



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 1,2,4-TRIAZOL-5-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZİ İÇİN  
YÖNTEM GELİŞTİRME**

GÜLESER ABACI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Sevim ROLLAS

İSTANBUL-2011



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 1,2,4-TRIAZOL-5-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZİ  
İÇİN YÖNTEM GELİŞTİRME**

GÜLESER ABACI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI


DANIŞMAN  
Prof. Dr. Sevim ROLLAS

İSTANBUL-2011

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Programın seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )  
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya  
Tez Sahibi : Güleser Abacı  
Tez Başlığı : Bazı 1,2,4-Triazol-5-tiyon Türevlerinin Sentezi İçin Yöntem Geliştirme  
Sınav Yeri : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Sınav Tarihi : 01.06.2011

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Prof.Dr. Sevim Rollas	M.Ü. Eczacılık Fakültesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof.Dr. Zafer Cesur	İ.Ü. Eczacılık Fakültesi	
Doç.Dr. Bedia Kaymakçıoğlu	M.Ü. Eczacılık Fakültesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 9/6/2011 tarih ve 14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih: 29.06.2011

Güleser ABACI

*Engin bilgisi ve değerli fikirleri ile çalışmalarımın her aşamasında önemli katkı ve destekte bulunan Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Sevim ROLLAS'a ,*

*Çalışmalarım sırasındaki destek ve ilgilerinden dolayı tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri, araştırma görevlisi ve çalışanlarına ,*

*<sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının alınmasındaki yardımlarından dolayı Deva ArGe API Proje Lideri Dr. Bekir KARLIĞA'ya,*

*Son olarak maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

## II

### İÇİNDEKİLER

<b>1. ÖZET.....</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY.....</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
4.1. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşikler.....	4
4.1.1. Sentez Yöntemleri.....	5
<b>5. DENEYSEL BÖLÜM ( GEREÇ ve YÖNTEM).....</b>	<b>18</b>
5.1. Araç ve Gereçler.....	18
5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	18
5.1.2. Kullanılan cihazlar.....	18
5.2. Genel Sentez Yöntemleri.....	18
5.2.1. Etil 4-(benzoilamino)benzoat sentezi.....	18
5.2.2. 4-(benzoilamino)-benzoilhidrazin sentezi.....	19
5.2.3. 1,4-disüstitüe aroiltiyosemikarbazidlerin sentezi (Yöntem 1).....	19
5.2.4. 3,4-disüstitüe-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyonların sentezi (Yöntem 2).....	19
5.2.5. 3,4-disüstitüe-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyonların sentezi (Yöntem 3).....	19
5.2.6. Standard 1,4-disüstitüe aroiltiyosemikarbazid ve 3,4-disüstitüe-2,4- dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi (Literatür Yöntemi).....	20
5.3. Kromatografik Çalışmalar.....	20
5.3.1. İnce tabaka kromatografisi.....	20

5.3.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi.....	20
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>22</b>
6.1. 1,4-disübstitüe aroiltiyosemikarbazidler.....	22
6.1.1. 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1a).....	22
6.1.2. 1-(4-hidroksibenzoil)-4-feniltiyosemikarbazid (1b).....	25
6.1.3. 1-(4-hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1c).....	26
6.1.4. 1-(4-nikotinoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1d).....	29
6.2. 3,4-disübstitüe-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyonlar.....	32
6.2.1. 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol -5-tiyon (2a).....	33
6.2.2. 3-(4-aminofenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2b).....	36
6.2.3. 3-(4-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2c).....	38
6.2.4. 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-siklohegzil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2d).....	40
6.2.5. 3-(4-hidroksifenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3a).....	42
6.2.6. 3-(4-hidroksifenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3b).....	45
6.2.7. 3-(4-hidroksifenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3c).....	47
6.2.8. 3-(4-hidroksifenil)-4-siklohegzil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3d).....	48
6.2.9. 3-(4-piridinil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (4).....	51
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>56</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>66</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>67</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>78</b>

### III

#### KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	: Aromatik
ark.	: Arkadaşları
Bkz.	: Bakınız
COX	: Siklooksijenaz
d.	: Dublet
DAC	: 4-dimetilaminosinnamaldehit
dk.	: Dakika
DMSO-d6	: Döterodimetilsülfoksit
e.b.	: Eğilme bandı
EI	: Elektron impact
e.n.	: Erime noktası
FTIR	: Fourier Transform Infrared
g	: Gram
g.b.	: Gerilme bandı
<sup>1</sup> H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
IR	: İnfrared
İ.T.K.	: İnce tabaka kromatografisi
MHz	: Megahertz
M.A.	: Molekül ağırlığı



m	: Multiplet
Orj.	: Orjinal
ppm	: Parts per million (milyonda bir)
q	: Quartet
Rf	: Retensiyon faktörü
s	: Singlet
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
TLC	: Thin Layer Chromatography
UV	: Ultraviyole ışınım
$\nu_{\text{maks}}$	: Maksimum absorpsiyon gösteren dalga sayısı
$\lambda_{\text{maks.}}$	: Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyu
$\epsilon$	: Maksimum absorpsiyon gösteren dalga boyundaki molar absorptivite katsayısı
$\delta$	: Kimyasal kayma

## IV

### ***İ. Şekillerin Listesi***

**Şekil 1:** 1a bileşiğinin UV spektrumu (standart)

**Şekil 2:** 1a bileşiğinin UV spektrumu ( yöntem 1)

**Şekil 3:** 1a bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 4:** 1a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Şekil 5:** 1b bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 6:** 1c bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 1)

**Şekil 7:** 1c bileşiğinin UV spektrumu (standart)

**Şekil 8:** 1c bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 9:** 1c bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Şekil 10:** 1d bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)

**Şekil 11:** 1d bileşiğinin UV spektrumu (standart)

**Şekil 12:** 1d bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 13:** Standart bileşiğin IR spektrumu

**Şekil 14:** 2a bileşiğinin IR spektrumu (yöntem 1)

**Şekil 15:** 2a' bileşiğinin IR spektrumu (yöntem 2)

**Şekil 16:** 2a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

- Şekil 17:** 2b bileşiğinin UV spektrumu (standart)
- Şekil 18:** 2b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)
- Şekil 19:** 2b bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 20:** 2b bileşiğinin IR spektrumu (standart)
- Şekil 21:** 2c bileşiğinin UV spektrumu (standart)
- Şekil 22:** 2c bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)
- Şekil 23:** 2c bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 24:** 2d bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)
- Şekil 25:** 2d bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 26:** 3a bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 1)
- Şekil 27:** 3a bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)
- Şekil 28:** 3a bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 29:** 3a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (yöntem 1)
- Şekil 30:** 3a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (yöntem 2)
- Şekil 31:** 3b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 1)
- Şekil 32:** 3b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)
- Şekil 33:** 3b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 3)
- Şekil 34:** 3b bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 35:** 3c bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 36:** 3d bileşiğinin UV grafiği (yöntem 2)
- Şekil 37:** 3d bileşiğinin UV spektrumu (standart)

**Şekil 38:** 3d bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 39:** 3d bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Şekil 40:** 4 bileşiğinin UV spektrumu (yöntem2)

**Şekil 41:** 4 bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 3)

**Şekil 42:** 4 bileşiğinin IR spektrumu

**Şekil 43:** 4 bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Şekil 44:** Bileşiklerin sentez yöntemi

**Şekil 45:** Literatür sentez yöntemi

**Şekil 46:** 1c bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 1)

**Şekil 47:** 1d bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

**Şekil 48:** 2b bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

**Şekil 49:** 2c bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

**Şekil 50:** 3a bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

**Şekil 51:** 3b bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

**Şekil 52:** 3d bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

**Şekil 53:** 4 bileşiğinin UV grafiklerinin karşılaştırılması (literatür yöntemi- yöntem 2)

## ***ii.*** Tabloların listesi

- Tablo 1** : 1,2,4-triazol/tiyon sentez yöntemleri ile kazanılan tiyosemikarbazidler (1a-d)
- Tablo 2** : 1,2,4-triazol-5-thionların yöntem 1, 2 ve 3 ile sentezleri
- Tablo 3** : Sentezlenen bileşiklerin listesi
- Tablo 4** : Literatür yöntemi ve yöntem 1, 2 ile sentezlenen bileşiklerin alıkonma zamanları ve UV spektrumlarının karşılaştırılması.
- Tablo 5** : Yöntem 2, 3 ile sentezlenen bileşiklerin verimlerinin karşılaştırılması

## 1.ÖZET

Bu araştırmada, taşıdıkları sübstitüentlere bağlı olarak çeşitli biyolojik aktivite gösteren 1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezleri için yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır.

1,4-disübstitüe tiyosemikarbazidlerden bazik ortamda elde edilen 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar, doğrudan 4-hidroksibenzoik asid hidrazidi, isonikotinic asid hidrazidi ve 4-benzoilaminobenzoik asid hidrazidin alkollü ortamda etil-, allil-, siklohegzil- ve fenilisotiyosiyanatlar ile 2 saat ısıtıldıktan sonra ortama 4N sodyum hidroksit ilave edilerek 4 saat ısıtılması ve hidroklorik asidle nötralizasyonundan sonra 2a', 2b-d; 3a-d; 4 kazanılmıştır. Tek aşamada literatürde verilen yöntemle göre yapılan sentezde ise 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1a), 1-(4-hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1c), 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2a), 3-(4-hidroksifenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3a), 3-(4-hidroksifenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3b) bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları standartlarının erime noktaları, UV, IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumları, yüksek basınçlı sıvı kromatografik analizleri ile kıyaslanarak tanımlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** 1,2,4-Triazol-5-tiyon, Sentez, HPCL analizi

## 2.SUMMARY

### *THE DEVELOPMENT METHOD FOR SYNTHESIS OF 1,2,4-TRIAZOLE-5-THIONE DERIVATIVES*

The aim of this study is to develop a method for the synthesis of 1,2,4-triazole-5-thione derivatives exhibiting various kinds of biological activity due to their substituents.

3,4-disubstituted-1,2,4-triazole-5-thiones were synthesized by refluxing 1,4-disubstituted thiosemicarbazides in basic medium within the context of our department's previous studies.

At present, 3,4-disubstituted-1,2,4-triazole-5-thiones were gained by refluxing 4-hydroxybenzoic acid hydrazide, isonicotinic acid hydrazide and 4-benzoylamino benzoic acid hydrazide with ethyl, allyl, phenyl and cyclohexyl isothiocyanates in ethenolic medium for 2 hours following the addition of 4N sodium hydroxide to the reaction medium and refluxed for another 4 hours; after the neutralization of rxn medium 2a', 2b-d; 3a-d; 4 were gained. 1-[4-(benzoylamino)benzoyl]-4-cyclohexylthiosemicarbazide (1a), 1-(4-hydroxybenzoyl)-4-cyclohexylthiosemicarbazide (1c), 3-[4-(benzoylamino)phenyl]-4-allyl-2,4-dihydro-5H-1,2,4-triazole-5-thione (2a), 3-(4-hydroxyphenyl)-4-allyl-2,4-dihydro-5H-1,2,4-triazole-5-thione (3a) and 3-(4-hydroxyphenyl)-4-cyclohexyl-2,4-dihydro-5H-1,2,4-triazole-5-thione (3b) compounds were described by comparing with the melting points, UV, IR and <sup>1</sup>H-NMR spectras, high-pressure liquid chromatographic analysis of their standards.

**Keywords:** 1,2,4-Triazole-5-thione, Synthesis, HPLC analysis

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşikler, taşıdıkları süstitüentlere bağı olarak çeşitli biyolojik aktivite göstermektedirler. Bu nedenle, gelecekte ilaç olabilme potansiyeline sahip 1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin sentezleri için yöntem geliştirmek önem arz etmektedir.

1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri genel olarak antimikrobiyal, antifungal ve antibakteriyal, antitümör, antioksidan, anti-inflamatuar, hipoglisemik, anti-HIV, antiviral, antikonvülsan ve antidepresan aktiviteye sahip bileşiklerdir. Özellikle antitümör aktivite gösteren bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar son yıllarda önem kazanmıştır.

Yapılan literatür araştırmaları sonucunda 1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiklerinin sentezi için yöntem geliştirmenin önemli bir çalışma olacağı bazı 1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin hidrazidlerden tek basamakta sentezlenmesi amaçlanmıştır.

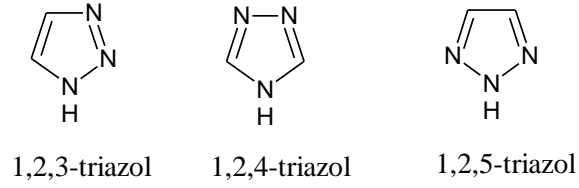
Bu çalışmada yeni uygulanacak yöntem için 4-hidroksibenzoik asid hidrazidi, isonikotinic asid hidrazidi ve 4-benzoilaminobenzoik asid hidrazidinin başlangıç maddesi olarak kullanılması planlanmıştır.



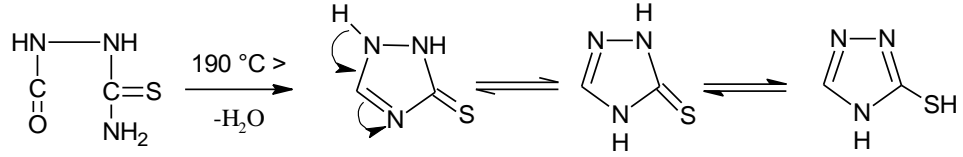
## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşikler

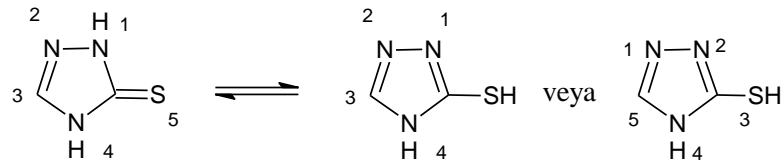
Triazol yapısında üç azot atomu bulunan beş üyeli heterosiklik halkadır. Halkada bulunan azot atomlarının konumlarına göre 1,2,3-triazoller ve 1,2,4-triazoller olarak isimlendirilirler.



Freund (1), tiyokso (tiyo) süstitüe 1,2,4-triazolleri ilk kez 1-formiltiyosemikarbazidin 190°C'nin üstünde kuru kuruya ısıtılmasıyla hazırlamıştır.



Tiyo süstitüe 1,2,4-triazollerin (s-triazol) numaralandırılması tautomerik yapıları da dikkate alınarak 3- veya 5-merkaptoya da 3- veya 5-tiyokso şeklinde isimlendirilmektedir (2, 3, 4).

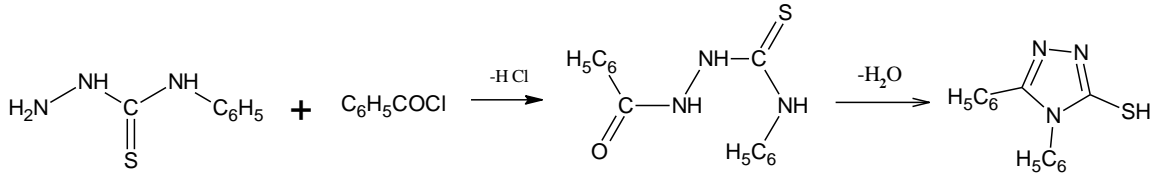


#### 4.2.1. Sentez yöntemleri

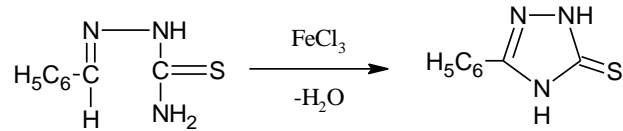
1,2,4-Triazoller, birçok aktif yeni bileşiğin sentezine olanak sağlayan önemli bileşiklerdir. 1,2,4-Triazollerin sentezi için literatürde çok çeşitli yöntemler bulunmaktadır.

1,2,4-triazol-tiyon türevi ilk bileşik yukarıda bahsedildiği gibi Freund tarafından sentezlenmiştir.

Marckwald ve Bott (5), 4-feniltiyosemikarbazidin benzoil klorür ile reaksiyonu sonucunda 5-merkapt-3,4-difenil-1,2,4-triazolleri elde ettiklerini bildirmişlerdir.

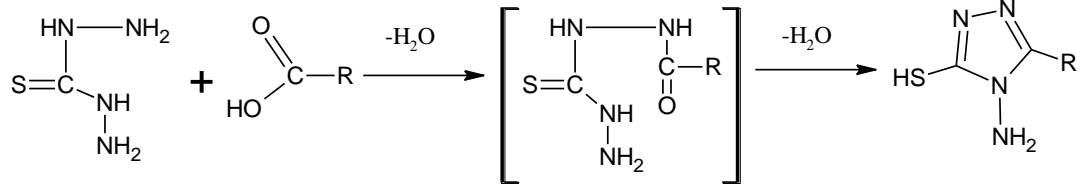


Fromm, Kapeller, Feniger, Krauß ve Schwanenfeld (6), 3-fenil-1,2,4-triazolin-5-tiyon bileşiğini benzaltiyosemikarbazonun sulu süspansiyonunu ferriklorür ile okside ederek sentezlemişlerdir.

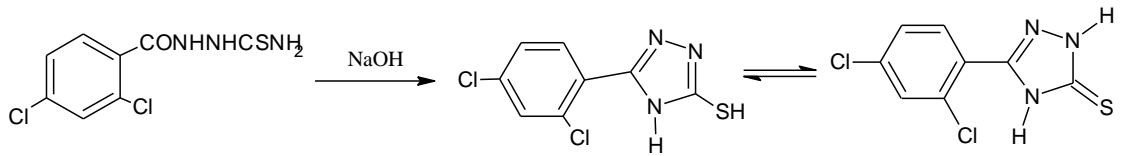


Hoggart (7), 1-aroiltiyosemikarbazidleri sodyum etoksitli ortamda 12 saat ısıtarak 3-aril-1,2,4-triazol-5-tiyolleri; Buu-Hoï, Xuong ve Nam (8,9) ve Welsch, Buu-Hoï, Danthinne ve Xuong (10), 1-açıl-4-ariltiyosemikarbazidleri çeşitli aril isotiyosiyanatlarla benzoik, 4-hidroksibenzoik, 2,4-dihidroksibenzoik, 2-hidroksi-3-metilbenzoik, 4-nitrobenzoik, isonikotinic asid hidrazidlerinin katımı ile elde etmişlerdir.

Beyer ve Kröger (11), 3-sübstitüe-5-merkapt-1,2,4-triazollerini elde etmek için karbohidrazidi alifatik karboksilli asitler ile kondenzasyona sokarak 3-alkil-4-amino-5-merkapt-1,2,4-triazollerini kazanmışlardır.

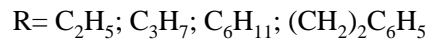
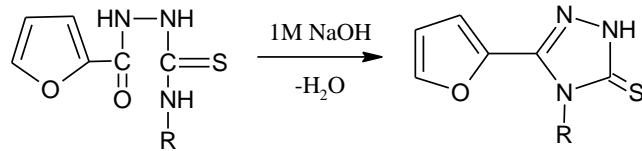


Goswami, Katakya ve Baruah (12, 13), 3-(2,4-diklorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-tiyol bileşimini 1-(2,4-dikloro-benzoil)-tiyosemikarbazidin 1N NaOH çözeltisiyle geri çeviren soğutucu altında oksidatif siklizasyonu ile elde etmişlerdir.



Kumamoto ve ark. (14), 2-(aminotiyoksometil)-4-dimetilaminobenzoik asid hidrazidini 1N sodyum hidroksidle 3 saat ısıtarak 5-(4-dimetilaminofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerini kazanmışlardır.

Çapan, Ergenç ve Ötük (15), 2-furoilhidrazinin isotiyosiyanatlarla etkileşimi sonucu elde ettikleri 4-alkil/aryl-1-(2-furoil)-3-tiyosemikarbazidlerin 1M sodyum hidroksidle ısıtılması sonucu 4-alkil/aryl-2,4-dihidro-5-(2-furil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonu sentezlemişlerdir.



Farghaly, Habib, Khalil ve El-Sayed (16), 1-(süstitüe tiyokarbomoilhidrazinokarbonil)metil-1H-pirazolo-[3,4-b]-kinolinleri 1N sodyum hidroksidli ortamda ısıtarak 1,2,4-triazollerini elde etmişlerdir.

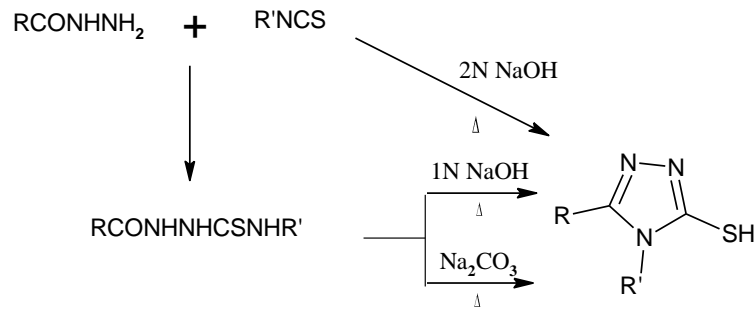
Sung ve Lee (17), isonikotinik asitten elde etikleri tiyosemikarbazidlerin 1N sodyum hidroksidle siklizasyonu ile 4,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol-3-tiyolleri sentezlemişlerdir.

Palaska, Şahin, Kelicen, Durlu ve Altınok (18), 5-(2-naftiloksimetil)-4-süstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyonları tiyosemikarbazidlerin 1N sodyum hidroksidle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla kazanmışlardır.

Kuş ve ark. (19), tiyosemikarbazidin sodyum hidroksidle siklizasyonu ile 1,2,4-triazolin-3-tiyonları sentezlemişlerdir.

Bhat, Bhamaria, Bellare ve Deliwala (20), çeşitli 1-aroiltiyosemikarbazidleri 2N sodyum hidroksid ile 2 saat ısıtarak 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazolin-5-tiyonları kazanmışlardır.

Shah, Mhasalkar, Patki, Deliwala ve Sheth (21), değişik tiyosemikarbazidlerin sodyum hidroksit veya sodyum karbonat ile siklizasyonu sonucunda merkaptotriazollerini sentezlemişlerdir. Bazı triazol türevlerini ise asit hidrazidleri ile isotiyosiyanatların alkali fazlasıyla ısıtılmasıyla doğrudan doğruya elde etmişlerdir.

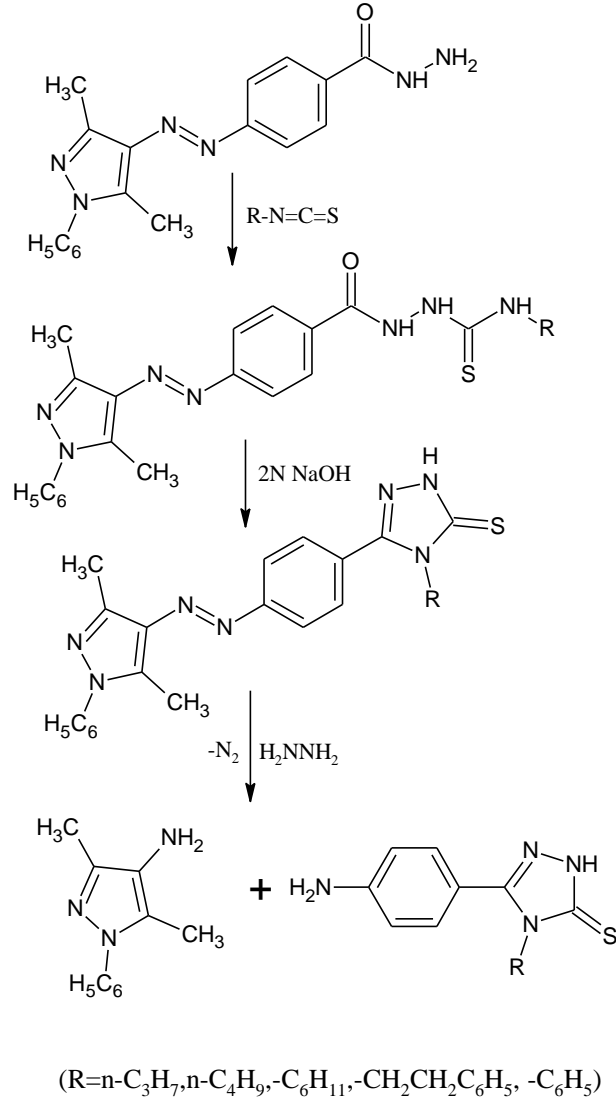


Mhasalkar ve ark. (22-24), 4,5-disüstitüe tiyosemikarbazidlerin 2N sodyum hidroksidle siklizasyonu ile 1,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyolleri sentezlemişlerdir.

