

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Kimya Anabilim Dalı

**4,5-DİSUBSTİTUE-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOL-3-ON'LARIN
SENTEZ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Nesrin ÜNAL

**HAZİRAN 2009
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Kimya Anabilim Dalı

**4,5-DİSUBSTİTUE-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOL-3-ON'LARIN
SENTEZ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Kimyager Nesrin ÜNAL

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
“Yüksek Lisans (Kimya)”
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 12.05.2009

Tezin Savunma Tarihi : 12.06.2009

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Şule BAHÇECİ

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Salih TERZİOĞLU

Trabzon 2009

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek Lisans tezi danışmanlığımı üstlenen, çalışmalarımın yürütülmesinde, tezimin yazılmasında ve düzenlenmesinde bana yardımcı olan ve çalışmalarım boyunca ilgi ve desteğini gördüğüm sayın değerli hocam Doç. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca Yüksek Lisans eğitimimde emeği geçen Kimya Bölümü'nün değerli Öğretim Üyelerine, çalışmalarım boyunca göstermiş olduğu ilgiden dolayı Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a teşekkür ederim.

Tez süresince maddi ve manevi her türlü desteklerini esirgemeyen eşim Talip KARAALİ, annem Makbule ÜNAL, babam Sebahattin ÜNAL ve bu tez süresince zamanından aldığım oğlum Ömer KAAN KARAALİ'ye çok teşekkür ediyorum.

Nesrin ÜNAL
Trabzon 2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
SEMBOLLER DİZİNİ.....	IX
1. GENEL BİLGİLER.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	18
2.1. <i>N</i> -Benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazin karbotiyoamid.....	18
2.2. <i>N</i> -Etil-2-(piridin-3-ilkarbonil) hidrazin karbotiyoamid.....	18
2.3. 4-Benzil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on.....	19
2.4. 5-(4-Metilfenil)-4-morfolin-4-il-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on.....	19
2.5. 4-[3-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on.....	20
2.6. 4-[2-(1 <i>H</i> -İndol-2-il)etil]-5-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on.....	20
2.7. 4-(2-hidroksifenil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on.....	20
2.8. 2-[(4-Klorofenil)sülfonil]-4-[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> - 1,2,4-triazol-3-on.....	21
3. BULGULAR.....	22
4. TARTIŞMA.....	27
5. SONUÇLAR.....	30
6. ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR.....	32
8. EKLER.....	36
ÖZGEÇMİŞ.....	69

ÖZET

Bu çalışmada önce nikotinic asit hidrazidinin benzil- ve etilizotiyosyanat ile reaksiyonundan aktif ara ürünler olan iki adet *N*-alkil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid türevi elde edilmiştir. İzonikotinic asit hidrazidinin benzilizosyanat ile uzun süreli ısıtılması ise bir halka kapanması ile sonuçlanmış ve 4-benzil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşimini vermiştir.

Literatürde bildirilen yöntemlere göre elde edilen ve daha ileri reaksiyonlar için aktif ara ürünler olan üç çeşit ester etoksikarbonilhidrazon bileşimi 4-aminomorfolin, *N*-(3-aminopropil)imidazol, 2-(1*H*-indol-2-il)etanamin ve 2-aminofenol olmak üzere dört farklı primer amin ile reaksiyona sokulmuştur. Bu reaksiyonlar beklenildiği üzere 4,5-disubstitue-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Bunlara ek olarak, yine bu çalışmada sentezlenen bileşik olan 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiminin metalik sodyum varlığında 4-klorobenzen sülfoniklorür ile reaksiyonu incelenmiş ve 2-[(4-klorofenil)sulfonyl]-4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşimi elde edilmiştir.

Çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmaları için IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca çalışmada uygulanan reaksiyonlar için mekanizmalar önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nikotinic asit hidrazidi, izonikotinic asit hidrazidi, karbotiyoamid, ester etoksikarbonilhidrazon, 1,2,4-triazol-3-on.

SUMMARY

Synthesis of some 4,5-Disubstitued-2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-Triazol-5-Ones and Investigation of Their Properties

In this study, first of all isonicotinic acid hydrazide was reacted with benzyl- and ethyl isothiocyanate and the corresponding *N*-alkyl-2-(pyridin-3-ylcarbonyl)hydrazin-carbothioamides were obtained. The heating of nicotinic acid hydrazide with benzylisocyanate for 8 hours afforded 4-benzyl-5-pyridin-4-yl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one.

The treatment of the corresponding ester ethoxycarbonylhydrazones with 4-aminomorpholin, *N*-(3-aminopropyl) imidazol, 2-(1*H*-indol-2-yl)etanamine and 2-aminophenol produced the corresponding 4,5-disubstitued-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ones.

The synthesis of 2-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-5-methyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one was performed by the reaction of 4-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-5-methyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one with 4-chlorobenzen sulfonylchloride in the presence of metallic sodium.

The structures of newly synthesized compounds were identified using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, mass spektroskopik methods and elementel analysis (for only **90**).

Key Words: Nicotinic acid hydrazide, isonicotinic acid hydrazide, carbothioamide, ester ethoxycarbonylhydrazone, 1,2,4-triazol-3-one.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Ek Şekil 01. 75 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	37
Ek Şekil 02. 75 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	38
Ek Şekil 03. 75 Bileşiğinin APT Spektrumu.....	39
Ek Şekil 04. 75 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	40
Ek Şekil 05. 76 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	41
Ek Şekil 06. 76 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	42
Ek Şekil 07. 76 Bileşiğinin APT Spektrumu.....	43
Ek Şekil 08. 76 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	44
Ek Şekil 09. 78 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	45
Ek Şekil 10. 78 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	46
Ek Şekil 11. 78 Bileşiğinin APT Spektrumu.....	47
Ek Şekil 12. 78 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	48
Ek Şekil 13. 81 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	49
Ek Şekil 14. 81 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	50
Ek Şekil 15. 81 Bileşiğinin APT Spektrumu.....	51
Ek Şekil 16. 81 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	52
Ek Şekil 17. 84 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	53
Ek Şekil 18. 84 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	54
Ek Şekil 19. 84 Bileşiğinin APT Spektrumu.....	55
Ek Şekil 20. 84 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	56
Ek Şekil 21. 88 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	57
Ek Şekil 22. 88 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	58
Ek Şekil 23. 88 Bileşiğinin APT Spektrumu.....	59
Ek Şekil 24. 88 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	60
Ek Şekil 25. 90 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	61
Ek Şekil 26. 90 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	62
Ek Şekil 27. 90 Bileşiğinin APT Spektrumu.....	63
Ek Şekil 28. 90 Bileşiğinin Kütle Spektrumu.....	64
Ek Şekil 29. 91 Bileşiğinin IR Spektrumu.....	65
Ek Şekil 30. 91 Bileşiğinin ¹ H NMR Spektrumu.....	66

Ek Şekil 31. 91 Bileşğinin APT Spektrumu.....	67
Ek Şekil 32. 91 Bileşğinin Kütle Spektrumu.....	68

TABLULAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri	22
Tablo 2. Yeni sentezlenen bileşiklerin IR verileri (KBr, cm^{-1}).....	23
Tablo 3. Yeni sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR verileri (DMSO- d_6 , δ / ppm).....	24
Tablo 4. Yeni sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR verileri (DMSO d_6 , δ / ppm).....	25
Tablo 5. Yeni sentezlenen bileşiklerin kütle spektrum verileri.....	26

SEMBOLLER DİZİNİ

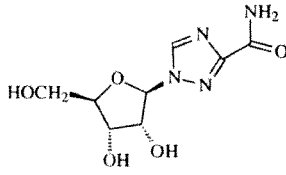
ν : Dalga sayısı (cm^{-1})

δ : Kimyasal Kayma (ppm)

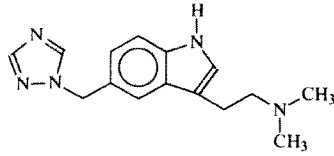
$[\text{M}]^+$: Moleküler iyon

1.GENEL BİLGİLER

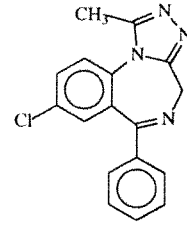
Azot içeren heterosiklik bileşikler medisinal kimyanın önemli bir bileşik sınıfını oluşturmaktadır [1, 2]. Bunlar arasında 1,2,4-triazol çekirdeği terapötik açıdan önemli çok sayıda bileşiğin yapısında yer almaktadır. Bu bileşiklere örnek olarak verilebilecek ilaçların en bilinenleri Ribavirin (1) (antiviral), Rizatriptan (2) (antimigren), Alprazolam (3) (psikotrop) ile antifungal ilaçlar olan İtrakonazol (4), Flukonazol (5), Posakonazol (6), ve Ravukonazol (7)'dür [3-7].



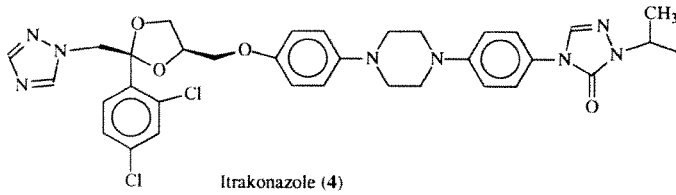
Ribavirin (1)



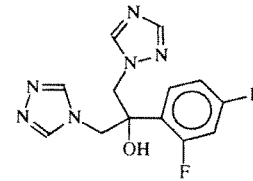
Rizatriptan (2)



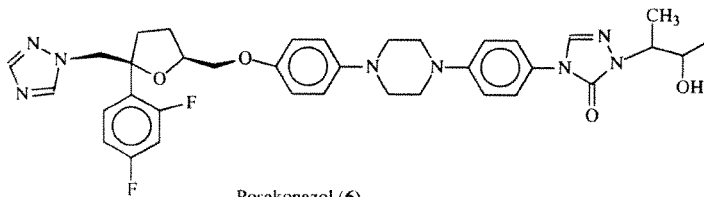
Alprazolam (3)



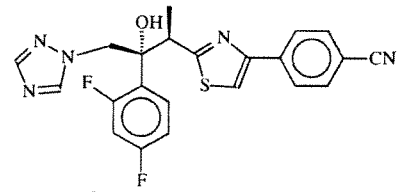
İtrakonazole (4)



Flukonazole (5)

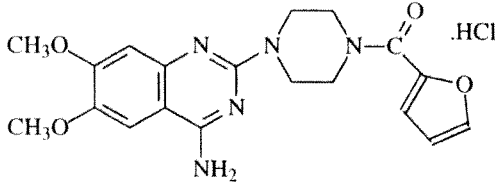


Posakonazol (6)

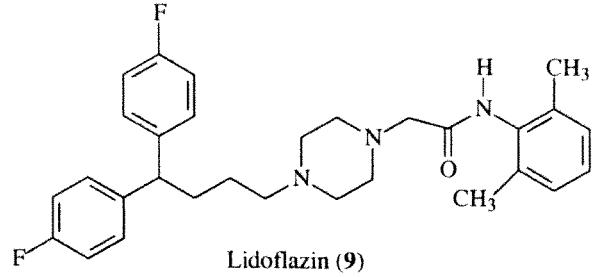


Ravukonazole (7)

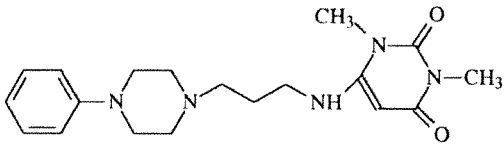
Bir diğer farmakofor heterosiklik halka piperazindir. Bu halkayı içeren bileşikler olan Prazosin (8), Lidoflazin (9) ve Urapidil (10) halen kardiyovasküler sistem ilaçları olarak kullanılmakta iken ketokonazol (11) bir antifungal ilaçtır ki bu bileşik aynı zamanda yapısında azol halkası olarak imidazol halkası içermektedir [7-10]. Piperazin halkası içeren ve halen tedavi amaçlı kullanılmakta olan ilaçlara verilebilecek diğer birkaç örnek Norfloxazin (12), Ciprofloksazin (13), ve Ofloksazin (14)'dir [11].



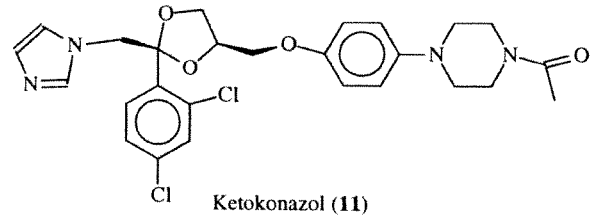
Prazosin (8)



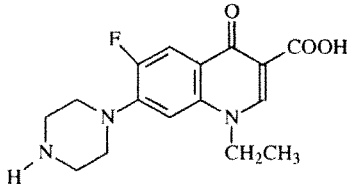
Lidoflazin (9)



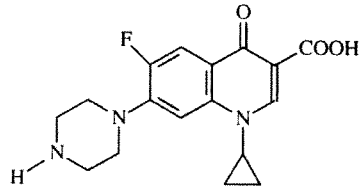
Urapidil (10)



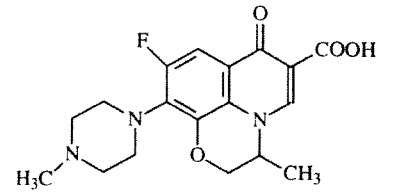
Ketokonazol (11)



Norfloxacin (12)

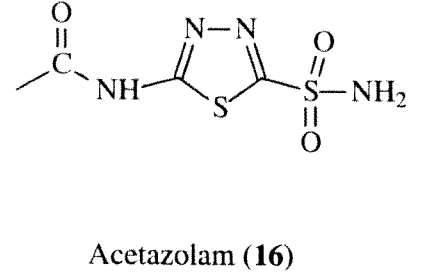
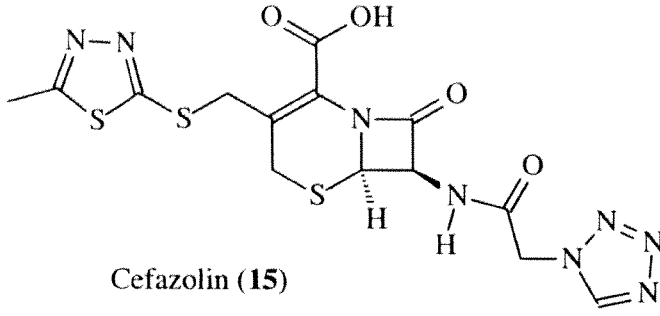


Ciprofloxacin (13)

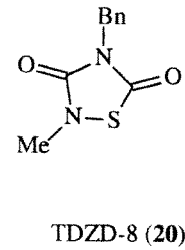
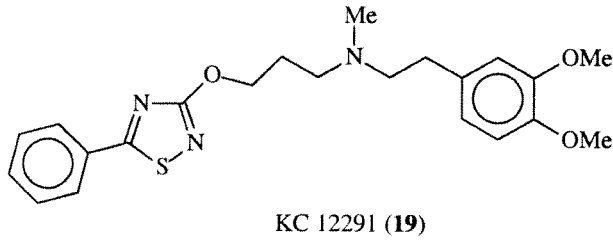
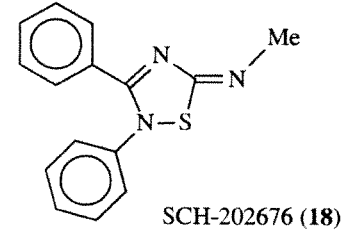
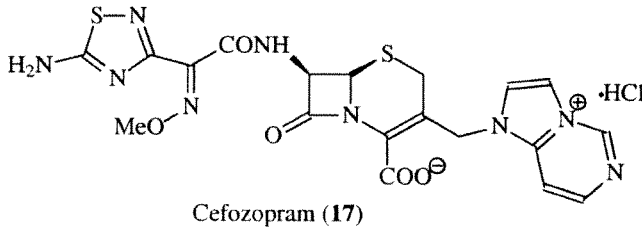


Ofloxacin (14)

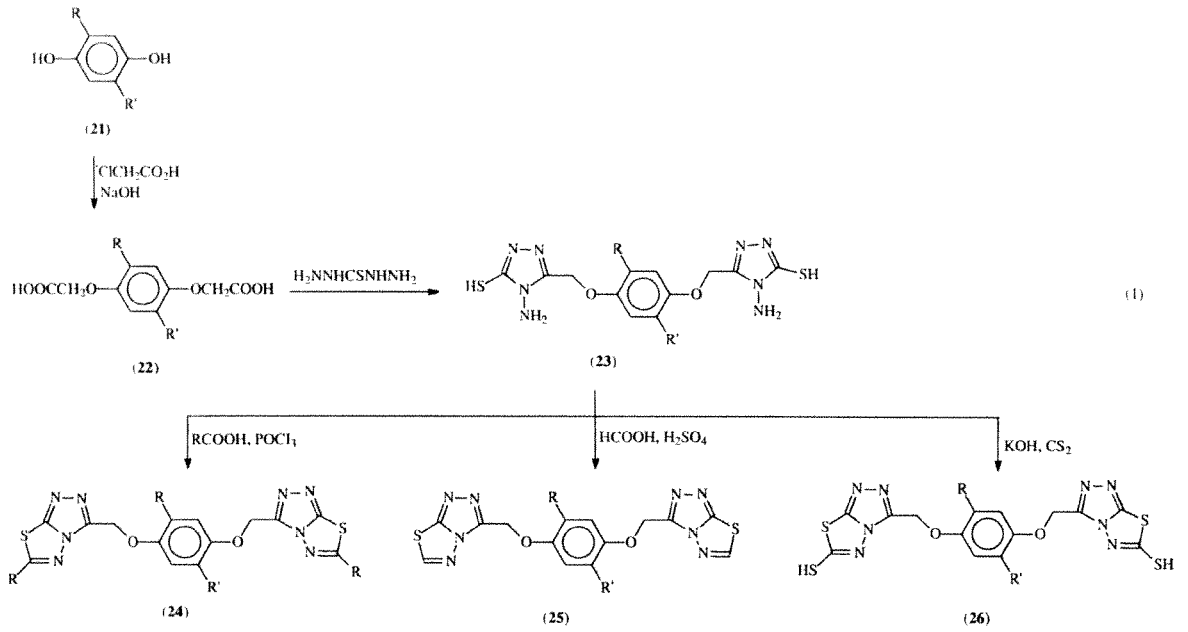
Terapötik önemi olan diğer bir azol halkası 1,3,4-tiyadiazol halkasıdır. Çok sayıda 1,3,4-tiyadiazol bileşiminin antibakteriyel bileşik olarak sulfonamid ilaçlarına benzer etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [2]. Bunlar arasında Cefazolin (15) ve Asetazolam (16) antimikrobiale bileşikler olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır [12-14].



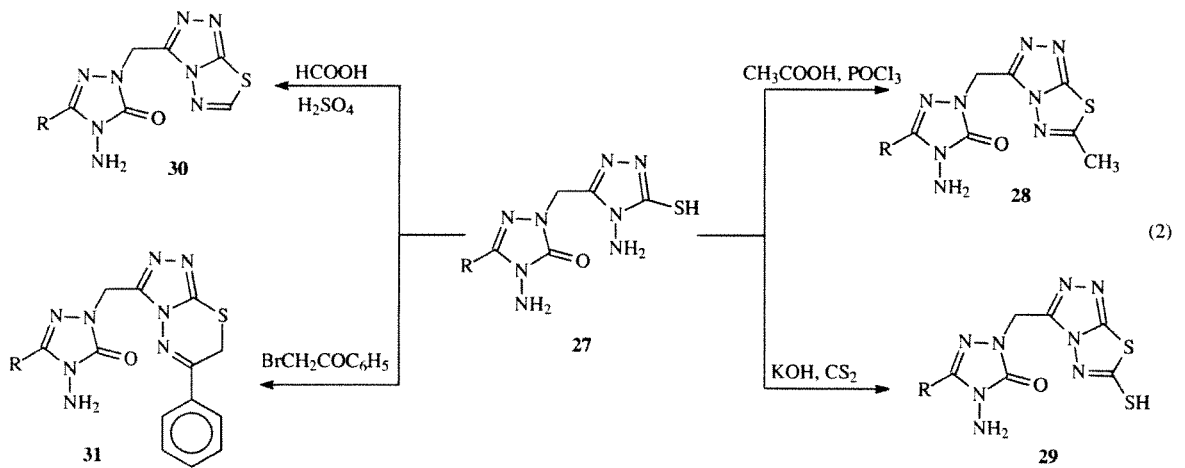
1,2,4-Tiyadiazol halkası içeren bazı ilaçlar da bilinmekte ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır [15]. Bunlara örnek olarak verebileceğimiz bileşikler arasında cefazopram (17) antibiyotik olarak kullanılmakta olan bir ilaç iken, KC 12291 (19)'nın kalp koruyucu, SCH-202676 (18)'nin G-protein reseptörlerinin allosterik modülatörü olduğu ve TZDD-8 (20)'nin glikojen sintaz kinaz 3 β -inhibitörü olduğu bildirilmiştir [15].



1,2,4-Triazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkalarını kaynaşmış halde içeren bileşiklerin de bazı farmakolojik özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin, Denklem 1 ile gösterilen reaksiyonda triazolotiyadiazoller antitümör bileşikler olarak sentez edilmiştir [16].

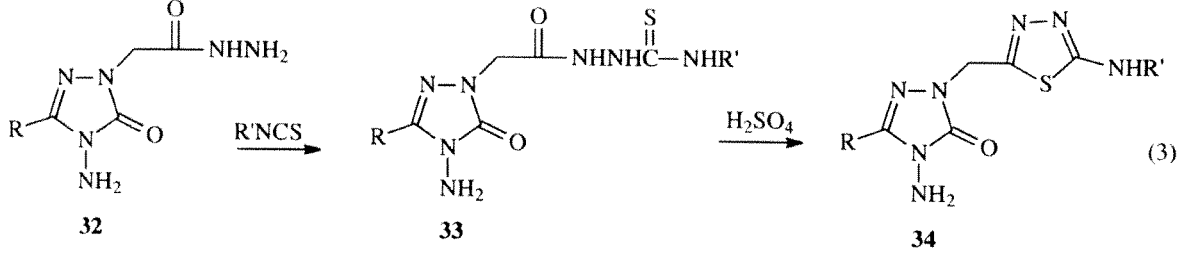


Bu iki heterohalkayı kaynaşmış halde içeren **24**, **25** ve **26**'a benzer yapılar antimikrobiyal özelliğe sahip bileşikler olarak bizim grubumuz tarafından elde edilmiştir (Denklem 2) [17].

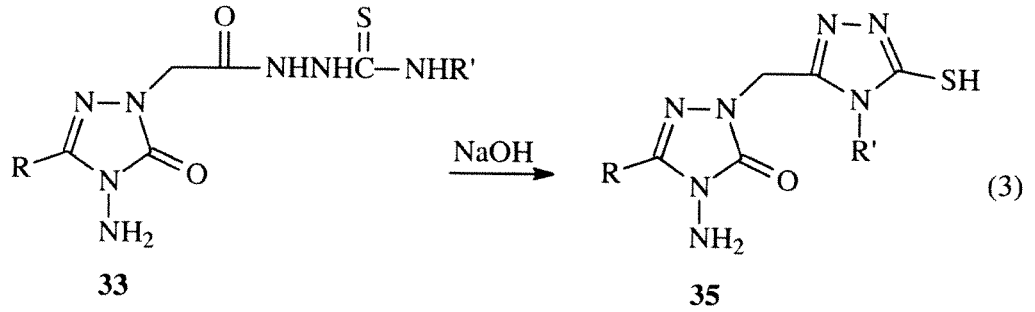


31 ve **35** Tipi bileşiklerde bitişik konumlarda bulunan amino ve merkaptto grupları daha ileri halka kapanmaları için birer nükleofilik merkez oluşturmaktadır.

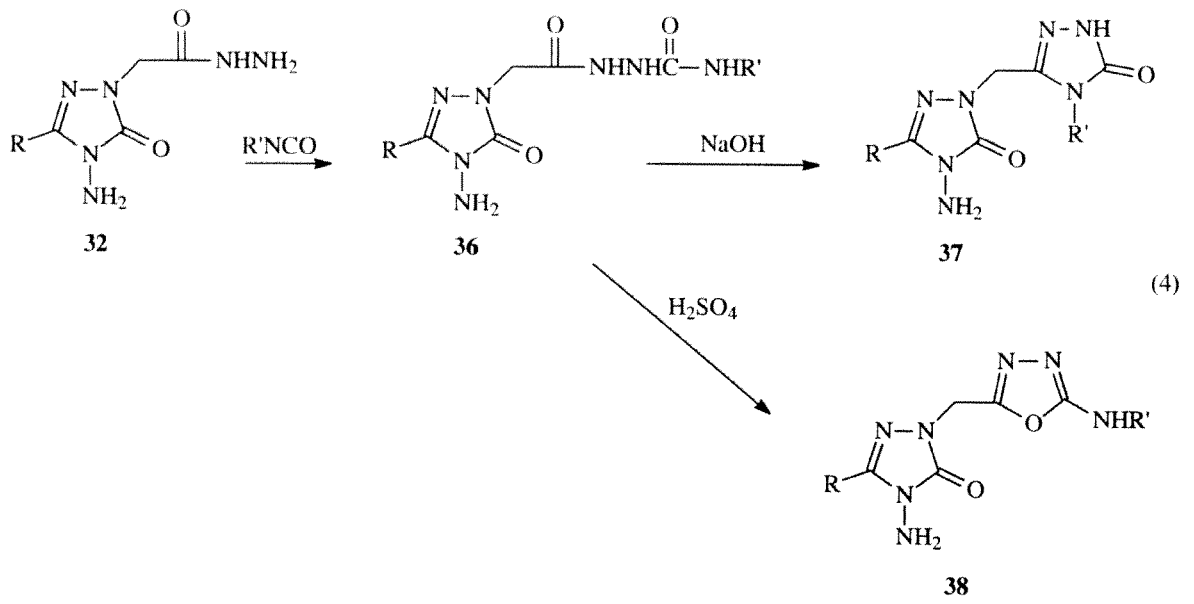
Yapılarındaki 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkalarının bir metilen grubu aracılığıyla birbirlerine bağlı olduğu bileşikler de antimikrobial bileşikler olarak yakın zamanlarda sentez edilmiştir (Denklem 3) [18].



