oxiconazole. *J. Med. Chem.*, 45: 4903-4912.
- Salerno L, Modica M N, Romeo G, Pittala V, Siracusa M A, Amato M E, Acquaviva R, Giacomo C D and Sorenti V** (2012) Novel Inhibitors of Nitric Oxide Synthase with Antioxidant Properties. *Eur. J. Med. Chem.*, 49: 118-126.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Salgın Gökşen U, Gökhan Kelekçi N, Göktaş Ö, Köysal Y, Kılıç E, Işık Ş, Aktay G and Özalp M** (2007) 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones, 1,3,4-Thiadiazoles and Hydrazones Containing 5-Methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, Analgesic-Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 5738-5751.
- Sanglard D and Bille J** (2002) Current Understanding of the Modes of Action of and Resistance Mechanisms to Conventional and Emerging Antifungal Agents for Treatment of Candida Infections. In *Candida and Candidiasis*. Edited by R. A. Calderone. Washington, D.C.: *Am. Soc. for Microbiol.*, pp. 349-383.
- Sanglard D and Odds F C** (2002) Resistance of Candida Species to Antifungal Agents: Molecular Mechanisms and Clinical Consequences. *Lancet Infect. Dis.*, 2: 73-85.
- Shalini K, Kumar N, Drabu S and Sharma P K** (2011) Advances in Synthetic Approach to and Antifungal Activity of Triazoles. *Beilstein J. Org. Chem.*, 7: 668-677.
- Sheehan D J, Hitchoc C A and Sibley C M** (1999) Current and Emerging Azole Antifungal Agents. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12: 40-79.
- Sheng C, Che X, Wang W, Wang S, Cao Y and Miao Z** (2011) Design and Synthesis of Novel Triazole Antifungal Derivatives by Structure-Based Bioisosterism. *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 5276-5282.
- Smith M B and March J** (2007) *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th Ed. John Wiley & Sons, Inc., USA, 2357 p.
- Slavin S, Burns J, Haddleton D M and Becer C R** (2011) Synthesis of Glycopolymers Via Click Reactions. *Eur. Polym. J.*, 47: 435-446.
- Solomons T W G and Fryhle C B** (2002) *Organik Kimya*. 7. Basımdan Çeviri, Literatür Yayınları, İstanbul, 1179 s.
- Sun Q Y, Zhang W N, Xu J M, Cao Y B, Wu Q Y, Zhang D Z, Liu C M, Yu S C and Jiang Y Y** (2007a) Synthesis and Evaluation of Novel 1-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-[(4-substitutedphenyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ols as Antifungal Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 42: 1151-1157.
- Sun Q Y, Xu J M, Cao Y B, Zhang W N, Wu Q Y, Zhang D Z, Zhang J, Zhao H Q and Jiang Y Y** (2007b) Synthesis of Novel Triazole Derivatives as Inhibitors of Cytochrome P450 14 α -Demethylase (CYP51). *Eur. J. Med. Chem.*, 42: 1226-1233.
- Suzuki T, Moriya M, Sakamoto T, Suga T, Kishino H, Takahashi H, Ishikawa M, Nagai K, Imai Y, Sekino E, Ito M, Iwaasa H, Ishihara A, Tokita S, Kanatani A, Sato N and Fukami T** (2009) Discovery of Novel Spiro-Piperidine Derivatives as Highly Potent and Selective Melanin-Concentrating Hormone 1 Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19: 3072-3077.

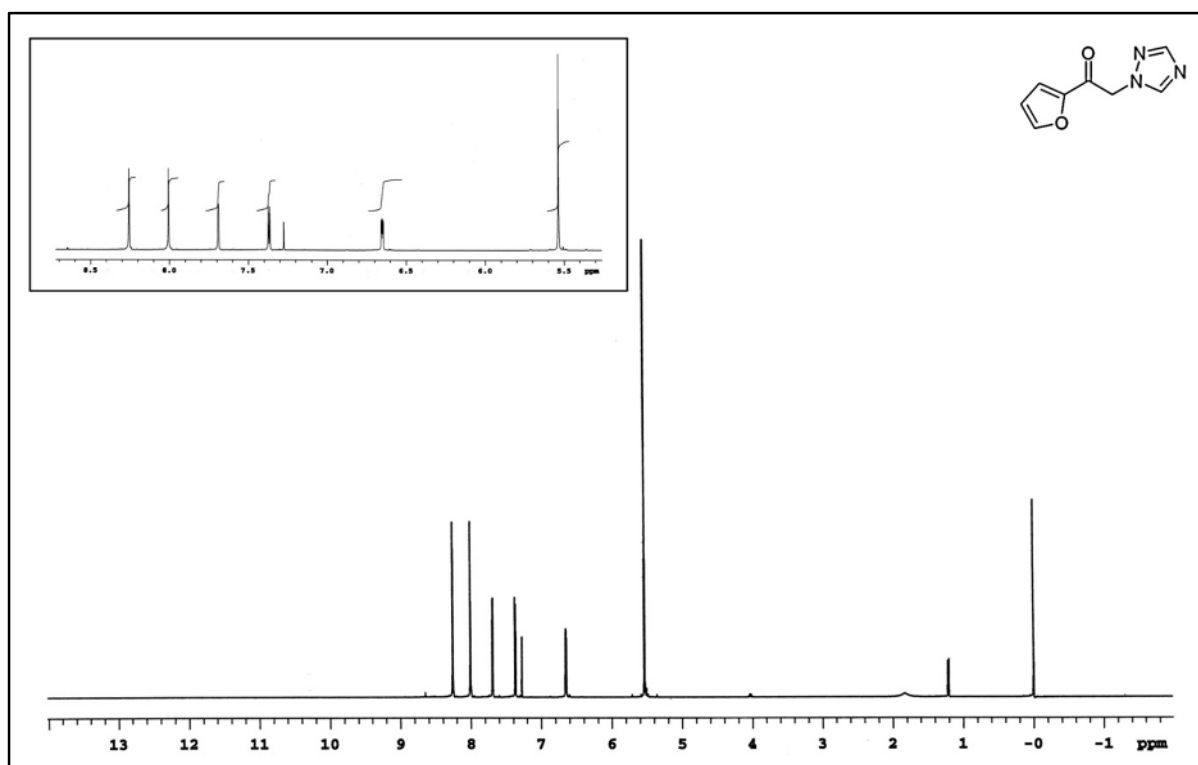
KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Temperini A, Capperucci A, Degl'Innocenti A, Terlizzi R and Tiecco M** (2010) A Reasonably Stereospecific Multistep Conversion of Boc-Protected α -Amino Acids to Phth-Protected β^3 -Amino Acids. *Tetrahedron Lett.*, 51: 4121-4124.
- Tromp R A, van der Hoeven M, Amore A, Brussee J, Overhand M, van der Marel G and van der Gen A** (2003) Synthesis of Fmoc-Protected (2*S*,3*S*)-2-Hydroxy-3-Amino Acids from A Furyl Substituted Chiral Cyanohydrin. *Tetrahedron: Asymmetry.*, 14: 1645-1652.
- Tozkoparan B, Kupeli E, Yesilada E and Ertan M** (2007) Preparation of 5-aryl-3-Alkylthio-1,2,4-Triazoles and Corresponding Sulfones with Antiinflammatory–Analgesic Activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 1808-1814.
- Tüzün C** (2005) *Biyokimya*. 5. Baskı, Palme Yayınları, Ankara, 463 s.
- Wahbi Y, Tournaire C, Caujolle R, Payard M, Linas M D and Seguela J P** (1994) Aliphatic Ethers and Esters of 1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazolyl)ethanol: Study of Antifungal Activity Against Yeasts and Hydrophobic Character. *Eur. J. Med. Chem.*, 29: 701-706.
- Wahbi Y, Caujolle R, Tournaire C, Payard M, Linas M D and Seguela J P** (1995) Aromatic Ethers of 1-Aryl 2-(1*H*-azolyl)ethanol: Study of Antifungal Activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 30: 955-962.
- Walczak K, Gondela A and Suwiński J** (2004) Synthesis and Anti-Tuberculosis Activity of *N*-Aryl-*C*-Nitroazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 39: 849-853.
- Wan J, Cheng L V P, Tian N N and Zhu H L** (2010) Facile Synthesis of Novel Benzotriazole Derivatives and Their Antibacterial Activities. *J. Chem. Sci.*, 122: 597-606.
- Wang X J, Zhang F and Liu J T** (2008) Asymmetric Synthesis of β , β -Difluoroamino Acids Via Cross-Coupling and Strecker Reactions. *Tetrahedron*, 64: 1731-1735.
- Wang S, Jin G, Wang W, Zhu Y, Zhang Y, Dong G, Liu Y, Zhuang C, Miao Z, Yao W, Zhang W and Sheng C** (2012) Design, Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Triazole Derivatives Containing *N*-Substituted Phenoxypropylamino Side Chains. *Eur. J. Med. Chem.*, 53: 292-299.
- White T C, Marr K A and Bowden R A** (1998) Clinical, Cellular, and Molecular Factors That Contribute to Antifungal Drug Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 11: 382-402.
- White T C** (2003) Mechanisms of Resistance to Antifungal Agents. in: Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Jorgensen J H and Tenover J C. Manual of Clinical Microbiology. 8th Ed. Washington D C. *Am. Soc. for Microbiology* pp. 1869-1879.

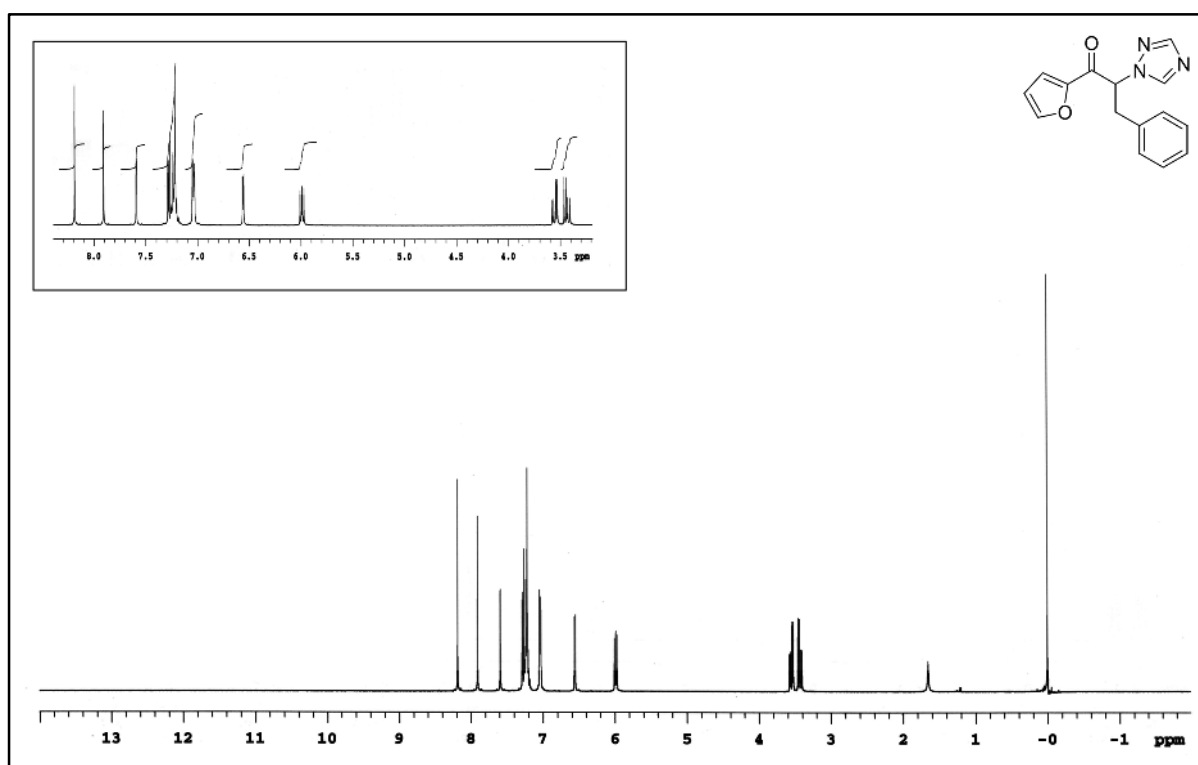
KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Wilks D, Farrington M and Rubenstein D** (2003) *The Infectious Diseases Manual*, 2nd Ed. Blackwell Science Ltd., 432 p.
- Yoshikawa N and Shibasaki M** (2002) Catalytic Asymmetric Synthesis of β -Hydroxy- α -Amino Acid Esters by Direct Aldol Reaction of Glycinate Schiff Bases. *Tetrahedron*, 58: 8289–8298.
- Yu Z, Shi-chong Y, Bao-gang W, Yong-zheng Y and Qiu-ye W** (2011) Synthesis and Antifungal Activity of 1-(1*H*-1,2,4-Triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-Substituted-2-propanol. *Acad. J. Sec. Mil. Med. Univ.*, 32 (7): 754-758.
- Zhao Q J, Hu H G, Li Y W, Song Y, Cai L Z, Wu Q Y and Jiang Y** (2007) Design, Synthesis and Antifungal Activities of Novel 1*H*-Triazole Derivatives Based on Structure of the Active Site of Fungal Lanosterol 14 α -Demethylase (CYP51). *Chem. Biodiversity*, 4: 1472-1479.

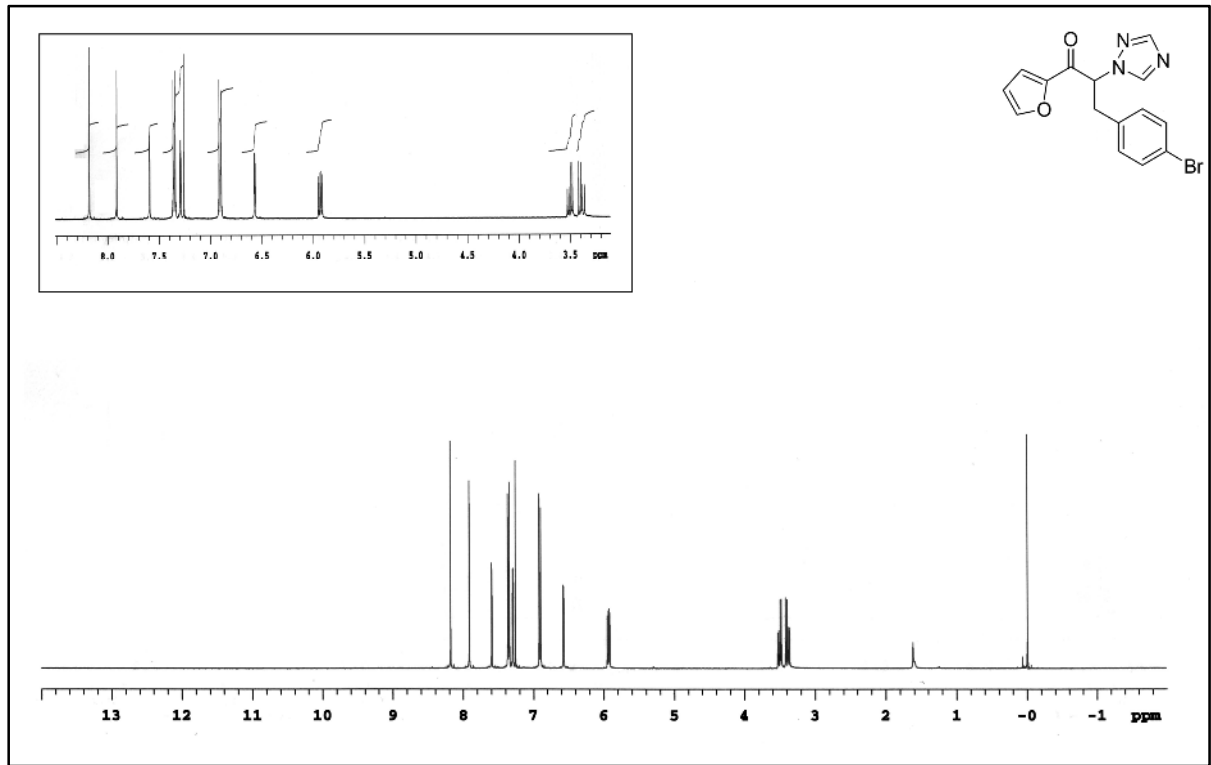
EK A
BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI



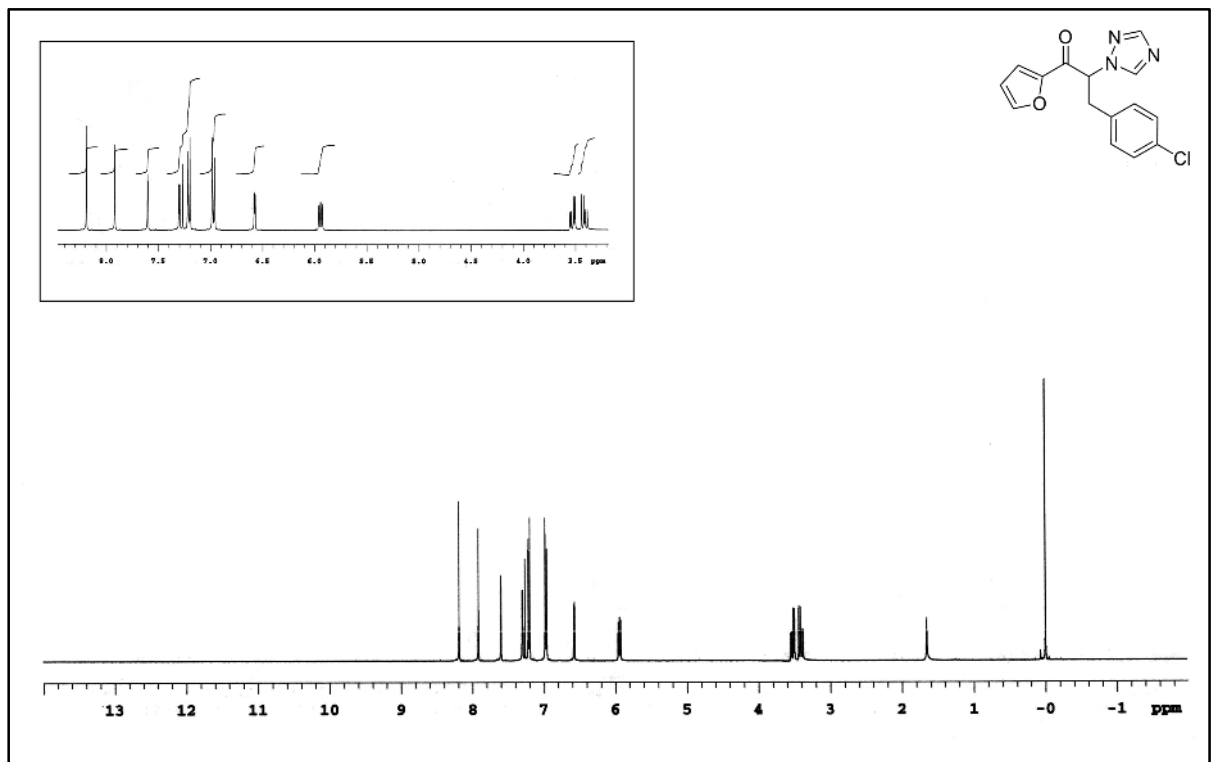
Şekil A.1 1-(Furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanon (**3**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



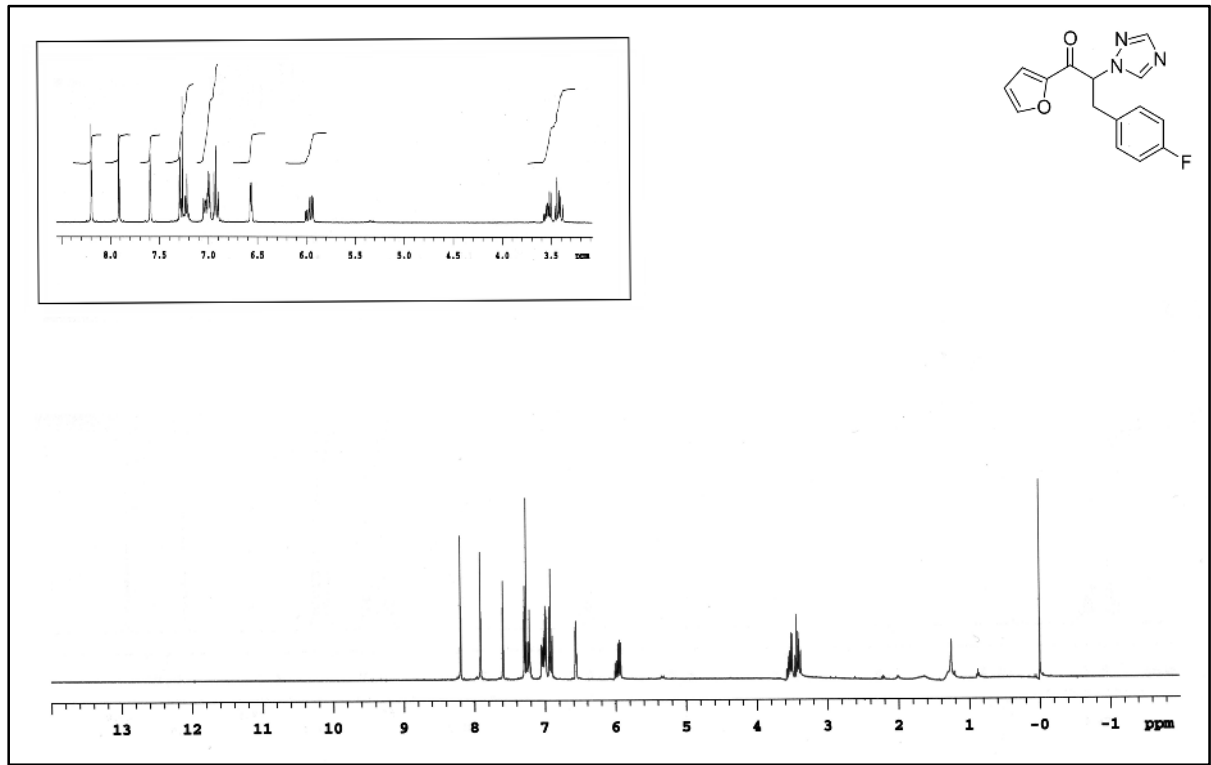
Şekil A.2 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



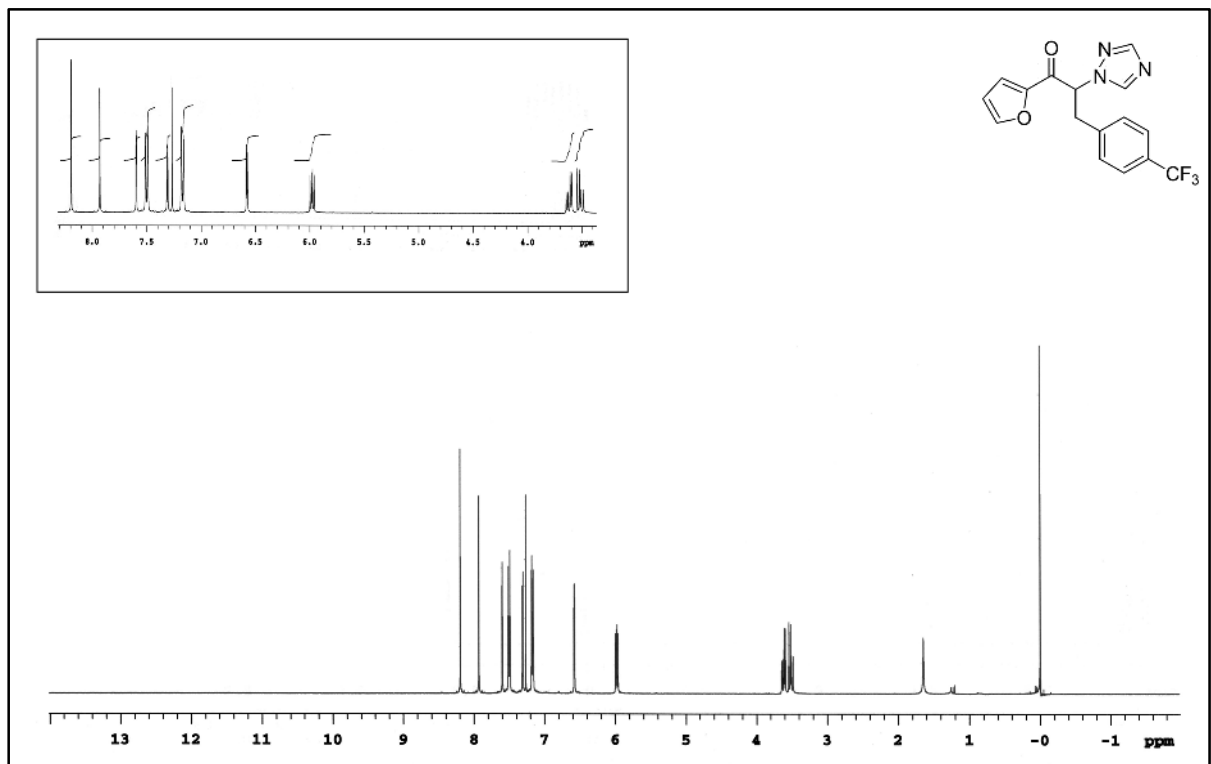
Şekil A.3 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4b**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



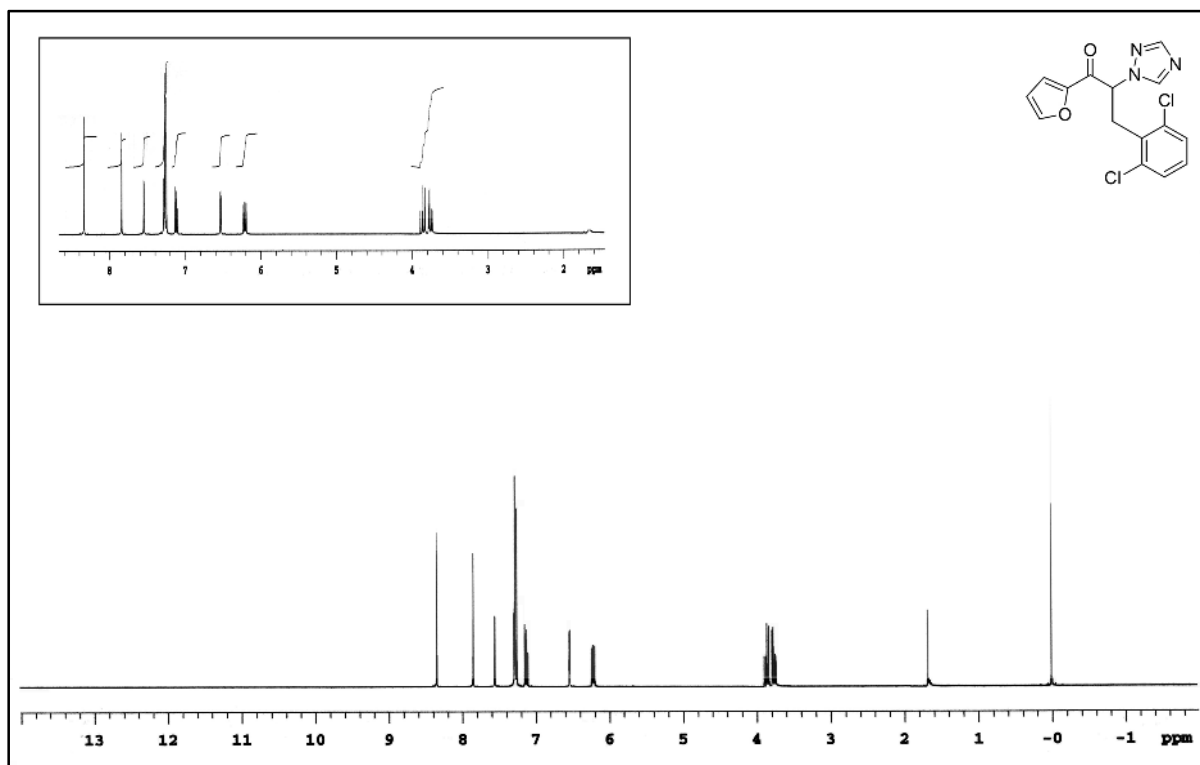
Şekil A.4 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4c**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



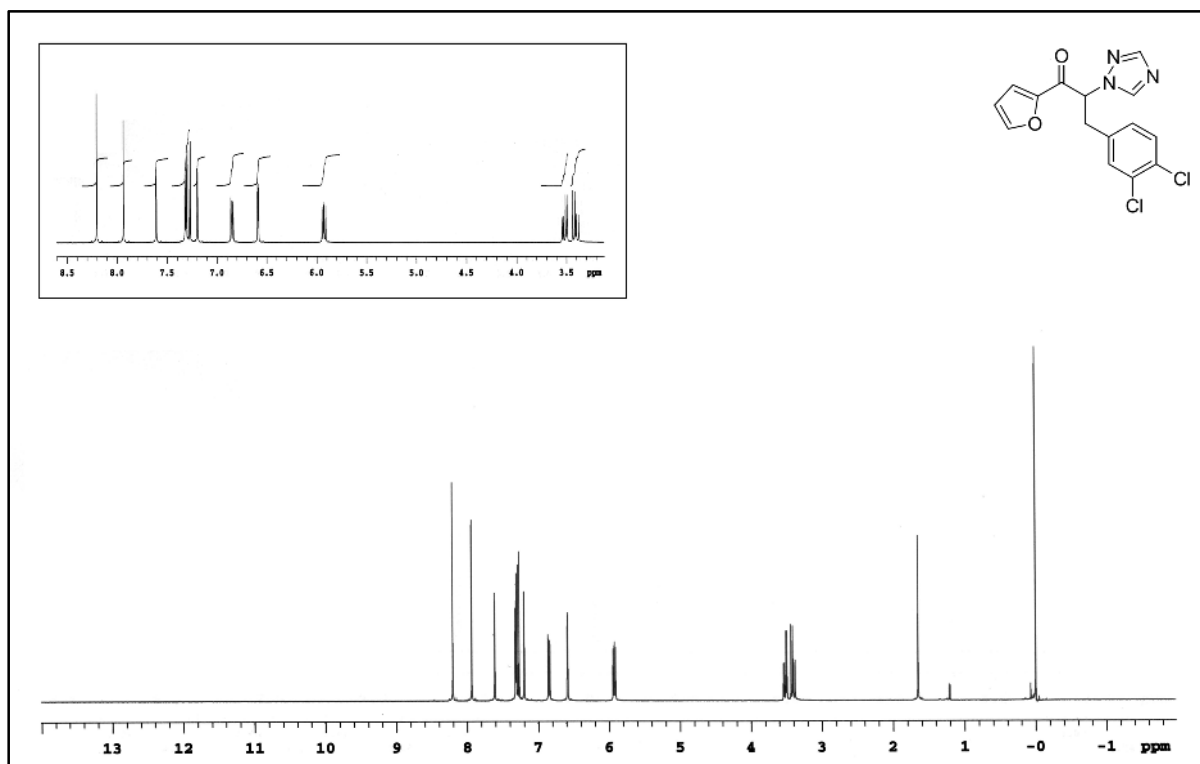
Şekil A.5 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4d**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



