

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 4-(ARİL/ALKİL)-5-(2-TİYENİL)-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON İÇEREN MANNİCH BAZLARININ HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdurrazak SÖYLEMEZ

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Organik Kimya

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Metin KOPARIR

OCAK—2013

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 4-(ARİL/ALKİL)-5-(2-TİYENİL-2,4-DİHİDRO-3H-1,2,4-TRİAZOL-3-TİYON
İÇEREN MANNİCH BAZLARININ HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Abdurrazak SÖYLEMEZ

(092117108)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 26 Aralık 2012

Tezin Savunulduğu Tarih : 11 OCAK 2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Metin KOPARIR (F.Ü)

Diğer Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Ahmet CANSIZ (F.Ü)

Prof. Dr. Niyazi BULUT (F.Ü)

OCAK—2013

ÖNSÖZ

Mannich bazları biyolojik potansiyeli olan bileşiklerdir. Antitürebekiler, anti-enfalamatuar, antimalaryal, antikanser ve analjezik ilaçlarda olduğu bilinmektedir. Bazı mannich bazları invitro koşullarda kolon kanserine karşı aktivite gösterirler. Ayrıca 1,2,4-triazol halkası içeren çoğu bileşiğinde; uyarıcı, yatıştırıcı, rahatlatıcı, antimikrobiyal gibi biyolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu özelliklerinden dolayı Mannich bazları ve 1,2,4-triazoller farmasötik kimyada geniş bir uygulama alanı kazanmaya başlamıştır. Gerek triazoller gerekse mannich bazlarının biyolojik aktif bileşikler olması, 1,2,4-triazoller üzerinden mannich bazları sentezlenmesi fikrini ortaya atmıştır. Yapacağımız bu çalışmada 1,2,4-triazollerden yola çıkarak bir dizi mannich bazı sentezleyip bilime sunmak ve literatüre kazandırmak amacındayız.

Bu çalışmanın, seçiminde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana her konuda yardımcı olan, çalışmalarım süresince benden her türlü anlayış ve ilgiyi esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilim adamı sıfatı ve kişiliğiyle her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Metin KOPARIR' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince ilgi ve desteğini gördüğüm saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet CANSIZ, Doç. Dr. Mustafa KARATEPE, Dr. Pelin KOPARIR ve tez çalışmamda emeği geçen, dostluklarını esirgemeyen kıymetli arkadaşlarım Cahit ÖREK ve M. Fatih CANSIZ' a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans çalışmama FF.11.38 nolu proje ile mali destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine ayrıca teşekkür ederim.

Beni büyük fedakârlıklara katlanarak bugünlere getiren, her türlü kararımın dolayı destek veren ve yanımda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Abdurrazak SÖYLEMEZ

Ocak—2013

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

SAYFA NO

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	vi
SUMMARY.	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLoların DİZİNİ.....	xii
SEMBOLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. 1,2,4-triazoller	1
1.1.1. 1,2,4-triazoller ve özellikleri	1
1.1.2. 1,2,4-Triazol-3-tiyonların Elde Edilişleri	3
1.1.2.1.Tiyosemikarbazit ve türevlerinden	3
1.1.2.2.Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından	5
1.1.2.3. Diğer Yöntemler	6
1.2. Mannich Bazları	9
1.2.1. Mannich Bazlarının ve Reaksiyonlarının Önemi	11
1.2.1.1.Mannich Bazlarının Önemi	11
1.2.1.2.Mannich Reaksiyonlarının Önemi.....	12
2. MATERYAL VE METOT.....	14
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	14
2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	14
2.2.1. Reaktifler	14
2.2.2. Çözücüler.....	15
2.3. DeneySEL Kısım	15
2.3.1.4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (1a)	15
2.3.2. 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (1b).....	16
2.3.3.4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (1c)	16
2.3.4. 4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2a).....	17
2.3.5. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2-({4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2b).....	18

2.3.6. 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2c)	18
2.3.7. 2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2d)	19
2.3.8. 4-etil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 'un Sentezi (2e)	20
2.3.9. 2-(morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2f).....	20
2.3.10. 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2g)	21
2.3.11. 2-[(dipropilamin)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2h)	22
2.3.12. 4-allil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2i).....	22
2.3.13. 4-allil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' unSentezi (2j)	23
2.3.14. 4-allil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2k)	24
3. BULGULAR	25
3.1. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu(1a) 25	
3.2.4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu(1b)27	
3.3. 4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (1c)29	
3.4. 4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu(2a)	32
3.5. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2-({4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il} metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2b).....	35
3.6. 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu(2c)	38
3.7. 2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 'unKarakterizasyonu (2d)	41
3.8. 4-etil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 'un Karakterizasyonu (2e)	44

3.9. 2-(morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2f)	47
3.10. 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu(2g).....	50
3.11.2-[(dipropilamin)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu(2h).....	53
3.12. 4-allil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2i).....	56
3.13.4-allil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' unKarakterizasyonu (2j)	59
3.14. 4-allil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2k).....	62
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	66
4.1. Sentezlenen 1,2,4-triazoller' in Analizi.....	66
4.1.1. FT-IR Analizi	68
4.1.2. NMR Analizi	68
4.2. Sentezlenen Mannich Bazlarının Analizi	69
4.2.1. FT-IR Analizi	70
4.2.2. NMR Analizi	71
KAYNAKLAR.....	78
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

İki aşamada gerçekleştirilen bu çalışmanın ilk aşamasında etil, fenil ve allil süstitüe olmak üzere üç adet 1,2,4-triazol sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. İkinci aşamada, sentezlenmiş olan süstitüe 1,2,4-triazoller; formaldehit ve sekonder amin türevleri ile etkileştirilerek onbir adet Mannich bazı elde edilmiştir. Elde edilen yapılar ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve FT-IR teknikleriyle aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4- triazoller, Mannich bazları, sekonder aminler

SUMMARY

Preparation and characterization of some Mannich base, Containing 4-(aryl/alkyl)-5-thien-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione

In the first stage of this work which was planned in two stages, three 1,2,4-triazole compounds were synthesized by using 2-thiophenecarboxylic acid hydrazide and three isothiocyanate. In the second stage of this study eleven Mannich bases were synthesized by using formaldehyde and secondary amine with 1,2,4-triazole. The structures of all the synthesized compounds were characterized by using ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, and FT-IR spectroscopy techniques.

Keywords: 1,2,4-triazoles, Mannich bases, secondary amines.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Urazolün elde reaksiyonu	2
Şekil 1.2. İlk senteztezenen 1,2,4-triazol-3-tiyon	3
Şekil 1.3. 4-amino-5-alkil-1,2,4-triazol-3-tiyon	5
Şekil 1.4. metil[(4-amino-5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat türevleri	5
Şekil 1.5. 4-amino-5-alkil-3-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	6
Şekil 1.6. 3,5-difenil-1,2,4-triazolün sentezi	6
Şekil 1.7. 3,4,5-trialkil-1,2,4-triazol'ün elde reaksiyonu	7
Şekil 1.8. 1,3-difenil-5-n-propil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol'ün elde reaksiyonu	7
Şekil 1.9. Amidhidrazonlardan 1,2,4-triazol elde reaksiyonu	8
Şekil 1.10. Açılhidrazinler ile amitlerden 1,2,4-triazollerin elde reaksiyonu	8
Şekil 1.11. Pellizzari reaksiyonu ile 1,2,4-triazollerin eldesi	8
Şekil 1.12. İminyum oluşum mekanizması	9
Şekil 1.13. Mannich Bazının oluşum mekanizması	10
Şekil 1.14. Tropinon Sentezi	13
Şekil 1.15. Lupinin Biyosentez reaksiyonu	13
Şekil 2.1. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un(1a) oluşum reaksiyonu	15
Şekil 2.2. 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un (1b) oluşum reaksiyonu	16
Şekil 2.3. 4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un (1c) oluşum reaksiyonu	17
Şekil 2.4. 4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un (2a) oluşum reaksiyonu	17
Şekil 2.5. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2-({4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il}metil)-2,4-di hidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un (2b) oluşum reaksiyonu	18
Şekil 2.6. 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol- 3-tiyon' un (2c) oluşum reaksiyonu	19
Şekil 2.7. 2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol- 3-tiyon' un (2d) oluşum reaksiyonu	19

Şekil 2.8. 4-etil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2e) oluşum reaksiyonu	20
Şekil 2.9. 2-(morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon'un (2f) oluşum reaksiyonu	21
Şekil 2.10. 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2g) oluşum reaksiyonu.....	21
Şekil 2.11. 2-[(dipropilamin)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2h) oluşum reaksiyonu.....	22
Şekil 2.12. 4-allil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2i) oluşum reaksiyonu	23
Şekil 2.13. 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2j) oluşum reaksiyonu	23
Şekil 2.14. 4-allil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2k) oluşum reaksiyonu	24
Şekil 3.1. 1a' nin FT-IR spektrumu.....	25
Şekil 3.2. 1a' nin ¹ H-NMR spektrumu	26
Şekil 3.3. 1a' nin ¹³ C-NMR spektrumu	27
Şekil 3.4. 1b' nin FT-IR spektrumu.....	28
Şekil 3.5. 1b' nin ¹ H-NMR spektrumu	29
Şekil 3.6. 1c' nin FT-IR spektrumu.....	30
Şekil 3.7. 1c' nin ¹ H-NMR spektrumu	31
Şekil 3.8. 1c' nin genişletilmiş ¹ H-NMR spektrumu.....	31
Şekil 3.9. 1c' nin ¹³ C-NMR spektrumu	32
Şekil 3.10. 2a' nin FT-IR spektrumu.....	33
Şekil 3.11. 2a' nin ¹ H-NMR spektrumu	34
Şekil 3.12. 2a' nin genişletilmiş ¹ H-NMR spektrumu.....	34
Şekil 3.13. 2a' nin ¹³ C-NMR spektrumu	35
Şekil 3.14. 2b' nin FT-IR spektrumu.....	36
Şekil 3.15. 2b' nin ¹ H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 3.16. 2b' nin genişletilmiş ¹ H-NMR spektrumu	37
Şekil 3.17. 2b' nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	38
Şekil 3.18. 2c' nin FT-IR spektrumu.....	39
Şekil 3.19. 2c' nin ¹ H-NMR spektrumu	40

Şekil 3.20. 2c' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu.....	40
Şekil 3.21. 2c' nin ^{13}C -NMR spektrumu	41
Şekil 3.22. 2d' nin FT-IR spektrumu.....	42
Şekil 3.23. 2d' nin ^1H -NMR spektrumu	43
Şekil 3.24. 2d' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu	43
Şekil 3.25. 2d' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	44
Şekil 3.26. 2e' nin FT-IR spektrumu	45
Şekil 3.27. 2e' nin ^1H -NMR spektrumu	46
Şekil 3.28. 2e' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu.....	46
Şekil 3.29. 2e' nin ^{13}C -NMR spektrumu	47
Şekil 3.30. 2f' nin FT-IR spektrumu	48
Şekil 3.31. 2f' nin ^1H -NMR spektrumu.....	49
Şekil 3.32. 2f' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu	49
Şekil 3.33. 2f' nin ^{13}C -NMR spektrumu	50
Şekil 3.34. 2g' nin FT-IR spektrumu.....	51
Şekil 3.35. 2g' nin ^1H -NMR spektrumu	52
Şekil 3.36. 2g' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu	52
Şekil 3.37. 2g' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	53
Şekil 3.38. 2h' nin FT-IR spektrumu.....	54
Şekil 3.39. 2h' nin ^1H -NMR spektrumu	55
Şekil 3.40. 2h' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu	55
Şekil 3.41. 2i' nin FT-IR spektrumu	56
Şekil 3.42. 2i' nin ^1H -NMR spektrumu.....	57
Şekil 3.43. 2i' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu	58
Şekil 3.44. 2i' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	58
Şekil 3.45. 2j' nin FT-IR spektrumu	59
Şekil 3.46. 2j' nin ^1H -NMR spektrumu.....	60
Şekil 3.47. 2j' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu	61
Şekil 3.48. 2j' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	61
Şekil 3.49. 2k' nin FT-IR spektrumu.....	62
Şekil 3.50. 2k' nin ^1H -NMR spektrumu.....	63
Şekil 3.51. 2k' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu	64
Şekil 3.52. 2k' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	64

Şekil 3.53. 2k' nin genişletilmiş ^{13}C -NMR spektrumu	65
Şekil 4.1. Tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyon oluşum meknizması.....	66
Şekil 4.2. Tiyosemikarbazit türevlerinin tautomerleri	67
Şekil 4.3. 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri oluşumuna ait genel mekanizma.....	67
Şekil 4.4. Elde edilen 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon' lar	68
Şekil 4.5. Sentezlenen Mannich bazlarının oluşumuna ait genel mekanizma.....	70
Şekil 4.6. Sentezlenen etil süstitüe Mannich bazları (2a-k)	71
Şekil 4.7. Sentezlenen 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H- 1,2,4-triazol-3- tiyon'un konformasyonu	73
Şekil 4.8. Saf piperidinin CDCl_3 teki NMR spektrumları	74
Şekil 4.9. 2c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda 4-metil piperidinin sinyal verdiği kısım.	74
Şekil 4.10. Sentezlenen fenil süstitüe Mannich bazları (2f-h).....	75
Şekil 4.11. Sentezlenen 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro- 3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un konformasyonu	76
Şekil 4.12. Sentezlenen allil süstitüe Mannich bazları (2i-k)	77

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. 1a' nin FT-IR sonuçları	26
Tablo 3.2. 1b' nin FT-IR sonuçları	28
Tablo 3.3. 1c' nin FT-IR sonuçları	30
Tablo 3.4. 2a' nin FT-IR sonuçları	33
Tablo 3.5. 2b' nin FT-IR sonuçları	36
Tablo 3.6. 2c' nin FT-IR sonuçları	39
Tablo 3.7. 2d' nin FT-IR sonuçları	42
Tablo 3.8. 2e' nin FT-IR sonuçları	45
Tablo 3.9. 2f' nin FT-IR sonuçları	48
Tablo 3.10. 2g' nin FT-IR sonuçları	51
Tablo 3.11. 2h' nin FT-IR sonuçları	54
Tablo 3.12. 2i' nin FT-IR sonuçları	57
Tablo 3.13. 2j' nin FT-IR sonuçları	60
Tablo 3.14. 2k' nin FT-IR sonuçları	63

SEMBOLLER DİZİNİ

DMSO	: Dimetil Sülfoksit
CDCl_3	: <i>d</i> -Kloroform
DMF	: Dimetil Formamid
CCl_4	: Karbontetraklorür
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda Mannich bazları tıp alanında oldukça büyük uygulama alanı oluşturmıştır. Bu bileşiklerin biyolojik potansiyeli tespit edilmiş ve bu özelliğinden dolayı farmasötik kimyada geniş bir uygulama alanı kazanmaya başlamıştır. Öte taraftan heterosiklik türevlerinin etkili biyolojik öneminden dolayı 1,2,4-triazollerin sentezi son yıllarda oldukça dikkat çekmiştir. Örneğin 1,2,4-triazol halkası içeren çoğu bileşik; uyarıcı, yatıştırıcı, rahatlatıcı, antimikrobiyal[1,2] etki ve fulukonazol, intrakonazol, vorikonazol gibi antimikotik[3,4] özellik gösteren ilaçların çoğuna tedavi edici olarak dâhil edilmiştir. Ayrıca, Triazolo[5], Alprazolam[6], Etizola[7] ve Furasilin[8] v.b. ilaçların 1,2,4-triazol içerdiği bilinmektedir.

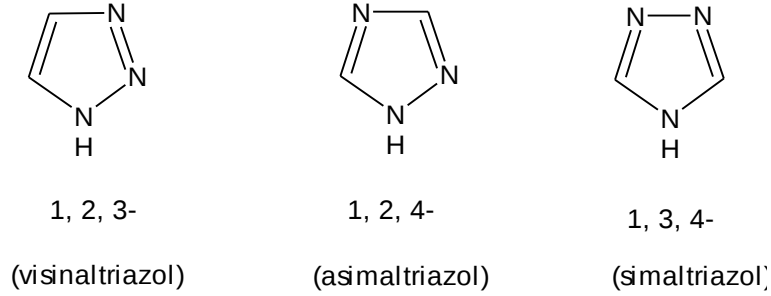
Gerek triazoller gerekse mannich bazlarının biyolojik aktif bileşikler olması, 1,2,4-triazoller üzerinden mannich bazları sentezlenmesi fikrini ortaya atmıştır. Bu yolla elde edilen bileşiklerin de biyolojik aktif olması mümkündür. Özellikle çağımızın hastalığı olan depresyona karşı antidepresan ve antiagresif ilaçlar olarak en aktif kullanılan ilaçlar, fenilpiperazin grubunu içerenlerdir. Canlı sistemlerde çok önemli biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri olan fenilpiperazin grubu gibi örneğin, DCP, ve fluprazin moleküllerini içeren analogların sentezlenmesiyle ilgili çalışmalar kaynaklarda yoktur. Dolayısıyla 1,2,4-triazol içeren mannich bazlarına ilaveten birde piperazin halkası katılması durumunda daha aktif biyolojik önem taşıyan bileşikler elde etmeyi ve literatüre kazandırmayı düşünmekteyiz. Bu çalışmada, bir dizi 1,2,4-triazol sentezlenip bu triazollerden yola çıkarak mannich reaksiyonu sonucu mannich bazları sentezlenecektir.

1.1. 1,2,4-triazoller

1.1.1. 1,2,4- triazoller ve özellikleri

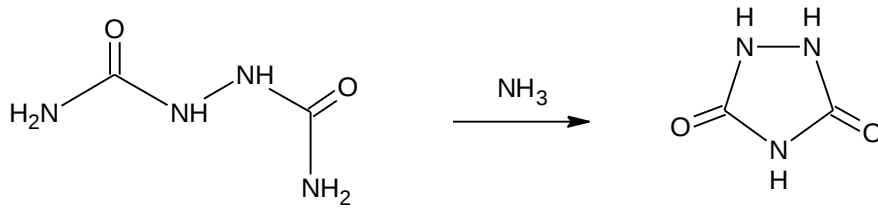
Beş üyeli bir halkada üç azot atomu içeren sistem “triazasiklopentadien” veya kısaca triazol olarak bilinir. Hetero atomların halkadaki durumlarına göre 1,2,3-(visinaltriazol)

1,2,4- (asimetrik, asim-triazol) ve 1,3,4 (simetrik, sim-triazol) olmak üzere birbirine izomer üç triazol halkası vardır [9].



Aromatik karakterde olan bu halkalarda hidrojen taşıyan azot atomlarının elektronik durumu, piroldeki azot atomunun elektronik durumunun aynısıdır. Diğer azot atomlarının elektronik durumu ise diazollerdeki hidrojen taşımayan azot atomlarının durumu gibidir [10].

1,2,4-Triazolün önemli bir türevi "urazol"dür. Urazol, N,N'-dikarbonilhidrazinden elde edilir [11]. Urazolün elde reaksiyonu Şekil 1.1.' de verilmiştir.



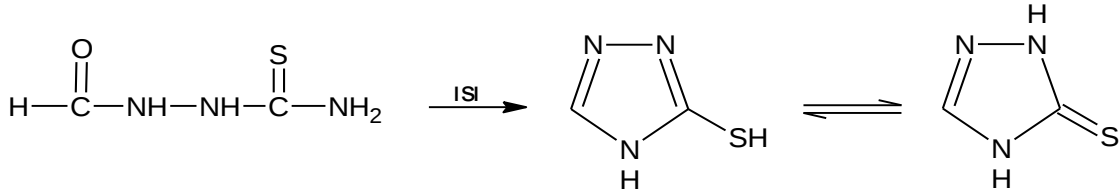
Şekil 1.1. Urazolün elde reaksiyonu

1,2,4-triazolün önemli bir türevi, nitratinın güç çözünmesinden faydalanılarak nitrat tayininde kullanılan nitrondur. Nitron, trifenil amino guanidinin formik asit ile ısıtılması suretiyle elde edilir. Kimyasal adı kısaca 1,4-difenil-dianilo-dihidro-triazol'dür. 189 °C'de eriyen sarı levhacıklar halinde kristallenir. Nitrat tayini asetik asitli çözeltide yapılır [12].

1.1.2. 1,2,4-Triazol-3-tiyonların Elde Edilişleri

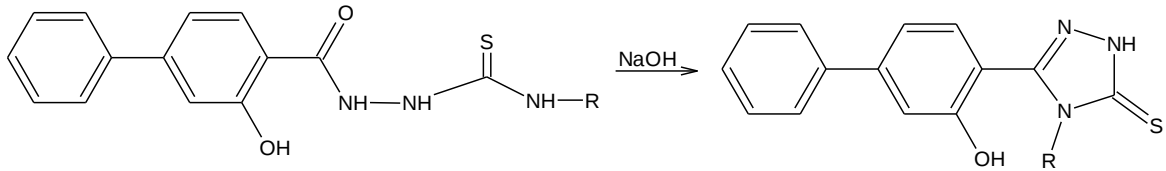
1.1.2.1. Tiyosemikarbazit ve türevlerinden

1,2,4-Triazol-3-tiyon ilk kez 1896'da Freund tarafından 1-formil-3-tiyosemikarbazidin 190 °C'de kuru kuruya ısıtılmasıyla elde edilmiştir [13]. Bu reaksiyon Şekil 1.2.' de verilmiştir.



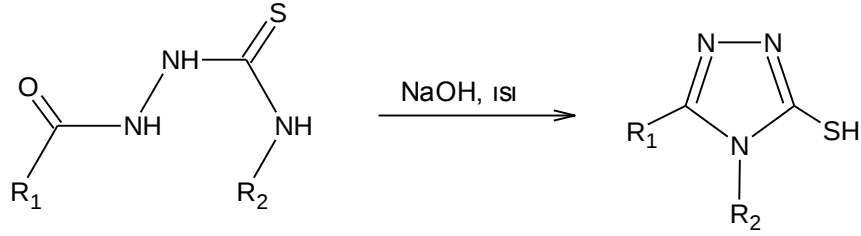
Şekil 1.2. İlk sentezlenen 1,2,4-triazol-3-tiyon

Biyolojik aktivite göstermesiyle ilginç bir bileşik sınıfını teşkil eden 1-aroil-4-sübstitüe tiyosemikarbazit, bazik ortamdaki halka kapanmasıyla 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevini verir [13,14, 15].

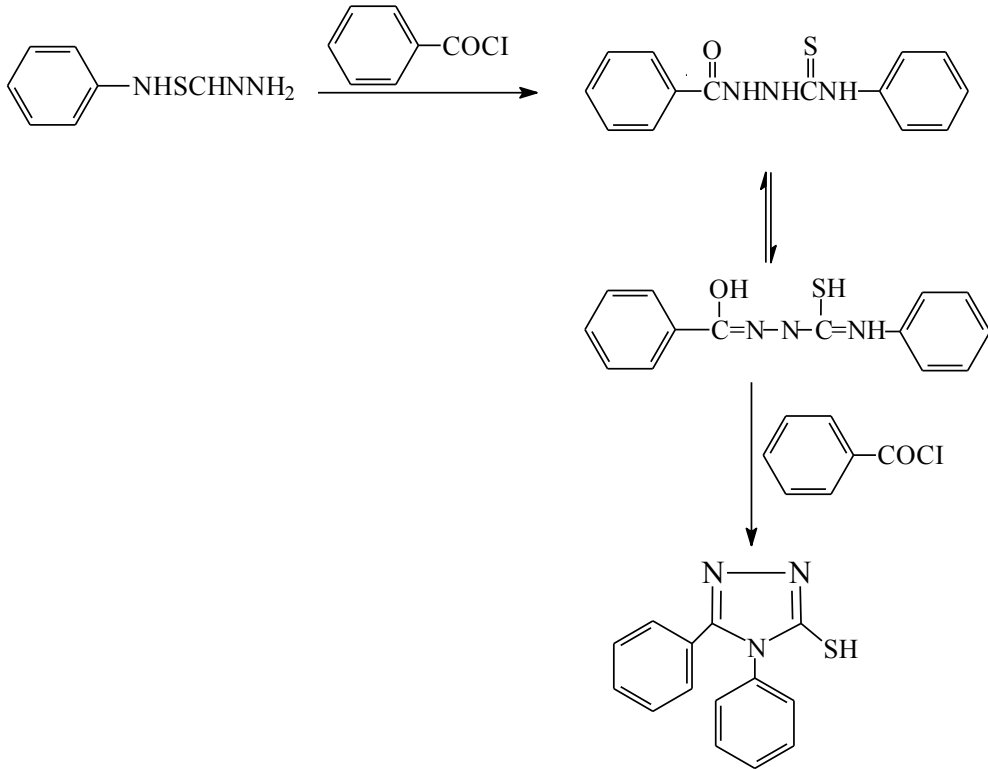


1,2,4-Triazol-3-tiyonların sentezi için en yaygın kullanılan yöntemlerin başında; açilhidrazinlerin sübstitüe izotiyosiyanatlar ile verdiği 1-açıl-4-sübstitüe-3-

tiyosemikarbazitlerin alkali ortamda halkalaşması gelir [16, 17]. Bunun sonucunda da 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol oluşur.

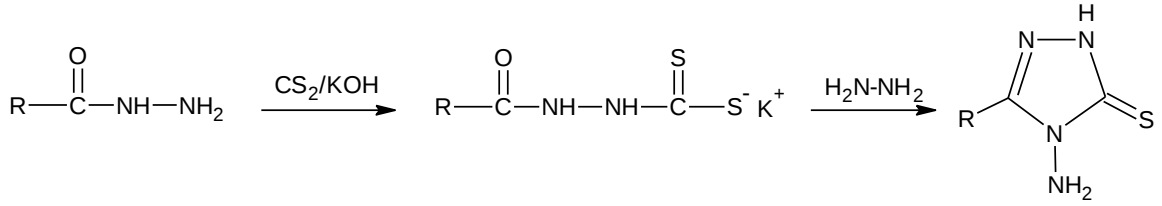


4-Sübstitüe-3-tiyosemikarbazit türevleri karboksilli asit klorürleri ile açillenmesi sonucu 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyonlar elde edilir [18, 19].



