



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BAZI KETONLARIN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ**

**Tülay YILDIZ  
Kimya Anabilim Dalı  
Organik Kimya Programı**

**Danışman  
Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU**

**Haziran, 2004**

**İSTANBUL**

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmalarım boyunca büyük ilgi ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Prof Dr. Ayşe Yusufoglu ' na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca polarimetrik ölçümler için Organik Kimya Anabilimdalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Cemil İbiş' e ve Yrd.Doç.Dr.Gökşin Aydınli' ya ve gaz kromatografik analizler için Doç. Dr. Gülten Gürdağ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca hep yanımda olan ve desteklerini hiç bırakmayan aileme ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Haziran – 2004

Tülay YILDIZ

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
TABLO LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
SUMMARY .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2.GENEL KISIMLAR .....	5
2.1. KETONLARIN ALKOLE RASEMİK İNDİRGENMESİ.....	5
2.1.1. Katalitik Hidrojenleme.....	5
2.1.1.1. <i>Alifatik Ketonların Katalitik İndirgenmesi</i> .....	5
2.1.1.2. <i>Aromatik Ketonların Katalitik İndirgenmesi</i> .....	6
2.1.1.3. <i>Ketonların Katalitik İndirgenme Mekanizması</i> .....	6
2.1.2. Hidrür veya Kompleks Hidrürlerle Yapılan İndirgemeler.....	7
2.1.2.1. <i>LiAlH<sub>4</sub> İle Olan Reaksiyon Ve Mekanizması Ketonların Katalitik İndirgenmesi</i> .....	8
2.1.2.2. <i>Boron Ve Borhidrürlerle Olan Reaksiyon Ve Mekanizması</i> .....	8
2.1.3. Etkin Metal-Alkol ile İndirgeme .....	10
2.1.4. Meevein –Ponndorf-Verley (MPV) İndirgemesi.....	10
2.2. KETONLARIN ALKOLE ASİMETRİK İNDİRGENMESİ.....	11
2.2.1. Kiral Katalizörler Kullanarak .....	11
2.2.2. Enzimatik ve Mikrobiyal Metodlar .....	13
2.3. OPTİK İZOMERİ VE OPTİKÇE AKTİFLİK .....	14
2.3.1. Enantiomerlerin Ayrılması .....	15
2.3.1.1. <i>Mekanik Ayırma</i> .....	16
2.3.1.2. <i>Biyokimyasal Ayırma</i> .....	16
2.3.1.3. <i>Diastereomerlere Dönüştürme</i> .....	16
2.3.1.4. <i>Kromatografik Ayırma</i> .....	17
2.4. ENANTİYOMERİK SAFLIK .....	17

2.5.	ENANTİYOMERİK SAFLIĞIN BELİRLENMESİ.....	18
2.5.1.	Polarimetrik Yöntem .....	19
2.5.2.	NMR Spektroskopi Yöntemi .....	20
2.5.3.	Kiral Kromatografi Yöntemi .....	21
2.6.	KONFIGÜRASYON BELİRLENMESİ .....	21
2.6.1.	Konfigürasyonu Belli Başlangıç Maddesi .....	21
2.6.2.	Reaksiyon Mekanizmasının Bilinmesi .....	22
2.6.3.	Biyokimyasal Yöntem .....	22
2.2.4.	Optik Karşılaştırma Yöntemi .....	22
2.6.5.	x- Işınları Yöntemi .....	22
2.7.	PROKİRAL DEĞİŞİK ZİNCİR UZUNLUĞUNDAKİ DİALKİL VE ALKİL ARİL KETONLARIN SENTEZİ.....	23
2.8.	PROKİRAL DEĞİŞİK ZİNCİR UZUNLUĞUNDAKİ DİALKİL VE ALKİL ARİL KETONLARIN RASEMİK İNDİRGENMELERİ.....	24
2.9.	PROKİRAL DEĞİŞİK ZİNCİR UZUNLUĞUNDAKİ DİALKİL VE ALKİL ARİL KETONLARIN ASİMETRİK İNDİRGENMELERİ.....	24
2.9.1	Uygulanan Asimetrik Sentez: Modifiye Kiral NaBH <sub>4</sub> İle Asimetrik İndirgeme Yöntemi .....	24
2.9.2.	Asimetrik NaBH <sub>4</sub> İndirgeme Mekanizması .....	25
2.9.3.	Kullanılan Kiral Yardımcı Maddeler ve Özellikleri .....	26
2.9.3.1.	<i>L-Mentol</i> .....	26
2.9.3.2.	<i>1,2 : 5,6-Di-O-İsopropiliden-<math>\alpha</math>-D-Glukofuranoz</i> .....	26
2.10.	SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	27
<b>3.</b>	<b>MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1.	DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER VE KİMYASAL MADDELER .....	28
3.2.	SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ ŞARTLARI.....	28
3.3.	BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ.....	29
3.3.1.	Fenil Alkil Ketonların Sentezi .....	29
3.3.2.	Asimetrik Dialkil Ketonların Sentezi .....	29
3.4.	KETONLARIN NaBH <sub>4</sub> İLE RASEMİK İNDİRGENMESİ .....	29
3.5.	KETONLARIN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ.....	30

3.5.1	Modifiye Kiral NaBH <sub>4</sub> Hazırlanması ve Asimetrik İndirgeme .....	30
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b> .....	32
4.1.	RASEM ALKOLLERİN SENTEZ SONUÇLARI.....	32
4.2.	KİRAL ALKOLLERİN SENTEZ SONUÇLARI.....	33
4.3.	RASEM VE KİRAL ALKOLLERİN IR SPEKTRUMLARI .....	39
4.4.	RASEM VE KİRAL ALKOLLERİN <sup>1</sup> H-NMR SPEKTRUMLARI.....	50
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	61
	<b>KAYNAKLAR</b> .....	64
	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	70

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.4.1. Rasem ve Kiral Fenil Dodesil Karbinolün IR Spektrumu **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.2. Rasem ve Kiral Fenil Tetradecil Karbinolün IR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.3. Rasem ve Kiral Fenil Pentadesil Karbinolün IR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.4. Rasem ve Kiral Fenil Oktadesil Karbinolün IR Spektrum **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.5. Rasem ve Kiral Fenil Nonadesil Karbinolün IR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.6. Rasem ve Kiral Fenil Siklopropil Karbinolün IR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.7. Rasem ve Kiral Benzil Metil Karbinolün IR Spektrumu **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.8. Rasem ve Kiral Metil Tridesil Karbinolün IR Spektrumu **Error! Bookmark not defined.**

Şekil.4.9. Rasem ve Kiral Metil Heptadesil Karbinolün IR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil 4.10. Rasem ve Kiral Etil Pentadesil Karbinolün IR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil 4.11. Rasem ve Kiral Propil Tridesil Karbinolün IR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil 4.12. Rasem ve Kiral Fenil Dodesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu ..... **Error! Bookmark not defined.**

Şekil 4.13. Rasem ve Kiral Fenil Tetradecil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu. **Error! Bookmark not defined.**

Şekil 4.14. Rasem ve Kiral Fenil Pentadesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu **Error! Bookmark not defined.**

Şekil 4.15. Rasem ve Kiral Fenil Oktadesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu . **Error! Bookmark not defined.**

**Şekil 4.16.** Rasem ve Kiral Fenil Nonadesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.**Error!**  
**Bookmark not defined.**

**Şekil 4.17.** Rasem ve Kiral Fenil Siklopropil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**Error!**  
**Bookmark not defined.**

**Şekil 4.18.** Rasem ve Kiral Benzil Metil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.....**Error!**  
**Bookmark not defined.**

**Şekil 4.19.**Rasem ve Kiral Metil Tridesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu.....**Error!**  
**Bookmark not defined.**

**Şekil 4.20.** Rasem ve Kiral Metil Heptadesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**Error!**  
**Bookmark not defined.**

**Şekil 4.21.**Rasem ve Kiral Etil Pentadesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu...**Error!**  
**Bookmark not defined.**

**Şekil 4.22.** Rasem ve Kiral Propil Tridesil Karbinolün <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu..**Error!**  
**Bookmark not defined.**

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 3.1.** Denemelerde Kullanılan Maddeler ve Miktarları**Error!** **Bookmark not defined.**

**Tablo 4.1.** Rasem Alkollerin Sentez Sonuçları ..... **Error!** **Bookmark not defined.**

**Tablo 4.3.** Kiral Fenil Tetradesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error!** **Bookmark not defined.**

**Tablo 4.4.** Kiral Fenil Pentadesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error!** **Bookmark not defined.**

**Tablo 4.5.** Kiral Fenil Oktadesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error!** **Bookmark not defined.**

**Tablo 4.6.** Kiral Fenil Nonadesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error! Bookmark not defined.**

**Tablo 4.7.** Kiral Fenil Siklopropil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error! Bookmark not defined.**

**Tablo 4.8.** Kiral Benzil Metil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error! Bookmark not defined.**

**Tablo 4.9.** Kiral Metil Tridesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error! Bookmark not defined.**

**Tablo 4.10.** Kiral Metil Heptadesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error! Bookmark not defined.**

**Tablo 4.11.** Kiral Etil Pentadesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error! Bookmark not defined.**

**Tablo 4.12.** Kiral Propil Tridesil Karbinolün Sentez Sonuçları**Error! Bookmark not defined.**



## ÖZET

### BAZI KETONLARIN ASİMETRİK İNDİRGENMESİ

Değişik zincir uzunluğunda enantiyomerce zengin kiral 4 adet dialkil , 5 adet alkil aril, 1 adet aril sikloalkil ve 1 adet alkil benzil sekonder karbinoller eşdeğerleri prokiral ketonların modifiye kiral NaBH<sub>4</sub> yöntemi ile asimetrik indirgenmesi sonucu sentezlenmişlerdir. Bu çalışmada sekonder alkoller rasemik halde de literatürden farklı yöntemle elde edilmişlerdir.

Sentezi amaçlanmış 11 adet enantiyomerce zengin kiral alkollerin iki tanesi dışında hepsi orjinaldir. Başlangıç maddesi olan ketonlar ile rasemik ve kiral alkoller kromatografi yöntemi ile saflaştırılmışlardır.

Rasemik NaBH<sub>4</sub> indirgenmesinin verimi % 100'e yakın olup kiral NaBH<sub>4</sub> asimetrik indirgemesinin verimi % 85-95 arasındadır.

Sentezlenen kiral alkollerin çevirme açıları, E.N.(veya K.N.), n<sup>D</sup>, r<sub>f</sub>, <sup>1</sup>H-NMR, IR, C,H gibi analiz bulguları saptanmıştır ve rasem alkoller ile karşılaştırılmıştır.

## **SUMMARY**

### **ASYMMETRIC REDUCTION OF SOME KETONES**

Enantiomerically enriched chiral 4 dialkyl, 5 alkyl aryl, 1 aryl cycloalkyl and alkyl benzyl secondary carbinols with different carbon chains were synthesized by asymmetric reduction their corresponding prochiral ketones via modified chiral  $\text{NaBH}_4$  method. In this work, the racemic secondary alcohols were obtained too, differently from the literature.

The 11 enantiomerically enriched chiral alcohols aimed to synthesize are original except two ones.

Ketones, starting substances and racemic and chiral alcohols were purified by chromatographic methods.

The yield of racemic  $\text{NaBH}_4$  reduction was nearly of 100 % and the of chiral  $\text{NaBH}_4$  asymmetric reduction of 85-95 %.

Optical rotations, melting points (or boiling points),  $n_D$ ,  $r_f$ ,  $^1\text{H-NMR}$ , IR, C,H analyses of the synthesized chiral alcohols were determined and compared with those of racemic.

## 1 .GİRİŞ

Özellikle azot ve kükürt atomlarını içeren heterohalkalı bileşiklerin farmasötik,biyolojik ve medikal kullanımları yanında teknolojik kullanımlarıda yaygındır.Yapılan araştırmalar sonucunda bu bileşiklerin herbisit, antibakteriyal, antifungal, diüretik, antimaleryal ve ağrı kesici etkilere sahip önemli maddeler oldukları görülmüştür.

Heterosiklik bileşiklerin önemli bir grubunu oluşturan, altılı halkada üç azot atomuna sahip 1,2,4- Triazin molekülünü içeren bileşikler geniş bir biyolojik aktivite göstermektedir.Çalışma konumuzu teşkil eden 1,2,4-Triazin-5(4H)-on sınıfı bileşikler başlıca herbisit [1] olmak üzere, insektisit[2], fungusid [3], antiülser [4], antibakteriyel [5] ve larvazid [6] özellik göstermektedirler.Ayrıca 1,2,4-Triazinlerin, özellikle anti HIV ve kanser tedavisinde kullanılmaları , söz konusu türevlerinin sentezlerine ilişkin çalışmaların artmasına yol açmıştır[7].

1,2,4-Triazin halkasındaki farklı sübstitüentler değişik biyolojik aktivitelere yol açmaktadır.Dikkat çekici nokta biyolojik potansiyeli test edilenlerin bu bileşiğin S-sübstitüe türevlerinin olmasıdır.Buna dayanarak bu çalışmada 4-amino-3-merkpto-1,2,4-Triazin-5(4H)-on bileşiği ve onun S- alkil türevlerinin sentezleri amaçlanmıştır.

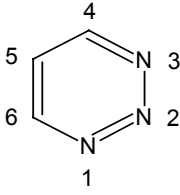
Yapılan literatür araştırmalarında , 4-Amino-3-merkpto-1,2,4-triazin-5(4H)-on bileşiğinin S- alkil türevlerinin genellikle küçük alkil gruplarıyla sınırlı kaldığı görülmüştür.Bu çalışmada S- atomuna desil, undesil, dodesil, tetradesil, pentadesil, heksadesil, heptadesil grupları bağlanarak yedi adet yeni bileşik sentezlenmiştir.Ayrıca 1,2,4-triazin bileşiği, süksinik asit,glutarik asit gibi dikarboksilli asitlerle fosforoksi klorürlü ortamda reaksiyona sokularak iki adet yeni bis-tiyadiazolotriazin bileşiği elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR ve <sup>1</sup>H –NMR ile aydınlatılmıştır.

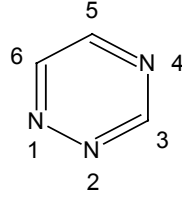
## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1. TRIAZİN BİLEŞİKLERİ

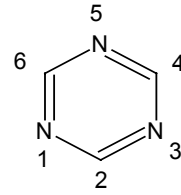
Üç azot atomu ihtiva eden altılı halka, triazin halkasıdır. Azot atomlarının halkadaki durumlarına göre, birbiri ile izomer üç tip triazin halkası vardır. Bunlar 1,2,3-, 1,2,4-, 1,3,5-triazinlerdir. Halka üyelerinin numaralandırılması aşağıdaki gibidir.



1,2,3-Triazin  
v-Triazin  
β-Triazin



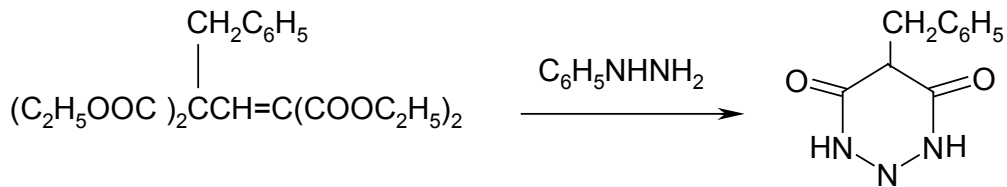
1,2,4-Triazin  
as-Triazin  
isotriazin  
α-Triazin



1,3,5-Triazin  
sym-Triazin

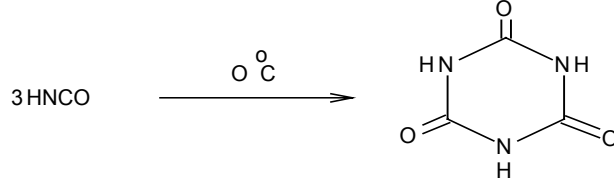
#### 2.1.1. 1,2,3-Triazinler

2-Pentendioik asidin etil esterinin , fenil hidrazin ile reaksiyonundan elde edilmiştir.

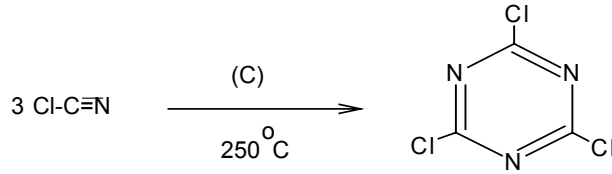


### 2.1.2. 1,3,5-Triazinler

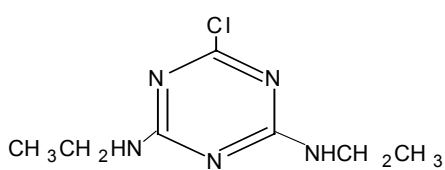
Bir 1,3,5-triazin türevi olan syanur asidi, syanic asit  $\text{HNCO}$ ' in  $0^\circ\text{C}$  de polimerizasyonundan kolaylıkla oluşur ve katı bir maddedir.