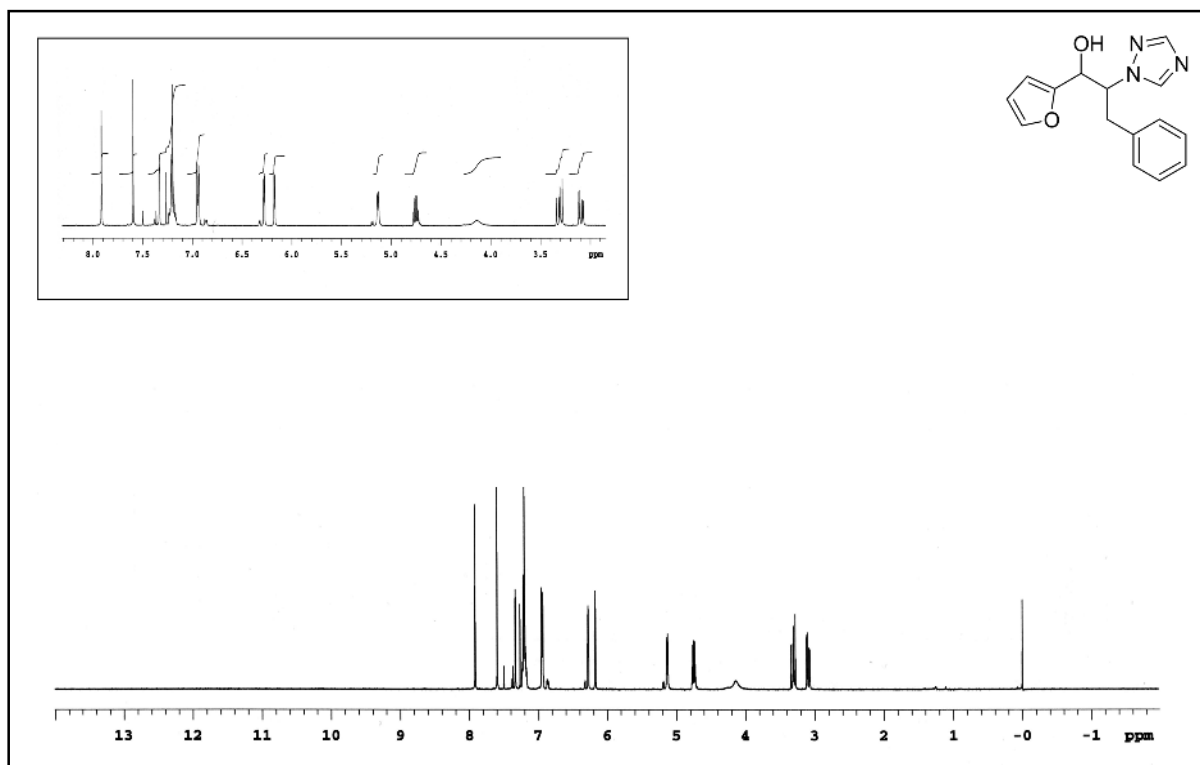
Şekil A.6 1-(Furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (**4e**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



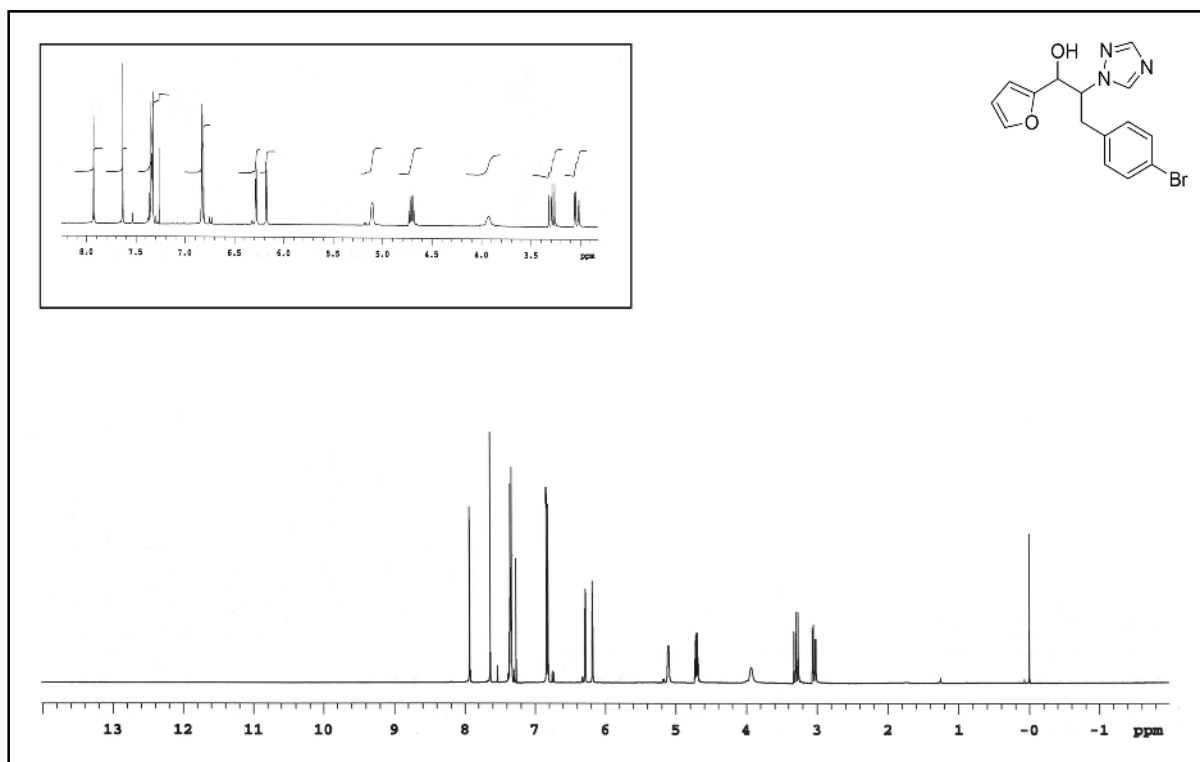
Şekil A.9 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4h**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



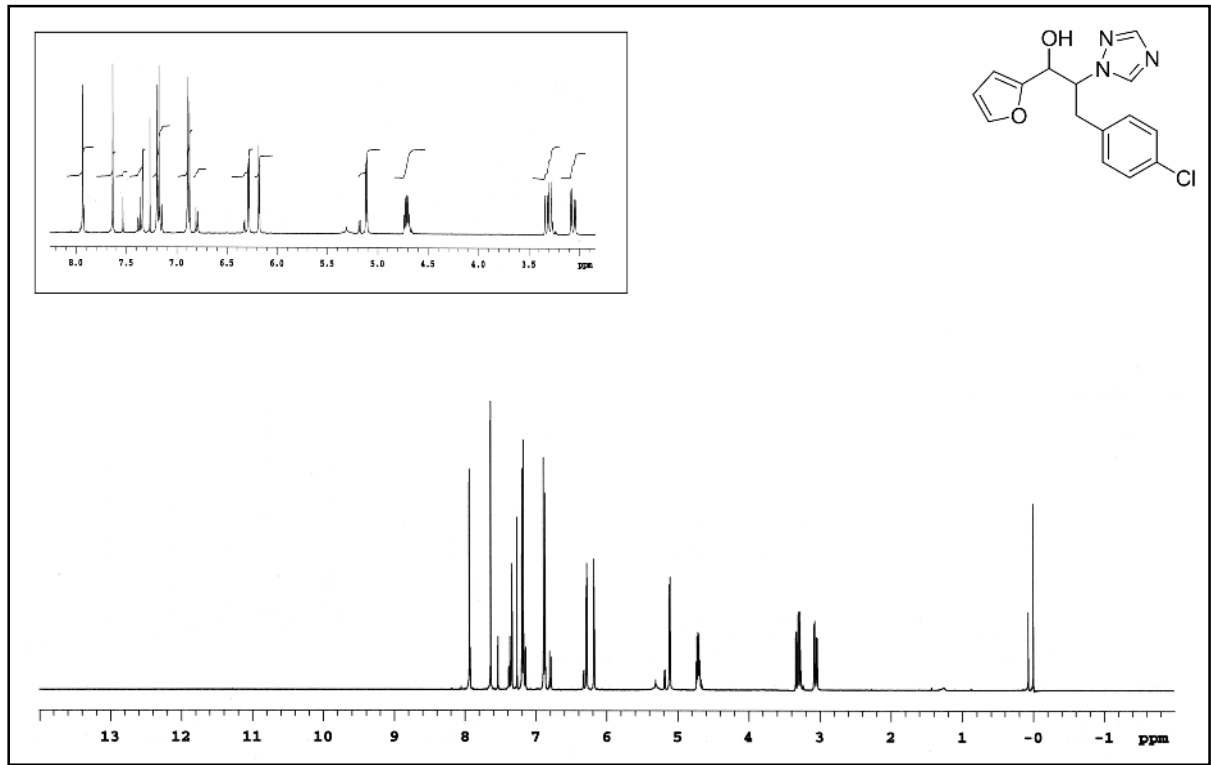
Şekil A.10 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4i**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



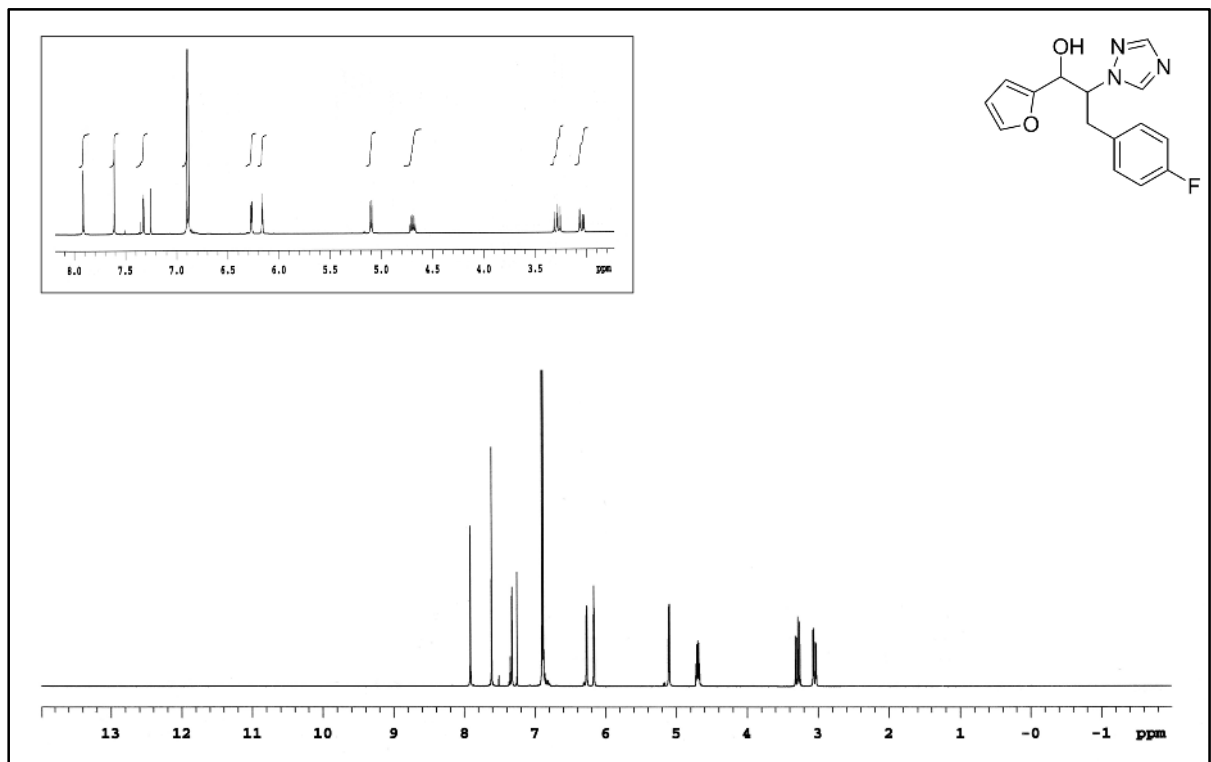
Şekil A.11 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5a**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



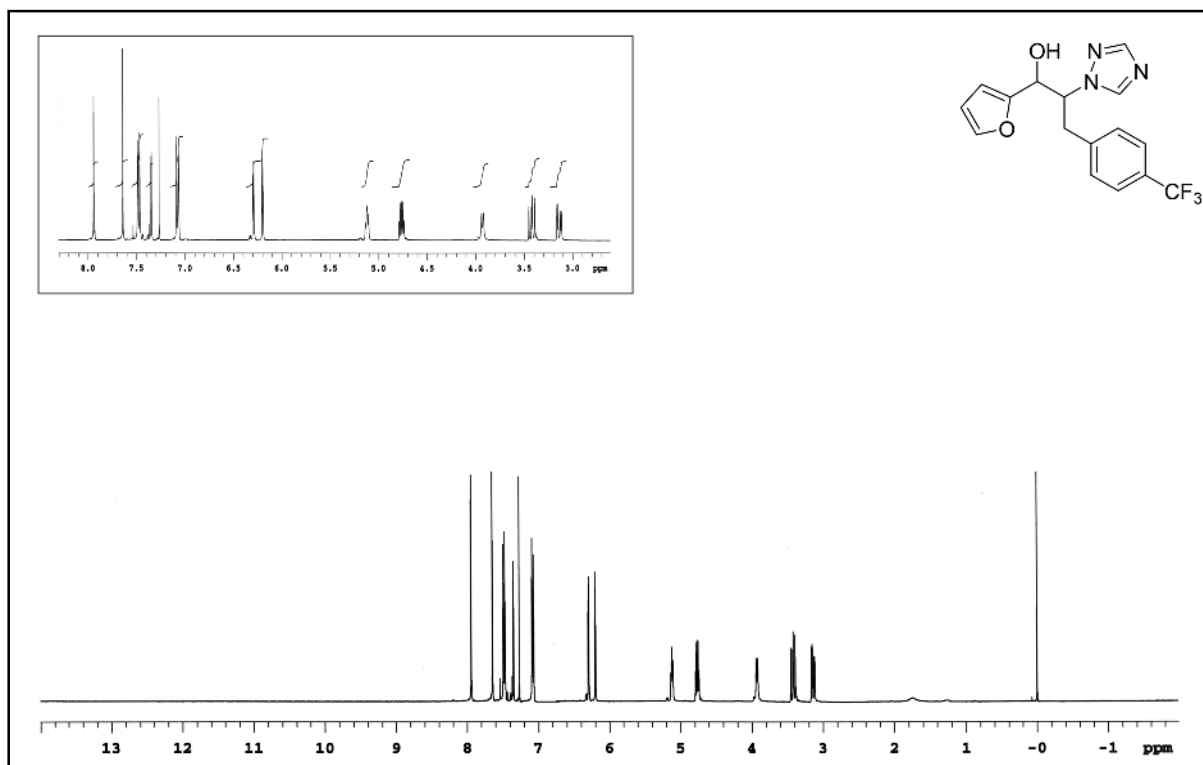
Şekil A.12 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5b**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



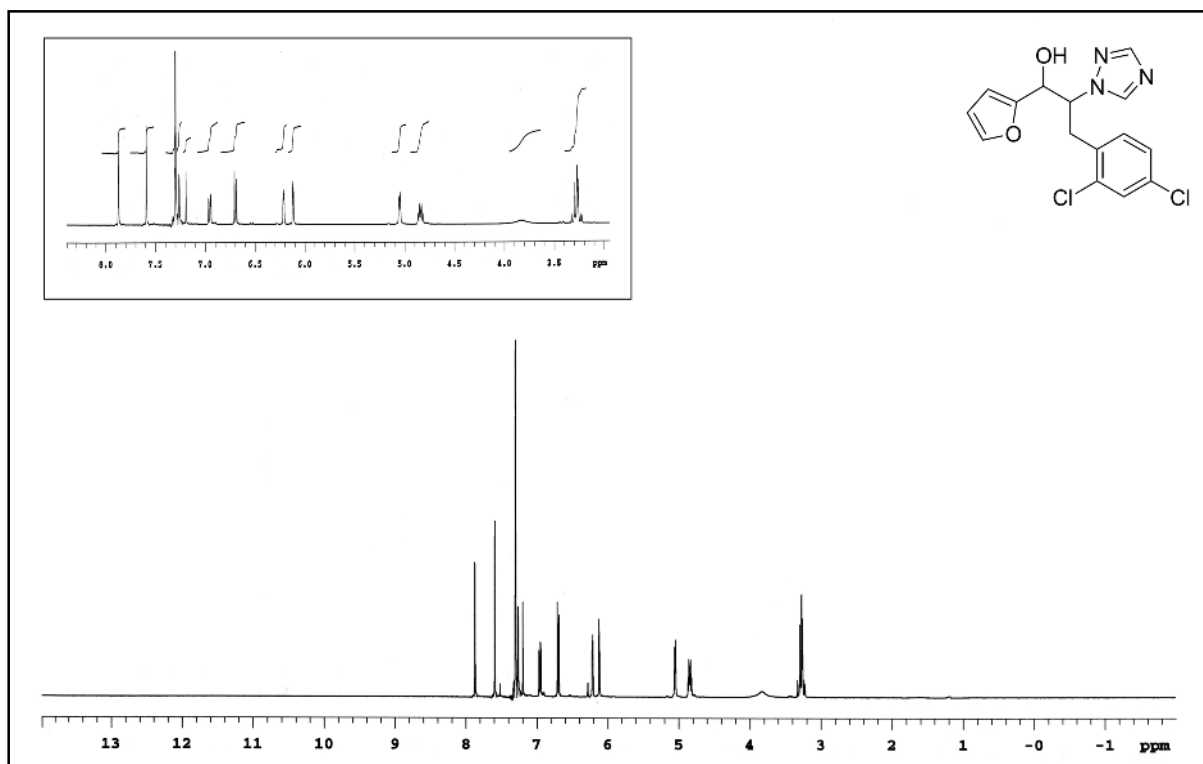
Şekil A.13 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5c**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



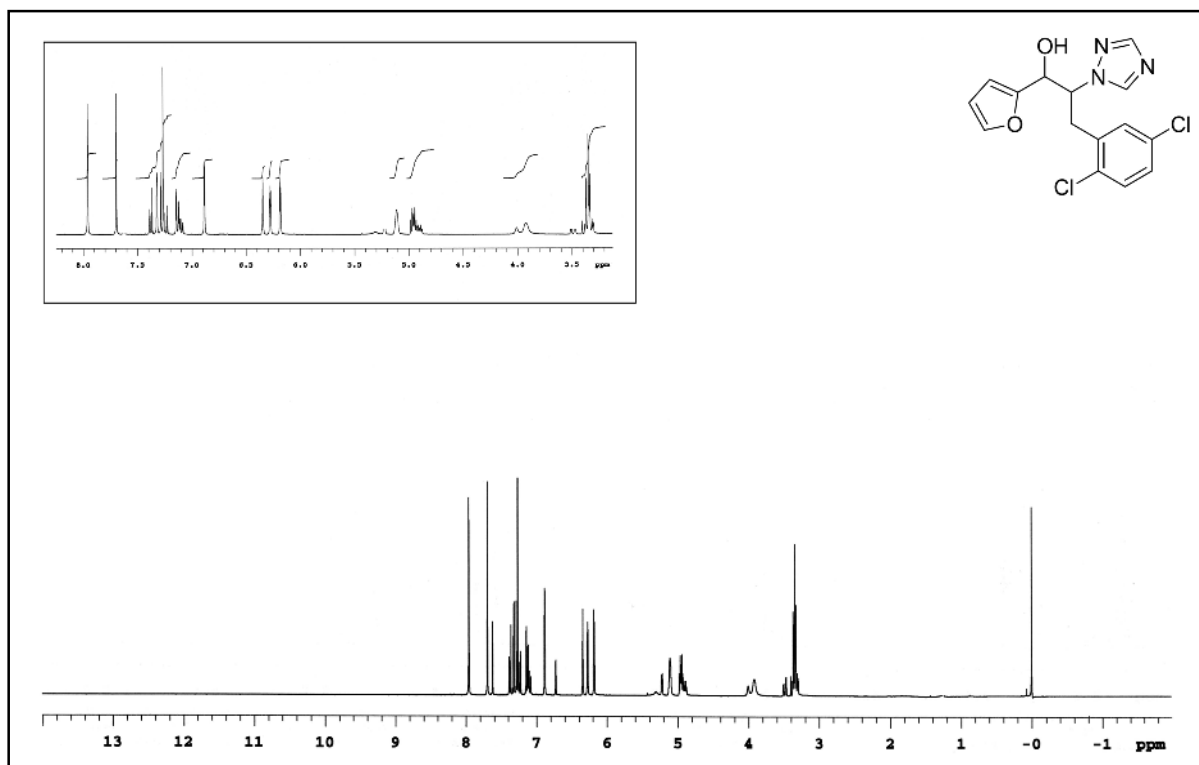
Şekil A.14 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5d**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



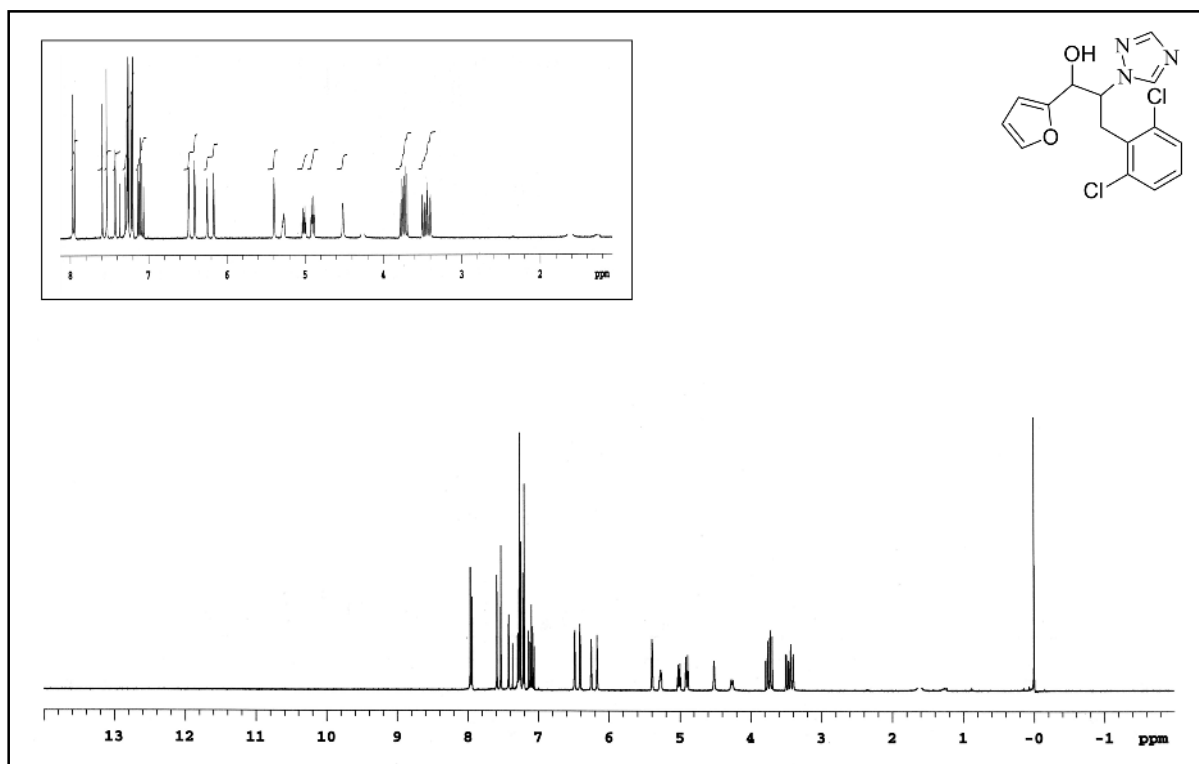
Şekil A.15 1-(Furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (**5e**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



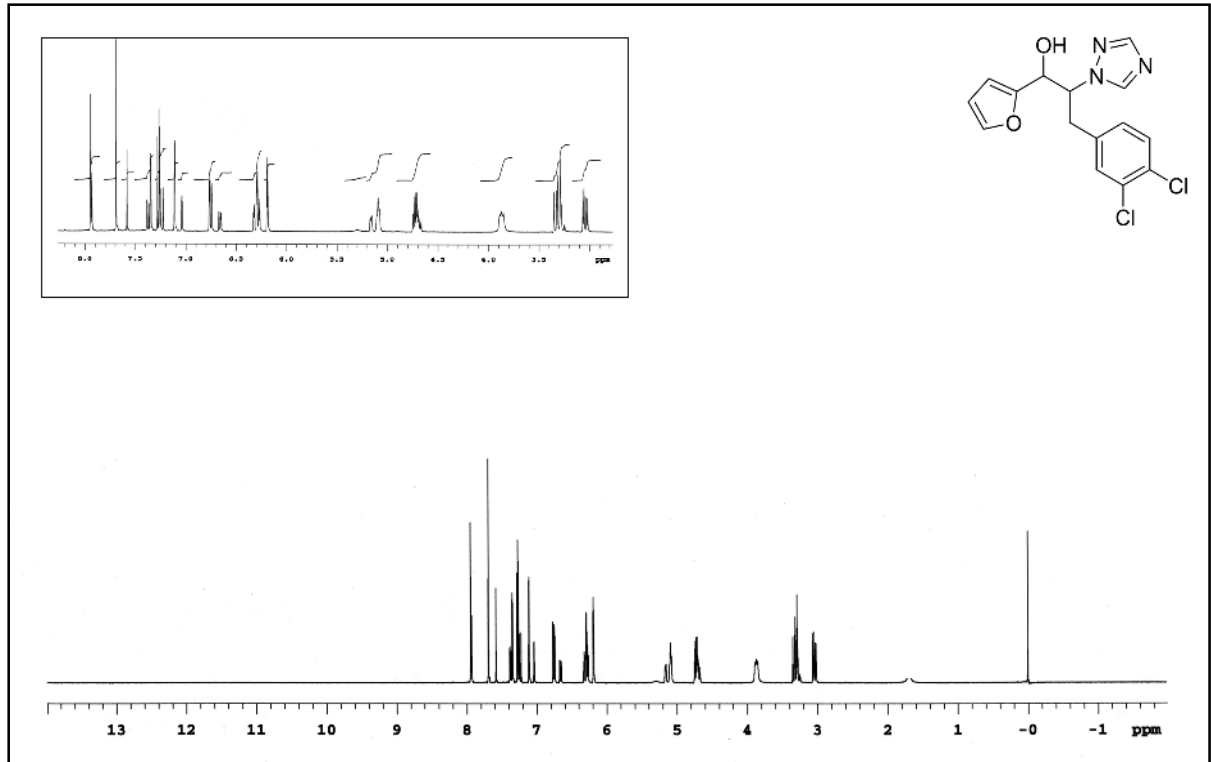
Şekil A.16 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5f**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



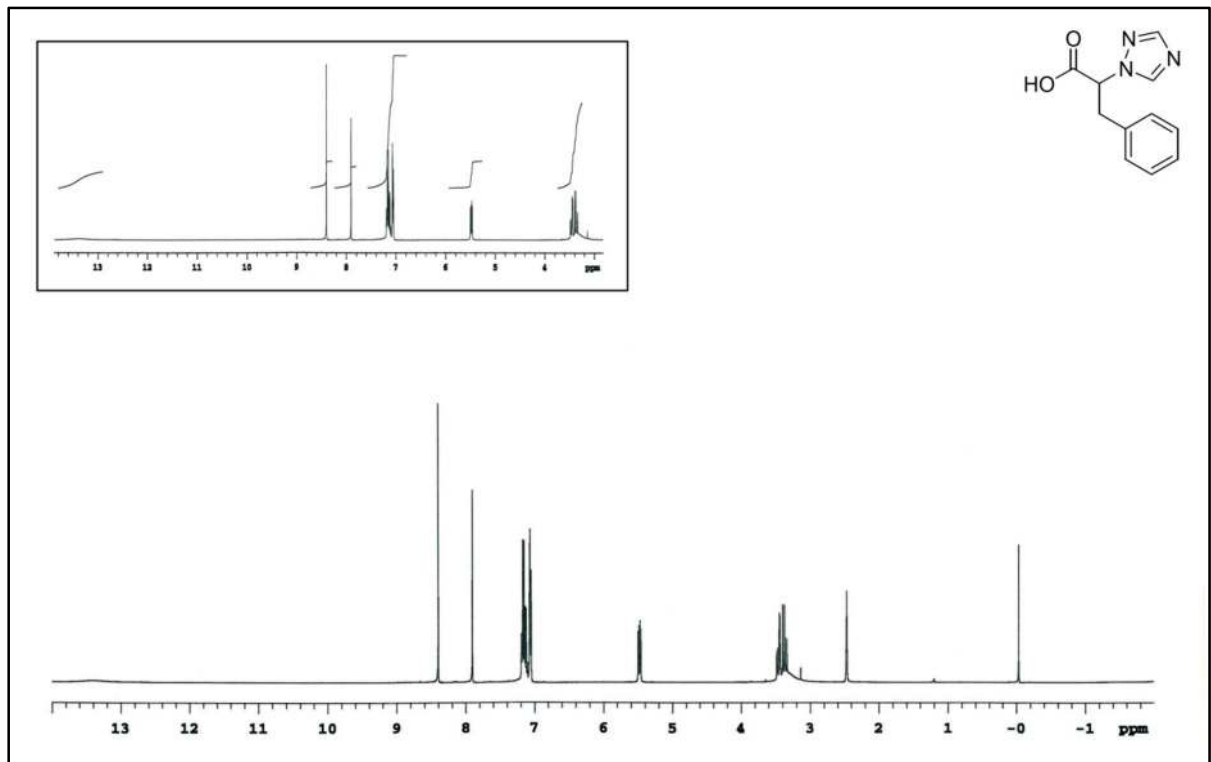
Şekil A.17 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5g**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



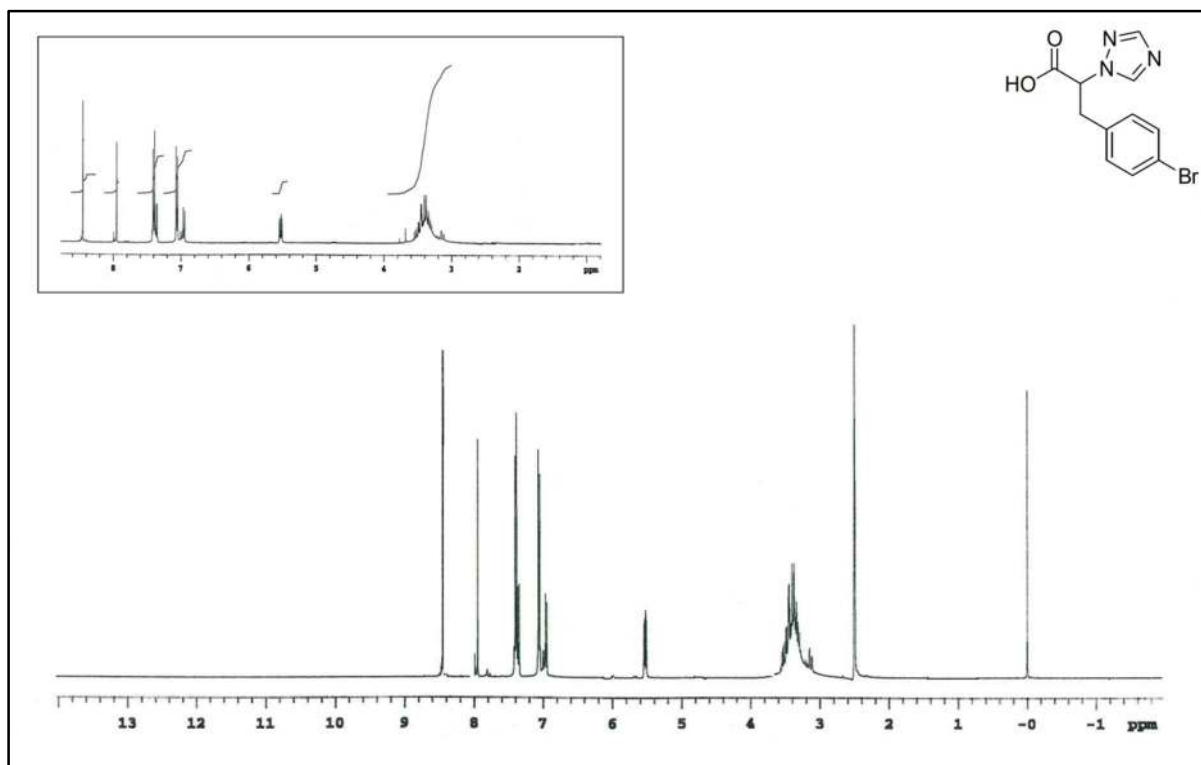
Şekil A.18 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5h**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



