

4,5-Diamino-2-Hidrazino-3-Merkapto- 1,2,4-Triazolün
Bazı Aldehit Türevleri ve Schiff Bazlarının Sentezi ve
Enzim Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi

Aslı KOCAALİLER

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Ağustos - 2008

4,5-DİAMİNO-2-HİDRAZİNO-3-MERKAPTO-
1,2,4-TRİAZOLÜN BAZI ALDEHİT TÜREVLERİ VE SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ VE
ENZİM ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Aslı KOCAALİLER

Dumlupınar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

Ağustos-2008

KABUL ve ONAY SAYFASI

Aslı KOCAALİLER'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "4,5-Diamino-2-Hidrazino-3-Merkapto-1,2,4-Triazolün Bazı Aldehit Türevleri Ve Schiff Bazlarının Sentezi Ve Enzim Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

/ /2008

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN (Danışman)

Üye : Doç.Dr. Zeki KARTAL

Üye : Yrd. Doç.Dr. Cengiz YENİKAYA

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../ 2008 gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**4,5-DİAMİNO-2-HİDRAZİNO-3-MERKAPTO-1,2,4-TRİAZOLÜN BAZI ALDEHİT
TÜREVLERİ VE SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ VE ENZİM ÜZERİNE
İNHİBİSYON ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Aslı KOCAALİLER

Kimya, Yüksek Lisans Tezi, 2008

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

ÖZET

1880’li yıllardan günümüze kadar çok sayıda triazol türevi hazırlanarak, biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

Literatürde, molekülde oluşturulan yapısal değişikliklerin biyolojik aktivitede değişkenliğe yol açtığı ve triazol halka sistemini taşıyan bileşiklerin antiviral, antifungal, antiinflamatuvar, antikonvülsan, diüretik, antitüberküler ve plateleti inhibe edici etki gösterdiği belirlenmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik verilerle ve literatürde sentezlenen bazı triazol imin bileşikleri ile uyum içinde olduğu anlaşılmıştır.

Bu çalışmada, 4,5-Diamino- 2-hidrazino- 3-merkapt- 1,2,4-triazol bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşikten yola çıkarak bazı aldehit türevleriyle yeni imin bileşikleri sentezlenmiştir. Bunlar; ‘4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon’, ‘4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-tiyon’, ‘4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon’ ve ‘4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon. Sentezlenen triazol ve imin bileşikleri karakterize edilmiş ve bunların biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Triazol, İmin Bileşiği, Antiviral, Antifungal, Antiinflamatuvar, Antikonvülsan, Diüretik, Antitüberküler ve Plateleti İnhibe Edici Etki.

SOME ALDEHYDE DERIVATIVES OF 4,5-DIAMINO-2-HIDRAZINO-3-MERKAPTO-1,2,4-TRIAZOL AND SYNTHESIS OF THEIR SCHIFF BASES AND INVESTIGATION OF THEIR EFFECTS OF INHIBITION ON ENZYME

Aslı KOCAALİLER

Chemistry Department, M.S. Thesis, 2008

Thesis Supervisor: Assist. Prof. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN

SUMMARY

Many triazole derivates were synthesized and their biological activities were investigated since 1880.

In literature that was reported that, the structural change in the molecule causes change in biological activity and the compounds that holds the triazole ring inhibates the antiviral, antifungal, antiinflamatuvar, antikonvülsan, diüretic, antitüberküler and plateleti. By performing spectroscopic analysis of the compounds, it was found that, all of the synthesized compounds are in accordance with the synthesized triazole imine compounds in literature.

In this study, 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazole compound was synthesized and with some aldehite derivates, new imine compounds were synthesized. These are; '4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-thione', '4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione', '4-amino-5-(4-dimetilamino) benzilamino)- 2H-1,2,4-triazole-3 (4H)-thione' ve '4-amino-(3-benzilamino)-1H-pyrazole-5-(4H)thione. Synthesized triazole and imine compouds were characterized and the biological activities of them were investigated.

Key words: Triazole, Imine Compound, Antiviral, Antifungal, Antiinflamatuvar, Antikonvülsan, Diüretic, Antitüberküler ve Plateleti Inhibate effect.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN'a ve Bölüm Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca deneysel çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Araş. Gör. Necip ATAR'a ve yüksek lisans arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve bana her zaman güvenen çok değerli aileme de saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	İX
SUMMARY	X
TEŞEKKÜR.....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIV
ÇİZELGELER DİZİNİ	XVI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XVII
1. GİRİŞ	1
1.1 Triazoller.....	1
1.1.1 Triazollerin genel yapısı.....	1
1.1.2 Triazollerin önemi	2
1.1.3 Triazoller hakkında genel bilgi.....	5
1.1.4 Triazollerin biyolojik aktivitesi	7
1.2 1,2,4-Triazoller	8
1.2.1 1,2,4-Triazollerin elde edilişi.....	9
1.2.1.1 Amidrazonlardan.....	10
1.2.1.2 Açılhidrazinler ile amidlerden elde edilişi	10
1.2.1.3 Diaçil Hidrazinlerden Elde Edilişi	11
1.2.1.4 1,2,4-Triazollerin Önemli Türevleri ve Özellikleri	11
1.3 İmin Bileşikleri	13
1.3.1 İmin bileşikleri hakkında genel bilgi.....	13
1.3.2 İmin bileşiklerinin kullanım alanları	15
1.3.3 İmin bileşiklerinin biyolojik önemi	16
1.3.4 İmin bileşiklerinin oluşumu.....	19
1.3.5 1,2,4-Triazol türevlerinin imin bileşiklerinin biyolojik aktivitesi	20
2. MATERYAL VE METOD	21
2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler	21
2.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	21
2.3 Saflaştırma	21
2.3.1 Eter	21
2.3.2 Hekzan.....	21
2.3.3 Metanol.....	21
2.3.4 Etanol	22
2.3.5 Tetrahidrofuran.....	22
2.3.6 Kloroform.....	22
2.4 Deneylerde Kullanılan Cihazlar.....	22

İÇİNDEKİLER (Devam)

	<u>Sayfa</u>
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	23
3.1 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazol'ün sentezi	23
3.2 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon sentezi.....	27
3.3 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon sentezi.....	31
3.4 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon sentezi	36
3.5 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon sentezi	41
3.6 Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	48
4. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR DİZİNİ	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol	1
1.2 İmidazol ve 1,2,4-Triazol	2
1.3 İmidazol ve 1,2,4-triazol halkası	2
1.4 5-Amino-1-(β -D-ribofuranozil)imidazol-5-monofosfat (AIR)	3
1.5 3-Aminotriazol ve 5-Aminotriazol	4
1.6 Ribavirin	4
1.7 Pirazol, İmidazol, Triazol	5
1.8 1H-1,2,4-Triazol (2)	5
1.9 1,2,4-Triazol halkası (2) oluşum reaksiyonu	6
1.10 (1,2,4-Triazol) (2) oluşum reaksiyonu	6
1.11 1,2,4-Triazol (2) tautomerisi	9
1.12 NMR ile bulunan deneysel tautomerizm (1,2,4-Triazol'ün)	9
1.13 3-Hidroksimetil-1,2,4-Triazol (12)	9
1.14 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol (13)	10
1.15 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol (15)	10
1.16 1,2,4-Triazol (2)	11
1.17 1,2,4-Triazol türevi (11)	11
1.18 3,5-Dimetil-1,2,4-Triazol (16)	12
1.19 Urazol (17)	12
1.20 1,2,4-Tribrom-1,2,4-Triazol (18)	12
1.21 Beyton (19)	13
1.22 Aminoasitlerden meydana gelen iminler	14
1.23 Süstitüe aromatik aminlerden türeyen iminler	14
1.24 Diaminlerden Türeyen İminler (Salen) (20)	15
1.25 İmin bileşiklerinin tautomerizmi	15
1.26 Transaminasyon	16
1.27 Transaminasyon reaksiyonu	17
1.28 Pridoksal (B ₆ Vitamini)	17
1.29 Aminoasit-keto asit dönüşümü (P= Fosfat atomu)	18
1.30 Alanin aminoasitinin oluşması	18
1.31 İmin bileşiklerinin oluşumu	19

ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.32 3,4,5-Trialkil-1,2,4-triazol (11).....	20
3.1 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazol'nin IR spektrumu.....	24
3.2 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazol'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	25
3.3 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazol'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	26
3.4 2,4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon'nin IR spektrumu.....	28
3.5 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	29
3.6 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	30
3.7 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin IR Spektrumu.....	33
3.8 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	34
3.9 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	35
3.10 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin IR Spektrumu.....	38
3.11 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	39
3.12 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	40
3.13 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin IR Spektrumu.....	43
3.14 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	44
3.15 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	45
3.16 Hidrat az aktivitesi üzerine 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazol'nin inhibisyon etkisi sonuçları.....	48
3.17 Esteraz aktivitesi üzerine 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ve 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin inhibisyon etkisi sonuçları.....	49
3.18 Hidrat az aktivitesi üzerine 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ve 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin inhibisyon etkisi sonuçları.....	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 Pirazol (9), İmidazol (3), Triazol'ün (10) pKa değerleri.....	5
3.1 C ₂ N ₅ H ₅ S'nin farklı çözücülerdeki Rf Değerleri.....	23
3.2 C ₁₂ H ₁₆ N ₅ O ₂ S'nin farklı çözücülerdeki Rf değerleri.....	27
3.3 C ₁₁ H ₁₄ N ₆ S'nin farklı Çözücülerdeki Rf Değerleri	31
3.4 C ₁₂ H ₉ N ₅ OS'nin farklı Çözücülerdeki Rf Değerleri.....	36
3.5 C ₁₀ H ₁₀ N ₅ S'nin farklı Çözücülerdeki Rf Değerleri	41
3.6 Sentezlenen bileşiklerin FT-IR bantları (cm ⁻¹).....	46
3.7 Sentezlenen bileşiklerin ¹ H-NMR bantları (ppm).....	47
3.8 Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR bantları (ppm).....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
cm ⁻¹	Dalga Sayısı
G	Gram
L	Litre
N	Normalite
Nm	Nanometre
°C	Derece Santigrat
Ph	Fenil
Ppm	Milyonda bir kısım
R	Alkil Grubu
A	Alfa
B	Beta
Γ	Gama
Δ	Sigma

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
¹³ C-NMR	Karbon-Nükleer Manyetik Rezonans
¹ H-NMR	Proton-Nükleer Manyetik Rezonans
b.n.	Bozunma noktası
DMF	Dimetil Formamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
e.n.	Erime Noktası
IR	Infrared Spektrumu
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
THF	Tetrahidrofur

1. GİRİŞ

1.1 Triazoller

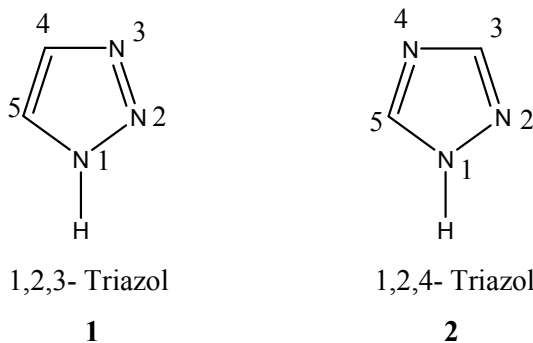
Triazoller 1880’li yıllarda Bladin[1] ve Andreocci[2] tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze dek yoğun bir şekilde devam etmiştir.

Triazoller, başta tautomerik özellikleri olmak üzere, değişik süstitüentlerin yapısı üzerinde yerleştirilmesine uygun kimyasal aktiflikleri ile işlek bir konuyu oluşturmaktadırlar.

Konuyla ilgili olarak Potts[3] tarafından 1961 yılında bir “Derleme”, Temple[4] tarafından da 1981 yılında “Triazols” adlı kitap yayınlanmıştır.

1.1.1 Triazollerin genel yapısı

Beşli halkada üç azot atomu içeren bileşiklere ‘Triazoller’ adı verilir. Beşli halkada üç azot atomu içeren, yani pirrolün diazo türevi olan bu bileşikler halkadaki azot atomlarının birbirine karşı durumuna göre 1,2,3-triazol (vic-triazol) (**1**) ve 1,2,4-triazol (sim-triazol) (**2**) olmak üzere birbiri ile izomer iki triazol halkası vardır[5]. Triazoller H. Von Pechmann tarafından osazonlardan elde edilmiştir ve osotriazones veya osotriazols olarak adlandırılmıştır[6].



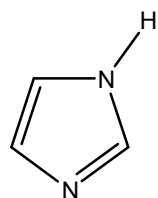
Şekil 1.1 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-Triazol

Her ikisi de aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik durumu pirrol’deki azot atomunun elektronik durumunun aynıdır. Diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir[7]. Triazoller, diazollerden daha zayıf bazik özellik gösteren bileşiklerdir[8].

1.1.2 Triazollerin önemi

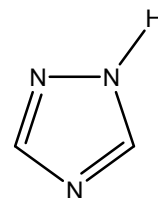
Literatürde triazol türevleriyle yapılan çalışmalarda antimikrobiyal[9], virostatik[10], sitostatik[11], antiinflamatuvar[12], analjezik[13], antikalzunvan[14], merkezi sinir sistemi depresanı[15], antihistaminik[16], hipotansif[17], diüretik[18], herbisit[19], antihelmintik[20], antifungal[21], pestisit[22], ve insektisit[23] etkili bileşiklere ulaşılmıştır. Bohm ve Karow[24], farmakolojik etki verebilen triazol türevleri üzerinde yapılan araştırmaları bir “Derleme” de toplamıştır.

Triazol çekirdeği içeren herhangi bir doğal bileşiğe rastlanamamıştır. Ancak triazol yapısı, pek çok bileşiğin yapısında yer alan ve bazı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan maddelerin (Histamin, Histedin, B₁₂ vitamini) yapısında bulunan imidazol’ün (**3**) bir izosteri sayılabilir.



İmidazol

3

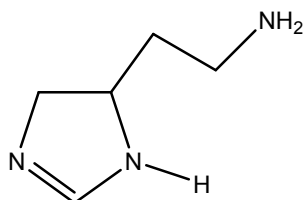


1,2,4-Triazol

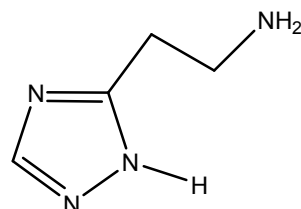
2

Şekil 1.2 İmidazol ve 1,2,4-Triazol

Buna en çarpıcı örnek, histamindeki imidazol halkası (**4**) yerine biyoizoster olarak triazol çekirdeğinin getirilmesiyle elde edilen bileşikte de histamine benzer etkilerin elde edilebilmesidir[25].



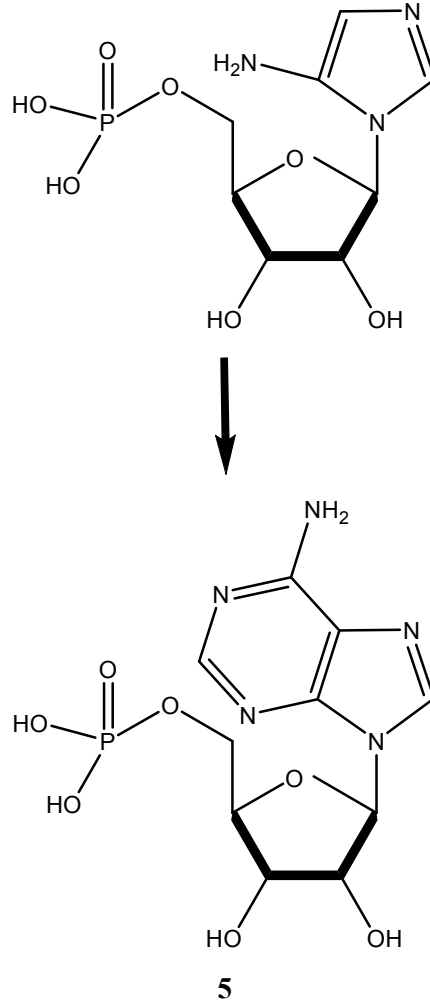
4



5

Şekil 1.3 İmidazol ve 1,2,4-triazol halkası

Pek çok bitkisel veya hayvansal canlı sistemde, 5-amino-1-(β -D-ribofuranozil)imidazol-5-monofosfat (AIR) (**5**), purin ribonükleotidlerinin biyosentezinde bir ara üründür[22].



Şekil 1.4 5-Amino-1-(β -D-ribofuranozil)imidazol-5-monofosfat (AIR)

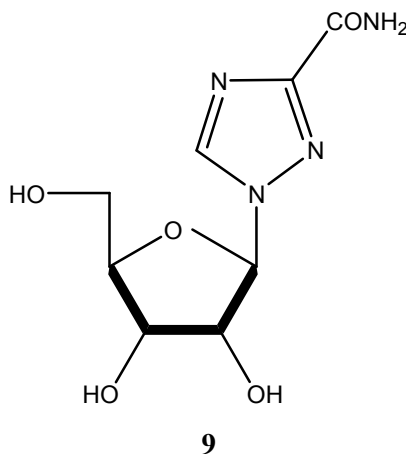
3-Aminotriazol, AIR'ın (**7**) yapısında yer alan 5-aminoimidazol'ün (**6**) bir biyoizosteri olarak düşünülürse, biyolojik olaylar sırasında bir antimetabolit olarak davranması beklenebilir.



Şekil 1.5 3-Aminotriazol ve 5-Aminotriazol

3–Aminotriazol’ün (6) kendisinin ve türevlerinin antiviral, sitostatik, herbisit, insektisit ve pestisit etkileri vermesi bu antimetabolit etkiye bağlanabilir.

Triazol çekirdeğinin aynı zamanda pirimidin nükleotidlerinde pirimidine izosterik açıdan analog olarak düşünülmesi ile pek çok antimetabolit aktiviteli bileşiğe ulaşılmıştır. Bunlardan Ribavirin (8), önemli bir antiviral ajan olarak tedaviye sokulmuştur.

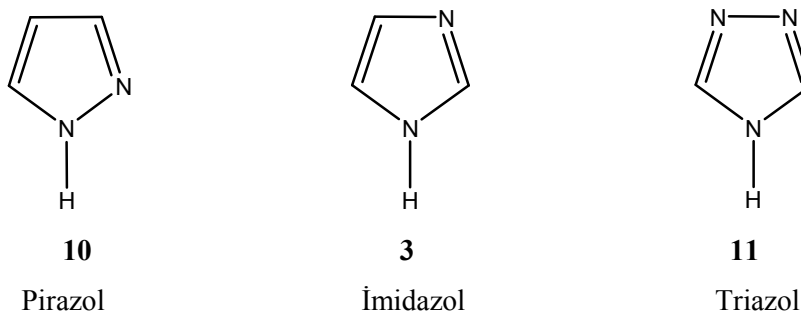


Şekil 1.6 Ribavirin

Yukarıda belirtilenlerin yanında bazı aminotriazol türevlerinin fungusit[21], insektisit[23], herbisit[19] ve pestisit[22] özellikler göstermeleri, özellikle 3-aminotriazol’ün(6). ‘Amizol’ adı altında herbisit olarak kullanılmış olması, yapılan çalışmaların konusunun belirlenmesinde önemli ipuçları sağlarlar.

1.1.3 Triazoller hakkında genel bilgi

Triazol (10), Pirazol (9) ve imidazolle (3) kıyaslandığında, ilave bir azot atomunun etkisi ile daha zayıf bir baz yani daha asitik özellik gösterir (Çizelge 1.1). pKa değerleri literatürden[27] alınmıştır.

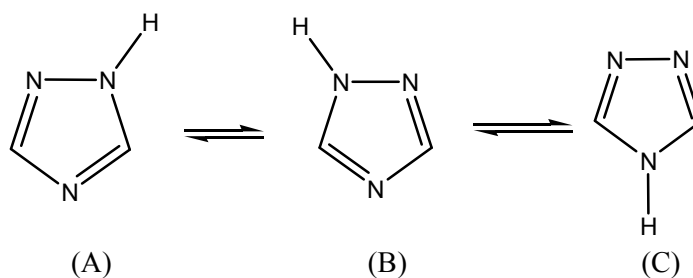


Şekil 1.7 Pirazol, İmidazol, Triazol

Çizelge 1.1 Pirazol (9), İmidazol (3), Triazol'ün (10) pKa değerleri

	Pirazol	İmidazol	Triazol
pKa ₁	2,5	6,95	2,2
pKa ₂	14,2	14,2	10,3

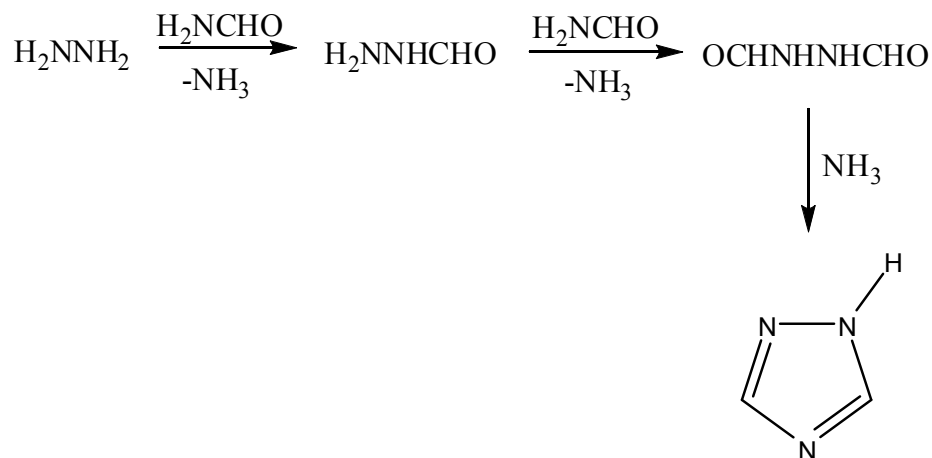
Triazol (10) pirazol (9) ve imidazol (3) gibi rezonans bir yapıya sahiptir.



Şekil 1.8 1H-1,2,4-Triazol (2)

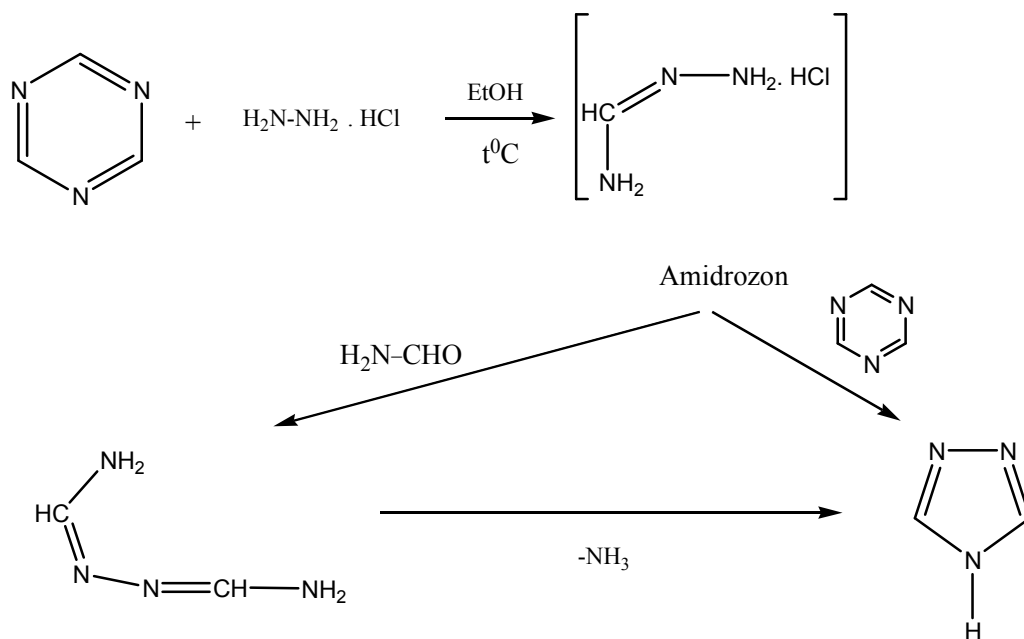
A ve B rezonansları gerçekte ekivalandırılır. Kinetik ve mekanistik olarak yapılan NMR çalışmalarında C tautomerlerinin bulunmadığı, hidrojen atomunun komşu iki azottan, birinin üzerinde bulunduğu gösterilmiştir[28].

Triazol halkası üzerinde çalışmalar, 1885'de Bladin ve Pelizzari'nin hidrazin ve formamidi reaksiyona sokarak ana halkayı sentezlemeleriyle başlar[1].



Şekil 1.9 1,2,4-Triazol halkası (**2**) oluşum reaksiyonu

Bu reaksiyonda, verimin düşük ve değişken olması nedeniyle 1,2,4-triazol (**2**) yapısının sentezi için farklı yöntemler denenmiştir. Sonraki yıllarda, hidrazin sülfat ile formamid reaksiyona sokularak verim %53'e kadar yükseltilmiştir[34]. Grundman ve Ratz[30], triazin ve hidrazin hidroklorürün reaksiyonu ile %95 verimle 1,2,4-triazol (**2**) elde ettiklerini bildirmektedirler. Bu reaksiyonda iki ayrı yöntem kullanılmıştır. İlkinde, oluşan ara ürün (amidrazon) bir mol s-triazin ile muamele edilerek direkt olarak s-triazol elde edilmiş; ikincisinde ise amidrazonun formamid ile reaksiyonu sonucunda oluşan üründen bir mol amonyağın uzaklaşmasıyla 1,2,4-triazol (**2**) yapısı kazanmıştır.



Şekil 1.10 (1,2,4-Triazol) (**2**) oluşum reaksiyonu

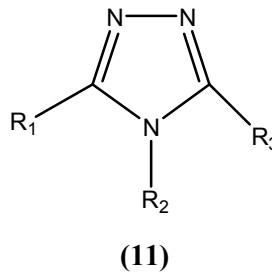
1.1.4 Triazollerin biyolojik aktivitesi

Triazoller başlıca fungusid ve herbisid olarak kullanılan ve ekonomik olarak önemli olan tarımsal kimyasallardandır[36, 37, 38]. Triadimefon ve triadimenolün, memelilerin merkezi sinir sistemleri (MSS) üzerinde biyolojik aktivitesi bulunduğundan sonra diğer triazollerin de benzer özellikleri gösterebileceği düşünülerek çalışmalar bu yöne kaydırılmıştır. O nedenle tarım kimyasalı olarak kullanımları bir ölçüde azalmıştır[39, 40].

1,2,4-triazol (**2**) bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerinin yanı sıra antiviral, antiinflamatuvar, antitüberküloz ve antitümör antikonvüsan[41], diüretik[42], antitüberküler[43] ve platelet agregasyonunu inhibe edici[44] etkileri olduğu bilinmektedir. Triazol halkasının süstitüsüyonu ile biyolojik aktivitesi modifiye edilir. Amin, tiyon ve alkil süstitüe triazoller antiülser ve kan basıncını düşürücü aktiviteler gözlenmiştir[45].

1,2,4-Triazol (**2**) halka sisteminin değişik halka sistemleri ile kondanse edildiği türevlerde de antiinflamatuvar[46, 47], antihelmintik[42], herbisit[48], sedatif ve kas gevşetici[14, 49] etkiler gözlenmiştir.

1,2,4-Triazoller (**2**) tütünde haşarat kontrolü olarak kullanılmaktadır. Bu tür bileşikler (I, R₁=SH, SMeNH₂, H, Me; R₂=H, NH₂; R₃=NH₂) yeni haşaratın oluşmasını %98 oranında azaltmıştır[58].



4-aril-3-(2-hidroksi-3,5-dibromofenil)-5-(4-aril allopanoil metil tiyo)-1,2,4- triazol bileşiklerinin fare karaciğeri ve beyindeki mono amin oksidaz enzimlerini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bileşik grubu üzerinde yapılan çalışmalar enzim inhibisyon aktivitesinin yapıya katılan süstitüentlerin pozisyonundan etkilendiği, 1,2,4- triazol yapısının inhibisyon arttırdığı ortaya çıkarılmıştır.

3-amino-1,2,4-triazol (**6**)[61] bileşiği ve türevleri bir çok biyolojik ve fizyolojik etki gösterdiğinden geniş bir kullanım alanına sahiptirler.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 3-amino-1,2,4-triazol (**6**)[61] bileşiğinin hücrelere zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir[62]. Ayrıca, fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 6 ay süresince farelerin içme suyuna belirli bir oranda amitrol ilave edilmiş ve bu süre sonunda farelerin karaciğerinde kanserli hücrelerin varlığı saptanmıştır[63].

Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada farelere amitrol verilmiş ve karaciğerdeki sonuçları gözlenerek yüksek dozajda uygulanması durumunda tüm inter ve intrabular sistemlerin etkilendiği bildirilmiştir[64].

Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 3-aminotriazolün kolesterol biyosentezine ve safra asidine etkisi *invivo* olarak incelenmiştir[65]. Sonuç olarak 3-amino-1,2,4-triazolün[61] farelere verilmesiyle safra asiti miktarının %70'e düştüğü fakat karaciğerde değişmediği gözlenmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada safradaki kolesterol miktarının yaklaşık %80'e kadar önemli bir düşüş gösterdiği, fakat karaciğerdeki ve serumdaki miktarının önemli oranda değişmediği gözlenmiştir.

Son yıllarda yapılan iki ayrı çalışmadan birinde, amitrolün[61] H₂O₂ varlığında laktoperoksidazlara inhibitör olarak etki ettiği[68], diğerinde ise 3-amino-1,2,4-triazol (**6**)[61] bileşiğinin beyindeki katalaz aktivitesini önlediği bildirilmiştir[69].

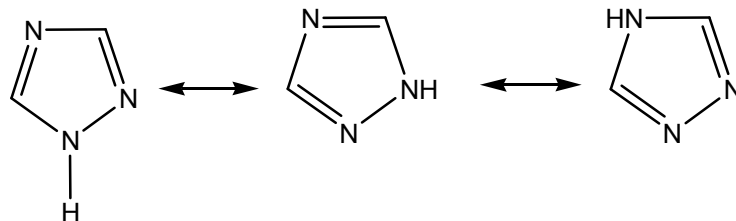
Yapılan çalışmalar sonucunda 1,2,4-triazol (**2**) halkası ihtiva eden bileşiklerin önemli derecede biyolojik aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkmıştır[69].

1.2 1,2,4-Triazoller

1,2,4-triazol (**2**) türevlerinin antibakteriyel, antitümör, antikanser, antihelmintik etkileri yanında herbisit, insektisit ve fungusit etkileri de bilinmektedir. Metal komplekslerinin, imin bileşiklerinin ve imin bileşiklerinin bazı metal komplekslerinin de antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri rapor edilmiştir [30,33].

Simetrik triazol olarak da bilinen 1,2,4-triazol (**2**) renksiz, kokusuz, kristal bir bileşiktir. 120 °C'de erir ve 260 °C'de kaynayan zayıf bazdır. $pK_a=2.2-3.0$, aynı zamanda zayıf asittir. $pK_a=10.04-10.26$.

1,2,4-Triazoller (**2**), aromatik özelliklerinden, dolayı bazlıklarında ve stabilliklerinde 1,2,3-triazollere (**1**) benzerler. Oksitleyiciler sadece yan zinciri oksitler, halkayı parçalayamazlar. Azot atomundaki hidrojen metaller ile yer değiştirir. 1,2,4-Triazol (**2**) halkası için aşağıdaki tautomer şekilleri gösterilebilir[8].



Şekil 1.11 1,2,4-Triazol (2) tautomerisi

1,2,4-triazoller (2) genellikle tautomerik karışım halinde (1H ve 4H izomerleri) bulunur (Şekil1.12). $^1\text{H-NMR}$ çalışmaları düşük sıcaklıklarda ^1H formunu tercih ettiğini göstermiştir[12].



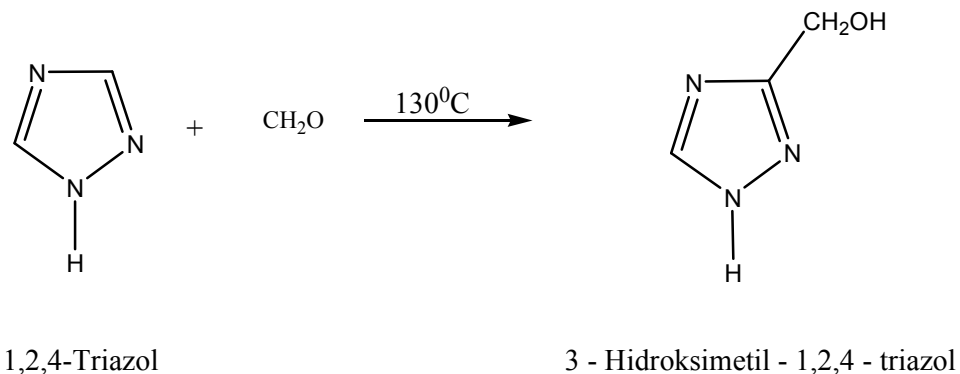
Şekil 1.12 NMR ile bulunan deneysel tautomerizm (1,2,4-Triazol'ün)

1.2.1 1,2,4-Triazollerin elde edilişi

1,2,4-Triazol (2) ve türevlerinin elde edilmesinde aşağıdaki yöntemler uygulanabilir.

1,2,4-Triazoller (2), nitrolama, sülfolama ve Friedel-Crafts alkilendirme ve açillendirmesi gibi asidik koşulları gerektiren elektrofil süstitüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile $130\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 3-hidroksimetil-1,2,4-triazoller (12) oluştururlar[8].

Örneğin;



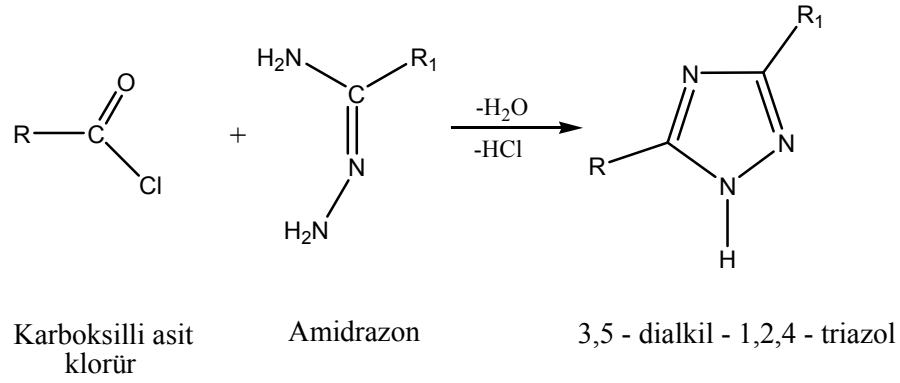
Şekil 1.13 3-Hidroksimetil-1,2,4-Triazol (12)

Triazoller indirgenlere ve KMnO_4 , CrO_3 gibi yükseltgenlere karşı genellikle dayanıklı bileşiklerdir.

1,2,4-Triazol (2) ve türevlerinin elde edilmelerinde de aşağıdaki yöntemler uygulanabilir:

1.2.1.1 Amidrazonlardan

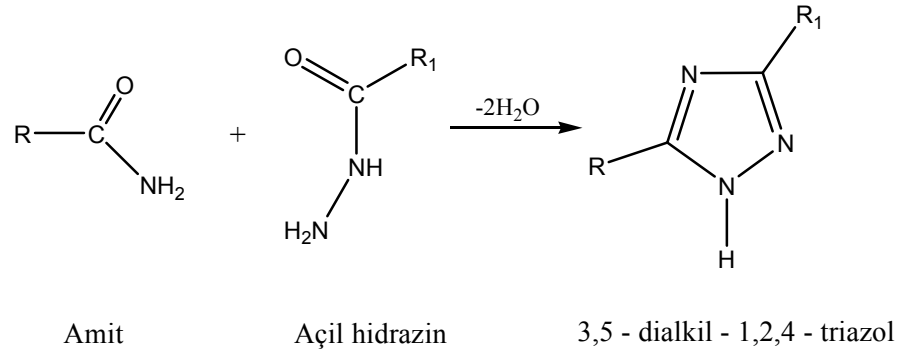
Amidhidrazon (amidrazon)'ların (13) karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller (2) elde edilir [8].



Şekil 1.14 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol (13)

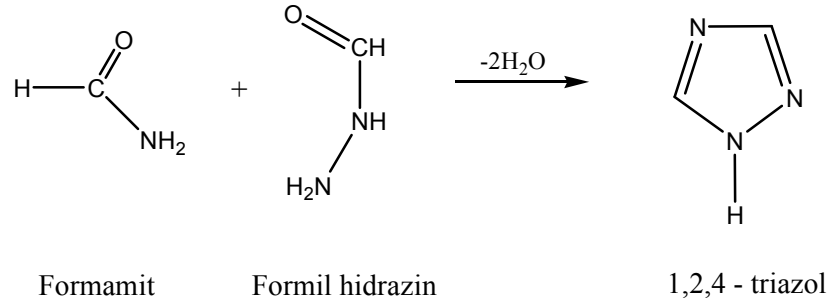
1.2.1.2 Açilhidrazinler ile amidlerden elde edilişi

Açilhidrazinler (14) ile amidlerin ısıtılması bir halka kapanması ve bir 1,2,4-triazol (2) oluşumu ile sonuçlanmaktadır.



Şekil 1.15 3,5-Dialkil-1,2,4-Triazol (15)

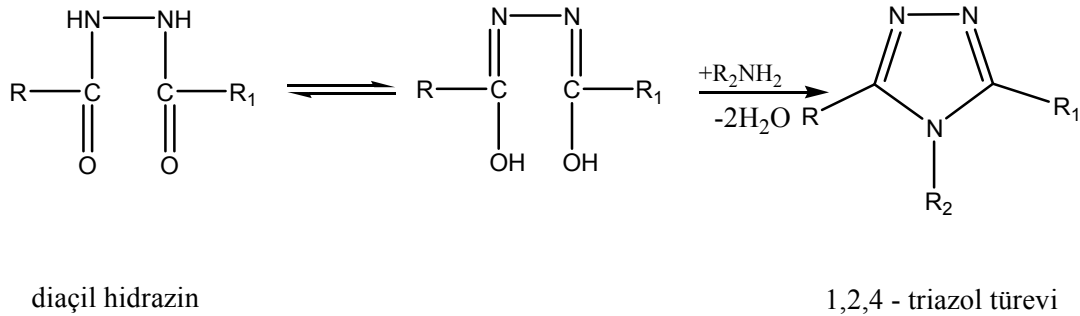
Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamit ($R=H$) ve formil hidrazin ($R_1=H$) kullanılması halinde 1,2,4-triazol (**2**) elde edilir[7-10].



Şekil 1.16 1,2,4-Triazol (**2**)

1.2.1.3 Diaçil Hidrazinlerden Elde Edilişi

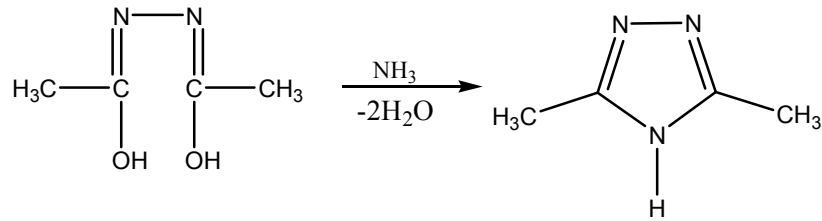
Diaçil hidrazinlerin, primer aminlerle reaksiyonundan 1,2,4-triazol türevleri (**11**) elde edilmektedir[8].



