

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ 5-METİL-2-BENZOKSAZOLİNON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ANALJEZİK-ANTIİNFLAMATUVAR
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Umut SALGIN

Farmasötik Kimya Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2006

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Kimya Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı : Prof. Dr. Erhan Palaska
Hacettepe Üniversitesi



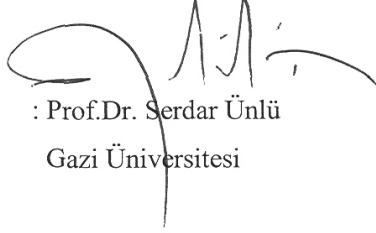
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nesrin Gökhan
Hacettepe Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. A. Altan Bilgin
Hacettepe Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Birsan Tozkoparan
Hacettepe Üniversitesi



Üye : Prof. Dr. Serdar Ünlü
Gazi Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan S. Ozer
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nesrin Gökhan'a,

Tez çalışmam sırasında Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı başkanlığı yapmış olan Sayın Prof. Dr. Hakkı Erdoğan'a ve halen devam eden Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

IR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Serdar Ünlü'ye, kütle spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilimdalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska ve Sayın Uzm. Ecz. Ebru Uçaktürk'e, X-Işınları kristalografisinin alınmasındaki yardımlarından dolayı, Samsun On Dokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Şamil Işık'a, MOE çizimindeki katkılarından ötürü Sayın Doç. Dr. Erden Banoğlu'na,

Tez çalışmam sırasında analjezik-antiinflamatuvar aktivite çalışmalarında katkılarını esirgemeyen İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Göknur Aktay ve Ecz. Özgür Göktaş'a, antimikrobiyal aktivite tayinindeki katkılarından ötürü Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Meral Özalp ve Uzm. Ecz. Ekrem Kılıç'a, antioksidan etki çalışmalarındaki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gülberk Uçar ve Uzm. Ecz. Samiye Yabanoğlu'na,

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

Her türlü özveriyi gösteren ve her zaman yanımda olan aileme ve eşime,

Sonsuz teşekkürlerimle...

ÖZET

Salgın, U., Bazı Yeni 5-Metil-2-Benzoksazolinon Türevlerinin Sentezi ve Analjezik-Antiinflamatuvar Aktivitelerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2006. Bu çalışmada 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin, 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstütüetiyosemikarbazit, 3-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 2-sübstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol, 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüebenzilidenhidrazin yapısında onyedii bileşiğinin sentezi yapılmış ve bu bileşiklerin analjezik, antiinflamatuvar, ülser yapıcı, serbest radikal yakalayıcı ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin sentezine 4-metil-2-aminofenolden hareketle başlanmış ve üre ile reaksiyonu sonucu 5-metil-2-benzoksazolinon elde edilmiştir. Bu bileşiğinin alkali ortamda etil kloroasetat ile tepkimesinden elde edilen ester türevi, takiben hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulduğunda 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazine (**Bileşik 1**) ulaşılmıştır. **Bileşik 1**'in izotiyosiyanatlar ile ısıtılmasıyla hazırlanan 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevleri (**Bileşik 2, 3, 4, 5**), alkali ortamda siklize edildiğinde 1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri (**Bileşik 6, 7, 8, 9**) ve ortofosforik asitle siklizasyonları sonucu ise 1,3,4-tiyadiazol türevleri (**Bileşik 10, 11, 12**) elde edilmiştir. Diğer taraftan **Bileşik 1**'in, sübstitüebenzaldehytler ile ısıtılması sonucu benzilidenhidrazin yapısındaki türevler (**Bileşik 13, 14, 15, 16, 17**) kazanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri saptanmış, yapıları spektral verileri (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopisi, X-ışınları) ile ve elementel analizleri ile kanıtlanmıştır. Yapılan tüm aktivite testleri sonuçlarına göre **Bileşik 9**'un en etkili türev olduğu görülmüş ve ileri testler açısından umut vaat edici olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler : Tiyosemikarbazit, 1,2,4-triazol-5-tiyon, 1,3,4-tiyadiazol, sübstitüe benzilidenhidrazin, analjezik-antiinflamatuvar aktivite

ABSTRACT

Salgın, U., Synthesis of Some New 5-Methyl-2-Benzoxazolinone Derivatives and Investigation on Their Analgesic-Antiinflammatory Activities, Hacettepe University Health Sciences Institute MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2006. In this study, seventeen compounds which structured as 2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine, 1-[2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-4-substitutedthiosemicarbazide, 3-[(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione, 2-substitutedamino-5-[(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazole, 2-[2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-4-substitutedbenzylidenhydrazine derivatives were synthesized and screened for their analgesic-antiinflammatory, free radical scavenger and antimicrobial activities. 5-Methyl-2-benzoxazolinone obtained from 4-methyl-2-aminophenol and urea was utilized as starting material. Ethyl 2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetate was prepared by reacting 5-methyl-2-benzoxazolinone with ethyl chloroacetate in alkaline media. After this, it was reacted with hydrazine hydrate and obtained 2-(5-methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetylhydrazine (**Compound 1**). 1-[2-(5-Methyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetyl]-4-substitutedthiosemicarbazide derivatives (**Compounds 2, 3, 4, 5**) were prepared by heating **Compound 1** and isothiocyanate derivatives then cyclized to corresponding 1,2,4-triazole-5-thione derivatives (**Compounds 6, 7, 8, 9**) in alkaline media and 1,3,4-thiadiazole derivatives (**Compounds 10, 11, 12**) in orthophosphoric acid. In addition to these, when **Compound 1** was heated with substitutedbenzaldehydes, benzylidenhydrazine derivatives (**Compounds 13, 14, 15, 16, 17**) were synthesized. The physical properties were determined. Their structures have been elucidated by spectral methods (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass, X-ray) and elemental analyses. According to the results of all activity tests which have been performed, **Compound 9** is observed to be the most efficient derivative and also considered to be prospective for the advanced tests.

Key Words : Thiosemicarbazide, 1,2,4-triazol-5-thione, 1,3,4-thiadiazole, benzylidenhydrazine, analgesic-antiinflammatory activity.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. 2-BENZOKSAZOLİNONLAR	5
2.1.1. Sentez Yöntemleri	5
2.1.2. Kimyasal Özellikleri	12
2.1.3. Spektral Özellikleri	32
2.1.4. Biyolojik Özellikleri	38
2.2. TİYOSEMİKARBAZİTLER	46
2.2.1. Sentez Yöntemleri	46
2.2.2. Kimyasal Özellikleri	48
2.3. 1,2,4-TRİAZOLLER	55
2.3.1. Sentez Yöntemleri	56
2.3.2. Kimyasal Özellikleri	66
2.4. 1,3,4-TİYADİAZOLLER	68
2.4.1. Sentez Yöntemleri	69
2.4.2. Kimyasal Özellikleri	77
2.5. TİYOSEMİKARBAZİT, 1,2,4-TRİAZOL ve 1,3,4-TİYADİAZOL- LERİN SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ	80
2.5.1. UV Spektrumları	80
2.5.2. IR Spektrumları	81
2.5.3. ¹ H-NMR Spektrumları	82
2.5.4. ¹³ C-NMR Spektrumları	84

2.5.5. Kütle Spektrumları	85
2.6. TİYOSEMİKARBAZİT, 1,2,4-TRİAZOL ve 1,3,4-TİYADİAZOL- LERİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	88
2.7. HİDRAZONLAR	92
2.7.1. Sentez Yöntemleri	93
2.7.2. Kimyasal Özellikleri	94
2.7.3. Spektral Özellikleri	96
2.7.4. Biyolojik Özellikleri	102
2.8. AKTİVİTE TAYİNİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER	103
2.8.1. Analjezik Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler	103
2.8.2. Antiinflatuvar Etki Mekanizmaları ve Antiinflatuvar Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler	106
2.8.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayin Yöntemleri	114
2.8.4. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri	117
3. GEREÇ VE YÖNTEM	122
4. BULGULAR	132
5. TARTIŞMA	161
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	190
KAYNAKLAR	192
ÖZGEÇMİŞ	239

SİMGELER VE KISALTMALAR

7-ADCA	7-Aminodesasetoksisefalosporinik asit
7-ACA	7-Aminosefalosporinik asit
COX	Siklooksijenaz
CMC	Karboksimetilselüloz
DCC	N,N-Disiklohekzilkarbodiimit
DIBAL-H	Diizobütilalüminyum hidrit
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMAP	4-(Dimetilamino)piridin
DMS	Dimetilsülfat
DMSO-d ₆	Dötero dimetilsülfoksit
DPPH	1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
DSC	N,N'-disüksinimidil karbonat
FMLP	N-formil-metionil-lösin-fenil-alanin
GSH	Glutasyon
GP	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GT	Glutasyon Transferaz
HETE	Hidroeikosatetraenoik asit
HPETE	Hidroperoksi eikosatetraenoik asit
IR	Infrared
J	Etkileşme sabiti
LO	Lipooksijenaz
LT	Lökotrien
m-CPBA	m-Kloroperbenzoik asit
MES	Maksimum Elektroşok
MBK	Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MOPS	3-(N-Morfolino)propano sülfonik asit
MsCl	Mezitol Klorür
MW	Mikrodalga

NBS	N-Bromosüksinimit
NCS	N-Klorosüksinimit
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standarts
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PG	Prostaglandin
PGI ₂	Prostasiklin
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PPA	Polifosforik asit
p-TsOH	p-Toluensülfonik asit
p-TSC	p-Toluen sülfonil klorür
SOD	Süper oksit dismutaz
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran
Tris	Tris(hidroksimetil)aminometan
TMS	Tetrametilsilan
TxA ₂	Tromboksan A ₂
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1 İnflamasyon oluşumu	107
4.1 Sentezi yapılan bileşiklerin 100 mg/kg doz için karagenin ile indüklenmiş arka pençe ödemi inflamasyonunun % inhibisyonları	154
4.2 Sentezi yapılan bileşiklerin 200 mg/kg doz için karagenin ile indüklenmiş arka pençe ödemi inflamasyonunun % inhibisyonları	155
4.3 Sentezi yapılan bileşiklerin sabit sıcaklıkta sıcak tabla (Hot plate) testi ve Koster testi sonuçları	157
4.4 Bileşik 9 'un serbest radikal yakalama kapasitesine ilişkin doz-cevap grafiği	158
4.5 Askorbik asidin serbest radikal yakalama kapasitesine ilişkin doz-cevap grafiği	159
5.1 Bileşik 1 'in UV spektrumu	164
5.2 Bileşik 1 'in FT-IR spektrumu	164
5.3 Bileşik 1 'in ¹ H-NMR spektrumu	165
5.4 Bileşik 1 'in kütle spektrumu	166
5.5 Bileşik 2 'nin UV spektrumu	168
5.6 Bileşik 2 'nin FT-IR spektrumu	168
5.7 Bileşik 2 'nin ¹ H-NMR spektrumu	169
5.8 Bileşik 2 'nin ¹³ C -NMR spektrumu	170
5.9 Bileşik 2 'nin kütle spektrumu	171
5.10 Bileşik 8 'in UV spektrumu	172
5.11 Bileşik 8 'in FT-IR spektrumu	173
5.12 Bileşik 7 'nin X-ışınları kristalogramı	174
5.13 Bileşik 8 'in ¹ H-NMR spektrumu	175
5.14 Bileşik 8 'in ¹³ C -NMR spektrumu	176
5.15 Bileşik 11 'in UV spektrumu	177
5.16 Bileşik 11 'in FT-IR spektrumu	178
5.17 Bileşik 11 'in ¹ H-NMR spektrumu	179
5.18 Bileşik 11 'in ¹³ C-NMR spektrumu	180

5.19	Bileşik 8 'in kütle spektrumu	181
5.20	Bileşik 11 'in kütle spektrumu	182
5.21	Bileşik 14 'ün UV spektrumu	183
5.22	Bileşik 14 'ün FT-IR spektrumu	183
5.23	Bileşik 14 'ün ^1H -NMR spektrumu	184
5.24	Bileşik 14 'ün ^{13}C -NMR spektrumu	186
5.25	Bileşik 14 'ün kütle spektrumu	187

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1 6-Açıl-3-sübstitüe aminometil-2-benzoksazolinon türevlerinin DMSO içinde alınan ^{13}C -NMR değerleri.	35
2.2 Piridin-2-karbaldehit-N-asetilhidrazonun farklı çözücülerdeki ^1H -NMR değerleri ve oranları.	99
4.1 Sentezi yapılan bileşiklerin farklı dozlarda karagenin ile indüklenmiş arka pençe ödemi inflamasyonunun % inhibisyonları ve ülser yapıcı oranları.	152
4.2 Analjezik aktivite sonuçları. Hot plate testi (A) ve Koster testi (B).	156
4.3 Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal yakalama kapasiteleri.	158
4.4 Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri.	160
5.1 Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüler.	162

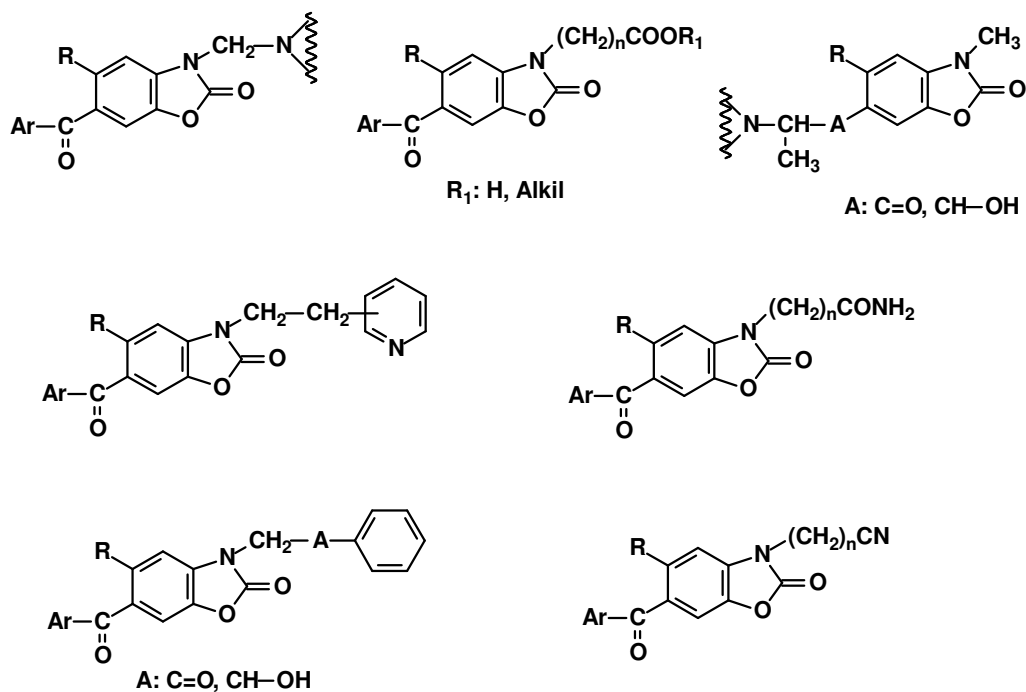
1. GİRİŞ

Ağrı insanların en çok yardım istedikleri sağlık problemlerinin başında gelmektedir (1). Dünya Sağlık Teşkilatı'na göre hastalıkların % 90'ı ağrı ile ilişkili olduğundan bu hastalıklar toplumlar için önemli tıbbi çalışmalara ve ekonomik maliyetlere sebep olurlar. Ağrının kaynağı ve ağrı kesiciler konusunda yapılan yoğun araştırmalara rağmen romatoid artrit veya belli kanser ağrılarına karşı hala kesin bir tedavi sağlanamamıştır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kaynaklarda zayıf analjezikler olarak tanımlansalar da inflamasyon kaynaklı ağrılarda narkotik analjeziklerden daha iyi analjezik etki gösterdikleri bilinmektedir. Bu bileşiklerin çoğunun nonselektif siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yapmaları genel özellikleridir. Siklooksijenaz enzimleri hücre içerisinde araşidonik asitten prostasiklin (PGI_2) ve prostaglandin (PG)'lerin oluşumunda görevli enzimlerdir. İyi bilinen iki izoformu (COX-1 ve COX-2) mevcuttur. COX-1, vücut hücrelerinin çoğunda bulunurken gastrik mukozanın korunmasında önemli rol oynar. COX-2 ise çoğu hücrede normalde düşük seviyelerde bulunurken, inflamasyon ile pek çok hücrede miktarı hızla artar (2). Son yıllardaki araştırmalarda bir üçüncü siklooksijenaz izoformunun (COX-3) da bulunduğu ileri sürülmüş ancak işlevi üzerinde kesin sonuçlar henüz bildirilmemiştir (3).

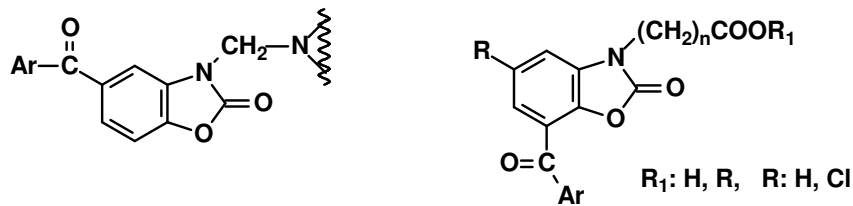
Seçici olmayan COX inhibitörleri özellikle yaşlı hastalarda; romatoid artrit, osteoartrit veya nonspesifik kas-iskelet sistemi ağrılarında sıklıkla kullanılmaktadırlar. Sık kullanımı ile gastrik ülser oluşumu, seçici olmayan COX inhibitörlerinin önemli bir yan etkisidir. 1990 yılında COX-2 enziminin bulunması ve takiben COX-2'ye özgül inhibitör bileşik bulma gayretleri 1999 yılında bu türden ilaçların piyasaya çıkmasını sağlamıştır (2). Ancak milenyumun ilaçları olarak anılan COX-2 inhibitörlerinin çok miktarda tüketilmesinin kardiyovasküler hastalıklarda ciddi bir artışa yol açtığı anlaşılmıştır (4). Yan etkilerinin araştırılması sonucunda COX-2 enziminin vasküler endotelde de fonksiyonel olduğu ve damar endotel hücrelerinde yer alan PGI_2 üretiminden sorumlu olduğu, dolayısıyla COX-2'nin inhibisyonuna bağlı olarak PGI_2/TxA_2 (Tromboksan A_2) dengesinin TxA_2 lehine bozulduğu ve damar endotelinde trombojenik bir duruma zemin hazırladığı anlaşılmıştır. Bu nedenle seçici COX-2 inhibitörü bileşik tasarımı ve kullanımı hızını

kaybetmiştir. Ancak ilaç araştırma geliştirme çalışmaları içerisinde analjezik-antiinflatuvar bileşik geliştirme çalışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Çalışmamızın konusunu oluşturan 2-benzoksazolinon sistemi de daha önce üzerinde çok sayıda çalışma yapılan ve analjezik-antiinflatuvar etkiye sahip olduğu bilinen kimyasal bir yapıdır. Yapı üzerinde ilk analjezik etki çalışmaları Close ve arkadaşları tarafından 1949 yılında yapılmıştır (5). Daha sonraki yıllarda 2-benzoksazolinonun 6-açıl türevlerinin aspirinden daha güçlü analjezik etkiye sahip olduğunun anlaşılmasından sonra (6, 7), halkanın üç ve altı numaralı konumundan çok sayıda türev yapılarak analjezik-antiinflatuvar açıdan yüksek etkide bileşiklere ulaşılmıştır (5-37).



Son yıllarda 2-benzoksazolinonun 5 ve 7 numaralı konumundan da açilleme reaksiyonları yapılarak yüksek analjezik-antiinflatuvar etkiye sahip değişik türevler de elde edilmiştir (38-40).



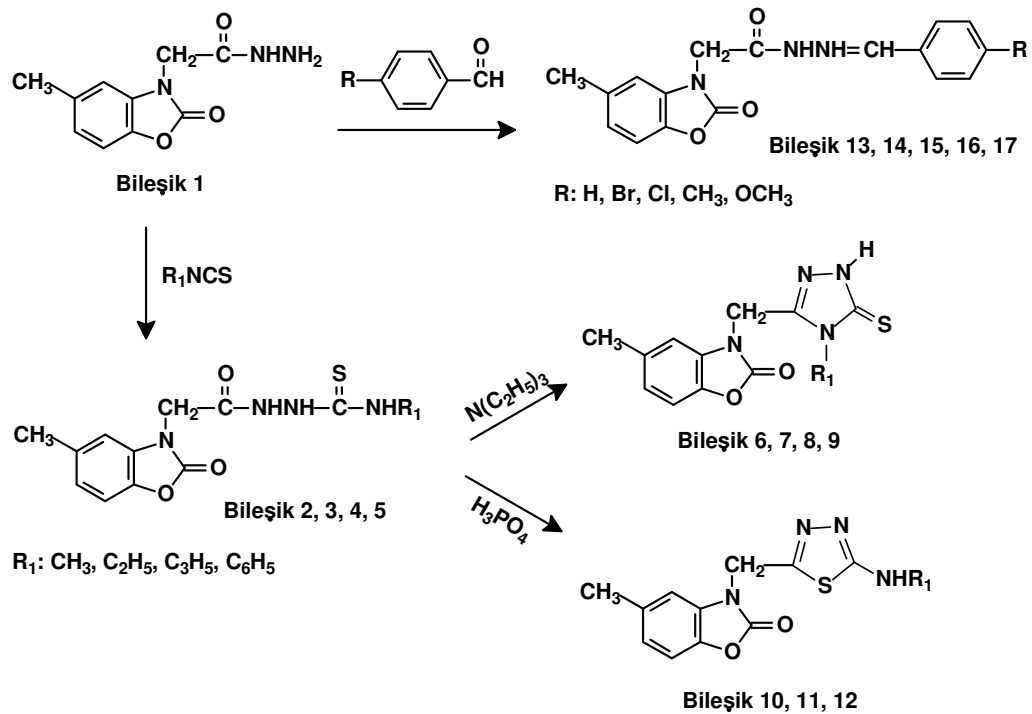
İnflamasyon sırasında vücutta miktarı büyük oranda artan indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) inhibisyonunun antiinflamatuvar etkiye sahip bileşiklerin tasarlanmasında akılcı bir yaklaşım olacağı bildirilmiştir (41). Shankaran ve arkadaşları (42), 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada, beş numaralı konumda farklı sübstitüentler içeren 2-benzoksazolinon türevlerinin seçici nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitör etkilerini incelemiş ve 5-metil-2-benzoksazolinonun iyi bir iNOS inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir.

İltihap belirtilerinin oluşmasında PG varsayımını tamamlayan diğer bir görüş de aktif oksijen radikallerinin oluşumudur. Bu radikaller, araşidonik asidin siklik endoperoksitler olan PGG₂'nin PGH₂'ye dönüşümü sırasında ve ayrıca araşidonik asitten lipooksijenaz (LO) aracılığı ile lipid peroksitler oluşurken açığa çıkar. Normalde bu radikaller süperoksit dismutaz ve benzeri enzimlerle hemen inaktive edilirken, iltihaplı dokuda, özellikle polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar tarafından aşırı bir şekilde ve kontrolsüz olarak üretilir (43). Serbest radikallerin insan sağlığını ciddi olarak tehdit eden, başta kanser olmak üzere, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, ateroskleroz, inflamatuvar hastalıklar, Parkinson, Alzheimer gibi hastalıklar ile yaşlanmanın patogenezinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bu nedenle bu konudaki araştırmalar artmış, antioksidan etkili bitkisel gıdalar, vitaminler piyasada yer almaya başlamıştır. Literatürde de üç numaralı konumda 2-piridilaminokarbonilmetil taşıyan 2-benzoksazolinon ve benzotiyazolinon türevlerinin insan eritrositlerinin antioksidan sistemi üzerinde önemli değişiklikler yaptığı bildirilmiştir (44).

Triazol, tiyadiazol ve kondanse türevler analjezik-antiinflamatuvar (45-70) ve antimikrobiyal etkiye (71-83) sahip iken, yapılarında hidrazit ve hidrazon fonksiyonu taşıyan birçok bileşiğin de daha çok antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (84-91).

Bu çalışmada 2-benzoksazolinon ile triazol, tiyadiazol ve hidrazon türevlerini aynı yapıda taşıyacak hibrit moleküllerin oluşturulması tasarlanmıştır. Bu amaçla 5-metil-2-benzoksazolinondan hareketle, 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin, 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazit, 3-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 2-süstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol, 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüebenzilidenhidrazit yapısında bileşiklerin sentezinin yapılması, yapılarının aydınlatılması, analjezik/antiinflamatuar ve antioksidan etkilerinin incelenmesi planlanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonların sıklıkla ağrı ve inflamasyona sebep olması bu grup bileşiklerin antimikrobiyal etkisi üzerinden de inflamasyonu azaltabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin de incelenmesi ve molekül üzerinde yapılan değişiklikler ile söz konusu aktiviteler arasındaki ilişkinin tartışılması hedeflenmiştir.

Sentezi tasarlanan bileşiklerin genel sentez yöntemleri ve yapıları aşağıda gösterilmiştir:

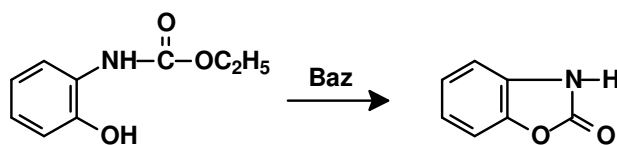


2. GENEL BİLGİLER

2.1. 2-BENZOKSAZOLİNONLAR

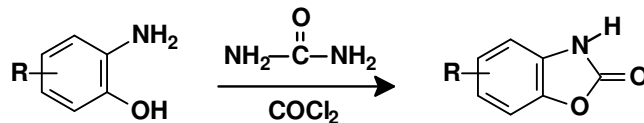
2.1.1. Sentez Yöntemleri

2-Benzoksazolinon, ilk kez 1876 yılında Groenvik (92) tarafından o-hidroksifenil üreandan hareketle yapılmıştır. Daha sonra Harsanyi ve Toffler (93), o-hidroksifenil üreandan 1,2,3,4-tetrahidronaftalin (tetralin) içinde sodyum hidroksit, metalik sodyum, sodyum etoksit ve sodyum siyanür gibi çeşitli reaktiflerle 2-benzoksazolinonları değişik verimlerde elde etmişlerdir.

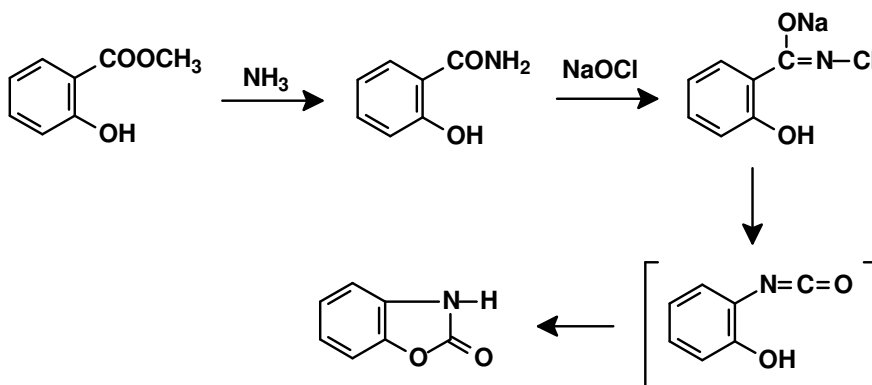


1887 Yılında von Chetmicki (94), o-aminofenolün benzen veya kloroformdaki çözeltisini fosgenle muamele ederek 2-benzoksazolinonu düşük verimle elde etmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda, değişik araştırmacılar 2-benzoksazolinonun sentezi için fosgenden yararlanmışlardır. Von Meyer (95), o-aminofenolü piridinde çözerek ve reaksiyon karışımını hafif ısıtarak, Close ve arkadaşları (5) ise potasyum asetat varlığında o-aminofenolü etil asetatda çözerek reaksiyon verimini % 82-90'a kadar çıkarmayı başarmışlardır.

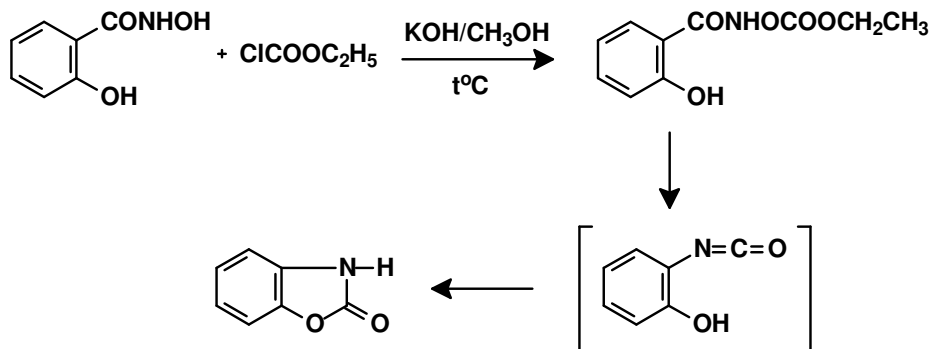
Sandmeyer (96), 2-benzoksazolinonların sentezini o-aminofenol veya tuzlarının üre ile reaksiyonunundan gerçekleştiren ilk araştırmacıdır. Close ve arkadaşları (5), MacDonald ve arkadaşları (97), Takahashi ve arkadaşları (98), Heise ve arkadaşları (99) ve Wang ve arkadaşları (100), 2-benzoksazolinonun süre ve ısı gibi reaksiyon şartlarının ayarlanmasıyla % 76-96.5 verimle elde edilebileceğini göstermişlerdir. Reaksiyon o-aminofenol veya oksidasyona duyarlı o-aminofenol hidroklorür tuzlarının üre ile ergitme ve 160-200°C'de birkaç saat ısıtılmasıyla da gerçekleştirilmiştir (101).



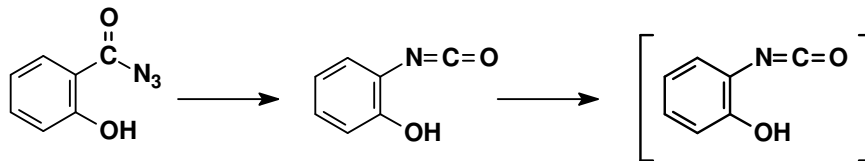
2-Benzoksazolinonların hazırlanmasında salisilik asit türevlerinden de hareket edilmiştir. 1902 Yılında Graebe ve Rostovzeff (102), 2-benzoksazolinonun hazırlanması için *Hofmann reaksiyonunu* uygulamıştır. Bu reaksiyonda metil veya etil salisilata amonyak ilavesiyle kazanılan salisilamit, sodyum hipoklorit ile reaksiyona sokulmakta ve oluşan bileşikten *Hofmann devrilmesi reaksiyonu* sonucu 2-benzoksazolinon elde edilmektedir.



2-Benzoksazolinonun hazırlanmasında salisilhidroksamik asitin metanollü potasyum hidroksit içerisinde etil kloroformat ile olan reaksiyonundan da yararlanılmış, oluşan ara ürününün *Lossen çevrilmesi* sonucu 2-benzoksazolinon elde edilmiştir (103).

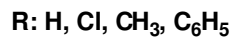
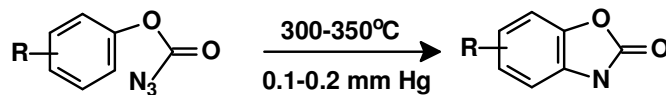


Salisilazitten hareketle, *Curtius tepkimesi* şartlarında 2-benzoksazolinonun hazırlandığı bildirilmiştir (104).

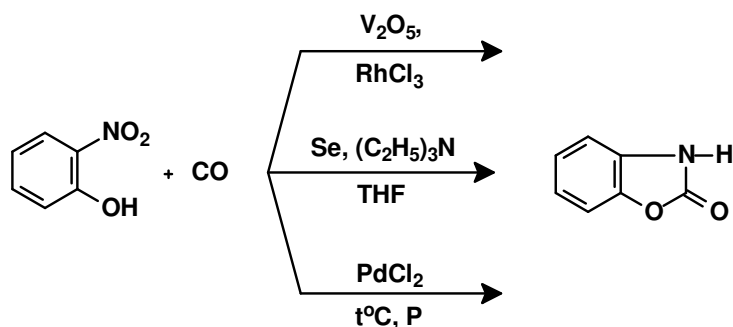


2-Benzoksazolinonların elde edilmesinde salisilik asit türevlerinin kullanımı verimin düşüklüğü ve saflaştırma işlemlerindeki güçlükler nedeniyle önemini yitirmiş ancak Chen ve Fengping adlı araştırmacılar (105), 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada salisilamitten hareketle, *Hofman tepkimesi* şartlarında 2-benzoksazolinonu % 92.5 verimle elde ettiklerini bildirmişlerdir.

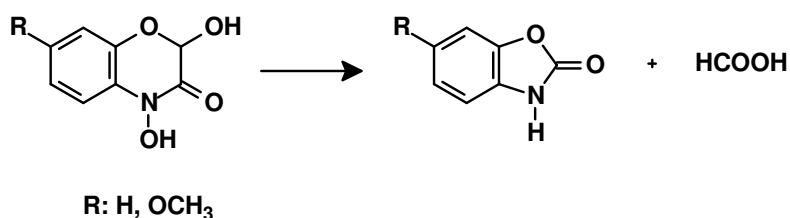
Meth-Cohn ve Rhouati (106), azidoformatlardan hareketle geliştirdikleri sprey piroliz yöntemiyle molekül içi nitren atağını içeren bir mekanizma ile 2-benzoksazolinonu sentez ettiklerini bildirmişlerdir.



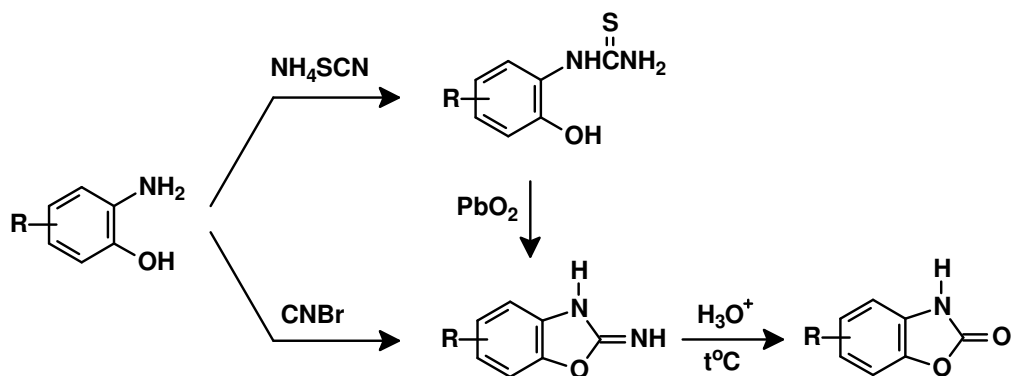
2-Benzoksazolinonlar o-nitrofenol türevlerinden hareketle de elde edilmiştir. 1973 yılında Yamahara (107), 2-benzoksazolinonu, o-nitrofenolün vanadyum oksit gibi bir metal oksit veya rodyum klorür gibi bir reaktif varlığında, karbon monoksit ile reaksiyonu sonucu % 88 verimle elde etmiştir. Daha sonra değişik araştırmacılar çeşitli reaktifler varlığında reaksiyonu denemişlerdir. 1983 yılında Nagase (108), aynı yöntemi selenyum ve trietilamin (TEA) varlığında o-nitrofenole uygulamış ve maddeyi % 97 verimle elde etmiştir. Aynı şekilde White (109), 1985 yılında o-nitrofenolün, yüksek ısı ve basınçta paladyum klorür ve piridin varlığında karbon monoksit ile tepkimesiyle % 91 verimle 2-benzoksazolinonu elde etmiştir.



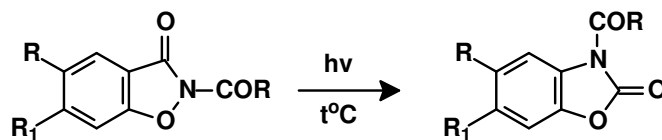
Buğday, mısır ve çeşitli bitkilerin ekstrelerinde bulunan 2,4-dihidroksi-1,4-benzoksazin-3-on ve 2,4-dihidroksi-7-metoksi-1,4-benzoksazin-3-onun sulu çözeltilerinde dayanıksız olduğu ve hızla 2-benzoksazolinon ile mantar ve böceklerle karşı direnç sağlayan 6-metoksi-2-benzoksazolinona dönüştüğü bildirmişlerdir (110).



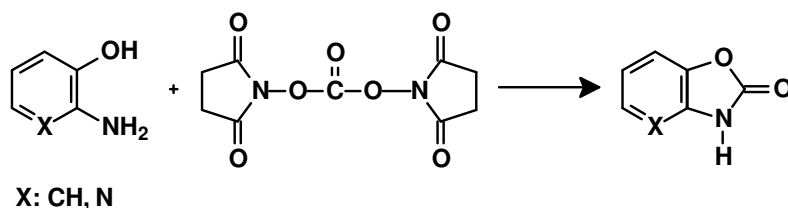
2-Aminofenolden hareketle 2-benzoksazolinonun sentezi iki şekilde gerçekleştirilmiştir. Birinci yöntemde o-aminofenolün siyanojen bromür ve ardından asit ile tepkimesi sonucu 2-benzoksazolinon elde edilirken, ikinci yöntemde o-aminofenolün önce amonyum tiyosiyanat takiben kurşun oksit ile muamelesi ve asit ortamda hidroliziyle halkanın oluştuğu bildirilmiştir (100, 111).



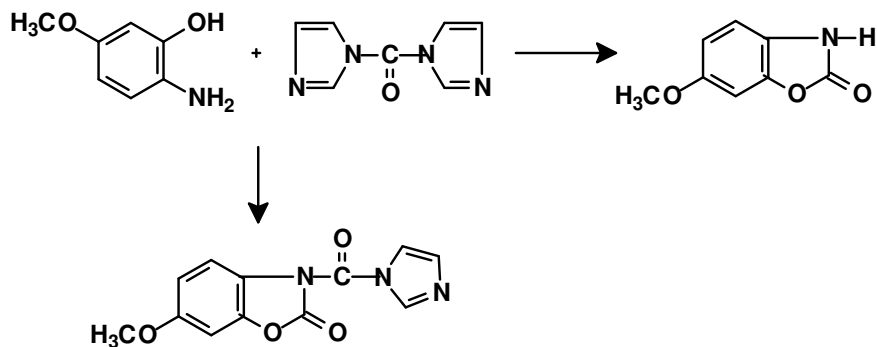
Boeshagen ve Geiger (112), 1,2-benzoksazolin-3-onun fotokimyasal olarak % 80-90 verimle, ısı sonucu ise % 50-80 verimle 2-benzoksazolinona dönüştüğünü bildirmişlerdir.



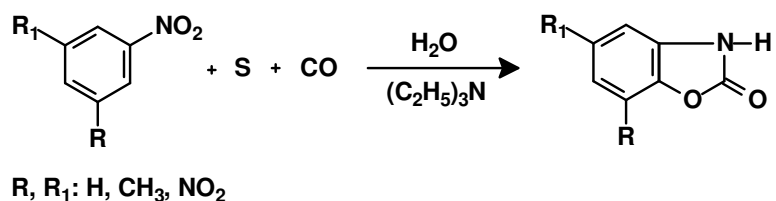
2-Aminofenolün veya 2-amino-3-hidroksipiridin N,N'-disüksinimidil karbonatla (DSC) asetonitril içindeki reaksiyonuyla % 85 verimle 2-benzoksazolinon elde edilmiştir (113).



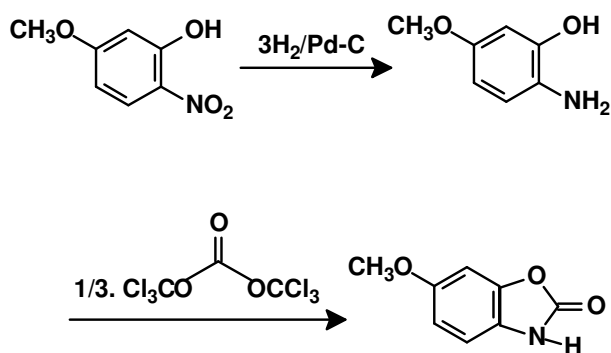
Bitki ekstralarında düşük miktarda bulunduğu bildirilen 6-metoksi-2-benzoksazolinonun eldesi için 2-amino-5-metoksifenol ve 1,1'-karbonildiimidazol reaksiyona sokulmuş ve % 95 verimle 6-metoksi-2-benzoksazolinon elde edilmiştir. Ancak bu reaksiyonun veriminin her zaman aynı olmadığı hatta bazen 3-(1-imidazolil)-6-metoksi-2-benzoksazolinon yapısında bir yan ürün oluşmasıyla reaksiyon veriminin % 34'e düştüğü bildirilmiştir. Bu yan ürünün prekürsör madde 2-amino-5-metoksifenolün kullanılmadan önce belirli bir süre 5°C'de bekletilmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Sonuçta reaksiyon verimini yükseltmek ve yan ürün oluşumunu azaltmak için uygun şartlarda saklanmış 2-amino-5-metoksifenol kullanılması gerektiği bildirilmiştir (114).



1988 Yılında yapılan bir çalışmada ise süstitüe nitrobenzenlerin su ve TEA varlığında elementel kükürt ve karbon monoksit ile redüktif karbonilasyonu ile 2-benzoksazolinonların elde edildiği bildirilmiştir (115).

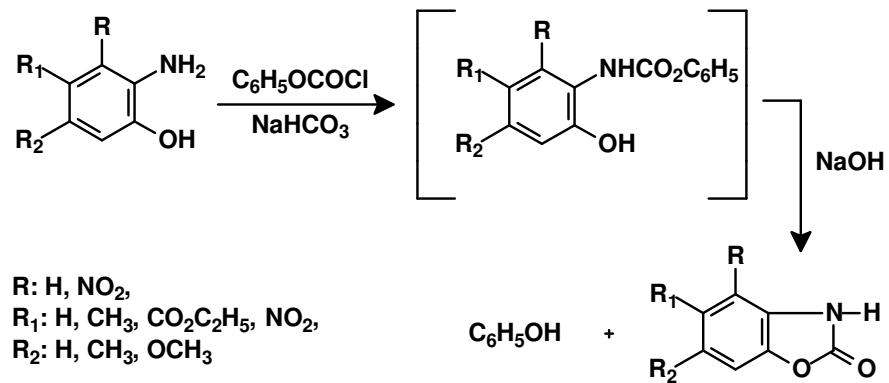


Sicker (116), 1989 yılında yaptığı bir çalışmada, 3-metoksifenolden hareketle hazırlanan 5-metoksi-2-nitrofenolün indirgenmesiyle elde ettiği 5-metoksi-2-aminofenölü, TEA varlığında karbonil kaynağı bis(triklorometil) karbonatla (trifosgen) tepkimeye sokarak 6-metoksi-2-benzoksazolinonu elde etmiştir.

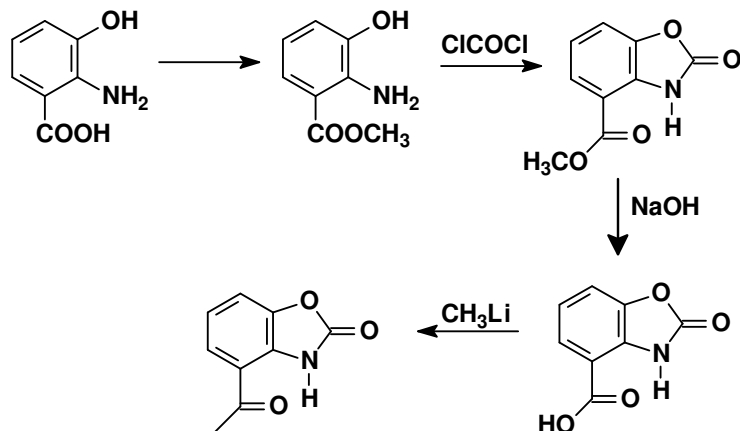


2-Benzoksazolinonlar süstitüe o-aminofenollerin fenil kloroformatla oda sıcaklığında reaksiyonuyla da elde edilmektedirler. Tepkime iki basamakta yürümektedir. Birinci basamakta o-aminofenolün fenil kloroformat ile tepkimesinden

bir ara ürün oluşmakta, ikinci basamakta ise ürün izole edilmeden sulu sodyum hidroksit ilavesi ile 2-benzoksazolinon elde edilmektedir. Reaksiyonun elektron çeken ve sunan sübstütüentlerin geniş bir serisine uygulanabilmesi avantajlarından birisidir. Yöntemin basit ve hızlı olması, güvenli, ekonomik ve zaman tüketiminin çok az olması varolan yöntemlere bir üstünlük getirmektedir. Bis (triklorometil) karbonat ve 1,1'-karbonildiimidazolün pahalı olmaları ve protik çözücülerin varlığında kullanılamamalarından dolayı da fenil kloroformat ile halka kondenzasyonunun daha üstün olduğu bildirilmiştir (117).

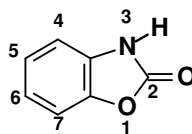


4-Asetil-2-benzoksazolinon insektisit özelliği olan ancak bitkiden izolasyonunun zorluğu ve az miktarda olması nedeniyle kimyasal sentezi yoluna gidilen bir maddedir. Bunun için 3-hidroksiantranilik asit önce metil esterine dönüştürülmüş takiben fosgenle halka siklizasyonu yapılmıştır. Dört numaralı konumdaki ester grubu alkali ortamda hidroliz edilip asit türevine dönüştürülmüş, takiben metil lityumla redüksiyon sonucu 4-asetil-2-benzoksazolinona ulaşılmıştır (118).

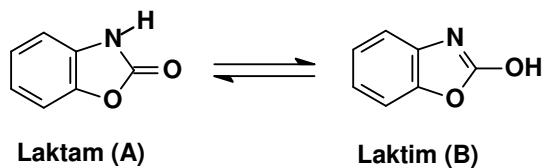


2.1.2. Kimyasal Özellikleri

2-Benzoksazolinon, 2-oksazolinon halkası ile benzenin kaynaşmasından oluşmuş heterosiklik bir halkadır. 139-140°C’de eriyen beyaz renkli bir bileşiktir. Sulu çözeltilerinde pH<5’te noniyonize, pH>11.5’da iyonize halde bulunduğu bildirilmiştir. Numaralandırılması aşağıda gösterildiği şekildedir.

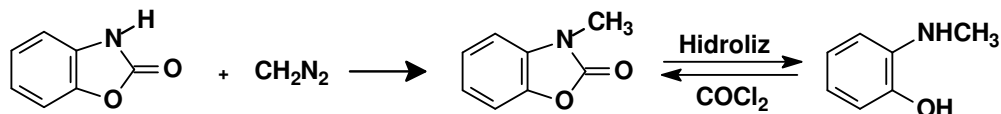


2-Benzoksazolinonlar üzerinde yapılan çalışmalarda, üç numaralı konumda süstitüent içermeyen türevlerin azot atomundaki serbest hidrojeninden dolayı laktam-laktim dengesinde bulunduğu bildirilmektedir. İlk olarak 1890 yılında Seidel (119), 2-benzoksazolinonların, 2-benzoksazolinon (A) ve 2-hidroksibenzoksazol (B) şeklinde iki totomerik yapıda bulunabileceğini öne sürmüştür.

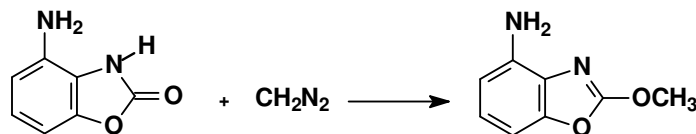


Siedel’den sonra bu konu hakkında çalışmalar yoğunlaşmış ve reaksiyonlarda hangi formun baskın olacağı kimyasal ve spektral bulgulara dayanarak belirlenmeye çalışılmıştır. Zinner ve arkadaşları (120), 2-benzoksazolinonun laktam ve laktim

formunu saptamak için halkanın değişik türevlerini, diazometanla reaksiyona sokmuşlar ve sadece N-metil türevlerinin oluştuğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, sentezlenen N-metil-2-benzoksazolinonların hidrolizi ile yalnızca N-metilaminofenollerin oluştuğunu, bu bileşiklerin de fosgenle halka kapatma reaksiyonu sonucu tekrar N-metil-2-benzoksazolinonların elde edildiğini bildirmişlerdir.



Daha sonra aynı araştırmacılar 2-benzoksazolinonun benzen halkasında amin ve hidroksil grubu taşıyan türevlerinin diazometanla reaksiyonu incelenmiş ve sadece 4-amino türevinin o-metil laktim formunda bir bileşik verdiğini bildirmişlerdir (120-124).



Groth (125) da, bazı benzoksazolinon kristalleri üzerinde yaptığı çalışmada, 2-benzoksazolinon türevlerinin laktam formunda olduğunu bildirmiştir.

2-Oksazolinon halkasının açılması

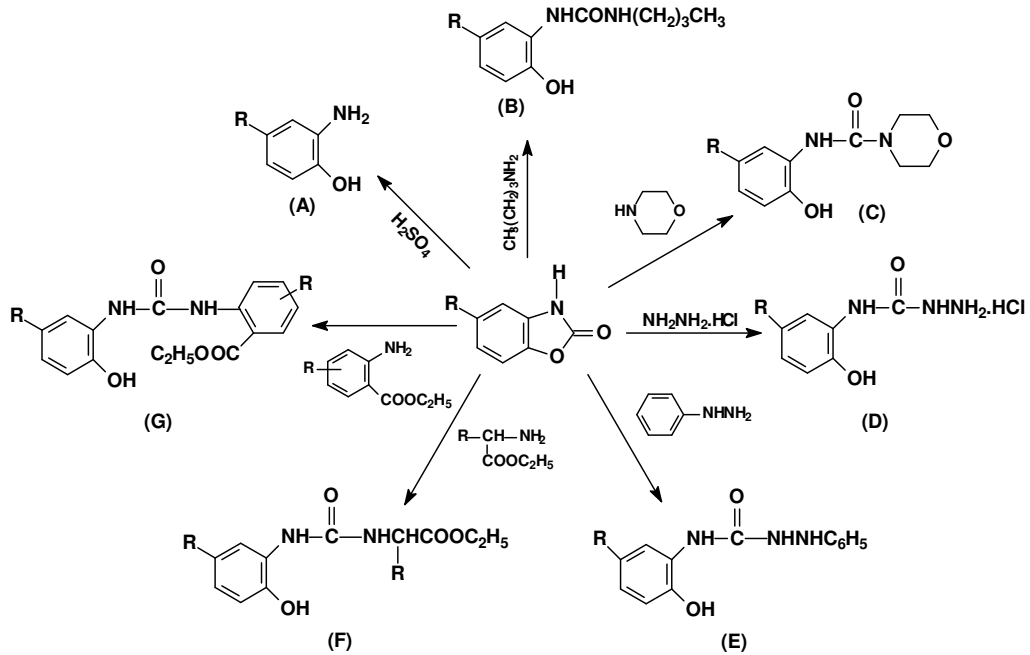
2-Benzoksazolinonların asit hidrolize dayanıklı olduğu fakat derişik asitlerle basınç altında veya uzun süre ısıtılmayla o-aminofenol türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (102, 126). Hoyer ve Noll (127), 5-(β -hidroksietilsülfonil)-2-benzoksazolinonların derişik sülfürik asit ile yüksek ısıda 2 saat ısıtılması sonucu 4-(β -hidroksietilsülfonil)-2-aminofenollerin (**A**) elde edildiğini göstermişlerdir.

2-Benzoksazolinonların derişik alkali hidroksit çözeltileriyle uzun süre ısıtmakla da o-aminofenol türevlerine dönüşeceği bildirilmiştir (102, 120, 121, 123, 128). Kalcheva ve arkadaşları (129), alkali reaktif olarak bütilamini kullandıklarında halkanın açılmasıyla N,N'-disüstitüe üre (**B**) yapısında bir bileşğin elde edildiğini bildirmişlerdir.

3-Süstitüe-2-benzoksazolinonların alkali hidrolizinin sulu ortamda gerçekleşebileceği ancak o-aminofenol veriminin düşük olduğu belirtilmiş, bu durumun 3-süstitüe-2-benzoksazolinonların sudaki çözünürlüğünden kaynaklandığı, daha iyi bir hidrolizin 2-etoksietanol içerisinde benzoksazolinon/alkali oranının 1/2 olması durumunda gerçekleşeceği ileri sürülmüştür (126).

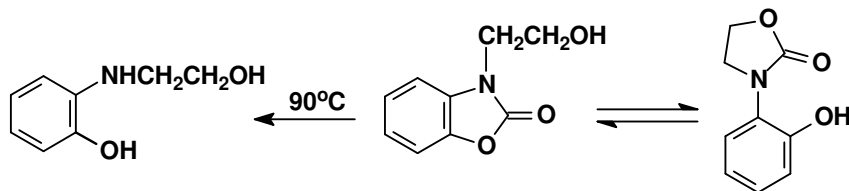
Wagner ve Leistner (130), morfolin, hidrazin ve fenil hidrazinin 2-benzoksazolinon halkası üzerine etkisi ile aynı sonucun alınacağını göstermişlerdir. Bu çalışmada morfolin etkisiyle ise N-(2-hidroksifenil)morfolinamit (**C**), hidrazinin etkisiyle 4-(2-hidroksifenil)semikarbazit hidroklorür (**D**), fenil hidrazinin etkisiyle 1-fenil-4-(2-hidroksifenil)semikarbazit (**E**) elde edildiği gösterilmiştir.

Benzer şekilde 2-benzoksazolinonun amino asit ve antranilik asit esterleri ile muamelesi sonucu laktam yapısının açıldığı ve (**F**) ve (**G**) yapılarının oluştuğu belirtilmiştir (126).



Bränstad ve Ekberg (131), alkali çözücülerde N-(2-hidroksietil)-2-benzoksazolinonun hızla N-(2-hidroksifenil)-2-oksazolidona dönüştüğünü ve çözelti içerisinde daha düşük hidrojen iyonu konsantrasyonu ile reaksiyonun tersine döndüğünü bildirmişlerdir. Bileşiğin N-(2-hidroksietil)-2-hidroksianiline 25°C'de

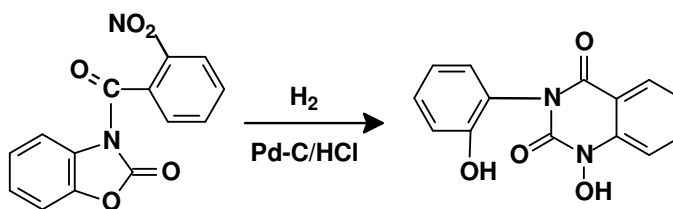
çok yavaş hidroliz olması sebebiyle hidrolizin gerçekleşebilmesi için çözeltinin 90°C'ye ısıtılması gerektiğini belirtmişlerdir.



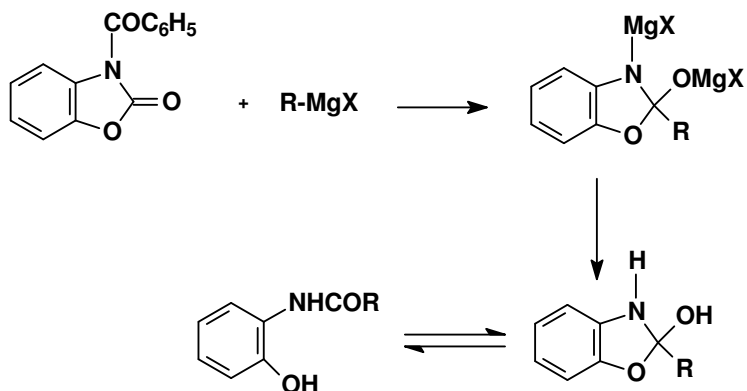
Lityum alüminyum hidrürün -N-C-O- grubu içeren değişik heterosiklik halkalara etkisiyle karbon oksijen bağının açıldığı, lakton grubunun yarıldığı takiben -N-C-O- grubunun açılması ile 2-(N-metilamino)fenol bileşiklerinin elde edildiği gösterilmiştir (132).



3-(2-Nitrobenzoyl)-2-benzoksazolinonun % 5'lik palladyum karbon ve hidroklorik asitteki katalitik hidrojenasyonu sonucu 1-hidroksi-3-(2-hidroksifenil) kinazolin-2,4-dion elde edilmektedir (133).



3-Açıl-2-benzoksazolinonlarda halkanın, Grignard bileşikleriyle reaksiyonu sonucu açıldığı ve 2-açilaminofenol elde edildiği bildirilmiştir (134).

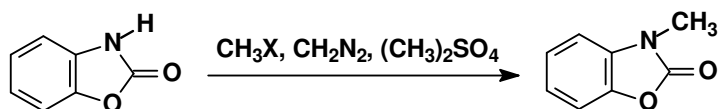


Üç numaralı konumdan yürüyen reaksiyonlar

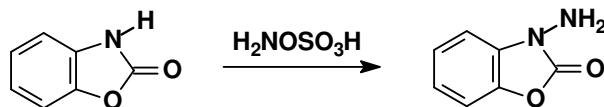
2-Benzoksazolinonun formaldehit ve sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu *Mannich bazlarına* ulaşılır (15, 135-139).



2-Benzoksazolinonun metil halojenür, diazometan ya da dimetilsülfatla reaksiyonu sonucu 3-metil-2-benzoksazolinona ulaşılır (13, 120, 123, 124, 126, 140).

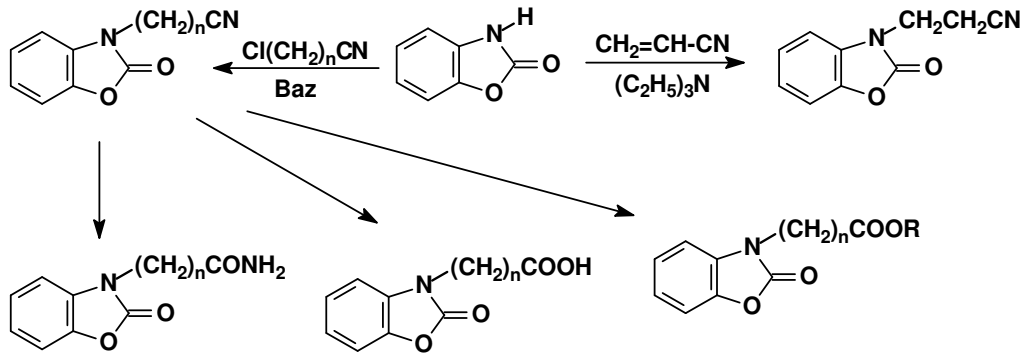


2-Benzoksazolinonun sodyum karbonat varlığında hidroksilamin-o-sülfonik asit ile reaksiyonu sonucu 3-amino-2-benzoksazolinon elde edilir (141).

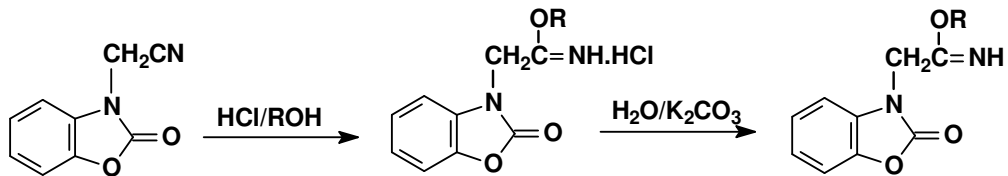


2-Benzoksazolinonların etil asetatlı ortamda, TEA varlığında akrilonitrille *Michael katımı* sonucu ya da kloroasetonitril, 2-kloropropiyonitril ve 4-klorobutironitrille alkali ortamda N-alkilasyonu sonucu 3-siyanoalkil-2-

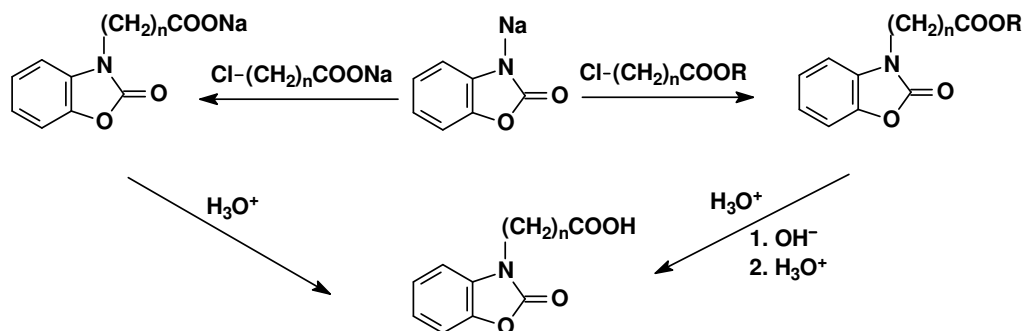
benzoksazolinonların elde edildiği, elde edilen bu türevlerin hidrolizlenerek uygun asit, ester ve amit türevlerine dönüştürüldüğü bildirilmiştir (17, 142-147).



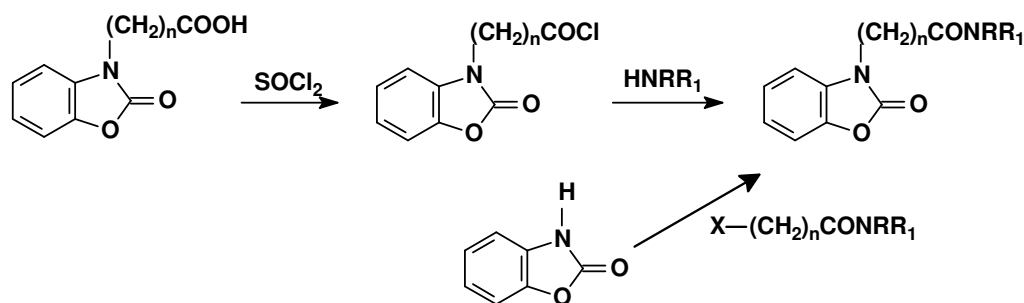
Elde edilen bu nitril türevlerinden asetonitril türevi, düşük ısıda kuru hidroklorik asit ile doyurulmuş absöü metanol ile muamele edildiğinde 2-benzoksazolinonasetimidik asit esterinin hidroklorür tuzunun elde edildiği, potasyum karbonat çözeltisi ile muamele edilerek tuzundan kurtarıldığı bildirilmiştir (145).



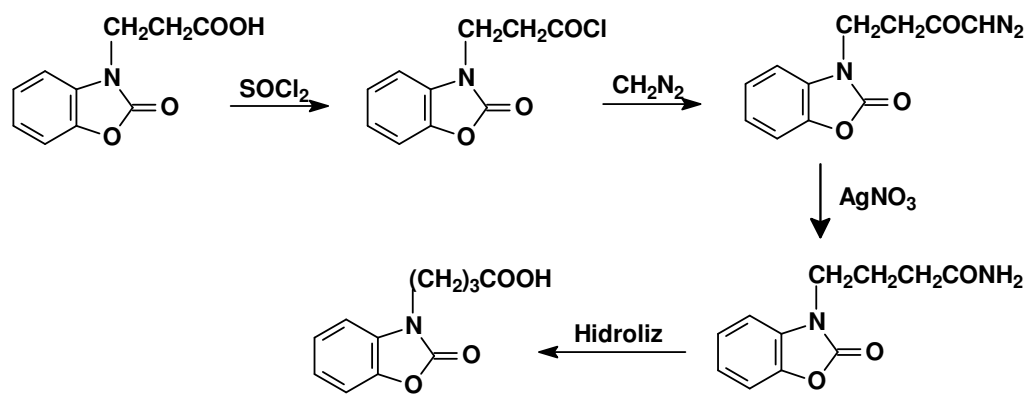
2-Benzoksazolinonun alkali ortamda metalik sodyum ile reaksiyonu sonucunda elde edilen sodyum tuzunun, haloalkanoik asit esterleri ile uygun çözücü içindeki reaksiyonu sonucu alkil 2-benzoksazolinon-3-il alkanoat türevleri elde edilir. Bunların hidrolizi ile uygun asit türevlerine geçilir. Reaksiyon ester türevleri yerine haloalkanoik asit türevlerinin sodyum tuzlarının kullanımı ve takiben hidrolizi ile de aynı sonucu verir (148-150).



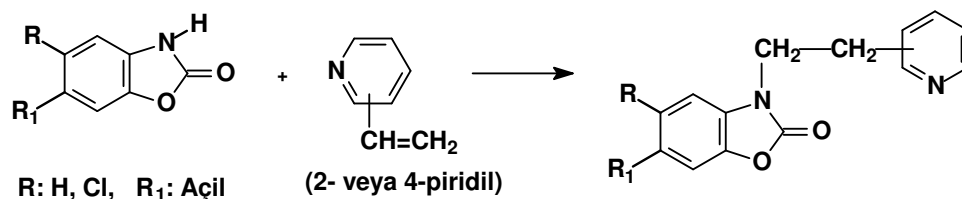
3-(N,N-Disubstitüeaminokarbonilalkil)-2-benzoksazolinonlar uygun alkanolik asit türevlerinin, tiyonil klorür takiben aminlerle reaksiyonu sonucu ya da halkanın N,N-disubstitüehaloalkilamitlerle reaksiyona sokulmasıyla elde edilir (29, 151-153).



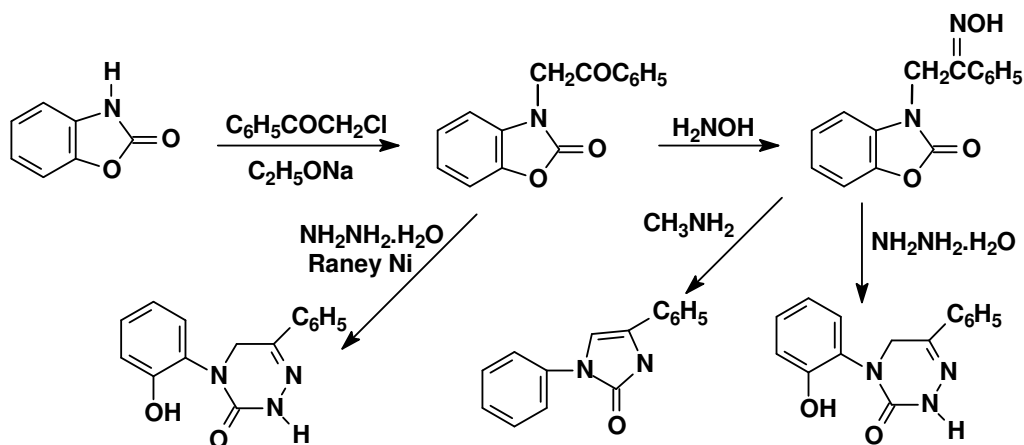
3-(2-Benzoksazolinon-3-il)propanoik asit türevlerinden hareketle yan zinciri bir karbon uzatarak, 4-(2-benzoksazolinon-3-il)butanoik asit elde edilmiştir. Bunun için ilgili asit türevinin, tiyonil klorürle asit klorürü hazırlanmış ve elde edilen bileşik diazometan ve gümüş nitratla tepkimeye sokularak butanamit türevine, amit grubunun hidrolizi ile asit türevine ulaşılır (154).



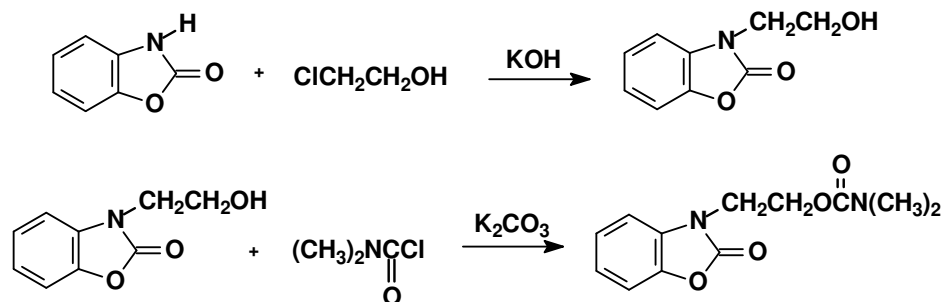
2-Benzoksazolinonların 2-/4-vinilpiridin ile *Michael katım reaksiyonuna* sokulması sonucu 3-[2-(2-/4-piridil)]etil-2-benzoksazolinon yapısında bileşikler elde edilmiştir (14, 24, 26, 35).



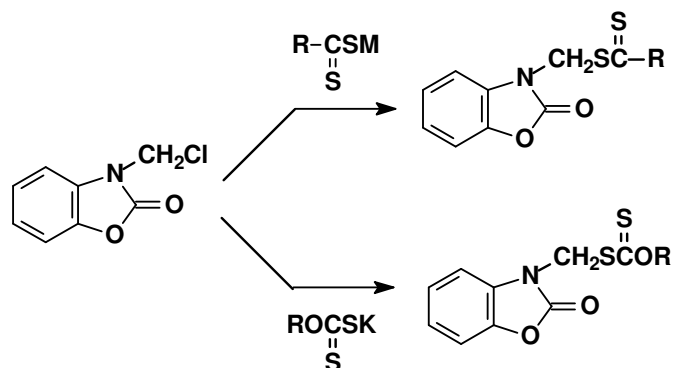
2-Benzoksazolinonların etanollü ortamda sodyum etoksit varlığında fenaçil klorürle reaksiyonu sonucu 3-fenaçil-2-benzoksazolinonlar, bunların da hidroksilaminle reaksiyonu sonucu oksimler elde edilir. Ele geçen bu türevlerin alkollü ortamda hidrazin hidrat ve metil aminle reaksiyonu sonucu 3-triazinonlar ve 2-imidazolinonlar elde edilir. 3-Fenaçil-2-benzoksazolinonların hidrazin hidrat ve Raney Nikeli kullanılarak redüktif siklizasyonu ile de 3-okso-1,2,4-triazinler elde edilir (155).



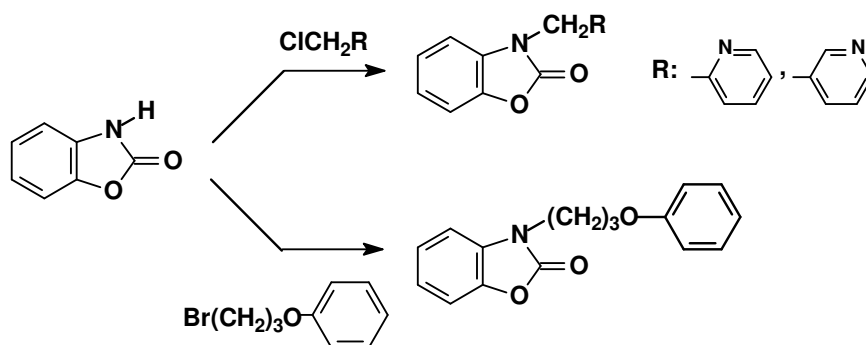
D'amico ve Bollinger (156), 2-benzoksazolinonu potasyum hidroksit varlığında 2-kloroetanol ile muamele etmiş ve 3-(2-hidroksietil)-2-benzoksazolinonu elde etmişlerdir. Elde ettikleri 3-(2-hidroksietil)-2-benzoksazolinonların alkali şartlar altında dimetilkarbamoil klorür ile reaksiyonu sonucu 2-(2-benzoksazolinon-3-il)etil dimetil karbamatı elde etmişlerdir (157).



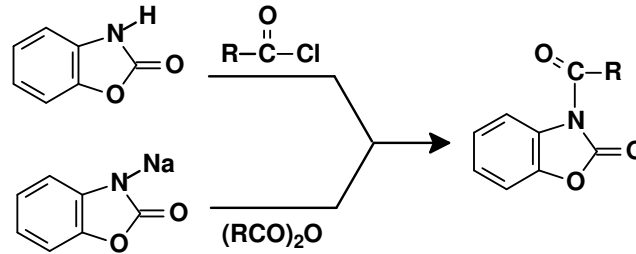
3-Klorometil-2-benzoksazolinonun alkil ditiyokarboksilik asit tuzu ile reaksiyonu sonucu (2-benzoksazolinon-3-il)metil alkilditiyokarboksilat (157), potasyum etil veya izopropil ksantatla ısıtılmasıyla (2-benzoksazolinon-3-il)metil, etil veya izopropil ksantatın elde edildiği bildirilmiştir (158).



2-Benzoksazolinonun alkali varlığında 2-/3-klorometilpiridin ile reaksiyonu sonucu, N-(2-/3-piridilmetil)-2-benzoksazolinonun ve 3-fenoksipropil bromür ile muamelesi sonucu, 3-(3-fenoksipropil)-2-benzoksazolinonun elde edildiği bildirilmiştir (157).



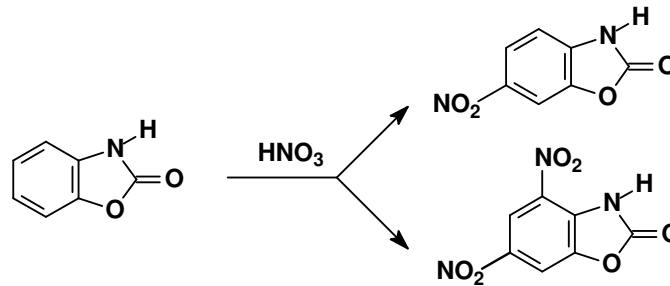
3-Açıl-2-benzoksazolinonlar, 2-benzoksazolinonun asit klorürlerle ya da alkali varlığında asit anhidritlerle reaksiyonu sonucu elde edilmektedir (5, 124).



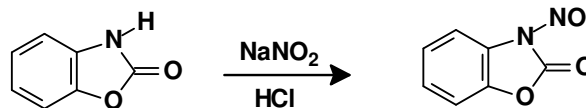
2-Benzoksazolinonun benzen halkasına süstitüsyon reaksiyonları

2-Benzoksazolinon molekülünün klasik elektrofilik süstitüsyon reaktiflerine karşı özel bir ilgi gösterdiği ve yönlendirici etkinin halka içi azot tarafından belirlendiği, bunun sonucu olarak da süstitüsyonun öncelikle altı numaralı konumdan daha ileri aşamalarda ise dört numaralı konumdan yürüdüğü bildirilmiştir.

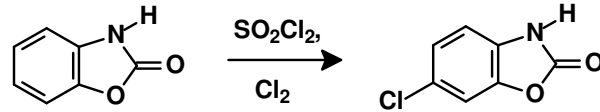
Halkanın nitrik asit ile nitrolanması sonucu 6-nitro-2-benzoksazolinonun elde edildiği bildirilmiştir (159). Wagner ve Leistner (130) ise, HNO_3 ile yapılan reaksiyonda kullanılan asidin derişimine bağılı olarak 6-nitro ve 4,6-dinitro türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



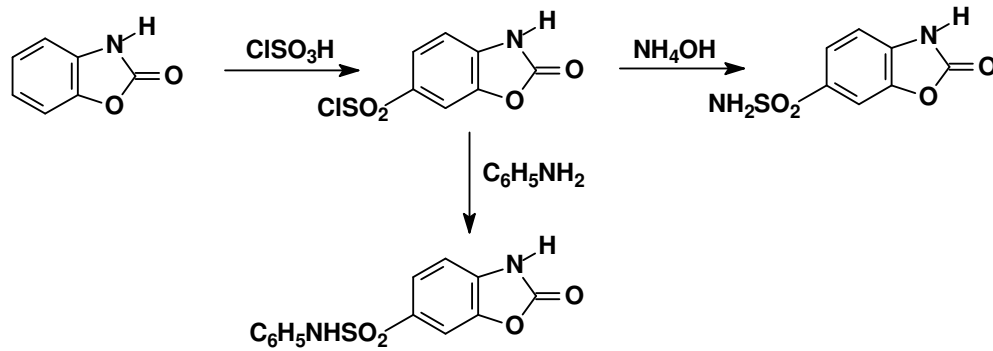
2-Benzoksazolinonunun sodyum nitrit ve hidroklorik asitle reaksiyonu sonucu, N-nitrozo-2-benzoksazolinon düşük verimle sentezlenmiştir (160).



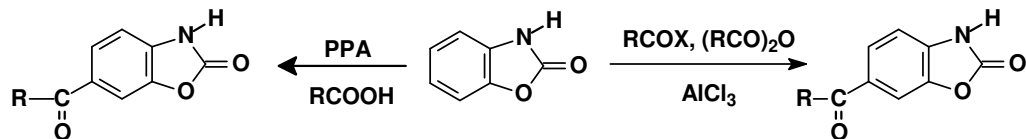
2-Benzoksazolinonun sülfürl klorür ile asit ortamda klorlanması ile 6-kloro-2-benzoksazolinon (5) elde edilirken, maddenin değişik çözücülerdeki çözeltilerinden klor gazı geçirilmesiyle de 6-kloro-2-benzoksazolinonun elde edildiği bildirilmiştir (111).



2-Benzoksazolinon halkasının klorosülfonik asitle elektrofilik süstitüsüyonu sonucu 6-klorosülfonil-2-benzoksazolinon elde edilir. Bu bileşiğin amonyum hidroksit veya anilin ile reaksiyonu da sülfonamit ve sülfonanilit türevleri elde edilir (161).

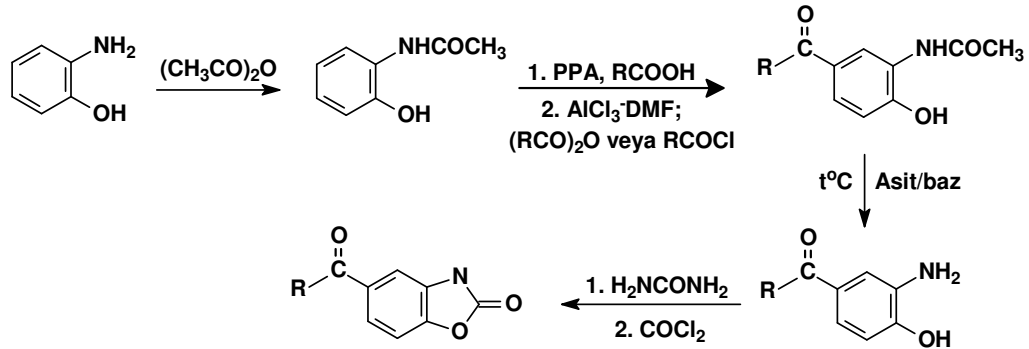


6-Açıl-2-benzoksazolinonların hazırlanması için iki yöntem bildirilmiştir. Bu yöntemlerden birincisinde çözücü ve katalizör olarak polifosforik asit (PPA), reaktif olarak da karboksilli asitler kullanılmıştır (6, 7). İkinci yöntemde ise alüminyum triklorür (AlCl_3) – dimetilformamit (DMF) varlığında asit halojenür veya anhidritler (*Friedel Crafts reaksiyonu*) kullanılmıştır (162, 163).