Jaiswal, Parmar, Singh ve Barthwal (25) ve Labanauskas, Udrenaite, Gaidelis ve Brukstus (48), 1,2,4-triazollerini NaOH çözeltisinde ilgili tiyosemikarbazidlerin kondenzasyonu ve siklizasyonu ile sentezlemişlerdir.

Sen Gupta, Hajela ve Bhattacharya (26), 1,4-disübstitüetiyosemikarbazidlerin 2N sodyum hidroksit ile 3 saat ısıtılmasından 5-(5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)oksümetil-4-sünstitüe-4H-1,2,4-triazol-3-tiyolleri kazanmışlardır.

Rollas (27, 28) ve Rollas ve Topaloğlu (29), başlangıç maddesi olarak 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazinokarbonilfenilazo)-pirazol bileşimini kullanarak 2,4-dihidro-5-[p-(1-fenil-3,5-dimetil)-4-pirazolilazo]fenil]-4-alkil/aryl-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısında bileşikler sentezlemişler ve daha sonra bu bileşiklerin azo grubunu etanollü ortamda hidrazin hidrat ile redükleyerek primer aromatik amin grubu içeren aşağıdaki bileşikleri elde etmişlerdir.



Pathak, Devani, Shishoo ve Sah (30), 4,5-d, sübtitüe-3-merkpto-4H-1,2,4-triazollerini 1-(4-sübtitüe-3-metoksibenzoil)-4-alkil/aril-3-tiyosemikarbazidin 2N sodyum hidroksit ile siklizasyonundan kazanmışlardır.

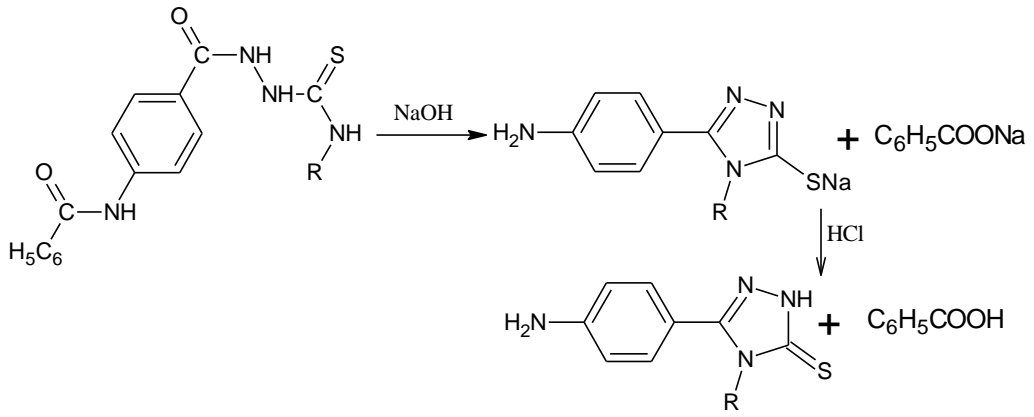
Cesur, Ergenç ve İlhan (31), 1,4-disübtitüetiyosemikarbazidlerin 2N sodyum hidroksitle siklizasyonuyla 3-( $\alpha$ -hidroksibenzil)-4-sübtitüe-1,2,4-triazolin-5-tiyonları elde etmişlerdir.

Gürsoy, Demirayak, Cesur, Reisch ve Ötük (32), 4-alkil/aril-3-sübtitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerini tiyosemikarbazidlerin alkali ortamda ısıtılmasıyla kazanmışlardır.

Mishra ve Tewari (33), 1-aroil hidrazinin 4-sübstitüefenil ile %8'lik sodyum hidroksidli ortamda ısıtılması sonucu 1,2,4-triazollerini sentezlemiştir.

El-Emam ve İbrahim (34) ve Mahajan ve Havaladar (35), 5-merkaptotriazol bileşiklerini tiyosemikarbazidlerin 2N sodyum hidroksidli ortamda geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde etmişlerdir.

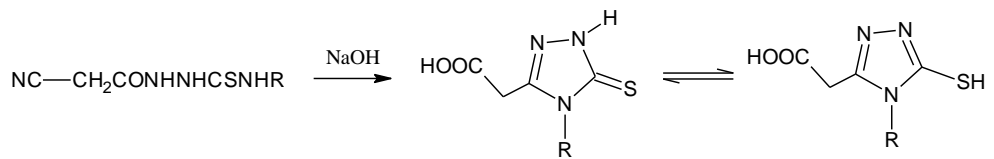
Kalyoncuoğlu, Rollas, Sür-Altın, Yeğenoğlu ve Anđ (36) ve Rollas, Kalyoncuoğlu, Sür-Altın ve Yeğenoğlu (37), azo bileşiğinin redüklenmesi sonucu elde ettikleri triazol tiyonları daha yüksek verim ve daha az reaksiyon basamağı ile sentezlenmesi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir.



(R=-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl)

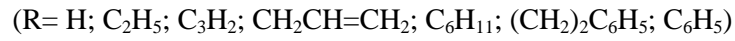
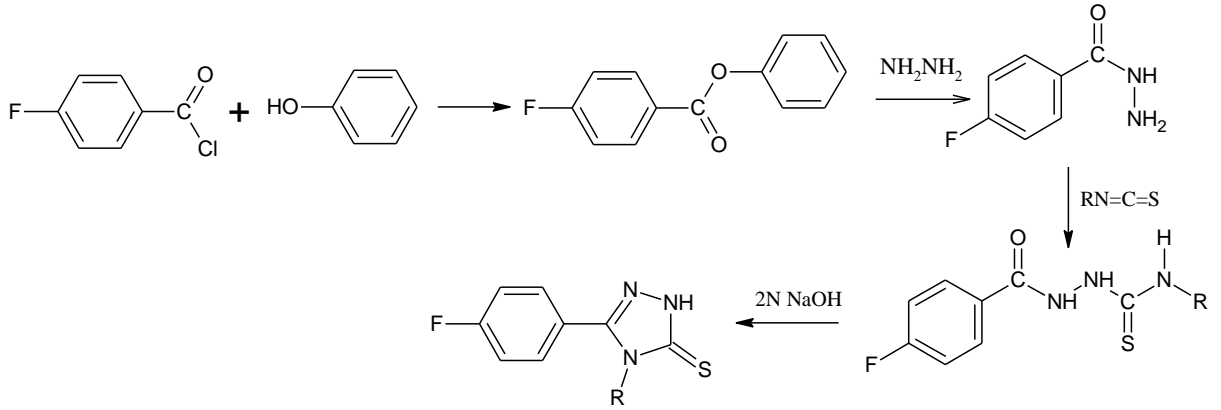
Ünsalan ve Rollas (69), yukarıda sentez edilen 5-(4-aminofenil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonları verimi arttırmak amacıyla asetil grubu taşıyan tiyosemikarbazidler kullanılarak sentezlemiştir.

Dobosz, Pitucha ve Wujec (38), 4-sübstitüe-5-merkaptotriazol-3-asetik asit türevi bileşiklerini açıl tiyosemikarbazidlerden %2'lik veya %10'luk sodyum hidroksit çözeltisi içinde ısıtmak suretiyle elde etmişlerdir.



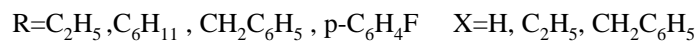
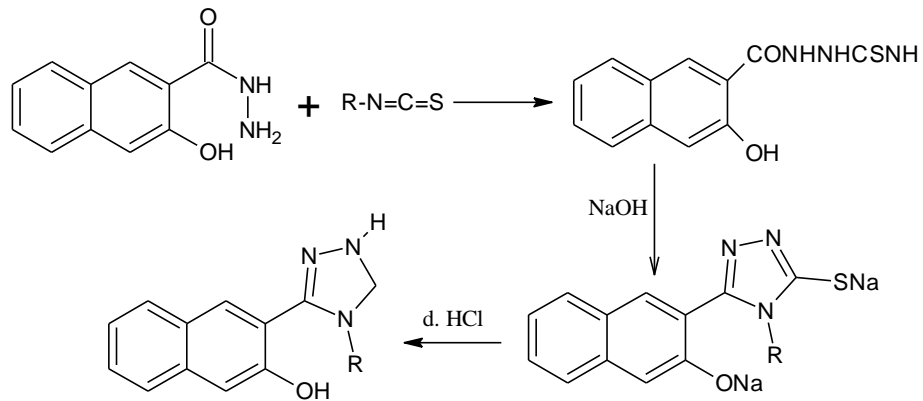
R= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Gülerman, Rollas, Kiraz, Ekinci ve Vidin (39), bazı yeni 1-(4-fluorobenzil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazid ve 5-(4-fluorofenil)-4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini sentezlemişlerdir.



Rollas, Yılmaz, Erdeniz ve Kiraz (40), aynı yöntemle 4-nitrobenzoik asit hidrazidi ve 4-benzoilaminobenzoik asit hidrazitinden çeşitli 5-(4-nitro/aminofenil)-1,2,4-triazolin-3-tiyon türevi bileşikleri sentezlemişlerdir.

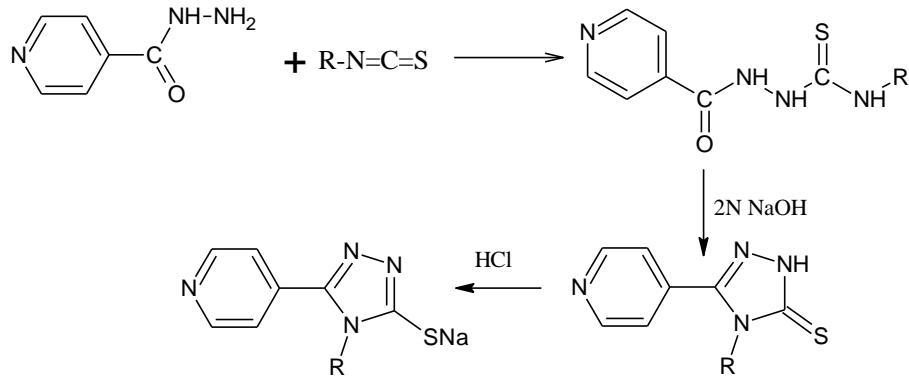
Doğan, Rollas ve Erdeniz (41), 3-hidroksi-2-naftoik asit hidrazid bileşiğinden hareketle çeşitli 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazid ve 1,2,4-triazol-5-tiyonları aynı metod ile sentezlemişlerdir.





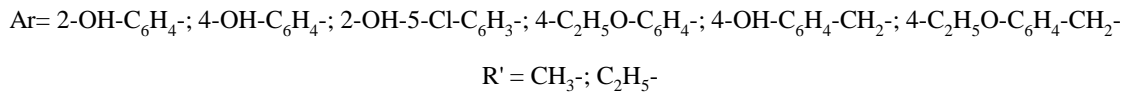
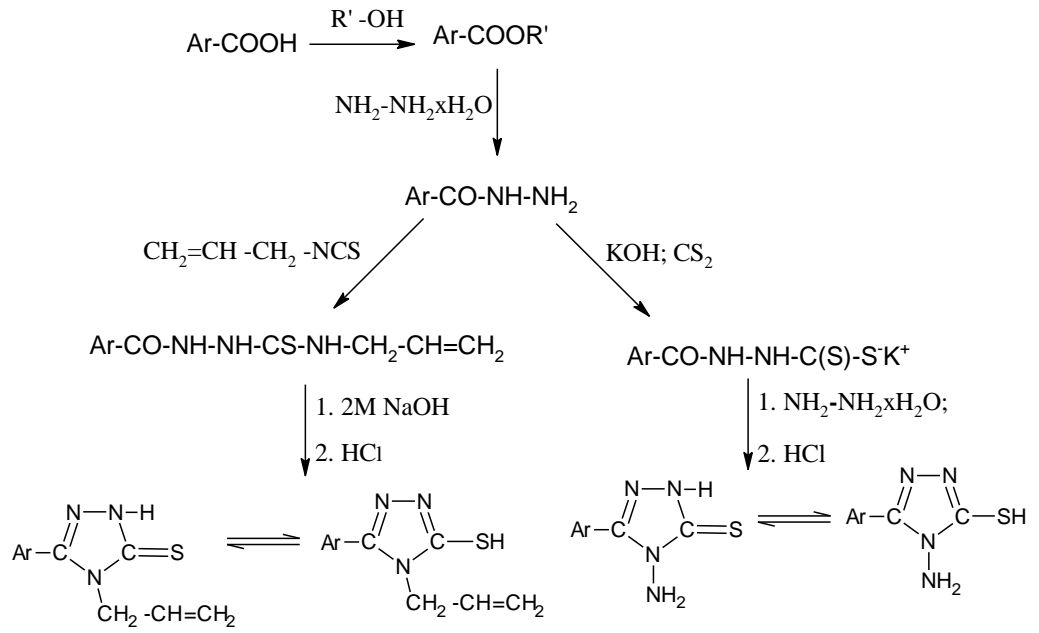
Küçüküznel, Rollas, Erdeniz ve Kiraz (42), 5-(4-aminofenil)-2,4-dihidro-4-sübstitüe-3H-1,2,4-triazol-3-tyon bileşiklerini tiyosemikarbazidin 2N sodyum hidroksidle ısıtılmasıyla kazanmışlardır.

Gülerman, Doğan, Rollas, Johansson ve Çelik tarafından (43), izonikotink asit hidrazidi başlangıç maddesi olarak kullanılarak 5-(4-piridinil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tyonların sentezleri gerçekleştirilmiştir.

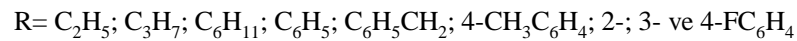
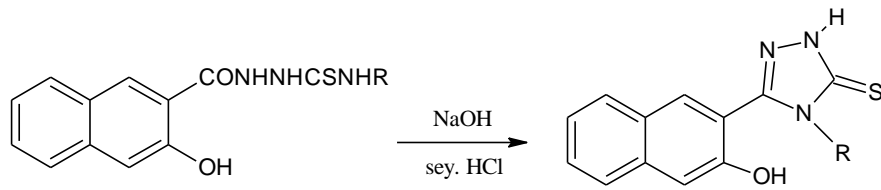


(R= Etil, Allil, Fenil, p-bromofenil, p-klorofenil, p-florofenil, Benzil, Fenetil)

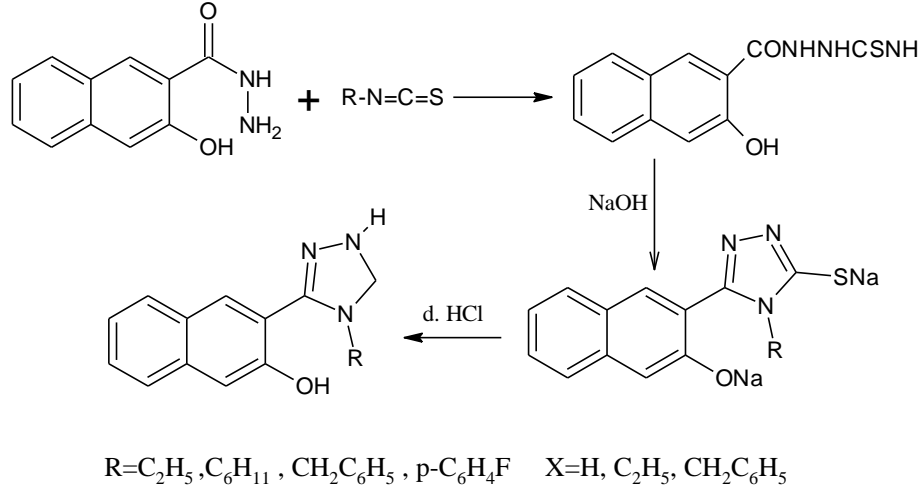
Colanceska-Ragenovic, Dimova, Kakurinov, Molnar ve Buzarovska (44), tiyosemikarbazid bileşiğini 2M NaOH çözeltisinde geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtarak 4-allil-5-aril-1,2,4-triazol bileşiğini iyi bir verimle aşağıda verilen bileşikleri elde etmişler ve tyon-tyol tautomer yapıdaki triazol bileşiğinin tyon yapısının katı durumda baskın olduğunu bildirmişlerdir.



Duran, Doğan ve Rollas (46), NaOH çözeltisinde tiyosemikarbazidlerin siglizasyonu ile oluşan reaksiyon karışımının 0°C'de seyreltik HCl çözeltisi ile muamelesinden sübtitüe 1,4-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-5H-1,2,4-triazol-5-tiyonları elde etmişlerdir.



Doğan, Duran ve Rollas (50), 3-hidroksi-2-naftoik asit hidrazid bileşiğinden hareketle çeşitli 1,4-disübtitüe tiyosemikarbazid ve 1,2,4-triazol-5-tiyonları aynı metod ile sentezlemişlerdir.



Foks, Janowiec, Zwolska ve Augustynowicz-Kopec (51), 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyonları tiyosemikarbazidin %10'luk sodyum hidroksidle geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtarak kazanmışlardır.

Almajan, Barbuceanu, Almajan E, Draghici ve Saramet (54), 5-[4-(4-sübstitüe-fenilsülfonoil)fenil]-4-n-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerini tiyosemikarbazidin %8'lik sodyum hidroksidle siklizasyonu ile sentezlemişlerdir.

Mavrova, Wesselinova, Tsenov ve Denkova (55), tiyosemikarbazidlerin %10'luk sodyum hidroksidli ortamda siklizasyonu ile 1,2,4-triazolleri elde etmişlerdir.

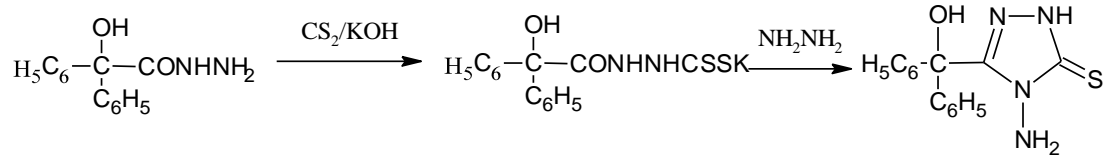
Bahadur, Singh ve Shukla (56), 1-(4'-klorofeniltiyooasetil)-4-ariltiyosemikarbazidleri 4-klorofeniltiyooasetil hidrazinin benzenli ortamda çeşitli aril isotiyosiyanatlara katımı kazanmışlar ve elde ettikleri bu bileşiklerin 4N sodyum hidroksidle siklizasyonu ile 4-aril-3-(4'-klorofeniltiyometil)-5-merkaptotriazolleri sentezlemişlerdir.

Kumar, Javed, Khan ve Amir (57), 5-[(bifenil-4-iloksi)metil]-4-alkil/aril-3-merkaptotriazol-3-tiyonları tiyosemikarbazidlerin etanollü ortamda 4N sodyum hidroksidle ısıtılmasıyla elde etmişlerdir.

Czarnocka-Janowiec ve ark. (59), tiyosemikarbazidin %20'lik sodyum hidroksidle siklizasyonu ile 5-sübstitüe-s-triazol-3-tyolleri kazanmışlardır.

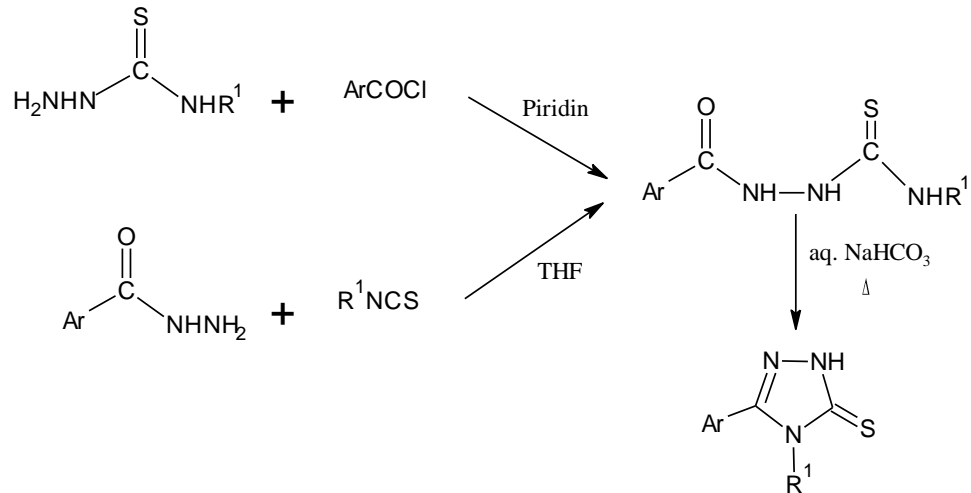
Rollas, Doğan, Ülgen ve Özger (60), 2-arilhidrazono-1,3-dimetil-1,2,3-propan-trion bileşiğinin glasiyal asetik asitli ortamda ısıtılmasıyla 1,2,4-triazol-5-tyonları elde etmişlerdir.

İlhan, Ergenç, Topaloğlu ve Ötük (61), sübstitübenzoik asid hidrazidinin alkali ortamda karbon sülfür ile reaksiyonundan elde ettikleri sübstitüpotasyumdiyokarbazatı hidrazin hidratla etkileştirerek 3-( $\alpha,\alpha$ -difenil- $\alpha$ -hidroksiasetil)-4-amino-1,2,4-triazol-5-tyon bileşiğini sentezlemişlerdir.

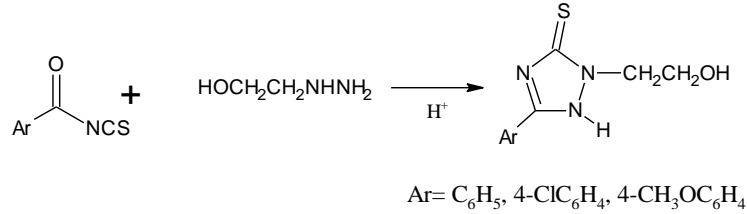


Ergenç, İlhan ve Ötük (62), benzilik asid hidrazidini başlangıç maddesi olarak kullanarak alkali ortamda tiyosemikarbazidlerin siklizasyonu ile 4-sübstitüe-3-[hidroksi(difenil)metil]-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tyon bileşiklerini kazanmışlardır.

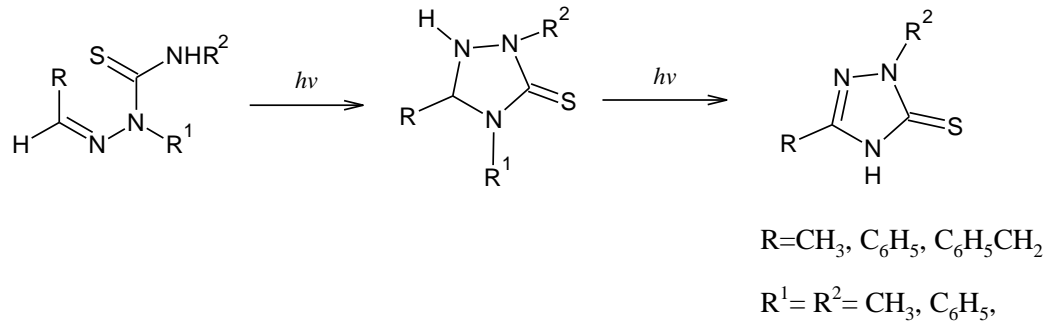
Kane ve ark. (63, 64), 5-aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tyonları 1-aroiltiyosemikarbazidin sodyum bikarbonatla siklizasyonu ile elde etmişlerdir.



