

**YENİ 3-MERKAPTO-1,2,4-TRIAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

Kıvanç ATEŞ

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI

HAZİRAN - 2011

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ 3-MERKAPTO-1,2,4-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kıvanç ATEŞ

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Analitik Kimya

ELAZIĞ - 2011

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ 3-MERKAPTO-1,2,4-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE PROTONASYON SABİTLERİNİN TAYİNİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kıvanç ATEŞ

091117104

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 07/06/2011
Tezin Savunulduğu Tarih : 20/06/2011**

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI

Diğer Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Habibe ÖZMEN

Doç. Dr. Sevda KIRBAĞ

HAZİRAN - 2011

ÖNSÖZ

Çalışmalarımın her aşamasında ve hazırlanmasında bana yardımcı olan, daima ilgi ve sabırla yol gösteren, destek olan ve yardımlarını esirgemeyen, kendisiyle çalışma fırsatına sahip olduğum için kendimi şanslı hissettiğim Sayın hocam Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimimde emeği geçen ve çalışmalarım süresince yardımlarını gördüğüm Fırat Üniversitesi Kimya Bölümü'nün değerli Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım süresince yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Adıyaman Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Yrd. Doç Dr. Murat GENÇ'e, aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili arkadaşım Öner EKİCİ'ye ve değerli yüksek lisans ve doktora yapan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlıklarıyla bana güç veren, büyük özverileri ve sevgileri ile daima benimle olan aileme saygı ve sevgilerimi sunarım.

Kıvanç ATEŞ

Elazığ, 2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	XI
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Genel Yapı ve Adlandırma	4
2.2. Sentez Yöntemleri	6
2.2.1. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden	6
2.2.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından	6
2.2.3. Semikarbazonlardan	7
2.2.4. Tiyofosgenlerden	7
2.2.5. Oksadiazollerden	7
2.2.6. S-Triazinlerden	8
2.2.7. Tiyadiazollerden	8
2.3. Kimyasal Özellikleri	8
2.4. 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Türevleri Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar	9
2.4.1. Merkapto Grubu Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar	10
2.4.2. Amino Grubu Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar	11
2.4.3. 4 ve 5 Numaralı Konumlarından Yürüyen Kondenzasyon Reaksiyonları	13
2.4.3.1. Triazolotiyadiazinlerin Sentezi	13
2.4.3.2. Triazolotiyadiazollerin Sentezi	14
2.4.3.3. Triazolotiyadiazepinlerin Sentezi	17
2.4.4. 3 ve 4 Numaralı Konumlarından Yürüyen Kondenzasyon Reaksiyonları	18
2.5. Farmakolojik ve Biyolojik Özellikleri	18
2.6. Protonasyon Dengeleri	22
2.6.1. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar	24
2.6.1.1. Birinci Grup Metotlar	24
2.6.1.1.1. Heterojen Denge Çalışmalarına Dayanan Metotlar	24
2.6.1.1.2. Elektrometrik Metotlar	24
2.6.1.1.3. Diğer Metotlar	24
2.6.1.2. İkinci Grup Metotlar	25
2.6.2. Potansiyometrik Metot	25
2.6.2.1. Cam Elektrot	27
2.6.2.2. Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini	28
2.7. Denge Sabitlerini Hesaplama Metotları	29
2.7.1. Grafıksel Metotlar	29
2.7.1.1. Lineerleştirme Metodu	29
2.7.1.2. Eğri Çakıştırma Metodu	29
2.7.1.3. Projeksiyon-Şerit Metodu	30
2.7.2. Bilgisayar ile Hesaplama Teknikleri	31

2.8.	Protonasyon Sabitlerinin Tayininde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar	31
2.9.	Literatür Araştırması.....	32
3.	MATERYAL ve METOT.....	34
3.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
3.1.1.	Sentezlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	34
3.1.2.	Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
3.1.3.	Kullanılan Çözücüler	35
3.1.3.1.	Etanol	35
3.1.3.2.	Dioksan	35
3.1.3.3.	Benzen.....	35
3.1.3.4.	Su	35
3.1.3.5.	Asetonitril.....	35
3.1.3.6.	Eter.....	35
3.1.4.	Kullanılan Çözeltiler.....	36
3.1.4.1.	Sodyum Hidroksit Çözeltisi	36
3.1.4.2.	Hidroklorik Asit Çözeltisi	36
3.1.4.3.	Sodyum Klorür Çözeltisi.....	36
3.1.4.4.	Oksalik Asit Çözeltisi	36
3.1.4.5.	Titrasyonu Yapılan Maddelerin Çözeltileri.....	36
3.2.	Kullanılan Aletler	36
3.2.1.	Potansiyometre	37
3.2.2.	Titrasyon Kabı	37
3.3.	DeneySEL Kısım.....	38
3.3.1.	Genel Bilgi	38
3.3.2.	Tiyosemikarbazitlerin Sentezi.....	38
3.3.3.	Ditiyokarbazik Asit Tuzlarının Sentezi.....	38
3.3.4.	Triazol Türevlerinin Sentezi.....	39
3.4.	Potansiyometrik Titrasyonlar	41
3.4.1.	Titrasyon Tekniği.....	41
3.4.2.	Kullanılan Çözeltilerin Kalibrasyonu	41
3.4.2.1.	Sodyum Hidroksit Çözeltisinin Kalibrasyonu.....	41
3.4.2.2.	Hidroklorik Asit Çözeltisinin Kalibrasyonu	41
3.4.2.3.	Kullanılan Hücrenin Kalibrasyonu	42
3.4.3.	K _{su} Tayini.....	43
3.4.4.	Yeni Triazollerin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini.....	43
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	45
4.1.	Karbotiyoamit Bileşiklerinin Karakterizasyonu.....	45
4.2.	Ditiyokarbazik Asit Tuzlarının Karakterizasyonu.....	47
4.3.	Triazol Bileşiklerinin Karakterizasyonu	49
4.4.	Yeni 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Türevlerinin Karakterizasyonu	52
4.4.1.	Yeni Triazollerin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi	61
4.5.	Karbotiyoamit Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi.....	67
4.6.	Ditiyokarbazik Asit Tuzlarının Yapılarının Değerlendirilmesi.....	67
4.7.	Triazol Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi.....	67
4.8.	Yeni 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi	68
4.9.	Yeni Triazollerin Protonasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi.....	69

	<u>Sayfa No</u>
KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ	79

ÖZET

İki aşamalı olarak planlanan bu çalışmanın ilk aşamasında, 3-merkpto-1,2,4-triazol grubu içeren 4 adet yeni bileşik sentezlenerek karakterize edilmiştir. Karakterizasyon işlemleri IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve DSC gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamada ise sentezlenen bileşiklerin protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında, 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Potansiyometrik titrasyonlar sonucunda elde edilen titrasyon verileri BEST bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Daha sonra bu değerler kullanılarak, oluşan türlerin konsantrasyonlarının pH ile değişimini gösteren dağılım diyagramları da SPEXY-C bilgisayar programı ile çizilmiştir.

Bu çalışmalarda, 3-merkpto-1,2,4-triazol grubu içeren bileşiklerin titrasyonlarından elde edilen verilerden K_1 , K_2 ve K_4 bileşiklerinin iki farklı protonasyon sabitinin, K_3 bileşiğinin ise üç farklı protonasyon sabitinin olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: 3-Merkpto-1,2,4-triazol, Potansiyometrik Titrasyon, Protonasyon Sabiti

SUMMARY

Synthesis, Characterization and Determination of Protonation Constants by Potentiometric Titration Method of New 3-Mercapto-1,2,4-Triazole Derivatives

In the first stage of this work which was planned in two stages, four compounds containing 3-mercapto-1,2,4-triazole were synthesized and characterized. In the characterization, instrumental techniques such as IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and DSC were used. In the second stage, protonation constants at compounds which were synthesized here were determined by potentiometric titration method in %60 dioxane-%40 water media at 25 ± 0.1 °C under nitrogen atmosphere and at a constant ionic strength of 0.1 M. Obtained data were evaluated by a computer programme, BEST. After that, by using potentiometric titrations values, the distribution diagrams which are indicating the changes of concentrations of the emerging species were plotted as a function of pH by using computer program SPEXY-C.

As a result of the study, it has been observed that K_1 , K_2 and K_4 compounds have two different protonation constants, but K_3 compound has three different protonation constants.

Key Words: 3-Mercapto-1,2,4-triazole, Potentiometric Titrations, Protonation Constants

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 3.1.	Titrasyon kabı ve düzeneği.....	37
Şekil 4.1.	2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit ile İzonikotinikhidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	46
Şekil 4.2.	2-(2-Hidroksibenzoil)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit ile 2-Hidroksibenzohidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	47
Şekil 4.3.	Potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat ile İzonikotinikhidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	48
Şekil 4.4.	Potasyum 2-(2-hidroksibenzoil)hidrazinkarboditiyoat ile 2-Hidroksibenzohidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	48
Şekil 4.5.	4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile 2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu ..	50
Şekil 4.6.	2-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol ile 2-(2-Hidroksibenzoil)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	50
Şekil 4.7.	4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile Potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	51
Şekil 4.8.	2-(4-Amino-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol ile Potasyum 2-(2-hidroksibenzoil)hidrazinkarboditiyoat bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	52
Şekil 4.9.	1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon ile 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	53
Şekil 4.10.	1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.11.	1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.12.	2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütil) etanon ile 2-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu	55

Şekil 4.13.	2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütil) etanon bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu55
Şekil 4.14.	2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütil) etanon bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu56
Şekil 4.15.	6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin ile 4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu57
Şekil 4.16.	6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu57
Şekil 4.17.	6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu58
Şekil 4.18.	2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol ile 2-(4-Amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu59
Şekil 4.19.	2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu59
Şekil 4.20.	2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu60
Şekil 4.21.	0.1 M NaCl'lü ortamda K_1 ligandının titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan HCl çözeltisi, Eğri II, $\text{T}_1:2\text{H}^+$ çözeltisi).....62
Şekil 4.22.	0.1 M NaCl'lü ortamda K_4 ligandının titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan HCl çözeltisi, Eğri II, $\text{T}_1:2\text{H}^+$ çözeltisi).....62
Şekil 4.23.	K_2 bileşiğinin protonlanma dengeleri63
Şekil 4.24.	K_3 bileşiğinin protonlanma dengeleri64
Şekil 4.25.	K_1 bileşiğinin pH'nın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, $\text{L}:2\text{H}^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.65
Şekil 4.26.	K_2 bileşiğinin pH'nın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, $\text{L}:2\text{H}^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı65
Şekil 4. 27.	K_3 bileşiğinin pH'nın fonksiyonu olarak 1:3 mol oranlarında, $\text{L}:3\text{H}^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı66
Şekil 4.28.	K_4 bileşiğinin pH'nın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, $\text{L}:2\text{H}^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı66

Şekil 4.29.	Triazol bileşiğinin protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri	70
Şekil 4.30.	K ₄ bileşiğinin protonlanma dengeleri ve molekül içi Hidrojen Bağı.....	71

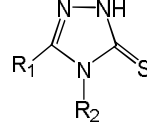
TABLolar LİSTESİ

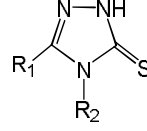
	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Çalışmada sentezlenen yeni triazol türevi bileşikler.....	3
Tablo 3.1. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri.....	34
Tablo 3.2. Titrasyonlarda kullanılan maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri.....	34
Tablo 4.1. Çalışmada sentezlenen karbotiyoamit bileşikleri.....	45
Tablo 4.2. Çalışmada sentezlenen ditiyokarbazik asit tuzları	47
Tablo 4.3. Çalışmada sentezlenen triazol bileşikleri.....	49
Tablo 4.4. Yeni 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Türevlerinin %60 Dioksan-%40 Su ortamındaki protonasyon sabitleri	63

SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\emptyset$	: Eşdeğerlik noktasından önce Gran fonksiyonu
$\emptyset'$	: Eşdeğerlik noktasından sonra Gran fonksiyonu
σ_{fit}	: BEST bilgisayar programında kullanılan standart sapma
$E_{hücre}$	: Hücre potansiyeli, mV
$E^{\circ}_{hücre}$	: Hücre kalibrasyon sabiti
E_j	: Sıvı temas potansiyeli
F	: Faraday
H_t	: Toplam hidrojen iyonu konsantrasyonu
k	: Nernst faktörü
K_{su}	: Suyun stokiometrik iyonlar çarpımı
$\text{Log } K_{NH(\text{pridin})}$	: K_1 ve K_3 bileşikleri için birinci protonasyon sabitleri
$\text{Log } K_{OH(\text{fenol})}$	: K_2 ve K_4 bileşikleri için ikinci protonasyon sabitleri
$\text{Log } K_{NH(\text{triazol})}$	: K_1 , K_2 , K_3 ve K_4 bileşikleri için ikinci protonasyon sabitleri
$\text{Log } K_{NH(\text{tiyadiazol})}$	: K_3 bileşiği için üçüncü protonasyon sabiti
$\text{Log } b^H$	: K_1 , K_2 , K_3 ve K_4 bileşiklerinin toplam protonasyon sabitleri
L_t	: K_1 , K_2 , K_3 ve K_4 bileşiklerinin analitik konsantrasyonu
pH	: Hidrojen iyonu konsantrasyonunun eksi logaritması
DMF	: N,N-Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
CDCl₃	: Kloroform-d ₆
THF	: Tetrahidrofuran
TEA	: Trietilamin
NaOAc	: Sodyum asetat
AcOH	: Asetik asit
P-TSA	: Paratoluen sülfonik asit

1. GİRİŞ



3-Merkapto-1,2,4-triazol halkasının genel yapısı  şeklindedir. Triazoller 1880’li yıllarda Bladin [1] ve Andreocci [2] tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze kadar yoğun bir şekilde devam etmiştir.

Kimya literatürü incelendiğinde, araştırmacıların 1,4-disüstitüe tiyosemikarbazidler ve bunlardan elde edilen heterosiklik yapılarla çok fazla ilgilendikleri görülür. Çok sayıda çalışmanın yapıldığı bu heterosiklik yapılardan bir tanesi de 1,2,4-triazol halkasıdır. 1,2,4-Triazol türevlerinin çok geniş alanda biyolojik aktivite göstermeleri yanında, kimyanın birçok alanında, tıpta, sanayide, teknolojiye geniş bir kullanım alanı bulması sebebiyle bu tip heterosiklik bileşiklere olan ilgi giderek artmaktadır.

Bazı ariltiyosemikarbazit türevleri, bunlardan sentezlenen triazol ve heterosiklik türevlerinin antimikrobiyal [3, 4], antibakteriyel [5], antifungal [5], analjezik/antiinflamatuvar [6, 7], antitumoral/antikanserojen [8], antitüberküler [9, 10] ve antiviral/ anti-HIV [10] gibi farmakolojik ve biyolojik özellikler gösterdiği birçok çalışma [11] ile ortaya konmuştur.

1,2,4-Triazol halkası içeren bileşiklerin çeşitli amaçlarla etkin bir şekilde kullanılabilmesi için ve bu bileşiklerin asit-baz özelliklerinin tam olarak aydınlatılabilmesi için protonasyon sabitlerinin bilinmesi gerekmektedir. Çözeltideki yüklü veya yüksüz bir baza bir veya daha fazla proton bağlanması sonucu oluşan dengelerin denge sabitlerine *protonasyon sabitleri* adı verilir.

Protonasyon sabitlerinin tayin edilmesinin sebeplerinden bazılarını kısaca şu şekilde sıralamak mümkündür:

Bir maddenin protonasyon sabitleri kullanılarak bunların hangi pH’ta hangi türün ne oranda bulunabileceği hesaplanabilir. Genellikle bir maddenin farklı iyonik türleri farklı UV spektrumuna sahip olduğundan uygun bir pH seçilerek bu maddenin spektrofotometrik olarak kantitatif tayini yapılabilir. Bunun için de protonasyon sabitinin bilinmesi gerekir. Protonasyon sabitleri yeni sentezlenen bir maddenin yapısının tayin edilmesinde yardımcı bilgiler verebilir. Teorik olarak hesaplanan değer, deneyle bulunan değere uyuyorsa önerilen yapının olma ihtimali vardır.

Protonasyon sabitlerinin bilinmesi organik kimya, fizikokimya ve özellikle analitik kimya yönünden oldukça önem taşımaktadır. Çünkü bu sabitler bilindiği takdirde söz konusu maddenin en az iyonlaştığı pH aralığı bulunarak maksimum verimle izole edilebileceği şartlar tayin edilir. Ayrıca çeşitli maddelerden değişik pH'larda tampon çözeltiler hazırlamak için de protonasyon sabitlerinin bilinmesi esastır [12].

Literatürde verilen protonasyon sabitlerinin büyük bir çoğunluğu su ortamındaki değerlerdir. Ancak son yıllarda, biyolojik ortamların susuz ortamlara daha çok benzediği düşüncesi, susuz ortamlarda veya su ile karışık çözücülerde bulunan değerlerin önemini daha da artırmaktadır. Böyle ortamlarda tayin edilen sabitlerin canlı sistemlerdeki olayların aydınlatılmasına daha çok yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin sudaki çözünürlükleri çok az olduğundan, bu tür maddelerin protonasyon sabitlerinin ancak susuz ortamlarda ya da su ile karışık çözücülerde tayin edilebilmesi bizi bu ortamlarda çalışmaya yönlendirmiştir.

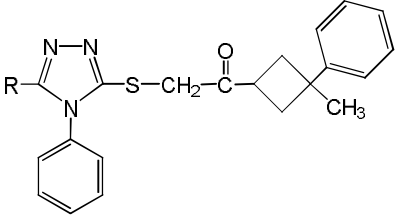
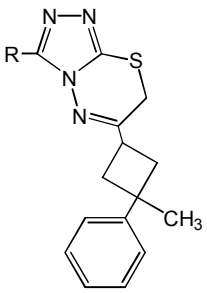
Protonasyon sabitlerinin tayininde potansiyometri, kondüktometri, polarografi, spektrofotometri gibi çok çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Fakat bunlar arasında uygulama alanı en geniş ve doğruluğu genel olarak en yüksek olan metot potansiyometrik metot olduğundan çalışmamızda potansiyometrik titrasyon tekniği tercih edilmiştir.

Ortamdaki türlerin konsantrasyonuna bağlı olarak indikatör ve referans elektrotlar arasında oluşan potansiyelin ölçümüne dayanan metotlara *potansiyometrik metot* ya da *potansiyometri* adı verilir. Potansiyometrik ölçümlerde en fazla kullanılan yöntem hidrojen iyonu aktivitesinin ya da konsantrasyonunun ölçüldüğü yöntemdir. Bu potansiyel farkının ölçülmesiyle hidrojen iyonu aktivitesi ya da konsantrasyonu hesaplanabilir.

Protonasyon sabitlerinin tayin edilmesinde grafiksel metotlar geniş olarak çalışılmıştır. Günümüzde ise deneysel verilerin değerlendirilmesinde grafiksel metotlar yerine gelişmiş bilgisayar metotları kullanılmaktadır. Çalışmamızda deneysel verilerin değerlendirilmesinde BEST bilgisayar programı kullanılmıştır. BEST bilgisayar programı, hesaplama esnasında çözültide meydana geldiği kabul edilen denge reaksiyonlarının hepsini dikkate almakta, daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır [13].

İki aşamalı olacak şekilde planlanan bu çalışmanın amacı, birinci aşamasında isimleri ve formülleri Tablo 1.1.'de verilen bileşiklerin sentezi, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve DSC gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak karakterizasyonu ve son aşamasında ise sentezlenen bu bileşiklerin protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında, 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla tayin edilmesidir.

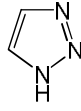
Tablo 1.1. Çalışmada sentezlenen yeni triazol türevi bileşikler

		
Kod	R	Molekül Adı
K ₁	Piridin	1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon
K ₂	2-Hidroksibenzen	2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütil) etanon
		
Kod	R	Molekül Adı
K ₃	Piridin	6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin
K ₄	2-Hidroksibenzen	2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol

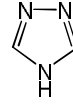
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Yapı ve Adlandırma

Üç atomu azot olan beşli heterosiklik halkalara triazol denir. Bu halka azot atomlarının konumuna göre birbirleri ile izomer iki triazol halkası vardır (1, 2, 3 ve 1, 2, 4-triazol). 1,2,4-Triazol; renksiz, kokusuz, kristalli bir bileşiktir. 120 °C’de erir, 260 °C’de kaynar, zayıf bazik karakter gösterir ve tautomerik şekilleri vardır. Triazol halkasının kararlı yapıda olması nedeniyle birçok triazol türevinin damıtılması mümkündür [14].

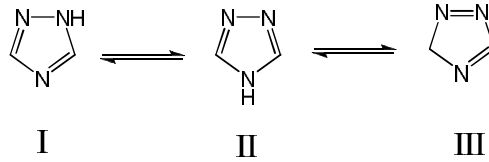


1,2,3-triazol
v-triazol

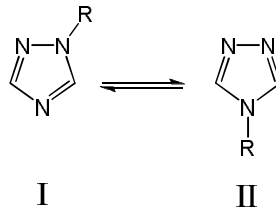


1,2,4-triazol
s-triazol

Aromatik bir yapı olan 1,2,4-triazolün rezonans enerjisi 205.9 kJ/mol olarak hesaplanmıştır. 1,2,4-Triazol için üç tautomeri yapıdan (I, II, III) söz etmek mümkünse de; halkanın en kararlı olduğu yapılar (I) ve (II) numaralı yapılardır [14].



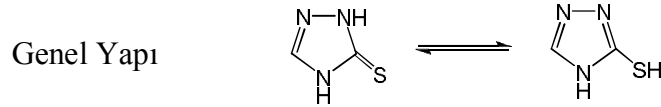
3-Süstitüe- veya 3,5-disüstitüe-1,2,4-triazoller dördüncü konumda ki azot atomuna göre simetri gösterdikleri için “simetrik” kelimesinin baş harfinden dolayı *s-triazol* olarak adlandırılırlar. 1,2,4-1H-triazol, 1-N-süstitüe triazolleri (I), 1,2,4-4H-triazol ise 4-N-süstitüe triazolleri (II) açıklamak için kullanılmaktadır [15].



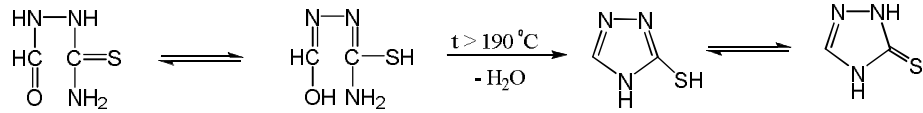
Triazol çekirdeği içeren herhangi bir doğal bileşiğe rastlanmamıştır. Ancak triazol yapısı, pek çok bileşiğin yapısında yer alan ve bazı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan maddelerin (Histamin, Histedin, B₁₂ vitamini) yapısında bulunan imidazol'ün bir izosteri sayılabilir.



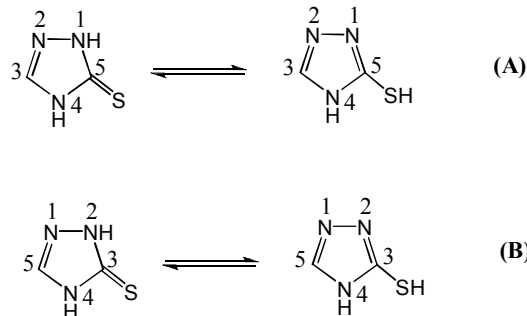
Kükürt ihtiva eden triazollere merkpto triazoller denir.



3-merkpto-1,2,4-triazol ilk olarak 1896'da Freund tarafından 1-formiltiyosemikarbazidin 190 °C'nin üzerinde kuru kuruya ısıtılmasıyla elde edilmiştir [16].



Genellikle, merkpto triazoller adlandırılırken, tiyo grubuna küçük rakam gelecek şekilde numaralandırma yapılır. Sıklık tiyoamid grubunun tautomerik özellik gösterdiği belirtilmiştir [17]. Tautomerik yapıya göre halka 3- veya 5- merkpto ya da 3- veya 5-tiyokso şeklinde isimlendirilmektedir. Diğer isimlendirme şekli ise 3- veya 5-tiyon'dur [18]. Tiyo süstitüe 1,2,4-triazol halka isimlendirilirken, sisteminin numaralandırılması iki şekilde yapılabilmektedir.

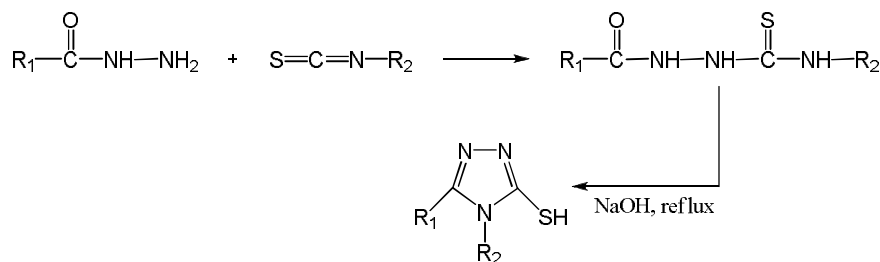


Literatürde her iki numaralandırma sistemi de kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda Chemical Abstracts’da tiyo grubuna küçük numara gelecek form olan (B) formu kullanılmaktadır [19].

2.2. Sentez Yöntemleri

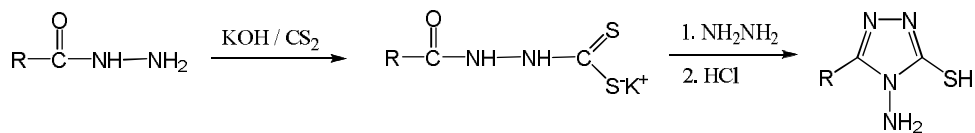
2.2.1. Tiyosemikarbazit ve Türevlerinden

3-Merkapto-1,2,4-triazol sentezi için en yaygın kullanılan yöntemlerin başında hidrazitlerin, süstitüe izotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan oluşan 1,4-disüstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin bazik ortamda halka kapanmasıyla 3,4-disüstitüe-1,2,4- triazol-5-tiyon türevleri elde edilir [20].



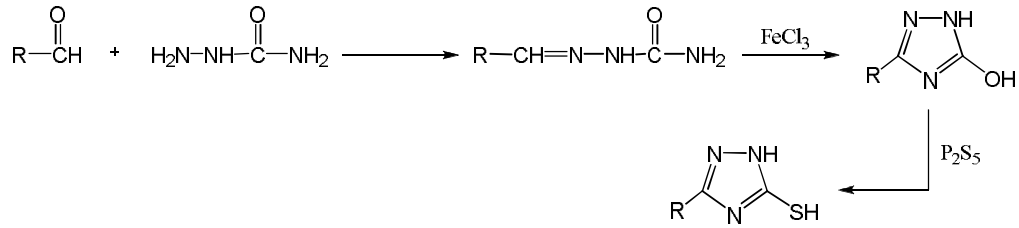
2.2.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından

Hidrazitlerin oda sıcaklığında, bazik ortamda alkol içerisinde karbon disülfür ile etkileşmesinden oluşan ditiyokarbazat tuzunun hidrazinle reaksiyonu sonucu 4-amino-3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon elde edilir [21].