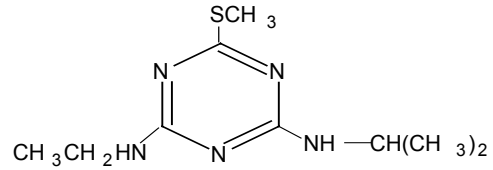
2,4,6- trikloro-1,3,5-triazin ise, syan klorürün  $250^\circ\text{C}$  yukarısında katalizör olarak kullanılan karbon yanında trimerizasyonundan elde edilir.



Bu bileşik çok reaktif bir halojen bileşiği olup boyarmadde endüstrisinde büyük önemi vardır. Ayrıca tarım ilacı olarak da değeri vardır. Syanur klorürdeki klor atomlarının kolaylıkla yerdeğiştirme reaksiyonları verebilmesi nedeniyle, bundan çeşitli bileşiklerin sentez olanağı vardır. Örneğin tarım ilacı olarak kullanılan simazin ve ametrin bu yolla sentezleri yapılabilen bileşiklerdir.

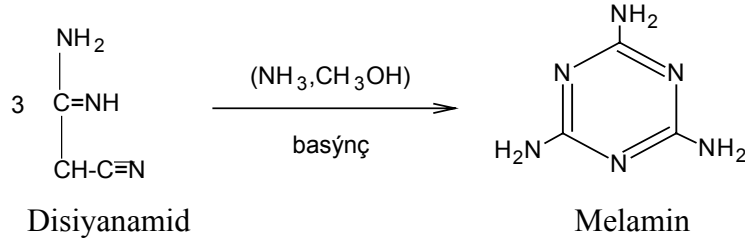


Simazin



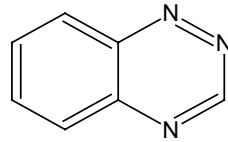
Ametrin

Melamin, bir sim-triazin türevi olup disyanamidin susuz  $\text{NH}_3$  ve  $\text{CH}_3\text{OH}$  yanında baskı altında ısıtılmasıyla yapılır. Melamin, formaldehid reçinelerinin yapımında geniş ölçüde kullanılır.



## 2.2. 1,2,4-TRIAZİNLER

Konumuzu teşkil eden 1,2,4-triazinler, özellikle İtalyan literatüründe isotriazin ismiyle yer almaktadır[8,9]. Bu halka sistemi için, Widman tarafından önerilen  $\alpha$ -triazin diğer bir adlandırma şeklidir. Benzen halkasında alfa konumlarında iki azot atomu içermesi nedeniyle Widman 1,2,4-benzotriazinini  $\alpha$ -fenotriazin olarak adlandırmıştır. 1,2,4-triazinler için, muhtemelen en yaygın isim  $\alpha$ -triazindir,  $\alpha$ -asimetriyi ifade etmek için kullanılmıştır. Böylece daha kısa ve basit isimler oluşmakta ve bunlar The Ring Index [10] ve Chemical Abstracts'ta da tercih edilmektedir.



1,2,4-Benzotriazin  
 $\alpha$ -fenotriazin

1,2,4-triazin halkası doğada bilinen hiçbir yapıda bulunmamaktadır. Bu sınıftan çok sayıda bileşik hazırlanmasına rağmen, bunların ilki 1889'da bildirilmiştir. Bu bileşiklerin hazırlanması ve özellikleriyle ilgili bilgilerin çoğu diğer yöndeki çalışmalardan elde edilmiştir. En önemli sentezler sistematik çalışma ile elde edilmiştir. Bunlar arasında semikarbazid, tiyosemikarbazid, tiyokarbohidrazid veya amino guanidin ile 1,2-dikarbonil bileşikleri veya bunların monooksimleri ile  $\alpha$ -keto karboksilli asitler veya bunların esterleri,

amidleri veya  $\alpha$ -hidroksi ketonlarla reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Bu yöntemlerin hepsinde N-N-C-N kısmı ,1,2,4-triazin halkasının ana birimidir. 1,2,4-triazin halkası başka yöntemlerle de hazırlanmıştır.

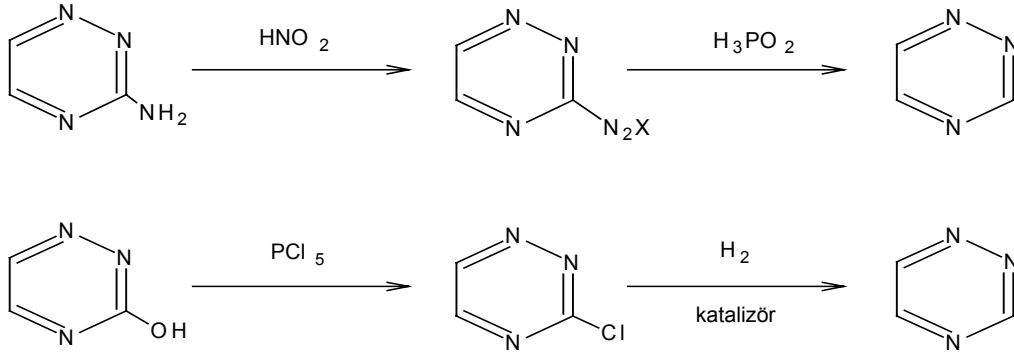
Bu sınıf bileşikler birçok kişi tarafından çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucu, birçok türün düzensiz bir şekilde dağıldığı ortaya konulmuştur. Çok sayıda kompleks triazin bileşikleri hazırlanmasına karşın, bu sınıfın en basit üyelerinden birkaçı bilinmektedir.

1,2,4- triazinlerin reaksiyonlarına, hazırlanmalarından daha az önem verilmiştir. Genel olarak yükseltgenme, indirgenme ve alkilasyon reaksiyonları daha geniş çapta incelenmiştir. Nitrolama, klorlama ve aminasyon gibi süstitüsyon reaksiyonları üzerinde az durulmuştur.

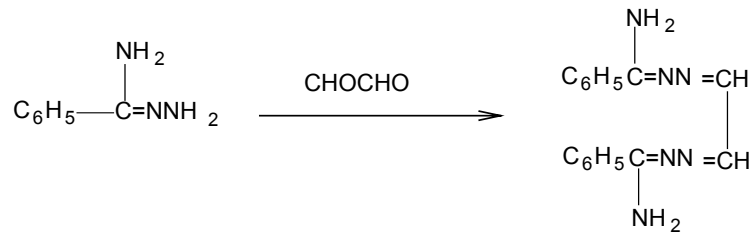
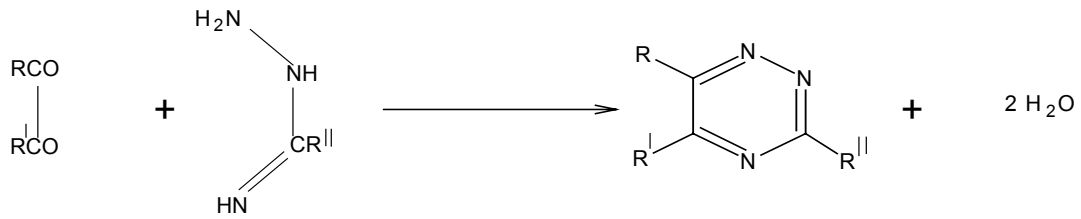
1,2,4- triazin bileşikleri , geniş bir kullanım alanı bulamamıştır. 1,2,4-triazin türevi olduğu sanılan bir bileşik, glusin adı altında tatlandırıcı olarak bir süre satılmış ve Avrupada popülerlik kazandığı bilinmektedir. Shoemaker ve Loane' nin aldığı bir ABD patentinde makine yağlarında katkı maddesi olarak 1,2,4-triazinlerin kullanılması önerilmiştir [11]. İçerdikleri süstitüentler alkil, aril, alkoksi, merkaptto veya amino grubu veya halojen grupları olarak bildirilmiştir. Bazı 1,2,4-triazin bileşiklerinin yün boyalarında da kullanıldığı bilinmektedir. Ancak gerçekten bu amaç için kullanıldıkları şüphelidir. Wolf ve Phisterin ABD patentlerinde, 1,2,4-benzotriazin türevlerinin sıtma hastalığının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir [12,13].

### **2.1.1. 1,2,4-Triazinlerin Sentez Yöntemleri**

Substitüe olmamış 1,2,4-triazin bileşimini hazırlamak için iki yöntem önerilebilir. Bunlardan ilkinde, 3-amino-as-triazinin önce diazolandırılıp , diazonyum bileşiminin fosforöz asidi ile indirgenmesiyle elde edilir. İkinci yöntemde ise 3-hidroksi-as-triazin, fosfor pentaklorür ile muamele edilip , klorürün katalitik indirgeme ile uzaklaştırılması esasına dayanır.

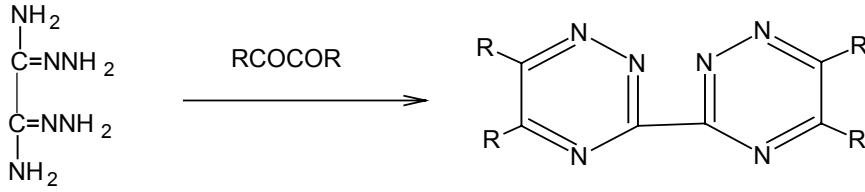


Muhtemelen, as-triazin veya tautomeri formamidhidrazon ile glioksalın reaksiyonu sonucu hazırlanabilir. Glioksalın diğer alifatik ve aromatik asitlerin hidrazinleri ile reaksiyonu sonucunda, 3-alkil veya 3-aril-as-triazinler hazırlanabilir. 5-alkil, 5-aril, 6-aril, 5,6-dialkil ve 5,6-diaril süstitüe as-triazinler glioksal dışındaki diğer 1,2-dikarbonil bileşiklerinin kullanılması ile elde edilebilirler. Bu reaksiyonun, alifatik hidrazinlerle gerçekleşmediği bilinmektedir. Pinner, 3-fenil-as-triazini glioksal ve benzhidrazinden hazırlamaya çalışmış ve istenen ürün yerine osazon benzeri bir bileşik elde etmiştir [14]. Deney şartlarının uygun seçimi ile istenilen ürünlerin elde edilmesi sağlanabilir. Muhtemelen seyreltik çözeltide bir mol benzhidrazin ile glioksalın reaksiyonunda osazon oluşmadan önce 3-fenil-as-triazin'in halkalaşması mümkündür.



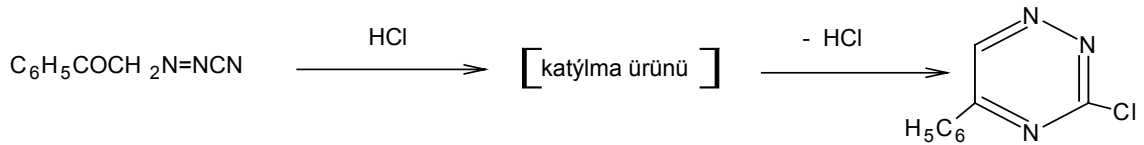


Dedichen, siyanojen ve hidrazinden hazırladığı oksalhidrazin ile triazin sentezini başarmıştır. Bu bileşiğin zayıf asidik ortamda glioksal ile reaksiyonundan sarı renkli katı bir madde olan, genel çözücülerde çözünmeyen 3,3<sup>1</sup>-bi-as-triazinil (R=H) bileşiğini elde etmiştir[15]. Yükseltgenme araçlarına karşı dayanıklıdır. Tetra metil analogu (R=CH<sub>3</sub>) oksalhidrazidin ile biasetil'den elde edilmiştir. Kristalleri sarımsı olup, erime noktası 166 °C'dir. Tetra fenil türevi (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), diğer türevleri kadar hızlı hazırlanamamıştır.

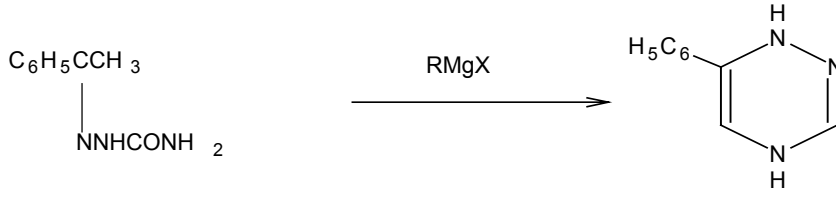


Bu bileşik benzil alkol ve oksalhidrazinin birkaç damla HCl ile 3-4 saat reflüks edilmesiyle elde edilebilir.

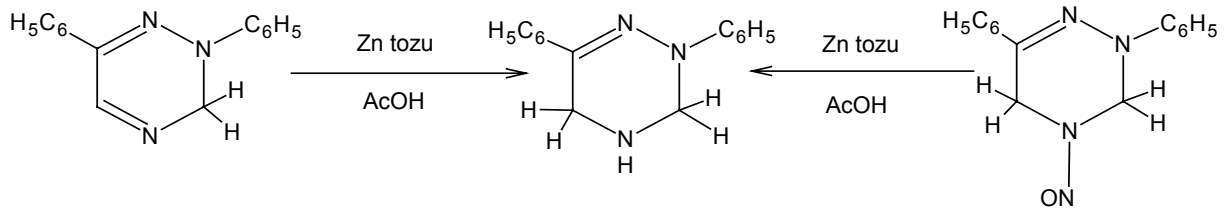
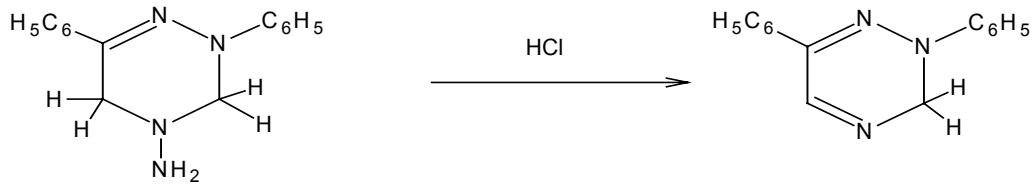
Wolff ve Lindenhayn alfa siyano asetofenonun derişik hidroklorik asit ile muamelesi sonucu hidrojen klorürlü bir katılma ürünü elde etmişlerdir. Bu madde alkol çözeltisine ilave edildiğinde hidroklorik asit ayrılır ve halkalanma meydana gelerek 3-kloro-5-fenil -as-triazin oluşur. Bu bileşik organik çözücülerde, derişik hidroklorik asitte çözünür[16].



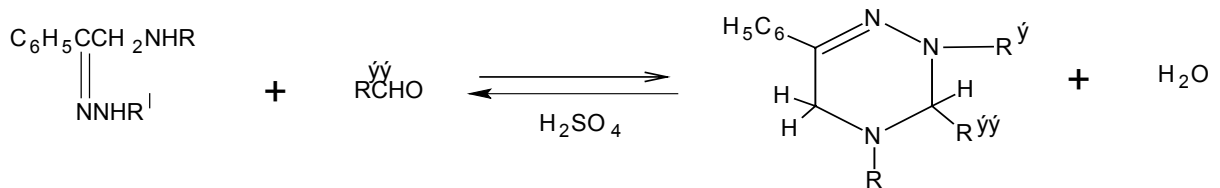
Biquard, di hidro-as-triazini farklı bir halka kapanması ile elde etmiştir. Asetofenon semikarbazonu, etil magnezyum bromür veya butil magnezyum klorür gibi bir grignard reaktifi ile muamele edildiğinde % 60-70 verimle erime noktası 126 °C olan C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> kapalı formülüne sahip olan 6-fenil-1,4-dihidro-as-triazin bileşiği elde edilmiştir[17].



Busch ve Küssert , 4-amino-2,6-difenil-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazin ile hidroklorik asidin muamelesi sonucu amonyağın ayrılmasıyla 2,6-difenil-2,3- dihidro-as-triazin elde edilmiştir[18].Bu bileşik erime noktası 94 °C olan sarı renkli katı bir maddedir.Alkol ,benzen ve eterde kolaylıkla çözünür.Petrol eterindeki çözünürlüğü azdır.Çinko tozu ve asetik asit ile indirgenmesi ile 2,6-difenil-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazin oluşur.Ayrıca bu bileşik 2,6-difenil-4-nitroso-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazinin çinko tozu ile indirgenmesiylede elde edilebilir.

