

T.C.
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

**1,2,4-TRIAZOLİN-3-TİYONLARDAN
TÜREYEN BAZI TİYOÜRE BİLEŞİKLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz.İLKAY KÜÇÜKGÜZEL

Danışman
Prof.Dr.SEVİM ROLLAS

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

İstanbul - 1992

*Bu tezin hazırlanmasında yardımlarını
esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerinden
daima istifade ettiğim, çok kıymetli hocam
sayın Prof.Dr.Sevim ROLLAS'a teşekkürü bir
borç bilir, en derin saygılarımı sunarım.*

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. KULLANILAN İLKEL MADDELER.....	2
1.1. Benzokain.....	2
1.2. Benzoilklorür.....	2
1.3. Hidrazin Hidrat.....	2
1.4. İzotiyosiyanatlar.....	3
1.4.1. Metil İzotiyosiyanat.....	3
1.4.2. Etil İzotiyosiyanat.....	3
1.4.3. Allil İzotiyosiyanat.....	3
1.4.4. Sikloheksil İzotiyosiyanat.....	4
1.4.5. Fenil İzotiyosiyanat.....	4
1.4.6. p-Bromofenil İzotiyosiyanat.....	4
1.4.7. p-Klorofenil İzotiyosiyanat.....	4
2. SÜBSTİTÜE TİYOÜRELER.....	5
3. SÜBSTİTÜE 1,2,4-TRIAZOLİN-3-TİYONLAR.....	6
TEORİK BÖLÜM	7
1. SÜBSTİTÜE 1,2,4-TRIAZOLLER VE 1,2,4-TRIAZOLİN-3-TİYONLAR.....	7
2. SÜBSTİTÜE TİYOÜRELER.....	12
DENEYSEL BÖLÜM	17
1. ARAÇ VE GEREÇLER.....	17
1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	17
1.2. Kullanılan Aletler.....	18
2. YÖNTEMLER.....	18
2.1. Etil p-(benzoilamino)benzoatın sentezi (Madde I).....	18
2.2. p-(Benzoilamino)benzoilhidrazinin sentezi.....	18
2.3. 1-[p-(Benzoilamino)benzoil]-4-alkil/aril tiyosemikarbazidlerin genel sentezi.....	18
2.4. 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3-H-1,2,4-triazolin3-tiyonların genel sentezi.....	19

2.5.	N-Sübstitüe N'-[4-(4-aril/alkil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolin-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüelerin genel sentezi	19
3.	p-(BENZOİLAMİNO)BENZOİLHİDRAZİN (Madde II)	19
4.	1-[p-(BENZOİLAMİNO)BENZOİL]-4-ALKİL/ARİL TİYOSEMİKARBAZİDLER (Madde IIIa-b)	20
4.1.	1-[p-(Benzoilamino)benzoil]-4-metil tiyosemikarbazid (Madde IIIa)	20
4.2.	1-[p-(Benzoilamino)benzoil]-4-fenil tiyosemikarbazid (Madde IIIb)	20
5.	4,5-DİSÜBSTİTÜE 1,2,4-TRİAZOLİN-3-TİYONLAR (Madde IVa-b)	20
5.1.	5-(4-aminofenil)-4-metil-2,4-dihidro-3H- 1,2,4-triazolin-3-tiyon (Madde IVa)	21
5.2.	5-(4-aminofenil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4- triazolin-3-tiyon (Madde IVb)	21
6.	N-SÜBSTİTÜE, N'-[4-(4-ARİL/ALKİL-2,4-DİHİDRO- 3H-1,2,4-TRİAZOLİN-3-TİYON-5-İL)FENİL] TİYOÜRELER (Madde Va-j)	22
6.1.	N-Metil-N'-[4-(4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolin- 3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Va)	22
6.2.	N-Allil-N'-[4-(4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-Triazolin- 3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Vb)	25
6.3.	N-Fenil-N'-[4-(4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolin-3- tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Vc)	28
6.4.	N-(p-Bromofenil)-N'-[4-[2-(p-bromofenilaminotiyokarbonil)- 4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolin-3-tiyon-5-il] fenil]tiyoüre (Madde Vd)	30
6.5.	N-Metil-N'-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazo- lin-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Ve)	33
6.6.	N-Etil-N'-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-tri- azolin-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Vf)	36
6.7.	N-Allil-N'-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolin- 3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Vg)	38
6.8.	N-Sikloheksil-N'-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4- triazolin-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Vh)	41

6.9. N-Fenil-N'-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolin-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Vi).....	44
6.10. N-(p-Klorofenil)-N'-[4-(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazolin-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre (Madde Vj).....	47
TARTIŞMA VE SONUÇ	50
ÖZET	67
SUMMARY	69
KAYNAKLAR	71



GİRİŞ VE AMAÇ

Tiyoüre ve basit türevlerinin sınırlı bir tüberkülostatik, difenil üre türevlerinin antiviral aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Bazı 1,2,4-triazollerin de antimikrobial, antifungal ve antiviral etki taşımaları bize bu yapıların birleştirilmesi ile daha aktif maddelerin oluşabileceğini düşündürmüştür. Bu yaklaşımdan hareketle, daha önce anabilim dalımızda sentez edilen 5-(4-aminofenil)-4-fenil -2,4-dihidro -3 H -1,2,4-triazolin -3-tiyon ve 5-(4-aminofenil)-4- metil-2,4 -dihidro-3 H -1,2,4-triazolin- 3-tiyon maddeleri ilkel madde olarak ele alınmış ve bu bileşiklerden hareketle bir seri N-süstitüe-N'- [(4-metil/fenil -2,4-dihidro-3 H -1,2,4-triazolin -3-tiyon -5-il) fenil] tiyoüreler elde edilmiştir.

İlkel madde olarak kullanılan iki maddeden biri olan 5-(4-amino-fenil)-4-metil-2,4 -dihidro -3 H -1,2,4-triazolin -3-tiyon maddesinde dikka-te değer antifungal etki bulunmuştur. Bu bileşikten kazanılan 1,2,4-triazo-lilfeniltiyoüre türevlerinden daha yüksek bir aktivite beklenmektedir. Ancak aktivite çalışmaları, bu konunun uzmanları ile bir ekip çalışmasını gerektirdiğinden daha sonraya bırakılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. KULLANILAN İLKELE MADDELER

1.1. *Benzokain* (Etil-p-aminobenzoat)

Benzokain, ilk sentezi yapılan lokal anestetik maddelerdendir. p-Aminobenzoik asit ile etil alkolün sülfirik asitli ortamda ısıtılması ile(1) veya etil-p-nitrobenzoatın kalay ve hidroklorik asit ile indirgenmesi ile elde edilmektedir(2).

Benzokain, primer aromatik aminler ve esterlerin karakteristik reaksiyonlarını verir.

1.2. *Benzoiklorür*

Benzoik asidin en önemli türevidir. Benzoik asidin tisoniklorürle distile edilmesi sonucu elde edilir(3).

1.3. *Hidrazin Hidrat*

Hidrazin hidrat eldesinde önce kalsiyum hipoklorid, bir kolloid beraberliğinde sodyum karbonatla reaksiyona sokularak sodyum hipoklorid oluşturulur. Bunun amonyak ve sülfirik asitle muamelesinden kazanılan hidrazin sülfat, sodyum hidroksitle serbest baz haline getirildikten sonra azot içine distile edilir(4).

1.4. İzotiyosiyanatlar

1.4.1. Metil İzotiyosiyanat

Metilrodanitin kadmiyumiyodürle ısıtılmasından veya sülfürik asitle muamelesinden elde edilir. Bir diğer elde yolu ise metilaminin karbon sülfür ile reaksiyona sokulmasıdır.

İki mol metilizotiyosiyanat bir mol hidrazin hidratla etanollü ortamda N-N'-bis (metiltiyokarbaminil) hidrazini verir(5).

Metil izotiyosiyanat sülfürik asitle 180-185° C'de ısıtıldığında parçalanarak dimetil sülfid verir(6).

1.4.2. Etil İzotiyosiyanat

Etilizonitrilin, karbon sülfür içinde kükürt ile 110-120° C'ye ısıtılması ile; N-etilditiyokarbamik asit civa tuzunun 150-160° C'ye ısıtılması ile ya da N-N'-diethyltiyoürenin susuz fosforik asit ile distilasyonu suretiyle elde edilebilir. Su ile 200° C'ye, sülfürik asit ile 100° C'ye ısıtıldığında parçalanarak etilamin, CO₂ ve H₂S verir.

Etilizotiyosiyanat amonyakla N-etiltiyoüre, etilaminle N-N'-diethyltiyoüre verir; etanol ile 110° C'de etil N-etiltiyokarbamatı verir(7).

1.4.3. Allil İzotiyosiyanat

Allil izotiyosiyanat, bitkilerde genellikle "hardal yağı glikoziti" şeklinde bağlı olarak bulunur. Kara hardal tohumundaki (*Brassica nigra* Koch) uçucu yağın önemli bir kısmını oluşturan allil izotiyosiyanat, ya bu tohumlardan kazanılır veya sentetik yoldan elde edilir. Bu yollardan biri allil iyodürün potasyum tiyosiyanat ile etkileştirilmesi esasına dayanır. Bu amaçla allil iyodür ile KSCN sulu veya etanollü çözeltide 100° C'ye kadar ısıtılır. KSCN yerine AgSCN kullanılırsa reaksiyon soğukta da yürüyebilir.

Hidrazin hidrat ile etanollü ortamda ve soğukta 4-alliltiyosemi-karbazidi, uzun süre suyla temasta kaldığında ise kükürt kaybederek allil siyanürü verir. Etanollü çözeltileri tıpta "hardal ispiertosu" adıyla kullanılmaktadır(8).

1.4.4. Sikloheksil İzotiyosiyanat

N,N'-disikloheksiltiyöünün fosfor pentoksitle kuru kuruya distille edilmesi sonucu elde edilir(9).

1.4.5 Fenil İzotiyosiyanat

Benzilidenanilin CS₂ ile otoklavda 170° C'ye ısıtılması ya da sim.-difeniltiyöünün seyreltik sülfürik asitle kaynatılıp su buharı distilasyonuna tabi tutulması ve kazanılan ürünün CaCl₂ üzerinde kurutulup tekrar distile edilmesi ile elde edilir(10). Ayrıca amonyum fenilditiyokarbamatın kurşun nitrat ile reaksiyona sokulması ile de kazanılabilir(11). Fenil izotiyosiyanat, amonyakla feniltiyöü, hidroksilaminle N'-oksi-N-feniltiyöü oluşturur(12).

1.4.6. p.Bromofenil İzotiyosiyanat

N,N'-bis (4-bromofenil) tiyöünün ya derişik hidroklorik asitle 150-160° C'ye ısıtılması ya da asetik anhidrit ile kısa süre kaynatılması ile elde edilir. Ayrıca 4-bromoanilin tiosofgen sulu süspansiyonu ile muamele edilmesi ve oluşan reaksiyon ürününün su buharı distilasyonuna tabi tutulması ile de kazanılabilir(13).

1.4.7. p.Klorofenil İzotiyosiyanat

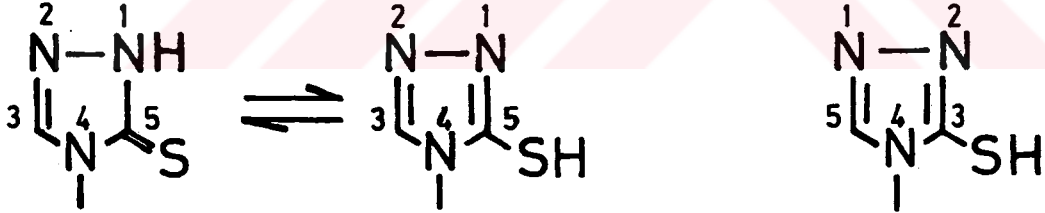
Tiosofgenin sulu süspansiyonuna 4-kloroanilin ilave edilmesi ve oluşan ürünün su buharı ile distile edilmesi, % 75 verimle 4-klorofenil izotiyosiyanatı verir. Ayrıca N,N'-bis (4-klorofenil) tiyöünün kaynar etanollü çözeltilisinin iyot ile muamelesinden de elde edilir.

3. SÜBTİTÜE 1,2,4- TRİAZOLİN-3-TİYONLAR

İki veya ikiden fazla heteroatom içeren ve bu atomlardan en az biri azot olan beşli halkalara azol denmektedir. Triazoller ise beşli halkada üç azot taşımaktadır.

Tiyosüstitüe 1,2,4-triazoller ilk defa 1896 yılında Freund(16) tarafından, 1-formiltiyosemikarbazidin 190° C'nin üzerinde kuru kuruya ısıtılmasıyla elde edilmiş, bu çalışmada ayrıca kükürt taşımayan 4-alkil1,2,4--triazollerin de kazanıldığı belirtilmiştir.

Tiyosüstitüe 1,2,4- triazollerin numaralandırılması for.1'deki şekilde yapılabildiği gibi, bazı araştırmacılar halkayı for.2'deki gibi numaralandırmaktadırlar.



FORMÜL - 1

FORMÜL - 2

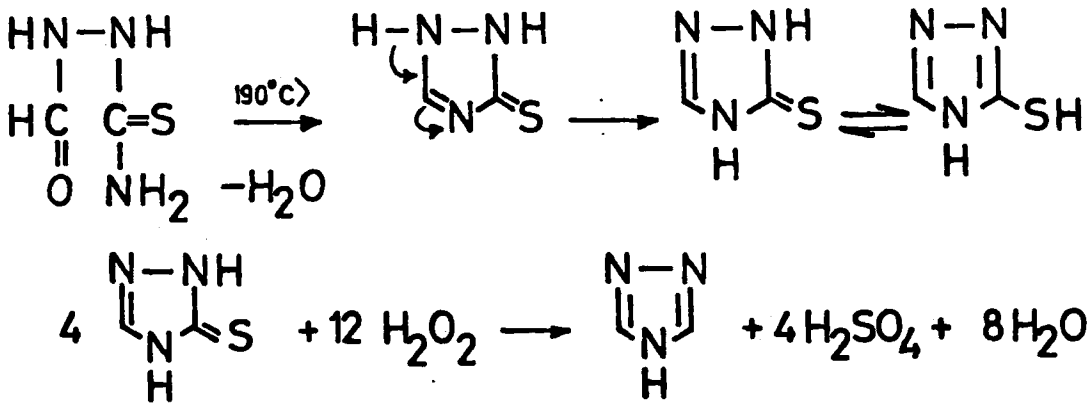
Buna göre 5- ya da 3-merkpto şeklinde isimlendirme yapılabilir. Ancak biz son yıllarda literatürde daha çok yer verilen 3-merkpto (tiyon) şeklini tercih etmekteyiz.

Spektroskopik yöntemlerin ilerlemesinden sonra bazı araştırmacılar UV, IR ve NMR bulgularına dayanarak 3-merkpto -1,2,4- triazollerini; 1,2,4triazolin-3-tiyon şeklinde isimlendirmişlerdir(17,18,19).

TEORİK BÖLÜM

1. SÜBSTİTÜE 1,2,4-TRIAZOLLER VE 1,2,4-TRIAZOLİN-3-TİYONLAR

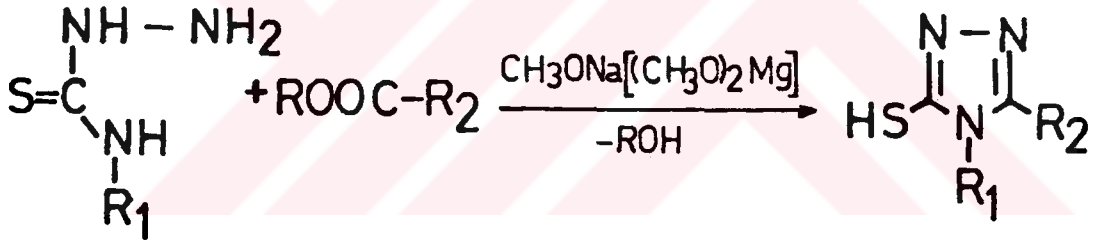
Tiyosüstitüe 1,2,4-triazoller ilk kez 1896'da Freund(16) tarafından 1-formiltiyosemikarbazidin 190° C'nin üzerinde kuru kuruya ısıtılması ile elde edilmiş; maddenin hidrojen peroksit ile ısıtılması durumunda aynı halkaların süstitüe olmayan şekli elde edilmiştir. Freund'un bu çalışmasında ayrıca kükürt içermeyen bazı türevlerin, örneğin 4-alkil süstitüe 1,2,4-triazollerin de kazanıldığı bildirilmiştir.



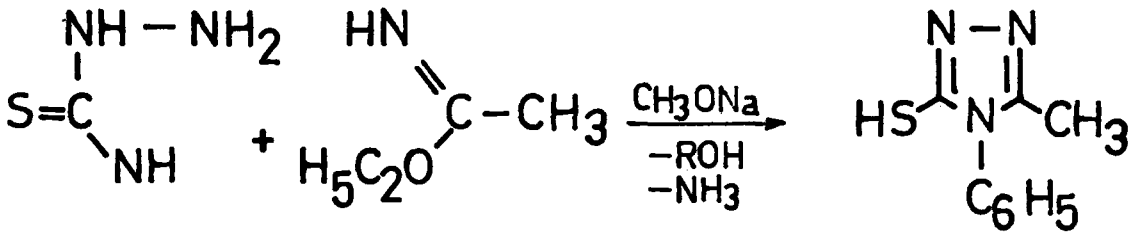
Literatürde 1,2,4-triazolin-3-tiyonların değişik sentezleri de görülmekte, mesela 1-benzoil-feniltiyosemikarbazidin, benzoillorürün su

çekici ajan olarak kullanılmasıyla 1,2,4-triazolin-5-tiyonu(20); o-anisolti-yosemikarbazidin, yine benzoil klorür beraberliğinde 4-o-anisil-3-fenil 1,2,4-triazolin-5-tiyonu(21); Benzoil izotiyosiyanatın hidrazin hidratla, 3-fenil -1,2,4-triazolin-5 tiyonu(22); 1-benzoil tiyosemikarbazidin sodyum etoksitle(23) ve 1-aminoamido-4-benzoiltiyosemikarbazid HI tuzunun, 3N sodyum hidroksit ile yine 3-fenil -1,2,4- triazolin-5-tiyonu(24); 4-metil-1-[3-(10-fenotiyazinil) propionil] -3-tiyosemikarbazidin, sıcakta 4-metil-34-metil-3[2-(10-fenotiyazinil) etil] -4H-1,2,4-triazolin-5-tiyon(25) meydana getirdiği bildirilmiştir.

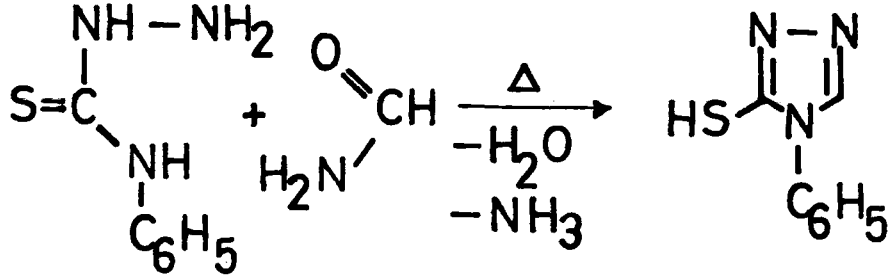
Pesson ve arkadaşları(26), 4-aril-1,2,4- triazolin-3-tiyonları elde etmek için 1-açıl-4-ariltiyosemikarbazidleri metanollü ortamda sodyum metilat karşısında siklizasyona sokmuşlar; ayrıca ya 4-sübstitüe tiyosemikarbazidi organik asit esterleriyle metanollü ortamda sodyum metilat veya magnezyum metilat karşısında ısıtmak,



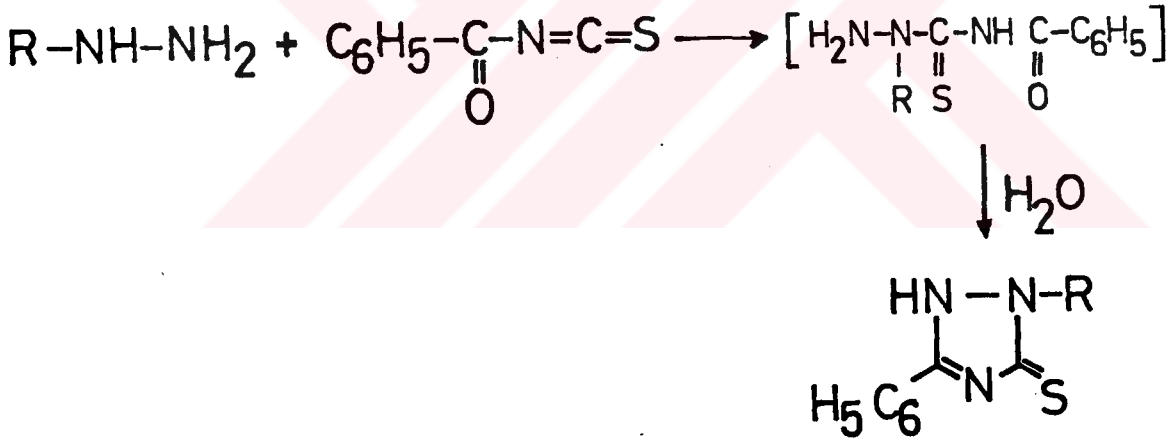
ya da 4-feniltiyosemikarbazidi etanollü ortamda sodyum etilat karşısında etilimidoasetat ile ısıtmak,



veya 4-feniltiyosemikarbazidi formamid ile ısıtımak suretiyle 4-sübstitüe-1,2,4- triazolin -3-tiyonları elde etmişlerdir.



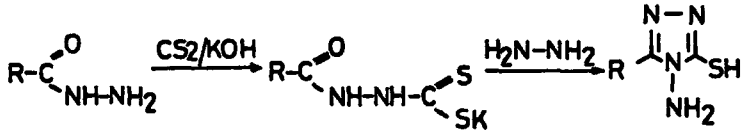
Durant(27) benzoil izotiyosiyanatı bazı alkilhidrazinlerle benzenli ortamda reaksiyona sokarak, 1-alkil-3-fenil - Δ^3 - 1,2,4-triazolin-5-tiyonları elde etmiş; ancak kuvvetli bir nükleofil olan metilhidrazinle sadece % 20'lik bir verimle triazolin 5-tiyonu kazanabilmiş ve yan ürün olarak 1-benzoil-2-metiltiyosemikarbazid ve 1,4-dibenzoil-1-metiltiyosemikarbazidin de oluştuğunu saptamıştır.



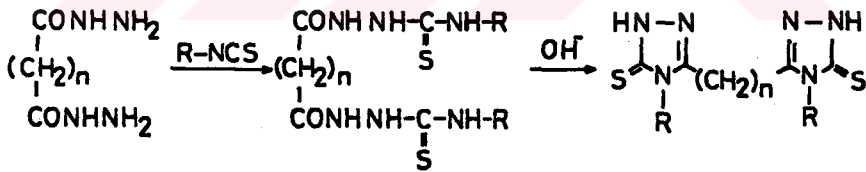
1975 yılında Kubota ve Uda(19), elde ettikleri tiyosemikarbazidleri, farklı hidrazinlerle siklizasyona sokmuşlar, farklı konumlarda substitüent içeren sübstitüe 1,2,4-triazolin-5-tiyon türevlerini elde etmişlerdir.

1-Aroil/açıl-4-aril/alkil tiyosemikarbazidlerden hareketle 3,4-disübstitüe1,2,4-triazolin-5-tiyonu elde etmek için sodyum etoksit yerine sodyum karbonat(28,29) veya 1N, 2N sodyum hidroksit çözeltisi kullanan araştırmacılar da(17,18,19,30,31,32,33) vardır.

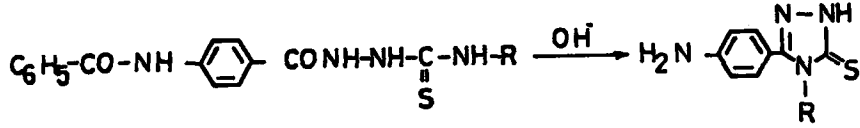
Hazaa ve arkadaşları da(34) 4-amino-5-(4-piridil veya 1-ftalazin4-onil)-3-merkpto -4H-1,2,4-triazol hazırlamak amacıyla karşılık gelen asit hidrazidlerinin CS₂ ile alkolik potasyum hidroksit içinde kondensasyona sokulmasıyla 3-aroilditiyokarbazatları elde etmişler; potasyum tuzlarından da hidrazin aşırısı kullanarak siklizasyonla triazolleri elde etmişlerdir.



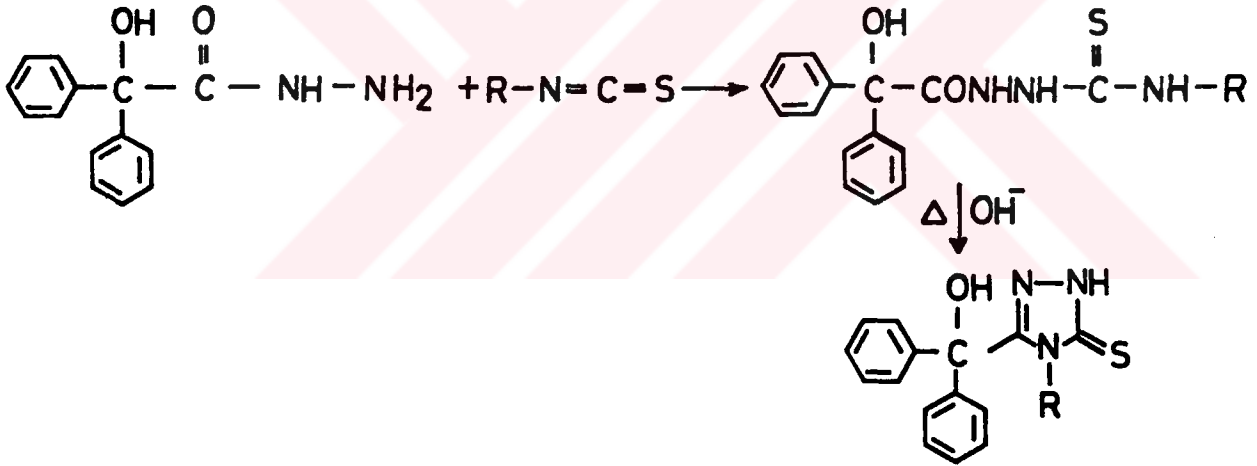
Vishnu ve arkadaşlarının(35) yaptığı çalışmada çeşitli bis[4-aril/alkil -1,2,4-triazolin -5-tiyon-3-il] alkanlar bazik siklizasyonla elde edilmişlerdir. Bunun için başlangıç maddesi olarak kullanılan hidrazidler aril/alkilizotiyosiyanatlarla kaynar etanol içinde reaksiyona sokularak bis-tiyosemikarbazidler oluşturulmuş, daha sonra bu bileşiklerin sodyum hidroksit beraberliğinde intramoleküler kondensasyonu sonucu triazoller elde etmiştir.