Şekil 1.17 1,2,4-Triazol türevi (**11**)

1.2.1.4 1,2,4-Triazollerin Önemli Türevleri ve Özellikleri

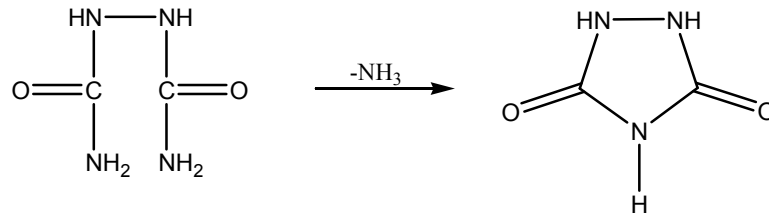
1) Daha önce diaçil hidrazinlerin primer aminlerle reaksiyonundan 1,2,4-triazol türevlerinin (**11**) sentezlenebildiği verilmiştir. İşte bu reaksiyonda da 1° amin yerine NH_3 'de kullanılabilir. Örneğin 1,2-diasetil hidrazin ($R=R_1=CH_3$) ve NH_3 'den 3,5-dimetil-1,2,4-triazol (**16**) elde edilebilir.



3,5 - dimetil - 1,2,4 - triazol

16**Şekil 1.18** 3,5-Dimetil-1,2,4-Triazol (16)

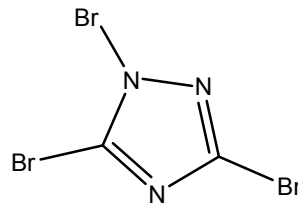
2) 1,2,4-Triazol'ün (2) önemli bir türevi "urazol" dir. Urazol (17), N, N¹-dikarbonil hidrazinden elde edilir[8].



Urazol

17**Şekil 1.19** Urazol (17)

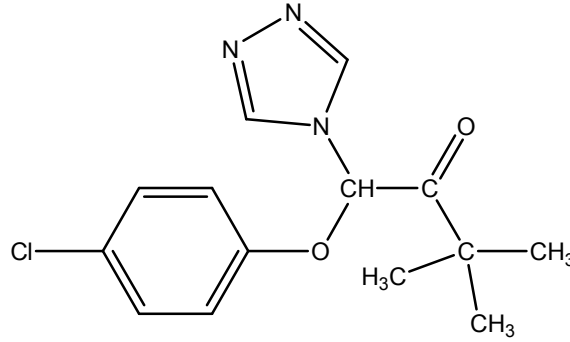
3) Triazollerin kolaylıkla halojenlenirler; Halojenlenmiş ürünlerden N-klor, N-brom ve N-iyot-1,2,4-triazol türevleri ilginçtir. Çünkü N-X kolaylıkla koparılabilir ve yer değiştirme reaksiyonu verebilmektedirler.



1,2,4 - tribrom - 1,2,4 - triazol

18**Şekil 1.20** 1,2,4-Tribrom-1,2,4-Triazol (18)

4) Triazollerin türevlerinden önemli bitki koruyucu özellikte bileşikler, örneğin sis ve dona karşı koruyucu 1-(4-klor-fenoksi-1(t-1,2,4-triazol)-metil-terciyer bütül keton (Beyton) (19) çok etkilidir.



(Beyton)

19

Şekil 1.21 Beyton (19)

1.3 İmin Bileşikleri

1.3.1 İmin bileşikleri hakkında genel bilgi

Aktif karbonil grubu içeren bileşikler ile primer aminlerin kondensasyonu sonucu elde edilen imin bileşikleri ilk defa 1864 yılında U. SCHIFF tarafından sentezlenmiştir[55].

Primer aminlerin aldehit ve ketonlar ile teşkil ettiği eklenme bileşikleri alkali ortamda su ayrılması sonucu imino bileşiklerine dönerler ve bunlara bulucunun adına göre ‘Schiff Bazlar’ı denir[67-69].

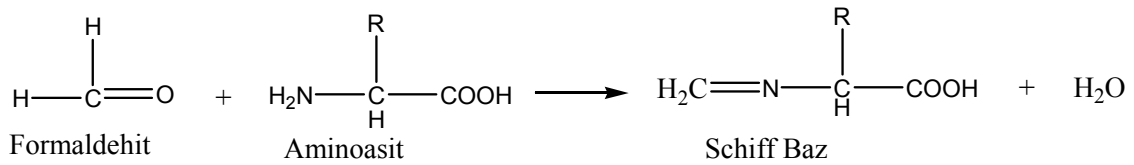
Aldehitler çok kolay bir şekilde primer aminlerle reaksiyon verip imin bileşikleri oluştururken, bu işlem ketonlarda o kadar kolay değildir ve çok sayıda faktöre bağlıdır. Ketonlardan imin bileşiklerini elde edebilmek için; katalizör seçimi, uygun pH aralığı, reaksiyonda oluşacak su ile azeotrop karışım veren bir çözücünün seçilmesi ve uygun reaksiyon sıcaklığı gibi birçok faktör göz önüne alınması gerekmektedir[67-69].

Aromatik aminler ile aldehitlerden oluşan imin bileşikleri alifatik bileşiklerden oluşan ürünlerden daha stabildir ve hidrolize karşı daha dirençlidirler[67-69].

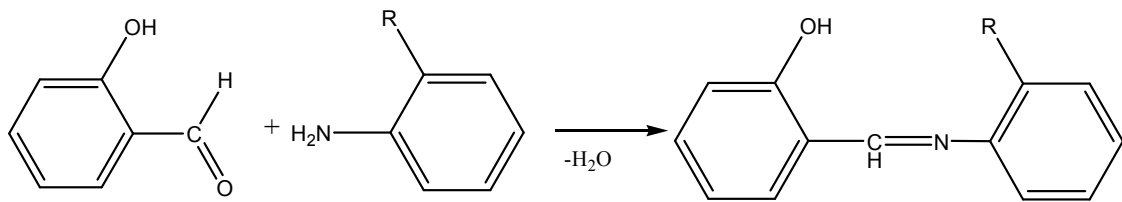
İmin bileşiklerinin oluşumunda en fazla kullanılan karbonil bileşikleri; salisilaldehit, β -diketonlar, fenonlar, pridoksal, o-hidroksi-naftaldehit, piridin-2-aldehit, diasetil piridin, 4-propanoil pirazon, diformil fenol ve pirüvik asittir. Kullanılan amin bileşikleri ise diaminler, aminopirinler, alkil aminler ve amino asitlerdir[61-65].

İmin bileşiklerinin sınıflandırılması türedikleri imin bileşiğine göre yapılabilir. Şüphesiz, birçok sınıflandırma mümkün olmakla birlikte en genel sınıflandırma bu şekilde yapılandır. İmin bileşikleri primer aminlerden, diaminlerden, süstitüe aromatik aminlerden ve aminoasitlerden elde edilebilir. Ayrıca anilinden elde edilenlere aniler, hidrazinlerden meydana gelenlere hidrazon ve azin, hidroksil aminlerden oluşanlara oksimler adı verilir[61-65].

Oksimler sadece hidroksil amin ile okso bileşiklerinden değil, karbonil bileşiklerinin aktif metilen grubunun nitrit asitin N=O grubu ile kondenzasyonu ile de teşekkül ederler[99]. Hem alkalilere hem de asitlere karşı stabildirler. Schiff bazları aminoasitlerin aldehitlerle reaksiyonu sonucu da meydana gelirler[61-65].



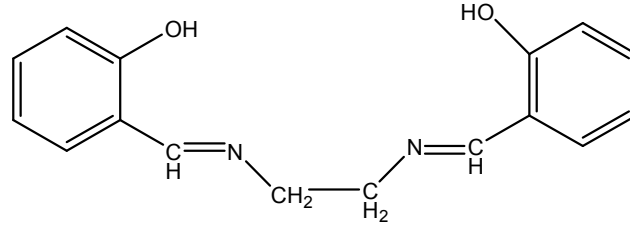
Şekil 1.22 Aminoasitlerden meydana gelen iminler



Şekil 1.23 Süstitüe aromatik aminlerden türeyen iminler

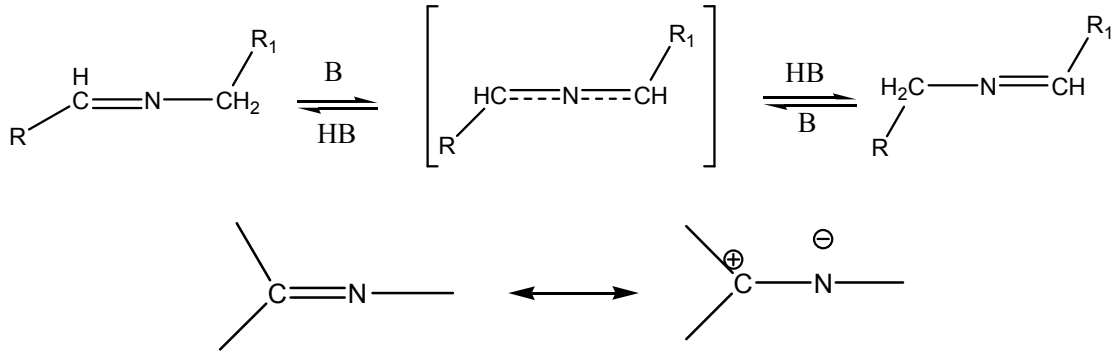
R süstitüenti -OH içeren gruplardan halojenlere, -COOH grubundan azot içeren gruplara kadar geniş bir spektrumda değişebilmektedir. Ayrıca birden fazla süstitüent içeren aromatik aminler de çokca kullanılmaktadır[61-65].

Diaminlerden türeyenler arasında, en popüler schiff bazlarından biri olan N,N'-etilenbis-salisiliden-diimin de (salen) (**20**) yer alır. Etilendiaminden türeyen salen'in alifatik poliaminlerden türeyen birçok homolog bileşik sentezlenmiştir[61-65].



Şekil 1.24 Diaminlerden Türeyen İminler (Salen) (20)

Karbon-azot çift bağı etrafındaki dönmenin karbon-karbon çift bağına göre kolay olması stereoizomerlerin birbirine dönüşebilmesini sağlar. Bunun nedeni ise; daha elektronegatif olan azotun azometin bağında polarizasyona neden olmasıdır[7, 8].



Şekil 1.25 İmin bileşiklerinin tautomerizmi

Fakat schiff bazlarının stereoizomerlerinin aralarında çok az enerji farkı olması nedeniyle birkaç istisna dışında izole edebilmek mümkün değildir. Eğer azometin grubundaki azot atomunda elektronegatif bir grup var ise (oksimler ve hidrazonlardaki gibi...) elektronegatif grubun azot atomunun negatif yüklerini karbona doğru itmesi, polarizasyonun azalmasına, dolayısıyla kovalent çift bağı karakterinin artmasına neden olur. Azot atomunda elektronegatif bir grubun bulunması bu suretle azometin bağı etrafındaki dönme kolaylığını azaltır ve böyle stereoizomerler izole edilebilirler[7,8].

1.3.2 İmin bileşiklerinin kullanım alanları

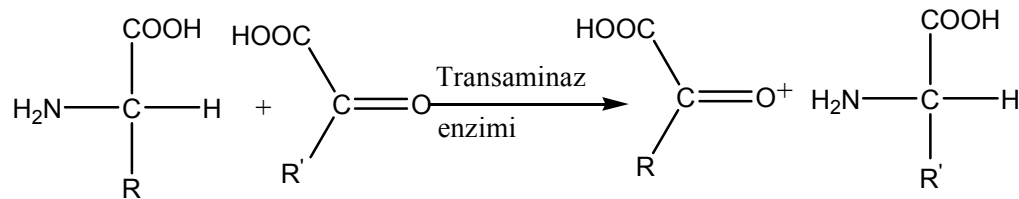
Genelde renksiz, saydam katılar olmasına rağmen bazıları renklidir. Bu özelliklerinden yararlanılarak boya endüstrisinde kullanılabilir (fenilen mavisi ve naftol mavisi gibi). Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça fazla kullanılabilir. Bunun yanında özellikle biyokimya ve analitik kimya açısından da gittikçe artan öneme sahip maddelerdir. Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu, tümör

oluşumunu engelleyici gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon veren spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır. Bunun dışında elektronik gösteri sistemi içinde sıvı kristal olarak, kauçuk sentezinde katalizör olarak da kullanılabilir. Oluşan imin bileşikleri keskin erime noktalarına sahip oldukları için karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metallerle kompleks verebilme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle de metal miktarlarının tayininde de kullanılmaktadır. Ayrıca imin bileşikleri fungusid ve böcek öldürücü ilaçların bileşiminde de bulunabilmektedir[61-65].

Salisilaldehitin etilendiamin ve propilendiamin gibi alkilen diaminlerle kondensasyonu meydana gelen imin bileşikleri benzin içinde kullanılarak metalin korozyonunu önlemek amacıyla kullanılır. Polisiloksan ve PVC'nin stabilizasyonu için disalisililenpropilendiamin kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu imin bileşiğinin nikel şelatının termoplastik reçineler için ışık stabilizatörü olarak kullanılmasının uygun olduğu rapor edilmiştir[61-65].

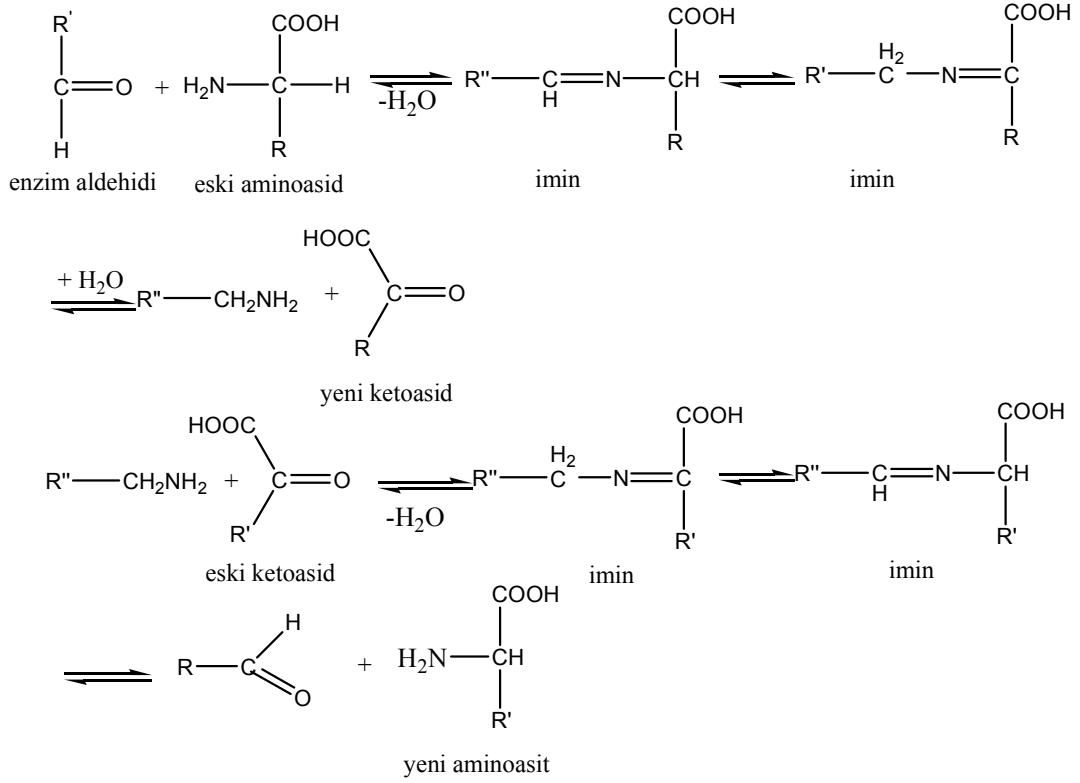
1.3.3 İmin bileşiklerinin biyolojik önemi

İmin bileşiklerinin en ilgi çekici biyolojik aktivitelerinden biri aminoasit biosentezinde oynadıkları roldür. İmin bileşikleri α -aminoasitlerin, $RCH(NH_2)COOH$, biosentezinde önemli ara bileşiklerdir. A-aminoasitler organizmada proteinlerin ara sentezinde kullanılır. Yiyeceklerin yeteri miktarda alınması zorunlu aminoasit içermesi halinde organizmada bazı durumlarda ihtiyaç fazlası bir aminoasiti transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürür. Bu işlemde, ihtiyaç fazlası aminoasitin amino grubu, bir *keto*-asite taşınır[66-69].



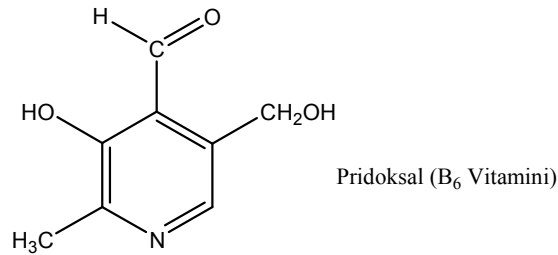
Şekil 1.26 Transaminasyon

Organizma için çok önemli olan bu transaminasyon reaksiyonu bir dizi 'imin ara ürünü' üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir[66-69].



Şekil 1.27 Transaminasyon reaksiyonu

Ayrıca schiff bazı verebilen N-alkil-salisilaldehid yapısı pridoksal (**21**) için önemli özellikleri olan temel moleküllere ışık tutmuştur.

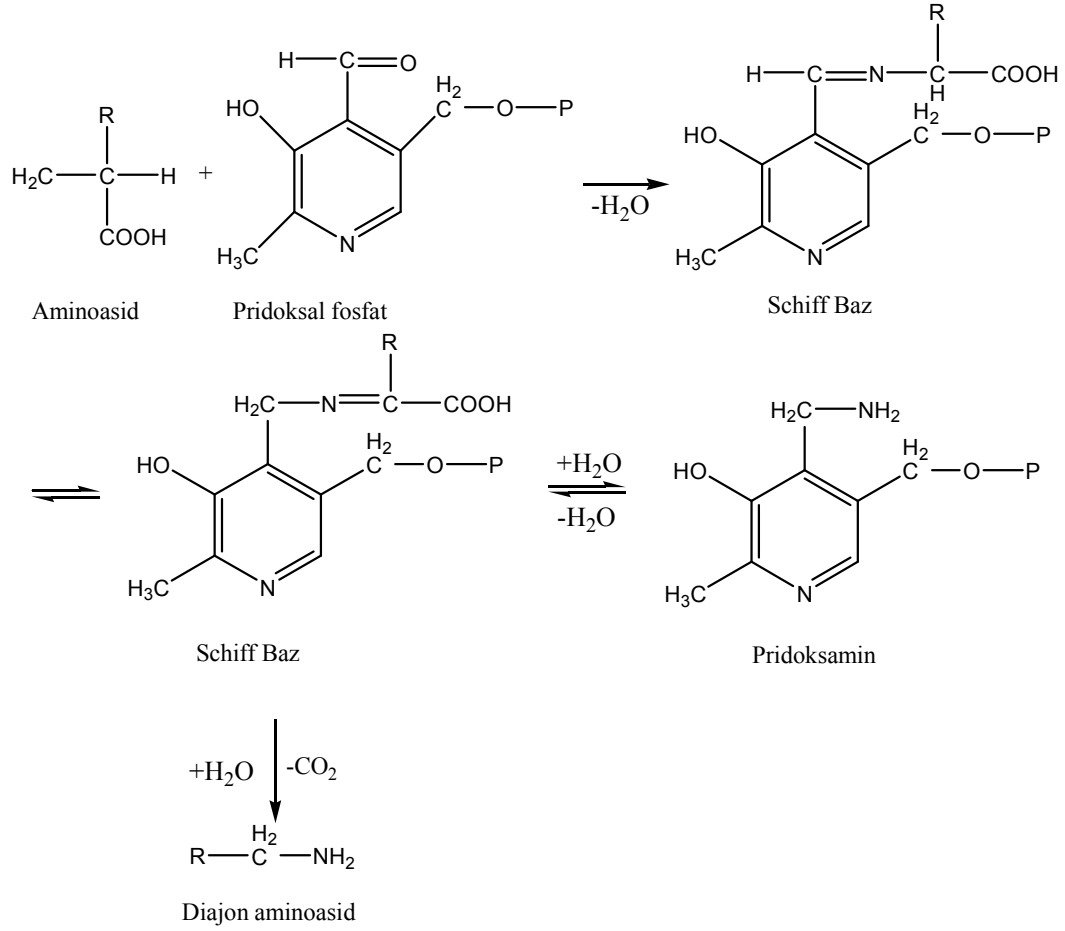


21

Şekil 1.28 Pridoksal (B₆ Vitamini)

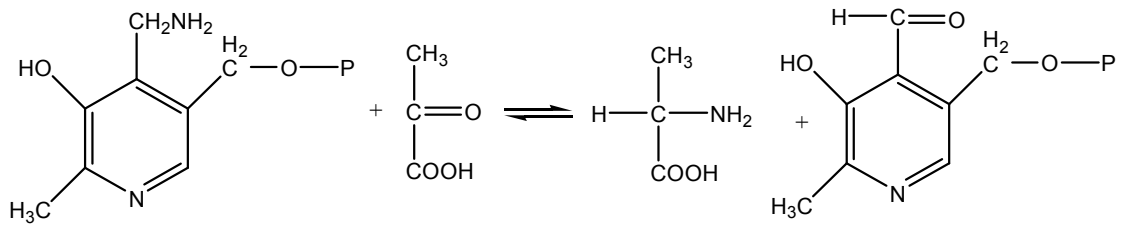
Pridoksal (**21**), fosfat ile birleşerek pridoksal fosfatı oluşturur. Bu pridoksal fosfat aldehid grubu ile enzim içindeki lizin asiti schiff bazı meydana getirir. Ayrıca fosfat grubu da enzimin başka bir yerine bağlanır. Bu şekilde bir enzim sistemine bir aminoasit etki ederek schiff bazı bağını açar ve kendisi bağlanır. Böylece yeni bir schiff bazı oluşur. Oluşan schiff

bazı hidroliz olarak aminoasitlerden bir keto-asit, pridoksal fosfattan pridoksamin (22) oluşturur. Reaksiyon şu şekildedir[66-69].



Şekil 1.29 Aminoasit-keto asit dönüşümü (P= Fosfat atomu)

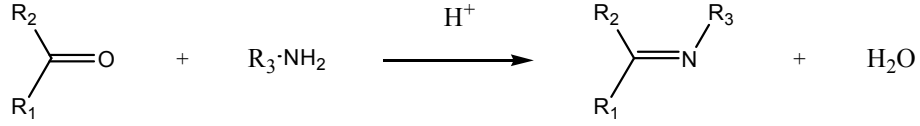
Buna örnek olarak alanin aminoasitinin oluşması verilebilir.



Şekil 1.30 Alanin aminoasitinin oluşması

1.3.4 İmin bileşiklerinin oluşumu

Asit katalizörlüğünde yapılan bir reaksiyon için genel reaksiyon şeması;



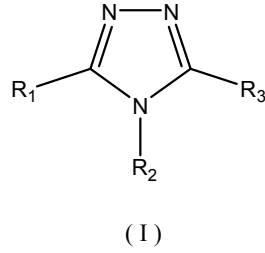
Şekil 1.31 İmin bileşiklerinin oluşumu

şeklinde. Böyle bir reaksiyonun iki ana kademedeki oluştuğu belirlenmiştir. Birinci aşamada primer amin ile Lewis bazı olan karbonil bileşiğinin kondensasyonu ile bir “karbonilamin ara bileşiği” oluşurken, ikinci aşamada; karbonilamin ara ürününün dehidrasyonu sonucunda imin bileşiği oluşmaktadır[67].

Bu mekanizma hidrazonların, semikarbazonların ve oksimlerin oluşum mekanizmalarının benzeridir. Aradaki fark, oksimlerin, hidrazonların ve semikarbazonların aksine imin bileşiklerinin hidrolize yatkın olmalarıdır yani dehidrasyon kademesinin hız belirleyen adım olarak ortaya çıkmasıdır. İmin oluşumu pH'a bağlı bir tepkimedir. Çünkü; mekanizmadaki protonlanmamış serbest aminin karbonil grubuna katılmasında çözelti çok asidik olursa, amin değişimi ihmal edilebilecek kadar azalır. Bu şekilde olduğunda, normalde hızlı bir şekilde gerçekleşen bu katılma yavaşlar ve tepkime dizisinde hız belirleyen basamak haline gelir[67].

Tepkimede dehidrasyon kademesi, amin katılmasının aksine, asit derişiminin artması ile hızlanır. Yani; asitliğin yüksek olması dehidrasyon kademesinin daha hızlı, fakat aminin katılması basamağının daha yavaş yürütmesine neden olur. Buna karşılık asitliğin azalması ile bu olay tersine şekline yürüyecektir. En uygun pH, bu iki aşırı ucun arasındaki 3-4 civarındadır[67].

Uygun pH'ta tepkimenin toplam hızı en yüksek olur. Bu pH'ta aminin bir kısmı protonlanmıştır. Fakat nükleofilik katılma tepkimesini başlatabilmek için yeterli miktarda serbest amin de bulunmaktadır. Bu pH'da yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşebilmesi için gerekli asit vardır [7].



Şekil 1.32 3,4,5-Trialkil-1,2,4-triazol (11)

1,2,4-Türevleri **(2)** azot içeren diğer heterosiklik bileşikler, imidazol **(3)**, kinolin gibi halka yapılarının özelliklerinden dolayı antifouling etki gösterirler.

1.3.5 1,2,4-Triazol türevlerinin imin bileşiklerinin biyolojik aktivitesi

1,2,4-triazollerde **(2)** türeyen imin bileşiklerinde de antibakteriyel ve antifungal etkiler görülür. 1,2,4-triazol **(2)** türevleri ve İzatin'den sentezlenen şif bazları ve Manniç bazlarının biyolojik aktiviteleri test edilmiştir. İzatin (indol 2,3-dion) ve 3-(4-piridil)-4-amino-5-merkaptotriazol-4(H)-1,2,4-triazolün 5-kloro ve 5-bromo türevlerinin reaksiyonundan imin bileşikleri ve bu bileşiklerin formaldehit ve sekonder aminler ile reaksiyonundan N-Manniç bazları sentez edilmiştir. Sentez edilen bu bileşiklerin antimikrobiyal etkileri agar seyreltme metodu ile araştırılmıştır. 27 patojen bakteriye, 8 patojen mantara karşı etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca anti-HIV aktivite göstermişlerdir. Bu bir seri bileşiklerin arasından 1-(piperidinometil)5-bromo-3-[3'-(4''-pidil-'merkaptotriazol-4'-(H)-1',2',4'-triazol-4'-yl] imino izatin en yüksek antimikrobiyal etkiye sahiptir[50-55].

1,2,4-triazollerin imin türevlerinin antitümör etkili oldukları rapor edilmiştir. Antitümör etkisi bulunmayan 3-alkil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol ve 3-alkil-4-alkilamino(arilamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin benzaldehiden elde edilen türevlerinin antitümör etkileri vardır. Ayrıca 3,4-disübsitü-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiklerinin de antikanser etkileri test edilmiş ve olumlu sonuç alınmıştır[50-55].

2. MATERYAL VE METOD

2.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, huniler, erlen mayerler, beherler, mezürler ve kılcal borular, saat camı,
- Soğutucu olarak; tuz(su)-buz banyoları,
- Isıtma için; su banyoları,

2.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Reaktant olarak; Asetil Amino Tiyadiazol, 4,5-diamino-2-hidrazino-3-merkaptol, 1,2,4-triazol, 3,4-Dimetoksi benzaldehit, Salisilaldehit, 4-(Dimetil Amino) benzaldehit, Benzaldehit.
- Çözücü olarak; NaOH çözeltisi, HCl çözeltisi, Amonyak, Su, Etil Alkol, Metanol, Aseton, Etil Asetat, Hekzan, Eter, Kloroform, Tetrahidrofur, Asetik asit.

2.3 Saflaştırma

Deneyleerde kullanılan bütün çözücüler ve diğere kimyasal maddeler aşağıda belirtildiğı şekilde saflaştırılmıştır.

2.3.1 Eter

Eterdeki başlıca safsızlıklar su, etanol ve peroksit olabilir. Bir miktar eteri aynı hacimde %2 KI ve birkaç damla seyreltik HCl ile çalkalanmakla ele geçen karışım nişasta çözeltisi ile bir renk verirse eterde peroksit olduğu anlaşılır. Peroksitleri eterden uzaklaştırmak için 60 gram FeSO₄, 6 ml derişik H₂SO₄ ve 110 ml su ile elde edilen çözeltinin 20 ml'ü 1 litre eter ile çalkalandı. Eter fazı alınıp içerisine susuz CaCl₂ ilave edildi. Daha sonra karışım süzölerek süzölüntünün her bir litresine 3 gram Na preslendi. Atmosfer basıncında destillenip mutlak eter olarak reaksiyonlarda uygun koşullarda kullanıldı.

2.3.2 Hekzan

Yeterince CaCl₂ içinde bir gece bekletildi, süzölüdü ve destile edildikten sonra hazırlanmış metalik Na ilave edilip CaCl₂ tölü ile tanzim edilen kapta toplandı.

2.3.3 Metanol

Metanol, CaO ile birlikte geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra destile edildi. Çok saf metanol elde etmek için geri soğutucu takılı, 2 litrelik dibi yuvarlak bir balona, 5 gram Mg,

0.5 gram I_2 ve 70 ml³ CaO üzerinde destillenmiş metanol konuldu. İyodun rengi gidene kadar kaynatıldı. Sonra CaO üzerinde destillenmiş 900 ml metanol katılarak yarım saat daha kaynatıldı. Atmosfer basıncında destile edildi.

2.3.4 Etanol

4 gram magnezyum metali, 1 gram iyot, 50 ml etil alkol 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Üzerine 50 ml etil alkol daha ilave edildi ve iyodun rengi gidene kadar karıştırıcı yardımıyla kaynatıldı. Sonra üzerine 900 ml etil alkol ilave edildi. Bu ilaveden sonra üç gün geri soğutucu da ısıtıldı. Geri soğutucu da ısıtıldıktan sonra geri soğutucu altında destile edildi (Saflaştırma kullanılan etil alkol $CaCl_2$ ilave edilmiştir).

2.3.5 Tetrahidrofur

1 litre tetrahidrofur içine $MgSO_4$ konup bir gece bekletilir. Sonra süzülüp içine 1.5 gram Na metali konur. İki saat geri soğutucuda ısıtıldıktan sonra 1 gram kuru benzofenon ilave edilir. Renk koyu mavi olana kadar geri soğutucu da ısıtılır. Daha sonra azot altında destillenir.

2.3.6 Kloroform

250 ml kloroform ayırma hunisine konur. Önce 10 ml HCl ile ekstrakte edilip, dört kere su ile yıkanır. Sonra 1 gram $NaHCO_3$ ile ekstrakte edilir ve tekrar dört kere su ile yıkanır. Daha sonra $CaCl_2$ ilave edilir. Bir gün bekletilir ve daha sonra destillenir.

2.4 Deneylerde Kullanılan Cihazlar

- Bruker Avance DPX-400 MHz (1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrometre),
- LECO CHNS 932 (Elementel Analiz Cihazı),
- Bruker Optics Vertex 70 (FT-IR Spektrometre),
- Gallenkamp marka Erime Tayini Cihazı,
- UVP Mineralight UVGL-58 marka UV Lambası (254-366 nm),
- Bibby RE 110 marka Rotary Evaporatör,
- Mido/2/AL marka etüv (0-250 °C),
- DC Alufolien Kieselgel 60 F 254 Merck İTK Levhaları,
- Chiltern Hotplate Manyetik Stirrer HS 31 Marka Manyetik Isıtıcı,
- Millipore Marka Vakum Pompası,
- Biyolojik aktivite,

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkaptto-1,2,4-triazol'ün sentezi

Oda sıcaklığında 10 ml alkol, 5 ml ksilen, 7 ml hidrazin hidrat, 1 gram ($5,55 \times 10^{-3}$ mol) asetil amino tiyodiazol magnetik karıştırıcıda geri soğutucu altında 64 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra evedaratorde tamamen çözücüsü uzaklaştırıldı ve birkaç kez saf suda yıkama işlemi yapıldı. Beyaz renkli katı maddeler oluştu. Katı beyaz renkli maddeler saf suda kristallendirildi. Erime noktası: 231°C pH: 4.5

Çizelge 3.1 $\text{C}_2\text{N}_3\text{H}_5\text{S}$ 'nin farklı çözücülerdeki Rf Değerleri

Bileşik	Hekzan	Hekzan/Etilasetat	Etilasetat
$\text{C}_2\text{N}_3\text{H}_5\text{S}$	0,05	0,59	0,81

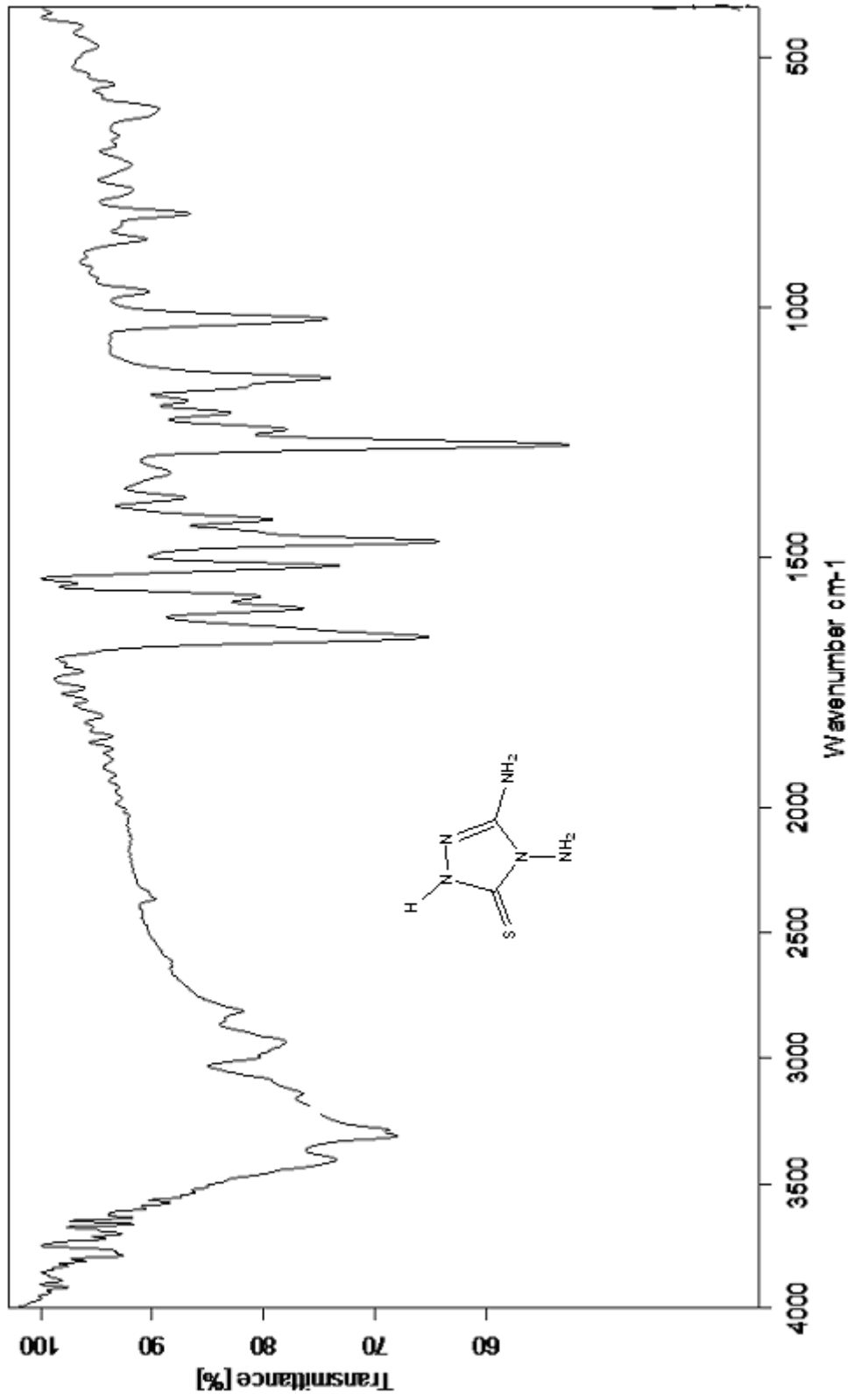
Elde edilen Diamino-2-hidrazino-3-merkaptto-1,2,4-triazol bileşiği elementel analiz, IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

Elementel Analiz (Hesaplanan)	: C,18,31; H, 3.84; N, 53,40; S, 24,45
Elementel Analiz (Bulunan)	: C,18,71; H,2,55; N,51,70; S,24,74

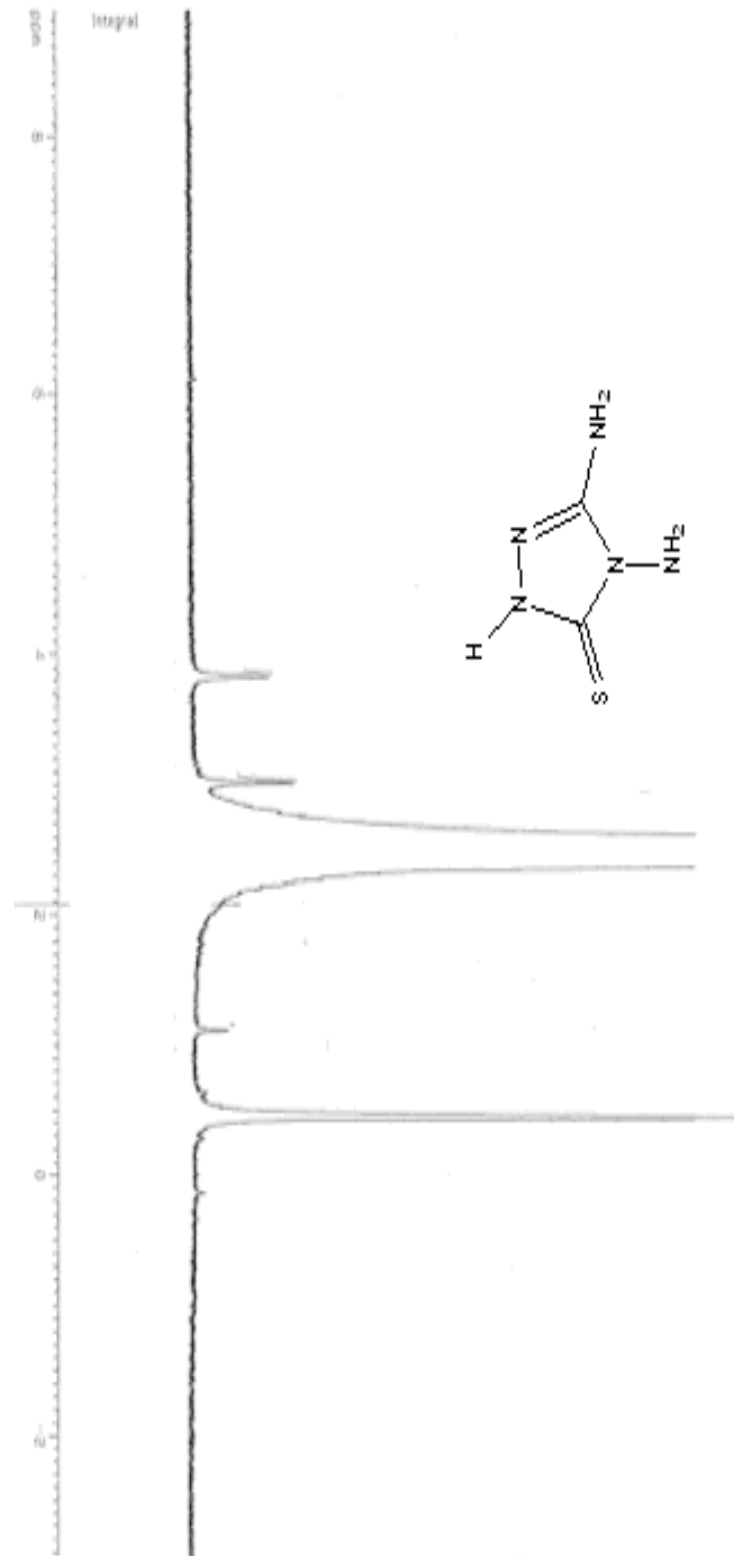
4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkaptto-1,2,4-triazol bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 3.1) incelendiğinde, 3320 cm^{-1} 'de gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 1661 cm^{-1} 'de gözlenen pik N-H ve C=N gerilme titreşimine, 1475 cm^{-1} 'de C=C gerilme titreşimine ve 1248 cm^{-1} N-N gerilme titreşimine aittir.

4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkaptto-1,2,4-triazol bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna (Şekil 3.2) bakıldığında $\delta=5,32\text{ ppm}$ 'de $-\text{NH}_2$ protonunu, $\delta=8.35\text{ ppm}$ 'de $-\text{N-H}$ protonunu, $\delta=6,08\text{ ppm}$ 'de $-\text{N}-\text{NH}_2$ protonunu göstermektedir.

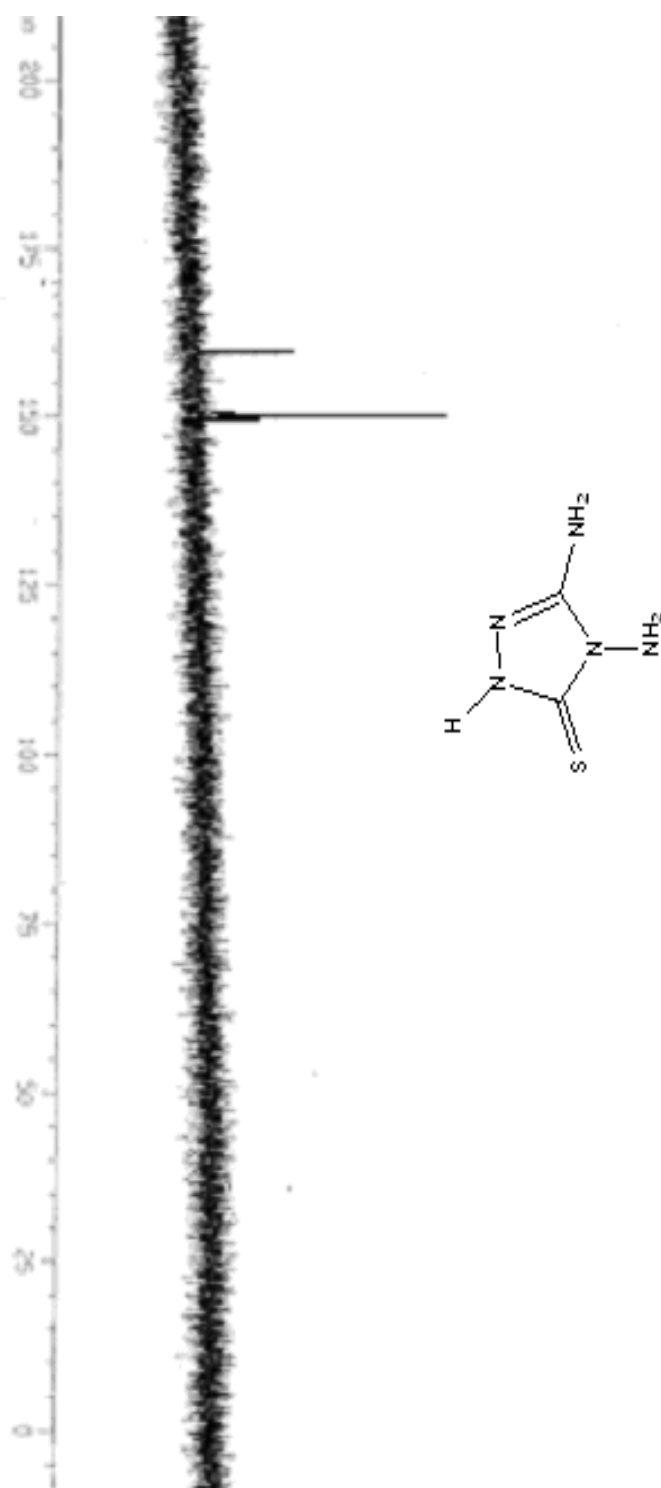
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna (Şekil 3.3) gözlenen değerler çalışma sonucunda elde edilen bileşiği desteklemektedir. Gözlenen 3 sinyal yapı ile uyum içindedir. $\delta=160.56\text{ ppm}$ 'de tiyoamit karbon atomu, $\delta=151.,25\text{ ppm}$ 'de imin karbon atomu gelmiştir. Molekül yapısında bulunan iki karbon atomuda $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda çiftli bağ bölgesinde (120-160 ppm) gözlenen değerler olduğu için aşağıda önerilen bileşiği doğrulamıştır.



Şekil 3.1 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkpto-1,2,4-triazol'nin IR spektrumu

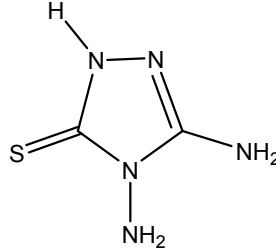


Şekil 3.2 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkpto-1,2,4-triazol' nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.3 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkpto-1,2,4-triazol'nin ^{13}C -NMR spektrumu

Yukarıda elde edilen verilenlerden, sentezlenen maddenin 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkpto-1,2,4-triazol'ün sentezi olduğu anlaşılmıştır.



3.2 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon sentezi

Oda sıcaklığında 0.06 gram (3.6×10^{-4} mol) 3,4-dimetoksi benzaldehit alkolde, 0.05 gram (0.4×10^{-3} mol) 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkpto-1,2,4-triazol saf suda çözüldü ve oluşan iki çözelti birbiri ile karıştırıldı. 2 ml asetik asit ilave edildi. İki gün magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Açık yeşil katı maddeler oluştu ve normal süzme yapıldı. Katı maddeler kurutuldu ve alkolde birkaç kez kristallendirildi. Erime noktası: 252°C , pH:3.4, Verim: %50

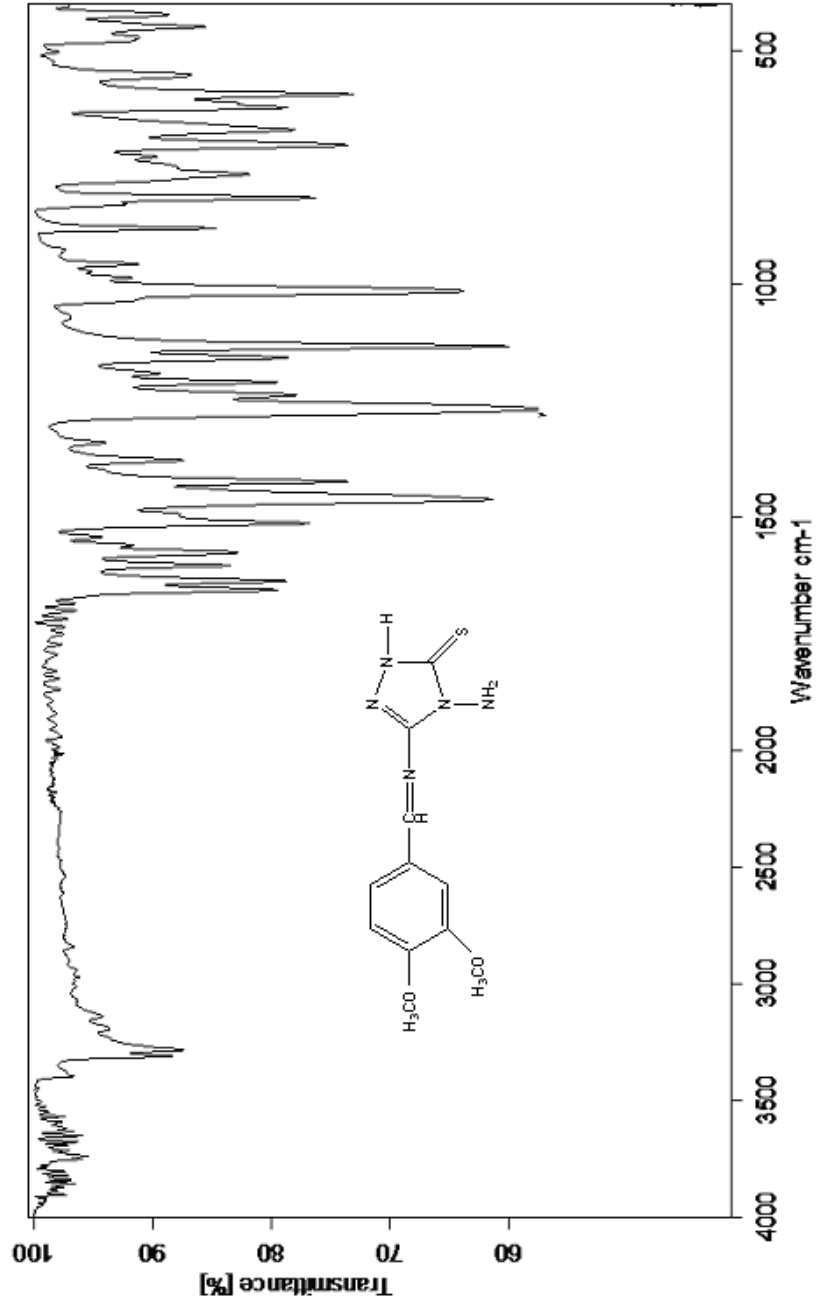
Çizelge 3.2 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 'nin farklı çözücülerdeki Rf değerleri

Bileşik	Hekzan	Hekzan/Etilasetat	Etilasetat
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$	0,063	0,7	0,9

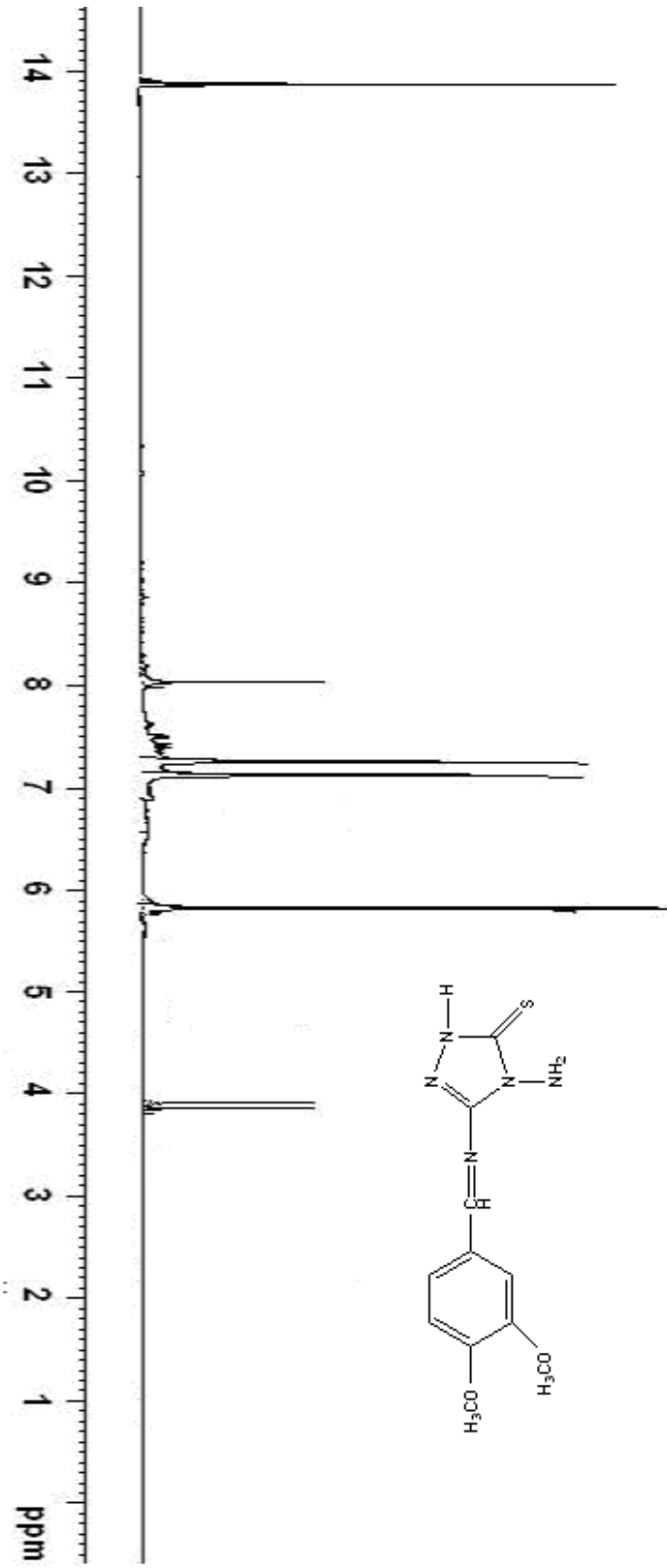
Elde edilen 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiği IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarıyla aydınlatılmıştır. 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 3.4) incelendiğinde 3281 cm^{-1} gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3137 cm^{-1} gözlenen pik C-H gerilme titreşimine, 1654 cm^{-1} gözlenen pik C=N gerilme titreşimine, 1461 cm^{-1} gözlenen pik C=C gerilme titreşimine, 1377 cm^{-1} gözlenen pik C-N gerilme titreşimine, 1268 cm^{-1} gözlenen pik N-N gerilme titreşimine, 1237 cm^{-1} gözlenen pik C-O gerilme titreşimine ve 1132 cm^{-1} gözlenen pik C=S gerilme titreşimine aittir.

Bu bileşiğin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna (Şekil 3.5) bakıldığında $\delta=3.80\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller metoksi protonlarını, $\delta=5.82\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller -N-NH₂ protonlarını, $\delta=6.1-7.2\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarını ve $\delta=13.80\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise aromatik halkaya bağlı -N-H protonununa aittir.

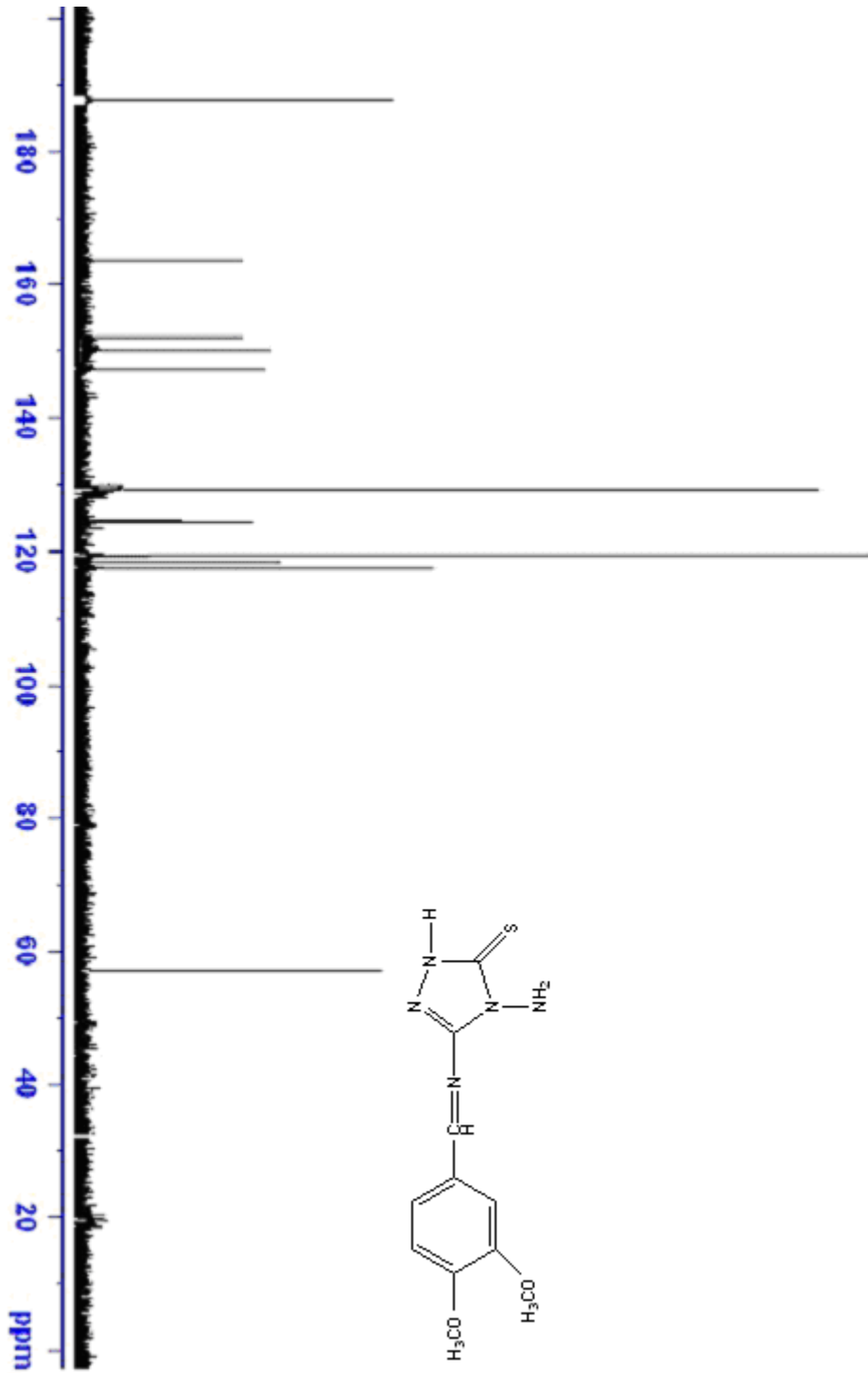
^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.6) incelendiğinde; $\delta=58$ ppm'de $-\text{OCH}_3$ karbon atomunu, $\delta=118-153$ ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına $\delta=163$ ppm'de imin karbonuna ve $\delta=187$ ppm'de gözlenen sinyal ise $-\text{C}=\text{S}$ - karbonuna aittir.



Şekil 3.4 2,4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon'nin IR spektrumu

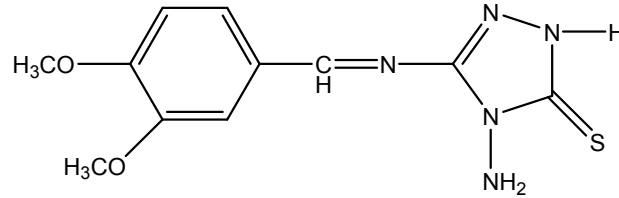


Şekil 3.5 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.6 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tanyon bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

Yukarıda elde edilen verilenlerden, sentezlenen maddenin 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon olduğu anlaşılmıştır.



3.3 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon sentezi

Deneyin yapılışı 3.2’de olduğu gibidir.

Kullanılan reaktifler:

4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkaptio-1,2,4-triazol	: 0.05 gram ($0,4 \times 10^{-3}$ mol)
4-(Dimetil amino) Benzaldehit	: 0.06 gram ($4,02 \times 10^{-4}$ mol)
Etil alkol	: 5 ml
Saf Su	: 5 ml
Renk	: Açık sarı
pH	: 4.5
Erime noktası	: 226°C
Süre	: 36 saat
Verim	: % 55
Çözücü	: Alkol, Hekzan

Çizelge 3.3 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$ ’nin farklı Çözücülerdeki Rf Değerleri

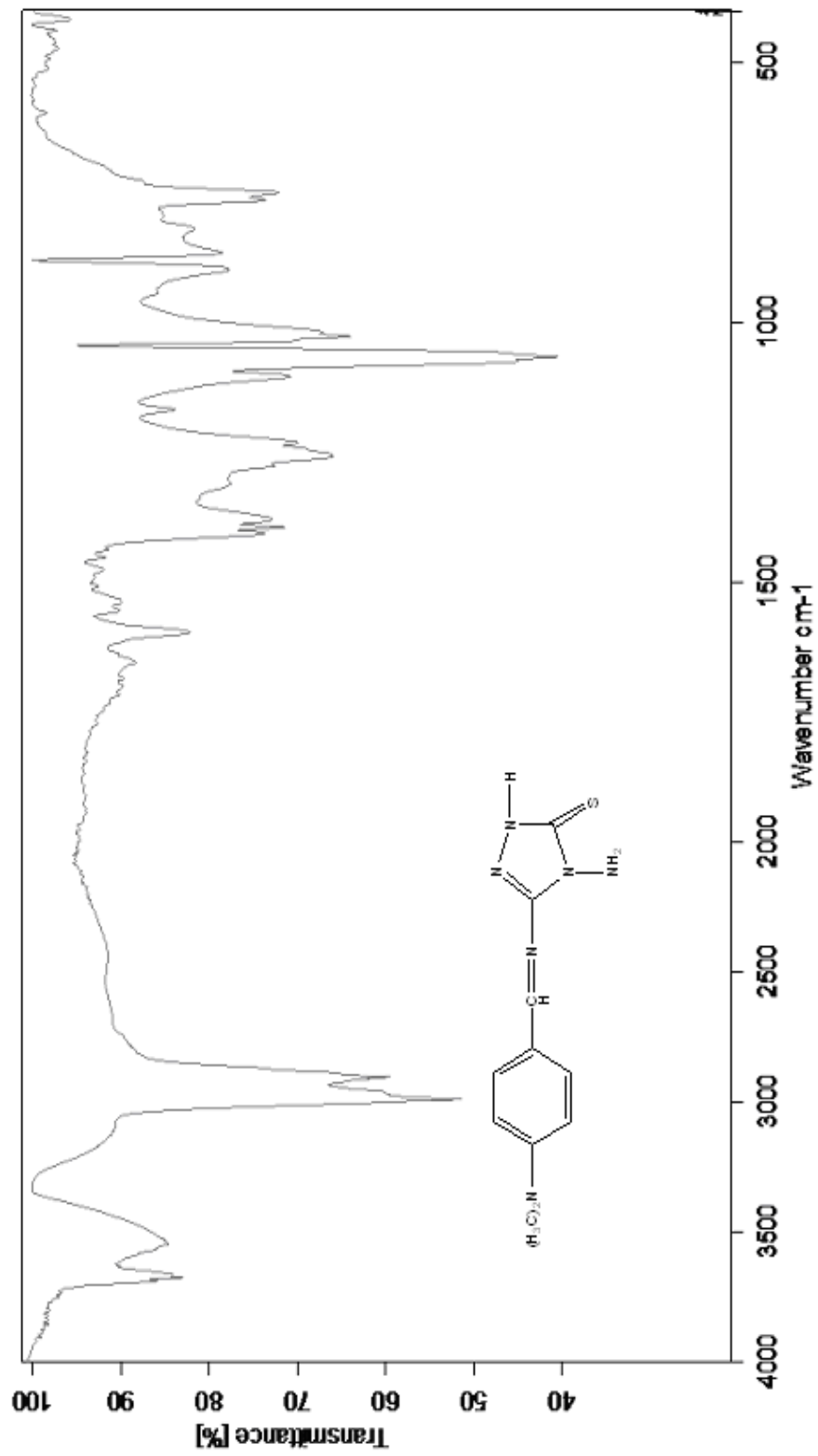
Bileşik	Hekzan	Hekzan/Etilasetat	Etilasetat
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}$	0,125	0,8	1,0

Elde edilen 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiği IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarıyla aydınlatılmıştır. 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 3.7) incelendiğinde 3545 cm^{-1} gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 2988 cm^{-1} gözlenen pik C-H gerilme titreşimine, 1595 cm^{-1} gözlenen pik C=N gerilme titreşimine, 1405 cm^{-1} gözlenen pik C=C gerilme titreşimine, 1378 cm^{-1} gözlenen pik C-N gerilme titreşimine, 1258 cm^{-1}

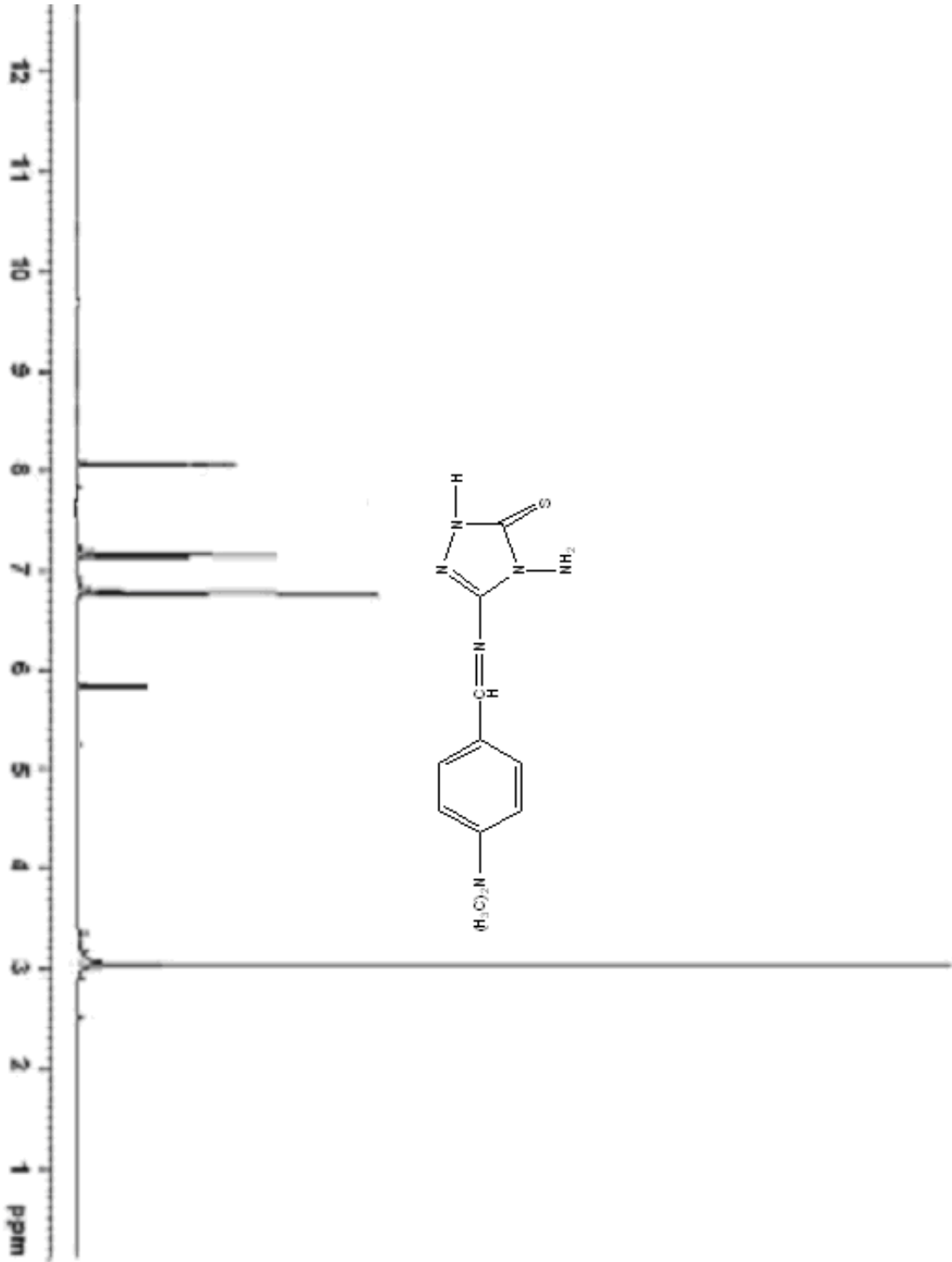
gözlenen pik N-N gerilme titreşimine ve 1162 cm^{-1} gözlenen pik C=S gerilme titreşimine aittir.

Bu bileşiğinin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna (Şekil 3.8) bakıldığında $\delta=3.04$ ppm de gözlenen sinyaller $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ protonlarını, $\delta=5,85$ ppm'de gözlenen sinyaller $-\text{N-NH}_2$ protonlarını, $\delta=6,5-7,5$ ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarını ve $\delta=13,86$ ppm'de gözlenen sinyal ise aromatik halkaya bağlı $-\text{N-H}$ protonununa aittir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 3.9) incelendiğinde; $\delta=40$ ppm'de $-\text{NCH}_3$ karbon atomunu, $\delta=115-155$ ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına, $\delta=162$ ppm'de imin karbonuna ve $\delta=190$ ppm'de gözlenen sinyal ise $-\text{C=S-}$ karbonuna aittir.

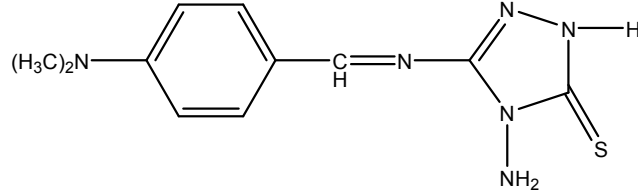


Şekil 3.7 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin IR Spektrumu



Şekil 3.8 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

Yukarıda elde edilen verilenlerden, sentezlenen maddenin 4-amino-5-(4-dimetilamino) benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon olduğu anlaşılmıştır.



3.4 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon sentezi

Deneyin yapılışı 3.2’de olduğu gibidir.

Kullanılan reaktifler:

4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazol	: 0.05 gram (0,4x10 ⁻³ mol)
Salisilaldehit	: 300 mikrolitre (0,4 mol)
Etil alkol	: 5 ml
Saf Su	: 5 ml
Renk	: Renksiz
pH	: 4.0
Erime noktası	: 2230C
Süre	: 24 saat
Verim	: % 55
Çözücü	: Alkol, Hekzan, Eter

Elde edilen 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiği IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

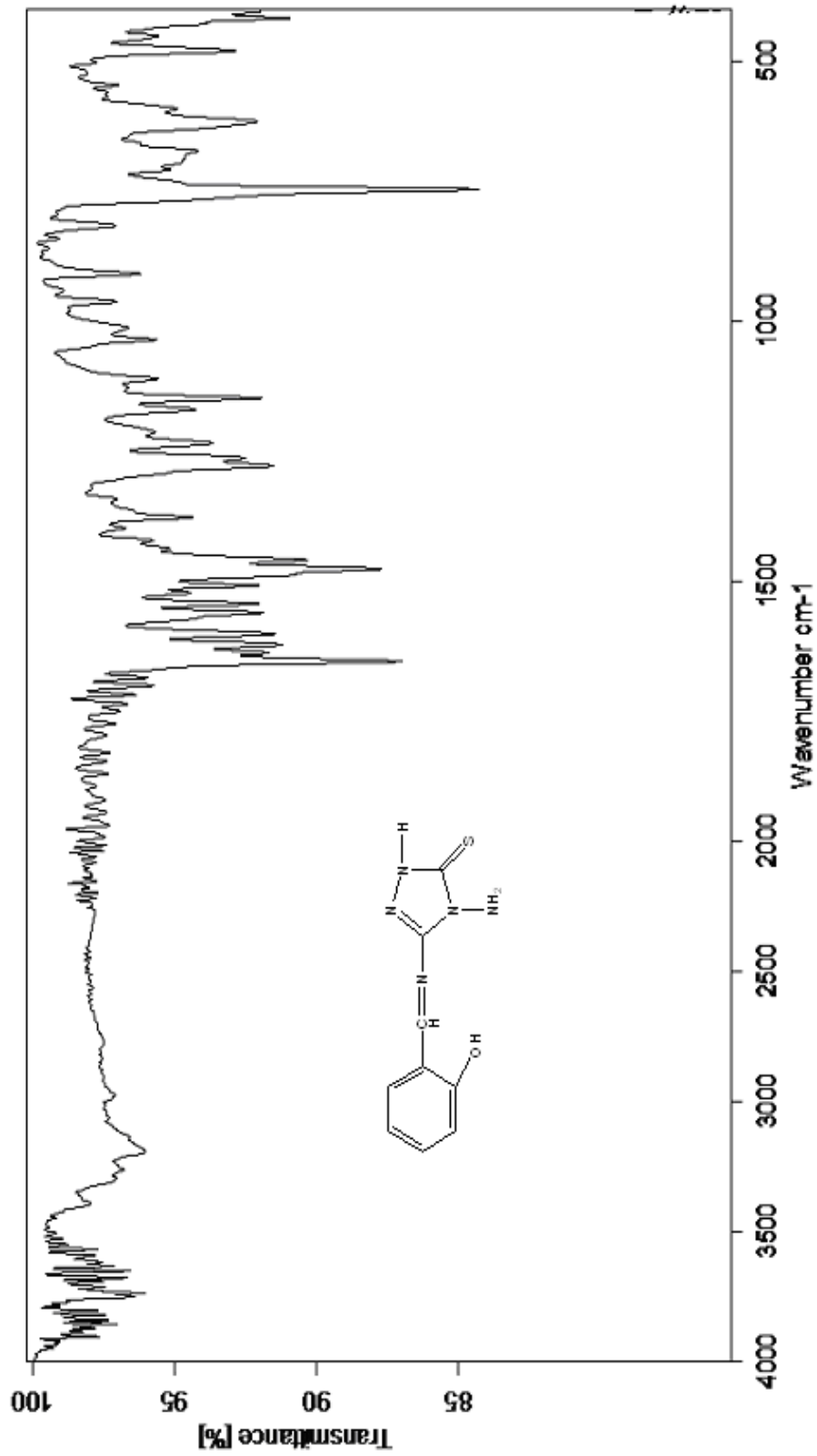
Çizelge 3.4 C₁₂H₉N₅OS’ nin farklı Çözücülerdeki Rf Değerleri

Bileşik	Hekzan	Hekzan/Etilasetat	Etilasetat
C ₁₂ H ₉ N ₅ OS	0,2	0,5	0,65

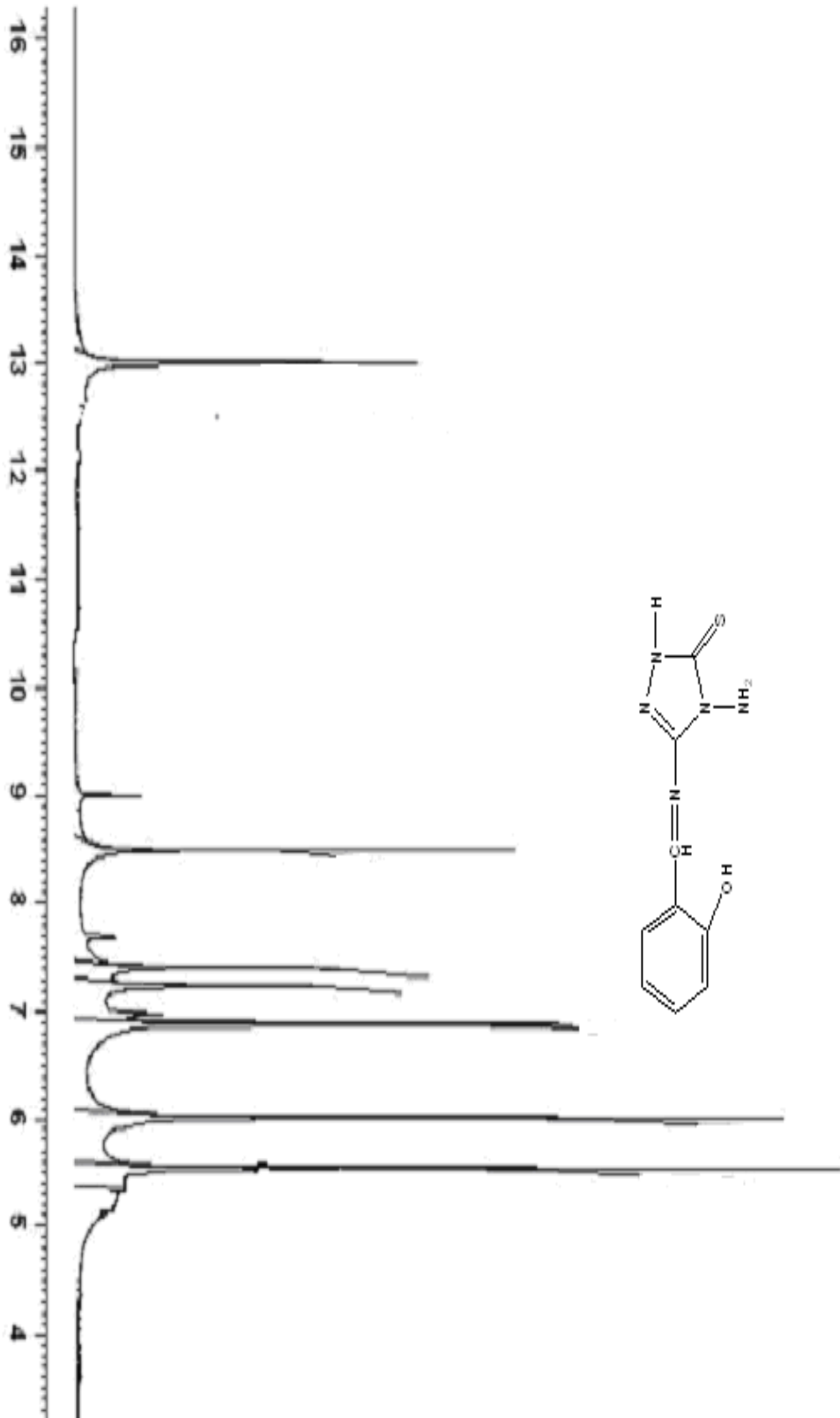
4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiminin IR spektrumu (Şekil 3.10) incelendiğinde 3259 cm^{-1} gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 3392 cm^{-1} gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 2974 cm^{-1} gözlenen pik C-H gerilme titreşimine, 1652 cm^{-1} gözlenen pik C=N gerilme titreşimine, 1474 cm^{-1} gözlenen pik C=C gerilme titreşimine, 1376 cm^{-1} gözlenen pik C-N gerilme titreşimine, 1277 cm^{-1} gözlenen pik N-N gerilme titreşimine ve 1168 cm^{-1} gözlenen pik C=S gerilme titreşimine aittir.

Bu bileşiminin DMSO'da alınmış $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna (Şekil 3.11) bakıldığında $\delta=5,64\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller -N-NH₂ protonlarını, $\delta=6,1-7,6\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarını, $\delta=8,4\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal -N=CH- protonunu ve $\delta=13,02\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise aromatik halkaya bağlı -N-H protonununa aittir.

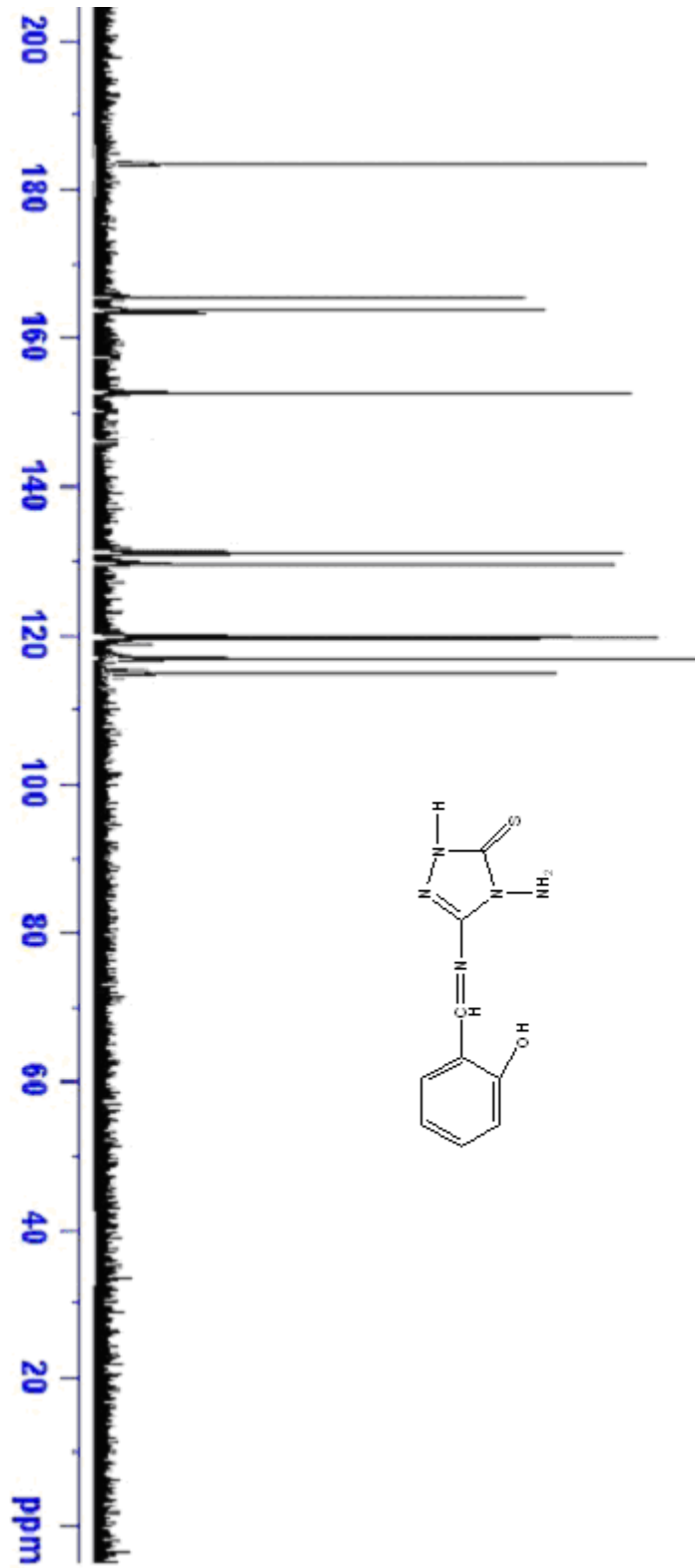
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (Şekil 3.12) incelendiğinde; $\delta=119-161\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyaller ise aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına, $\delta=162\text{ ppm}$ 'de imin karbonuna ve $\delta=182\text{ ppm}$ 'de gözlenen sinyal ise -C=S- karbonuna aittir.



Şekil 3.10 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin IR Spektrumu

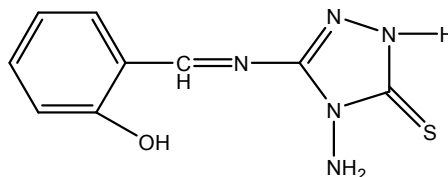


Şekil 3.11 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.12 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu

Yukarıda elde edilen verilenlerden, sentezlenen maddenin 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon olduğu anlaşılmıştır.



3.5 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon sentezi

Deneyin yapılışı 3.2’de olduğu gibidir.

Kullanılan reaktifler:

4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkpto-1,2,4-triazol	: 0.04 gram ($0,3 \times 10^{-3}$ mol)
Benzaldehit	: 300 mikrolitre (0,3 mol)
Etil alkol	: 5 ml
Saf Su	: 5 ml
Renk	: Açık Yeşil
pH	: 3.4
Erime noktası	: 212°C
Süre	: 24 saat(12 saat)
Verim	: % 40
Çözücü	: Alkol, Hekzan, Eter, THF

Elde edilen 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiği IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarıyla aydınlatılmıştır.

Çizelge 3.5 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{S}$ 'nin farklı Çözücülerdeki Rf Değerleri

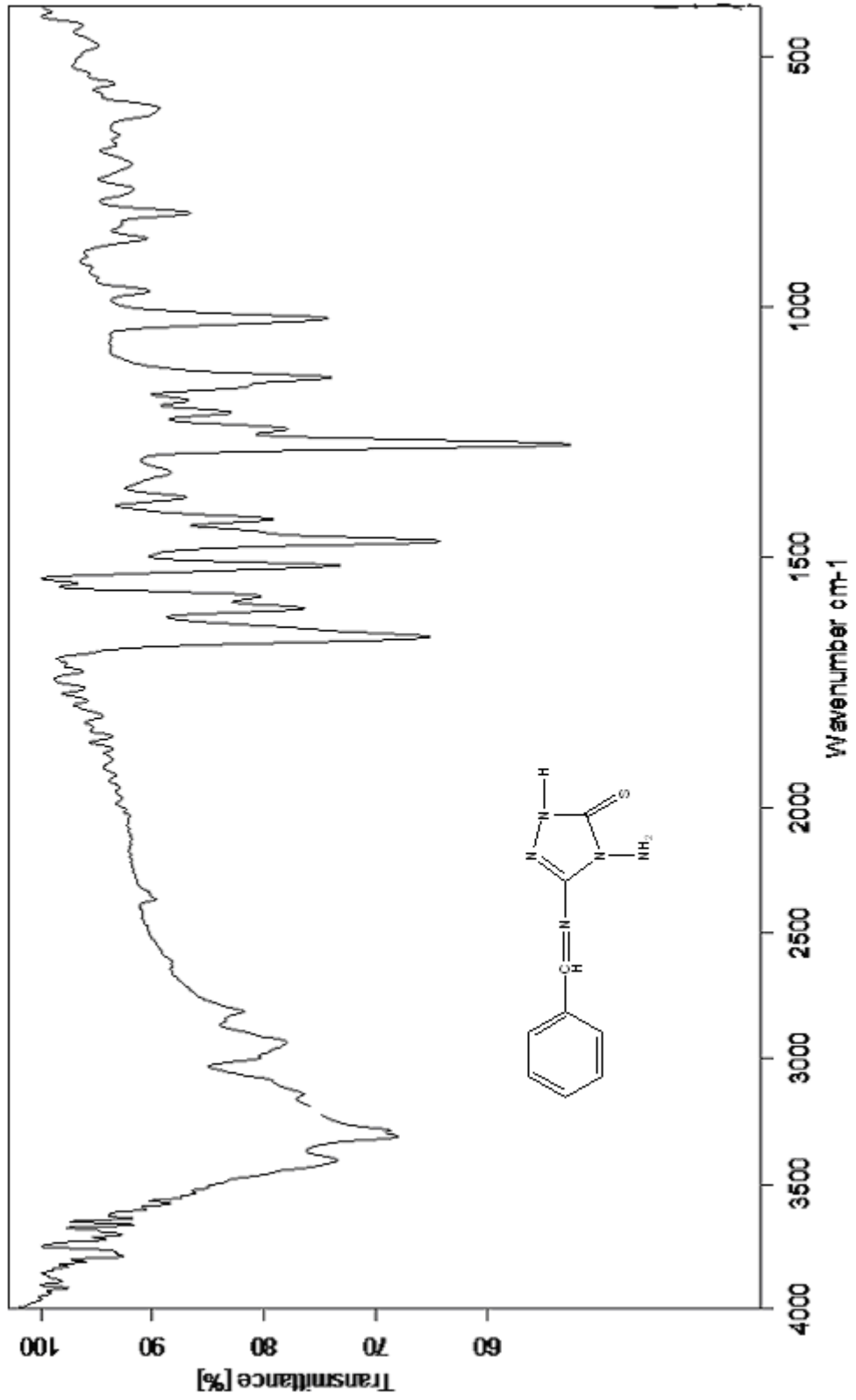
Bileşik	Hekzan	Hekzan/Etilasetat	Etilasetat
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{S}$	0,15	0,3	0,4

4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin IR spektrumu (Şekil 3.13) incelendiğinde 3297 cm^{-1} gözlenen pik N-H gerilme titreşimine, 2953 cm^{-1} gözlenen pik C-H gerilme titreşimine, 1651 cm^{-1} gözlenen pik C=N gerilme titreşimine, 1462 cm^{-1} gözlenen pik C=C gerilme titreşimine, 1364 cm^{-1} gözlenen pik C-N gerilme titreşimine,

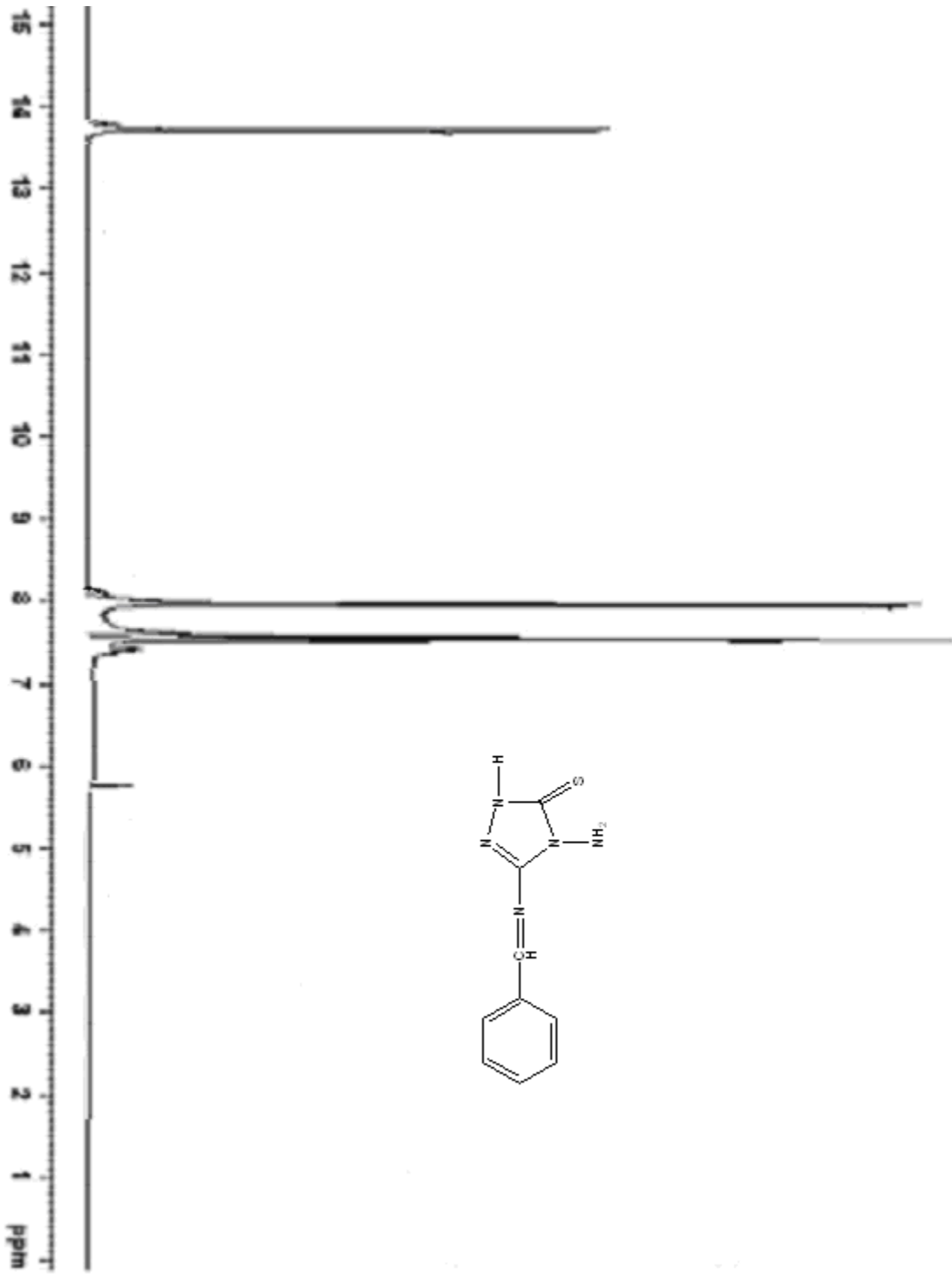
1269 cm^{-1} gözlenen pik N-N gerilme titreşimine ve 1141 cm^{-1} gözlenen pik C=S gerilme titreşimine aittir.

Bu bileşiğinin DMSO'da alınmış ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 3.14) bakıldığında $\delta=5,70$ ppm'de gözlenen sinyaller -N-NH₂ protonlarını, $\delta=7,3-7,6$ ppm'de gözlenen sinyaller aromatik halka protonlarını, $\delta=7,9$ ppm'de gözlenen sinyal -N=CH- protonunu ve $\delta=13,73$ ppm'de gözlenen sinyal ise aromatik halkaya bağlı -N-H protonununa aittir.

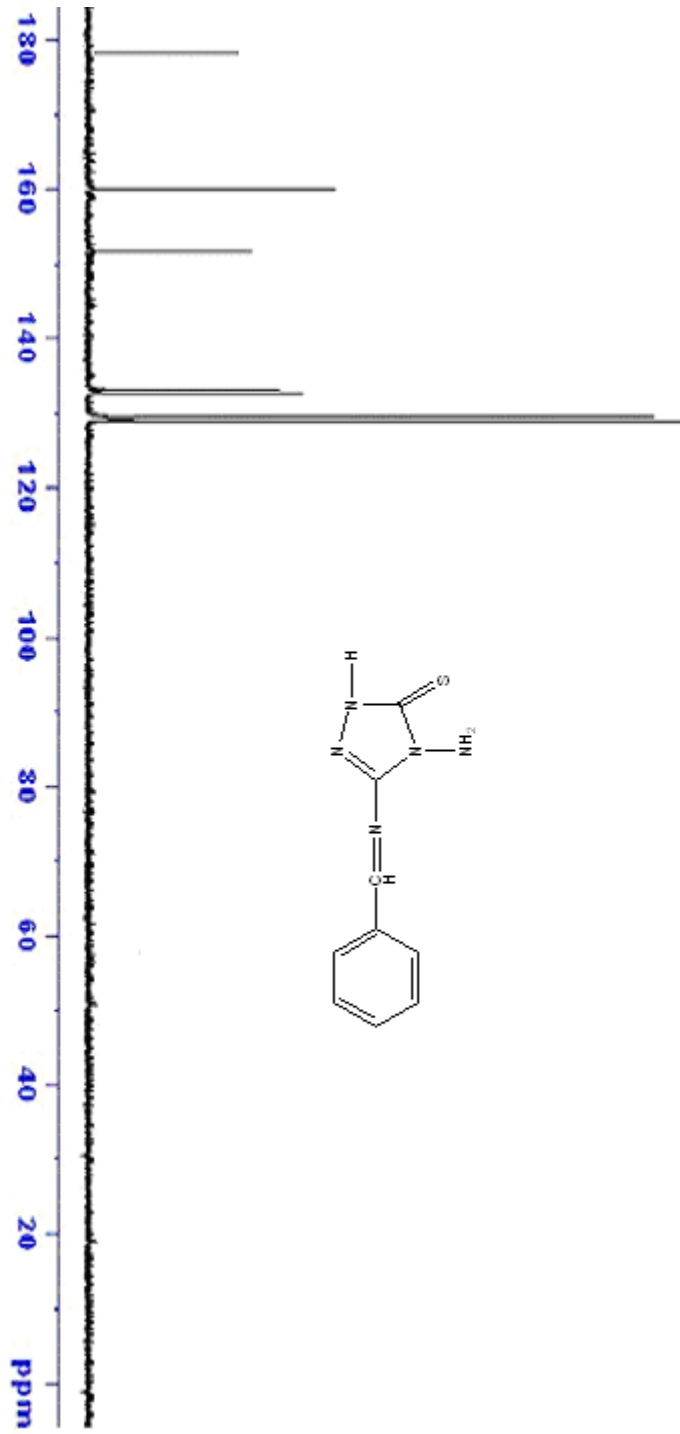
^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.15) incelendiğinde; $\delta=119-152$ ppm'de gözlenen sinyaller ise aromatik ve heteroaromatik halka karbonlarına, $\delta=160$ ppm'de imin karbonuna ve $\delta=178$ ppm'de gözlenen sinyal ise -C=S- karbonuna aittir.



Şekil 3.13 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin IR Spektrumu

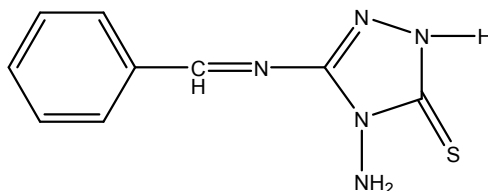


Şekil 3.14 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.15 4-amino(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiminin ^{13}C -NMR Spektrumu

Yukarıda elde edilen verilenlerden, sentezlenen maddenin 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon sentezi olduğu anlaşılmıştır.



Çizelge 3.6 Sentezlenen bileşiklerin FT-IR bantları (cm⁻¹)

Bileşik	(N-H)	(O-H)	(Ar-H)	(C=N)	(C=C)	(C-N)	(N-N)	(C-O)	(C=S)
C ₂ N ₅ H ₅ S	3320	-	2810	1661	1475	1330	1248	-	1135
C ₁₂ H ₉ N ₅ OS	3259	3392	2974	1652	1475	1376	1277	1233	1168
C ₁₂ H ₁₆ N ₅ O ₂ S	3281	-	3137	1654	1461	1377	1268	1237	1132
C ₁₁ H ₁₄ N ₆ S	3545	-	2988	1595	1405	1378	1258	-	1162
C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	3297	-	2953	1651	1462	1364	1269	-	1141

Çizelge 3.7 Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ bantları (ppm)

Bileşik	-NH₂	-N-H	-N-NH₂	Ar-H	-N=CH-	-OCH₃	-N(CH₃)₂
C ₂ N ₅ H ₅ S	5,32	8,35	6,08	-	-	-	-
C ₁₂ H ₉ N ₅ OS	-	13,02	5,64	6,1-7,6	8,4	-	-
C ₁₂ H ₁₆ N ₅ O ₂ S	-	13,80	5,82	6,1-7,2	8,1	3,80	-
C ₁₁ H ₁₄ N ₆ S	-	13,83	5,85	6,5-7,5	8,3	-	3,04
C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	-	13,73	5,70	7,3-7,6	7,9	-	-

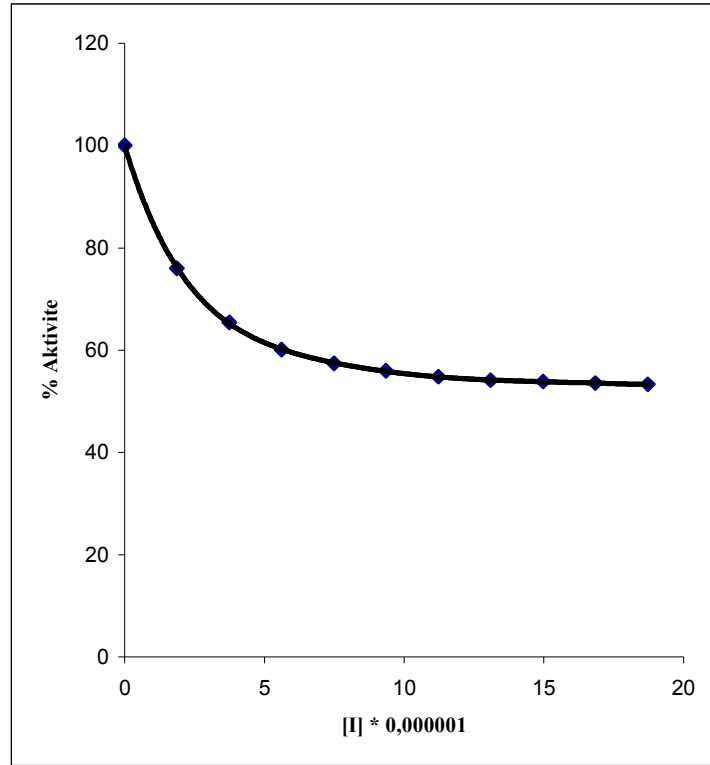
Çizelge 3.8 Sentezlenen bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ bantları (ppm)

Bileşik	C=S	C=N	C=C
C ₂ N ₅ H ₅ S	160,56	151,25	-
C ₁₂ H ₉ N ₅ OS	182	162	119-161
C ₁₂ H ₁₆ N ₅ O ₂ S	187	163	118-153
C ₁₁ H ₁₄ N ₆ S	190	162	115-155
C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	178	160	119-152

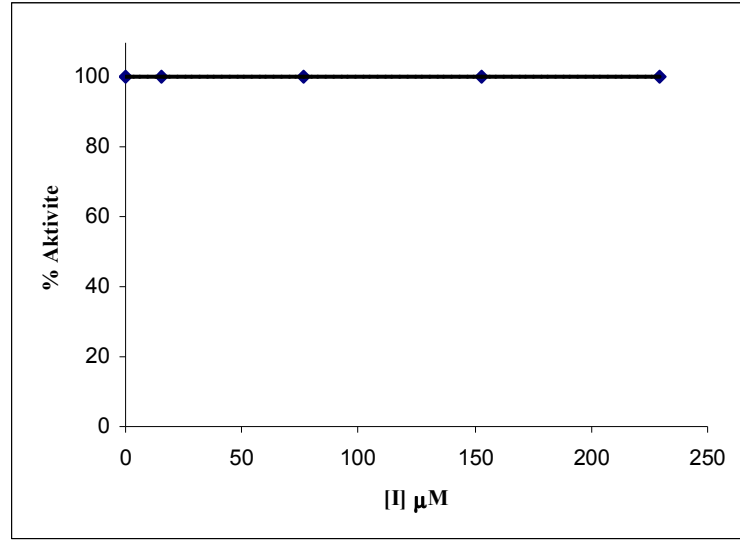
3.6 Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Antiglokom etkisi; hayvan ve insan eritrosit karbonik anhidraz enzimleri (CAI ve CAII) üzerinde, *in vitro* inhibisyon etkileri pH-stat ve UV spektroskopisi yöntemiyle incelenmiştir.