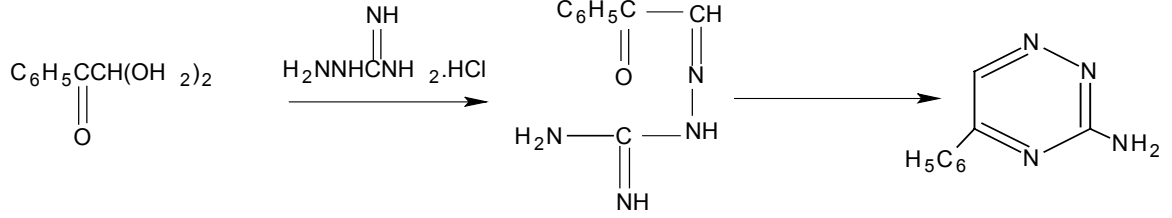


Busch ve Hefe ve Friedenberger ve Tischbein, fenilaçilaminlerin hidrazonunun aldehydler ile reaksiyonundan birkaç tetra hidro-as-triazin türevi hazırlamışlardır. Bu bileşikler, derişik sülfirik asitinde ısıtılırsa kendilerini oluşturan aldehyt ve fenil açil hidrazonlara hidroliz olurlar.Benzen ve kloroformda kolaylıkla çözünürler[19].

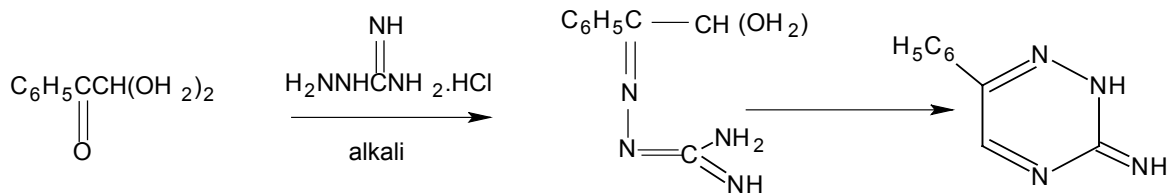
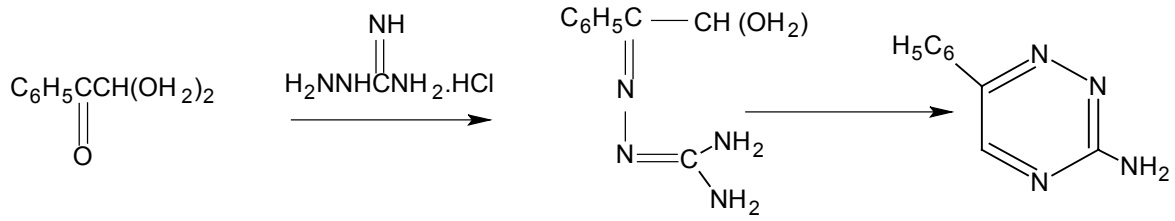




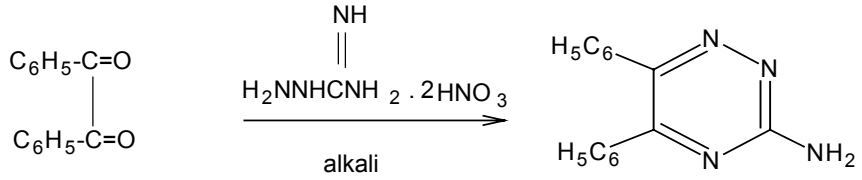
% 87 verimle 3-amino-5-fenil –as-triazin elde edilir.Aynı ürün, ekivalent miktardaki fenil glioksalhidrat ve aminoguanidin bikarbonatın sodyum hidroksit çözeltisiyle reflüks edilmesiyle elde edilmiştir[22].



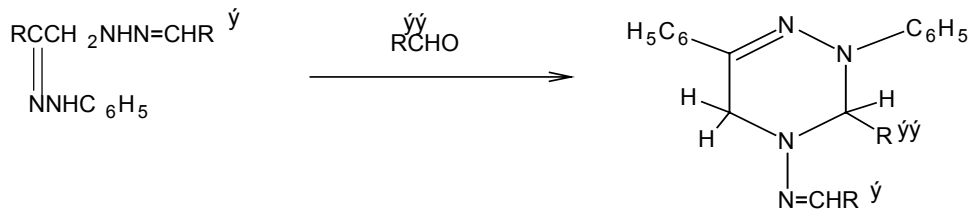
Fenil glioksal hidrat ve aminoguanidinin sulu çözeltisine,potasyum hidroksit ilavesiyle % 30 verimle 3-amino-6-fenil –as-triazin elde etmişlerdir.Fenilglioksal hidratın kuvvetli alkalideki çözeltisine aminoguanidin ilavesiyle yine % 30 verimle aynı bileşiğin imino formu elde edilmiştir.



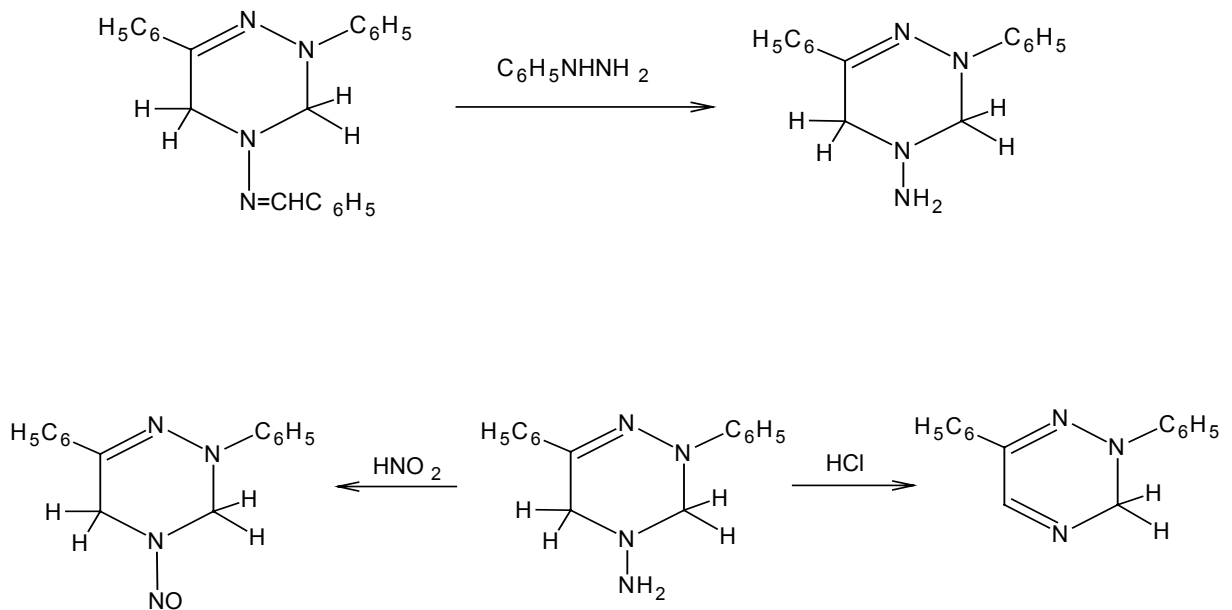
Thiele ve Bihan, aminoguanidinin alkoldeki çözeltisine difenil glioksalın yavaşça katılmasıyla 3-amino-5,6-difenil –as-triazini sentezlemişlerdir.Asetik anhidrit ile reflüks edilmesiyle bileşiğin asetil türevi ,potasyum hidroksit ile muamele edilirse bileşiğin amino grubu, hidroksil grubuyla yerdeğiştirir[23].



Busch,arilden fenil açil hidrazinlerin fenil hidrazonları ile aldehit yada ketonlardan çıkararak birkaç 4-arilden amino-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazin turevini hazırlamıştır[24].

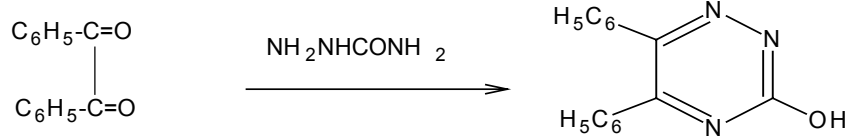


4-Benzildenamino-2,6-difenil-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazin, fenilhidrazin ile muamele edildiğinde 4-amino-2,6-difenil-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazine dönüşür. bu bileşik hidroklorik asit ile muamele edildiğinde bileşikten amonyak ayrılarak 4-amino-2,6-difenil-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazin oluşur. Bu bileşigin nitroz asidiyle muamelesi sonucu amino grubu nitroso grubuna dönüşür[25].

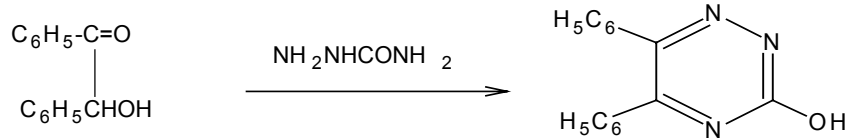


### 2.2.3. Hidroksi ve Diokso Türevlerinin Sentezi

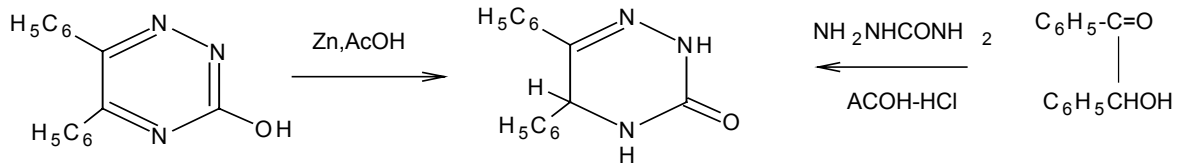
Thiele ve Stange , dibenzoil,semikarbazid hidroklorür ve magnezyum karbonatı alkol içinde reflüks ederek 3-hidroksi-5,6-difenil-as-triazin sentezlemişlerdir[26].Ayrıca bu bileşik Biltz tarafından dibenzoil ve semikarbazid hidroklorürün asetik asit çözeltisinde birkaç saat reflüks edilmesiyle % 84 verimle elde edilmiştir.Dibenzoil ve semikarbazid hidroklorür alkol içinde oda sıcaklığında muamele edildiğinde benzil monosemikarbazon,eğer ısıtılırsa 3-hidroksi-5,6-difenil-as-triazin ve benzilsemikarbazon karışımı elde edilmiştir[27].



Biltz ve meslektaşları tarafından,bu bileşik ayrıca benzoin ve semikarbazitten iyi verimle elde edilmiştir[28].

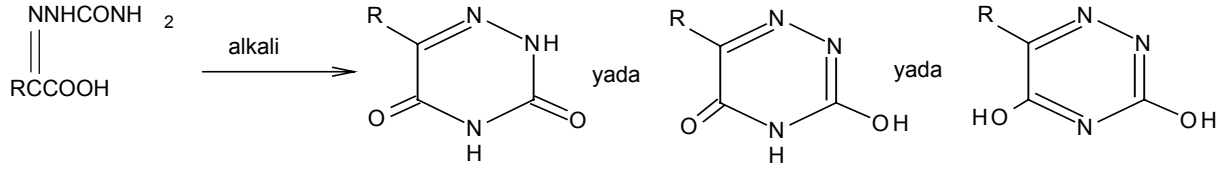


3-hidroksi-5,6-diaril-as-triazinler,alkol asetik asit içinde çinko veya çinko ve hidroklorür asitle indirgenir ve dihidro türevi oluşur.(3-oxo-tetrahidro-as-triazin).Bu bileşik kloroform, asetik asit ve benzende çözünürken,diğer organik çözücülerin çoğunda çözünmez.

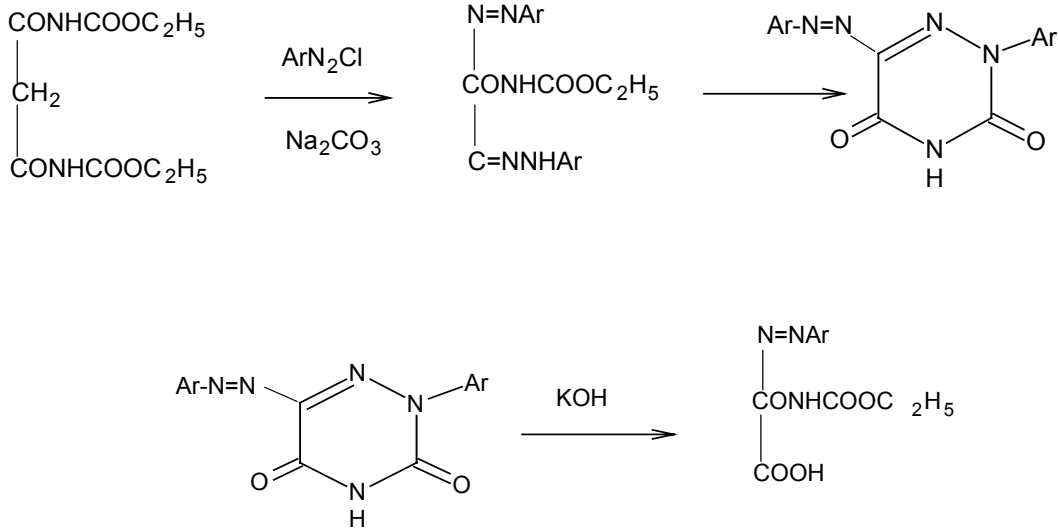


Dihidroksi ve diokso - as-triazinlerin hazırlanması için kullanılan en yaygın yöntem,  $\alpha$ -keto asitlerin semi karbazonlarının halkalanmasıdır ,bileşiğin monoenolik ve dienolik formlarının

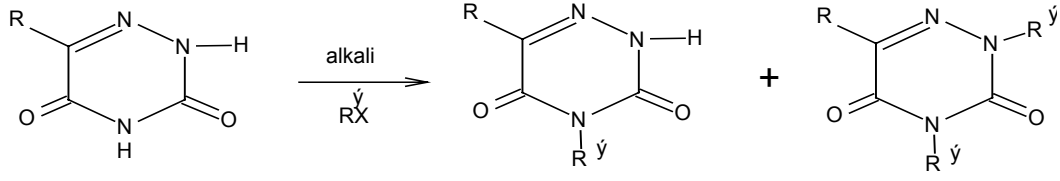
oluşmasına engel olunamamasına karşın en iyi şekilde 3,5 –diokso-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazin bileşiklerinin sentezi için en iyi yöntemdir. Bileşiğin 6- konumunda alkil, aril veya araril grupları bulunabilir.



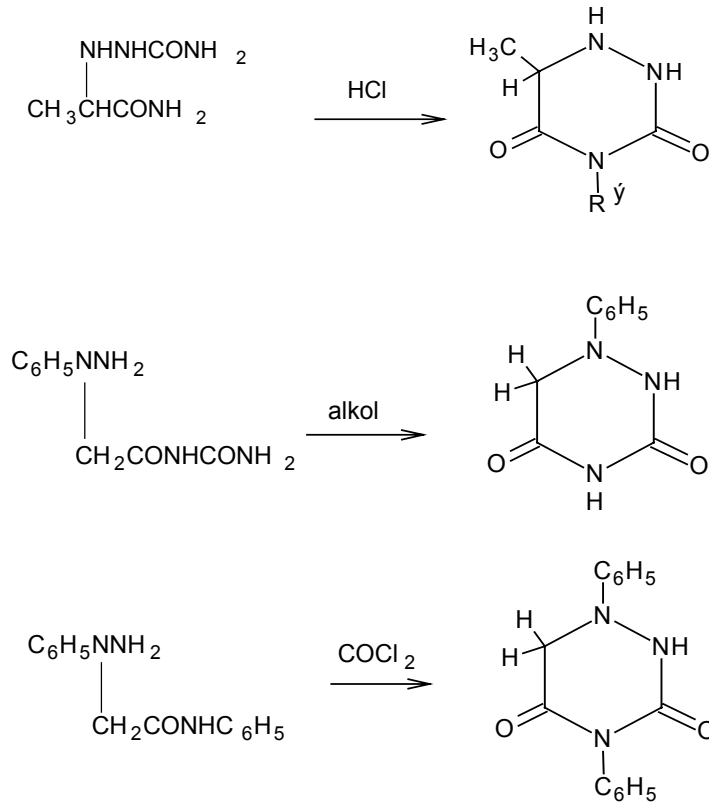
Whiteley ve Yapp, 3,5-dion-as-triazini malonilüretandan hazırlamıştır. İlk adımda, malonilüretan ve diazonyum klorürün sodyum karbonattaki çözeltisinin reaksiyonundan oluşan formazil bileşiğinin, ksilende ısıtılmasıyla veya alkollü potasyum hidroksitte de çözülmesiyle as-triazinler elde edilir. Bu bileşik, potasyum hidroksit çözeltisinde ısıtılırsa halka açılması olarak formazil asetik asit oluşur[29].



Bileşiğin alkil türevleri, 3,5-diokso-2,3,4,5- tetrahidro-as-triazin ile alkil halojenürlerin reaksiyonu sonucu mono alkil ve dialkil türevleri ile birlikte elde edilir. Mono alkil türevleri alkalide çözülürken, dialkil türevleri çözünmez.