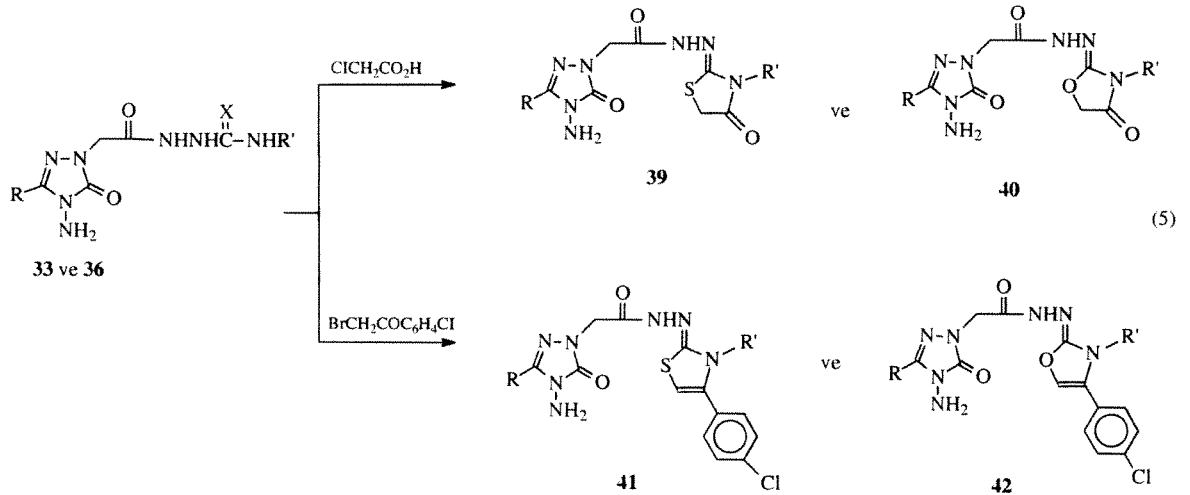
Bu reaksiyonlarda kullanılan **33** tipi karbotiyoamid türevleri daha ileri halka kapanmaları için önemli birer ara ürün niteliğinde olan bileşiklerdir. Örneğin bu bileşiklerin denklem 3 de gösterildiği gibi asit varlığında molekül içi halkalanma reaksiyonları 1,3,4-tiyadiazol halkası verirken aynı ara ürünün bazik ortamda halka kapanmasına uğratılması yan zincirin 1,2,4-triazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanmaktadır [18-21]. **33** Tipi ara ürünlerin bazik ortamda halka kapanmasına uğratılmasıyla antimikrobial özellikte bileşikler olarak sentezlenmiştir [18] (Denklem 4).



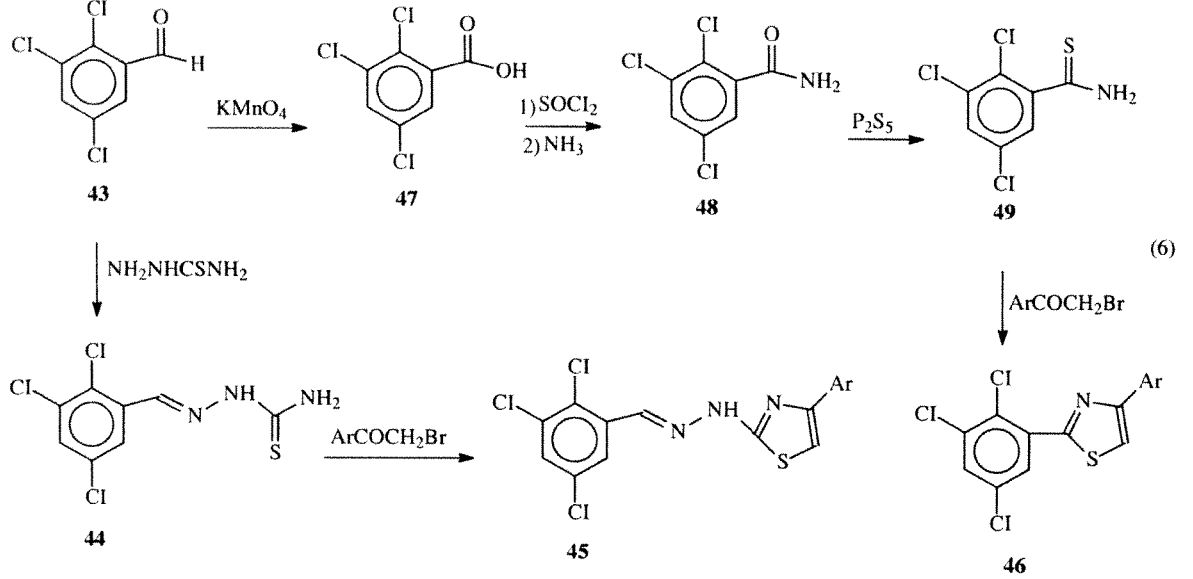
Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada **33** tipi bileşiklerin oksijenli analogları (**36**) karşılık gelen hidrazidlerin (**30**) izosyanatlar ile reaksiyonundan elde edilmiş ve benzer molekül içi halkalanmalar ayrı ayrı asidik ve bazik ortamlarda bu bileşikler için de denenerek karşılık gelen 1,2,4-triazoller (**37**) ve 1,3,4-oksadiazoller (**38**) elde edilmiştir (Denklem 4) [6].



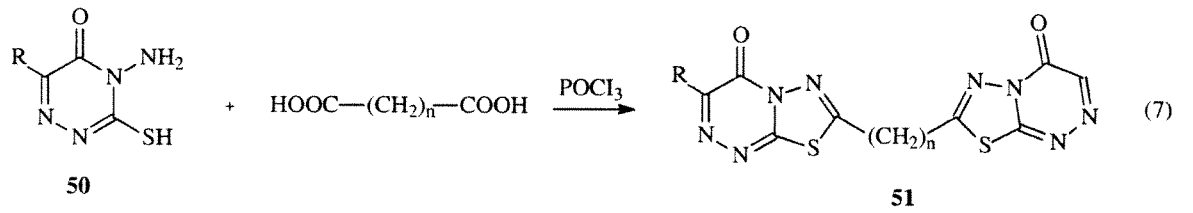
Karbotiyoamid türevlerinin başka reaktiflerle verdiği kondenzasyon reaksiyonları ile halkalı ürünlerin elde edildiği reaksiyonlar literatürde bildirilmiştir [22]. Bizim laboratuvarımızda gerçekleştirilen bir çalışmada [6] **33** tipi karbotiyoamid türevleri ve bunların oksijenli analogları (**36**) ayrı ayrı olmak üzere 4-klorofenaçilbromür ile ve kloroasetik asit ile reaksiyona sokulmuş ve karşılık gelen oksa(tiya)zolidinonlar (**39** ve **40**) ve oksa(tiya)zolidinler (**41** ve **42**) elde edilmiştir (Denklem 5).



Denklem 5'deki halka kapanmalarına benzer bir başka reaksiyon, amino grubu serbest bulunan **44** tipi karbotiyoamid türevinin fenaçil bromürler ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 6) [23].

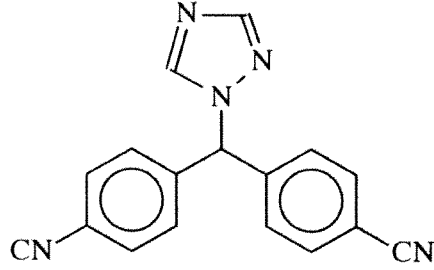


1,3,4-Tiyadiazol halkasının triazin halkası ile kaynaştığı biyoaktif moleküller de literatürde bildirilmiştir [24]. Örneğin, Denklem 7 ile gösterilen reaksiyonda simetrik bis-tiyadiazolotriazinler (**51**), **50** tipi triazin türevlerinin dikarboksilli asitler ile muamelesinden elde edilmiştir [25].

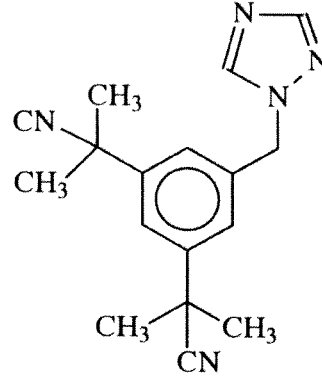


Triazol halkası içeren ilaçlara diğer bazı örnekler Letrozol (**52**) ve Anastrozol (**53**) verilebilir ki bu bileşikler meme kanserinin tedavisinde aromataz enzimi inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Aromataz enzimleri ve estrogenler sadece overlerde değil periferik dokularda ve meme kanseri hücreleri içinde çok yaygın olarak bulunmaktadır ve androjenlerden östrojenlerin sentezi için önemli enzimlerdir. Aromataz inhibitörleri

androjenlerden estrogenlerin sentezini engellediği için bu inhibitörü alan hastalarda kandaki estrogen seviyesinde önemli düşmeler görülmektedir [26, 27].

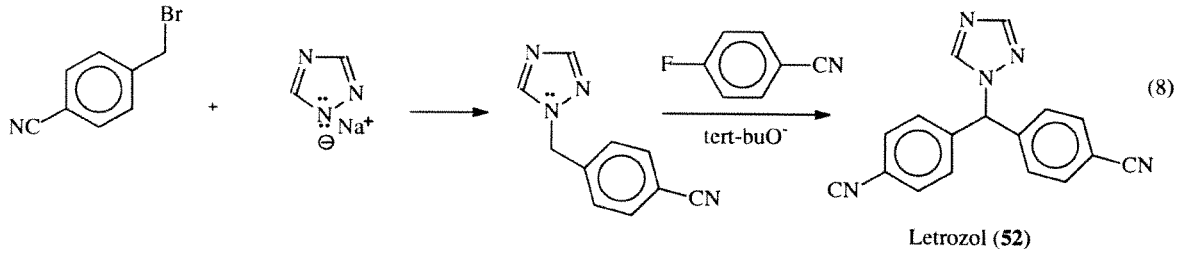


Letrozole (**52**)



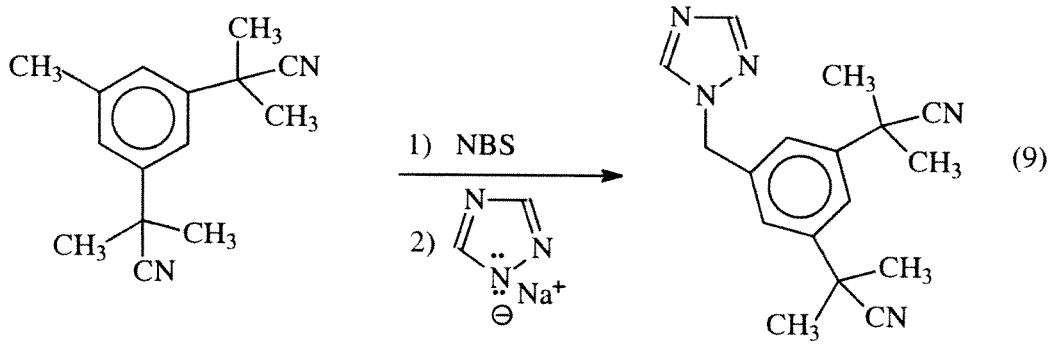
Anastrozole (**53**)

Letrozol, 4-bromometilbenzonitrilden başlanarak sentezlenen bir bileşiktir. Sentez yöntemi, Denklem 8 ile gösterilmiştir [26].



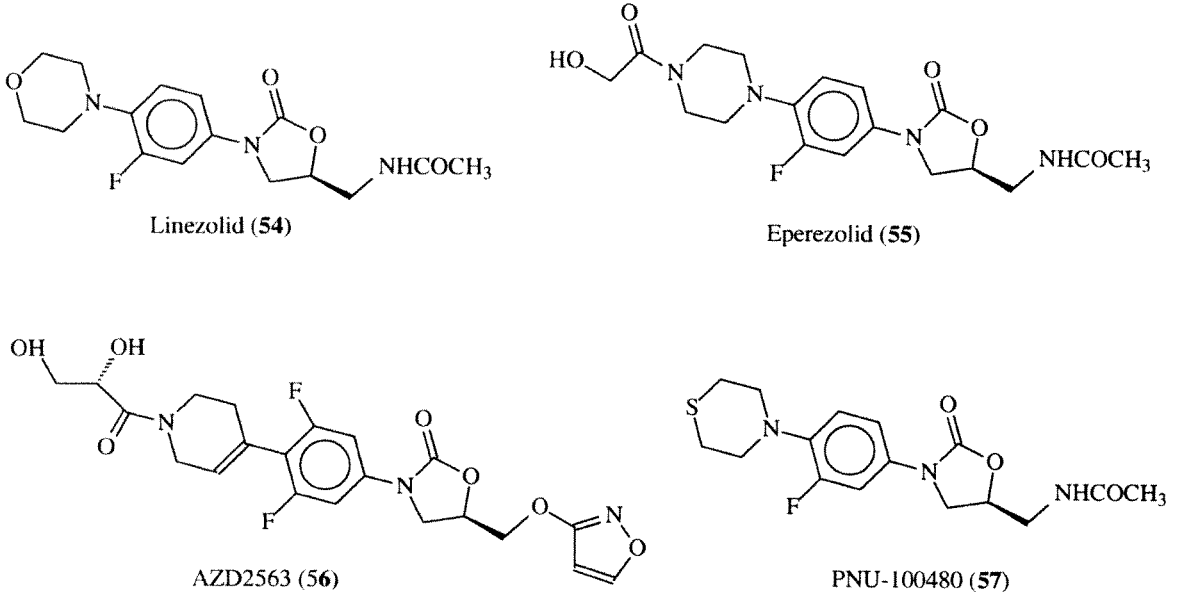
Letrozol (**52**)

Anastrozol ise 2,2'-(5-metil-m-fenilen)bis-(2-metilpropionitril)'den başlanarak elde edilmektedir (Denklem 9) [26].

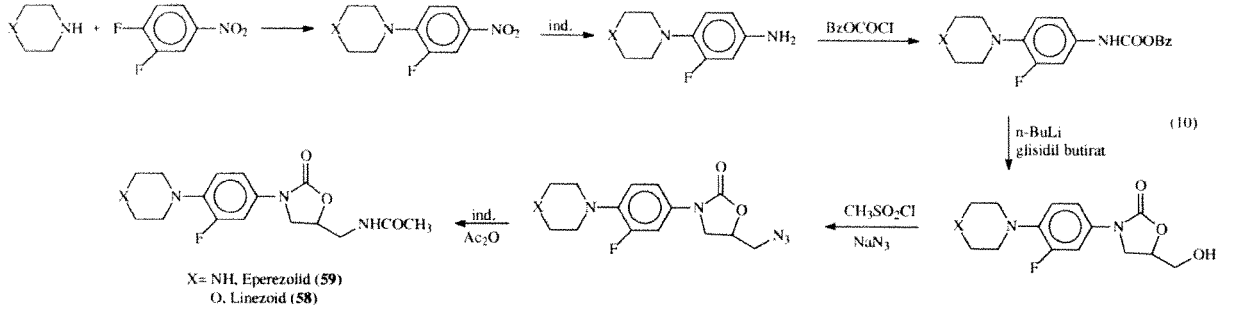


Anastrozol (**53**)

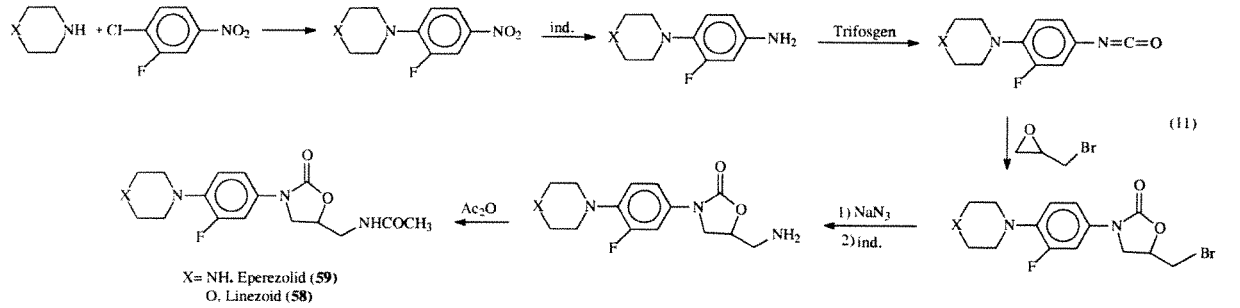
Oksazolidinonlar son yıllarda geliştirilen önemli bir antibiyotik sınıfıdır. Özellikle hastanelerin ve toplu bulunan yerlerin patojenleri olan Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı etkili ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar [28]. Bu sınıf antibiyotiklere örnek olarak Linezolid (54), Eperezolid (55) AZD2563 (56) ve PNU100480 (57) verilebilir.



Oksazolidinon halkası genellikle karbamatların önce *n*-butil lityum ardından glisidil butirat ile etkileştirilmesi ile elde edilmektedir. Örneğin Linezolid ve Eperezolid aşağıda izlenen yol ile sentez edilmektedir (Denklem 10, 11). Bu yöntemde 1-benziloksikarbonil piperazin veya morfolin 3,4-difloronitrobenzen ile reaksiyona sokulmakta ve ardından nitro grubu indirgenmek ve benzilklorokarbonat ile amino grubu benziloksikarbamat şekline dönüştürülmektedir. Bunu izleyerek, fenil lityum ve glisidil butirat ile etkileştirilmek suretiyle oksazolidinon halkası kapatılmakta ve *N*-substitue 5-hidroksimetil-oksazolidin-2-on- bileşiği elde edilmektedir. Bundan sonraki adımlarda sırasıyla hidroksi grubu klor ile yer değiştirilmesini izleyerek azid grubuna dönüştürülmekte, azid grubunun da indirgenmesi ve asetillendirilmesi ile Eperezolid veya Linezolid elde edilmektedir [26].

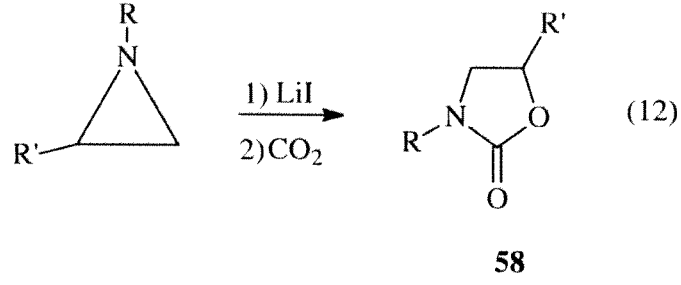


Bir diğ er yöntemde ise yine 1-benziloksikarbonil piperazin veya morfolin 3-floro-4-kloronitrobenzen ile reaksiyona sokulmaktadır. Klor grubunun piperazin veya morfolin ile yer de ğ iştirmesinin ardından nitro grubu indirgenmekte ve trifosgen ile izosyanata dönüştürülmektedir. Reaksiyonun bundan sonraki adımında izosyanat epiklorhidrin ile lityum bromür varlığında reaksiyona sokulup oksazolidinon halkası kapatılmaktadır. Reaksiyonun bundan sonraki gidiş i, oksazolidinon halkasındaki bromun azid oluşumu üzerinden amino grubuna indirgenmesini ve bunun da asetillenmesini içermektedir [26].

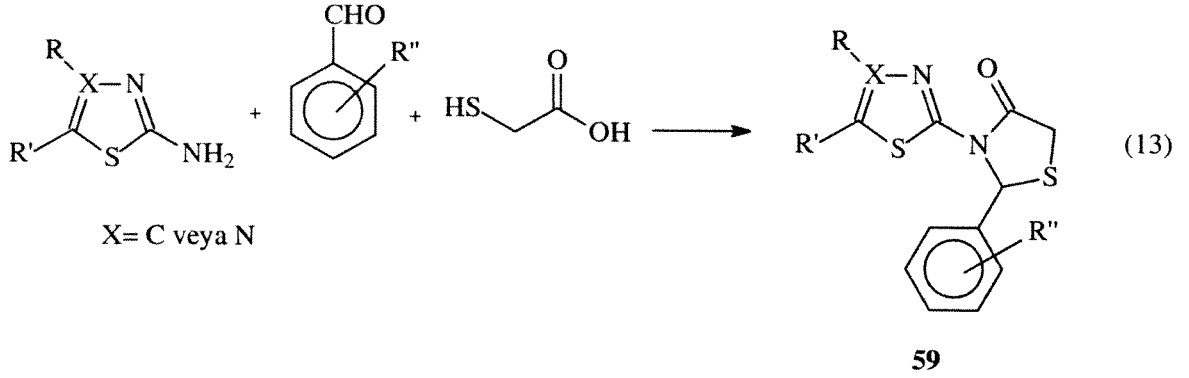


Yapılan çalışmalar eperezolid yapısında piperazinil-fenil-oksazolidinon yapısı temel olmak şartıyla eperezolid halkasına çeşitli azol halkalarının bir metilen grubu aracılığ ı ile bağlanmasıyla elde edilen türevlerinin de benzer farmakolojik etkiler gösterdiğ ini ortaya koymuştur.

Farmakolojik özelliklerini yanı sıra kiral bileşikler olarak, organik sentezlerde koruyucu grup olarak ve metal katalizörler için ligand olarak kullanılmakta olan oksazolidinonların sentezi için geliştirilen bir diğ er yöntem ise aziridinlerin LiI varlığında CO₂ ile reaksiyonunu içermektedir (Denklem 12) [29].

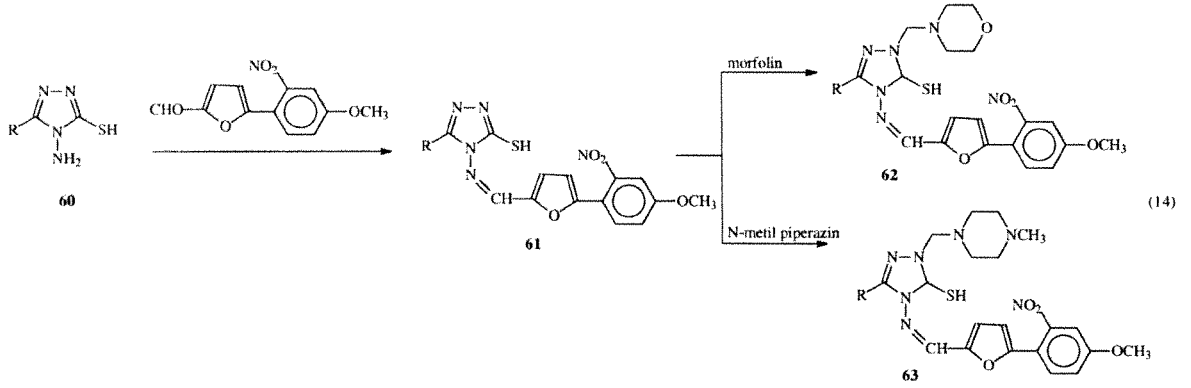


Merkaptoasetik asitin varlığını da içeren tek adımda ve çok bileşenli bir reaksiyon ile edilen ve oksazolidinonların kükürtlü analogları olan tiyazolidinonlar da biyolojik aktivitelerinden dolayı çok araştırılan bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Örneğin, Denklem 13 ile gösterilen reaksiyonda **62** tipi tiyazolidinon türevi anti-hiv özelliğe sahip bileşikler olarak sentez edilmiştir [24].

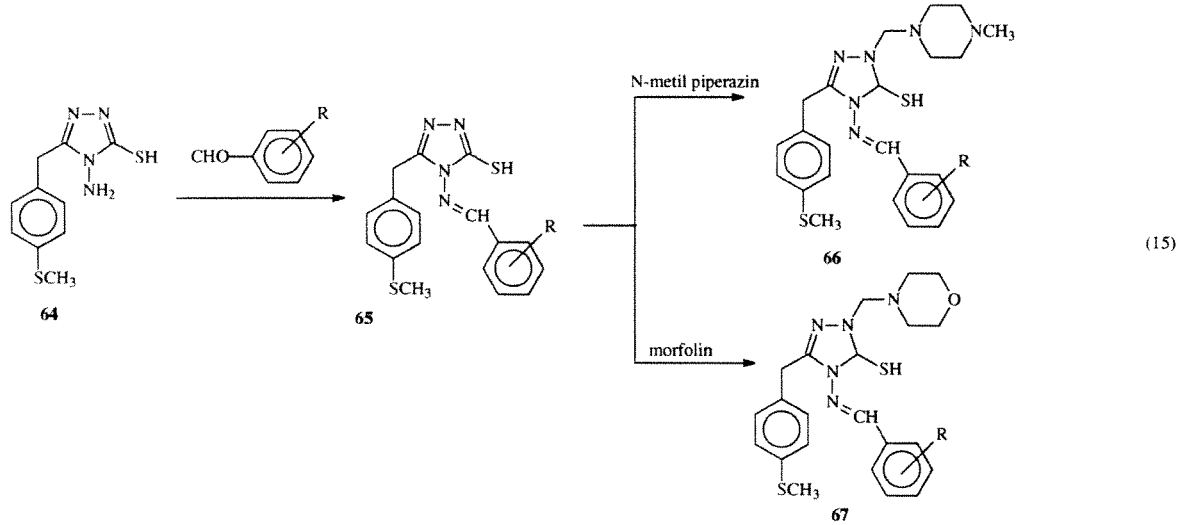


Kısa reaksiyon süreleri, yüksek verim ve tekrarlanabilirlik gibi avantajları ile sentetik organik kimyanın önemli bir kısmını oluşturan multikomponent reaksiyonlar, en az üç bileşenin tek bir ürünü oluşturduğu tek adımlık reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlarda kullanılacak moleküllerin çeşitliliğinin ve etkinliğinin fazla olması, farklı fonksiyonel gruplar içeren küçük organik moleküllerin kolay reaksiyon verebilmesi gibi özellikleri bu tip reaksiyonları özellikle disiplinlerarası çalışma gerektiren ilaç keşfi ve geliştirilmesi çalışmalarının odak noktası haline getirmiştir. Bu reaksiyonların en bilinenleri Biginelli, reaksiyonu ve Hantzsch dihidropiridin sentezidir [30, 31]. Mannich reaksiyonları da aktif hidrojen içeren bir bileşik, bir primer veya sekonder amin ve formaldehit içeren üç bileşenli bir kondenzasyon reaksiyonudur. Aromatik ve/veya heterosiklik bileşiklerin Mannich reaksiyonu yardımıyla aminoalkilasyonu bir biyoaktif moleküllerin sentezi ve modifikasyonu için kullanışlı bir yol oluşturmaktadır [32, 33]. Mannich bazı yapısına sahip çok sayıda biyoaktif bileşik bildirilmiştir. Bunlar arasında antitüberküler, antimalaryal, vasorelaksan, antikanser ve analjezik etkinliklere sahip çok sayıda ilaç halen tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerin Mannich bazıları ise

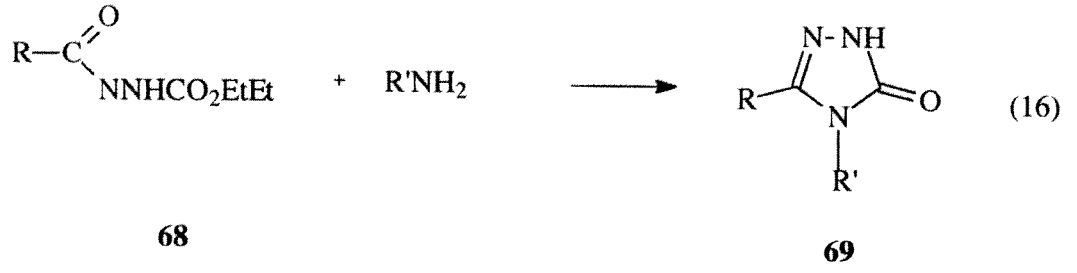
antimikrobal ve antitümöral bileşikler olarak yakın zamanlarda bildirilmiştir. [30, 34]. Bu bileşikler içinde Denklem 14 ile gösterilen reaksiyonda aynı zamanda bir Schiff bazı yapısı da içeren triazol türevlerinin metil piperazin veya morfolin halkası içeren Mannich bazları antitümör özellikte bileşikler olarak elde edilmiştir [5].



Denklem 15 ile gösterilen reaksiyonda ise piperazin veya morfolin halkası içeren triazol Schiff bazları antimikrobal bileşikler olarak elde edilmiştir [30].



