

**FENİL, FURİL VE BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE ETERLERİN SENTEZİ;
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Meral BAYRAKTAR

**Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

ZONGULDAK

Ocak, 2011

KABUL:

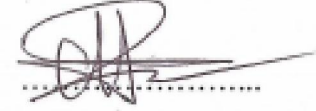
Meral BAYRAKTAR tarafından hazırlanan "FENİL, FURİL VE BENZOTRİAZOL SÜBSTİTÜE ETERLERİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir.

07/01/2011

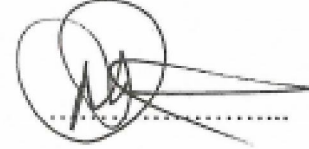
Başkan: Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN (ZKÜ)
(Tez Danışmanı)



Üye : Prof. Dr. Metin ZORA (O.D.T.Ü.)



Üye : Doç. Dr. Mahmut KÖSE (ZKÜ)



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

13/01/2011



Prof. Dr. Kemal BÜYÜKSÜZEL
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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



Meral BAYRAKTAR

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

FENİL, FURİL VE BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE ETERLERİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Meral BAYRAKTAR

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN
Ocak 2011, 95 sayfa

Son yıllarda antifungal enfeksiyonlardaki artış yeni, geniş spektrumlu ajanların gereksinimine neden olmuştur. Azoller, bu gereksinimi karşılamak üzere geliştirilen ajanlar arasında en az yan etkiye sahip bileşiklerdir fakat fazla kullanımları direnç oluşumuna neden olmuştur. Bu durum araştırmacıları, dirençli mantar türlerine karşı etkili, toksik etkisi bulunmayan yeni azol grubu antifungal ajan arayışına yönlendirmiştir.

İmidazol türevli ilaçlar (ketokonazol, mikanazol, klotrimazol) klinikte en sık kullanılan antifungallerdir. Triazol grubu içeren antifungal ilaçlar (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, and posakonazol) imidazol türevli ilaçlara benzer aktivitelere sahip olmakla birlikte daha az toksisite gösterip daha yavaş metabolize edildikleri ve daha uzun süre etkili olduklarından dolayı bu konudaki araştırmalar önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, antifungal aktivite gösteren bir bileşik olan mikonazolün yapısına benzer benzotriazol grubu içeren iki farklı aril (**6a-i** ve **13a-i**) ve alkil (**8a-c** ve **14**) eter türevlerinin sentezlenmesiyle yeni biyolojik aktif yapıların literatüre kazandırılması planlanmıştır.

ÖZET (devam ediyor)

Bu çalışmada, öncelikle 2-brom-1-feniletanon'dan (1) başlayarak 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) elde edilmiştir. Daha sonra 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) NaBH₄ ile indirgenerek 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (4) elde edilmiştir. Bundan sonra elde edilen alkol NaH varlığında çeşitli aril ve alkil halojenürlerle tepkimeye sokularak çeşitli aril (6a-i) ve alkil (8a-c) eterler sentezlenmiştir.

Daha sonra 2-asetilfuran'dan (9) başlayarak benzer reaksiyonlar sonucu fenil yerine furil süstitüe çeşitli aril (13a-i) ve alkil (14) eterler sentezlenmiştir.

Sonuç olarak, biyolojik aktivite testleri sonucu sentezlenen maddelerin bazılarının antibakteriyel özellik gösterdiği gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Benzotriazol; fenil; furil; aril eter; alkil eter; antifungal; antibakteriyel.

Bilim Kodu : 405.02.01

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

THE SYNTHESIS OF PHENYL, FURYL AND BENZOTRIAZOLE SUBSTITUTED ETHERS; INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Meral BAYRAKTAR

**Zonguldak Karaelmas University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Thesis Advisor: Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN

January 2011, 95 pages

In recent years, an increase of antifungal infections has led to the need for novel, broad spectrum agents. Azoles which are developed to meet this requirement have the least side effect but their use has led to the formation of resistance. In this situation, researchers direct search of novel azole antifungal agent which is not toxic but effective against resistant fungal species.

Imidazole drugs (ketoconazole, miconazole, klotrimazole) are the most frequently used antifungals in clinical studies. Triazole ring containing antifungal drugs (fluconazole, itraconazole, voriconazole, and posaconazole) show similar activity to imidazole drugs, their lower toxicity, slower metabolism and longer period of effectiveness make investigations on these compounds important.

In this study, being inspired of miconazole which is a compound showing antifungal activity, it is planned to obtain novel biologically active structures containing two different aryl (**6a-i** and **13a-i**) and alkyl (**8a-c** and **14**) ether derivatives.

ABSTRACT (continued)

In this study, firstly 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1-phenylethanone (**3**) was synthesized from 2-bromo-1-phenylethanone (**1**). Then 2-(1*H*-benzotriazole-1-yl)-1-phenylethanol (**4**) was obtained by reduction of 2-bromo-1-phenylethanone (**3**) with NaBH₄. And then various aryl (**6a-i**) and alkyl (**8a-c**) ethers were synthesized by the reaction of alcohol with various aryl and alkyl halides in the presence of sodium hydride.

Then aryl (**13a-i**) and alkyl (**14**) ethers bearing a furyl moiety instead of phenyl were synthesized by similar reaction pathway. In this case 2-acetylfuran (**9**) were used as starting material.

Consequently, as a result of biological activity tests, some of the synthesized compounds have been shown antibacterial activity.

Key words : Benzotriazole; phenyl; furyl; aryl ether; alkyl ether; antifungal; antibacterial.

Science Code: 405.02.01

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana daima yol gösteren, desteğini hep yanımda hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın deneysel kısmında yardımlarını esirgemeyen Öğr. Gör. Hakan TAHTACI'ya ve bir yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşım Arş. Gör. Seval ÇAPANLAR'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın mikrobiyolojik etki çalışmalarını yapan Prof. Dr. Nurten ALTANLAR'a teşekkür ederim.

Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümündeki hocalarıma ve parasal destek sağlayan ZKÜ Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca iyi ve kötü günümde hep yanımda olan, destek ve sabırlarını benden hiç esirgemeyen başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
KISALTMALAR	xxi
FORMÜLLER TABLOSU	xxiii
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2 KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1 ETERLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	3
2.2 ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	3
2.2.1 Sülfürik asit metodu.....	3
2.2.2 Williamson metodu.....	4
2.3 AZOL TÜREVLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER	5
2.4 AZOLLERİN ETKİ MEKANİZMALARI	6
2.5 LİTERATÜRDEKİ BENZER ÇALIŞMALAR.....	9
BÖLÜM 3 DENEYSEL YÖNTEMLER.....	19
3.1 FENİL SÜBSTİTÜE KETON VE ALKOL SENTEZİ	19
3.1.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) sentezi	19
3.1.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (4) sentezi	20
3.2 FURİL SÜBSTİTÜE KETON VE ALKOL SENTEZİ.....	20
3.2.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (11) sentezi	20

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.2.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (12) sentezi.....	21
3.3 ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	22
3.3.1 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6a)	22
3.3.2 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6b)	22
3.3.3 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6c)	23
3.3.4 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6d)	23
3.3.5 1-[2-(Benziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6e)	23
3.3.6 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6f).....	23
3.3.7 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6g).....	24
3.3.8 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6h).....	24
3.3.9 1-[2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6i).....	24
3.3.10 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8a)	25
3.3.11 1-(2-Etoksi-2-feniletil)-1 <i>H</i> -benzotriazol (8b)	25
3.3.12 1-[2-(Alliloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8c)	25
3.3.13 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13a)	26
3.3.14 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13b).....	26
3.3.15 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13c).....	26
3.3.16 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13d).....	27
3.3.17 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13e).....	27
3.3.18 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13f)	27
3.3.19 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13g)	28
3.3.20 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13h).....	28
3.3.21 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13i).....	28
3.3.22 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (14).....	29
3.4 SENTEZLENEN MADDELERİN MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALARI	29
BÖLÜM 4 BULGULAR VE TARTIŞMA	31
4.1 FURİL, FENİL VE 1 <i>H</i> -BENZOTRİAZOL SÜBSTİTÜE ARİL VE ALKİL ETERLERİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTE SONUÇLARI	31

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
KAYNAKLAR	39
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERİN ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI	43
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI	59
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI.....	75
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN X-RAY KRİSTALOGRAMLARI.....	91
ÖZGEÇMİŞ	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Bazı eter yapıları	3
2.2 Alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile eterlerin genel sentez reaksiyonu	4
2.3 Williamson eter sentezi	4
2.4 Çeşitli azol türevlerinin molekül yapıları	5
2.5 Azollerin ergosterol sentezini inhibe etme mekanizması	7
2.6 Santo et al. (1996) tarafından sentezlenen bazı yapılar	7
2.7 Santo et al. (1996) tarafından sentezlenen bazı yapılar	7
2.8 Santo et al. (1996) tarafından sentezlenen bazı yapılar	8
2.9 Santo et al. (1996) tarafından sentezlenen bazı yapılar	8
4.1 Fenil sübtitüe aril (6a-i) ve alkil (8a-c) eterlerin sentezi	33
4.2 Fenil sübtitüe alkol (4), aril eter (6a-i) ve alkil eter (8a-c) yapıları	34
4.3 Furil sübtitüe aril (13a-i) ve alkil (14) eterlerin sentezi	35
4.4 Furil sübtitüe alkol (12), aril eter (13a-i) ve alkil eter (14) yapıları	36
A.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	45
A.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (4) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	45
A.3 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6a) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	46
A.4 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6b) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	46
A.5 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6c) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	47
A.6 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6d) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	47
A.7 1-[2-(Benziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6e) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	48
A.8 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6f) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	48

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
A.9 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6g) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	49
A.10 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6h) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	49
A.11 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6i) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	50
A.12 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8a) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	50
A.13 1-(2-Etoksi-2-feniletil)-1 <i>H</i> -benzotriazol (8b) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	51
A.14 1-[2-(Alliloksi)-2-feniletil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8c) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	51
A.15 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (11) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	52
A.16 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (12) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	52
A.17 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13a) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	53
A.18 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13b) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	53
A.19 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13c) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	54
A.20 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13d) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	54
A.21 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furani-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13e) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	55
A.22 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13f) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	55
A.23 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13g) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	56
A.24 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13h) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	56
A.25 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13i) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	57
A.26 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (14) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu	57
B.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	61

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
B.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (4) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	61
B.3 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6a) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	62
B.4 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6b) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	62
B.5 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6c) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
B.6 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6d) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
B.7 1-[2-(Benziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6e) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	64
B.8 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6f) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	64
B.9 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6g) bileşiğine ait ¹³ C-NMRspektrumu	65
B.10 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6h) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	65
B.11 1-[2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6i) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	66
B.12 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8a) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	66
B.13 1-(2-Etoksi-2-feniletıl)-1 <i>H</i> -benzotriazol (8b) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	67
B.14 1-[2-(Alliloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8c) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	67
B.15 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (11) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	68
B.16 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (12) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	68
B.17 1-[2-(2,6-Diklorobenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13a) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	69
B.18 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13b) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	69
B.19 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13c) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	70
B.20 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13d) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	70

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
B.21 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13e) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	71
B.22 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13f) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	71
B.23 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13g) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	72
B.24 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13h) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	72
B.25 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13i) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	73
B.26 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (14) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	73
C.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) bileşiğine ait kütle spektrumu	77
C.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (4) bileşiğine ait kütle spektrumu	77
C.3 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	78
C.4 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6b) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	78
C.5 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6c) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	79
C.6 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6d) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	79
C.7 1-[2-(Benziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6e) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	80
C.8 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6f) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	80
C.9 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6g) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	81
C.10 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6h) bileşiğine ait kütle spektrumu	81
C.11 1-[2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6i) bileşiğine ait kütle spektrumu	82
C.12 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	82
C.13 1-(2-Etoksi-2-feniletıl)-1 <i>H</i> -benzotriazol (8b) bileşiğine ait kütle spektrumu	83
C.14 1-[2-(Alliloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (8c) bileşiğine ait kütle spektrumu	83
C.15 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (11) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	84

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
C.16 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (12) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	84
C.17 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13a) bileşiğine ait kütle spektrumu	85
C.18 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13b) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	85
C.19 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13c) bileşiğine ait kütle spektrumu	86
C.20 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13d) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	86
C.21 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13e) bileşiğine ait kütle spektrumu	87
C.22 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13f) bileşiğine ait kütle spektrumu	87
C.23 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13g) bileşiğine ait kütle spektrumu	88
C.24 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13h) bileşiğine ait kütle spektrumu	88
C.25 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (13i) bileşiğine ait kütle spektrumu	89
C.26 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1 <i>H</i> -benzotriazol (14) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	89
D.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (4) molekülüne ait X-Ray kristalogramı.....	93
D.2 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1 <i>H</i> -benzotriazol (6b) molekülüne ait X-Ray kristalogramı	93

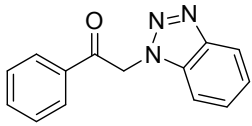
ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.....	9
2.2 Walker et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı eter yapıları	10
2.3 Porretta et al. (1993) tarafından sentezi gerçekleştirilen keton ve alkol yapıları.....	10
2.4 Wahbi et al. (1994) tarafından sentezi gerçekleştirilen alifatik eter yapıları.....	11
2.5 Nakib et al.(1994) tarafından sentezlenen süstitüe eter yapıları	12
2.6 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı keton ve alkol yapıları	12
2.7 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezlenen imidazol ve 1,2,4-triazol süstitüe eter yapıları	13
2.8 Arellano et al. (1997) tarafından sentezlenen alifatik eter yapıları	13
2.9 Baji et al. (1997) tarafından sentezlenen eter yapıları.....	14
2.10 Fringuelli et al. (1998) tarafından sentezlenen bazı yapılar	14
2.11 Itah et al. (2002) tarafından sentezlenen alkol yapıları	15
2.12 Swamy et al. (2006) tarafından sentezlenen bazı yapılar	15
2.13 Dawood et al. (2006) tarafından sentezlenen analjezik yapılar	16
2.14 Dawood et al. (2006) tarafından sentezlenen anti-enflamatuvar yapılar.....	16
2.15 Özel Güven et al. (2007) tarafından sentezlenen eter yapıları.....	17
2.16 Özel Güven et al. (2007) tarafından sentezlenen eter yapıları.....	17
2.17 Emami et al. (2008) tarafından sentezlenen bazı yapılar.....	18
2.18 Razaee et al. (2009) tarafından sentezlenen bazı yapılar	18
4.1 (3), (4), (6g), (6h), (8b) ve (8c) nolu bileşiklerin antimikrobiyel aktivite sonuçları.....	37
4.2 (11), (12), (13d), (13g) ve (14) nolu bileşiklerin antimikrobiyel aktivite sonuçları	37

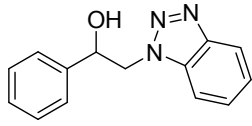
KISALTMALAR

<i>B. subtilis</i>	: <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C. krusei</i>	: <i>Candida crusei</i>
<i>C. neoformans</i>	: <i>Candida neoformans</i>
CDCl ₃	: Döterokloroform
DMF	: Dimetilformamit
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
MRSA	: <i>Metisiline dirençli Staphylococcus aureus</i>
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>

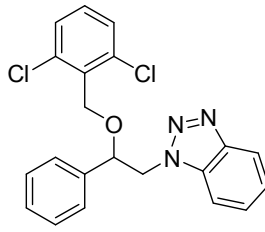
FORMÜLLER TABLOSU



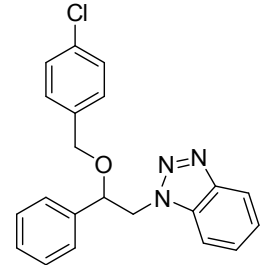
(3)



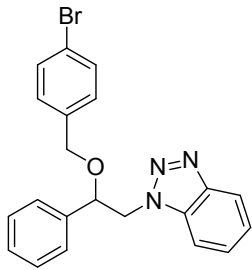
(4)



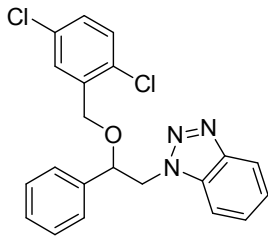
(6a)



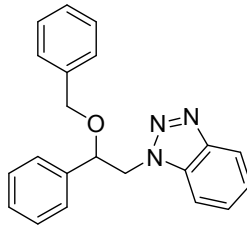
(6b)



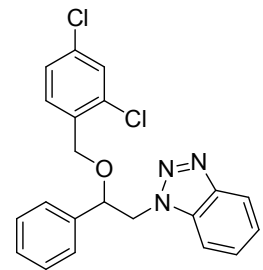
(6c)



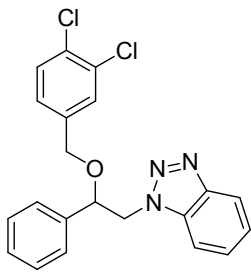
(6d)



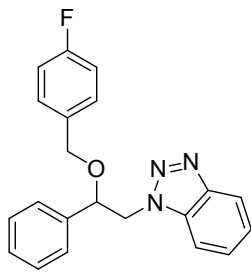
(6e)



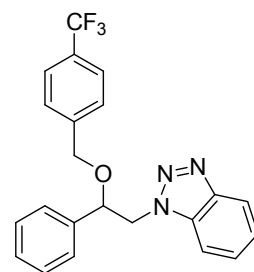
(6f)



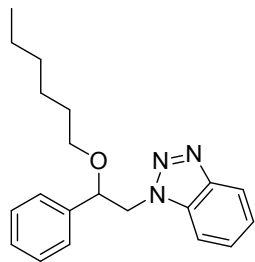
(6g)



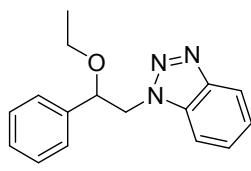
(6h)



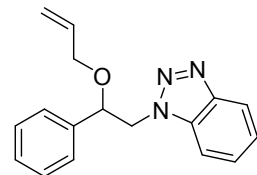
(6i)



(8a)

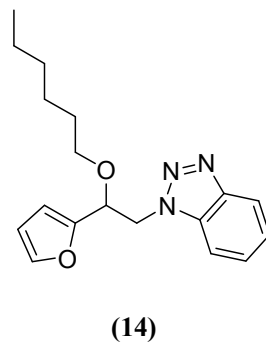
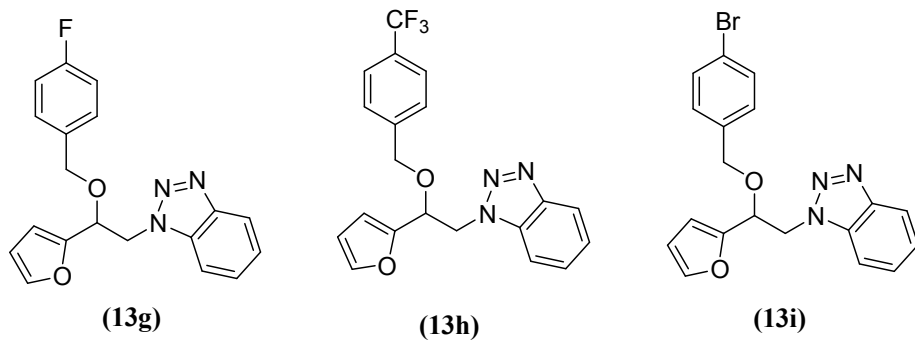
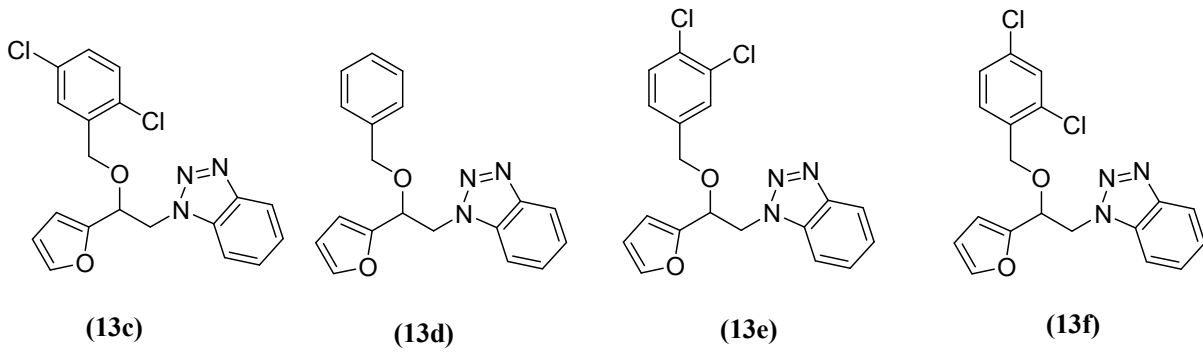
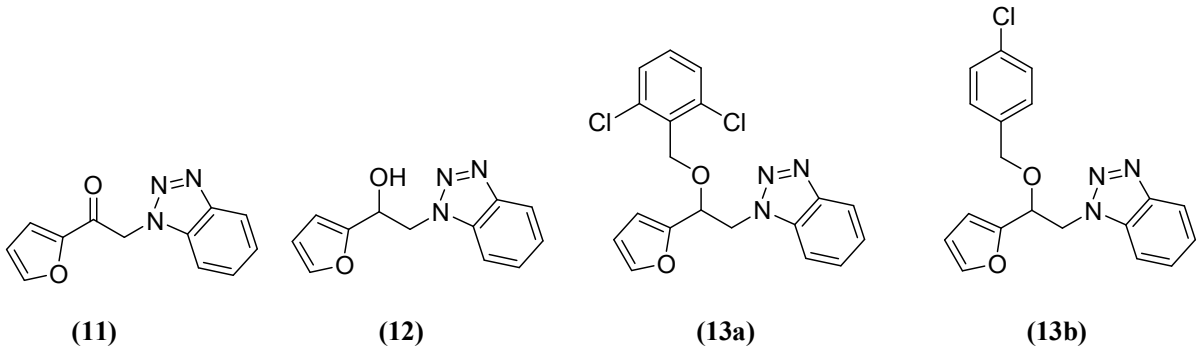


(8b)



(8c)

FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Mantar enfeksiyonlarının tedavisi 1953 yılında amfoterisin B'nin keşfi ile mümkün olmuştur. Bunu, 1960'lardan sonra da azoller ve türevleri ile triazoller izlemiştir (Perez-Rivera et al. 2009). Günümüzde bu tedavide kullanılan antifungal ilaçlar; amfoterisin B, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, 5-fluorositozun ve azol grubu ilaçlardan ise mikanazol, ketokonazol, flukonazol ve itrakonazoldür. Amfoterisin B'nin çok toksik olması özellikle böbreklerde tahribata sebebiyet vermesi araştırmacıların başka taraflara yönelmelerine neden olmuştur. Flukonazol, ketokonazol ve diğer azol grubu ilaçlar amfoterisin B'den daha az toksiteye sahip olması nedeniyle önem kazanmışlardır. Fakat son araştırmalar mevcut antifungallere karşı rezistans geliştiğini ortaya koymaktadır. Günümüzde rezistans gelişiminin gözlenmesi ve bazı azollerin sınırlı etki spektrumuna sahip olmaları araştırmacıları daha geniş etki spektrumuna sahip yeni antifungal ilaç arayışına yönlendirmiştir (Wang et al. 2009).

Azol antifungalleri içerisinde imidazol türevli mikanazol ve ekonazol kullanılan ilk antifungallerdir. Bunu, imidazolden daha geniş etki spektrumu olan triazoller (flukonazol, itrakonazol) izlemiştir. Bu antifungaller yaygın kullanılmalarına rağmen, direnç gelişimi, etki spektrumları, toksisite vb nedeniyle klinik kullanımlarında kısıtlamalar ortaya çıkmıştır (Liu et al. 2008).

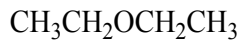
Bu çalışmada antifungal bir bileşik olan mikonazol'un yapısına benzer yeni benzotriazol ve fenil grupları içeren çeşitli aril ve alkil eterlerle, furil ve benzotriazol grupları içeren çeşitli aril ve alkil eterler sentezlenmiştir ve bunların biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır.

BÖLÜM 2

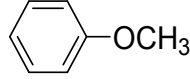
KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1 ETERLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Su ve alkoller gibi eterler (ROR') de bir oksijen içerirler. Fakat, eterde oksijen iki karbon atomuna bağlıdır. Eter oksijenine bağlı gruplar alkil, aril, vinil ya da başka karbon grupları olabilirler. Alkil ya da aril grupları birbirinin aynısı ise basit eterler (simetrik), bu gruplar birbirinden farklı ise karışık eterler (asimetrik) olarak adlandırılırlar. Aşağıda çeşitli eter yapıları gösterilmiştir (Şekil 2.1).



Dietil eter



Fenilmetil eter



Divinil eter

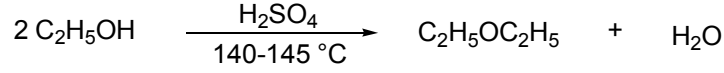
Şekil 2.1 Bazı eter yapıları.

Eterler polardır, ancak su ve alkoller kadar polar değildirler. Oksijene bağlı hidrojenleri olmadığından, saf haldeyken hidrojen bağları oluşturmazlar. Bu nedenle alkollere göre erime ve kaynama noktaları daha düşüktür (R J Fessenden and J S Fessenden 1992).

2.2 ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

2.2.1 Sülfürik asit metodu

Birincil alkollerin dehidrasyonu ile eterlerin hazırlanmasında asitlerin farklı konsantrasyonda ve farklı sıcaklıkta olması gerekir. Örneğin, etil eter sentezinde etil alkol 140-145 °C 'de (96-98%) sülfürik asit ile ısıtılır.



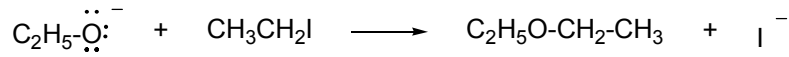
Şekil 2.2 Alkollerin moleküller arası dehidrasyonu ile eterlerin genel sentez reaksiyonu.

Eter oluşum amacıyla uygulanan dehidrasyon, genellikle alken oluşumu için uygulanan dehidrasyondan daha düşük sıcaklıkta yapılır (140 °C civarında).

Bu yöntemde birincil alkollerden elde edilen eterin verimi ikincil ve üçüncül alkollere göre daha yüksektir çünkü ikincil alkoller kolaylıkla alkene dönüşür. Ayrıca bu yöntem birincil alkollerden simetrik olmayan eterlerin elde edilmesinde de yararlı olmaz, çünkü tepkime sonunda bir ürün karışımı elde edilir (Brewster and McEwen 1959).

2.2.2 Williamson metodu

Sodyum alkoksitin bir alkil halojenür ile reaksiyonu ile eter elde edilmesi **Williamson metodu** olarak bilinir. Bu metod, bir sodyum alkoksitin, bir alkil halojenür, bir alkil sülfonat veya bir alkil sülfatla verdiği bir S_N2 tepkimesini içerir.



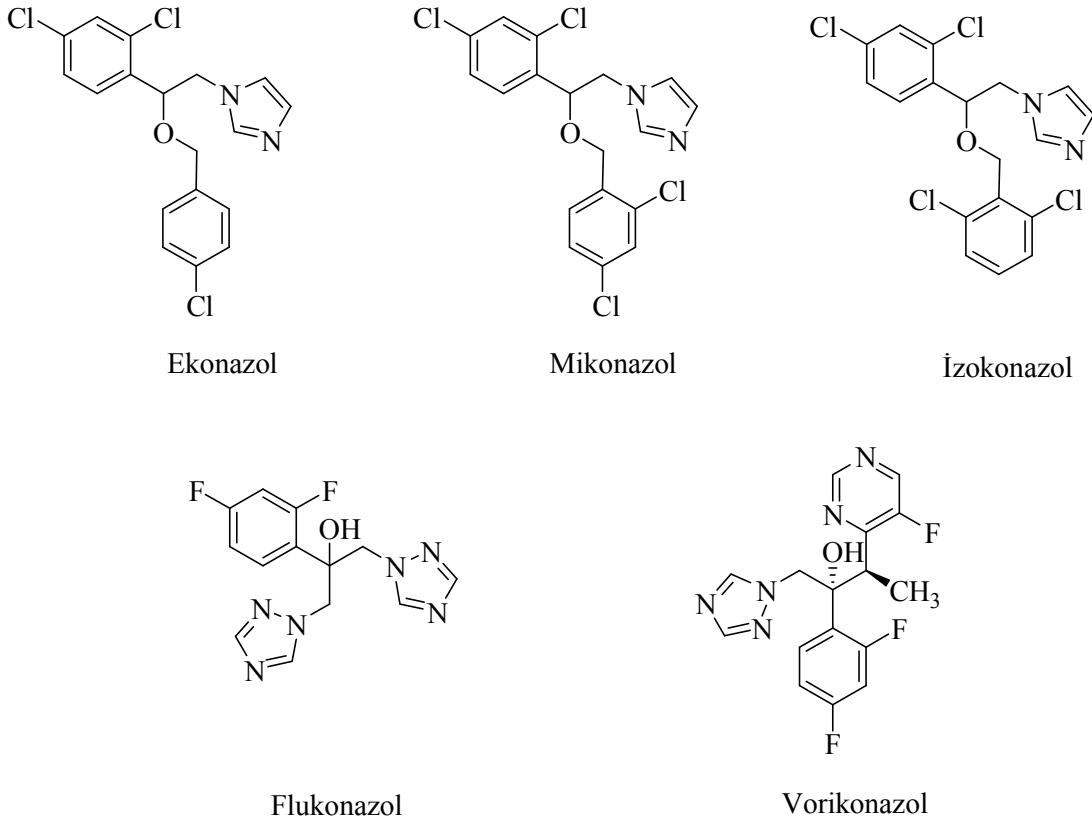
Şekil 2.3 Williamson eter sentezi.

Alkoksit iyonu substrat ile S_N2 tepkimesi vererek eter oluşturur. Substrat iyi ayrılan (brom, klor gibi) bir grup içermelidir (Brewster and McEwen 1959).

2.3 AZOL TÜREVLERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Azoller, gerek invazif mantar enfeksiyonları gerekse dermatofitlerin neden olduğu enfeksiyonlarda önemli bileşenler olmuşlardır. Azollerin antifungal etkisi mantar hücre membranının asıl sterolu olan ergosterol sentezini hedef alır. Azoller lanosterolün ergosterole dönüşümü için gerekli olan sitokrom P-450 enzimine bağımlı 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Ergosterol yerine metillenmiş sterollerin birikimi hücre zarına bağlı hücre işlevlerini bozar. Azollerin en önemli dezavantajı insan hücrelerindeki sitokrom P-450 enzimi ile etkileşime girerek bazı metabolik olaylarda bozulmaya yol açabilmesidir (Na et al. 2002).

Azoller, azol halkasında iki ya da üç nitrojen bulunmasına göre imidazoller (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol, ekonazol) ve triazololler (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol) olarak sınıflandırılır. Aşağıda azol türevlerinden bazılarının molekül yapıları gösterilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Çeşitli azol türevlerin molekül yapıları.

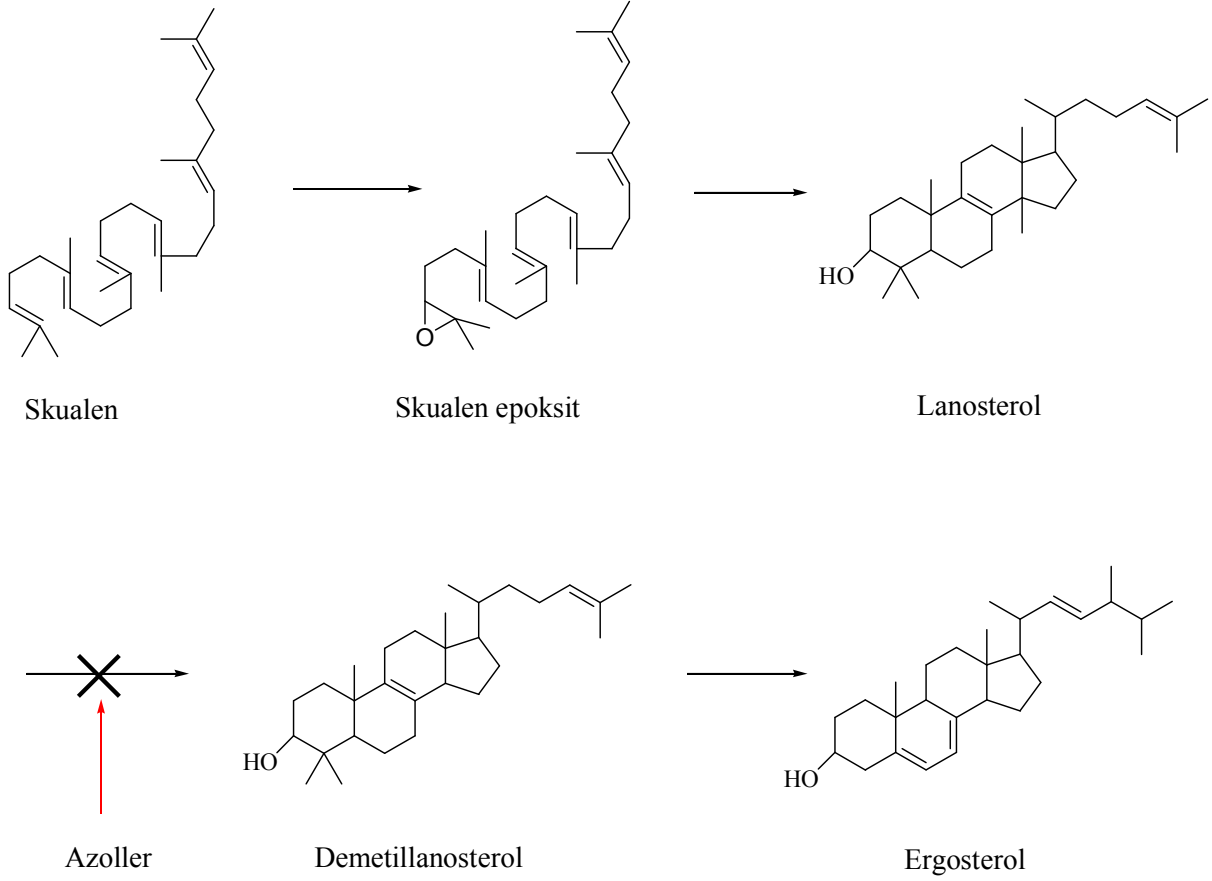
Triazol halka sistemi taşıyan azol grubu bileşikleri, imidazol bileşiklerine benzer aktivite göstermektedir ancak triazol grubu taşıyan azol grubu bileşikleri, imidazol bileşiklerine kıyasla daha az toksisite gösterdiğinden ve daha yavaş metabolize edildikleri için daha uzun süre etkili olduklarından dolayı yapılan araştırmalar triazol türevlerine doğru kaymıştır (Liu et al. 2008).

2.4 AZOLLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

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

Azoller, lanosterolün ergosterole çevrilmesinden sorumlu olan fungal sitokrom P₄₅₀' ye bağımlı 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederler. Böylece fungal hücre membranında ergosterol biyosentezi durdurulmuş olur (Pawar et al. 2010).

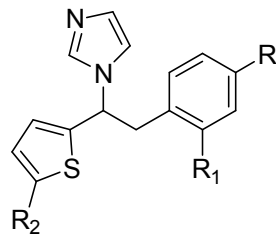
Ergosterol pek çok mantarda birincil sterol olarak bahsedilmekle birlikte tüm mantarlar tarafından sentezlenemez. Fakat fırsatçı enfeksiyonlara neden olan pek çok mantar ergosterolü birinci sterol olarak sentezlemektedir (Kuş and Alp 2002).



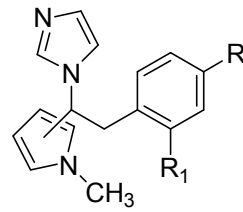
Şekil 2.5 Azollerin, ergosterol sentezini inhibe etme mekanizması

Triazoller, mantar hücre membranında ergosterolün biyosentezini inhibe eden önemli bir antifungal ajanlar olarak bilinirler (Zhao et al. 2007).

Aşağıda molekül yapıları verilmiş (Şekil 2.6 ve 2.7) olan bileşiklerin mikonazol, ketokonazol ve bifonazol ile kıyaslanabilir antifungal aktivite sergiledikleri bildirilmektedir (Santo et al. 1996).



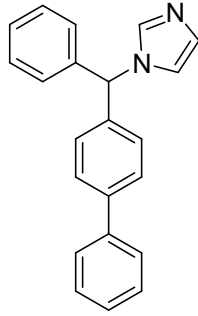
Şekil 2.6



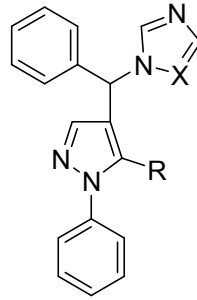
Şekil 2.7

Bu türevlerde yer alan fenil halkalarından bir tanesi pirol ya da tiyofen ile yer değiştirildiğinde antifungal aktivitenin azaldığı, ancak 5-süstitüe tiyofen ile *Candida* türlerine ve *C. neoformans*'a karşı etkili türevlere ulaşıldığı, fenil halkasında yer alan 2,4-dikloro ve 4-amino süstitüentlerinin antifungal aktivite için gerekli olduğu bildirilmektedir. Bu yeni imidazol türevlerinin (Şekil 2.6 ve 2.7) ancak referans bileşiklerle eşdeğer toksisiteye sahip oldukları da bildirilmektedir (Santo et al. 1996).

Bifonazol molekülü (Şekil 2.8) üzerinde, yapısal modifikasyonlar ile daha etkili türevlere ulaşmak üzere yapılan çalışmalarda fenil halkalarından bir tanesi pirol çekirdeği ile yer değiştirdiği zaman oldukça iyi *in vitro* antifungal aktivite elde edildiği bildirilmiştir. Alifatik ya da aromatik süstitüe fenil pirazol türevlerinin antimikotik, antibakteriyel ve anti-HIV-1 etkilerini incelendiklerinde bifenil yapısının fenilpirazol ile yer değiştirmesi ile (Şekil 2.9) antimikotik etkinin azaldığını, en etkili türevin pirazol halkasının 1 ve 5. konumlarında aromatik halkalar taşıyan türev olduğunu, hacimli alkil grupları ile de iyi etkilerin elde edildiğini ve imidazol halkası triazol ile yer değiştirdiğinde zayıf antimikotik elde edildiğini bildirmişlerdir (Santo et al. 1996).



(Şekil 2.8)



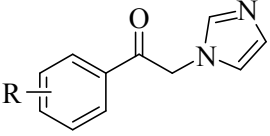
(Şekil 2.9)

X: CH, N
R: H, CH₃, C₂H₅, (CH₂)₂CH₃, Ph

2.5 LİTERATÜRDEKİ BENZER ÇALIŞMALAR

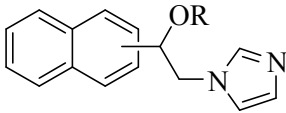
Literatürde bu konuyla ilgili benzer çalışmalara bakıldığında yapılan bir çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon ve bunun fenil grubu üzerinden türetilen çeşitli bileşikler sentezlenmiştir (Çizelge 2.1). Sentezlenen bileşiklere yapılan biyolojik aktivite testleri sonucunda antikonvülzan etkiye sahip oldukları anlaşılmıştır (Nardi et al. 1981).

Çizelge 2.1 Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

	
	R
1	-3,4-(OH) ₂
2	4-OH-
3	4-NO ₂ -
4	4-NH ₂ -
5	4-CH ₃ CONH-
6	4-CH ₃ SO ₂ NH-
7	4-C ₆ H ₅ O-
8	4-(ter-C ₄ H ₉)-
9	4-(sek-C ₄ H ₉)-
10	4-sikloC ₆ H ₁₁ -
11	2-C ₆ H ₅ -
12	3-C ₆ H ₅ -
13	4-C ₆ H ₅ -

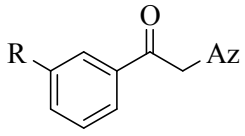
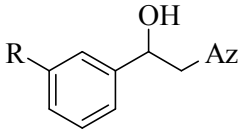
Walker et al. (1981) tarafından yapılan çalışmada imidazol grubu içeren çeşitli eter türevleri sentezlenmiştir (Çizelge 2.2). Sentezlenen bu bileşiklerin antikonvülzan etkiye sahip oldukları belirtilmiştir.

Çizelge 2.2 Walker et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı eter yapıları.

		
	Naftil	R
1	2	-H
2	1	-H
3	2	-CH ₃
4	2	-C ₂ H ₅
5	1	-CH ₃
6	1	n-C ₄ H ₉ -
7	2	-C ₆ H ₅
8	2	p-ClC ₆ H ₄ -
9	2	o-CH ₃ C ₆ H ₄ -

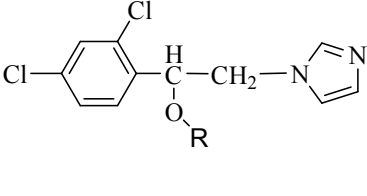
Porretta et al. (1993) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-1,2,4-azol-1-il)-1-feniletanon ile bunun fenil grubunun 4 pozisyonundan çeşitli sübstitüentler takılarak farklı türevleri sentezlenmiş ve daha sonra bu yapıların indirgenmesiyle alkoller elde edilmiştir (Çizelge 2.3). Sentezlenen bu bileşiklerin antikonvülzan ve antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Çizelge 2.3 Porretta et al. (1993) tarafından sentezi gerçekleştirilen keton ve alkol yapıları.

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

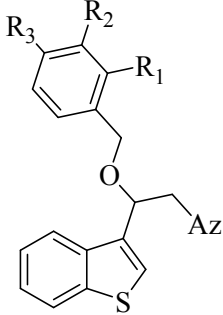
Wahbi et al. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada imidazol türevli çeşitli alifatik eter yapıları sentezlenmiştir (Çizelge 2.4). Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite gösterdiği gözlenmiş ve en iyi aktivitenin ise **3-9** arası bileşiklerde elde edildiği belirtilmiştir.