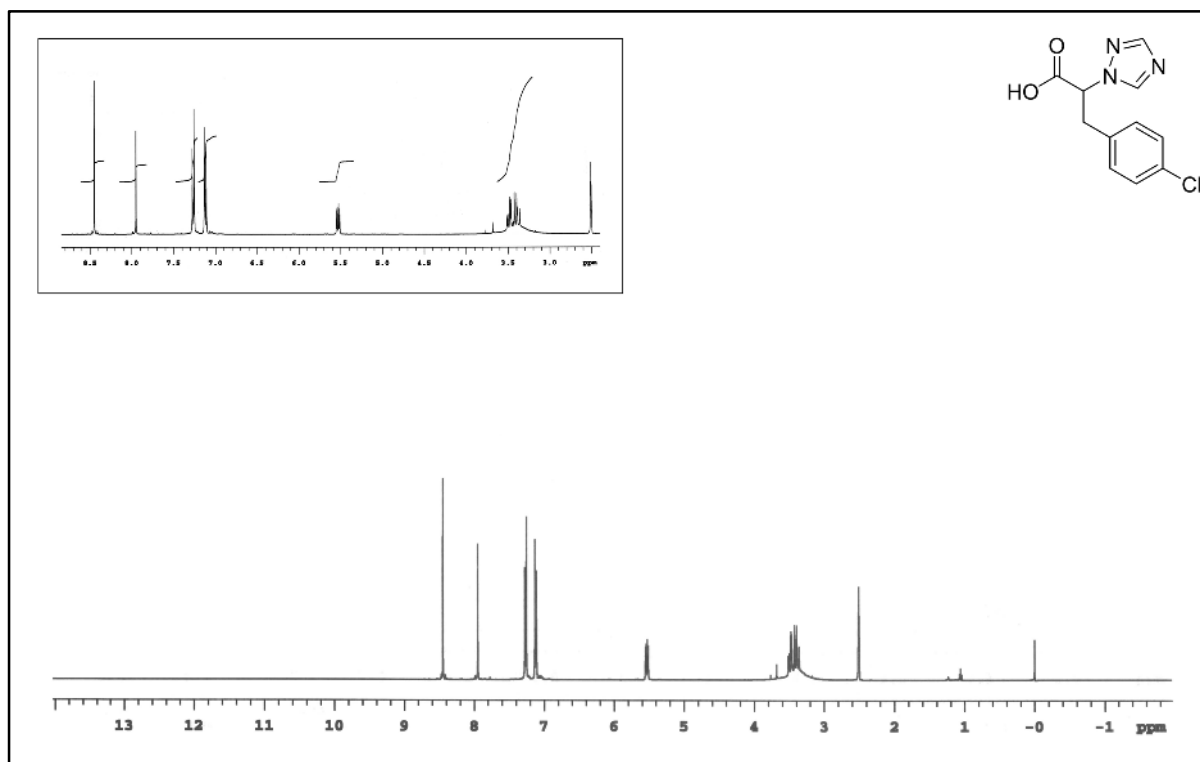
Şekil A.19 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5i**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



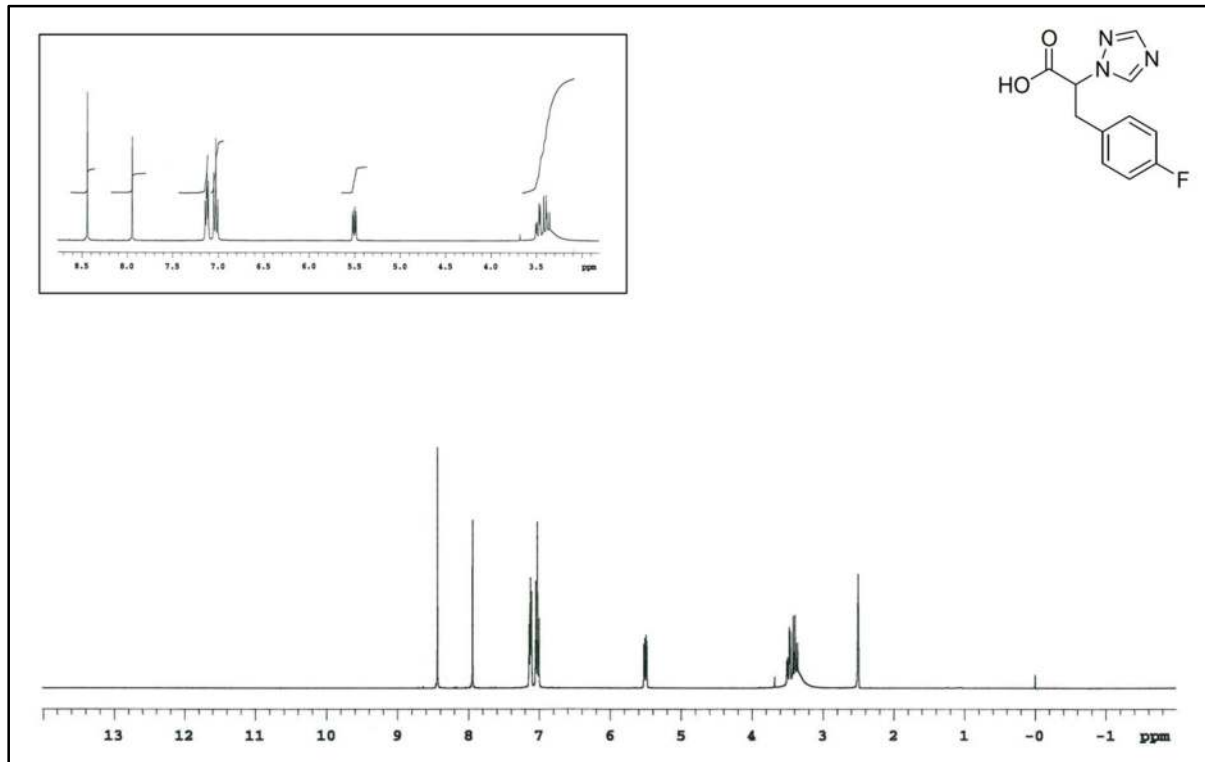
Şekil A.20 3-Fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



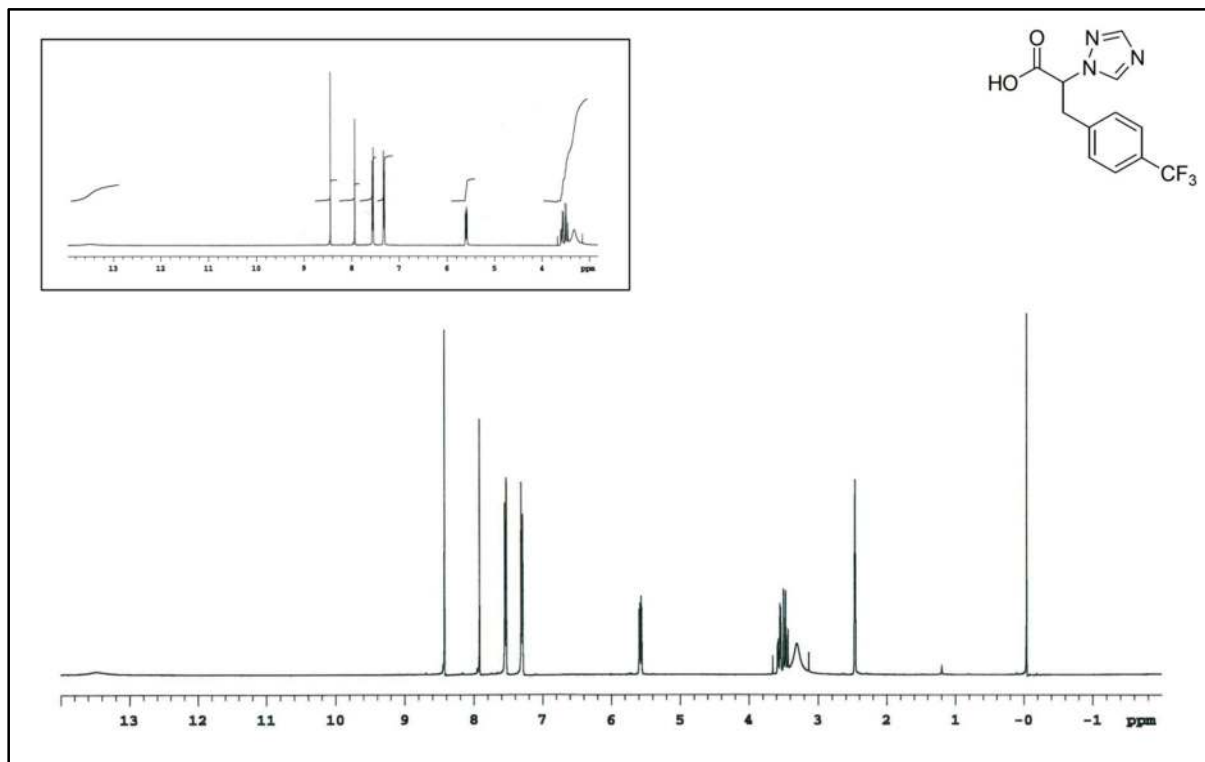
Şekil A.21 3-(4-Bromfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6b**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



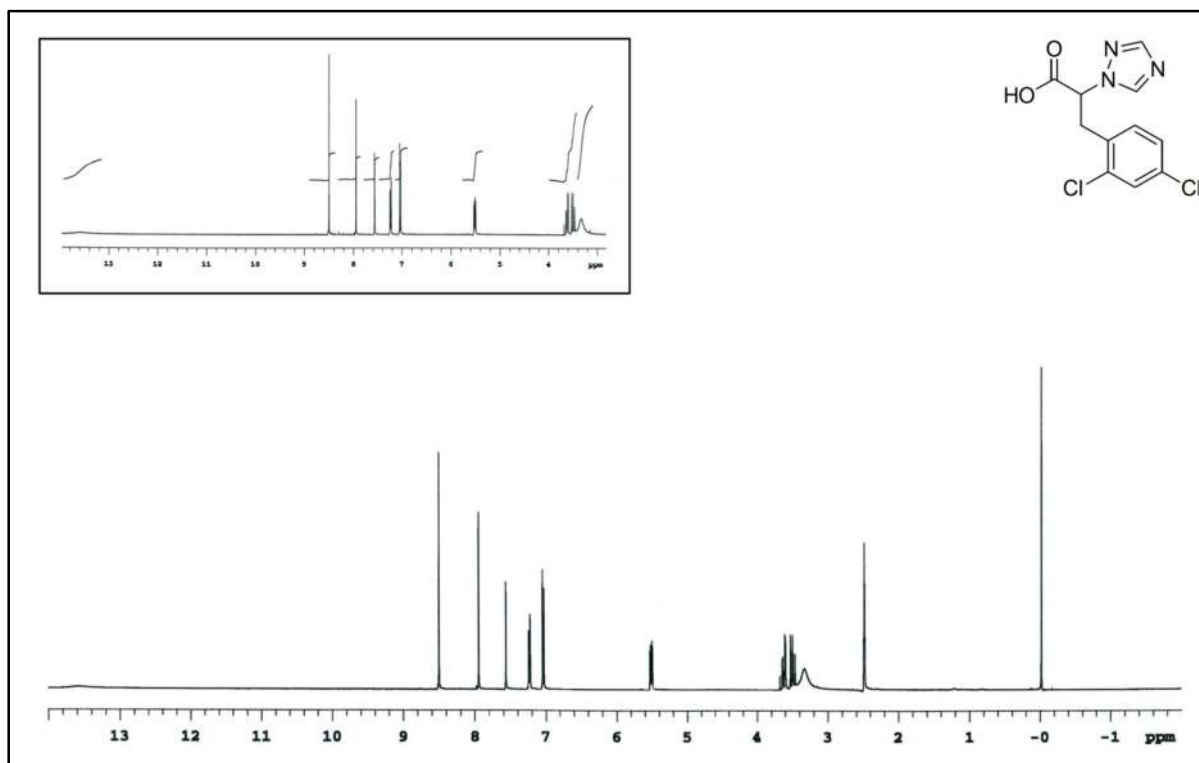
Şekil A.22 3-(4-Klorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6c**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



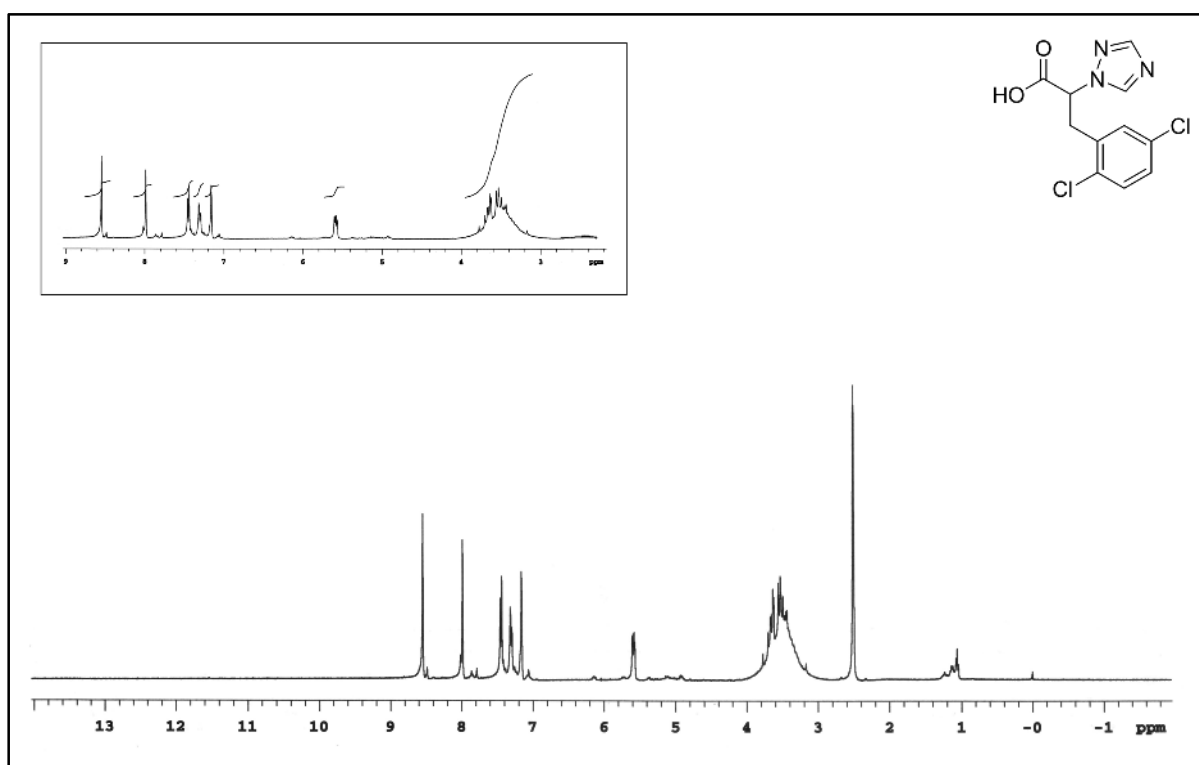
Şekil A.23 3-(4-Florfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6d**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



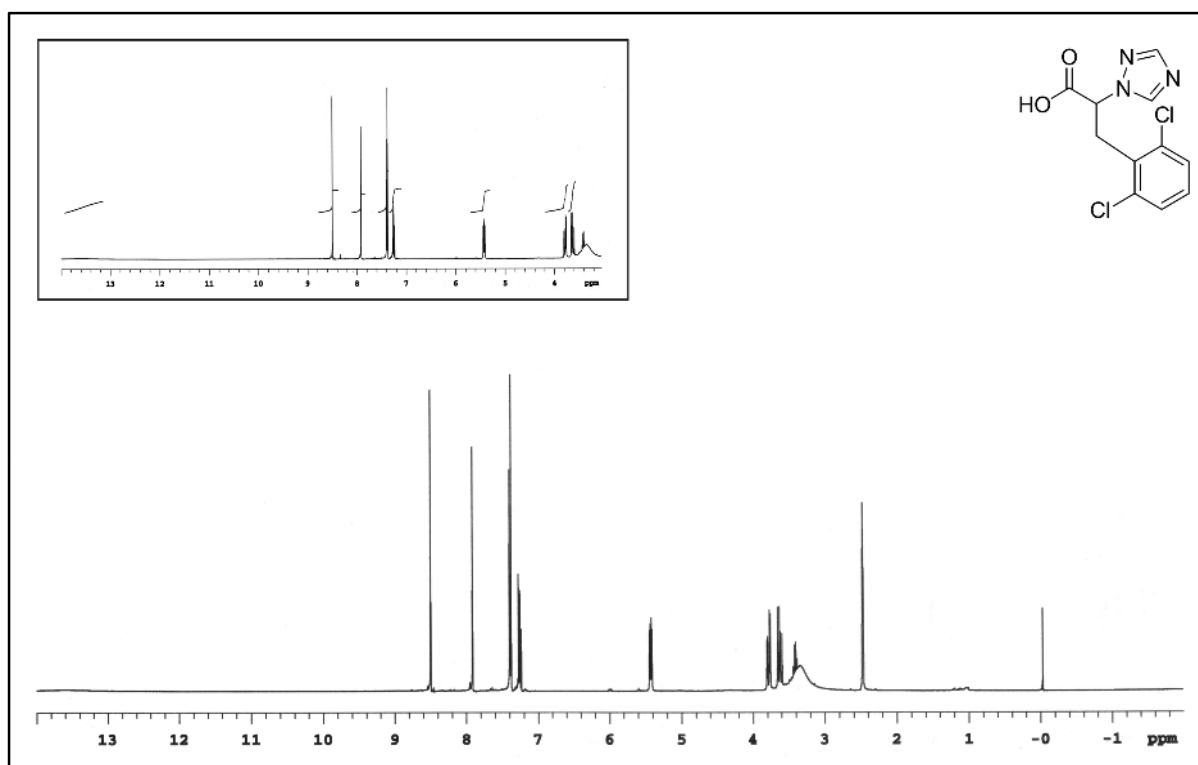
Şekil A.24 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6e**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



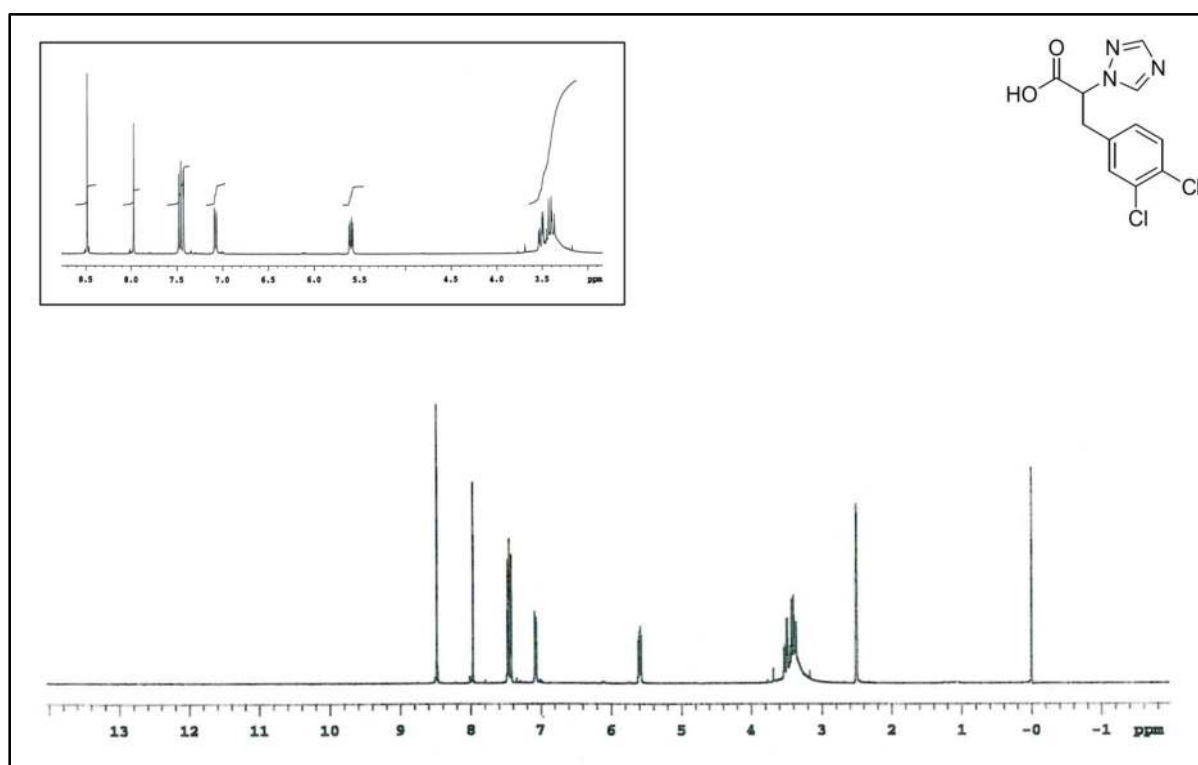
Şekil A.25 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6f**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil A.26 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6g**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

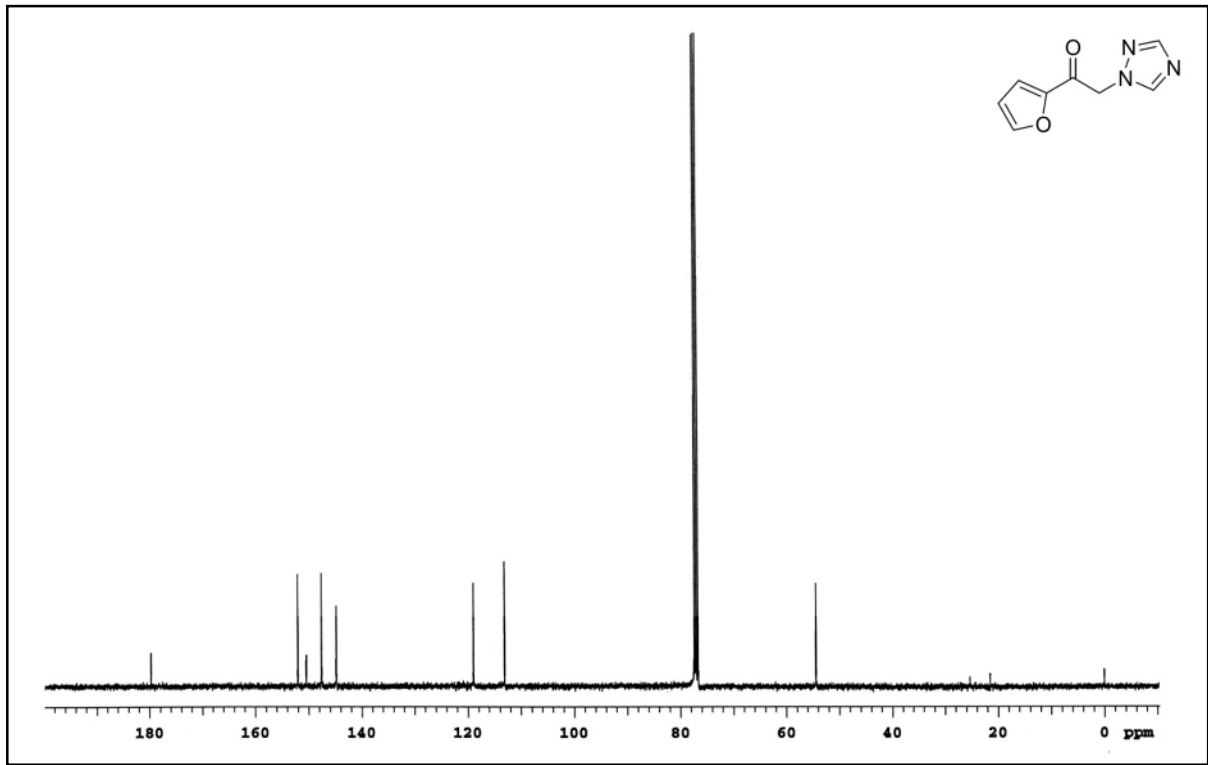


Şekil A.27 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6h**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

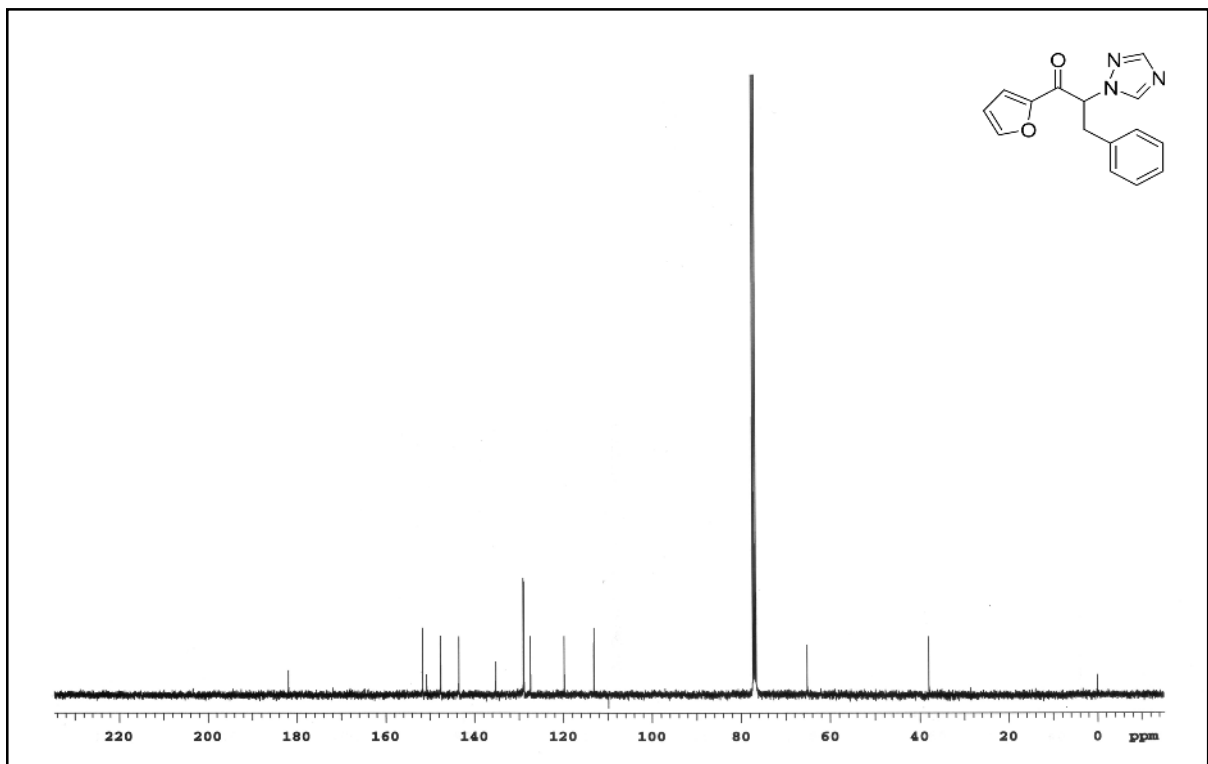


Şekil A.28 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6i**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

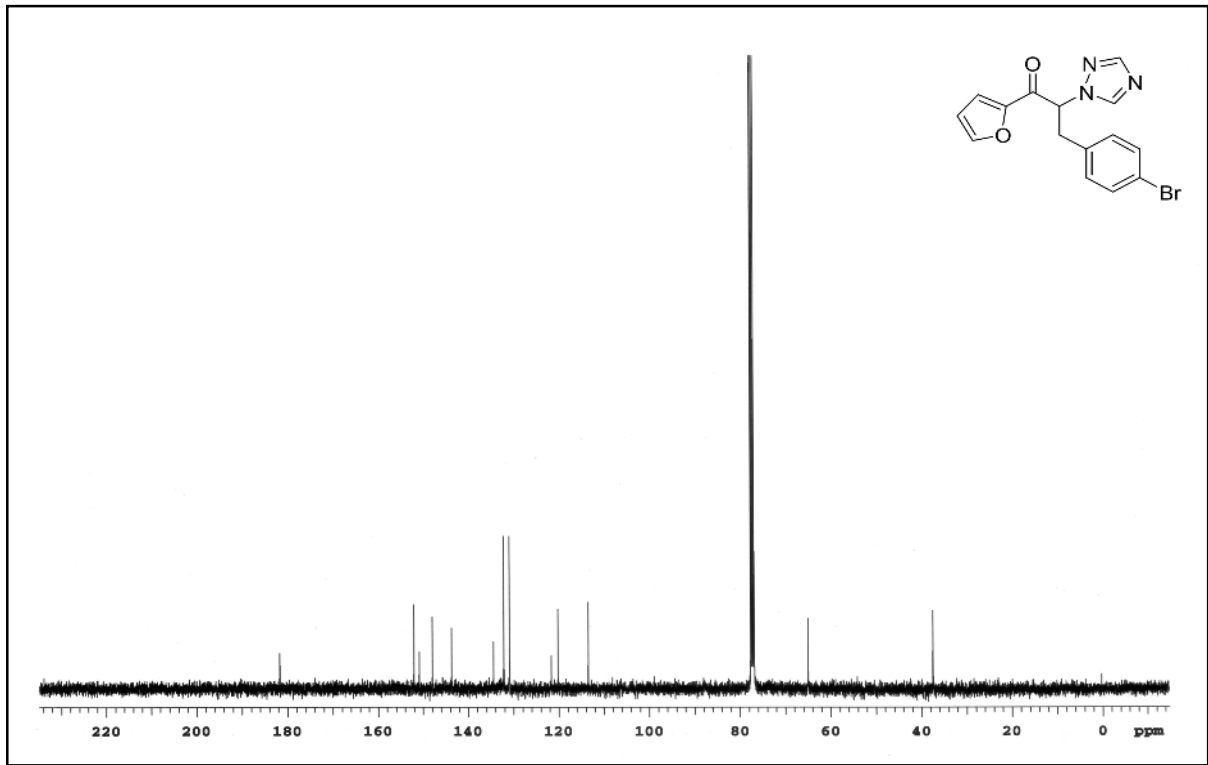
EK B
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



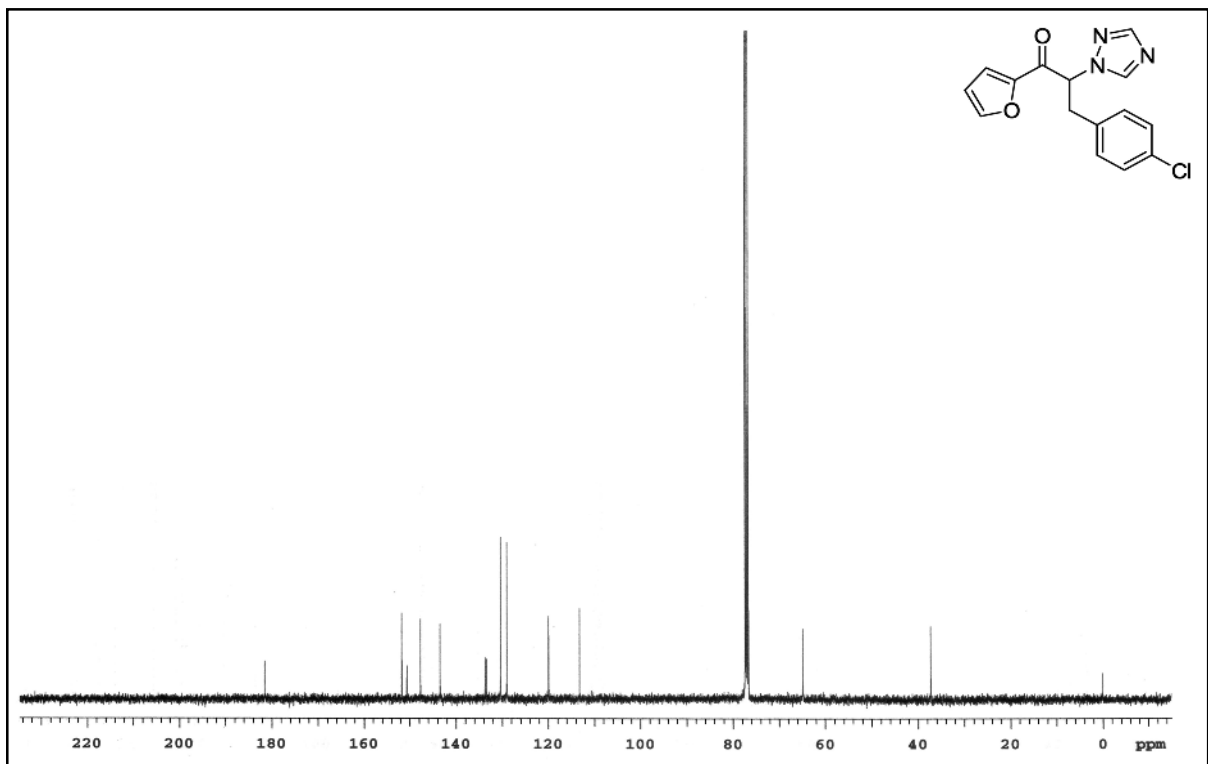
Şekil B.1 1-(Furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon (**3**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