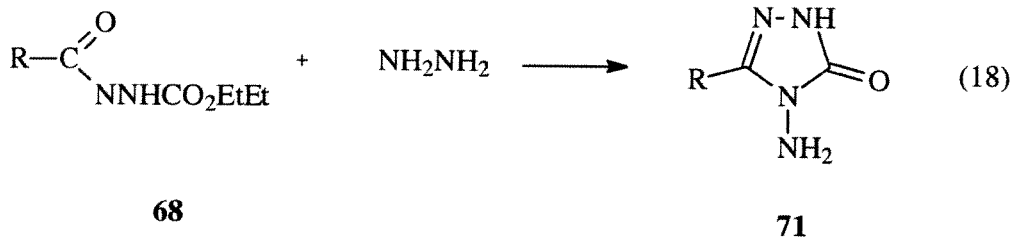
Heterosiklik halkaların sentezi için geliştirilen yöntemler arasında nispeten küçük ve açık zincirli moleküllerin kondenzasyonu önemli bir yer tutmaktadır. Ester etoksikarbonilhidrazonlar (**68**) bu amaç için uygun birer başlangıç bileşiği konumunda olan uygun reaktif ara ürünlerdir ve bu bileşiklerden çıkılarak çok sayıda sentez yapılmıştır. Bunlar arasında **68** tipi bileşiklerin primer aminler ve türevleri ile verdiği reaksiyonlar en çok kullanılanları olmuştur [35, 36].



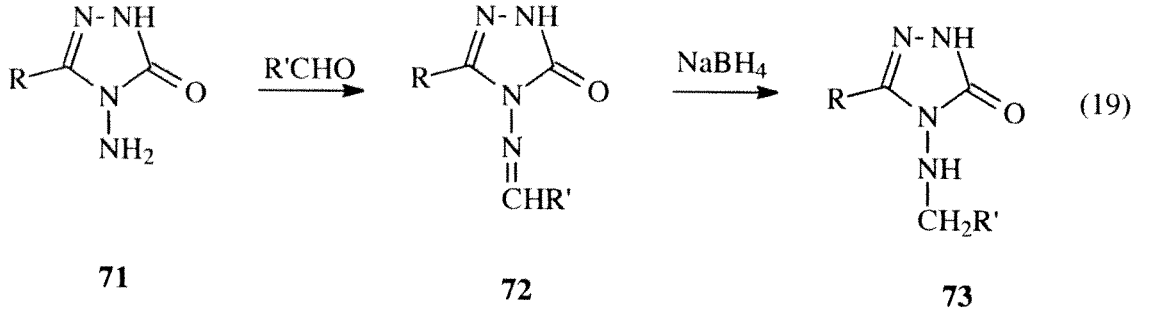
68 Tipi bileşiklerin diaminler ile reaksiyonu ise **70** tipi ditriazolil alkan türevlerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 17) [37].



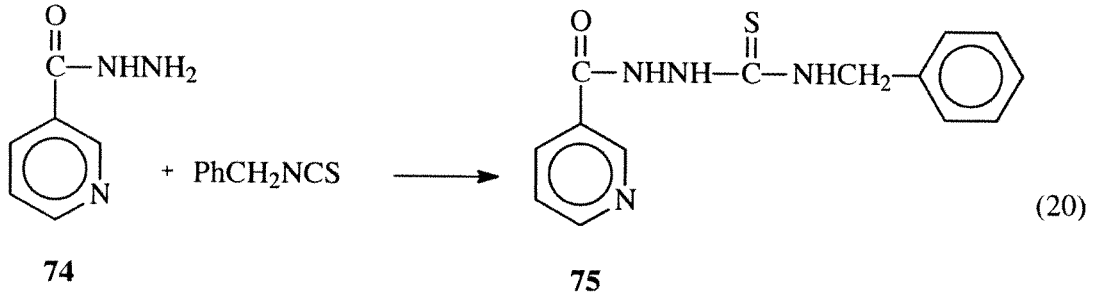
Ester etoksikarbonilhidrazonların en bilinen reaksiyonları hidrazin hidrat ile verdikleri reaksiyonlardır ve bu reaksiyonlar sonucu 1H-1,2,4-triazol-5-on türevleri elde edilmektedir [38].



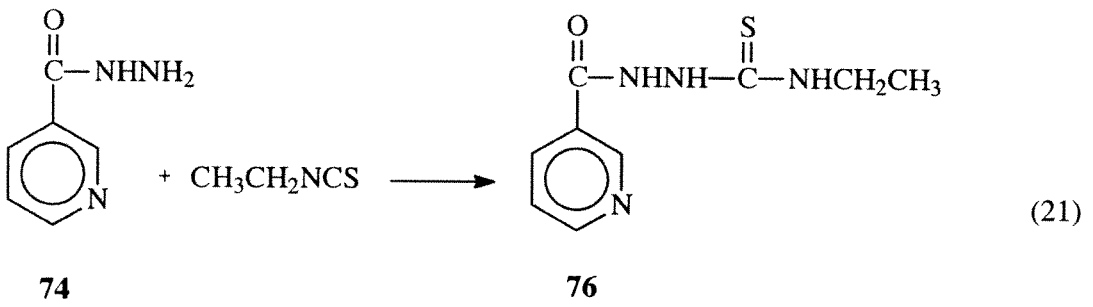
71 Tipi bileşiklerde 4 pozisyonundaki serbest amino grubunun bir Schiff bazına dönüştürülmesi ile antitümör özellikle bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen Schiff bazlarının imin grubunun indirgenmesiyle elde edilen türevleri de antitümör özellik göstermiştir (Denklem 19) [39-41].



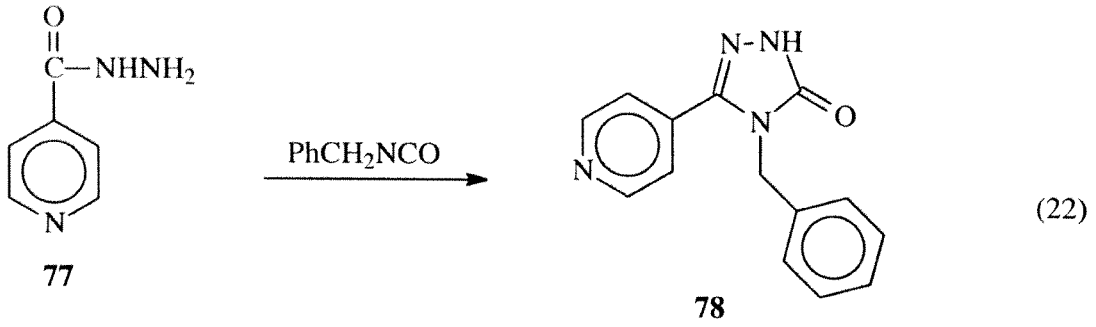
Bu çalışmada ise ilk olarak nikotink asit hidrazidi (**74**) benzilzotiyosyanat ile reaksiyona sokulmuş ve daha ileri halka kapanmaları için önemli ara ürün olan *N*-benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid (**75**) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 20).



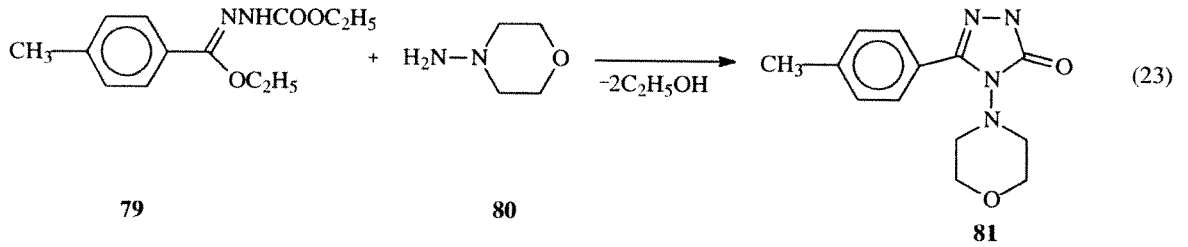
Denklem 20 ile gösterilen reaksiyonda benzilzotiyosyanat yerine etilzotiyosyanat kullanılması ise *N*-etil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid (**76**) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 21).



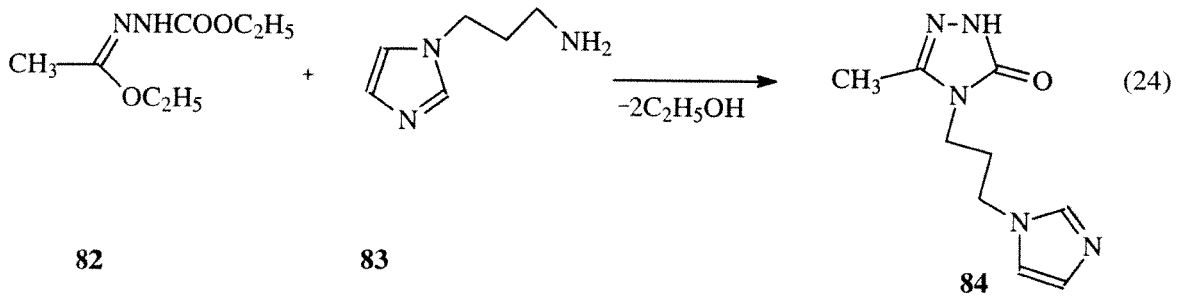
Çalışmanın bundan sonraki kısmında, **74** bileşiğinin izomeri olan izonikotink asit hidrazidinin benzilzotiyosyanat ile uzun süre etkileştirilmesi 4-benzil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**78**) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 22).



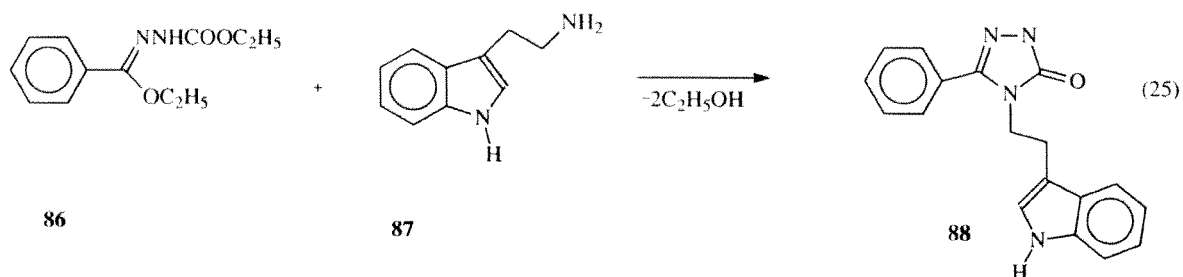
Çalışmanın bundan sonraki kısmında etil *p*-metilbenzoat etoksikarbonilhidrazon (**79**)'un 4-amino morfolin ile reaksiyonu incelenmiş ve bir halka kapanması ile 5-(4-metilfenil)-4-morfolin-4-il-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**81**) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 23).



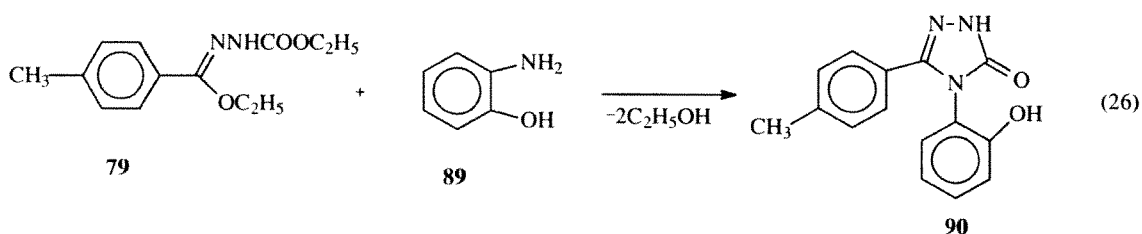
Çalışmanın dördüncü orijinal kısmında, yine bir etoksikarbonilhidrazon olan etilasetat etoksikarbonilhidrazon (**82**) bileşiği *N*-(3-aminopropil imidazol) (**83**) ile etkileştirilmiş ve karşılık gelen bileşik, 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**84**) elde edilmiştir (Denklem 24).



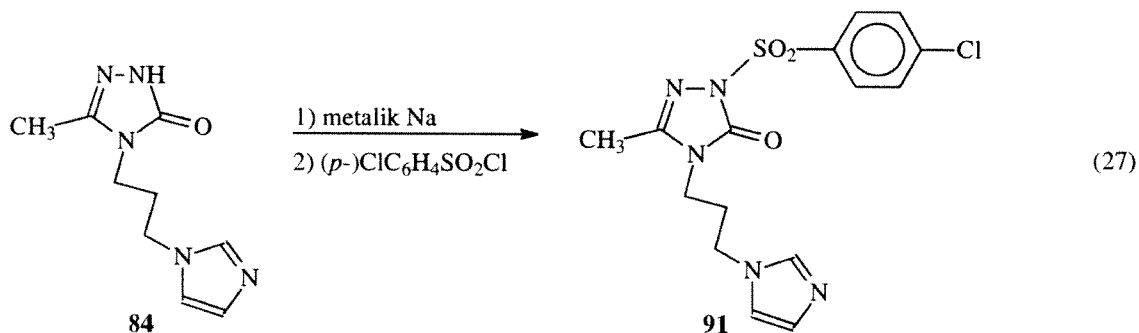
Çalışmanın bundan sonraki adımında etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (**86**) yine bir primer amin olan triptamin (**87**) ile denklem 25 uyarınca reaksiyona sokulmuş ve 4-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**88**) elde edilmiştir.



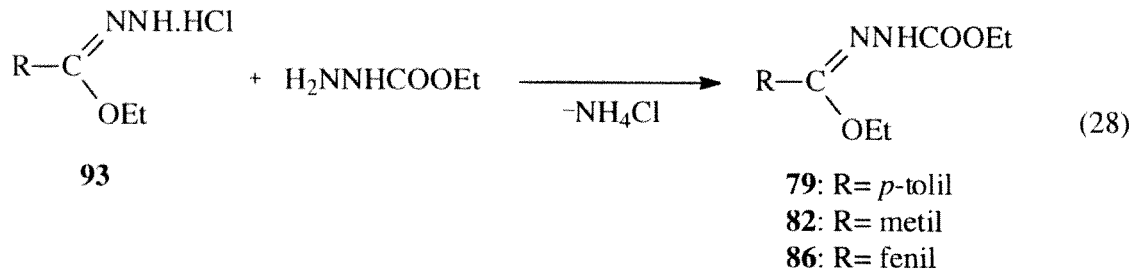
Çalışmanın devamında, etil *p*-metilbenzoat etoksikarbonilhidrazon (**79**)'un 2-amino fenol ile reaksiyonu incelenmiş ve beklenen ürün olan 4-(2-(2-hidroksifenil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**90**) elde edilmiştir (Denklem 26).



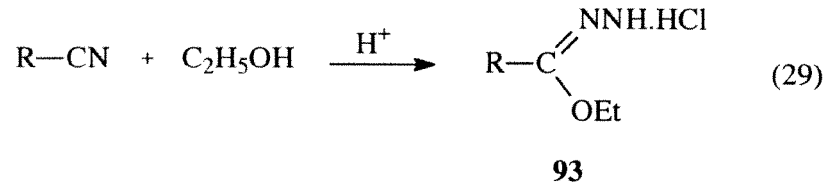
Çalışmanın son kısmında ise **84** nolu bileşiğin metalik sodyum ile reaksiyonuna baş vurulmuş ve **91** nolu bileşik olan 2-[(4-klorofenil)sulfonyl]-4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on elde edilmiştir (Denklem 27).



Bu çalışmada ara ürünler olarak kullanılan **79**, **82** ve **86** nolu bileşikler literatürde bildirilen yöntemle göre [42] iminoester hidroklorürlerin etil karbazat (hidrazin monokarboksilli asit etil esteri) ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 28).



93 nolu genel formül ile gösterilen iminoester hidroklorürler ise karşılık gelen nitrillerin asidik ortamda etanole katılması ile elde edilen bileşiklerdir [43] (Denklem 29).



2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları; K.T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Moleküler Spektroskopi Laboratuvarında, Perkin-Elmer 1600 FTIR IR spektrofotometresinde, NMR spektrumları; K.T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Varian Mercury 200 MHz NMR cihazında alınmış olup, **78** ve **91** nolu bileşiklerin APT spektrumları 180° ters yazdırılmıştır. Kütle spektrumları K.T.Ü Kimya Bölümü Quattro LC-MS (70 eV) cihazında alınmış, erime noktaları Büchi erime noktası tayin cihazında belirlenmiştir.

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar Fluka ve Merck firmalarından sağlanmıştır.

2.1. *N*-Benzil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid (75)

Yuvarlak dipli bir balon içinde nikotinic asit hidrazidi (0.01 mol, 1.38 g) ve benzilzotiyosyanat (0.01 mol, 1.41ml) mutlak etanol içinde nemden korunarak 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması ile çöken katı madde süzüldü (2.43 g, %85) etanol-su'dan kristallendirilerek saflaştırıldı ve **75** bileşiği olarak tanımlandı (e.n.196-197°C).

IR (KBr) : Ek şekil 1

¹H NMR : Ek şekil 2

APT : Ek şekil 3

Kütle : Ek şekil 4

2.2. *N*-Etil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid (76)

Yuvarlak dipli bir balon içinde nikotinic asit hidrazidi (0.01 mol, 1.38g) ve etilizotiyosyanat (0.01 mol, 0.92ml) mutlak etanol içinde nemden korunarak 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması ile çöken katı madde süzüldü (2.09 g, 94) etanol-su' dan kristallendirilerek saflaştırıldı ve **76** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 186-187°C).

IR (KBr) : Ek şekil 5

¹H NMR : Ek şekil 6

APT : Ek şekil 7

Kütle : Ek şekil 8

2.3. 4-Benzil-5-piridin-4-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (78)

Yuvarlak dipli bir balon içinde izonikotinic asit hidrazidi **77** (0.01 mol, 1.38 g) ve benzilizosyanat (0.01 mol, 1.33g) mutlak etanol içinde nemden korunarak 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulması ile çöken katı madde süzüldü, su ile yıkandı, (1.24 g, %50), etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve **78** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 216-217°C).

IR (KBr) : Ek şekil 9

¹H NMR : Ek şekil 10

APT : Ek şekil 11

Kütle : Ek şekil 12

2.4. 5-(4-Metilfenil)-4-morfolin-4-il-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (81)

Yuvarlak dipli bir balon içinde etil *p*-metilbenzoat etoksikarbonilhidrazon (0.01 mol, 2.50g) ve 4-aminomorfolin (0.01 mol, 1.2 ml) yağ banyosu üzerinde 130°C'de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen yağlı ham madde üzerine butil asetat-petrol eteri karışımı püskürtülüp buzlukta bekletilerek katı hale gelmesi sağlandı. Elde edilen katı madde süzüldü (0.78 g, % 30), etil asetatın kristallendirilerek saflaştırıldı ve **81** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 226°C).

IR (KBr) : Ek şekil 13

¹H NMR : Ek şekil 14

APT : Ek şekil 15

Kütle : Ek şekil 16

2.5. 4-[3-(1*H*-İmidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (84)

Yuvarlak dipli bir balon içinde etil asetat etoksikarbonilhidrazon (0.01 mol, 1.75g) ve *N*-(3-aminopropil) imidazol (0.01 mol, 1.29 ml) yağ banyosu üzerinde 105-110°C'de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen yağlı ham madde üzerine butil asetat-petrol eteri karışımı püskürtülüp buzlukta bekletilerek katı hale gelmesi sağlandı. Elde edilen katı madde süzüldü (1.38 g, % 67), etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve **84** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 105-106°C).

IR (KBr) : Ek şekil 17

¹H NMR : Ek şekil 18

APT : Ek şekil 19

Kütle : Ek şekil 20

2.6. 4-[2-(1*H*-İndol-2-il)etil]-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (88)

Yuvarlak dipli bir balon içinde etil benzoat etoksikarbonilhidrazon (0.01 mol, 2.24g) ve 2-(1*H*-indol-2-il)etanamin (0.01 mol, 1.60g) yağ banyosu üzerinde 120-130°C'de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen yağlı ham madde üzerine butil asetat-petrol eteri karışımı püskürtülüp buzlukta bekletilerek katı hale gelmesi sağlandı. Elde edilen katı madde süzüldü (0.98 g, % 33), etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve **88** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 205°C).

IR (KBr) : Ek şekil 21

¹H NMR : Ek şekil 22

APT : Ek şekil 23

Kütle : Ek şekil 24

2.7. 4-(2-hidroksifenil)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (90)

Yuvarlak dipli bir balon içinde p-metil benzoat etoksikarbonilhidrazon (0.01 mol, 2.50g) ve 2-aminofenol (0.01 mol, 1.09g) yağ banyosu üzerinde 130°C'de geri soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen yağlı ham madde üzerine butil asetat-

petrol eteri karışımı püskürtülüp buzlukta bekletilerek katı hale gelmesi sağlandı. Elde edilen katı madde süzüldü (1.70 g, % 67), etil asetattan kristallendirilerek saflaştırıldı ve **90** bileşiği olarak tanımlandı (e.n. 116°C).

IR (KBr) : Ek şekil 25

¹H NMR : Ek şekil 26

APT : Ek şekil 27

Kütle : Ek şekil 28

2.8. 2-[(4-Klorofenil)sulfonyl]-4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (91)

84 nolu bileşiğinin (2.08 g, 0.01 mol) diklorometan içindeki çözeltisine metalik sodyum (0.23 g, 0.01 mol) ilave edilip karışım 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Üzerine 4-klorobenzen sulfonyl klorür (2.33 g, 0.01 mol) ilave edilip 10 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımına su ilave edildi. Oluşan iki faz ayırma hunisi yardımıyla ayrılıp organik faz alındı, MgSO₄ üzerinde kurutuldu, süzülüp çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ele geçen yağlı ürün üzerine butil asetat-petrol eteri karışımı ilave edilip buzlukta bekletildi. Oluşan ham ürün (2.90g, %76) etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve **91** bileşiği olarak tanımlandı (147°C).

IR (KBr) : Ek şekil 29

¹H NMR : Ek şekil 30

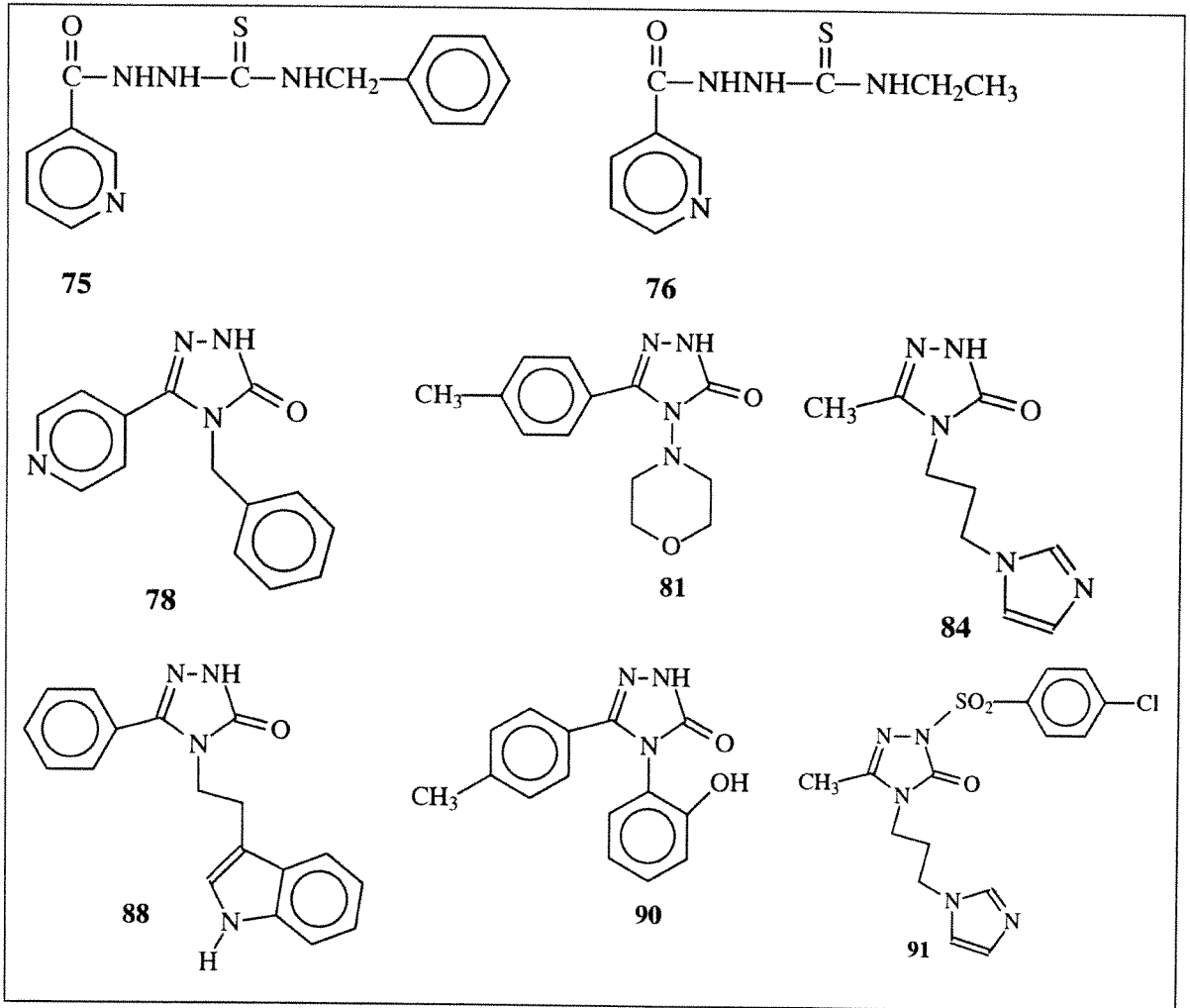
APT : Ek şekil 31

Kütle : Ek şekil 32

3. BULGULAR

Bu çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmaları için IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi verilerinden yararlanılmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri, formüller tablosunda toplu olarak sunulmuştur.

Tablo 1. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri



Çalışmaya ilişkin bileşiklerin IR spektrumları KBr tabletleri halinde alınmış ve ortaya çıkan karakteristik pikler Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Yeni sentezlenen bileşiklerin IR verileri (KBr, cm^{-1})

Bil. No	νNH	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{C=N}$	$\nu\text{C=S}$
75	3136 ^a , 2852 ^b	1701	-	1224
76	3262, 3139 ^a	1670	-	1248
78	3166	1670	1597	-
81	3200	1699	1508	-
84	3106	1696	1592	-
88	3323	1693	1620	-
90	3413 ^c	1243 ^d	1555, 1621	-
91	-	1732	1602	-

a: 3NH, b: SH, c: NH+OH, d: C-O

Çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin ^1H NMR spektrumları DMSO- d_6 'da alınmış ve ortaya çıkan piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler Tablo 3' de sunulmuştur.

