

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**1,2,4-TRİAZOL İÇEREN BAZI KARBOTİYOAMİD TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Şule CEYLAN

**AĞUSTOS 2006
TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**1,2,4-TRİAZOL İÇEREN BAZI KARBOTİYOAMİD TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE REAKSİYONLARININ İNCELENMESİ**

Kimyager Şule CEYLAN

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsünde
“Yüksek Kimyager”
Ünvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 26.06.2006
Tezin Savunma Tarihi : 03.08.2006**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nurettin YAYLI
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Şule BAHÇECİ**

Enstitü Müdürü : Prof. Dr. Emin Zeki BAŞKENT

Trabzon 2006

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 değerli zamanlarını ayıran ve çalışmalarım boyunca yakın ilgi ve desteğini gördüğüm sayın hocam Doç.Dr.Neslihan DEMİRBAŞ'a minnet ve şükranlarımla teşekkür ederim.

Ayrıca Yüksek Lisans eğitimimde emeği geçen Kimya Bölümü'nün değerli Öğretim Üyelerine, laboratuvar çalışmalarım boyunca tecrübeleriyle yardımcı olan Araştırma Görevlileri'ne teşekkür ederim.

Tez süresince maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Şule CEYLAN

Trabzon 2006

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
1.1. Giriş.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	22
2.1. 2-[(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il) asetil]- <i>N</i> -benzilhidrazinkarbotiyoamid (73).....	22
2.2. 2-{{4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetil}- <i>N</i> -benzilhidrazinkarbotiyoamid (74).....	22
2.3. 2-{{4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] asetil}- <i>N</i> -benzilhidrazinkarbotiyoamid (75).....	23
2.4. 4-amino-3-benzil-2-[(5-merkapt-4-benzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil] 4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (76).....	23
2.5. 4-amino-3-(4-klorobenzil)-2-{{4-(3-florofenil)-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol 3-il]metil}-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-on (77).....	24
2.6. 2-(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)- <i>N</i> '-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden] asetohidrazid (78).....	24
2.7. 2-[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il] - <i>N</i> '-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden]asetohidrazid (79).....	25
2.8. 2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> '-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden]asetohidrazid (80).....	25
2.9. 2-[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> '-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (81).....	26

2.10.	2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> '-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (82).....	26
2.11.	2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il]- <i>N</i> '-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (83).....	27
3.	BULGULAR.....	28
4.	TARTIŞMA.....	33
5.	SONUÇLAR.....	39
6.	ÖNERİLER.....	40
7.	KAYNAKLAR.....	41
8.	EKLER.....	45
	ÖZGEÇMİŞ.....	89

ÖZET

Bu çalışmada önce bazı 2-(4-amino-3-alkil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid'ler literatürde bildirilen yöntemle göre elde edilmiş, ardından benzilzotiyosyanat ile etkileştirilerek karşılık gelen yeni bileşikler olan 2-[(4-amino-3-alkil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-*N*-benzilhidrazinkarbotiyoamid'lere dönüştürülmüştür.

4-Amino-5-benzil-2-[(4-benzil-5-merkapt-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezi, karşılık gelen karbotiyoamid'in NaOH ile muamelesi suretiyle yapılmıştır. Benzer yapıda bileşik olan 4-amino-5-(4-klorobenzil)-2-[[4-(3-florofenil)-5-merkapt-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiğinin sentezi ise 2-[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid'in aynı reaksiyon ortamında önce 3-florofenil izotiyosyanat ile etkileştirilmesi ve ardından reaksiyon karışımının NaOH varlığında geri soğutucu altında kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Bunlara ek olarak, 2-[(4-amino-3-alkil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-*N*-benzilhidrazinkarbotiyoamid'lerin 4-klorofenaçilbromür ile reaksiyonları incelenmiş ve 2-(4-amino-3-alkil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*'-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid'ler elde edilmiştir. Bu reaksiyonlarda klorofenaçil bromür yerine kloroasetik asit kullanılmasının ise 2-(4-amino-3-alkil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N*'-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid oluşumu ile sonuçlandığı kanıtlanmıştır.

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: Asetohidrazid, karbotiyoamid, 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazol, 1,3-tiyazolidin klorofenaçilbromür, kloroasetik asit.

SUMMARY

Synthesis of Some Carbothioamide Derivatives Containing 1,2,4-Triazole and Investigation of Their Reactions

In this study, some of 2-(4-amino-3-alkyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acetohydrazides were synthesized according to the way reported in the literature and then, converted to corresponding *N*-benzylhydrazinecarbothioamides by treated they with benzylisothiocyanate.

The synthesis of 4-amino-5-benzyl-2-[(4-benzyl-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one was performed with the reaction of corresponding carbothioamide with NaOH. 4-Amino-5-(4-chlorobenzyl)-2-[[4-(3-fluorophenyl)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one was obtained when 2-[4-amino-3-(4-chlorobenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]acetohydrazide was treated with 3-fluorophenylisothiocyanate following NaOH added in the reaction mixture.

The treatment of carbothioamide derivatives synthesized in this study with 4-chlorophenacyl bromide afforded 2-(4-amino-3-alkyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-*N*'-[4-(4-chlorophenyl)-3-benzyl-1,3-thiazol-2(3*H*)-yliden]acetohydrazides, while the reaction of the same intermediates with chloroacetic acid resulted in the formation of 2-(4-amino-3-alkyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-*N*'-(3-benzyl-4-oxo-1,3-thiazolidin-2-yliden)acetohydrazides.

The structures of newly synthesized compounds were identified using IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and mass spectroscopic methods.

Key Words: Acetohydrazide, carbothioamide, 1,2,4-triazole, 1,3-thiazole, 1,3-thiazolidine, chlorophenacylbromide, chloroacetic acid.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Ek Şekil 1. 73 Bileşiğinin IR spektrumu.....	46
Ek Şekil 2. 73 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	47
Ek Şekil 3. 73 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	48
Ek Şekil 4. 73 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	49
Ek Şekil 5. 74 Bileşiğinin IR spektrumu.....	50
Ek Şekil 6. 74 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	51
Ek Şekil 7. 74 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	52
Ek Şekil 8. 75 Bileşiğinin IR spektrumu.....	53
Ek Şekil 9. 75 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Ek Şekil 10. 75 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	55
Ek Şekil 11. 75 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	56
Ek Şekil 12. 76 Bileşiğinin IR spektrumu.....	57
Ek Şekil 13. 76 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrum.	58
Ek Şekil 14. 76 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Ek Şekil 15. 76 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	60
Ek Şekil 16. 77 Bileşiğinin IR spektrumu.....	61
Ek Şekil 17. 77 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Ek Şekil 18. 77 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Ek Şekil 19. 77 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	64
Ek Şekil 20. 78 Bileşiğinin IR spektrumu.....	65
Ek Şekil 21. 78 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	66
Ek Şekil 22. 78 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	67
Ek Şekil 23. 78 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	68
Ek Şekil 24. 79 Bileşiğinin IR spektrumu.....	69
Ek Şekil 25. 79 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	70
Ek Şekil 26. 79 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Ek Şekil 27. 79 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	72
Ek Şekil 28. 80 Bileşiğinin IR spektrumu.....	73

Ek Şekil 29. 80 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	74
Ek Şekil 30. 80 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	75
Ek Şekil 31. 80 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	76
Ek Şekil 32. 81 Bileşiğinin IR spektrumu.....	77
Ek Şekil 33. 81 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	78
Ek Şekil 34. 81 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	79
Ek Şekil 35. 81 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	80
Ek Şekil 36. 82 Bileşiğinin IR spektrumu.....	81
Ek Şekil 37. 82 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	82
Ek Şekil 38. 82 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	83
Ek Şekil 39. 82 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	84
Ek Şekil 40. 83 Bileşiğinin IR spektrumu.....	85
Ek Şekil 41. 83 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.....	86
Ek Şekil 42. 83 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	87
Ek Şekil 43. 83 Bileşiğinin Kütle spektrumu.....	88

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Formüller Tablosu.....	1
Tablo 2. 73-83 nolu bileşiklerin IR verileri.....	28
Tablo 3. 73-79 nolu bileşiklerin ¹ H NMR verileri (DMSO-d ₆).....	29
Tablo 4. 80-83 nolu bileşiklerin ¹ H NMR verileri (DMSO-d ₆).....	29
Tablo 5. 73-80 nolu bileşiklerin ¹³ C NMR verileri (DMSO-d ₆).....	30
Tablo 6. 81-83 nolu bileşiklerin ¹³ C NMR verileri (DMSO-d ₆).....	31
Tablo 7. 73-83 nolu bileşiklerin EI kütle verileri.....	32

SEMBOLLER DİZİNİ

δ : Kimyasal kayma (ppm)

ν : Dalga sayısı (cm^{-1})

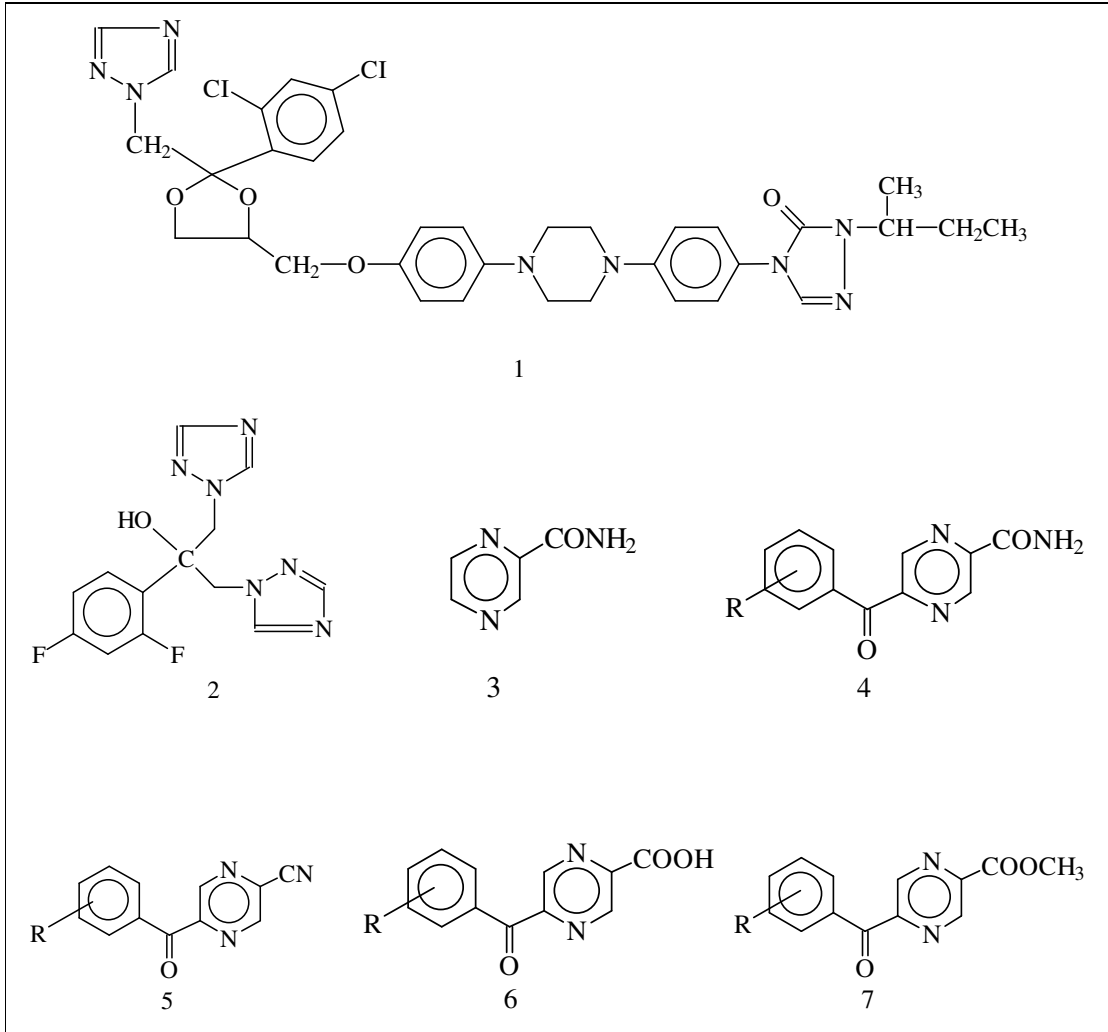
$[\text{M}]^+$: Moleküler iyon

1. GENEL BİLGİLER

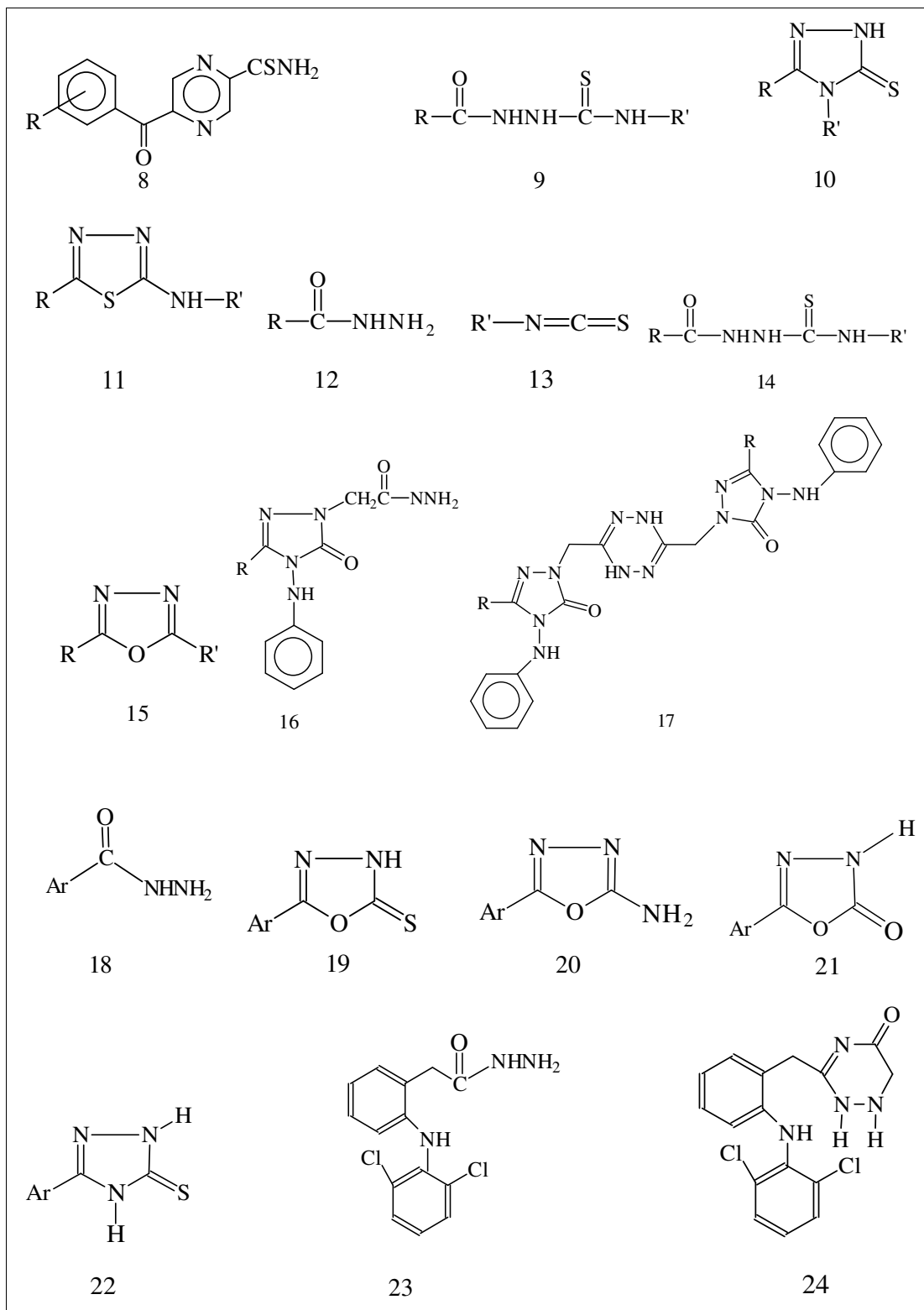
1.1. Giriş

Beş üyeli halkalar içeren biheterosiklik bileşiklerin sentezini amaçlayan bu çalışma için gerekli ve literatürde bilinen bileşikler ile tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin formülleri formüller tablosunda toplu olarak sunulmuştur.

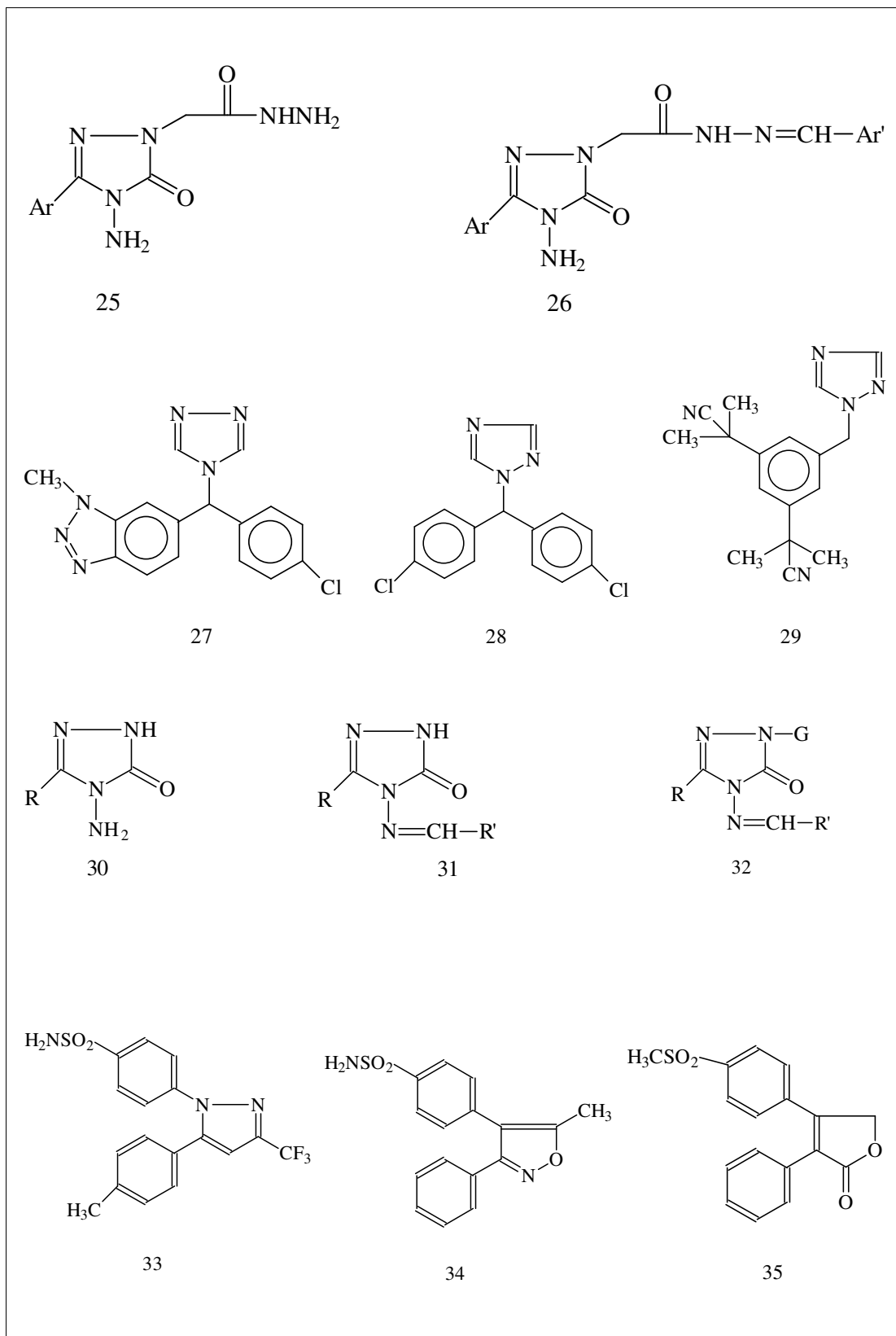
Tablo 1. Formüller Tablosu



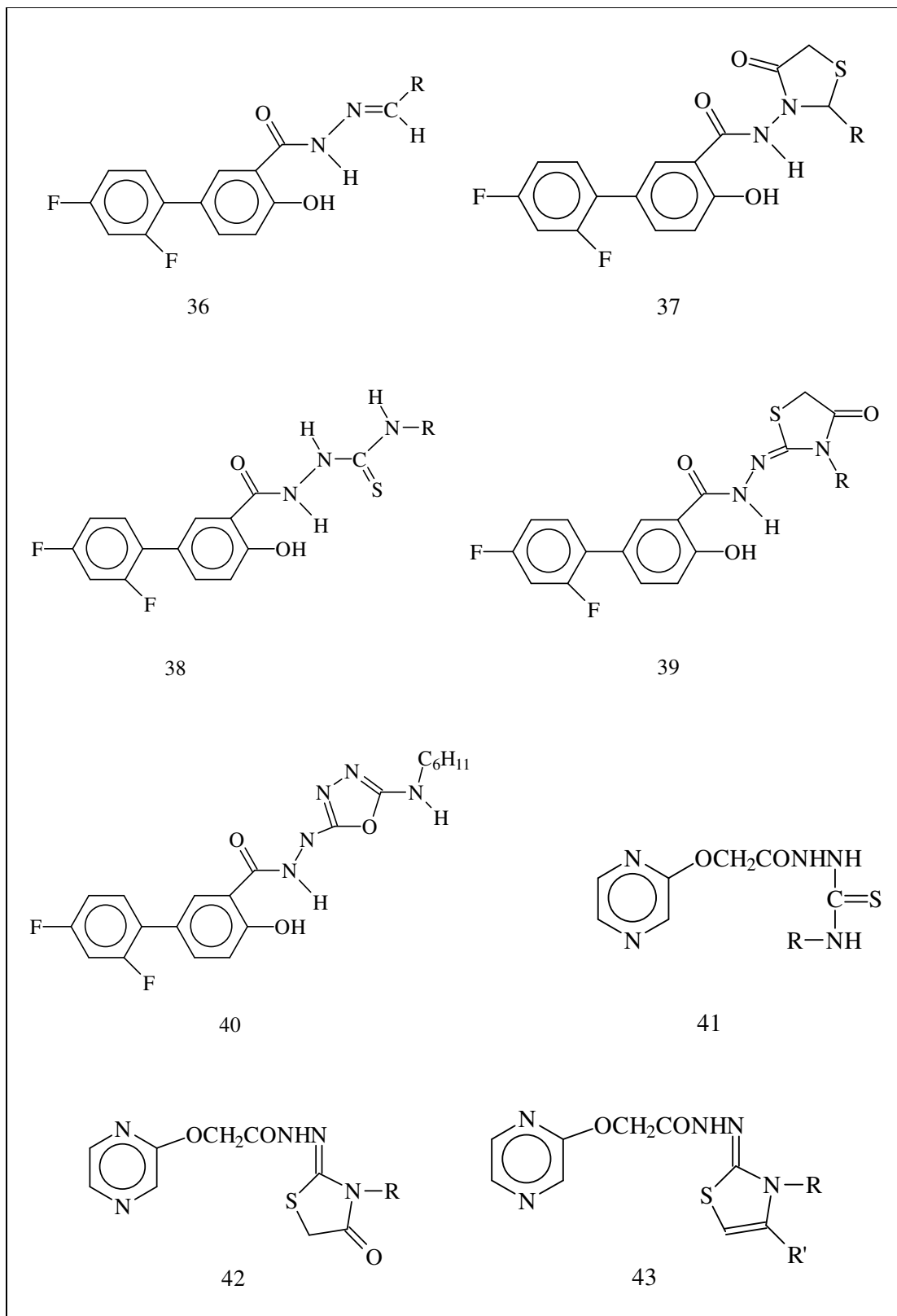
Tablo 1'in devamı



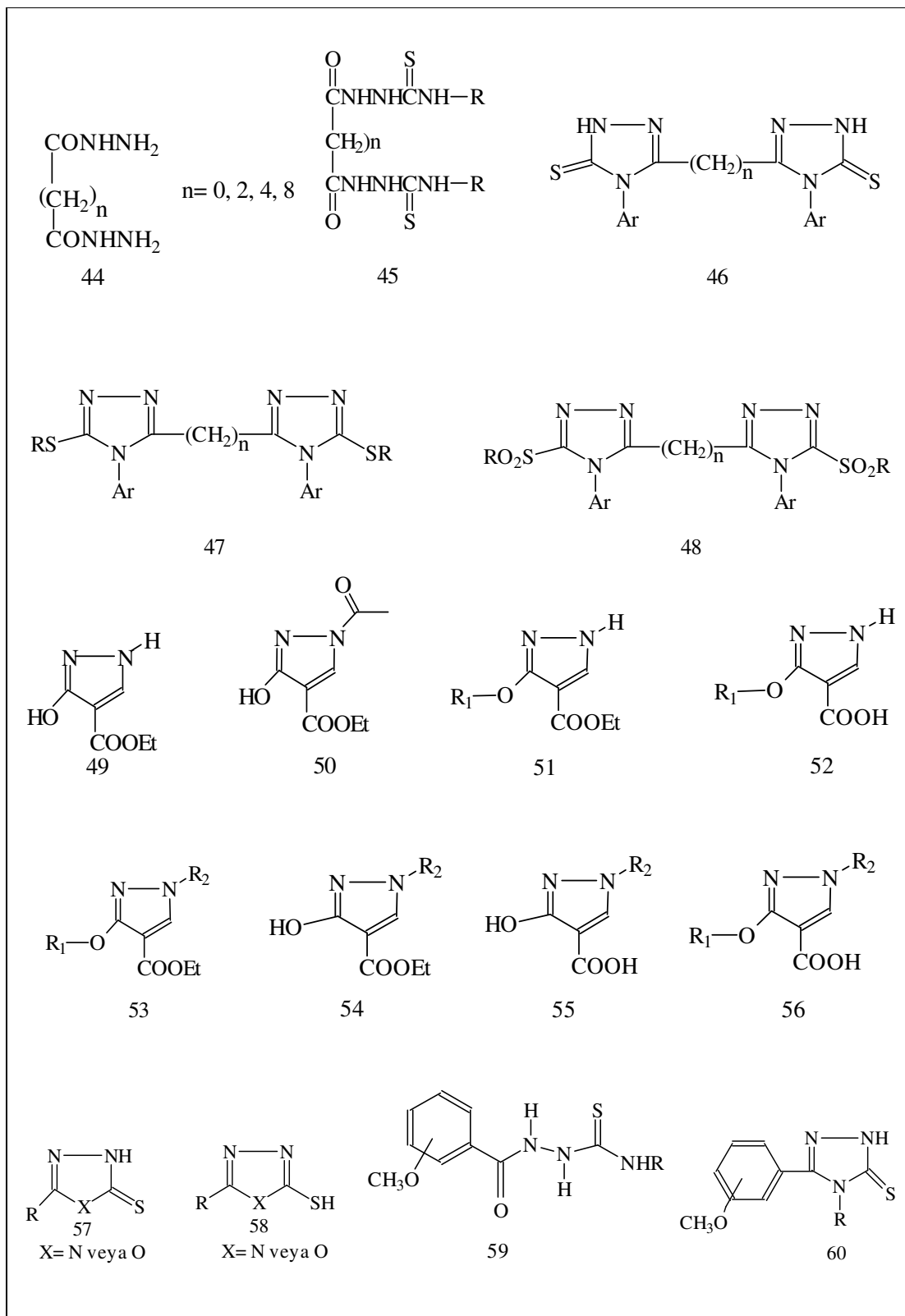
Tablo 1'in devamı



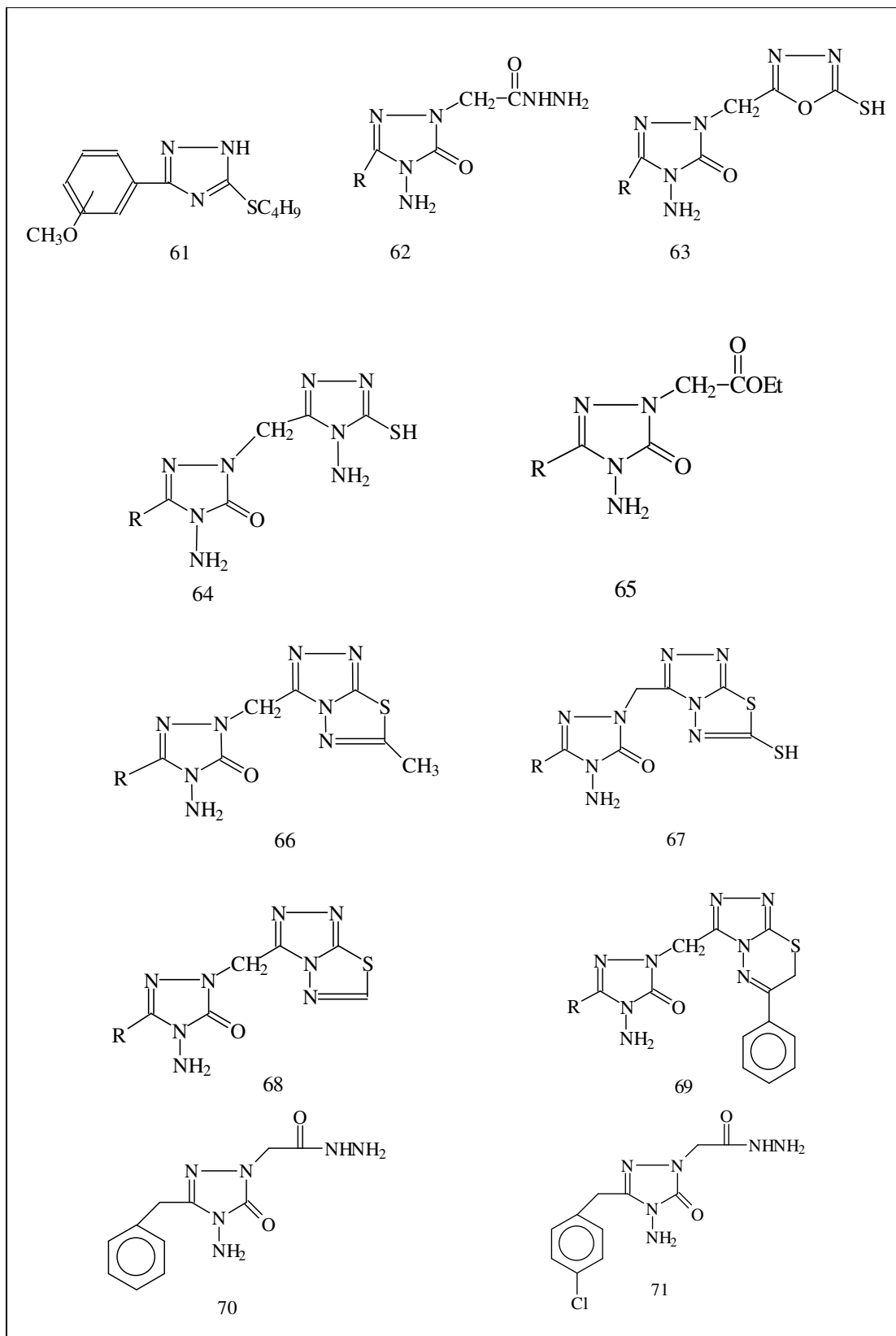
Tablo 1'in devamı



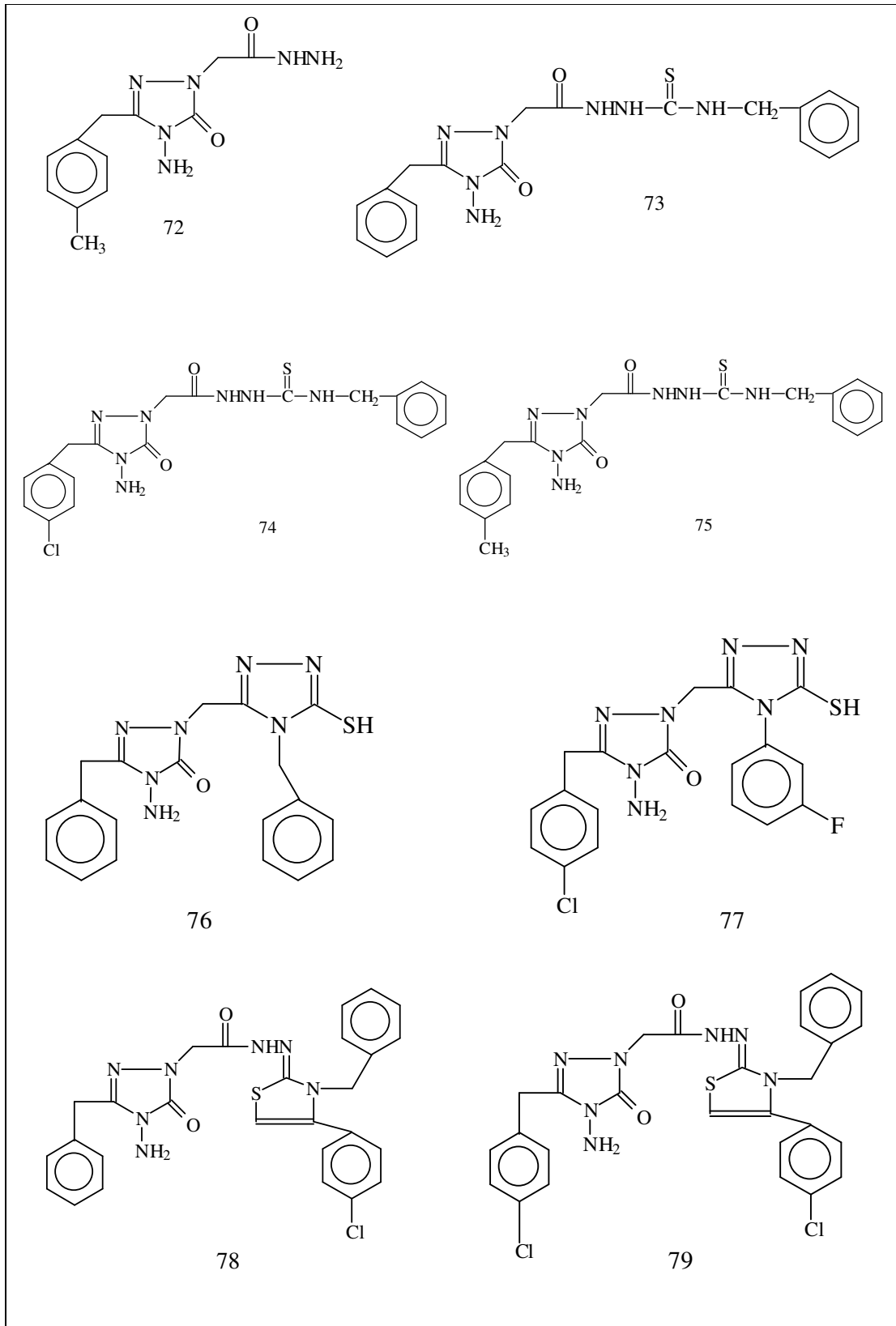
Tablo 1'in devamı



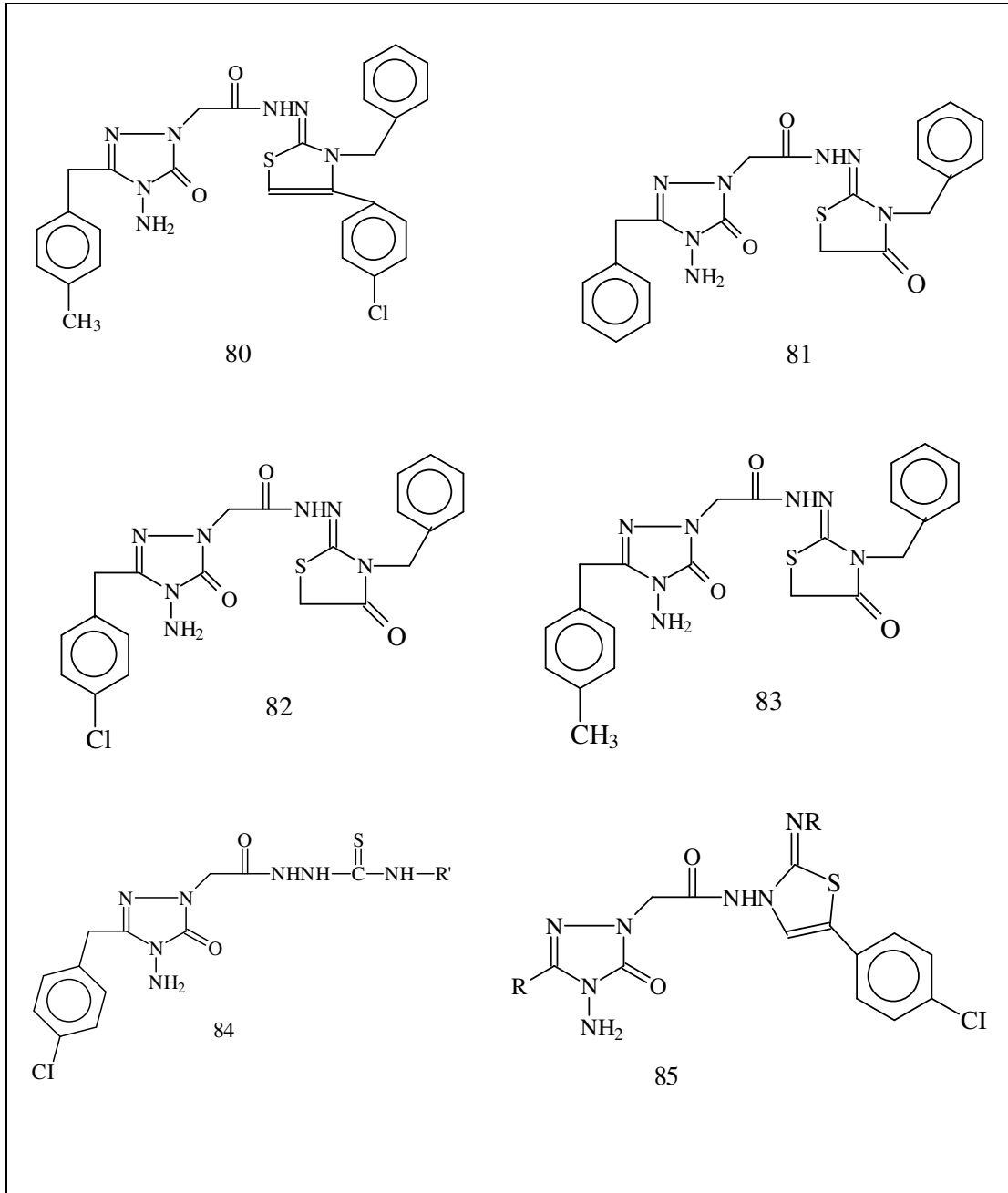
Tablo 1'in devamı



Tablo 1'in devamı



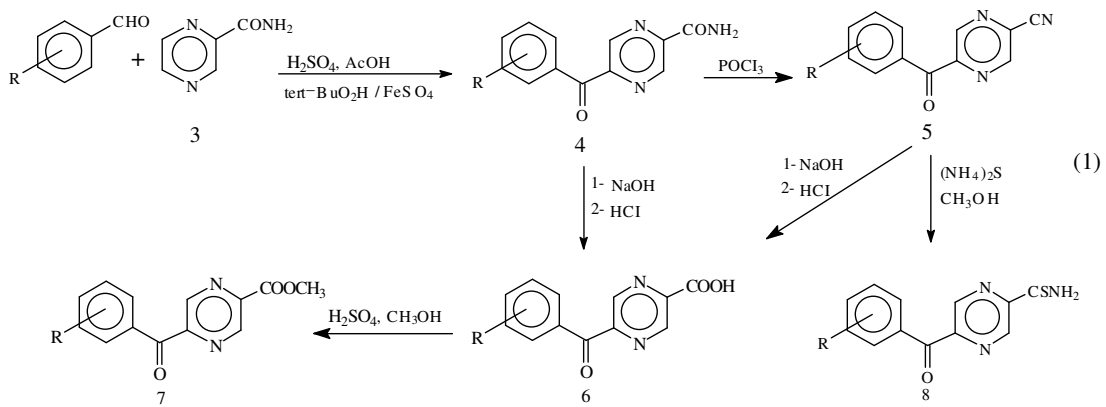
Tablo 1'in devamı



Değişik farmakolojik özelliklere sahip olabilmeleri nedeniyle beş üyeli halka içeren heterosiklik bileşiklerin sentezi son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Örneğin birer azol halkası içeren bileşikler olan itrakonazol (1) ve flukonazol (2) halen tıpta mantar tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır [1,2]. Ayrıca, yapılarında 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3-tiyazol, pirazol, 1,3-oksazol ve 1,3,4-oksadiazol halkalarının bir veya

birkaçını içeren çok sayıda bileşik antimikrobyal, antiinflamatori, analgesik, antitümör, antihipertansif veya antiviral aktivitelere sahip bileşikler olarak literatürde bildirilmiştir [3-7]. Bunun yanında kaynaşmış durumda iki heterosiklik halka içeren bileşiklerin de bazı biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir [4, 8-10]. =N-C-S bağı içeren heterosiklikler, terapötik amaçlar dışında pestisitlerin, herbisitlerin, boyaların, yağlayıcıların yapısında yer almakta ayrıca analitik anaçlarla da geniş şekilde kullanılmaktadır [11].

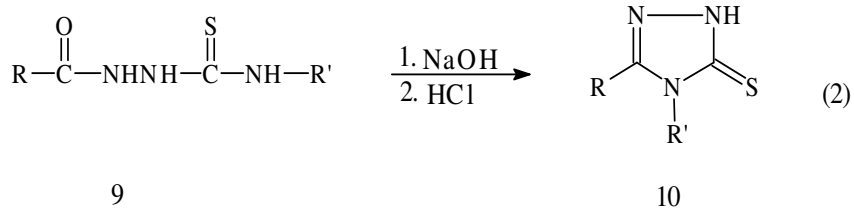
Her ne kadar değişik strüktürlere sahip ve mikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çok sayıda bileşik varsa da bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların geliştirdiği direnç bütün dünyada giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Benzer şekilde *Multidrug Resistant Micobacterium tuberculosis (MRMT)*, enfeksiyon hastalıkları içerisinde birinci sırayı ele geçirmiştir. *MRMT* terimi, ticari olarak kullanılmakta olan ilaçların bir veya birkaçına karşı dirençli bakterilerin neden olduğu tüberküloz anlamına gelmektedir. Bugün dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olmuş durumdadır; enfekte olmuş kişilere her yıl 8.7 milyon kişi ilave olmakta ve bu olguların yaklaşık 1.7 milyonu ölümlerle sonuçlanmaktadır [6,7]. Bu alanda yapılan çalışmalarda antimikrobiyal aktivite için pirazin halkasının önemli olduğu bildirilmiştir [6,7]. Bunun yanında birçok tiyazolin türevi antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada pirazin halkası içeren ketonlar antibakteriyal bileşikler olarak sentezlenmiştir [7] (Denklem1).



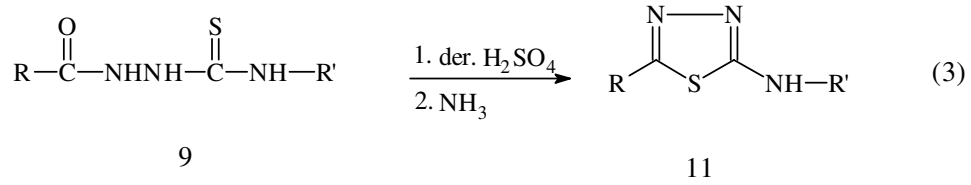
İlaç direncinin üstesinden gelebilmek için halen kullanılmakta olan ilaçlardan farklı yapılara sahip ayrıca kullanıldığı organizmalar üzerinde olabildiğince düşük yan etkiler

gösteren yeni antibiyotiklerin sentezi önem arz etmektedir. Tiyosemikarbazid yapısına sahip bileşikler bu amaç için uygun birer başlangıç bileşiği niteliği taşımaktadır [4, 13, 14].

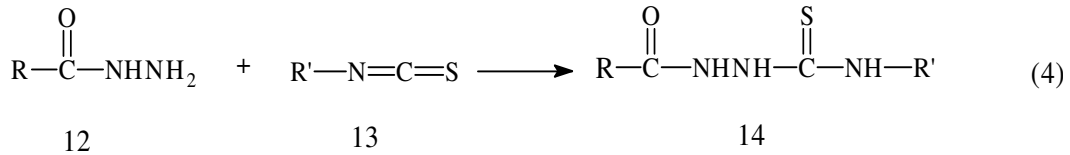
Tiyosemikarbazid yapısı içeren bileşiklerin siklizasyonununun 1,2,4-triazol'lerin, 1,3,4-tiyadiazol'lerin, 1,3,4-oksadiazol'lerin ve 1,3,4-triazinlerin sentezinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Örneğin bu tür bileşiklerin bazik ortamda halka kapanması 1,2,4-triazol'lerin oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Denklem 2).



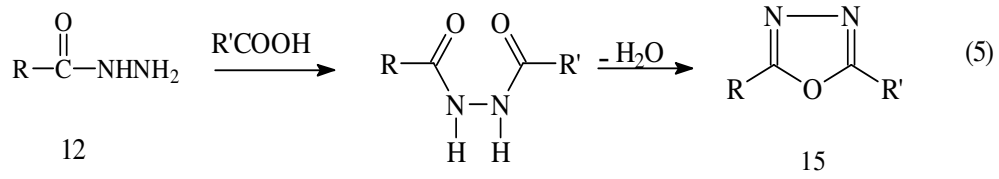
Öte yandan aynı tiyosemikarbazid türevlerinin asit ile etkileşimi ise 1,3,4-tiyadiazol halkasının oluşumu ile sonuçlanmaktadır [4, 5, 15] (Denklem 3).



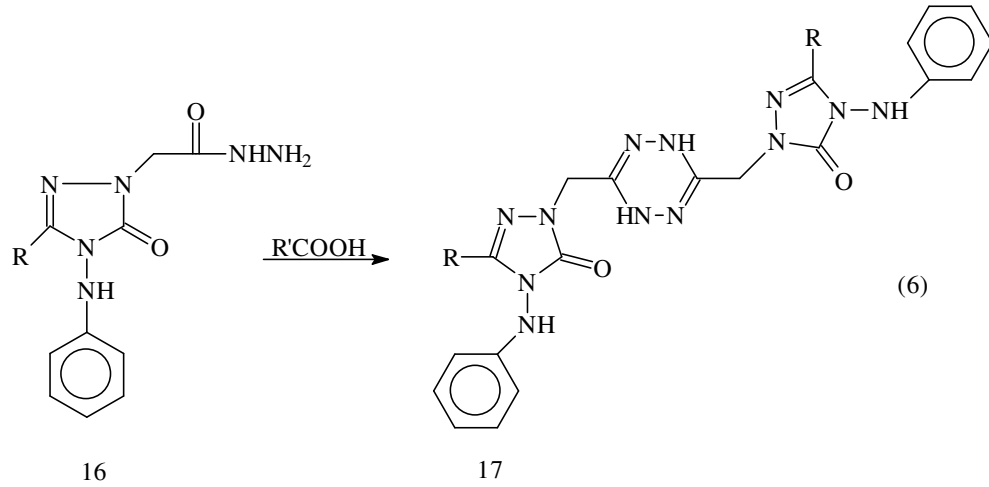
Tiyosemikarbazid türevlerinin sentezi için ise hidrazidlerin izotiyosyanatlarla verdiği katılma reaksiyonu kullanılmaktadır (Denklem 4).



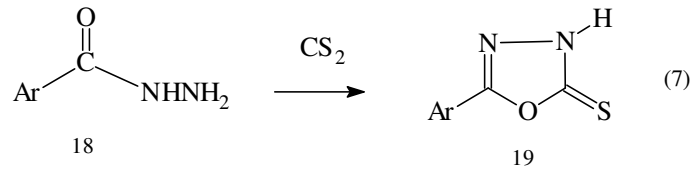
Hidrazidler tiyosemikarbazid türevleri için uygun birer başlangıç bileşiği olmaları yanında doğrudan halka kapanması reaksiyonları için de uygun ara ürün niteliğinde bileşiklerdir. Örneğin hidrazidlerin karboksilli asitlerle reaksiyonunun bir dimerleşme üzerinden 1,3,4-oksadiazol halkası ile sonuçlandığı bildirilmiştir [5, 16] (Denklem 5).



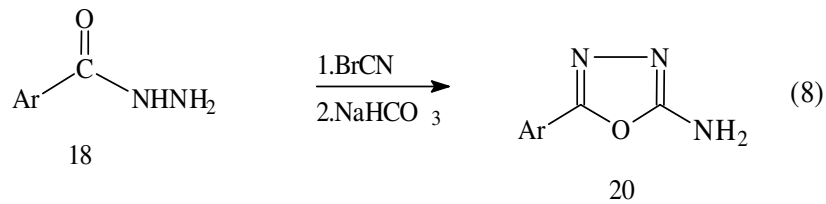
Daha yakın zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise 1,2,4-triazol-5-on halkası içeren asetik asit hidrazidlerinin karboksilli asitlerle reaksiyonunun beklenen 1,3,4-oksadiazol halkasını vermeyip, s-tetrazinlerin oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir [17] (Denklem 6).

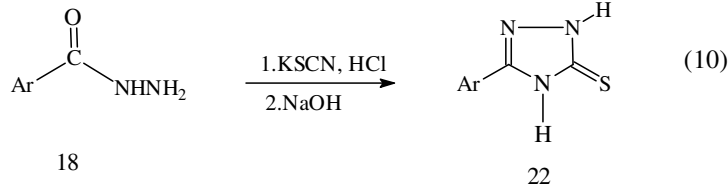
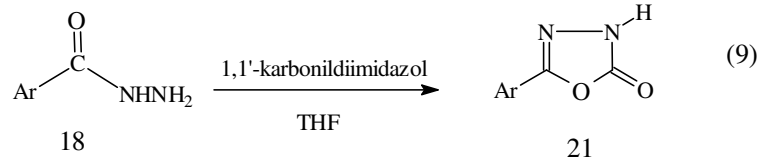


Aromatik gruplar içeren asit hidrazidlerinin bazik ortamda karbon sülfür ile etkileştirilmesi 1,3,4-oksadiazol-2-tion halkasının oluşumu ile sonuçlanmaktadır (Denklem 7).

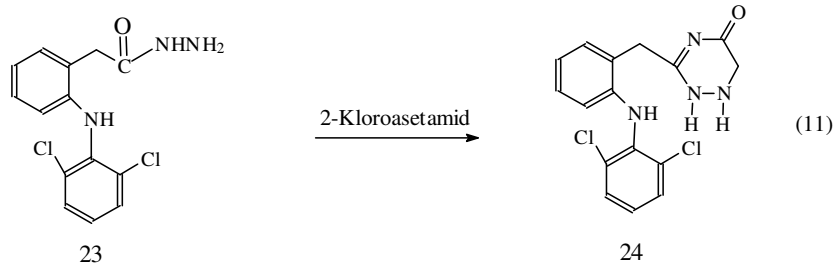


Aynı başlangıç bileşiklerinin karbon sülfür yerine syanojen bromür ile etkileşiminin 2-amino-1,3,4-oksadiazol halkasını verdiği, 1,1'karbonil diimidazol ile 1,3,4-oksadiazol-2-on'ları oluşturduğu ve potasyum rodanür ile ise 1,2,4-triazol-5-tion halkasını içeren bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir [5] (Denklem 8, 9, 10).

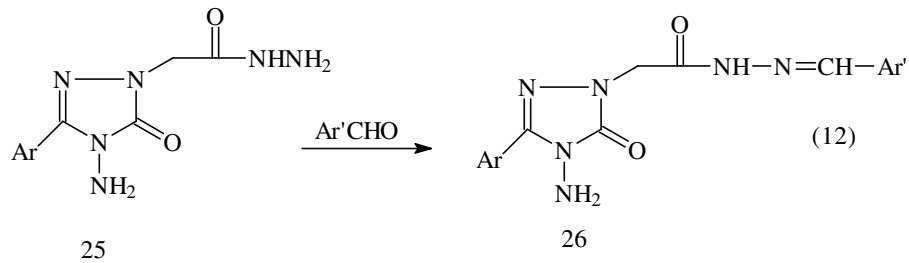




Organik hidrazidlerin 2-kloroasetamid ile reaksiyonu ise azol halkası yerine bir triazin halkasının oluşumuna yol açmaktadır [5,18,19] (Denklem 11).



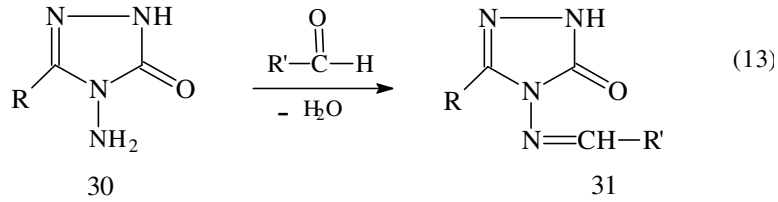
Günümüzde en çok ölümlerle sonuçlanan hastalıklardan biri olan kanserin tedavisi için de bugüne kadar değişik yöntemler geliştirilmiş ve bu bağlamda değişik yapılara sahip bileşikler terapötik amaçlarla sentez edilmiştir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada, 1,2,4-triazol-5-on halkası içeren **26** tipi arilidenhidrazidler, karşılık gelen hidrazidlerin (**25**) uygun aldehytlerle reaksiyonundan elde edilmiş ve bu bileşiklerin meme kanserine karşı etkili oldukları belirlenmiştir [20] (Denklem 12).



Bu durum şu şekilde açıklanmaktadır; özellikle postmenapozal kadınlarda ortaya çıkan meme kanserleri genellikle östrojen kaynaklıdır ve *aromataz* enzimleri kanserli

dokularda androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalizleyen enzimlerdir. Buna göre, *aromataz* enzimlerini inhibe eden bütün bileşikler, östrojen kaynaklı kanserler için potansiyel terapötik maddeler olarak düşünülebilir. Triazol halkası içeren bileşikler olan vorozol (**27**), letrozol (**28**) ve anastrozol (**29**) oldukça etkili *aromataz* inhibitörleridir ve halen kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. **26** tipi bileşikler içinde etkin olanlarının, triazol halkasında aromatik gruplar içerenler olmasının nedeni ise, triazol halkasının heme demiri ile etkileşirken aynı zamanda aromatik substituentin de *aromataz* enziminin aktif bölgesi ile uygun etkileşim yapmış olması şeklinde açıklanmıştır [20,21].

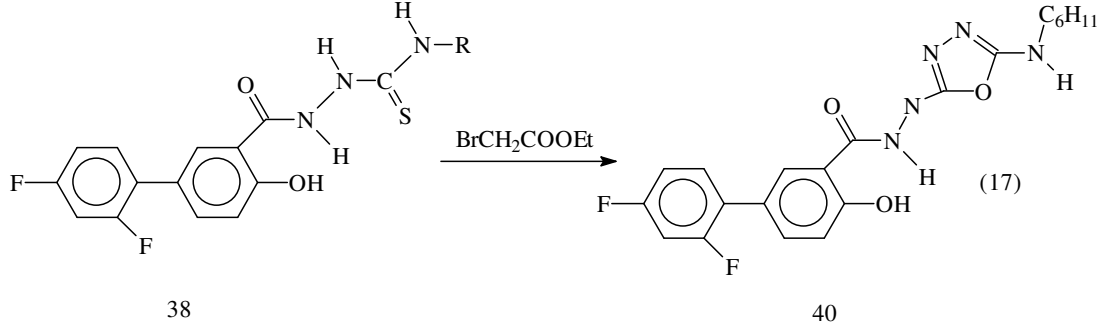
İmin bağı içeren bileşikler bugüne kadar değişik amaçlarla sentezlenmiştir ki bunların en önemlilerinden biri, biyolojik aktiviteleridir. Diğer nedenlerden bazıları ise geçiş metalleriyle koordinasyon kompleksi yapabilmeleri ve analitik uygulamalarının geliştirilmesi şeklinde sıralanabilir [17]. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda antitümör özelliğe sahip ve bir imin bağı içeren 1,2,4-triazole-5-on türevleri (**31**), **30** tipi bileşiklerin uygun aldehitlerle reaksiyonundan elde edilmiştir [22, 23] (Denklem13).



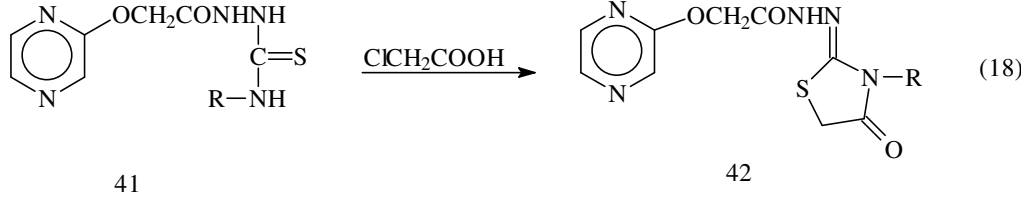
30 tipi bileşiklerin 4-pozisyonundaki amino grubunun arilidenamino grubuna dönüşümünün antitümör özelliğe sahip olabileceği bilinmektedir. Bu bileşikler içinde en yüksek aktiviteye sahip olanlar, triazol halkasının 3- pozisyonunda fenil veya p- tolil grubu içermekte ayrıca 4- pozisyonunda p-nitrofenilmetilenamino o-kloro-fenilmetilenamino, fenilmetilenamino, 2-feniletilenamino ve 2- feniletilamino gruplarını içermektedir [22].

30 tipi bileşiklerde N-1 de bulunan protonun bazlarla koparılabilecek kadar yeterli asitliğe sahip olduğu bilinmektedir. Nitekim, bu protonun koparılması üzerinden **31** tipi bileşiklerde alkilendirme ve açillendirme reaksiyonları gerçekleştirilmiş, ayrıca karşılık gelen asetik asit, asetik asit esterleri ve asetofenon türevleri de elde edilmiştir (**32**) [23-25] (Denklem 14).

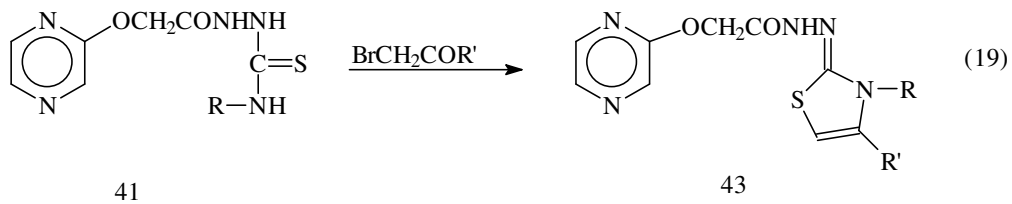
değil, 1,3,4-oksadiazol halkasının oluşumu ile sonuçlandığının ve **40** tipi bileşiklerin elde edildiğinin bildirilmesidir (Denklem 17).



Literatürde bildirilen bir başka çalışmada ise, pirazin halkası da içeren tiyazolon türevleri (**42**) denklem 16 ile gösterilen reaksiyonda etil bromoasetat yerine kloroasetik asit kullanılmasıyla **41** tipi tiyosemikarbazid türevlerinin reaksiyonundan elde edilmiştir [6] (Denklem 18).

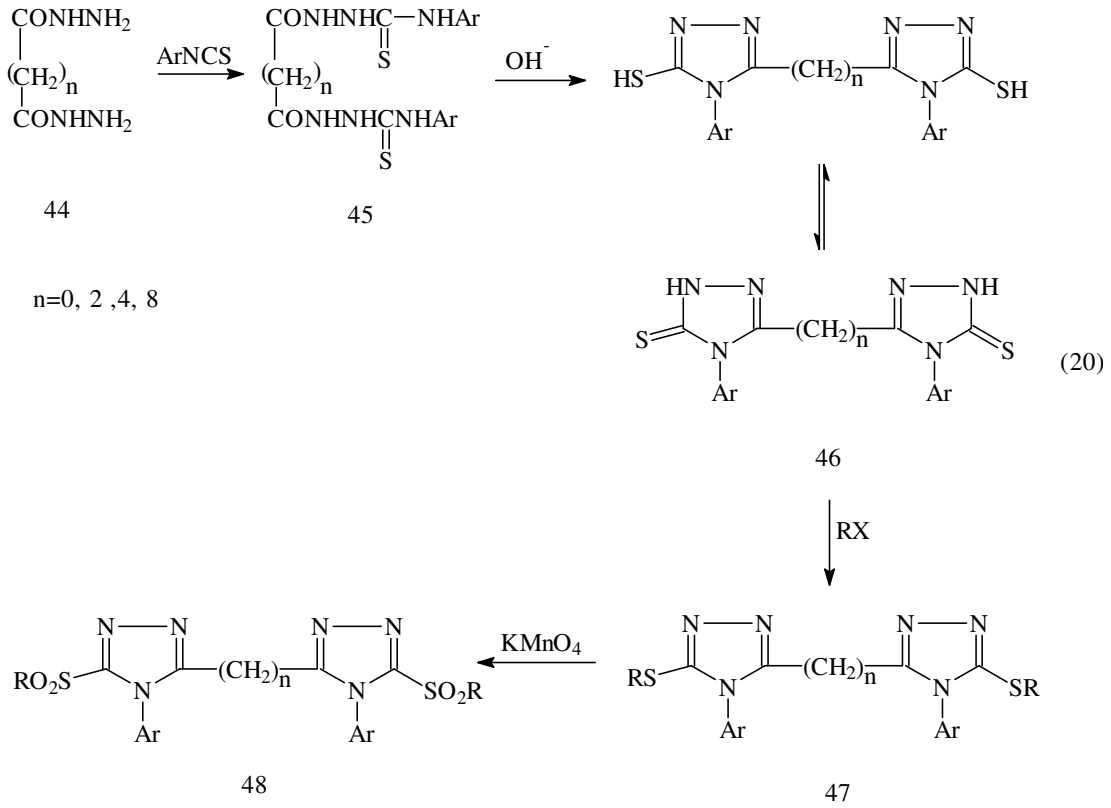


Denklem 18 ile gösterilen reaksiyonda kloroasetik asit yerine substitue fenaçil bromürlerin kullanılması durumunda ise yan zincir, 1,3-tiyazol halkasını oluşturacak şekilde kapanmaya uğramakta ve **43** tipi bileşikler elde edilmektedir [6] (Denklem 19).

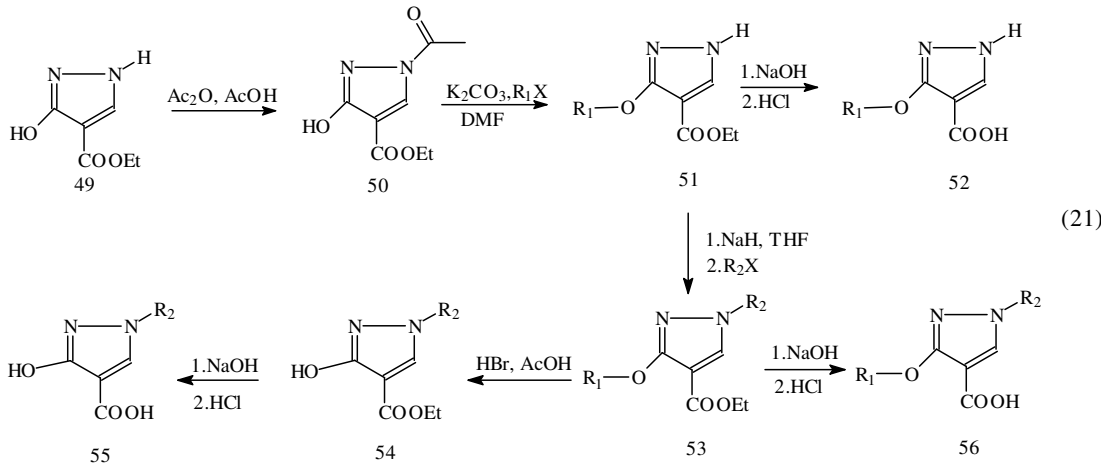


Azol bileşikleri içinde S-substitue triazolionlar da antitüberküloz ve antibakterial özelliklere sahip bileşikler olarak bilinmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmaların birinde

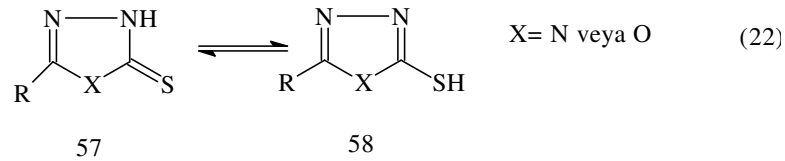
anahtar intermediatlar olarak **44** tipi bishidrazidlerin arilzotiyosyanatlar ile reaksiyonundan elde edilen bis(4-ariltiyosemikarbazido)-alkanlar (**45**) kullanılmıştır. Bu reaksiyonda, bazik ortamda halka kapanmasıyla elde edilen bis(4-aril-1,2,4-triazolin-3-tion-5-il)alkanlar (**46**) alkil halojenürlerle etkileştirilerek kükürt atomu üzerinden alkilendirilmiş (**47**) ve ardından, hidrojen peroksit veya asidik ortamda KMnO_4 kullanılmasıyla kükürt üzerinde yükseltgenmek suretiyle **48** tipi bileşiklere varılmıştır [28] (Denklem 20).



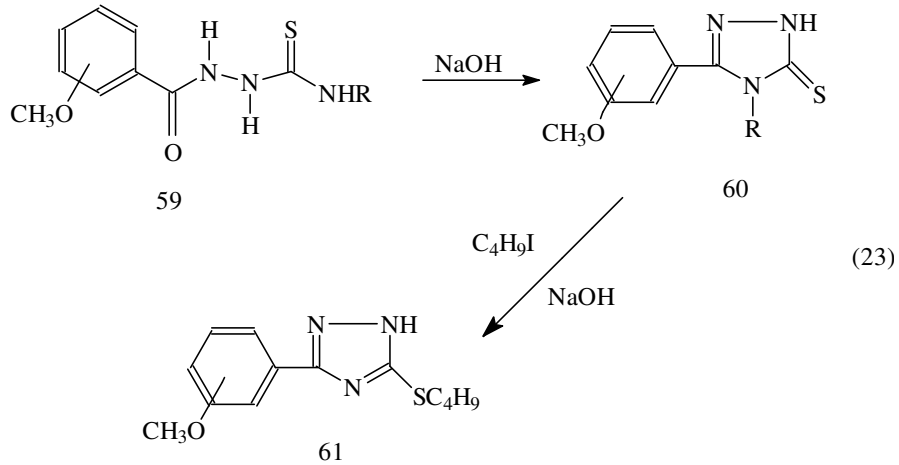
Son yıllarda Dünya’da diabetli kişilerin sayısında artış görülmesi, araştırmacıları mevcutlardan farklı yapılara sahip hipoglisemik bileşiklerin sentezine yöneltmiştir. Diabet tedavisinde halen en sık kullanılmakta olan ilaçlar sulfonil üre türevleridir ve bunlar içinde *metformine* adlı ilaç, yapısında aynı zamanda beş üyeli azol halkası içermektedir. Bu bağlamda, değişik substituentler içeren pirazol türevleri, pirazol halkası içeren esterlerden başlanarak hipoglisemik bileşikler olarak sentez edilmiştir [29] (Denklem 21).



Merkaptoazol'ler normalde –tiol tautomerleri ile dengede bulunan bileşiklerdir [30, 31] (Denklem 22).



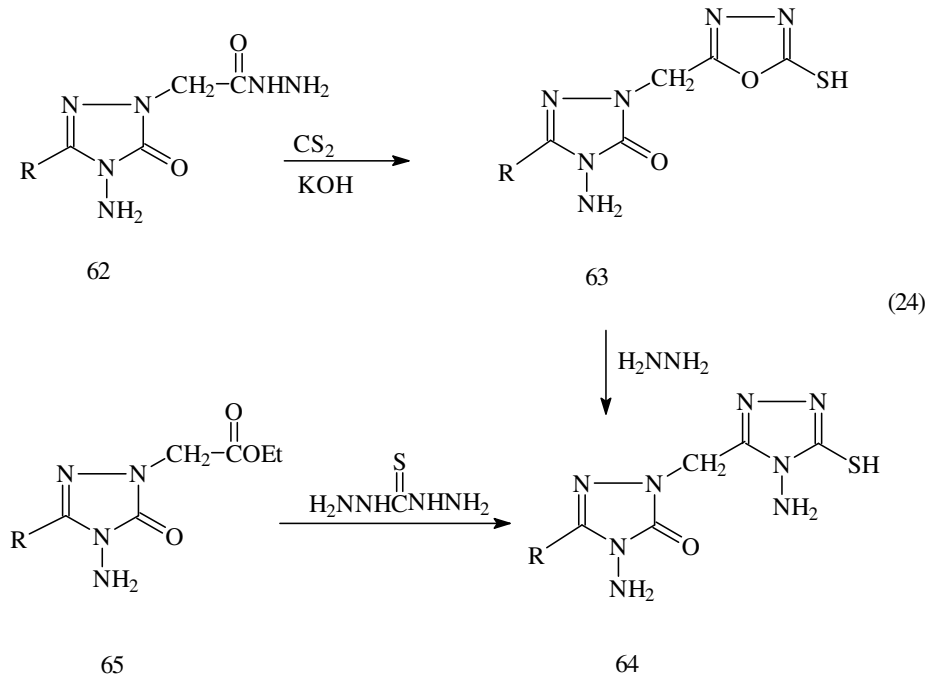
Bu tip mercapto- bileşikleri bazik ortamda –SH protonunun koparılması üzerinden yürüyen bir reaksiyon ile ve alkil halojenürlerle etkileştirilmek suretiyle S-alkil türevlerine dönüştürülmüştür. Denklem 23 ile gösterilen reaksiyon, bu tip çalışmaların bir örneğini oluşturmaktadır [31].



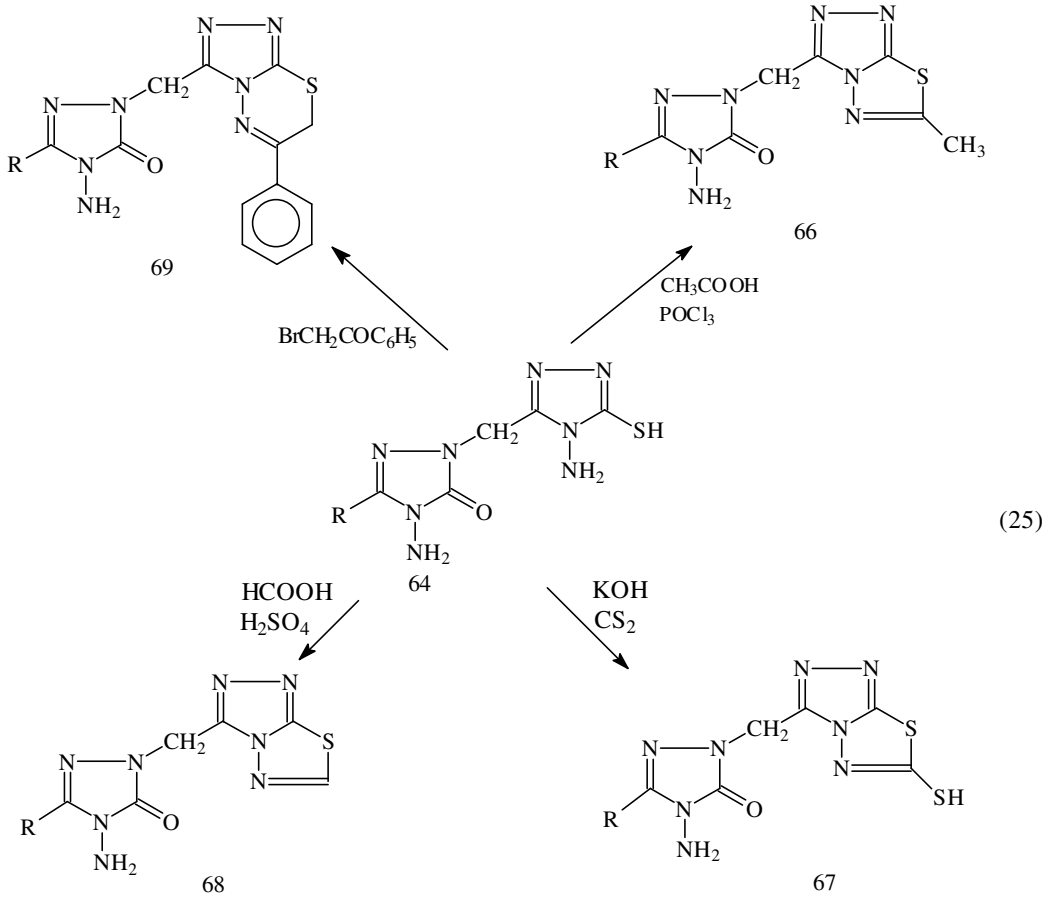
Bir veya birden fazla sayıda azol halkası içeren bileşiklerin sentezi yanında, bu halkaların bir başka halka ile veya birbirleriyle kaynaşmış durumda içeren bileşiklerin sentezi de çeşitli biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle son yıllarda önem kazanmıştır

[9, 32]. Bu tür kaynaşmış bileşikler arasında en çok bilinen sistemler, genellikle triazol halkasının piridinlerle, piridazinlerle, pirimidinlerle, pirazinlerle ve triazinlerle kaynaştığı halkalardır. Triazol halkasının tiyadiazinlerle veya tiyadiazollerle kaynaştığı çok sayıda bileşik bulunmamakla birlikte, bu güne kadar literatürde bildirilenlerin birçoğunun aynı zamanda bazı biyolojik özelliklere de sahip bileşikler oldukları saptanmıştır [6-10, 31, 33].

Triazolotiyadiazinlerin ve triazolotiyadiazollerin sentezi için 4-amino-1,2,4-triazol-5-tion'lar (**62**) uygun bir başlangıç bileşiği niteliği taşımaktadır. Bu bileşiklerde bitişik konumlardaki amino ve mercapto grupları kaynaşma için nükleofilik merkezler görevi görmektedir. Bu amaçla yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 4-amino-1,2,4-triazol-3-tion'lardır (**64**) –ki bu bileşikler de tautomerik tiol şekilleriyle dengede olan bileşiklerdir. (**62**) tipi hidrazidlerin bazik ortamda CS₂ ile halka kapatılması ve ardından hidrazin hidrat ile etkileştirilmesinden elde edilmiştir [31]. Yine aynı çalışmada **64** tipi bileşikler, asetik asit esterlerinin (**65**) tiyokarbhidrazid ile reaksiyonu yoluyla da elde edilmiştir (Denklem 24).

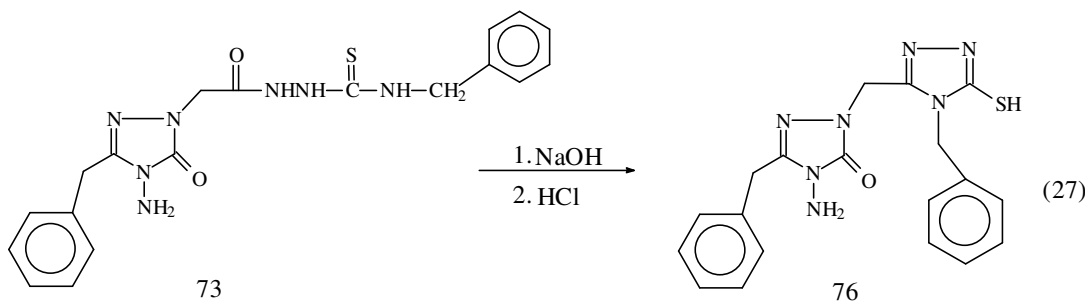


Yine aynı çalışmada **64** tipi bileşikler POCl₃ varlığında ayrı ayrı asetik asit ile ve karbonsülfür ile muamele edilerek sırasıyla 6-metil triazolotiyadiazol türevlerine (**66**) ve 6-merkaptotriazolotiyadiazol türevlerine (**67**) dönüştürülmüştür. Aynı başlangıç bileşiklerinin H₂SO₄ ve formik asit karışımı ile etkileştirilmesi **68** tipi bileşikler, fenaçilbromür ile reaksiyonu ise triazolotiyadiazin türevlerini (**69**) vermiştir (Denklem 25).

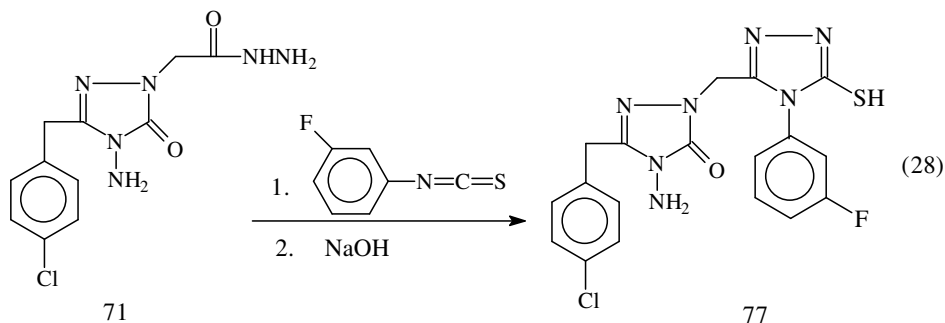


Şimdiki çalışmada ise, öncelikle, 1,2,4-triazol-5-on halkası içeren bazı hidrazidlerin arilizotiyosyanatlarla reaksiyonları incelenmiştir. Bunun için gerekli başlangıç bileşikleri olan 2-(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetohidrazid (**70**), 2-[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (**71**) ve 2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetohidrazid (**72**) bileşikleri literatürde bildirilen yöntemle göre elde edilmiştir [4]. Daha sonra **70**, **71** ve **72** bileşikleri ayrı ayrı olmak üzere benzilzotiyosyanat ile muamale edilmiş ve karşılık gelen **73**, **74** ve **75** bileşikleri olan sırasıyla 2-[(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-*N*-benzilhidrazinkarbotiyamid, 2-[[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-*N*-benzilhidrazinkarbotiyamid ve 2-[[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-*N*-benzilhidrazinkarbotiyamid bileşikleri elde edilmiştir (Denlem 26).

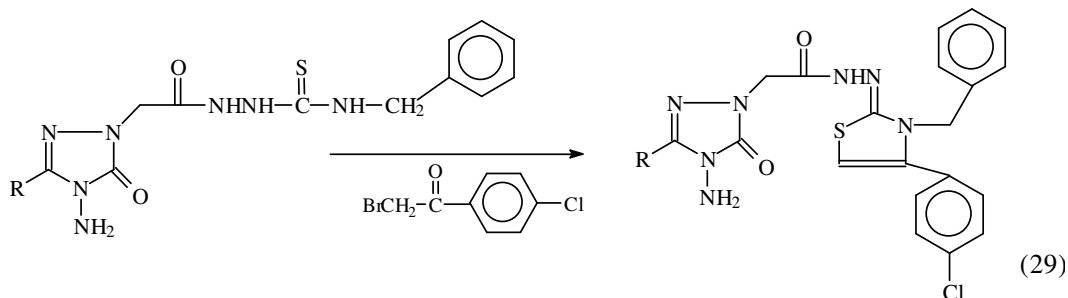
Çalışmanın ikinci bölümünde, **73** nolu bileşik NaOH ile denklem 27 uyarınca etkileştirilmek suretiyle 4-amino-3-benzil-2-[(5-merkapt-4-benzil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**76**) bileşiğine dönüştürülmüştür.



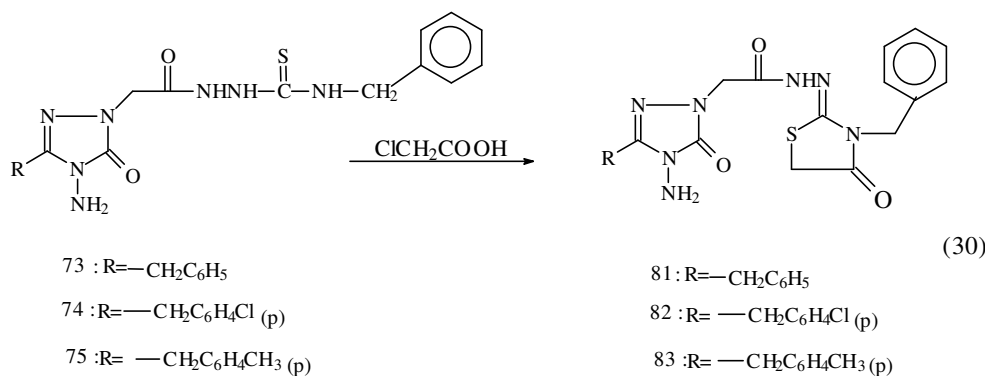
Çalışmanın bundan sonraki bölümünde **71** bileşiği önce mutlak etanollü ortamda 3-florofenilizotiyosiyanat ile reflux edilmiş, ardından ekivalent miktarda NaOH'in sudaki çözeltisi ile muamele edilerek 4-amino-3-(4-klorobenzil)-2-[[4-(3-florofenil)-5-merkapt-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**77**) bileşiğine dönüştürülmüştür (Denklem 28).



Çalışmanın dördüncü bölümünde **73**, **74**, **75** bileşiklerinin 4-klorofenaçil bromür ile reaksiyonları incelenmiş ve sırasıyla 2-(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N'*-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (**78**), 2-[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N'*-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (**79**) ve 2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N'*-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]-asetohidrazid (**80**) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 28).

73 : R=—CH₂C₆H₅74 : R=—CH₂C₆H₄Cl (p)75 : R=—CH₂C₆H₄CH₃ (p)78 : R=—CH₂C₆H₅79 : R= —CH₂C₆H₄Cl (p)80 : R= —CH₂C₆H₄CH₃ (p)

Çalışmanın son bölümünde ise **73**, **74** ve **75** bileşikleri kloroasetik asit ile Denklem 30 uyarınca etkileştirilmiş ve karşılık gelen 2-(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N'*-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (**81**), 2-[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N'*-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (**82**) ve 2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N'*-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (**83**) bileşikleri elde edilmiştir.

73 : R=—CH₂C₆H₅74 : R=—CH₂C₆H₄Cl (p)75 : R= —CH₂C₆H₄CH₃ (p)81 : R=—CH₂C₆H₅82 : R= —CH₂C₆H₄Cl (p)83 : R= —CH₂C₆H₄CH₃ (p)

2.YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları; K.T.Ü Kimya Bölümü Moleküler Spektroskopi Laboratuvarı KBr tabletleri halinde Pektin-Elmer 1600 FTIR IR spektrofotometresinde, NMR spektrumları; K.T.Ü Kimya Bölümü Varian Mercury 200 MHz. NMR cihazında, Kütle spektrumları; K.T.Ü Kimya Bölümü Quattro LC-MS (70 eV) cihazında alınmış, erime noktalarına Buchi erime noktası tayin cihazında bakılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar Fluka ve Mercek firmalarından sağlanmıştır.

2.1. 2-[(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-N-benzilhidrazinkarbotiyoamid (73)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan **70** bileşiğinin (0.262 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine benzilizotiyosyanat (0.135 g, 0.01 mol) ilâve edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **73** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.215 g, % 82.43
En	: 155 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 1
¹ H NMR	: Ek şekil 2
¹³ C NMR	: Ek şekil 3
Kütle	: Ek şekil 4

2.2. 2-[[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-N-benzilhidrazinkarbotiyoamid (74)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan **71** bileşiğinin (0.296 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine benzilizotiyosyanat (0.135 g, 0.01 mol) ilâve edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı soğutuldu. Elde edilen ham ürün süzüldü, dimetil sulfoksitten kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **74** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.241 g, % 81.41
En	: 186 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 5
¹ H NMR	: Ek şekil 6
Kütle	: Ek şekil 7

2.3. 2-[[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]asetil]-N-benzilhidrazinkarbotiyoamid (75)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan **72** bileşiğinin (0.276 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine benzilzotiyosyanat (0.135 g, 0.01 mol) ilâve edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Elde edilen ham ürün süzüldü, dimetil sulfoksitten kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **75** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.230 g, % 83.30
En	: <300 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 8
¹ H NMR	: Ek şekil 9
¹³ C NMR	: Ek şekil 10
Kütle	: Ek şekil 11

2.4. 4-amino-3-benzil-2-[(5-merkapto-4-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (76)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan **73** bileşiğinin (0.411g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisine sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ilâve edildikten sonra karışım 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda balon içeriğinin pH'ı HCl ile 5 yapıldıktan sonra karışım bir gece buzlukta bekletildi. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile iyice yıkandı, dimetil sülfoksit-su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **76** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.292 g, % 71.04
En	: 235 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 12

¹ H NMR	: Ek şekil 13
¹³ C NMR	: Ek şekil 14
Kütle	: Ek şekil 15

2.5. 4-amino-3-(4-klorobenzil)-2-[[4-(3-florofenil)-5-merkapt-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (77)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan **71** bileşiğinin (0.296 g, 0.01 mol) etanoldeki çözeltisine 3-florofenilizotiyosyanat (0.153 g, 0.01 mol) ilâve edildi ve karışım nemden korunarak 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımına sodyum hidroksitin (0.4 g, 0.01 mol) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra karışım 5 saat daha reflux edildi. Bu sürenin sonunda balon içeriğinin pH'ı HCl ile 5 yapıldıktan sonra karışım bir gece buzlukta bekletildi. Elde edilen beyaz çökelek süzüldü, su ile iyice yıkandı, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **77** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.198 g, % 66.98
En	: 248 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 16
¹ H NMR	: Ek şekil 17
¹³ C NMR	: Ek şekil 18
Kütle	: Ek şekil 19

2.6. 2-(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-*N'*-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazid (78)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **73** bileşiğinin (0.411g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine (2.05 g, 0.025 mol) susuz sodyum asetat ve 4-klorofenaçil bromür (0.233 g, 0.01 mol) ilâve edildi. Karışım nemden korunarak 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buzlu su içine döküldü ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Oluşan katı madde süzüldü ve su ile iyice yıkandı, etanol/su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı, vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu ve **78** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.28 g, % 68.72
En	: 162-163 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 20
¹ H NMR	: Ek şekil 21
¹³ C NMR	: Ek şekil 22
Kütle	: Ek şekil 23

2.7. 2-[4-amino-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden] asetohidrazid (79)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **74** bileşiğinin (0.445 gr., 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine (2.05 g, 0.025 mol) susuz sodyum asetat ve 4-klorofenaçil bromür (0.233 g, 0.01 mol) ilâve edildi. Karışım nemden korunarak 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buzlu su içine döküldü ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Oluşan katı madde süzülde ve su ile iyice yıkandı, etanol/su (1:1) karışımından kristallendirerek saflaştırıldı ve **79** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.29 g, % 65.46
En	: 157-158 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 24
¹ H NMR	: Ek şekil 25
¹³ C NMR	: Ek şekil 26
Kütle	: Ek şekil 27

2.8. 2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden] asetohidrazid (80)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **75** bileşiğinin (0.425 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki süspansiyonuna (2.05 g, 0.025 mol) susuz sodyum asetat ve 4-klorofenaçil bromür (0.233 g, 0.01 mol) ilâve edildi. Karışım nemden korunarak 15 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buzlu su içine döküldü ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Oluşan katı madde süzüldü ve su ile iyice yıkandı, dimetil sulfoksit /su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı ve **80** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.28 g, % 67.12
En	:164-165 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 28
¹ H NMR	: Ek şekil 29
¹³ C NMR	: Ek şekil 30
Kütle	: Ek şekil 31

2.9. 2-(4-amino-3-benzil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N'-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (81)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **73** bileşiğinin (0.411 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine susuz sodyum asetat (2.05 g, 0.025 mol) ve kloroasetik asit (0.944 g, 0.01 mol) ilâve edildi. Karışım nemden korunarak 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buzlu su içine döküldü ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Oluşan katı madde süzüldü ve su ile iyice yıkandı, etanol karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı ve **81** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.24 g, % 57.77
En	: 154-155 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 32
¹ H NMR	: Ek şekil 33
¹³ C NMR	: Ek şekil 34
Kütle	: Ek şekil 35

2.10. 2-[4-amino-3-(4-klkorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden) asetohidrazid (82)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **74** bileşiğinin (0.445 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine (2.05 g, 0.025 mol) susuz sodyum asetat ve kloroasetik asit (0.944 g., 0.01 mol) ilâve edildi. Karışım nemden korunarak 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buzlu su içine döküldü ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Oluşan katı madde süzüldü ve su ile iyice yıkandı, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı ve **82** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.26 g, % 57.81
En	:188 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 36
¹ H NMR	: Ek şekil 37
¹³ C NMR	: Ek şekil 38
Kütle	: Ek şekil 39

2.11. 2-[4-amino-3-(4-metilbenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N'-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)asetohidrazid (83)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **75** bileşiğinin mutlak etanoldeki süspansiyonuna (0.425 g, 0.01 mol) susuz sodyum asetat (2.05 g, 0.025 mol) ve kloroasetik asit (0.944 g, 0.01 mol) ilâve edildi. Karışım nemden korunarak 15 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buzlu su içine döküldü ve bir gece derin dondurucuda bekletildi. Oluşan katı madde süzüldü ve su ile iyice yıkandı, etanol karışımından kristallendirerek saflaştırıldı ve **83** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim	: 0.25 g, % 59.16
En	: 209-210 °C
IR (KBr)	: Ek şekil 40
¹ H NMR	: Ek şekil 41
¹³ C NMR	: Ek şekil 42
Kütle	: Ek şekil 43

3. BULGULAR

Bu çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmaları için IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopisi verilerinden yararlanılmıştır.

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

Tablo 2 : 73-83 nolu bileşiklerin IR verileri (KBr, cm⁻¹)

Bil. No	V _{NH2}	V _{NH}	V _{NH2+NH}	V _{SH}	V _{C=O}	V _{C=N}	V _{C=S}
73	3327-3214	3167 ^a	-	-	1720 1680	1546	1196
74	3324-3230	3169 ^a	-	-	1718 1685	1541	1197
75	-	-	3214 ^a	-	1720 1686	1543	1196
76	3454-3205	-	-	2772	1682	1618 1576	1256
77	3357-3192	-	-	2274	1689	1574 1490 1511	1228
78	-	-	3320-3210	-	1717 1674	1633	-
79	-	-	3334-3212	-	1717 ^b	1633 1587	-
80	-	-	3305-3199	-	1682 ^b	1571 ^c	-
81	-	-	3318-3206	-	1692 ^d	1576	-
82	-	-	3324-3209	-	1698 ^d	1581 1640	-
83	-	-	3310-3186	-	1678 ^d	1575 1489	-

a: 3NH, b: 2C=O, c:2C=N, d:3C=O

Çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin ¹H NMR spektrumları DMSO-d₆’da alınmış ve ortaya çıkan piklerin kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler Tablo 3 ve Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 3 : 73-79 nolu bileşiklerin ¹H NMR verileri (DMSO-d₆, δ / ppm)

	73	74	75	76	77	78	79
CH ₃	-	-	2,40 (s)	-	-	-	-
Ben.CH ₂	3,87 (s)	3,87 (s)	3,88 (s)	3,64 (s)	3,80 (s)	3,68 (s)	3,68 (s)
NCH ₂	4,43 (s)	4,42 (s)	4,41 (s)	4,92 (s) 5,01 (s)	4,81 (s)	4,89 (s) 5,03 (s) ^a	4,90 (s) 5,03 (s) ^a
NHCH ₂	4,72 (s)	4,74 (s)	4,38 (s)	-	-	-	-
NH ₂	5,33 (s)	5,33 (s)	5,15 (s)	5,22 (s)	5,18 (s)	5,25 (s)	5,25 (s)
Arom. H	7,28 (bs, 10H)	7,27-7,38 (m, 9H)	6,98-8,17 (m, 9H)	7,03-7,33 (m, 10H)	7,22-7,42 (m, 8H)	6,96 (bs, 2H) 7,03-7,29(m,8H) 7,50 (d, 2H, J= 8 Hz) 8,03 (d, 2H, J= 8,4 Hz)	6,96 (bs, 2H) 7,18-7,36 (m,7H) 7,61 (d, 2H, J= 8 Hz) 7,65 (d, 2H, J= 8,4 Hz) 13,95 (s)
NH	8,59 (bs) 9,49 (bs) 10,37 (s)	8,59 (bs) 9,49 (s) 10,37 (s)	10,22 (bs) 10,62 (s) 11,20 (bs)	-	-	-	-
SH	-	-	-	13,97 (s)	13,97 (s)	-	-

a: NCH₂ + tiyazol C₅-HTablo 4 : 80-83 nolu bileşiklerin ¹H NMR verileri (DMSO-d₆, δ / ppm)

	80	81	82	83
CH ₃	2,25 (s)	-	-	2,50 (s)
Benzilik CH ₂	3,83 (s)	3,64 (s)	3,63 (s)	3,58 (s)
NCH ₂	4,29 (s)	4,91 (s)	4,85 (s)	4,89 (s)
	5,05 (s) ^a	5,21 (s)	4,91 (s)	4,96 (s)
Tiyazol C-5	4,87 (s)	3,39 (s) ^a	3,38 (s) ^a	3,50 (s) ^a
NH ₂	5,25 (s)	5,32 (s)	5,20 (s)	5,20
Aromatik H	6,93 (bs, 1H) 7,11-7,64 (m, 10H) 8,03 (d, 2H, J= 10Hz)	7,03-7,32 (m, 10H)	7,06-7,36 (m, 9H)	7,20 (bs, 5H) 7,27 (bs, 4H9)
NH	10,13 (s)	13,95 (s)	13,96 (s)	13,94

a: tiyazol-C₅H + H₂O

Sentezlenen yeni bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları, bazıları (**75**, **76**, **77**, **81**, **82**) APT spektrumu olmak üzere alınmış ve elde edilen kimyasal kayma değerleri Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5 : 73-80 nolu bileşiklerin ^{13}C NMR verileri (DMSO- d_6 , δ / ppm)

	73	75	76	77	78	79
CH ₃	-	20,49	-	-	-	-
CH ₂	30,21	29,81	29,99	29,43	30,01	29,42
2NCH ₂	38,10-40,59 ^a 46,46	38,38-43,93 ^a 43,93	38,49-40,16 ^a 45,70	40,16-40,58 ^a	38,09-40,58 ^a 46,46	38,08-40,58 ^a 46,46
Arom	126,52 (2CH)	115,31 (CH)	126,14	115,83 (CH)	125,94 (2CH+)	126,14 (CH+)
C	126,80 (2CH)	115,77 (CH)	(2CH)	116,29 (CH)	tiyazolC-5) ^b	tiyazol C-5) ^b
	127,96 (2CH)	118,23 (CH)	126,53 (CH)	128,21 (CH)	126,51 (CH)	127,59 (CH)
	128,29 (2CH)	126,30 (CH)	127,30 (CH)	128,98 (C)	127,57 (CH)	128,19 (2CH)
	128,71 (2CH)	128,50 (CH)	128,10	129,92	128,27 (2CH)	128,39 (CH)
	135,65 (C)	128,80 (CH)	(2CH)	(2CH)	128,37 (2CH)	128,62 (2CH)
	139,04 (C)	129,16 (CH)	128,28	130,54	128,64 (2CH)	128,81 (2CH)
		129,93 (CH)	(2CH)	(3CH)	128,79 (2CH)	130,22 (2CH)
		130,35 (CH)	128,65	131,27 (C)	130,19 (2CH)	130,58 (2CH)
		132,41 (C)	(2CH)	134,50 (2C)	133,81 (C)	131,24 (C)
		133,19 (C)	134,72 (C)		134,69 (C)	133,83 (C)
		135,42 (C)	135,37 (C)		135,43 (C)	134,38 (C)
					138,51 (C)	134,71 (C)
						138,53 (C)
C=S	181,62	182,00	-	-	-	-
C=O	166,46	164,80			192,06	192,08
Triazol	146,90	147,89	147,37	147,48	147,26	146,57
C3			147,96	147,58		
Triazol	153,33	155,13	152,46	152,21	151,59	150,51
C5			168,11	168,41		
Tiyazol	-	-	-	-	152,45	151,55
C2						
Tiyazol	-	-	-	-	150,48	152,45
C4						
Tiyazol	-	-	-	-	b	b
C5						

a: DMSO- d_6 + CH₂, b: Tiyazol C5 + arom. 2CH

Tablo 6 : 81-83 nolu bileşiklerin ^{13}C NMR verileri (DMSO- d_6 , δ / ppm)

	80	81	82	83
CH ₃	20,51	-	-	20,50
CH ₂	29,84	29,98	29,36	29,61
2NCH ₂	40,01-40,59 ^a 46,51	38,50-40,17 ^a 45,68	38,50-40,58 ^a 45,67	38,07-40,58 ^a 45,70
Aromatik C	125,96 (CH+ tiyazolC5) ^b 126,41 (2CH) 127,03 (2CH) 127,50 (CH) 128,40 (CH) 128,55 (CH) 128,85 (CH) 130,21 (CH) 130,36 (CH) 132,30 (CH) 132,66 (CH) 133,85 (C) 135,52 (C) 138,55 (C) 146,50 (C) 147,47 (C)	126,13 (2CH) 126,52 (CH) 127,29 (CH) 128,09 (2CH) 128,27 (2CH) 128,64 (2CH) 134,72 (C) 135,37 (C)	126,48 (2CH) 127,30 (2CH) 128,10 (2CH) 128,19 (2CH) 130,57 (CH) 134,33 (C) 134,73 (2C)	126,14 (2CH) 127,30 (CH) 128,10 (2CH) 128,53 (2CH) 128,83 (2CH) 132,22 (C) 134,72 (C) 135,59 (C)
C=O	192,12	189,98	190,50	190,15
Tiyazol C5	b	a	a	a
Triazol C3	150,05	147,36	147,05	147,54
Triazol C5	151,80	152,45	152,45	152,73
Tiyazol C2	153,80	147,95	147,92	147,94
Tiyazol C4	152,50	168,09	168,09	168,31

a: DMSO- d_6 + Tiyazol C5, b: Tiyazol C5 + arom. 2CH

Bu çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin EI kütle verileri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. 73-83 nolu bileşiklerin EI kütle verileri.

Bileşik no	[M] ⁺ (%)	m/z (%)
73	412 (16)	453 (17), 426 (11), 264 (12), 263 (16), 154 (19), 126 (11), 119 (12)
74	446 (38)	470(34), 448(13), 446(38), 361(28), 359(53), 337(19), 305(22), 304(100), 282(34), 101(25).
75	426 (28)	396(12), 318(12), 317(66), 296(19), 277(28), 249(34), 232(19), 217(100), 205(53), 159(53), 105(36).
76	394 (28)	438(22), 417(28), 416(100), 354(19), 152(22), 130(19), 129(86), 104(22), 103(31), 102(34).
77	432 (19)	417(38), 414(88), 325(44), 304(100), 114(47).
78	551 (3) ^a	157(22), 156(38), 135(50), 129(100), 104(56).
79	580 (100)	617(66), 601(59), 582(66), 290(16), 124(22), 104(28).
80	560 (69)	584(44), 582(100), 306(22), 217(16).
81	449 (13) ^c	475(22), 416(44), 394(47), 218(19), 156(28), 153(31), 131(22), 129(100), 118(34).
82	486 (28)	507(22), 451(25), 450(56), 430(38), 428(100), 377(22), 359(38), 304(47), 252(22), 208(34), 186(22), 141(22), 140(44), 118(38), 100(50).
83	466 (25)	494 (47), 448 (25), 408(28), 169(22), 158(28), 156(81), 131(66), 129(100).

a: [M+5], b: [M-2]

4. TARTIŞMA

Sentezlenen yeni bileşiklerin NMR spektrumlarının yorumlanmasında teorik NMR verilerinden (ACD Lab.) de yararlanılmıştır.

70, **71** ve **72** bileşikleri **73**, **74** ve **75** bileşiklerine dönüştürüldüğünde IR spektrumlarında belirgin farklılıklar meydana gelmiştir. Ayrıca **73**, **74** ve **75** bileşiklerinin erime noktalarında karşılık gelen başlangıç bileşiklerine kıyasla çok belirgin bir artış olmuştur. Bunun yanında **73**, **74** ve **75** bileşiklerinin kütle spektrumları karakteristik moleküler iyon piki içermektedir. **73** ve **74** nolu bileşiklerin ^1H NMR verileri önerilen yapıları doğrular niteliktedir. Triazol halkasının 4. pozisyonunda bulunan amino grubuna ait protonların ^1H NMR spektrumunda yaklaşık 5.10-5.50 ppm arasında rezonans oldukları bilinmektedir [20, 25, 34, 35]. Bu çalışmada elde edilen bütün bileşiklerde de amino grubu protonlarının 5,18-5,33 ppm değerleri arasında rezonans oldukları görülmüştür. **73**, **74** ve **75** bileşiklerinin -NH- sinyalleri ise 8.59 ile 10.33 ppm arasında görülmektedir. Bu değerler literatürde [4, 23, 31, 34] benzer yapıda bileşikler için verilen değerler ile uyum halinde olup bu sinyallerin -NH₂ veya -NH- piki olduğu D₂O ilavesiyle kanıtlanmıştır. Bu ara ürünlerin diğer protonları ACD lab. verileri ile uyumlu kimyasal değerleri göstermiştir. DMSO-d₆'daki çözünürlüğünün azlığından dolayı **74** bileşiğinin ^{13}C NMR'ı alınmamıştır. Kütle spektrumunda ise moleküler iyon piki görülmektedir. **73** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu önerilen yapı ile uyumlu pikler içermektedir. -NCH₂ gruplarına ait karbonların yaklaşık 45 ppm de, triazol halkasının 3 ve 5 nolu karbonlarının ise sırasıyla 140-145 ppm ve 150-155 ppm değerlerinde rezonans oldukları bilinmektedir [4, 17, 20, 22-25, 27]. **73** nolu bileşikte azota bağlı iki -CH₂- grubundan birinin karbonuna ait sinyal 46, 46 ppm'de görülürken diğeri DMSO-d₆'nın pikleri ile aynı bölgeye (38,10-40,59 ppm) rastladığı için belirgin olarak görülememiştir. Diğer karbonlara ait pikler literatür verileri ile ve ACD Lab. verileri ile uyumludur.

Elde edilen bütün bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında 2.5 ppm civarında çözücüden ileri gelen karakteristik pikler bulunmaktadır. Ayrıca, 3.5 ppm civarında, DMSO-d₆'nın içerdiği çok az miktarda sudan ileri gelen pikler de gözlenmiştir. Bu piklerin su piki olduğu D₂O ilavesiyle kanıtlanmıştır.

73 bileşiği **76** bileşiğine dönüştürüldüğünde ^1H NMR spektrumunda 8.59; 9.49 ve 10.37 ppm değerlerinde görülen -NH- pikleri kaybolmuş bunların yerine merkapto grubuna

ait pik 13.97 ppm'de görülmüştür. Benzer yapıda bileşik olan **77** bileşiğinde de merkaptto grubu 13.97 ppm'de rezonans olmuştur. Bu değer de literatür verileri ile uygunluk içindedir [4,31].

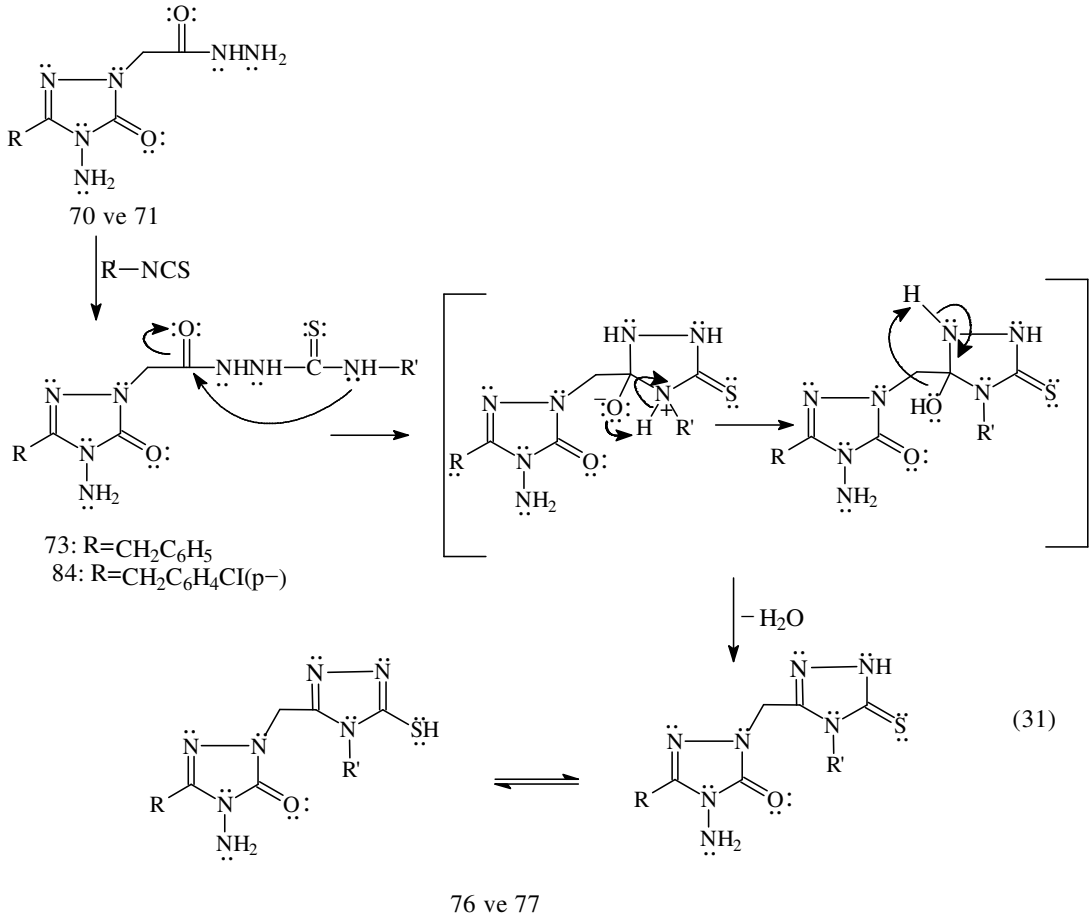
73, 74 ve 75 bileşiklerinin sırasıyla **78, 79 ve 80** bileşiklerine dönüştürülmesi ile ¹H NMR spektrumlarında görülen ve üç adet -NH- protonuna ait olan pikler kaybolmuş, bunların yerine daha düşük alanda (13.95 ppm) tek protona karşılık gelen bir sinyal izlenmiştir. Bu sinyalin -NH piki olduğu D₂O ilâvesiyle kanıtlanmıştır. **78, 79 ve 80** bileşiklerdeki tiyazol halkasının 5 nolu karbonu üzerindeki etilenik protona ait pikler -NCH₂- piki ile aynı bölgeye rastladığı için belirgin olarak gözlenememiştir. Ancak, bu protonlar için verilen değerler literatürde [6] benzer yapılar için verilen değerler ile ve ayrıca ACD lab. verileri ile uyum halindedir. Bu bileşiklerin ¹³C NMR verileri de literatürde benzer yapılar için verilen değerlerle ve ACD lab. verileriyle yaklaşık olarak aynı değerlerdedir ve önerilen yapıları doğrulamaktadır. **78, 79 ve 80** nolu bileşiklerde tiyazol halkasının beş nolu karbon atomu aromatik bölgede rezonans olması nedeniyle, bu karbona ait pik, ayrı bir sinyal olarak izlenememiştir.

Bu çalışmada sentezlenen **81, 82 ve 83** nolu bileşiklerde bütün karbon atomları ve protonlar yapıları ile uyumlu kimyasal kayma değerleri göstermiştir. Tiyazol halkasının 5 nolu karbonu üzerindeki protonlara ait pikler, su piki ile aynı bölgeye rastladığı için ¹H NMR spektrumunda belirgin olarak gözlenememiştir. Aynı gruba ait karbon atomu da DMSO-d₆ karbonları ile aynı bölgede rezonans olduğu için belirgin bir sinyal vermemiştir.

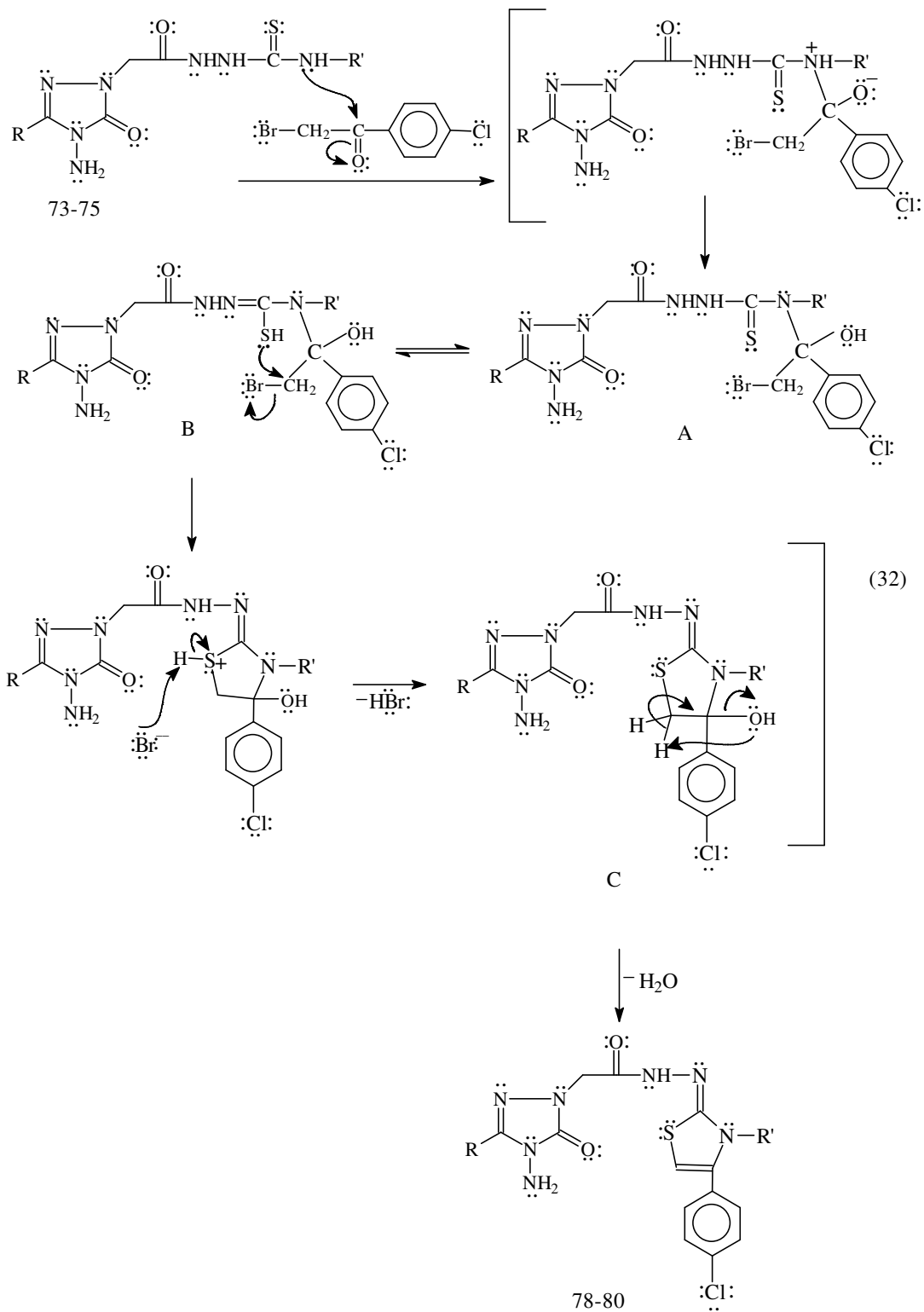
Bazı ¹H NMR spektrumlarında, spektrumun kısa sürede alınabilmesi için çözeltiler derişik hazırlanmış ve buna bağlı olarak piklerin genişlemiş ve beklenen ince yapılar görülememiştir.

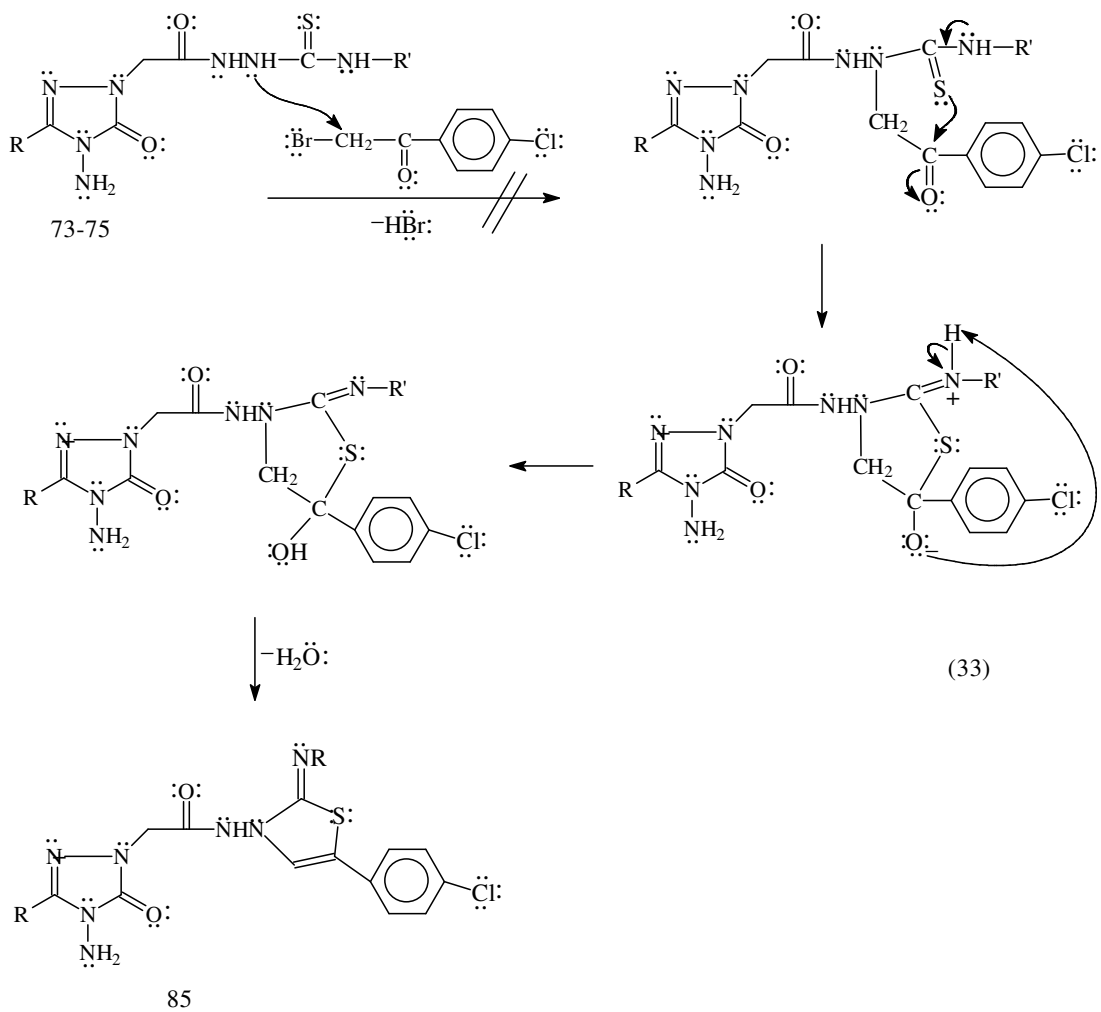
77 Bileşiğinin ¹H NMR spektrumunda 1 ppm civarında kristalizasyon çözücüsünden ileri gelen bir triplet sinyal bulunmaktadır. Benzer bir durum **82** bileşiğinin spektrumunda da vardır.

76 ve 77 bileşiklerinin oluşum mekanizması aşağıda verilmiştir. **77** bileşiği için oluşması beklenen ara ürün (**84**) reaksiyon ortamından izole edilmeksizin NaOH ile muamele edilmiştir.

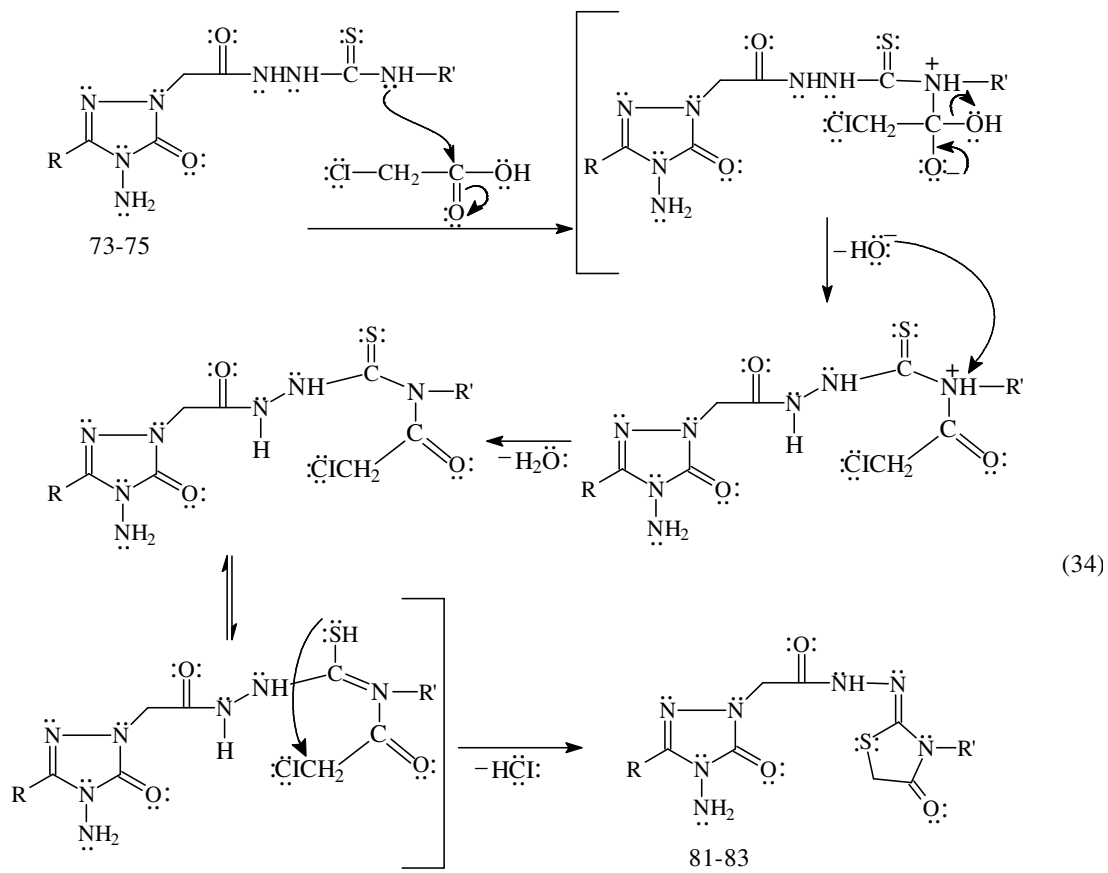


78-80 Bileşiklerinin oluşumuna ilişkin mekanizma Denklem 32 ile gösterilmiştir. Bu reaksiyonlarda halka kapanması, **73-75** bileşiklerinde molekülün uç kısmında bulunan azotun 4-klorofenaçil bromürün açıl karbonuna nükleofilik saldırısı ile başlamaktadır. Ardından, oluşan ara ürünün (**A**) tautomerik şeklinde (**B**) tiol kükürdünün bromu taşıyan karbona nükleofilik saldırısı ve HBr ve su eliminasyonu ile halka kapanması tamamlanmaktadır. Bu çalışmada **A**, **B** veya **C** ara ürünleri izole edilmeye çalışılmamıştır. Bu reaksiyonun hernekadar denklem 33 ile gösterildiği şekilde, **B** tautomerindeki bir azotun nükleofilik saldırısı üzerinden yürüme olasılığı varsa da reaksiyonun bu şekilde yürümediği ve **85** tipi bileşiklerin oluşmadığı anlaşılmıştır. Literatürde bildirilen benzer çalışmalarda da bu tür reaksiyonlardan **85** benzeri bileşiklerin değil, **78-80** benzeri bileşiklerin oluştuğu bildirilmiştir [6].





81-83 Bileşiklerinin oluşum mekanizması da **78-80** bileşiklerine benzer şekilde açıklanabilir (Denklem 34).



5. SONUÇLAR

Literatürde bilinen ve çalışma için gerekli başlangıç bileşikleri olan **70-72** bileşiklerinin öncelikle beş adımlık bir reaksiyonlar dizisi ile elde edildiği bu çalışmada ilk olarak ara ürünler olan **73-75** bileşikleri sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci orijinal bölümünde **73** bileşiği NaOH ile muamele edilerek iki triazol halkası içeren bileşik (**76**) elde edilmiştir. Benzer yapıya sahip bileşik olan **77** bileşiği ise **71** bileşiğinin önce 3-florfenilizotiyosyanat ile etkileştirilmesi ve ardından ortama NaOH ilâvesiyle elde edilmiştir.

Çalışmanın üçüncü orijinal bölümünde ara ürünler ayrı ayrı 4-kloro fenaçil bromür ile etkileştirilmek suretiyle karşılık gelen ve 1,2,4-triazol ve 1,3-tiyazol halkalarının ikisini de içeren biheterosiklik bileşikler (**78-80**) elde edilmiş; yapıları aydınlatılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde ise **73-75** bileşikleri 4-klorofenaçil bromür yerine kloroasetik asit ile muamele edilmiş ve karşılık gelen 1,2,4-triazolil-1,3-tiyazolon türevleri (**81-83**) elde edilmiştir; yapıları aydınlatılmıştır.

Daha önce literatürde bildirilen çalışmada Denklem 31 ve 33 de bildirilen reaksiyonlar 2-hidroksipirazin türevleri için denenmiştir [6]. Bu çalışmada ise 4-amino-1,2,4-triazol türevleri kullanılarak bu yöntemlerin 1,3-tiyazol halkası içeren bileşiklerin sentezi için genel bir yöntem olabileceği kanıtlanmıştır.

Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşikler için elde edilen veriler literatürde bildirilen sonuçlar ile uyum içindedir.

6. ÖNERİLER

Biyolojik aktivitelere sahip çok sayıda 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadizol veya 1,3-tiyazol halkalarını veya bunların birkaçını içeren çok sayıda bileşik bilinmektedir. Bu çalışmada sentezlenen orijinal bileşikler de yapılarında iki adet 1,2,4-tirazol halkası (76 ve 77) veya 1,2,4-triazol halkası ile birlikte 1,3-tiyazol halkası içermektedir (78-83).

Yapı-aktivite ilişkisi göz önüne alındığında bu çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerde de bazı biyolojik aktiviteler beklenmekte olup bu yöndeki çalışmalar devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

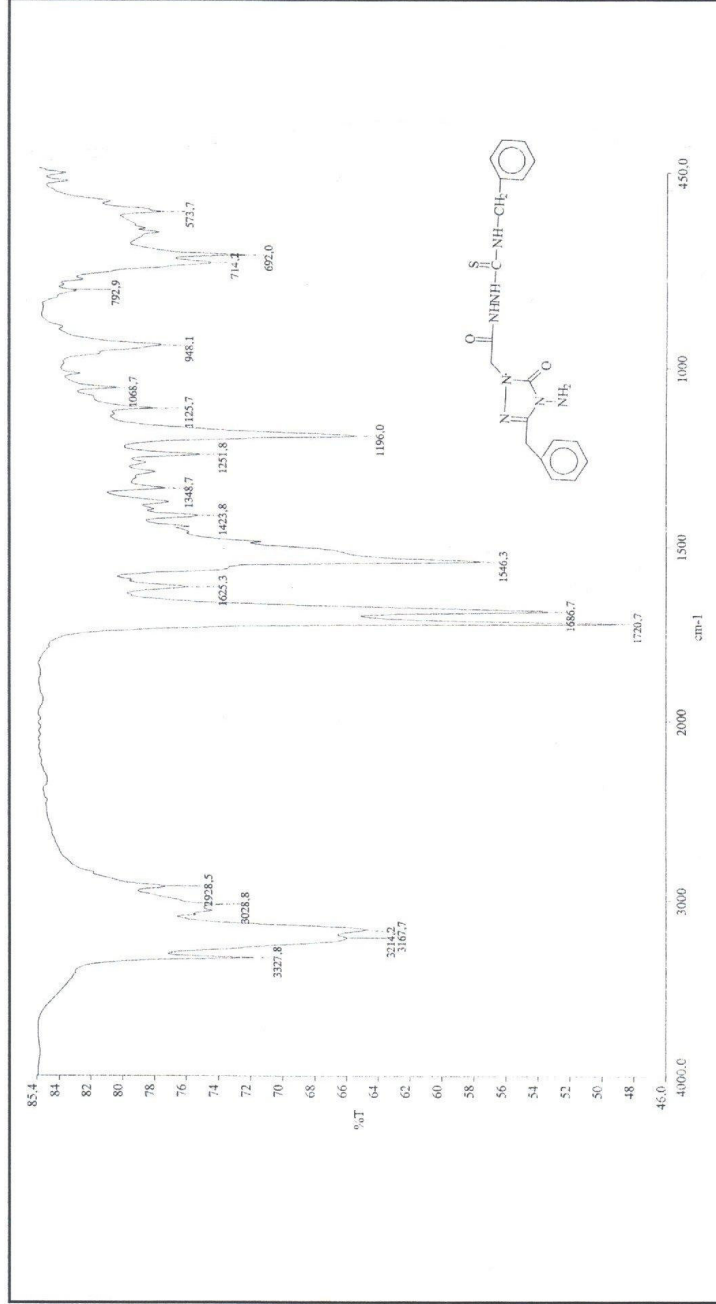
1. Sun, S., Lou, H., Gao, Y., Fan, P., Ma, B., Ge, W. ve Wang, X., Liquid Chromatography-Tandem Mass Spektrometric Method for The Analysis of Fluconazole and Evaluation of The Impact of Phenolic Compounds on The Concentration of Fluconazole in *Candia Albicans*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 34 (2004) 1117-1124.
2. Verreck, G., Six, K., Mooter, G. V., Baert, L., Peeters, J., Brewster, M. E., Characterization of Solid Dispersions of Itraconazole and Hydroxypropylmethylcellulose Prepared by Melt Extrusion-part 1, International Journal of Pharmaceutics, 251 (2003) 165-174.
3. Shafiee, A., Naimi, E., Mansobi, P., Foroumadi, A. ve Shekari, M., Syntheses of Substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles, J. Heterocyclic Chem., 32 (1995) 1235-1239.
4. 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.
5. Amir, M., 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.
6. 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.
7. Dolezal, M., Jampilek, J., Asicka, Z., Kunes, J., Buchta, P. ve Vichova, P., Substituted 5-Aroylpyrazine-2-carboxylic Acid Derivatives: Synthesis and Biological Activity, II Farmaco, 58 (2003) 1105-1109.
8. Rostoda, S., A., F., Shalaby, M., A. ve El-Demellawy, A., Polysubstituted Pyrazoles, part 5. Synthesis of New 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide Analogs and Some Derived Ring Systems. A Novel Class of Potential Antitumor and Anti-HCV Agents, Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 959-974.
9. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z., A., Erol, K. Ve Kiliç, F., S., Synthesis and Analgesic Activity of Some Triazoles and Triazolothiadiazines, II Farmaco, 54 (1999) 218-223.
10. Kolavi, G., Hedge, V., Khazi, I, A. ve Gadad P., Synthesis and Evaluation of Antitubercular Activity of Imidazo[2,1-b]thiadiazolo Derivatives, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 3069-3080.