4,5-disübstitüe- 1,2,4-triazolin-3-tiyonları elde etmek amacıyla 1-aroil-4-aril/alkiltiyosemikarbazidler alkali ortamda ısıtılarak kondensasyona sokulması yöntemini başka araştırmacılar da kullanmış, bunlardan Kalyoncuoğlu(36) 1-[p-(benzoilamino) benzoil]-4-aril/alkiltiyosemikarbazid bileşiğini 2N sodyum hidroksit çözeltisi ile geri çeviren soğutucu altında kaynar su banyosunda 4 saat ısıtarak 5-(4-aminofenil)-4-aril/alkil-2,4-dihidro-3-H- 1,2,4-triazolin-3-tiyonları kazanmıştır.



Ergenç ve arkadaşları da(37) benzer bir yöntemle 1,2,4-triazolin-3-tiyonları elde etmişlerdir. Bunun için önce benzil asit hidrazidini çeşitli aril/alkil izotiyosiyanatlarla absolu etanol içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 1-(α,α -difenil- α -hidroksi) asetil-4-aril/alkil-tiyosemi-karbazidleri hazırlamış, daha sonra bu bileşiği alkali ortamda ısıtarak çeşitli 4-aril/alkil-5-(α,α -difenil- α -hidroksi) metil-3H-1,2,4-triazolin-3-tiyonları kazanmışlardır.

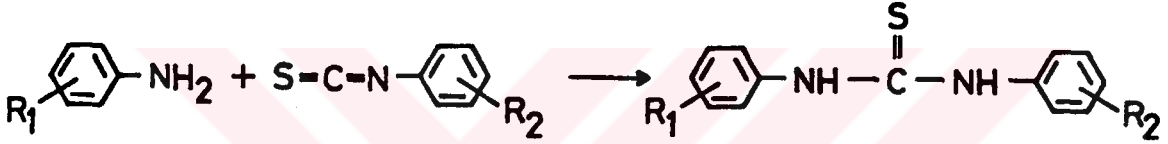


1,2,4-triazolin-3-tiyonlar üzerinde yapılan farmakolojik çalışmalar, bu yapıdaki bazı maddelerin kuvvetli hipoglisemik aktivite gösterdiğini ortaya koymuş(32,38), örneğin 1971 yılında Mhasalkar ve arkadaşları(32), 1,2,4-triazolin-5-tiyon yapısında 21 madde üzerinde yaptıkları deneylerde, en fazla hipoglisemik aktiviteyi 5-(p-klorofenil)-4-etil-1,2,4-triazolin-3-tiyon bileşiğinin gösterdiğini saptamışlardır.

2. SÜBSTİTÜE TİYOÜRELER

Tiyöreler ile ilgili çalışmalar oldukça eski yıllara dayanmakta olup sentez metodu olarak daha çok amin grubu taşıyan bileşiklerin izotiyosiyanatlarla verdiği katım reaksiyonu tercih edilmektedir.

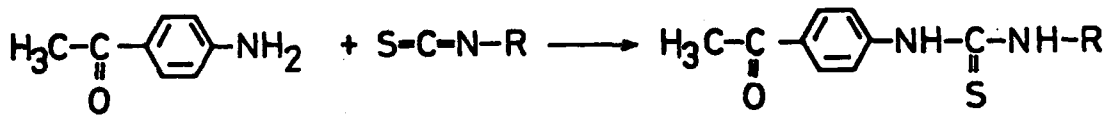
1955 yılında Buu-Hoi ve arkadaşları(39) tüberkülostatik ve influenza virüsüne karşı inhibitör özelliklerini denemek amacıyla birçok N-N'-diariltiyöreler hazırlamışlardır. Söz konusu araştırmacılar simetrik olmayan tiyörelerin sentezi için eşit mol sayıda arilamin ve aril izotiyosiyanatın etanoldeki çözeltisini 45-50° C'de ısıtmışlardır.



Araştırmacılar, tiyörelerin simetrik olması durumunda ise daha değişik bir yol kullanarak 2 mol arilamin, 0.5 mol kükürt, 2 mol CS₂ ve etanol karışımını geri çeviren soğutucu altında 24 saat hafifçe ısıtmışlar ve N,N'-diaril tiyöreleri elde etmişlerdir.

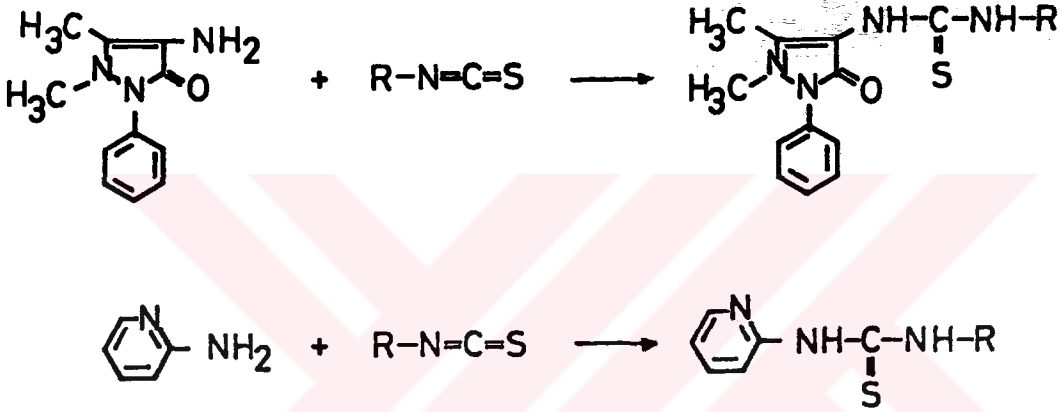
Aynı araştırmacılar hazırladıkları tiyöre bileşiklerinin çoğunda in-vitro tüberkülostatik aktivite gözlemişler; en aktif bileşiklerden biri olarak da 4-etil-4'-izopentiloksitiyokarbanilidi [N-(4-etil-fenil), N'-(4-izopentiloksifenil) tiyöre] bulmuşlardır.

1958 yılında Doub ve arkadaşları(40) p-aminoasetofenonu çeşitli izotiyosiyanatlarla etanollü ortamda ısıtmak suretiyle çok sayıda N-sübsti-tüe-N'-(p-asetilfenil) tiyöreleri kazanmışlardır.



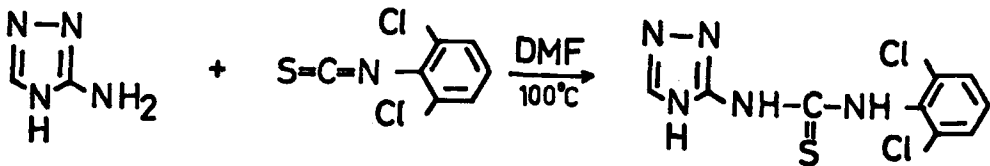
Bu maddelerden R: metil, etil, allil, n-butil olanlarında diğerlerinden daha yüksek tüberkülostatik aktivite bulunmuştur.

1962 yılında Glasser ve Doughty(41), bir seri N-substitüe, N'-2--piridil tiyoüre ve N-substitüe, N'- (1-fenil-2,3- dimetil-5-pirazolon-4-il) tiyoüreleri 2-aminopiridin veya 4-aminoantipirini uygun izotiyosiyanatlarla absolu etanol veya tiyofensiz benzen içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtarak elde etmişlerdir.



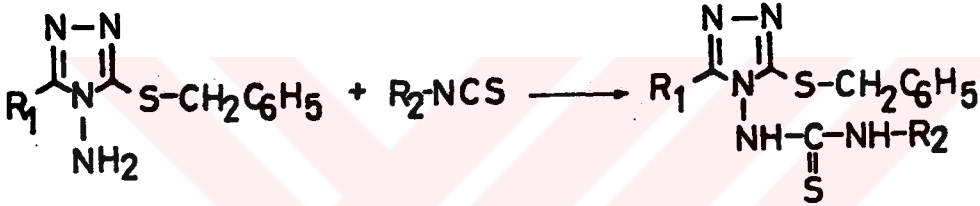
Sentezlenen maddeler Mycobacterium tuberculosis'e karşı denenmiş ve aktivite gözlenmiştir. En yüksek aktivite 5-pirazolon serisinde izopropoksifenil (R: i- C₃H₇ OC₆H₄), 2-piridil serisinde ise fenil (R: C₆H₅) ve n-oktil (R: n-C₈H₁₇) türevinde bulunmuştur.

Emilsson ve Selander(42) 1983 yılında 2,6-diklorofenil-izotiyosiyanat ve 3-amino-4H-1,2,4- triazolü dimetilformamid (DMF) ile 60° C'de 1 saat ısıtmışlar, daha sonra sıcaklığı 100° C'ye çıkararak 2 saat ısıtmaya devam etmişler ve ortamdaki DMF'i vakum altında

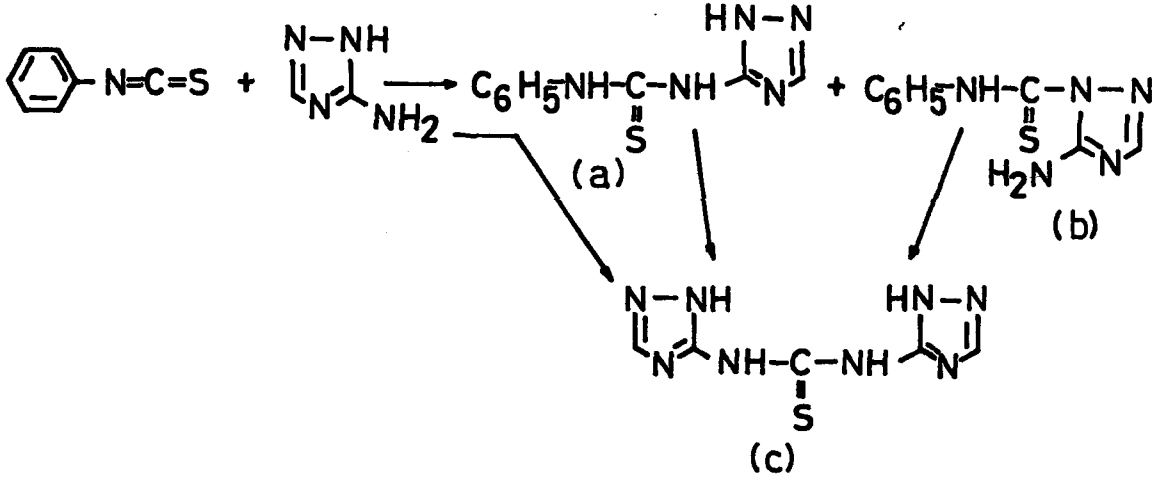


uçurarak N-(2,6-diklorofenil)- N-(4H-1,2,4-triazol-3-il) tiyoüreyi kazanmışlar ve bu bileşiğin antihipertansif aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Hazaa ve arkadaşları(34) 1983 yılında yaptıkları çalışmada 5-(4-piridil veya 1-ftalazin-4-onil)-3-benzilmerkpto-4-amino-4-H-1,2,4-triazolün DMF'deki solusyonunu izotiyosiyanat bileşikleri ile 2 saat 100° C'de ısıtarak N-sübstitüe-N'- [5-(4-piridil veya 1-ftalazin-4-onil) -3-benzilmerkpto- 4H-1,2,4,-triazol-4 il] tiyoüreleri kazanmışlardır. Elde edilen bileşiklerin mikrobiolojik testleri sonunda S.aureus'a karşı hafif bir etki görülürken E.coli ve C.albicans üzerinde etki bulunamamıştır.

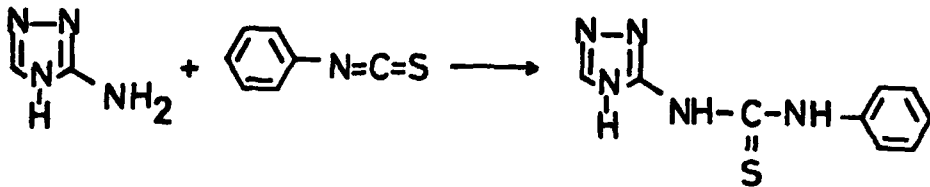


1985 yılında Kubota ve arkadaşları(43) arilaminlerin asetondeki çözeltilerini uygun aril izotiyosiyanatlarla geri çeviren soğutucu altında ısıtarak N,N'-diariltiyoüreleri kazanmışlardır. Aynı araştırmacılar 3-amino-2H-1,2,4-triazolü fenil izotiyosiyanatla aseton içinde oda sıcaklığında 24 saat sürekli muamele ederek, veya 3-amino-2H-1,2,4-triazol ile fenil izotiyosiyanat karışımını 100° C'de 3 saat ısıtarak, veyahut 3-amino-2H-1,2,4-triazol ve fenil izotiyosiyanatı DMF'de oda sıcaklığında 24 saat muamele ederek N-(2H-1,2,4-triazol-3-il)-N'-feniltiyoüre ve 5-amino-1- [fenilamino (tiyokarbonil)]- 2H-1,2,4- triazolü elde etmişlerdir. Elde edilen iki ürünün miktarları arasındaki oran, kullanılan yöntem ve solvana göre farklılık göstermiştir: Aseton içinde oda sıcaklığındaki reaksiyon sonucunda birinci ürün % 2, ikinci ürün % 56 verimle elde edilirken, solvansız olarak 100° C'de 3 saat ısıtma ile gerçekleştirilen ikinci reaksiyon ile birinci ürün % 8, ikinci ürün % 59 verimle elde edilmiş; solvan olarak DMF'nin kullanıldığı üçüncü metod ile birinci ürün % 53, ikinci ürün ise % 13 verimle kazanılmıştır.

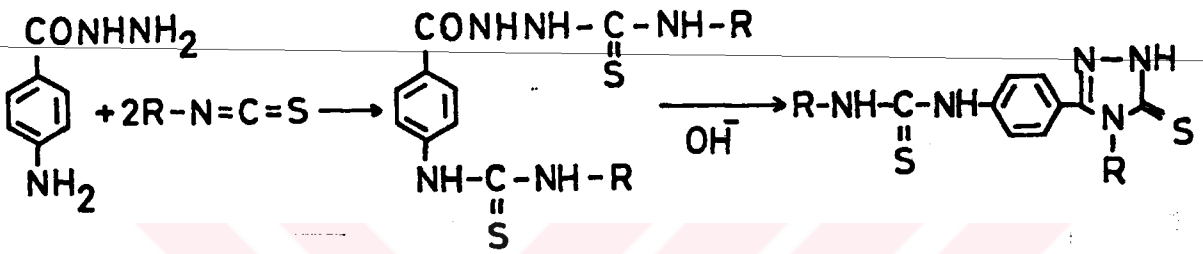


Söz konusu araştırmacılar ayrıca a ve b maddelerinin o-diklorobenzen içinde ısıtıldığında N,N'-bis (2H-1,2,4- triazol-3-il) tiyoüreyi (c) verdiğini bulmuşlardır. Araştırmacılar aynı bileşiği (c) 3-amino-2H- 1,2,4-- triazol ve fenil izotiyasiyonatı o-diklorobenzen içinde ısıtarak da elde etmişlerdir

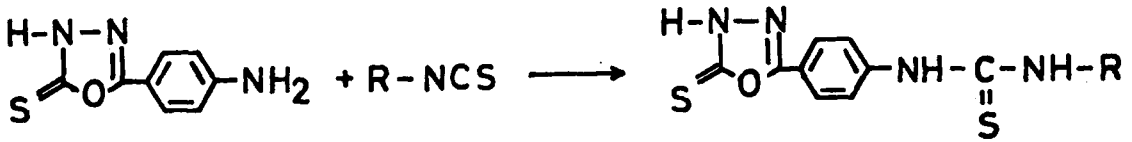
Emilsson ve arkadaşları(44) 1987 yılında 3-amino-4-H-1,2,4- -triazol ve fenil izotiyosiyonattan, solvan olarak piridin-su (1:1) karışımını kullanarak 1-fenil-3- (4H-1,2,4 -triazol -3-il) tiyoüreyi elde etmişler ve bu maddenin antihipertansif aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca tiyokarbonil grubundaki kükürt yerine oksijen gelmesi ya da kükürt atomunun metilasyonunun aktive kaybıyla sonuçlandığını da ortaya koymuşlardır.



Vishnu ve arkadaşları(35) 1989 yılında 1-aril/alkil-3 -[4-(4-aril/alkil-1,2,4,- triazolin-3-tiyon-5-il) fenil] tiyoüreleri elde etmişler, bunun için önce p-aminobenzoilhidrazini çeşitli izotiyosiyanatlarla etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtarak 1-(4-aril/alkil tiyoüredo) benzoil-4-aril/alkil tiyosemikarbazidi sentezlemişler, daha sonra bu maddenin üzerine sodyum hidroksit çözeltisi ilave edip geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtmışlardır.



Rollas, Büyüktimkin ve Çevikbaş(45) ise çalışmalarında 5-(4-amino-fenil)-3H-1,3,4- oksadizol- 2-tiyon ve değişik aril veya alkil izotiyosiyanatları dioksan içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtarak N-[4-(3H-1,3,4- oksadiazolin-2 -tiyon-5-il) fenil]-N'- süstitüe tiyoüreleri elde etmişler ve bunlardan etil, allil, sikloheksil, fenil ve fenetil türevlerinde antimikrobiale aktivite bulmuşlardır. Araştırmacıların elde ettikleri maddeler içinde en aktif olanı ise denenen yedi mikroorganizmadan altısına karşı etkili bulunan fenetil türevi olarak tespit edilmiştir.



DENEYSEL BÖLÜM

1. ARAÇ ve GEREÇLER

1.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Benzokain
Benzoilklorür
Hidrazin hidrat
Metil izotiyosiyanat
Etil izotiyosiyanat
Allil izotiyosiyanat
Fenil izotiyosiyanat
Sikloheksil izotiyosiyanat
p- Bromofenil izotiyosiyanat
p- Klorofenil izotiyosiyanat
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit
Dietil eter
Etanol
Metanol
1,4- Dioksan

1.2. KULLANILAN ALETLER

Ultraviyole Sepktrofotometre	Shimadzu UV 254
Infrared Spektrometre	Perkin-Elmer 240
Kütle Spektrometresi	PSU Mass Spectrometry
Erime Derecesi Aleti	Büchi 510.

2. YÖNTEMLER

2.1. ETİL *p*-(BENZOİLAMİNO) BENZOATIN SENTEZİ (MADDE I)

0,03 mol (4,95 g) Benzokain, 36 ml. eterde çözülür. Üzerine damla damla 0,03 mol (3,6 ml.) benzoil klorür ilave edilir. Meydana gelen beyaz çökelti suylayınarak süzülür. Elde edilen madde etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (Farklı bir yöntemle elde edilmiştir¹).

2.2. *p*-(BENZOİLAMİNO) BENZOİL HİDRAZİNİN [*p*-(BENZOİLAMİNO) BENZOİK ASİD HİDRAZİDİ] SENTEZİ

0,011 mol (3 g.) Etil *p*-(benzoilamino) benzoat bir cam balona alınır ve üzerine 9 ml. hidrazin hidrat ilave edilir. Geri çeviren soğutucu altında 110-130° C arası sıcaklıkta 45 dk. ısıtılır. Daha sonra bu karışıma 10 ml. etanol ilave edilerek 1 saat su banyosunda ısıtılmaya devam edilir. Çöken madde süzülür. Önce su, sonra etanol ile yıkanarak saflaştırılır(36).

2.3. 1- [*p*-(BENZOİLAMİNO) BENZOİL]-4- ALKİL/ARİL TİYOSEMİKARBAZİDLERİN GENEL SENTEZİ

0.0075 mol (1.9 g.) *p*-(benzoilamino) benzoik asit hidrazidi, 90 ml. etanol ile muamele edilerek su banyosunda bir süre ısıtılır. Bu karışıma 0.0075 mol izotiyosiyanat bileşiği ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 1.5 saat ısıtılır. Meydana gelen beyaz renkli çökelti soğuk alkol ile birkaç defa yıkanarak süzülür ve kurutulur. Daha sonra elde edilen madde alkolden billurlandırılarak (veya yıkanarak) 1-[*p*-(benzoilamino) benzoil]-4-alkil/aril tiyosemikarbazidler saf olarak kazanılır(36).

(1) Coniglio, L., Rend Acad. Sci. 36, 56-60 (1930) - Ref. C.A., 25, 1811² (1931).

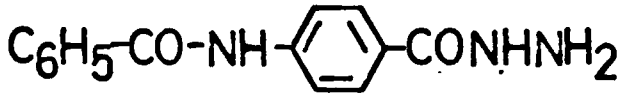
2.4. 4,5- DİSÜBSTİTÜE -2,4- DİHİDRO-3-H-1,2,4-TRİAZOLİN-3-TİYONLARIN GENEL SENTEZİ

0.004 mol 1-[p-(benzoilamino) benzoil]-4-alkil/aril tiyosemikarbazid bileşiğine 12 ml. 2N sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4 saat ısıtılır. Soğuduğunda katılan bu madde (4,5-sübstitüe 1,2,4-triazol-3 tiyon- sodyum tuzu) suda çözülür. Sodyum tuzundan kurtarmak amacı ile ortam derişik hidroklorik asitle asitlendirilir. Meydana gelen çökelti süzülür. Birkaç defa suyla yıkanarak kurutulur. Elde edilen madde etanolden billurlandırılarak saflaştırılır(36).

2.5. N-SÜBSTİTÜE, N'-[4-(4-ARIL/ALKİL -2,4-DİHİDRO-3 H-1,2,4-TRİAZOLİN-3- TİYON-5-İL) FENİL] TİYOÜRELERİN GENEL SENTEZİ

0.003 mol 4-fenil-5 (4-aminofenil)-2,4- dihidro-3 H-1,2,4triazolin-3-tiyon veya 0,0025 mol 4-metil-5 (4-aminofenil)- 2,4-dihidro-3-H-1,2,4-triazolin-3-tiyon bileşiği üzerine 10 ml. metanol ve 5 ml. dioksan ilave edilerek su banyosunda bir süre ısıtılır. Bu karışıma eşit mol sayıda izotiyosiyanat bileşiği ilave edilir ve geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 4 saat ısıtılır. Daha sonra çözücünün uçurulmasıyla kazanılan madde etanolden billurlandırılarak (veya yıkanarak) saflaştırılır.

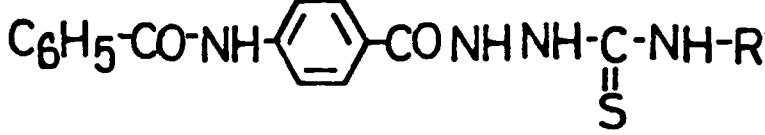
3. p-(BENZOİLAMİNO) BENZOİLHİDRAZİN (MADDE II)



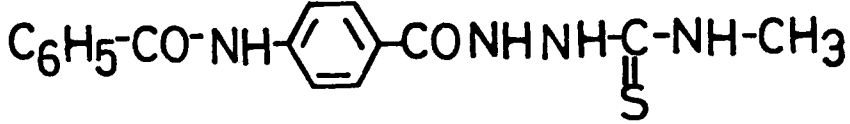
2.2.'de verilen yöntemle göre elde edilir. Etanol ile yıkanarak saflaştırılır. 2.02 g. (Verim % 71.03).

Beyaz, parlak renkli billurlar, e.d. 235° C. Etanolde sıcakta az çözünür. Kloroform ve suda çözünmez.

4. 1-[p-(BENZOİLAMİNO) BENZOİL]-4- ALKİL/ARİL TİYOSEMİKARBAZİDLERİN GENEL FORMÜLÜ



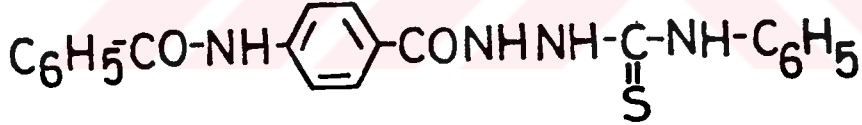
4.1.1-[p-(BENZOİLAMİNO) BENZOİL]-4-METİL TİYOSEMİKARBAZİD (MADDE IIIa)



1.9 g. madde 2 ve 0.54 g. (0.51 ml) metil izotiyosiyattan, 2.3'de verilen genel yonteme göre çalışılarak elde edilir; etanolden yıkanarak saflaştırılır. 2.25 g. (Verim % 92.21)

Beyaz renkli billurlar, e.d.239° C. Etanolde sıcakta az çözünür. Kloroform ve suda çözünmez.

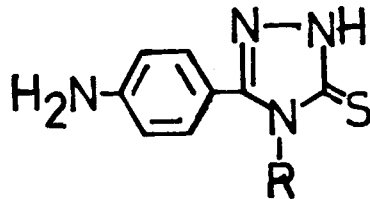
4.2. 1-[p-(BENZOİLAMİNO) BENZOİL]-4-FENİL TİYOSEMİKARBAZİD (MADDE IIIb)



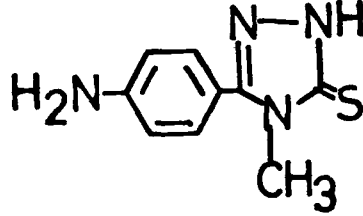
1.9 g. madde 2 ve 1.01 g (0.89 ml.) fenil izotiyosiyattan, 2.3'de verilen genel yonteme göre çalışılarak elde edilir; etanolden yıkanarak saflaştırılır. 2.5 g. (Verim % 86.03).

Beyaz renkli billurlar, e.d. 260° C. Etanolde sıcakta az çözünür, kloroform ve suda çözünmez.

5. 4,5-DİSÜBSTİTÜE 1,2,4-TRİAZOLİN-3- TİYONLARIN GENEL FORMÜLÜ



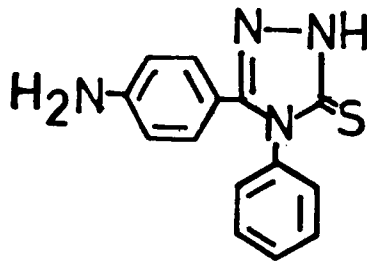
**5.1. 5-(4-AMİNOFENİL)-4-METİL- 2,4-DİHİDRO -3H-1,2,4-TRİAZO-
LİN-3-TİYON (MADDE IVa)**



1.31 g. madde 3 a'dan, 2.4'de verilen genel yönteme göre çalışılarak elde edilir. Etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. 0.74 g. (Verim % 89.8).

Açık sarı renkli iğne şeklinde billurlar, e.d. 180° C. Suda çözünmez; kloroformda çözünür, etanolde sıcakta çözünür. Primer aromatik amin grubu için uygulanan tanınma reaksiyonunu verir.