Tablo 3. Yeni sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR verileri (DMSO-d₆, δ/ ppm)

Bil.No.	CH ₃	NCH ₂	CH ₂	ArH	NH
75	-	4.75 (d, J= 5.4 Hz)	-	7.10-7.25 (m, 5H), 7.54 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 8.25 (d, 1H, J= 7Hz), 8.74 (brs, 2H)	9.07 (s), 9.58 (s), 10.66 (s)
76	1.06 (t, J=6.8Hz)	3.40 (q, J= 6.6 Hz)	-	7.51-7.58 (m, 1H), 8.21-8.27 (m,2H), 8.74 (d,1H, J= 6.4 Hz)	9.06(d), 9.36(s), 10.54 (s)
78	-	4.22 (s)	-	7.27-7.33 (m, 5H), 7.81 (d, 2H, J= 5.8 Hz), 8.75 (d, 2H, J= 5.8 Hz)	10.50 (brs)
81	2.35 (s)	2.94 (brs) ^a	3.81 (brs) ^a	7.29 (d, 2H, J= 8.2 Hz) 7.45 (d, 2H, J= 8.2 Hz)	11.94 (s)
84	2.06 (s)	3.47 (t, J= 7.0 Hz), 3.95 (t, J= 7.0 Hz)	1.97 (t, J= 7.0 Hz)	6.87 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	11.43 (s)
88	-	3.90 (t, J= 7.2 Hz)	2.88 (t, J=7.2 Hz)	6.89 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, J= 8.2 Hz) 7.30 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.42-7.52 (m, 5H)	10.84 (s), 11.93 (s)
90	2.41 (s)	-	-	7.39-7.47 (m, 4H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.10(d, 2H, J=8.2 Hz)	-
91	2.21 (s)	3.53 (t, J= 6.6 Hz), 4.16 (t, J= 6.6 Hz)	2.14 (t, J=6.4 Hz)	7.38 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.60 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 8.95 (s, 1H,)	-

a:2CH₂

Elde edilen yeni bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları, bazıları APT spektrumu olmak üzere alınmış ve elde edilen kimyasal kayma değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Yeni sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR verileri (DMSO d_6 , δ / ppm)

Bil. No.	CH ₃	NCH ₂	CH ₂	Ar C	Triazol C3	Triazol C5	C=O C=S
75	-	46.59	-	123.33 (CH), 126.50 (CH), 126.87 (CH), 127.93 (2CH), 128.00 (C), 128.05 (CH), 135.48 (CH), 139.23 (C), 148.77 (CH), 152.26 (CH)	-	-	164.59 183.00
76	14.39	38.09-40.58 ^a	-	123.34 (CH), 128.07 (C), 135.44 (CH), 148.74 (CH), 152.25 (CH)	-	-	164.49 175.50
78	-	42.44	-	121.43 (CH), 126.39 (CH), 126.78 (3CH), 127.98 (3CH), 139.71 (C), 140.44 (C), 150.01 (CH)	158.08	164.73	-
81	20.85	51.06 ^b	66.15 ^b	123.69 (C), 127.25 (2CH), 128.87 (2CH), 139.52 (C)	144.39	153.37	-
84	15.93	42.09, 48.03	34.73	123.91 (CH), 133.00 (CH), 141.94 (CH)	148.99	159.71	-
88	-	41.81	24.05	109.83 (C), 111.24 (CH), 117.63 (CH), 118.20 (CH), 120.85 (CH), 122.87 (2CH), 126.76 (C), 127.31 (C), 127.74 (C), 127.80 (CH), 128.63 (CH), 129.84 (CH), 155.02 (CH)	136.01	150.99	-
90	21.07	-	-	119.55(CH), 123.54 (2C), 124.72(CH), 125.24 (CH), 127.13(3CH), 129.81(3CH), 141.40 (C), 142.08 (C)	149.99	162.20	-
91	11.51	36.86-40.58 ^a 45.57	28.29	125.74 (CH), 126.05 (CH), 127.54 (CH), 127.75 (CH), 128.38 (CH), 129.28 (CH), 129.94 (CH), 135.27 (C), 140.02 (C)	148.86	150.95	-

a: (DMSO- d_6 + CH₂), b:2CH₂

Bu çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin EI kütle verileri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Yeni sentezlenen bileşiklerin kütle spektrum verileri

Bil.No.	[M] ⁺ (%)	M/Z(%)
75	309 (90)[M+Na] ⁺ , 287 (92) [M+1] ⁺	273 (17), 229 (38), 131 (25)
76	225 (13) [M+1] ⁺	188 (51), 173 (39), 171 (36), 153 (81), 149 (96), 146 (47), 130 (32), 129 (100), 121 (87), 110 (38)
78	-	233 (21), 189 (14), 188 (100), 173 (56), 171 (65), 156 (24), 153 (82), 148 (97), 146 (43), 144 (29), 138 (24), 130 (34), 129 (84), 121 (93), 110 (38)
81	283 (58)[M +Na] ⁺ , 261 (10) [M] ⁺	230 (42), 218 (11), 208 (74), 140 (100), 118 (14), 112 (21)
84	230 (21) [M+Na] ⁺ , 208 (15)[M+1] ⁺	140 (100), 112 (22)
88	327 (100)[M+Na] ⁺ , 305 (24) [M] ⁺	189 (25), 188 (25), 153 (22), 148 (34), 144 (94), 121 (24)
90	-	230 (9), 208 (16), 140 (100), 112 (15)
91	384 (26)[M+2] ⁺ , 382 (66)[M] ⁺	316 (64), 314 (100), 207 (62), 175 (13)

90 nolu bileşik için hesaplanan ve bulunan % elementel analiz değerleri aşağıda belirtilmiştir:

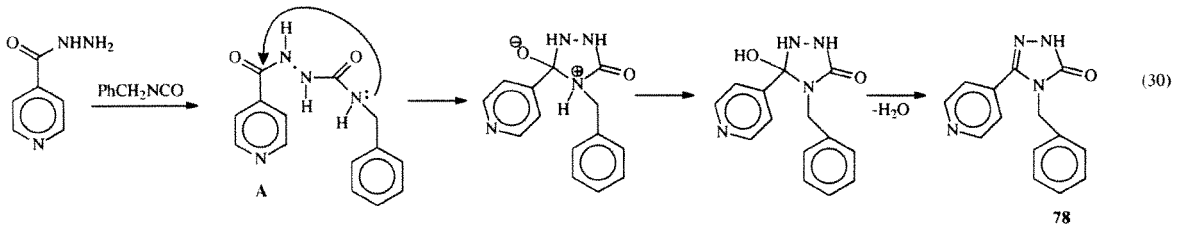
Hesaplanan: C: 67.40, H: 4.90, N: 15.72

Bulunan : C: 67.35, H: 4.96, N: 15.55

4. TARTIŞMA

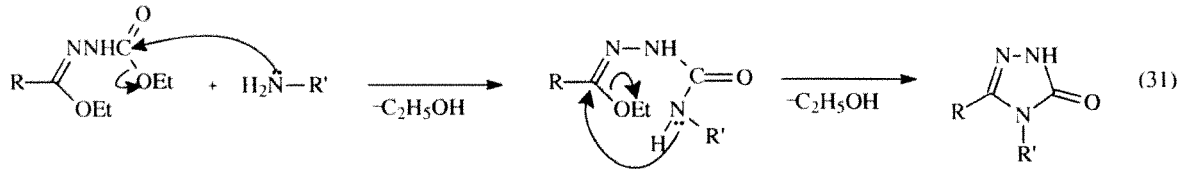
Çalışmanın ilk adımında sentezlenen **75** ve **76** tipi karbotiyoamid türevleri, nikotinik asit hidrazidinin benzil- veya etilizotiyosyanatın syanat karbonuna nükleofilik katılması ile elde edilmiştir. Bu bileşiklerin IR spektrumlarına bakıldığında, başlangıç bileşiğinin IR spektrumundan farklı olarak 1224 ve 1245 cm^{-1} 'de $-\text{C}=\text{S}$ bağının geriliminden ileri gelen bir pik bulunduğu görülmektedir. **75** nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda benzilic $-\text{CH}_2-$ grubuna ait sinyal 4.75 ppm'de izlenmektedir. Aynı grup, ^{13}C NMR spektrumunda ise 46.59 ppm'de görülmektedir. **76** nolu bileşiğin yapısında yer alan ve kullanılan izotiyosyanattan gelen etil grubunun ise ^1H NMR spektrumunda ise 3.40 ve 1.60 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerin kütle spektrumlarında kararlı $\text{M}+1$ pikleri bulunmaktadır.

78 Bileşiği izonikotinik asit hidrazidinin benzilizosyanat ile uzun süre etkileştirilmesi ile elde edilmiştir. Bu reaksiyonda ara ürün olarak **75** ve **76** benzeri açık zincirli karbotiyoamid türevinin oluşumu beklense de reaksiyon süresinin uzun olması, yan zincirin molekül içi bir halkalanma ile 1,2,4-triazol-3-on halkasına dönüşümüne yol açmış ve **78** bileşiği elde edilmiştir (Denklem 30).



78 Bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda 10.50 ppm'de görülen ve 2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on halkasının NH'ına atfedilen sinyal, daha önce bizim laboratuvarımızda sentezlenen benzer yapıdaki bileşiklerin NH sinyalleri ile uyumludur [6, 17, 18, 32, 33, 39]. Bu sinyalin NH grubuna ait olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır. Ayrıca, bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 158.08 ve 164.73 ppm'de görülen iki pik yeni oluşan triazol halkasının 3 ve 5 nolu karbonlarına ait olup bu değerler de literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir [6, 17, 18, 32, 33, 39].

81, **84** ve **88** nolu bileşikler ester etoksikarbonilhidrazonların karşılık gelen primer aminlerle reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 31).

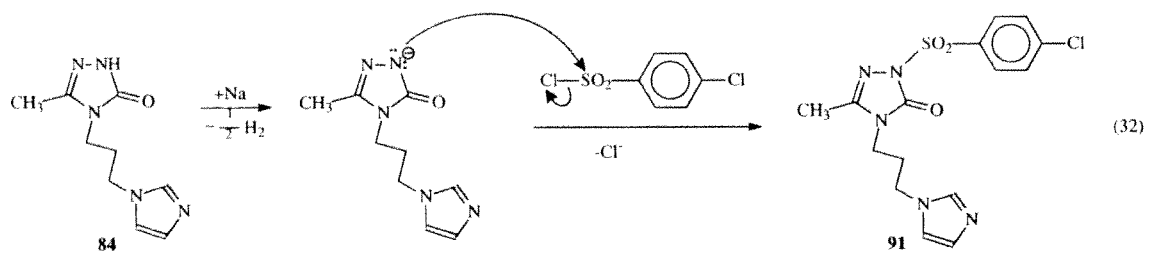


90 nolu bileşiğin IR spektrumunda karbonil grubuna ait sinyal görülmemesi, yapıdaki karbonil grubu ile aromatik halkadaki -OH grubunun molekül içi hidrojen bağı oluşturmasından ileri gelmektedir.

81, **84**, **88** ve **91** nolu bileşikler önerilen yapılarla uyumlu IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları vermiştir. **81**, **84**, **88** nolu bileşiklerin IR spektrumlarında halka NH'ından ileri gelen ve 3200 , 3106 ve 3379 cm^{-1} 'de pikler kaydedilmiştir. **88** nolu bileşiğin IR spektrumunda ayrıca benzopirrol halkasının NH'ına ait ikinci bir sinyal 3397 cm^{-1} 'de görülmektedir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında halka NH'ına ait sinyaller ise sırasıyla 11.94 , 11.43 , 10.84 ve 11.93 ppm 'de singlet pikler halinde görülmektedir. Bu sinyallerin NH sinyali olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır. **91** nolu bileşiğin IR ve ^1H NMR spektrumlarında ise -NH- veya -OH grubunun varlığını gösteren herhangi bir pik bulunmamaktadır. **81**, **84**, **88** ve **91** nolu bileşiklerin 3 ve 4 pozisyonlarındaki substituentlerden ileri gelen pikler ilgili kimyasal kayma değerlerinde mevcuttur. Bu bileşiklerde 1,2,4-triazol halkasının 3 ve 5 nolu karbon atomlarının da literatür ile uyumlu kimyasal kayma değerlerinde rezonans olduğu görülmektedir.

Sentezlenen bileşikler içinde **75**, **76**, **81**, **84**, **88** ve **91** nolu bileşikler kütle spektrumlarında kararlı ya da nispeten kararlı $[\text{M}]^+$ veya $[\text{M}+1]^+$ piki verirken **78** ve **90** nolu bileşikler kararlı bir moleküler iyon piki vermemekle birlikte **90** nolu bileşik için önerilen yapı ile uyumlu elementel analiz sonuçları elde edilmiştir.

2,4-Dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on halkasındaki NH protonu, bazlar tarafından koparılacak kadar bir asitliğe sahiptir ve bu durum daha ileri reaksiyonlara olanak sağlamaktadır. Örneğin, bu protonun koparılması üzerinden alkillendirme, açillendirme, etoksikarbonillendirme gibi nükleofilik substitusyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir [6,18, 40, 41, 44]. Bu çalışmada **84** nolu bileşiğin metalik sodyum ile etkileştirilmesi 2 nolu azotu daha kuvvetli nükleofil haline getirmiş, ardından 4-klorobenzoil klorür ile reaksiyonu beklenen sulfonamid türevini (**91**) vermiştir (Denklem 32).



5. SONUÇLAR

Bu çalışmada öncelikle, başlangıç bileşikleri ve ara ürünler olarak kullanılan iminoester hidroklorürler ve ester etoksikarbonilhidrazolar literatürde bildirilen yöntemle göre sentezlenmiştir.

Çalışmanın ilk orijinal bölümünde ticari olarak hazır bulunan nikotinik asit hidrazidinin ayrı ayrı olmak üzere benzil- ve etilizotiyosyanat ile reaksiyonundan karşılık gelen karbotiyoamid türevleri elde edilip yapıları aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci orijinal bölümünde yine ticari olarak temin edilen izonikotinik asit hidrazidinin benzilizosyanat ile reaksiyonuna başvurulmuş ve reaksiyon süresinin önceki iki reaksiyona göre daha uzun tutulmasının sonucu olarak molekül içi bir halka kapanması ile karşılık gelen 1,2,3-triazol-3-on türevi elde edilmiştir.

Çalışmanın devamında, üç farklı ester etoksikarbonilhidrazonbileşiğinin dört farklı primer amin ile reaksiyonu incelenmiş ve bu reaksiyonların 2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on türevlerinin oluşumu ile sonuçlandığı anlaşılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde ise 4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (**84**) bileşiği, metalik sodyum varlığında 4-klorobenzen sülfoniklorür ile reaksiyona sokulmuş ve karşılık gelen halkalı sulfonamid türevi (**91**) elde edilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşikler yapıları spektroskopik olarak aydınlatılmıştır. Elde edilen veriler literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumludur.

6. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen **75** ve **76** nolu karbotiyoamid türevleri, daha ileri halka kapanmaları için önemli ara ürün olma niteliğine sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklerin asidik ortamda ve bazik ortamda ayrı ayrı molekül içi halkalanması ile sırasıyla 5-merkaptotriazol'ler ve 1,3,4-tiyadiazoller elde edilebilecektir. Ayrıca bu ara ürünlerin fenaçil bromürler ile veya kloroasetik asit ile kondenzasyonu sonucu tiyazolin ve tiyazolidinon türevi bileşikler elde edilebilir.

Literatür bilgileri incelendiğinde, gerek bu çalışmada sentezlenen bileşikler ve gerekse daha sonraki aşamalarda **75** ve **76** nolu bileşiklerden çıkılarak elde edileceği düşünülen bileşiklerin antimikrobial aktiviteye sahip olma bakımından ümit verici oldukları görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

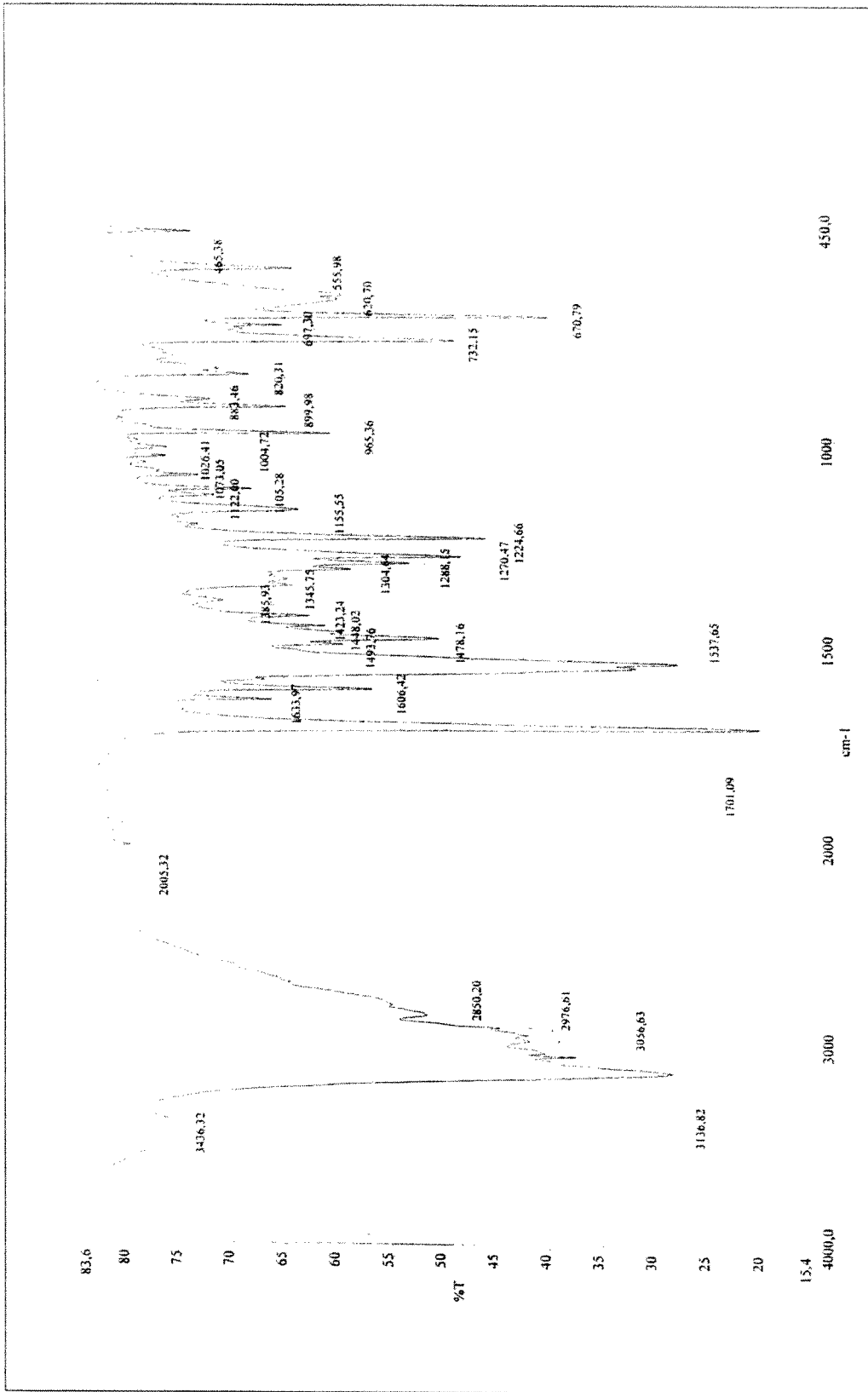
1. Konstantinova, L. S., Bol'shakov, O. I., Obruchnikova, N. V., Laborie, H., Tanga, A., Sopéna, V., Lanneluc, I., Picot, L., Sablé, S., Thiéry, V. ve Rakitin, O. A., One-pot synthesis of 5-phenylimino, 5-thieno or 5-oxo-1,2,3- dithiazoles and evaluation of their antimicrobial and antitumor activity, *19* (2009) 136-141.
2. Holla, B. SW., Gonsalves, R. ve Shenoy S., Studies on some N-briged heterocycles derived from bis-[4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl] alkanes, *IL Farmaco*, *53* (1998) 574-578.
3. Rao, B. M., Sangaraju, S., Srinivasu, M. K., Madhavan, P., Devi, M. L., Kumar, P. R., Candrasekhar, K. B., Arpitha, Ch. ve Balaji, T. S., "Development and validation of a specific stability indicating high performance liquid chromatographic method for rizatriptan benzoate" *J. Pharm. Biomed. Anal.*, *41* (2006) 1146-1151.
4. Hancu, G., Gaspar, A. ve Gyeresi, A., "Separation of 1,4-benzodiazepines by micellar elektrokinetic capillary chromatographi" *J. Biochem. Biophys. Methods*, *69* (2007) 251-259.
5. Bajetta, E., Zilembo, N., Bichisao, E., Pozzi, P. ve Toffolatti, L., "Steroidal aromatase inhibitors in elderly patients" *Critical Reviews in Oncology:Hematology* *33* (2000) 137-142.
6. Demirbas, A., Ceylan, S. ve Demirbas, N., "Synthesis and characterizations of some new 4H1,2,4-triazole derivartives", *J. Het. Chem.*, *44* (2007)1271-1280
7. Gupta, A., Unadkat, J. D. ve Mao, Q., Interaction of azole Antifungal agents with the Human Breast Cancer Resistance Protein (BRCP), *J. Pharm. Sci.*, *96* (2007) 3226-3235.
8. Liu, L. ve Zhu, S., *Carbohydrate Polymers*, *68* (2007) 472-476.
9. Ridley, J. M., Dooley, P. C., Milnes, C. T., Witchel, H. J. ve Hancox, J. C., Lidoflazine is a high affinity blocker of the HERG K⁺channel, *J. Mol.Cell. Cardiology*, *36* (2004) 701-705.
10. Li, Z. ve Junfeng, S., "Voltammetric behavior of urapidil and its determination at multi-wall carbon nanotube paste electrode" *Talanta*, *73* (2007) 943-947.
11. Foroumadi, A. R., Emami, S., Mansouri, S., Javidnia, A., Saeid-Adeli, N., Shirazi, F. H. ve Shafiee, A., "Synthesis and antibacterial activity of levofloxacin derivatives with certain bulky residues on piperazine ring" *Eur. J. Med. Chem.*, *42* (2007) 985-992.

12. Temperini, C., Cecchi, A., Scozzafava, A. ve Supuran, C. T., "Carbonic anhydrase inhibitors. Comparison of chlorthalidone, indapamide, trichloromethiazide, and furosemide X-ray crystal structures in adducts with isozyme II, when several water molecules make the difference" Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 1214-1221.
13. Crucq, A. S., Slegers, C., Deridder, V. ve Tilquin, B., "Radiosensitivity study of cefazolin sodium" Talanta, 52 (2000) 873-877.
14. Fujimura, S., Sato, T., Mikami, T., Kikuchi, T., Gami, K. ve Watanabe, A., "Combined efficacy of clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices" Int. J. Antimic. Agents, 32 (2008) 481-484.
15. Castro, A., Castano, T., Encinas, A., Porcal, W. ve Gil, C., "Advances in the synthesis and recent therapeutic applications of 1,2,4-thiadiazole heterocycles" Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 1644-1652.
16. Holla, B. S., Poojari, K. N., Rao, B. S. ve Shivananda, M. K., New Bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents, Eur. J. Med. Chem., 37 (2002) 511-517.
17. Demirbas, N., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. ve Çelik, E., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New [1,2,4]Triazole [3,4-b]Thiadiazoles and [1,2,4]Triazole[3,4-b][1,3,4]Thiadiazines, ARKIVOC(i) (2005) 75-91.
18. Demirbas, N., Karaoglu-Alpay, S., Demirbas, A. ve Sancak, K., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-Phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, 9 (2004) 793-804.
19. Amir, M. ve Shikha, K., Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic, Ulserogenic and Lipid Peroxidation Activities of Some New 2-[(2,6-Dichloroanilino)phenyl]acetic Acid Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, 6 (2004) 535-545.
20. Turan-Zitouni, G., Sıvacı, M., Kılıç, F. S. ve Erol, K., Synthesis of Some Triazolylantipyrine Derivatives and Investigation of Analgesic Activity, Eur. J. Med. Chem., 36 (2001) 685-689.
21. Karakus, S. ve Rollas, S., "Synthesis and Antituberculosis Activity of New *N*-Phenyl-*N'*-[4-(5-alkyl/aryl-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas", II Farmaco, 57 (2002) 577-581.
22. Bonde, G. C. ve Gaikwad, N., Synthesis and Preliminary Evaluation of Some Pyrazine Containing Thiazolines and Thiazolidinones as Antimicrobial Agents, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 2151-2161.

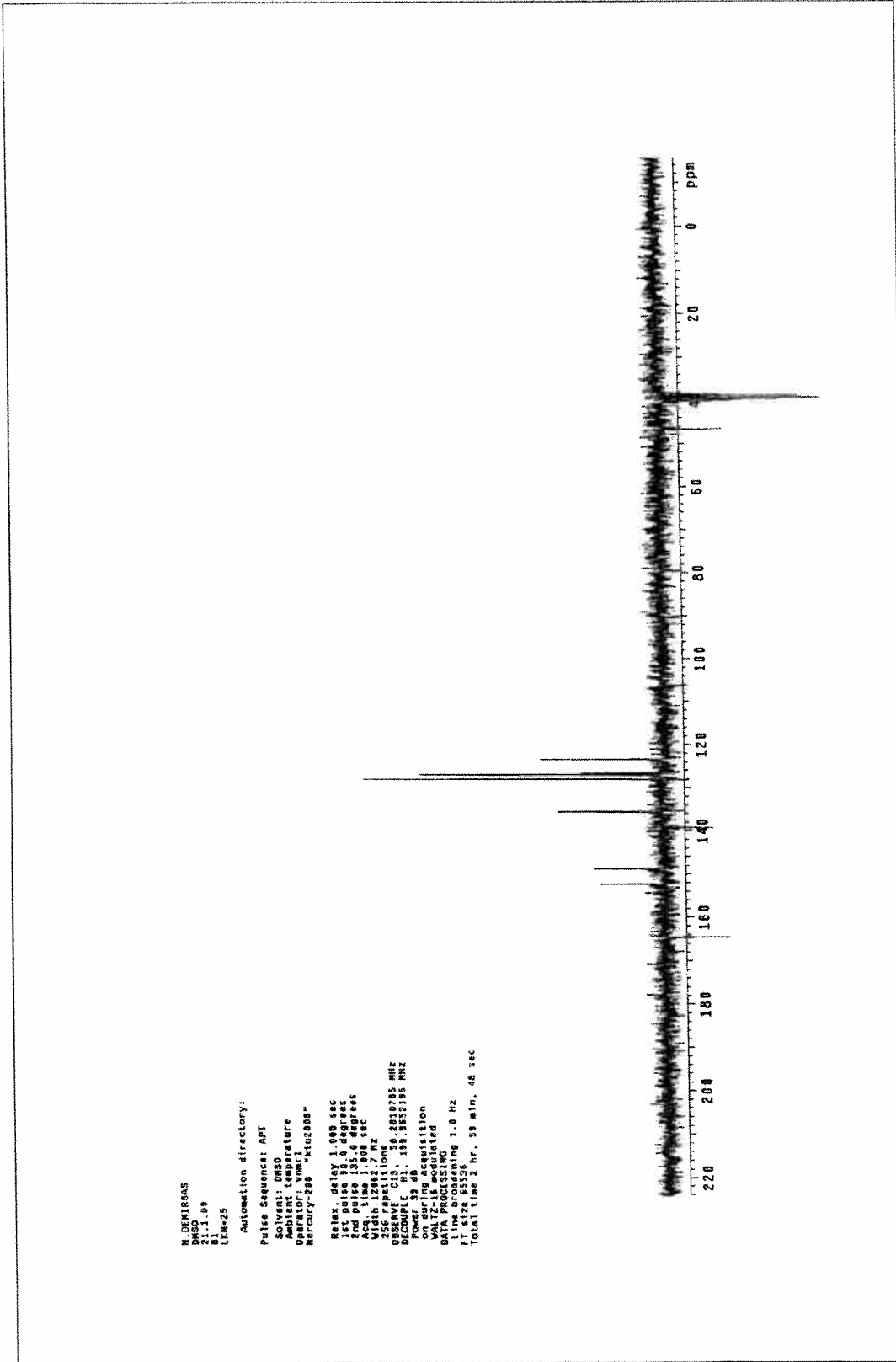
23. Karegoudar, P., Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Mahalinga, M., Holla, B. S. ve Kumari, N. S., Synthesis of some novel, 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents, Eur. J. Med. Chem., 43 (2008) 261-267.
24. Hancock, M. T. ve Pinhas, A. R., A convenient and inexpensive conversion of an aziridine to an oxazolidinone, Tetrahedron Lett., 44 (2003) 5457-5460.
25. Holla, B. S., Gonsalves, R., Rao, B. S., Shenoy, S. ve Gopalakrishna, H. N., Synthesis of some biological active bis-(thiazolotriazines) and bis-(thiazolotriazinyl)alkanes, Il Farmaco, 56 (2001) 899-903.
26. Palaska, E., *Farmasötik Kimya, II. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları* , Ankara, 2004.
27. Zilembo, N., Bajetta, E., Bishisao, E., Martinetti, A., La Torre, I., Bidoli, P., Longarini, R., Portale, T., Seregini, E. ve Bombardieri, E., "The Estrogen Suppression After Sequential Treatment with Formestane in Advanced Breast Cancer Patients", Biomedicine Pharmacotherapy, (2004).
28. Dixit, P. P., Patil, V. J., Nair, P. S., Jain, S., Sinha, N. ve Arora, S. K., "Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluorophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents" Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 423-428.
29. Rawal, R. K., Tripathi, R., Katti, S. B., Pannecouque, C. ve De Clercq, E., Design, Synthesis and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 1725-1731.
30. Ashok, M., Holla, B. S. ve Poojary, B., Convenient one Pot Synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur.J. Med. Chem., 42 (2007) 1095-1101.
31. Holla, B. S., Rao, B. S., Sarojini, B. K. ve Akberali, P. M., One pot synthesis of Thiazolodihydropyrimidones and evaluation of their anticancer activity, Eur. J. Med. Chem., 39 (2004) 777-783.
32. Bayrak, H., Demirbas, A., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, N., "Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities" Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 1057-1066.
33. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N. ve Alpay-Karaoglu, S., "Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities", Eur. J. Med. Chem., (2009)
34. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. ve Poojari, B., Synthesis, characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 759-767.