Çizelge 2.4 Wahbi et al. (1994) tarafından sentezi gerçekleştirilen alifatik eter yapıları.

	
Bileşik	R
1	-CH ₃
2	-CH ₂ CH ₃
3	-(CH ₂) ₂ CH ₃
4	-(CH ₂) ₃ CH ₃
5	-(CH ₂) ₄ CH ₃
6	-(CH ₂) ₅ CH ₃
7	-(CH ₂) ₆ CH ₃
8	-(CH ₂) ₇ CH ₃
9	-(CH ₂) ₈ CH ₃
10	-(CH ₂) ₉ CH ₃
11	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃
12	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃

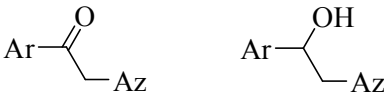
Nakib et al. (1994) tarafından yapılan çalışmada 1-[2-(benzo[*b*]tiyofen-3-il)-2-benziloksietil]-1*H*-1,2,4-triazol yapıları sentezlenmiştir (Çizelge 2.5). Benzil grubu üzerine farklı süstitüentler bağlanarak farklı eter yapıları sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklere yapılan biyolojik aktivite testleri bileşiklerin antifungal aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur.

Çizelge 2.5 Nakib et al. (1994) tarafından sentezlenen süstitüe eter yapıları.

			
Az: İmidazol; 1,2,4-triazol			
	R ₁	R ₂	R ₃
1	H	H	H
2	F	H	H
3	H	F	H
4	H	H	F
5	Cl	H	Cl
6	Cl	H	H
7	H	Cl	H
8	F	F	Cl

Wahbi et al. (1995) tarafından yapılan başka bir çalışmada imidazol ve 1,2,4-triazol içeren çeşitli ketonlar ile bunların alkoller (Çizelge 2.6) ve eterleri (Çizelge 2.7) sentezlenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite testleri sonucunda imidazol ve 1,2,4-triazol süstitüe eterik yapıların benzer antifungal aktivite gösterdikleri anlaşılmıştır.

Çizelge 2.6 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezlenen bazı keton ve alkol yapılar.

	
Az: İmidazol; 1,2,4-triazol	
	Ar
1	3,4-Dimetoksifenil
2	3,4-Metilendioksifenil
3	1-Naftil
4	2-Naftil
5	2-Benzofuranil

Çizelge 2.7 Wahbi et al. (1995) tarafından sentezlenen imidazol ve 1,2,4-triazol sübstitüe eter yapıları.

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

Arellano et al. (1997) tarafından yapılan bir çalışmada 1-(2,4-diklorfenil)-2-(1*H*-imidazol) etanol bileşikleri sentezlenmiştir (Çizelge 2.8). Daha sonra sentezlenen bu alkol yapılarından alifatik eter yapıları sentezlenmiş ve bu eter yapılarının antifungal aktivite gösterdiği belirtilmiştir.

Çizelge 2.8 Arellano et al. (1997) tarafından sentezlenen alifatik eter yapıları.

	R
1	-CH ₂ CH=CH ₂
2	-CH(CH ₂ CH ₃)(CH ₂)
3	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
4	-CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
5	-(CH ₂) ₃ CH=CH ₂
6	-CH ₂ CH(CH ₂ CH ₃) ₂

Baji et al. (1997) tarafından yapılan bir çalışmada 1,2,4-triazol içeren çeşitli eter bileşikleri sentezlenmiştir (Çizelge 2.9). Sentezlenen bu bileşikler antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Çizelge 2.9 Baji et al. (1997) tarafından sentezlenen eter yapıları.

	R₁	R₂	R₃
1	2,4-Cl ₂ Ph-	1,2,4-Triazol-1-il-	2-ClPh-
2	2,4-Cl ₂ Ph-	1,2,4-Triazol-1-il-	2,6-Cl ₂ Ph-
3	2,4-Cl ₂ Ph-	1,2,4-Triazol-1-il-	2,4-Cl ₂ Ph-

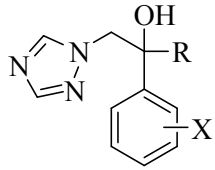
Fringuelli et al. (1998) tarafından yapılan çalışmada antifungal ajan olarak 7-[1-(4-klorbenziloksi)-2-(azoil)etil]-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiyazin-3-on'un azol türevleri sentezlenmiştir (Çizelge 2.10)

Çizelge 2.10 Fringuelli et al. (1998) tarafından sentezlenen bazı yapılar

X	R
-N	-H
-N	-Cl
-CH	-H
-CH	-Cl

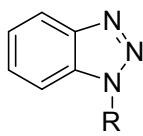
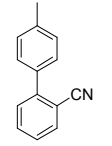
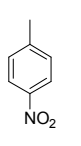
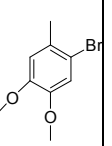
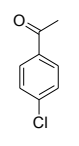
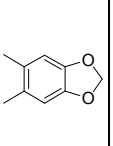
Itah et al. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(süstitüefenil)-4-metil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-ol yapıları sentezlenmiştir (Çizelge 2.11). Sentezlenen bu alkol yapılarının antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Çizelge 2.11 Itah et al. (2002) tarafından sentezlenen alkol yapıları.

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

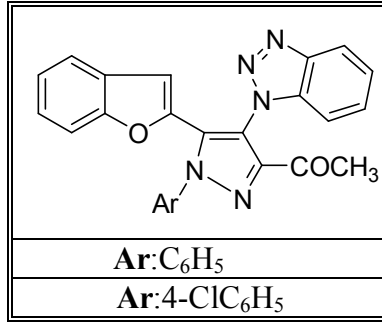
Swamy et al. (2006) tarafından yapılan çalışmada N-alkillenmiş benzotriazol türevleri sentezlenmiştir (Çizelge 2.12). Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite testleri sonucunda antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Çizelge 2.12 Swamy et al. (2006) tarafından sentezlenen bazı yapılar

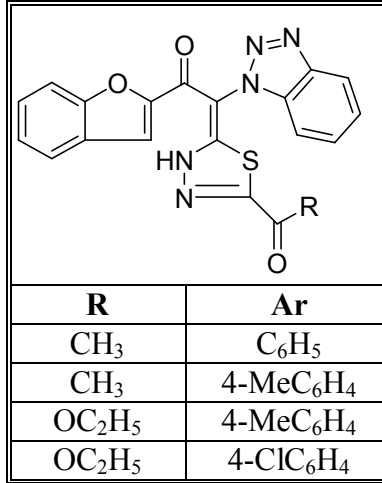
						
R						
					C ₃ H ₇ .	C ₄ H ₉ -

Dawood et al. (2006) tarafından yapılan bir çalışmada benzotriazol türevleri sentezlenmiş ve biyolojik aktivitelerine bakıldığında bazılarında analjezik (Çizelge 2.13), bazılarında ise anti-enflamatuar (Çizelge 2.14) aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

Çizelge 2.13 Dawood et al. (2006) tarafından sentezlenen analjezik yapılar.

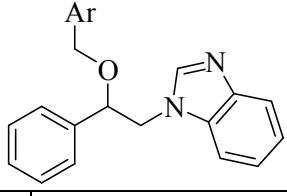


Çizelge 2.14 Dawood et al. (2006) tarafından sentezlenen anti-enflamatuar yapılar.



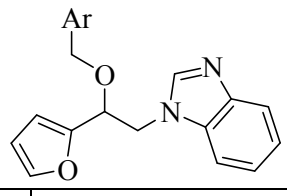
Özel Güven et al. (2007a) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-feniletanon yapısı sentezlenmiş, bu yapının indirgenmesiyle alkolü elde edilmiştir. Bu sentezlenen alkole çeşitli sübstitüe benzil grupları bağlanarak farklı eter türevleri elde edilmiştir (Çizelge 2.15). Sentezlenen bu eter yapılarının daha çok antibakteriyel aktivite gösterdiği ortaya konmuştur.

Çizelge 2.15 Özel Güven et al. (2007a) tarafından sentezlenen eter yapıları.

	
	Ar
1	Fenil
2	4-Bromfenil
3	2,4-Diklorfenil
4	2,6-Diklorfenil
5	4-Florfenil
6	4-Klorfenil
7	4-(Triflormetil)fenil
8	2,5-Diklorfenil
9	3,4-Diklorfenil

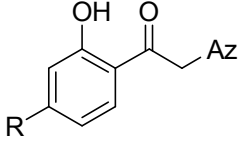
Özel Güven et al. (2007b) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon yapısı sentezlenmiş, bu yapının indirgenmesiyle alkolü elde edilmiştir. Sentezlenen alkole çeşitli süstitüe benzil grupları bağlanarak farklı eter yapıları sentezlenmiştir (Çizelge 2.16). Sentezlenen bu eter yapılarının daha çok antibakteriyel aktivite gösterdiği ortaya konmuştur.

Çizelge 2.16 Özel Güven et al. (2007b) tarafından sentezlenen eter yapıları.

	
	Ar
1	Fenil
2	4-Bromfenil
3	2,4-Diklorfenil
4	2,6-Diklorfenil
5	4-Florfenil
6	4-Klorfenil
7	4-(Triflormetil)fenil
8	2,5-Diklorfenil
9	3,4-Diklorfenil

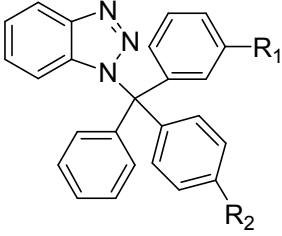
Emami et al. (2008) tarafından yapılan çalışmada 2-hidroksifenasil azoller ve ilgili azol türevleri sentezlenmiş (Çizelge 2.17) ve sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Çizelge 2.17 Emami et al. (2008) tarafından sentezlenen bazı yapılar.

	
R	Az
-H	1H-imidazol-1-il
-Cl	1H-1,2,4-triazol-1-il
-OMe	4H-1,2,4-triazol-4-il
	1H-1,2,4-triazolyum
	4-amino-4H-1,2,4-triazolyum

Razaei et al. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada benzotriazol türevleri sentezlenmiş (Çizelge 2.18) ve sentezlenen bileşiklerin antifungal özellik gösterdiği belirtilmiştir.

Çizelge 2.18 Razaei et al. (2009) tarafından sentezlenen bazı yapılar.


R₁=R₂=H
R₁=H, R₂=OCH₃
R₁=R₂=OCH₃

BÖLÜM 3

DENEYSEL YÖNTEMLER

Bu çalışma Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2010-13-02-05).

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

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.1 FENİL SÜBSTİTÜE KETON VE ALKOL SENTEZİ

3.1.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) sentezi

Benzotriazol (2) (9.99 mmol) DMF (20ml) içerisinde çözülür. Üzerine 2-brom-1-feniletanon (1) (9.99 mmol) eklenir ve NaOH (1.25 mmol) varlığında 2 saat geri soğutucu altında ısıtılır. Çözücü vakumda uzaklaştırılır. Üzerine biraz saf su ilave edilir ve %5'lik HCl ile nötralize edilir. Elde edilen keton (3) etil alkol ile kristallendirilir. Lit. e.n. 115 °C (Al-Saleh et al. 2003).

Verim: 52 %, en: 111-113 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.11 (2H, s), 7.37-7.44 (2H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.05-8.13 (3H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.14, 109.75, 120.44, 124.30, 128.10, 128.54, 129.43, 134.04, 134.24, 134.83, 146.34, 190.57. ESI (+) m/e 238 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 68.73; H, 4.74; N, 17.13. Hesaplanan C₁₄H₁₁N₃O-0.4HOH: C, 68.78; H, 4.86; N, 17.18.

3.1.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (4) sentezi

2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) (2,1 mmol) etanolde (25 ml) çözülür. Karışıma NaBH₄ (4,2 mmol) yavaş yavaş eklenir. 4 saat süre ile geri soğutucu altında ısıtılır. Bu süre sonunda çözücü uzaklaştırılır. Bazik olan karışım %5'lik HCl ile nötralize edilir. Tekrar 30 dakika geri soğutucu altında ısıtılır. Bu süre sonunda karışım soğutulur ve soğutulan karışım % 5'lik NaOH ile bazikleştirilir. Karışım etil alkol kullanılarak gravitasyonel filtrasyonla süzülür ve çözücüsü uzaklaştırılır. Kalan kısım kloroformda çözülür ve suyla ekstrakte edilir. Organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edilen alkol (4) izo-propanol ile kristallendirilir. Lit. e.n. 147-148 °C (Porretta et al. 1993).

Verim: 60 %, en: 146-148 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.30 (1H, d, *J*= 4.0 Hz), 4.74 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.0 Hz), 4.83 (1H, dd, *J*= 3.6, 14.0 Hz), 5.35-5.41 (1H, m), 7.29-7.53 (8H, m), 7.92 (1H, d, *J*= 8.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 55.74, 73.71, 110.13, 119.89, 124.25, 126.14, 127.67, 128.75, 129.08, 134.01, 140.58, 145.74. ESI (+) m/e 240 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 70.32; H, 5.17; N, 17.50. Hesaplanan C₁₄H₁₃N₃O: C, 70.60; H, 5.57; N, 17.43.

3.2 FURİL SÜBSTİTÜE KETON VE ALKOL SENTEZİ

3.2.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (11) sentezi

0-5 °C'ye soğutulmuş 2-asetilfuran'ın (9) (30 mmol) dioksan/eter (1:2) (18 ml) içerisindeki çözeltisi üzerine brom (38 mmol) argon atmosferi altında 30 dakika içerisinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırılır. Bu süre sonunda doygun amonyum klorür çözeltisi (20 ml) ilave edilir ve eterle ekstrakte edilir. Organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Oluşan bromketon (10) aseton (30 ml)

içerisinde çözülür; üzerine benzotriazol (**2**) (48 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı buz banyosu ile 0 °C'ye soğutulur ve 1 saat süreyle trietilamin (30 mmol) bu karışıma yavaş yavaş ilave edilir. İlave tamamlandıktan sonra 30 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyona son verilerek oluşan tuzlar porselen huniyle süzülür. Bu işlemde aseton kullanılır. Çözücü uzaklaştırılır. Oluşan madde kloroformla çözülür ve suyla ekstraksiyon yapılır. Organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edilen keton (**11**) hekzan/etil asetat karışımı kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılır. Lit. e.n: 132-133 °C (Katritzky et al. 2001).

Verim: 38 %, en: 127-130 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.95 (2H, s), 6.64 (1H, dd, *J*= 2.0, 3.6 Hz), 7.37-7.53 (4H, m), 7.70 (1H, d, *J*= 1.2 Hz), 8.09 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 53.59, 109.76, 113.31, 119.37, 120.39, 124.32, 128.12, 133.99, 146.30, 147.85, 150.70, 179.84. ESI (+) m/e 228 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 62.49; H, 3.98; N, 17.90. Hesaplanan C₁₂H₉N₃O₂-0.1HOH: C, 62.93; H, 4.04; N, 18.34.

3.2.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**12**) sentezi

2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**11**) (4.55 mmol) etanolde (50 ml) çözülür. Karışıma NaBH₄ (9.09 mmol) yavaş yavaş eklenir. 4 saat süreyle geri soğutucu altında ısıtılır. Bu süre sonunda çözücü uzaklaştırılır. Bazik olan karışım %5'lik HCl ile nötralize edilir. Tekrar 30 dakika geri soğutucu altında ısıtılır. Bu süre sonunda karışım soğutulur ve %5'lik NaOH ile alkaline edilir. Karışım etil alkol kullanılarak gravitasyonel filtrasyonla süzülür ve çözücü uzaklaştırılır. Kalan kısım kloroformda çözülür ve suyla ekstrakte edilir. Organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur, süzülür ve çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edilen alkol (**12**) izopropanol ile kristallendirilir.

Verim: 62 %, en: 116-118 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 4.90-5.02 (2H, m), 5.08-5.14 (1H, m), 5.93 (1H, d, *J*= 5.6 Hz), 6.33-6.42 (2H, m), 7.37 (1H, t, *J*= 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, *J*= 7.6 Hz), 7.62-7.65 (1H, m) 7.80 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, *J*= 8.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 52.04, 65.57, 106.89, 110.28, 110.98, 118.77, 123.62, 126.89, 133.46, 142.35, 144.88, 154.19. ESI (+) m/e 230 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 61.33; H, 4.61; N, 17.76. Hesaplanan C₁₂H₁₁N₃O₂-0.25HOH: C, 61.66; H, 4.95; N, 17.97.

3.3 ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Alkol (**4**) veya (**12**) (2.23 mmol) DMF (3-4 ml) içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (2.23 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra üzerine aril / alkil halojenürler (**5a-i / 7a-c**) (2.23 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat süreyle karıştırılır. 3 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilerek sodyum hidrürün fazlası bozunur. Çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Elde edilen fenilli aril / alkil eterler (**6a-i / 8a-c**) ve furilli aril / alkil eterler (**13a-i / 14**) kloroform kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılır.

3.3.1 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (**6a**)

Verim: 63.4 %, en: 116-119 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.39 (1H, d, *J*= 11.2 Hz), 4.69 (1H, d, *J*= 10.4 Hz), 4.78 (2H, d, *J*= 6.4 Hz), 4.99 (1H, t, *J*= 6.4 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.21-7.31 (3H, m), 7.33-7.43 (3H, m), 7.48 (2H, d, *J*= 7.2 Hz), 7.99 (1H, dd, *J*= 1.6, 7.6 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.97, 66.08, 81.63, 110.91, 119.38, 124.28, 126.96, 127.28, 128.32, 129.06, 129.11, 130.17, 132.89, 134.27, 136.86, 138.11, 145.16. ESI (+) m/e 398 (M+1, 100), 400 (M+2+1, 70), 402 (M+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 62.88; H, 4.45; N, 10.59. Hesaplanan C₂₁H₁₇Cl₂N₃O-0.29HOH: C, 62.50; H, 4.39; N, 10.41.

3.3.2 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (**6b**)

Verim: 45.05 %, en: 78-81 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.07 (1H, d, *J*= 12 Hz), 4.39 (1H, d, *J*= 12 Hz), 4.76-4.89 (3H, m), 6.73 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.33-7.50 (8H, m), 8.06 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.35, 69.99, 80.34, 110.33, 119.72, 123.79, 126.73, 127.14, 128.33, 128.83, 128.88, 129.04, 133.39, 133.85, 135.67, 137.86, 145.78. ESI (+) m/e 364 (M+1, 100), 366 (M+2+1, 34). Anal. Bulunan: C, 69.56; H, 4.94; N, 11.75. Hesaplanan C₂₁H₁₈ClN₃O: C, 69.32; H, 4.99; N, 11.55.

3.3.3 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (6c)

Verim: 47 %, en: 82-84 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.05 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.37 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.76-4.89 (3H, m), 6.67 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.23 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.34-7.50 (8H, m), 8.05 (1H, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.34, 70.02, 80.36, 110.31, 119.72, 121.55, 123.80, 126.73, 127.15, 128.89, 129.04, 129.13, 131.28, 133.84, 136.19, 137.83, 145.78. ESI (+) m/e 408 (M+1, 100), 410 (M+2+1, 100). Anal. Bulunan: C, 61.87; H, 4.37; N, 10.50. Hesaplanan C₂₁H₁₈BrN₃O: C, 61.78; H, 4.44; N, 10.29.

3.3.4 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (6d)

Verim: 69 %, en: 118-122 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (1H, d, *J*= 13.2 Hz), 4.44 (1H, d, *J*= 13.2 Hz), 4.85-4.89 (2H, m), 4.99 (1H, dd, *J*= 5.2, 7.2 Hz), 6.98 (1H, d, *J*= 2.4 Hz), 7.06-7.13 (2H, m), 7.33-7.49 (7H, m), 7.56 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.20, 67.56, 81.59, 110.06, 119.84, 123.85, 126.64, 127.37, 128.42, 128.52, 129.02, 129.08, 130.05, 132.60, 133.93, 136.92, 137.51, 145.74. ESI (+) m/e 398 (M+1, 100), 400 (M+2+1, 78), 402 (M+4+1, 13). Anal. Bulunan: C, 63.66; H, 4.34; N, 10.48. Hesaplanan C₂₁H₁₇Cl₂N₃O: C, 63.33; H, 4.30; N, 10.55.

3.3.5 1-[2-(Benziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (6e)

Verim: 89 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.13 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.45 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.79-4.92 (3H, m), 6.85 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.11-7.21 (3H, m), 7.32-7.42 (7H, m), 7.49 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, *J*= 7.6 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.68, 71.01, 80.46, 110.73, 119.86, 123.94, 127.01, 127.30, 127.79, 127.88, 128.43, 128.99, 129.20, 134.16, 137.45, 138.36, 146.02. ESI (+) m/e 330 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 75.93; H, 6.39; N, 12.13. Hesaplanan C₂₁H₁₉N₃O-0.25HOH: C, 75.53; H, 5.88; N, 12.58.

3.3.6 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (6f)

Verim: 86 %, en: 98-100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.21 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.44 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.79-4.90 (2H, m), 4.94 (1H, dd, *J*= 4.4, 7.6 Hz), 6.82 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 6.99 (1H, dd, *J*= 2.0, 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 7.32-7.44 (7H, m), 7.47 (1H, d, *J*= 8.4

Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 0.8, 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.52, 67.71, 81.32, 110.35, 120.02, 124.02, 126.93, 127.10, 127.38, 129.13, 129.21, 129.30, 130.03, 133.69, 133.93, 134.06, 137.92, 146.03. ESI (+) m/e 398 (M+1, 100), 400 (M+2+1, 68), 402 (M+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 63.52; H, 4.42; N, 10.10. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 63.33; H, 4.30; N, 10.55.

3.3.7 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (6g)

Verim: 86 %, en: 83-86 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.06 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.82-4.91 (3H, m), 6.62 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35-7.47 (7H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.26, 69.45, 80.88, 110.20, 119.83, 123.89, 126.51, 126.70, 127.30, 129.02, 129.11, 129.25, 130.15, 131.55, 132.30, 133.85, 137.51, 137.59, 145.77. ESI (+) m/e 398 (M+1, 100), 400 (M+2+1, 72), 402 (M+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 63.10; H, 4.51; N, 10.07. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 63.33; H, 4.30; N, 10.55.

3.3.8 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (6h)

Verim: 44 %, en: 70-72 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.07 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.76-4.90 (3H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 7.33-7.43 (8H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 54.62, 70.32, 80.44, 110.62, 115.17, 115.38, 119.92, 123.99, 126.97, 127.32, 129.08, 129.25, 129.52, 129.59, 133.16, 134.10, 138.21, 146.01. ESI (+) m/e 348 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 72.52; H, 5.30; N, 12.04. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$: C, 72.61; H, 5.22; N, 12.10.

3.3.9 1-[2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (6i)

Verim: 68 %, en: 39-41 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.07 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 3.9, 14.0$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 8.7, 14.0$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J = 3.9, 8.7$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.22-7.38 (3+3H, m), 7.90 (1H, s), 8.08 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 55.65, 69.34, 79.26, 126.70, 126.73, 129.04, 129.12, 129.38, 130.43, 131.82, 132.56, 137.36, 137.60, 144.23, 152.00. ESI (+) m/e 398 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 66.64; H, 4.54; N, 10.69. Hesaplanan

C₂₂H₁₈F₃N₃O: C, 66.49; H, 4.57; N, 10.57.

3.3.10 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (8a)

Verim: 53 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (3H, t, *J*= 7.2 Hz), 3.226 (1H, dq, *J*= 7.2, 9.6 Hz), 3.428 (1H, dq, *J*= 7.2, 12 Hz), 4.29-4.33 (2H, m), 4.63 (1H, dd, *J*= 5.6, 7.6 Hz), 7.30-7.42 (5H, m), 7.95 (1H, s), 8.09 (1H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.25, 56.20, 65.01, 79.95, 126.66, 128.75, 129.05, 138.76, 144.39, 151.89. ESI (+) m/e 218 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 74.27; H, 7.45; N, 12.54. Hesaplanan C₂₀H₂₅N₃O-0.1HOH: C, 74.27; H, 7.79; N, 12.99.

3.3.11 1-(2-Etoksi-2-feniletil)-1*H*-benzotriazol (8b)

Verim: 64 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, *J*= 7.2 Hz), 3.10-3.20 (1H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 4.72-4.84 (3H, m), 7.29-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, t, *J*= 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 8.03 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 15.09, 54.72, 64.78, 81.23, 110.70, 119.56, 123.67, 126.50, 126.95, 128.50, 128.80, 134.01, 138.80, 145.78. ESI (+) m/e 268 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 70.84; H, 6.50; N, 15.37. Hesaplanan C₁₆H₁₇N₃O-0.25HOH: C, 70.69; H, 6.48; N, 15.45.

3.3.12 1-[2-(Alliloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (8c)

Verim: 50 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (2H, t, *J*= 7.2 Hz), 1.14-1.30 (2+5H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 3.14 (1H, dt, *J*= 6.8, 9.6 Hz), 3.35 (1H, dt, *J*= 6.8, 9.6 Hz), 4.28-4.33 (2H, m), 4.62 (1H, dd, *J*= 5.2, 7.2 Hz), 7.30-7.42 (5H, m), 7.94 (1H, s), 8.09 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.22, 22.75, 25.82, 29.73, 31.71, 56.22, 69.64, 80.12, 126.70, 128.72, 128.61, 129.03, 138.79, 144.39, 151.88. ESI (+) m/e 274 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 73.51; H, 6.17; N, 14.06. Hesaplanan C₁₇H₁₇N₃O-0.25HOH: C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04.

3.3.13 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13a)

Verim: 58 %, en: 47-49 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.24 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.47 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.0 Hz), 4.49 (1H, d, *J*= 11.2 Hz), 4.60 (1H, dd, *J*= 8.8, 14.0 Hz), 4.76 (1H, dd, *J*= 4.4, 9.2 Hz), 6.34 (1H, d, *J*= 3.2 Hz), 6.38 (1H, dd, *J*= 2.0, 3.2 Hz), 7.06 (2H, dd, *J*= 2.4, 7.2 Hz), 7.24-7.30 (3H, m), 7.47 (1H, d, *J*= 1.6 Hz), 7.91 (1H, s), 8.08 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.47, 65.91, 74.61, 110.05, 110.51, 110.70, 119.72, 123.84, 127.21, 128.37, 130.20, 132.67, 134.13, 136.86, 143.53, 145.95, 150.59. ESI (+) m/e 388 (M+1, 100), 390 (M+2+1, 73), 392 (M+4+1, 13). Anal. Bulunan: C, 59.37; H, 4.02; N, 10.53. Hesaplanan C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₂-0.35HOH: C, 58.78; H, 3.89; N, 10.82.

3.3.14 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13b)

Verim: 63 %, en: 72-74 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.41 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.90 (1H, dd, *J*= 4.4, 8.4 Hz), 4.96 (1H, dd, *J*= 4.4, 14.0 Hz), 5.05 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.0 Hz), 6.36 (2H, m), 6.78 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.10 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.37 (1H, t, *J*= 6.8 Hz), 7.43 (1H, t, *J*= 6.8 Hz), 7.50 (2H, d, *J*= 9.2 Hz), 8.05 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.41, 70.30, 73.47, 110.27, 110.35, 110.71, 119.98, 124.07, 127.49, 128.62, 129.18, 133.76, 134.05, 135.64, 143.63, 145.98, 150.37. ESI (+) m/e 354 (M+1, 100), 356 (M+2+1, 38). Anal. Bulunan: C, 64.26; H, 4.39; N, 11.65. Hesaplanan C₁₉H₁₆ClN₃O₂-0.1HOH: C, 64.17; H, 4.59; N, 11.81.

3.3.15 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13c)

Verim: 37 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.30 (1H, d, *J*= 13.2 Hz), 4.45 (1H, d, *J*= 12.8 Hz), 4.98-5.14 (3H, m), 6.37 (1H, dd, *J*= 1.6, 3.2 Hz), 6.41 (1H, d, *J*= 2.8 Hz), 6.95 (1H, d, *J*= 2.4 Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.36 (1H, dt, *J*= 1.2, 7.6 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.59 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 8.05 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 50.98, 67.47, 74.41, 109.95, 110.43, 110.54, 119.86, 123.91, 127.48, 128.59, 128.62, 130.10, 130.58, 132.64, 133.91, 136.66, 143.56, 145.72, 149.69. ESI (+) m/e 388 (M+1, 100), 390 (M+2+1, 68), 392 (M+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 59.81; H, 4.51; N, 10.39. Hesaplanan C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₂: C, 58.78; H, 3.89; N, 10.82.

3.3.16 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13d)

Verim: 50 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.21 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.47 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.91 (1H, dd, *J*= 4.4, 8.0 Hz), 4.97 (1H, dd, *J*= 4.4, 14.4 Hz), 5.05 (1H, dd, *J*= 8.0, 14.4 Hz), 6.31-6.37 (2H, m), 6.88 (2H, d, *J*= 7.2 Hz), 7.12-7.22 (3H, m), 7.31-7.54 (4H, m), 8.04 (1H, d, *J*= 8.8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.50, 71.06, 73.30, 110.22, 110.50, 110.67, 119.89, 124.01, 127.43, 127.93, 128.01, 128.48, 134.11, 137.13, 143.52, 145.96, 150.59. ESI (+) *m/e* 320 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 68.16; H, 5.30; N, 12.31. Hesaplanan C₁₉H₁₇N₃O₂-0.8HOH: C, 68.37; H, 5.61; N, 12.58.

3.3.17 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furani-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13e)

Verim: 84 %, 74-77 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.14 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.37 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.92 (1H, dd, *J*= 4.0, 8.4 Hz), 4.98 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.4 Hz), 5.07 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.4 Hz), 6.34-6.40 (2H, m), 6.66 (1H, dd, *J*= 2.4, 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.34-7.56 (4H, m), 8.06 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.31, 69.72, 73.94, 110.26, 110.43, 110.76, 120.07, 124.17, 126.85, 127.64, 129.60, 130.42, 131.88, 132.56, 134.05, 137.49, 143.75, 145.97, 150.10. ESI (+) *m/e* 388 (M+1, 100), 390 (M+2+1, 68), 392 (M+4+1, 11). Anal. Bulunan: C, 59.02; H, 3.78; N, 10.70. Hesaplanan C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₂: C, 58.78; H, 3.89; N, 10.82.

3.3.18 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13f)

Verim: 80 %, en: 84-87 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.31 (1H, d, *J*= 12.8 Hz), 4.46 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.94-5.02 (2H, m), 5.09 (1H, dd, *J*= 9.2, 14.8 Hz), 6.36-6.41 (2H, m), 6.82 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.00 (1H, dd, *J*= 2.0, 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 7.33-7.54 (4H, m), 8.04 (1H, d, *J*= 8.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.04, 67.37, 73.96, 109.98, 110.26, 110.53, 119.78, 123.83, 126.90, 127.26, 128.93, 129.89, 133.43, 133.50, 133.82, 133.91, 143.48, 145.75, 149.89. ESI (+) *m/e* 388 (M+1, 100), 390 (M+2+1, 66), 392 (M+4+1, 12). Anal. Bulunan: C, 58.81; H, 3.80; N, 10.94. Hesaplanan C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₂: C, 58.78; H, 3.89; N, 10.82.

3.3.19 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13g)

Verim: 83 %, 46-49 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.42 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.90 (1H, dd, *J*= 4.4, 8.4 Hz), 4.96 (1H, dd, *J*= 4.4, 14.0 Hz), 5.05 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.4 Hz), 6.32-6.38 (2H, m), 6.82 (3H, d, *J*= 7.2 Hz), 7.32-7.53 (5H, m), 8.05 (1H, d, *J*= 8.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.20, 70.14, 73.08, 109.98, 110.18, 110.47, 115.00, 115.21, 119.71, 123.82, 127.23, 129.42, 129.50, 132.66, 133.81, 143.36, 145.72, 150.22, 161.06, 163.50. ESI (+) *m/e* 338 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 68.22; H, 4.98; N, 12.14. Hesaplanan C₁₉H₁₆FN₃O₂: C, 67.65; H, 4.78; N, 12.46.

3.3.20 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13h)

Verim: 70 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.26 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.49 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.93 (1H, dd, *J*= 4.4, 8.8 Hz), 4.97 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.4 Hz), 5.09 (1H, dd, *J*= 8.8, 14.4 Hz), 6.34-6.39 (2H, m), 6.97 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.33-7.53 (6H, m), 8.06 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.13, 70.06, 73.61, 110.03, 110.20, 110.54, 119.80, 123.92, 125.14, 125.17, 127.33, 127.55, 129.69, 130.02, 133.83, 141.04, 143.51, 145.75, 149.97. ESI (+) *m/e* 388 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 59.53; H, 4.32; N, 10.52. Hesaplanan C₂₀H₁₆F₃N₃O₂-0.8HOH: C, 59.78; H, 4.41; N, 10.45.

3.3.21 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (13i)

Verim: 56 %, en: 68-70 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.14 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.39 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.86-5.09 (3H, m), 6.33-6.38 (2H, m), 6.72 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.253 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.34-7.52 (4H, m), 8.06 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.40, 70.32, 73.48, 110.30, 110.35, 110.72, 119.98, 121.91, 124.09, 127.51, 129.48, 131.56, 134.04, 136.15, 143.65, 145.97, 150.34. ESI (+) *m/e* 398 (M+1, 100), 400 (M+2+1, 100). Anal. Bulunan: C, 58.00; H, 4.02; N, 10.61. Hesaplanan C₁₉H₁₆BrN₃O₂: C, 57.30; H, 4.05; N, 10.55.

3.3.22 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1H-benzotriazol (14)

Verim: 67 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (3H, t, *J*= 7.2 Hz), 0.92-1.40 (8H, m), 3.13 (1H, dt, *J*= 6.8, 8.8 Hz), 3.36 (1H, dt, *J*= 6.4, 9.6 Hz), 4.83 (1H, dd, *J*= 6.0, 7.2 Hz), 4.97 (2H, d, *J*= 7.2 Hz), 6.29 (1H, d, *J*= 3.2 Hz), 6.33 (1H, dd, *J*= 2.0, 3.2 Hz), 7.32-7.61 (4H, m), 8.03 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.19, 22.68, 25.64, 29.56, 31.60, 51.64, 69.75, 74.82, 109.55, 110.57, 110.63, 119.83, 123.96, 127.33, 134.23, 143.24, 145.94, 151.21. ESI (+) *m/e* 314 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 69.18; H, 7.30; N, 12.56. Hesaplanan C₁₈H₂₃N₃O₂: C, 68.98; H, 7.40; N, 13.41.

3.4 SENTEZLENEN MADDELERİN MİKROBİYOLOJİK ÇALIŞMALARI

Bu çalışmada sentezlenen 26 adet bileşiğin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkileri “Disk Difüzyon” (National Committee., 2003) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Standart maddeler olarak antibakteriyel etki çalışmaları için ampisilin, antifungal etki çalışmaları için ise flukonazol kullanılmıştır.

Biyolojik aktivite çalışmalarında aşağıdaki üç adet gram pozitif, bir adet gram negatif bakteri ve iki adet mantar örneği kullanılmıştır.

Staphylococcus aureus (ATCC 25923)

Staphylococcus aureus (ATCC 43300) (*Metisiline dirençli S. Aureus* = MRSA)

Bacillus subtilis

E. coli (ATCC 25922)

C. albicans (ATCC 10231)

C. krusei (ATCC 6258)

BÖLÜM 4

BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 FENİL, FURİL VE 1*H*-BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE ARİL VE ALKİL ETERLERİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTE SONUÇLARI

Bu çalışmada antifungal aktivite gösteren bir bileşik olan mikonazolün yapısına benzer benzotriazol grubu bulunduran değişik sübstitüentli aril ve alkil eterler (Şekil 4.2) sentezlenmiştir. Daha sonra tarafımızdan ilk olarak yapısında gem-(2-furil)-(1*H*-benzotriazol-1-ilettil) grubu bulunduran aril ve alkil eterler (Şekil 4.4) sentezlenmiştir. Sentezlenen maddelerin ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS ve C, H, N analiz sonuçları deneysel kısımda (Bölüm 3) verilmiştir. Bu çalışmada şimdiye kadar 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanol'ün (**4**) (Özel Güven et al. (2010a) ve 1-[2-(4-klorbenziloksi)-2-fenilettil]-1*H*-benzotriazol'ün (**6b**) (Özel Güven et al. (2010b) tek kristalleri elde edilmiş ve X-Ray kristalogramları yayınlanmıştır.

Eterlerin sentezi için öncelikle 2-brom-1-feniletanon (**1**) bir yer değiştirme tepkimesiyle brom yerine benzotriazol (**2**) bağlanarak 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (**3**) elde edilmiştir. Daha sonra 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (**3**) NaBH₄ ile etanol içerisinde indirgenerek 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanole (**4**) dönüştürülmüştür. Bundan sonra elde edilen alkol NaH varlığında çeşitli aril ve alkil halojenürlerle tepkimeye sokularak bu molekülün çeşitli aril (**6a-i**) ve alkil (**8a-c**) eter yapıları sentezlenmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2).

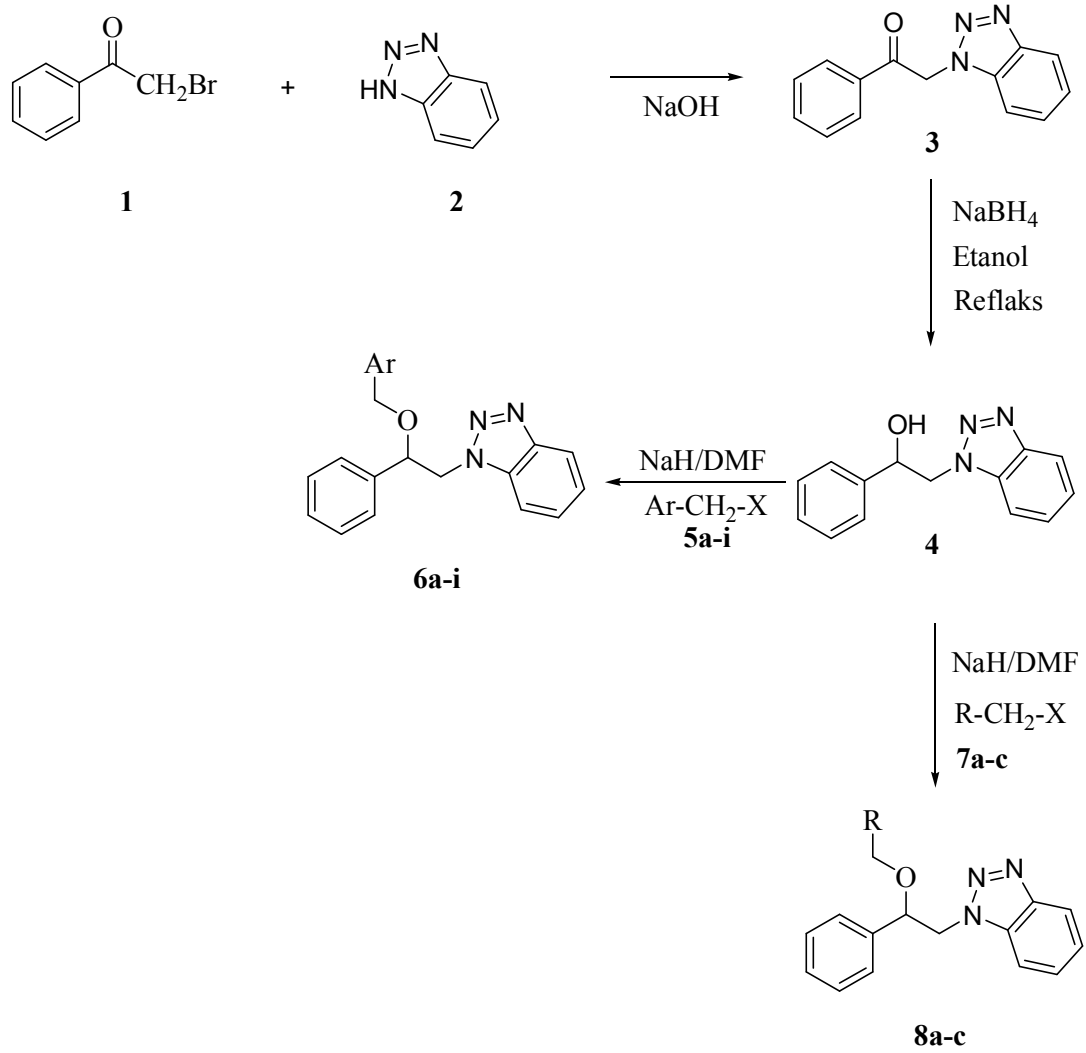
Çalışmanın ikinci kısmında 1-(furan-2-il)etanon (**9**) dioksan/eter karışımında 0-5 °C de brom ilavesinin ardından oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırılması sonucu açıl grubu üzerinden bromlanarak 2-brom-1-(furan-2-il)etanon (**10**) elde edilmiş ve bir yer değiştirme tepkimesiyle brom yerine benzotriazol (**2**) bağlanarak 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**11**) elde edilmiştir. Daha sonra 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**11**) NaBH₄ ile etanol içerisinde indirgenerek 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol'e (**12**)

dönüştürülmüştür. Bundan sonra alkol **(12)** NaH varlığında çeşitli aril ve alkil halojenürlerle tepkimeye sokularak bu molekülün çeşitli aril **(13a-i)** ve alkil **(14)** eterleri sentezlenmiştir (Şekil 4.3, Şekil 4.4).