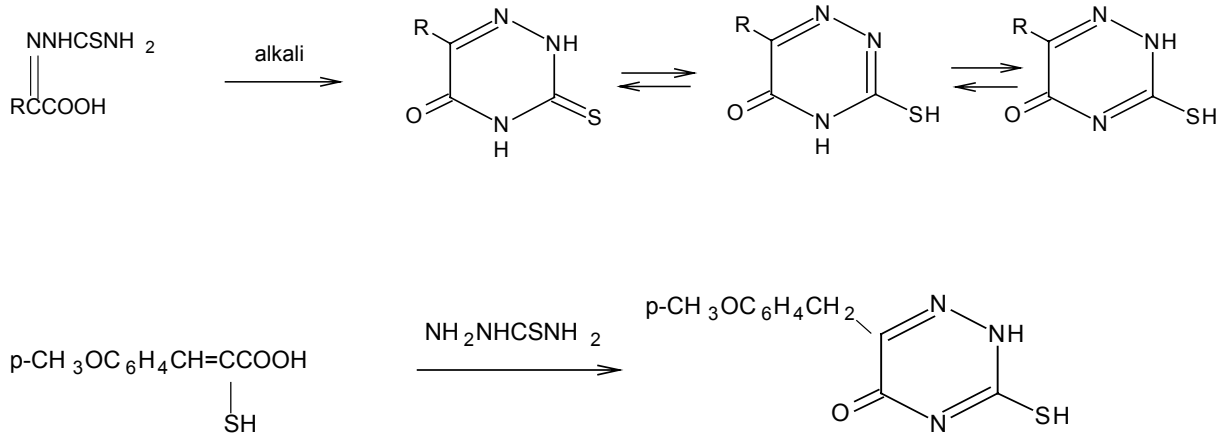
$\alpha$ -4- Semi karbazid propiyon amid, hidroklorik asitle ısıtıldığında %15 verimle 3,5 –diokso-6-metilheksahidro-as-triazin vermektedir.Karboksilli aside hidroliz olmamaktadır.  $\alpha$ -1-Fenilhidrazinasetilüre alkolde reflüks edildiğinde amonyağını kaybederek 3,5 –diokso-1-fenilheksahidro-as-triazin oluşmaktadır.Benzer bir bileşik ,Rupe ve Heberlein tarafından  $\alpha$ -1-fenilhidrazinanilidin fosgen ile muamelesinden elde edilmiştir[30].



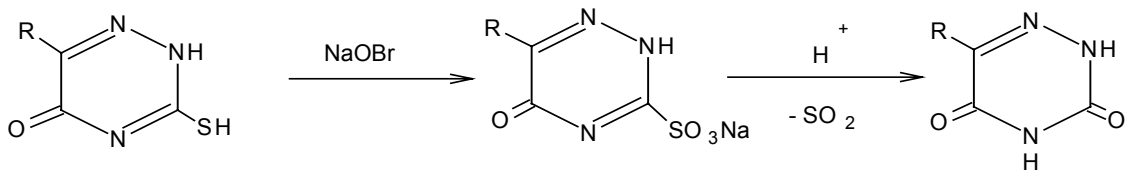
$\alpha$ - Oksi asitlerin tiyosemikarbazonlarından halka kapanması ile 3-merkpto-2,5-dihidro-1,2,4-triazinler ya da bu bileşiğin tautomerleri oluşmaktadır.Bu ürünlerin asitliği ve



alkilasyon ürünlerine bakıldığında 3-merkpto-5-okso-2,5-dihidro-1,2,4-triazin-5(2H) un en olası ürün olduğu kabul edilir. Halkalanma, alkali ortamda ve semikarbazonların halka kapanmasından daha çabuk olmaktadır[31]. Bu bileşiklerin verimleri, teorik verimlerine yakındır. Godfrin, bu bileşikleri hazırlamak için  $\alpha$ -keto asitlerin oksimleri ile tiyosemikarbazonları kullanmıştır[32]. Buna yakın bir sentezle,  $\alpha$ -p-anisil- $\alpha$ -merkpto akrilik asit ile tiyosemikarbazidin tepkimesi kullanılmıştır. Tiyosemikarbazon bu reaksiyonda kuşkusuz bir ara üründür[33].

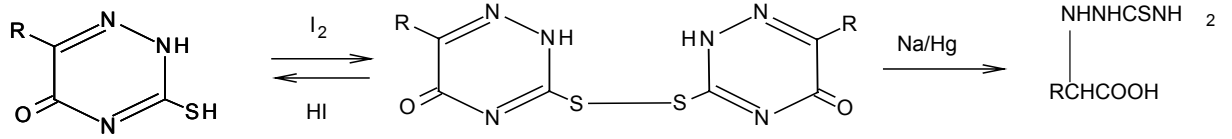


6-sübstitüe-3- merkpto-5-okso-2,5-dihidro-as-triazinler alkali ortamda iyot veya bromla muamele edildiğinde bileşiğin sülfonik asit tuzu oluşmaktadır. Reaksiyon karışımı asitlendirilene kadar kükürtdioksit çıkışı olmamaktadır.

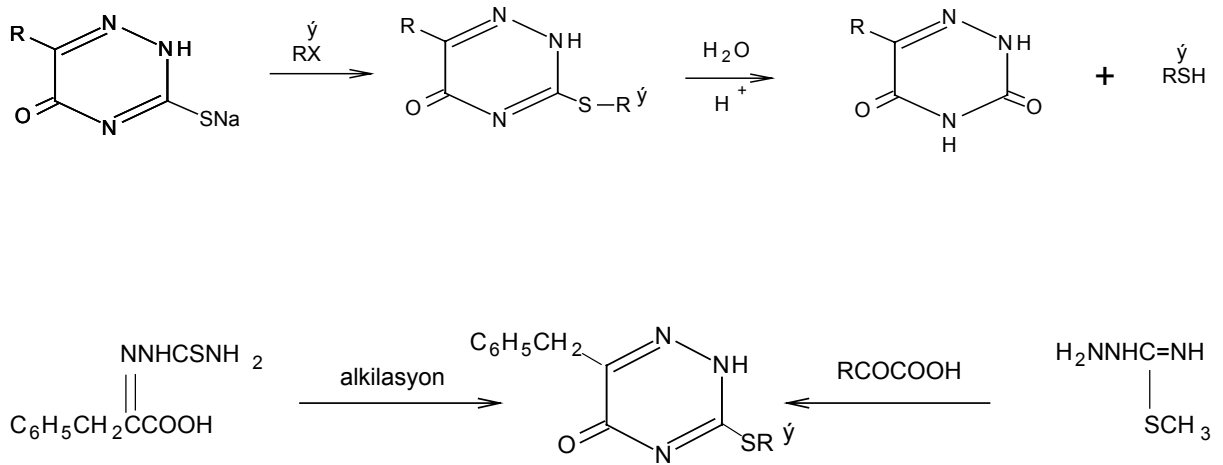


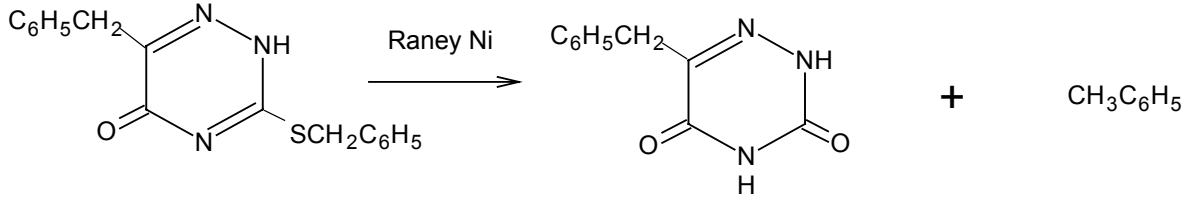
Alkali çözeltide, bromunun aşırısının kullanılması halka açılmasına neden olarak, di bromo amidler oluşturmaktadır. Örnek olarak; 3,5-diokso-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazinler verilebilir. İyot ile halka açılması olmamaktadır. 3-Merkpto-5-okso-2,5-dihidro-as-triazinlerin

bromometrik tayininde fenolftalein kullanılabilir. Bu bileşikler, nötral çözeltilerde iyotla veya bakır sülfatla muamele edildiğinde disülfidleri ne dönüşmektedir. 6-benzil-3-merkaptio-5-okso-2,5 -dihidro-as- triazinden oluşan di sülfid örneğin amorf, sarımsı bir katı olup erime noktası  $173^{\circ}\text{C}$  dir. Bu di sülfidler hidrojen iyodür asidi ,amonyum sülfür veya sodyum disülfür ile karşılık gelen triazinlere indirgenmektedirler. Sodyum amalgamı ile  $\alpha$ -tiyosemikarbazit asidine ve indirgenme olmaktadır. 3-merkaptio-5-okso-2,5-dihidro-as-triazinler, bakır sülfat ile bunlara karşılık gelen disülfidlerin bakır türevlerine yükseltgenmektedirler[34].



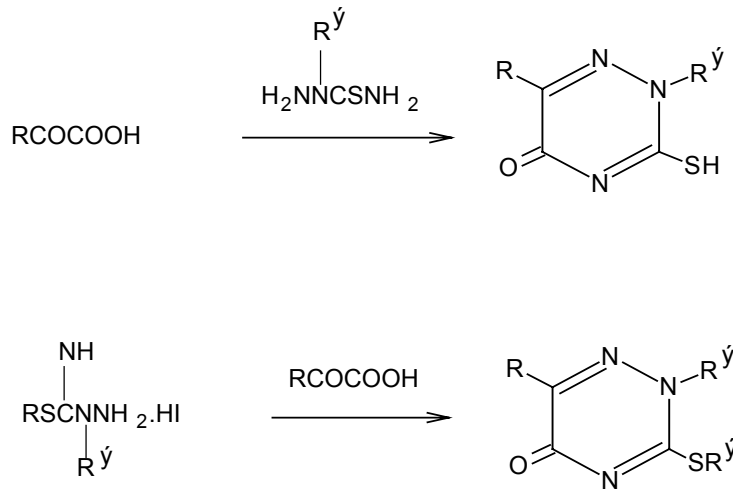
3-merkaptio-5-okso-2,5-dihidro- as-triazinlerin, alkil türevleri çeşitli yollarla hazırlanabilir. Doğrudan alkilendirme ,alkali metal türevleri ve alkil halojenürleri üzerinden yapılmakta olup, S-alkil eterleri oluşmaktadır[35]. Bu S-eterlerinin yapıları ,asit hidroliziyle alkil merkaptanların ve 3,5-diokso 2,3,4,5-tetrahidro-as-triazinlerin oluşumu ile açıkça gösterilmiştir. Bu S-esterler, tiyosemikarbazonlarının alkilendirilmesiyle halka kapanması olurken veya benzer şekilde  $\alpha$ -okso asitler ile tiyosemikarbazitin S-metil türevleri ile muamelesi sonucunda oluşmaktadır[36]. S- alkil eterler suda, alkillememiş bileşiklerinden daha fazla çözünmektedirler. Bu bileşikler asidik olduklarından fenolftalein indikatörü ile titre edilebilirler.





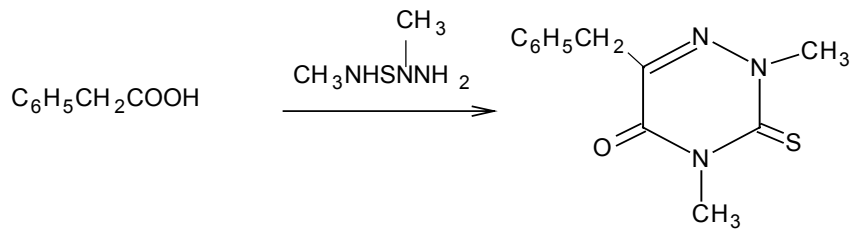
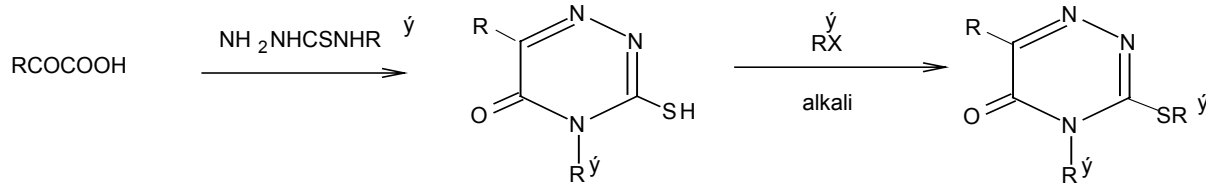
2-Alkil-3-merkpto-5-okso-2,5-dihidro-as-triazinler, $\alpha$ -okso asitler ve 2-alkil tiyosemikarbazit ile hazırlanabilir[37].

2-Alkil ve S-alkil türevleri ,alkali ortamda alkil halojenürlerle ileri alkillemeyle elde edilmekte olup aynı tür ürünler oluşmaktadır.Dialkil türevlerinin diğer bir hazırlanma yöntemi de ,  $\alpha$ -okso asitleriyle tiyosemikarbazidin dialkil türevlerinin reaksiyonudur.



4-Alkil-3-merkpto -5 -okso-2,5 - dihidro-as-triazinler ,  $\alpha$ - okso asitler ile 4-alkiltiyosemikarbazidten elde edilir.Alkil grubu benzil olduğunda,halkalanma olmamaktadır.Bu 4-alkil türevleri ,alkali ve alkil halojenürle muamele edildiğinde S-alkil eterleri vermektedirler[38]. 6-Benzil-2,4-dimetil -5-okso-3-okso-2,3,4,5-tetra hidro-as-triazin bileşiği , 2,4-dimetiltiyosemikarbazidin fenilpiruvik asitle tepkimesinden elde edilmiştir.Benzer şekilde, 4-metil-2-feniltiyosemikarbazid ve piruvik asitten 4,6-dimetil-2-fenil-5-okso-3-tiyokso-2,3,4,5-tetrahidro-as-triazin bileşiği elde edilmiştir.Bütün S- alkil eterler,asitle muamele edildiğinde alkil merkaptanları oluşturmakta ve S-alkil grubu yerine oksijen girmektedir.Bu alkil türevlerinden hiçbiri kükürt atomu alkillenmiş olduğu zaman

sodyum hipobromitten etkilenmemektedir; aksi takdirde kükürt atomu yerine oksijen atomu girmektedir. 2-konumunda alkil grubunun varlığı, sodyum amalgamın etkisine karşı dayanıklı kılmaktadır, ancak burada farklı bir tepkime oluşmakta ve S-alkil grubu olsun ya da olmasın, bu reaktifle dihidro türevlerine indirgenme olmaktadır. Bu bileşiklerin kesin yapıları bilinmemektedir. Bunlar artık titre edilebilir olmayıp eklenen iki hidrojen alkali çözeltide iyotla giderilebilmektedir.

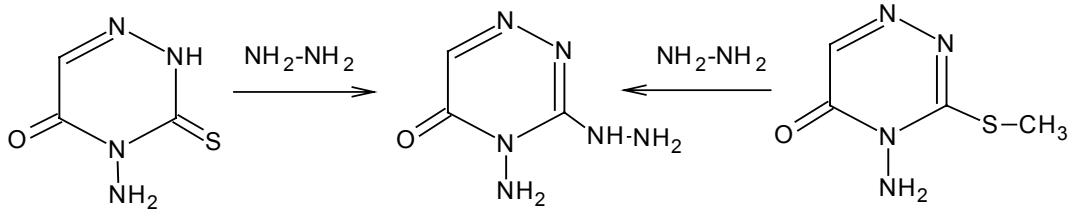


## 2.3. 4-AMİNO-3-MERKAPTO-1,2,4-TRİAZİN –5(4H)-ON

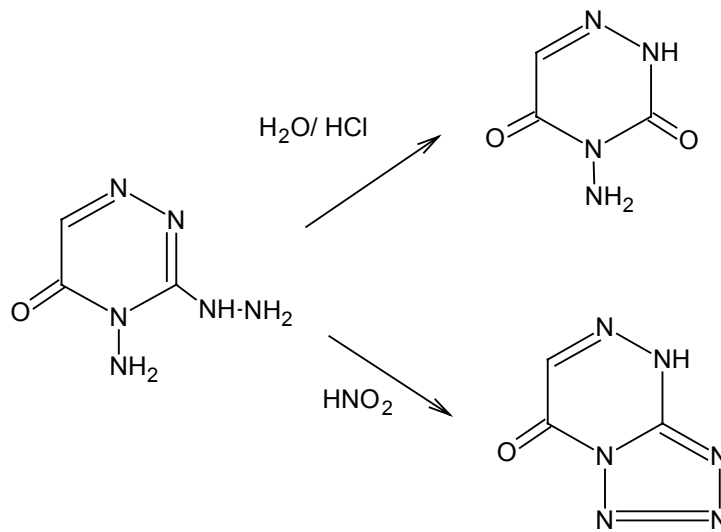
### 2.3.1. Özellikleri

1,2,4 - triazinlerin reaksiyonlarına birkaç örnek aşağıda verilmiştir.