35. İkizler, A. A., Ester karbetoksihidrazon'ların alifatik diaminler ile reaksiyonu, E. Ü. Fen Fak. Dergisi, 3-4 (1979) 99-102.
36. İkizler, A. A. ve Toprak M., Ester karbetoksihidrazon'ların diaminler ile reaksiyonu, Tübitak, VII. Bilim Kongresi Tebliğleri, Kimya seksiyonu, (1982) 905-912.
37. İkizler, A. A., Bazı 1,2,4-triazolin-5-on'lar ve hidroksamik asit türevleri üzerine bir çalışma, Doğa Tu. Kim. D.C., 10 (1986) 34-39.
38. İkizler A. A. ve Ün, R., Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amino type compounds, Chim. Acta Turc., 7 (1979) 269-290.
39. Demirbas, N., Ugurluoglu, R. ve Demirbas, A., "Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones and 3-Alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents", Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 3717-3723.
40. Demirbas, N. ve Ugurluoglu, R., Synthesis and Antitumor Activities of Some New 4-(1-Naphthylidenamino)- and 4-(1-Naphtylmethylamino)- 1,2,4-Triazole-5-one Derivatives, Turk J. Chem., 28 (2004) 679-690.
41. Demirbas, N. ve Ugurluoglu, R., Synthesis of Novel 4-Alkylidene- and 4-Alkylamino-5-oxo-4,5-Dihydro-[1,2,4]triazole Derivatives and Investigation of Their Antitumor Activities, Turk J. Chem., 28 (2004) 559-571.
42. Pesson, M. Dupin, S. ve Antoine, M., Emploi de l'hydrazinocarbonate d'ethyle pour la Synthese des Hydroxy-3-triazoles-1,2,4, Bull. Soc. Chim. France, (1962) 1364-1371.
43. Pinner, A., Die Iminoäther und Ihre Derivative, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin, (1892).
44. Demirbas, N., Demirbas, A. ve Karaoglu, S. A., Synthesis and Biological Activities of New 1,2,4-Triazol-3-one Derivatives, Russian J. of Bioorg. Chem., 4 (2005) 430-440.

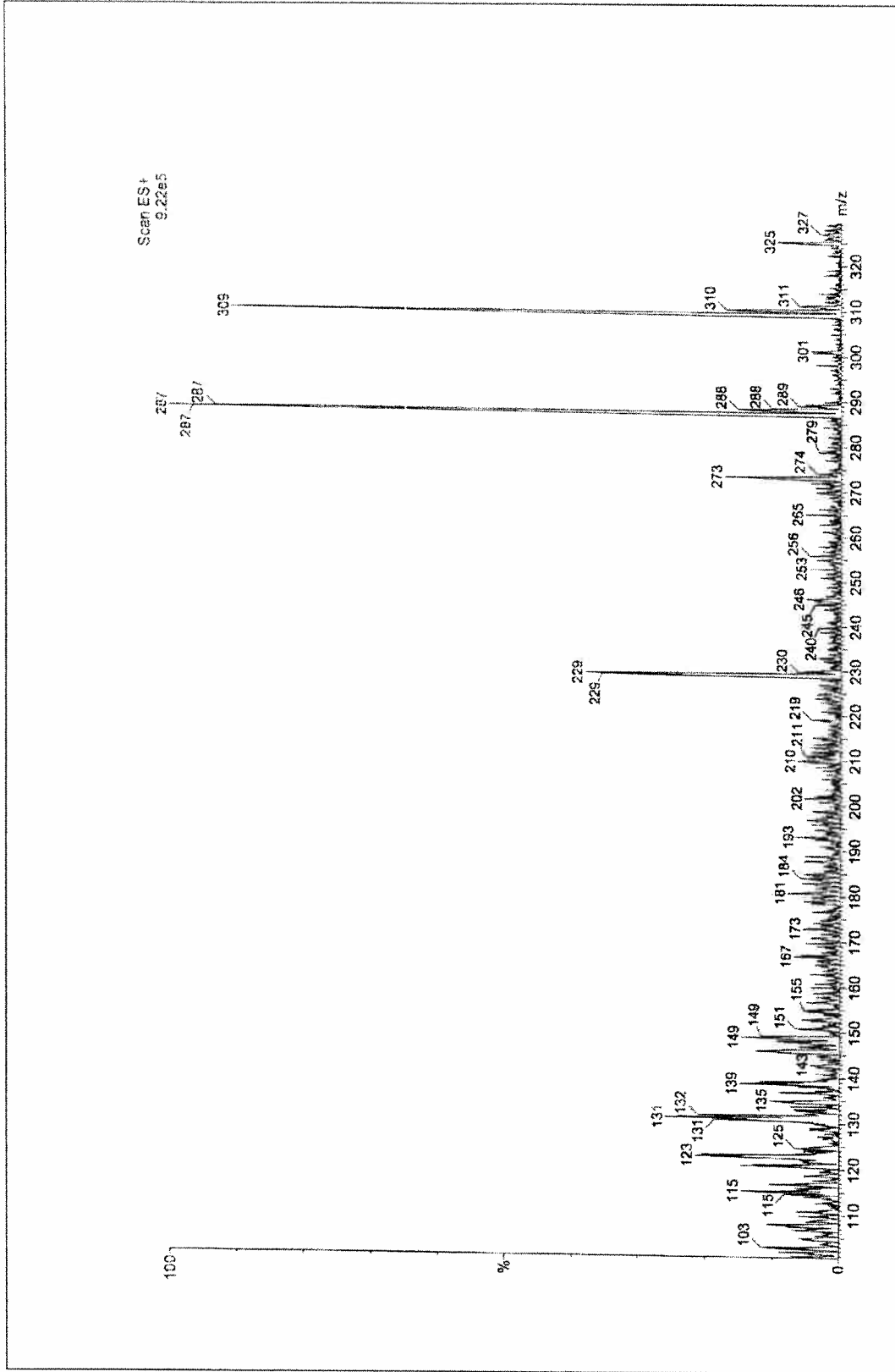
8. EKLER



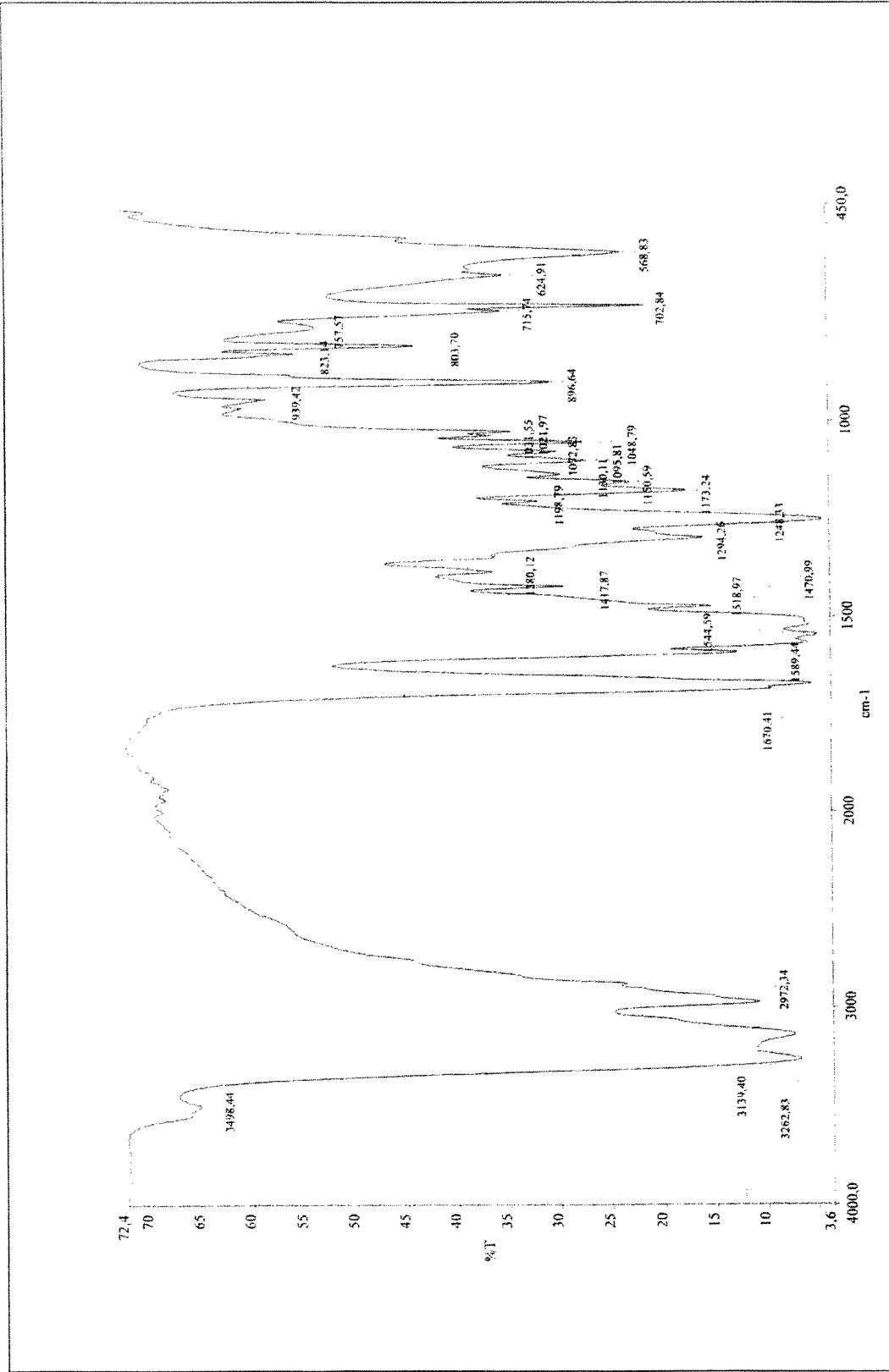
Ek Şekil 1 : 75 nolu Bileşiğin IR Spektrumu



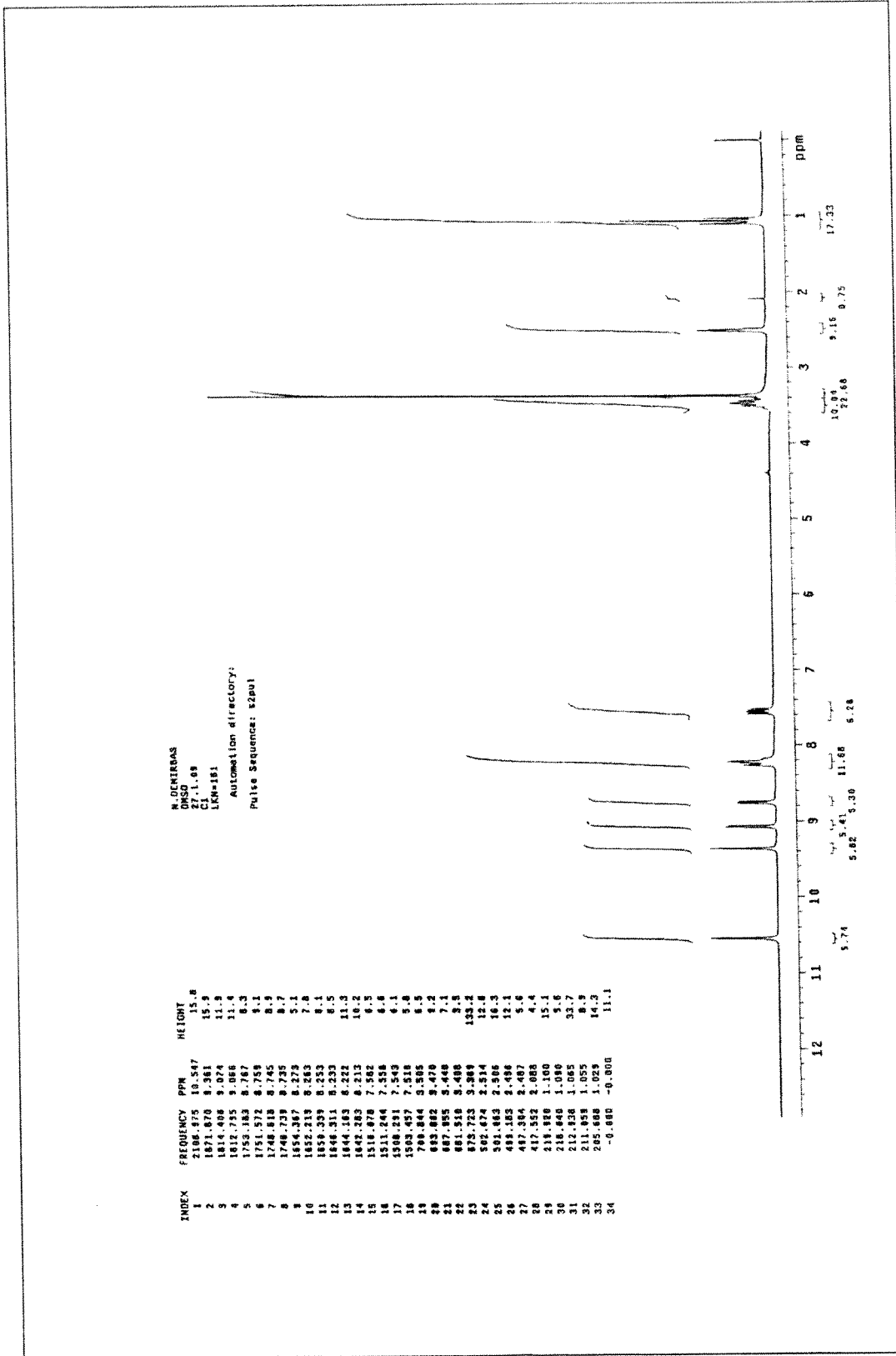
Ek Şekil 3 : 75 nolu Bileşiğin APT Spektrumu



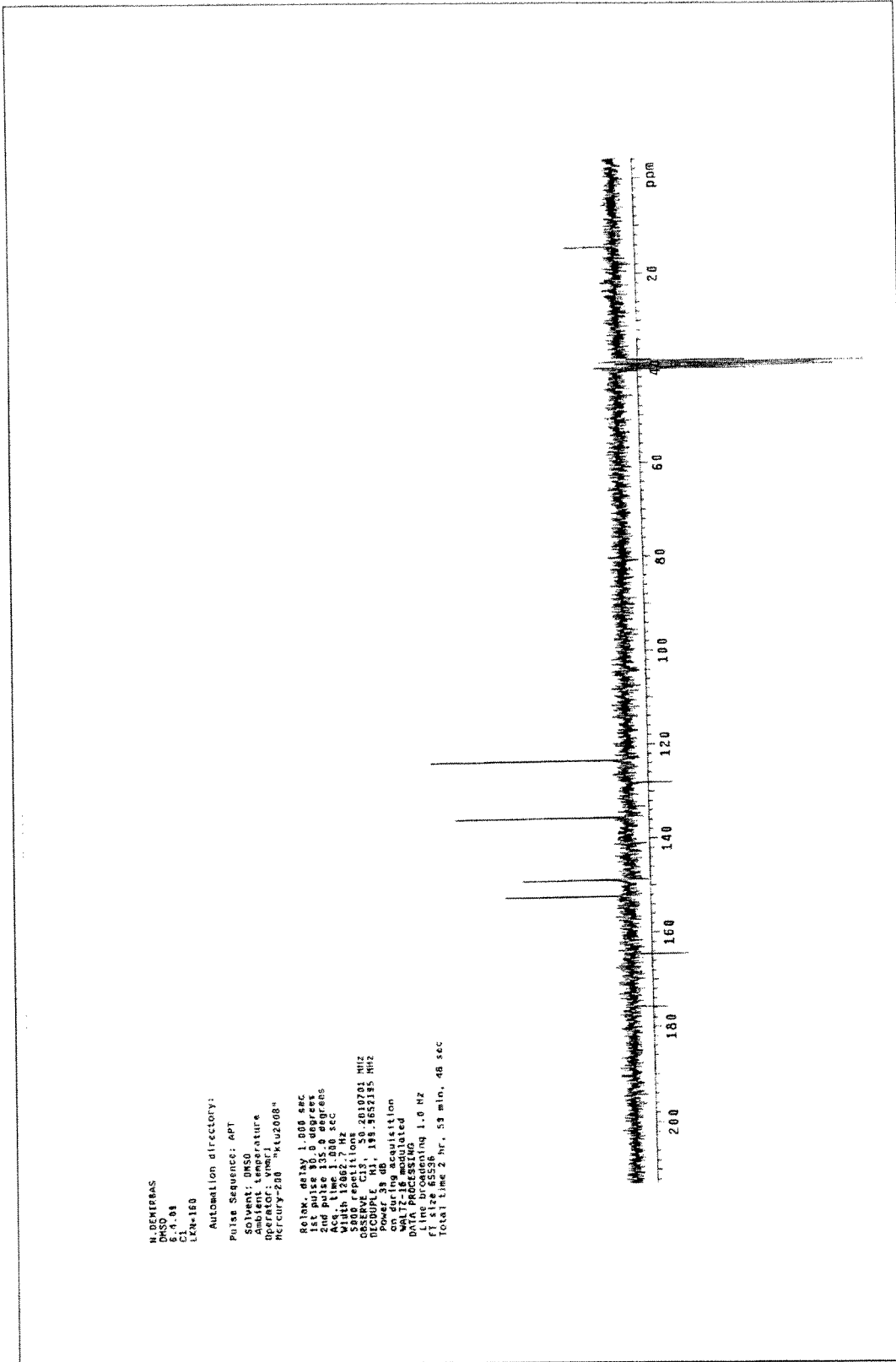
Ek Şekil 4: 75 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı



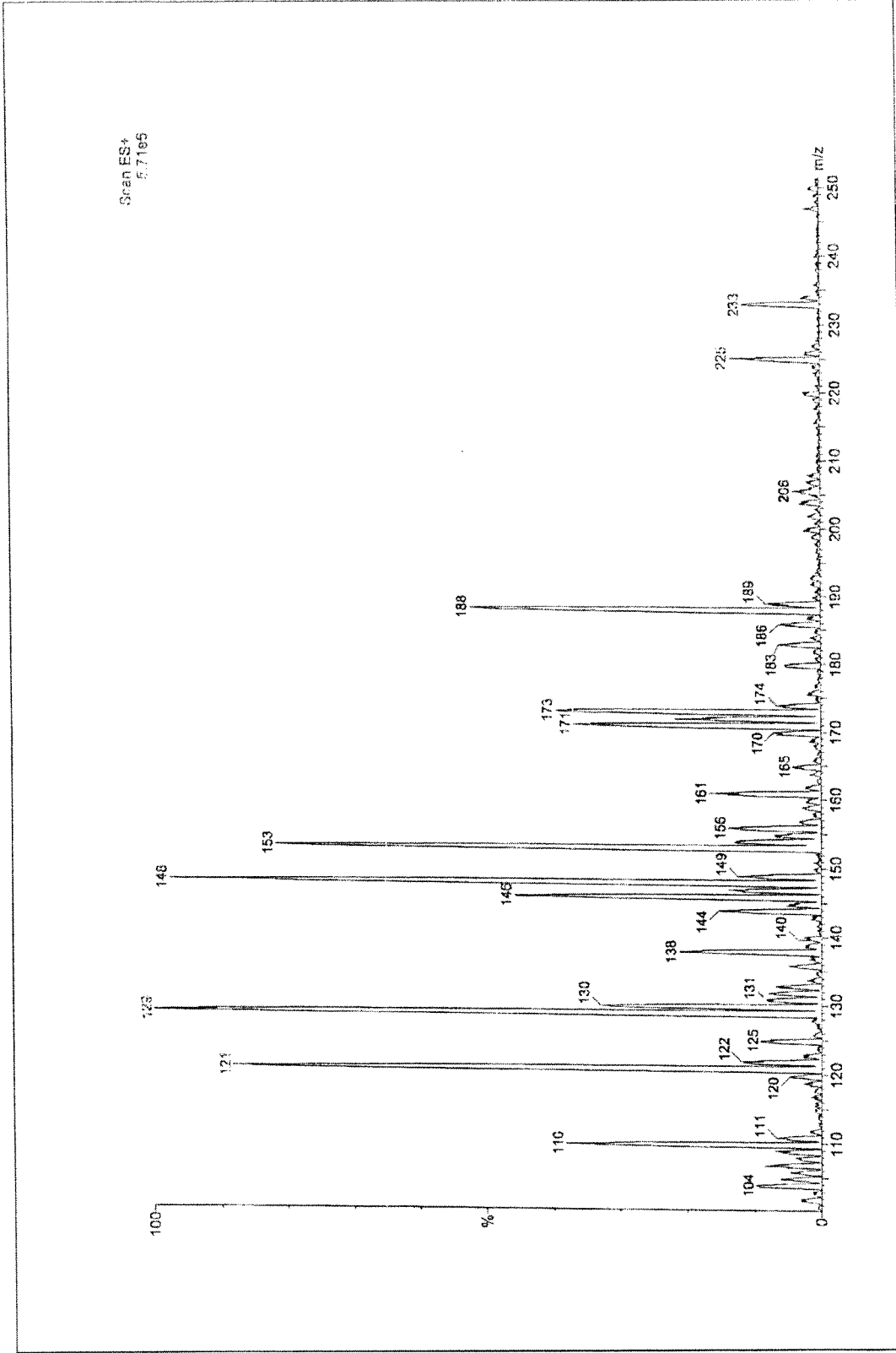
Ek Şekil 5: 76 nohu Bileşiğin IR Spektrumu



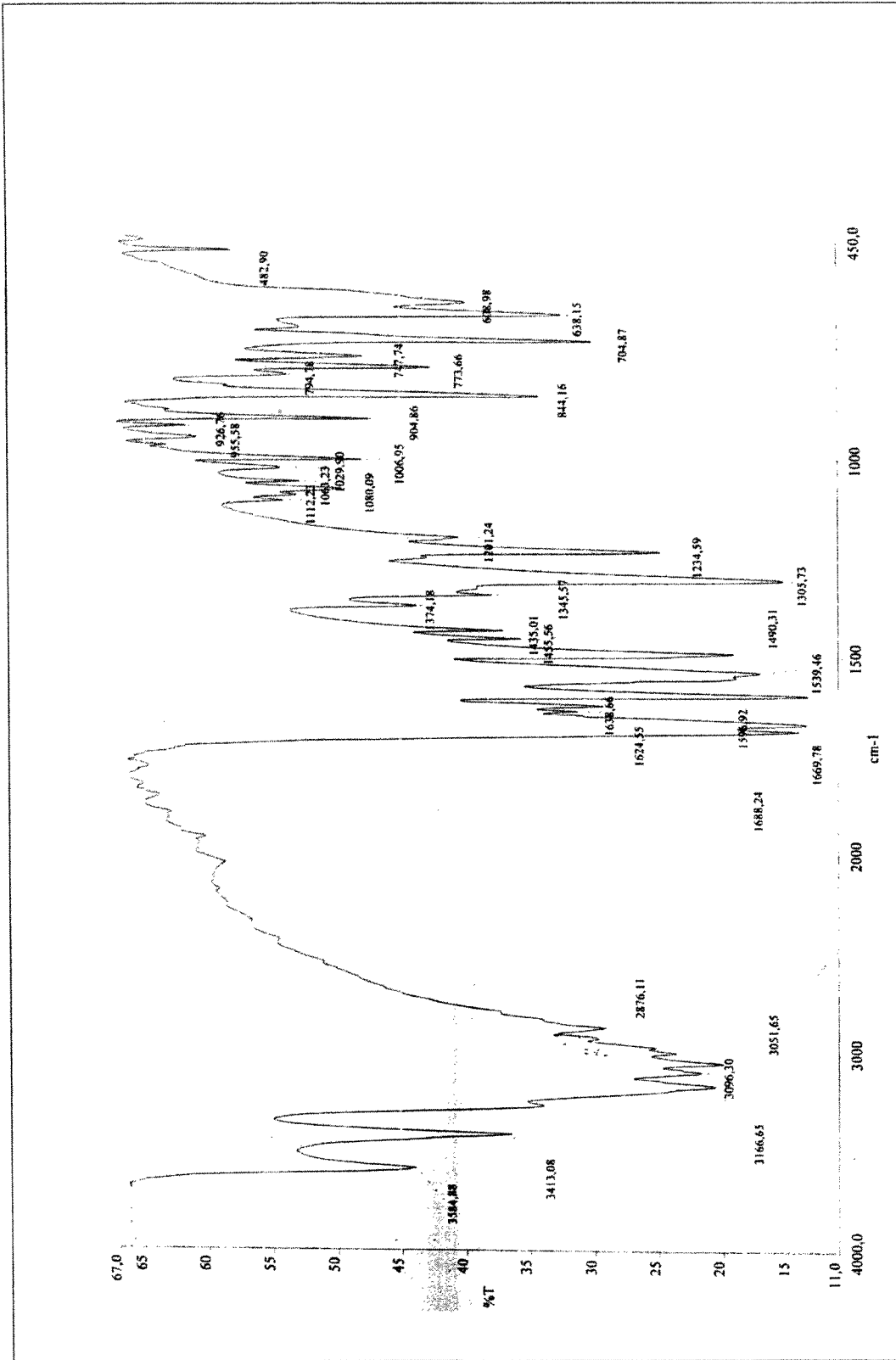
Ek Şekil6 : 76 nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