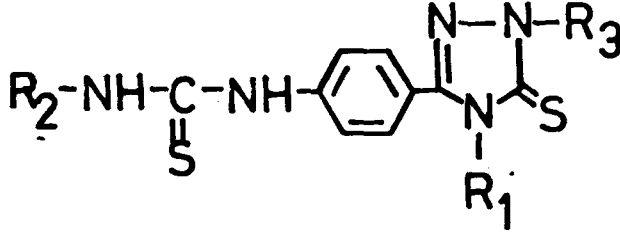
**5.2. 5-(4-AMİNOFENİL)-4-FENİL-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4- TRİAZO-
LİN-3-TİYON (MADDE IVb)**



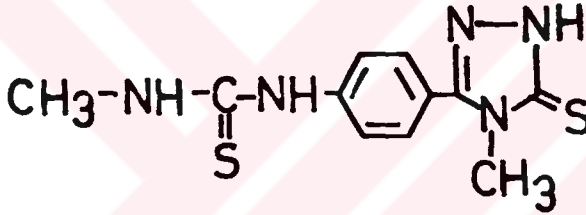
1.56 g. madde 3 b'den, 2.4'de verilen genel yönteme göre çalışılarak elde edilir. Etanolden yıkanarak saflaştırılır. 0.69 g (Verim % 65.1)

Beyaz renkli billurar, e.d. 282-288° C dekompoze. Suda çözünmez; etanolde sıcakta az çözünür. Primer aromatik aminler için uygulanan tanınma reaksiyonlarını verir.

6. N-SÜBSTİTÜE, N'-[4-(4-ARİL/ALKİL-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4TRIAZOLİN-3-TİYON-5-İL) FENİL] TİYOÜRELERİN GENEL FORMÜLÜ



6.1. N-METİL-N'-[4-(4-METİL-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRIAZOLİN-3-TİYON-5-İL)FENİL] TİYOÜRE (MADDE Va)

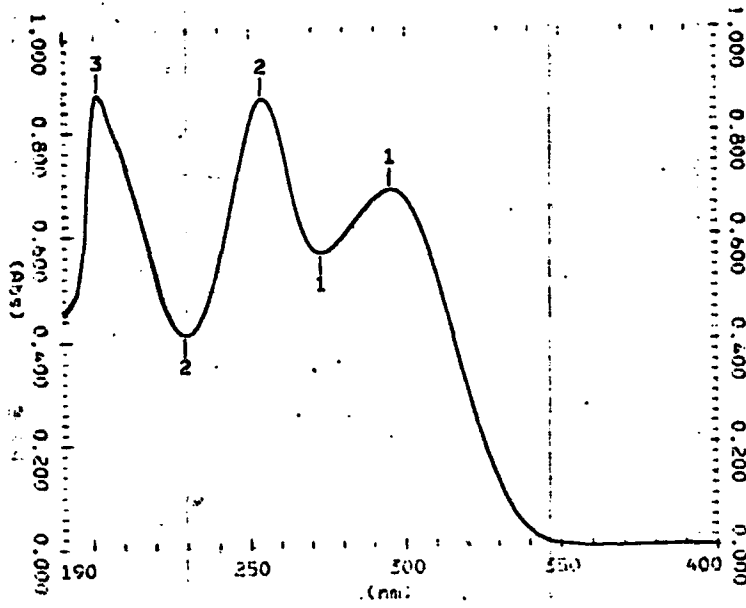


0.515 g. madde 4a ve 0.18 g. (0.17 ml) metil izotiyosiyandan 5.2'de verilen genel yöntemle göre çalışarak elde edilir. 0.68 g. (Verim % 98.2)

Açık sarı renkli billurlar, e.d. 211-213° C. Suda çözünmez; etanolde sıcakta ve DMSO'de çözünür.

Spektral Bulgular

UV λmaks 201.1 (ε: 22172), 253.6 (ε: 21918), 295.0 (ε: 17397) nm.(100 ml'de 1.1 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 1).

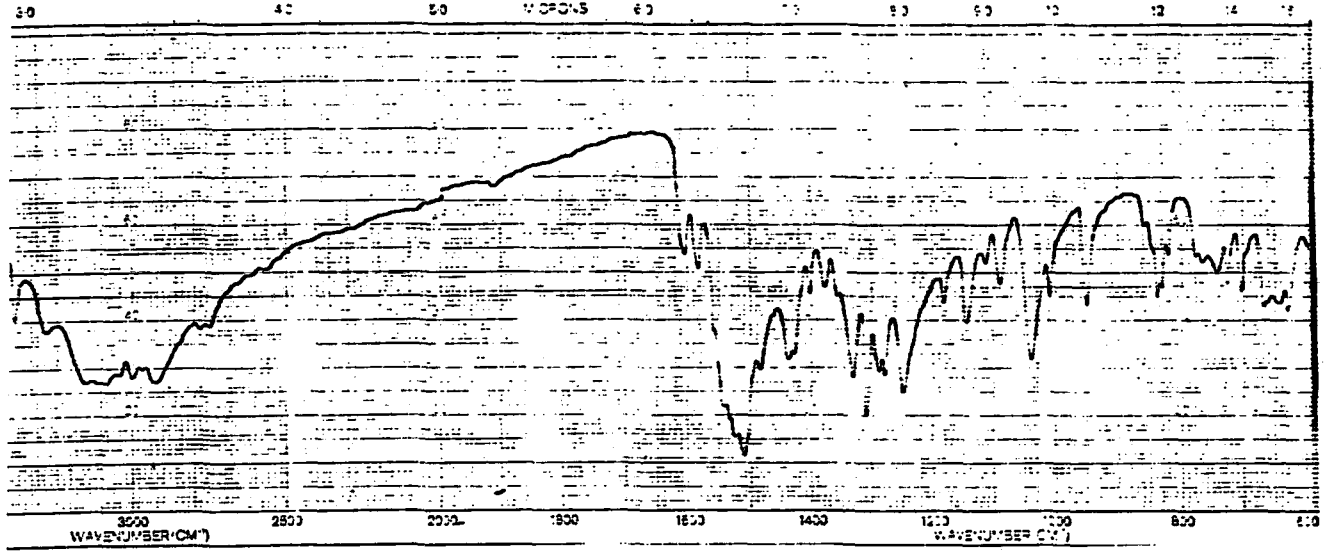


Şekil 1 - Madde Va'nın UV spektrumu

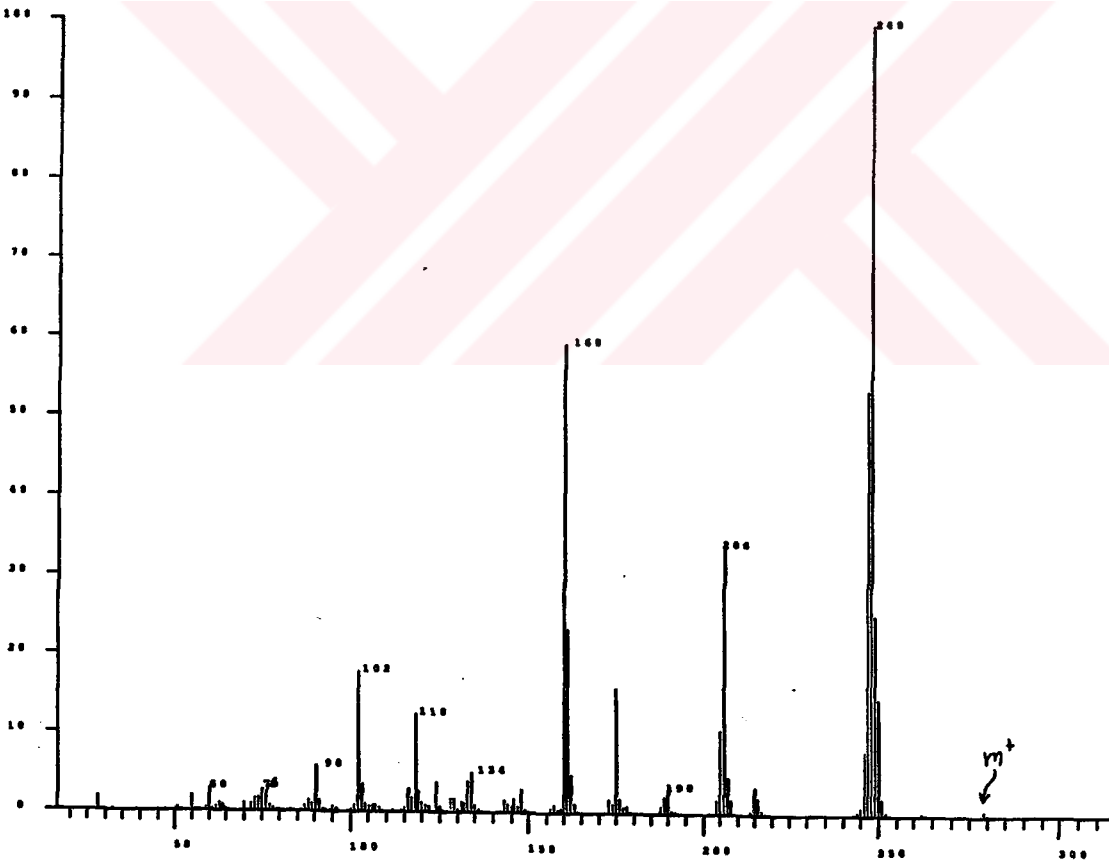
IR (KBr) γ maks. 3270 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 2920 (metil ve metilen grubu, C-H gerilimi); 1605, 1580, 1510, 1440 (aromatik halka ve triazolin halkası C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1330 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1280, 1250 (tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1180 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 840 (1,4-disübistitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 2)

Kütle¹⁾: Maddenin moleküler iyon piki 279 ve temel piki 248'dir. Diğer parçalara ait pikler 206, 190, 160, 133, 118, 102, 91, 90 ve 76'da çıkmıştır (Bkz. Şekil 3).

(1) Madde 5a-j'nin kütle spektrumları Department of Chemistry 152 Dawey Laboratory University Park, PA 16802 USA'da alınmıştır.

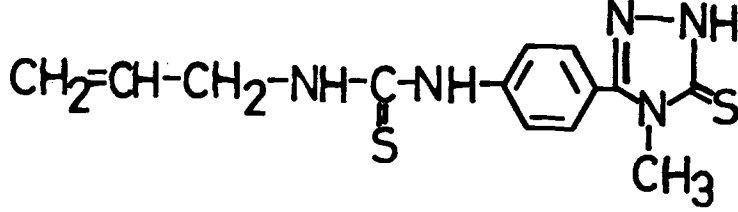


Şekil 2 - Madde Va'nın IR Spektrumu



Şekil 3 - Madde Va'nın kütle spektrumu

6.2. N-ALLİL-N' -[4-(4-METİL -2,4-DİHİDRO- 3H-1,2,4TRİAZOLİN-3-TİYON-5-İL) FENİL] TİYOÜRE (Madde Vb)

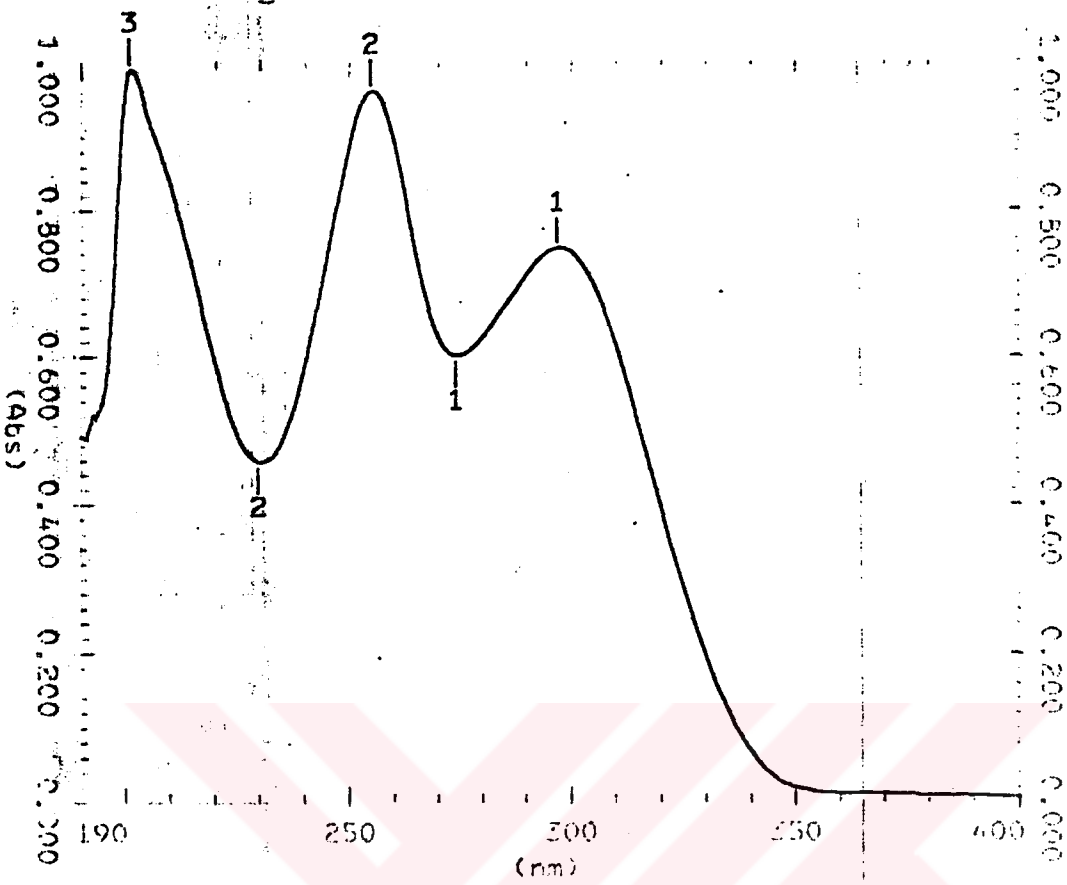


0.515 g. madde 4a ve 0.25 g. (0.24 ml.) allil izotiyosiyattan 5.2'de verilen genel yönteme göre çalışılarak elde edilir. 0.70 g. (Verim % 92.14).

Parlak, sarı renkli billurlar, e.d. 172-175° C suda çözünmez; etanolde sıcakta ve DMSO'de çözünür.

Spektral bulgular

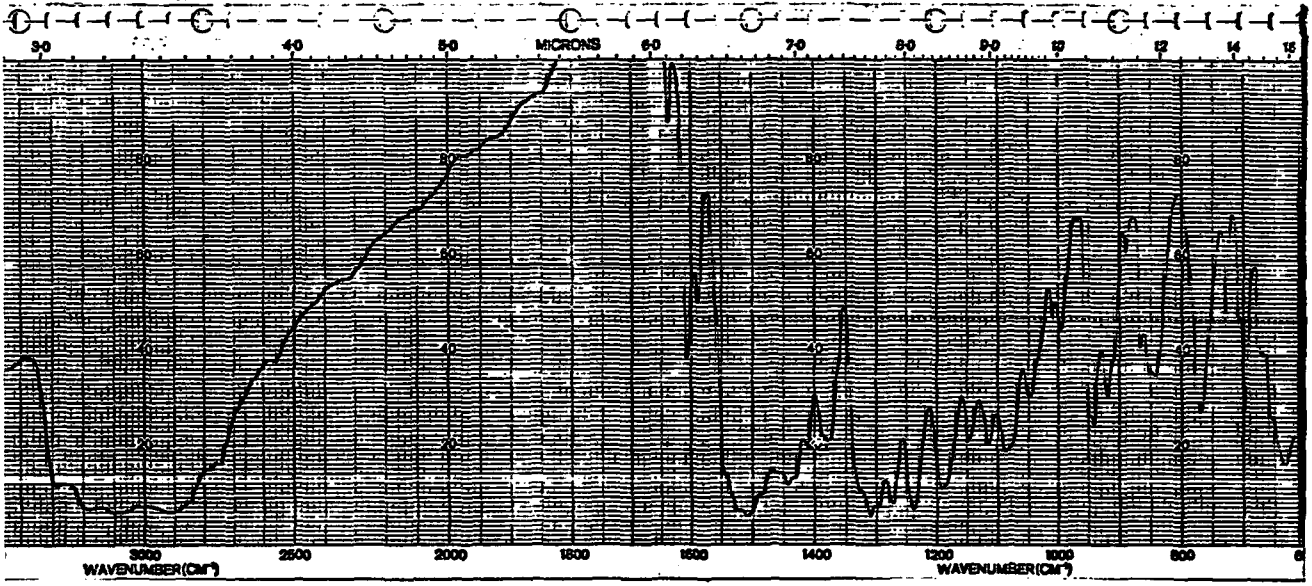
UV λ maks. 201,0 (ϵ : 27515), 254,9 (ϵ : 26710), 297.0 (ϵ : 20768) nm. (100 ml.'de 1.1 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz şekil 4).



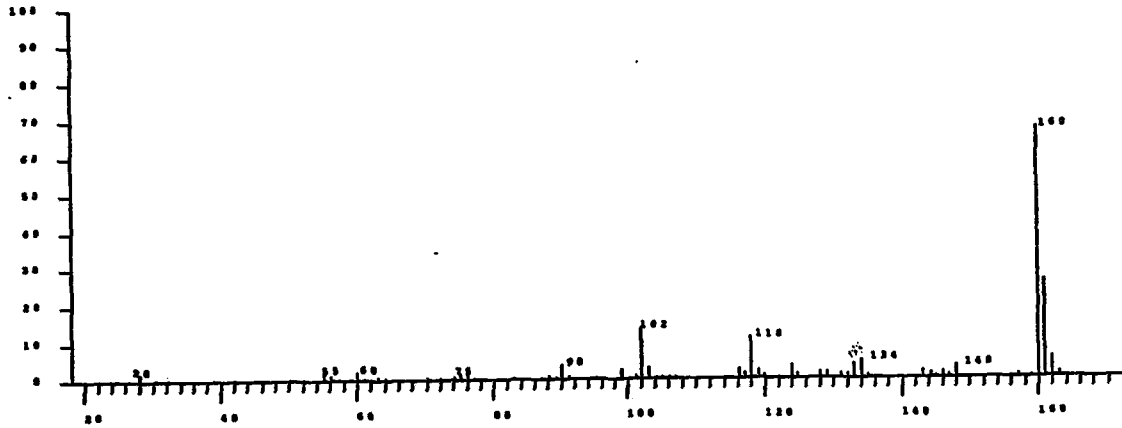
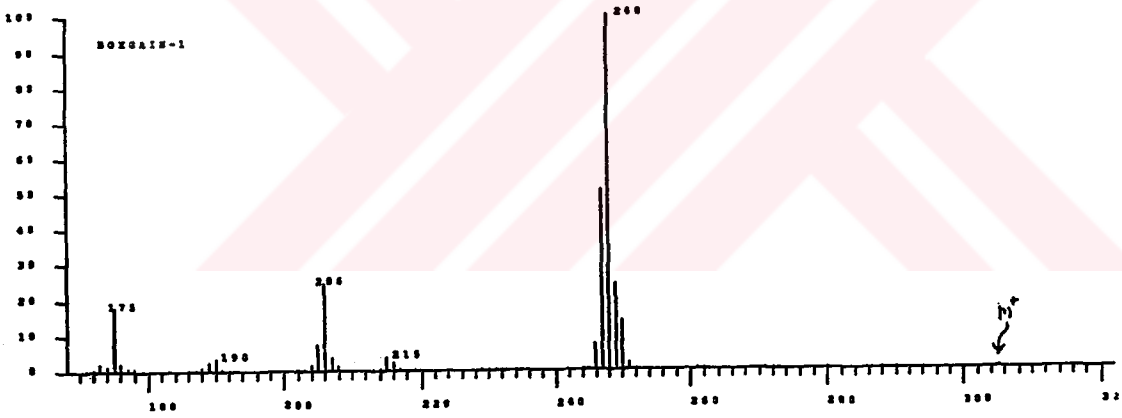
Şekil 4 - Madde Vb'nin UV Spektrumu

IR (KBr) γ maks. 3290 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 2910 (allil grubu, C-H gerilimi); 1640 (allil grubu, C=C gerilimi); 1610, 1590, 1510, 1445 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1330-1310 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1275, 1240 (tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1190 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 840 (1,4-disübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz Şekil 5)

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki 305 ve temel piki 248'dir. Diğer parçalara ait pikler 215, 206, 190, 160, 133, 118, 102, 91 ve 65'de çıkmıştır (Bkz.Şekil 6).

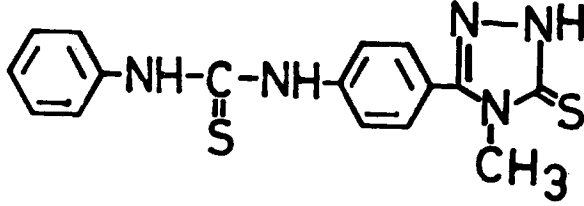


Şekil 5 - Madde Vb'nin IR spektrumu



Şekil 6 - Madde Vb'nin kütle spektrumu

6.3. N-FENİL-N' -[4-(4-METİL -2,4DİHİDRO-3-Hİ,2,4-TRİAZOLİN-3-TİYON- 5-İL) FENİL] TİYOÜRE (Madde Vc)



0.515 g. madde 4a ve 0.33 g (0.30 ml) fenilizotiyosiyattan 5.2'de verilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 0.34 g. (Verim % 39.83).

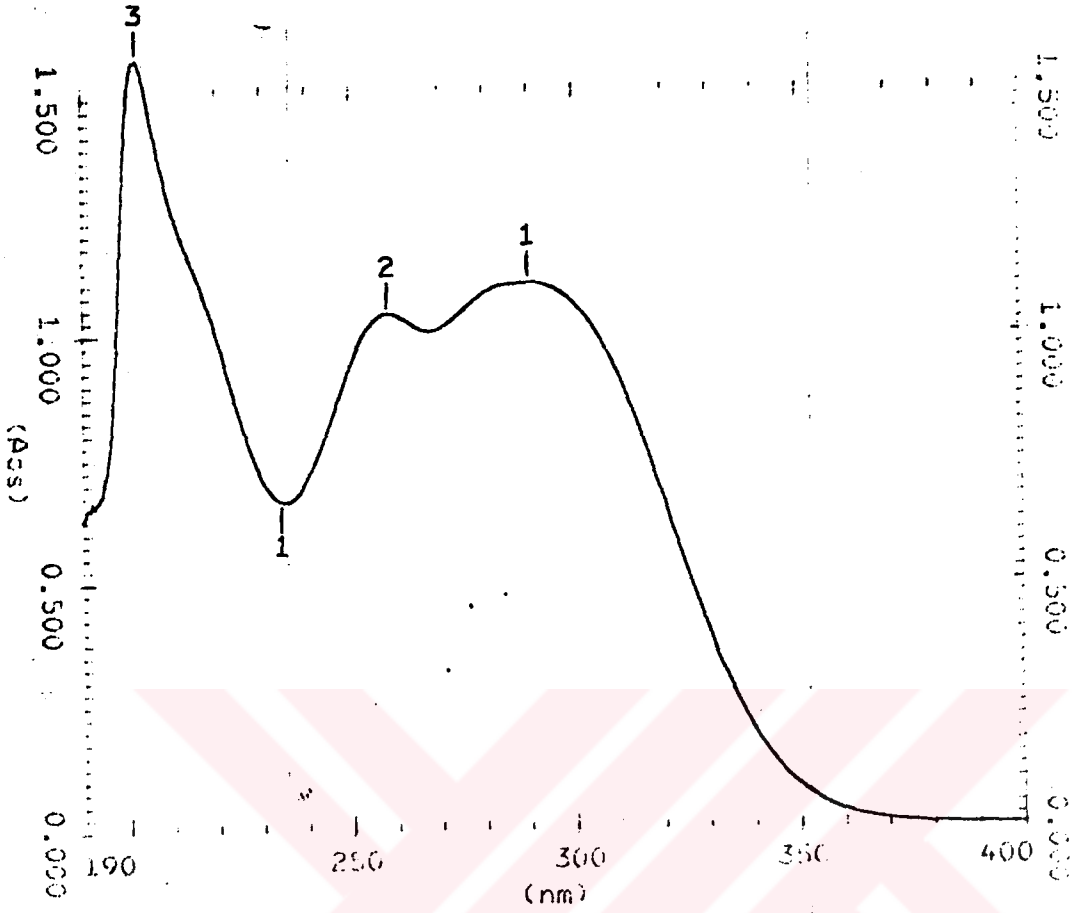
Beyaz renkli billurlar, e.d. 162-165° C suda çözünmez; etanolde sıcakta (az) ve DMSO'de çözünür.

Analiz¹⁾: C₁₆ H₁₅ N₅ S₂ için hesaplanan:
C, 56.28; H, 4.43; N, 20.51. Bulunan:
C, 56.54; H, 4.59; N, 19.62.

Spektral bulgular

UV λ maks. 202,5 (ε: 53095), 258.4 (ε: 35613), 290.2 (ε: 37662) nm. (100 ml.'de 1 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 7).

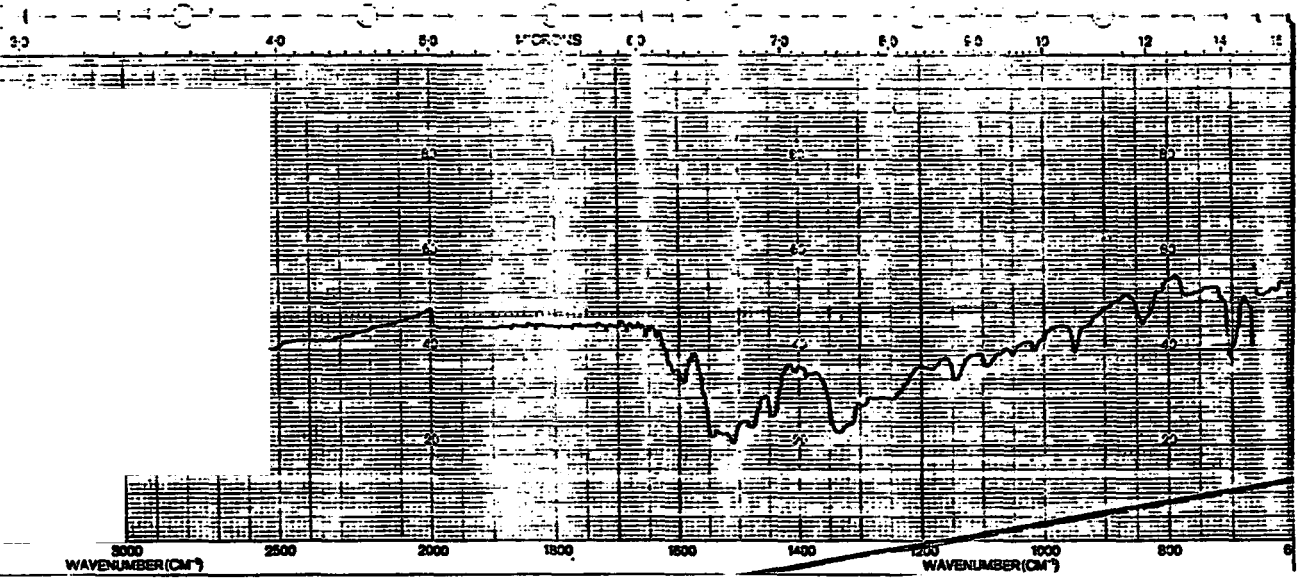
1) Madde Vc, Vd, Vj'nin Karbon, Hidrojen, Azot analizleri Tübitak TBAE'de yaptırılmıştır. Madde Vi'nin Karbon, Hidrojen, Azot analizi İ.Ü.Ecz.Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalında yapılmıştır. (Sayın Dr.Gültaze Çapan'a teşekkür ederim).