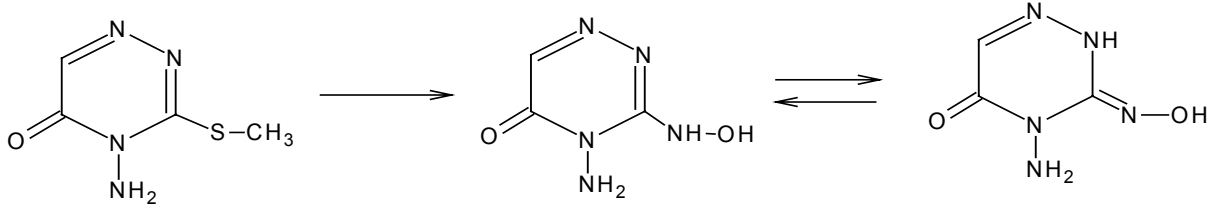
4-Amino-3-tiyokso-1,2,4-triazin-5-on yada 4-Amino-3-metiltiyo-1,2,4-triazin-5-on bileşiklerinin hidrazin ile reaksiyonu sonucu 4-Amino-3-hidrazon-1,2,4-triazin-5-on bileşiği elde edilir.



Bu bileşiğin hidro klorür asidi ile reaksiyonunda 4-amino-1,2,4-triazin-3,5-dion, nitroz asidi ile reaksiyonunda tetrazol –1,2,4-triazin-7-on bileşiği oluşur. [39].

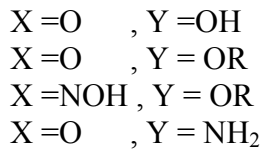
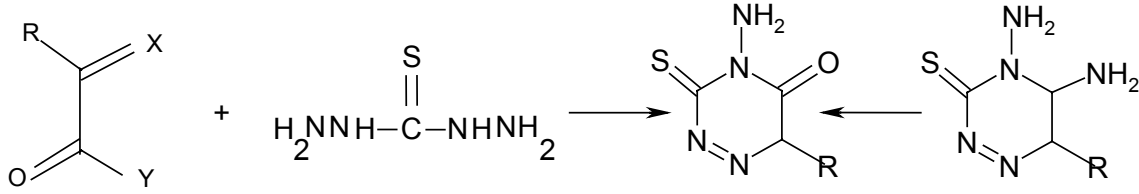


4-Amino-3-metilmerkpto-1,2,4-triazin-5-on bileşğinin hidroksil amin ile reaksiyonu sonucu 4-Amino-3-hidroksil amino-1,2,4-triazin-5-on bileşği oluşur[39].



### 2.3.2.Elde Edilmeleri

Bu bileşikler,  $\alpha$ - ketokarboksilli asitler , bunların esterleri,  $\alpha$ - oksiiminokarboksilatlar veya açıl klorürler ve izonitrillerden elde edilen  $\alpha$ - ketoamidler ile tiyokarbohidrazid üzerinden elde edilebilirler.Ayrıca 4,5-Amino-3-tiyokso-1,2,4-triazinin hidrolizi ile de elde edilebilirler[40 ].

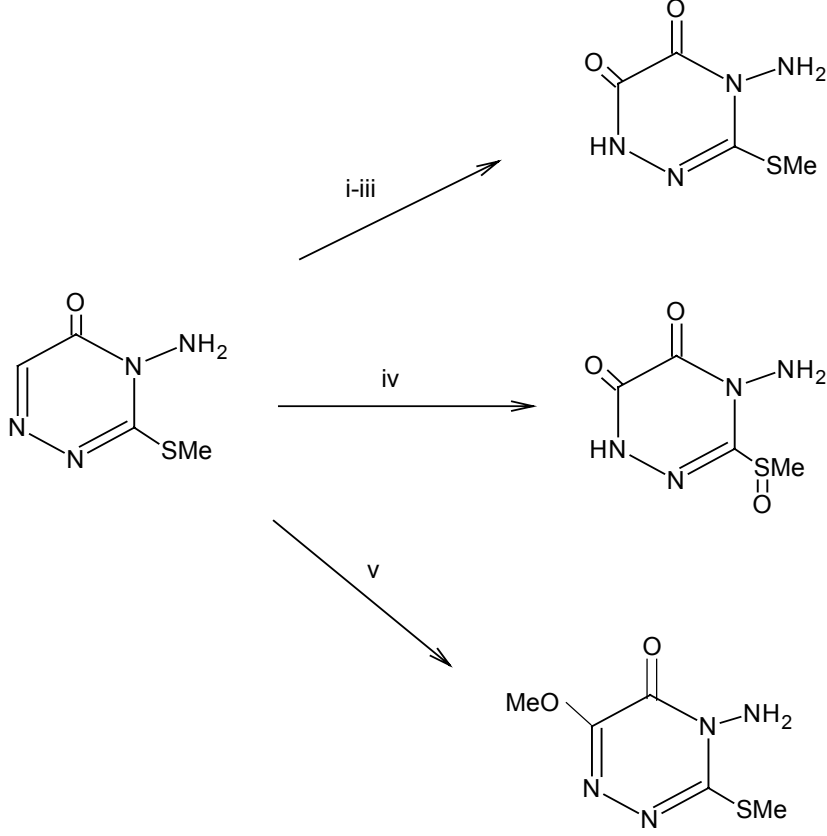


## 2.4. 1,2,4-TRIAZİN-5(4H)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ

### 2.4.1.Yükseltgenme Ürünleri

4-Amino -3-metiltiyo-1,2,4-triazin-5,6(1H,4H )-dion bileşği,4-amino-3-merkpto-1,2,4-Triazin-5 (4H ) -on ,bileşğinin sudaki veya etanoldaki çözeltisine brom katılmasıyla elde

edilir. Brom ilavesinden sonra reaksiyon karışımı ısıtılırsa, sülfoksit oluşmaktadır. Brom ilavesi, 4-amino-3-merkapt-1,2,4-triazin-5-(4H)-on bileşiğinin kuru metanoldeki çözeltisine yapılırsa, 4-amino-3-merkapt-6-metoksi-1,2,4-triazin bileşiği oluşmaktadır [41].



i, Br<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 1 saat oda sıcaklığında (%65)

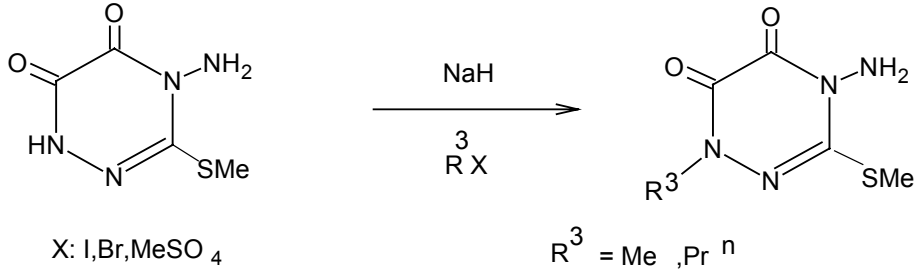
ii, Br<sub>2</sub>, EtOH (% 68 )

iii , N- bromosüksinimid , EtOH ( % 69 )

iv , Br<sub>2</sub> , H<sub>2</sub>O , 1 saat 90 °C de ( %35 )

v, Br<sub>2</sub> , MeOH ( % 68 )

4-amino-3-merkapt-1,2,4-triazin-5,6 ( 1H,4H )-dion bileşiğinin alkillendirilmesiyle N-süstitüe türevler elde edilmektedir.

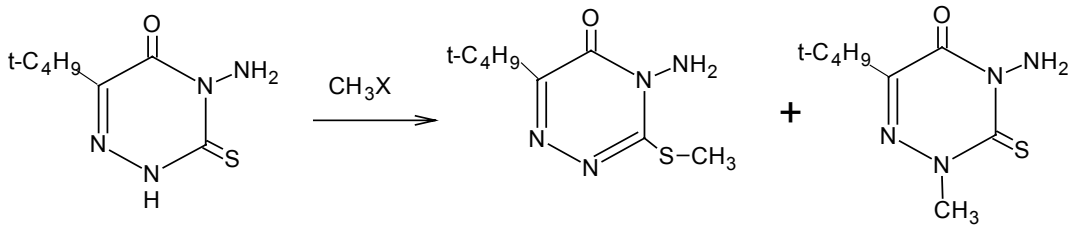


## 2.4.2. N -ve S- Alkilasyon Ürünleri:

### 2.4.2.1. Alkil Halojenürler İle Muamelesinden Elde Edilenler

4-amino-6-terciyer butil-3-metiltiyolo-1,2,4- triazin- 5 (4H) –on bileşikleri, heterosiklik tiyolaktamların alkilasyonu ile hazırlanabilir. .

Metil bromür ile yaklaşık % 6 oranında herbisit etkisi olmayan N- izomeri oluşur. Potansiyel olarak kullanışlı diğer herbisitler 4-amino-3-tiyokso-1,2,4-triazin - 5 ( 4H)- on bileşiği ile çeşitli alkil halojenürlerden sentezlenebilir. Ama alkil grupları büyüdükçe oluşan N- izomeri oranı hızla artar. Örneğin etil bromür % 17 N- izomeri verirken, sekonder halojenürler neredeyse tamamen N-izomeri ve eliminasyon ürünleri verirler.



Bu bileşiğin MeI ile alkilasyonu sonucu % 93 S-alkilasyon ürünü oluşurken, dimetil sülfat ve metil toluen-p-sülfonat gibi alkilasyon vasıtalarıyla yüksek oranda yaklaşık % 78 N-alkil izomeri vermektedir[41].

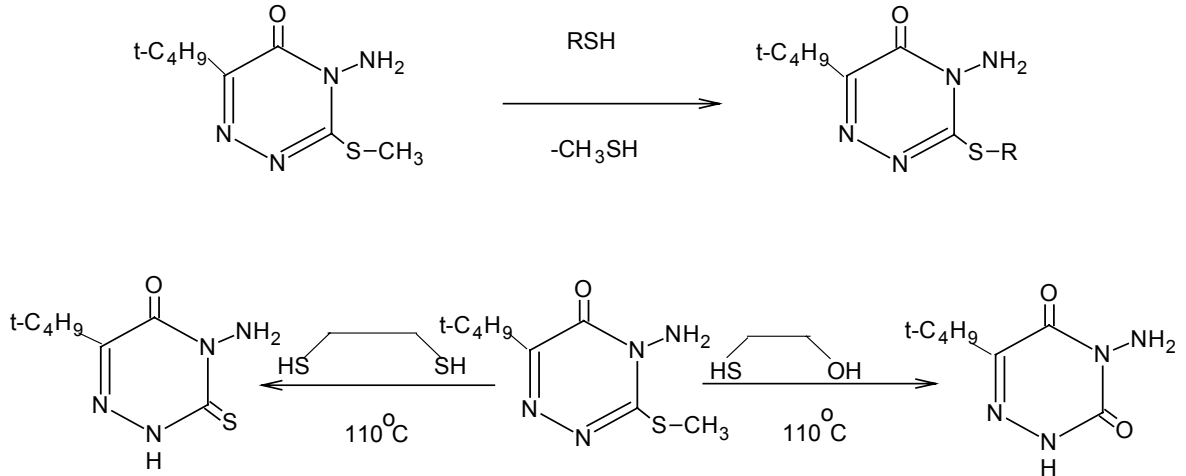


#### 2.4.2.2. Tiyoller ile Muamelesinden Elde Edilenler

S-alkil bileşiklerinin,tiyollerle reaksiyonundan Michael tipi bir katılma-eliminasyon reaksiyonu sonucu yeni S- alkilasyon türevleri elde edilir. Bu görüş,aminlerin diğer 1,2,4-triazin -5-on larla alkil tiyol yer değiştirme ürünleri veren reaksiyonları ile desteklenmiştir.

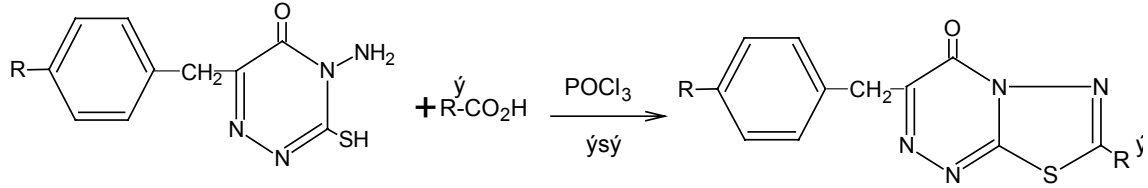
4-amino-3-metilmerkpto-1,2,4-triazin –5(4H)-on,katalitik etki gösterecek miktarda asit ya da bazla etantiyol ile reflüks edilirse tiyollerin tersinir yer değişimi gözlenir.Düşük kaynama noktalı tiyol destillenerek reaksiyon tamamlanır.Bunun sonucunda iyi verimle,S-etil türevi elde edilir[42].

Bütün tiyoller aynı etkiyi göstermemiştir.4-amino-3- merkpto-1,2,4-triazin-5(4H)-on bileşiği 1,2-etantiyol ile tanımlanamayan yan ürünler vermiştir.Bu bileşik, 2-merkptoetanol ile istenilen hidroksi etil bileşiği yerine 4-amino-6-terciyer butil-1,2,4-triazin-3,5 (2H,4H)-dion bileşiği oluşur.



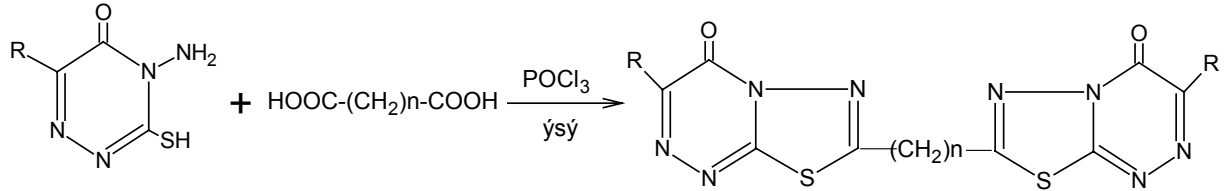
### 2.4.3. Tiyadiazolotriazinlerin Sentezi

4-amino-6-arilmetil-3-merkpto-1,2,4-triazin-5 (4H)-on bileşiği,aromatik karboksilli asitler,ariloksi asetik asitler ve anilino asetik asitlerle kondanse edilerek yeni tiyadiazolotriazinonlar elde edilmiştir[43].



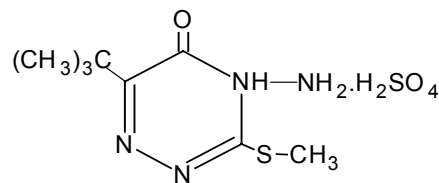
### 2.4.4. Bis-tiyadiazolotriazinlerin Sentezi

4-Amino-3-merkpto-1,2,4-triazin-5(4H)-on bileşiği, dikarboksilli asitlerle kondanse edilip,bis-tiyadiazolotriazin bileşikleri elde edilmiştir[44].



### 2.4.5. Metribuzin Sülfat Sentezi:

Asidik ortamda metilleme vasıtası olarak,metil sülfirik asit kullanımı ile seçimli S-metilasyonla yüksek verimle Metribuzin sülfat elde edilebilir.Sonuçlara göre metribuzin sülfat ,metribuzine göre daha kararlıdır.Biyolojik aktiviteleri ise birbirine benzemektedir[45].



## 2.5. 1,2,4-TRIAZİN BİLEŞİKLERİNİN GÖSTERDİKLERİ BİYOLOJİK AKTİVİTELER

1,2,4-triazin bileşikleri önemli biyolojik , farmakolojik ve tedavi edici aktiviteleri sahiptir.Bütün 4-amino-3-tiyokso-1,2,4-triazin-5-on bileşikleri herbisit olarak kullanılırlar.Herbisidlerin kullanımı oldukça etkilidir ve bu alanda uzun yıllar süren çalışmaların bir tecrübesi olarak ,bu herbisitlerin yabancı otların kontrol altında tutulma maliyetini düşürerek,tarım ürünlerinin hasat verimliliğini arttırdığı gözlenmiştir.Bu gözlemlere dayanarak,1,2,4 triazino [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazolon/ tiyadiazinon sentezlerinin , anti HIV ve antikanser ilaçları olarak biyasidal etkilerine bakılarak,yapı ve aktiviteleri arasında bir ilişki kurulmuştur[46].