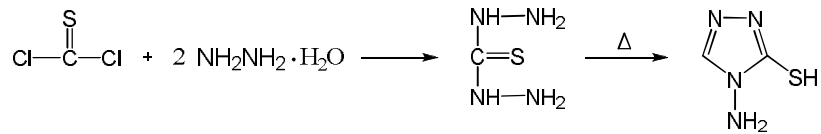
2.2.3. Semikarbazonlardan

Semikarbazidin aldehitlerle verdiği reaksiyondan elde edilen semikarbazonların, ferri klorür ile oksidasyona tabi tutularak halka kapatılması reaksiyonudur. İlk oksidasyonla oluşan 5-hidroksi-1,2,4-triazol türevi , fosfor pentasülfür ile muamele edilerek 3-süstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyon elde edilir [22].



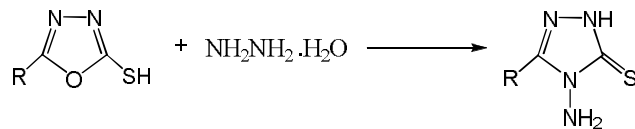
2.2.4. Tiyofosgenlerden

Tiyofosgen ve hidrazinin reaksiyonundan oluşan tiyokarbohidrazidin ısıtılmasıyla 4-amino-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol elde edilir [22].



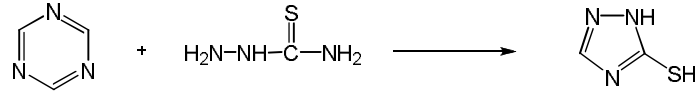
2.2.5. Oksadiazollerden

Oksadiazollerin n-bütanol gibi kaynama noktası yüksek çözücüler içerisinde hidrazin hidratlarla reaksiyonu sonucu 4-amino-3merkapt-1,2,4-triazoller elde edilir [23].



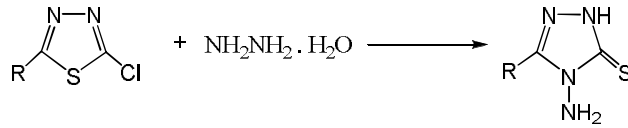
2.2.6. S-Triazinlerden

S-Triazinin tiyosemikarbazit ile reaksiyonundan 3-merkpto-1,2,4-triazoller elde edilir [24].



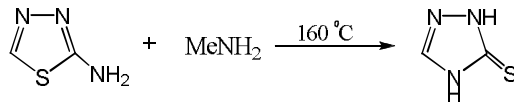
2.2.7. Tiyadiazollerden

2-Kloro-5-metil/n-propil-1,3,4-tiyadiazol ile hidrazin hidratın reaksiyonu sonucu 4-amino-5-merkpto-3-metil/n-propil-1,2,4-triazoller elde edilebilir [24].



R: -CH₃, -C₃H₇

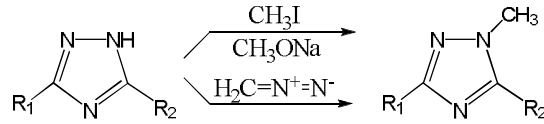
2-Amino-1,3,4-tiyodiazolün 160 °C'de metal amidürlerle reaksiyonu sonucu da oluşturulması mümkündür [14, 24].



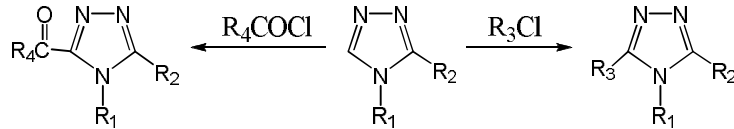
2.3. Kimyasal Özellikleri

Triazollerin tautomerik yapıları göz önüne alınarak, 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 [25]. Triazoller, diazollerden daha zayıf bazik özellik gösteren bileşiklerdir [26].

Triazoller, alkali ortamda alkil halojenürler veya diazometan ile alkillenirler.

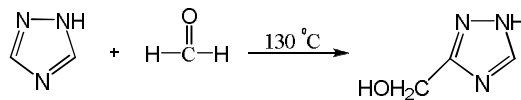


3,4-Disübstitüe-1,2,4-triazoller alkil halojenürlerle beş numaralı konumlarından alkilenirken, açıl klorürlerle açillenirler.



Triazoller kolaylıkla halojenlenebilirler, halojenlenmiş ürünlerden N-klor, N-brom ve N-iyot-1,2,4-triazol türevleri azot ile halojen arasındaki bağ kolaylıkla kopabilir ve yer değiştirme reaksiyonu verebilir.

1,2,4-Triazoller, nitrolama, sülfolama ve Friedel-Crafts alkillendirme, açillendirmesi gibi asidik koşulları gerektiren elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak formaldehit ile 130 °C’de 3–hidroksimetil–1,2,4–triazoller oluştururlar.



Triazoller, KMnO_4 , CrO_3 , vs. gibi oksidanlara karşı genellikle dayanıklı, ancak redükleyicilere karşı hassas bileşiklerdir.

2.4. 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Türevleri Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar

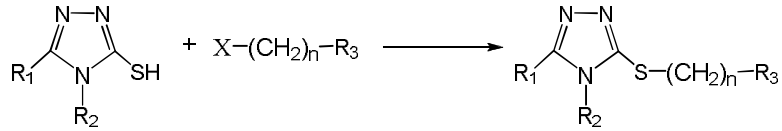
3-Merkapto-1,2,4-triazoller genellikle 3 konumundaki merkaptolden sübstitüsyon reaksiyonu verirler.

3-Sübstitüe-4-amino-5-merkapto-1,2,4-triazoller, 4 numaralı konumdaki amin grubu üzerinden, genellikle sübstitüsyon ve kondenzasyon reaksiyonları; 5 numaralı konumdaki merkaptolden sübstitüsyon reaksiyonu verirler. 4-Amino-5-merkapto-1,2,4-triazol türevlerinin, çeşitli dielektrofillerle reaksiyonu sonucu triazolotiyadiazinler, triazolotiyadiazoller ve triazolotiyadiazepinler elde edilebilir.

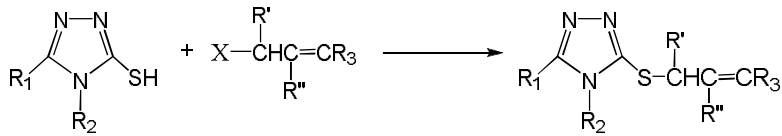
Halkanın bir de 3 ve 4 numaralı konumlarından kondenzasyon reaksiyonlarının yürütülmesi de mümkündür.

2.4.1. Merkaptol Grubu Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar

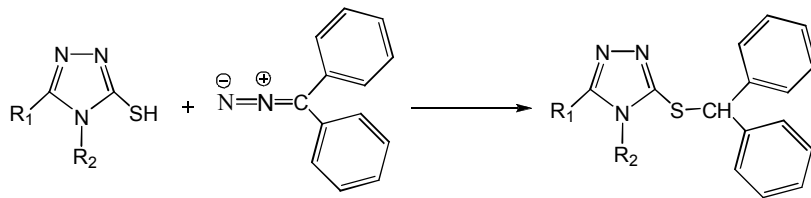
3-Merkapto-1,2,4-triazollerin potasyum hidroksit, potasyum karbonat, sodyum hidroksit, sodyum metoksit/etoksit veya trietilamin gibi bir baz varlığında aseton, asetonitril, DMF, tetrahidrofuran, mutlak etanol veya metanol içerisinde alkilhalojenürler ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu S-alkil türevleri elde edilir [27, 28, 29].



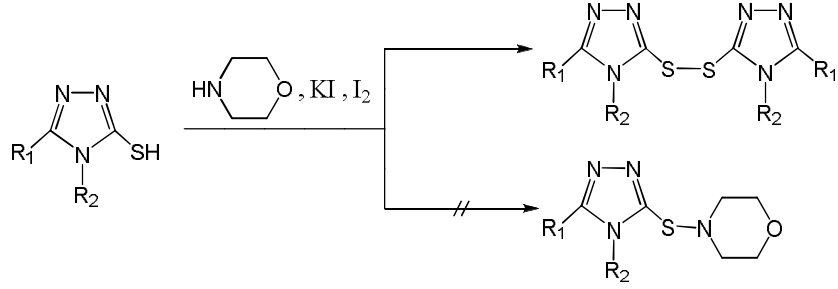
3-Merkapto-1,2,4-triazollerin DMF içerisinde potasyum karbonat varlığında süstitüe allil halojenürler ile reaksiyonuyla *S-allil* türevleri elde edilir [30].



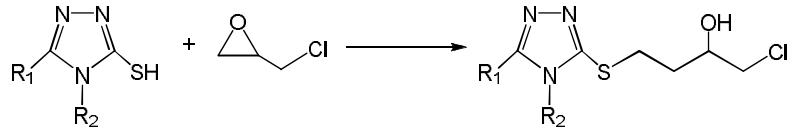
3-Merkapto-1,2,4-triazollerin kuru benzen içerisinde difenil diazometan ile ısıtılmasıyla farklı türevleri elde edilir [31].



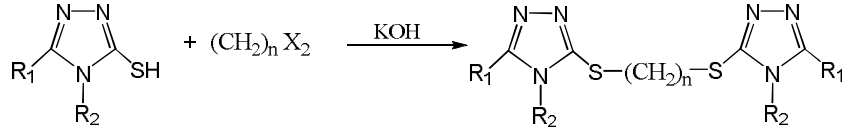
3-Merkapto-1,2,4-triazolün sodyum hidroksitin sulu çözeltisi içerisinde iyot/potasyum iyodür katalizörlüğünde morfolin ile reaksiyonu sonucu, elde edilmesi beklenen 4-(4,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)morfolin yerine bir bis bileşiği olan 1,2-bis(4,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol-3-il)disülfon elde edilir [31].



3-Merkapto-1,2,4-triazollerin mutlak etanol içerisinde sodyum bikarbonat varlığında epiklorhidrin ile oda sıcaklığında reaksiyona sokularak S-(4-kloro-3-hidroksibütil) türevi elde edilir [32].

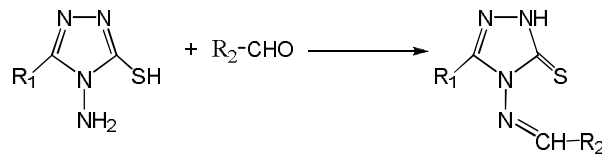


3-Merkapto-1,2,4-triazollerin etanol içerisinde potasyum hidroksit veya sodyum hidroksit varlığında dihalojen alkanlar ile reaksiyonu sonucu bis(3,4-disüstitüe-1,2,4-triazol-5-iltiyo)alkan bileşikleri elde edilir [33].

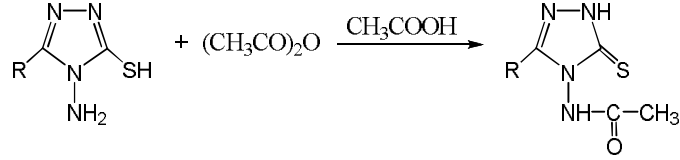


2.4.2. Amino Grubu Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar

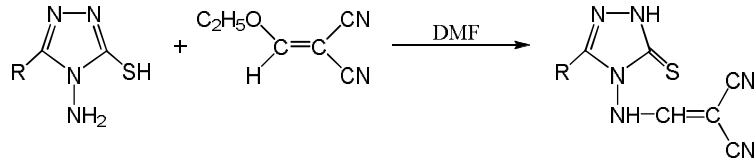
4-Amino-3-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin mutlak etanol içerisinde aromatik aldehitlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu Schiff bazları elde edilir [34, 35].



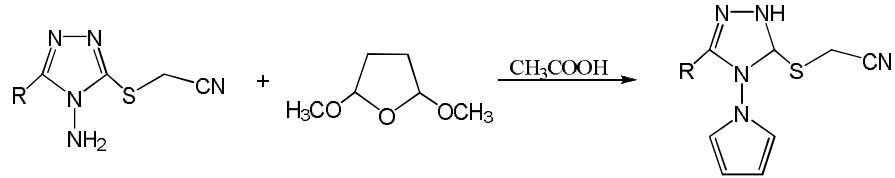
4-Amino-3-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin, glasiyal asetik asit içerisinde asetik anhidrit ile reaksiyonu sonucu N-(3-süstitüe-5-tiyokso-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)asetamit elde edilir [35].



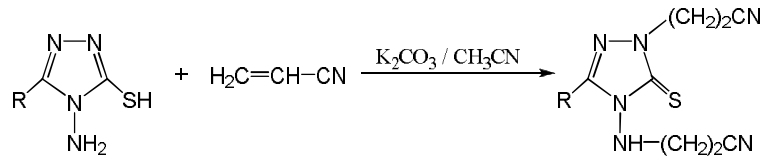
4-Amino-3-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin, DMF içerisinde etoksimetilenmalononitriller ile reaksiyonu sonucu farklı türevleri elde edilir [36].



4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin, glasiyal asetik asit içerisinde tetrahidrofuranlar ile reaksiyonu sonucu farklı türevleri elde edilir [32].



4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin, asetonitril içerisinde potasyum karbonat varlığında, akrilonitril ile *Michael Katılması* reaksiyonu sonucu 1 ve 4 numaralı konumunda siyanoalkil grubu taşıyan türevleri elde edilir [37].



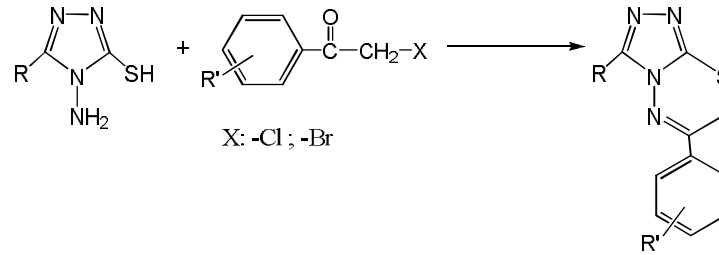
2.4.3. 4 ve 5 Numaralı Konumlarından Yürüyen Kondenzasyon Reaksiyonları

4-Amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin, çeşitli dielektrofillerle reaksiyonu sonucu *triazolotiyadiazinler*, *triazolotiyadiazoller* ve *triazolotiyadiazepinler* elde edilir.

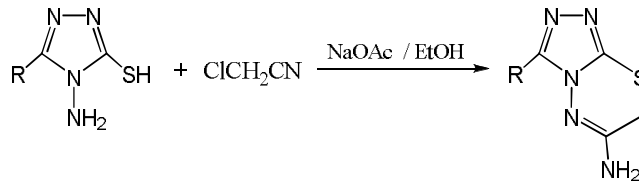
2.4.3.1. Triazolotiyadiazinlerin Sentezi

4-Amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin mutlak etanol içerisinde süstitüe fenil açıl halojenürler ile reaksiyonu sonucunda 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin bileşikleri elde edilir [38].

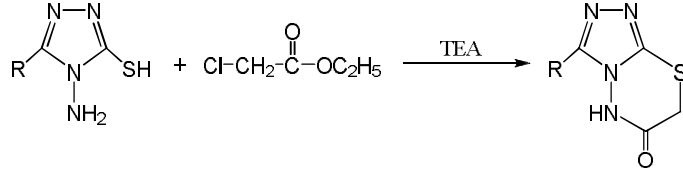
Bu tip reaksiyonlarda potasyum karbonat, trietilamin, susuz sodyum asetat ve potasyum hidroksit gibi değişik bazik katalizörlerin kullanıldığını bildiren literatürler de vardır [28, 38, 39, 40]



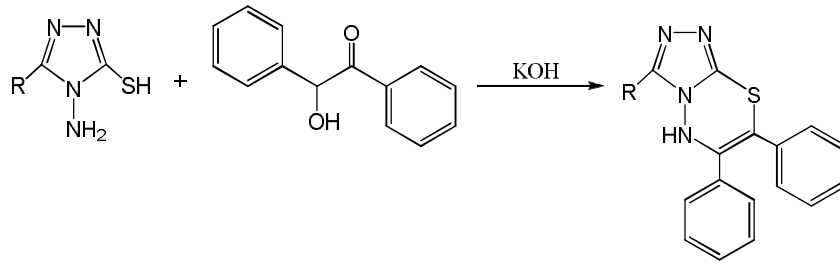
4-Amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin etanol içerisinde sodyum asetat varlığında kloroasetonitril ile reaksiyonu sonucu 6-amino-3-süstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin elde edilir [28].



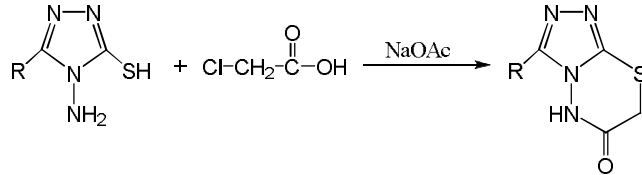
4-Amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin, dioksan içerisinde trietilamin (TEA) varlığında, kloroasetik asit esterleri ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin-6(5H)-on elde edilir [36].



1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin bileşiklerinin sentezinde etanol içerisinde fenil açıl halojenürler yerine potasyum hidroksit varlığında benzoin veya furoin bileşikleri kullanıldığında 6 ve 7 numaralı konumlarda diaril süstitüe bileşikleri elde edilir [41].

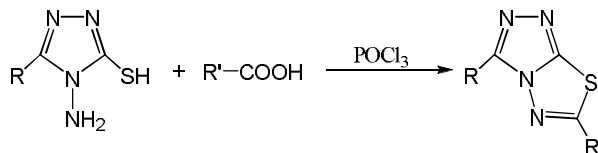


4-Amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin, mutlak etanol veya metanol içerisinde sodyum asetat varlığında klor asetik asit ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b] -1,3,4-tiyadiazin-6(5H)-on bileşiği elde edilir [28, 41].

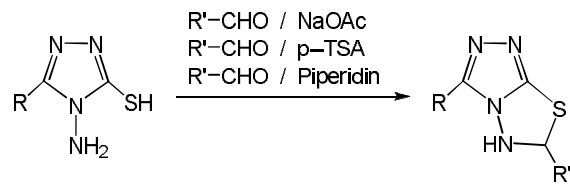


2.4.3.2. Triazolotiyadiazollerin Sentezi

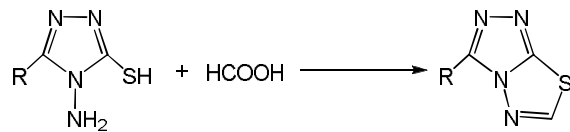
4-Amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin uygun alifatik veya aromatik karboksilli asitler ile fosfor oksiklorür içerisinde ısıtılmasıyla 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol elde edilir [34, 39].



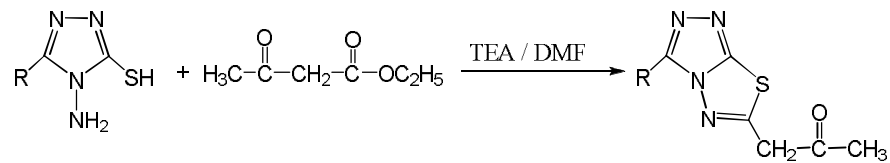
4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin çeşitli heterosiklik aromatik aldehitlerle etanol içerisinde sodyum asetat varlığında [39], kuru benzen içerisinde p-toluensülfonik asit varlığında [34, 41], DMF içerisinde, p-toluensülfonik asit veya piperidin katalizörlüğünde [34, 42] gibi değişik reaksiyon şartlarında 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazoller elde edilebilir.



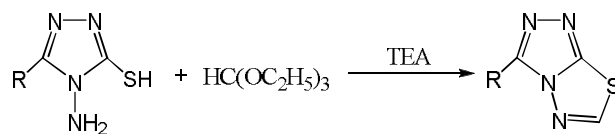
4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin formik asitle reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol elde edilir [43].



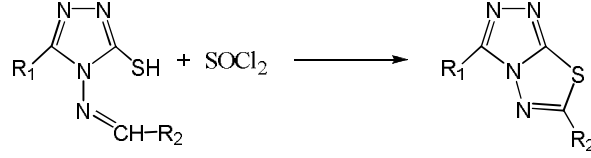
4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin DMF içerisinde trietilamin varlığında etil asetoasetat ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol elde edilir [43].



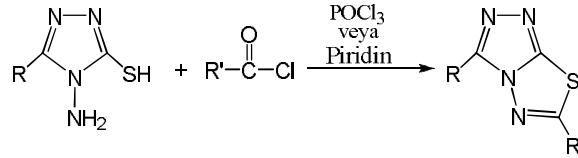
4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin mutlak etanol içerisinde trietilamin varlığında trietoksimetan ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol elde edilir [44].



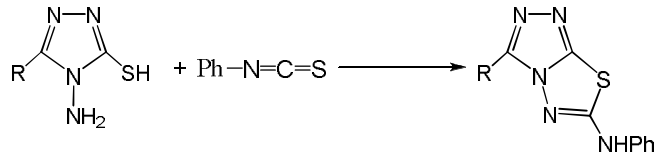
4-Amino-5-merkпто-1,2,4-triazolün Schiff bazlarının kuru benzen içerisinde tiyонil klorür ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol elde edilir [36].



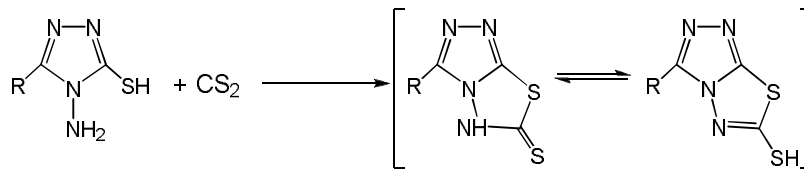
4-Amino-5-merkпто-1,2,4-triazol türevlerinin pridin içerisinde açıl klorürler ile reaksiyonundan veya fosfor oksiklorür varlığında açıl klorürler ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol elde edilir [38, 45].



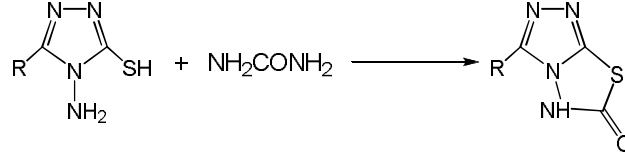
4-Amino-5-merkпто-1,2,4-triazol türevlerinin DMF içerisinde sodyum hidroksit varlığında fenil izotiyosyanat ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol elde edilir [45].



4-Amino-5-merkпто-1,2,4-triazol türevlerinin etanol içerisinde potasyum hidroksit varlığında veya piridin içerisinde, karbon disülfür ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol-6(5H)-tiyon/6-tiyol türevleri elde edilir [34, 45].

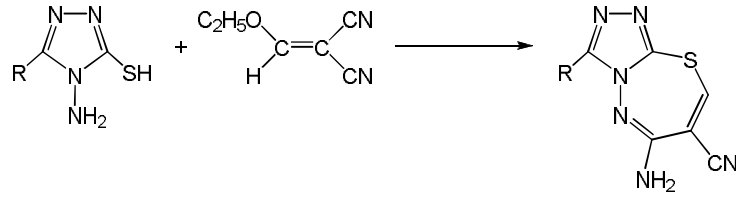


4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin üre ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazolo-6(5H)-on türevleri elde edilir [45].

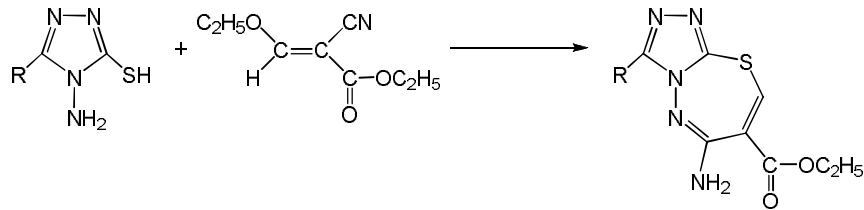


2.4.3.3. Triazolotiyadiazepinlerin Sentezi

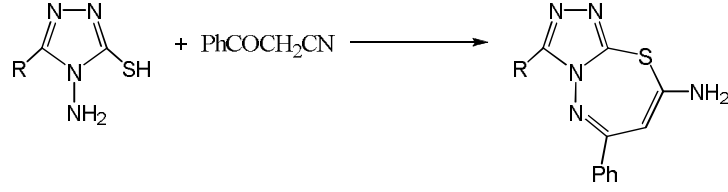
4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin mutlak etanol içerisinde etoksimetilenmalononitril ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazepin türevi elde edilir [28].



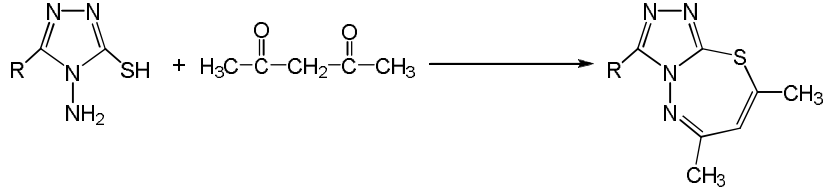
4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin mutlak etanol içerisinde etoksimetilenasiyanoasetat ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazepin türevi elde edilir [28].



4-Amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerinin mutlak etanol içerisinde benzoilasetonitril ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazepin türevi elde edilir [28].

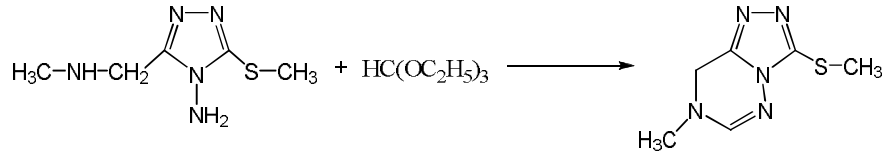


4-Amino-5-merkapt-1,2,4-triazol türevlerinin DMF içerisinde asetilaseton ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazepin elde edilir [43].



2.4.4. 3 ve 4 Numaralı Konumlarından Yürüyen Kondenzasyon Reaksiyonları

4-Amino-3-metilaminometil-5-metiltiyo-1,2,4-triazol bileşiğinin trietoksimetan ile ısıtılmasıyla 7-metil-3-metiltiyo-7,8-dihidro[1,2,4]-triazolo[4,3-f]-1,2,4-triazin bileşiği elde edilir [46].



2.5. Farmakolojik ve Biyolojik Özellikleri

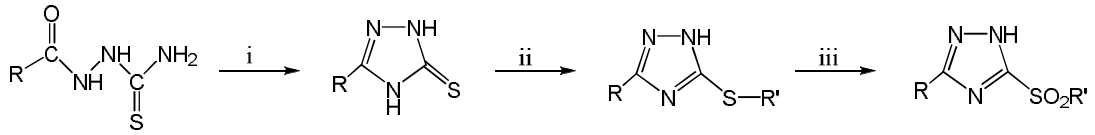
3-Merkapto-1,2,4-triazol türevlerinin antimikrobiyal [3, 4], antibakteriyel [5], antifungal [5], analjezik/antiinflamatuvar [6, 7], antitumoral/antikanserojen [8], antitüberküler [9, 10], antiviral/ anti-HIV [10] gibi farmakolojik ve biyolojik özelliklere sahip etkiler gösterdiği [11] birçok çalışma ile ortaya konmuştur.

Triazol halka sistemi taşıyan azol grubu bileşikler imidazol grubu bileşiklere kıyasla daha geniş bir etki potansiyeline sahiptir. Triazollerin diğer bir avantajı da funguslara ait

sit-P450 enzimine olan kimyasal etkilerinin, memeli sit-P450 enzimine olan kimyasal etkilerinden, imidazollere kıyasla çok daha fazla olmasıdır. Bu özellik de triazol grubu antifungal ilaçların toksisite açısından güvenilirliğini arttıran bir etkidir [47].

Tozkoparan ve arkadaşları (2007)'de, 5-aril-3-alkiltiyo-1,2,4-triazoller ve ilgili sülfonları minimum ülserojenik riskleri olan yeni güçlü analjezik-antiinflamatuvar bileşikler geliştirmek amacıyla hazırlamışlardır. Hazırlanan bileşiklerin çoğu önemli aktiviteler göstermişlerdir. Alkilsülfon türevlerinin, alkiltiyo türevlerine göre daha güçlü analjezik-antiinflamatuvar ajanlar oldukları tespit edilmiştir.

Referans madde olan asetil salisilik asit (Aspirin) ile kıyaslanan bu bileşiklerin, deneyin yapıldığı hayvanların midesinde gastrit lezyonlara sebep olmadıkları bildirilmiştir [48].



(i) 1-KOH 10%; 2-HCl; (ii) CH₃-/ C₂H₅I 1 M NaOH;

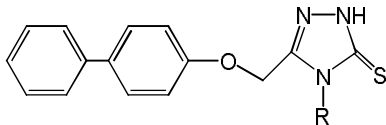
(iii) KMnO₄ AcOH içinde

R= 2-ClC₆H₄-; R'= - C₂H₅;

R= 4-ClC₆H₄-; R'= -C₂H₅

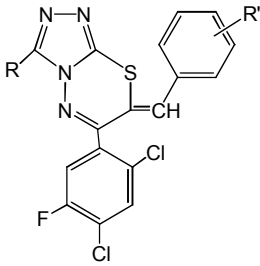
Kumar ve arkadaşları (2008)'de, analjezik, antiinflamatuvar aktivitesi olan ve düşük ülserojenik etkili yeni bileşikler elde etmek için 3-merkaptio-1,2,4-triazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin aktiviteleri ölçülmüştür. Bazı bileşikler güçlü analjezik etki göstermiştir. Özellikle aşağıda verilen triazol bileşiği, referans ilaçtan daha fazla antiinflamatuvar aktivite göstermiştir.

Ayrıca bu bileşiğin düşük ülserojenik etkiye ve yağ peroksitletlenmesine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [11].



R= CH₃CH₂CH₂CH₂-

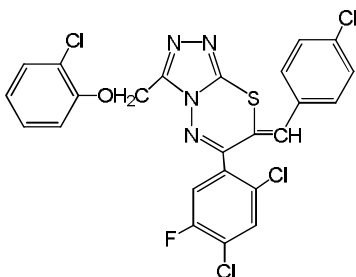
Holla ve arkadaşları (2001)'de yaptıkları bir çalışmada 1,2,4-triazolo[3,4-b] -1,3,4-tiyadiazin yapısında bir grup bileşiği sentezlemiş ve bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin yanı sıra antikanserojen etkilerini de incelemişlerdir. İlk incelemelerde 3 numaralı konumda metil ve fenil, 7 numaralı konumda 4-kloro/(3,4-metilendioksi)-/(3,4-dimetoksi)-benziliden taşıyan 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşiklerin insan akciğer, meme ve merkezi sinir sisteminde oluşan kanser hücreleri üzerinde aktif oldukları belirtilmiştir [39].



R= CH₃, C₆H₅;

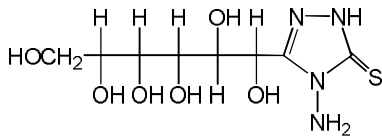
R'= 4-Cl, 3,4-OCH₂O, 3,4-OCH₃;

Araştırmacılar bu çalışmalarının devamı niteliğinde olan bir başka çalışmada ise 3 ve 7 numaralı konumda yaptıkları moleküler değişikliklerle 1,2,4-triazolo[3,4-b] -1,3,4-tiyadiazin yapısında yeni bir grup bileşiğin sentezini yaparak antikanserojen aktivitelerini incelemişlerdir. 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazinlerin ilk taramalarda insan akciğer, meme ve merkezi sinir sistemi kanser hücrelerinin gelişimini azalttığı görülmüştür. Bu bileşikler daha sonra akciğer, kolon, melanoma (cilt), böbrek, yumurtalık, merkezi (santral) sinir sistemi kanseri ve kan kanseri (lösemi) olmak üzere yedi farklı kanser hücre hattı üzerinde etkileri araştırılmış, 3 numaralı konumda 2-klorofenoksimetil-, 7 numaralı konumda 4-klorobenziliden süstituentlerini taşıyan 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevi bileşiğin en aktif olduğu bildirilmiştir [49].

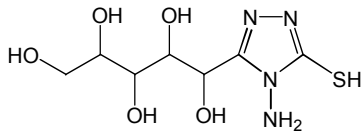


Ye ve arkadaşları (2007)'de yaptıkları bir çalışmada, bu yapıların bitkilerde büyüme düzenleyici etkileri araştırılmıştır.

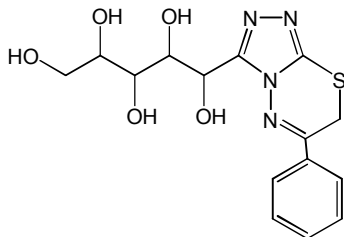
4-amino-3-(D-glukoheptonikhekzitol-1-il)-1,2,4-triazol-5-tiyon ve bundan hazırlanan bazı Schiff bazlarının turp ve buğday filizlerinin gelişimleri üzerinde rol oynadıklarını bildirmişlerdir. 3-Merkapto-1,2,4-triazol türevi bileşiğinin, turp bitkisinin gövde ve kök kısımlarında büyümeyi %10-30 arasında inhibe ettiğini; buğday bitkisinin gövde kısmında %10-30'luk, kök kısmında ise %90'dan fazla gelişim sağladığını belirtmişlerdir [50].



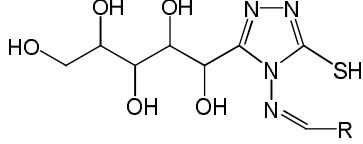
Jin ve arkadaşları (2007)'de yaptıkları bir çalışmada 3-merkapto-1,2,4-triazol türevi olan 4-amino-5-merkapto-3-(D-galaktopentitol-1-il)-1,2,4-triazol bileşiğinin turp ve buğday bileşiklerinin çimlenme, gövde ve kök üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Söz konusu bileşiğin turp bitkisinin gövdesinde, her iki bitkinin kök gelişiminde ve çimlenmesinde artış sağladığını; ancak buğday bitkisinin gövdesinde gelişimi inhibe ettiğini belirtmişlerdir [51].



Araştırmacılar bu bileşiğin 3 ve 4 numaralı konumundan hazırlanan bazı 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazinlerinde aktivitesi incelenmiş ve bunlar içerisinde 6 numaralı konumunda fenil olan bileşiğin aynı koşullarda turp için gelişimi inhibe ettiğini fakat buğdayın gelişimini uyarıcı etki gösterdiğini belirtmişlerdir [51].



Bileşiğin 4 numaralı konumundan hazırlanan bazı Schiff bazlarının da aktivitesi incelenmiş, genellikle çimlenmeye yardımcı oldukları, ancak kök ve gövde gelişimini inhibe ettiğini belirtmişlerdir [51].



R= C₆H₅, C₈H₇, 2-OH-C₆H₅, p-Cl-C₆H₅,
p-NO₂-C₆H₅, p-CH₃-C₆H₅, p-OCH₃-C₆H₅

2.6. Protonasyon Dengeleri

Çözeltideki yüklü veya yüksüz bir baz'a bir veya daha fazla proton bağlanması sonucu oluşan dengelerin denge sabitlerine *protonasyon sabitleri* adı verilir. Protonasyon sabitleri türlerin aktivite oranları cinsinden yazılırsa termodinamik, türlerin konsantrasyonu oranları cinsinden yazılırsa stokiyometrik, türlerden bazıları aktivite bazıları da konsantrasyon cinsinden yazılırsa karışık sabitler denir. Bu sabitler, bir A baz'ına J tane proton katılmasıyla ilgili dengeler incelendiğinde aşağıdaki denge reaksiyonlarından söz edilebilir.



.

.

.



Bu denge reaksiyonlarına ait protonasyon sabitleri aşağıdaki şekilde incelenirken,

$$K_1 = \{HA\}/\{H\} \cdot \{A\} \quad (2.4)$$

$$K_2 = \{H_2A\}/\{H\} \cdot \{HA\} \quad (2.5)$$

.

.

.

$$K_J = \{H_JA\}/\{H\} \cdot \{H_{J-1}A\} \quad (2.6)$$

stokiyometrik sabitler,

$$K_1 = [HA]/[H] \cdot [A] \quad (2.7)$$

$$K_2 = [H_2A]/[H] \cdot [HA] \quad (2.8)$$

.

.

.

$$K_J = [H_JA]/[H] \cdot [H_{J-1}A] \quad (2.9)$$

karışık sabitler ise,

$$K_1 = [HA]/\{H\} \cdot [A] \quad (2.10)$$

$$K_2 = [H_2A]/\{H\} \cdot [HA] \quad (2.11)$$

$$K_J = [H_JA]/\{H\} \cdot [H_{J-1}A] \quad (2.12)$$

şeklinde gösterilebilir.

Yukarıdaki eşitliklerde, [] konsantrasyonları, { } aktiviteleri göstermektedir. Eşitliklerde kolaylık olması açısından türlerin yükleri gösterilmemiştir.

Asit-baz dengelerini incelemek ve protonasyon sabitlerini tayin etmek için çözeltideki denge durumunu bozmadan, türlerin aktivitelerini, konsantrasyonlarını veya bütün bir çözeltinin herhangi bir özelliğini ölçen fiziksel metotlar kullanılır.

2.6.1. Denge Sabitlerinin Tayininde Kullanılan Metotlar

Denge sabitlerinin belirlenmesinde temelde iki yaklaşım kullanılır. Kinetik yaklaşım, reaksiyon hız sabitlerinin belirlenmesine dayanırken denge yaklaşımı ise denge durumunu bozmaksızın mevcut bütün türlerin serbest konsantrasyonlarını doğru ve kesin bir şekilde belirlemeye dayanır. Denge yaklaşımına dayalı olarak geliştirilmiş metotlar iki grupta toplanabilir.

2.6.1.1. Birinci Grup Metotlar

Çözeltide söz konusu denge reaksiyonuna iştirak eden türlerden bir veya birkaçının denge konsantrasyonunun doğrudan tayinine dayanan metotlardır. Bunlar da kendi aralarında üçe ayrılır.

2.6.1.1.1. Heterojen Denge Çalışmalarına Dayanan Metotlar

Farklı iki fazda bulunan türlerin konsantrasyonlarının belirlenmesine dayanan metotlardır. Çözünürlük metotları ve dağılma metotları olarak ikiye ayrılır. Çözünürlük metotları, kompleks oluşturan maddelerin yanında çok az çözünen bir tuzun tayiniyle ilgilidir. Dağılma metotları ise iyonların birbiri ile karışmayan iki çözücü arasındaki dağılımı ile ilgilidir [52].

2.6.1.1.2. Elektrometrik Metotlar

Elektrotlar arasındaki gerilimin değişiminden faydalanılarak çözeltideki türlerin konsantrasyonunun belirlenmesine dayanan metotlardır. Bu tip metotlar potansiyometrik ve polarografik metotlardır. Bu çalışmanın konusu olan potansiyometrik metotlar iyonik türlerin denge konsantrasyonunun uygun bir elektrot ile tayinine dayanır.

2.6.1.1.3. Diğer Metotlar

Renk değişiminden faydalanılarak konsantrasyonun belirlenmesine dayanan metotlardır. Kolorimetrik metot olarak da isimlendirilebilir.

2.6.1.2. İkinci Grup Metotlar

Bu gruptaki metotlar, iyonik türlerin oluşmasıyla sistemin fizikokimyasal özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin ölçülmesine dayanan metotlardır. Spektrofotometrik, kondüktometrik, kriyoskopik, ebüliyoskopik ve kalorimetrik metotlar bu grup metotlar arasında sayılabilir [52].

2.6.2. Potansiyometrik Metot

Ortamdaki türlerin konsantrasyonuna bağlı olarak indikatör ve referans elektrotlar arasında oluşan potansiyelin ölçümüne dayanan metotlara potansiyometrik metot yada potansiyometri adı verilir. Potansiyometrik ölçümlerde elektrotlar arasındaki potansiyel farkının doğmasına temel iki tip olay neden olur [53].

Galvanik hücrelerin potansiyellerinin ölçülmesi, 19.yy'ın sonlarında metal ve hidrojen iyonlarının aktivitelerini tayin etmek için ve bir takım metal iyonu ve komplekslerinin araştırılmasında kullanılmıştır [54]. Potansiyometrik metot, o zamandan beri çözelti kimyasının çeşitli dallarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İyonlaşma denge ölçümlerinde kullanılabilecek en kolay ve en başarılı yöntemlerden biri potansiyometridir

- 1) Yükseltgenme-indirgenme dengeleri
- 2) Membranın iki tarafında konsantrasyon farkının oluşumu.

Asit-baz reaksiyonları bilindiği gibi proton transfer reaksiyonlarıdır. Eğer kullanılan elektrot H^+ iyonu seçici bir elektrot olursa, potansiyometriyi kullanarak denge sabiti hesaplanabilir.

Yükseltgenme-indirgenme dengesinde Nernst eşitliği yazılacak olursa;



$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln \left(\frac{(X)^x (Y)^y}{(P)^p (Q)^q} \right) \quad (2.14)$$

elde edilir. Burada E_0 , bütün türler birim aktivitede olduğunda oluşan potansiyeldir ve *standart elektrot potansiyeli* adını alır. Eğer ortamın iyonik şiddeti sabit tutulacak olursa, Nernst eşitliği şu hali alır.

$$E = E_o + \frac{RT}{nF} \ln \left(\frac{[X]^x [Y]^y}{[P]^p [Q]^q} \right) \quad (2.15)$$

Burada E_o , formal elektrot potansiyelidir ve aşağıdaki şekilde verilir:

$$E_o = T_{Eo} + \frac{RT}{nF} \ln (\gamma X^x \gamma Y^y / \gamma P^p \gamma Q^q) \quad (2.16)$$

2.15 eşitliğinden anlaşılacağı gibi potansiyometrik yöntemle hücrenin potansiyeli ölçülerek denge sabiti hesaplanabilir. Potansiyel farkın doğmasına neden olan diğer bir olay da membranın iki tarafında konsantrasyon farkının oluşmasıdır. Titrasyon için uygun tipik potansiyometrik hücre aşağıdaki gibi gösterilmiştir.

Referans yarı hücre/tuz köprüsü/deney çözeltisi/indikatör elektrot

Aktivite katsayılarının sabit sayılacağı varsayılarak Nernst eşitliği konsantrasyon türleri cinsinden ifade edildiğinde hücrenin Emk.'i şöyle yazılır.

$$E_{\text{hücre}} = E_i - E_{\text{ref.}} + E_J + E_s \quad (2.17)$$

Burada E_i ve $E_{\text{ref.}}$ sırasıyla indikatör elektrot ve referans elektrodu bulunduran hücrenin potansiyelidir. E_J ve E_s , J ve s temaslarındaki sıvı temas potansiyelleridir. Pek çok indikatör elektrot tek bir S türünün konsantrasyonuna aşağıdaki bağıntıya göre cevap verir.

$$E_i = E_i^0 + \lambda_s R T F^{-1} \ln [s] \quad (2.18)$$

Burada E_i^0 ve λ_s sabitlerdir. $E_{\text{ref.}}$ ve E_J değerleri deney çözeltisindeki değişimlerden etkilenmeyeceğinden dolayı hücrenin Emk.'ni aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{hücre}}^0 + \lambda_s R T F^{-1} \ln [s] + E_J \quad (2.19)$$

Buradaki $E_{\text{hücre}}^0$ sabit ve şöyledir.

$$E_{\text{hücre}}^0 = E_i - E_{\text{ref.}} + E_J \quad (2.20)$$

E_i^0 ve E_J değerleri, E_J sabit kalması şartıyla aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}}^0 = E_{\text{hücre}}^0 + E_J \quad (2.21)$$

Bu şart geçerli olduğunda eşitlik 2.19 şöyle olur.

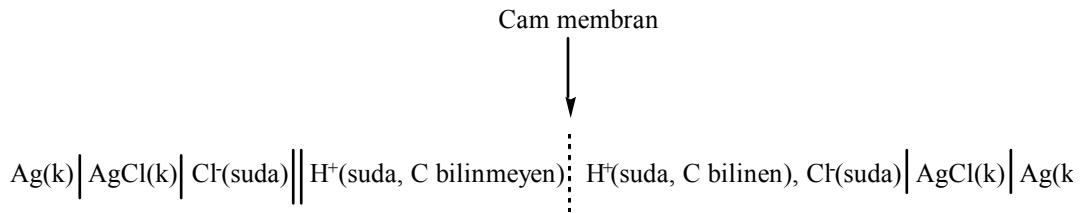
$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{hücre}}^0 + \lambda_s R T F^{-1} \ln[s] \quad (2.22)$$

Görüleceği gibi hücrenin potansiyeli ölçülerek [S] değeri eşitlik (2.22)'den kolayca hesaplanabilir.

2.6.2.1. Cam Elektrot

[H] tayin etmek için hidrojen elektrot kullanılabilir. Fakat bu elektrotun gerek hazırlanması gerekse kullanımı zor olduğu için son yıllarda H^+ iyonu seçimine dayanan cam elektrot kullanılmaktadır.

Ticari olarak pek çok tipte cam elektrot mevcuttur. Bunların çoğunda H^+ iyonu seçici cam membran, referans hücreyle temas eden H^+ iyonu aktivitesi sabit çözeltiyi içeren bir tüpün ucuna yerleştirilmiştir. Deneylerde kullanılan kombine cam elektrotun şematik gösterimi aşağıda verilmiştir.



Burada potansiyelin değişmesinin nedeni; membranın iki tarafındaki konsantrasyonunun farklı olmasıdır. Özel yapılmış membranın yapısında Na_2O ve SiO_2 bulunur. Silikatın içerisinde sodyum iyonları $-\text{SiO}-\text{Na}^+$ şeklindedir. Membran mutlaka su içinde saklanmalıdır. Çünkü yüzeyde hidrat tabakasının oluşması gerekir. Membrandaki Na^+ ile çözeltideki H^+ iyonu yer değiştirir. Bu yer değiştirme temas halinde bulunduğu çözeltideki H^+ konsantrasyonuna bağlıdır. Membranın iki tarafındaki [H] birbirinden farklı olacağından, bir potansiyel meydana gelir. Fakat şu unutulmamalıdır ki, membran ne kadar iyi olursa olsun, iki yüzü birbirinin aynısı olamaz. Bu nedenle asimetri potansiyeli dediğimiz bir potansiyel meydana gelir. Bu potansiyelin yanında tuz köprüsünden dolayı sıvı temas potansiyeli de oluşur. Asimetri ve sıvı temas potansiyeli göz önünde bulundurularak, cam elektrotla pH ölçümünü veren Nernst eşitliğini şu şekilde yazabiliriz:

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln H + E_J \quad (2.23)$$

$$[H] = \gamma_H [H] \quad (2.24)$$

$$E = \text{sabit} + RTF^{-1} \ln \gamma_H + RTF^{-1} \ln [H] + E_J \quad (2.25)$$

$$E = E^0 + RTF^{-1} \ln [H] \quad (2.26)$$

$$E = E^0 - k_{pH} \quad (2.27)$$

Burada E^0 ; sıvı temas potansiyelini, aktivite sabitinden gelen büyüklüğü, asimetri potansiyelini, iç çözeltinin aktivitesinden gelen büyüklüğü içeren bir sabit, k ise RTF ve $\ln 10$ 'u ihtiva eder. Bu sabit, elektrotun kalibrasyonu ile bulunur. Bunun için C_A konsantrasyonlu V_A hacimli kuvvetli asit, C_B konsantrasyonlu kuvvetli baz ile V_B hacimlerinde ilave edilerek titre edilir. Titrasyonun her noktasındaki H_t şu şekilde hesaplanır:

$$H_t = (C_A \times V_A - C_B \times V_B) / (V_A + V_B) \quad (2.28)$$

Hesaplanan H_t değerlerinden pH 'lar hesaplanır ve ölçülen E 'ler eşitlik 2.27 kullanılarak grafiğe geçirilir. Dikey eksendeki kesim noktasından E^0 eğimden de k sabiti bulunur [55].

2.6.2.2. Gran Metodu ile Dönüm Noktası Tayini

Potansiyometrik titrasyon verilerinin lineerleştirilmesinde kullanılan başlıca metot Gran metodudur [56]. Bu metot titrimetrik verilere uygulanırken iki fonksiyon türetilir; bunlardan biri eşdeğerlik noktasından önce, diğeri eşdeğerlik noktasından sonra elde edilen verilerle ilgilidir. Bu fonksiyonlar, asidik bölgede $\emptyset$, bazik bölgede $\emptyset'$ olarak tanımlanır. Her bir $\emptyset$ fonksiyonu titrant hacmi V ile lineer olarak değişmekte ve eşdeğerlik noktasında sıfır olmaktadır. Böylece bu noktaya ulaşmak için gerekli hacim fonksiyonlarından elde edilen doğruların herhangi birinin veya her ikisinin hacimlerinin geçirildiği yatay eksen kestiği noktadan bulunabilir.

Gran tarafından türetilen $\emptyset, \emptyset'$ fonksiyonları titre edici-titre edilen sistemin durumuna bağlı olarak değişmektedir [57, 58]. Kuvvetli asit-kuvvetli baz, kuvvetli asit-zayıf baz, kuvvetli baz-zayıf asit, çöktürme titrasyonları, kompleksleşme titrasyonları gibi bir çok sistemlere uygulanabilmektedir.

2.7. Denge Sabitlerini Hesaplama Metotları

Günümüzde denge sabitinin hesaplanmasında iki temel yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi Rossotti tarafından verilen monogramlara dayanan lineer eğriler metodu, eğri çakıştırma metodu ve projeksiyon şerit metodu gibi grafiksel tekniklerdir. İkinci metot ise bilgisayar programlarının kullanıldığı tekniklerdir [54].

2.7.1. Grafiksel Metotlar

Bu yöntemde çizilen grafikler yardımıyla sabitler hesaplanır. Grafikler hem doğrusal hem de eğrisel şeklinde olabilir. Lineerleştirme metodu, eğri çakıştırma metodu ve projeksiyon şerit metodu en yaygın kullanılan grafiksel metotlardır.

2.7.1.1. Lineerleştirme Metodu

Eşitlikleri bir takım doğrusal fonksiyonlara dönüştürmek mümkündür. Örneğin,

$$B = [HB]/[H].[B] \quad (2.29)$$

Eşitliğin logaritması alınır ve düzenlenirse;

$$\log [HB]/[B] = \log [B] + \log [H] \quad (2.30)$$

elde edilir. Bu eşitlik **Henderson-Hasselbach** eşitliği olarak bilinir. $\log[H]$ 'a karşılık $\log [BH]/[B]$ grafiğe geçirilirse eğimi bir olan bir doğru elde edilir. Doğrunun dikey eksenini kestiği yerden B bulunur.

2.7.1.2. Eğri Çakıştırma Metodu

$\bar{J}$ ve $[H]$ ölçümlerinden β_1^H ve β_2^H değerlerinin elde edilmesinde kullanılan grafiksel metotlardan bir grubu, oluşum eğrisinin şeklinin

$$P = (K_1^H / K_2^H)^{1/2} = (\beta_1^H / \beta_2^H)^{1/2} \quad (2.31)$$

oranına ve eğrinin $\log [H]$ eksenine göre durumunun ise sadece β_2^H 'a bağlı olması gerçeğine dayanır [59, 60, 61]. Bunun böyle olduğu,

$$\bar{J} = [\beta_1^H[H] + 2[\beta_2^H[H]^2]/[1 + [\beta_1^H[H]' + \beta_2^H[H]^2]] \quad (2.32)$$

eşitliğindeki $[H]$ değeri aşağıda normalize edilmiş değişken cinsinden ifade edildiğinde anlaşılır.

$$H = (\beta_2^H)^{1/2} \quad (2.33)$$

eşitliği, eşitlik 2.32'de yerine konursa $\bar{J}$ için;

$$\bar{J} = \frac{\rho h + 2 h^2}{1 + \rho h + h^2} \quad (2.34)$$

eşitliği elde edilir. Eşitlikte sadece ρ değerleri için $\bar{J}$ 'ye 0-2 arası değerler verilerek, H değerleri hesaplandıktan sonra $\bar{J}$ - $\log H$ teorik oluşum eğrileri çizilir. Çizilen eğrilerle deneysel oluşum eğrisi karşılaştırılır. Bunlardan hangisi ile çakışıyorsa o teorik eğrideki β değerleri sistemin protonasyon sabitleri olarak alınır.

2.7.1.3. Projeksiyon-Şerit Metodu

Eğri çakıştırma metodu yorucu olduğundan bunun yerine projeksiyon-şerit metodu kullanılabilir [62]. Bu amaçla Eşitlik 2.34'den bir takım sabit $\bar{J}$ değerleri için hesaplanan $\log K_1^H / K_2^H - \log H$ teorik eğri takımları kullanılır. Teorik eğriler için kullanılan yatay skala kullanılarak deneysel oluşum eğrisi grafiğe alınır. Böylece $\log [H]$ ekseninde oluşum eğrisinin projeksiyonunu gösteren bir şerit elde eldir. Bu projeksiyon şeridi $\log H$ eksenine paralel olacak şekilde, teorik eğriler üzerine, şerit üzerindeki her nokta $\bar{J}$ 'nin uygun değeri için hesaplanan eğri ile çakışacak şekilde kaydırılır. Sonra ordinattan $\log K_1^H / K_2^H$ değeri hesaplanır. 1 olduğu noktadan hesaplanan β_2^H 'den yararlanarak K_1^H ve K_2^H hesaplanır [63].

2.7.2. Bilgisayar ile Hesaplama Teknikleri

Bilgisayarlı metotlarda da, grafiksel metotlarda olduğu gibi sabitlere bir takım değerler vererek hesaplanan analog büyüklüklerle, deneysel verileri mukayese etmek suretiyle sabitler için en iyi sonuçlar bulunmaya çalışılır. Nihai değerler deneysel verilere en iyi uyan değerlerdir.

Günümüzde protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında değişik prensiplere dayanan bir takım bilgisayar programları kullanılmakta ve düzenli olarak yeni programlar yayınlanmaktadır [13, 64]. Bu programlar birbirleri ile karşılaştırıldığında, hiç bir programın diğerinden daha üstün olmadığı literatürde belirtilmektedir. Programlar ancak bazı detaylar yönünden birbirlerinden farklıdır [64]. Bu programların algoritması, kütle denklıkları ve denge sabiti ifadelerini kullanarak hesaplanan verilerle, deneysel ölçümlerden elde edilen veriler arasındaki uyumu minimize etmeye dayanır [65]. Potansiyometrik verilerden protonasyon sabitlerinin hesaplanmasında Motekaitis ve Martell tarafından 1982’de yayınlanan BEST ve PKAS bilgisayar programları kullanılmaktadır. Bu programlar FORTRAN 77 dilinde yazılmıştır [13, 66, 67, 68, 69]. Bu programlardaki temel algoritma aşağıdaki eşitlikle ifade edilebilir.

$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} e_{ij} \beta_j \prod_{k=1}^i [C_k]^{e_{kj}} \quad (2.35)$$

Bu eşitlik, i bileşeninin kütle denklığıdır ve varolan türler içinde i bileşenini içeren bütün türlerin toplamını ifade etmektedir. Burada e_{ij} stokiyometrik katsayıyı, β_j toplam denge sabitini, $[C_k]$ ise denge sabiti ifadesinde yer alan türlerin konsantrasyonunu ifade etmektedir. Bu kütle denklıklarından faydalanılarak denge sabiti değerleri BEST bilgisayar programı kullanılarak hesaplanır.

BEST bilgisayar programından elde edilen veriler, sentezlediğimiz Triazol bileşiklerinin protonasyon sabitlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

2.8. Protonasyon Sabitlerinin Tayininde Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Protonasyon sabitlerinin tayini amacıyla düzenlenen deneylerin hepsinde dikkat edilmesi gereken bazı pratik hususlar vardır. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir:

Titrasyonlarda kullanılan kimyasal maddelerin mümkün olduğu kadar saf olması ve çözeltilerin konsantrasyonlarının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Özellikle titrant olarak kullanılan baz çözeltisinin konsantrasyonunun tayininde, bu çözeltinin karbondioksitli olup olmadığının tespiti oldukça önemlidir. Çözücü, ölçümler sırasında fazlaca kullanıldığından saflığı önemlidir. Stok çözeltiler iyi kapatılmış kaplarda çalışma sıcaklığında saklanmalıdır. Işığa hassas maddeler ise karanlıkta muhafaza edilmelidir. Deneyler, her bir konsantrasyon değişkeni H_t , L_t , M_t ve $[H]$ 'ın mümkün olduğu kadar geniş bir aralığı kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Daima sonuçların tekrarlanabilir olduğundan ve çökmeye doğru bir gidiş olmadığından emin olunmalıdır.

Titrasyonlar sırasında denge sabitleri sıcaklığa bağlı olduğundan sabit sıcaklıkta ve termostat kullanılarak yapılmalıdır. $pH \geq 5.5$ olan çözeltilerde yapılan ölçümlerde çözeltiyi havadaki CO_2 'den korumak için inert bir atmosfer altında çalışılmalıdır. Bu da genellikle saf azot gazı kullanılarak sağlanır [70].

2.9. Literatür Araştırması

Bu çalışmanın planlanması aşamasında yapılan literatür araştırmasında, triazollerin sentezi, protonasyon sabitlerinin tayini ile ilgili bir çok çalışma incelenmiştir. Fakat çalışmayı düşündüğümüz türden maddeler yani siklobütan ve 3-merkapt-1,2,4-triazol grubu içeren bileşikler ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3-Merkapto-1,2,4-triazol türevleri çok geniş alanda biyolojik aktivite gösterdiğinden araştırmalar bu bileşiklerin sentezi ve çeşitli farmakolojik ve biyolojik etkilerinin araştırılması üzerinde yoğunlaşmıştır. "Farmakolojik ve Biyolojik Özellikleri" başlığı altında bu tür araştırmalara ait literatürler verilmiştir.

İ. Yılmaz (2002)'de, iki aşamalı olarak planladığı çalışmanın ilk aşamasında, siklobütan ve tiyazol grubu Schiff bazı ve bunların $Cu(II)$, $Ni(II)$ ve $Zn(II)$ kompleksleri sentezliyerek karakterize etmiştir. İkinci aşamasında ise sentezlenen Schiff bazlarının protonasyon sabitleri ve bunların $Cu(II)$, $Ni(II)$, $Zn(II)$ metal komplekslerinin kararlılık sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında, 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Titrasyonlar sonucunda elde edilen titrasyon verileri BEST bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir. Daha sonra bu değerler kullanılarak, oluşan türlerin konsantrasyonlarının pH ile değişimini gösteren dağılım diyagramları da SPE bilgisayar programı ile çizilmiştir [12].

F. İslamoğlu'da (2010), iki aşamalı olarak planladığı çalışmanın ilk aşamasında 1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezleyerek karakterize etmiştir. İkinci aşamasında ise sentezlenen triazol türevinin protonasyon sabitlerini %50 (v/v) etanol-su karışımında, 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Titrasyonlar sonucunda elde edilen titrasyon verileri PKAS bilgisayar programı ile değerlendirilmiştir [71].

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.1.1. Sentezlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri Tablo 3.1.'de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri

Maddenin Adı	Firmanın Adı	Saflık Derecesi (%)
İzonikotinikhidrazit	Fluka	99
2-Hidroksibenzohidrazit	Sigma-Aldrich	98
Hidrazin hidrat	Merck	99
Fenilizotiyosiyanat	Merck	99
Karbondisülfür	Merck	99
Potasyum hidroksit	Merck	99
Potasyum karbonat	Merck	99

3.1.2. Titrasyonlarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmanın potansiyometrik kısmında kullanılan kimyasal maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri Tablo 3.2.'de verilmiştir. Bu maddelerin bir kısmı saflaştırılmadan bir kısmı ise saflaştırıldıktan sonra kullanılmıştır.

Tablo 3.2. Titrasyonlarda kullanılan maddeler, temin edildikleri firmalar ve saflık dereceleri

Maddenin Adı	Firmanın Adı	Saflık Derecesi (%)
Hidroklorik asit	Riedel-de Harën	37
Oksalik asit	Merck	99.5
Sodyum hidroksit	Merck	99
Sodyum klorür	Merck	99.5
Gümüş klorür	Merck	99.4

3.1.3. Kullanılan Çözücüler

3.1.3.1. Etanol

Ticari etanole 120 °C’de kurutulmuş CuSO_4 ilave edilip 24 saat bekletildikten sonra metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

3.1.3.2. Dioksan

Analitik saflıktaki dioksan (Merck) kullanıldı.

3.1.3.3. Benzen

Analitik saflıktaki benzen (Riedel-de Harën) ince metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

3.1.3.4. Su

Kullanılan bütün çözeltilerin hazırlanmasında ve titrasyonlarda deiyonize su kullanılmıştır.

3.1.3.5. Asetonitril

Safsızlık olarak su, asetamit, amonyum asetat ve amonyak içerebilir. CaSO_4 veya CaCl_2 ile suyu giderilebilir. Yüksek derecede safsızlığı gidermek için CaH_2 ile karıştırılarak damıtılır.

3.1.3.6. Eter

Eterdeki başlıca safsızlıklar su, etanol ve peroksit olabilir. Sentezlerimizde ditiyokarbazik asit tuzu türevi bileşiklerimiz su da çok iyi çözündüğünden dolayı analitik saflıktaki eter (Merck) kullanıldı.

3.1.4. Kullanılan Çözeltiler

3.1.4.1. Sodyum Hidroksit Çözeltisi

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisi, sodyum hidroksitten (Merck) % 60 dioksan-% 40 su ortamı için yaklaşık 0.1 M olacak şekilde hazırlanmış ve primer standart oksalik asite karşı Gran metoduna göre ayarlanmıştır [58].

3.1.4.2. Hidroklorik Asit Çözeltisi

Riedel-de Harën firmasından temin edilen % 37'lik hidroklorik asitten yaklaşık 0.1 M'lık çözelti hazırlanmış ve ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi kullanılarak Gran metoduna göre ayarlanmıştır [72].

3.1.4.3. Sodyum Klorür Çözeltisi

Ortamın iyonik şiddetini 0.1 M'da tutmak için sodyum klorürden (Merck) 1 M'lık çözelti hazırlanmış ve uygun hacimlerde ortama ilave edilerek kullanılmıştır. Ayrıca 0.1 M'luk gümüş klorürce doymuş sodyum klorür çözeltisi tekrar hazırlanarak elektrot dolgu çözeltisi olarak kullanılmıştır.

3.1.4.4. Oksalik Asit Çözeltisi

Sodyum hidroksit çözeltisini ayarlamak için 120 °C'ta kurutulmuş oksalik asitin (Merck) 0.1 M'lık stok çözeltisi hazırlanmıştır.

3.1.4.5. Titrasyonu Yapılan Maddelerin Çözeltileri

Titrasyonu yapılacak olan bütün triazol bileşikleri kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır. Her bir triazol bileşiğinden 0.03 M 10 mL stok çözeltiler hazırlanmıştır.

3.2. Kullanılan Aletler

Sentezlenen maddelerin karakterizasyonu aşamasında kullanılan cihazlar: IR spektrumları için; Mattson 1000 FT-IR Spectrometer cihazı, ¹H NMR ve ¹³C NMR

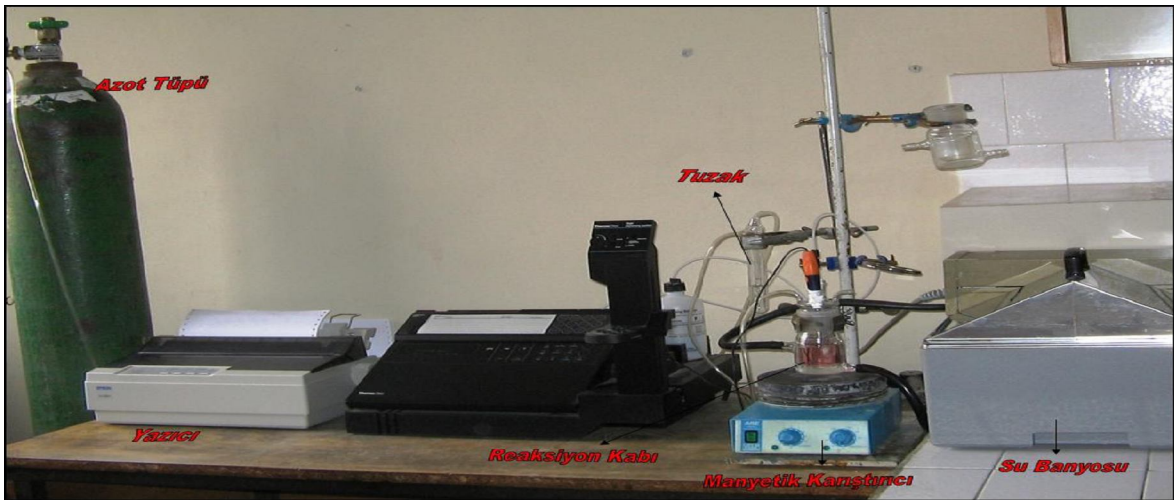
spektrumları için; Bruker Ultra Shield 300 MHz NMR cihazı, erime noktası tayini için; DSC-50 Shimadzu Differential Scanning Calorimeter cihazı ve Gallenkamp erime noktası tayin cihazı, pH ölçümleri için; Jenway 3040 Ion Analyser cihazı ve karıştırma-ısıtma işlemleri için ise; ARE Heating Magnetic Stirrer cihazı kullanılmıştır. Titrasyonlarda ise Orion 940 otomatik titratör, Haake DC3 model sirkülasyonlu su banyosu ve titrasyon hücresi kullanılmıştır.

3.2.1. Potansiyometre

Potansiyometrik titrasyonlarda ölçümler ORION 940 model pH-iyonmetre ve yazıcıya bağlı ORION 960 model otomatik titratör yardımıyla yapıldı. Ölçümlerde elektrot olarak referans kısmı Ag/AgCl cam-pH elektrodu kullanıldı. Sıvı temas potansiyelini minimuma indirmek için, elektrotun referans kısmının dolgu çözeltisi olan gümüş klorürce doymuş potasyum klorür çözeltisi boşaltılarak yerine gümüş klorürce doymuş 0.1 M NaCl çözeltisi dolduruldu. Elektrot kullanılmadığı zamanlar saf su içerisinde saklanmıştır.

3.2.2. Titrasyon Kabı

Denge sabitleri sıcaklığa bağlı olarak değiştiği için titrasyonların sabit sıcaklıkta yapılması gerekmektedir. Ayrıca karbondioksitin bozucu etkisini önlemek için titrasyon kabının atmosfere kapalı olması ve içerisinde azot geçirilmesi gerekmektedir. Titrasyon kabı ve düzeneği Şekil 3.1.'de görülmektedir.



Şekil 3.1. Titrasyon kabı ve düzeneği

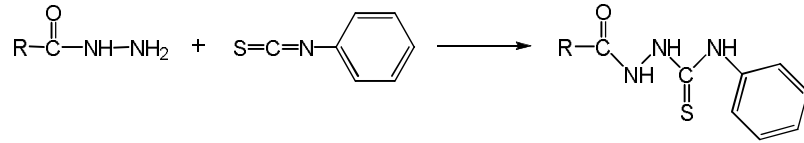
3.3. Deneysel Kısım

3.3.1. Genel Bilgi

Bu çalışmada adları ve formülleri Tablo 1.1.'de verilen 4 adet yeni 3-merkpto-1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlenmiş, saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir.

Sentezlenen yeni triazol bileşiklerinin stokiyometrik protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında potansiyometrik yöntem ile tayin edilmiştir. Titrasyonlar ortamın iyonik şiddeti sodyum klorür ile 0.1 M olacak şekilde sabit tutularak azot atmosferinde ve 25 ± 0.1 °C'ta yapılmıştır. Hesaplamalarda BEST bilgisayar programı kullanılmıştır.

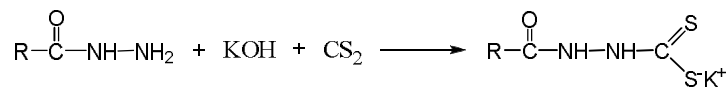
3.3.2. Tiyosemikarbazitlerin Sentezi



R: Piridin; 2-Hidroksibenzen

10 mmol hidrazitin 40 mL mutlak etanoldeki çözeltisi ve 15 mmol fenilizotiyosiyanat yaklaşık 5 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözelti buz banyosunda soğutulup saf su ile çöktürülüp, süzüldü. Oluşan ürün saf su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde kristallendirildi [20].

3.3.3. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarının Sentezi

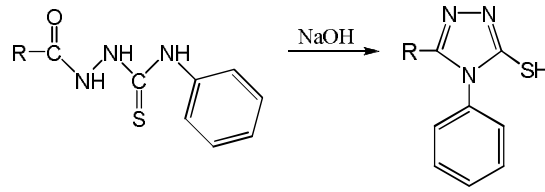


R: Piridin; 2-Hidroksibenzen

15 mmol KOH'ın 50 mL mutlak etanoldeki çözeltisi ve 10 mmol hidrazit buz banyosu üzerinde yarım saat karıştırıldıktan sonra 15 mmol CS₂ damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında yaklaşık 16 saat karıştırıldı. Oluşan tuz kuru eterle çöktürülüp, yeteri kadar yıkandıktan sonra kurutuldu [21].

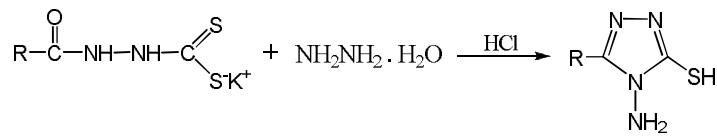
3.3.4. Triazol Türevlerinin Sentezi

I. basamak



R: Piridin; 2-Hidroksibenzen

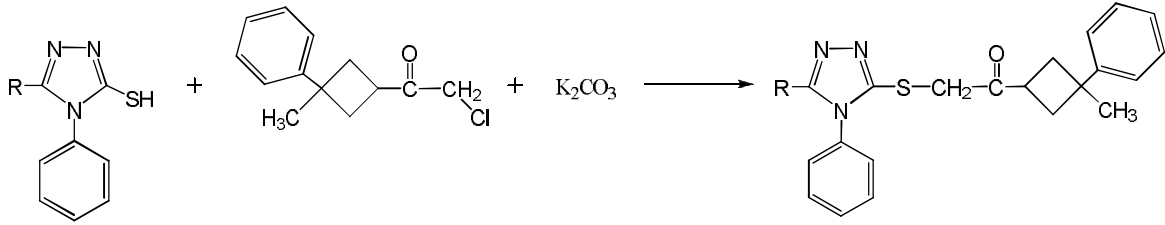
5 mmol karbotiyoamit 1N 50 mL NaOH çözeltisi içerisinde 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım soğutuldu ve derişik HCl asit çözeltisi ile asitlendirildi. Oluşan katı süzüldü, saf su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde kristallendirildi [20].



R: Piridin; 2-Hidroksibenzen

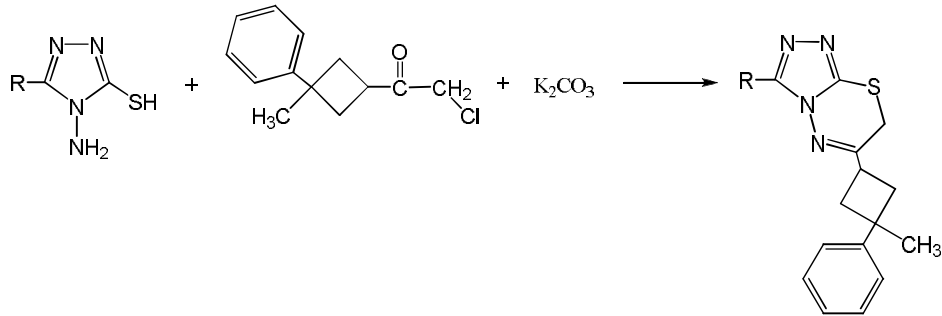
7.5 mmol ditiyokarbazik asit tuzunun 3 mL sudaki çözeltisi ve 22.5 mmol hidrazin hidrat yaklaşık 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldı, renk dönüşümü yeşil olunca reaksiyon durduruldu. Çözelti soğutuldu ve HCl asit çözeltisiyle asitlendirildi. Oluşan katı süzüldü, soğuk su ile yıkandı, etanol veya DMF-Su (4:1) karışımında kristallendirildi [21].

II. basamak



R: Piridin; 2-Hidroksibenzen

2.5 mmol triazolün 30 mL asetondaki çözeltisine 2.5 mmol K_2CO_3 ve 2.5 mmol benzen klor-keton ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında IR ile takip edildi ve devam ettirildi. Reaksiyon durdurulduktan sonra döner buharlaştırıcıda çözücüsü uçuruldu daha sonra etanolde çözülüp tuzlu su ile çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, saf su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde kristallendirildi.



R: Piridin; 2-Hidroksibenzen

2.5 mmol triazolün 30 mL mutlak etanoldeki çözeltisine 2.5 mmol K_2CO_3 ve 2.5 mmol benzen klor-keton ilave edildi. Reaksiyon 50-60 °C'de IR ile takip edildi ve devam ettirildi. Reaksiyon durdurulduktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu saf su ile çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, saf su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolde kristallendirildi.

3.4. Potansiyometrik Titrasyonlar

3.4.1. Titrasyon Tekniği

1,2,4-Triazol halkası içeren bileşiklerin protonasyon sabitlerini tayin etmek için yapılan potansiyometrik titrasyonlar, şekil 3.1.'de gösterilen titrasyon hücresinde 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sabit iyonik şiddette gerçekleştirilmiştir. Titrant olarak ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi kullanılmıştır ve titrant ilavesi her defasında 0.05 mL olacak şekilde ayarlanmıştır. Titrasyonlar sonucunda elde edilen verilerden BEST bilgisayar programı kullanılarak protonasyon sabitleri tayin edilmiştir.

3.4.2. Kullanılan zeltilerin Kalibrasyonu

3.4.2.1. Sodyum Hidroksit zeltisinin Kalibrasyonu

Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla oksalik asit çözeltisi hazırlanmış ve NaOH ile potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın zayıf asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği $\emptyset$ ve $\emptyset'$ fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine karşı grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin mL_{titrant} eksenini keştiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir.

3.4.2.2. Hidroklorik Asit zeltisinin Kalibrasyonu

1,2,4-Triazol halkası içeren bileşiklerin protonlanmasında kullanılan HCl asit çözeltisinin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, HCl asit çözeltisi ayarlı NaOH zeltisiyle potansiyometrik olarak titre edilmiştir. Titrasyon verilerinden dönüm noktasının belirlenebilmesi için Gran'ın kuvvetli asit-kuvvetli baz sistemleri için türettiği $\emptyset$ ve $\emptyset'$ fonksiyonları hesaplanmıştır. Hesaplanan Gran fonksiyonlarının titrant hacmine karşı grafiğe geçirilmesiyle Gran eğrileri elde edilmiş ve bu eğrilerin mL_{titrant} eksenini keştiği noktadan dönüm noktası belirlenmiştir.

3.4.2.3. Kullanılan Hücresinin Kalibrasyonu

Stokiyometrik protonasyon sabitlerinin tayininde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi, kombine cam-pH elektrodu hidrojen iyonu aktivitesi yerine hidrojen iyonu konsantrasyonunu ölçecek şekilde kalibre edildi. Çalışmada kullanılan deney çözeltisinin iyonik şiddeti sabit tutulduğundan, hücre potansiyeli ($E_{\text{hücre}}$) şu şekilde yazılabilir.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{hücre}}^{\circ'} + E_j + k \log [H] \quad (3.1)$$

Burada $E_{\text{hücre}}^{\circ'}$, hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olmayan fakat elektrotun dolgu çözeltisindeki klorür iyonu aktivitesine ve deney çözeltisindeki hidrojen iyonlarının aktivite katsayılarına bağlı bir büyüklüğü gösterir [73]. Deney çözeltisinin iyonik şiddeti sodyum klorürle hemen hemen sabit tutulduğundan, hidrojen iyonu aktivite katsayısı sabit kabul edilebilir. E_j , deney çözeltisi ile elektrotun dolgu çözeltisinin temas ettiği yerde ortaya çıkan sıvı-temas potansiyelidir. Elektrotun kalibrasyon eğimi olarak adlandırılan k sabiti, Nernst faktörüdür. $[H]$ ise çözeltideki serbest hidrojen iyonu konsantrasyonunu gösterir.

Kalibrasyon sabitleri $E_{\text{hücre}}^{\circ'}$ ve k , 0,1047 M hidroklorik asit çözeltisinin 0,1035 M sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyonu sonucunda tayin edildi.

Titrasyonlarda $2.6 < \text{pH} < 3.3$ aralığında elde edilen potansiyel değerleri ($E_{\text{hücre}}$), kalibrasyon için kullanıldı.

Burada $\text{pH} = -\log[H]$ ve bu pH bölgesinde E_j değeri sabit kabul edildi. $\log[H]$ değerlerine karşı $E_{\text{hücre}}$ grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun $E_{\text{hücre}}$ eksenini kestiği yer $E_{\text{hücre}}^{\circ'} (= E_{\text{hücre}}^{\circ'} + E_j)$, eğimi ise k sabitidir.

En küçük kareler metodu ile tayin edilen $E_{\text{hücre}}^{\circ'}$ ve k 'dan yararlanılarak stokiyometrik protonasyon sabitlerinin tayininde yapılan titrasyonlarda ölçülen $E_{\text{hücre}}$ 'lere karşı gelen hidrojen iyonu konsantrasyonu **Eşitlik 3.2**'den hesaplanmıştır.

$$\log [H] = (E_{\text{hücre}} - E_{\text{hücre}}^{\circ'}) / k \quad (3.2)$$

3.4.3. K_{su} Tayini

%60 Dioksan-%40 su ortamında stokiyometrik K_{su} sabitini tayin etmek için Bölüm 3.4.2.3.'te hücre kalibrasyonu amacıyla yapılan titrasyon verileri kullanıldı. Bunun için ayarlı hidroklorik asit çözeltisinin ayarlı sodyum hidroksit çözeltisiyle titrasyonunda bazik bölgede elde edilen verilerden ve kalibrasyon sabitlerinden serbest $[H]$, çözelti stokiyometrisinden ise $[OH]$ hesaplandı.

$$K_{su} = [H][OH] \quad (3.3)$$

bağıntısından stokiyometrik K_{su} değeri hesaplanarak pK_{su} değeri **14.95** bulundu.

3.4.4. Yeni Triazollerin Stokiyometrik Protonasyon Sabitlerinin Tayini

Tablo 1.1.'de adları ve kimyasal formülleri verilen 4 adet yeni 3-merkapt-1,2,4-triazol türevi bileşiklerinin stokiyometrik protonasyon sabitlerini tayin etmek için aşağıda bileşimi verilen çözeltiler, %60 dioksan-%40 su ortamında hazırlanmış karbonatsız, ayarlı NaOH çözeltisi ile potansiyometrik titrasyon hücresinde 25 ± 0.1 °C'ta ve azot atmosferinde titre edildi. Ortamın iyonik şiddeti NaCl ile 0.1 M olacak şekilde ayarlandı. Titrant olarak kullanılan ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi de 0.1 M NaCl'lü olacak şekilde hazırlandı.

Deney çözeltisinin bileşimi:

1,2,4-Triazollerin analitik konsantrasyonu	: 0.03 M
Hidroklorik asitin konsantrasyonu	: 0,1047 M
Dioksan hacmi	: 27.5 mL
Toplam hacim	: 50 mL

Bu şekilde hazırlanan 50 mL'lik deney çözeltisi ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile otomatik titratör kullanılarak titre edilmiştir. Otomatik titratör her 0.05 mL baz ilavesinden sonra hücre potansiyelleri ($E_{hücre}$), okuyacak şekilde programlanmıştır. $E_{hücre}$ potansiyeli ve %60 dioksan-%40 su ortamı için bulunan kalibrasyon sabitleri ($E_{hücre}^0$ ve k) kullanılarak hidrojen iyonu konsantrasyonları ($[H]$) hesaplandı. 1,2,4-Triazol bileşiklerinin analitik konsantrasyonları L_t , ortamdaki toplam proton konsantrasyonu H_t ve hesaplanan hidrojen

iyonu konsantrasyonu $[H]$ değerlerinden BEST bilgisayar programı kullanılarak protonasyon sabitleri hesaplandı.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

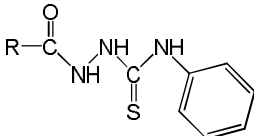
Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada adları ve formülleri Tablo 1.1.'de verilen 1,2,4-Triazol halkası içeren 4 adet yeni bileşik sentezlenmiş, kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmış ve karakterizasyonları yapılmıştır. Bu maddelerin karakterizasyonları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve DSC gibi enstrümantal analiz yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. İkinci aşamada ise 1,2,4-Triazol halkası içeren bileşiklerin %60 dioksan-%40 su ortamında stokiometrik protonasyon sabitleri, 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum klorürlü ortamda potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Hesaplamalarda BEST bilgisayar programı kullanılmıştır.

K₁, K₂, K₃ ve K₄ bileşiklerinin sentezi üç aşamada yapılmıştır. Birinci aşamada iki farklı hidrazitten karbotiyoamid ve ditiyokarbazik asit tuzları sentezlenmiş, ikinci aşamada 3-merkapt-1,2,4-triazoller sentezlenmiş, üçüncü aşamada ise siklobütan halkası içeren yeni 1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlenmiştir.

4.1.Karbotiyoamid Bileşiklerinin Karakterizasyonu

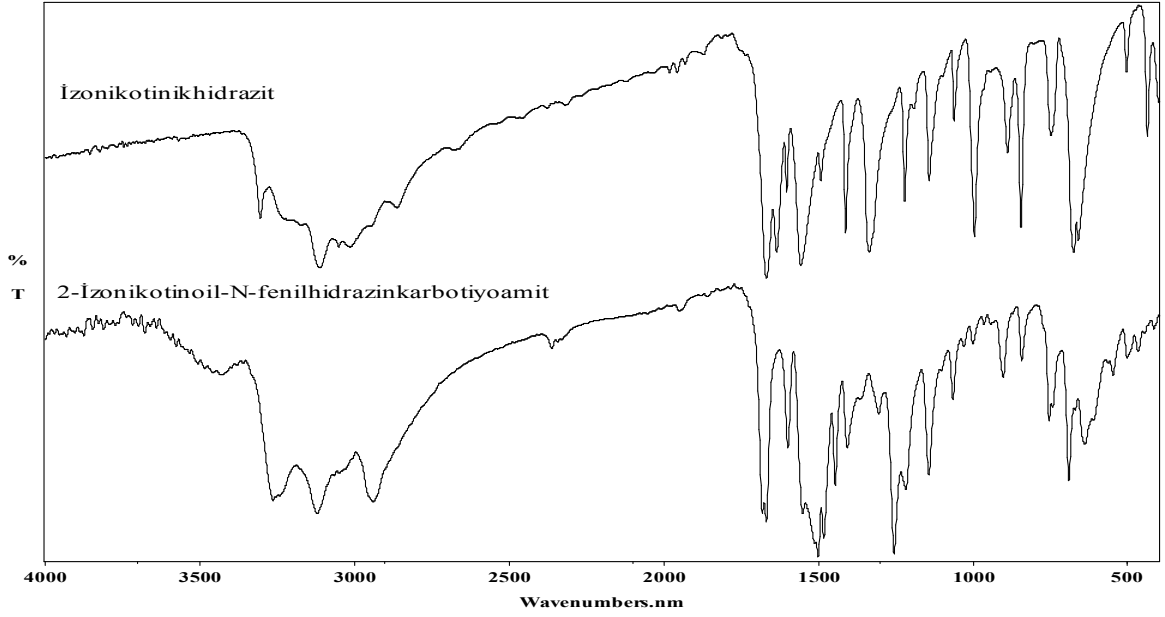
Çalışmamızda sentezlenen karbotiyoamid bileşiklerinin sentezi Bölüm 3.3.2.'de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı formülleri ve adları **Tablo 4.1.**'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmada sentezlenen karbotiyoamid bileşikleri

		
Kod	R	Molekül adı
A ₁	Piridin	2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid
A ₂	2-Hidroksibenzen	2-(2-Hidroksibenzoil)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid

2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (A₁):

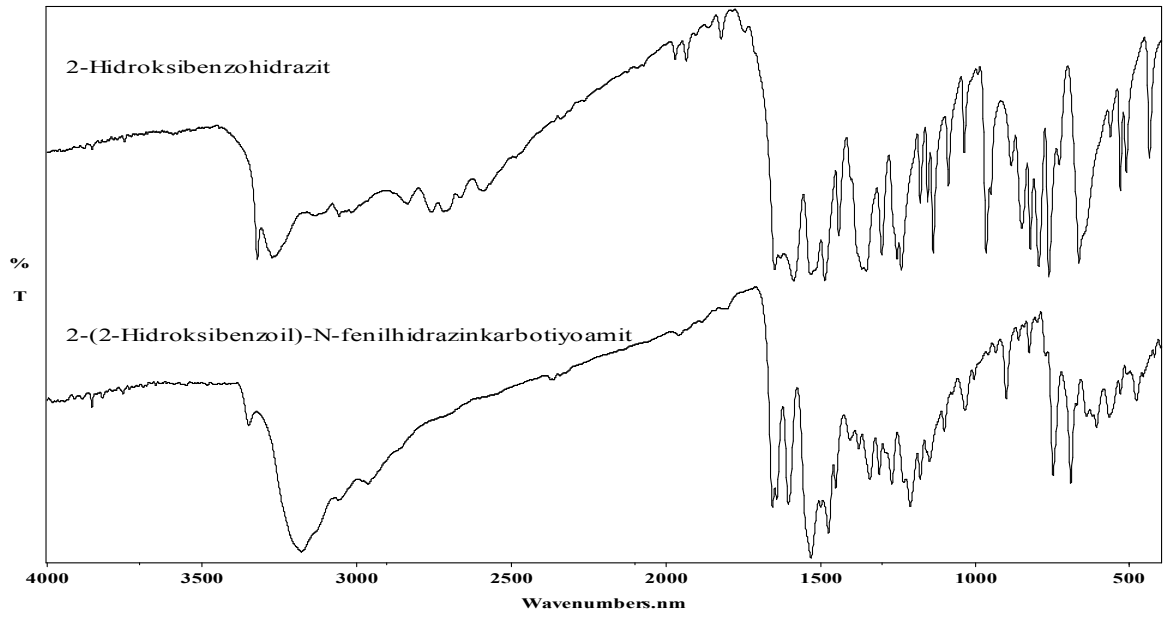
Beyaz renkli çubuk şeklinde kristal, verim: % 82, M_A: 272,33 g/mol, e.n.: 198 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3263, 3120 (N-H); 1681 (C=O); 1255 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.1.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. 2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit ile İzonikotinikhidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-(2-Hidroksibenzoil)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit (A₂):

Beyaz renkli kristal, verim: % 75, M_A: 287,34 g/mol, e.n.: 200 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3347 (O-H); 3178 (N-H); 1654 (C=O); 1269 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.2. 2-(2-Hidroksibenzoil)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit ile 2-Hidroksibenzohidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarının Karakterizasyonu

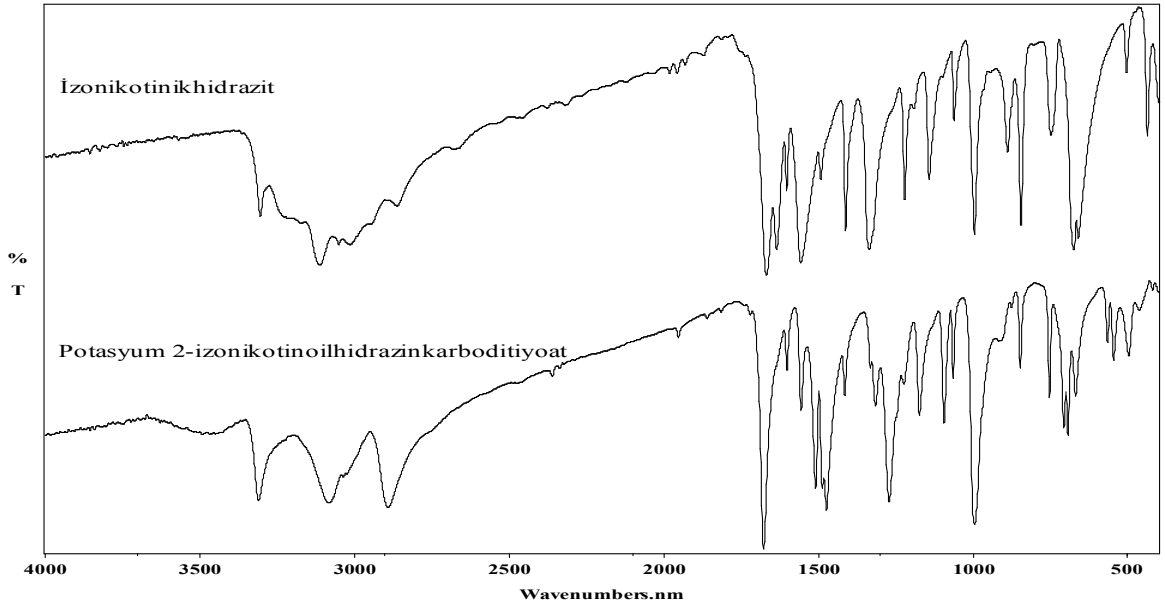
Çalışmamızda sentezlenen ditiyokarbazik asit tuzlarının sentezi Bölüm 3.3.3.'de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı formülleri ve adları **Tablo 4.2.**'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmada sentezlenen ditiyokarbazik asit tuzları

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})\text{S}^-\text{K}^+$		
Kod	R	Molekül adı
A ₃	Piridin	Potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat
A ₄	2-Hidroksibenzen	Potasyum 2-(2-hidroksibenzoil)hidrazinkarboditiyoat

Potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat (A₃):

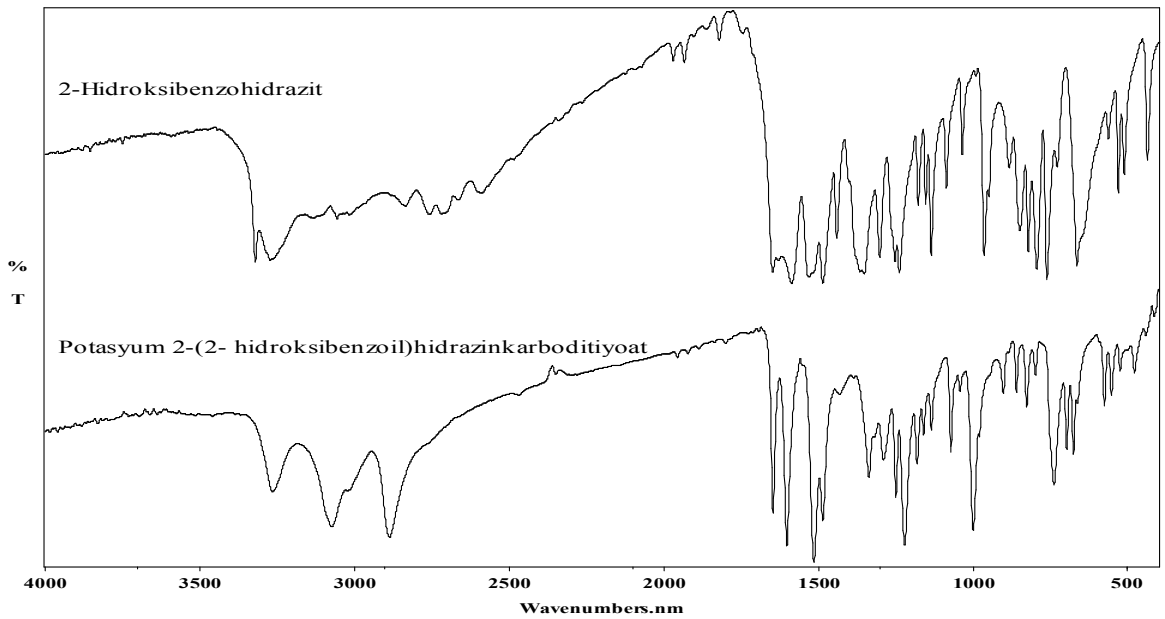
Açık sarı renkli çökelek, verim: % 92, M_A: 251,37 g/mol, e.n.: 178 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3309 (N-H); 1678 (C=O); 1271 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.3.'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat ile İzonikotinikhidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

Potasyum 2-(2-hidroksibenzoil)hidrazinkarboditiyoat (A₄):

Beyaz renkli çökelek, verim: % 83, M_A: 266,38 g/mol, e.n.: 185 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3263-3100 (O-H); 3263 (N-H); 1647 (C=O); 1250 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.4.'de verilmiştir.

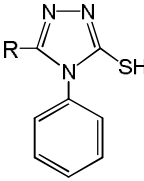
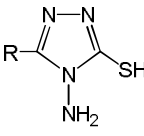


Şekil 4.4. Potasyum 2-(2-hidroksibenzoil)hidrazinkarboditiyoat ile 2-Hidroksibenzohidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4.3. Triazol Bileşiklerinin Karakterizasyonu

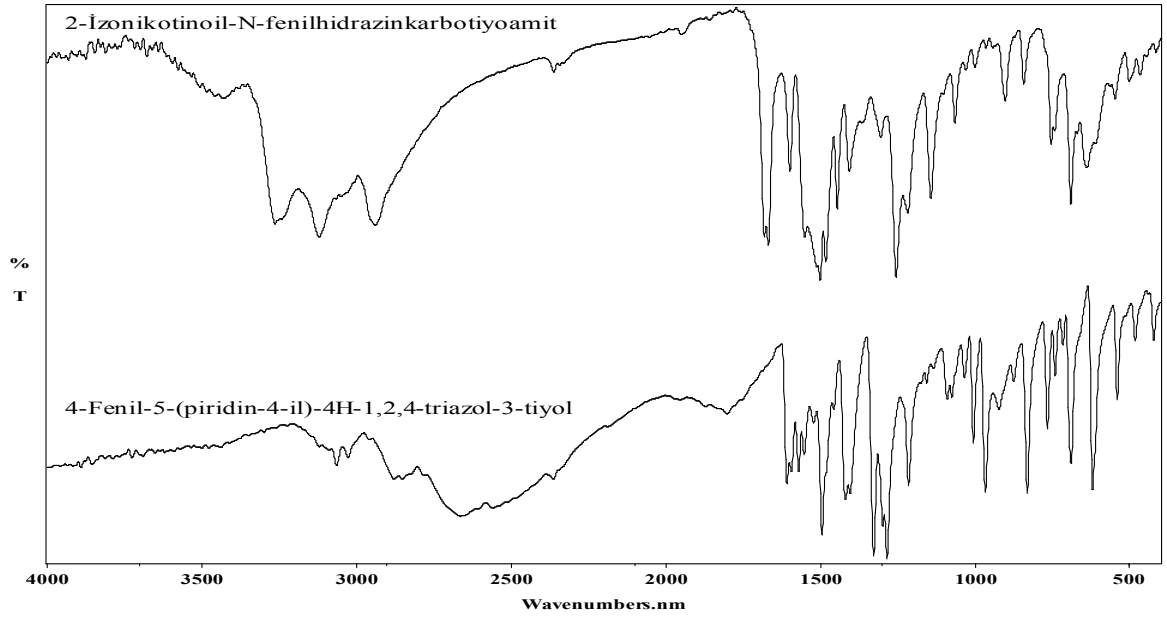
Çalışmamızda sentezlenen 1,2,4-triazollerin sentezi Bölüm 3.3.4.'de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı formülleri ve adları **Tablo 4.3.**'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışmada sentezlenen triazol bileşikleri

		
Kod	R	Molekül adı
B ₁	Piridin	4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol
B ₂	2-Hidroksibenzen	2-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol
		
Kod	R	Molekül adı
B ₃	Piridin	4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol
B ₄	2-Hidroksibenzen	2-(4-Amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol

4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (B₁):

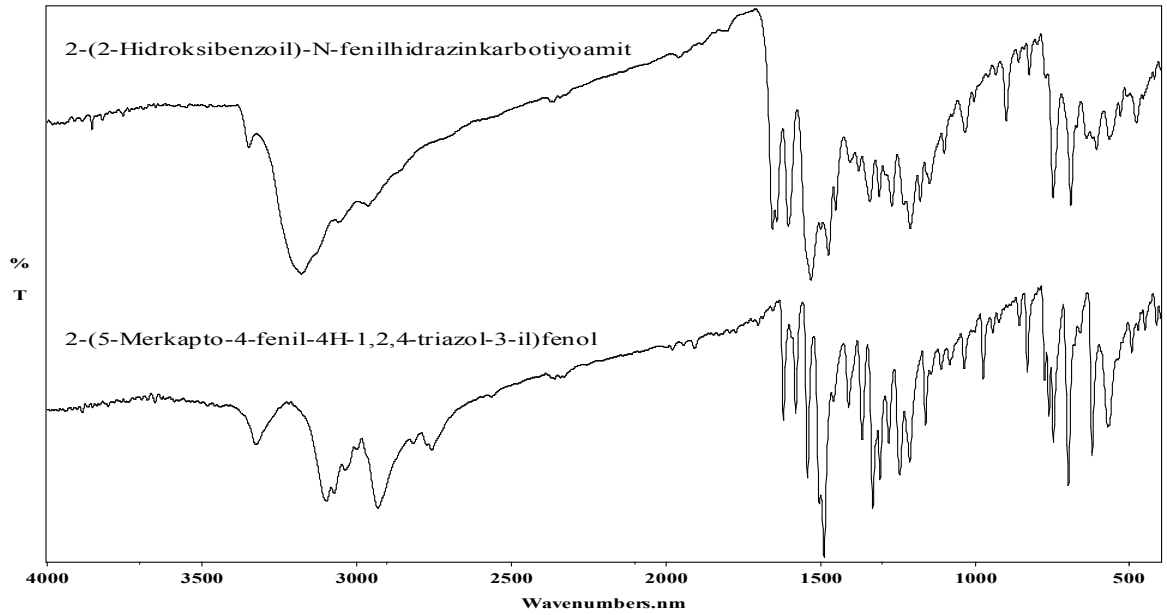
Beyaz renkli dikdörtgenler prizması şeklinde kristal, verim: % 76, M_A: 254,31 g/mol, e.n.: 298 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3096-3025 (aromatik C-H); 2878, 2560 (S-H); 1608, 1593 (C=N); 1327 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.5.'de verilmiştir.



Şekil 4.5. 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile 2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol (B₂):

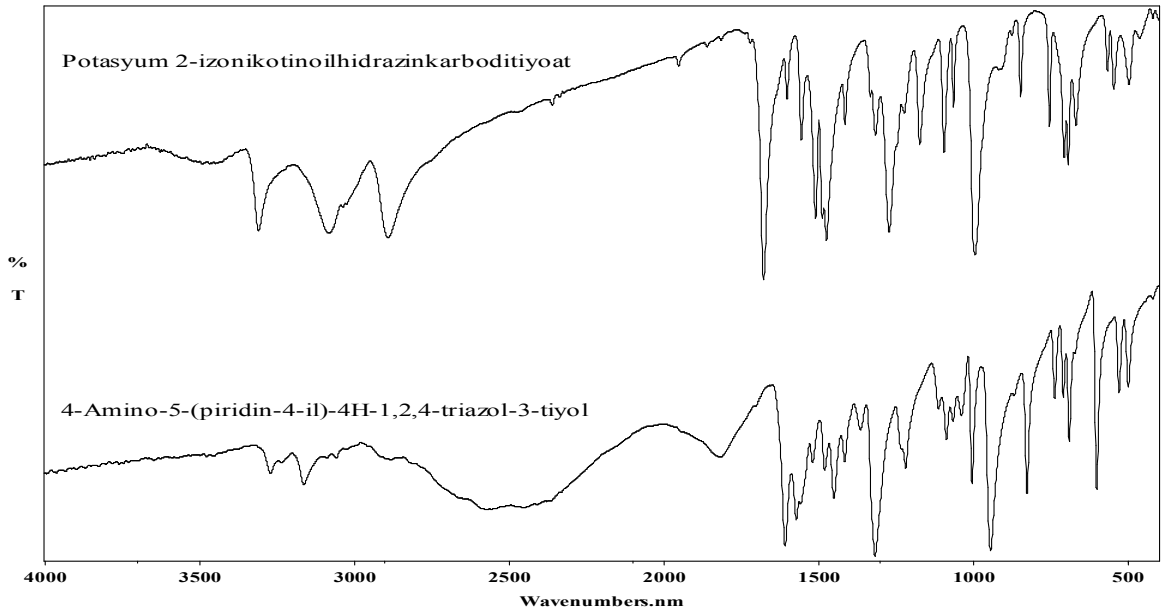
Beyaz renkli kristal, verim: % 78, M_A: 269,32 g/mol, e.n.: 302 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3323 (O-H); 3096-3036 (aromatik C-H); 2930 (S-H); 1619, 1580 (C=N); 1330 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.6.'da verilmiştir.



Şekil 4.6. 2-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol ile 2-(2-Hidroksibenzoil)-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (B₃):

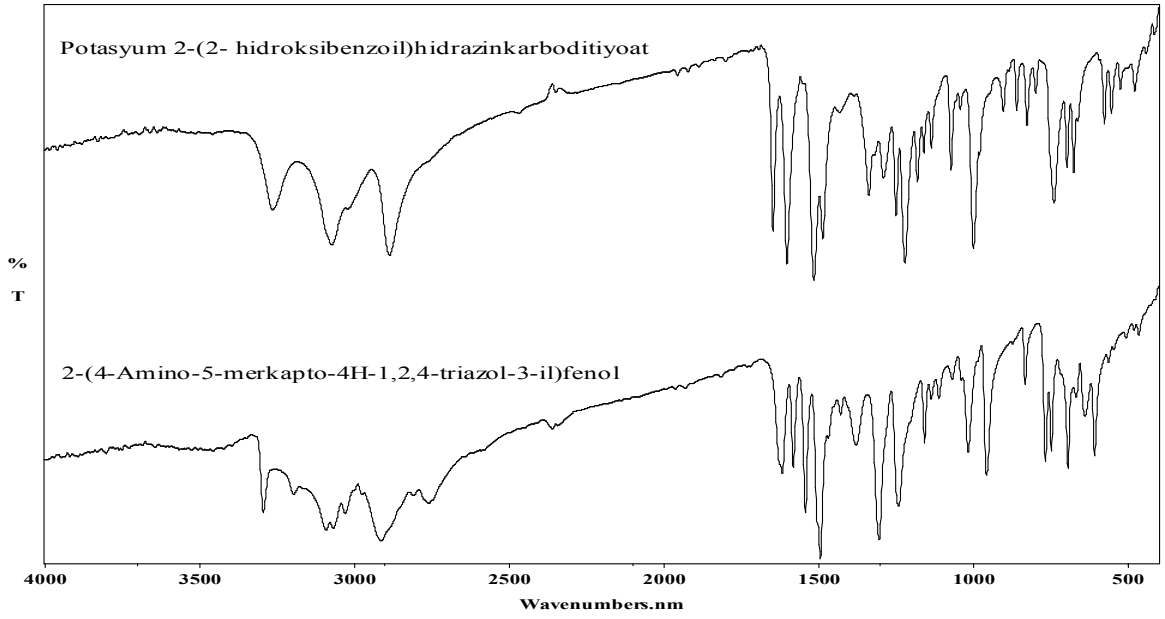
Sarı renkli kristal, verim: % 65, M_A: 193,23 g/mol, e.n.: 221 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3271, 3162 NH₂'ye ait (N-H); 2560 (S-H); 1608, 1572 (C=N); 1319 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.7.'de verilmiştir.



Şekil 4.7. 4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile Potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

2-(4-Amino-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol (B₄):

Beyaz renkli çubuk şeklinde kristal, verim: % 61, M_A: 208,24 g/mol, e.n.: 216 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3293, 3195 NH₂'ye ait (N-H); 1678 (C=O); 1616, 1582 (C=N); 1303 (C=S). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.8.'de verilmiştir.



Şekil 4.8. 2-(4-Amino-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol ile Potasyum 2-(2-hidroksibenzoil)hidrazinkarboditiyoat bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu

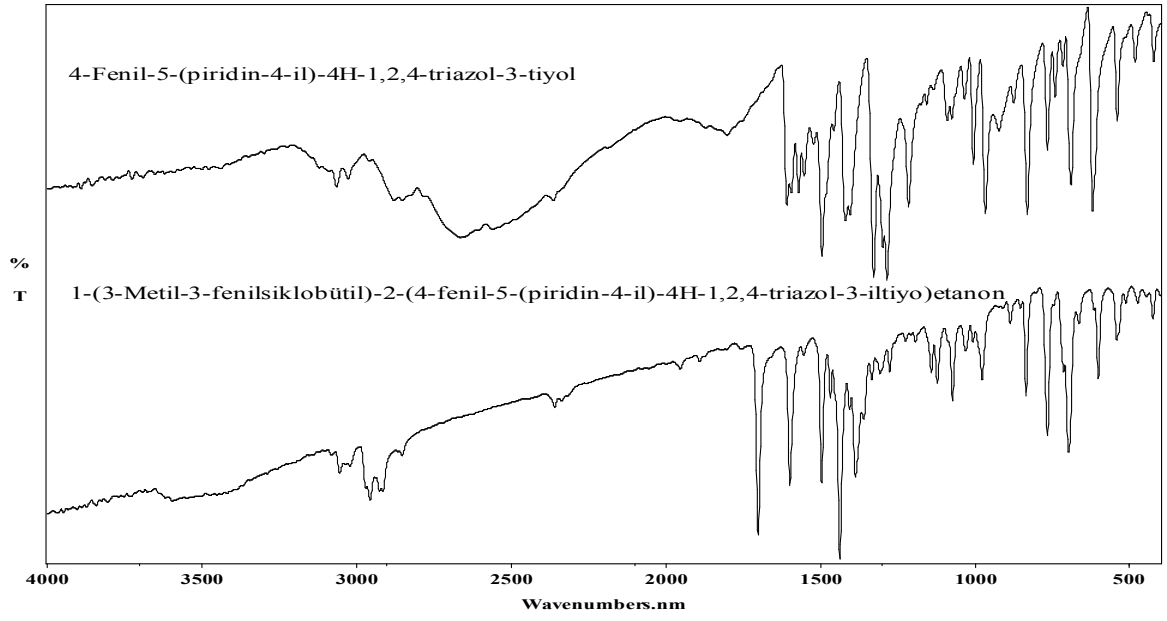
4.4. Yeni 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Türevlerinin Karakterizasyonu

Çalışmamızda sentezlenen K₁, K₂, K₃ ve K₄ şeklinde kodladığımız bu yeni triazol türevlerinin sentezi Bölüm 3.3.4.'de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapı formülleri ve adları **Tablo 1.1.**'de verilmiştir.

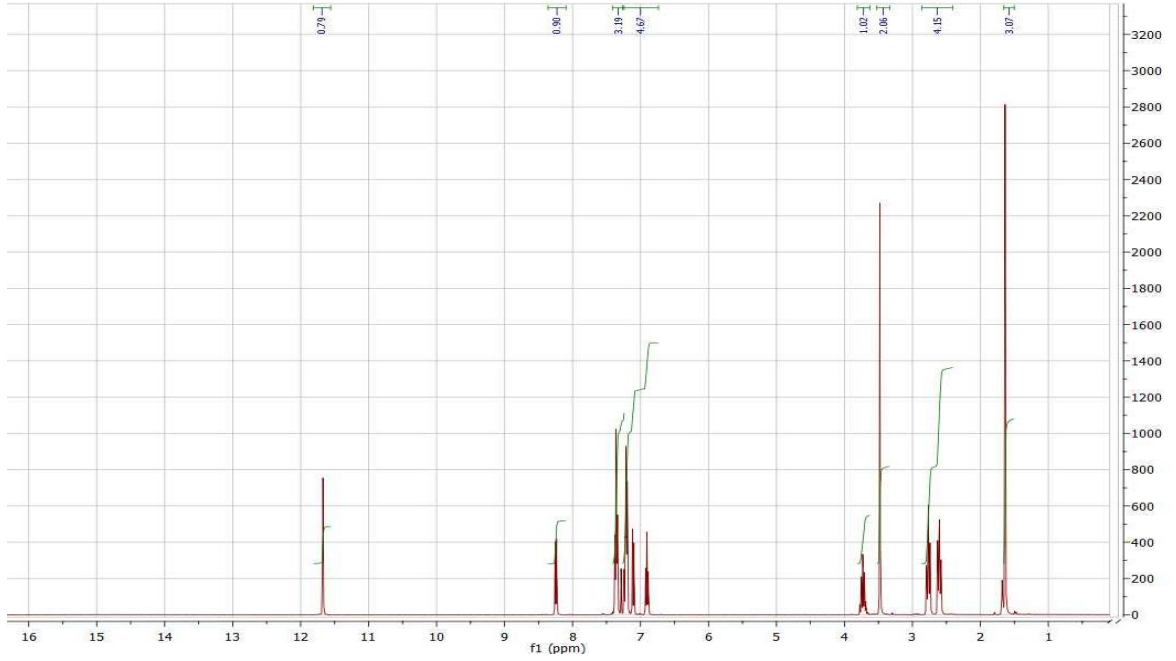
Bu çalışmada sentezlenmiş olan her bir yeni triazol türevlerine ait ¹H NMR, ve ¹³C NMR spektrumları, ilgili bileşiğin altında verilmiştir. Bileşiklere ait ¹³C NMR spektrumları değerlendirilirken numaralandırma sistemi kullanılmıştır.

1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon (K₁):

Beyaz renkli kristal, verim: % 79, M_A: 440,56 g/mol, e.n.: 176 °C. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3080-3020 aromatik (C-H); 2969-2914 alifatik (C-H); 1700 (C=O); 1599 (C=N). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.9.'de verilmiştir.

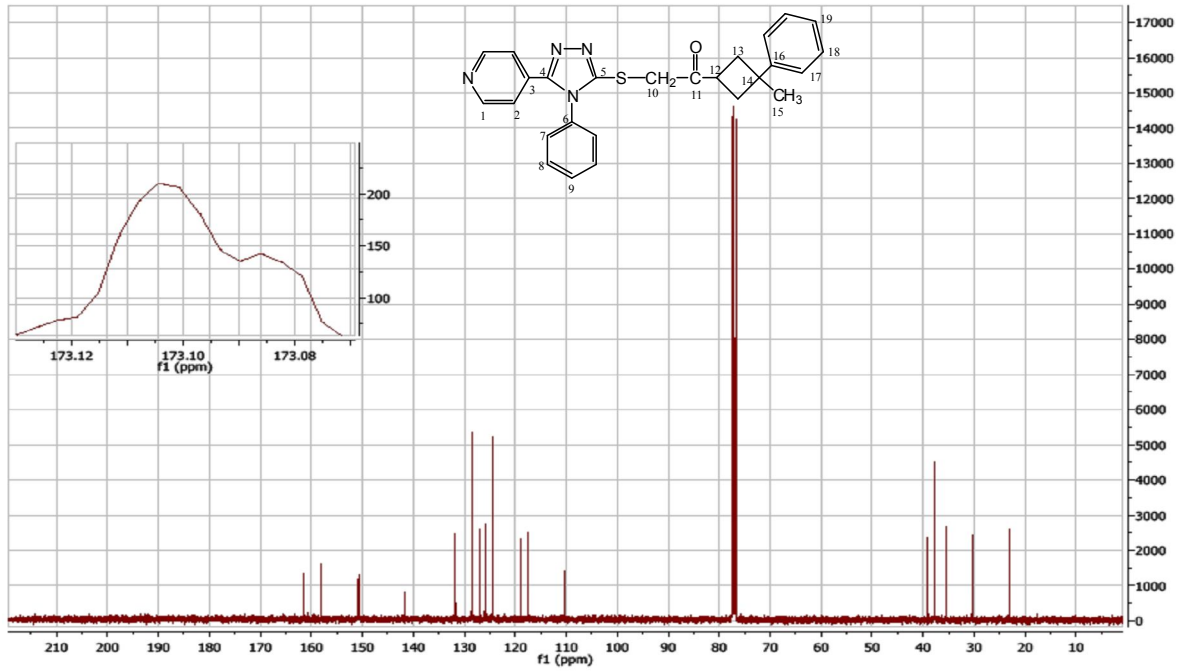


Şekil 4.9. 1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon ile 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu



Şekil 4.10. 1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 1.64 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.58-2.76 (d, 4H, siklobütan- CH_2), 3.48 (s, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2$), 3.73 (p, 1H, siklobütan-CH), 6.90-8.24 (m, 14H, aromatik).

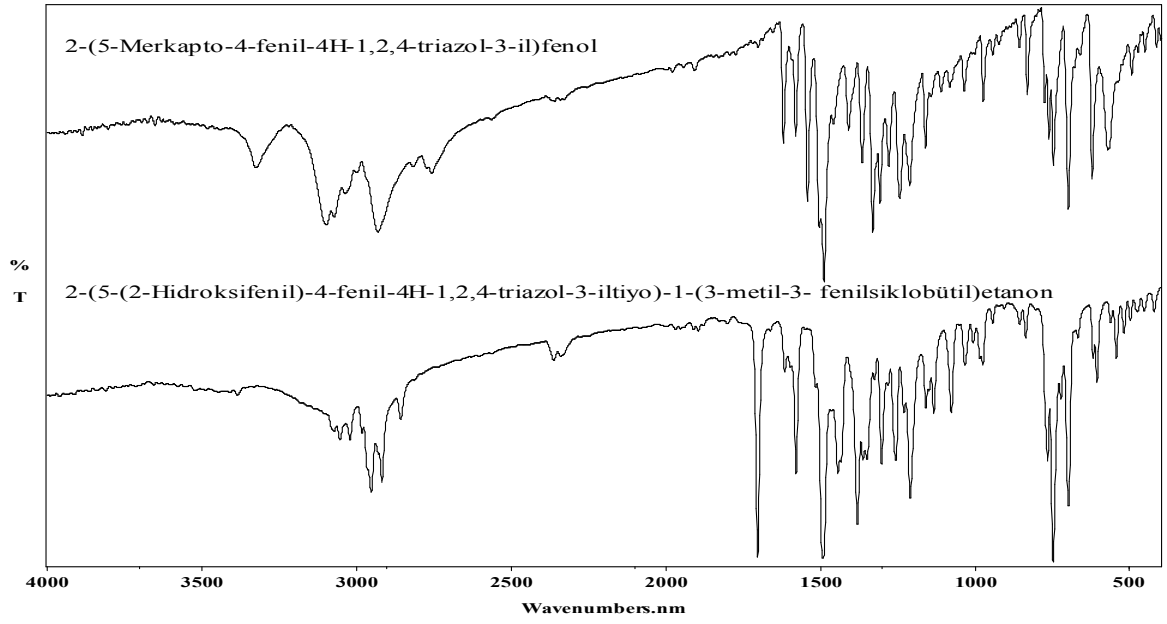


Şekil 4.11. 1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

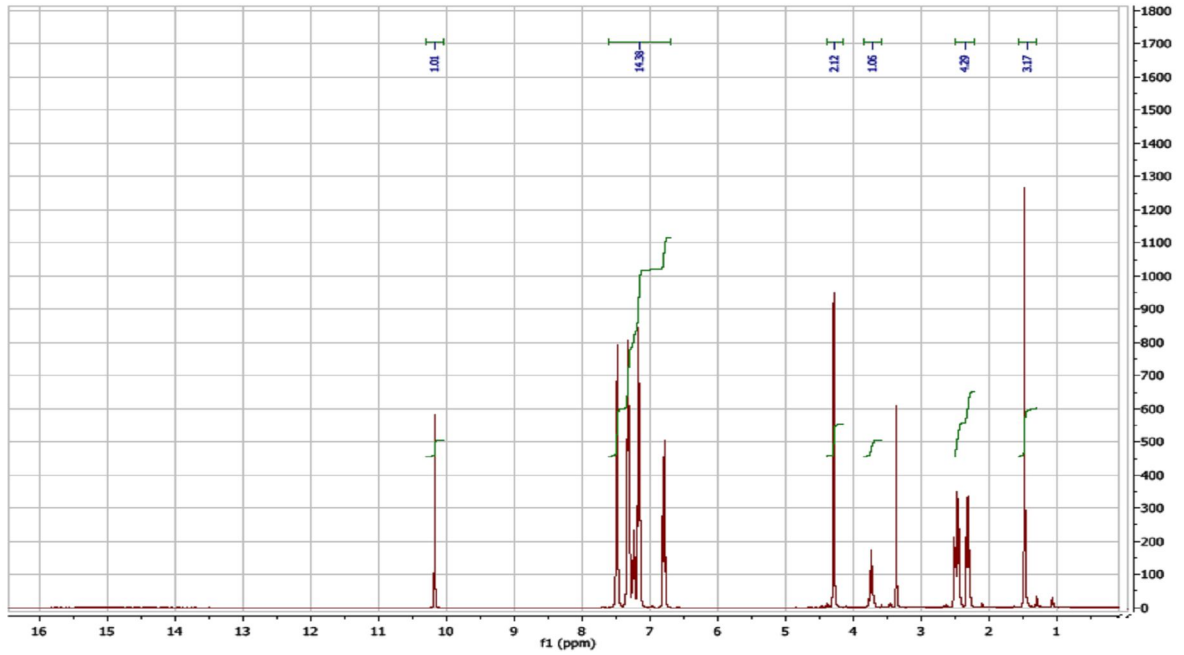
^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 173.10 (C_{11}), 161.60 (C_4), 158.04 (C_1), 150.98 (C_5), 150.67 (C_{16}), 141.59 (C_6), 131.76 (C_3), 39.08 (C_{12}), 37.69 (C_{10}), 35.43 (C_{14}), 30.38 (C_{13}), 23.18 (C_{15}).

2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütil) etanon (K_2):

Beyaz renkli kristal, verim: % 81, M_A : 455,57 g/mol, e.n.: 223 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3075-3020 aromatik (C-H); 2980-2857 alifatik (C-H); 1703 (C=O); 1615, 1578 (C=N). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.12.'de verilmiştir.

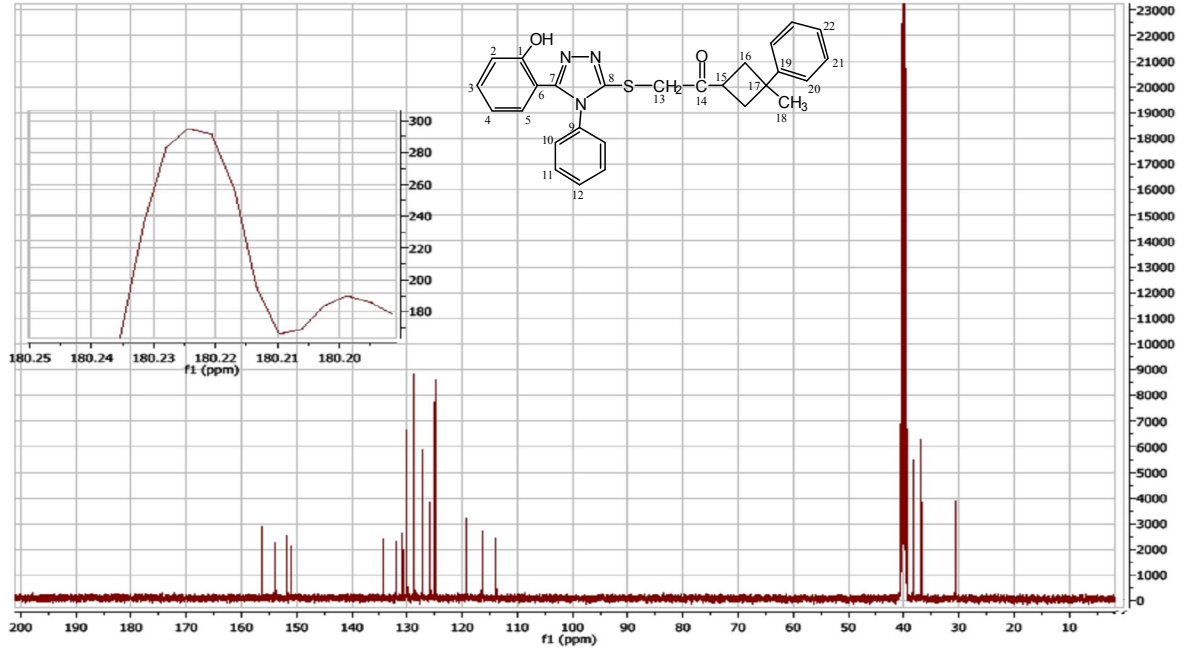


Şekil 4.12. 2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütil) etanon ile 2-(5-Merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu



Şekil 4.13. 2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütil) etanon bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 1.47 (s, 3H, -CH₃), 2.30-2.49 (d, 4H, siklobütan-CH₂), 3.73 (p, 1H, siklobütan-CH), 4.28 (s, 2H, -S-CH₂), 6.78-7.48 (m, 14H, aromatik), 10.17 (s, 1H, -OH).

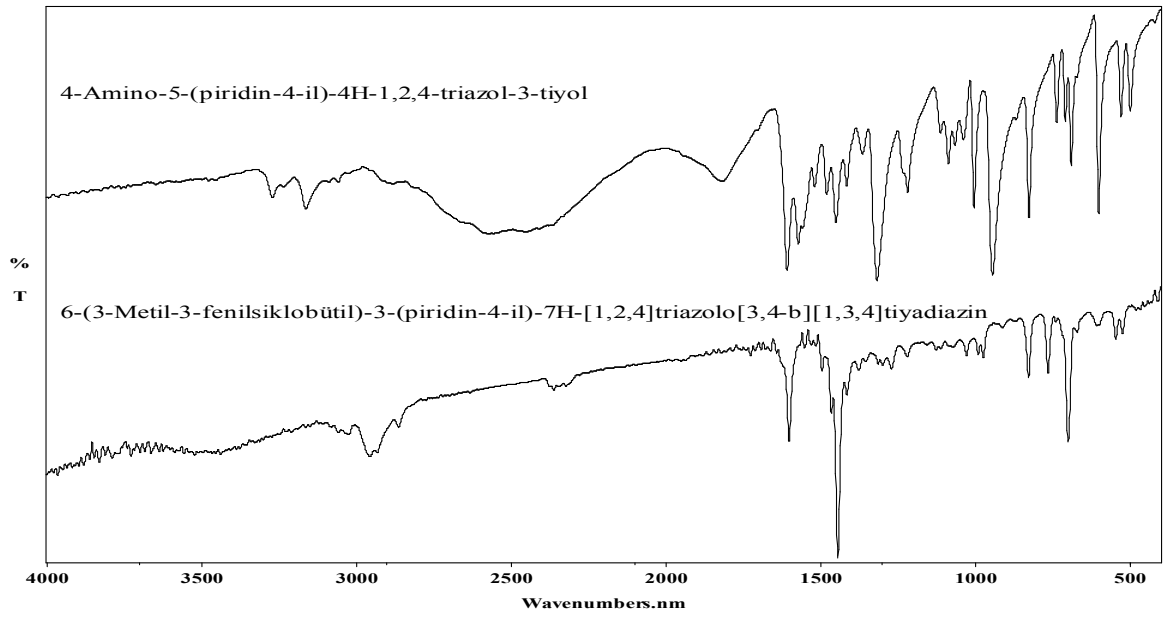


Şekil 4.14. 2-(5-(2-Hidroksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-1-(3-metil-3-fenilsiklobütül) etanon bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu

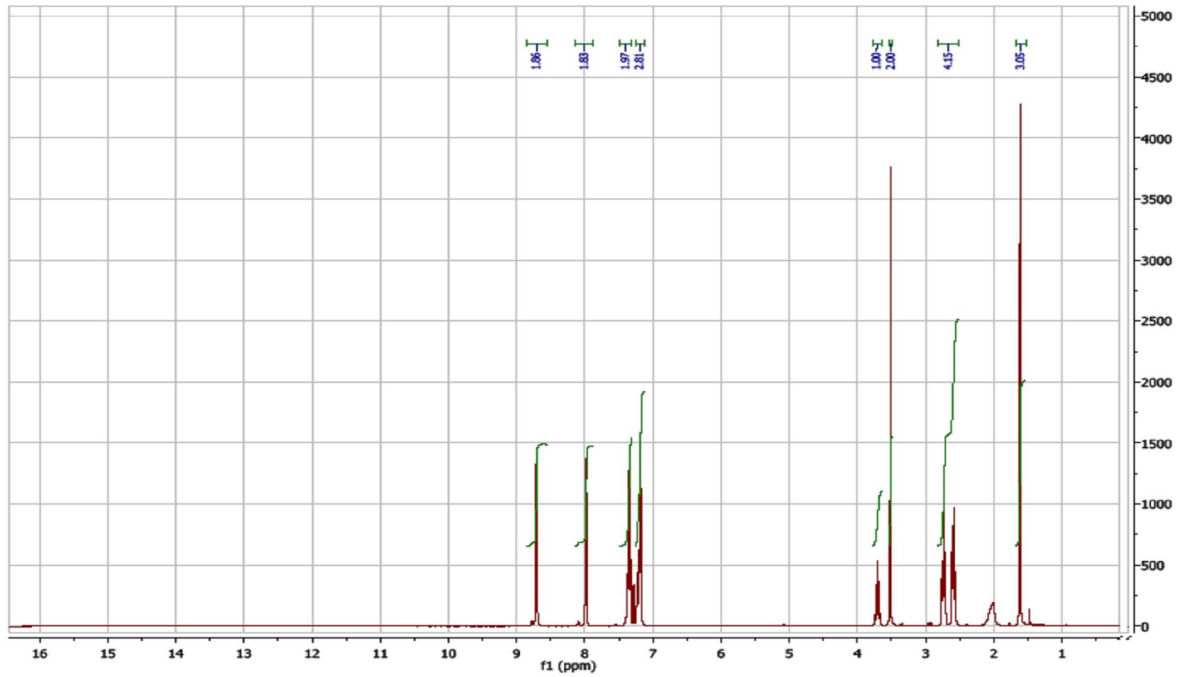
¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 180.22 (C₁₄), 156.34 (C₁), 153.80 (C₇), 151.69 (C₈), 150.97 (C₁₉), 134.27 (C₉), 38.31 (C₁₅), 38.29 (C₁₃), 36.79 (C₁₇), 30.64 (C₁₆), 23.38 (C₁₈).

6-(3-Metil-3-fenilsiklobütül)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazin (K₃):

Beyaz renkli kristal, verim: % 72, M_A: 361,46 g/mol, e.n.: 118 °C. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3059-3024 aromatik (C-H); 2956-2863 alifatik (C-H); 1602 (C=N). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.15.'de verilmiştir.

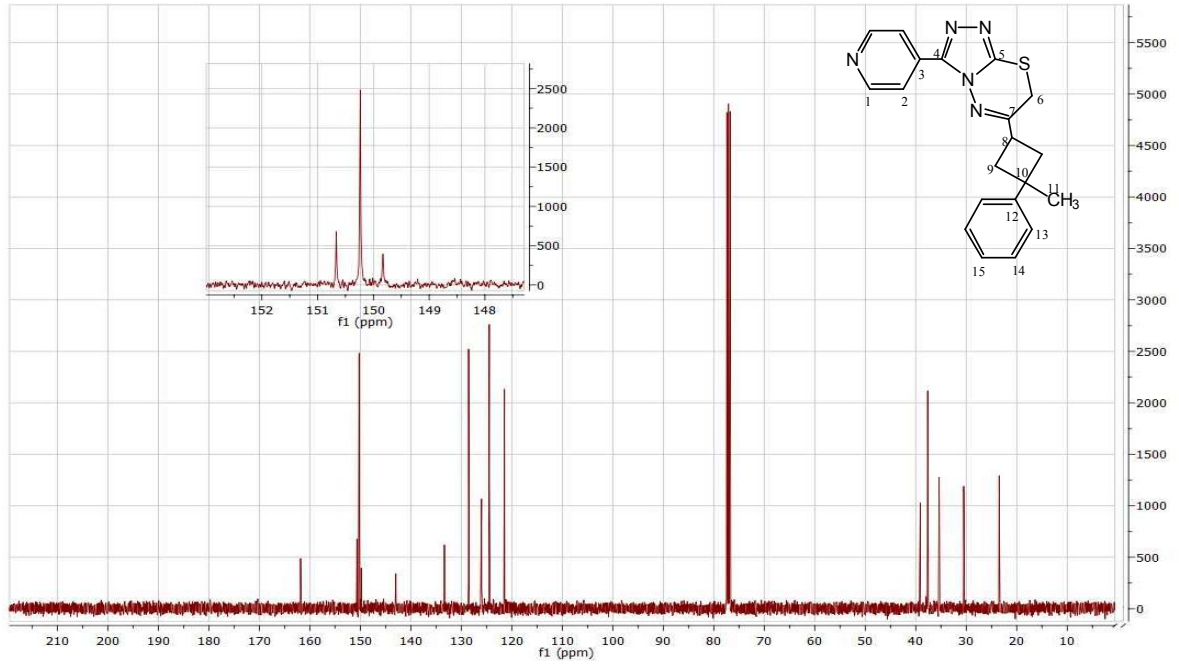


Şekil 4.15. 6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazin ile 4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu



Şekil 4.16. 6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazin bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 1.61 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.59-2.73 (d, 4H, siklobütan- CH_2), 3.15 (s, 2H, tiyadiazin- CH_2), 3.70 (p, 1H, siklobütan-CH), 7.18-8.71 (m, 9H, aromatik).

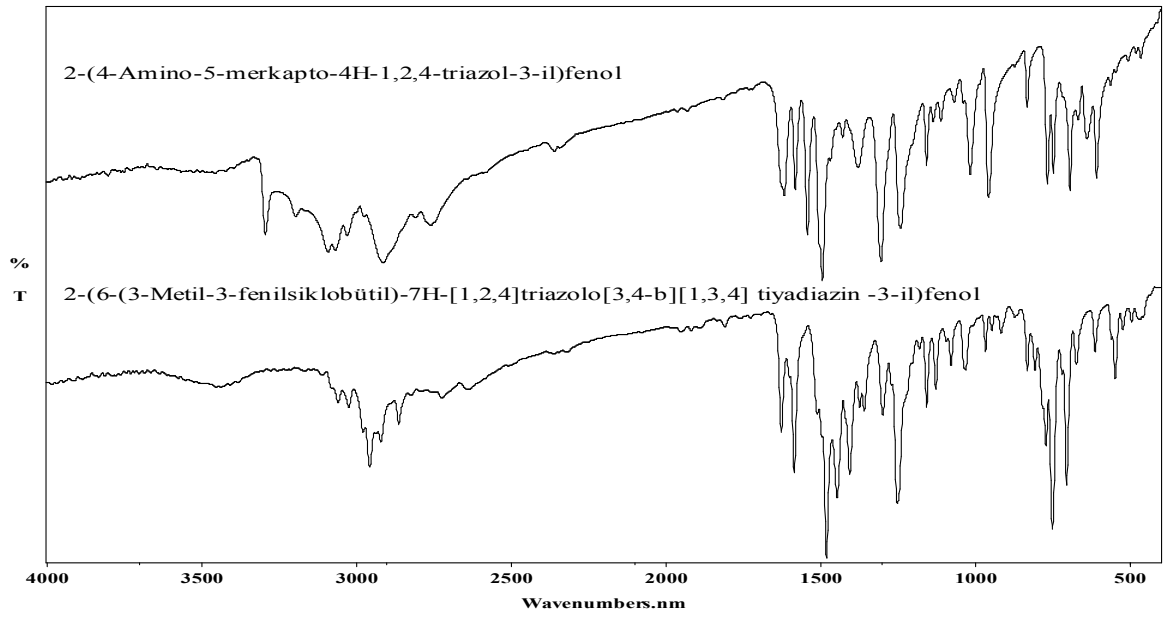


Şekil 4.17. 6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazin bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

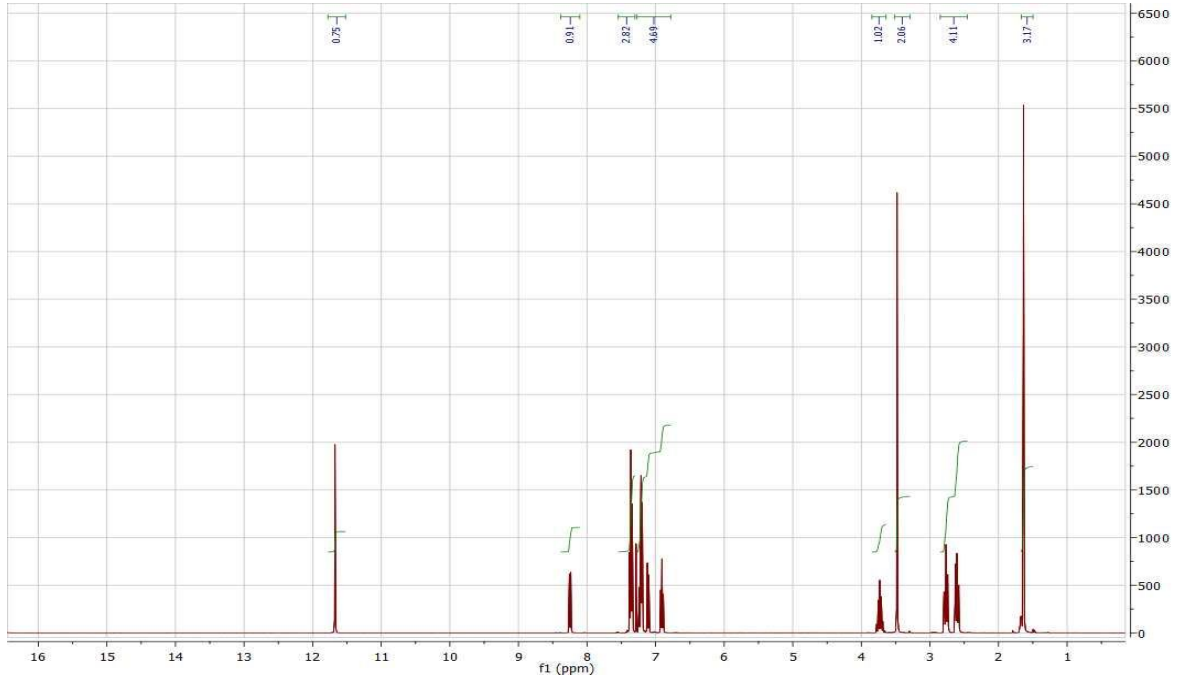
^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 161.82 (C_7), 150.66 (C_5), 150.24 (C_4), 149.83 (C_1), 142.96 (C_{12}), 133.33 (C_3), 39.10 (C_{10}), 37.63 (C_9), 35.37 (C_6), 30.50 (C_8), 23.48 (C_{11}).

2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol (K_4):

Beyaz renkli kristal, verim: % 76, M_A : 376,47 g/mol, e.n.: 175 °C. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3078-3023 aromatik (C-H); 2978-2862 alifatik (C-H); 1627, 1585 (C=N). Bileşiğe ait karşılaştırmalı IR spektrumu Şekil 4.18.'de verilmiştir.

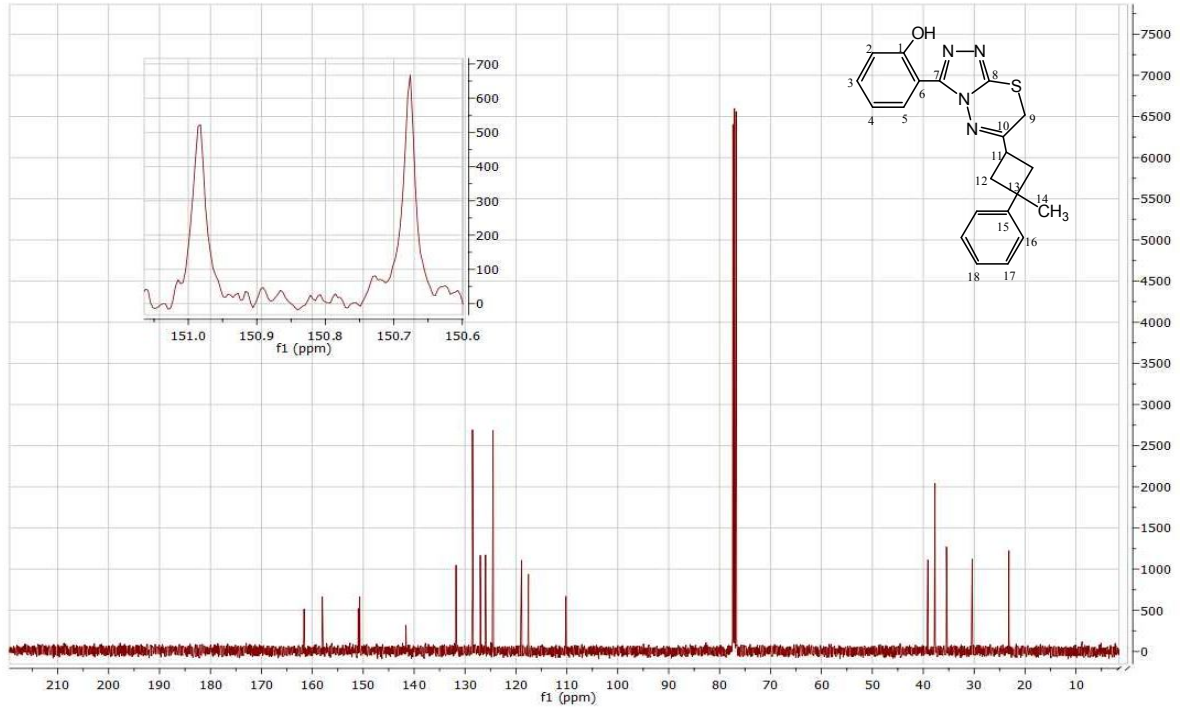


Şekil 4.18. 2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol ile 2-(4-Amino-5-merkapto-4H-1,2,4-triazol-3-il) fenol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu



Şekil 4.19. 2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 1.64 (s, 3H, -CH₃), 2.60-2.76 (d, 4H, siklobütan-CH₂), 3.48 (s, 2H, tiyadiazin-CH₂), 3.73 (p, 1H, siklobütan-CH), 6.90-8.24 (m, 9H, aromatik), 11.67 (s, 1H, -OH).



Şekil 4.20. 2-(6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il) fenol bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu

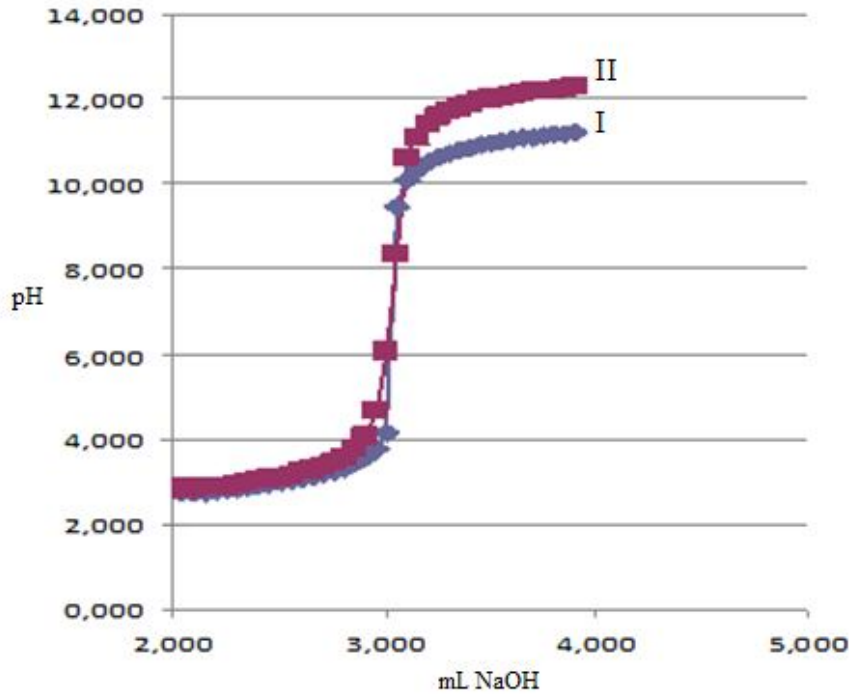
^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ , ppm): 161.60 (C_{10}), 158.03 (C_8), 150.98 (C_1), 150.67 (C_7), 141.61 (C_{15}), 131.77 (C_5), 39.09 (C_{13}), 37.68 (C_{12}), 35.43 (C_9), 30.39 (C_{11}), 23.17 (C_{14}).

4.4.1. Yeni Triazollerin Protonasyon Sabitlerinin İncelenmesi

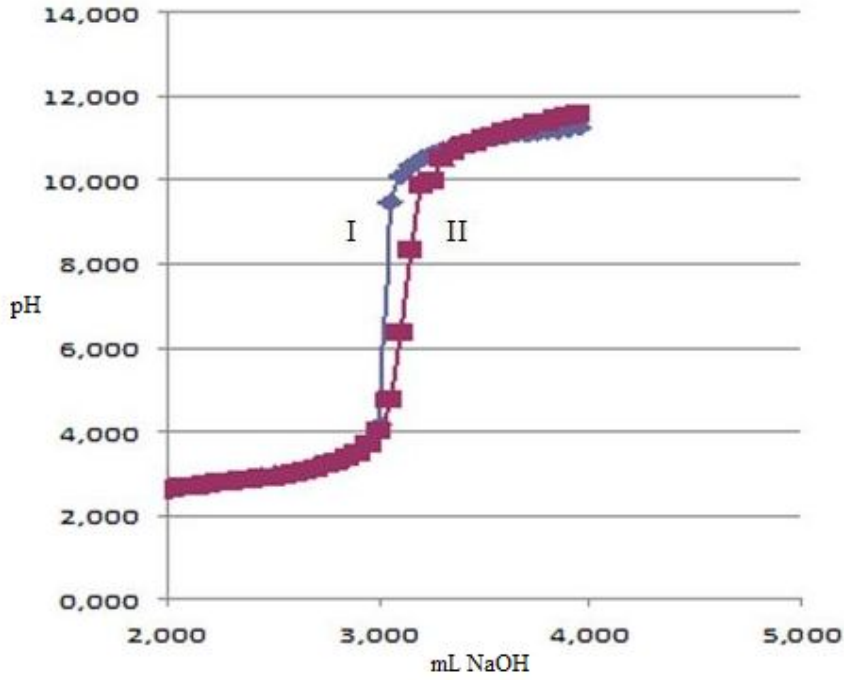
K_1 , K_2 , K_3 ve K_4 bileşiklerinin protonasyon sabitleri %60 dioksan-%40 su ortamında 25 ± 0.1 °C'ta, azot atmosferinde ve 0.1 M sodyum klorürlü ortamda potansiyometrik metotla tayin edilmiştir. Hesaplamalarda BEST bilgisayar programı kullanılmıştır. Potansiyometrik tayinlere başlanmadan önce, tayin edilecek olan sabitlerin stokiometrik protonasyon sabitleri olması istendiğinden tayinlerde kullanılan potansiyometrik titrasyon hücresi hidrojen iyonu aktivitesi yerine, hidrojen iyonu konsantrasyonunu ölçecek şekilde kalibre edilmiştir. Kalibrasyon sabitleri olan $E_{hücre}^0$ ve k değerleri kuvvetli asit-kuvvetli baz titrasyonundan elde edilen mV değerlerinin pH'a karşı grafiğe geçirilmesiyle çizilen $E_{hücre} - \log[H]$ eğrilerinden yararlanılarak bulunmuştur. Eğrilerin lineerliği en küçük kareler metodu kullanılarak değerlendirilmiş ve regresyon katsayısı r 'nin 1'e çok yakın olduğu görülmüştür. Nernst faktörü olan k değeri, 25 °C için teorik değeri olan 59.16 mV'a çok yakın bulunmuştur. Kalibrasyon sabitleri en az üç deneyin ortalaması alınarak belirlenmiş olup, her bir titrasyon serisinden önce deneyler tekrarlanarak sonuçlar kontrol edilmiştir.

Titrasyonlarda titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit çözeltisinin ayarlanmasında Gran metodu kullanılmış ve bu metotla ilgili ϕ, ϕ' fonksiyonlarının doğrusal olduğu görülmüştür. Böylece hem baz çözeltilerinin ayarlanması daha doğrulukla yapılmış ve hem de bazların karbondioksit ile kirlenip kirlenmediği kontrol edilmiştir.

Kullanılan hücrenin kalibrasyonu yapıldıktan sonra Bölüm 3.4.4.'te anlatıldığı gibi titrasyonlar yapılmış ve titrasyonlarda elde edilen mV değerlerinden Eşitlik 2.27 kullanılarak pH'lar hesaplanmıştır. Elde edilen $mL_{titrant}$ -pH veri çiftlerinin BEST bilgisayar programında değerlendirilmesiyle yeni 3-merkaptio-1,2,4-triazol türevi bileşiklerinin protonasyon sabitleri hesaplanmış ve bileşiklerin titrasyon eğrileri **Şekil 4.21.**, **Şekil 4.22.**'de görüldüğü gibi çıkarılmıştır.



Şekil 4.21. 0.1 M NaCl’lü ortamda K₁ ligandının titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan HCl çözeltisi, Eğri II, T₁:2H⁺ çözeltisi)



Şekil 4.22. 0.1 M NaCl’lü ortamda K₄ ligandının titrasyon eğrisi (Eğri I, Ortamda fazla kalan HCl çözeltisi, Eğri II, T₁:2H⁺ çözeltisi)

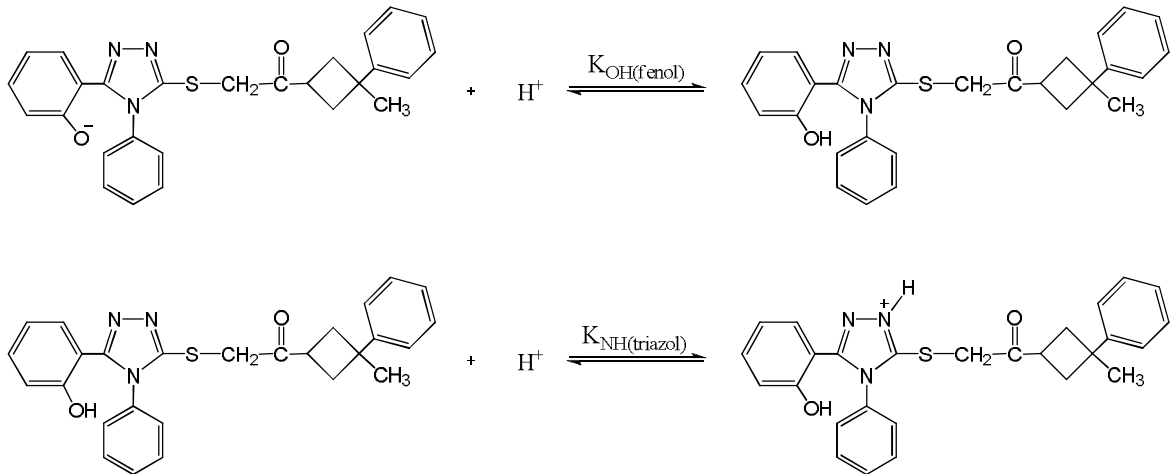
Çalışmamızda belirtilen sabitler en az üç deneyin ortalaması olup, değerlerin standart sapması %1'den küçük bulunmuştur. Tayin edilen protonasyon sabitlerinin tamamı **Tablo 4.4.**'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Yeni 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Türevlerinin %60 Dioksan-%40 Su ortamındaki protonasyon sabitleri

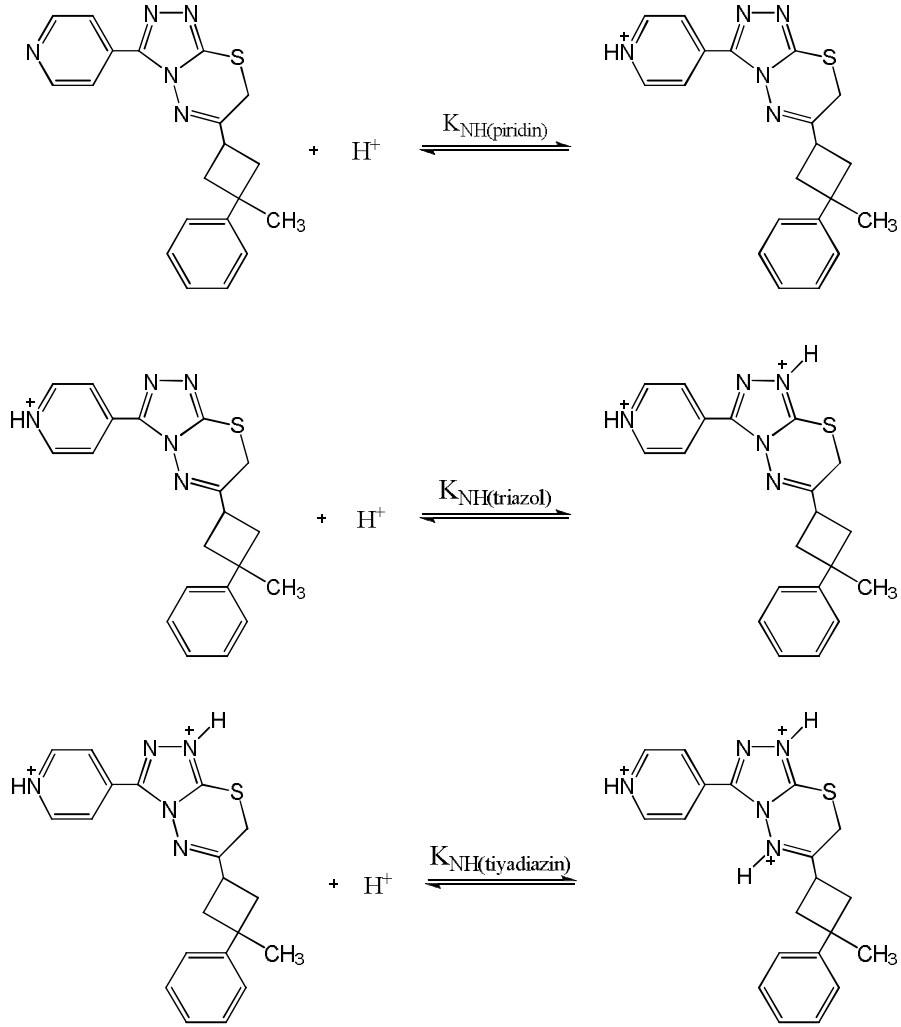
Kod	Log $K_{NH(piridin)}$	Log $K_{OH(fenol)}$	Log $K_{NH(triazol)}$	Log $K_{NH(tiyadiazin)}$	Log b^H
K₁	14.08	-	2.44	-	16.52
K₂	-	11.63	1.50	-	13.13
K₃	14.25	-	2.29	2.11	18.65
K₄	-	10.88	1.49	-	12.37

$$\sigma_{fit} \leq 0.02$$

Yeni triazol türevi bileşiklerinin titrasyonlarından elde edilen verilerin BEST bilgisayar programında değerlendirilmesi sonucu K_1 , K_2 ve K_4 bileşiklerinin iki farklı protonasyon sabitinin olduğu, K_3 bileşiği için üç farklı protonasyon sabitinin olduğu bulunmuştur. Bunlar piridin, fenol, triazol ve tiyadiazin halkalarına ait protonasyon sabitleridir. Bileşiklerimizdeki protonlanan yapılar benzer olduğundan şekillerde protonlanma dengeleri K_2 ve K_3 bileşikleri üzerinde gösterilmiştir.



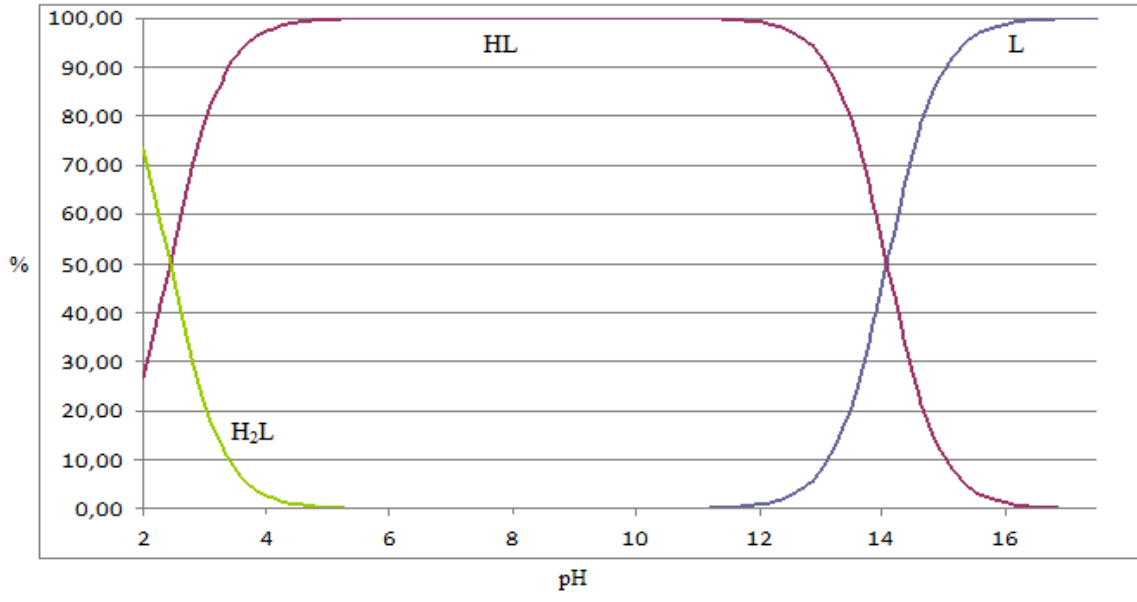
Şekil 4.23. K_2 bileşiğinin protonlanma dengeleri



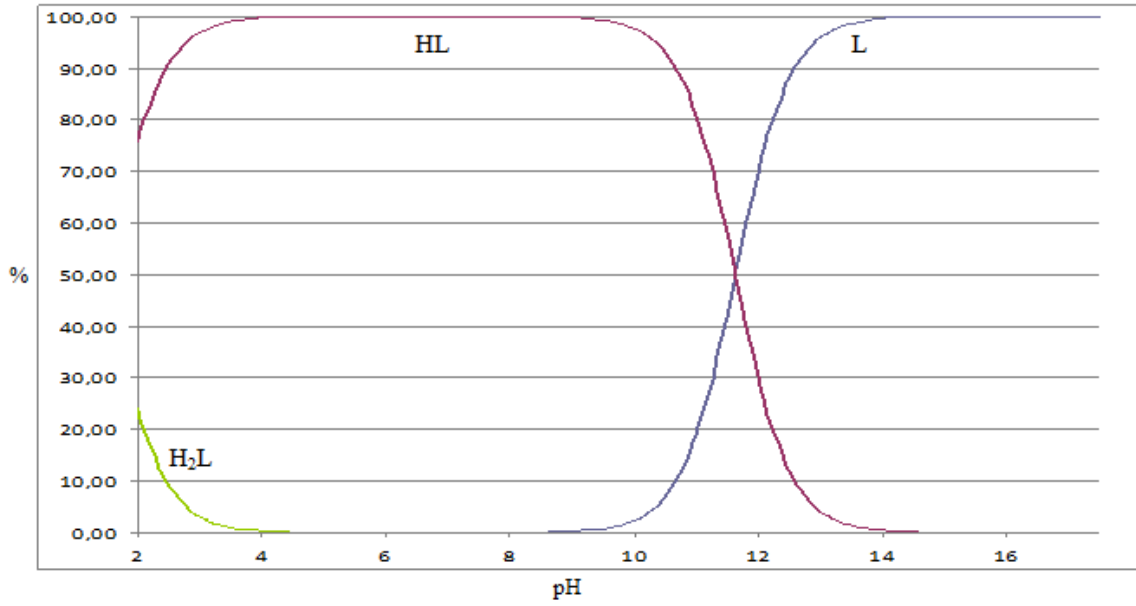
Şekil 4.24. **K₃** bileşiğinin protonlanma dengeleri

Çözelti ortamında oluşan türlerin oluşum yüzdelerinin ve bu türlerin maksimum verimle izole edilebileceği şartların belirlenebilmesi için türlerin pH ile dağılımlarının incelenmesi önemlidir. pH'm bir fonksiyonu olarak çözelti ortamında oluşan türlerin dağılımı ancak dağılım diyagramları çizilerek bulunabilir. Bu amaçla **Tablo 4.4.**'deki potansiyometrik protonasyon sabitleri SPEXY-C bilgisayar programında değerlendirilerek oluşan türlerin konsantrasyonlarının pH ile değişimini gösteren dağılım diyagramları çizilmiştir.

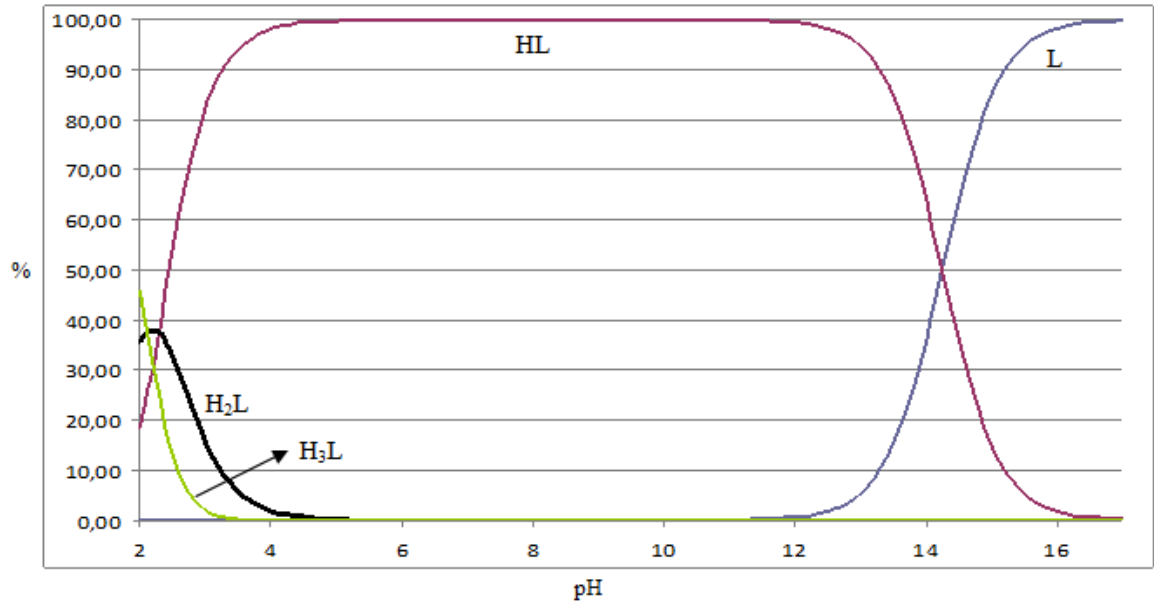
Çalışmada sentezlenen 4 adet triazol türevi bileşiklerinin, çözelti ortamında oluşan türlerinin oluşum yüzdelerini gösteren dağılım diyagramları **Şekil 4.25.**, **Şekil 4.26.**, **Şekil 4.27.** ve **Şekil 4.28.**'de gösterilmiştir.



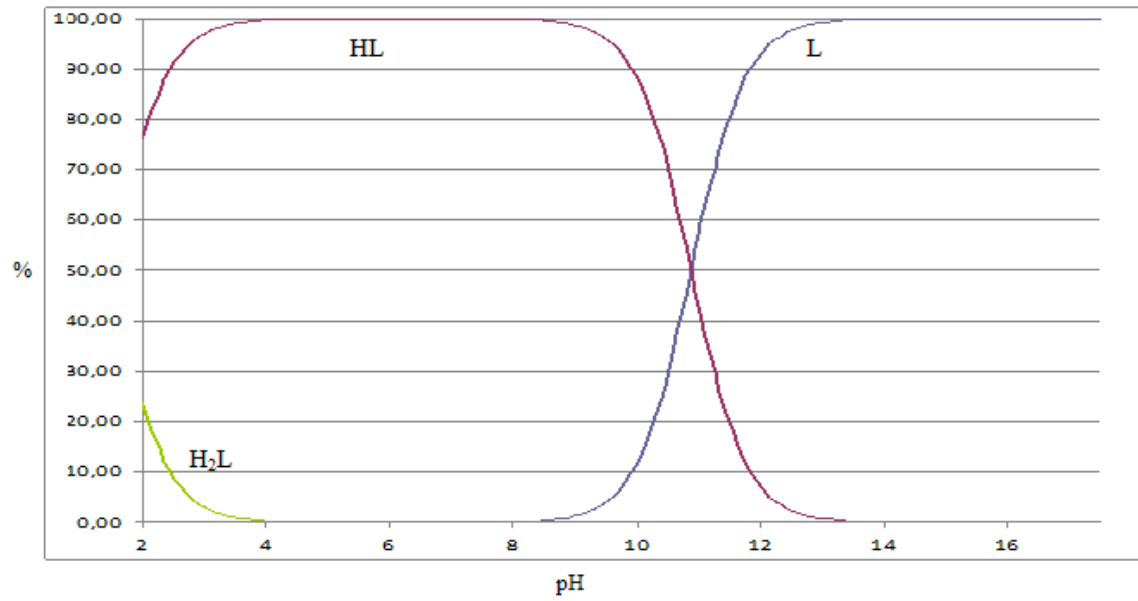
Şekil 4.25. K_1 bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, $L:2H^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı.



Şekil 4.26. K_2 bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, $L:2H^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı



Şekil 4.27. K_3 bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:3 mol oranlarında, $L:3H^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı



Şekil 4.28. K_4 bileşiğinin pH'ın fonksiyonu olarak 1:2 mol oranlarında, $L:2H^+$, içeren çözeltide oluşan türlerin % dağılımı

4.5. Karbotiyoamit Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır. 2-İzonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit ile izonikotinikhidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu **Şekil 4.1.**'de verilmiştir. Spekturum incelendiğinde izonikotinikhidrazit bileşiğine ait 3304, 3313 cm^{-1} deki NH_2 'ye ait (N-H) piklerinin kaybolduğu ve 2-izonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit bileşiğine ait 3263, 3120 cm^{-1} 'de (N-H) piklerinin ve 1255 cm^{-1} de (C=S) pikinin oluştuğu gözlenmiştir.

4.6. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarının Yapılarının Değerlendirilmesi

Burada sentezlenen bileşiklerin yapıları da birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi yine bir bileşik üzerinde yapılmıştır. Potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat ile izonikotinikhidrazit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu **Şekil 4.3.**'de verilmiştir. Spekturum incelendiğinde izonikotinikhidrazit bileşiğine ait 3304, 3113 cm^{-1} deki NH_2 'ye ait (N-H) piklerinin kaybolduğu ve potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat bileşiğine ait 3309 cm^{-1} 'da (N-H) pikinin ve 1271 cm^{-1} de (C=S) pikinin oluştuğu gözlenmiştir.

4.7. Triazol Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen triazollerden B₁ ve B₂ bileşiklerinin yapıları da birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi yine bir bileşik üzerinde yapılmıştır. 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile 2-izonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamit bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu **Şekil 4.5.**'de verilmiştir. Spekturum incelendiğinde 2-izonikotinoil-N-fenilhidrazinkarbotiyoamite ait olan 3263, 3120 cm^{-1} deki (N-H) piklerinin ve 1681 cm^{-1} deki karbonil pikinin (C=O) kaybolduğu, 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğine ait 2878, 2560 cm^{-1} 'da (S-H) pikinin, 1608, 1593 cm^{-1} de (C=N) piklerinin oluştuğu gözlenmiştir.

Sentezlenen triazollerden B₃ ve B₄ bileşiklerinin yapıları da birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır.

4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol ile potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu **Şekil 4.7.**'de verilmiştir. Spekturum incelendiğinde potasyum 2-izonikotinoilhidrazinkarboditiyoat bileşiğine ait olan 3309 cm^{-1} deki (N-H) pikinin ve 1678 cm^{-1} deki karbonil pikinin (C=O) kaybolduğu, 4-amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğine ait 3271, 3162 NH_2 'ye ait (N-H), 2560 cm^{-1} 'da (S-H), 1608, 1572 cm^{-1} de (C=N) piklerinin oluştuğu gözlenmiştir.

4.8. Yeni 3-Merkapto-1,2,4-Triazol Bileşiklerinin Yapılarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen triazollerden K₁ ve K₂ bileşiklerinin yapıları birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır.

1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon ile 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu **Şekil 4.1.**'da verilmiştir. Spekturum incelendiğinde 4-Fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğine ait 2878, 2560 (S-H), 1608, 1593 (C=N) piklerinin kaybolduğu, 1-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-2-(4-fenil-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltiyo) etanon bileşiğine ait 1700 cm^{-1} de (C=O), 2969-2914 cm^{-1} de alifatik (C-H) ve 1599 cm^{-1} de (C=N) piklerinin oluştuğu gözlenmiştir.

Bu bileşiğe ait ¹H-NMR verileri incelendiğinde, 1.64 ppm'de görülen üç protona eşdeğer singlet CH₃ piki, 2.58-2.76 ppm aralığında görülen dört protona eşdeğer siklobütan halkasına ait CH₂ pikleri, 3.48 ppm'de iki protona eşdeğer singlet kükürt ve keton karboniline komşu CH₂ piki, 3.73 ppm'de görülen bir protona eşdeğer siklobütana ait CH piki, 6.90-8.24 ppm aralığında görülen aromatik halkaya ait pikler ve bize beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

Bu bileşiğe ait ¹³C-NMR verileri incelendiğinde, ketona ait 173.10 ppm'deki pik, triazol halkasına ait 161.60 ppm, 158.04 ppm'deki pikler, siklobütana ait 39.08 ppm, 35.43 ppm, 30.38 ppm'deki pikler, metile ait 23.18 ppm'deki pik bize beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

Sentezlenen triazollerden K₃ ve K₄ bileşiklerinin yapıları birbirine benzediğinden, yapı değerlendirmesi ile ilgili yorumlar bir bileşik üzerinde yapılmıştır.

6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazin ile 4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerine ait karşılaştırmalı IR spektrumu **Şekil 4.15.**'de verilmiştir. Spekturum incelendiğinde 4-Amino-5-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiğine ait 3271, 3162 NH_2 'ye ait (N-H), 2560 cm^{-1} 'da (S-H), 1608, 1572 cm^{-1} de (C=N) piklerinin kaybolduğu, 6-(3-Metil-3-fenilsiklobütil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazin bileşiğine ait 2956-2863 cm^{-1} de alifatik (C-H) ve 1599 cm^{-1} de (C=N) piklerinin oluştuğu gözlenmiştir.

Bu bileşiğe ait ^1H -NMR verileri incelendiğinde, 1.61 ppm'de görülen üç protona eşdeğer singlet CH_3 piki, 2.59-2.73 ppm aralığında görülen dört protona eşdeğer siklobütan halkasına ait CH_2 pikleri, 3.15 ppm'de iki protona eşdeğer singlet tiyadiazin halkasına ait CH_2 piki, 3.70 ppm'de görülen bir protona eşdeğer siklobütana ait CH piki, 7.18-8.71 ppm aralığında görülen dokuz protona eşdeğer aromatik halkaya ait pikler ve bize beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir.

Bu bileşiğe ait ^{13}C -NMR verileri incelendiğinde, tiyadiazin halkasına ait 161.82 ppm, 35.37 ppm'deki pikler, triazol halkasına ait 150.66 ppm, 150.24 ppm'deki pikler, siklobütana ait 39.10 ppm, 37.63 ppm, 30.50 ppm'deki pikler, metile ait 23.48 ppm'deki pik bize beklenen bileşiğin oluştuğunu göstermektedir. Her bileşiğe ait spektrum verileri ilgili bileşiğin altında verilmiştir.

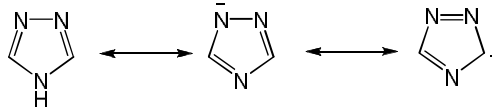
4.9. Yeni Triazollerin Protonasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi

Bileşikler deneysel kısımda anlatıldığı şekilde titrasyonu yapılmış, titrasyonlarından elde edilen veriler BEST bilgisayar programlarında değerlendirilerek protonasyon sabitleri hesaplanmıştır. Elde edilen veriler ışığında K_1 , K_2 ve K_4 bileşiklerinin iki farklı protonasyon sabitinin olduğu, K_3 bileşiği için üç farklı protonasyon sabitinin olduğu bulunmuştur.

Titrasyonlarda, bileşiklerin basamaklı olarak gerçekleşen protonasyon dengelerinde ilk protonlanmanın öncelikle hangi protonasyon bölgesinde gerçekleştiğinin bilinmesi çok önemlidir. Bundan dolayı ilk protonlanmanın hangi atom üzerinden gerçekleştiğini belirlemek için şunlar söylenebilir. Moleküler türlerin düşük dielektrik sabitli çözücü ortamlarında, iyonik türlerin ise yüksek dielektrik sabitli çözücü ortamlarında kararlı olması yani daha iyi solvatize olması beklenir. Suyun 25 °C'taki dielektrik sabiti 80.4,

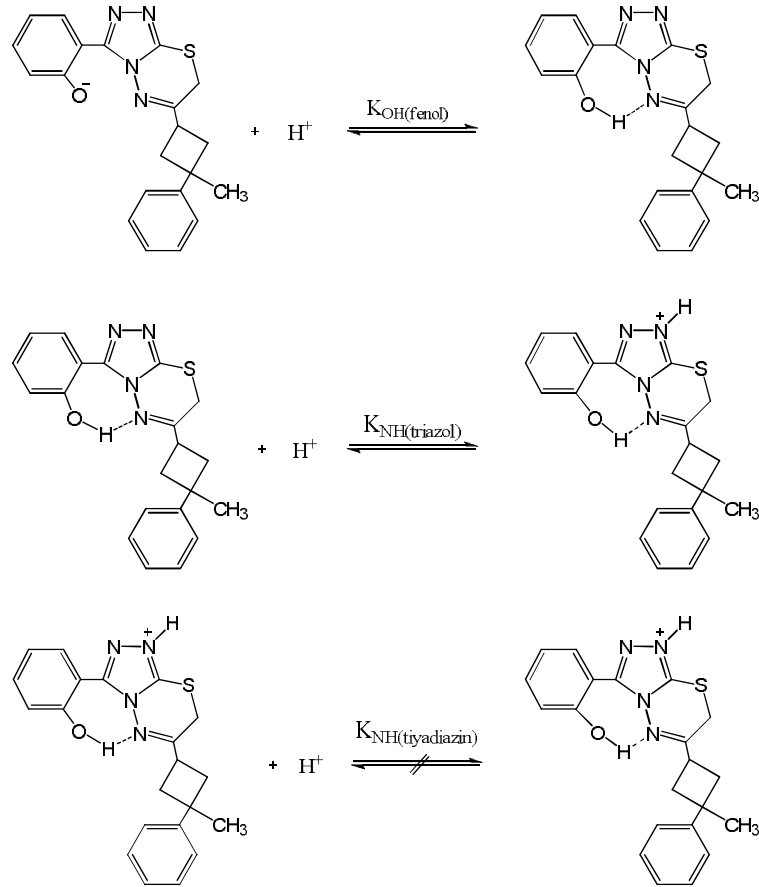
dioksanınki ise 2.01'dir. Dolayısıyla dioksan yüzdesi arttıkça ortamın dielektrik sabiti de azalmaktadır. Çalıştığımız ortam %60 dioksan-%40 su ortamı olduğu için dielektrik sabiti ve polaritesi düşüktür.

Triazol bileşiklerinin birinci protonasyon sabiti; K_1 ve K_3 bileşikleri için piridin halkasındaki azot atomu iken K_2 ve K_4 bileşikleri için ise fenol halkasındaki oksijen atomuna ait değerlerdir. İkinci protonasyon sabiti; K_1 , K_2 , K_3 ve K_4 bileşikleri için triazol halkasındaki azot atomuna ait değerlerdir. Çünkü azot atomu kükürt atomuna göre daha güçlü bir bazdır. Dolayısıyla ortama ilave edilen proton, bileşiklerimizde ikinci olarak triazollerdeki azot atomuna bağlanmayı tercih eder. Şekil 4.29.'daki 1,2,4-triazol halkasının protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri incelenirse, negatif yükün azot atomu üzerinde dolaştığı ve bu da bize yapının azot atomu üzerinden protonlanacağını gösterebilir.



Şekil 4.29. Triazol bileşiğinin protonlanmamış halinin rezonans sınır formülleri

Üçüncü protonasyon sabiti; K_3 bileşiği için tiyadiazin halkasındaki azot atomuna ait değerdir. Fakat K_3 bileşiği ile benzer yapıda olan K_4 bileşiği için iki farklı protonasyon sabiti bulunmuştur. Elimizdeki verilerden hareketle K_4 bileşiği için 10.88 fenol'a, 1.49 ise triazole ait değerler olduğunu diğer bileşiklere ait veriler ışığında söyleyebiliriz. Bunun anlamı bileşiğimize ait tiyadiazin halkasındaki azot atomunun protonlanması beklenirken protonlanmadığıdır. Bu durumu *Hidrojen Bağı* ile açıklamak mümkündür. Çünkü fenol'a ait hidroksi grubundaki zayıf asidik özellik gösteren hidrojen atomunun tiyadiazindeki azometin azotuyla hidrojen bağı yapabileceğinden K_4 bileşiğindeki tiyadiazin halkasının protonlanacağını söyleyemeyiz. K_4 bileşiğine ait protonlanma dengeleri ve tiyadiazindeki azometin azotunun fenol'le yapmış olduğu hidrojen bağı Şekil 4.30.'da verilmiştir.



Şekil 4.30. K₄ bileşiğinin protonlanma dengeleri ve molekül içi Hidrojen Bağı

3-Merkapto-1,2,4-triazol halkasındaki kükürt atomunun protonlanmamasını şu şekilde açıklayabiliriz. Heteroatomlar protonlanmaya meyilli atomlar olduğundan, buradaki kükürt atomunun da protonlanmasını bekleriz. Fakat kükürt atomu hacimli bir atom olduğundan, üzerindeki bağ yapmamış elektronların bazik etkileri az hacimli olan atomlara göre çok azdır ve bundan dolayı kükürt atomu zayıf bir baz fakat güçlü bir nükleofilik özellik gösterir. Kükürt atomunun protonasyonu hesaplanan diğer heteroatomlara göre zor olduğundan, Log K değeri çok düşüktür. BEST programının yazılımına göre ise düşük Log K değerlerinin tekrarlanabilirliği azalırken, gerçek değere olan hata oranının da artmaya başladığını gösterir.

KAYNAKLAR

- [1]. Bladin, J.A., *Ber.*, **18**, 1544 (1885).
- [2]. Andreocci, A., *Ber.*, **22**, 737 (1889).
- [3]. Bayrak, H., Demirbaş, A., Karaoğlu, S.A., Demirbaş, N., “Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities”, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1057-1066 (2009).
- [4]. Demirbaş, N., Demirbaş, A., Karaoğlu, S.A., Çelik E., “Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines”, *Arkivoc (i)*, 75-91, (2005).
- [5]. Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D.G., Buzarovska, A., “Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles”, *Molecules*, **6(10)**, 815-824 (2001).
- [6]. Schenone, S., Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Rossi, F., Falcone, G., “Synthesis and anti-inflammatory activity of esters derived from 5-aryl-1,2-dihydro-2-(2-hydroxyethyl)-3H-1,2,4-triazole-3-thiones”, *Farmaco*, **53**, 590-593 (1998).
- [7]. Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T., Altınok, G., “Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazol-3-thiones”, *Il Farmaco*, **57 (2)**, 101-107 (2002).
- [8]. Duran, A., Doğan, H.N., Rollas, S., “Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-Dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones”, *Il Farmaco*, **57(7)**, 559-564 (2002).
- [9]. Kritsanida, M., Mouroutsou, A., Marakos, P., Pouli, N., Papakostantinou-Garoufalias, S., Pannecouque, C., “Synthesis and antiviral activity evaluation of some new 6-substituted 3-(1-adamantyl)-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles”, *Il Farmaco*, **57**, 253-257 (2002).
- [10]. Küçükgül, İ., Tatar, E., Küçükgül, Ş.G., Rollas, S., Clercq, E.D., “Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as anti-HIV and antituberculosis agents”, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 381-392 (2008).

- [11]. Kumar, H., Javed, S.A., Khan, S.A., Amir, M., "1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties", *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 2688-2698 (2008).
- [12]. Yılmaz, İ., Doktora Tezi, *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* (2002).
- [13]. Martell, A.E., Motekaitis, R.J., "The Determination and Use of Stability Constants", **VCH** (1988).
- [14]. Temple, C., John, A.M., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Triazoles 1,2,4", *John Wiley and Sons Inc.*, **37**, New York (1981).
- [15]. Chande, M.S., Karnik B.M., Inamdar, A.N., Ganguly, N., "Design, synthesis and biological screening of new s-triazolothiadiazine derivatives", *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 220-222 (1990).
- [16]. Freund, M., "Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und seiner Homologen", *Ber.*, **29**, 2483-2490 (1896).
- [17]. Kubota, S., Uda, M., "1,2,4-Triazoles II: The tautomerism of 3- α -pyridyl-1,2,4-triazoline-5-thione and its methyl derivatives", *Chem. Pharm. Bull.*, **20(10)**, 2096-2101 (1972).
- [18]. Kubota, S., Uda, M., "1,2,4-Triazoles III: The tautomerism of 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-one, 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-thione and their N-methyl derivatives", *Chem. Pharm. Bull.*, **21(6)**, 1342-1350 (1973).
- [19]. Kubota, S., Uda, M., "1,2,4-Triazoles IV: The tautomerism of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles", *Chem. Pharm. Bull.*, **23(5)**, 955-966 (1975).
- [20]. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Karaoğlu, S.A., "Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities", *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 2896-2903 (2009).
- [21]. Prasanta, S., Rajesh, S., Priyabrata, P., "Synthesis and evaluation of 4-amino-5-phenyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiol derivatives as antimicrobial agents", *Med. Chem. Res.*, **19**, 127-135 (2010).
- [22]. Potts, K.T., "1,2,4-Triazoles. Part I, A synthesis of 3,4-disubstituted 1,2,4-triazoles", *J. Chem. Soc.*, **76**, 3461-3464 (1954).
- [23]. Padmavathi, V., Sudhakar, R.G., Padmaja, A., Kondaiah, P., Ali-Shazia, "Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles", *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 2106-2112 (2009).
- [24]. Potts, K.T., "The Chemistry of 1,2,4-Triazoles", *Chem. Rev.*, **61(2)**, 87-127 (1961).

- [25]. Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., "Organik Kimya", *Güneş Kitabevi*, Çev. Edt. Tahsin Uyar, Ankara (1992).
- [26]. İkizler, A., "Heterohalkalı Bileşikler", *K.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No:38*, 236-241, Trabzon (1996).
- [27]. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Karaoğlu, S.A., "Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities", *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4362-4366 (2009).
- [28]. Abdel-Rahman, F., Erik, D.C., Hussein E.K., "Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepines", *Arkivoc (x)*, 137-151 (2006).
- [29]. Chen, Q., Liu, F., Xu, F., Yang, C., "Synthesis of new heterocyclic compounds having 1,2,3-triazole and isoxazole rings in a single molecule", *J. Het. Chem.*, **45**(1), 77-83 (2008).
- [30]. Quraishi, M.A., Sharma, H.K., "Inhibition of mild steel corrosion in formic and acetic acid solutions", *Indian J. Chem. Tech.*, **11**(3), 331-336 (2004).
- [31]. El-Barbary, A.A., Abou-El-Ezz, A.Z., Abdel-Kader, A.A., El-Daly, M., Nielsen, C., "Synthesis of some new 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anti-HIV and anti-HBV", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **179**, 1497-1508 (2004).
- [32]. Collin, X., Sauleau, A., Coulon, J., "1,2,4-Triazolo mercapto and aminonitriles as potent antifungal agents", *Bio. Med. Chem. Let.*, **13**, 2601-2605 (2003).
- [33]. Nasser, S.A.M.K., "Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21-28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxazathia crown compounds with potential antimicrobial activity", *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 5265-5277 (2010).
- [34]. Kumar, G.V.S., Prasad, Y.R., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M., "Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents", *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 5120-5129 (2010).
- [35]. El-Masry, A.H., Fahmy, H.H., Ali, A.S.H., "Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives", *Molecules*, **5**(12), 1429-1438 (2000).

- [36]. El-Sharief, A.M.Sh., Ghorab, M.M., El-Gaby, M.S.A., Mohamed, Sh.I., Ammar, Y.A., "Amino acids in the syntheses of heterocyclic systems: syntheses and radiostability of novel biologically active triazoles containing the sulfonamide moiety", *Heteroatom Chemistry*, **13**(4), 316-323 (2002).
- [37]. Sauleau, A., Sauleau, J., "Selective alkylation of aminomercapto-1,2,4-triazoles: synthesis of aminonitriles and mercaptonitriles", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **167**, 219-237 (2000).
- [38]. Karegoudar, P., Prasad, D.J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B., Holla, B.S., "Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b]thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety", *Eur. J. Med. Chem.*, **43**(4), 808-815 (2008).
- [39]. Holla, B.S., Sarojini, B.K., Rao, B.S., Akberali, P.M., Kumari, N.S., Shetty, V., "Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies-Part I", *Il Farmaco*, **56**, 565-570 (2001).
- [40]. Vainilavicius, P., Smicius, R., Jakubkiene, V., Tumkevicius, S., "Synthesis of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its reactions with polyfunctional electrophiles", *Monatshefte für Chemie*, **132**, 825-831 (2001).
- [41]. Gogoi, P.C., Katoky, J.S., "Bridgehead nitrogen heterocycles, Part II: Synthesis of some fused heterocyclic systems from 4-amino-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-mercapto-1,2,4-triazoles", *Heterocycles*, **31**(12), 2147-2152 (1990).
- [42]. Dandia, A., Rani, B., Saha, M., Gupta, I.J., "Microwave induced synthesis of 2-substituted phenyl-3-(3-alkyl/aryl-5,6-dihydro-s-triazolo)[2,4-b][1,3,4]-thiadiazol-6-yl indoles and 2-phenyl-3-[2-substituted benzothiazole] derivatives and their fungicidal activity", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements*, **130**, 217-227 (1997).
- [43]. Ammar, Y.A., Ghorab, M.M., El-Sharief, A.M.Sh., Mohamed, Sh.I., "Naproxen in heterocyclic chemistry: novel syntheses of triazoles, triazolothiadiazines, triazolothiadiazoles, and triazolothiadiazepine bearing an asymmetric carbon atom and radiostability of the biologically active compounds", *Heteroatom Chemistry*, **13**(3), 199-206 (2002).

- [44]. Heravi, M.M., Rahimizadeh, M., Seyf, M., Davoodnia, A., Ghassemzadeh, M., "Bicyclic compounds derived from 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles: facile routes to 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements*, **167**, 211-217 (2000).
- [45]. Omprakash, G., Anjaneyulu, Y., Subramanian, N.S., Ramadevi, M., Gupta, V.R.M., Vijayalakshmi, G., "Synthesis, characterization and anti-microbial screening of novel heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom", *Res. J. Pharm. Bio. Chem. Sci.*, **2**, 410-418 (2010).
- [46]. Labanauskas, L., Bucinskaite, V., Bucyte, D., Brukstus, A., "Synthesis of a novel heterocyclic system: 7-Methyl-3-(methylthio)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazine", *Chem. Het. Comp. (Translation of Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii)*, **40(1)**, 125-126 (2004).
- [47]. Sheehan, D.J., Hitchcock, C.A., Sibley, C.M., "Current and emerging azole antifungal agents", *Clin. Microbio. Rev.*, **12**, 40-79 (1999).
- [48]. Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., Ertan, M., "Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity", *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 1808-1814 (2007).
- [49]. Holla, B.S., Rao, B.S., Sarojini, B.K., Akberali, P.M., Kumari, N.S., "Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents", *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 657-663 (2006).
- [50]. Ye, X.X., Chen, Z.F., Zhang, A.J., Zhang, L.X., "Synthesis and biological evaluation of some novel Schiff's bases from 1,2,4-triazole", *Molecules*, **12(6)**, 1202-1209 (2007).
- [51]. Jin, J.Y., Zhang, L.X., Zhang, A.J., Lei, X.X., Zhu, J.H., "Synthesis and biological activity of some novel derivatives of 4-amino-3-(Dgalactopentitol-1-yl)-5-mercapto-1,2,4-triazole", *Molecules*, **12(8)**, 1596-1605 (2007).
- [52]. Yatmirski, K.B., Vasil'ev, V.P., "Stability constants of complex compound consultants", *Bureau, New York* (1960).
- [53]. Islip, P.J., Closier, M.D., Neville, M.C., "Antiparasitic 5-nitrothiazoles and 5-nitro-4-thiazolines", *J. Med. Chem.*, **17**, 207-209 (1974).

- [54]. Rosotti, F.S.C., Rosotti, H., “Determination of stability constants”, *McGraw Hill Book Company Inc.*, New York (1961).
- [55]. Doğan, A., Doktora Tezi, *G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü* (2000).
- [56]. Gran, G., “Determination of the equivalence point in potentiometric titrations Part II”, *Analyst*, **77**, 661-671 (1952).
- [57]. Rosotti, F.S.C., Rosotti, H., “Potentiometric titrations using Gran plots: A textbook omission”, *J. Chem. Education*, **42**, 375-378 (1965).
- [58]. Serjeant, E.P., “Potentiometry and potentiometric titrations”, *New York*, (1984).
- [59]. Sillen, L.G., “Some graphical methods for determining equilibrium constants II: On curve-fitting methods for two-variable data”, *Acta Chem. Scand.*, **186**, No:10 (1956.)
- [60]. Irving, H.M., Rossotti, H.S., “Methods for computing successive constants from experimental formation curves”, *J. Chem. Soc.*, 3397–3405 (1953).
- [61]. Drysen, D., Sillen, L.G., “Studies on the extraction of metal complex. V. Two-parameter equations for a complex formation system and their application to the two-phase distribution of metal complexes”, *Acta Chem. Scand.*, **7**, 663 (1953).
- [62]. Rosotti, F.S.C., Rosotti, H., Sillen, L.G., “Some graphical methods of determining equilibrium constants III: A projection strip method for two parameter system”, *Acta Chem. Scand.*, **10**, 203-214 (1956).
- [63]. Büyük, P., Yüksek Lisans Tezi, *G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü* (1997).
- [64]. Leggett, D.J., “Computational methods for the determination of formation constants”, *Plenum Press*, New York and London (1985).
- [65]. Demirelli, H., Doktora Tezi, *G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü* (2002).
- [66]. Motekaitis, R.J., Martell, A.E., “A novel algorithm for the computation of successive protonation constants”, *Can. J. Chem.*, **60**, 168-173 (1982).
- [67]. Motekaitis, R.J., Martell, A.E., “Best-A new program for rigorous calculation of equilibrium parameters of complex multicomponent systems”, *Can. J. Chem.*, **60**, 2403-2409 (1982).
- [68]. Gans, P., Sabatini, A., Vacca, A., “Superquad: An improved general program for computation of formation constants from potentiometric data”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1195-1200 (1985).

- [69]. De Castro, B., Lima, J.L.F.C., Reis, S., “Potentiometric determination of formation constants of copper(II)/bile acid/peptide in aqueous solution”, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 465-470 (1995).
- [70]. Gökçe, G., Yüksek Lisans Tezi, *A.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü* (1997).
- [71]. İslamoglu, F., Aksu, İ., Kahveci, B., Bekircan, O., “Determination of Protonation constants of some 3-alkyl(aryl)-4-(p-t-butyl(benzyl/benzyliden)amino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-one derivatives in ethanol-water mixtures”, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, **24(2)**, 185-192 (2010).
- [72]. Perrin, D.D., Armarego, W.L.F., “Purification of laboratory chemicals”, *Pergamon Press*, **148** (1966).
- [73]. Rossotti, H., “The study of ionic equilibria”, *Longman, London and New York*, (1978).

ÖZGEÇMİŞ

Kıvanç ATEŞ 1986 yılında Elazığ'da doğdu. İlk öğrenimini Elazığ'da tamamladı. 2002 yılında Elazığ Mehmet Akif Ersoy lisesinden mezun oldu. 2005 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde lisans öğrenimine başladı. 2009 yılında lisans programından mezun oldu ve aynı yıl Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü, Analitik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladı.