

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI 1,2,4 TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARIN
AYDINLATILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Sibel HAMZA

**AĞUSTOS 2009
TRABZON**

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI 1,2,4 TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARIN
AYDINLATILMASI**

Kimyager Sibel HAMZA

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

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 10.08.2009
Tezin Savunma Tarihi : 07.09.2009

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 başta Prof. Dr. Nurettin Yaylı olmak üzere tüm değerli Öğretim Üyelerine, laboratuvar çalışmalarına başladığım ilk günden itibaren göstermiş olduğu ilgiden dolayı Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a teşekkür ederim.

Akademik çalışmalarım süresince maddi ve manevi destekleriyle sürekli beni cesaretlendiren ve yanımda olan annem Cemile HAMZA ve babam Hüsnü HAMZA'ya çok teşekkür ediyorum.

Sibel HAMZA

Trabzon 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
SEMBOLLER DİZİNİ	X
1. GENEL BİLGİLER	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	20
2.1. 2-İzonikotinoil- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid (65).....	20
2.2. 2-Fenilamino-5-piridin-4-il-1,3,4-tiyadiazol (69).....	20
2.3. 4-Fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol (69).....	21
2.4. Etil [(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat (70).....	22
2.5. 2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazid (71).....	22
2.6. 2-[(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetil}- <i>N</i> - fenilhidrazinkarbotiyamid (72)	22
2.7. 4-Fenil-5- [(4-fenil-5-piridin-4-il-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil}-4 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-tiyol(73).....	23
2.4. 4-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metilenamino)-5-benzil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (77)	23
2.5. 4-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metilenamino)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3-on (78)	23
2.6. 4-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metilenamino)-5-alkil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-3-on (79)	24
2.7. 4-[(2-furilmetilen)amino]- 5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3- on (81).....	24
2.8. 2-Asetil-5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4- triazol-3- on (82)	25
3. BULGULAR.....	26
4. TARTIŞMA	31
5. SONUÇLAR	34
6. ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR	36

8. EKLER.....	39
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Bu çalışmada ilk olarak nikotinic asit hidrazidinin fenilizotiyosyanat ile reaksiyonundan *N*-alkil-2-(piridin-3-ilkarbonil)hidrazinkarbotiyoamid türevi elde edilmiştir. Bu bileşiğin H₂SO₄ ile reaksiyonu sonucu 2-fenilamino-5-piridin-4-il-1,3,4-tiyadiazol elde edilirken, NaOH, fenilaçilbormür ve kloroasetik asit ayrı ayrı uzun süreli ısıtılması ile 2-fenilamino-5-piridin-4-il-1,3,4-tiyadiazol elde edilmiştir. 2-fenilamino-5-piridin-4-il-1,3,4-tiyadiazol türevinin sırasıyla etilbromoasetat, hidrazinhidrat ve fenilizotiyosyanat ile reaksiyonu 2-{{[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetil}}-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid'in oluşumu ile sonuçlanmıştır. Bu bileşiğin de NaOH ile ısıtılma 4-fenil-5-{{[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil}}-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol bileşiğini vermiştir.

Literatürde bildirilen yöntemlere göre elde edilen ve daha ileri reaksiyonlar için aktif ara ürünler olan dört çeşit 1,2,4-triazol-3-on bileşiği indol-3-karbaldehit ve furfural ile reaksiyona sokulmuş ve 4-(substitüemetilenamino)-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşikleri elde edilmiştir.

Bunlara ek olarak, yine bu çalışmada sentezlenen bileşik olan 5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on asetik anhidrit ile reaksiyonu incelenmiş ve 2-asetil-5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği elde edilmiştir.

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

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, imin bağı, izoniazid, karbotiyoamid, indol-3-karbaldehit, furfural

SUMMARY

Synthesis Of Some 1,2,4-Triazole Derivatives And Identification Of Their Structures

In the present study, first of all, the synthesis of *N*-alkyl-2-(pyridin-3-ylcarbonyl)hydrazinecarbothioamide was performed from the reaction of isonicotinic acid hydrazide with phenylisothiocyanate. The reaction of this compound with H₂SO₄ afforded 2-phenylamino-5-pyridin-4-yl-1,3,4-thiadiazole. On the other hand, the treatment with NaOH, 4-chloro phenacylbormide or chloroacetic acid yielded 2-phenylamino-5-pyridin-4-yl-1,3,4-thiadiazole. The reaction of latter compound with etilbromoacetate, hydrazinehidrate and phenylisothiocyanate, respectively, resulted in the formation of 2-{{(4-phenyl-5-pyridin-4-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetyl}-*N*-phenylhydrazine carbothioamide. The treatment of this product with NaOH produced 4-phenyl-5-{{(4-phenyl-5-pyridin-4-yl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]methyl}-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol.

4-(Substituemetilenamino)-5-alkil-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on compounds were obtained from the reaction of various 4-amino-5-alkil-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ones with indol-3-carbaldehyde or furfural. The synthesis of 2-acetyl-5-(4-chlorobenzyl)-4-[(2-furilmethylene)amino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one was performed from the reaction of 5-(4-chlorobenzyl)-4-[(2-furilmethylene)amino]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one with acetic anhydride.

The structures of newly synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopic methods.

Key Words: 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, imine bond, isoniazide, carbothioamide, indol-3-carbaldehyde, furfural

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek Şekil 1. 65 Bileşiğinin IR spektrumu	40
Ek Şekil 2. 65 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	41
Ek Şekil 3. 65 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	42
Ek Şekil 4. 68 Bileşiğinin IR spektrumu	43
Ek Şekil 5. 68 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	44
Ek Şekil 6. 68 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	45
Ek Şekil 7. 69 Bileşiğinin IR spektrumu	46
Ek Şekil 8. 69 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	47
Ek Şekil 9. 69 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	48
Ek Şekil 10. 70 Bileşiğinin IR spektrumu	49
Ek Şekil 11. 70 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	50
Ek Şekil 12. 70 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	51
Ek Şekil 13. 71 Bileşiğinin IR spektrumu	52
Ek Şekil 14. 71 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	53
Ek Şekil 15. 71 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	54
Ek Şekil 16. 72 Bileşiğinin IR spektrumu	55
Ek Şekil 17. 72 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Ek Şekil 18. 72 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	57
Ek Şekil 19. 73 Bileşiğinin IR spektrumu	58
Ek Şekil 20. 73 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	59
Ek Şekil 21. 73 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	60
Ek Şekil 22. 77 Bileşiğinin IR spektrumu	61
Ek Şekil 23. 77 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	62
Ek Şekil 24. 77 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	63
Ek Şekil 25. 78 Bileşiğinin IR spektrumu	64
Ek Şekil 26. 78 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	65
Ek Şekil 27. 78 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	66
Ek Şekil 28. 79 Bileşiğinin IR spektrumu	67
Ek Şekil 29. 79 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	68
Ek Şekil 30. 79 Bileşiğinin ¹³ C spektrumu	69
Ek Şekil 31. 81 Bileşiğinin IR spektrumu	70

Ek Şekil 32.	81 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	71
Ek Şekil 33.	81 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	72
Ek Şekil 34.	82 Bileşiğinin IR spektrumu	73
Ek Şekil 35.	82 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	74
Ek Şekil 36.	82 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	75

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri	26
Tablo 2. Yeni sentezlenen bileşiklerin IR verileri (KBr, cm-1)	27
Tablo 3. Yeni sentezlenen bileşiklerin ¹ H NMR verileri (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ ppm)	28
Tablo 4. Yeni sentezlenen bileşiklerin ¹³ C NMR verileri (DMSO- <i>d</i> ₆ , δ/ ppm)	29

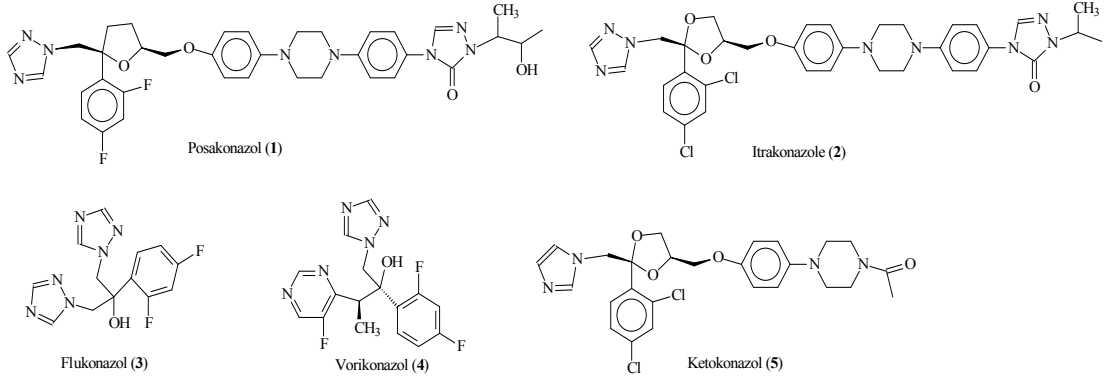
SEMBOLLER DİZİNİ

- ν : Dalga sayısı (cm^{-1})
 δ : Kimyasal Kayma (ppm)
J : Etkileşme sabiti

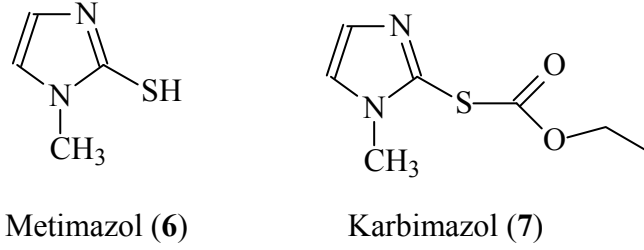
1. GENEL BİLGİLER

Son 25 yıldan beri, mikroorganizmaların halen kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç, bütün Dünya’da alarm verici seviyelere ulaşmış bulunmaktadır. Bu direncin gelişmesinde kanser tedavisi gören, organ nakli geçiren veya HIV virüsü taşıyıcıları gibi bağışıklık problemi olan kişilerin sayısındaki artışın da önemli katkısı bulunmaktadır [1-4]. Örneğin tüberküloz her ne kadar tedavi edilebilir bir enfeksiyon ise de dünyada hala en çok ölüme yol açan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünya üzerindeki insanların 3 te biri Mycobacterium Tuberculosis ile enfekte olmuş durumdadır. Global Alliance’ın araştırmaları ise dünyada her yıl yaklaşık 8-10 milyon kişinin tüberküloza yakalandığını ve bu olgulardan 3 milyonunun ölüm ile sonuçlandığını göstermektedir [1-4]. Bu nedenle, Multi Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR TB) bütün dünya için giderek artan önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. MDR TB terimi, ticari olarak kullanılan anti tüberküloz ilaçlarının bir veya birkaçına karşı dirençli mikroorganizmaların yol açtığı tüberküloz olarak tanımlanmaktadır [5-7]. Bu önemli sağlık problemi, bugün için direnç geliştirmiş patolojik mikroorganizmalara karşı etkili olan yeni antibiyotik sınıflarının geliştirilmesini bir zorunluluk haline getirmiştir

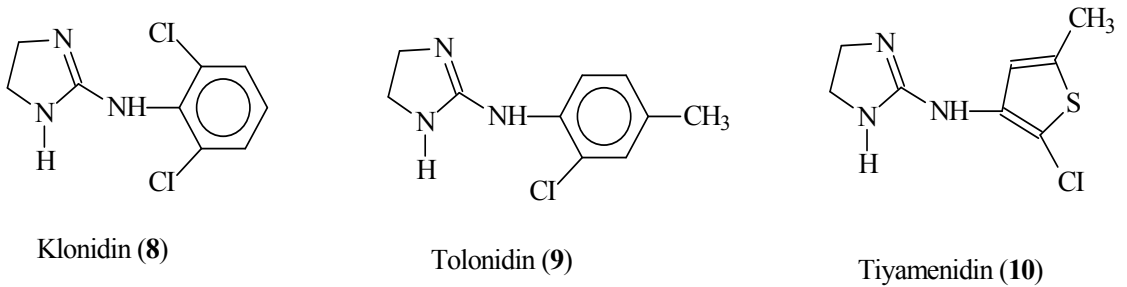
Yapılarında bir azol halkası içeren bileşiklerin sentezi, gösterebildikleri değişik farmakolojik etkilerden dolayı giderek artan bir ilgi görmektedir. Örneğin, halen mantar tedavisinde ilaç olarak kullanılmakta olan İtrakonazol (1), Posakonazol (2), Flukonazol (3) ve Vorikonazol (4) isimli bileşikler yapılarında birer 1,2,4-triazol halkası içerirken benzer yapıda bileşik olan ve aynı amaçla kullanılan Ketokonazol (5) yapısında bir imidazol halkası içermektedir



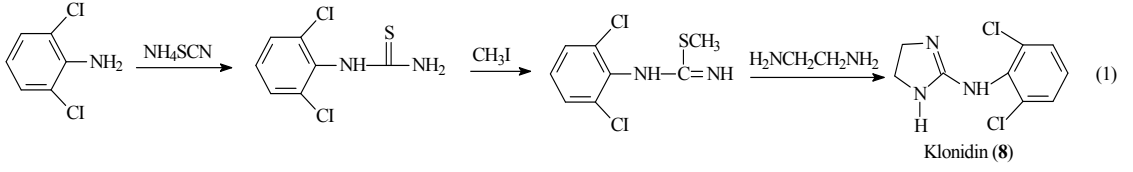
İmidazol halkası içeren ve antitroidal ilaç olarak kullanılmakta olan iki bileşik Metimazol (Tiyamazol, 1-metil-2-merkaptimidazol) (6) ve Karbimazol (1-metil-2-etoksikarboniltiyoiimidazol) (7)'dür [8].



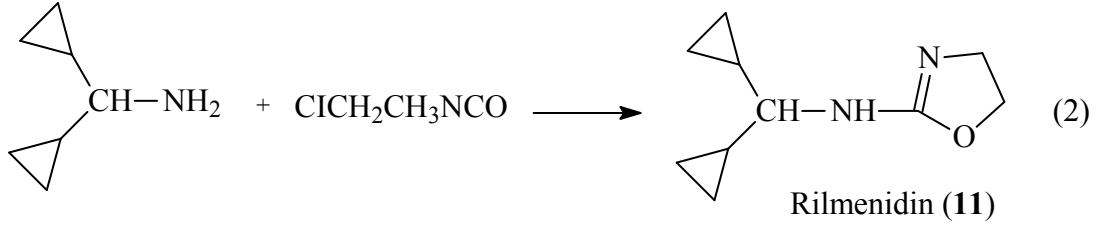
İmidazol halkası ayrıca kısmen indirgenmiş halde antihipertansif ilaçların yapısında yer almaktadır ve α -reseptör etkileri ile merkezi sinir sistemi üzerine etki göstermektedir. Örneğin klonidin (2-[2,6-diklorofenil]amino]-2-imidazolin (8), tolonidin (2-(2-kloro-4-metilfenil)amino)-2-imidazolidin (9), tiyamenidin 2-[(2-kloro-4-metil-3-tiyenil)amino]-2-imidazolin (10) halen antihipertansif amaçlarla kullanılmakta olan ilaçlardır ki bunlardan tiyamenidinin yapısında ikinci bir heterosiklik halka olarak tiyofen halkasının varlığı dikkati çekmektedir [8].



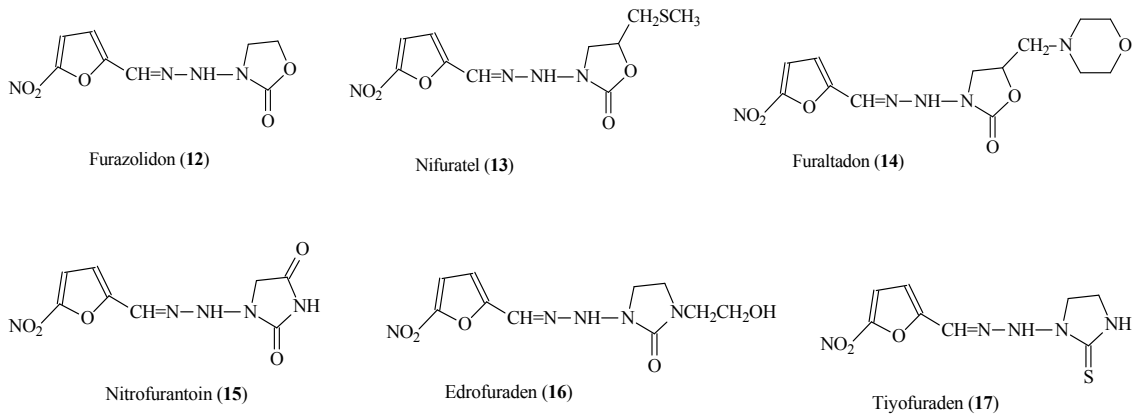
Bu bileşiklerden örneğin klonidinin sentezi 2,6-dikloroanilinden başlayarak yapılmaktadır. Bu yöntemde imidazolin halkası 2,6-dikloroanilin amonyum tiyosyanat ile reaksiyonundan elde edilen tiyöüre türevinin metillendirilmesi ile oluşan izotiyöürenin etilendiamin ile halka kapanmasına uğratılması ile elde edilmektedir (Denklem 1) [8].



Hipertansiyon tedavisinde kullanılmakta olan bir diğer bileşik (2-disiklopropilmetilamino-2-oksazolin yapısında olan Rilmenidin (11) isimli ilaç imidazol yerine bir oksazolin halkası içermektedir. Bu bileşikteki oksazolin halkası, disiklopropilmetilamindeki amino grubunun halka 2-kloroetilizosyanat ilke halka kapanmasına uğratılması sonucu oluşturulmaktadır (Denklem 2) [8].

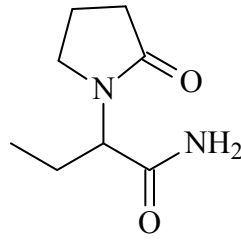


İmidazol veya oksazol halkalarının birini tamamen indirgenmiş halde içeren Furazolidon (3-[(5-nitrofurfuriliden)amino]-2-oksazolidinon) (12), Nifuratel (5-[(metiltiyometil)-3-[(5-nitrofurfuriliden)amino]-2-oksazolidinon) (13), Furaltadon {(-)-5-morfolinometyl-3-[(5-nitrofurfuriliden)amino]-2-oksazolidinon} (14), nitrofurantoin {(5-nitrofurfurilidenamino)hidantoin} (15) edrofuraden (1-(2-hidroksietil)-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-imidazolidinon) (16) ve Tiyofuraden (3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-imidazolidintion) (17) isimli bileşikler, antiseptik ilaçların önemli bir sınıfı olan nitrofuran türevi ilaçlardır ve daha çok dahili antiseptik olarak (bağırsak, üriner sistem antiseptiği vs) kullanılmaktadır [8].

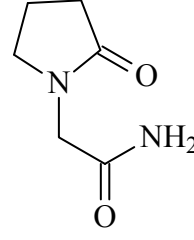


İmidazol halkası ile yakından ilişkili bir diğer azol halkası olan pirrol halkasını tamamen indirgenmiş halde içeren pirrolidon türevleri de bazı nootrop (algılamayı düzenleyici) ilaçların yapısında yer almaktadırlar. Bu tip ilaçlara örnek olarak verilecek iki

bileşik olan Prasetam (18) ve Oksirasetam (19) bilinç azalması sonucu ortaya çıkan dikkat ve konsantrasyon eksikliğini giderilmesi amacıyla kullanılmakta olan ilaçlardır [8].

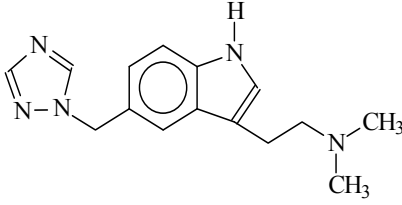


Prasetam (18)

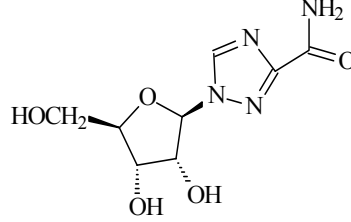


Oksirasetam (19)

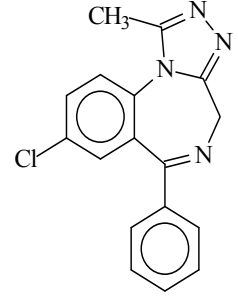
1,2,3 ve 4 nolu bileşiklere ilaveten 1,2,4-triazol halkası terapötik bakımdan önemli daha birçok ilacın yapısında yer almaktadır. Örneğin Ribavirin (antiviral), Rizatriptan (antimigraine), Alprazolam (anxiolytic) bunların en iyi örnekleridir..



Rizatriptan (20)

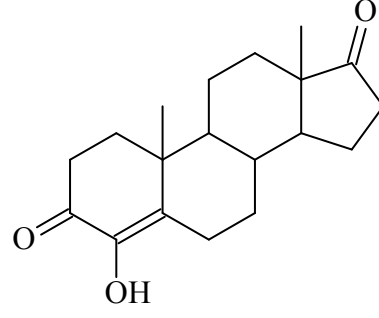


Ribavirin (21)



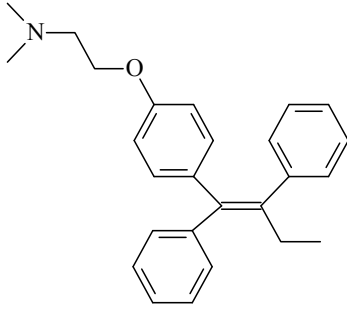
Alprazolam (22)

Dünyada en çok ölümlerle sonuçlanan hastalıklardan bir diğeri olan kanserin tedavisi için de değişik yöntemler geliştirilmiş ve bu bağlamda anti kanser aktivite gösteren ve kimyasal olarak çok değişik strüktürlere sahip bileşikler sentez edilmiştir. Özellikle postmenapozal kadınlarda ortaya çıkan meme kanserleri hormon kaynaklıdır ve bu hormonlar içinde östradiol önemli rol almaktadır. Kanserli hücreler içinde östrojen iki farklı yol ile oluşmaktadır. Bunlar kısaca aromataz yolu ve sulfataz yoludur. Dolayısıyla bu iki enzimi inhibe eden bütün bileşikler potansiyel terapötik bileşikler olarak düşünülmektedir. Sülfataz inhibitörleri genellikle steroidal yapıya sahiptir tamoxifen gibi ve vücutta önemli yan etkiler gösteren bileşiklerdir [9-11]. Bu amaçla kullanılmakta olan bir bileşik formestan (4-hidroksiandrostat-4-en-3,17-dion)'dur [8].

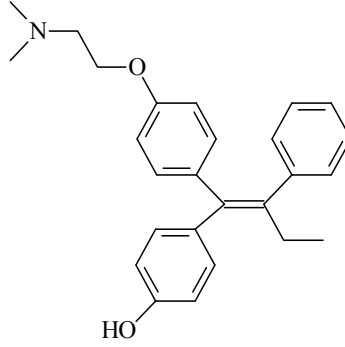


Formestan (23)

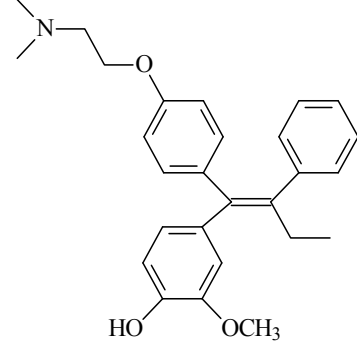
Bir diğ er sulfataz inhibitörü Tamoksifen'dir.



Tamoxifen (24)



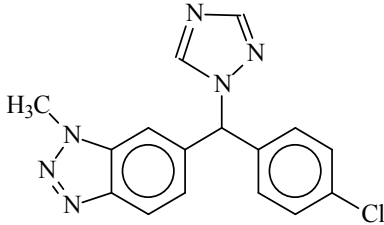
4-Hidroksi tamoxifen (25)



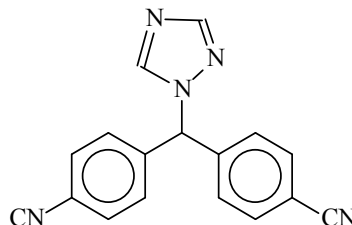
4-Hidroksi-3-metoksi tamoxifen (26)

Aromataz inhibitörlerinin ise meme kanseri tedavisinde Tamoksifene göre üstünlüklere sahip oldukları bildirilmiştir. Aromataz inhibitörleri de iki sınıfa ayrılmaktadır: Konpetitif inhibitörler: bunlar enzimin aktif bölgesi ile apolar etkileşmektedir (van der waals) ve inaktivatörler: bunlar da enzimle kovalent bağ oluşturarak enzimi deaktive etmektedir.

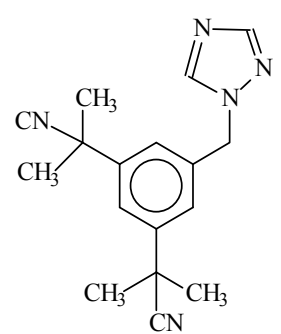
Bir 1,2,4-Triazol türevi olma özelliğine sahip bileşikler olan Vorozole, Letrozole ve Anastrozole ise halen meme kanserinin tedavisinde kullanılan önemli aromataz inhibitörleridir. Yapılarındaki azot atomları üzerindeki elektron çiftlerini kullanarak aromataz enzimleri ile kovalent bağ yaptıkları ve böylece enzimi inhibe ettikleri bilinmektedir [9-11].



Vorozol (27)

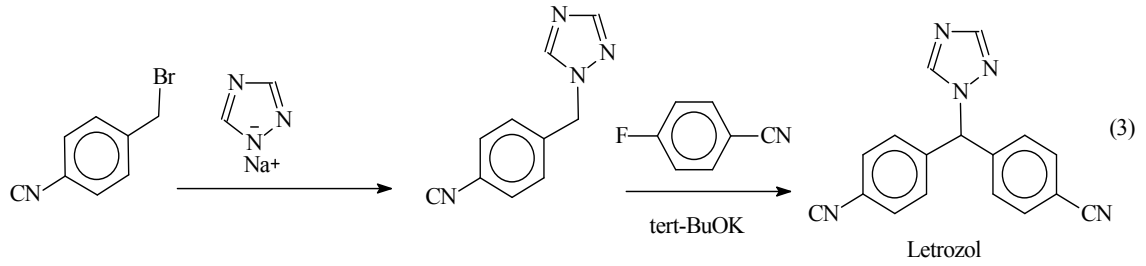


Letrozol (28)

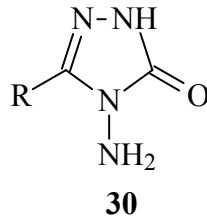


Anastrozol (29)

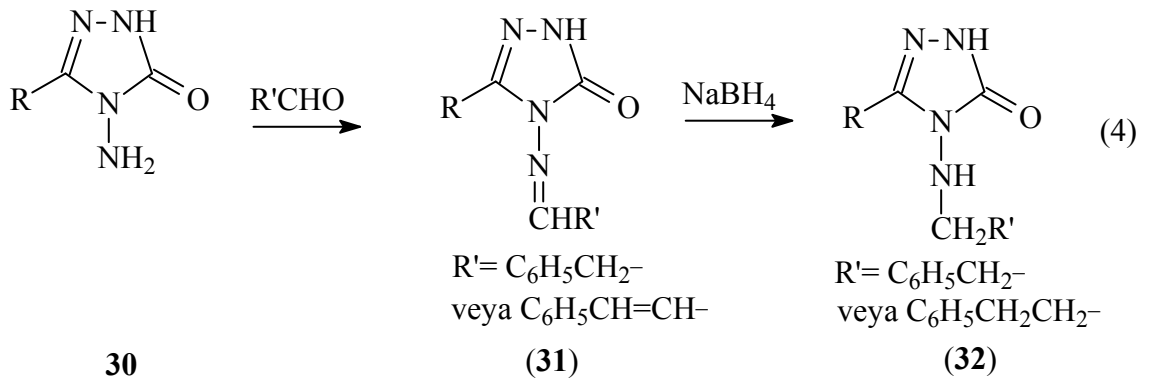
Bu bileşiklerden Letrozol 4-bromometilbenzonitrilden başlanarak sentezlenmektedir (Denklem 3) [8].



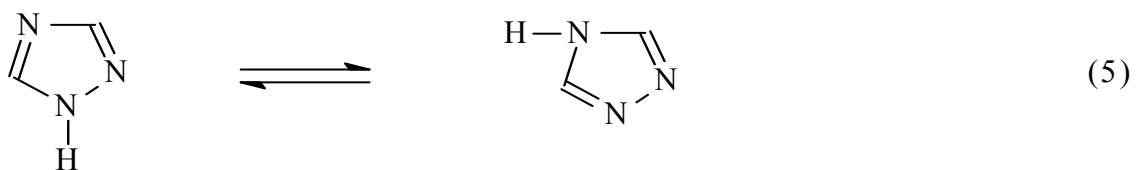
1,2,4-triazol-5-on halkası içeren çok sayıda birleşik de çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren bileşikler olarak sentez edilmiştir. Bunlar içinde **30** bileşiğinde 4 pozisyonundaki amino grubunun alkilidenamino grubuna dönüşümünün antitümör özelliğe sahip olabileceği bildirilmiştir [12].



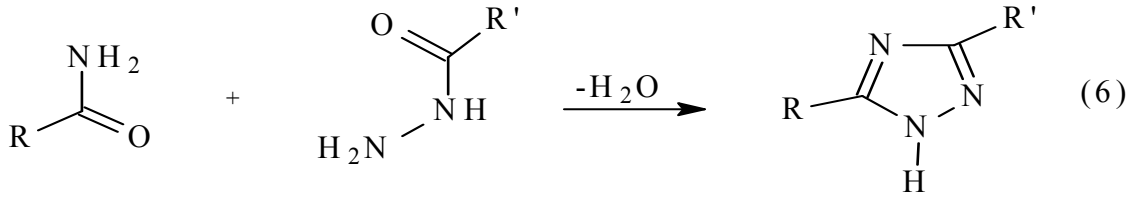
Bu tip bileşiklerin çeşitli aldehitlerle reaksiyonlarından elde edilen Schiff bazları ve bunların azometin grubunun seçimli olarak indirgenmesi ile elde edilen ürünler antitümör özelliğe sahip bileşikler olarak yakın zamanlarda sentezlenmiştir (Denklem 4) [13]



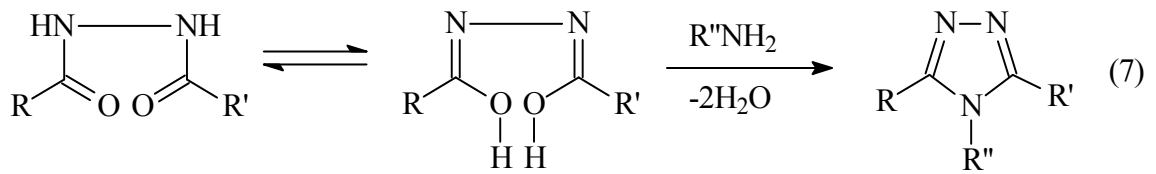
1,2,4-Triazol bileşiğinin kendisi erime noktası 121°C olan bir katıdır ve bu bileşik için aşağıda gösterilen tautomer şekillerde bulunabilmektedir (Denklem 5) [15].



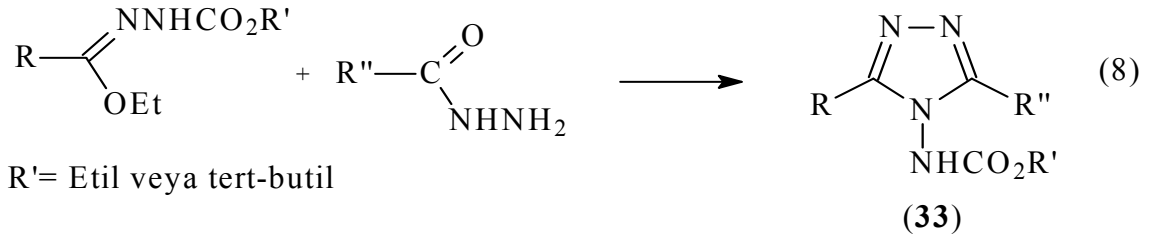
1,2,4-Triazollerin sentezleri için geliştirilen yöntemler arasında Pelizzari reaksiyonu açilhidrazinlerin amidlerle reaksiyonunu içermektedir (Denklem 6).



Bir başka yöntemde ise diaçilhidrazinlerin primer aminlerle reaksiyonu kullanılmaktadır.

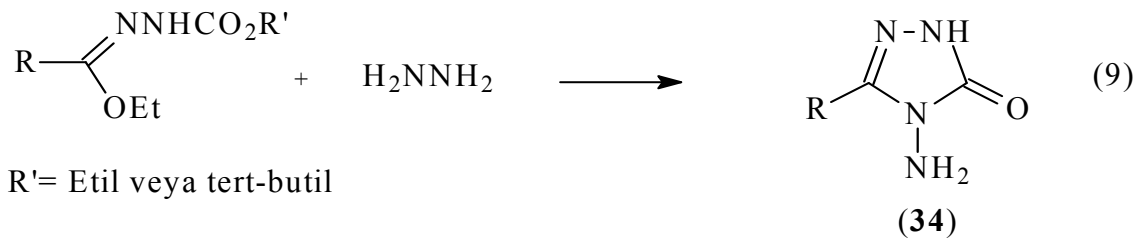


Nisbeten yakın zamanlarda geliştirilen bir başka yöntemde ise ester etoksi (veya tersiyer butoksi) karbonilhidrazonların açilhidrazinlerle reaksiyonu kullanılmıştır (Denklem 7) [16,17].

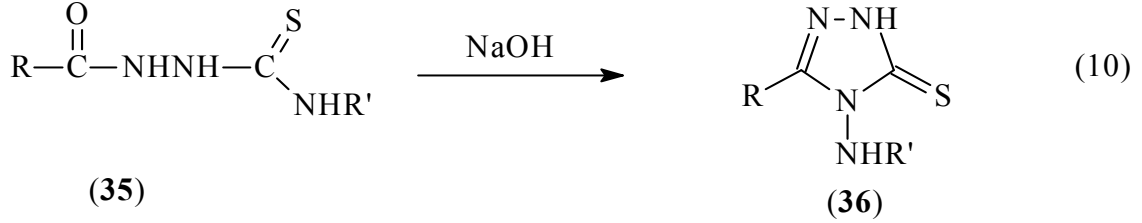


33 Tipi bileşiklerdeki etoksikarbonilamino grubu hidroliz edilememekle birlikte tersiyer butoksi grubu asitli ortamda hidroliz edilebilmekte karşılık gelen 4-amino-1,2,4-triazollerini vermektedir (Denklem 8). Bu yöntem, asimetric 4-amino-3,5-dialkil-1,2,4-triazollerin elde edilmesi için geliştirilmiş genel bir yöntemdir [16].

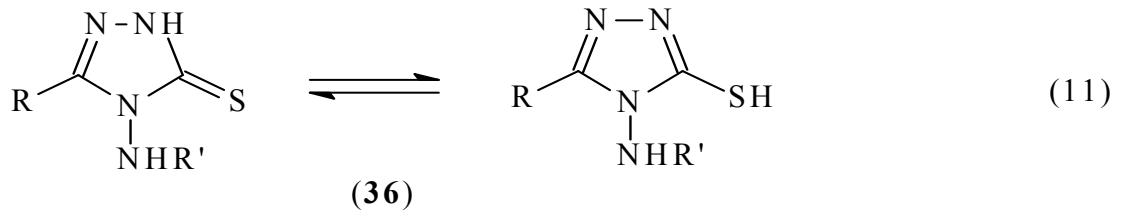
Ester etoksikarbonilhidrazonların hidrazin ile reaksiyonu ise 1,2,4-triazol-3-on halkasının oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Denklem 8) [18].



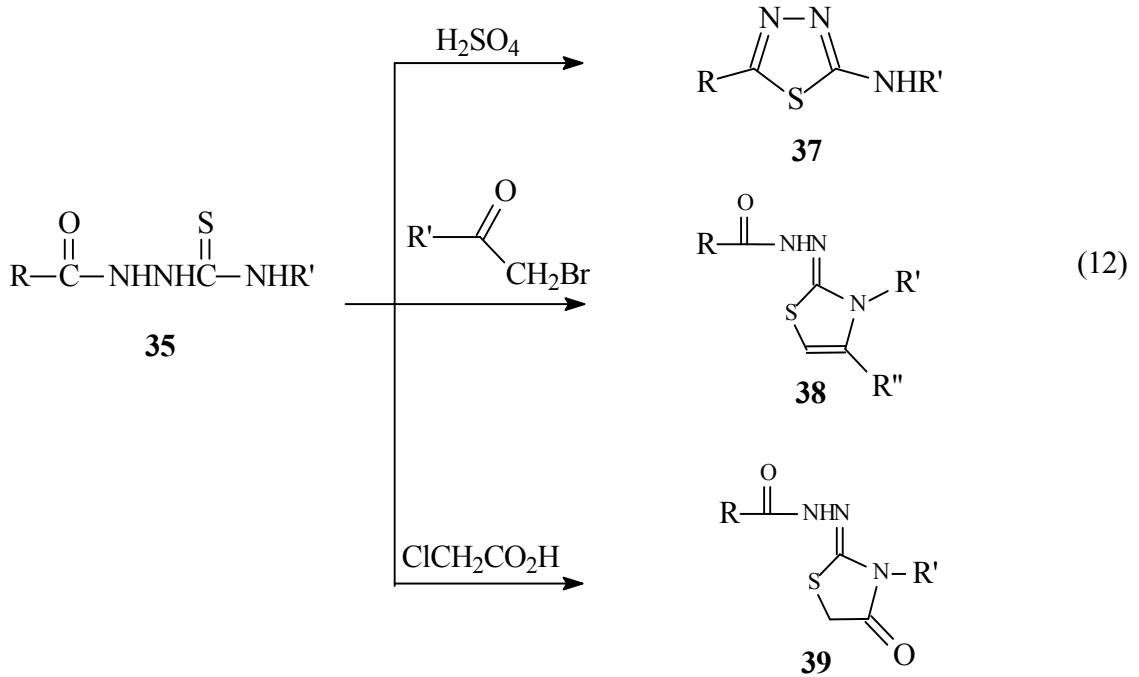
5-Merkapto-1,2,4-triazol (36) türevlerinin sentezi için son yıllarda geliştirilen bir diğer yöntemde ise karbotiyoamid yapısındaki bileşikler (35) bazik ortamda molekül içi bir halka kapanmasına uğratılmaktadır (Denklem 9) [19-21].



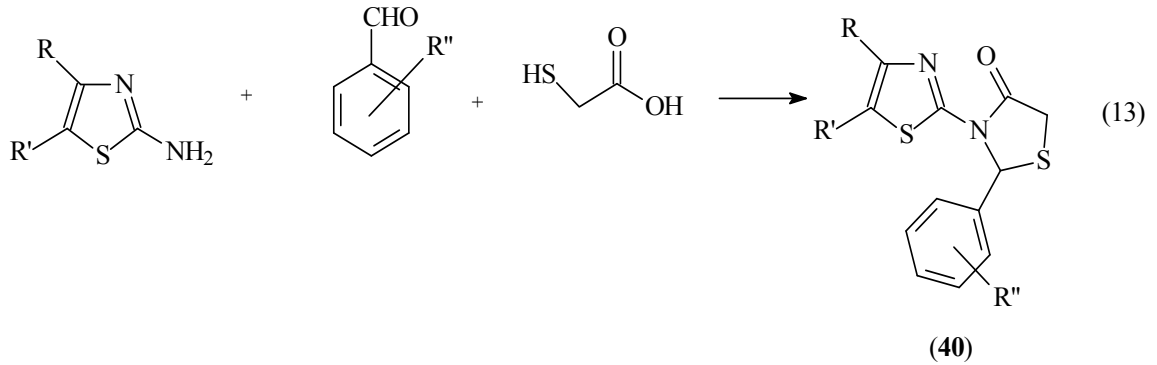
34 Tipi bileşiklerde enol tautomerinin varlığı ile ilgili herhangi bir bilgi literatürde bulunmamakla birlikte bunların kükürtlü analogları olarak düşünülebilen 36 tipi bileşiklerin tion-tiol tautomerleri şeklinde buldukları bilinmektedir (Denklem 10) [14, 19].



35 Tipi karbotiyoamid türevleri, daha ileri halka kapanmaları için kullanışlı başlangıç bileşikleridir. Bu bileşiklerin (35) asidik ortamda halka kapatılmaları 1,3,4-tiyadiazol türevlerini (37) verirken fenaçil bromürler ile veya kloroasetik asit ile kondenzasyonları tiyazolin (38) ve tiyazolidinon (39) türevlerinin oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Denklem 11) [19, 21].

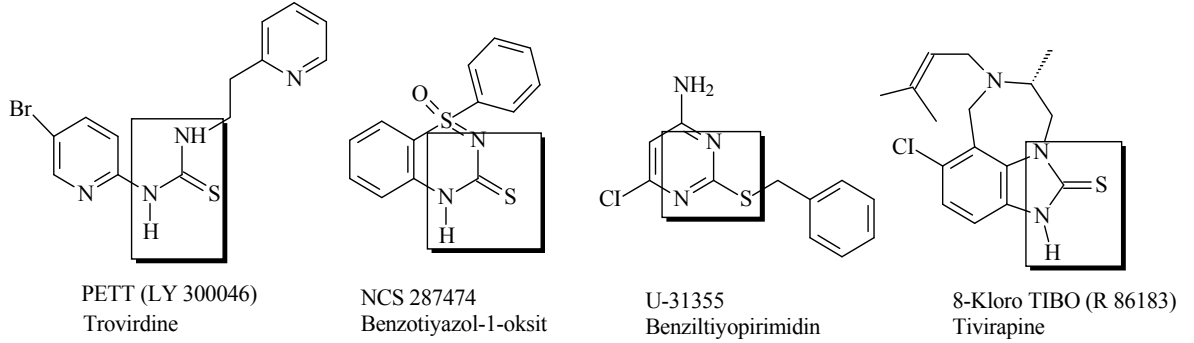


Tiyazolidinonların sentezi için geliştirilen bir başka yöntemde ise amino grubu içeren başlangıç bileşikleri bir aldehit varlığında merkptoasetik asit ile reaksiyona sokulmaktadır[22]. Bu yöntem kullanılarak yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada amin bileşeni olarak 2-amino-4,5-dialkil tiyazoller kullanılmış ve karşılık gelen tiyazolidinon türevleri anti-hiv bileşikler olarak elde edilmiştir (Denklem 12) [23].

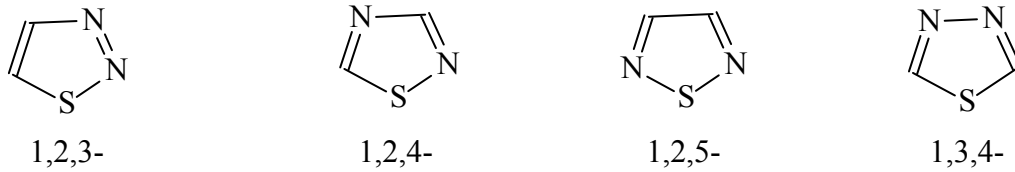


HIV virüsünün varlığı ve AIDS oluşumundaki rolünün saptanmasının ardından, bu virüsün genetik bilgilerinin taşıyıcı organizma ile entegrasyonunu sağlayan enzimlerin inhibisyonuna yönelik çok sayıda çalışma yapılmış, bu bağlamda değişik antiviral bileşikler üretilmiştir ve klinik olarak kullanılmaktadır [23]. Bu enzimlerden biri de *human immunodeficiency virus type-1 reverse transcriptase* (HIV-1 RT) enzimidir ve HIV/AIDS tedavisinde ana hedef, HIV-1 RT enziminin inhibisyonu olarak belirlenmiştir [23]. Ancak, maalesef, bütün anti-viral terapilerde olduğu gibi, HIV virüsü hızlı bir şekilde mutasyona uğrayarak, kullanılmakta olan ilaçlara karşı direnç geliştirmiştir [23, 24]. Anti-HIV-RT

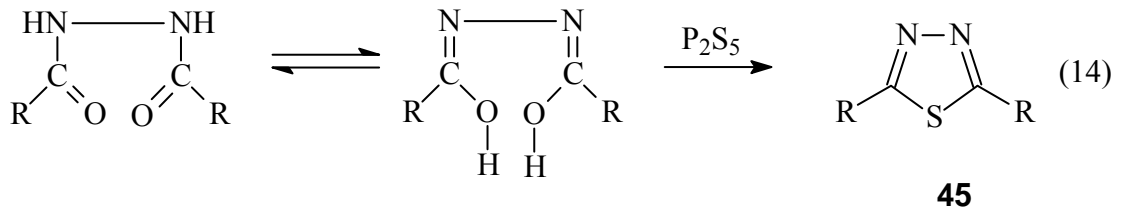
aktivitesine sahip ve değişik iskelet yapısında bileşiklerin ortak bir yapısal özelliği olarak bu bileşiklerde tiyoüre veya izotiyooüre iskeleti göze çarpmaktadır. Örneğin, halen tedavi amaçlı kullanılan bileşikler olan PEET (41), NCS 287474 (42), U-31355 (43) ve 8-Kloro TIBO (44)' da ortak bir özellik olarak -NC(S)N-yapısı bulunmaktadır [26].



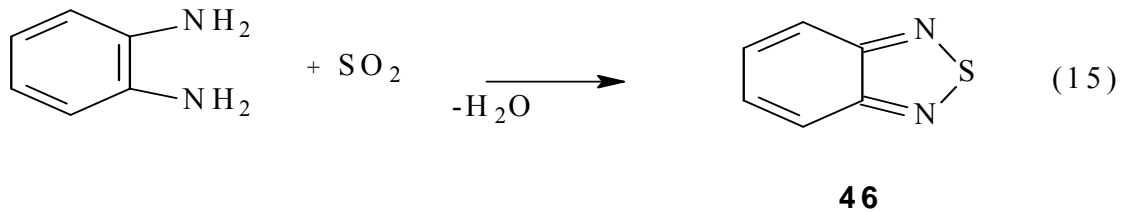
Beşli halkada bir kükürt ve iki azot atomu içeren tiyadiazoller için 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,3,4-tiyadiazoller olmak üzere dört izomer şekil olasıdır [15].



Bunlardan 1,3,4-tiyadiazoller diaçil hidrazinlerin P_2S_5 ile reaksiyonunda da elde edilebilmektedir (Denklem 14).

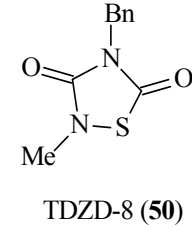
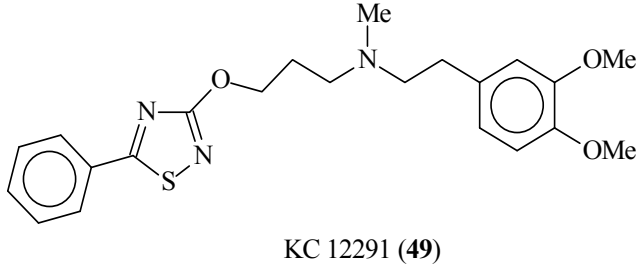
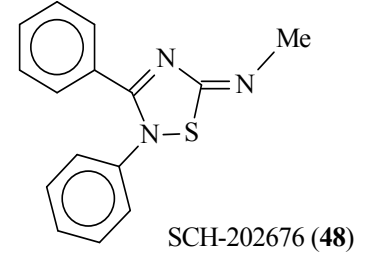
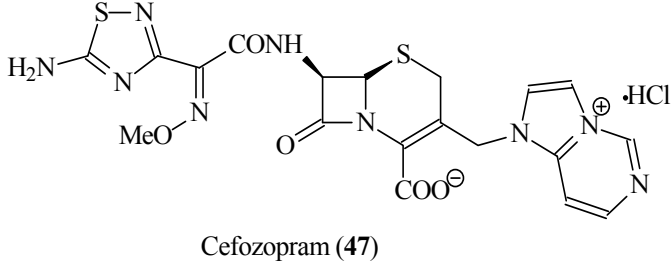


1,2,5-tiyadiazoller bilinmemekle birlikte benzo-1,2,5-tiyadiazol o-fenilen daiminin SO_2 veya $SOCl_2$ ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem15) [15].

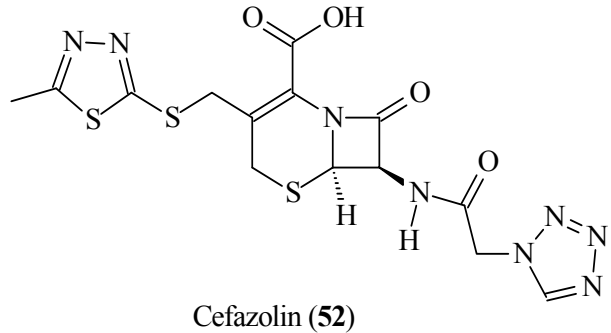
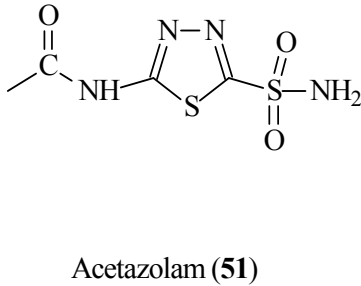


1,2,4-Tiyadiazol türevleri biyolojik aktivite gösteren azollerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır [25]. Her ne kadar ticari olarak kullanılmakta olan 1,2,4-tiyadiazol türevi tek ilaç, bir antibiyotik olan Cefozopram (47) ise de çok sayıda tiyadiazol türevi değişik

biyolojik aktiviteler göstermektedir. Örneğin, SCH-202676 (48) organizmada allosterik modülör olarak görev yapmakta iken KC 12291 (49)'in kalp üzerinde koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Bir diğer tiyadiazolidinon TDZD (50) ise glikojen sintaz kinaz inhibitörü olarak görev yapmaktadır [25].

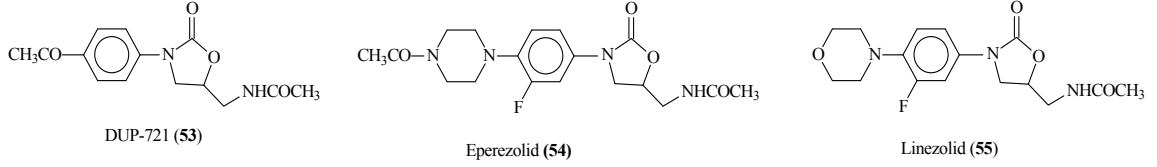


1,3,4-Tiyadiazol türevleri ise çeşitli biyolojik aktiviteler gösterebilen bir diğer azol sınıfını oluşturmaktadır [26-28]. Bunlar arasında Acetazolam, bir karbonik anhidraz inhibitörü olarak glokom, epilepsi, göz kayması ve yükseklik hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [27]. 1,3,4-Tiyadiazol türevi bir diğer ilaç olan cefazolin ise sefalosporin grubu bir antibiyotiktir ve çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır.

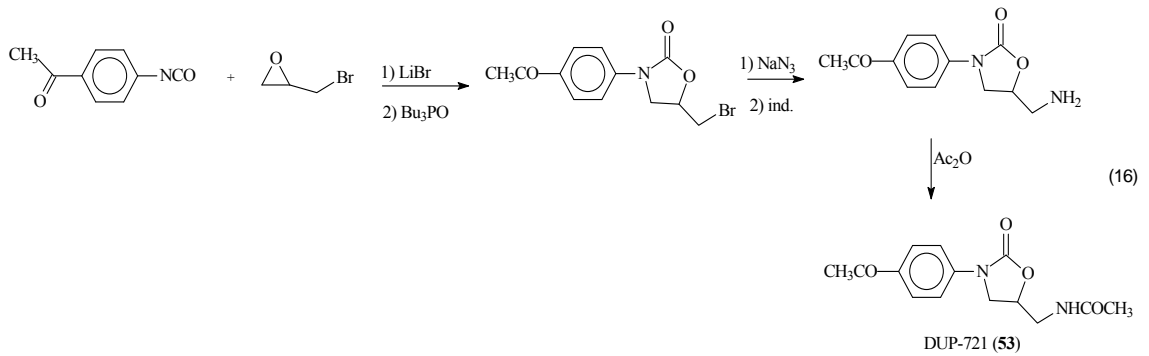


Beşli halkada bir oksijen bir azot atomunu 1- ve 3- pozisyonlarında bulunduran heterosiklik halka olan 1,3-oksazol halkası, tamamen indirgenmiş halde günümüzün

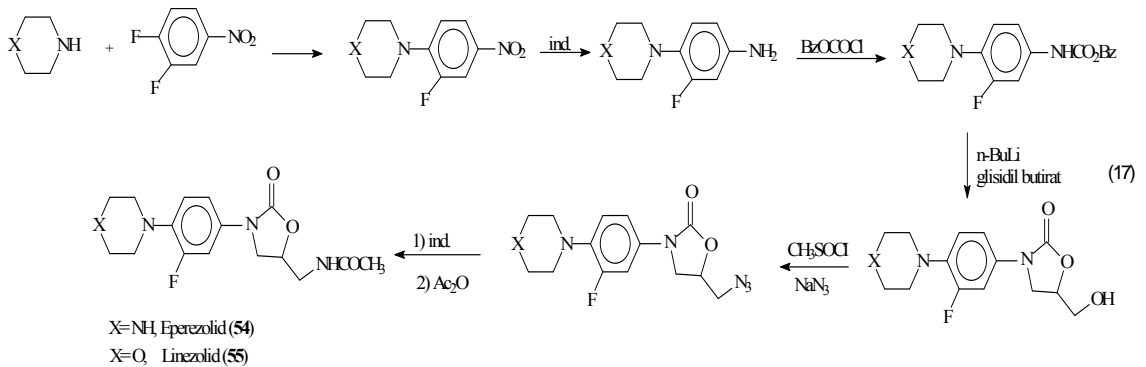
önemli antibiyotikleri olan oksazolidinon sınıfı ilaçların yapısında yer almaktadır. Bu sınıfa örnek olarak DUP-721 (53), Linezolid (54) ve Eperezolid (55) verilebilir.



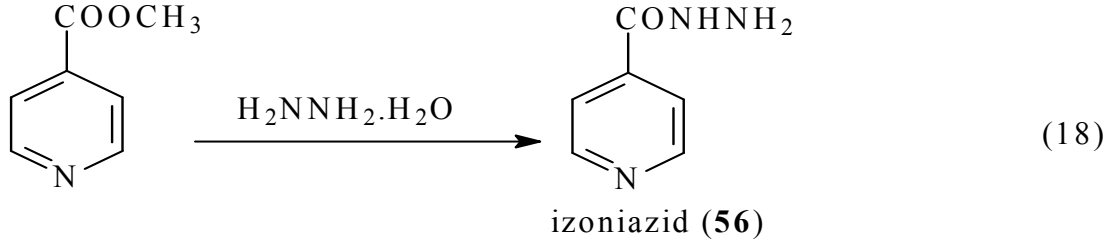
DUP-721 bileşiğinin sentezi 4-asetilfenilisosyanat bileşiğinden başlanarak ve aşağıda gösterilen yol izlenerek yapılmaktadır (Denklem 16) [8].



Eperezolid ve Linezolid sentezi için geliştirilen bir yöntemde morfolin (veya piperazin) 3,4-difloronitrobenzen ile reaksiyona sokulmaktadır. Oluşan bileşikteki nitro grubu indirgenmekte ve ardından benzil klorokarbonat ile muamele edilerek amino grubu benziloksikarbamat haline dönüştürülmektedir. Bu bileşik de fenil lityum varlığında glisidil butirat ile reaksiyona sokularak N-substitueoksazolidin-2-on-5-hidroksimetil halkası kapatılmaktadır. Bu bileşikteki OH grubu önce metil sulfonil klorür ile sülfat esterine ardından NaN₃ ile azid grubuna dönüştürülmektedir. Azidin indirgenmesi ve bunu izleyerek açillendirilmesi ile Eperezolid veya Linezolid elde edilmektedir (Denklem 17) [8].



Bu çalışmada başlangıç bileşiği olarak kullanılan ve izoniazid olarak bilinen izonikotinic asit hidrazidi (56) tüberküloza karşı ilaç olarak kullanılan bir bileşiktir. Metil izonikotatin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan elde edilir (Denklem 18).



İzoniazid türevlerinde yapı-aktivite ilişkisi şu şekilde belirlenmiştir.

1. Hidrazid fonksiyonunun 2 veya 3 nolu konumda bulunması aktivitede azalmaya neden olmaktadır.

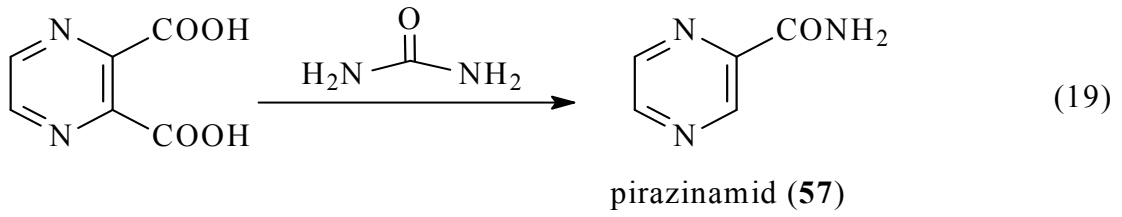
2. Hidrazid yapısının hidroksamik asit veya amid gibi diğer karbonil bileşiklerine dönüştürülmesi aktivitenin ortadan kalkması ile sonuçlanmaktadır.

3. Hidrazid yapısında alkil substitüsyonu ile farklı etkiler ortaya çıkmaktadır. Trialkil hidrazidler inaktif ilen 2,2-dialkil hidrazidler iyi bir aktivite sergilemektedir. Yapılar çalışmaları, hidrazid yapısındaki 2. azotun bazik olması gerektiğini ortaya koymuştur. Örneğin, 2. azotta bir propil grubu taşıyan bileşik olan iproniazid'in iyi bir tüberkülostatik bileşik olduğu bildirilmiştir.

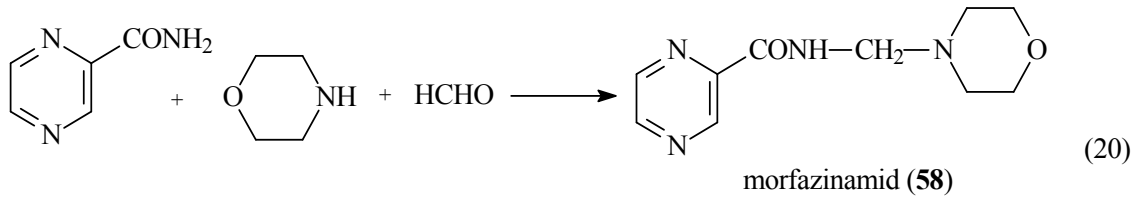
4. İzoniazidin çeşitli aldehit ve ketonlarla reaksiyonu ile çok sayıda hidrazon bileşiği elde edilmiştir. Ancak, bu bileşiklerin hızlı bir şekilde izoniazide geri hidroliz olmaları nedeniyle aktiviteleri izoniazide benzemektedir.

Bakterisid bir ilaç olan izoniazidin birçok etki mekanizması önerilmekle birlikte tam olarak bilinmemektedir. Bileşiğin şelat oluşturma özelliği tek başına etki mekanizmasını açıklamada yeterli olmamaktadır. Bir görüşe bakteri içine giren bileşik bir peroksidaz enziminin etkisi ile hidrazin ve izonikotinic aside dönüşmektedir. İzonikotinic asit bakteride nikotinic asidin antimetabolitidir ve bir koenzim türünün sentezini bozar. Sonuçta bakteri hücrelerinde peroksit yıkımı yapılamaz. Hücre içinde birikerek ölümcül etki yapar. Diğer bir düşünceye göre ise mikobakterilerin hücre duvarının önemli yapı taşı olan mikolitik asidin sentezi inhibe olmaktadır [8].

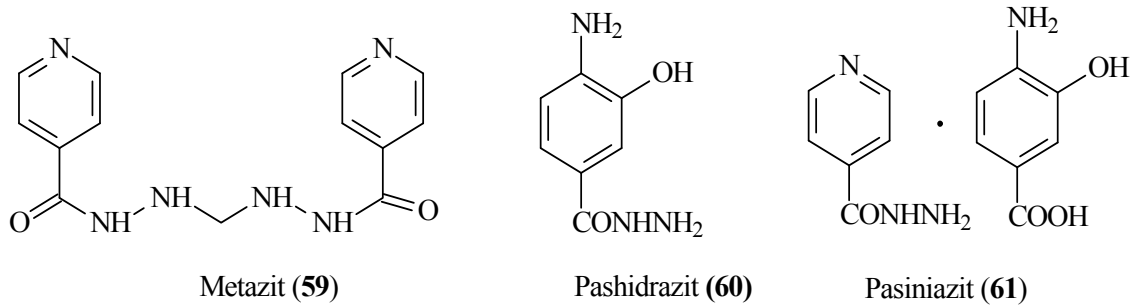
İzoniazidin halkada iki azot atomu içeren izomeri olan pirazinamid (pirazin karboksamid) (57) de tüberküloza karşı kullanılan bir diğer bileşiktir ve pirazin-2,3-dikarboksilli asidin üre ile ısıtılması ile elde edilmektedir (Denklem 19).