Yapay koşullarda antitümör aktivitesi için yapılan testlerin sonuçlarında 1,2,4-triazin halkasının çeşitli süstitüsyon ürünlerinin lösemi ve yumurtalık kanserine karşı aktivite gösterdiği saptanmıştır. .Amino,tiyokarbamid ve sülfonil grupları içeren aktif bileşikler daha güçlü aktivite gösterirken diğer bileşikler ölümcül etki göstermektedir.Elde edilen sonuçlar bileşiklerin ,tümörlü hücrelerin yayılmasını etkilediği ve tiyoeter-1,2,4-triazinlere amino,tiyokarbamid veya sülfonil gruplarının girmesiyle antitümör ve anti-HIV aktivitelerinin arttığı görülmüştür[46].

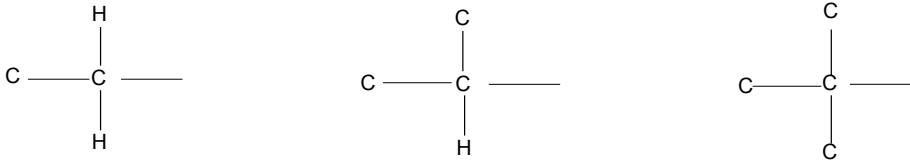
Birçok tiyadiazollerin ilaç,tarım ve endüstri alanında önemli uygulama alanları vardır. Triazinon bileşikleri,etkili herbisit ve fungusit olarak kullanılırlar.azaurasil ve bunların tiyo ve tiyoalkil türevlerinin ,antiülser ve nörodepresan özelliğe sahip olduğu Timer ve Draber tarafından bildirilmiştir.Yeni purin analoglarının farmakolojik aktiviteleri bakımından, literatürde belirtilen prosedürler takip edilerek bir dizi 1,3,4 –tiyadiazolo [2,3-c] –on triazinler sentez edilmiştir.Ayrıca,ariloksimetil ve anilinometil gibi süstitüentlerin, moleküllerin biyolojik aktivitelerini arttırdığı bilinmektedir[46].

## 2.6. ALKİL HALOJENÜRLER

Karbon bileşiklerinin , moleküllerinde C - X bağı taşıyan türevidir.Halojenin bağlandığı karbonun doymuş veya doymamış olması alkil halojenürün özelliklerini etkiler.

### 2.6.1. Alkil Halojenürlerin Sınıflandırılması ve Adlandırılmaları

Fonksiyonel grubun bağlı olduğu karbon atomuna doğrudan bağlı bulunan karbon atomu sayısına göre , alkil grupları birincil(primer), ikincil (sekonder), üçüncül (tersiyer) olarak sınıflandırılır.



Birncil (primer) alkil grubu İkincil (sekonder) alkil grubu Üçüncül(tersiyer) alkil grubu

Alkil halojenürlerin IUPAC sisteminde adlandırılmasında , halojen alkan zincirinde bir sübstituent olarak dikkate alınır.Karbon zinciri , halojenin bağlı olduğu karbon atomuna yakın olan uçtan başlanarak numaralandırılır.

### 2.6.2. Alkil Halojenürlerin Özellikleri

Alkil halojenürlerde fonksiyonel grubun bağlı bulunduğu karbon atomu  $sp^3$  tipi hibritleşir.Halojenler, karbondan daha elektronegatif olduğundan , karbon-halojen bağı elektronları karbondan daha elektronegatif olan atoma doğru çekilirler.Karbon–halojen bağları polar bağlardır ve bundan dolayı alkil halojenürler polar bileşiklerdir.

Alkil halojenürler alkanlara benzerler. Sudaki çözünürlükleri çok azdır. Birbirleriyle ve polar olmayan çözücülerle karışabilirler. Pek çok organik madde için iyi çözücüdürler. Metilen klorür, kloroform, ve karbon tetraklorür polar olmayan ve bazende polar bileşikler için çözücü olarak kullanılırlar. Halojen bileşiklerinin hemen hepsi zehirlidir. Düşük derişimde bile olsa , fazla koklanırsa ciğerleri tahrip edebilirler. Alkil monoklorürlerin yoğunlukları sudan hafif , di ve poliklorürler ise sudan ağırdırlar.

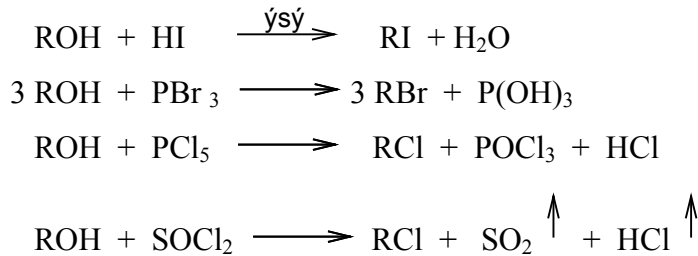
Kaynama noktaları ve yoğunlukları , molekül kütlesi yaklaşık aynı olan alkanlardan daha yüksektir. R-I > R-Br > R-Cl sırasına göre , ayrıca primer > sekonder > tersiyer sırasına göre düşer.

Metil klorür , metil bromür, etil klorür gazdır. Metil iyodür ve daha yüksek karbonlu üyeler sıvıdır.

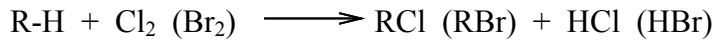
Halojen elektronegatifliğı nedeniyle, bağı olduğu karbonu nükleofil kıldığından , moleküle kimyasal etkinlik kazandırır. Halojenli bileşiğın reaksiyonu ya bir sübtitüsyondur yada bir eliminasyondur. Bu iki reaksiyon genelde birlikte oluşur. Hangisinde verimin daha yüksek olacağı reaksiyon şartlarına bağıdır.

### 2.6.2. Alkil Halojenürlerin Elde Edilmeleri

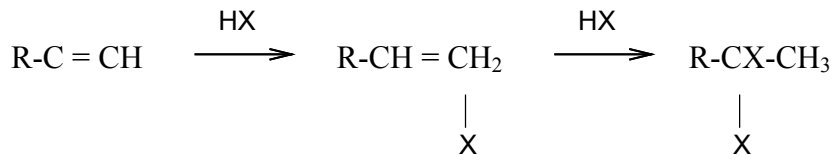
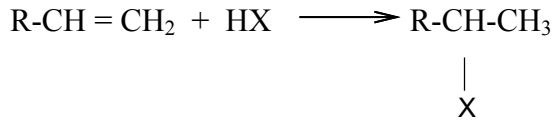
1- Alkollerden ; alkil , allil ve benzil halojenürleri elde edilir. Alkoller hidrohalojen asitleriyle, fosfor halojenürleriyle ve tıyonil klorür ile etkileştiğinde organik halojenürler oluşurlar.



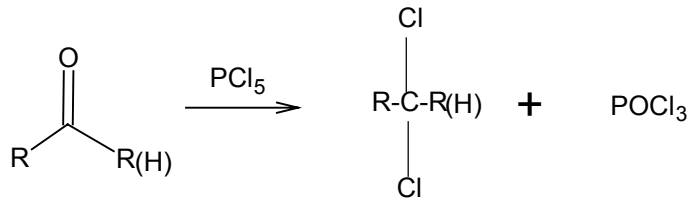
2- Hidrokarbonlardan süstitüsyon ile elde edilirler.Reaksiyon ışıktta , sıcakta veya katalizörlerle yürütülür.



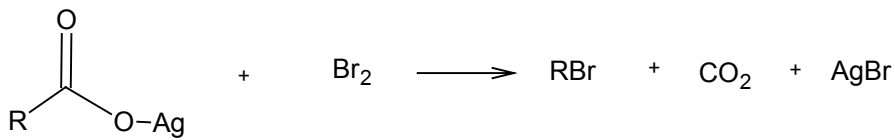
3- Halojenlerin alken ve alkinlere katılmasıyla elde edilirler.



4- Aldehit ve ketonlardan ikiz dihalojenürler elde edilirler.



5- Karboksilli asitlerin K, Hg ve Ag tuzlarının bromla sıcakta bozunmasıyla elde edilirler.



### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER VE KİMYASAL MADDELER

IR spektrofotometresi, *Mattson 1000 Series FTIR*; Elementel analiz cihazı ,  $^1\text{H-NMR}$  spektrofotometresi, *Spektrometer Bruker 400 MHz [  $\text{CDCl}_3$  çözücü, TMS ( $\delta=0$ ) internal standart ]*, Erime noktası cihazı, *Gallenkamp*

Hidrazin Hidrat (*Merck*), Karbon Sülfür (*Merck*), Metalik Sodyum (*Merck*), Magnezyum (*Merck*), Aseton (*Merck*), Kloroform (*Merck*), Asetik asit (*Merck*), Dimetil formamid (*Merck*), Metanol (*Merck*), Süksinik asit (*Merck*), Glutarik asit (*Merck*), Sodyum karbonat (*Merck*), Fosforoksi klorür (*Merck*), Desil iyodür (*Fluka*), Undesil iyodür (*Fluka*), Dodesil bromür (*Fluka*), Tetradesil iyodür (*Fluka*), Pentadesil bromür (*Fluka*), Heksadesil bromür (*Fluka*), Heptadesil bromür (*Fluka*), DC-Alufohlen-Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (*Merck*)

#### 3.2. SAFLAŞTIRMA VE ANALİZ ŞARTLARI

*Kristalizasyon İçin Kullanılan Çözücüler;*

A  $\Rightarrow$  1,4 Dioksan

B  $\Rightarrow$  Metanol

C  $\Rightarrow$  Dimetil formamid

*Kullanılan yürütücü fazlar ;*

A  $\Rightarrow$  Kloroform / Aseton / Asetik Asit ( 7: 2,5 : 0,5 )

B  $\Rightarrow$  Kloroform : Metanol (9: 1 )

*Kullanılan Belirteçler ;*

A⇒ % 5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

B⇒ İyot

C⇒ UV lambası

### **3 . 3 . BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ :**

Başlangıç maddeleri olarak kullanılacak olan tiyokarbohidrazit , 4- amino- 3- tiyokso- 1,2,4-triazin – 5 ( 4H ) – on ve 4-amino-3- metilmerkaptio-1,2,4-triazin- 5- (4H) – on bileşikleri aşağıda belirtilen yöntemlerle sentez edilmiştir.

#### **3 . 3 . 1. Tiyokarbohidrazidin Sentezi**

*205 ml Hidrazin hidrat*

*76 ml Karbon sülfür*

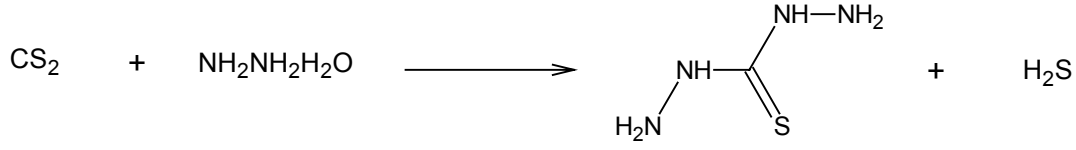
*250 ml Su*

Üç boyunlu bir balona mekanik karıştırıcı, CaCl<sub>2</sub> tüpü bulunan bir geri soğutucu ve damlatma hunisi takılır. Balon bir ısıtıcıya yerleştirilir. Balona hidrazin hidrat konulur. Üzerine 3 saatlik bir süre içinde karbon sülfür damlatılır. Damlatma tamamlandıktan sonra 250 ml su ilave edilir. Karışım sürekli karıştırılır ve sıcaklık 90-95 °C ‘ de tutulur. Yaklaşık 5 saat içinde reaksiyon tamamlanır.

Karışım soğuduktan sonra tiyokarbohidrazit çöker. Oluşan kristaller süzülür. Buzlu su ile yıkanır, sıcak sudan kristallenir.

Tiyokarbohidrazit , bu yöntem ile saf olarak % 75 verim ile elde edildi[46].





### 3. 3.2. 4-Amino-3-merkpto-1,2,4-triazin-5(4H)- on'un Sentezi

29 g (0,275 mol) Tiyokarbohidrazid

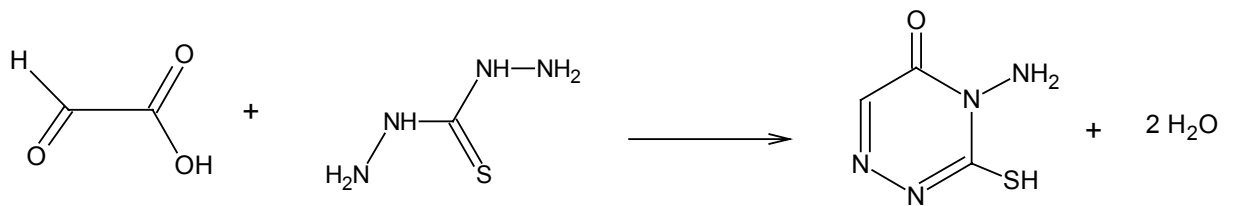
25 g (0,275 mol) Glioksilik asit monohidrat

375 ml Destile su

Üç boyunlu bir balona mekanik karıştırıcı,  $\text{CaCl}_2$  tüpü bulunan bir geri soğutucu konulur. Diğer boyun ilavelerde kullanılmak üzere şilifli bir kapakla kapatılır.

375 ml sıcak su içerisinde ,tiyokarbohidrazid çözülür.Bunun üzerine glioksilik asit monohidrat bir saat içerisinde ilave edilir.Karışım yarım saat daha geri soğutucu altında kaynatılır.Soğutma işleminden sonra sarı renkli kristaller elde edilir.Süzülüp,soğuk sudan kristallenir.

Bu yöntemle, 4- amino-3-merkpto-1,2,4-triazin-5- ( 4H ) – on bileşiği,saf olarak % 80 verimle elde edildi. e.n = 217-220  $^{\circ}\text{C}$  , (e.n = 211-215  $^{\circ}\text{C}$ )Lit [47].



### 3.3.3. 4-Amino-3-metiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)-on Sentezi

16 g. (0,11 mol) 4-amino-3-merkpto-1,2,4-Triazin-5-on

2,5 g (0,11 mol) Metalik Na

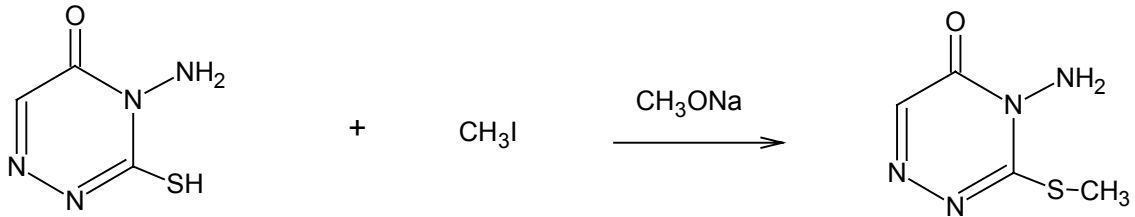
150 ml Mutlak Metil alkol

7 ml (0,11 mol) metil İyodür

Reaksiyonda 500 ml'lik iki boyunlu bir balon kullanılır. Boyunlardan birine geri soğutucu ,diğer boyuna bir damlatma hunisi takılır.Karıştırmak için magnetik karıştırıcıdan yararlanılır.

Geri soğutucu takılı balona ,metalik sodyum ve mutlak metil alkolden hazırlanan sodyum metoksit çözeltisi ve 4-amino-3-merkpto-1,2,4-Triazin-5 (4H) –on bileşiği konulur.Bu sırada bileşiğin Na tuzu çöker ve sarı-turuncu bir çökelti oluşur.Daha sonra 50 °C de karıştırarak yarım saat içerisinde damlatma hunisi yardımıyla metil iyodür damlatılır.İlaveden yaklaşık on saat sonra reaksiyon tamamlanır.

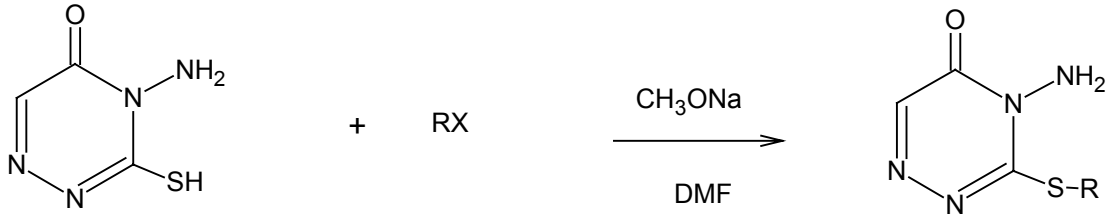
Reaksiyon sonunda oluşan çözelti süzülüp,mutlak metanol ile yıkanır.Mutlak dioksandan kristallendirilir. e.n= 190-192 °C , (Lit;189-192 ) [47].



### 3.4. 4-AMİNO-3-ALKİLTİYO-1,2,4-TRİAZİN-5(4H)- ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLERİ

#### Genel Sentez Yöntemi

2 boyunlu bir balon kullanılır. Boyunlardan birine  $\text{CaCl}_2$  kurutma tüpü takılı bir geri soğutucu, diğerine bir damlatma hunisi takılır. 0,3g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptto-1,2,4-triazin-5(4H)-onun 6 mL dimetil formamiddeki çözeltisine, sodyum metoksi (0,05 g metalik sodyum ve 1,1 mL mutlak metil alkolden hazırlanan) çözeltisi ilave edilir.  $\text{CaCl}_2$  tüpü takılı geri soğutucu altında madde çözünene kadar kaynatılır. Daha sonra kullanılacak alkil halojenür damlatma hunisi yardımıyla ilave edilir. Çözücü vakumda uzaklaştırılır. Oluşan katı madde süzülüp, metanolden yeniden kristallendirilir[48]. Elde edilen maddelerin TLC ile kontrolü klorofom-metanol karışımı ile yürütülerek yapıldı.



#### 3.4.1. 4-Amino-3-desiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)- on sentezi

0,3 g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptto-1,2,4- triazin-5(4H)-on ve 0,57 g (2,1mmol) desil iyodürden genel yönteme göre sentezlendi. % 79 verimle elde edildi.

#### 3.4.2. 4-Amino-3-undesiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)- on sentezi

0,3 g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptto-1,2,4- triazin-5(4H)-on ve 0,59 g (2,1mmol) undesil iyodürden genel yönteme göre sentezlendi. % 60 verimle elde edildi.

**3.4.3. 4-Amino-3-dodesiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)- on sentezi**

0,3 g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptotriazin-5(4H)-on ve 0,53 g (2,1mmol) dodesil bromürden genel yöntemle sentezlendi.% 76 verimle elde edildi.

**3.4.4. 4-Amino-3-tetradesiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)- on sentezi**

0,3 g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptotriazin-5(4H)-on ve 0,68 g (2,1mmol) tetradesil iyodürden genel yöntemle sentezlendi.% 48 verimle elde edildi.

**3.4.5. 4-Amino-3-pentadesiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)- on sentezi**

0,3 g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptotriazin-5(4H)-on ve 0,61 g (2,1mmol) pentadesil bromürden genel yöntemle sentezlendi.% 55 verimle elde edildi.

**3.4.6. 4-Amino-3-heksadesiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)- on sentezi**

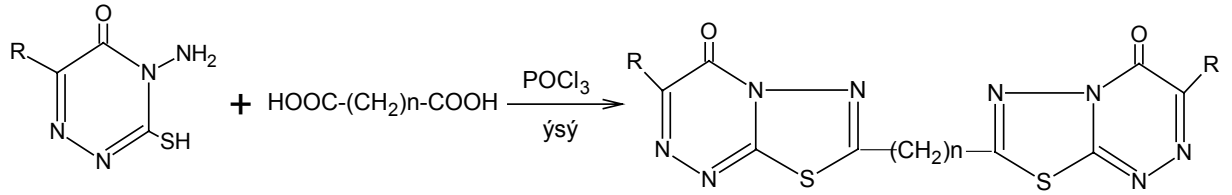
0,3 g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptotriazin-5(4H)-on ve 0,64 g (2,1mmol) heksadesil bromürden genel yöntemle sentezlendi.% 63 verimle elde edildi.

**3.4.7. 4-Amino-3-heptadesiltiyo-1,2,4-triazin-5(4H)- on sentezi**

0,3 g (2,1 mmol) 4-Amino-3-merkaptotriazin-5(4H)-on ve 0,66 g (2,1mmol) heptadesil bromürden genel yöntemle sentezlendi.% 41 verimle elde edildi.

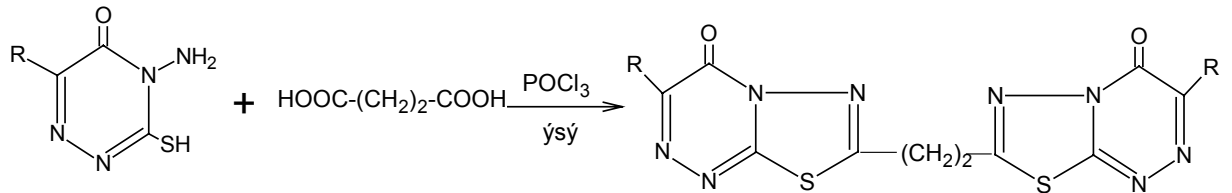
### 3.5. BIS-TİYADİAZOLOTRİAZİNLERİN ELDESİ

4-Amino-3-merkapt-1,2,4-Triazin-5(4H)- onun (1mmol),dikarboksilli asit (0,5 mmol) ve fosforoksi klorür (5ml) su banyosunda 20 saat reflüks edilir. Fosforoksi klorür vakum altında uzaklaştırılır.Reaksiyon karışımı soğutulur.Buzlu- su karışımına dökülür.Oluşan katı süzülür. % 2'lik sodyum karbonat ve su ile yıkanır.Dimetil formamidten kristallendirilir. Elde edilen maddelerin TLC ile kontrolü klorofom-metanol karışımı ile yürütülerek yapıldı.



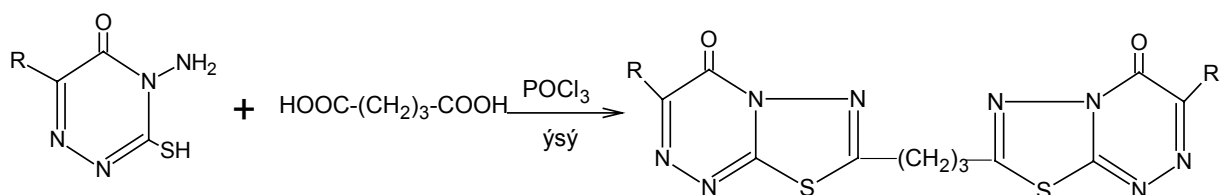
#### 3.5.1. 1,2-bis -[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]etan sentezi

0,5 g 4-Amino-3-merkapt-1,2,4-Triazin-5(4H)- onun (3.47mmol),0.2 g süksinik asit (1.73 mmol) ve fosforoksi klorürden genel yöntemle elde edilir.% 40 verimle elde edildi.



#### 3.5.2. 1,3-bis -[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]propan sentezi

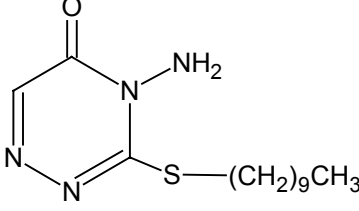
0.5 g 4-Amino-3-merkapt-1,2,4-Triazin-5(4H)- onun (3.47 mmol),0.45 g glutarik asit (1.73 mmol) ve fosforoksi klorürden genel yöntemle elde edilir.% 36 verimle elde edildi.



## 4.BULGULAR

### IV.1. 4-AMİNO-3-ALKİLTİYO-1,2,4-TRİAZİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ SONUÇLARI

**Tablo 4.1.** 4-Amino-3-Desiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un Sentez Sonuçları

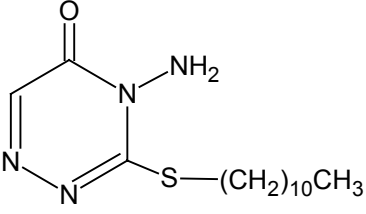
Açık Formülü				
Kapalı Formülü	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	284			
Renk	Sarı			
Erime Noktası (°C)	58-59.2			
R <sub>f</sub>	0,82			
Verim (%)	79			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	54,90	8,51	19,70	11,27
Bulunan	52,99	8,92	19,13	10,75
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	3340 (NH), 3240-3170 (-NH <sub>2</sub> ), 2946 (C-H), 1736 (C=O),			
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):δ(ppm)	0.8 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.30 (m, 16H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> ), 4.4 (t, 2H, -SCH <sub>2</sub> -), 6.4(s, 2H, NH <sub>2</sub> ) 7.6 (s, 1H, CH)			

#### 4.1. 4-Amino-3-Desiltiy0-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un IR spekturumu

#### 4.2. 4-Amino-3-Desiltilyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un $^1\text{H-NMR}$ spekturumu



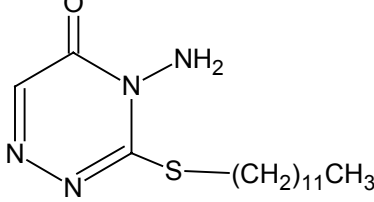
**Tablo 4.2.** 4-Amino-3-Undesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un Sentez Sonuçları

Açık Formülü				
Kapalı Formülü	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> OS			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	298			
Renk	kahverengi			
Erime Noktası (°C)	73-74			
R <sub>f</sub>	0,75			
Verim (%)	60			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	56,34	8,78	18,77	10,74
Bulunan	54,68	8,16	17,23	10,81
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	3360(NH),3350-3300 (-NH <sub>2</sub> ), 2946 (C-H),1727 (C=O)			
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):δ(ppm)	0.8 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1,3 (m, 18H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> ),4.4 ((t, 2H, -SCH <sub>2</sub> ), 6.4(s,2H,NH <sub>2</sub> ), 7.6 (s,1H,CH)			

#### 4.3. 4-Amino-3-Undesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un IR spekturumu

#### 4.4. 4-Amino-3-Undesiltiyö-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un $^1\text{H-NMR}$ spekturumu

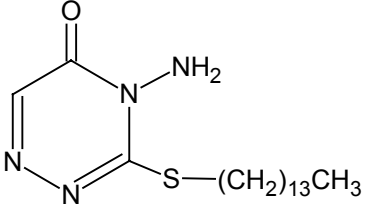
**Tablo 4.3.** 4-Amino-3-Dodesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un Sentez Sonuçları

Açık Formülü				
Kapalı Formülü	C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> OS			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	312			
Renk	beyaz			
Erime Noktası (°C)	78-79			
R <sub>f</sub>	0,75			
Verim (%)	76			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	57,66	9,03	17,93	10,26
Bulunan	55,90	9,78	17,02	9,63
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	3300(NH),3230-3210 (-NH <sub>2</sub> ), 2946 (C-H),1716(C=O)			
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):δ(ppm)	0.92 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.30 (m, 20H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> ), 4.4 (t, 2H, -SCH <sub>2</sub> -), 6.4 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ), 7,6 (s, 1H, -CH )			

4.5.4-Amino-3-Dodesiltilyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un IR spekturumu

#### 4.6. 4-Amino-3-Dodesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un $^1\text{H}$ -NMR spekturumu

**Tablo 4.4.** 4-Amino-3-Tetradesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un Sentez Sonuçları

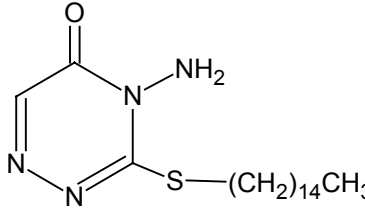
Açık Formülü				
Kapalı Formülü	C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> OS			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	340			
Renk	beyaz			
Erime Noktası (°C)	80-82			
R <sub>f</sub>	0,68			
Verim (%)	48			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	59,96	9,47	16,0	9,42
Bulunan	61,0	10,15	11,69	6,17
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	3290-3230 (-NH <sub>2</sub> ), 2946 (C-H), 1730(C=O)			
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):δ(ppm)	0,80 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1,20 (m, 24H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> ), 4,4 (t, 2H, -SCH <sub>2</sub> ), 6,4 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ), 7,6 (s, 1H, -CH)			







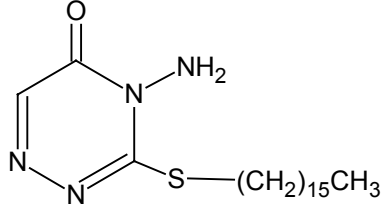
**Tablo 4.5.** 4-Amino-3-Pentadesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un Sentez Sonuçları

Açık Formülü				
Kapalı Formülü	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> OS			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	354			
Renk	beyaz			
Erime Noktası (°C)	85-87			
R <sub>f</sub>	0,75			
Verim (%)	55			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	60,98	9,67	14,80	9,0
Bulunan	58,80	9,62	14,75	6,81
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	3294-3213 (-NH <sub>2</sub> ), 2931 (C-H), 1710 (C=O)			
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):δ(ppm)	0,80 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1,20 (m, 26H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> ), 4,4 (t, 2H, -SCH <sub>2</sub> ), 6,4 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ), 7,6 (s, 1H, -CH)			





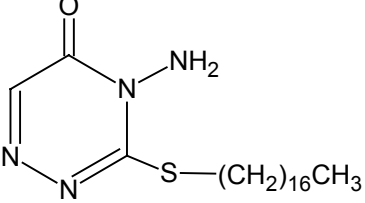
**Tablo 4.6.** 4-Amino-3-Heksadesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un Sentez Sonuçları

Açık Formülü				
Kapalı Formülü	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> OS			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	368			
Renk	yeşil			
Erime Noktası (°C)	86.5-87.4			
R <sub>f</sub>	0,78			
Verim (%)	63			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	61,91	9,78	15,20	8,70
Bulunan	59,58	9,78	16,40	8,81
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	3290,3213(-NH <sub>2</sub> ), 2931 (C-H),1727 (C=O)			
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):δ(ppm)	0,8(t, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1,2 (m, 28H, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> ),4,4 (t, 2H, -SCH <sub>2</sub> ), 6,4,s, 1H, - NH <sub>2</sub> ), 7,6 (s, 1H, -CH)			





**Tablo 4.7.** 4-Amino-3-Heptadesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un Sentez Sonuçları

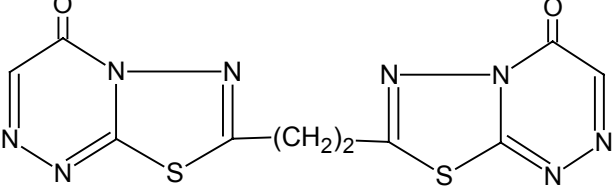
Açık Formülü				
Kapalı Formülü	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> OS			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	382			
Renk	beyaz			
Erime Noktası (°C)	88.5-90			
R <sub>f</sub>	0,72			
Verim (%)	41			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	62,78	10,01	14,64	8,38
Bulunan	62,16	9,07	14,26	7,50
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	3290-3230 (-NH <sub>2</sub> ), 2952 (C-H), 1720 (C=O)			
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):δ(ppm)	0.8 (t, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.20 (m, 30H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> ), 4.4 (t, 2H, -SCH <sub>2</sub> ), 6.4 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ), 7.6 (s, 1H, -CH)			





4.14. 4-Amino-3-Heptadesiltiyo-1,2,4-Triazin-5(4H)-on'un  $^1\text{H-NMR}$  spekturumu

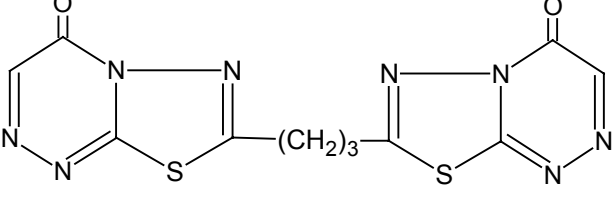
**Tablo 4.8.** 1,2-bis -[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]etan

Açık Formülü				
Kapalı Formülü	$C_{10}H_6N_8O_2S_2$			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	334.339			
Renk	Açık kahve			
Erime Noktası (°C)	161-164			
R <sub>f</sub>	0,66			
Verim (%)	40			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	35,93	1,81	33,52	19,18
Bulunan	33,17	2,84	32,16	17,01
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	1750(C=O),1400(CH),740(Ar-CH)			
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):δ(ppm)	3.4 (s,4H, (-CH <sub>2</sub> -) <sub>2</sub> ), 7.4 (s,2H, (-CH-))			



4.17. 1,2-bis-[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]etan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Tablo 4.9.** 1,3-bis -[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]propan

Açık Formülü				
Kapalı Formülü	$C_{11}H_8N_8O_2S_2$			
Mol Tartısı (g mol <sup>-1</sup> )	348.366			
Renk	Sarı			
Erime Noktası (°C)	173-175,3			
R <sub>f</sub>	0,71			
Verim (%)	36			
Elementel Analiz	C	H	N	S
Hesaplanan	37,93	2,31	32,17	18,41
Bulunan	35,17	3,58	32,03	17,65
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> )	1700(C=O),1456(CH),698(Ar-CH)			
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ):δ(ppm)	2.1 (p,2H,-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 3 (t,4H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -),7.4 (s,2H,-CH-)			



4.19. 1,3-bis-[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]propan  $^1\text{H-NMR}$  spekturumu



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda başlangıç maddesi olarak önce tiyokarbohidrazid sentezlenmiş. Bu madde ve glioksilik asit monohidratdan 4-amino-3-merkaptio-1,2,4-Triazin-5 (4H)-on bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin yüksek karbon sayılı alkil halojenürlerle reaksiyonu sonucu yedi adet yeni 4-amino-3-alkil tiyo-1,2,4-Triazin-5 (4H)-on bileşiği ve bileşiğin dikarboksilli asitlerle reaksiyonundan iki adet yeni bis-tiyadiazolotriazinil alkan bileşiği elde edilmiştir. Bileşiklerin sentezinde kullanılan malzemeler ve yöntem Bölüm 3’de, veriler Bölüm 4’de ayrıntılı olarak verilmiştir. Elde edilen bu maddelerin yapı özellikleri ve spektroskopik veriler aşağıda bölümler halinde değerlendirilmiştir.

4-amino-3-desiltiyo-1,2,4-triazin-5 (4H)-on bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumuna bakıldığında 0,8 ppm civarında görülen triplet -CH<sub>3</sub> (J=6,94 Hz) grubuna aittir. 1,2-1,4 ppmdeki pik sistemi integrasyonu itibarıyla aradaki (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> gruplarına karşılık gelmektedir. Burada pentetin tripleti gibi bir pik sistemi mevcuttur, iki CH<sub>2</sub> arasında kalmış başka bir CH<sub>2</sub> den ileri gelmektedir. Yaklaşık 4,4 ppmdeki triplet ise (J=7,33 Hz) beklenen S-CH<sub>2</sub> grubu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bileşikte bulunan NH<sub>2</sub> protonları, 6,4 ppmde iki protona denk bir singlet vermektedir. 7,6 ppmdeki singletin integrasyonu yaklaşık bir proton olduğu için beklendiği şekilde triazin halkasındaki protonu göstermektedir.

4-amino-3-undesiltiyo-1,2,4-triazin-5 (4H)-on bileşiği, NMR spekturumunda yine 0,8 ppm de bulunan triplet CH<sub>3</sub> (J=6,94 Hz) grubuna aittir. 1,2-1,4 ppm deki multipllet (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub> gruplarına karşılık gelmektedir. Yaklaşık 4,4 ppm de yer alan triplet kükürt atomuna yakın olan CH<sub>3</sub> (7,8ppm) grubuna aittir. Bileşikteki NH<sub>2</sub> grubu 6,4 ppm de singlet vermiştir ama integrasyonu bir protondan fazla ama iki protona denk gelmemektedir. 7,2 ppmdeki singlet halkadaki CH protonuna aittir. Yaklaşık 7,6 ppmdeki singlet çözücünden ileri gelmektedir.

4-amino-3-dodesiltiyo-1,2,4-triazin-5 (4H)-on bileşiği, başlangıç maddesinden, TLC de farklı bir R<sub>f</sub> değerine sahip olması nedeniyle ayrılmaktadır. IR spektrumunda da özellikle parmak izi bölgesinde farklı bantlar göstermektedir.

Bileşik NMR spektrumunda beklenen pikleri göstermiştir. Yaklaşık 7,2 ppm’de gözlenen pik çözücünden ileri gelmektedir. Bileşikteki S- dodesil grubunun açıklanması 0,8 ppm’de gözlenen

tripletin gösterdiği metil grubuyla başlar. Yaklaşık 1,4 ppm'deki pik sistemi integrasyonu ile 20 protonu göstermektedir.  $(\text{CH}_2)_{10}$  grubuna aittir. 1,9-2,0 ppm arasında yer alan pentet S- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$  grubundan ileri gelmektedir. 4,4 ppm'de bulunan tripletin integrasyonu iki protona karşılık olup, S- $\text{CH}_2$  grubunu göstermektedir. Bileşikte bulunan  $\text{NH}_2$  protonları, beklendiği gibi 6,4-6,6 ppm arasında bulunmaktadır. Buradaki singletin integrasyonu iki protona denk gelmektedir. Halkada bulunan  $-\text{CH}$  grubuna ait olan, proton yaklaşık 7,6 ppm'de gözlenmektedir.

4-Amino-3-tetradecil-1,2,4-triazin-5 (4H)-on bileşiğinde, yine başlangıç maddesinden farklı  $R_f$  değerine sahiptir. Ayrıca IR spektrumlarına bakıldığında 3179-3243 arasında serbest  $\text{NH}_2$  grubu için  $3190 \text{ cm}^{-1}$  oluşan yeni pikler kükürt atomuna bağladığımız alkil grubunu doğrulamaktadır. Bu bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları  $\text{CDCl}_3$ 'de çözülerek TMS standartında alınmıştır.

Maddenin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuna bakıldığında S-Tetradecildeki  $-\text{CH}_3$  grubu yaklaşık 0,8 ppm'de 3 protona denk gelen bir triplet vermiştir. 1,1-1,3 ppm arasındaki pikin integrasyonu 24 protona denk olup  $-(\text{CH}_2)_{12}$  grubuna aittir. Yaklaşık 4,4 ppm'de yer alan triplet kükürte yakın olan metilen grubundan ileri gelmektedir. Bileşikteki  $\text{NH}_2$  grubu 7,4 ppm'de singlet 2 proton değerinde bir singlet vermiştir. 7,2 ppm'de triazin halkasındaki  $-\text{CH}$  grubunun piki gözükmemektedir.

4-amino-3-pentadesil-1,2,4-Triazin-5 (4H)-on bileşiğinin NMR spektrumuna bakıldığında, diğer bileşiklerle uyum içinde olduğu görülmektedir. S-Pentadesil grubunun açıklanması, yaklaşık 0,8 ppm'de triplet veren metil grubuyla başlar. 1,2-1,4 ppm'de metil gruplarına ait pikin integrasyonu 26 protonu göstermektedir. Kükürt atomuna yakın olan metilen grubu yine karakteristik olarak 4,4 ppm'de iki proton değerinde bir triplet vermiştir. Bileşikteki  $\text{NH}_2$  grubu 6,4 ppm'de bir singlet verirken, triazin halkasında bulunan  $-\text{CH}$  grubu yaklaşık 7,2 ppm'de gözlenmiştir. 4-amino-3-heksadesil-1,2,4-Triazin-5 (4H)-on bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda yaklaşık 6,4 ppm'de bulunan amino grubu dışında diğer piklerin integrasyonu bileşikteki gruplarla uyum içindedir.  $-\text{NH}_2$  grubunun integrasyonu 1H değerindedir.

4-amino-3-heksadesiltiyol-1,2,4-triazin-5 (4H)-on bileşiğinin NMR spektrumu yine diğerleriyle uyumlu olarak 0,8 ppm'de triplet  $\text{CH}_3$  grubuna aittir. 1,2-1,4 ppm'deki multipl 28 protona denk olup  $(\text{CH}_2)_{14}$  gruplarını gösterir. 4,4 ppm'de kükürt atomuna yakın olan  $\text{CH}_2$

grubu bir triplet vermektedir.6,4 ppm de yer alan amin grubunun integrasyonu bir protona denk gelmektedir.

4-amino-3-hepsadesiltiyolo-1,2,4-triazin-5 (4H )-on bileşimini <sup>1</sup>H-NMR spektrumu DMSO-d<sub>6</sub> da çözülerek TMS standartında alınmıştır.Bileşimin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda metil grubu 0,8-1 ppm arasında bir triplet vermiştir.1,2-1,4 ppm arasında (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub> grupları multipler vermiştir.Karakteristik olarak 4,4 ppmde SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> grubu iki protona denk bir triplet vermiştir.Bileşikteki NH<sub>2</sub> grubu 5,8-6 ppm arasında bir singlet verirken, triazin halkasındaki CH grubu 6,4-6,6 arasında singlet vermiştir.Yaklaşık 2,5 ve 3,3 ppm de bulunan pikler çözücüye ait olduğundan değerlendirilmemiştir.

4-amino-3-merkaptio-1,2,4-Triazin-5 (4H )-on bileşiği ile dikarboksilli asitlerin reaksiyonu sonucu oluşan bis-tiyadiazolo triazinil alkan bileşiklerinde IR gözlenmemesi kondenzasyon reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.

Sentezlenen bu maddelerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları DMSO-d<sub>6</sub> da çözülerek TMS standartında alınmıştır. Başlangıç maddesinden,TLC de farklı bir R<sub>f</sub> değerine sahip olması nedeniyle ayrılmaktadır.IR spektrumunda da farklı bantlar göstermektedir.

1,2-bis -[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]etan bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda beklenen pik sistemleri bulunmuştur. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda oldukça sade bir görüntüyle karşılaşılmaktadır.3,4 ppmde dört protona denk olan singlet merkezde (-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> gruplarını göstermektedir.7,4 ppmde yer alan singletde iki protona denk olur triazin halkasındaki 6 konumundaki hidrojenlerden ileri gelmektedir.

1,3-bis -[4-okso-4H-1,3,4-tiyadiazolo [2,3-c]-1,2,4-triazin-7-il]propan bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 2,1 ppmde ntegrasyonu iki protona denk olan bir pentet yer almaktadır.Bu pentet iki CH<sub>2</sub> grubu arasındaki CH<sub>2</sub> den ileri gelmektedir.3 ppmde dört proton değerinde bir triplet gözlenmektedir.Buda dıştaki CH<sub>2</sub> gruplarından kaynaklanmaktadır.7,4 ppmdeki singlet iki protona denk olup 6 konumundaki hidrojenleri göstermektedir.

## 5.KAYNAKLAR

- 1- BENKO, P.,PALLOS , L. , 1976 ,Condanced-as-triazines.III.New heterocyclic ring system,synthesis of as-triazino[6,5-c] quinoline derivatives, *Acta Chim . ,91* , 327
- 2- BOEHNER , B. , TOBLER , H. , 1985 , *Eur.Pak. Appl. Ep 150,677*
- 3- MOHSEN OMAR , A. , OMAİMA , M.E. , ABOULWABA , M . , 1986  
Synthesis and in vitro antimicrobial and antifungal properties of some novel 1,3,4-thiadiazole and s- triazolo [3,4-B] [ 1,3,4 ] thiadizole derivatives, *J.Heterocycle,chem . 23 ,1339-1341*
- 4- SHİVARAMA HOLLA , B. , SOORYANARAYANA , B. ,GONSALVES , R. , SAROJİNİ , B.K. , SHRİDHARA , K. , 2002, Synthesis of some new biologically active thiadiazolotriazinones-Part III , *II Farmaco* , 693-696
- 5- SHİVARAMA HOLLA , B. , SAROJİNİ , B.K. , SHRİDHARA, K.,ANTONY , G. , 1999, Synthesis of some new biologically active thiadiazolotriazinones- Part II , *II Farmaco*, 54 ,149-151
- 6- CHEMİCAL ABSTRACTS, 1986 ,104 , 104376J.
- 7- EL-GENDY , Z. , MORSY, J.M. , ABDEL- MONEM , W.R. , ABDEL- RAHMAN , R.M. , 2001 , Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing the 1,2,4-triazine moiety as anti- HIV and anticancer drugs, *Pharmazie* , 56, 376- 383,
- 8- KIRK-OTHMER, 1952, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 8, 111.
- 9- NERİ , A.,GRİMALDİ,G., 1938 ,Taste and chem. Constituon naphthiso triazine groups of compds., *Chim. İtal.* ,67 , 473-477
- 10- NERİ , G., 1937 , *Gazz. chim. Ital.* , 67, 273
- 11- WİDMAN, Q.,1888 ,*J. Prakt. Chem.* ,38,185-201
- 12- PATTERSON, C., 1940 , *The Ring Index*, Reinhold, New York
- 13- SHOMAKER,B.H., LOONE,C:M:, 1939, Mineral lubricating oils ,*Assignars TO Standart Oil Co., U.S. Patent* 2,160,293

- 14- WOLF ,PFISTER ,1949 , *Assignors to Merck & Co. , hc.. U.S. Patent 2,489,351*
- 15- Pinner A., 1897, *Ann. Chim. , 297,247.*
- 16- DEDICHEN ,1936, *Avhandl. Norske Videnskops-Akad., I,Mat.-Naturv.Klas5,42*
- 17- WOLF , LINDENHAYN, 1903, *Ber. ,36,4126*
- 18- BÌQUARD, 1936,*Bull.soc.chim. ,3,656*
- 19- BUSCH, W., KÜSPERT, P. , 1936, *J. Prakt.Chem., 144,273*
- 20- BUSCH W. HEFELE A., 1911,*J.Prakt.Chem., 83,425*
- 21- THIELE DRALLE , 1898,*Ann.,302,275,*
- 22- ERICKSON,1952, *J. Am. Chem. Soc., 74,4706*
- 23- EKELEY,CARLSON ,RANZIO,1940,*Rec. Trav.chim.,59,496*
- 24- THIELE A.BÌHAN S.,1898,*Ann.,302,299*
- 25- BUSCH W., FOERST, STENGEL ,1928, *J. prakt. chem.,119,287*
- 26- THIELE STANGE ,1894, *Ann., 283,1*
- 27- BÌLTZ, 1905, *Ber.,38,1417,*
- 28- BÌLTZ STELLBAUM, 1905,*Ann.,339,275*
- 29- WHITELEY YAPP ,1927,*J. Chem. Soc., 521*
- 30- RUPE HEBERLEIN , 1898, *Ann.,301,68*
- 31- BOUGALT DANIEL ,1928, *Compt. rend., 186,151*
- 32- CATTELAİN,E.,1944,Phenolphthalein as and point indicator in oxidimetry-bromometric detn. of 3-thioketo-5-keto-6-benzyl-1,2,4-triazine action of some oxidizing agents on 6-benzyl-3-mercapto-5(2)-as-triazinone, *Ann.chem.analyt.appl.24,150*
- 33- GÌRARD,1941, *Ann.chim.,16,326*
- 34- GODFRÌN,1939, *J. pharm .chim.,30,321*
- 35- CATTELAİN,1944,*Bull.soc.chim.France,Mem.,11,249*
- 36- CATTELAİN,1945,*Bull.soc.chim.France,Mem.,12, 39*

- 37- CATTELAİN,E., 1939,Derivs. of [4-metoxy-phenyl] methylpyruvic acid,canned fresh peas and canned fresh peas andrated dry peas,ethers of dihydroxytriazines,ethers of sulfoxy triazines, *Compt.rend.*, 208,1656
- 38- KIRK-OTHMER, 1952, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 10, 26.
- 39- DORNOW,A., PIETSCH,H., 1967, 4-Amino-3-merkpto-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazinen,*Chem. Ber.*,100,2585-2592
- 40- IMMER, H., BAGLI, J.F., 1968, *J. Org. Chem.*, 33, 2457.
- 41- SAUTER,F., ULDRİCH,J.,SİDDİGİ,M.,1986, Alkylation of 4-Amino-3-merkpto-1,2,4-Triazin –5(4H )-ones and Oxidation of the Products, *J. chem Research ( S )*,320-321
- 42- JACKMAN,E.D., WESTPHAL.D.B.,1987,A new method for the Synthesis of Heterocyclic S-Alkyl Thiolactams,*Synthesis*,1134-1136
- 43- HOLLA, S. B.,SAROJİNİ.B.K.,GONSELVES,R.,1998, Synthesis of some new biologically active thiadiazolotriazin ones, *Il Farmaco*,53,395-398
- 44- Xiaohong,S., Yuanfa,L.,Xuwu , Y.,Shengli,G., 2000,4-amino-6-tert-butyl-3-methylthio –1,2,4-triazin- 5 ( 4H ) –onesulfate,chemistrymag,2,50-54
- 45- ABDEL – RAHMAN , R . M . , FAWZY , M . , EL – BAZ , I . ,1993, Synthesis of some new Thioethers of 1,2,4 -Triazine -3- hydra zones and assays for their anticancer and anti human imune virüs Activities, *Il Farmaco*, 48 (3),397-406
- 46- BRİT. PAT: 754 – 756
- 47- FRANZ. PAT., 1968, Alkylating cyclic noraromatic hydrocarbons, 1,547,854
- 48- GERHARD, B., 1983,Preparation of 4 – amino-6-tert-Butyl- 3- alkyl thio-1,2,4-triazin –5(4H) –one U.S –4,315,094
- 49- HOLLA,S.B.,GONSALVES,R.,RAO,B.S. , SHENOY,S., GOPALAKRİSHNA, H.N., 2001,Synthesis of some new biologically active bis-thia diazolotriazines and bis-thiadiazolotriazinyl alkanes, *Il farmaco*,56,899-903

## 6.ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında İstanbul ' da doğdu.İlk öğrenimini 1984-1989 yılları arasında İskender Paşa İlköğretim Okulu'nda ,orta öğrenimini 1989-1992 yıllarında Oruçgazi İlköğretim Okulu'nda ve 1992 -1995 yıllarında Pertevniyal Lisesi'nde tamamladı.Yüksek öğrenimini 1996-2000 yılları arasında İ.Ü. Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü'nde tamamladı.2001 yılında Organik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak işe başladı.İ.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Programında Yüksek Lisans öğrenimine devam etmekte olup tez aşamasındadır.