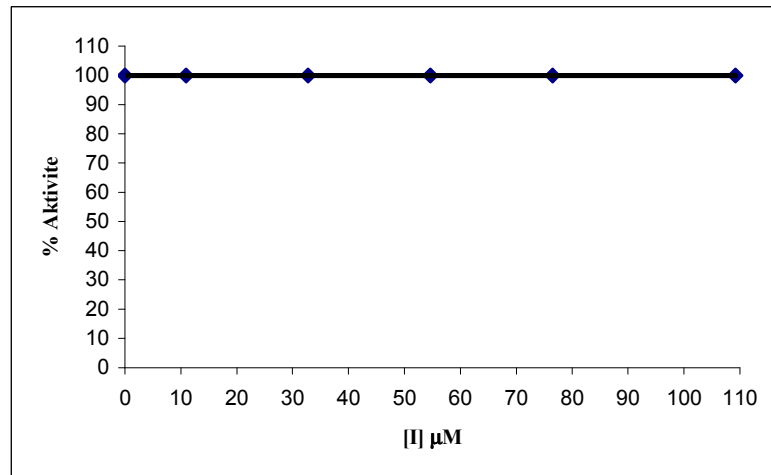
İnsan eritrosit CA-I ve CA-II enzimlerinin hidrataz aktivitesi üzerinde, yeni sentezlenen bileşiklerin ve ligantın inhibisyon etkileri; glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1'lik çözeltileri hazırlanarak, enzim üzerine tatbik edilmek suretiyle araştırıldı. Bunun için eritrositlerden saflaştırılan HCA-I ve HCA-II izo-enzimleri için beş farklı uygun inhibitör konsantrasyonda hidrataz aktivite ölçümü yapılmıştır. İnhibisyon etkisi olan bileşiklerin % aktivite grafikleri çizildi. Grafikler Şekil 3.16-3.19 'da verilmiştir.



Şekil 3.16 Hidrataz aktivitesi üzerine 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkaptol-1,2,4-triazol'nin inhibisyon etkisi sonuçları



Şekil 3.17 Esteraz aktivitesi üzerine 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ve 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin inhibisyon etkisi sonuçları



Şekil 3.18 Hidrataz aktivitesi üzerine 4-amino-(3-benzilamino)-1H-pirazol-5-(4H)tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(2-hidroksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin, 4-amino-5-(4-dimetilamino)benzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin ve 4-amino-5-(3,4-dimetoksibenzilamino)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon bileşiğinin inhibisyon etkisi sonuçları

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser yüksek oranda ölüme neden olan ve kesin tedavisi henüz mümkün olmayan bir hastalıktır. Ülser ise, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır ve tedavisi ilaçlarla kısmen sağlanabilmektedir. Çeşitli sebeplere bağlı ağrılar ve enfektif hastalıklar da insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Ağrı sebepleri ve tedavisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çeşitli ilaçlar piyasaya sürülmesine rağmen yan etkilerinden dolayı beklenen tedaviyi sağlayamamışlardır. Tansiyon ise pek çok hastalığı da beraberinde getirdiği için, yaşam süresini kısaltan bir sağlık sorunudur. Tedavisinde etkin olan ilaçların araştırılmasına hala devam edilmektedir. Glokom hastalığı, dönüşümsüz körlüğe sebep olan bir hastalıktır. Karbonik anhidraz (CA) inhibitörleri, glokom hastalığı tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak şu anda klinikte kullanılan CA inhibitörlerinin birçok yan etkisi bulunmaktadır. Günümüzde hipertansiyonda kullanılan ilaçların bir grubu diüretik etkilidir. Vücuttaki fazla suyu atarak kan basıncını düşürürler. CA inhibitörleri de aynı zamanda diüretik etkiye sahiptir. Birçok hastalığın tedavisinde yıllardır kullanılan antimikrobiyal ajanlar; hastalıklara sebep olan bakterilerin, bu ajanlara karşı direnç mekanizmaları geliştirmelerinden dolayı işe yaramaz hale gelmiş ve bu hastalıklar sebebiyle ölümler artmıştır. Bu sebeplerden dolayı; günümüzde antitümör, antiülser, analjezik, antiinflamatuvar, hipotansif, antiglokom, diüretik, ve antimikrobiyal, özellikler gösteren ilaçların bulunması insan sağlığı açısından son derece önemlidir. Triazol türevleri üzerine yapılan çalışmalarda; bu bileşiklerin antitümör (kanser önleyici), antimikrobiyal (mikrop öldürücü), virostatik (virüslerin üremesini engelleyen), antiinflamatuvar (iltihap dağıtıcı), analjezik (ağrı kesici), antihistaminik (alerji önleyici), hipotansif (kan basıncını düşürücü), diüretik (idrar söktürücü), antifungal (mantar öldürücü) ve antiviral (virüs öldürücü) gibi çok sayıda özelliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 1,2,4-triazol türevlerinin; ateş düşürücü, ülser ve gastrit iyileştirici etkisi olduğu saptanmış ve bu bileşiklerin herhangi bir yan etkisinin olmadığı ve 1,2,4-triazolün; schiff bazı türevlerinin, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin, de olduğu rapor edilmiştir. 1,2,4-triazollerin; schiff bazlarının yukarıda sayılan özelliklere sahip olmaları, bizi bu yapılar üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir.

Bu çalışmada ilk önce yeni bir metotla; 5-amino-1,3,4-tiyodiazol-2-sülfonamid bileşiğinden, 4,5-Diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazol bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiğin bazı aromatik aldehit türevleri ile schiff bazları elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

Aktivite analizleri sonucunda ligantın biyolojik aktivite gösterdiği fakat İmin bileşiklerinin biyolojik aktivite göstermediği bulunmuştur.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Bladin, J.A., Ber., 18, 1544 (1885).
- [2] Andreocci, A., Ber., 22, 737 (1889).
- [3] Potts, K., T., Chem. Revs., 60, 87 (1960).
- [4] Temple, C., Montgomery, J.A.: "The Chemist of Heterocyclic Compounds, Triazoles-1,2,4-" John Wiley and Sons, New York (1981).
- [5] MENGLİEV, A.S.; YUNUSOV, T.K.; STEPANİCHENKO, N.N.; AUELBEKOV, S.A., (1995) 'Synthesis and structure of 2-hydroxybenzaldehyde derivatives' Uzb. Khim. Zh. (3), 32-34.
- [6] BRIGGS, P.R.; PARKER, W.L. and SHANNON, T.W. Chem. Comm., (1968), 727.
- [7] Fessenden and Fessenden, Organic Chemistry (1992).
- [8] İkizler, A., (1996), Heterohalkalı Bileşikler, K.A.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No:38, 236-241, Trabzon.
- [9] Doub, L., Richardson, L.M., Bambas, L.L., Youmans, G.P., Youmans, A.S., J. Am. Chem. Soc., 80, 2205 (1958).
- [10] Rusinov, V.L., Ulomkii, E.N., Chupakhin, O.N., Zubairov, M.M., Kapustin, A.B., Mitin, N., Zhiravetskii, M.I., Vinograd, I.A., Khim-Farm, Zh., 24, 41 (1990) (C.A.).
- [11] Reader, S.C.J., Carroll, B., Robertson, W.R., Lambert A., Biochem. Pharmacol., 36, 1825, (1987).
- [12] Kathari, P.J., Singh, S.P., Parmar, S.S., Stenberg, V.I. Heterocyclic Chem., 17, 1993 (1980).
- [13] Lewenstein, M.J., U.S.P. 2,683,106 (1954) (C.A. 48:13175b).
- [14] Gall, M., Mitarb., HESTER, J.B., RUDZIK, A.D., LAHTI, R.A.: Synthesis and Pharmacology of Novel Anxiolytic Agents Derived from 2-[(Dialkylamino)methyl-4H-triazol-4-yl]benzophenones and Related Heterocyclic Benzophenones: J. Med. Chem., 19, 1057 (1976).
- [15] Tantwy, A., Barghash, A.E.M., Alexandria, J. Pharm. Sci., 50 (1988).
- [16] Bonjean, J., Schunack, W., Arch. Pharm., 320, 554 (1987).
- [17] Rusinov, V.L., Petrov, A.Yu., Pilicheva, T.L., Chupakhin, O.N., Kavalev, G.V., Komina, E.R., Khim-Farm. Zh., 20, 178 (1986) (C.A. 106:32968v).
- [18] Shah, M.H., Mhasalkar, M.Y., Patki, U.M., Deliwala, C.V., Sheth, U.K., J. Pharm. Sci., 58, 1398 (1969).
- [19] Karyotakis, N.C., Anaissie, E.J., Hachem, R., Digmani, M.C., Samonis, G., J. Infect. Dis., 168, 131 (1993).
- [20] El-Dawy, M.A., Mohsen, A., Omar, M.E., Ismail, M.A., Hazza, A.A.B., J. Pharm. Sci., 72, 45 (1983).
- [21] Greenfield, S.A., Seidel, M.C., Von Meyer, W.C., Geroffen, 1.943, 915 (1970) (C.A. 72:100713q).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [22] Dedek, W., Wenzel, K.D., Oberlaender, H., Mothes, B., Maenning, J., Fresenius, 1991, *Anal. Chem.*, 339, 201.
- [23] Inaba, M., Mizuno, Y., Ozaki, M., Horii, T., 1981, [9091,062] (1988) (*C.A.* 113:97612p)
- [24] Böhm, R., Karow, C., *Pharmazie*, 36, 243.
- [25] Ainsworth, C., Jones, R.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 75, 4915.
- [26] Catalan, J., Abboud, J.L.M., Elguero, J., *Adv. Heterocyclic Chem.*, 1987, 41, 187.
- [27] Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A., Linda, P., *Adv. Heterocyclic Chem., Supp.* 1, Ed. A.R. Katritzky, A.J. Boulton, Academic Press.
- [28] Temple, C., 1981, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* V.37 Triazoles 1,2,4, John Wiley and Sons Inc., New York.
- [29] Sekiya, M., Ihikawa, S., 1958, Reaction of Formamide. III. Reaction of Formamide with Phenylhydrazones and Azines; *Yakugaku Zasshi* 78, 549 (1958). Ref: *C.A.* 52, 17244f.
- [30] Grundmann, C., Ratz, R., 1956, Triazines. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-Triazoles; *J. Org. Chem.* 21, 1037.
- [31] Berg, D., Büchel, K. H., Plempel, M. And Zyw, E., 1986, Action mechanisms of cell-division-arresting benzimidazoles and of setol biosynthesis inhibiting imidazoles, 1,2,4-triazoles and pyrimidines, *Mykosen* 29, 221-229.
- [32] Steves, J. T. and Sumner, D. D., 1991, Chapter 20: Herbicides. In: W.J. Hayes and E.R. Laws (Eds.), *Handbook of Pesticide Toxicology*, Vol. 3, Classes of Pesticides-Academic Press, New York, pp. 1409-1470.
- [33] Köller, W., 1987, Isomers of sterol synthesis inhibitors: Fungicidal effects and plant growth regulator activities, *Pestic. Sci.* 18, 129-147.
- [34] Walker, Q. D., Lewis, M. H., Crofton, K. M. and Mailman, R. B., 1990, Triadimefon, a triazole fungicide, induces stereotyped behavior and alters monoamine metabolism in rats, *Toxicol Appl. Pharmacol.* 102, 474-485.
- [35] Walker, Q. D. and Mailman, R. B., 1995, Triadimefon: Neurotoxicity expressed by inhibition of the dopamine transporter, *Toxicologist* 13, 214.
- [36] Kane, J. M., Baron, B. M., Dudley, M. W., Sorensen, S. M., Staeger, M. A., Miller, F. P., 1990, 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as Anticonvulsant Agents; *ibid.* 33, 2772.
- [37] Roblin, R. O., Clapp, J. M., 1950, The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides; *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4890.
- [38] Mir, I., Siddiqui, M. T., Comrie, A., 1970, Antituberculosis Agents I. A-[5-(2-Furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetohydrazide and Related Compounds; *Tetrahedron* 26 (22), 5235.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [39] Lagorce, J. F., Moulard, T., Raby, C., 1992, Synthesis and Inhibitory Effect of 1,2,4-Triazole Derivatives on Platelet Aggregation; *Arzneim, Forsch/Drug Res.* 42 (1), 314.
- [40] Hakaan, E., 1989, Syn. And Antihypertensive of 5-subst. 4-amino-3-hydrazino-4H-1,2,4-triazoles *Acta Pharm. Nordica* 2 (1) 67-74
- [41] Cavallito, C. J., Gray, A. P., 1973, Antiinflammatory s-Triazolo[3,4-a] isoquinolines; U.S. 2, 135, 297 (Cl. A 61k, C 07d), 19 Jan 1973, Ref: C. A. 79, 96989.
- [42] Prasad, A. R., Ramalingam, T., Rao, A. B., Diwan, P. V., Sattur, P. B., 1989, Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryloxyal-6-Aryl-7H-s-triazolo [3,4-b] [1,3,4] thiadiazines; *Eur. J. Med. Chem.* 24, 199.
- [43] Gates, Stuart P., 1988, Preparation of Thiazolo[3,2-b][1,2,4]-triazolo-2-sulfonamides as Herbicides; *Eur. Pat.* 244, 098 (Cl. CO7D513/04), 4 Nov. 1987, Ref: C.A. 108, 75405t.
- [44] Meguro, K., Kuwada, Y., 1975, s-Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines or their 5-N-oxides useful as Sedatives, Analgesics, Muscle Relaxants, Hypnotics and Tranquilizers; *Japan.* 7427, 880 (Cl. C 07d, A61k), 22 Jul 1974. Ref: C.A.83, 28290g.
- [45] Dittrich, B., Michel, H. J., Schulze, F., Lang, S., Wozniak, H., Dittrich, G., Klepel, M., 1,2,4-triazoles for sucker control in Tobacco, (Cl.A01N43/653), 29 Nov. (1989), *Appl.* 317,696,08 Jul. (1988); 4pp.
- [46] Lunazzi, L., Paris, F., Macciantelli, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2,1025 (1984).
- [47] Atkinson, M. R. and Poyla, J.B., 1954, N-Substitution of some 1,2,4-Triazoles, *J. Chem. Soc.*, 12 141-145.
- [48] George, K., 1984, Longevity of Guard Cell Chloroplasts Under Toxic Action, *Curr. Sci.*, 53 149-150.
- [49] Mori, S., Takeuchi, Y. ve Toyamo, M., 1985, Amitrole of The Liver Following Subchronic Administration to Mice, *Toxicol. Lett.*, 29, 145-142
- [50] Reitze, H.K. ve Seitz, K.A., 1985, Light and Electron Microscopical Changes in The Liver Mice Following Treatment with Aminotriazole, *Exp. Pathol.*, 27, 17-31.
- [51] Hashimota, G., Sugimota, C. and Hayashi, H., 1990, Inhibition of Cholesterol Synthesis from Mevalonate by Aminotriazole Treatment in Vivo, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2532-2538.
- [52] Deorge, D.R. and Niemczura, W. P., 1989, Suicide Inactivation of Lactoperoxidase by 3-Amino-1,2,4-Triazole, *Chem. Res. Toxicol.* 2, 100-103.
- [53] Aragon, M.G., Rogan, F. and Amit, Z., 1991, Dose- and Time-Dependent Effect of an Acute 3-Amino-1,2,4-Triazole Injection on Rat Brain Catalase Activity, *Biochem. Pharmacol.* 42, 699-702.
- [54] Little, J.C., Thibas, P.A., Kidisti, M.G., Thompson, S. D., 1990, *Eur. Pat. Appl.* Ep 375, 061, (C.A. 133:231384w).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- [55] Patıl, S. A., Yadawe, M. S., 1997, Synthesis, characterization and biological studies of Cobalt (II) and Nickel (II) complexes with schiff bases, *Transition Met. Chem.*, 22, 220-224.
- [56] Tadros, A. B., 1989, Marine coatings based on metal complexes of 4-Amino-3-hydrazino-5-thio-1,2,4-triazolo, *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 45, 213-221.
- [57] Chiang, J. F. and Fu, K. C. J., 1977, *Struct. Mol.*, 41, 223.
- [58] Flup, F., Semega, E., Donbi, G. And Bernath, G., 1990, *J. Heterocyclic Chem.*, 27951.
- [59] Goswami, B.N., Katakya, J.C.S., Baruah, J.N., 1984, *J. Heterocyclic Chem.*, 21,1225.
- [60] BIÇAK, N., 1980, 1,2-Asenaftedion'un Primer Aminlerle Doğrudan Metal İyonları Varlığındaki Reaksiyonları, Doktora Tezi, İ.T.Ü. Kimya Fak.
- [61] Yazıcı, A., Karabağ, E. T., 1998, Amino asitlerden türeyen Schiff bazlarının metal komplekslerinin araştırılması, İ.Ü. Müh. Fak., Bitirme Projesi.
- [62] Erturan, S., Yalçın, M., Cankurtaran, H., Kunt, G., 1997, XI. Kimya kongresi, Kongre Özetleri Kitabı, 494.
- [63] Tezcan, İ., 1974, O-O¹-Dihidroksi Schiff Bazları ile bunların Cu ve Ni Kompleksleri, İ.T.Ü. Kimya Fak.
- [64] Othmer, K., 1968, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Second edition, 16, 795 804.
- [65] Hadjoudis, E., Moustakali, M., I., and Xexakis, J., 1979, Effect of cristal and molecular structure on the thermochromism and photochromism of some salicylidere-2-aminopyridines.' (*Srael J. Of Chem.*, 202-207).
- [66] Tekman, Ş., Ömer, N., 1994, Genel biyokimya dersleri, İ.Ü. Yayınları.
- [67] Nimitz, J. S., 1991, *Experiment in Organic Chemistry*, From Microscale to Macrocale.
- [68] Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., 2000, Syn-antibacterial, antifungal and, anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of Isatin and its derivatives. *Arzneimittelforschung* 50 (1); 55-93.
- [69] İkizler, A., İkizler, A., Yüksek, H., Serdar, M., 1997, Syn. And antitümer activities of some 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-ones-Acta Pol Pharm. 54; 363-70.