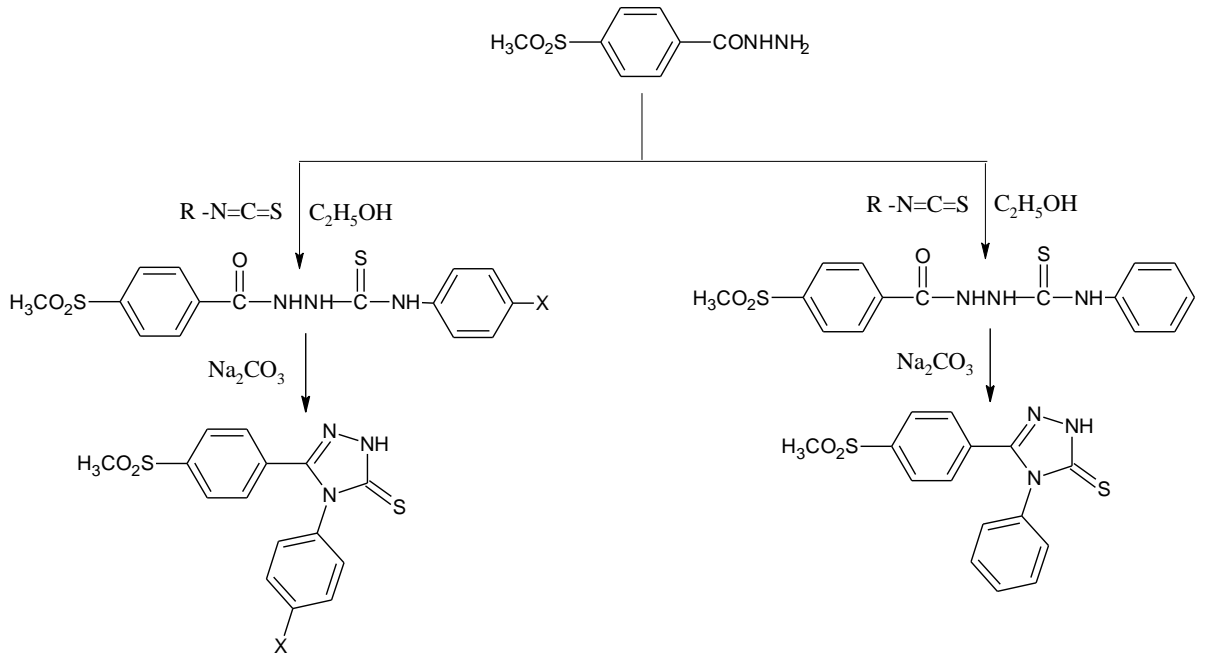
Schenone ve ark. (65), 5-aril-1,2-dihidro-2-(2-hidroksietil)-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonları, p-toluensülfonik asid varlığında ve susuz benzenli ortamda aroilizotiyosiyanatla 2-hidrazinoetanol ile reaksiyonundan elde etmişlerdir.



Silvestre ve Michelangelo (66), bazı süstitüe aldehit tiyosemikarbazonların metanolde 254 nm'de fotokimya davranışlarını incelemişler ve siklizasyonla 5-tiyokso-1,2,4-triazolin bileşiklerinin oluştuğunu bulmuşlardır.



Navidpour ve ark. (67), 4-metilsülfonilbenzoik asit hidrazid bileşiğinin aril/siklohegzil isotiyosiyanatla reaksiyonuyla oluşan tiyosemikarbazidin sodyum karbonatla siklizasyonu ile 5-(4-metilsülfonilfenil)-4-aril/siklohegzil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyonları sentezlemişlerdir.



X= H, F, Cl, Br, OMe, Me

Deprez-Poulain, Charton, Leroux ve Deprez (68), 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerini etanollü ortamda alkiltiyosemikarbazidlerin 0.1N potasyum hidroksidle siklizasyonu ile kazanmışlardır.

Tozkoparan, Küpeli, Yeşilada ve Ertan (70), 5-aril-1,2,4-triazol-3-tiyonları 4-alkiltiyosemikarbazidlerin %10'luk potasyum hidroksit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla elde etmişlerdir.

1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin çeşitli yöntemlerle sentezi literatür bilgileri ışığında özetlenmiştir.

## 5. DENEYSEL BÖLÜM ( GEREÇ ve YÖNTEM )

### 5.1. Araç ve Gereçler

#### 5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Benzokain (Merck), Eter (Merck), Benzoil klorür (Merck), Etanol (Reidel-de Haen), Hidrazin hidrat (Merck), 4-hidroksibenzoik asid hidrazidi (Sigma), İzonikotinic asid hidrazidi (Aldrich), Siglohegzil isotiyosiyanat (Aldrich), Allil isotiyosiyanat (Merck), Fenil isotiyosiyanat (Aldrich), Etil isotiyosiyanat (Fluka), Sodyum hidroksid (Merck), Hidroklorik asid (Merck), Petrol eteri (Reidel-de Haen), Etil asetat (Merck).

#### 5.1.2. Kullanılan cihazlar

Erime Noktası Tayin Cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
FTIR Spektrofotometresi	Schimadzu FTIR-8400S
<sup>1</sup> H- NMR Spektrometresi	Varian Unity Inova 500 MHz
	Varian 300 MHz
HPLC	Agilent 1100 Series

### 5.2.Genel Sentez Yöntemleri

#### 5.2.1. Etil 4-(benzoilamino)benzoat sentezi

0.03 mol benzokain 36 ml eterde çözülür. Üzerine 3.6 ml eter ile seyreltilmiş 3.6 ml benzoil klorür damla damla ilave edilir ve bir baget yardımıyla karıştırılır. Benzoil klorürün tamamı ilave edildikten sonra eterin uçması için kendi haline bırakılır. Distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Verim: % 66.82, e.n. 137°C.

### **5.2.2. 4-(benzoilamino)-benzoilhidrazin sentezi**

0.01 mol (3 g) etil 4-(benzoilamino)benzoat bileşiminin üzerine 9 ml hidrazin hidrat konulur ve 30 dk. elektrikli mantoda 110-130°C' yi geçmeyecek şekilde ısıtılır. Soğuduktan sonra üzerine 15 ml etanol ilave edilir ve 45 dk. geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ısıtılır. Soğuması için beklenir. Kaynar etanolle yıkanır. Verim: %80, e.n. 235°C.

### **5.2.3. 1,4-disübstitüe aroiltiyosemikarbazidlerin sentezi (Yöntem 1)**

0.005 mol uygun hidrazid 30 ml etanolde çözündürülür, üzerine sırasıyla 0.005 mol uygun isotiyosiyanat ve 8 ml 2N sodyum hidroksit çözeltileri ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4 saat ısıtılır. Reaksiyon süzütüsü 2N hidroklorik asid ile asidlendirilerek çöktürülür, çökelti süzülür, asid reaksiyon vermeyinceye kadar distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır.

### **5.2.4. 3,4-disübstitüe-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyonların sentezi**

#### **(Yöntem 2)**

0.005 mol uygun hidrazid 30 ml etanolde ısıtılarak çözündürülür, üzerine 0.005 mol uygun isotiyosiyanat ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 2 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımına 15 ml 4N sodyum hidroksit çözeltilisi eklenerek 4 saat daha ısıtılır, karışım soğutulduktan sonra berrak çözelti 2N hidroklorik asidle asidlendirilerek çöktürülür. Oluşan çökelti asid reaksiyon vermeyinceye kadar distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır.

### **5.2.5. 3,4-disübstitüe-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyonların sentezi**

#### **(Yöntem 3)**

0.005 mol uygun hidrazid 30 ml etanolde ısıtılarak çözündürülür, üzerine 0.005 mol uygun isotiyosiyanat ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 1 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımına 15 ml 2N sodyum hidroksit çözeltilisi eklenerek 3 saat daha ısıtılır, karışım soğutulduktan sonra berrak çözelti 2N



hidroklorik asitle asidlendirilerek çöktürülür. Oluşan çökelti asid reaksiyon vermeyinceye kadar distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır.

### **5.2.6. Standard 1,4-disübstitüe aroiltiyosemikarbazid ve 3,4-disübstitüe-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon sentezi (Literatür Yöntemi: 36, 37)**

0.005 mol uygun hidrazid 65 ml etanolde çözündürüldükten sonra üzerine 0.005 mol uygun isotiyosiyanat eklenir ve 2-2.5 saat geri çeviren soğutucu altında su banyosunda ısıtılır. Oluşan çökelti süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. Sentezlenen tiyosemikarbazidin (0.005 mol) üzerine 5 ml 2N sodyum hidroksit eklenir ve geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra berrak çözelti 2N hidroklorik asidle asidlendirilerek çöktürülür. Oluşan çökelti asid reaksiyon vermeyinceye kadar distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır.

## **5.3. Kromatografik Çalışmalar**

### **5.3.1. İnce tabaka kromatografisi**

Adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki 20 x 20 cm hazır silika jel plakları (Merck-F-254) kullanılmıştır. Maddelerin kromatografik kontrolünde çözücü sistemi olarak petrol eteri: etil asetat (50: 50, h:h) kullanılmıştır.

Kromatografi tanklarına uygun mobil faz konularak çözücü buharıyla doyması sağlanmıştır. Sentezlenen maddelerin etanoldeki çözeltileri plağa tatbik edilmiştir. Bileşiklere ait lekeler dalga boyu 254 nm olan UV lambasında tespit edilmiştir.

### **5.3.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi**

Bileşiklerin 1 mg/ml konsantrasyonlarda etanoldeki çözeltileri 10 – 100 µl hacim aralığında sisteme enjekte edilerek kolonda ayrımları gerçekleştirilmiş ve retensiyon zamanları tespit edilmiştir.

Kullanılan mobil faz: Asetonitril: tampon (%0.1 fosforik asid) (65:35, h/h)

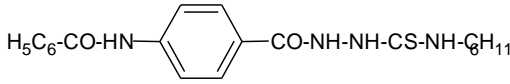
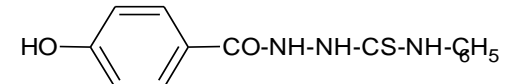
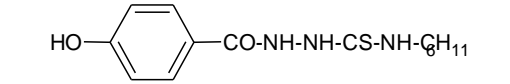
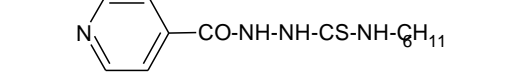
Akış hızı: 1 ml/dak.

Kolon: Kromasil 100-5C18 (Hichrom, dimension: 25 cm x 4.6 mm)

## 6. BULGULAR

### 6.1. 1,4-disübstitüe aroiltiyosemikarbazidler

Tablo 1: 1,2,4-triazol/tiyon sentez yöntemleri ile kazanılan tiyosemikarbazidler (1a-d)

Bileşik	Formül	Verim (ham ürün) (%)	E. N. (°C)	E. N. (°C) (Lit.)
1a		46	215-219	215 (36)
1b		25	168-210	206, 185-186 (9, 21)
1c		13	199-201	203-204 (21)
1d		45	207-210	218-219 (21)

#### 6.1.1. 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1a)

0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.3'te verilen sentez yöntemi 1'e göre kazanılır. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 46. Beyaz renkli billur, e.n. 215-219 °C.

0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.6'da verilen literatür sentez yöntemine göre elde edilir. Etanolden billurlandırılır.

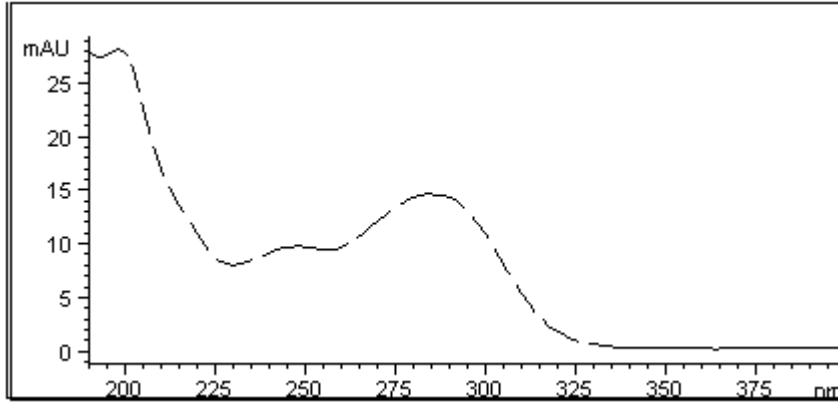
## Spektral Bulgular

### UV Spektrumu:

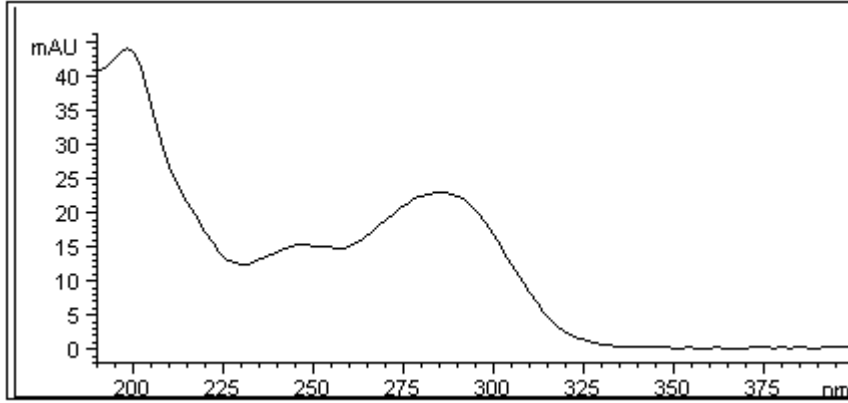
$\lambda_{maks.}$  (nm): 285 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 4.52 dk. (1a, yöntem 1)

4.54 dk. (standart)



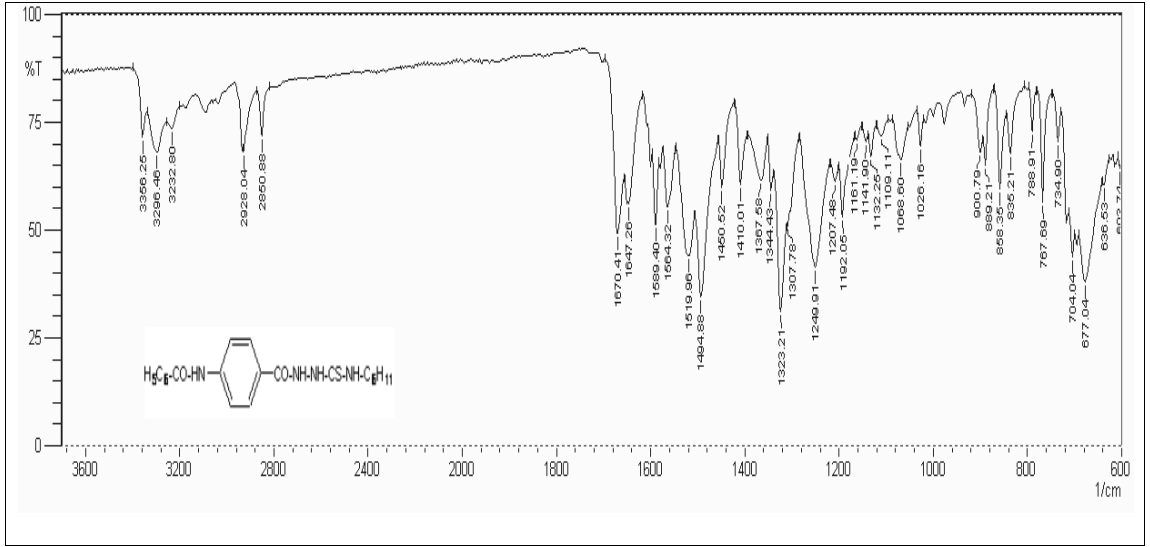
**Şekil 1:** 1a bileşiğinin UV spektrumu (standart)



**Şekil 2:** 1a bileşiğinin UV spektrumu ( yöntem 1)

### IR Spektrumu:

$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3356, 3296 (amid N-H gerilimi); 3080 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2928, 2850 (siklohegzil asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları); 1670 (C=O gerilmi amid I bandı); 1589, 1564, 1519, 1494 (aromatik halka C=C gerilme bandları); 1245 (C-N gerilme bandı); 1450 (siklohegzil C-H eğilme bandı); 1192 (C=S gerilme bandı); 858 (1,4 disübstitüe benzen).

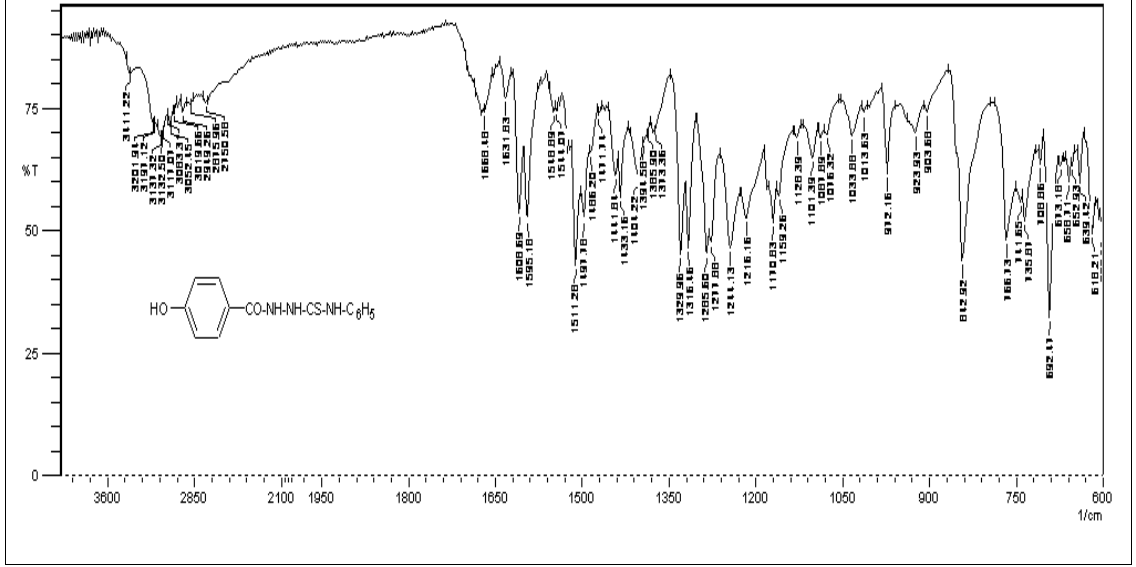


Şekil 3: 1a bileşiğinin IR spektrumu

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu:

(300 MHz), (DMSO)  $\delta$  ppm: 1.04- 1.96 (10 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 4.12 (1 H, s, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 7.51- 7.60 (4 H, m, Ar-H), 7.86- 7.97 (5 H, m, Ar-H), 7.69 (1 H, s, CSNH), 9.17 (1 H, s, CONH), 10.18 (1 H, s, CONHNH), 10.48 (1 H, s, CONHNH).





**Şekil 5:** 1b bileşiminin IR spektrumu

### 6.1.3. 1-(4-hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1c)

0.005 mol 4-hidroksibenzoik asid hidrazidden hareketle 5.2.3'te verilen sentez yöntemi 1'e göre elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 13. Sarı renkli billur, e.n. 199-201 °C.

0.005 mol 4-hidroksibenzoik asid hidrazidden hareketle 5.2.6'da verilen literatür sentez yöntemine göre kazanılır. Etanolden billurlandırılır.

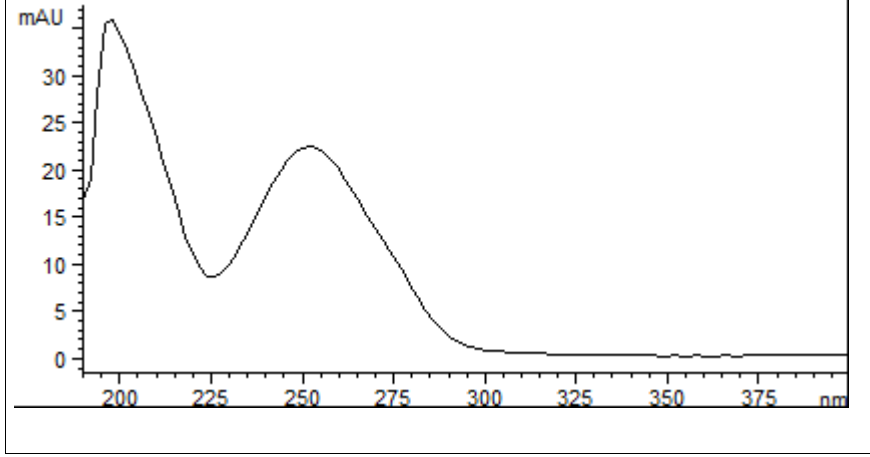
### Spektral Bulgular

#### UV Spektrumu:

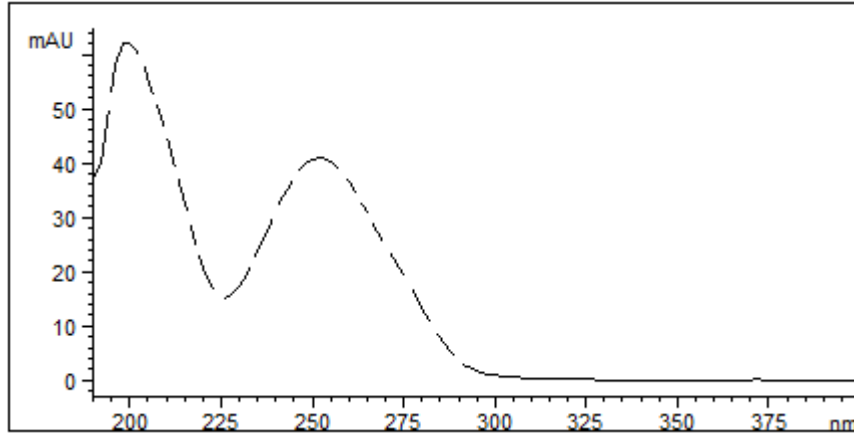
$\lambda_{maks.}$  (nm): 253 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 3.141 dk.(1c, yöntem 1)

3.142 dk. (standart)



**Şekil 6:** 1c bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 1)

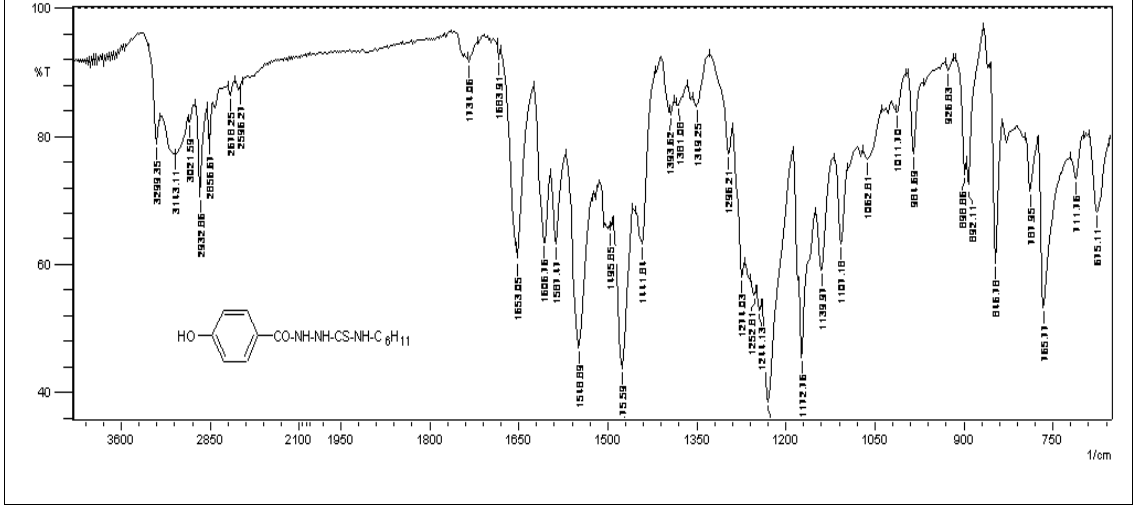


**Şekil 7:** 1c bileşiğinin UV spektrumu (standart)

### **IR Spektrumu:**

$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3299 (O-H gerilme bandı); 3143 (N-H gerilme bandı); 3021 (aromatik =C-H gerilme bandı); 2932, 2856 (siklohegzil asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları); 1653 (C=O gerilimi amid I bandı); 1606, 1587, 1548, 1495 (aromatik halka C=C gerilme bandları); 1475 (siklohegzil C-H eğilme bandı); 1296 (C-N gerilme bandı); 1172 (C=S gerilme bandı); 846 (1,4 disüstitüe benzen).