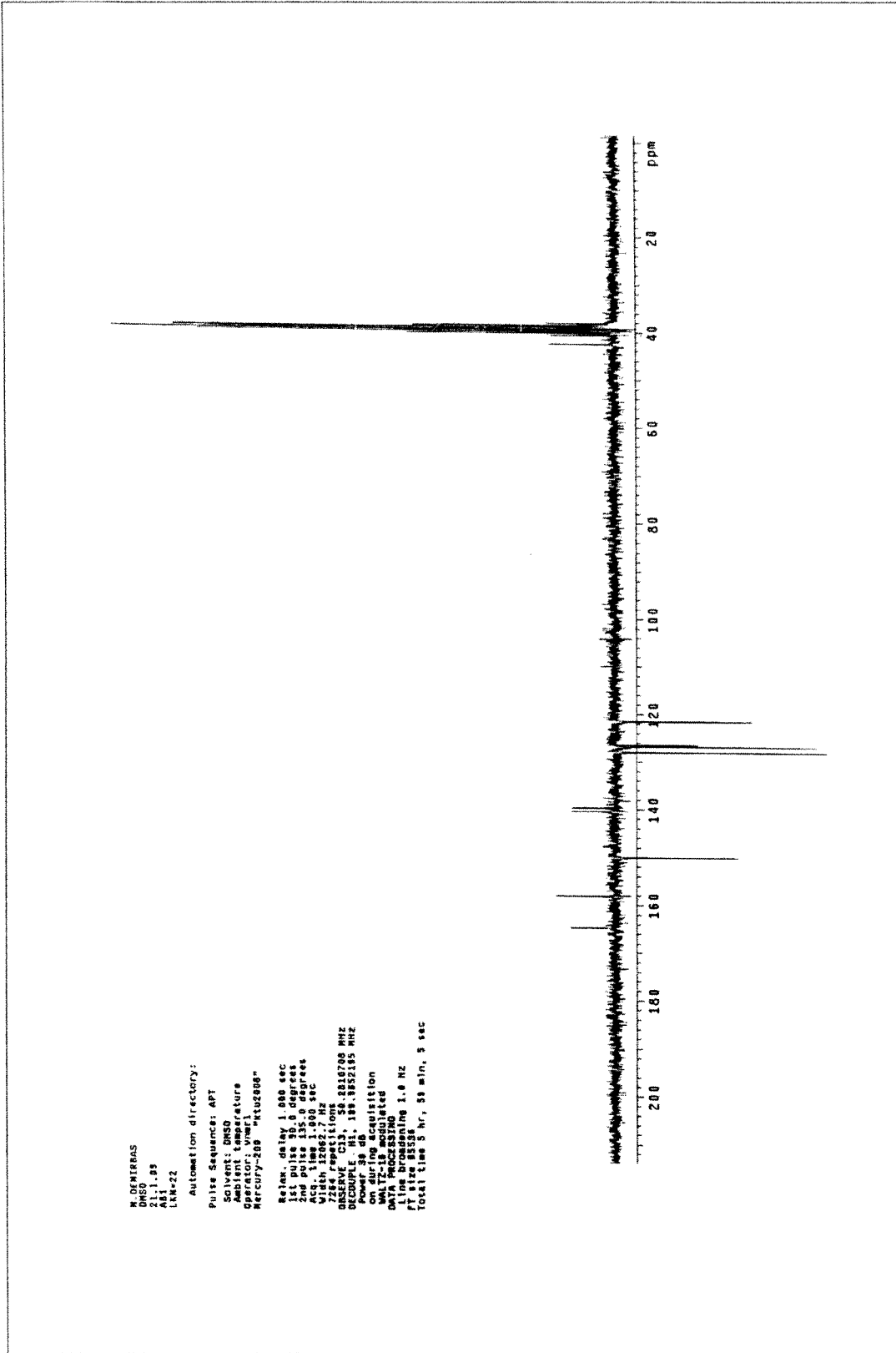
Ek Şekil 7 : 76 nolu Bileşiğin APT Spektrumu



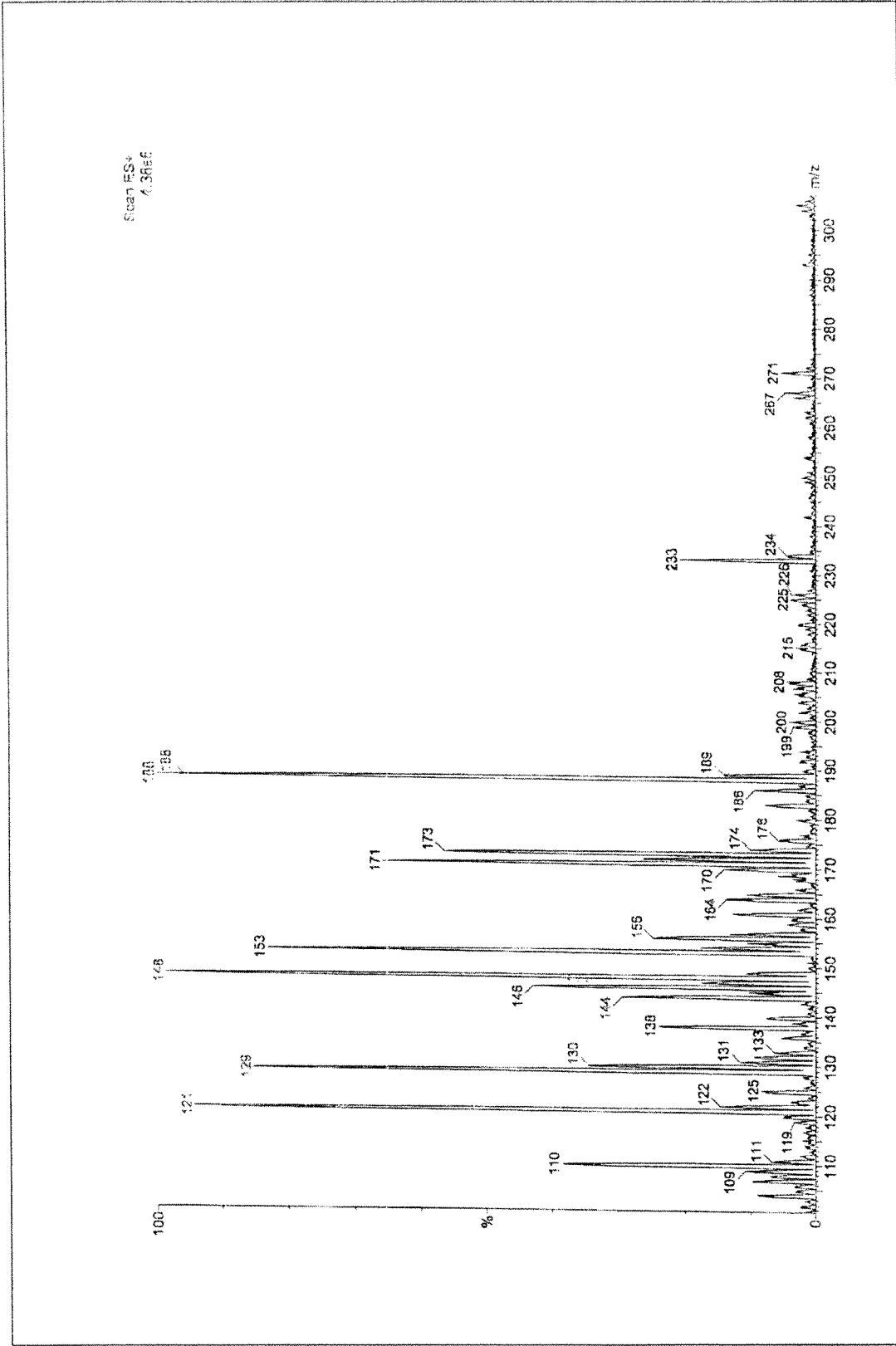
Ek Şekil 8: 76 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı



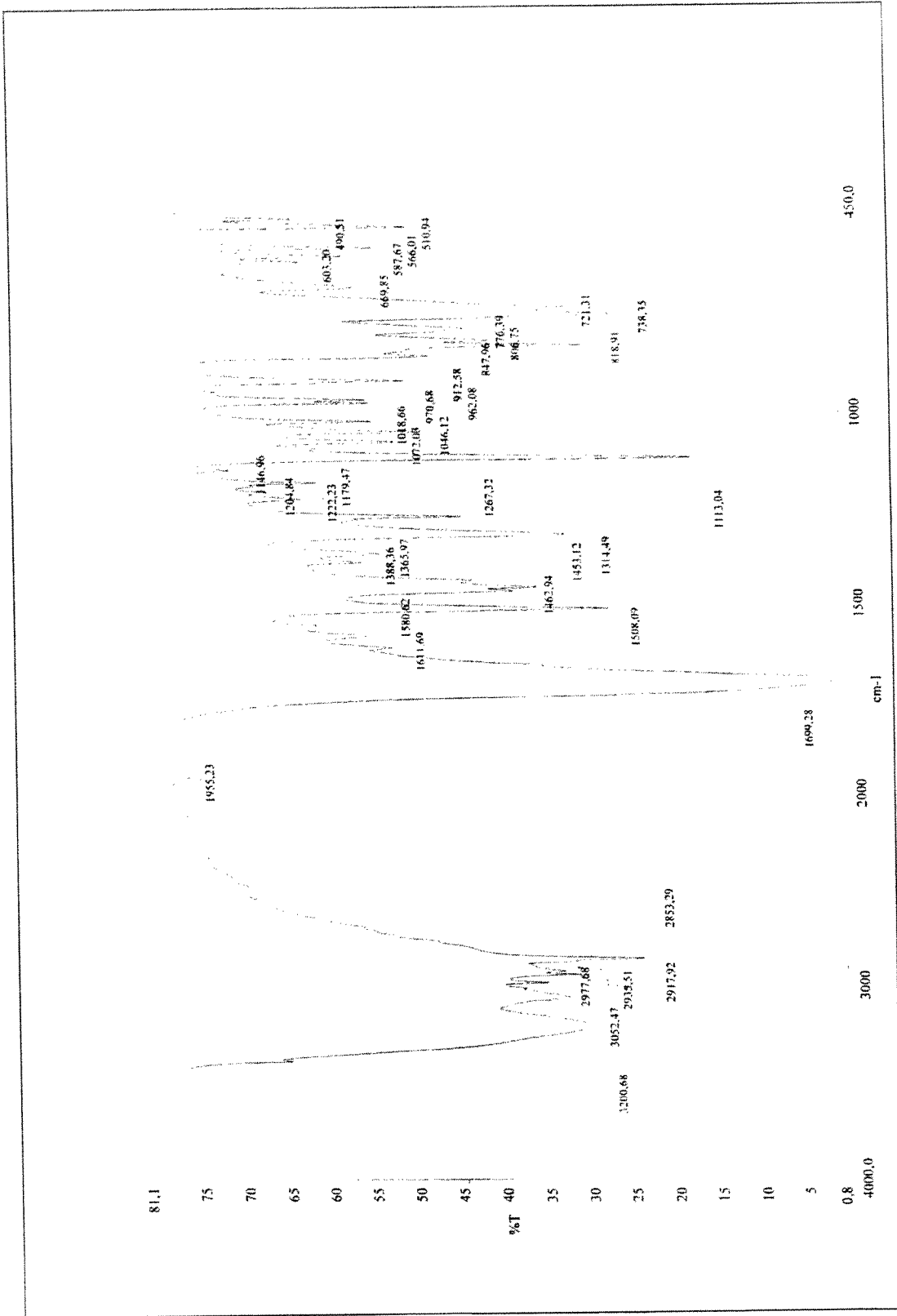
Ek Şekil 9 : 78 nolu Bileşiğin IR Spektrumu



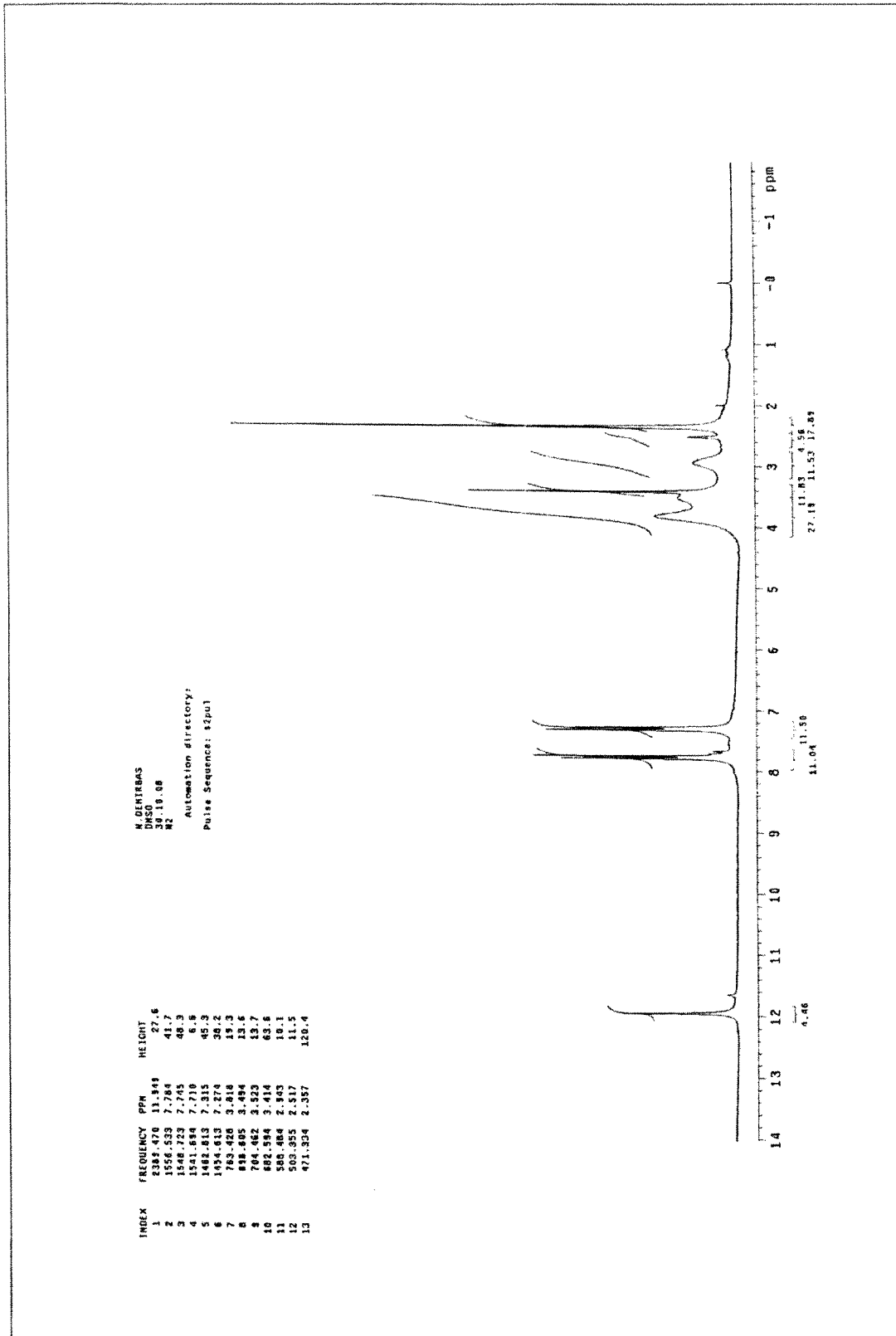
Ek Şekil 11: 78 nolu Bileşiğin APT Spektrumu



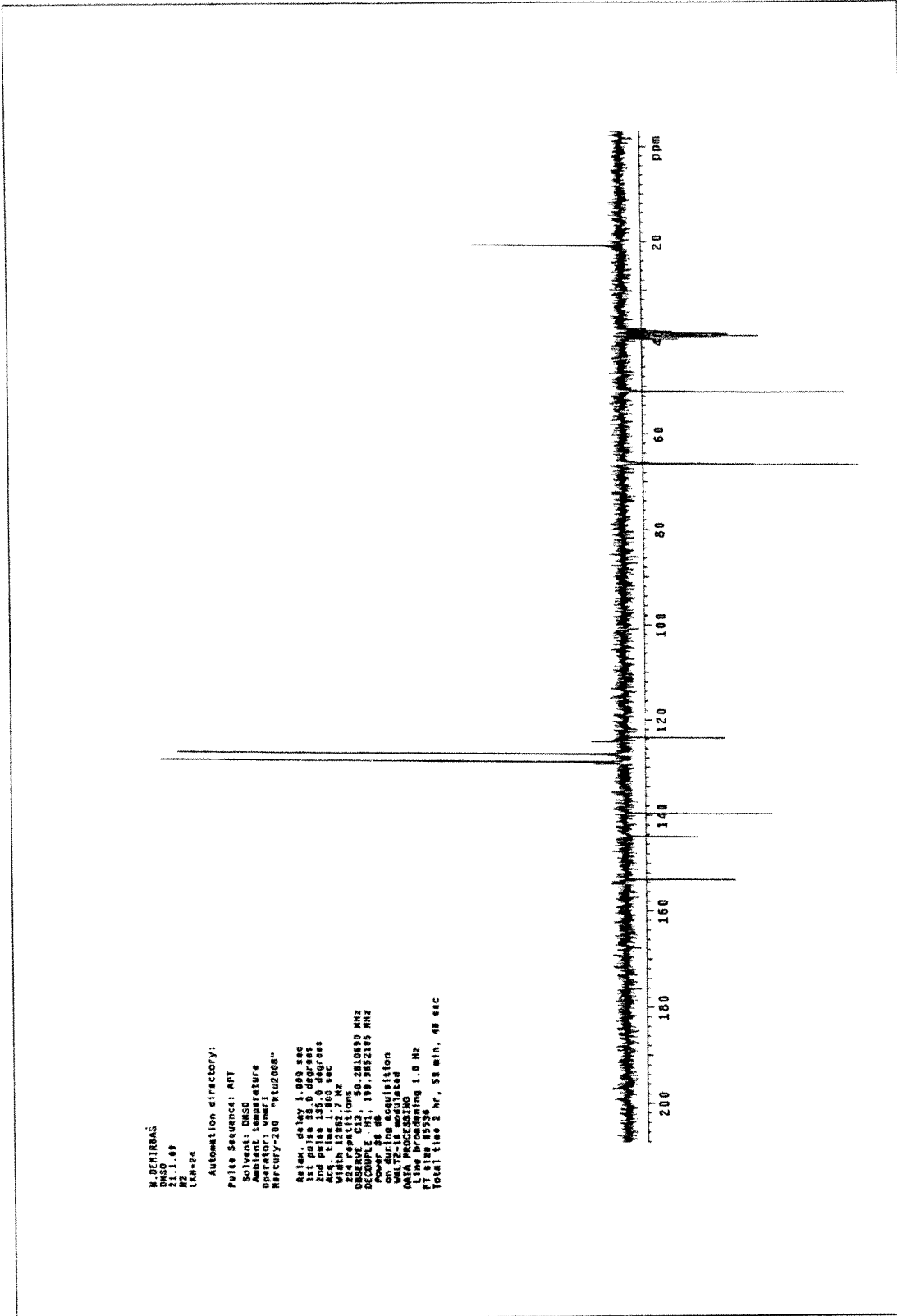
Ek Şekil 12 : 78 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı



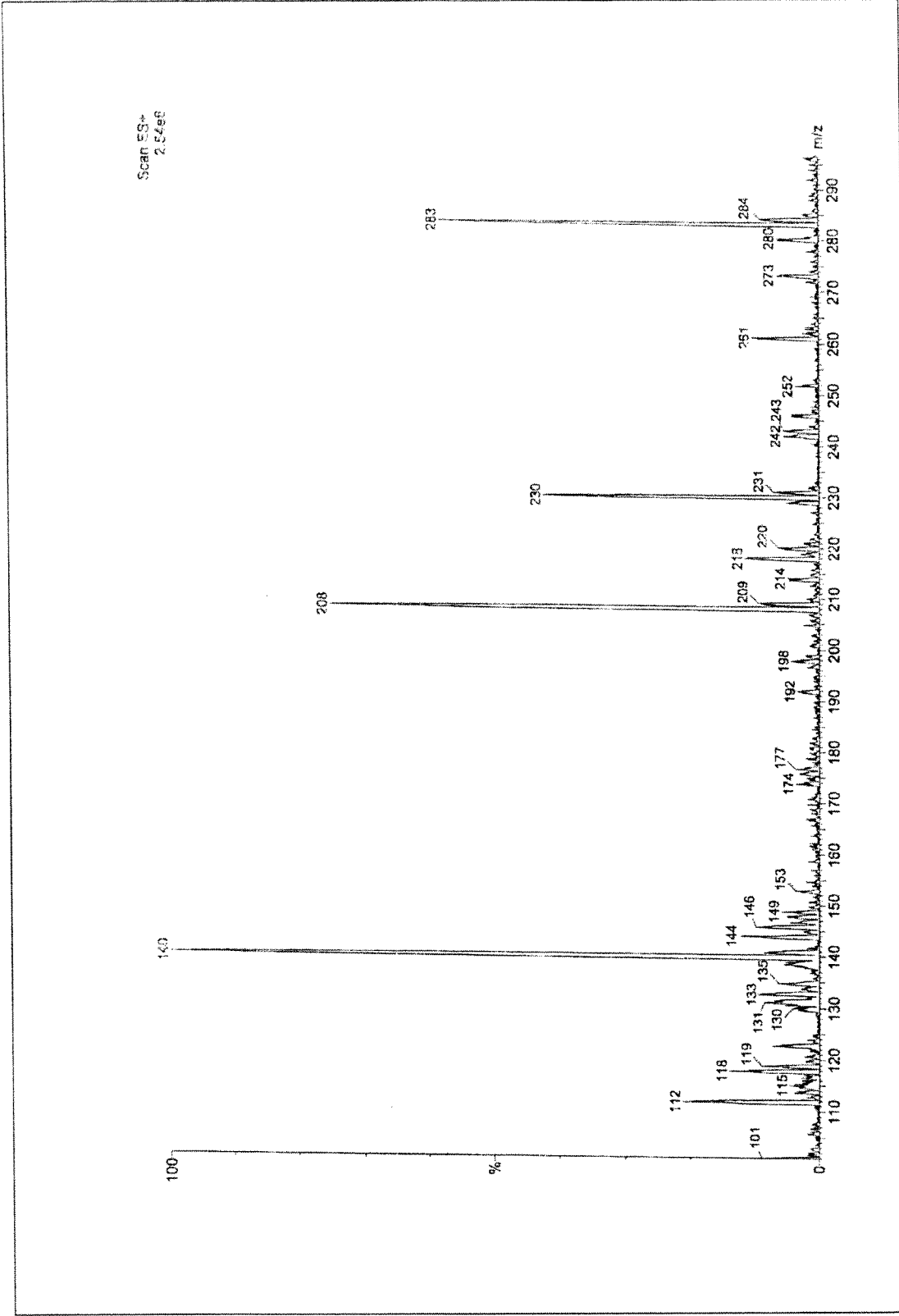
Ek Şekil 13 : 81 nolu Bileşğin IR Spektrumu



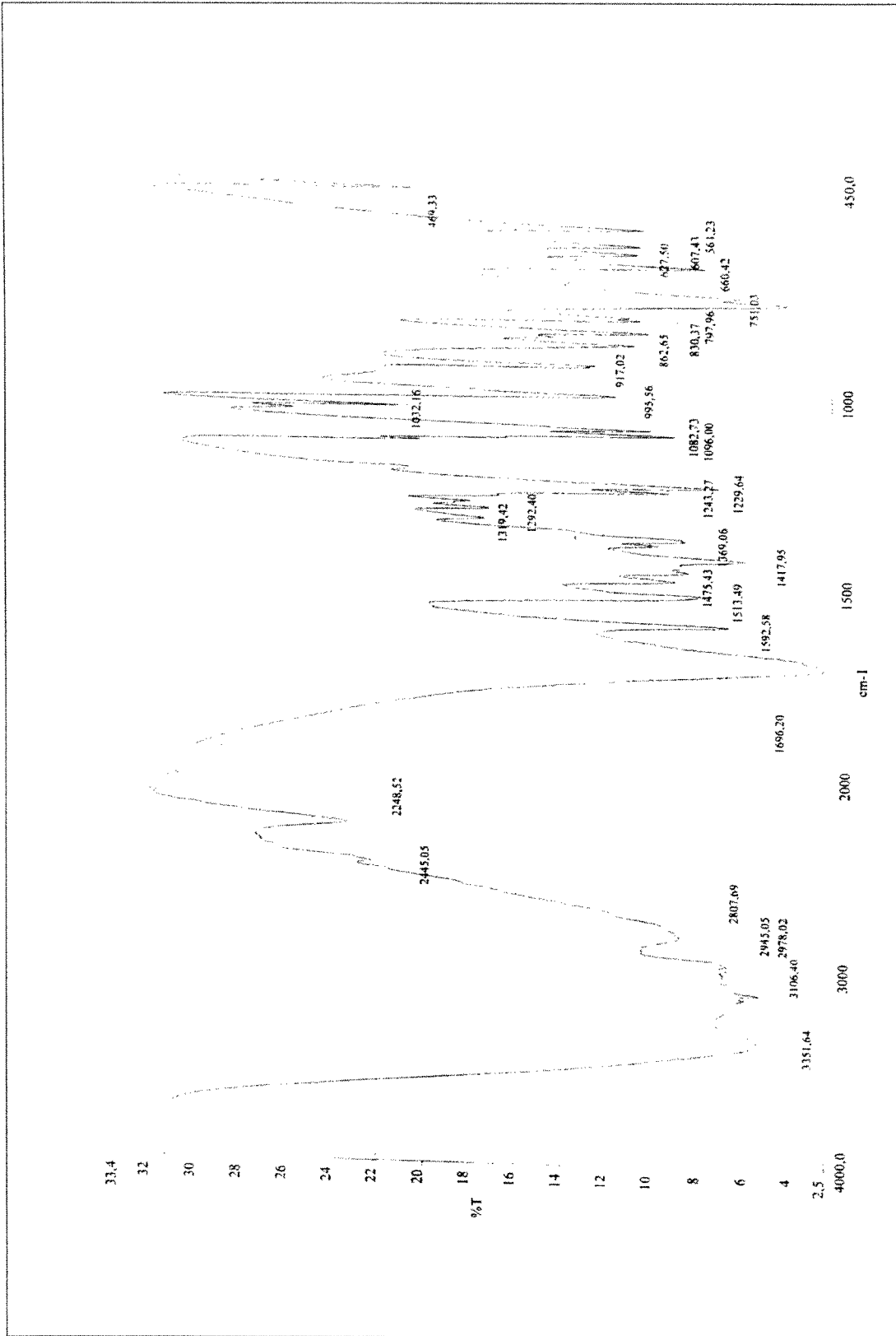
Ek Şekil 14: 81 nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu



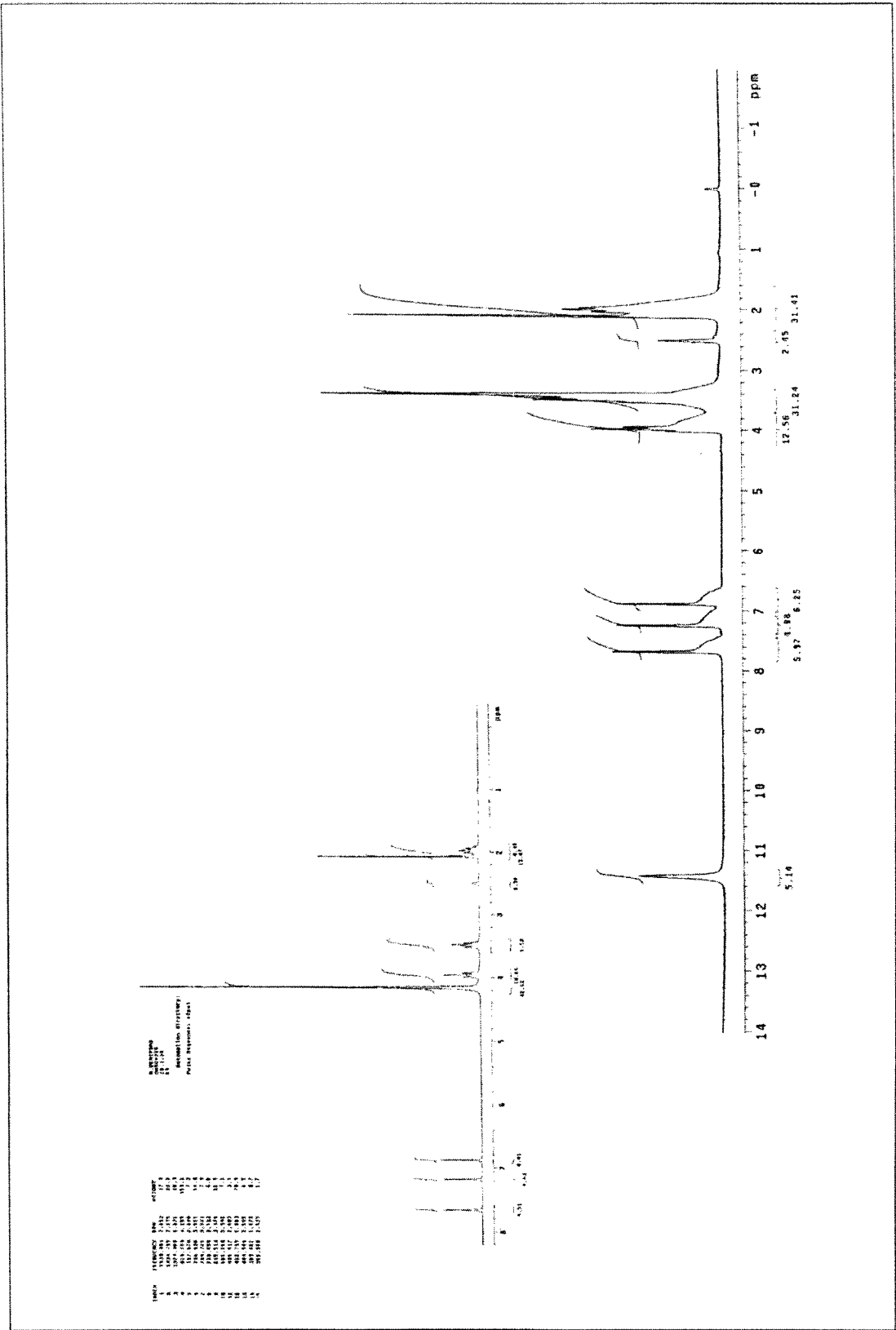
Ek Şekil 15 : 81 nolu Bileşiğin APT Spektrumu



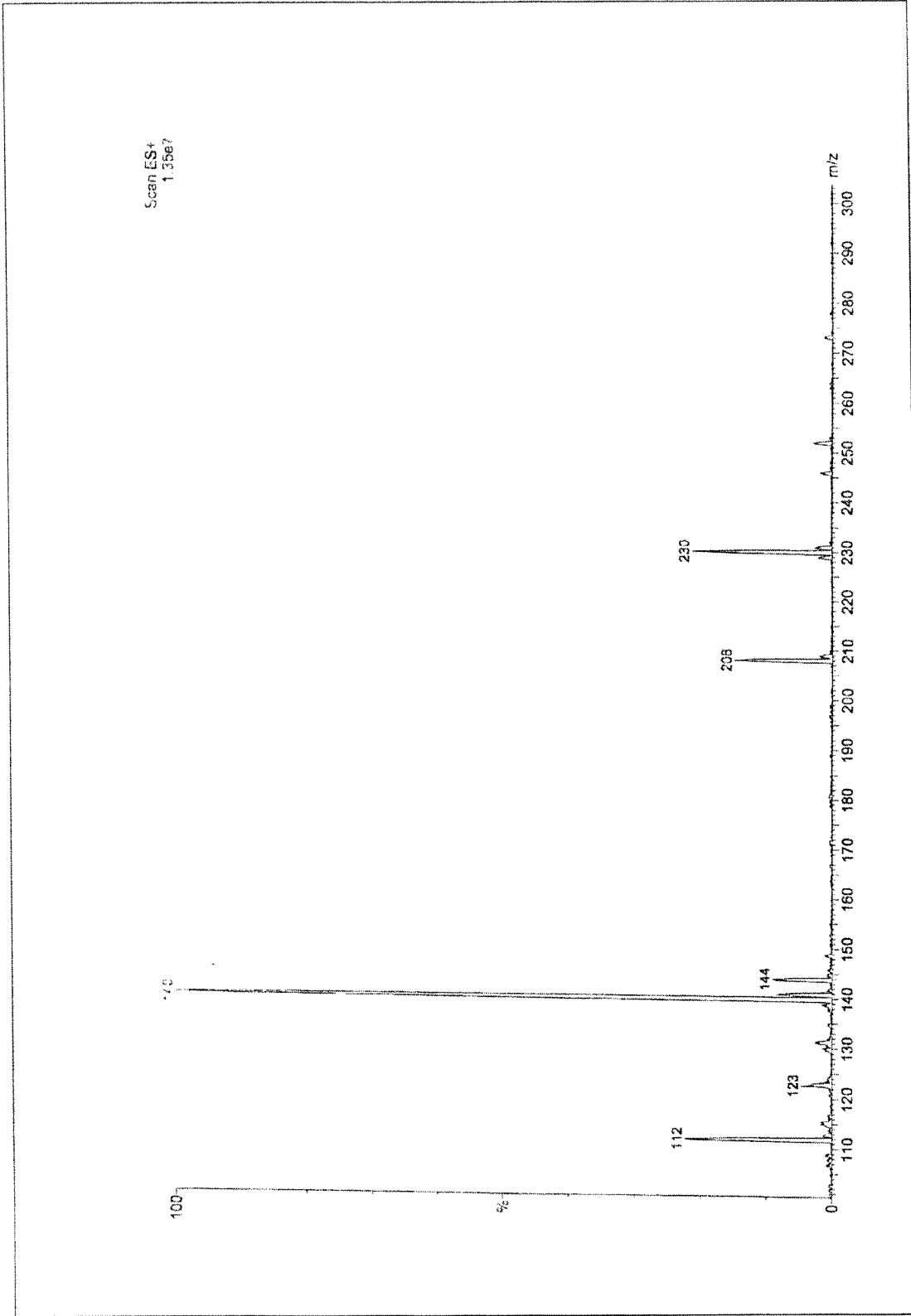
Ek Şekil 16 : 81 nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



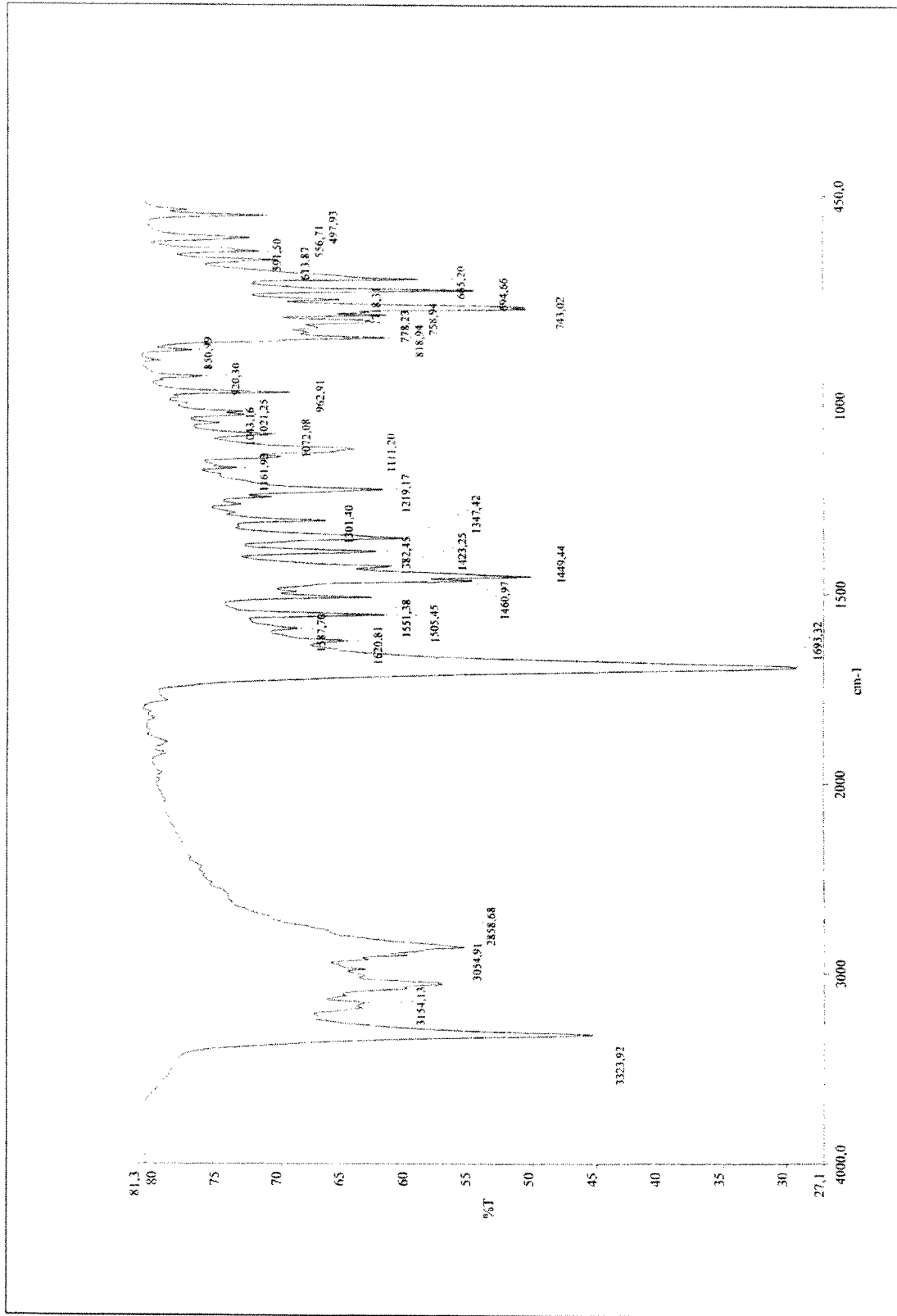
Ek Şekil 17 :84 nolu Bileşğin IR Spektrumu



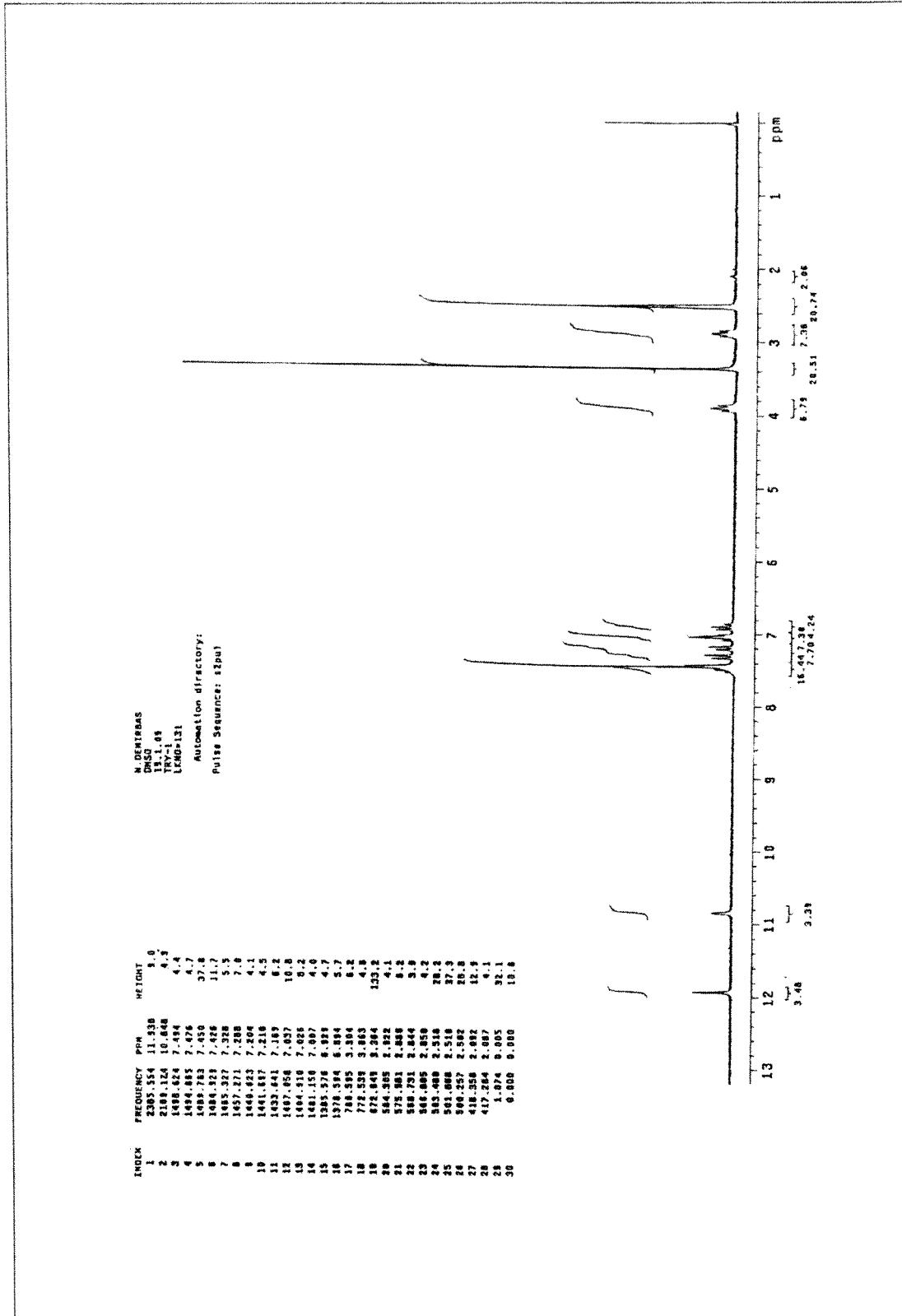
Ek Şekil 18 : 84 nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu

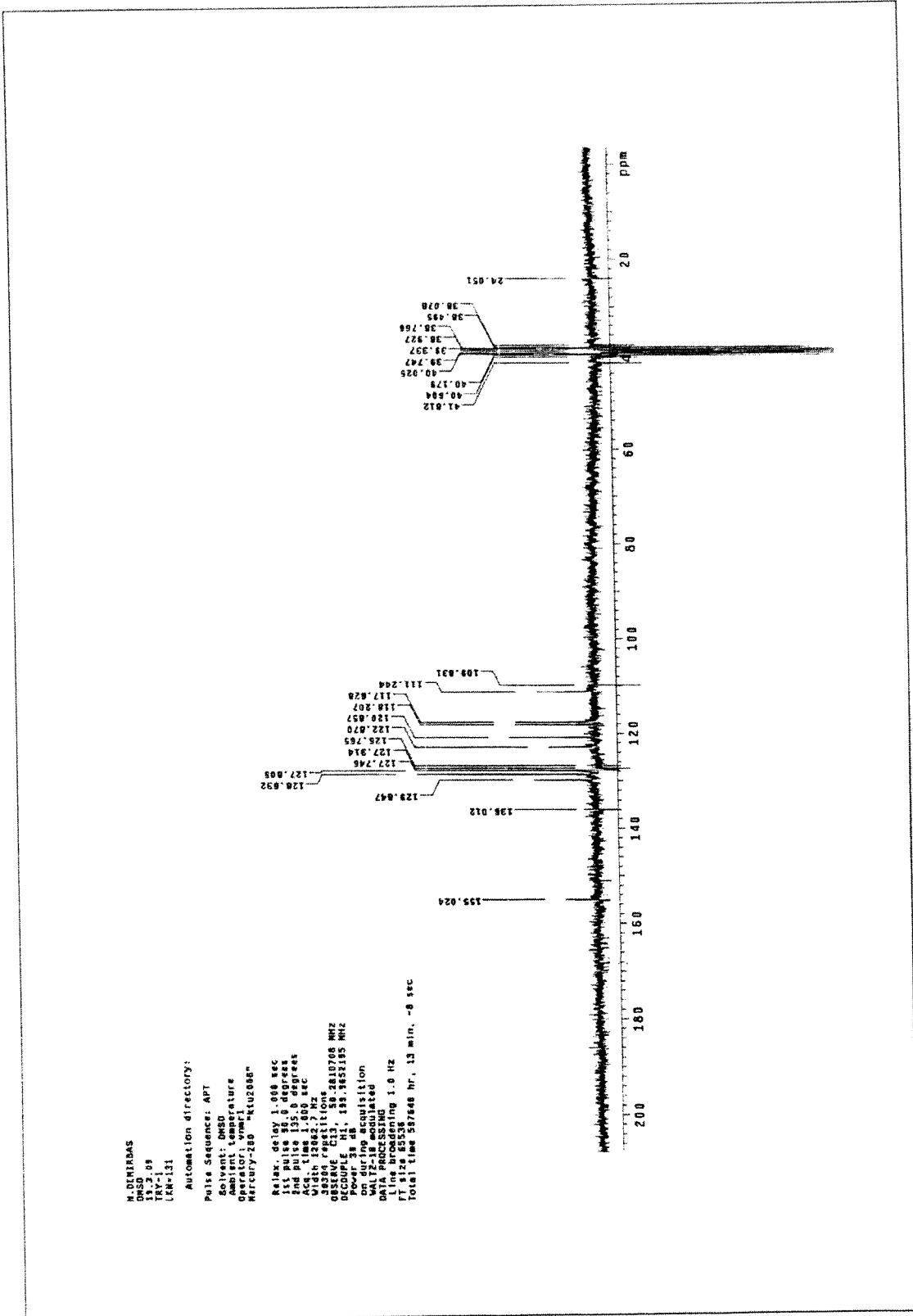


Ek Şekil 20 : 84 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

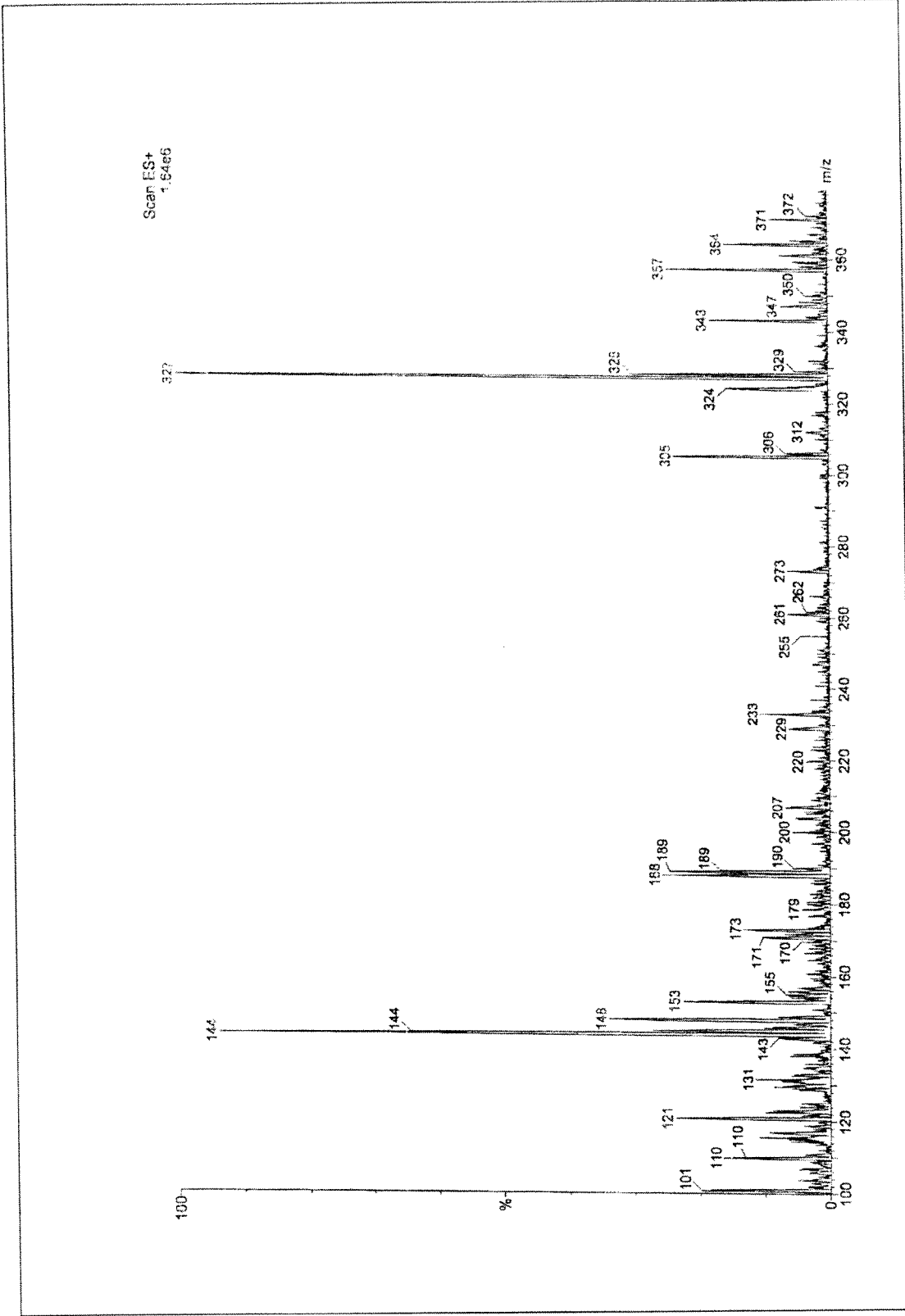


Ek Şekil 21 : 88 nolu Bileşiğin IR Spektrumu

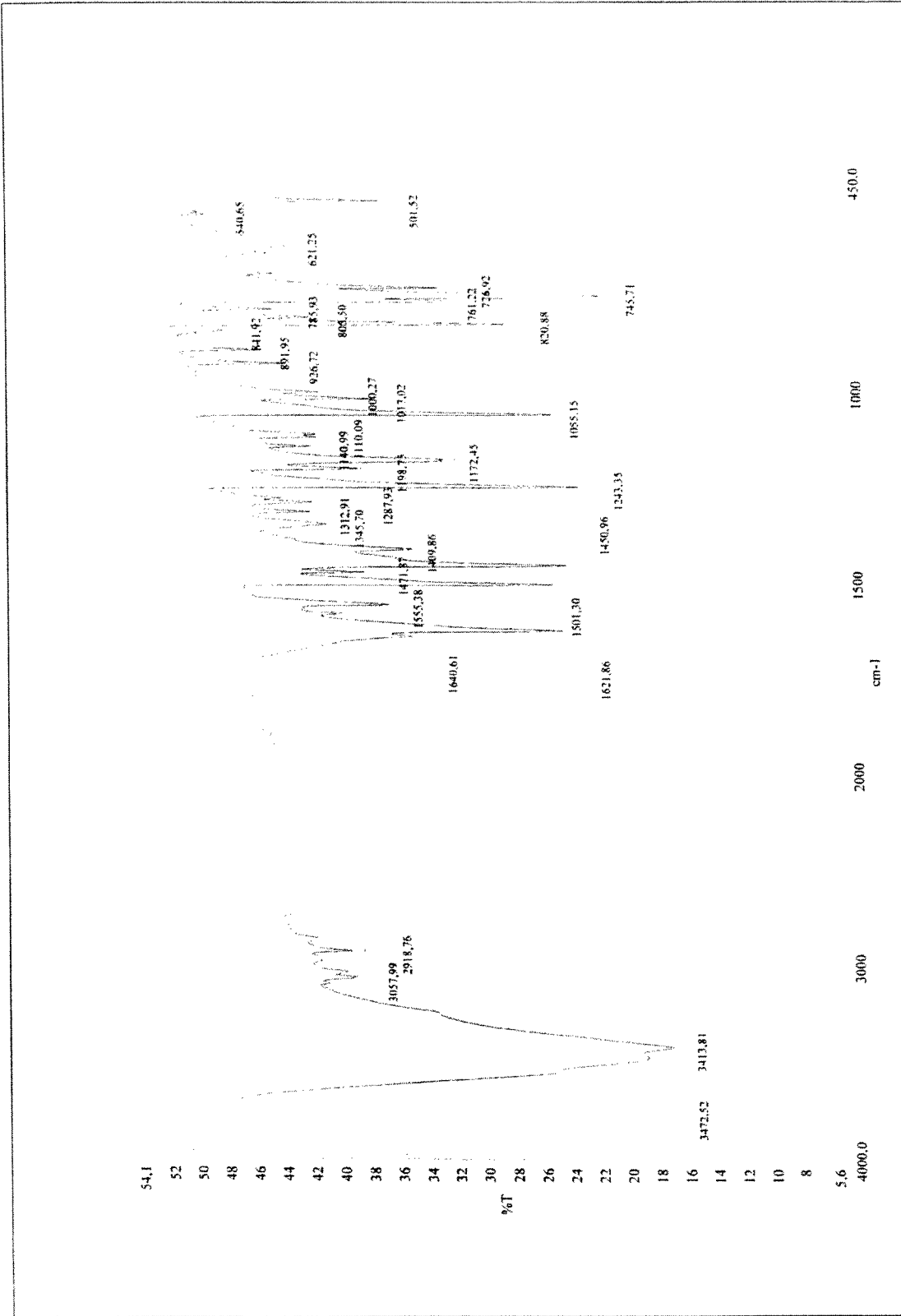
Ek Şekil 22 : 88 nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