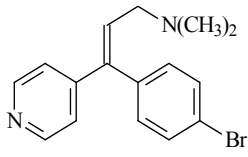
Morfazinamid (*N*-morfolinometilpirazinamid) (58) ise pirazinamid'in formaldehid ve morfolin ile reaksiyonundan elde edilen bakterisid bir ilaçtır. Vücutta pirazinamide dönüşmek suretiyle tüberkülostatik etki göstermektedir (Denklem 20) [8].



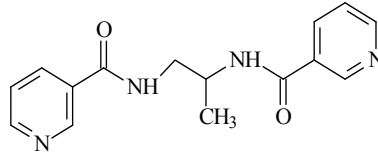
Tüberküloz basilinin tedavi amacıyla kullanılmakta olan ilaçlara karşı direnç geliştirmesini önlemek amacıyla klinikte iki veya üç ilacı birlikte kullanmayı dikkate alan medisinal kimyacılar, bu sorunu ortadan kaldırmak için ilaç geliştirmede moleküler birleştirme yöntemi kullanarak aynı veya farklı antimikobakteriyel ilacı bir arada içeren yeni ilaçları sentezlemişlerdir. Metazit (izoniazid molekülünün duplikasyonu) (59), pashidrazit (aminosalisilik asidin izoniazid ile hibridizasyonu) (60), pasiniazit (p-aminosalisilik asidin izoniazide moleküler katılması) (61) bu türden ve izoniazid ile yakından ilişkili bileşiklerdir [8].



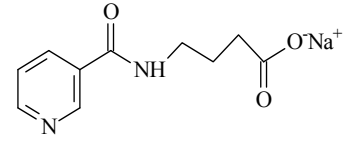
Piridin-4-il yapısı içeren ilaçlara bir diğer örnek olarak Alzheimer tedavisinde kullanılan Zimelidin (62) verilebilir. Yine Alzheimer tedavisinde kullanılan Nikavaren (63) ve Pikamilon (64) ise yapılarında piridin-3-il halkası içermektedir.



Zimelidin (62)

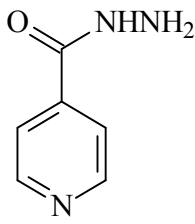


Pikamilon (63)

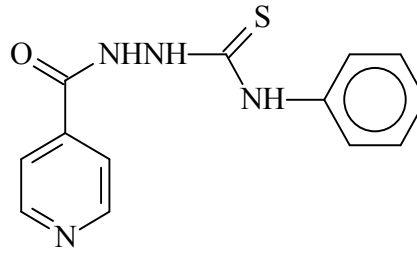


Nikavaren (64)

Bu çalışmada ise, ilk olarak izoniazid'in (56) fenilizotiyosyanat ile reaksiyonu sonucu, daha ileriki adımlar için ara ürün olarak kullanılacak olan ve literatürde [28] bilinen 2-izonikotinoil-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (65) elde edilmiştir (Denklem 21).



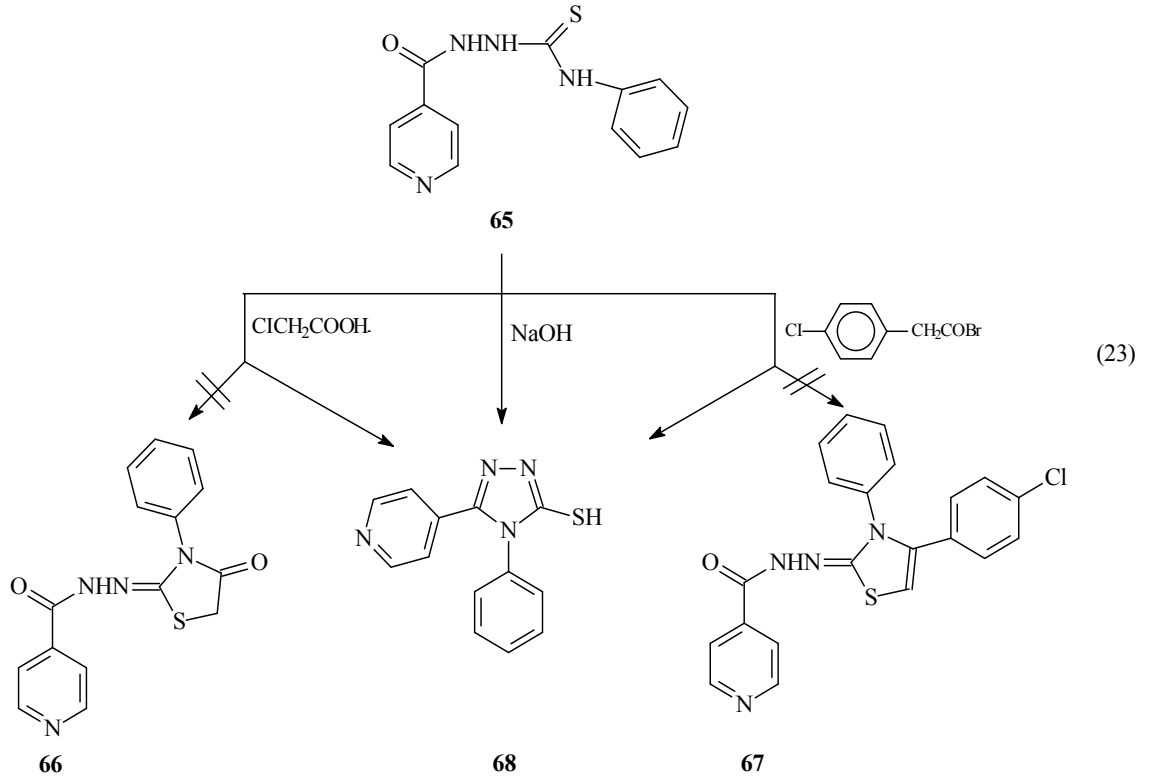
izoniazid (56)



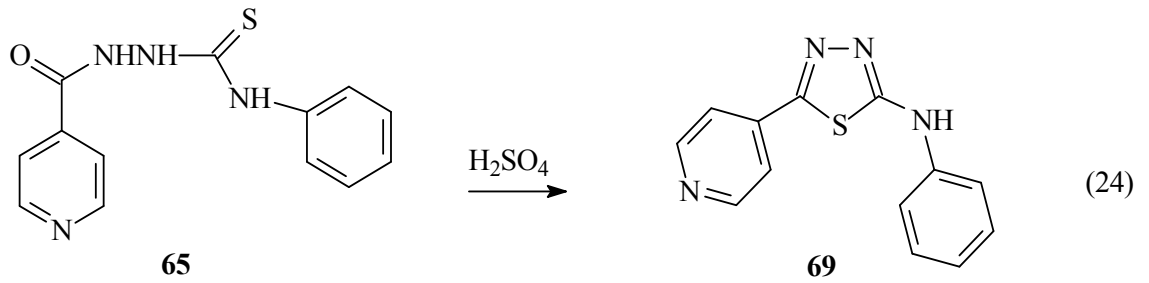
65

(21)

Çalışmanın bundan sonraki adımında 65 bileşiğinin ayrı ayrı kloroasetik asit ile ve 4-klorofenaçil bromür ile reaksiyonu incelenmiştir. Karbotiyoamid türevlerinin bu iki reaktif ile kondenzasyonu literatürde bildirilmiştir [2, 19] ve bu reaksiyonlar sonucu sırasıyla 66 ve 67 tipi bileşiklerin elde edilmesi beklenmektedir. Ancak bu çalışmada 65 bileşiği uygulanan reaksiyon şartlarında kloroasetik asit ile veya 4-klorofenaçil bromür ile reaksiyon vermeyip molekül içi bir halkalanma ile 68 bileşiği olan 4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol bileşiğini oluşturmuştur (Denklem 23). 68 Bileşiği 65'nin NaOH ile reaksiyonundan da elde edilmiştir.

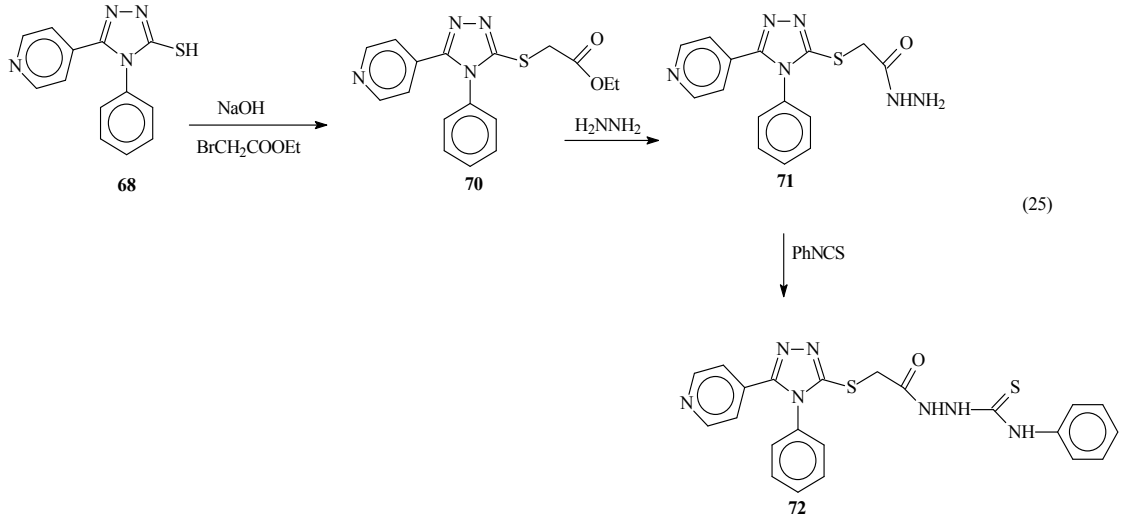


65 Nolu bileşiğin asit ile muamelesi ise 2-fenilamino-5-piridin-4-il-1,3,4-tiyadiazol (69) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 24).

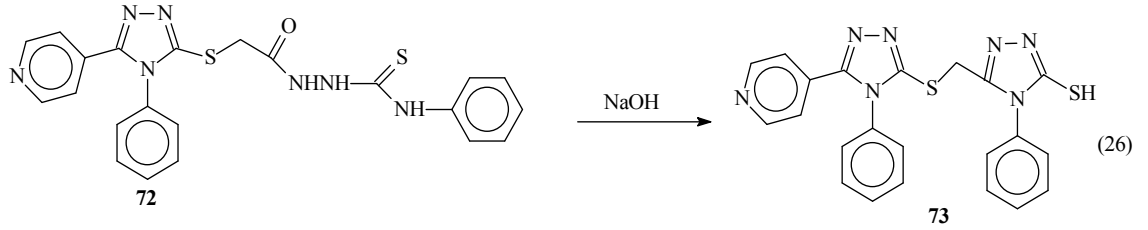


68 Tipi 1,2,4-triazol-3-tiol bileşiklerindeki –SH protonunun bazlarla koparılması üzerinden yürüyen substitüsyon reaksiyonları literatürde bildirilmiştir [23, 30, 31].

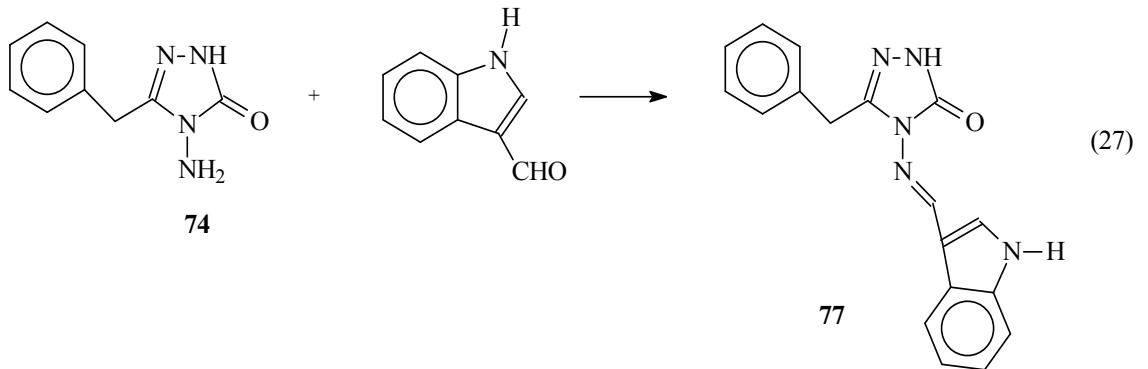
Benzer şekilde 68 bileşiğinin bazik ortamda etilbromoasetat ile ve ardından hidrazin hidrat ile etkileştirilmesini izleyerek fenilizotiyosyanat ile muamelesi 72 bileşiği olan 2-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]asetil}-N-fenilhidrazinkarbotiyooamid'in oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 25).

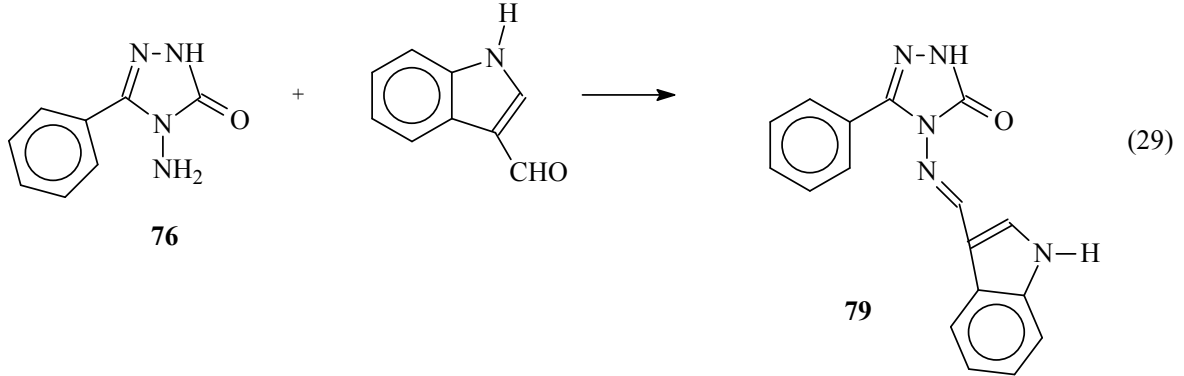
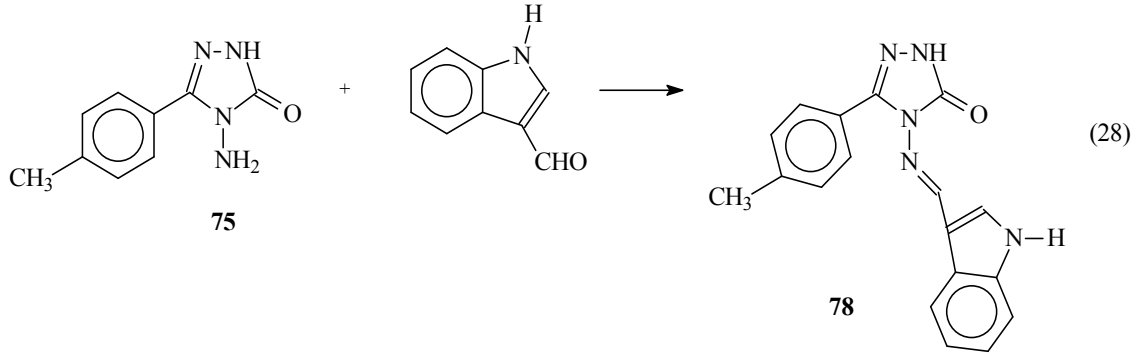


70 ve 71 Nolu bileşikler yakın zamanlarda bizim tarafımızdan elde edilmiştir, 72 nolu bileşik ise ilk defa bu çalışmada sentezlenmiştir. 72 Bileşiğinin sodyum hidroksit ile etkileştirilmesi ise 4-fenil-5-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]metil}-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol (73) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 26).

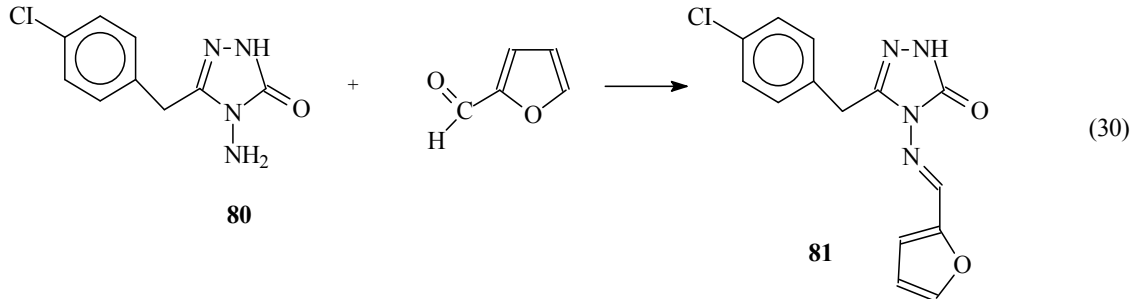


Çalışmanın bundan sonraki kısmında literatürde bilinen üç bileşik olan 4-amino-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin (74, 75 ve 76) indol-3-karbaldehit ile reaksiyonları incelenmiş ve karşılık gelen 4-(1*H*-indol-3-iletülenamino)-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'lar (77, 78 ve 79) elde edilmiştir (Denklem 27, Denklem 28 ve Denklem 29).

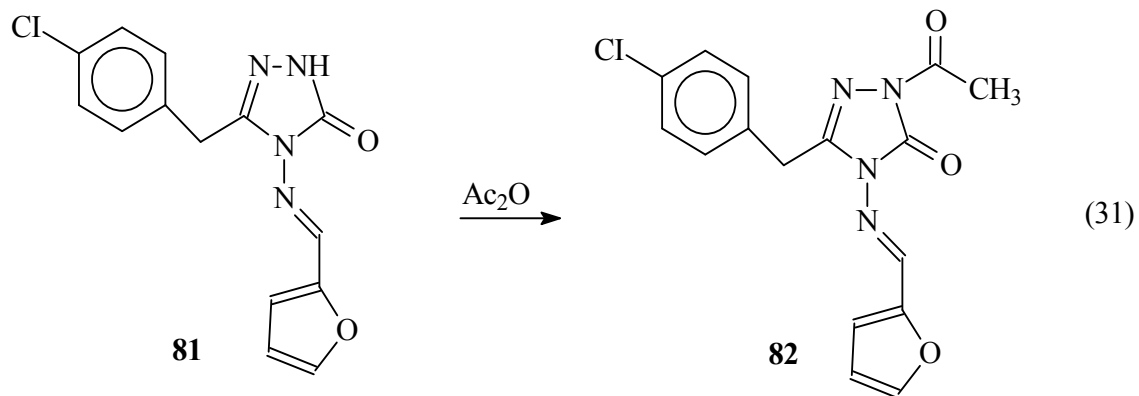




4-amino-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (80) bileşiğinin furfural ile reaksiyonu ise, 5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (81) bileşiğini vermiştir (Denklem 30).



81 Bileşiğinin asetik anhidrid ile reaksiyonu ise triazol halkasının NH'ında bir asetillenme ile sonuçlanmış ve 82 nolu bileşik olan 2-asetil-5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on elde edilmiştir (Denklem 31).



2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları; KTÜ. Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Moleküler Spektroskopi Laboratuvarında, Perkin-Elmer 1600 FTIR IR spektrofotometresinde, NMR spektrumları; KTÜ. Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Varian Mercury 200 MHz. NMR cihazında alınmış, erime noktaları Büchi erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir.

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar Fluka ve Merck firmalarından sağlanmıştır.

2.1. 2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid (65)

56 Bileşiğinin (0.01 mol, 1.37g.) mutlak alkol çözeltisine fenilizotiyosiyanat (0.01 mol, 1.35g.) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımının soğutulması ile elde edilen ham ürün süzülde, etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 65 (2.62g, %96.33) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 184-185 °C).

IR (KBr)	: Ek şekil 1
¹ H NMR	: Ek şekil 2
¹³ C NMR	: Ek şekil 3

2.2. 2-Fenilamino-5-piridin-4-il-1,3,4-tiyadiazol (69)

Buz banyosu içine yerleştirilen yuvarlak dipli balon içinde bulunan 65 bileşiğinin (0.01 mol, 2.72g.) üzerine bir damlatma ayırma hunisi yardımıyla H₂SO₄ (28 ml) damla damla ilave edildi. Karışım 10 dakika buz banyosunda karıştırıldıktan sonra 30 dakika da oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışımın pH'ı NaOH çözeltisi yardımıyla 7'ye getirildi. Çöken katı madde süzülde, su ile iyice yıkandı, dimetilsülfoksit-su (1:1)karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutulduktan sonra 69 (1.92g., % 75.67)bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 244-245 °C).

IR (KBr)	: Ek şekil 4
¹ H NMR	: Ek şekil 5
¹³ C NMR	: Ek şekil 6

2.3. 4-Fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol (68)

1. Yöntem

66 Bileşiğinin (0.01 mol, 2.72g) mutlak etanoldeki çözeltisine 4-klorofenilaçilbromür (0.01 mol, 2.33g.) ve susuz sodyumasetat (0.02 mol, 1.85g.) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ürün süzüldü, asetonda kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 68 (1.84g. %72.83) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 208-209 °C).

2. Yöntem

65 Bileşiğinin (0.01 mol, 2.72g.) mutlak etanoldeki çözeltisine kloroasetikasit (0.01 mol, 0.945 g.) ve susuz sodyumasetat (0.02 mol, 2.33g.) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 20 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 68 (1.84g. %72.83) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 208-209 °C).

3. Yöntem

65 Bileşiğinin (0.01 mol, 2.72g) etanoldeki çözeltisine sodyum hidroksit (0.01 mol, 0.4g.) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve pH'ı HCl ile 7 yapıldı. Ele geçen beyaz katı süzüldü ve su ile iyice yıkandıktan sonra, dimetilsülfoksit-su (1:1)karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **68** (1.84g., %72.83) bileşiği olarak tanımlandı (e.n : 208-209 °C).

IR (KBr)	: Ek şekil 7
¹ H NMR	: Ek şekil 8
¹³ C NMR	: Ek şekil 9

2.4. Etil[(4-fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat (70)

68 Bileşiminin (0.01 mol, 2.54g) etanoldeki çözeltisine bromoetilasetat (0.01 mol, 1.67g) ilave edildikten sonra 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra trietilamin (1.04g 0.01 mol) ilave edildi ve nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, alkolde kristallendirildi ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 70 (2.52g., %74.40) bileşiği olarak tanımlandı (e.n : 165-166 °C).

IR (KBr) : Ek şekil 10

¹H NMR : Ek şekil 11

¹³C NMR : Ek şekil 12

2.5. 2-[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiyo]asetohidrazid (71)

70 Bileşiminin (0.01 mol, 3.24g.) bütanoldeki çözeltisine hidrazinhidrat (0.025 mol, 1.25g) ilave edildi ve nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, alkolde kristallendirildi ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 71 (3.16g., %96.92) bileşiği olarak tanımlandı (e.n : 220-221 °C).

IR (KBr) : Ek şekil 13

¹H NMR : Ek şekil 14

¹³C NMR : Ek şekil 15

2.6. 2-[(4-Fenil-5-piridin-4-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetil}-N-fenilhidrazinkarbotiyamid (72)

71 Bileşiminin (0.01 mol, 3.26) mutlak etanoldeki çözeltisine fenilzotiyosiyanat (0.01 mol, 1.35 g.) ilave edildi ve karışım nemden korunarak 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 72 (4.35g., %94.39) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 245-246 °C).

IR (KBr)	: Ek şekil 16
¹ H NMR	: Ek şekil 17
¹³ C NMR	: Ek şekil 18

2.7. 4-Fenil-5-{{(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil}-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiyol (73)

72 bileşiğinin (0.01 mol, 4.61g.) etanoldeki çözeltisine sodyum hidroksitin (0.01 mol, 0.4g.) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu ve pH'ı HCl ile 7 yapıldıktan sonra ham ürün süzüldü, su ile iyice yıkandıktan sonra dimetilsülfoksit-su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 73 (4.10g., % 92.72) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 200-201 °C).

IR (KBr)	: Ek şekil 19
¹ H NMR	: Ek şekil 20
¹³ C NMR	: Ek şekil 21

2.4. 4-(1*H*-İndol-3-il-metilenamino)-5-benzil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (77)

4-Amino-5-benzil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (74) bileşiği (0.01 mol, 1.90g) ve indol-3-karbaldehit (0.01 mol, 1.45 g,) yuvarlak dipli bir balon içinde, yağ banyosu üzerinde 163°C'de 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen katı madde alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve 77 (2.17g., %68.61) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 264-265 °C).

IR (KBr)	: Ek şekil 22
¹ H NMR	: Ek şekil 23
¹³ C NMR	: Ek şekil 24

2.5. 4-(1*H*-İndol-3-il-metilenamino)-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (78)

4-Amino-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (75) bileşiği (0.01 mol, 3.32g) ve indol-3-karbaldehit (1.45g, 0.01 mol) yuvarlak dipli bir balon içinde, yağ

banyosu üzerinde 163°C'de 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen katı madde alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve 78 (2.32g., % 73.24) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 274-275 °C).

IR (KBr) : Ek şekil 25

¹H NMR : Ek şekil 26

¹³C NMR : Ek şekil 27

2.6. 4-(1*H*-İndol-3-il-metilenamino)-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (79)

4-Amino-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (76) bileşiği (0.01 mol, 1.76g) ve indol-3-karbaldehit (0.01 mol, 1.45g) yuvarlak dipli bir balon içinde, yağ banyosu üzerinde 170°C'de 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen katı madde alkolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve 79 (2.46g, % 81.43) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 258-259 °C)

.IR (KBr) : Ek şekil 28

¹H NMR : Ek şekil 29

¹³C NMR : Ek şekil 30

2.7. 4-[(2-Furilmetilen)amino]- 5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (81)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 80 bileşiği (0.01 mol, 2.24 g) ve furfural (0.01 mol, 0.96 g) yağ banyosu üzerinde 130°C'de 2 saat ısıtıldı. Bu sürenin sonunda ele geçen katı madde etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve 81 (3.58g, % 88.16) bileşiği olarak tanımlandı (e.n: 208-209 °C).

IR (KBr) : Ek şekil 31

¹H NMR : Ek şekil 32

¹³C NMR : Ek şekil 33

2.8. 2-Asetil-5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3- on (82)

81 Bileşğinin (0.01 mol, 3.04g.) asetik anhidritteki (50 mL) çözeltisi nemden korunarak 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımına etanol (50 mL) ilave edilip 30 dakika daha kaynatıldı. Reaksiyon karışımının soğutulması ile ele geçen katı madde süzöldü, dimetil sulfoksit-su'da (1:1) kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve 82 (3.08g, % 68.79) bileşğii olarak tanımlandı (e.n: 145-146 °C).

IR (KBr) : Ek şekil 34

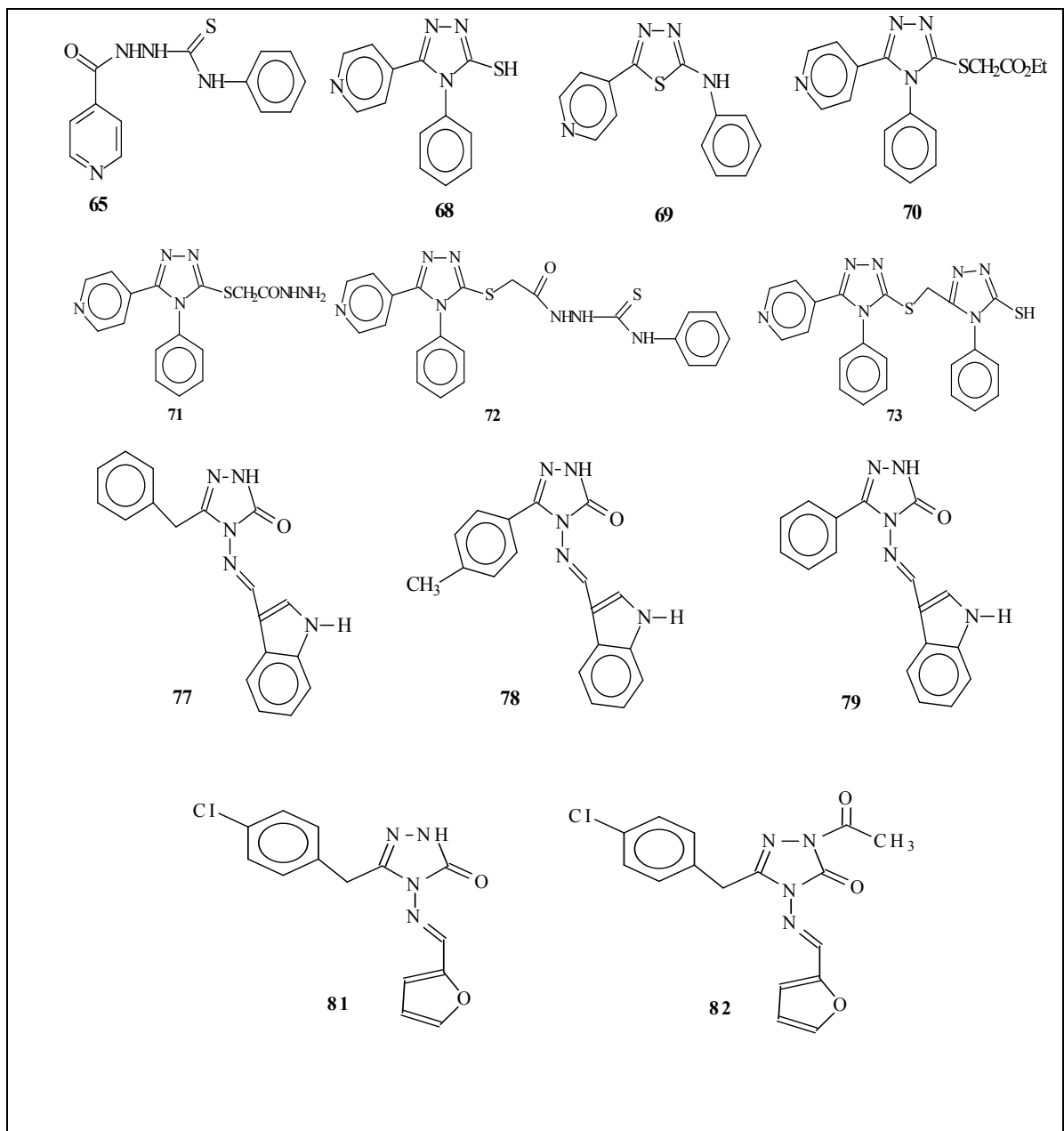
¹H NMR : Ek şekil 35

¹³C NMR : Ek şekil 36

3. BULGULAR

Bu çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmaları için IR, ^1H NMR, ^{13}C 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	vNH	vC=O	vC=N	vC=S
65	3260 ^a	1679		1216
68	-	-	1608 1593	2656 ^b
69	3241	-	1599 1564	-
70 ^c	-	1735	1599 1555	-
71	3321 3241 ^d	1673	1619 1600	-
72	3252 ^e 3123	1694	1609 1596	1217
73	-	-	1608 1497 ^g 1438	2743 ^b
77	3368 3162	1703	1600 1589	-
78	3325 3193	1704	1600 1576	-
79	3393 3142	1697	1601 1577	-
81	3176	1711	1609 1597	-
82	-	1731 ^f	1616 ^g	-

a: 3NH, b: SH, c: 1182 (C-O), d: NH+NH₂, e: 2NH, f: 2C=O, g: 2C=N

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-*d*₆, δ/ppm)

Bil. No.	CH ₃	CH ₂	ArH	N=CH	NH
65	-	-	7.16-7.40 (m, 5H), 7.85-7.87 (m, 2H), 8.76-8.79 (m, 2H)	-	9.84 (brs, 2H), 10.88 (brs, 1H)
68	-	-	7.20-7.70 (m, 7H) 8.40-8.70 (m, 2H)	-	14.36 (s) ^a
69	-	-	7.06 (t, 1H, <i>J</i> =14.6Hz), 7.39 (t, 2H, <i>J</i> =8Hz), 7.67 (brs, 2H), 8.09 (brs, 2H), 8.81 (brs, 2H)	-	10.96 (s)
70	1.29 (t, <i>J</i> =7.4 Hz)	4.14 (s), 4.23 (q, <i>J</i> =7.4 Hz)	7.22-7.40 (m, 5H) 7.50-7.70 (m, 4H)	-	-
71 ^c	-	3.95 (s)	7.29 (d, 2H, <i>J</i> = 4 Hz) 7.42-7.70 (m, 5H) 8.57 (d, 2H, <i>J</i> = 4 Hz)	-	9.38 (s)
72	-	4.07 (s)	7.12-7.27 (m, 6H), 7.37-7.61 (m, 6H), 8.55 (brs, 2H)	-	9.73 (s) 9.84 (s) 10.51(s)
73	-	4.21 (s)	7.25-7.32 (m, 6H), 7.51-7.61 (m, 6H) 8.56 (brs, 2H)	-	13.89 (s) ^a
77	-	4.08 (s)	7.11-7.47 (m, 8H) 7.94-7.98 (m, 2H)	9.97 (s)	11.78 (s) 11.84 (s)
78	2.37 (s)	-	7.12-7.34 (m, 4H), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> =8Hz), 7.88 (d, 2H, <i>J</i> =8Hz), 8.01-8.08 (m, 2H)	9.56 (s)	11.90 (s) 12.20 (s)
79	-	-	7.07-7.26 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 4H), 7.87-8.08 (m, 4H)	9.61 (s)	11.90 (s), 12.29(s)
81	-	4.00 (s)	6.70 (s, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.31-7.36 (m, 4H) 7.97 (s, 1H)	9.58 (s)	11.98 (s)
82	2.50 (s) ^b	4.09 (s)	6.74 (brs, 1H) 7.25 (brs, 1H) 7.39 (brs, 4H) 8.00 (brs, 1H)	9.42 (s)	-

a: SH, b: CH₃+DMSO-*d*₆, c: 4.32 (s, NH₂)

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

Bil. No.	CH ₃	CH ₂	Ar C	N=CH	Triazol C5	Triazol C3	C=O C=S
65			121.61 (2CH), 122.12 (CH), 125.12 (CH), 126.00 (CH), 127.97 (2CH), 138.97 (C), 139.49 (C), 150.04 (2CH)				164.36 180.97
68			117.22 (2CH), 119.20 (CH), 122.22 (CH), 129.15 (3CH), 130.75 (C), 138.26 (C), 150.76 (2CH)	-	156.17	160.49	-
69	-	-	118.68 (2CH), 123.52 (CH), 129.93 (CH), 136.32 (C), (2CH), 141.54 (CH), 143.18 (C), 147.84 (CH), 154.71 (CH), 167.05 (CH)	-	146.25 ^a	156.83 ^b	-
71	-	34.02	121.35 (CH), 127.40 (2CH), 130.06 (2CH), 130.38 (2CH), 133.14 (C), 133.65 (C), 149.96 (2CH)	-	152.08	152.78	165.73
72	-	35.15	122.19 (2CH), 125.99 (CH), 128.24 (2CH), 128.74 (2CH), 130.99 (2CH), 131.36 (2CH), 133.92 (C), 134.10 (C), 136.20 (CH), 139.60 (C), 150.84 (2CH)	-	152.92	154.17	164.18 181.12
73	-	27,18	121.44 (2CH), 127.34 (2CH), 128.15 (2CH), 129.27 (2CH), 129.54 (CH), 130.06 (2CH), 130.43 (CH), 133.00 (2C), 133.54 (C), 150.05 (2CH),		148.08 168.05 ^c	152.42 150.05 ^d	-
77	-	31.16	110.76 (C), 111.89 (CH), 120.86 (CH), 121.83 (CH), 122.76 (CH), 123.69 (C), 126.49 (CH), 128.41 (4CH), 133.38 (CH), 135.86 (C), 137.02 (C)	154.26	145.77	151.55	-

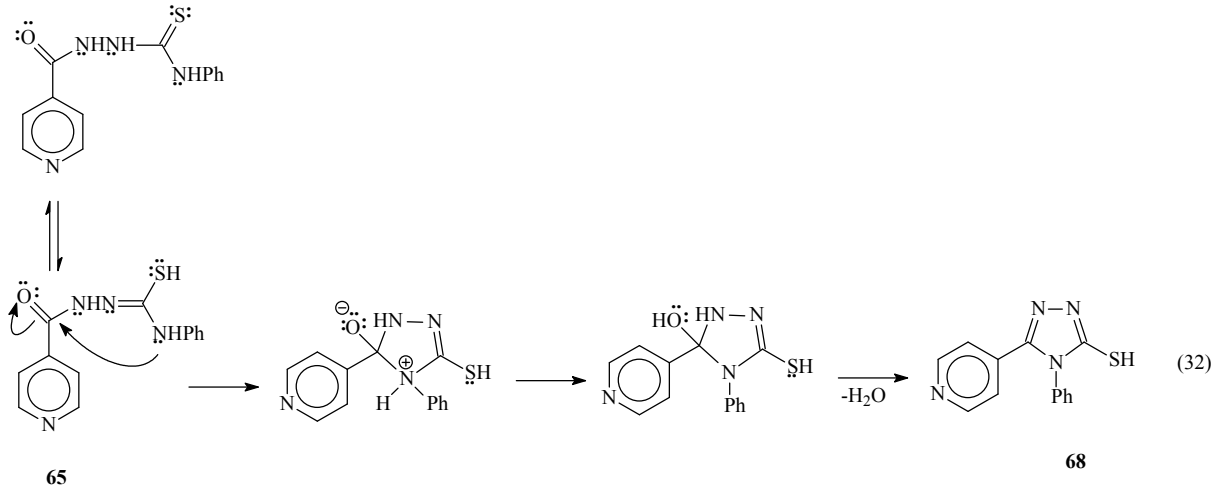
Tablo 4'ün devamı

Bil. No.	CH ₃	CH ₂	Ar C	N=CH	Triazol C ₅	Triazol C ₃	C=O C=S
78	20.88	-	110.73 (C), 112.14 (CH), 121.13 (CH), 121.47 (CH), 122.90 (CH), 123.85 (C), 124.18 (C), 127.57 (2CH), 128.84 (2CH), 133.96 (CH), 137.16 (C), 139.62 (C)	155.46	144.35	151.69	-
79	-	-	111.56 (C), 112.95 (CH), 121.92 (CH), 122.29 (CH), 123.79 (CH), 124.66 (C), 127.78 (C), 128.56 (CH), 129.06 (CH), 130.69 (CH), 134.75 (CH), 137.98 (C)	156.16	145.19	152.53	-
81	-	30.94	113.26 (CH), 118.22 (CH), 129.01 (CH), 131.44 (CH), 131.56 (2CH), 132.16 (C), 135.20 (C), 143.43 ^e (CH+N=CH), 146.44 (C), 147.36 (CH),	e	149.05	151.92	-
82	24.80	30.82	113.47 (CH), 119.51 (CH), 129.07 (2CH), 131.78 (2CH), 132.08 (C), 134.10 (2C), 145.26 (CH)		148.59	153.11	166.63

a: (tiyadiazol C₂), b: (tiyadiazol C₅), c: triazol C₅, d: triazol C₃, e: 143.43 (Aromatik CH+N=CH)

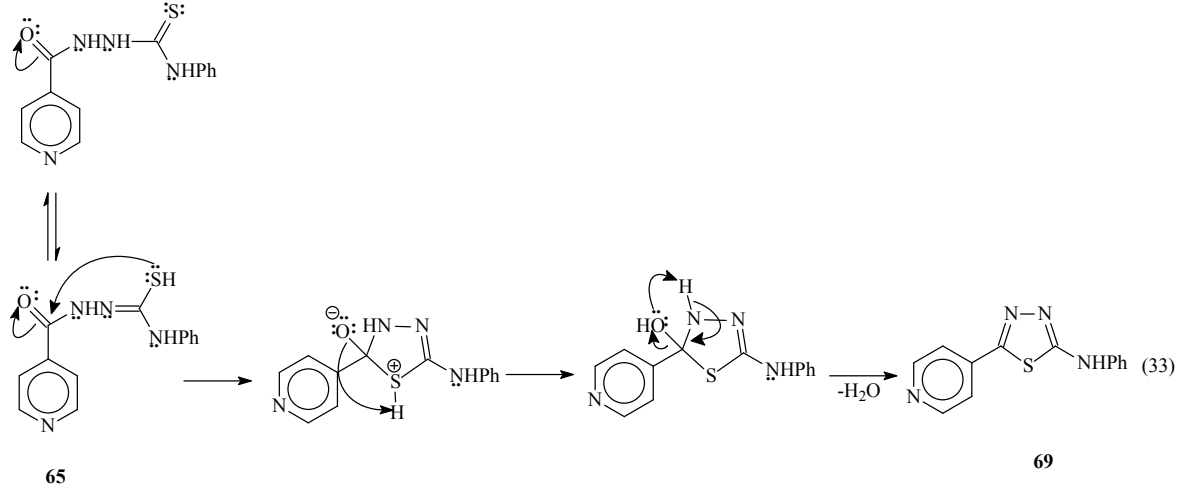
4. TARTIŞMA

Çalışmanın ilk adımında sentezlenen 2-İzonikotinoil-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (65) bileşiği, izonikotinic asit hidrazidinin fenilizotiyosyanatın siyanat karbonuna nükleofilik katılması ile elde edilmiştir. Başlangıç bileşiği olan izonikotinic asit hidrazidinin IR spektrumundan farklı olarak bu bileşiğin IR spektrumunda 1216 cm⁻¹'de –SH geriliminden ileri gelen bir sinyal bulunmaktadır. Bu bileşiğin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumlarında kullanılan izotiyosyanattan ileri gelen fenil grubuna ait pikler ilgili kimyasal kayma değerlerinde bulunmaktadır. Çalışmanın devamında 65 bileşiğinin 4-klorofenaçil bromür ve kloroasetik asit ile ayrı ayrı reaksiyonlarına başvurulmuştur. Bu reaksiyonlarda amaç 65 bileşiğinin 4-bromofenaçil bromür ile veya kloroasetik asit ile kondenzasyonu sonucu tiyazolin ve tiyazolidinon halkalarının oluşturulması olmakla birlikte elde edilen bileşiğin 4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol (68) olduğu elde edilen spektroskopik sonuçlardan anlaşılmıştır. Bu reaksiyonlarda 65 bileşiği kullanılan diğer reaktiflerle reaksiyon vermeyip molekül içi bir halka kapanmasına uğramıştır. 68 No'lu bileşik aynı zamanda 65 bileşiğinin bazik ortamda halkalanması ile de elde edilmiştir. Her üç reaksiyondan elde edilen ürünlerin fiziksel ve spektroskopik verileri aynı olup 68 no'lu bileşiğe işaret etmektedir [28] (Denklem 32).



Yakın zamanlarda bizim laboratuvarımızda sentezlenmiş ve yayınlanmış olan 68 nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, –SH grubundan ileri gelen sinyal 14.36 ppm'de izlenirken başlangıç bileşiğinin (65) spektrumunda bulunan ve 9.84 ppm ile 10.88 ppm'de kaydedilen üç adet NH grubuna ait pikler kaybolmuştur.

65 Bileşiğinin asit ile muamelesi 2-Fenilamino-5-piridin-4-il-1,3,4-tiyadiazol (**69**) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 33). Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 10.96 ppm'de kaydedilen ve integral alanı bir protona karşılık gelen sinyal halka dışı NH protonuna atfedilmiş ve bu pikin NH piki olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır.



68 Bileşiğinin sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile reaksiyonundan elde edilen 70 ve 71 nolu bileşikler bizim daha önceki çalışmamızda yayınlanmış olmakla birlikte [28] ara ürünler olması nedeniyle bu çalışmada tekrar sentezlenmiştir. 70 ve 71 nolu bileşikler için elde edilen spektroskopik veriler literatürde bildirilenler ile uyum içinde ve önerilen yapıları destekler niteliktedir. 72 Nolu bileşik olan *N*-fenil-2-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetil}hidrazinkarbotiyoamid 71'in fenilzotiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu bileşiğinde bazik ortamda molekül içi halka kapanması **73** bileşiği olan 4-fenil-5-[[4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil}-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. 72 ve 73 nolu bileşikler için elde edilen IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR verileri önerilen yapıları desteklemektedir. 73 Nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda merkaptto grubundan ileri gelen sinyal 13.89 ppm'de görülürken, başlangıç bileşiği olan 72 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda 9.73, 9.84 ve 10.51 ppm'de üç ayrı singlet halinde görülen ve yapısındaki üç adet NH'ya atfedilen sinyaller, 73 nolu bileşiğin spektrumunda bulunmamaktadır. Buna ilaveten, açık zincirli yapıda 164.18 ve 181.12 ppm'de rezonans olan C=O ve C=S grupları, halka kapanmasının ardından daha yüksek alanda rezonans olmuştur (150.05 ve 168.05 ppm). Bu değerler, benzer yapıdaki bileşikler için elde edilen sonuçlarla uyum içindedir [29, 30].

4-(1*H*-İndol-3-il-metilenamino)-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (77, 78 ve 79) bileşiklerinin sentezi için karşılık gelen 4-Amino-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'ların (74, 75 ve 76) indol-3-karbaldehit ile reaksiyonuna başvurulmuştur. Bu reaksiyonlarda elde edilen yeni bileşiklerin yapılarında bulunan indol halkasından dolayı ¹H ve ¹³C NMR spektrumlarında aromatik bölgede ilave pikler ortaya çıkmıştır.

4-Amino-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (80) bileşiğinin furfural ile reaksiyonu ise karşılık gelen bileşik olan 4-[(2-Furilmetilen)amino]-5-(4-klorobenzil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (81) bileşiğini vermiştir. Bu bileşiğin ¹H ve ¹³C NMR spektrumlarında da furan halkasının varlığından ileri gelen ilave pikler aromatik bölgede mevcuttur. Buna ilaveten ¹H NMR spektrumunda -NH₂ grubunun varlığını gösteren herhangi bir sinyal bulunmaz iken azometin grubundan ileri gelen sinyal 9.58 ppm'de gözlenmiştir. 82 Bileşiği olan 2-Asetil-5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'un sentezi için, 81 bileşiğin asetik anhidrid ile reaksiyonuna başvurulmuştur. 81 Bileşiğinin IR spektrumunda 3176 cm⁻¹'de görülen triazol halkasının NH'ına ait sinyal 82 bileşiğinin IR spektrumunda bulunmamaktadır. Benzer şekilde, 81 bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda 11.98 ppm'de kaydedilen ve halka NH'ından gelen pik 82 bileşiğinin spektrumunda bulunmamaktadır. Buna karşılık halkaya ilave olan asetil grubuna ait pik ¹H NMR spektrumunda 2.50 ppm'de (CH₃ grubu), ¹³C NMR spektrumunda ise 24.80 (CH₃ grubu) ve 166.63 (C=O) ppm'de gözlenmiştir.

74, 75, 76 ve 80 Nolu bileşikler literatürde bildirilen yönteme göre elde edilmiştir [31].

5. SONUÇLAR

Çalışmanın ilk orijinal bölümünde ticari olarak hazır bulunan nikotinic asit hidrazidinin fenilzotiyosyanat ile reaksiyonundan karşılık gelen karbotiyoamid türevi elde edilip yapısı aydınlatılmıştır. Bunu izleyerek elde asidik ortamda halka kapanmasına uğratılmış ve 1,3,4-tiyadiazol bileşiği elde edilmiştir. Aynı ara ürünün ayrı ayrı olmak üzere 4-klorofenaçilbromür ile kloroasetik asit ile reaksiyonuna başvurulmuştur. Ancak bu reaksiyonlardan ele geçen ürün beklenen ürünler olmayıp karbotiyoamidin bazik ortamda molekül içi halkalanmasına karşılık gelen 1,2,4-triazol türevi olduğu anlaşılmıştır. Elde edilen bu 1,2,4-triazol bileşiği daha sonraki adımda sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile etkileştirilmesinin ardından fenilzotiyosyanat ile muamele edilmiş ve yeni bir karbotiyoamid türevi elde edilmiştir. Bu bileşiğin de NaOH ile muamele edilmesi beklenen ürün olan 4-fenil-5-[[[(4-fenil-5-piridin-4-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]metil]-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiyol bileşiği elde edilmiştir.

Çalışmanın bundan sonraki kısmında dört farklı 4-amino-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin indol-3-karbaldehit ve furfural ile reaksiyonu incelenmiş ve bu reaksiyonların 4-(substituemetilenamino)-5-alkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on'lar türevlerinin oluşumu ile sonuçlandığı anlaşılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde ise 5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on asetik anhidrit ile reaksiyona sokulmuş ve karşılık gelen 2-asetil-5-(4-klorobenzil)-4-[(2-furilmetilen)amino]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiği elde edilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Elde edilen veriler literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumludur.

6. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen 68 ve 73 nolu bileşikler serbest bir –SH fonksiyonu içermesi nedeniyle alkillendirme, açillendirme ve Mannich reaksiyonu gibi daha ileri reaksiyonlar için ara ürün olma özelliğine sahip bileşiklerdir. Bu çalışmada elde edilemeyen 66 ve 67 nolu bileşiklerin sentezi farklı reaksiyon koşullarında denenmesi ile biyolojik aktiviteye sahip tiyazolin ve tiyazolidinon türevleri elde edilebilir.

Bu çalışmada elde edilen imin bileşikleri hem triazol halkasında ve hem de indol halkasında asidik bir NH içermesi nedeniyle bu bileşiklerin ve bunların imin bağının indirgenmesi ile elde edilen N-alkilamino türevlerin daha ileri substitusyon reaksiyonları için uygun ara ürünler oldukları düşünülebilir.

Literatür bilgileri incelendiğinde, gerek bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ve gerekse daha ileri reaksiyonlarla elde edilebilecek türevlerinin biyolojik aktiviteye sahip olma bakımından ümit verici oldukları görülmektedir.

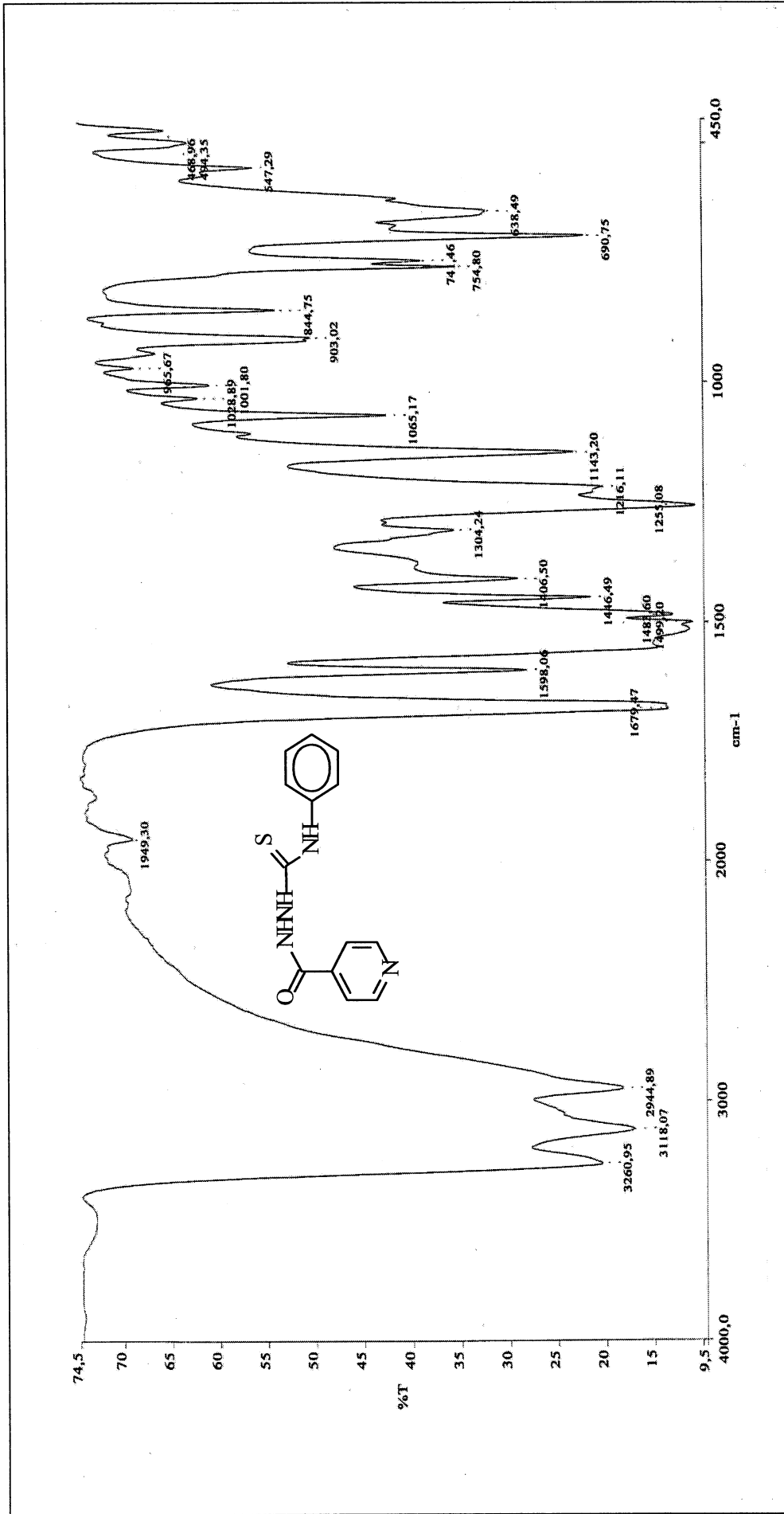
7. KAYNAKLAR

1. Koca, M., Servi S., Kirilmis, C., Ahmedzade, M., Kazaz, C., Özbek, B. ve Ötük, G., Synthesis and antimicrobial activity of some novel derivatives of benzofuran: part 1. Synthesis and antimicrobial activity of (benzofuran-2-yl)(3-phenyl-3-methylcyclobutyl) ketoxime derivatives, Eur. J. Med. Chem. 40 (2005) 1351-1358.
2. Blonde, 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.
3. Yu, D. ve Huiyuan, G., Synthesis and Antibacterial Activity of Linezolid Analogues Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (2002) 857-859.
4. Ram, V. J. ve Vlietinck, A. J., Chemotherapeutical Agents. VII. Synthesis and Pesticidal Activities of Sulphides and Sulphones Derived from bis[4-Aryl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl]alkane and 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione, J. Het. Chem., 25 (1988) 253-256.
5. Sinha, N., Jain, S., Tilekar, A., Upanhayaya, R. S., Kishore, N., Sinha, R. K. ve Arora, S. K., Synthesis and antimycobacterial activity of some N,N '-disubstituted isonicotinohydrazide derivatives , Arkivoc(ii), (2005) 9-19.
6. Klimesova, V., Zahajska, L., Waisser, K., Kaustova, J. ve Möllman, U., Synthesis and antimycobacterial activity of 1,2,4-triazole 3-benzylsulfanyl derivatives, II Farmaco, 59 (2004) 279-288.
7. Mamolo, M. G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L. ve Banfi, E., Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide derivatives, II Farmaco, 56 (2001) 587-592.
8. Palaska, E., Farmasötik Kimya, II. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları , Ankara, 2004.
9. Verreck, G., Six, K., Mooter, G. V., Baert, L., Peeters, J. ve Brewster, M. E., Characterization of Solid Dispersion of Itraconazole and Hydroxypropylmethylcellulose Prepared by Melt Extrusion-part 1, International J. Pharm., 251 (2003) 165-174.
10. Demirbaş, N. ve Uğurluoğlu, 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.

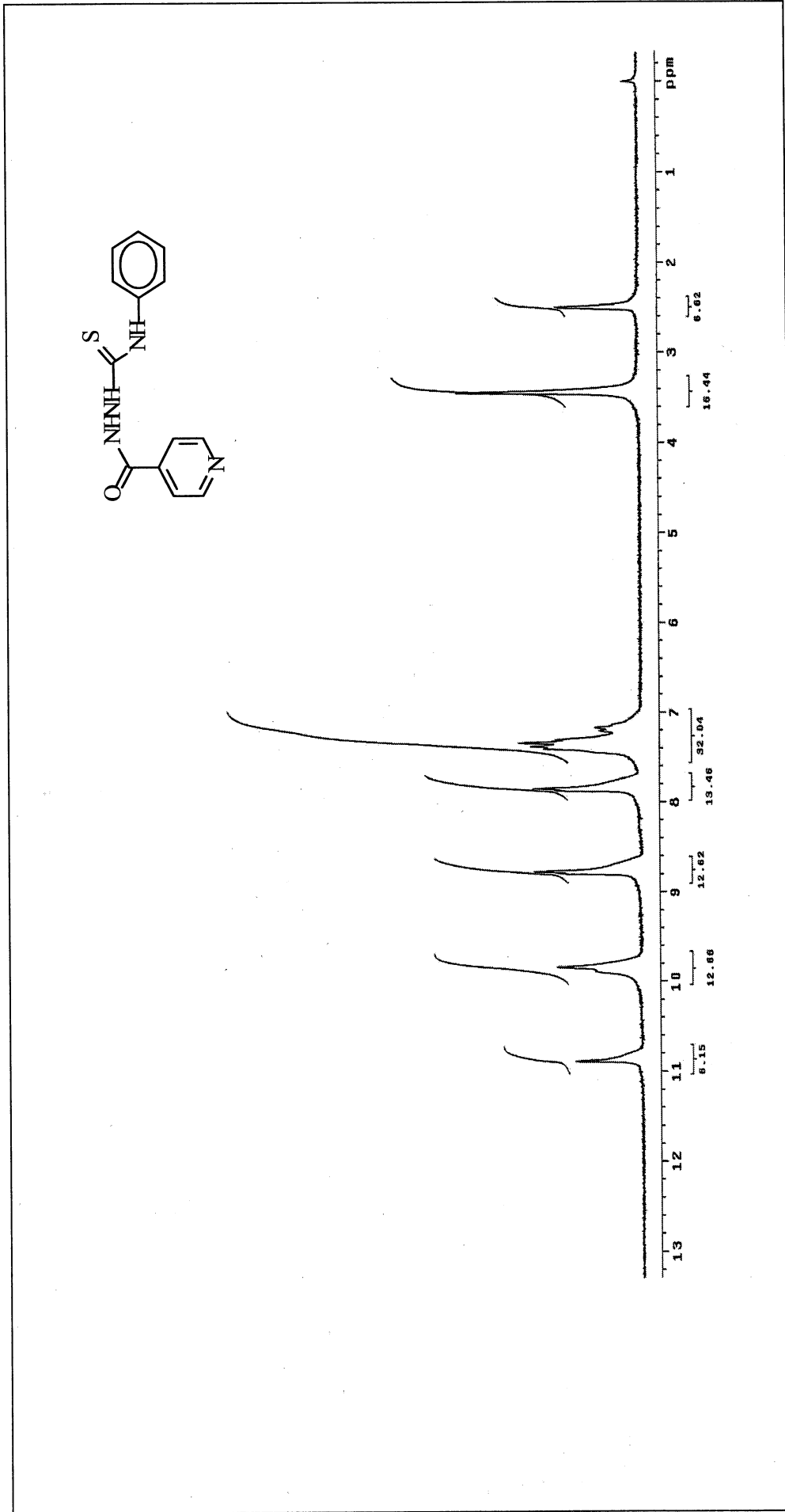
11. Collin, X., Sauleau, A. ve Coulon, J., 1,2,4-Triazolo Mercapto and Aminonitriles, Potent Antifungal Agents, Bioorg. Med. Chem., 13 (2003) 2601-2605.
12. Demirbas, N. ve Ugurluoglu, R., Synthesis and Antitumor Activities of Some New 4-(1-Naphthylideneamino)- and 4-(1-Naphthylmethylamino)- 1,2,4-Triazole-5-one Derivatives, Turk J. Chem., 28 (2004) 679-690.
13. 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.
14. Demirbas, N., Alpay-Karaoğlu, 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 (2004) 793-804.
15. İkizler A., Heterohalkalı Bileşikler, I. Baskı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Yayınları, Trabzon, 1984.
16. İkizler, A., Demirbaş, N. ve İkizler, A. A., Convenient Synthesis of 4-Amino-3,5-dialkyl-4H-1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 33 (1996) 1765-1769.
17. İkizler, A., Demirbaş, N., Demirbaş, A. ve İkizler, A. A., The Reactions of Ester ethoxycarbonylhydrazones with Carboxylic Acid Hydrazides, Polish J. Chem., 70 (1996) 1114-1120.
18. Demirbaş, A., Demirbaş, N. and İkizler, A.A., "A Study on 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-ones", Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 9 (1999) 87-94.
19. Demirbas, A., Ceylan, S. ve Demirbas, N., "Synthesis and characterizations of some new 4H-1,2,4-triazole derivartives", J. Het. Chem., 44 (2007) 1271-1280.
20. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Erol, K. ve Kiliç, F.S., Synthesis and Analgesic Ativity of Some Triazoles and Triazolothiadiazines, II Farmaco 54 (1999) 218-223.
21. Varvarasou, A., Siatra-Papastaikoudi, T., Tsotunis, A., Tsatili-Kakoulidou, A. ve Vamvakides, A., Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole, II Farmaco 53 (1998) 320-326.
22. Goel, B., Ram, T., Tyagi, R., Bansal, E., Kumar, A., Mukherjee, D. ve Sinha, J. N., 2-substituted-3-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-5-methyl-4-thiazolidinones as Potential anti-inflammatory agents, Eur. J. Med. Chem., 34 (1999) 265-269.

23. Rawal, R. K., Tripathhi, 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.
24. Rawal, R. K., Tripathhi, R., Katti, S. B., Pannecouque C. ve De Clercq, E., Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-1 agents, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 3134-3142.
25. Castro, A., Castano, T., Encinas A., Porcal, W. ve Gil, C., Advances in the synthesis and recent therapeutic of 1,2,4-thiadiazole heterocycles, Bioorg Med. Chem., 14 (2006) 1644-1652.
26. 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., 2009 in pres.
27. Almajan, G. L., Innocenti, A., Puccetti, L., Manole, G., Barbuceanu, S., Saramet, I., Scozzafava, A. ve Supuran, C.T., Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols, Bioorg Med. Chem. Lett., 15 (2005) 2347-2352.
28. 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.
29. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N. ve Karaoglu, A. 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., 44 (2009) 2896-2903.
30. Bayrak, H., Demirbas A., Demirbas N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of Some New 1,2,4-Triazoles Starting From Isonicotinic Acid Hydrazide and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, Eur. J. Med. Chem., (2009) in pres.
31. Pinner, A., Die Imidoäther Und Ihre Derivate, 1. Auflage, Oppenheim, Berlin, 1892.
32. Pesson, M., Dupin, S. ve Antoine, M., Emploi de l'hydrazinocarbonate d'ethyle pour la Syntheses des Hydroxy-3 triazoles-1,2,4, Bull. Soc. Chim. France, (1962) 1364-1371.
33. İközler, A. A. ve Ün, R., Reactions of ester ethoxycarbonylhydrazones with some amino type compounds, Chim. Acta Turc., 7 (1979) 269-290.

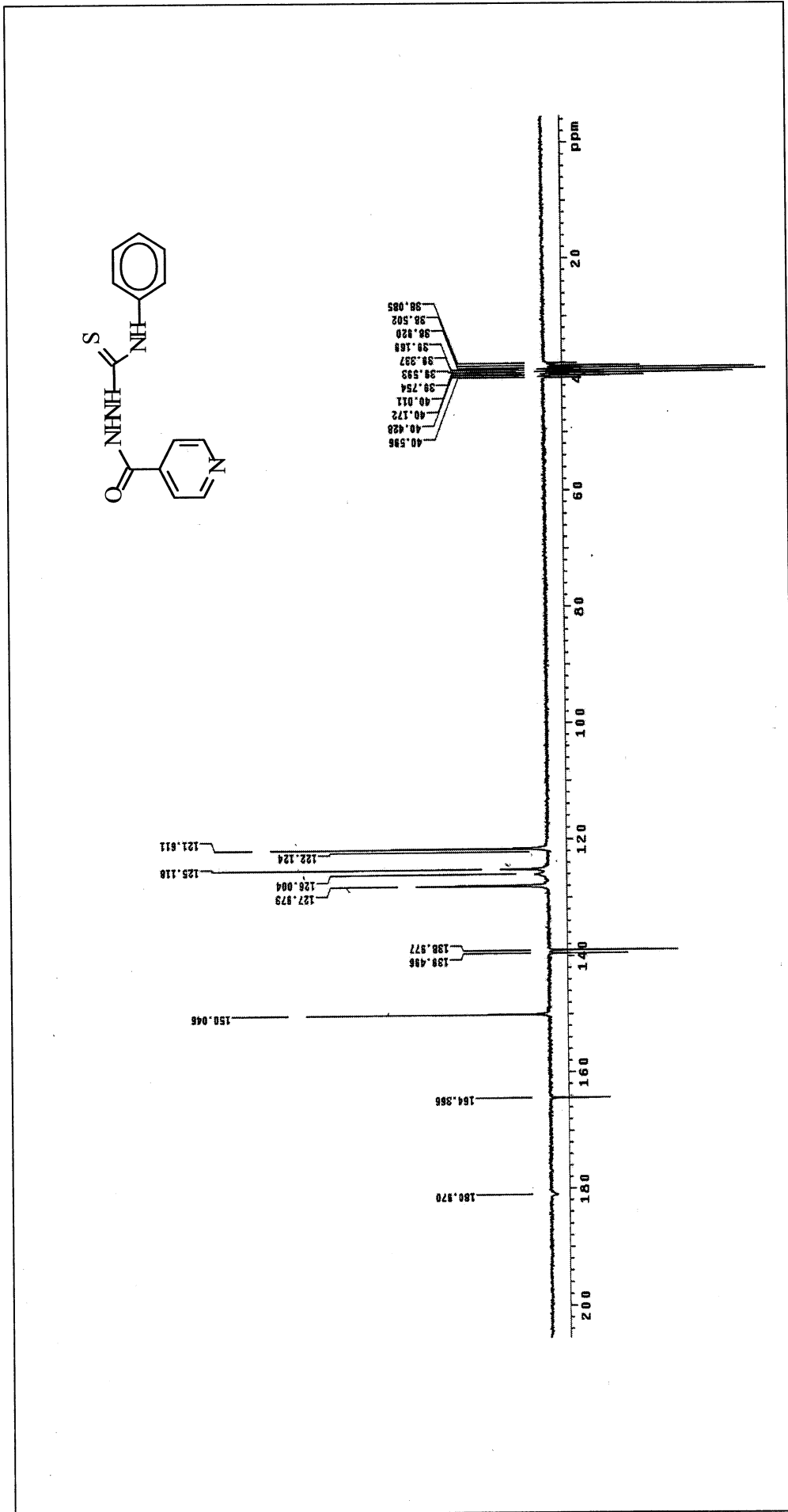
8. EKLER



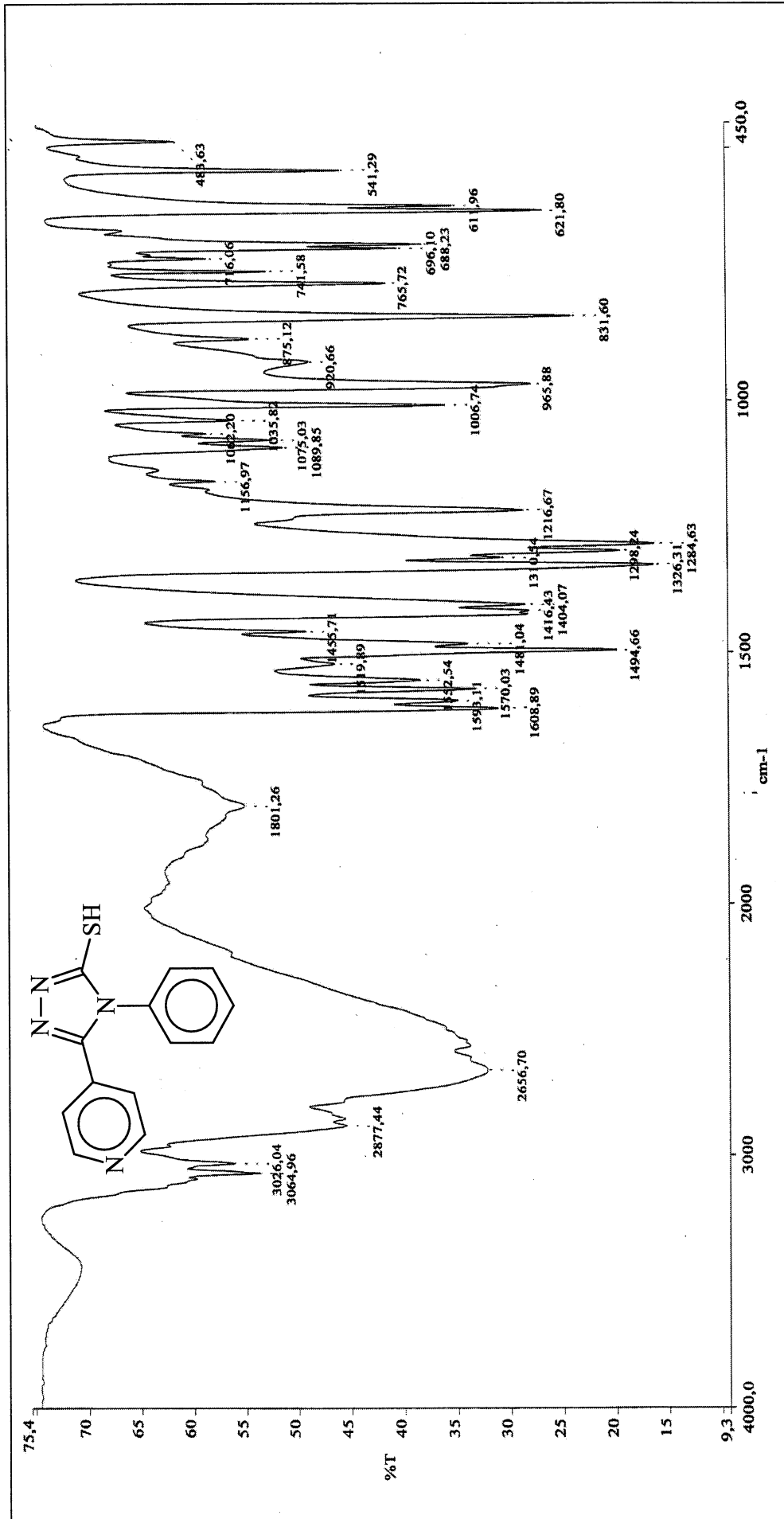
Ek Şekil 1. 65 Bileşiminin IR spektrumu



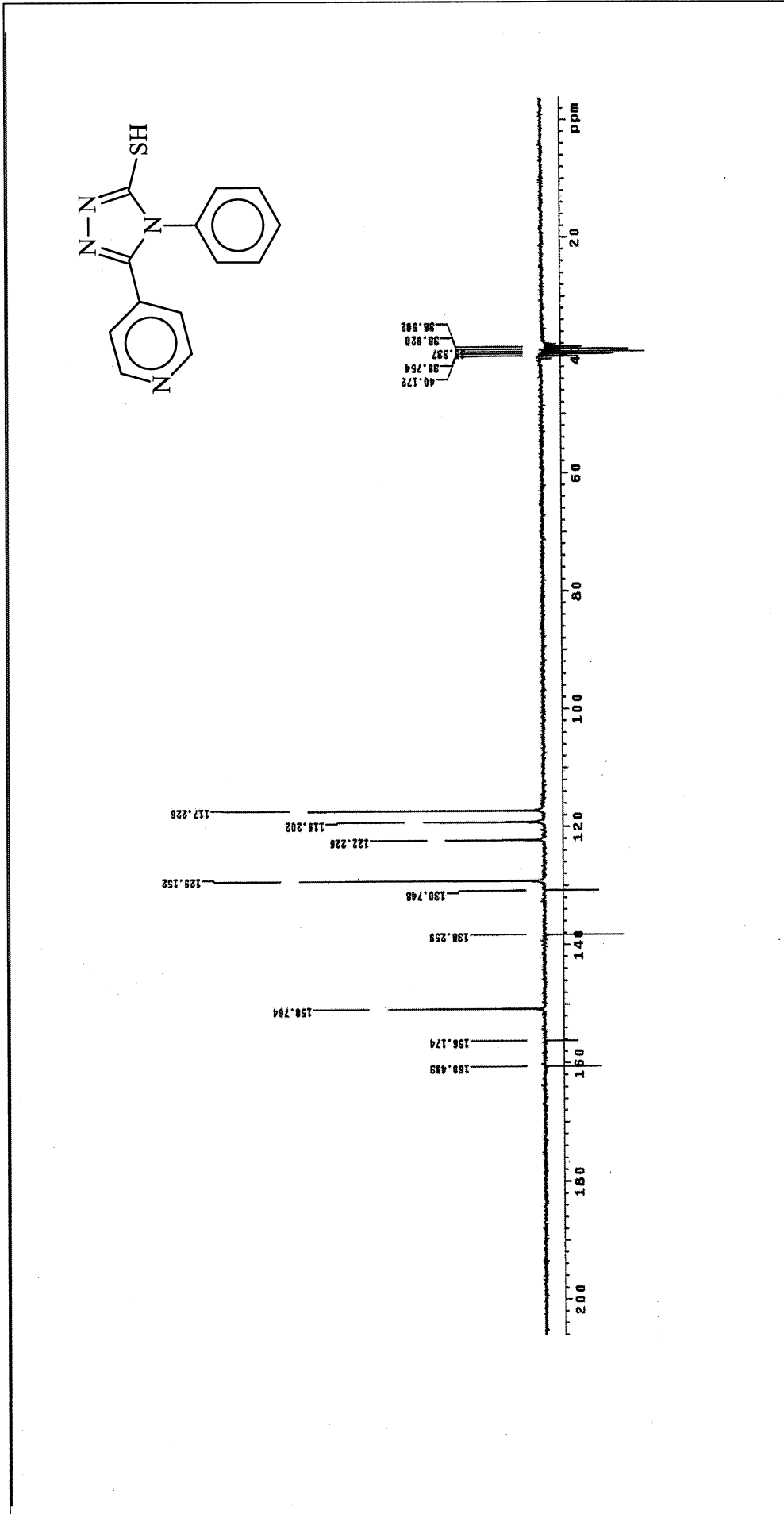
Ek Şekil 2. 65 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz, DMSO - *d*₆)



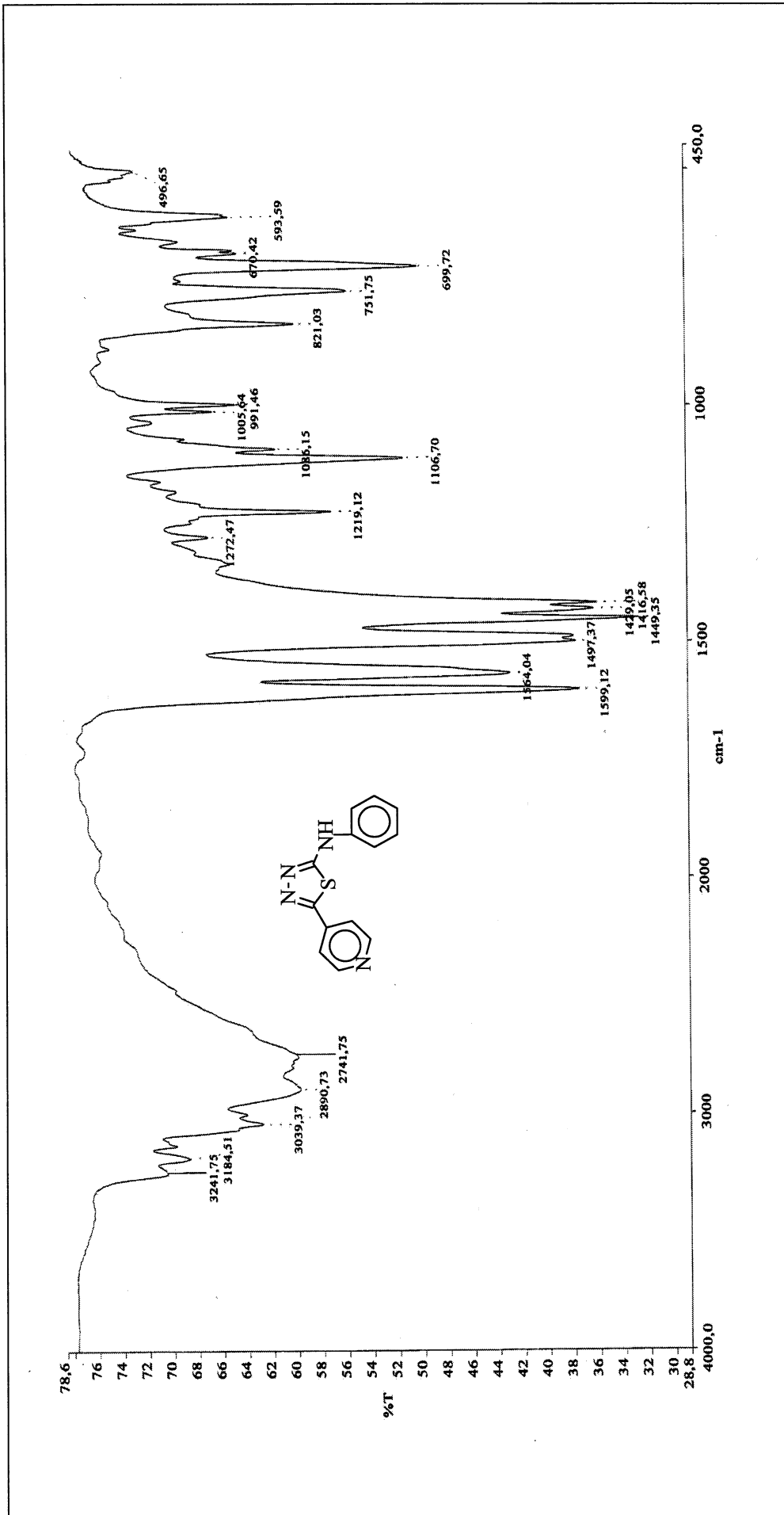
Ek Şekil 3. 65 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



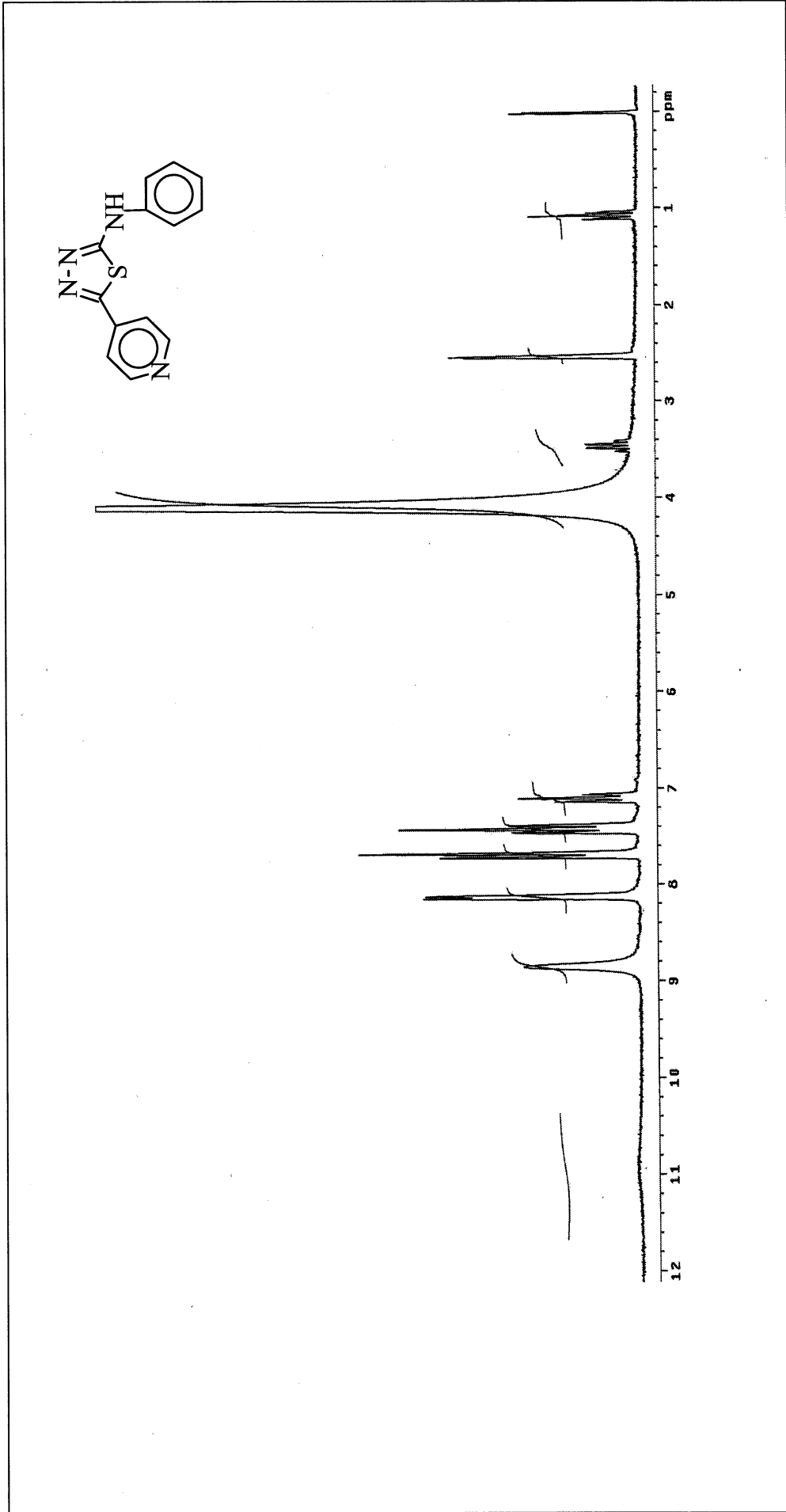
Ek Şekil 4. 68 Bileşiğinin IR spektrumu



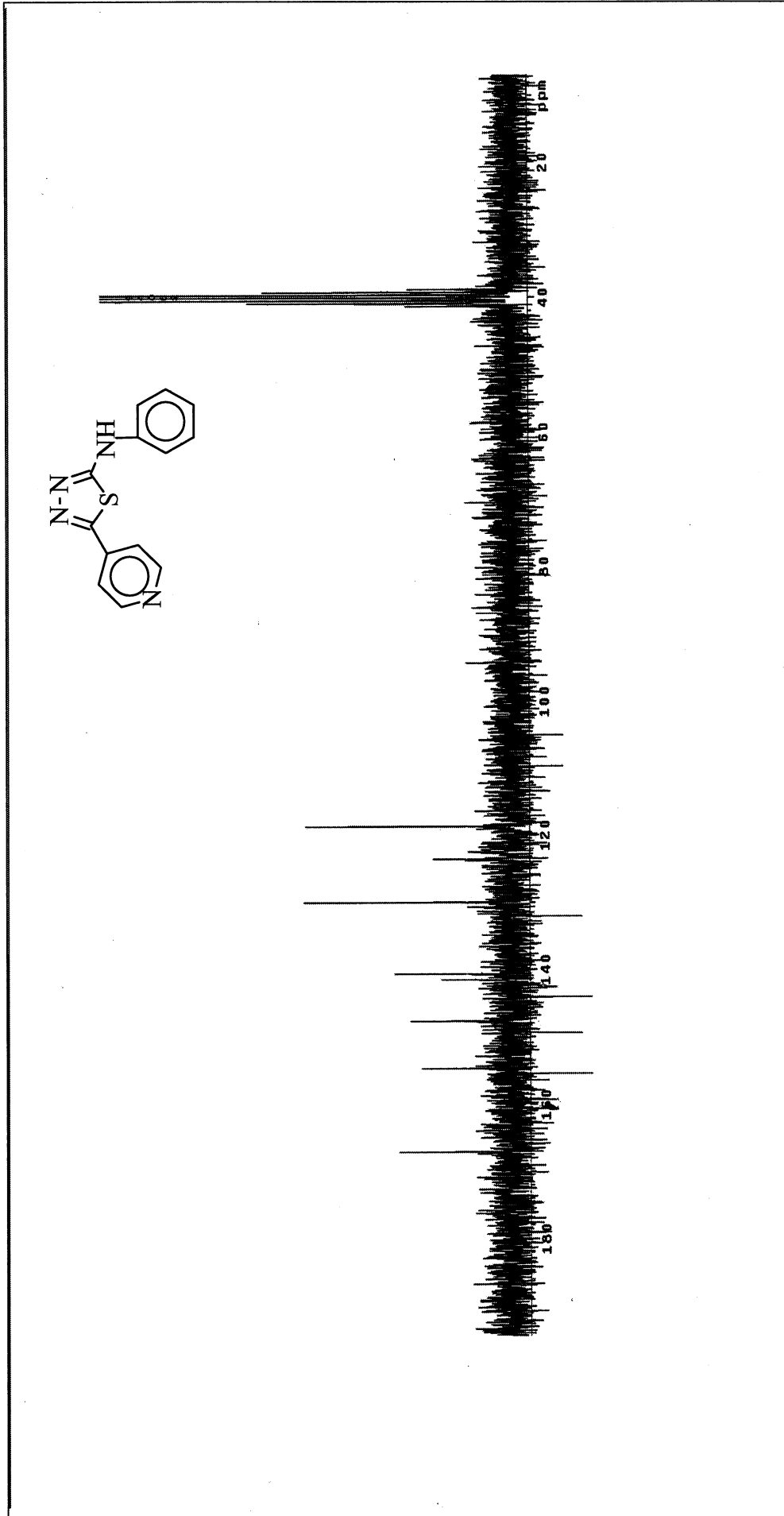
Ek Şekil 6. 68 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



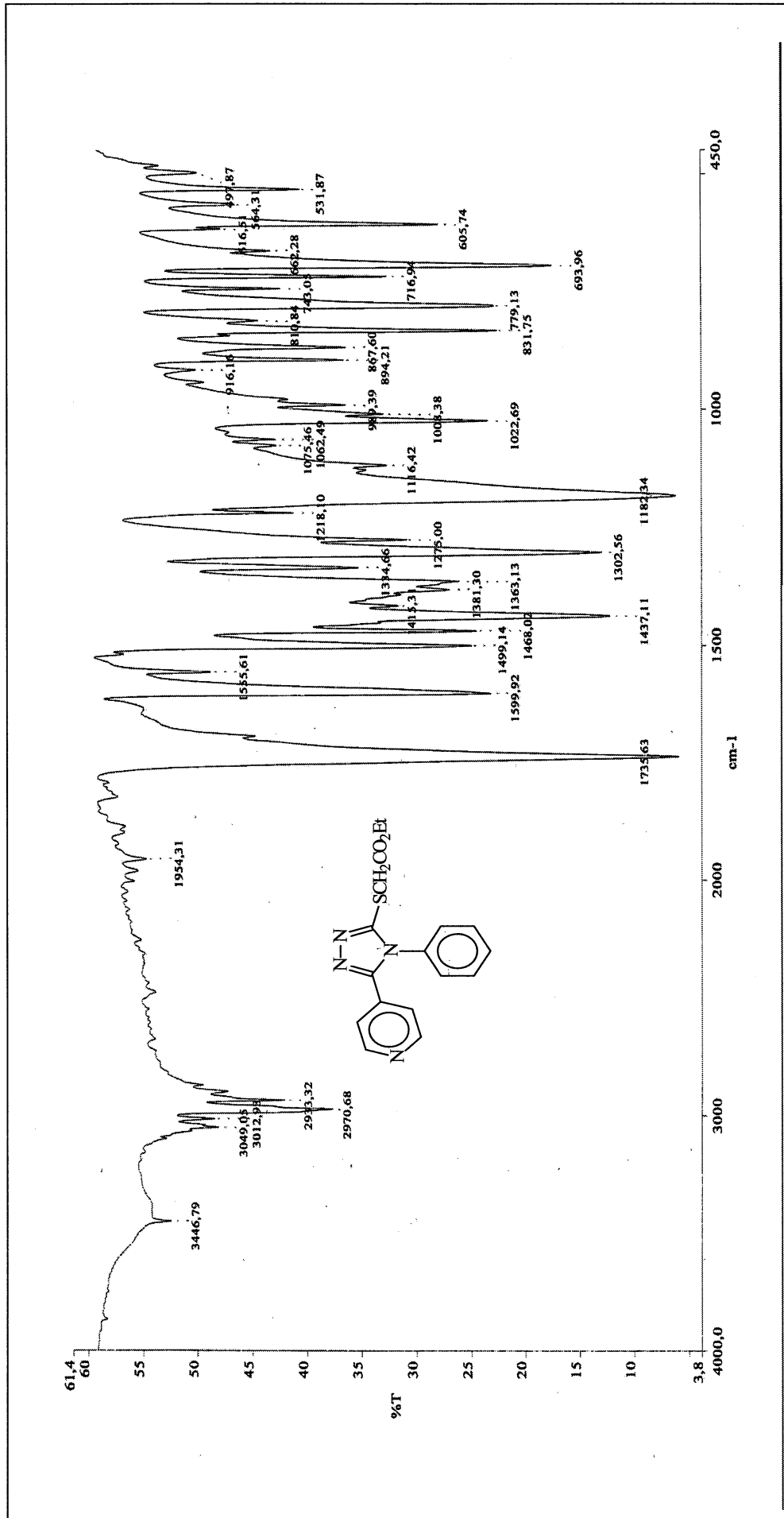
Ek Şekil 7. 69 Bileşiminin IR spektrumu



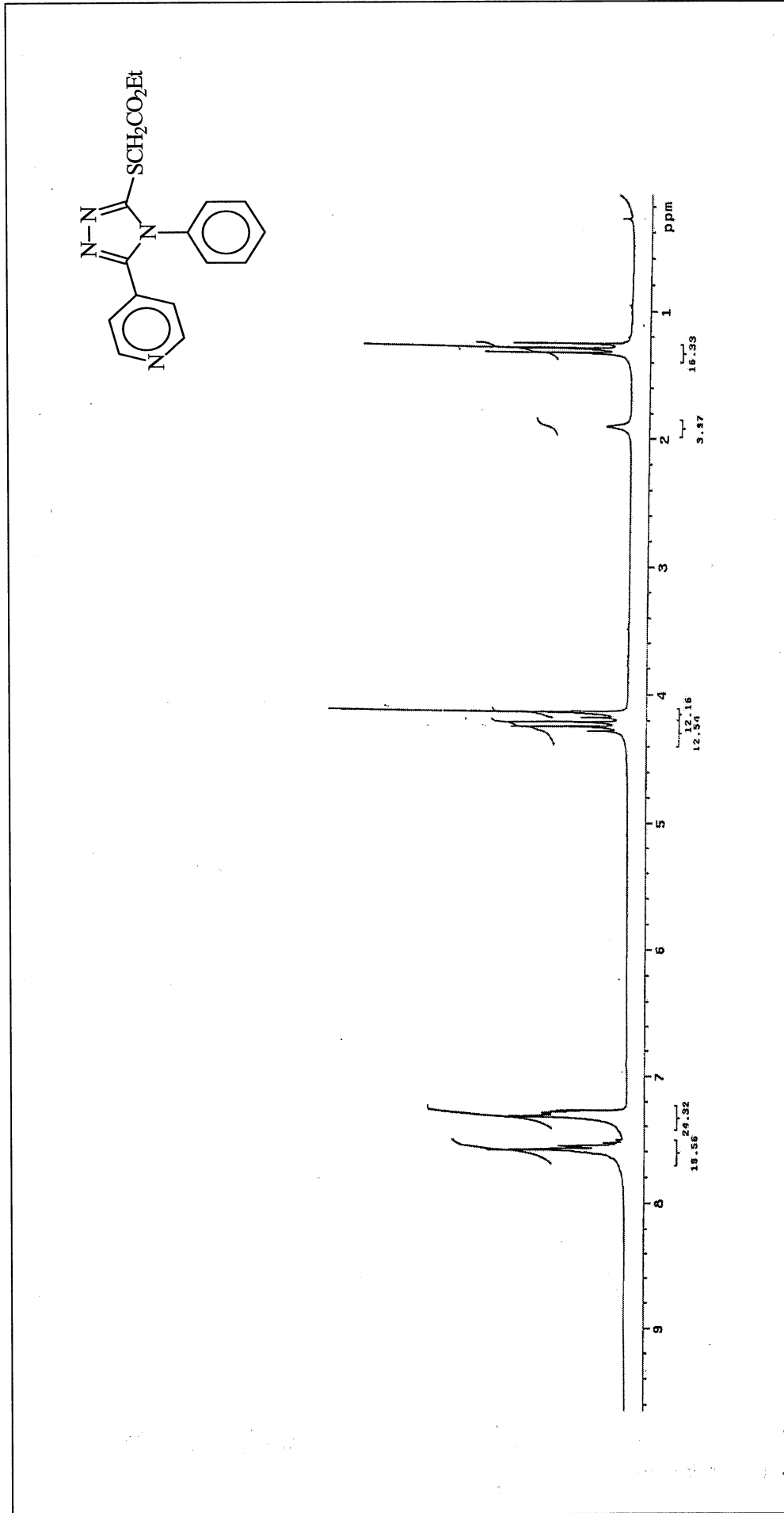
Ek Şekil 8. 69 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz, DMSO - *d*₆)



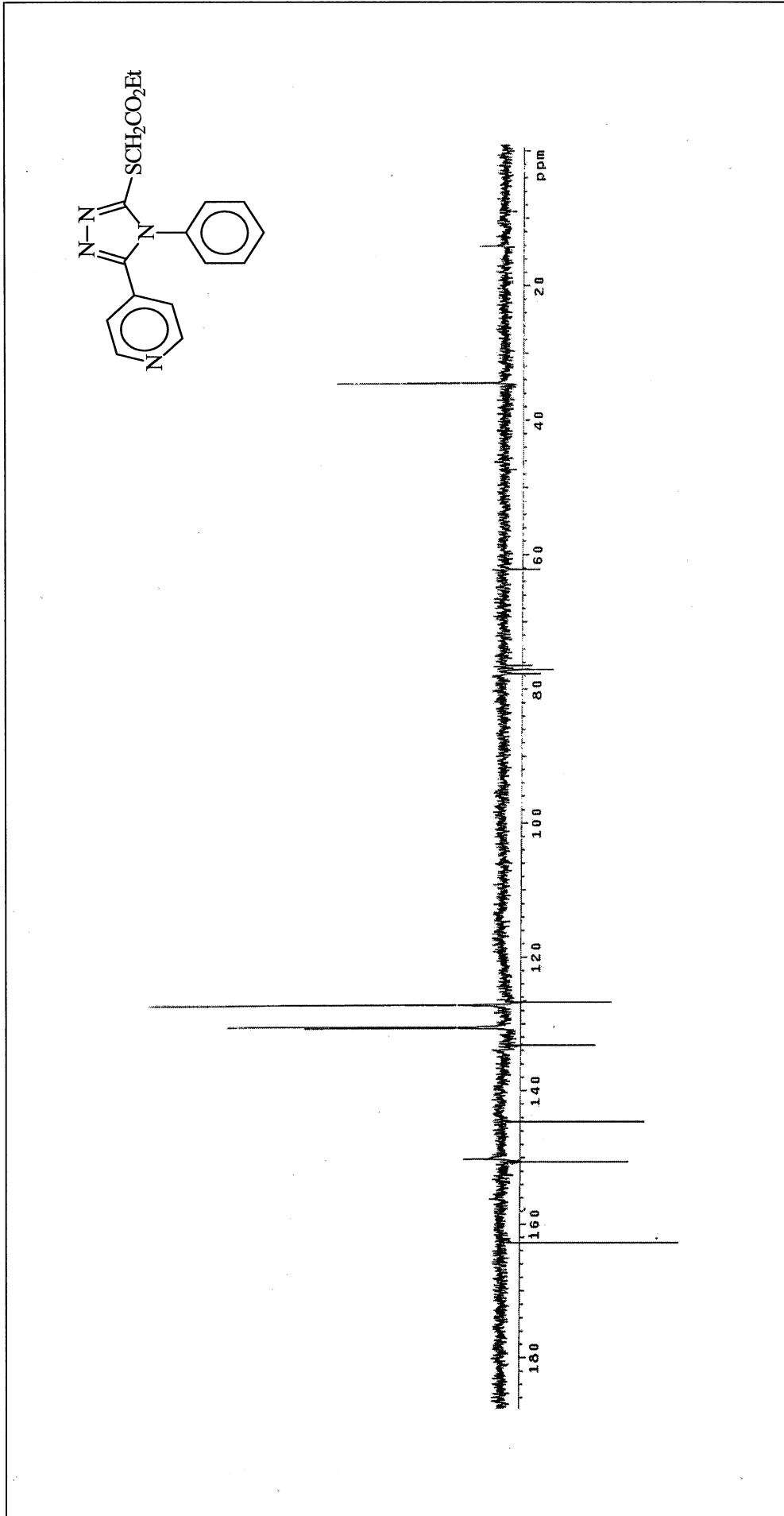
Ek Şekil 9. 69 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



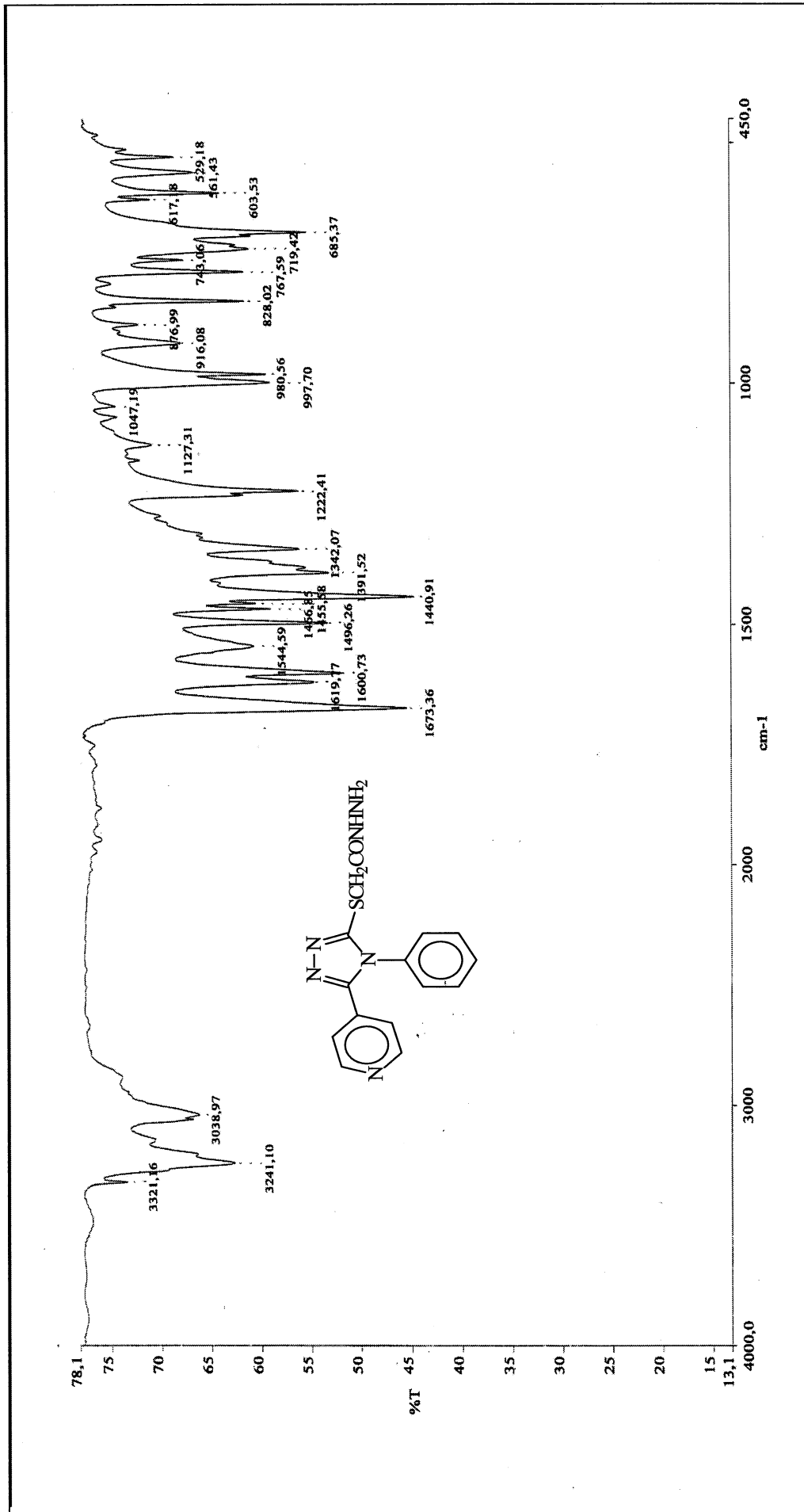
Ek Şekil 10. 70 Bileşiminin IR spektrumu



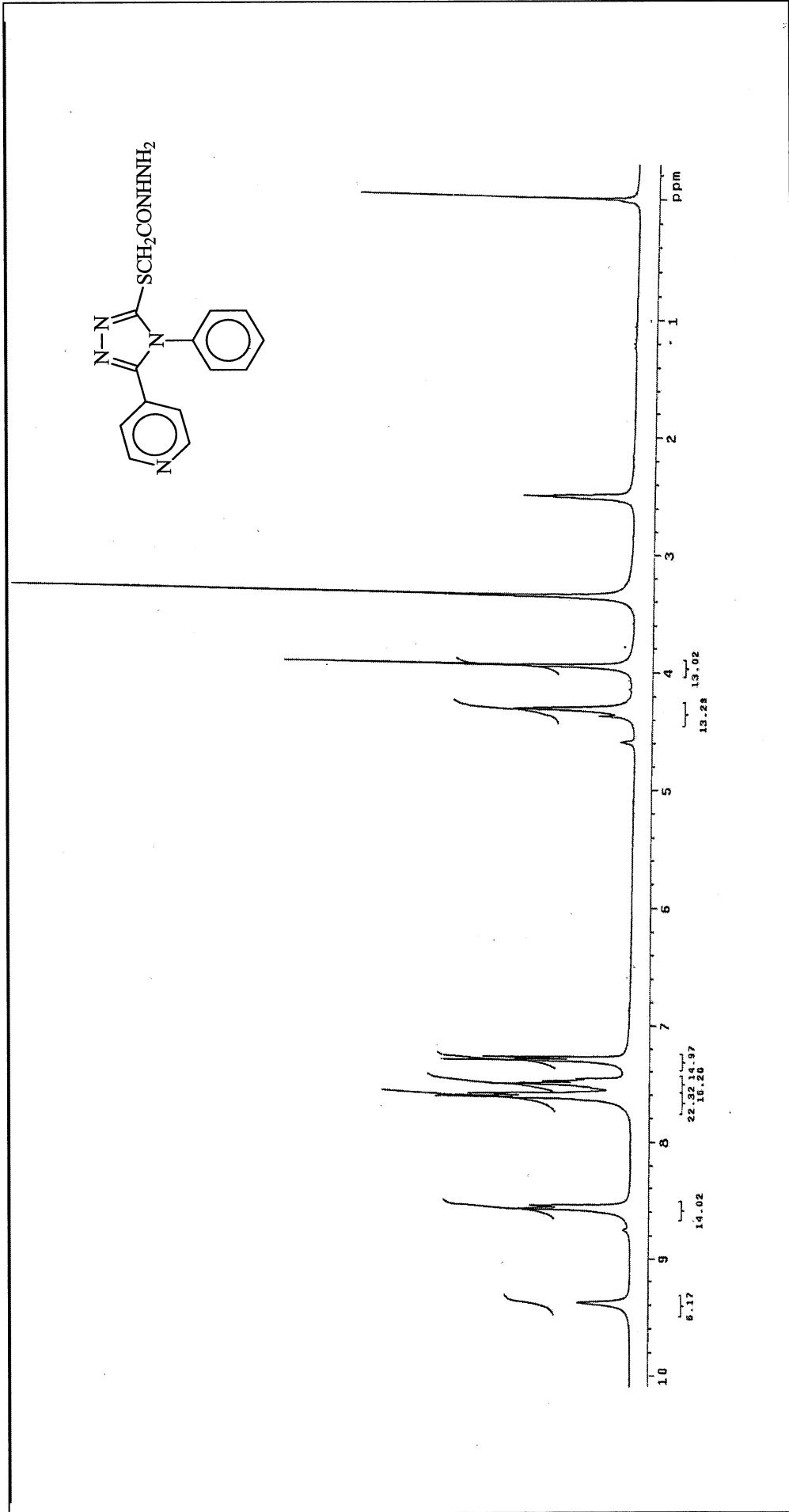
Ek Şekil 11. 70 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



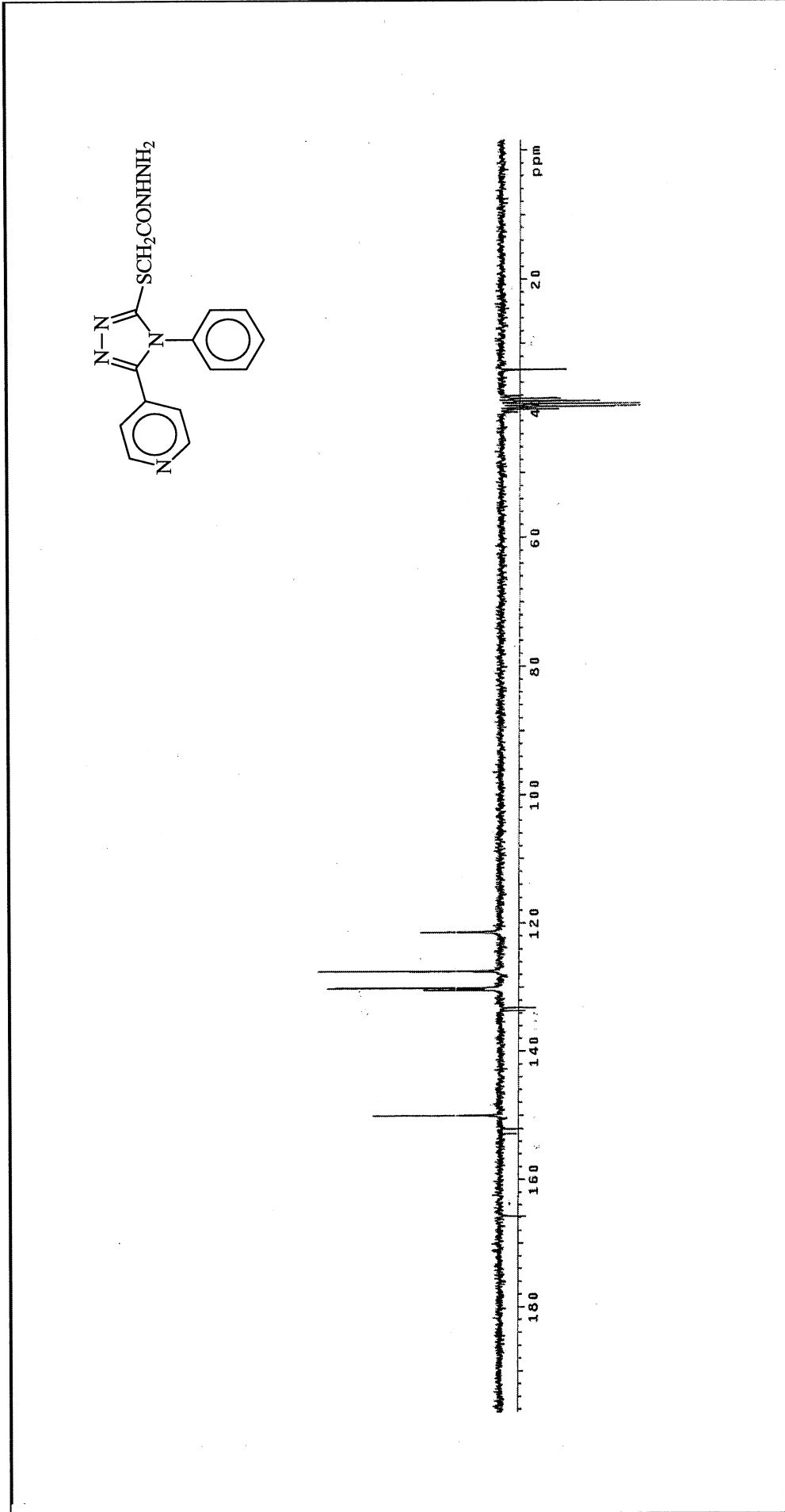
Ek Şekil 12. 70 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, DMSO - d_6)



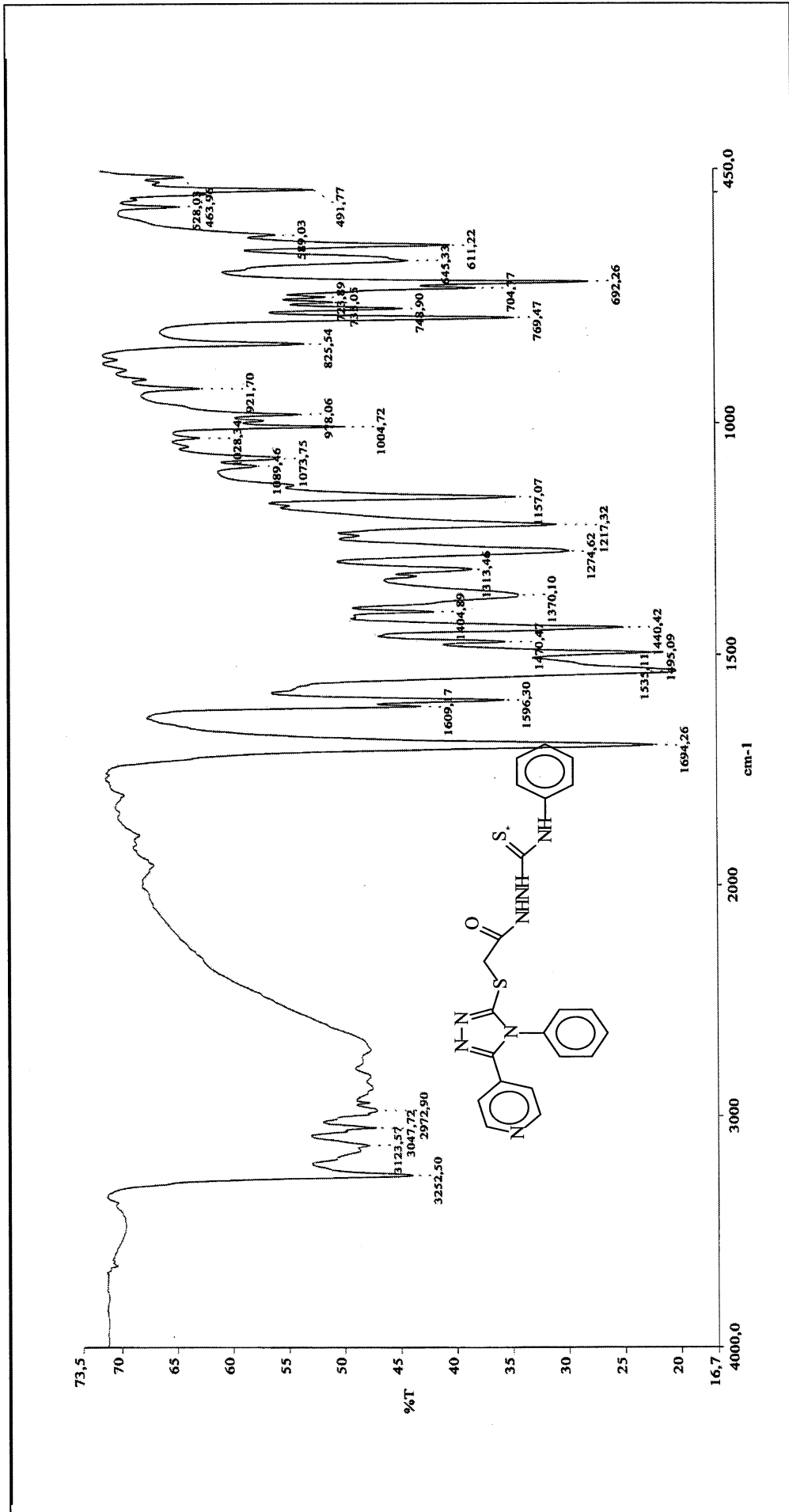
Ek Şekil 13. 71 Bileşiğinin IR spektrumu



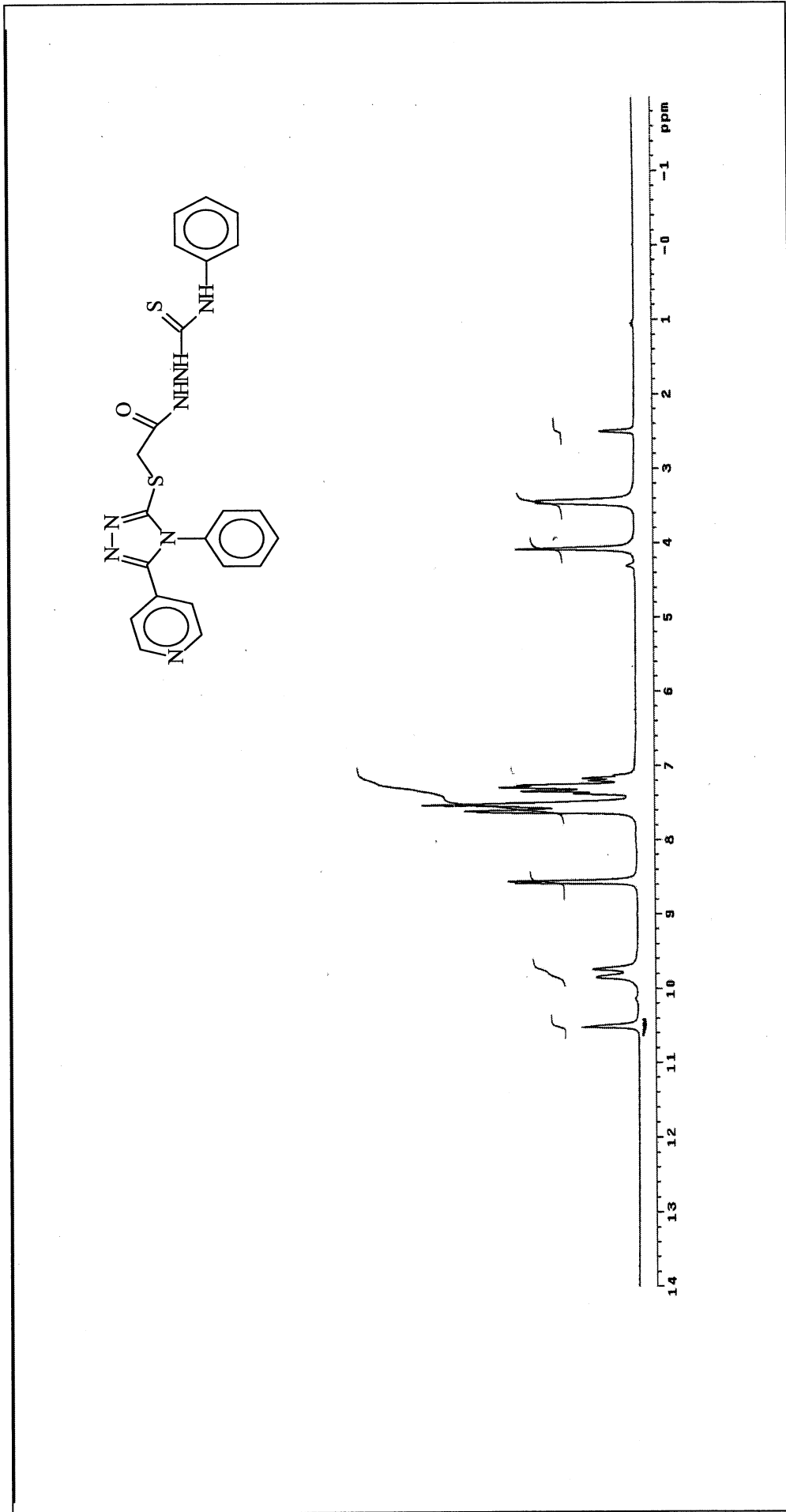
Ek Şekil 14. 71 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



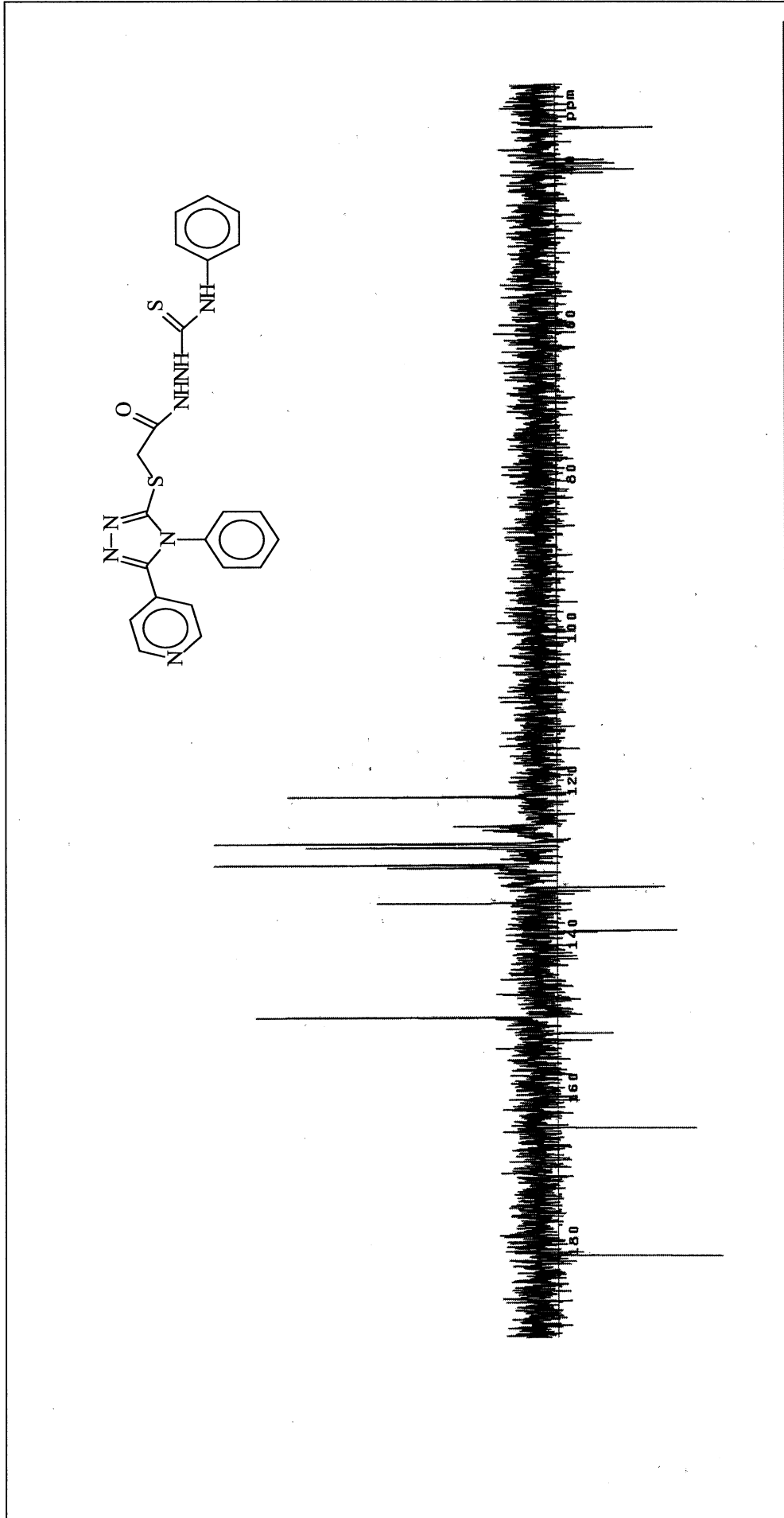
Ek Şekil 15. 71 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



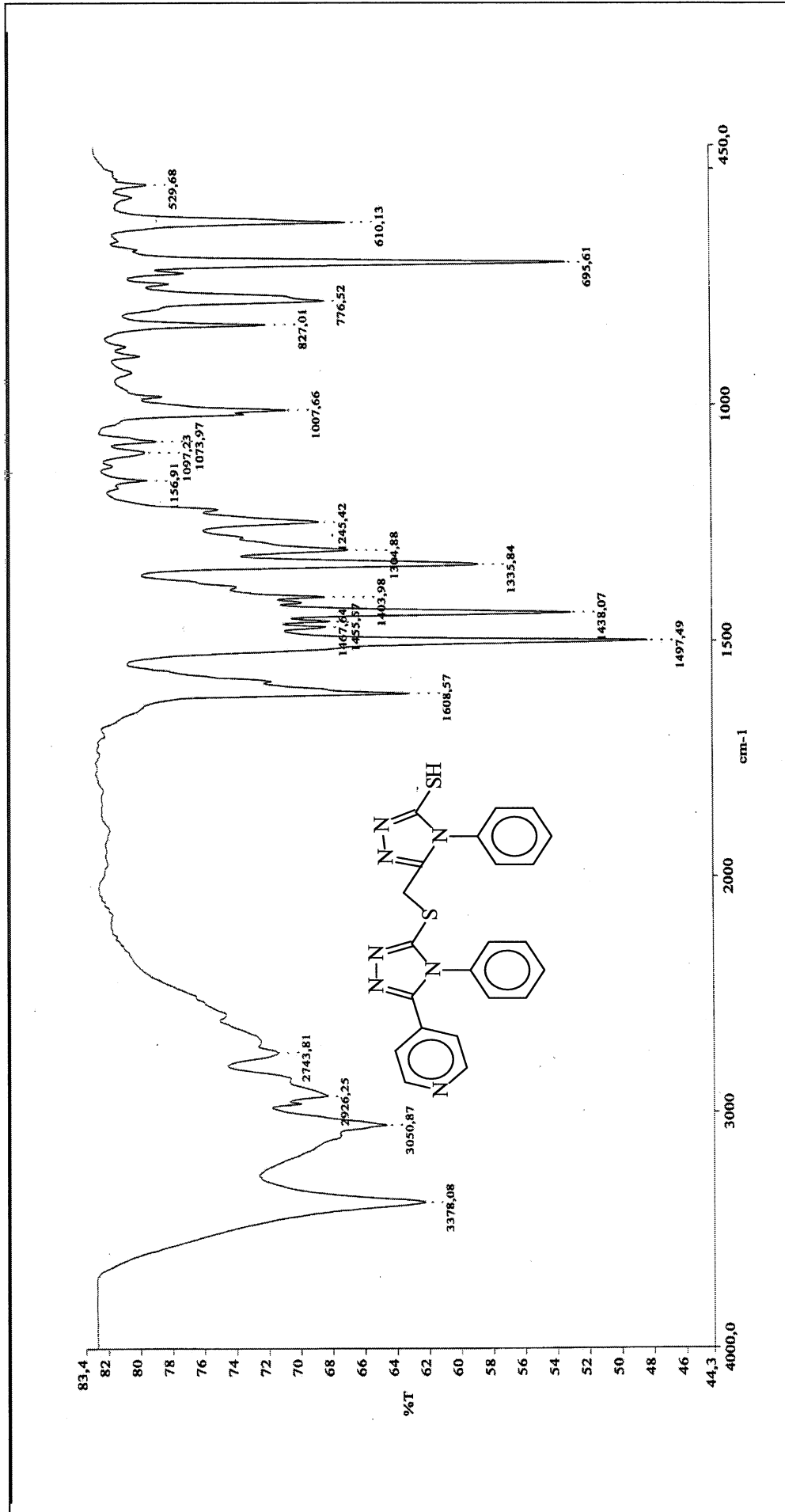
Ek Şekil 16. 72 Bileşiğinin IR spektrumu



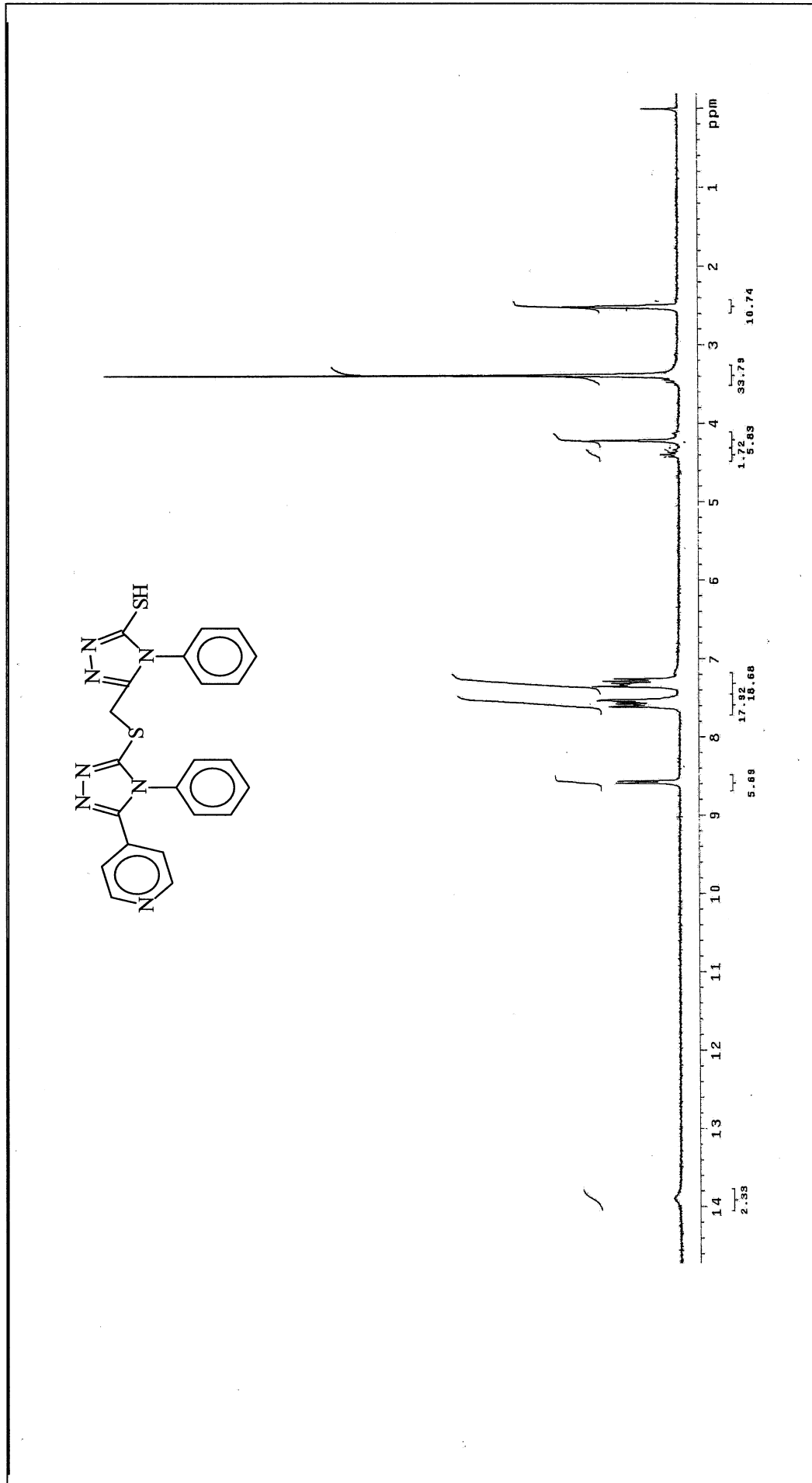
Ek Şekil 17. 72 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



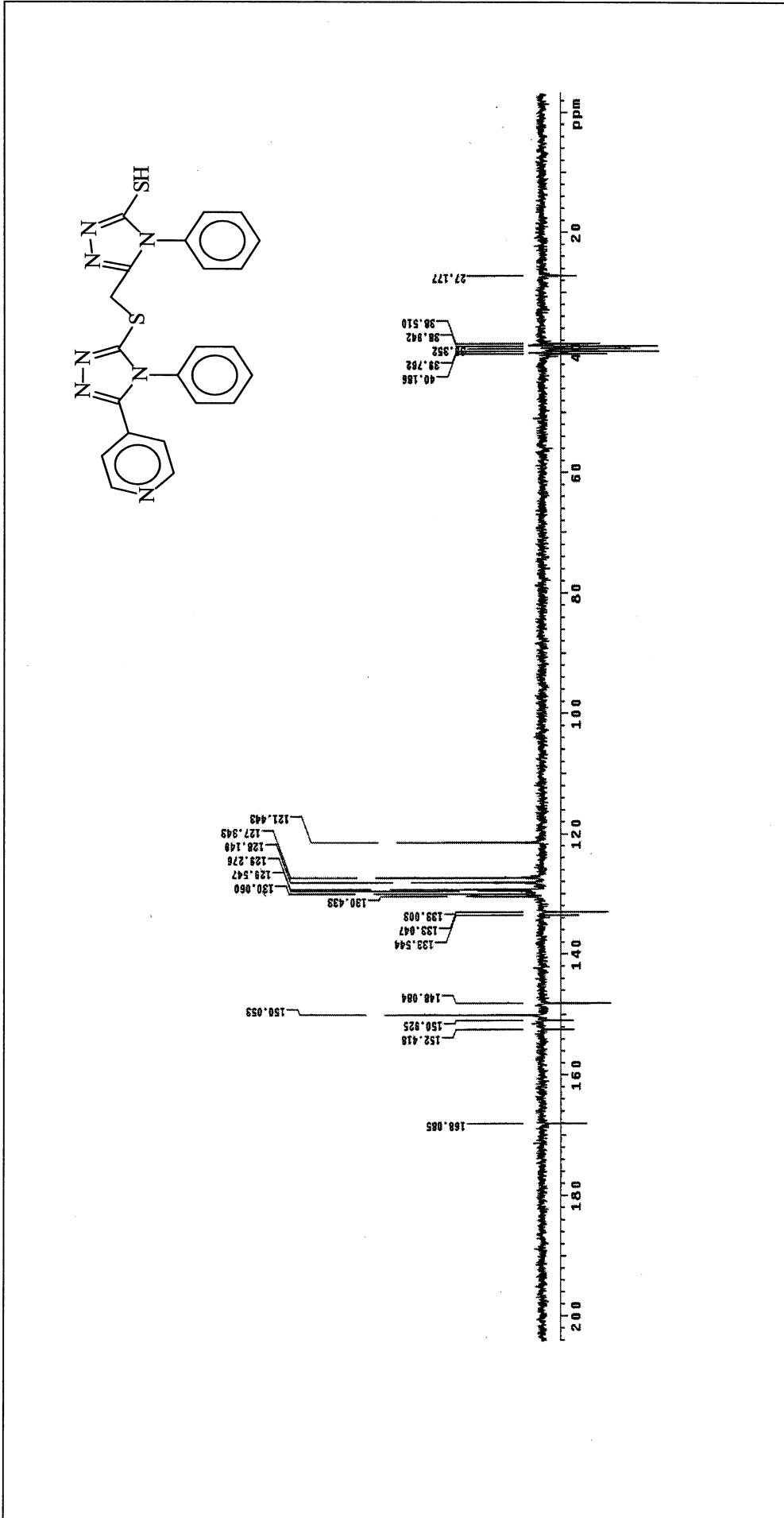
Ek Şekil 18. 72 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



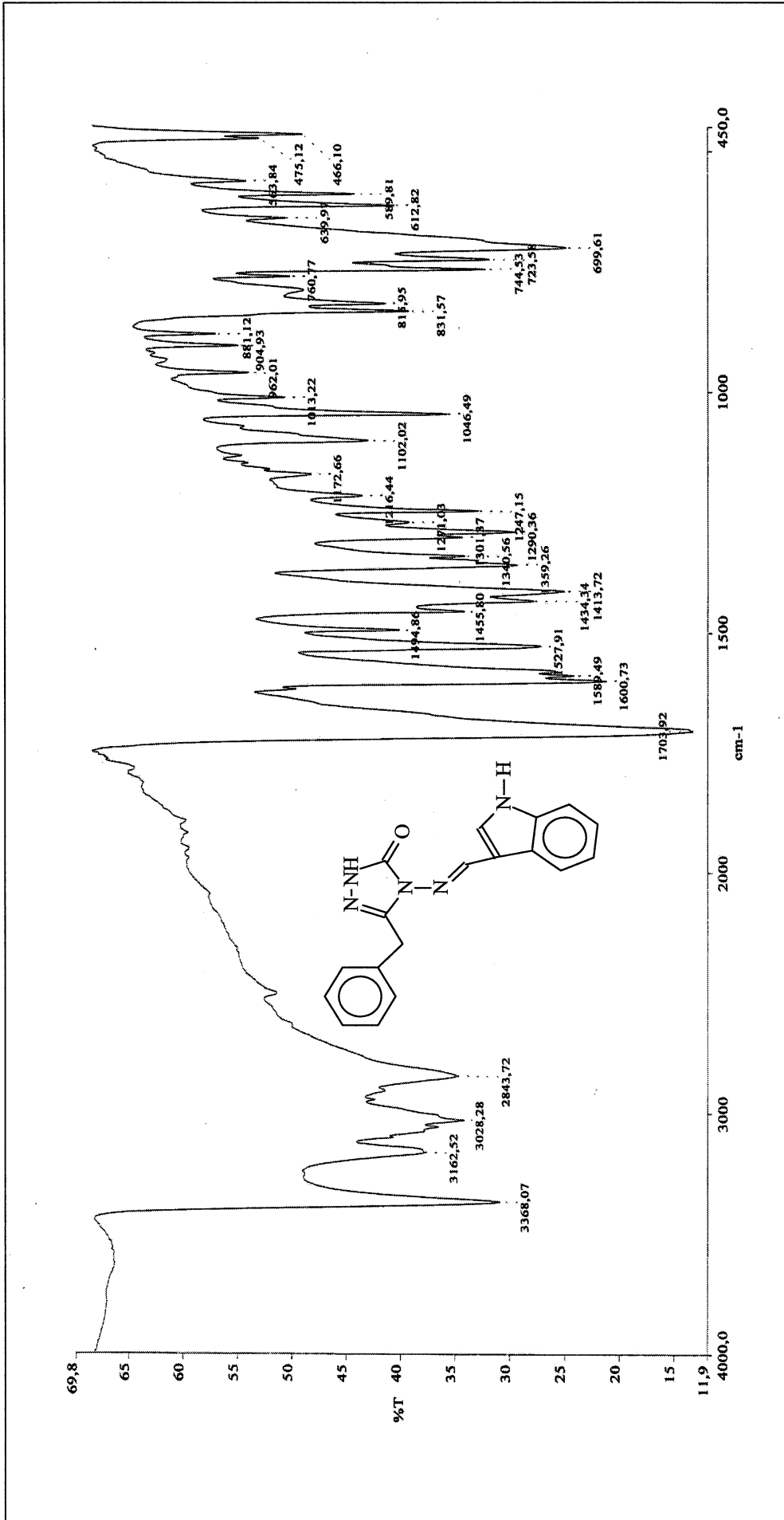
Ek Şekil 19. 73 Bileşiğinin IR spektrumu



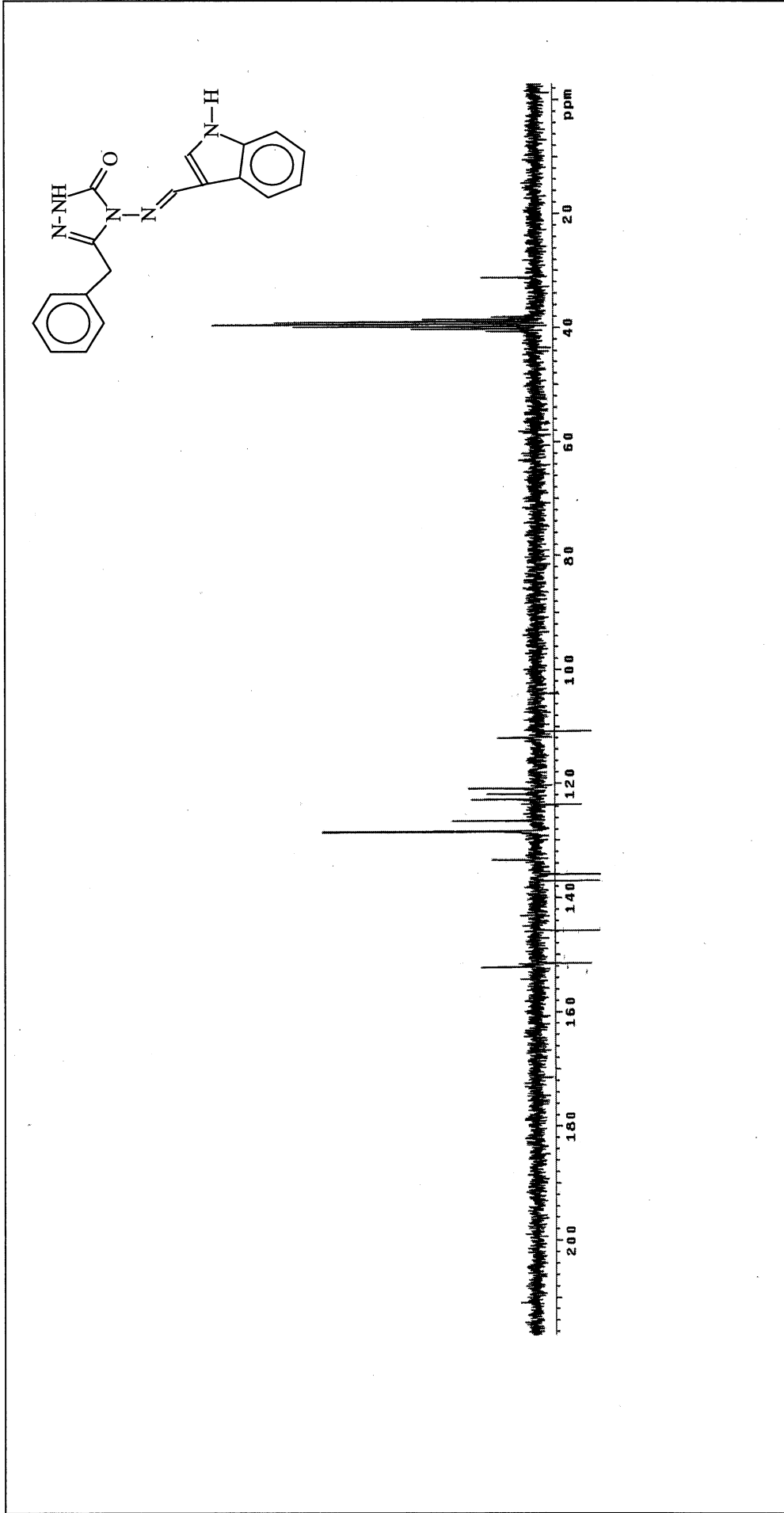
Ek Şekil 20. 73 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz, DMSO - *d*₆)



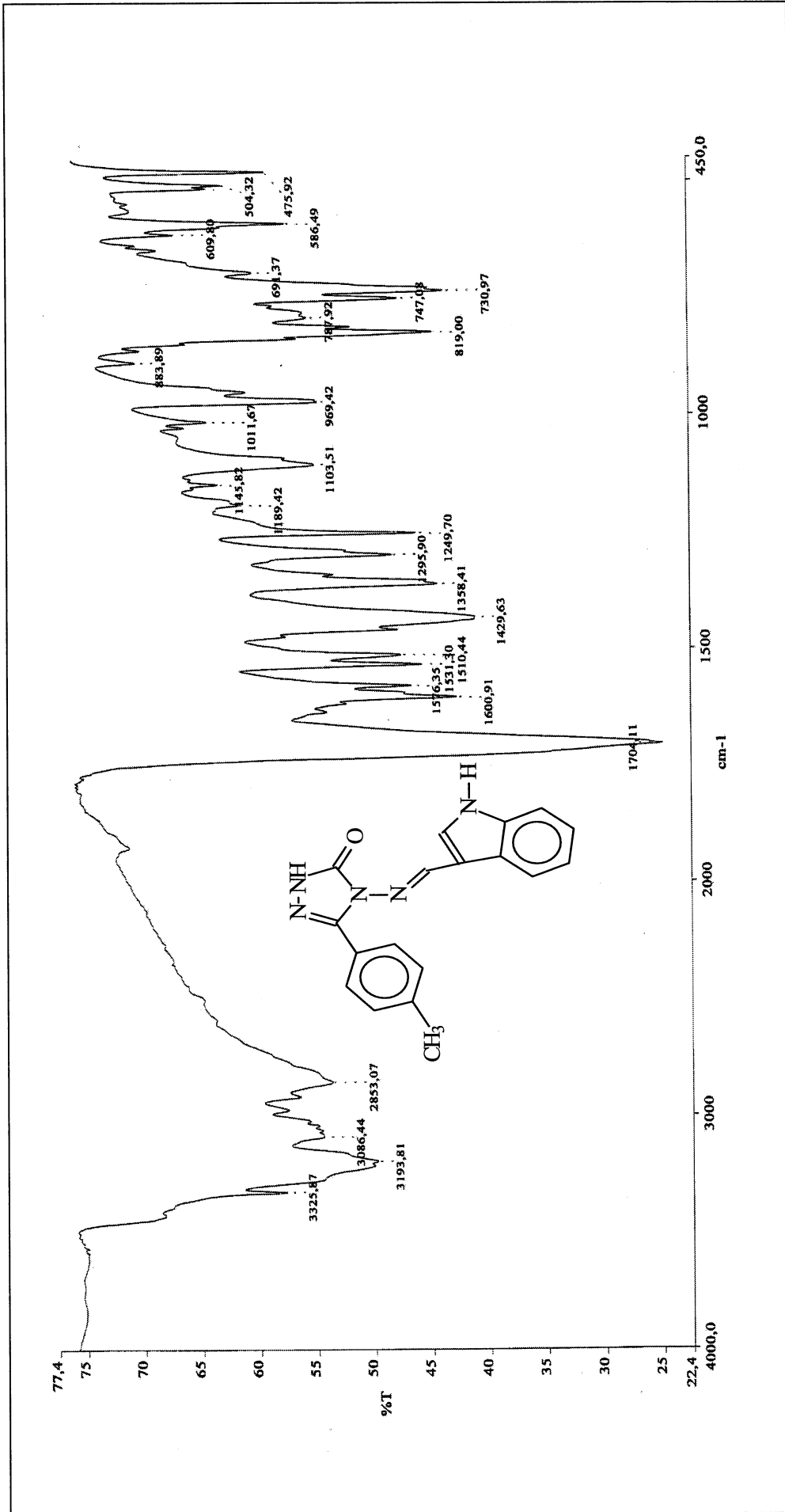
Ek Şekil 21. 73 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



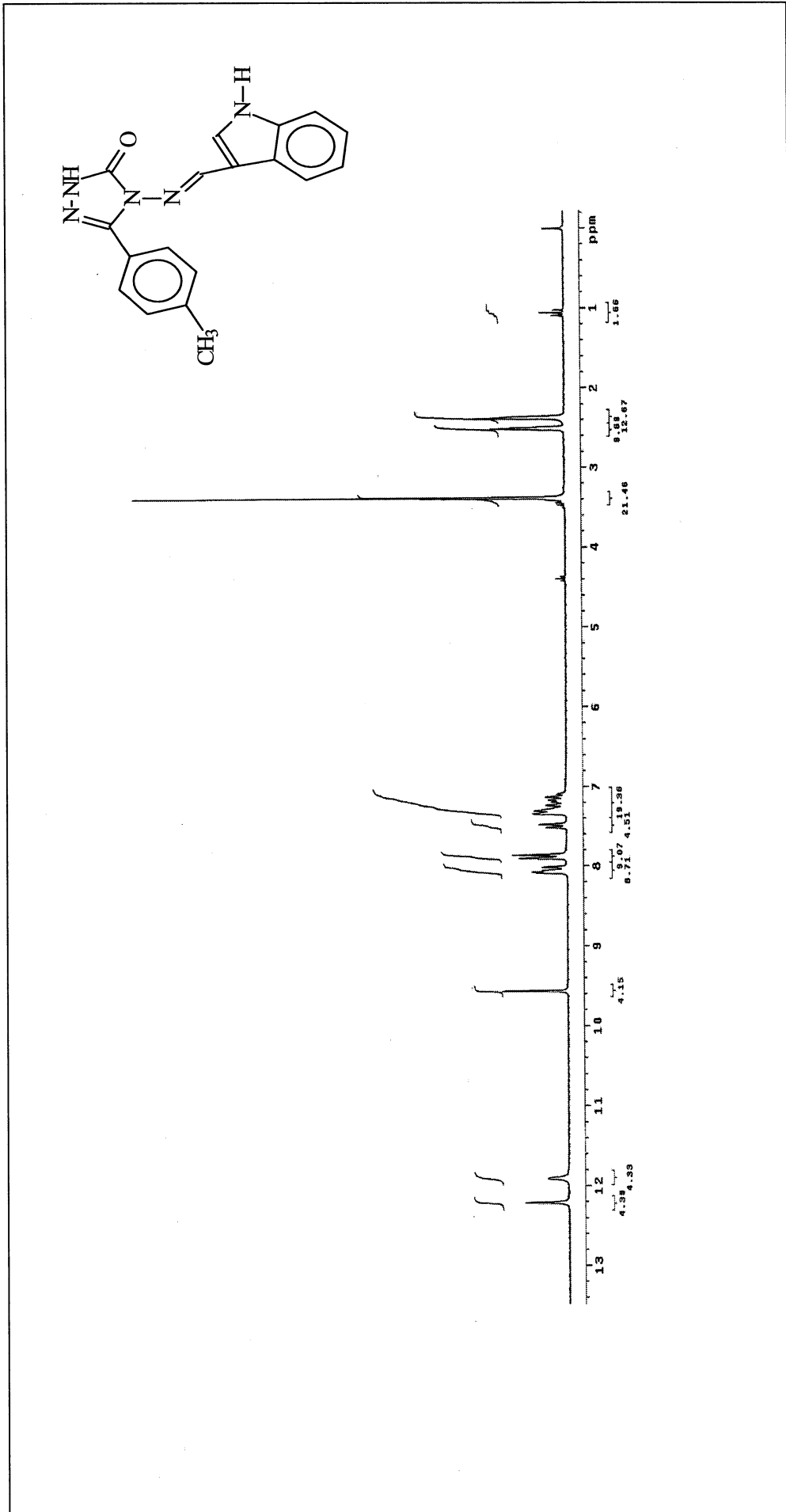
Ek Şekil 22. 77 Bileşiğinin IR spektrumu



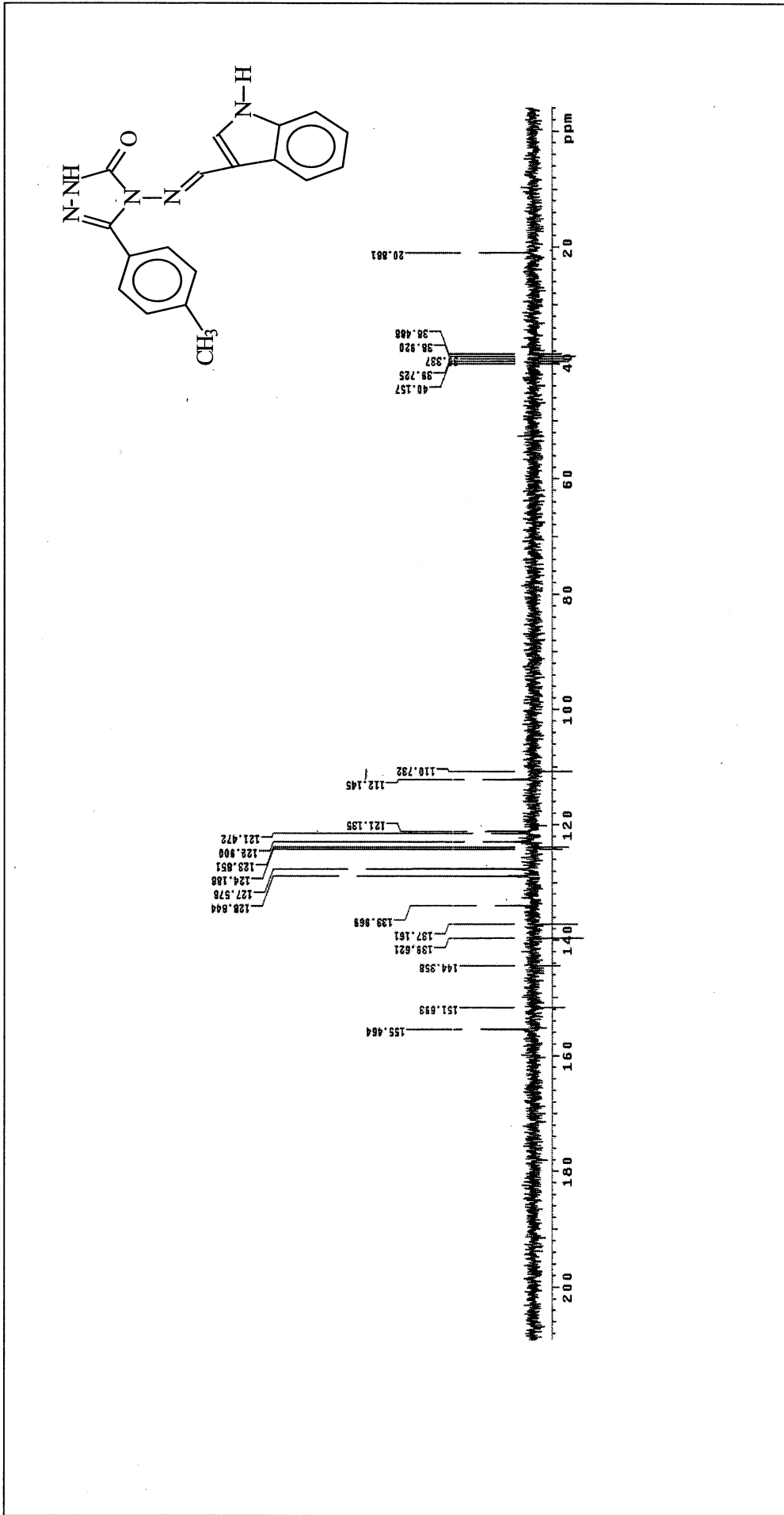
Ek Şekil 24. 77 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, DMSO - d_6)



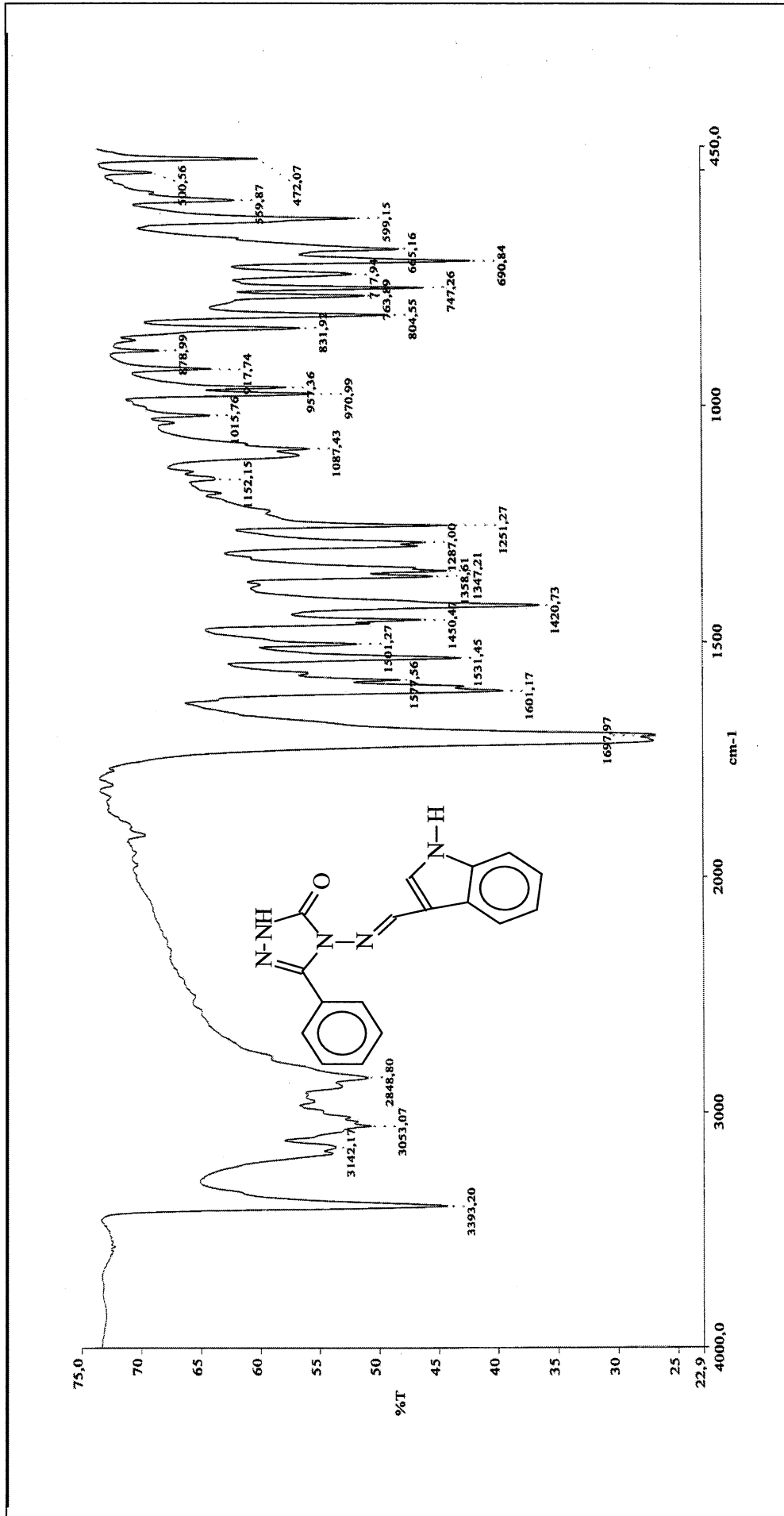
Ek Şekil 25. 78 Bileşiğinin IR spektrumu



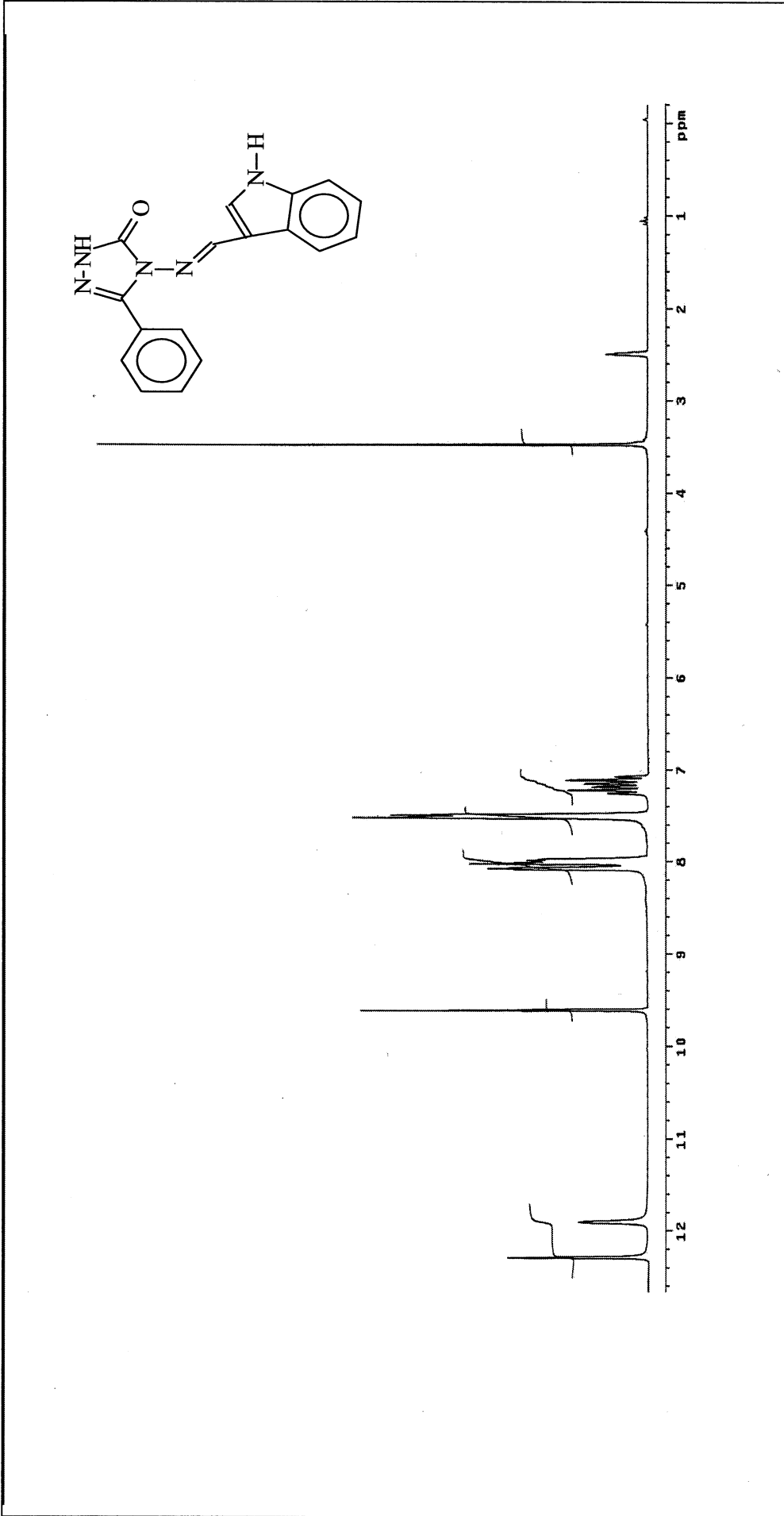
Ek Şekil 26. 78 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz, DMSO - *d*₆)



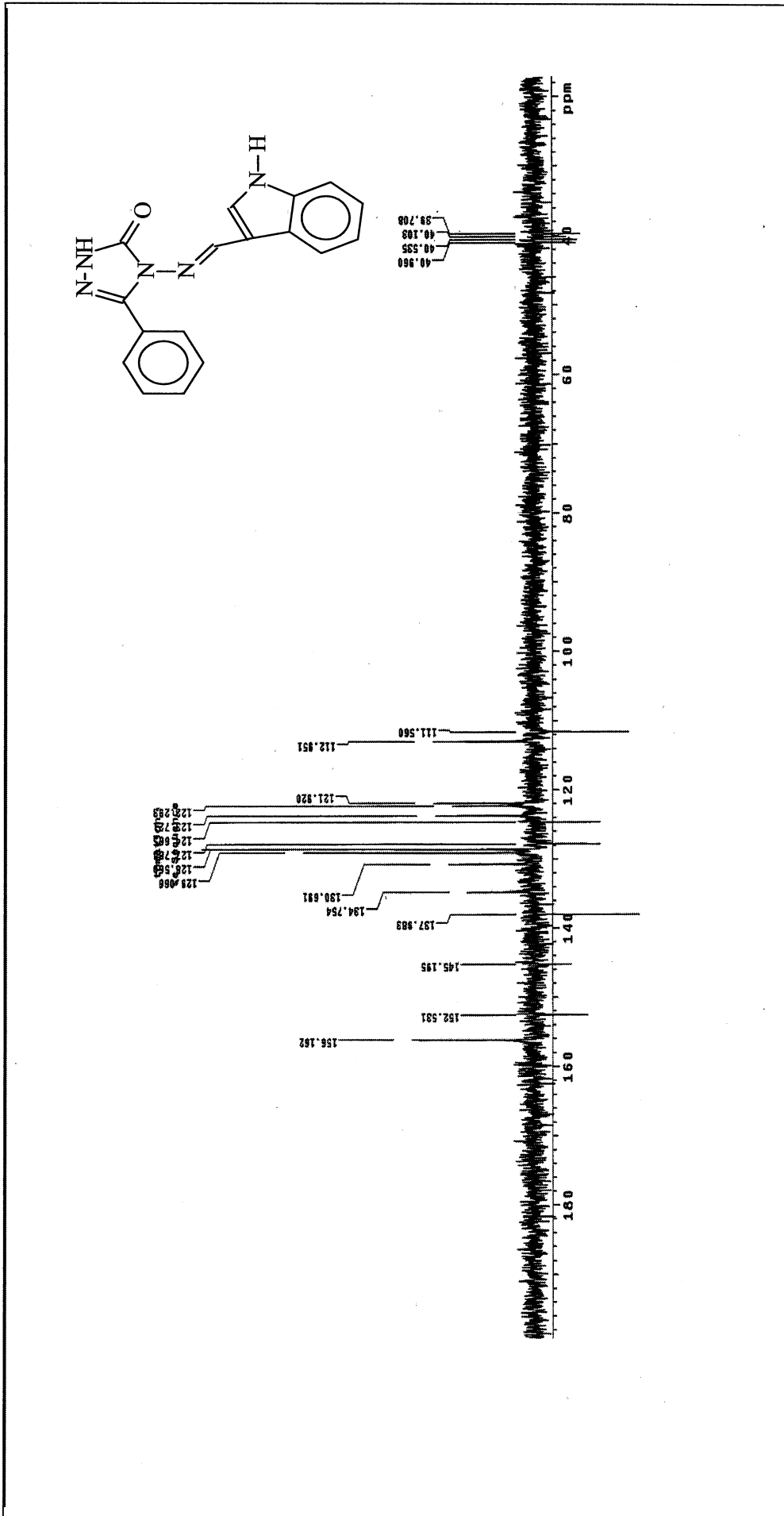
Ek Şekil 27. 78 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



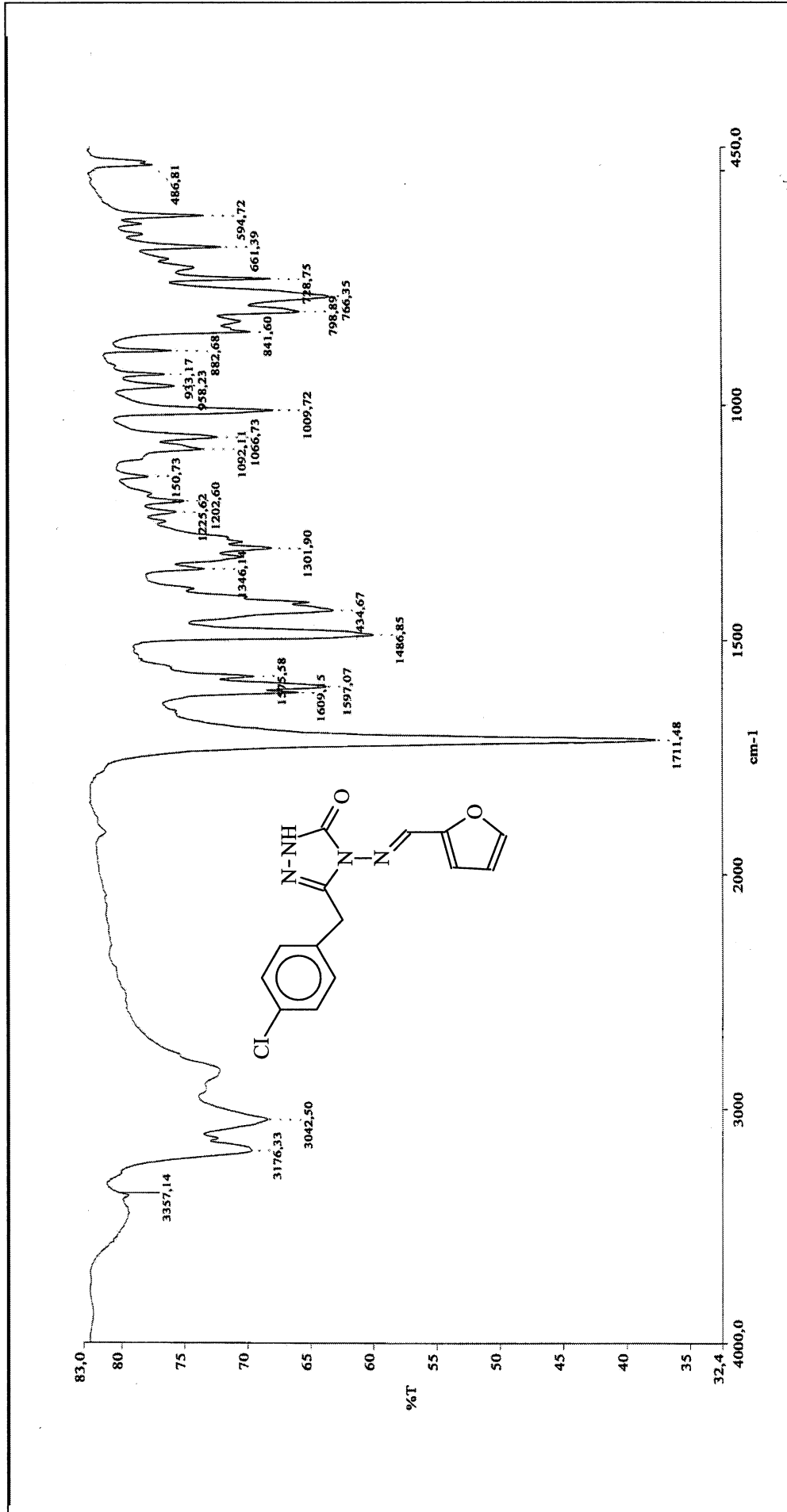
Ek Şekil 28. 79 Bileşiğinin IR spektrumu



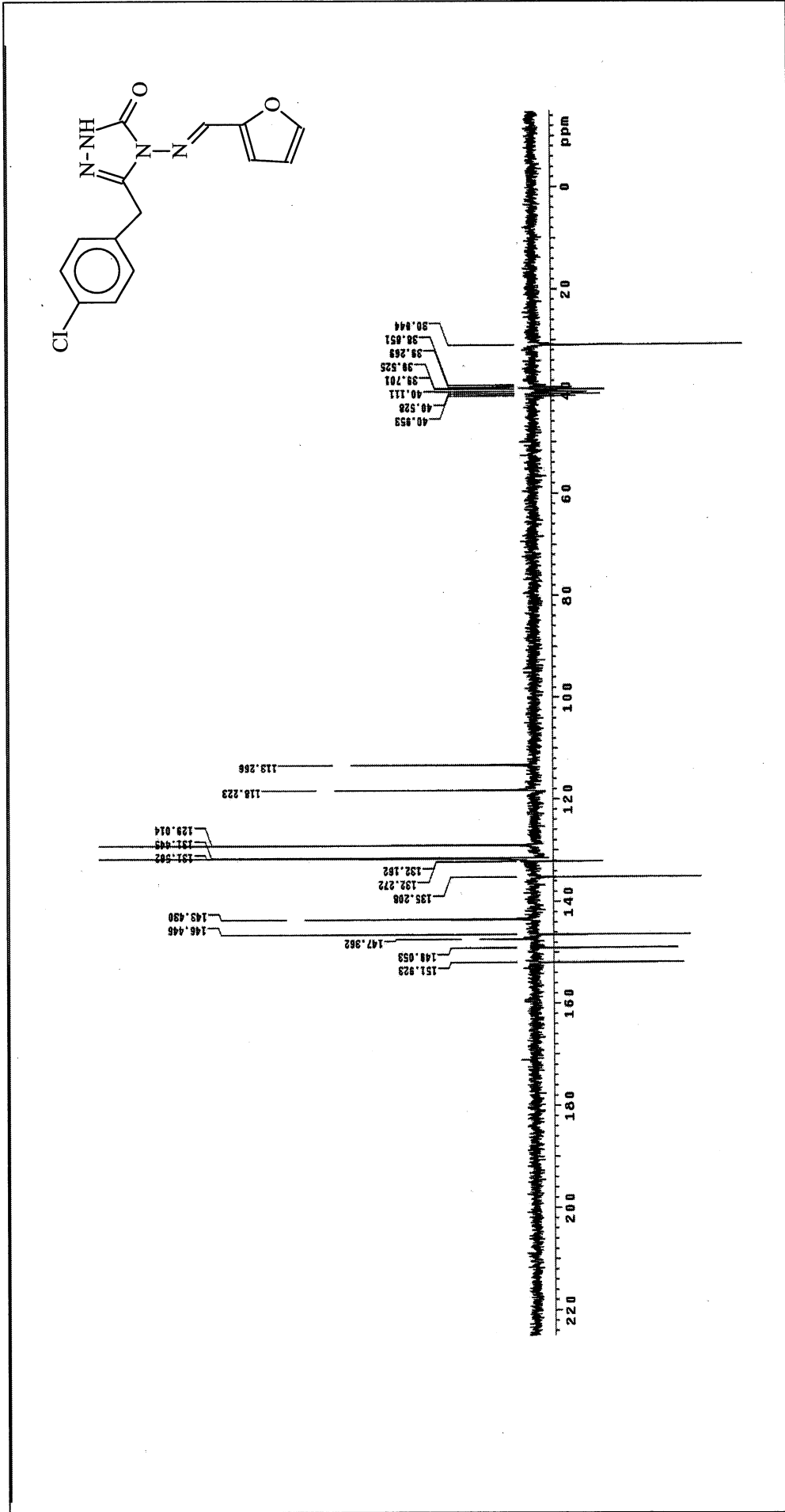
Ek Şekil 29. 79 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



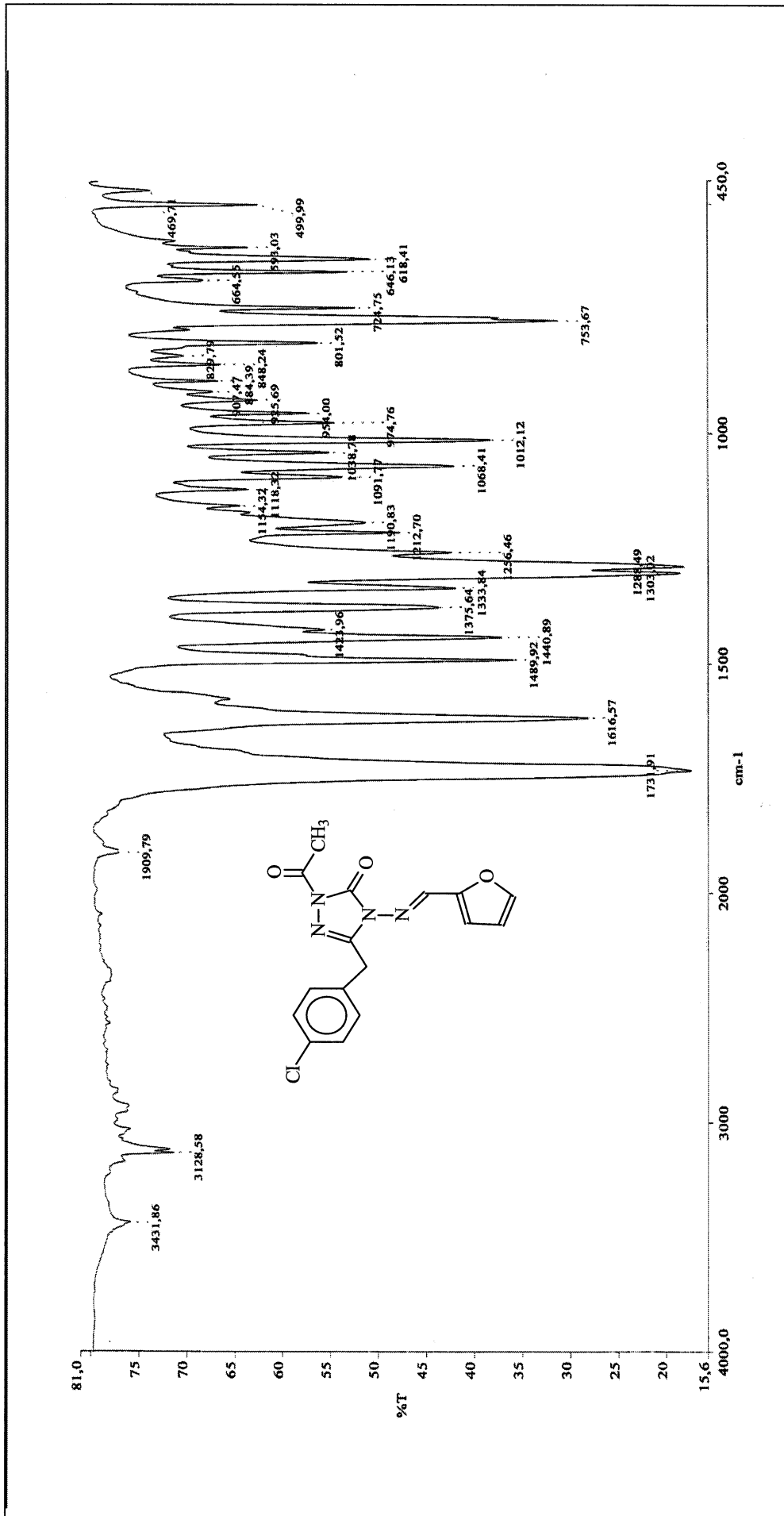
Ek Şekil 30. 79 Bileşiğinin ¹³C spektrumu (50 MHz, DMSO - d₆)



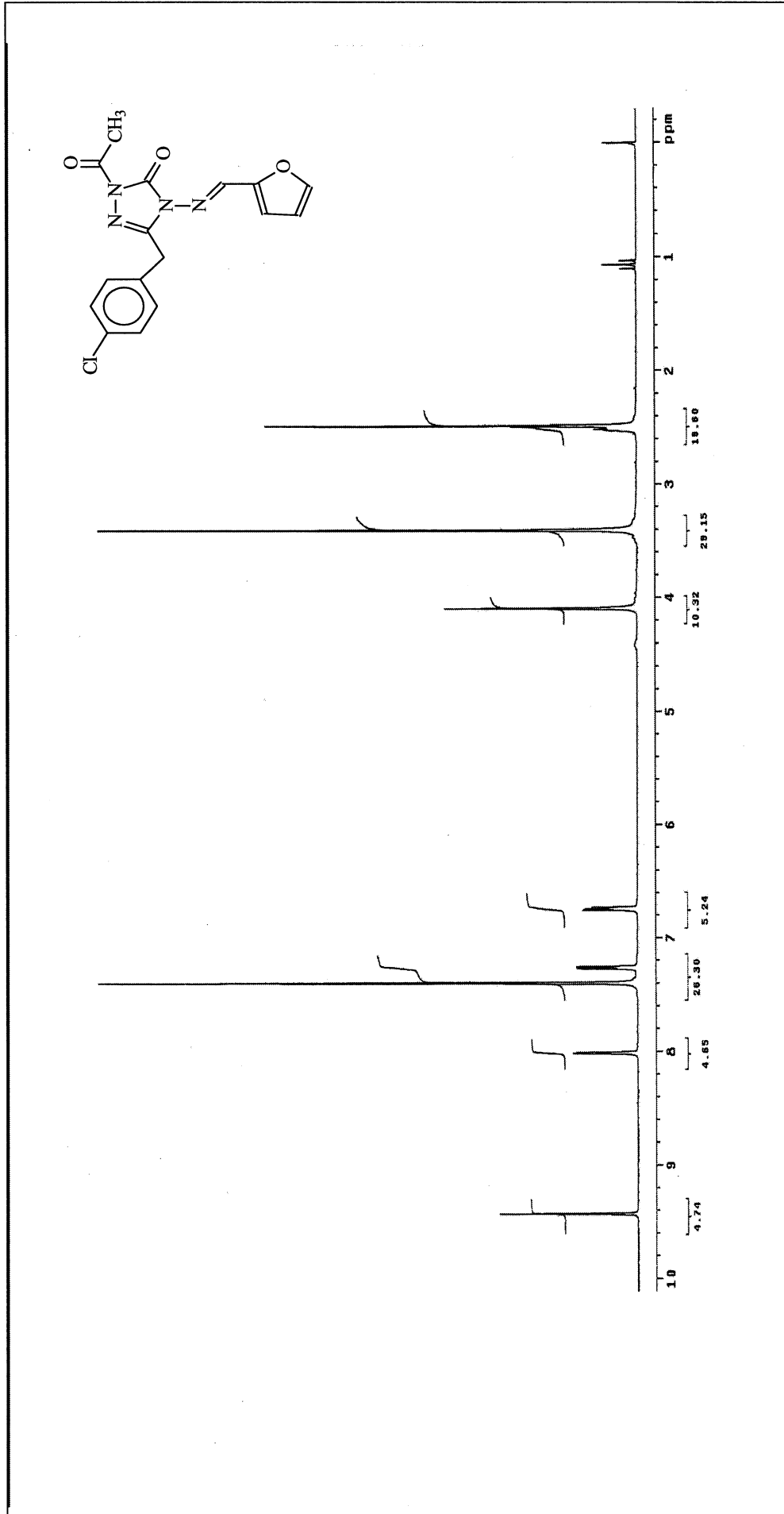
Ek Şekil 31. 81 Bileşiğinin IR spektrumu



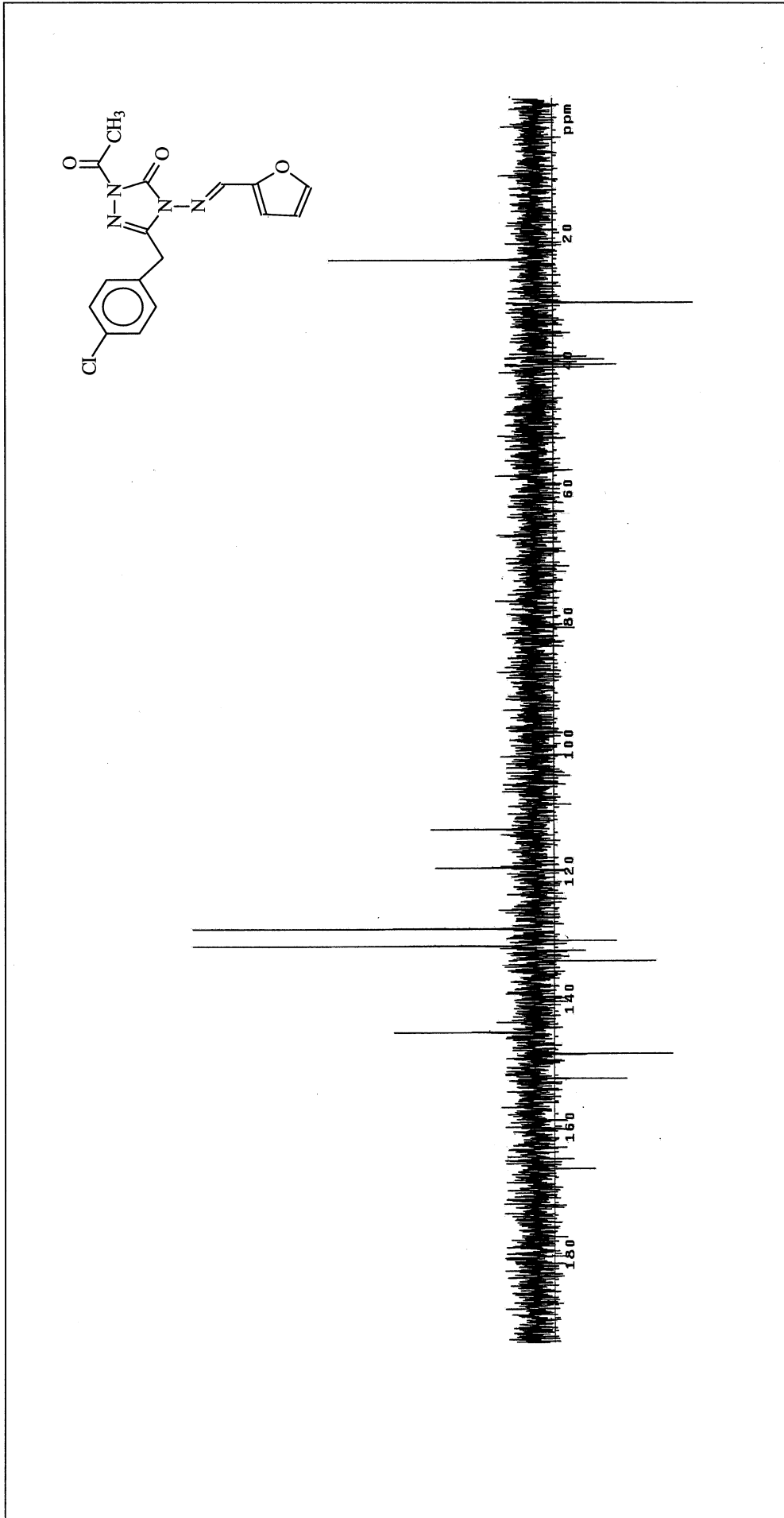
Ek Şekil 33. 81 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (50 MHz, DMSO - d₆)



Ek Şekil 34. 82 Bileşiğinin IR spektrumu



Ek Şekil 35. 82 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Ek Şekil 36. 82 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz, DMSO - d_6)

ÖZGEÇMİŞ

11.04.1983'te Karabük'te doğdu. İlköğrenimini Anayasa İlk Öğretim Okulu'nda, orta öğrenimini Yenişehir Okulu'nda ve lise öğrenimini Demir Çelik Lisesi'nde tamamladı. 2002 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne başladı. 2006 yılında bölüm ikincisi olarak Kimyager unvanıyla mezun oldu. Aynı yıl içinde K.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Tezli Yüksek Lisansa başladı. İyi derecede İngilizce bilgisine sahiptir.