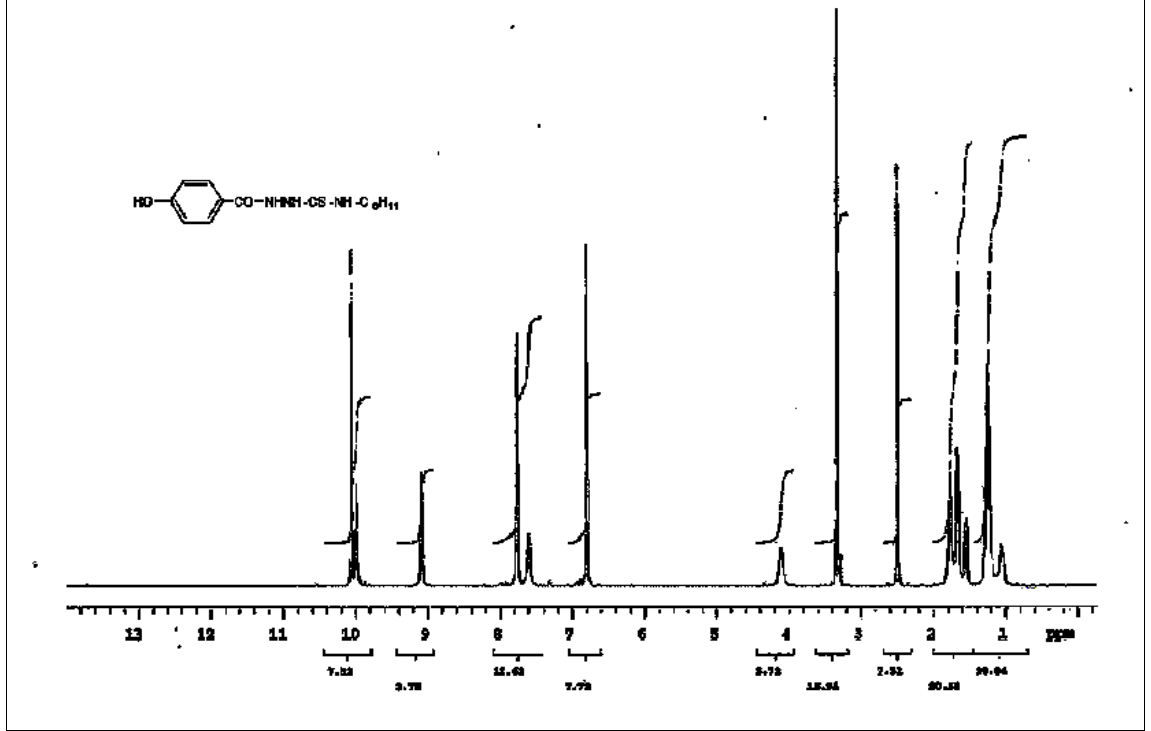




**Şekil 8:** 1c bileşiğinin IR spektrumu

**$^1\text{H}$  NMR Spektrumu:**

(500 MHz), (DMSO)  $\delta$  ppm: 1.06- 1.76 (10 H, m,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 4.11 (1 H, s,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), 6.80 (2 H, d, Ar-H, hidroksile göre orto,  $J= 9$  Hz), 7.76 (2 H, d, Ar-H, hidroksile göre meta,  $J= 8$  Hz), 7.60 (1 H, s,  $\text{CSNH}$ ), 9.08 (1 H, s,  $\text{CONHNH}$ ), 9.98 (1 H, s,  $\text{CONHNH}$ ), 10.05 (1 H, s, OH).



**Şekil 9:** 1c bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

#### 6.1.4. 1-(4-nikotinoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1d)

0.005 mol isoniyazidden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2'ye göre elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 45. Beyaz renkli billur, e.n. 207-210 °C.

0.005 mol isoniyazidden hareketle 5.2.6'da verilen literatür sentez yöntemiyle kazanılır. Etanolden billurlandırılır.

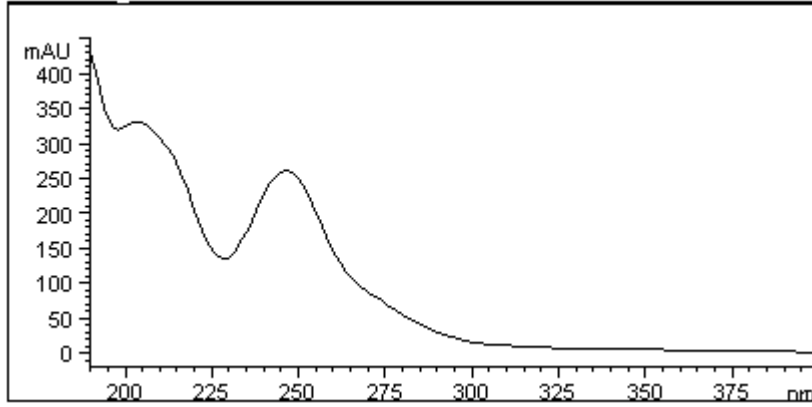
#### **Spektral Bulgular**

#### **UV Spektrumu:**

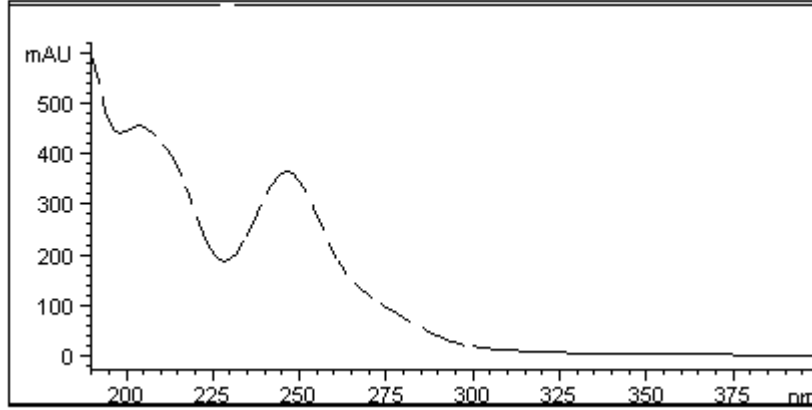
$\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 246-247 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 2.79 dk.(1d, yöntem 2)

2.80 dk. (standart)



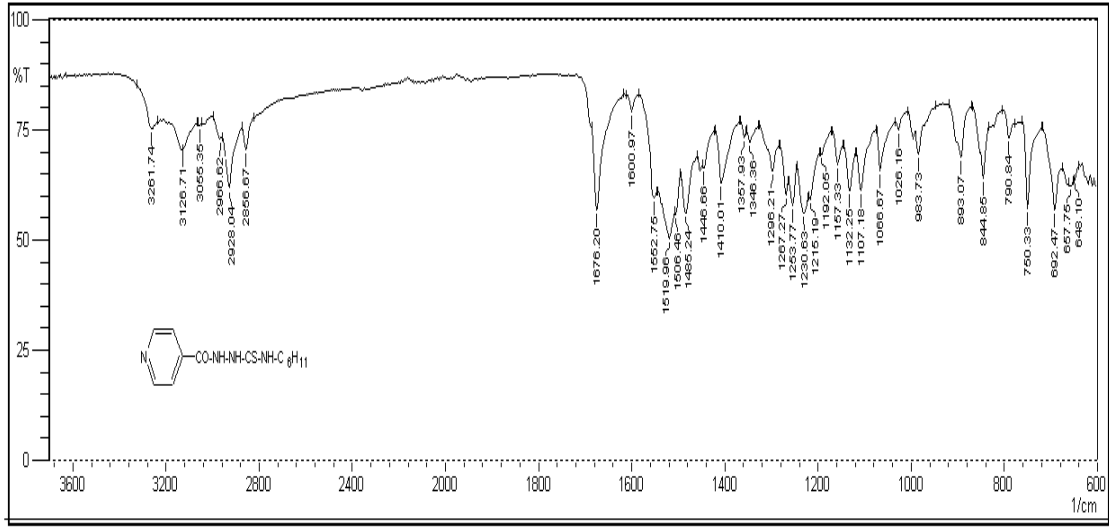
Şekil 10: 1d bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)



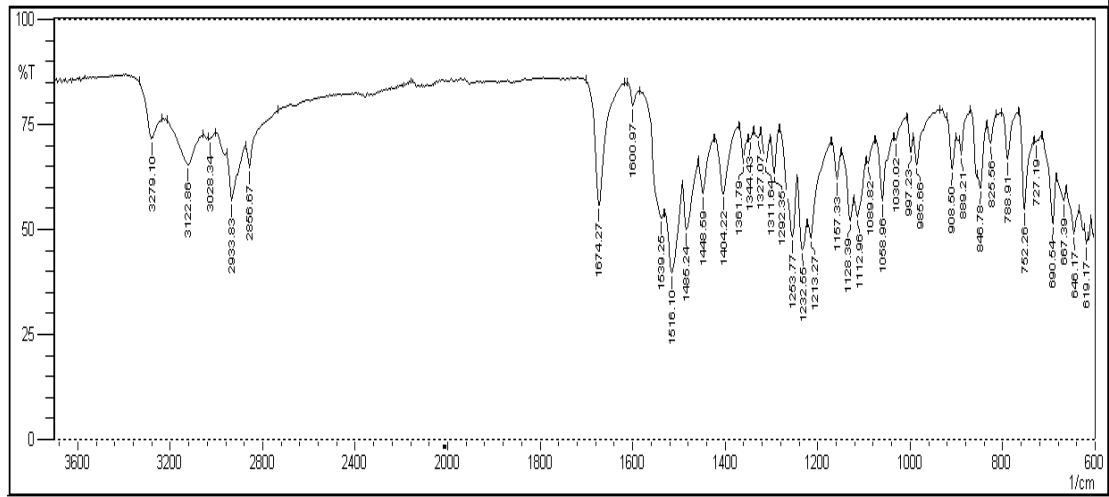
Şekil 11: 1d bileşiğinin UV spektrumu (standart)

### **IR Spektrumu:**

$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3261, 3126 (N-H gerilimi); 3055 (piridin halkası =C-H gerilme bandı); 2928, 2856 (siklohegzil halkası asimetric ve simetric C-H gerilme bandları); 1676 (C=O gerilimi amid I bandı); 1600, 1552, 1519, 1485 (C=C ve C=N gerilme bandları); 1296 (C-N gerilme bandı); 1157 (C=S gerilme bandı).

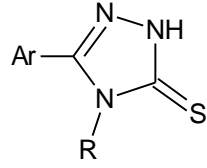


Şekil 12: 1d bileşiğinin IR spektrumu (yöntem 2)



Şekil 13: Standart bileşiğin IR spektrumu

## 6.2. 3,4-disübstitüe-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyonlar



Tablo 2: 1,2,4-triazol-5-tiyonların yöntem 1, 2 ve 3 ile sentezleri

Bileşik	Formül	Yöntem	E. N. (°C)	E. N. (°C) (Lit.)
2a		1	191-195	Orj.
2a'		2	224	222-224 (28, 37)
2b		2	248-250	246-248 (29, 37)
2c		2	290	280-290, 282-288 (28, 37)
2d		2	200-206	Orj.

3a		1, 2	167-170	168-169, 176-178 (21, 44)
3b		1, 2, 3	217-219	212-214 (21)
3c		2	260-265	267-268 (21)
3d		2	253-256	247-249 (21)
4		2, 3	231-235	231-233 (21)

### 6.2.1. 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2a)

0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.3'te verilen sentez yöntemi 1'e göre elde edildi. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 51. Sarı renkli billur, e.n. 191-195 °C.

0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.4'te verilen yöntem 2'ye göre yapılan sentezde **3-(4-aminofenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2a')** elde edildi. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 59. Sarı renkli billur, e.n. 224 °C.

## Spektral Bulgular

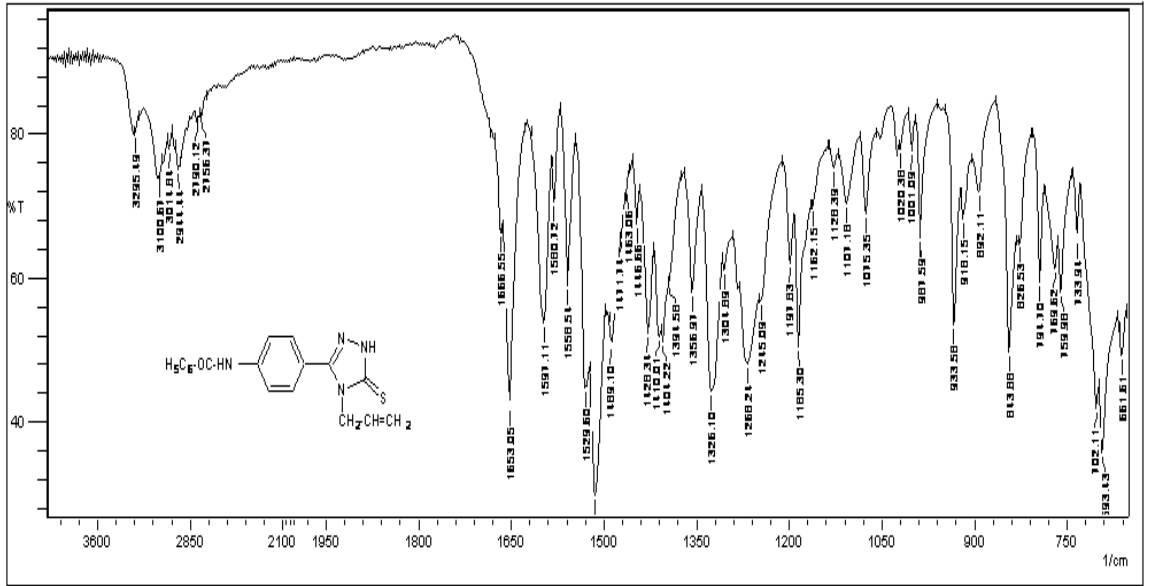
### UV Spektrumu:

$\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 265 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 2.716 dk.(2a', yöntem 2)

### IR Spektrumu (2a):

$\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3295 (amid ve triazol halkası N-H gerilme bandı); 3100, 2944 (aromatik halka ve allil grubu =C-H gerilme bandları); 1653 (C=O gerilimi amid I bandı); 1597, 1558, 1512, 1489 (aromatik halka, allil grubu C=C ve C=N gerilme bandları); 1268 ( C-N gerilme bandı); 1185 (C=S gerilme bandı); 843 (1,4 disübstitüe benzen), 733, 693 (monosübstitüe benzen).

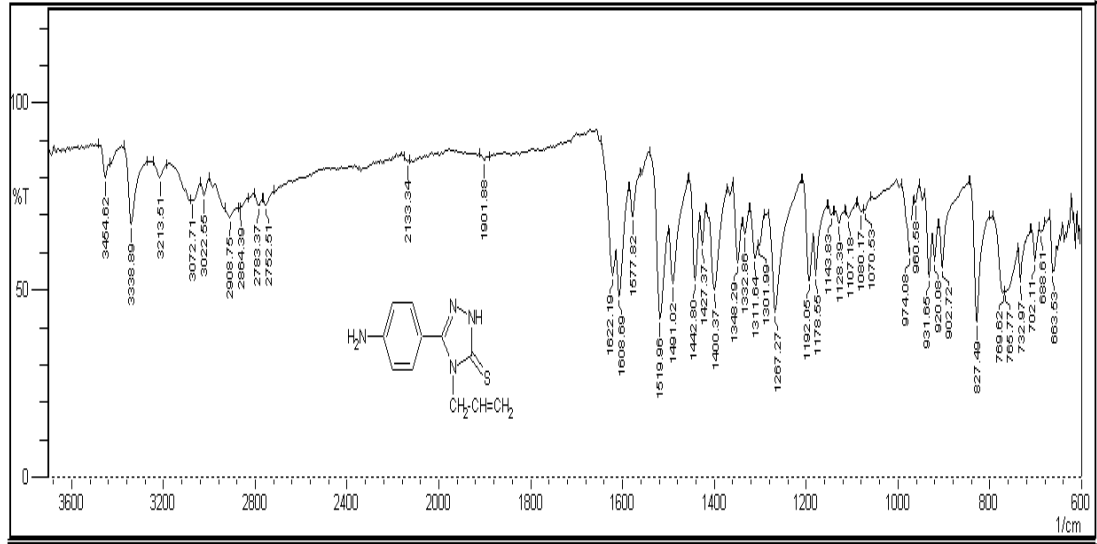


Şekil 14: 2a bileşiğinin IR spektrumu (yöntem 1)

### IR Spektrumu (2a'):

$\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3454, 3338 (primer aromatik amin N-H gerilme bandı); 3213 (triazol halkası N-H gerilme bandı); 3072, 3022 (aromatik halka ve allil grubu =C-H gerilme

bandları); 1608, 1577, 1519, 1491 (aromatik halka, allil grubu C=C ve C=N gerilme bandları); 1267 (C-N gerilme bandı); 1192 (C=S gerilme bandı); 827 (1,4 disübstitüe benzen).

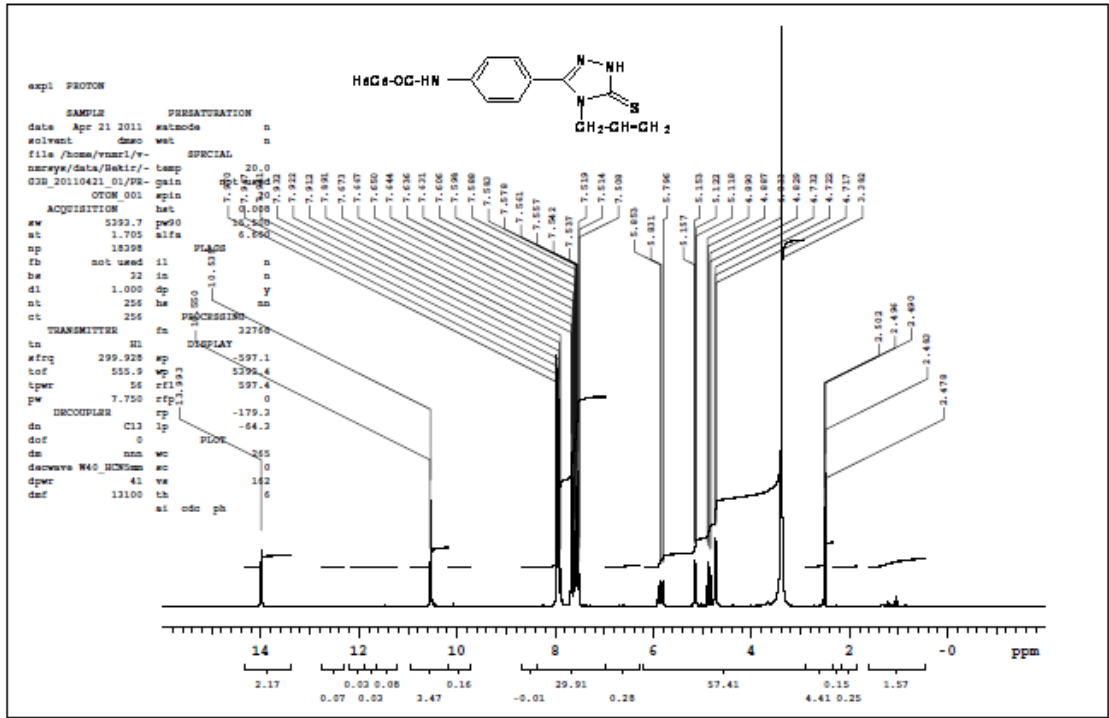


Şekil 15: 2a' bileşiğinin IR spektrumu (yöntem 2)

### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu:

(300 MHz), (DMSO)  $\delta$  ppm: 4.72 (2 H, s, N-CH<sub>2</sub> -), 4.81- 5.16 (2 H, m, =CH<sub>2</sub>), 5.79- 5.85 (1 H, m, -CH=), 7.50- 7.67 (4 H, m, Ar-H), 7.89- 7.97 (5 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 10.54 (1 H, s, CONH), 13.99 (1 H, s, NH).





Şekil 16: 2a bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

### 6.2.2. 3-(4-aminofenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2b)

0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2'ye göre sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 79. Sarı renkli billur, e.n. 248-250 °C.

0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.5'teki yöntem 3 ile elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 73.

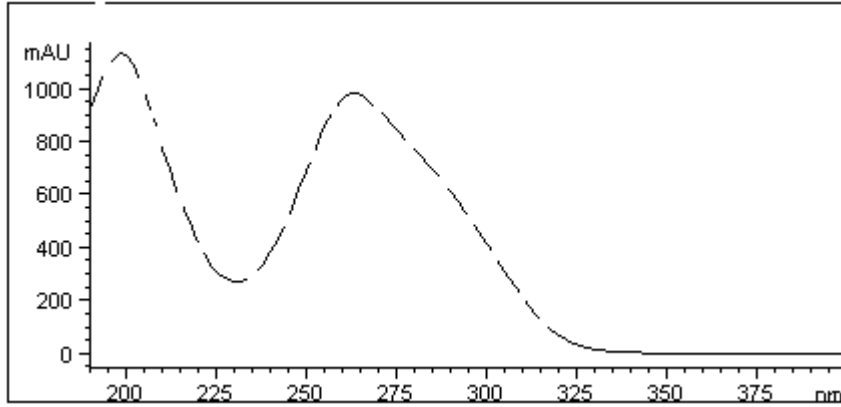
### Spektral Bulgular

#### UV Spektrumu:

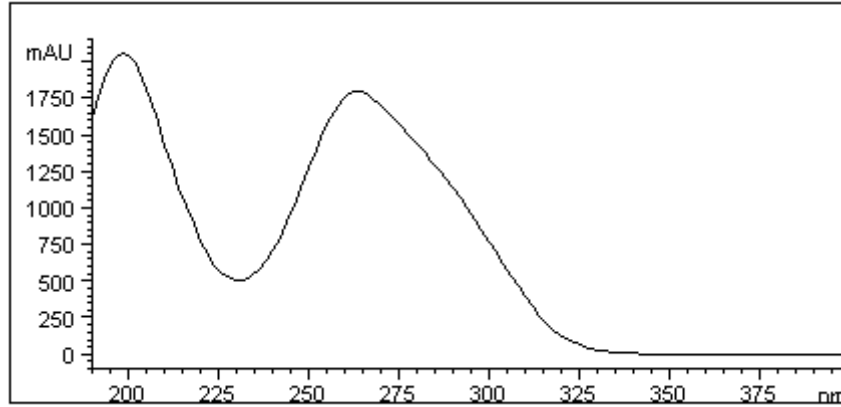
$\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 262 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 2.636 dk.(2b, yöntem 2)

2.633 dk. (2b, standart)



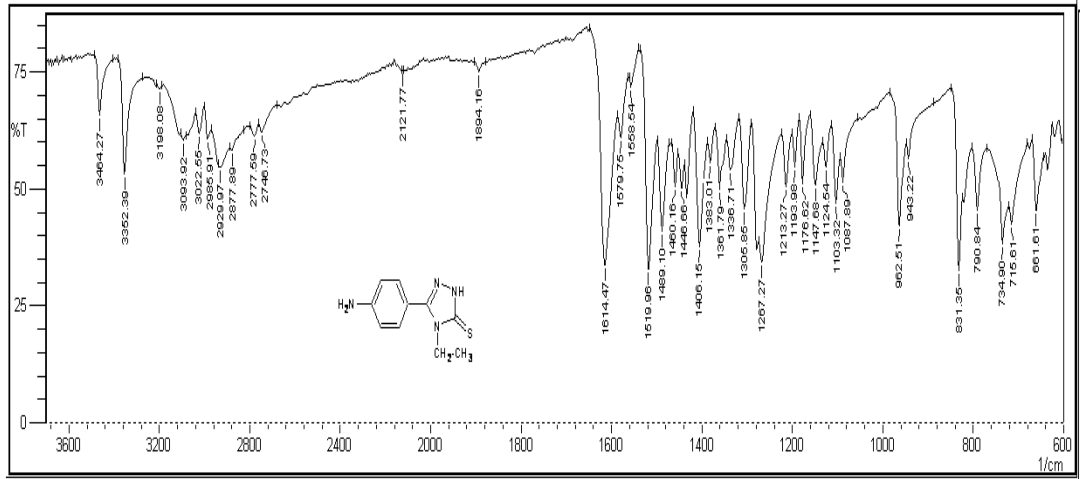
Şekil 17: 2b bileşiğinin UV spektrumu (standart)



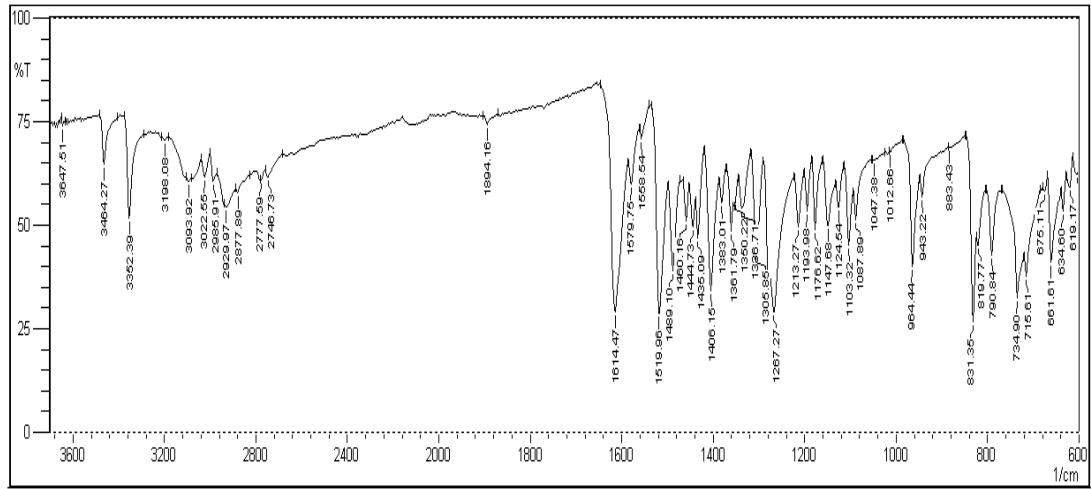
Şekil 18: 2b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)

### **IR Spektrumu:**

$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3464, 3352 (primer aromatik amin N-H gerilme bandı); 3093 (triazol halkası N-H gerilme bandı); 3022 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2777, 2746 (metilen grubu asimetric ve simetric C-H gerilme bandları); 1614, 1579, 1519, 1489 (C=C, C=N gerilme ve N-H eğilme bandları ); 1267 (C-N gerilme bandı); 1176 (C=S gerilme bandı); 831 (1,4 disüstitüe benzen).