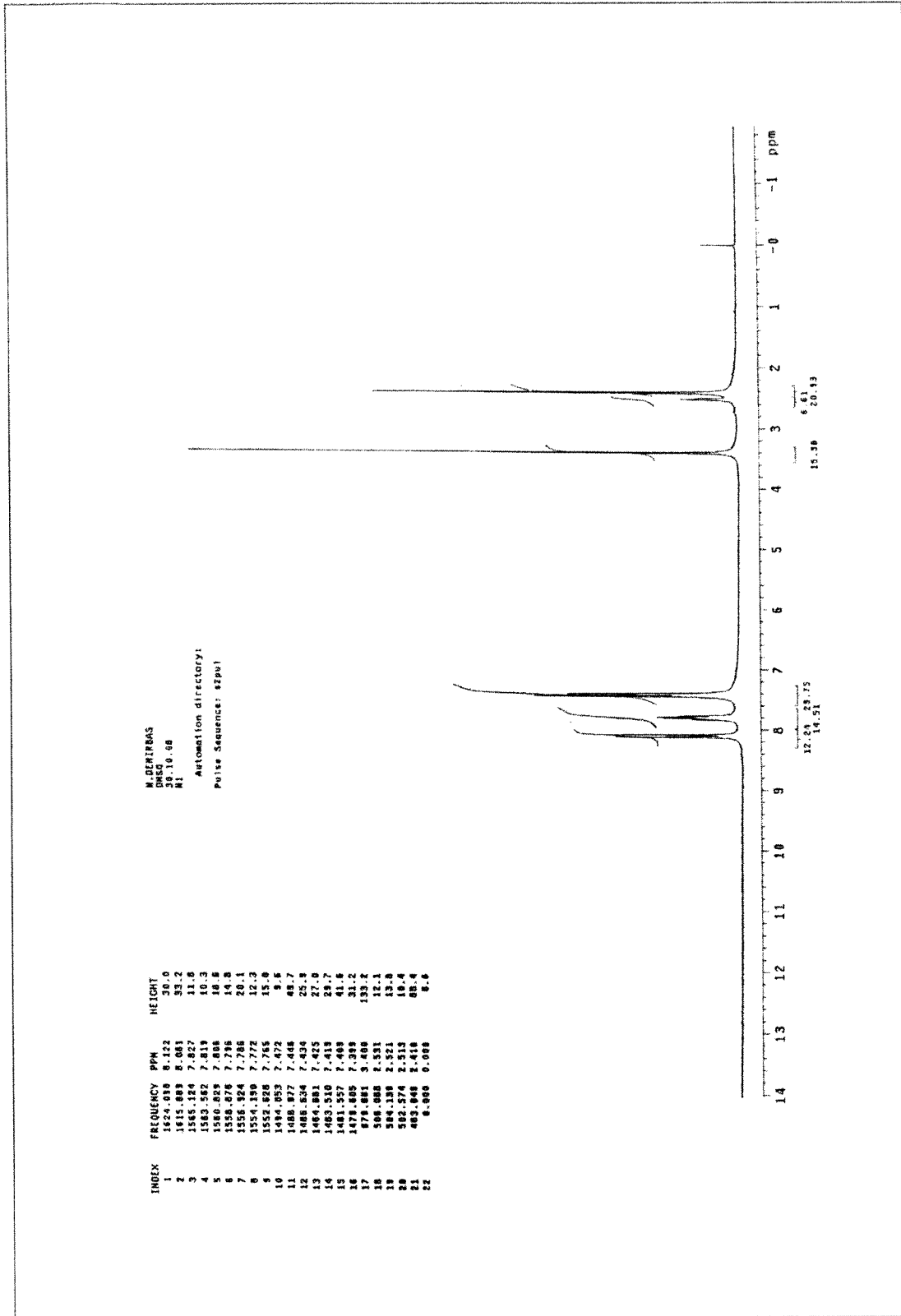
Ek Şekil 23 : 88 nolu Bileşğin APT Spektrumu

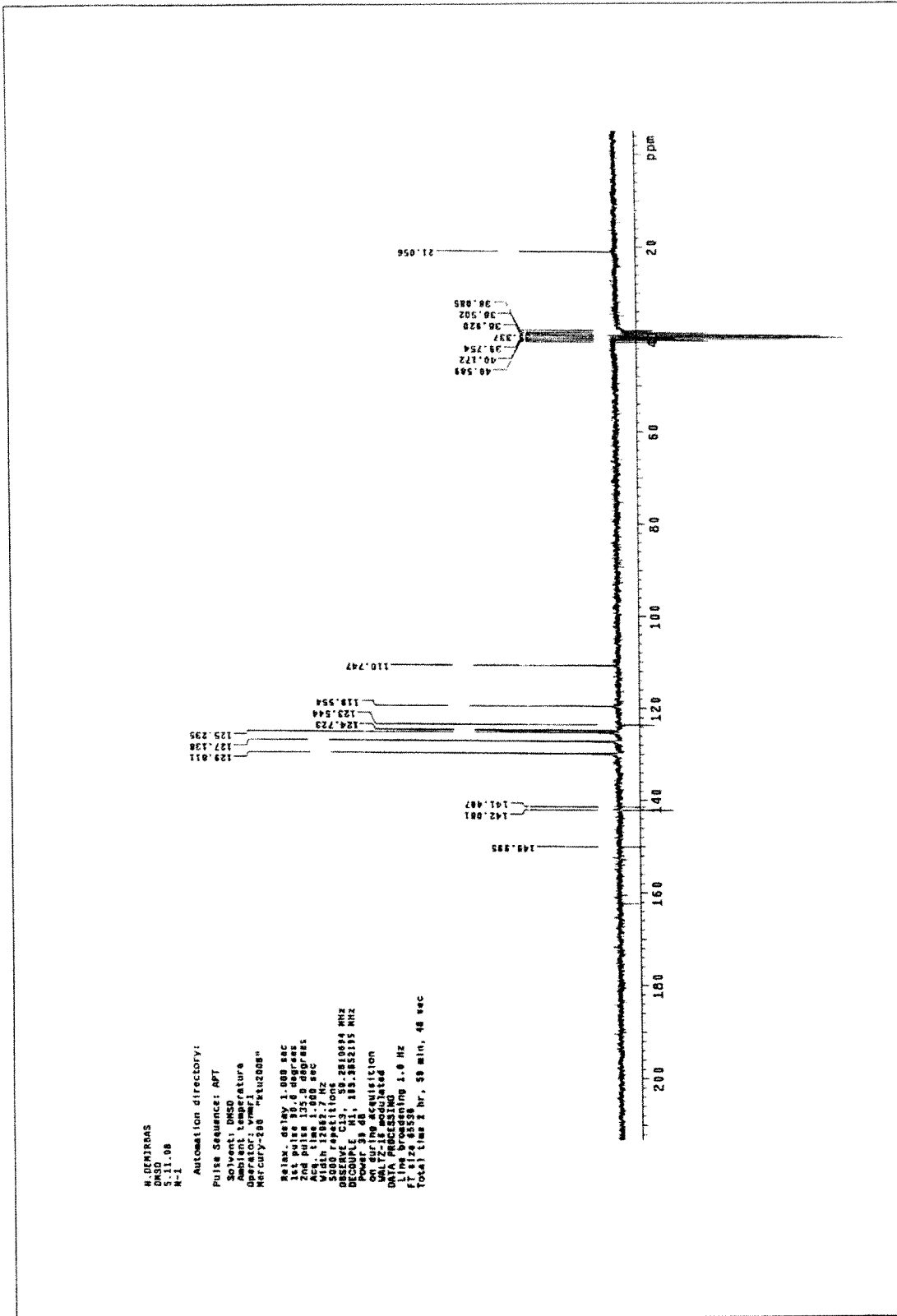


Ek Şekil 24 : 88 nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

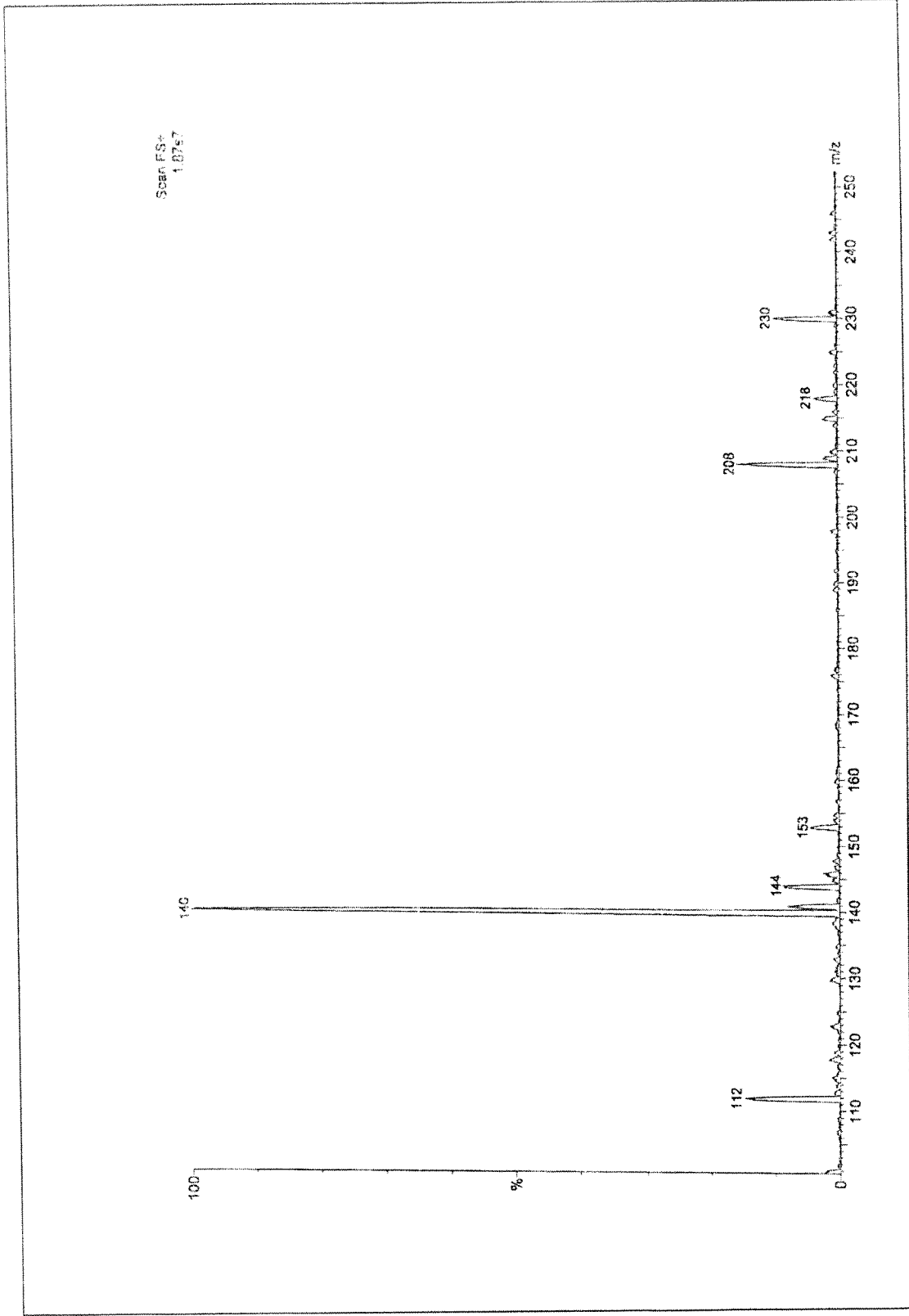


Ek Şekil 25 : 90 nolu Bileşiğin IR Spektrumu

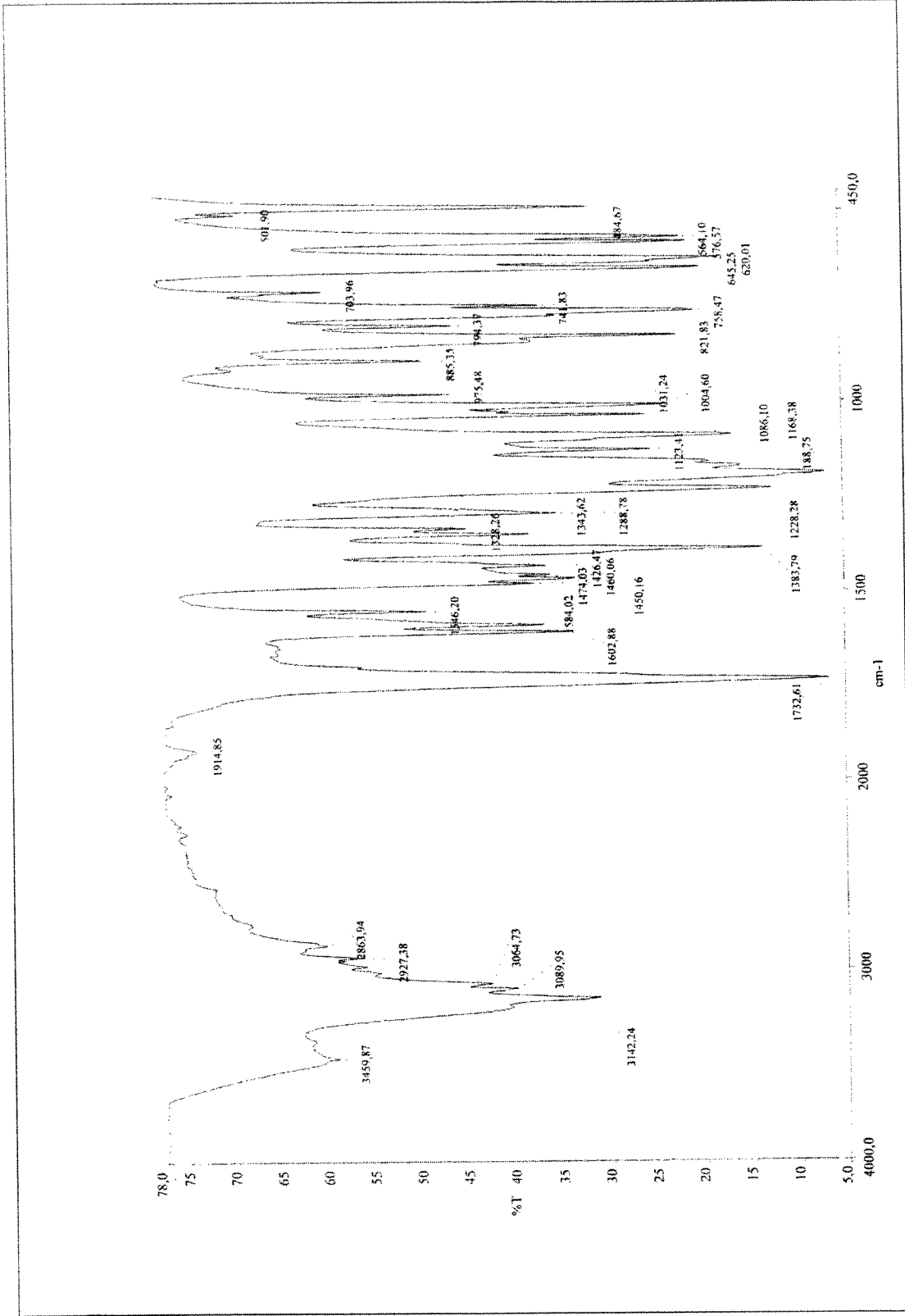

 Ek Şekil 26 : 90 nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



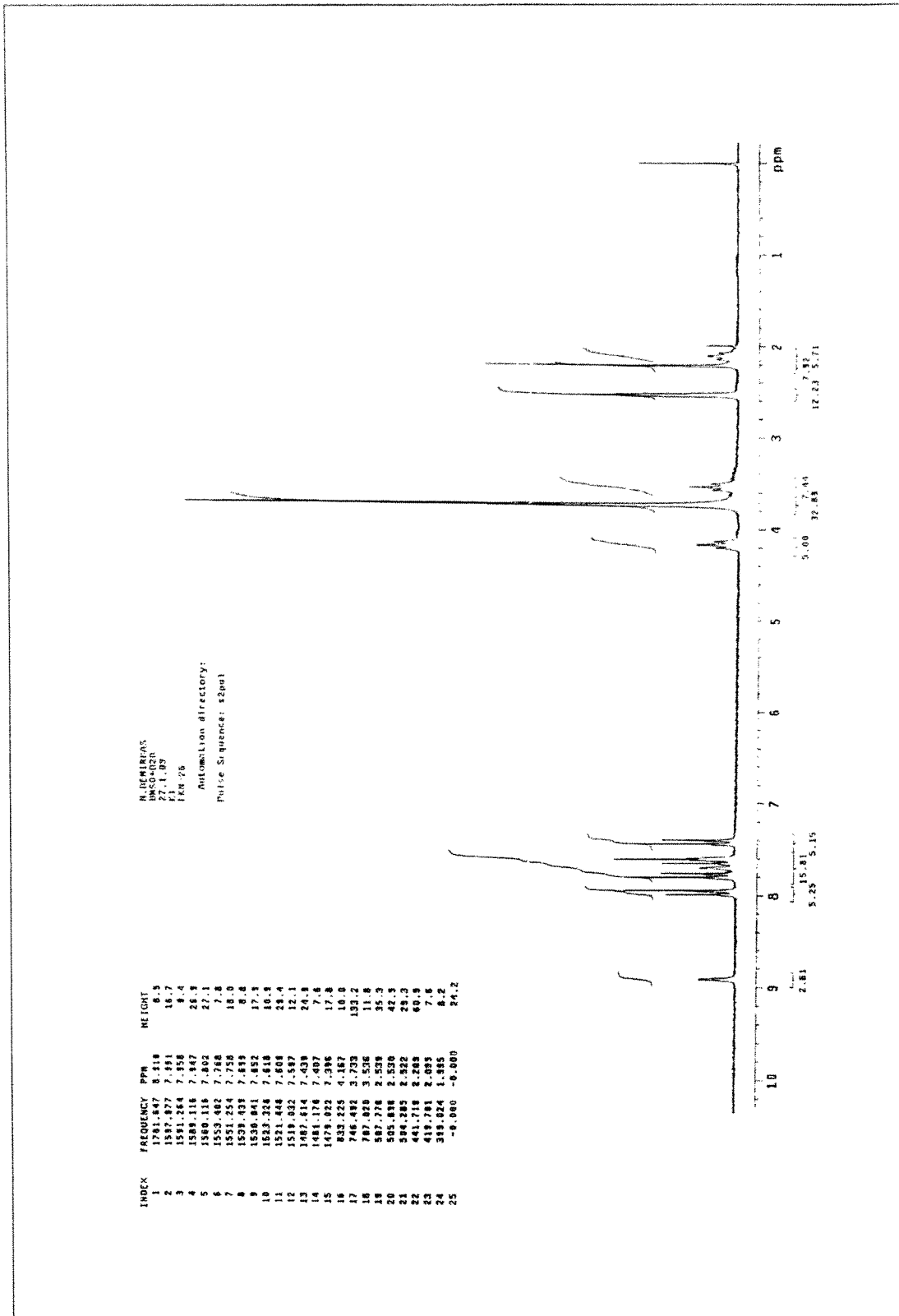
Ek Şekil 27 : 90 nolu Bileşğin APT Spektrumu

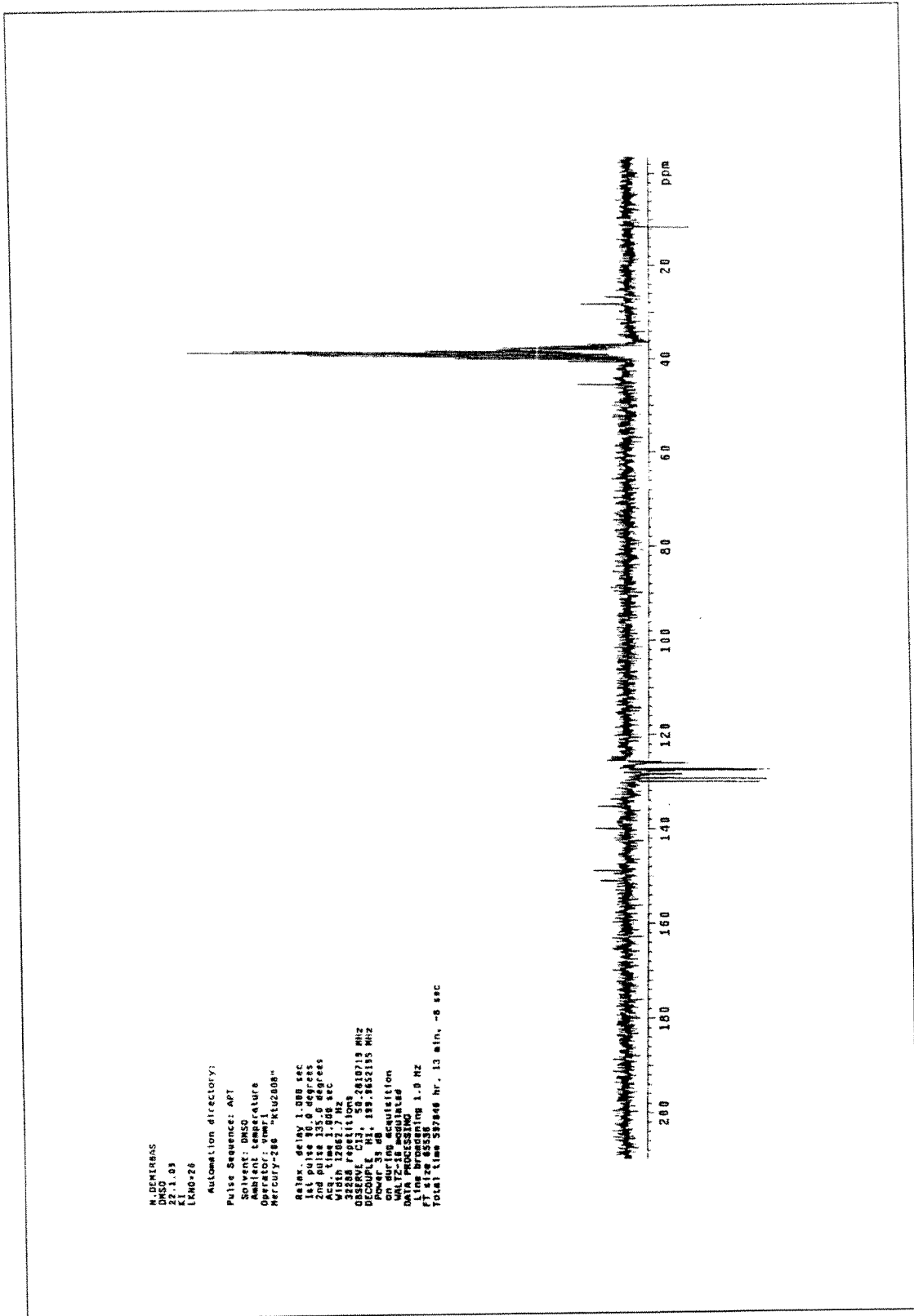


Ek Şekil 28 : 90 nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramu

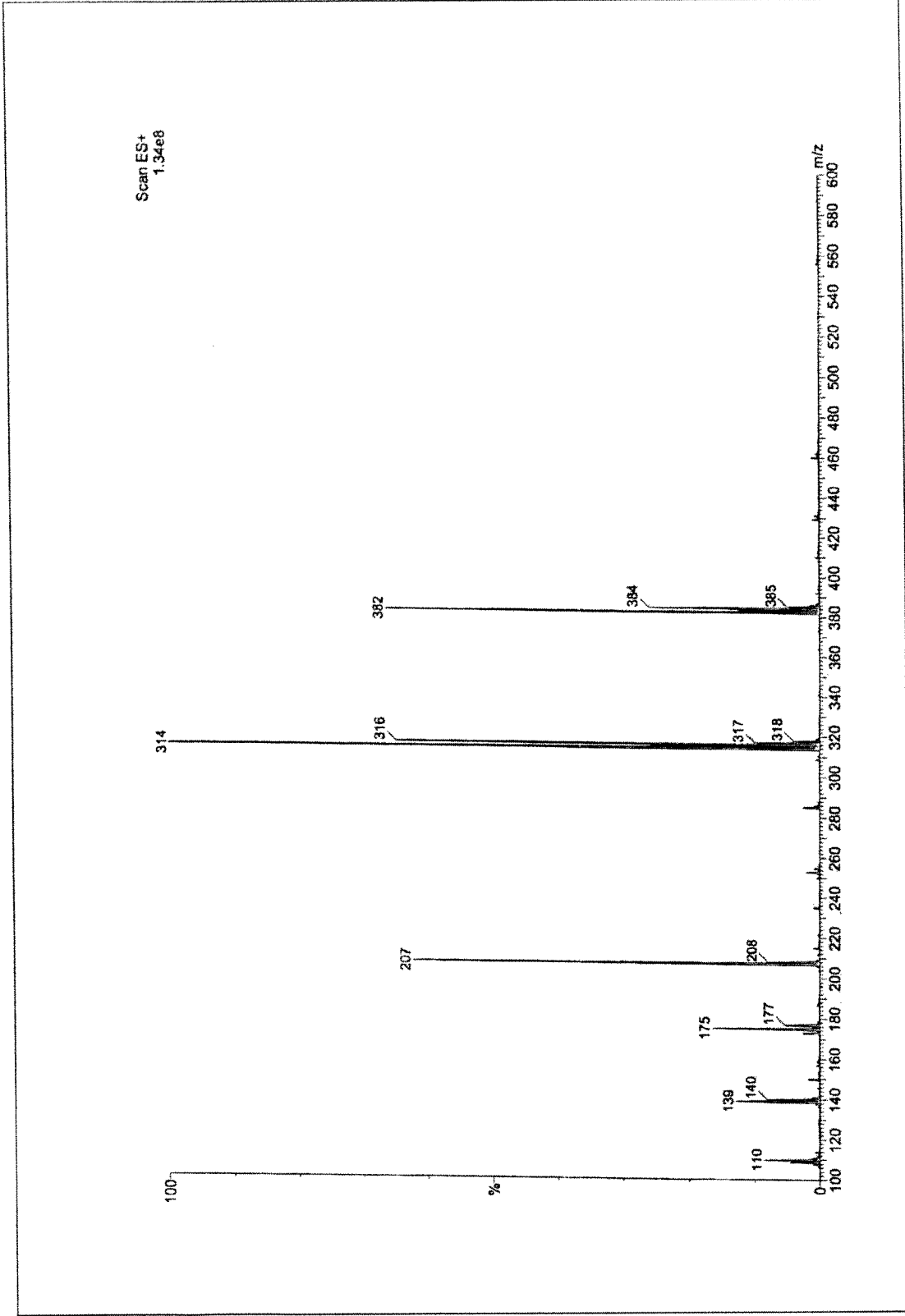


Ek Şekil 29 : 91 nolu Bileşiğin IR Spektrumu

Ek Şekil 30 : 91 nolu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu



Ek Şekil 31 : 91 nolu Bileşiğin APT Spektrumu



Ek Şekil 32 : 91 nolu Bileşimin Kütle Spektrogramı

ÖZGEÇMİŞ

14.01.1982' de Rize'de doğdu.İlk öğrenimini Engindere İlk Öğretim Okulu'nda , orta öğrenimini Çayeli Merkez Okulu'nda ve lise öğrenimini Çayeli Lisesi'nde tamamladı.1999 yılında Karadeniz Teknik Üniveritesi Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne başladı. 2003 yılında Kimyager unvanıyla mezun oldu.2003-2005 yılları arasında dersanelerde öğretmenlik yaptı.2005 yılında K.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Tezli Yüksek Lisansa başladı. İyi derecede ingilizce bilen Nesrin ÜNAL evli ve bir çocuk annesidir.