

Yeni Bazı Antifungal Bileşiklerin Sentezleri Üzerinde Çalışmalar I

Rahmiye ERTAN (*)
Gülgün AYHAN (*)

Özet: *Bu çalışmada, triazol ve rezasetofenon veya naftasetofenon halkalarını birlikte taşıyan bileşiklerin sentezleri ve bunların antifungal etkilerinin incelenmesi amaçlandı.*

Bunun için:

- 1. α -Halojenli asetofenon ve triazol türevlerinin sentezleri gerçekleştirildi.*
- 2. Elde edilen triazol ve α -haloasetofenonların kondansasyonu sağlanarak altı yeni bileşik elde edildi:*

- A₁ - α - (3-Metil-5-merkapt-1, 2, 4-triazol-1-il) - rezasetofenon*
A₂ - α - (3-Etil-5-merkapt-1, 2, 4-triazol-1-il) - rezasetofenon
A₃ - α - (3-Metil-5-merkapt-1, 2, 4-triazol-1-il) - naftasetofenon
A₄ - α - (3-Etil-5-merkapt-1, 2, 4-triazol-1-il) - naftasetofenon
A₅ - α - (5-Merkapt-1, 2, 4, -triazol-1-il) - naftasetofenon
A₆ - α - (5-Merkapt-1, 2, 4-triazol-1-il) - rezasetofenon

Bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra ergime noktaları saptandı ve yapıları UV, IR, ¹H-NMR, Mass ve Elemanter analiz verileri ile kanıtlandı. Antifungal etkileri ümit verici olup, daha sonraki bir çalışmada yayınlanacaktır.

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF SOME NEW ANTIFUNGAL COMPOUNDS I

Summary: *It is aimed to investigate the synthesis and the antifungal activity of some derivatives of triazole, resacetophenone and naphacetophenone ring in this study. For this purpose:*

Başvuru Tarihi: 27.6.1988

Kabul Tarihi: 20.9.1989

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tandoğan-Ankara.

1- α -Halogenated acetophenone and triazole derivatives were synthesized.
2- Six compounds were synthesized by condensation of the above two derivatives:

$A_1 = \alpha$ - (3-methyl-5-mercapto-1, 2, 4-triazole-1-yl) resacetophenone

$A_2 = \alpha$ - (3-ethyl-5-mercapto-1, 2, 4-triazole-1-yl) resacetophenone

$A_3 = \alpha$ - (3-methyl-5-mercapto-1, 2, 4-triazole-1-yl) naphacetophenone

$A_4 = \alpha$ - (3-ethyl-5-mercapto-1, 2, 4-triazole-1-yl) naphacetophenone

$A_5 = \alpha$ - (5-mercapto-1, 2, 4-triazole-1-yl) naphacetophenone

$A_6 = \alpha$ - (5-mercapto-1, 2, 4-triazole-1-yl) resacetophenone.

Their purity was checked by TLC and their melting points were determined. The chemical structure of the compounds were elucidated by their UV, IR, NMR, Mass and elementary analysis data. The promising antifungal activity of the compounds will be the subject of further studies.

Anahtar Kelimeler: α -Klororesasetofenon, α -Bromonaftasetofenon, 5-Merkapto-1, 2, 4-triazol, 3-Sübstitüe-5-merkaptio-triazol, antifungal.

Keywords: α -Chlororesacetophenone, α -Bromonaphacetophenone, 5-Mercapto-1,2,4-triazole, 3-Substituted-5-mercapto-triazole, antifungal.

GİRİŞ

Günümüzde, teşhis ve tedavi yönünden büyük sorun gösteren mantar enfeksiyonları sürekli olarak artmaktadır (1, 2). Bu artışın birçok nedeni arasında; Protetiklerin kullanılmasının artması, parenteral beslenmenin artması, kanser kemoterapisi, immünosüpressif vakalar, giderek artan ilaç alışkanlığı, bedenin nemli kalmasına neden olan giyinme biçimi, oldukça önemli yer tutmaktadır.