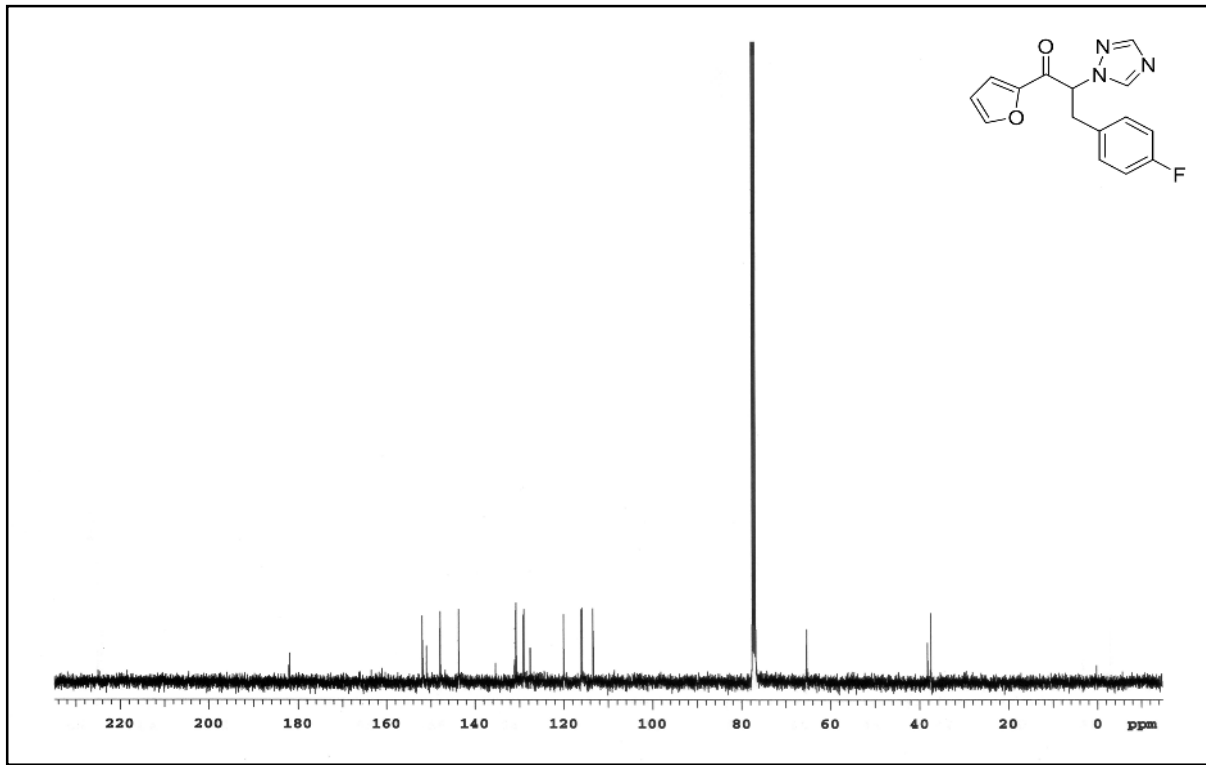
Şekil B.2 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



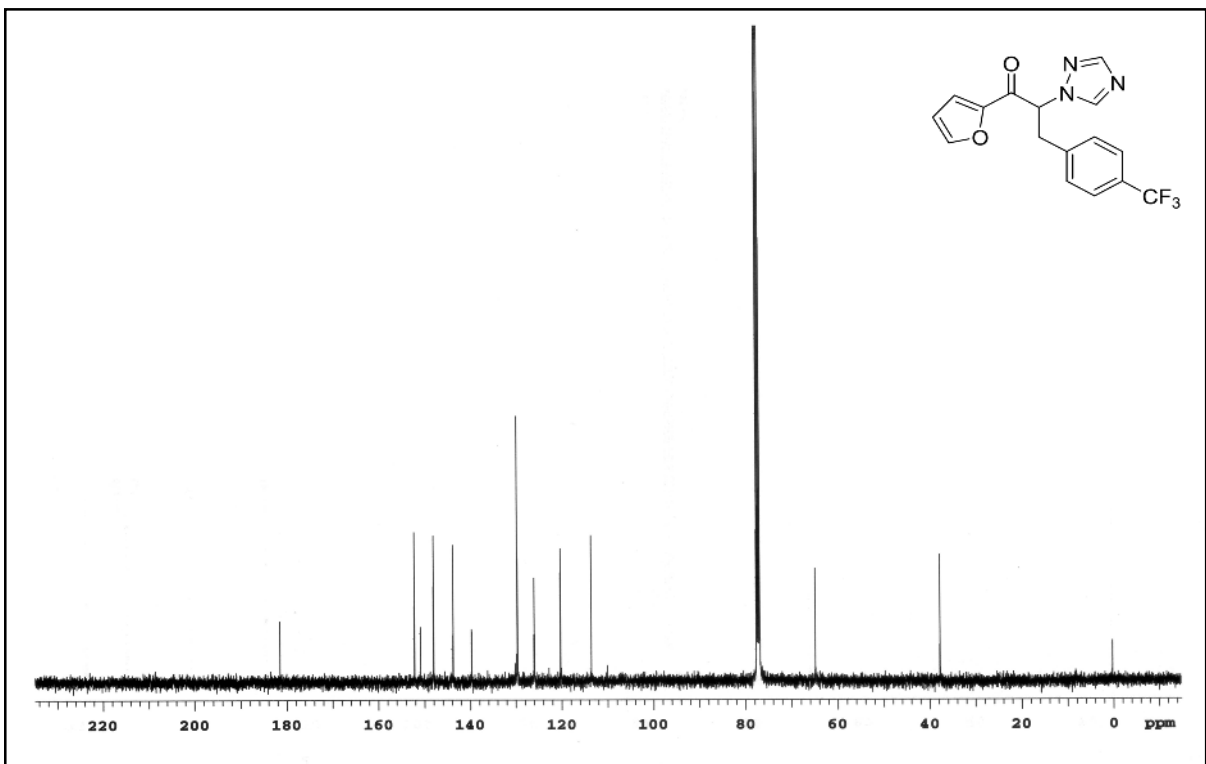
Şekil B.3 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4b**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



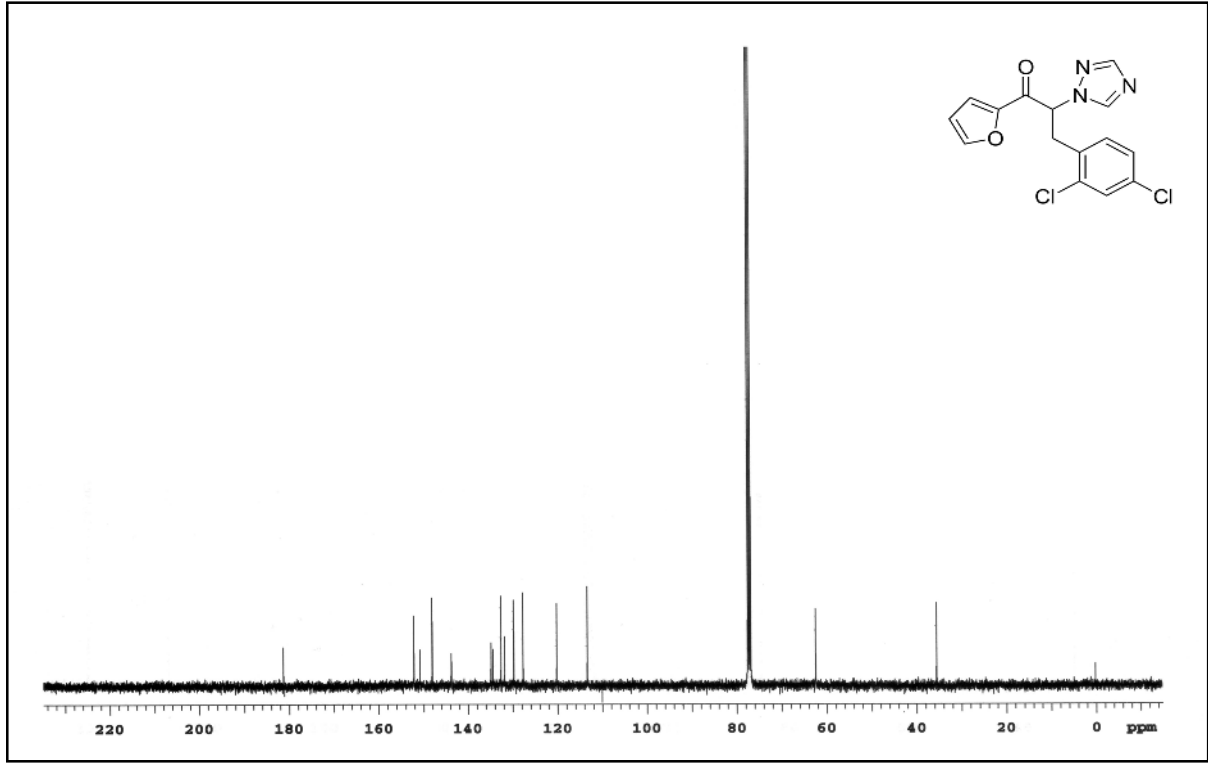
Şekil B.4 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4c**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



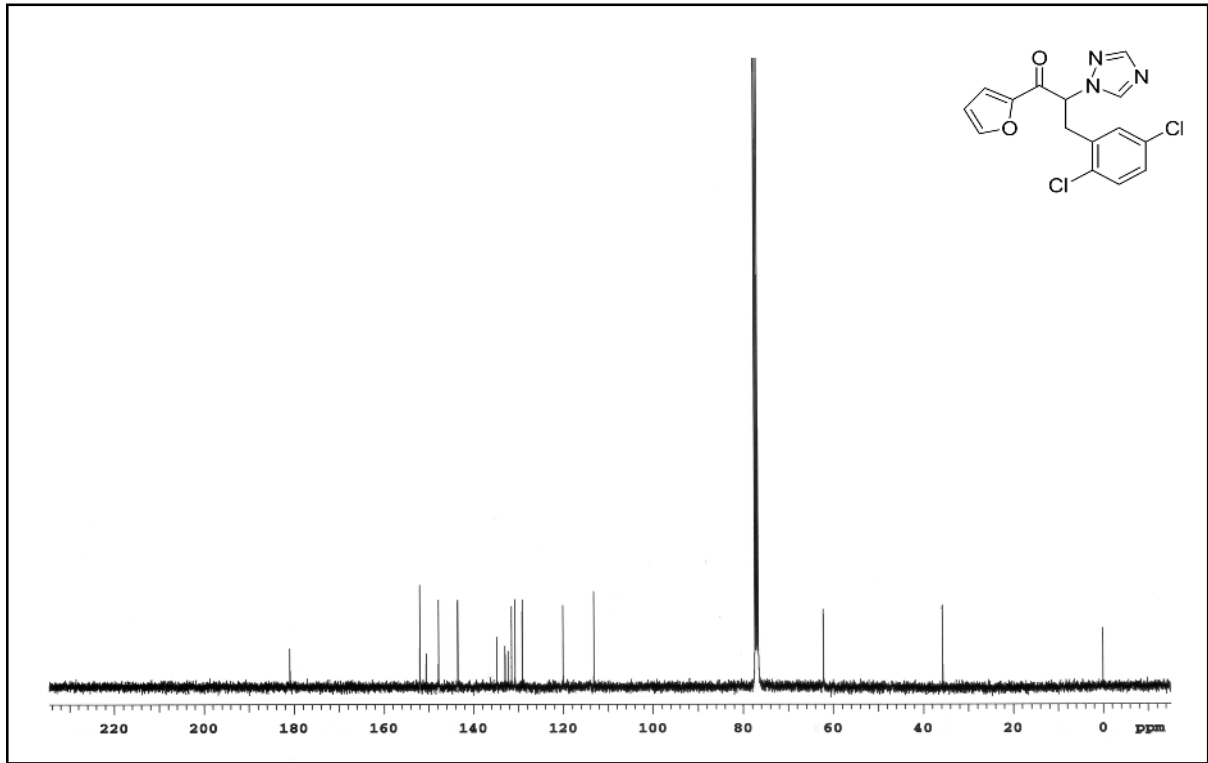
Şekil B.5 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4d**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



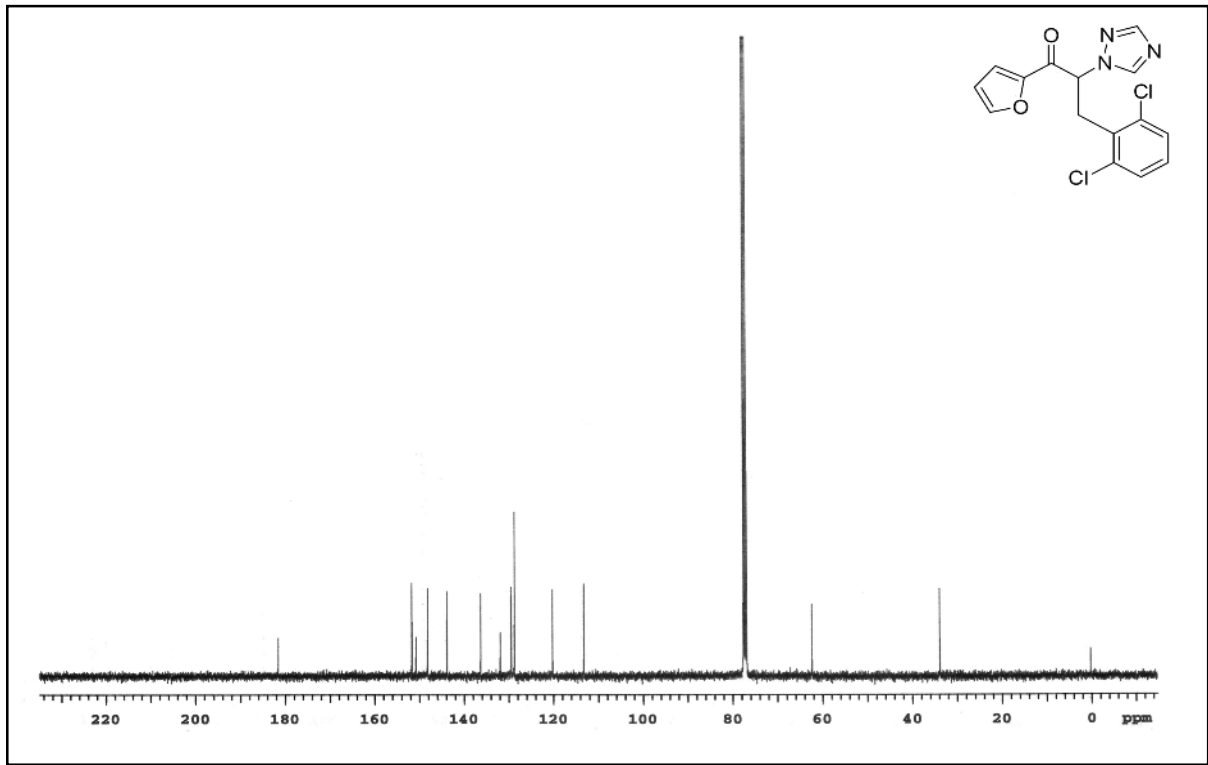
Şekil B.6 1-(Furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (**4e**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



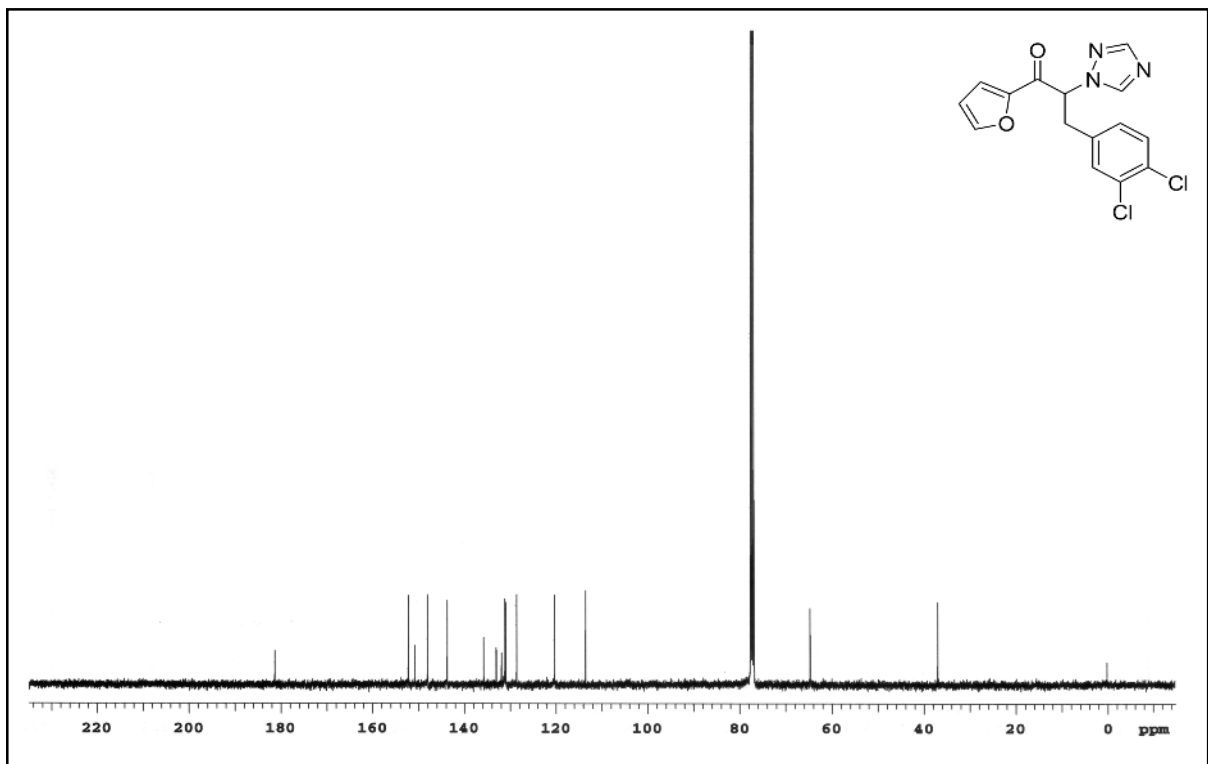
Şekil B.7 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4f**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



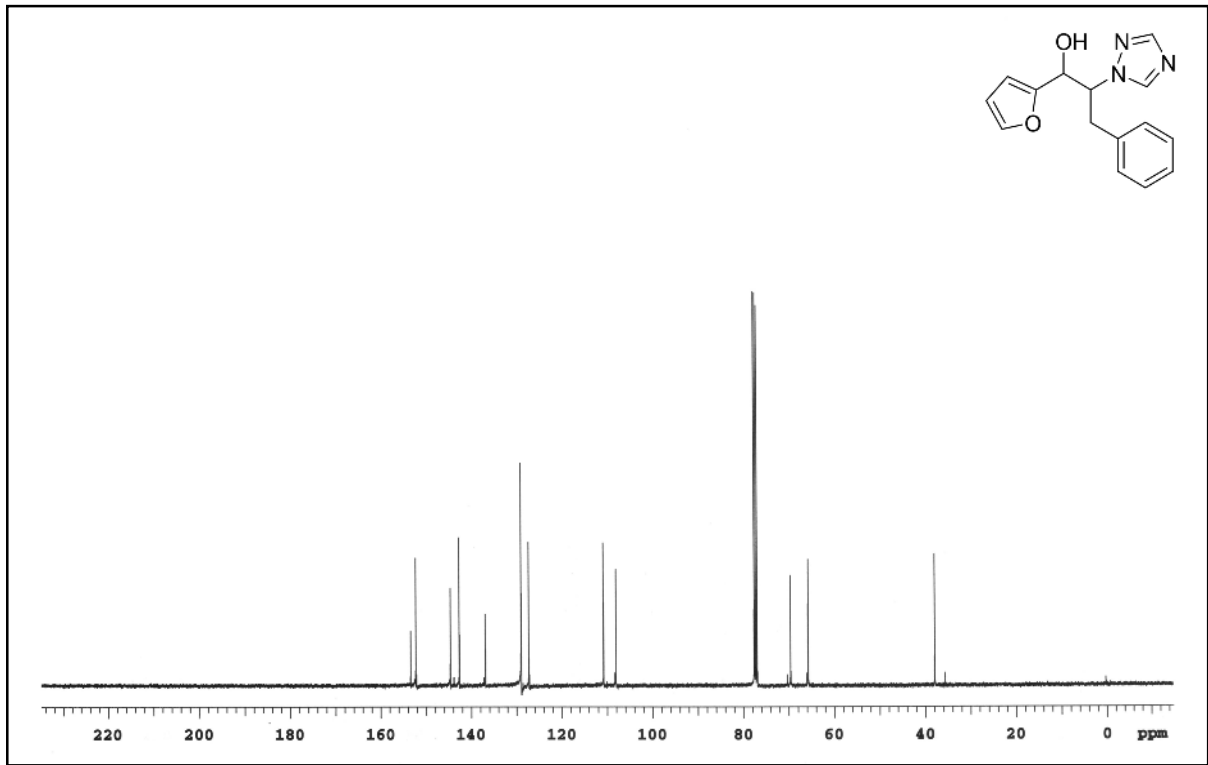
Şekil B.8 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4g**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



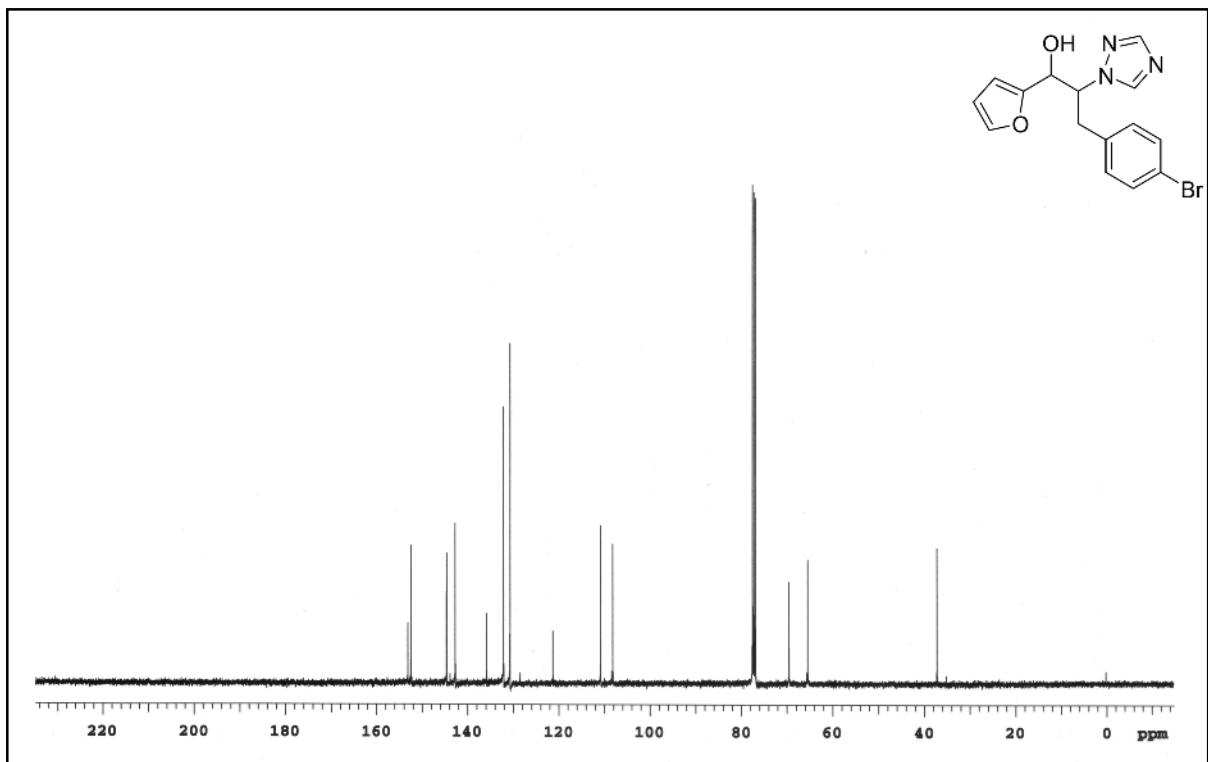
Şekil B.9 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4h**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



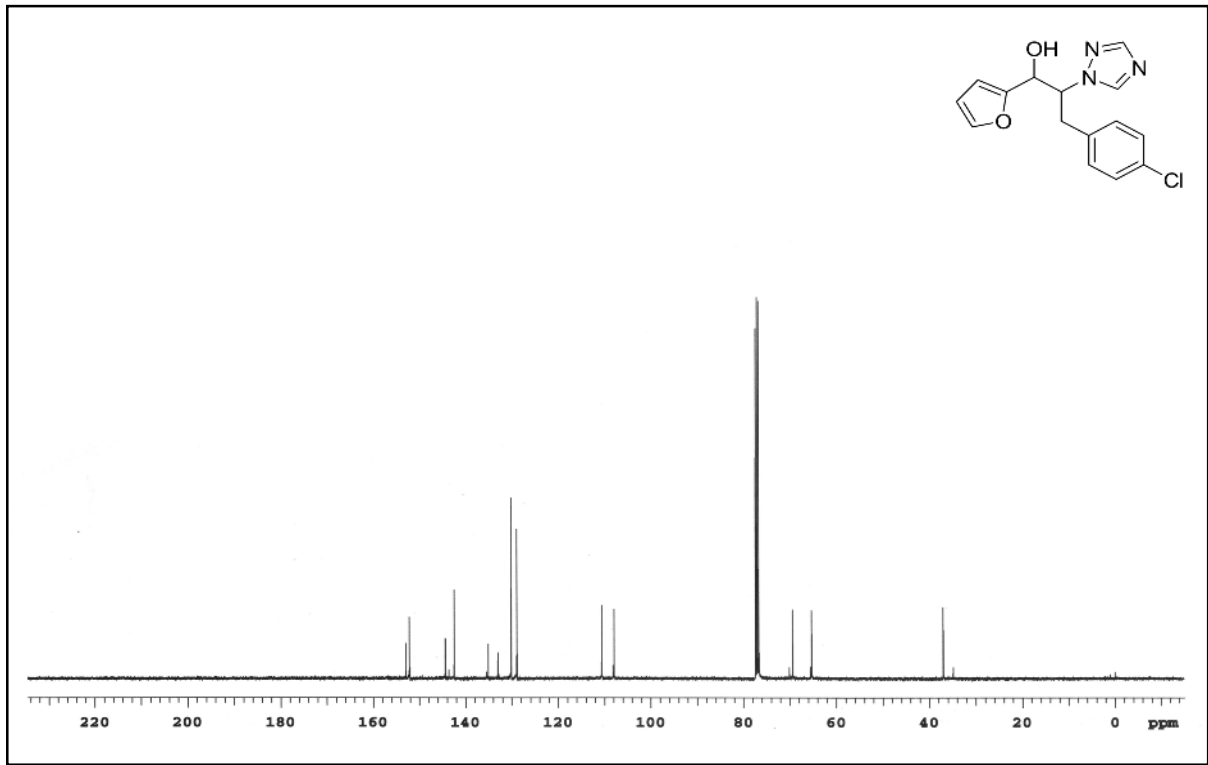
Şekil B.10 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4i**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



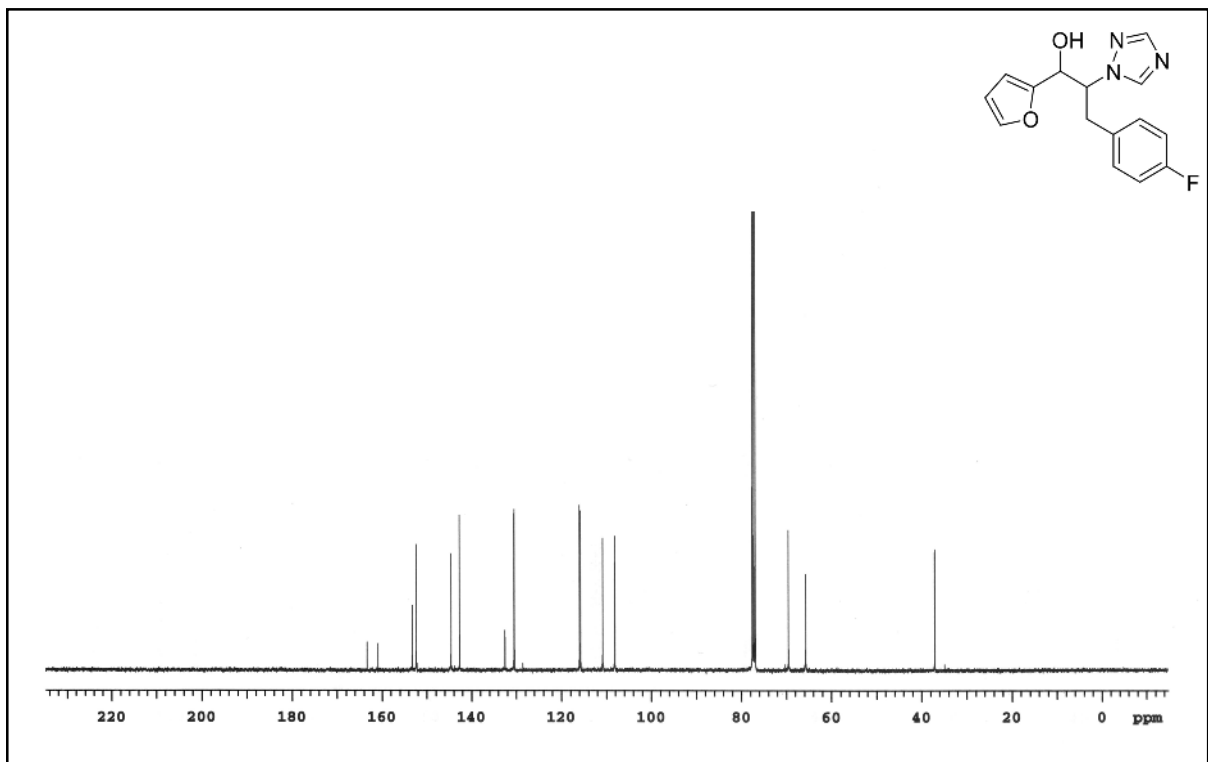
Şekil B.11 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