11. Holla, B., S., Sarojini, B., K., Sooryanarayana, R., Akberali, P., M., Kumari, N., S. Ve Shetty, V., Synthesis of Some Halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiazines and Their Antibacterial and Anticancer Screening Studies-Part I, II Farmaco, 56 (2001) 565-570.
12. Holla, B., S., Poorjary, 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.
13. Collin, X., Sauleau, A. ve Coulon, J., 1,2,4-Triazolo Mercapto and Aminonitriles as Potent Antifungal Agents, Bioorg. Med. Chem., 13 (2003) 2601-2605.
14. Turan-Zitouni, G., Sıvacı, M., Kılıç, F. S. ve Erol , K., Synthesis of Some Triazolyl-antipyrine Derivatives and Investigation of Analgesic Activity, Eur. J. Med. Chem., 36 (2001) 685-689.
15. Karakuş, S. ve Rollas, S., Synthesis and Antituberculosis Activity of New N-Phenyl-N'-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas, II Farmaco, 57 (2002) 577-581.
16. Kilburn, J., P., Lau, J., ve Jones, R., C., F., 1,3,4-Oksadiazole formation ; a Novel Solid Support Strategy , Tetrahedron Letters, 42 (2001) 2583-2586.
17. Demirbaş, A., A Convenient Synthesis of 3,6-Disubstituted-1,4-Dihydro-[1,2,4,5] Tetrazines and Preparation of New Acetic Acid Derivatives Containing 5-Oxo-4-Phenylamino-4,5-Dihydro [1,2,4] Triazole, Turk J Chem, 28 (2004) 311-323.
18. Vainilavicius , P., Smicius, R., Jakubkiene, V., Tumkevicius, S., Synthesis of 5-(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its Reactions with Polyfunctional Electrophiles, Monatshefte für Chemie Chemical Monthly, 132, 825-831 (2001).
19. Almasirad, A., Tabatabai, S. A., Faizi, M., Kebriazeezadeh, A., Mehrabi, N., Dalvandi, A., Shafiee, A., Synthesis and Anticonvulsant Activity New 2-Substituted-5-[2-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles, Bioorg. Med. Chem., 14 (2004) 6057-6059.
20. Demirbaş, N., 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.
21. Zilembo, N., Bajetta, E., Bishisao, E., Martinetti, A., La Torre, I., Bidoli, Paolo., Longarini, R., Portale, T., Seregna, E., Bombardieri, E., The Estrogen Suppression After Sequential Treatment with Formestane in Advanced Breast Cancer Patients, Biomedicine Pharmacotherapy, (2004).

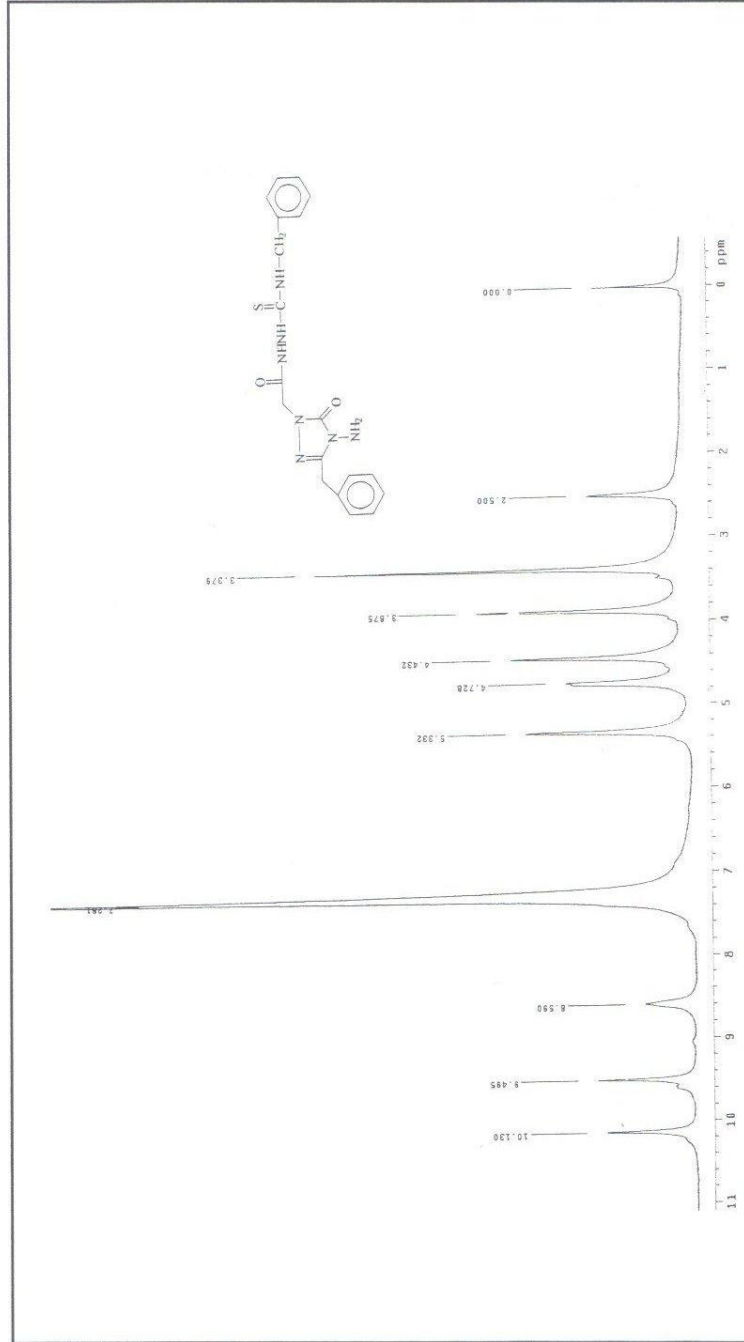
22. Demirbas, N., Uğurluoğlu, R., Demirbaş, A., Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylideneamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones and 3-Alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 3717-3723.
23. Demirbas, N., Uğurluoğlu, R., Synthesis and Antitumor Activities of Some New 4-/1-Naphthylideneamino)- and 4-(1-Naphtylmethylamino)-1,2,4-Triazole-5-one Derivatives, Turk J. Chem., 28 (2004) 679-690.
24. Demirbas, N., Synthesis and Characterization of New Triheterocyclic Compounds Consisting of 1,2,4-Triazol-3-one, 1,3,4-Thiadiazole and 1,3,4-Oxadiazole Rings, Turk J. Chem., 29 (2005) 125-133.
25. Demirbas, N., Demirbas, A. ve Karaoğlu, Ş. A., Synthesis and Biological Activities of New 1,2,4-Triazol-3-one Derivatives, Russian J. of Bioorg. Chem. 4 (2005) 387-397.
26. Vazzana, I., Terranova, E., Mattioli, F. Ve Sparato, F., Aromatic Schiff Bases and 2,3-Disubstituted-1,3-thiazolidin-4-one Derivatives as Antinflammatory Agents, ARKIVOC, v (2004) 364-374.
27. Küçükgülzel, G., Kocatepe, A., De Clercq, E., Şahin, F. Ve Güllüce, Synthesis and Biological Activities of 4-Thiazolidiones, Thiosemicarbazide Derived from Diflunisal Hydrazide, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 353-359.
28. Ram, V., J., Vlietinck, A., J., 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. Heterocyclic Chem., 25 (1988) 253-259
29. Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Aline, P. ve Chenault, J., Synthesis and Hypoglycemic Evaluation of Substitued Pyrozole-4-Carboxylic Acids, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (2002) 2105-2108.
30. Ghorab, M. M., El-Sharief, A.M.Sh., Ammar, Y. A., Mohamed, Sh. I., Synthesis and Radiation Stability of Novel Biologically Active Sulfur Compounds Derived From 1,2-Bis(4-amino-5-mercapto-s-triazol-3-yl)ethane, Il Farmaco 55 (2000) 354-361.
31. Demirbaş, N., Demirbaş, A., Karaoğlu, 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 2005 (i) 75-91.
32. Labanauskas, L., Udranaite, E., Gaidelis, P. ve Brukstus, A., Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol Derivatives Exhibiting Anti-inflammatory Activity, Il Farmaco, 59 (2004) 255-259.
33. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A. ,Erol, K., Kiliç, F.S., Synthesis and Analgesic Ativity of Some Triazoles and Triazolothiadiazines, Il Farmaco 54 (1999) 218-223.
34. İkişler, A. İkişler, A. A., Demirbas, N., A Convenient Synthesis of 4-Amino-3,5-dialkyl-4H-1,2,4-triazoles, J. Het. Chem., 33 (1996) 1765-1769.

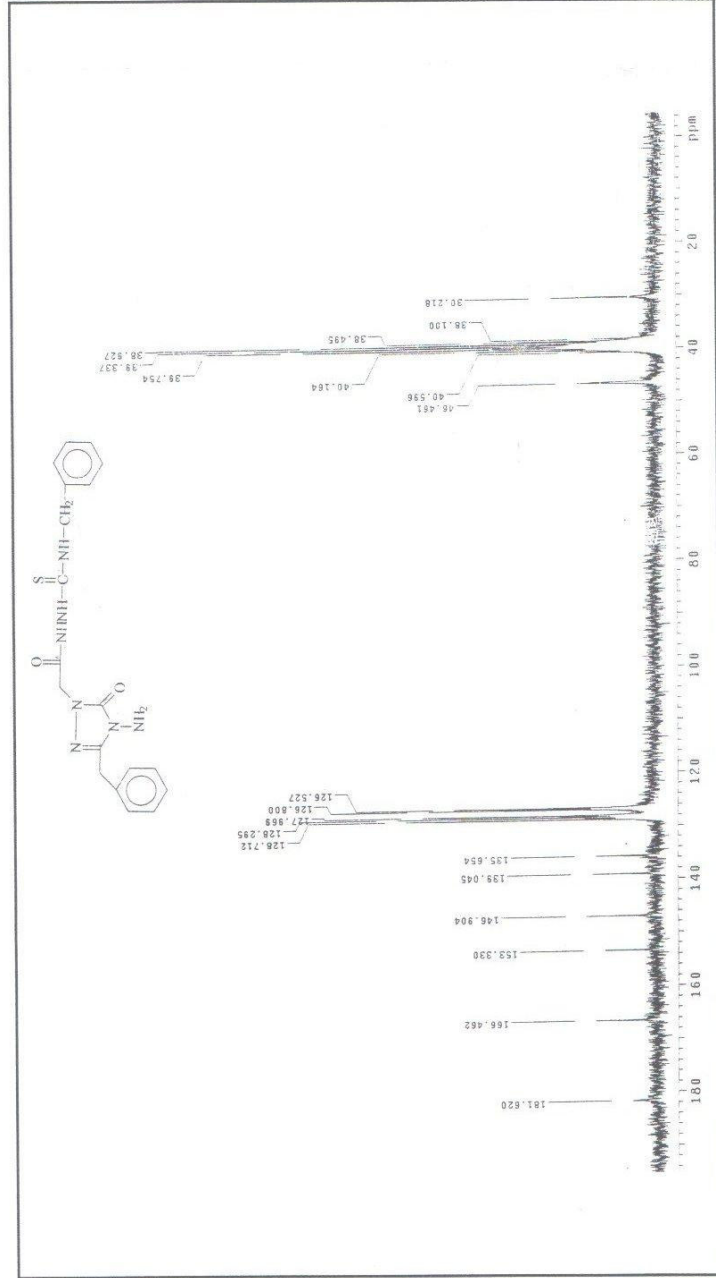
35. Demirbaş, N., Synthesis and characterization of new triheterocyclic compounds consisting of 1,2,4-triazol-3-one, 1,3,4-thiazole and 1,3,4-oxadiazole rings, Turk. J. Chem., 29 (2006) 125-133.

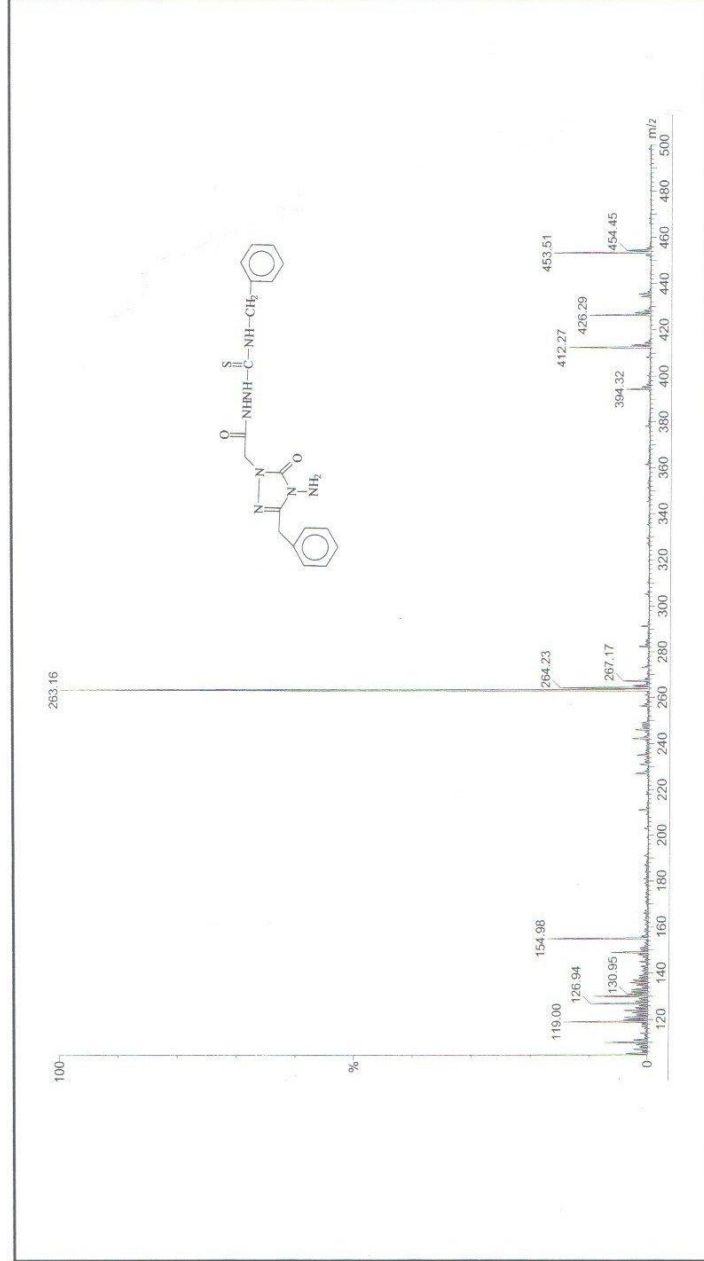
8. EKLER



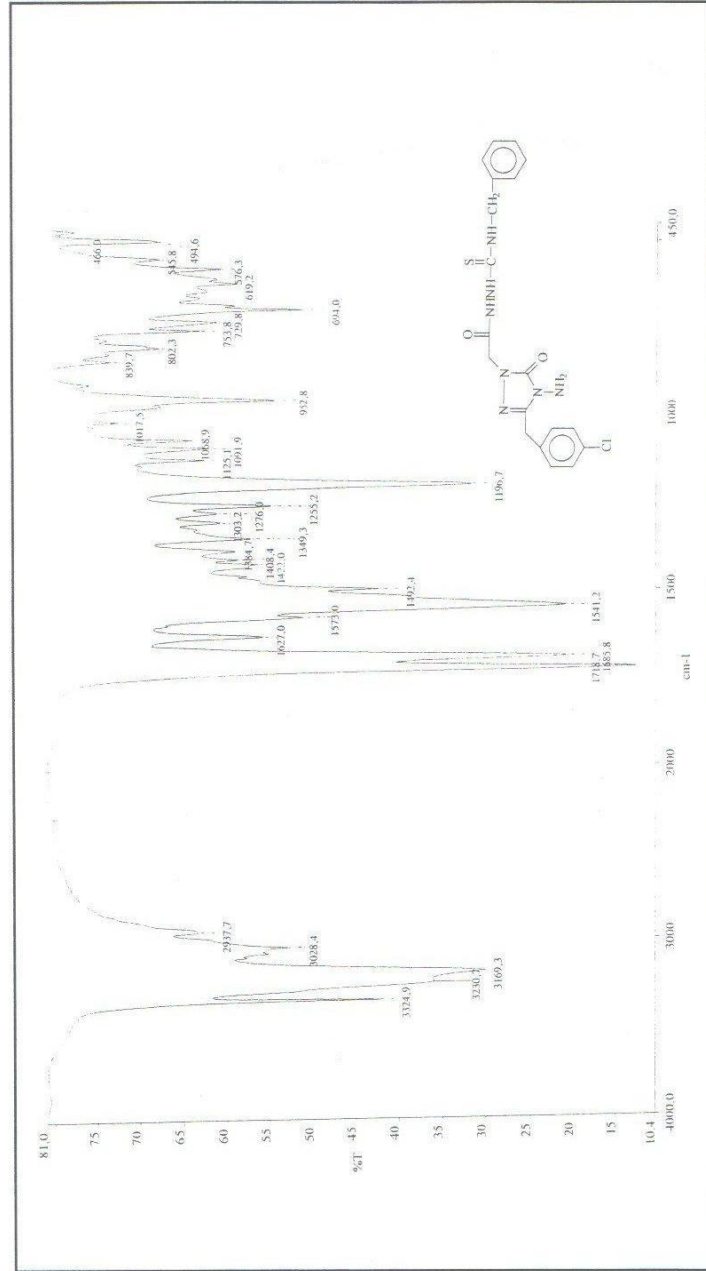
Ek Şekil 1. 73 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 2. 73 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

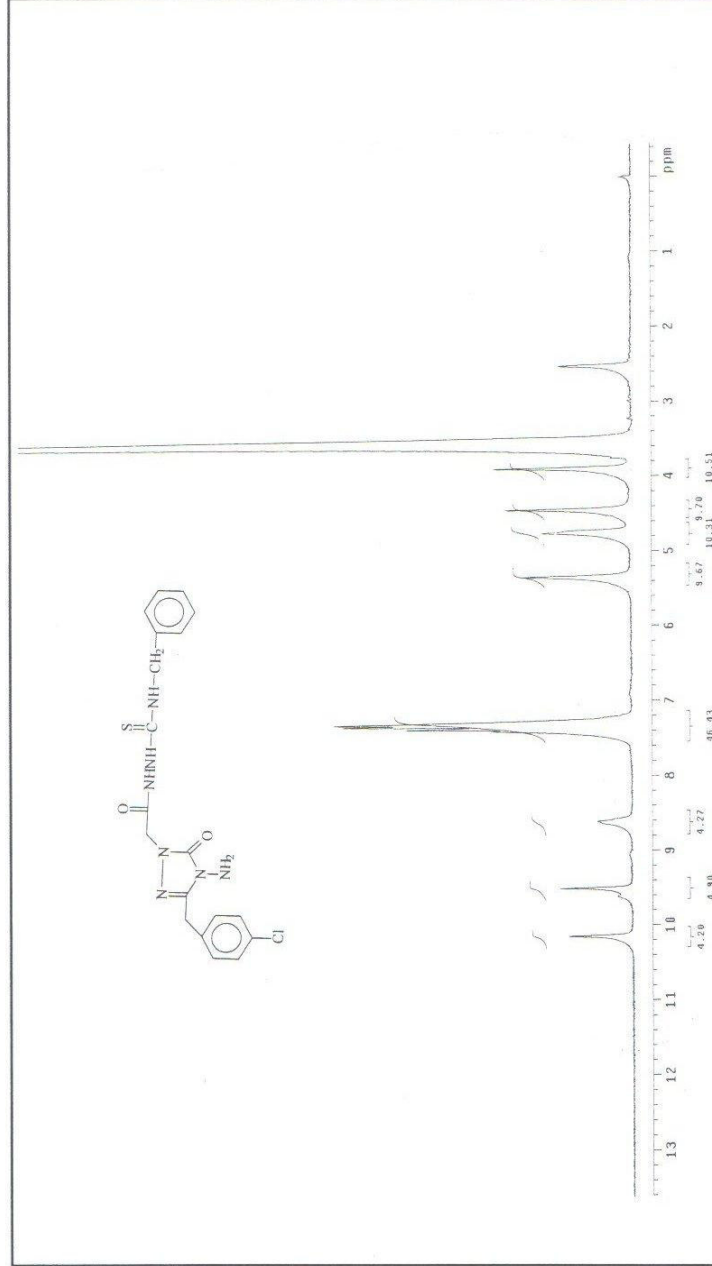
Ek Şekil 3. 73 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

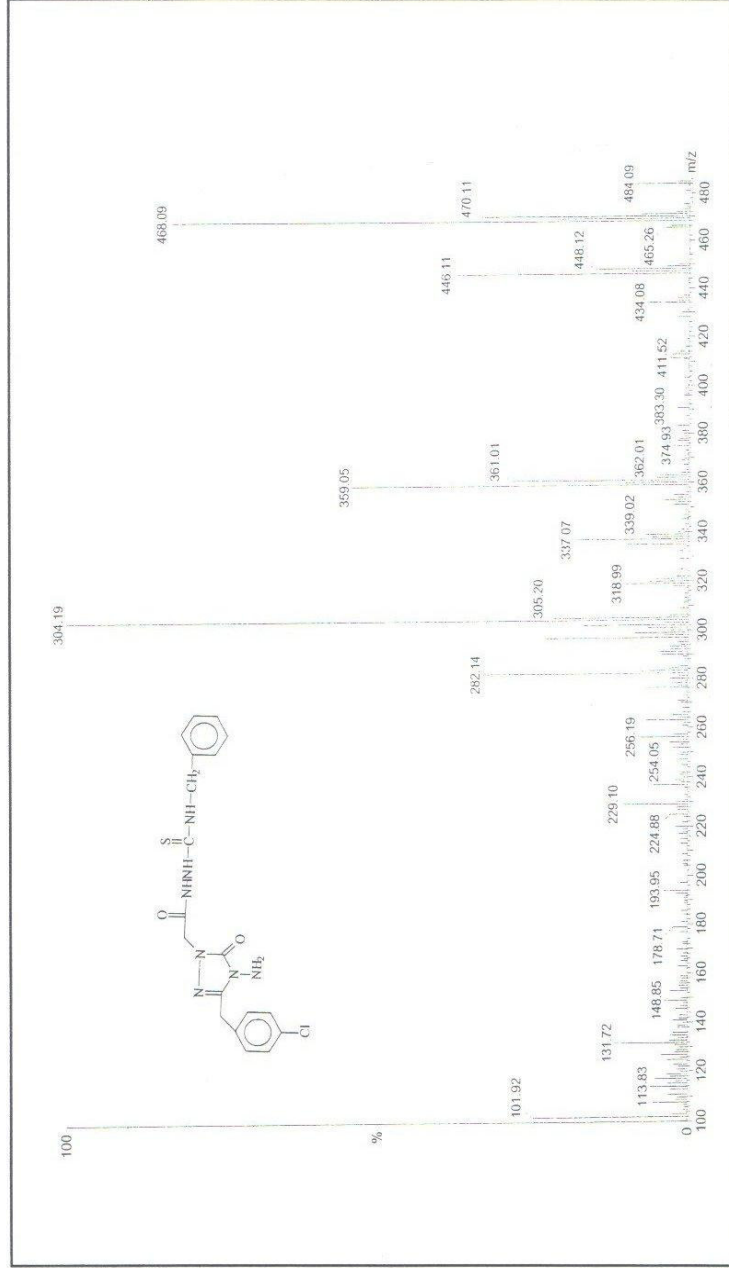


Ek Şekil 4. 73 Bileşiminin Kütle spektrumu

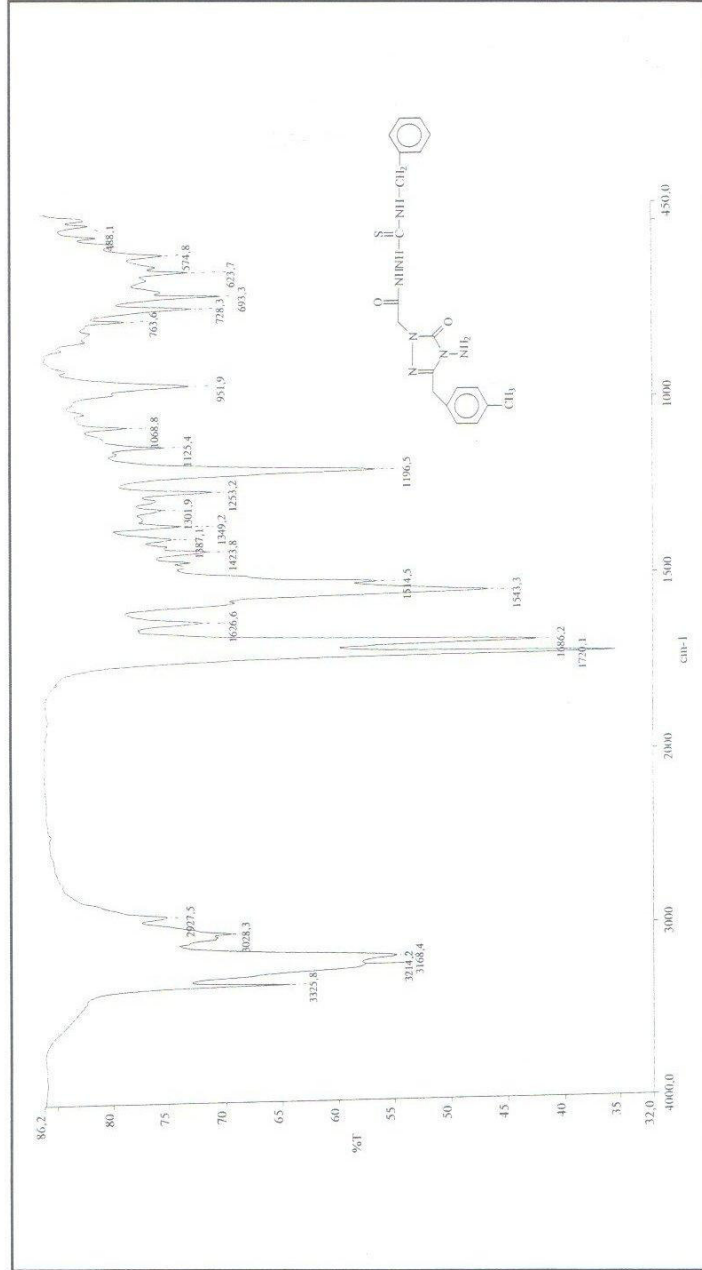


Ek Şekil 5. 74 Bileşiğinin IR spektrumu

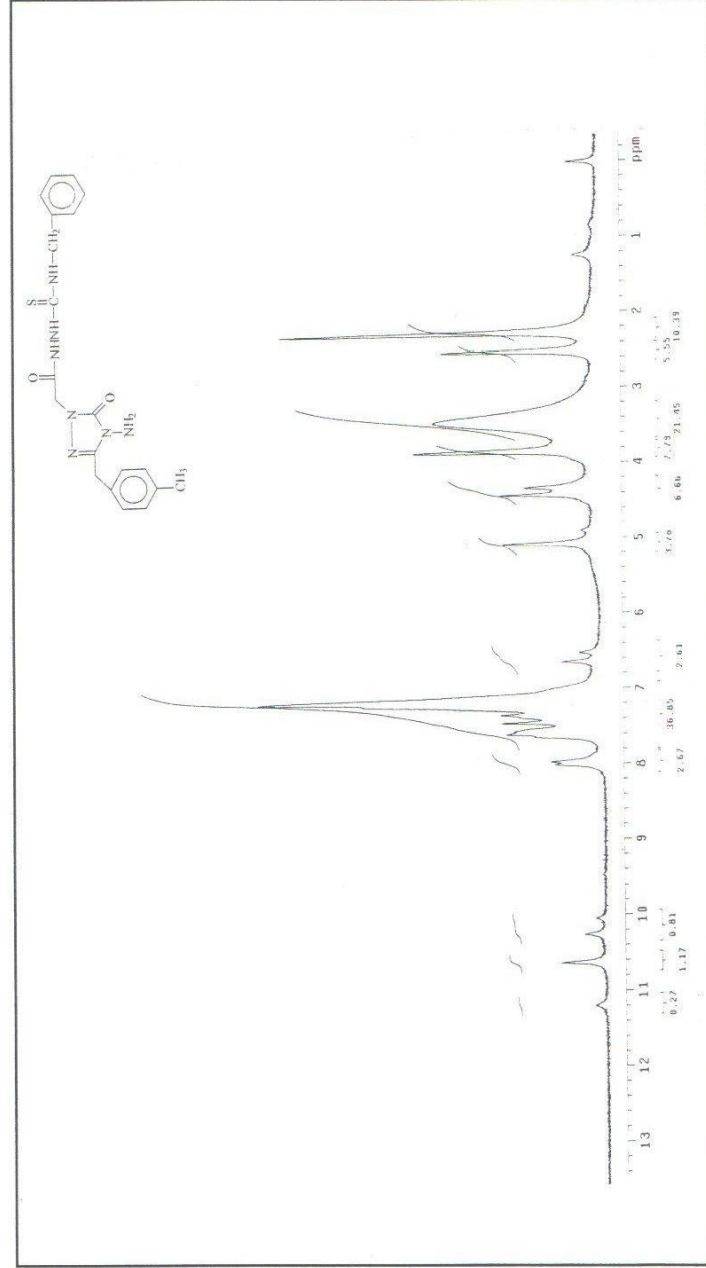
Ek Şekil 6. 74 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

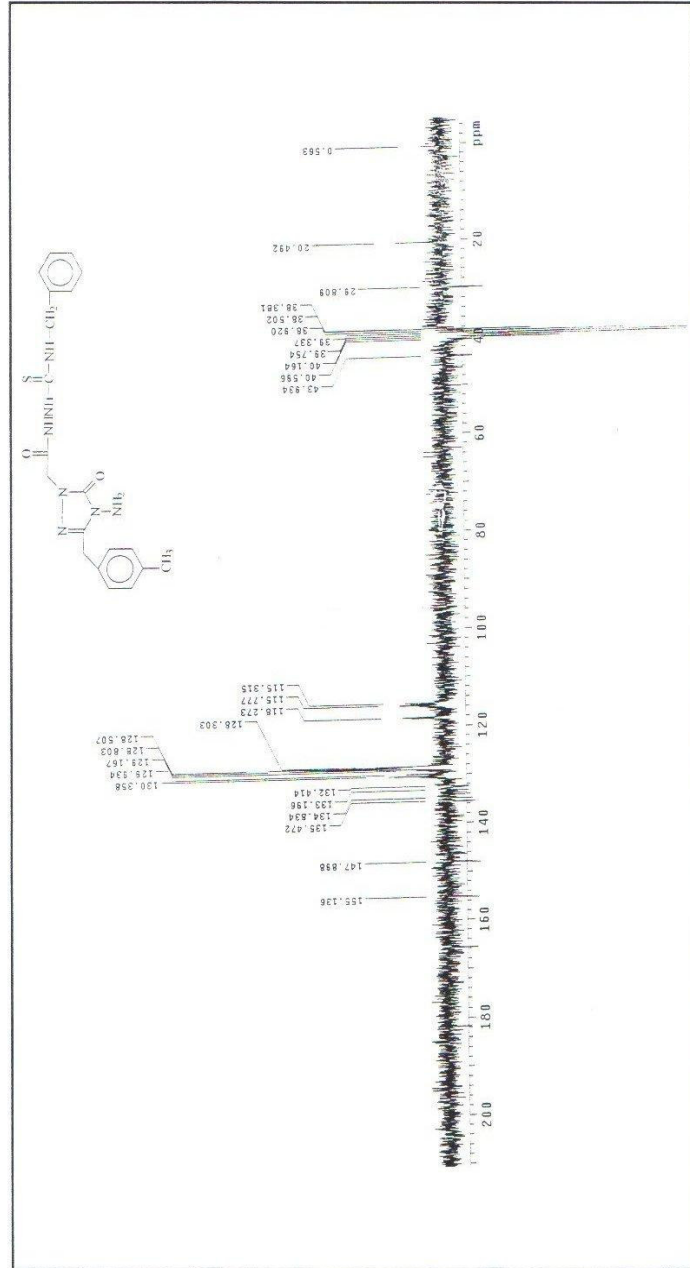


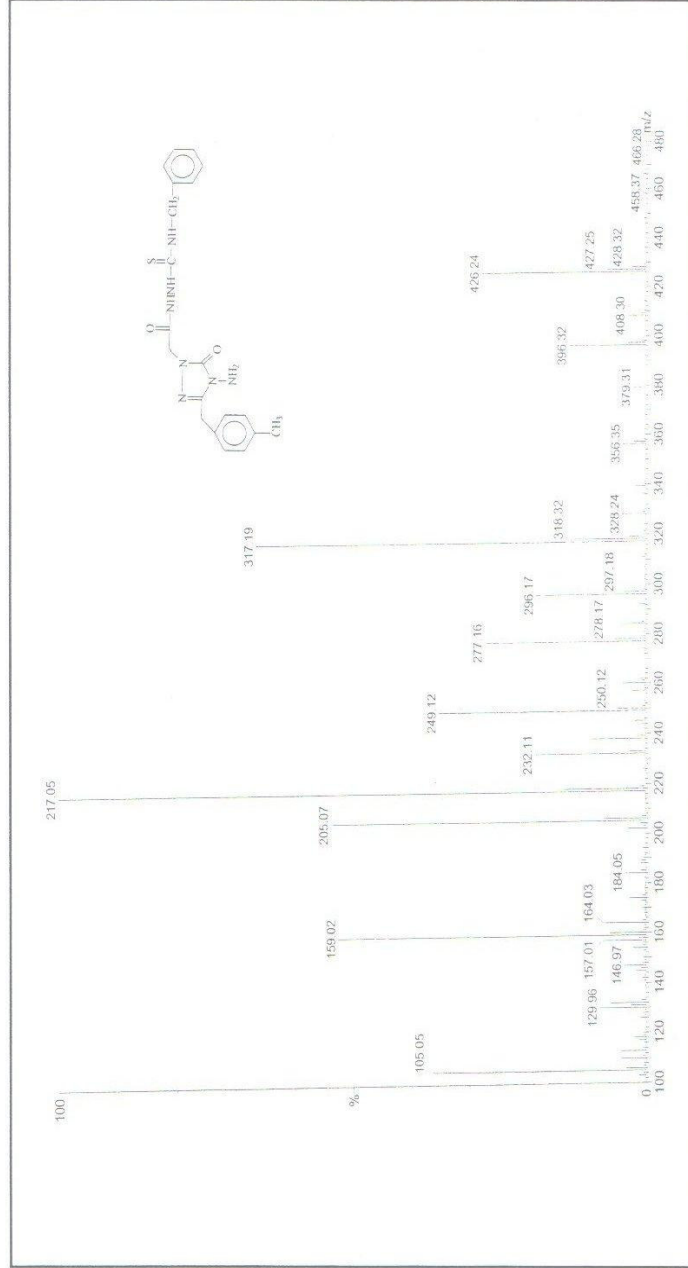
Ek Şekil 7. 74 Bileşiğinin Kütle spektrumu



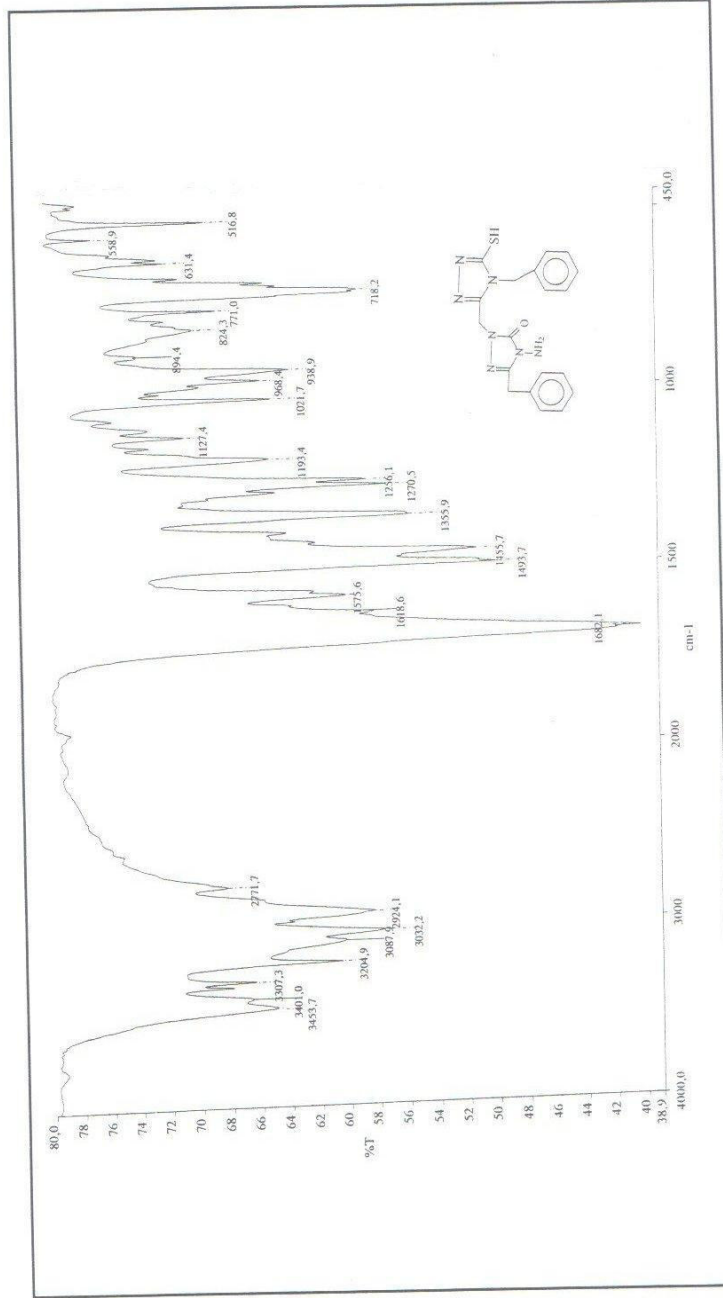
Ek Şekil 8. 75 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 9. 75 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

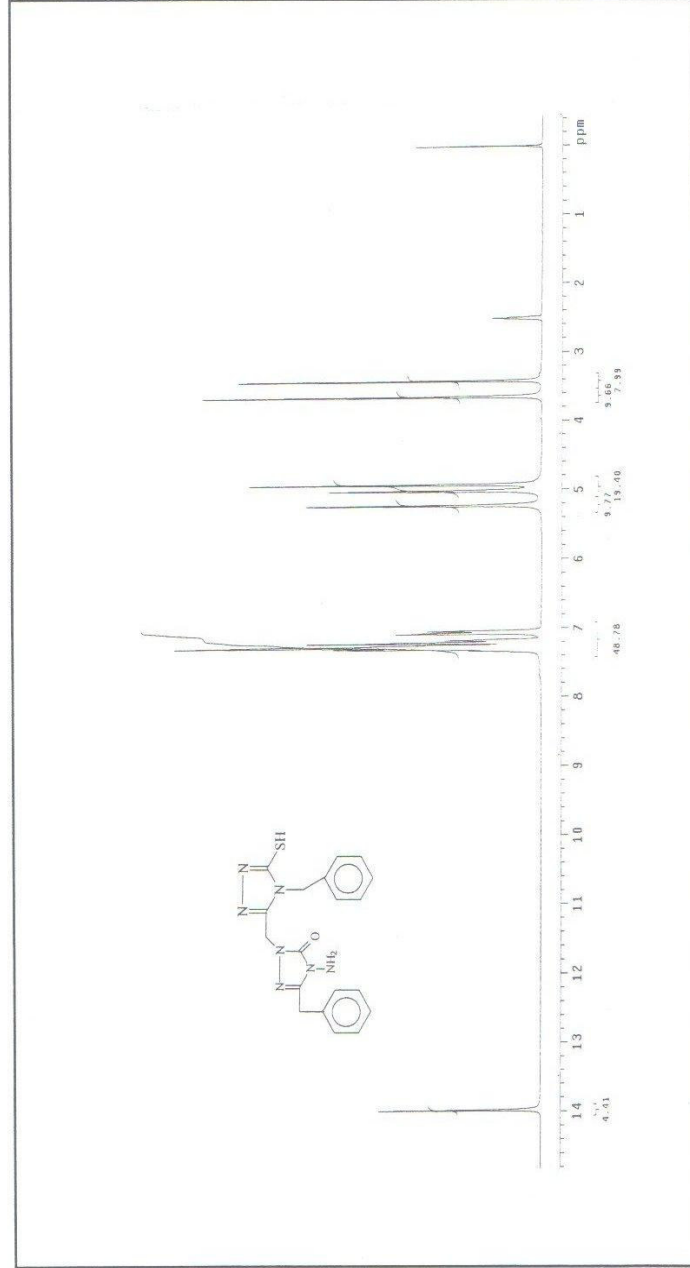
Ek Şekil 10. 75 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

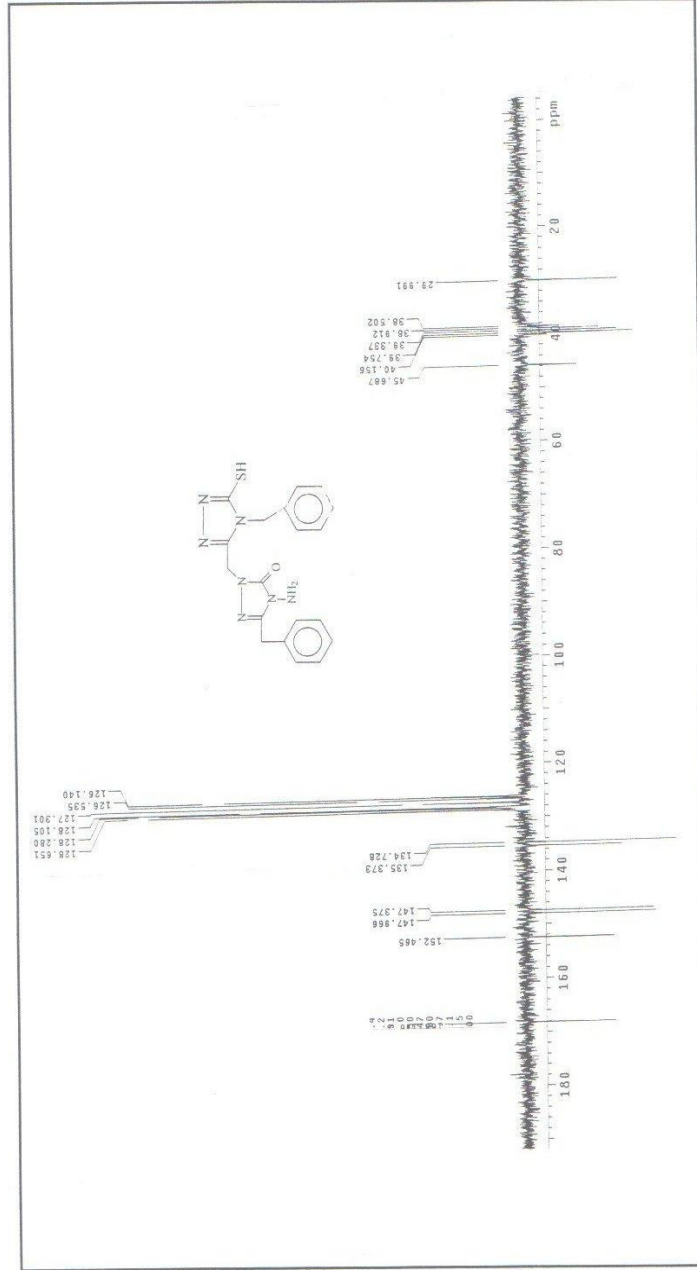


Ek Şekil 11. 75 Bileşiminin Kütle spektrumu

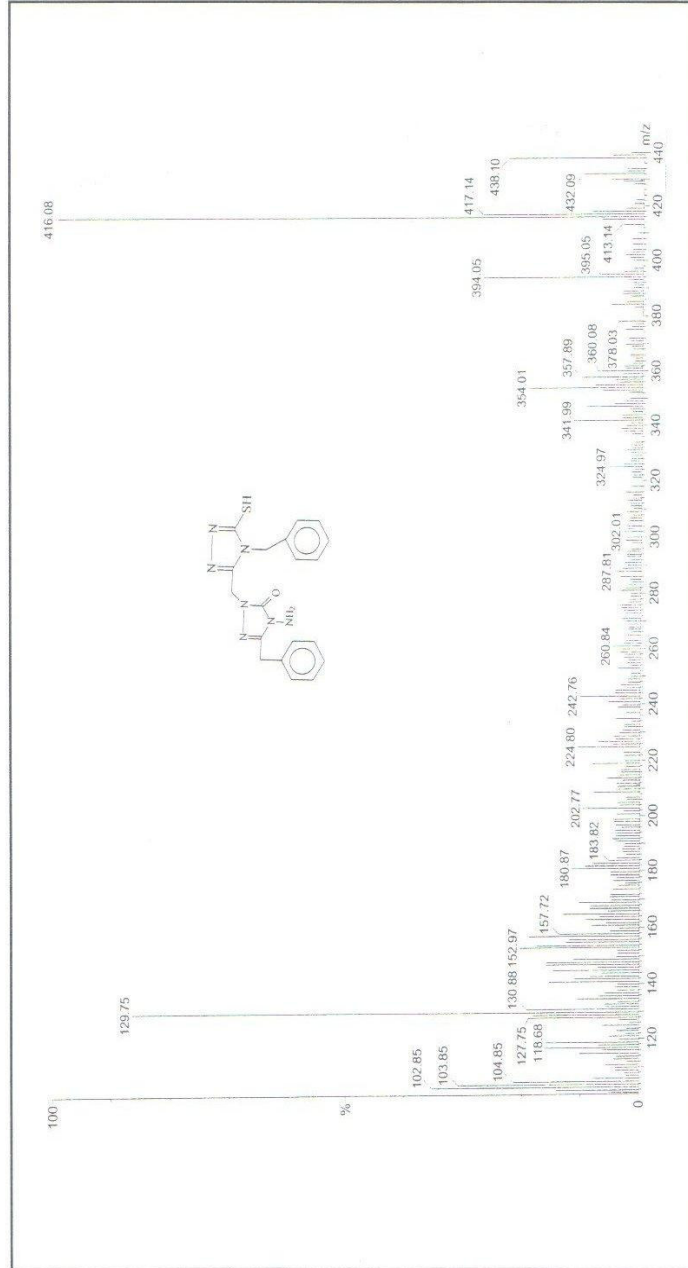


Ek Şekil 12. 76 Bileşiğinin IR spektrumu

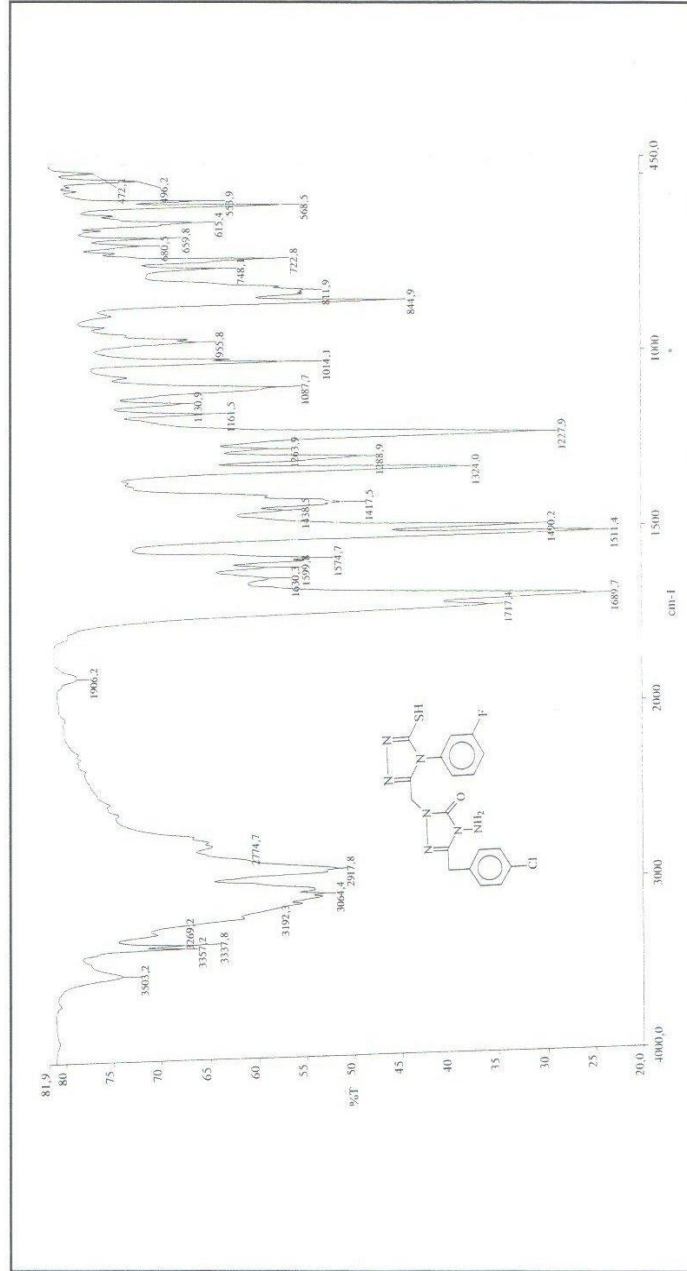
Ek Şekil 13. 76 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



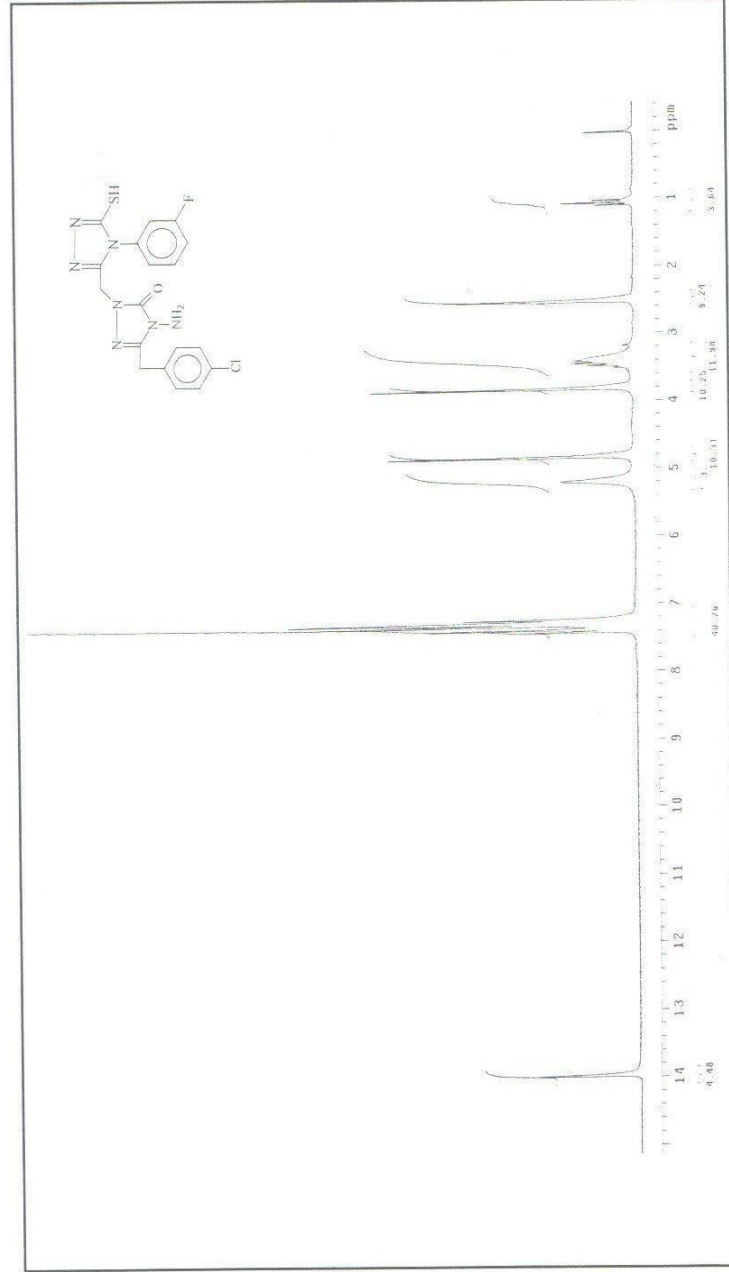
Ek Şekil 14. 76 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

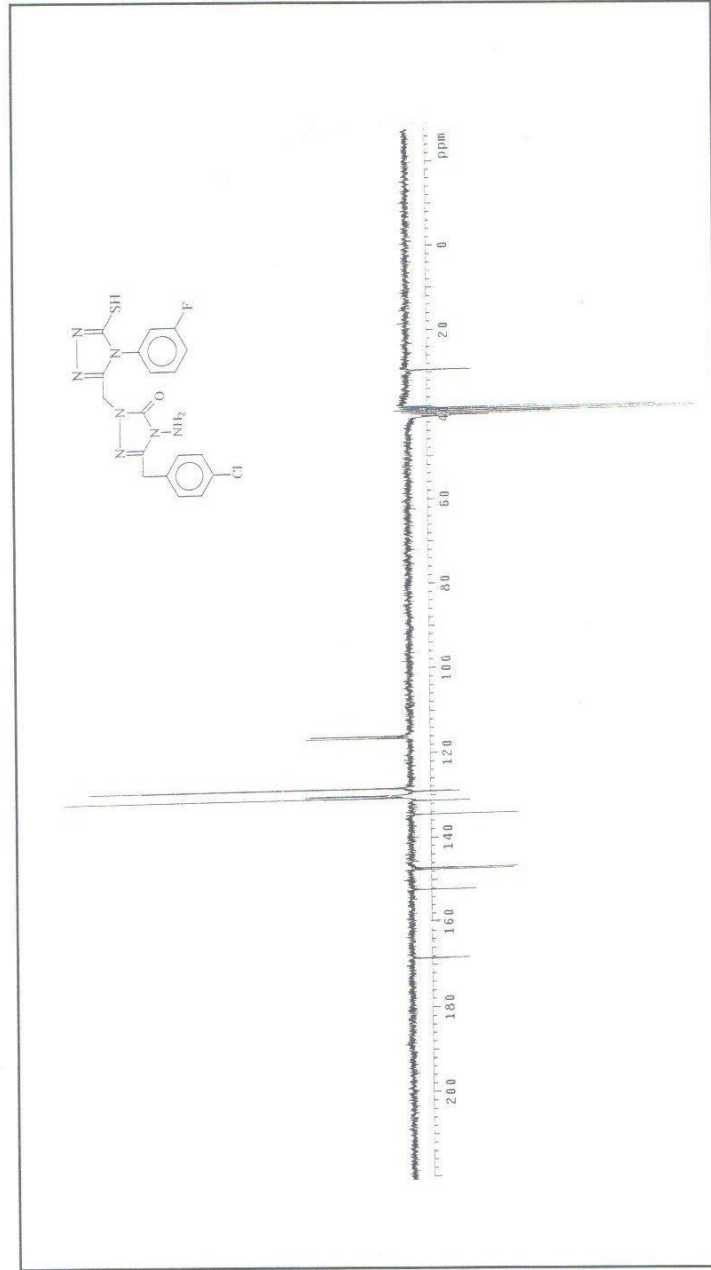


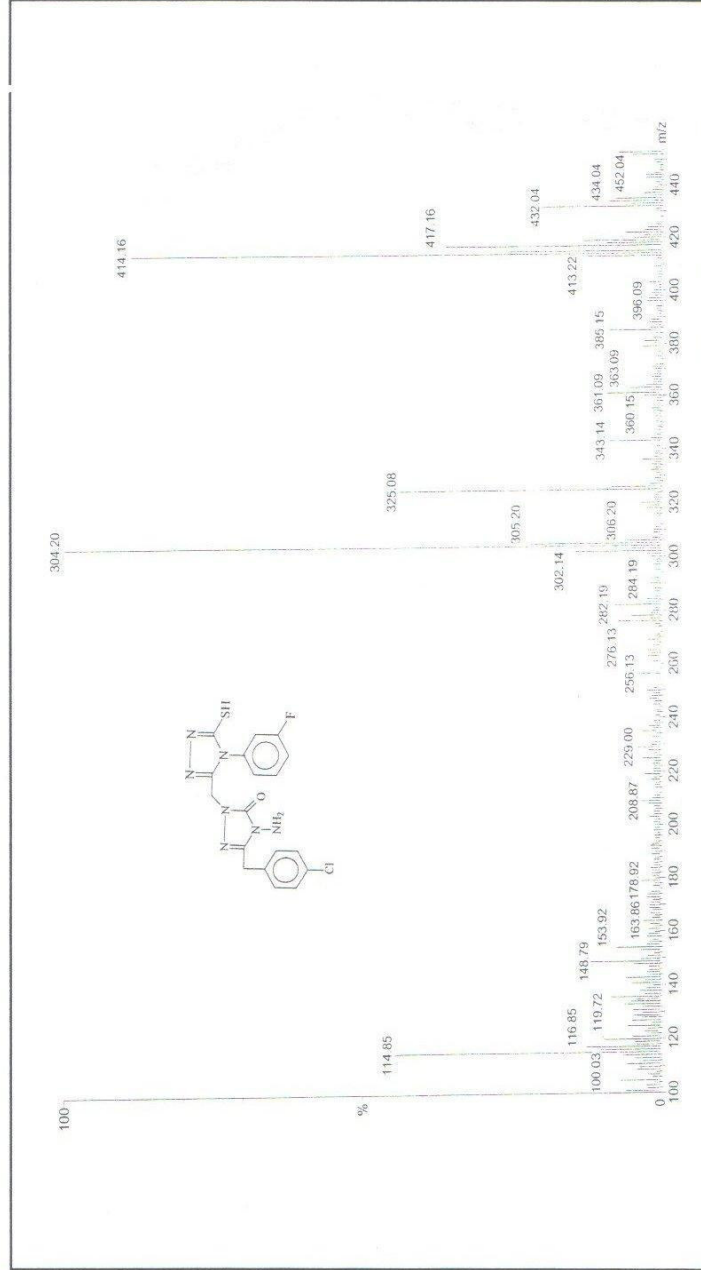
Ek Şekil 15. 76 Bileşiğinin Kütle spektrumu



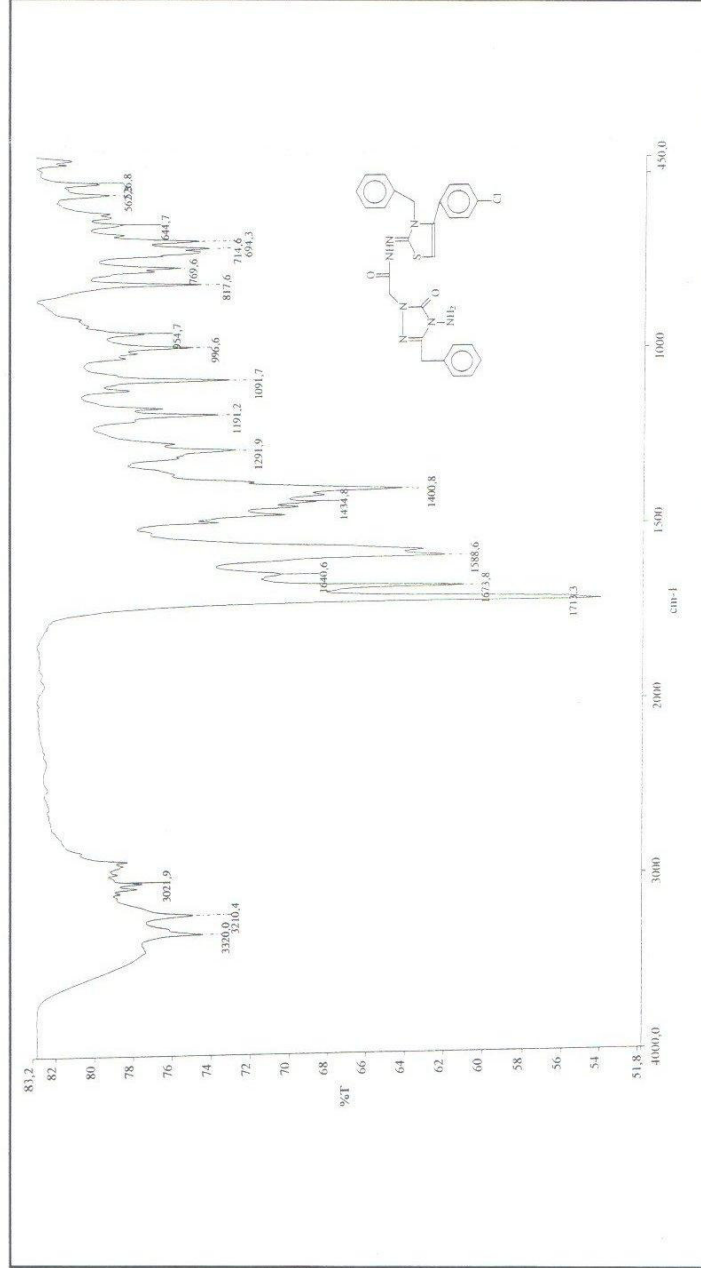
Ek Şekil 16. 77 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 17. 77 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