Şekil 19: 2b bileşiğinin IR spektrumu (yöntem 2)



Şekil 20: 2b bileşiğinin IR spektrumu (standart)

### 6.2.3. 3-(4-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2c)

0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2'ye göre sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 65. Sarı renkli billur, e.n. 290 °C.

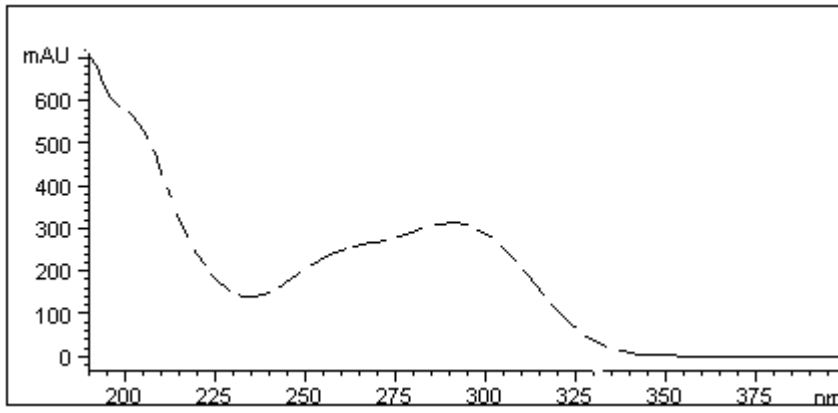
## Spektral Bulgular

### UV Spektrumu:

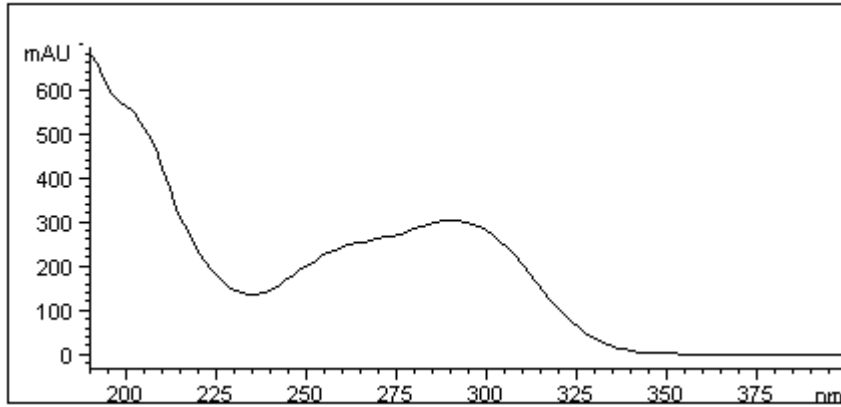
$\lambda_{maks.}$  (nm): 290 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 2.815 dk.(2c, yöntem 2)

2.811 dk. (2c, standart)



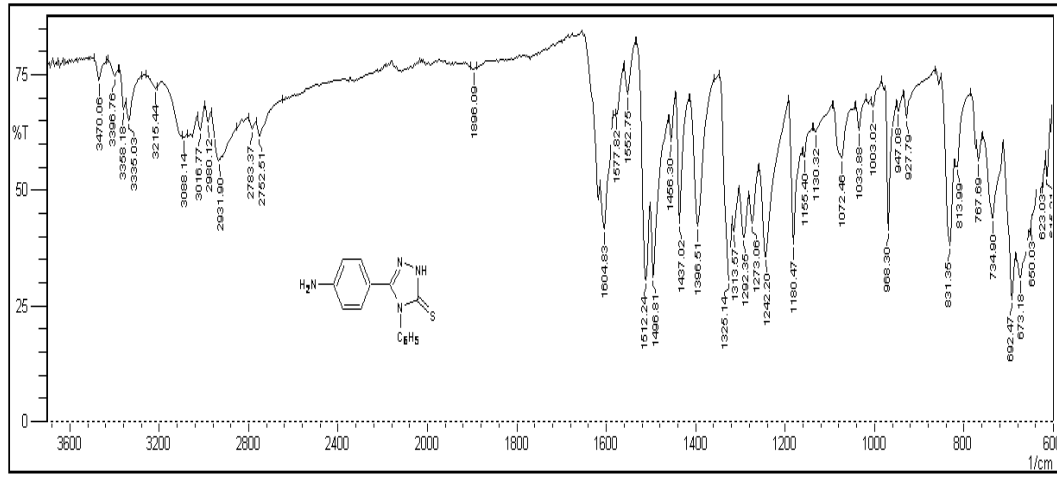
**Şekil 21:** 2c bileşiğinin UV spektrumu (standart)



**Şekil 22:** 2c bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)

## IR Spektrumu:

$\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3470, 3335 (primer aromatik amin N-H gerilme bandları); 3088 (triazol halkası N-H gerilme bandı); 3016 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 1604, 1552, 1512, 1496 (C=C, C=N gerilme ve primer aromatik amin N-H eğilme bandları); 1242 (triazol halkası C-N gerilme bandı); 1180 (C=S gerilme bandı); 831 (1,4 disübstitüe benzen); 734, 692 (monosübstitüe benzen).



**Şekil 23:** 2c bileşiğinin IR spektrumu

### 6.2.4. 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-siklohegzil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2d)

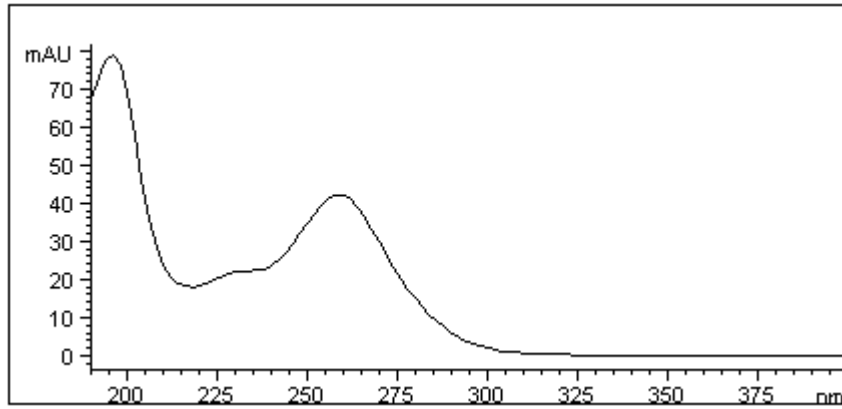
0.005 mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2 ile elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 31. Sarı renkli billur, e.n. 200-206 °C.

## Spektral Bulgular

### UV Spektrumu:

$\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 260 (çözücü: asetonitril).

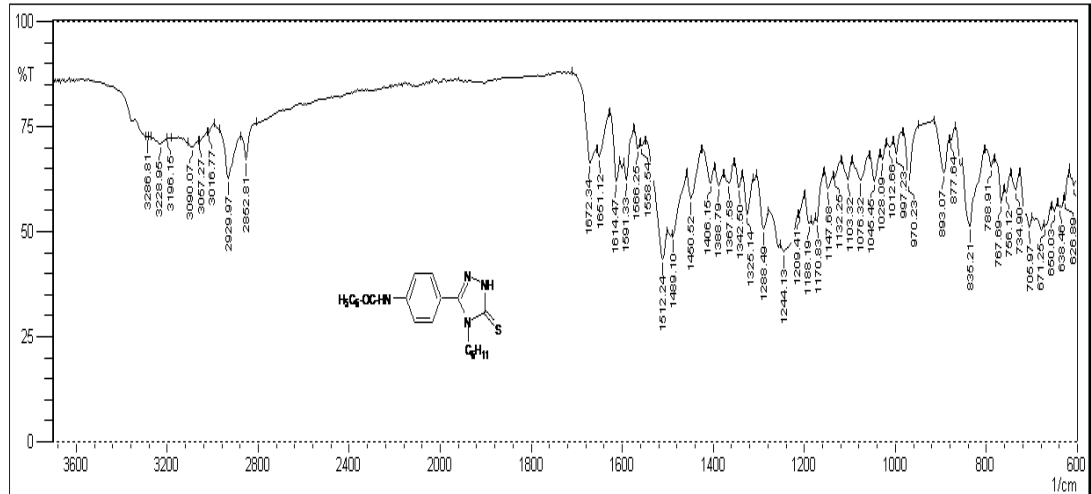
Alıkonma Zamanı: 3.533 dk.(2d, yöntem 2)



Şekil 24: 2d bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)

### IR Spektrumu:

$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3228 ( amid N-H gerilme bandı); 3196 (triazol halkası N-H gerilme bandı); 3090 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2929, 2852 (siklohegzil asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları); 1672 (C=O gerilimi amid I bandı ); 1614, 1591, 1512, 1489 (C=C ve C=N gerilme bandları); 1450 ( siklohegzil C-H eğilme bandı); 1288 (C-N gerilme bandı); 1170 (C=S gerilme bandı); 835 (1,4 disüstitüe benzen).



Şekil 25: 2d bileşiğinin IR spektrumu

### 6.2.5. 3-(4-hidroksifenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3a)

0.005 mol 4-hidroksibenziok asid hidrazidden hareketle 5.2.3'te verilen yöntem 1'le elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 52. Sarı renkli billur.

0.005 mol 4-hidroksibenziok asid hidrazidden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2'ye göre sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) %73. Sarı renkli billur, e.n. 167-170°C.

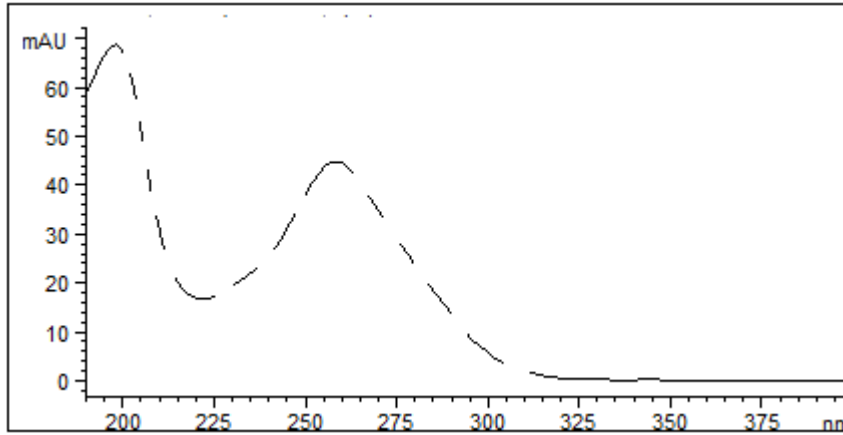
### Spektral Bulgular

#### UV Spektrumu:

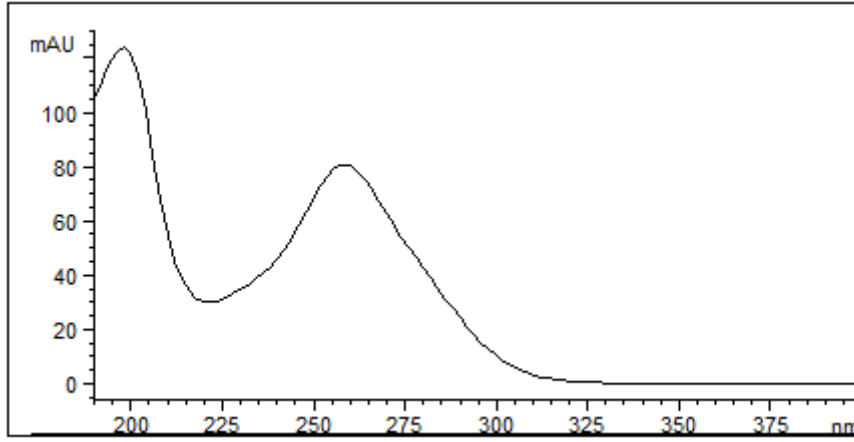
$\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 254 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 2.71 dk. (yöntem 1)

2.72 dk. (yöntem 2)



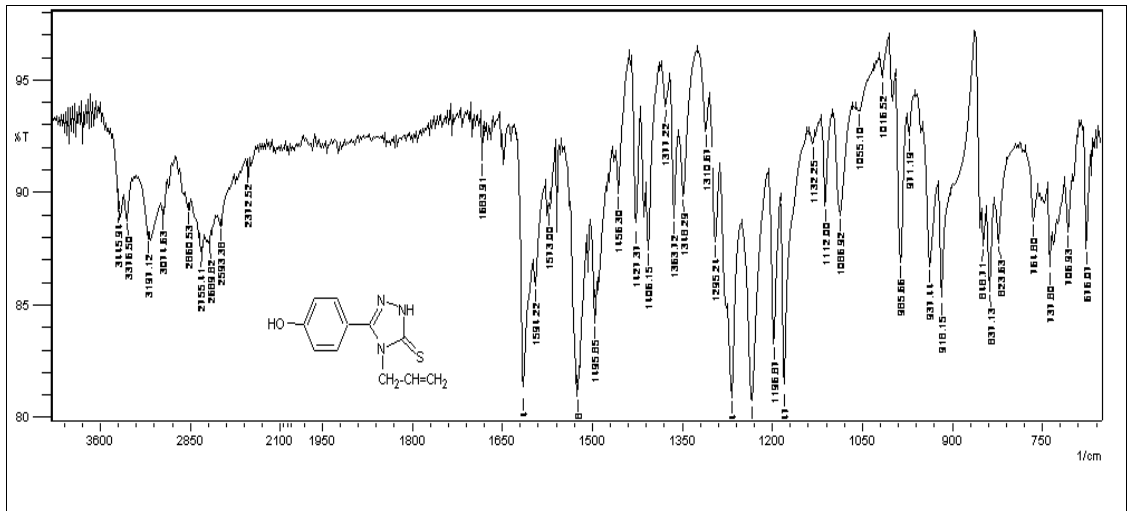
**Şekil 26:** 3a bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 1)



Şekil 27: 3a bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)

### IR Spektrumu:

$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3445 (O-H gerilme bandı); 3376, 3197 (triazol N-H gerilme bandları); 3074 (aromatik halka ve allil grubu =C-H gerilme bandı); 2755 (metilen grubu C-H gerilme bandı); 1650, 1594, 1530, 1495 (aromatik, allil grubu C=C ve C=N gerilme bandları); 1427 (O-H eğilme bandı); 1267 (C-N gerilme bandı); 1180 (C=S eğilme bandı); 837 (1,4-disüstitüe benzen).

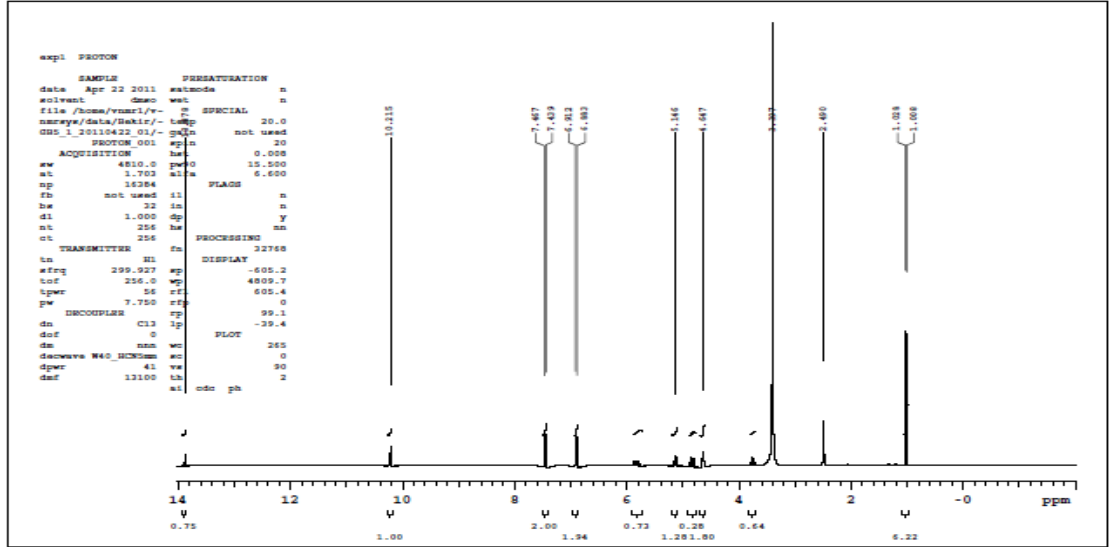


Şekil 28: 3a bileşiğinin IR spektrumu

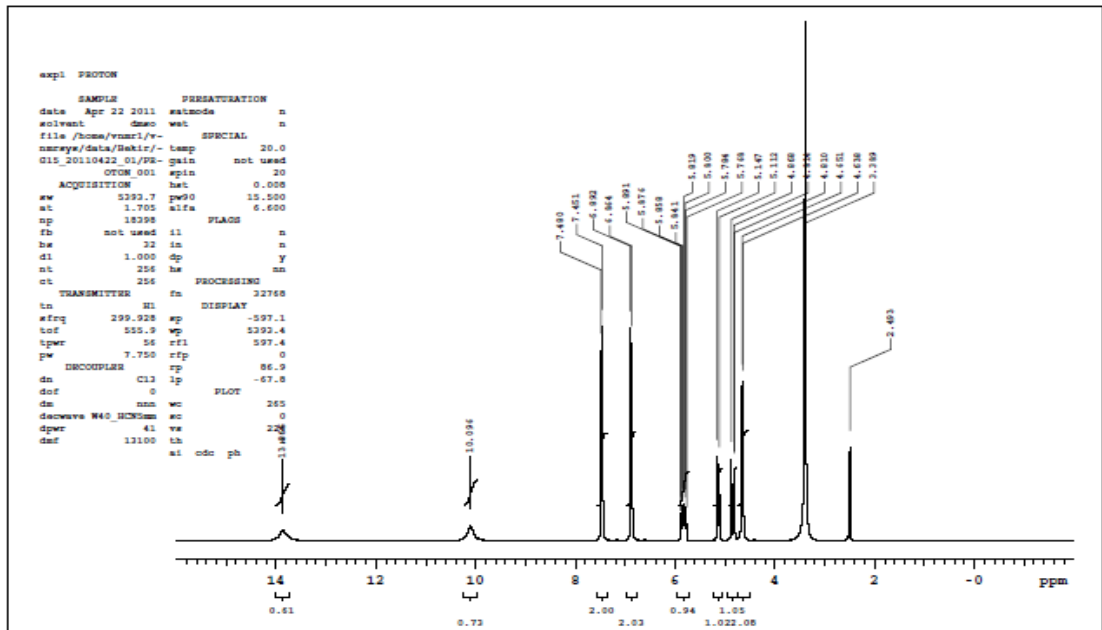


## <sup>1</sup>H NMR Spektrumu:

(300 MHz), (DMSO)  $\delta$  ppm: 4.64 (2 H, s, N-CH<sub>2</sub> -), 4.81- 5.14 (2 H, m, =CH<sub>2</sub>), 5.76- 5.89 (1 H, m, -CH=), 6.87 (2 H, d, Ar-H, hidroksil grubuna göre orto, J= 9 Hz), 7.46 (2 H, d, Ar-H, hidroksil grubuna göre meta, J= 9 Hz), 10.09 (1 H, s, OH), 13.86 (1 H, s, NH).



Şekil 29: 3a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (yöntem 1)



Şekil 30: 3a bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (yöntem 2)

### 6.2.6. 3-(4-hidroksifenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3b)

0.005 mol 4-hidroksibenziok asid hidrazidden hareketle 5.2.3'te verilen sentez yöntemi 1'e göre sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 18.

0.005 mol 4-hidroksibenziokasid hidrazidden hareketle 5.2.4'teki yöntem 2 ile elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) %86. Beyaz renkli billur, e.n. 219 °C.

0.005 mol 4-hidroksibenziokasid hidrazidden hareketle 5.2.5'te verilen sentez yöntemin 3 ile kazanılır. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) %38. Beyaz renkli billur, e.n. 217-219 °C.

### Spektral Bulgular

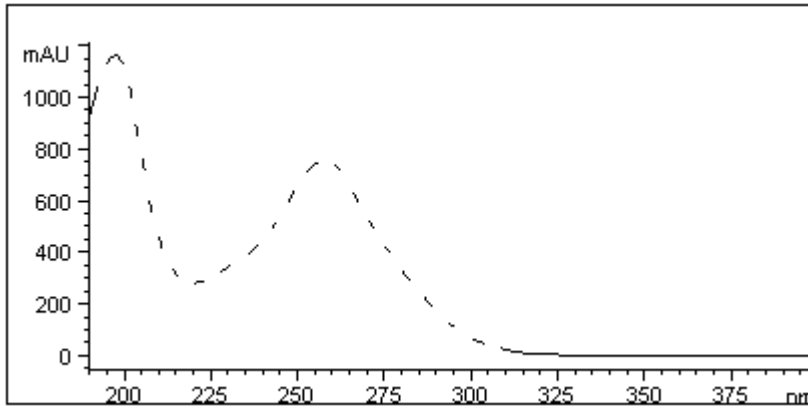
#### UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$  (nm): 257 (çözücü: asetonitril).