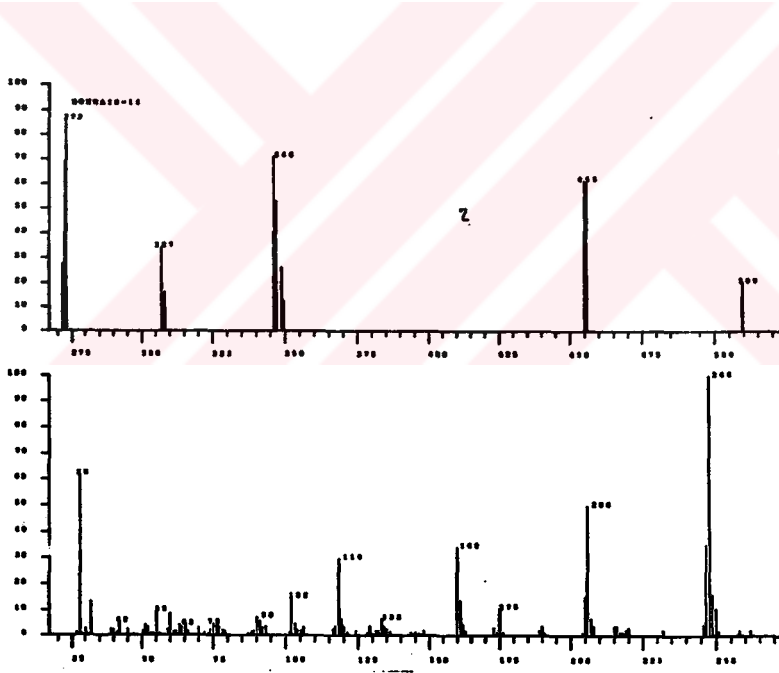
Şekil 7 - Madde Vc'nin UV spektrumu

IR (KBr) γ maks. 3200 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 1590, 1545, 1510, 1445 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1340 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1295, 1250 tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1180 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 840 (1,4-disübstitüe benzen); 705 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz Şekil 8)

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki görülmemiştir ve temel piki 248'dir. Diğer parçalara ait pikler 206, 160, 133, 118, 106, 102, 91, 78, 65 ve 63'de çıkmıştır (Bkz. Şekil 9).

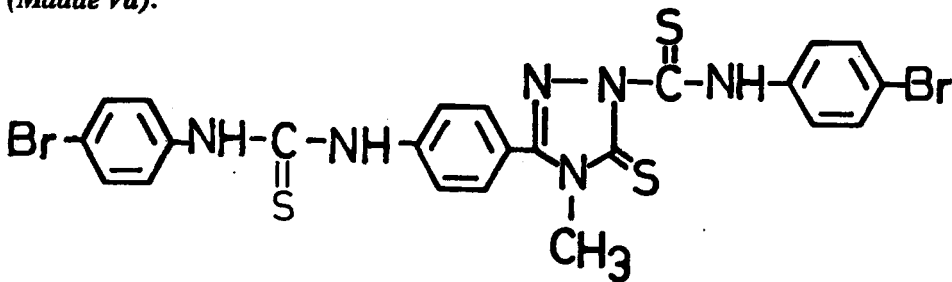


Şekil 8 - Madde Vc'nin IR spektrumu



Şekil 9 - Madde Vc'nin kütle spektrumu

6.4. N-(p-BROMOFENİL)-N'-[4-[2-(p-BROMOFENİLAMİNOTİYOKARBONİL)-4-METİL-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOLİN-3-TİYON-5-İL] FENİL] TİYÜRE (Madde Vd).



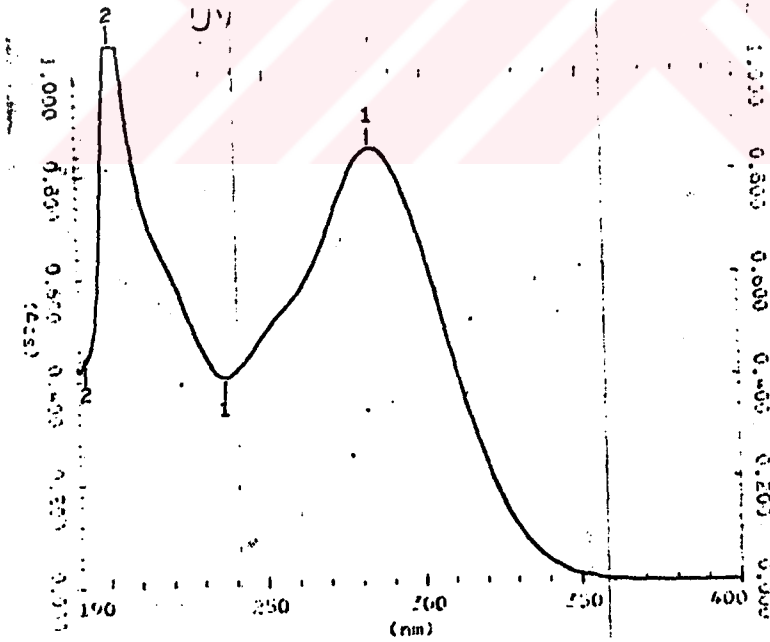
0.515 g. madde 4a ve 0.535 g. p-bromofenilizotiyosiyattan, 5.2'de verilen genel yönteme göre çalışılarak elde edilir. 0.30g. (Verim % 37.85).

Açık kahverengi billurlar, e.d.120-124° C. suda çözünmez etanolde sıcakta ve DMSO'de znr.

Analiz: $C_{23}H_{18}Br_2N_6S_3$ için hesaplanan:
C,43.53; H, 2.84; N, 13.24. Bulunan:
C,43.51; H, 3.67; N,12.46.

Spektral bulgular

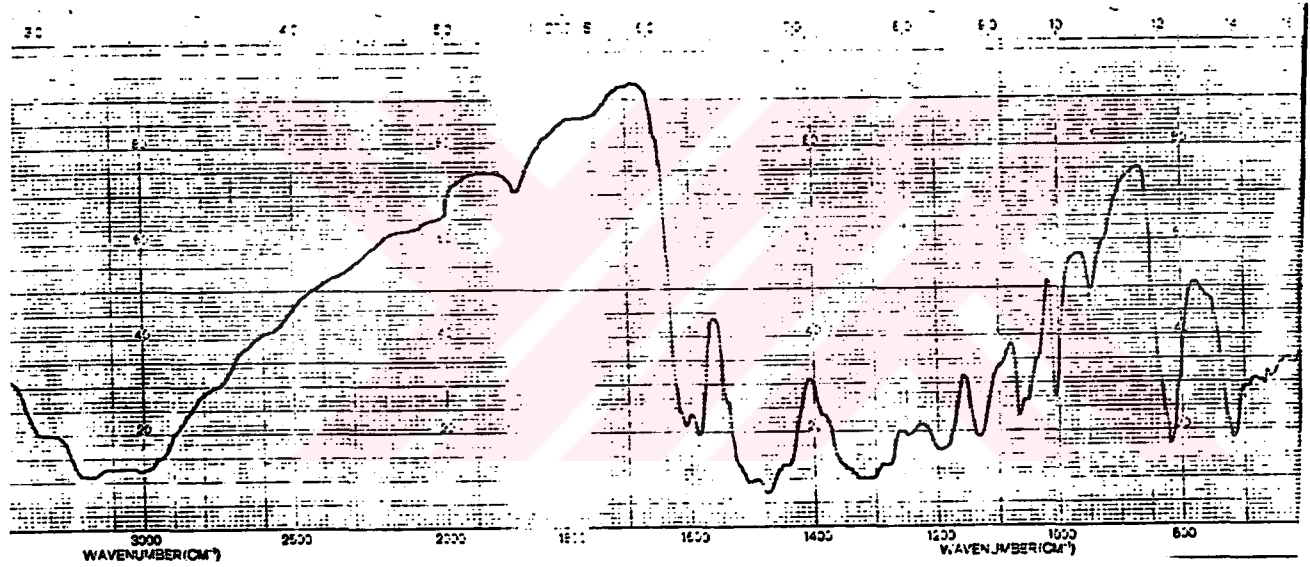
UV λ maks. 201.3 (ϵ : 71119), 283.3 (ϵ : 53989) nm. (100 ml.'de 1 mg. madde içeren etanollü zelti) (Bkz. Şekil 10).



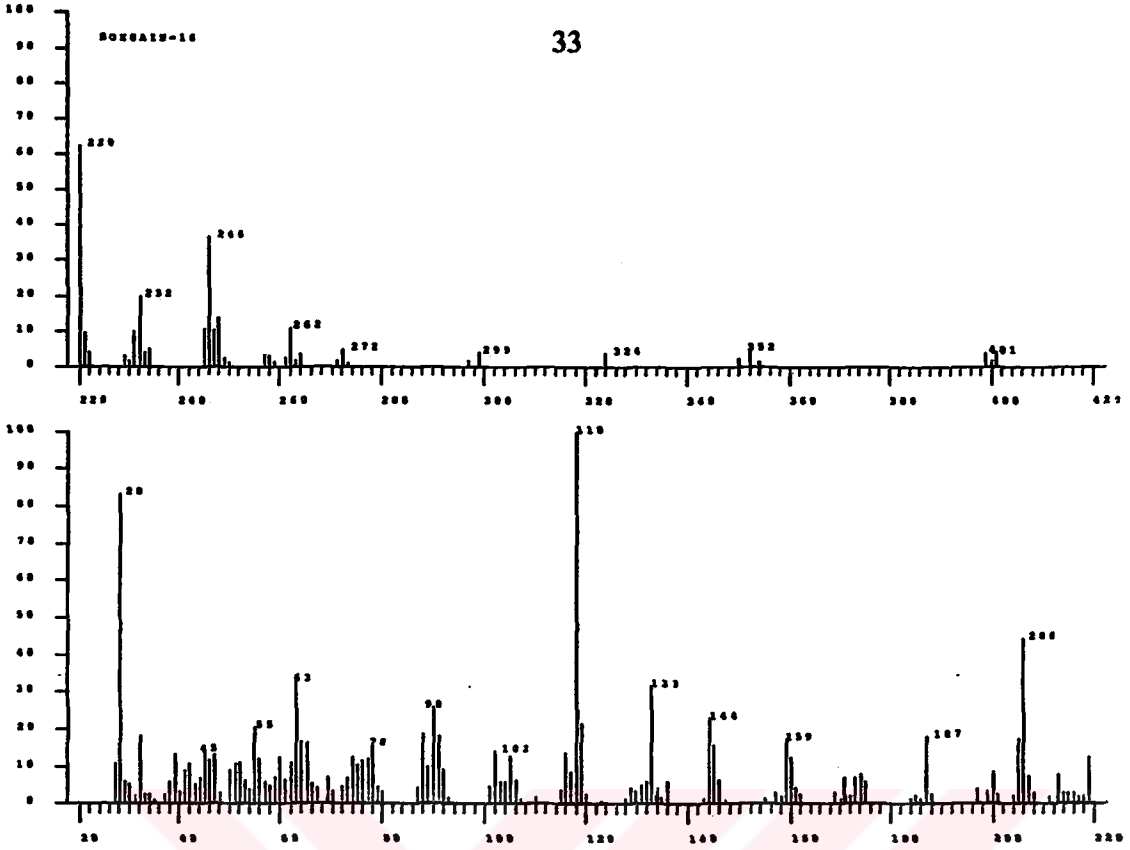
Şekil 10 - Madde Vd'nin UV spektrumu

IR (KBr) γ maks. 3200 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 1610, 1585, 1510, 1480, 1440 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1330 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1280, 1250 (tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1195 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 820 (1,4-disübistitü benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 11).

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki görülmemiştir ve temel piki 118'dir. Diğer parçalara ait pikler 206, 160, 133, 118, 102, 91, 77, 65, 63 ve 51'de çıkmıştır (Bkz. Şekil 12).

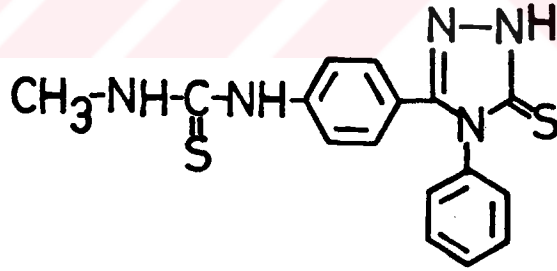


Şekil 11 - Madde Vd'nin IR spektrumu



Şekil 12 - Madde Vd'nin kütle spektrumu

**6.5. N- METİL-N' -[4-(4-FENİL-2,4 -DİHİDRO -3H-1,2,4-TRİAZOLİN -3-Tİ-
YON -5-İL) FENİL] TİYOÜRE (Madde Ve)**

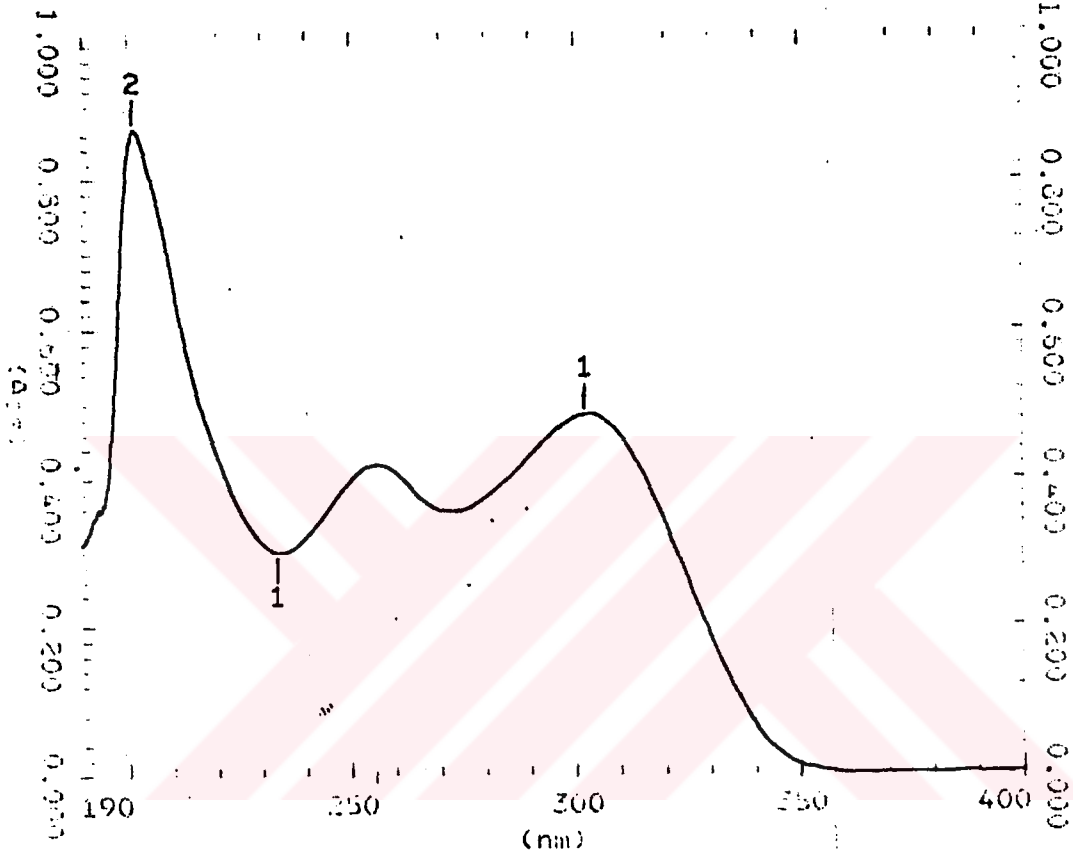


0.804 g. madde 4b ve 0.219 g. (0.20 ml) metilizotiyosiyattan tam, 5.2'de verilen genel yönteme göre çalışılarak elde edilir. 0.69 g. (Verim % 67.69).

Açık sarı renkli billurlar, e.d. 249-251° C, suda çözünmez, etanolde sıcakta (az) ve DMSO'de çözünür.

Spektral bulgular

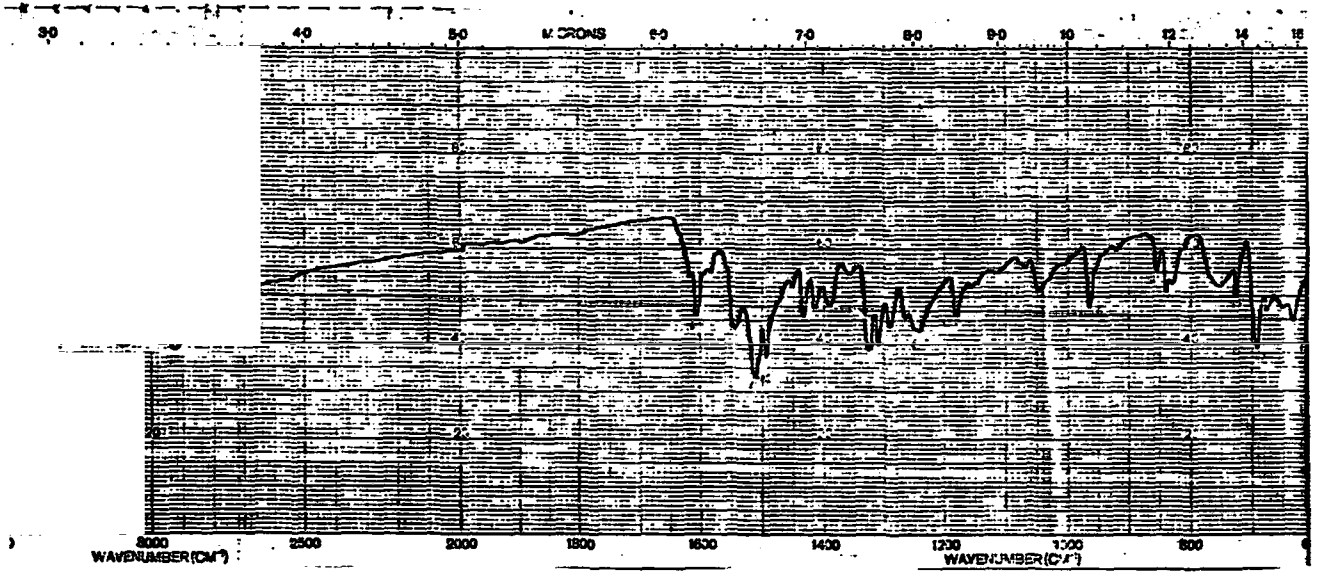
UV γ maks. 201.5 (ϵ : 29706), 257.0 (ϵ : 14341), 302.6 (ϵ : 16628) nm; (100 ml'de 1 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 13).



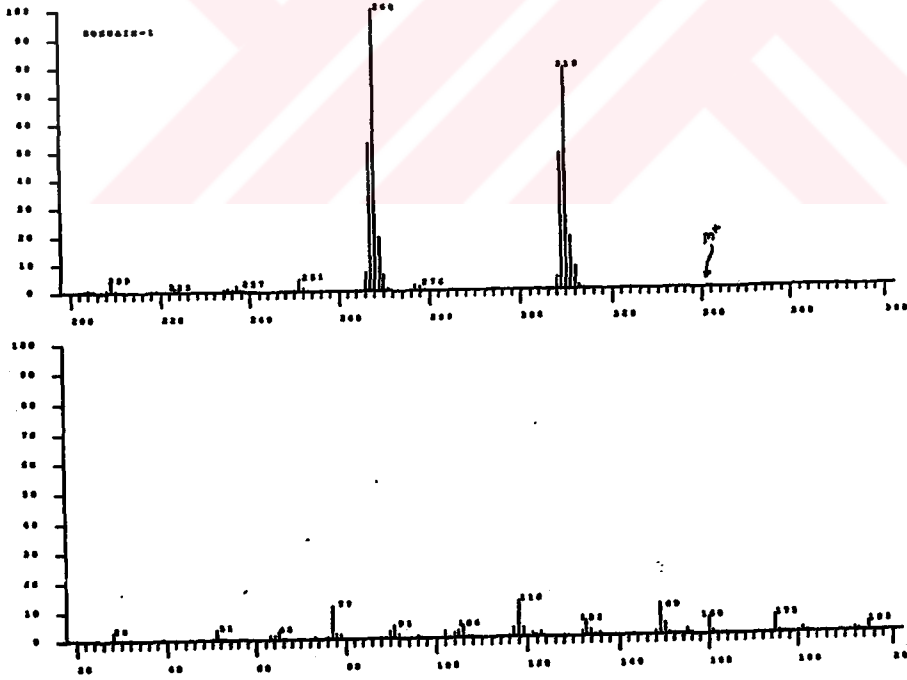
Şekil 13 - Madde Ve'nin UV spektrumu

IR (KBr) λ maks. 3310 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 1605, 1580, 1545, 1510 1435 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1330 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1290-1240 (tiyoüre ve tiyolaktam C-N gerilimi); 1180 (tiyolaktam C=S gerilimi); 860, 840 (1,4-disübstitüe benzen); 730, 690 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 14).

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki 341 ve temel piki 268'dir. Diğer parçalara ait pikler 310, 160, 133, 118, 106, 102, 91, 77, 65 ve 63'de çıkmıştır (Bkz. Şekil 15).

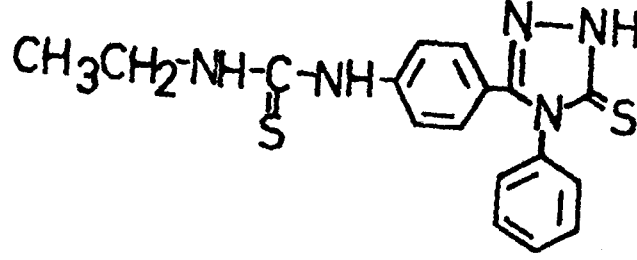


Şekil 14- Madde Ve'nin IR spektrumu



Şekil 15 - Madde Ve'nin kütle spektrumu

6.6. N-ETİL-N'-[4-(4-FENİL-2,4 -DİHİDRO- 3H- 1,2,4- TRİAZOLİN -3- TİYON-5 İL) FENİL] TİYÖRE (Madde VF)

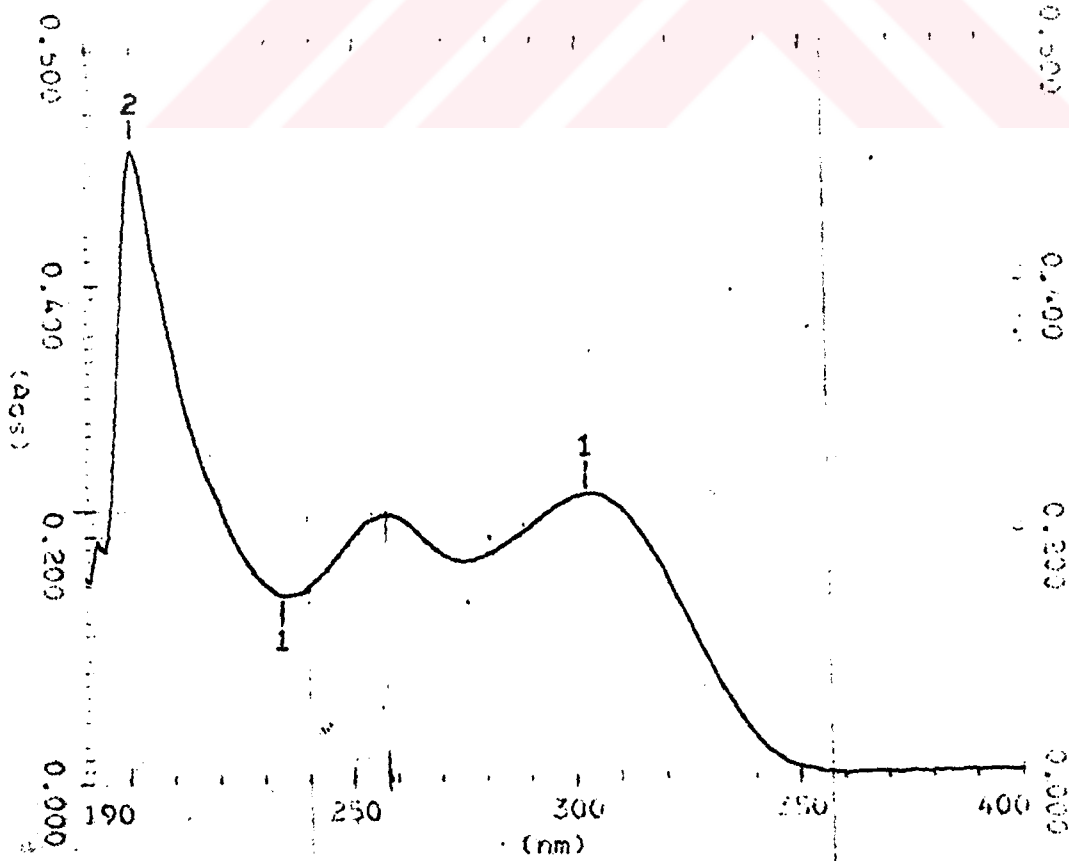


0.804 g. madde 4b ve 0.261 g. (0.263 ml) etilizotiyosiyanat-tan, 5.2.'de verilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 0.657 g. (Verim % 61.69).

Beyaz renkli billurlar, e.d. 254° C dekompoze, suda çözünmez; etanolde sıcakta (az) ve DMSO'de çözünür.

Spektral bulgular

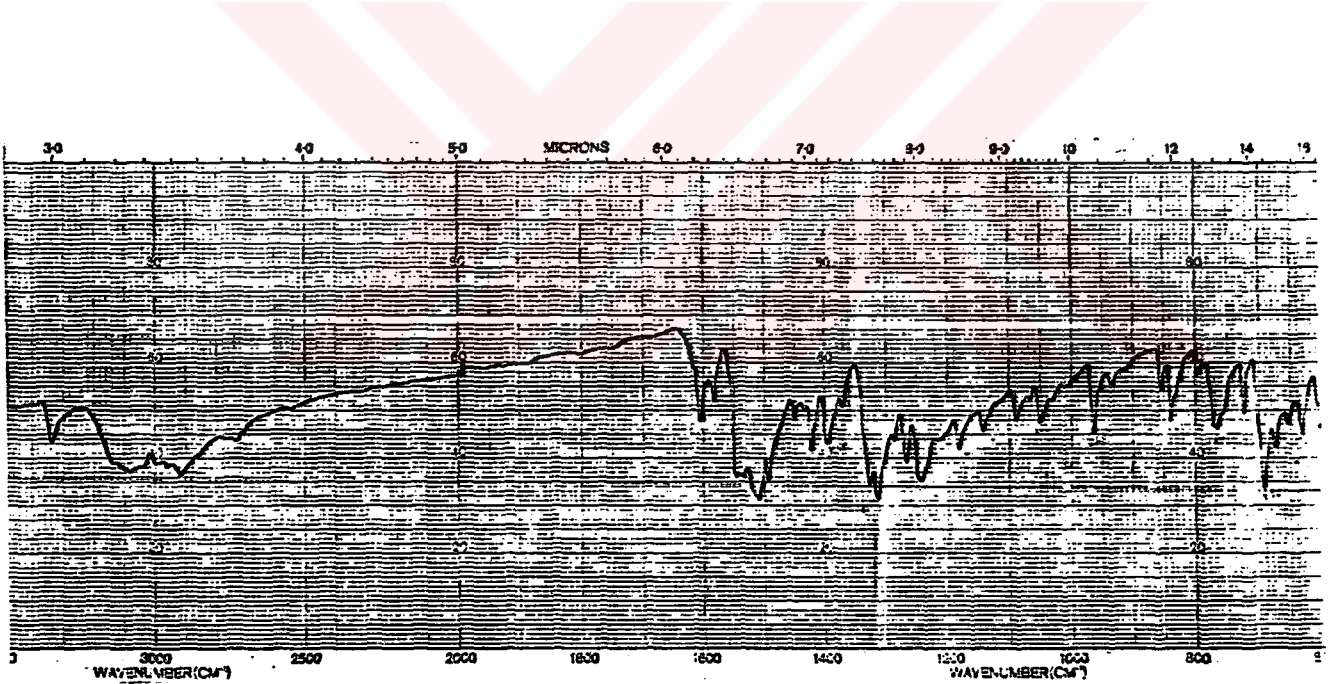
UV λ maks. 200.2 (ϵ : 18129), 258.0 (7820), 302.3 (8211) nm. (100 ml.'de 1 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 16).



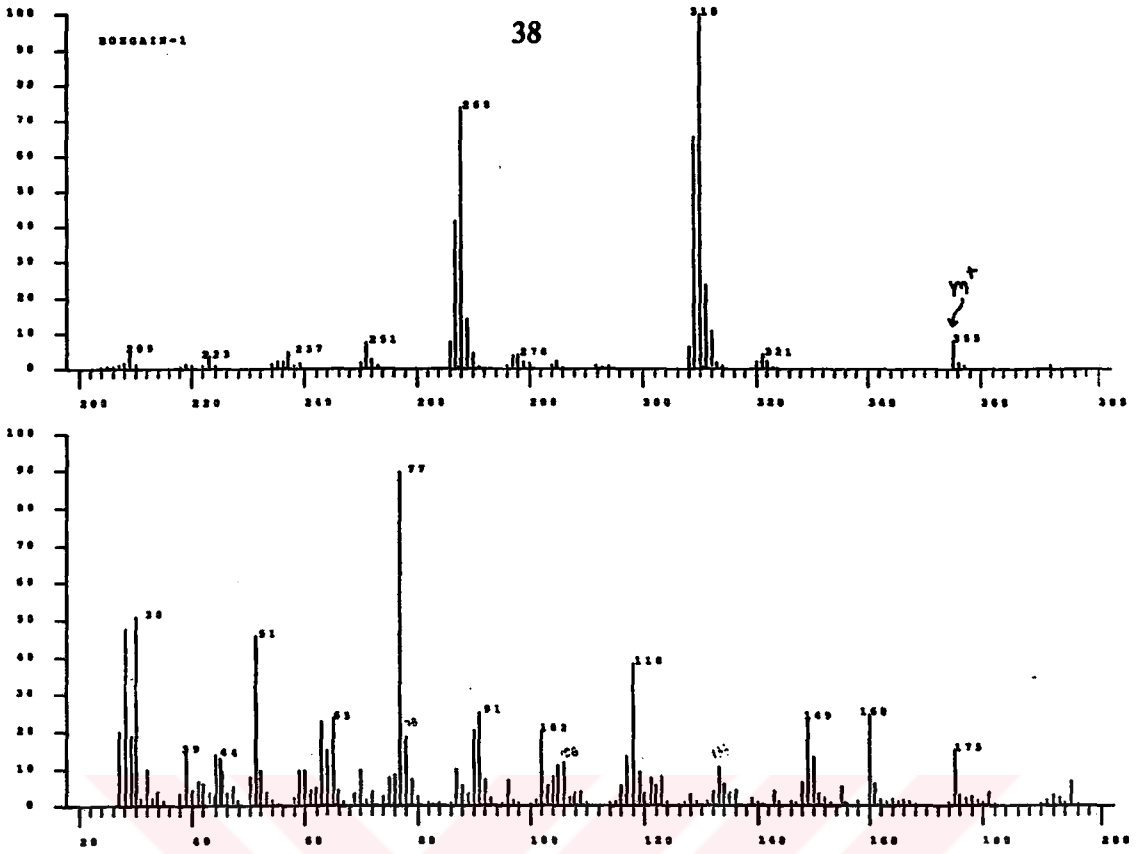
Şekil 16 - Madde VF'nin UV spektrumu

IR (KBr) γ maks. 3340 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 2920 (metil ve metilen C-H gerilimi); 1610, 1580, 1545, 1510, 1480, 1450 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1330 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1270, 1240 (tiyoüre ve tiyolaktam; C-N gerilimi); 1180 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 855, 840 (1,4-disübstitüe benzen); 725, 690 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz Şekil 17).

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki 355 ve temel piki 310'dur. Diğer parçalara ait pikler 268, 160, 133, 119, 118, 106, 102, 91, 78, 77, 65, 63 ve 51'de çıkmıştır (Bkz Şekil 18).

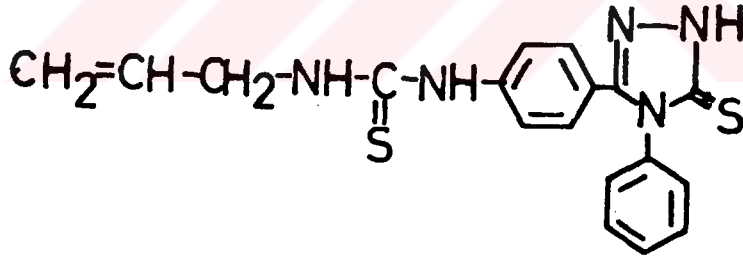


Şekil 17 - Madde V'nin IR spektrumu



Şekil 18 - Madde Vfnin kütle spektrumu

6.7. N-ALLİL -N'- [4-(4-FENİL -2,4- DİHİDRO- 3Hİ,2,4-TRİAZOLİN-3-TİYON -5-İL) FENİL] TİYÜRE (Madde Vg)

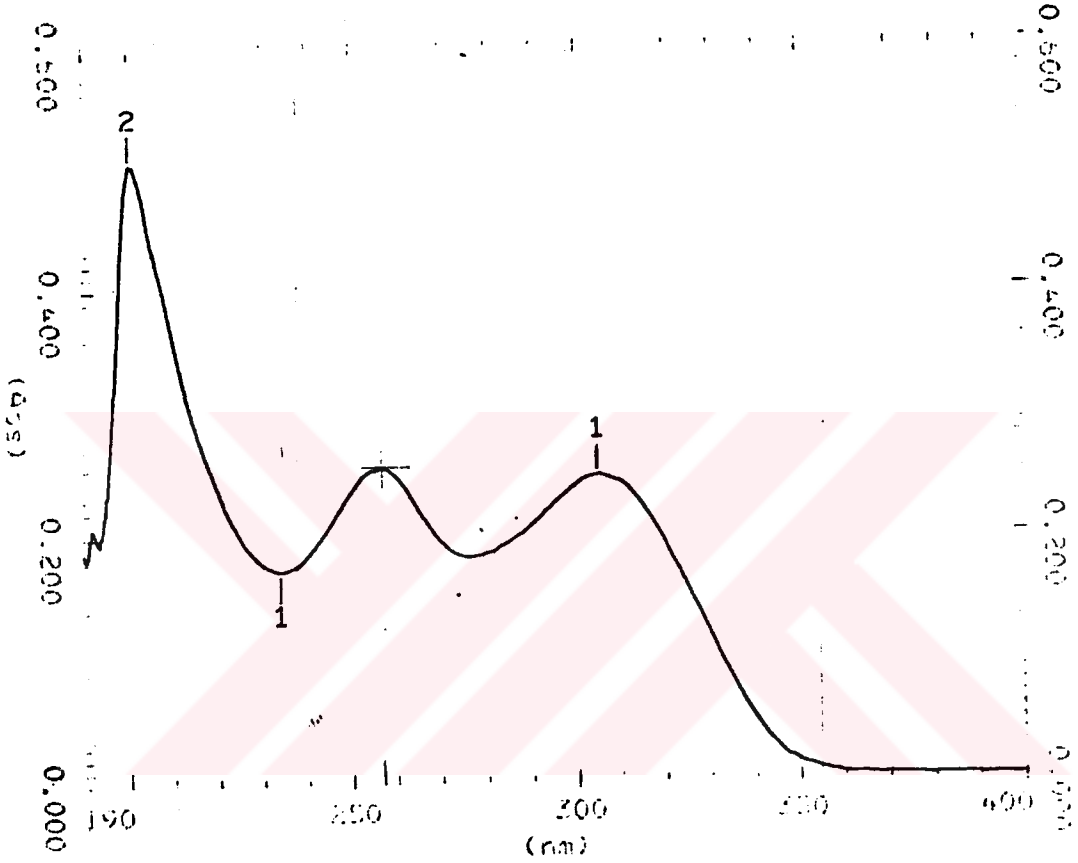


0.804 g. madde 4b ve 0.297 g. (0.293 ml) allilizotiyosiyattan, 5.2'de verilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 0.90 g (Verim % 82.28).

Parlak sarı renkli billurlar, e.d. 223° C dekompoze. Suda çözünmez, sıcak etanolde (az), sıcak izopropanolda ve DMSO'de çözünür.

Spektral bulgular

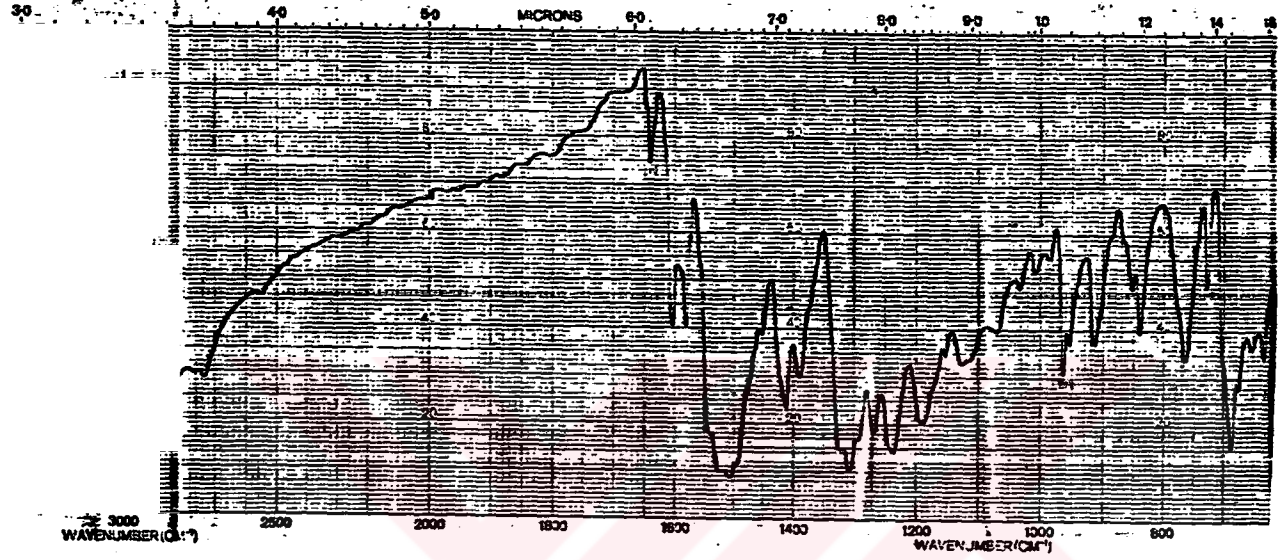
UV λ maks. 200.4 (ϵ : 16804), 257 (ϵ : 8519), 305.0 (ϵ : 8252) nm.
(100 ml.de 1,1 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 19).



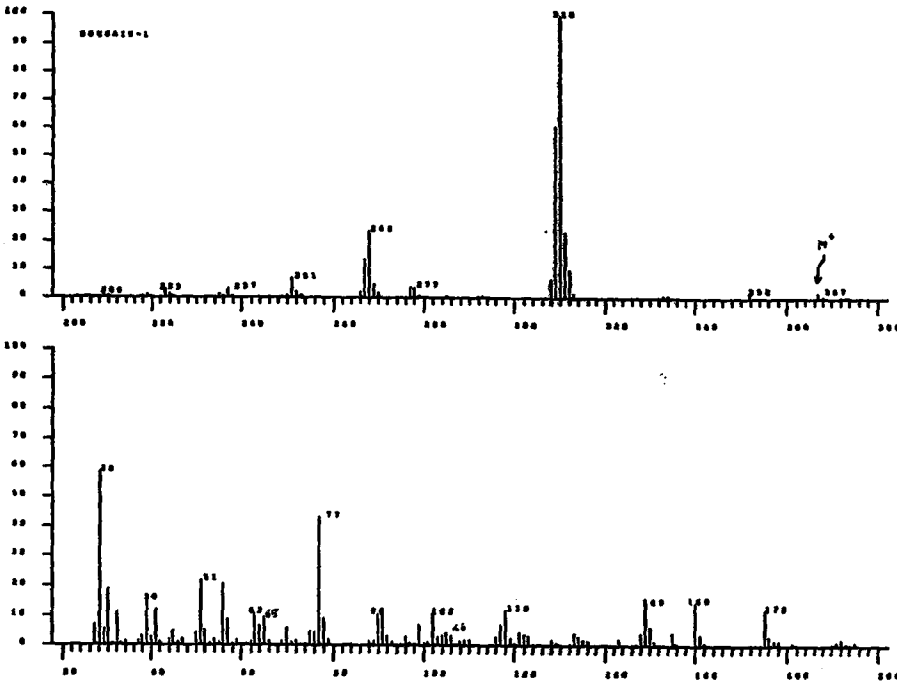
Şekil 19 - Madde Vg'nin UV spektrumu

IR (KBr) γ maks. 3280 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 2900 (allil grubu, C-H gerilimi); 1640 (allil grubu C=C gerilimi); 1610, 1580, 1510 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1325-1310 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1270, 1240 (tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1190 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 850, 840 (1,4-disübstitüe benzen); 760, 730, 690 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 20).

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki 367 ve temel piki 310'dur. Diğer parçalara ait pikler 268, 160, 118, 106, 102, 91, 90, 77, 65, 63 ve 51'de çıkmıştır (Bkz. Şekil 21).

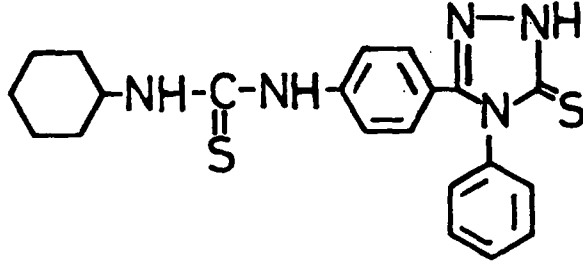


Şekil 20 - Madde Vg'nin IR spektrumu



Şekil 21 - Madde Vg'nin kütle spektrumu

6.8. N-SİKLOHEKZİL-N' -[4-(4-FENİL -2,4-DİHİDRO -3H-1,2,4-TRIAZOLİN-3-TİYON -5-İL) FENİL] TİYOÜRE (Madde Vh).

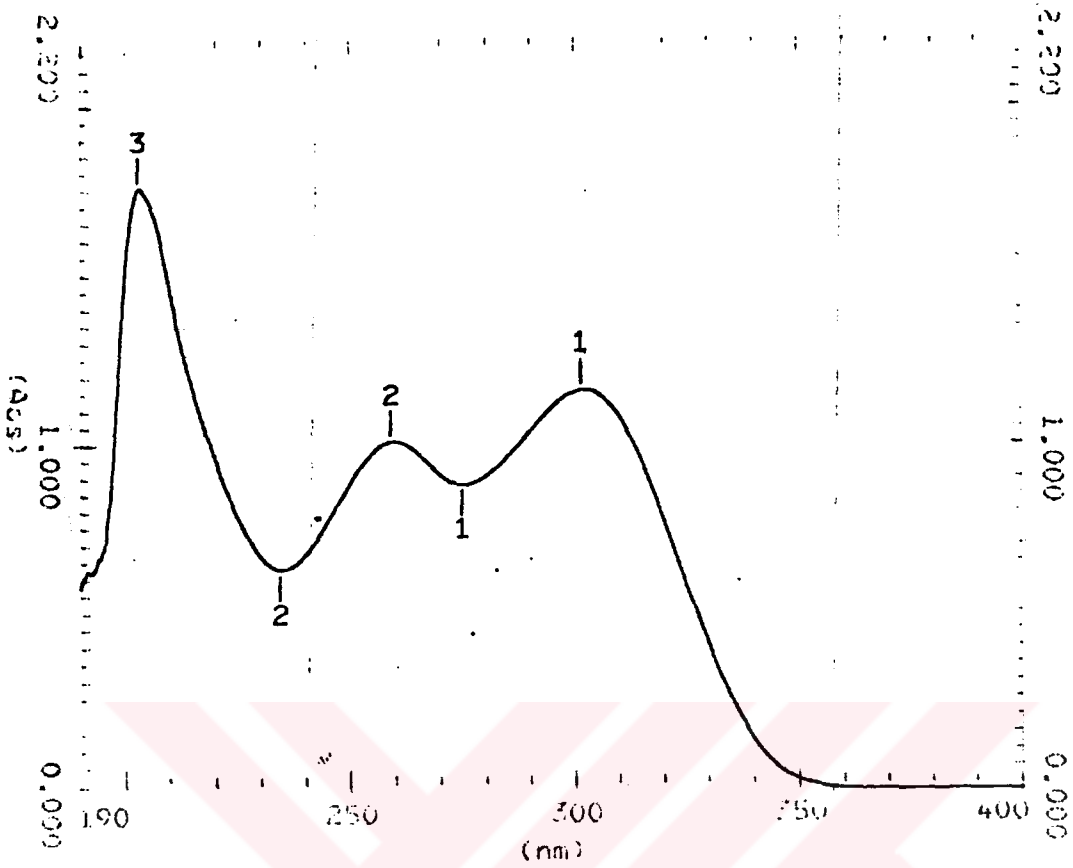


0.804 g. madde 4b ve 0.423 g. (0.425 ml) sikloheksilizotiyosiyattan, 5.2'de verilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 0.51 g. (Verim % 41.45).

Beyaz renkli billurlar, e.d. 277-280° C dekompoze. Suda çözünmez; sıcakta etanolde (az) ve DMSO'de çözünür.

Spektral bulgular

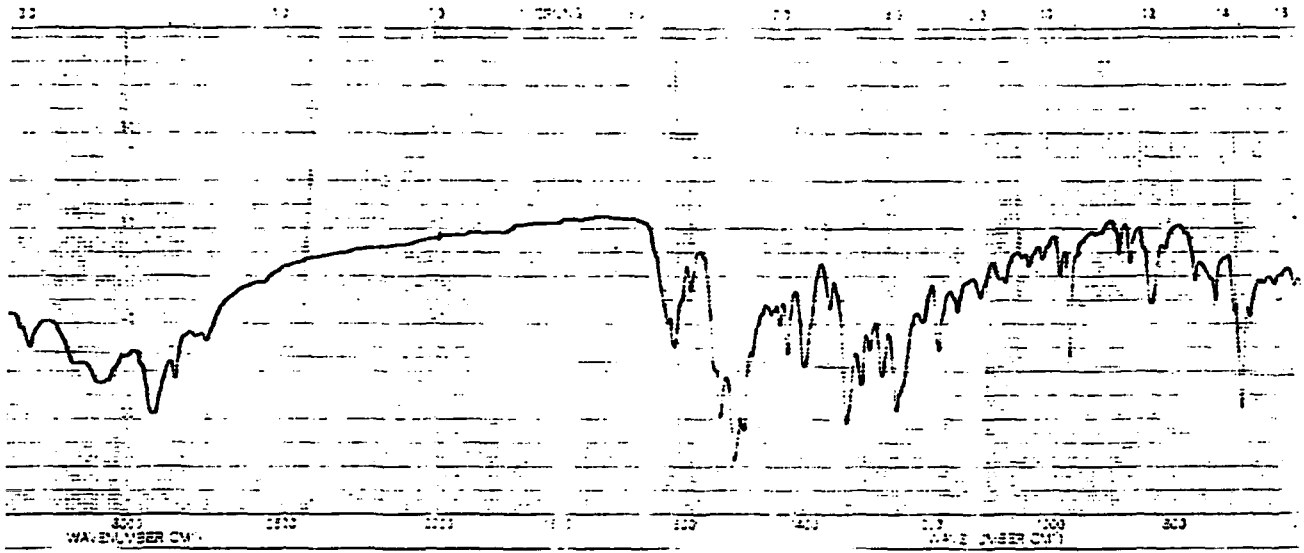
UV λ maks. 203.4 (ϵ : 66387), 259.4 (ϵ : 38350), 301.8 (ϵ : 44047) nm. (100 ml'de 1.1 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 22).



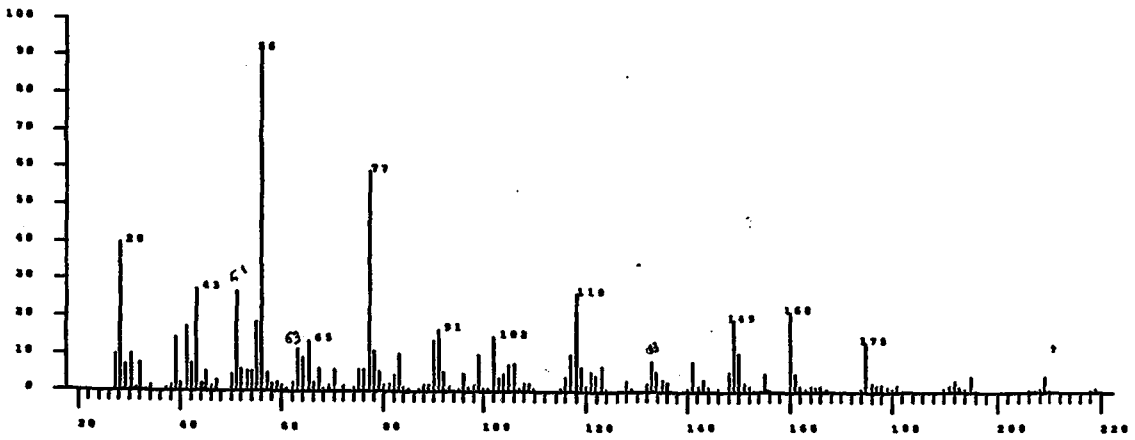
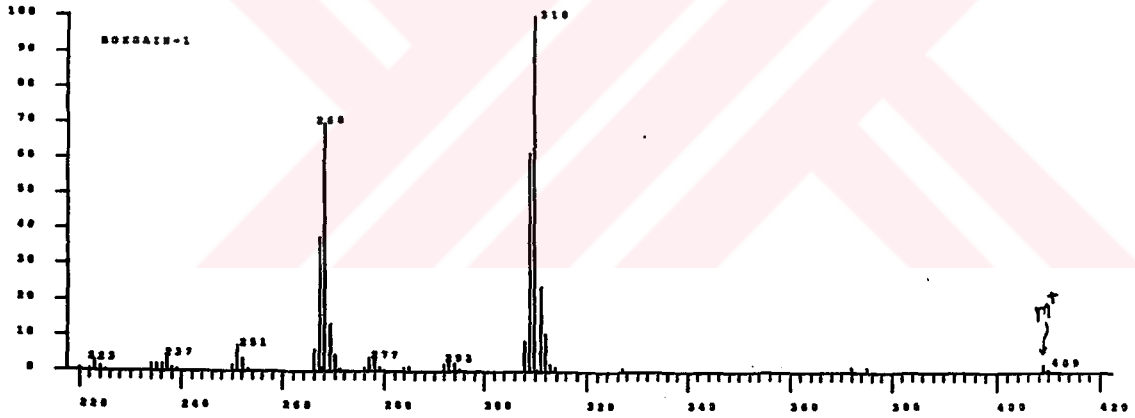
Şekil 22 -Madde Vh'nın UV spektrumu

IR (KBr) γ maks. 3320 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 2920, 2840 (sikloheksan, C-H gerilimi); 1610, 1580, 1530, 1510 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1270, 1250 (tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1180 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 840 (1,4-disübstitüe benzen); 760, 730, 690 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 23).

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki 409 ve temel piki 310'dur. Diğer parçalara ait pikler 268, 160, 133, 118, 106, 102, 91, 78, 77, 65, 63 ve 51'de çıkmıştır (Bkz. Şekil 24).

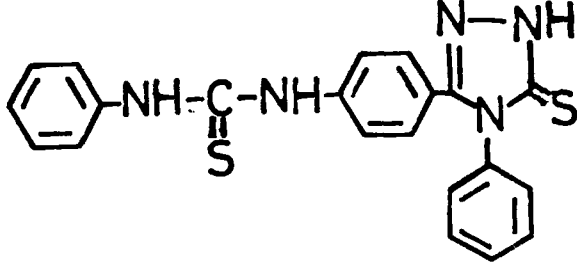


Şekil 23 - Madde Vh'nın IR spektrumu



Şekil 24 - Madde Vh'nın kütle spektrumu

6.9. N-FENİL-N' -[4-(4-FENİL- 2,4-DİHİDRO3H-1,2,4-TRİAZOLİN-3-TİYON-5-İL) FENİL] TİYOÜRE (Madde Vi)



0.804 g. madde 4b ve 0.405 g. (0,358 ml) fenilizotiyosiyattan, 5.2'de verilen genel yöntemle göre çalışılarak elde edilir. 1.04 g. (Verim % 86.19).

Beyaz renkli billurlar, ed. 205° C dekompoze suda çözünmez, sıcakta etanolde (az) ve DMSO'de çözünür.

Analiz:

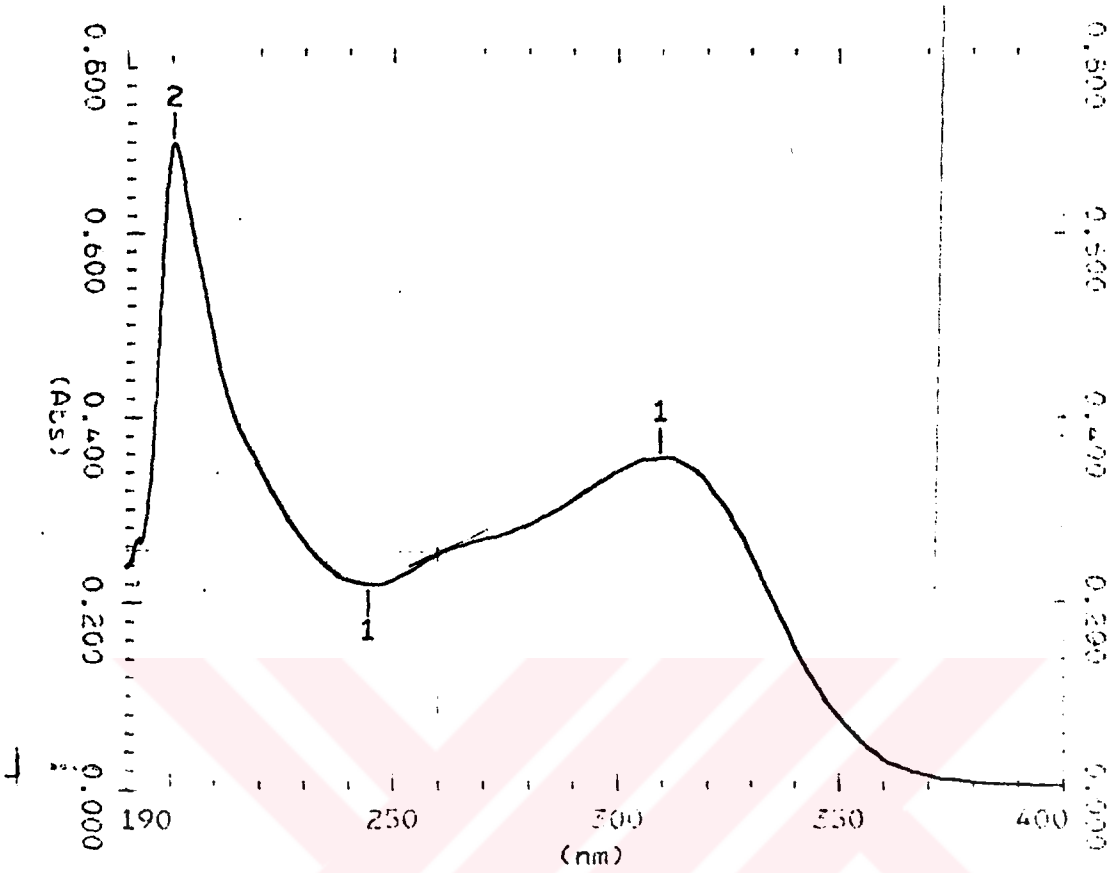
C₂₁ H₁₇ N₅ S₂ için hesaplanan:

C, 62.53; H, 4.21; N, 17.33 Bulunan:

C, 61.45; H, 4.30; N, 16.38

Spektral bulgular

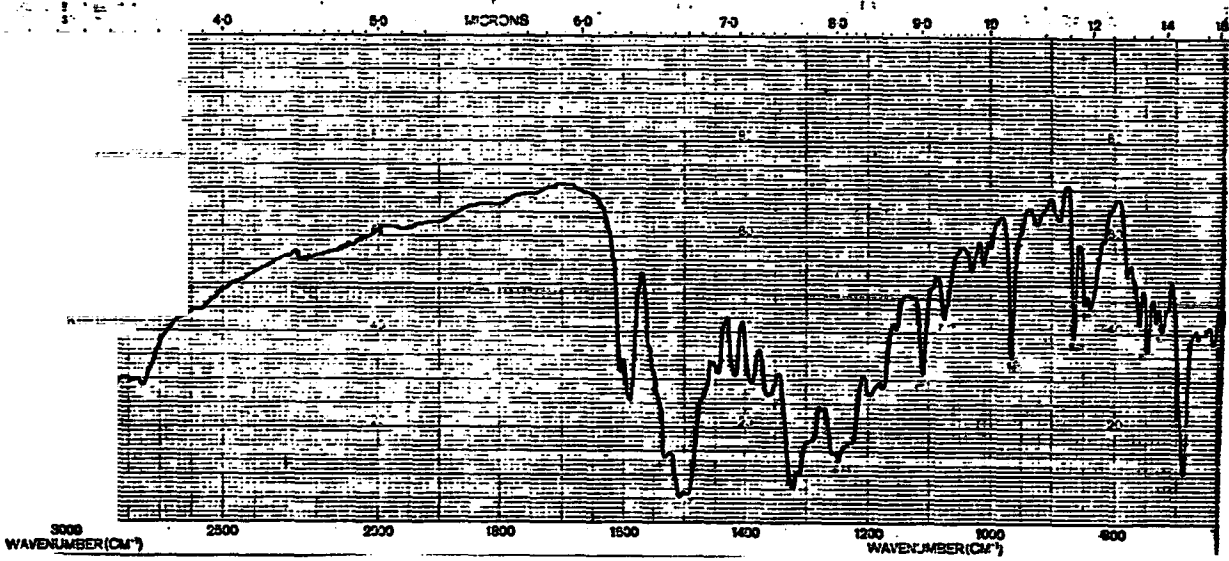
UV λ maks. 200.9 (ε: 28407), 260.0 (omuz) (ε: 10289), 309.8 (ε: 14567) nm. (100 ml'de 1 mg madde içeren etanollü çözelti) (Bkz Şekil 25).



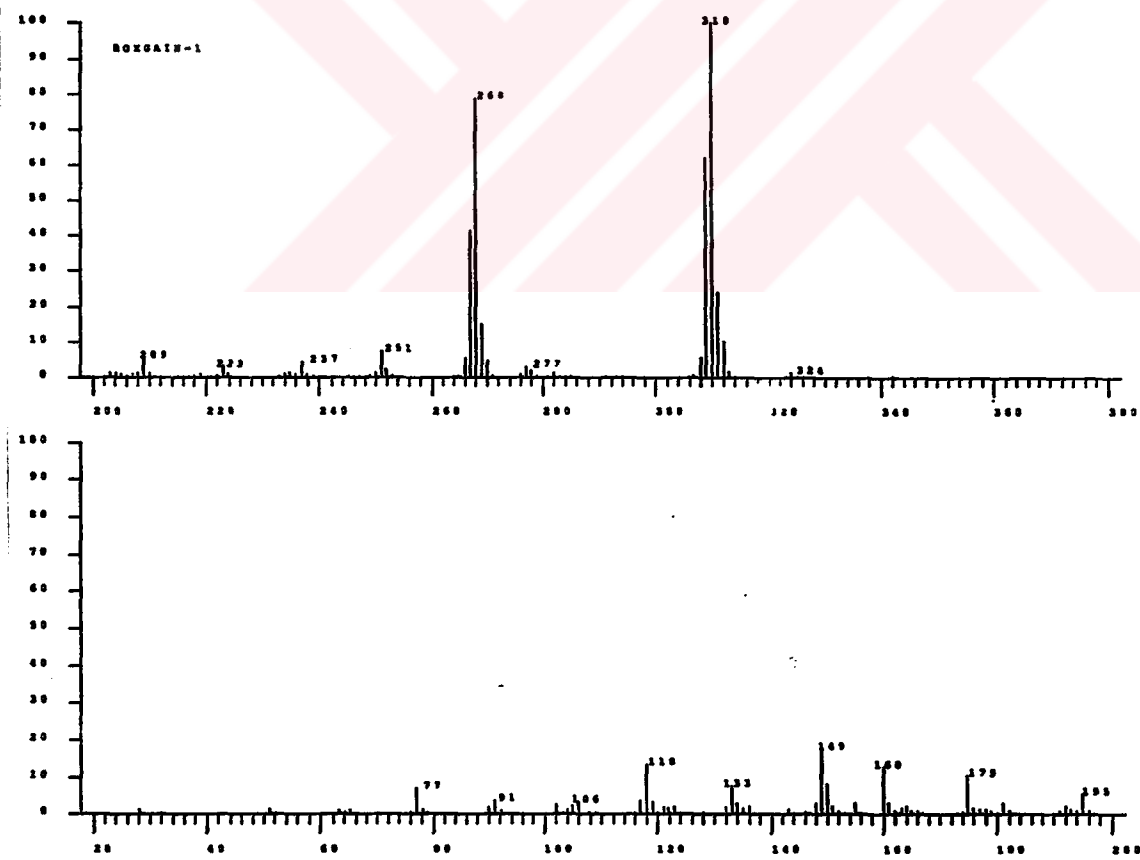
Şekil 25 - Madde Vi'nin UV spektrumu

IR (KBr) γ maks 3360 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 1605, 1590, 1530, 1510 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C=N gerilimi); 1510 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1320 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1290, 1250 (tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1180 (tiyolaktam, C=S gerilimi); 860, 840 (1,4-disübstitüe benzen); 760, 750, 720, 690 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 26).

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki görülmemiştir ve temel piki 310'dur. Diğer parçalara ait pikler 268, 160, 133, 118, 106, 102, 91, 78 ve 77'de çıkmıştır (Bkz. Şekil 27).

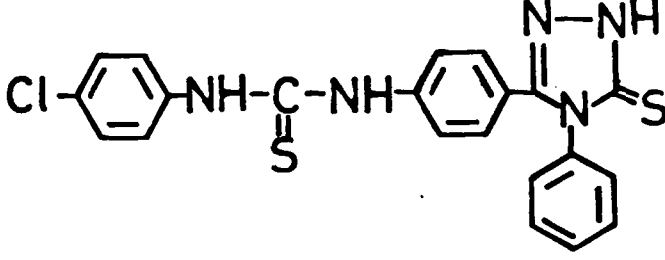


Şekil 26 - Madde Vi'nin IR spektrumu



Şekil 27 - Madde Vi'nin kütle spektrumu

6.10. N-(p- KLOROFENİL)-N' -[4-(4-FENİL- 2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4TRİAZOLİN-3-TİYON-5-İL) FENİL] TİYOÜRE (Madde Vj)



0.804 g. madde 4b ve 0.508 g. p-klorofenilizotiyosiyattan, 5.2'de verilen genel yöntemle çalışarak elde edilir. 0.78 g (Verim % 59.63).

Beyaz renkli billurlar, e.d. 225° C. Suda çözünmez; etanolde sıcakta (az) ve DMSO'de çözünür.

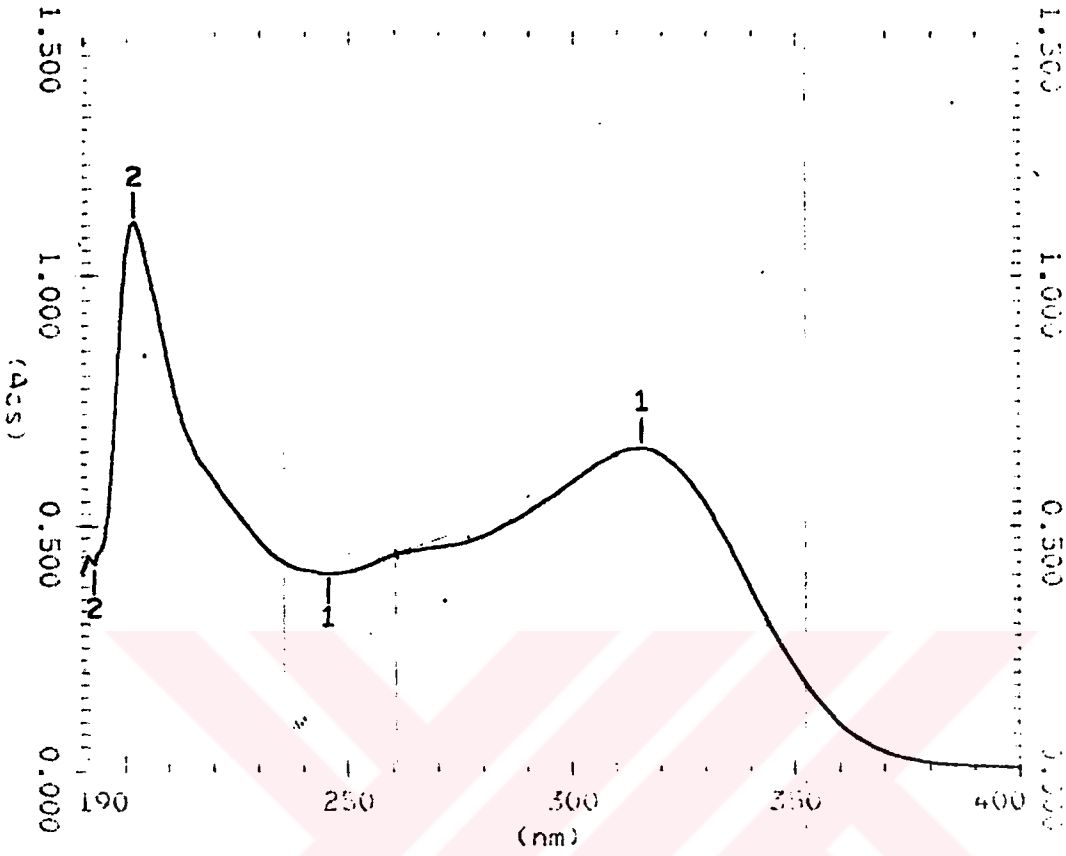
Analiz: C₂₁ H₁₆ Cl N₅ S₂ için hesaplanan:

C, 57.59; H, 3.68; N, 15.99, Bulunan:

C, 57.58; H, 4.07; N, 16.40

Spektral bulgular

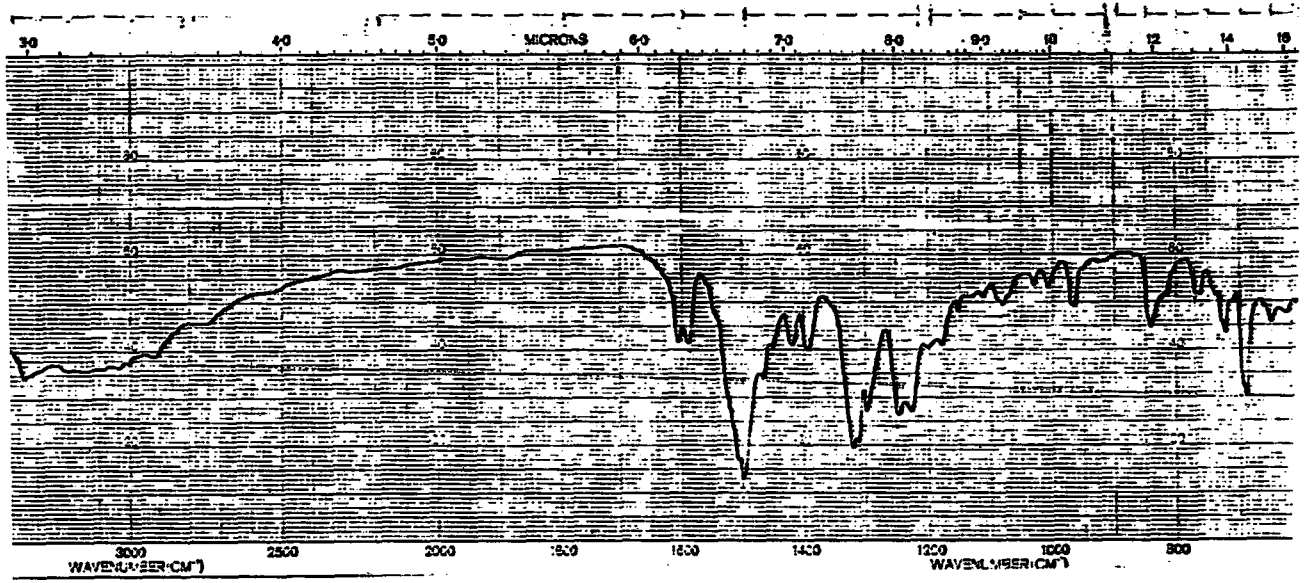
UV λ maks 202.0 (ε: 48526), 261 (omuz) (ε: 19161), 315.9 (ε: 28818) nm (100 ml.'de 1 mg. madde içeren etanollü çözelti) (Bkz. Şekil 28).



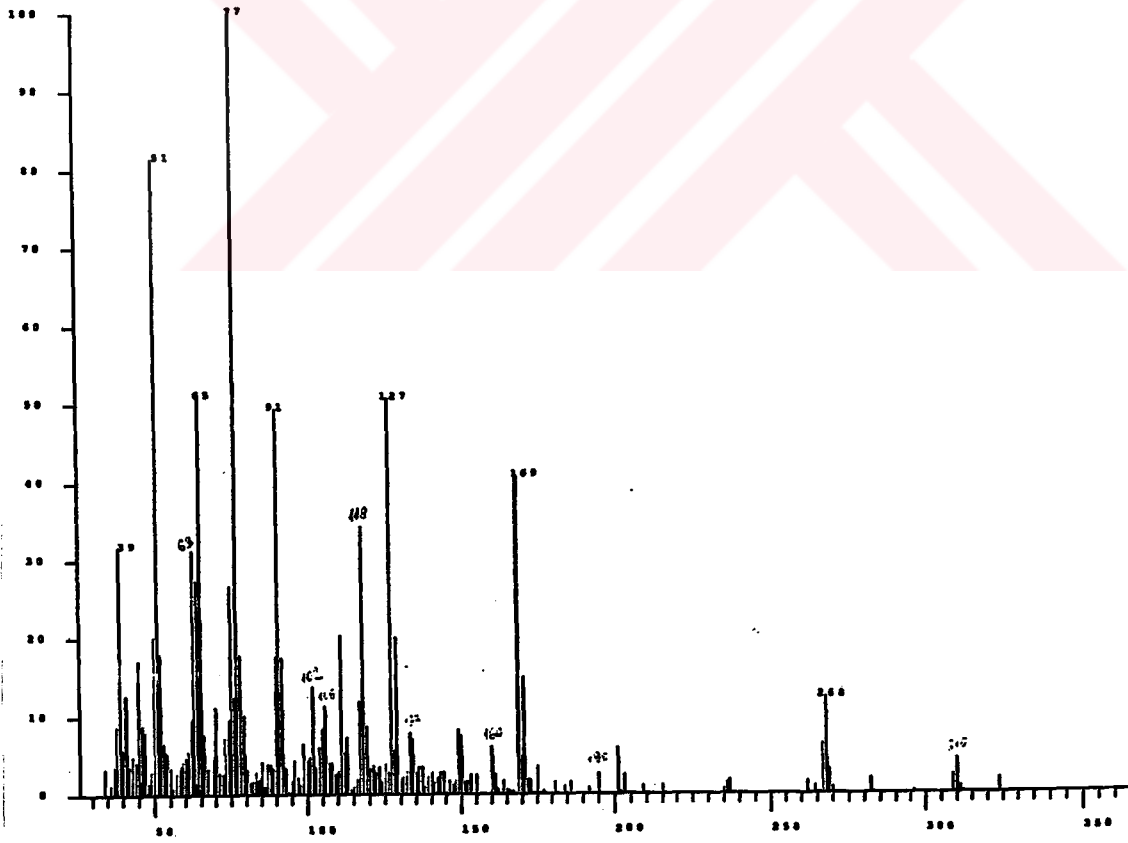
Şekil 28 - madde Vj'nin UV spektrumu

IR (KBr) γ maks, 3340 (tiyoüre grubunun ve triazolin halkasının intermoleküler bağ yapmış N-H gerilimi); 1610, 1580, 1500 (aromatik halka ve triazolin halkası, C=C ve C-N gerilimi); 1500 (tiyoüre ve tiyolaktam, N-H eğilme bandı); 1320 (tiyoüre, C=S gerilimi); 1300, 1250 (tiyoüre ve tiyolaktam, C-N gerilimi); 1180 (tiyolaktam, C=S gerilimi), 840 (1,4-disübstitüe benzen); 760, 720, 690 (monosübstitüe benzen) cm^{-1} (Bkz. Şekil 29).

Kütle: Maddenin moleküler iyon piki görülmemiştir ve temel piki 77'dir. Diğer parçalara ait pikler 310, 268, 160, 133, 118, 106, 102, 91, 78, 77, 65 ve 51'de çıkmıştır (Bkz. Şekil 30).



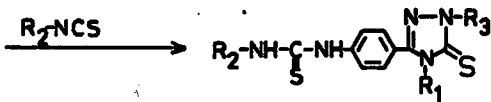
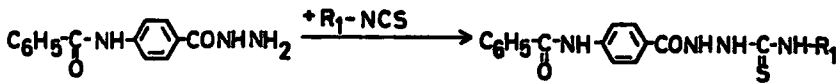
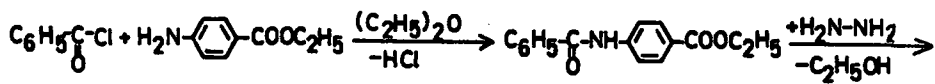
Şekil 29 - Madde Vj'nin IR spektrumu



Şekil 30 - Madde Vj'nin kütle spektrumu

TARTIŞMA VE SONUÇ

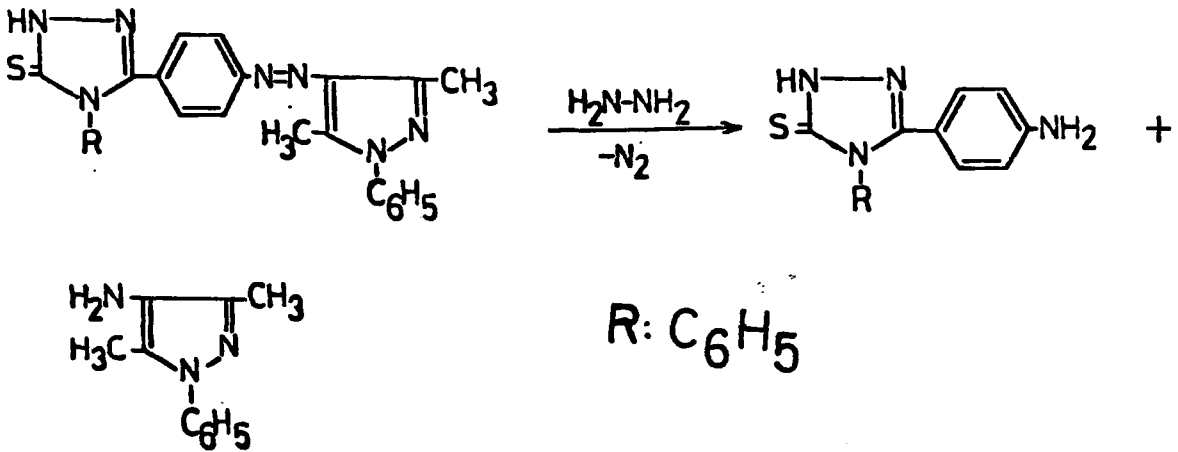
N-Sübstitüe, N' -[4-(4-aril/alkil -2,4-dihidro -3H- 1,2,4- triazolin-3-tiyon5-il) fenil] tiyoüre türevi bileşikler, aşağıda verilen şemada görüldüğü gibi 5-(4-aminofenil) -4- metil, -2,4-dihidro-3H- 1,2,4triazolin-3-tiyonun metil, etil, allil ve p.bromofenil izotiyosiyanatlara; 5-(4-amino fenil)- 4-fenil-2,4 -dihidro-3H, 1,2,4-triazolin- 3-tiyonun da metil, etil allil, sikloheksil, fenil ve p.klorofenil izotiyosiyanatlara katımı ile kazanılmıştır.



Madde	R ₁	R ₂	R ₃
Va	-CH ₃	-CH ₃	H
Vb	-CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	H
Vc	-CH ₃	-C ₆ H ₅	H
Vd	-CH ₃	-C ₆ H ₄ Br (p.)	-CSNH C ₆ H ₄ Br (p.)
Ve	-C ₆ H ₅	-CH ₃	H
Vf	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	H
Vg	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH=CH ₂	H
Vh	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₁₁	H
Vi	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	H
Vj	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅ Cl (p.)	H

Benzoil klorürden hareketle benzoilleme, hidrazid oluşumu, sübstitüe açiltiyosemikarbazidler ve nihayet sübstitüe 1,2,4- triazolin -5-tiyonların sentezi için gerekli tüm ara ürünler tarafımızdan hazırlanmıştır.

İlkel madde olarak kullandığımız 4b bileşiği daha önce Rollas tarafından azo bileşiğinden hidrazin hidratla redüksiyon sonucu kazanılmış(46,47), ancak bu yöntem fazla aşamalı olduğu için daha ekonomik olan ikinci yöntem kullanılmıştır.



Literatür araştırmamızda, teorik bölümde de belirtildiği gibi sübstitüe tiyoüre türevlerinin sentezinde etanol, benzen, DMF, aseton, o.diklorobenzen, piridin-su (1:1) ve dioksan gibi çözücülerin kullanıldığını saptadık(34,35,39,40,41,42,43,44,45). Kullandığımız ilkel maddelerden 4b'nin çözünlüğünü de dikkate alarak sözü edilen katım reaksiyonlarında dioksanlı ortamı denedik ve olumlu sonuç aldık.

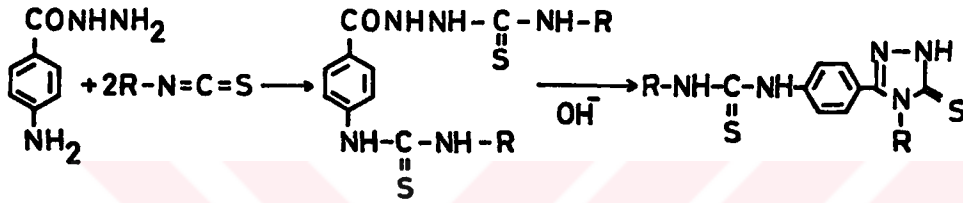
Elde ettiğimiz sübstitüe tiyoürelere madde 5d'nin oluşumu esnasında p.bromofenilzotiyasiyanatın, diğer reaksiyonlardan farklı olarak sadece madde 4a'nın aromatik amin grubuna değil, aynı zamanda triazol halkasının iki numaralı konumundaki azot atomuna da katım yaptığı görülmüş, yapının bu şekilde oluştuğu elementel analizle de gösterilmiştir.

5a-j maddelerinin erime noktaları, verimleri, elementel analizleri ve mass verileri tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1

Madde	Erime Derecesi (o C)	Verim (%)	ELEMENTEL ANALİZ						KÜTLE (m/e)
			Hesaplanan			Bulunan			
			% C	% H	% N	% C	% H	% N	
Va	211-213	98.20	-	-	-	-	-	-	279
Vb	172-175	92.14	-	-	-	-	-	-	305
Vc	162-165	39.83	56.28	4.43	20.51	56.54	4.59	19.62	-
Vd	120-124	37.85	43.53	2.84	13.24	43.51	3.67	12.46	-
Ve	249-251	67.69	-	-	-	-	-	-	341
Vf	254	61.69	-	-	-	-	-	-	355
Vg	223	82.28	-	-	-	-	-	-	367
Vh	277-280	41.45	-	-	-	-	-	-	409
Vi	205	86.19	62.53	4.21	17.33	61.45	4.30	16.38	-
Vj	225	59.63	57.59	3.68	15.99	57.58	4.07	16.40	-

Elde edilen süstitüe tiyoürelere Va, Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg, Vh ve Vj orijinal maddelerdir, Vi ise literatürde kayıtlıdır; ancak farklı bir yöntemle sentez edilmiştir(35). Teorik bölümde de bahsi geçen bu çalışmada araştırmacılar önce p-aminobenzoik asit hidrazidini çeşitli izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak formülde görülen tiyosemikarbazidleri elde etmişler, daha sonra bu bileşiklerin bazik ortamda siklizasyonu ile 1-aril/alkil -3-[4-(4-aril/alkil -1,2,4 -triazolin-3 -tion-5-il) fenil] tiyoürelere elde etmişlerdir.



Elde edilen maddeler pestisidal aktiviteleri için incelenmiş, ancak dikkate değer aktivite bulunmadığı bildirilmiştir; ayrıca antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri henüz araştırılmamıştır.

Galabov ve arkadaşları(48) antiviral etkili difeniltiyoüre türevi bileşikler üzerinde yaptıkları ayrıntılı yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarında antiviral etkinin -NH-C(=S)-NH- şeklindeki ana yapıdan ileri geldiğini, süstitüentlerin ise aktivitede artma ya da azalma yönünden etkili olduğunu bulmuşlardır.

Sentezini yaptığımız 5a-j maddelerini bu yapılarla kıyasladığımızda aynı farmakokromoforik grubun bizim yapımızda da mevcut olduğu görülmektedir.

Diğer taraftan 4a ve 4b maddelerinin daha önce yapılan bir çalışmada *Candida albicans* ve *C.tropicalis*'e karşı etkili bulunmaları 5a-j maddelerinin antimikrobiyal aktivite gösterebilecekleri savımızı kuvvetlendirmektedir.

5a-j maddelerinin UV spektrumları incelendiğinde 200-203, 253-259 ve 283-316 nm.ler arasındaki alanlarda absorpsiyonlar gösterdikleri saptanmıştır. Ana hareket maddeleri olan aminlerin UV spektrumlarında da 203, 204; 263, 254 ve 278, 298 nm.lerde absorpsiyonlar bulunmaktadır(36). Görüldüğü gibi 5a-j maddeleri için bulunan UV bulguları, ana yapı için verilen UV bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Literatür verilerine göre 253-259 nm.ler arasındaki absorpsiyonlar 1,2,4-triazolin -3-tiyon yapısındaki bileşiklerin karakteristiğidir(18,49). Üçüncü absorpsiyonlar da yine 1,2,4- triazolin -3-tiyonlara atfedilmekte, kromoforik C=S grubundan ileri geldiği bildirilmektedir. Ancak tiyon-tiyol tautomerisinin sözkonusu olduğu bu yapılarda ikinci absorpsiyonlar ya da üçüncü absorpsiyonlar omuz şeklinde izlenmektedir. Başlangıç maddelerinde omuz şeklinde bulunan absorpsiyonlar tiyoüre türevlerinde, tiyoürenin kromoforik C=S grubundan dolayı bir maksimum olarak çıkmıştır (Bkz. Tablo 2). Nitekim literatürde tiyoüre ve türevlerinin 255-265 nm.ler arasında absorpsiyon maksimumu gösterdikleri bildirilmektedir(50).

Tablo 2 - Va-j Maddelerinin UV verileri

<i>Madde</i>	<i>Va</i>	<i>Vb</i>	<i>Vc</i>	<i>Vd</i>	<i>Ve</i>	<i>Vf</i>	<i>Vg</i>	<i>Vh</i>	<i>Vi</i>	<i>Vj</i>
EtOH	201.1	201	202.5	201.3	201.3	200.2	200.4	203.4	200.9	202.0
λ maks	253.6	254.9	258.4		257	258	257	259.4	260*	261*
	295	297	290.2	283.3	302.6	302.3	305.0	301.8	309.8	315.9

*: omuz

Tablo 2'de görüldüğü gibi aromatikliğin arttığı türevlerde aromatik yapının etkisiyle üçüncü maksimumlarda bir batokromik kayma söz konusudur.

Spektrumdaki 200 nm. civarındaki absorpsiyon maksimumları ise aromatik yapıları simgeleyen E bandlarıdır.

Maddelerin IR spektrumlarında ana yapıyı belirleyen tiyolaktam C=S gerilme bandı, aromatik C=C ve 1,2,4- triazolinin C=N gerilimi literatürde belirtilen alanlarda izlenmektedir(37,45,46,47,51).

Tiyöüre yapısından ileri gelen bandlardan C=S gerilme bandları 1310-1340 cm^{-1} , tiyöüre ve 1,2,4- triazolin- 3-tiyon yapısında bulunan N-H gerilme bandları ise 3200-3360 cm^{-1} arasındaki bölgelerde görülmektedir (Bkz. Tablo 3). Bu değerler, literatürde verilen değerlerle uygunluk içindedir(45,52,53). Aromatik süstitüsyonları simgeleyen ve yapıya özel bandlar beklenen alanlarda bulunmuştur.

Tablo 3 - Va-j Maddelerinin IR verileri

<i>Madde</i>	<i>N-H g.</i>	<i>N-H e.</i>	<i>C=S g. tiyöüre</i>	<i>C-N g.</i>	<i>C=S g. tiyolaktam</i>
Va	3270	1510	1330	1280,1250	1180
Vb	3290	1510	1330-1310	1275,1240	1190
Vc	3200	1510	1340	1295,1250	1180
Vd	3200	1510	1330	1280,1250	1195
Ve	3310	1510	1330	1290,1240	1180
Vf	3340	1510	1330	1270,1240	1180
Vg	3280	1510	1325-1310	1270,1240	1190
Vh	3320	1510	1330	1270,1250	1180
Vi	3360	1510	1320	1290,1250	1180
Vj	3340	1500	1320	1300-1250	1180

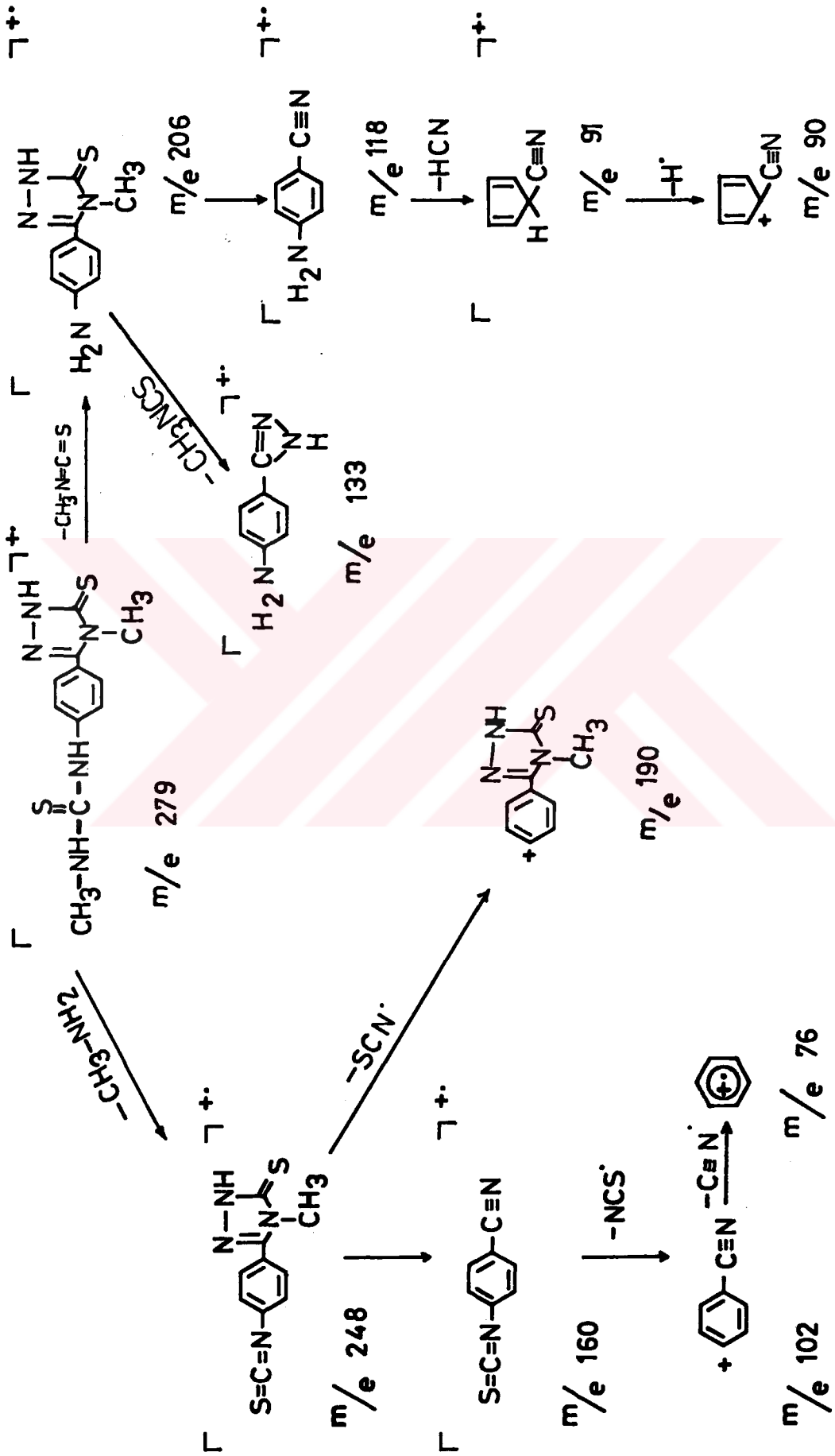
5a-j maddelerinin kütle spektrumları incelendiğinde, değişik alkil ve aril gruplarının bağlı olduğu N azotunda aromatik halka içeren bileşiklerin moleküler iyon piki vermedikleri görülmüştür. Bu nedenle bu bileşiklerin kesin yapıları dementel analiz bulguları ile kanıtlanmıştır.

Moleküler iyon piki veren maddelerin kütle spektrumları, ana parçalanmanın izotiyosiyanat oluşumu üzerinden yürüdüğünü göstermektedir. Nitekim moleküler iyon piki vermeyen bileşiklerde de izotiyosiyanat parçalanma ürünleri ilk pikler arasında çıkmıştır.

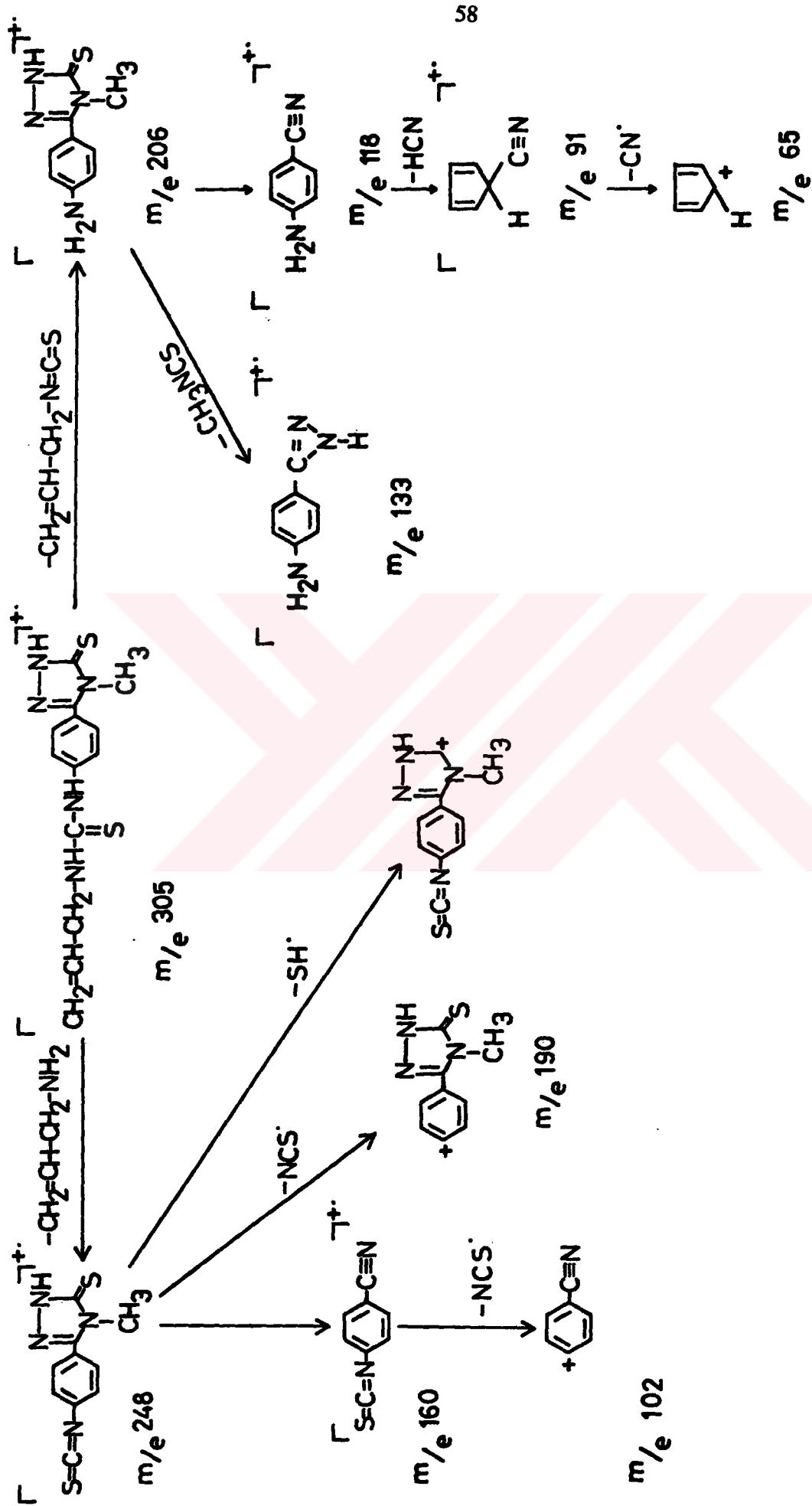
Şemalarda bulunan parçalanma şekilleri, literatürde 1,2,4-triazolintiyonlar(54) ve tiyoüre türevlerinin parçalanma şekilleri için verilen bulgularla uygunluk içindedir(55,56,57).

Sonuç olarak sentezi yapılan maddelerden 5i literatürde kayıtlı olup, diğer türevler (5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5j) ilk kez tarafımızdan elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları UV ve IR spektrofotometrik bulgular ve kütle spektrumları yardımı ile aydınlatılmış, kütle spektrumları moleküler iyon piki vermeyen 5c, 5d, 5i ve 5j maddelerinin yapısı karbon, hidrojen ve azot analizi yardımı ile kanıtlanmıştır. Çalışmada maddelerin kütle spektrumları ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiş ve bulunan sonuçlar birleştirilerek kütle parçalanma yolları hakkında net veriler saptanmıştır.

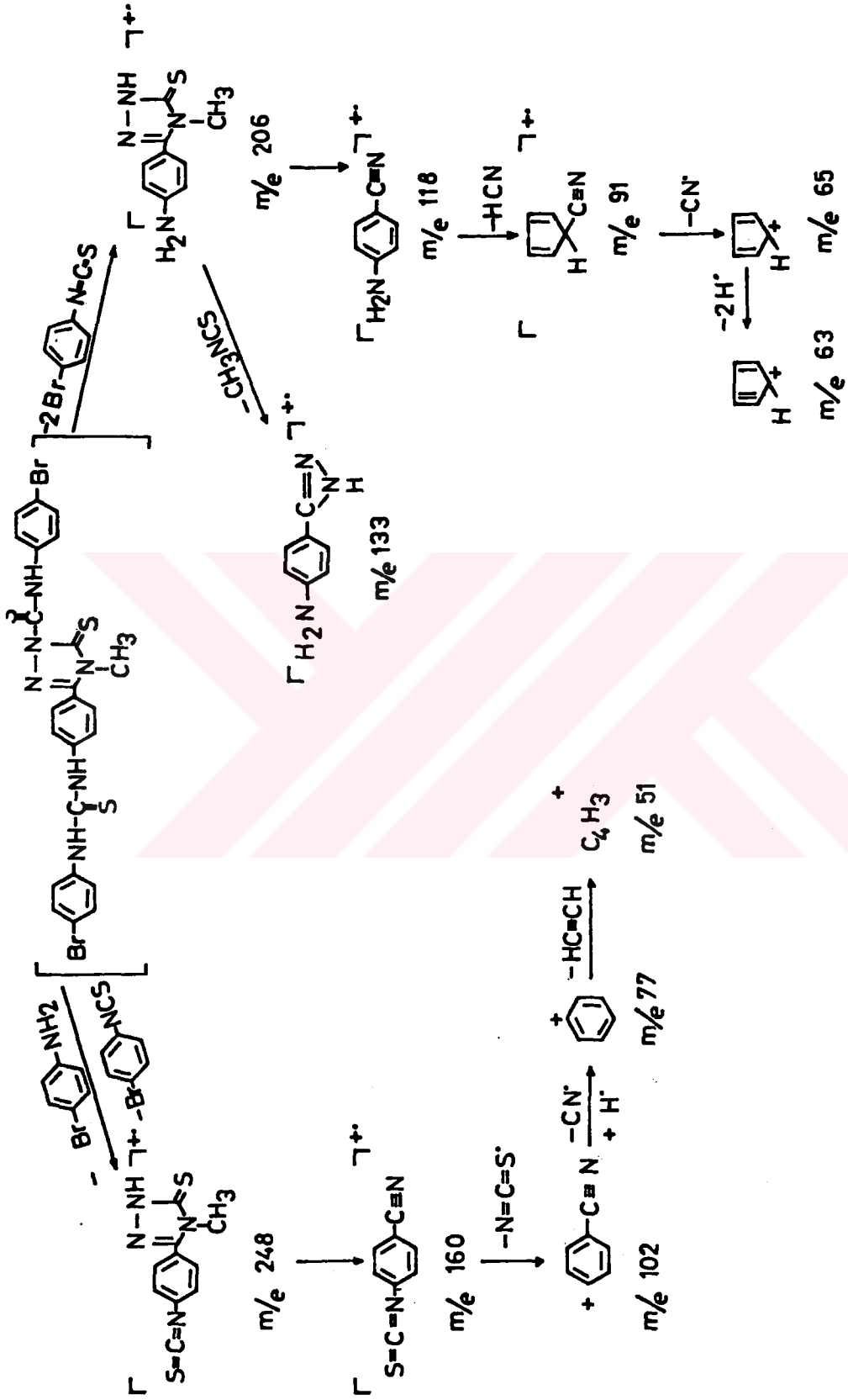
Yapıları aydınlatılan bu bileşiklerin aktiviteleri üzerinde mikrobiyolojik deneylerin yapılması, daha ileri bir çalışma olarak düşünülmektedir.



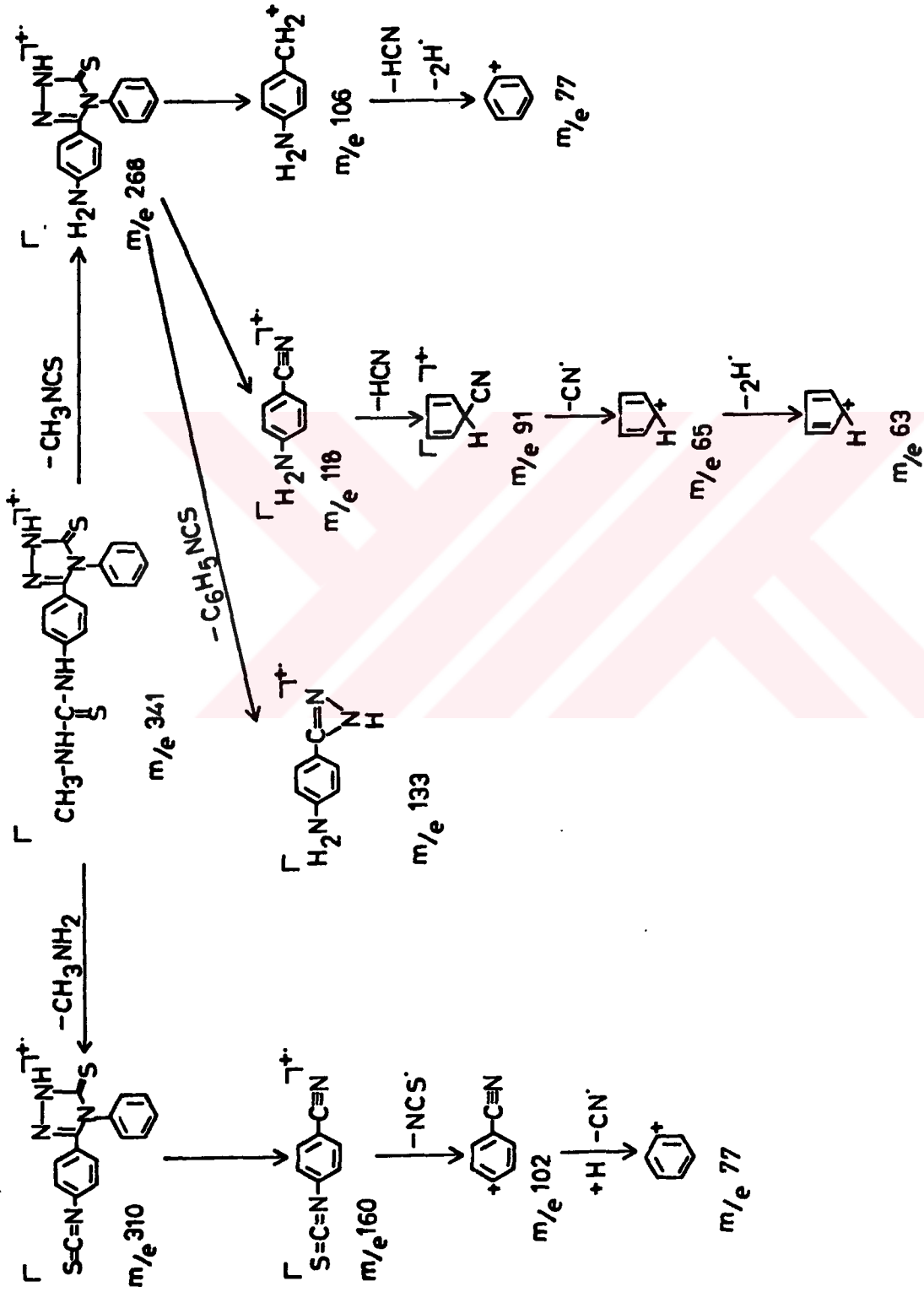
Şema 1 - Madde Va'nın kütle parçalanması



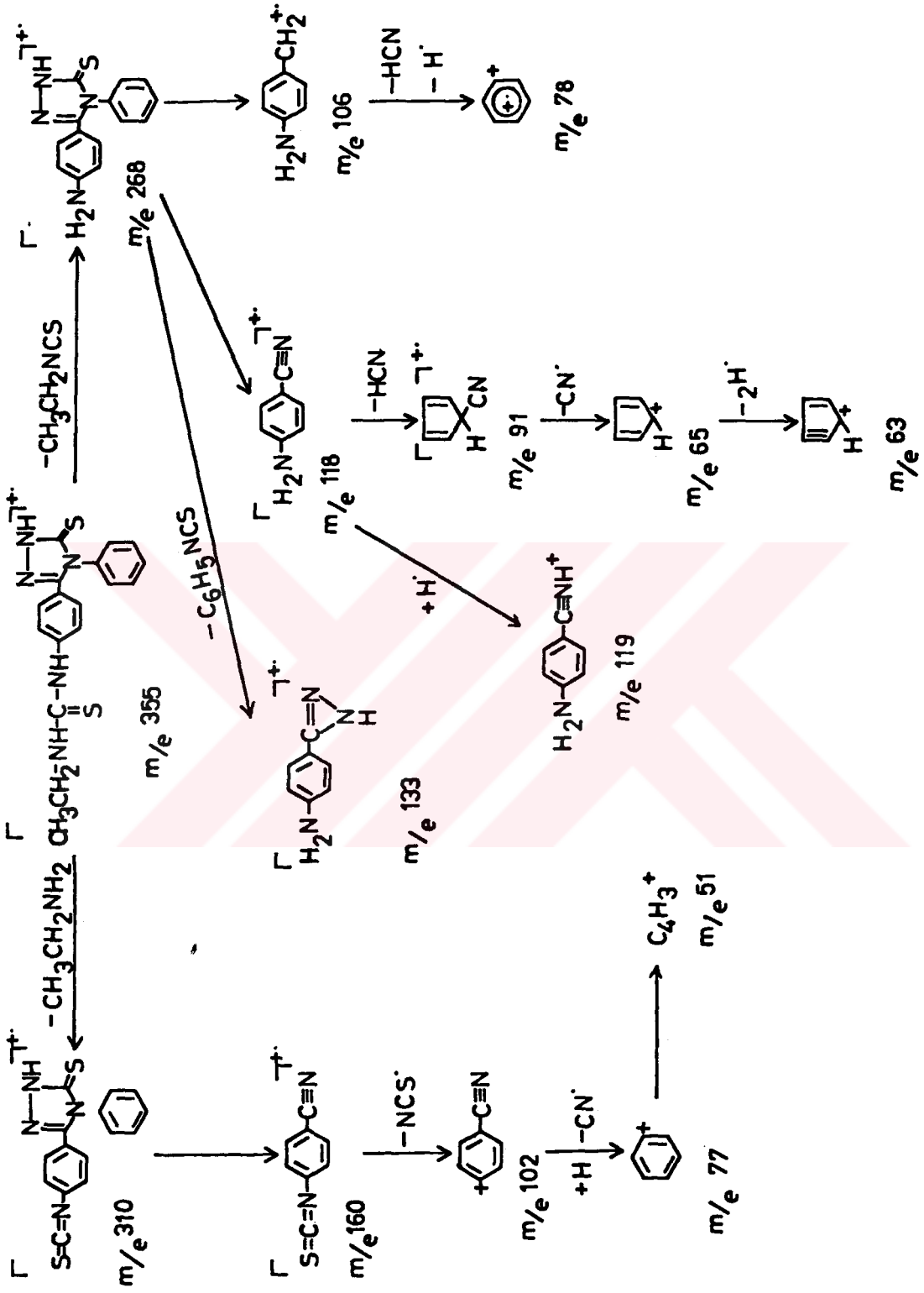
Şema 1 - Madde Vb'nin kütle parçalanması



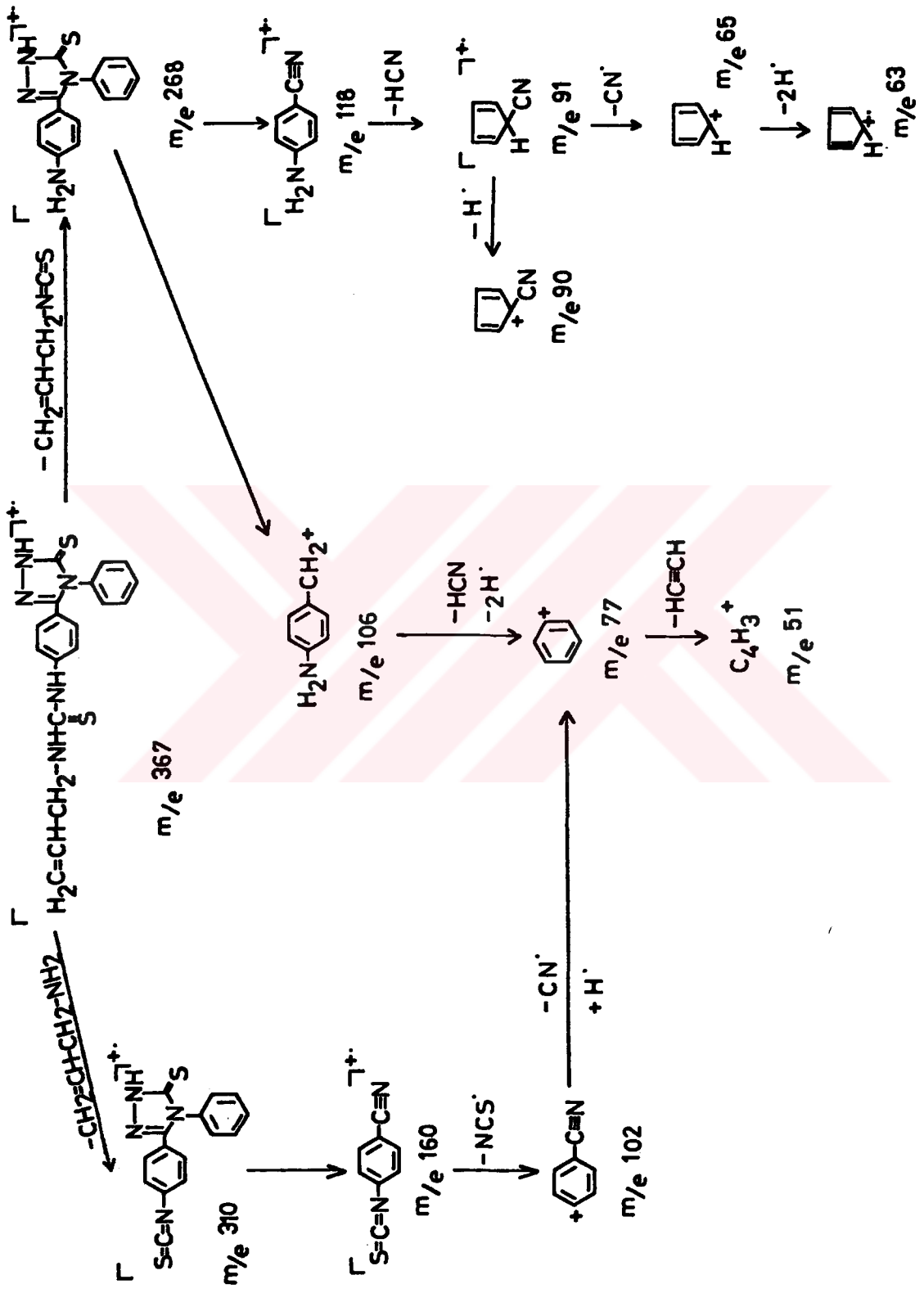
Şema 1 - Madde Vd'nin kütle parçalanması



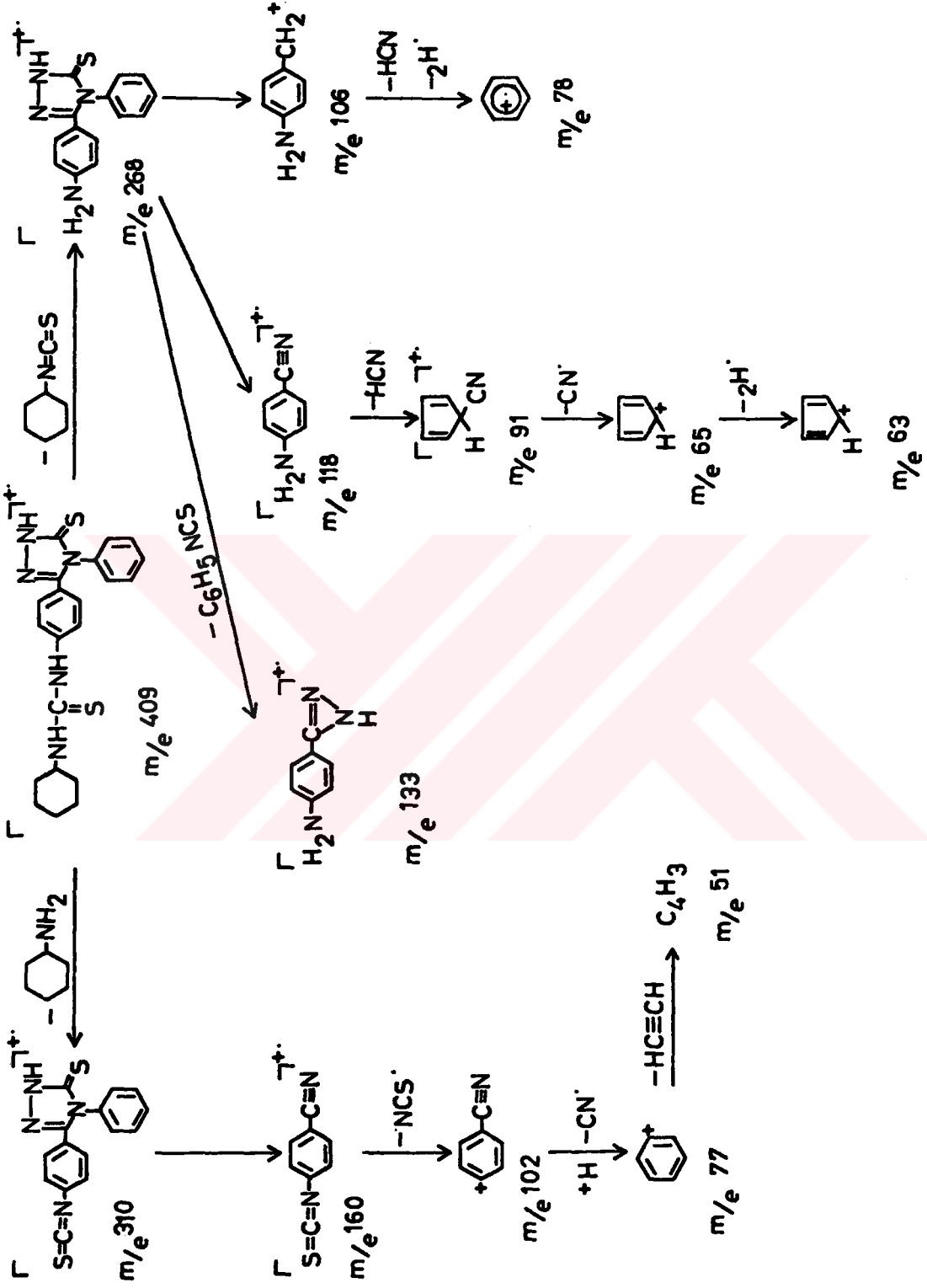
Şema 1 - Madde Ve'nin kütle parçalanması



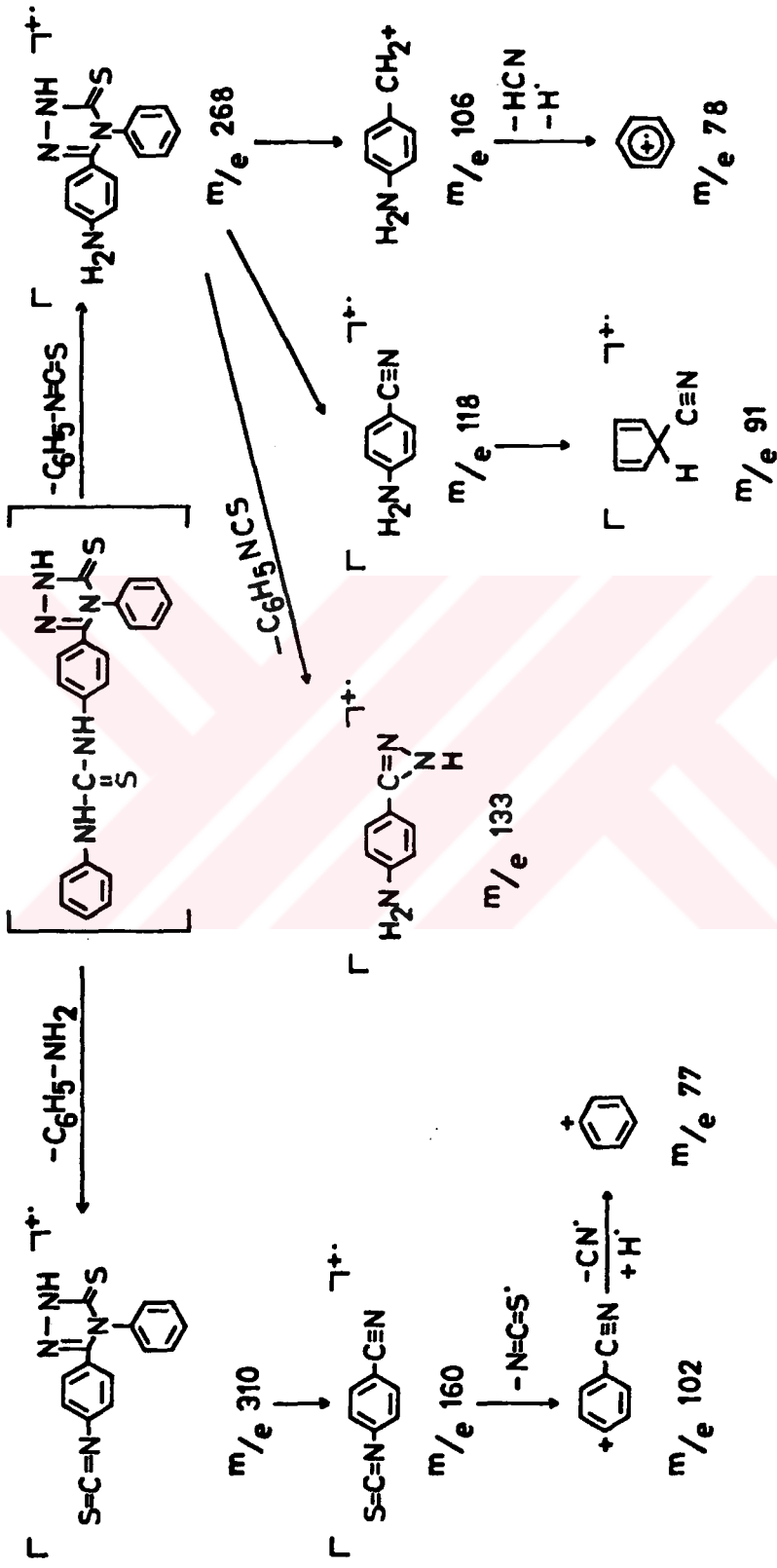
Şema 1 - Madde Vf'nin kütle parçalanması



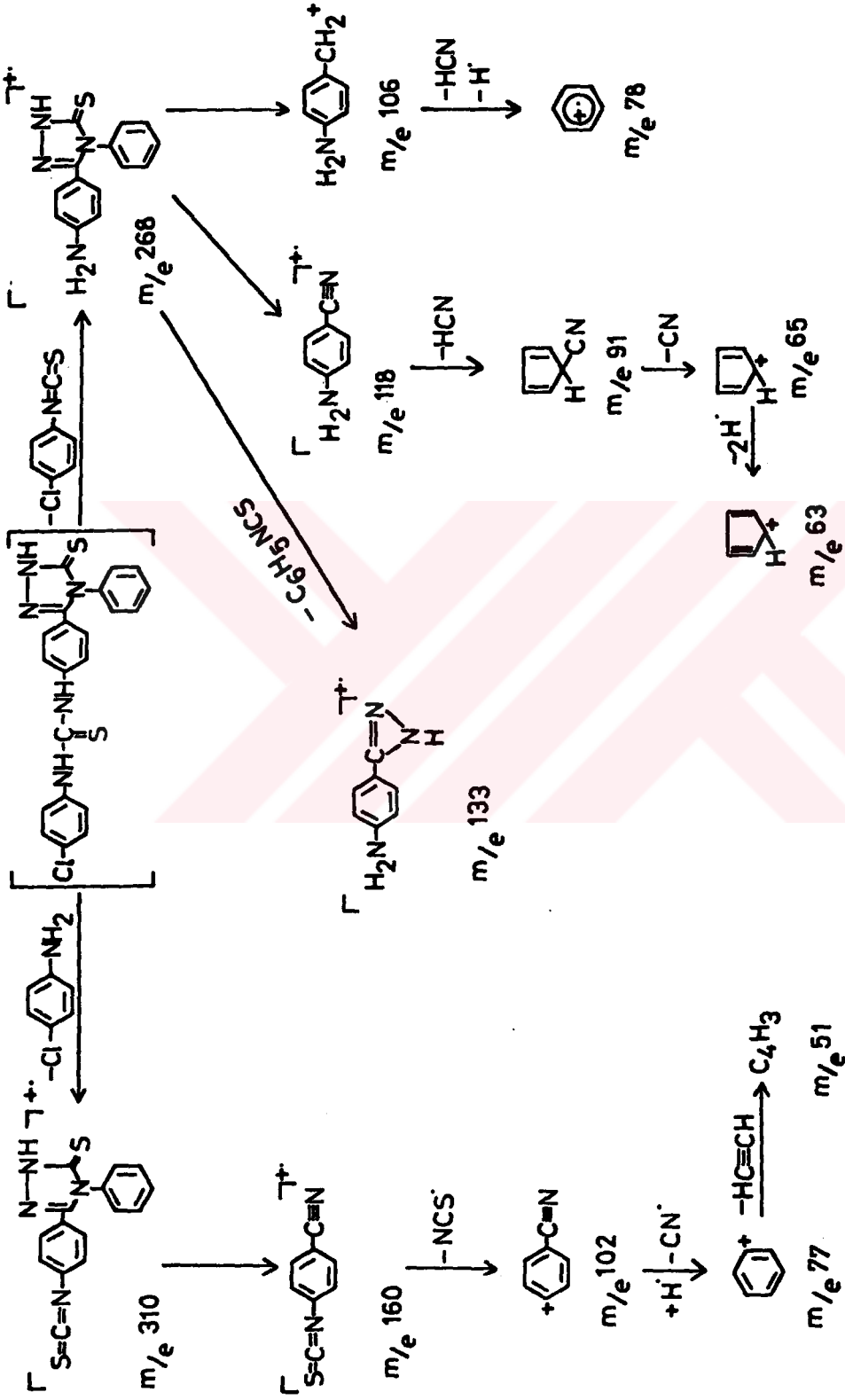
Şema 1 - Madde Vg'nin kütle parçalanması



Şema 1 - Madde Vh'nin kütle parçalanması



Şema 1 - Madde Vi'nin kütle parçalanması



Şema 1 - Madde Vj'nin kütle parçalanması

Ö Z E T

1,2,4-Triazolin-3-tiyonlardan türeyen bazı tiyoüre bileşikleri üzerinde çalışmalar

Bu çalışmada, 1-[4-(benzoilamino) benzoil]-4-metil-tiyosemi karbazid (3a) ve 1-[4-(benzoilamino) benzoil] -4-fenil-tiyosemikarbazid(3b), metil veya fenil izotiyosiyanatın 4-(benzoilamino) benzoilhidrazine katımı ile elde edilmiş; sonra 5-(4-aminofenil)-4-metil- 2,4-dihidro- 3H-1,2,4- triazolin- 3-tiyon (4a) ve 5-(4-aminofenil)- 4-fenil- 2,4-dihidro-3H- 1,2,4-triazolin-3-tiyon (4b), 3a veya 3b'nin 2N sodyum hidroksit ile siklizasyonu sonucu kazanılmışlardır. Son olarak, 4a ve 4b metil, etil, allil, sikloheksil, fenil, p.klorofenil ve p.bromofenil izotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak aşağıdaki maddeler hazırlanmıştır:

N-metil-N' -[4-(4-metil-2,4- dihidro- 3H-1,2,4- triazolin- 3-tiyon -5-il) fenil] tiyoüre (Va)

N-allil-N' -[4-(4-metil-2,4-dihidro-3H- 1,2,4-triazolin-3-tiyon-5-il) fenil] tiyoüre (Vb)

N-fenil-N' -[4-(4-metil -2,4-dihidro- 3H- 1,2,4-triazolin- 3-tiyon-5 il) fenil] tiyoüre (Vc)

N-(p.bromofenil)- N' -[4-[2-(p.bromofenilaminotiyokarbonil) -4-metil-2,4dihidro-3H- 1,2,4- triazolin- 3-tiyon-5-il] fenil] tiyoüre (Vd)

N-metil-N' -[4-(4-fenil-2,4- dihidro-3H- 1,2,4-triazolin- 3-tiyon-5-il) fenil] tiyoüre (Vf)

N-allil- N'-[4-(4-fenil-2,4- dihidro-3H- 1,2,4- triazolin- 3-tiyon-5-il) fenil] tiyoüre (Vg)

N-sikloheksil-N'-[4-(4-fenil-2,4 -dihidro-3H-1,2,4-triazolin- 3-tiyon-5-il) fenil] tiyoüre (Vh)

N-fenil -N'-[4-fenil-2,4-dihidro- 3H-1,2,4-triazolin- 3-tiyon-5-il) fenil] tiyoüre (Vi)

N-(p.klorofenil) -N'-[4-(4-fenil- 2,4-dihidro- 3H- 1,2,4-triazolin-3-tiyon-5-il) fenil] tiyoüre (Vj)

Elde edilen bileşiklerin yapılarını aydınlatmada UV, IR ve kütle spektrometrisi metodları kullanıldı. Kütle spektrumunda moleküler iyon piki vermeyen bileşiklerin (Vc,d,i,j) yapıları elementel analizle kanıtlanmıştır.

S U M M A R Y

Studies on some thiourea derivatives obtained from 1,2,4-triazoline-3-thiones

In this study, 1-[4-(benzoylamino) benzoyl]-4-methylthiosemicarbazide (3a) and 1-[4-(benzoylamino) benzoyl]-4-phenyl-thiosemicarbazide (3b) were obtained by the addition of methyl or phenylisothiocyanates to 4-(benzoylamino) benzoyl hydrazine; then 5-(4-aminophenyl)-4-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazolin-3-thione (4a) and 5-(4-aminophenyl)-4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazolin-3-thione (4b) were gained with the cyclization of 3a or 3b with 2N sodium hydroxide. Finally, 4a and 4b reacted with methyl, ethyl, allyl, cyclohexyl, phenyl, p.chlorophenyl and p.bromophenyl isothiocyanates and the following substances were prepared:

N-methyl-N' -[4-(4-methyl-2,4- dihydro-3H- 1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Va)

N-allyl-N' -[4-(4-methyl-2,4- dihydro-3H- 1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Vb)

N-phenyl-N' - [4-(4-methyl-2,4- dihydro-3H- 1,2,4-triazoline-3-thion-5 -yl) phenyl] thiourea (Vc)

N-(p.bromophenyl)-N' -[4-[2-(p.bromophenylaminothiocarbonyl)-4-methyl-2,4dihydro-3H- 1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl] phenyl] thioruea (Vd).

N-methyl-N'-[4-(4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Ve)

N-ethyl-N'-[4-(4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Vf)

N-allyl-N'-[4-(4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Vg)

N-cyclohexyl-N'-[4-(4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Vh)

N-phenyl-N'-[4-(4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Vi)

N-(p.chlorophenyl)-N'-[4-(4-phenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoline-3-thion-5-yl) phenyl] thiourea (Vj)

UV, IR and mass spectrometric methods were used to elucidate the structures of the substances. Compounds (Vc,d,i,j) which weren't shown molecular ion peak in the mass spectra were confirmed with elementary analysis.

K A Y N A K L A R

- 1- Salkowski,H., Ber., 28,1921 (1895).
- 2- Ritsert,E., Pharmazeutische Chemie und Arzneimittelsynthese, 2. Band, 2.Auflage, 270.
- 3- A.I.Vogel, "Practical Organic Chemistry" Longmans, London (3rd ed., 1959) p.759
- 4- Adams,R., Brown,B.K., Org.Syn., Coll.Vol.1, 309 (1941).
- 5- Methylenfööl, Bl., 4, 338.
- 6- Methylenfööl, ibid., 4, E II, 579.
- 7- Aethylisothiocyanat, ibid., 4, 123.
- 8- Allylsenfööl, ibid., 4, 214.
- 9- Cyclohexylisothiocyanat, ibid., 12, EII, 12.
- 10- Phenylsenfööl, ibid., 12, E II, 247.

- 11- Dains, Brewester, Olander., *Org.Synt.Coll. Vol.I*, 447 (2nd ed., 1941).
- 12- Phenylsenföl, *Bl.*, 12, 443.
- 13- 4-Bromophenylsenföl, *ibid.*, 12, 647.
- 14- 4-Chlorophenylsenföl, *ibid.*, 12, E I, 308.
- 15- 4-Chlorophenylsenföl, *ibid.*, 12, E II, 330.
- 16- Freund,M., *Ber.*, 29, 2483 (1896).
- 17- Ram,V.J., Pandley,H.N., *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 2778 (1974).
- 18- Kubata,S., Uda,M., *ibid.*, 21, 1342 (1973).
- 19- Kubota,S., Uda,M., *ibid.*, 23, 955 (1975).
- 20- Marckwald,W., Bott,A., *Ber.*, 29, 2914 (1896).
- 21- From,E., Soffner,M., Frey,M., *Ann.*, 434, 285 (1923).
- 22- Hoggart,E., *J.Chem.soc.*, 1160 (1949).
- 23- Hoggart,E., *ibid.*, 1163 (1949).
- 24- Kurzer,F., *J.Chem.Soc., (C)*, 1813 (1970).
- 25- Godefroi,E.F., Witte,E., *J.Org.Chem.*, 21, 1163 (1956).
- 26- Pesson,M., Dupin,M.S., Polmans,G., *Bull.Soc.Chim.France*, 1581 (1961).

- 27- Durant,G.J., J.Chem.Soc., (C), 92, (1967).
- 28- Shah,M.H., Mhalsalkar,M.Y., Patki,V.M., Deliwala,C.V., Sheth,U.K., J.Pharm.Sci, 58, 1398 (1969).
- 29- Kröger,C.F., Sattler,W., Beyer,H., Ann., 643, 128 (1961).
- 30- Kubota,S., Uda,M., Ohtsuka,M., Chem.Pharm.Bull., 19, 2331 (1971).
- 31- Ambrogi,V., Bloch,K., Daturi,S., Logemann,W., Parenti,M.A., J.P-harm.Sci., 61, 1483 (1972).
- 32- Mhalsalkar,M.Y., Shah,M.H., Nikam,S.T., Anantanarayanan,K.G., Deliwala,CV., J.Med.Chem., 13,672 (1970).
- 33- Parmar,S.S., Gupta,A.K., Singh,H.H., Gupta,T.K., ibid., 15, 999 (1972).
- 34- Hazzaa,Aly A.B., Labouta, Ibrahim M., Kassem,M. Gabr, Arch.P-harm. Chem., Sci. Ed., 11(2), 43 (1983).
- 35- Ram,Vishnu J., Vidyottama, Dube, Pieters, Luc.A.C., Vlietinck, Arnold J., J.Heterocyclic Chem., 26, 625 (1989).
- 36- Kalyoncuoğlu,N., Yüksek Lisans Tezi, Marmara Ün.v.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (1991).
- 37- Ergenç, N., İlhan,E., Ötük,G., Pharmazie,47, 59 (1992) H.1.
- 38- Mhasalkar,M.Y., Shah,M.H., Pilankar,D.D. Nikam,S.T., Anantanara-yanan,K.G., Deliwala,C.V., J.Med. Chem., 14, 1000 (1971).
- 39- Buu-Hoi, Xuong,D., Nam,H., J.Chem.Soc. (1955), p.1573.

- 40- Doub,L., Richardson,L.M., Herbst,D.R., Black,M.L., Stevenson,O.L., Bombas,L.L., Youmans,G.P., Youmans,A.S., J.Am. Chem.Soc., 80, 2205 (1958).
- 41- Glasser,A.C., Doughty,R.M., J.Pharm.Sci., 51, 1031 (1962).
- 42- Emilsson,H, Selander,H., Acta.Pharm.Suec., 20, 419 (1983).
- 43- Kubota,S., Horie,K., Misra, Hemant,K., Toyooka,K., Uda,M., Shibuya,M., Terada,H., Chem.Pharm.Bull., 33(2), 662 (1985).
- 44- Emilsson,H., Selander,H., Acta.Pharm.Suec., 24, 123 (1987).
- 45- Rollas,S., Büyüktimkin,S., Çevikbaş,A., Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 189 (1991).
- 46- Rollas,S., M.Ü.Fen Bilimleri Dergisi, Sayı 3, 195 (1986).
- 47- Rollas,S., Mar.Üniv.Ecz.Derg., 2(1), 1 (1986).
- 48- Galabov, Angel S., Galabov, Boris S., Neykova, Nadejda A., J.Med.C-hem., 23, 1048 (1980).
- 49- Kubota,S., Uda,M., Chem.Pharm.Bull., 20, 2096 (1972).
- 50- Gillam,A.E., Stern,E.S., Electronic Absorption Spectroscopy, 70, Edward Arnold, London 1962.
- 51- Blackman,A.J., Polya,J.B., J.Chem.Soc., (c), 2403, (1970).
- 52- Mohsen,A., Omar,M.E., Osman,S.A., Pharmazie, 28, H.1, 30 (1973).

- 53- Kreutzberger,A., Schröders,H.H., 305, 907 (1972).
- 54- Blackman,A.J., Bowie,J.H., Aust.J.Chem, 25, 335 (1972).
- 55- Shapiro,R.H., Serum,J.W., Duffield,A.M., J.Org.Chem., 33, 243 (1968).
- 56- Baldwin,M.A., Kirkien,A.M., Loudon A.G., Maccoll,A., Smith,D., J.C-hem.Soc., B, 34 (1968).
- 57- Ueda,T., Takada,A., Takahashi,K., Ueda,F., Chem.Pharm.Bull., 19, 1990 (1971)
- 