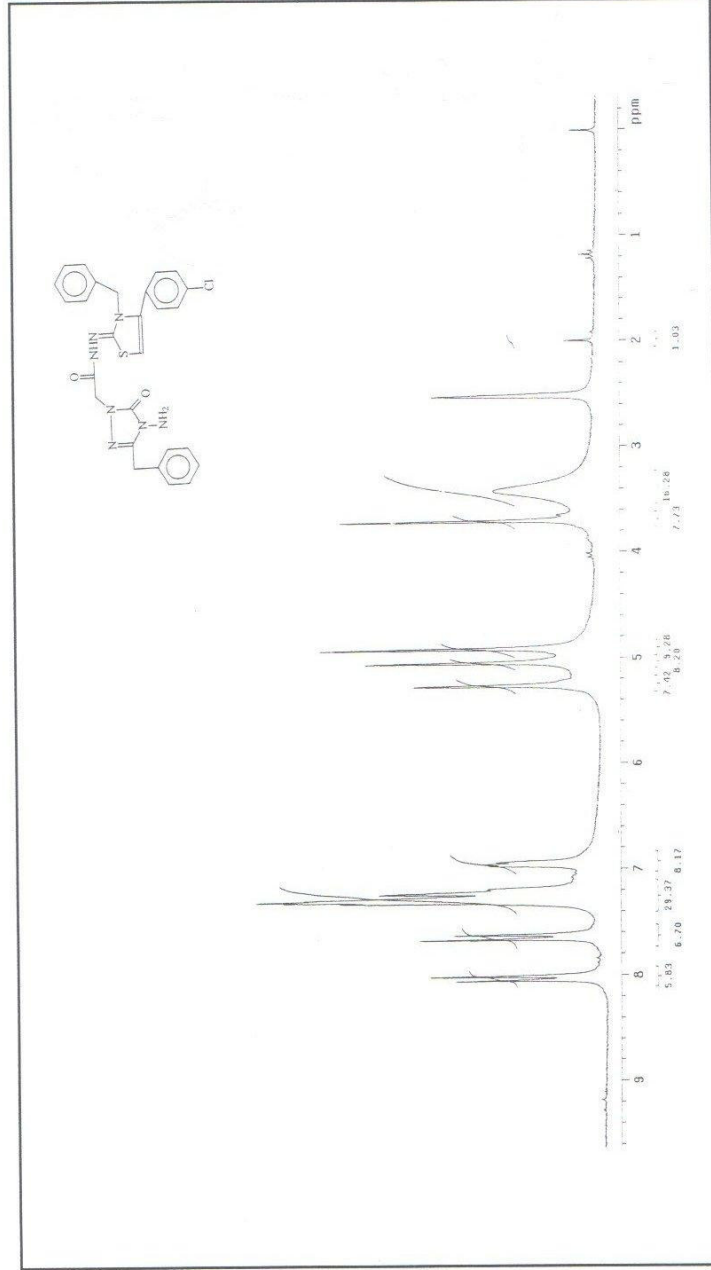
Ek Şekil 18. 77 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

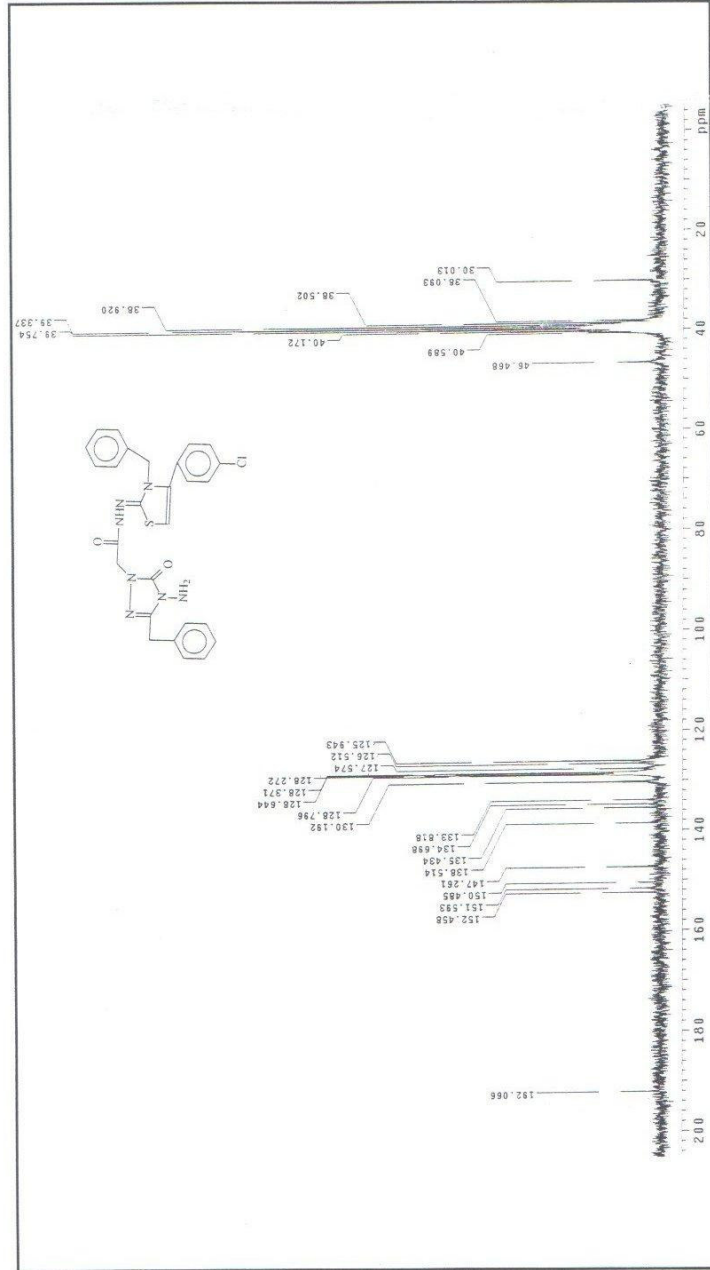


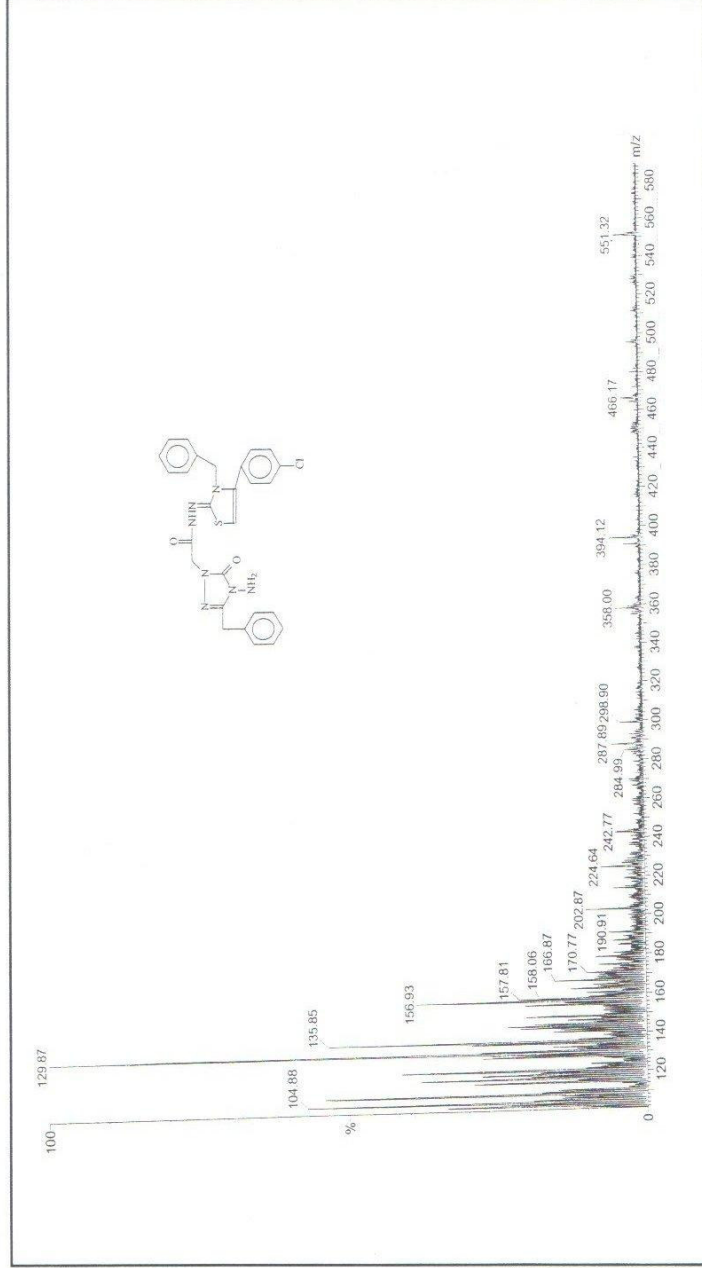
Ek Şekil 19. 77 Bileşiğinin Kütle spektrumu



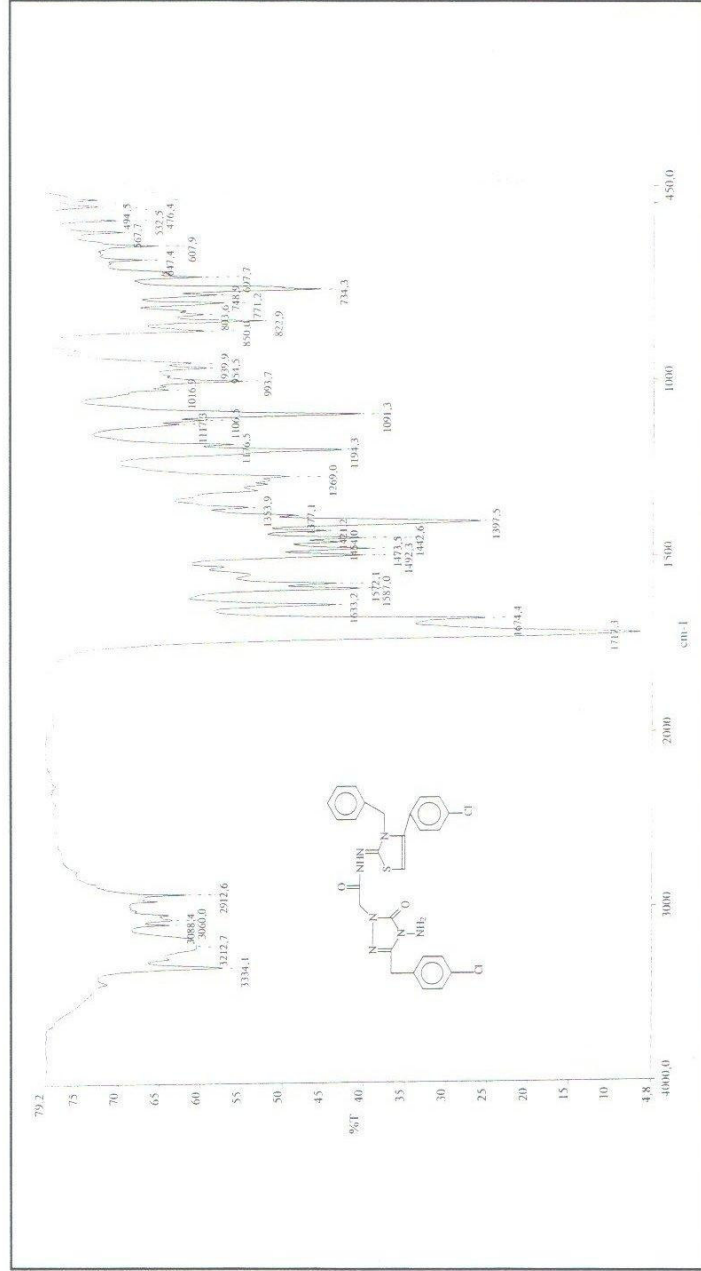
Ek Şekil 20. 78 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 21. 78 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

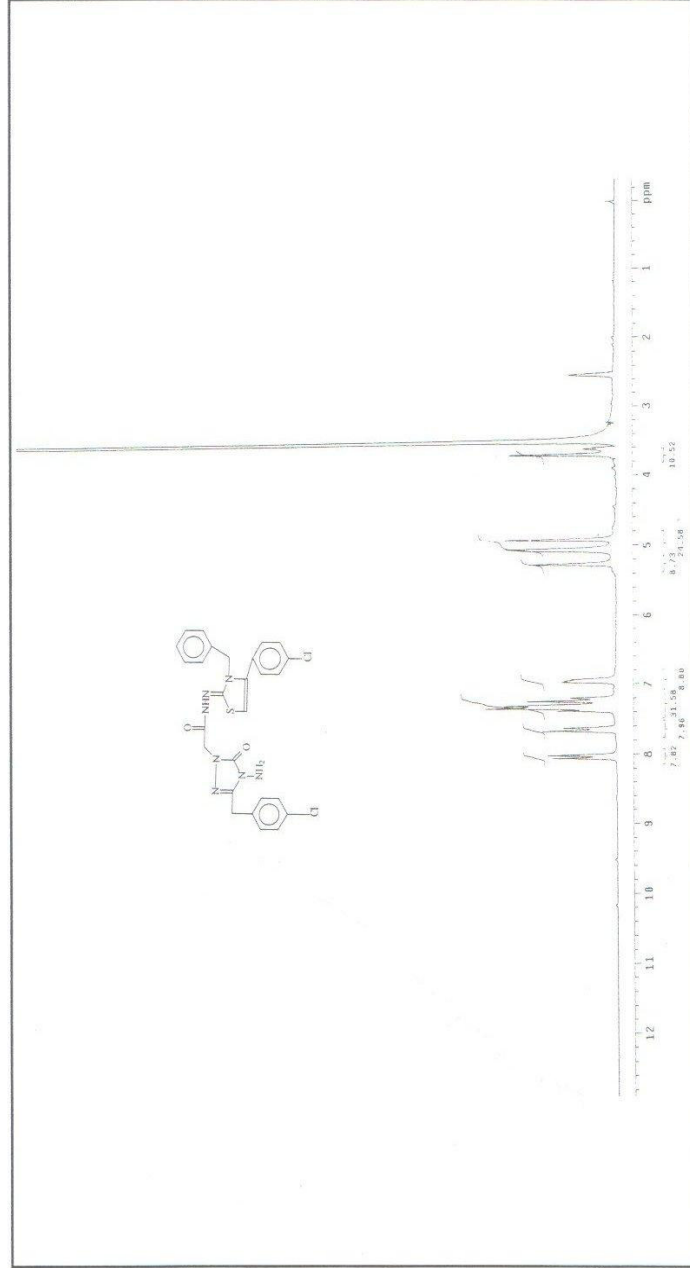
Ek Şekil 22. 78 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

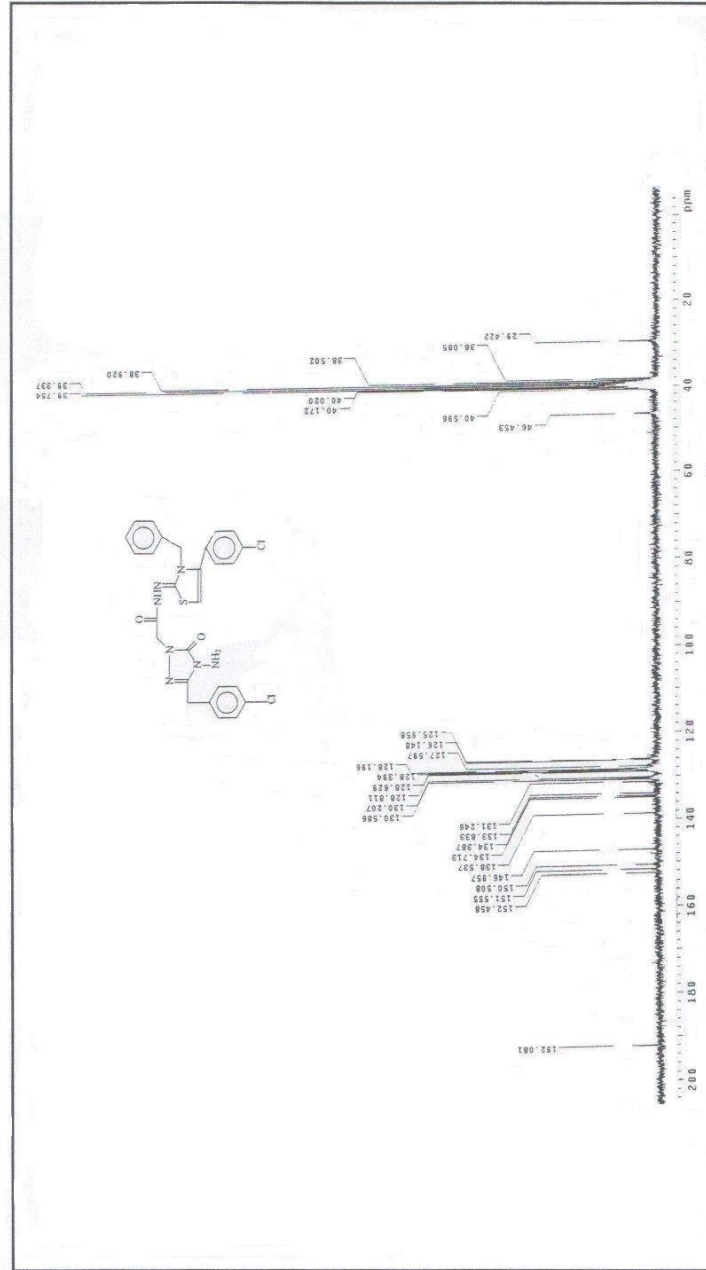


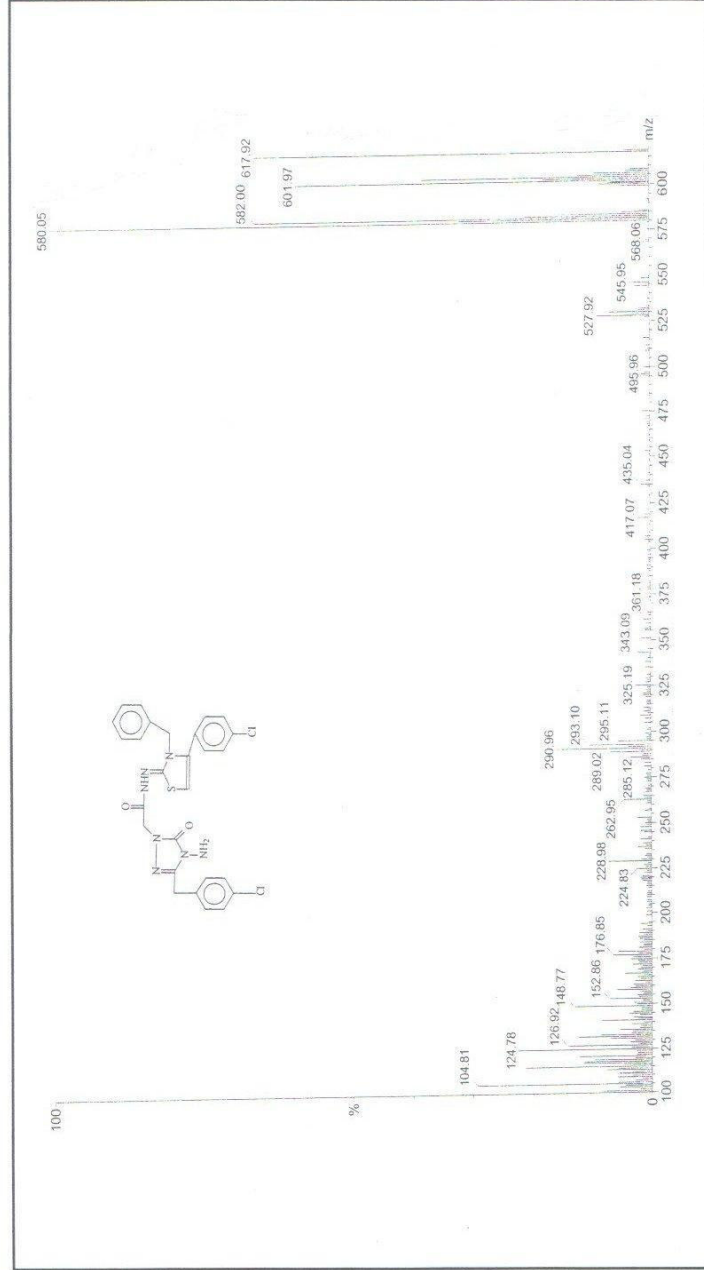
Ek Şekil 23. 78 Bileşiğinin Kütle spektrumu



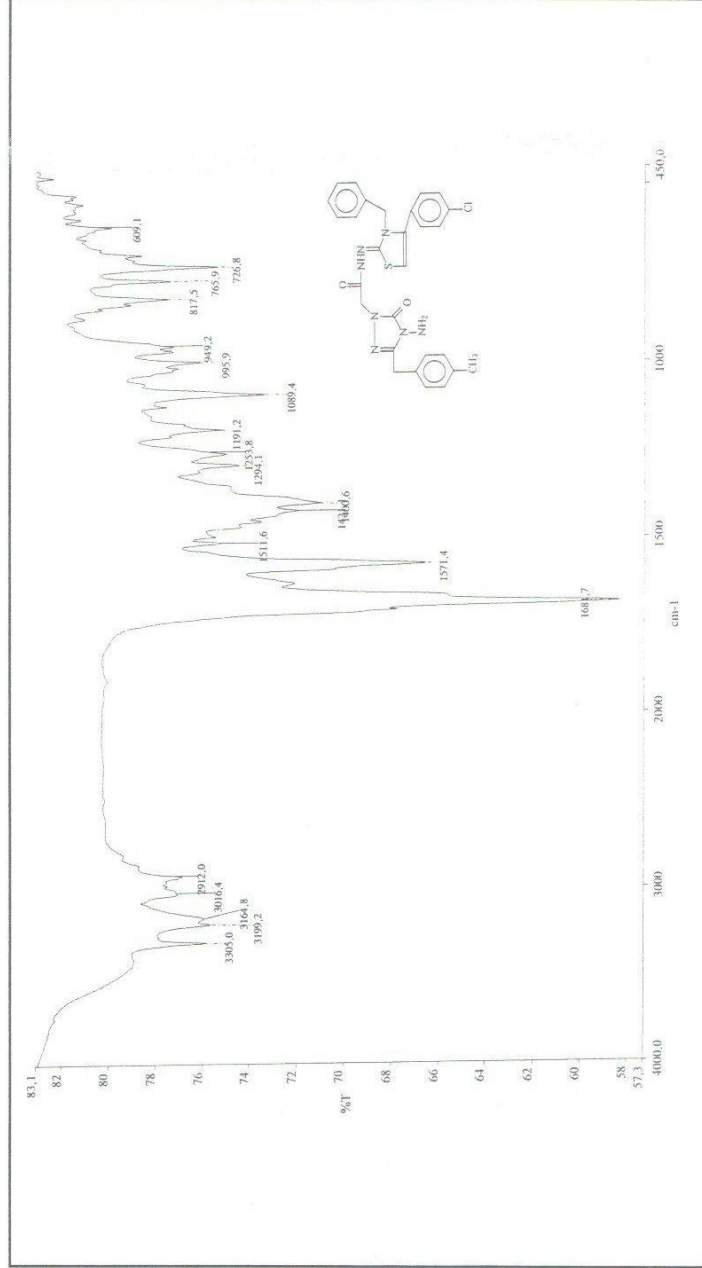
Ek Şekil 24. 79 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 25. 79 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

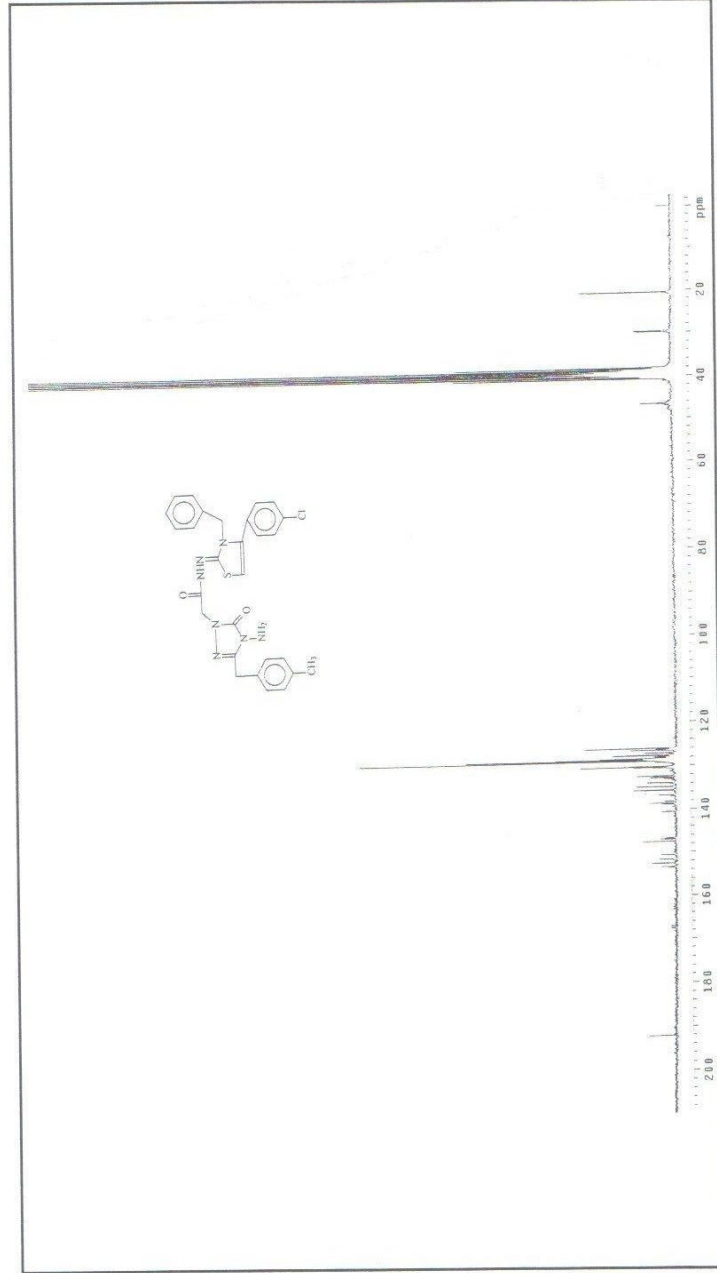
Ek Şekil 26. 79 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



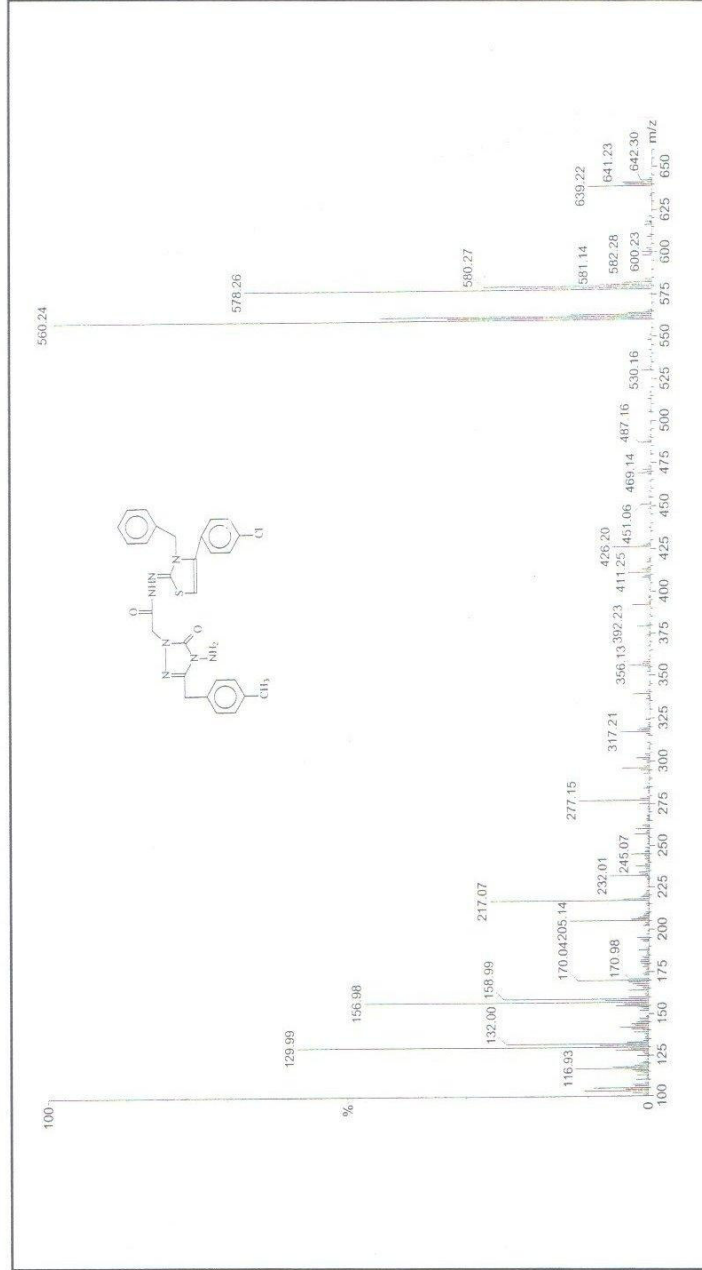
Ek Şekil 27. 79 Bileşiğinin Kütle spektrumu



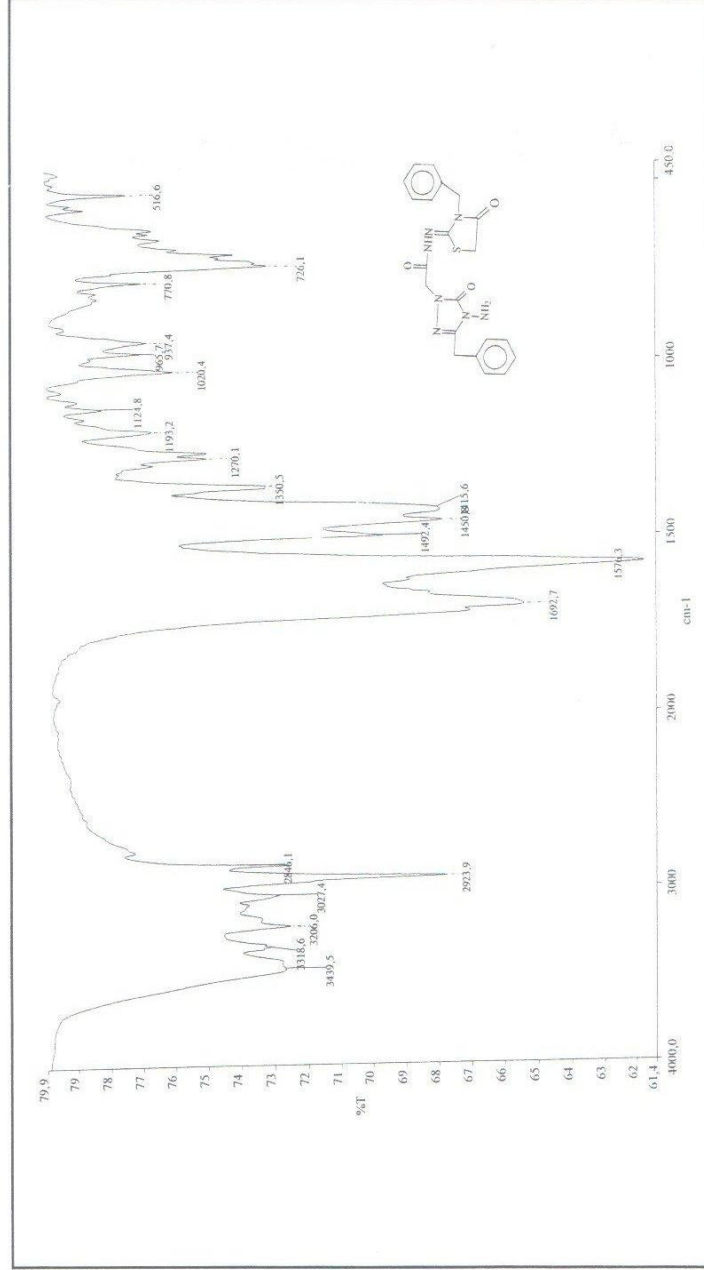
Ek Şekil 28. 80 Bileşiğinin IR spektrumu