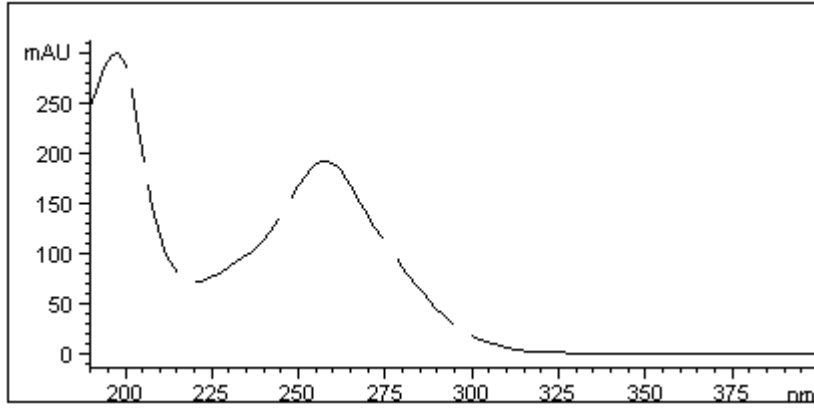
Alıkonma Zamanı: 2.64 dk. (yöntem 1)

2.63 dk. (yöntem2)

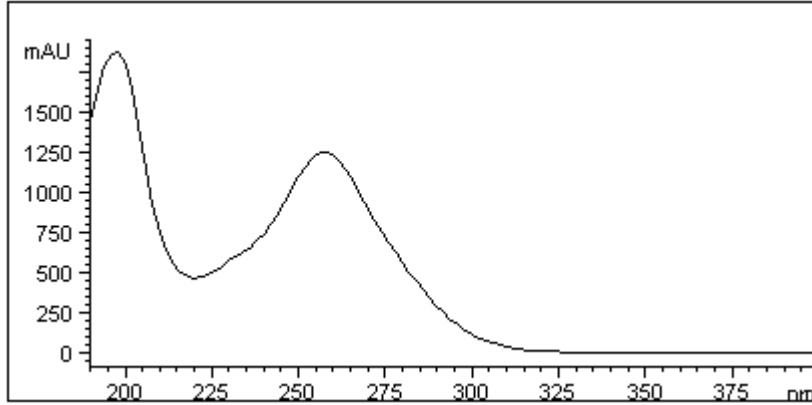
2.63 dk (yöntem 3)



**Şekil 31:** 3b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 1)



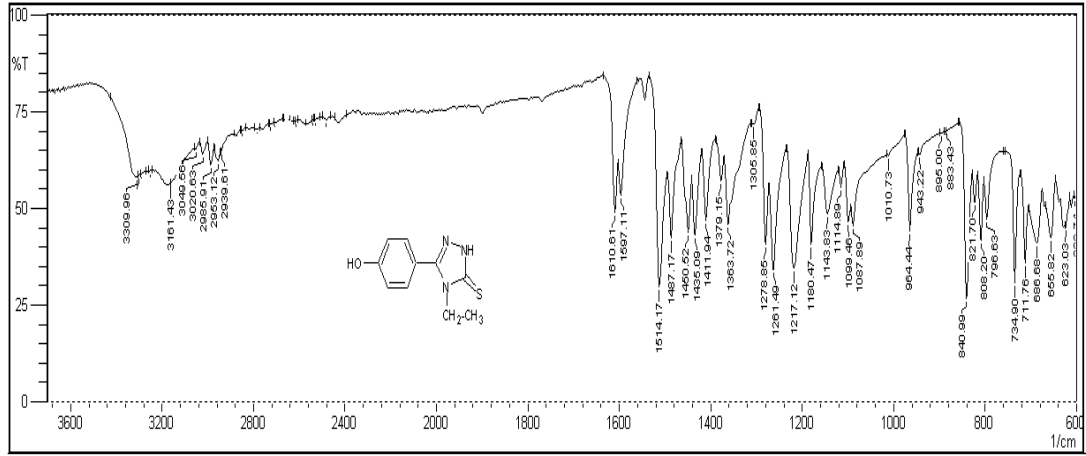
**Şekil 32:** 3b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 2)



**Şekil 33:** 3b bileşiğinin UV spektrumu (yöntem 3)

### **IR Spektrumu:**

$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3309 (O-H gerilme bandı); 3161 ( triazol N-H gerilme bandı); 3020 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2985, 2953 ( $\text{CH}_3$  ve  $\text{CH}_2$  grubu asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları); 1610, 1597, 1514, 1487 (aromatik halka C=C ve C=N gerilme bandları); 1411 (O-H eğilme bandı); 1261 (C-N gerilme bandı); 1180 (C=S eğilme bandı); 840 (1,4-disübstitüe benzen).



**Şekil 34:** 3b bileşiğinin IR spektrumu

### 6.2.7. 3-(4-hidroksifenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3c)

0.005 mol 4-hidroksibenziok asid hidrazidden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2'ye göre sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 42. Sarı renkli billur, e.n. 260-265 °C.

#### Spektral Bulgular

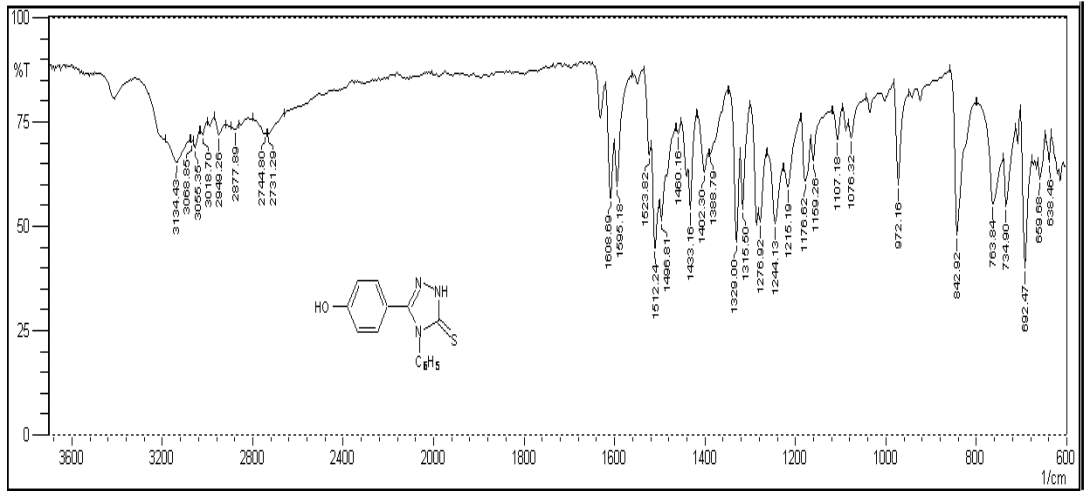
##### UV Spektrumu:

$\lambda_{maks.}$  (nm): 260 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı : 2.798 dk. (yöntem 2)

##### IR Spektrumu:

$\nu_{maks.}$  ( $cm^{-1}$ ) : 3440 (O-H gerilme bandı); 3134 ( triazol N-H gerilme bandı); 3055 (aromatik halka =C-H gerilme bandları); 1608, 1595, 1512, 1496 (C=C ve C=N gerilme bandları); 1433 (O-H eğilme bandı); 1329 (C-N eğilme bandı); 1176 ( C=S eğilme bandı); 842 (1,4-disüstitüe benzen); 763, 734 (monosüstitüe benzen).



**Şekil 35:** 3c bileşiğinin IR spektrumu

### 6.2.8. 3-(4-hidroksifenil)-4-siklohegzil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3d)

0.005 mol 4-hidroksibenziok asid hidrazidden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2 ile sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 68. Beyaz renkli billur, e.n. 253-256 °C.

0.005 mol 4-hidroksibenziok asid hidrazidden hareketle 5.2.6'daki literatür yöntemine göre sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 99.

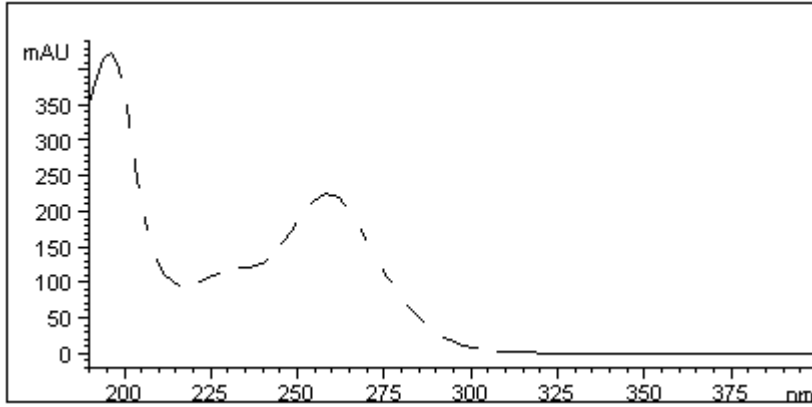
### Spektral Bulgular

#### UV Spektrumu:

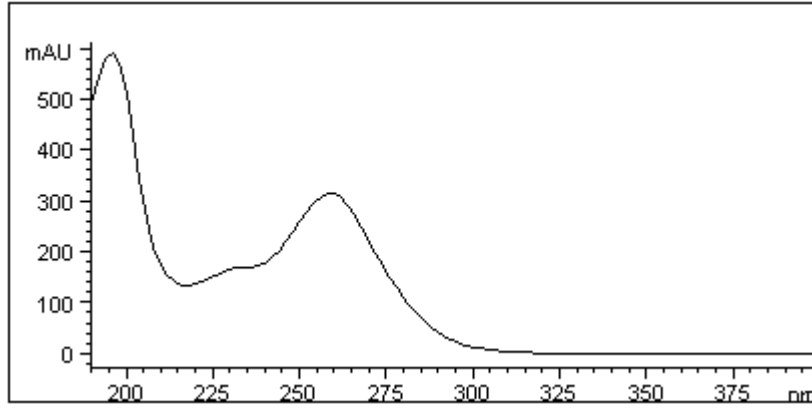
$\lambda_{maks.}$  (nm): 258 (çözücü: asetonitril).

Alıkonma Zamanı: 3.514 dk. (yöntem 2)

3.519 dk. (standart)



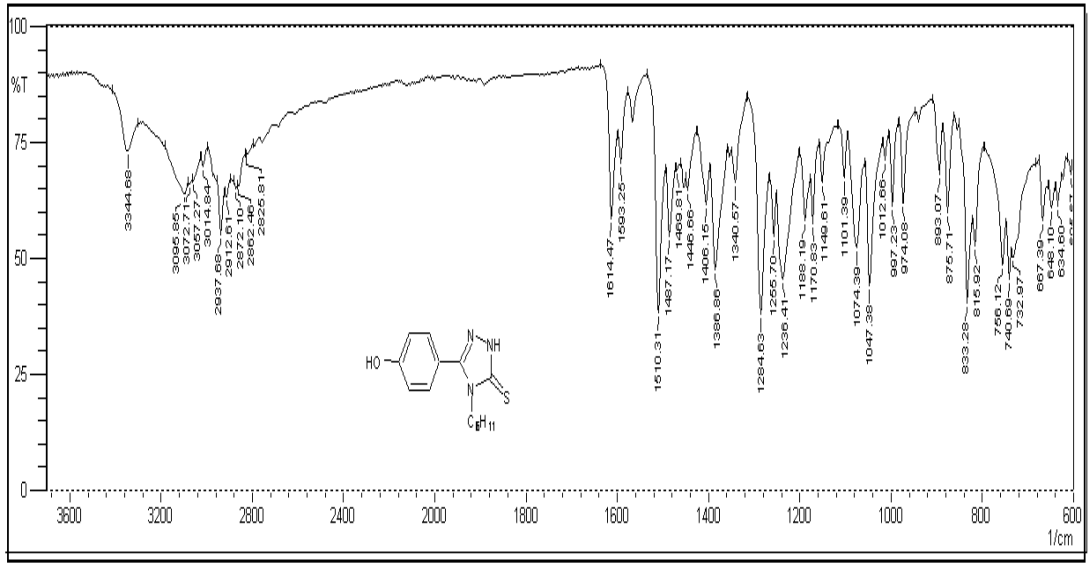
**Şekil 36:** 3d bileşiğinin UV grafiği (yöntem 2)



**Şekil 37:** 3d bileşiğinin UV spektrumu (standart)

### **IR Spektrumu:**

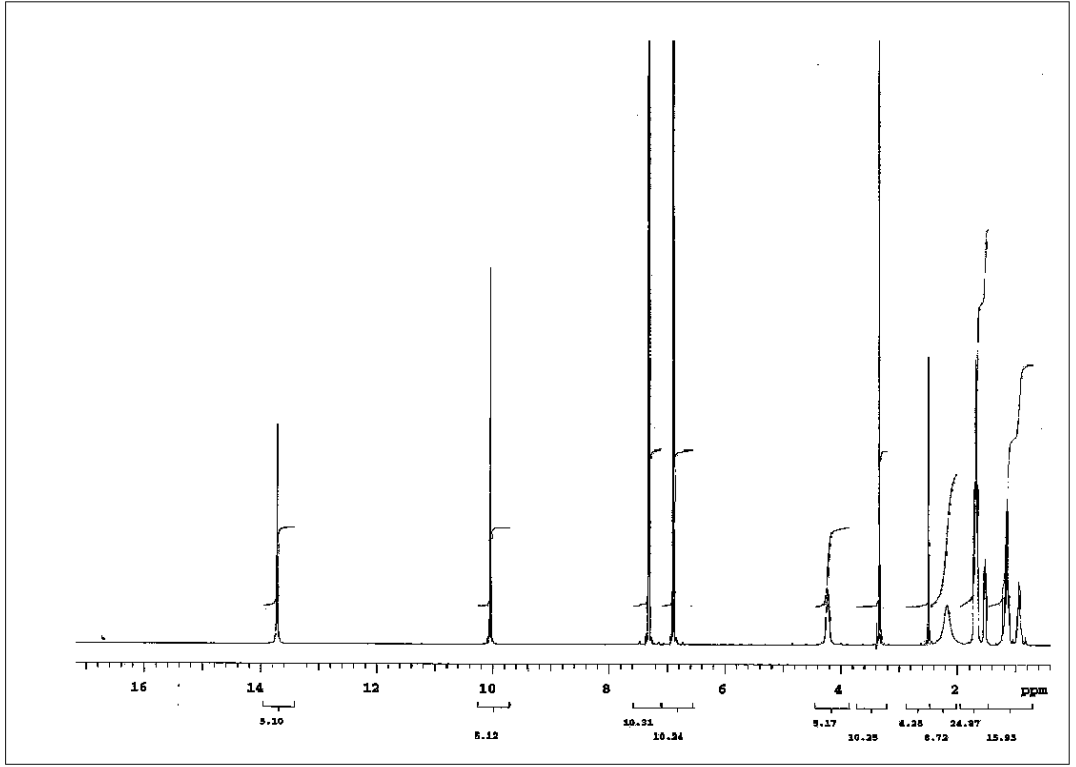
$\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3344 (O-H gerilme bandı); 3095 (triazol N-H gerilme bandı); 3014 (aromatik halka =C-H gerilme bandı); 2937 (siklohegzil C-H gerilme bandı); 1614, 1593, 1510, 1487 (C=C ve C=N gerilme bandları); 1386 (O-H eğilme bandı); 1284 (C-N gerilme bandı); 1188 (C=S eğilme bandı); 833 (1,4-disübstitüe benzen).



Şekil 38: 3d bileşiğinin IR spektrumu

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu:**

(500 MHz), (DMSO)  $\delta$  ppm: 0.92- 2.16 (10 H, m, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 4.22 (1 H, s, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>), 6.89 (2 H, d, Ar-H, hidroksil grubuna göre orto, J:9 Hz); 7.31 (2 H, d, Ar-H, hidroksil grubuna göre meta, J: 9 Hz), 10.04 (1 H, s, OH), 13.71 (1 H, s, NH).



**Şekil 39:** 3d bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

#### **6.2.9. 3-(4-piridinil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (4)**

0.005 mol isoniyazidden hareketle 5.2.4'te verilen sentez yöntemi 2'ye göre sentezlenir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) %76. Beyaz renkli billur, e.n. 231-235 °C.

0.005 mol isoniyazidden hareketle 5.2.5'teki yöntem 3 ile elde edilir. Etanolden billurlandırılır. Verim (ham ürün) % 66.

#### **Spektral Bulgular**

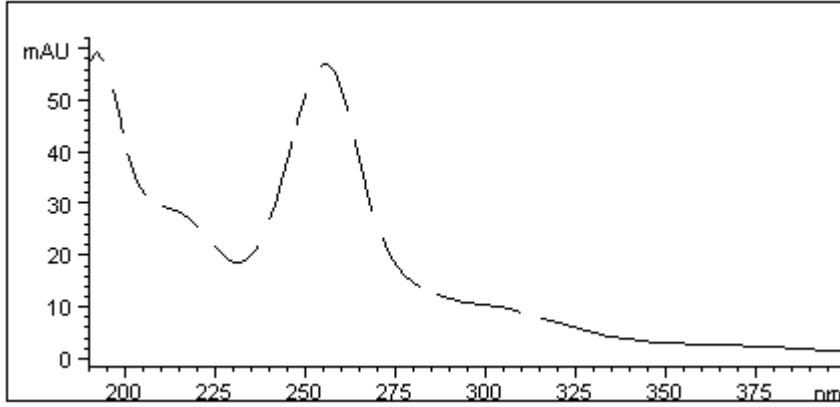
##### **UV Spektrumu:**

$\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 255 (çözücü: asetonitril).

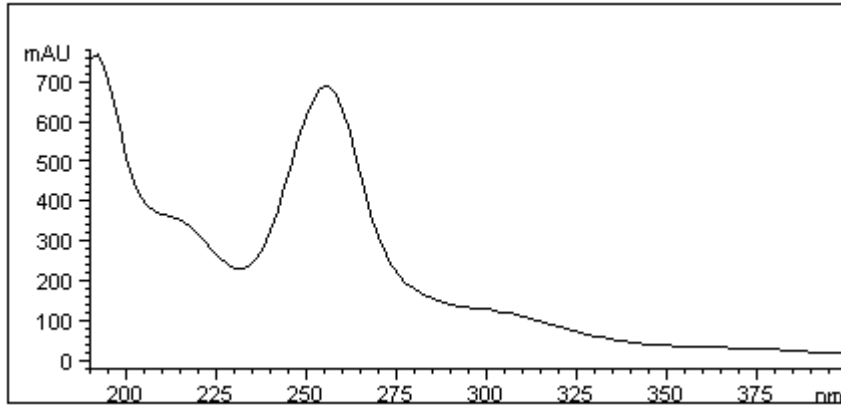
Alıkonma Zamanı: 2.46 dk. (yöntem 2)

2.45 dk. (yöntem 3)





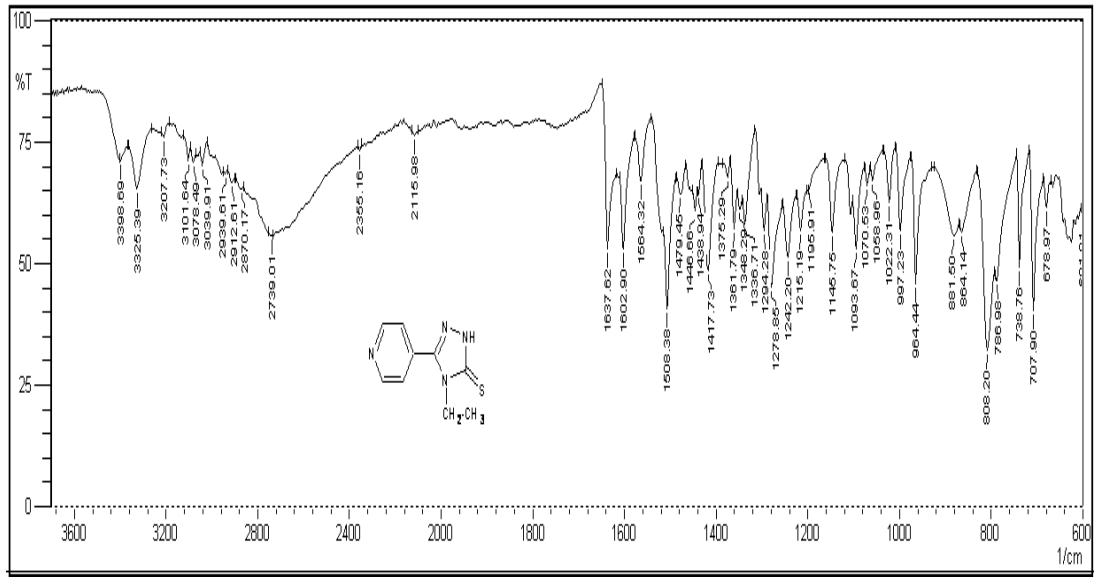
**Şekil 40:** 4 bileşğinin UV spektrumu (yöntem2)



**Şekil 41:** 4 bileşğinin UV spektrumu (yöntem 3)

### **IR Spektrumu:**

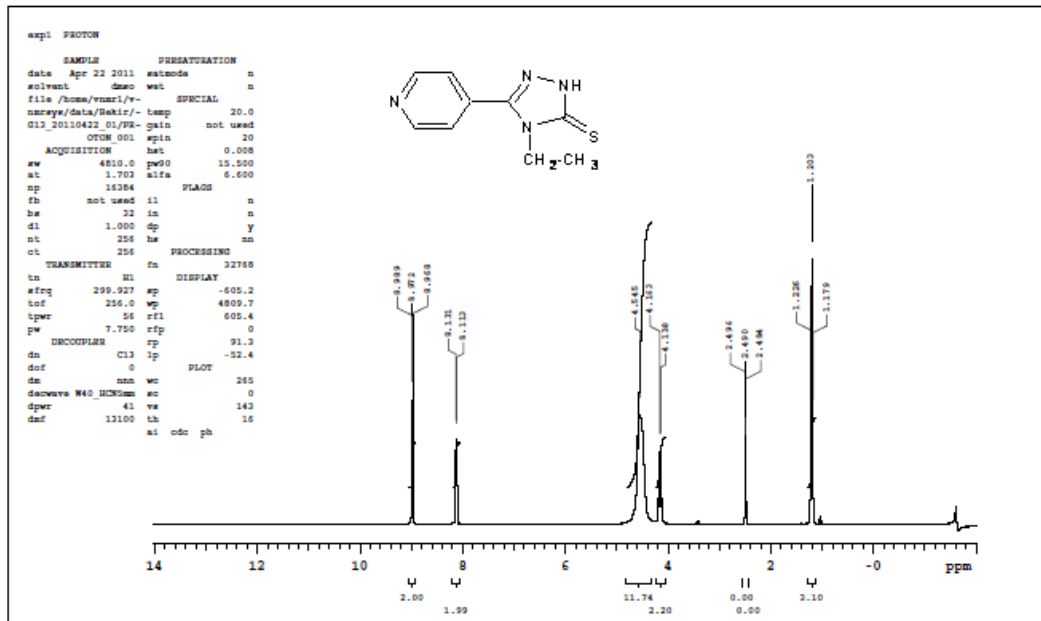
$\nu_{\text{maks.}} (\text{cm}^{-1})$  : 3325 (triazol N-H gerilme bandı); 3101, 3078 (piridin halkası =C-H gerilme bandları); 1602, 1564, 1508, 1479 (piridin halkası C=C ve C=N gerilme bandları); 1278 (C-N gerilme bandı); 1145 (C=S gerilme bandı); 808 (4-sübstitüe piridin).



Şekil 42: 4 bileşiğinin IR spektrumu

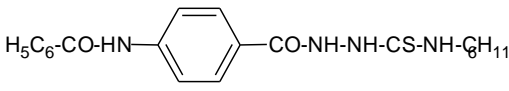
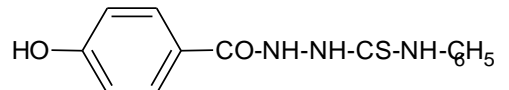
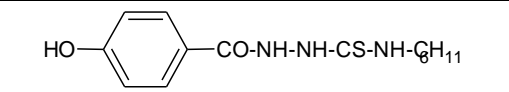
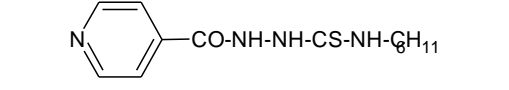
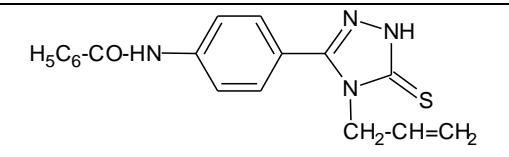
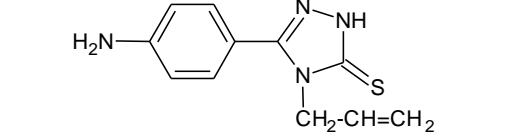
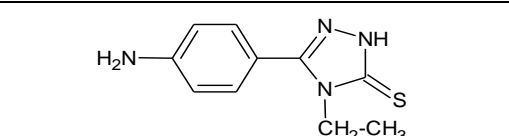
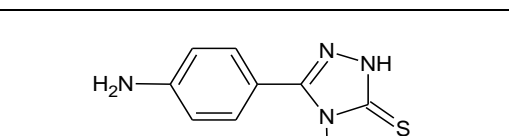
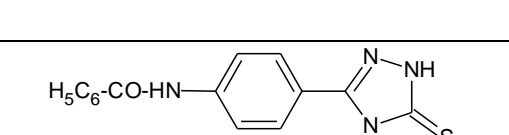
### $^1\text{H}$ NMR Spektrumu:

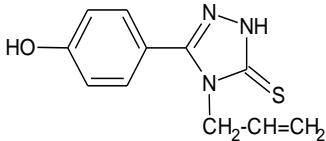
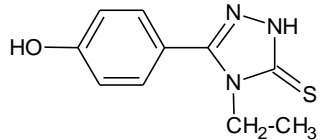
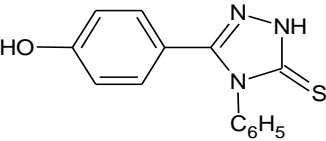
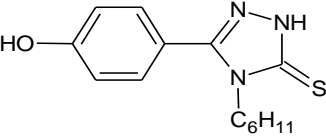
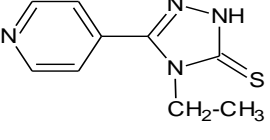
(300 MHz), (DMSO)  $\delta$  ppm: 1.20 (3 H, t,  $\text{CH}_3$ ), 4.15 (2 H, q,  $-\text{CH}_2-$ ), 8.11- 8.98 (4 H, m, Ar-H), NH piki gözlenmedi.



Şekil 43: 4 bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

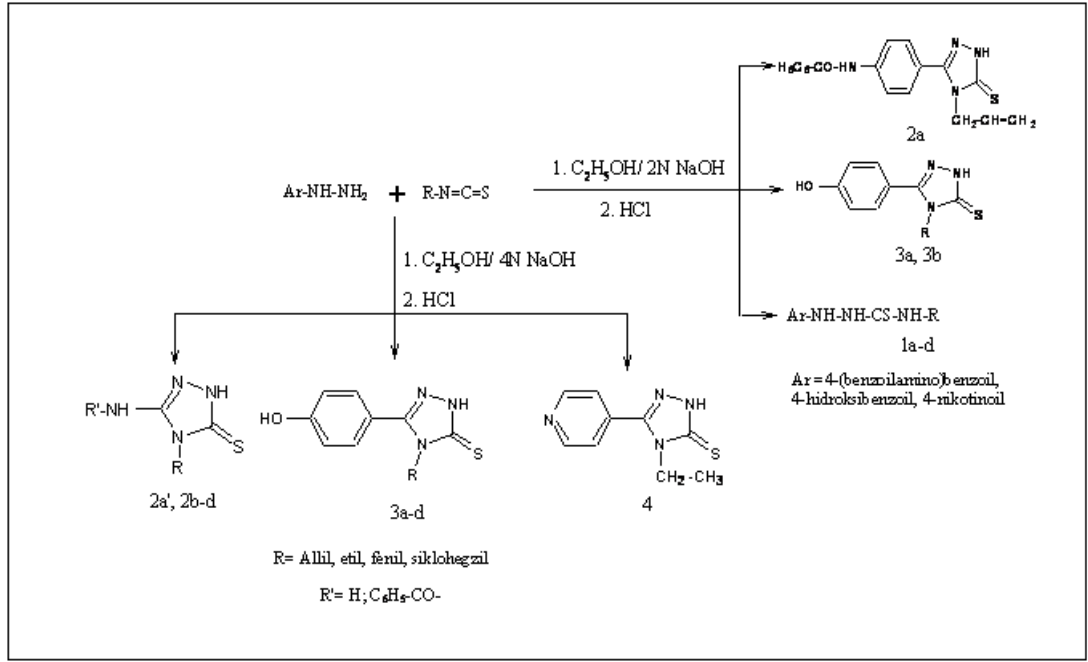
Tablo 3: Sentezlenen bileşiklerin listesi

BİLEŞİK	FORMÜL	KİMYASAL ADI	BİLGİLER (LİT.)
1a		1-[4-(benzoylamino)benzoyl]-4-siklohegziltiyosemikarbazid	(36)
1b		1-(4-hidroksibenzoil)-4-feniltiyosemikarbazid	(9, 21)
1c		1-(4-hidroksibenzoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid	(21)
1d		1-(4-nikotinoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid	(21)
2a		3-[4-(benzoylamino)fenil]-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	Orj.
2a'		3-(4-aminofenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(28, 37)
2b		3-(4-aminofenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(29, 37)
2c		3-(4-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(28, 37)
2d		3-[4-(benzoylamino)fenil]-4-siklohegzil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	Orj.

3a		3-(4-hidroksifenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(21, 44)
3b		3-(4-hidroksifenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(21)
3c		3-(4-hidroksifenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(21)
3d		3-(4-hidroksifenil)-4-siklohegzill-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(21)
4		3-(4-piridinil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon	(21)

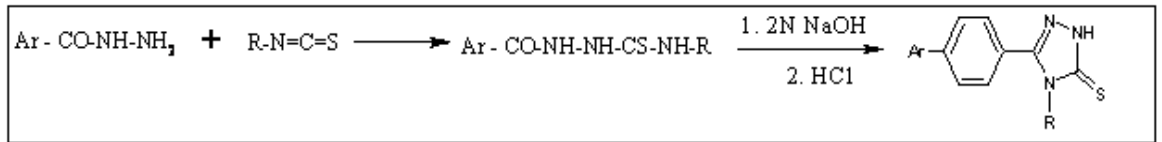
## 7. TARTIŞMA

Bu araştırmada, 4-hidroksibenzoik asid, izonikotirik asid ve 4-benzoilaminobenzoik asid hidrazidlerii sentez başlangıç maddeleri Shah ve ark. (21) uyguladığı tek basamaklı yöntem ile etil-, allil-, siklohegzil- ve fenilisotiyosiyanatlarla etanollü ortamda 1,2,4-triazolleri elde etmek için 2N NaOH ile 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır. Ancak siklohegzil- ve fenilisotiyosiyanatlar ile yürüyen reaksiyonda 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazidler (1a-d) oluşurken, etil- ve allilisotiyosiyanatlar kullanıldığında ise süstitüe 1,2,4-triazol-5-tiyon siklizasyonu geręekleřmiřtir (2a, 3a, 3b). Yöntem 1 ile sentezlenemeyen bileşikler için tarafımızdan yöntem 2 geliştirilmiştir. Bu yöntemle göre; hidrazidler isotiyosiyantlar ile etanollü ortamda 2 saat ısıtıldıktan sonra ortama 4N sodyum hidroksit ilave edilerek 4 saat daha ısıtılmaları ve hidroklorik asidle nötralizasyonundan sonra aşağıdaki şemada görülen 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri (2a', 2b- d, 3a-d, 4) tek aşamada hidrazidlerden kazanılmıştır. Araştırmada 4-hidroksibenzoik asid hidrazidi, 3-fenil süstitüe- 1,2,4- triazol-5-tiyon türevlerinin metabolitleri olmaları nedeni ile özellikle seçilmiştir.



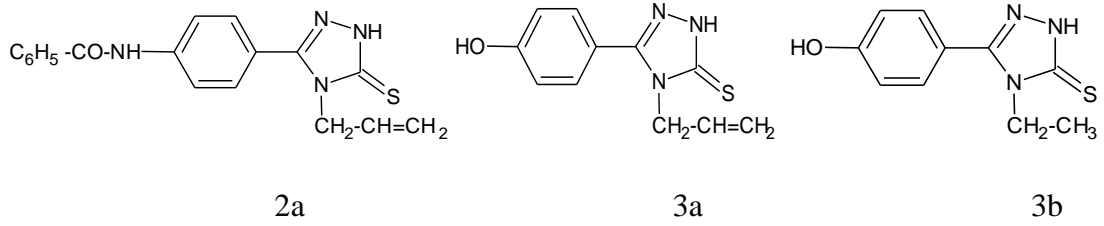
**Şekil 44:** Bileşiklerin sentez yöntemi

Literatürde, süstitüe 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin açıl/aroil-tiyosemikarbazidlerin 2N sodyum hidroksidli ortamda ısıtılmaları sonucunda elde edildiği kayıtlıdır (27- 32, 37, 39, 41- 44, 46, 50, 54).

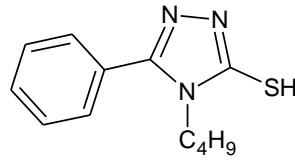


**Şekil 45:** Literatür sentez yöntemi

Ara ürün açıl/aroil-tiyosemikarbazidleri kazanmadan iki basamak yerine tek basamakta hidrazidlerden 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerin sentezi için uygulanan yöntem 1 ile %18- 51 verimle (2a, 3a, 3b) elde edilmiştir.

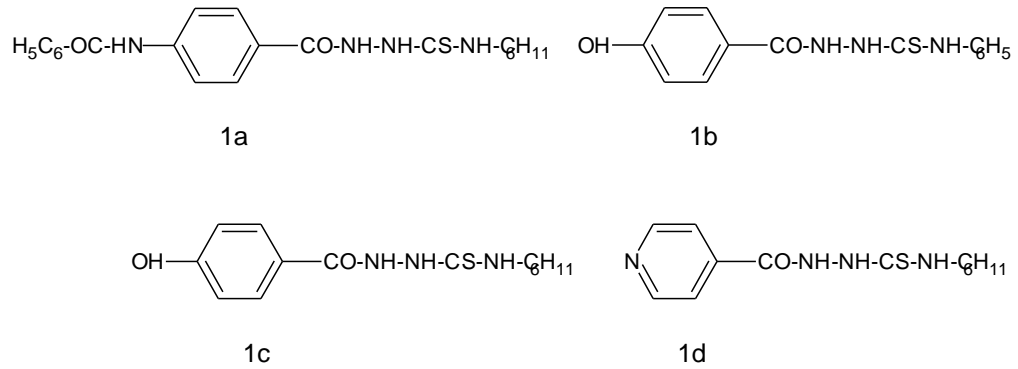


Shah ve ark. (21) bu yöntemi sadece başlangıç maddesi benzoik asid hidrazidinden hareketle elde ettikleri 3-fenil-4-n-butil-5-merkпто-1,2,4-(H)-triazolün sentezi için uygulamışlar ve %50' lik bir verimle bileşiği elde etmişlerdir.



3-fenil-4-n-butil-5-merkпто-1,2,4-(H)-triazol

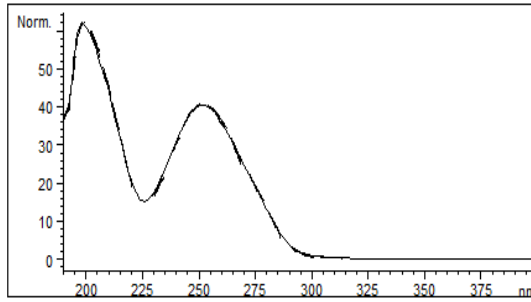
Aynı yöntem bu araştırmada kullanılan hidrazilere uygulandığında ise sentezleri planlanan bileşiklerden 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-allyl-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2a), 3-(4-hidroksifenil)-4-allyl-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3a) ve 3-(4-hidroksifenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3b) hariç diğer bileşikler elde edilememiş ve alkali ortamda %13-46'lık verimle 1,4-tiyosemikarbazidler (1a-d) oluşmuştur.



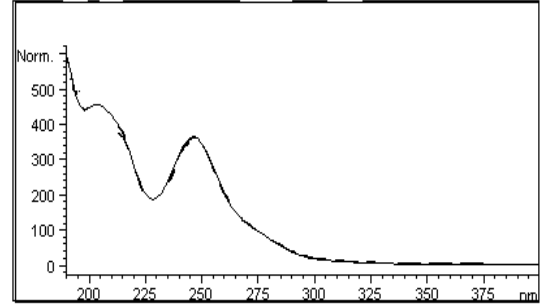
1a-d bileşiklerinden 1a ve 1b'nin erime noktaları tablo 1'de görüldüğü gibi literatürle uygunluk göstermektedir. 1a ve 1c'nin IR ve NMR spektrumları 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının oluşmadığını; 1670 ve 1653  $\text{cm}^{-1}$ 'deki C=O gerilme bandı (şekil 3, 8) ve NMR'daki 7.69, 10.18, 10.48 ve 7.60, 9.08, 9.98 ppm'deki NH

piklerinin (şekil 4, 9) varlığı tiyosemikarbazid yapısını doğrulamıştır. 1b ve 1d'nin IR spektrumlarında da C=O gerilme bandları ise 1668 ve 1676  $\text{cm}^{-1}$ 'de (şekil 5, 12) gözlenmiştir. Bu bulgular literatürde verilen değerlerle uygunluk göstermektedir (37).

Erime noktaları farklı bulunan 1c ve 1d bileşiklerinin IR bulguları yanında standardı ile kıyaslanan alıkonma zamanları (Tablo 4) ve UV grafiklerinin karşılaştırılması sonucunda da yapısı teyit edilmiştir.



Şekil 46: 1c bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 1)



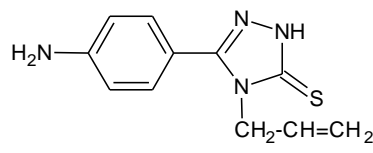
Şekil 47: 1d bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

Yöntem 2'ye göre sentezlenmesi planlanan 1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşik yerine tiyosemikarbazid yapısında 1d oluşmuştur.

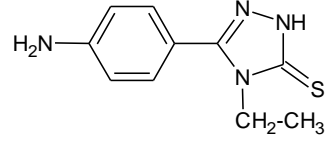
Yöntem 1 ile sentezlenen 2a bileşiğinin IR spektrumunda primer aromatik amine ait çift bandın fonksiyonel grup bölgesinde gözlenmemesi ve  $1653\text{cm}^{-1}$ 'de amide ait C=O gerilme amid I bandı; NMR'daki 10,54 ppm'de amid NH pikinin varlığı tiyosemikarbazid yapısında bulunan 4-benzoilamino grubunun hidrolizle primer aromatik amine dönüşmediğini göstermektedir. Ayrıca NMR spektrumundaki 13.99 ppm'deki NH piki 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısını doğrulamaktadır.

Yöntem 2 ile 4-(benzoilamino)benzoik asid hidrazitinden hareketle sentezleri planlanan aşağıda formülleri verilen 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri %31-79'lük verimle elde edilmiştir.

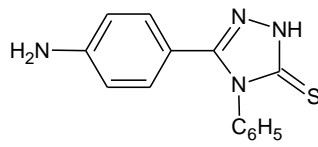




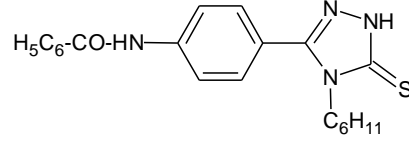
2a'



2b

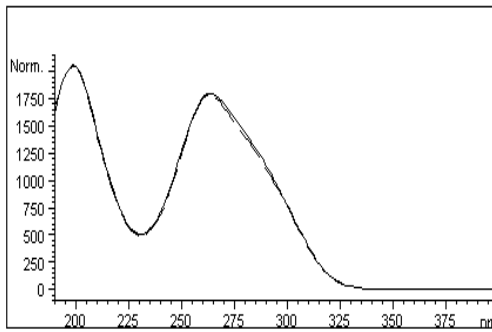


2c

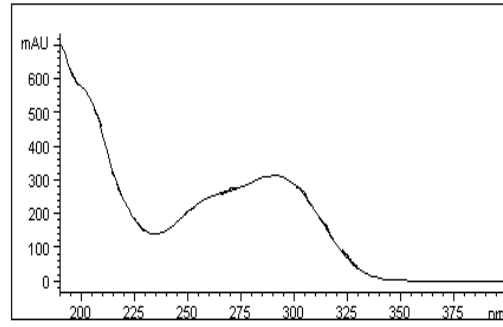


2d

2a', 2b ve 2c bileşiklerinin erime noktaları (Tablo 2) literatürle uygunluk göstermektedirler. Bileşiklerin IR spektrumlarında 1650- 1700  $\text{cm}^{-1}$  civarında C=O gerilme bandının gözlenmemesi ve 3213, 3093, 3088  $\text{cm}^{-1}$ 'de triazol halkası NH gerilme bandlarının varlığı (şekil 15, 19, 23); 2b ve 2c bileşiklerinin IR bulgularının yanında alıkonma zamanlarının (Tablo 4) standartları ile karşılaştırılması ve UV grafiklerinin karşılaştırılması da (şekil 48, 49) 1,2,4-triazol-5-tiyon halkasının oluştuğunu doğrulamaktadır.



Şekil 48: 2b bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması



Şekil 49: 2c bileşiğinin UV spektrumlarının karşılaştırılması

(literatür yöntemi ve yöntem 2)

2d bileşiğinin IR spektrumunda primer aromatik amine ait çift bandın fonksiyonel grup bölgesinde gözlenmemesi ve 1672  $\text{cm}^{-1}$ 'de amide ait C=O gerilme amid I bandı ve 3228  $\text{cm}^{-1}$ 'de amid N-H bandının varlığı (şekil 25) 4-benzoylamino grubunun hidrolizle primer aromatik amine dönüşmediğini göstermektedir. 3196  $\text{cm}^{-1}$ 'de triazol N-H bandı; tiyosemikarbazidi ile karşılaştırılan alıkonma zamanlarının farklı olması ve UV grafiklerinin çakışmaması da (şekil 1, 24) triazol halkasının kapandığını göstermektedir.

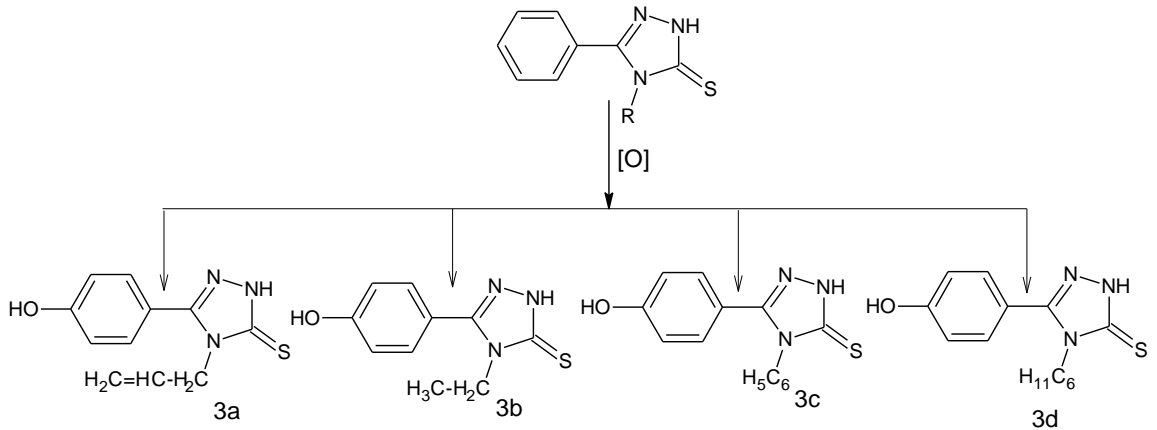
Rollas (28), 5-(4-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin IR spektrumunda 3472, 3340 (NH<sub>2</sub>) ve 3210, 3105, 2935 (NH) cm<sup>-1</sup>'de gerilme bandlarını; NMR'da N-H pikininin 13.71 ppm'de sinyal verdiğini bildirmiştir.

Rollas ve ark. (29), 5-(4-aminofenil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun IR spektrumunda 3460, 3350 (NH<sub>2</sub>) ve 3090 (NH) cm<sup>-1</sup>'de gerilme bandlarını; 1614 cm<sup>-1</sup>'de NH<sub>2</sub> eğilme bandını saptamışlardır.

Rollas ve ark. (37), 5-(4-aminofenil)-4-allyl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin IR spektrumunda 3395, 3330 cm<sup>-1</sup>'de NH<sub>2</sub> gerilme bandlarını; NMR'da NH pikininin 13.73 ppm'de sinyal verdiğini bildirmişlerdir.

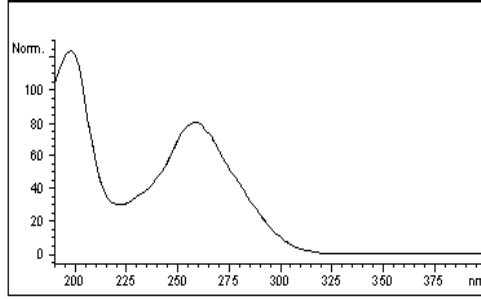
Literatürde farklı sübstitüentlerle sentezlenen 5-(4-aminofenil)-4-alkil/aryl-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların NMR'daki NH protununun 13- 14 ppm civarında sinyal verdiğini tespit edilmiştir (45, 47).

Yöntem 2 ile 4-hidroksibenzoik asid hidrazitinden hareketle sentezleri planlanan aşağıda formülleri verilen 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşikleri %42-86'lık verimle elde edilmiştir ve 4-hidroksibenzoik asid hidrazidi nonsübstitüe türevlerin metaboliti olmaları nedeniyle özellikle seçilmiştir.

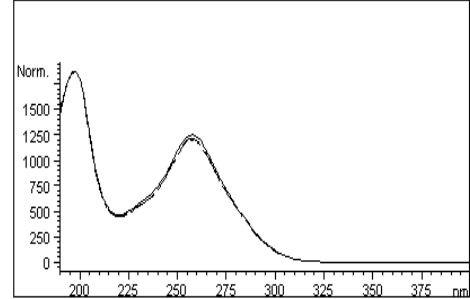


3a- d bileşiklerin IR spektrumlarında 1650- 1700 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilme bandının gözlenmemesi ve 3376- 3095 cm<sup>-1</sup>'aralığında triazol NH gerilme bandlarının varlığı (şekil 28, 34, 35, 38); 3a, 3b ve 3d bileşiklerinin IR bulgularının yanında alikonma zamanlarının (Tablo 4) standartları ile karşılaştırılması ve UV

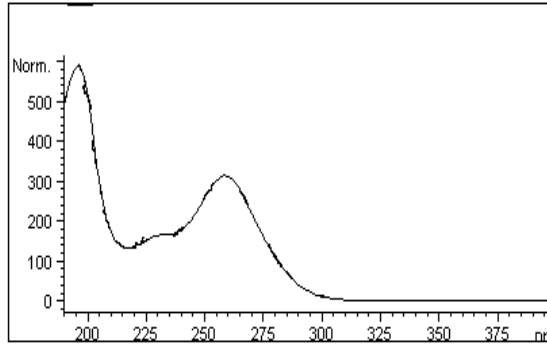
grafiklerinin çakıştırılması (şekil 50, 51, 52) 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısının oluştuğunu doğrulamaktadır.



şekil 50: 3a



şekil 51: 3b



şekil 52: 3d

bileşiklerinin UV spektrumlarının çakıştırılması (literatür yöntemi ve yöntem 2)

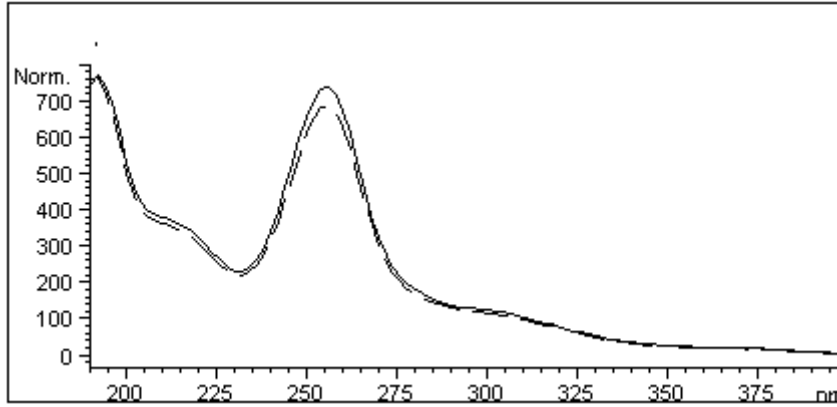
Yöntem 1 ve yöntem 2'ye göre sentezlenen 3a'nın NMR spektrumunda 13.86 (yöntem 1) ve 13.86 (yöntem 2) ppm'deki NH pikleri her iki yöntemle de 1,2,4-triazol-5-tiyon oluştuğunu doğrulamaktadır (şekil 29, 30).

Yöntem 2 ile sentezlenen 3d bileşiğinin NMR'daki 13.71 ppm NH piki yapının triazol oluştuğunu göstermektedir. Bileşikteki OH piki 10.04 ppm'de sinyal verdiği tespit edilmiştir (şekil 39).

Colanceska-Ragenovic ve ark. (44), 3-(4-hidroksifenil)-4-allil-2,4-dihidro-4H-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin NMR spektrumunda NH pikinin 13.81 ve OH pikinin de 10.13 ppm'de sinyal verdiklerini bildirmişlerdir.

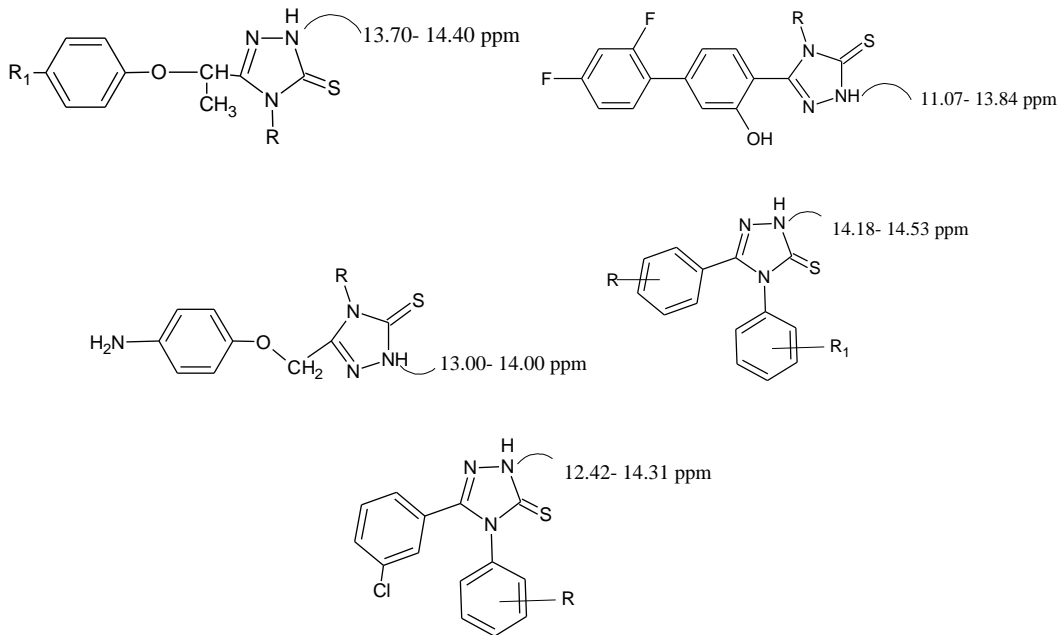
Yöntem 2'ye göre isonikotinic asid hidrazidinden sentezlenen 4 bileşiğinin erime noktası (Tablo 2) literatür erime noktası ile uyum göstermektedir. Bileşiğin IR

spektrumunda  $1670\text{ cm}^{-1}$ 'de C=O bandının gözlenmemesi ve  $3325\text{ cm}^{-1}$ 'de triazol NH gerilme bandının varlığı (şekil 42); alıkonma zamanlarının (Tablo 4) standartları ile karşılaştırılması ve UV grafiklerinin karşılaştırılması (şekil 53) 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısının oluştuğunu doğrulamaktadır.



**Şekil 53:** 4 bileşiğinin UV grafiklerinin karşılaştırılması (literatür yöntemi- yöntem 2)

Literatürde farklı süstitüentlerle sentezlenen 3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerinin NMR spekrumlarındaki triazol halkasına ait NH protonunun 13.70-14.40; 11.07-13.84; 13.00-14.00; 14.18-14.53; 13.77; 13.10-14.02; 13.74-13.52; 12.42-14.31 ppm civarında sinyal verdiği bildirilmiştir (49, 52, 53, 58, 71-74).



Tablo 4: Literatür yöntemi ve yöntem 1, 2 ile sentezlenen bileşiklerin alıkonma zamanları ve UV spektrumlarının karşılaştırılması.

Bileşik	Retensiyon zamanı (dakika)		Maksimum dalga boyu ( $\lambda_{\text{mak}}$ ) (nm)	
	Yöntem 1, 2	Literatür yöntemi	Yöntem 1, 2	Literatür yöntemi
1c	3.141 ( 1)	3.142	258 (1)	258
1d	2.790 ( 2)	2.800	246 (2)	247
2b	2.636 (2)	2.633	262 (2)	262
2c	2.815 ( 2)	2.811	290 (2)	290
3a	2.717 (2)	2.712	254 (2)	254
3b	2.630 (2)	2.630	257 (2)	257
3d	3.514 ( 2)	3.519	258 (2)	258
4	2.460 (2)	2.447	255 (2)	255

Reaksiyon koşullarını optimize etmek için prototip olarak seçilen 3-sübstitüe-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiklerine yöntem 3 uygulandığında verimin düşük olduğu (Tablo 5) gözlenmiştir.

Tablo 5: Yöntem 2, 3 ile sentezlenen bileşiklerin verimlerinin karşılaştırılması

Bileşik	Verim (ham ürün %)	
	Yöntem 2	Yöntem 3
2b	79	73
3b	86	38
4	76	66

Bazı bileşiklerin standartları (2b, 2c) Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndan; 2a', 2b, 3a, 3b, 3d, 4 ise tarafımızdan sentezlenerek hazırlanmıştır.

Bu nedenle yöntem 2 ile 9 adet bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu metodun en uygun yöntem olduğu saptanmıştır.

## 8.SONUÇ

Bu çalışmada, 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerinin hidrazidden hareketle sentezleri için yeni yöntem geliştirildi. 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazidlerden bazik ortamda elde edilen 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonlar, doğrudan hidrazidlerin alkollü ortamda isotiyosiyanatlara katımını takiben ortama 4N sodyum hidroksit ilave edilerek ısıtıldıktan sonra ortamın hidroklorik asitle nötralizasyonu sonucunda 3-(4-aminofenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2a'), 3-(4-aminofenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2b), 3-(4-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2c), 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-siklohegzil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2d), 3-(4-hidroksifenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3a), 3-(4-hidroksifenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3b), 3-(4-hidroksifenil)-4-fenil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3c), 3-(4-hidroksifenil)-4-siklohegzil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3d) ve 3-(4-piridinil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (4) bileşikleri elde edildi.

Literatürdeki yöntem 1 ile 4-hidroksibenzoik asid, isonikotinic asid ve 4-benzoilaminobenzoik asid hidrazidlerinin sentez başlangıç maddeleri siklohegzil- ve fenilisotiyosiyanatlarla reaksiyonuyla 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1a), 1-(4-hidroksifenil)-4-feniltiyosemikarbazid (1b), 1-(4-hidroksifenil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1c) ve 1-(4-nikotinoil)-4-siklohegziltiyosemikarbazid (1d) bileşikleri oluşurken, allil- ve etilisotiyosiyanatlarla 3-[4-(benzoilamino)fenil]-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (2a), 3-(4-hidroksifenil)-4-allil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3a) ve 3-(4-hidroksifenil)-4-etil-2,4-dihidro-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon (3b) bileşikleri sentezlendi. Bu yöntemle elde edilen triazoller geliştirilen yöntem 2 ile daha yüksek verimle kazanıldı.

Sentezlenen bileşikler erime noktaları, IR ve NMR spektrumları, yüksek basınçlı sıvı kromatografik analizleri yardımıyla standartlarıyla kıyaslanarak tanımlandı. Geliştirilen yöntem 2, sübstitüe 1,2,4-triazol-5-tiyon yapısındaki bileşiklerin sentezi için süre ve maliyet açısından uygulanabilir bir yöntem olarak önerilmektedir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Freund M. (1896). Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und Homologen. *Ber*, 29: 2483.
2. Kubota S, Uda M. (1972). 1,2,4-Triazoles II. 1) The tautomerism of 3- $\alpha$ -pridyl-1,2,4-triazolin-5-one, 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-thione and their N-methyl derivatives. *Chem Pharm Bull*, 21 (6): 1342-1350.
3. Kubota S, Uda M. (1973). 1,2,4-Triazoles III. 1) The tautomerism of 3-phenyl-1,2,4-triazole-5-thione and its methyl derivatives. *Chem Pharm Bull*, 20 (10): 2096-2101.
4. Kubota S, Uda M. (1975). 1,2,4-triazoles IV. 1) The tautomerism of 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles. *Chem Pharm Bull*, 23 (5): 955-966.
5. Marckwald W, Bott A. (1896). Über das 1-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid. *Ber*, 29: 2914-2919.
6. Fromm EM, Kapeller R, Feniger M, Krauß P, Schwanefeld M. (1926). Über abkömmlinge der thiosemicarbazide und hydrazothiodicarbonamide. *Ann*, 447: 294-313.
7. Hoggarth E. (1949). Compounds related to thiosemicarbazide. Part II.1-Benzoylthiosemicarbazides. *J Chem Soc*, 1163-1167.
8. Buu-Hoï NP, Xuong ND, Nam NH. (1954-1955). A new family of tuberculostatic compounds. The 1-acyl-4-arylthiosemicarbazides. *Compt Rend*, 238: 295- 297. *C. A.* , 49: 3185c.



9. Buu-Hoï NP, Xuong ND, Gazave JM, Schembri ML, Nam NH, Long CT. (1956). Relations entre structure moléculaire et activité tuberculostatique dans le groupe des acyl-1-aryl-4-thiosemicarbazides. *Bull Soc Chim France*, 363- 369.
10. Welsch M, Buu-Hoï NP, Danthinne P, Xuong ND. (1956). Structure moléculaire et activité tuberculostatique dans le groupe des dérivés de la thiorée. *Experientia*, 12: 102. C. A. , 50: 11512d.
11. Beyer H, Kröger FC. (1960). Über 1,2,4-Triazole I. Die reaction von Thio-carbonhydrazid und Thio-semicarbazid mit Aliphatischen Carbonsäuren und ihre Derivaten. *Liebigs Ann Chem*, 637: 135.
12. Goswami BN, Katakya JCS, Barauh JN. (1984). Synthesis and antibacterial activity of 1-(2,4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives. *J Heterocycl Chem*, 21 (4): 1225-1229.
13. Goswami BN, Katakya JCS, Barauh JN, Ath SC, Bordoloi DN. (1985). Synthesis and antifungal activities of some new 1,2,4-triazoles and related compounds. *Indian Chem Soc*, 61 (6): 530. C. A. , 102 95585f.
14. Kumamoto T, Toyooka K, Nishida M, Kuwahara H, Yoshimura Y, Kawada J, Kubota S. (1990). Effect of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: The relationship between their structure and antithyroid activity. *Chem Pharm Bull*, 38 (9): 2595-2596.
15. Çapan G, Ergenç N, Ötük G. (1990–92). Synthesis and biological evaluation of 4-alkyl/aryl-1-(furoyl)-3-thiosemicarbazides and 4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-5-(2-furyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *J Fac Pharm*, İstanbul 26- 28: 23- 30.

16. Farghaly AM, Habib NS, Khalil MA, El-Sayed OA. (1991). Synthesis of some thiazole-, 1,3,4-thiadiazole-, and 4H-1,2,4-triazole derivatives of pyrazolo[3,4-b]quinoline. *Arch Pharm, Weinheim* 324: 19- 24.
17. Sung K, Lee AR. (1992). Synthesis of [(4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic acids and their analogues as possible antiinflammatory agents. *J Heterocycl Chem*, 29: 1101- 1109.
18. Palaska E, Şahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altınok G. (2002). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco*, 57: 101- 107.
19. Kuş C, Ayhan- Kılıçgil G, Özbey S, Kaynak FB, Kaya M, Çoban T, Can-Eke B. (2008). Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorg Med Chem*, 16: 4294- 4303.
20. Bhat AK, Bhamaria RP, Bellare RA, Deliwala CV. (1967). Chemotherapy of fungus infections I. 1-acyl-4-substituted thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and related compounds. *Indian J Chem*, 5 (9): 397-401
21. Shah MH, Mhasalkar MY, Patki VM, Deliwala CV, Sheth UK. (1969). New 1,2,4(H)-triazole derivatives as diuretic agents. *J Pharm Sci*, 58(11): 1398-1401.
22. Mhasalkar MY, Shah MH, Nikam ST, Anantanarayanan KG, Deliwala CV. (1970). 4-Alkyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents. *J Med Chem*, 13 (4): 672-674.

23. Mhasalkar MY, Shah MH, Nikam ST, Anantanarayanan KG, Deliwala CV. (1971). Further studies in substituted 4H-1,2,4-triazoles for possible hypoglycemic activity. *J Med Chem*, 14 (3): 260-262.
24. Mhasalkar MY, Shah MH, Pilankar PD, Nikam ST, Anantanarayanan KG, Deliwala CV. (1971). Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl (or pyridyl)-5-alkyl(or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1,2,4-triazoles. *J Med Chem*, 14 (10): 1000-1003.
25. Jaiswal RK, Parmar SS, Singh SP, Barthwal JP. (1979). Synthesis of 5-(3,3,4-trimethoxyphenyl)-4-substituted-aryl-3-hydrazino carbonylmethyl thio-4H-1,2,4-triazoles as possible antiinflammatory agents. *J. Heterocycl Chem*, 16: 561-565.
26. Sen Gupta AK, Hajela K, Bhattacharya T. (1983). Synthesis and evaluation of AChE inhibitory activity of 5,6 -diaryl-1,2,4-triazinyloxyacetyl-4-substituted thiosemicarbazides, triazoles and N-benzylidene derivatives. *J Heterocycl Chem*, 20: 507- 510.
27. Rollas S. (1981). Synthesis and spectrometric analysis of some 1,2,4-triazoline-5-thiones. *J Fac Pharm Istanbul*, 17: 155-163.
28. Rollas S. (1986). Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,2,4-triazole derivatives. II. *MÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 3: 195-200.
29. Rollas S, Topaloğlu Y. (1986). Synthesis of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione and 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 2(1): 1-6.

30. Pathak US, Devani MB, Shishoo CJ, Sah SA. (1989). Synthesis of 5-aryl-3-mercapto-4-substituted-triazoles. *Indian J Chem*, 28B: 83-86.
31. Cesur Z, Ergenç N, İlhan E. (1989). Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and 1,2,4-triazoline-5-thiones. *Acta Pharm Turc*, 31: 103-109.
32. Gürsoy A, Demirayak Ş, Cesur Z, Reisch J, Ötük G. (1990). Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thidiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials. *Pharmazie*, 45: 246- 250.
33. Mishra HK, Tewari RK. (1991). Synthesis and antifungal activity of some 1,4-disubstitutedthiosemicarbazides, 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *J Indian Chem Soc*, 68: 110–113.
34. El-Emam AA, İbrahim TM. (1991). Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activity of some 3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *Arzneim Forsch/ Drug Res*, 41(2): 1260-1264.
35. Mahajan RN, Havaladar FH. (1992). Synthesis and biological activity of heterocycles derived from 3-methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-5-carboxylate. *J Indian Chem Soc*, 68 (4): 245- 246.
36. Kalyoncuoğlu N, Rollas S, Sür-Altın D, Yeğenoğlu Y, Anđ Ö. (1992). 1-[p-(benzoylamino)benzoyl]-4-substituted thiosemicarbazides: Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 47 (10): 796- 797.
37. Rollas S, Kalyoncuoğlu N, Sür-Altın D, Yeğenoğlu Y. (1993). 5-(4-aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 48 (4): 308-309.

38. Dobosz M, Pitucha M, Wujec M. (1996). The reactions of cyclization of thiosemicarbazide derivatives to 1,2,4-triazole or 1,3,4-thiadiazole system. *Acta Pol Pharm Drug Res*, 53 (1): 31–38.
39. Gülerman NN, Rollas S, Kiraz M, Ekinçi AC, Vidin A. (1997). Evaluation of antimycobacterial and anticonvulsant activities of new 1-(4-fluorobenzoyl)-4-substituted-thiosemicarbazide and 5-(4-fluorophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Farmaco*, 52 (11): 691-695.
40. Rollas S, Yılmaz N, Erdeniz H, Kiraz M. (1998). Antimicrobial activities of some 5-(4-nitro/aminophenyl)-1,2,4-triazoline-3-thione derivatives. *Med Sci Res*, 26: 83-84.
41. Doğan HN, Rollas S, Erdeniz H. (1998). Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *Farmaco*, 53: 462-467.
42. Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M. (1999). Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ethyl 2-arylhydrazono-3-oxobutyrate. *Eur J Med Chem*, 34: 153-160.
43. Gülerman NN, Doğan HN, Rollas S, Johansson C, Çelik C. (2001). Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities. *Farmaco*, 56: 953-958.
44. Colanceska-Ragenovic K, Dimova V, Kakurinov V, Molnar DG, Buzarovska A. (2001). Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles. *Molecules*, 6: 815-824.

45. Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Kiraz M. (2001). Some 3-thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg Med Chem Lett*, 11: 1703-1707.
46. Duran A, Dogan HN, Rollas S. (2002). Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5h-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Farmaco*, 57: 559-564.
47. Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Ötük-Sarış G, Özdemir O, Bayrak İ, Altuğ T, Stables JP. (2004). 3-(Arylalkylthio)-4-alkyl/aryl-5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazole derivatives and their anticonvulsant activity. *Farmaco*, 59: 893-901.
48. Labanauskas L, Udrenaite E, Gaidelis, P, Brukstus A. (2004). Synthesis of 5-(2-,3- and 4-methoxyenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Farmaco*, 59: 255-259.
49. Turan-Zitouni G, Kaplancıklı ZA, Yıldız MT, Chevallet P, Kaya D. (2005). Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 40: 607-613.
50. Doğan HN, Duran A, Rollas S. (2005). Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1H-4,5-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones. Part II. *Indian J Chem*, 44B: 2301-2307.
51. Foks H, Janowiec M, Zwolska Z, Augustynowicz-Kopec. (2005). Synthesis and tuberculostatic activity of some 2-piperazinmethylene derivatives 1,2,4-triazole-3-thiones. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 180: 537- 543.

52. Küçükgülzel ŞG, Küçükgülzel İ, Tatar E, Rollas S, Şahin F, Güllüce M, De Clercq E, Kabasakal L. (2007). Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem*, 42: 893–901.
53. Küçükgülzel İ, Tatar E, Küçükgülzel ŞG, Rollas S, Clercq ED. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti HIV and antituberculosis agents. *Eur J Med Chem*, 43:381-392.
54. Almajan GL, Barbuceanu SF, Almajan ER, Draghici C, Saramet G. (2009). Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole Mannich bases carrying diphenylsulfone moieties. *Eur J Med Chem*, 44: 3083-3089.
55. Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov YA, Denkova P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur J Med Chem*, 44: 63-69.
56. Bahadur S, Singh SP, Shukla MK. (1982). Synthesis of some new thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as potential antiviral agents. *Arch Pharm*, 315 (4): 312- 317.
57. Kumar H, Javed SA, Khan SA, Amir M. (2008). 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Eur J Med Chem*, 43: 2688-2698.
58. Khan I, Ali S, Hameed S, Rama NH, Hussain MT, Wadood A, Uddin R, Ul-Haq Z, Khan A, Ali S, Choudhary MI. (2010). Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, 45: 5200- 5207.

59. Czarnocka- Janowiec A, Foks H, Nasal A, Petruszewicz J, Damasiewicz B, Radwanska A, Kaliszan R. (1991). Synthesis and pharmacological activity of 5-substituted-s-triazole-3-thiols. *Pharmazie*, 46H (2): 109- 112.
60. Rollas S, Doğan N, Ülgen M, Özger Y. (1990). Synthesis and spectrometric analysis of some new azo-pyrazole substituted 1,2,4-triazole-5-thiones. *Pharm Univ Mar*, 6 (1): 41– 47.
61. İlhan E, Ergenç N, Topaloğlu Y, Ötük G. (1990-92). Synthese einiger neuen azomethindervaten von 3-( $\alpha,\alpha$ -diphenyl- $\alpha$ -hydroxy-acetyl)-4-amino-1,2,4-triazol-5-thion als potentiell biogischwirksame stoffe. *J. Fac. Pharm. Istanbul*, 26-28: 13- 17.
62. Ergenç N, İlhan E, Ötük G. (1992). Synthese und biologische Wirkung einiger 1,4-disubstituierter Thiosemicarbazide und deren 1,2,4-Triazol-5-thion-Derivate. *Pharmazie*, 47: 59.
63. Kane JM, Dudley MW, Sorensen SM, Miller FP. (1988). 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents. *J Med Chem*, 31: 1253- 1258.
64. Kane JM, Staeger M A, Dalton CR, Miller FP, Dudley MW, Ogden AML, Kehne JH, Ketteler HJ, McCloskey TC, Senyah Y, Chmielewski PA, Miller JA. (1994). 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *J Med Chem*, 37: 125-132.



65. Schenone S, Brunoa O, Ranise A, Bondavalli F, Filippelli W, Rossi F, Falcone G. (1998). Synthesis and anti-inflammatory activity of esters derived from 5-aryl-1,2-dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco*, 53: 590–593.
66. Silvestre B, Michelangelo G. (2000). Photocyclization reaction of some 2-methyl-4-phenyl- substituted aldehyde thiosemicarbazones. Mechanistic Aspects. *Tetrahedron*, 56 (7): 999- 1004.
67. Navidpour L, Shafaroodi H, Abdi K, Amini M, Gaharemani MH, Dehpour AR, Shafiee A. (2005). Design, synthesis and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem*.
68. Deprez-Poulain RF, Charton J, Leroux V, Deprez BP. (2007). Convenient synthesis of 4H-1,2,4-triazole-3-thiols using di-2-pyridylthionocarbonate. *Tetrahedron Lett*.
69. Ünsalan S, Rollas S. (2007). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new diaryltriazenes. *Indian J of Chem*, 46B: 185-191.
70. Tozkoparan B, Küpeli E, Yeşilada E, Ertan M. (2007). Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-activity. *Bioorg Med Chem*, 15: 1808-1814.
71. Oruç EE, Rollas S, Kabasakal L, Uysal MK. (1999). The in vivo metabolism of 5-(4-nitro-phenyl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione in rats. *Drug Met Drug Interact*, 15 (2–3): 127–140.

72. Wujec M, Kosikowska U, Siwek A, Malm A. (2009). New Derivatives of thiosemicarbazide and 1,2,4-triazoline-5-thione with potential antimicrobial activity. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, 184 (3): 559–567.
73. Güzeldemirci NU, Küçükbasmacı Ö. (2010). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety. *Eur J Med Chem*, 45: 63-68.
74. Plech T, Wujec M, Siwek A, Kosikowska U, Malm A. (2011). Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s- triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety. *Eur J Med Chem*, 46: 241- 248.
75. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. (1999). İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. 5.baskı, İstanbul Üniversitesi yayınları no:4059, Eczacılık fakültesi yayınları no:71, İstanbul.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Gülezer	<b>Soyadı</b>	Abacı
<b>Doğum Yeri</b>	Zile	<b>Doğum Tarihi</b>	15.06.1979
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>Tel</b>	05354731061
<b>E-mail</b>	abacigulezer@gmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Doktora/Uzmanlık</b>	-	
<b>Yüksek Lisans</b>	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.B.D.	2011
<b>Lisans</b>	İstanbul Üni. Mühendislik Fak. Kimya Mühendisliği	2005
<b>Lise</b>	Namık Kemal Lisesi	1998

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi

### Yabancı Dil Sınav Notu #

KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	62.00							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	69.465	70.192	69.545
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin