

**YENİ BİS-1,2,4-TRIAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Nilüfer BULUT

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Ahmet ÇETİN
EYLÜL 2012**

T.C.
BİNGÖL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ BİS-1,2,4- TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nilüfer BULUT

(Enstitü No:)

Danışman: Doç. Dr. Ahmet ÇETİN

EYLÜL 2012

Doç.Dr. Ahmet ÇETİN'in danışmanlığında, Yüksek Lisans Öğrencisi Nilüfer BULUT'un hazırladığı “Yeni Bis-1,2,4- Triazol Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” konulu bu çalışma 13/09/2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Ahmet ÇETİN (B.Ü.)

Üye : Yrd.Doç. Dr. Alparslan KOÇAK (B.Ü.)

Üye : Yrd.Doç. Dr. Semih YAŞAR (B.Ü.)

Bu tezin Kimya Anabilim Dalı'nda yapıldığını ve Enstitümüz kurallarına göre düzenlendiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Erkan BOYDAK

Enstitü Müdürü

Bu çalışma Bingöl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinasyon Birimi (BÜBAP) tarafından desteklenmiştir .

ProjeNo: BAP-2010-013 ve BAP-136-104-2011

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Esserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmam süresince, danışmanlığımı üstlenen, çalışmalarımın planlanmasında, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında yardımlarını esirgemeyen derin bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Sayın Hocam Doç. Dr. Ahmet ÇETİN'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bu çalışmayı finanse eden Bingöl Üniversitesi Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne (Proje No: BAP-2010-013 ve Proje No: BAP-136-104-2011) teşekkür ederim.

Nilüfer BULUT
BİNGÖL 2012

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| ÖNSÖZ | III |
| İÇİNDEKİLER..... | IV |
| ÖZET | VII |
| ABSTRACT | VIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | IX |
| ÇİZELGELER DİZİNİ..... | X |
| KISALTMALAR DİZİNİ | XI |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 1.1. TRİAZOLLER | 2 |
| 1.2. TRİAZOLLERİN GENEL YAPISI VE ÖNEMİ..... | 4 |
| 1.3. TRİAZOLLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ..... | 11 |
| 2. 1,2,4 TRİAZOLLER VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ..... | 14 |
| 2.1. 1,2,4-TRİAZOLLERİN ELDE EDİLİŞİ..... | 16 |
| 2.1.1. AMİDRAZONLARDAN ELDE EDİLİŞİ | 17 |
| 2.1.2. AÇİLHİDRAZİNLER İLE AMİDLERDEN ELDE EDİLİŞİ..... | 17 |
| 2.1.3. DİAÇİLHİDRAZİNLERDEN ELDE EDİLİŞİ..... | 18 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 20 |
| 3.1. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER..... | 20 |
| 3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER..... | 22 |
| 3.2.1. REAKTİFLER | 22 |
| 3.2.2. ÇÖZÜCÜLER..... | 22 |
| 3.2.3. KURUTUCULAR..... | 22 |
| 3.3. SAFLAŞTIRMA | 22 |
| 3.3.1. ETİL ALKOL..... | 22 |
| 3.3.2. METANOL | 23 |
| 3.3.3. ETER..... | 23 |
| 3.3.4. KLOROFORM..... | 23 |
| 3.3.5. ASETON | 24 |
| 3.3.6. HEKSAN VE BENZEN..... | 24 |

| | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| 3.3.7. ASETONİTRİL | 24 |
| 3.3.8. DİOKSAN | 24 |
| 3.4. DENEYLER..... | 25 |
| 3.4.1. Dimetil-2,5-piridindikarboksilat Sentezi (1) | 25 |
| 3.4.2. Piridin-2,5-dikarbahidrazit Sentezi (2)..... | 25 |
| 3.4.3. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(<i>N</i> -fenillhidrazinkarbotiyoamit) Sentezi (3a) | 26 |
| 3.4.4. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(<i>N</i> -etilhidrazinkarbotiyoamit) Sentezi (3b). 26 | 26 |
| 3.4.5. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[<i>N</i> -(<i>p</i> -metoksifenil)hidrazinkarbotiyo-amit] Sentezi (3c)..... | 26 |
| 3.4.6. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[<i>N</i> -(1-naftil)hidrazinkarbotiyoamit] Sentezi (3d) | 27 |
| 3.4.7. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[<i>N</i> -4-(3-izotiyosiyanatopropil)morfolin hidrazinkarbotiyoamit] Sentezi (3e) | 27 |
| 3.4.8. 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) Sentezi (4a)..... | 28 |
| 3.4.9. 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) Sentezi (4b)..... | 28 |
| 3.4.10. 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(4-metoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol] Sentezi (4c) | 29 |
| 3.4.11. 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-(1-naftil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol) Sentezi (4d) | 29 |
| 3.4.12. 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(3 morfolin-4-ilpropil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol] Sentezi (4e)..... | 30 |
| 4. SONUÇLAR | 31 |
| 4.1 Dimetil-2,5-piridindikarboksilat'ın Karakterizasyonu (1) | 31 |
| 4.2 Piridin-2,5-dikarbahidrazit'in Karakterizasyonu (2)..... | 33 |
| 4.3 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(<i>N</i> -fenillhidrazinkarbotiyoamit)'in Karakterizasyonu (3a)..... | 35 |
| 4.4 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(<i>N</i> -etilhidrazinkarbotiyoamit)'in Karakterizasyonu (3b) | 37 |
| 4.5 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[<i>N</i> -(<i>p</i> -metoksifenil)hidrazinkarbotiyo-amit]'in Karakterizasyonu (3c)..... | 38 |
| 4.6 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[<i>N</i> -(1-naftil)hidrazinkarbotiyoamit]'in Karakterizasyonu (3d) | 40 |

Sayfa No

| | | |
|-------|---|----|
| 4.7 | 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[<i>N</i> -4-(3-izotiyosiyanatopropil)morfolin hidrazinkarbatiyomit]' in Karakterizasyonu (3e) | 42 |
| 4.8 | 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol)'in Karakterizasyonu (4a) | 44 |
| 4.9 | 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol)'in Karakterizasyonu (4b) | 46 |
| 4.10 | 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(4-metoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol)]'in Karakterizasyonu (4c)..... | 48 |
| 4.11 | 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-(1-naftil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol)'un Karakterizasyonu (4d) | 51 |
| 4.12. | 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(3 morfolin-4-ilpropil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol] ün Karakterizasyonu (4e)..... | 53 |
| 5. | TARTIŞMA | 54 |
| | KAYNAKLAR..... | 57 |
| | ÖZGEÇMİŞ..... | 63 |

ÖZET

Yeni Bis-1,2,4-Triazol Türevlerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu

Yüksek Lisans Tezi
Nilüfer BULUT
Danışman: Doç.Dr. Ahmet ÇETİN

Bingöl Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

2012, Sayfa: XI+63

Bu çalışmada, piridin-2,5-dikarboksilikasit çıkış maddesi kullanılarak elde edilen piridin-2,5-dikarbahidrazit bileşiğinin, alkil/aril izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan oluşan 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazitlerin halkalaşması sonucu bis-1,2,4-triazol halkası ihtiva eden yeni bileşiklerin sentezi yapılmıştır.

Bu çalışmada kullanılan çözücü ve reaktifler literatüre uygun olarak saflaştırılmıştır. Karakterizasyonda saflık derecesi önemli olduğu için sentezlenen bileşikler de saflaştırılmıştır. Bileşiklerin karakterizasyonu için; erime noktaları, FT-IR, ¹H-NMR (400 MHz) ve ¹³C-NMR(100 MHz) teknikleri kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazol, Ditiyokarbamat, Tiyosemikarbazitler.

ABSTRACT

Synthesis And Characterization Of New Compounds Including Rings Of Bis-1,2,4-Triazole

Master Thesis
Nilüfer BULUT
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet ÇETİN

University of Bingöl
Graduate School of Natural and Applied Sciences,
Department of Chemistry

2012, Page: XI+63

In this work, new compounds including ring bis-1,2,4-Triazol were synthesized by cyclization of corresponding 1,4-disubstituted thiosemicarbazides formed from the reactions of pyridine-2,5-dicarbohydrazide by obtained using pyridine-2,5-dicarboxylic acid with alkyl/aryl isothiocyanates.

The solvents, and reactants used in the study were purified according to literature. In addition, the synthesized compounds were also purified because of being importance of purify for characterization of organic compounds. Then these compounds were characterized by performing of melting point, FT-IR, ¹H-NMR (400 MHz), and ¹³C-NMR(100 MHz).

Keywords: 1,2,4-triazole, Dithiocarbamate, Thiosemicarbazides.

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Şekil 4.1 (1)'in IR Spektrumu | 31 |
| Şekil 4.2 (1)'in ¹ H-NMR Spektrumu | 32 |
| Şekil 4.3 (1)'in ¹³ C-NMR Spektrumu | 32 |
| Şekil 4.4 (2)'in IR Spektrumu | 33 |
| Şekil 4.5 (2)'in ¹ H-NMR Spektrumu | 34 |
| Şekil 4.6 (2)'in ¹³ C-NMR Spektrumu | 34 |
| Şekil 4.7 (3a)'in IR Spektrumu | 35 |
| Şekil 4.8 (3a)'in ¹ H-NMR Spektrumu..... | 36 |
| Şekil 4.9 (3a)'in ¹³ C-NMR Spektrumu..... | 36 |
| Şekil 4.10 (3b)'in IR Spektrumu | 37 |
| Şekil 4.11 (3b)'in ¹ H-NMR Spektrumu | 37 |
| Şekil 4.12 (3b)'in ¹³ C-NMR Spektrumu | 38 |
| Şekil 4.13 (3c)'in IR Spektrumu | 39 |
| Şekil 4.14 (3c)'in ¹ H-NMR Spektrumu..... | 39 |
| Şekil 4.15 (3c)'in ¹³ C-NMR Spektrumu..... | 40 |
| Şekil 4.16 (3d)'in IR Spektrumu | 41 |
| Şekil 4.17 (3d)'in ¹ H-NMR Spektrumu | 41 |
| Şekil 4.18 (3d)'in ¹³ C-NMR Spektrumu | 42 |
| Şekil 4.19 (3e)'in IR Spektrumu | 43 |
| Şekil 4.20 (3e)'in ¹ H-NMR Spektrumu..... | 43 |
| Şekil 4.21 (3e)'in ¹³ C-NMR Spektrumu..... | 44 |
| Şekil 4.22 (4a)'in IR Spektrumu | 44 |
| Şekil 4.23 (4a)'in ¹ H-NMR Spektrumu..... | 45 |
| Şekil 4.24 (4a)'in ¹³ C-NMR Spektrumu..... | 45 |
| Şekil 4.25 (4b)'in IR Spektrumu | 46 |
| Şekil 4.26 (4b)'in ¹ H-NMR Spektrumu | 47 |
| Şekil 4.27 (4b)'in ¹³ C-NMR Spektrumu | 48 |
| Şekil 4.28 (4c)'in IR Spektrumu | 49 |
| Şekil 4.29 (4c)'in ¹ H-NMR Spektrumu | 49 |
| Şekil 4.30 (4c)'in ¹³ C-NMR Spektrumu..... | 50 |
| Şekil 4.31 (4d)'in IR Spektrumu | 51 |
| Şekil 4.32 (4d)'in ¹ H-NMR Spektrumu | 51 |
| Şekil 4.33 (4d)'in ¹³ C-NMR Spektrumu | 52 |
| Şekil 4.34 (4d)'in ¹³ C-DEPT135-NMR Spektrumu | 52 |
| Şekil 4. 35 (4e)'in FT-IR Spektrumu | 53 |

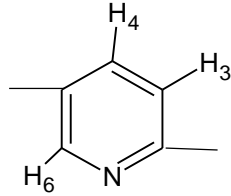
ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|---|---|
| Çizelge 1. Triazol Pirazol, İmidazol 'ün pKa değerleri..... | 3 |
|---|---|

KISALTMALAR DİZİNİ

- a : Piridin halkasına 2 nolu konumda bağlı olan spektrum değerleri
b : Piridin halkasına 5 nolu konumda bağlı olan spektrum değerleri
¹³C-NMR : Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
DMF : Dimetil Formamid
DMSO-d₆ : Dimetil Sülfoksit
e.n. : Erime Noktası



H₃, H₄, H₅

:

¹H-NMR

: Proton Nükleer Manyetik Rezonans

IR

: Infrared Spektrumu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde; organik sentezlerde geniş antimikrobiyal ve biyolojik aktiviteye sahip polifonksiyonel ve heteroatom ihtiva eden halkalı bileşiklerin sentezi önemli araştırma alanı oluşturmaktadır.

1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol gibi üç heteroatomlu beş üyeli heterosiklik bileşiklerin oluştuğu, karbohidrazitlerin halka kapanma reaksiyonları günümüzde de oldukça kapsamlı bir şekilde bilim dünyası tarafından çalışılmaktadır. [Fülöp vd., 1990; Çetin, 2004].

Süstitüe tiyosemikarbazitler ve bunlardan sentezlenen triazol bileşiklerinin önemli derecede invitro (canlı dışı) antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir [Kristina vd., 2002; Çetin, 2004].

Bazı ariltiyosemikarbazit türevleri ve bunlardan sentezlenen triazol ve onların heterosiklik türevlerinin antifungal, antibakteriyel, antikanser, antiviral ve antimikrobiyal özellikler gösterdiği saptanmıştır [Invidiata vd, 1991; Holla vd, 1996; Çetin, 2004].

4-aril-3-(2-hidroksi-3,5-dibromofenil)-5-(4-arilallopanoilmetil tiyo)-1,2,4- triazol bileşiklerinin fare karaciğeri ve beyindeki monoamin oksidaz enzimini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bu bileşik grubu üzerinde yapılan çalışmalarda enzim inhibisyon aktivitesinin yapıya katılan süstitüentlerin pozisyonundan etkilendiği 1,2,4-triazol yapısının inhibisyonu arttırdığı ortaya çıkmıştır [Holla vd, 1996; Çetin, 2004].

1-açiltiyosemikarbazit, 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin ateş düşürücü ve mide ağrılarını (ülser, gastrit) iyileştirici etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerde herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir [Palaska vd, 2002; Çetin, 2004].

Triazol türevleri önemli bitki koruyucu özellikte olan bileşiklerdir, örneğin sis ve dona karşı koruyucu olan 4-klorfenoksi-(1,2,4-triazol-1il]metil t-bütiketon (Bayleton) çok etkilidir.

İndol içeren 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevleri, fareler üzerinde spesifik testler olarak uygulanmış ve bu testler sonucunda bu maddelerin kan ve beyin hücrelerinin gelişmesini sağladığı, depresyonu azalttığı saptanmıştır [Pandeya vd, 2000].

Son zamanlarda yapılan araştırmalar 1,2,4-triazol, 1,3,4- tiyadiazol, 1,3,4-oksadiazol halkası içeren moleküllerin önemli aktivitelere (analjezik, antiastimatik, diüretik, antifungal, antibakteriyel ve antiviral v.b.) sahip moleküller olduğunu göstermiştir [Invidiata vd., 1991; Holla vd, 1996; Çetin, 2004]

Bu açıdan bakıldığında sentezlediğimiz bu maddelerin, hekimlere ve farmakologlara yeni çalışma alanları oluşturacağı kanaatindeyiz.

1.1. TRİAZOLLER

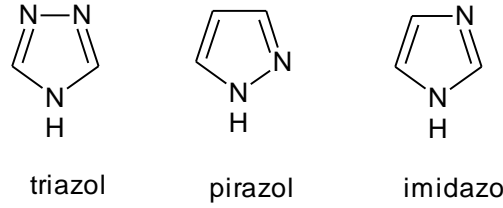
Triazol komplekslerinin kimyası ve onların yapı ve özelliklerinin bilgisi 1980'lerden bu yana oldukça hızlı bir şekilde artmaktadır [Bao-Ming vd., 2002].

Triazoller ilk olarak 1880'li yıllarda Bladin (1885) ve Andreocci (1889) tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze dek yoğun bir şekilde devam etmiştir [Kocaaliler, 2008].

Triazoller, başta tautomerik özellikleri olmak üzere, değişik süstitüentlerin yapısı üzerinde yerleştirilmesine uygun kimyasal aktiflikleri ile önemli bir alan oluşturmaktadırlar [Kocaaliler, 2008].

Konuyla ilgili olarak Potts (1960) tarafından bir "Derleme", Temple (1981) tarafından da "Triazoles-1,2,4" adlı kitap yayınlanmıştır [Kocaaliler, 2008].

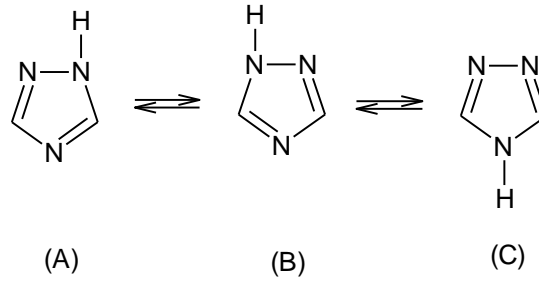
Triazol, pirazol ve imidazol ile kıyaslandığında, ilave bir azot atomunun etkisi ile daha zayıf bir baz yani daha asidik özellik gösterir (Çizelge 1). pKa değerleri Elguero'dan (1976) alınmıştır [Kocaaliler, 2008].



| | Pirazol | İmidazol | Triazol |
|------|---------|----------|---------|
| pKa1 | 2,5 | 6,95 | 2,2 |
| pKa2 | 14,2 | 14,2 | 10,3 |

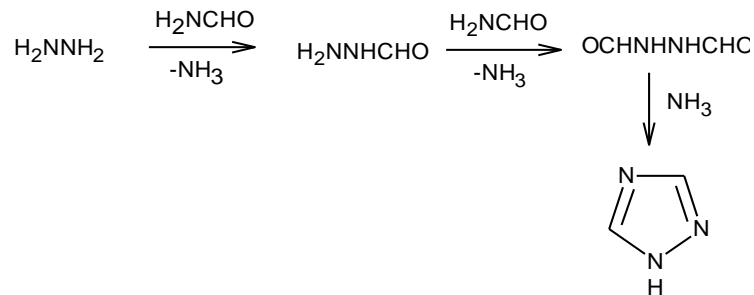
Çizelge 1. Triazol Pirazol, İmidazol 'ün pKa değerleri

Triazol, pirazol ve imidazol gibi rezonans bir yapıya sahiptir.

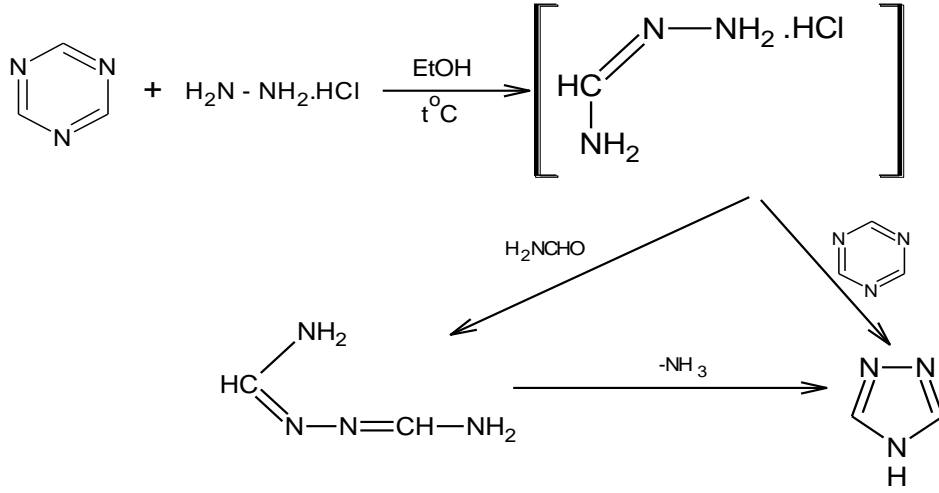


A ve B rezonansları gerçekte ekivalandırılır. Kinetik ve mekanistik olarak yapılan NMR çalışmalarında C tautomerlerinin bulunmadığı, hidrojen atomunun komşu iki azottan, birinin üzerinde bulunduğu gösterilmiştir [Temple, 1981; Kocaaliler, 2008].

Triazol halkası üzerinde çalışmalar, 1885'de Bladin ve Pelizzari'nin hidrazin ve formamidi reaksiyona sokarak ana halkayı sentezlemeleriyle başlar [Fülöp vd., 1990; Kocaaliler, 2008].

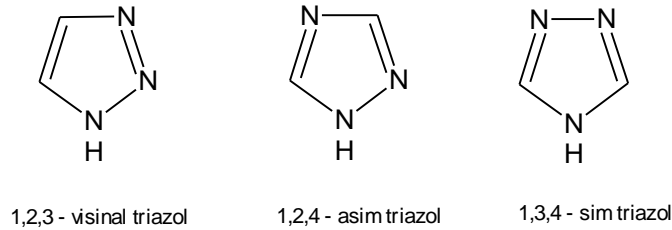


Bu reaksiyonda, verimin düşük ve değişken olması nedeniyle 1,2,4-triazol yapısının sentezi için farklı yöntemler denenmiştir. Sonraki yıllarda, hidrazin sülfat ile formamid reaksiyona sokularak verim %53'e kadar yükseltilmiştir [Walker vd, 1990]. Grundman ve Ratz (1956), triazin ve hidrazin hidroklor ürün reaksiyonu ile %95 verimle 1,2,4-triazol 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 1 mol amonyağın uzaklaşmasıyla 1,2,4-triazol yapısı kazanmıştır [Kocaaliler, 2008].



1.2. TRİAZOLLERİN GENEL YAPISI VE ÖNEMİ

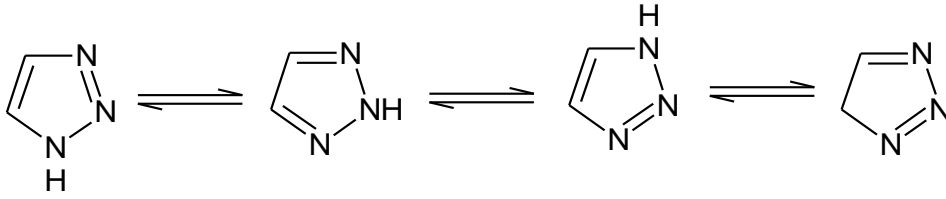
Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren sistem “triazasiklopentadien” veya kısaca triazol olarak bilinir. Hetero atomların halkadaki durumlarına göre 1,2,3- (visinal triazol) 1,2,4- (asimetrik, asim-triazol) ve 1,3,4 (simetrik, sim-triazol) olmak üzere birbirine izomer üç triazol halkası vardır [Lagorce, 1992; Kocaaliler, 2008].



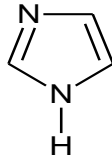
Aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik

durumu pirol'deki azot atomunun elektronik durumunun aynısıdır. Diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir [Fessenden ve Fessenden, 1992; Hakan, 1989; Çetin, 2004]. Triazoller, diazollerden daha zayıf bazik özellik gösteren bileşiklerdir [İkizler, 1996].

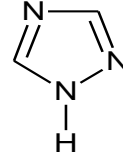
1,2,3-Triazol k.n. 206 °C, e.n. 23 °C olan bir bileşiktir. 1,2,3-Triazoller elektrofilik sübstütüsyon reaksiyonlarını verebilen bileşiklerdir. 1,2,3-triazol halkası için aşağıdaki tautomerik şekiller mümkündür.[Kocaaliler, 2008]



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'un bir izosteri sayılabilir [Kocaaliler, 2008].