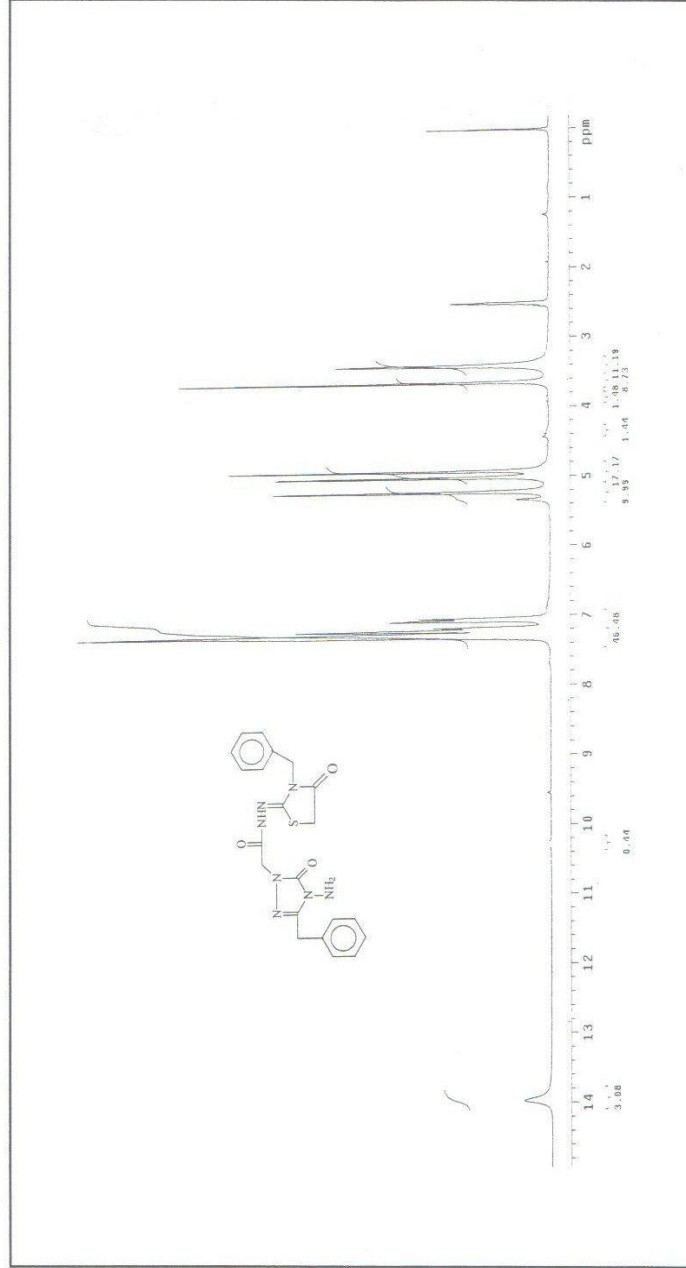
Ek Şekil 30. 80 Bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu

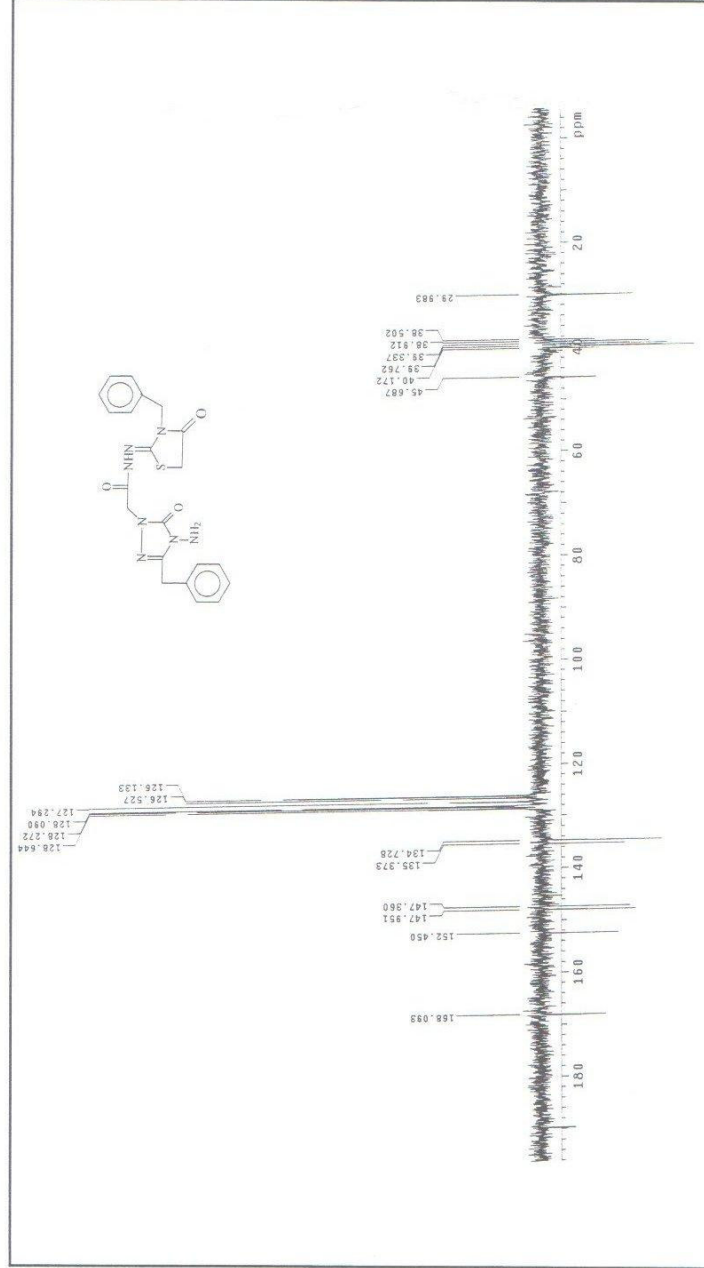


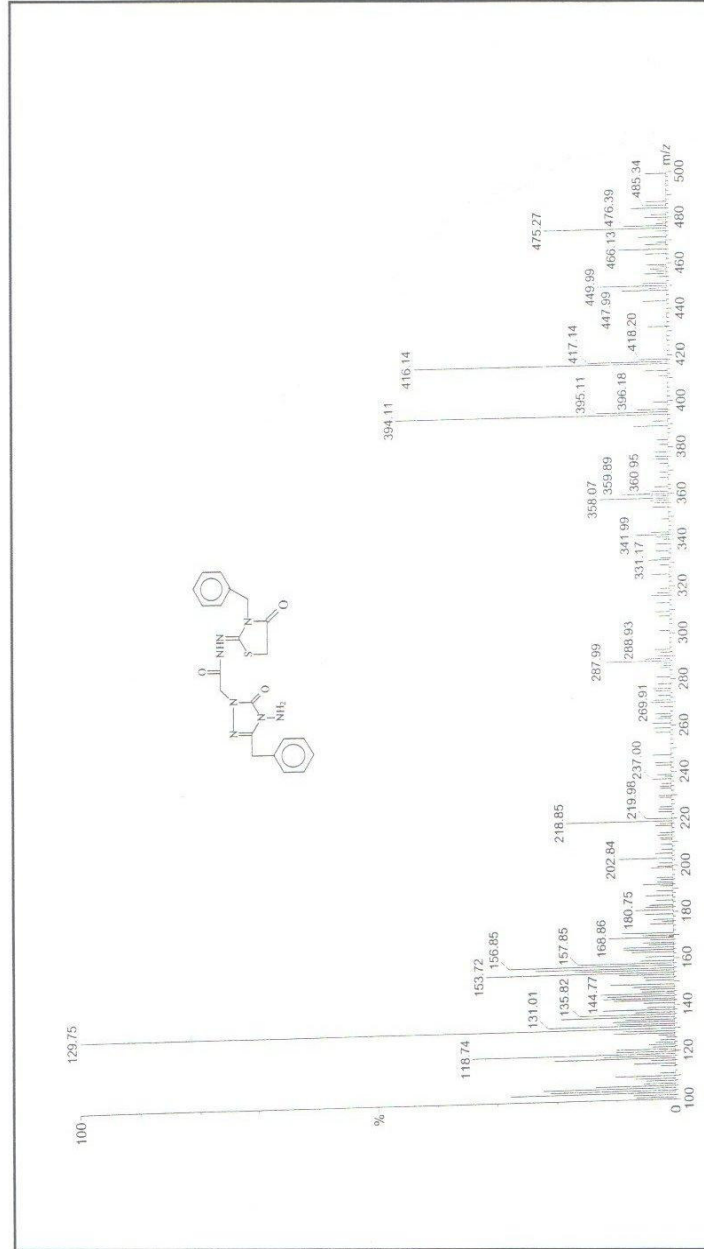
Ek Şekil 31. 80 Bileşiğimin Kütle spektrumu



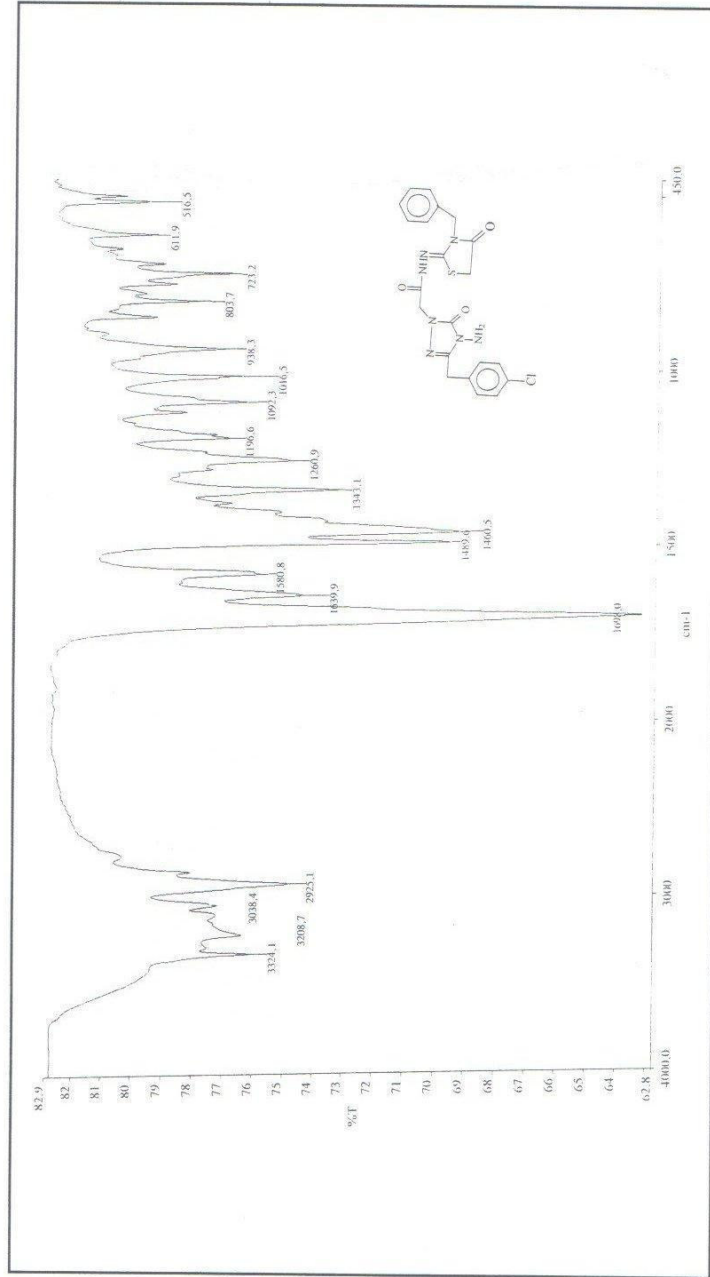
Ek Şekil 32. 81 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 33. 81 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

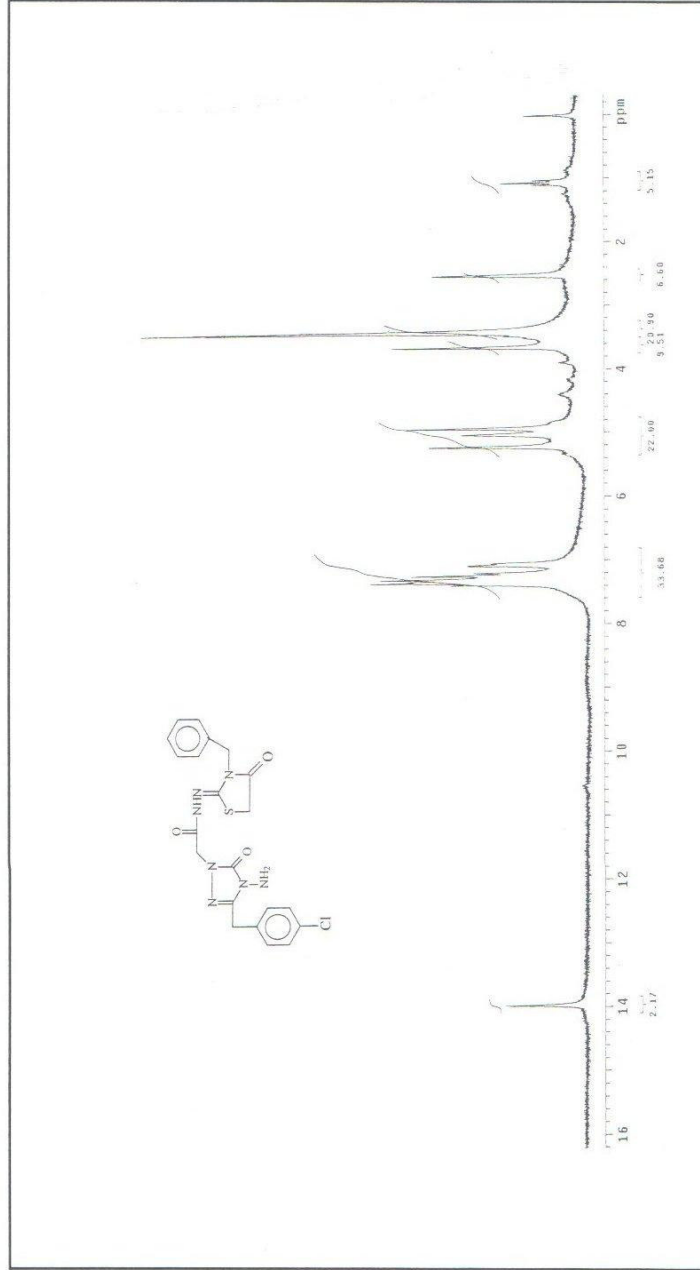
Ek Şekil 34. 81 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

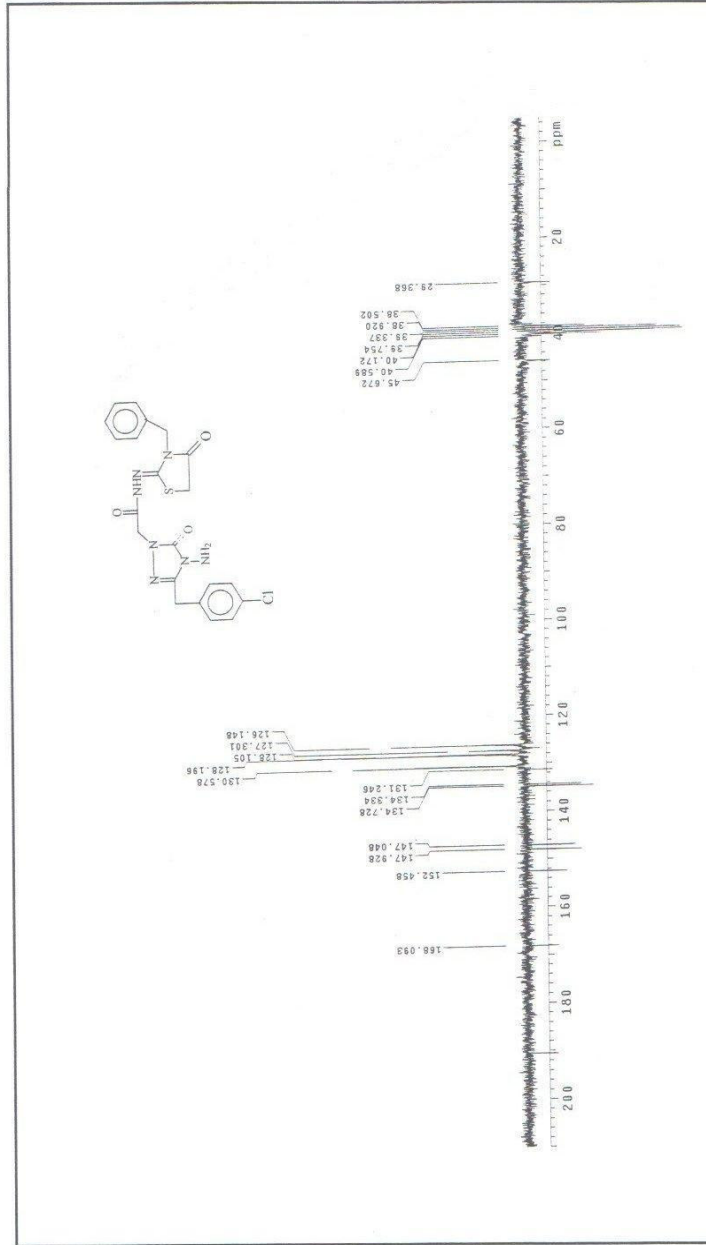


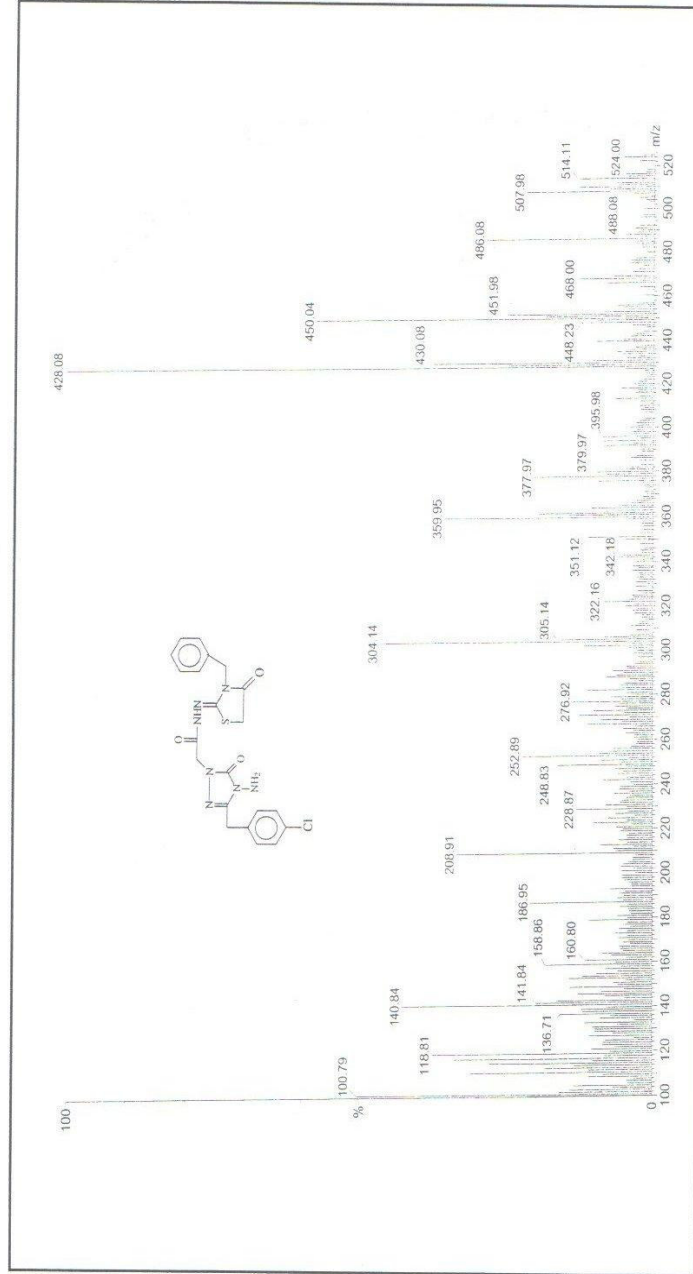
Ek Şekil 35. 81 Bileşiğinin Kütle spektrumu



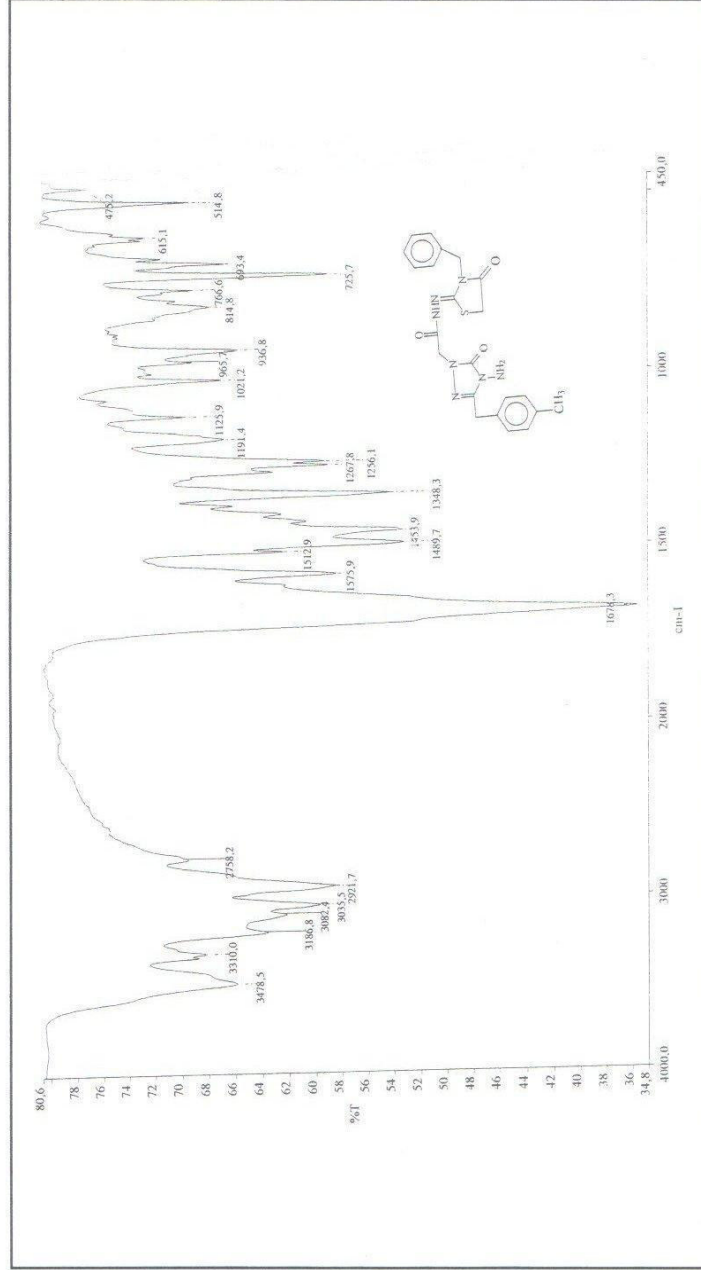
Ek Şekil 36. 82 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 37. 82 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

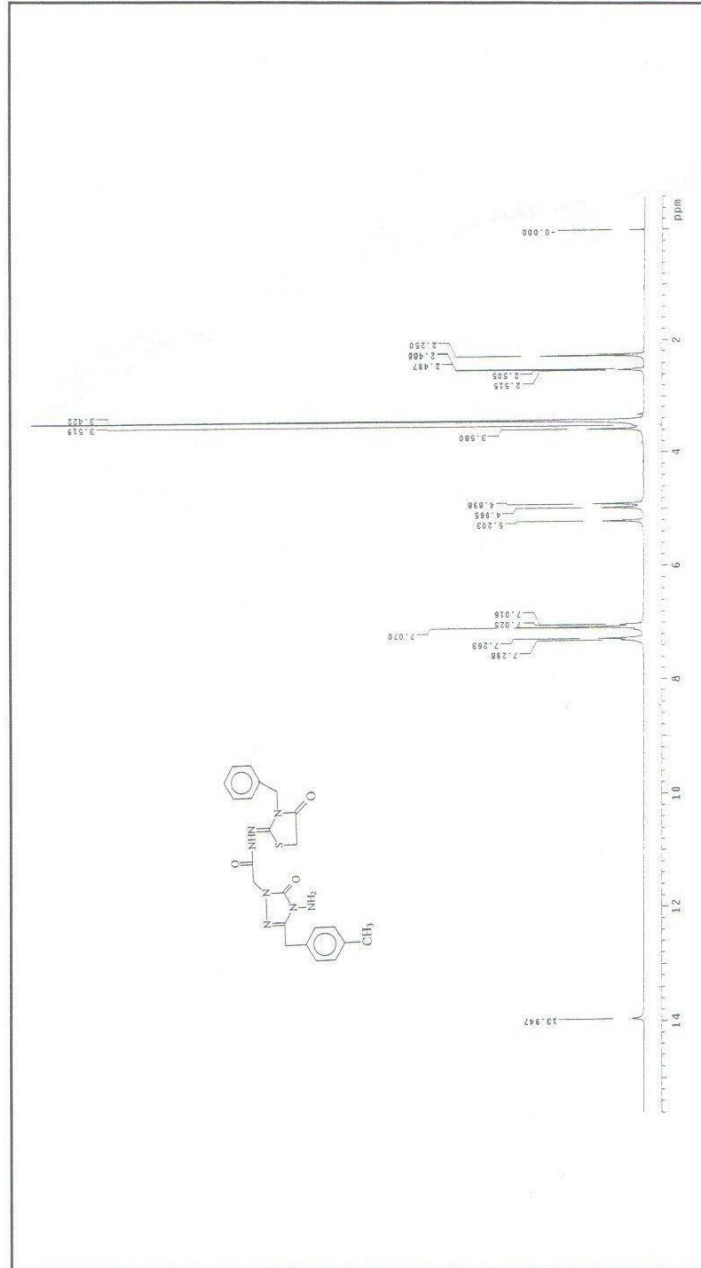
Ek Şekil 38. 82 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

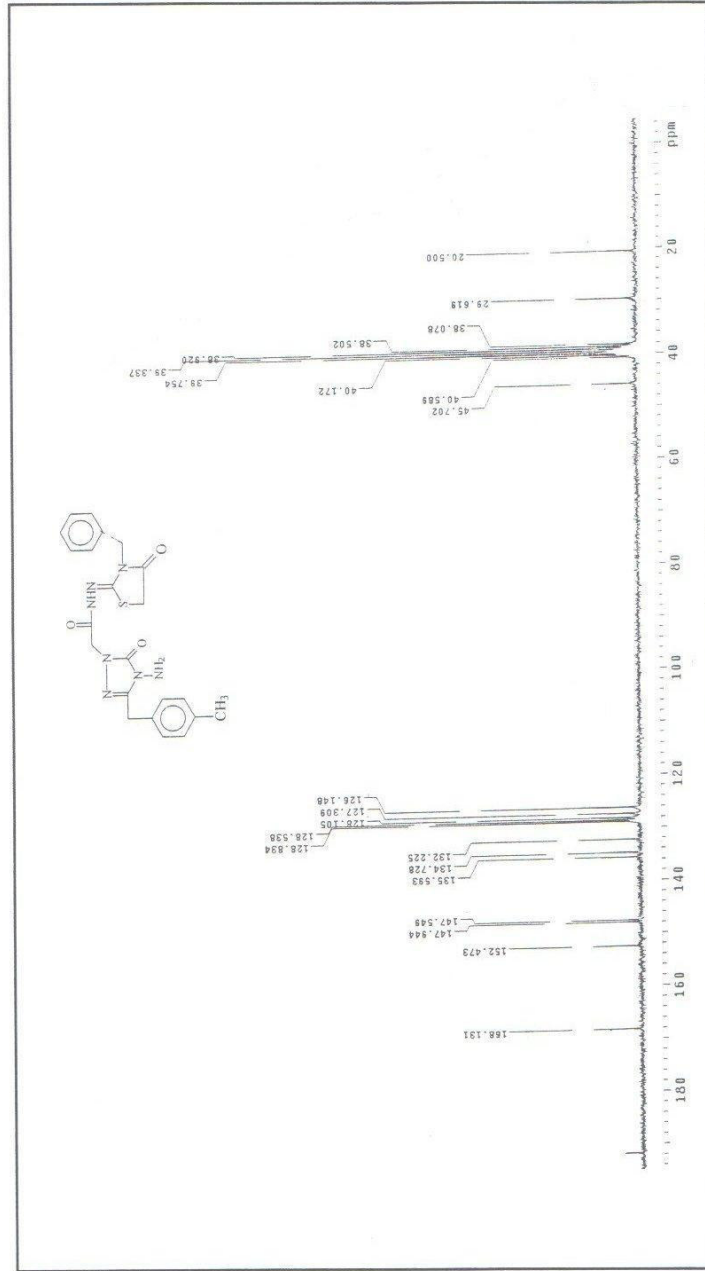


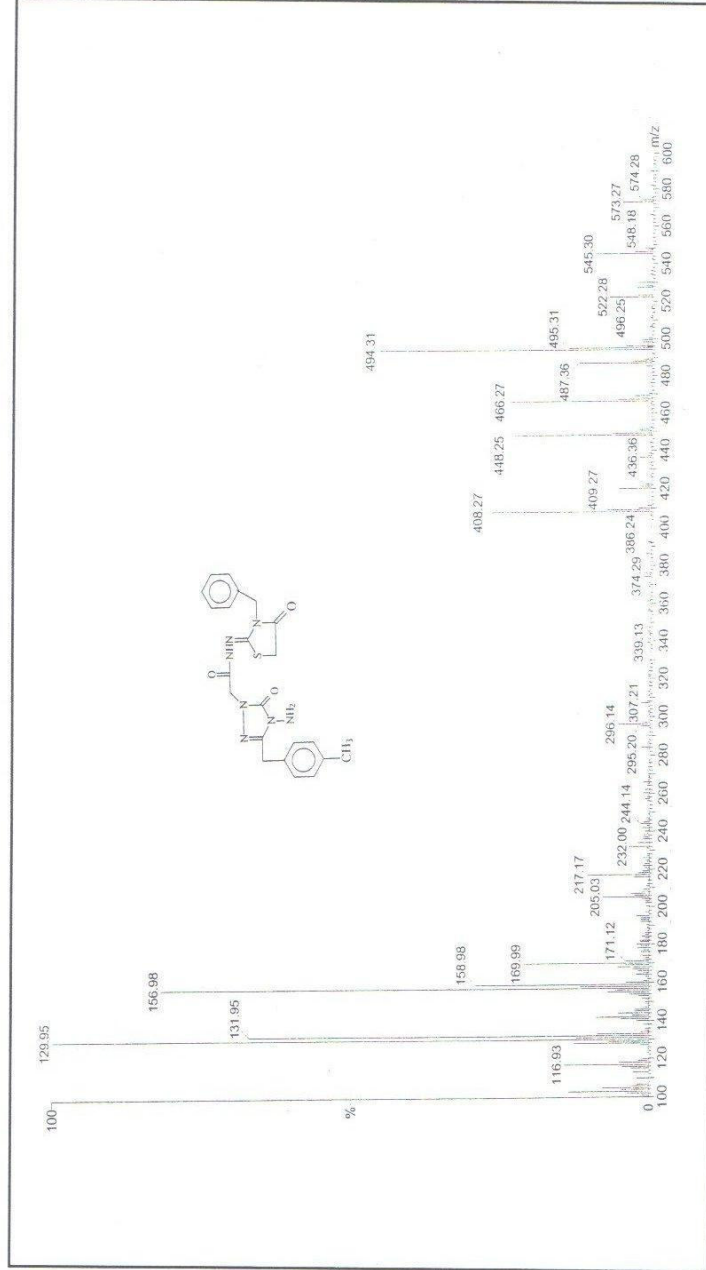
Ek Şekil 39. 82 Bileşiğinin Kütle spektrumu



Ek Şekil 40. 83 Bileşiğinin IR spektrumu

Ek Şekil 41. 83 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Ek Şekil 42. 83 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu



Ek Şekil 43. 83 Bileşiğinin Kütletre spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

19. 05. 1982' de Mersin'de doğdu. İlk öğrenimini Osmaniye İlkokulu'nda Ortaöğrenimini 19 Mayıs İlköğretim Okulu'nda ve Lise Öğrenimini 19 Mayıs Lisesi'nde tamamladı. 1999 yılında mezun olarak aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü'ne başladı. 2004 yılında Kimyager ünvanıyla mezun oldu. Aynı yıl K.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Tezli Yüksek Lisansa ve Fen Bilimleri Enstitüsü O.F.M.A Kimya Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisansa başladı. Şubat 2006'da Tezsiz Yüksek Lisansı başarıyla tamamladı.