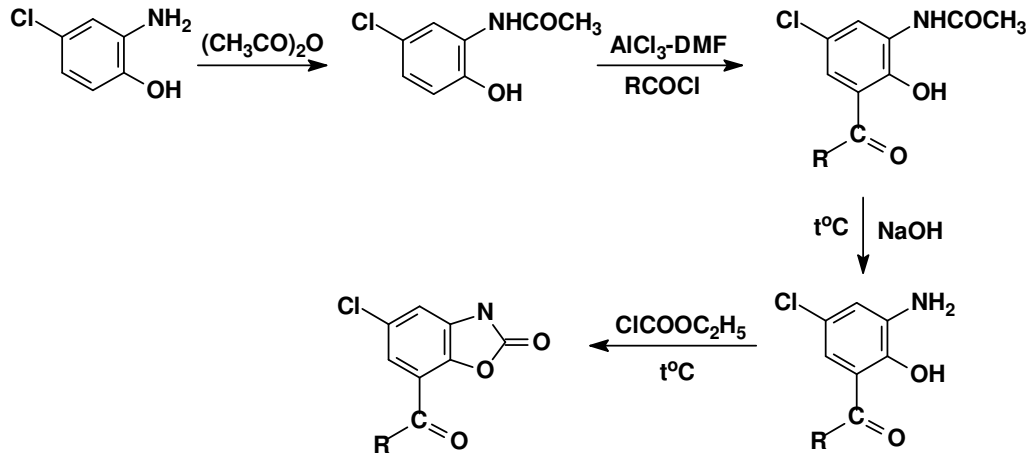


5-Açıl-2-benzoksazolinon yapısındaki bileşiklerin kazanılmasında 4-açıl-2-aminofenollerden hareket edildiği bildirilmiştir. Sentez için gerekli 4-açıl-2-

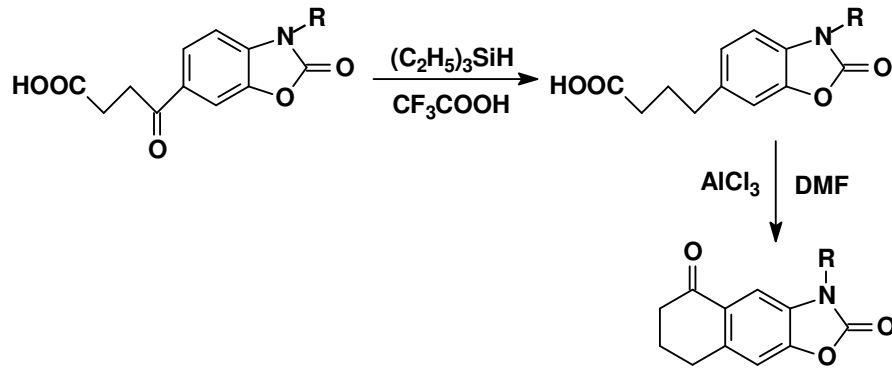
aminofenoller, aminofenolün asetik anhidrit ile amin grubunun korunup açıldikten sonra deasetilasyonu sonucunda kazanılmakta ve takiben üre veya fosgen ile reaksiyona sokularak 5-açıl-2-benzoksazolinonlar sentezlenmektedir (163).



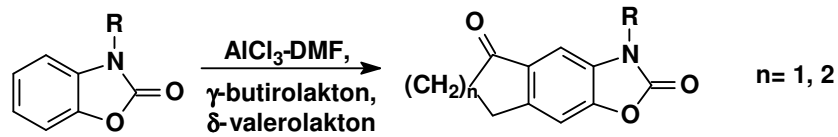
5-Kloro-7-açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin sentezi için de 4-kloro-2-aminofenolden hareket edildiği, N-asetilasyonu takiben açılasyon sonrasında piridin içerisinde etil kloroformatla reaksiyon sonucunda 5-kloro-7-açıl-2-benzoksazolinon yapısına ulaşıldığı bildirilmiştir (40).



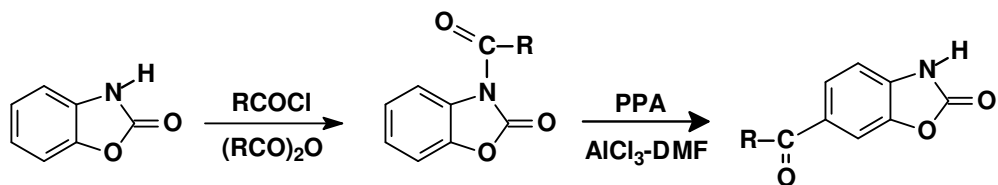
2-Benzoksazolinonların siklik anhidritlerle *Friedel Crafts reaksiyonu* sonucu yan zincirde karboksil grubu taşıyan bir keton olduğu, keton grubunun trietilsilan ve trifluoroasetik asit kullanılarak redüklendiği ve elde edilen ürünün $\text{AlCl}_3\cdot\text{DMF}$ varlığında molekül içi *Friedel Crafts açılleme reaksiyonu* sonucu sikloheksano[2,3-f]benzoksazol-2,5-dion yapısında siklik bir ketona dönüştüğü bildirilmiştir (164). Bu reaksiyon *Haworth reaksiyonu* olarak bulunur.



Haworth reaksiyonu, 2-benzoksazolinonun AlCl_3 -DMF varlığında γ -butiro veya δ -valerolaktonla açılmesiyle kısaltılmıştır (165).

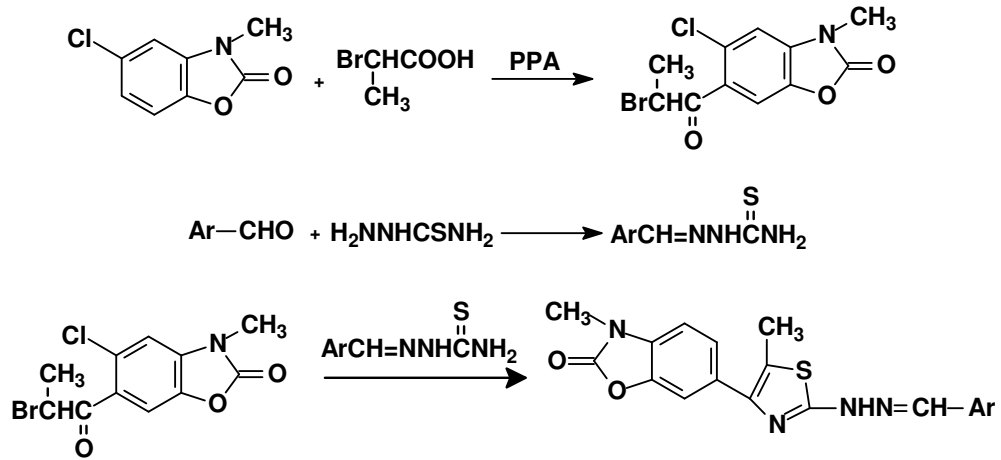


6-Açıl-2-benzoksazolinonların hazırlanmasında alternatif bir yol da 1989 yılında Cotelle ve arkadaşlarının *Chattaway çevrilmesini* 2-benzoksazolinonlara uygulamasıyla olmuştur. Asit anhidritleri veya açıl halojenürlerin, 2-benzoksazolinon ile piridin içindeki reaksiyonu ile 3-açıl-2-benzoksazolinonlar hazırlanmış, bunların da PPA içinde $110-130^\circ\text{C}$ 'de 1.5-3.5 saat ısıtılması sonucu açıl göçü ile 6-açıl-2-benzoksazolinon türevlerine ulaşılmıştır. (166). Benzer reaksiyonu Uçar ve arkadaşları (167, 168), N-açıl türevlerini tetrahidrofuran (THF) içinde, TEA varlığında asit anhidriti veya asit klorürleriyle tepkimeye sokarak elde etmiş, bunların da alüminyum klorür varlığında 165°C 'de üç saat ısıtılmasıyla yüksek verimle 6-açıl-2-benzoksazolinonlara ulaşmışlardır.

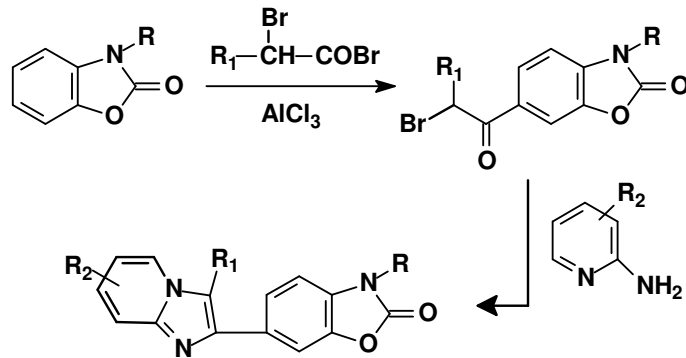


3-Metil-5-kloro-2-benzoksazolinonun PPA'li ortamda 2-bromopropanoik asit ile ısıtılması sonucu 3-metil-5-kloro-6-(2-bromopropionil)-2-benzoksazolinon

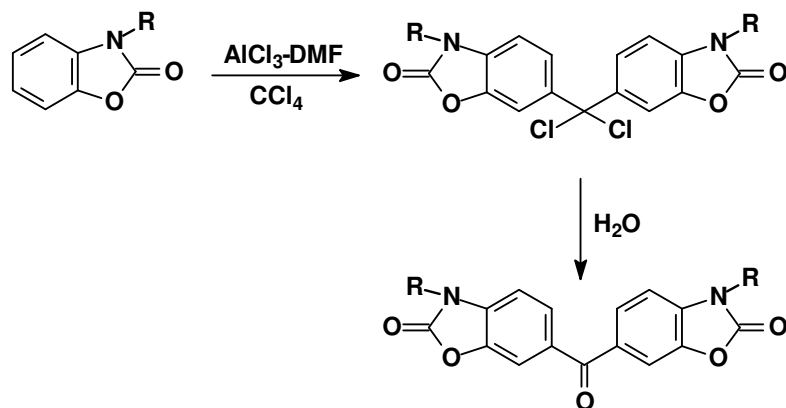
hazırlanmıştır. Tiyosemikarbazitin sodyum asetat varlığında uygun aldehitlerle reaksiyonu ile de tiyosemikarbazonlar elde edilmiştir. Takiben elde edilen bu iki türevin reaksiyonu sonucu 2-arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metiltiyazol hazırlanmıştır (169).



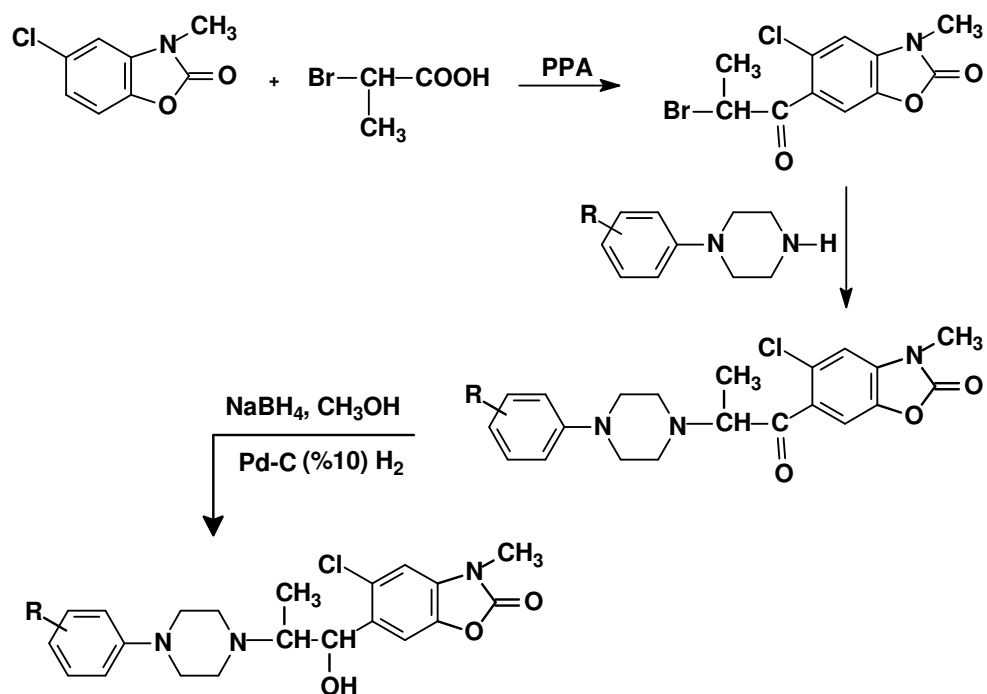
6-(α -Bromoasil)-2-benzoksazolinon türevleri, 2-benzoksazolinonun AlCl_3 varlığında uygun α -bromoasit klorürlerle *Friedel Crafts açilleme reaksiyonu* ile hazırlanmıştır. Bu haloketonların süstitüe 2-aminopiridinlerle kondenzasyonu ile 5-(imidazo[1,2-a]piridinil)-2-benzoksazolinon türevleri elde edilmiştir (170).



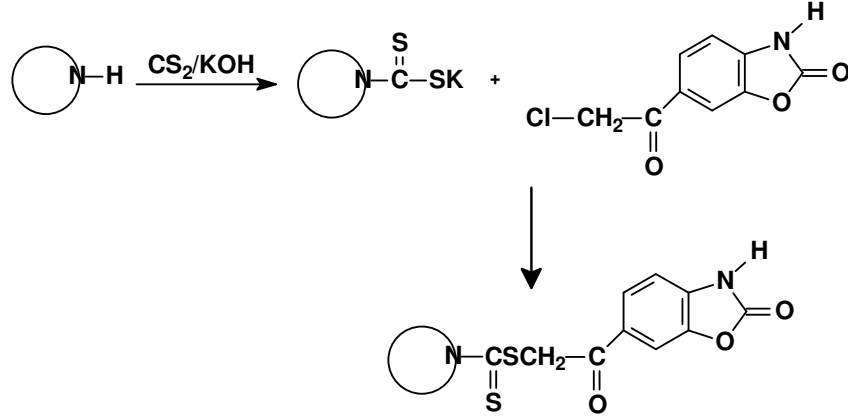
N-Alkil-2-benzoksazolinonların AlCl_3 -DMF içerisinde karbon tetraklorür ve takiben su ile hidrolizi sonucu simetrik 2-benzoksazolinonun keton türevlerine ulaşılmıştır (171).



2-Benzoksazolinonun PPA'li ortamda uygun asit türevleri ile açillenmesi ve takiben süstitüe piperazin türevleri ile N-alkillenmesi sonucu 6-süstitüepiperazino keton türevleri elde edilmiş ve takiben kullanılan amine göre *eritro* veya *treo* formunda uygun etanol ve propanol türevleri oluşturulmuştur. Katalitik hidrojenasyonda sadece *eritro* türevlerin elde edildiği, sodyum borhidrür ile redüksiyonda ise 85/15 oranında *treo/eritro* formun oluştuğu, ayrıca sekonder aminlerle *eritro* formun, tersiyer aminlerle ise *treo* formun daha çok oluştuğu ^1H -NMR'da etkileşme sabitleri yardımıyla gösterilmiştir (13, 28).

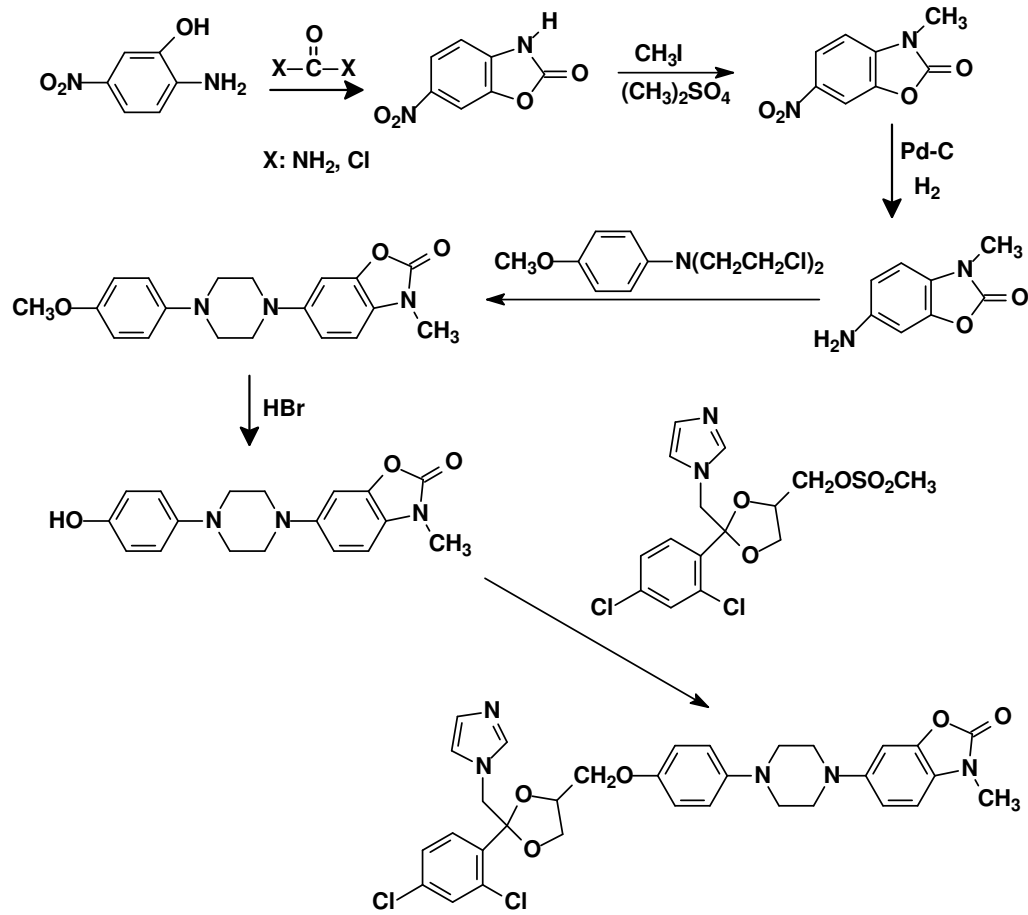


6-(2-Kloroasetil)-2-benzoksazolinonlar ve potasyum ditiyokarbamat türevlerinin reaksiyonu sonucu, 6-[2-(N,N-disübstitüe tiyokarbonil)tiyo)asetil]-2-benzoksazolinon yapısında bileşiklere ulaşılmıştır (172).

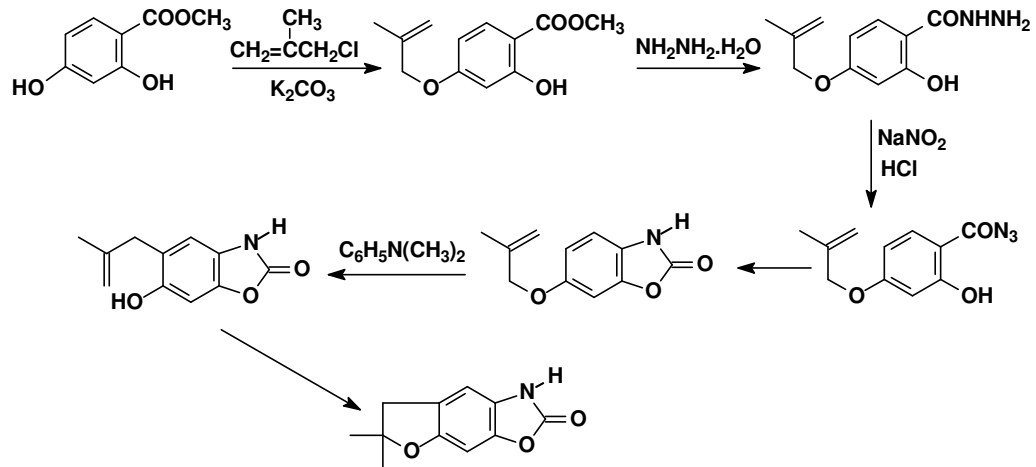


2-Benzoksazolinon taşıyan değişik yapıda bileşikler

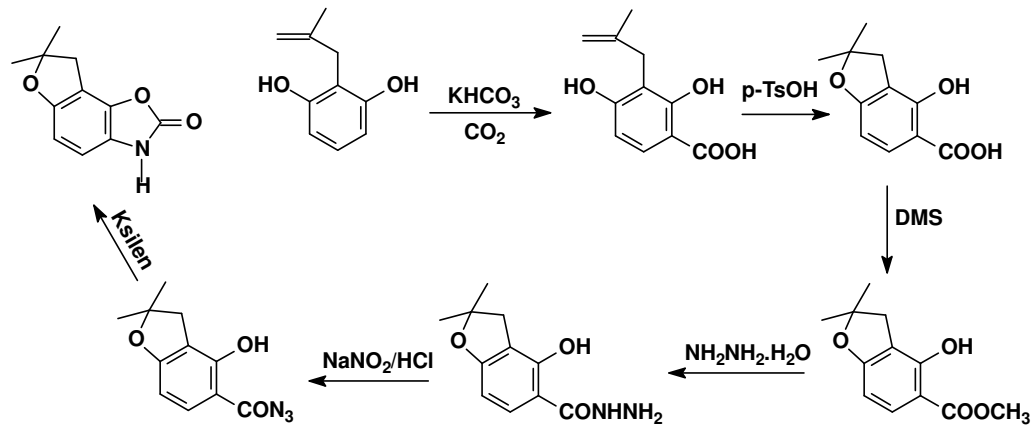
Ketokonazolün (itrakonazol, saperkonazol vb.) piperazin halkası üzerinde asetil grubu yerine N-metil-2-benzoksazolinon grubu getirilerek 3-metil-6-{4-[4-[*cis*-2-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)metil-1,3-dioksolan-4-il]metilenoksifenil]piperazin}-2-benzoksazolinon elde edilmiştir. Bileşiğin sentezi için ilk aşamada 2-hidroksi-4-nitroanilin karbonik asit türevleriyle reaksiyona sokularak 6-nitro-2-benzoksazolinon, takiben metil iyodür veya dimetilsülfatla muamele sonucu 6-nitro-N-metil-2-benzoksazolinon, 6-nitro grubunun palladyum varlığında katalitik hidrojenasyonu ile 6-amino türevi elde edilmiştir. Bu maddenin N,N-bis-(2-kloroetil)-p-anisidin ile reaksiyonu sonucu 6-(4-(4-metoksifenil)piperazinil)-2-benzoksazolinon, takiben hidrobromik asit ilavesiyle oluşan fenolün *cis* 2-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-metil)-4-metil-1,3-dioksolan metan sülfonat ile reaksiyonu sonucu söz konusu bileşiğe ulaşılmıştır (173).



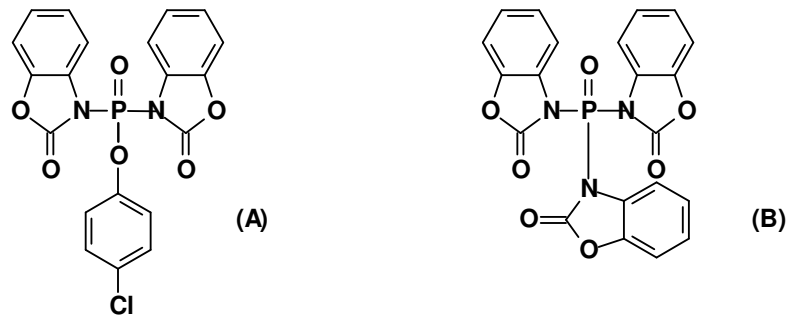
6,6-Dimetil-6,7-dihidrofuro[3,2-f]-2-benzoksazolinonun sentezinde önce metil β -rezorsilat 3-kloro-2-metilpropen (metalil klorür) ile kaynatılarak 2-hidroksi-4-metaliloksibenzoat elde edilmiş; takiben bileşiğin hidrazin hidratla ısıtılması sonucu hidrazit oluşturulmuştur. Elde edilen bileşiğin sodyum nitrit ve hidroklorik asitle azide çevrilmesini takiben *Curtius çevrilmesi* ile 6-metaliloksi-2-benzoksazolinon elde edilmiştir. 6-Metaliloksi-2-benzoksazolinonun *Claisen çevrilmesi* sonucu 6-hidroksi-5-metalil-2-benzoksazolinon, bu bileşikten de halka kapatılması sonucu istenilen bileşiğe ulaşılmıştır (174).



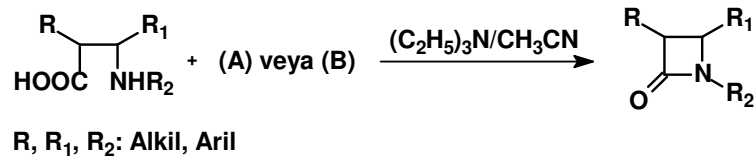
7,7-Dimetil-7,8-dihidrofuro[3,2-f]-2-benzoksazolinon, 2-metilrezorsinol ve potasyum bikarbonatın çözeltisinden karbondioksit gazı geçirilmesini takiben oluşan 3-metil- β -rezorsilik asidin halka kapatılması sonucu elde edilen 4-hidroksi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-karboksilik asitten hareketle benzer reaksiyon şartlarında kazanılmıştır (174).



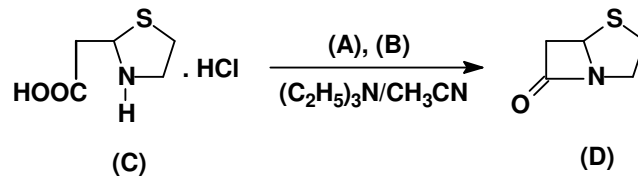
β -Amino asitlerden molekül içi dehidratasyon yoluyla β -laktam oluşumunda kondanse edici reaktif olarak arıl bis(2-benzoksazolinon-3-il)fosfinat (**A**) ve tris(2-benzoksazolinon-3-il)fosfin oksit (**B**) kullanılmıştır (175).



N-Süstitüe ve nonsüstitüe β -amino asitlerin **A** ve **B** ile TEA varlığında sıcak asetonitril içinde muamelesi sonucu yüksek verimlerde monosiklik β -laktamlar elde edilmiştir (175).



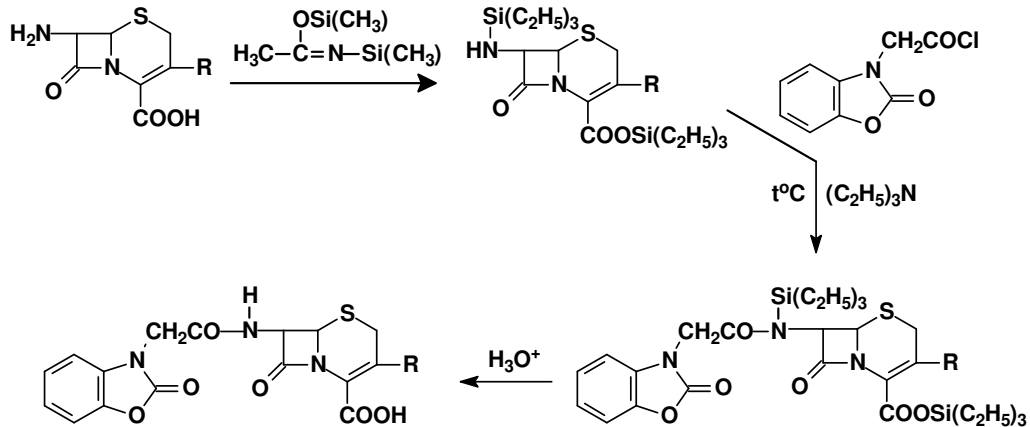
Bu yöntem penisilin tipi β -laktamların [4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-7-on (penam)] (**D**) ana iskeletini sentez etmek için kullanılmıştır. Bunun için 2-tiyazolidinasetik asit hidroklorürün (**C**) asetonitril içinde TEA varlığında **B** ile altı saat ısıtılması sonucu istenen β -laktam türevine ulaşılmıştır. Aynı reaksiyon **A** ile yapıldığında reaksiyon verimi yarı yarıya düşmüştür (175).



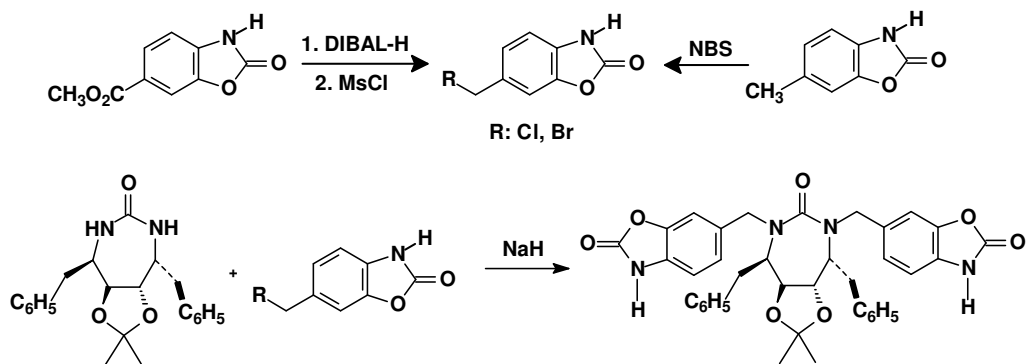
2-Oksazolon ve 2-benzoksazolinon çekirdeği tarafından aktive edilen tiyofosfinat ve fosfin oksit bileşikleri amitlerin, esterlerin ve tiyoesterlerin hazırlanmasında da kullanılan önemli kondenzasyon reaktiflerindendir (176).

Amino yan zincirinde 2-benzoksazolinon-3-il asetik asit grubu içeren yeni sefalosporin türevlerinin sentez edilmesi için öncelikle 7-aminodesasetoksisefalosporinik asit (7-ADCA) ve 7-aminosefalosporinik asit (7-ACA) diklorometanlı ortamda N,O-bis(trietilsilil)asetamit ile silillenmiş, takiben

sililli türevlere TEA'li ortamda 0-5°C arasında 2-benzoksazolinonun asit klorürleri ilave edilip, asit ortamda hidroliz yapılarak, silil grupları uzaklaştırılıp istenilen bileşiklere ulaşılmıştır (177).

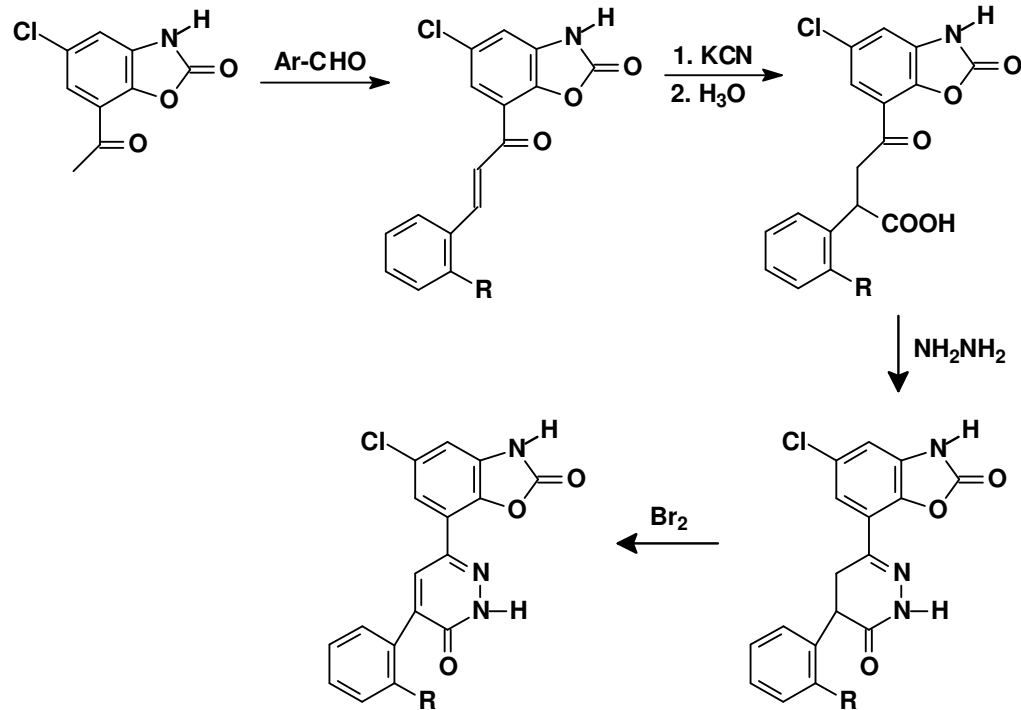


2,2-Dimetil-4,8-dibenzil-5,7-[bis-(2-benzoksazolinon-6-il)metil]dioksolo[4,5-e]-1,3-diazasikloheptan-6-on, 6-halojenometil-2-benzoksazolinonun 2,2-dimetil-4,8-dibenzildioksolo[4,5-e]-1,3-diazasikloheptan-6-on ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentez ilkel maddesi 6-halojenometil-2-benzoksazolinon, 6-metoksikarbonil-2-benzoksazolinonun önce diizobütilalüminyum hidrit (DIBAL-H) takiben mezitil klorür (MsCl) ile reaksiyonu ya da 6-metil-2-benzoksazolinonun N-bromosüksinimit (NBS) ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (178).



7-Asetil-2-benzoksazolinonun aromatik aldehit ve potasyum siyanürle reaksiyonu sonucu 2-aril-4-(5-kloro-2-benzoksazolinon-7-il)-4-oksobutironitril bileşiği elde edilmiş takiben nitrillerin hidrolizi ile asit türevine ve hidrazin hidratla

halka kapatılması ve asetik asit içinde brom ile oksidasyonu sonucu hedeflenen 5-kloro-7-(3-okso-4-süstitüefenil-piridazin-6-il)-2-benzoksazolinon türevlerine ulaşılmıştır (39).



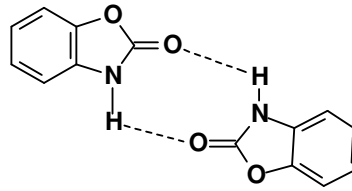
2.1.3. Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

2-Benzoksazolinonun UV spektrumunda C=C ve C=O kromofor gruplarına ait absorpsiyon bantları gözlenmiştir (179). Süstitüentlerin ve çözücülerin E, K, B, R bantları üzerindeki etkileri tartışılmıştır (180). 2-Benzoksazolinonun karbon tetraklorürde alınan UV spektrumunda benzen halkasının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bandları $\lambda_{\text{maks.}}$ 282 (log ϵ : 4.04) ve 276 nm'de ((log ϵ : 4.12) (180), 5-kloro-2-benzoksazolinonun metanol içinde alınan UV spektrumunda C=O grubunun $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantları $\lambda_{\text{maks.}}$ 221 ve 226 nm'de (log $\epsilon > 4$) ve benzen halkasına ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin $\lambda_{\text{maks.}}$ 282 ve 287 nm'de (log $\epsilon > 4$) gözlemlendiği bildirilmiştir (180).

IR Spektrumları

2-Benzoksazolinonun IR spektrumunda N-H gerilimini karakterize eden pik 3140-3215 cm^{-1} arasında gözlenmektedir (166-168). N-H deformasyon pikinin ise 1675 cm^{-1} de olduğu bildirilmiştir (168). 2-Benzoksazolinonun laktam karboniline ait pik ise 1750-1795 cm^{-1} de kuvvetli, geniş ve dublet halinde bir bant olarak gözlenmiştir. Bu bantın dublet halinde gözlenmesinin nedeni C=O ve N-H grupları arasındaki hidrojen bağından dolayı olabileceği belirtilmiştir (181). Spektrumlarda O-H gerilim pikinin saptanamaması maddenin katı halde iken laktam-laktim totomer formlarından laktam formunda olduğunu kanıtlamaktadır (120).

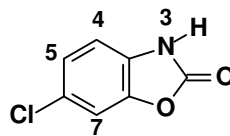


6-Açıl-2-benzoksazolinonların IR spektrumlarında açıl karboniline ait C=O gerilim piki 1655-1675 cm^{-1} arasında gözlenmiştir (168).

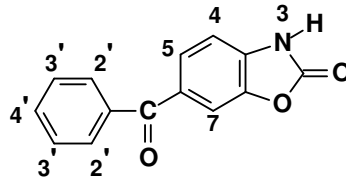
¹H-NMR Spektrumları

2-Benzoksazolinon halkasının N-H protonu çözücü etkisiyle döteryum değişimine uğrayabilmesi nedeniyle spektrumda her zaman görülemeyeceği belirtilmiştir (181). Sentezleri gerçekleştirilen 5-metil-2-benzoksazolinon, 5-nitro-2-benzoksazolinon ve 4-nitro-2-benzoksazolinonun dötero dimetilsülfoksit (DMSO- d_6) içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında da N-H piki gözlenmemiştir.

6-Kloro-2-benzoksazolinonun dötero metanol içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumunda δ 4.76 ppm'de H-3 (s), δ 6.95 ppm'de H₄ (dd), δ 7.08 ppm'de H₅ (dd) ve δ 7.18 ppm'de H₇ (dd) protonlarına ait pikler beklenen integral değerlerinde gözlenmişlerdir. Bu protonlara ait etkileşme sabitleri J (H₄, H₅)=8.2 Hz, J (H₄, H₇)=0.7 Hz ve J (H₅, H₇)=1.8 Hz olarak bulunmuştur (182).



6-Benzoil-2-benzoksazolinonun DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda N-H protonuna ait sinyalin δ 11.97 ppm'de gözlemlendiği (183), 5-Açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin N-H protonunun ise δ 11.60-11.83 ppm'de (s; 1H) gözlemlendiği bildirilmiştir. Aromatik halka protonlarının 6-açıl türevlerinde δ 7.44-7.75 (m; 7H; H₄, H₅, H₇, H_{2'}, H_{3'}) ve 7.21 ppm'de (d; 1H; H_{4'}) pik verdiği, 5-açıl türevlerinde ise δ 7.36 (d; 1H; J: 8.4 Hz, H₇), 7.56 (d; 1H; J: 1.8 Hz, H₄) ve 7.77 ppm'de (dd, 1H, J: 8.4 Hz, H₆) pik verdiği bildirilmiştir (163).



5-Kloro-7-açıl-2-benzoksazolinonun dötero kloroform içinde alınan ¹H-NMR spektrumunda δ 7.58 (d; 1H; J: 2.03, H₆) ve 7.44 ppm'de (d; 1H; J: 2.03 Hz, H₄) pik verdiği bildirilmiştir (39, 40).

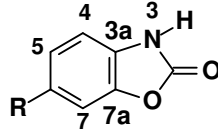
3-Süstitüeaminometil-2-benzoksazolinon türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında ise 2-benzoksazolinon azotu ile amin azotu arasındaki metilen (-N-CH₂-N-) protonları δ 4.60-4.98 ppm'de, amin olarak kullanılan piperazin ve piperidin halkasına ait protonların da beklenen kimyasal kayma ve integral değerlerinde gözlemlendiği bildirilmiştir (9-11, 15, 21, 33, 36, 38).

2-Benzoksazolinonun üç numaralı konumunda asetik asit artığı taşıyan türevlerde δ 4.60 ppm'de N-CH₂-COO- ve δ 7.00-8.00 ppm'de 2-benzoksazolinon halkası protonlarına ait pikler görülmüş, karboksilli asit protonuna ait pik ise döteryum değişimi nedeniyle tespit edilememiştir. Bileşiğin etil esterinde ise δ 1.25 ppm'de triplet -OCH₂CH₃, δ 4.23 ppm'de kuartet -OCH₂CH₃ pikleri gözlenmiştir (16).

¹³C-NMR Spektrumları

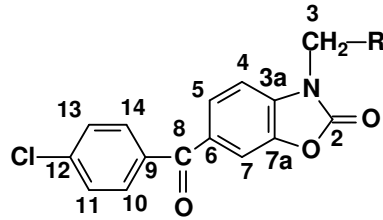
2-Benzoksazolinon ve 6-kloro-2-benzoksazolinon internal standart olarak tetrametilsilan (TMS) kullanılarak dötero metanol ve dimetilsülfoksit karışımı içerisinde alınan 20 MHz'lik ¹³C-NMR spektrumunda C-2 154.8 ppm, C-3a 130.5

ppm, C-4 109.9 ppm, C-5 123.6 ppm, C-6 121.7 ppm C-7 109.3 ppm ve C-7a'nın 143.6 ppm değerlerinde gözlemlendiği bildirilmiştir (182).



3-Metil-2-benzoksazolinon ve 6-süstitüe-3-metil-2-benzoksazolinon türevlerinin dötero kloroform içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumlarında azot atomuna bağlı metil grubunun 27.9-28.4 ppm'de çıktığı belirtilmiştir (184, 185).

6-Açıl-3-süstitüe aminometil-2-benzoksazolinon türevlerinde internal standart olarak TMS kullanılarak DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda gözlenen kimyasal kayma değerleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (186).



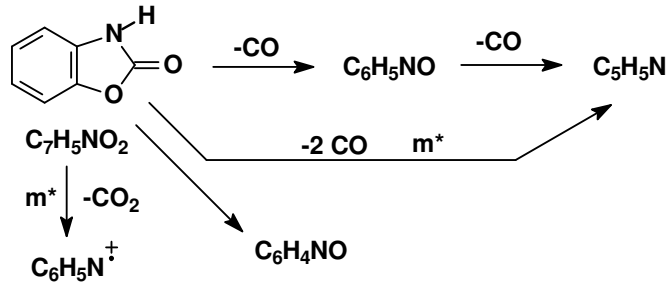
Tablo 2.1. 6-Açıl-3-süstitüe aminometil-2-benzoksazolinon türevlerinin DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR değerleri.

<u>C</u>	<u>δ (ppm)</u>	<u>C</u>	<u>δ (ppm)</u>	<u>C</u>	<u>δ (ppm)</u>
2	155.0	6	132.0	10	128.8
3	66.0	7	109.1	11	131.2
3a	136.0	7a	142.4	12	139.0
4	111.5	8	194.0	13	131.2
5	127.2	9	136.5	14	128.8

Kütle Spektrumları

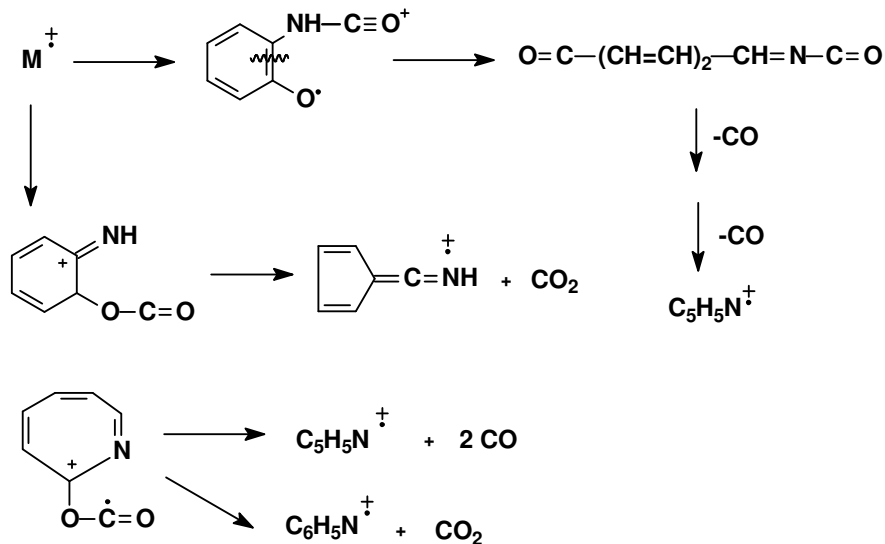
2-Benzoksazolinonun elektron iyonizasyon ve kimyasal iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumu ile bileşiğin pirolizi sonucu oluşan ürünler karşılaştırılmış ve bunlar arasında bir paralellik bulunmuştur (187).

2-Benzoksazolinonun elektron iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda genellikle moleküler iyon piki tespit edilmiştir. Bağlı bolluğu % 100 olan bu pik, aynı zamanda temel piktir. Halkanın 70 eV kullanılarak alınan kütle spektrumunda molekülden iki mol CO ve/veya bir mol CO₂ ayrılması ile oluşan metastabl pikin bileşik için karakteristik olduğu ve moleküler iyondan iki mol CO ayrılması sonucu oluşan metastabl pikin bağlı bolluğunun daha fazla olduğu belirtilmiştir (187).

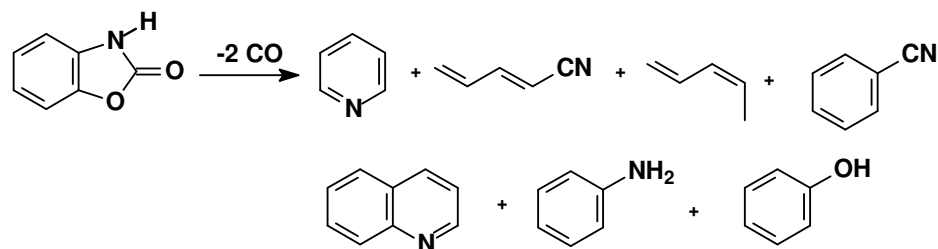


2-Benzoksazolinonun 15 eV kullanılarak alınan kütle spektrumunda m/e: 91 ve m/e: 79 piklerinin eşit bollukta olduğu görülmüştür. Kimyasal iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda da M+H iyonu oluşmuş fakat diğer parçalanma ürünlerinin kayda değer bir oranda olmadığı bildirilmiştir (187).

Bu veriler, diğer spekülatif iyon yapıları ile birleştirildiği zaman açık zincirli bir iyondan 2 mol CO kaybının olması için CO artığının zincirin farklı uçlarında olması gerektiği ve bu şekilde molekülden 2 mol CO kaybı olmasının metastabl pikin şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (187).

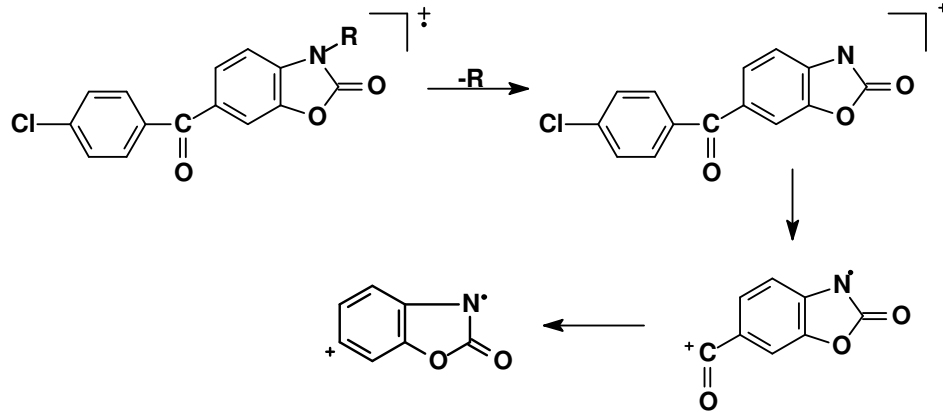


2-Benzoksazolinonun pirolizi 950°C'de 0.8 Torr basınçta ve dakikada 0.25 L azot gazı altında yapılmıştır. Kütle spektrumunda m/e: 79 ve m/e: 52 pikleri gözlenmiştir. Tespit edilen bu parçalanma ürünlerinin UV, IR, ¹H-NMR ve kütle spektrumları alınarak, bunların piridin ve izomerleri, (2,4-pentadiennitrilin *cis* ve *trans* izomerleri ve kinolin), siyanobenzen, anilin ve fenol olduğu bulunmuştur. Kinolin, piridinin dimerizasyonu ve takiben HCN ve H₂ kaybı ile oluşur. Anilin ise 2-benzoksazolinondan CO₂ kaybı, takiben iki hidrojen radikali alımı, fenol de HNCO kaybını takiben iki hidrojen radikali katımı ile oluşur. Anilin, fenol ve/veya siyanobenzen bu tip heterosikliklerde yaygın olarak oluşan piroliz ürünleridir. Ayrıca kütle spektrumu ve piroliz arasında bir karşılaştırma yapılacağı zaman, piroliz için büyük miktarda başlangıç maddesi kullanılmalıdır. Aksi halde ana ürünlerin izole edilmeden parçalanmaları mümkündür (187).



Ayrıca 6-açıl-3-süstitüeaminoetil-2-benzoksazolinonun kimyasal iyonizasyon tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda parçalanma yollarının

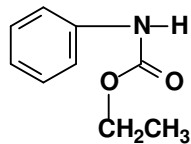
üç ve altı numaralı konumlar olduğu bildirilmiştir. Bileşik esas olarak üç numaralı konumdaki süstitüentin kaybı ile karakterizedir ve kalan grubun pik şiddeti kopan grubun büyüklüğü ile artar. ikinci kopma açıl karbonili ile benzen halkası arasında olur (187).



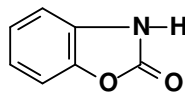
2.1.4. Biyolojik Özellikleri

2-Benzoksazolinon çekirdeği üzerinde yapılan çalışmalar daha çok molekülün üç, beş ve altı numaralı konumlarından olmuş ve değişik etkilere sahip bileşikler elde edilmiştir. Molekülde halka içi üretan yapısının olması, üretan türevi bileşiklerde gözlenen hipnotik, antipiretik ve analjezik etkilerin 2-benzoksazolinonlarda da incelenmesine yol açmış ve bileşiğin hipnotik özelliğinin bu yapıdan kaynaklandığı bildirilmiştir (188, 189). 2-Benzoksazolinonun üç numaralı konumuna ve benzen halkası üzerine yapılan alkil süstitüsyonlarının hipnotik etkiyi arttırdığı bildirilmiştir.

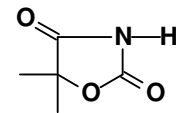
Siklik üretan yapısında olan 2-benzoksazolinonların, antikonvülsan etkili oksazolidin-2,4-dion ile yapısal benzerlik göstermesi bu bileşiklerin antikonvülsan olarak da incelenebileceğini düşündürmüş ve yapılan çalışmalarda benzoksazolin 2-alkil ve 2-aril türevlerinin, 2-benzoksazolinonların 6-karbamido türevlerinin antikonvülsan etkiye sahip olduğu ve hipnotik etki göstermediği bildirilmiştir (190, 191).



Fenil üretan

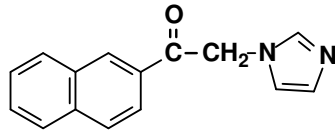


2-Benzoksazolinon

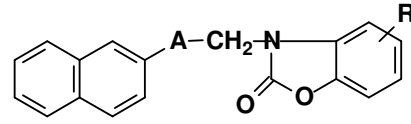


Oksazolidin-2,4-dionlar

Antikonvülsan bir ilaç olan nafimidonun yapısındaki imidazol halkası yerine 2-benzoksazolinon türevleri getirilerek sentezlenen 1-(2-naftil)-2-(2-benzoksazolinon-3-il)-1-etanon ve indirgenmiş türevlerinin maksimum elektroşok (MES) ve subkütan metrazol (ScMet) ile oluşturulan nöbetlere karşı etkili olduğu görülmüştür (192).



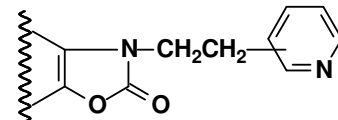
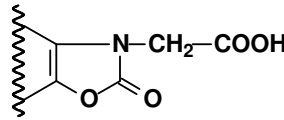
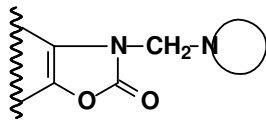
Nafimidon



A: C=O, CH-OH

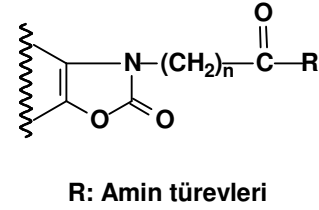
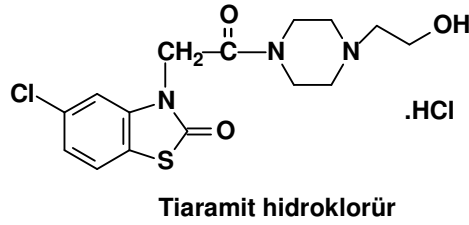
1998 yılında yapılan bir çalışmada 6-açıl-3-süstitüe-2-benzoksazolinon türevlerinin antikonvülsan etkinlikleri incelenmiş ve 3-metil-2-benzoksazolinonun antikonvülsan etkinliği oldukça yüksekken molekülün altı numaralı konumdan açılması ile elde edilen 6-açıl türevlerinde etkinin düştüğü, açıl grubu alkile indirgendiğinde ise anti-MES etkinliğinde yeniden bir artış olduğu bildirilmiştir (193).

İlk kez Bonte ve Renard (6, 7), 6-açıl-2-benzoksazolinon türevlerinin analjezik etkisinin aspirinden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Daha sonra çeşitli araştırmacılar halkadaki süstitüent değişikliği ve bu değişikliğin analjezik etkiyi nasıl etkilediğini araştırmışlardır. Bunun sonucunda 2-benzoksazolinonun 6-açıl-3-süstitüe aminometil (9-11, 15, 18, 20, 21, 33, 36, 38), 3-alkanoik asit ve amit (7, 16, 17, 23, 27, 29-32, 34), 3-benzoilmetil (12) ve 3-piridilet (14, 24, 26, 35) türevlerinin yüksek analjezik etki gösterdiği, bazı türevlerin ise aspirinden daha etkili olduğu bildirilmiştir.



2-Benzotiyazolinon halkası taşıyan tiaramidin analjezik, antiinflamatuvar bir ilaç olarak kliniğe girmesiyle 2-benzoksazolinon halkasının üç numaralı konumuna amit grubu getirilmiş ve yüksek analjezik-antiinflamatuvar etki bulunmuştur. Pilli ve

arkadaşları (17), hazırladıkları 6-açıl-2-benzoksazolinonların 3-asetamit/asetonitril türevlerinin analjezik aktivitelerini aspirine eşdeğer, Doğruer ve arkadaşları (22) ise, 2-aminopiridin ile oluşturulan amit türevlerinin tiaramiddenden daha güçlü olduğunu bildirmişlerdir. Üç numaralı konumda yer alan amit zinciri uzatılarak da değişik çalışmalar yapılmış ve propanamit ve butanamit zinciri taşıyan türevlerin de yüksek analjezik etkinlik gösterdiği bulunmuştur (27, 30, 32, 34).



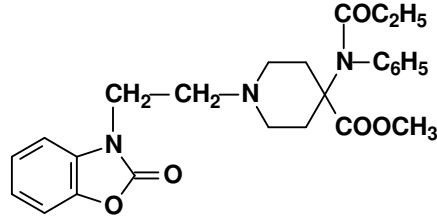
Ayrıca 6-(β -aminoketon)-2-benzoksazolinonların akut inflamasyon sırasında serotonin, histamin ve bradikinin gibi belli ağrı mediyatörlerini inhibe ettiği, buna bağlı olarak da bu mediyatörlerin PG üzerindeki etkilerini inhibe ettiği saptanmıştır (194). Ayrıca son çalışmalar inflamasyon olayında plateletlerin agreste olduğunu ve bundan dolayı bu maddelerin aynı zamanda platelet agregasyon inhibitörleri olduğunu ve antitrombotik olarak da yararlı olduğunu göstermiştir (195, 196).

Shankaran ve arkadaşları (42), seçici iNOS inhibitörleri üzerine yaptıkları bir çalışmada benzoksazolinon molekülünde oksazolon halkasının üç numaralı konumundaki azot atomunun süstitüsüyonu, aril halkası süstitüsüyonu ve iki numaralı konumdaki karbonilin tiyokarbonile dönüştürülmesi ile elde edilen değişik türevlerin seçici NOS aktivitelerini incelemişler ve bunlar içerisinde 5-metil-2-benzoksazolinon türevinin iNOS etkisinin en iyi olduğunu bulmuşlardır.

Soyer ve arkadaşları (37), 2-benzoksazolinonun üç numaralı konumunda amit türevi taşıyan bileşiklerin inflamasyonda rol oynayan myeloperoksidaz aktivitesini incelemiş ve en etkin bileşiklerin amit türevlerini oluşturmada kullanılan fenil halkası üzerinde metil ve nitro taşıyan türevler olduğunu bildirmişlerdir.

Terapötik olarak daha iyi özelliklere sahip yeni analjezikler hazırlamak için fentanil sınıfı opioid analjeziklerin piperidin azotu üzerindeki fenetil grubu üzerine 2-benzoksazolinon halkası getirilmiş, ancak aktivite açısından 2-benzoksazolinon

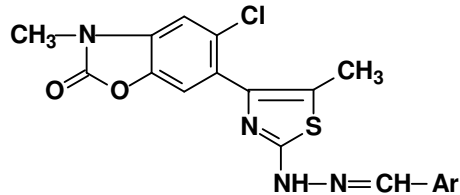
halkasının ana molekülün aktivitesine çok fazla bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir (197).



Varma ve Nobles'in (135), 2-benzoksazolinonun *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etki gösterdiğini tespit etmesi bu gruptan başka antibakteriyel türevlerin araştırılmasına neden olmuştur. Daha sonra Varma (198), 3-süstitüe-6-nitro-2-benzoksazolinonun *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhosaya* karşı etkili olduğunu bildirmiştir.

Son yıllarda 2-benzoksazolinonların *Mannich bazlarının* antimikrobiyal etkilerinin anlaşılmasından sonra bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmıştır. 1979 Yılında Sen Gupta ve arkadaşları (199), *Bacillus subtilus* ve *Bacillus pumilus* karşı antibakteriyel etkiyi, *Fusarium roseum* karşı da antifungal etkiyi incelemiştir. Bu çalışmada bileşiğin *Mannich bazlarında* amin olarak kullanılan morfolin grubunun antifungal özelliği artırdığı bildirilmiştir.

Antimikrobiyal etkisi bilinen hidrazinotiyazol çekirdeği, 2-benzoksazolinon molekülü ile birleştirilerek elde edilen 2-arilidenhidrazino-4-(3-metil-5-kloro-2-benzoksazolinon-6-il)-5-metiltiyazolün antibakteriyel etkisi incelenmiş ve *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı tüp dilüsyon metodu ile minimum inhibitör konsantrasyonu 400 µg/L'den yüksek bulunmuştur (169).

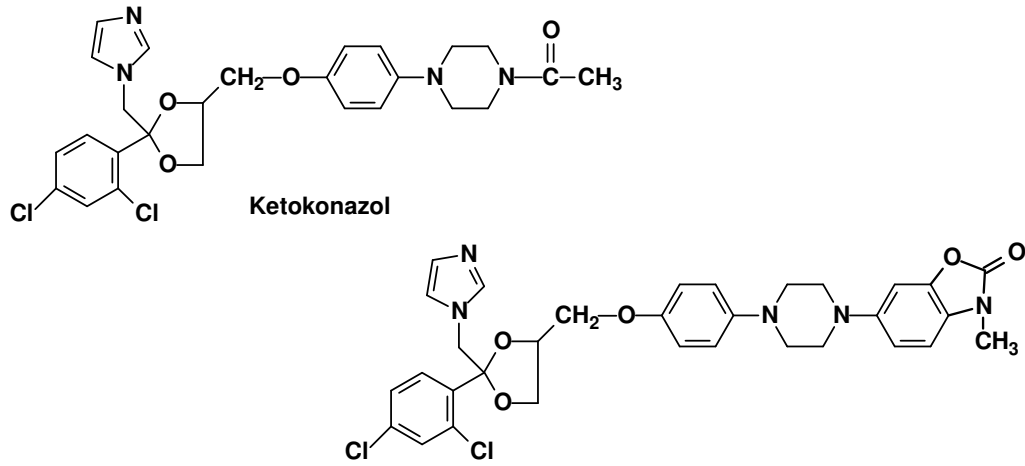


Kalcheva ve arkadaşları (177), 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada benzoksazolinonların 3-alkanoik asit türevlerinin sefalosporinle kombinasyonu

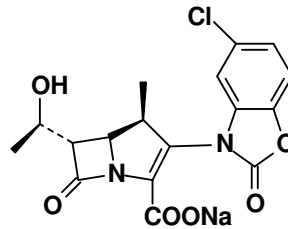
sonucu halkanın antibakteriyel özelliğinin arttığı ve bu bileşiklerin sefalekssin ve sefalazinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Erdoğan ve arkadaşları (200), (3-metil-2-benzoksazolinon-6-il)asetil/propiyonil-4-süstitüepiperazinokarbamoditioik asit türevlerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemişler ve bunların *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde antibakteriyel-antifungal etkilerinin az olduğunu belirtmişlerdir.

Antifungal etkisi oldukça yüksek bir bileşik olan ketokonazolün piperazin azotu üzerindeki asetil grubu yerine N-metil-2-benzoksazolinon getirilerek elde edilen bileşik antifungal aktivite yönünden incelenmiştir (173).

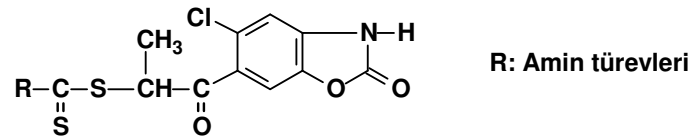


Yüksek antibakteriyel etkiye sahip benzer yapıdaki 1-β-metilkarbapenem türevlerinin kimyasal ve metabolik yolda dayanıklılığının iyi olduğu, 1-α-metilkarbapenem türevlerinin ise nispeten zayıf antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı 2-benzoksazolinon türevleri ile 1-β-metilkarbapenem analoglarının stereoselektif sentezi yapılmış ve antibakteriyel etkileri incelenmiştir (201).

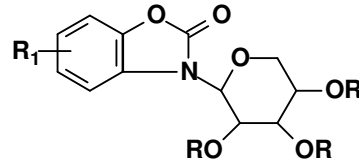


2-Benzoksazolinonlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda 5-kloro-2-benzoksazolinon (klorzoksazon, Paraflex®) ile 2-amino-5-klorobenzoksazol (Flexin®) kas gevşetici ilaç olarak klinik kullanıma sunulmuştur (100, 202). Daha sonra aromatik halka ve üç numaralı konumda farklı halojen ve alkil grupları taşıyan türevler sentezlenmiş ve bileşiklerin kas gevşetici etkinin yanısıra düşük toksisiteli olduğu belirlenmiştir (100, 111, 203).

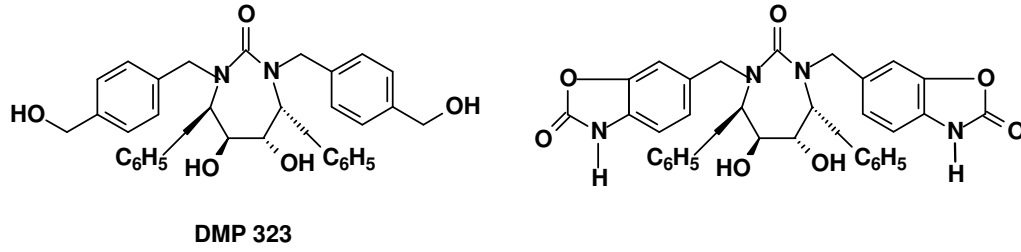
2-Benzoksazolinon türevlerinin antikolinerjik etkileri de incelenmiş ve sentezlenen karbamat ve ditiyokarbamat türevlerinin baryum klorür ile oluşturulan spazmlara etkili olmadıkları, asetilkolin ile oluşturulan spazmlara karşı seçici etkilerinin bulunduğu belirlenmiştir (172).



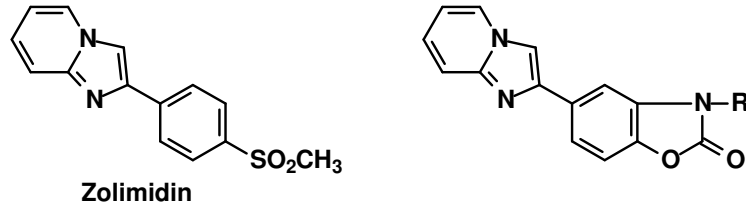
Benzimidazollere ve pürinlere izosterik benzerlik taşımaları sebebiyle 2-benzoksazolinon ribozları hazırlanmış ve antikanser, antiviral aktiviteleri değerlendirilmiştir (204).



HIV proteazın oldukça güçlü bir inhibitörü olan DMP 323'ün zayıf çözünürlüğü ve benzilik hidroksimetil gruplarının metabolik dayanıksızlığını ortadan kaldırmak için benzil alkol grupları yerine 2-benzoksazolinon halkası getirilmiş ve elde edilen türevin HIV proteaz etki yanında güçlü antiviral etki gösterdiği bildirilmiştir (178).



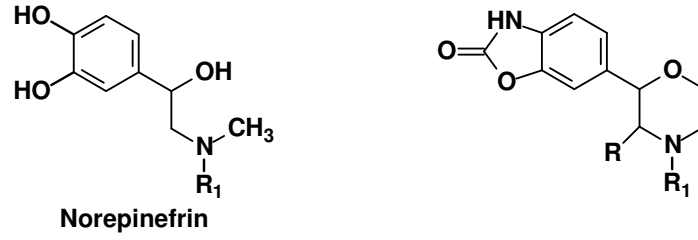
Son yıllarda peptik ülserin tedavisi için midenin korunmasının esas alındığı ve bundan dolayı yapılan çalışmaların koruyucu mekanizmayı kuvvetlendiren yeni bir sınıf antiülser bileşik bulma yönünde olduğu bildirilmiştir. Daha önceden imidazo[1,2-a]piridini içine alan bazı türevlerin sitoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir. Buradaki başlangıç noktası protektif etkisi önceden bilinen zolimidindir. 2-Benzoksazolinon da imidazo[1,2-a]piridin çekirdeği ile kaynaştırılarak ülserle karşı etki yönünden değerlendirilmiş ve etanolle indüklenmiş gastrik lezyonlara karşı koruyucu etkili olduğu bildirilmiştir (170).



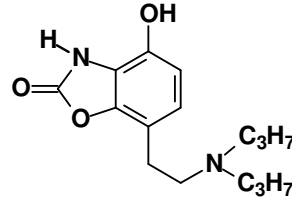
2-Benzoksazolinonun kateşole benzerliği kateşolamin analogu 2-benzoksazolinon-6-etanol aminlerin sentezine yol açmıştır. Farmakodinamik çalışmalarda bu bileşiklerin adrenerjik reseptörlere ilgisi olduğunu göstermesi, 2-benzoksazolinon ve kateşolün biyoizosterizm hipotezini güçlendirmiştir. 6-(2-İsopropilamino-1-hidroksietil)-2-benzoksazolinonun klinikte antihipertansif özellikleri için incelenmekte olduğu bildirilmiştir (205).

6-(2-Hidroksietil)-2-benzoksazolinon türevlerinin adrenerjik etkiye sahip olması norepinefrinin sterik ve biyoizosterik açıdan modifikasyonunu sağlayan moleküllerin tasarımına yol açmıştır. Böylece OH ve NH gruplarını morfolin halkası içine alınmış ve amino grubuna α konumundaki karbon atomu hem α hem β adrenerjik etkinin sağlanması için modifiye edilmiştir. Ayrıca morfolin azotu da alkil

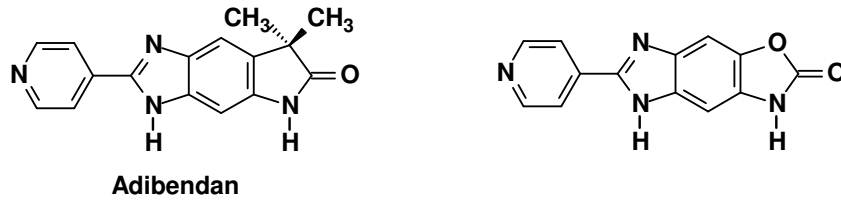
grupları ile sübstitüe edilerek bunun adrenerjik etkiye olan katkısı incelenmiştir (205).



Presinaptik D_2 dopamin reseptör agonisti olduğu tespit edilen 2(3H)-indolon yapısındaki bazı bileşiklerin 2-benzoksazolinonun biyoizosteri olması bu bileşiklerin de bu etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştü ve sentezlenen 4-hidroksi-7-[2-(N,N-dipropil-amino)etil]-2-benzoksazolinonun D_1 reseptörlerine düşük, D_2 reseptörlerine ise güçlü selektif agonist etki gösterdiği bildirilmiştir (147).

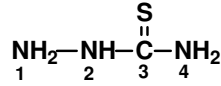


Konjestif kalp yetmezliği tedavisi için geliştirilen kardiyotonik etkiye sahip adibendandan yola çıkarak yapılan yapı-etki çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerden, 3,5-dihidro-6-(4-piridinil)-2H-imidazo[4,5-f]-2-benzoksazolinonun kardiyotonik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (206).



2.2. TİYOSEMİKARBAZİTLER

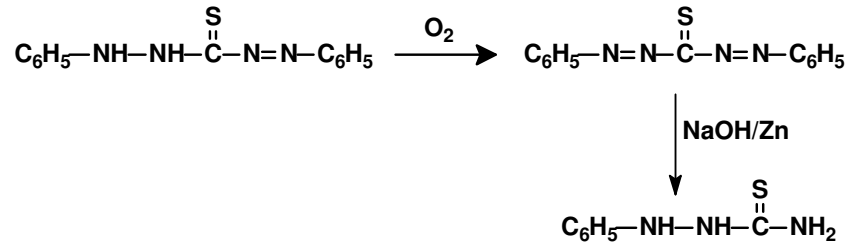
Tiyoüre türevi maddeler sınıfına ait olan tiyosemikarbazitlerin numaralandırılmaları sübstitüentin konumunu belirtmek amacıyla hidrazin kısmına ait azot atomundan başlanarak yapılır.



2.2.1. Sentez Yöntemleri

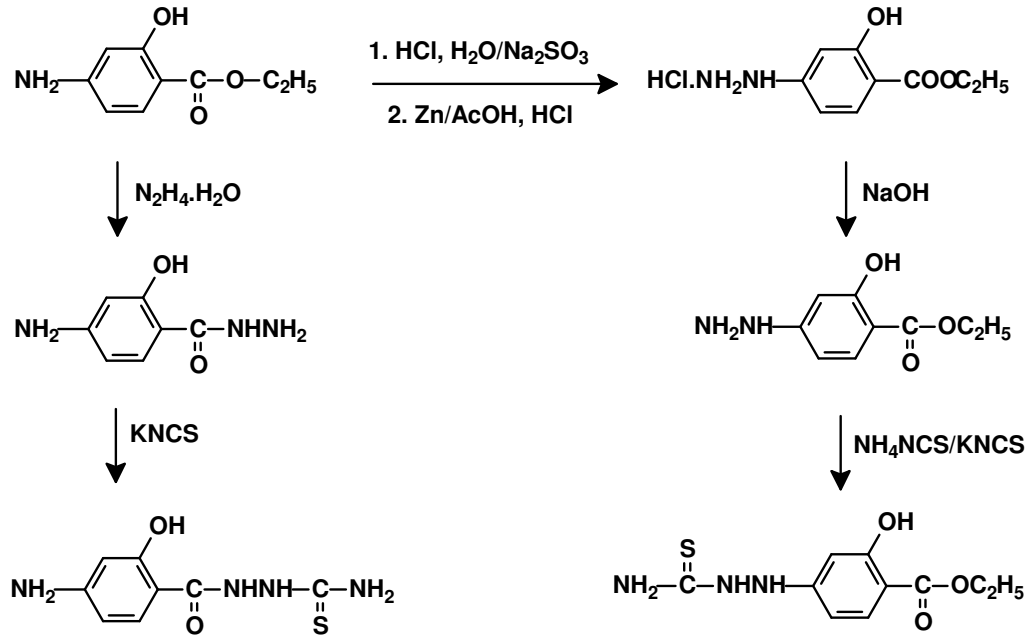
Difenilsülfokarbodiazondan hareketle sentezleri

Fischer ve Besthorn (207), 1-feniltiyosemikarbaziti ilk olarak 1882 yılında difenilsülfokarbazonun oksidasyonu ve takiben oluşan difenilsülfokarbodiazonun alkali ortamda çinko ile tepkimesi sonucu sentezlemişlerdir.

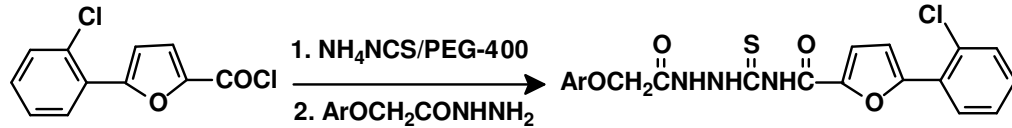


Alkali tiyosiyanatlardan hareketle sentezleri

Bellotti ve Bava (208), etil p-aminosalisilattan elde ettikleri 3-hidroksi-4-karbetoksifenilhidrazini asetik asit içinde amonyum tiyosiyanat veya potasyum tiyosiyanat ile reaksiyona sokarak tiyosemikarbazitlere ulaşmışlardır. Daha sonra değişik araştırmacılar da bu reaksiyonu uygulamışlardır (209-211). Bellotti ve Bava (208), etil-p-aminosalisilatı hidrazin hidrat ve takiben potasyum tiyosiyanatla tepkimeye sokarak da 1-(2-hidroksi-4-aminobenzoil)tiyosemikarbaziti elde etmişlerdir.

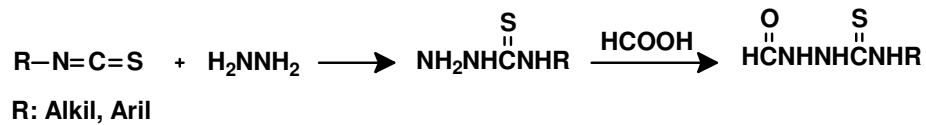


Li ve arkadaşları (212), 5-(2-klorofenil)-2-furoil klorürün diklorometan içinde polietilen glikol-400 (PEG 400) katalizli amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan elde ettikleri 5-(2-klorofenil)-2-furoilizotiyosiyanatı, ariloksiasetik asit hidrazitleri ile reaksiyona sokarak sübtitüe tiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.

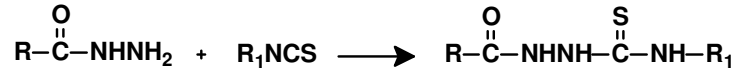


İzotiyosiyanatlardan hareketle sentezleri

Pulvermacher (213, 214), sübtitüefenilizotiyosiyanatlar ile hidrazin hidratı reaksiyona sokarak 4-sübtitüefeniltiyosemikarbazitleri elde etmiştir. Daha sonra 4-sübtitüetiyosemikarbazitleri formik asitle reaksiyona sokmuş ve 1-formil-4-alkiltiyosemikarbazitleri kazanmıştır (214).



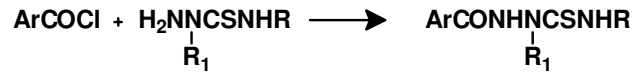
Farklı araştırmacılar, alkil/arilizotiyosiyanatlar ile hidrazit türevlerini etanol (46, 72, 77, 79, 80, 91, 215, 216-225) absolü etanol (53, 226-232), asetonitril (77), dioksan (233), benzen (234-236), tetrahidrofuran (58), metanol (55), toluen (237) içinde ısıtarak 1,4-disüstitüetiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.



R: Aril, Aralkil,
R₁: Alkil, Aril

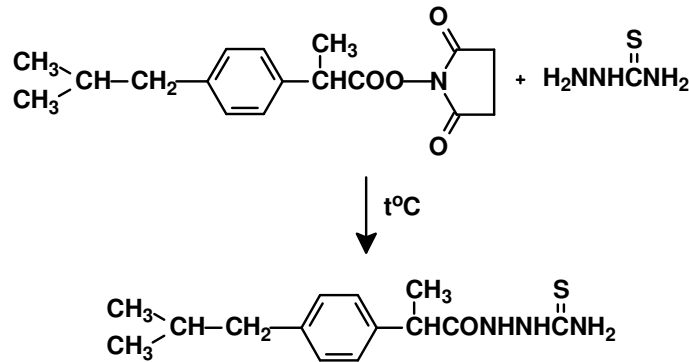
2.2.2. Kimyasal Özellikleri

Süstitüetiyosemikarbazitler ile asit klorürler piridin içinde tepkimeye sokulduğunda 1-açıl-2,4-disüstitüetiyosemikarbazitler elde edilmiştir (58, 223, 238-242).



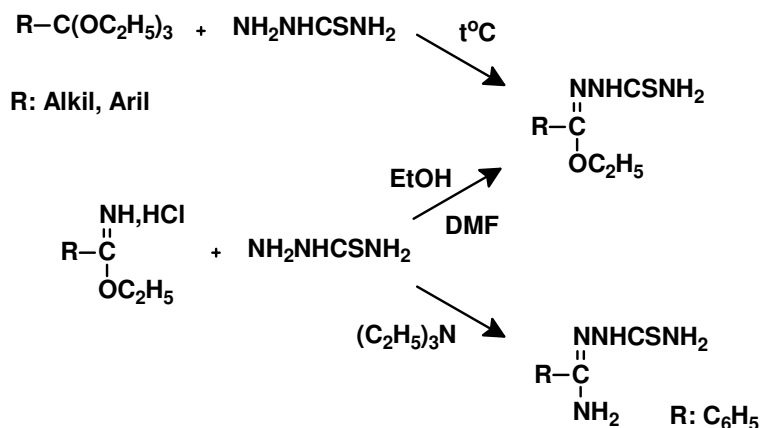
R: H, Alkil, Aril, **R₁:** H, CH₃, C₂H₅

Tozkoparan ve arkadaşları (67), disüksinimidil α-metil-4-izobütirilfenilasetat ile tiyosemikarbaziti reaksiyona sokarak 4-açiltiyosemikarbazitleri kazanmışlardır.

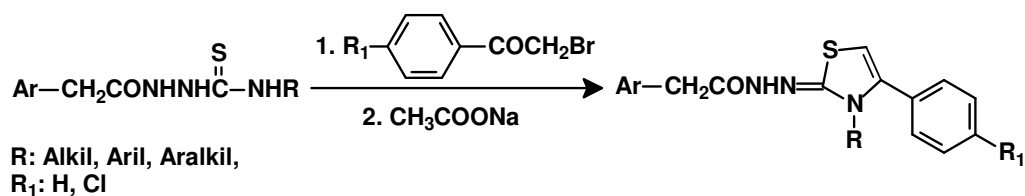


Tiyosemikarbazit, trietil ortoester ile ısıtılınca etoksialkilidenhidrazinokarbotiyoamit elde edilmiştir. Etoksialkilidenhidrazinokarbotiyoamit ve aminoarilidenhidrazinokarbotiyoamidi ise, tiyosemikarbazit ile etil alkil/arilimidat

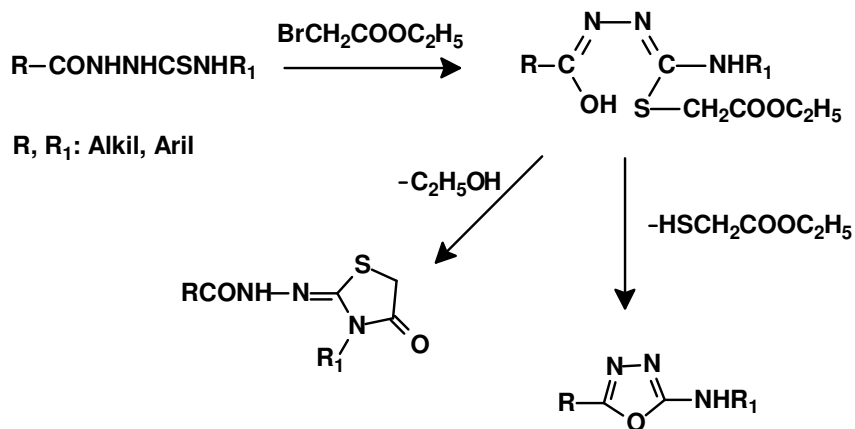
hidroklorürün sırasıyla etanol, DMF ve TEA içinde reaksiyonu ile kazanılmıştır (243).



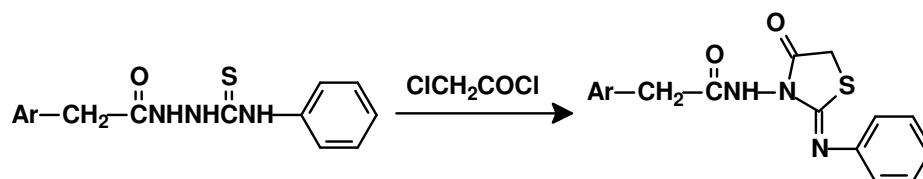
Habib ve arkadaşları (230), 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitleri absölü etanol içinde sübstitüefenaçil bromürler ile ısıtıp takiben susuz sodyum asetat ilave ederek 2-(2-arilasetil)-(3,4-disübstitüetiyazolin-2-iliden)hidrazin türevlerini elde etmişlerdir.



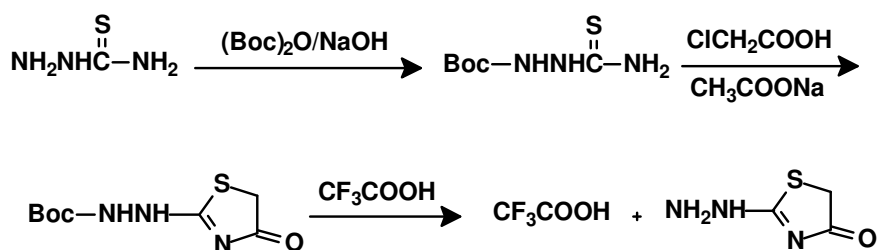
1,4-Disübstitüetiyosemikarbazitlerin α -halojenoasitler veya esterler ile reaksiyonları sonucu 4-tiyazolidinon halkası ve 1,3,4-oksadiazol halkası oluştuğu bildirilmiştir (91, 224). 4-Tiyazolidinon halkası oluşumunda ilk aşama, sodyum asetat ile tiyosemikarbazitin tiyol formu üzerinden S-alkil türevine dönüşmesidir. Yapıdan etanol çıkışı ile halka oluşur. 1,3,4-Oksadiazol halkası ise etil merkptoasetat ayrılması ile oluşur. İki farklı halka siklizasyonunun tiyosemikarbazitin dört numaralı konumundaki sübstitüentin elektronik ve sterik özelliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Büyük gruplar etil merkptoasetat ayrılışı ile oksadiazol halkası oluşumuna yol açarken, küçük alkil zincirlerinin etanol çıkışı ile 4-tiyazolidinon halkası oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (91).



Cacic ve arkadaşları (74), 1-aroyil-4-feniltiyosemikarbaziti kloroasetil klorür ile kloroform-etanol karışımında ısıttıklarında 2-süstitüe-N-[4-okso-2-(fenilimino)tiyazolidin-3-il]asetamitleri elde etmişlerdir.

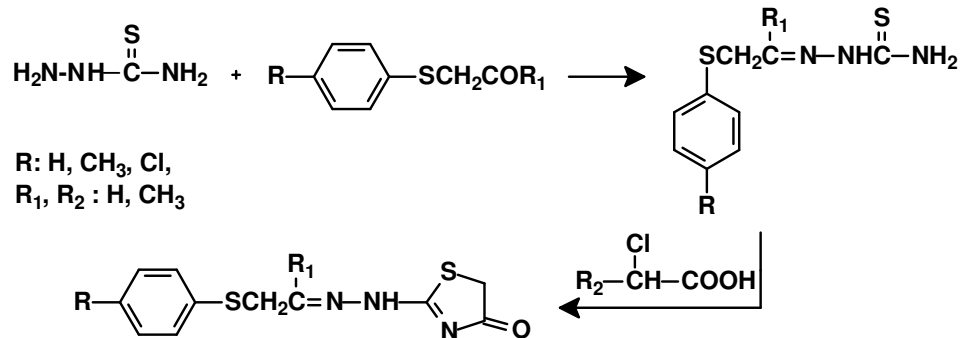


Leite ve arkadaşları (89), tiyosemikarbazitin primer amin grubunu dioksan-su karışımı içinde sodyum hidroksit varlığında di-*ter*-bütilpirokarbonat ((Boc)₂O) ile tepkimeye sokarak amin grubunu korumuşlardır. Boc-tiyosemikarbaziti kloroasetikasit ile sodyum asetat varlığında etanol içinde reaksiyona soktuklarında Boc-hidrazino-4-tiyazolidonu elde etmişler ve takiben trifluoroasetik asit ile muamele ederek 2-hidraziniltiyazol-4-ona ulaşmışlardır.

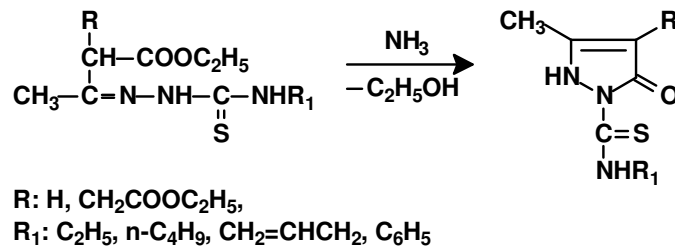


Tiyosemikarbazitlerin aldehit ve ketonlar ile kondenzasyonu sonucu tiyosemikarbazon türevlerinin oluştuğu bilinmektedir. Tiyosemikarbazonların da

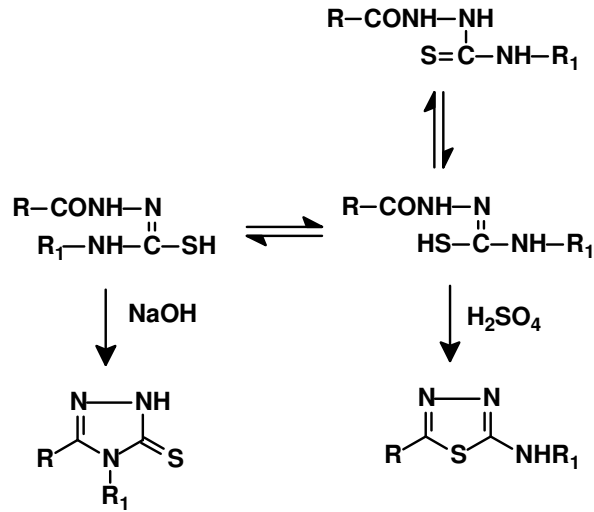
kloroasetik asit veya α -kloropropiyonik asit ile reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazonun tiyoamit kısmı tiyazol-4-ona dönüşmektedir (89).



Etil asetoasetat ve dietil asetosüksinat 4-süstitüetiyosemikarbazonların derişik amonyak varlığında ısıtılmaları sonucu 1-N-süstitüetiyokarbamoil-3-metil-5-pirazolon ve 1-N-süstitüetiyokarbamoil-3-metil-4-karbetoksimetil-5-pirazolon yapısında türevlerin elde edildiği bildirilmiştir (244).



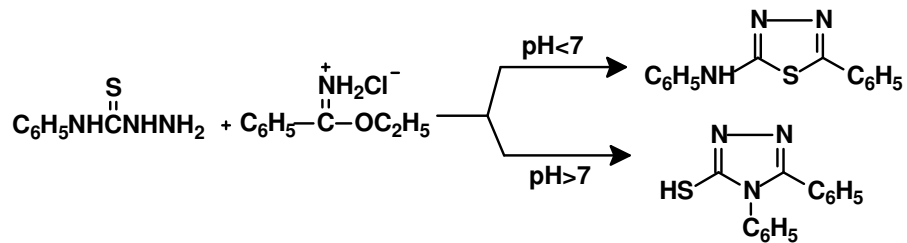
1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin tiyon ve tiyol formları arasında denge sonucu, C=N eksenine göre *trans* (*E*) ve *cis* (*Z*) izomerlerinin oluştuğu bildirilmiştir (245, 246). 1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerinin alkali ortamda siklizasyonları sonucu 4,5-süstitüe-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyonlar oluşurken, asidik ortamda reaksiyon sonucu 2-süstitüe-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmektedir (51, 53, 55, 58, 60, 76, 78, 80, 211, 221, 227, 230, 232, 233, 236, 247-254). 1,2,4-triazollerin *E* formdan, 1,3,4-tiyadiazollerin *Z* formdan oluştuğu bildirilmiş olsa da bu izomerlerin izole edilebildiğine dair bilgi verilmemiştir (245, 246).



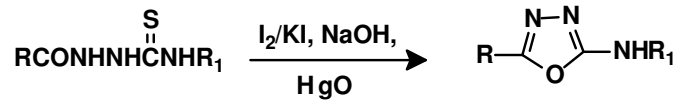
R: Alkil, Aril, Aralkil, R₁: H, Alkil, Aril, Aralkil

Tiyosemikarbazit türevlerinde, alkali ortamda tiyosemikarbazitin dört numaralı azotunun nükleofilisitesinin artması ve karbonil karbonuna saldırması sonucu 1,2,4-triazol-3-tiyonlar oluşurken; asitli ortamda N₄'ün protonlanması ile nükleofilisitesi azalmakta ve kükürt atomunun nükleofilisitesinin artması ile karbonil karbonuna saldırısı sonucu 2-amino-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmektedir (252).

Weidinger ve Kranz (255), tiyosemikarbaziti etil benzimidat hidroklorür ile asidik ve bazik ortamlarda ısıtmış, sırasıyla 2-anilino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol ve 3,4-difenil-5-merkapt-4*H*-1,2,4-triazole ulaşmışlardır.

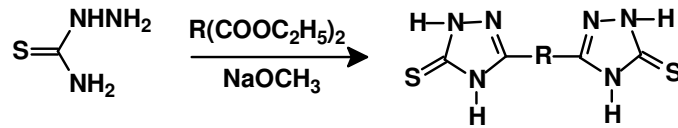


1,4-Disübstütiyosemikarbazitlerin etanol içinde sodyum hidroksit varlığında iyot ile ısıtılmaları ya da civa oksit ile reaksiyonu sonucu 1,3,4-oksadiazol türevlerinin oluştuğu bildirilmiştir (53, 211, 218, 221, 225, 247-249, 252, 254, 256, 257).



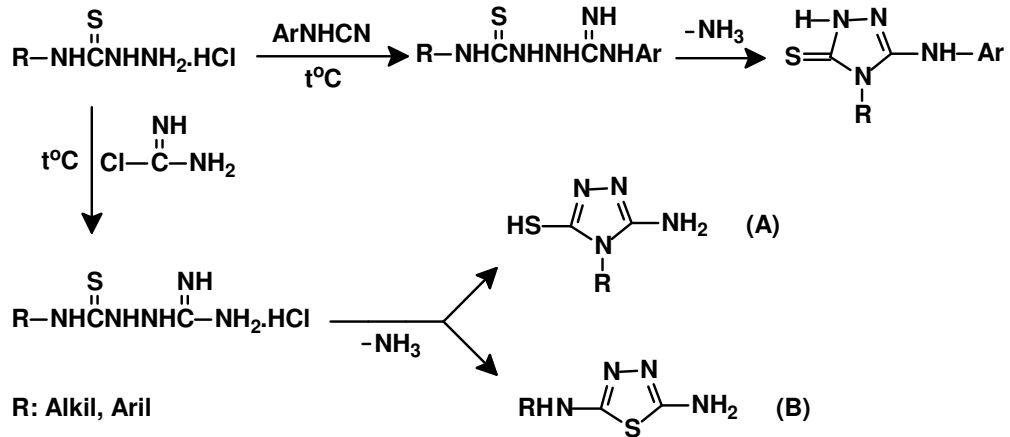
R: Alkil, Aril, Aralkil
R₁: H, Alkil, Aril

Tiyosemikarbazitin alkil veya aril dikarboksilik asit esterleri ile alkali katalizli kondenzasyonu sonucu bis(1,2,4-triazol-5-tiyon)-3-alkil yapılarının oluştuğu bildirilmiştir (258).



R: CH₂, (CH₂)₃, p-C₆H₄, m-C₆H₄

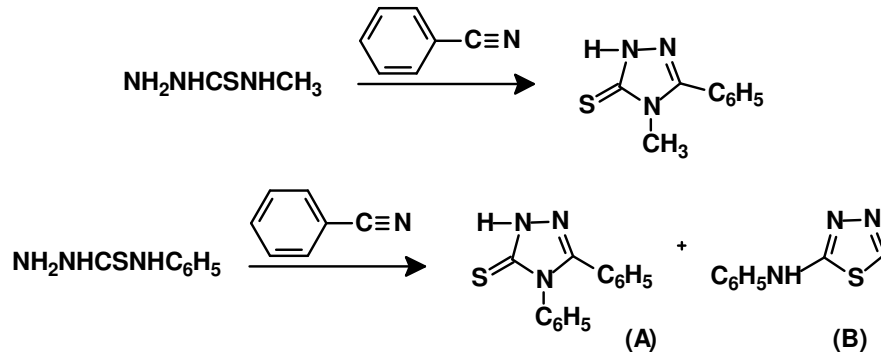
4-Süstitüetiyosemikarbazitlerin aril siyanamidler ile ısıtılması sonucu da 4-alkil-3-arilamino-1,2,4-triazol-5-tiyonlar oluştuğu, diğer taraftan 4-süstitüetiyosemikarbazitlerin asit ortamda kloroformamidin ile reaksiyonu sonucu hem 3-amino-4-alkil/aril-5-merkapt-1,2,4-triazollerin (**A**), hem de 2-alkil/arilamino-5-amino-1,3,4-tiyadiazollerin (**B**) oluştuğu bildirilmiştir (259, 260).



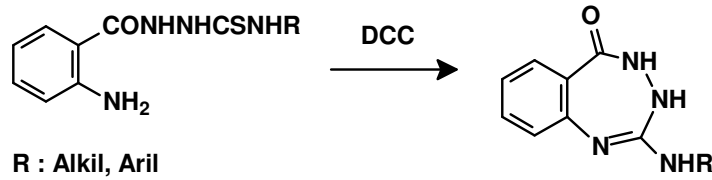
R: Alkil, Aril

Tiyosemikarbazitlerin benzonitril ile olan reaksiyonlarında tiyosemikarbazitin dört numaralı konumundaki süstitüent önemli rol oynamaktadır. Buna göre 4-metiltiyosemikarbazitle olan reaksiyon sonucu 4-metil-1,2,4-triazol-5-tiyon oluşur

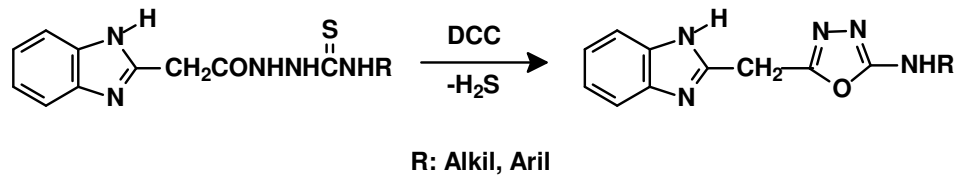
iken, 4-feniltiyosemikarbazitle 4-fenil-1,2,4-triazol-5-tiyona (A) ilaveten 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol (B) elde edilmektedir (261).



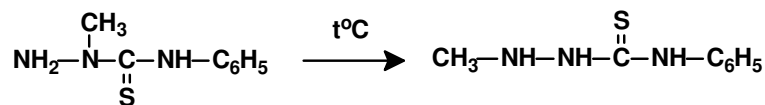
1-(o-Aminobenzoyl)-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin disikloheksilkarbodi-imit (DCC) ile halka siklizasyonu sonucu 2-süstitüeamino-3,4-dihidro-5*H*-1,3,4-benzotriazepin-5-onların oluştuğu bildirilmiştir (262).



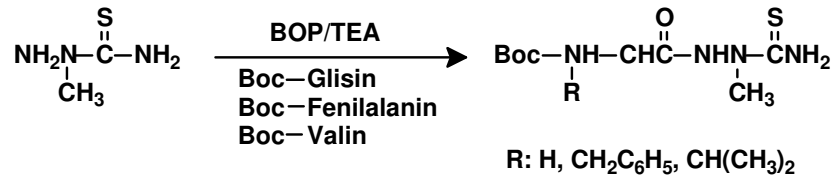
1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin DCC varlığında siklodesülfürasyon ile 2-süstitüeamino-5-(benzimidazol-2-il-metil)-1,3,4-oksadiazollerin oluştuğu bildirilmiştir (229).



2-Metil-4-feniltiyosemikarbazitin ksilen içinde ısıtılması sonucu 1-metil-4-feniltiyosemikarbazit oluştuğu bildirilmiştir (263).

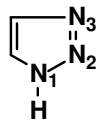


Leite ve arkadaşları (89), 2-metiltiyosemikarbazit ve aminoasitleri (*ter*-bütoksikarbonil-glisin, vanilin ve fenilalanin) en etkili karbonil sağlayıcı olan BOP Castro reaktifi [benzotriazoliloksi-tris-(dimetilamino) fosforyum hekzafluorofosfat] varlığında reaksiyona soktuklarında 1-aminoaçil-2-metiltiyosemikarbazitleri elde etmişlerdir.

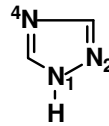


2.3. 1,2,4-TRIAZOLLER

Üç azot atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkalar “triazol” olarak adlandırılır. Adı ilk olarak Bladin tarafından kullanılan triazol halkasında azot atomlarının konumları 1,2,3- (kümüle, *visinal*-) veya 1,2,4- (asimetrik, *asim*-) şeklinde olabilir (264, 265).



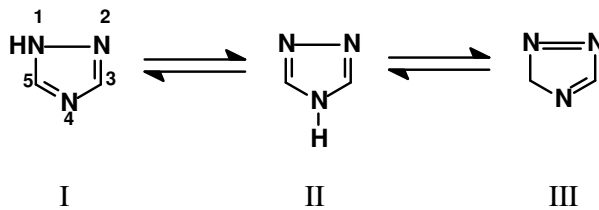
1,2,3-triazol



1,2,4-triazol

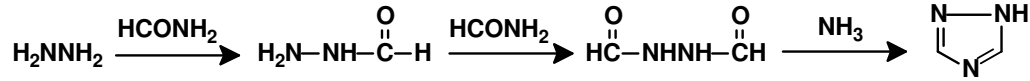
Halka sisteminde çifte bağlardan biri doyurulduğunda “triazolin”, ikisi birden doyurulduğunda “triazolidin” veya “dihidrotiazol” olarak isimlendirilmektedir.

1,2,4-Triazoller için üç tautomerik form (I, II, III) söz konusudur. Halka, I ve II numaralı yapılarda en kararlı durumdadır. 1,2,4-Triazol halkası dört numaralı azot atomunun gösterdiği simetriye göre “s-triazol” olarak da adlandırılabilir.

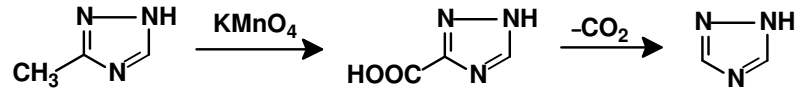


2.3.1. Sentez Yöntemleri

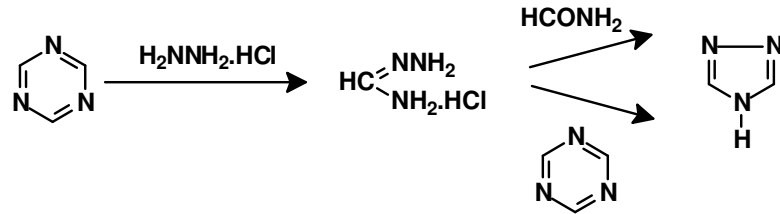
1,2,4-Triazol halkası üzerinde ilk çalışmalar 1885'te Bladin tarafından hidrazin ve formamidin reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir (266).



Andreocci (267), 1892 yılında 3-metil-1*H*-1,2,4-triazolün potasyum permanganat ile oksitlenmesinden oluşan karboksilik asit türevinin dekarboksilasyonu sonucu 1*H*-1,2,4-triazolü elde etmiştir.

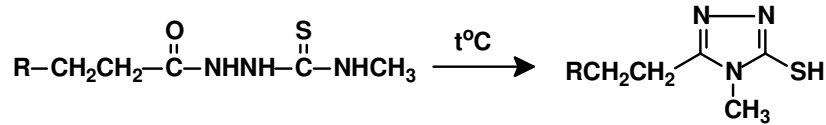


Grundman ve Rätz (268), s-triazin ve hidrazin monohidroklörürün reaksiyonundan elde ettikleri formamidrazon hidroklörürü tekrar s-triazin ya da formamit ile tepkimeye sokarak 4*H*-1,2,4-triazole ulaşmışlardır.



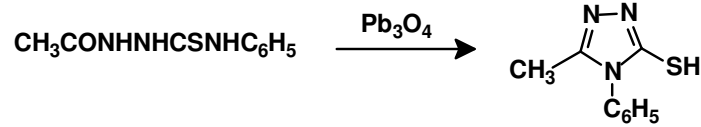
Tiyosemikarbazit ve türevlerinden hareketle sentezleri

Godefroi ve Wittle (269), 1-[3-(10-fenotiyazinil)propionil]-4-metiltiyosemi-karbaziti 200°C'de ısıtarak 4-metil-3-[2-(10-fenotiyazinil)etil]-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolü elde etmişlerdir.

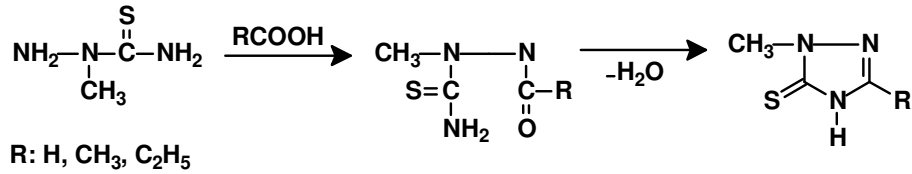


R: 10-Fenotiyazinil

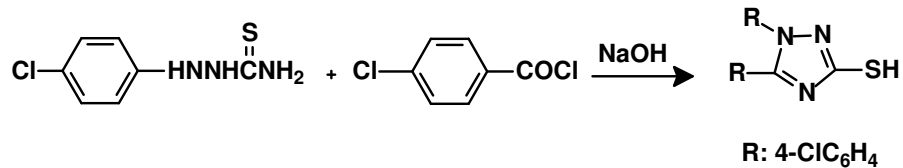
Herbst ve arkadaşları (270), 1-asetil-4-feniltiyosemikarbaziti etanol içinde kurşun oksit ile ısıtarak 3-metil-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolları elde etmişlerdir.



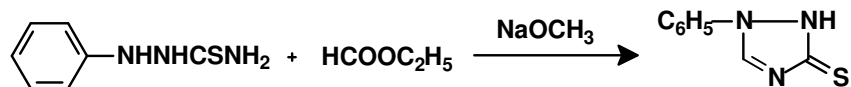
Kröger ve arkadaşları (271), 2-metiltiyosemikarbazitlerin karboksilli asitler içinde ısıtılması sonucu 1-metil-3-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerini elde etmişlerdir.



Szilagyi ve arkadaşları (272), 4-klorofeniltiyosemikarbaziti, 4-klorobenzoil klorür ile benzen içinde azot gazı altında ısıtıp takiben metanol-su karışımı içinde sodyum hidroksit ile muamele ederek 2,3-di(4-klorofenil)-5-merkapt-2*H*-1,2,4-triazollerini elde etmişlerdir.

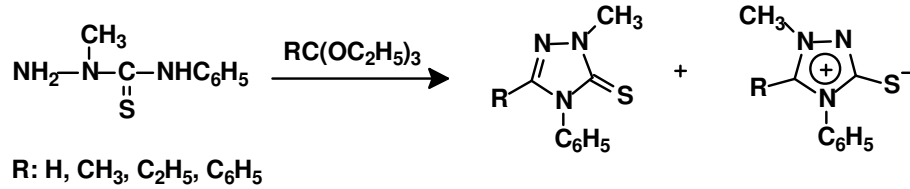


Kovalev ve Postovskii (273), 1-feniltiyosemikarbaziti metanol içinde sodyum metoksit varlığında etil format ile ısıtarak 1-fenil-1,2-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyonu elde etmişlerdir.

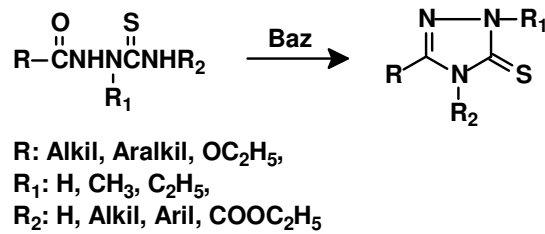


Buccheri ve arkadaşları (263), 2-metil-4-feniltiyosemikarbazitin trietil ortoesterler ile ksilen içindeki reaksiyonu sonucu 1-metil-3-sübstitüe-4-fenil-1*H*-

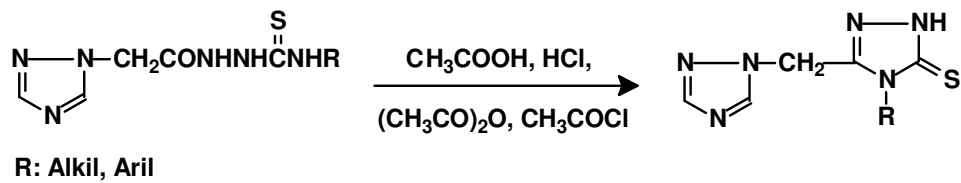
1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 2-metil-3-sübstitüe-4-fenil-1,2,4-triazol-5-tiyolatları elde etmişlerdir.



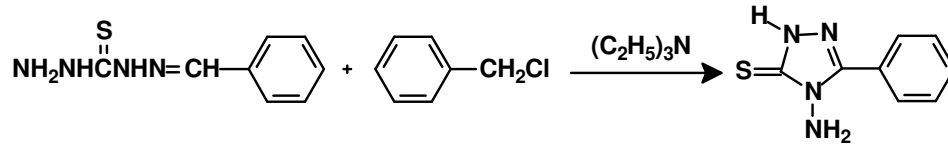
Sübstitüe tiyosemikarbazitlerin sodyum hidroksit, sodyum metoksit, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, potasyum hidroksit gibi alkali ortamda ısıtılmaları sonucu 1,2,4-triazol-5-tiyonlar kazanılmıştır (46, 64, 67, 71, 223, 227, 241, 242, 247-251, 257, 261, 274-276).



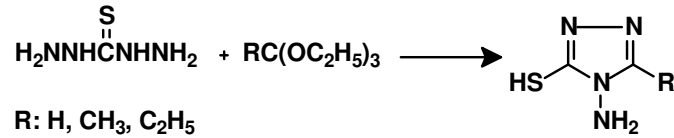
Yukarıda belirtilenden farklı olarak, 1-[(2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin susuz asetik asit, hidroklorik asit, asetik anhidrit veya asetil klorür içinde ısıtılmaları sonucu da 3-[(1'*H*-1',2',4'-triazol-1'-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar sentezlenmiştir (274).



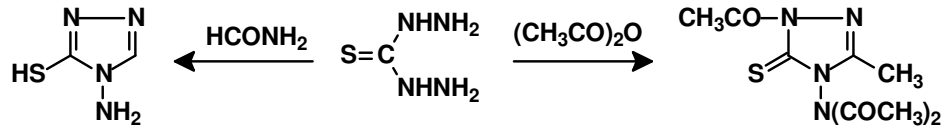
Mizukura ve arkadaşları (277), 1-benzilidentiyokarbohidrazitlerin asetonitril içinde TEA varlığında benzil klorür ile reaksiyonundan 3-fenil-4-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların elde edildiğini bildirmiştir.



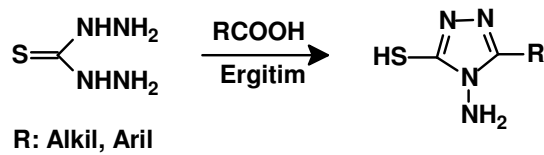
Tiyokarbohidrazit ile etil ortoesterin reaksiyonundan 3-sübstitüe-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyollerin elde edildiği bildirilmiştir(278, 279).



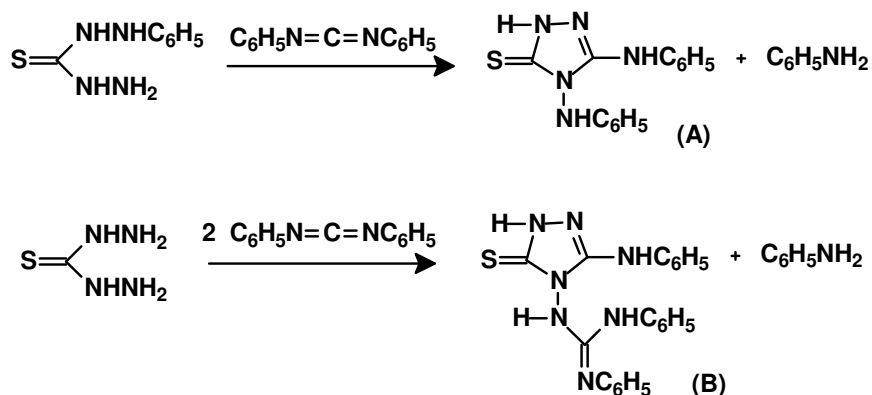
Tiyokarbohidrazitin formamit ve asetik anhidrit ile reaksiyonundan da 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol ve 1-asetil-3-metil-4-diasetileamino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların elde edildiği bildirilmiştir (279).



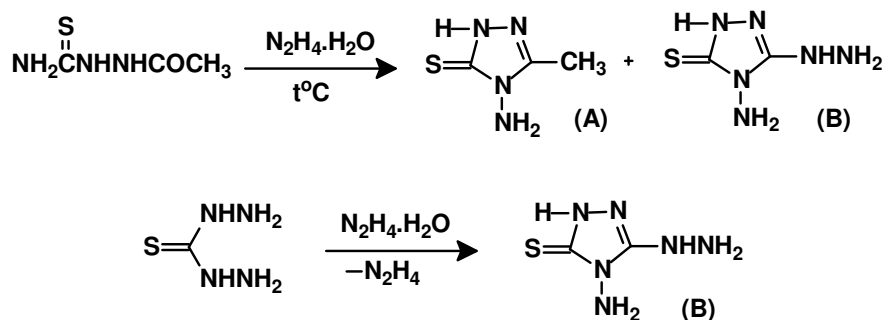
Tiyokarbohidrazitlerin alkil/aril karboksilik asitler ile reaksiyonu sonucu 3-sübstitüe-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin oluştuğu bildirilmiştir (258).



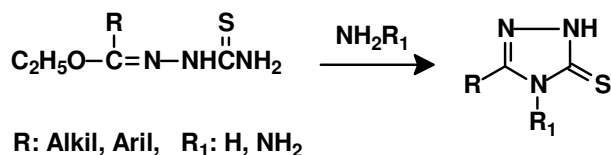
1-Feniltiyokarbohidrazit ile 1 mol difenil karbodiimidin DMF içindeki reaksiyonu sonucu 3,4-bis(fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (**A**) elde edilirken (280), tiyokarbohidrazitlerin 2 mol difenil karbodiimid ile reaksiyonundan ise 3-anilino-4-(*N,N'*-difenilguanidino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (**B**) elde edilmiştir (261).



1-Asetiltiyosemikarbazit ile hidrazin hidratın reaksiyonundan 4-amino-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (A) ve 4-amino-3-hidrazinil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (B) elde edilirken, tiyokarbohidrazitle hidrazin hidratın muamelesi sonucu sadece 4-amino-3-hidrazinil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (B) olduğu bildirilmiştir (261).

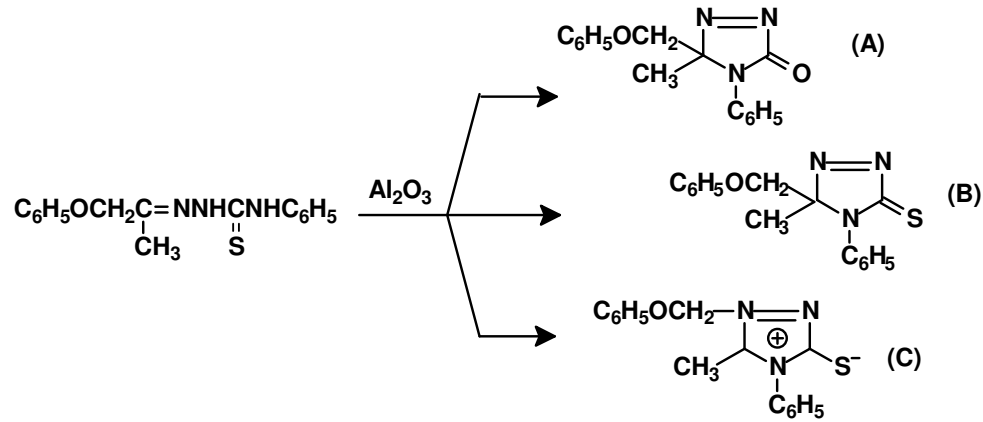


Etoksiariliden/alkilidenhidrazinokarbotiyoamidlerin amonyak ve hidrazin ile ısıtılmaları sonucu 3-sübstitüe-(4-amino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (243, 281).

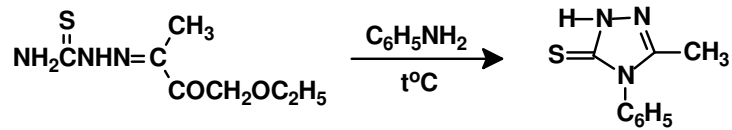


Landquist (282), fenoksiaseton (4-fenil)tiyosemikarbazonu alüminyum oksit ile muamele ettiği zaman, 5-metil-5-fenoksimetil-4-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-3-

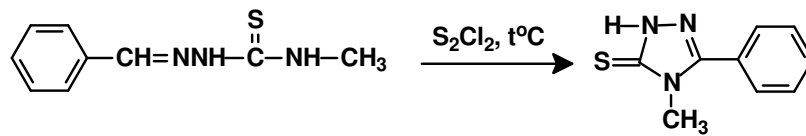
on (A), 5-metil-5-fenoksimetil-4-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-3-tiyon (B) ve izomerini (C) sentezlediğini bildirmiştir.



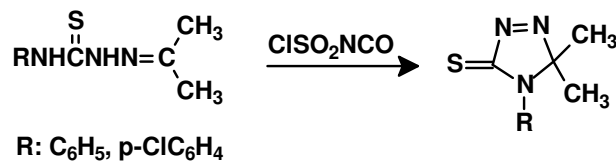
Milcent ve Malbec (283), 4-etoksi-3-okso-2-bütanon tiyosemikarbazonu DMF içinde anilin ile ısıtarak 3-metil-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonu elde etmişlerdir.



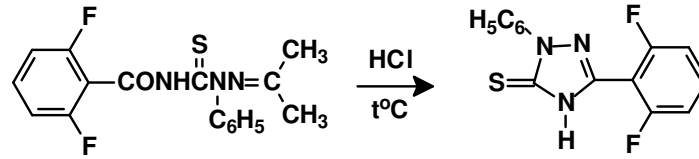
1-Benziliden-4-metil tiyosemikarbazon ile kükürt klorürün asetik asit içinde ısıtılmasıyla 3-fenil- 4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon elde edilmiştir (284).



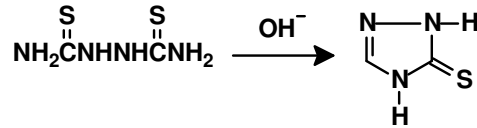
Aseton 4-ariltiyosemikarbazonlar ile klorosülfonilizosiyanatın reaksiyonundan 3,3-dimetil-4-aril-3,4-dihidro-1,2,4-triazol-5-tiyonların elde edildiği bildirilmiştir (285).



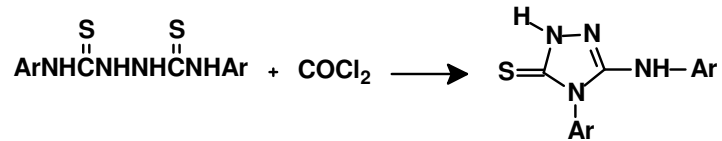
Aseton 4-(2,6-difluorobenzoyl)tiyosemikabazonların etanol içinde hidroklorik asit ile ısıtılması sonucu 1-fenil-3-(2,6-difluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar sentezlenmiştir (286).



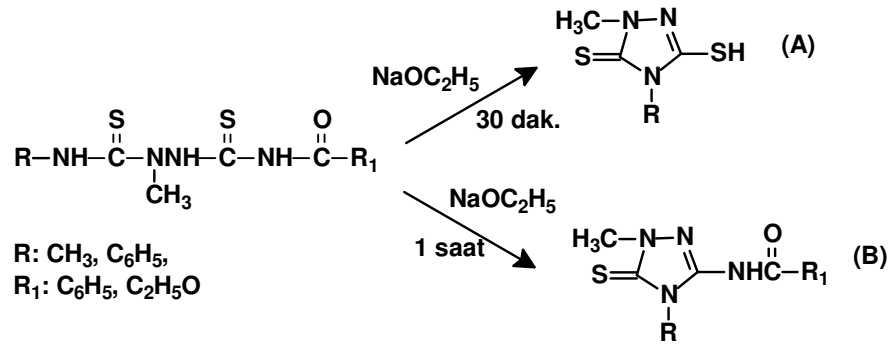
Tiyobiüreler, 1,4-disüstitüetiyosemikarbazit türevleri olarak değerlendirilmektedir. Arndt ve Milde (287), 2,5-ditiyobiürenin alkali ile muamelesi sonucu 1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevini elde etmişlerdir.



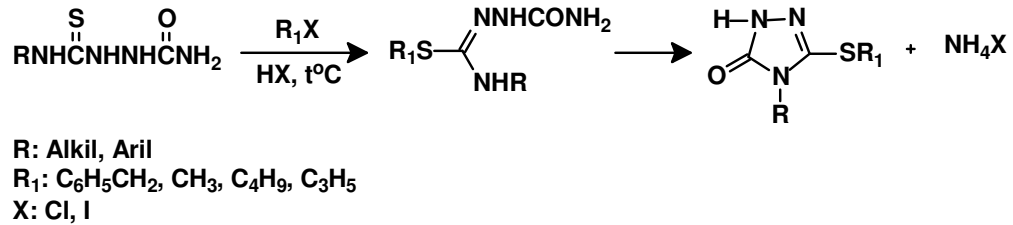
1,6-Diaril-2,5-ditiyobiürenin fosgen ile reaksiyonu sonucu 4-aril-3-arilamino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların oluştuğu bildirilmiştir (261).



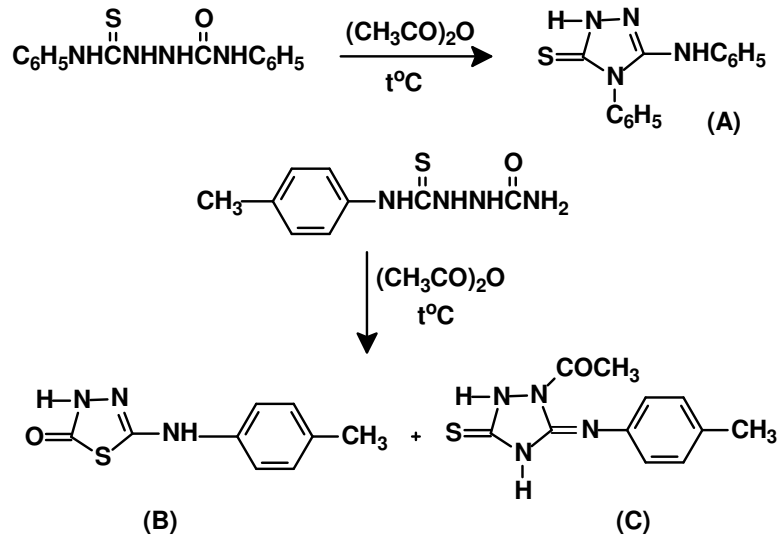
Açılditiyobiürelerin sodyum etoksit ile tepkimesi sonucu tepkime süresine bağlı olarak 2 çeşit ürün oluşmaktadır. Tepkime süresi otuz dakika olduğunda 1-metil-3-merkapt-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (**A**) oluşurken, süre bir saate çıkarıldığında 1-metil-3,4-disüstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (**B**) elde edilmektedir (261, 288).



Suni ve arkadaşları (289), yukarıda belirtilenden farklı olarak, 1-süstitüe-2-tiyobiürelerin asitli ortamda alkil halojenürler ile reaksiyonu sonucu siklize olarak 3-alkiltiyo-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-onları verdiğini bildirmişlerdir.

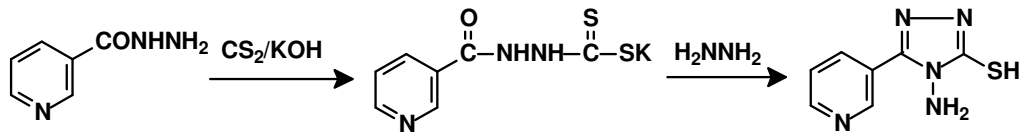


Benzer şekilde, 1,6-difenil-2-tiyobiürenin asetik anhidrit ile ısıtılması sonucu 3-fenilamino-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonun (A) oluştuğu, buna karşılık 1-p-tolil-2-tiyobiürenin ısıtılması sonucu hem 2-p-tolilamino-1,3,4-tiyadiazol-5(4*H*)-on (B) hem de 2-asetil-3-p-tolilimino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonun (C) elde edildiği bildirilmiştir (261).

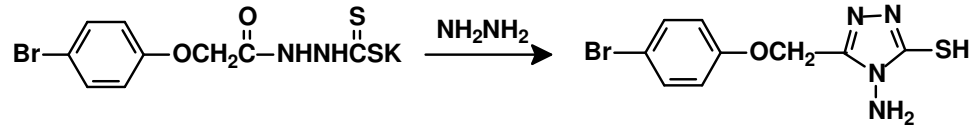


Ditiyokarbazik asit tuzları ve esterlerinden hareketle sentezleri

Hassan ve arkadaşları (290), nikotinik asit hidraziti önce karbon sülfür ve potasyum hidroksit ile takiben hidrazin hidrat ile tepkimeye sokarak 3-(3-piridil)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolları elde etmişlerdir.



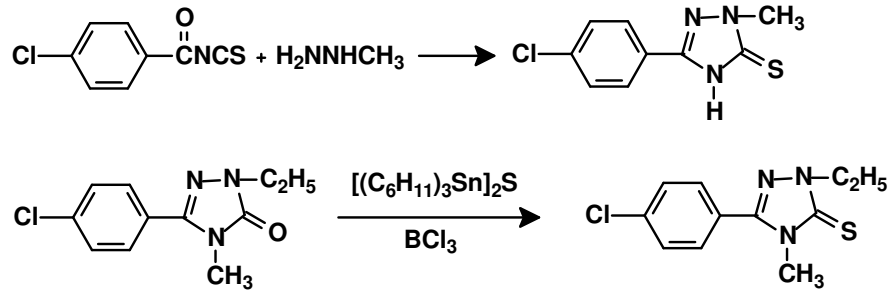
Hovsepian ve arkadaşları (253), 3-(4-bromofenoksi)asetoditiyokarbazik asitin potasyum tuzunu hidrazin ile ısıtarak 3-(4-bromofenoksimetil)-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolları elde etmişlerdir.



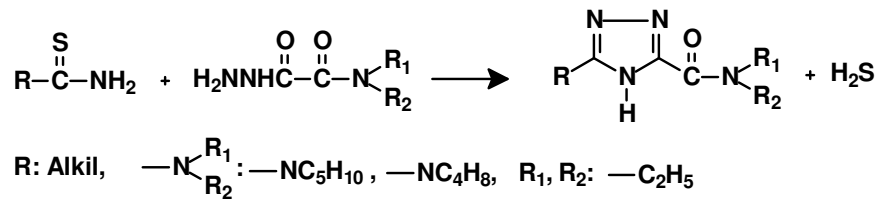
Diğer yöntemler ile sentezleri

Kane ve arkadaşları (242), 4-klorobenzoilzotiyosiyanat ve metilhidrazinin reaksiyonundan 1-metil-3-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların, 2,4-disübstitüe-5-(4-klorofenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-on ile bis(trisikloheksililalay)sül-

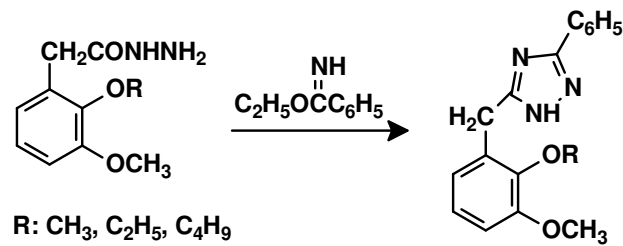
fürün tepkimesinden de 1,4-disüstitüe-3-(4-klorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların elde edilebileceğini bildirmişlerdir.



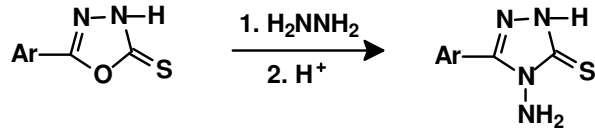
Pesson ve Antoine (291), tiyoamit türevleri ile 5-dialkilssemioksamazitleri reaksiyona sokarak 5-süstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-karboksamitlere ulaşmışlardır.



Tsitsa ve arkadaşları (292), (2-alkoksi-3-metoksi)fenilasetohidraziti etil benzimidat ile 120°C’de yirmi saat ısıtarak 3-fenil-5-(2-alkoksi-3-metoksi)benzil-1*H*-1,2,4-triazolleri sentezlemişlerdir.

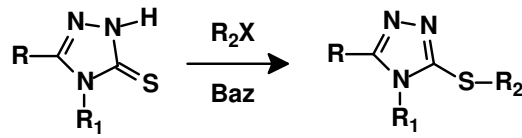


Mullican ve arkadaşları (64), 5-aril-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tiyonu etanol içinde hidrazin hidrat ile ısıtarak 3-aril-4-amino-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonu elde etmişlerdir.



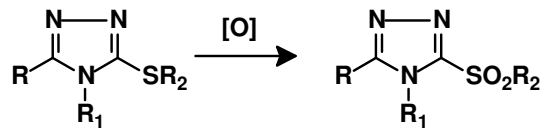
2.3.2. Kimyasal Özellikleri

2*H*-1,2,4-Triazol-5(4*H*)-tiyonlar alkali ortamda alkil/aril/aralkil halojenürler ile muamele edildiğinde 5-alkil/aril/aralkiltiyo-4*H*-1,2,4-triazoller türevleri elde edilmiştir (51, 219, 249, 227, 223, 234, 241, 252, 253, 293).



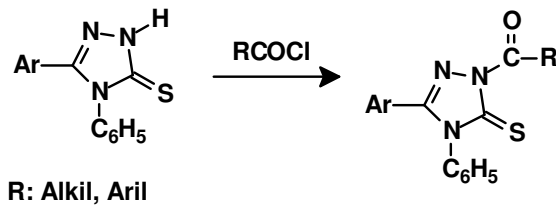
R: Alkil, Aril, Aralkil,
R₁: H, Alkil, Aril, X,
R₂: Alkil, Aril, Aralkil

5-Alkil/aril/aralkiltiyo-4*H*-1,2,4-triazol türevleri asidik potasyum permanganat, hidrojen peroksit veya m-kloroperoksibenzoik asit (m-CPBA) ile oksitlenmeleri ile sülfonil türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (219, 223, 241, 253, 293).

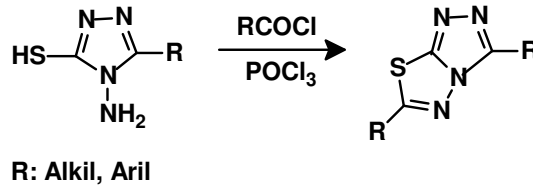


R: Alkil, Aril, Aralkil,
R₁: H, Alkil, Aril,
R₂: Alkil, Aril, Aralkil

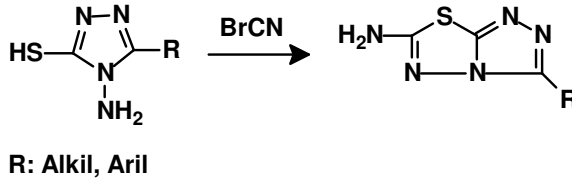
3-Aril-4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonlar, trietilemin varlığında kloroform içinde aroil/alkanoil klorür ile muamele edildiklerinde N-açıl türevlerine ulaşılmıştır (51).



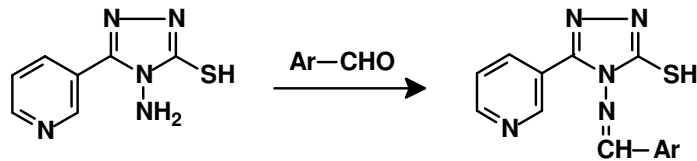
3-Alkil/aril-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyollerin asit klorürleri ile tepkimesi sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmektedir (261).



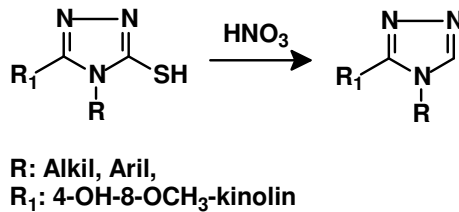
Potts ve Huseby (294), 3-alkil/aril-4-amino-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyolleri siyanojen bromür ile 3-alkil/aril-6-amino-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazollere çevirmişlerdir.



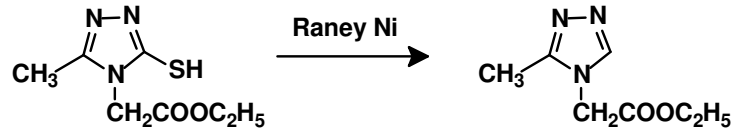
4-Amino-3-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-5-tiyoller aldehitler ile değişik asetik asit içinde ısıtıldıkları zaman azometin türevleri oluşmaktadır (272).



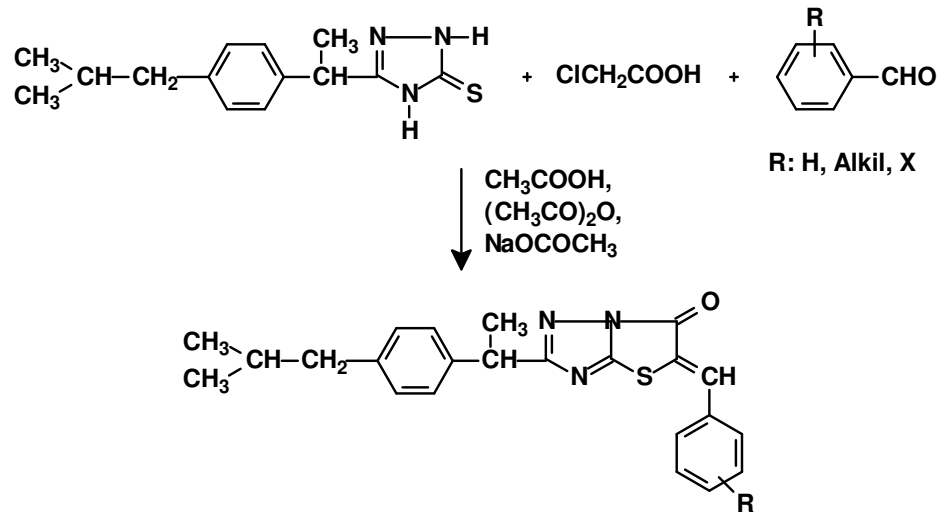
1,2,4-Triazol-3(4*H*)-tiyoller nitrik asit ile oksidasyon sonucu tiyol grubunu kaybederek 4*H*-1,2,4-triazolleri verirler (249).



Dobosz ve Sikorska (295), etil 3-metil-5-merkaptotriazol-4-asetik asitin Raney nikeli ile muamelesi sonucu desülfürizasyon ile 3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-asetik asitin oluştuğunu bildirmişlerdir.

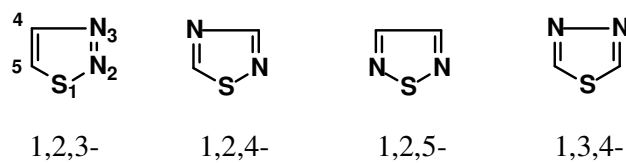


3-Süstitüe-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyonların kloroasetik asit ve süstitübenzaldehyitler ile sodyum asetat, asetik asit ve asetik anhidrit varlığında reaksiyonu sonucu 6-benzilidentiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-onlar elde edilmektedir (67).



2.4. 1,3,4-TİYADİAZOLLER

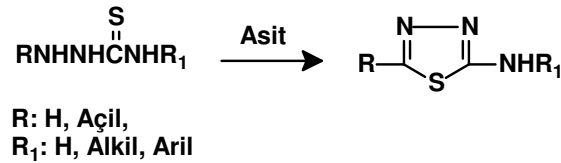
Beş üyeli heterosiklik bir halkada, bir kükürt ve iki azot atomu taşıyan sistemler “tiyadizol” olarak bilinirler. Tiyadiazoller 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,3,4- şeklinde olabilir.



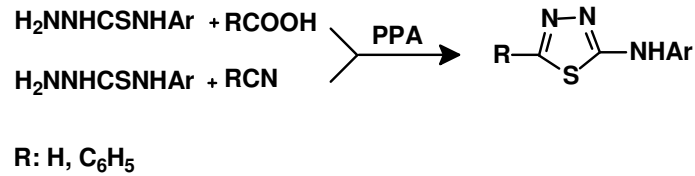
2.4.1. Sentez Yöntemleri

Tiyosemikarbazit ve türevlerinden hareketle sentezleri

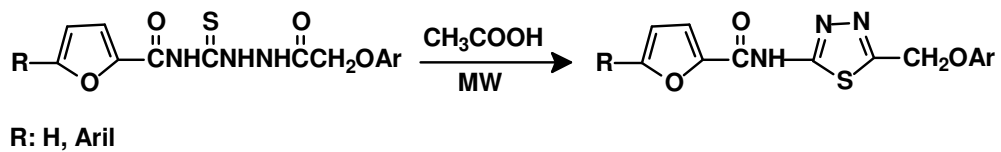
Tiyosemikarbazitler, ortofosforik asit, metansülfonik asit, hidroklorik asit, sülfürik asit, formik asit gibi asitler ile ısıtıldıklarında 1,3,4-tiyadiazol türevlerine dönüşmektedirler (64, 76, 78, 79, 214, 221, 293, 295).



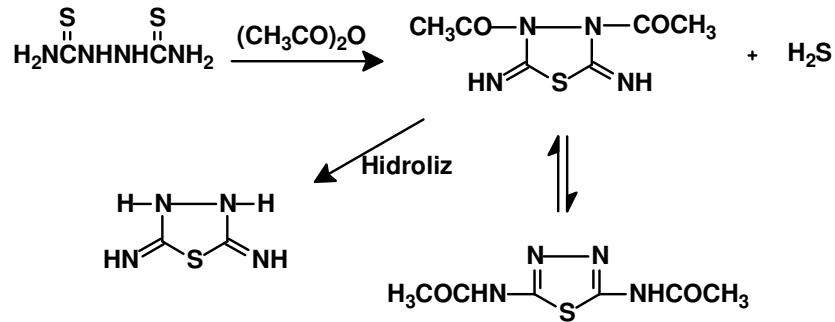
2-Amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol eldesi için diğer bir yaklaşım ise tiyosemikarbazitleri PPA varlığında karboksilli asitler veya nitriller ile ısıtmaktır. Araştırmacılar karboksilli asitlerle olan reaksiyonun verimi üzerine sıcaklığın ve sürenin etkisini araştırmışlar ve optimum koşulların 130-140°C’de 3-4 saat ısıtma ile sağlandığını bildirmişlerdir. Nitriller kullanıldığında ise 100-110°C’de verim % 70-80’e kadar çıkmaktadır (257).



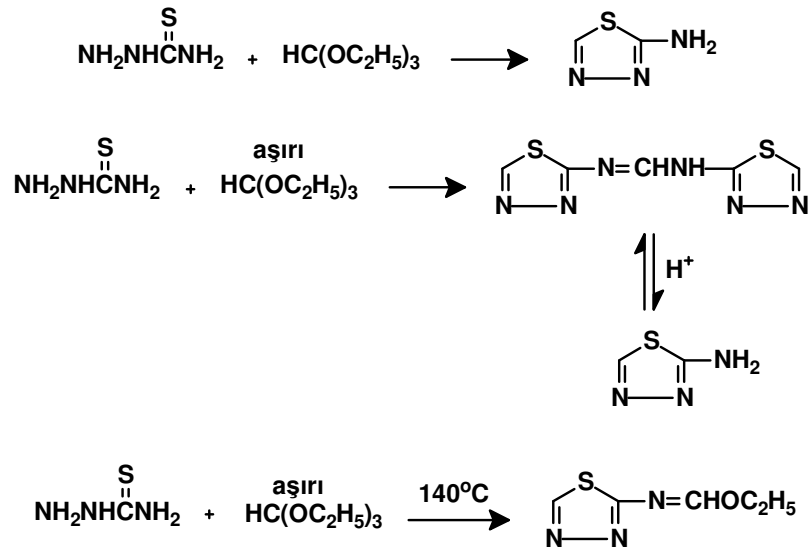
1-Ariloksiasetil-4-(5-süstitüe-2-furoil)tiyosemikarbazitlerin derişik asetik asit içinde mikrodalga (MW) ışımaya maruz bırakılması sonucu 2-(5-süstitüe-2-furoilamido)-5-ariloksimetil-1,3,4-tiyadiazollerin yüksek verimle elde edildiği bildirilmiştir (212, 296). Araştırmacılar, 1,3,4-tiyadiazol sentezlemede klasik metod ile mikrodalga ışımayı karşılaştırdıklarında, verimin mikrodalga ışımada klasik yöntemle göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (296).



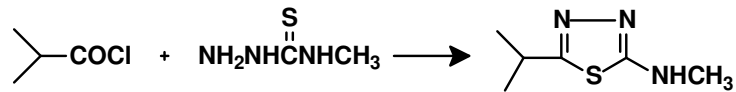
Guha (297), asetik anhidritin 2,5-ditiyobiürelerde halka kapanması üzerine etkisini araştırmış ve halka kapanması ile bir mol hidrojen sülfür çıkarken, oluşan 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin de asetillendiğini bildirmiştir. Daha sonra asetilli türevi hidroklorik asit ile kaynatarak diiminotetrahidrotiyadiazollerin oluştuğunu bildirmişlerdir.



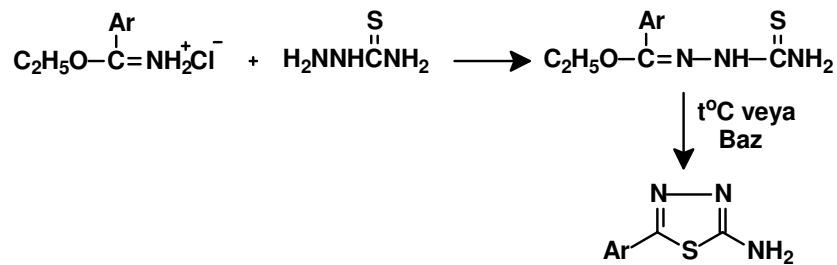
Ainsworth (298), tiyosemikarbaziti bir mol etil ortoformat ile ısıttığında 2-amino-1,3,4-tiyadiazol oluştuğunu fakat etil ortoformatın aşırısı ile ısıttığında ise N,N'-bis(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formamidin meydana geldiğini ve bunun asit hidrolizi ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazole dönüştüğünü bildirmiştir. Aynı araştırmacı, tiyosemikarbazitin etil ortoformatın aşırısı ile 140°C civarında ısıtılmasıyla etil N-(1,3,4-tiyadiazol-2-il)formimidatın da oluştuğunu bildirmiştir.



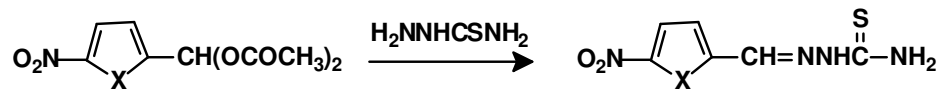
Leppard ve Sauter (299), 4-metiltiyosemikarbaziti toluen içinde izobutiroil klorür ile ısıtarak 5-izopropil-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazolü elde etmişlerdir.



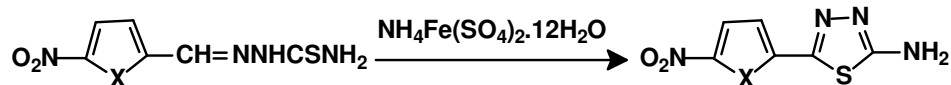
Ayça ve arkadaşları ise (281), 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin, alkilimidat hidroklorürler ile tiyosemikarbazitlerin ısıtılması sonucu elde edilebildiğini, ısıtmak yerine amonyum hidroksit, sodyum karbonat veya sodyum hidroksit gibi bir alkalinin kullanılmasıyla da reaksiyonun gerçekleşebileceğini bildirmişlerdir.



Foroumadi ve arkadaşları (75, 300), 5-nitro-2-tienil/furfurildiasetat ile tiyosemikarbazitleri etanol içinde ısıtarak 5-nitro-2-tiyeniliden/furfurilidentiyo-emikarbazonları elde etmişler ve tiyosemikarbazonların amonyum ferri sülfat varlığında siklizasyonları ile 2-amino-5-(5-nitro-2-tiyenil/furil)-1,3,4-tiyadiazollere ulaşmışlardır.

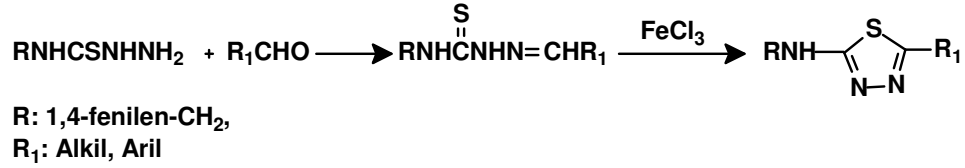


X: O, S

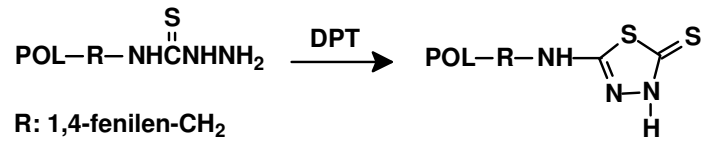


Kilburn ve arkadaşları (301), 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin eldesinde katı-faz sentezini kullanmışlardır. Buna göre, 4-süstitüetiyosemikarbazitler

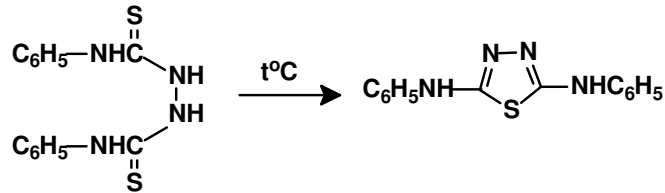
aldehitler ile reaksiyona sokularak tiyosemikarbazonlar oluşturulmuş ve bunların demir(III) klorür ile oksidatif siklizasyonları ile 2-süstitüeamino-5-süstitü-1,3,4-tiyadiazoller elde edilmiştir.



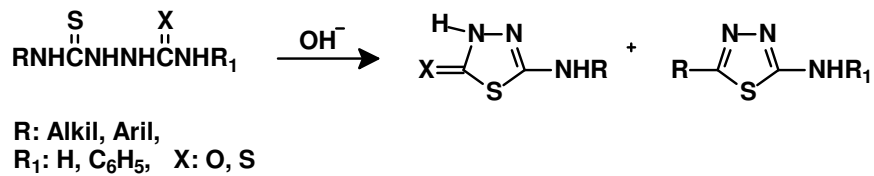
Aynı araştırmacılar, reçineye bağlı tiyosemikarbazitleri tiyokarbonilasyon ajanı di(2-piridil)tiyokarbonat (DPT) ile siklize ederek 5-süstitüeamino-3*H*-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyonları elde etmişlerdir (301).



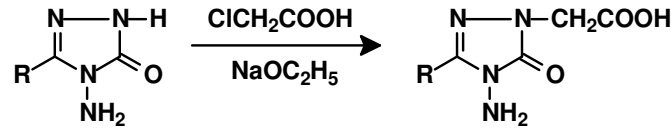
1,6-Difenil-2,5-ditiyobiürenin etanol içinde uzun süre ısıtılması sonucu 2,5-difenilamino-1,3,4-tiyadiazolün oluştuğu bildirilmiştir (261).



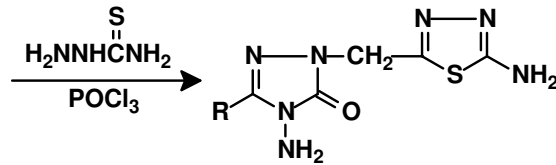
1-Süstitü ve 1,6-disüstitü-2(2,5-di)tiyobiürelerin alkali varlığında sıcakta siklizasyonları sonucu 2-süstitüeamino-5-okso/tiyo ve 2-süstitüeamino-5-aril-1,3,4-tiyadiazollerin oluştuğu bildirilmiştir (261).



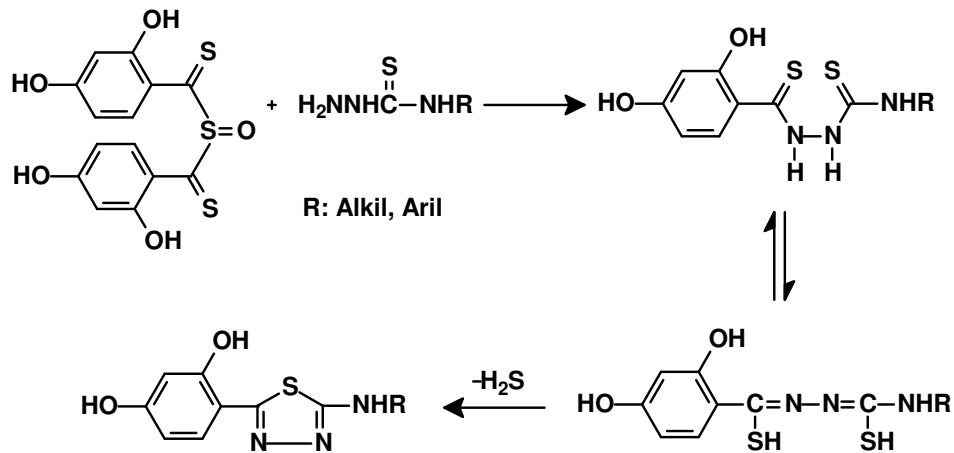
Demirbaş (302), 5-alkil-4-amino-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on dan kloroasetik asit ile asetik asit türevine geçmişler ve takiben fosfor oksiklorür içinde tiyosemikarbazit ile ısıtarak 2-[(4-amino-5-süstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on-2-il)metil]-5-amino-1,3,4-tiyadiazoller elde etmişlerdir.



R: CH₃, CH₂C₆H₅, C₆H₅

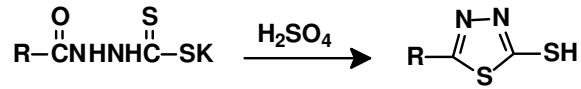


Matysiak ve Niewiadomy (303), süfinil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) (STB) ile 4-süstitüetiyosemikarbazitin metanol içinde ısıtılmasıyla ara ürün olarak N'-tiyoaçil türevlerinin oluştuğunu, bunların da siklizasyonu ile 2-süstitüeamino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazollerin elde edildiğini bildirmişlerdir.



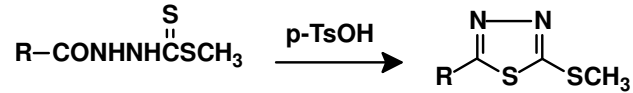
Ditiyokarbazik asit tuzları ve esterlerinden hareketle sentezleri

Süstitüehidrazitkarboditiyoik asit tuzlarının sülfürik asit içinde siklizasyonları ile 2-süstitü-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazollerin elde edildiği bildirilmiştir (233, 253).



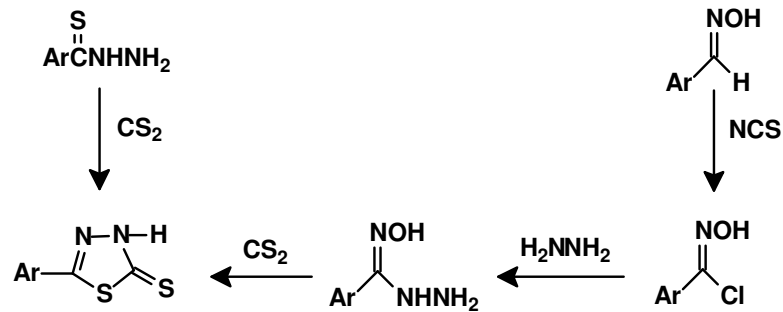
R: Aril, Aralkil

Metil hidrazitkarboditiyat türevleri de p-toluensülfonik asit (p-TsOH) varlığında siklize olarak 5-metilmerkapt-1,3,4-tiyadiazollerini vermiştir (58, 64).

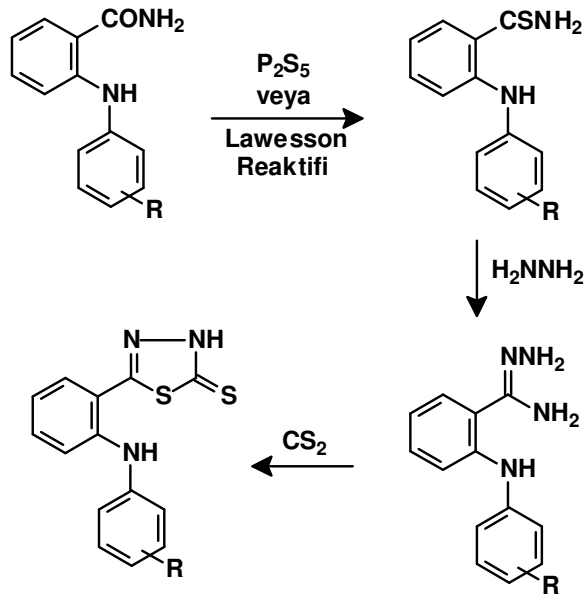


R: Aril, Aralkil

Araştırmacılar, absöü etanol içinde tiyohidrazit ile karbon disülfürü ısıtarak 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyonu elde etmişlerdir. Aynı maddeyi oksim türevinden hareketle de sentezlemişler ve burada oksim türevini N-klorosüksinimit (NCS) ile klorooksimine çevirdikten sonra önce hidrazin takiben karbon disülfür ile muamele ederek 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyona ulaşmışlardır (64).

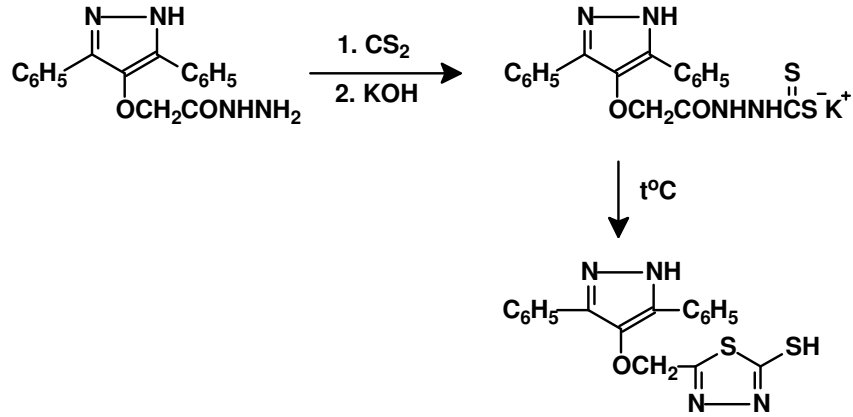


Boschelli ve arkadaşları (58), 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyonları elde etmek için 2-(sübtitüefenil)aminobenzamitlerden yola çıkmışlardır. Önce amit türevlerini, fosfor pentasülfür ile veya tetrahidrofuran içinde Lawesson reaktifi ile tiyoamitlere çevirmişler, ardından hidrazin hidrat ile tepkimeye sokarak amidiazonları ve takiben karbon disülfür ile siklizasyonları sonucu 1,3,4-tiyadiazol-2-tiyonları sentezlemişlerdir.



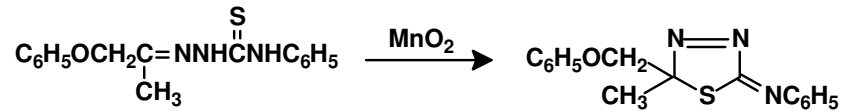
R: 2,6-di-Cl-3-CH₃, 3-CF₃

Dubey ve Sangwan (211), hidrazit türevini karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile muamele ederek sentezledikleri 1-[2-((3,5-difenilpirazol-4-il)oksi)asetik asit]-2-(ditiyokarboksi)hidrazit monopotasyum tuzunu asetik asit içinde ısıttıklarında 5-[(3,5-difenilpirazol-4-oksi)metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyon türevlerine ulaşmışlardır.

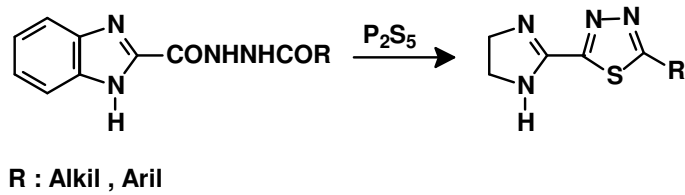


Diğer yöntemler ile sentezleri

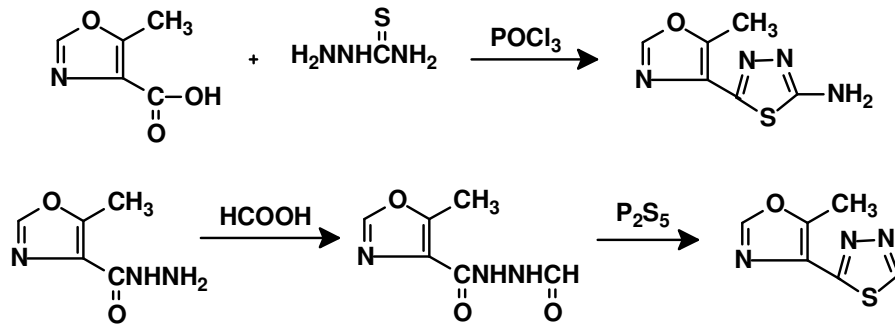
Landquist (281), fenoksiaseton (4-fenil)tiyosemikarbazonu mangan dioksit ile oksitlediğinde 2-metil-2-fenoksimetil-5-fenilimino-2*H*-1,3,4-tiyadiazolü elde etmiştir.



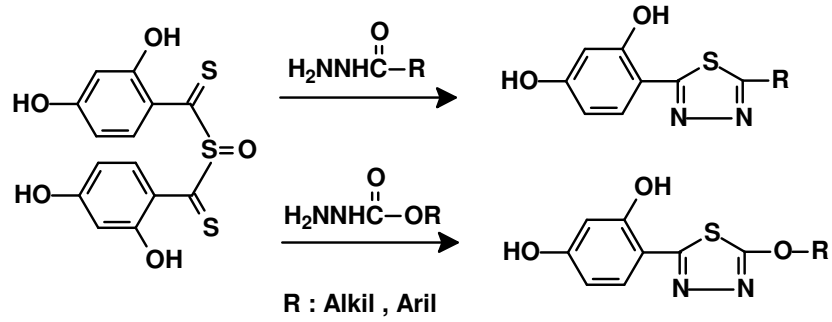
Sawhney ve Gupta (304), 2-aroil-1-(2-benzimidazolkarbonil)hidrazin ve fosfor pentasülfürü vakum altında ısıtarak 1,3,4-tiyadiazol türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Shafiee ve arkadaşları (223), 5-metiloksazol-4-karboksilik asiti tiyosemikarbazit ve fosfor oksiklorür ile ısıtarak 2-amino-5-(5-metil-4-oksazolil)-1,3,4-tiyadiazolü elde etmişlerdir. Araştırmacılar aynı maddeye, 5-metiloksazol-4-karboksilik asit hidraziti formik asit içinde ısıtarak elde ettikleri 1-formil-2-(5-metiloksazol-4-karbonil)hidrazini fosfor pentasülfid ile ısıtarak da ulaşmışlardır.



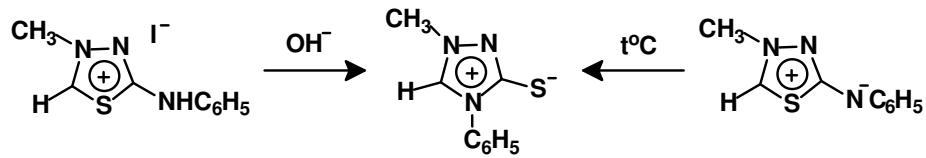
Matysiak (305), STB ile alkil karbohidrazit veya alkoksi karbohidrazitin metanol içindeki reaksiyonu sonucu 5-süstitüe-2-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazollerini elde etmiş ve reaksiyon mekanizmasını incelemiştir.



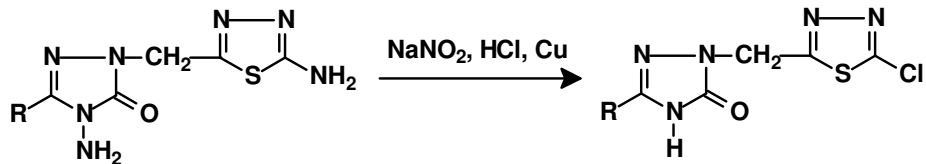
2.4.2. Kimyasal Özellikleri

1,3,4-Tiyadiazol, aromatik karakterde, renksiz, erime derecesi 42°C, kaynama derecesi 203°C olan bir bileşiktir. Seyreltik alkali, çinko, % 30'luk hidrojen peroksit çözeltisi ile parçalanabilir; asitlere karşı oldukça dayanıklıdır (306).

Buccheri ve arkadaşları (263), 1,3,4-tiyadiazol iyodürün alkali sodyum hidroksit çözeltisi ile muamalesiyle 2-metil-4-fenil-1,2,4-triazolyum-5-tiyolatı elde etmişlerdir. Aynı maddenin, izomeri olan 1-metil-2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazolün ısıtılması yoluyla da ele geçirilebileceğini bildirmişlerdir.

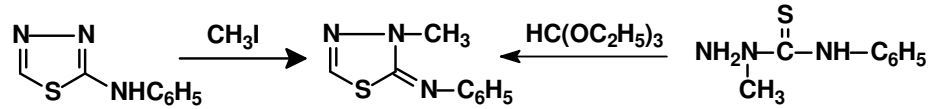


2-Süstitüe-5-amino-1,3,4-tiyadiazollerin hidroklorik asit içinde sodyum nitrit/bakır varlığında reaksiyonu sonucu amino grubunun klorüre dönüştüğü, diğer taraftan 4-amino-5-alkil-1,2,4-triazol-3-onların nitroz asitle tepkimesinin deaminasyonla sonuçlandığı bildirilmiştir (302).

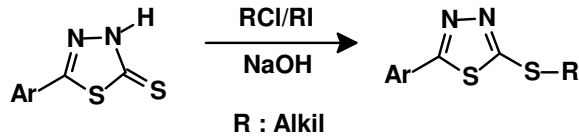


$R: \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$

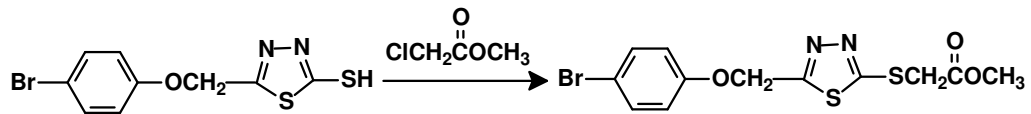
2-Fenilamino-1,3,4-tiyadiazolün metil iyodür ile reaksiyonu sonucu 2-fenilimino-3-metil-1,3,4-tiyadiazolün elde edildiği bildirilmiştir (214). Aynı maddeyi Stanovnik ve arkadaşları (307), 2-metil-4-feniltiyosemikarbazit ve trietil ortoformatın reaksiyonundan elde etmişlerdir.



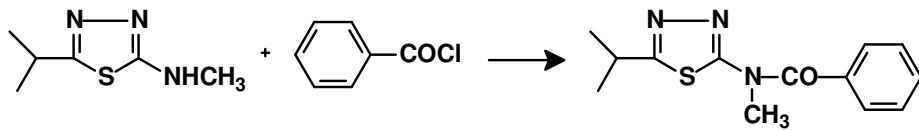
Song ve arkadaşları (59), tiyadiazoltiyonların sodyum hidroksit varlığında alkil halojenürler ile reaksiyonları sonucu s-alkil tiyadiazoller elde etmişlerdir.



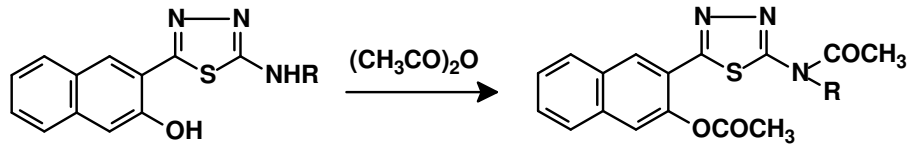
2-(4-Bromofenoksimetil)-5-merkpto-1,3,4-tiyadiazol metilkloroasetat ile muamele edildiğinde S-süstitüe türevi oluşmaktadır (253).



5-İzopropil-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazolün piridin içinde benzoil klorürle reaksiyonu sonucu 5-izopropil-2-benzoil(metil)amino-1,3,4-tiyadiazol oluştuğu bildirilmiştir (299).

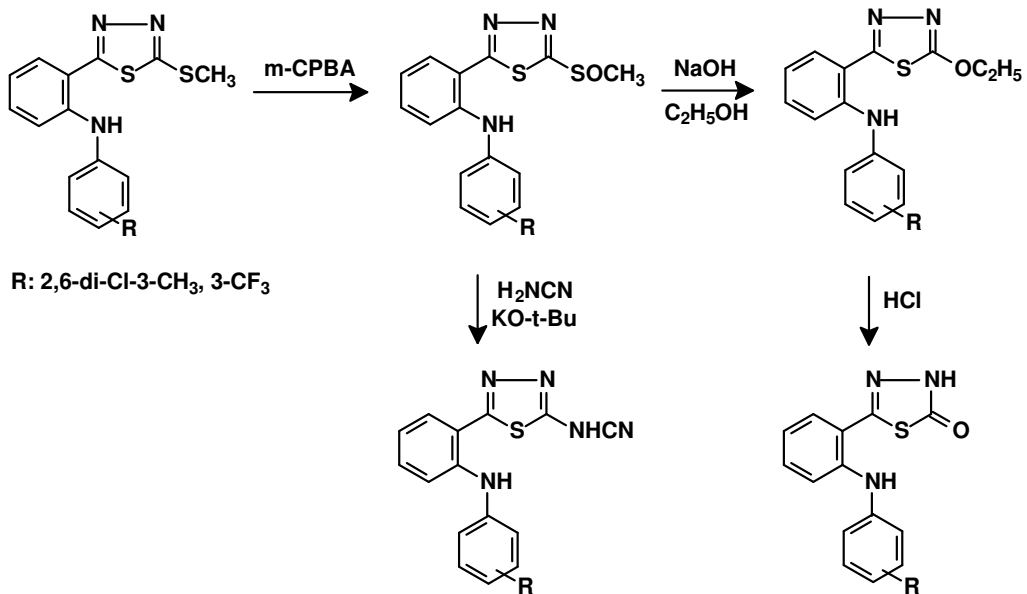


2-(3-Hidroksinaftil-2-il)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazoller asetik anhidrit ile ısıtıldıklarında, asetillenmiş tiyadiazol türevleri elde edilmektedir (80).



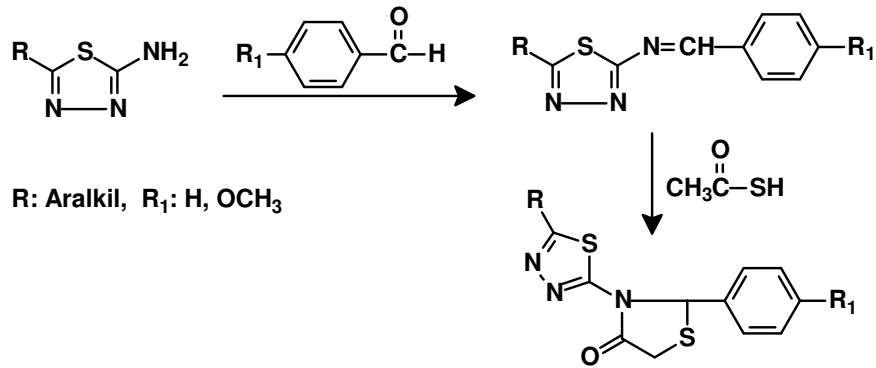
R: Alkil, Aril

2-Süstitüe-5-metiltiyo-1,3,4-tiyadiazoller diklorometan içinde m-CPBA ile muamele edilince metilsülfinillere dönüşürler. Metilsülfinilin etanol içinde sodyum hidroksit takiben hidroklorik asit ile reaksiyonuyla 1,3,4-tiyadiazol-2-onlar oluşur. Metilsülfinilin alkali ortamda siyanamit ile reaksiyonundan ise 2-siyanamido-1,3,4-tiyadiazoller elde edilir (58).

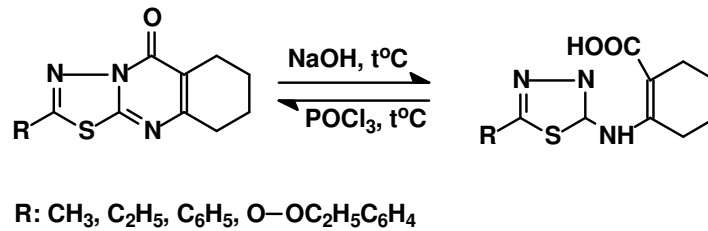


R: 2,6-di-Cl-3-CH₃, 3-CF₃

2-Amino-1,3,4-tiyadiazoller absölü etanol içinde 4-süstitüebenzaldehitler ile ısıtılınca oluşan *Schiff bazlarının* benzen içinde merkptoasetik asit ile ısıtılmaları sonucu 2-[2-(4-süstitüefenil)-4-okso-3-tiyazolidinil]-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazoller elde edildiği bildirilmiştir (211).



2-Süstitüe-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,4-tiyadiazolo[2,3-b]kinazolin-5-onlar % 10'luk sodyum hidroksit ile ısıtıldıklarında N-(5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidroantranilik asite dönüşürler. Reaksiyonun benzen içinde fosfor oksiklorür ile ısıtmayla tersine döndüğü bildirilmiştir. (308).



2.5. TIYOSEMİKARBAZİT, 1,2,4-TRİAZOL ve 1,3,4-TİYADİAZOLLERİN SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ

2.5.1. UV Spektrumları

Rollas ve arkadaşları (78), 1-aroil-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin 208-209, 243-245 ve 251-252 nm'de üç absorpsiyon bantına sahip olduklarını, Oruç ve arkadaşları (60) ise, benzer türevlerin 231-242 ve 344-368 nm arasında maksimum absorpsiyon yaptığını bildirmiştir.

3-Aril-4-süstitüe-2,4-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerin 228-229, 255-257 ve 343-345 nm civarında maksimum absorpsiyon yaptıkları bildirilmiştir (60, 223). 3-Süstitüe-5-metiltiyo-1*H*-1,2,4-triazollerin 211 nm'de maksimum absorpsiyon gösterdikleri, N-glikozit türevlerinin ise absorpsiyonlarının 226-238 nm'ye kaydığı bildirilmiştir (309).

2-Aril-1,3,4-tiyadiazol halkasının 261 ve 277 nm'de, 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin ise 266 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı bildirilmiştir (223).

Rollas ve arkadaşları (78), 2-süstitüeamino-5-aril-1,3,4-tiyadiazollerin 205-206, 274-283 ve 326-341 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığını, Oruç ve arkadaşları (60) ise, benzer türevlerin 231-233 ve 360-377 nm civarında iki maksimum absorpsiyon bantına sahip olduklarını bildirmişlerdir. N-fenil-N'-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyöüre türevlerinin ise 277-294 ve 298-337 nm'de maksimum absorpsiyon yaptıkları bildirilmiştir (76).

1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin, 2-süstitüeamino-5-aralkil-1,3,4-tiyadiazollerin ve 3-aralkil-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların 215-216, 230-232 ve 278-284 nm civarında üç tane maksimum absorpsiyon yaptıkları bildirilmiştir (53).

2.5.2. IR Spektrumları

1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin IR spektrumları incelendiğinde, 3420-3070 cm⁻¹ de N-H gerilim titreşimleri, 1728-1610 cm⁻¹ de C=O gerilme bantları, ve 1400-1100 cm⁻¹ de C=S gerilim titreşimlerinin yapı için karakteristik olduğu (46, 53, 55, 60, 64, 74, 211, 221, 222, 227, 230, 231, 233, 254, 274, 295, 310-312), bunların dışında 1560-1590 cm⁻¹ de N-H bükülme titreşimlerinin görüldüğü bildirilmiştir (227, 230, 276).

3,4-Disüstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon yapısındaki bileşiklerde 3384-3100 cm⁻¹ de N-H gerilim titreşimleri (53, 60, 221, 230, 292, 312), 1632-1565 cm⁻¹ de C=N gerilim titreşimleri (46, 53, 55, 60, 67, 227, 229, 254, 274, 295, 311, 312), 1380-1150 cm⁻¹ de C=S gerilimi (53, 60, 71, 221, 230, 254, 312), 1540-1520 cm⁻¹ arası C-N gerilimi (55) ve 1690-1400 cm⁻¹ arası C=C gerilim bantlarının (46, 227, 232) görüldüğü bildirilmiştir.

1,2,4-Triazol-3-/5-tiyon/tiyol yapısındaki bileşiklerde 2600-2550 cm⁻¹ deki keskin pik SH grubunu, 700-600 cm⁻¹ arası bantlar C-S grubunu ve 1260-1150 cm⁻¹ C=S grubunun varlığını göstermektedir. Ram ve Pandey (310), 2600-2550 cm⁻¹ bölgesinde bant görülmediği için bis[4-aril-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon-3-il]metan türevlerinin tiyon formunda olduğunu belirtmişlerdir. Gülerman ve arkadaşları (312),

5-(4-fluorofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon türevlerinin spektrumlarında 1240-1192 cm^{-1} bölgesinde bantların olmasından dolayı, Küçüküz ve arkadaşları (71) da, 2590-2250 cm^{-1} de bant gözlemeyip 1180 cm^{-1} civarında absorpsiyon bantı gördükleri için sentezledikleri bileşiklerin tiyon yapısında olduğunu bildirmişlerdir.

2,5-Disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin IR spektrumunda ise; 3340-3120 cm^{-1} aralığında N-H gerilim (53, 55, 60, 76, 221, 230, 254, 295, 310), 1615-1555 cm^{-1} N-H bükülme (230, 292, 309), 1645-1500 cm^{-1} de C=N gerilim (53, 60, 76, 230, 254, 304) titreşimlerinin görüldüğü bildirilmiştir. Değişik araştırmacılar, 1050-1010 cm^{-1} (303), 675-668 cm^{-1} (60), 719-707 cm^{-1} 'de (55) C-S-C bantlarının olduğunu bildirmişlerdir. 2-Amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazoller de ise yukarıdaki bantlara ilaveten 1320-1300 cm^{-1} arasında C-N gerilim titreşim bantlarının da görüldüğü bildirilmiştir (257).

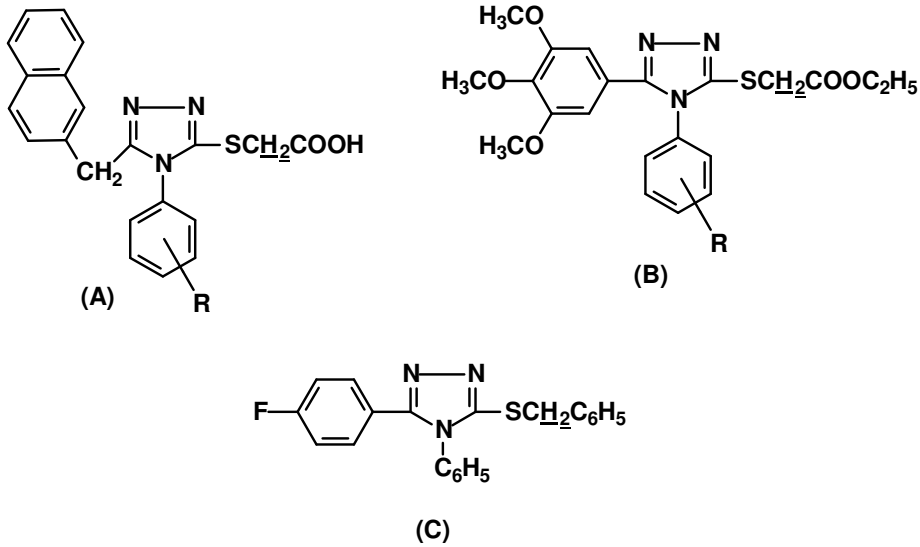
2.5.3. ^1H -NMR Spektrumları

1-Aroil-4-alkiltiyosemikarbazitlerin ^1H -NMR spektrumlarında 7.83-11.41 ppm aralığında tiyosemikarbazitteki azotlar üzerinde bulunan protonlara ait yayvan pikler görüldüğü bildirilmiştir (55, 60, 67, 74, 254, 274, 276, 292). Şahin ve arkadaşları (53), 1-(1-naftiloksi)asetil-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevlerinde, bir, iki ve dört numaralı azot üzerindeki protonların sırasıyla 10.05-12.50, 9.25-9.72 ve 7.83-8.19 ppm arasında singlet olarak görüldüğünü bildirmişlerdir.

3,4-Disübstitüe-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinde triazol halkasında bir numaralı azot üzerindeki protonun 11.34-14.4 ppm arasında yayvan singlet şeklinde görüldüğü bildirilmiştir (53, 55, 60, 221, 241, 295, 312). Dobosz ve Sikorska (274), 3-(1'-metil-1'*H*-1',2',4'-triazolil)-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin DMSO- d_6 içinde alınan spektrumlarında tiyol formundaki -SH protonunun 5.2-5.9 ppm arasında, tiyon formunda ise -NH protonunun 12.2-13.9 ppm aralığında görüldüğünü belirtmişlerdir.

Kothari ve arkadaşları (46), sentezledikleri 5-(1-naftilmetil)-4-aril-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyol türevlerinde iki halka arasındaki metilen protonlarının 4.30-4.35 ppm'de görüldüğünü, 1,2,4-triazol-3-tiyondan elde ettikleri 1,2,4-triazol-3-iltiyoglikolik asit (A) türevlerinde ise bu protonların 4.25-4.49 ppm arasında

görüldüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca aynı araştırmacılar, tiyoglikolik asitteki (A) metilen protonlarının 3.90-4.00 ppm arasında görüldüğünü bildirirken, Jaiswal ve arkadaşları (227), elde ettikleri tiyoglikolik asit esterlerindeki (B) metilenin 4.06-4.10 ppm'de, Gülerman ve arkadaşları (311) ise 3-benziltiyo grubundaki (C) metilen protonlarının 4.40 ppm'de çıktığını bildirmişlerdir.



2-Süstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde iki numaralı konumdaki -NH protonun süstitüente bağlı olarak 7.62-11.2 ppm arasında görüldüğü bildirilmiştir (55, 60, 76, 221, 223, 254, 288, 295). Boschelli ve arkadaşları (58), sentezledikleri 2-amino-5-[2-[(2,6-dikloro-3-metilfenil)amino]fenil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinde iki numaralı konumdaki amin grubu protonlarını 7.44-7.54 ppm arasında görüldüğünü belirtmişlerdir.

Dubey ve Sangwan (211), 5-ariloksimetil-2-süstitü-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde ariloksi grubundaki metilen protonlarının, 4-5 ppm civarında singlet olarak görüldüğünü belirtmişlerdir.

Şahin ve arkadaşları (53), 1-nafiloksiasetil-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin ¹H-NMR spektrumlarında, 4.72-4.80 ppm'de ariloksimetilen protonlarının singlet olarak görüldüğünü bildirmişlerdir. Araştırmacılar tiyosemikarbaziti 1,2,4-triazol-5(4H)-tiyona siklize ettiklerinde metilen protonlarının 5.21-5.44 ppm'e kaydığını, 2-numaralı azot üzerindeki protonunda 13.50-14.40 ppm'e kaydığını, 2-

sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazole siklize ettiklerinde ise, metilen protonlarının 5.45-5.51 ppm'e, iki numaralı azot üzerindeki protonunda 7.67-10.52 ppm'e kaydığını bildirmişlerdir.

2.5.4. ^{13}C -NMR Spektrumları

Kurzer ve Secker (276), 1,4-bis(etoksikarbonil)tiyosemikarbazitteki tiyokarbonil karbonunun 182.8 ppm'de görüldüğünü kaydetmişlerdir.

Ram ve arkadaşları (293), sentezledikleri 4,4'-difenilpimaloiltiyosemikarbazit bileşiğinde karbonil grubunun 181.15 ppm, tiyokarbonil grubunun 171.79 ppm'de görüldüğünü, bu bileşiğin siklizasyonu ile elde ettikleri bis(4-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon-5-il)pentanda ise triazol halkasındaki C_3 'ün 67.7 ppm, C_5 'in 151.89 ppm'de çıktığını bildirmişlerdir.

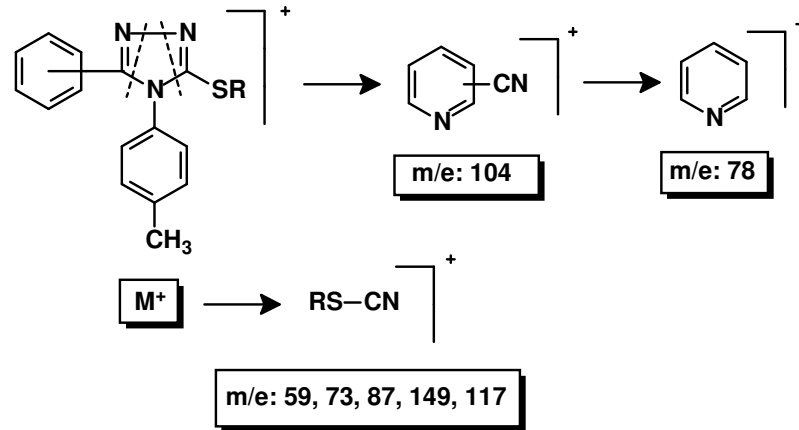
Maliszewska-Guz ve arkadaşları (55), 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin ^{13}C -NMR spektrumlarında, tiyokarbonil karbonunu 167.0-167.2 ppm'de, hidrazit karbonilini 181.1-182.3 ppm arasında, tiyosemikarbazit türevlerini 1,2,4-triazol-3-tiyonlara siklize ettiklerinde hidrazit karbonilinin kaybolduğunu, tiyonil karbonilin 168.2-168.7 ppm'de, 1,3,4-tiyadiazole siklize ettiklerinde ise halkadaki C-S karbonlarının 153.50-153.80 ve 165.40-170.40 ppm arasında görüldüğünü bildirmişlerdir.

Zamani ve arkadaşları (232), 5-alkil-1,2,4-triazol türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında kükürte bağlı alkil, metil olduğunda karbonun 14.24-14.36 ppm'de, etil olduğunda metilen karbonunun 26.24-26.42 ppm'de, tiyoglikolik asit olduğunda ise metilen karbonunun 34.06-34.14 ppm'de görüldüğünü bildirmişlerdir.

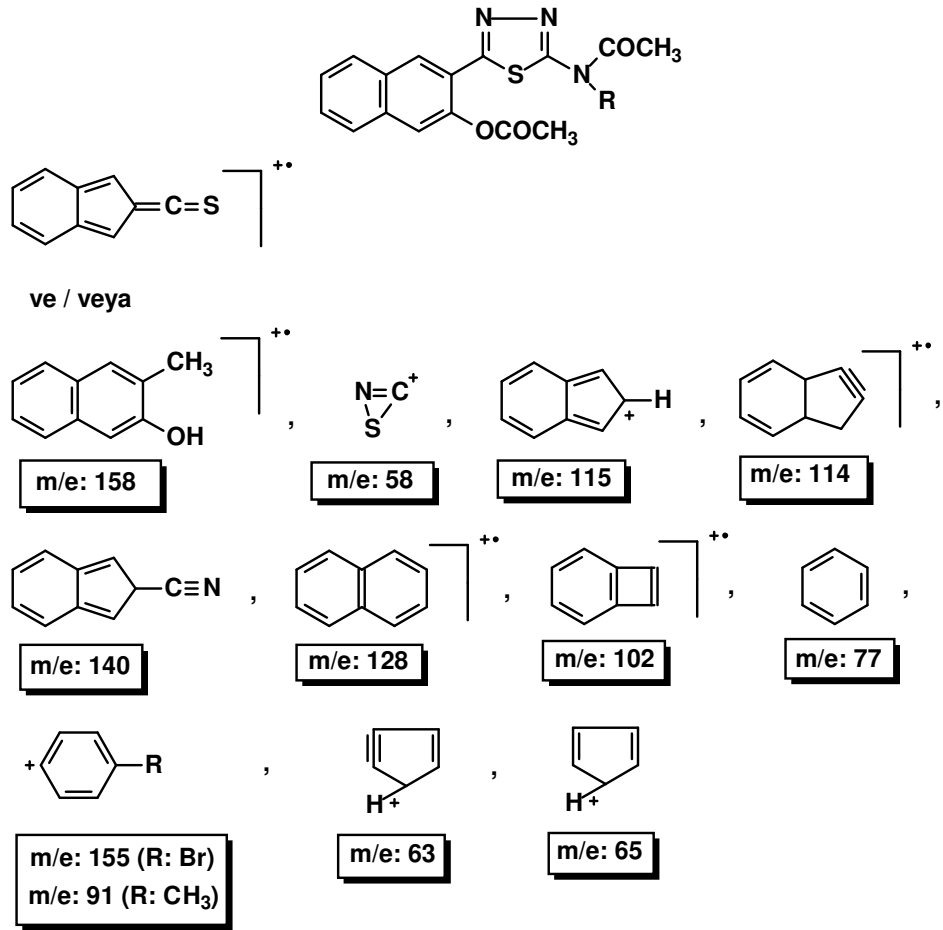
Matysiak ve Niewiadomy (303), 2-amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında, 2-aminotiyadiazol halkasındaki C-2 ve C-5'in sırasıyla 163-165 ve 155-156 ppm'de karakteristik sinyaller verdiğini bildirmişlerdir.

Demirbaş (302), 4-amino-2-[(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onların ^{13}C -NMR spektrumlarında, iki halka arasındaki metilenin 48.51-51.78 ppm arasında, tiyadiazol halkasındaki C-2 ve C-5'in sırasıyla 141.64-142.88 ve 148.45-149.56 ppm arasında, triazol halkasındaki C-

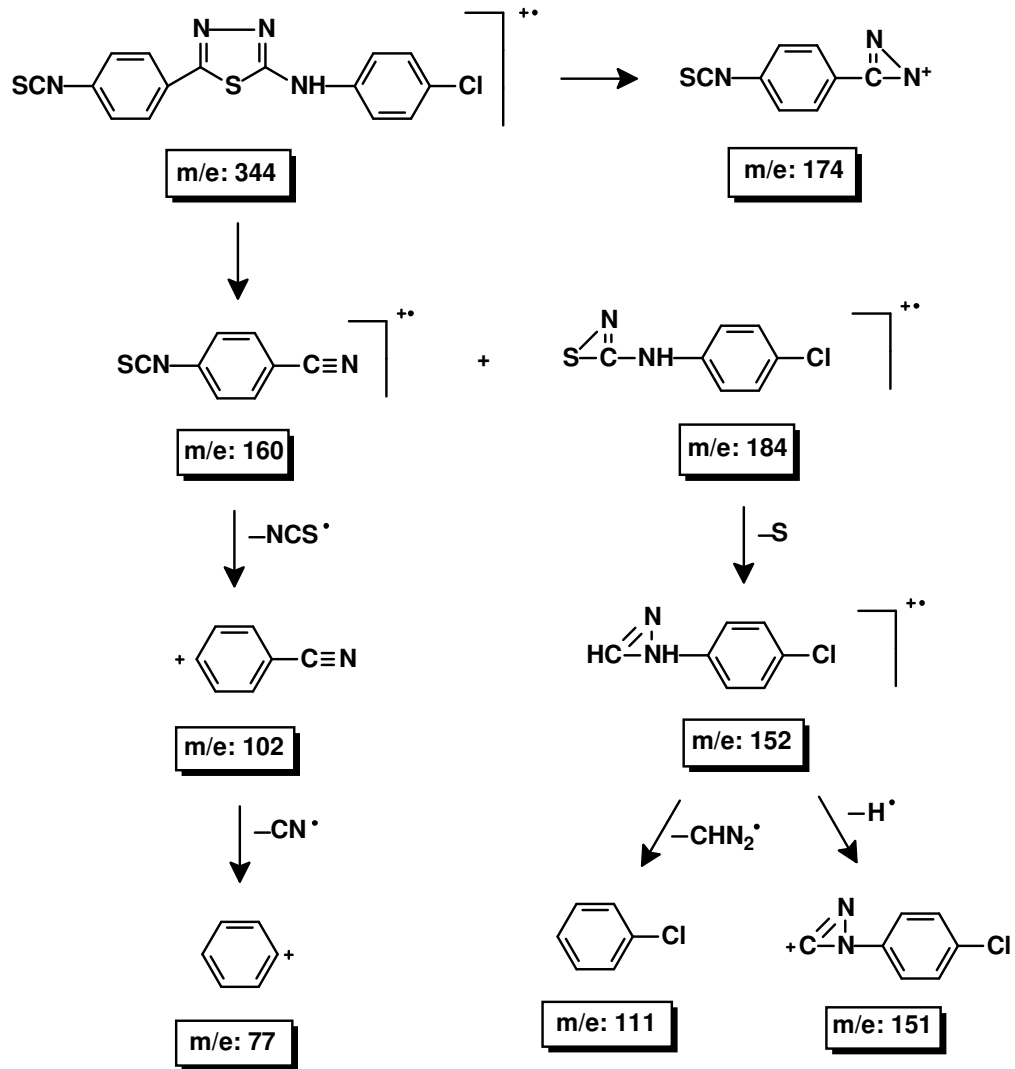
Zamani ve arkadaşları (232) ise, 1,2,4-triazol türevlerinin kütle spektrumunda, molekül iyon pikinin yanısıra 1,2,4-triazol halkasına ait, N₁-N₂ ve N₄-C₅ bağlarının parçalanması ile m/e: 104'te, nitril grubunun kopmasıyla m/e: 78'de, ayrıca 1,2,4-triazol ve onun tiyol türevlerinde N₁-N₂ ve C₃-N₄ bağlarının parçalanması ile (CNSR)⁺'ye ait m/e: 59 (R: H), 73 (R: CH₃), 87 (R: C₂H₅), 149 (R: CH₂C₆H₅) ve 117 (R: CH₂COOH)'de iyonların görüldüğünü bildirmişlerdir.



Doğan ve arkadaşları (80), 2-(N-alkil/aril-N-asetilamino)-5-(3-asetiloksi-2-naftil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin kütle spektrumlarında moleküler iyon piki yanında görülen ortak parçalanmaların şu şekilde olduğunu bildirmişlerdir.



Karakuş ve Rollas (76), 2-sübstitüe-5-(4-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin kütle spektrumlarında görülen parçalanmaları şu şekilde şematize etmişlerdir.



2.6. TIYOSEMİKARBAZİT, 1,2,4-TRİAZOL ve 1,3,4-TİYADİAZOLLERİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Singh ve arkadaşları (218), 1-(diklorofenoksiasetil)-4-sübstitüetiyosemikarbazitlerin pirüvik asit oksidasyonunu inhibe ettiklerini bulmuşlardır.

Parmar ve arkadaşları (225), 1-(4-*tert*-butil-2-bromofenoksiasetil)-4-ariltiyosemikarbazitlerin pirüvik asit ve α -ketoglutarik asitin NAD-bağımlı oksidasyonunu inhibe ettiklerini ve hepsinin % 30-90 antikonvülsan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

1-(4-Bifenoksiasetil)-4-sübstitüeariltiyosemikarbazit ve 1-[(4-asetamidofenil)oksiasetil]-4-(p-sübstitüefenil)tiyosemikarbazitlerin antiinflamatuvar etkileri yanında Bovin Serum Albumini (BSA)'nin denatürasyonunu inhibe ederek antiproteolitik etki gösterdikleri bildirilmiştir (222, 231).

Küçükgül ve arkadaşları (91), 1-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazitlerin antiviral etkili olduklarını bildirmişlerdir.

Shah ve arkadaşları (313), 3-(2-hidroksifenil)-4-allil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazolün diüretik etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Ertan ve Ersan (309), 3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol ve s-triazol-N-glikozitleri sentezlemişler ve bileşiklerin antiviral etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Khadse ve arkadaşları (314), 3-[4-(4-klorofenil)piperazinil]metil-4-(4-klorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyolün *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Ram ve Pandey (310), bis[4-aril-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon-3-il]metan yapısındaki bileşiklerin *Fusarium solani*'ye karşı antifungal aktivitesine bakmışlar ve 4-fenil ya da 4-(p-klorofenil) sübstitüenti taşıyan bileşiklerin antifungal aktivitesi olduğunu saptamışlardır.

Küçükgül ve arkadaşları (71), sentezledikleri etil 2-[4-(2,4-dihidro-4-fenil-2H-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenilhidrazono]-3-oksobutiratın *Staphylococcus aureus*'a karşı standart olarak seçilen seftriakson kadar etkili olduğunu, 3-tiyon yerine 3-on taşıyan türevin ise *Mycobacterium fortuitum*'a karşı referans tobramisine yakın antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Kane ve arkadaşları (242), sentezledikleri 2,4-disübstitüe-5-(4-klorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon türevlerinin antidepresan aktivitesi olduğunu ve yaptıkları elektrofizyolojik deneyler ile bileşiklerin norepinefrin nörotransmitter sistemi ile etkileşerek bu etkiyi gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Maliszewska-Guz ve arkadaşları (55), 5-(aril-sülfonilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyonların zayıf antidepresan aktiviteye ve analjezik aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Jaiswal ve arkadaşları (227), 5-(3,4,5-trimetoksifenil)-4-sübstitüearil-3-merkapt-4H-1,2,4-triazoller ve bunların s-açilhidrazit türevlerini sentezleyip

antiproteolitik ve antiinflamatuvar aktivitesi olduğunu ancak antiproteolitik ve antiinflamatuvar aktivite arasında bir ilişki kurulamadığını bildirmişlerdir.

Maxwell ve arkadaşları (228), [4-fenil-5-(3,4,5-trihidroksi)fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetik asit bileşiğinin superoksit yok edici aktivitesinin olduğunu bulduktan sonra bu bileşiğin in vivo antiinflamatuvar aktivitesini araştırmışlar ve bileşiğin proinflamatuvar olduğunu bildirmişlerdir.

Tozkoparan ve arkadaşları (67), 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon ve triazollerin kloroasetikasit ve süstitüe benzaldehitlerden olan reaksiyon sonucu oluşan 6-benzilidentiyazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-onların antiinflamatuvar etkilerini ve gastrik ülser insidansını araştırmışlar, triazolün kendisi ile 4-kloro süstitüenti taşıyan kondense halkalı yapının aktivitesini yüksek bulmuşlardır.

Jacobson ve arkadaşları (315), sentezledikleri 1-(dimetilkarbomoil)-3,5-disüstitüe-1*H*-1,2,4-triazollerin insektisit aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir.

Kane ve arkadaşları (241), 3(alkiltiyo)-5-aril-4*H*-1,2,4-triazollerin striknin ile oluşturulmuş konvülsiyonların selektif antagonistleri olduğunu bildirmişlerdir.

Demirbaş ve arkadaşları (316), 3-alkil-4-alkiliden/alkilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onları antitümör etkili yeni bir sınıf olarak tanımlamışlardır.

Foroumadi ve arkadaşları (75), 2-alkil/ariltiyo-5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antitüberküloz aktivitesini araştırmışlar ve metiltiyo, etiltiyo ve 4-nitrobenziltiyo süstitüenti taşıyan türevlerin rifampisinden daha yüksek aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.

Karakuş ve Rollas (76), 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin tiyoüre türevlerini sentezleyip antitüberküloz etkili ilaç geliştirmede umut vaat edici olduklarını bildirmişlerdir.

Ayhan Kılıçgil ve arkadaşları (79), sentezledikleri 2-(2-(*p*-klorofenil)benzimidazol-1-il)metil-5-süstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin antimikrobiyal etkilerini araştırmışlar, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli*'ye karşı ampisilin kadar etkili olmadıklarını, *Candida albicans* ve *Candida krusei*'ye karşı flukanazol ile aynı veya ona yakın etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Sen Gupta ve arkadaşları (275), 1-(5,6-difenil-1,2,4-triaziniloksiasetil)-4-süstitüetiyosemikarbazit ve 5-[(5,6-diaril-1,2,4-triazin-3-il)oksiasetil]-4-

sübstitüefenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyollerin asetilkolinesteraz inhibitörü olduğunu bulmuşlardır.

Mohan ve arkadaşları (311), 1-açıl-4-ariltiyosemikarbazitlerin ve bunların 5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin santral sinir sistemi stimülanı ve antiinflamatuvar etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Gülerman ve Rollas (312), 1-(4-florobenzoil)-4-sübstitüetiyosemikarbazitler ile bunların triazollerini elde edip *Mycobacterium fortuitum*'e karşı etkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca 1,2,4-triazol-3-tiyonların s-alkil ve 2-asetil türevlerini sentezleyip bu bileşiklerinde pentilentetrazol ile yapılan şok testi ile antikonvülsan aktivitesini olduğunu bildirmişlerdir.

Cacic ve arkadaşları (74), sentezledikleri 1-(7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-asetil)-4-feniltiyosemikarbazit ve 3-(7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-4-metil)-4*H*-1,2,4-triazol-5-merkapt bileşiklerinin *Staphylococcus pneumonia*'ya karşı yüksek, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* ve *Salmonella panama*'ya karşı zayıf antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Boschelli ve arkadaşları (58), N-arilantranilik asit türevlerinden hazırladıkları 4-metil-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2-sübstitüeamino-5-anilino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin CO ve 5-LO'yu inhibe ederek antiinflamatuvar etkilerini gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Oruç ve arkadaşları (60), 4-sübstitüe-5-aril-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısında bileşikler sentezlemiş ve 4-(2-fenetil) sübstitüenti taşıyan bileşiğin 30. dakikada morfine yakın analjezik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Diğer yandan 2-butilamino-5-aril-1,3,4-tiyadiazolün de analjezik etkili olduğunu ve etkisinin 60. dakikada başlayıp 120 dakika sürdüğünü bildirmişlerdir.

Ambrogi ve arkadaşları (233), 1-pirazinoil-4-etiltiyosemikarbazitleri, 1,2,4-triazol türevlerini ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezleyip zayıf hipoglisemik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Jigajinni ve arkadaşları (247), 1-(2-furoil)-4-sübstitüetiyosemikarbazit ve bunların 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'yi inhibe ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (248), farklı tiyosemikarbazitlerin ve bunların siklizasyonu ile oluşan 1,2,4-triazollerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Ciugureanu ve arkadaşları (317), 4-kloro-2-hidroksibenzoik asitten hareketle sentezledikleri açiltiyosemikarbazit, triazol ve tiyadiazollerin bazılarının antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Singh ve Yadav (240), 1-aroil-4-(5'-aril-1',3',4'-oksadiazol-2'-il)tiyosemikarbazitleri ve bunların siklize türevlerini sentezlemişler ve 5-merkapt grubu taşıyan 4-(5'-aril-1',3',4'-oksadiazol-2'-il)-3-aril-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyoller ile 2-(5'-aril-1',3',4'-oksadiazol-2-il)amino-5-merkapt-1,3,4-tiyadiazollerin *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger*'e karşı antifungal aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir.

Gawande ve Shingare (254), sentezledikleri 4-aril-2-metiltiyazol-5-karboksilik asit hidrazitlerini ve bu yapıdan tiyosemikarbazit, 5-merkapt-1,2,4-triazol, 5-arilamino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin *Penicillium notatum*'a karşı iyi antifungal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

Adhikari ve Badiger (221), sentezledikleri tiyosemikarbazit, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevlerinin bazılarının *Candida albicans*'a karşı antifungal aktivite gösterdiklerini, aynı zamanda 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin bazılarının *Pseudomonas vulgaris*'e karşı antibakteriyal etkili ve antitüberküloz etkili olduğunu ve 1,2,4-triazollerin çoğunun *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyal etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Şahin ve arkadaşları (53), 1-açiltiyosemikarbazitlerin ve bunlardan kapanan 1,3,4-tiyadiazol ile 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin naproksen ve fenilbutazona göre dikkat çeken antiinflamatuvar özelliklerinin olduğunu bildirmişlerdir.

2.7. HİDRAZONLAR

Aldehit ve ketonların hidrazin hidrat ile verdiği reaksiyon sonucu oluşan imin yapısındaki bileşiklere "hidrazon"lar denir. Dayanıklı bileşiklerdir. Spektrometrelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından önce karbonil bileşiklerinin teşhisi amacıyla geniş bir şekilde kullanılmıştır. C=N bağından dolayı geçmişte *syn/anti*, günümüzde ise *E/Z* şeklinde isimlendirilmiştir.

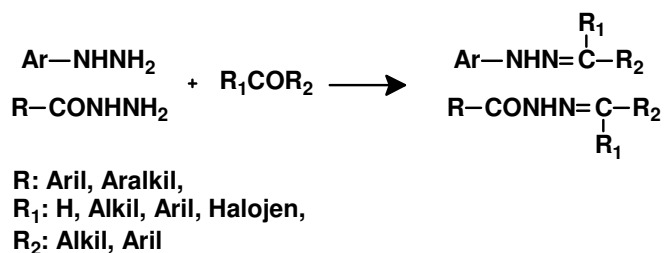
Hidrazonlar, oluştukları aldehit ya da ketonun ismine, hidrazon veya moleküldeki divalen radikalın ismine, hidrazin sözcüğü eklenerek isimlendirilir. Örneğin;



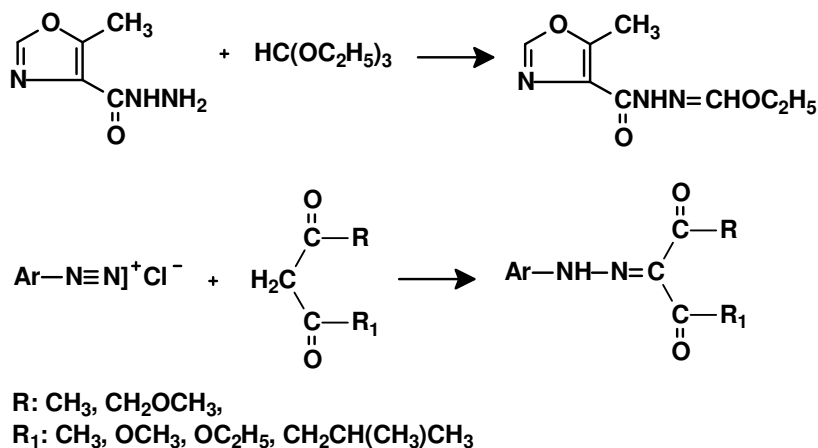
Propiyonaldehit hidrazon, Propanal hidrazon, propilidenhidrazin

2.7.1. Sentez Yöntemleri

Literatürlerde değişik başlangıç maddelerinden hareketle, farklı biyolojik aktiviteye sahip çok sayıda hidrazon bileşiği sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlarda kullanılan sentez yöntemi çoğunlukla aldehit/ketonların hidrazin (318, 319) ya da hidrazitlerle (72, 74, 86-88, 91, 211, 276, 320-326) reaksiyonudur.

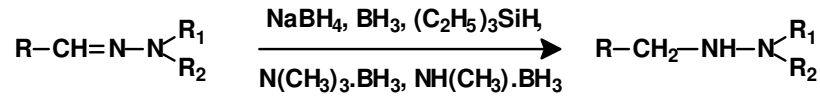


Hidrazonların ayrıca hidrazitlerin orto esterler ile (223) ve arildiazonyum tuzlarının diketonlar ile (60, 327) reaksiyonu sonucu da elde edildiği bildirilmiştir.



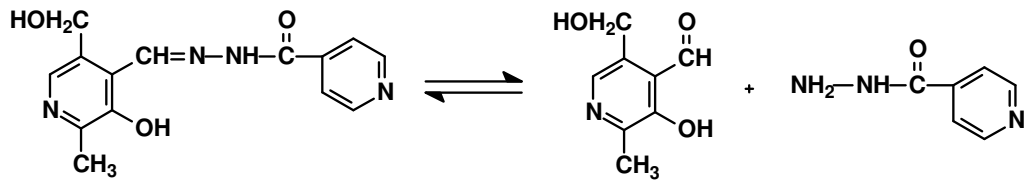
2.7.2. Kimyasal Özellikleri

Hidrazonlar çeşitli redüksiyon ajanları ile redüksiyonu sonucu hidrazinlerin elde edildiği bildirilmiştir (316, 328, 329).

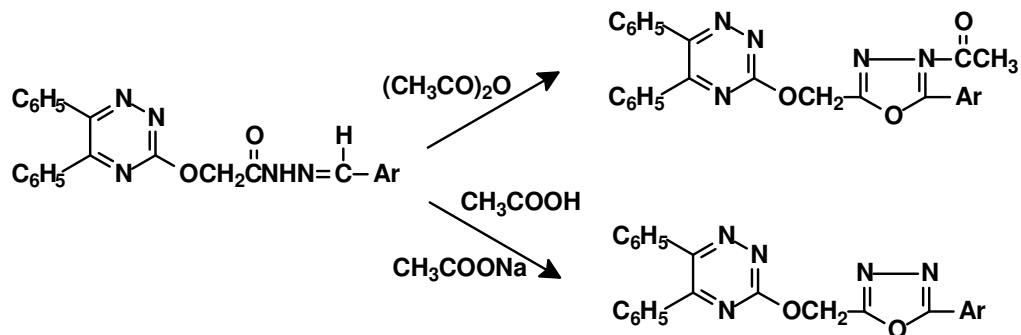


R: Alkil, Aril,
R₁, R₂: H, Alkil, Açıl

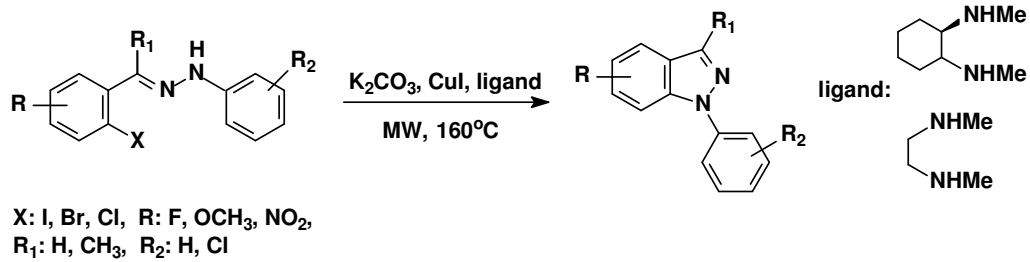
Piridoksal izonikotinoil hidrazon ve benzer türevlerinin, asidik ya da alkali ortamda hidrolizi sonucu aldehit ve hidrazit türevleri ele geçmektedir. Reaksiyonun nötral pH'da çok yavaş yürüdüğü bildirilmiştir (330).



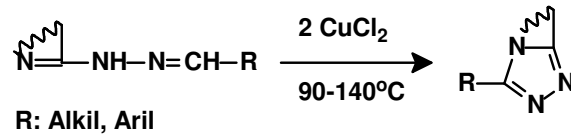
Abd El-Samii (325), (5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)-oksiasetil-N-(süstitüebenziliden)hidrazini, asetik anhidrit ile ısıtarak 4-asetil-5-süstitüefenil-2-[(5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)oksi)metil]-1,3,4-oksadiazoller, anhidr sodyum asetat ve glasiyel asetik asit ile ısıtarak ise 5-süstitüefenil-2-[(5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)oksi)metil]-1,3,4-oksadiazoller elde etmiştir.



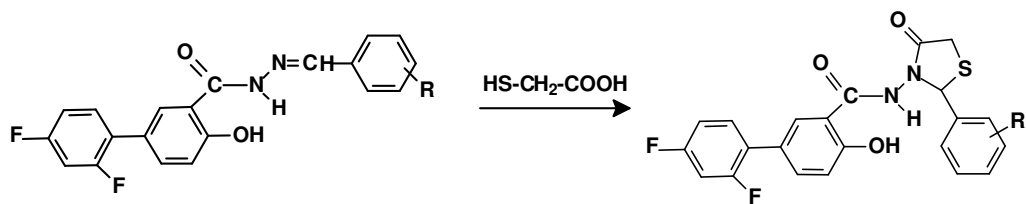
2-Haloaldehit veya 2-haloasetofenonların sübtitüe fenilhidrazinlerle reaksiyonundan elde edilen hidrazonların mikrodalga şartlarında bakır iyodür katalizli N-arilasyonu ile 1-aril-1*H*-indazol elde edildiği bildirilmiştir (326).



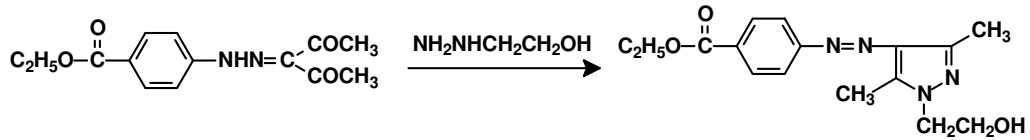
Heterosiklik hidrazonların DMF'teki çözeltilerine argon gazı altında bakır diklorür eklenip ısıtıldığında kondanse 1,2,4-triazol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (331).



Küçükgüzel ve arkadaşları (91), diflunisalden hareketle elde ettikleri hidrazon türevlerinin tiyoglikolik asitle reaksiyonu sonucu 4-tiyazolidinon türevlerinin oluştuğunu bildirmişlerdir.



Oruç ve arkadaşları (60), (4-etoksikarbonilfenil)-2,5-dioksopentan-3-ilidenhidrazini 2-hidroksietilhidrazin ile asetik asit içinde ısıttıklarında, 4-(4-etoksikarbonilfenilazo)-1-(2-hidroksietil)-3,5-dimetilpirazölü elde etmişlerdir.



2.7.3. Spektral Özellikleri

UV Spektrumları

2-, 3- ve 4-piridinokarboksaldehit N-süstitüe hidrazonlarının 289.4-303.2 nm aralığında maksimum absorpsiyon yaptıkları bildirilmiştir (332).

Etil 2-arilhidrazono-3-oksobütirat türevlerinin karbonil ve hidrazon gruplarının sırasıyla 235-263 ve 360-390 nm de absorpsiyon yaptıkları bildirilmiştir. Bazı hidrazon türevlerinde, C=N ve C=S kromoforik grupları için karakteristik absorpsiyonların sırasıyla 319, 294 ve 305 nm'de gözlemlendiği bildirilmiştir (71).

(4-Süstitübenziliden)-5-fenil-1H-pirol-3-karbohidrazitlerin 202-204, 216-223, 296-298 ve 304-344 nm'de maksimum absorpsiyon gösterdikleri bildirilmiştir (322).

Kaymakçioğlu ve Rollas (327), sentezledikleri hidrazon türevlerinin 229-236 ve 376-399 nm arasında maksimum absorpsiyon yaptıklarını bildirmişlerdir.

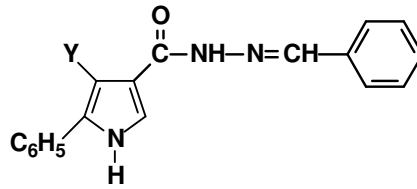
Rollas ve arkadaşları (323), 4-florobenzoik asit(süstitübenziliden)hidrazitlerin 202-206, 293-359 nm arasında maksimum absorpsiyon gösterdiklerini belirtmişlerdir.



2-(2',4'-Difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidinon türevlerinin 200-207, 209-258, 266-281 ve 326-349 nm'de dört ayrı absorpsiyon bantına sahip oldukları bildirilmiştir (91).

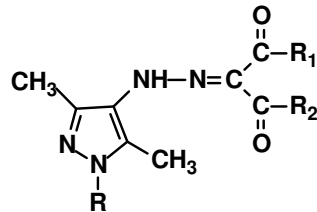
IR Spektrumları

N-Açilhidrazon türevlerinde $3468-3161 \text{ cm}^{-1}$ arasında görülen N-H gerilim titreşimlerinin, $1690-1624 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki C=O gerilim titreşimlerinin ve $1611-1598 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki C=N gerilim titreşimlerinin karakteristik olduğu bildirilmiştir (84, 91, 319-323).



Etilidin benzensülfonohidrazinlerin IR spektrumları incelendiğinde, 3384-3009 cm^{-1} de N-H gerilme titreşimlerinin, 1639-1589 cm^{-1} de C=N gerilme titreşimlerinin görüldüğü bildirilmiştir (324).

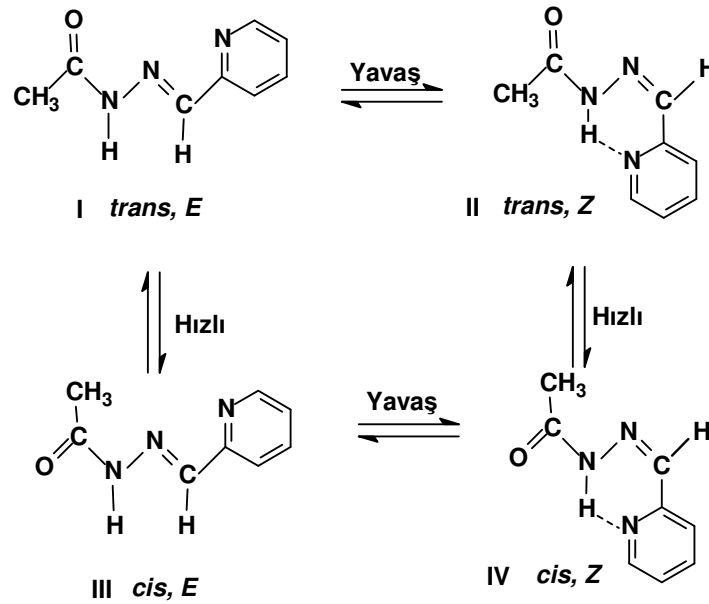
1-Süstitüe-1,2,3-butanotrion-2-(3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazon türevi bileşiklerin IR spektrumlarında 3273-3173 cm^{-1} de N-H gerilim, 1696-1605 cm^{-1} arasında C=O gerilim bantlarının görüldüğü bildirilmiştir (327).



2-, 3- ve 4-Piridinokarboksaldehitlerin N-süstitüe hidrazonların IR spektrumlarında 968-959 cm^{-1} 'de etilen grubundaki düzlem dışı C-H deformasyon titreşimlerine ait keskin pikler gösterdiği bildirilmiştir (332).

¹H-NMR Spektrumları

Arilidenhidrazin yapısı taşıyan bileşikler için literatürde N-açilhidrazonların *E/Z* geometrik izomerleri yanında *cis-trans* amit konformerlerini, N-aroilhidrazonların ise sadece *E/Z* geometrik izomerlerini ihtiva ettiğini ve bunların oranının çözücünün yapısı ve sıcaklığa bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Buna göre N-aroilhidrazonların benziliden kısmını oluşturan aromatik yapı fenil, 2-tienil gibi bir yapı olduğunda, molekül *E* konfigürasyonunu tercih ederken yani daha yüksek oranda oluştururken, 2-piridil olduğunda *Z* konfigürasyonunun baskın bir şekilde oluştuğu bildirilmiştir (333).



Dötero kloroform gibi bir çözücü içinde 4 farklı izomerin oluştuğu ve bunların her birine ait kimyasal kayma değerlerinin değiştiği bildirilmiştir (Tablo 2.4). Dötero kloroform gibi daha az polar çözücülerde güçlü intramoleküler hidrojen bağı C(O)NH...N(piridin) oluşumu nedeniyle daha çok engellenmiş Z formun stabilize olduğu ve bunun NH protonunun düşük alana kaymasına ayrıca *cis* amit konformerinin büyük oranda oluşmasına yol açtığı bildirilmiştir. Buna göre *E* izomerin *trans* konformerinde metil grubu δ 2.16 ppm de çıkarken, *cis* konformerinde δ 2.42 ppm de gözleendiği buna karşın N=CH'daki metin protonu *trans* konformerinde 8.23 ppm'de gözlenirken, *cis* konformerinde 8.07 ppm'de gözleendiği kaydedilmiştir.

Tablo 2.2. Piridin-2-karbaldehit-N-asetilhidrazonun farklı çözücülerdeki $^1\text{H-NMR}$ değerleri ve oranları.

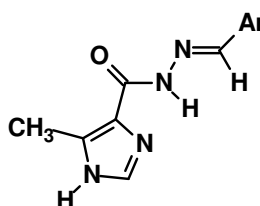
Bileşik	%	CH_3	$=\text{CH-}$	Arom.	NH	Çözücü	İzomer
I	6	2.16	8.23	7.2-8.7	10.67	CDCl_3	<i>trans E</i>
III	34	2.42	8.07	7.2-8.7	10.43	CDCl_3	<i>cis E</i>
II	15	2.19	–	7.2-8.7	14.40	CDCl_3	<i>trans Z</i>
IV	45	2.38	7.12	7.2-8.7	14.02	CDCl_3	<i>cis Z</i>
I	24	2.02	8.23	7.1-8.7	11.61	DMSO-d_6	<i>trans E</i>
III	76	2.25	8.08	7.1-8.7	11.47	DMSO-d_6	<i>cis E</i>

– : Literatürlerde belirlenememiştir.

DMSO-d_6 gibi polar aprotik çözücülerde ise intermoleküler hidrojen bağının daha az engellenmiş *E* izomerine ait konformerlerin oluşumunu sağlarken, *cis/trans* konformerlerden *cis* konformerin biraz daha baskın olduğu bildirilmiştir (333).

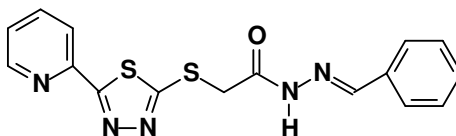
N-Açilhidrazon türevlerinde imin protonunun *E*-diastereomerde 8.48-8.73 ppm'de, *Z*-diastereomerde ise 8.17-8.52 ppm'de görüldüğü ve izomerlerin oranlarının integral değerlerinden belirlendiği belirtilmiştir (320).

Metil-imidazolil N-açil hidrazon türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, hidrazit grubunda azot üzerindeki protonun 8.47-11.42 ppm arasında yayvan singlet olarak ve 8.04-8.50 ppm arasında imin grubunda karbon üzerindeki protonun gözlendiği bildirilmiştir (321).

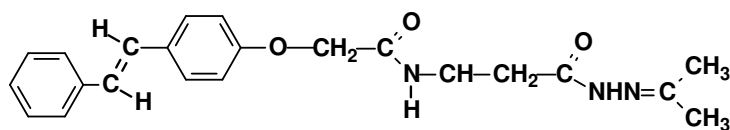
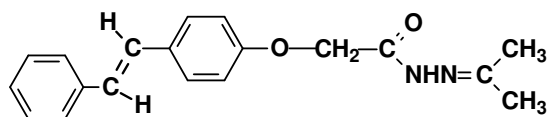


Mamalo ve arkadaşları (84), sentezledikleri [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo]asetik asit ariliden-hidrazit türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında hem *E* hem de *Z* geometrik izomerlerinin oluştuğunu saptamışlardır. Azometin bağı ile hidrazit -NH- protonu ve sülfür atomu arasında oluşan hidrojen bağı nedeniyle, -S- CH_2 -, -CH=N- ve -CO-NH- protonlarının iki ayrı singlet olarak, sırasıyla 4.22-4.33

ve 4.33-4.76, 7.97-8.45 ve 8.08-8.64, 11.50-12.24 ve 11.72-12.40 ppm arasında çıktıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca azometin protonlarının *Z* izomerlerinde, *E* izomerlerine göre daha yüksek alanda görüldüğünü bildirmişlerdir.

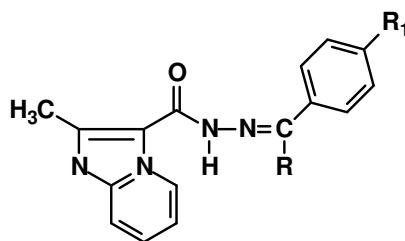


N-(*E*)-Stilbeniloksimetilenkarbonil-sübstüthidrazonların ^1H -NMR spektrumlarında metilen ve imin protonlarının iki ayrı singlet halinde görüldüğü, 5.00 ve 10.44 ppm'deki piklerin bileşiğin *cis* amit konformerine, 4.67 ve 10.22 ppm'dekilerin ise *trans* amit konformerine ait olduğu bildirilmiştir (332).



^{13}C -NMR Spektrumları

Hidrazon türevlerinde imin karbonu ^{13}C -NMR spektrumlarında karakteristik özellik taşır. Ribeiro ve arkadaşları (320), imidazo[1,2-a]piridin-3-açılarilhidrazon türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında karbonil karbonunun 161.5-158.8 ppm arasında, imin karbonunun ise 151.5-143.8 ppm arasında görüldüğünü belirtmişlerdir.

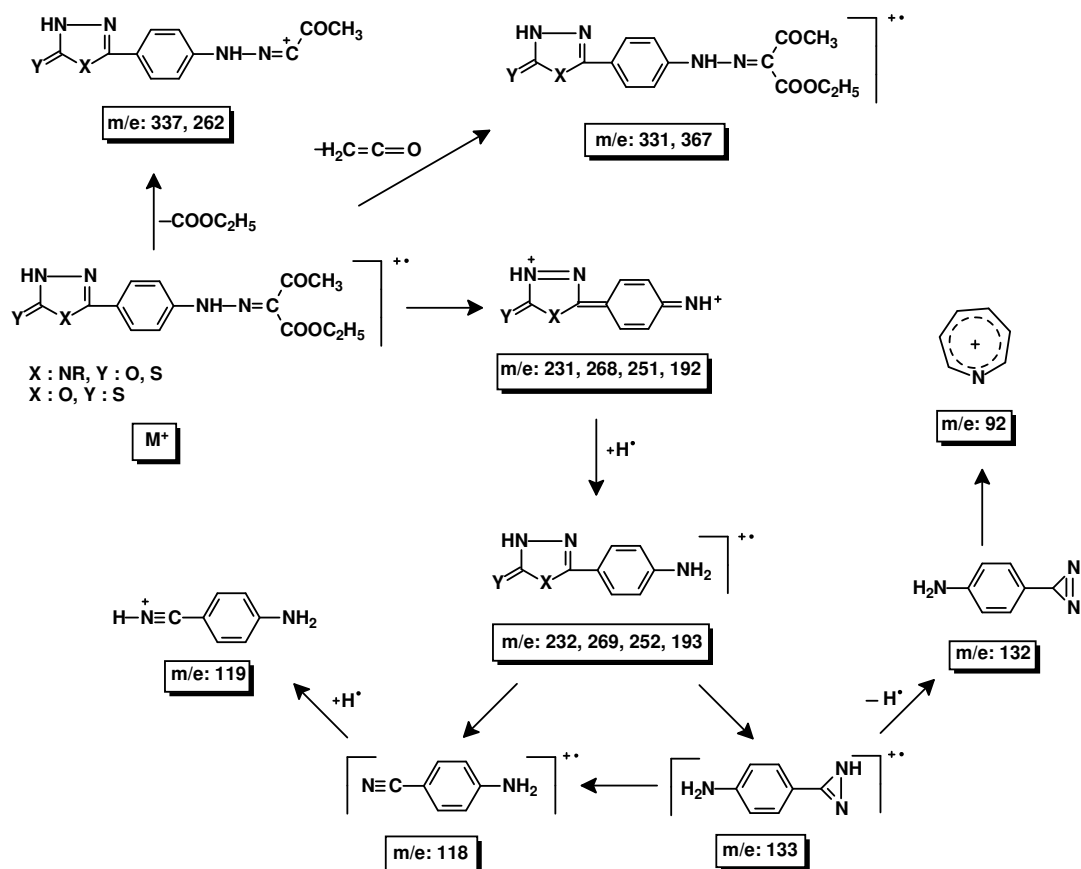


Metil-imidazolil-N-açilhidrazon türevlerinin ^{13}C -NMR'larında karbonil karbonunun 158.7-159.8 ppm'de, imin karbonunun ise 144.8-147.7 ppm'de görüldüğü bildirilmiştir (321).

Küçükgül ve arkadaşları (91), 2-(2',4'-difluoro-4-hidroksifenil-3-karbonilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidinonların ^{13}C -NMR spektrumlarında amit karbonilinin 164.25 ppm'de, imin karbonunun ise 156.19 ppm'de çıktığını bildirmişlerdir.

Kütle Spektrumları

Küçükgül ve arkadaşları (71), etil 2-arilhidrazono-3-oksobütirat türevlerinin kütle spektrumlarını incelediklerinde aşağıdaki parçalanma ürünlerinin oluştuğunu bildirmişlerdir.



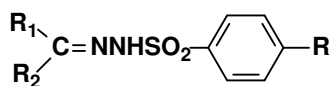
2.7.4. Biyolojik Özellikleri

Ribeiro ve arkadaşları (320), sentezledikleri imidazo[1,2-a]piridin 3-açıl/aril hidrazon türevlerinin analjezik-antiinflamatuvar etkileri olduğunu bildirmişlerdir.

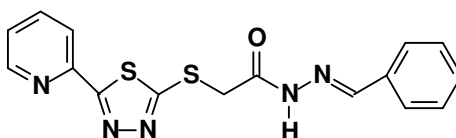
Lima ve arkadaşları (334), 3,4-metilendioksibenzoilhidrazon türevlerinin aril grubu olarak, piridin halkası taşıyan türevlerinin standart olarak kullanılan indometazin kadar etkili olduğunu, p-dimetilaminofenil sübstitüenti taşıyanın ise dipirondan daha fazla analjezik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Murineddu ve arkadaşları (322), (4-süstitübenziliden)-5-fenil-1H-pirol-3-karbohidrazitlerin analjezik-antiinflamatuvar aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir.

Sondhi ve arkadaşları (324), sentezledikleri etiliden benzen sülfonohidrazit türevlerinin antiinflamatuvar aktivitesi olduğunu bildirmişlerdir.



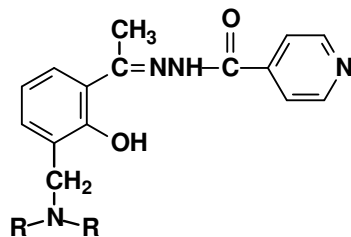
Mamolo ve arkadaşları (84), 1-[5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]tiyoasetik asit ariliden-hidrazit türevlerinin antimikobakteriyel etkili olduklarını bildirmişlerdir.



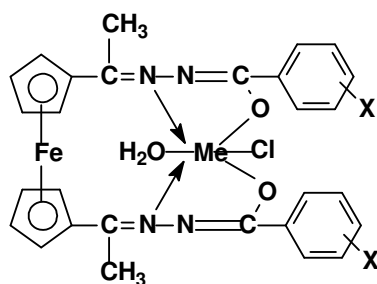
Labouta ve arkadaşları (229), benzimidazol-2-asethidrazonları sentezlemişler ve 2-oksoindolin-3-iliden ile oluşturulan hidrazonun *Staphylococcus aureus*'a karşı zayıf antibakteriyel etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Rollas ve arkadaşları (323), 4-florobenzoikasit (süstitüe metilen) hidrazit türevlerinin *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal etkili olduklarını bildirmişlerdir.

Sriram ve arkadaşları (86), sentezledikleri 2-hidroksiasetofenon hidrazonlarının *Mycobacterium tuberculosis*'i 0.56-4.61 µm aralığında inhibe ettiklerini ve güçlü antimikobakteriyel etkileri olduğunu bildirmişlerdir.



Sengupta ve arkadaşları (88), sentezledikleri 1,1-diasetilferrosenil hidrazon türevlerinin lantan ve praseodim ile oluşturdukları ligantların antifungal aktiviteleri olduğunu belirtmişlerdir.



Loncie ve arkadaşları (85), sentezledikleri kolesterol hidrazon türevlerinin antifungal aktivitelerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Çukurovalı ve arkadaşları (335), tiyazolil hidrazon türevlerinin antibakteriyel ve antifungal etkili olduklarını bildirmişlerdir.

2.8. AKTİVİTE TAYİNİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

2.8.1. Analjezik Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler

Deney hayvanları ve insanlarda bir uyarı sonucu ağrı meydana getirilmesi aljezi, ağrının hafifletilmesi veya ortadan kaldırılması ise analjezi olarak tanımlanabilir. Klinik öncesinde ve klinikte aljezi-analjezi etkileşmelerini incelemek ve ilaçların analjezik etkinliklerini değerlendirmek için çeşitli testler geliştirilmiştir. Sentezi yapılan bir bileşiğin olası farmakolojik etkilerini saptamak için öncelikle klinik öncesi değerlendirmeler yapılmalıdır. Analjezik ilaçların klinik öncesi değerlendirilmesinde kullanılan testlerin birçoğu, deney hayvanlarına harici bir uyarı uygulanması ve hayvanın bu uyarıdan korunmak için yaptığı hareketlerin değeri-

rilmesi esasına dayanır. Isı, elektrik, basınç ve kimyasal olmak üzere dört çeşit ağrı verici uyarı, analjezik etkinin tayininde kullanılmaktadır. Kimyasal aljezi, biyolojik aktif sistemde genellikle bir iltihabi cevaba yol açar. Bu nedenle kimyasal ağrı verici uyarı varlığında incelenen bileşikler genellikle iltihap giderici aktivite bakımından da değerlendirilebilirler (336).

Klinik öncesi testler *in vivo* ve *in vitro* olarak uygulanan yöntemler şeklinde geliştirilmiştir. Literatürde sıklıkla *in vivo* yöntemlere rastlanmaktadır (336).

In Vivo Yöntemler

a. Isı uyarısı: Kobay sırtına radiant ısı uygulanarak derinin kaçınması reaksiyonunun oluşturulması (336), sıçan veya fare kuyruğuna radiant ısı uygulanmasıyla kuyrukta meydana gelen ani ve tipik seyirmenin değerlendirilmesi (*tail flick*) (336-339), ısıtılmış bir metal plak üzerine konan farelerin reaksiyon zamanının ölçülmesi (*hot plate*) (336), fare veya sıçan kuyruğunun belli sıcaklıktaki su banyosuna daldırılmasıyla meydana gelen reaksiyon zamanının ölçülmesi (336) gibi yöntemlerdir.

b. Elektrik uyarısının kullanıldığı yöntemlerin belli başlıları; maymunların Gasser gangliyonlarına elektrot implante edilerek veya ayaklarından uyarı verilerek hayvanın kabul edebileceği uyarı düzeyinin kontrolü; kedi, köpek ve tavşanın diş pulpasının elektriksel olarak uyarılması; sıçan veya fare kuyruğunun elektriksel olarak uyarılmasıyla oluşan refleks değişimlerinin gözlenmesi sayılabilir (336).

c. Basınç uyarısı: Köpek arka ayağının pateller, fleksör ve çapraz ekstensör reflekslerinin kaydedilmesi suretiyle analjezik bileşiklerin etkisi tayin edilebilir (335). Sıçan kuyruğuna basınç uygulanarak analjezik aktivitenin tayini yaygın olarak kullanılan deneysel aljezimetri yöntemlerinden birisidir (340).

d. Kimyasal uyarı: Analjezik bileşiklerin aktivitelerinin tayininde kimyasal uyarı yöntemleri *in vivo* olarak köpek, güvercin, sıçan, fare, civciv embriyonu ve kurbağa gibi değişik hayvan türlerinde denenmiştir. Aljezik ajanın (bradikinin) köpeğe intraarteriyel olarak uygulanması, psödoafektif cevap olarak adlandırılan bir sendroma neden olur ve analjezik bileşiklerin bu cevabı bloke etmedeki etkinlikleri incelenir (341). Sıçanlarda bradikininin intraarteriyel enjeksiyonu, analjezik bileşiklerin etkilediği başın ipsilateral dönmesi, sağ ön ayağın fleksiyonu ve çıgıkla

karakterize bir cevaba neden olur (341, 342). Bu cevabın incelenmesiyle analjezik bileşiğin etkisi değerlendirilebilir. Narkotik ve narkotik olmayan analjezik bileşiklerin etkisini ölçmek için kimyasal uyarının kullanıldığı ve en fazla kullanılan kimyasal yöntemlerden birisi de *Writhing* (kasılma) testidir. Bu test bazı ağrı yapıcı bileşiklerin fare ve sıçanlara intraperitoneal (i.p.) uygulanması sonucu karakteristik bir cevap oluşması esasına dayanır. Bu cevaba kıvrınma, gerilme, kasılma veya abdominal kasılma gibi isimler verilir (343). Ağrı oluşturuca bileşiklerden biri farelere i.p. olarak enjekte edilir. Oluşan kıvrınmalar, kontrol gruplarında belli bir süre için sayılır. Test grubuna ağrı yapıcı bileşiğin yapılmasından 45-60 dakika önce incelenecek ilaç verilir, daha sonra ağrı yapıcı bileşik i.p olarak enjekte edilir ve oluşan kıvrınmaların sayısı yine aynı süre için belirlenir. Analjezik etkinlik, kontrol ve test gruplarındaki kıvrınma sayılarının karşılaştırılmasıyla tayin edilir. Ağrı yapıcı bileşiklerin (asetilkolin, adenosin trifosfat, sodyum klorür, potasyum klorür vb.) hayvana verilmesi sonucu hayvanda karının aralıklı kasılması, gövdenin bükülüp dönmesi ve arka ayakların uzamasıyla karakterize bir sendrom oluşur.

Writhing testini ilk kez uygulayan araştırmacılar Vander Wende ve arkadaşları (344) sıçanları, Koster ve Anderson (345) ile Witkin ve arkadaşları (339) ise fareleri kullanmışlardır. *Writhing* testi basit, ucuz ve iyi sonuç veren bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmektedir. Aljezik bileşik olarak kullanılan asetik asit oldukça ucuz ve temini kolay bir maddedir. Ayrıca farelerde uygun zamanda başlayan, rahatça izlenebilen karakteristik kıvrınmalara yol açmaktadır ve kıvrınmaların devam süresi uzundur. Asetik asit aljezik madde olarak günümüzde en fazla tercih edilen maddedir. Asetik asit periton alanında akut iltihap oluşturarak ağrı reaksiyonunu dolaylı yoldan meydana getirir (346). Asetik asitin i.p. enjeksiyonundan sonra periton sıvısında PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ seviyelerinde dikkate değer bir artış olduğu bildirilmiştir (347). Çeşitli araştırmacılar asetik asitin i.p. enjeksiyonu sonucu periton damarlarında geçirgenliğin arttığını bildirmişlerdir (348). Bu nedenle asetik asitle oluşturulan ağrı reaksiyonu, ATP ve asetilkolin ile oluşturulandan daha şiddetlidir. Ayrıca asetik asit enjeksiyonunun plazmada total kininojenlerin seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (349). Plazma ve dokulardaki kininojenlerin kalikreinler tarafından hidrolizi sonucu kininler oluşur. Kininlerin güçlü aljezik etkilerinin olduğu ve bu etkide PG sentez ve salıverilmesini arttırmalarının rolü

olduğu bilinmektedir (43). Kininler tarafından salıverilen PG'ler, kininlerin intrinsik aljezik etkisini potansiyalize ederler. O halde kininlerin de asetik asitin yaptığı aljezik etkiden sorumlu olacağı söylenebilir.

***In Vitro* Yöntemler**

Antiinflamatuvar analjeziklerin aktiviteleri sıçanlarda mast hücrelerinin granülasyonunu inhibe etmelerine göre değerlendirilmiştir. Ancak in vitro yöntemlerin aljezi-analjezik aktivite etkileşmesinde dolaylı değerlendirme yöntemi olarak düşünülebileceği ve in vivo yöntemler gibi doğrudan bir fikir vermelerinin pek olası olmadığı bildirilmiştir (336).

2.8.2. Antiinflamatuvar Etki Mekanizmaları ve Antiinflamatuvar

Aktivite Tayininde Kullanılan Yöntemler

İnflamasyon iç ve dış enfeksiyon etkenine karşı konakçı savunma sisteminde cevap olarak gelişen dinamik biyolojik olaylar dizisidir. Günümüzde henüz nedenleri, oluşum mekanizması, organizmada neden olduğu hastalıklara yönelik bilgiler kesinlik kazanmamıştır. Bakteri, mantar, riketsiya, virüs, bağırsak parazitleri, kimyasal etkenler, ısı, yaralanmalar, radyasyon, çeşitli antijen-antikor etkileşmeleri inflamasyon etkeni olabilir ve bu etkenlere bağlı olarak immunolojik değişiklikler ortaya çıkabilir (43).

Genel olarak bu etkenlere karşı insan organizmasında oluşan cevap kendini; ciltte kızarma, yanma, vücutta ateş yükselmesi, lokal olarak ödem veya fiziksel formasyon bozukluğu olarak göstermektedir. Bu olaylar, konakçada birbirini takip eden üç fazda meydana gelir:

* **Kısa süren akut faz:** Lokal vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışı ile karakterizedir.

* **Gecikmeli subakut faz:** Lökosit ve fagositik hücrelerin damar dışına sızması ile karakterizedir.

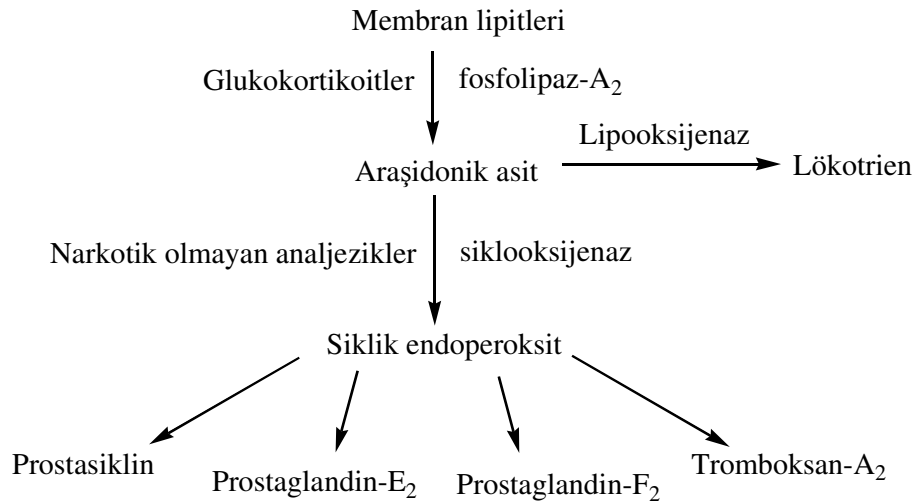
* **Kronik faz:** Lökositlerin damar dışında dokunun dejenere olduğu alana birikmesi ve fagositoz, fibrozis ile karakterizedir.

Narkotik olmayan analjezikler olarak bilinen ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle inflamasyonda oluşan lokal belirtileri ortadan kaldırmak amacıyla

kullanılan ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunun başlıca nedeni; inflamasyonda birbiri içine girmiş birçok hümmoral olayın bir arada gelişmesi ve çok sayıda endojen maddenin aynı anda salgılanmasıdır. Klinikte kullanılan antiinflamatuvar ilaçların etkileriyle ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Prostaglandin hipotezi

Ağrı yapıcı etkenler, dokuda meydana gelen tahriş, zedelenme ve ayrıca immünolojik reaksiyonlar lokal araşidonik asitten (eikozatetraenoik asit) siklooksijenaz (COX-1/COX-2) enzimi aracılığı ile siklik endoperoksitler olan PGG_2 ve PGH_2 , TxA_2 , PGI_2 ve trombosit aktive edici faktör (PAF) oluşumunu artırır. Ayrıca iltihaplı dokuda araşidonik asitten LO enzimi etkisi ile oluşan hidroperoksi yağ asitlerinin (HPETE: hidroperoksi eikozatetraenoik asit), monohidroksi yağ asitlerinin (HETE: hidroeikozatetraenoik asit) ve lökotrienlerin (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) de miktarları artar (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. İnflamasyon oluşumu

Narkotik olmayan analjezik/antiinflamatuvarların, dokularda araşidonik asitten oluşan ve vücutta sitoprotektif olarak rol oynayan PG'lerin oluşum mekanizmasını katalizleyen siklooksijenaz enzimini inhibe ederek PG'lerin, TxA_2 'nin ve PGI_2 'nin oluşumunu azalttıkları bildirilmiştir. Fakat çoğunun LO'lar tarafından araşidonik

asitten LT'lerin ve lipooksinlerin oluşturulması üzerine belirgin bir etkisi yoktur (43).

1990'lı yılların başına kadar siklooksijenazın tek tipinin olduğu düşünülmüştür. Sonraki yıllarda bu konu ile ilgili çalışmaların hızla ilerlemesi, moleküler biyoloji tekniklerinin de bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla 1991 yılında siklooksijenazın konstitütif (yapısal) ve indüklenebilir olmak üzere, iki tipinin olduğu gösterilmiştir (350). Konstitütif siklooksijenaz, COX-1, indüklenebilir siklooksijenaz ise COX-2 olarak adlandırılmaktadır (350). COX-2'nin iltihap olayına yol açan çeşitli etkenler tarafından indüklenmesi proinflamatuvar etkili PG'lerin oluşumuna yol açarken, COX-1 aracılığıyla mide mukozasında koruyucu etkiden sorumlu PGE₂ oluşmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların mide de ülserasyon gibi yan etkileri, COX-1 enziminin inhibisyonu sonucu gastrointestinal sistemin korunmasından sorumlu PGE₂'nin oluşumunun önlenmesine dayandırılmaktadır.

Klasik nonsteroidal antinflatuvar ilaçlar hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe etmektedir (351-353). COX-1 ve COX-2'nin farklı etkilerinin olması özellikle COX-1'in gastrointestinal ve hematolojik yönden koruyucu etkisinin olması, selektif COX-2 inhibitörü analjezik ve antiinflamatuvar bileşiklerin gelişmesini gerekli kılmıştır. Bu hipotez hayvan deneyleriyle onaylanmış ve COX-2'yi inhibe eden 2-diarilheterosiklik yapıya sahip olan selekoksib ve refekoksib azaltılmış yan etkili analjezik/antiinflamatuvar olarak piyasaya sürülmüştür (354-361).

PMNL'lerin (nötrofil lökositlerin) çeşitli uyarılar tarafından aktivasyonunun inhibisyonu

PG'ler, HPETE'ler, HETE'ler, LTB₄ ve TxA₂, polimorfonükleer lökositleri (PMNL'leri) ve monosit ve makrofajları aktive ederler ve iltihap odağına çekerler. PMNL'ler akut inflamatuvar reaksiyonun oluşmasında rol oynayan en önemli hücrelerdir. Bu hücreler sadece LTB₄ tarafından etkilenmezler. Ayrıca immün kompleksler ve diğer kemotaktik maddeler olan N-formil-metionil-lösin-fenil-alanin adlı (FMLP) bakteriyel bir peptit tarafından da aktive edilirler. PMNL'lerin bu uyarılar tarafından aktive edilmesine aktif oksijen radikallerinin oluşumundaki ve lizozomal enzim salıverilmesindeki artma ve degranülasyon eşlik eder (43).

Aktive edilen PMNL'ler agregasyona uğrarlar. Antiinflamatuvar ilaçlar bütün bu olayları doza bağımlı bir şekilde önlerler. Ancak aktif oksijen radikali oluşması ve lizozomal enzim salıverilmesi olaylarındaki artmayı bloke edebilmeleri, ilacın ve uyarının türüne göre değişir. Örneğin uyarı FMLP'ye bağlıysa ibuprofen birinci olayı inhibe edemez. İkincisiyi inhibe eder, piroksikam ise ikisini de inhibe eder. Bu değişkenlik, nötrofil aktivasyonunu inhibe etmenin antiinflamatuvar analjezik ilaçların PG sentez inhibitörü etkilerinden bağımsız olduğunu gösterir (43).

Aktivasyonun inhibisyonu, uyarıcı faktörlerin hücre üzerindeki reseptörlerine bağlanmasının bu ilaçlar tarafından engellenmesi ile ilişkili görülür.

Aktif oksijen radikallerinin bağlanması

Araşidonik asitin siklik endoperoksitler olan PGG₂'nin PGH₂'ye dönüşümü sırasında ve ayrıca araşidonik asitten LO aracılığı ile lipit peroksitler oluşurken, aktif oksijen radikalleri olan süperoksit anyonu (O₂⁻) ve serbest hidroksil (·OH) radikali oluşur. Fazla sitotoksik olan bu bileşikler iltihap olayının meydana gelmesine katkıda bulunurlar. Gerçekte aktif oksijen radikalleri hücrelerde normal durumda da oluşurlar, fakat süperoksit dismutaz ve benzeri enzimlerle hemen inaktive edilirler. İltihaplı dokuda, özellikle PMNL'ler ve makrofajlar tarafından aşırı derecede ve kontrolsüz bir şekilde aktif oksijen radikali üretilir (43).

Sodyum salisilat, indometasin, fenilbutazon, sulindak, diklofenak, meklofenamat ve azapropazon'un antiinflamatuvar etkilerinin kısmen iltihaplı dokuda aktif oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmeleri ve/veya oluşmaları bağlayıp inaktive etmeleri ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (43).

Lizozom membranının stabilizasyonu

Romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda ve kıkırdakların yüzeyinde bol miktarda PMNL'ler toplanırlar; bunlar PG'ler, LT'ler ve aktif oksijen radikallerinden başka, çeşitli lizozomal enzimleri (kollejenaz, elastaz, proteoglikanaz vb) salıverirler. Bu enzimler proinflamatuvar etkinlik gösterdikten başka kollajenin ve muhtemelen periartiküler kemiğin yıkımına katkıda bulunurlar. Antiinflamatuvar ilaçların çoğu lizozomların membranlarını yüksek konsantrasyonlarda stabilize edebilirler.

Antiinflamatuvar ilaçlar α_1 -antitripsin, α_2 -makroglobülin, serum β_1 -protein inhibitörleri ve benzerleri gibi antiinflamatuvar plazma proteinlerini bağlama yerlerinden sökerek serbest duruma getirdikleri ileri sürülmüştür.

Akut veya kronik olsun iltihap olayı karmaşık bir olaydır. PG, PGI₂ ve diğer prostanoitler bu olayda önemli ve kısmen çelişkili gibi gözüken roller oynarlar. Ancak iltihap oluşumunda onlardan başka, bilinen ve belki de henüz bilinmeyen diğer endojen maddelerin de önemli katkısı vardır. Antiinflamatuvar ilaçların etkisini kapsamlı bir şekilde açıklamak mümkün değildir (43).

Akut İnflamasyon Modelleri

Akut inflamasyonun başlıca iki fazı olduğu ileri sürülmektedir: ödem fazı ve selüler faz. Deneysel çalışmalarda kullanılan yöntemlerde, ödem oluşumu fazı daha çok dikkate alınmakta; doku zedelenmesi ile akut olarak meydana gelen ödem, protein sızması ve lökosit birikimini inhibe edici aktivite tespit edilmektedir. Bazı durumlarda ise test maddesinin geçirgenlikte değişikliğine yol açan kimyasal mediyatörler üzerindeki etkisi incelenmektedir. Antiinflamatuvar ilaçların etkisi tek bir spesifik mediyatörün etkisini antagonize etmesine bağlanamaz. Örneğin, ödem oluşumu ve plazma proteinlerinin sızmasının iki ayrı mekanizma ile meydana geldiği ve her ikisinin de nonsteroidal antiinflamatuvarlar tarafından antagonize edildiği bilinmektedir.

Akut iltihap cevabında damarlar üzerinde başlıca üç temel etki söz konusudur.

- Vazodilatasyon ve kan akımının artması
- Vasküler permeabilitenin artması
- Yaralanmış dokulara lökosit hücumu

Akut inflamasyon modellerinde ödem oluşumu, iltihaplı organın hacim, kalınlık veya ağırlık değişiminin çeşitli şekillerde ölçümü ile takip edilirken (*karagenin ve diğer ajanlar ile oluşturulan pençe ödemi üzerindeki inhibisyonun ölçülmesi, serotonin ile oluşturulan pençe ödemi üzerindeki inhibisyonun ölçülmesi*); protein sızması, iltihaplı alana i.v. olarak uygulanan ve plazma proteinine bağlama özelliğine sahip bir boya maddesinin geçirgenliğinin ölçülmesi suretiyle (*Asetik asit ile oluşturulan kılcal damar geçirgenliğinin artışının inhibisyonu*) incelenmektedir.

Akut modeller ile antiinflamatuvar etkinin tayininde ödem oluşturmak üzere çeşitli iritan maddeler kullanılır. Bunlar karagenin, kaolin, dekstran, bradikinin, histamin, serotonin, PGE₁ ve formalindir. Bunlar arasında karagenin ödemi modeli, antiinflamatuvar etki çalışmalarında, en yaygın kullanılan genel bir akut inflamasyon modelidir. Bu ajanların hayvanların genellikle arka ayaklarının subplantar dokusuna uygulanması ve belirtilen sürelerle yapılan ölçümlerle iltihap gelişiminin gözlenmesi prensibine dayanmaktadır. Arka ayak modelleri kolaylık, hassasiyet ve çabuk sonuç alınması gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir.

Karagenin ve diğer ajanlar ile oluşturulan pençe ödemi üzerindeki inhibisyonun ölçülmesi

Narkotik olmayan analjezik bileşiklerin iltihap giderici etkinliklerini tayin etmek amacıyla üzerinde kimyasal uyarıcıların en fazla tatbik edildiği hayvan türü sıçandır. Kimyasal uyarıcı sıçan arka pençesine enjekte edilerek ödem oluşturulur ve çeşitli yöntemlerle bileşiklerin ödem üzerine etkileri incelenir. İltihap oluşturmak için yaygın olarak kullanılan kimyasal uyarıcılar bira mayası (336, 362, 363), hardal yağı, dekstran, taze ve dilüe edilmemiş yumurta akı (336) ve karagenindir (363, 364). Karagenin ilk olarak Winter ve arkadaşları (364) tarafından kullanılmış, daha sonra çeşitli modifikasyonları yapılmıştır. Kasahara ve arkadaşlarının (365) geliştirdiği yöntemde farelere oral yoldan 100 mg/kg antiinflamatuvar etkisi araştırılan madde uygulanmasından yarım saat sonra, farelerin sağ pençesinin subplantar dokusuna çeşitli dozlarda karagenin enjekte edilmiştir. Farelerin sol ayaklarına ise ödem oluşturucu maddenin çözeltisinin hazırlanmasında kullanılan çözücü enjekte edilmiş ve belirli aralıklarla her iki pençe arasındaki şişme farkı belirlenmiştir.

Serotonin ile oluşturulan pençe ödemi üzerindeki inhibisyonun ölçülmesi

Yapılan çalışmalar inflamasyonun birinci fazında serotonin ve histamin salgılandığını göstermiştir. Bundan yola çıkarak farelere oral yoldan 100 mg/kg dozda antiinflamatuvar etkisi araştırılan madde uygulanmasından yarım saat sonra, farelerin sağ pençesinin subplantar dokusuna çeşitli dozlarda serotonin enjekte edilmiş ve 6 dakika sonra her iki pençe arasındaki şişme farkı belirlenmiştir (365)

Serotonin ödemi modeli, inflamasyonun histamin ve serotonin salgılanan ilk fazında iyi sonuçlar vermektedir. Bu nedenle karagenin ile oluşturulan ödemden daha dar kapsamlı bir testdir. Ancak kısa aralıklarla tamamlanabilmesi bakımından avantajlıdır (365).

Asetik Asit ile oluşturulan kılcal damar geçirgenliğinin artışının inhibisyonu (Whittle Yöntemi)

Deney hayvanlarına i.p. enjeksiyon yoluyla verilen asetik asit, kılcal damarların proteinlere olan geçirgenliğinin artışına neden olarak plazmanın vücut boşluklarına sızmasına yol açmaktadır. Antiinflamatuvar bileşiğin vücut boşluklarına plazma sızıntısını engelleyip engellemediğinin belirlendiği bu yöntemde, deney hayvanına intravenöz yolla verilen ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma kapasitesine sahip Pontamine Sky Blue veya Evans' Blue gibi boyar maddelerden yararlanılmaktadır. Whittle'ın deney hayvanlarında uygulanmak üzere geliştirdiği modelde, analjezik ve antiinflamatuvar etkisi ölçülecek madde oral olarak verildikten sonra, asetik asit ile oluşturulan kıvranmalar gözlenmekte ve plazma sızıntısının inhibisyonun tespit edilmesi amacıyla, proteine bağlanma yeteneğine sahip boyar madde intravenöz yolla deney hayvanına verilmektedir. Bu boyar maddenin kılcal damar geçirgenliğinin artışına bağlı olarak peritoniyel sıvıya sızdığı kanıtlanmıştır. Toplanan plazma sıvısının spektrofotometrik yöntemle absorbansı ölçülerek test edilen bileşiğin asetik asitin yarattığı boyar madde sızıntısını ne derecede engellediği belirlenmektedir.

Whittle yönteminin narkotik olmayan analjezikler için spesifik olduğu bildirilmektedir. Narkotik olmayan analjezikler asetik asit ile oluşturulan kıvranmaları ve boya sızmasını inhibe etmektedir. Narkotik analjezikler santral sinir sistemi sinaptik iletimini bloke ederek kıvranmayı inhibe etmekte ancak periton sıvısına boya sızıntısını önleyememektedir. Kortikosteroidler ne kıvranmayı ne de periton sıvısına boya sızıntısını önlemektedirler.

Whittle yöntemi aspirinden daha az aktif olan analjezikler için bile oldukça duyarlı bir yöntemdir. Kıvranma testleri oldukça çeşitli şekillerde yapılmış ancak analjezik, narkotik analjezik veya analjezik olmayıp ağrıyı gideren ilaçlar arasındaki farkı ortaya koyamamıştır. Bu yöntemle asetik asit ile oluşturulan kıvranmanın

yanında peritonda kılcal damar geçirgenliğindeki artışın engellenip engellenmediği belirlenerek ayırt edici özellikler ortaya konulabilmektedir (366).

Sıçanlarda hint yağı ile oluşturulan ishalin inhibisyonu

Hint yağı oral yolla uygulandığında, bileşiminde bulunan risinoleik asidin iritan özelliğine bağlı olarak bağırsak mukozasında inflamasyona neden olur. Awouters ve arkadaşları (367) tarafından, sıçanlarda uygulanmak üzere geliştirilen yöntemde, PG sentez inhibitörlerinin hint yağı ile oluşturulan diyare ile ilişkili olup olmadığı araştırılmış ve sonuç olarak 44 nonsteroidal antiinflamatuvar ilacın (NSAID) hint yağı ile oluşturulan ishale karşı selektif olarak etkili olduğu buna karşılık fosfolipaz A₂ inhibitörü etkisi olduğu bilinen kortikosteroidlerin etkisiz kaldığı tespit edilmiştir. Özellikle ibuprofen, kuvvetli PG inhibitörü olarak en kısa sürede en etkili sonucu vermiştir.

Hint yağının lokal PG sentezini artırması sonucunda ileumun peristaltik hareketlerindeki artış PG sentez inhibitörleri tarafından engellenmektedir. Bu nedenle bu test aspirin ve benzeri bileşikler için spesifiktir ve karagenin ile oluşturulan pençe ödemi testi ile paralel sonuçlar vermektedir.

Subakut İnflamasyon Modelleri

İnflamasyonun onarım fazı fibroblastların çoğalması ile başlamaktadır. Çoğalan hücreler inflamasyon sıvısına penetre olarak granülasyon dokusu olarak bilinen kızarmış bir kütle oluşturulur. *Subakut inflamasyon deney modelleri* çeşitli şekillerde sağlanan lokal granuloma dokusunun oluşumunun test maddesi tarafından inhibisyonunun ölçülmesine dayanmaktadır. Granuloma oluşumunu sağlamak üzere, pamuk pellet veya çözünmeyen benzeri bir fibröz materyal subkütan olarak implante edilir veya bu implante edilen materyale iritan maddeler absorplandırılır ya da subkütan hava kesesi oluşturularak içine iritan ajan enjekte edilir. Granuloma tekniği, kortikosteroidler ile daha belirgin sonuçlar vermektedir (368).

Subkütan Hava Kesesi Modeli

Bu modelde inflamasyon stimulasyonuna maruz kalan doku boşluğunu genişletmek suretiyle inflamasyon cevabının kuvvetlenmesi için deney hayvanlarının

sırt kısımlarında hava enjeksiyon ile oval veya elips şeklinde hava kesesi oluşturulmaktadır. 24 saat sonra bu hava kesesi içine karagenin, kroton yağı, gibi çeşitli iritan maddeler enjekte edilerek inflamasyon uyarısı yapılmaktadır. İritan ajan enjeksiyonundan itibaren beş gün boyunca hayvanlara test maddesi verilmekte ve süre bitiminde anestezi altındaki hayvanların sırt kısımları açılmakta, toplanan inflamasyon sıvısı ağırlığı ölçülerek test maddesinin antiinflamatuvar etkisi tespit edilmektedir (369).

Kronik İnflamasyon Modeli

Adjuvant poliartrit modeli hem kroniklik ve hem de immünolojik temele dayalı bir model olması bakımından insan romatoid artritinin iki önemli karakteristiğini göstermekte ve bu nedenle en geçerli tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir (370). Freud's Adjuvant (ölü tüberküloz basili ve sıvı parafin karışımı)'ın intradermal enjeksiyonu sonucu, enjeksiyon yerinden uzak vücut alanlarında 10-15 gün içerisinde inflamasyona bağlı lezyonlar oluşmaktadır. Newbould lit geliştirdiği yöntemde, 0.05 mL "Freud's Adjuvant"'ı sıçanların sağ arka pençesinin plantar yüzeyine enjekte edilmektedir. Enjeksiyondan sonra 3 gün içinde ayakta maksimum şişlik oluşmaktadır. 10. Günden itibaren sol arka pençe, ön pençeler, kulaklar ve kuyrukta inflamasyona bağlı lezyonlar görülmeye başlamakta, antiinflamatuvar etkisi incelenecek madde, pençeye Freud's Adjuvant enjeksiyonundan bir gün önce başlamak kaydıyla, 14 gün boyunca aynı dozda verilmekte ve inflamasyona bağlı oluşan lezyonlar üzerindeki inhibisyonu incelenmektedir. Oluşan artrit etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak sekonder enfeksiyonların enfeksiyöz olmayan lezyonlar olduğu, immunolojik cevaba bağlı olarak ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Deneyin uzun sürmesi (21 gün) nedeniyle sık olarak kullanılan bir yöntem değildir (371).

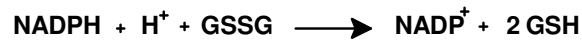
2.8.3. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri

Biyolojik sistemlerin, normal oksidasyon ve mitokondrideki elektron transportu esnasında yan ürün olarak O_2^- , H_2O_2 ve $\cdot OH$ gibi *reaktif oksijen türleri* oluşturduğu (372, 373) ve bu bileşiklerin romatoid artrit, ateroskleroz, deri yaşlanması, nefrit, reperfüzyon hasarı, astma, diyabet, Alzheimer hastalığı ve

karsinogenez gibi birçok fizyolojik ve patolojik olayda rol aldığı bilinmektedir (374-378). Aşırı dozda oksidana maruz kalma veya antioksidan kapasitedeki azalma gibi nedenlerle oluşan oksidatif stres, kaynağından bağımsız olarak hücre fonksiyonlarını etkilemektedir (379). Oksidatif stresle oluşan reaktif oksijen türlerinin proteinleri değiştirilerek proteolize uygun hale getirdiği; bu etkinin birincil, ikincil ve üçüncül yapı için de geçerli olduğu bildirilmiştir (380). Reaktif oksijen türleri, hücre zarı ve diğer lipid içeren yapıları da etkilemekte ve lipid peroksidasyonuna, dolayısıyla ciddi sitopatolojik sonuçlara yol açmaktadır (381). Reaktif oksijen türlerinin yakalanmasının ve nötralizasyonunun serbest radikal kaynaklı hastalıkların önlenmesinde etkin rolü olduğu gösterilmiştir (382, 383).

Oksidatif stres, genel olarak oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik ile tanımlanır ve normal şartlar altında hücrenin savunma mekanizması reaktif oksijen türlerini azaltarak oksidatif stresi kontrol altına alır. Hücrelerarası major antioksidan, glutatyon (GSH)'dur. Glutatyon, oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde indirgeyici güç olarak rol alır. Total GSH seviyesini muhafaza etmek için glutatyon peroksidaz (GP), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon transferaz (GT) gibi antioksidan enzimler birlikte hareket etmelidirler (384, 385).

Glutatyon redüktaz, okside glutatyonun redükte glutatyona dönüşümünü sağlayan NADPH-bağımlı reaksiyonu katalizleyen bir flavoproteindir.



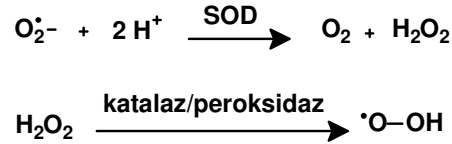
Glutatyon peroksidaz, glutatyonu donör substrat olarak kullanıp hidrojen peroksiti suya kadar indirger (386).

Süper oksit dismutaz (SOD) ise O_2^- radikalini yakalayarak hidrojen peroksit ve suya dismutasyonunu katalizleyen bir metaloproteindir.



Katalitik kısım, sitozolik (hücrelerin sitoplazma kısmı) formunda bakır ve çinko (Cu,Zn-SOD), mitokondriyel enzim kısmında mangan içerir (387-389). Biyolojik sistemler lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, enzim inaktivasyonu, DNA baz modifikasyonu, DNA zincir kırılımı gibi hasarlara yol açan reaktif oksijen

türlerini katalaz ve peroksidaz gibi savunma sistemleri ile de durdurmaya çalışırlar. Bu sistem bir takım gibi çalışarak:

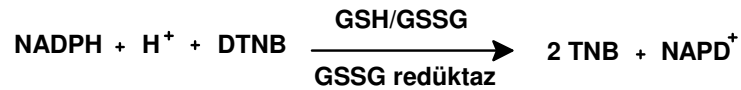


dönüşümünü gerçekleştirir. Bu enzimlerin eksikliğine veya inhibisyonuna yol açan olay ya da bileşikler, hücrelerde redoks dengesini bozarak oksidan düzeyinin artmasına neden olur ve çoğu kez tersinmez hücre hasarı ve ölümüne yol açarlar (384-386, 390, 391).

Yöntemler

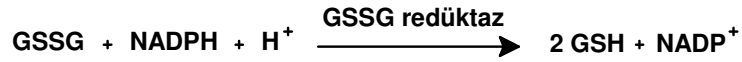
Antioksidan aktivite glutatyon, lipid peroksidasyonu, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon S-transferaz, glutatyon peroksidaz aktivitesinin ölçülmesi ve 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) tayini ile belirlenebilir.

a. Glutatyon tayini: Dokuların total glutatyon içeriği (redükte (GSH) ve okside (GSSG) glutatyon) ve okside glutatyon tayini, Akerboom yöntemine göre, glutatyon redüktaz varlığında 5,5'-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)'in NADPH ile redüksiyonu esasına dayanılarak ölçülür. Reaksiyonun hızı, glutatyon miktarı ile doğru orantılıdır. 5-tiyo-2-nitrobenzoat (TNB)'ın oluşumu 412 nm'de ve 25°C'de spektrofotometrik olarak izlenir. Deney karışımı potasyum fosfat/etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA), süpernatant, NADPH, DTNB ve glutatyon redüktaz içerir. 412 nm'deki absorbans ölçülür ve glutatyon içermeyen kör karışım da aynı şartlarda reaksiyona sokulur. Standart olarak okside glutatyon kullanılır (392).



Okside glutatyon ise 25°C'de NADPH'nın 340 nm'de NADP⁺'ye dönüşümünün doğrudan izlenmesi ile ölçülür. Deney karışımı doku örneği, EDTA, potasyum fosfat tamponu (pH 7.0) ve NADPH içerir. Glutatyon redüktaz eklenmesiyle başlayan reaksiyonda standart olarak tampon ve okside glutatyon

kullanılır. Redükte glutatyon, [total glutatyon]-2 x [GSSG] formülüyle hesaplanır ve sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edilir (392).



b. Lipit peroksidasyonunun tayini: Doku lipit peroksidasyonu, oluşan malondialdehitin, tiyobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'deki absorbansının ölçümü esasına dayanılarak yapılır. Bir hafta süreyle belirlenen dozda antioksidan madde verilmiş fareler, bu sürecin sonunda yüksek doz dietileter ile öldürülür. Gerekli olan dokular (karaciğer, kalp ve böbrekler) potasyum fosfat tamponunda homojenize edilip 4000 x g'de 10 dakika santrifüjlenir. Süpernatanta tiyobarbitürik asit, sodyum dodesil sülfat ve asetik asit eklenir. Karışım 60 dakika ısıtılır, ardından tüpler soğutulup üzerine n-butanol:piridin 15:1 (v/v) eklenir ve 1000 x g'de santrifüjlenir. Süpernatant fraksiyonundaki absorpsiyon değişimi 532 nm'de izlenir. Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılır ve sonuçlar nmol malondialdehit/mg protein olarak ifade edilir (393).

c. Süperoksit dismutaz aktivite tayini: Total süperoksit dismutaz aktivitesi, doku örneğinin karbonat tamponu (pH 10.2), epinefrin, ksantin ve ksantin oksidaz karışımına eklenmesi ve 480 nm'de absorbans ölçülmesi ile tayin edilir. 1 ünite süperoksit dismutaz, epinefrinin oksidasyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır. Sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edilir (394).

d. Katalaz aktivitesi tayini: Katalaz aktivitesi, hidrojen peroksidin katalazla bozunumunun 240 nm'deki absorbans değişimi ile izlenmesi sonucu tayin edilir. Sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edilecektir (395).

e. Glutatyon S-transferaz aktivite tayini: Glutatyon S-transferaz tayini, glutatyon ile 1-kloro-2,4-dinitrobenzenin konjugasyonu ile oluşan ürünün 340 nm'deki absorbansının ölçülmesi ile yapılır. Enzim yokluğundaki spontan reaksiyonun absorpsiyonu enzim varlığındakinden çıkarılarak düzeltme yapılır. 1 enzim ünitesi, 30°C'de 1 dakikada 1 mM glutatyon ve 1-kloro-2,4-dinitrobenzen varlığında 1 µmol S-2,4-dinitrofenilglutatyon oluşumunu katalizleyen enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır. Sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edilir (396).

f. Glutasyon peroksidaz aktivite tayini: Doku glutasyon peroksidaz aktivitesi ölçümünde karışım, potasyum fosfat tamponu (pH 7.0), sodyum azid, redükte glutasyon, NADPH ve glutasyon redüktaz içermektedir. Reaksiyon hidrojen peroksit ve doku örneği eklenmesiyle başlatılır ve 340 nm'deki absorbans ölçülür. 1 ünite enzim, dakikada 1 μ mol glutasyonu okside eden enzim miktarı olarak tanımlanır. Sonuçlar nmol/mg protein olarak ifade edilir (397).

g. DPPH tayini: DPPH-etanol solusyonu, Tris-HCl tamponu (pH 7.4) ve deiyonize su ile karıştırılır ve oluşan DPPH serbest radikallerinin 517 nm'de verdikleri absorbans ölçülür. Aynı karışıma su yerine sentezlenen bileşikler ve L-askorbik asit eklenerek 517 nm'de verdikleri absorbanslar ölçülür ve bileşiklerin oluşan serbest radikallerin düzeyini azaltıcı etkileri incelenir. Sentezlenen bileşiklerin ve askorbik asitin serbest radikal yakalama kapasiteleri, DPPH'ın oluşturduğu serbest radikal düzeyini azaltıcı etkisi üzerinden gösterilir (398).

2.8.4. Antimikrobiyal Aktivite Tayin Yöntemleri

Antimikrobiyal ilaçlara karşı duyarlılık bir çok yöntem ile saptanabilmektedir. Bunlar iki genel başlıkta toplanabilir:

Fenotipik Yöntemler

Bunlar, direnç genlerinin ekspresyonu sonrası ortaya çıkan fenotipin duyarlılık düzeyinin belirlendiği yöntemlerdir.

a. İnhibitör aktivite ile ilgili testler

1. Sulandırım yöntemleri, katı veya sıvı besiyerinde uygulanabilmekte ve *in vitro* duyarlılık testleri arasında "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde, standart sayıda bir bakteri topluluğu (inokulum), iki katlı dilüsyonlar şeklinde değişen yoğunluklarda antimikrobiyal ajan ile karşılaştırılır. İnkübasyon süresi (18 saat) sonunda gözle görülür üremeyi engelleyen en düşük antimikrobiyal ilaç yoğunluğu saptanır. Buna Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) denir ve g/mL şeklinde ifade edilir. MİK değerinin duyarlılığı mı yoksa direnci mi temsil ettiğini belirlemek için, bulunan konsantrasyon *duyarlılık sınırı* adı verilen bir değer ile karşılaştırılır. MİK, bu sınırdan düşük ise, mikroorganizma söz konusu ajana "duyarlı" olarak değerlendirilir. Duyarlılık sınırı, sağaltım sırasında ulaşılan serum

düzeyleri ile duyarlılık özelliği kesin olarak bilinen bakterilerin MİK değerleri göz önüne alınarak belirlenmektedir. Her antimikrobiyal ajan için ayrı bir sınır değeri söz konusudur. Genel olarak sağaltıma başlanabilmesi için MİK değerinin serum düzeyine kıyasla 4-16 kez düşük olması istenmektedir. Sulandırım temeline dayanan testler kantitatif sonuç verdikleri için yeğlenmektedir. Ancak teknik güçlükleri nedeniyle diğer yöntemler de geliştirilmiştir. Günümüzde MİK değerlerini otomatik olarak saptayabilen sistemler bulunmaktadır. Ancak, bu sistemlerde kullanılan inokulum yoğunluğunun az olması nedeniyle, bazı silik direnç mekanizmaları (Örneğin ESBL üretimi veya heterorezistans vb.) atlanabilmektedir. Sıvı besiyerinde sulandırım yöntemleri, tüpte uygulanıyorsa *makro (tüp) dilüsyon*, mikrotitrasyon plaklarında, küçük hacim kullanılarak uygulanıyorsa *mikrodilüsyon* olarak adlandırılır.

2. Disk difüzyon yöntemi: Bu yöntemde belirli bir miktar antimikrobiyal ajan içeren kağıt diskler, test mikroorganizmasından hazırlanan standart süspansiyonun yayıldığı agar plakları yüzeyine yerleştirilir. Böylelikle, diskteki antibiyotik agar içerisine yayılır ve bakteriye etkili olduğu düzeylerde üremeyi engeller. Bunun sonucunda, disk çevresinde bakterilerin üremediği dairesel bir inhibisyon alanı oluşur. Bu alanın çapı ölçülerek, her antibiyotik için farklı olabilen duyarlılık sınırı değerleri ile karşılaştırılır. İnhibisyon alanının büyüklüğüne göre "duyarlı", "orta" veya "dirençli" şeklinde duyarlılık kategorisi belirlenir. Bunlarla ilgili sınır değerleri, her antimikrobiyal ajan için MİK ve ulaşılabilir serum düzeyleri göz önüne alınarak saptanır. Disk difüzyon yöntemi, sulandırım temelli yöntemlere kıyasla daha kolay ve ucuzdur. Bu nedenle de rutin laboratuvar uygulamalarında sık olarak kullanılmaktadır.

Gerek sulandırım yöntemleri gerekse disk difüzyon testi, uluslararası standartlara göre ve kalite kontrolü yapılarak uygulanmalıdır.

3. E Testi: Yayılım temeline dayanan ancak diskler yerine plastik stripler üzerinde bulunan antimikrobiyal ajanın MİK değerinin saptanabildiği yeni bir antimikrobiyal duyarlılık yöntemidir. Stripin bir tarafında ilaç belirli ve sürekli bir konsantrasyon değişimi olacak şekilde ve kurutulmuş olarak bulunmaktadır. Diğer yüzünde de antimikrobiyal ajanın stripin ucundan olan uzaklığa karşılık gelen konsantrasyonları bir cetvel gibi sıralanmıştır. Standart bakteri inokulumu katı ve test için uygun besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra stripler yerleştirilir. İnkübasyon

süresi sonunda, elips şeklindeki inhibisyon alanının stripi kestiği konsantrasyon MİK olarak belirlenir. Bu yöntem özellikle *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* gibi güç üreyen bakteri türlerinin ve anaeroplara MİK değerlerinin saptanmasında önerilmektedir. Günümüzde bu yöntem ile ilgili en önemli problem maliyettir.

4. Antimikrobiyal ajanları inaktive eden enzimlerin saptanması: Enzimatik aktivitenin saptandığı hızlı yöntemler arasında beta-laktamaz ve kloramfenikol asetil transferaz aktivitesinin saptandığı tarama testleri sayılabilir.

b. Bakterisidal aktivite ile ilgili testler

İlaçların bakterisidal etkinliği;

1-Bir mikroorganizmayı öldürmek için gereken minimal konsantrasyonun, (Minimal Bakterisidal Konsantrasyon; MBK),

2-İlaç varlığında,zamana bağlı mikroorganizma ölüm hızının,

3-Mikroorganizmayı öldürmek için gerekli hasta serumu titresinin (serum bakterisidal konsantrasyon) saptanması ile belirlenir. Bakterisidal testler, özellikle tolerans saptanması veya endokardit, osteomyelit, septik artrit, ampiyem, bakteriyemi gibi klinik tablolarda antimikrobiyal tedaviye hasta yanıtının incelenmesinde kullanılmaktadır. Tolerans, MBK ve MİK değerleri arasında 16 kattan fazla fark bulunması şeklinde tanımlanır. Özellikle stafilokok türlerinde beta-laktam ajan varlığında görülebilen bir olaydır.

Genotipik Yöntemler

Son on yıl içerisinde birçok antibiyotik direnç geni tanımlanmıştır. Bu genlerin ekspresyonu sonucunda klinik sağaltımda kullanılan tüm antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişebilmektedir. Günümüzde gen ekspresyonu sonucunda direnç gelişimini saptayan ve yukarıda özetlenen fenotipik yöntemler dışında, direnç genlerinin varlığını saptayan genotipik yöntemlerde geliştirilmiştir. Bu yöntemler, direnç özelliklerinin kısa sürede saptanmasına olanak vermekte, böylelikle hızla ve doğru tedavi başlaması, taşıyıcıların tanımlanması ve sağaltımı söz konusu olmaktadır. Genotipik tekniklerin günümüzde çoğunlukla araştırma amacı ile uygulanmasına karşın, yakın bir gelecekte özellikle *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının rifampin (rpo B geni) ve izoniyazid (inh A ve kat G genleri),

Staphylococcus aureus suşlarının metisilin (mec A geni) ve *Haemophilus influenzae* suşlarının ampisilin (blaTEM ve blaROB) direnci ile ilgili genetik değişimlerin saptanmasında yeğlenen yöntemler olacakları belirtilmektedir (399).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan 4-metil-2-aminofenol, etil kloroasetat, metilizotiyosiyanat, 4-bromobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, 4-metilbenzaldehit ve 4-metoksibenzaldehit Aldrich, üre, susuz potasyum karbonat, hidrazin hidrat, etilizotiyosiyanat, allilizotiyosiyanat ve fenilizotiyosiyanat Merck, benzaldehit J.T.Baker, orto fosforik asit Er-Kimya firmalarının ürünleridir.

3.1.2. Sentez Yöntemleri

3.1.2.1. 5-Metil-2-benzoksazolinon

4.920 g (40 mmol) 4-Metil-2-aminofenol ve 2.880 g (48 mmol) üre ile 145°C'de geri çeviren soğutucu altında 7 saat kuru kuruya ısıtılır. Oluşan yağlı madde sudan kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 3.600 g (% 60). Erime derecesi 128-130°C'dir (5).

3.1.2.2. Etil 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetat

7.450 g (50 mmol) 5-Metil-2-benzoksazolinon 187,5 mL asetonda çözülür, üzerine 10.350 g (75 mmol) susuz potasyum karbonat eklenip geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Daha sonra ortama 6.125 g (50 mmol) etil kloroasetatın 25 mL asetondaki çözeltisi 1 saat boyunca kısım kısım eklenir. Ekleme bittikten sonra 8 saat daha geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Takiben çözücünün bir kısmı uçurulur ve buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür ve etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 10.600 g (% 90). Erime derecesi 108-110°C'dir (400).

3.1.2.3. 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin (Bileşik 1)

3.525 g (15 mmol) Etil 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetat 50 mL etanolde çözülür ve 1.46 mL (30 mmol) hidrazin hidrat (% 100) eklenerek geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamında oluşan katı süzülür ve etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır.

3.1.2.4. 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemi-karbazit (Bileşik 2, 3, 4, 5)

1.547 g (7 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin 5 mL DMF'te geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak çözülür, üzerine 25 mL etanol ve 7 mmol uygun izotiyosiyanat türevi eklenerek 4 saat ısıtılır. Soğutulan ürün buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür ve uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılır.

3.1.2.5. 3-[(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 6, 7, 8, 9)

1 mmol 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemi-karbazit türevinin 15 mL etanoldeki çözeltisine 15 damla TEA eklenir ve geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Ortamdaki solvanın tamamı uçurulur ve çöken katı uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3.1.2.6. 2-Sübstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol (Bileşik 10, 11, 12)

1.25 mmol 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4- sübstitüetiyosemi-karbazit türevi 95-100°C'deki 4 mL orto fosforik asite 30 dakika boyunca yavaş yavaş karıştırılarak eklenir. Ekleme bittikten sonra kırkbeş dakika daha ısıtılır ve takiben buzlu suya dökülür. Oluşan katı uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3.1.2.7. 2-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüebenziliden-hidrazin (Bileşik 13, 14, 15, 16, 17)

0.221 g (1 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin 40 mL etanoldeki çözeltisi üzerine 1 mmol uygun benzaldehit türevi eklenir ve geri çeviren soğutucu altında 30 saat ısıtılır. Soğutulduktan sonra ortamda çöken katı süzülür ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

3.1.3. Analitik Yöntemler

3.1.3.1. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerimizin erime dereceleri *Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus* erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. Verilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

3.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Materyal:

Plaklar: Çalışmalarımızda Kieselgel HF₂₅₄ Typ 60 (merck) ile 0.3 mm kalınlıkta kaplanmış, 120°C’de 20 dakika aktive edilmiş cam plaklar kullanılmıştır.

Solvan Sistemleri: Bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki solvan sistemleri kullanılmıştır.

S-1 : Etilasetat : n-Hekzan (65:35)

S-2 : Kloroform : Etil asetat (65:35)

S-3 : Benzen : Metanol (95:5)

S-4 : Kloroform : Aseton : Formik asit (75:40:1.5)

S-5 : Etil asetat : Etanol : Asetik asit (60:20:3)

Yöntem:

Sürüklenme Şartları: Kromatografi küvetlerine solvan sistemleri konulduktan sonra yirmidört saat oda sıcaklığında bekletilerek küvetlerin doygunlukları sağlanmıştır. Plaklara sentez ürünleri ile bunların hazırlanmasında kullanılan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri tatbik edilmiş, R_f değerleri 20°C’de 10 cm’lik sürüklenme sağlandıktan sonra tayin edilmiştir.

Lekelerin Belirlenmesi: Kromatogramlarda sentez ürünlerine ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 nm) ve aşağıda belirtilen belirteçlerden yararlanılmıştır.

İyot Buharı (401)

İyot buharı ile doyurulmuş kapalı bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharı ile teması sağlanır.

Dragendorff Belirteci (402)

Çözelti I : 0.86 g Bizmut bazik nitratın 10 mL asetik asit ve 40 mL su karışımındaki çözeltisi.

Çözelti II : 8 g Potasyum iyodürün 20 mL sudaki çözeltisi.

Stok çözelti : Çözelti I ve II’nin eşit hacimlerdeki karışımı.

Püskürtme çözeltisi : 1 mL stok çözelti üzerine 2 mL asetik asit ve 10 mL su eklenip hemen püskürtülür.

Alkali Potasyum Permanganat Belirteci (402)

Çözelti I : Potasyum permanganatın sudaki % 1'lik çözeltisi.

Çözelti II : Sodyum karbonatın sudaki % 5'lik çözeltisi.

Püskürtme çözeltisi : Çözelti I ve Çözelti II eşit hacimde karıştırılarak püskürtülür.

3.1.3.3. Spektrometrik Kontroller

3.1.3.3.1. UV Spektrumları

Bileşiklerin UV spektrumları metanoldeki (Merck) yaklaşık 2×10^{-5} M çözeltilerinden, 1 cm'lik kuvars küvetlerde *Agilent 8453 UV-Visible* spektrofotometresinde alınmıştır.

3.1.3.3.2. IR Spektrumları

Spektrumlar potasyum bromür (Merck) ile 10 t/cm^2 basınçta hazırlanan yaklaşık % 1 oranında madde içeren diskler kullanılarak *Bruker Vector 22 IR (Opus Spektroskopik Software Version 2.0)* spektrofotometresinde alınmış ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

3.1.3.3.3. ^1H -NMR Spektrumları

Spektrumlar bileşiklerin DMSO- d_6 (Merck) içerisinde *Bruker 400 MHz UltraShield* spektrometresinde alınıp, spektrumlar δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

3.1.3.3.4. ^{13}C -NMR Spektrumları

Bileşik 2, 8, 11 ve 14'ün ^{13}C -NMR spektrumları, DMSO- d_6 (Merck) içerisinde *Bruker 400 MHz UltraShield* spektrometresinde alınıp, spektrumlar δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

3.1.3.3.5. Kütle Spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları elektron iyonizasyon tekniği ile *Direct Insertion Probe* ve *Agilent 5973-Network Mass Selective Dedector* kullanılarak alınmıştır.

3.1.3.4. Eleman Analizleri

Bileşiklerin C, H, N ve S elementlerinin analizleri Leco CHNS 932 cihazı kullanılarak Ankara Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı'nda yaptırılmıştır.

3.1.3.5. X-Işınları Kristalografisi Analizi

Bileşik 7'nin X-ışınları kristalografisi analizi, Samsun On Dokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü'nde, Stoe IPDS II, Imaging Plate Diffractometer kullanılarak incelenmiştir.

3.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

3.2.1. Analjezik Etki Tayini

3.2.1.1. Materyal

Deneyde kullanılan 20 ± 5 g ağırlığındaki erkek Swiss albino fareler Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Hayvan Evi'nden alınıp deneyden en az 2 gün önce laboratuvara getirilmiş ve standart pellet diyeti ile beslenerek çevre şartlarına alışmaları sağlanmıştır. Deneyden bir gün önce yiyecekleri kesilerek sadece su verilmiştir. Gruplardaki denek sayısı 5'tir.

Sabit sıcaklıkta sıcak tabla (Hot plate) testinde HTC Inc. Mod. 35-D ağırlık ölçer aleti kullanılmıştır.

3.2.1.2. Yöntem

Sabit sıcaklıkta sıcak tabla testi (Hot plate testi)

Ağırlık ölçer aletinin sıcaklığı $54 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'ye sabitlenmiştir. Test maddelerinin % 0.5'lik karboksimetilselüloz (CMC) içerisinde ultrasonik banyoda süspande edilerek hazırlanan süspansiyonu, 100 mg/kg dozunda gastrik gavaj vasıtasıyla oral (*per os*) olarak ve referans olarak kullanılan morfinin (10 mg/kg) intraperitoneal uygulanmasından bir saat sonra, fareler 13.8x13.8 cm ebatlarındaki içi görülebilir kapalı bir alanda sıcak tabla üzerinde tutulmuşlar ve 30 saniye boyunca arka pençelerini yalamaları sayılmıştır. Bileşiklerin % analjezik etkileri şu formülle hesaplanır:

$$\% \text{ Analjezik etki} = [(n-n') / n] \cdot 100 \quad (3.1)$$

n = Kontrol hayvanlarındaki yalama sayısı

n' = İlaçlı hayvanlardaki yalama sayısı

Asetik asit ile oluşturulan ağrı testi (Koster testi)

Test maddeleri (100 mg/kg) ve referans madde aspirinin (200 mg/kg) % 0.5'lik CMC içerisinde ultrasonik banyoda süspande edilerek hazırlanan süspansiyonu gastrik gavaj vasıtasıyla oral yolla uygulandıktan bir saat sonra, farelerde ağrı oluşturmak amacıyla distile suda çözölmüş % 3'lük (a/h) asetik asit çözeltisi, vücut ağırlığının 10 g'ına 0.1 mL dozda intraperitoneal yolla enjekte edilmiştir. Asetik asit uygulamasından 5 dakika sonra başlanarak 10 dakika süresince her hayvandaki writhing refleksi oluşumu sayılmış ve refleks oluşumundaki inhibisyon istatistiksel olarak değeriendirilmiştir. Bileşiklerin % analjezik etkileri Formöl 3.1 ile hesaplanır (Formöldeki n ve n' kontrol ve ilaçlı hayvanlardaki kasılma sayısını gösterir).

3.2.2. Antiinflatuvar Etki Tayini

3.2.2.1. Materyal

Deneyde kullanılan 20 ± 5 g ağırlığındaki erkek BALB/c fareler Fırat Üniversitesi Deneyisel Araştırmalar Merkezi (Elazığ)'nden alınıp deneyden en az 2 gün önce laboratuvara getirilmiş ve standart pellet diyeti ile beslenerek çevre şartlarına alışmaları sağlanmıştır. Deneyden bir gün önce yiyecekleri kesilerek sadece su verilmiştir. Gruplardaki denek sayısı 3'tür.

Farelerin arka ayaklarında oluşturulan ödemi ölçmek için *Dial Thickness Gauge Calipers* (Ozaki Co., Tokyo-Japan) mikrometrik kompas kullanılmıştır. Her bileşik 50, 100 ve 200 mg/kg dozda % 0.5 CMC çözeltisi içerisinde süspanse edildikten sonra, farelere oral olarak gastrik gavaj aracılığı ile verilmiştir. Kontrol gruplarına ise sadece CMC verilmiştir.

3.2.2.2. Yöntem

Karagenin ile oluşturulan arka ayak pençe ödemi testi

Farelere test maddeleri (50, 100 ve 200 mg/kg) oral yolla uygulandıktan bir saat sonra, ödem oluşturmak amacıyla, hayvanların sağ arka ayaklarının subplantar dokularına 0.5 mg'ı 1 mL serum fizyolojik (154 mM NaCl) içerisinde hazırlanan 25 µL karagenin (Carrageenan, Sigma, St. Louis, MO, USA) süspansiyonu enjekte edilmiştir. Hayvanların sol arka ayaklarının subplantar dokusuna ise kontrol amacıyla 25 µL serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilmiştir. Ödem oluşumundan

itibaren 90 dakika ara ile her iki ayak kalınlıkları mikrometrik kompas yardımıyla ölçülerek aralarındaki şişme farkı ödem miktarları olarak kaydedilmiştir. Referans madde olarak indometasin (10 mg/kg) kullanılmıştır. Test numunelerinin verildiği fareler ve kontrol grubu fareleri ile elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin % antiinflamatuvar etkileri Formül 3.1 ile hesaplanır (Formüldeki n ve n' kontrol hayvanlarının ve ilaçlı hayvanların pençelerindeki ödem miktarını gösterir).

3.2.3. Gastrointestinal Ülserasyon Tayini

Antiinflamatuvar etki tayininde, hayvanlara 200 mg/kg dozunda test maddeleri uygulandıktan 7 saat sonra fareler eter anestezisi altında öldürülmüş ve mideleri çıkartılarak kesilmiş, yıkanmış ve % 5'lik formalin çözeltisi içerisinde tutulmuştur. Daha sonra diseksiyon mikroskobu altında midede herhangi bir gastrik lezyon veya kanama olup olmadığına bakılarak ülser oluşumu görülenler pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.4. İstatistiksel Analizler

Sabit sıcaklıkta sıcak tabla testi, asetik asit ile oluşturulan ağrı testi ve karagenin ile oluşturulan arka ayak pençe ödemi testi sonuçları, ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir. İlaç verilen grup ve kontrol grubu hayvanları arasındaki istatistiksel anlamlılık dereceleri, çift yönlü Student-*t* testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ iken önemli olduğu düşünülmektedir. [$*p < 0.05$ önemli; $**p < 0.01$ çok önemli; $***p < 0.001$ son derece önemli].

3.2.5. Antioksidan Etki Tayini

3.2.5.1. Materyal

DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil), Tris, etanol ve DMSO Sigma (Almanya)'dan, L-askorbik asit AnalAR'dan sağlanmıştır.

3.2.5.2. Yöntem

Sentezlenen bileşiklerin DMSO (**Bileşik 1, 7 ve 8**) ve etanol içerisinde (**Bileşik 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11 ve 12**), referans madde olarak kullanılan askorbik asidin su içerisinde 200 μ M konsantrasyonunda stok çözeltileri hazırlanmıştır

(Bileşik 13, 14, 15, 16 ve 17 deney şartlarında DMSO, etanol ve metanol içinde çözünmede problem yarattıkları için bu bileşiklerin radikal yakalama kapasiteleri tayin edilememiştir).

1.0 mL 0.1 mM DPPH-etanol solusyonu, 0.95 mL 0.05 M Tris-HCl tamponu (pH 7.4) ve 50 µL deiyonize su ile karıştırılmış ve oluşan DPPH serbest radikallerinin 517 nm’de verdikleri absorbans ölçülmüştür. Aynı karışıma su yerine (50 µL) sentezlenen bileşikler (0-30 µM, DMSO-etanol içerisinde) ve L-askorbik asit (50 µL) eklenerek 517 nm’de verdikleri absorbanslar ölçülmüş ve bileşiklerin oluşan serbest radikallerin düzeyini azaltıcı etkileri incelenmiştir (398).

Sentezlenen bileşiklerin ve askorbik asitin serbest radikal yakalama kapasiteleri, DPPH’ın oluşturduğu serbest radikal düzeyini azaltıcı etkisi üzerinden gösterilmiştir. Bileşiklerin deney ortamına eklenmesinin hemen ardından 30. saniye, 2, 5, 10, 20, 30 ve 60. dakika inkübasyonu takiben 37°C’de absorbansları ölçülmüştür. Bileşiklerin doza bağımlı serbest radikallerin düzeyini azaltıcı etkileri, EC₅₀ (başlangıç absorbansını % 50 azaltan derişim) olarak ifade edilmiştir.

3.2.6. Antimikrobiyal Etki Tayini

3.2.6.1. Materyal

Mikrotitrasyon plağı, Mc Farland 0.5 çözeltisi, dimetilsülfoksit (Merck), seftazidim (İE Ulagay), flukonazol (Pfizer Inc.), Mueller-Hinton Broth, RPMI-1640 besiyeri (ICN-Flow), MOPS [3-(N-morfolino)propano sülfonik asit] tamponu (ICN-Flow), Mueller-Hinton Agar, Saboraud dekstroza agar (Merck) kullanılmıştır.

Antibakteriyel aktivite testlerinde *Staphylococcus aureus* American Type Culture Collection (ATCC) 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 olmak üzere iki Gram-pozitif ve iki Gram-negatif bakteri suşu; antifungal aktivite testlerinde ise *Candida albicans* ATCC 90028, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida parapsilosis* ATCC 22019 olmak üzere üç maya benzeri mantar suşu kullanılmıştır.

3.2.6.2. Yöntem

Mikrodilüsyon yöntemi ile National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine uyularak çalışılmıştır (403, 404). Antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılacak bütün bileşiklerin stok çözeltileri DMSO içinde

hazırlanmıştır. Bunun için bileşikleri çözecek minimum miktarda DMSO kullanılmış, geri kalan hacim uygun besiyerleri ile tamamlanmıştır. Antibakteriyel ve antifungal standart olarak kullanılan ampisilin ve flukonazolun steril distile suda stok çözeltileri hazırlanmıştır. Test edilen diğer bileşiklerin daha düşük konsantrasyondaki dilüsyonları için Mueller-Hinton Broth kullanılırken, *Candida* suşları için ise L-glutamin içeren sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyerinde, son konsantrasyonların dört katı olacak şekilde hazırlanmıştır. Tampon çözelti olarak MOPS tamponu kullanılarak, RPMI-1640 besiyeri pH 7'ye ayarlanmıştır.

Standart suşların hazırlanması

Bakteri suşları Mueller-Hinton Agar'da 35°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra 4-5 mL steril serum fizyolojik içinde 0.5 Mc Farland çözeltisine eşdeğer bulanıklığa ayarlanmıştır. (1.5×10^8 cfu/mL). Buradan son bakteri konsantrasyonu 5×10^5 cfu/mL olacak şekilde serum fizyolojik çözeltisi kullanılarak dilüe edilmiştir. *Candida* suşları ise Sabouraud dekstroza agar da 35°C'de 24 saat inkübe edilmiş, 4-5 koloniden örnek alınarak steril serum fizyolojik ile yine 0.5 Mc Farland çözeltisinin bulanıklığına ayarlanmıştır. Daha sonra RPMI-1640 besiyerinde son inokulum konsantrasyonu $0.5-2.5 \times 10^3$ cfu/mL olacak şekilde ileri dilüsyonları yapılmıştır.

Mikrodilüsyon yöntemi

Çalışmada doksanaltı kuyu içeren U tabanlı steril mikrotitrasyon plaklar kullanılmıştır. Antibakteriyel aktivite çalışmasında steril pastör pipeti ile her sıranın ilk 11 çukuruna 50'şer μ L MHB, antifungal araştırmasında ise RPMI-1640 besiyeri eklenmiştir. Her plağın iki çukuru sadece besiyeri kontrolü ile üreme (besiyeri ve mikroorganizma) kontrolünü içerecek şekilde hazırlanmıştır. Her sıranın ilk çukurlarına, daha önce belli konsantrasyonda hazırlanmış olan bakteriler için ampisilin ve *Candida* suşları için flukonazol stok çözeltilerinden 50'şer μ L konulmuştur ($64-0.00625$ μ g/mL). Diğer çukurlara ise ilaç çözeltileri, sekiz kanallı mikropipet ile ikişer kat artan dilüsyonlarda konulmuştur ($512-0.00625$ μ g/mL). İlaç dilüsyonları içeren bütün çukurlara ve üreme kontrolü çukuruna 50'şer μ L daha önce hazırlanmış olan bakteri ve mantar süspansiyonu içeren tüplerden damlatılmıştır. Mikroplaklar hafifçe çalkalanarak karışmaları sağlandıktan sonra, bakteriler için 35°C'de 24 saat, *Candida* suşları için ise 35°C'de 48 saat inkübe edilmiştir.

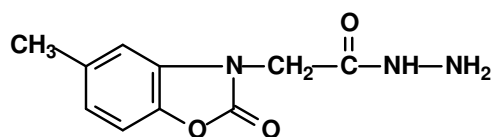
Sonuçların değerlendirilmesi

Sonuçların değerlendirilmesinde bakteriler için, plaklar çalkalandıktan sonra gözle görülür bulanıklığın olmadığı en son çukurdaki dilüsyon, o bileşiğin MİK değeri olarak belirlenmiştir. Flukonazol için ise üreme kontrolünün bulanıklığı ile karşılaştırma yapılarak, bu bulanıklığın % 80'inden az veya buna eşit bulanıklık gösteren ilk konsantrasyon MİK olarak belirlenmiştir.

4. B U L G U L A R

4.1. KİMYASAL ÇALIŞMALAR

2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin (Bileşik 1)



3.525 g (15 mmol) Etil 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetat ve 1.46 mL (30 mmol) hidrazin hidrattan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 2.960 g (% 89).

Krem renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 215-7°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.16, 0.75 ve 0.89 dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.3) ve 284 (log ϵ : 3.28) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3337, 3222 (N-H gerilim), 2923 (C-H gerilim, alifatik), 1766 (C=O gerilim, laktam), 1702 (C=O gerilim, hidrazit), 1611, 1514 (C=C gerilim), 1331, 1283, 1191, 1111 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

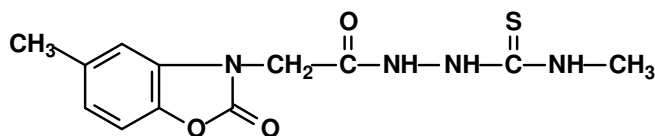
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.21 (3H; s; $-CH_3$), 4.23 (2H; s; $-NH_2$), 4.86 (2H; s; $-N-CH_2-CO$), 6.82 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J: 8 Hz), 6.98 (1H; dd; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz, J: 2 Hz), 7.08 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_4 ; J: 2 Hz), 9.54 (1H; yayvan s; $-CO-NH$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 221 (M^+), 190, 162, 149, 134 (temel pik % 100), 107, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $C_{10}H_{11}N_3O_3$ için M.A.: 221.08

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	54.29	5.01	19.00
Bulunan :	53.88	5.11	18.71

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



1.547 g (7 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.48 mL (7 mmol) metilizotiyosiyanattan hareketle genel yöntemle sentez edilip, metanol:eter (4:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.308 g (% 63).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 206-7°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, kloroform, aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.1, 0.4 ve 0.9 dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 203 (log ϵ : 4.67), 241 (log ϵ : 4.12) ve 278 (log ϵ : 3.58) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3320, 3154 (N-H gerilim), 2940 (C-H gerilim, alifatik), 1760 (C=O gerilim, laktam), 1681 (C=O gerilim, hidrazit), 1623, 1560, 1495 (C=C gerilim), 1344 (C=S gerilim), 1220, 1059 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 300 MHz); δ 2.3 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 2.9 (3H; d; $-\text{NH-CH}_3$), 4.5 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.9 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_6 , J: 8 Hz), 6.99 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.2 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 , J: 8 Hz), 8.1 (1H; s; $-\text{CS-NH-CH}_3$), 9.4 (1H; s; $-\text{NH-NH-CS}$), 10.2 (1H; yayvan s; $-\text{CO-NH-NH}$) ppm'de pikler görülmektedir.

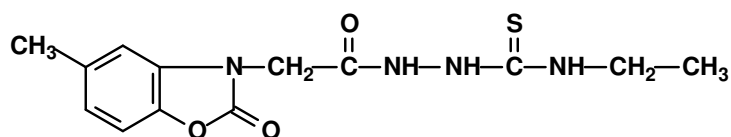
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6); δ 21.5 (2-benzoksazolinonun beş numaralı konumundaki CH_3), 31.3 (azota bağlı CH_3), 43.4 (2-benzoksazolinonun üç numaralı konumuna bağlı CH_2), 109.7, 110.4, 123.1, 131.6, 133.8, 140.4 (sırasıyla 2-benzoksazolinondaki C-7, C-4, C-6, C-3a, C-5, C-7a), 154.7 (laktam CO), 166.3 (tiyokarbonil CS) ve 182.7 (hidrazit CO) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 294 (M^+), 276, 221, 190, 162 (temel pik % 100), 149, 134, 107, 91, 77 ve 74 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ için M.A.: 294.08

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	48.97	4.79	19.04
Bulunan :	48.82	4.88	18.53

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



1.547 g (7 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.61 mL (7 mmol) etilizotiyosiyanattan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (4:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.303 g (% 60).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi $200-2^\circ\text{C}$ 'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit, aseton, metanolde soğukta ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.14, 0.57 ve 0.95 tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin

üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 4.73), 245 (log ϵ : 4.2) ve 278 (log ϵ : 3.73) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3307, 3171 (N-H gerilim), 2982, 2933 (C-H gerilim, alifatik), 1763 (C=O gerilim, laktam), 1683 (C=O gerilim, hidrazit), 1624, 1561, 1496 (C=C gerilim), 1343 (C=S gerilim), 1245, 1218, 1104, 1063 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.1 (3H; t; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.3 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.5 (2H; q; $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.6 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 6.96 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz), 7.02 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.23 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J: 8 Hz), 8.0 (1H; t; $-\text{CS}-\text{NH}-\text{CH}_2$), 9.3 (1H; s; $-\text{NH}-\text{NH}-\text{CS}$), 10.2 (1H; yayvan s; $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}$) ppm'de pikler görülmektedir.

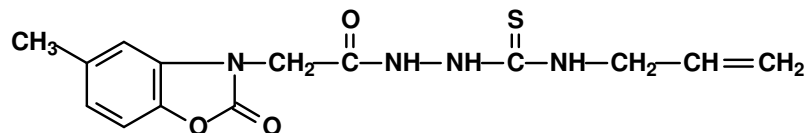
Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 308 (M^+), 290, 276, 221, 190, 162, 149 (temel pik % 100), 134, 107, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ için M.A.: 308.09

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	50.64	5.23	18.17
Bulunan :	50.17	5.20	17.99

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

(Bileşik 4)



1.547 g (7 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.68 mL (7 mmol) allilizotiyosiyonattan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 0.801 g (% 36).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 193-4°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit, metanolde soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.145, 0.61 ve 0.96 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 4.66), 246 (log ϵ : 4.06) ve 278 (log ϵ : 3.57) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3305, 3162 (N-H gerilim), 3015 (C-H gerilim, aromatik), 2989, 2925 (C-H gerilim, alifatik), 1759 (C=O gerilim, laktam), 1681 (C=O gerilim, hidrazit), 1623, 1557, 1495 (C=C gerilim), 1343 (C=S gerilim), 1238, 1209, 1136 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

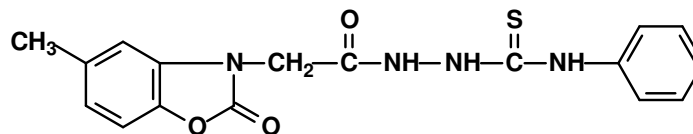
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.34 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.15 (2H; t; $-\text{NH-CH}_2\text{-CH=}$), 4.57 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 5.06 (1H; d; $-\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; H_A ; J_{AX} : 10 Hz), 5.13 (1H; d; $-\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; H_B ; J_{BX} : 17 Hz), 5.8-5.94 (1H; m; $-\text{CH}_2\text{-CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$), 6.96 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz), 7.0 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.23 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J: 8 Hz), 8.2 (1H; t; $-\text{CS-NH-CH}_2$), 9.4 (1H; s; $-\text{NH-NH-CS}$), 10.25 (1H; yayvan s; $-\text{CO-NH-NH}$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 320 (M^+), 302, 287, 221, 206, 190, 162 (temel pik % 100), 149, 134, 107, 91, 77 ve 41 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ için M.A.: 320.09

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	52.49	5.03	17.49
Bulunan :	52.32	5.21	17.28

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



1.547 g (7 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.83 mL (7 mmol) fenilizotiyosiyanattan hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, asetonitril:su (4:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim 1.472 g (% 59).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 201-2°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, asetonitril, aseton, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.65 ve 0.97 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 4.82) ve 273 (log ϵ : 4.22) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3260, 3162 (N-H gerilim), 3018 (C-H gerilim, aromatik), 2970 (C-H gerilim, alifatik), 1756 (C=O gerilim, laktam), 1679 (C=O gerilim, hidrazit), 1623, 1546, 1494 (C=C gerilim), 1343 (C=S gerilim), 1270, 1217, 1136 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

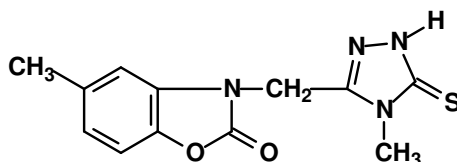
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.3 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.6 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.96 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz), 7.06 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.2-7.5 (6H; m; 2-benzoksazolinon- H_7 ve aromatik H'lar), 9.7 (2H; s; $-\text{NH-NH-CS-NH-}$), 10.5 (1H; yayvan s; $-\text{CO-NH-NH}$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 356 (M^+), 221, 190, 162, 149, 135 (temel pik % 100), 107, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ için M.A.: 356.09

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	57.29	4.52	15.72
Bulunan :	57.72	4.73	15.65

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



0.294 g (1 mmol) 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metiltiyosemikarbazit ve TEA'den hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.226 g (% 82).

Açık sarı renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 222-4°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit, metanol ve asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-2, S-3 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.26, 0.33 ve 0.84 tür. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.55), 231 (log ϵ : 4.16) ve 254 (log ϵ : 3.85) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3106 (N-H gerilim), 3050 (C-H gerilim, aromatik), 2927 (C-H gerilim, alifatik), 1744 (C=O gerilim, laktam), 1627, 1582, 1512 (C=C ve C=N gerilim), 1330 (C=S gerilim), 1245, 1146, 1090, 1036 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

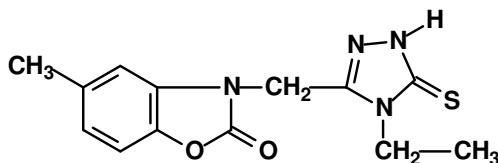
1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.3 (3H; s; -CH₃), 3.5 (3H; s; N-CH₃), 5.2 (2H; s; -N-CH₂-CO), 6.97 (1H; d; 2-benzoksazolinon-*H*₆; J: 8 Hz), 7.1 (1H; s; 2-benzoksazolinon-*H*₄), 7.25 (1H; d; 2-benzoksazolinon-*H*₇; J: 8 Hz), 13.7 (1H; yayvan s; =N-NH-CS) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 276 (M^+), 162, 149 (temel pik % 100), 134, 128, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $C_{12}H_{12}N_4O_2S \cdot H_2O$ için M.A.: 294.08

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	48.97	4.79	19.04
Bulunan :	49.37	4.54	19.46

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



0.308 g (1 mmol) 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-etiltiyosemikarbazit ve TEA'den hareketle genel yöntemle sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.281 g (% 97).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 215-6°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit, aseton ve metanolde soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.4, 0.445 ve 0.88 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.54) ve 256 ve (log ϵ : 4.17) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3483 (O-H gerilim), 3383 (N-H gerilim), 2937 (C-H gerilim, alifatik), 1740 (C=O gerilim, laktam), 1623, 1513, 1495 (C=C ve C=N gerilim), 1350 (C=S gerilim), 1291, 1267, 1243 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.19 (3H; t; $-CH_2-CH_3$), 2.33 (3H; s; $-CH_3$), 4.05 (2H; q; $-N-CH_2-CH_3$), 5.24 (2H; s; $-N-CH_2-CO$), 6.97 (1H;

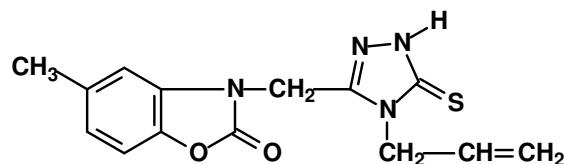
d; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz), 7.1 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.26 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J: 8 Hz), 13.75 (1H; yayvan s; =N-NH-CS) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 290 (M^+ , temel pik % 100), 262, 162, 149, 142, 134, 107, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $C_{13}H_{14}N_4O_2S \cdot H_2O$ için M.A.: 308.09

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	50.64	5.23	18.17
Bulunan :	50.21	5.38	18.05

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



0.320 g (1 mmol) 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-alliltiyosemikarbazit ve TEA'den hareketle genel yönteme göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.267 g (% 88).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 202-4°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit, aseton ve metanolde soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.37, 0.58 ve 0.89 dur. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.58) ve 257 (log ϵ : 4.21) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3087, 3036 (C-H gerilim, aromatik), 2943 (C-H gerilim, alifatik), 1787 (C=O gerilim, laktam), 1570, 1493, 1459 (C=C ve C=N

gerilim), 1351 (C=S gerilim), 1269, 1254, 1085 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.33 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.70 (2H; d; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{; J: 4.88 Hz}$), 4.81 (1H; dd; $-\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; H_B ; J_{AB} : 1 Hz, J_{BX} : 18 Hz), 5.06 (1H; dd; $-\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$; H_A ; J_{AB} : 1 Hz, J_{AX} : 10 Hz), 5.15 (2H; s; $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$), 5.79-5.88 (1H; m; $-\text{CH}_2-\text{CH}_X=\text{CH}_A\text{H}_B$), 6.96 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz), 7.03 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.24 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J: 8 Hz), 13.85 (1H; yayvan s; $=\text{N}-\text{NH}-\text{CS}$) ppm'de pikler görülmektedir.

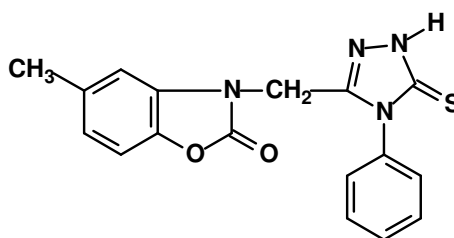
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6); δ 21.5 (2-benzoksazolinonun beş numaralı konumundaki CH_3), 37.4 (allil sübstitüentindeki azota bağlı CH_2), 45.6 (2-benzoksazolinonun üç numaralı konumuna bağlı CH_2), 117.2 (allil sübstitüentindeki metine komşu CH_2), 130.8 (allil sübstitüentindeki CH), 109.9, 110.3, 123.5, 131.7, 134.0, 140.4 (2-benzoksazolinondaki C-7, C-4, C-6, C-3a, C-5, C-7a), 147.5 (triazol halkasındaki C=N), 154.2 (laktam CO), 168.3 (tiyokarbonil CS) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 302 (M^+ , temel pik % 100), 287, 261, 162, 154, 149, 134, 91, 77 ve 41 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ için M.A.: 302.08

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	55.61	4.67	18.53
Bulunan :	55.49	4.95	18.47

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



0.356 g (1 mmol) 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazit ve TEA'den hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.314 g (% 93).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 263-5°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit ve asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.245, 0.31 ve 0.88 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde sarı renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 4.64) ve 263 (log ϵ : 4.08) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3196 (N-H gerilim), 3058 (C-H gerilim, aromatik), 2957, 2923 (C-H gerilim, alifatik), 1764 (C=O gerilim, laktam), 1487 (C=C gerilim), 1348 (C=S gerilim), 1244, 1211, 1116, 1104 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

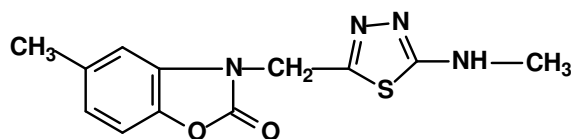
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.31 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.96 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.86-7.51 (8H; m; 2-benzoksazolinon- H_4 , H_6 , H_7 ve aromatik H'lar), 13.98 (1H; yayvan s; $=\text{N-NH-CS}$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 338 (M^+), 287, 221, 190, 162, 149, 134 (temel pik % 100), 107, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ için M.A.: 338.08

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.34	4.17	16.56
Bulunan :	60.59	4.44	16.68

2-Metilamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol
(Bileşik 10)



0.368 g (1.25 mmol) 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metiltiyosemikarbazit ve 4 mL orto fosforik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, etanol:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.162 g (% 47).

Açık sarı renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 193-5°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit ve asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.17, 0.58 ve 0.88 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde beyaz renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 202 (log ϵ : 4.49) ve 275 (log ϵ : 3.89) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 2816 (C-H gerilim, alifatik), 1776 (C=O gerilim, laktam), 1626, 1495 (C=C ve C=N gerilim), 1244, 1209, 1096 (C-O-C ve C-N gerilim), 689 (C-S-C deformasyon) cm^{-1} de pikler görülür.

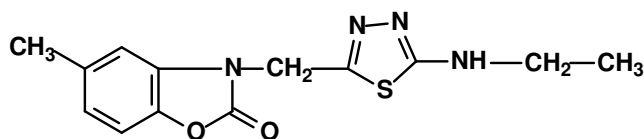
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.34 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 2.84 (3H; s; NH-CH_3) 5.23 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.97 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz), 7.11 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.25 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J: 8 Hz), 7.72 (1H; yayvan s; $-\text{NH-CH}_3$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 276 (M^+), 188, 162, 149, 128 (temel pik % 100), 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ için M.A.: 384.13

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	37.49	6.29	14.57
Bulunan :	37.60	6.14	14.65

2-Etilamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol
(Bileşik 11)



0.385 g (1.25 mmol) 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-etiltiyosemikarbazit ve 4 mL orto fosforik asitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.268 g (% 74).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 188-9°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit ve asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-4 ve S-5 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.24, 0.7 ve 0.97 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde beyaz renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.48) ve 275 (log ϵ : 3.92) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3195 (N-H gerilim), 2976, 2883 (C-H gerilim, alifatik), 1781 (C=O gerilim, laktam), 1624, 1576, 1493 (C=C ve C=N gerilim), 1349, 1247, 1218, 1074 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 1.14 (3H; t; $-CH_2-CH_3$), 2.34 (3H; s; $-CH_3$), 3.26 (2H; q; $-NH-CH_2-CH_3$), 5.23 (2H; s; $-N-CH_2-CO$), 6.97 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_6 ; J: 8 Hz), 7.12 (1H; s; 2-benzoksazolinon- H_4), 7.25 (1H; d; 2-benzoksazolinon- H_7 ; J: 8 Hz), 7.91 (1H; yayvan s; $-NH-CH_2-CH_3$) ppm'de pikler görülmektedir.

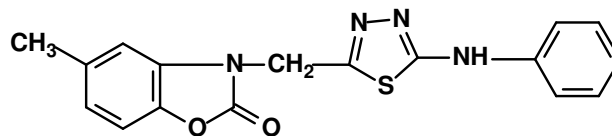
^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6); δ 14.6 (etil sübstitüentindeki CH_3), 21.5 (2-benzoksazolinonun beş numaralı konumundaki CH_3), 109.9, 110.3, 123.5, 130.7, 134.0, 140.4 (2-benzoksazolinondaki C-7, C-4, C-6, C-3a, C-5, C-7a), 151.5 (tiyadiazol halkasındaki $CH_2-C=N$), 154.1 (laktam CO), 169.9 (tiyadiazol halkasındaki $N=C-NH$) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 290 (M^+ , temel pik % 100), 245, 188, 162, 149, 142, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $C_{13}H_{14}N_4O_2S$ için M.A.: 290.08

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	53.78	4.86	19.30
Bulunan :	53.00	4.99	19.19

**2-Fenilamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol
(Bileşik 12)**



0.445 g (1.25 mmol) 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazit ve 4 mL orto fosforik asitten hareketle genel yönteme göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.393 g (% 93).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 195-7°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksit ve asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.49, 0.535 ve 0.9 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde beyaz renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 4.62), 230 (log ϵ : 4. 21) ve 285 (log ϵ : 3.94) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3200 (N-H gerilim), 3050 (C-H gerilim, aromatik), 2924, 2828 (C-H gerilim, alifatik), 1769 (C=O gerilim, laktam), 1623, 1600, 1573, 1503 (C=C ve C=N gerilim), 1247, 1212, 1076 (C-O-C ve C-N gerilim), 670 (C-S-C deformasyon) cm^{-1} de pikler görülür.

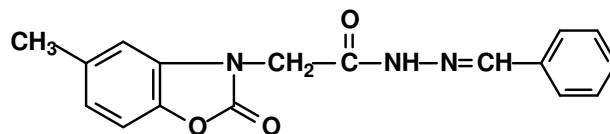
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.34 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 5.35 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.96-7.59 (8H; m; 2-benzoksazolinon- H_4 , H_6 , H_7 ve aromatik H'lar), 10.39 (1H; yayvan s; $-\text{NH-C}_6\text{H}_5$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 338 (M^+), 190 (temel pik % 100), 162, 149, 134, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ için M.A.: 338.08

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	60.34	4.17	16.56
Bulunan :	59.57	4.39	16.54

2-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]benzilidenhidrazin (Bileşik 13)



0.221 g (1 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.1 mL (1 mmol) benzaldehitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.247 g (% 80).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 241-3°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-1 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.38, 0.64 ve 0.85 tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 203 (log ϵ : 4.62), 217 (log ϵ : 4.38) ve 281 (log ϵ : 4.35) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3337 (N-H gerilim), 3086 (C-H gerilim, aromatik), 2982 (C-H gerilim, alifatik), 1774 (C=O gerilim, laktam), 1682 (C=O gerilim, hidrazit), 1626, 1498, 1471 (C=C ve C=N gerilim), 1280, 1243 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

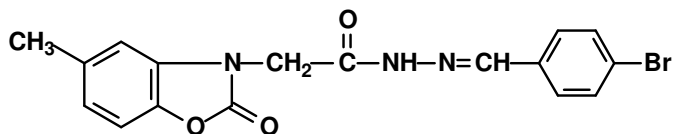
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.33 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.85 ve 5.05 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.81-7.77 (8H; m; 2-benzoksazolinon- H_4 , H_6 , H_7 ve aromatik H'lar), 8.07 ve 8.25 (1H; s; N=CH), 11.80 (1H; yayvan s; $-\text{CO-NH-N=}$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 309 (M^+), 206, 189, 162, 147 (temel pik % 100), 134, 104, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ için M.A.: 309.11

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	66.01	4.89	13.58
Bulunan :	65.76	4.80	13.58

2-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-bromobenzilidenhidrazin
(Bileşik 14)



0.221 g (1 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.185 g (1 mmol) 4-bromobenzaldehitten hareketle genel yöntemle sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.312 g (% 80).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 261-2 (dek)^oC'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-1 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.37, 0.58 ve 0.815 tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda $\lambda_{\max}$ 202 (log ϵ : 4.60), 220 (log ϵ : 4.44) ve 286 (log ϵ : 4.3) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3095 (C-H gerilim, aromatik), 2980, 2948 (C-H gerilim, alifatik), 1774 (C=O gerilim, laktam), 1683 (C=O gerilim, hidrazit), 1617, 1500 (C=C ve C=N gerilim), 1288, 1277, 1244, 1067 (C-O-C ve C-N gerilim) cm⁻¹ de pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ 2.33 (3H; s; -CH₃), 4.62 ve 5.05 (2H; s; -N-CH₂-CO), 6.94-7.73 (7H; m; 2-benzoksazolinon-H₄, H₆, H₇ ve aromatik H'lar), 8.04 ve 8.22 (1H; s; N=CH), 11.87 (1H; yayvan s; -CO-NH-N=) ppm'de pikler görülmektedir.

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆); δ 21.4 (2-benzoksazolinonun beş numaralı konumundaki CH₃), 43.5 (2-benzoksazolinonun üç numaralı konumuna bağlı CH₂), 109.7, 110.5, 123.8, 129.4, 133.9, 140.4 (2-benzoksazolinondaki C-7, C-4, C-6, C-3a, C-5, C-7a), 122.9, 132.0, 132.3, 133.7 (fenil halkasına ait karbonlar),

143.7 (benziliden=CH), 154.9 (laktam CO), 167.9 (hidrazit CO) ppm'de pikler görülür.

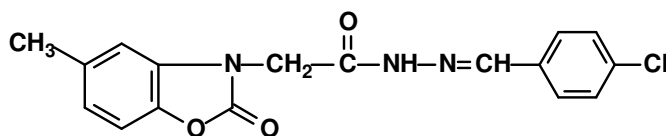
Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 387 (M^+), 389 ($M+2$), 225, 221, 206, 190, 162, 149, 134 (temel pik % 100), 107, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $C_{17}H_{14}N_3O_3Br$ için M.A.: 387.02

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	52.60	3.63	10.82
Bulunan :	52.62	3.93	10.97

2-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-klorobenzilidenhidrazin

(Bileşik 15)



0.221 g (1 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.14 g (1 mmol) 4-klorobenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.280 g (% 82).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 264-5 (dek.)°C'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-1 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.39, 0.57 ve 0.81 dir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.64), 220 (log ϵ : 4.49) ve 285 (log ϵ : 4.37) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr) ; 3184 (N-H gerilim), 3096 (C-H gerilim, aromatik), 2980 (C-H gerilim, alifatik), 1774 (C=O gerilim, laktam), 1683 (C=O gerilim, hidrazit), 1617, 1596, 1500 (C=C ve C=N gerilim), 1288, 1277, 1244, 1090 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

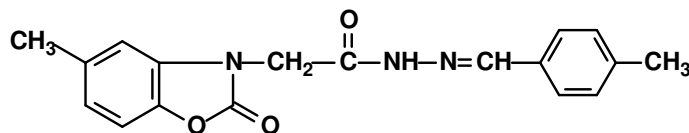
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.33 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 4.63 ve 5.05 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.94-7.80 (7H; m; 2-benzoksazolinon- H_4 , H_6 , H_7 ve aromatik H'lar), 8.06 ve 8.24 (1H; s; N=CH), 11.87 (1H; yayvan s; $-\text{CO-NH-N=}$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 343 (M^+), 345 ($\text{M}+2$), 221, 206, 181, 162, 149, 134 (temel pik % 100), 107, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ için M.A.: 343.07

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	59.40	4.10	12.22
Bulunan :	58.98	3.83	12.33

2-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metilbenzilidenhidrazin
(Bileşik 16)



0.221 g (1 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.12 mL (1 mmol) 4-metilbenzaldehyitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.271 g (% 84).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 265-6 (dek.) $^{\circ}\text{C}$ 'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.43, 0.655 ve 0.945 tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.63), 220 (log ϵ : 4.43) ve 285 (log ϵ : 4.39) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3192 (N-H gerilim), 3092 (C-H gerilim, aromatik), 2981 (C-H gerilim, alifatik), 1773 (C=O gerilim, laktam), 1681 (C=O gerilim,

hidrazit), 1626, 1500 (C=C ve C=N gerilim), 1280, 1241, 1105 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

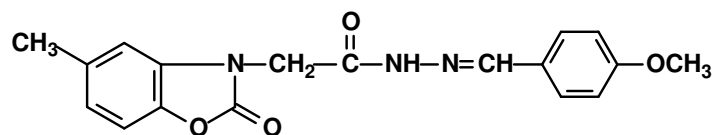
$^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.33 (3H; s; 2-benzoksazolinon- CH_3), 2.36 (3H; s; fenil- CH_3), 4.60 ve 5.03 (2H; s; -N- CH_2 -CO), 6.94-7.66 (7H; m; 2-benzoksazolinon- H_4 , H_6 , H_7 ve aromatik H'lar), 8.03 ve 8.20 (1H; s; N=CH), 11.73 (1H; yayvan s; -CO-NH-N=) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 323 (M^+), 206, 174, 161 (temel pik % 100), 134, 118, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ için M.A.: 323.13

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	66.86	5.30	13.00
Bulunan :	66.41	4.99	13.11

2-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-metoksibenzilidenhidrazin
(Bileşik 17)



0.221 g (1 mmol) 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ve 0.12 mL (1 mmol) 4-metoksibenzaldehitten hareketle genel yöntemle göre sentez edilip, aseton:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim 0.288 g (% 85).

Beyaz renkte kristalize bir bileşiktir. Erime derecesi 254-6 (dek.) $^{\circ}\text{C}$ 'dir. Dietileter ve suda çözünmez. Dimetilsülfoksitte soğukta, aseton ve etanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-3, S-2 ve S-4 solvan sistemlerinde R_f değerleri sırasıyla 0.38, 0.53 ve 0.915 tir. UV ışığında 254 nm'de floresan zemin üzerinde mor renk verir. İyot buharı ile açık sarı zeminde koyu sarı, Dragendorff belirteci ile sarı zeminde turuncu, alkali potasyum permanganat belirteci ile pembe zeminde turuncu renk verir.

MeOH

UV spektrumunda λ_{max} 202 (log ϵ : 4.55), 222 (log ϵ : 4.34) ve 287 (log ϵ : 4.27) nm'dir.

IR spektrumunda (KBr); 3194 (N-H gerilim), 3097 (C-H gerilim, aromatik), 2982 (C-H gerilim, alifatik), 1773 (C=O gerilim, laktam), 1683 (C=O gerilim, hidrazit), 1620, 1606, 1522, 1498, 1473 (C=C ve C=N gerilim), 1292, 1169 (C-O-C ve C-N gerilim) cm^{-1} de pikler görülür.

^1H -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ 2.33 (3H; s; $-\text{CH}_3$), 3.82 (3H; s; $-\text{OCH}_3$), 4.60 ve 5.02 (2H; s; $-\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 6.94-7.71 (7H; m; 2-benzoksazolinon- H_4 , H_6 , H_7 ve aromatik H'lar), 8.00 ve 8.18 (1H; s; N=CH), 11.67 (1H; yayvan s; $-\text{CO-NH-N=}$) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (EI, 70 eV); m/e 339 (M^+), 206, 190, 177 (temel pik % 100), 162, 149, 134, 118, 91 ve 77 pikleri görülür.

Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ için M.A.: 339.12

	% C	% H	% N
Hesaplanan :	63.71	5.05	12.38
Bulunan :	63.36	5.05	12.39

4.2. BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

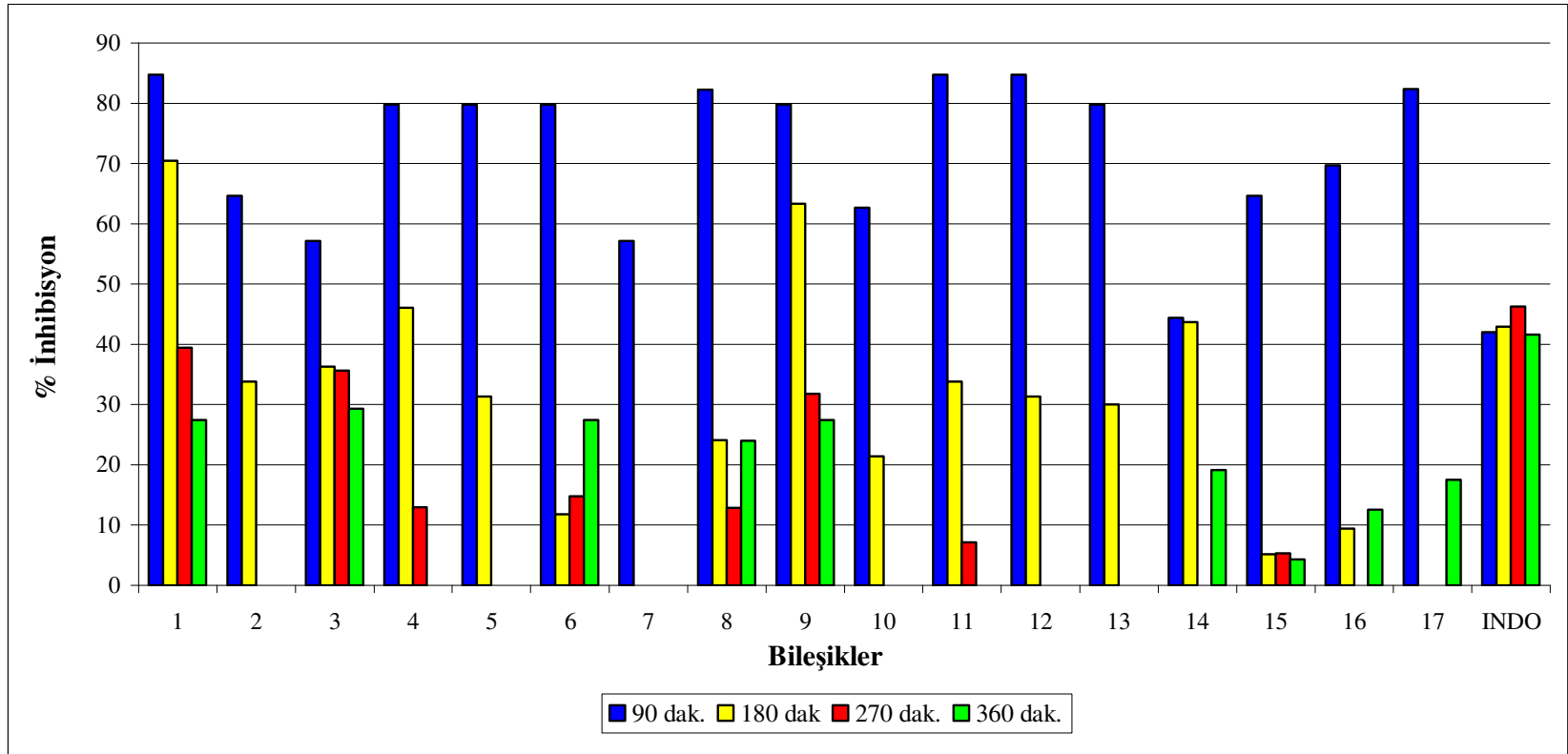
Sentezi yapılan onyedi bileşiğin antiinflamatuvar etki sonuçları ve gastrik yan etkileri Tablo 4.1 ve Şekil 4.1 ile Şekil 4.2'de, analjezik aktivite sonuçları Tablo 4.2 ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Sentezi yapılan bileşiklerin farklı dozlarda karagenin ile indüklenmiş arka pençe ödemi inflamasyonunun % inhibisyonları ve ülser yapıcı oranları.

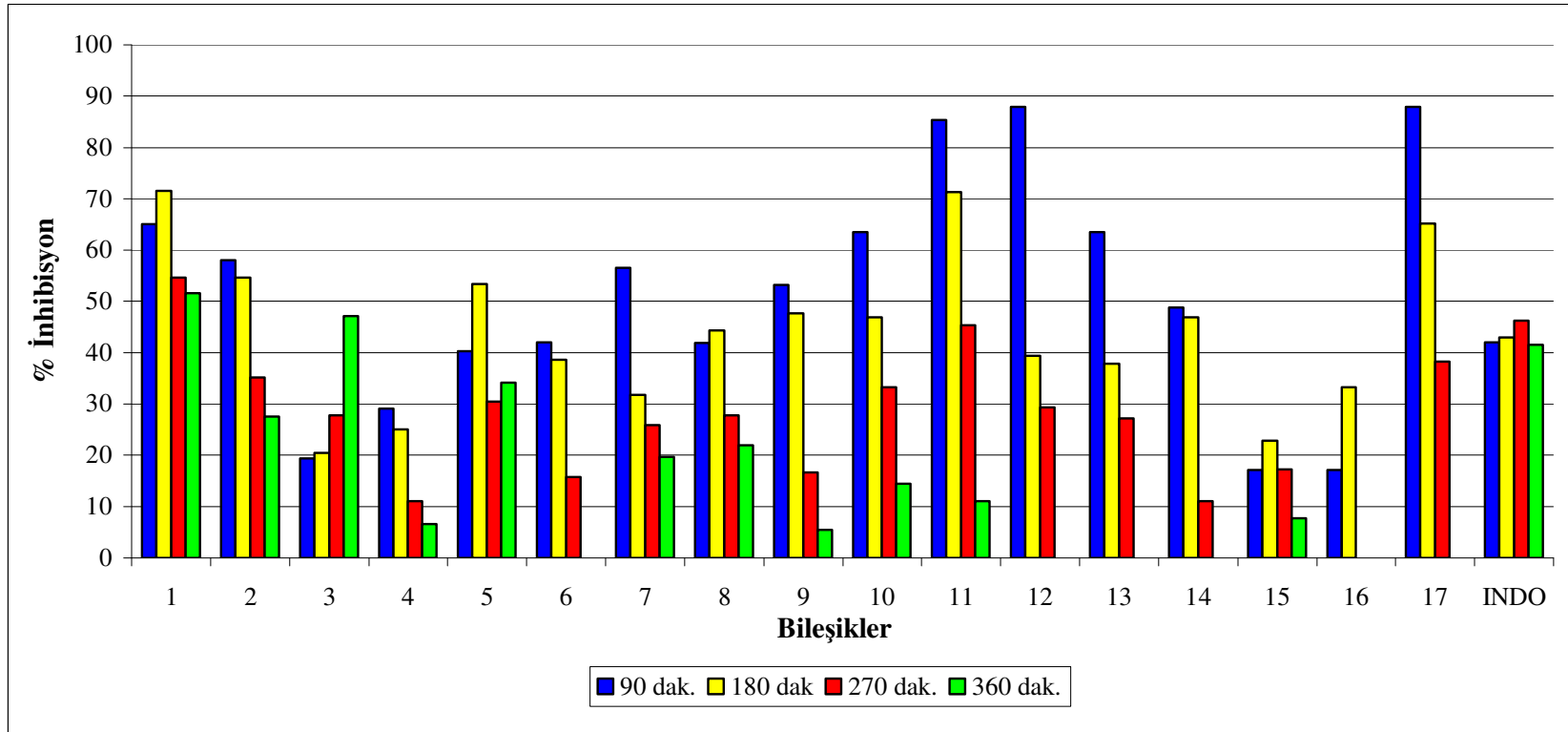
Bileşikler	Ülser. Oranı	Doz mg/kg	Şişme kalınlığı (x 10 ⁻² mm) ±S.H. (% İnhibisyon)			
			90 dk	180 dk	270 dk	360 dk
Kontrol	0/5		66.0 ± 1.0	79.0 ± 2.0	90.0 ± 3.4	80.0 ± 4.6
1	3/5	100	10.0 ± 0.2 *** (84.8)	23.3 ± 1.7*** (70.5)	54.5 ± 3.4*** (39.4)	58.1 ± 2.6* (27.4)
		50	92.10 ± 2.5	88.7 ± 3.6	108.4 ± 2.5	101.1 ± 1.1
		200	23.4 ± 1.3*** (65.1)	22.4 ± 1.4*** (71.6)	40.8 ± 1.6*** (54.7)	38.7 ± 1.7*** (51.6)
2	0/5	100	23.3 ± 3.3*** (64.7)	52.3 ± 5.8** (33.8)	90.3 ± 4.5 ^{N.S.}	85.8 ± 1.3 ^{N.S.}
		50	118.2 ± 1.8	125.2 ± 5.9	187.2 ± 1.2	188.9 ± 5.0
		200	27.7 ± 3.1*** (58.0)	35.9 ± 2.0*** (54.6)	58.3 ± 2.2*** (35.2)	58.0 ± 2.5*** (27.5)
3	0/5	100	28.3 ± 1.7*** (57.1)	50.3 ± 7.8** (36.3)	58.0 ± 3.4*** (35.6)	56.6 ± 0.2** (29.3)
		50	116.7 ± 5.7	121.5 ± 2.7	139.1 ± 3.8	127.8 ± 4.7
		200	53.2 ± 2.3*** (19.4)	62.8 ± 2.4*** (20.5)	65.0 ± 2.5*** (27.8)	42.2 ± 2.2*** (47.2)
4	2/5	100	13.3 ± 1.7*** (79.8)	42.6 ± 2.0*** (46.1)	78.3 ± 1.7* (13.0)	80.6 ± 1.3 ^{N.S.}
		50	147.3 ± 6.1	147.1 ± 2.9	188.2 ± 1.9	176.7 ± 2.1
		200	46.8 ± 2.0*** (29.1)	59.2 ± 1.7*** (25.1)	80.0 ± 1.6* (11.1)	74.7 ± 1.4 ^{N.S.} (6.6)
5	0/5	100	13.3 ± 3.3*** (79.8)	54.3 ± 3.9*** (31.3)	92.0 ± 10.2 ^{N.S.}	79.2 ± 0.2 ^{N.S.}
		50	118.2 ± 1.8	140.9 ± 4.9	162.6 ± 2.5	153.3 ± 4.1
		200	39.4 ± 2.1*** (40.3)	36.8 ± 2.9*** (53.4)	62.5 ± 1.8*** (30.5)	52.7 ± 2.4*** (34.1)
6	0/5	100	13.3 ± 1.7*** (79.8)	69.7 ± 5.8 ^{N.S.} (11.8)	76.7 ± 3.0* (14.8)	58.1 ± 2.6* (27.4)
		50	67.5 ± 2.9	85.1 ± 2.7	120.7 ± 2.1	97.8 ± 1.3
		200	38.3 ± 2.0*** (42.0)	48.5 ± 2.6*** (38.6)	75.8 ± 2.7* (15.8)	79.1 ± 1.9 ^{N.S.}
7	0/5	100	28.3 ± 1.7*** (57.1)	95.9 ± 2.9	117.6 ± 3.0	87.1 ± 2.1
		50	82.9 ± 6.1	91.1 ± 5.5	147.3 ± 2.9	146.7 ± 5.4
		200	28.7 ± 2.8*** (56.5)	53.9 ± 2.0*** (31.8)	66.7 ± 1.8*** (25.9)	64.2 ± 2.3* (19.7)
8	0/5	100	11.7 ± 1.7*** (82.3)	60.0 ± 7.7* (24.1)	78.4 ± 1.7* (12.9)	60.8 ± 1.3* (24.0)
		50	58.3 ± 3.1* (11.7)	120.3 ± 4.9	164.7 ± 2.6	160.0 ± 5.9
		200	38.3 ± 3.1*** (41.9)	44.0 ± 2.6*** (44.3)	65.0 ± 3.1*** (27.8)	62.4 ± 3.2* (22.0)
9	0/5	100	13.3 ± 1.7*** (79.8)	29.0 ± 3.4*** (63.3)	61.4 ± 3.0** (31.8)	58.1 ± 1.3* (27.4)
		50	122.8 ± 0.3	115.5 ± 2.4	157.3 ± 2.5	147.2 ± 1.6
		200	30.9 ± 2.0*** (53.2)	41.3 ± 3.6*** (47.7)	75.0 ± 2.9** (16.7)	75.6 ± 2.5 ^{N.S.} (5.5)

10	2/5	100	24.6 ± 3.7*** (62.7)	62.1 ± 2.3** (21.4)	110.4 ± 3.1	106.7 ± 2.7
		50	66.0 ± 2.5	101.3 ± 2.1	106.8 ± 3.7	96.0 ± 4.0
		200	24.1 ± 3.5*** (63.5)	41.9 ± 4.2*** (46.9)	60.0 ± 2.7*** (33.3)	68.4 ± 2.3 ^{N.S.} (14.5)
11	4/5	100	10.0 ± 0.2*** (84.8)	52.3 ± 1.7*** (33.8)	83.6 ± 1.7 ^{N.S.} (7.1)	80.6 ± 1.3 ^{N.S.}
		50	60.8 ± 1.6* (7.9)	90.1 ± 2.8	102.8 ± 5.0	94.0 ± 2.5
		200	9.7 ± 1.7*** (85.3)	22.7 ± 2.2*** (71.3)	49.1 ± 1.7*** (45.4)	71.1 ± 3.1 ^{N.S.} (11.1)
12	4/5	100	10.0 ± 0.2*** (84.8)	54.3 ± 3.9*** (31.3)	95.4 ± 3.4	81.8 ± 2.6
		50	53.1 ± 2.5** (19.5)	73.4 ± 2.8 ^{N.S.} (7.1)	93.9 ± 4.1	110.0 ± 3.2
		200	8.0 ± 2.5*** (87.9)	47.9 ± 5.6*** (39.4)	63.6 ± 3.2*** (29.3)	87.1 ± 3.0
13	2/5	100	13.3 ± 3.3*** (79.8)	56.1 ± 3.9** (30.0)	95.4 ± 1.7	84.5 ± 2.6
		50	98.3 ± 3.2	100.1 ± 3.6	108.8 ± 4.5	115.0 ± 1.6
		200	24.1 ± 2.5*** (63.5)	49.1 ± 4.4*** (37.8)	65.5 ± 2.3*** (27.2)	81.8 ± 3.0
14	5/5	100	36.7 ± 3.3*** (44.4)	44.5 ± 3.9*** (43.7)	92.0 ± 0	64.7 ± 1.3* (19.1)
		50	64.7 ± 2.1 ^{N.S.} (1.9)	94.6 ± 1.8	95.9 ± 2.9	83.0 ± 2.0
		200	33.8 ± 3.1*** (48.8)	41.9 ± 1.9*** (46.9)	80.0 ± 1.8* (11.1)	84.4 ± 3.9
15	2/5	100	23.3 ± 3.3*** (64.7)	75.0 ± 0.2 ^{N.S.} (5.1)	85.2 ± 3.4 ^{N.S.} (5.3)	76.6 ± 2.6 ^{N.S.} (4.3)
		50	72.5 ± 2.5	89.0 ± 3.0	111.8 ± 4.5	107.0 ± 3.0
		200	54.7 ± 3.1** (17.1)	61.0 ± 4.4** (22.8)	74.5 ± 2.3** (17.2)	73.8 ± 3.9 ^{N.S.} (7.7)
16	3/5	100	20.0 ± 0.2*** (69.7)	71.6 ± 3.9 ^{N.S.} (9.4)	92.0 ± 0.2	69.9 ± 2.6 ^{N.S.} (12.6)
		50	73.8 ± 1.6	86.8 ± 1.3	103.8 ± 1.6	98.0 ± 3.4
		200	54.7 ± 3.1** (17.1)	52.7 ± 3.5*** (33.3)	89.1 ± 3.1 ^{N.S.}	83.6 ± 1.7
17	5/5	100	11.6 ± 1.7*** (82.4)	100.8 ± 7.8	95.4 ± 3.4	66.0 ± 2.6 ^{N.S.} (17.5)
		50	53.1 ± 2.5** (19.5)	82.3 ± 2.8	108.8 ± 1.6	87.2 ± 3.0
		200	8.0 ± 2.5*** (87.9)	27.5 ± 3.1*** (65.2)	55.5 ± 3.3*** (38.3)	86.2 ± 3.9
INDO		10	38.3 ± 1.7*** (42.0)	45.0 ± 2.9*** (43.0)	48.3 ± 1.7*** (46.3)	46.7 ± 1.7*** (41.6)

*p<0.05 kontrol grubundan önemli, ** p<0.01 kontrol grubundan çok önemli, *** p<0.001 kontrol grubundan son derece önemli, N.S.:önemsiz, S.H.: standart hata



Şekil 4.1. Sentezi yapılan bileşiklerin **100 mg/kg** doz için karagenin ile indüklenmiş arka pençe ödemi inflamasyonunun % inhibisyonları

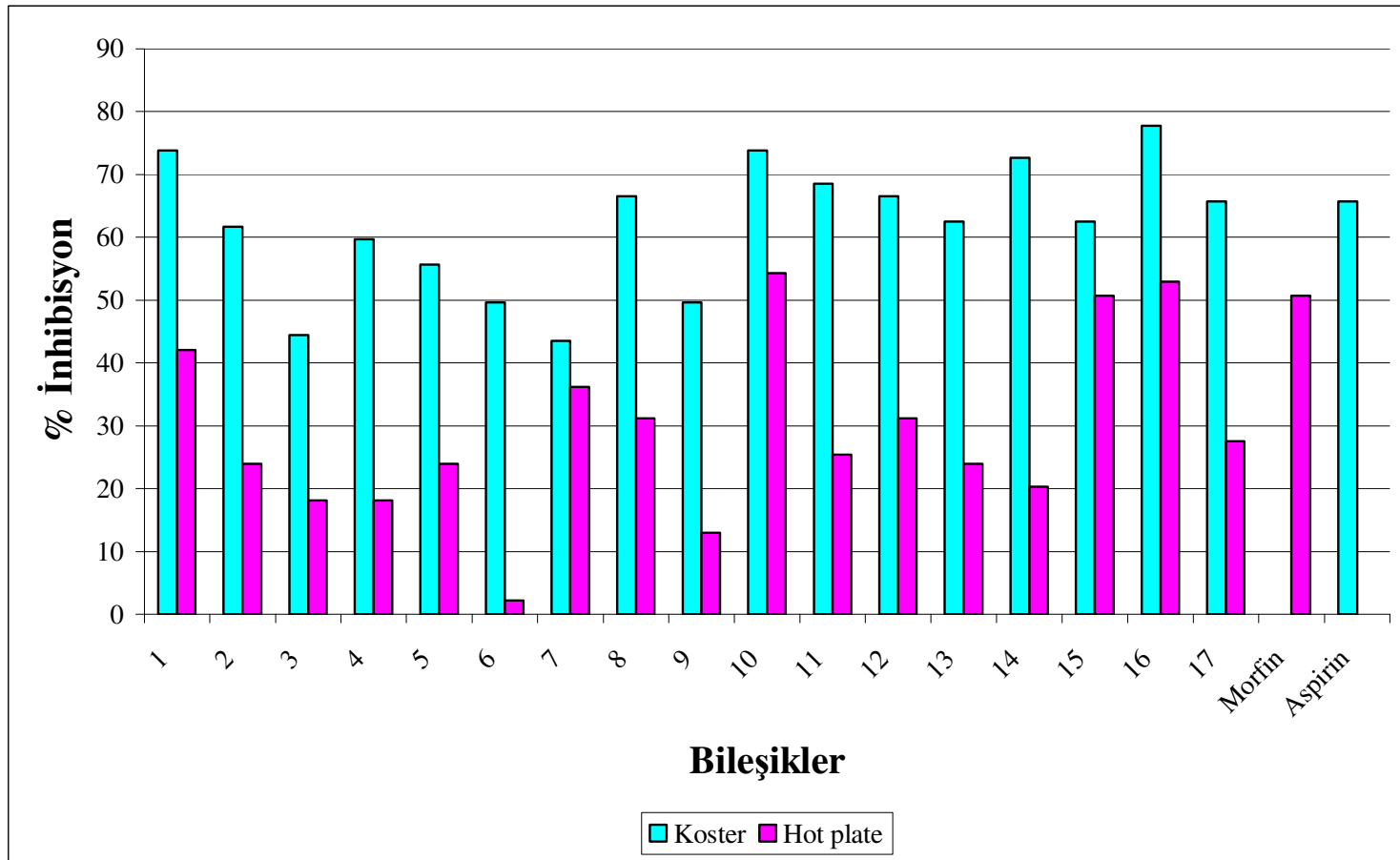


Şekil 4.2. Sentezi yapılan bileşiklerin **200 mg/kg** doz için karagenin ile indüklenmiş arka pençe ödemi inflamasyonunun % inhibisyonları

Tablo 4.2. Analjezik aktivite sonuçları. Hot plate testi (A) ve Koster testi (B).

Bileşik	Doz (mg/kg)	Arka pençe yalama sayısı $\pm$ S.H. (%inhibisyon) (A)	Kıvrınma sayısı $\pm$ S.H. (%inhibisyon) (B)
Kontrol		13.8 $\pm$ 0.2	24.8 $\pm$ 0.9
Morfin	10	6.8 $\pm$ 0.5 *** (50.7)	-
Aspirin	200	-	8.5 $\pm$ 0.6*** (65.7)
1	100	8.0 $\pm$ 0.6*** (42.0)	6.5 $\pm$ 0.6*** (73.8)
2	100	10.5 $\pm$ 0.3*** (23.9)	9.5 $\pm$ 0.6*** (61.7)
3	100	11.3 $\pm$ 0.3*** (18.1)	13.8 $\pm$ 1.1*** (44.4)
4	100	11.3 $\pm$ 0.3*** (18.1)	10.0 $\pm$ 1.1*** (59.7)
5	100	10.5 $\pm$ 0.6*** (23.9)	11.0 $\pm$ 0.9*** (55.6)
6	100	13.5 $\pm$ 0.3 ^{N.S.} (2.2)	12.5 $\pm$ 1.2*** (49.6)
7	100	8.8 $\pm$ 0.5 *** (36.2)	14.0 $\pm$ 0.4*** (43.5)
8	100	9.5 $\pm$ 0.6*** (31.2)	8.3 $\pm$ 0.5*** (66.5)
9	100	12.0 $\pm$ 0.4** (13.0)	12.5 $\pm$ 0.6*** (49.6)
10	100	6.3 $\pm$ 0.3*** (54.3)	6.5 $\pm$ 0.6*** (73.8)
11	100	10.3 $\pm$ 0.3*** (25.4)	7.8 $\pm$ 0.6*** (68.5)
12	100	9.5 $\pm$ 0.3*** (31.2)	8.3 $\pm$ 0.6*** (66.5)
13	100	10.5 $\pm$ 0.3*** (23.9)	9.3 $\pm$ 0.9*** (62.5)
14	100	11.0 $\pm$ 0.4*** (20.3)	6.8 $\pm$ 0.6*** (72.6)
15	100	6.8 $\pm$ 0.3*** (50.7)	9.3 $\pm$ 0.8*** (62.5)
16	100	6.5 $\pm$ 0.3*** (52.9)	5.5 $\pm$ 0.6*** (77.8)
17	100	10.0 $\pm$ 0.4*** (27.5)	8.5 $\pm$ 0.6*** (65.7)

*p<0.05 kontrol grubundan önemli, ** p<0.01 kontrol grubundan çok önemli, *** p<0.001 kontrol grubundan son derece önemli, N.S.:önemsiz, S.H.: standart hata (n=5)



Şekil 4.3. Sentezi yapılan bileşiklerin sabit sıcaklıkta sıcak tabla (Hot plate) testi ve Koster testi sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal yakalama kapasitelerine ilişkin EC_{50} değerleri Tablo 4.3'te ve **Bileşik 9** ile askorbik asidin serbest radikal yakalama kapasitesine ilişkin doz-cevap grafiği Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te gösterilmiştir.

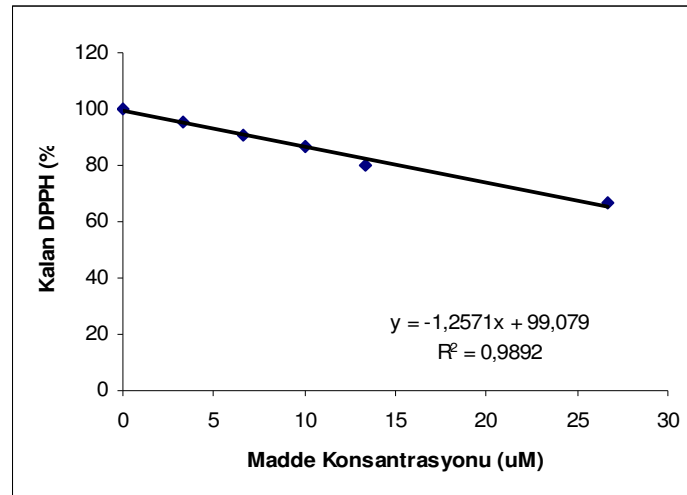
Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin serbest radikal yakalama kapasiteleri.*

Bileşik**	EC_{50} (μ M)	Bileşik**	EC_{50} (μ M)
1	57.41 $\pm$ 3.50	10	62.62 $\pm$ 3.65
2	82.83 $\pm$ 3.30	11	108.66 $\pm$ 5.20
3	62.54 $\pm$ 4.20	12	108.66 $\pm$ 5.20
4	48.00 $\pm$ 4.15	13	-
5	48.00 $\pm$ 4.15	14	-
6	61.90 $\pm$ 3.65	15	-
7	83.81 $\pm$ 4.20	16	-
8	47.90 $\pm$ 3.10	17	-
9	33.68 $\pm$ 2.10	Askorbik asit	14.82 $\pm$ 1.70

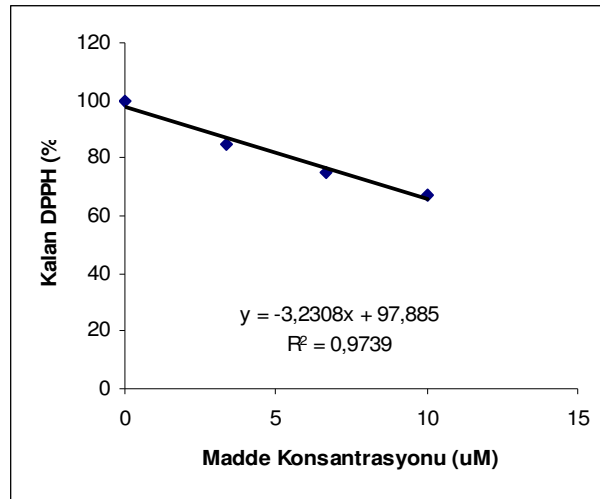
* Her değer, üç ayrı deneyin ort $\pm$ SH'sını ifade etmektedir.

** Bileşiklerin serbest radikal yakalama kapasiteleri, deney ortamına eklendikten 30 sn sonra 37°C'de ölçüm yapılarak saptanmıştır.

- : Değerlendirilememiştir.



Şekil 4.4. Bileşik 9'un serbest radikal yakalama kapasitesine ilişkin doz-cevap grafiği



Şekil 4.5. Askorbik asidin serbest radikal yakalama kapasitesine ilişkin doz-cevap grafiği

Sentezi yapılan bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları **Tablo 4.4**'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Sentezlenen bileşiklerin antimiktobiyal aktivite sonuçları.

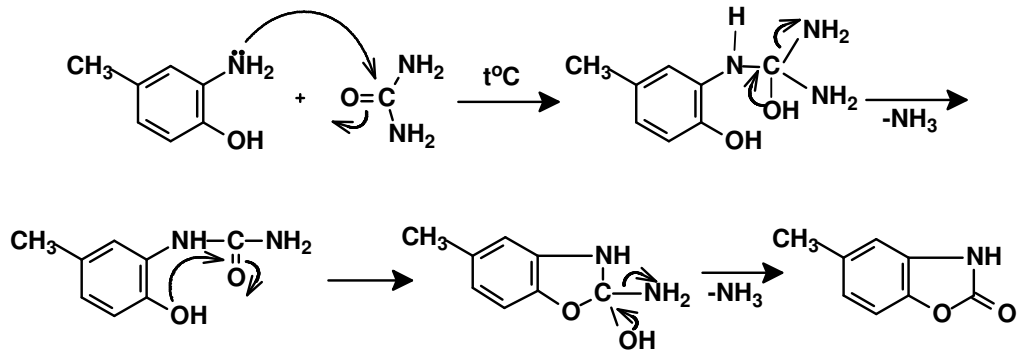
Bileşikler	Çalışılan Bakteriler				Çalışılan Mantarlar		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	<i>Escherichia Coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
1	256	512	256	256	128	128	128
2	512	256	256	128	128	128	128
3	256	512	256	512	256	256	256
4	256	512	256	512	256	256	256
5	256	512	256	256	256	256	128
6	>512	>512	512	512	512	512	256
7	512	512	512	256	512	256	256
8	256	512	256	256	256	256	128
9	256	256	256	256	128	128	128
10	512	512	512	512	256	256	256
11	512	>512	512	512	512	512	256
12	512	512	>512	512	256	256	256
13	256	512	256	256	128	128	128
14	>512	>512	>512	>512	64	256	128
15	>512	>512	>512	>512	128	256	256
16	512	256	128	256	128	128	128
17	256	128	512	256	128	128	512
Ampisilin	1	8	2	-	-	-	-
Flukonazol	-	-	-	-	1	64	8

Tablodaki Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) Değerleri µg/ml olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

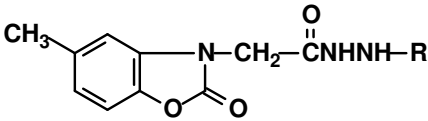
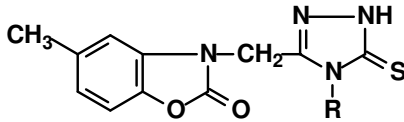
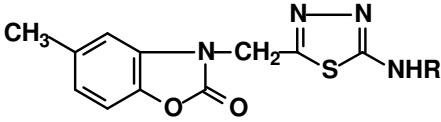
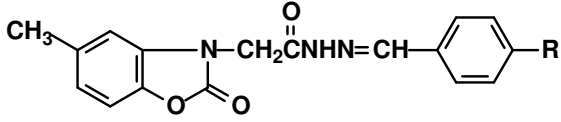
Bu çalışmamızda analjezik ve antiinflamatuvar etki göstermesi beklenen 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin, 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstütiyosemikarbazit, 3-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstüti-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 2-sübstütiüamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol, 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstütiübenzilidenhidrazin yapısında on yedi bileşiğin sentezi yapılarak, yapıları aydınlatılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüler Tablo 5.1’de gösterilmiştir. Bileşiklerin morfin, aspirin ve indometasin ile karşılaştırmalı olarak analjezik, antiinflamatuvar ve gastrik yan etkileri, askorbik asit ile karşılaştırmalı olarak antioksidan aktiviteleri ve ampisilin ile flukonazol ile karşılaştırmalı olarak antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

Bileşiklerin sentezinde 4-metil-2-aminofenolden hareket edilmiştir. 4-Metil-2-aminofenol üre ile kuru kuruya ısıtılıp, oluşan ürün sudan kristallendirilerek 5-metil-2-benzoksazolinona ulaşılmıştır. Bileşiğin yapısı erime derecesi ve IR spektrumu ile doğrulanmış ve bulgular literatür verileriyle uyum içerisinde bulunmuştur (5).



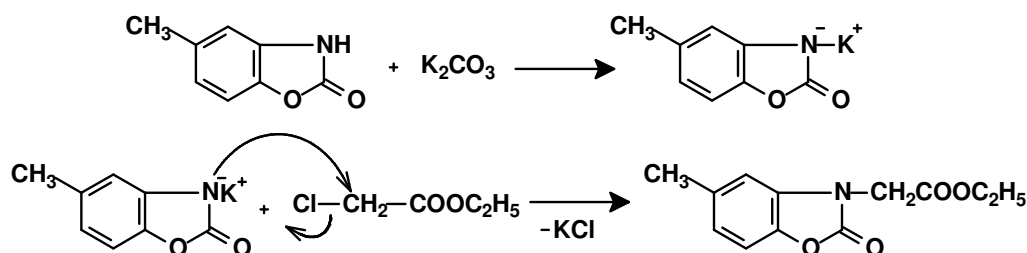
Sonraki basamak olan etil 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetatın sentezi için 5-metil-2-benzoksazolinonun asetondaki çözeltisine alkali varlığında etil kloroasetatın asetondaki çözeltisi bir saat boyunca yavaş yavaş ilave edilmiş ve sekiz saat ısıtılması ve saflaştırma işlemleri sonucu istenen maddeye ulaşılmıştır. Bileşiğin

Tablo 5.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları, erime dereceleri, yüzde verimleri ve kristalizasyon çözücüler.

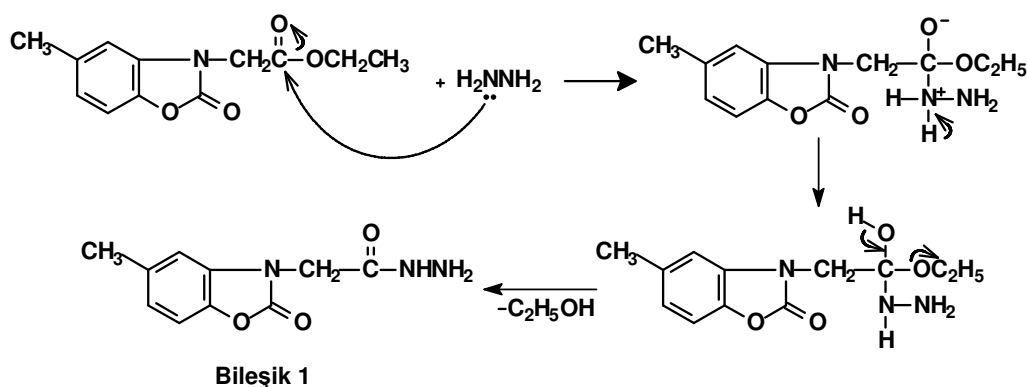
				
Bileşik	R	E.D.(°C)	(%) Verim	Krist. Çöz.
1	H	215-7	89	Etanol-su (3:1)
2	CSNHCH ₃	206-7	63	Metanol-eter (4:1)
3	CSNHC ₂ H ₅	200-2	60	Aseton-su (4:1)
4	CSNHC ₃ H ₅	193-4	36	Etanol-su (3:1)
5	CSNHC ₆ H ₅	201-2	59	Asetonitril-su (4:1)
				
6	CH ₃	222-4	82	Aseton-su (3:1)
7	C ₂ H ₅	215-6	97	Aseton-su (3:1)
8	C ₃ H ₅	202-4	88	Aseton-su (3:1)
9	C ₆ H ₅	263-5	93	Aseton-su (3:1)
				
10	CH ₃	193-5	47	Etanol-su (3:1)
11	C ₂ H ₅	188-9	74	Aseton-su (3:1)
12	C ₆ H ₅	195-7	93	Aseton-su (3:1)
				
13	H	241-3	80	Aseton-su (3:1)
14	Br	261-2	80	Aseton-su (3:1)
15	Cl	264-5	82	Aseton-su (3:1)
16	CH ₃	265-6	84	Aseton-su (3:1)
17	OCH ₃	254-6	85	Aseton-su (3:1)

yapısı, erime derecesi, IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumları ile doğrulanmış ve bulgular literatür verileriyle uyum içerisinde bulunmuştur (370).

Bu reaksiyonda önce laktam azotunun nükleofilitesini artırmak için N-H bağı potasyum karbonat ile iyonize hale getirilmiş ve takiben etil kloroasetat ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu sonucu ester türevine geçilmiştir.

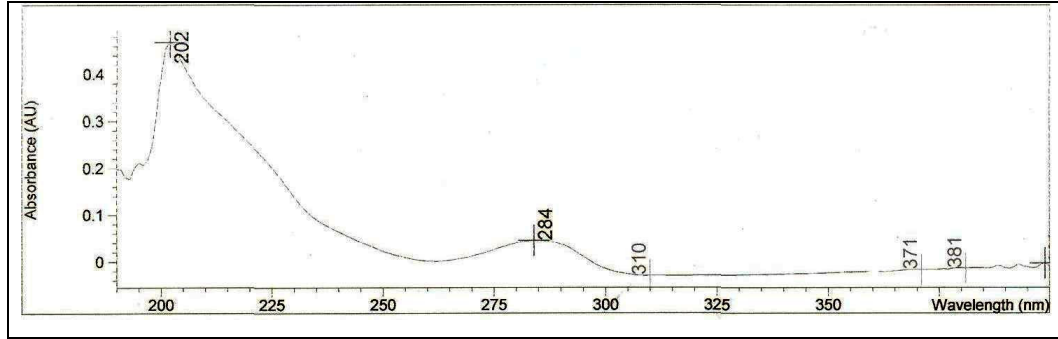


Elde edilen etil 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetat bileşiğinin hidrazin hidrat ile iki saat ısıtılması sonucu 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazine ulaşılmıştır (**Bileşik 1**). Esterler asit anhidritleri ve asit halojenürlerine nazaran daha kolay sentez edilebilen karboksilik asit türevleridir. Bu nedenle hidrazit hazırlanmasında daha çok kullanılır. Nonsüstitüe hidrazitlerin hazırlanmasında da esterler tercih edilir. Çünkü asit halojenürleri ve asit anhidritleri daha etkin açılleyici ajanlar olduklarından hidrazinin her iki azotundan da açılme olasılığı vardır. Hidrazin hidrat ile esterlerin reaksiyonundan hidrazit elde edilmesi yönteminde genellikle alkol, su gibi polar solvanlar kullanıldığı için biz de reaksiyonumuzda etanolü çözücü olarak kullandık.



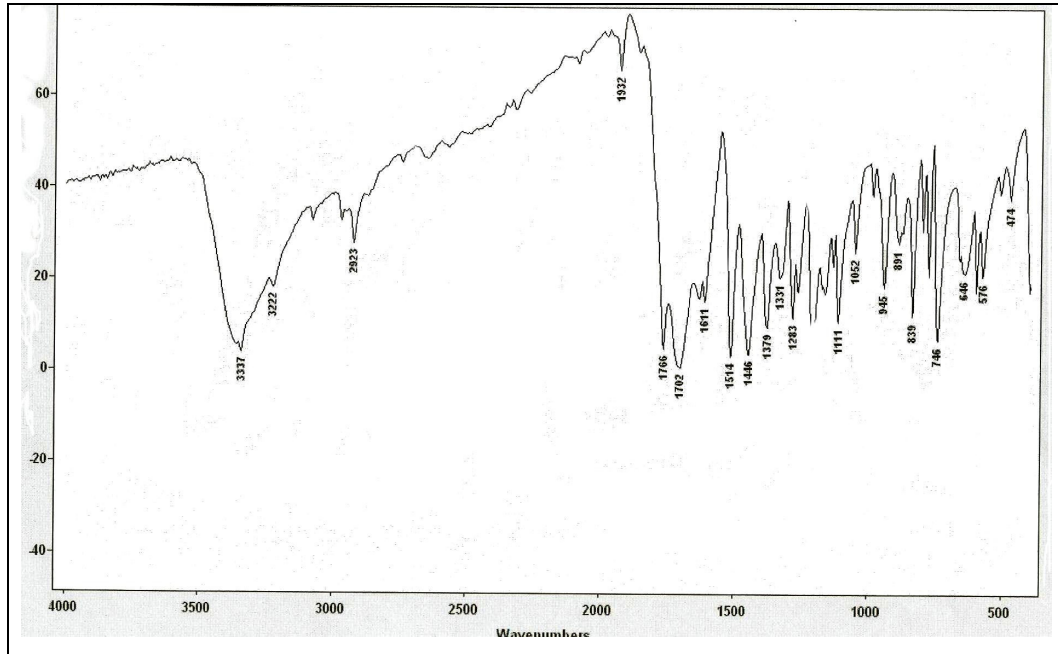
Bileşiğin yapısı erime derecesi, UV, IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle spektroskopisi ve elementel analiz ile ispatlanmıştır.

Bileşik 1'in metanol içerisinde alınan UV spektrumu incelendiğinde, 202 nm'de kuvvetli ve 284 nm'de zayıf olmak üzere iki absorpsiyon bandı görülmüştür (Şekil 5.1).



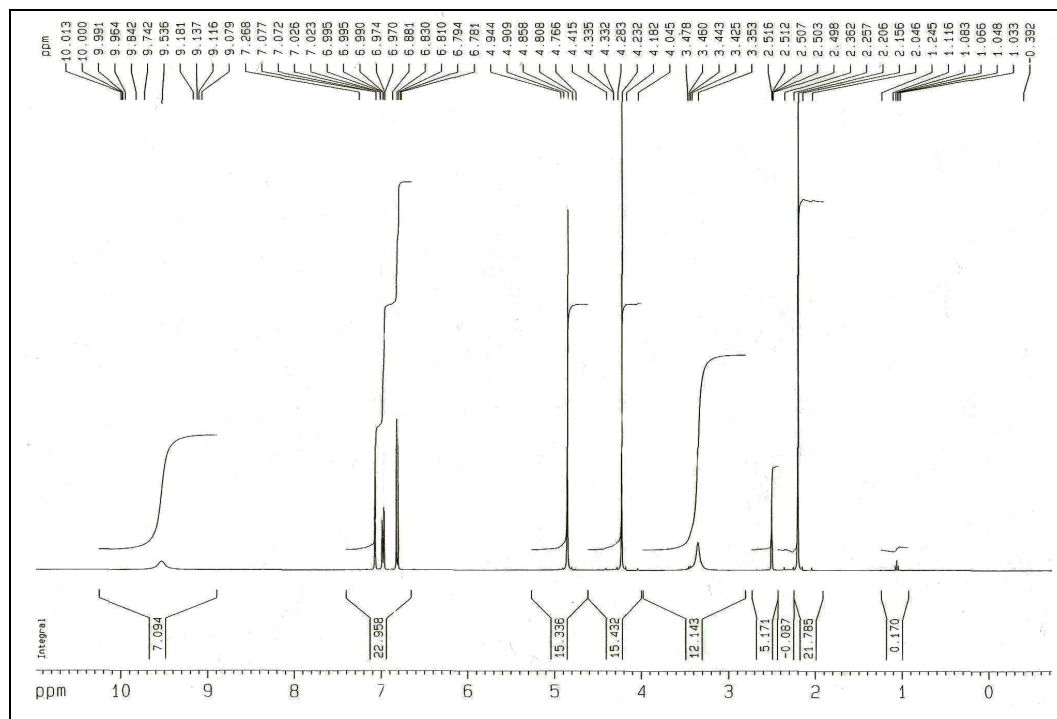
Şekil 5.1. Bileşik 1'in UV spektrumu

Bileşik 1'in IR spektrumunda, 3337 ve 3222 cm^{-1} de iki ayrı N-H gerilim bandı, 2923 cm^{-1} de alifatik C-H gerilim titreşimi ve 1766 ve 1702 cm^{-1} de iki ayrı C=O gerilim bantının olması reaksiyonun olduğunu göstermektedir (Şekil 5.2).



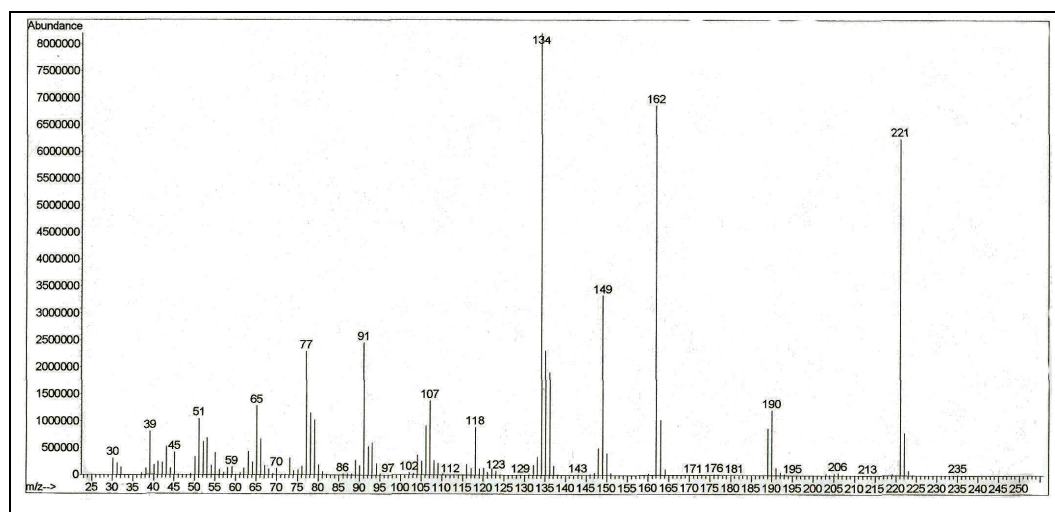
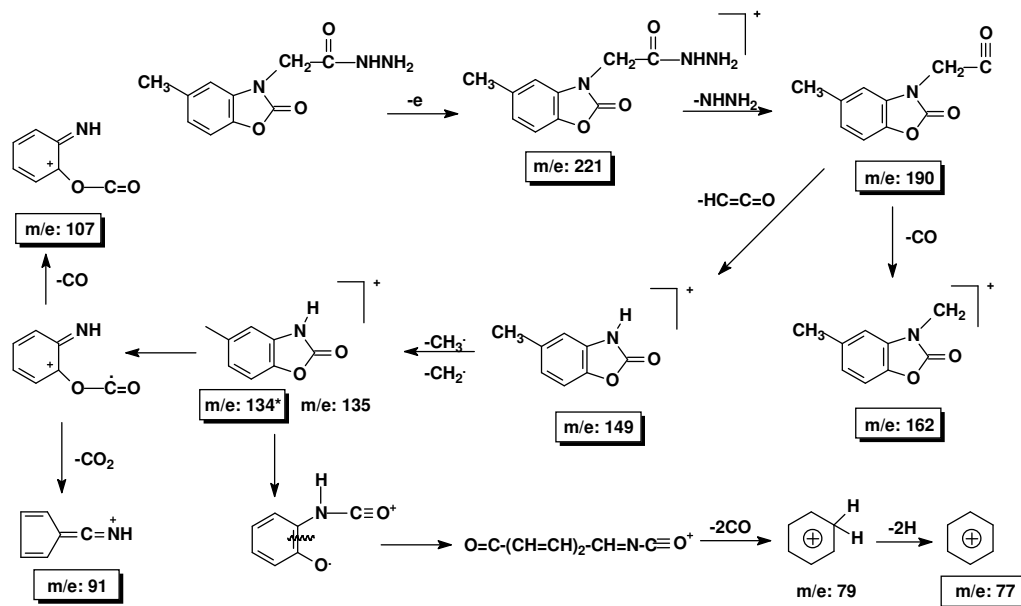
Şekil 5.2. Bileşik 1'in FT-IR spektrumu

Bileşik 1'in ^1H -NMR spektrumu DMSO- d_6 içerisinde alınmıştır. Spektrum incelendiğinde, 2-benzoksazolinon halkasının beş numaralı konumundaki metil protonları δ 2.21 ppm'de singlet, hidrazit yapısındaki $-\text{NH}_2$ grubu δ 4.23 ppm'de singlet, 2-benzoksazolinonun üç numaralı konumundaki metilen grubu δ 4.86 ppm'de singlet, 2-benzoksazolinonun H_7 protonu δ 6.82 ppm'de dublet, H_6 protonu δ 6.98 ppm'de dublet, H_4 protonu δ 7.08 ppm'de singlet ve hidrazit NH protonu δ 9.54 ppm'de yayvan singlet olarak görülmüştür (Şekil 5.3). Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur.



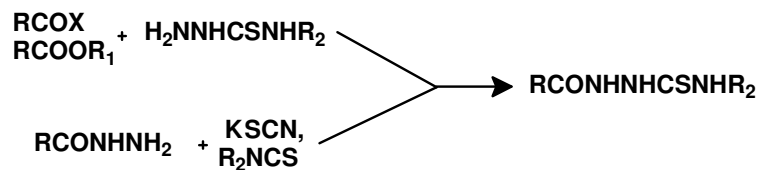
Şekil 5.3. Bileşik 1'in ^1H -NMR spektrumu

Kütle spektroskopisi çalışmalarında elektron iyonizasyon tekniği (EI) kullanılmıştır. **Bileşik 1**'in kütle spektrumunda molekül ağırlığını doğrulayacak moleküler iyon piki m/e : 221'de, temel pik m/e : 134'de ve diğer parçalanmalar sonucu farklı bağıl bolluklarda pikler görülmüştür. Temel pik asetohidrazit grubunun kopmasıyla oluşan 2-benzoksazolinon halkasına ait piktir (Şekil 5.4).

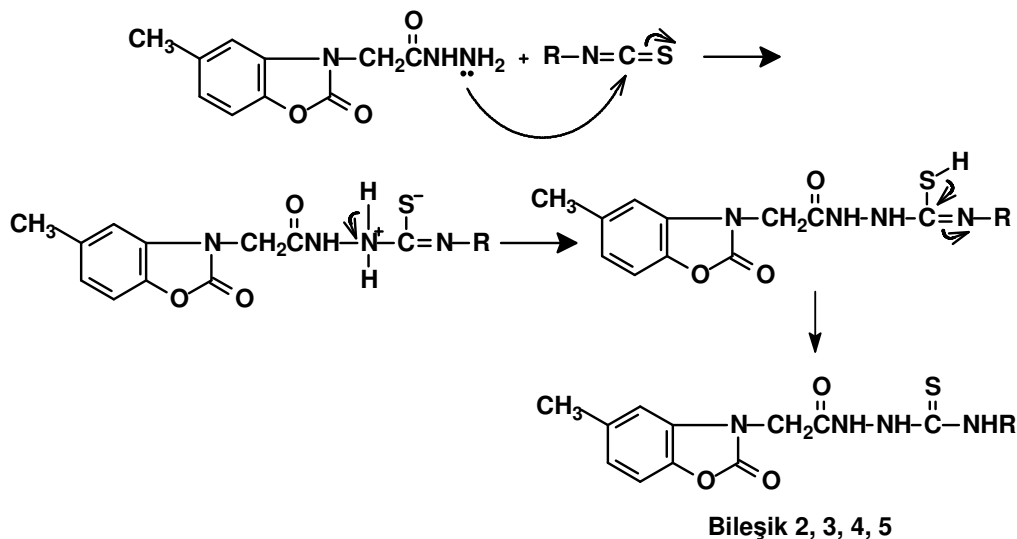


Şekil 5.4. Bileşik 1'in kütle spektrumu

1-Açıl-4-süstitüetiyosemıkarbazıtlar, tiyosemıkarbazıtın asit halojenürler veya esterler ile doğrudan reaksiyonuyla elde edilebildiği gibi, açıl hidrazinlerin potasyum tiyosiyanat veya süstitüe izotiyosiyanatla reaksiyonu sonucu da sentezlenebilmektedir.

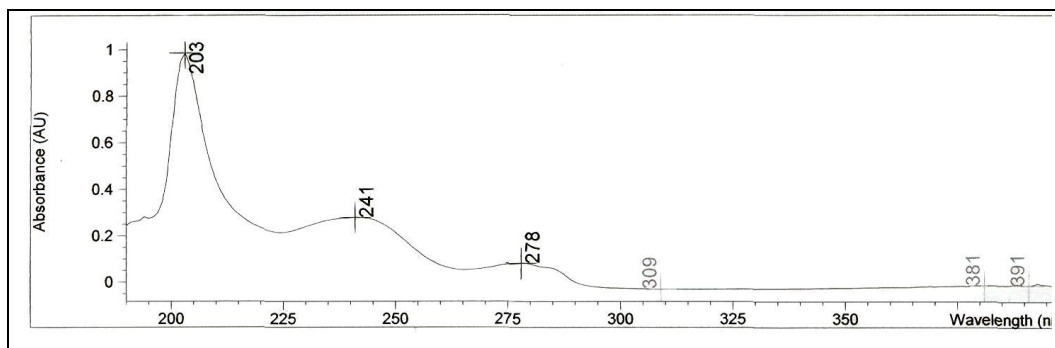


Çalışmamızda, 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazinin uygun izotiyosiyanatlarla DMF-etanol karışımı içinde ısıtılması sonucu 1-açıl-4-sübstitüetiyosemikarbazitler elde edilmiş ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılmıştır (**Bileşik 2, 3, 4, 5**). Reaksiyon mekanizması nükleofilik katım şeklindedir.



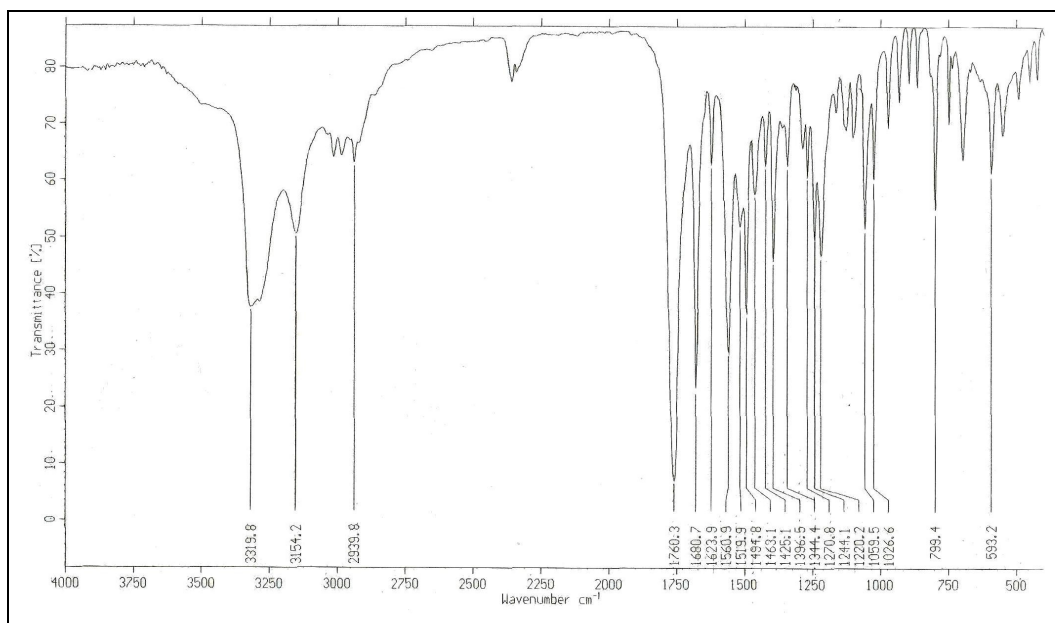
Bileşiklerin UV absorbsiyon özellikleri saptanmış, yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi ve elemental analiz ile doğrulanmıştır.

1-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil-4-sübstitüetiyosemikarbazit türevlerinin metanol içerisinde alınan UV spektrumlarında 203 nm’de kuvvetli, 241-246 ve 273-278 nm’de zayıf absorbsiyon bantları gözlenmiştir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Bileşik 2'nin UV spektrumu

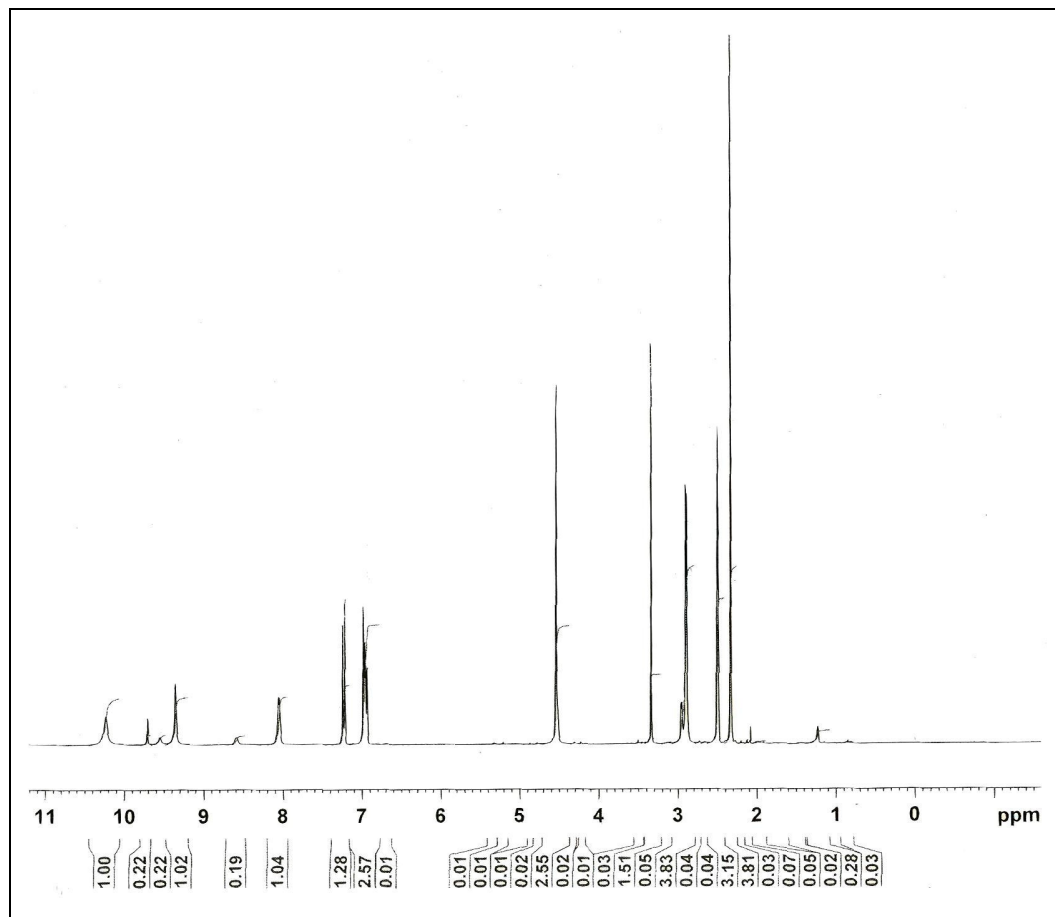
1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerinin IR spektrumları incelendiğinde, tiyosemikarbazit yapısındaki N-H gerilim bantları $3320-3150\text{ cm}^{-1}$ aralığında, laktam ve hidrazit C=O gerilim bantları sırasıyla $1763-1756$ ve $1683-1679\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C=S gerilim bantı ise $1344-1343\text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir (Şekil 5.6).



Şekil 5.6. Bileşik 2'nin FT-IR spektrumu

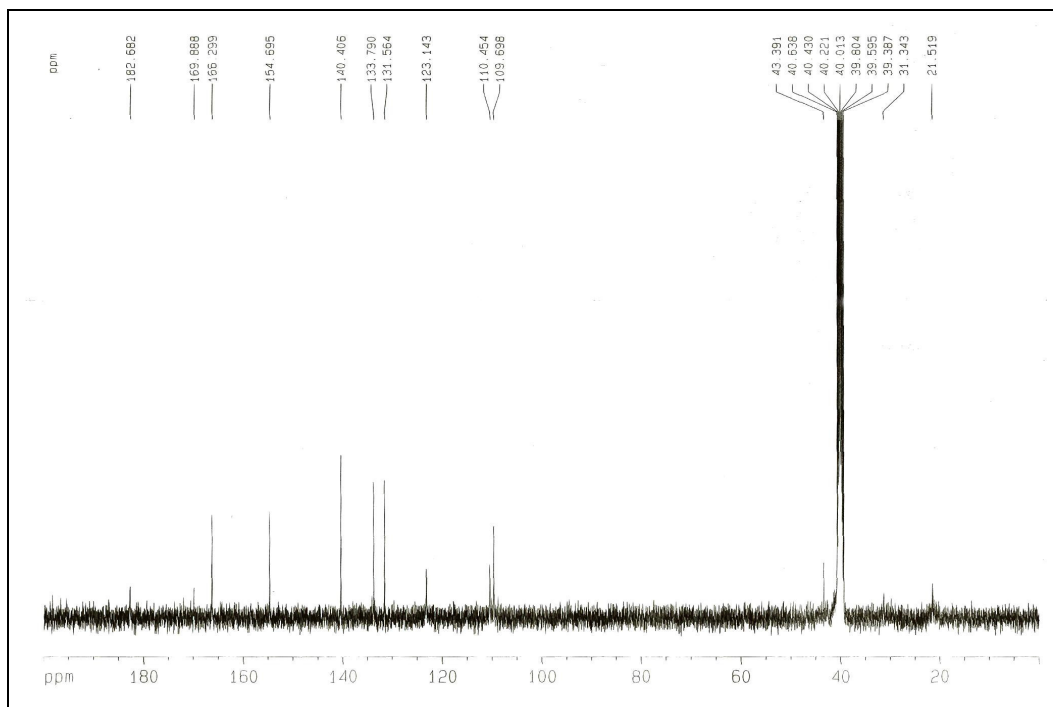
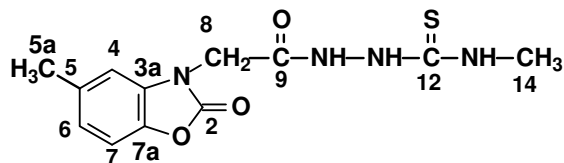
Tiyosemikarbazit türevlerinin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde, N_1 , N_2 ve N_4 atomları üzerindeki protonlar sırasıyla δ 10.2-10.5, 9.3-9.7 ve 8.1-9.7 ppm arasında singlet olarak görülmüştür (Şekil 5.7). N_4 üzerindeki süstitüente göre; **Bileşik 2**'de metil protonları δ 2.9 ppm'de dublet

olarak, **Bileşik 3**'te metil protonları δ 1.1 ppm'de triplet, metilen protonları δ 3.5 ppm'de quartet olarak, **Bileşik 4**'te azota komşu metilen protonları δ 4.15 ppm'de triplet, metine komşu metilen protonları δ 5.06 ve 5.13 ppm'de dublet ve metin protonu δ 5.8-5.94 ppm'de multipleret olarak, **Bileşik 5**'te fenil aromatik protonları ise δ 7.2-7.5 ppm arasında 2-benzoksazolinon protonuyla birlikte multipleret olarak görülmüştür. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur.



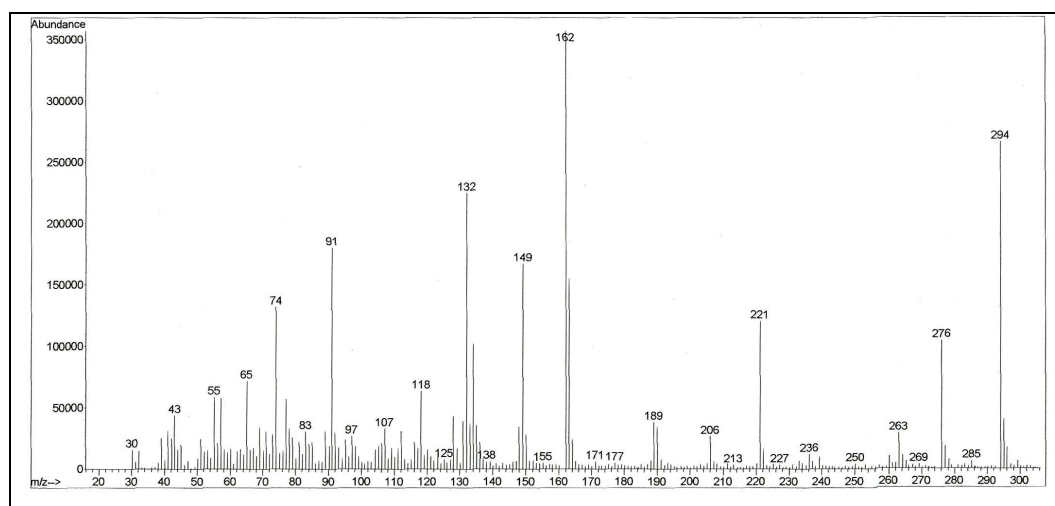
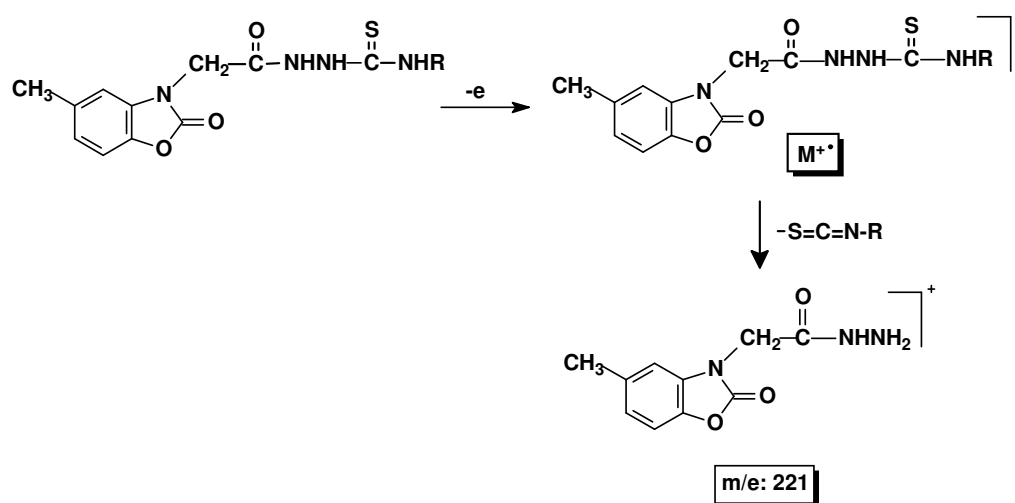
Şekil 5.7. Bileşik 2'nin ^1H -NMR spektrumu

DMSO- d_6 içerisinde alınan **Bileşik 2**'nin ^{13}C -NMR spektrumunda, 2-benzoksazolinonun beş numaralı konumundaki metil karbonu (C-5a) 21.5, azota bağlı metil karbonu (C-14) 31.3 ppm'de, üç numaralı konumuna bağlı metilen karbonu (C-8) 43.4, 2-benzoksazolinondaki C-7, C-4, C-6, C-3a, C-5, C-7a sırasıyla 109.7, 110.4, 123.1, 131.6, 133.8 ve 140.4, tiyokarbonil karbonu (C-12) 166.3, hidrazit karbonili (C-9) 182.7 ppm'de gözlenmiştir (Şekil 5.8).



Şekil 5.8. Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR spektrumu

Bileşik 2, 3, 4 ve 5'in kütle spektrumlarında moleküler iyon piki **Bileşik 2** ve **3'te** daha belirgin olarak gözlenmektedir. **Bileşik 2** ve **4'te** temel pik m/e: 162'de gözlenirken, **Bileşik 3'te** m/e: 149'da **Bileşik 5'te** ise m/e: 135'te gözlenmiştir. Ayrıca bu grup bileşiklerde **Bileşik 1'de** gözlenen parçalanmalara ek olarak NHNHC(S)NHR radikalının ayrılması ile m/e: 221'de pik tespit edilmiştir (Şekil 5.9).



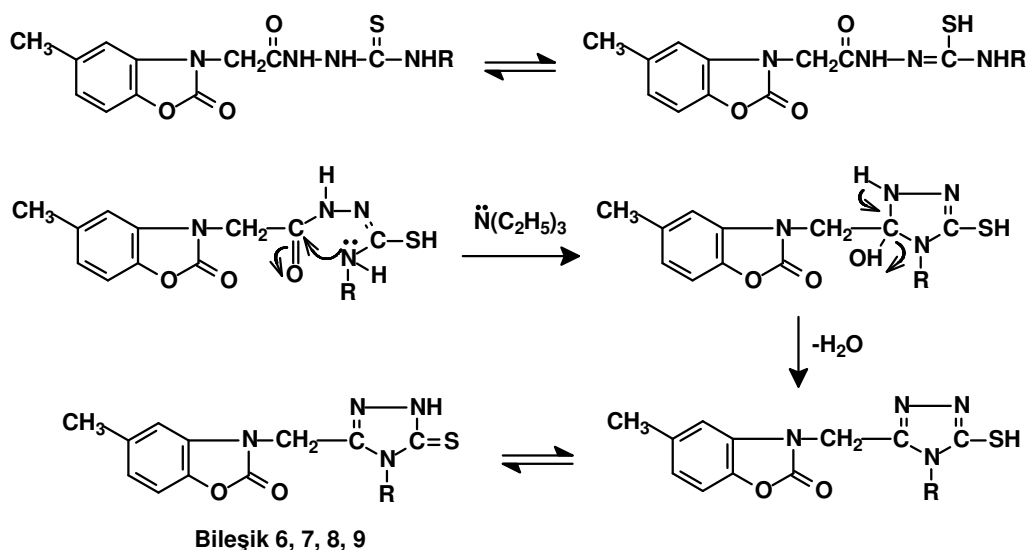
Şekil 5.9. Bileşik 2'nin kütle spektrumu

3,4-Disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezi, 1-açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin alkali ortamda ısıtılması veya açıl hidrazinların uygun izotiyosiyanatların aşırısı ile uzun süre ısıtılmasıyla gerçekleştirilmektedir.

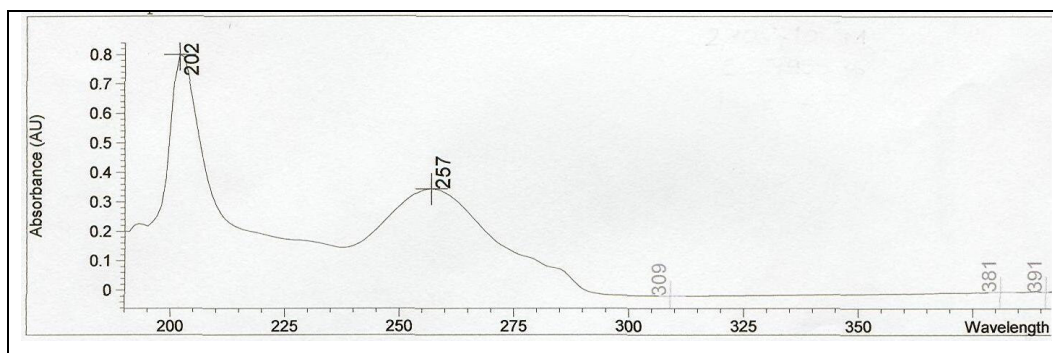
Yaptığımız çalışmada, 1-açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitler sodyum hidroksit, potasyum hidroksit ve sodyum bikarbonatın çeşitli konsantrasyonlardaki sulu çözeltilerinde ısıtılmış ancak çeşitli saflaştırma yöntemleri kullanılmasına rağmen ürün tek leke olarak elde edilememiştir. Bu nedenle, ortamın bazisitesini sağlamak için bir çok literatürde belirtilenden farklı olarak TEA kullanılması düşünülmüştür. Bunun için 1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazitin etanoldeki çözeltisine TEA eklenerek altı saat ısıtılmış

ve oluşan katı süzülüp uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılmıştır (Bileşik 6, 7, 8, 9).

1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitlerde, alkali ortamda, dört numaralı azot atomunun ortaklanmamış elektronlarının bir numaralı konuma bağlı karbonil karbonuna atağı ile 3,4-disüstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon halkası kapanmakta ve molekülden bir mol su çıkışı olmaktadır. TEA azotun nükleofilitesini artırarak reaksiyonun kolay yürümesini sağlamaktadır.

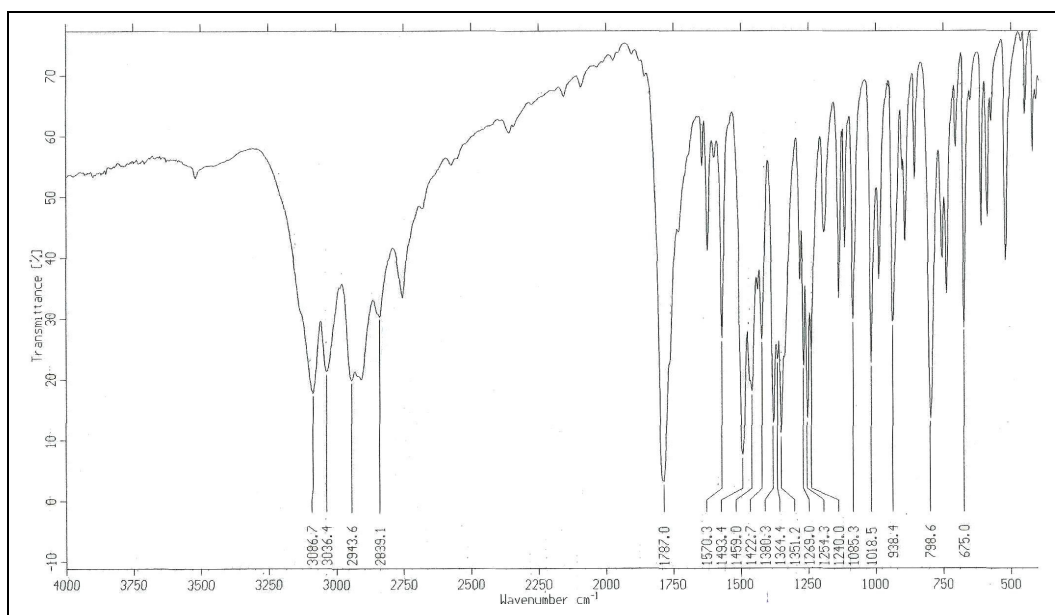


1*H*-1,2,4-Triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin metanol içerisinde alınan UV spektrumunda 202-203 nm'de kuvvetli ve 254-263 nm arasında zayıf olmak üzere iki absorpsiyon bandı gözlenmektedir (Şekil 5.10).

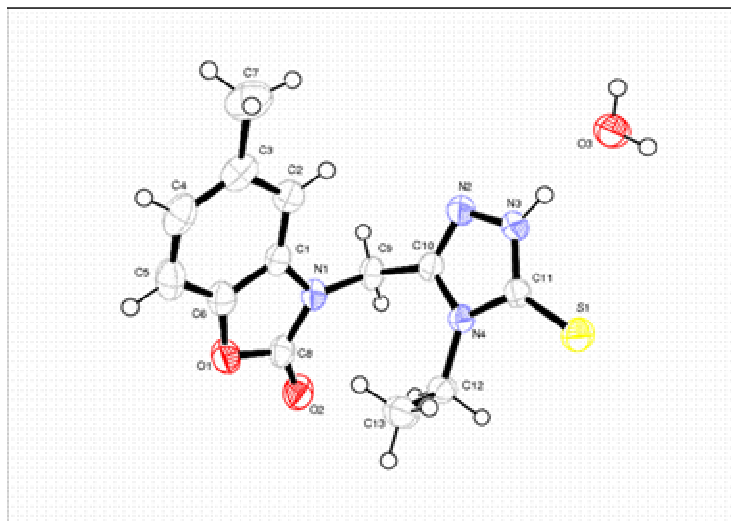


Şekil 5.10. Bileşik 8'in UV spektrumu

3-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil-4-süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyonların IR spektrumları incelendiğinde, tiyosemikarbazitlerde 1683-1679 cm^{-1} aralığında görülen C=O gerilim bantının kaybolması halka siklizasyonunu destekleyen en önemli unsurlardan biridir. 3483-3106 cm^{-1} arasında N-H gerilim titreşimleri, 1627-1623 cm^{-1} aralığında C=O ve C=N gerilim bantları (**Bileşik 6, 7 ve 8** için) ve 1351-1330 cm^{-1} arasında C=S gerilim bantları spektrumdaki diğer önemli piklerdir (Şekil 5.11). 2500 cm^{-1} de SH geriliminin görülmemesi halkanın tiyon formunda olduğunu göstermektedir. Nitekim bileşik **Bileşik 7**'nin X-ışınları kristalografik analizi ile bileşiğin katı kristal halde NH-C=S halinde olduğu ve ayrıca molekülün kristal yapısında 1 mol su tuttuğu görülmektedir (Şekil 5.12).

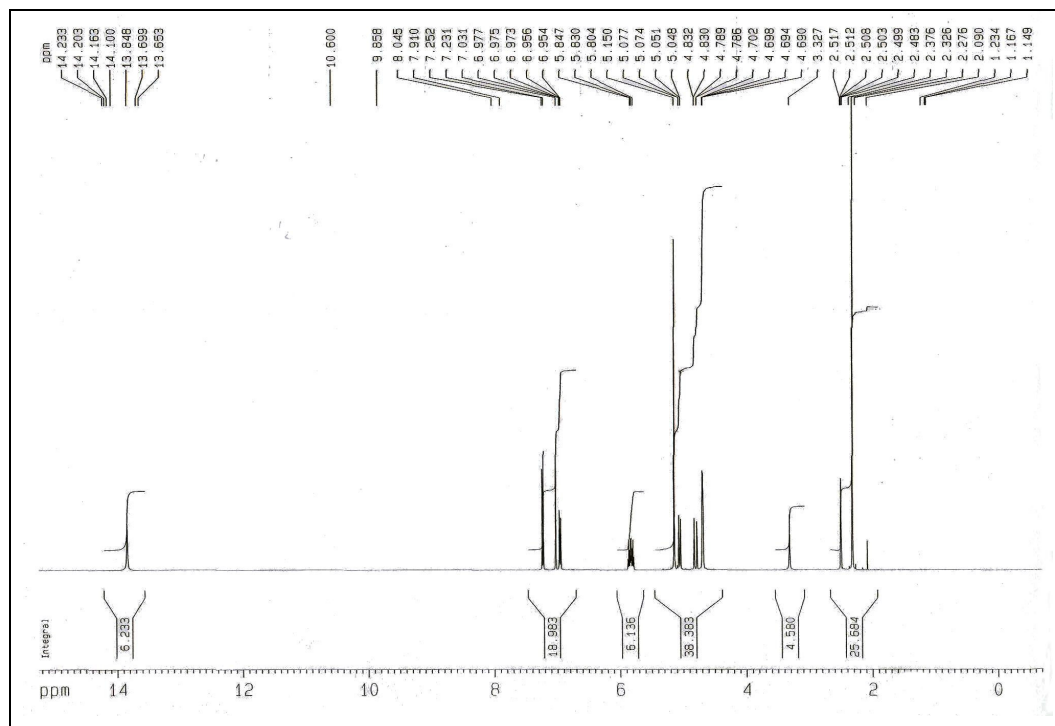


Şekil 5.11. Bileşik 8'in FT-IR spektrumu



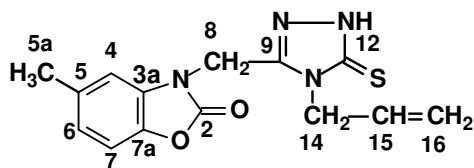
Şekil 5.12. Bileşik 7'nin X-ışınları kristalogramı

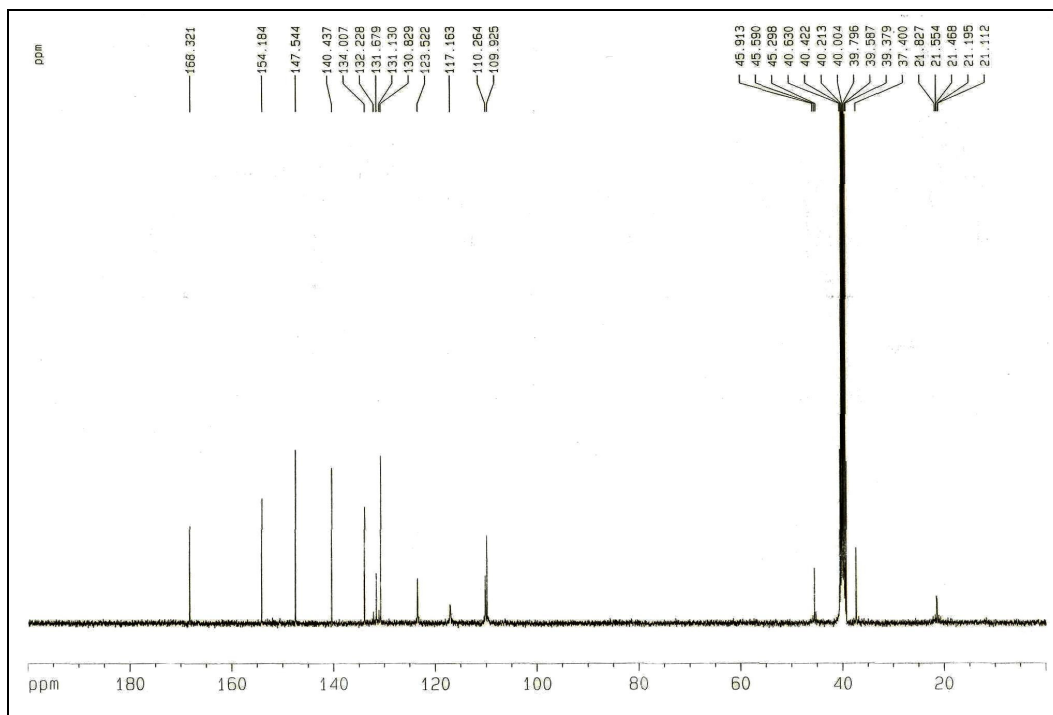
1*H*-1,2,4-Triazol-5(4*H*)-tiyon türevi bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında (DMSO-*d*₆) 13.7-13.98 ppm arasında görülen yayvan singlet pik bu türevler için spesifiktir ve azot atomu üzerindeki protonu göstermektedir (Şekil 5.13). Bunun dışında 1,2,4-triazol halkasındaki dört numaralı azot üzerindeki süstitüentlerin, tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerden farklı olarak daha düşük alana kaydığı görülmüştür. 2-Benzoksazolinon halkasına beş numaralı konumdan bağlı metil protonları δ 2.33 ppm'de singlet olarak, üç numaralı konumdan bağlı metilen grubu ise δ 5.15 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. **Bileşik 6**'da metil protonları δ 3.5 ppm'de singlet olarak, **Bileşik 7**'de metil protonları δ 1.19 ppm'de triplet, metilen protonları δ 4.05 ppm'de quartet olarak, **Bileşik 8**'de azota komşu metilen protonları δ 4.70 ppm'de dublet, metine komşu metilen protonları δ 4.81 ve 5.06 ppm'de dubletin dubleti ve metin protonu δ 5.79-5.88 ppm'de multiplet olarak (Şekil 5.13) ve **Bileşik 9**'da fenil aromatik protonları 2-benzoksazolinon protonlarıyla birlikte δ 6.86-7.51 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur.



Şekil 5.13. Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrumu

Bileşik 8'in DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda 2-benzoksazolinon ve triazol halkalarını bağlayan metilen karbonu (C-8) 45.6, azota bağlı allil sübstitüentindeki karbonlar (C-14, C-15 ve C-16) ise sırasıyla 37.4, 130.8 ve 117.2, 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ karbonu (C-9) 147.5, 2-benzoksazolinon halkasının laktam karbonili (C-2) 154.2, 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının tiyon karbonu (C-12) 168.3 ppm'de çıkmıştır (Şekil 5.14.). Diğer karbonlara ait kimyasal kayma değerleri literatürlerde verilen değerler ile uyumludur.



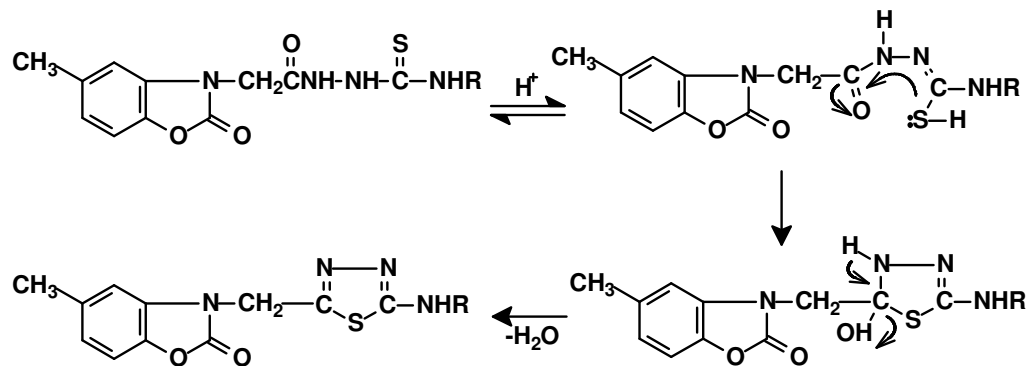


Şekil 5.14. Bileşik 8'in ^{13}C -NMR spektrumu

1-Açıl-4-süstitüetiyosemikarbazitler sülfürik asit, orto fosforik asit, metansülfonik asit gibi asitlerle reaksiyona sokulduklarında 2-süstitüeamino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol halkası oluştuğu bildirilmiştir.

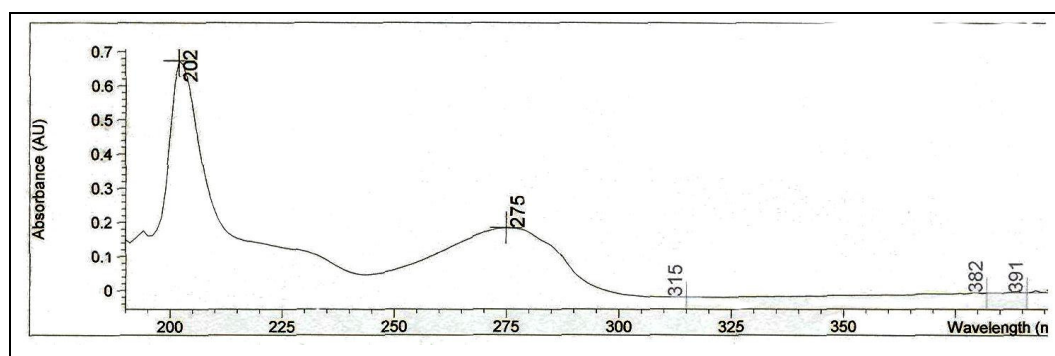
1-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-süstitüetiyosemikarbazitlerin, 95-100°C'de orto fosforik asitle reaksiyonu ve takiben saflaştırılması sonucu 2-süstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmiştir (**Bileşik 10, 11, 12**). Bu seride sentezlenmesi planlanan 2-allilamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol bu yöntem ile elde edilemediği gibi, tiyosemikarbazit türevi ile başka asitlerin reaksiyonundan da kazanılamamıştır. Bu nedenle bu madde tez kapsamından çıkarılmıştır.

Asidik ortamda, 1-açıl-4-süstitüetiyosemikarbazit türevlerindeki üç numaralı karbona bağlı kükürt atomunun ortaklanmamış elektronlarının bir numaralı konuma bağlı karbonil karbonuna atağı ile molekülde su çıkışı olmakta ve 2-süstitüeamino-5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilmektedir.



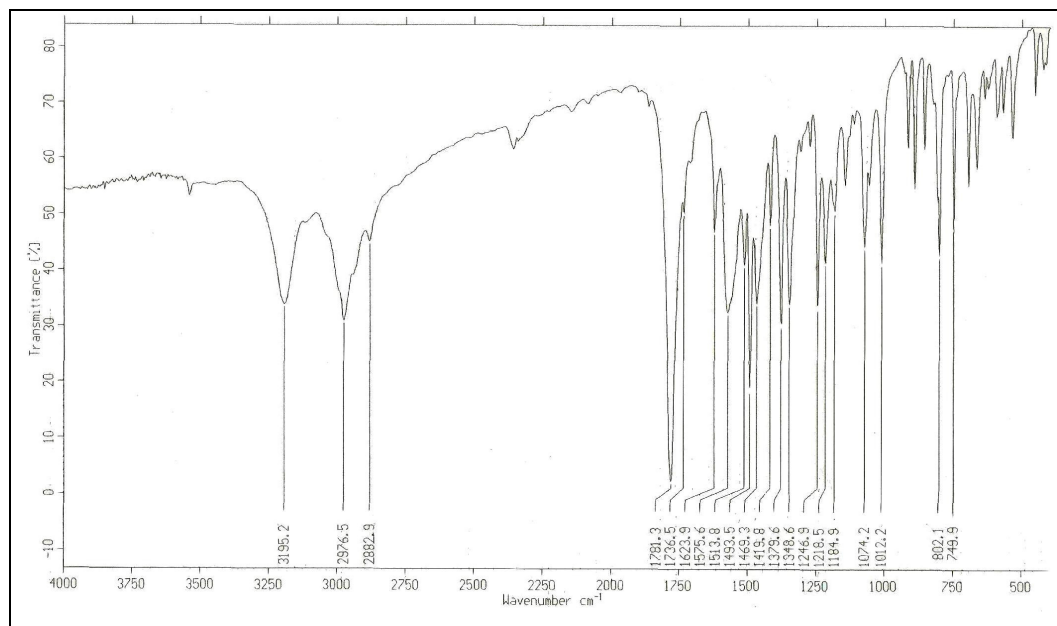
Bileşik 10, 11, 12

2-Süstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol-lerin metanol içerisinde alınan UV spektrumlarında 202-203 nm'de kuvvetli ve 275-285 nm arasında zayıf olmak üzere iki absorbsiyon bandı gözlenmiştir (Şekil 5.15).



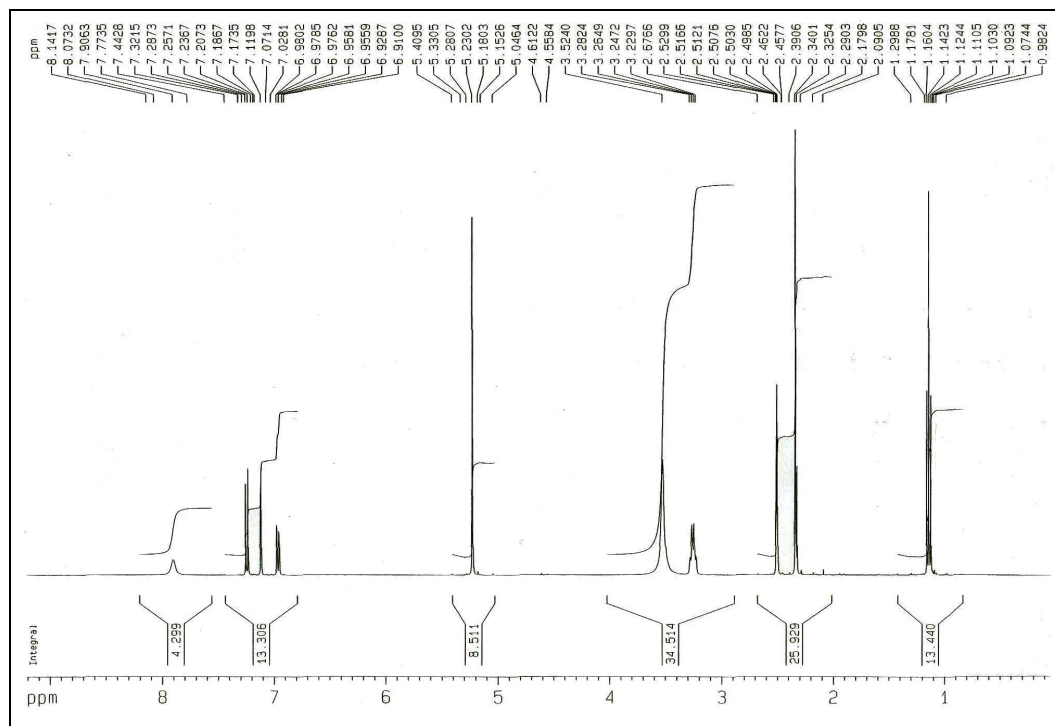
Şekil 5.15. Bileşik 11'in UV spektrumu

2-Süstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol-lerin IR spektrumlarında, tiyosemikarbazitlerde görülen C=O gerilim titreşimine halka siklizasyonuna uygun olarak rastlanmamaktadır. 3200-3195 cm⁻¹ arasında N-H gerilim titreşimleri, 1626-1503 cm⁻¹ aralığında C=C ve C=N gerilim titreşimleri, 689-670 cm⁻¹ aralığında C-S-C bükülme pikleri göze çarpmaktadır (Şekil 5.16).



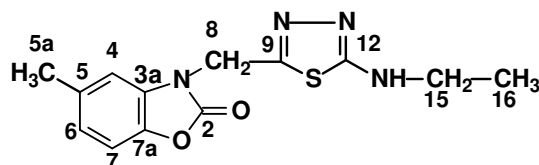
Şekil 5.16. Bileşik 11'in FT-IR spektrumu

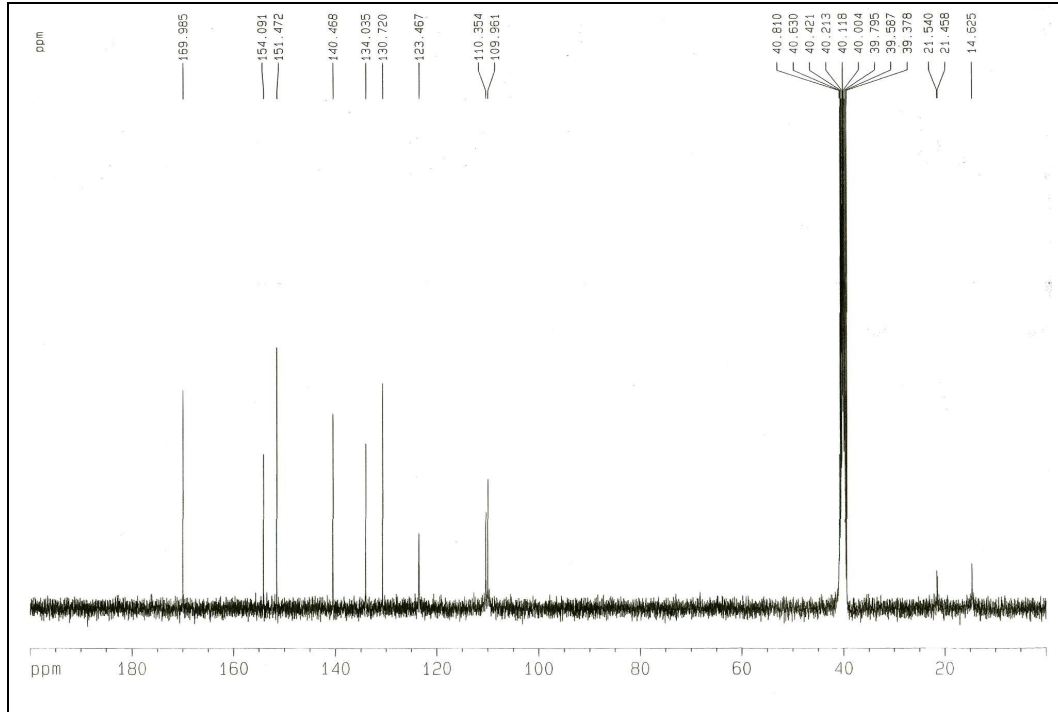
1,3,4-Tiyadiazol türevi bileşiklerin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde δ 7.72-10.39 ppm arasında singlet olarak görülen pikin azot atomu üzerindeki proton olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5.17). 2-Benzoksazolinon halkasına beş numaralı konumdan bağlı metil protonları δ 2.34 ppm'de singlet olarak, üç numaralı konumdan bağlı metilen grubu ise δ 5.23 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Bunun dışında iki nolu konumdaki amin üzerindeki süstitüentler, triazollere göre daha yüksek alanda çıkmaktadır. **Bileşik 10**'de metil protonları δ 2.84 ppm'de singlet olarak, **Bileşik 11**'de metil protonları δ 1.14 ppm'de triplet, metilen protonları δ 3.26 ppm'de quartet olarak ve **Bileşik 12**'de fenil aromatik protonları 2-benzoksazolinon protonlarıyla birlikte δ 6.96-7.59 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur.



Şekil 5.17. Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu

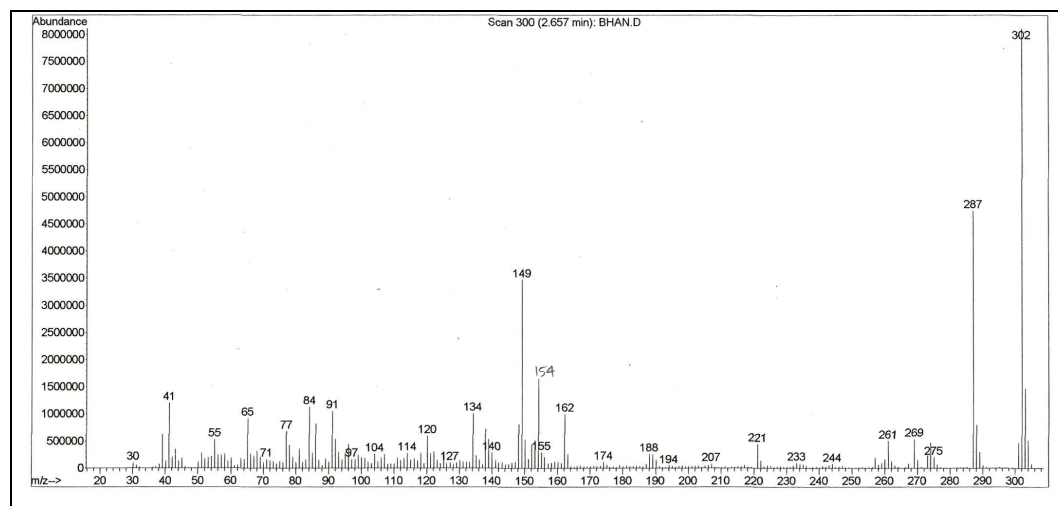
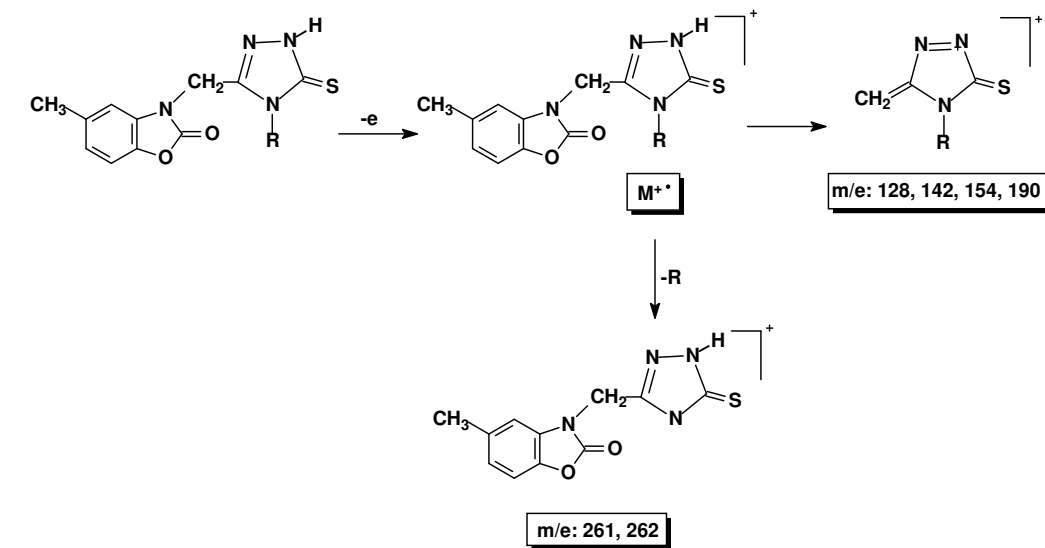
Bileşik 11'in DMSO-d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda, 2-benzoksazolinon halkasının C-5a karbonu 21.5 ve laktam karbonili (C-2) 154.1, 1,3,4-tiyadiazol halkasının iki ve beşinci konumundaki karbonlar (C-12, C-9) sırasıyla 170 ve 151.5 ppm'de çıkmıştır (Şekil 5.18). 8 ve 15 Numaralı konumdaki CH_2 karbonları DMSO-d_6 pikinin altında kaldığından dolayı gözlenememiştir. Diğer karbonların kimyasal kayma değerleri literatürlerde verilen değerler ile uyumludur.



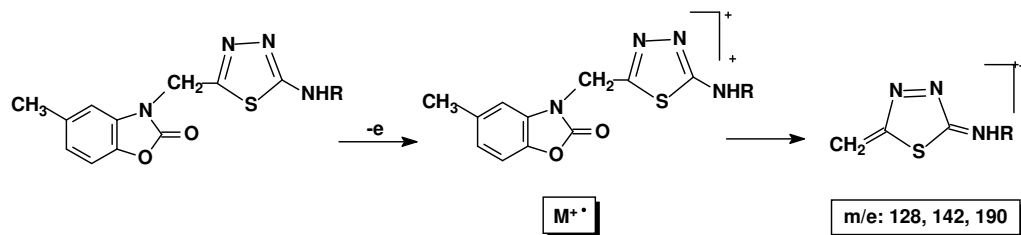


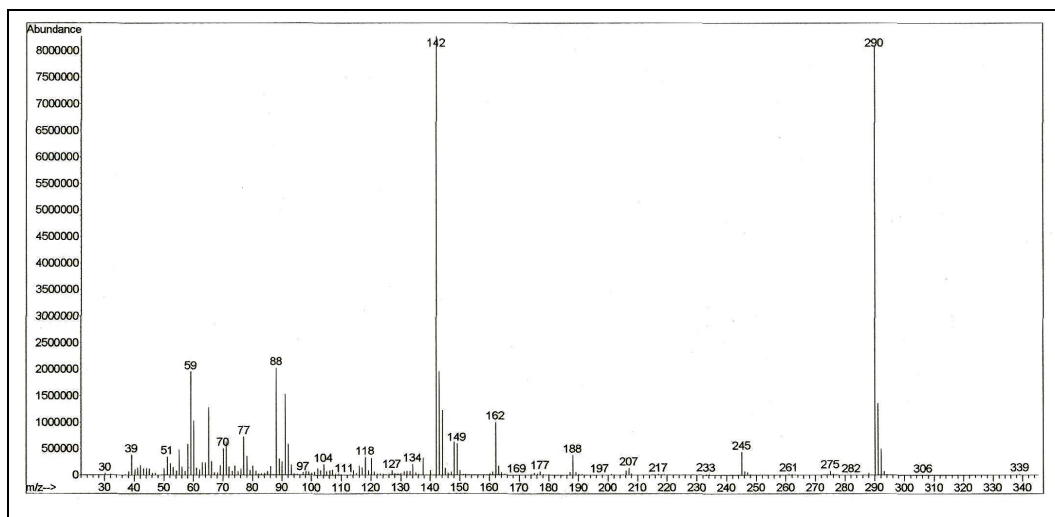
Şekil 5.18. Bileşik 11'in ^{13}C -NMR spektrumu

Triazol ve tiyadiazol türevi bileşiklerin (**Bileşik 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12**) kütle spektrumlarında görülen moleküler iyon pikleri bileşiklerin molekül ağırlığını ispatlamaktadır. **Bileşik 7, 8** ve **11**'de moleküler iyon piki aynı zamanda temel piktir (Şekil 5.19 ve Şekil 5.20). Bu grup bileşiklerde önceki türevlerde gözlenen parçalanmalara ek olarak halkaya göre α -konumundan kopma sonucu kalan triazol ve tiyadiazol gruplarına ait pikler süstitüente bağlı olarak değişik m/e değerlerinde gözlenmektedir.



Şekil 5.19. Bileşik 8'in kütle spektrumu



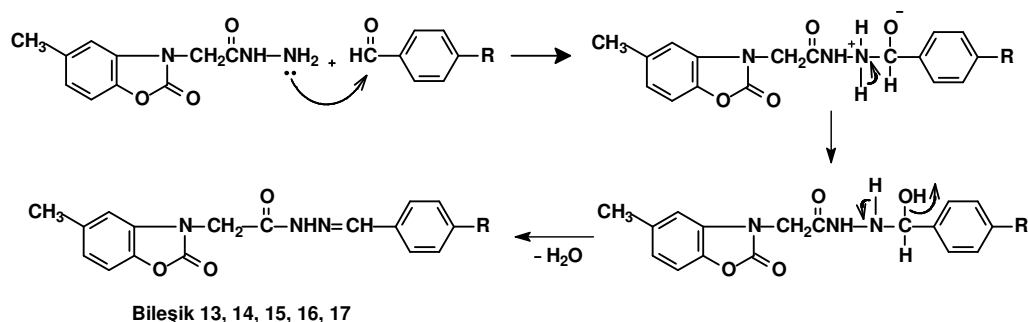


Şekil 5.20. Bileşik 11'in kütle spektrumu

Hidrazon türevleri, hidrazitlerin aldehit veya ketonlarla reaksiyonu ya da arildiazonyum tuzlarının orto esterler ile reaksiyonundan elde edilmektedir.

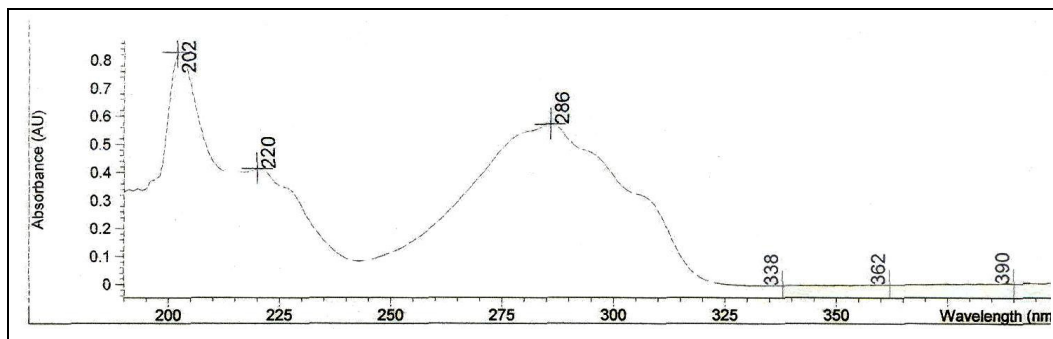
Hidrazonlar, karbonil grubuna hidrazinlerin nükleofilik katımı ile başlayan, kondenzasyon adımı verdiğimiz reaksiyon sonucu oluşurlar. Bu reaksiyon, tüm kondenzasyon reaksiyonları gibi hem asit hem de alkali ortamda yürür.

Çalışmamızda yer alan hidrazonlar 2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin ile sübstütebenzaldehytlerin ısıtılması ve takiben çöken katının uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılması ile elde edilmiştir (**Bileşik 13, 14, 15, 16, 17**).



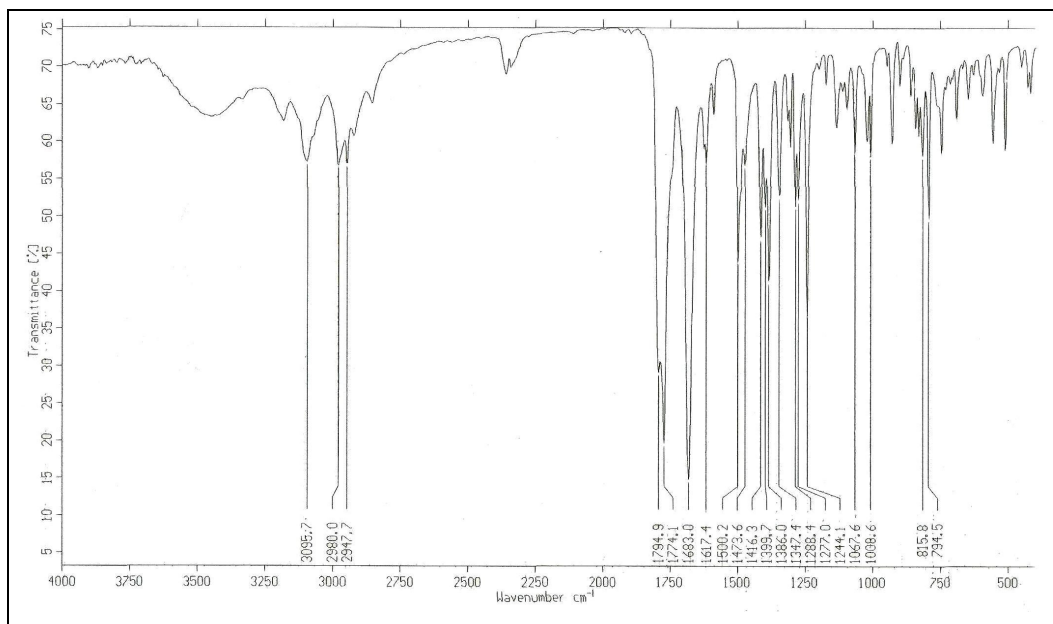
2-[2-(5-Metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstütebenzilidenhidrazin türevi bileşiklerin metanol içerisinde alınan UV spektrumları incelendiğinde 202-203

nm’de kuvvetli, 217-222 ve 281-287 nm arasında da iki zayıf absorpsiyon bandı gözlenmektedir (Şekil 5.21).



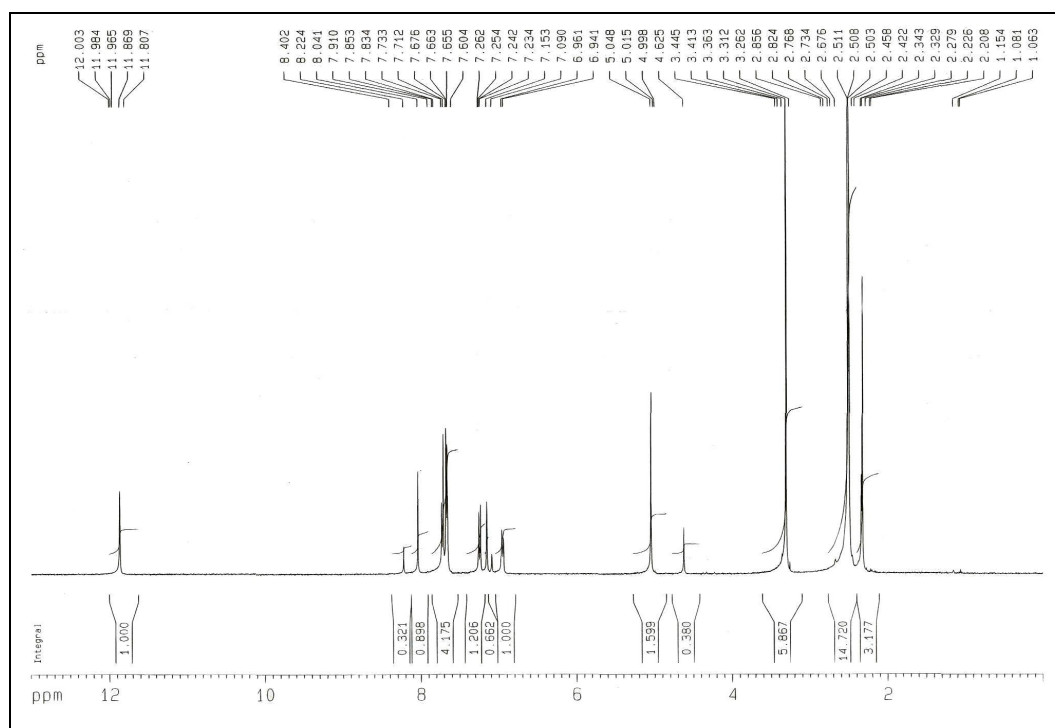
Şekil 5.21. Bileşik 14’ün UV spektrumu

Hidrazon türevlerinin IR spektrumları incelendiğinde $3337\text{-}3184\text{ cm}^{-1}$ aralığında N-H gerilim bantları, $3097\text{-}3086\text{ cm}^{-1}$ aralığında aromatik C-H gerilme titreşimleri, $2982\text{-}2948\text{ cm}^{-1}$ aralığında alifatik C-H gerilme titreşimleri, $1774\text{-}1773$ ve $1683\text{-}1681\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=O gerilim bantları, $1626\text{-}1471\text{ cm}^{-1}$ aralığında C=C ve C=N titreşimleri görülmüştür (Şekil 5.22).



Şekil 5.22. Bileşik 14’ün FT-IR spektrumu

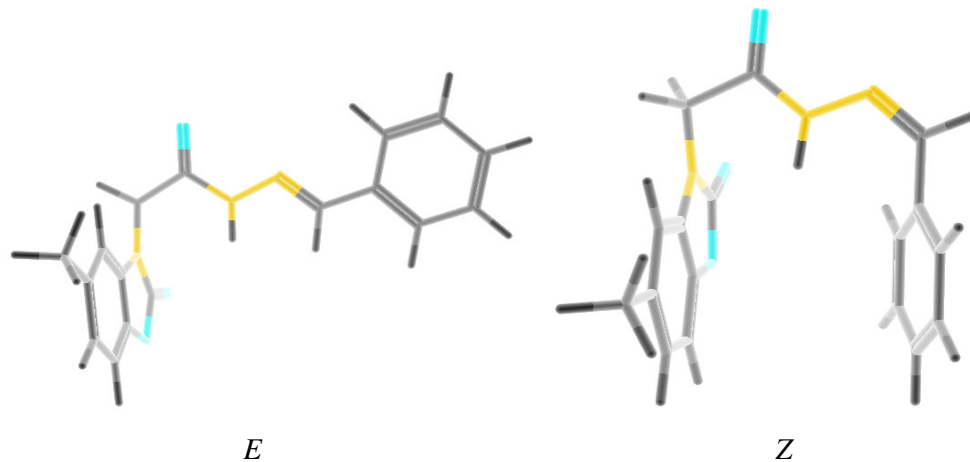
Bileşiklerin DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, δ 4.60-4.85 ve 5.02-5.05 ppm civarında 2-benzoksazolinon halkasının üç numaralı konumundaki metilen protonları iki ayrı singlet olarak farklı oranlarda, δ 6.81-7.80 arasında 2-benzoksazolinonun-H₄, H₆, H₇ ve fenil protonları multipler olarak, δ 8.00-8.07 ve 8.18-8.25 ppm civarında benziliden protonu (=CH) iki ayrı singlet şeklinde farklı oranlarda ve δ 11.67-11.87 ppm arasında hidrazon yapısındaki azot üzerindeki proton (-CO-NH-N=) yayvan şeklinde görülmüştür (Şekil 5.23). Tüm protonlar uygun integral değerlerine sahip bulunmuştur.



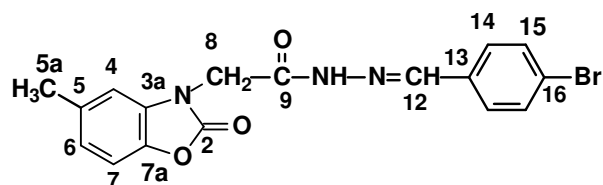
Şekil 5.23. Bileşik 14'ün ¹H-NMR spektrumu

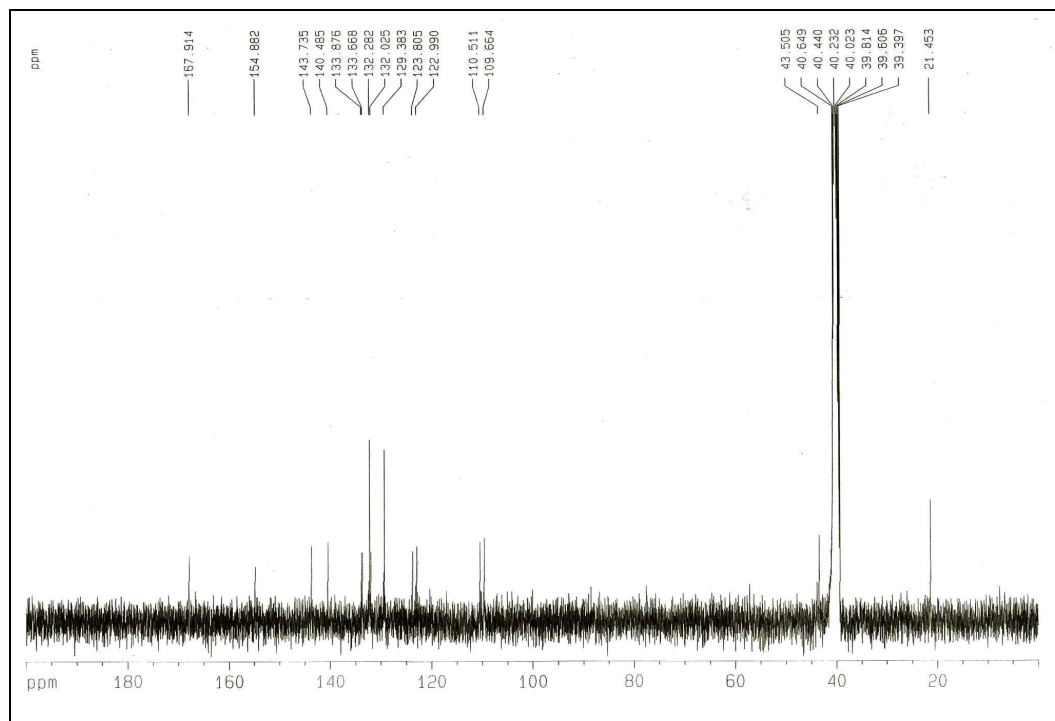
Literatür bilgileri göz önüne alınarak ve ¹H-NMR verileri incelenerek yapılan değerlendirmede bileşiklerinin *E* konfigürasyonunda ve *cis* konformasyonunda olduğu düşünülmektedir. Ancak molekülün çizdirilmiş üç boyutlu yapısının enerji minimizasyonu MMFF94x forcefield kullanılarak yapılan hesaplamalarında *Z* izomeri 65.6856 Kcal/mol iken *E* izomeri 74.0366 Kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Kullanılan program MOE (Molecular Operating Environment), version 2005.06'dır (Chemical Computing Group, Canada). Bu farklılıktan dolayı molekülün *E* ve *Z*

konfigürasyonundan hangi formda bulunduğu hakkında en doğru bilgiyi X-ışınları kristalografisi analizi verecektir.



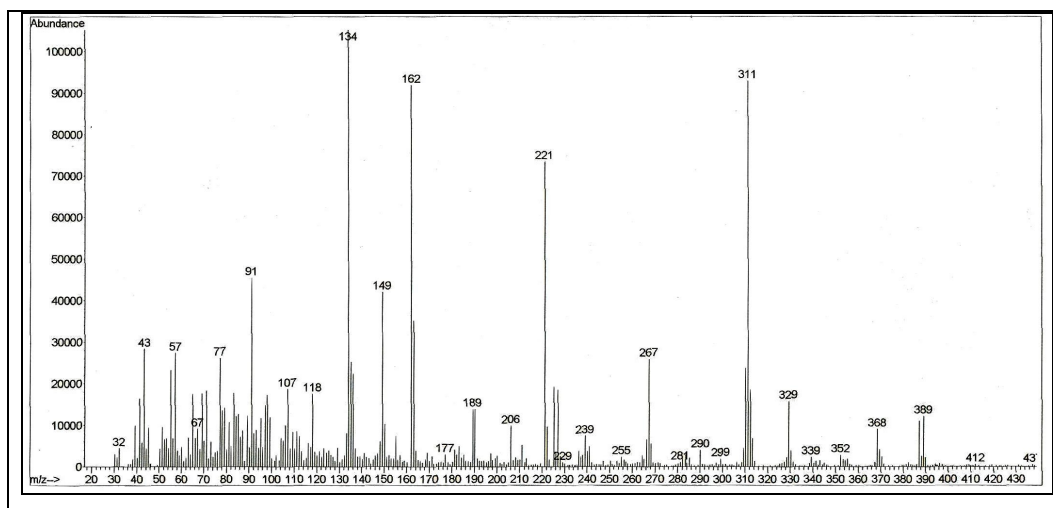
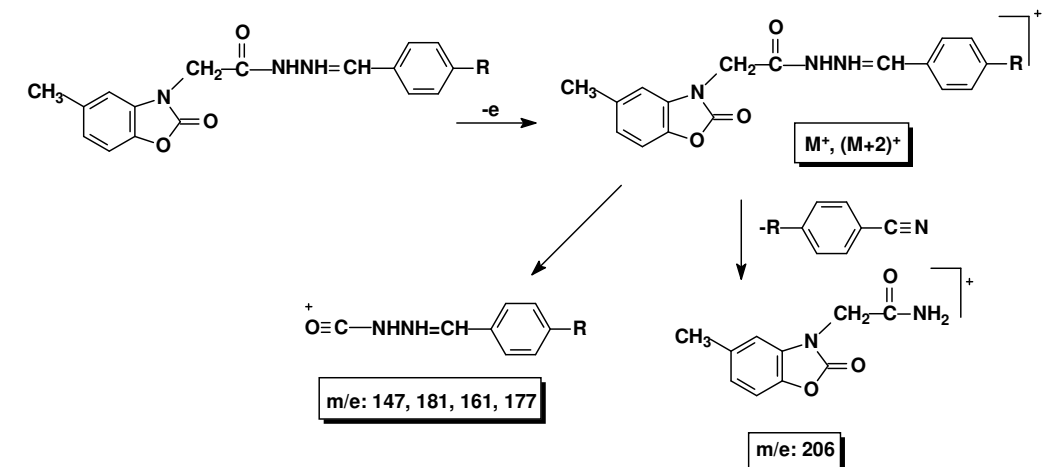
Bileşik 14'ün DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda 2 benzoksazolinonun beş numaralı konumundaki metil (C-5a) 21.4, fenil sübstitüentindeki C-14, C-13, C-15 ve C-16 sırasıyla 123.0, 132.0, 132.3 ve 133.7, imin karbonu (C-12) 143.7, laktam karbonili (C-2) 154.9, hidrazit karbonili (C-9) 167.9 ppm'de görünmüştür (Şekil 5.24). Diğer karbonlar literatür verileriyle uyumludur.





Şekil 5.24. Bileşik 14'ün ^{13}C -NMR spektrumu

Hidrazon yapısı taşıyan bileşiklerin (**Bileşik 13, 14, 15, 16, 17**) kütle spektrumlarında moleküler iyon pikleri görülmektedir. **Bileşik 13, 14, 15, 16** ve **17**'de heteroatoma komşu C-C bağının kırılması sonucu ya da β -parçalanması sonucu değişik şiddetlerde pikler gözlenmiştir. Bu pikler aynı zamanda **Bileşik 13, 16** ve **17** için temel piktir (Şekil 5.25). Brom ve klor izotoplarını taşıyan **Bileşik 14** ve **15**'de sırasıyla moleküler iyon pikine eşit oranda ve moleküler iyon pikinin üçte biri oranında M+2 izotop pikleri gözlenmiştir. Kütle spektrumlarındaki parçalanmalar literatür verilerine de uymaktadır.



Şekil 5.25. Bileşik 14'ün kütle spektrumu

Biyolojik etki çalışmaları kısmında, sentezlenen bileşiklerin analjezik-antiinflamatuvar, gastrik yan etkileri, serbest radikal yakalayıcı (antioksidan) ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir.

Antiinflamatuvar etkilerinin tayini için farelerde karageninle oluşturulan arka pençe ödemi testi üç ayrı (50, 100 ve 200 mg/kg) dozda uygulanmış ve sonuçlar indometasin (10 mg/kg) standart alınarak değerlendirilmiştir. Tiyadiazol türevleri dışındaki tiyosemikarbazit, triazol ve hidrazon türevleri, 90. dakikadaki ölçümler sonucunda, 100 mg/kg dozda yüksek aktiviteye sahipken 200 mg/kg dozda aktiviteleri belirgin bir şekilde düşmektedir. Bunun tek istisnası metoksi sübstitüentini taşıyan hidrazon bileşiğidir. Buna karşın **Bileşik 1**, 100 mg/kg dozda

90 ve 180. dakikalarda indometasinden daha yüksek aktivite gösterirken, 200 mg/kg dozda bütün dakikalarda indometasinden daha etkilidir. Tüm bileşikler için 50 mg/kg dozda antiinflamatuvar aktivite büyük ölçüde azalmıştır.

Tiyosemikarbazit türevleri triazol ve tiyadiazole siklize olduğunda etkinin arttığı görülmüştür. Triazol ve tiyadiazol halkaları kendi içinde karşılaştırıldığında ise tiyadiazol türevlerinin daha aktif olduğu görülmektedir.

Tiyosemikarbazit, triazol ve tiyadiazol türevlerindeki süstitüentler (metil, etil, allil, fenil) dikkate alındığında en aktif bileşiklerin fenil süstitüe türevler olduğu göze çarpmaktadır. Ayrıca **Bileşik 9**'un 100 ve 200 mg/kg doz seviyelerinde 180. dakikadaki inhibisyonunun belirgin bir şekilde yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Hidrazon türevlerinde benziliden çekirdeğine dördüncü konumdan bağlı süstitüentler incelendiğinde ise metoksi süstitüentin antiinflamatuvar etkiyi arttırdığı ve her iki dozda (100 ve 200 mg/kg) da etkisini koruduğu görülmektedir.

Bileşiklerin büyük bir kısmında 270 ve 360. dakikadaki inhibisyonlarının belirgin bir şekilde azaldığı görülmektedir.

Gastrik yan etkileri incelendiğinde 200 mg/kg dozda yapılan sonuçlara göre, **Bileşik 2, 3, 5, 6, 7, 8 ve 9**'un midede ülser oluşturmamaları nedeniyle diğerlerine göre daha güvenli olduğu sonucuna varılabilir. Bu bileşikler kendi içinde sıralandığında ise **Bileşik 2, 7 ve 9**'un indometasinden daha yüksek, **Bileşik 5, 6 ve 8**'nin indometasine eşit antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bulunmuştur.

Analjezik aktivite tayini çalışmalarında Koster testi ve Hot plate testleri 100 mg/kg dozda uygulanmış ve sonuçlar aspirin (200 mg/kg) ve morfin (10 mg/kg) standart alınarak değerlendirilmiştir.

Koster testi sonuçlarına göre bileşiklerin büyük bir çoğunluğunun aspirine yakın veya ondan daha yüksek analjezik aktivite gösterdiği görülmektedir. Tiyosemikarbazit türevlerinin triazollerden, tiyadiazollerin ise tiyosemikarbazitlerden daha aktif olduğu belirlenmiştir.

Hot plate testi sonuçlarına göre ise **Bileşik 10, 14 ve 15**'in morfinden daha aktif, **Bileşik 1**'in de morfine yakın aktivite gösterdiği bulunmuştur.

Hot plate ve Koster testi sonuçları birlikte değerlendirdiğinde bileşiklerimizin, daha çok santral analjezikler için uygulanan Hot plate testine göre daha düşük, periferik etkiyi göstermekte kullanılan Koster testine göre ise daha

yüksek inhibisyon değerleri gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar bileşiklerimizin analjezik etkisini periferik sistem üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir.

Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, DPPH'ın oluşturduğu serbest radikal düzeyini azaltıcı etkisi üzerinden gösterilmiştir. Yapılan deney sonucunda standart madde askorbik asitle karşılaştırıldığında **Bileşik 9** en etkili olarak bulunmuştur.

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında NCCLS tarafından önerilen mikrodilüsyon testi kullanılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin antibakteriyel aktivite testlerinde *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere iki Gram-pozitif ve iki Gram-negatif bakteri suşu; antifungal aktivite testlerinde ise *Candida albicans*, *Candida krusei* ve *Candida parapsilosis* olmak üzere üç maya benzeri mantar suşu kullanılmıştır. Antibakteriyel etki taraması için ampisilin, antifungal etki için flukonazol referans madde olarak kullanıldığı testte **Bileşik 1, 2, 9, 13, 16** ve **17**'nin *Candida krusei*'ye karşı 128 µg/mL MİK değeriyle flukonazole (MİK: 64 µg/mL) yakın aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Diğer bileşiklerin standartlar kadar aktivite göstermedikleri ve bazılarının inaktif olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetilhidrazin, 1-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüetiyosemikarbazit, 3-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon, 2-sübstitüeamino-5-[(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-1,3,4-tiyadiazol, 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-4-sübstitüebenzilidenhidrazin yapısı taşıyan onyediyeni bileşiğin sentezi yapılmış, bileşiklerin yapıları aydınlatılarak analjezik-antiinflamatuvar, ülser yapıcı, serbest radikal yakalayıcı ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir.

Tarama testi sonuçlarına göre tam bir yapı etki ilişkisinden bahsetmek güç olsa da sonuçlarla ilgili şu genellemeler yapılabilir.

* Sentezlenen bileşikler antiinflamatuvar aktivitelerini, 90. dakikadaki inhibisyon ölçümleri dikkate alındığında, en iyi 100 mg/kg dozda göstermişlerdir. Doz artırıldığında (200 mg/kg) ya da azaltıldığında (50 mg/kg) ve 270. ve 360. dakikadaki ölçümlerde aktivite genellikle belirgin bir şekilde azalmıştır.

* **Bileşik 1**, 100 mg/kg dozda 90. ve 180. dakikalarda, 200 mg/kg dozda ise tüm dakikalarda standart olarak kullanılan indometasinden daha yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir.

* Triazol ve tiyadiazol türevlerinin antiinflamatuvar etkisi tiyosemikarbazit türevlerinden daha yüksektir. Dolayısıyla halka siklizasyonu antiinflamatuvar aktiviteyi artırmaktadır.

* Tiyosemikarbazit, triazol ve tiyadiazol türevleri için sübstitüentler karşılaştırıldığında fenil sübstitüe türevlerin daha aktif olduğu dikkat çekmektedir.

* Hidrazon türevlerinde, benziliden halkasında dördüncü konumdaki sübstitüentler incelendiğinde, metoksi sübstitüenti diğerlerine göre daha yüksek antiinflamatuvar aktivite göstermektedir.

* Bileşikler ülserojenik etki açısından değerlendirildiklerinde, triazol türevleri diğer gruplara göre daha güvenli bulunmuştur.

* Analjezik aktiviteleri incelendiğinde, Koster testi sonuçlarına göre bileşiklerin çoğu standart olarak kullanılan aspirinden daha fazla aktivite gösterirken, Hot plate testinde ise birkaç bileşik dışındakiler morfinden daha az etkili

bulunmuştur. Buna göre bileşiklerin analjezik aktivitelerini, santral sinir sistemi üzerinden değil de periferik sinir sistemi üzerinden gösterdiği sonucuna varabiliriz.

* Koster testi sonuçlarına göre **Bileşik 1**, tiyadiazol ve hidrazon türevleri, tiyosemikarbazit ve triazol türevlerinden daha fazla analjezik aktiviteye sahiptirler.

* Bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar etkileri arasında, Koster testi sonuçlarına göre bir paralellik söz konusu olduğundan bileşiklerin analjezik etkilerini antiinflamatuvar etki üzerinden gösterdiği düşünülmüştür.

* Serbest radikal yakalama kapasiteleri ölçüldüğünde DPPH'nin oluşturduğu serbest radikal düzeyini en fazla **Bileşik 9**'un azalttığı görülmüştür. Standart olarak kullanılan askorbik asitin radikal yakalama kapasitesine ilişkin doz cevap grafiği ile **Bileşik 9**'un grafiği benzerlik göstermektedir. Diğer bileşiklerin antioksidan aktiviteleri çok anlamlı bulunmamıştır.

* Antibakteriyel ve antifungal etki sonuçlarında ise genel olarak bileşiklerin aktiviteleri standartlara göre çok iyi değildir, hatta bazıları inaktif bulunmuştur. Sadece antifungal aktivite çalışmalarında kullanılan *Candida krusei*'ye karşı **Bileşik 1, 2, 9, 13, 16** ve **17**'nin standart olarak kullanılan flukonazole yakın aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Elde edilen bu sonuçlar ışığında gelecekte;

Başlangıç maddesi olan 5-metil-2-benzoksazolinonun literatürde iNOS inhibitörü olduğu bildirildiği için, sentezlenen bileşiklerin iNOS inhibisyon özelliklerinin araştırılması,

Antiinflamatuvar aktivite testlerinde fenil süstitüe türevlerinin yüksek aktivite göstermeleri nedeniyle fenil halkası üzerine yapılacak süstitüsyonların aktiviteye etkisinin incelenmesi,

Özellikle **Bileşik 9**'un antiinflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal etki sonuçlarının yüksek olması nedeniyle bu bileşiğin ileri testlere alınması,

Eldeki imkanlar dahilinde, sadece *in vitro* antioksidan özellikleri araştırılan bileşiklerin, lipit peroksidaz, glutatyon s-transferaz, ksantat oksidaz gibi okside edici ajanlara karşı *in vivo* antioksidan etkilerinin değerlendirilmesi planlanmaktadır.

K A Y N A K L A R

1. Kiefer, W., Dannhardt, G., COX-2 Inhibition and Pain Management. A Review Summary, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 1(3), 431-442, 2005.
2. Dannhardt, G., Kiefer, W., Cyclooxygenase Inhibitors-current Status and Future Prospects, *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 109-126, 2001.
3. Botting, R., COX-1 and COX-3 Inhibitors, *Thrombosis Research*, 110, 269-272, 2003.
4. Schnitzer, T.J., Cyclooxygenase-2-specific Inhibitors: Are They Safe?, *The American Journal of Medicine*, 110 (1), 46-49, 2001.
5. Close, W.J., Tiffany, B.D., Spielman, M.A., The Analgesic Activity of Some Benzoxazolone Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1265-1268, 1949.
6. Bonte, J.P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Plat, M., Cazin, J.C., Cazin, M., Acyl-6 Benzoxazolinones, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 9(5), 491-496, 1974.
7. Renard, P., Lesieur, D., Lespagnol, C., 6-Acylbenzoxazolinones and 6-acyl-2-oxo-3-benzoxazolinyll alkanoic acids. Chemical and pharmacological study, *Eur. J. Med. Chem.*, 15(5), 453-456, 1980.
8. Lespagnol, C., Cazin, M., Cazin, J.C., Lesieur, D., Dupont, C., Analgesic Activity of Benzoxazolinone Derivatives, *Chim. Ther.*, 2(5), 347, 1967. Ref: C.A. 68, 85986c, 1968.
9. Erol, D.D., Demirdamar, R., Analgesic and Antiinflammatory Activity Screening of 6-Acyl-3-piperidinomethyl-2(3H)-benzoxazolone Derivatives, *Farmaco*, 49(10), 663-666, 1994.
10. Erdoğan, H., Studies on Analgesic Activity of 6-Acyl-2-(3H)-benzoxazolinone Mannich Bases, *FABAD Farm. Bil. Der.*, 13, 319-325, 1988.

11. Erdoğan, H., Ünlü, S., Sunal, R., Analgesic Activity of Some 3-(Arylpiperidinomethyl)-2-Benzoxazolinone Derivatives, Arch. Pharm., 322(2), 75-77, 1989.
12. Erol, D.D., Sunal, R., Duru, S., Synthesis and Screening of Analgesic and Anti-inflammatory Activity of 6-Acyl-3-(4-substituted benzoylmethyl)-2(3H)benzoxazolones, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(4), 478-480, 1990.
13. Erdoğan, H., Debaert, M., Cazin, J., Synthesis of Some 2-Benzoxazolinone Derivatives and Their Analgesic Properties, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 41(1), 73-76, 1991.
14. Şafak, C., Erdoğan, H., Palaska, E., Sunal, R., Duru, S., Synthesis of 3-(2-Pyridylethyl)benzoxazolinone Derivatives: Potent Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂, J. Med. Chem., 35(7), 1296-1299, 1992.
15. Pilli(Ayyıldız), G., Erdoğan, H., Şafak, C., Çalış, Ü., Sunal, R., Some N-Mannich Bases of 2-Benzoxazolinones and Their Analgesic Activities, Arch. Pharm., 325(8), 537-540, 1992.
16. Pilli, G., Erdoğan, H., Sunal, R., Some New Benzoxazolinone Derivatives with Analgesic and Antiinflammatory Activities, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 43(12), 1351-1354, 1993.
17. Pilli(Ayyıldız), H.G., Özkanlı, F., Şafak, C., Erdoğan, H., Ünlü, S., Gümüsel, B., Demirdamar, R., 2-(6-Acyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetamide and 2-(6-Acyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acetonitril Derivatives and Analgesic Activities, Pharmazie, 49, 63-64, 1994.
18. Erol, D.D., Demirdamar(Sunal), R., Duru, S., Analgesic and Antiinflammatory Effects of Some New 6-Acyl-3-substituted-2(3H)benzoxazolone Derivatives, J. Pharm. Sci., 83(39), 273-275, 1994.
19. Erol, D.D., Aytemir, M., Gümüsel, B., Demirdamar, R., Synthesis and Ethanone and Ethanol Derivatives of 2-Benzoxazolinone; Potent Analgesic

and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂, *Il Farmaco*, 50(3), 167-173, 1995.

20. Palaska, E., Ünlü, S., Özkanlı, F., Pilli, G., Erdoğan, H., Şafak, C., Demirdamar, R., Gümüsel, B., 3-Substituted Piperazinomethyl Benzoxazolinones: Analgesic and Antiinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E₂, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 45(1), 693-697, 1995.
21. Gökhan, N., Erdoğan, H., Tel, B.C., Demirdamar, R., Analgesic and Antiinflammatory Activity Screening of 6-Acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 31, 625-628, 1996.
22. Doğruer, D.S., Ünlü, S., Yeşilada, E., Şahin, M.F., N-(2-Pyridinyl)-2-[2(3H)-benzoxazolone-3-yl]acetamides: Synthesis, Antinociceptive and Anti-inflammatory Activity, *Farmaco*, 52(12), 745-750, 1997.
23. Doğruer, D.S., Ünlü, S., Şahin, M.F., Yeşilada, E., Anti-nociceptive and Anti-inflammatory Activity of Some (2-Benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl)acetic Acid Derivatives, *Farmaco* 53(1), 80-84, 1998.
24. Gökhan, N., Erdoğan, H., Durlu, N.T., Demirdamar, R., Novel Antiinflammatory Analgesics: 3-(2-/4-Pyridylethyl)-Benzoxazolinone and Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-one Derivatives, *Arc. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 332(2), 43-49, 1999.
25. Gökhan, N., Erdoğan, H., Durlu, N.T., Demirdamar, R., Analgesic Activity of Acylated 2-Benzoxazolinone Derivatives, *Farmaco*, 54, 112-115, 1999.
26. Palaska, E., Gökhan, N., Erdoğan, H., Tel, B.C., Demirdamar, R., Synthesis of Some New Pyridylethylated Benzoxazolinones with Analgesic and Antiinflammatory Activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 49(II), 9, 754-758, 1999.

27. Önkol, T., Ito, S., Yıldırım, E., Erol, K., Şahin, M.F., Synthesis and Antinociceptive Activity of (2-Benzoxazolone-3-yl)propionamide Derivatives, *Arch. Pharm*, 334, 17-20, 2001.
28. Çalış, Ü., Gökhan, N., Erdoğan, H., Synthesis of Some Novel 3-Methyl-6-(2-Substituted Propanoyl/Propyl)-2-Benzoxazolinone Derivatives and Antinociceptive Activity, *Farmaco*, 56, 719-724, 2001.
29. Unlu S., Onkol T., Dundar Y., Okcelik, B., Kupeli, E., Yesilada, E., Noyanalpan, N., Sahin, M.F., Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of Some New (6-Acyl-2-benzoxazolinone and 6-Acyl-2-benzothiazolinone Derivatives with Acetic Acid and Propanoic Acid Residues, *Arch. Pharm.*, 336 (8), 353-360, 2003.
30. Banoglu, E., Okcelik, B., Kupeli, E., Unlu, S., Yesilada, E., Amat, M., Caturla, J.F., Sahin, M.F., Amide Derivatives of [5-Chloro-6-(2-chloro/fluorobenzoyl)-2-benzoxazolinone-3-yl]acetic Acids as Potential Analgesic and Anti-inflammatory Compounds, *Arch. Pharm*, 336 (4-5), 251-257, 2003.
31. Gülcan, H.O., Küpeli, E., Ünlü S., Yeşilada, E., Şahin, M.F., 4-(5-Chloro-2(3H)-benzoxazolon-3-yl)butanoic Acid Derivatives: Synthesis, Antinociceptive and Anti-inflammatory Properties, *Arch. Pharm*, 336 (10), 477-482, 2003.
32. Gülcan, H.O., Ünlü, S., Banoğlu, E., Şahin, M.F., Küpeli, E., Yeşilada, E., Synthesis of New 4-(5-Chloro-2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl)butanamide Derivatives and Their Analgesic and Anti-inflammatory Properties, *Turk J. Chem.*, 27 (4), 467-476, 2003.
33. Gökhan, N., Erdoğan, H., Durlu, N.T., Demirdamar, R., Özalp, M., Synthesis and Evaluation of Analgesic, Antiinflammatory and Antimicrobial Activities of 6-Acyl-3-Piperazinomethyl-2-Benzoxazolinones, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 53(2), 114-120, 2003.

34. Önkol, T., Şahin, M.F., Yıldırım, E., Erol, K., Ito, S., Synthesis and Antinociceptive Activity of (5-Chloro-2(3H)-benzoxazolone-3-yl)propanamide derivatives, Arch. Pharm. Res. 27(11), 1086-1092, 2004.
35. Gökhan, N., Aktay, G., Erdoğan, H., Synthesis of Some New Pyridylethylated Benzoxa(Thia)zolinones with Analgesic Activitiy, Turk J. Chem., 28, 123-132, 2004.
36. Gökhan, N., Köksal, M., Küpeli, E., Yeşilada, E., Erdoğan, H., Some New Mannich Bases of 5-Methyl-2-Benzoxazolinones with Analgesic and Anti-inflammatory Activities, Turk J. Chem., 29(4), 445-454, 2005.
37. Soyer, Z., Bas, M., Pabuççuoğlu, A., Pabuççuoğlu, V., Synthesis of Some 2(3H)-Benzoxazolone Derivatives and Their in vitro Effects on Human Leukocyte Myeloperoxidase Activity, Arch. Pharm., 338(9), 405-410, 2005.
38. Köksal, M., Gökhan, N., Küpeli, E., Yeşilada, E., Erdoğan, H., Synthesis, Analgesic and Antiinflammatory of Certain 5-/6-Acyl-3-(4-substituted-1-piperazinylmethyl)-2-benzoxazolinones Derivatives, Arch. Pharm., 338, 117-125, 2005.
39. Ökçelik, B., Ünlü, S., Banoğlu, E., Küpeli, E., Yeşilada, E., Şahin, M.F., Investigations of New Pyridazinone Derivatives for the Synthesis of Potent Analgesic and Anti-inflammatory Compounds with Cyclooxygenase Inhibitory Activity, Arch. Pharm, 336(9), 406-412, 2003.
40. Ünlü, S., Nacak Baytaş, S., Küpeli, E., Yeşilada, E., Studies on Novel 7-Acyl-5-chloro-2-oxo-3H-benzoxazole Derivatives as Potential Analgesic and Anti-inflammatory Agents, Arch. Pharm, 336, 310-321, 2003.
41. Nathan, C., Inducible Nitric Oxide Synthase: What Difference Does it Make?, J. Clin. Invest., 100(10), 2417-2423, 1997.
42. Shankaran, K., Donnelly, K.L., Shah, S.K., Humes, J.L., Pacholok, S.G., Grant, S.K., Green, B.G., MacCoss, M., Inhibition of Nitric Oxide Synthase by Benzoxazolones, Bioorg. Med. Chem. Lett., 7(22), 2887-2892, 1997.

43. Kayaalp, S.O., Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, s. 960-986, 2002.
44. Orhan, H., Doğruer, D.S., Çakır, B., Şahin, G. ve Şahin, M.F., The *in vitro* Effects of New Non-steroidal Antiinflammatory Compounds on Antioxidant System of Human Erythrocytes, Exp. Toxic. Pathol., 51, 397-402, 1999.
45. George, T., Mehta, D.V., Tahilramani, R., David, J., Talwalker, P.K., Synthesis of Some s-Triazoles with Potential Analgetic and Antiinflammatory Activities, J. Med. Chem., 14(4), 335-338, 1971.
46. Kothari, P.J., Kishore, V., Stenberg, V.I., Parmar, S.S., Synthesis of 5-(1-Naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic Acids as Possible Antiinflammatory Agents, J. Heterocycl. Chem., 15, 1101-1104, 1978.
47. Kothari, P.J., Mehlhoff, M.A., Singh, S.P., Parmar, S.S., Stenberg V.I., Synthesis of 5-(1-Naphthylmethly)-4-aryl-s-triazole-3-thiols/ylthioglycolic Acids as Possible Antiinflammatory Agents, J. Heterocycl. Chem., 17(7), 1369-1372, 1980.
48. Szilágyi, G., Somorai, T., Bozó, E., Langó, J., Nagy, G., Reiter, J., Janáky, J., Andrási, F., Preparation and Antiarthritic Activity of New 1,5-Diaryl-3-alkylthio-1*H*-1,2,4-triazoles and Corresponding Sulfoxides and Sulfones, Eur. J. Med. Chem., 25, 95-101, 1990.
49. El-Emam, A.A., Ibrahim, T.M., Synthesis and Anti-inflammatory and Analgesic Activity of Some 3-(1-Adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 41(12), 1260-1264, 1991.
50. Mazzone, G., Pignatello, R., Mazzone, S., Panico, A., Barbera, F., Catti, T., Chiechio, S., Arrigo-Reina, R., Castorina, C., Russo, A., Synthesis of Carboxyalkylthiotriazoles and Bicyclic Derivatives with Antiinflammatory and Analgesic Activity, Farmaco, 47(2), 149-169, 1992.

51. Labanauskas, L., Kalcas, E., Udrėnaitė, E., Gaidelis, P., Brukštus, A. ve Daukšas, V., Synthesis of 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol and 2-Amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole Derivatives Exhibiting Anti-inflammatory Activity, *Pharmazie*, 56, 617-619, 2001.
52. Amir, M. ve Shikka, K., Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic, Ulcerogenic and Lipid Peroxidation Activities of Some New 2-[(2,6-Dichloroanilino)phenyl]acetic Acid Derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 535-545, 2004.
53. Şahin, G., Palaska, E., Kelicen, P., Demirdamar, R., Altınok, G., Synthesis of Some New 1-Acylthiosemicarbazides, 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazole-3-thiones and Their Anti-inflammatory Activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 51(6), 478-484, 2001.
54. Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T., Altınok, G., Synthesis and Anti-inflammatory Activity of 1-Acylthiosemicarbazides, 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazole-3-thiones, *Farmaco*, 57(2), 101-107, 2002.
55. Maliszewska-Guz, A., Wujec, M., Pitucha, M., Dobosz, M., Chodkowska, A., Jagiełło-Wójtowicz, E., Mazur, L. ve Kozioł, A.E., Cyclization of 1-[(4-Methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetyl}thiosemicarbazides to 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Their Pharmacological Properties, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 70, 51-62, 2005.
56. Labanauskas, L., Udrenaitė, E., Gaidelis, P., Brukštus, A., Synthesis of 5-(2-, 3- and 4-Methoxyphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol Derivatives Exhibiting Anti-inflammatory Activity, *Il Farmaco*, 59, 255-259, 2004.
57. Abdel-rahman, H.M., Hussein, M.A., Synthesis of β -Hydroxypropanoic Acid Derivatives as Potential Anti-inflammatory, Analgesic and Antimicrobial Agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 378-387, 2006.
58. Boschelli, D.H., Connor, D.T., Bornemeier, D.A., Dyer, R.D., Kennedy, J.A., Kuuipers, P.J., Okonkwo, G.C., Schrier, D.J. ve Wright, C.D., 1,3,4-

- Oxadiazole, 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Analogs of the Fenamates: In Vitro Inhibition of Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Activities, J. Med. Chem., 36, 1802-1810, 1993.
59. Song, Y., Connor, D.T., Sercel, A.D., Sorenson, R.J., Doubleday, R., Unangst, P.C., Roth, B.D., Beylin, V.G., Gilbertsen, R.B., Chan, K., Schrier, D.J., Guglietta, A., Bornemeier, D.A. ve Dyer, R.D., Synthesis, Structure-Activity Relationships and *in vivo* Evaluations of Substituted Di-*tert*-butylphenols as a Novel Class of Potent, Selective and Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitors. 2. 1,3,4- and 1,2,4-Thiadiazole Series, J. Med. Chem., 42, 1161-1169, 1999.
 60. Oruç, E.E., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Oral, B., Altunbaş-Toklu, H.Z., Kabasakal, L., Rollas, S., Synthesis of Some Novel Azo Derivatives of 3,5-Dimethyl-1-(2-hydroxyethyl)pyrazole as Potent Analgesic Agents, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 339, 267-272, 2006.
 61. Knysh, E.G., Mazur, I.N., Zimenkovskii, B.S., Stets, V.R., Dunaev, V.V., Steblyuk, P.N., Synthesis and Biological Activity of 6-Alkylidenethiazolidino[3,2-c]-1,2,4-triazole-5-ones, Khim. Farm. Zh., 18(11), 1324-1327, 1984. Ref: C.A. 102, 149192w, 1985.
 62. Prasad A.R., Ramalingam T., Rao, A.B., Diwan, P.V., Sattur P.B., Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryloxyalkyl-6-aryl-7*H*-s-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, Eur. J. Med. Chem., 24, 199-201, 1989.
 63. Knysh, E.G., Mazur, I.A., Zimenkovskii, B.S., Shelevii, D.A., Tkachuk, B.V., Stets, V.R., Steblyuk, P.N., Synthesis and Biological Activity of 3-R-6-ylidenethiazolidino[3,2-c]-1,2,4-triazol-5-ones, Farm. Zh., (2), 66-67, 1990. Ref: C.A. 114, 62015q, 1991.
 64. Mullican, M.D., Wilson, M.W., Connor, D.T., Kostlan, C.R., Schrier, D.J., Dyer, R.D., Design of 5-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles -1,3,4-Oxadiazoles, and -1,2,4-Triazoles as Orally-Active,

Nonulcerogenic Antiinflammatory Agents, *J. Med. Chem.*, 36, 1090-1099, 1993.

65. Roy, P., Leblanc, Y., Ball, R.G., Brideau, C., Chan, C.C., Chauret, N., Cromlish, W., Ethier, D., Gauthier J.Y., Gordon, R., Greig, G., Guay, J., Kargman, S., Lau, C.K., O'Neill, G., Silva, J., Therien, M., Van Staden, C., Wong, E., Xu, L. ve Prasit, P., A New Series of Selective COX-2 Inhibitors: 5,6-Diarylthiazolo[3,2-b][1,2,4]Triazoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7, 57-62, 1997.
66. Mekuskiene, G., Gaidelis, P., Vainilavicius, P., Synthesis and Properties of 5(4,6-Diphenyl-2-pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazolin-3-thione and Derivatives, *Pharmazie*, 53(2), 94-98, 1998.
67. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]1,2,4-triazole-5(6H)-ones Substituted with Ibuprofen: Synthesis, Characterization and Evaluation of Anti-inflammatory Activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 743-750, 2000.
68. Tozkoparan, B., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., Syhthesis of Some Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-ones and Their Novel Michael Addition Products with Antiinflammatory Activities, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 51, 470-477, 2001.
69. Berk, B., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M., Synthesis and Pharmacological Activities of Some New 2-[1-(6-Methoxy-2-naphthyl)ethyl]-6-(substituted) benzylidene Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one Derivatives, *Pharmazie*, 56, 613-616, 2001.
70. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., Synthesis, Characterization and Antiinflammatory-Analgesic Properties of 6-(Amino-4-chlorobenzyl)thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5-ols, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 54(1), 35-41, 2004.

71. Küçükgül, S.G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Ethyl 2-Arylhydrazono-3-oxobutyrate, Eur. J. Med. Chem., 34, 153-160, 1999.
72. Demirbaş, N., Karaoğlu, Ş., Demirbaş, A., Sancak, K., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-Phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives, Eur. J. Med. Chem. 39, 793-804, 2004.
73. Malbec, F., Milcent, R., Vicat, P., Synthesis of New Derivatives of 4-Amino-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one as Potential Antibacterial Agents, J. Heterocycl. Chem., 21, 1769-1774, 1984.
74. Cacic, M., Trkovnik, M., Cacic, F. ve Has-Schon, E., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Derivatives of (7-Hydroxy-2-oxo-2H-chromen-4-yl)-acetic Acid Hydrazide, Molecules, 11, 134-147, 2006.
75. Foroumadi, A., Asadipour, A., Mirzaei, M., Karimi, J., Emami, S., Antituberculosis agents. V. Synthesis, Evaluation of *in vitro* Antituberculosis Activity and Cytotoxicity of Some 2-(5-Nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole Derivatives, Il Farmaco, 57, 765-769, 2002.
76. Karakuş, S., Rollas, S., Synthesis and Antituberculosis Activity of New N-Phenyl-N'-[4-(5-alkyl/aryl amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas, Il Farmaco, 57, 577-581, 2002.
77. Oruç, E.E., Rollas, S., Kandemirli, F., Shvets, N. ve Dimoglo, A.S., 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation and Structure-Antituberculosis Activity Relationship Investigation, J. Med. Chem., 47, 6760-6767, 2004.
78. Rollas, S., Karakuş, S., Barlas Durgun, B., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 1,4-Disubstituted Thiosemicarbazide and 2,5-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazole Derivates, Farmaco, 51, 811-814, 1996.

79. Ayhan Kılıçgil, G., Kuş, C., Altanlar, N., Özbey, S., Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New 2-(2-(p-Chlorophenyl)benzimidazol-1-yl methyl)-5-substituted amino-[1,3,4]-thiadiazoles, Turk. J. Chem., 29, 153-162, 2005.
80. Doğan, H.N., Duran, A., Rollas, S., Sener, G., Uysal, M.K. ve Gülen, D., Synthesis of New 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and Preliminary Evaluation of Anticonvulsant and Antimicrobial Activities, Bioorg. Med. Chem., 10, 2893-2898, 2002.
81. Mohan, J., Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Synthesis and Bioactivity of 3-(2-Thienyl)-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole, 2-(2-Thienyl)thiazolo[3,2-b]-s-triazole and Isomeric 3-(2-Thienyl)-thiazolo[2,3-c]-s-triazole, Ind. J. Chem., 42B, 401-404, 2003.
82. Swamy, S.N., Basappa, Priya, B.S., Prabhuswamy, B., Doreswamy, B.H., Prasad, J.S., Rangappa, K.S., Synthesis of Pharmaceutically Important Condensed Heterocyclic 4,6-Disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazole Derivatives as Antimicrobials, Eur. J. Med. Chem., 41, 531-538, 2006.
83. Demir Erol, D., Çalış, Ü., Demirdamar, R., Yulluğ, N. ve Ertan M., Synthesis and Biological Activities of Some 3,6-Disubstituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles, J. Pharm. Sci., 84, 462-465, 1995.
84. Mamolo, M.G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L., Banfi, E., Synthesis and Antimycobacterial Activity of [5-(Pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-Hydrazide Derivatives, Farmaco, 56, 587-592, 2001.
85. Loncle, C., Brunel, J.M., Vidal, N., Dherbomez, M. ve Letourneux, Y., Synthesis and Antifungal Activity of Cholesterol-Hydrazone Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39(12), 1067-1071, 2004.
86. Sriram, D., Yogeewari, P. ve Madhu, K., Synthesis and *in vitro* and *in vivo* Antimycobacterial Activity of Isonicotinoyl Hydrazones, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 4502-4505, 2005.

87. Sriram, D., Yogeeswari, P., and Devakaram, R.V., Synthesis, *in vitro* and *in vivo* Antimycobacterial Activities of Diclofenac Acid Hydrazones and Amides, *Bioorg. Med. Chem.*, 14(9), 3113-3118, 2006.
88. Sengupta, S.K., Pandey, O.P., Rai, A. ve Sinha, A., Synthesis, Spectroscopic, Thermal and Antifungal Studies on Lanthanum(III) and Praseodymium(III) Derivatives of 1,1-Diacetylferrocenyl Hydrazones, *Spectrochimica Acta Part A*, 65(1), 139-142, 2006.
89. Leite, A.C.L., Lima, R.S., Moreira, D.R.M., Cardoso, M.V.O., Brito, A.C.G., Santos, L.M.F., Hernandez, M.Z., Kiperstok, A.C., Lima, R.S., Soares, M.B.P., Synthesis, Docking and In Vitro Activity of Thiosemicarbazones, Aminoacyl-thiosemicarbazides and Acyl-thiazolidones Against *Trypanosoma cruzi*, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 3749-3757, 2006.
90. Çukurovalı, A., Yılmaz, İ., Gür, S., and Kazaz, C., Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Thiazolylhydrazone Derivatives Containing 3-Substituted Cyclobutane Ring, *Eur. J. Med. Chem.*, 41(2), 201-207, 2006.
91. Küçükgülzel, G., Kocatepe, A., Clercq, E., Şahin, F., Güllüce, M., Synthesis and Biological Activity of 4-Thiazolidinones, Thiosemicarbazides Derived from Diflunisal Hydrazide, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 353-359, 2006.
92. Groenvik, M.E., Sur L'action de L'ether Chloroxycarbonique Sur L'amidophenol, *Bull. Soc. Chim. France*, 25, 177-178, 1876.
93. Harsanyi, K., Toffler, F., Cyclization of N-(o-Hydroxyphenyl)Urethans with Alkaline Catalysts to Benzoxazol-2-ones, *Ann.*, 54(11), 1066-1068, 1964. Ref: C. A. 62, 11796g, 1965.
94. Von Chetmicki, St., Ueber das Carbonyl-o-amidophenol und Thiocarb-o-amidophenol, *Chem. Ber.*, 20, 177-178, 1887.
95. Von Meyer, F., Derivatives of o-aminophenol and α -amino- β -naphthol, *J. Prakt. Chem.*, 92, 255-271, 1915. Ref: C. A., 10, 3060, 1916.

96. Sandmeyer, T., Effect of Imido Carbonic Ester on Aromatic Ortho Compounds, Chem. Ber., 19, 2650-2657, 1886.
97. Macdonald, S.F., Chechak, A.J., A Note on The Preparation of Benzoxazolone and 2,8-Dihydroxynaphth[1,2]oxazole, Can. J. Research, 26B, 432, 1948. Ref: C. A. 42, 6807d, 1945.
98. Takahashi, T., Yoneda, F., Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. CX. Azophenoxazine Derivatives, Chem. Pharm. Bull., 6, 378, 1958. Ref: C. A. 53, 8142, 1959.
99. Heise, H., Mees, B., Benzoxazolones and Benzothiazolones, Ger. Offen., DE 2,131,366 (Cl. C07d), 22 Feb 1973. Ref: C. A. 78, 124576x, 1973.
100. Wang, S., Xiangbin, Y., Deyu, X., Improved Preparation of Muscle Relaxant Chlorzoxazone, Yiyao Gongye, 18(2), 49, 1987. Ref: C. A. 107, 198147, 1987.
101. Nachmann, R.J., o-Hydroxyphenylureas. Intermediates in the Urea Fusion Synthesis of 2-Benzoxazolinones, J. Heterocycl. Chem., 20, 1423-1425, 1983.
102. Graebe, C., Rostovzeff, S., Hoffmann reaction (conversion of amides into amines), Chem. Ber., 35, 2747-2752, 1902.
103. Ostaszynski, A., Plenkiewicz, H., Urbanski, T., Preparation of Benzoxazolones from Halosalicylhydroxamicacids and Ethyl Chloroformate, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim., 19(1), 15-20, 1971. Ref: C. A., 75, 20255p, 1971.
104. Lespagnol, C., Marcincal-Lefebvre, A., La Benzoxazolinone et ses Derives Consideres Sous l'angle de la Chimie Therapeutique, Bull. Chim. Ther., 2(5), 395-401, 1967.
105. Chen, B., Fengping, L., Synthesis of Benzoxazolone, Jingxi Huagong, 15(1), 43, 1998. Ref: C. A. 128, 243981m, 1998.

106. Meth-Cohn, O., Rhouati, S., Cyclisations of Azidoformates. Cyclisation of Aryl Azidoformates, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 5, 241-242, 1981.
107. Yamahara, T., Takamatsu, H., Benzoxazolinones, *Jpn. Kokai* 73 34,875 (Cl. 16 E34). 22 May 1973. Ref: *C. A.* 79, 66345d, 1973.
108. Nagase, K.K., Benzoxazolinones, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 58,225,072 [83,225,072] (Cl. C07D263/58), 27 Dec 1983. Ref: *C. A.* 100, 207794q, 1984.
109. White, A., 2-Benzoxazolinones, *U. S. US* 4,558,136 (Cl. 548-221: C07D263/56), 10 Dec, 1985. Ref: *C. A.* 104, 186398e, 1986.
110. Yue, Q., Bacon, C.W., Richardson, M.C., Biotransformation of 2-Benzoxazolone and 6-Methoxy-benzoxazolinone by *Fusarium Moniliforme*, *Phytochemistry*, 48(3), 451-454, 1998.
111. Sam, J., Plampin, J.N., Benzoxazoles, Potent Skeletal Muscle Relaxants, *J.Pharm.Sci.*, 53(5), 538-544, 1964.
112. Boeshagen, H., Geiger, W., A New Rearrangement of Acylated 3-Hydroxy-1,2-benzisoxazoles, *Chem. Ber.*, 103(1), 123, 1970. Ref: *C.A.* 72, 55306w, 1970.
113. Takeda, K., Ogura, H., Studies on Heterocyclic Compounds. XLIII. Insertion Reaction of Carbonyl Group Using Disuccinimido Carbonate (DSC), *Synt. Comm.*, 12(3), 213-217, 1982.
114. Nachman, R.J., 3-(1-Imidazolyl)-6-Methoxy-2-Benzoxazolinone. A by Product of the Synthesis of 6-MBOA with 1,1'-Carbonyldiimidazole, *J. Heterocycl. Chem.*, 22, 279-280, 1985.
115. Toshiyuki, M., Nobuaki, K., Shinji, M., Noboru, S., Ikuzo, N., Tsuneaki, H., A New Synthesis of Benimidazolones, Benzoxazolones and Benzothiazolone from o-Substituted Nitrobenzenes using Sulfur and Carbon Monoxide, *Nippon Kagaku Kaishi*, 7, 1331-7, 1987. Ref.: *C.A.* 108, 94463b, 1988.

116. Sicker, D., A Facile Synthesis of 6-Methoxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazole, *Synthesis*, 11, 875-876, 1989.
117. Maleski, R.J., Osborne, C.E., Cline, S.M., A Simple Synthesis of 2(3*H*)-Benzoxazolones Using Phenyl Chloroformate, *J. Heterocycl. Chem.*, 28(8), 1937-1939, 1991.
118. Fielder, D.A., Collins, F. W., Total Synthesis of 4-Acetylbenzoxazolin-2-one, *J. Nat. Prod.*, 58, 456-458, 1995.
119. Seidel, P., Ueber die Benzoxazolones, *J. Pr. Chem.*, 42(2), 455, 1890.
120. Zinner, H., Herbig, H., Benzazoles. I. The Lactam-Lactim Tautomerism of Benzoxazolinone, *Chem. Ber.*, 88, 693-697, 1955.
121. Zinner, H., Herbig, H., Benzazoles. II. The Chemical Behavior of 5,7-Dinitrobenzoxazolone Toward Diazomethane and the Chlorides of Carboxylic and Sulfonic Acids, *Chem. Ber.*, 88, 1241-1244, 1955.
122. Zinner, H., Herbig, H., Benzazole. V. Structural Proof and Mechanism of Formation of the Mannich Bases of Benzoxazolone, *Chem. Ber.*, 90, 1548-1551, 1957.
123. Zinner, H., Herbig, H., Wistup, I., Wigert, H., Benzazoles. IX. The Chemical Behavior of the Nitrobenzoxazoles., *Chem. Ber.*, 92, 407-414, 1959.
124. Zinner, H., Wigert, H., Benzazoles. XI. Amino- and Hydroxybenzoxazolones, *Chem. Ber.*, 93, 1331-1339, 1960.
125. Groth, P., Crystal Structure of Some Benzoxazolinone Derivatives, *Acta Chem. Scand.*, 27(3), 945-969, 1973.
126. Sam, J., Valentine, J.L, Preparation and Properties of Benzoxazolinones, *J. Pharm. Sci.*, 58(9), 1043-1054, 1969.

127. Hoyer, E., Noll, W., β -Hydroxyethyl-o-aminophenol Sulfone Sulfuric Acid Esters, US Patent, 3.135.779 (Cl. 260-457), 02 Jun, 1964. Ref: C. A. 64, 6566f, 1964.
128. Bonte, J.P., Lesiuer, D., Lespagnol, C., Cazin, J.C., Cazin, M., Acyl-6 Benzoxazolinones, Preparations de Quelques Produits de Transformatron, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 9(5), 497-500, 1974.
129. Kalcheva, V., Khadzhieva, B., Gulubov, B., Synthesis of 1-(2-Hydroxyaryl)-3-N-Butylureas, Izv.Khim., 21(1), 101 (1988). Ref: C.A. 110, 38740k, 1989.
130. Wagner, G., Leistner, S., Preparation of 4,6-Dinitrobenzoxazolinones and Their Splitting in 3,5-Dinitro-2-aminophenols, Pharmazie, 26, 280-282, 1971.
131. Bränstad, J., Ekberg, G., Hydrolysis of and Transformation Between Phenyl-2-oxazolidones and 2-Benzoxazolinones, Acta Pharm. Suecica, 9, 475-490, 1972.
132. Norman, G.G., Kay, D.J., Complex Metal Hydride Reactions. I. Lithium Aluminum Hydride Reduction of Heterocyclic Nuclei, J. Am. Chem. Soc., 78(2), 2167-2168, 1956.
133. Sam, J., Richmond, C.W., Hydrogenation of 3(2-Nitrobenzoyl)-2-benzoxazolinone to 1-Hydroxy-3-(2-hydroxyphenyl)quinazoline-2,4-dione, J. Heterocycl. Chem., 1, 245-246, 1964.
134. Mustafa, A., Asker, W., Hishmat, O.H., Action of Grignard Reagents. VIII. Action of Organomagnesium and Lithium Compounds on Benzo-, Naphto-(2', 3')-oxazol-2-ones and Their N-Substituted Derivatives, J. Am. Chem. Soc., 77(4), 5127-5131, 1955.
135. Varma, R.S., Nobles, W.L., Synthesis and Antibacterial Activity of Certain 3-Substituted Benzoxazolinones, J. Pharm. Sci., 57, 39-44, 1968.
136. Toyoshima, T., Nobumichi, M., Benzo-heterocyclic Compounds. VI. Synthesis of Benzoxazolinone and Benzoxazinone Derivatives. 4. Synthesis

of Mannich Base of 2-Benzoxazolinones and Their Quaternary Ammonium Salts., *Yakugaku Zasshi*, 87(12), 1548, 1967. Ref: C. A. 69, 27303n, 1968.

137. Zinner, H., Herbig, H., Wigert, H., Benzazoles. IV. Mannich Bases of Benzoxazolone, *Chem. Ber.*, 89, 2131-2136, 1956.
138. Zinner, H., Hübsch, H., Burmeister, D., Benzazoles. VI. Mannich Bases from Benzoxazolethione, *Chem. Ber.*, 90, 2246-2253, 1957.
139. Zinner, H., Wigert, H., Benzazoles. XIII. Mannich Bases of Benzoxazolone with Primary Aromatic Amines, *Chem. Ber.*, 94, 2209-2217, 1961.
140. Sam, J., Richmond, C.W., Valentine, J.L., 3-Aminoalkyl-2-benzoxazolinones, *J. Med. Chem.*, 10, 408-410, 1967.
141. Atkinson, R.S., Rees, C.W., Reactive Intermediates. Part VII. Oxidation of 3-Aminobenzoxazolin-2-one: Stereospecific Addition of the Amino Nitrene to Olefins, *J. Chem. Soc. (C)*, (5), 772-778, 1969.
142. Kalcheva, V., Simon, D., Cyanoethylation of Benzoxazolthione, Benzoxazolone and Some Benzoxazolone Derivatives, *God. Sofi. Univ. Khim. Fak.*, 64, 33, 1972. Ref: C. A. 78, 159504z, 1973.
143. Aliev, N.A., Askarov, M.A., Shakirova, E.N., Gafurova, L.N., Mokminov, A., Aripov, K.N., Preparation of 3-Benzoxazolonyl- β -propionitriles, *Uzb. Khim. Zh.*, 6, 51, 1979. Ref: C. A. 93, 46493m, 1980.
144. Aliev, A., Aflyatunova, R.G., Giasov, K., Synthesis and Biologically Active Substances in Benzoxazolinone and Benzoxazolinethione Series, *Fungitsidy*, 46, 1980. Ref: C. A. 94, 192196d, 1981.
145. D'Amico, J.J., Bollinger, F.G., Derivatives of 2-Oxo-3(2H)-Benzothiazoline-acetonitrile and Related Compounds. II. Synthesis of 2-Oxo-alkyl Esters of 3(2H)-Benzothiazolineacetimidic Acids and Related Products, *J. Heterocycl. Chem.*, 25, 1487-1496, 1988.

146. D'Amico, J.J., Herbicidal N-Substituted Benzothiazolines and Benzoxazolines, Eur. Patent, Appl. 7,772 (Cl.C07D263/58), 06 Feb 1980, US Appl. 926,470,20, 20 Jul 1978. Ref: C. A. 93, 150241p, 1980.
147. Weinstock, J., Gaitanopoulos, D.E., Stringer, O.D., Franz, R.G., Hieble, J.P., Kinter, L.B., Mann, W.A., Flaim, K.E., Gessner, G., Synthesis and Evaluation of Non-catechol D-1 and D-2 Dopamine Receptor Agonist: Benzimidazol-2-one, Benzoxazol-2-one and the Highly Potent Benzothiazol-2-one 7-Ethylamines, J. Med. Chem., 30, 1166-1176, 1987.
148. Ünlü, S., 5-Kloro-2-benzoksazolinonlar Üzerinde Çalışmalar, Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1988.
149. Lespagnol, A., Lespagnol, C., Lesieur, D., Marcincal-Lefebvre, A., Dupont, C., 3-Benzoxazolinone Alkanoic Acids, Chim. Ther., 2(5), 343, 1957. Ref: C. A. 43827s, 1968.
150. Kalcheva, V., Lozanova, K., Simov, D., Terent'ev, P.B., Synthesis of N-substituted-2-benzoxazolones, Khim. Geterotsikl. Soedin., 9, 1185, 1985. Ref: C. A. 104, 68778f, 1986.
151. Doğruer, D.S., Ünlü, S., Yeşilada, E., Şahin, M.F., N-(2pyridinyl)-2-[2(3H)-benzoxazolone-3-yl]acetamides: Synthesis, Antinociceptive and Anti-inflammatory Activity, Il Farmaco, 52(12), 745-750, 1997.
152. D'Amico, J.J., Bollinger, F.G., Synthesis of 2-Oxo-3-benzothiazolineacetyl Chloride, 5-Chloro-2-oxo-3-benzothiazolineacetyl Chloride and Derivatives, J. Heterocycl. Chem., 25(4), 1183-1190, 1988.
153. Önkol, T., Doğruer, D., Ito, S., Şahin, M.F., Synthesis and Antinociceptive Activity of (5-Chloro-2-benzothiazolinon-3-yl)acetamide Derivatives, Arch. Pharm, 333, 337-340, 2000.
154. Zinner, H., Randow, F., Wigert, H., (Benzoxazolonyl-3)-carbonsäuren, J. Prakt. Chem., 33, 130-138, 1966.

155. Lozanova, K., Kalcheva, V., Synthesis and Interaction of 3-Phenacyl-2-Benzoxazolones with Nucleophilic Reagents, *Izv. Khim.*, 21(3), 367, 1988. Ref: C. A. 111, 77968q, 1989.
156. D'Amico, J.J., Bollinger, F.G., Derivatives of 3-(2-Hydroxyethyl)-2-Benzothiazolinone and Related Compounds, *J. Heterocycl. Chem.*, 25, 1601, 1988.
157. D'Amico, J.J., Bollinger, F.G., Carbamates, Thiolcarbamates, Dithiocarbamates and Thiocarbamates Derived From 2-Benzothiazolinone and Benzoxazolinone, *J. Heterocycl. Chem.*, 26, 655-660, 1989.
158. D'Amico, J.J., Bollinger, F.G., Synthesis of 3-Substituted-2-Benzothiazolinone, Benzoxazolinone and Benzothiazolinone-2-thione, *J. Heterocycl. Chem.*, 26, 1245-1253, 1989.
159. Clark, R.L., Pessolano, A.A., Synthesis of Some Substituted Benzoxazolones, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1662-1664, 1958.
160. Baker, J.K., Nitrosation of Benzoxazolinone, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 16(6), 743-745, 1976.
161. Scudi, J.V., Bush, R.P., A Stable Derivative of 1-Amino-2-hydroxybenzene-4-sulfonamides, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 879-880, 1941.
162. Yous, S., Poupaert, J.H., Lesieur, I., Depreux, P., Lesieur, D., AlCl_3 -DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to the Acylation Reaction of 2(3H)-Benzothiazolones, *J. Org. Chem.*, 59, 1574-1576, 1994.
163. Aichaoui, H., Poupaert, J.H., Lesieur, D., Henichart, J.P., Regioselectivity in the C-Acylation of 2(3H)-Benzoxazolones, *Tetrahedron*, 47(33), 6649-6654, 1991.
164. Moussavi, Z., Bonte, J.P., Lesieur, D., Leinot, M., Lamar, J.C., Tisne-Versailles, J., 6-(4-Arylpiperazinobutyryl)benzoxazolinones and Reduction Products: Chemical and Pharmacodynamic Study, *Farmaco*, 44(1), 77-78, 1989.

- 165.** Aichaoui, H., Poupaert, J.H., Lesieur, D., Henichart, J.P., AlCl_3 -DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to 2(3H)benzoxazolones in Haworth Reaction, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 101(2), 1053-1061, 1992.
- 166.** Cotellet, N., Cotellet, P., Lesieur, D., Acylation of 2,3-Dihydrobenzoxazol-2-one in Two-Steps Method Involving an Acyl Migration, *Synth. Comm.*, 19(18), 3259-3266, 1989.
- 167.** Uçar, H., Van Derpoorten, K., Kanyonyo, M., Isa, M., Lambert, D., Lesieur, D., Poupaert, J., Synthesis of 6-Benzoyl-2(3H)-benzoxazolone and 6-Benzoyl-2(3H)-benzothiazolones, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 105(12), 773-776, 1996.
- 168.** Uçar, H., Derpoorten, K.V., Depovere, P., Lesieur, D., Isa, M., Masereel, B., Delarge, J., Poupaert, J.H., Fries Like Rearrangement: a Novel And Efficient Method for Synthesis of 6-Acyl-2(3H)-benzoxazolones and 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones, *Tetrahedron*, 54, 1763-1772, 1998.
- 169.** Erdoğan, H., Şafak, C., Ertan, M., Yuluğ, N., Synthesis of Some Aylidenehydrazinethiazoles and Their Antimicrobial Activities, *J. Ind. Chem. Soc.*, 66, 45-47, 1989.
- 170.** Katsura, Y., Nishino, S., Takasugi, H., Studies on Antiulcer Drugs. I. Synthesis and Antiulcer Activities of Imidazo[1,2-a]pyridinyl-2-oxobenzoxazolidines-3-oxo-1,4-benzoxazines and Related Compounds, *Chem. Pharm. Bull.*, 39(11), 2937-2943, 1991.
- 171.** Uçar, H., Derpoorten, K.V., Poupaert, J.H., AlCl_3 -DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to the Synthesis of Symmetrical Benzophenone Derivatives, *Heterocycles*, 45(4), 805-810, 1997.
- 172.** Şafak, C., Erdoğan, H., Ertan, M., Sunal, R., Synthesis of Some Substituted Carbamodithioic Acid Esters and Their Anticholinergic Properties, *Arch. Pharm.*, 321, 859-861, 1988.

173. Abdelaal, S.M., Kong, S., Bauer, L., Synthesis of 1-[3-Methyl-2-(3H)benzazolon-5- or 6-yl]-4-{4-[cis-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyleneoxyphenyl}piperazines, J. Heterocycl. Chem., 29, 1069-1076, 1992.
174. Bhalerao, U.T., Gawali, B.B., A New Synthesis of Linear and Angular Dihydrofurobenzoxazolin-2(3H)-ones, Ind. J. Chem., 32B, 413-417, 1993.
175. Nagamatsu, T., Kunieda, T., New Phosphorylating Agents for General Synthesis of Mixed Phosphate Esters, Tetrahedron Letters, 28(21), 2375-2378, 1987.
176. Otsubo, T., Matsukawa, C., Ishizuka, T., Kunieda, T., New Condensing Reagents: Thiophosphorus Compounds Activated by 2-Oxazolone and 2-Benzoxazolinone Heterocycles, Heterocycles, 33(1), 131-134, 1992.
177. Kalcheva, V., Mincheva, Z., Andreeva, P., Synthesis and In Vitro Activity of New Cephalosporin Derivatives Containing a Benzoxazolone Ring, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(9), 1030-1034, 1990.
178. Rodgers, J.D., Johnson, B.L., Wang, H., Greenberg, R.A., Erickson-Viitanen, S., Klabe, R.M., Cordova, B. C., Rayner, M.M., Lam, G.N., Chang, C.H., Potent Cyclic Urea HIV Protease Inhibitors with Benzofused Heterocycles as P2/P2' Groups, Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(24), 2919-2924, 1996.
179. Kracmar, J., Kracmarova, J., Remsova, M., Kovarovva, A., Ultraviolet Spectrophotometry in Drug Control XI. Drug Molecules Containing Chromophores and Auxochromes in Monocyclic (Pyrazolone, Pyrazolidine, Pyridazine, Pyrimidine and Pyrazine) or Bicyclic Systems (Benzoxazole, Benzimidazole, benzothiazole, Benzothiadiazole and Indene), Cesk. Farm., 38(3), 97, 1989. Ref: C. A. 111, 102812u, 1989.
180. Kracmar, J., Kracmarova, J., Remsova, M., Kovarova, A., Moravcova, B., Helingerova, H., Ultraviolet Spectrophotometry in Drug Analysis. Part 41. Drug with Chromophores and Auxochromes in Monocyclic (Pyrazolone, Pyrazolidine, Pyridazine, Pyrimidine and Pyrazine) or Bicyclic Systems

(Benzoxazole, Benzimidazole, benzothiazole, Benzothiadiazole and Indene), Pharmazie, 43(10), 681-686, 1988.

181. Desai, R.D., Hunter, R.F., Rahman, A., Khalidi, K., Firdaus, A.A., Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds . XI. α - and β -Naphthoxazole and 5-Bromobenzoxazole Derivatives. The Ultraviolet-Absorption Spectra of Some Tautomeric Selenazoles, J. Chem. Soc., 321-329, 1938.
182. Ferrando, F.S., Assignment of Quaternary Carbons via Two-Bond Heteronuclear Selective NOE Difference, a Useful Structure Elucidation Aid, Mag. Res. Chem., 23(3), 185-191, 1985.
183. Aichaoui, H., Lesieur, D., Henichart, J.P., A Convenient and Efficient Method for the Preparation of 6-Acyl-2(3H)Benzoxazolones, J. Heterocycl. Chem., 29, 171-175, 1992.
184. Barbry, D., Couturier, D., Merdji, B., Lesieur, D., Lespagnol, C., ^1H and ^{13}C -NMR Study of Derivatives of Benzoxazolinone, Org. Mag. Res., 19(2), 116-119, 1982.
185. Llinares, J., Galy, J.P., Faure, R., Vincent, E.J., Elguero, J., Structure and Reactivity of Benzoxazoles: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Study, Can. J. Chem., 57, 937-945, 1979.
186. Demir Erol, D., Erdoğan, H., Akgün, H., Spectral Analysis of Some 3,6-Disubstituted-2(3H)-Benzoxazolones, FABAD J. Pharm. Sci., 19(3), 107-110, 1994.
187. Thomson, M.L., Dejongh, D.C., Pyrolyses and Mass Spectra of 2-Benzoxazolinone, 2-Benzimidazolinone and 2-Benzothiazolinone, Can. J. Chem., 51, 3313-3321, 1973.
188. Lespagnol, A., Durbet, M., Hypnotic action of benzoxazolone derivatives, C. R. Seances Soc. Biol. Fil., 135, 1255-1258, 1941.

189. Lespagnol, A., Lefebvre, Mme., Hypnotic Effect of Benzoxazolone Substituents, *Bull. Soc. Chim.*, 12, 386-388, 1945.
190. Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H., Synthetic Anticonvulsants. Preparation and Properties of Some Benzoxazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 905-907, 1945.
191. Orcutt, J.A., Prytherch, J.B., Konicov, M., Michaelson, S.M., Some New Compounds Exhibiting Selective Central Nerve Depressant Activities. I. Preliminary Observations, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 152(1-2), 121-131, 1964.
192. Dalkara, S., Çalış, Ü., Sunal R., Synthesis and Anticonvulsant Activity of Some New 2(3H)-benzoxazolone Derivatives, *J. Pharm. Belg.*, 43(5), 372-378, 1988.
193. Uçar, H., Derpoorten, K.V., Cacciaguerra, S., Spampinato, S., Stables, J.P., Depovere, P., Isa, M., Masereel, B., Delarge, J., Poupaert, J.H., Synthesis and Anticonvulsant Activity of 2(3H)-Benzoxazolone and 2(3H)-Benzthiazolone Derivatives, *J. Med. Chem.*, 41, 1138-1145, 1998.
194. Brunet, C., Cazin, J.C., Cazin, M., Antioedematous Properties of Benzoxazolinone- β -Amino-Ketones, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 30(8), 1287-1291, 1980.
195. Cazin, M., Lesieur, I., Boniface, B., Boniface, M., Lesieur, D., Cazin, J. C., In Vitro Study of the Inhibitory Effect of Various β -Aminoketones on Platelet Agregation, *Acta Ther.*, 6(3), 205-211, 1980.
196. Kitaura, Y., Oku, T., Baba, Y., Kasahara, C., Hashimoto, M., Benzoxazolinone and Benzothiazolone Derivatives, *PCT Int. Appl. WO* 85 01.289, 28 Mar 1985. Ref: C.A. 103, 87865c, 1985.
197. Bagley, J.R., Thomas, S.A., Rudo, F.G., Spencer, H.K., Doorley, B.M., Ossipov, M.H., Jerussi, T.P., Benvenga, M.J., Spaulding, T., New 1-

- (Heterocyclyalkyl)-4-(propionanilido)-4-piperidinyl Methyl Ester and Methylene Methyl Ether Analgesics, *J. Med. Chem.*, 34, 827-841, 1991.
- 198.** Varma Rajendra, S., Potential Biologically Active Agents VI. Synthesis of 3-Substituted-6-Nitrobenzoxazolin-2-ones, *Curr. Sci.*, 42, 464-466, 1973.
 - 199.** Sen Gupta, A.K., Garg, M., Chandra, U., Synthesis of Some New Mannich Bases Derived from Substituted Benzimidazole, Benzoxazole-2-one, Benzoxazol-2-thione, Oxadiazol-2-thiones and Their Biological Activities, *J. Indian Chem. Soc.*, 56(12), 1230-1232, 1979.
 - 200.** Erdoğan, H., Şafak, C., Balkan, A., Palaska, E., Yuluğ, N., Studies on Some S-(3-Methylbenzoxazolone-6-yl)acetyl/propionyl 4-Substituted Pierazinocarbamodithioic Acid Derivatives, *H. Ü. Ecz. Fak. Der.*, 11, 13-20, 1991.
 - 201.** Shibata, T., Sugimura, Y., Synthetic Studies of 1- β -Methylcarbapenem Antibiotics, *The Journal of Antibiotics*, XLII(3), 374-381, 1989.
 - 202.** Sam, J., Plampin, J.N., Poos, G.I., Methylated 2-Amino-5-chlorobenzoxazoles, *J. Org. Chem.*, 23, 1500-1503, 1958.
 - 203.** Sam, J., Valentine, J.L., Richmond, C.W., 3-Substituted-2-benzoxazolinones, *J. Pharm. Sci.*, 57(10), 1763-1768, 1968.
 - 204.** Advani, S., Sam, J., Potential Anticancer and Antiviral Agents. Substituted 3-[1'(2',3',4'-tri-O-benzoyl- β -D-ribosepyranosyl)]-2-benzoxazolinones (1), *J. Heterocycl. Chem.*, 5, 119-122, 1968.
 - 205.** Houssin, R., Vaccher, M.P., Henichart, J.P., Lesieur, D., Synthesis and Configurational Study of 2-Arylmorpholines, *Heterocycles*, 34(7), 1343-1352, 1992.
 - 206.** Von der Saal, W., Hölck, J.P., Kampe, W., Metens, A., Müller-Beckmann, B., Nonsteroidal Cardiotonics. 2.The Inotropic Activity of Linear Tricyclic 5,6,5 Fused Heterocycles, *J. Med. Chem.*, 32, 1481-1491, 1989.

207. Fischer, E., Besthorn, E., Über Die Hydrazinverbindungen, Ann., 212, 316 (1882).
208. Bellotti, A., Bava, A.M.C., Hydrazine Derivatives of p-Aminosalicylic Acid, Boll. Chim. Farm., 94, 89-93, 1955.
209. Lora-Tamayo, M., Alonso, G., Madronero, R., Antituberculeux Potentiels. I. 1-Aroylthiosemicarbazides, Bull. Soc. Chim. France, 1020-1023, 1964.
210. Mohan, J., Anjaneyulu, G.S.R., Verma, P., Yamini, K.V.S., Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atom: Synthesis and Antimicrobial Activity of *s*-Triazolo [3,4-*b*]-[1,3,4]thiadiazines, Thiazolo[3,2-*b*]-*s*-triazoles and Isomeric Thiazolo-[2,3-*c*]-*s*-triazoles, Indian J. Chem., 29B, 88-90, 1990.
211. Dubey, A.K., Sangwan, N.K., Synthesis and Antifungal activity of 5-(3,5-Diphenylpyrazol-4-yloxymethyl)-2-(4-oxo-2-substituted phenyl-3-thiazolidinyl)-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazoles and Related Compounds, Ind. J. Chem., 33, 1043-1047, 1994.
212. Li, Z., Wang, X., Da, Y., Synthesis of 2-(5-(2-Chlorophenyl)-2-Furoylamido)-5-Aryloxymethyl-1,3,4-Thiadiazoles Under Microwawe Irradiation, Synth. Commun., 31(12), 1829-1836, 2001.
213. Pulvermacher, G., Ueber Einige Abdömmlinge des Thiosemicarbazids, Ber., 26, 2812-2813, 1893.
214. Pulvermacher, G., Ueber Einige Abkömmlinge des Thiosemicarbazids und Umsetzungsproducte Derselben, Ber., 27, 613-630, 1894.
215. Marckwald, W., Bott, A., Ueber das 1-Benzoyl-4-phenyl Thiosemicarbazid, Ber., 29, 2914-2920, 1896.
216. Zota, V., Gasmel, A., 1,2,4-Triazole Series. II. Condensation of Some Hydrazides of the Triazole Mercaptoacetic Acids With Isothiocyanates, Farmacia, 14(1), 13-20, 1966. Ref: C.A. 65, 2251b,c,d, 1966.

217. Matel, I., Comanita, E., New Acylthiosemicarbazides and Semicarbazide Syntheses, Bull. Inst. Politeh. Iasi, 12(1-2), 189-198, 1966. Ref: C.A. 68, 87001b, 1968.
218. Singh, H.H., Nagar, S., Chaudhari, A. ve Parmar, S.S., Inhibition of Pyruvic Acid Oxidation by 2,5-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles, J. Pharm. Sci., 62, 504-507, 1973.
219. Ram, V.J., Pandey, H.N., Synthesis of 5-Membered Hetrocycles and Related Compounds, Chem. Pharm. Bull., 22(12), 2778-2783, 1974.
220. Xu, M., Lei, X., Chemotherapeutic Studies on Schistosomiasis XXXVI. Synthesis of 4-Phenyl and 4-Allyl-5-(2-pyrazinyl)-1,2,4-triazole-3-thione Derivatives, Yaoxue Xuebao, 20(2), 100-104, 1985. Ref: C.A. 103, 104893e, 1985.
221. Adhikari, V.A., Badiger, V.V., Synthesis & Biological Activities of Isoxazalo [5,4-d] Pyrimidinyl-oxymethyl-thiadiazoles, -oxadiazoles & -triazoles, Ind. J. Chem., 27, 542-547, 1988.
222. Raman, K., Singh, H.K., Salzman, S.K., Parmar, S.S., Substituted Thiosemicarbazides and Corresponding Cyclized 1,3,4-Oxadiazoles and Their Anti-Inflammatory Activity, J. Pharm. Sci., 82, 167-169, 1993.
223. Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A., Shekari, M., Synthesis of Substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-Oxadiazoles, and 1,2,4-Triazoles, J. Heterocycl. Chem, 32, 1235-1239, 1995.
224. Ulusoy, N., Kiraz, M., Küçükbaşmacı, Ö., New 6-(4-Bromophenyl)-imidazo[2,1-*b*]thiazole Derivatives: Synthesis and Antimicrobial Activity, Monatsh. Chem., 133, 1305-1315, 2002.
225. Parmar, S.S., Joshi, P.C., Ali, B. ve Cornatzer, W.E., Anticonvulsant Activity and Inhibition of Respiration in Rat Brain Homogenates by Substituted Oxadiazoles, J. Pharm. Sci., 63, 872-875, 1974.

- 226.** Buu-Hoi, N.P., Xuong, N.D., Nam, N.H., A New Family of Tuberculostatic Compounds: The-1-Acyl-4-arylthiosemicarbazides, *Compt. Rend.*, 238, 295-297, 1954. Ref: C.A. 49, 3185d,e,f, 1955.
- 227.** Jaiswal, K.R., Parmar, S.S., Singh, S.P., Barthwal, J.P., Synthesis of 5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-4-substituted Aryl-3-hydrazino carbonyl methyl thio-4H-1,2,4-triazoles as Possible Antiinflammatory Agents, *J. Heterocycl. Chem.*, 16, 561-565, 1979.
- 228.** Maxwell, J.R., Wasdahl, D.A., Wolfson, A.C., Stenberg, V.I., Synthesis of 5-Aryl-2H-tetrazoles, 5-Aryl-2H-tetrazole-2-acetic Acids, and [(4-phenyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetic Acids as Possible Superoxide Scavengers and Antiinflammatory Agents, *J. Med. Chem.*, 27, 1565-1570, 1984.
- 229.** Labouta, I.M., Hassan, A.M.M., Aboulwafa, O.M., Kader, O., Synthesis of Some Substituted Benzimidazoles with Potential Antimicrobial Activity, *Monatsh. für Chem.* 120, 571-574, 1989.
- 230.** Habib, N.S., Abdel-Hamid, S., El-Havash, M., Synthesis of Benzimidazole Derivatives As Potential Antimicrobial Agents, *Il Farmaco*, 44(12), 1225-1232, 1989.
- 231.** Nargund, L.V.G., Reddy, G.R.N., Hariprasad, V., Anti-Inflammatory Activity of Substituted 1,3,4-Oxadiazoles, *J. Pharm. Sci.*, 83, 246-248, 1994.
- 232.** Zamani, K., Faghihi, K., Sangi, M.R., Zolgharnein, J., Synthesis of Some New Substituted 1,2,4-Thiadiazole and Their Derivatives, *Turk. J. Chem*, 27, 119-125, 2003.
- 233.** Ambroggi, V., Bloch, K., Daturi, S., Logemann, W., Parenti, M.A., Synthesis of Pyrazine Derivatives as Potential Hypoglycemic agents, *J. Pharm. Sci.*, 61(9), 1483-1486, 1972.

- 234.** Bahadur, S., Singh, S.P. ve Shukla, M.K., Synthesis of Some New Thiosemicarbazides, Thiadiazoles, Triazoles and Their Derivatives as Potential Antiviral Agents, *Arch. Pharm.*, 315, 312-317, 1982.
- 235.** Basavaraja, K.M., Agasimundin, Y.S., Studies in Benzofurans: Part XIII-Synthesis of Substituted 1,3,4-Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl and 1,2,4-Triazolylbenzofurans, *Indian J. Chem., Sect. B.*, 22B(5), 458-461, 1983.
- 236.** Fülöp, F., Semega, É., Dombi, G. ve Bernáth, G., Saturated Heterocycles, Part 161 [1]. Synthesis of 2-Hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles, *J. Heterocycl. Chem.*, 27, 951-955, 1990.
- 237.** Hearn, M.J., Chen, M.F., Cynamon, M.H., Wang'ondur, R. ve Webster, E.R., Preparation and Properties of New Antitubercular Thioureas and Thiosemicarbazides, *J. Sul. Chem.*, 27(2), 149-164, 2006.
- 238.** Ainsworth, C., Jones, R.G., 3-Aminoalkyl-1,2,4-triazoles, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5651-5654, 1954.
- 239.** Sherman, W.R., 5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles, and 1,3,5-Triazines, *J. Org. Chem.*, 26, 88-95, 1961.
- 240.** Singh, H., Yadav, L.D.S., Synthesis of Some 5-Aryl-2-heteroaryl/heteroarylamino-1,3,4-oxadiazoles as Potential Fungicides, *Agr. Biol. Chem.*, 40(4), 759-764, 1976.
- 241.** Kane, J.M., Staeger, M.A., Dalton, C.R., Miller, F.P., Dudley, M.W., Ogden, A.M.L., Kehne, J.H., Ketteler, H.J., McCloskey, T.C., Senyah, Y., Chmielewski, P.A. ve Miller, J.A., 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as Selective Antagonists of Strychnine-Induced Convulsions and Potential Antispastic Agents, *J. Med. Chem.*, 37, 125-132, 1994.
- 242.** Kane, J.M., Dudley, M.W., Sorensen, S.M., Miller, F.P., 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as Potential Antidepressant Agents, *J. Med. Chem.*, 31, 1253-1258, 1988.

243. Malbec, F., Milcent, R. ve Barbier, G., Dérivés de la Dihydro-2,4 triazole-1,2,4 thione-3 et de l'Amino-2 thiadiazole-1,3,4 à Partir de Nouvelles Thiosemicarbazones d'esters, *J. Heterocycl. Chem.*, 21, 1689-1698, 1984.
244. Bilgin, A.A., 1-Tiyokarbamoilpirazolonlar I, *Hacettepe Üniversitesi Ecz. Fak. Der.*, 1(2), 75-83, 1981.
245. Freund, M., Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und Seiner Homologen, *Ber.*, 29, 2483-2490, 1896.
246. Demetrescu, C. ve Manu, V., Über die Cyclisierung von N₁-Acyl-N₄-arylthiosemicarbaziden, *Pharmazie*, 27, 439-442, 1972.
247. Jigajinni, V.B., Bennur, S.C., Bennur, R.S., Badiger, V.V., Synthesis of 1-(2-Furoyl)-4-substituted Thiosemicarbazides and Their Transformation to Certain 5-Membered Heterocycles, *J. Karnatak Univ., Sci.*, 20, 1-10, 1975.
248. Jigajinni, V.B., Bennur, S.C., Bennur, R.S., Badiger, V.V., Synthesis of Substituted Thiosemicarbazides and Their Conversation to 1,2,4-Triazoles, 1,3,4-Thiadiazoles, and 1,3,4-Oxadiazoles, *J. Karnatak Univ., Sci.*, 21, 176-187, 1976.
249. Sen Gupta, P.K., Ray, M.R., Chakravorti, S.S., Quinoline Derivatives: Part XXII. Synthesis of Some Substituted Quinolyl-1,2,4-triazole, -1,3,4-thiadiazole, -1,3,4-oxadiazole Derivatives, *Indian J. Chem., Sect. B*, 16B(3), 231-234, 1978.
250. Comanita, E., Tutoveanu, M., Acyl Semicarbazides and Thiosemicarbazides of Naphthylacetic Hydrazide. Cyclization Products, *Bull. Inst. Politeh. Iasi*, 15(1-2), 89-97, 1969. Ref: C.A. 74, 141652d, 1971.
251. Tutoveanu, M., Kasper, A., Steinberg, S., Naphthoxyacetic Acid Derivatives, *Bull. Inst. Politeh. Iasi*, 18(3-4), 125-136, 1972. Ref: C.A. 80, 59762e, 1974.
252. Abdel-Aal, M.T., El-Sayed, W.A., Abdel Aleem, A.H., El Ashry E.S.H., Synthesis of Some Functionalized Arylaminomethyl-1,2,4-triazoles, 1,3,4-Oxa- and Thiadiazoles, *Pharmazie*, 58, 788-792, 2003.

- 253.** Hovsepian, T.R., Dilanian, E.R., Engoyan, A.P. ve Melik-Ohanjanian, R.G., Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazoles and 1,3,4-Thiadiazoles, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 40, 1194-1198, 2004.
- 254.** Gawande, N.G., Shingare, M.S., Synthesis of Some Thiazolyl-thiosemicarbazides, Triazoles, Oxadiazoles, Thiadiazoles & Their Microbial Activity, *Ind. J. Chem.*, 26B, 387-389, 1987.
- 255.** Weidinger, H. ve Kranz, J., Synthese von 1,3,4-Thiodiazolen, *Chem. Ber.*, 96, 1059-1063, 1963.
- 256.** Raman, K., Parmar, S.S. ve Salzman, S.K., Anti-inflammatory Activity of Substituted 1,3,4-Oxadiazoles, *J. Pharm. Sci.*, 78, 999-1002, 1989.
- 257.** Golovlyova, S.M., Moskvichev, Yu.A., Alov, E.M., Kobylinsky, D.B., Ermolaeva, V.V., Synthesis of Novel Five-Membered Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds From Derivatives of Arylsulfonyl- and Arylthioacetic and-Propionic Acids, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 37, 1102-1106, 2001.
- 258.** Willems, J.F., Vandenberghe, A.L., Photographic Antibronzing agent, British Patent, GB 1138587. Ref: C.A. 70, 107521t, 1969.
- 259.** Koshy, L. ve Joshua, C.P., Reaction of 4-Alkyl/arylthiosemicarbazides with Cyanamides, *Ind. J. Chem.*, 25B, 530-531, 1986.
- 260.** Joshua, C.P., Lissamma, K. ve Joseph, K.M., Interaction of 4-Alkylthiosemicarbazide hydrochlorides with Arylcyanamides: Formation of 4-Alkyl-3-arylamino-1,2,4-triazoline-5-thiones, *Ind. J. Chem.*, 29B, 315-318, 1990.
- 261.** Mustafa, S.M., Nair, V.A., Chittoor, J.P. ve Krishnapillai, S., Synthesis of 1,2,4-Triazoles and Thiazoles from Thiosemicarbazide and its Derivatives, *Mini-Reviews in Org. Chem.*, 1, 375-385, 2004.
- 262.** Mohsen, A., Omar, M.E., Ashour, F.A. ve Bourdais, J., The Cyclodesulfurization of Thio-Compounds. Part XVII. Synthesis of Some

Novel 2-Substituted Amino-3,4-dihydro-5*H*-1,3,4-benzotriazepin-5-ones by Cyclodesulfurization of Thiosemicarbazides with Dicyclohexylcarbodiimide (DCC), J. Heterocycl. Chem., 16, 1435-1438, 1979.

263. Buccheri, F., Cusmano, G., Gruttadauria, M., Noto, R. ve Werber, G., A Study of the Behaviour of 2,4-Substituted Thiosemicarbazides Toward Orthoesters: Formation of Mesoionic Compounds, J. Heterocycl. Chem., 34, 1447-1451, 1997.
264. Bladin, J.A., Ueber von Dicyanphenylhydrazin Abgeleitete Verbindungen, Ber., 18, 1544-1551, 1885.
265. Bladin, J.A., Ueber Verbindungen, Welche Sich Vom Dicyanphenylhydrazin Ableiten, Ber., 19, 2598-2604, 1886.
266. Temple, C., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol.37: 1,2,4-Triazoles, John Wiley and Sons, New York, 1981.
267. Andreocci, A., Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrrodiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrrodiazols, der (3)-Pyrrodiazolcarbonsäure und des Freien Pyrrodiazols, Ber., 25, 225-230, 1892.
268. Grundmann, C., Rätz, R., Triazines. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-Triazoles, J. Org. Chem., 21(1), 1037-1038, 1956.
269. Godefroi, E.F., Wittle, E.L., The Preparation of Some Derivatives of β -(10-Phenothiazinyl)propionic Acid and β -(2-Chloro-10-phenothiazinyl)propionic Acid, J. Org. Chem., 21, 1163-1168, 1956.
270. Herbst, R.M. ve Klingbeil, J.E., Acetylation of Aryl Aminotetrazoles, J. Org. Chem., 23, 1912-1916, 1958.
271. Kröger, C.F., Sattler, W. ve Beyer, H., Die Umsetzung Methylsubstituierter Thiosemicarbazide mit Aliphatischen Carbonsäuren, Justus Liebigs Ann. Chem., 643, 128-135, 1961.

- 272.** Szilagyi, G., Dvortsak, P., Bobak, T.M., Cselenyak, J., Somogyi, T., Balogh, T., Tabi Simo, M., Preparation of 1,2,4-Triazole Sulfide Derivatives as Antiinflammatories and Antirheumatics, Hung. Teljes HU 42,760 (Cl. C07D249/12), 28 Aug 1987, Appl. 85/1,171, 28 Mar 1985. Ref: C.A. 109, 93015r, 1988.
- 273.** Kovalev, E.G., Postovskii, I. Y., 1,3,4-Triazoles. IX. Synthesis of Some Substituted 1-Phenyl-1,2,4-triazoles, Khim. Geterotsikl. Soedin. 4(4), 740-2, 1968. Ref: C.A. 70, 37729r, 1969.
- 274.** Dobosz, M., Sikorska, M., The Reactions of Cyclization of Thiosemicarbazide Derivatives With 1,2,4-Triazole System I. The Reactions of Cyclization of Thiosemicarbazide Derivatives of 1,2,4-Triazole-1-Acetic Acid, Acta Polo. Pharma.-Drug Res., 51, 369-376, 1994.
- 275.** Sen Gupta, A.K., Hajela, K. ve Bhattacharya, T., Synthesis and Evaluation of AchE Inhibitory Activity of 5,6-Diaryl-1,2,4-triazinyloxyacetyl-4-substituted Thiosemicarbazides, Triazoles and N-Benzylidene Derivatives, J. Heterocycl. Chem., 20, 507-510, 1983.
- 276.** Kurzer, F. ve Secker, J.L., Addition-Cyclisations of Ethoxycarbonyl Isothiocyanate with Hydrazine Derivatives as a Source of Thiadiazoles and Triazoles, J. Heterocycl. Chem., 26, 355-360, 1989.
- 277.** Mizukura, N., Kawashima, Y., Iizuka, H., Nakagawa, S., Preparation of 4-Amino-1,2,4-triazoline-5-thiones as Pharmaceuticals, Agrochemicals and Photographic Coupler Intermediates, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 99,063 [88 99,063] (Cl. C07D249/12), 30 Apr 1988, Appl. 86/243,120, 15 Oct 1986. Ref: C.A. 109, 211093q, 1988.
- 278.** Stollé, R., Bowles, P.E., Über Thiocarbohydrazid, Ber., 41, 1099-1102, 1908.
- 279.** Beyer, H. ve Kröger, C. F., Die Reaktion von Thiocarbohydrazid und Thiosemicarbazid mit Aliphatischen Carbonsäuren und Ihren Derivaten, Justus Liebigs Ann., 637, 135-145, 1960.

280. Kurzer, F. ve Wilkinson, M., Heterocyclic Compounds from Urea Derivates. Part XVII. Reactions of 1-Phenylcarbonohydrazide and 1-Phenylthiocarbonohydrazide with Carbodiimides, J. Chem. Soc. (C), 26-34, 1970.
281. Ayça, E., İkizler, A.A. ve Aslan, R., Preparations and Some Reactions of Aromatic Ester Thiosemicarbazones, Chim. Acta Turc., 12, 305-314, 1984.
282. Landquist, J.K., Oxidative Cyclisation of Ketone Thiosemicarbazones. Part II. Derivatives of Phenoxyacetone, J. Chem. Soc. (C), 323-324, 1970.
283. Milcent, R., Malbec, F., 2,4-Dihydro-1,2,4-triazole-3-thiones Disubstituted in Positions 4 and 5, French Patent, FR 2546887. Ref: C.A. 103, 104977k, 1985.
284. Milcent, R. ve Nguyen, T., Reaction of Sulfur Monochloride with Some Aromatic Aldehyde Semicarbazones and Thiosemicarbazones: New Synthesis of Substituted 2,4-Dihydro-1,2,4-triazol-3-ones, 2,4-Dihydro-1,2,4-triazole-3-thiones and 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles, J. Heterocycl. Chem., 23, 881-883, 1986.
285. Tripathi, M., Dhar, D.N., Reaction of 4-Arylthiosemicarbazones with Chlorosulfonyl Isocyanate. A Novel Synthesis of Δ^1 -[1,2,4]-Triazoline-5-thiones, Synthesis, 12, 1015-1015, 1986.
286. Wegner, P., Hoemberger, G., Baumert, D., Preparation of Novel 1,2,4-Triazoles as Acaricides and Insecticides, Ger. Offen, DE 3717865. Ref: C.A. 110, 192827j, 1989.
287. Arndt, F. ve Milde, E., Ringschlüsse an Schwefelhaltigen Dicarbonhydraziden, I.: Dithio-urazol und Imino-thiourazol, Ber., 54B, 2089-2110, 1921.
288. Ernst, S., Richter, C., Hobert, A., Mariam, G.G. ve Schulze, K., Synthesis of New 1,2,4-Triazolines and 1,3,4-Thiadiazolines from Bithioureas, J. Heterocycl. Chem., 32, 275-281, 1995.

289. Suni, M.M., Nair, V.A. ve Joshua, C.P., Heterocyclization of 1-Aryl/alkyl-2-thiobiureas to 4-Aryl/alkyl-3-substituted- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-ones, *Tetrahedron*, 57, 2003-2009, 2001.
290. Hassan, E., Al-Ashmawi, M.I., Abdel-Fattah, B., Synthesis and Antimicrobial Testing of Certain Oxadiazoline and Triazole Derivatives, *Pharmazie*, 38, 833-835, 1983.
291. Pesson, M., Antoine, M., Recherches sur les Dérivés du Triazole-1,2,4. V. Amides N-dialkylés d'acides triazol-1,2,4 yl-5 carboxyliques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1590-1599, 1970.
292. Tsitsa, P., Papadaki-Valiraki, A., Siatra-Papastaioudi, T., Papadopoulou-Daifoti, Z., Vamvakidis, A., Synthèse et Activité Anticonvulsivante de Quelques Nouveaux Oxadiazoles-1,3,4 et 1H-Triazoles-1,2,4 Disubstitués, *Ann. Pharmaceutiques Françaises*, 5, 296-303, 1989.
293. Ram, V.J., Mishra, L., Pandey, N.H., Kushwaha, D.S., Pieters, L.A.C., Vlietinck, A.J., Bis Heterocycles as Potential Chemotherapeutic Agents. X. Synthesis of Bis(4-arylthiosemicarbazido), Bis(2-arylamino-1,3,4-thiodiazol-5-yl) and Bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl)pentanes and Related Compounds, *J. Heterocycl. Chem.*, 27, 351-355, 1990.
294. Potts, K.T. ve Huseby R.M., 1,2,4-Triazoles. XVI. Derivatives of the s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole Ring System, *J. Org. Chem.*, 31, 3528-3531, 1966.
295. Dobosz, M., Sikorska, M., The Reactions of Cyclization of Thiosemicarbazide Derivatives With 1,2,4-Triazole System II. The Reactions of Cyclization of Thiosemicarbazide Derivatives of 3-Methyl-5-Mercapto-1,2,4-Triazole-4-Acetic Acid, *Acta Polo. Pharma.-Drug Res.*, 51, 377-385, 1994.
296. Wang, X., Li, Z., Da, Y., Wei, B., Microwave Induced Synthesis of 2-(2-Furoylamido)-5-Aryloxymethyl-1,3,4-Thiadiazoles, *Synth. Commun.*, 31(16), 2537-2541, 2001.

- 297.** Guha, P.C., Ring Closure of Hydrazodithio- and -monothio- dicarbonamides with Acetic Anhydride, *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 1036-1042, 1923.
- 298.** Ainsworth, C., The Reaction of Thiosemicarbazide with Orthoesters, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 1973-1975, 1956.
- 299.** Leppard, D., Sauter, H., Methylation of 2-Acylamido-1,3,4-thiadiazoles. An Infrared, Proton and Carbon NMR Study, *J. Heterocycl. Chem.*, 17, 1469-1472, 1980.
- 300.** Foroumadi, A., Mansouri, S., Kiani, Z., Rahmani, A., Synthesis and In Vitro Antibacterial Evaluation of N-[5-(5-Nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones, *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 851-854, 2003.
- 301.** Kilburn, J.P., Lau, J., Jones, R.C.F., Solid-phase Synthesis of Substituted 1,3,4-Thiadiazoles, *Tetrahedron Lett.*, 44, 7825-7828, 2003.
- 302.** Demirbaş, N., Synthesis and Characterization of New Triheterocyclic Compounds Consisting of 1,2,4-Triazol-3-one, 1,3,4-Thiadiazole and 1,3,4-Oxadiazole Rings, *Turk. J. Chem.*, 29, 125-133, 2005.
- 303.** Matysiak, J., Niewiadomy, A., Application of Sulfinyl Bis(2,4-dihydroxythiobenzoyl) in the Synthesis of N-Substituted 2-Amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, *Synth. Commun.*, 36, 1621-1630, 2006.
- 304.** Sawhney, S.N., Gupta, A., Synthesis of Some 2-(5-Substituted 1,3,4-oxadiazol-2-yl)- and 2-(3-Mercapto-4-substituted-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-benzimidazoles as Potential Antiinflammatory Agents, *Ind. J. Chem.*, 30B, 407-412, 1991.
- 305.** Matysiak, J., Synthesis of 5-Substituted 2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, *J. Heterocycl. Chem.*, 43, 55-58, 2006.
- 306.** Goerdeler, J., Ohm, J., Tegtmeyer, O., Darstellung und Eigenschaften des 1,2,4- und des 1,3,4-Thiadiazoles, *Ber.*, 89, 1534, 1956.

307. Stanovnik, B. ve Tišler, M., The Structure of 2-Substituted amino-1,3,4-thiadiazoles, *J. Org. Chem.*, 25, 2234-2236, 1960.
308. Santagati, M., Modica, M., Santagati, A., Russo, F., Caruso, A., Cutuli, V., Di Pietro, E., Amico-Roxas, M., Synthesis and Pharmacological Properties of Benzothiazole, 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives, *Pharmazie*, 49, 880-884, 1994.
309. Ertan, M. ve Ersan, S., (s)-Triazol-N-Glikozitleri. VIII. Antiviral Etkili Bazı 3,5-Disüstitüe-1,2,4-triazol Türevlerinin Sentezleri ve Biyolojik Etkileri Üzerine Yapılan Çalışmalar, *Ankara Ecz. Fak. Der.*, 14, 81-93, 1984.
310. Ram, V.J., Pandey, H.N., Synthesis of Bis (1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles) and Related Compounds, *Agric. Biol. Chem.*, 41(1), 137-142, 1977.
311. Mohan, R.R., Agarwal, R., Misra, V.S., Synthesis of 2/9-Substituted Indophenazin-6-acetic Acid α -Aryl/methylbenzylidenehydrazides, 4-Aryl-1-(indophenazin-6-methylcarbonyl)-3-thiosemicarbazides & 6-(4-Aryl-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-ylmethyl)indophenazines as CNS Active & Antiinflammatory Agents, *Ind. J. Chem.*, 25B, 1234-1237, 1986.
312. Gülerman, N., Rollas, S., Kiraz, M., Ekinci, A.C., Vidin, A., Evaluation Of Antimycobacterial and Anticonvulsant Activities Of New 1-(4-Fluorobenzoyl)-4-Substituted-Thiosemicarbazide and 5-(4-Fluorophenyl)-4-Substituted-2,4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazole-3-Thione Derivatives, *Il Farmaco*, 52(11), 691-695, 1997.
313. Shah, M.H., Patki, V.M., Mhasalkar, M.Y., 1,2,4-Triazole Derivatives as Possible Diuretic Agents, *J. Sci. Ind. Res. (India)*, 21C(3), 76-78, 1962. Ref: C.A. 57, 16601g, 1962.
314. Khadse, B.G., Patel, M.R., Shah, M.H., New Piperazine Derivatives as Antibacterial Agents, *Bull. Haffkine Inst.*, 4(2), 56-59 (1976). Ref: C.A. 85, 192667x, 1976.

315. Jacobson, R.M., Nguyen, L.T., Thirugnanam, M., Preparation of 1-(Dimethylcarbamoyl)-3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazoles as Insecticides, Eur. Pat. Appl. EP 337,815 (Cl. C07D249/12), 18 Oct 1989, US Appl. 181,872, 15 Apr 1988. Ref: C.A. 112, 198386c, 1990.
316. Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. ve Demirbaş, A., Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-Alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents, Bioorg. Med. Chem., 10, 3717-3723, 2002.
317. Ciugureanu, C., Iorga, T., Iorga, I., Study of Biological Effects of Some New Thiosemicarbazides and Their Derivatives with Triazole and Thiadiazole Rings. III. Testing of the Antimicrobial Effects, Farmacia (Bucharest), 30(1), 57-64, 1982.
318. Easmon, J., Heinisch, G., Hofmann, J., Langer, T., Grunicke, H.H., Fink, J., Pürstinger, G., Thiazolyl and Benzothiazolyl Hydrazones Derived from α -(N)-Acetylpyridines and Diazines: Synthesis, Antiproliferative Activity and CoMFA Studies, Eur. J. Med. Chem., 32, 397-408, 1997.
319. Todeschini, A.R., Miranda, A.L.P., da Silva, K.C., Parrini, S.C., Barreiro E.J., Synthesis and Evaluation of Analgesic, Antiinflammatory and Antiplatelet Properties of New 2-Pyridylarylhydrazone Derivatives, Eur. J. Med. Chem. 33, 189-199, 1998.
320. Ribeiro, I.G., da Silva, K.C.M., Parrini, S.C., Miranda, A.L.P., Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J., Synthesis and Antinociceptive Properties of New Structurally Planned Imidazo[1,2-a]pyridine 3-Acylarylhydrazone Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 33, 225-235, 1998.
321. Figueiredo, J.M., Camara, C.A., Amarante, E.G., Miranda, A.L., Santos, F.M., Rodrigues, C.R., Fraga, C.A., Barreiro, E.J., Design and Synthesis of Novel Potent Antinociceptive Agents: Methyl-imidazolyl N-Acylhydrazone Derivatives, Bioorg. Med. Chem., 8, 2243-2248, 2000.

- 322.** Murineddu, G., Loriga, G., Gavini, E., Peana, A.T., Mule, A., Pinna, G.A., Synthesis and Analgesic-Anti-inflammatory Activities of Novel Acylarylhydrazones with a 5-Phenyl-4-R-3-pyrrolyl-acyl Moiety, *Arch. Pharm.*, 334, 393-398, 2001.
- 323.** Rollas, S., Gülerman, N., Erdeniz, H., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Hydrazones of 4-Fluorobenzoic acid hydrazide and 3-Acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines, *Il Farmaco*, 57, 171-174, 2002.
- 324.** Sondhi, S.M., Dinodia, M., Kumar, A., Synthesis, Anti-inflammatory and Analgesic Activity Evaluation of Some Amidine and Hydrazone Derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 4657-4663, 2006.
- 325.** Abd El-Samii, Z.K.A., Synthesis and Anti-inflammatory Activity of some Novel 1,3,4-Oxadiazole Derivatives, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 53, 143-146, 1992.
- 326.** Pabba, C., Wang, H.J., Mulligan, S.R., Chen, Z.J., Stark, T.M., Gregg, B.T., Microwave-assisted Synthesis of 1-Aryl-1H-indazoles Via One-Pot Two Step Cu-catalyzed Intramolecular N-Arylation of Arylhydrazones, *Tetrahedron Lett.*, 46, 7553-7557, 2005.
- 327.** Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Rollas, S., Synthesis, Characterization and Evaluation of Antituberculosis Activity of Some Hydrazones, *Farmaco*, 57, 595-599, 2002.
- 328.** Casarini, M.E., Ghelfi, F., Libertini, E., Pagnoni, U.M. ve Parsons A.F., 1,2-Reduction of α,β -Unsaturated Hydrazones Using Dimethylamine-Borane/p-Toluensulfonic Acid: An Easy Route to Allyl Hydrazines, *Tetrahedron*, 58, 7925-7932, 2002.
- 329.** Perdicchia, D., Licandro, E., Maiorana, S., Baldoli, C. ve Giannini, C., A New 'One-Pot' Synthesis of Hydrazides by Reduction of Hydrazones, *Tetrahedron*, 59, 7733-7742, 2003.

- 330.** Buss, J.L., Ponka, P., Hydrolysis of Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone and Its Analogs, *Biochim. Biophys. Acta*, 1619, 177-186, 2003.
- 331.** Ciesielski, M., Pufky, D. ve Döring, M., A Convenient New Synthesis of Fused 1,2,4-Triazoles: The Oxidation of Heterocyclic Hydrazones Using Copper Dichloride, *Tetrahedron*, 61,5942-5947, 2005.
- 332.** Wyrzykiewicz, E., Prukała, D., New Isomeric N-Substituted Hydrazones of 2-, 3- and 4-Pyridinecarboxaldehydes, *J.Heterocycl. Chem.* 35, 381-387, 1998.
- 333.** Palla, G., Predieri, G., Domiano, P., Conformational Behaviour and E/Z Isomerization of N-Acyl and N-Aroylhydrazones, *Tetrahedron*, 42, 3649-3654, 1986.
- 334.** Lima, P.C., Lima, L.M.; M. da Silva, K.C., O. Léda, P.H., P. De Miranda, A. L., Fraga, C.A.M., Barreiro, E., Synthesis and Analgesic Activity of Novel N-Acylarylhydrazones and Isosters, Derived from Natural Safrole, *Eur. J. Med. Chem.*, 5, 187-203, 2000.
- 335.** Cukurovali, A., Yilmaz, I., Gur, S., Kazaz, C., Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Some New Thiazolyldhydrazone Derivatives Containing 3-Substituted Cyclobutane Ring, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 201-207, 2006.
- 336.** Domer, F.R., Techniques for Evaluation of Analgetics in Animal Experiments in Pharmacological Analysis, Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA., 1971.
- 337.** Malis, J.L., Rosenthale, M.E., Glucman, M.I., Animal Pharmacology of Wy-16,225, A New Analgesic Agent, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 194(3), 488-498, 1975.
- 338.** Winter, C.A., Flataker, L., Nociceptive Thresolds as Affected by Parenteral Administration of Irritants and of Various Antinociceptive Drugs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 148, 373-379, 1965.

- 339. Witkin, L.B., Heubner, C.F., Galdi, F., O'Keefe, E., Spitaletta, P., Plummer, A.J., Pharmacology of 2-Aminoindane Hydrochloride (SU 8629), a Potent Non-narcotic Analgesic, J. Pharmacol. Exp. Ther., 133, 400-408, 1961.
- 340. The Staff of the Department of Pharmacology, University of Edinburgh and McLeod, L.J., *Methods of Assessing Analgesia* in: Pharmacological Experiments on Intact Preparations, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1970.
- 341. Deffenu, G., Pegrassi, L., Lumachi, B., Use of Bradykinin-Induced Effects in Rats as an Assay for Analgesic Drugs, J. Pharm. Pharmacol., 18, 135-135, 1966.
- 342. Thompkins, L., Lee, K.H., Comparison of Analgesic Effects of Isosteric Variations of Salicylic Acid and Aspirin (Acetylsalicylic Acid), J. Pharm. Sci., 64(5), 760-763, 1975.
- 343. Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S.W., Animal Models of Nociception, Pharmacol. Rev., 53, 597-652, 2001.
- 344. Vander, Wende, C., Margolin, S., Analgesic Test Based Upon Experimentally Induced Acute Abdominal Pain in Rats, Fed. Proc., 15, 494 1956.
- 345. Koster, R., Anderson, M., de Beer, E.J., Acetic Acid for Analgesic Screening, Fed. Proc., 18, 412-412, 1959.
- 346. Northover, B.J., The Permeability to Plasma Proteins of the Peritoneal Blood Vessels of the Mouse and the Effects of Substances that Alter Permeability, J. Pathol. Bacteriol., 85, 361-370, 1963.
- 347. Deraedt, R., Jouquey, S., Benzoni, J., Peterfalvi, M., Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis by Non-narcotic Analgesic Drug, Arch. Int. Pharmacodyn., 224, 30-42, 1976.
- 348. Gyires, K., Torma, Z., The Use of the Writhing Test in Mice for Screening Different Types of Analgesic, Arch. Int. Pharmacodyn., 267, 131-140, 1984.

349. Barlas, A., Okamoto, H., Greenbaum, L.M., T-Kininojen-The Major Plasma Kininogen in Rat Adjuvant Arthritis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 129(1), 280-286, 1985.
350. Kujubu, B.S., Fletcher, B.C., Varnum, R.W., Lim, Herschman, H.R., TIS10, A Phorbol Ester Tumor Promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 Cells, Encodes a Novel Prostaglandin Synthase/cyclooxygenase Homologue, *J. Biol. Chem.*, 266, 12866-12872, 1991.
351. Vane, J., Towards a Better Aspirin, *Nature*, 367, 215-216, 1994.
352. Griswold, D.E., Adams, J.L., Constitutive Cyclooxygenase (COX-1) and Inducible Cyclooxygenase (COX-2): Rationale for Selective Inhibition and Progress to Date, *Med. Res. Rev.*, 16, 181-206, 1996.
353. Warner, T.D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J.A., Vane, J.R., Nonsteroid Drug Selectivities for Cyclooxygenase-1 rather than Cyclooxygenase-2 are Associated with Human Gastrointestinal Toxicity; A Full in vitro Analysis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, 7563-7568, 1999.
354. Simon, L.S., Lanza, F.L., Lipsky, P.E., Hubbard, R.C., Talwalker, S., Schwartz, B.D., Isakson, P.C., Geis, G.S., Preliminary Study of the Safety and Efficacy of SC-58635, A Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitor: Efficacy and Safety in Two Placebo Controlled Trials in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis, and Studies of Gastrointestinal and Platelet Effects, *Arthritis Rheum.*, 41(9), 1591-1602, 1998.
355. Ehrlich, E.W., Dallob, A., De Lepeleire, I., Van Hecken, A., Riendeau, D., Yuan, W., Porras, A., Wittreich, J., Seibold, J.R., De Schepper, P., Mehlich, D.R., Gertz, B.J., Characterization of Rofecoxib as a Cyclooxygenase-2 Isoform Inhibitor and Demonstration of Analgesia in the Dental Pain Model, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65, 336-347, 1999.
356. Kalgutkar, A. S., Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors as Nonulcerogenic Antiinflammatory Agents, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 9, 831-849, 1999.

- 357.** Marnett, L.J., Kalgutkar, A. S., Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Discovery, Selectivity and the Future, *Trends Pharmacol. Sci.*, 20, 465-469, 1999.
- 358.** Talley, J.J., Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 7, 55-62, 1997.
- 359.** Carter, J.S., Recently Reported Inhibitors of Cyclooxygenase-2., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 21-29, 1997.
- 360.** Prasit, P., Riendeau, D., Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 32, 211-220, 1997.
- 361.** Prasit, P., Wang, Z., Brideau, C., Chan, C.C., Charleson, S., Cromlish, W., Ethier, D., Evans, J.F., Ford-Hutchinson, A.W., Gauthier, J.Y., Gordon, R., Guay, J., Gresser, M., Kargman, S., Kennedy, B., Leblanc, Y., Léger, S., Mancini, J., O'Neill, G.P., Ouellet, M., Percival, M.D., Perrier, H., Riendeau, D., Rodger, I., Tagari, P., Thérien, M., Vickers, P., Wong, E., Xu, L.J., Young, R.N., Zamboni, R., The Discovery of Rofecoxib, [MK 966, VIOXX[®], 4-(4'-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5*H*)-furanone], an Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 1773-1778, 1999.
- 362.** Ferreira, S.H., Nakamura, M., II-Prostaglandin Hyperalgesia: The Peripheral Analgesic Activity of Morphine, Enkephalins and Opioid Antagonists, *Prostaglandins*, 18(2), 191-200, 1979.
- 363.** Rafanell, J.G., Belles, L., Sanchez, M.S., Forn, J., Pharmacological Study of 2- Phosphonoxybenzoic acid (Fosfosal), a New Analgesic Drug, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 30(7), 1091-1098, 1980.
- 364.** Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W., Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544-547, 1962.
- 365.** Kasahara, Y., Hikino, H., Tsurufuji, S., Watanabe, M., Ohuchi, K., Antiinflammation Actions of Ephedrines in Acute Inflammations, *Planta Med.*, 51(4), 325-331, 1985.

- 366.** Whittle, B.A., The Use of Changes in Capillary Permeability in Mice to Distinguish Between Narcotic and Nonnarcotic Analgesics, *Br. J. Pharmacol.*, 22, 246-253, 1964.
- 367.** Awouters, F., Niemegeers, C.J.E., Lenaerts, F.M., Janssen, P.A.J, Delay of Castor Oil Diarrhoea in Rats: A New Way to Evaluate Inhibitors of Prostaglandin Biosynthesis, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 41-45, 1978.
- 368.** Tsurufuji, S., Analysis of the Action of Anti-inflammatory Drugs with the Aid of Various Inflammatory Models of Subcutaneous Pouch Type. *Therapeutic Control of Inflammatory Diseases. Advances in Inflammation Research.*, 10, 400-403, Raven Press, New York, 1986.
- 369.** Tsurufuji, S., Yoshino, S., Ohuchi, K., Induction of an Allergic Air-Pouch Inflammation in Rats, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 69, 189-198, 1982.
- 370.** Billingham, M.E.J., Davies, G.E., Experimental Models of Arthritis in Animals as Screening Tests for Drugs to Treat Arthritis in Man, *Handbook Exp. Pharmacol.*, 50, 108-144, 1979.
- 371.** Newbould, B.B., Chemotherapy of Arthritis Induced in Rats by Mycobacterial Adjuvant, *Br. J. Pharmac.*, 21, 127-136, 1963.
- 372.** Cerutti, P.A., Oxidant Stress and Carcinogenesis, *Eur. J. Clin. Invest.*, 21, 1-11, 2001.
- 373.** Cerutti, P.A., Oxy-radicals and Cancer, *Lancet* 344, 862-863, 1994.
- 374.** Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-induced Cancer, *Chemico-Biol. Interact*, 160, 1-40, 2006.
- 375.** Nakamura, Y.K., Read, M.H., Elias, J.W., Omaye, S.T., Oxidation of Serum Low-density Lipoprotein (LDL) and Antioxidant Status in Young and Elderly Humans, *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 42, 265-276, 2006.

- 376.** Ostrakhovitch, E.A., Afanas'ev, I.B., Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis Leukocytes: Suppression by Rutin and Other Antioxidants and Chelators, *Biochem. Pharmacol.*, 62, 743-746, 2001.
- 377.** Zweier, J.L., Talukder, M.A.H., The Role of Oxidants and Free Radicals in Reperfusion Injury, *Cardiovasc. Res.*, 70, 181-190, 2006.
- 378.** Chauhan, V., Chauhan, A., Oxidative Stress in Alzheimer's Disease, *Pathophysiology*, 13, 195-208, 2006.
- 379.** Davies, K.J., Delsignore, M.E., Protein Damage and Degradation by Oxygen Radicals. III. Modification of Secondary and Tertiary Structure, *J. Biol. Chem.*, 262, 9908-9913, 1987.
- 380.** Wilkinson, E., Link Identified Between Free Radicals and Protein Misfolding, *Lancet Neurol.*, 5, 558, 2006.
- 381.** Li, X.M., Shi, Y.H., Wang, F., Wang, H.S., Le, G.W., In vitro Free Radical Scavenging Activities and Effect of Synthetic Oligosaccharides on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Aged Mice, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Corrected Proof, Available online 31 July 2006.
- 382.** Bi, W., Bi, L., Cai, J., Liu, S., Peng, S., Fisher, N.O., Tok, J.B-H., Wang, G., Dual-acting Agents that Possess Free Radical Scavenging and Antithrombotic Activities: Design, Synthesis and Evaluation of Phenolic Tetrahydro- β -carboline RGD Peptide Conjugates, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 4523-4527, 2006.
- 383.** Biri, A., Kavutcu, M., Bozkurt, N., Devrim, E., Nurlu, N., Durak, İ., Investigation of Free Radical Scavenging Enzyme Activities and Lipid Peroxidation in Human Placental Tissues With Miscarriage, *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 13, 384-388, 2006.
- 384.** Sies, H., Biochemistry of Oxidative Stress, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 98(12), 1061-1076, 1986.

- 385.** Sanchez-Alvarez, R., Almeida, A., Medina, J.M., Oxidative stress in preterm rat brain is due to mitochondrial dysfunction, *Pediatr. Res.*, 51(1), 34-39, 2002.
- 386.** Carlberg, I., Mannervik, B.J., *Biol. Chem.*, Reduction of 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonate by Glutathione Reductase and the Effect of NADP⁺ on the Electron Transfer, 261(4), 1629-1635, 1986.
- 387.** El-Missry, M.A., El-Sayed, I.H. ve Othman, A.I., Protection by Metal Complexes with SOD-Mimetic Activity Against Oxidative Gastric Injury Induced by Indomethacin and Ethanol in Rats, *Ann. Clin. Biochem.*, 38(6), 694-700, 2001.
- 388.** Kim, S.Y., Kwon, O.J. ve Park, J.W., Inactivation of Catalase and Superoxide Dismutase by Singlet Oxygen Derived from Photoactivated Dye, *Biochimie*, 83(5), 437-444, 2001.
- 389.** Ceballos-Picot, I., Trivier, J.M., Nicole, A., Sinet, P.M. ve Thevenin, M., Age-Related Modifications of Copper-Zinc Superoxide Dismutase and Glutathione-Related Enzyme Activities in Human Erythrocytes, *Clin. Chem.*, 38, 66-70, 1992.
- 390.** Davies, K.J., Delsignore, M.E., Protein Damage and Degradation by Oxygen Radicals. III. Modification of Secondary and Tertiary Structure, *J. Biol. Chem.*, 262(20), 9908-9913, 1987.
- 391.** Girotti, A.W., Lipid Hydroperoxide Generation, Turnover and Effector Action in Biological Systems, *J. Lipid Res.*, 39(8), 1529-1542, 1998.
- 392.** Akerboom, T.P.M., Sies, H., Assay of Glutathione, Glutathione Disulfide, and Glutathione Mixed Disulfides in Biological Samples, *Methods Enzymol.*, 77, 373-382, 1981.
- 393.** Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction, *Anal. Biochem.* 95(2), 351-358, 1979.

394. Misra, H.P., Fridovich, I., The Role of Superoxide Anion in the Autooxidation of Epinephrine and a Simple Assay for Superoxide Dismutase, *J. Biol. Chem.*, 247, 3170-3175, 1972.
395. Ueda, M., Mozaffar, S. ve Tanaka, A., Catalase from *Candida Boidinii* 2201, *Methods Enzymol.*, 188, 463-465, 1990.
396. Habig, W.H., Pabst, M.J., Jacoby, W.B., Glutathione S-transferases, *Biol. Chem.*, 25, 7130-7134, 1974.
397. Paglia, D.E., Valentine, W.N., Studies on the Quantitative and Qualitative Characterization of Erythrocyte Glutathione Peroxidase, *J. Clin. Med.*, 70, 158-169, 1967.
398. Gyamfi, M.A., Yonamine, M., Aniya, Y., Free-radical Scavenging Action of Medicinal Herbs from Ghana *Thonningia Sanguinea* on Experimentally-Induced Liver Injuries, *Gen. Pharmacol.*, 32, 661-667, 1999.
399. Gülay, Z., Antimikrobiyal İlaçlara Direnç, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji (Ed. Ustaçelebi, Ş.)’de, Öncü Basımevi, Ankara, s. 91-108, 1999.
400. Milcent, R., Akhnazarian, A. ve Lensen, N., Synthesis of 1-(2-Hydroxyphenyl)-2,4-imidazolidinedione Derivatives through Cyclic Transformations of Ethyl 2-Oxo-3(2H)-benzoxazoleacetate Derivatives, *J. Heterocycl. Chem.*, 33, 1829-1833, 1996.
401. Barret, G.C., Iodine as a “Non Destructive” Colour Reagent in Paper- and Thin-Layer Chromatography, *Nature*, 194, 1171-1172, 1962.
402. Stahl, E., Thin-Layer Chromatography, 2. Baskı, Springer-Verlag, New York, 1969.
403. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 4th Ed., Approved Standard. M7-A4. Wayne, P.A., 1997.

- 404.** National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Methods for Dilution Antifungal Susceptibility Test for Yeasts, Approved Standard. M27-A. Wayne, P.A., 1997.

ÖZGEÇMİŞ

1981 Yılında Denizli’de doğdu. İlk öğrenimini İstiklal İlkokulu’nda, orta öğrenimini Denizli Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 1999 Yılında başladığı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi lisans öğrenimini 2003 yılında tamamladı. 2004 Yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya programında yüksek lisansa başladı. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.