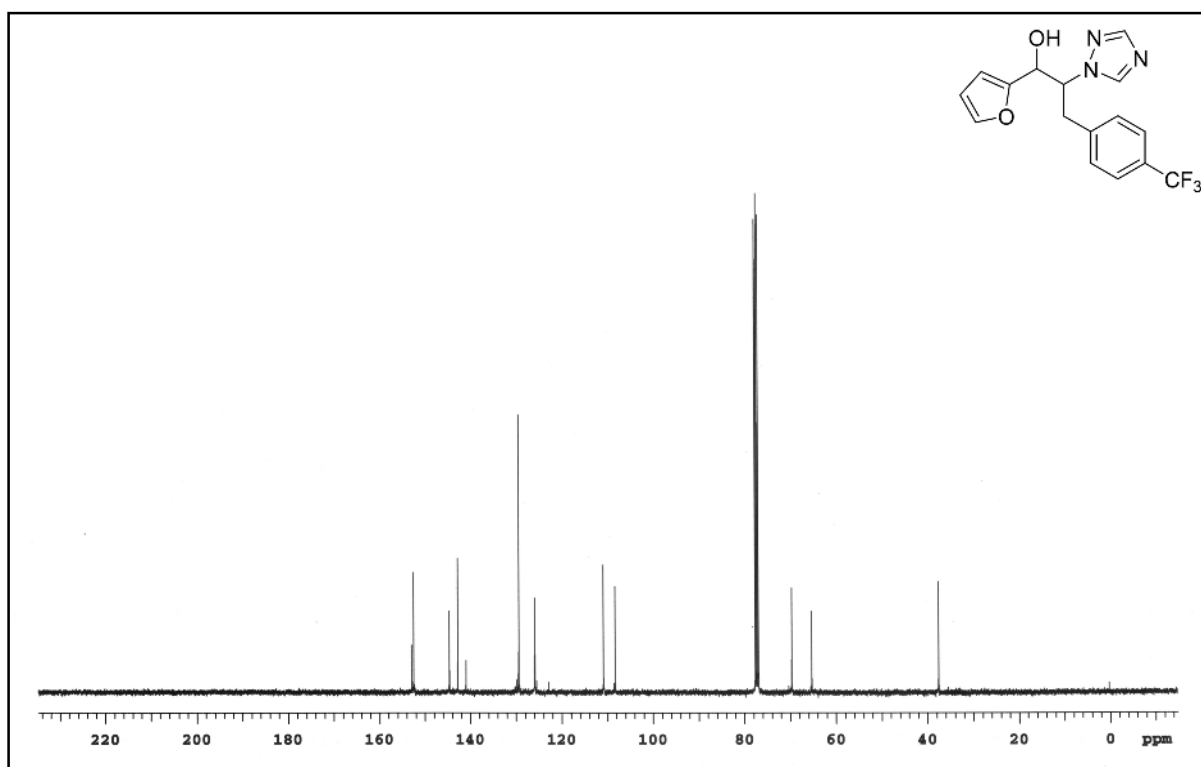
Şekil B.12 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



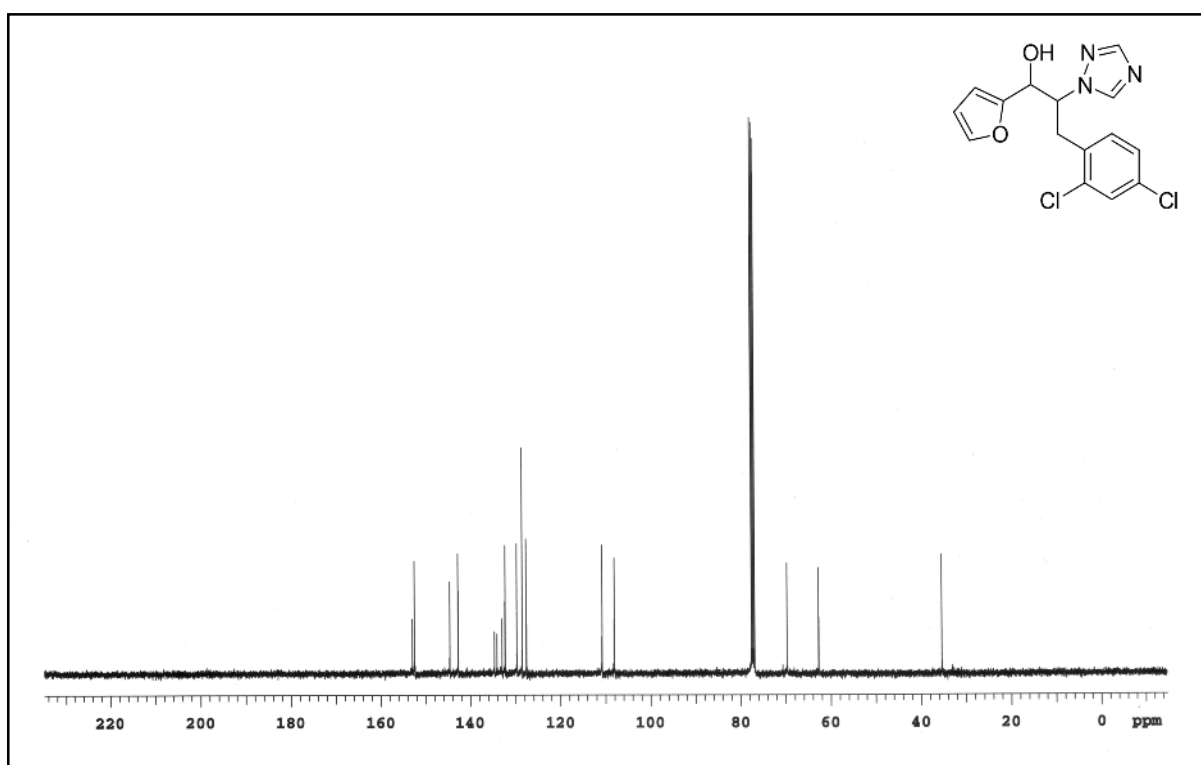
Şekil B.13 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5c**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



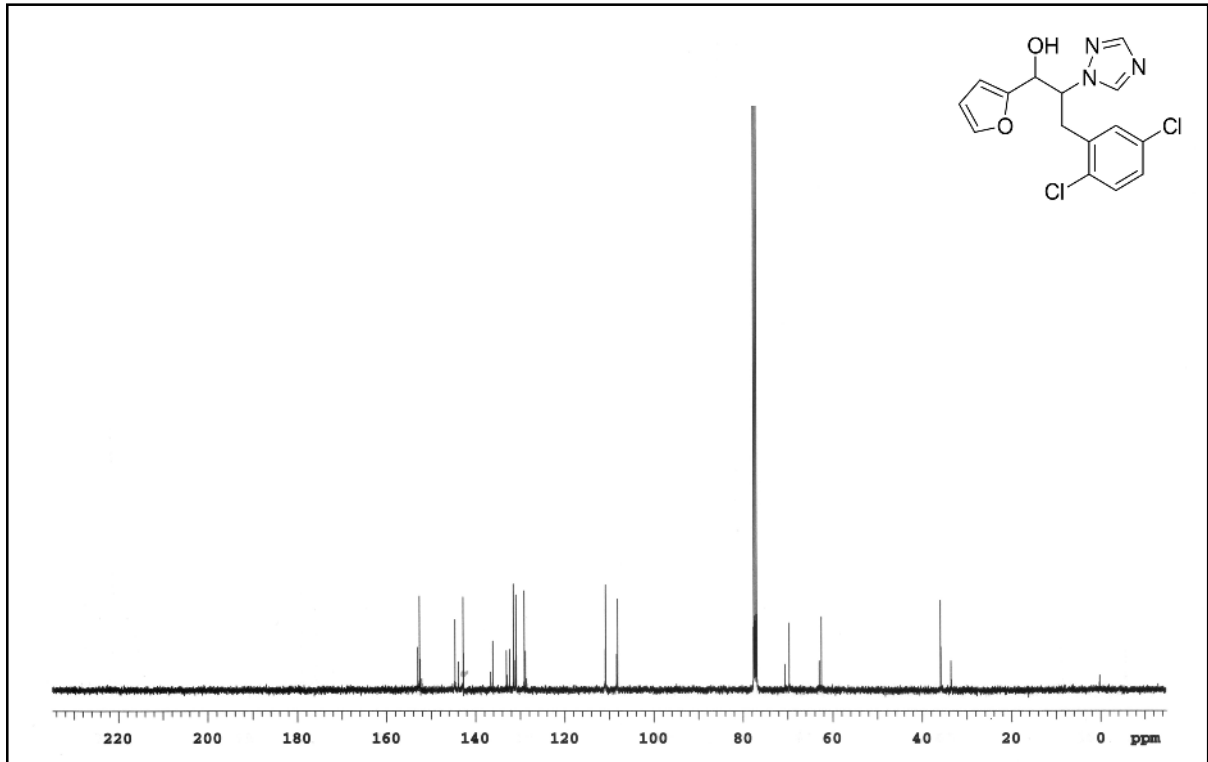
Şekil B.14 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5d**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



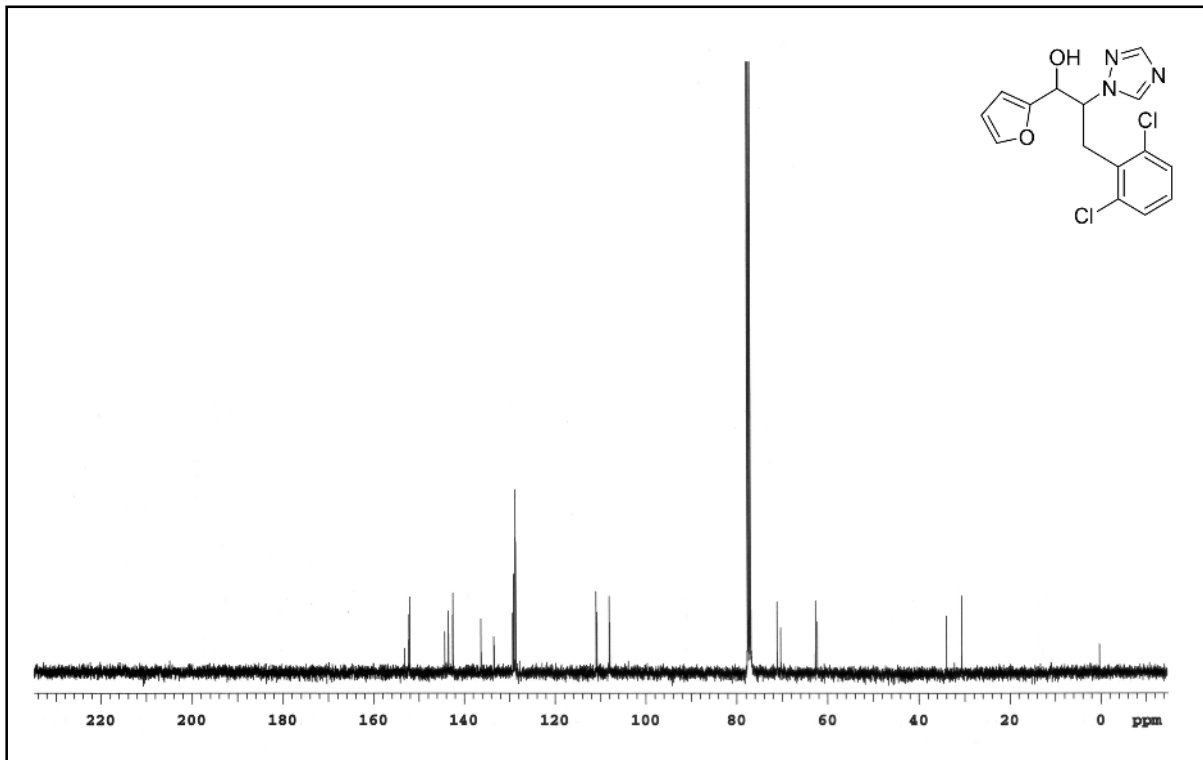
Şekil B.15 1-(Furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (**5e**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



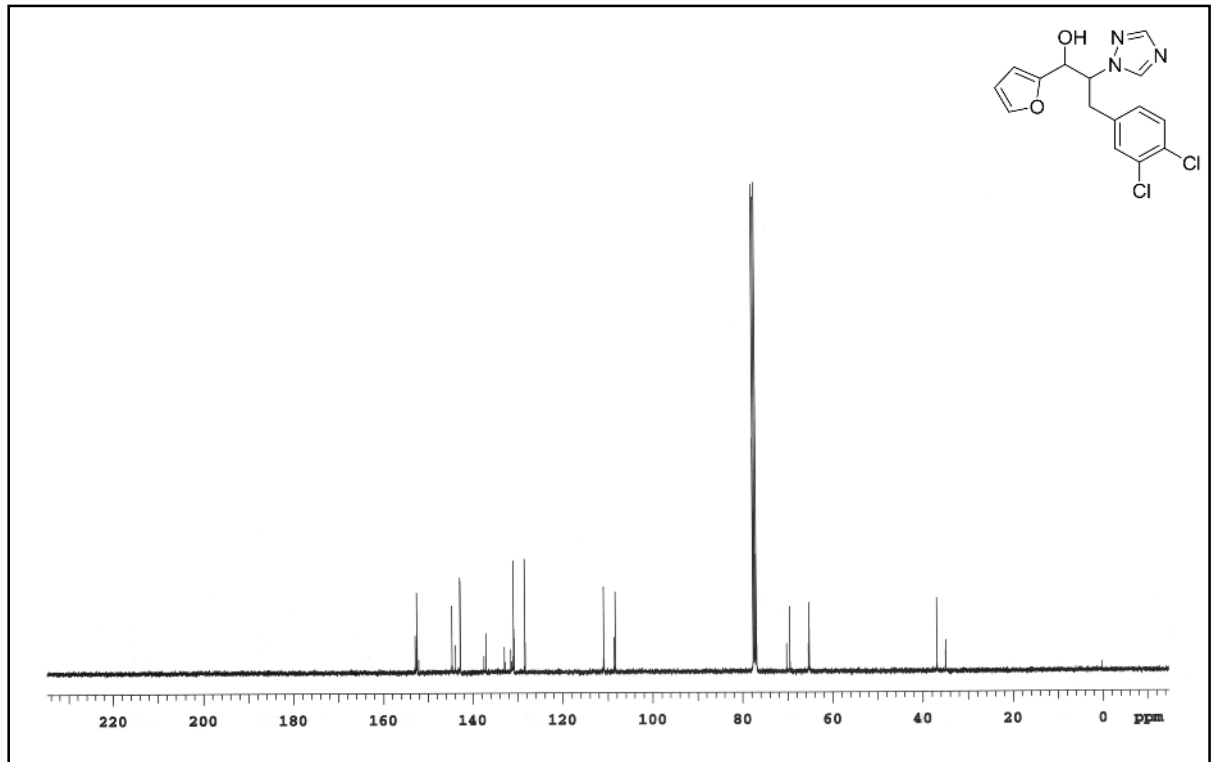
Şekil B.16 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5f**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



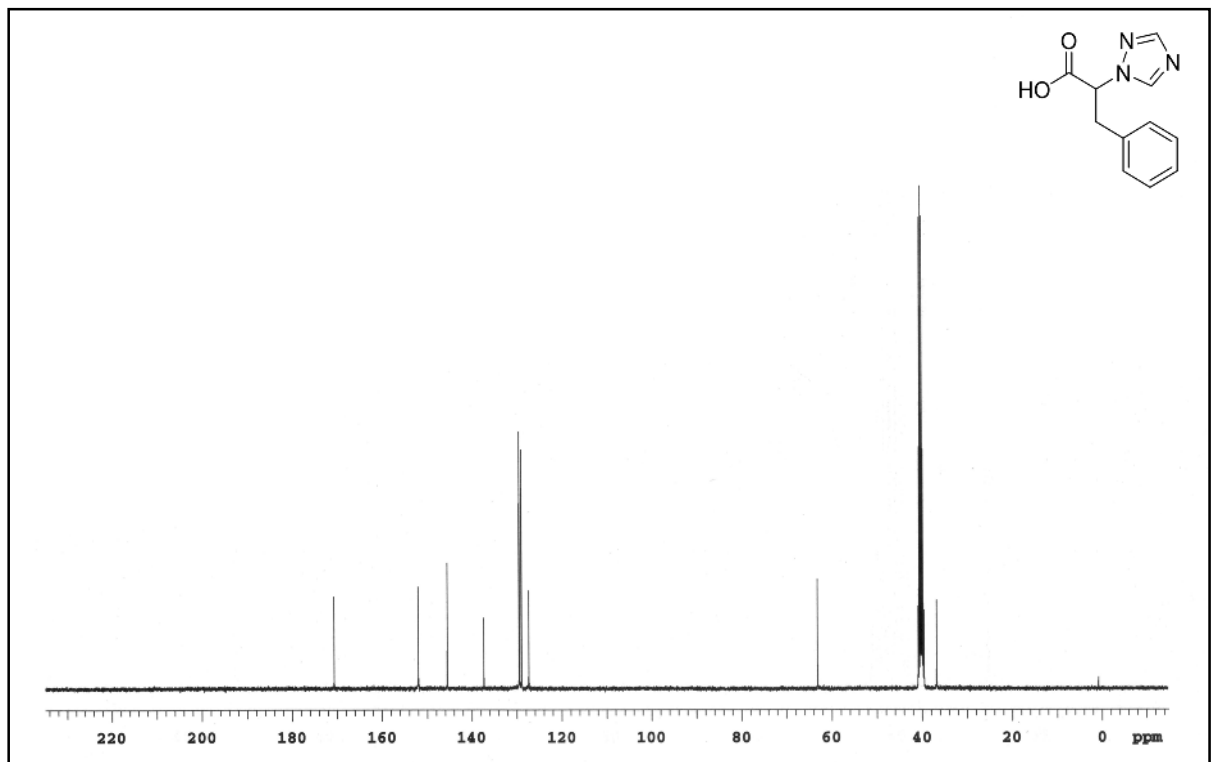
Şekil B.17 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5g**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



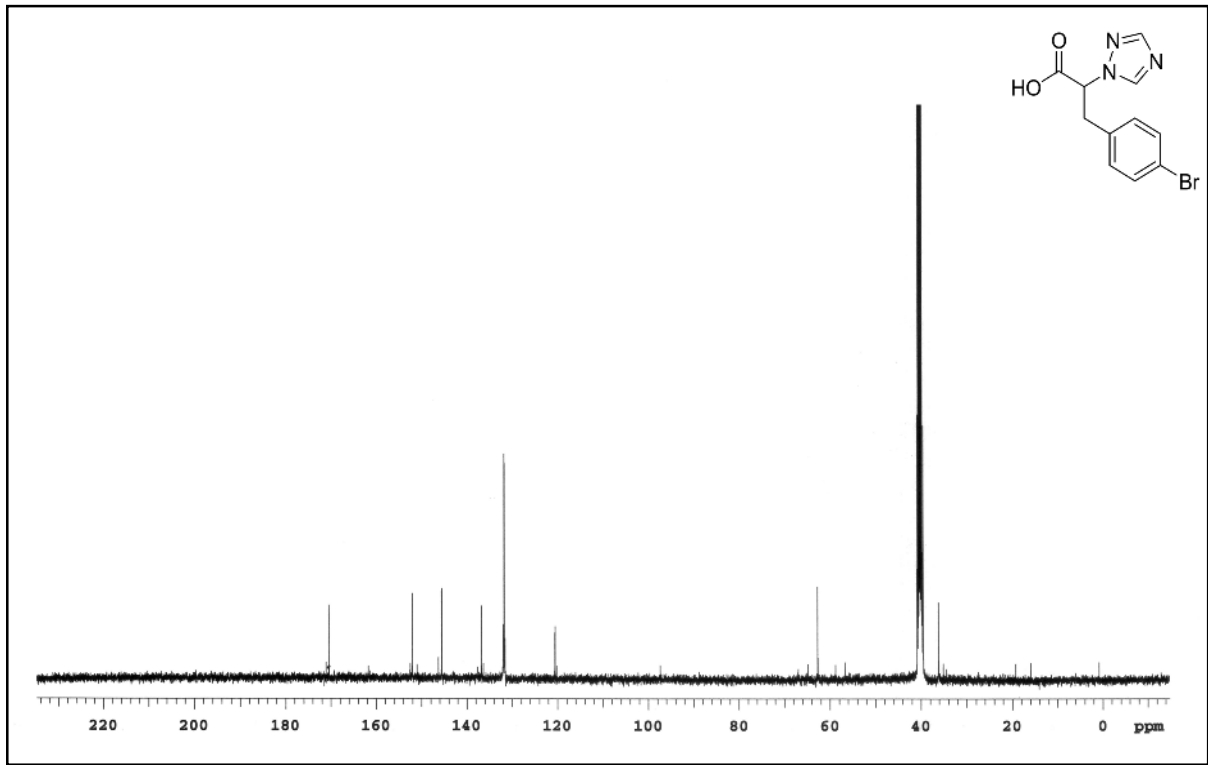
Şekil B.18 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5h**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



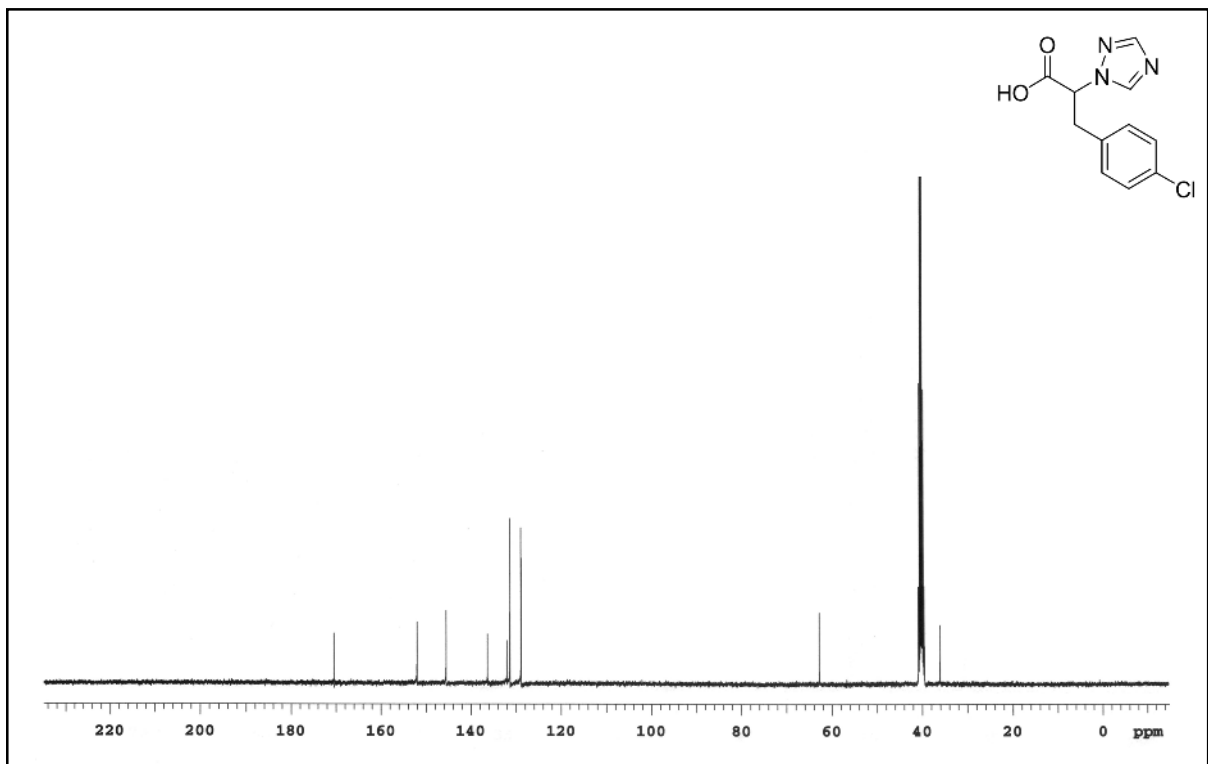
Şekil B.19 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5i**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



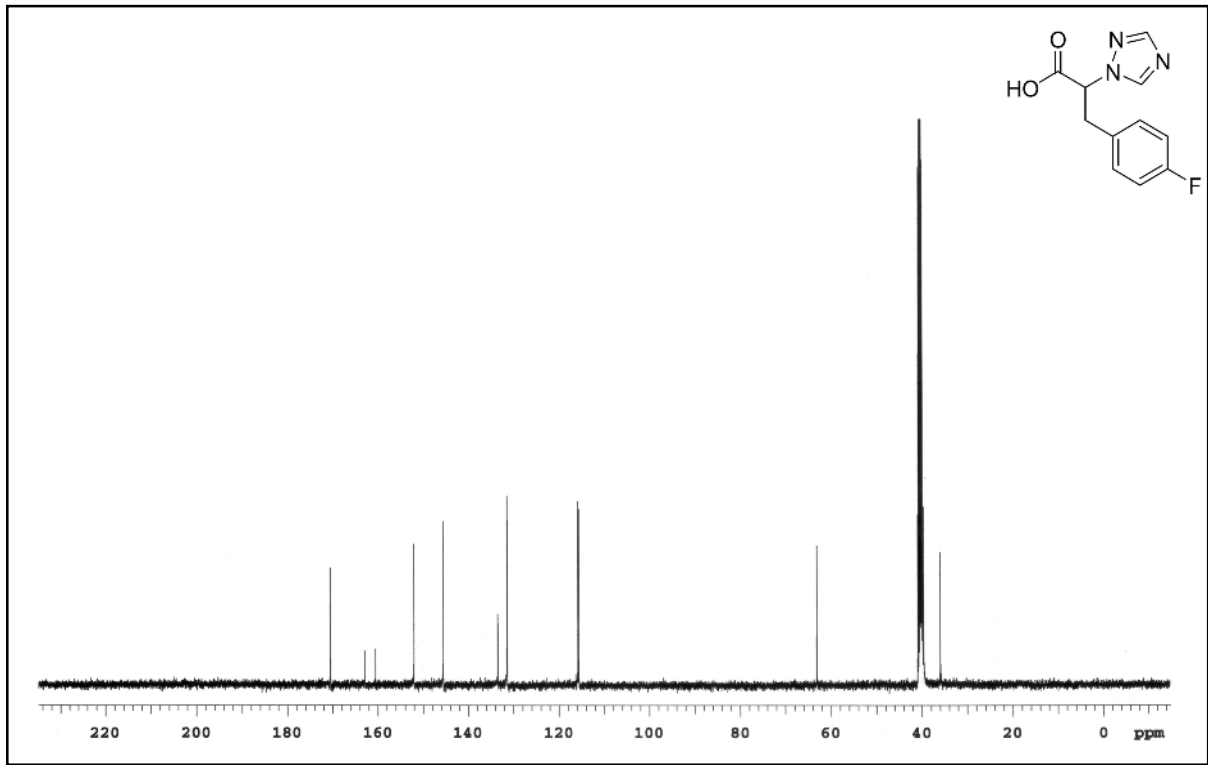
Şekil B.20 3-Fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



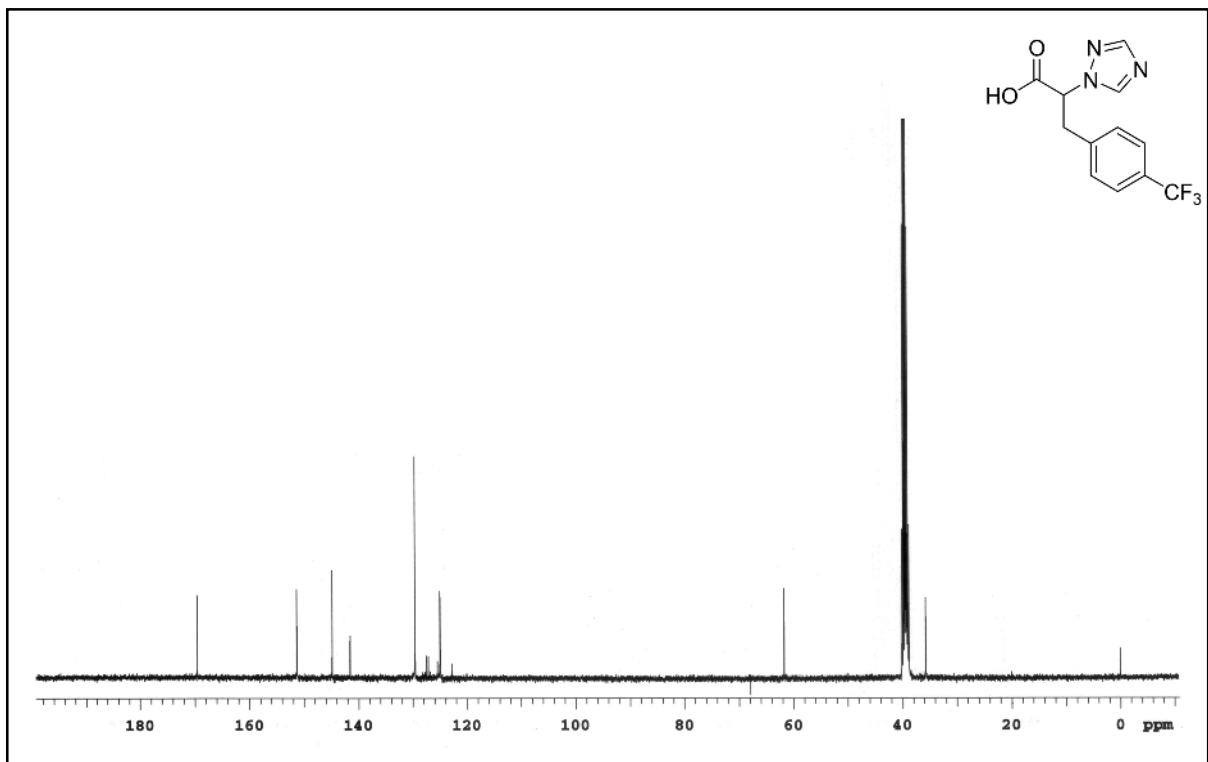
Şekil B.21 3-(4-Bromfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



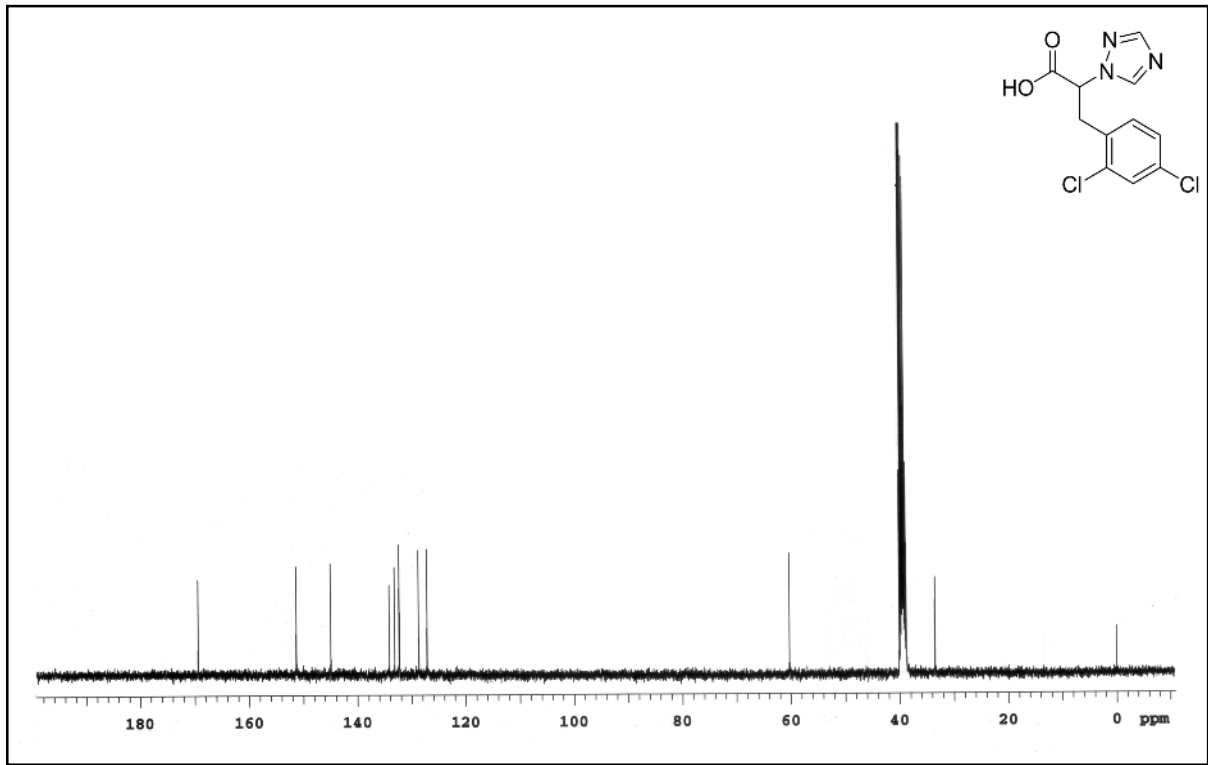
Şekil B.22 3-(4-Klorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6c**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