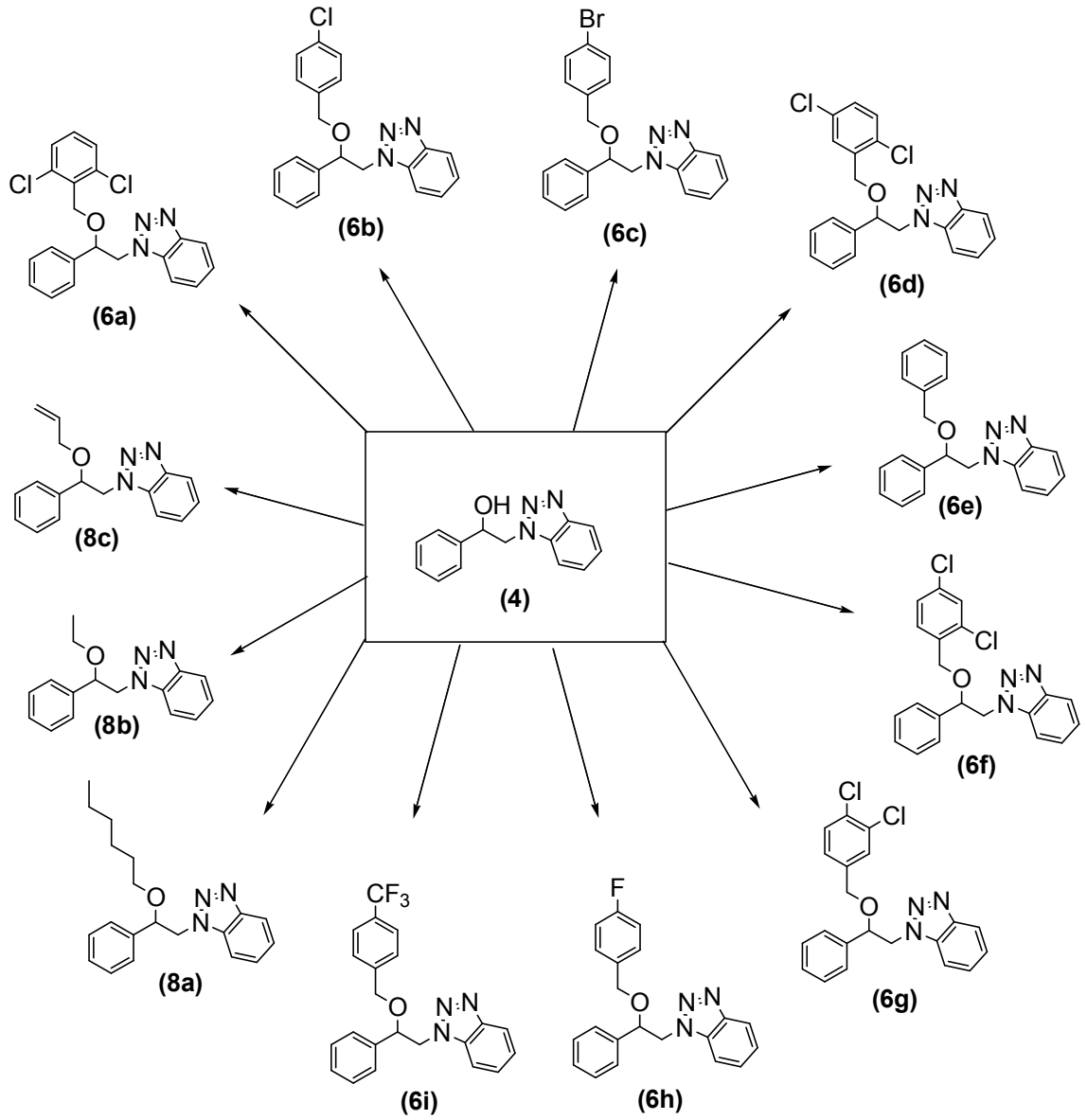
Çalışmanın son kısmında, sentezlenen 26 adet maddeye DMSO-H₂O içinde çözünürlük testi yapılmış ve yapılan test sonucunda **(3)**, **(4)**, **(6g)**, **(6h)**, **(8b)**, **(8c)**, **(11)**, **(12)**, **(13d)**, **(13g)** ve **(14)** maddelerinin çözündüğü gözlenmiştir. Bu nedenle sadece bu maddeler için disk difüzyon yöntemi ile biyolojik aktivite testleri yapılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmalarında üç adet gram pozitif (*S. aureus*, *MRSA*, *B. subtilis*), bir adet gram negatif (*E. Coli*) bakteri ve iki adet mantar (*C. Albicans*, *C. Krusei*) örneği kullanılmıştır (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2).

Fenil ve furil süstitüe eterlerin disk difüzyon yöntemine göre elde edilen biyolojik aktivite sonuçlarına bakıldığında gram pozitif bakterilere karşı etkili oldukları, fakat gram negatif bakteri ve iki adet mantara karşı etkili olmadıkları görülmüştür.

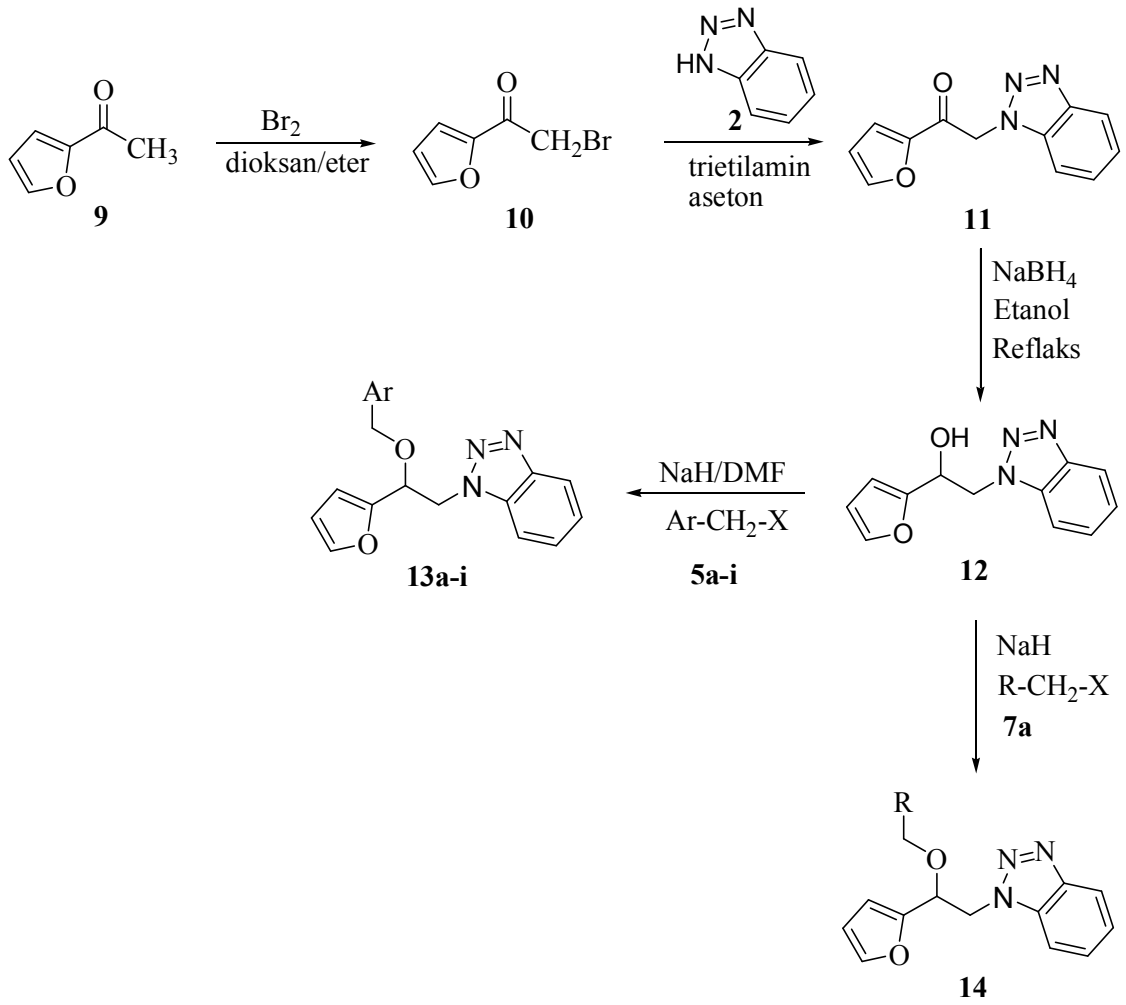
Sonuç olarak literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırıldığında bu çalışmada benzotriazol halkası kullanıldığında; içinde imidazol ve 1,2,4-triazol halkası bulunduran ve antifungal etki gösteren benzer yapıların aksine, içinde benzimidazol grubu bulunduran benzer yapılarda olduğu gibi antibakteriyel etkinin daha fazla olduğu görülmüştür.



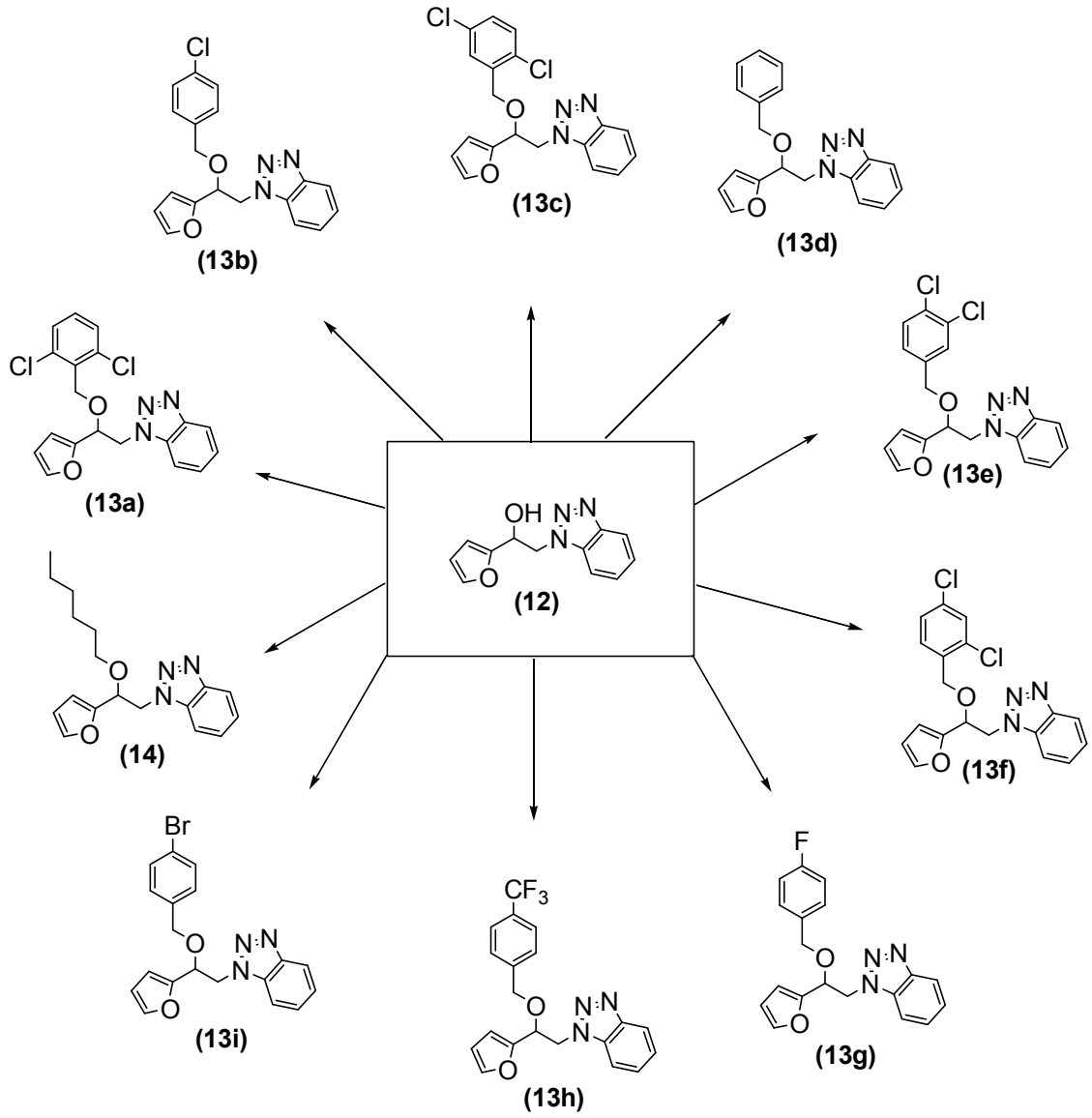
Şekil 4.1 Fenil sübtitüe aril (**6a-i**) ve alkil (**8a-c**) eterlerin sentezi.



Şekil 4.2 Fenil sübtitüe alkol (4), aril eter (6a-i) ve alkil eter (8a-c) yapıları.



Şekil 4.3 Furil süstitüe aril (**13a-i**) ve alkil (**14**) eterlerlerin sentezi.



Şekil 4.4 Furil süstitüe alkol (12) , aril eter (13a-i) ve alkil eter (14) yapıları.

Çizelge 4.1 (3), (4), (6g), (6h), (8b) ve (8c) nolu bileşiklerin antimikrobiyel aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).

Bileşik	<i>S. aureus</i> (ATCC25923)	<i>MRSA</i> (ATCC43300)	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i> (ATCC10231)	<i>C. krusei</i> (ATCC6258)	<i>E. coli</i> (ATCC25922)
3	13 mm	12 mm	13 mm	-	-	-
4	10 mm	11 mm	10 mm	-	-	-
6g	10 mm	10 mm	10 mm	-	-	-
6h	11 mm	11 mm	11 mm	-	-	-
8b	13 mm	10 mm	13 mm	-	-	-
8c	13 mm	10 mm	13mm	-	-	-
Ampisilin	24 mm		20 mm			

Çizelge 4.2 (11), (12), (13d), (13g) ve (14) nolu bileşiklerin antimikrobiyel aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).

Bileşik	<i>S. aureus</i> (ATCC25923)	<i>MRSA</i> (ATCC43300)	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i> (ATCC10231)	<i>C. krusei</i> (ATCC6258)	<i>E. coli</i> (ATCC25922)
11	13 mm	12 mm	13 mm	-	-	-
12	13 mm	13 mm	13 mm	-	-	-
13d	12 mm	10 mm	12 mm	-	-	-
13g	10 mm	12 mm	10 mm	-	-	-
14	11 mm	11 mm	8 mm	-	-	-
Ampisilin	24 mm		20 mm			

KAYNAKLAR

- Al-Saleh B, Abdelkhalik M M, El-Asasery M A and Elnagdi M H** (2003) N-Azolylmethyl Ketones as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of New Polyfunctionally Substituted Azolyarylazophenols, azolylpyridones and azolylthiophenes. *J. Heterocyc. Chem.*, 40: 171.
- Arellano C T, Stigliani J L, Recoche C, Caujolle R, Payard M, Linas M D and Seguela J P** (1997) Aliphatic ethers of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazolyl)ethanol: influence of ramification and/or unsaturation on lipophilicity and antifungal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 32: 1001-1007.
- Baji H, Kimny T, Gasquez F, Flammang M, Compagnon P L, Mathieu G and Morgant G** (1997) Synthesis, antifungal activity and structure-activity relationships of 2-(alkyl or aryl)-2-(alkyl or polyazol-1-ylmethyl)-4-(polyazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolanes. *Eur. J. Med. Chem.*, 32: 637-650.
- Brewster R Q and McEwen W E** (1959) *Organic Chemistry*, Second Edition, Prentice-Hall, INC., in The United States of America, 133-135.
- Dalgıç N and İnce E** (2005) Sistemik Etkili Antifungal İlaçlar. *Klinik Pediatri*, 4 (3): 90-98.
- Dawood K M, Abdel-Gawad H, Rageb E A, Ellithey and Mohamed H A** (2006) Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles. *Bioorg. & Med. Chem.*, 14: 3672-3680.
- Emami S, Foroumadi A, Falahati M, Lotfali E, Rajabalian S, Ebrahimi S A, Farahyar S and Shafiee A** (2008) 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 18: 141-146.
- Fessenden R J and Fessenden J S** (1992) *Organik Kimya*. 4. Basım, Güneş Kitabevi, Ankara, 334 s.
- Fringuelli R, Schiaffella F, Bistoni F, Pitzurra L and Vecchiarelli A** (1998) Azole derivatives of 1,4-benzothiazine as antifungal agents. *Bioorg. & Med. Chem.*, 6: 103-108.
- Itah H, Kajino H, Takahiro T, Tobitsuka J, Ohta H, Takahi Y, Tsuda M and Takeshiba H** (2002) Synthesis of silicon-containing azole derivatives with magnesium bromide diethyl etherate and an investigation of their fungicidal activities. *Bioorg. & Med. Chem.*, 10: 4029-4034.
- Katritzky A R, Tymoshenko D O and Nikonov G N** (2001) Novel Nucleophilic 5-Substitution Route to 1,2,3-Thiadiazoles. *J. Org. Chem.* 66: 4045-4046.
- Kuş C and Alp M** (2002) Sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde yeni hedefler ve yeni bileşikler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 31 (2): 91-131.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

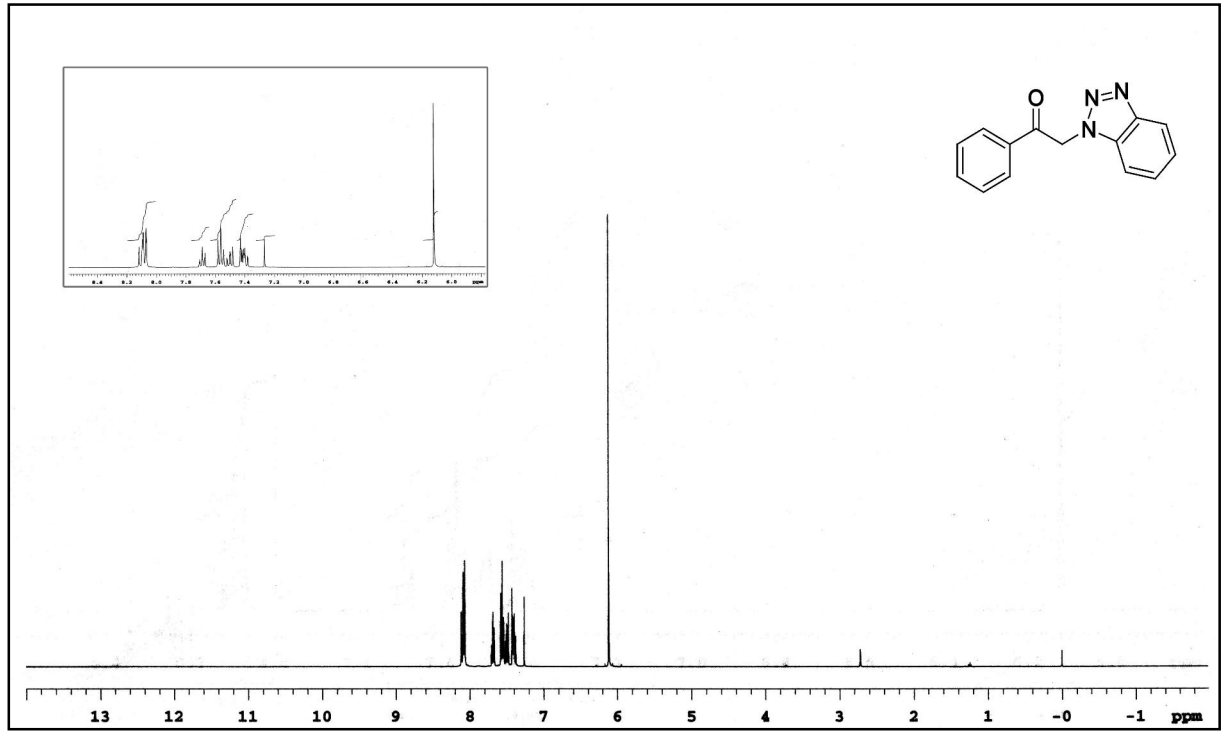
- Liu P, Zhu s, Li P, Xie W, Jin Y, Sun Q, Wu Q, Sun P, Zhang Y, Yang X, Jiang Y and Zhang D** (2008) Synthesis and SAR studies of biaryloxy-substitued triazoles as antifungal agents. *Bioorg. & Med. Chem.*, 18: 3261-3265.
- Menozi G, Mosti L, Bruno O, Presti L E, Musiu C, Longu S, Colla L P, Filippelli W, Falcone G and Piucci B** (1999) Synthesis and biological evaluation of [a-(1,5-disubstituted 1*H*-pyrazol-4-yl)benzyl]azoles, analogues of bifonazole. *Il Farmaco*, 54: 416-422.
- Na Y M, Borgne M L, Pagniez F, Baut G L and Pape P L** (2003) Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolylmethylindole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 38: 75- 87.
- Nakib T A, Meegan M J and Burke M L** (1994) Synthesis of 1-[2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-benzyloxyethyl]-1-*H*-imidazoles and 1-[2-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-2-benzyloxyethyl]-1*H*-1,2,4-triazoles with antifungal activity. *J. Chem. Research (S)*, p. 170-171.
- Nardi D, Tajana A, Penini R, Portioli F, Magistretti M J and Subissi A** (1981) Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl)imidazoles and N-(ω -phenyl- ω -hydroxyalkyl)imidazoles. *J. Med. Chem.*, 24: 727-731.
- National Committee for Clinical Laboratory Standarts** (2003) Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. 7 th ed. Approved standard M2-A7. NCCLS, Wayne, PA.
- Özel Güven Ö, Erdoğan T, Göker H and Yıldız S** (2007a) Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 17: 2233-2236.
- Özel Güven Ö, Erdoğan T, Göker H and Yıldız S** (2007b) Synthesis and antimicrobial activity of some novel furyl and benzimidazole substituted benzyl ethers. *J. Heterocyc. Chem.*, 44: 731-734.
- Özel Güven Ö, Bayraktar M, Coles S J and Hökelek T** (2010a) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1-phenylethanol. *Acta Cryst. E66*: o959.
- Özel Güven Ö, Bayraktar M, Coles S J and Hökelek T** (2010b) 1-[2-(4-Chlorobenzyloxy)-2-phenylethyl]-1*H*-benzotriazole. *Acta Cryst. E66*: o1246-1247.
- Park J S, Yu K A, Kang T H, Kima S and Suha Y G** (2007) Discovery of novel indazole-linked triazoles as antifungal agents. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 17: 3486–3490.
- Pawar B, Kanyalkar M, Srivastava S** (2010) Search for novel antifungal agents by monitoring fungal metabolites in presence of synthetically designed fluconazole derivatives using NMR spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1798: 2067–2075.
- Porretta G C, Fioravanti R, Biava M, Cirilli R, Simonetti N, Villa A, Bello U, Faccendini P and Tita, B** (1993) Research on antibacterial and antifungal agents. X. Synthesis and antimicrobial activities of 1-phenyl-2-(1*H*-azol-1-yl) ethane derivatives. Anticonvulsant activity of 1-(4-methylphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl) ethanol. *Eur. J. Med. Chem.*, 28: 749-760.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

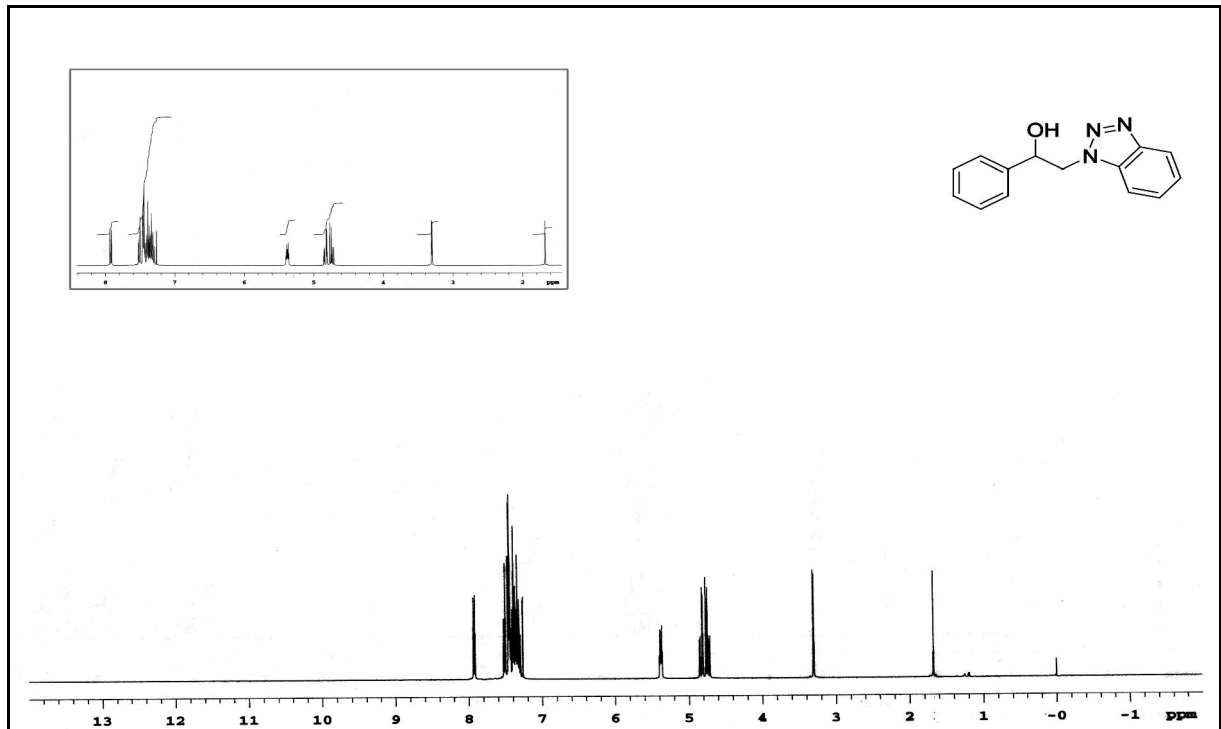
- Perez-Rivera A A, Hu T, Aardema M J and Nash J F** (2009) Evaluation of the genotoxicity of the imidazole antifungal climbazole: Comparison to published results for otherazole compounds. *Mutation Research*, 672: 27-39.
- Razaei Z, Khabnadideh S, Pakshir K, Hossaini Z, Amiri F and Assadpour E** (2009) Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 3064–3067.
- Santo R D, Costi R, Artico M, Massa S, Musiu C, Scintu F, Putzolu M and Colla P L** (1997) Antifungal estrogen-like imidazoles. Synthesis and antifungal activities of thienyl and 1*H*-pyrrolyl derivatives of 1-aryl-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethane. *Eur. J. Med. Chem.*, 32: 143-149.
- Swamy S N, Basappa, Sarala G, Priya B S, Gaonkar L S, Prasad J S and Rangappa K S** (2006) Microwave-assisted synthesis of N-alkylated benzotriazole derivatives: Antimicrobial studies. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 16: 999-1004.
- Wahbi Y, Tournaire C, Caujolle R, Payard M, Linas M D and Seguela J P** (1994) Aliphatic ethers and esters of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazolyl)ethanol: study of antifungal activity against yeasts and hydrophobic character. *Eur. J. Med. Chem.*, 29: 701-706.
- Wahbi Y, Caujolle R, Tournaire C, Payard M, Linas M D and Seguela J P** (1995) Aromatic ethers of 1-aryl 2-(1*H*-azolyl)ethanol: study of antifungal activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 30: 955-962.
- Walker K A, Wallach M, M B and Hirschfeld, D R** (1981) 1-Naphtylalkyl)-1*H*-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents, *J. Med. Chem.*, 24: 67-74.
- Wang W, Sheng C, Che X, Ji H, Cao Y, Miao Z, Yao J and Zhang W** (2009) Discovery of highly potent novel antifungal azoles by structure-based rational design. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 19: 5965–5969.
- Zhao J Q, Song Y, Hu G H, Yu C S and Wu Y Q** (2007) Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives. *Chinese Chem. Lett.*, 18: 670-672.

EK AÇIKLAMALAR A

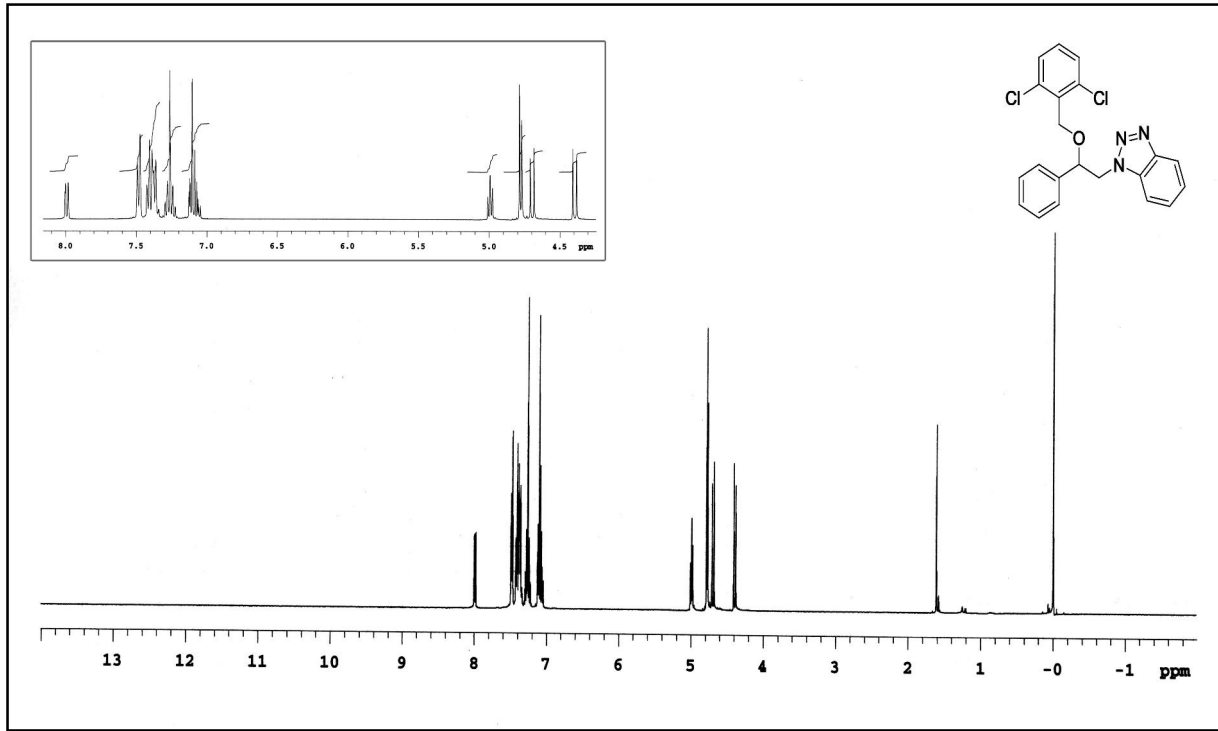
BİLEŞİKLERİN ¹H-NMR SPEKTRUMLARI



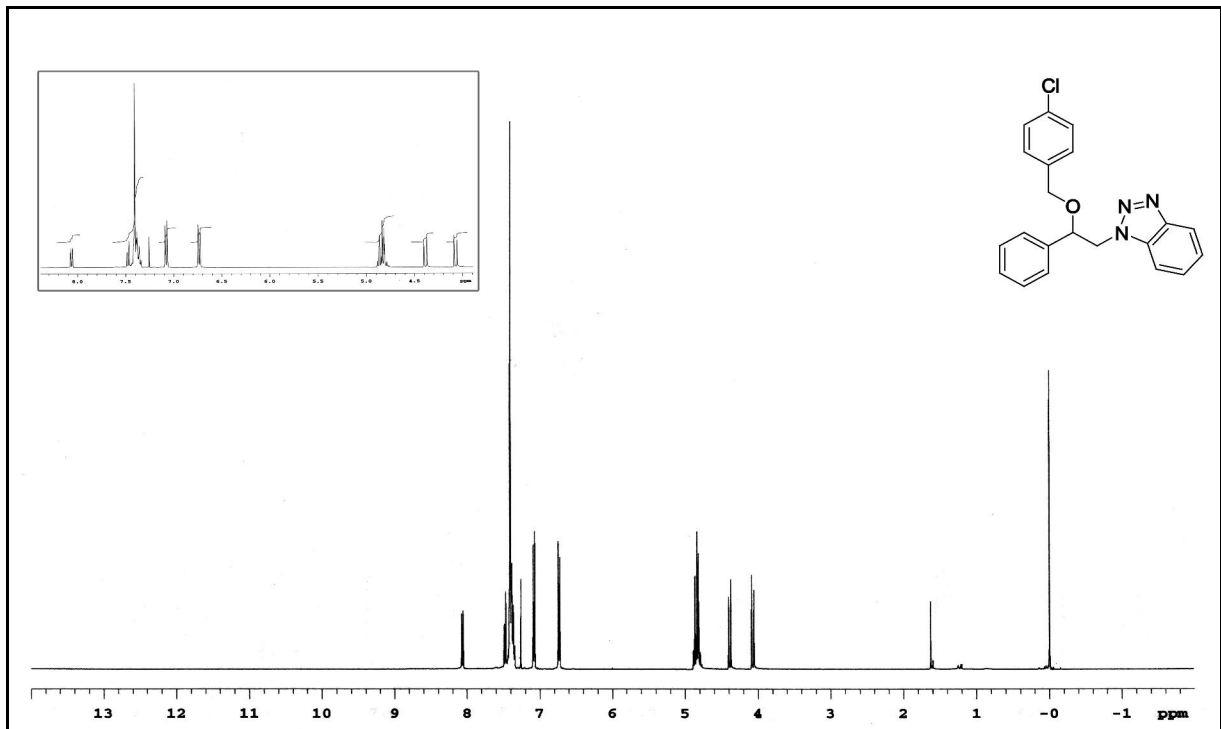
Şekil A.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (**3**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



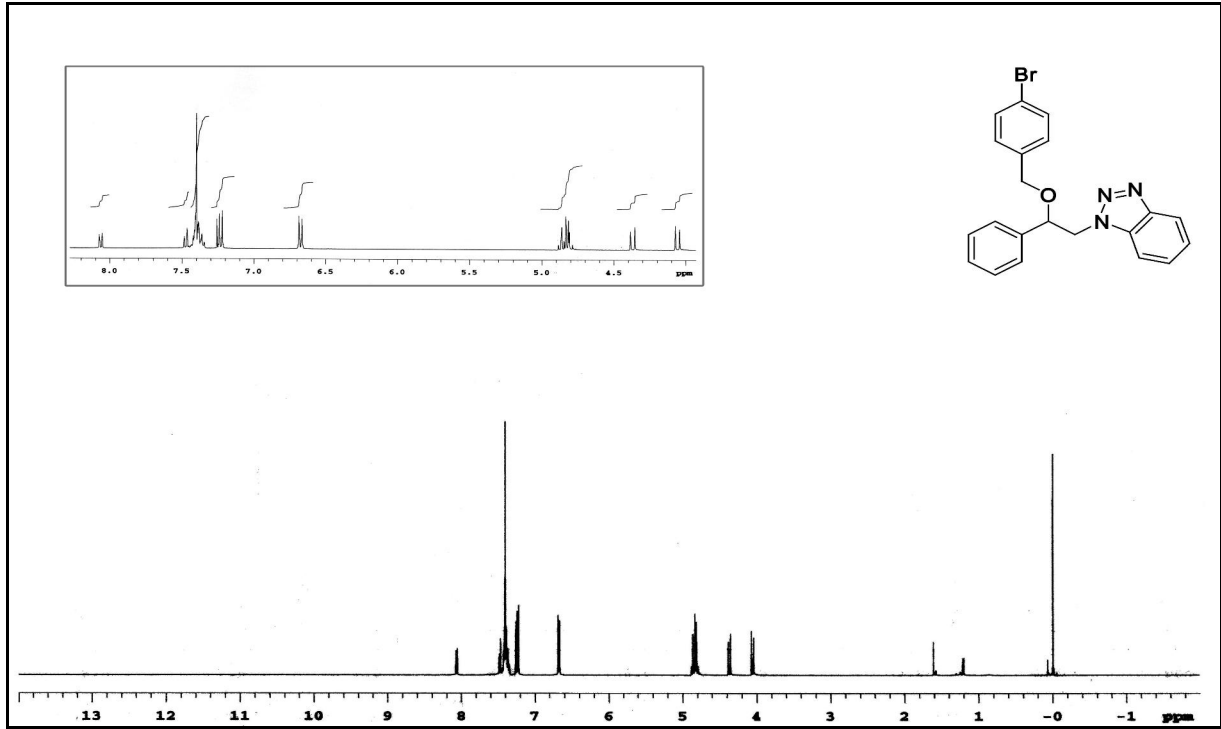
Şekil A.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (**4**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



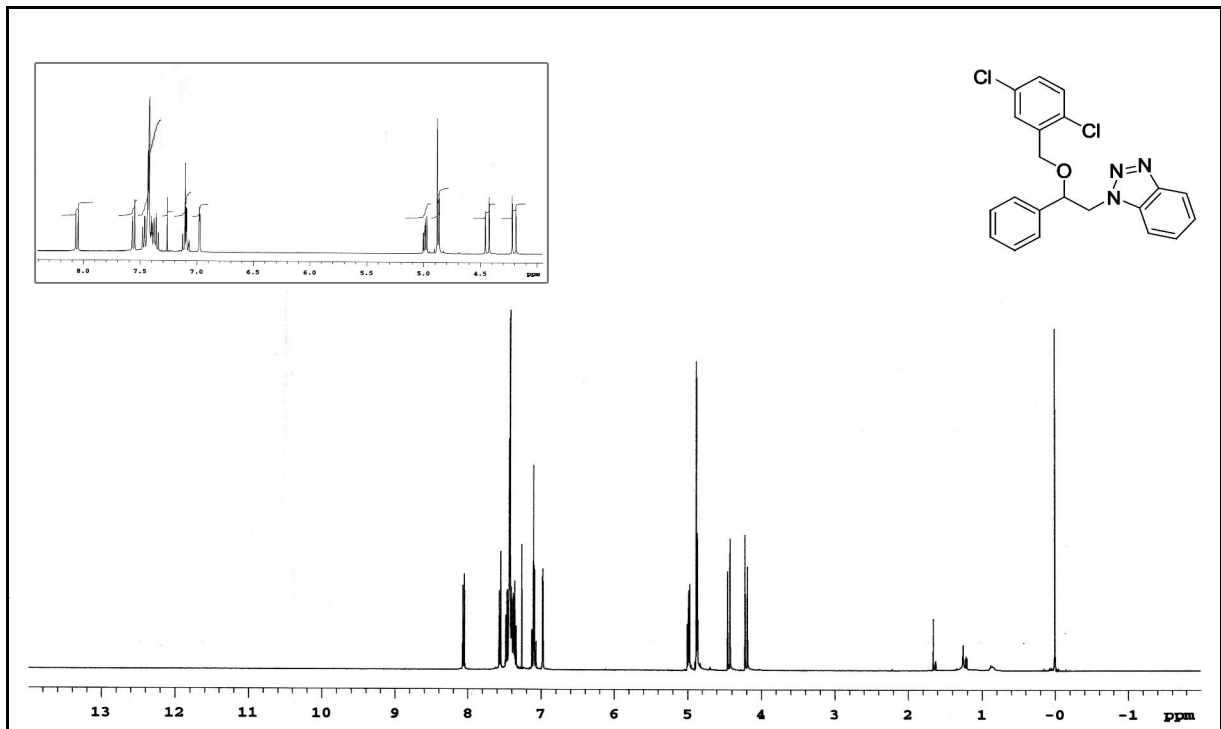
Şekil A.3 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6a**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



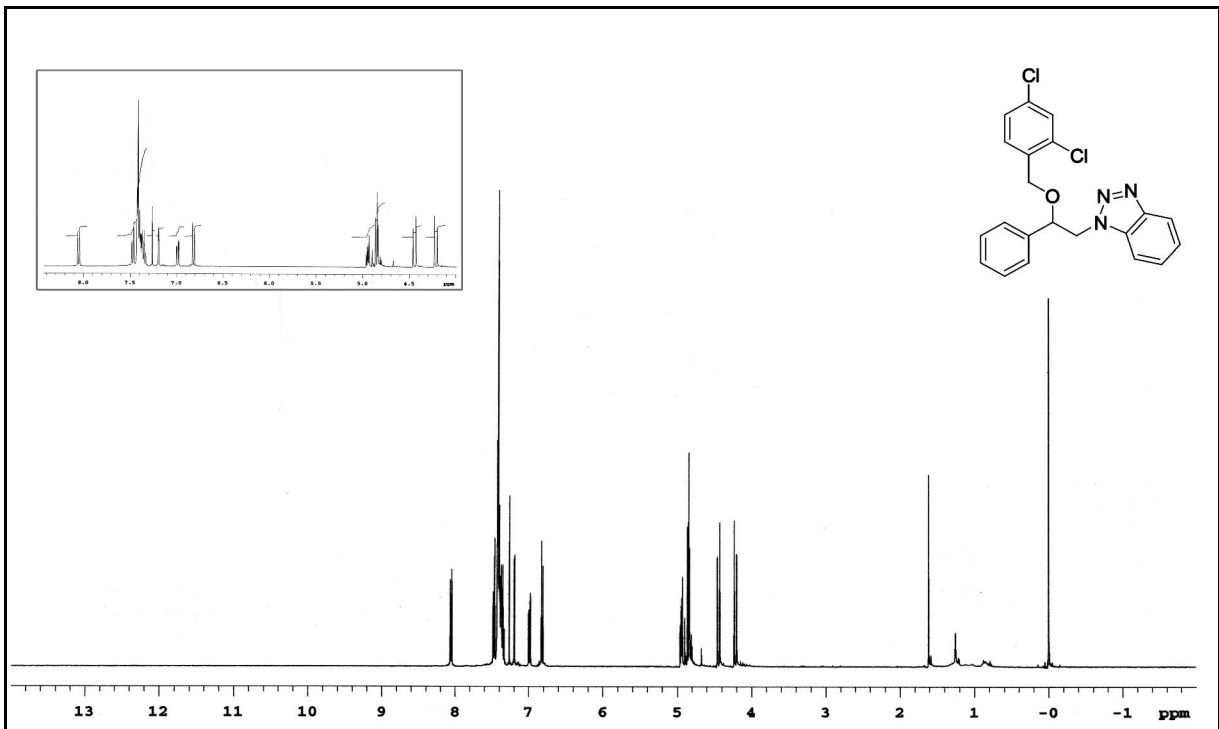
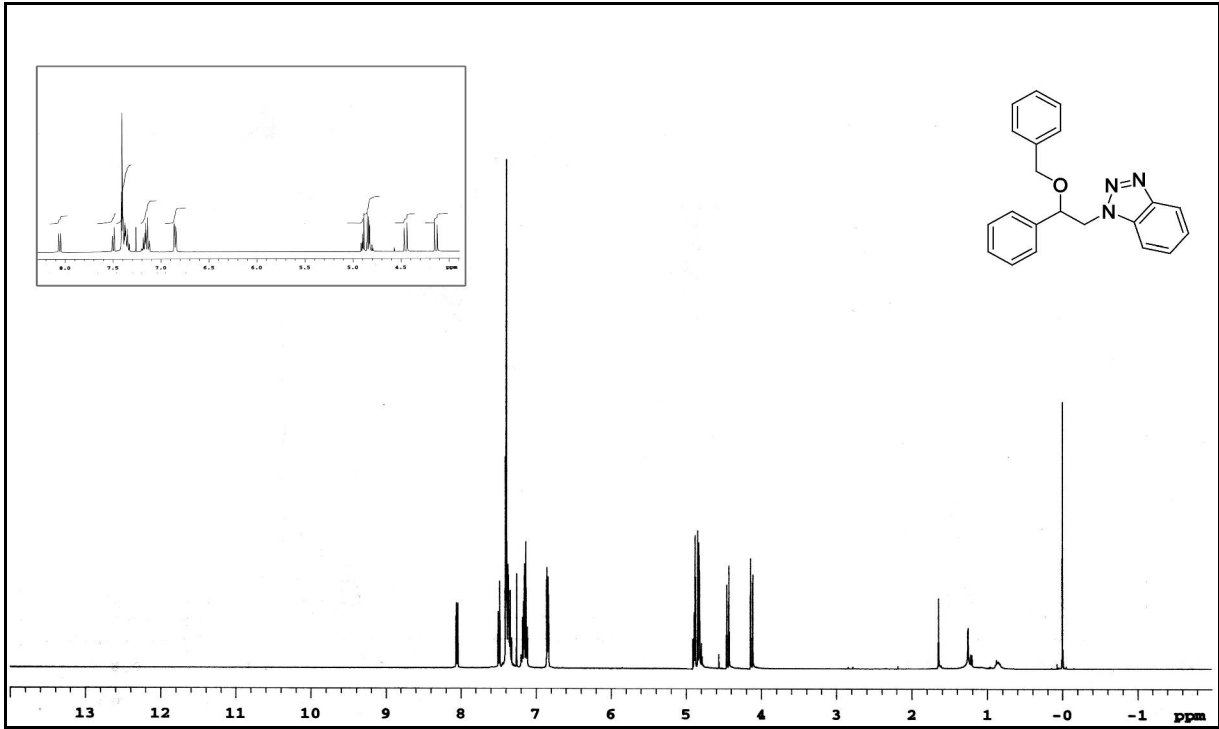
Şekil A.4 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6b**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.

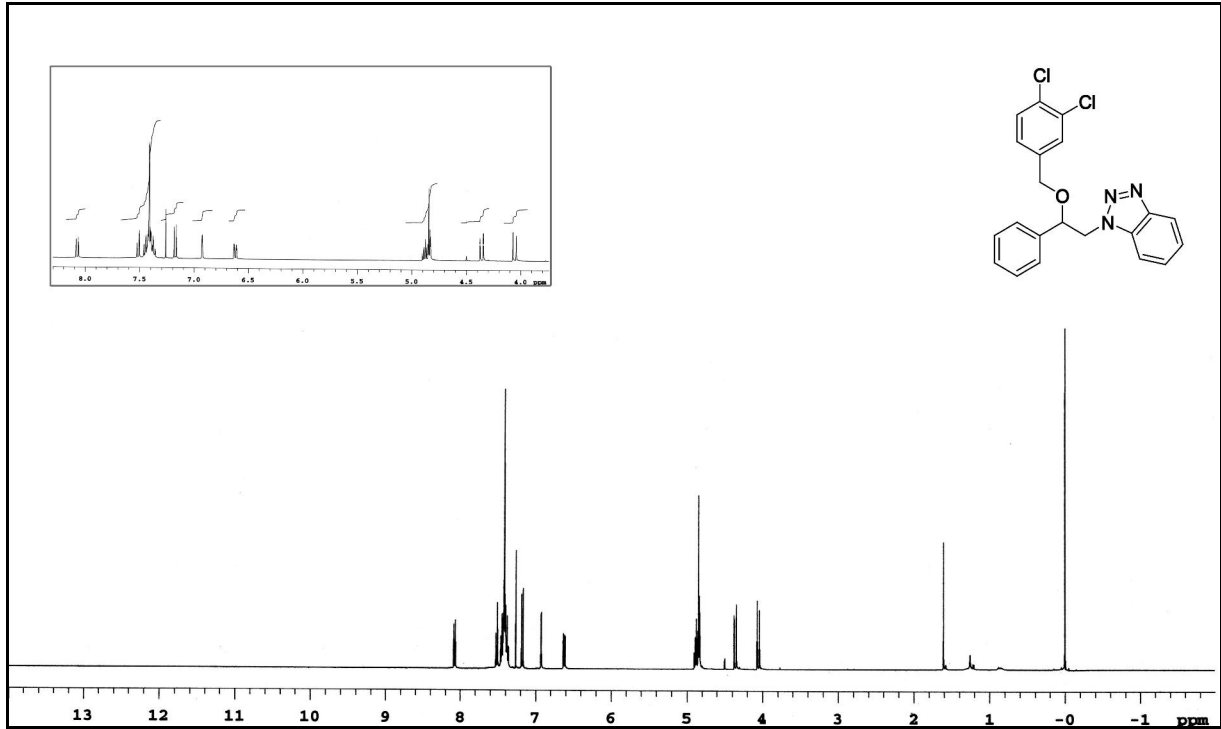


Şekil A.5 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6c**) bileşğine ait ¹H-NMR spektrumu.

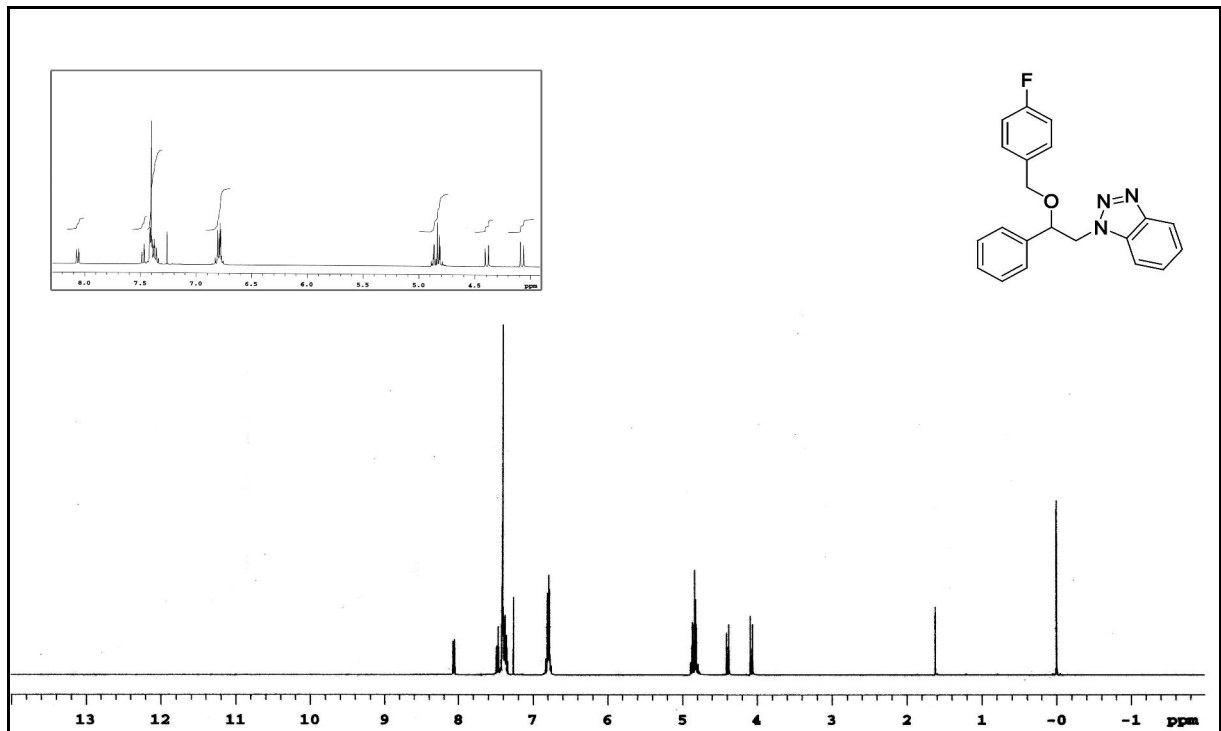


Şekil A.6 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6d**) bileşğine ait ¹H-NMR spektrumu.

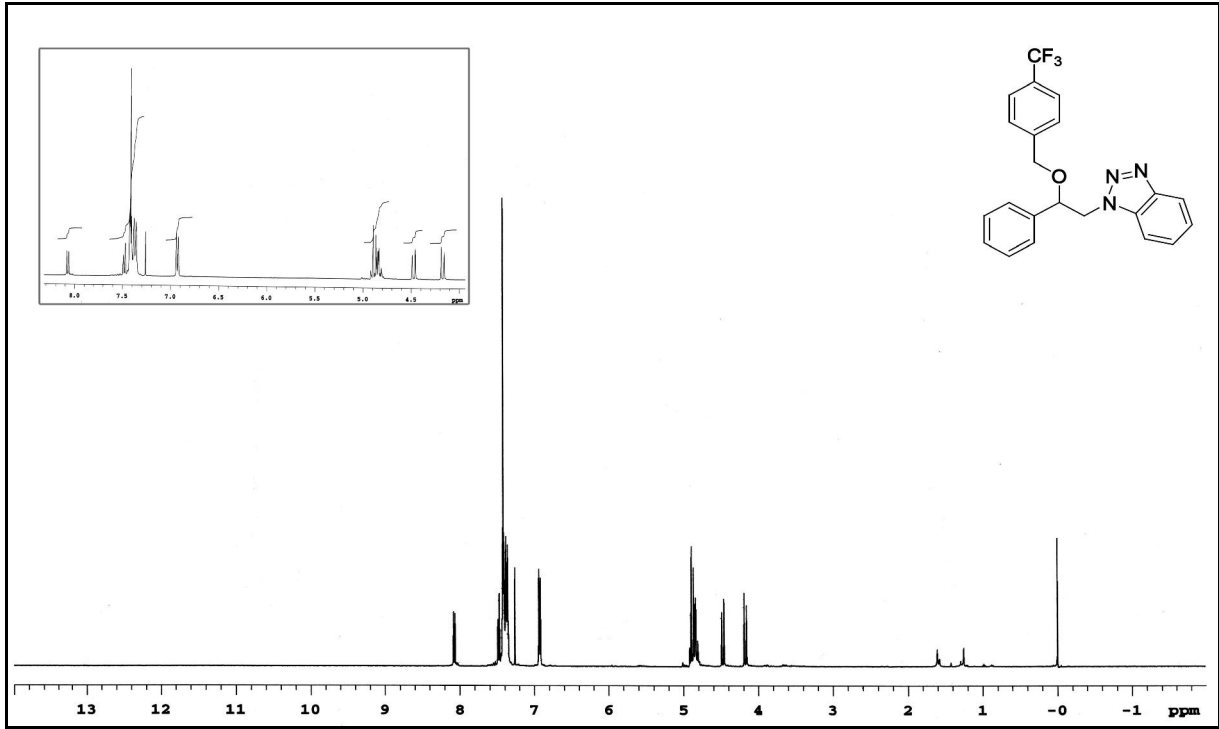




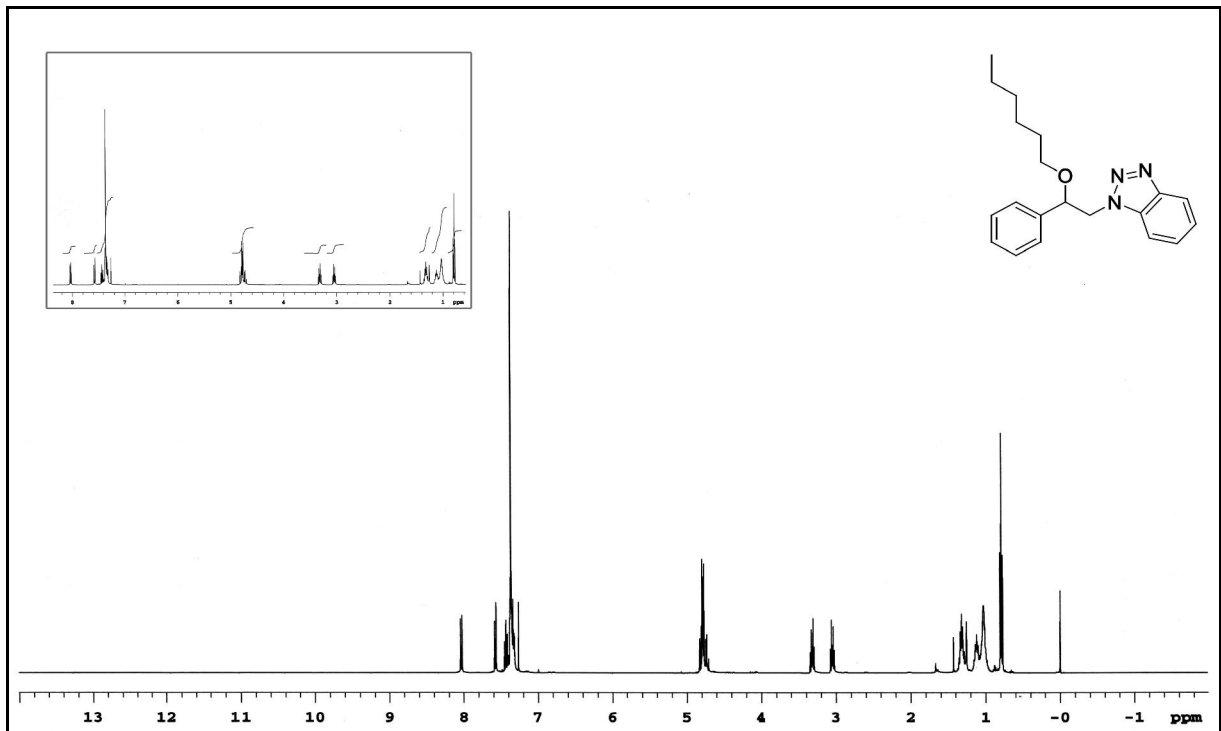
Şekil A.9 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6g**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



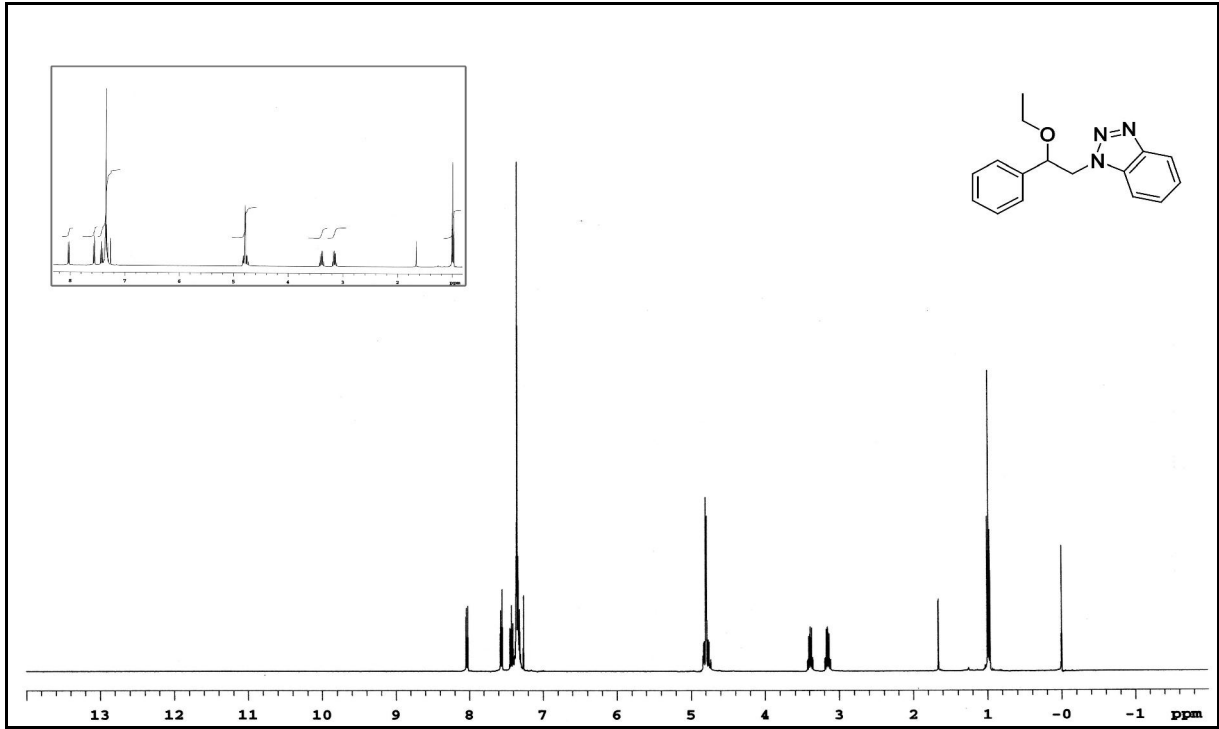
Şekil A.10 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6h**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



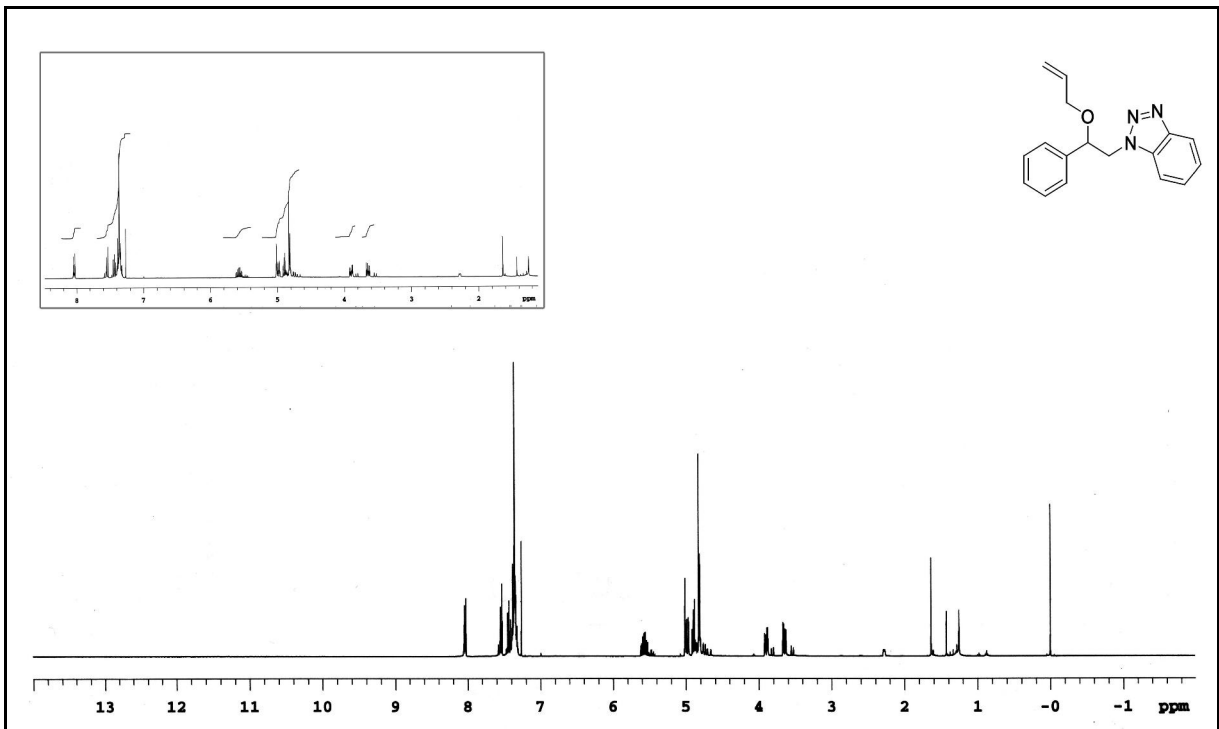
Şekil A.11 1-[2-(4-(Trifluorometil)benziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (**6i**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



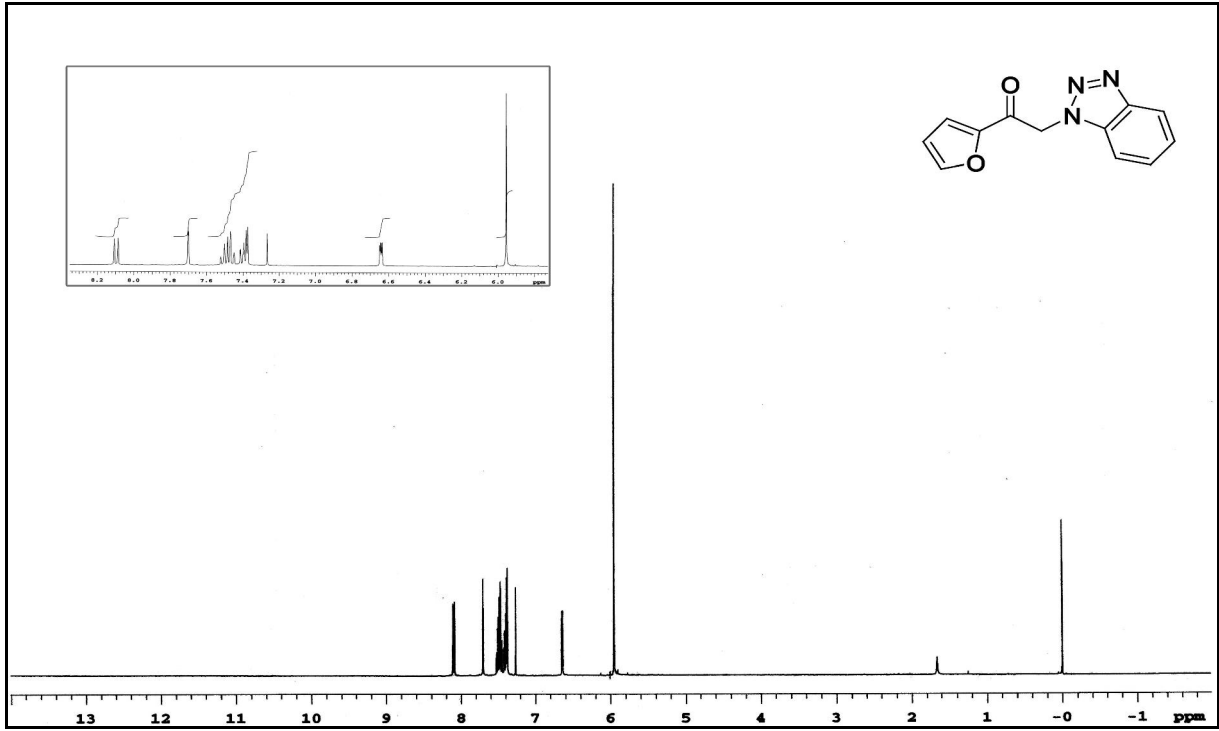
Şekil A.12 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (**8a**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



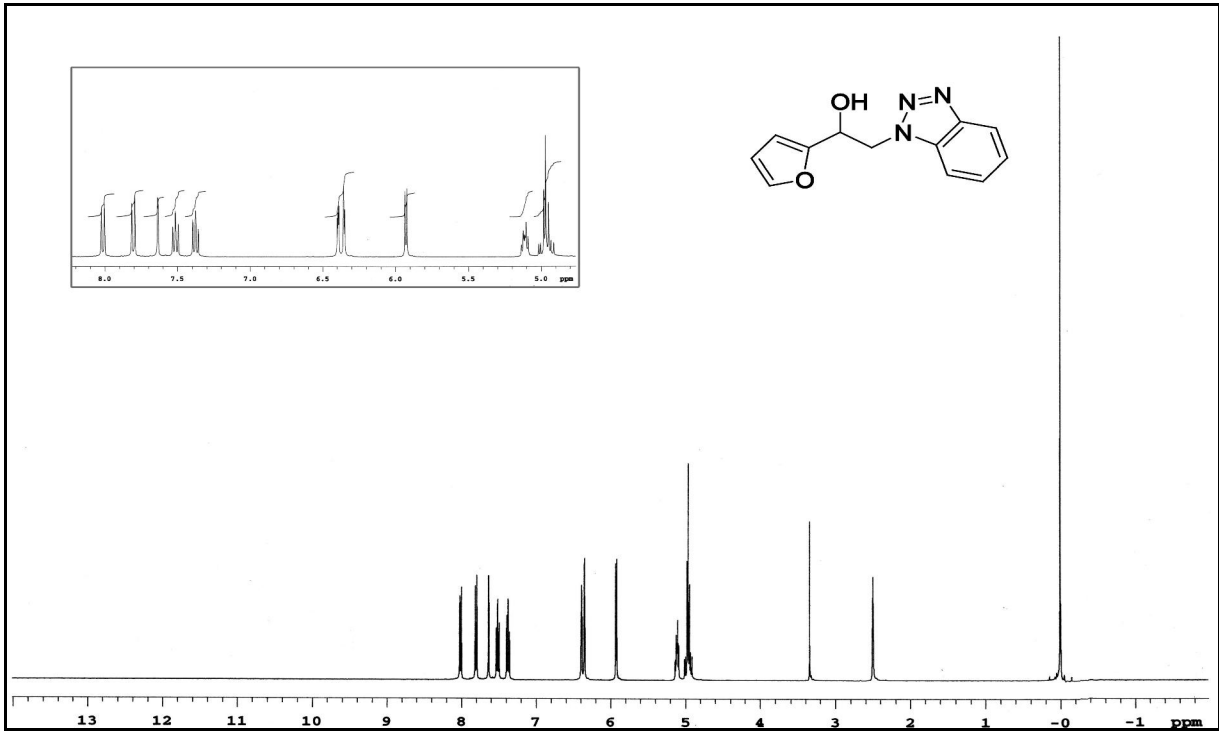
Şekil A.13 1-(2-Etoksi-2-feniletil)-1*H*-benzotriazol (**8b**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



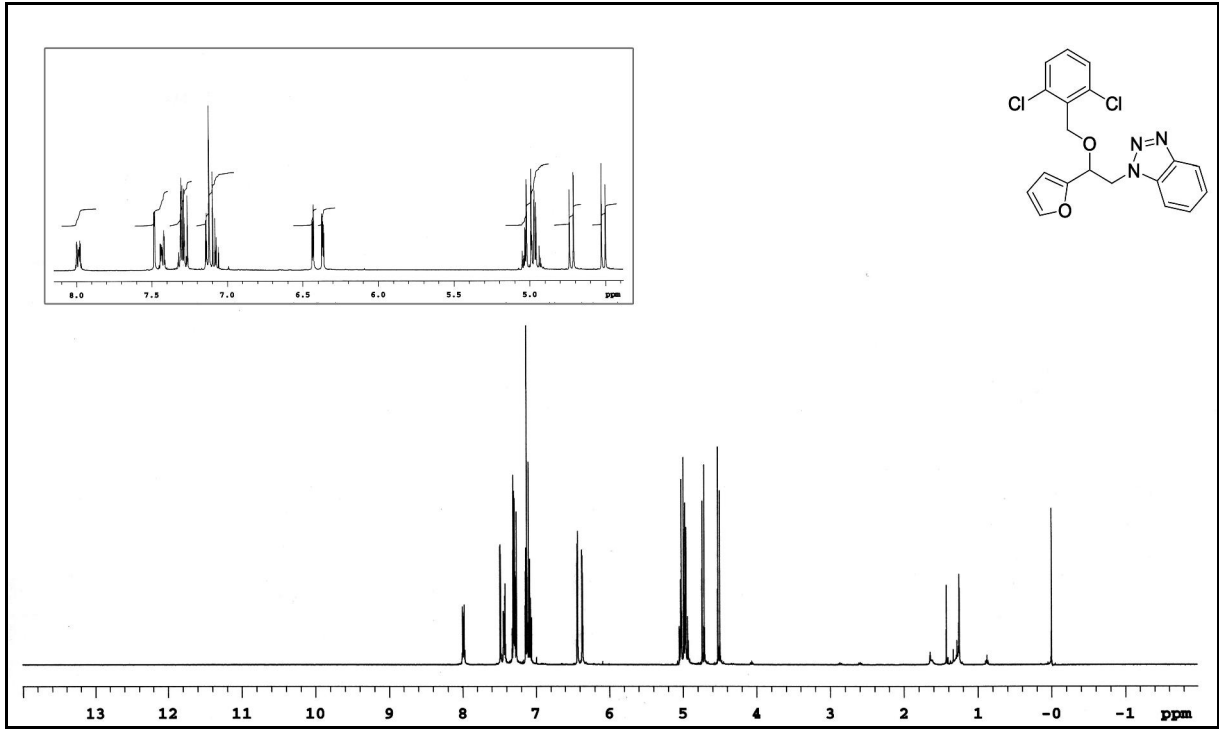
Şekil A.14 1-[2-(Alliloksi)-2-feniletil]-1*H*-benzotriazol (**8c**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



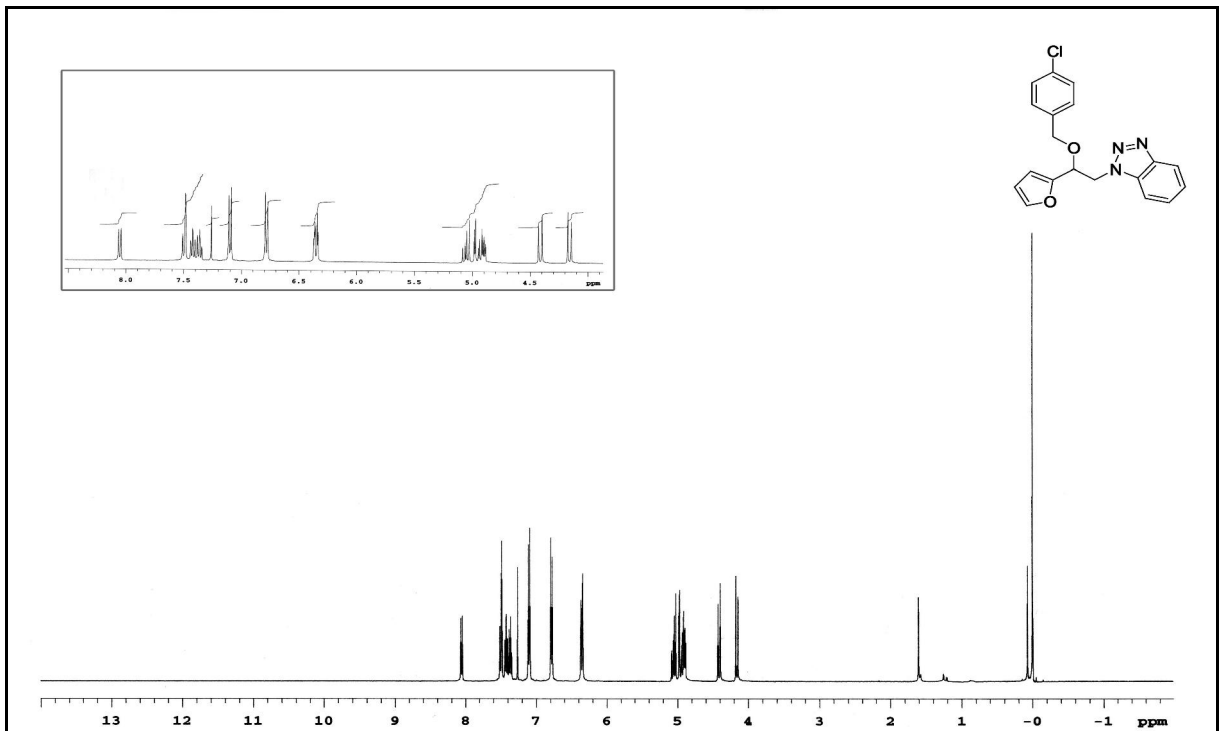
Şekil A.15 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**11**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



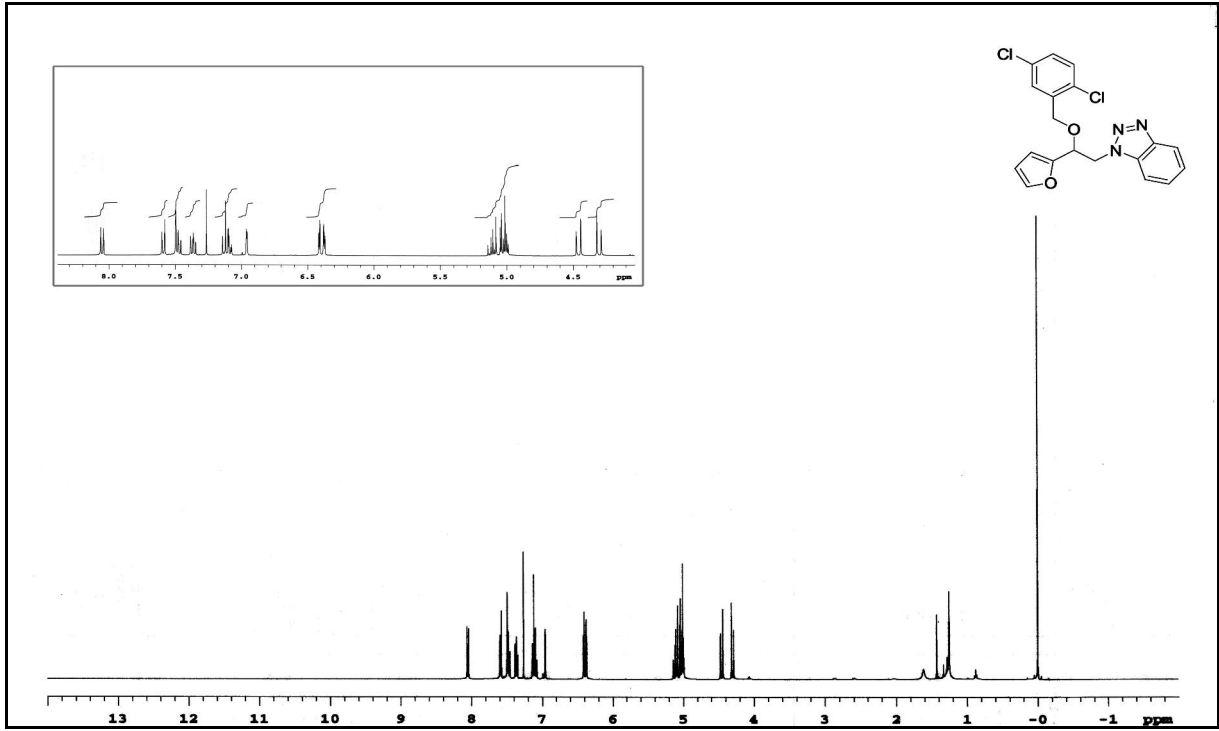
Şekil A.16 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**12**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



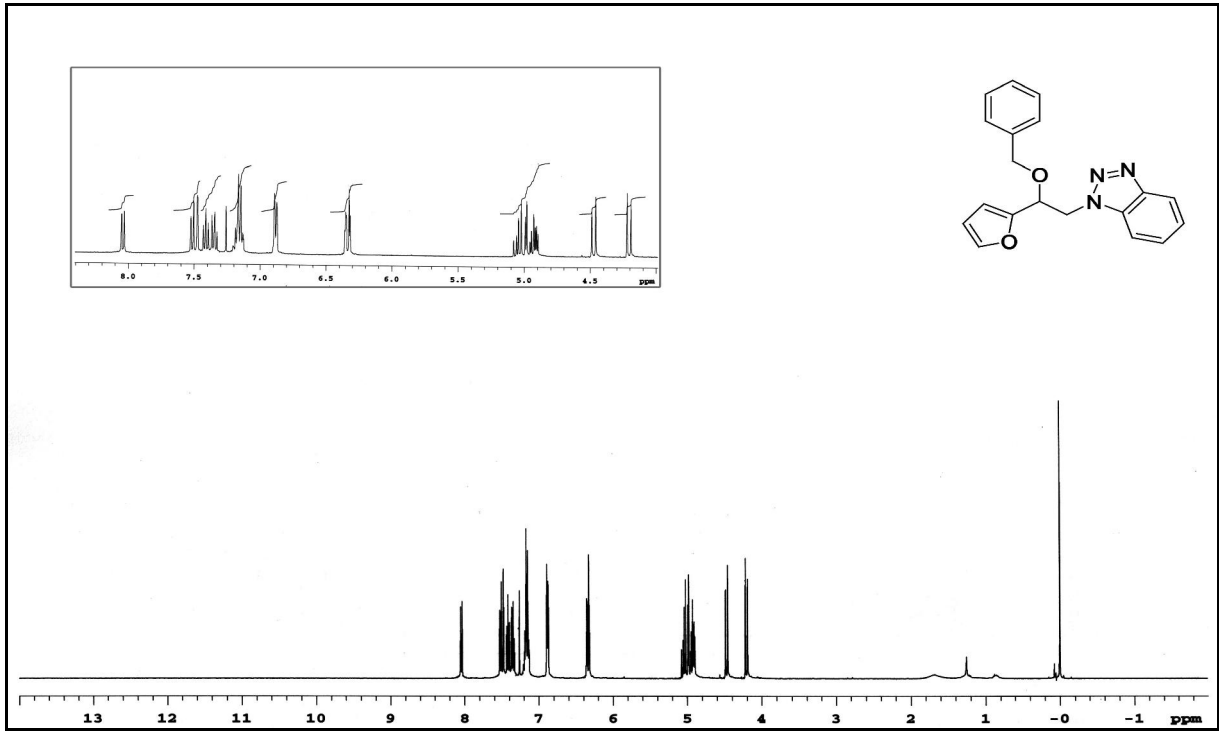
Şekil A.17 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13a**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



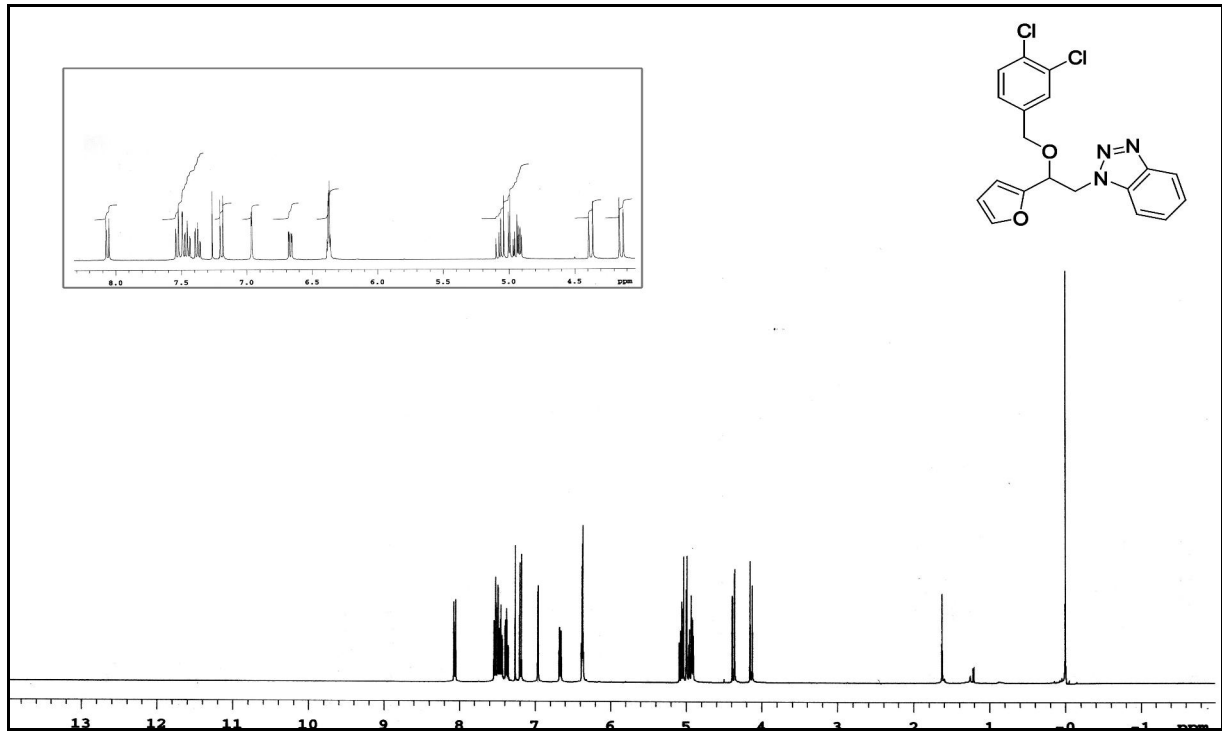
Şekil A.18 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13b**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



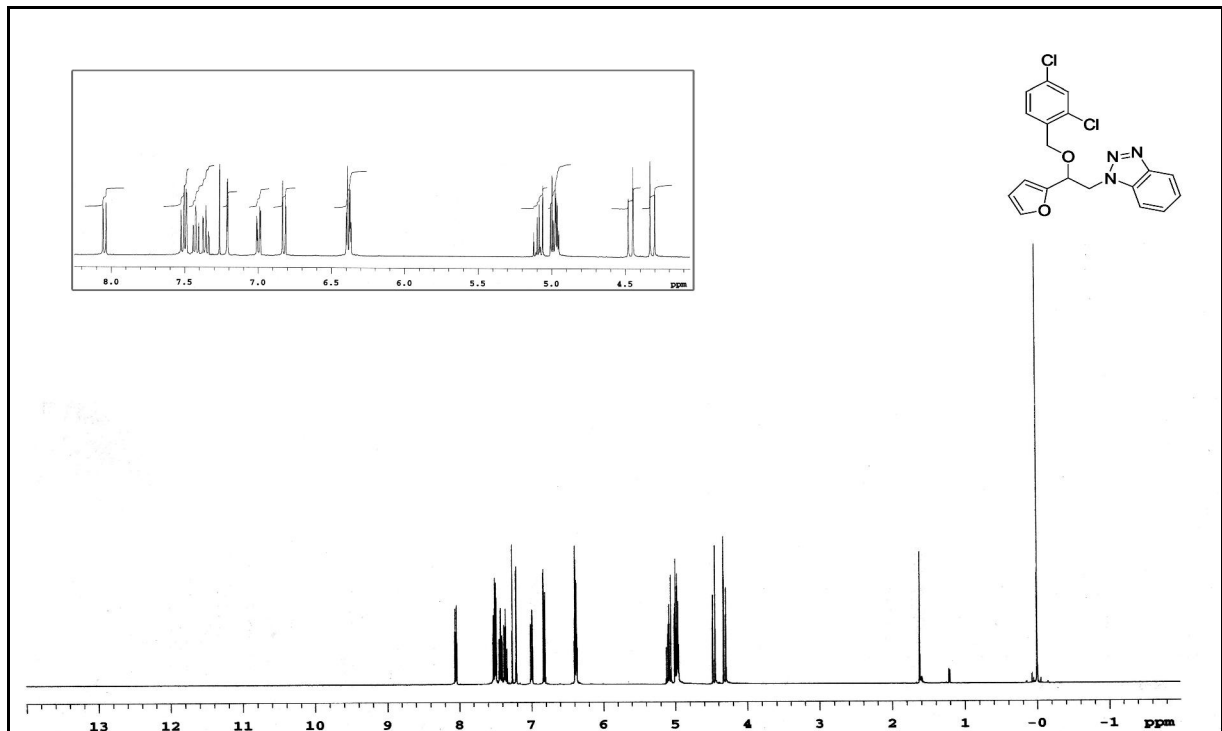
Şekil A.19 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13c**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



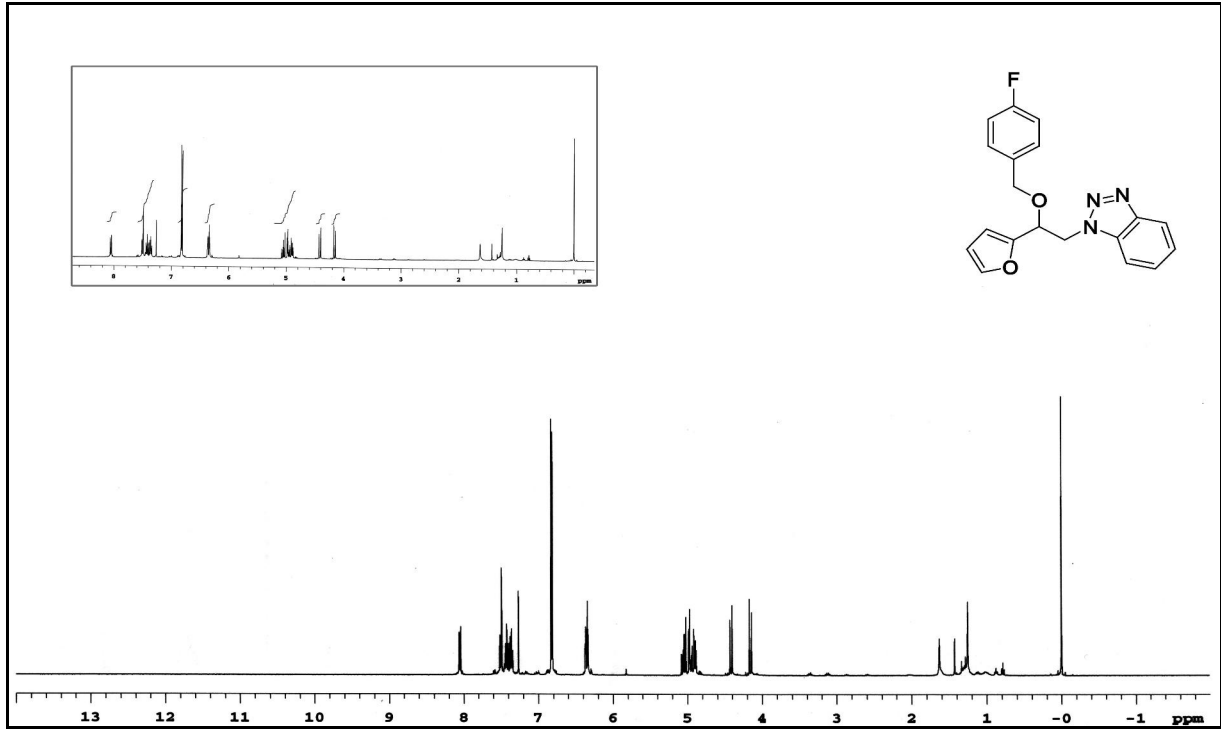
Şekil A.20 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13d**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



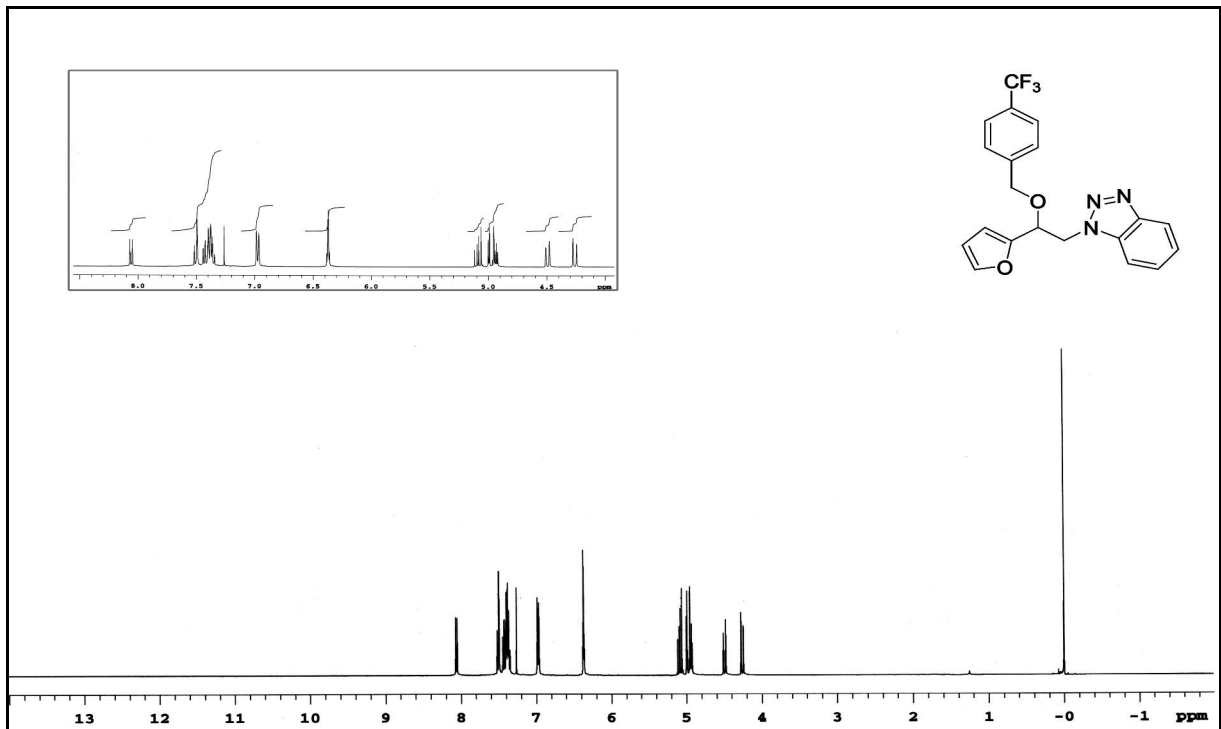
Şekil A.21 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13e**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



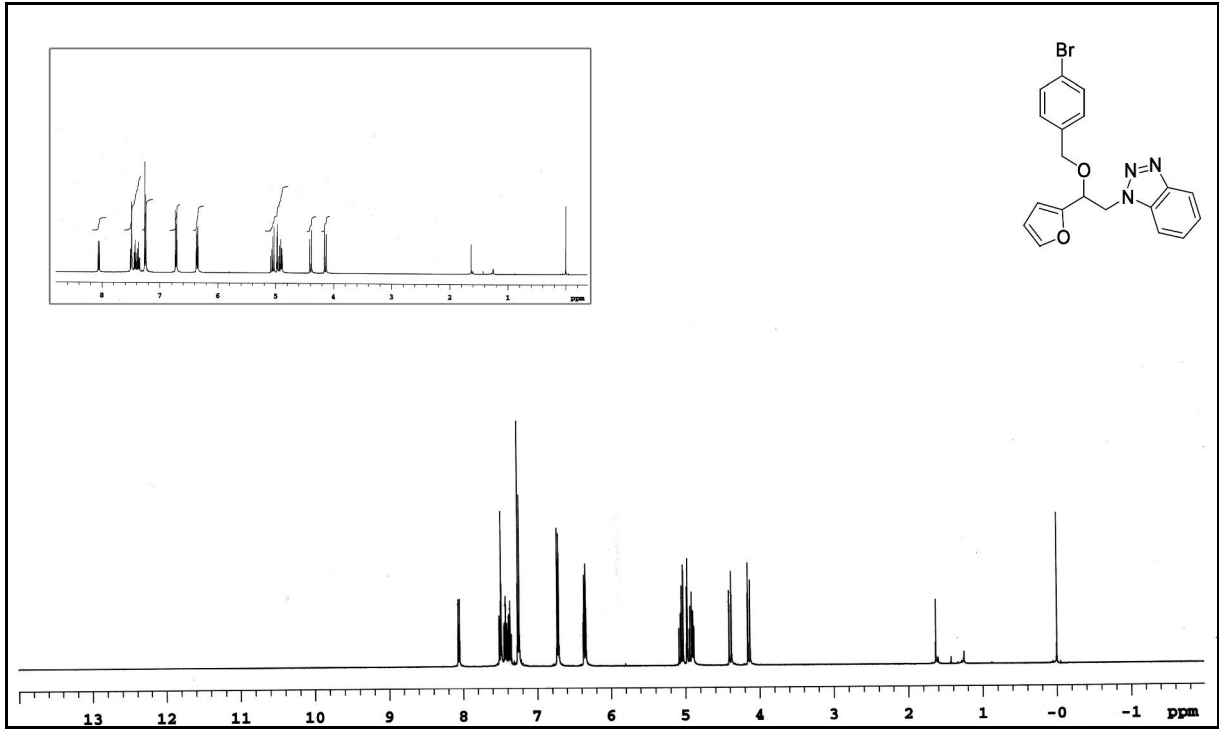
Şekil A.22 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13f**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



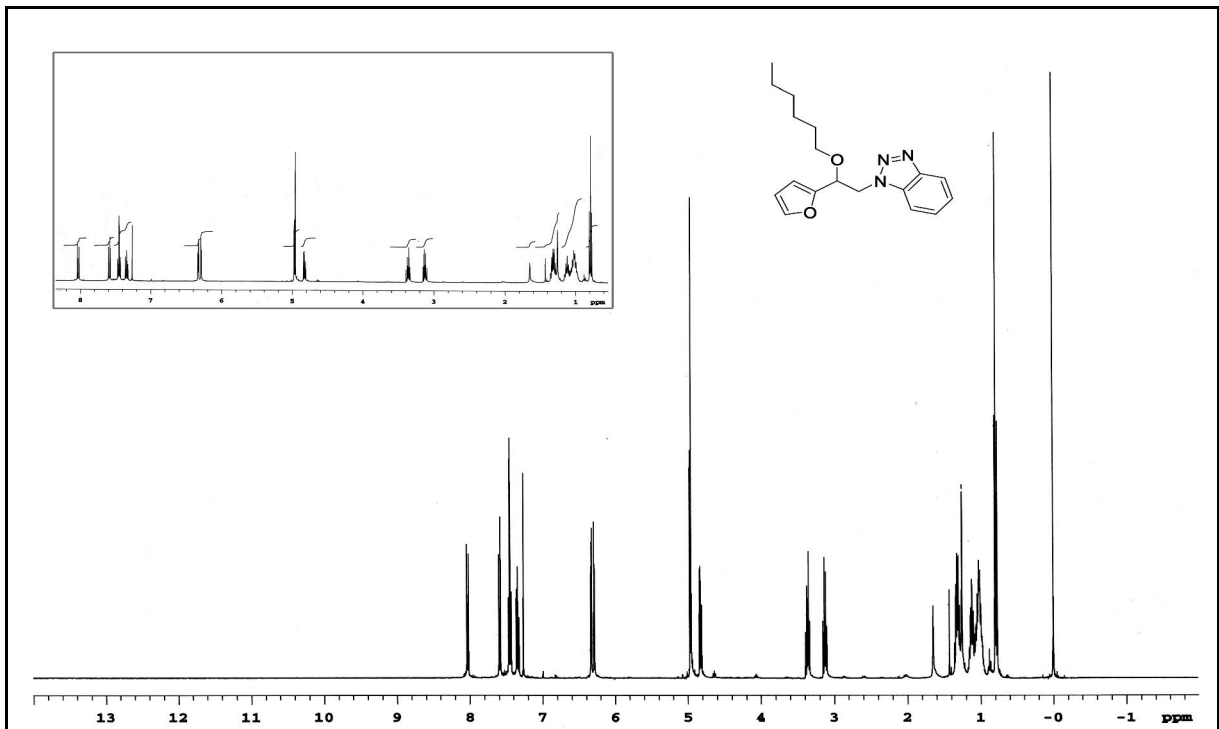
Şekil A.23 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13g**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil A.24 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13h**) bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.



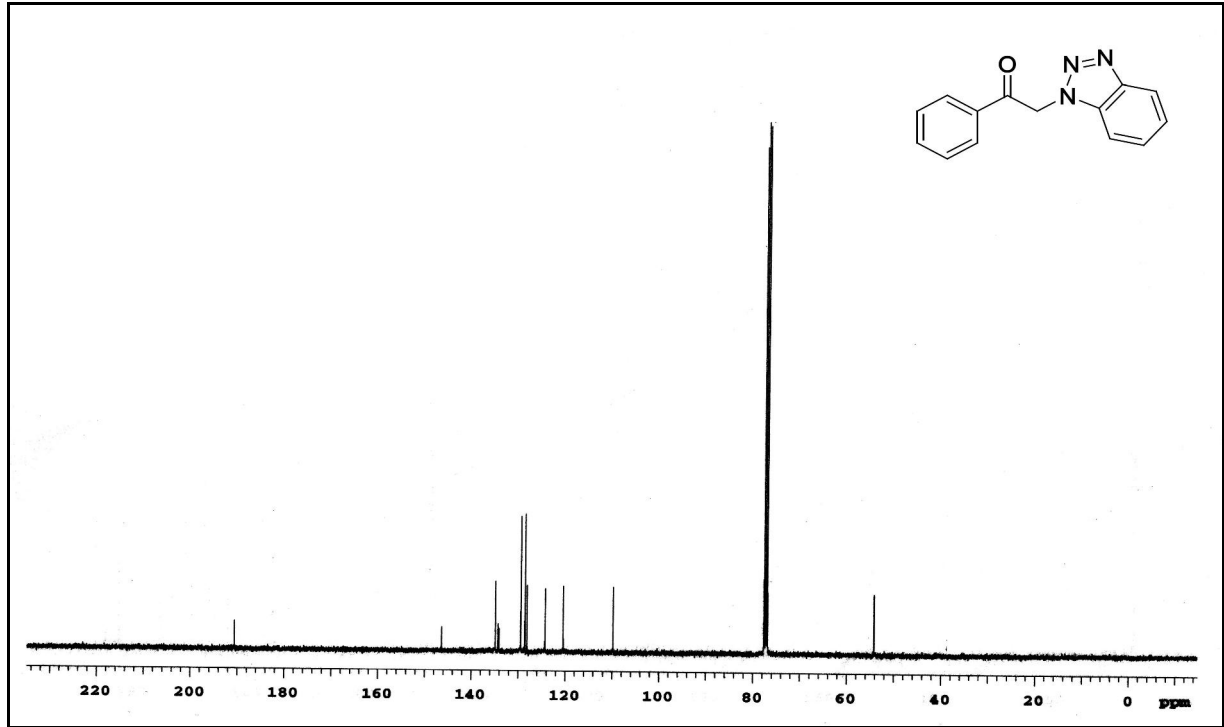
Şekil A.25 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13i**) bileşiğine ait ¹H-NMRspektrumu.



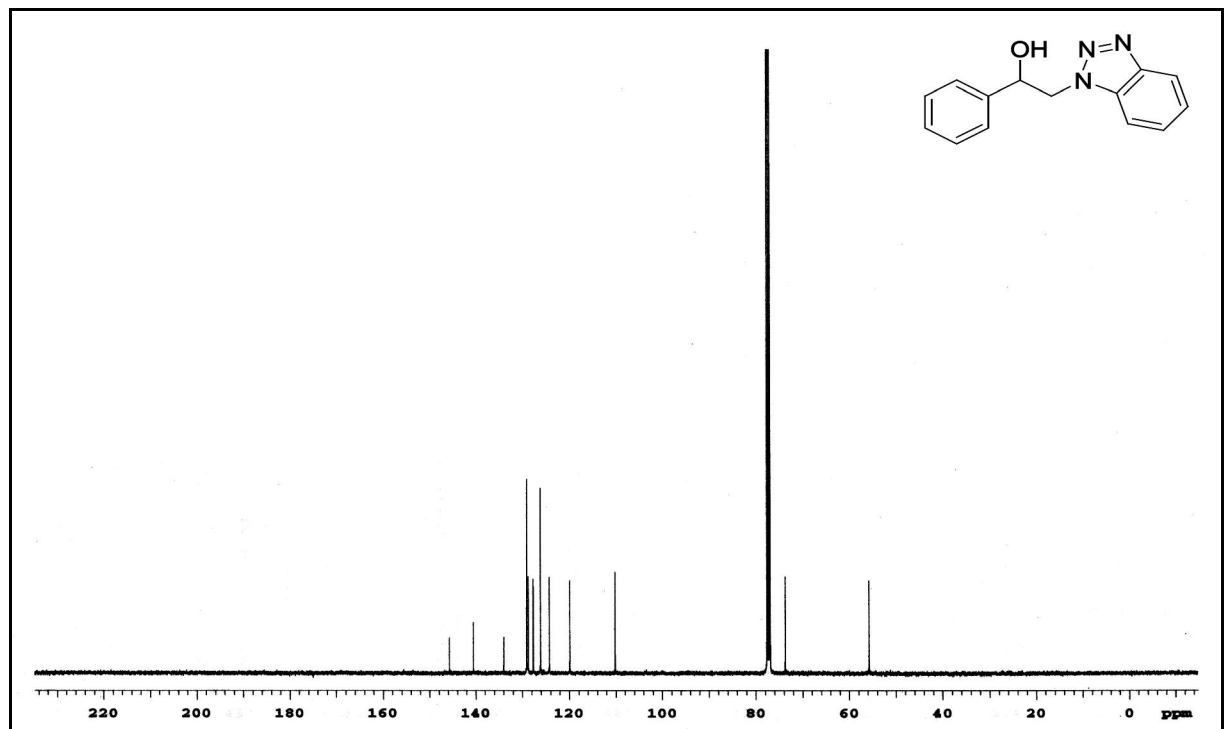
Şekil A.26 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1*H*-benzotriazol (**14**) bileşiğine ait ¹H-NMRspektrumu.

EK AÇIKLAMALAR B

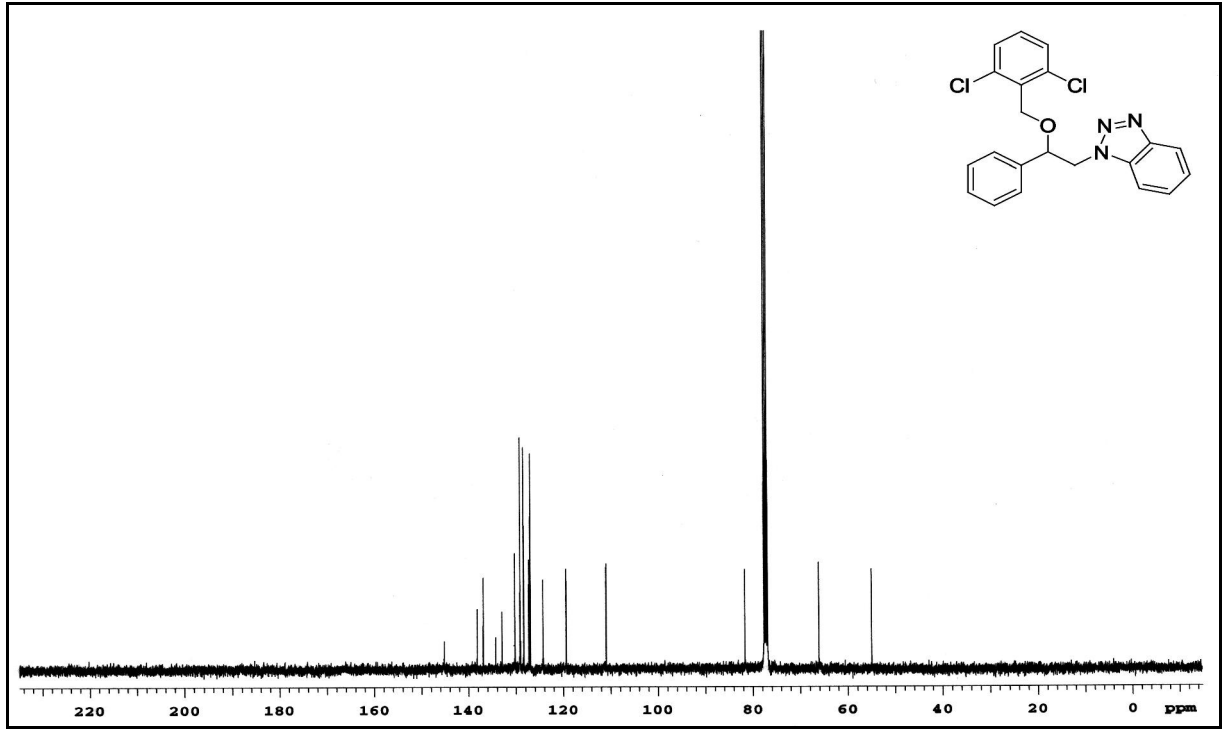
BİLEŞİKLERİN ¹³C-NMR SPEKTRUMLARI



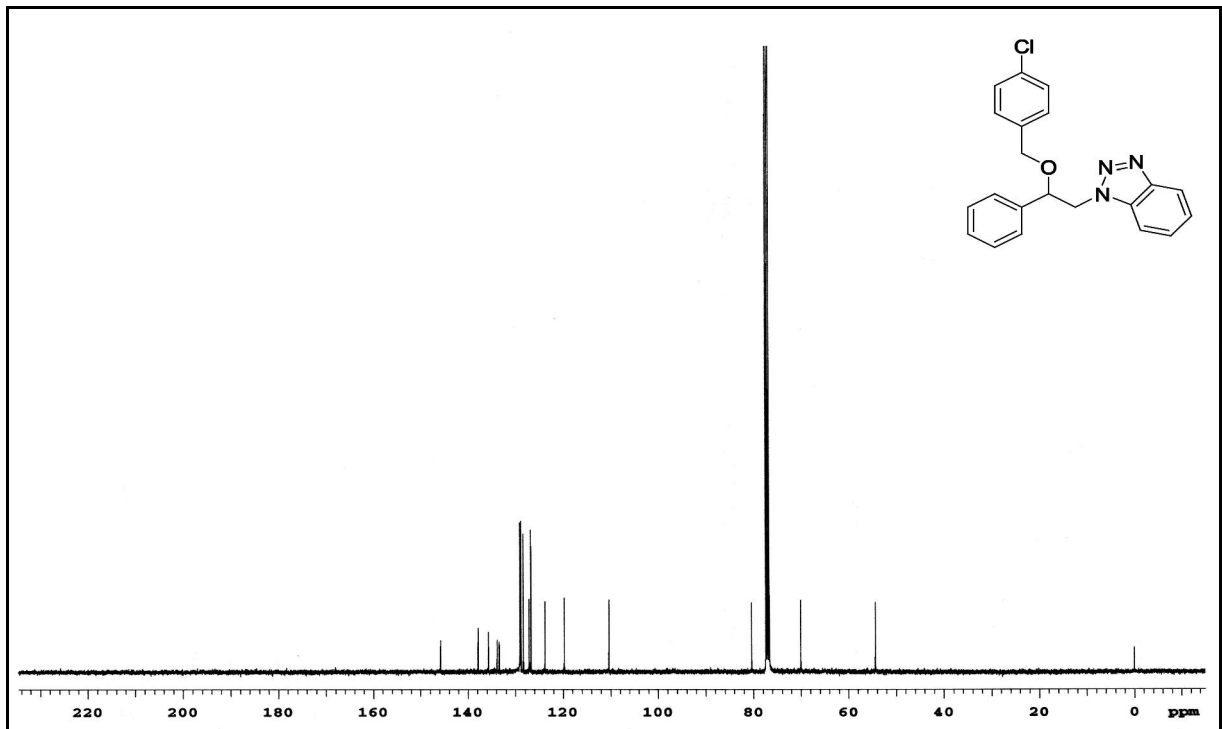
Şekil B.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (**3**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



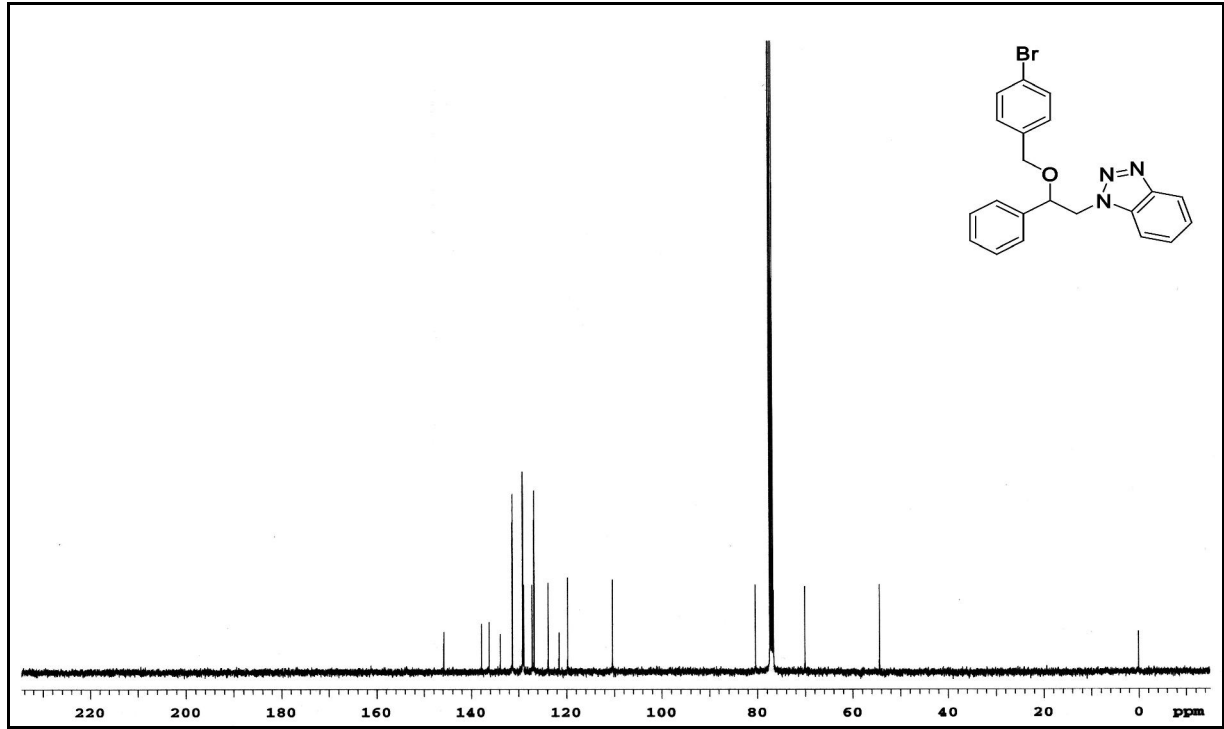
Şekil B.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (**4**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



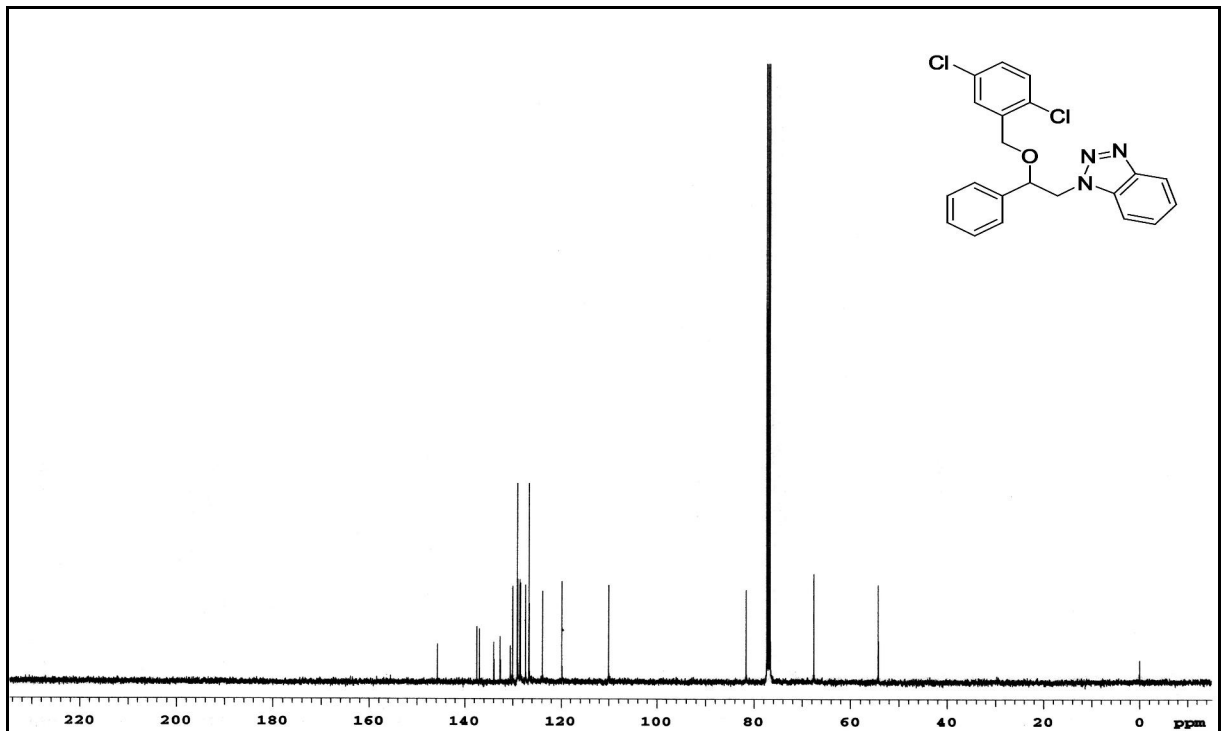
Şekil B.3 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



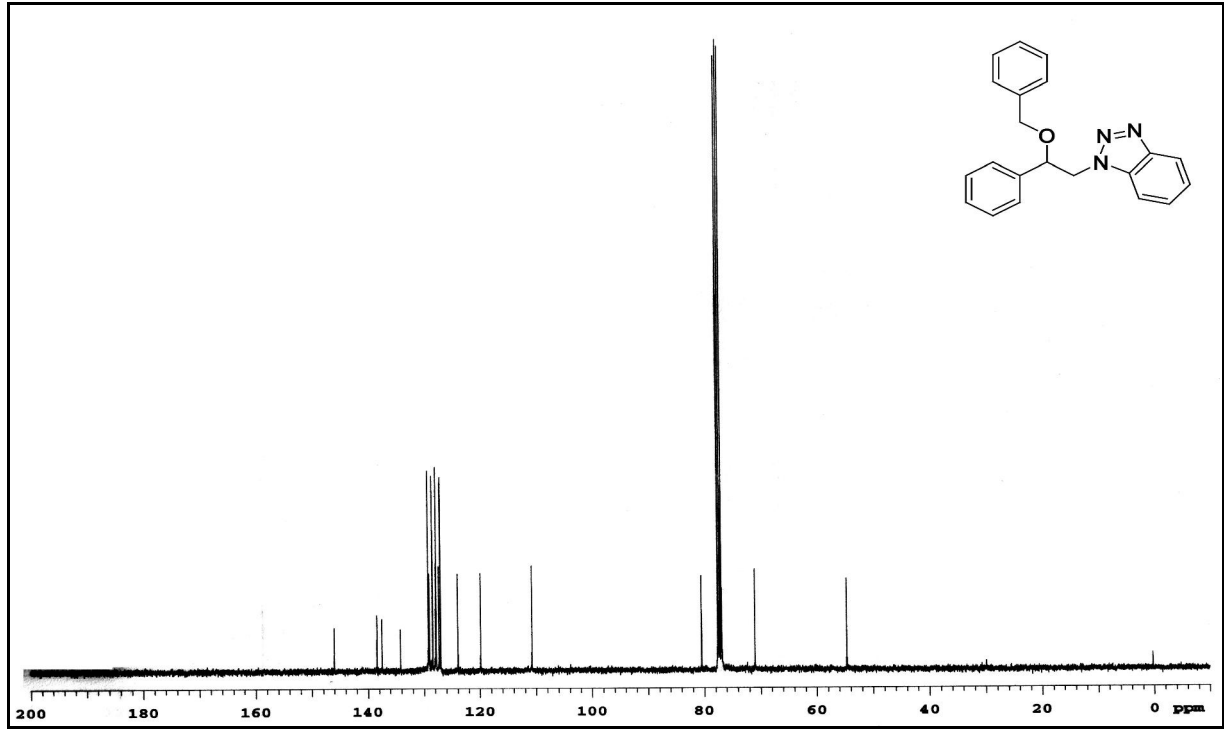
Şekil B.4 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6b**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



Şekil B.5 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6c**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



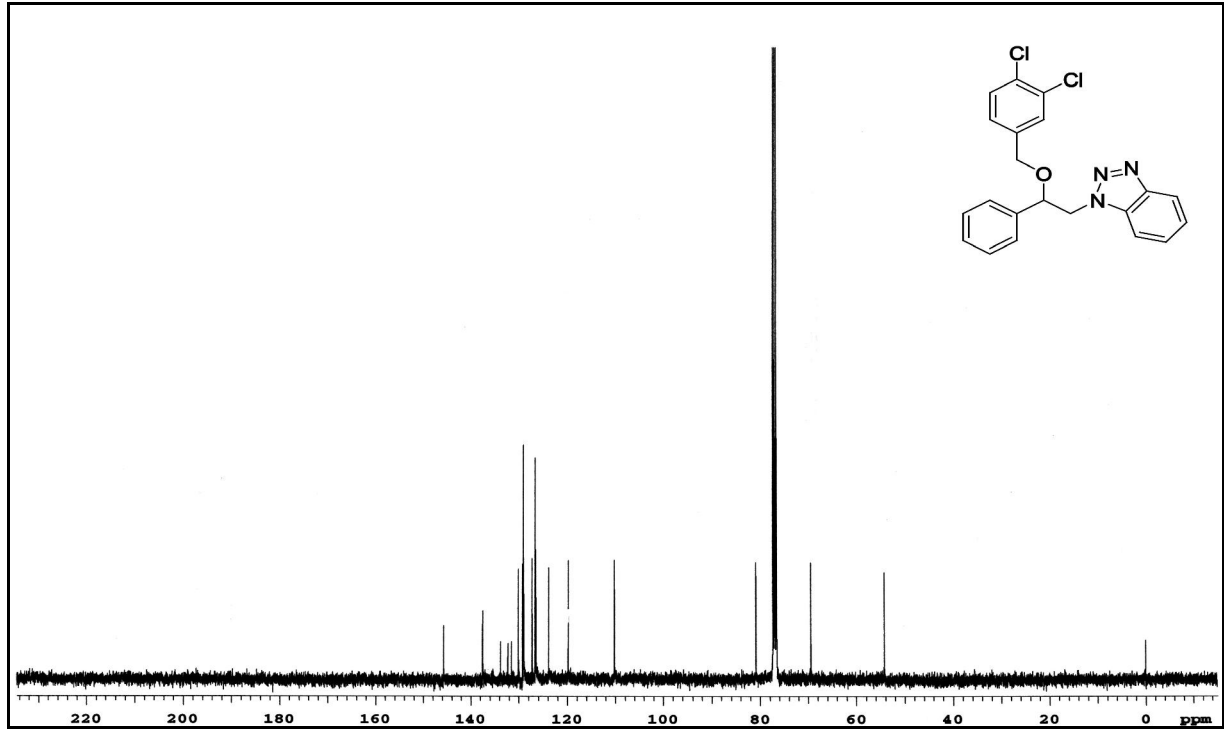
Şekil B.6 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6d**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



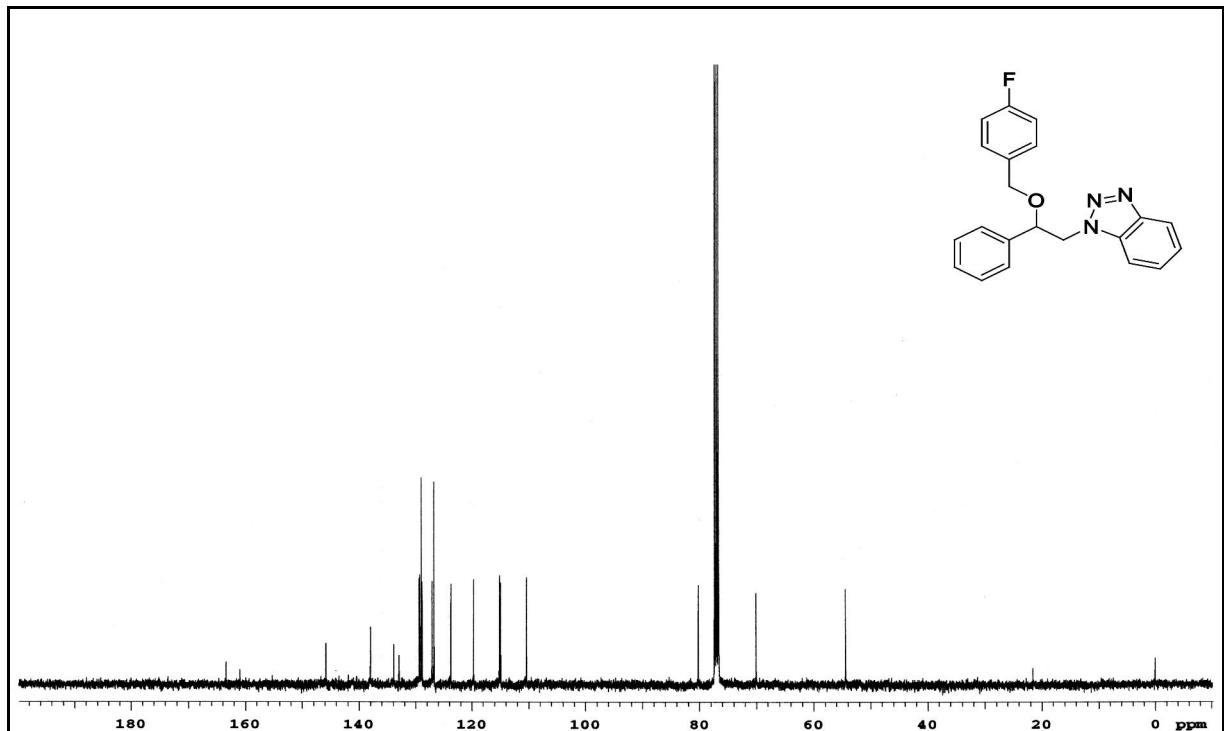
Şekil B.7 1-[2-(Benziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6e**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



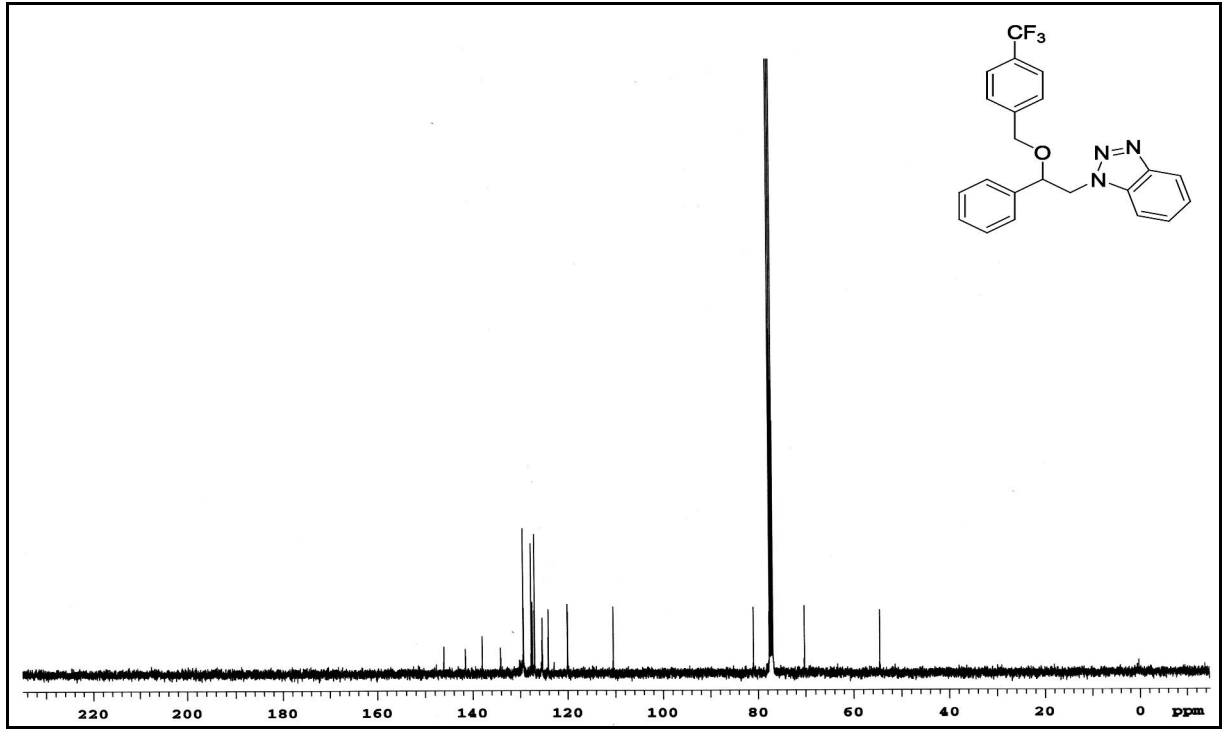
Şekil B.8 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6f**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



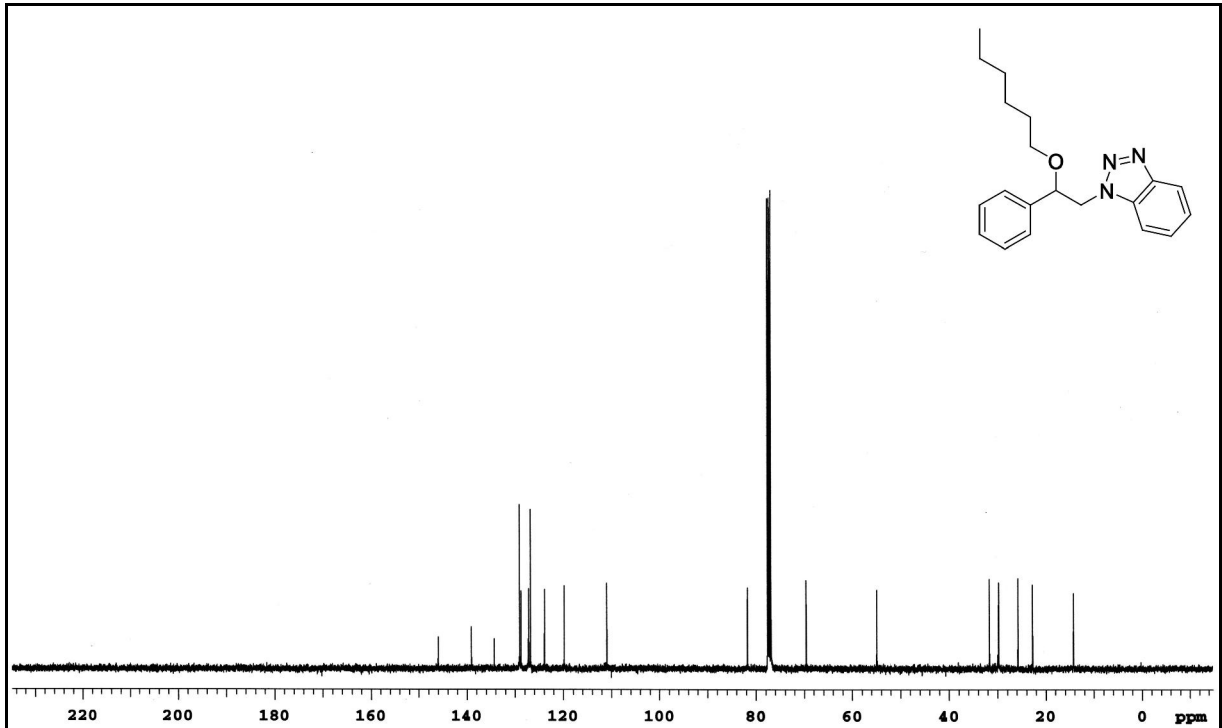
Şekil B.9 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6g**) bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



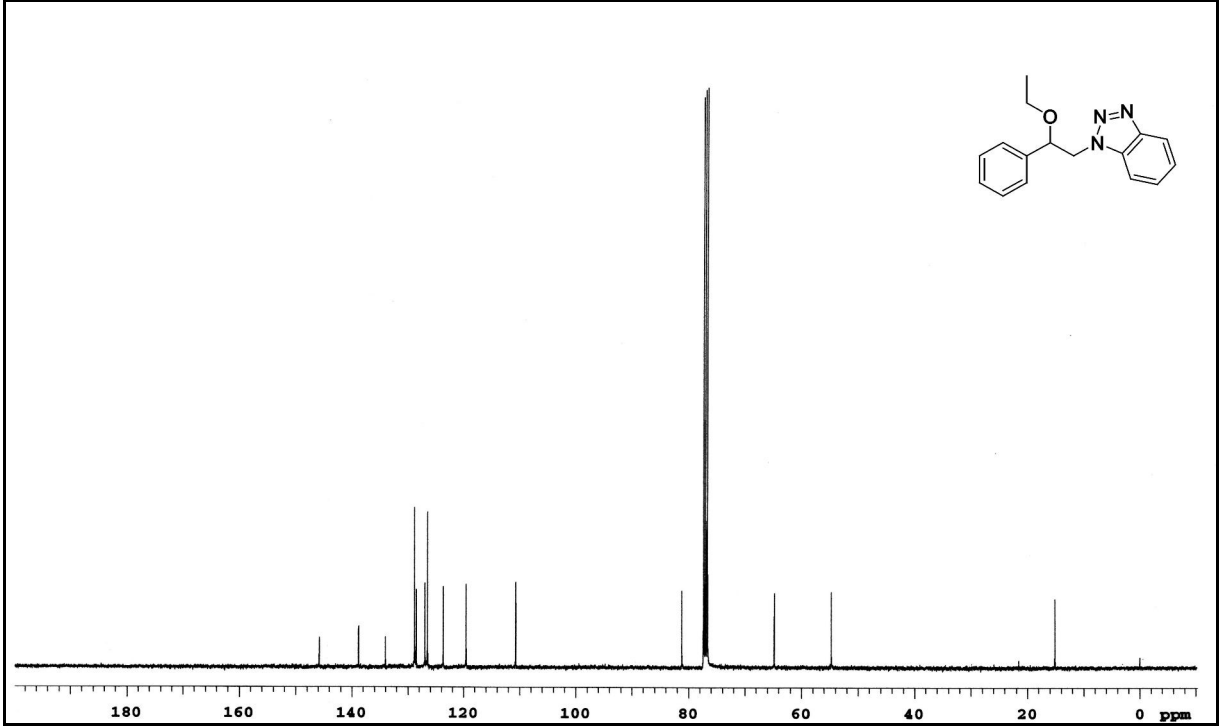
Şekil B.10 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6h**) bileşğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



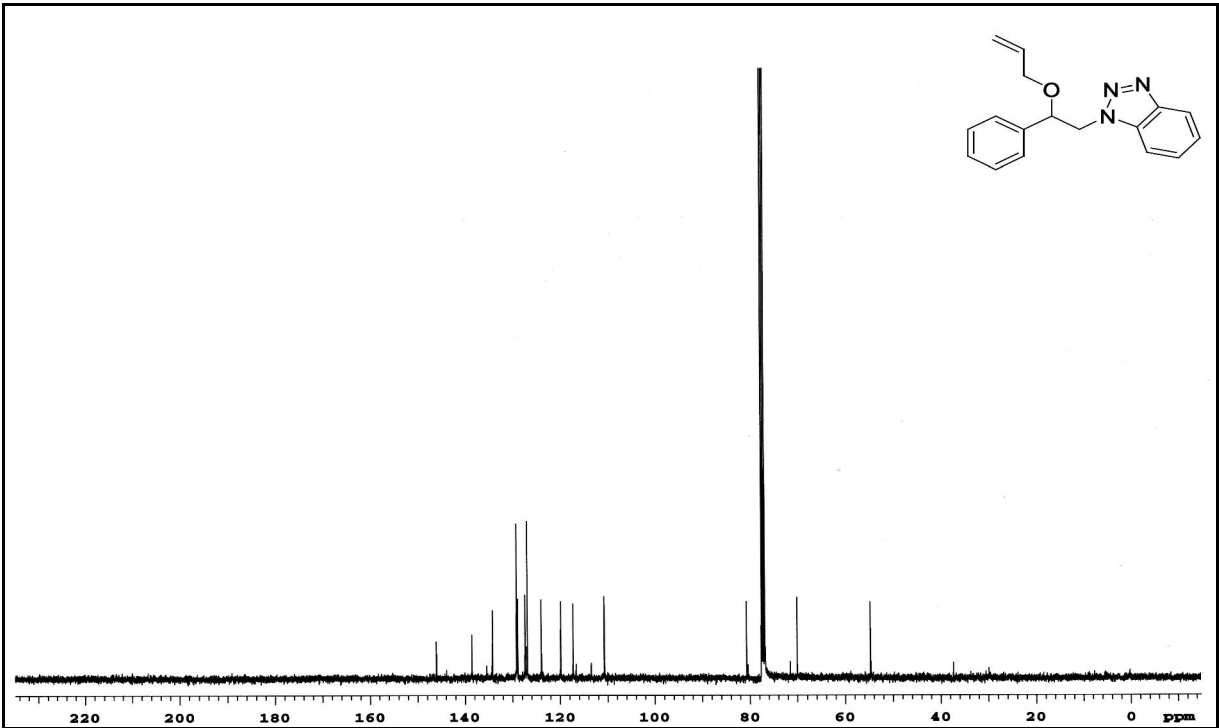
Şekil B.11 1-[2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6i**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



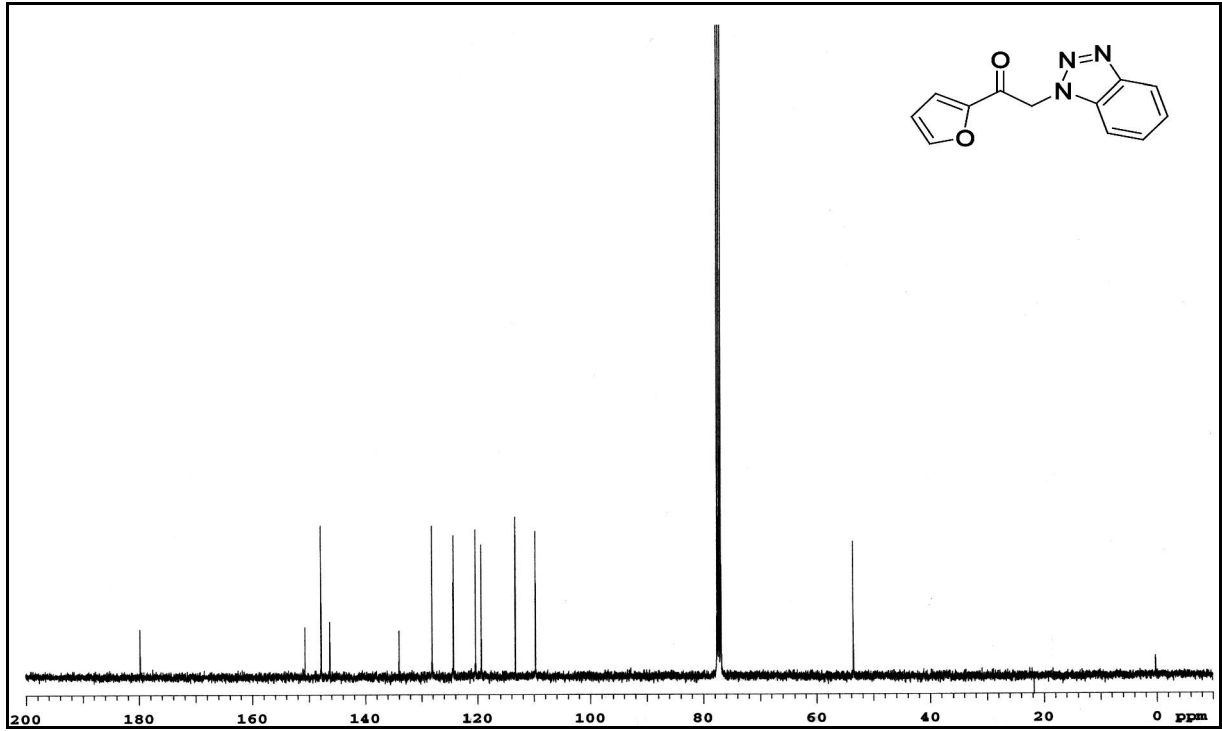
Şekil B.12 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**8a**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



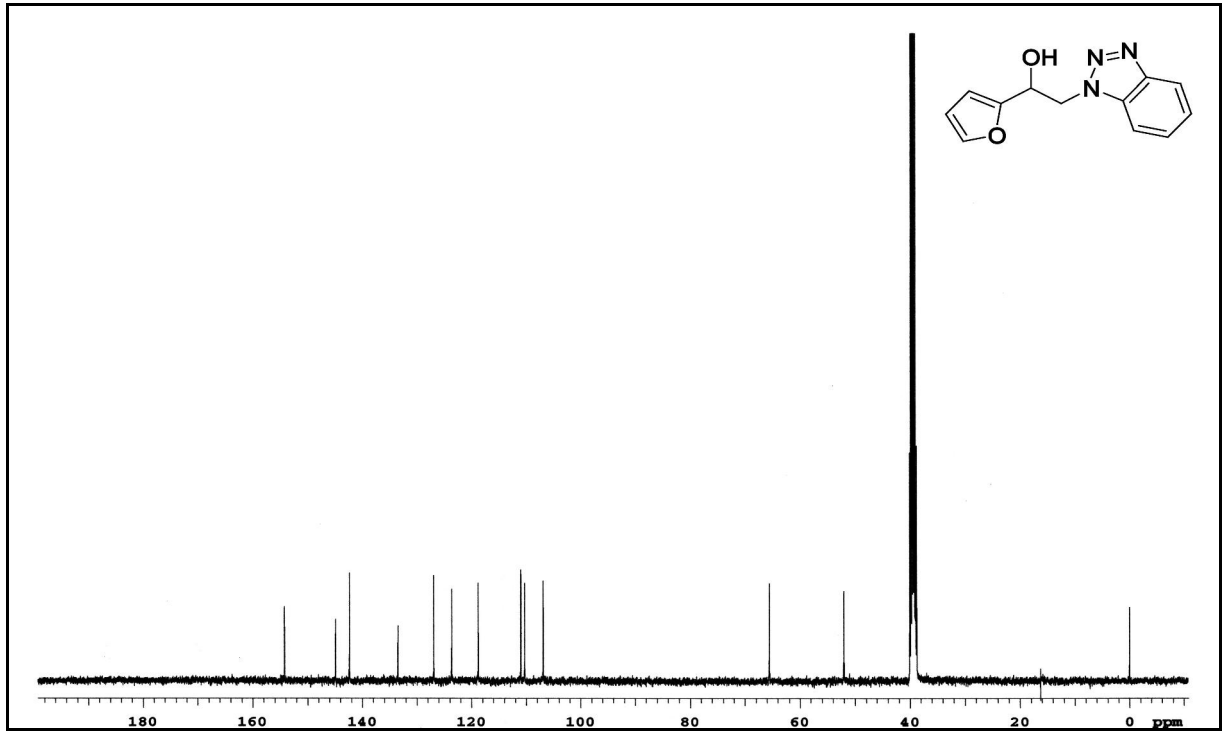
Şekil B.13 1-(2-Etoksi-2-feniletıl)-1*H*-benzotriazol (**8b**) bileşğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



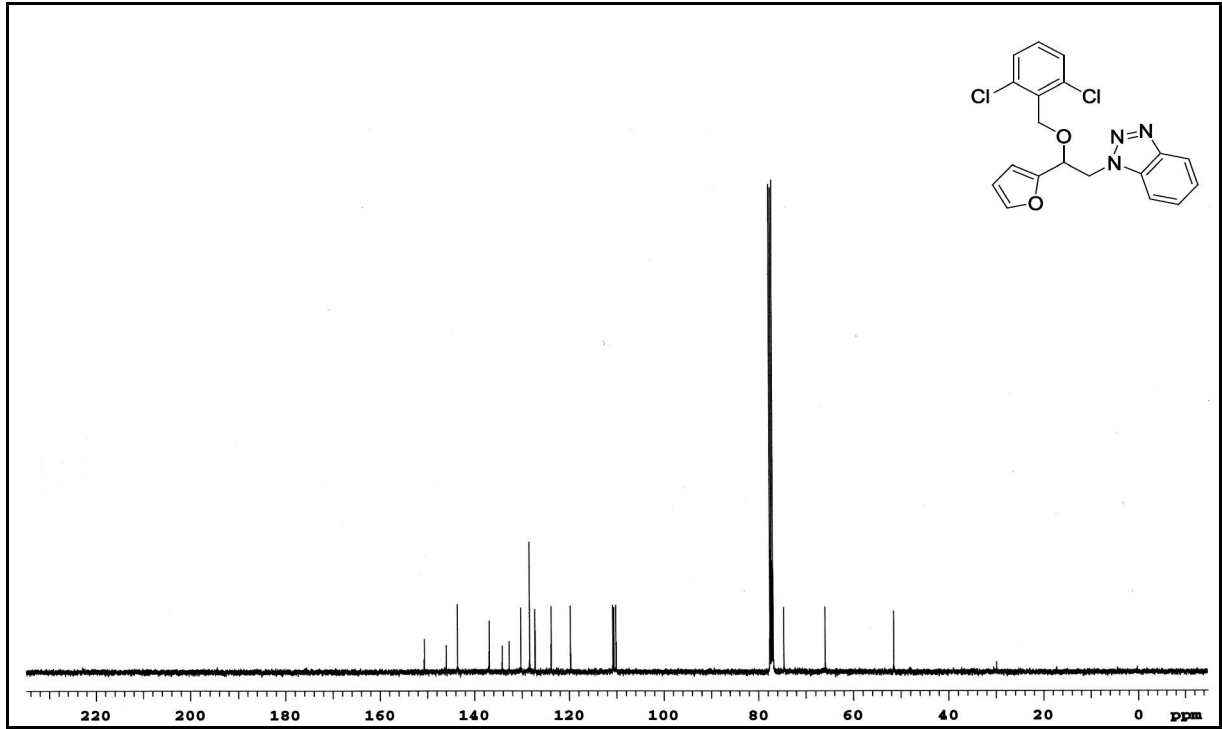
Şekil B.14 1-[2-(Aliloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**8c**) bileşğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



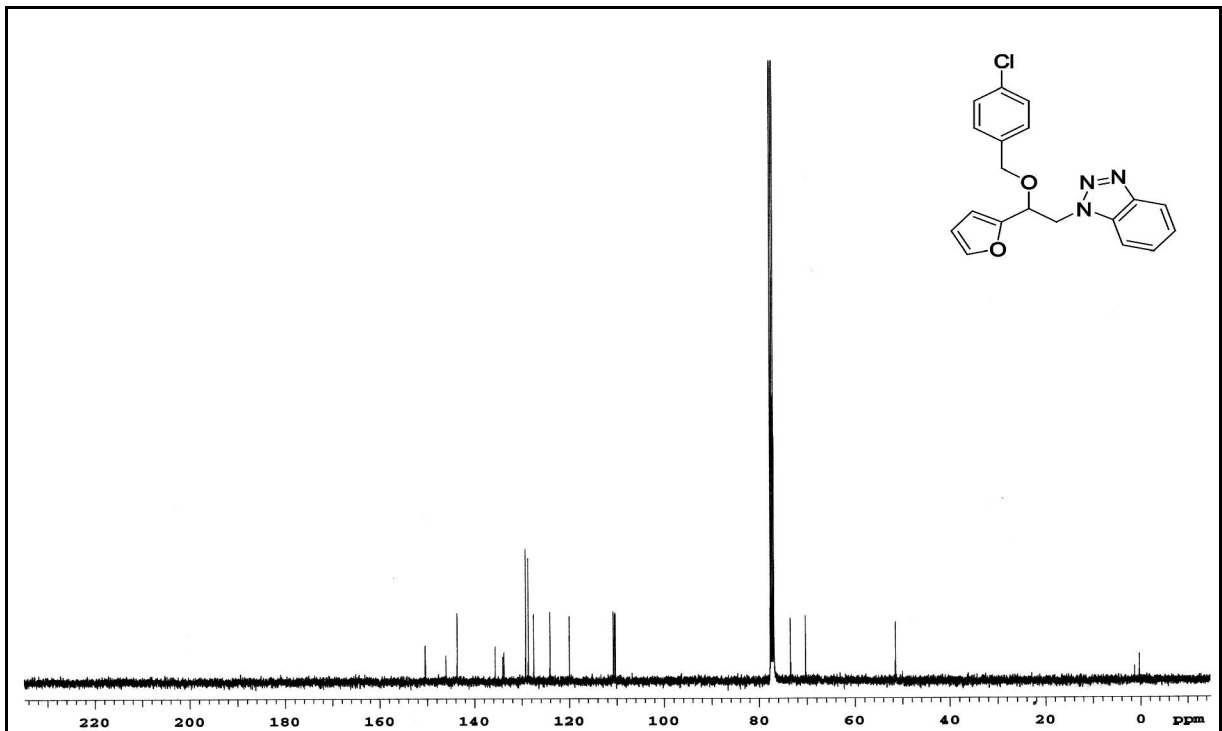
Şekil B.15 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**11**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



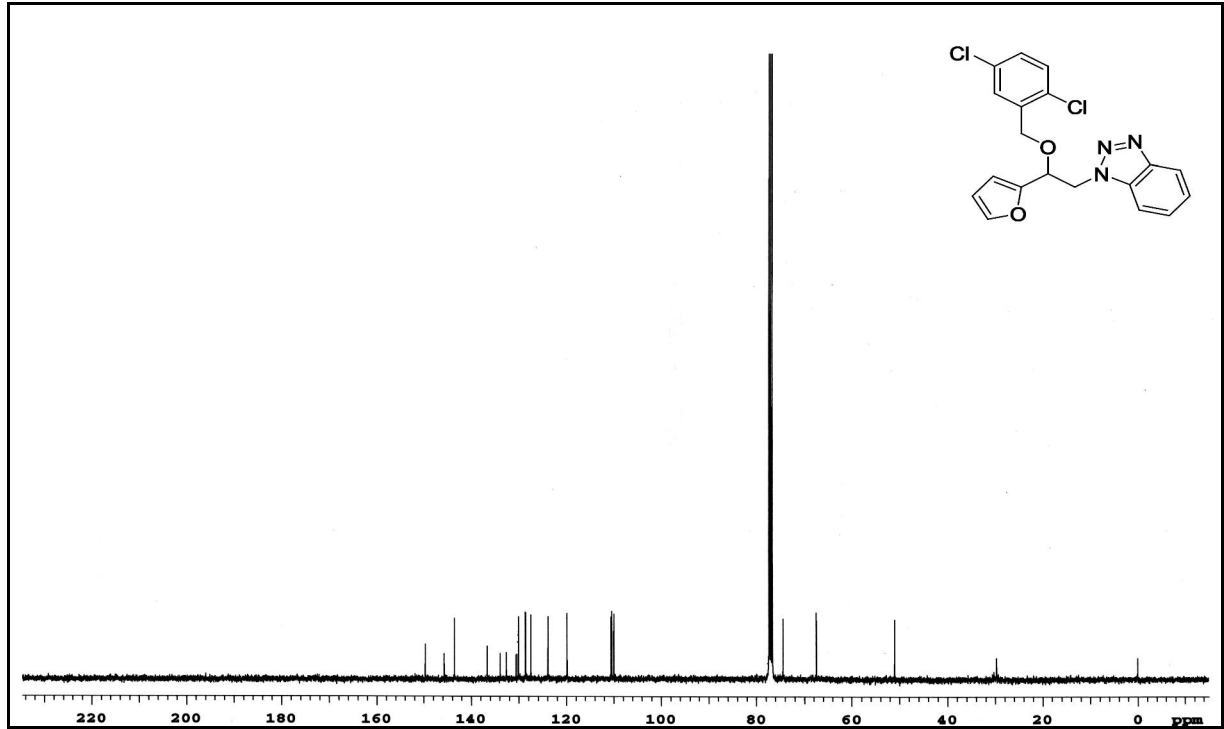
Şekil B.16 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**12**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



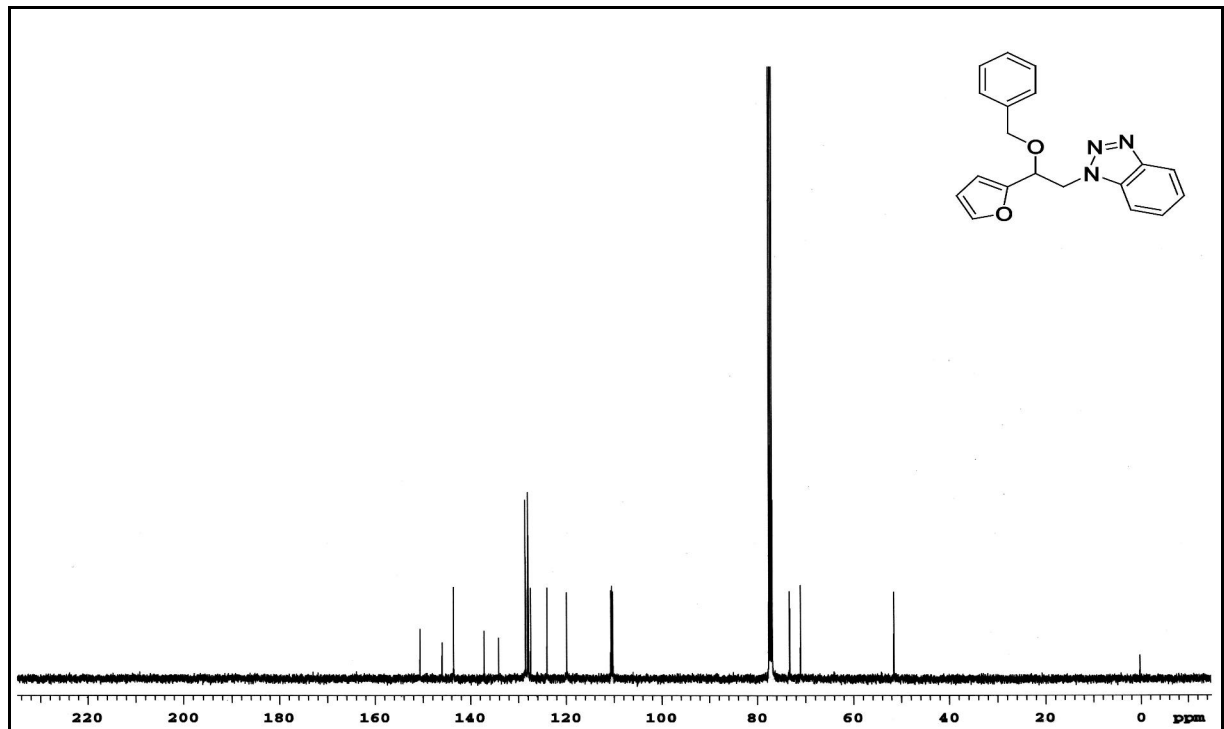
Şekil B.17 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13a**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



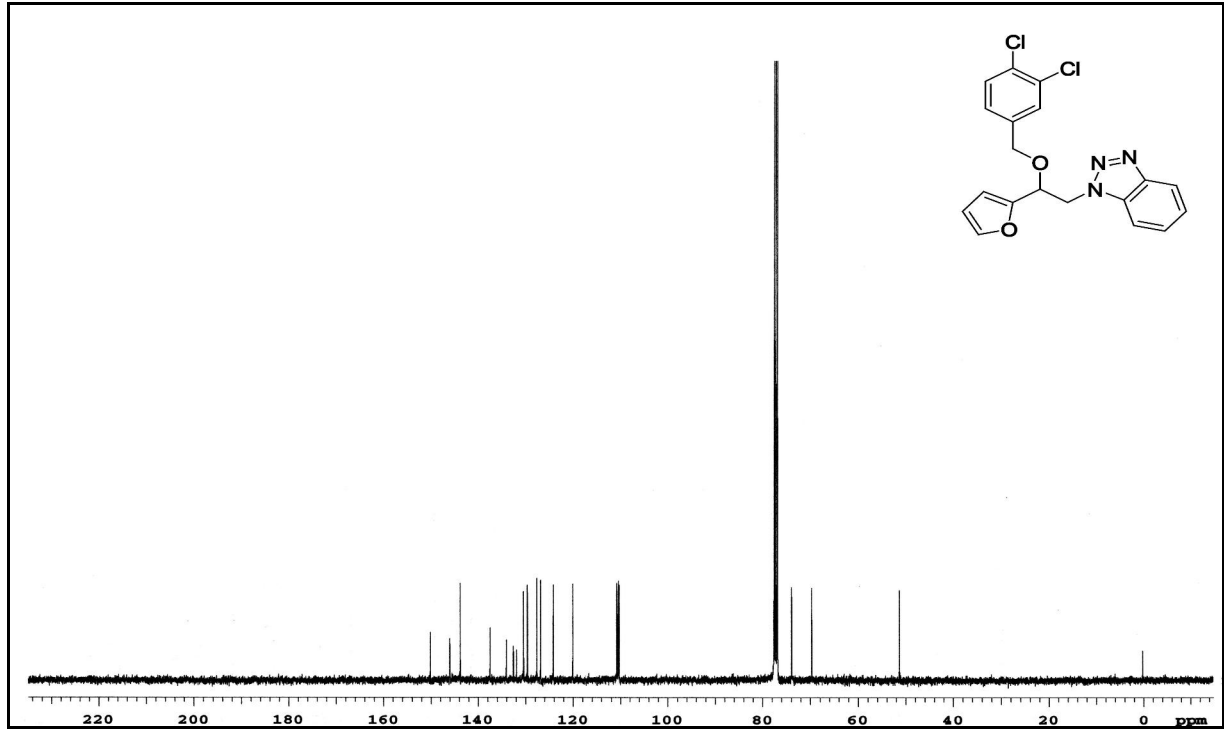
Şekil B.18 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13b**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



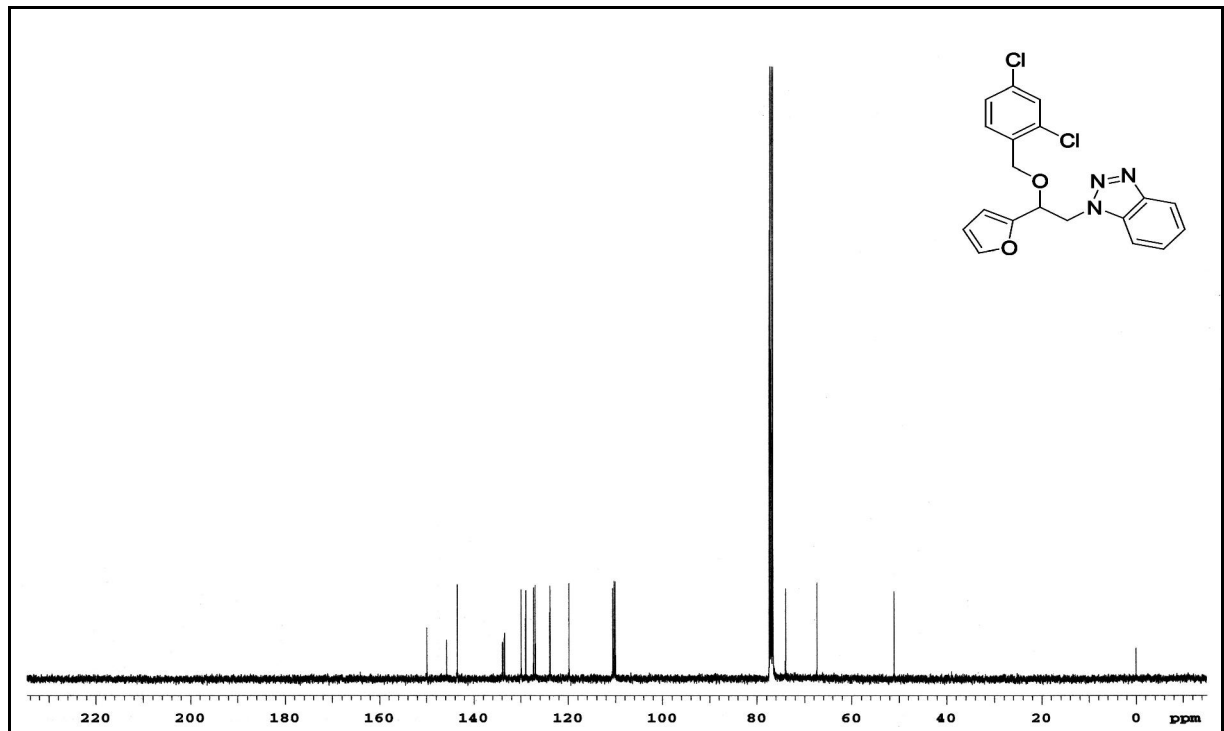
Şekil B.19 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13c**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



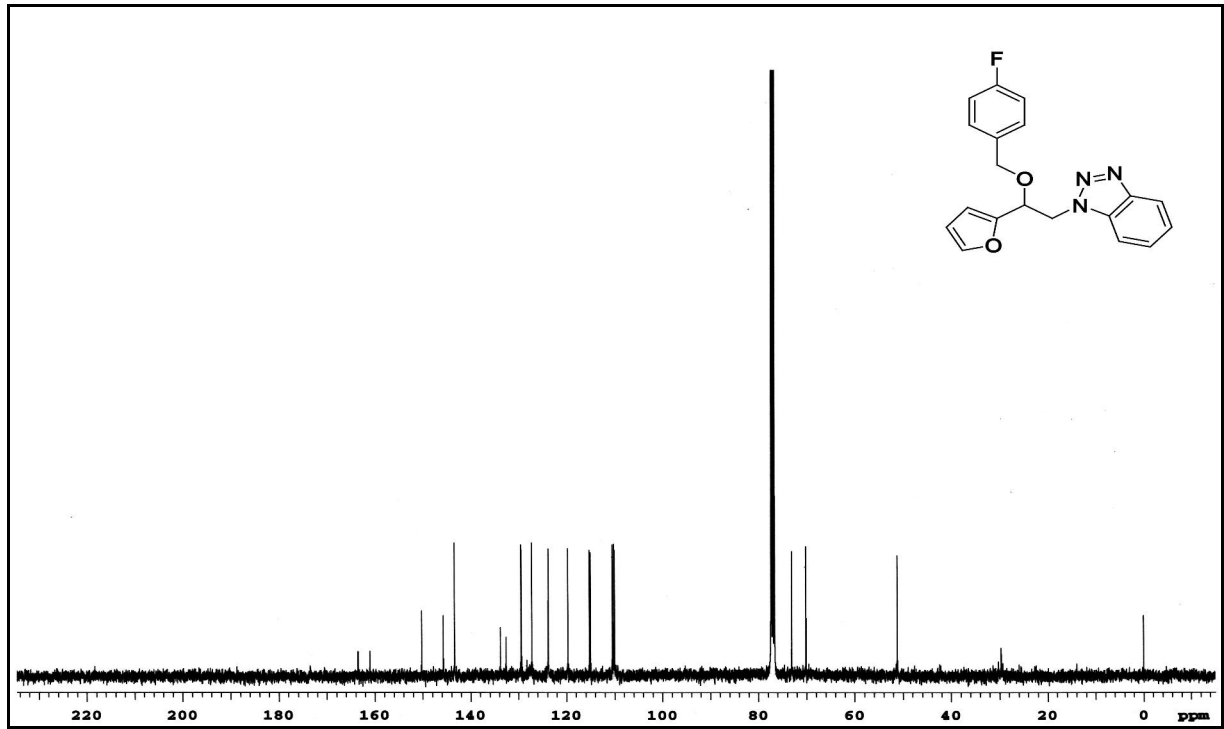
Şekil B.20 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13d**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



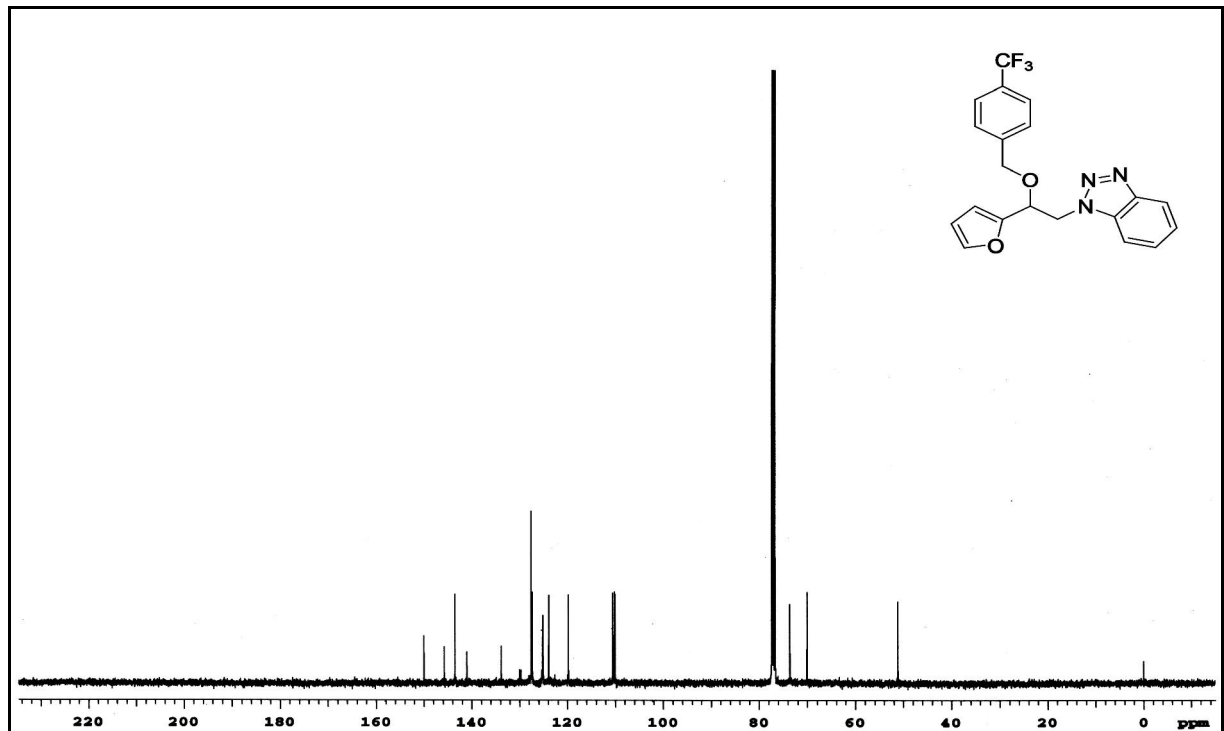
Şekil B.21 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furani-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13e**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



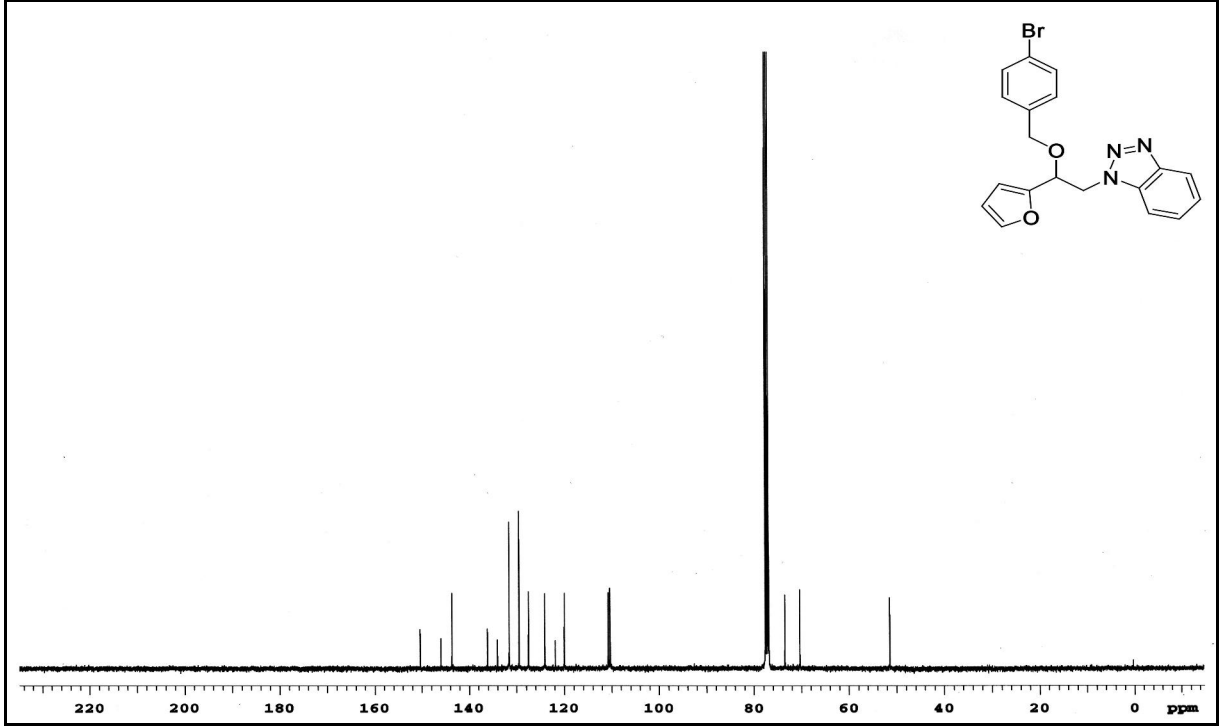
Şekil B.22 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13f**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



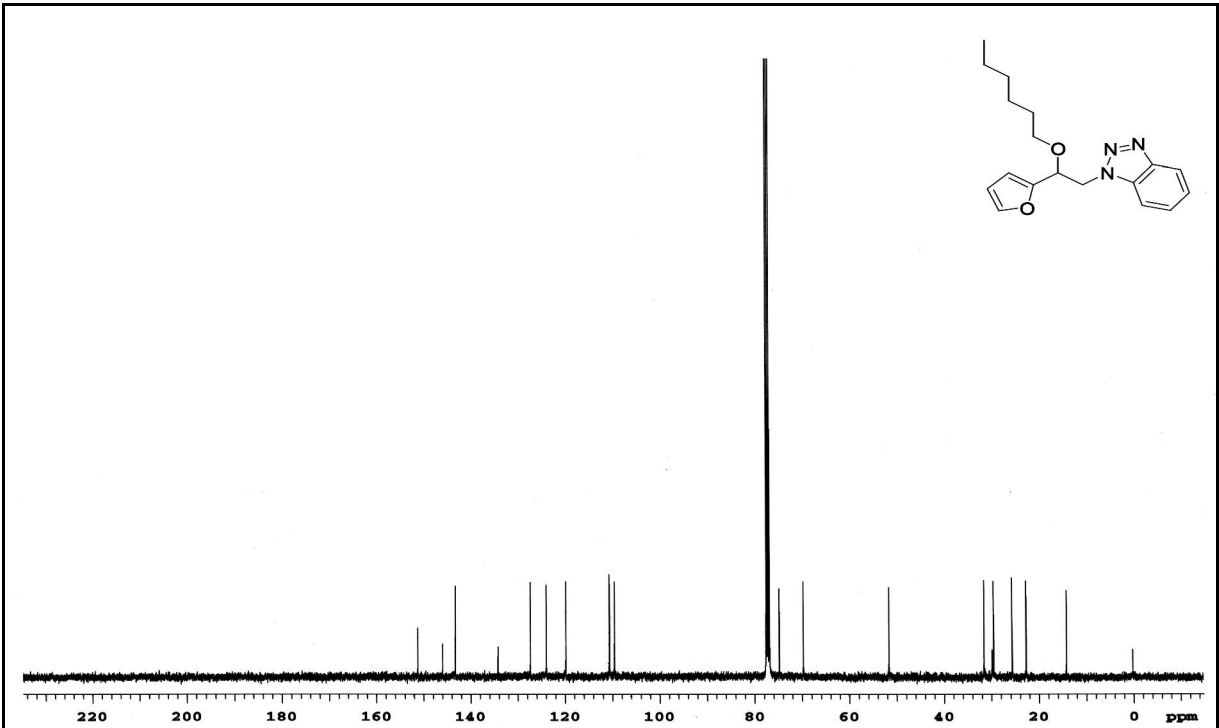
Şekil B.23 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13g**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil B.24 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13h**) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu.



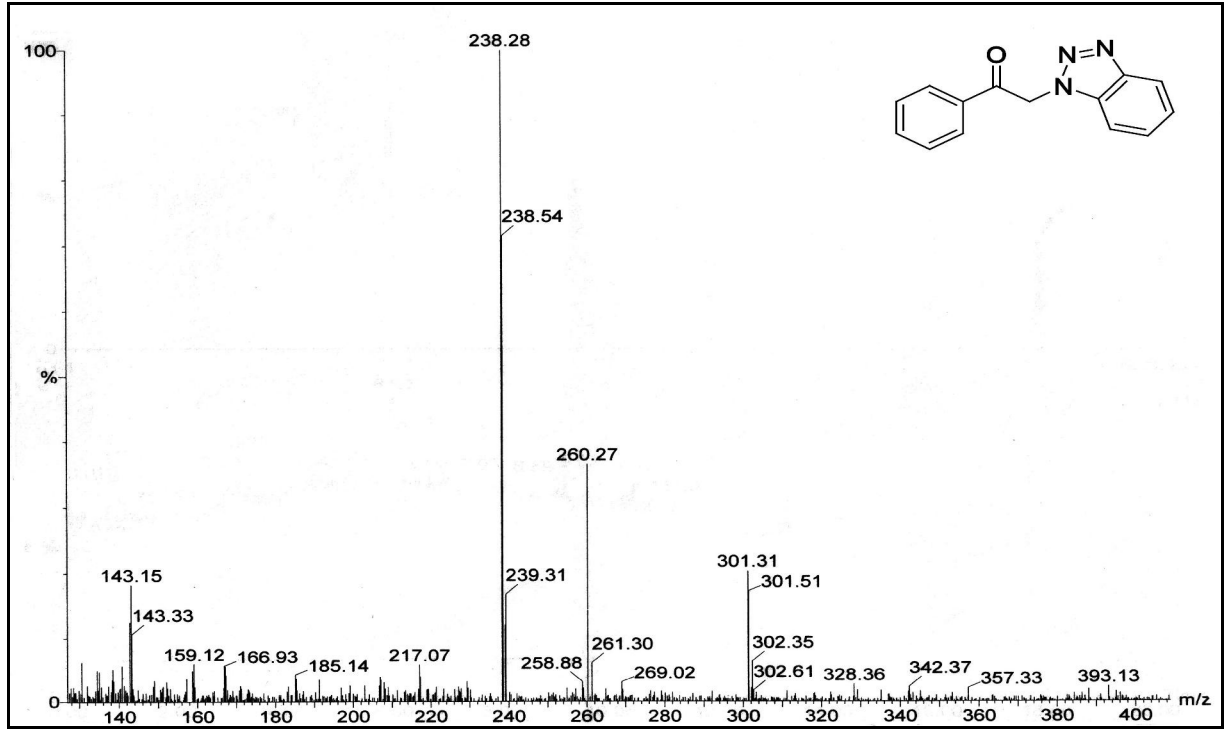
Şekil B.25 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13i**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.



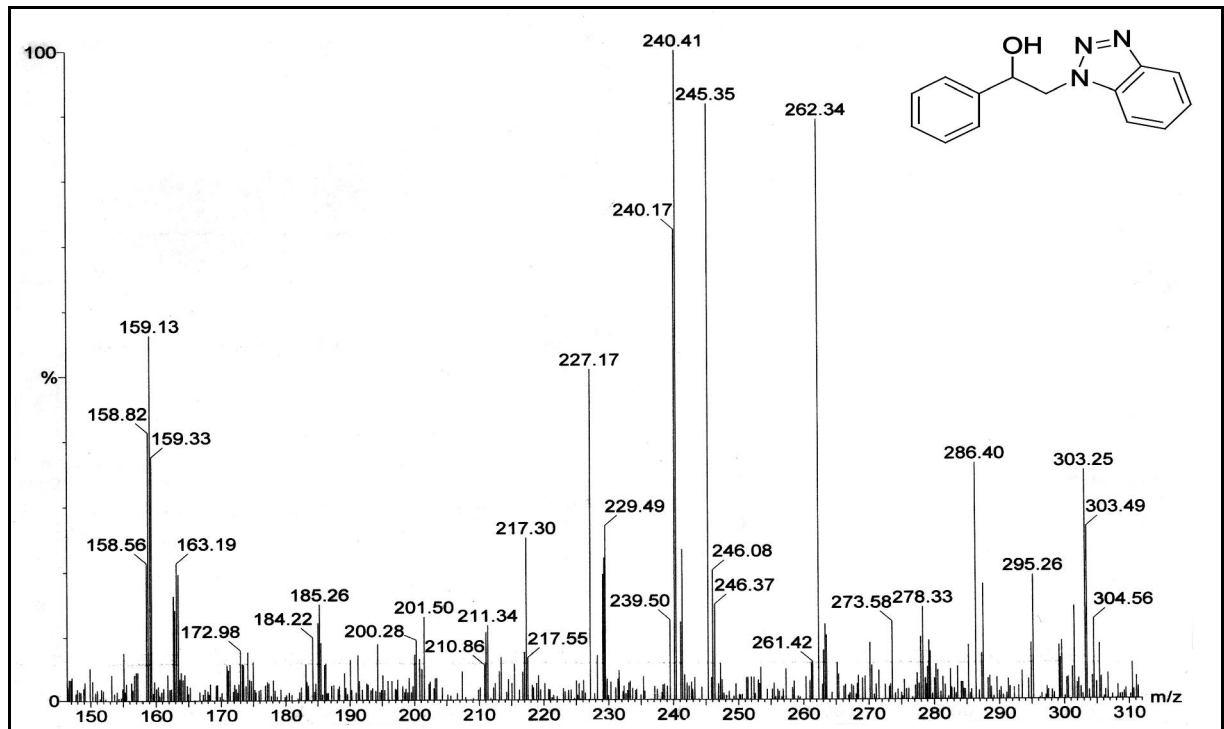
Şekil B.26 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1*H*-benzotriazol (**14**) bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.

EK AÇIKLAMALAR C

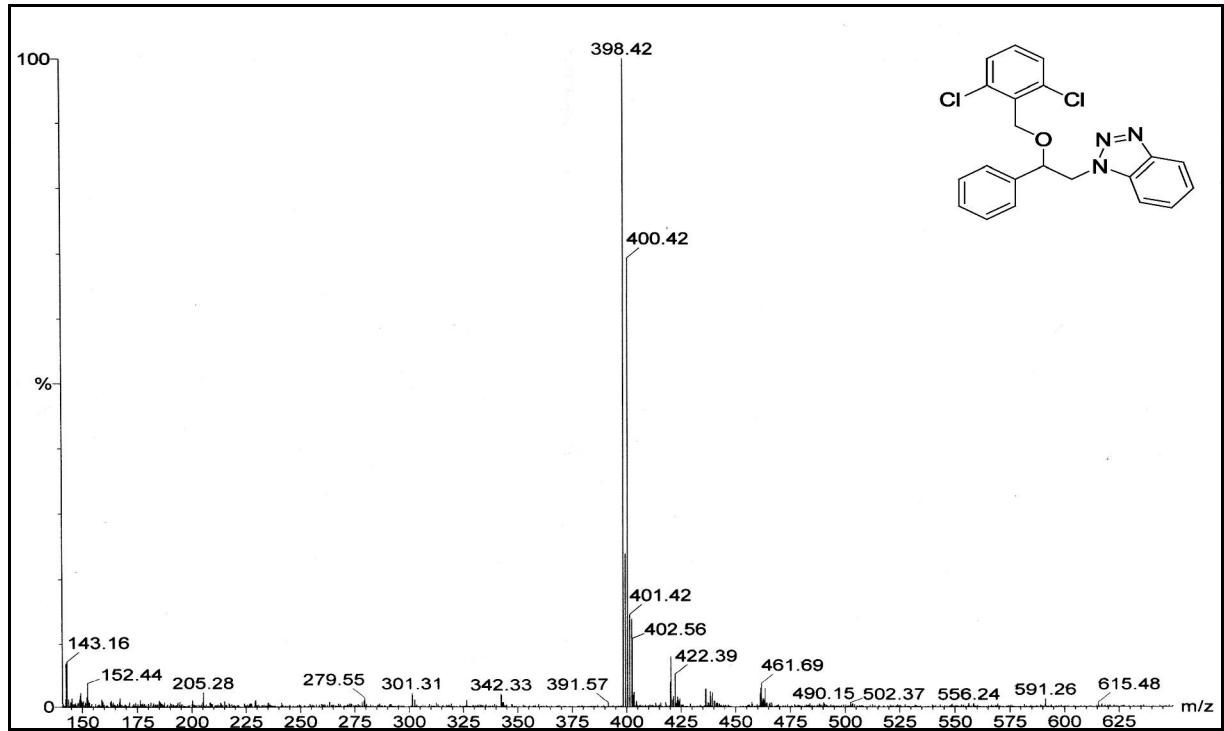
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



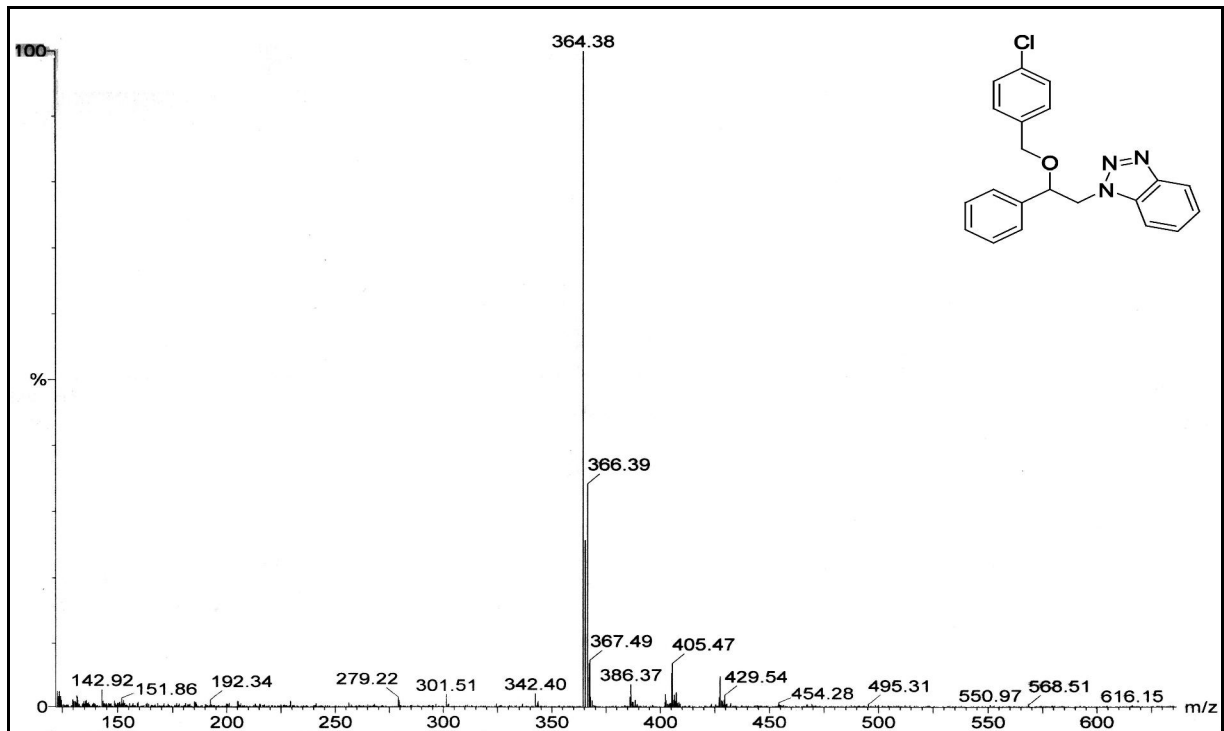
Şekil C.1 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (**3**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



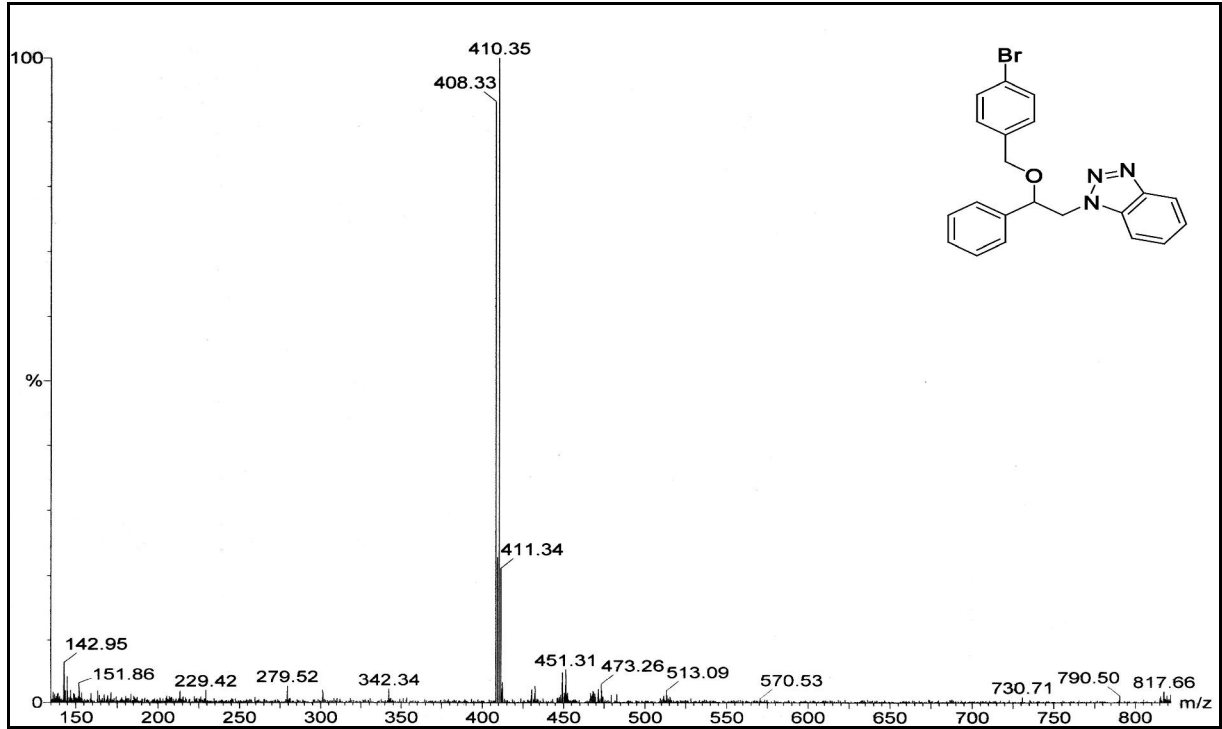
Şekil C.2 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (**4**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



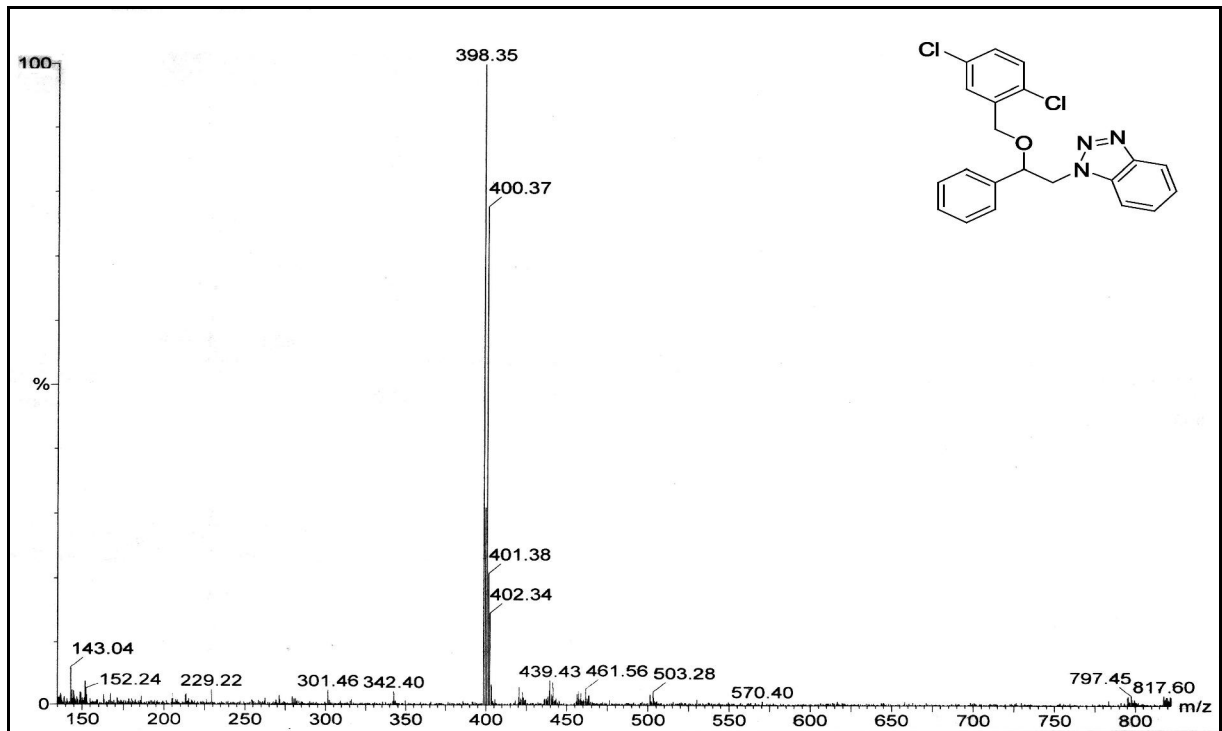
Şekil C.3 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



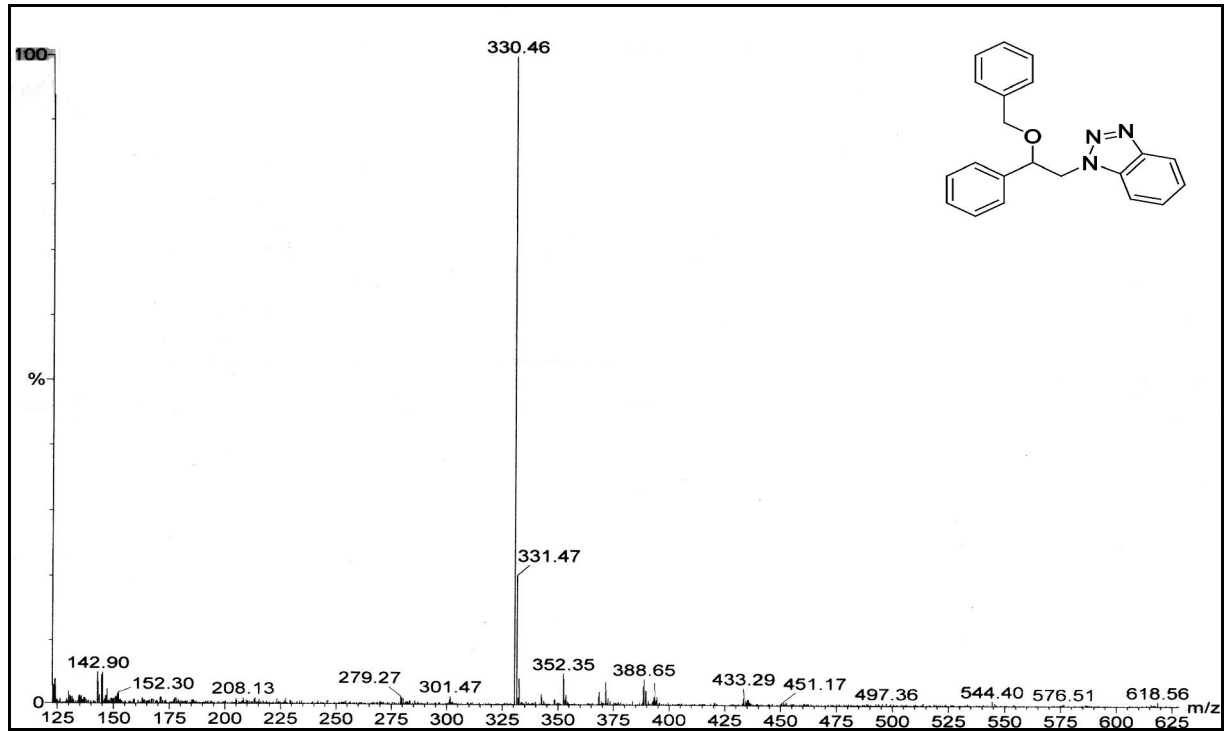
Şekil C.4 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



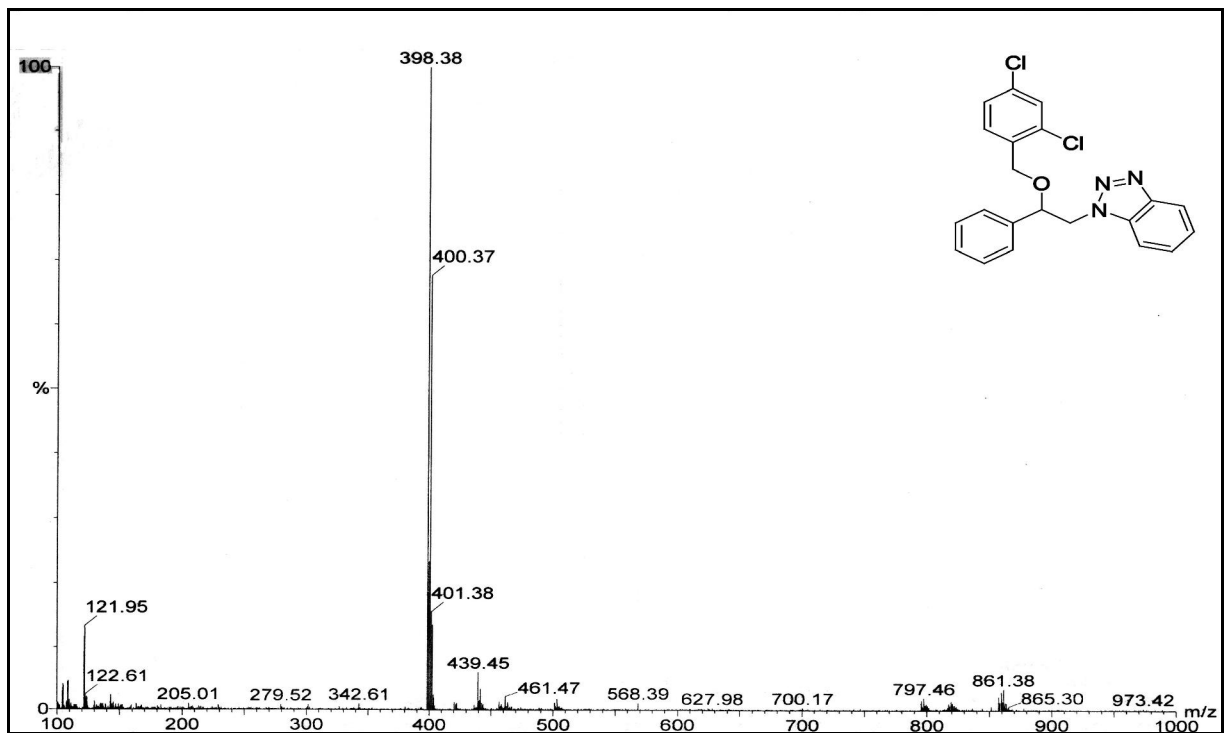
Şekil C.5 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**6c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



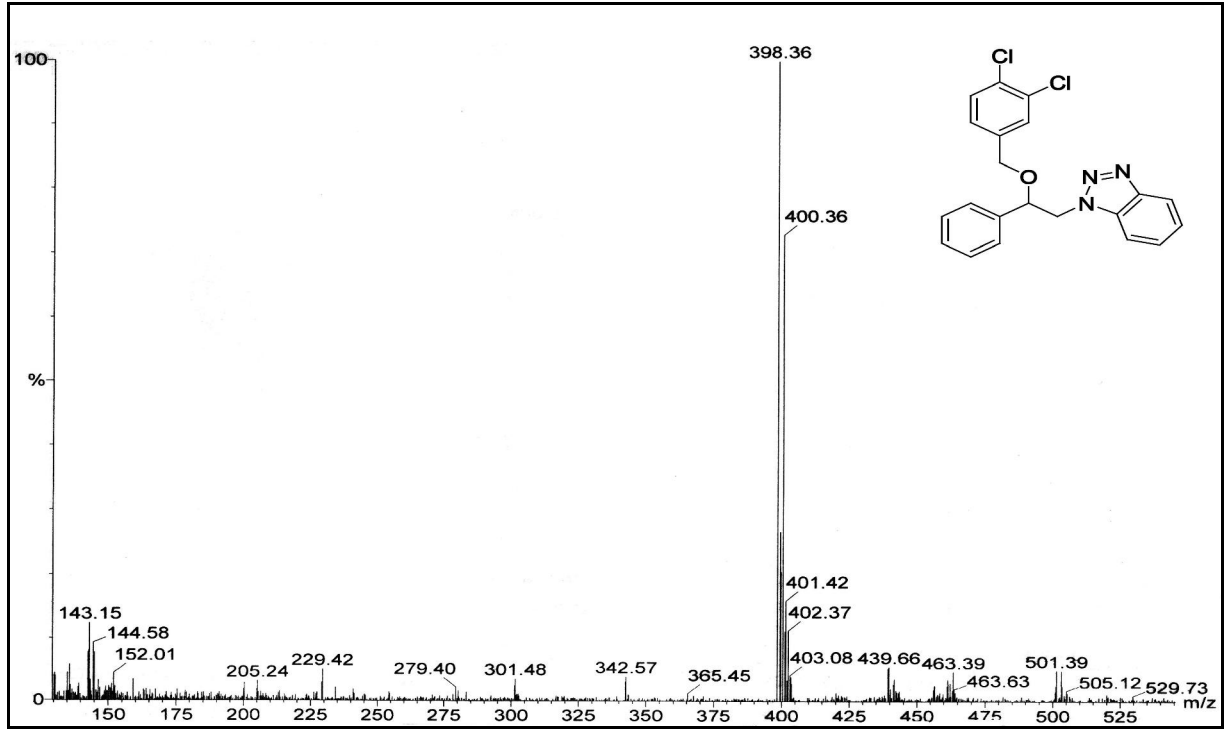
Şekil C.6 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**6d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



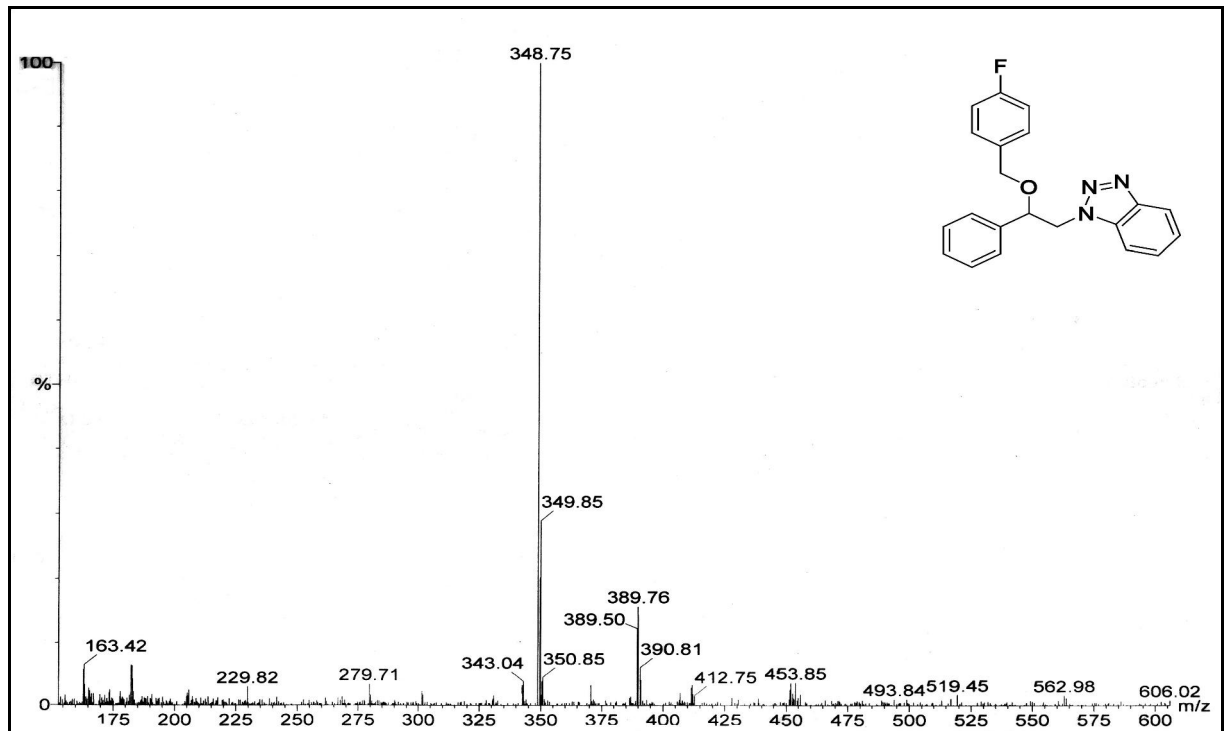
Şekil C.7 1-[2-(Benziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**6e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



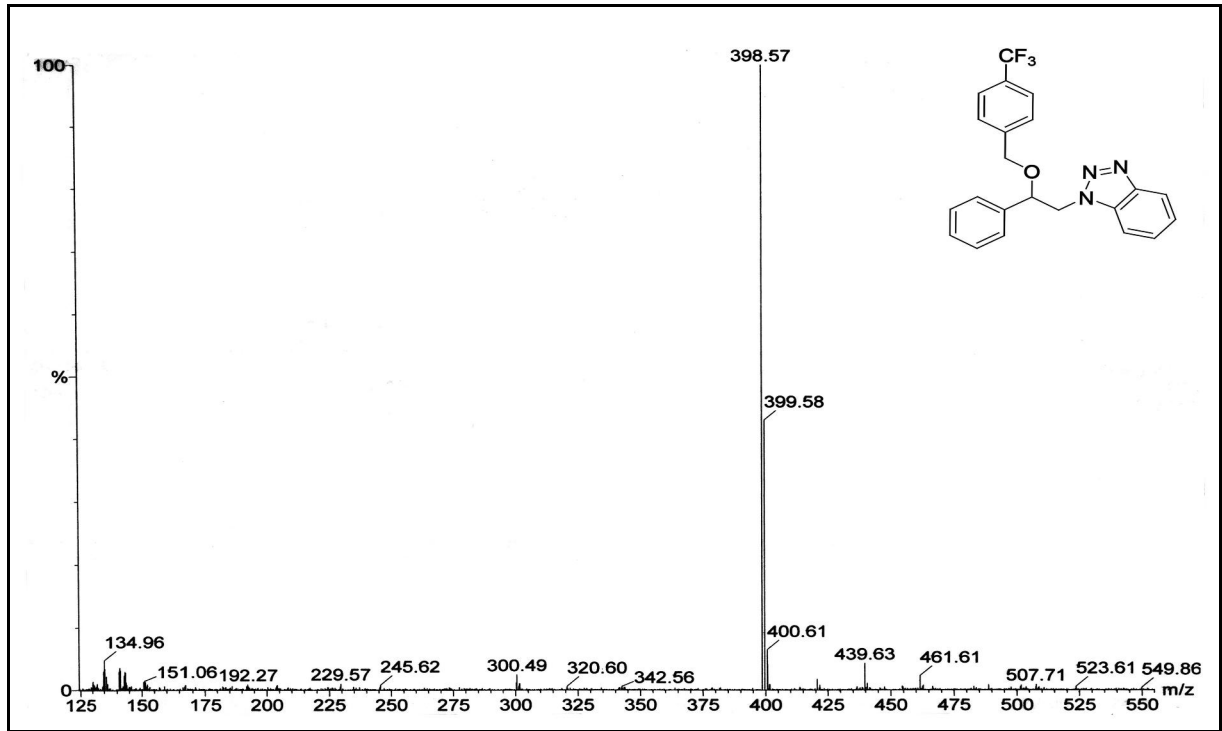
Şekil C.8 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**6f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



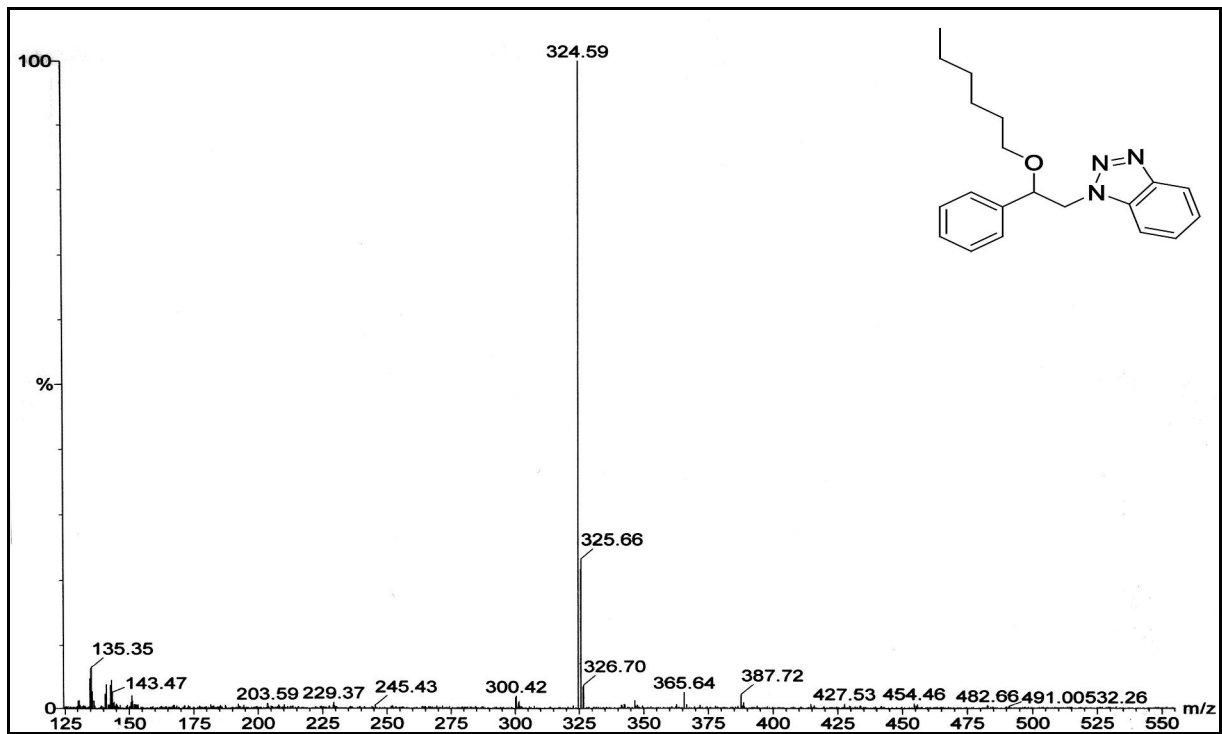
Şekil C.9 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**6g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



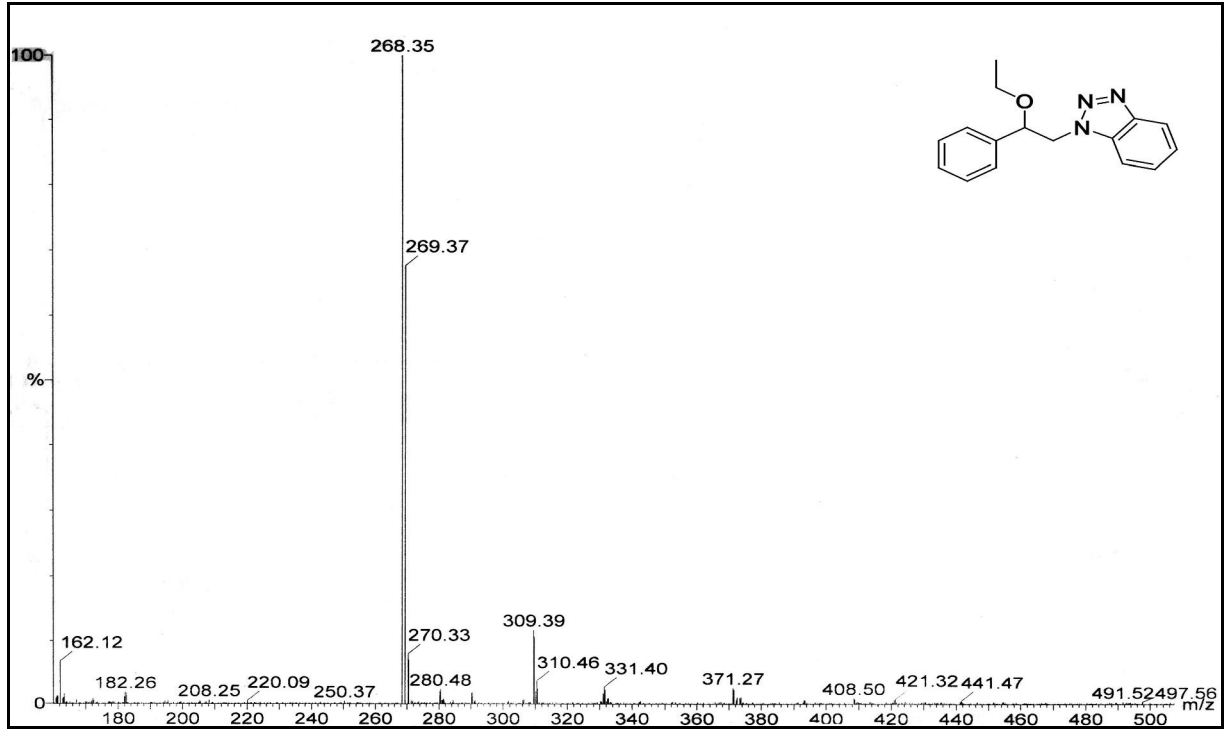
Şekil C.10 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**6h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



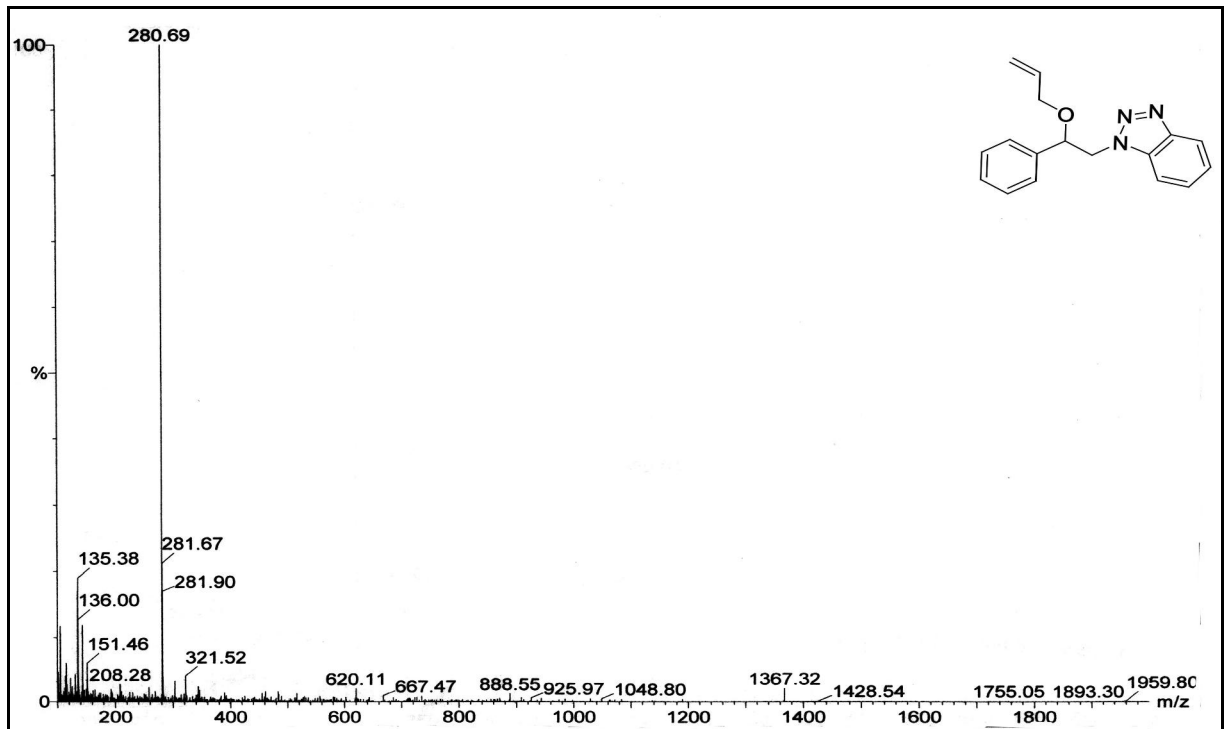
Şekil C.11 1-[2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**6i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



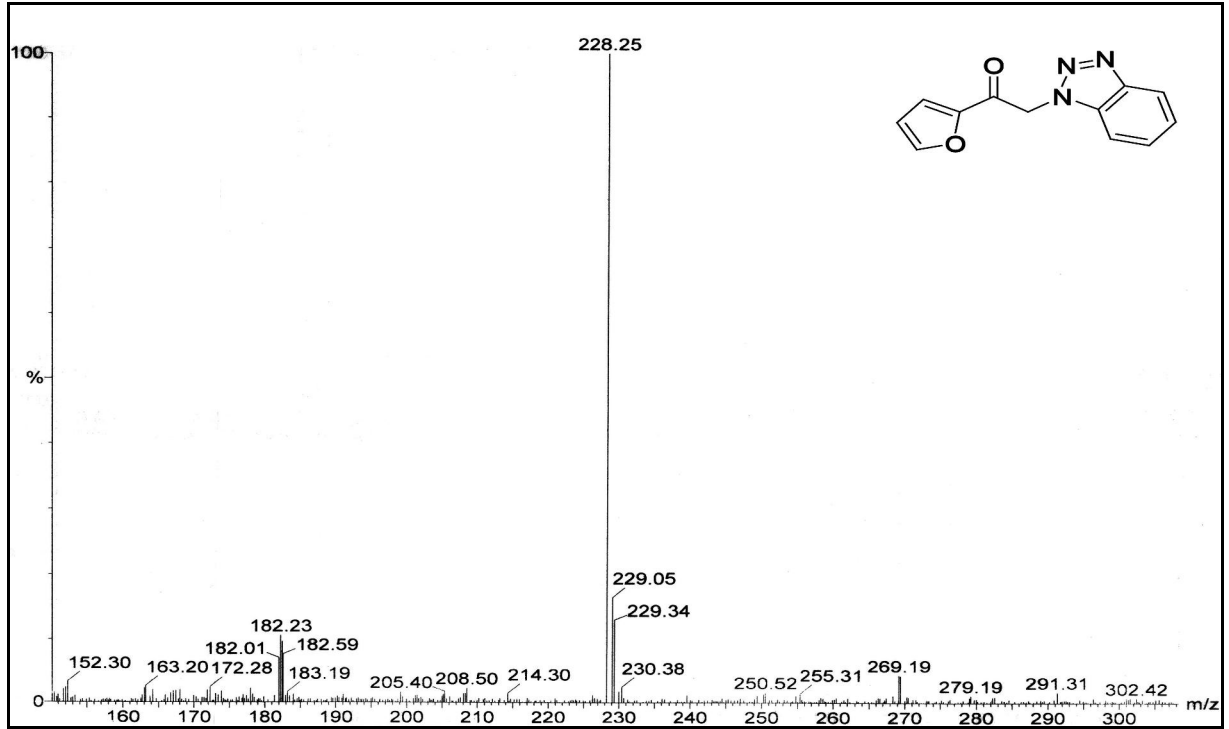
Şekil C.12 1-[2-(Hekziloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**8a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



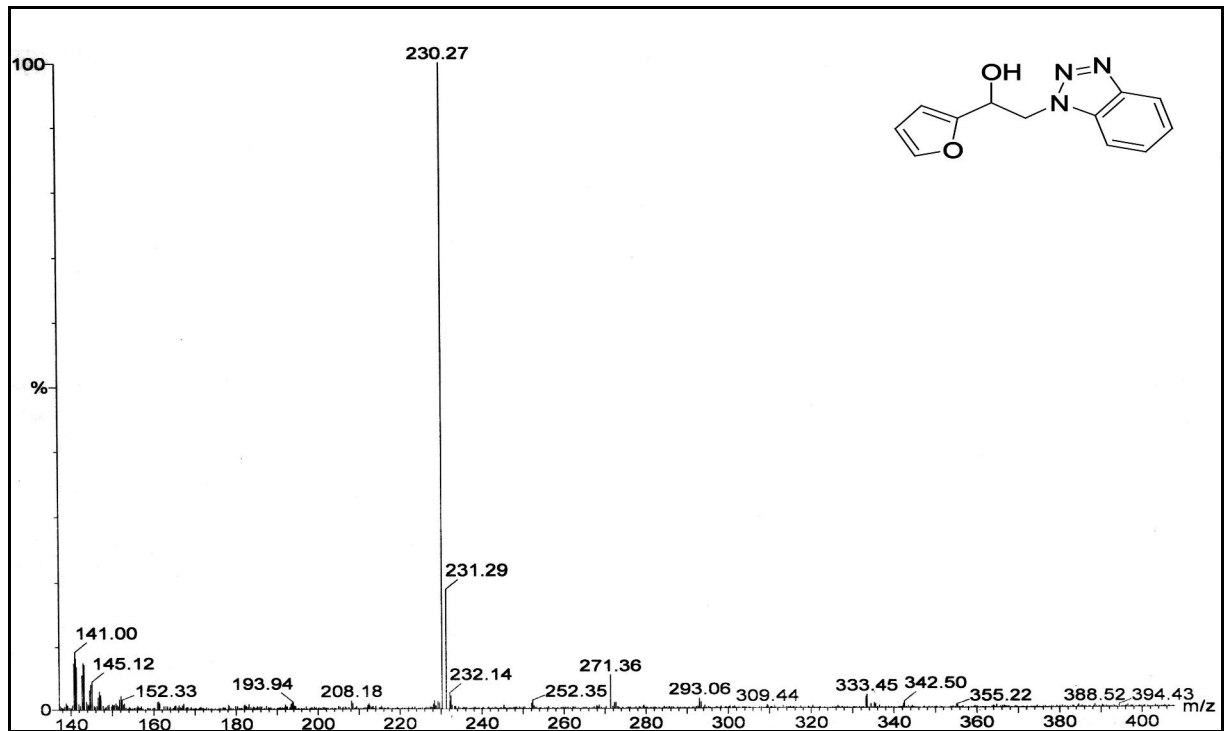
Şekil C.13 1-(2-Etoksi-2-feniletıl)-1H-benzotriazol (**8b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



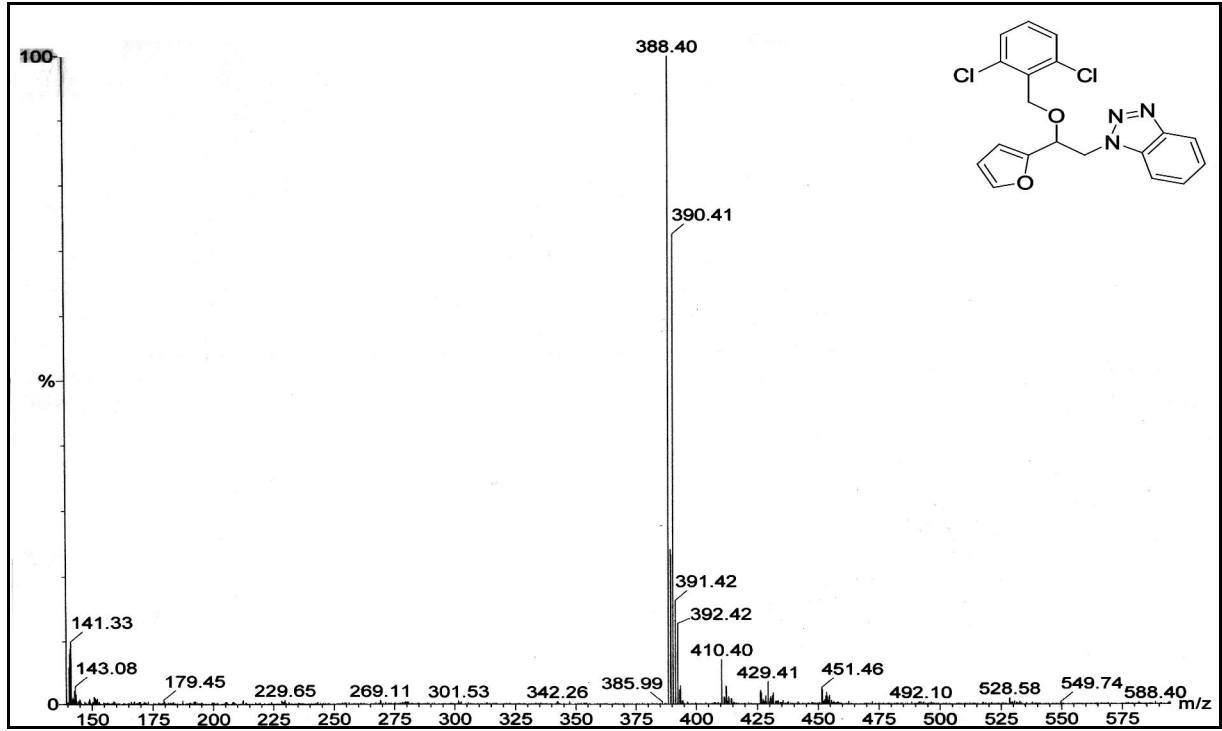
Şekil C.14 1-[2-(Aliloksi)-2-feniletıl]-1H-benzotriazol (**8c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



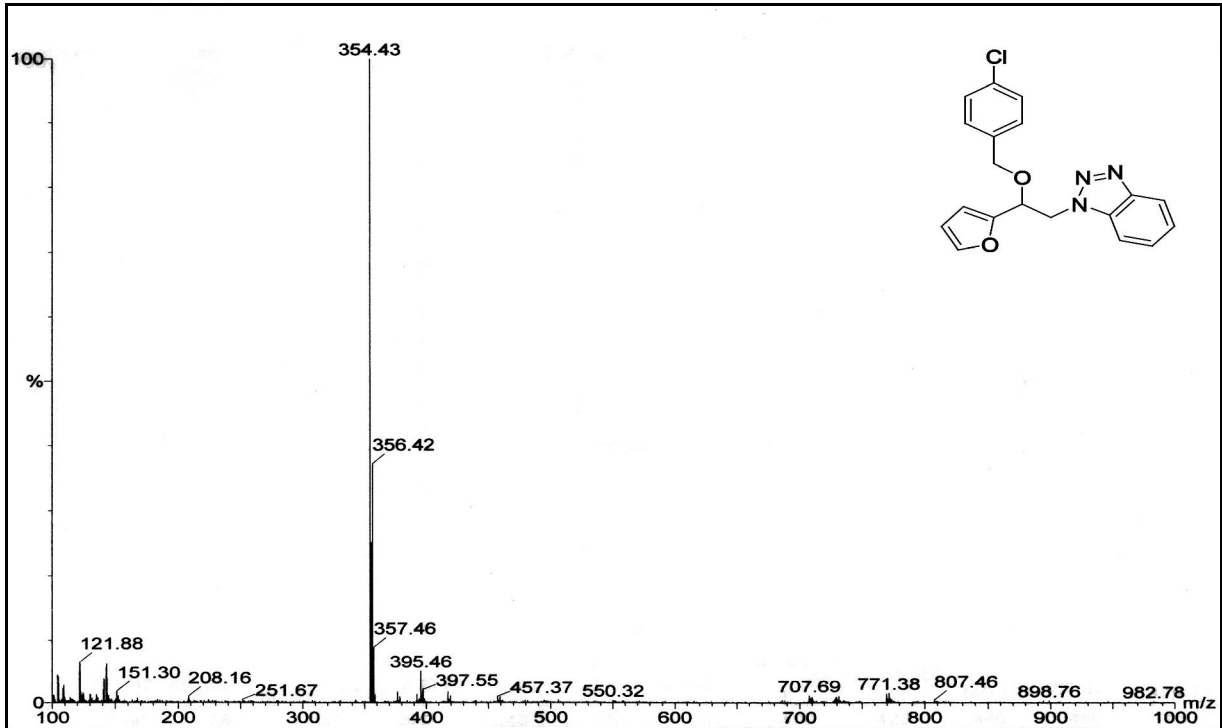
Şekil C.15 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon (**11**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



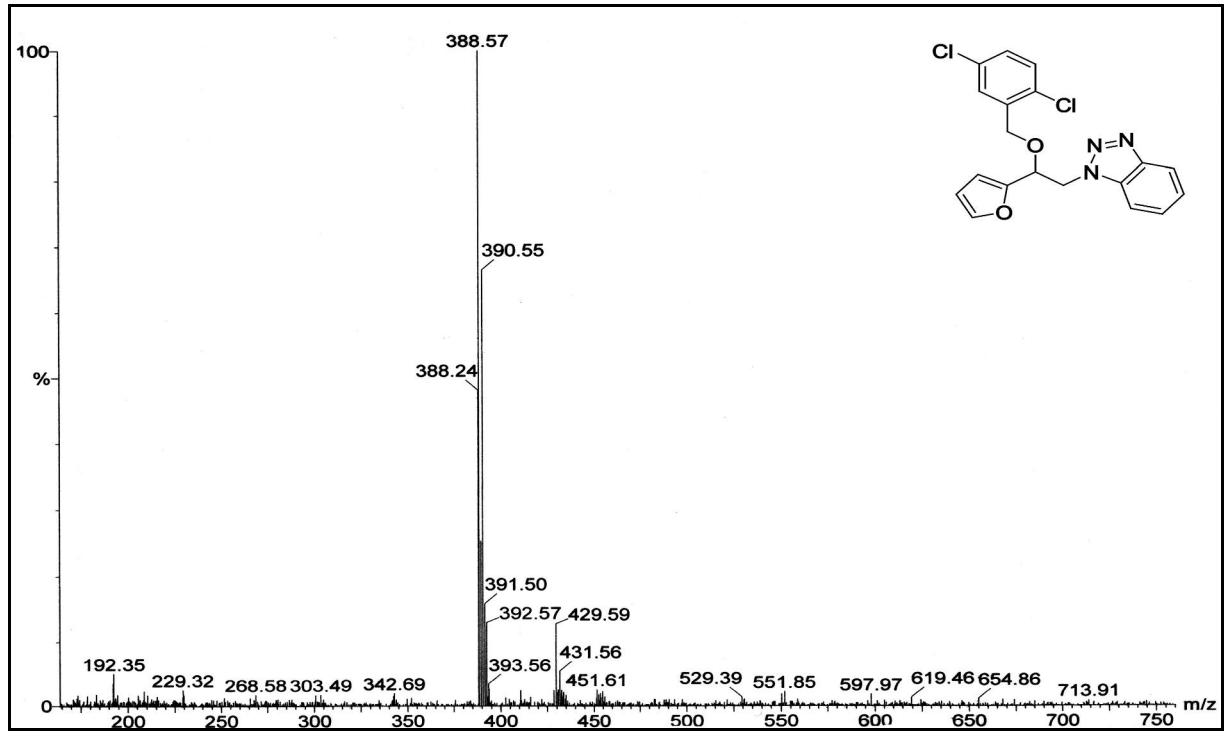
Şekil C.16 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanol (**12**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



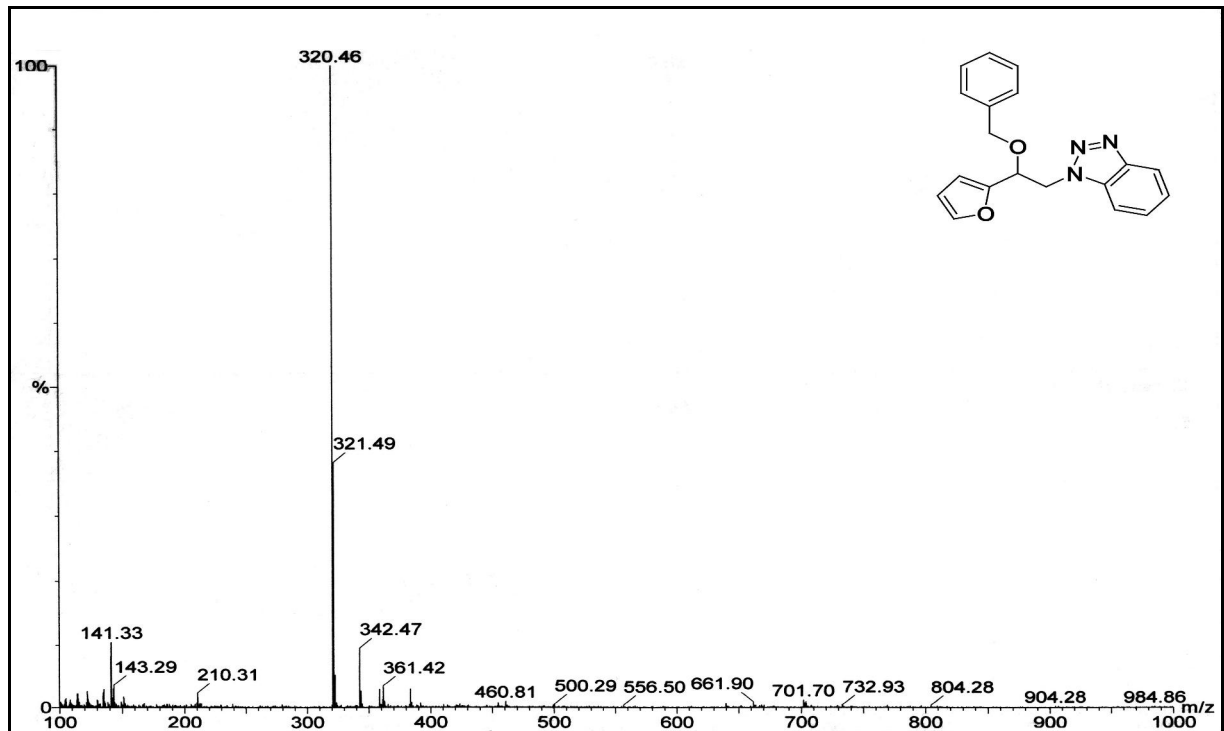
Şekil C.17 1-[2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



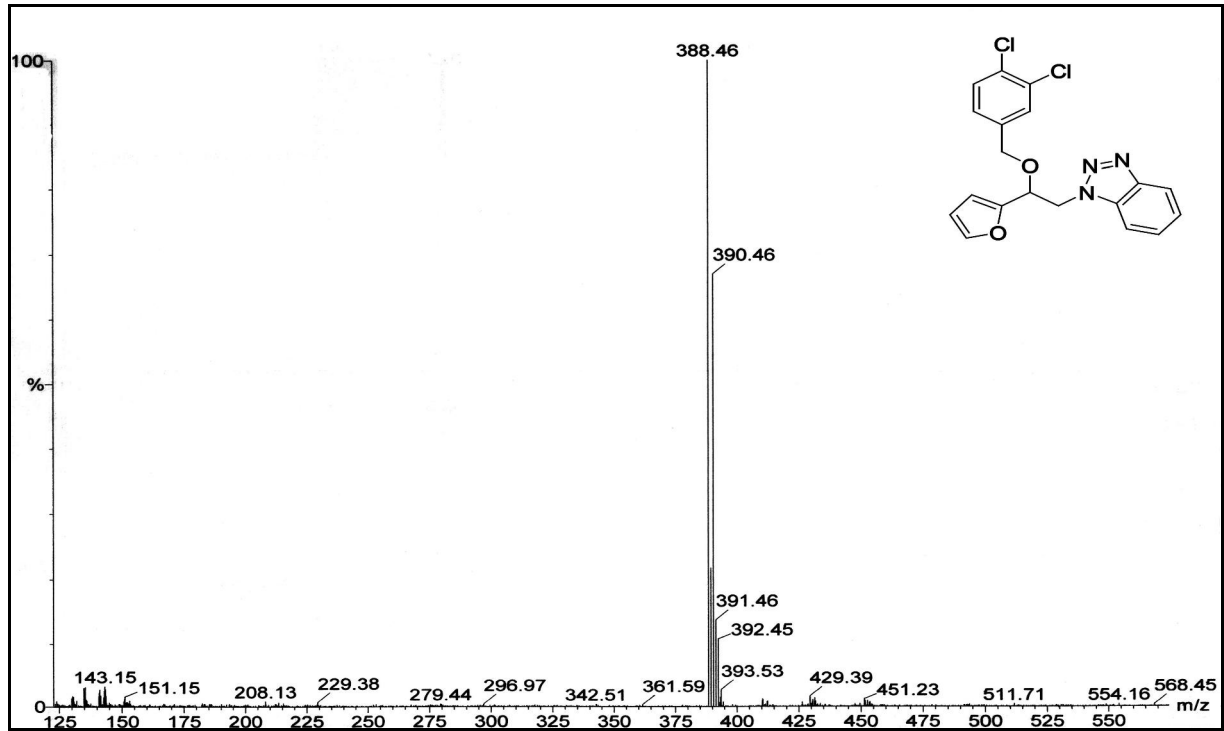
Şekil C.18 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1*H*-benzotriazol (**13b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



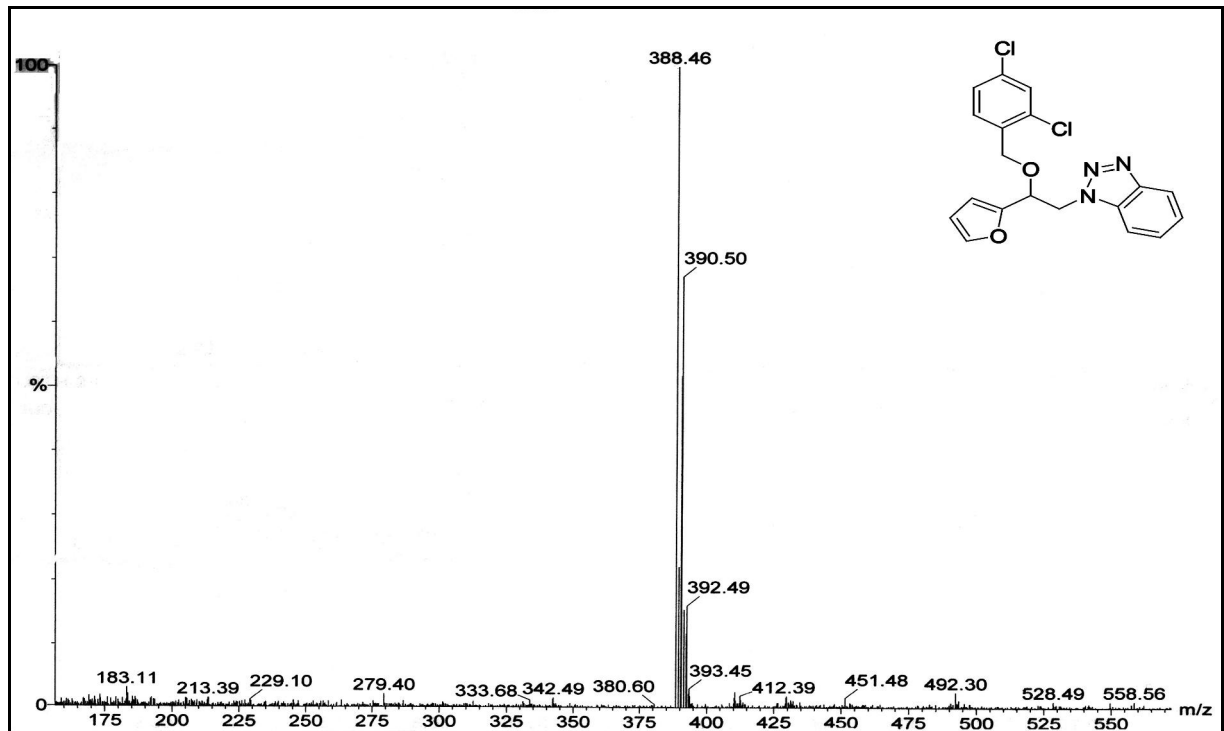
Şekil C.19 1-[2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



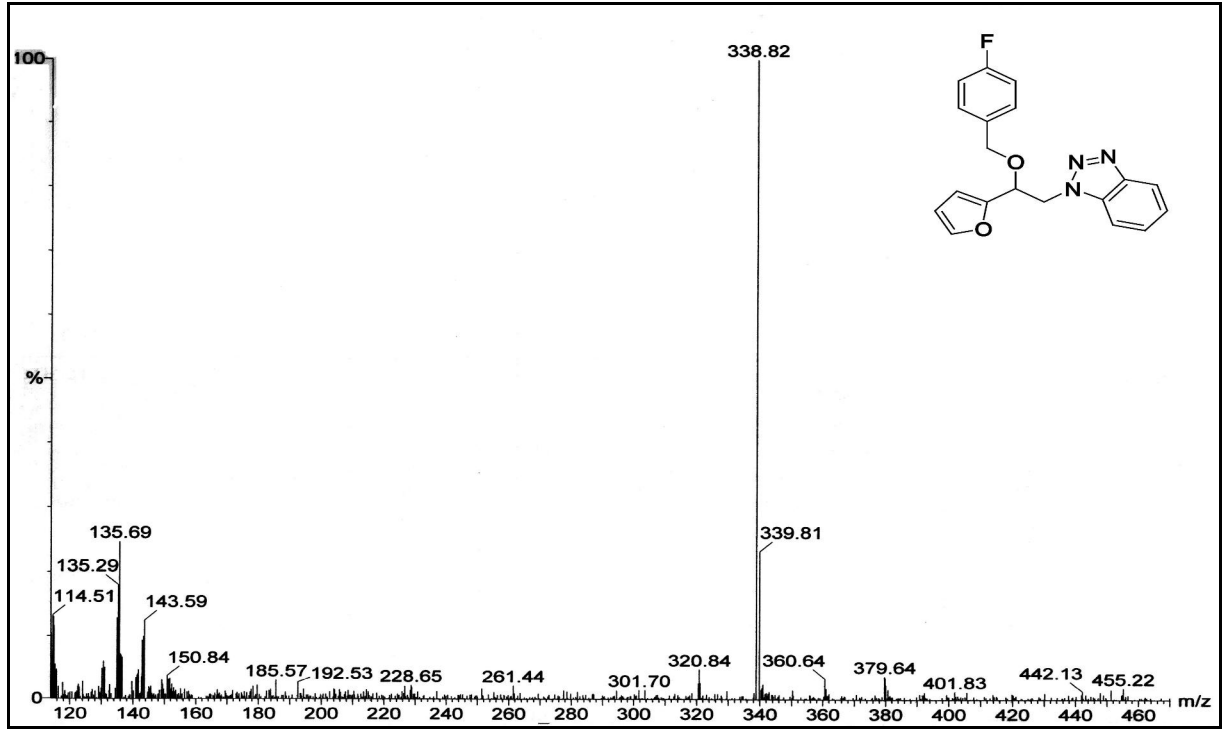
Şekil C.20 1-[2-(Benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



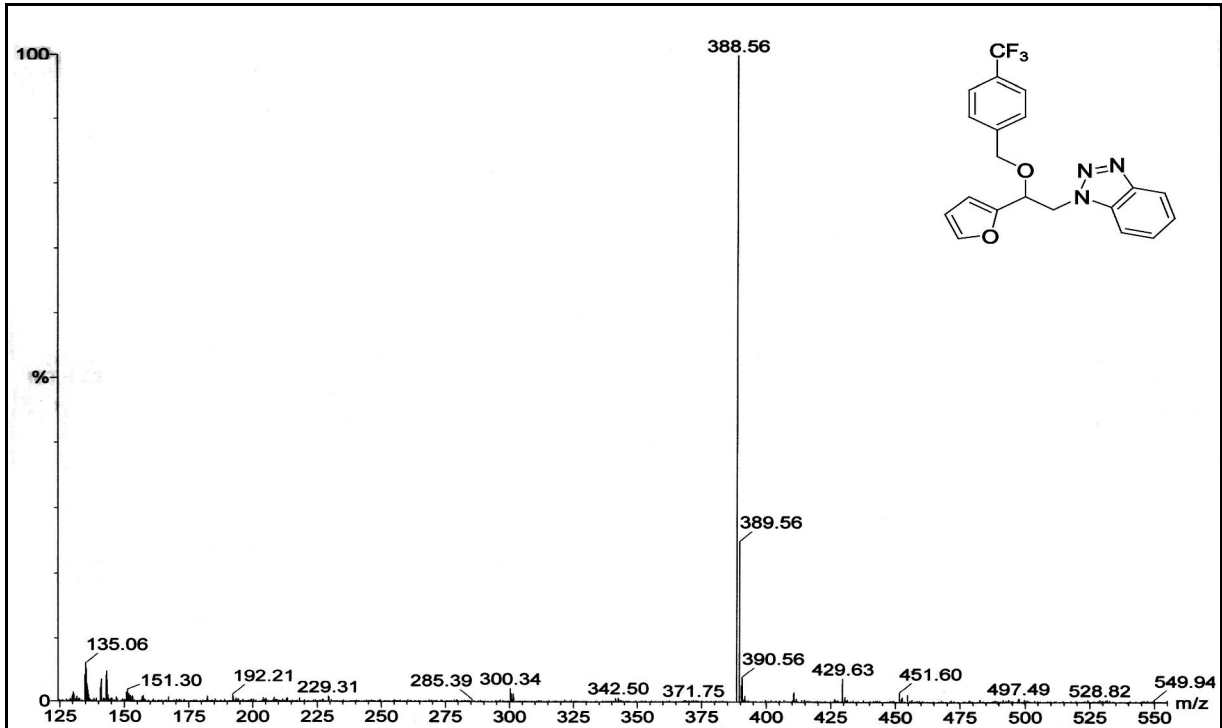
Şekil C.21 1-[2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(furani-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



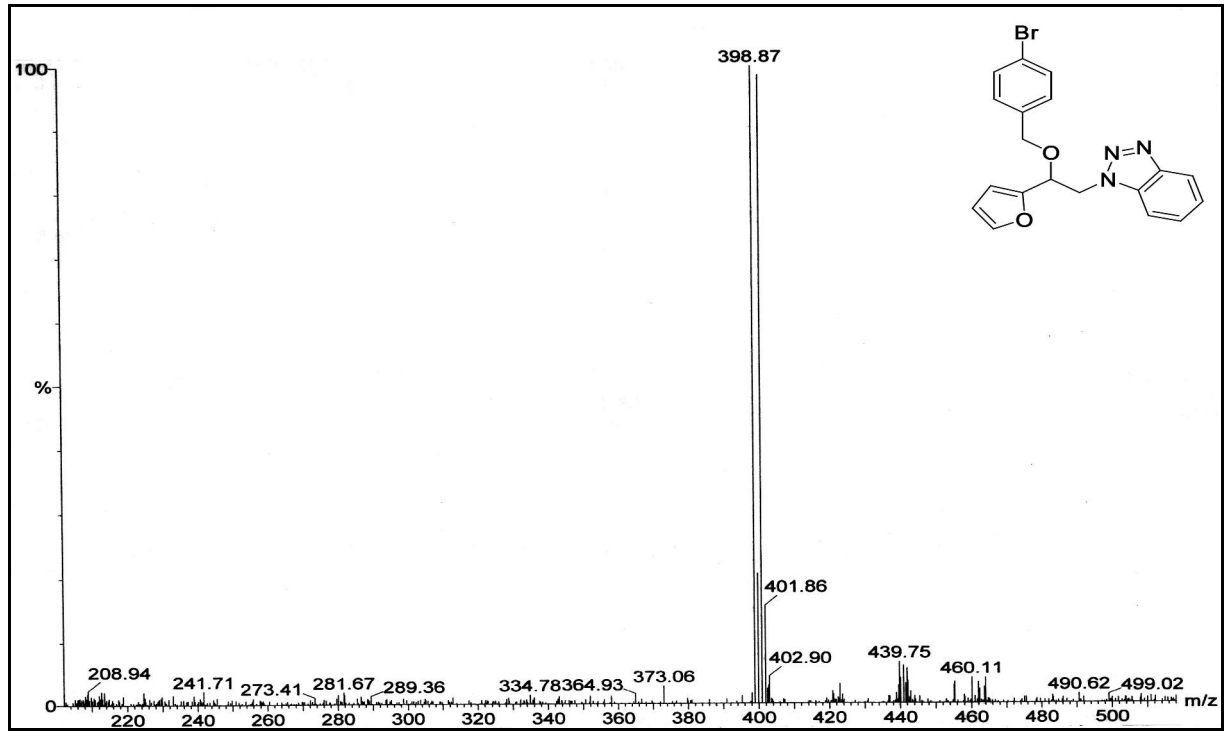
Şekil C.22 1-[2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



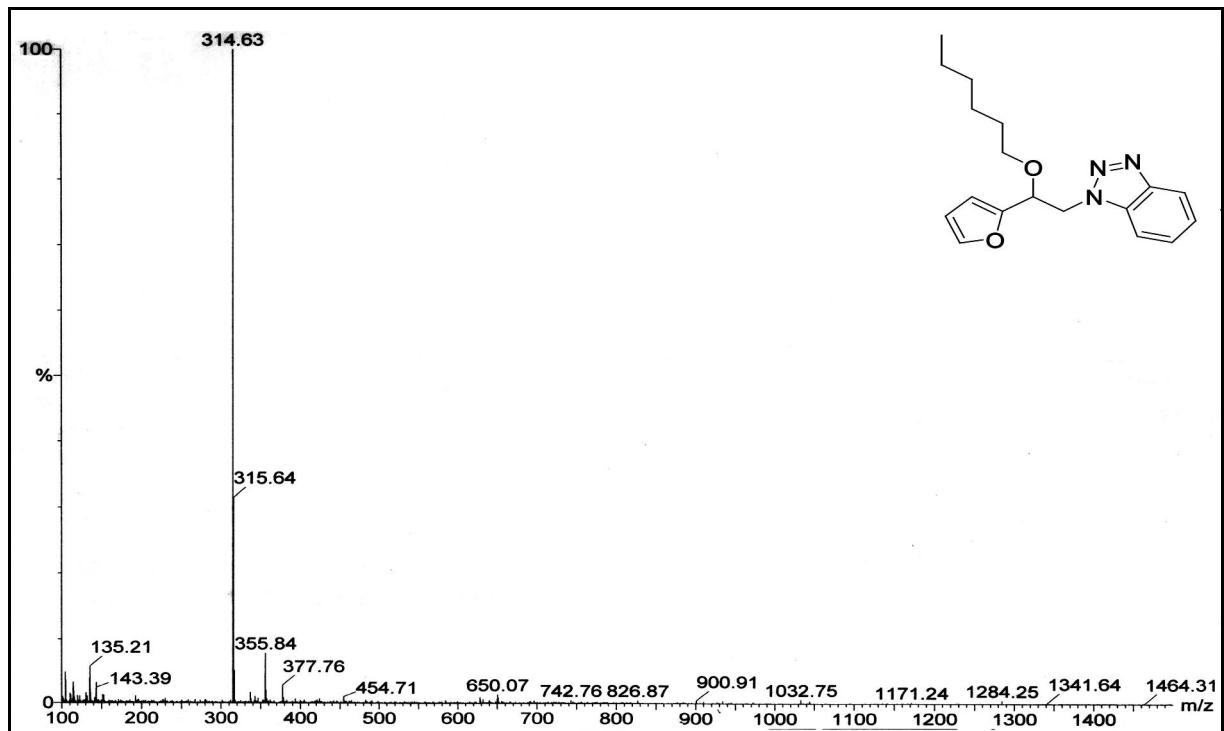
Şekil C.23 1-[2-(4-Florbenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil C.24 1-[2-(4-Triflormetil)benziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



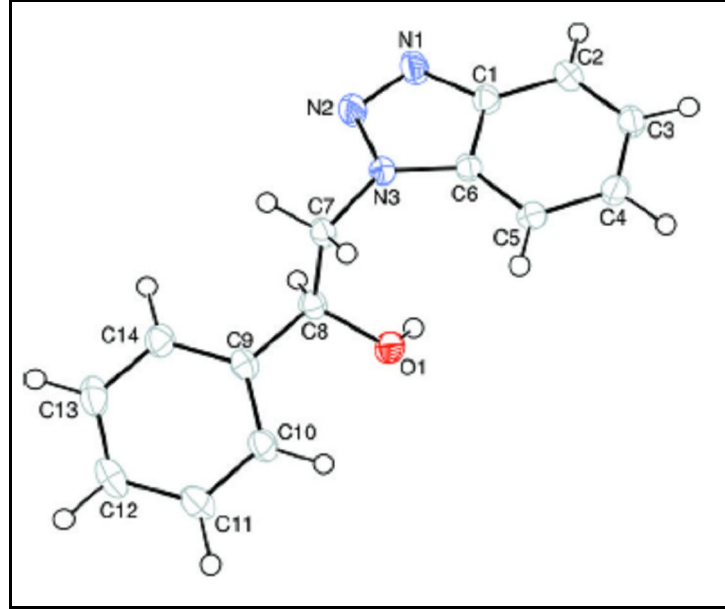
Şekil C.25 1-[2-(4-Brombenziloksi)-2-(furan-2-il)etil]-1H-benzotriazol (**13i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



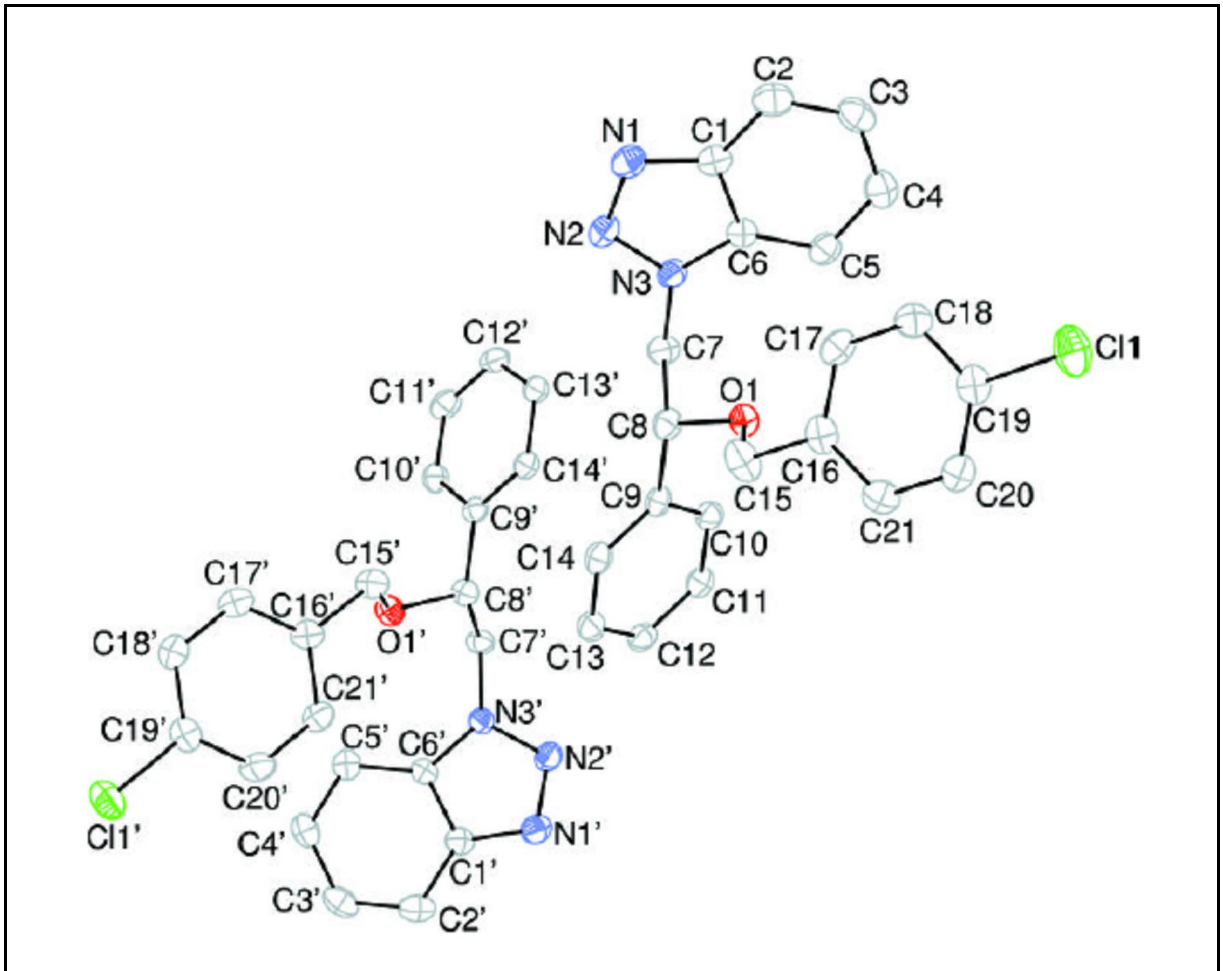
Şekil C.26 1-[2-(Furan-2-il)-2-(hekziloksi)etil]-1H-benzotriazol (**14**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

EK AÇIKLAMALAR D

BİLEŞİKLERİN X-RAY KRİSTALOGRAMLARI



Şekil D.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanol (**4**) molekülüne ait X-Ray kristalogramı.



Şekil D.2 1-[2-(4-Klorbenziloksi)-2-feniletıl]-1*H*-benzotriazol (**6b**) molekülüne ait X-Ray kristalogramı.

ÖZGEÇMİŞ

Meral BAYRAKTAR 1985'de Zonguldak'ta doğdu; ilk öğrenimini aynı şehirde, orta öğrenimini İstanbul'da tamamladı; İstanbul Ümraniye Lisesi'nden mezun olduktan sonra 2003 yılında ZKÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne girdi; bir yıl hazırlık eğitimiyle beraber 2008'de "iyi" derece ile bölüm ikincisi olarak mezun olduktan sonra ZKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü'nde yüksek lisansa başladı; halen 2008 yılında girdiği ZKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programını sürdürmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

67100, ZONGULDAK

Tel: (0538) 371 2726

Faks: (372) 257 4181

E-posta: meral_bayraktar85@mynet.com

Meral BAYRAKTAR