Mantar hastalıklarının tedavisi ilk kez 1903 yılında sporotrichosis'in iyodürlerle tedavisi ile başlamıştır (2, 3). Daha sonraki yıllarda bu sınıfa benzoik asit ve salisilik asitli merhemlerle kristal viyole gibi boyalar da eklenmiştir. 1950 yılından sonra

griseofulvin, amfoterisin B, flusitozin gibi bileşikler çıkarılmıştır (2, 4). Azol bileşikleri üzerindeki çalışmalar ise, 1967 yılında klotrimazol ve mikonazolün bulunması ve tedavide kullanılması ile başlamıştır. Ancak bu alandaki önemli gelişmeler 1974 yılından sonra kaydedilmiştir (1). Bugün artan aktiviteleri, azalan toksisiteleri ve geniş spektrumları ile azoller üzerinde çok sayıda çalışma yapıldığı izlenmektedir (2).

Bu çalışmada; Antifungal etki hipotezleri gözönünde bulundurularak rezasetofenon veya naftasetofenon kalıntıları taşıyan bileşiklerle triazol veya süstitüe-triazol halkalarının kondansasyonu sonucu oluşacak türevlerin sentezi ve biyolojik yönden incelenmesi amaçlanmıştır.

DENEL KISIM

Materyal ve Metod:

Rezorsinol, kloroasetilklorür, $AlCl_3$ (Anhidr), Susuz Na_2SO_4 , 2-asetilnaftalen, brom, tiyosemikarbazit, propiyonik asit anhidriti, asetik asit anhidriti, glasiyal asetik asit, hidroklorik asit, formik asit, toluen, izopropanol, benzen (MERCK); karbon sülfür, petrol eteri, aseton (BAKER); potasyum hidroksit, formamid (RIEDEL); kullanılan diğer çözücüler (teknik-distile); α -klororezasetofenon, α -bromonaftasetofenon, 3-metil-5-merkaptotriazol, 3-etil-5-merkaptotriazol, 5-merkaptotriazol (tarafımızdan sentezlendi).

Erime noktası tayini Büchi SMP-20 aleti ile yapılmış, sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir. UV spektrumları Pye-Unicam SP-1700 spektrofotometresinde EtOH içinde, IR spektrumları IRFT Bruker IFS 88 spektrofotometresi ve Perkin Elmer 1330 IR spektrofotometresinde KBr diski kullanılarak alınmıştır. 1H -NMR spektrumları Bruker AC 200 spektrometresinde (200 MHz) ve Bruker AC 80 spektrometresinde (80 MHz), solvan olarak $DMSO-d_6$ ve internal standart olarak TMS kullanılarak gerçekleştirilmiştir. C, H, N elementer analizleri Perkin Elmer 240-B elementer analiz aleti ile yapılmıştır. Mass analizleri VG Analytical 70-250 S Mass spektrometresinde 70 eV (EI) ve NH_3 , CH_4 kullanılarak kimyasal iyonizasyon (CI) yöntemleri uygulanarak sağlanmıştır. İnce tabaka kromatografileri 0.300 mm kalınlığında Kieselgel-G: Kieselgel

HF_{254} (Merck) (50:50) adsorbantı kullanılarak hazırlanan plaklarda yapılmış ve lekeler UV lambası altında 254 nm dalga boyunda incelendikten sonra % 5 $FeCl_3$ veya Dragendorff reaktifleri kullanılarak belirgin hale getirilmiştir.

Tasarlanan bileşikleri sentezlemek üzere 3 basamaklı bir reaksiyon dizisi uygulanmıştır:

1. α -Halojenli asetofenonların sentezi
2. İlgili triazol türevlerinin sentezi
3. Yukarıdaki iki ünitenin kondansasyonu

Halojenli asetofenonlardan; α -klororezasetofenon sentezi rezorsinol'ün $AlCl_3$ 'lü ortamda kloroasetil klorür ile açılasyon yöntemi (5); α -bromonaftasetofenon ise naftasetofenon'un glasiyal asetik asit içinde doğrudan brom ile bromlanması yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (6).

Süstitüe triazol türevlerinden; 5-merkaptotriazol, tiyosemikarbazit'in formamid ile ısıtılmasıyla (7) elde edilmiştir. 3-metil-5-merkaptotriazol ve 3-etil-5-merkaptotriazol, tiyosemikarbazit'in asetik asit veya propiyonik asit anhidritleri ile açılasyonu ve bunu takiben KOH ile ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir (8,9).

Halojenli asetofenonlarla triazol türevlerinin kondansasyonu ise, Şema-1'de verilen reaksiyon denklemi gereğince izopropanollü ortamda, izopropanolün kaynama noktasında, geri çeviren soğutucu altında, ilgili bölümlerde belirtilen sürelerde ısıtılmak suretiyle gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen türevlerin bazı fiziko-kimyasal özellikleri Tablo-1'de bir arada verilmiştir.

Deneysel Bölüm:

α -(3-Metil-5-Merkapto - 1, 2, 4 - Triazol-1-il) Rezasetofenon-A₁:

85 mg (0.0045 mol) α -klororezasetofenon ve 55 mg (0.0047 mol) 3-metil-5-merkapto-1,2,4-triazol 20 ml izopropanol içinde, geri çeviren soğutucu altında 100°C'de 4 saat ısıtıldı. İzopropanol vakumda distile edildi, bakiye etanolde çözülüp aktif kömürden geçirildi. Susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve % 75 verimle 91 mg ürün elde edildi. En.: 260°C.

Elementer analiz: C₁₁H₁₁O₃N₃S için:

Hesaplanan (%): C: 49.80 H: 4.15 N: 15.84

Bulunan (%): C: 50.65 H: 4.42 N: 15.78

IR: 1625cm⁻¹

¹H-NMR δ ppm: 2.24 (s. 3H, -CH₃), 3.3 (s. 1H, -SH), 4.66 (s.

2H-CO-CH₂), 6.3 (s.1H, H₃), 6.35 (d. 1H, H₅), 7.8 (d. 1H, H₆), 10.62 (s. 1H, 4-OH), 11.92 (s. 1H, 2-OH),

Mass m/e:

EI (70 eV): 265.1 [M]⁺, 137.1, 129, 81, 69.

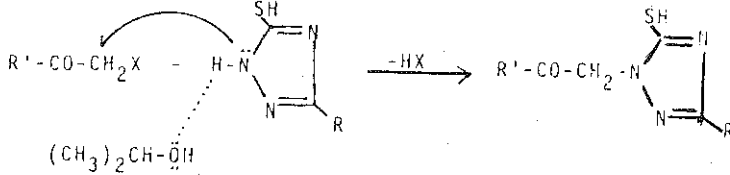
CI (CH₄): 266.2 [M+1]⁺, 153, 130, 116, 84, 58.

CI (NH₃): 266.2 [M+1]⁺, 170, 153, 133, 116, 101.

α -(3 - Etil - 5 - Merkapto-1,2,4-Triazol-1-il) Rezasetofenon HCl tuzu-A₂ 194.3 mg (0.001 mol) α -klororezasetofenon ve 137.5 mg (0.001 mol) 3-etil-5-merkapto-1,2,4-triazol 10 ml izopropanol içinde, geri çeviren soğutucu altında, 100°C'de 2.5 saat ısıtıldı. İzopropanol vakumda distile edildi. Yukarıda verilen yöntemle etanolden kristallendirildi. % 55 verimle 160 mg ürün elde edildi. En.: 205°C.

Elementer analiz: C₁₂H₁₃O₃N₃S HCl için:

Hesaplanan (%): C:45.64 H: 4.44 N: 13.31



Kod	R	R'	Kod	R	R'
A ₁	-CH ₃	-Rezorsinil	A ₄	-C ₂ H ₅	-Naftil
A ₂	-C ₂ H ₅	-Rezorsinil	A ₅	-H	-Naftil
A ₃	-CH ₃	β -Naftil	A ₆	-H	-Rezorsinil

Şema 1 - Genel sentez şeması ve elde edilen türevler

Kod.	Rf Solvan sistemi			Log E (UV λ_{max} (EtOH) nm)												
	1	2	3	210	213	214	230	233	249	250	283	284	285	325	327	328
A ₁	0.75				4.17			3.77				3.97				3.94
A ₂	0.82				4.05			3.60				3.87		3.77		
A ₃	0.85			4.19				4.45					3.74			
A ₄	0.95			4.22					4.47				3.74			
A ₅			0.84	3.11				3.36					2.65			
A ₆		0.87				4.41	4.03				4.18				4.12	

Tablo 1 - Sentez edilen bileşiklerin bazı fizikokimyasal özellikleri

Solvan sistemi.

1. Kloroform: aseton: etanol (30:8:4)
2. Kloroform: petrol eteri (K.n. 50-60°C): toluen: metanol (10:14:16:10)
3. Kloroform: aseton: formik asit: etanol (35:30:1:10)

Bulunan (%): C: 46.20 H: 4.58

N: 13.14

IR: 1630 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1.08 (t. 3H, $-\text{CH}_3$), 2.65 (q. 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.57 (yaygın bant 1H, S-H) 4.65 (s. 2H, $-\text{CO}-\text{CH}_2$), 6.28 (s. 1H, H_3), 6.33 (d. 1H, H_5), 7.8 (d. 1H, H_6), 10.62 (s. 1H, 4-OH), 11.92 (s. 1H, 2-OH).

Mass m/e:

EI (70 eV): 279.1 $[\text{M}]^+$, 143, 137, 98, 81, 69, 55.

CI (CH_4): 280.2 $[\text{M}+1]^+$, 181.2, 153, 130, 98, 58.

CI (NH_3): 280.2 $[\text{M}]^+$, 170.2, 153, 130, 115, 98.

2-[(3-Metil-5-Merkapto-1,2,4-Triazol-1-il) asetil] Naftalen HBr Tuzu- A_3 .

498 mg (0.002 mol) α -bromonaftasetofenon ve 230 mg (0.002 mol) 3-metil-5-merkapto-1,2,4-triazol, 30 ml izopropanol içinde, su banyosu üzerinde 15 dakika ısıtıldı. Oluşan çökelcek süzüldü ve izopropanol ile yıkandı. % 96.8 verimle 550 mg ürün elde edildi. En.: 218°C.

Elemanter analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ON}_3\text{S}$ HBr için:

Hesaplanan (%): C: 49.46 H: 3.87
N: 11.54

Bulunan (%): C: 49.84 H: 4.01
N: 11.02

IR: 1677 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 2.3 (s. 3H, $-\text{CH}_3$), 4.96 (s. 2H, $-\text{CO}-\text{CH}_2$), 7.66 (m. 2H, $\text{H}_{3,4}$), 8.08 (m. 4H, $\text{H}_{5,6,7,8}$),

8.76 (s. 1H, H_1), 9.97 (Yaygın bant, 2H, halka N-H veya S-H ve Protonize $-\text{N}^+-\text{H}$)

Mass m/e:

EI (70 eV): 283.1 $[\text{M}]^+$, 170, 156, 155, 127, 115.

CI (CH_4): 284.2 $[\text{M}+1]^+$, 199, 171, 130, 116, 84, 58.

CI (NH_3): 284.2 $[\text{M}+1]^+$, 205, 188, 171, 155, 133, 116, 101, 84.

2-[(3-Etil-5-Merkapto-1,2,4-Triazol-1-il) asetil] Naftalen HBr Tuzu- A_4 .

498 mg (0.002 mol) α -bromonaftasetofenon ve 260 mg (0.002 mol) 3-etil-5-merkapto-1,2,4-triazol, A_3 'te verilen yöntemle göre muamele edildi ve % 73.5 verim ile 440 mg ürün elde edildi. En.: 210°C.

Elemanter analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{S}$ HBr için:

Hesaplanan (%): C: 50.80 H: 4.26
N: 11.11

Bulunan (%): C: 51.00 H: 4.24
N: 11.17

IR: 1672 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm: 1.09 (t. 3H, $-\text{CH}_3$), 2.68 (q. 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.9 (s. 2H, $-\text{CO}-\text{CH}_2$), 7.65 (m. 2H, $\text{H}_{3,4}$), 8.05 (m. 4H, $\text{H}_{5,6,7,8}$), 8.78 (s. 1H, H_1), 9.9 (Yaygın bant, 2H, halka N-H veya S-H ve Protonize $-\text{N}^+-\text{H}$)

Mass m/e:

EI (70 eV): 297.1 $[\text{M}]^+$, 155, 127.

CI (CH_4): 298.2 $[\text{M}+1]^+$, 199, 171, 144, 130, 98, 58.

CI (NH₃): 298.2 [M+1]⁺, 205, 188, 171, 130, 115, 98.

2-[(5-Merkapto-1,2,4-Triazol-1-il asetil] Naftalen HBr Tuzu-A₅.

249 mg (0.001 mol) α-bromonaftasetofenon ve 100 mg (0.001 mol) 5-merkapt-1,2,4-triazol, 20 ml izopropanol içinde A₃'te verilen yönteme göre muamele edildi. % 61.6 verimle 163.5 mg ürün elde edildi. En.: 224°C.

Elementer Analiz: C₁₄H₁₁ON₃S HBr için:

Hesaplanan (%): C: 48.02 H: 3.45 N: 12.00

Bulunan (%): C: 48.77 H: 3.58 N: 12.20

IR: 1679 cm⁻¹.

¹H-NMR δ ppm: 4.95 (s. 2H, -CO-CH₂), 7.63 (m. 2H, H_{3,4}), 8.05 (m. 4H, H_{5,6,7,8}), 8.45 (s. 1H, H₃), 8.76 (s. 1H, H₁), 10.45 (Yaygın bant, 2 H, halka N-H veya S-H ve Protonize -N⁺-H).

Mass m/e:

EI (70 eV): 269.1 [M]⁺, 170, 155, 127, 115.

CI (CH₄): 270.2 [M+1]⁺, 171, 116, 102, 70, 58.

CI (NH₃): 270.2 [M+1]⁺, 205, 188, 171, 87, 70.

α-(5-Merkapto-1,2,4-Triazol-1-il) Rezasetofenon-A₆:

226.3 mg (0.0012 mol) α-klororezasetofenon ve 121.3 mg (0.0012 mol) 5-merkapt-1,2,4-triazol

20 ml izopropanol içinde 100°C'de geriçeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Oluşan çökelek süzüldü ve izopropanol ile yıkandı. % 40 verimle 122 mg ürün elde edildi. En.: 277°C.

Elementer Analiz: C₁₀H₉ON₃S için:

Hesaplanan (%): C: 47.76 H: 3.58 N: 16.71

Bulunan (%): C: 47.83 H: 3.91 N: 15.09

IR: 1630 cm⁻¹.

¹H-NMR δ ppm: 4.60 (s. 2H, -CO-CH₂-), 6.36 (s. 1H, H₃), 6.45 (d. 1H, H₅), 7.80 (d. 1H, H₆), 8.38 (s. 1H, triazol halkasına ait H₃), 10.67 (s. 1H, 4-OH), 11.92 (s. 1H, 2-OH).

Mass m/e:

EI (70 eV): 251 [M]⁺, 137, 108, 81, 69, 53.

CI (NH₃): 252 [M+1]⁺, 153, 137, 102, 70.

SONUÇ ve TARTIŞMA

Antifungal maddelerin etki mekanizmalarını açıklayan bir takım teorileri de gözönüne alarak (10, 11), bu çalışmada triazol ve karbonil-metilen köprüsü (açıl kalıntısı) ile triazole bağlı rezorsinol ve naftalen halkası taşıyan bir takım maddeler sentezlenmiştir. Sonuç ürünlere varabilmek için gerekli α-klororezasetofenon literatür yöntemi ile (5) sentez edilmiş, ancak farklı bir uygulama ile saflaştırılmıştır. Şöyle ki, oluşan kompleks parçalandıktan sonra doğrudan kristalizasyonla değil, reaksiyon ortamında kalan serbest rezorsinol önce eter, daha sonra benzen

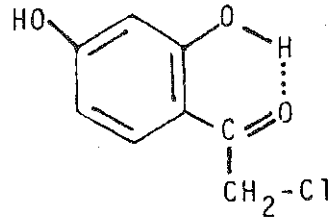
ile ekstre edilerek uzaklaştırıldıktan sonra, benzen-petrol eteri çözücü karışımı ile kristalizasyon sağlanmıştır. α -Bromonaftasetofenon (6) ve triazol türevlerinin sentezleri (7, 8, 9) gerçekleştirildikten sonra, ayrı ayrı elde edilen asetofenon ve triazol ünitelerinin birbirleri ile kenetlenmeleri literatür verileri incelenerek bir takım denemelerden sonra aşağıda verilen yöntem ile sonuç ürünlere varılmıştır. Literatürde bu tür azollerin elektrofilik süstitüsyonlarının genellikle, ayrılan haloasidi uzaklaştırmak ve azollerde belirli nükleofilik merkezleri oluşturmak üzere, alkali ortamda katalizlendiği görülmektedir. Ancak 5. konumda merkaptto grubu içeren azollerde, alkali ortamda yürütülen reaksiyonlarda tiyolaktam tiyolaktim tautomerisine bağlı olarak hem S-alkilasyon, hem de N-alkilasyon ürünleri elde edilmektedir (7,8). Nitekim MeOH/KOH'li ortamda yaptığımız öndenemelerin kromatografik incelemeleri, bir çok ürünün olduğunu göstermekle yukarıdaki olayı doğrularken, saflaştırma ve verim düşüklüğü problemlerini doğurmaktadır. Amaçladığımız, 1. konumdan süstitüsyona yönelik kenetlemeyi gerçekleştirmek üzere, izopropanol'ün (K.n: 82-83°C) reaksiyon ortamına uygun ısı enerjisi sağlamaya imkân verdiğini, Şema-1 gereğince ortamın nötralitesini koruduğunu ve azollerin nükleofilik merkezlerini güçlendirecek nitelikte bir solvan olduğunu düşündük.

Rezorsinol kalıntısı olan türevlerde reaksiyon hızı ve verimi, naftil grubu olan türevlere oranla daha düşük olarak gözlenmiştir. Elde edilen oranlar yak-

laşık şöylece verilebilir: 3-metil-5-merkaptto-1,2,4-triazol türevlerinde (3/4), 3-etil-5-merkaptto-1,2,4-triazol türevlerinde (2/3), 5-merkaptto-1,2,4-triazol türevlerinde (2/3). Buna neden olarak, rezasetofenon türevlerinde formül 1'de görüldüğü gibi:

a) -OH gruplarının mezomeri ile aromatik halkayı aktivasyonuna bağlı olarak halojenin ayrılması ile oluşacak elektrofilik merkezin gücünün azalması.

b) -CO- ve 2. konum -OH grubu arasında beklenen 6 üyeli ve kararlı bir halka oluşmasına götürecektir "H bağı" teşekkülü ile belirli bir sterik engel meydana gelmesi düşünülebilir.



Formül 1 - Hidrojen bağı oluşumu

Elde edilen A₁-A₆ türevlerinin saflık kontrolleri E.n ve İTK incelemeleri ile gerçekleştirilmiş ve yapıları çeşitli spektral analizlerle (UV, IR, ¹H-NMR Mass ve elementer analiz) kanıtlanmıştır.

¹H-NMR Spektrumları incelendiğinde, sadece naftasetofenon türevlerinin 5-merkaptto protonunun, açıl köprüsünün karbonil grubu ile hidrojen bağı oluşumuna bağlı olarak düşük alana kaydığı gözlenmiştir.

Mass Analizleri hem EI (Elektron İyonizasyonu) hem de CI (Kimyasal İyonizasyon) ile gerçekleştirilmiştir.

Özellikle kimyasal iyonizasyonla, yaygın π sistemi ve bir çok "N" atomu içeren türevler için çeşitli fragmantasyonlardan H^+ transfer iyonları açıklıkla izlenebilmiştir (Şema 2). Türevlerin Mass spektrumları incelendiğinde şu noktalar dikkat çekmektedir:

1. Analizlenen türevlerin hepsinin 3 adet "N" atomu içermelerine bağlı olarak, moleküler iyon pikleri, elektron iyonizasyon yöntemi ile, beklenen yerlerde ve tek sayı ile gözlenirken, kimyasal iyonizasyon yönteminde $[M+1]^+$ piki ile izlenmektedir. Elektron iyonizasyonu spektrumlarında, moleküler iyonun bağıl çokluğuna oranla çok küçük miktarlarda olmak üzere, izotop bulunuşuna bağlı olarak $[M+1]^+$ ve $[M+2]^+$ iyonları da görülmektedir. Kimyasal iyonizasyon yöntemi ile alınan spektrumlarda ise $[M+CH_3]^+$ ve $m/e [M+CH_3 \text{ katları}]^+$ olan pikler görülmektedir.

2. Elektron iyonizasyonu yöntemi ile rezasetofenon ve naftasetofenon türevlerinin her ikisinde de baz pik ola-

rak $[Ar-C=O]^+$ pikleri görülmektedir.

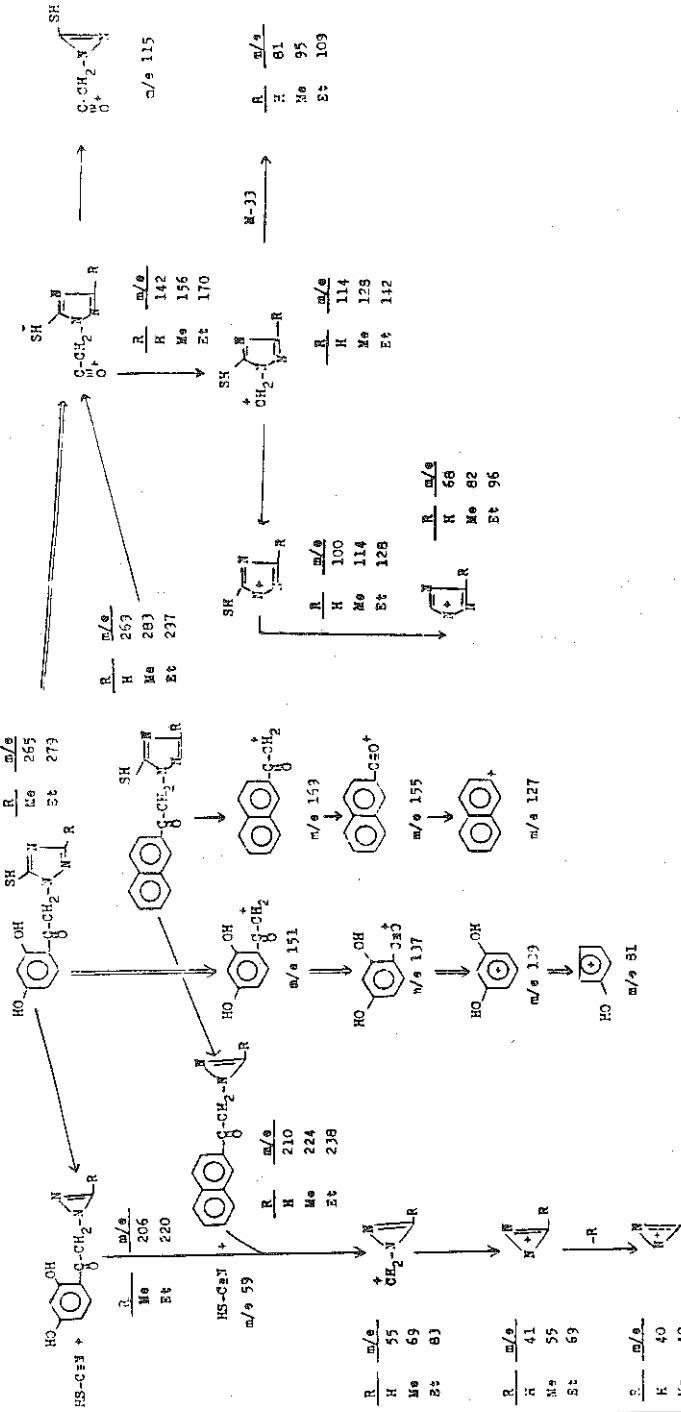
3. Metan ile yapılan kimyasal iyonizasyon yönteminde tüm türevler için baz piki, $[M-Triazol+2]^+$ piki teşkil etmektedir.

4. Amonyak ile yapılan kimyasal iyonizasyon yönteminde ise, $m/e = [M-Triazol+2]^+$ pikinin NH_3 kombinasyonu olan pikler tüm türevler için dikkat çekmektedir.

Kimyasal yapıları kanıtlanan türevlerin antifungal etkileri, "Mayabenzeri Mantarlar" ve "Küf Mantarları"na karşı incelenmiş olup, non sübstütüe-triazol halkası içeren rezasetofenon (A7) ve naftasetofenon (A8) bileşiklerinin spektral verileri de sağlandıktan sonra ayrı bir çalışma olarak yayınlanacaktır.

Teşekkür

Araştırmamızın IR, ¹³C-NMR, Mass spektrumları ile Elemanter analiz verilerinin sağlanmasında yardımcı olan Dr. Y. ROLLAND'a (Servier İlaç. Fab. Araştırma Böl. Paris) içten teşekkürlerimizi sunarız.



Sema.2. Sentezielenen Bileşiklerin Mass Yarımları

LİTERATÜR

1. Berg, D., Büchel, H., Plempel, M. Regel, E., Antimycotic Sterol Biosynthesis Inhibitors, Trends in Pharmacological Sciences 7, 233-238, (1986).

2. Stevens, D.A., Problems in Antifungal Chemotherapy, Infection, 15, 87-92 (1987).

3. Cauwenbergh, G., Doncker, P.D., Itraconazole (R 51 211), A Clinical Review of its Antimycotic Activity in Dermatology, Gynecology, and Internal Medicine, Drug Development Research, 8, 317-323, (1986).

4. Egere, J.U., An Assessment of the Efficacy of Tioconazole in the Treatment of Superficial Fungal Infections in Jos, Nigeria, Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 39, 34-38 (1986).

5. Naik, G.N., Crawford, T.H., Bromoflavones. II. Structure of tribromo-7-hydroxy and tribromo-5-hydroxy-flavones, Indian Jour. Chem. 4, 273-274, (1966).

6. Rather, J.B., Reid, E.E., The Identification of Acids. IV. Phenacyl Esters, J. Amer. Chem. Soc. XLI, 75-83, (1919).

7. Ersan, S., Antiviral Etkili Bazı 3 ve 5-sübstütle 1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezleri ve Bunların Biyolojik Etkileri Üzerinde Yapılan Çalışmalar, A.Ü. Ecz. Fak. Farm. Kimya Anabilim dalı Doktora Tezi, Ankara (1982).

8. Wagner, G., Dietzsch, B., und Krake, U., Gluco- und Xylopyranoside von 3-Phenyl-4-methyl-1,2,4-triazolinthion-(5) und 3-Phenyl-1,3,4-thiadiazolinthion-(5). Pharmazie 30, H. 11, (1975).

9. Freund, M., Meinecke, C., Über Derivate der Thiobiazoline. Chem. Ber. 29, 2511; (1896).

10. Wojahn, H., Über die Reaktionsprodukte bei der Einwirkung von Saueranhydrien auf Thiosemikarbazid, 2. Mitteilung Arch. Pharmaz. 285, 122-127, (1952).

11. Büchel, K.H., The History of Azole Chemistry, ACS Symp. Ser. 304, 1-23, (1986).

12. Yoshida, Y., Aoyoma, Y., Interaction of Azole Antifungal Agents with Cytochrome P-450 Purified from Saccharomyces Microsomes, Biochemical Pharmacology, 36, 229-235, (1987).

Eğer kendi kapının önü pisse, komşunun kapısının önündeki kardan şikayet etme!

KONFIÇYÜS