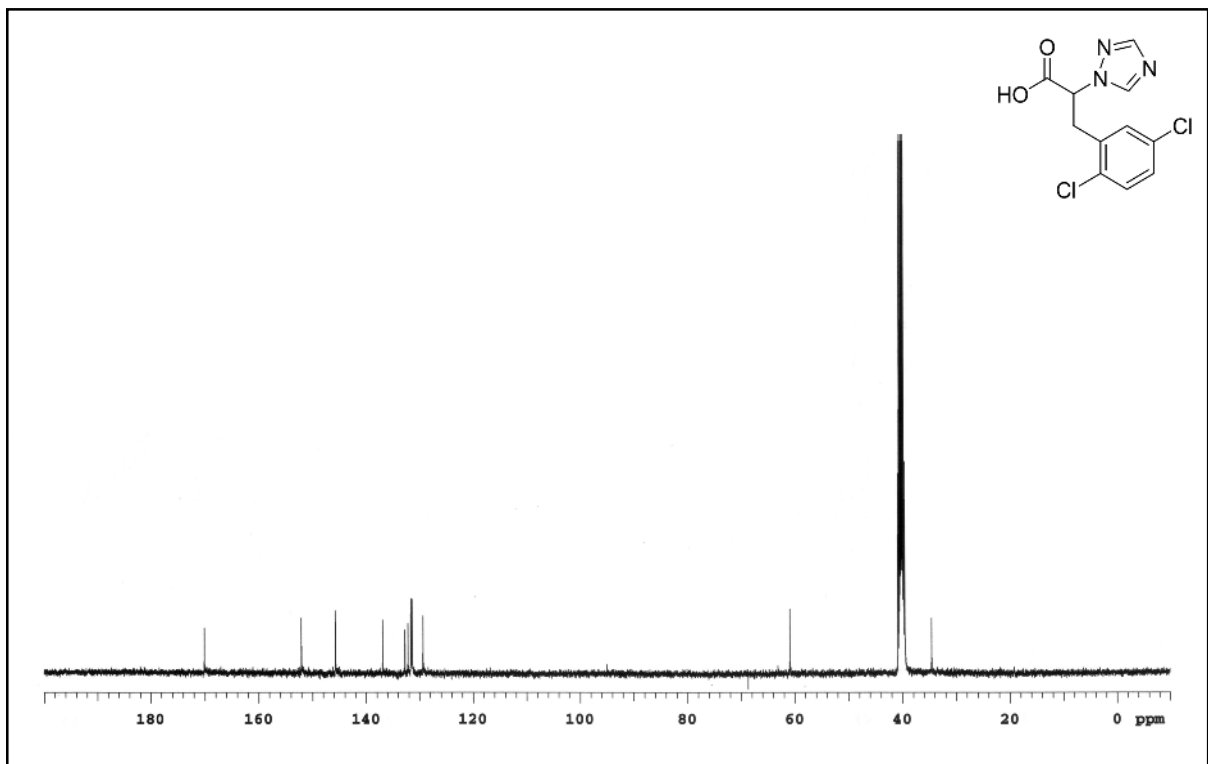
Şekil B.23 3-(4-Florfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6d**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



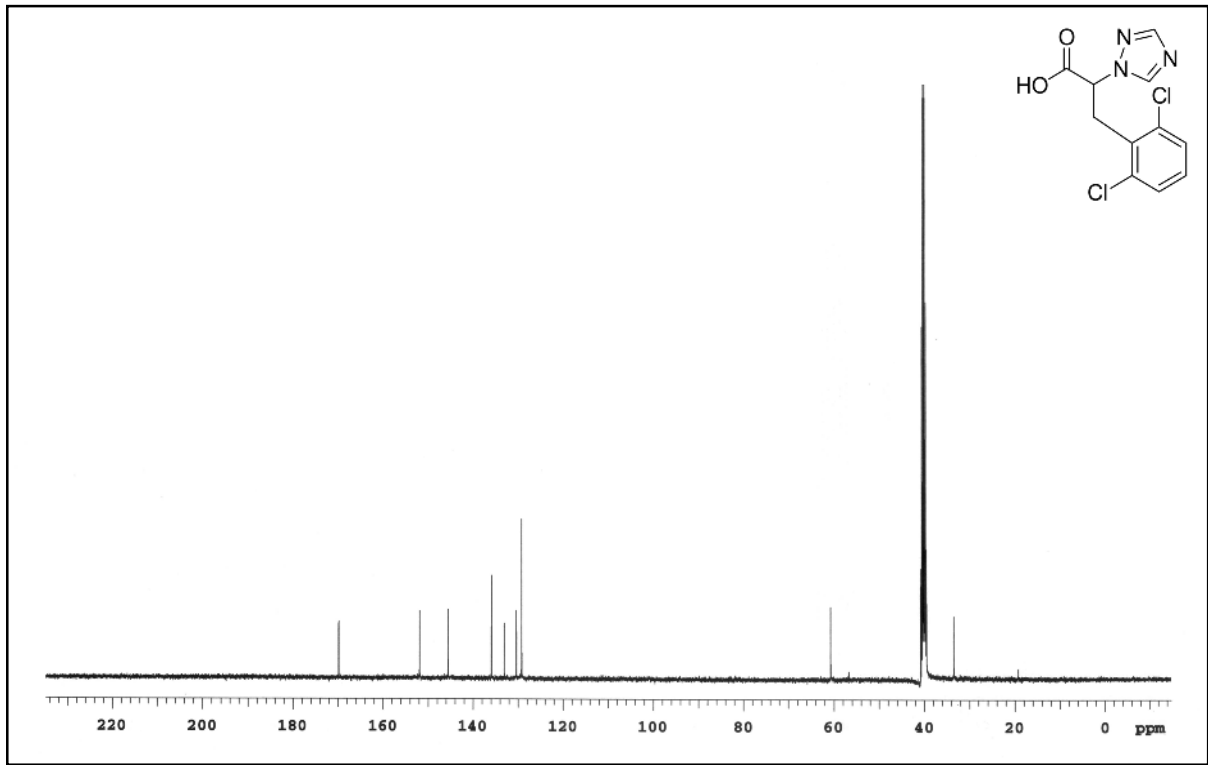
Şekil B. 24 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6e**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



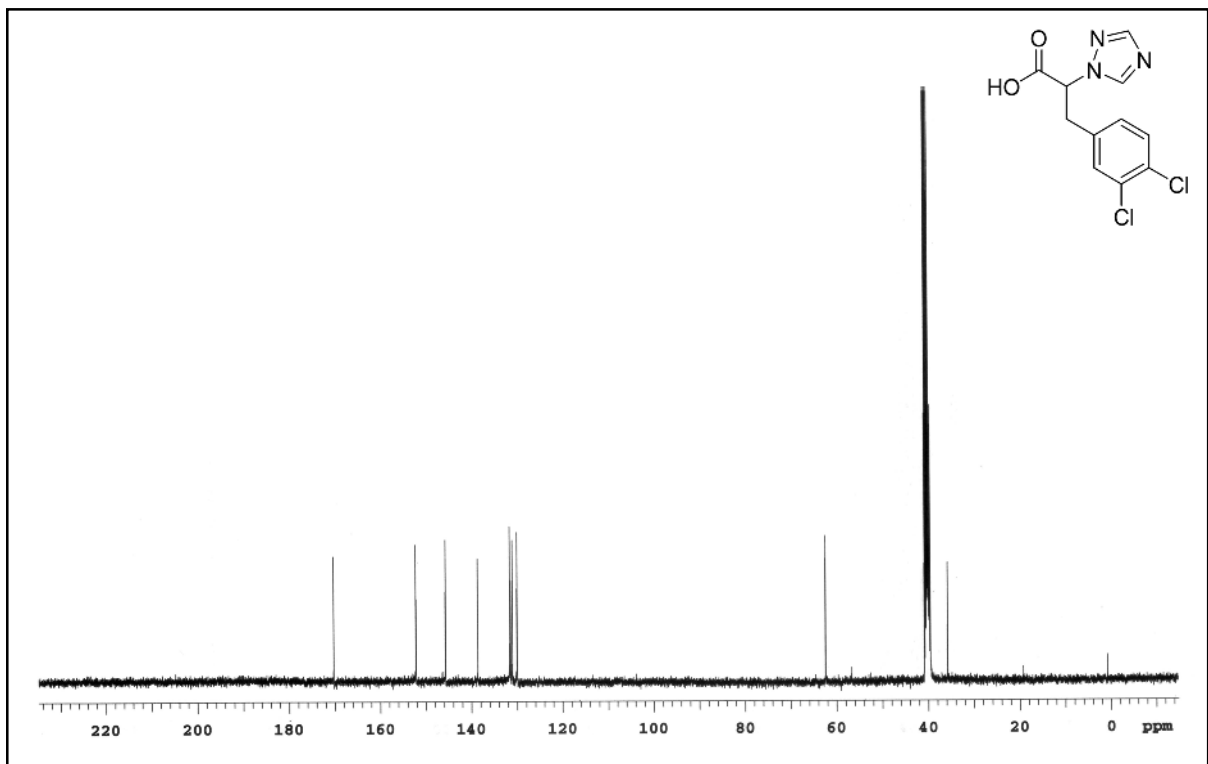
Şekil B.25 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6f**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



Şekil B.26 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6g**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

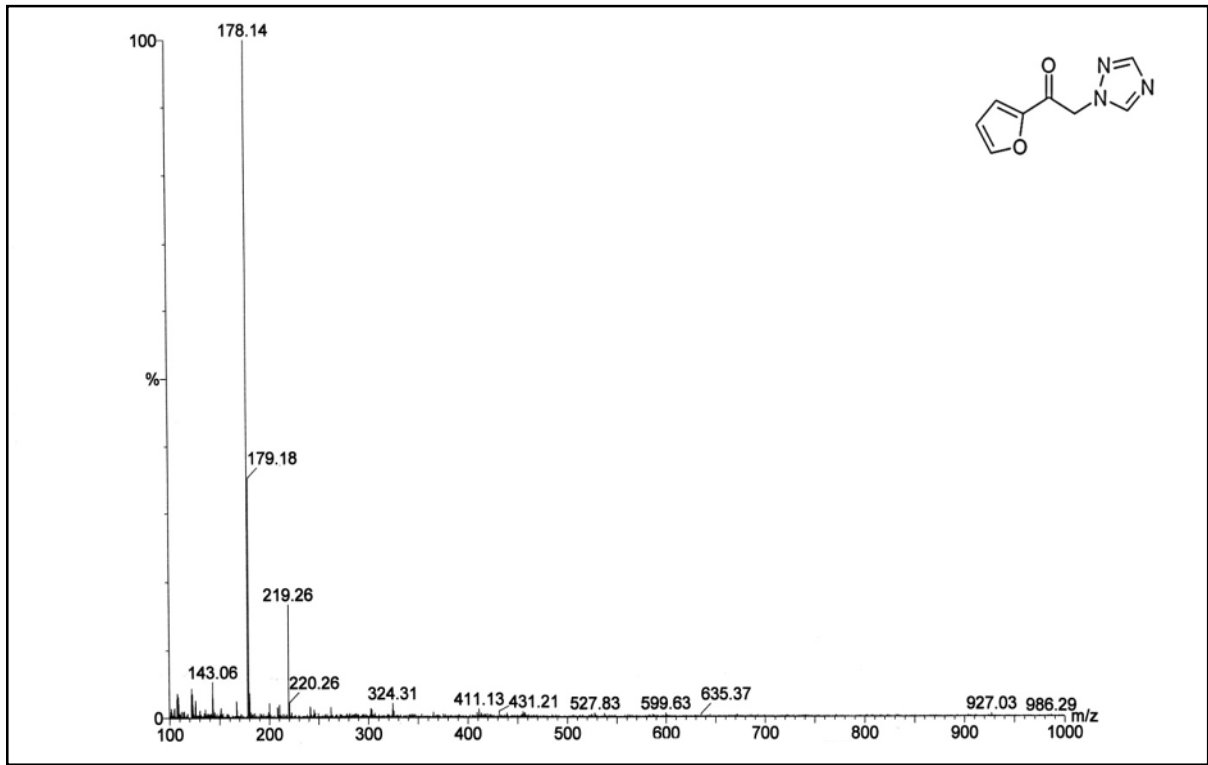


Şekil B.27 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6h**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

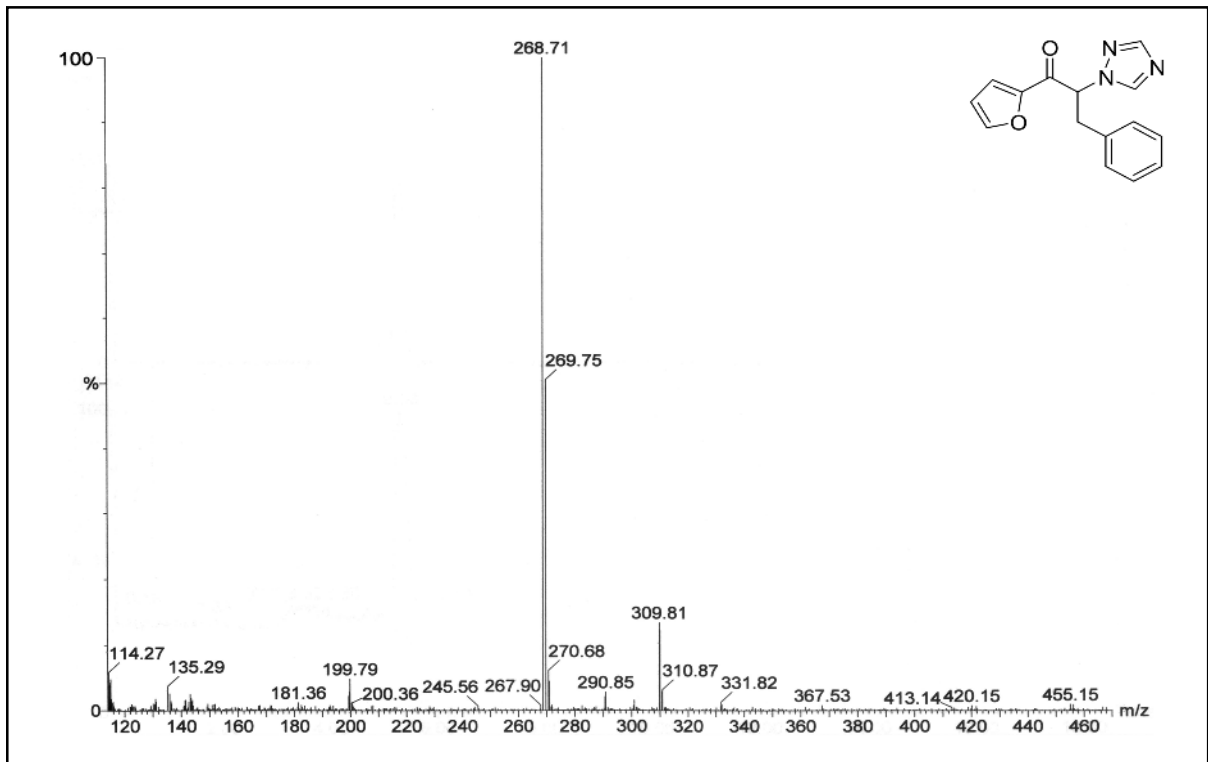


Şekil B.28 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6i**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

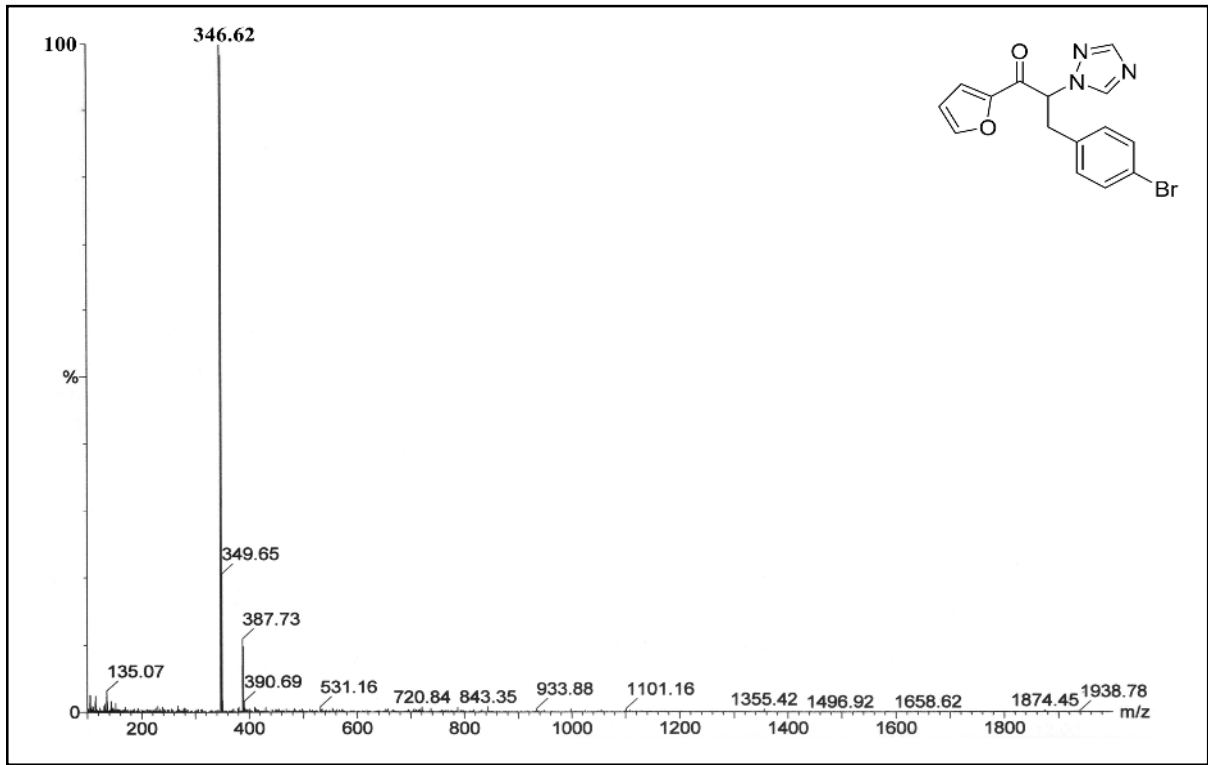
EK C
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



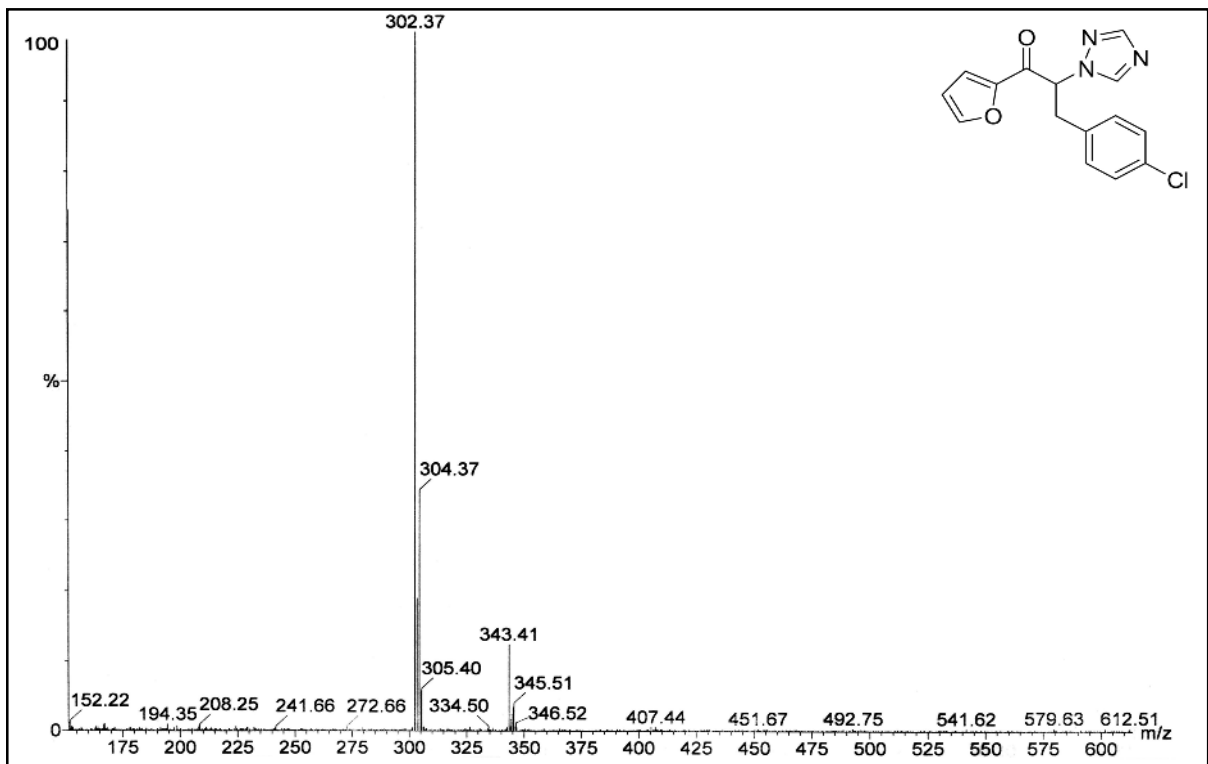
Şekil C.1 1-(Furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanon (**3**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



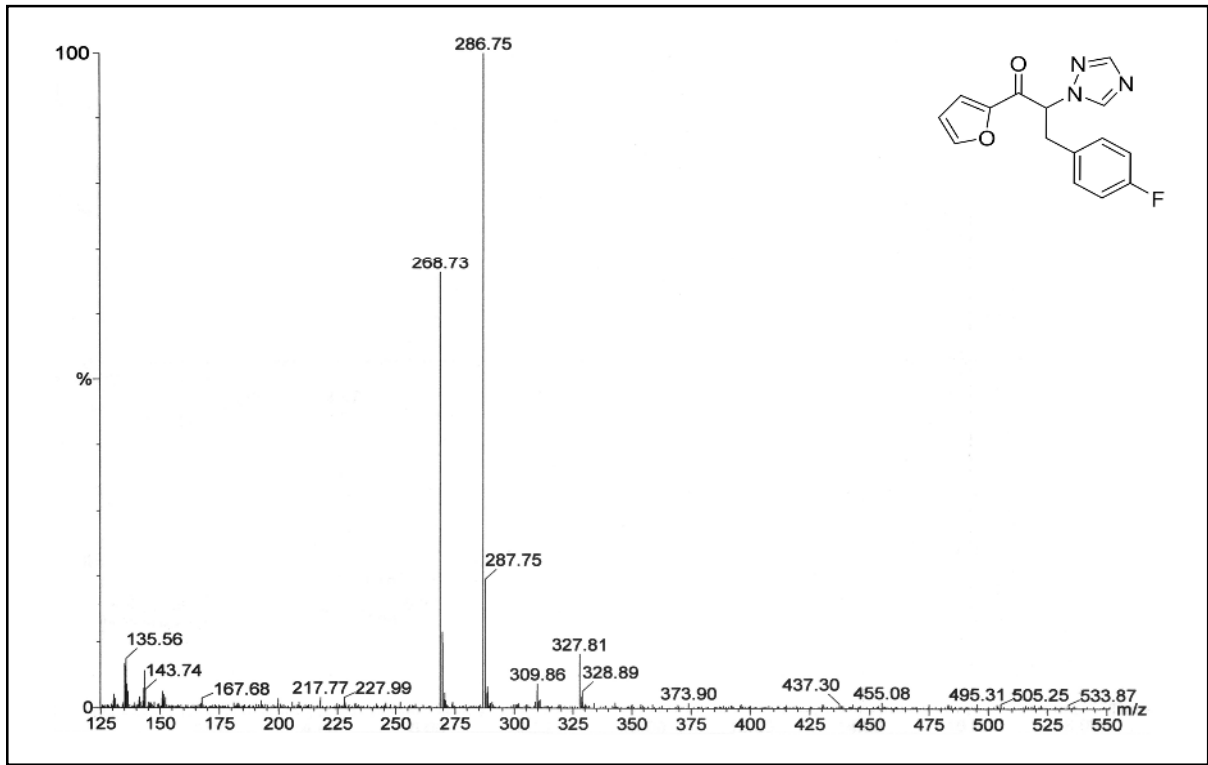
Şekil C.2 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



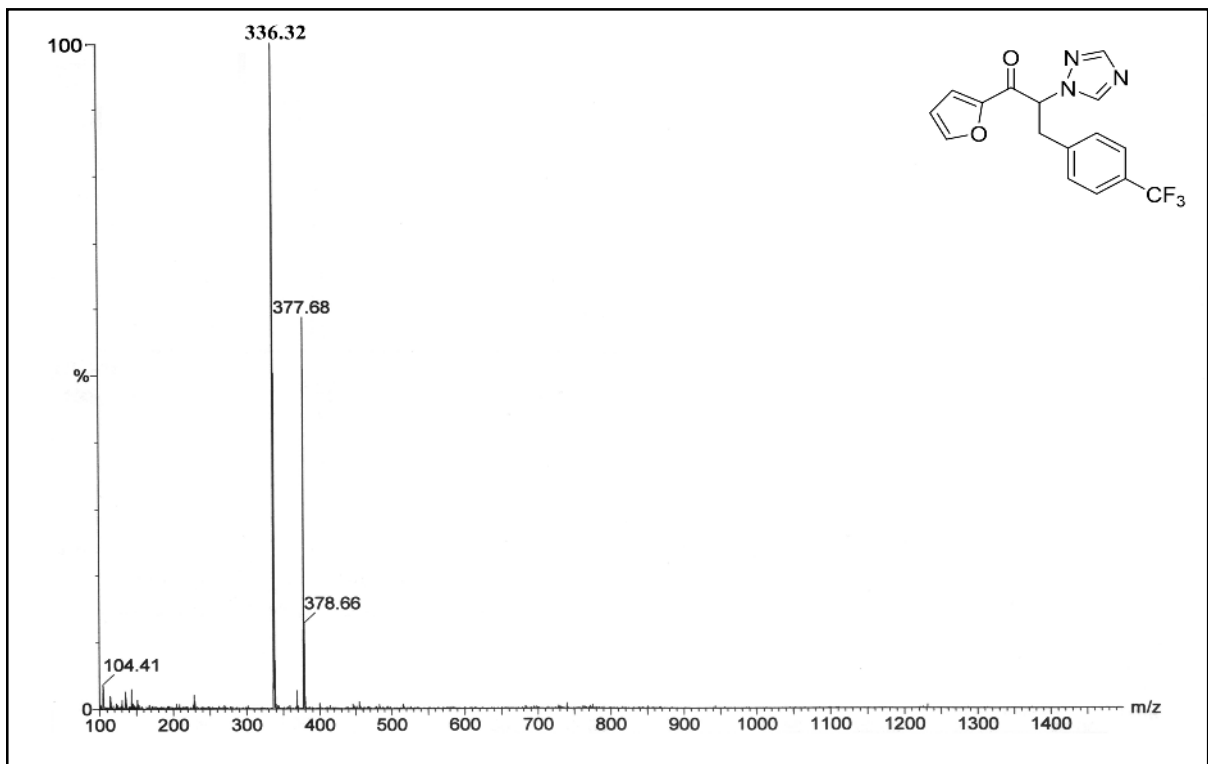
Şekil C.3 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



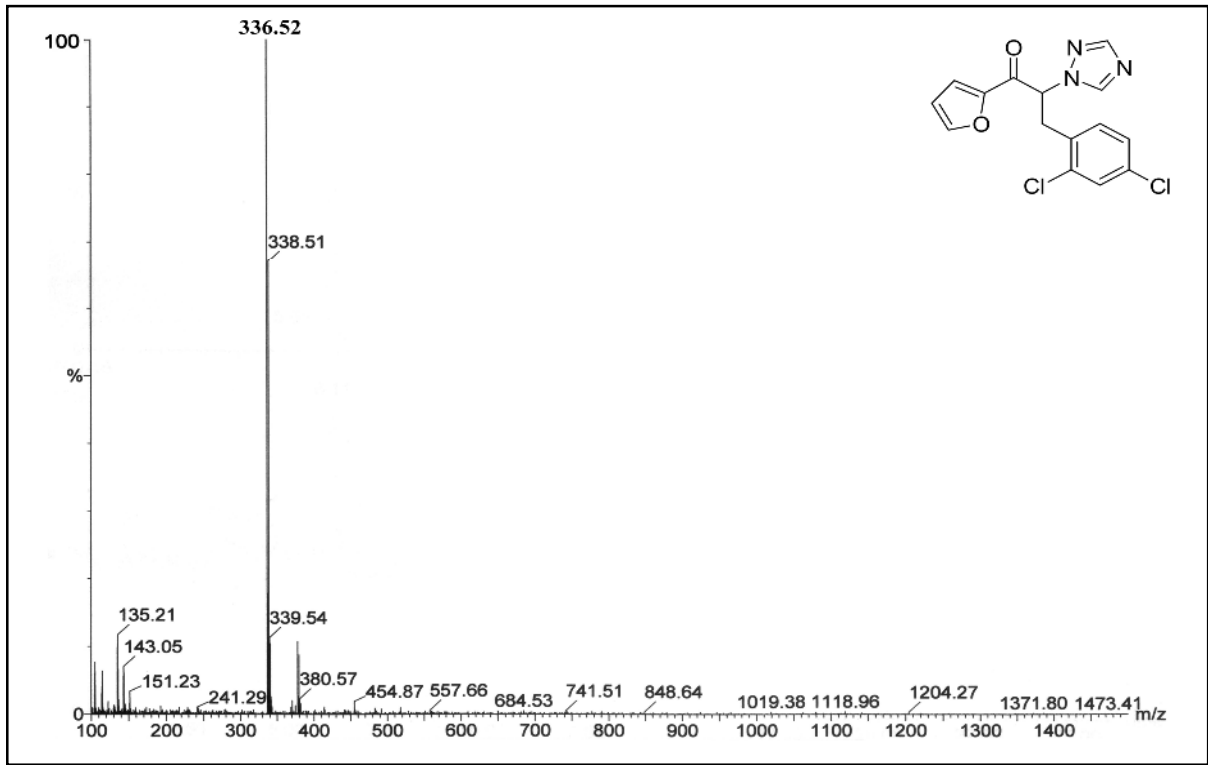
Şekil C.4 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



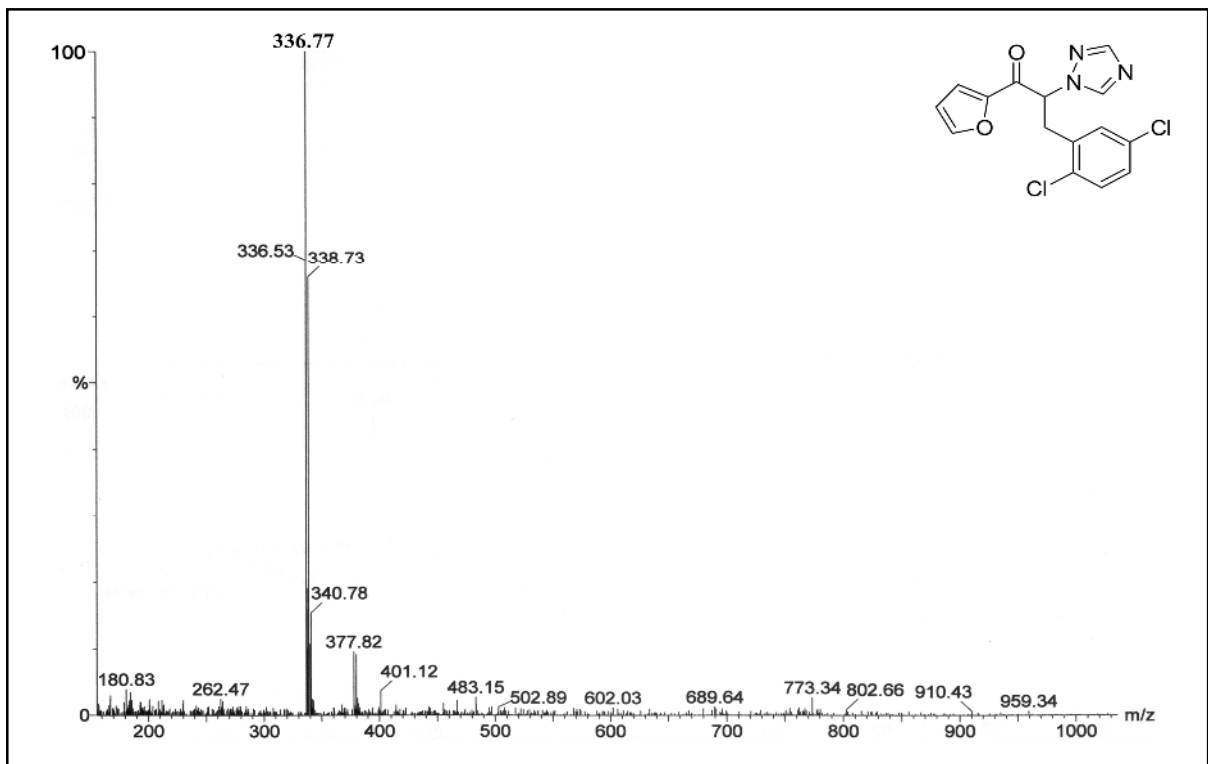
Şekil C.5 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



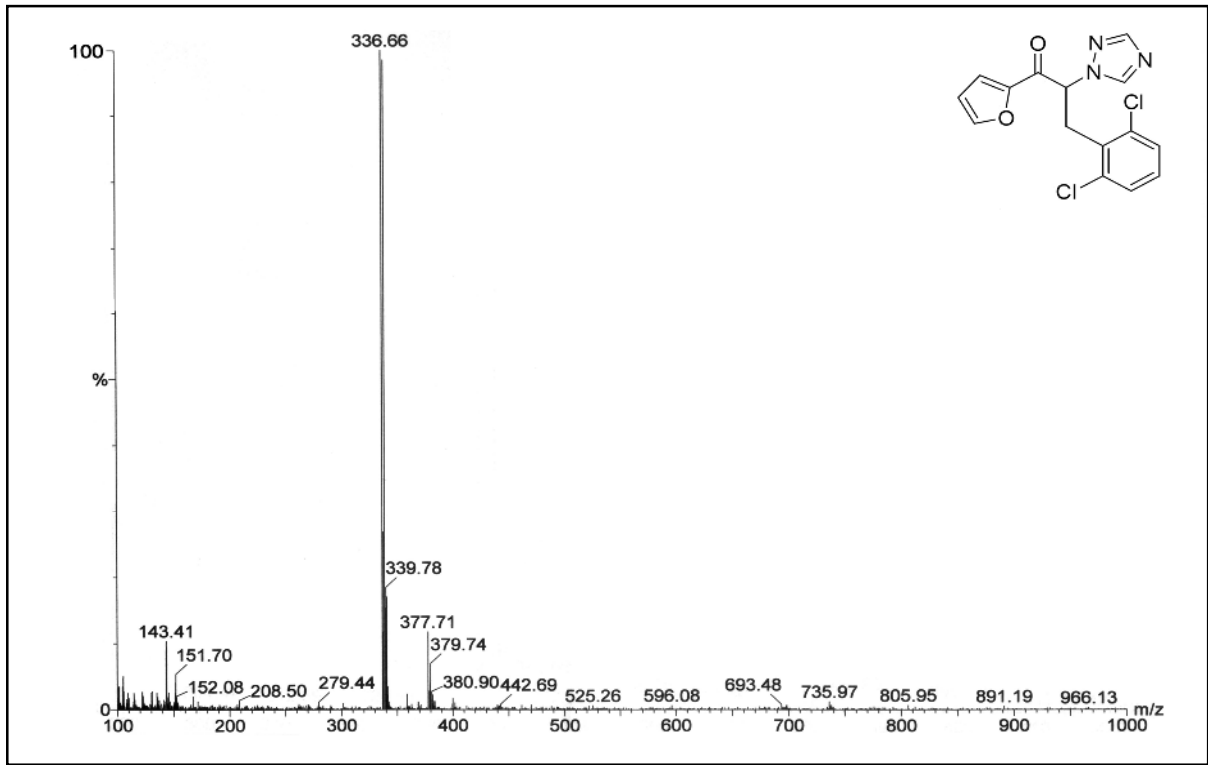
Şekil C.6 1-(Furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (**4e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



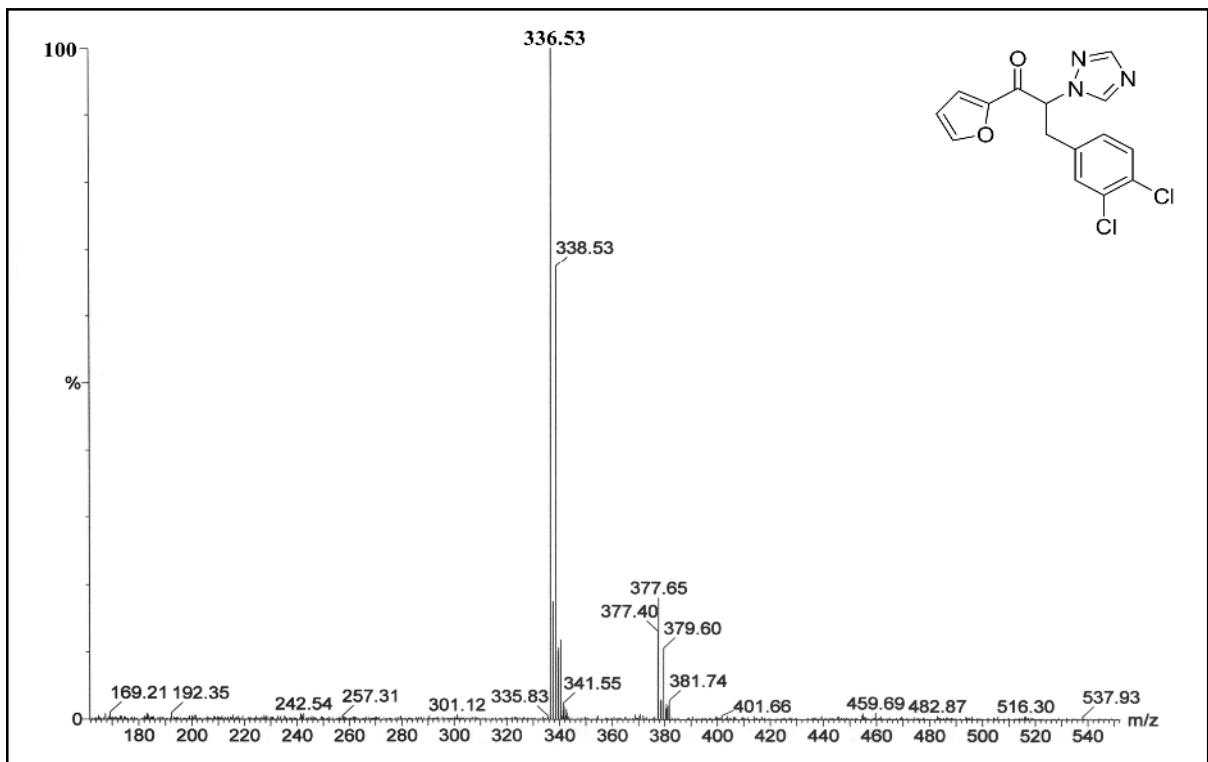
Şekil C.7 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



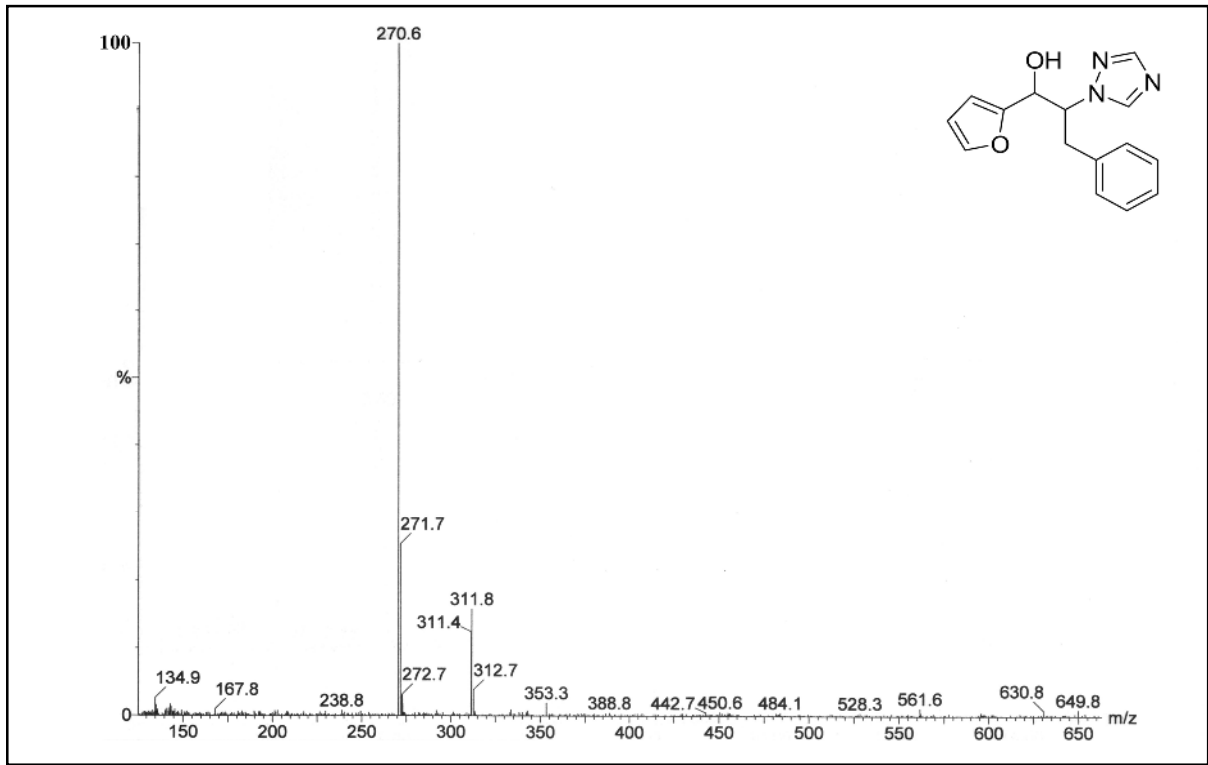
Şekil C.8 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



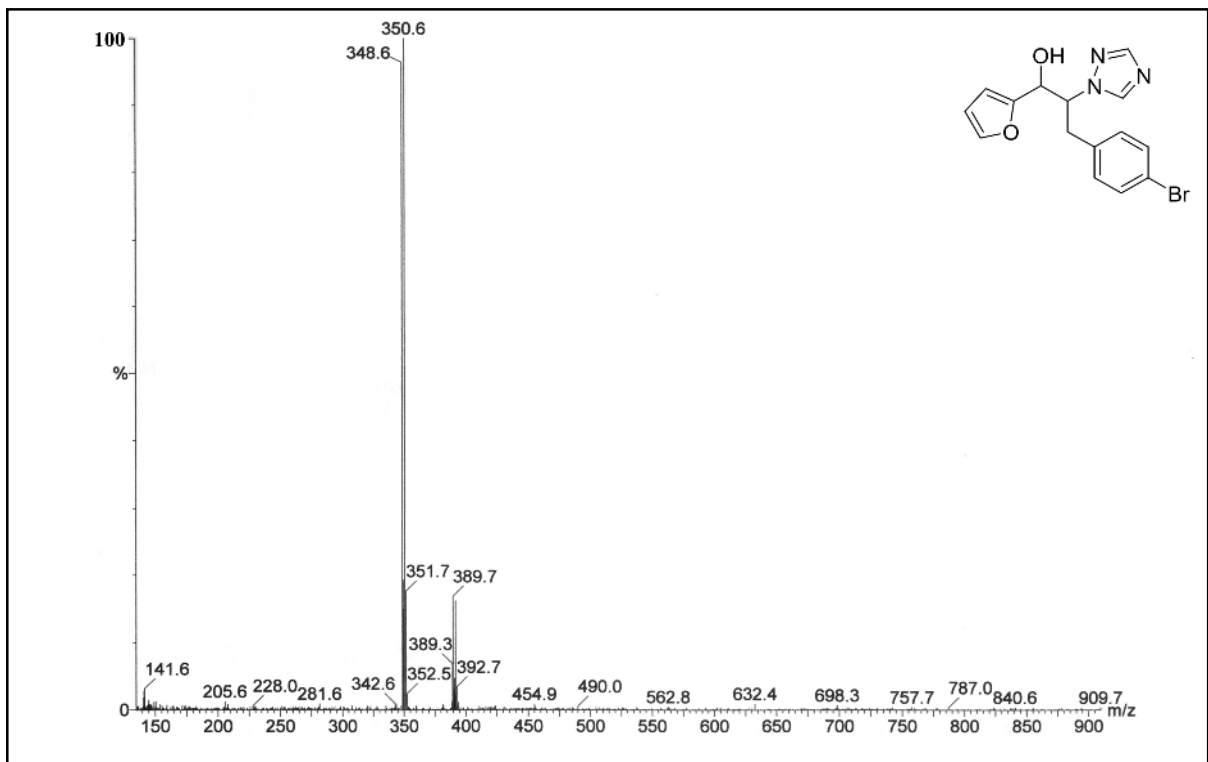
Şekil C.9 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



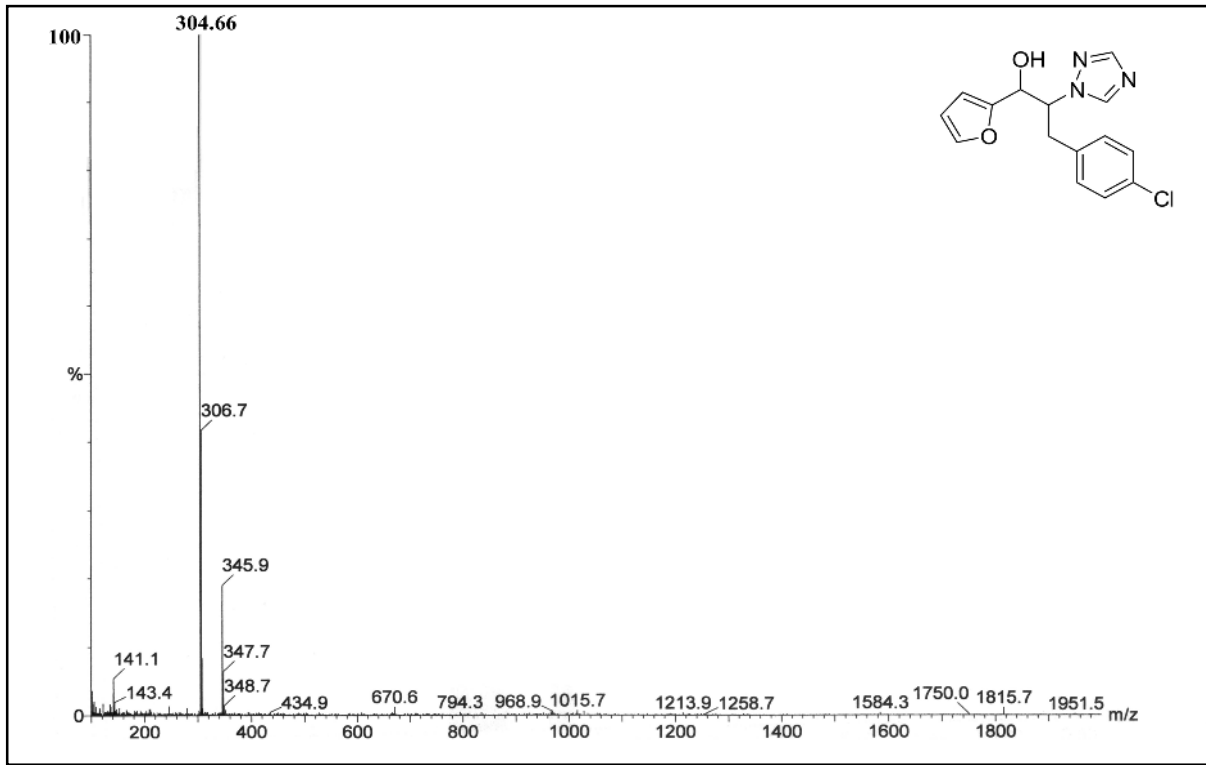
Şekil C.10 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-on (**4i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



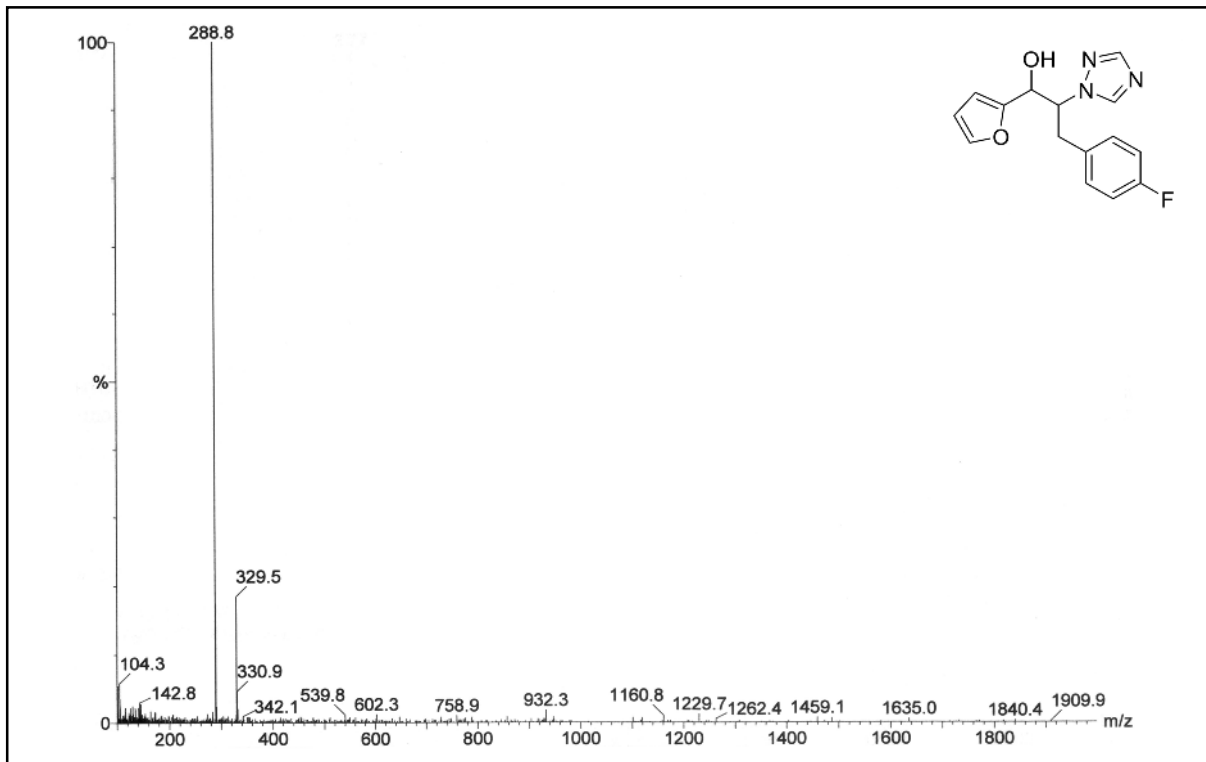
Şekil C.11 1-(Furan-2-il)-3-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



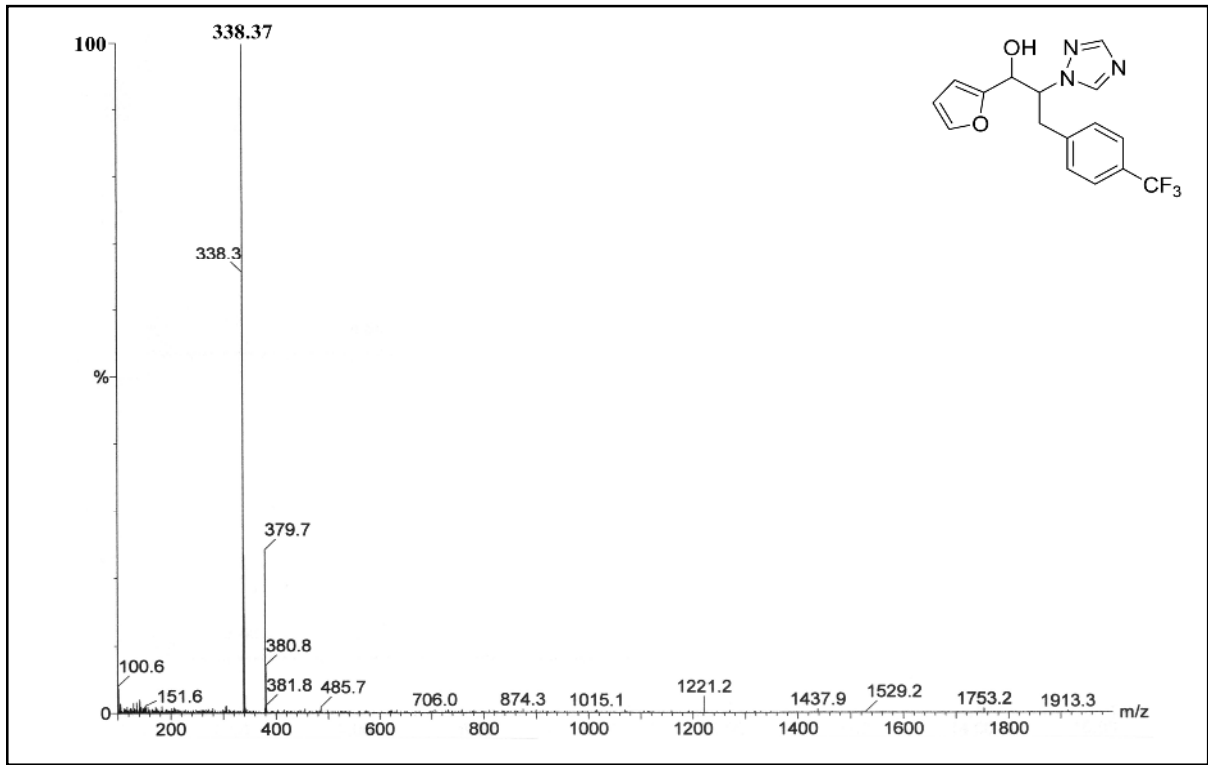
Şekil C.12 3-(4-Bromfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



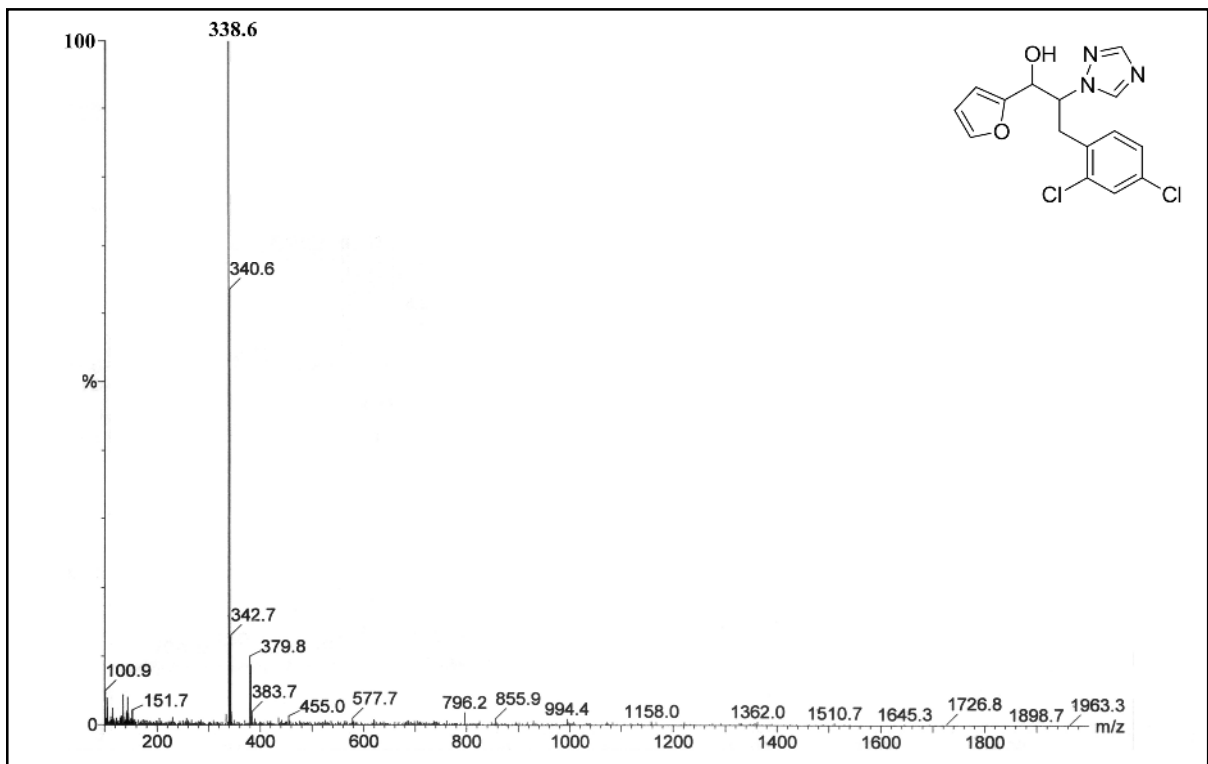
Şekil C.13 3-(4-Klorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



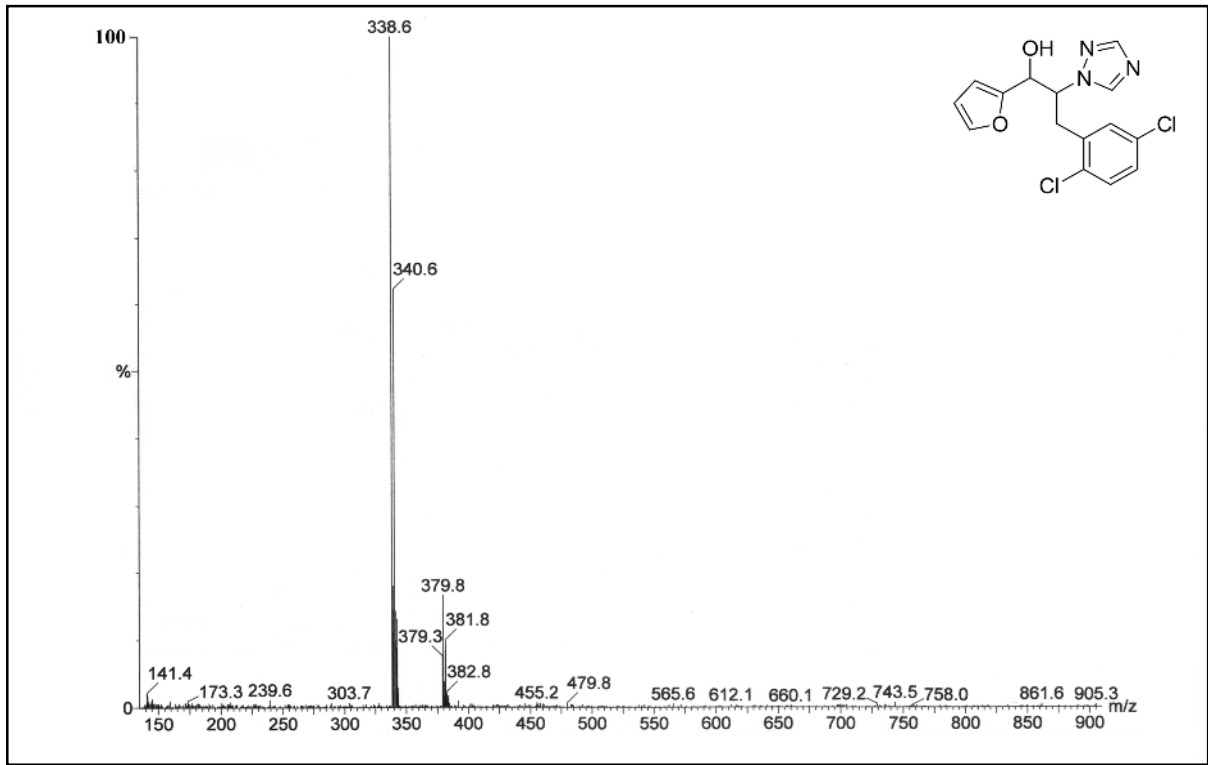
Şekil C.14 3-(4-Florfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



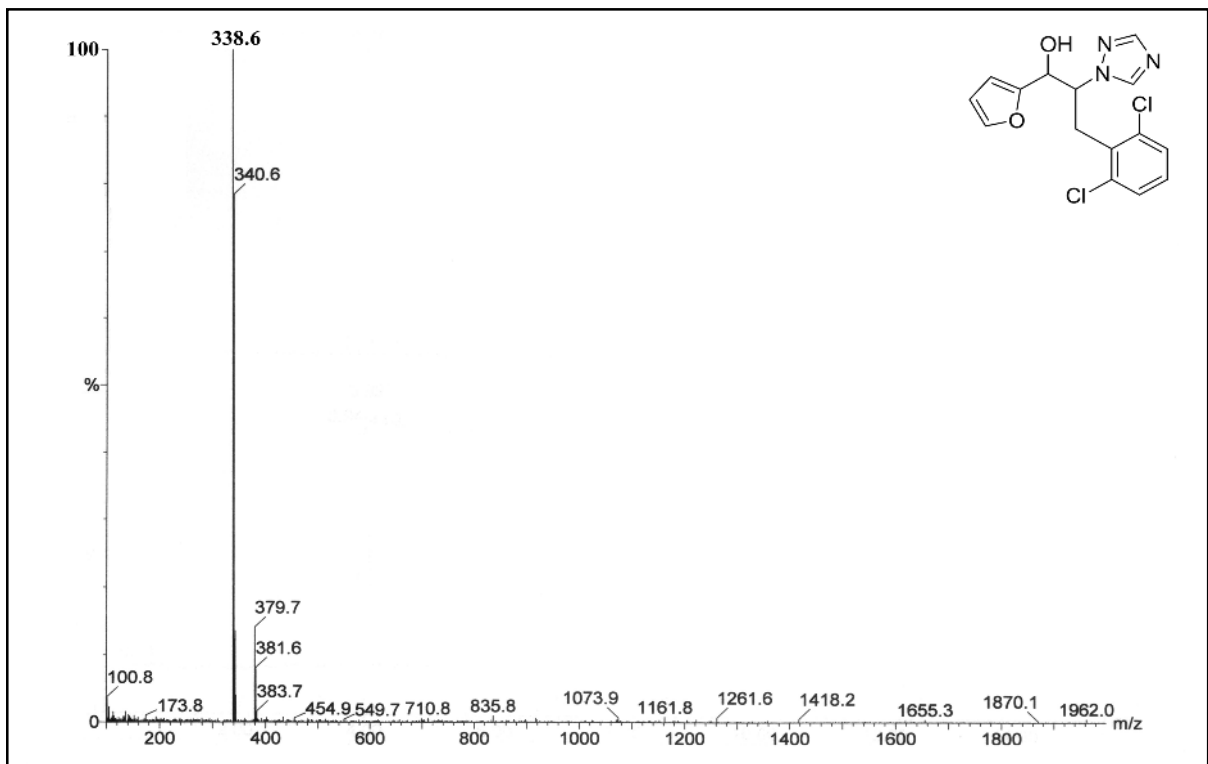
Şekil C.15 1-(Furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (**5e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



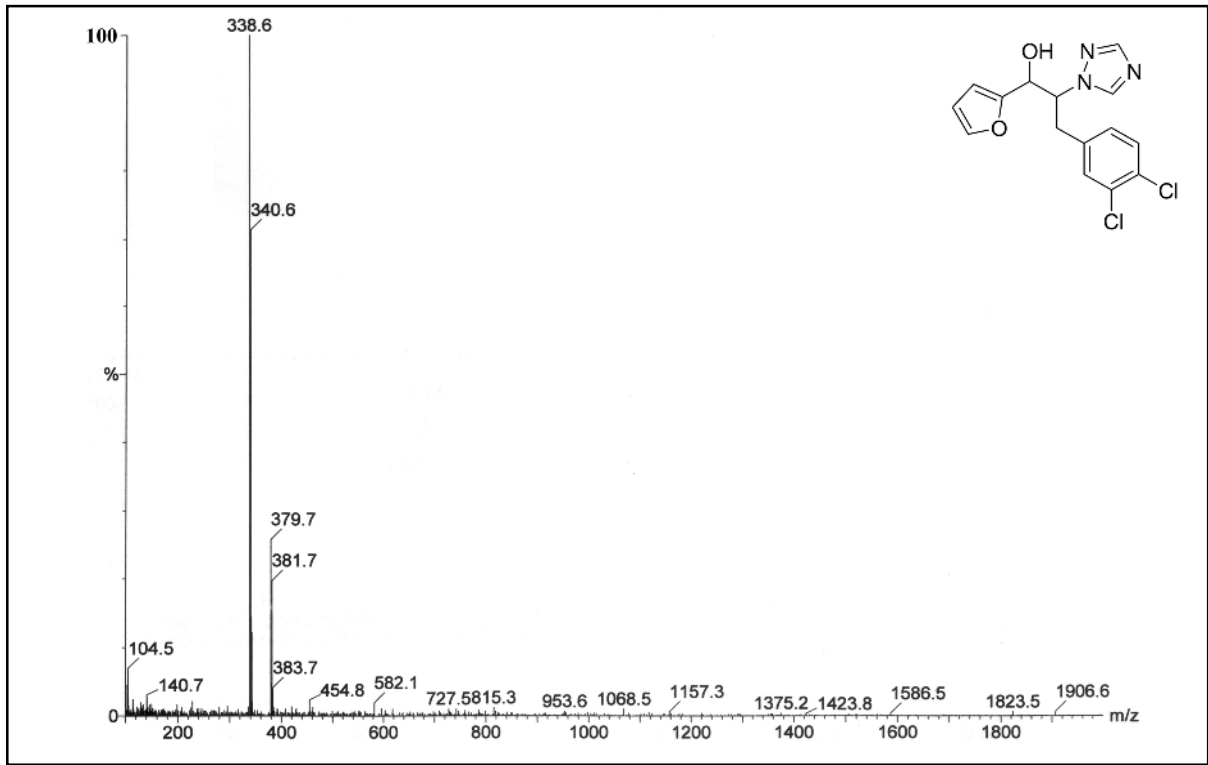
Şekil C.16 3-(2,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



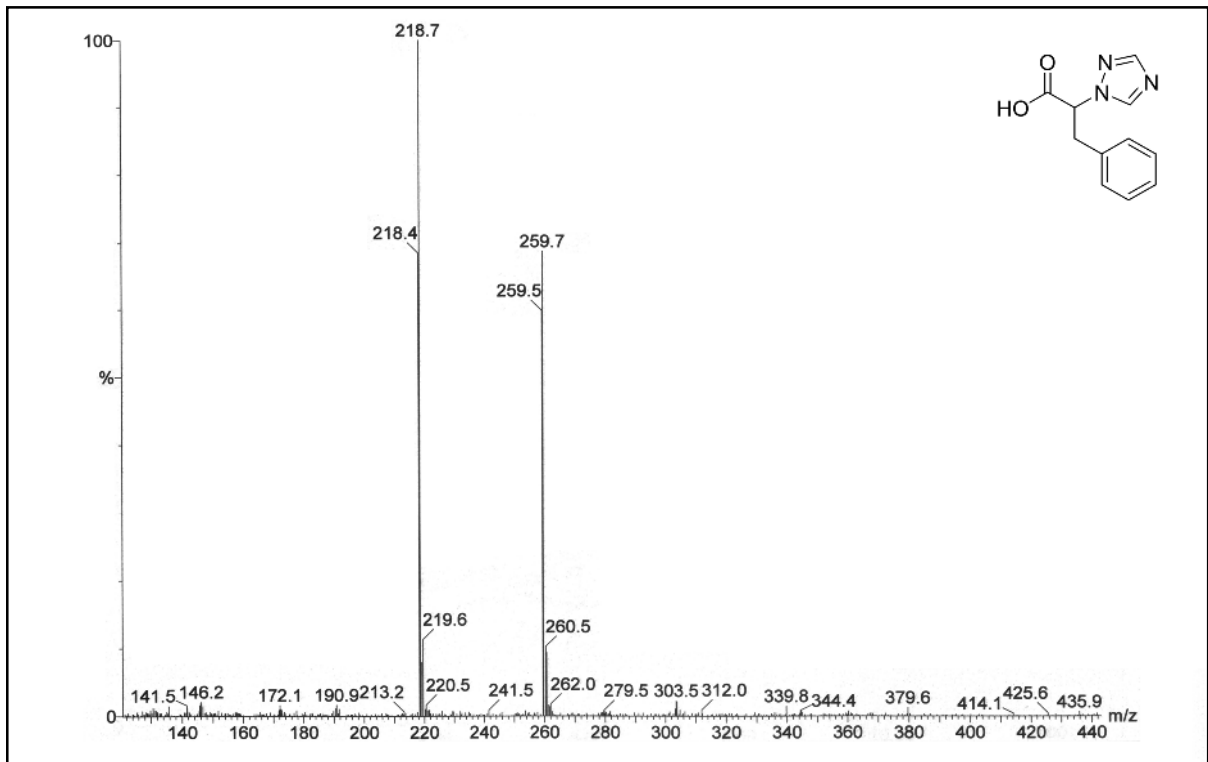
Şekil C.17 3-(2,5-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



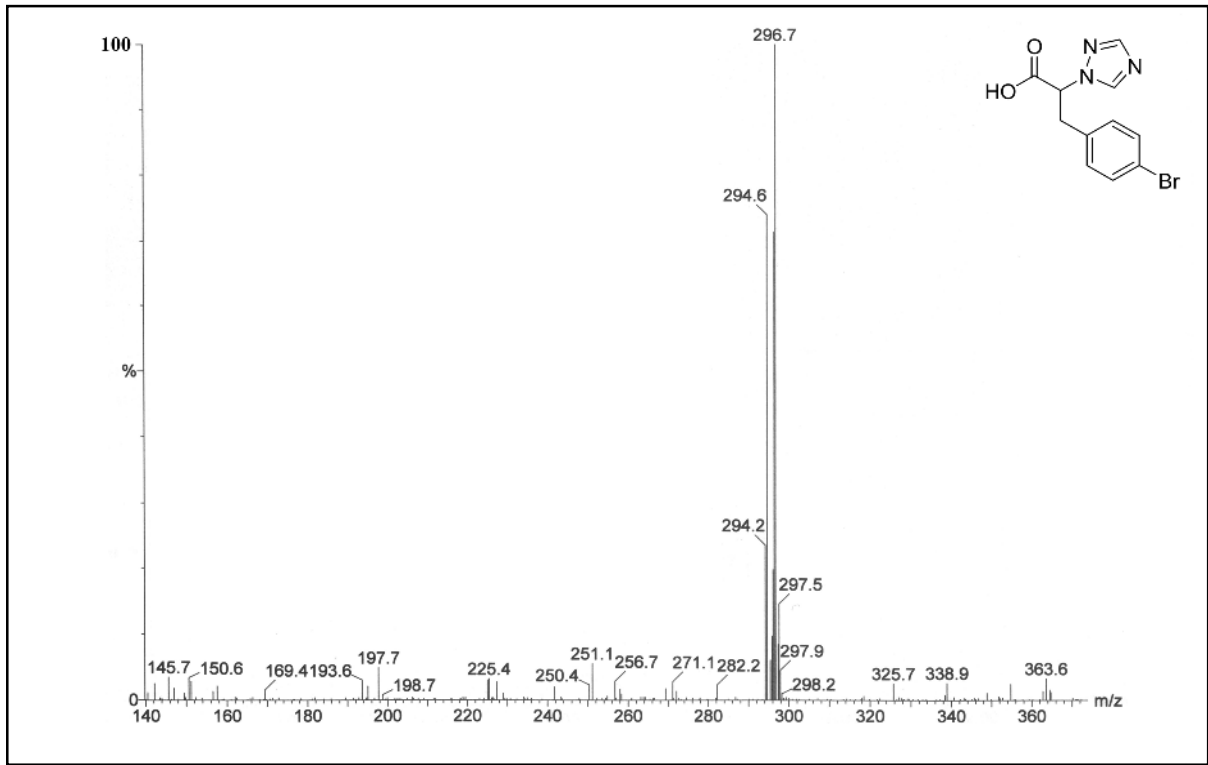
Şekil C.18 3-(2,6-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



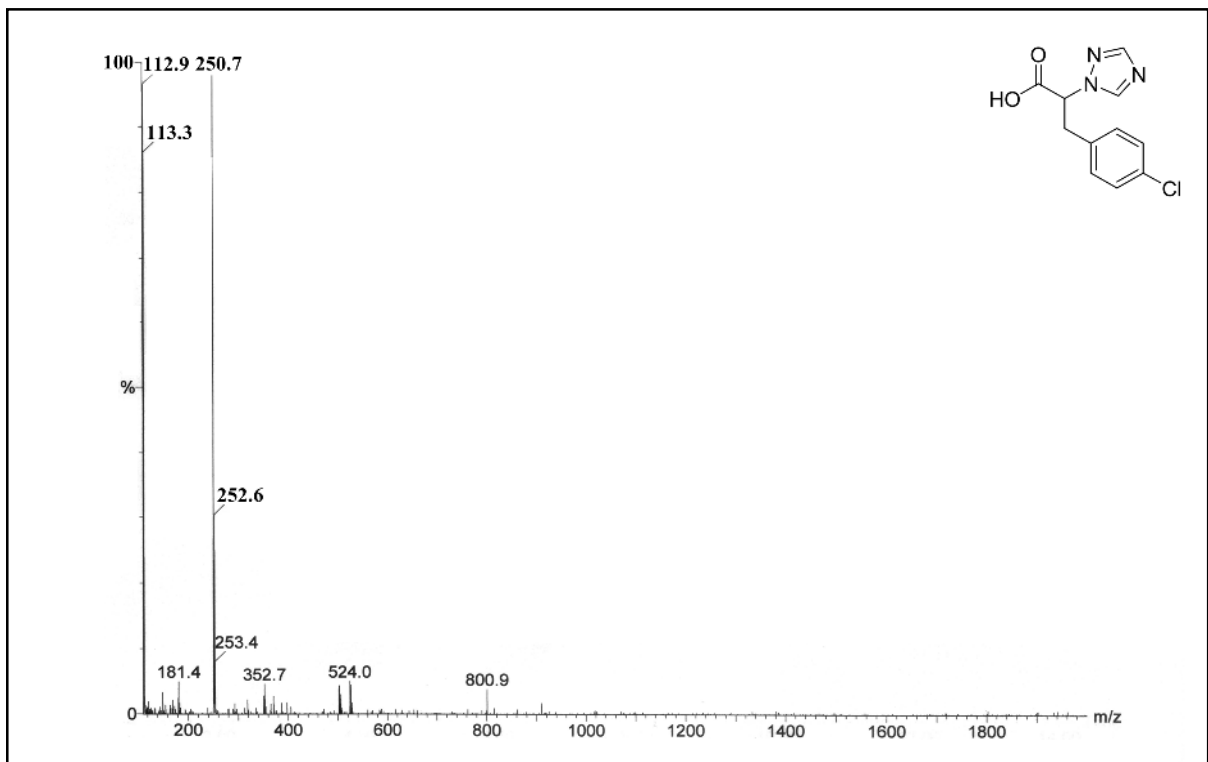
Şekil C.19 3-(3,4-Diklorfenil)-1-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol (**5i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



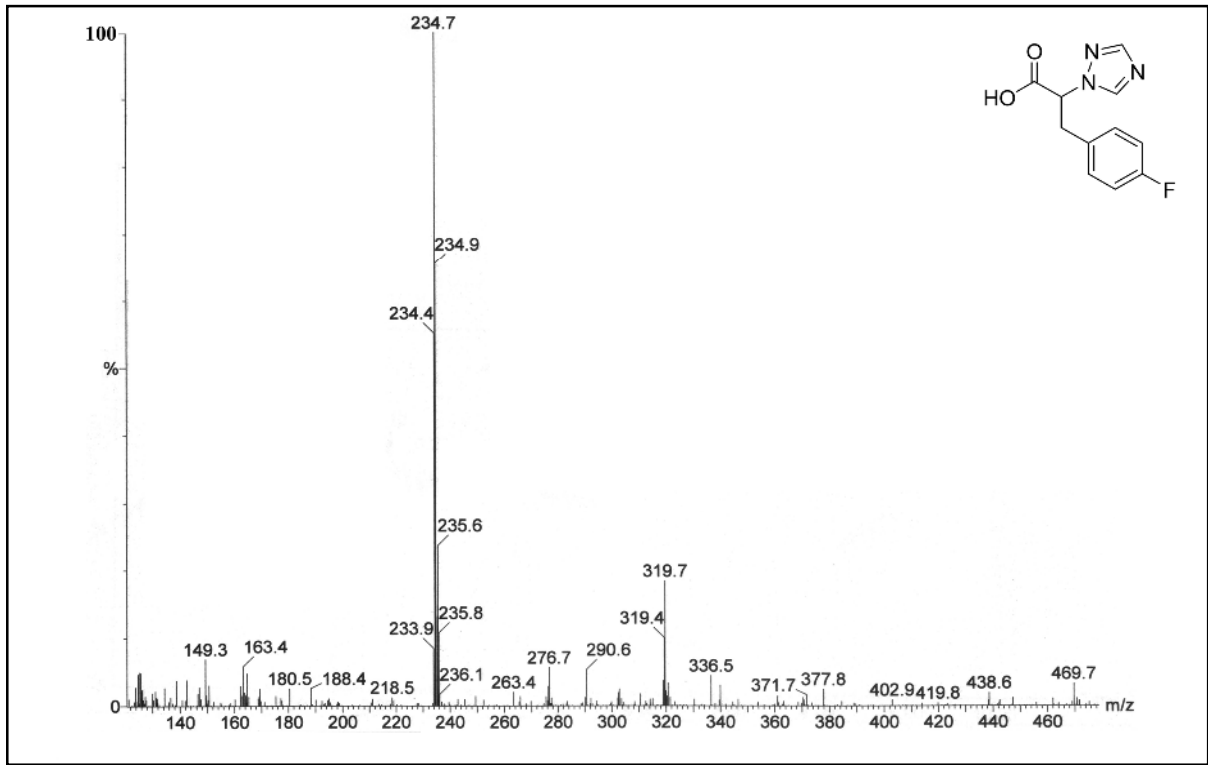
Şekil C.20 3-Fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



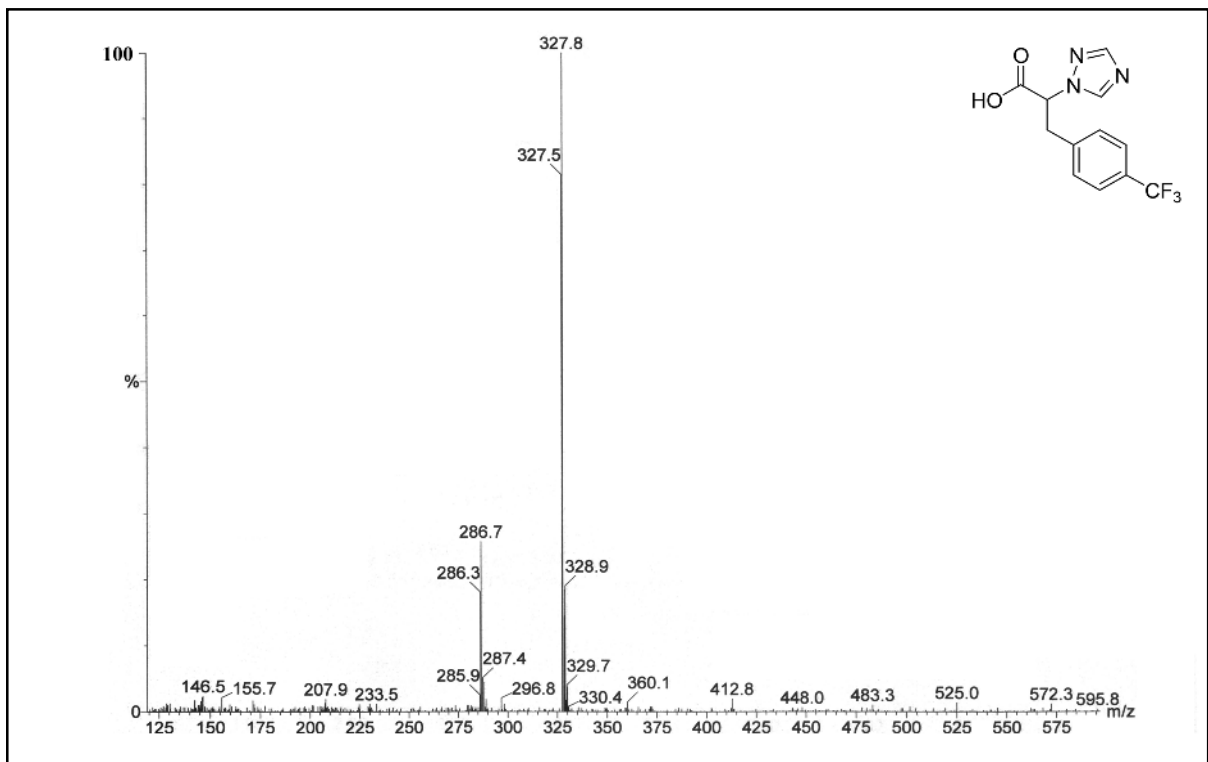
Şekil C.21 3-(4-Bromfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



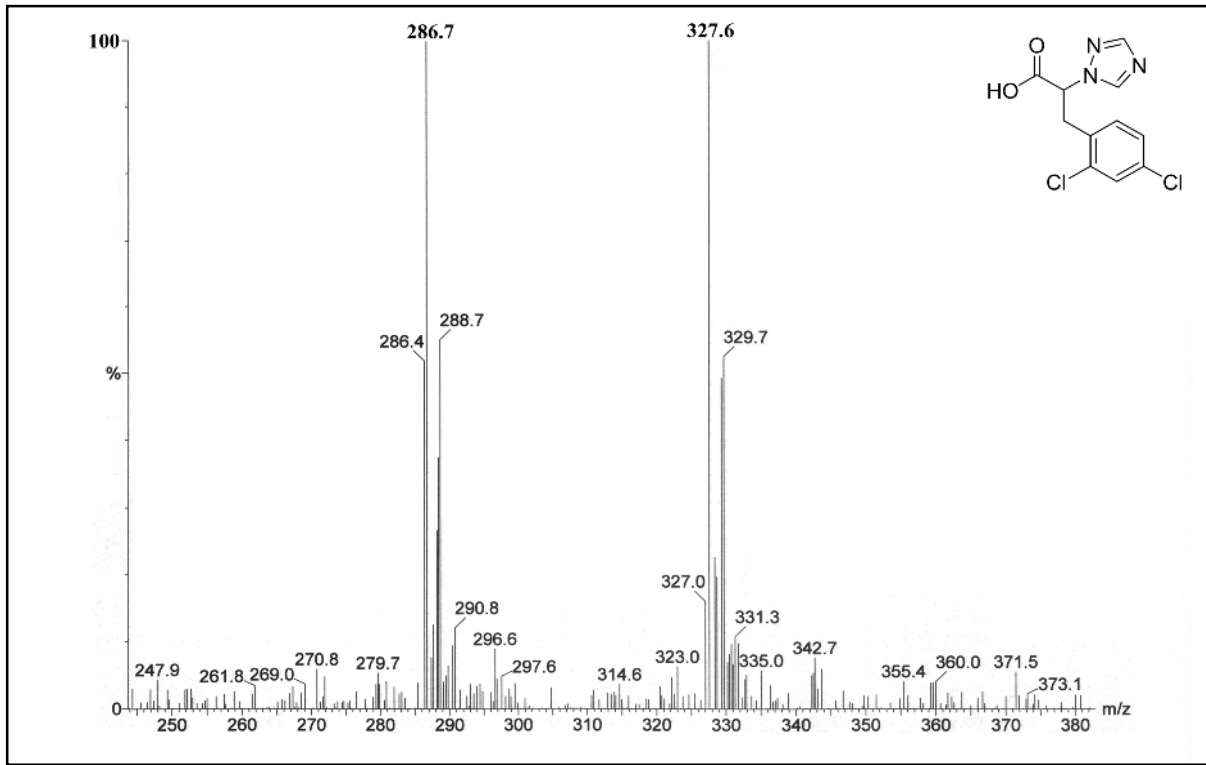
Şekil C.22 3-(4-Klorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



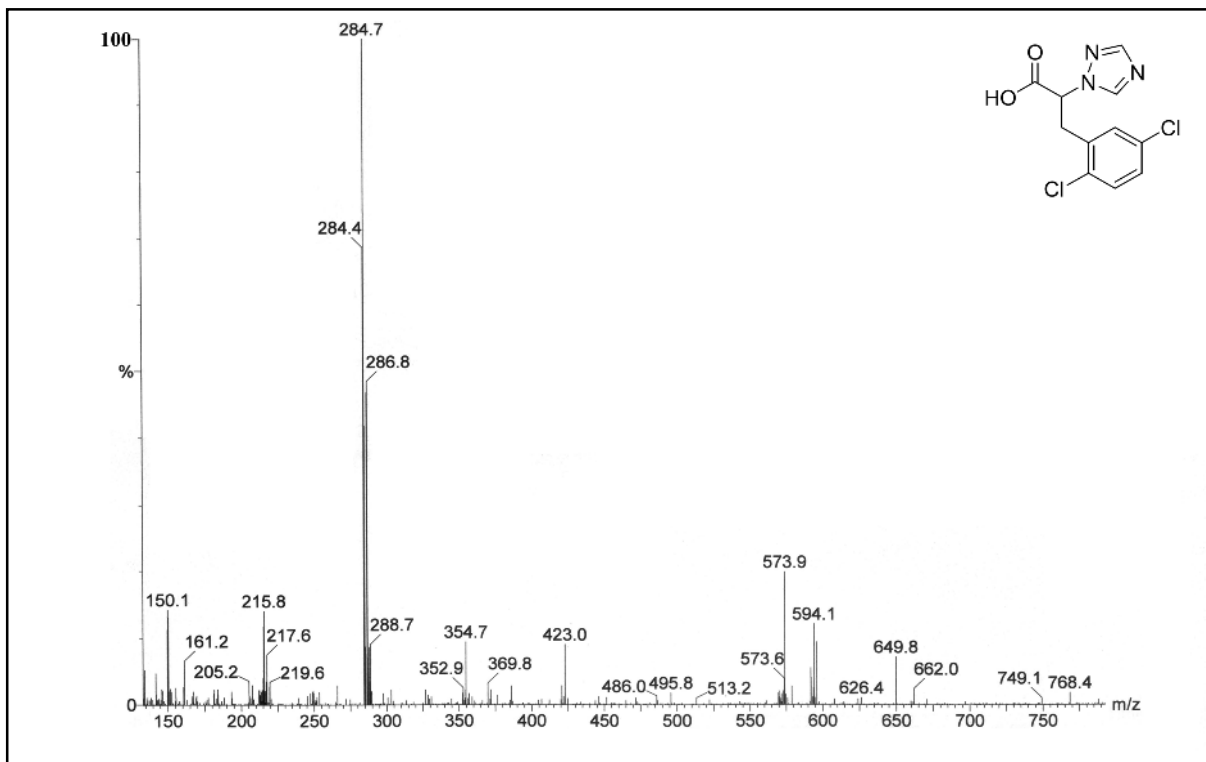
Şekil C.23 3-(4-Florfenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



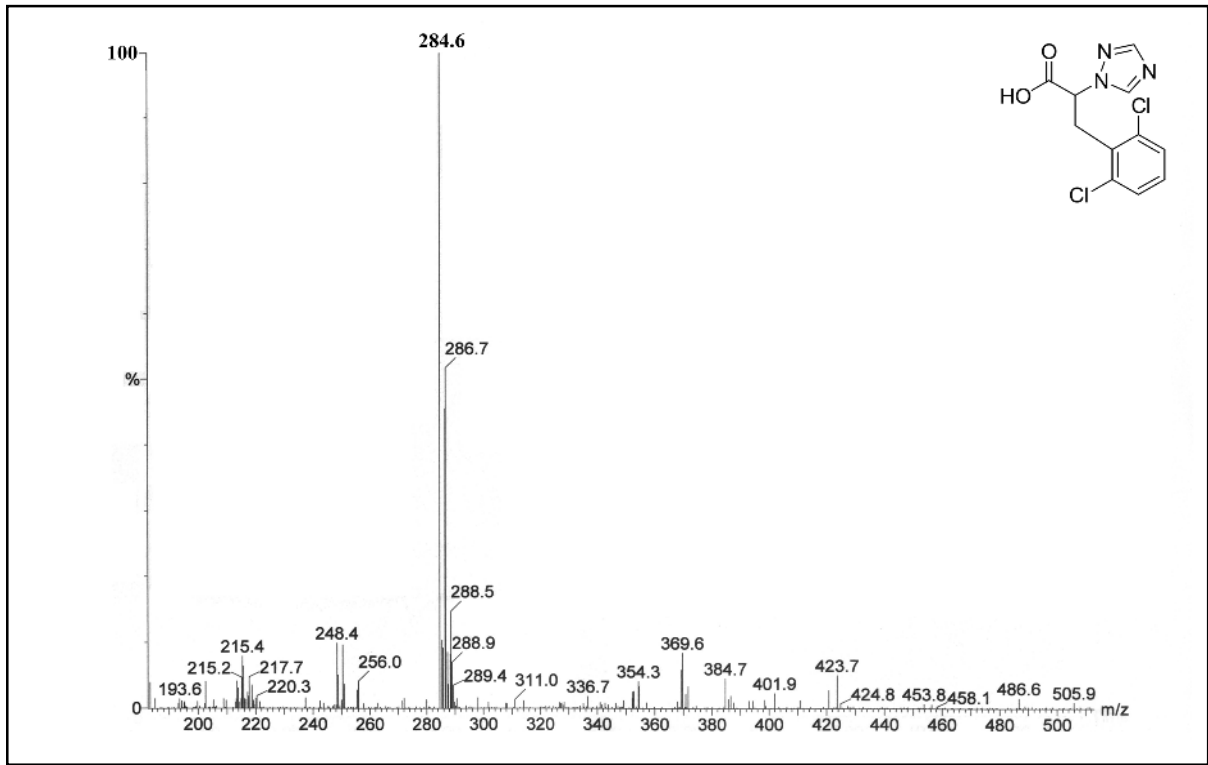
Şekil C.24 3-(4-Triflormetil)fenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



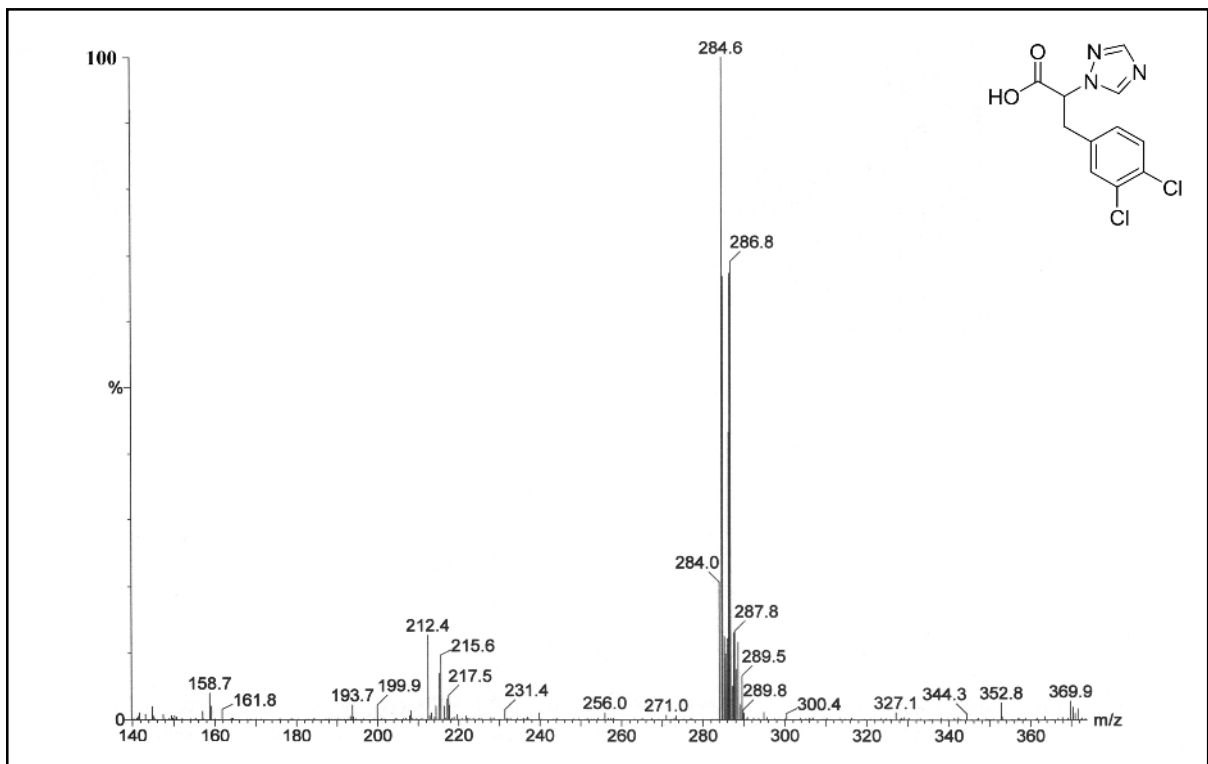
Şekil C.25 3-(2,4-Diklorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil C.26 3-(2,5-Diklorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil C.27 3-(2,6-Diklorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil C.28 3-(3,4-Diklorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoik asit (**6i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

ÖZGEÇMİŞ

Hakan TAHTACI 1983'de Manisa'da doğdu; ilk ve orta öğrenimini aynı şehirde tamamladı; Turgutlu Lisesi'nden mezun olduktan sonra 2002 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne girdi. 2006'da "iyi" derece ile mezun olduktan sonra Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve 2009 yılında mezun oldu. Aynı yıl eski adı Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, şimdiki adı Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. 2009 yılında Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne Öğretim Görevlisi olarak atandı. Halen Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya ABD'nda eğitimine, Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde görevine devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Karabük Üniversitesi
Fen Fakültesi, Kimya Bölümü
78050, KARABÜK

Tel : (0542) 652 3959
Faks : (370) 433 20 05
E-posta : hakantahtaci@karabuk.edu.tr