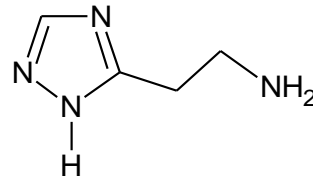
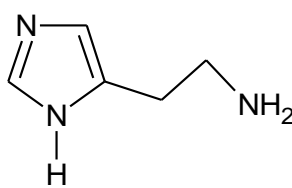


imidazol



1,2,4 - triazol

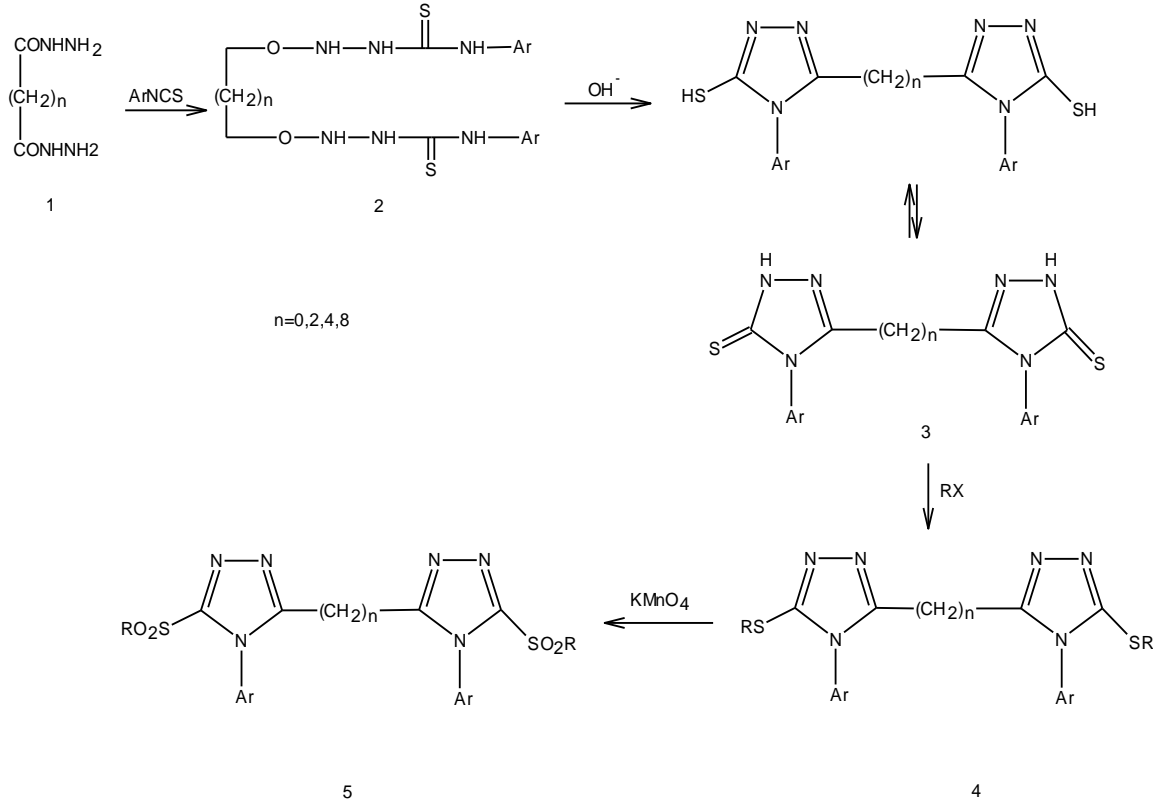
Buna en çarpıcı örnek, histamindeki imidazol halkası yerine biyoizoster olarak triazol çekirdeğinin getirilmesiyle elde edilen bileşikte de histamine benzer etkilerin elde edilebilmesidir. [Ainsworth ve Jones, 1954; Kocaaliler, 2008]



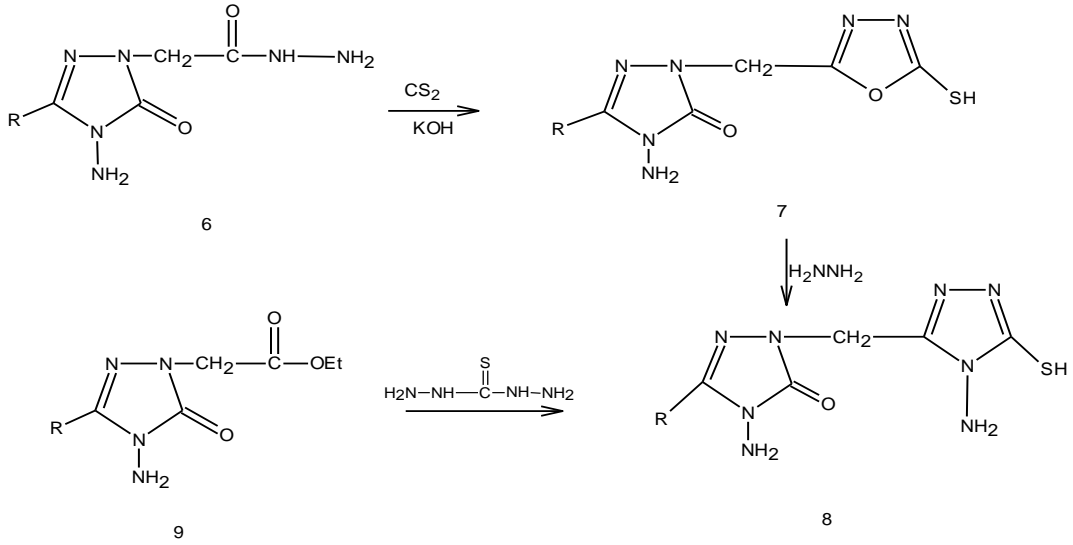
Literatürde triazol türevleriyle yapılan çalışmalarda antimikrobiyal [Doub vd., 1958], virostatik ve hipotansif [Rusinov vd., 1990], sitostatik [Reader vd., 1987], antienflamatuvar [Kathari vd., 1980], analjezik, antikalzunvan [Gall vd., 1976], merkezi sinir sistemi depresanı [Tantwy vd., 1988], antihistaminik [Bonjean ve Schunanck, 1987], diüretik [Shah vd., 1969], herbisit [Karyotıkis vd., 1993], antihelmintik [El-Dawy vd., 1983], antifungal [Al Nakib vd., 1994], pestisit [Dedek vd., 1991], ve insektisit [Inaba vd., 1981] etkili bileşiklere ulaşılmıştır. Bohm ve Karow (1981), farmakolojik etki verebilen triazol türevleri üzerinde yapılan araştırmaları bir “Derleme” de toplamıştır. [Kocaaliler, 2008]

Son yıllarda, antibakteriyel, fungusit, tuberkulostatic ve bitki büyüme özellikleri gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri içeren bis-heterosiklik bileşiklerin sentezi oldukça önem kazanmıştır. Ayrıca, son raporlar bisheterosiklik bileşiklerin, monoheterosiklik bileşiklerden daha iyi antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. [Reddy vd., 2010]

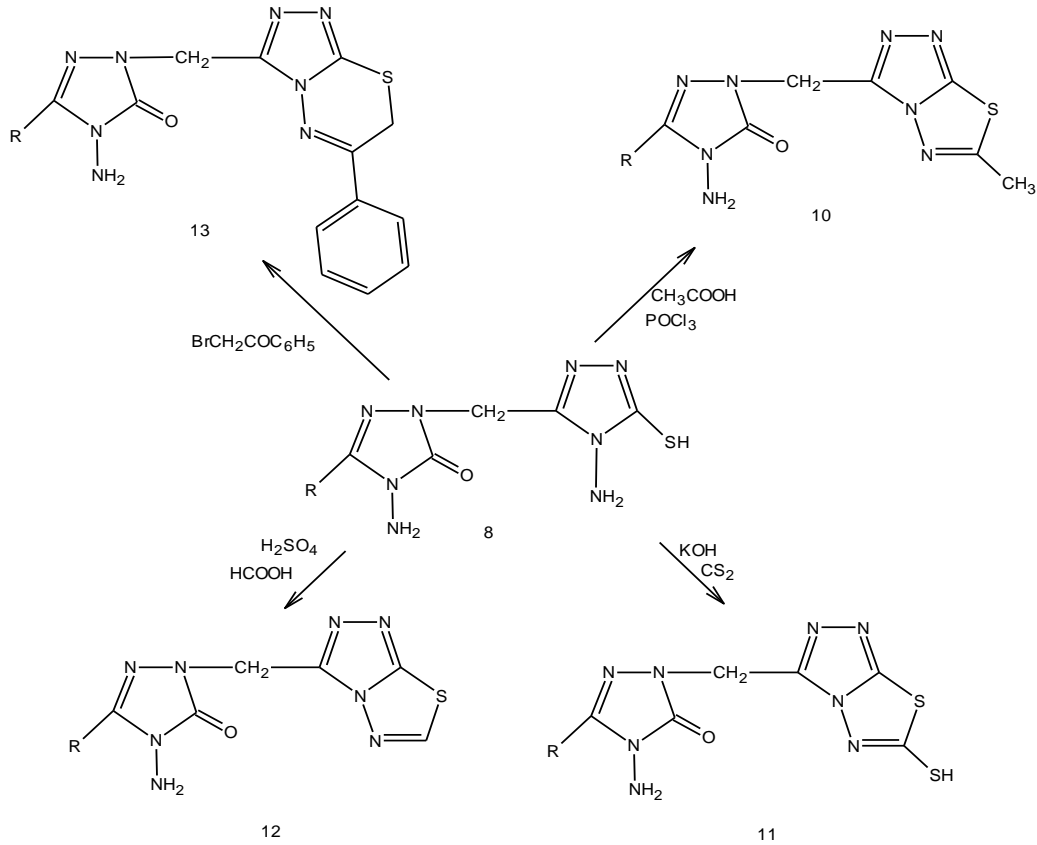
Azol bileşikleri içinde S-substitue triazolionlar da antitüberküloz ve antibakterial özelliklere sahip bileşikler olarak bilinmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmaların birinde anahtar intermediatlar olarak (1) tipi bishidrazidlerin arilizotiyosyanatlar ile reaksiyonundan elde edilen bis(4-ariltiyosemikarbazido)-alkanlar (2) kullanılmıştır. Bu reaksiyonda, bazik ortamda halka kapanmasıyla elde edilen bis(4-aril-1,2,4-triazolin-3-tion-5-il)alkanlar (3) alkil halojenürlerle etkileştirilerek kükürt atomu üzerinden alkilendirilmiş (4) ve ardından, hidrojen peroksit veya asidik ortamda $KMnO_4$ kullanılmasıyla kükürt üzerinde yükseltgenmek suretiyle (5) tipi bileşiklere varılmıştır [Ram ve Vlietinck, 1988; Ceylan, 2006]



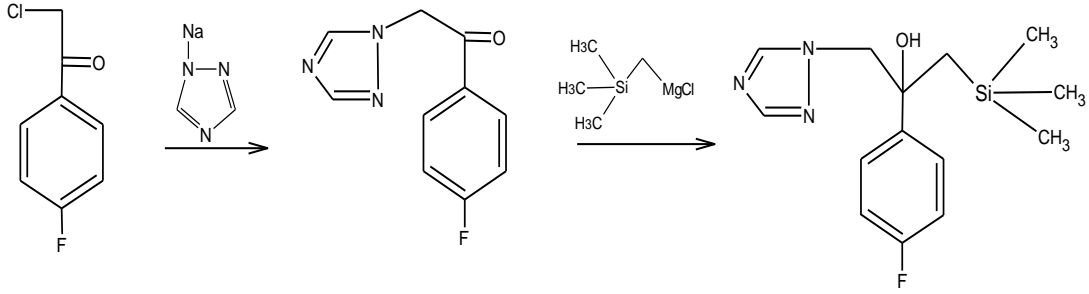
Triazolotiyadiazinlerin ve triazolotiyadiazollerin sentezi için 4-amino-1,2,4-triazol-5-tion'lar (8) uygun bir başlangıç bileşiği niteliği taşımaktadır. Bu bileşiklerde bitişik konumlardaki amino ve merkapto grupları kaynaşma için nükleofilik merkezler görevi görmektedir. Bu amaçla yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 4-amino-1,2,4-triazol-3-tion'lardır (8) –ki bu bileşikler de tautomerik tiol şekilleriyle dengede olan bileşiklerdir.(6) tipi hidrazidlerin bazik ortamda CS₂ ile halka kapatılması ve ardından hidrazin hidrat ile etkileştirilmesinden elde edilmiştir [Demirbaş vd., 2005]. Yine aynı çalışmada (8) tipi bileşikler, asetikasit esterlerinin (9) tiyokarbohidrazid ile reaksiyonu yoluyla da elde edilmiştir. [Ceylan, 2006]



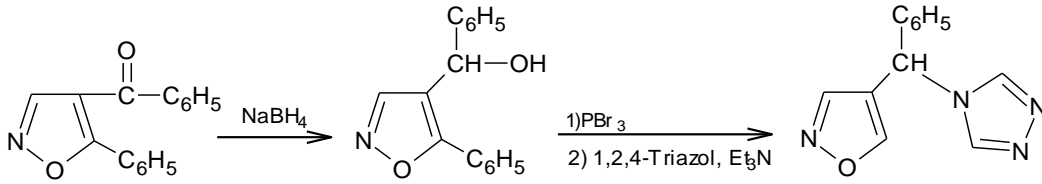
Ayrıca, Demirbaş vd. (2005) çalışmalarında, **(8)** tipi bileşiği POCl_3 varlığında ayrı ayrı asetik asit ile ve karbonsülfür ile muamele edilerek sırasıyla 6-metil triazolotriazol türevlerine **(10)** ve 6-merkaptotriazolotriazol türevlerine **(11)** dönüştürmüştür. Aynı başlangıç bileşiklerinin H_2SO_4 ve formik asit karışımı ile etkileştirilmesi **(12)** tipi bileşikler, fenaçilbromür ile reaksiyonu ise triazolotriazolin türevlerini **(13)** vermiştir. [Ceylan, 2006]



Özellikle günümüzde mantar ilaçlarına karşı gelişen direnç sebebiyle triazol veya imidazol içerikli yeni bileşiklerin dizaynına yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır. Senteze yönelik olarak yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm triazol ve imidazol içerikli antimantar ilaçlarda triazol N-1 azotuna β - pozisyonunda bağlı bir hidroksi ya da epoksi grubunun varlığı göze çarpmaktadır. Yani pek çok antimantar ilacın karbinol türevi olduğu dikkat çekmektedir. Buna yönelik bir çalışmada α -kloroasetofenon ile triazolün sodyum tuzunun reaksiyonundan bazı asetofenon türevleri elde edilmiş ve daha ileri basamaklarda grignard bileşikleri üzerinden flukonazol benzeri triazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. [Itoh vd., 2004; Düğdü, 2007]



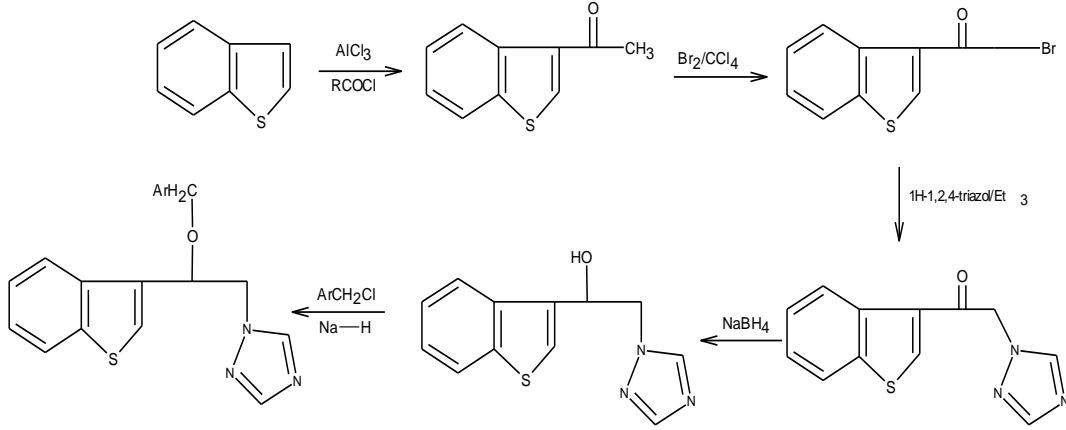
Önemli antimantar ilaçlardan sayılan bifonazol'e yapısal benzerlik taşıyan bir modelleme çalışmasında hedef bileşikler, keton fonksiyonları taşıyan oksazol ve diazin türevlerinin indirgenmesiyle elde edilen karbinol türevlerinin triazol ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. [Menozzi, 2001; Düğdü, 2007]



Özellikle triazol bileşiklerinin suda çözünme özelliklerinin son derece düşük oluşu sebebiyle suda çözünebilir özellikte antimantar aktiviteye sahip triazol türevlerinin dizaynına yönelik çalışmalara hız vermiştir. Bu amaca yönelik olarak triazol bileşiklerinin bazı keton fonksiyonlu türevleri elde edilmiş ve bunların sülfoksonyum yilidleri ile reaksiyonu üzerinden antimantar özellikte bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir [Narayanan vd., 1993; Düğdü, 2007].

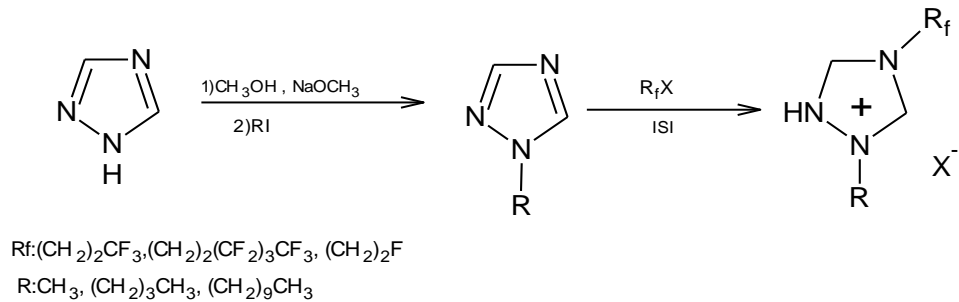
Halen güncel olarak bazı tahıl zararlılarına karşı kullanılan sertakonazol ve mukonazol isimli antimantar reaktiflerine model bileşik olarak sentezlenen benzotiyofen

içerikli bileşiklerin sentezi keton fonksiyonlu benzotiyofenin elde edilmesini takiben indirgenme aşamasını içermektedir. Elde edilen bu bileşiklerin yüksek seviyede antimantar etkiye sahip oldukları gözlenmiştir. [Düğü, 2007]

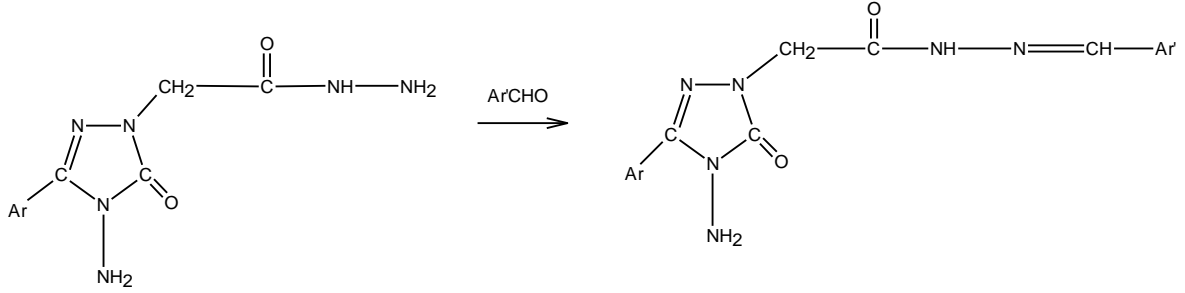


Son yıllarda ağırlıklı imidazol halka sistemi ve daha düşük oranda 1,2,4-triazol halka sistemi esas alınarak çevre uyumlu, son derece ilginç çözücüler olarak adlandırılan iyonik sıvıların dizaynına yönelik pek çok sentetik çalışma yapılmıştır [Nicholas ve Torenus, 2002; Xue vd., 2005; Harjani vd., 2006; Düğü, 2007].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda iyonik sıvı yapısal olarak imidazol ve triazol bileşiklerinin en yoğunlukla kullanıldığı hetero halkaların kuarterner tuzlarını içermektedir. Bu tuzlar genellikle alkil amonyum, alkil fosfonyum, alkil 1,2,4-triazolyum, N,N-dialkilimidazolyum ve N,N-dialkil triazolyum kationlarıdır. Bu bileşiklerin sentezine ilişkin ana yol triazol ya da imidazol halkasının birincil olarak alkillenmesi, ikincil olarak oluşan N-alkil azol bileşiğinin kuarterner kation oluşturmak üzere yeniden alkillenmesini içerir. Buna ilişkin yapılan bir çalışmada iyonik sıvılar aşağıdaki reaksiyon gereği elde edilmiştir [Jin vd., 2005; Düğü, 2007].



Günümüzde en çok ölümlü sonuçlanan hastalıklardan biri olan kanserin tedavisi için de bugüne kadar değişik yöntemler geliştirilmiş ve bu bağlamda değişik strüktürlere sahip bileşikler terapötik amaçlarla sentez edilmiştir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada, 1,2,4-triazol-5-on halkası içeren (15) tipi arilidenhidrazidler, karşılık gelen hidrazidlerin (14) uygun aldehitlerle reaksiyonundan elde edilmiş ve bu bileşiklerin meme kanserine karşı etkili oldukları belirlenmiştir [Demirbaş ve Uğurluoğlu, 2004(b); Ceylan, 2006].



14

15

Imidazol ve triazol türevleri içeren azol bileşikleri, klinik kullanımda önemli antimikrobiyal ilaç türleridir. Mikonazol ve ekonazol gibi imidazol türevleri, bilinen ilk antifungallardır. flukonazol ve itrakonazol gibi triazol bileşiklerinin bulunmasıyla, triazol bileşiklerinin daha iyi antimikrobiyal aktivite ve daha düşük toksisite sergilediği bulunmuştur ve şu anda klinikte yaygın olarak antimikrobiyal etmen olarak kullanılmaktadırlar. Antimikrobiyal direncin artması problemi, geleneksel ilaçlardan farklı olarak kimyasal yapıların antimikrobiyal bileşiklerin yeni tiplerinin tasarlanması ve geliştirilmesi için ek aciliyete neden olmuştur. Şu ana kadar araştırmalar, bir triazol çekirdek ile imidazol halkasının yer değiştirmesi ile antimikrobiyal etmenlerin triazol türevleri üzerine yoğunlaşmıştır. [Luo vd., 2009]

1.3. TRIAZOLLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Triazoller başlıca fungusit ve herbisit olarak kullanılan ve ekonomik olarak önemli olan tarımsal kimyasallardandır [Roblin ve Clapp, 1950; Mir vd., 1970; Kane vd., 1990; Kocaaliler, 2008]. Triadimefon ve triadimenolün, memelilerin merkezi sinir sistemleri (MSS) üzerinde biyolojik aktivitesi bulduktan sonra diğer triazolün de benzer özellikleri gösterebileceği düşünülerek çalışmalar bu yöne kaydırılmıştır. O nedenle tarım kimyasalı olarak kullanımları bir ölçüde azalmıştır [Hakan, 1989; Lagorce vd., 1992; Kocaaliler, 2008].

1,2,4-triazol türevlerinin antibakteriyel, antitümör, antikanser, antihelmintik etkileri

yanında herbisit, insektisit ve fungusit etkileride bilinmektedir. Bu bileşiklerin metal komplekslerinin, imin bileşiklerinin ve imin bileşiklerinin bazı metal komplekslerinin de antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri rapor edilmiştir [Grundmann ve Ratz, 1956; Köller, 1987; Kocaaliler, 2008].

1,2,4-triazol halkası içeren bileşikler, pek çok faydalı pestisid aktiviteler ile sıklıkla ilişkilidir. 1970'lerin başlarında azol mantar öldürücüler sentezlenmiş ve çeşitli ürünlerin korunması için kullanılmıştır. Bu fungusitlerin bulunuşundan bu yana, çeşitli diğer 1,2,4-triazol bileşikleri keşfedilmiştir. Bu 1,2,4-triazol sterol biyosentez inhibitörlerinin tanıtımı, mantar hastalıklarının kimyasal kontrolünde önemli bir ilerlemeyi temsil etmiştir. Diğer taraftan, 1,2,4-triazol halkası içeren bazı yapılar, aynı zamanda mükemmel herbisit aktivite göstermiştir. [Wang vd., 2010]

1,2,4-triazol bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerinin yanı sıra antiviral, antiinflamatuvar, antitüberküloz ve antitümör, antikonvülsan, diüretik, antitüberküler ve platelet agregasyonunu inhibe edici etkileri olduğu bilinmektedir. Triazol halkasının süstitüsüyonu ile biyolojik aktivitesi modifiye edilir. Amin, tiyon ve alkil süstitüe triazolleranti ülser ve kan basıncını düşürücü aktiviteler gözlenmiştir [Cavallito ve Gray, 1973; Meguro ve Kuwada, 1975; Gates ve Stuart, 1988; Dittrich vd., 1989; Prasad vd., 1989; Kocaaliler, 2008].

1,2,4-triazoller ve türevlerinin, antikonvülsan, antifungal, antikanser, antiinflamatuvar ve antibakteriyel gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri ile ilişkili olduğu elde edilmiştir. 1,2,4-triazol halkası içeren çeşitli bileşikler de ilaç olarak bilinir. Örneğin, flukonazol antimikrobiyal bir ilaç olarak kullanılmıştır, vorozole, letrozol ve anastrozol kanser tedavisinde kullanılan non-steroidal ilaçlar iken loreklezol, antikonvulsan olarak kullanılır. Ayrıca, son yıllarda, 1,2,4-triazollerin bazı Schiff bazı türevleri ve bunların indirgenmiş türevleri, farmakolojik aktivitelere sahip olduğu tespit edilmiştir. [Bekircan ve Bektaş, 2006]

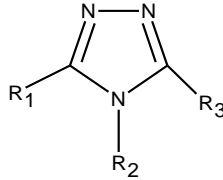
Son yıllarda, 1,2,4-triazollerin bazı schiff bazı türevlerinin ve onların indirgenmiş türevlerinin de farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur. Bu biyolojik veriler, Bekircan ve Bektaş'ı (2006), bazı yeni bis-1,2,4-triazollerin türevlerinin sentezlemesine

teşvik etmiştir. Çalışmalarında bis-aldehit ile 4-amino-3-aril-5-fenil-4H-1,2,4-triazollerin reaksiyonlarının sonucu olan bis-schiff bazlı türevlerin bir serisini ve bunların indirgenmiş türevlerini IR, H-NMR, C-NMR ve kütle spektrometrisi ile sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir.

Ayrıca 1,2,4-triazolün, tebuconazol, flutriafol, hexaconazol ve cyproconazol gibi pek çok türevleri, potansiyel pestisit, herbisit ve antifungal özelliklere sahiptir [Yu vd., 2009].

1,2,4-Triazol halka sisteminin değişik halka sistemleri ile kondanse edildiği türevlerde de antiinflamatuvar, antihelmintik, herbisit, sedatif ve kas gevşetici etkiler gözlenmiştir [Atkinson ve Poyla, 1954; Gall vd., 1976; George, 1984; Mori vd., 1985; Prasad vd., 1989; Kocaaliler, 2008].

1,2,4-Triazoller 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 [Fülöp vd., 1990; Kocaaliler, 2008].



3-amino-1,2,4-triazol bileşiği ve türevleri bir çok biyolojik ve fizyolojik etki gösterdiğinden geniş bir kullanım alanına sahiptirler [Yazıcı ve Karabağ, 1998; Kocaaliler, 2008].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 3-amino-1,2,4-triazol bileşiğinin hücrelere zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. 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 [Erturan vd., 1997; Yazıcı ve Karabağ, 1998; Kocaaliler, 2008].

Othmer (1968), farelere amitrol vermiş ve karaciğerdeki sonuçları gözleyerek

yüksek dozajda uygulanması durumunda tüm inter ve intrabular sistemlerin etkilendiği sonucuna varmıştır [Kocaaliler, 2008].

Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 3-amino triazolün kolesterol biyosentezine ve safra asitine etkisi *in vivo* olarak incelenmiştir. Sonuç olarak 3-amino-1,2,4-triazolün 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 [Hadjoudis vd., 1979; Yazıcı ve Karabağ, 1998; Kocaaliler, 2008].

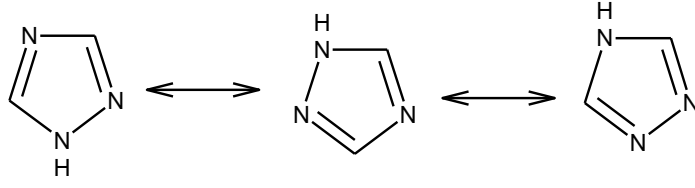
Yapılan iki ayrı çalışmadan birinde, amitrolün H₂O₂ varlığında laktoperoksidazlara inhibitör olarak etki ettiği [Pandeya vd., 2000(a)], diğerinde ise 3-amino-1,2,4-triazol bileşiğinin beyindeki katalaz aktivitesini önlediği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 1,2,4-triazol halkası ihtiva eden bileşiklerin önemli derecede biyolojik aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkmıştır [İkizler vd., 1997; Yazıcı ve Karabağ, 1998; Pandeya vd., 2000(a); Kocaaliler, 2008].

2. 1,2,4 TRIAZOLLER VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Simetrik triazol olarak da bilinen 1,2,4-triazol, renksiz, kokusuz, kristal bir bileşiktir. 120°C'de erir ve 260°C'de kaynayan zayıf bazdır.

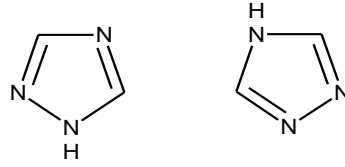
1,2,4-triazoller, aromatik özelliklerinde, bazlıklarında ve stabilliklerinde 1,2,3-triazollere benzerler. Oksitleyiciler sadece yan zinciri oksitler, halkayı parçalayamazlar. Azot atomundaki hidrojen metaller ile yer değiştirir. Triazoller, KMnO₄, CrO₃, vs. gibi oksidanlara karşı genellikle dayanıklı bileşiklerdir, ancak redükleyicilere karşı hassastır. [İkizler, 1996; Çetin, 2004].

1,2,4-Triazol halkası için aşağıdaki tautomer şekilleri gösterilebilir [İkizler, 1996; Kocaaliler, 2008].



1,2,4-Triazol tautomerisi

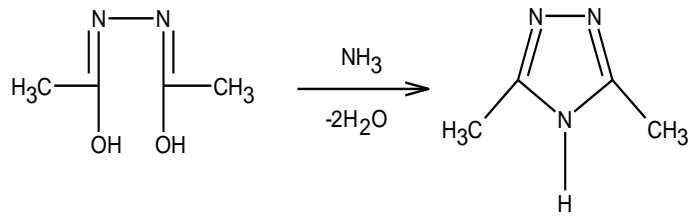
1,2,4-triazoller genellikle tautomerik karışım halinde (1H ve 4H izomerleri) bulunur. ¹H-NMR çalışmaları düşük sıcaklıklarda ¹H formunu tercih ettiğini göstermiştir [Kocaaliler, 2008].



1,2,4-Triazol'ün NMR ile bulunan deneysel tautomerizm

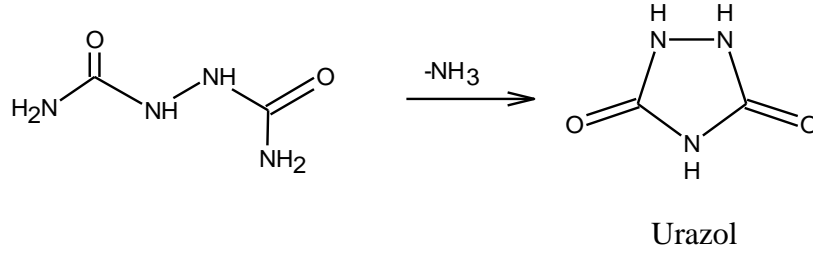
1,2,4-triazollerin bir çok türevi de bulunmaktadır.

Daha önce diaçil hidrazinlerin primer aminler ile reaksiyonundan 1,2,4-triazol türevlerinin sentezlenebildiği verilmiştir. İşte bu reaksiyonda da primer amin yerine NH₃'de kullanılabilir. Örneğin 1,2-diasetilhidrazin (R=R₁=CH₃) ve NH₃'den 3,5-dimetil-1,2,4-triazol elde edilebilir [Kocaaliler, 2008].

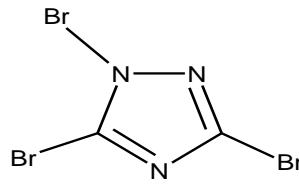


3,5-Dimetil-1,2,4-Triazol

1,2,4-Triazol'ün önemli bir türevi "urazol" dur. Urazol (17), N, N¹-dikarbonil hidrazinden elde edilir [İkizler, 1996; Çetin, 2004; Kocaaliler, 2008].



Triazoller kolaylıkla halojenlenebilirler; 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 [Çetin, 2004].



1,2,4-Tribrom-1,2,4-Triazol

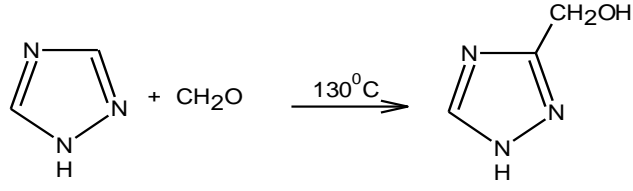
Triazollerin türevlerinden önemli bitki koruyucu özellikte bileşikler, örneğin soğuk ve dona karşı koruyucu 1–(4–klor–fenoksi–1(t–1,2,4–triazol)–metil–tersiyerbütilketon (Bayleton) çok etkilidir [Çetin, 2004].

1,2,4-triazolün önemli bir türevi, nitratının güç çözünmesinden faydalanılarak nitrat tayininde kullanılan nitrondur. Nitron, trifenilaminoguanidinin formik asit ile ısıtılması suretiyle elde edilir. Kimyasal adı kısaca 1,4-difenil-dianilo-dihidro-triazol'dür. 189 °C'de eriyen sarı levhacıklar halinde kristallenir. Nitrat tayini asetik asitli çözeltilerde yapılır [Çetin, 2004].

2.1. 1,2,4–TRİAZOLLERİN ELDE EDİLİŞİ

1,2,4–Triazoller, nitrolama, sülfolama ve Friedel-Crafts alkillendirme ve açillendirmesi gibi asitik koşulları gerektiren elektrofil sübstitüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile 130°C'de 3–hidroksimetil–1,2,4–triazoller oluştururlar [İkizler, 1996; Çetin, 2004; Kocaaliler, 2008].

Örneğin;

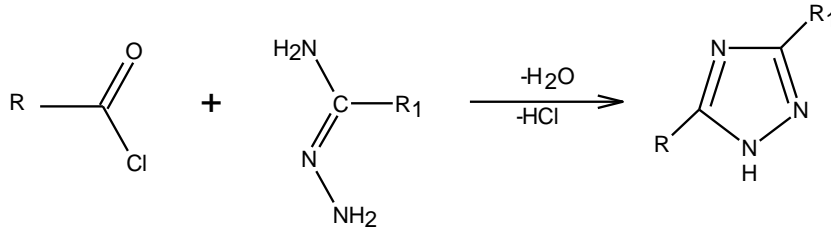


3-Hidroksimetil-1,2,4-Triazol

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

2.1.1. AMİDRAZONLARDAN ELDE EDİLiŞİ

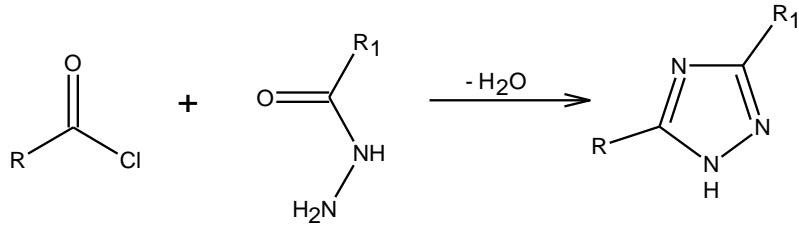
Amidhidrazon (amidrazon)'ların karboksilliasit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller elde edilir [İkizler, 1996; Kocaaliler, 2008].



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

2.1.2. AÇILHİDRAZİNLER İLE AMİDLERDEN ELDE EDİLiŞİ

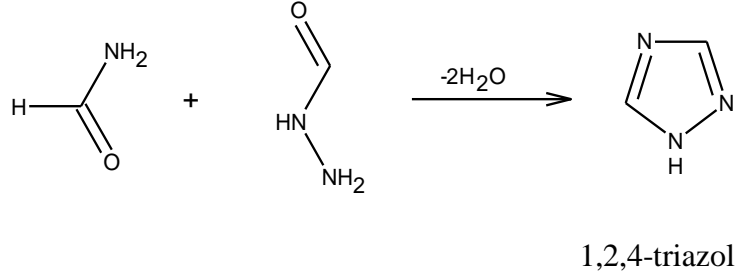
Açilhidrazinler ile amidlerin ısıtılması bir halka kapanması ve bir 1,2,4-triazol oluşumu ile sonuçlanmaktadır.



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

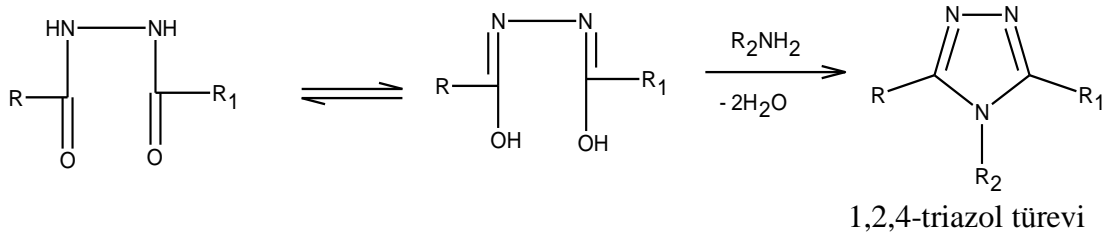
Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamit (R=H) ve formilhidrazin

(R₁=H) kullanılması halinde 1,2,4-triazol elde edilir [Doub vd., 1958; Rusinov, 1990; Fessenden ve Fessenden, 1992; İközler, 1996; Kocaaliler, 2008].

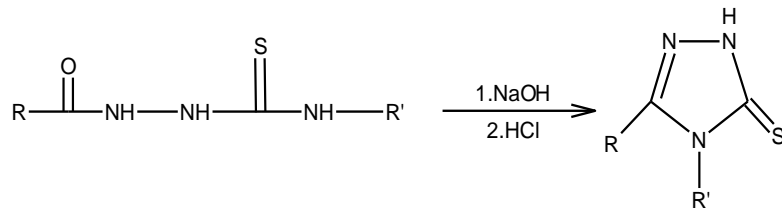


2.1.3. DİAÇİLHİDRAZİNLERDEN ELDE EDİLİŞİ

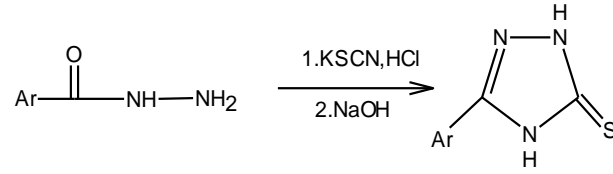
Diaçilhidrazinlerin, primer aminler ile reaksiyonundan 1,2,4-triazol türevleri elde edilmektedir [İközler, 1996; Kocaaliler, 2008].



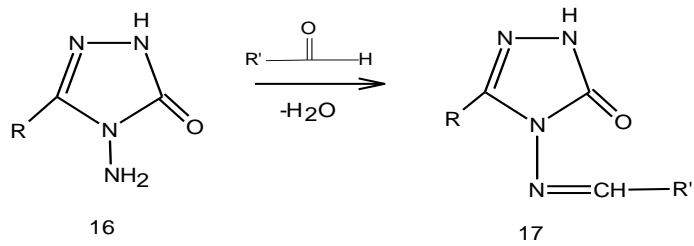
Tiyosemikarbazid yapısı içeren bileşiklerin siklizasyonunun 1,2,4-triazol'lerin sentezinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Örneğin bu tür bileşiklerin bazik ortamda halka kapanması 1,2,4-triazol'lerin oluşumu ile sonuçlanmaktadır [Ceylan, 2006].



Aromatik gruplar içeren asit hidrazidlerin potasyum rodanür ile reaksiyonundan 1,2,4-triazol-5-tion halkasını içeren bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir. [Amir ve Shikha, 2004; Ceylan, 2006]



Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda antitümör özelliğe sahip ve bir imin bağı içeren 1,2,4-triazole-5-on türevleri (17), (16) tipi bileşiklerin uygun aldehitlerle reaksiyonundan elde edilmiştir [Demirbaş vd., 2002; Demirbaş ve Uğurluoğlu, 2004(a); Ceylan, 2006].



3. MATERYAL VE METOT

3.1. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, erlenmayerler, beherler, büretler ve kılcal borular,
- Tartım için; Denver Instrument SI-234 model terazi,
- IR spektrumları için Perkin Elmer 100 FT-IR spektrometre (Bingöl Üniversitesi, Bingöl),
- ^1H -NMR spektrumu için VARIAN-MERCURY-PLUS 400 MHz ^1H -NMR spektrometre (Atatürk Üniversitesi, Erzurum),
- ^{13}C -NMR spektrumu için VARIAN-MERCURY-PLUS 100 MHz ^{13}C -NMR spektrometre (Atatürk Üniversitesi, Erzurum),
- Erime noktası tayin cihazı (Perkin Elmer DSC-4000),
- Manyetik ve mekanik karıştırıcılar,
- Vakum pompası,
- Soğutucu olarak; tuz-buz banyoları, Kriyostat
- Termostat
- 100 ve 360 °C'lik termometreler
- Desikatör
- CaCl_2 kurutma tüpü
- Döner buharlaştırıcı,
- Kurutma işlemi için Nüve FN 120 model etüv,

- Isıtma için; su banyoları, ısıtıcı mantolar, termostat, yağ banyosu, manyetik ısıtıcı ve karıştırıcılar

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

3.2.1. REAKTİFLER

Piridin-2,5-dikarboksilik asit, hidrazin monohidrat, fenil asetat, tiyosemikarbazit, etil izotiyosiyanat, fenil izotiyosiyanat, p-metoksifenil izotiyosiyanat izotiyosiyanat, 1-naftil izotiyosiyanat, 4-(3-morfolinopropil) izotiyosiyanat, etil bromasetat, hidroklorik asit, sülfürik asit, amonyum hidroksit, sodyum karbonat, sodyum bikarbonat, sodyum hidroksit, potasyum hidroksit, piridin, trietilamin, asetik asit.

3.2.2. ÇÖZÜCÜLER

Dietil eter, etil alkol, aseton, dioksan, benzen, dimetil sülfoksit, metanol, diklormetan, DMF, n-hekzan, sikloheksan, karbon tetraklorür, etil asetat, toluen ve kloroform.

3.2.3. KURUTUCULAR

Kurutucu olarak; P_2S_5 , $CuSO_4$, $CaCl_2$, Na, P_2O_5 , ve $MgSO_4$ kullanılmıştır

3.3. SAFLAŞTIRMA

Deneyleerde kullanılan bütün çözücüler ve diğere kimyasal maddeler literatürde belirtildiğı şekilde saflaştırıldı [Erdik, 1987; Fessenden ve Fessenden, 1992; Çetin, 2004].

3.3.1. ETİL ALKOL

600 °C'de kurutulmuş CaO ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra yine CaO üzerinden iki kere damıtılarak kullanıldı.

3.3.2. METANOL

Metanol, CaO ile birlikte geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra damıtıldı. Çok saf metanol elde etmek için geri soğutucu takılı, 2 litrelik dibi yuvarlak bir balona, 5 g Mg, 0.5 g I₂ ve 70 cm³ CaO üzerinde damıtılmış metanol konuldu. İyodun rengi gidene kadar kaynatıldı. Sonra CaO üzerinde damıtılmış 900 cm³ metanol katılarak yarım saat daha kaynatıldı. Atmosfer basıncında damıtıldı.

3.3.3. ETER

Eterdeki başlıca safsızlıklar su, etanol ve peroksit olabilir. Bir miktar eteri aynı hacimde % 2'lik KI ve birkaç damla seyreltik HCl ile çalkalamakla ele geçen karışım nişasta çözeltisi ile bir renk verirse eterde peroksit olduğu anlaşılır. Peroksitleri eterden uzaklaştırmak için 60 g FeSO₄, 6 cm³ derişik H₂SO₄ ve 110 cm³ su ile elde edilen çözeltinin 20 cm³' ü 1 lt eter ile çalkalandı. Eter fazı alınıp içerisinde susuz CaCl₂ ilave edildi. Daha sonra karışım süzülerek süzütünün her bir litresine 3 g Na preslendi. Atmosfer basıncında destillenip mutlak eter olarak reaksiyonlarda kullanıldı.

3.3.4. KLOROFORM

Ticari çözücüde stabilizör olarak % 1 etil alkol vardır. Kloroform; 5-6 defa hacminin yarısı kadar su ile çalkalanır. En az bir gün CaCl₂ üzerinde kurutulur ve damıtılır.

3.3.5. ASETON

En çok kullanılan yöntem kuru K_2CO_3 ile bir gün bekletilip damıtılmaktır. Daha ileri saflıkta aseton için kuru fosfor pentaoksit üzerinden damıtılır.

3.3.6. HEKSAN VE BENZEN

Heksan ve benzen gibi maddelerin kurutulmasında susuz $CaCl_2$ ilave edilip bir gece bekletildikten sonra metalik Na üzerinden damıtılarak saflaştırma yapılır.

3.3.7. ASETONİTRİL

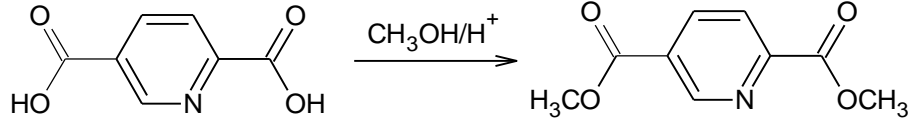
Asetonitril % 95.5 saflıktadır. Safsızlık olarak su, asetamid, amonyum asetat ve amonyak içerebilir. $CaSO_4$ veya $CaCl_2$ ile suyu giderilebilir. Yüksek derecede safsızlığı gidermek için CaH_2 ile karıştırılarak damıtılır.

3.3.8. DİOKSAN

Yeterince $CaCl_2$ içinde bir gece bekletildi, süzüldü ve destile edildikten sonra hazırlanmış metalik Na ilave edilip $CaCl_2$ tüpü ile tanzim edilen kaptan toplandı.

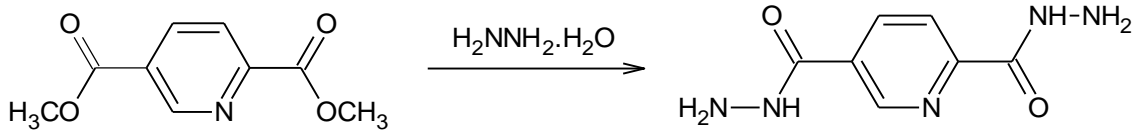
3.4. DENEYLER

3.4.1. Dimetil-2,5-piridindikarboksilat Sentezi (1)



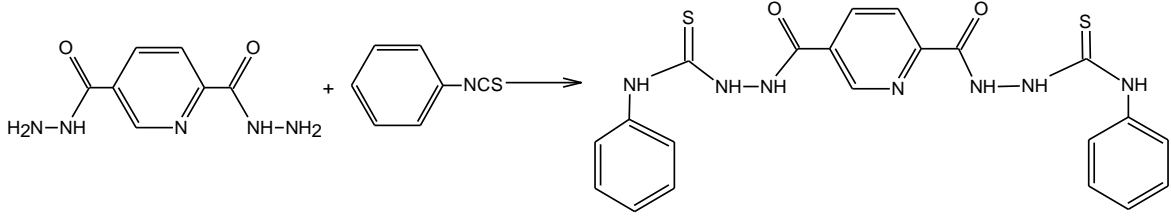
0,002 mol (3,33 gr) piridin-2,5-dikarboksilik asit, 50 ml benzen ve derişik H_2SO_4 (1,8 ml) kullanılarak 24 saat mutlak metanol içinde reflaks edildi. Su-yağ ayrıştırıcısı ile ortamdaki su uzaklaştırıldıktan sonra metanol damıtıldı. 100 ml su eklendi ve artık asit, Na_2CO_3 ile pH 6.5–7.0'e kadar nötrale edildi. Oluşan karışım, CHCl_3 ile ayrıştırıldı. Bileşik organik madde, susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu, indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı ve vakumda kurutuldu. Beyaz kristaller, iyi verimle elde edildi. Verim:%78, e.n:

3.4.2. Piridin-2,5-dikarbahidrazit Sentezi (2)



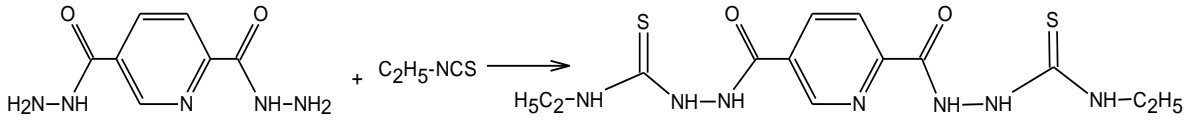
0.02 mol (3.90 gr) ester, 50 ml mutlak alkolde ısıtılarak çözüldü. Alkolde çözülmüş 0.06 mol (3 ml) % 98'lik hidrazin monohidrat reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 20 saat reflaks edildi. Oluşan katı ürün soğutulup süzildükten sonra etilalkol de yıkandı ve alkol-dioksan karışımında (2:1) kristallendirildi. Verim: % 91 e.n:

3.4.3. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(*N*-fenillhidrazinkarbotiyoamit) Sentezi (3a)



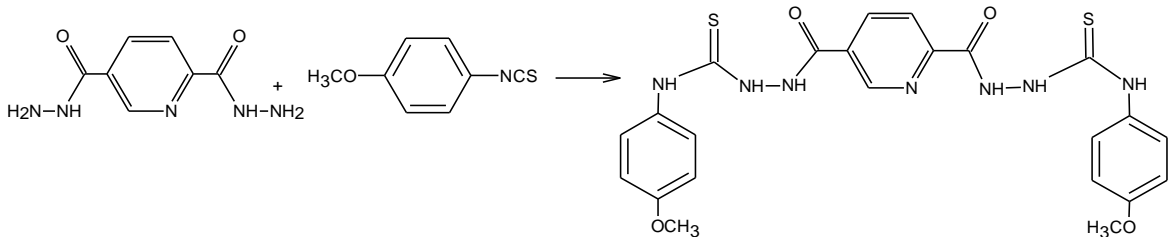
0.005 mol (0.975gr.) piridin-2,5-dikarbahidrazit, 0.01 mol (1,18 ml.) fenil izotiyosiyanat ile mutlak etil alkolde yaklaşık 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzüldü, oluşan katı soğuk dietil eterle yıkandı, kurutuldu ve alkol-hekzan (2:1) karışımında kristallendirildi. Verim:% 88, e.n:

3.4.4. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(*N*-etilhidrazinkarbotiyoamit) Sentezi (3b)



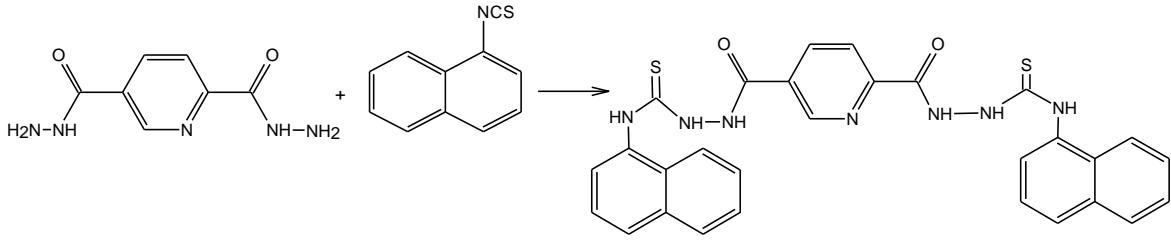
0.01mol (3.90 gr.) piridin-2,5-dikarbahidrazit, 0.02mol (3.50 ml.) etil izotiyosiyanat ile mutlak etil alkolde yaklaşık 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzüldü, oluşan katı soğuk dietil eterle yıkandı, kurutuldu ve alkol-hekzan (2:1) karışımında kristallendirildi. Verim: % 82 e.n:

3.4.5. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[*N*-(*p*-metoksifenil)hidrazinkarbotiyoamit] Sentezi (3c)



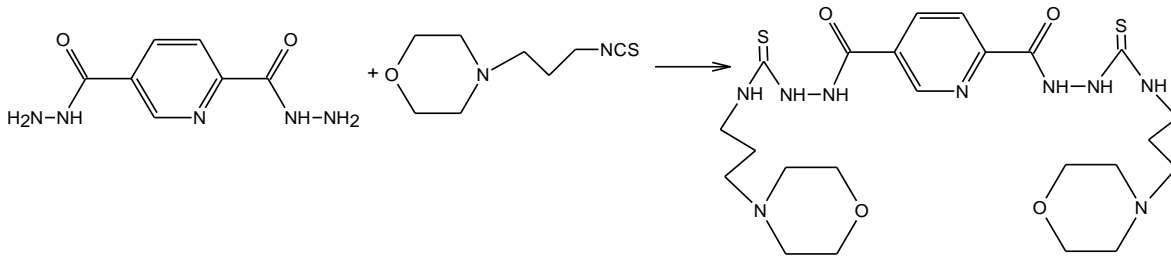
0.02 mol, (3.90gr) piridin-2,5-dikarbahidrazit, 0.04 mol (5.71 ml.) p-metoksifenil izotiyosiyanat ile mutlak etil alkolde yaklaşık 10 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzülde, oluşan katı soğuk dietil eterle yıkandı, kurutuldu ve alkol-hekzan (3:1) karışımında kristallendirildi. Verim: % 80, e.n:

3.4.6. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[N-(1-naftil)hidrazinkarbatyioamit] Sentezi (3d)



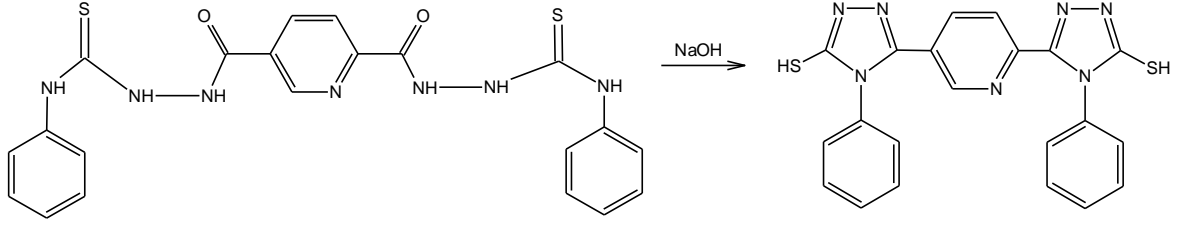
0.01mol (1.95 gr.) piridin-2,5-dikarbahidrazit, 0.02mol (3.7gr.) 1-naftil izotiyosiyanat ile mutlak etil alkolde yaklaşık 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzülde, oluşan katı soğuk dietil eterle yıkandı, kurutuldu ve alkol-dioksan (3:1) karışımında kristallendirildi. Verim: %80, e.n:

3.4.7. 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[N-4-(3-izotiyosiyanatopropil)morfolin hidrazinkarbatyioamit] Sentezi (3e)



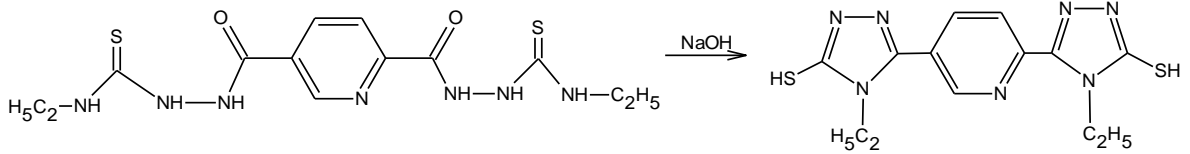
0.01 mol (0.97 gr.) piridin-2,5-dikarbahidrazit, 0.02 mol (1.85 gr.) 4-(3-morfolinopropil) izotiyosiyanat ile mutlak etil alkolde yaklaşık 14 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün buz banyosunda soğutulup süzülde, oluşan katı soğuk dietil eterle yıkandı, kurutuldu ve alkol-dioksan (1:1) karışımında kristallendirildi. Verim: %78, e.n:

3.4.8. 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol) Sentezi (4a)



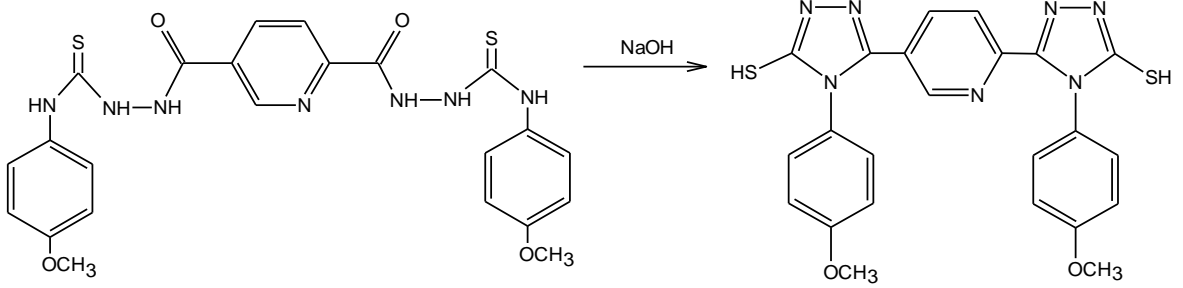
2 mmol, (1.65 gr.) 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(*N*-fenillhidrazinkarbotiyoamit), 2N, 20 ml NaOH çözeltisinde 8 saat reflaks edildi. Çözelti soğutulduktan sonra kalıcı çökme oluşan ilk ana kadar (pH 3-5) saf HCl çözeltisiyle asitlendirildi. Çöktürülmüş ürün, süzülüp birkaç kez saf su ile yıkandıktan sonra kurutuldu. DMSO-alkol karışımında (1:4) kristallendirildi. Verim: % 90, e.n:

3.4.9. 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol) Sentezi (4b)



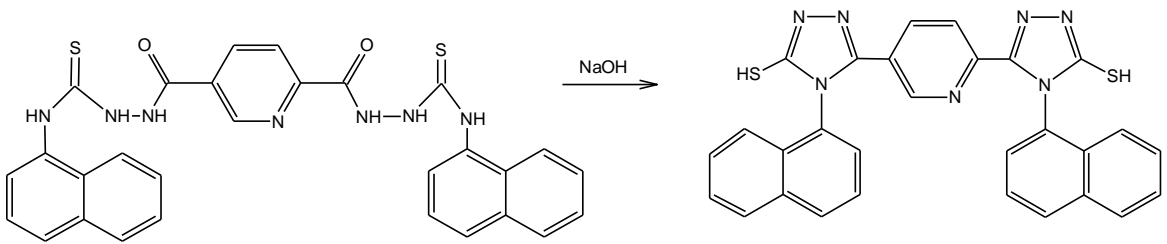
0.005 mol, (2.085 gr.) 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(*N*-etilhidrazinkarbotiyo amit), 2N , 20 ml. NaOH çözeltisinde 8saat reflaks edildi. Çözelti soğutulduktan sonra kalıcı çökme oluşan ilk ana kadar (pH 3-5) saf HCl çözeltisiyle asitlendirildi. Çöktürülmüş ürün süzülüp birkaç kez saf su ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Alkol-dioksan karışımında (1:4) kristallendirildi. Verim: %88, e.n:

3.4.10. 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol] Sentezi (4c)



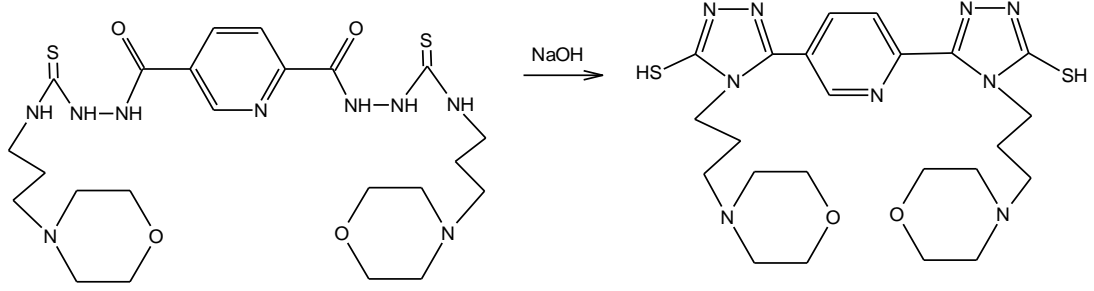
0.01 mol, (4.95 gr.) 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[*N*-(*p*-metoksifenil) hidrazin karbatiyoamit] 2N , 20 ml. NaOH çözeltisinde 8 saat reflaks edildi. Çözelti soğutulduktan sonra kalıcı çökme oluşan ilk ana kadar (pH 3-5) saf HCl çözeltisiyle asitlendirildi. Çöktürülmüş ürün süzülüp birkaç kez saf su ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Alkol-dioksan karışımında (1:3) kristallendirildi. Verim: %91 e.n:

3.4.11. 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-(1-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol) Sentezi (4d)



0.01 mol, (5.65gr) 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[*N*-(1-naftil) hidrazinkarbatiyo amit] 2N, 20 ml. NaOH çözeltisinde 8 saat reflaks edildi. Çözelti soğutulduktan sonra kalıcı çökme oluşan ilk ana kadar (pH 3-5) saf HCl çözeltisiyle asitlendirildi. Çöktürülmüş ürün süzülüp birkaç kez saf su ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Alkol-dioksan karışımında (1:4) kristallendirildi. Verim: %90 e.n:

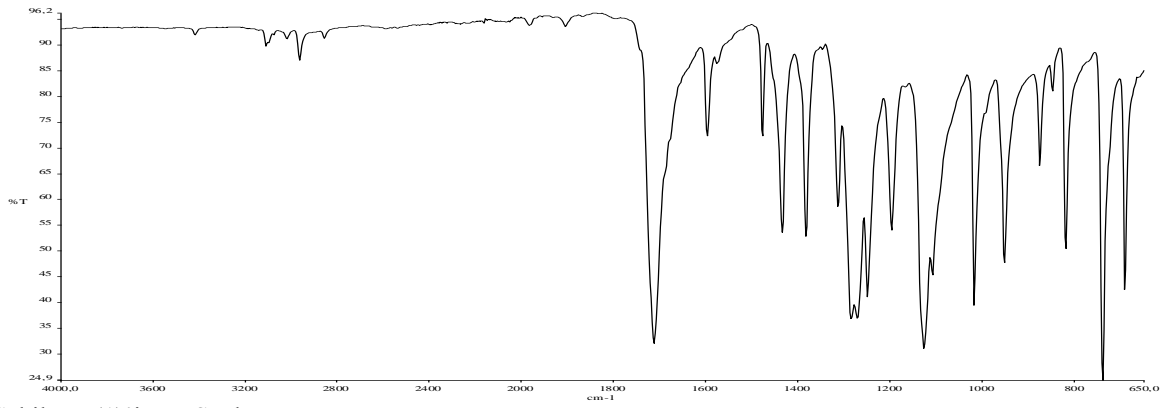
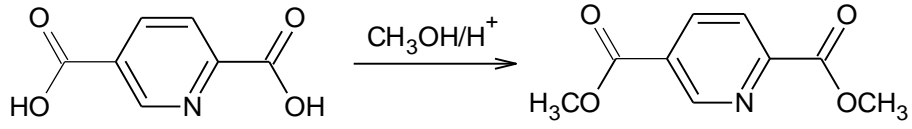
**3.4.12. 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(3 morfolin-4-ilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol]
Sentezi (4e)**



0.01mol, (5.83 gr), 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[*N*-4-(3-izotiyosiyanatopropil) morfolinhidrazinkarbatyoamit], 2N, 40 ml. NaOH çözültisinde 8 saat reflaks edildi. Çözelti soğutulduktan sonra kalıcı çökme oluşan ilk ana kadar (pH 3-5) saf HCl çözültisiyle asitlendirildi. Çöktürülmüş ürün süzülüp birkaç kez saf su ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Alkol-dioksan karışımında (1:4) kristallendirildi. Verim: %90, e.n:

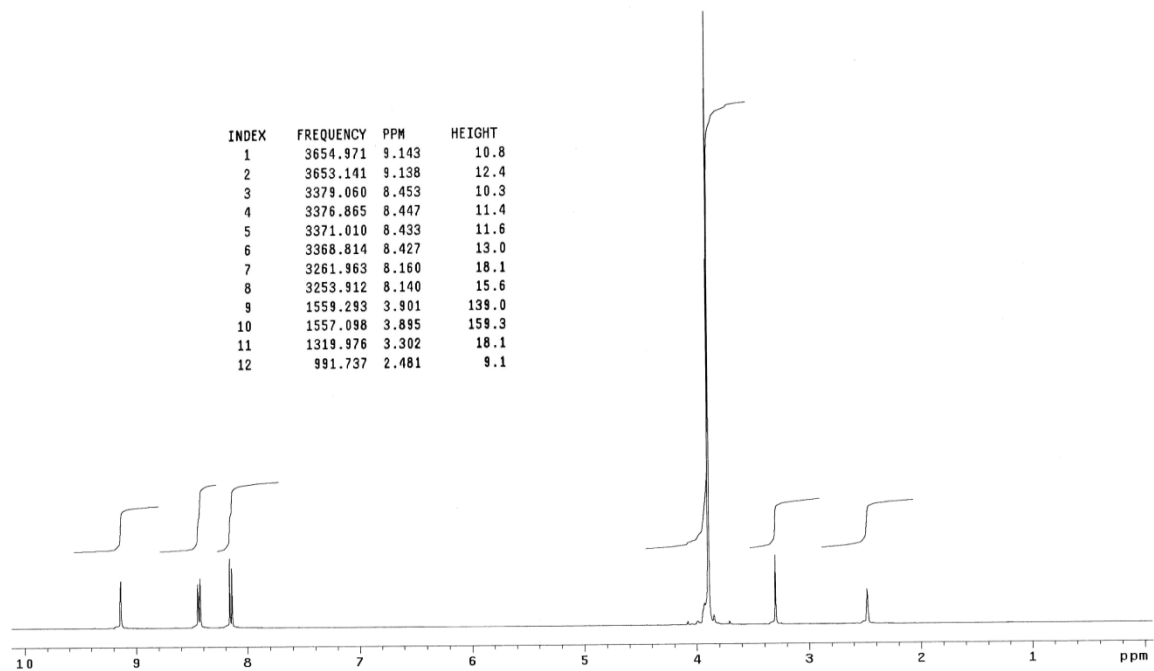
4. SONUÇLAR

4.1 Dimetil-2,5-piridindikarboksilat'ın Karakterizasyonu (1)



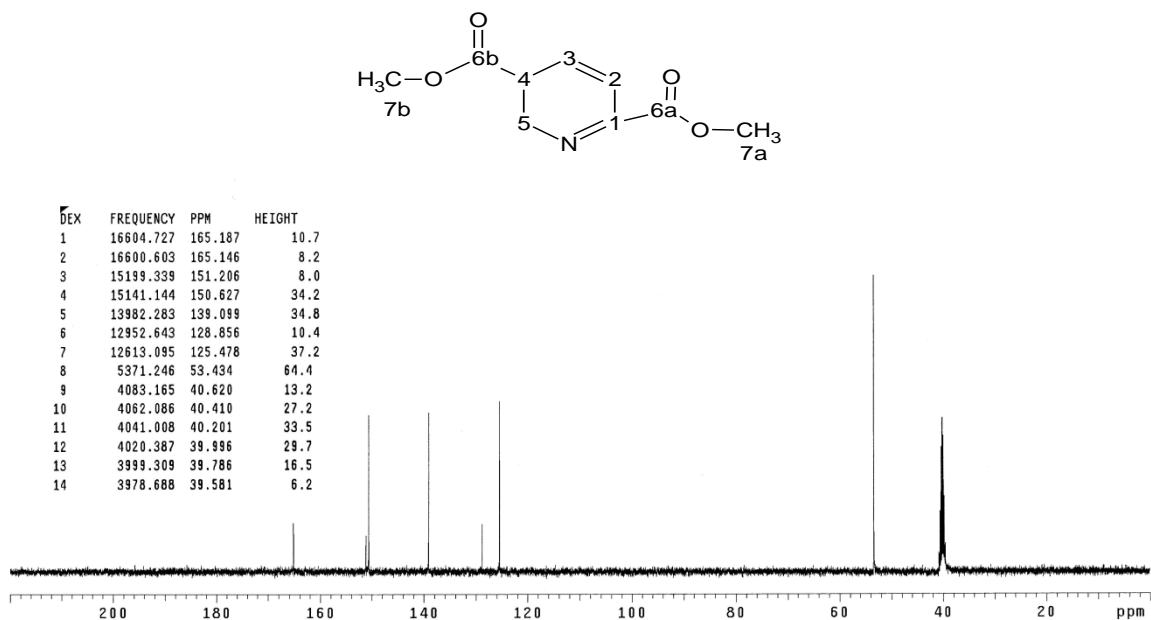
Şekil 4.1 (1)'in IR Spektrumu

| <u>Fonksiyonel Grup(cm⁻¹)</u> | <u>Titreşim Türü</u> |
|--|--------------------------------|
| 3100-3010 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 2960-2857 | Alifatik C-H gerilme titreşimi |
| 1716 | C=O gerilme titreşimi |
| 1597-1470 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |



Şekil 4.2 (1)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

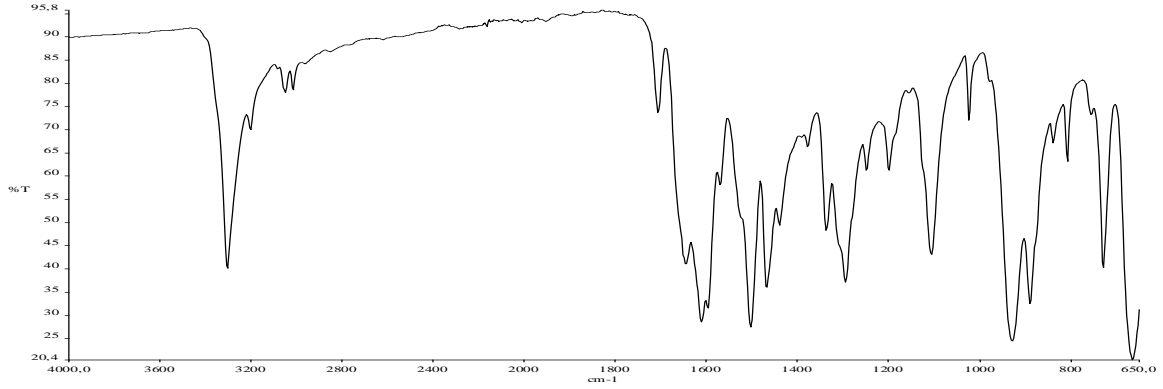
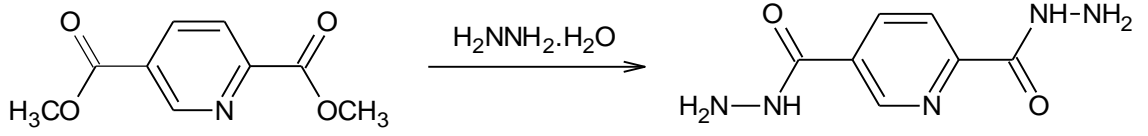
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 3.89 (s, 3H, CH_3 a), 3.90 (s, 3H, CH_3 b), 8.15 (d, $J=8.05$, 1H, CH, H_3), 8.40 (dd, $J=8.05$, 2.20, 1H, CH, H_4), 9.40 (d, $J=1.83$, 1H, CH, H_6).



Şekil 4.3 (1)'in $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

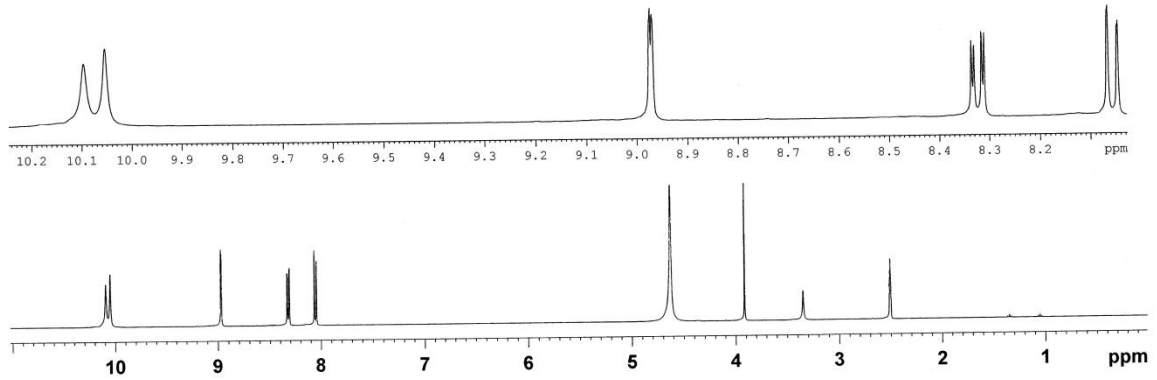
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ C_{6b} : 165.19 2, C_{6a} : 165.15, C_1 : 151.21, C_5 : 150.63, C_3 : 139.10, C_4 : 128.86, C_2 : 125.48, C_7 : 53.43.

4.2 Piridin-2,5-dikarbahidrazit'in Karakterizasyonu (2)



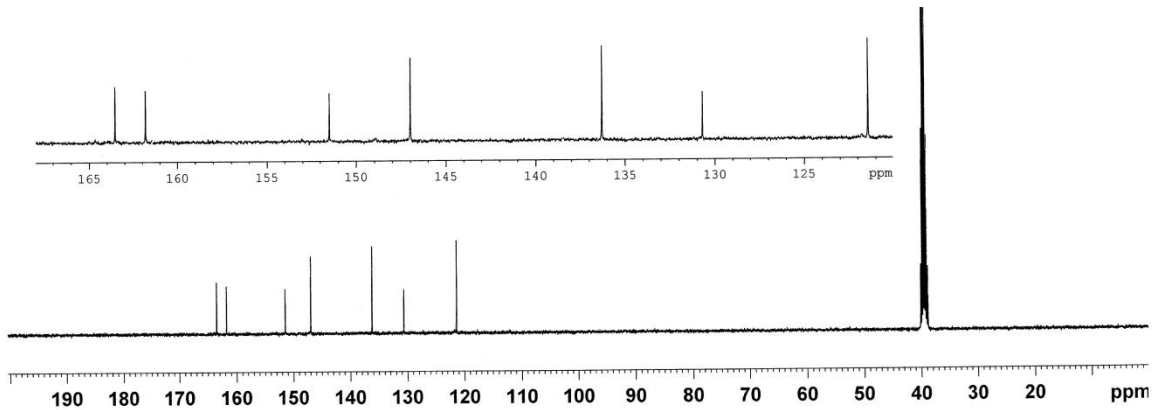
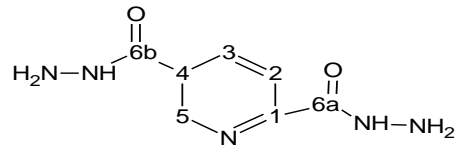
Şekil 4.4 (2)'in IR Spektrumu

| <u>Fonksiyonel Grup(cm^{-1})</u> | <u>Titreşim Türü</u> |
|--|---------------------------------------|
| 3306-3204 | NH ve NH_2 gerilme titreşimi |
| 3130-3051 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 1704 | C=O gerilme titreşimi |
| 1640 | NH ve NH_2 gerilme titreşimi |
| 1609-1553-1468 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |
| 1611 | C=N gerilme titreşimi |



Şekil 4.5 (2)'in ^1H -NMR Spektrumu

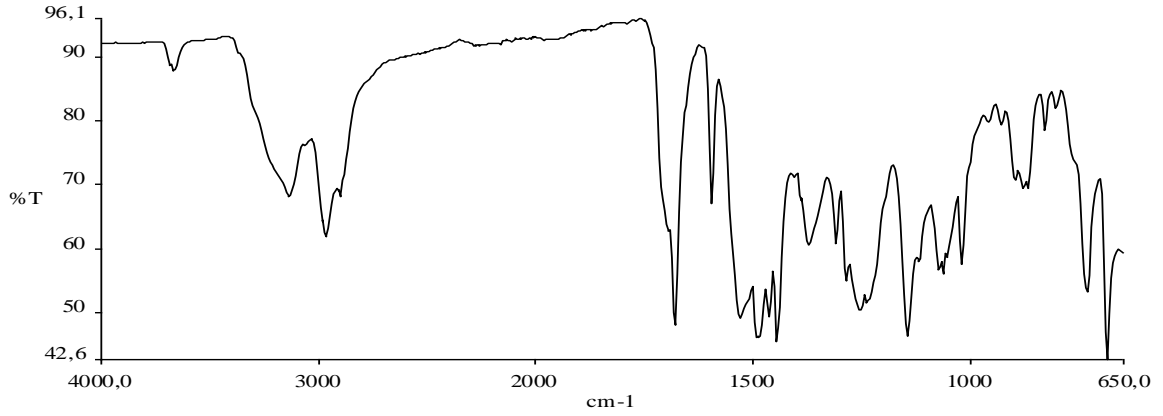
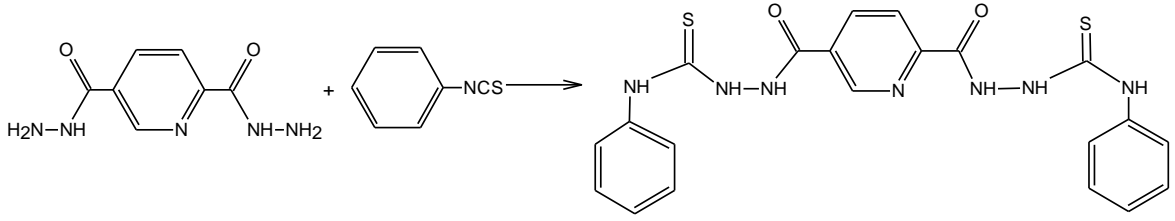
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 4.63 (br, 4H, 2XNH $_2$), 8.05 (d, J=8.08, 1H, CH, H $_3$), 8.32 (dd, J=8.12, 2.18, 1H, CH, H $_4$), 9.40 (d, J=1.82, 1H, CH, H $_6$), 10.10 (br, 1H, NH $_a$), 10.05 (br, 1H, NH $_b$).



Şekil 4.6 (2)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ C $_{6b}$: 163.55 2, C $_{6a}$: 161.81 5, C $_1$: 151.49, C $_5$: 146.99, C $_3$: 136.28, C $_4$: 130.70, C $_2$: 121.43

4.3 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(*N*-fenillhidrazinkarbotiyoamit)'in Karakterizasyonu (3a)



Şekil 4.7 (3a)'in IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup(cm⁻¹)

Titreşim Türü

3671

Assosiyel olmamış NH gerilme titreşimi

3363-3090

NH gerilme titreşimi

3100-3030

Aromatik C-H gerilme titreşimi

1682

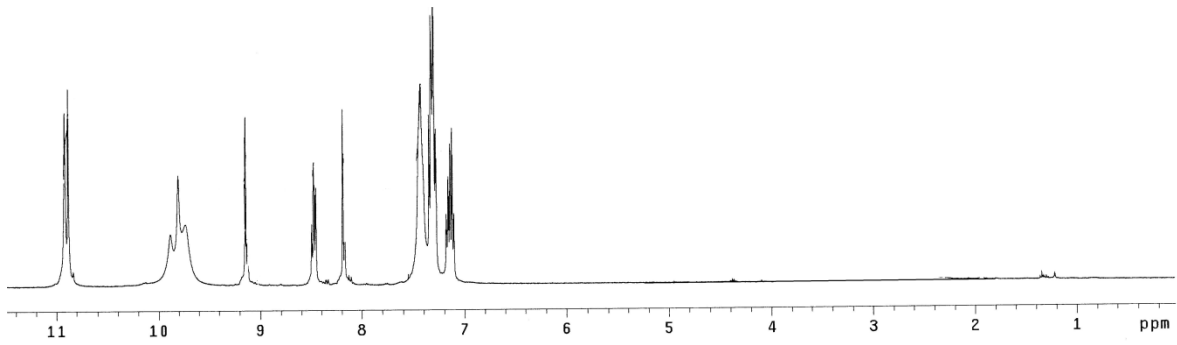
C=O gerilme titreşimi

1598-1531-1490

Aromatik C=C gerilme titreşimi

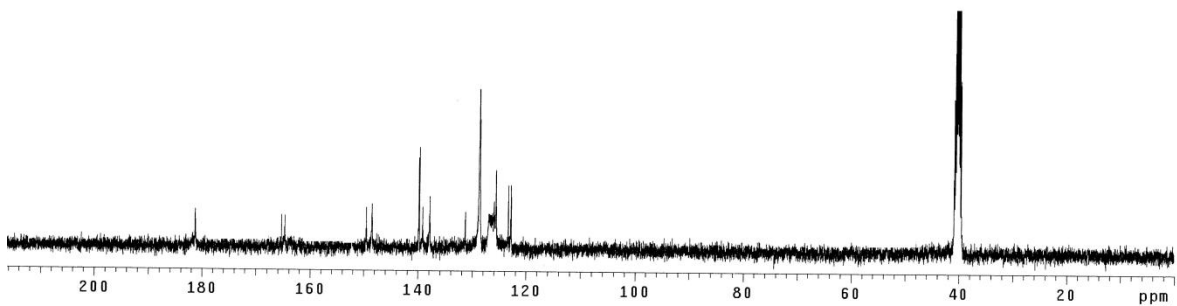
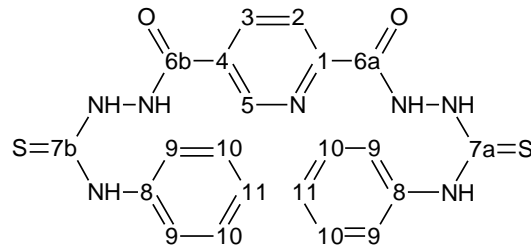
1250

C=S gerilme titreşimi



Şekil 4.8 (3a)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

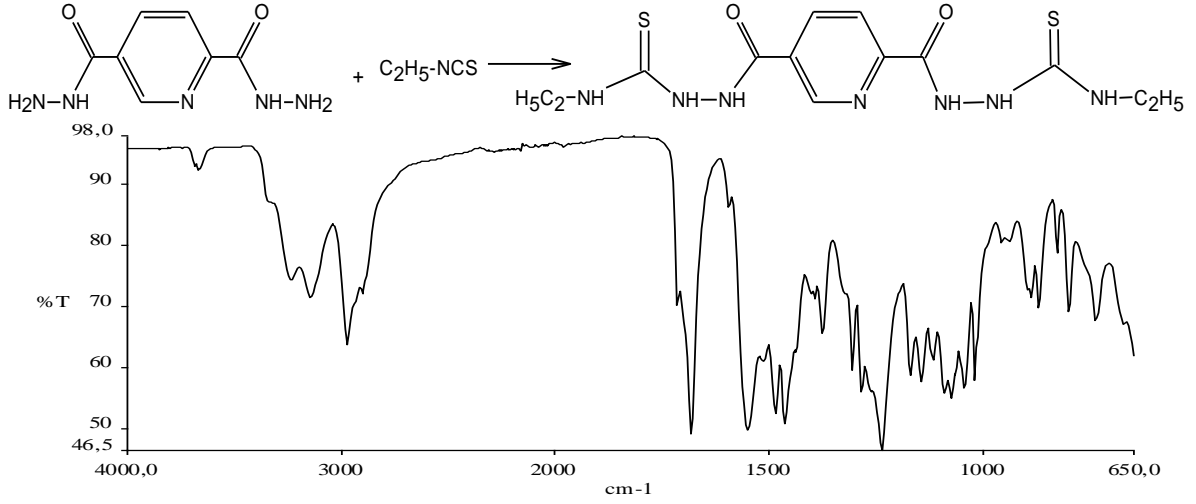
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 7.11-7.43 (m, 10H, Ph), 8.05 (d, $J=8.08$, 1H, CH, H_3), 8.47 (dd, $J=8.56, 2.18$, 1H, CH, H_4), 9.12 (s, 1H, CH, H_6), 9.80 (br, 2H, S=C-NH-Ph), 9.88 (br, 2H, NH-CO protonu), 10.90 (br, 2H, N-NH-C=S protonu).



Şekil 4.9 (3a)'in $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

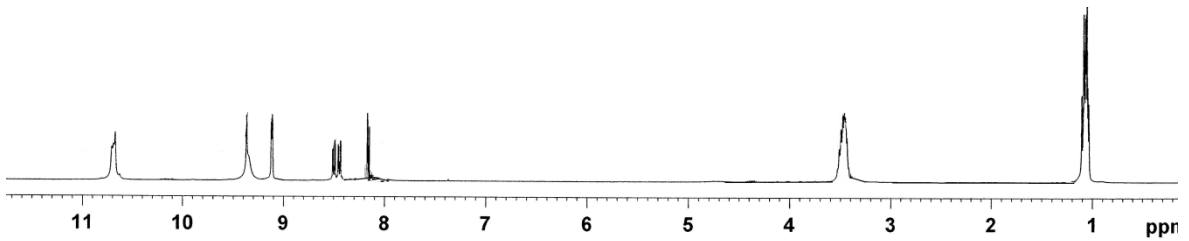
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ C_{7b-7a} : 181.33, C_{6b} : 165.35, C_{6a} : 164.77 C_1 : 149.52, C_5 : 148.49, C_8 : 139.89, C_3 : 139.17, C_4 : 137.90, C_2 :131.35, C_{10} : 128.76, C_9 : 125.61, C_{11} :122.80.

4.4 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis(*N*-etilhidrazinkarbotiyoamit)'in Karakterizasyonu (3b)



Şekil 4.10 (3b)'in IR Spektrumu

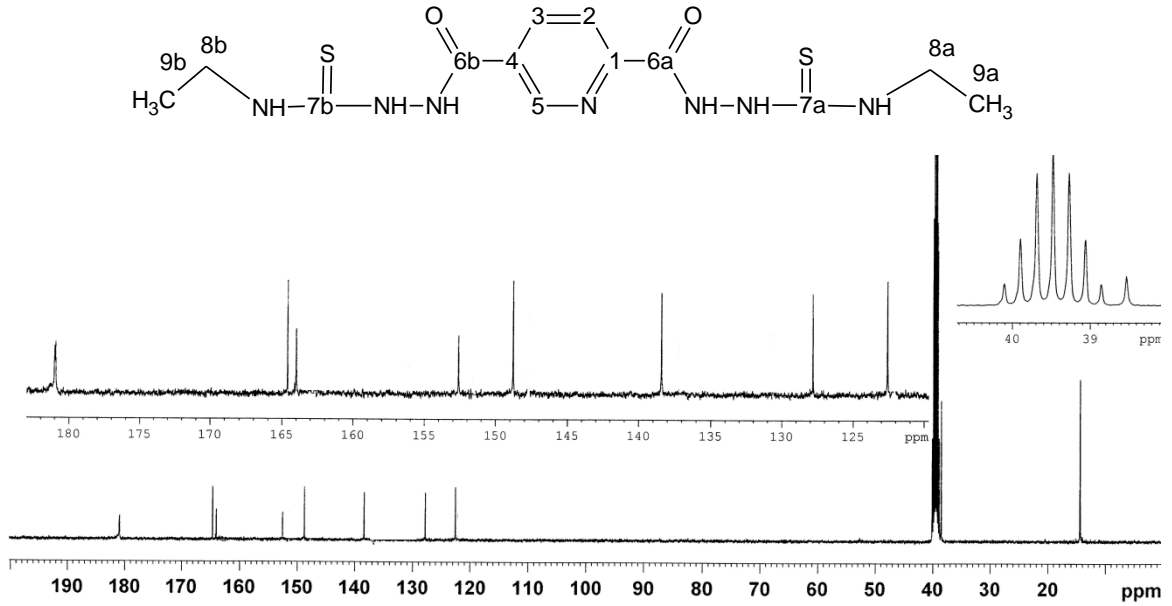
| Fonksiyonel Grup(cm^{-1}) | Titreşim Türü |
|--------------------------------------|--|
| 3658 | Assosiyel olmamış NH gerilme titreşimi |
| 3341-3150 | Assosiyel olmuş NH gerilme titreşimi |
| 3180-3030 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 2968-2896 | Alifatik C-H gerilme titreşimi |
| 1680 | C=O gerilme titreşimi |
| 1592-1548-1485 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |
| 1246 | C=S gerilme titreşimi |



Şekil 4.11 (3b)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 1.06 (t, $j=7.13$, 3H, $-\text{CH}_3$), 3.46 (q, $j=6.41$, 3H, $-\text{CH}_2$) 8.19 (d, $J=8.06$, 1H, CH, H_3), 8.45 (dd, $J=8.28, 2.10$, 1H, CH, H_4), 9.11 (d, $J=2.00$,

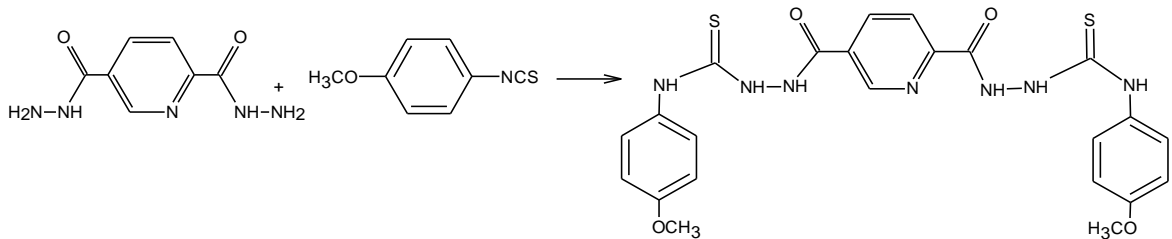
1H, CH, H₆), 9.37 (br, 2H, S=C-NH-eth), 9.38 (br, 2H, NH-CO protonu), 10.70 (br, 2H, N-NH-C=S protonu).

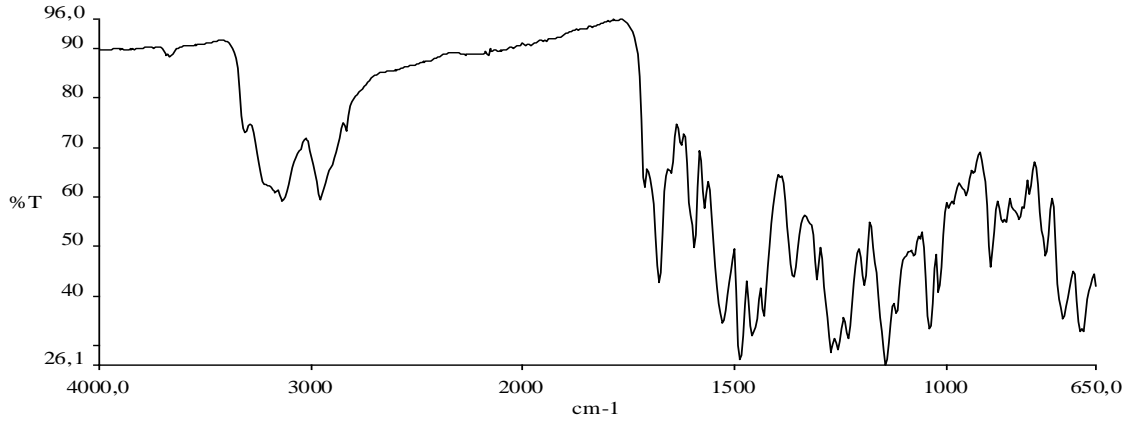


Şekil 4.12 (3b)'in ¹³C-NMR Spektrumu

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ C_{7b}: 180.99, C_{7a}: 180.93, C_{6b}: 164.61, C_{6a}: 163.99, C₁: 152.58, C₅: 148.77, C₃: 138.40, C₄: 127.83, C₂:122.58, C_{8a-8b}: 38.53, C_{9b}: 14.39, C_{9a}: 14.43,

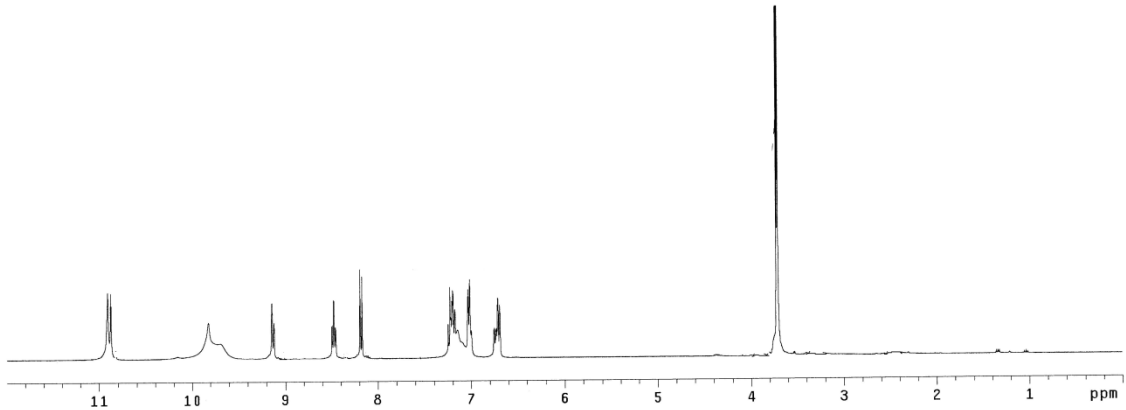
4.5 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[N-(p-metoksifenil)hidrazinkarbatiyu-amit]'in Karakterizasyonu (3c)





Şekil 4.13 (3c)'in IR Spektrumu

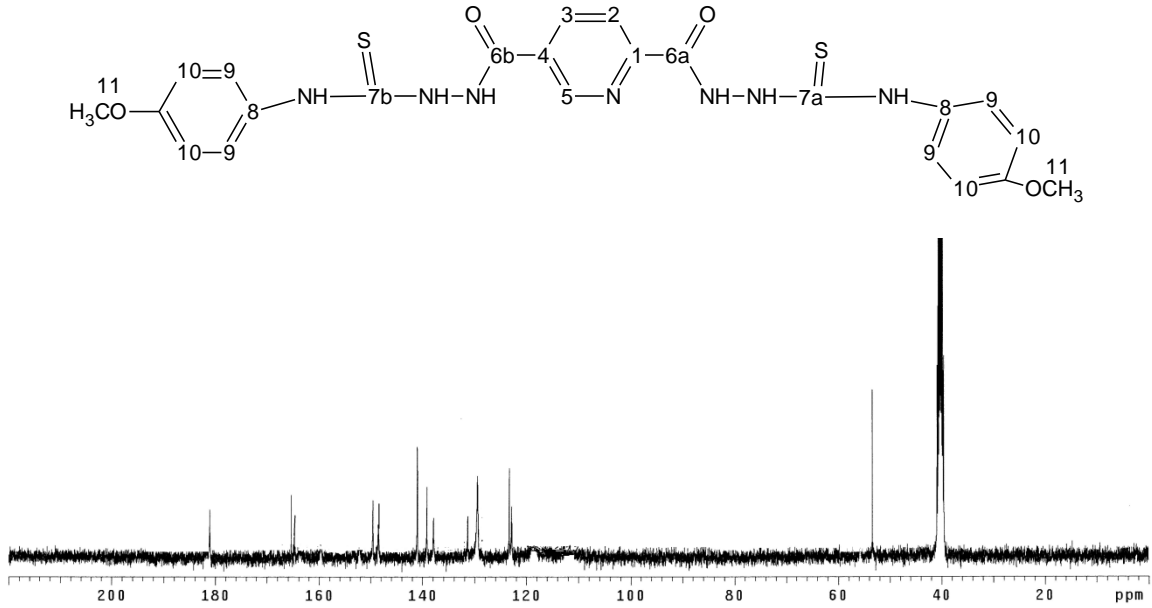
| Fonksiyonel Grup(cm^{-1}) | Titreşim Türü |
|--------------------------------------|--|
| 3670 | Assosiyel olmamış NH gerilme titreşimi |
| 3325-3137 | Assosiyel olmuş NH gerilme titreşimi |
| 3134-3015 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 2962-2836 | Alifatik C-H gerilme titreşimi |
| 1680 | C=O gerilme titreşimi |
| 1596-1528-1492 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |
| 1251 | C=S gerilme titreşimi |



Şekil 4.14 (3c)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 3.71 (s, 3H, O- CH_{3a}), 3.73 (s, 3H, O- CH_{3b}), 6.70-7.25 (m, 8H, Ph), 8.18 (d, $J=8.36$, 1H, CH, H_3), 8.47 (dd, $J=8.06$, 2.20, 1H, CH, H_4), 9.12

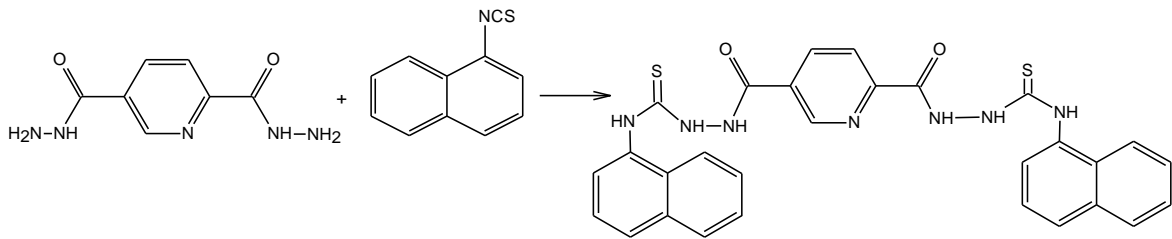
(s, 1H, CH, H₆), 9.81 (br, 2H, S=C-NH-Ph), 9.83 (br, 2H, NH-CO protonu), 10.87 (br, 1H, N-NH-C=S protonu_a).10.90 (br, 1H, N-NH-C=S protonu_b).



Şekil 4.15 (3c)'in ¹³C-NMR Spektrumu

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ C_{7b-7a}: 181.10, C_{6b}: 165.34, C_{6a}: 164.74 C₁: 149.56, C₅: 148.51, C₈: 140.99, C₃: 140.89, C₄: 139.19, C₂:131.36, C₁₀: 129.46, C₉: 123.30, C₁₁:55.44.

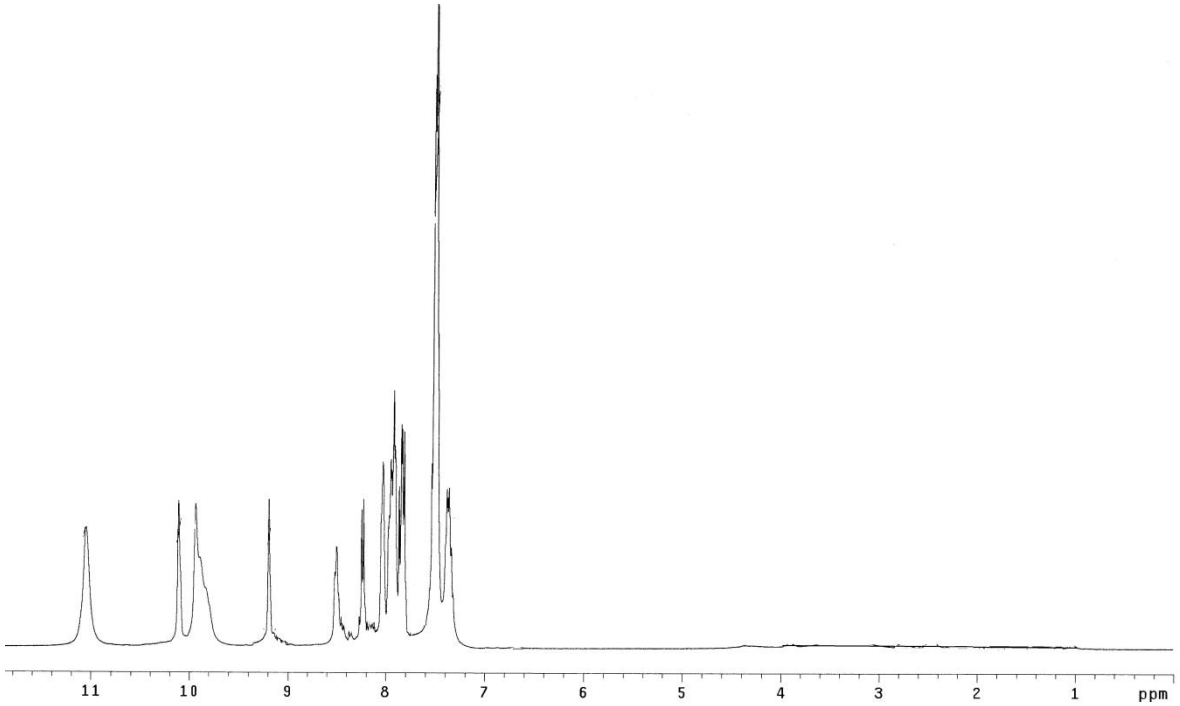
4.6 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[N-(1-naftil)hidrazinkarbatyoamit]'in Karakterizasyonu (3d)





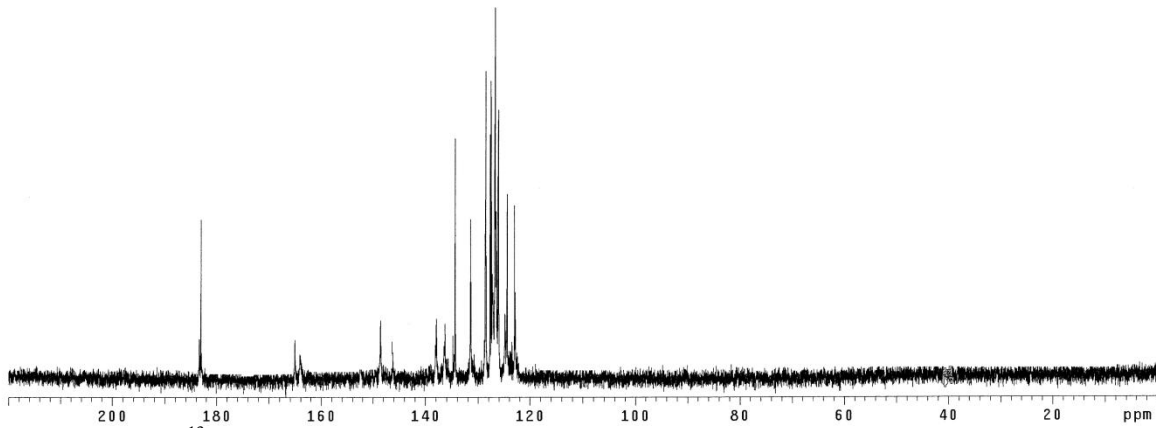
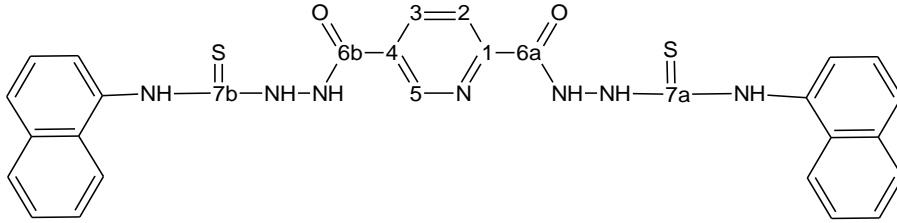
Şekil 4.16 (3d)'in IR Spektrumu

| <u>Fonksiyonel Grup(cm^{-1})</u> | <u>Titreşim Türü</u> |
|--|--|
| 3665 | Assosiyel olmamış NH gerilme titreşimi |
| 3320-3130 | Assosiyel olmuş NH gerilme titreşimi |
| 3120-3015 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 1678 | C=O gerilme titreşimi |
| 1597-1520-1460 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |
| 1250 | C=S gerilme titreşimi |



Şekil 4.17 (3d)'in ^1H -NMR Spektrumu

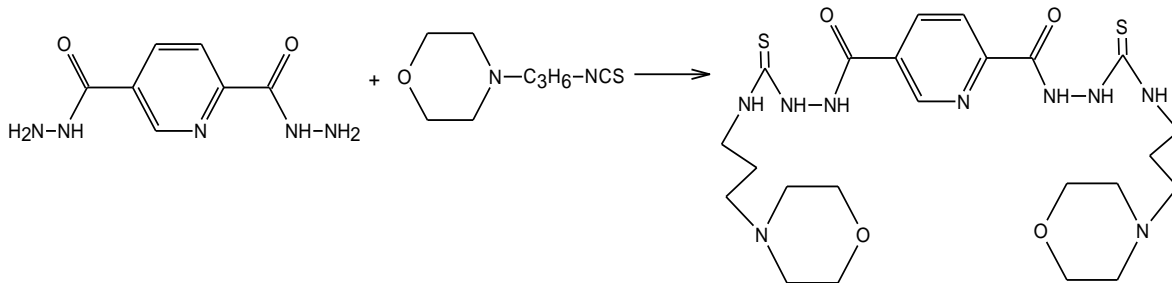
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 7.33-8.22 (m, 14H, Nph), 8.23 (d, $J=8.03$, 1H, CH, H_3), 8.49(dd, $J=8.05$, 2.20, 1H, CH, H_4), 9.19 (s, 1H, CH, H_6), 9.94 (br, 2H, S=C-NH-Nph), 10.12 (br, 2H, NH-CO protonu), 11.06 (br, 2H, N-NH-C=S protonu).



Şekil 4.18 (3d)'in $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ C_{7b} : 183.36, C_{7b} : 183.05, C_{6b} : 165.28, C_{6a} : 165.09 C_1 : 148.51, C_5 : 146.20, C_8 : 137.91, C_3 : 136.32, C_4 : 134.40, C_2 : 131.33, C_{naftil} : 132-123.

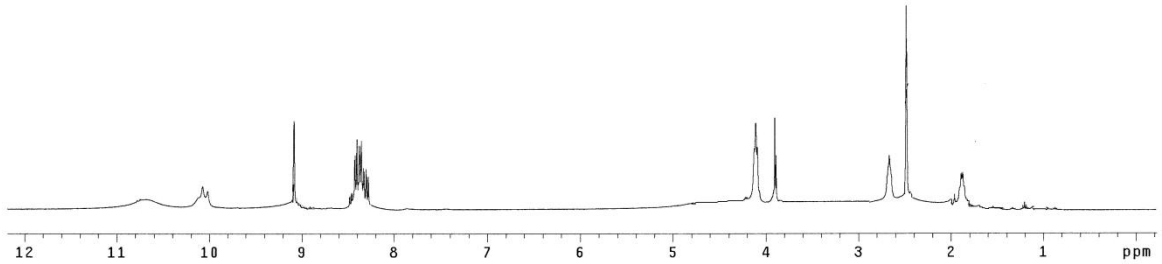
4.7 2,2'-(piridin-2,5-diildikarbonil)bis[N-4-(3-izotiyosiyanatopropil)morfolin hidrazinkarbatiyomit]' in Karakterizasyonu (3e)





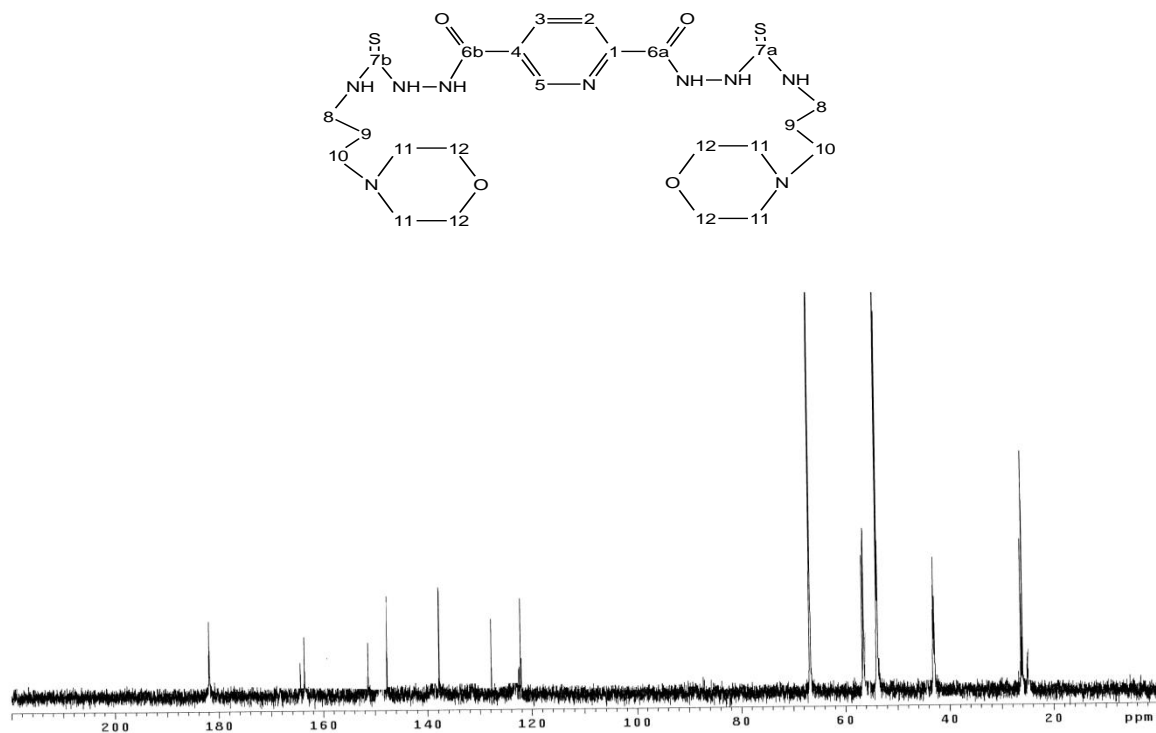
Şekil 4.19 (3e)'in IR Spektrumu

| Fonksiyonel Grup(cm^{-1}) | Titreşim Türü |
|--------------------------------------|---|
| 3660 | Assosiyeli olmamış NH gerilme titreşimi |
| 3342-3174 | Assosiyeli olmuş NH gerilme titreşimi |
| 3120-3018 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 2982-2860 | Alifatik C-H gerilme titreşimi |
| 1679 | C=O gerilme titreşimi |
| 1595-1490-1449 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |
| 1246 | C=S gerilme titreşimi |



Şekil 4.20 (3e)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

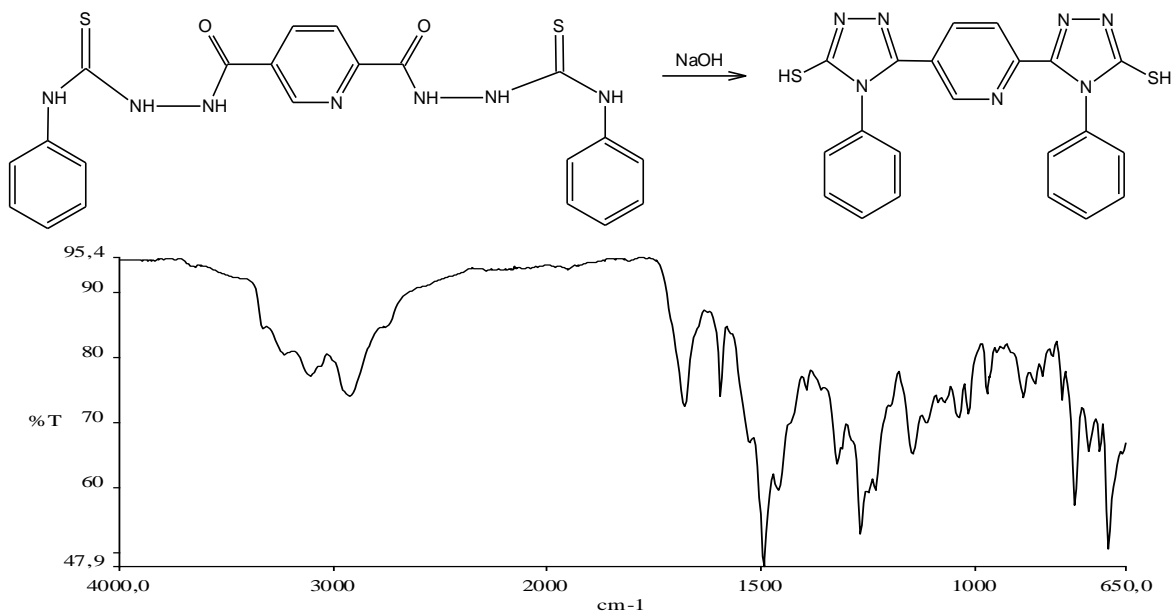
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 1.86 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.48 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.70 (t, j = 4.40, 8H, -CH₂-N-CH₂), 3.82 (m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 4.10 (t, j = 4.40, 8H, -CH₂-O-CH₂), 8.41-8.43 (m, 2H, CH, H₃, H₄), 9.08 (s, 1H, CH, H₆), 10.02(br, 2H, S=C-NH-CH₂), 10.07 (br, 2H, NH-CO protonu), 10.76 (br, 2H, N-NH-C=S protonu).



Şekil 4.21 (3e)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ $\text{C}_{7\text{a-7b}}$: 181.91, $\text{C}_{6\text{b}}$: 169.05, $\text{C}_{6\text{a}}$: 168.33, C_1 : 151.31, C_5 : 148.69, C_3 : 137.79, C_4 : 125.93, C_2 :122.15, C_{12} : 66.70, C_{10} : 55.43, C_{11} : 53.92, C_8 : 43.00, C_8 : 26.28.

4.8 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol)'in Karakterizasyonu (4a)



Şekil 4.22 (4a)'in IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup(cm^{-1})

Titreşim Türü

3179-3063

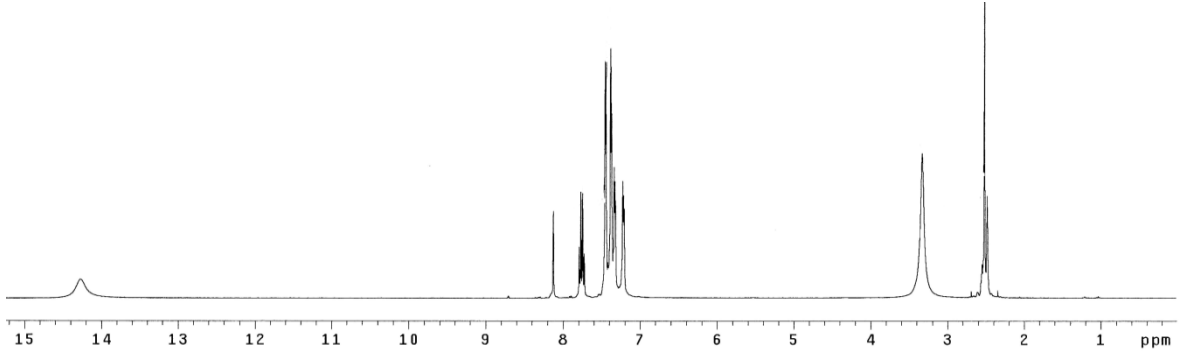
Aromatik C-H gerilme titreşimi

2926-2751-2555

SH gerilme titreşimi

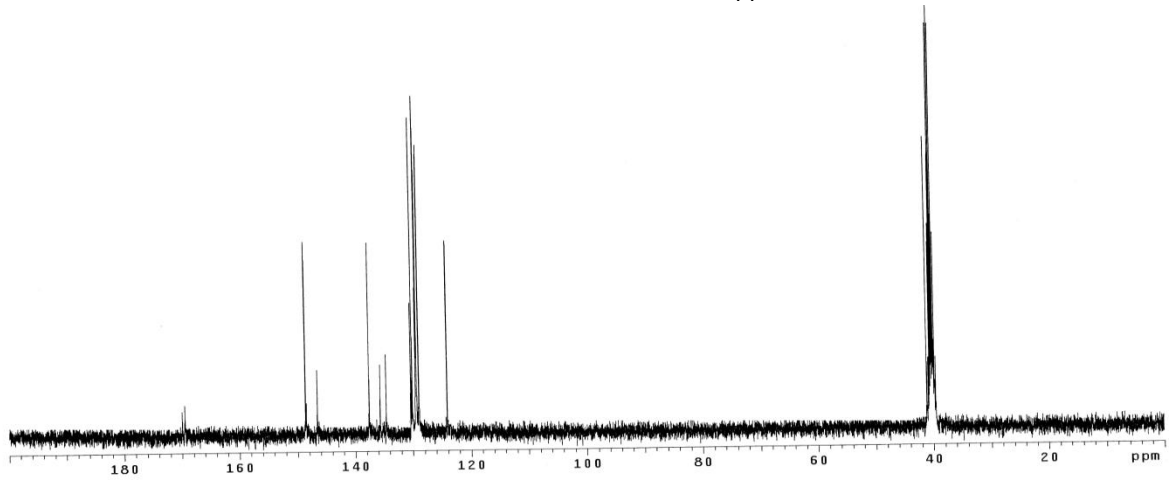
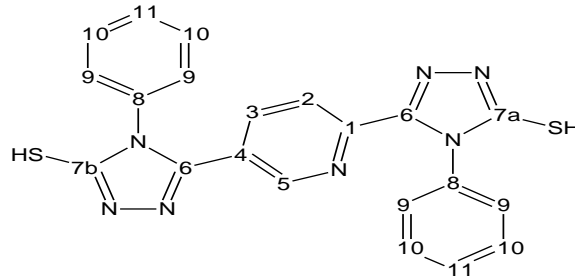
1595-1530-1495

Aromatik C=C gerilme titreşimi



Şekil 4.23 (4a)'in ^1H -NMR Spektrumu

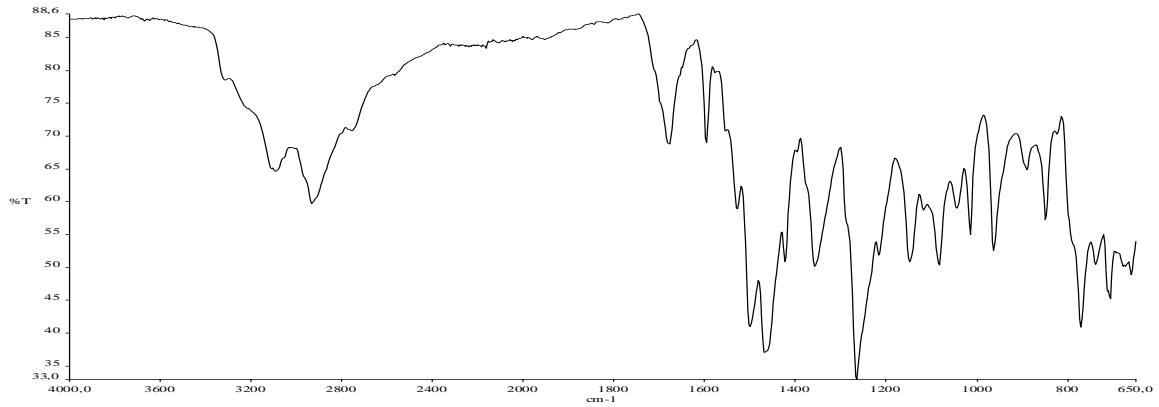
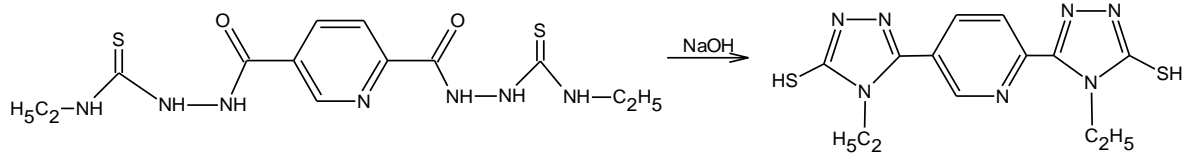
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 7.21-7.47 (m, 10H, Ph), 7.73-7.79 (m, 2H, CH, H₃ ve H₄), 8.13 (d, J=1.83, 1H, CH, H₆), 14.26 (br, 2H, SH).



Şekil 4.24 (4a)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

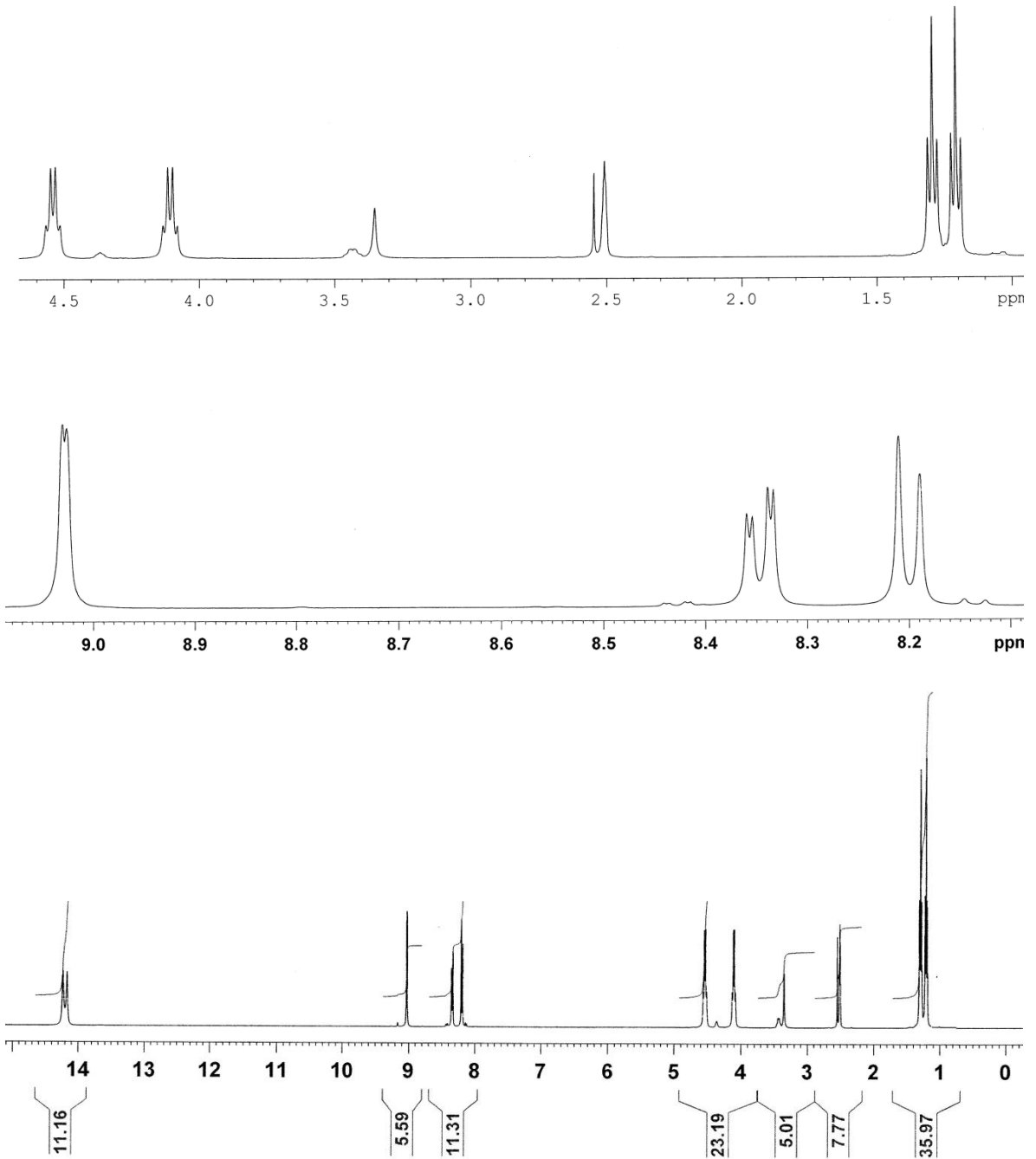
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ C_{7b}: 169.97, C_{7a}: 169.56, C₅: 148.65, C₆: 146.61, C₁: 137.55, C₃: 135.63, C₈: 134.60, C₄: 130.32, C₁₀: 129.49, C₁₁: 129.33, C₉: 128.92, C₂:123.56.

4.9 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol)'in Karakterizasyonu (4b)



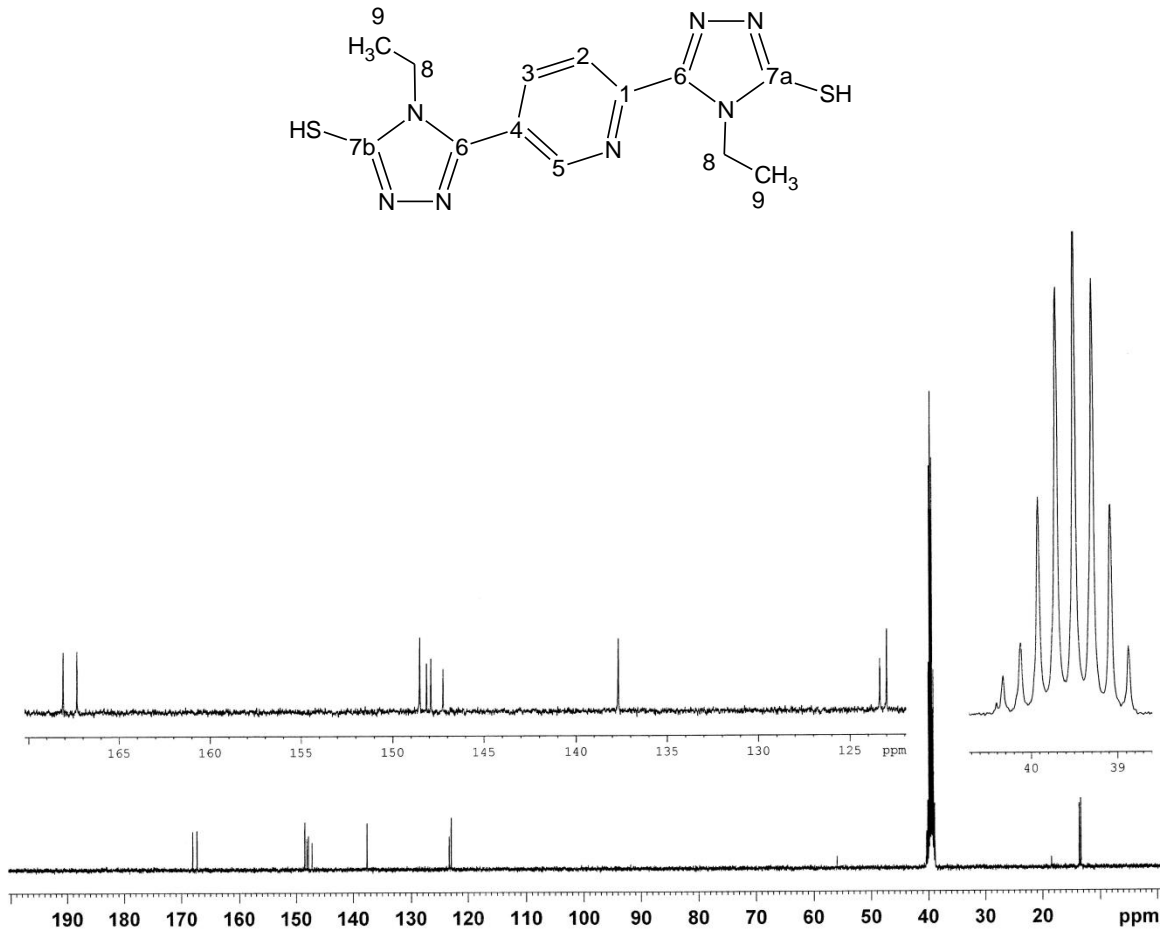
Şekil 4.25 (4b)'in IR Spektrumu

| <u>Fonksiyonel Grup(cm⁻¹)</u> | <u>Titreşim Türü</u> |
|--|--------------------------------|
| 3129-3040 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 2950-2830 | Alifatik C-H gerilme titreşimi |
| 2933-2756-2559 | SH gerilme titreşimi |
| 1594-1530-1500 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |



Şekil 4.26 (4b)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

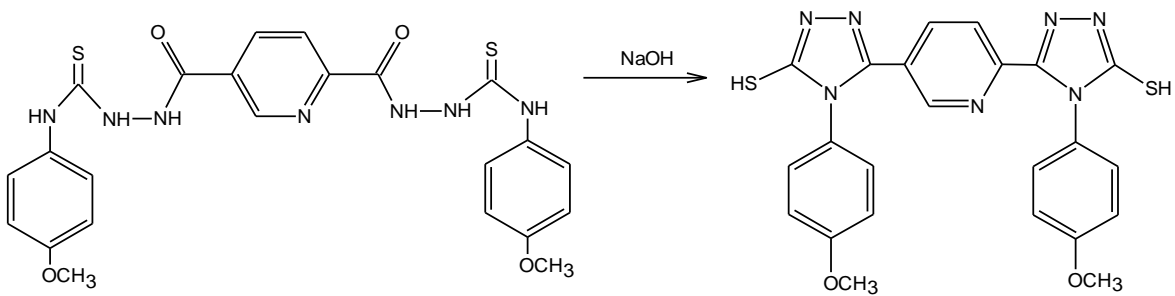
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 1.19 (t, $j = 7.18$, 3H, $-\text{CH}_{3a}$), 1.30 (t, $j = 7.16$, 3H, $-\text{CH}_{3b}$), 4.10 (q, $j = 6.52$, 4H, $-\text{CH}_{2a}$), 4.53 (q, $j = 6.52$, 4H, $-\text{CH}_{2b}$), 8.21 (d, $J = 8.06$, 1H, CH, H_3), 8.55 (dd, $J = 8.28, 2.10$, 1H, CH, H_4), 9.03 (d, $J = 1.90$, 1H, CH, H_6), 14.16 (br, 1H, SH_a), 14.23 (br, 1H, SH_b).

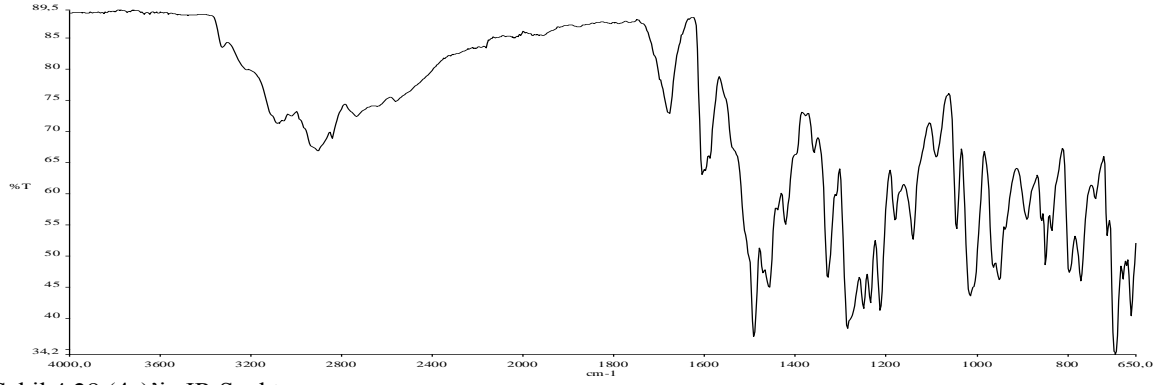


Şekil 4.27 (4b)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ C_{7b}: 168.09, C_{7a}: 167.32, C₅: 148.51, C_{6a}: 148.51, C_{6b}: 147.89, C₁: 147.22, C₃: 137.66, C₄: 123.36, C₂:122.98, C₈: 40.33, C_{9a}:13.42, C_{9a}:13.67

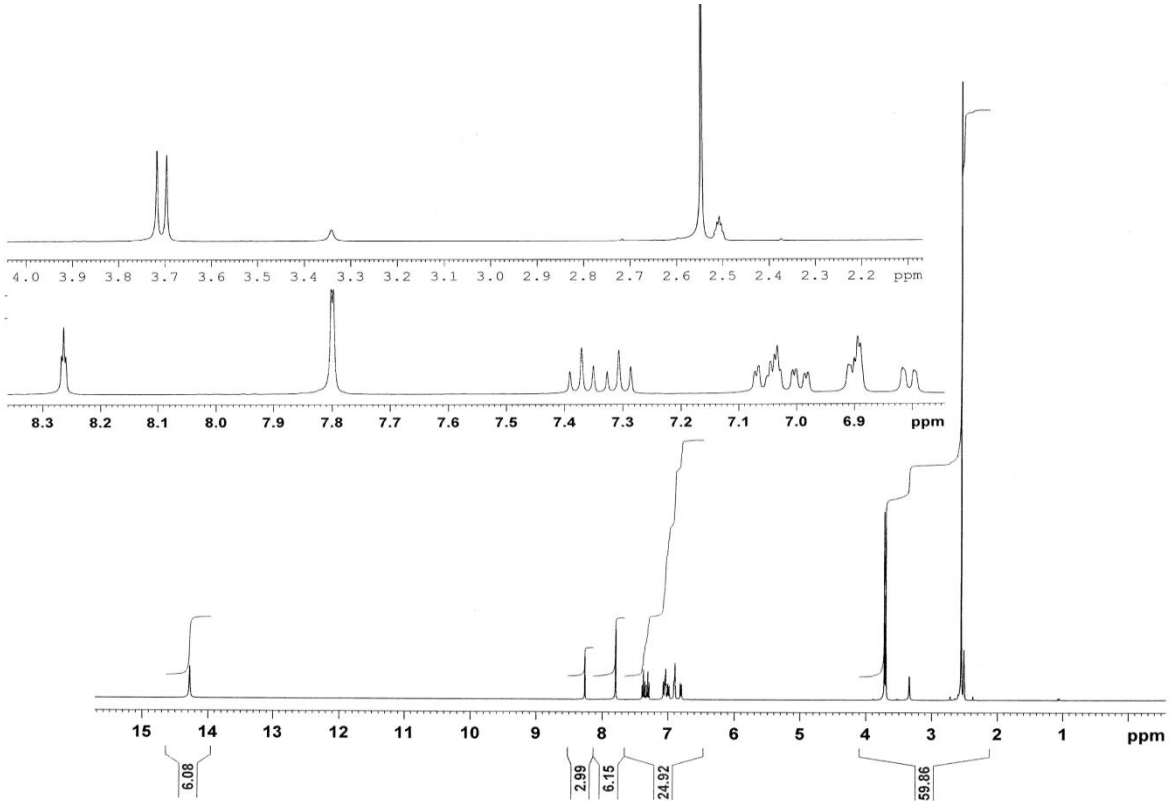
4.10 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol]'in Karakterizasyonu (4c)





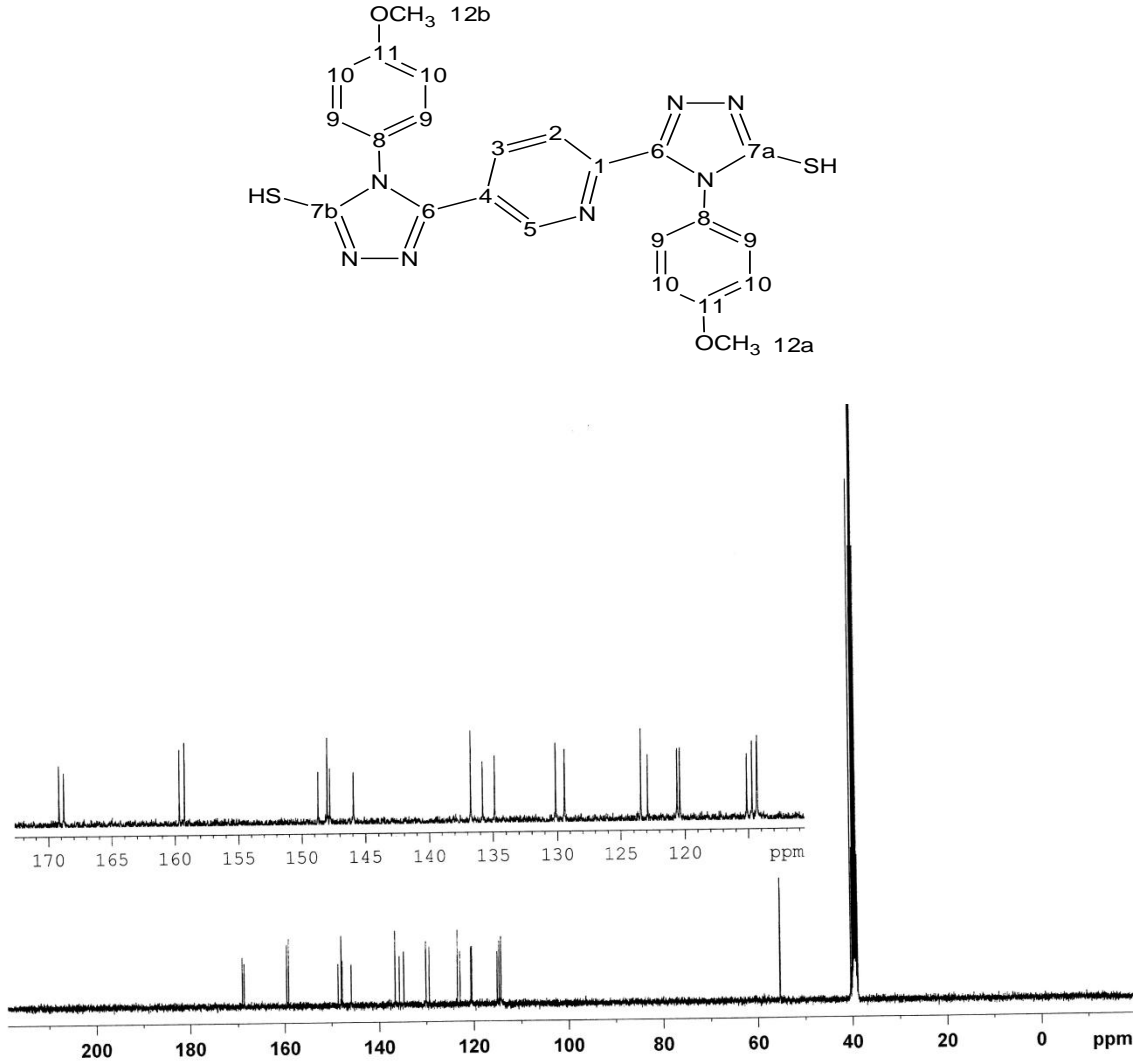
Şekil 4.28 (4c)'in IR Spektrumu

| Fonksiyonel Grup(cm^{-1}) | Titreşim Türü |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| 3187-3048 | Aromatik C-H gerilme titreşimi |
| 2989-2846 | Alifatik C-H gerilme titreşimi |
| 2902-2736-2550 | SH gerilme titreşimi |
| 1608-1497 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |



Şekil 4.29 (4c)'in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

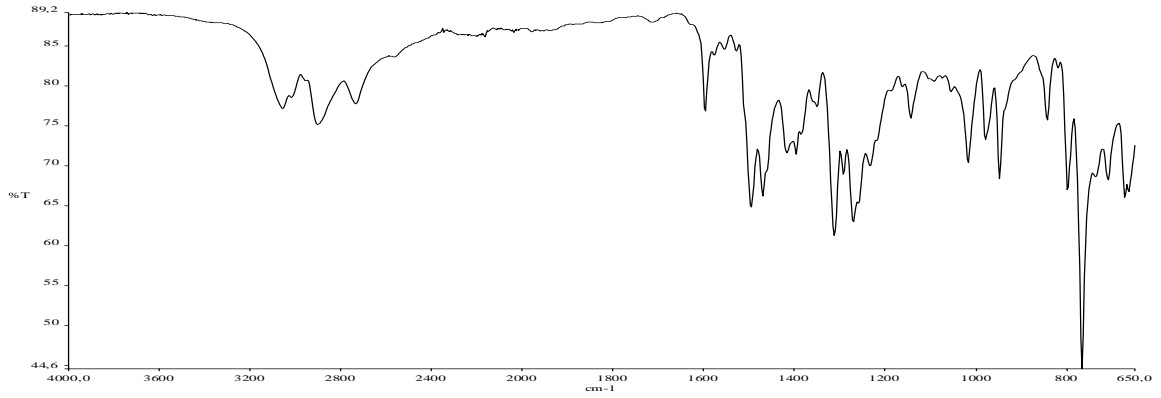
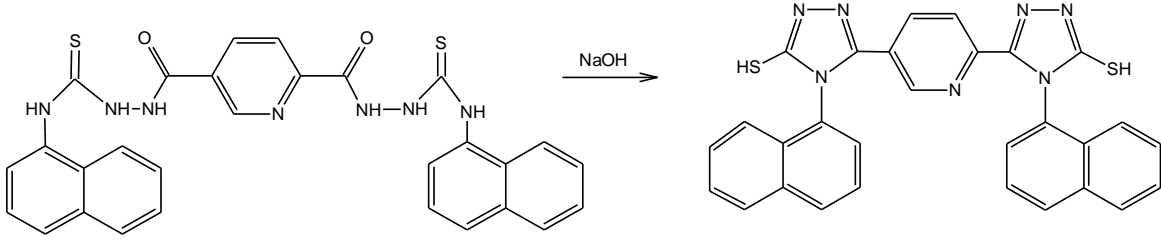
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ 3.70 (s, 3H, O-CH $_{3a}$), 3.72 (s, 3H, O-CH $_{3b}$), 6.74-7.40 (m, 8H, Ph), 7.79-7.80 (m, 2H, CH, H $_3$, H $_4$), 8.26-8.27 (m, 1H, CH, H $_6$), 14.28 (br, 2H, SH).



Şekil 4.30 (4c)'in $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ C $_{7b}$: 169.15, C $_{7a}$: 168.76, C $_{11b}$: 159.61, C $_{11a}$: 159.21, C $_6$: 148.70, C $_5$: 148.00, C $_1$: 147.78, C $_3$: 145.94, C $_8$: 136.74, C $_4$: 129.42, C $_2$: 123.42, C $_9$:120.40, C $_{10}$:124.28, C $_{12b}$: 55.43, C $_{12a}$: 55.33.

4.11 5,5'-piridin-2,5-diilbis(4-(1-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol)'un Karakterizasyonu (4d)



Şekil 4.31 (4d)'in IR Spektrumu

Fonksiyonel Grup(cm⁻¹)

Titreşim Türü

3132-3013

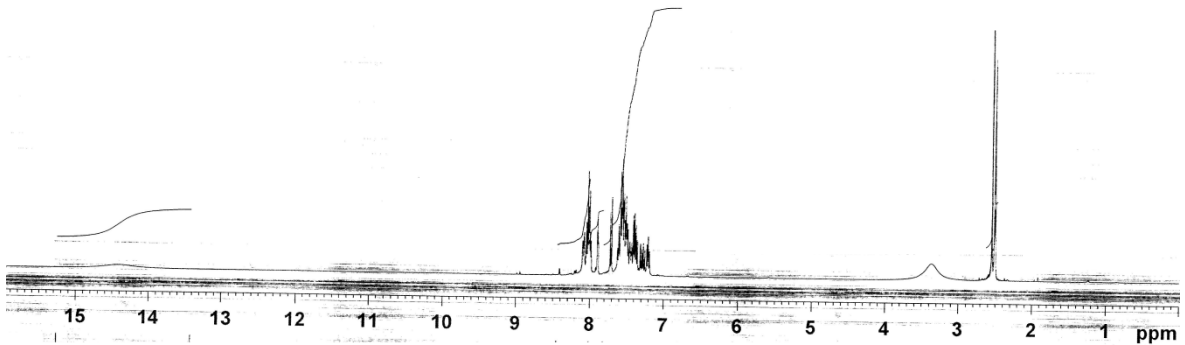
Aromatik C-H gerilme titreşimi

2902-2734-2555

SH gerilme titreşimi

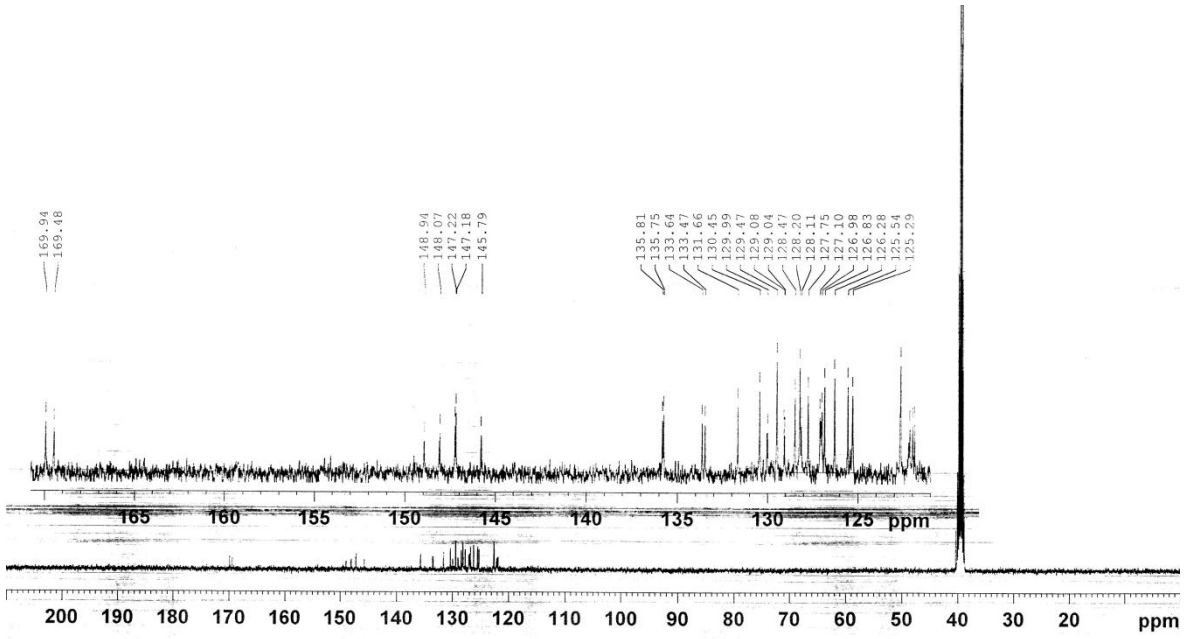
1596-1497

Aromatik C=C gerilme titreşimi

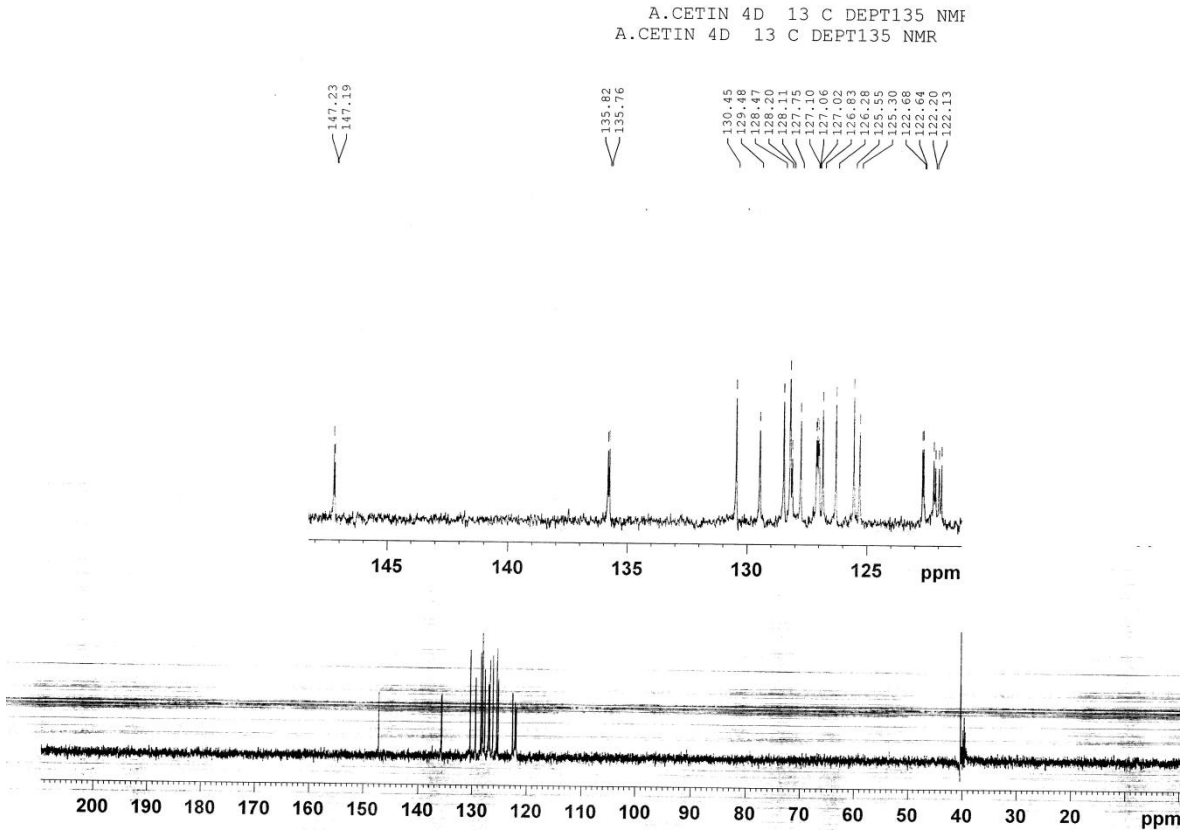


Şekil 4.32 (4d)'in ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 7.20-8.28 (m, 17H, Ar-CH), 14.42 (br, 2H, SH).



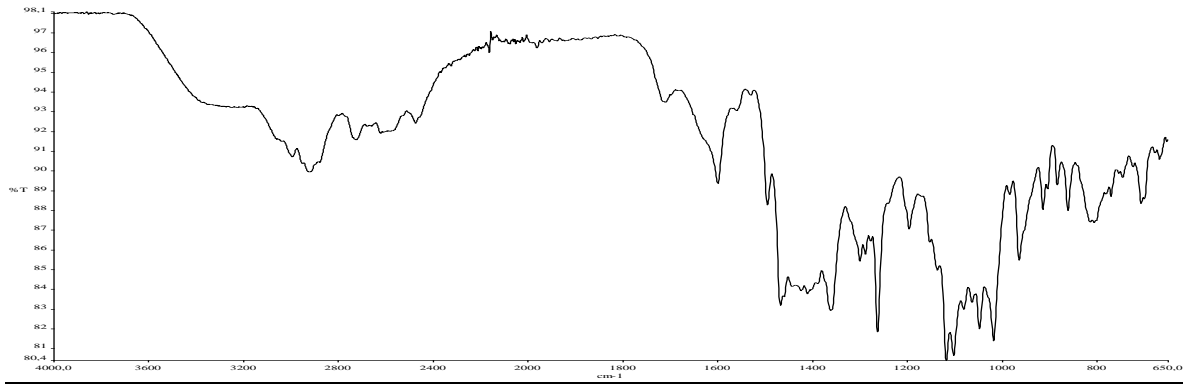
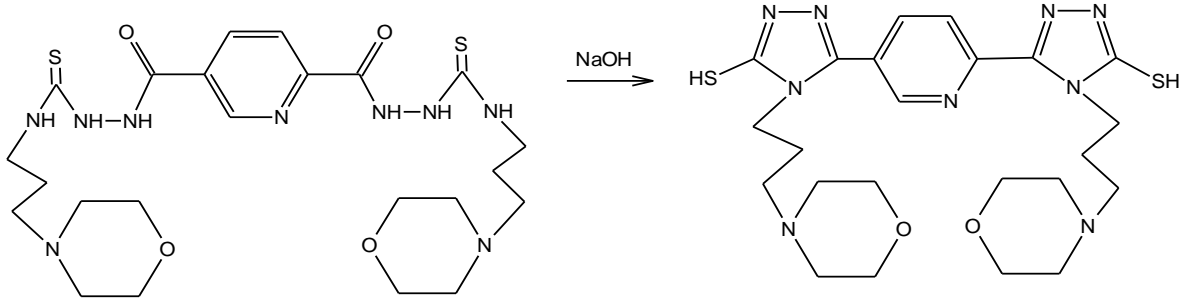
Şekil 4.33 (4d)'in ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 4.34 (4d)'in ^{13}C -DEPT135-NMR Spektrumu

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : δ C_{7b}: 169.94, C_{7a}: 169.48, C₆: 148.94, C₅: 148.07, C₁: 147.22, C₃: 145.79, C₄, C₂, C_{naph}:122.12-135.81 (12 C).

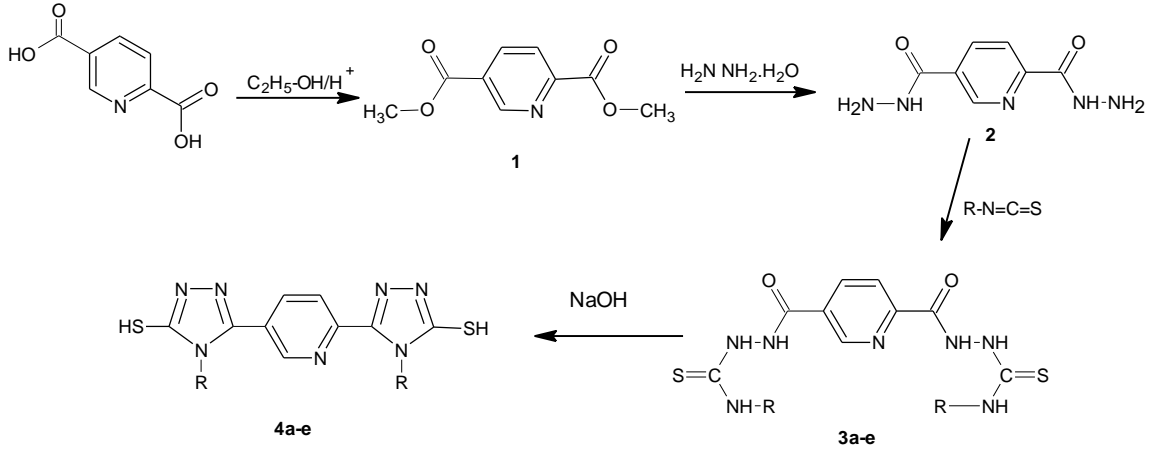
4.12. 5,5'-piridin-2,5-diilbis[4-(3 morfolin-4-ilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol] ün Karakterizasyonu (4e)



Şekil 4. 35 (4e)'in FT-IR Spektrumu

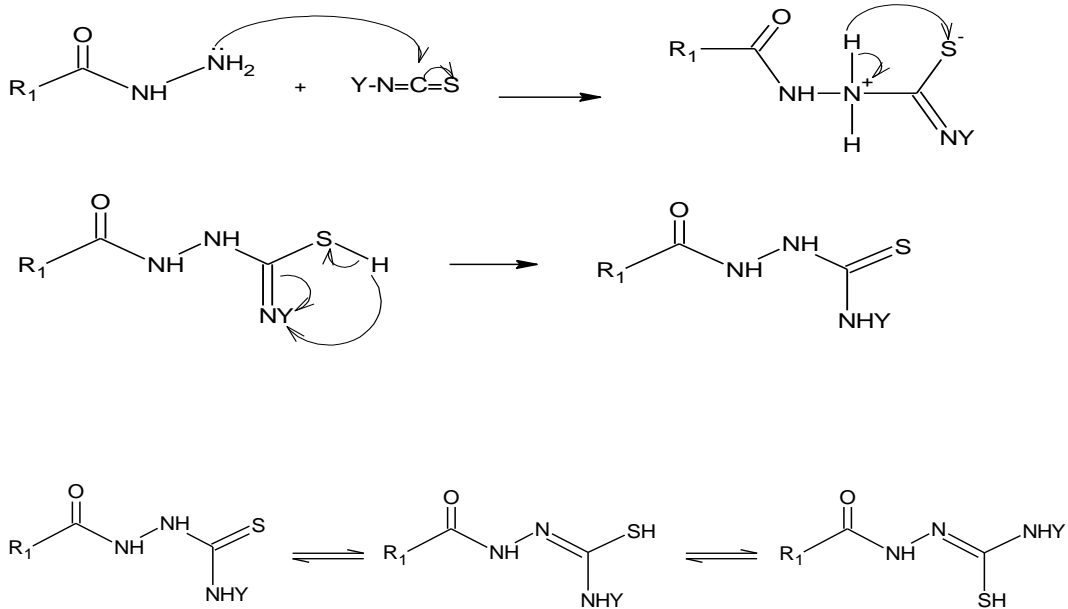
| <u>Fonksiyonel Grup(cm⁻¹)</u> | <u>Titreşim Türü</u> |
|--|--|
| 3136-1872 | Aromatik ve Alifatik C-H gerilme titreşimi |
| 2922-2730-2552 | SH gerilme titreşimi |
| 1596-1553- 1494 | Aromatik C=C gerilme titreşimi |

5. TARTIŞMA

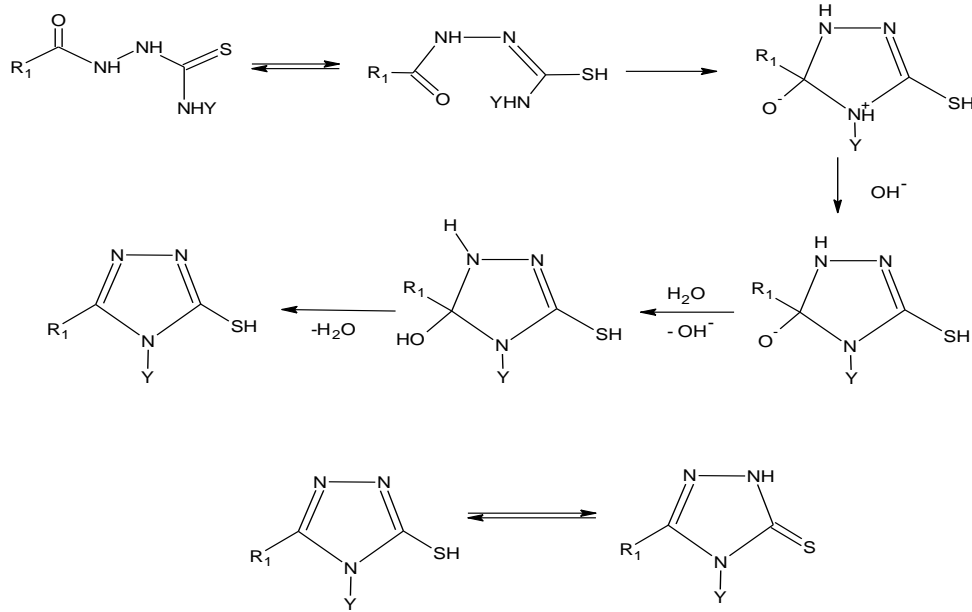


R= a) fenil b) metill c) 1-naftil d) 3-metoksi-fenil e) 3-(4-morfolino)propil

Karboksilik asitlerin asidik ortamdaki esterleşme reaksiyonları çok sıkça başvurulan yöntemlerin başında gelir. Hidrazit türevleri, substitüe izotiyosyanatlar ile nükleofilik substitüsyon reaksiyonu vererek 1,4-disubstitüe tiyosemikarbazit türevlerini iyi verimle (%75-90) oluştururlar. Oluşan bu yapılar *cis* ve *trans* izomerlere sahiptirler. 1,4-Disubstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyon oluşum meknizması aşağıda verilmiştir.



Bazik ortamda, 1-açıl-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazit türevlerinde 4 numaralı konumda bulunan azot atomu ortaklanmamış elektronlarının, tiyosemikarbazitin bir numaralı konumunda bulunan açıl karboniline atağı sonucunda halkalaşma olmakta ve molekülden bir mol su açığa çıkarak 3,4-disübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri elde edilmektedir. Reaksiyon mekanizması aşağıdadır.



4-sübstitüe tiyosemikarbazit türevlerinin (bileşik **3a-e**) IR spektrumlarında; 1710-1670 cm^{-1} arasında C=O gerilimi, 1274-1240 cm^{-1} arasında görülen C=S gerilim pikleri, 3-aril-4-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon (bileşik **4a-e**) türevlerinde bu bantlar kaybolmakta bunların yerine 1652-1608 cm^{-1} arasında C=N gerilim pikleri görülmektedir. Bunlara ek olarak, 3640-3307, 3240-3120 cm^{-1} arasında NH gerilim, 3104-3002 cm^{-1} arasında aromatik gerilim, 2994-2753 cm^{-1} arasında alifatik C-H gerilim bantları, 1286-1014 cm^{-1} de C-O, C-S, ve 793-754 cm^{-1} arasında mono, 1,2- ve 1,4-disübstitüebenzen C-H bükülme bantlarına rastlanmaktadır. Ayrıca tiyol-tiyon tautomerliği gösteren bu bileşikler (bileşik **4a-e**) 2954-2890, 2580-2556 cm^{-1} S-H/N-H tiyol/tiyon karakteristik gerilme titreşimi mevcuttur.

Tiyosemikarbazit türevlerinde $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 8.10-11.00 ppm aralığında görülen tiyosemikarbazit protonlarına ait yayvan singletler (3 tane); 4 kodlu bileşiklerde 13.80-14.50 ppm aralığında yayvan bir singlete dönüşmektedir. Tiyosemikarbazit türevlerinde $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında 178-184 ppm' deki (C=S) sinyali ile 160-156

ppm'deki (C=O) sinyali **4a-e**, bileşiklerinde kaybolmuş yerine sırasıyla 160-169, 154-150 ppm aralığında 1,2,4-triazol halka karbonlarının iki sinyali oluşmuştur.

Sentezi yapılan bütün bileşiklerin IR, ¹H-NMR spektrumları benzer yapılar için bildirilen değerlerle uyum içerisindedir. Değerlendirilen ¹³C-NMR spektrumları da önerilen yapıları destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

Ainsworth, C., Jones, R.G., 1954, Journal of the American Chemical Society, 75, 4915.

Al Nakib, T., Megan, M. J. and Burke, M.L., 1994, Synthesis of 1-[2-(Benzo[b]thiophen 3-yl)-2-benzyloxy-ethyl]-1H-imidazoles and 1-[2(Benzo[b]thiophen 3-yl)-2- benzyloxy-ethyl]-1H-triazoles with Antifungal Activity, J. Chem. Research(s), 170-171.

Amir, M., Shikha, K., 2004, Synthesis and Anti-inflammatory, Analgesic, Ulserogenic and Lipid Peroxidation Activities of Some New 2-[(2,6-Dichloroanilino)phenyl]acetic Acid Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39, (6) 535-545.

Atkinson, M. R. and Poyla, J.B., 1954, N-Substitouon of some 1,2,4-Triazoles, J. Chem.Soc., 12, 141-145.

Bao-Ming, J., Chen-Xia, D., Yu, Z., Yang, W., 2002, Synthesis and Crystal Structure of 4-Salicylimine-3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazole, Chinese J. Struct. Chem., 21, (3), 252-255.

Bekircan, O. and Bektaş, H., 2006, Synthesis of New Bis-1,2,4-Triazole Derivatives, Molecules, 11, 469-477.

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.

Ceylan, Ş., 2006, 1,2,4-Triazol İçeren Bazı Karbotiyoamid Türevlerinin Sentezi Ve Reaksiyonlarının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Çetin. A., 2004, 1,3,4-Oksadiazol, 1,3,4-Tiyadiazol Ve 1,2,4-Triazol Halkası İhtiva Eden Bazı Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü

Demirbas, N., Ugurluoglu, R., 2004 (a), Synthesis and Antitumor Activities of Some New 4-(1-Naphthylideneamino)- and 4-(1-Naphthylmethylamino)-1,2,4-Triazole-5-one Derivatives, Turk J. Chem., 28, 679-690.

Demirbas, N., Ugurluoglu, R., Demirbas, A., 2002, Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylidene amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-ones and 3-Alkyl-4-alkyl amino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents, Bioorg. Med. Chem., 10, 3717-3723.

Demirbas, N.,Ugurluoglu,R., 2004 (b), Synthesis of Novel 4-Alkylidene- and 4-Alkylamino-5-oxo-4,5-Dihydro-[1,2,4]triazole Derivatives and Investigation of Their Antitumor Activities, Turk J. Chem., 28 559-571.

Dittrich, B., Michel, H. J., Schulze, F., Lang, S., Wozniak, H., Dittrich, G., Klepel, M., 1989, 1,2,4-triazoles for cancer control in Tobacco, (C1.A01N43/653), 29 Nov. (1989), Appl.317,696,08 Jul. (1988); 4pp.

Düğdü, E., 2007, Keton Fonksiyonlu Bis-1,2,4-triazoller ve İndirgenme Reaksiyonları, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A., Linda, P., 1976, Adv. Heterocyclic Chem., Supp.1, Ed. A.R. Katritzky, A.J. Boulton, Academic Pres.

Erdik, E., 1987, Genel Organik Kimya, Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Ankara.

Erturan, S., Yalçın, M., Cankurtaran, H. ve Kunt, G., 1997, XI. Kimya kongresi, Kongre Özetleri Kitabı, 494.

Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S., 1992, Organik Chem.,. Çev. Edt. Tahsin Uyar, 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.

Fülöp, F.,Semega, E., Dombi, C. and Bernath, G., 1990, J. Heterocyclic Chem., 27, 951.

Gall, M., Mitarb., Hester, J.B., Rudzik, A.D. and Lahti, R.A., 1976, 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.

- 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.
- George, K.**, 1984, Longevity of Guard Cell Chloroplasts Under Toxic Action, Curr.Sci., 53, 149-150.
- Grundmann, C., Ratz, R.**, 1956, Triazines. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-Triazoles, J. Org. Chem., 21,1037
- Hadjoudis, E., Moustakali, M., I., and Xexakis, J.**, 1979, Effect of crystal and molecular structure on the thermochromism and photochromism of some salicylidere-2-aminopyridines, Srael J. Of Chem., 202-207.
- Hakan, E.**, 1989, Syn. and Antihypertensive of 5-subst. 4-amino-3-hydrazino-4H-1,2,4-triazoles, Acta Pharm. Nordica, 2, (1), 67-74
- Harjani, R., Friscic, T., Mac Gillivray ve Singer, R.**, 2006, Metal Chelate Formation Using a Task-Specific Ionic Liquid, Inorg. Chem., 45, 10025-10027.
- Holla, B. S., Poojary, K. A. and Kallurya, B.**, 1996, II Farmaco, 51, 793-799.
- Itoh, H., Furukawa, Y., Tsuda, M. and Takeshiba, H.**, 2004, Synthesis and fungicidal activity of enantiomerically pure (R)- and (S)-silicon-containingazole fungicides, Bioorganic&Medicinal Chemistry, 12 3561-3567.
- İkizler, A.**, 1996, Heterohalkalı Bileşikler, K.A.T.Ü., Fen Fakültesi Yayınları No:38, 236-241.
- İkizler, A., Yüksek, H. and 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.
- Jin, C., Twamley, B., Sheeve,** 2005, Low-Melting Dialkyl- and Bis(polyfluoroalkyl)-Substituted 1,1'-Methylenebis(imidazolium) and 1,1'-Methylenebis(1,2,4-triazolium) Bis(trifluoromethanesulfonyl) amides: Ionic Liquids Leading to Bis(N-heterocyclic carbene) Complexes of Palladium, J. Organometallics., 24, 3020-3023.
- Kane, J. M., Baron, B. M., Dudley, M. W., Sorensen, S. M., Staeger, M. A., Miller, F.P.**, 1990, 2,4-Dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as Anticonvulsant Agents; İbid. 33, 2772.

Kocaaliler, A., 2008, 4,5-diamino-2-hidrazino-3-merkapt-1,2,4-triazolün bazı aldehit türevleri ve schiff bazlarının sentezi ve enzim üzerine inhibasyon etkilerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Köller, W., 1987, Isomers of Sterol Synthesis Inhibitors: Fungicidal Effects and Plant Growth Regulator Activities, *Pestic. Sci.*, 18, 129-147.

Kritsanida, M., Mouroutsou, A., Marakos, P., Pouli, N., Garoufalas, S. P., Pannecouque, C., Witvrouw, M., De Clercq, E., 2002, Synthesis and antiviral activity evaluation of some new 6-substituted 3-(1-adamantyl)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles, *II Farmaco*, 57, (3), 253-257.

Lagorce, J. F., Moulard, T., Raby, C., 1992, Synthesis and Inhibitory Effect of 1,2,4-Triazole Derivatives on Platelet Aggregation, *Arzneim, Forsch/DrugRes.* 42 (1), 314.

Luo, Y., Lu, Y., Gan, L.L., Zhou, C.H., Wu, J., Geng, R.X., and Zhang, Y.Y., 2009, Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1,2,4-Triazolium Derivatives, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 342, 386–393.

Meguro, K., Kuwada, Y., 1975, s-Triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepines or their 5-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.

Menzio, G., Mosti, L., Fossa P., Misiu C., Murgioni C. and Colla P.L., 2001, Synthesis and biological evaluation ofazole derivatives, analogues of bifonazole, with a phenyl isoxazolyl or phenyl pyrimidinyl moiety, *II Farmaco*, 56, 633-640.

Mir, I., Siddiqui, M. T., Comrie, A., 1970, Antituberculosis Agents I. W-[5-(2-Furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetohydrazide and Related Compounds, *Tetrahedron*, 26, (22), 5235.

Mori, S., Takeuchi, Y. and Toyama, M., 1985, Amitrole of The Liver Following Subchronic Administration to Mice, *Toxicol. Lett.*, 29, 145-142

Narayanan, A., Chapman, D.R., Upadhyaya, S.P. and Bauer, L., 1993, Conversion of 4-Amino-4H-1,2,4-triazole to 1,3-Bis (1H-azol-1-yl)-2-aryl-2-propanols and 1-phenacyl-4-

[(benzoylor 4-toluenesulfonyl)-imino]-(1H-1,2,4-triazolium) Ylides [1], Journal of Heterocyclic Chemistry, 30, 1405–1412.

Nicholas, E., Torenus, H., 2002, A Study of the Ionic Liquid Mediated Microwave Heating of Organic Solvents, J. Org Chem., 67, 3145-3148.

Othmer, K., 1968, Encyclopedia of Chemical Technology, Second edition, 16, 795 804.

Palaska, E., Şahin, G, Kelicen, P., Durlu, N.T. and Altınok, G, 2002, II Farmaco 57, 101-107.

Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., 2000 (a), Syn-antibacterial, antifungal and anti-HIV evaluation of Schiff and Mannich bases of Isatin and its derivatives. Arzneimittel-forschung 50, (1); 55-93.

Prasad, A. R., Ramalingam, T., Rao, A. B., Diwan, P. V. and Sattur, P. B., 1989, Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryloxyalkyl-6-Aryl-7H-s-triazolo [3,4-b] [1,3,4]thiadiazines, Eur. J. Med. Chem., 24, 199.

Ram, V., J., Vlietinck, A., J., 1988, Synthesis and Pesticidal activities of Sulphides and Sulphones Derived from bis[4-Aryl-1,2,4-triazoline-5-thione-3-yl] alkane and 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione, J. Heterocyclic Chem., 25, 253-259.

Reader, S.C.J., Carroll, B., Robertson, W.R., and Lambert, A., 1987, Biochem. Pharmacol., 36, 1825.

Reddy, C.S., Rao, L.S. and Nagaraj, A., 2010, Synthesis and Evaluation of Novel Bis [1,2,4]-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles as Potent Antimicrobial Agents, Acta Chim. Slov., 57, 726-732.

Roblin, R. O., Clapp, J. M., 1950, The Preparation of Heterocyclic Sulfonamides, J. Am. Chem. Soc. 72, 4890.

Temple, C., 1981, The Chemistry of Heterocyclic compounds Vol.37 Triazoles 1,2,4, John Wiley and Sons Inc., New York.

Temple, C. and Montgomery, J.A., 1981, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Triazoles-1,2,4- John Wiley and Sons, New York.

Walker, Q. D., Lewis, M. H., Crofton, K. M. and Mailman, R. B., 1990, Triadimefon, atriazole fungicide, induces stereo typed behavior and alters monoamine metabolism in rats, *ToxicolAppl. Pharmacol.*, 102, 474-485.

Wang, B.L., Shi, Y.X., Ma, Y., Liu, X.H., Li, Y.H., Song, H.B., Li, B.J., and Li, Z.M., 2010, Synthesis and Biological Activity of Some Novel Trifluoromethyl-Substituted 1,2,4-Triazole and Bis(1,2,4-Triazole) Mannich Bases Containing Piperazine Rings, *J. Agric. Food Chem.*, 58, 5515–5522.

Xue, H., Gao, Y., Twamley, B., Sheeve, J., 2005, Energetic Azolium Azolate Salts, *Inorg. Chem.*, 44, 5068-5072.

Yazıcı, A., Karabag, E. T., 1998, Amino asitlerden türeyen Schiff bazlarının metal komplekslerinin araştırılması, İ.Ü. Müh. Fak., Bitirme Projesi.

Yu, G.P., Xu, L.Z., Yi, X., Bi, W.Z., Zhu, Q., and Zhai, Z.W., 2009 , Synthesis and Fungicidal Evaluation of 2-Arylphenyl Ether-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol Derivatives, *J. Agric. Food Chem.*, 57, 4854–4860.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldum. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Kimya Öğretmenliği Ana Bilim Dalında Tezsiz Yüksek Lisans'ımı tamamladım. 2010 yılında Bingöl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı'nda Tezli Yüksek Lisans'a başladım. Evli ve bir çocuk annesiyim.