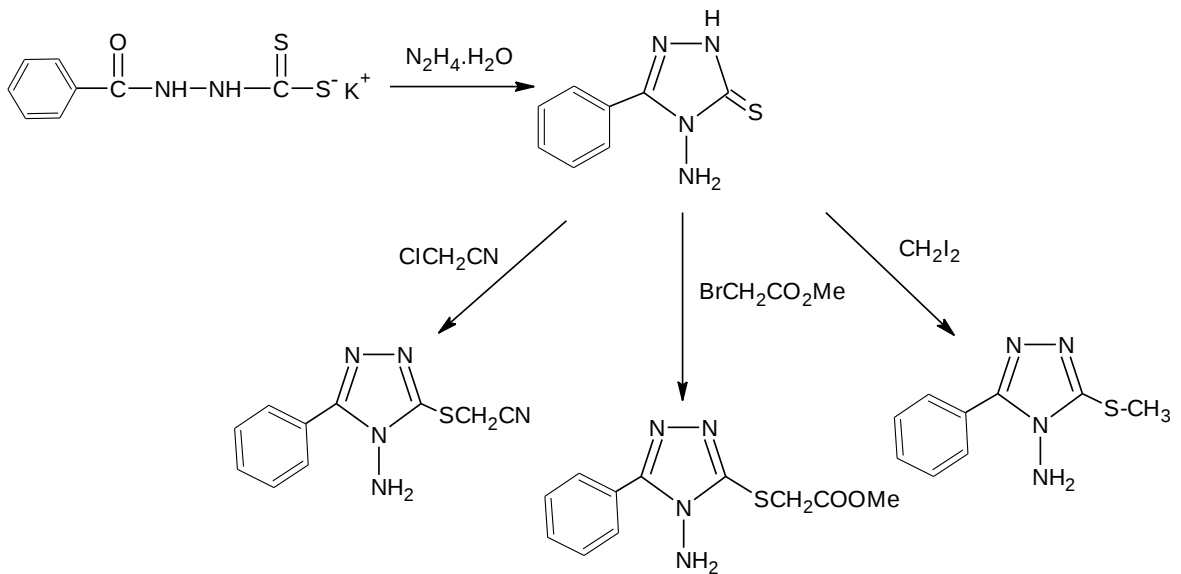
1.1.2.2. Ditiyokarbazik Asit Tuzlarından

Açılhidrazinlerin oda sıcaklığında, bazik ortamda alkol içerisinde karbon sülfür ile etkileşmesinden oluşan ditiyokarbazat tuzunun hidrazinle reaksiyonu sonucu Şekil 1.3.'deki 4-amino-5-alkil-1,2,4-triazol-3-tiyon sentezlenmiştir [19].



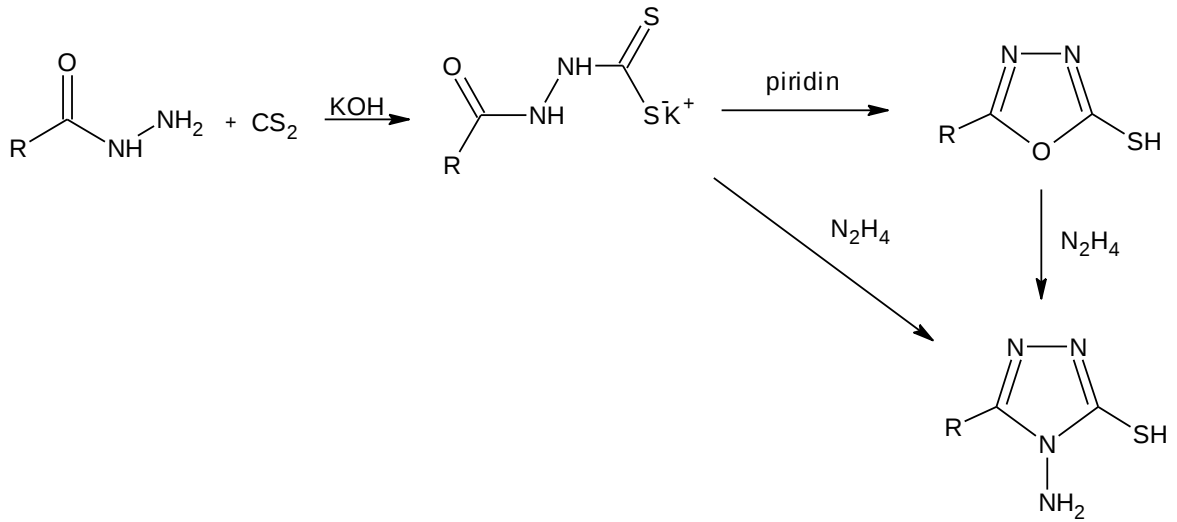
Şekil 1.3. 4-amino-5-alkil-1,2,4-triazol-3-tiyon

Eweiss ve ark., yaptığı bir çalışmada, ditiyokarbazat tuzunu hidrazin hidrat ile etkileştirip 4-amino-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde etmiş ve bunu metilbromasetat ile reaksiyona sokarak Şekil 1.4.'deki metil[(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat türevlerini %60-70 verimle sentezlemiştir [15, 20, 21].



Şekil 1.4. metil[(4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetat türevleri

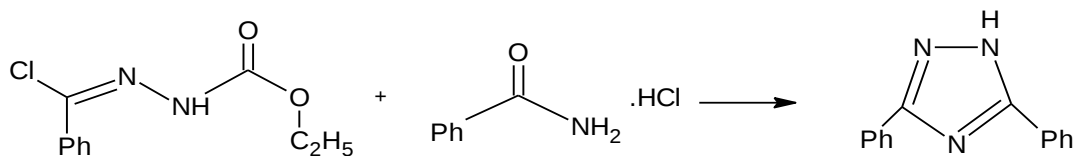
Karboksilik asit hidrazitler, etanolik KOH içerisinde CS₂ ile reaksiyona girerek iyi verimle potasyum 3-aroilditiyokarbazat tuzlarını verirler. Oluşan bu tuz, piridin veya susuz NaCl beraberinde halka kapanması gerçekleştirilerek 5-aril-2-merkapt-1,3,4-oksadiazol bileşiğini oluşturur. Oluşan bileşik aşırı NH₂NH₂ ile etkileştirilerek Şekil 1.5.'deki 4-amino-5-alkil-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol elde edilmiştir [22].



Şekil 1.5. 4-amino-5-alkil-3-merkapt-4H-1,2,4-triazol

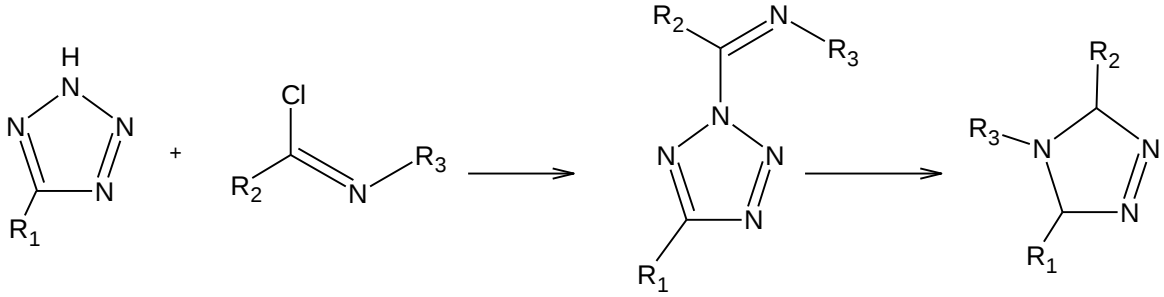
1.1.2.3. Diğer Yöntemler

N-Etoksikarbonil benzhidrazidoil klorür'ün, benzamidhidroklorür ile NaOH yanında reaksiyonu 3,5-difenil-1,2,4-triazolü verir [23]. Bu reaksiyon Şekil 1.6.'de verilmiştir.



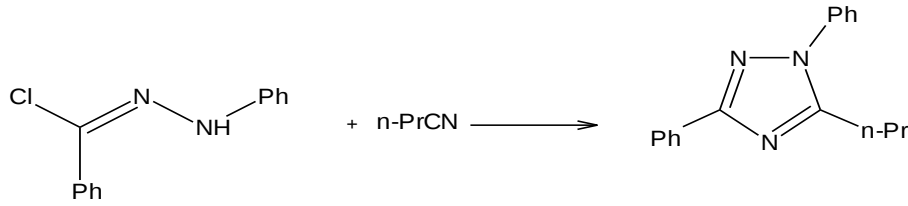
Şekil 1.6. 3,5-difenil-1,2,4-triazolün sentezi

İmidol klorür türevlerinin 5-süstitüe tetrazollerle reaksiyonundan Şekil 1.7.' daki 3,4,5-trialkil-1,2,4-triazol oluşur [24].



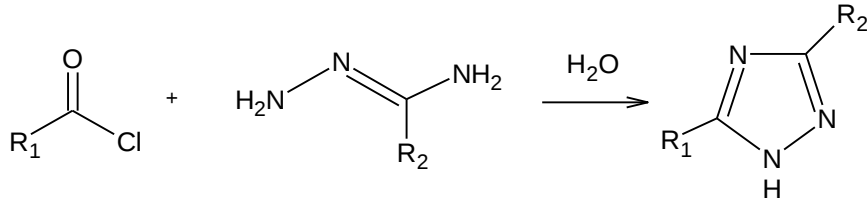
Şekil 1.7. 3,4,5-trialkil-1,2,4-triazol'ün elde reaksiyonu

N-Fenil benzhidrazidoil klorür ve n-propilonitrilin, kuru o-diklorbenzen ve alüminyum klorür ortamındaki reaksiyonundan Şekil 1.8.'deki 1,3-difenil-5-n-propil-1*H*-1,2,4-triazol elde edilir [25].



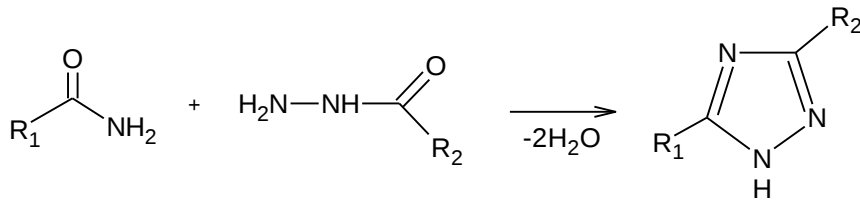
Şekil 1.8. 1,3-difenil-5-n-propil-1*H*-1,2,4-triazol'ün elde reaksiyonu

Amidhidrazon'ların karboksilli asit klorürleri ya da anhidritleri ile reaksiyonundan 1,2,4-triazoller elde edilir [11]. Bu reaksiyon Şekil 1.9.' de gösterilmiştir.



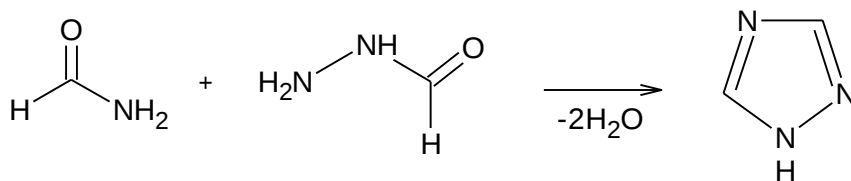
Şekil 1.9. Amidhidrazonlardan 1,2,4-triazol elde reaksiyonu

Açilhidrazinler ile amitlerin ısıtılması; halka kapanması sonucu, 1,2,4-triazol oluşumu ile sonuçlanır. Bu reaksiyon Şekil 1.10.’ da verilmiştir.



Şekil 1.10. Açilhidrazinler ile amitlerden 1,2,4-triazollerin elde reaksiyonu

Pellizzari reaksiyonu olarak bilinen bu yöntemde formamit ($R=H$) ve formilhidrazin ($R_1=H$) kullanılması halinde 1,2,4-triazol elde edilir [26,27] bu reaksiyon Şekil 1.11’ da verilmiştir.

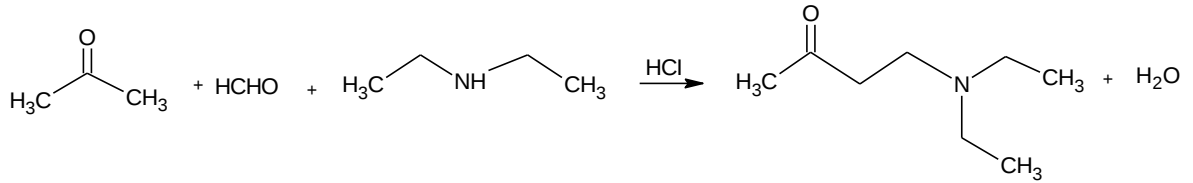


Şekil 1.11. Pellizzari reaksiyonu ile 1,2,4-triazollerin eldesi

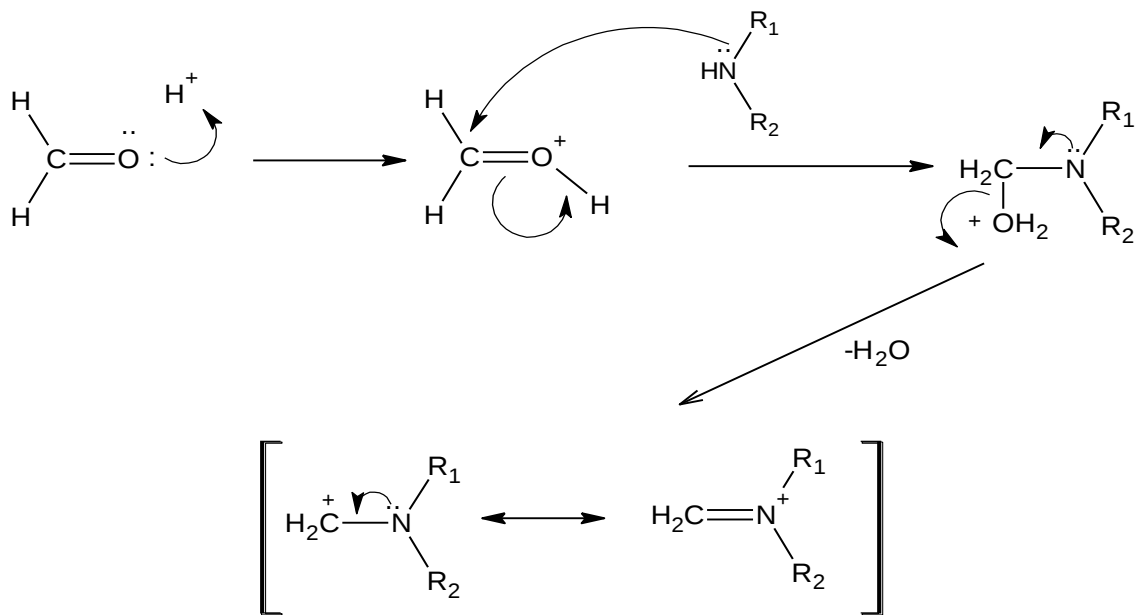
1.2. Mannich Bazları

Bir aktif hidrojenin metilamino veya sübstitüe metilamino grubu ile yer değiştirmesi Mannich reaksiyonu olarak bilinir. Reaksiyon bir aktif hidrojenli bileşiğin formaldehit ve amonyak (veya primer veya sekonderamin) ile kondenzasyonundan ibarettir. Etkin hidrojenli bileşik bir keton, asit, ester, fenol, nitroalkan ve mono sübstitüe alkin olabilir. Amin bileşeni çoğunlukla bir sekonder amindir (hidroklorürü halinde). Amonyak yerine amonyum tuzları da kullanılabilir [25].

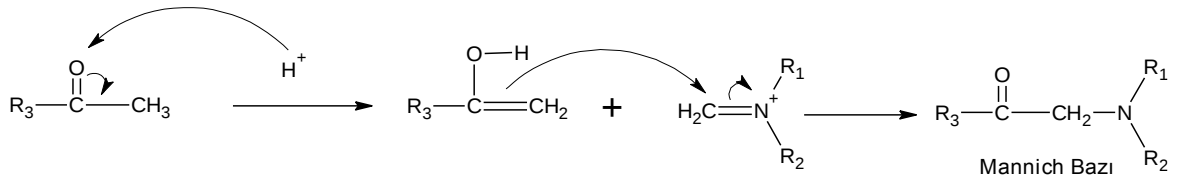
Örneğin aşağıdaki reaksiyon formaldehit ve dietilaminle Mannich reaksiyonunu gösterir.



Mannich reaksiyonunun asit katalizli mekanizması, sekonder aminin formaldehitte etkileşmesi birinci aşamada iminyum iyonunu oluşturur. İminyum oluşum mekanizması şekil 1.12.' de verilmiştir. İkinci aşamada ise iminyum iyonunun aktif metilen bileşiklerinin enol formuyla Mannich bazını oluştururlar[28], reaksiyon şekil 1.13.' de verilmiştir.



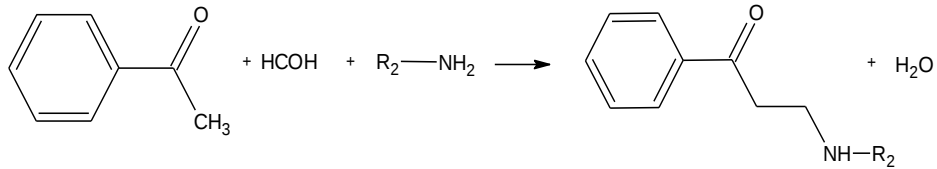
şekil 1.12. İminyum oluşum mekanizması



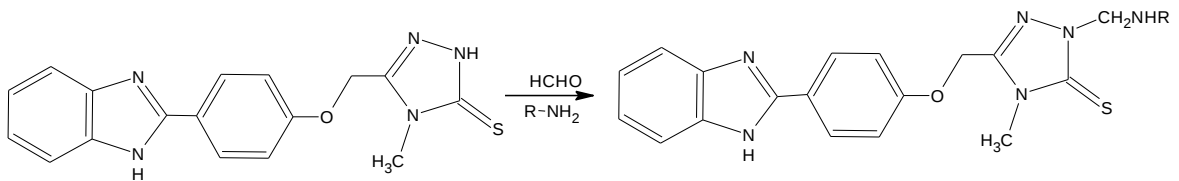
Şekil 1.13. Mannich Bazının oluşum mekanizması

Aktif metilen bileşikleri formaldehit ve birincil ve ikincil aminlerle reaksiyona girdiğinde elde edilen bu bileşikler Mannich bazı olarak bilinir. Mannich reaksiyonları ile ilgili bazı literatür çalışmaları aşağıda not edilmiştir.

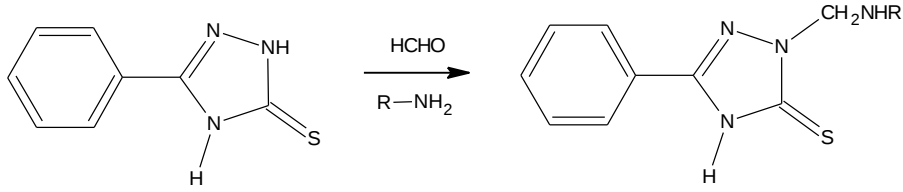
Pandeya ve ark., Asetofenon ile bir amini formaldehit beraberinde etkileştirerek aşağıdaki Mannich bazını sentezlemişlerdir [29].



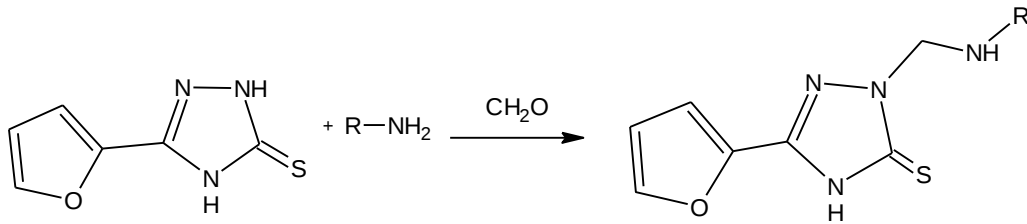
El- Sherief ve ark., aşağıdaki sentezi yapmıştır [30].



Kalluraya ve ark., aşağıdaki sentezi yapmıştır [31].



Yapılan diğer bir çalışmada Cansız ve arkadaşları 3-furil-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinden yola çıkarak, bir seri Mannich bazı sentezini gerçekleştirmişlerdir [32].



1.2.1. Mannich Bazlarının ve Reaksiyonlarının Önemi

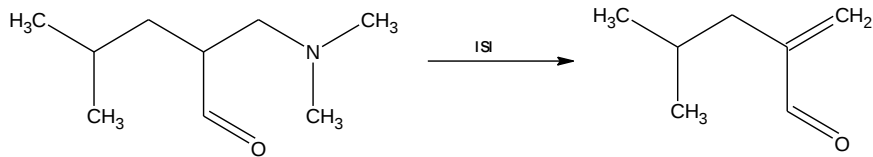
1.2.1.1. Mannich Bazlarının Önemi

Mannich bazlarının, özellikle boya ve yüzey-aktif reaktifler olarak polimer sektöründe teknolojik uygulamalar bulması bu maddelere büyük bir önem kazandırmıştır. Bunun yanında Mannich bazları biyolojik potansiyeli olan bileşiklerdir. Antitürberkiler[33], anti-enfalamatuar[34], antimalaryal[35], antikanser[36] ve analjezik[37] ilaçlarda olduğu bilinmektedir. Bazı mannich bazları invitro koşullarda kolon kanserine karşı aktivite gösterirler[38,39]. Ayrıca piperazin halkası taşıyan 1,2,4-triazol mannich bazları protozokidal ve antibakteryel aktivite gösterirler. Prazosin, lidoflazine[40] ve urapidil[41]

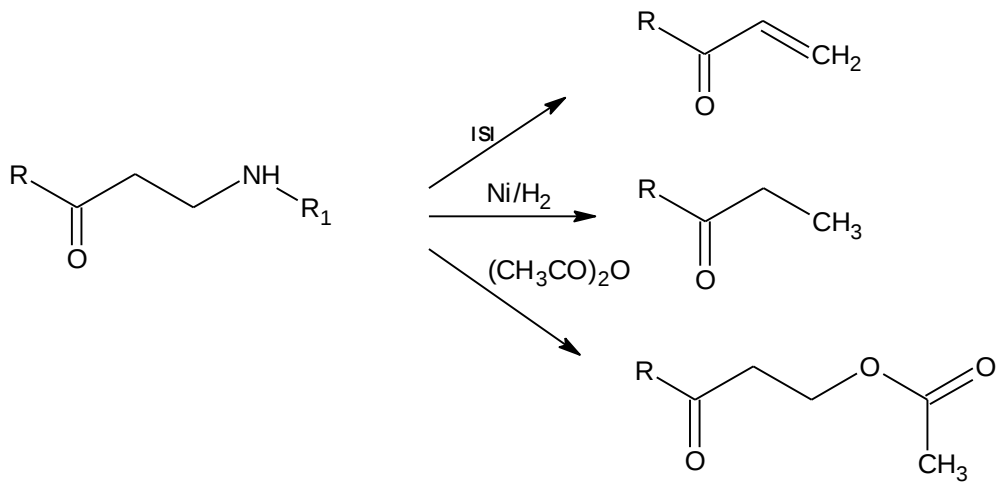
gibi modern ilaçların piperazin içerdiği bilinmektedir ve iyi kardiyavasküler aktivite gösterirler.

1.2.1.2. Mannich Reaksiyonlarının Önemi

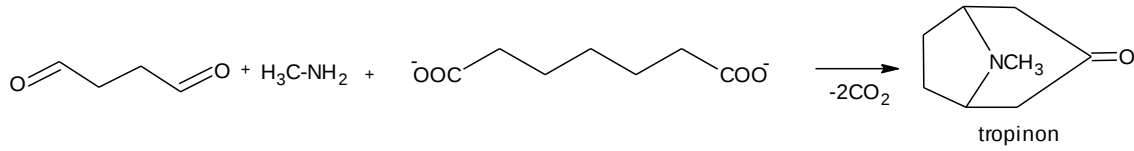
Mannich reaksiyonları, aminoketonların sentetik oluşmasında oldukça önemli yer tutar. Aminlerin termal bozunmaları (ayrışmaları) veya çıkarılmaları metilketonların kuaterner tuzlarına yol açar [42]. Kuaterner tuzlarının bozunmaları kolaydır ve doymamış karbonil bileşiklerinin kaynakları olarak kullanılırlar.



Mannich reaksiyonlarıyla oluşan Mannich bazları kolayca R_2NH kaybederek çeşitli bileşiklere dönüşürler. Reaksiyon bu bakımdan sentezde çok yararlıdır.

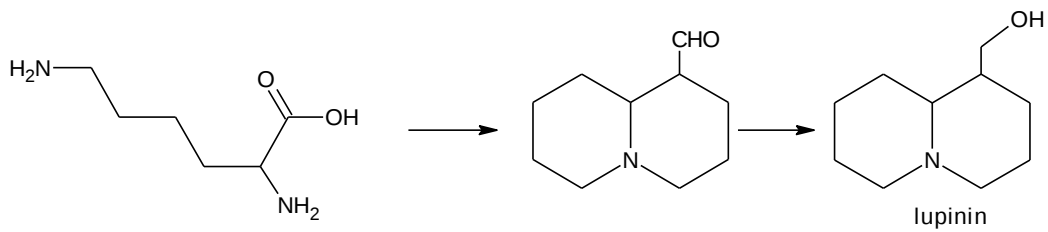


Mannich reaksiyonu, doğada bulunan azot içerikli molekül yapılarında çok önemlidir. Bunun sonucu olarak, Mannich reaksiyonu böyle bileşiklerin özellikle biyosentetik, biyogenetik örnek sentezlerinde önemli yer tutar. Mannich reaksiyonu ilk olarak 1917'de Robert Robinson tarafından tropinon sentezinde ve alkaloit tropinin bir türevinin sentezinde kullanıldı[43], bu reaksiyon Şekil 1.14.' de verilmiştir.



Şekil 1.14. Tropinon Sentezi

Daha sonraları modern biyosentetik çalışmalarda alkaloit biyosentezleri hakkında büyük miktarda bilgi sağlandı ve birçok alkaloitler doğadaki kaynakların benzeri olarak yeterli miktarlarda sentezlendi. Lupin (acı bakla) alkaloitlerinin durumu, biyosentezlerdeki Mannich reaksiyonunun önemine bir delil olarak gösterilebilir. Aminoasit taslağından bu alkaloit sisteminin biyosentezi Şekil 1.15.' te gösterilmiştir [44].



Şekil 1.15. Lupinin biyosentez reaksiyonu.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Cam malzeme olarak; çeşitli ebatlarda balonlar, soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, beherler, erlenmayerler, büretler, kılcal borular ve deney tüpleri
- Tartımlar için elektronik terazi: Chyo J.L.180
- IR spektrumları için Perkin ElmerSpectrumOne FT-IR spektrofotometre
- ¹H-NMR spektrumlarının alınması için Bruker 400 MHz NMR spektrometre
- ¹³C-NMR spektrumlarının alınması için Bruker 400 MHz NMR spektrometre
- Kurutma işlemi için Elektro-Mag M50 model etüv
- Erime noktası tayin cihazı (Gallenkamp)
- Magnetik ve mekanik karıştırıcılar
- 100 ve 360°C'lik termometreler
- Otomatik pipetler
- Desikatör

2.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.2.1. Reaktifler

2-Tiyofenkarboksilikasithidrazit, etilizotiyosiyanat, fenilizotiyosiyanat, allilizotiyosiyanat, potasyum hidroksit, hidroklorik asit, morfolin, 3-(triflorometil)-N-fenil-piperazin, 4-metilpiperidin, N-benzilpiperazin, N-fenilpiperazin, di-n-propilamin ve formaldehit.

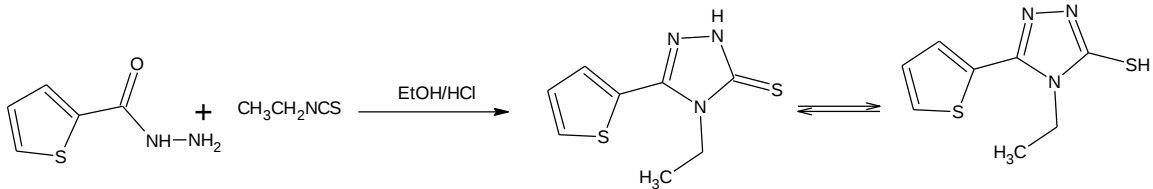
2.2.2. Çözücüler

Etil alkol, asetonitril, dietileter, aseton, dioksan, metanol, DMF, DMSO, CCl₄, kloroform ve NMR spektrumları için DMSO-d₆, CDCl₃.

2.3. Deneyisel Kısım

2.3.1. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (1a)

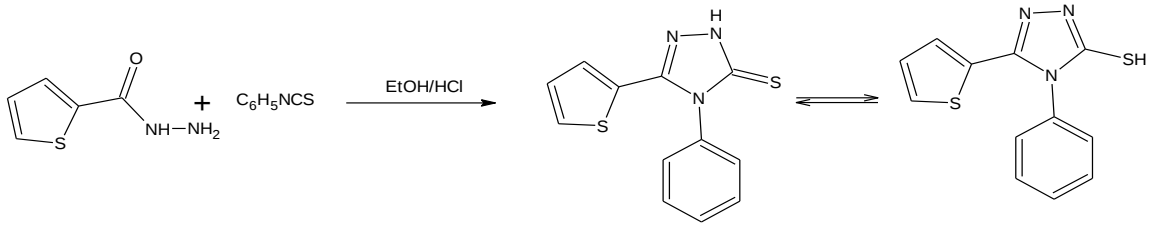
Üç ağızlı 250 ml lik bir deney balonu, termometre, balık ve geri soğutucu ile donatılarak deneyel düzenek hazırlandı. Reaksiyon balonuna 70 mmol 2-tiyofenkarboksilikasithidrazit ve 100 ml etil alkol eklendi. Reflaks olduktan sonra üzerine 70 mmol etilizotiyosiyanat eklendi. Katı (tiyosemikarbazit) oluşmaya başladı. 4 saat sonra 4 g KOH eklendi ve çözünme başladı. Birkaç saat sonra reaksiyon durdurularak HCl ile pH 3-4 arasına getirildi. Oluşan katı süzüldü soğuk suyla yıkandı ve alkol ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün genel elde reaksiyonu Şekil 2.1.' de verilmiştir.



Şekil 2.1. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un (1a) oluşum reaksiyonu

2.3.2. 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (1b)

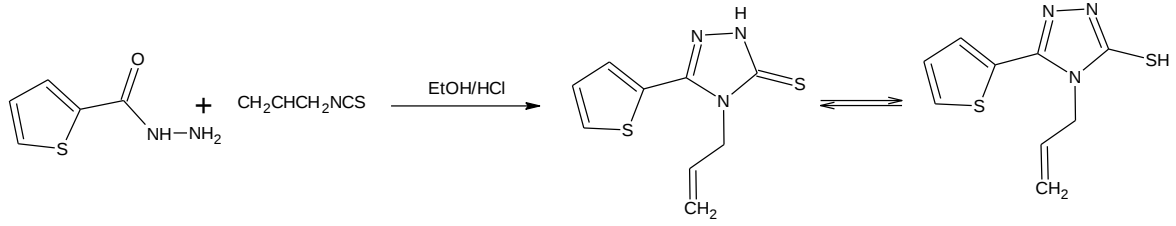
Üç ağızlı 250 ml lik bir deney balonu, termometre, balık ve geri soğutucu ile donatılarak deneysel düzenek hazırlandı. Reaksiyon balonuna 70 mmol 2-tiyofenkarboksilikasithidrazit ve 100 ml etil alkol eklendi. Reflaks olduktan sonra üzerine 70 mmol fenilizotiyosiyanat eklendi. Katı (tiyosemikarbazit) oluşmaya başladı. 4 saat sonra 4 g KOH eklendi ve çözünme başladı. Birkaç saat sonra reaksiyon durdurularak HCl ile pH 3-4 arasına getirildi. Oluşan katı süzüldü soğuk suyla yıkandı ve alkol ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün yapısı IR ve ¹H-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün genel elde reaksiyonu Şekil 2.2.' de verilmiştir.



Şekil 2.2. 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un (1b) oluşum reaksiyonu

2.3.3. 4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (1c)

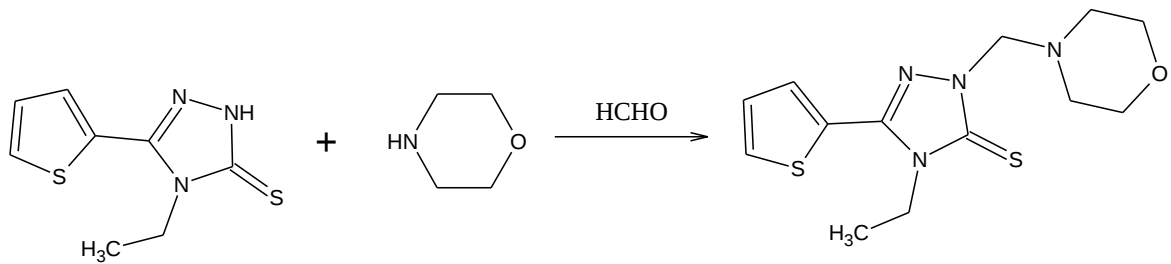
Üç ağızlı 250 ml lik bir deney balonu, termometre, balık ve geri soğutucu ile donatılarak deneysel düzenek hazırlandı. Reaksiyon balonuna 70mmol 2-tiyofenkarboksilikasithidrazit ve 100 ml etil alkol eklendi. Reflaks olduktan sonra üzerine 70 mmol allilizotiyosiyanat eklendi. Katı (tiyosemikarbazit) oluşmaya başladı. 4 saat sonra 4 g KOH eklendi ve çözünme başladı. Birkaç saat sonra reaksiyon durdurularak HCl ile pH 3-4 arasına getirildi. Oluşan katı süzüldü soğuk suyla yıkandı ve alkol ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün genel elde reaksiyonu Şekil 2.3.' de verilmiştir.



Şekil 2.3. 4-allyl-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un (1c) oluşum reaksiyonu

2.3.4. 4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un Sentezi (2a)

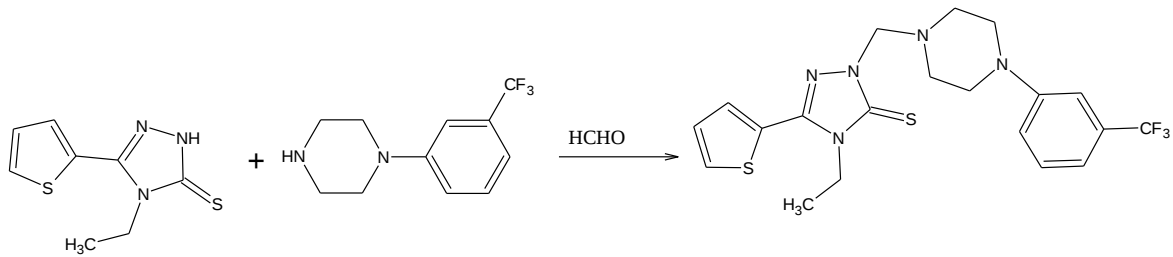
0.01 mol 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon(1a) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol morfolin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.4.' te verilmiştir. Verim % 70, e.n: 95-97 °C.



Şekil 2.4. 4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2a) oluşum reaksiyonu

2.3.5. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2-({4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2b)

0.005 mol 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon(1a) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 10 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.01 mol(0.178 ml) HCHO ve 0.005 mol 3-(triflorometil)-N-fenil-piperazin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.5.' te verilmiştir. Verim % 69, e.n: 80-81°C.

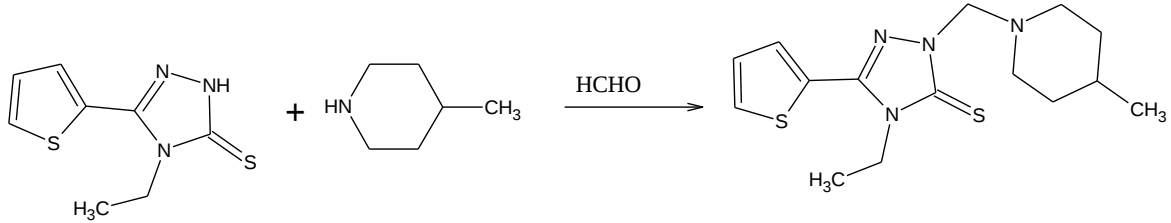


Şekil 2.5. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2-({4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2b) oluşum reaksiyonu

2.3.6. 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2c)

0.01 mol 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon(1a) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol 4-metilpiperidin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde

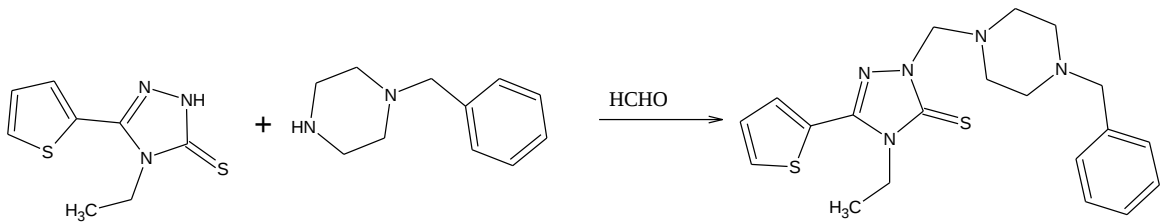
kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.5.' te verilmiştir. Verim % 68, e.n: 77-78 °C.



Şekil 2.6. 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2c) oluşum reaksiyonu

2.3.7. 2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2d)

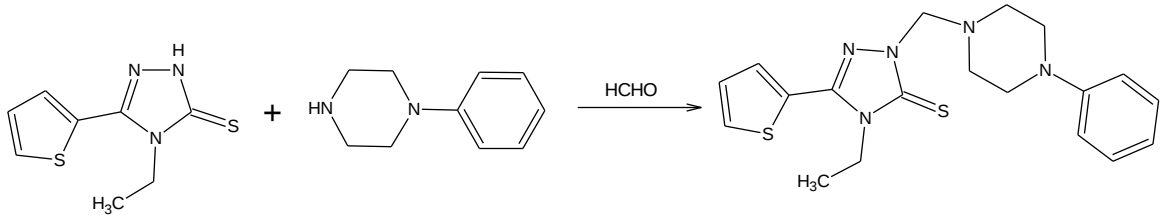
0.01 mol 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1a) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol N-benzilpiperazin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.7.' de verilmiştir. Verim % 69, e.n: 91-93 °C.



Şekil 2.7. 2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2d) oluşum reaksiyonu

2.3.8. 4-etil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2e)

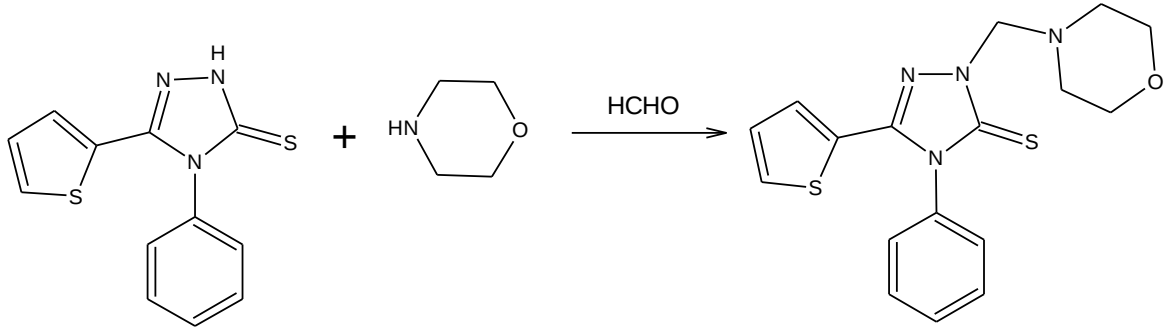
0.01 mol 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1a) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol N-fenilpiperazin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.8.' de verilmiştir. Verim % 65, e.n: 126-127 °C.



Şekil 2.8. 4-etil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2e) oluşum reaksiyonu

2.3.9. 2-(morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2f)

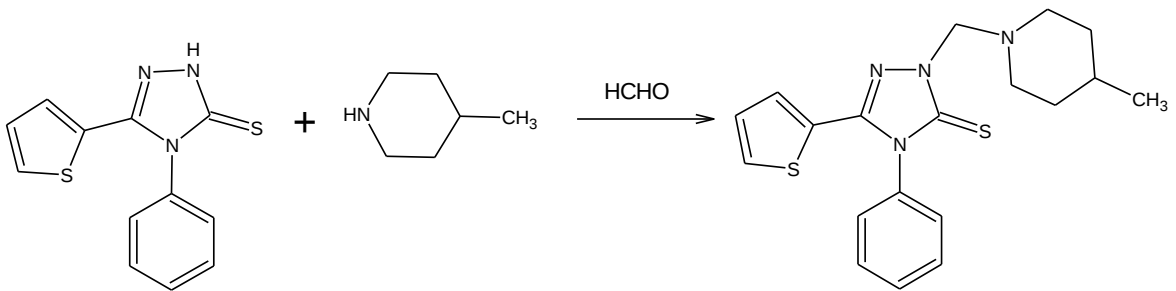
0.01 mol 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1b) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol morfolin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.9.' de verilmiştir. Verim % 71, e.n: 197-198 °C.



Şekil 2.9. 2-(morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2f) oluşum reaksiyonu

2.3.10. 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2g)

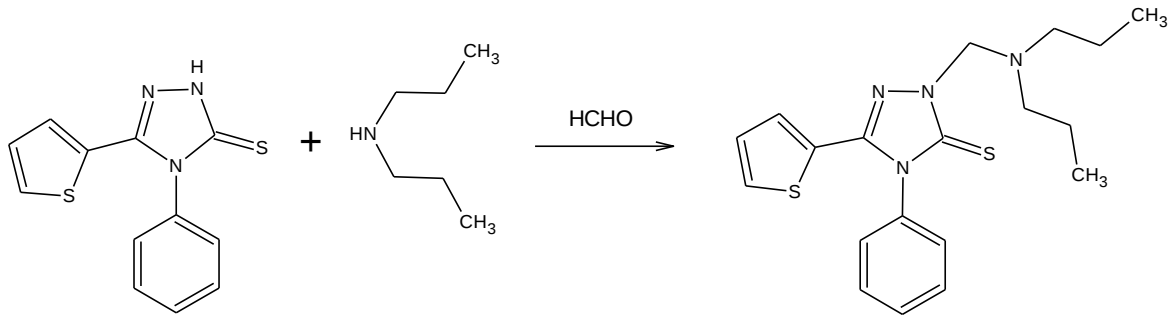
0.01 mol 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1b) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol 4-metilpiperidin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.10.' de verilmiştir. Verim % 67, e.n: 153-154 °C.



Şekil 2.10. 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2g) oluşum reaksiyonu

2.3.11. 2-[(dipropilamin)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2h)

0.01 mol 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1b) hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol di-n-propilamin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzöldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.11.' de verilmiştir. Verim % 63, e.n: 128-129 °C.

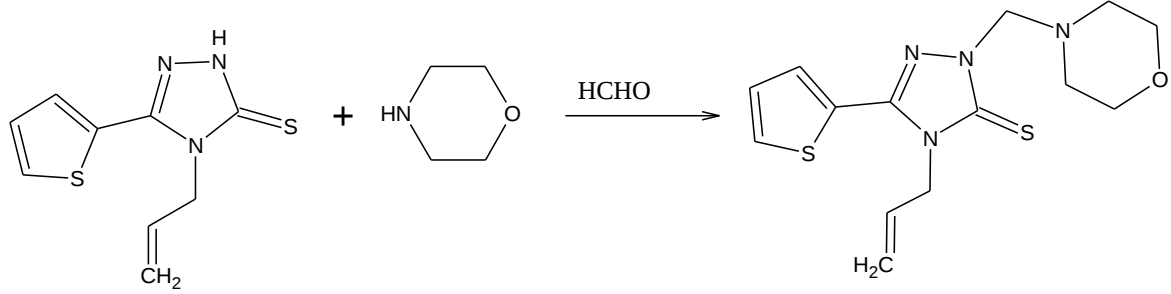


Şekil 2.11. 2-[(dipropilamin)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2h) oluşum reaksiyonu

2.3.12. 4-allil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2i)

0.01 mol 4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1c), hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol morfolin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzöldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı

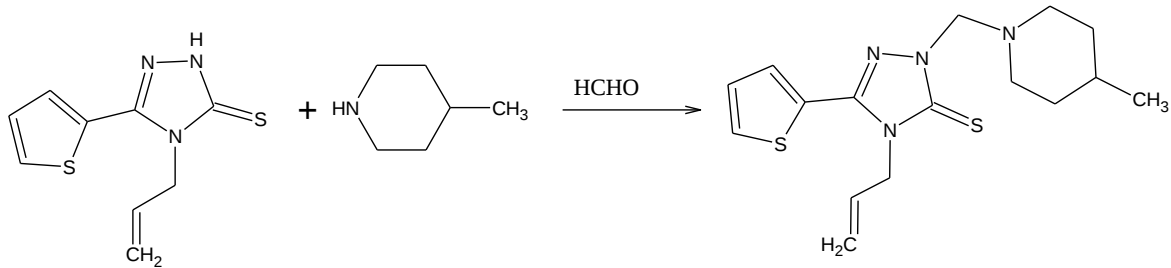
IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.12.' de verilmiştir. Verim % 55, e.n: 78-79 °C.



Şekil 2.12. 4-allil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon' un (2i) oluşum reaksiyonu

2.3.13. 4-allil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2j)

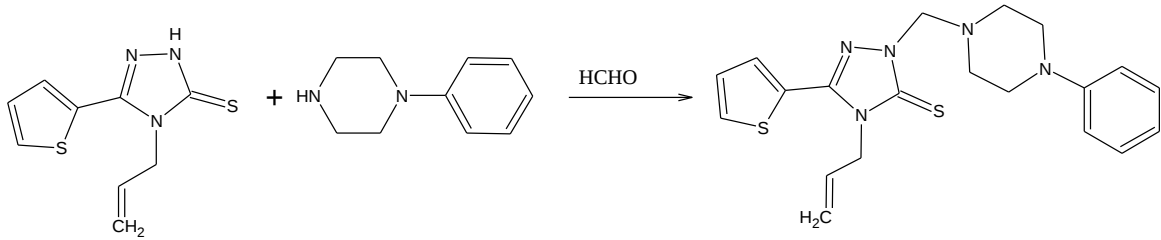
0.01 mol 4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (1c), hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol 4-metilpiperidin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.13.' de verilmiştir. Verim % 50, e.n: 60-61 °C.



Şekil 2.13. 4-allil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2j) oluşum reaksiyonu

2.3.14. 4-allil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Sentezi (2k)

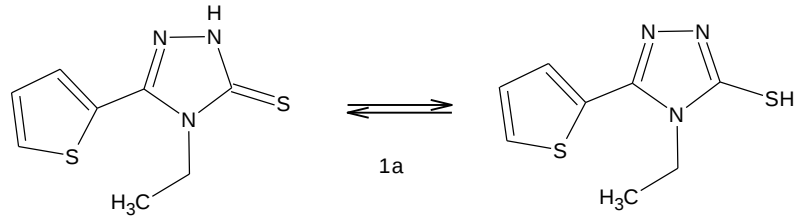
0.01 mol 4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1c), hazırlanan reaksiyon düzeneğindeki 100 ml' lik balona alındı ve üzerine 15 ml etil alkol eklendi. Çözünme bir miktar gerçekleşince 0.02 mol (0.356 ml) HCHO ve 0.01 mol N-fenilpiperazin ilave edildi. Reaksiyona oda şartlarında 3 saat devam edildi. Reaksiyon tamamlanınca balondaki çözelti bir behere alınarak dinlendirildi ve soğuk suyla muamele edildi. Elde edilen katı soğuk suyla yıkanarak süzldü ve kurutuldu. Oluşan ürün alkolde kristallendirildi ve yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile aydınlatıldı. Ürünün elde reaksiyonu Şekil 2.14.' de verilmiştir. Verim % 54, e.n: 143-144 °C.



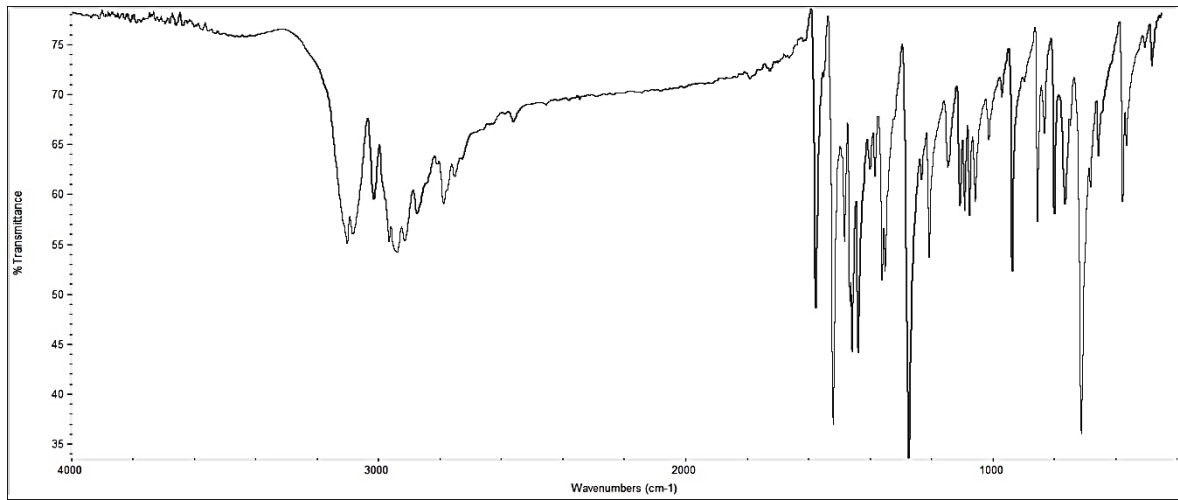
Şekil 2.14. 4-allil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un(2k) oluşum reaksiyonu

3. BULGULAR

3.1. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (1a)



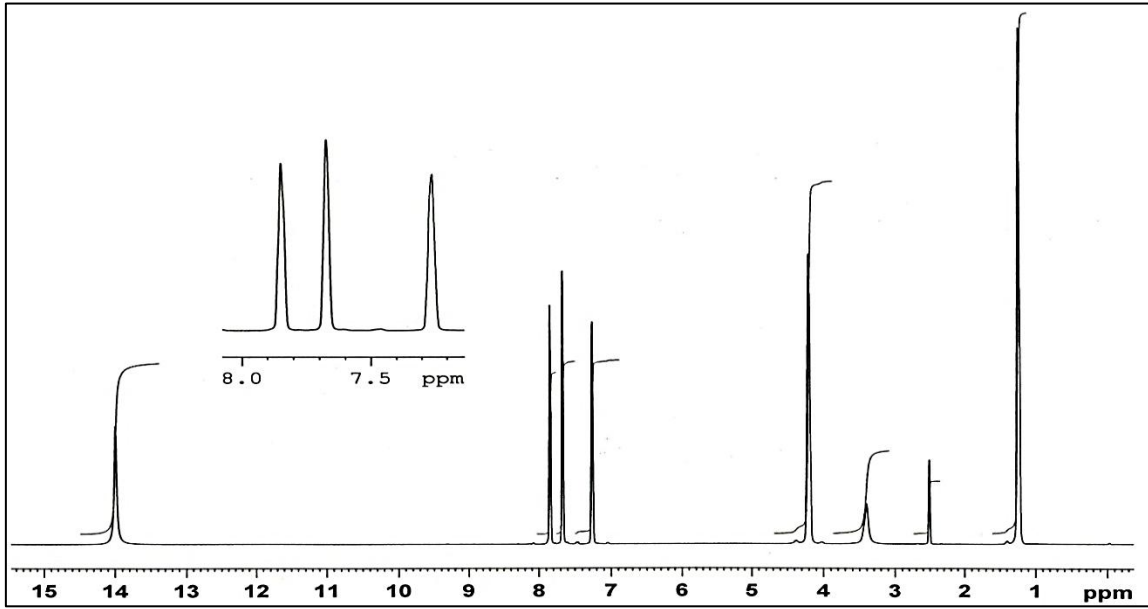
4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.1, ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.2. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.3.'de verildi.



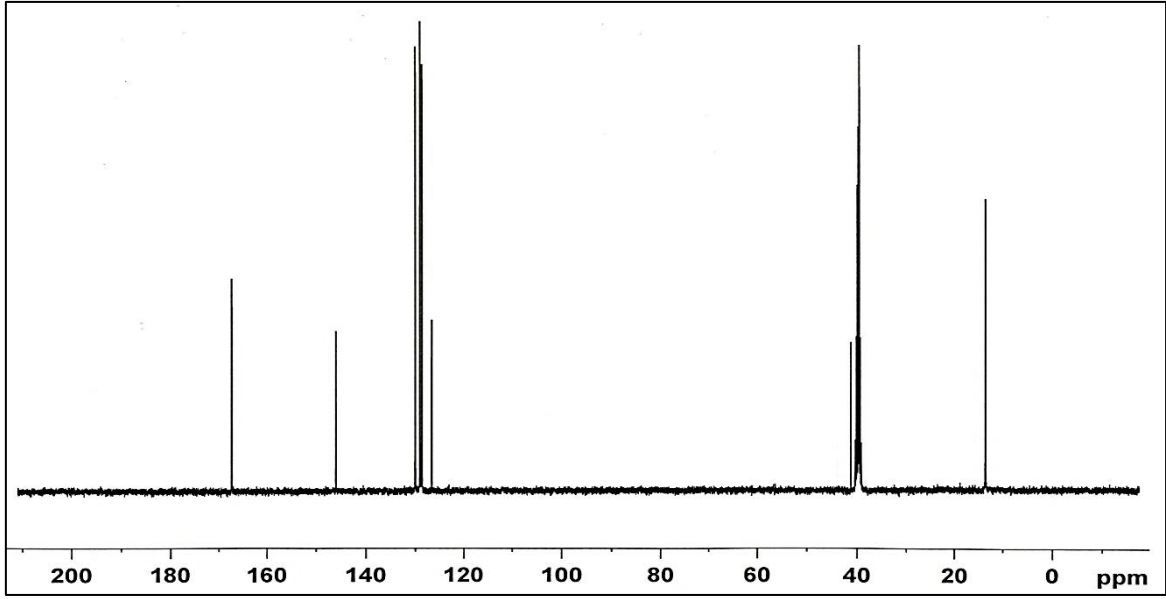
Şekil 3.1. 1a' nın FT-IR spektrumu

Tablo 3.1. 1a' nın FT-IR sonuçları

Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3103-3015	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2967-2907	Alifatik C - H gerilme titreşimi
2873-2751	S-H gerilme titreşimi
1582	C = N gerilme titreşimi



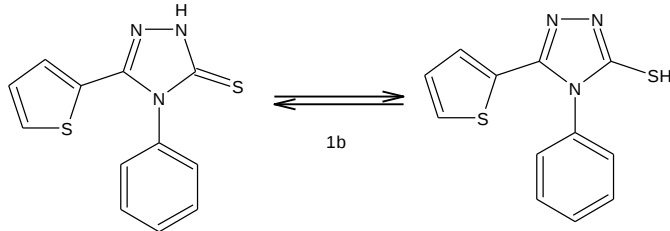
Şekil 3.2. 1a' nın ^1H -NMR spektrumu



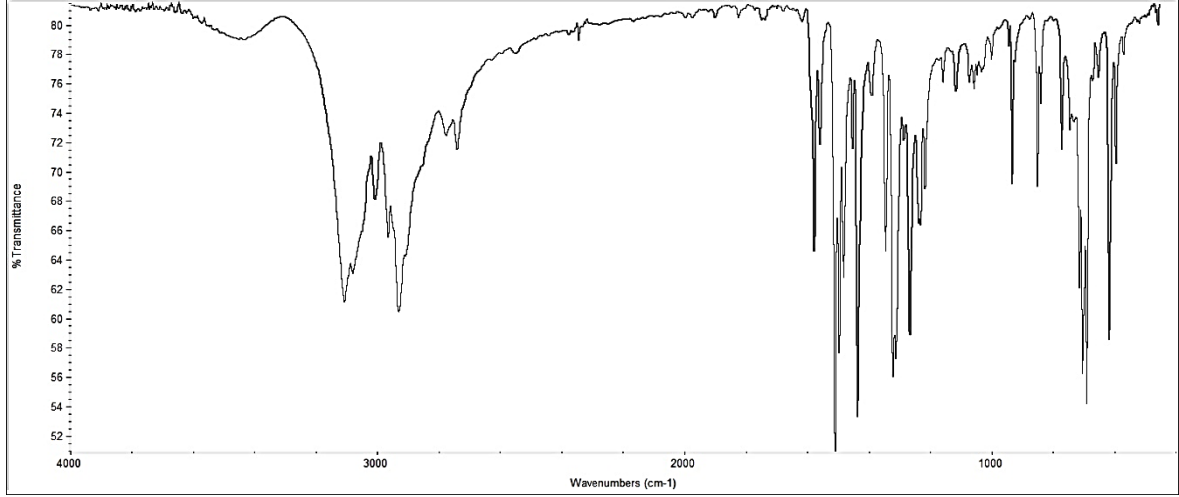
Şekil 3.3. 1a' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 1.23 (t, 3H, N-CH₂-CH₃), 4.21 (q, 2H, -N-CH₂-CH₃), 7.26 (dd, 1H, Ar-H), 7.67 (d, 1H, Ar-H), 7.85 (d, 1H, Ar-H), 14.0 (s, 1H, SH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 13.6, 39.6, 126.7, 128.7, 129.4, 130.1, 146.1, 167.3.

3.2. 4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (1b)



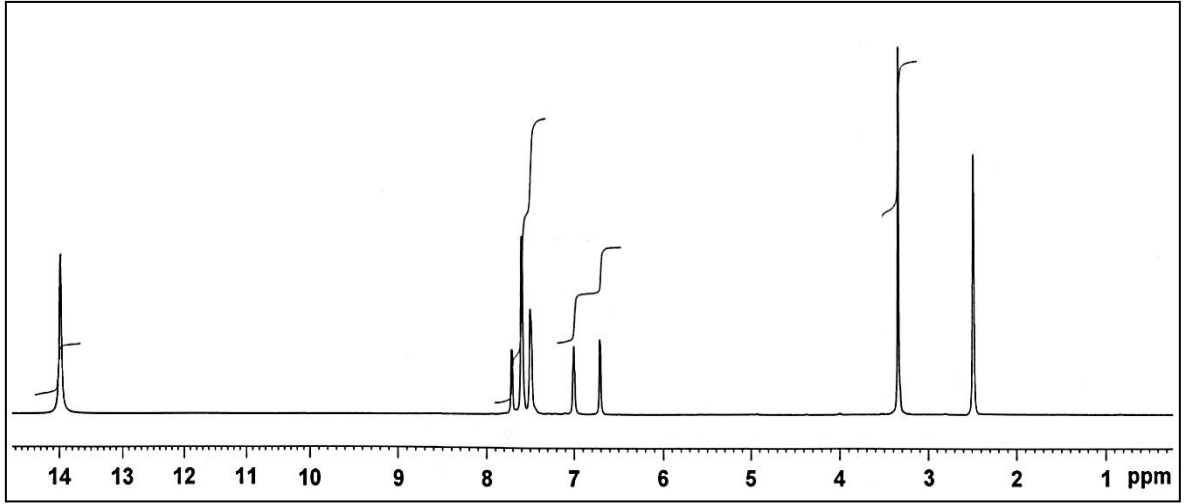
4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.4., ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.5. verildi.



Şekil 3.4. 1b' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.2. 1b' nin FT-IR sonuçları

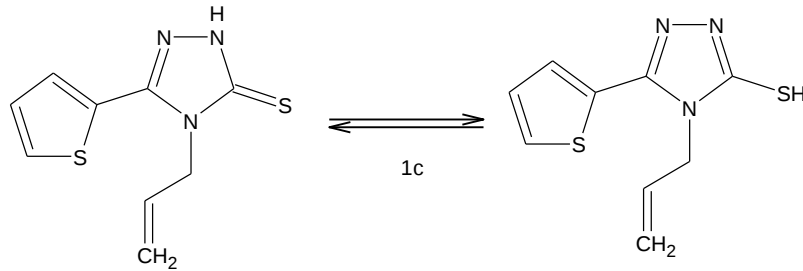
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3118-3008	Aromatik C - H gerilme titreşimi
2780-2742	S-H gerilme titreşimi
1578	C = N gerilme titreşimi



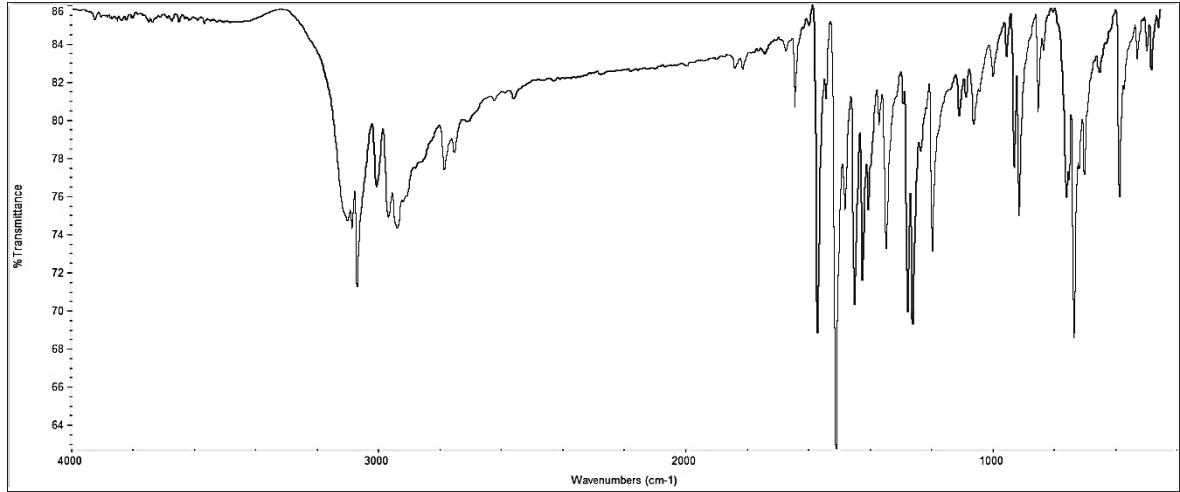
Şekil 3.5. 1b' nin ^1H -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 6.66-7.70 (m, 8H, Ar-H), 13.98 (s, 1H, SH);

3.3. 4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un Karakterizasyonu (1c)



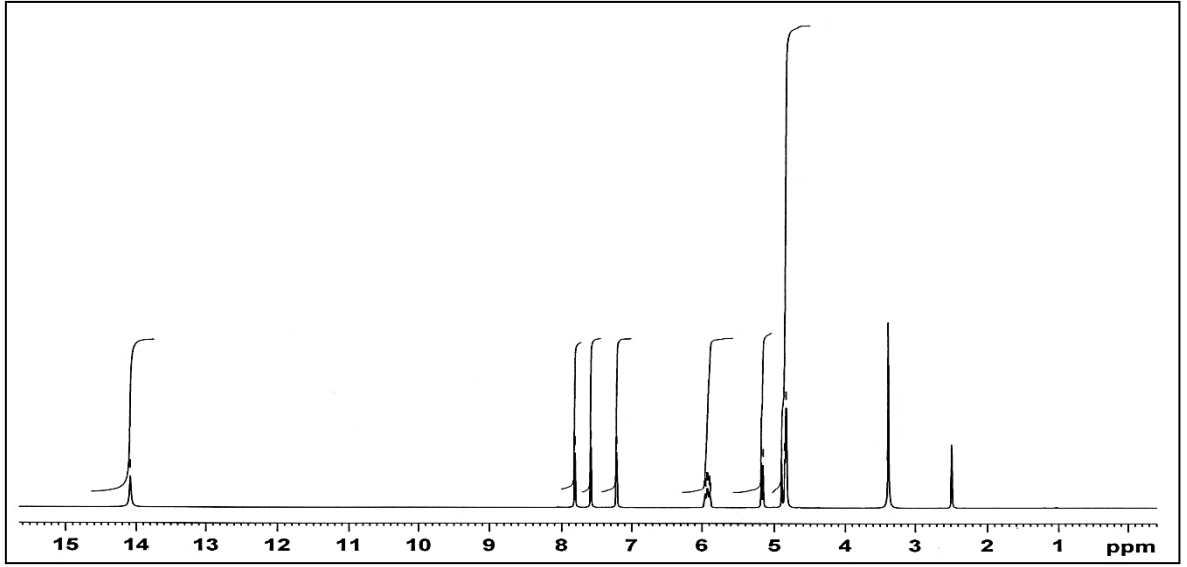
4-allil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un IR spektrumu Şekil 3.6., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.7., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.8.ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.9.'da verildi.



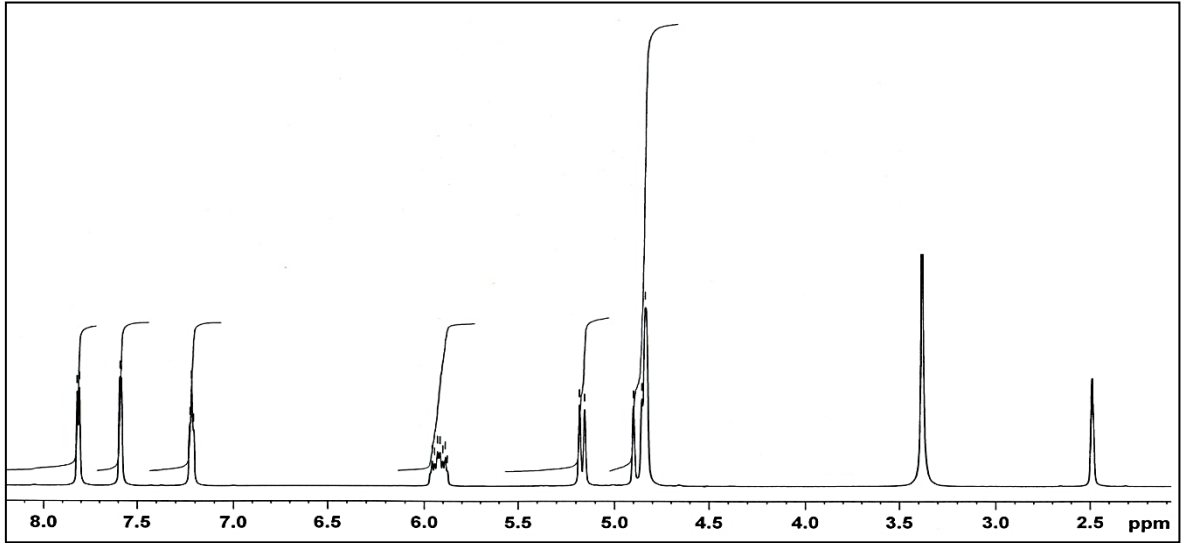
Şekil 3.6. 1c' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.3. 1c' nin FT-IR sonuçları

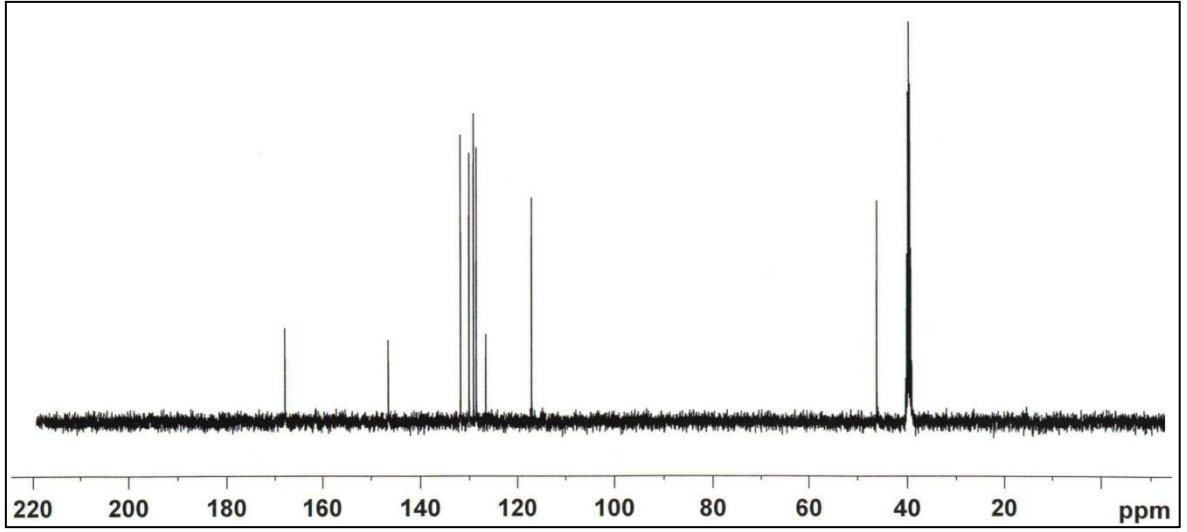
Fonksiyonel Grup (cm ⁻¹)	Titreşim türü
3130 - 3086	Aromatik C-H gerilme titreşimi
3077-3000	Olefinik C-H gerilme titreşimi
2969-2904	S-H gerilme titreşimi
1574	C=N gerilme titreşimi
956-913	-CH=CH ₂ uç olefinik eğilme titreşimi



Şekil 3.7. 1c' nin ^1H -NMR spektrumu



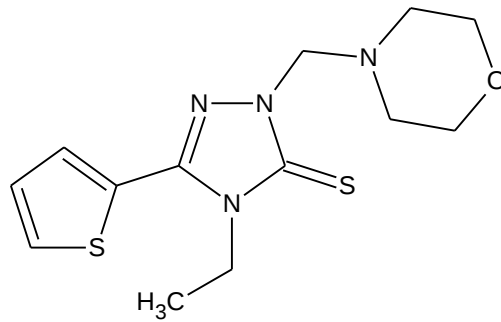
Şekil 3.8. 1c' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



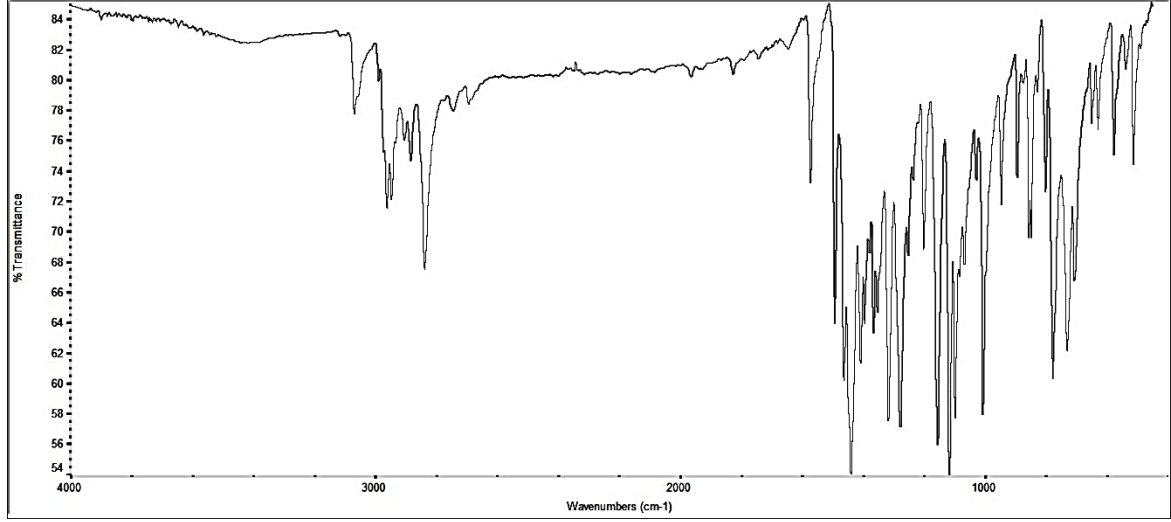
Şekil 3.9. 1c' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm):: 4.83-4.89 (m, 3H, 2xH N-CH₂-CH=CH₂ and 1xH N-CH₂-CH=CH₂, (trans)), 5.17 (d, 1H, N-CH₂-CH=CH₂, $J_{\text{cis}} = 8.1$ Hz), 5.87-5.95 (ddt, 1H, N-CH₂-CH=CH₂), 7.21 (dd, 1H, Ar-H, $J = 2.7, 3.0$ Hz), 7.58 (d, 1H, Ar-H, $J = 1.8$ Hz), 7.81 (d, 1H, Ar-H, $J = 3.9$ Hz), 14.08 (s, 1H, SH); **^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ :** 46.1, 117.0, 126.6, 128.6, 129.1, 130.1, 131.8, 146.5, 167.9.

3.4. 4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2a)



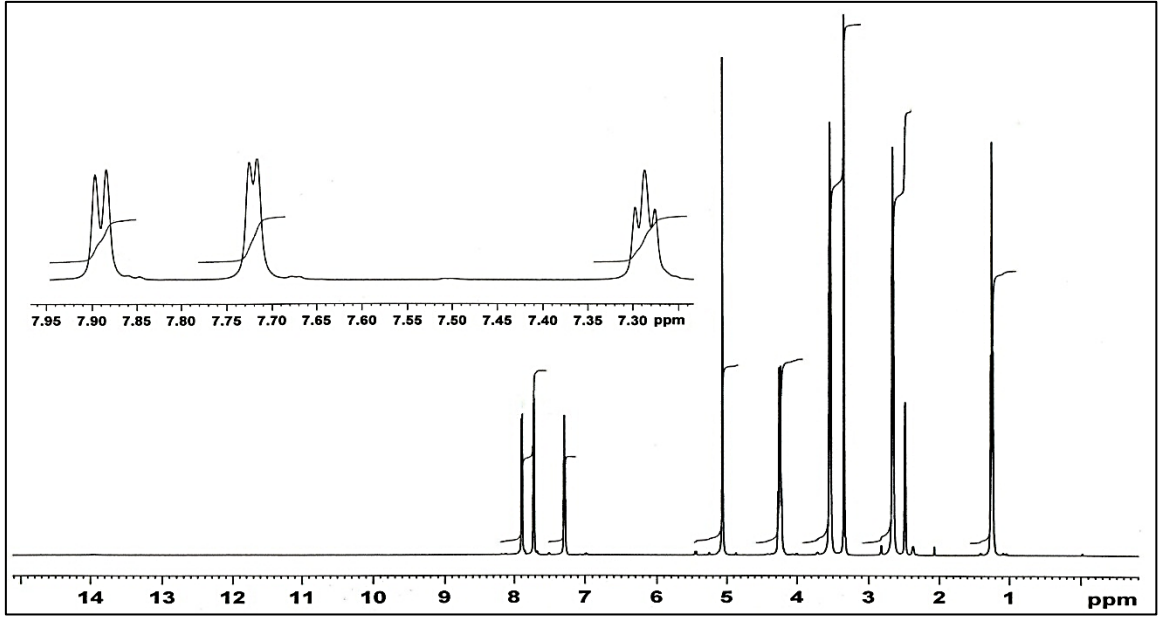
4-etil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un IR spektrumu Şekil 3.10., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.11., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.12. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.13.'de verildi.



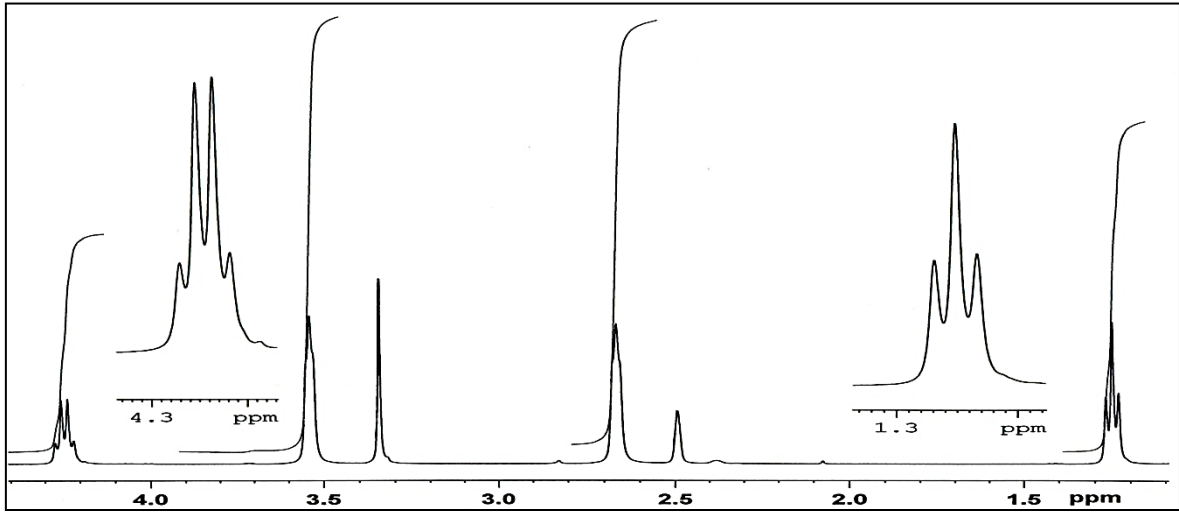
Şekil 3.10. 2a' nın FT-IR spektrumu

Tablo 3.4. 2a' nın FT-IR sonuçları

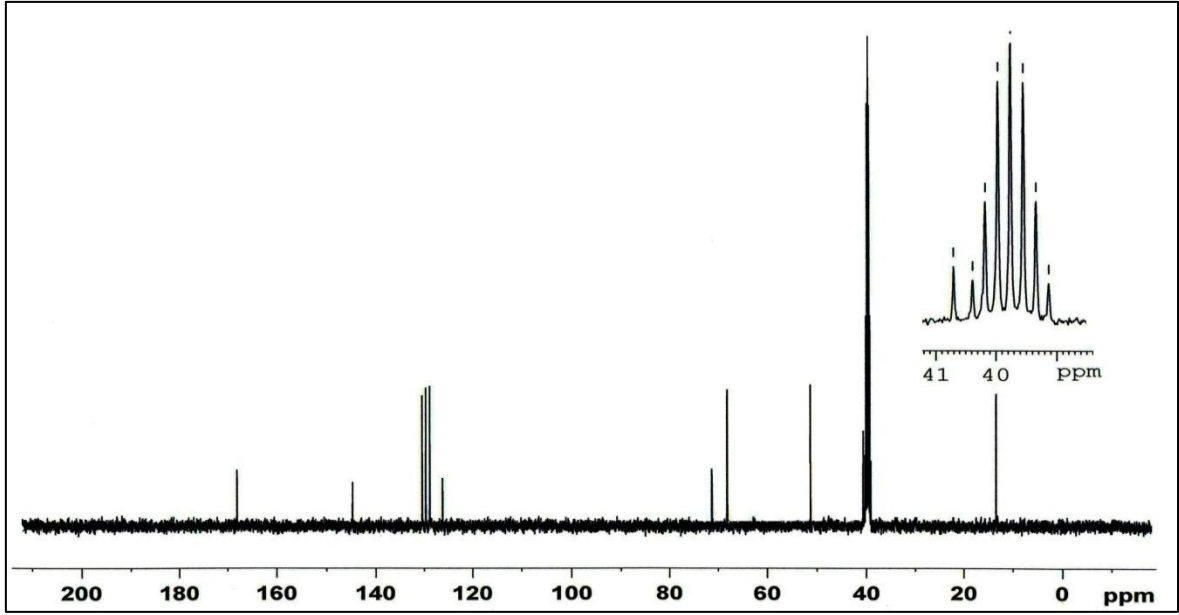
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3070-3065	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2962-2948	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1574	C=N gerilme titreşimi
1279	C=S gerilme titreşimi



Şekil 3.11. 2a' nin ^1H -NMR spektrumu



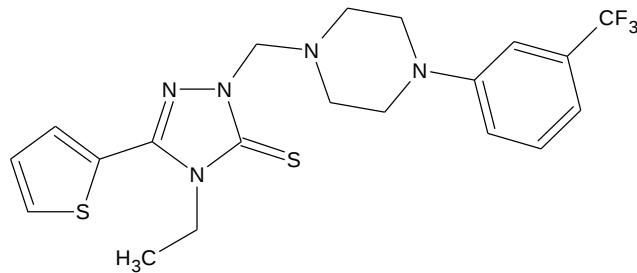
Şekil 3.12. 2a' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



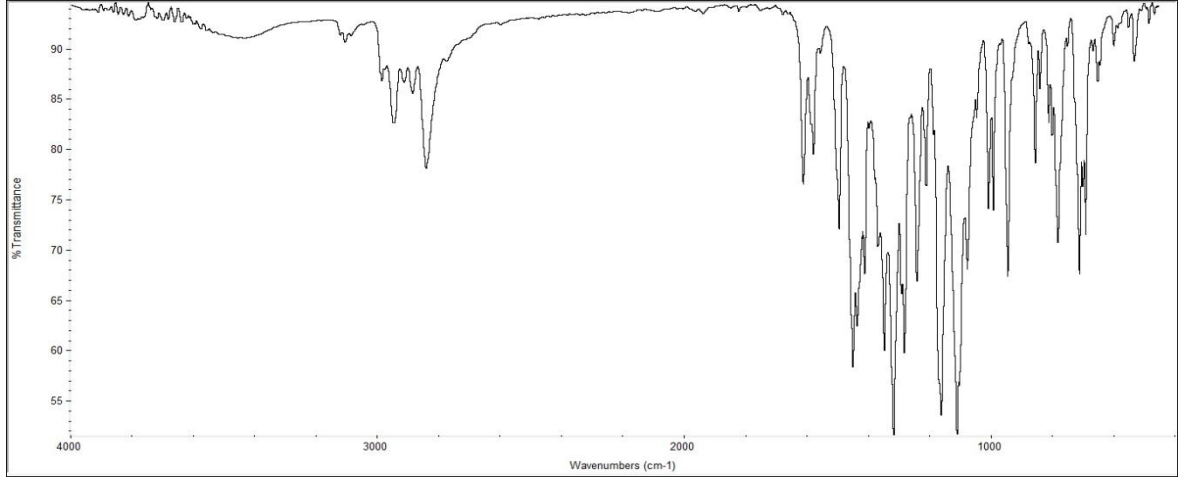
Şekil 3.13. 2a' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 1.25 (t, 3H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (t, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{morpholine}$), 3.54 (t, 4H, $\text{OCH}_2\text{morpholine}$), 4.24 (q, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2$ Hz), 5.06 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$), 7.28-7.89 (m, 3H, ArH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.5, 40.7, 50.5, 66.4, 69.2, 126.6, 128.7, 129.1, 130.1, 146.0, 167.3.

3.5. 4-etil-5-(2-tiyenil)-2-({4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2b)



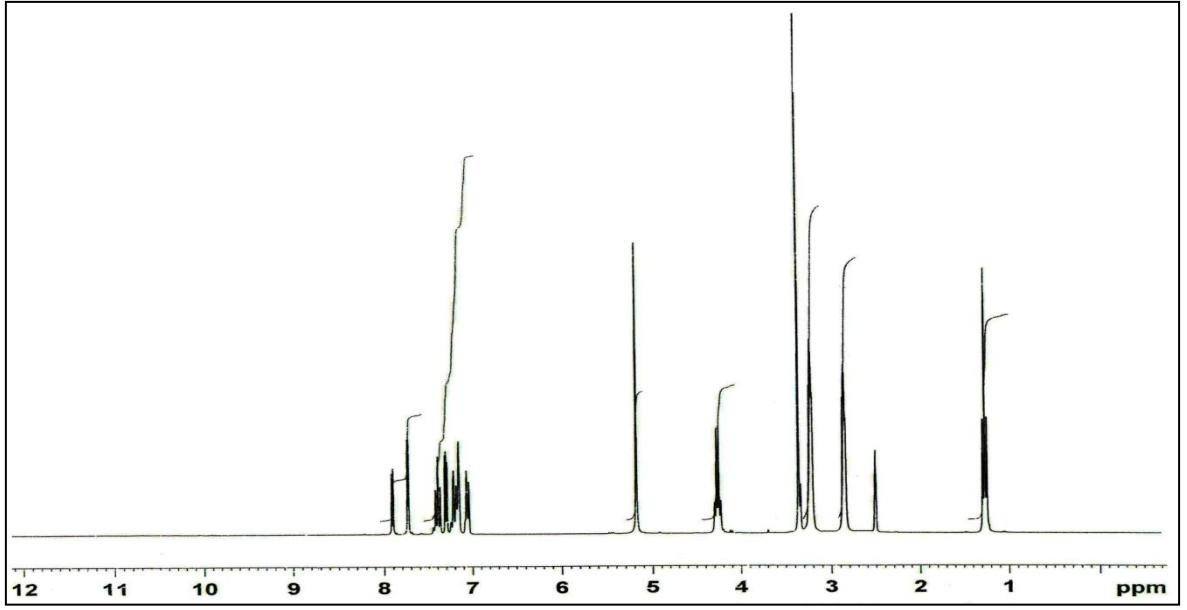
4-etil-5-(2-tiyenil)-2-({4-[3-(triflorometil)fenil]piperazin-1-il}metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.14., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.15., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.16. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.17.'de verildi.



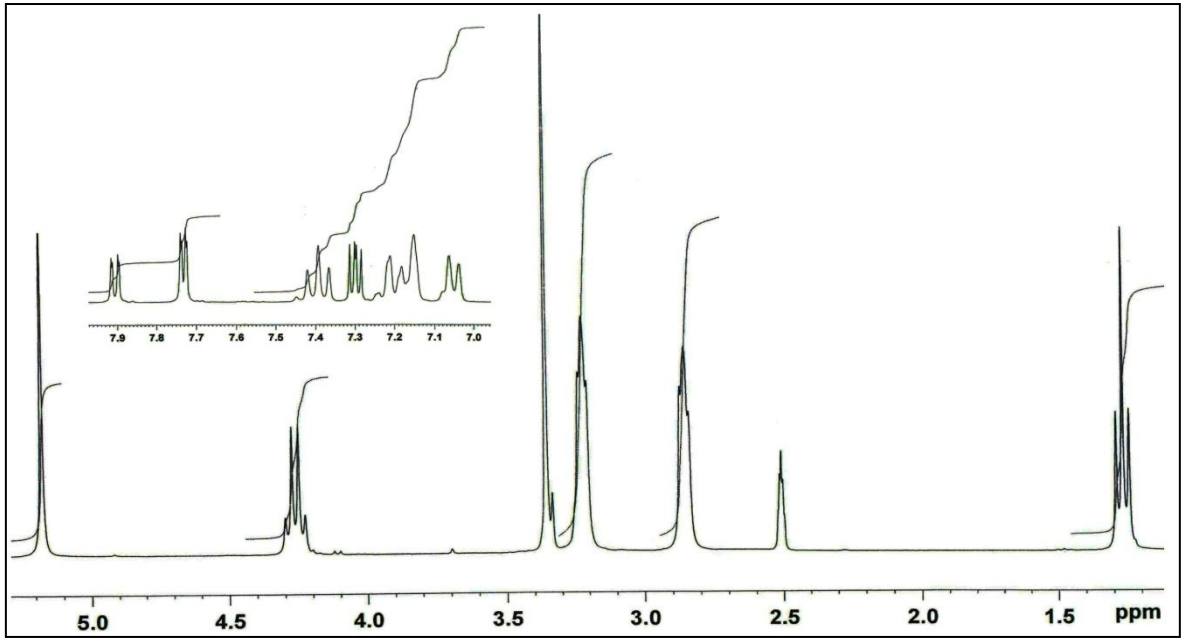
Şekil 3.14. 2b' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.5. 2b' nin FT-IR sonuçları

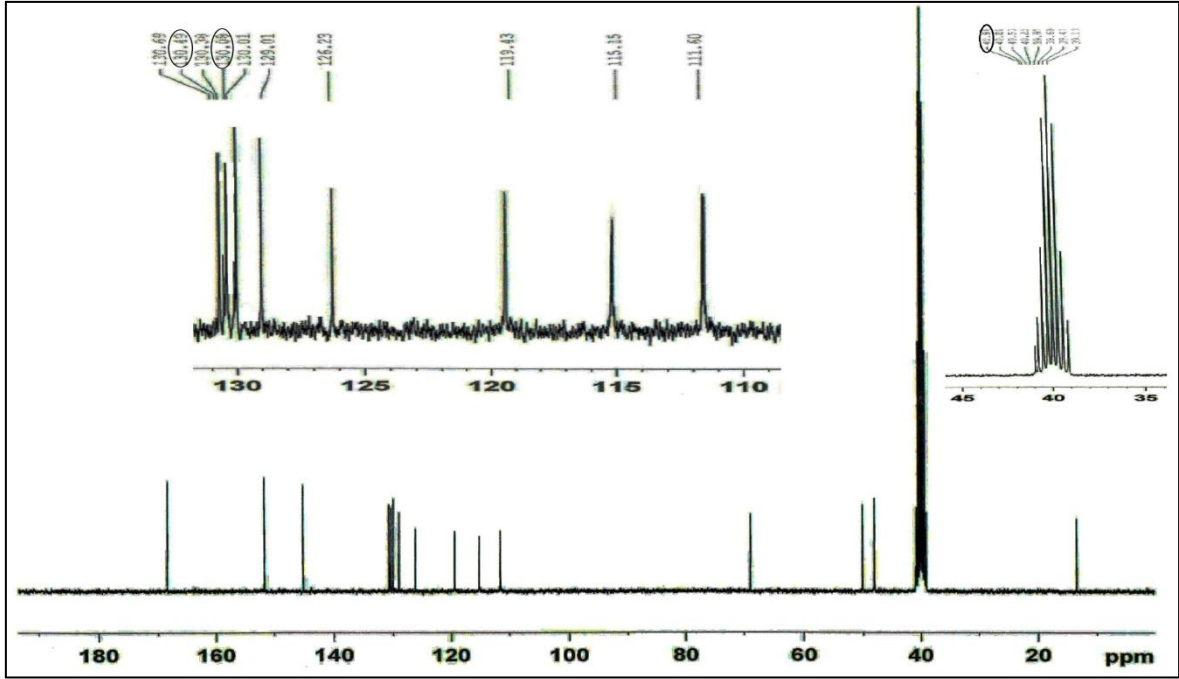
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3070-3065	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2962-2948	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1574	C=N gerilme titreşimi
1279	C=S gerilme titreşimi



Şekil 3.15. 2b' nin ^1H -NMR spektrumu



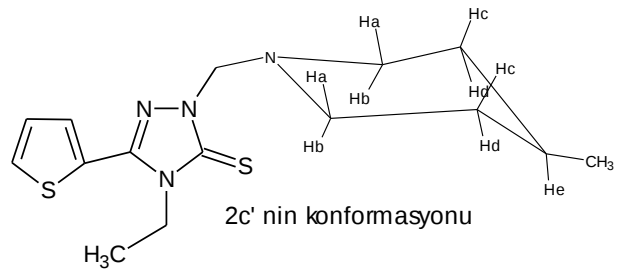
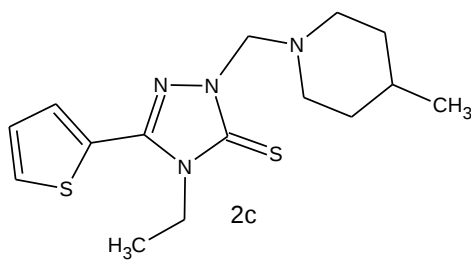
Şekil 3.16. 2b' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



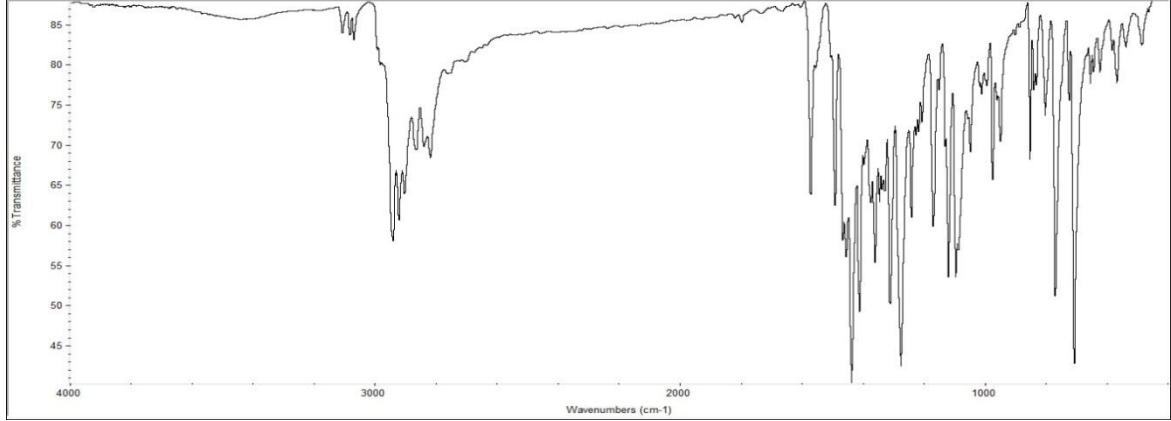
Şekil 3.17. 2b' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.27 (t, 3H, N-CH₂-CH₃, J = 7.2 Hz), 2.86 (t, 4H, N-CH₂piperazine ring), 3.22 (t, 4H, ArN-CH₂piperazine ring), 4.26 (q, 2H, N-CH₂-CH₃, J = 7.2 Hz), 5.17 (s, 2H, N-CH₂-N), 7.03-7.92 (m, 7H, Ar-H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 13.5, 40.9, 48.1, 50.1, 68.9, 111.6, 115.1, 119.4, 126.2, 129.0, 130.0, 130.0, 130.3, 130.4, 130.6, 145.1, 151.7, 168.4.

3.6. 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2c)



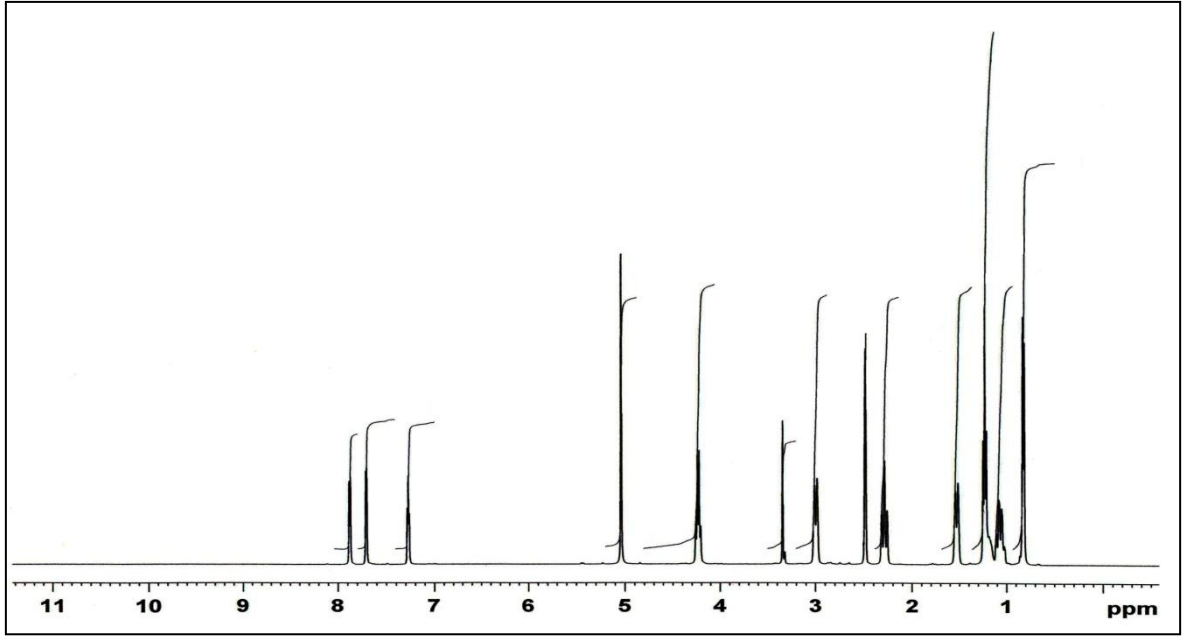
4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un IR spektrumu Şekil 3.18., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.19., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.20. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.21.'de verildi.



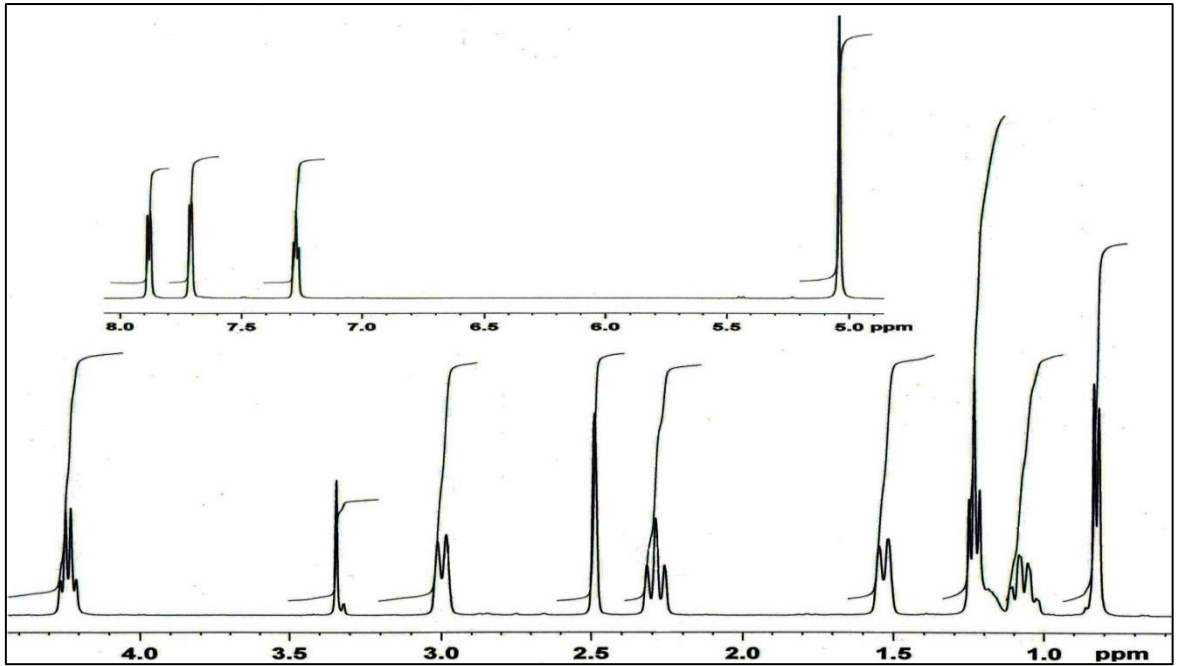
Şekil 3.18. 2c' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.6. 2c' nin FT-IR sonuçları

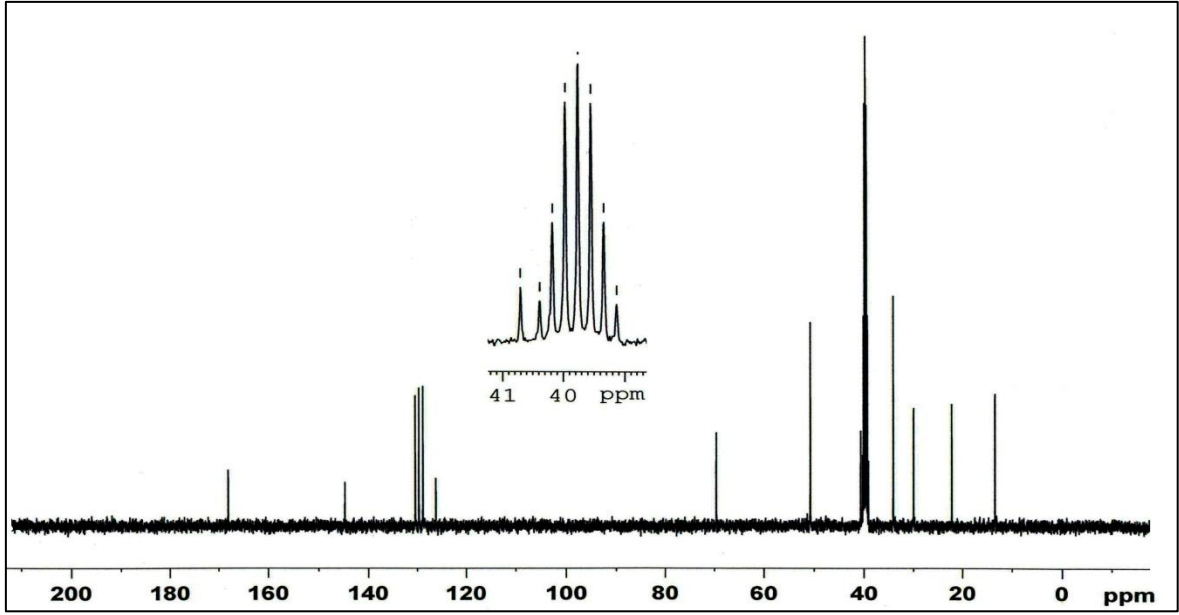
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3107-3069	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2991-2819	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1572	C=N gerilme titreşimi
1276	C=S gerilme titreşimi



Şekil 3.19. 2c' nin ^1H -NMR spektrumu



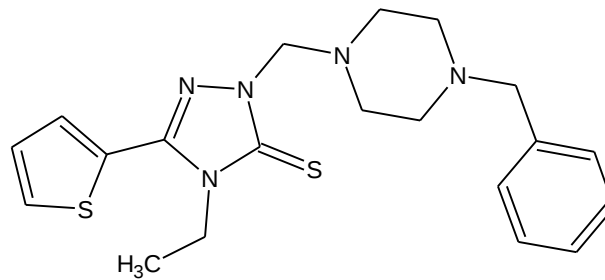
Şekil 3.20. 2c' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



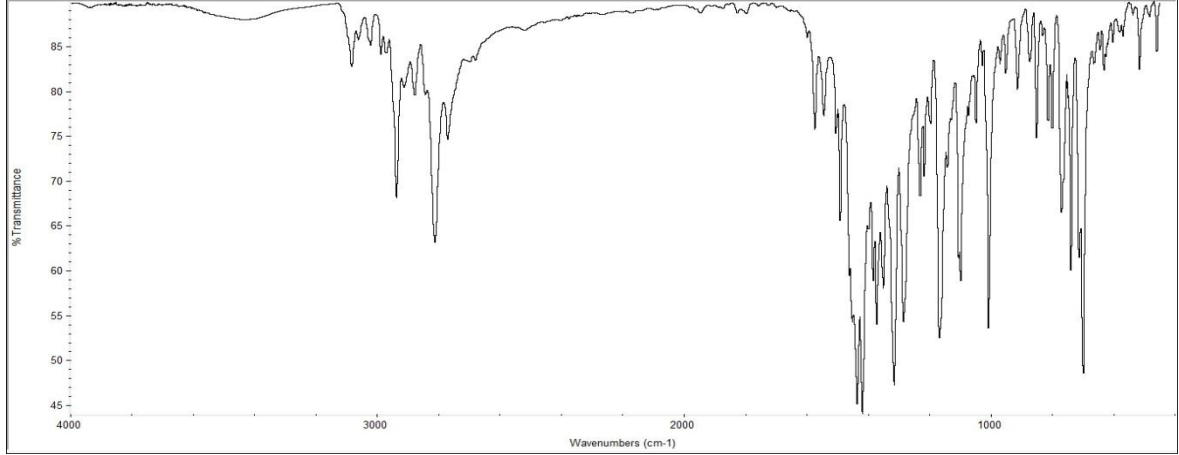
Şekil 3.21. 2c' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 0.82 (d, 3H, $-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$, $J = 6.4$ Hz), 1.02-1.07 (ddt, 2H, H_d , $J = 7.2$ Hz), 1.08-1.25 (m, 4H, $3\times\text{H N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ and $1\times\text{H H}_e$), 1.53 (d, 2H, H_c , $J = 12$ Hz), 2.28 (t, 2H, H_b , $J = 11.6$ Hz), 3.00 (d, 2H, H_a , $J = 11.2$ Hz), 4.24 (q, 2H, $2\times\text{H N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$, $J = 6.8$ Hz), 5.04 (s, 2H, $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}$), 7.26-7.88 (m, 3H, Ar-H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.4, 22.1, 29.9, 34.1, 40.7, 50.7, 69.6, 126.1, 128.8, 129.6, 130.4, 144.7, 168.1.

3.7. 2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2d)



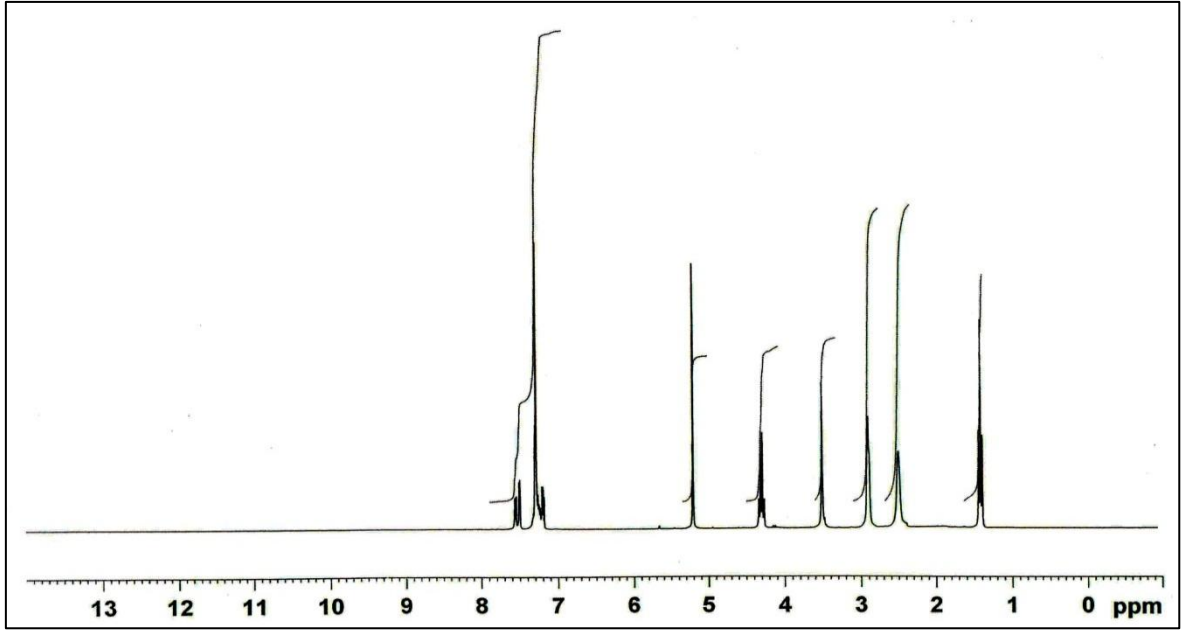
2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-etil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.22., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.23., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.24. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.25.'de verildi.



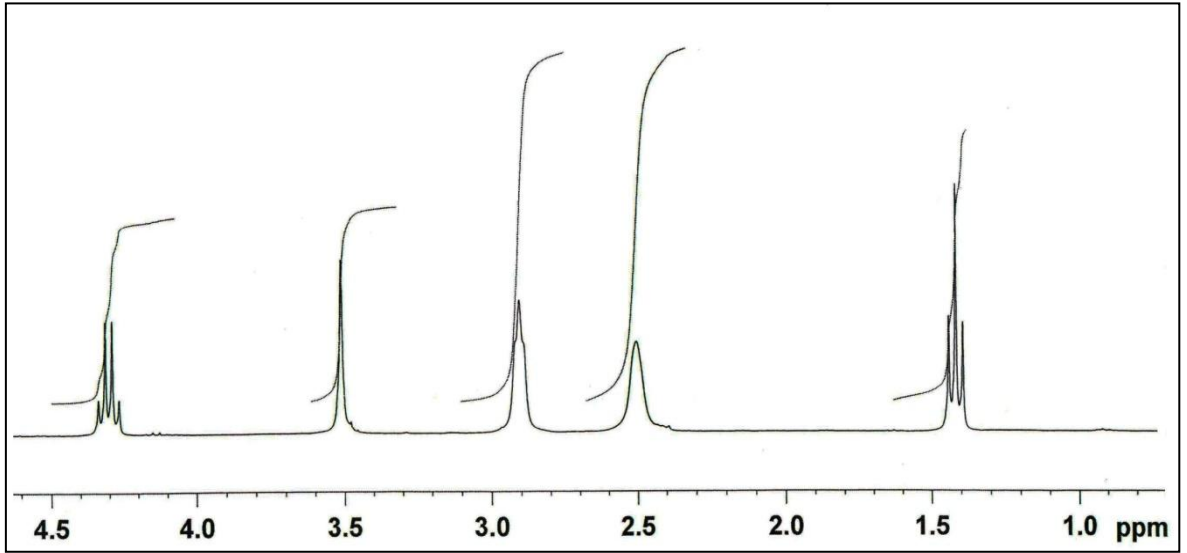
Şekil 3.22. 2d' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.7. 2d' nin FT-IR sonuçları

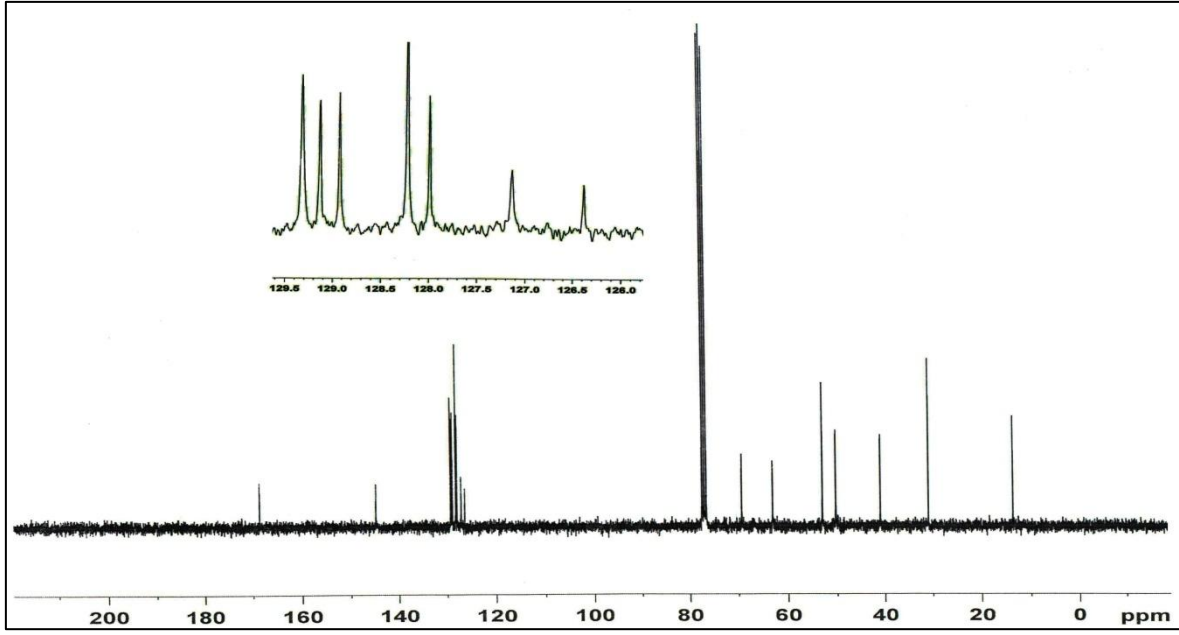
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3083-3022	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2988-2937	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1572	C=N gerilme titreşimi
1285	C=S gerilme titreşimi



Şekil 3.23. 2d' nin ^1H -NMR spektrumu



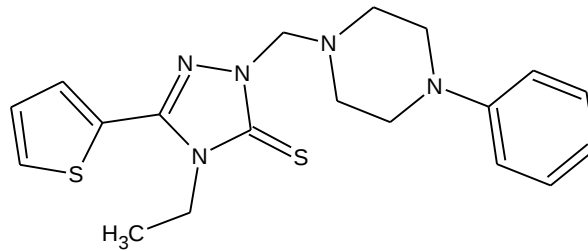
Şekil 3.24. 2d' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



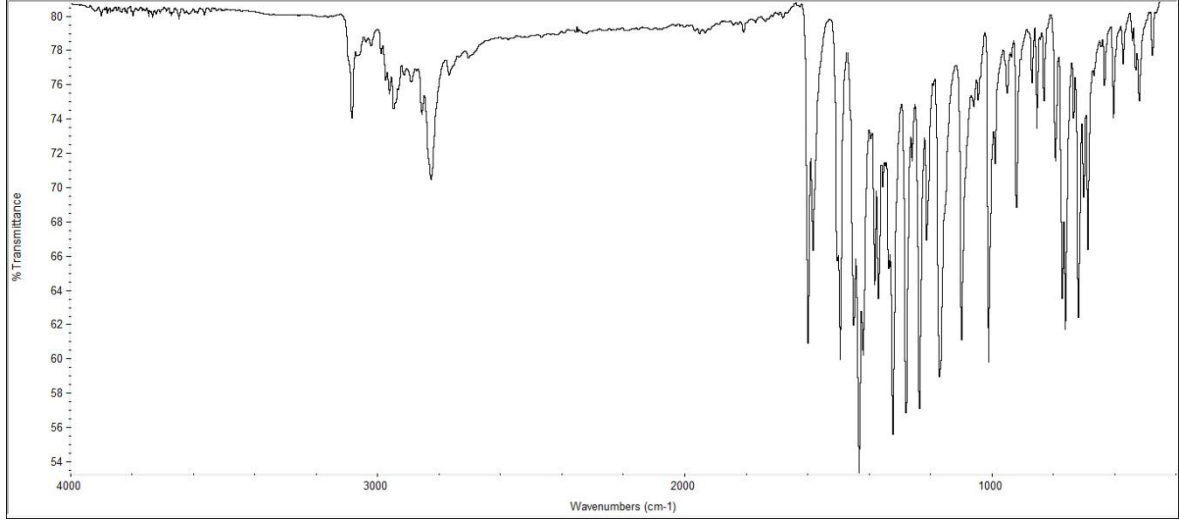
Şekil 3.25. 2d' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 1.41 (t, 3H, N- CH_2 -CH3, J = 9.6 Hz), 2.50 (t, 4H, 2x2H - CH_2 -N- CH_2 piperazine ring), 2.90 (t, 4H, 2x2H N- CH_2 piperazine ring), 3.48 (s, 2H, N- CH_2 -Ar), 4.30 (q, 2H, N- CH_2 -CH3, J = 9.6 Hz), 5.21 (s, 2H, N- CH_2 -N) 7.18-7.56 (m, 8H, ArH); **^{13}C -NMR (CDCl_3) δ :** 13.6, 30.9, 40.9, 50.4, 53.0, 63.1, 67.1, 69.4, 126.4, 127.1, 127.9, 128.2, 128.8, 129.3, 144.9, 168.7.

3.8. 4-etil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2e)



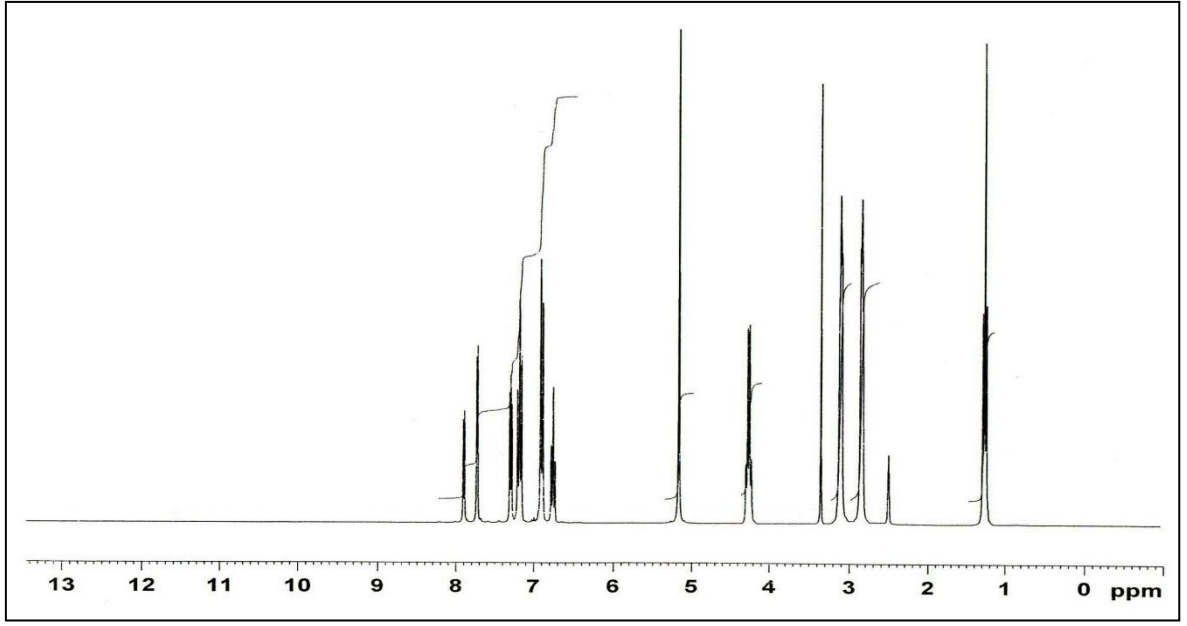
4-etil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un IR spektrumu Şekil 3.26., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.27., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.28. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.29.'de verildi.



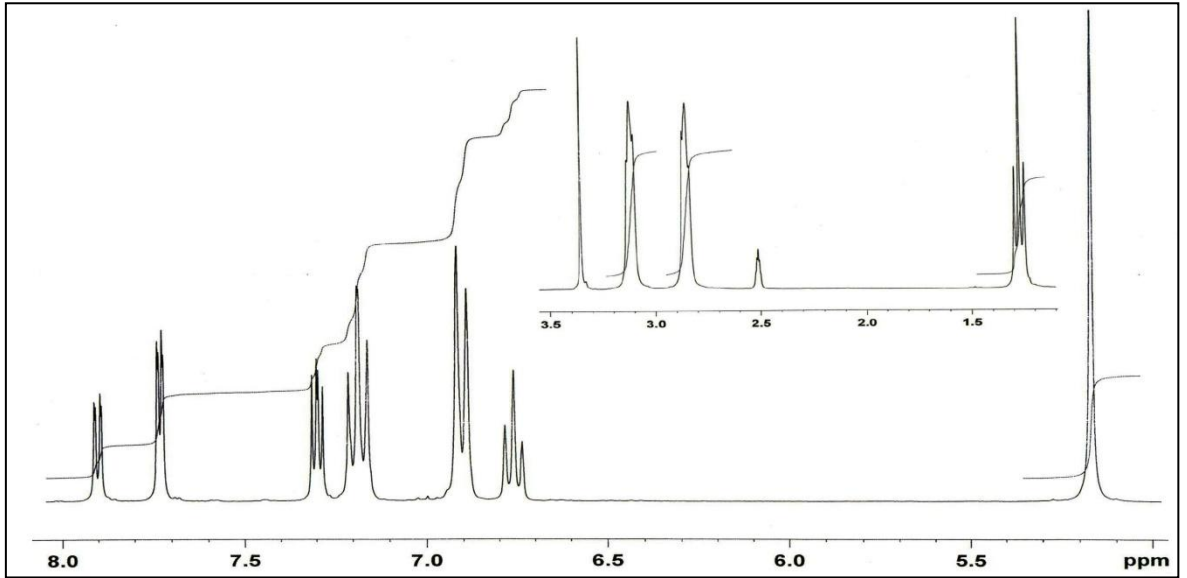
Şekil 3.26. 2e' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.8. 2e' nin FT-IR sonuçları

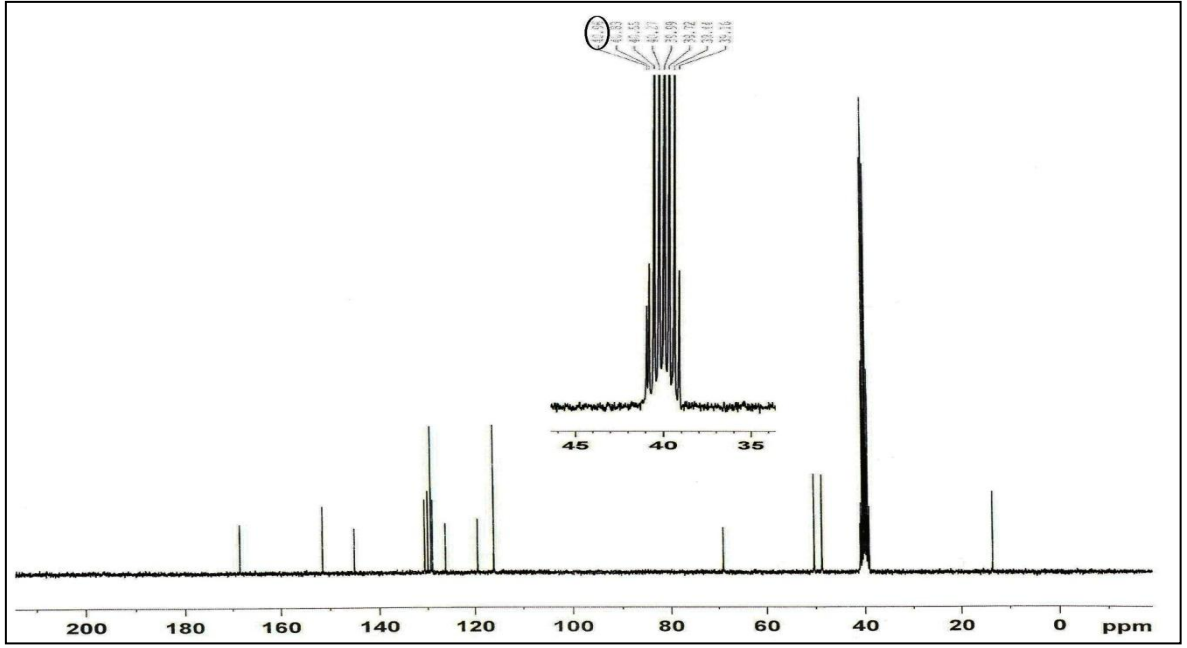
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3083-3016	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2961-2947	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1599	C=N gerilme titreşimi
1279	C=S gerilme titreşimi



Şekil 3.27. 2e' nin ^1H -NMR spektrumu



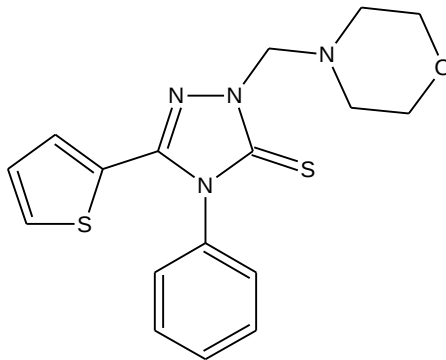
Şekil 3.28. 2e' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



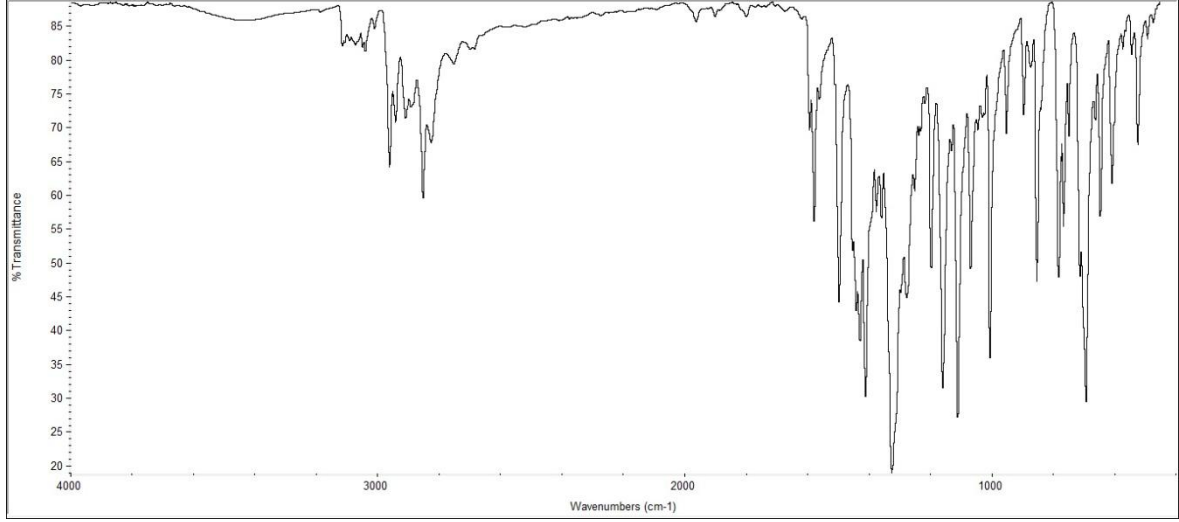
Şekil 3.29. 2e' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.27 (t, 3H, N-CH $_2$ -CH $_3$), 2.85 (t, 4H, 2x2H -CH $_2$ -N-CH $_2$ piperazine ring), 3.11 (t, 4H, 2x2H N-CH $_2$ piperazine ring), 4.25 (q, 2H, N-CH $_2$ -CH $_3$), 5.16 (s, 2H, N-CH $_2$ -N), 6.73-7.91 (m, 8H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 13.5, 40.9, 48.7, 50.3, 69.0, 116.1, 119.4, 126.7, 129.0, 129.3, 129.9, 130.6, 145.1, 151.5, 168.4.

3.9. 2-(morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2f)



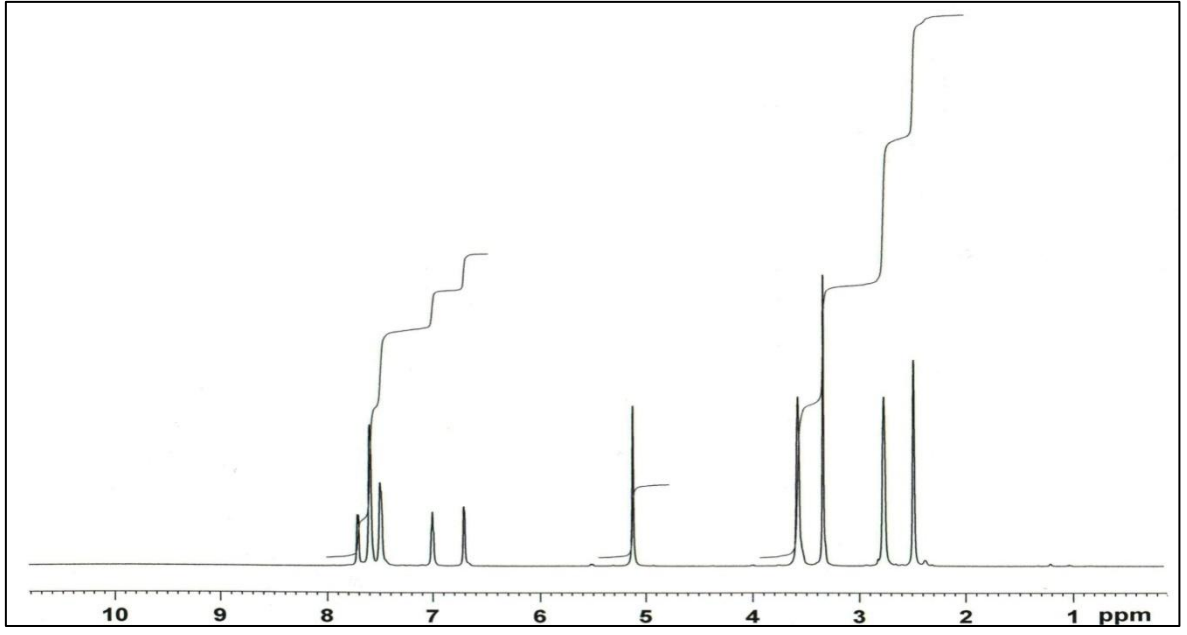
2-(morfolin-4-ilmetil)-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.30., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.31., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.32. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.33.'de verildi.



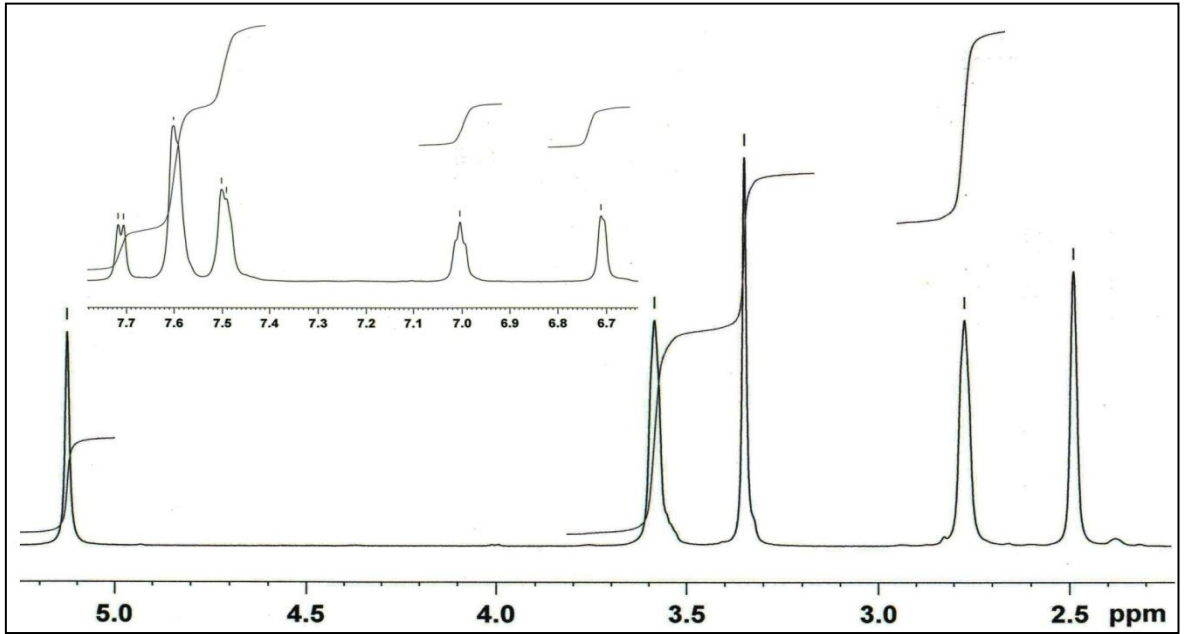
Şekil 3.30. 2f' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.9. 2f' nin FT-IR sonuçları

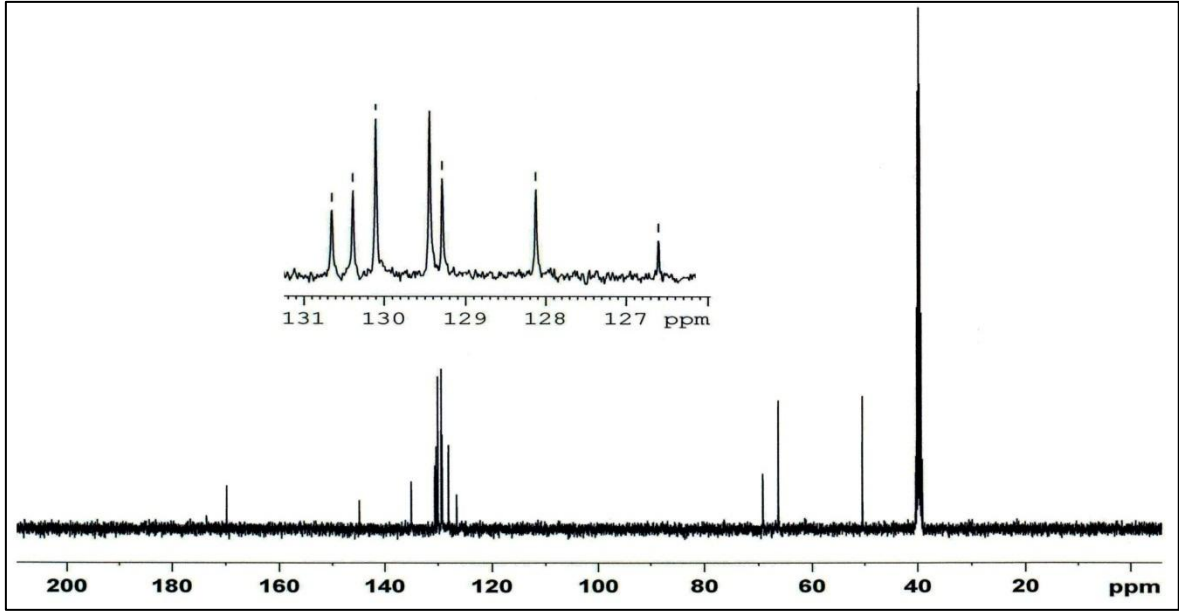
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3115-3040	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2958-2907	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1579	C=N gerilme titreşimi
1278	C=S gerilme titreşimi



Şekil 3.31. 2f' nin ^1H -NMR spektrumu



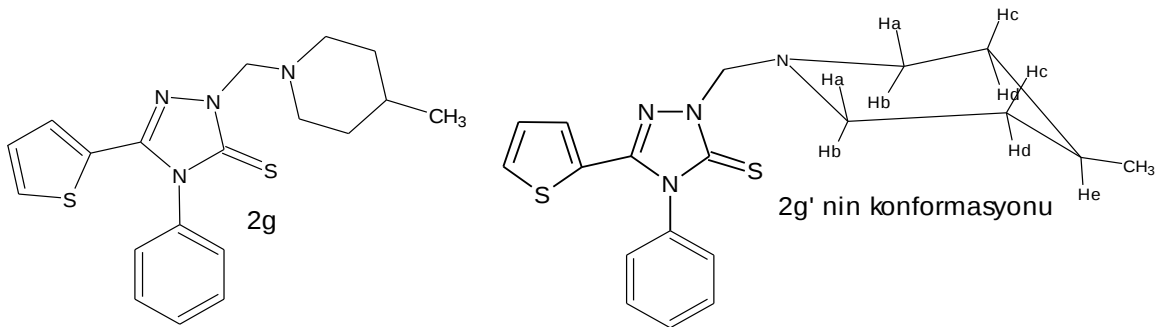
Şekil 3.32. 2f' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



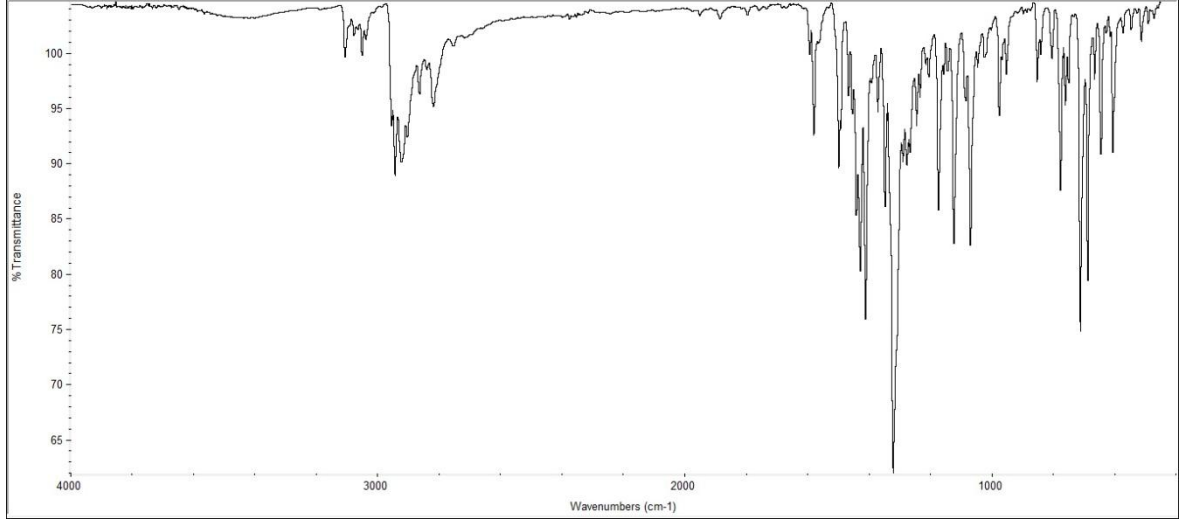
Şekil 3.33. 2f' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 3.34 (t, 4H, 2x2H N- CH_2 morpholine), 3.58 (t, 4H, 2x2H O- CH_2 morpholine), 5.13 (s, 2H, N- CH_2 -N), 6.71-7.72 (m, 8H, Ar-H); ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 50.4, 66.3, 69.2, 126.6, 128.1, 129.2, 129.4, 130.1, 130.3, 130.6, 135.0, 144.9, 169.8.

3.10. 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2g)



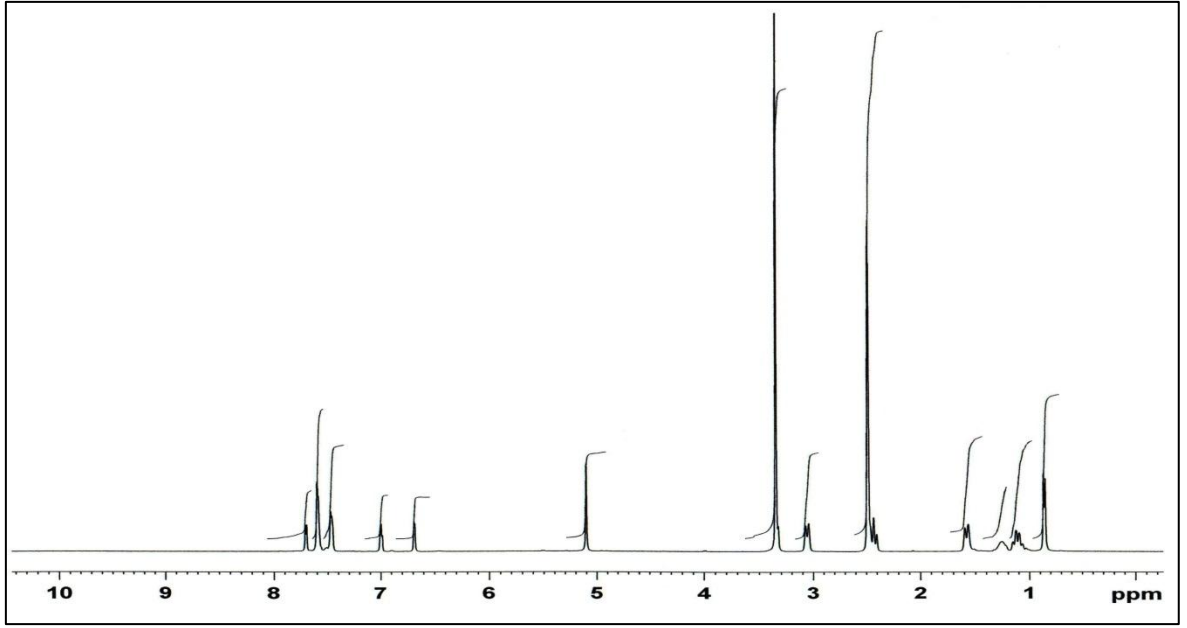
2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.34., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.35., genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.36. ve ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 3.37.'de verildi.



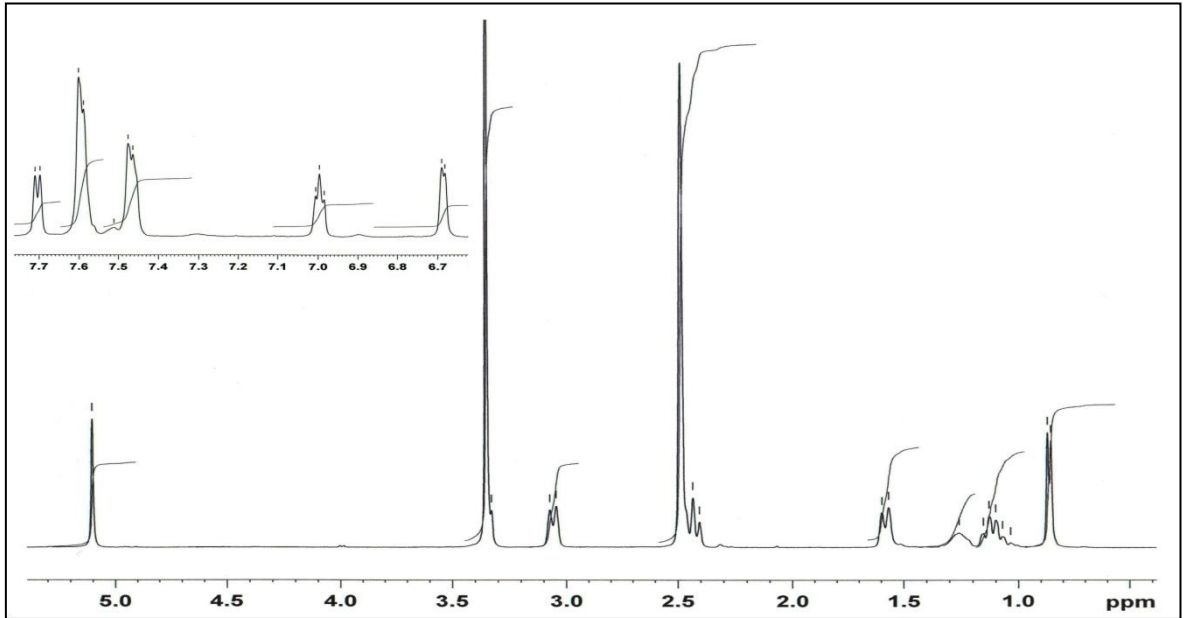
Şekil 3.34. 2g' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.10. 2g' nin FT-IR sonuçları

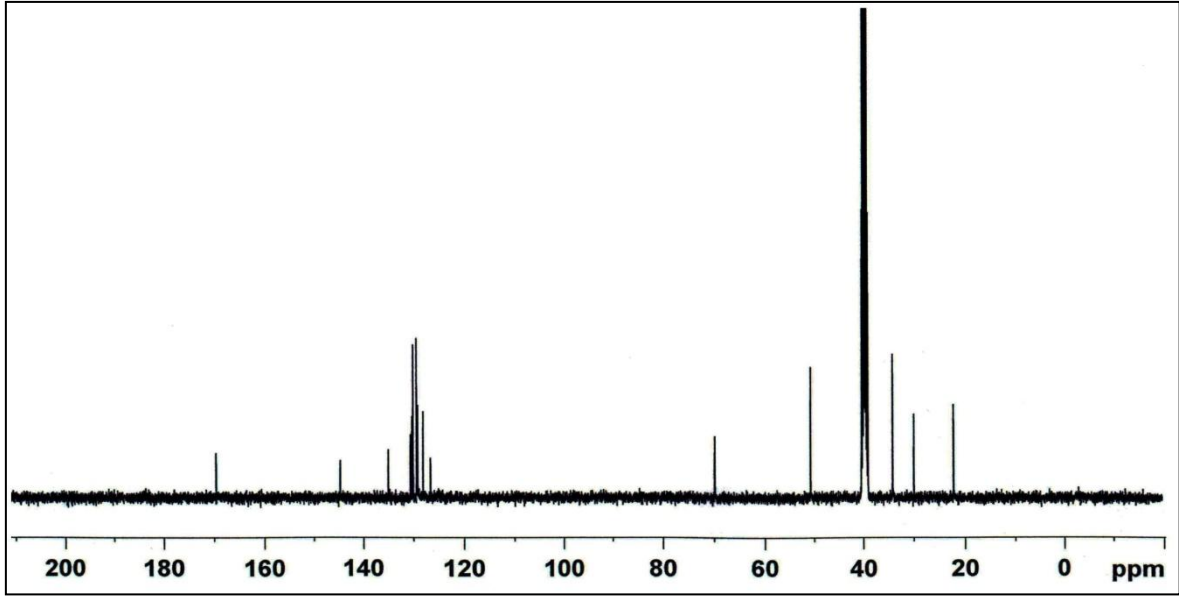
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3106-3051	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2961-2923	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1580	C=N gerilme titreşimi
1277	C=S gerilme titreşimi



Şekil 3.35. 2g' nin ^1H -NMR spektrumu



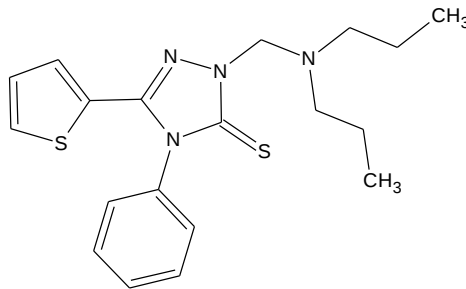
Şekil 3.36. 2g' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



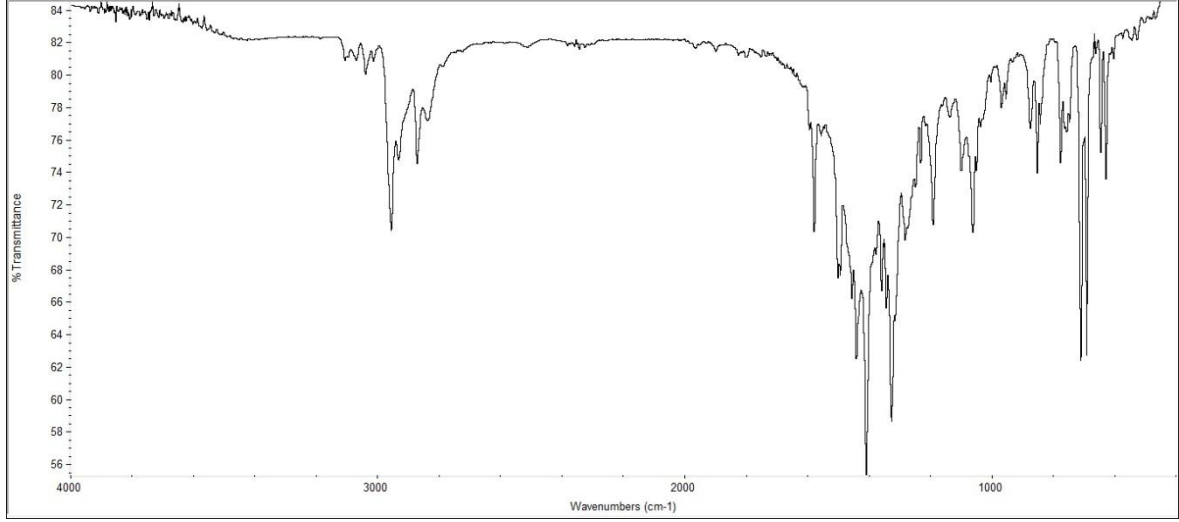
Şekil 3.37. 2g' nin ^{13}C -NMR spektrumu

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 0.85 (d, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, $J = 6.0$ Hz), 1.03-1.25 (m, 3H, $2 \times 1\text{HH}_d$ and $1 \times 1\text{HH}_e$), 1.57 (d, 2H, H_c , $J = 12$ Hz), 2.41 (t, 2H, H_b , $J = 11.6$ Hz), 3.05 (d, 2H, H_a , $J = 11.2$ Hz), 5.10 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}$), 6.68-7.70 (m, 8H, Ar-H); ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 22.2, 30.0, 34.2, 50.8, 69.9, 126.6, 128.1, 129.2, 129.4, 130.1, 130.3, 130.6, 135.0, 144.7, 169.6.

3.11. 2-[(dipropilamin)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu(2h)



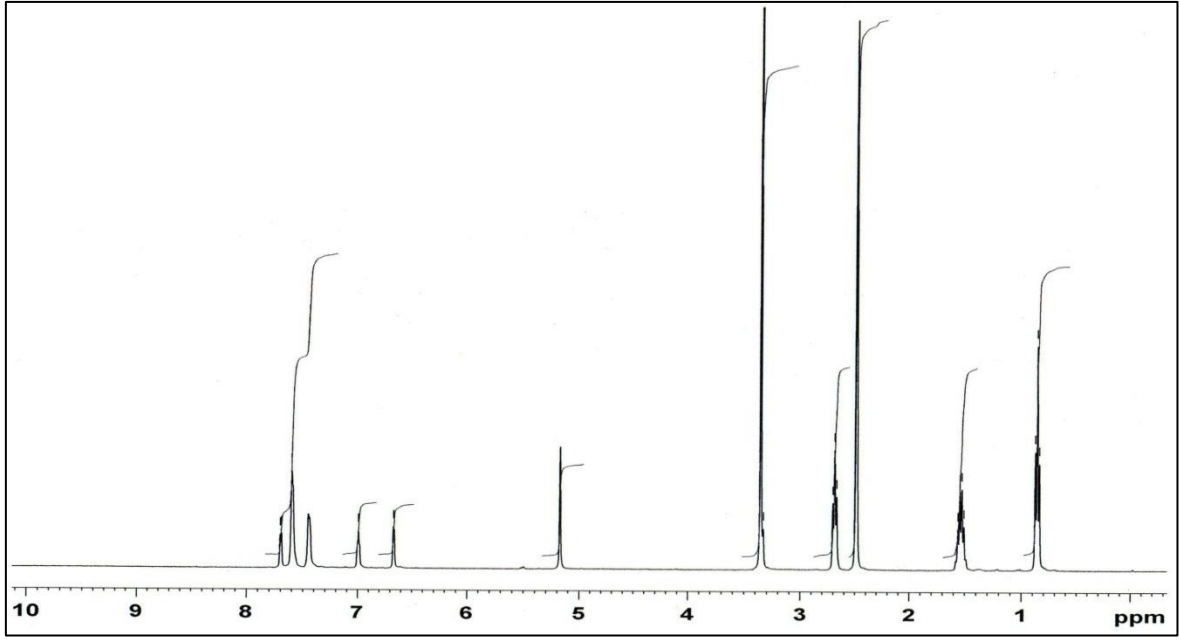
2-[(dipropilamin)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.38., ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.39. ve genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.40.'da verildi.



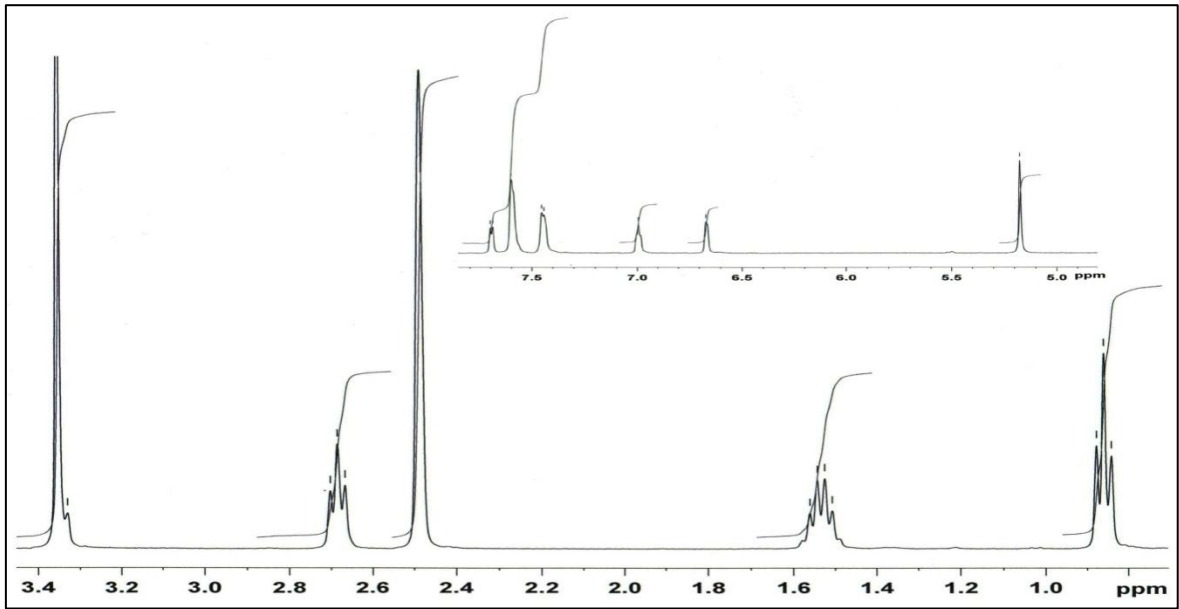
Şekil 3.38. 2h' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.11. 2h' nin FT-IR sonuçları

Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3104-3038	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2956-2876	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1578	C=N gerilme titreşimi
1280	C=S gerilme titreşimi



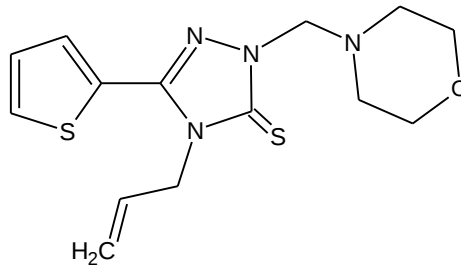
Şekil 3.39. 2h' nin ^1H -NMR spektrumu



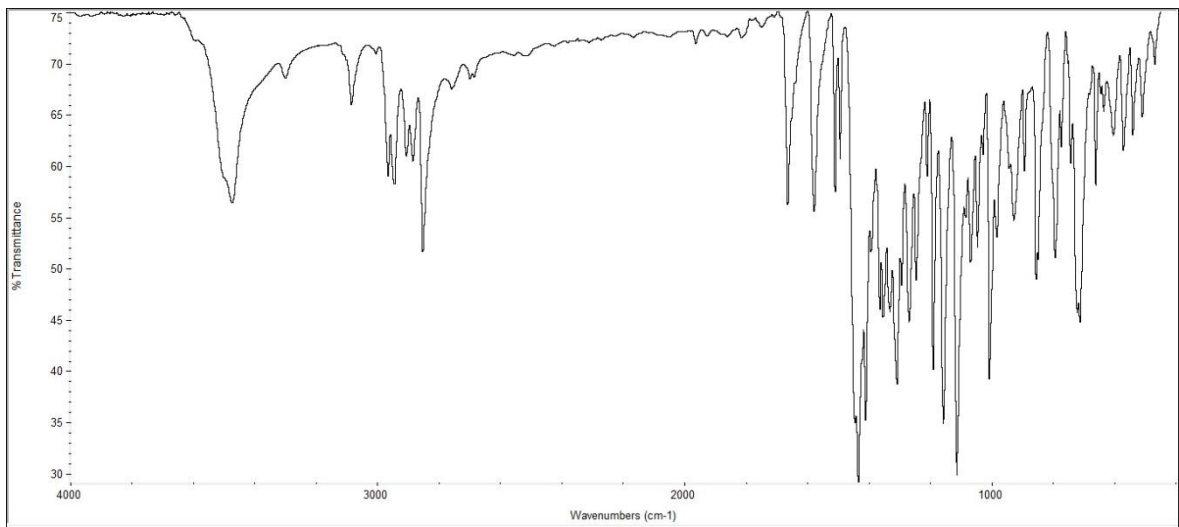
Şekil 3.40. 2h' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm):0.87 (t, 6H, 2x3H N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 7.2 Hz), 1.50-1.56 (m, 4H, 2x2H N-CH₂-CH₂CH₃, *J* = 7.2 Hz), 2.68 (t, 4H, 2x2H N-CH₂-CH₂-CH₃, *J* = 6.8 Hz), 5.17 (s, 2H, N-CH₂-N), 6.66-7.70 (m, 8H, Ar-H).

3.12. 4-allil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2i)



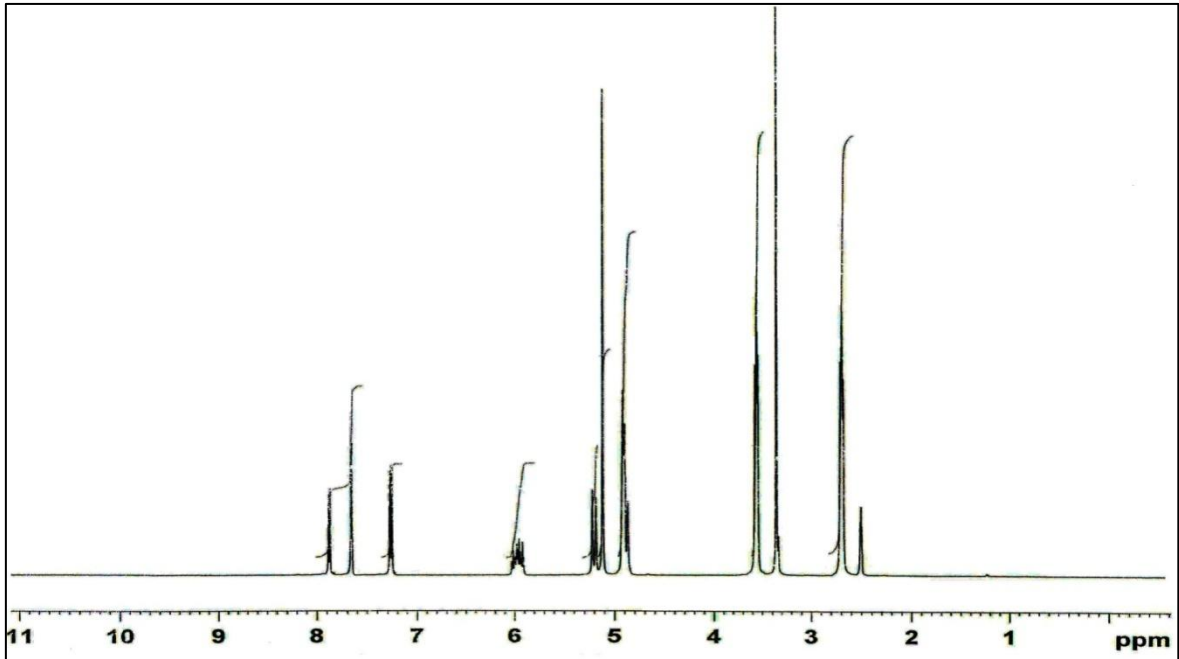
4-allil-2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.41., ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.42., genişletilmiş ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.43 ve ¹³C-NMR spektrumu Şekil 3.44.'de verildi.



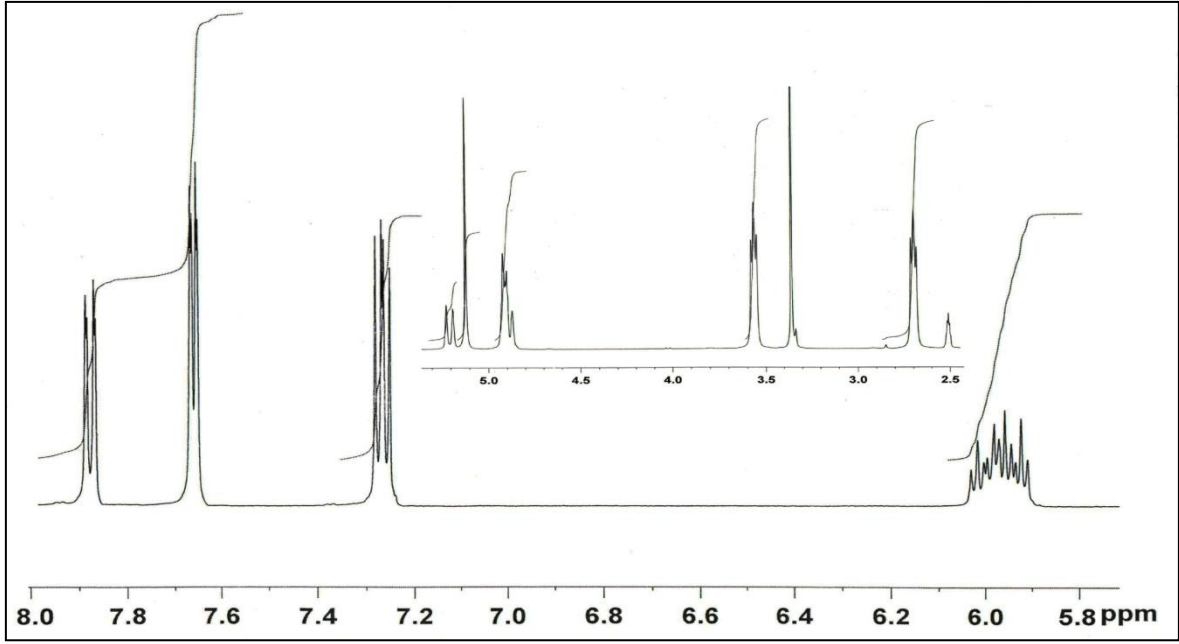
Şekil 3.41. 2i' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.12. 2i' nin FT-IR sonuçları

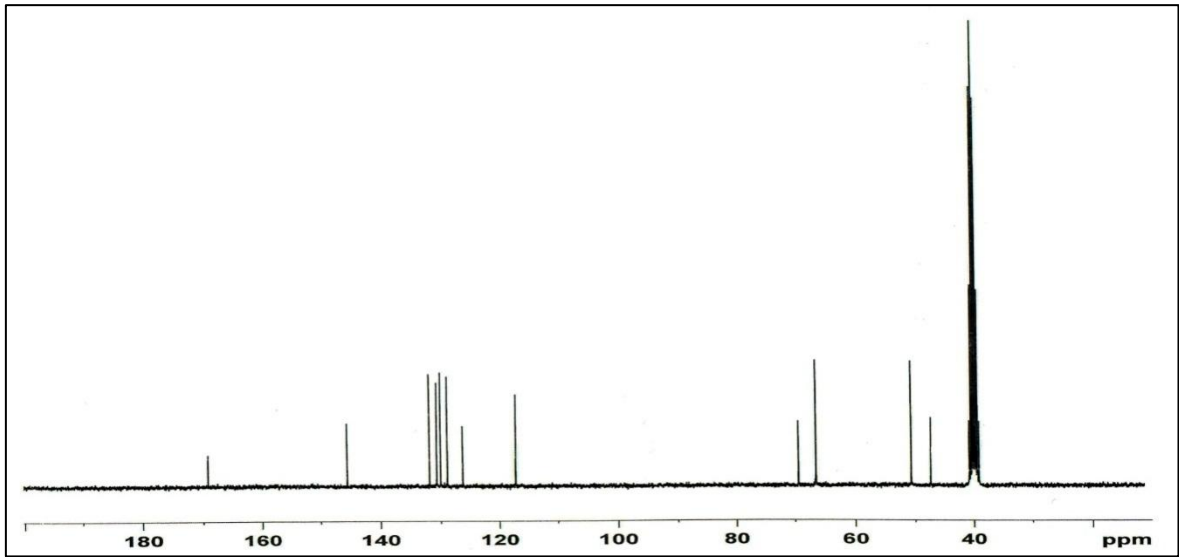
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3086-3010	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2978-2967	Olefinik C-H gerilme titreşimi
2946-2907	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1665	C=N gerilme titreşimi
1270	C=S gerilme titreşimi
984-929	-CH=CH ₂ uç olefinik eğilme titreşimi



Şekil 3.42. 2i' nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.43. 2i' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu

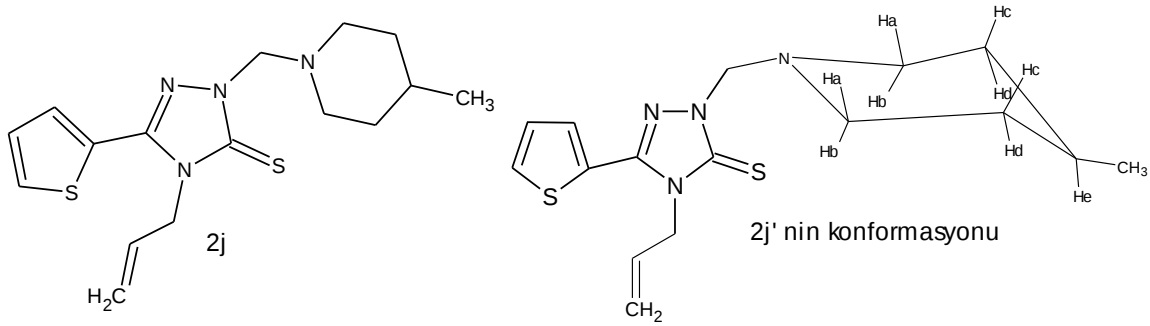


Şekil 3.44. 2i' nin ^{13}C -NMR spektrumu

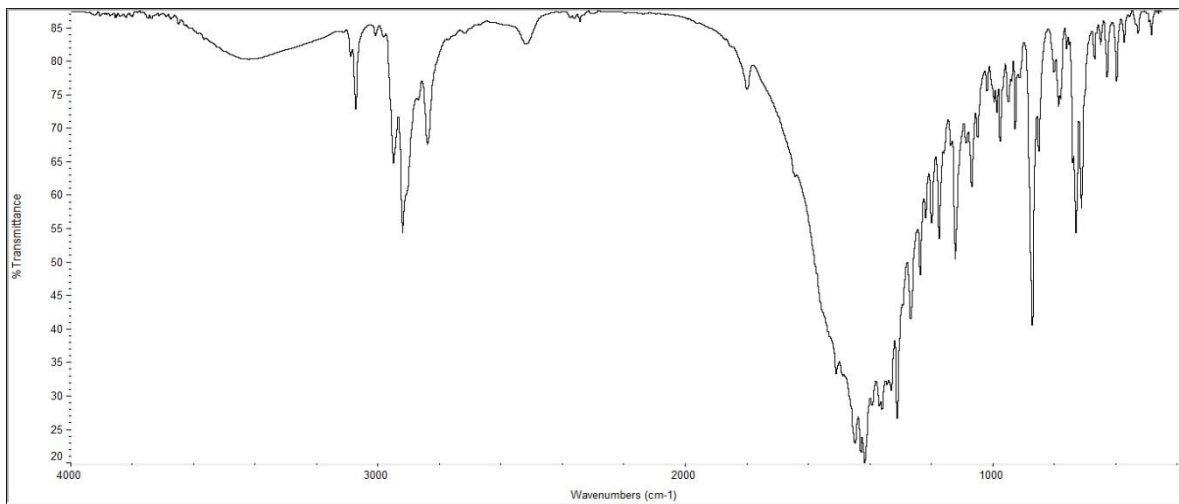
^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 2.69 (t, 4H, 2x2H N-CH₂ morpholine, J = 4.8 Hz), 3.56 (t, 4H, 2x2H O-CH₂ morpholine, J = 4.5 Hz), 4.87-4.92 (m, 3H, 2xH N-CH₂-CH=CH₂ and 1xH N-CH₂-CH=CH₂ (trans H)), 5.12 (s, 2H, N-CH₂-N), 5.20 (d, 1H, N-

$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, $J_{\text{cis}} = 10.2 \text{ Hz}$), 5.90-6.03 (ddt, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 7.25-7.88 (m, 3H, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 47.4, 50.7, 66.5, 69.4, 117.3, 126.2, 128.8, 130.0, 130.7, 131.9, 145.5, 169.2.

3.13. 4-allil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2j)



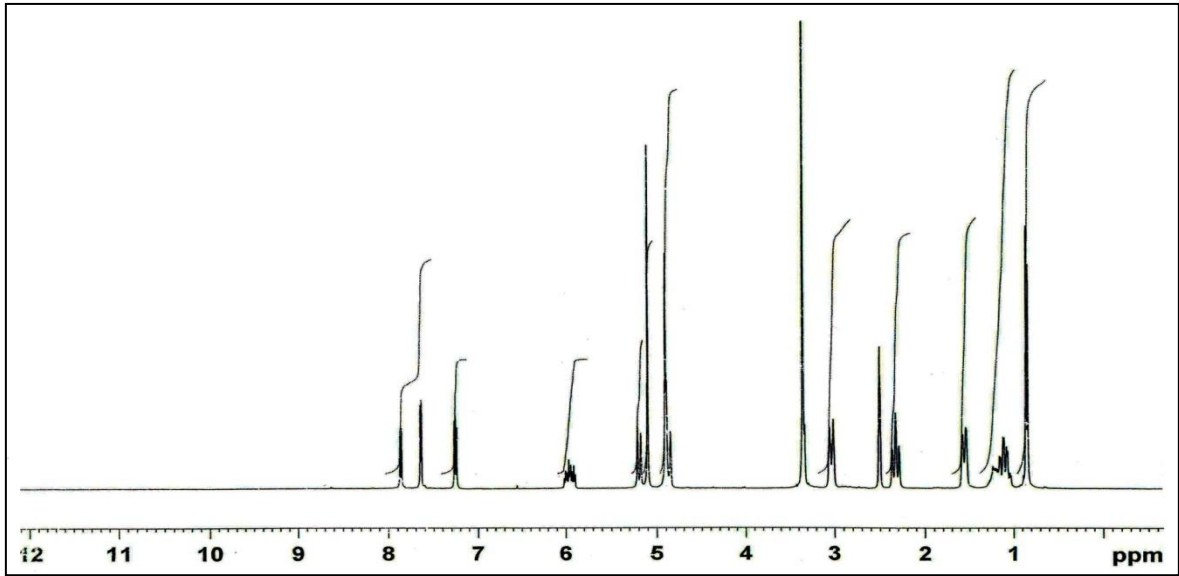
4-allil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.45., $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 3.46., genişletilmiş $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 3.47. ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Şekil 3.48.'de verildi.



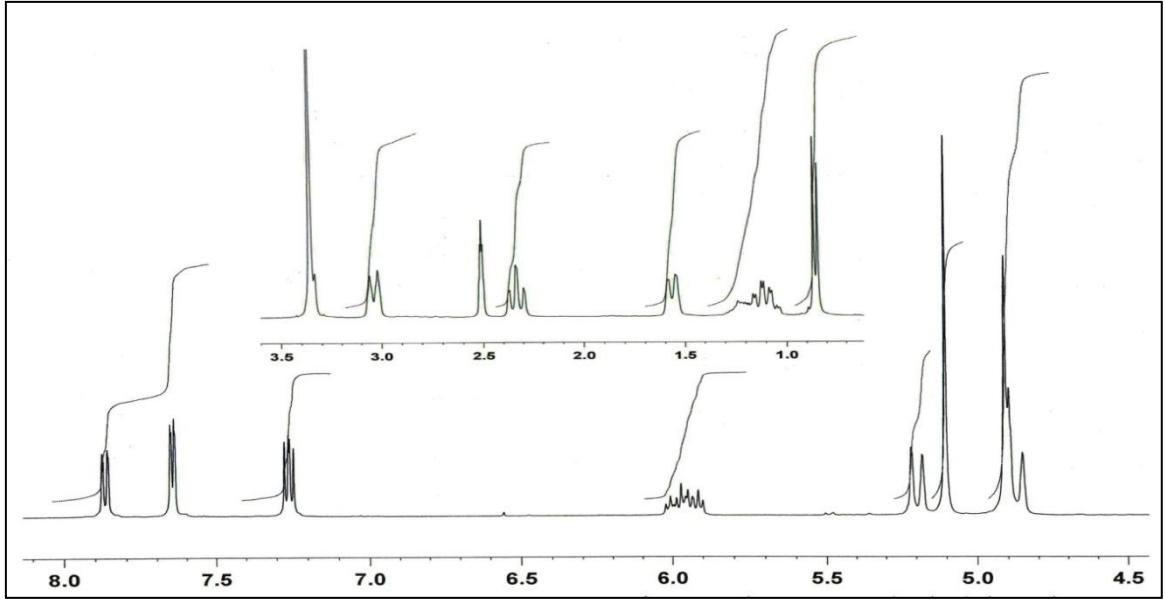
Şekil 3.45. 2j' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.13. 2j' nin FT-IR sonuçları

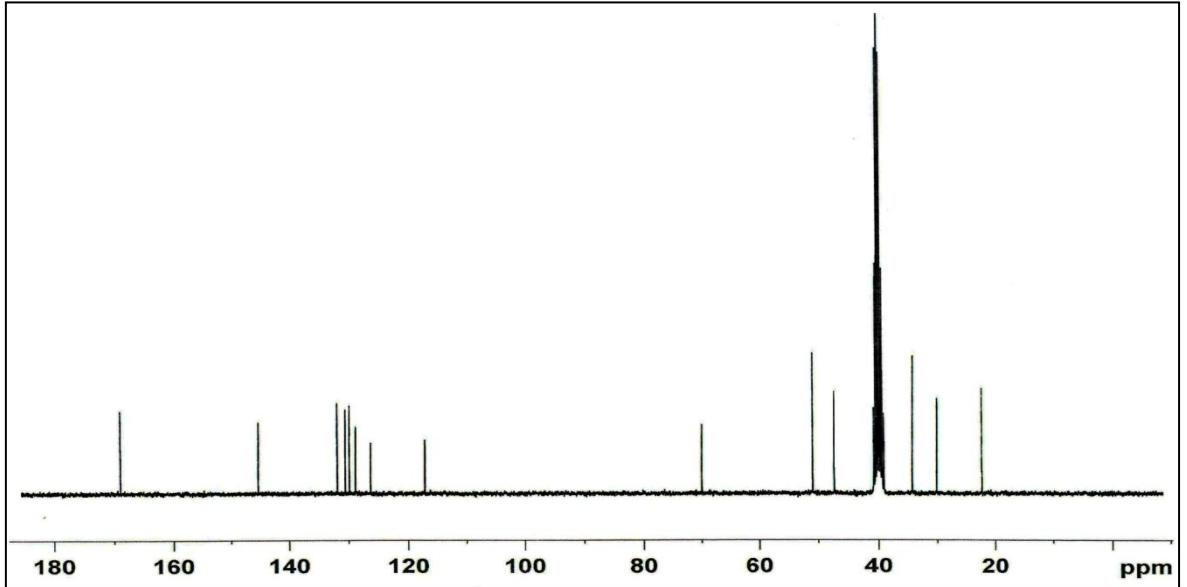
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3084-3010	Aromatik C-H gerilme titreşimi
2930-3000	Olefinik C-H gerilme titreşimi
2946-2914	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1598	C=N gerilme titreşimi
1268	C=S gerilme titreşimi
974-972	-CH=CH ₂ uç olefinik eğilme titreşimi



Şekil 3.46. 2j' nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.47. 2j' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu

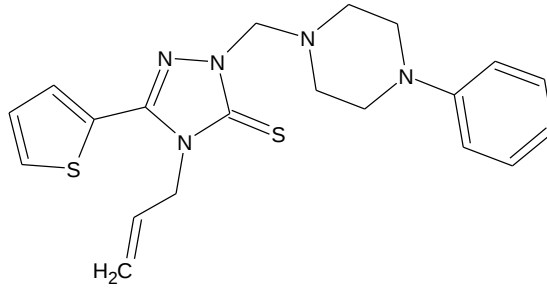


Şekil 3.48. 2j' nin ^{13}C -NMR spektrumu

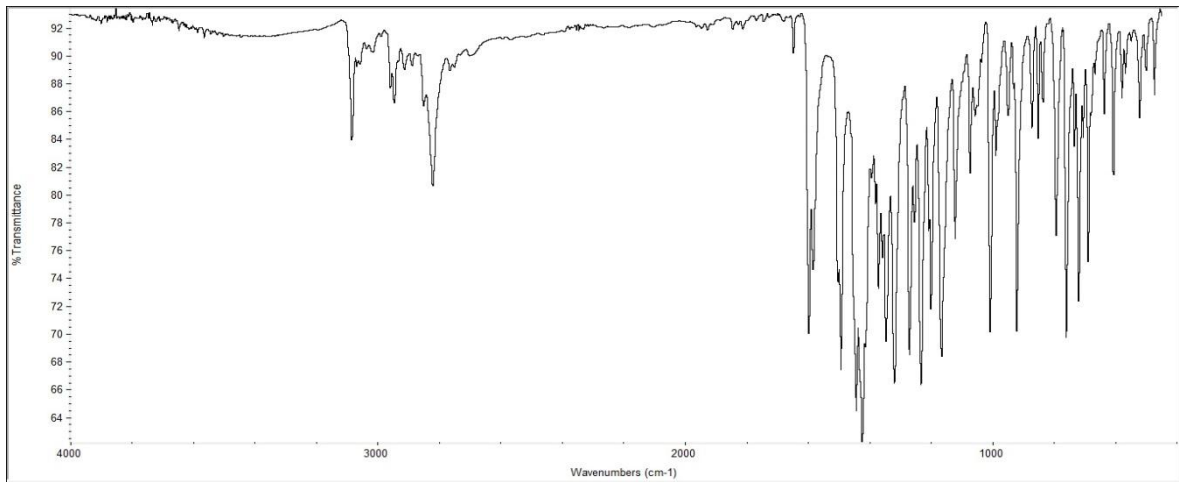
^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ , ppm): 0.86 (d, 3H, $\text{CH}-\underline{\text{CH}_3}$), 1.03-1.24 (m, 3H, 2xH H_d and 1xH H_e), 1.56 (d, 2H, H_c , $J = 10.5$ Hz), 2.33 (t, 2H, H_b , $J = 11.7$ Hz), 3.03 (d,

2H, H_a , $J = 11.7$ Hz), 4.85-4.91 (m, 3H, 2xH N-CH₂-CH=CH₂ and 1xH N-CH₂-CH=CH₂ (trans H)), 5.10 (s, 2H, N-CH₂-N), 5.20 (d, 1H, N-CH₂-CH=CH₂, $J_{cis} = 10.5$ Hz), 5.90-6.00 (ddt, 1H, N-CH₂-CH=CH₂), 7.24-7.87 (m, 3H, Ar-H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ : 22.3, 30.1, 34.3, 47.3, 50.9, 70.2, 117.1, 126.3, 128.8, 129.9, 130.6, 131.9, 145.3, 168.9.

3.14. 4-allil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un Karakterizasyonu (2k)



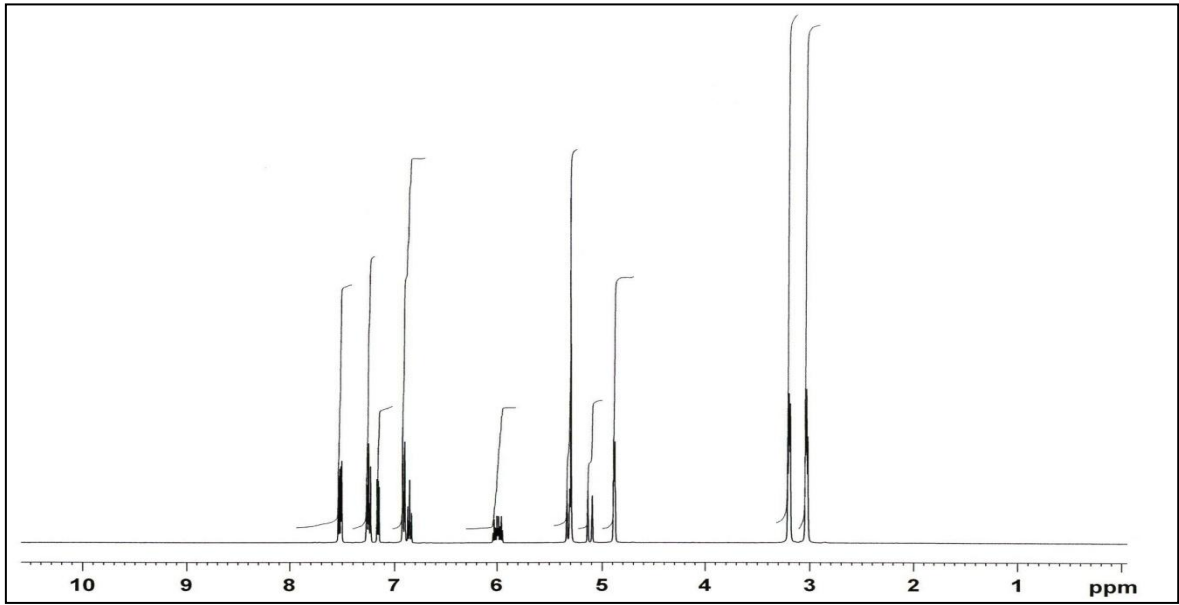
4-allil-2-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un IR spektrumu Şekil 3.49., ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.50., genişletilmiş ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.51. ve ¹³C-NMR spektrumu Şekil 3.52.'de verildi.



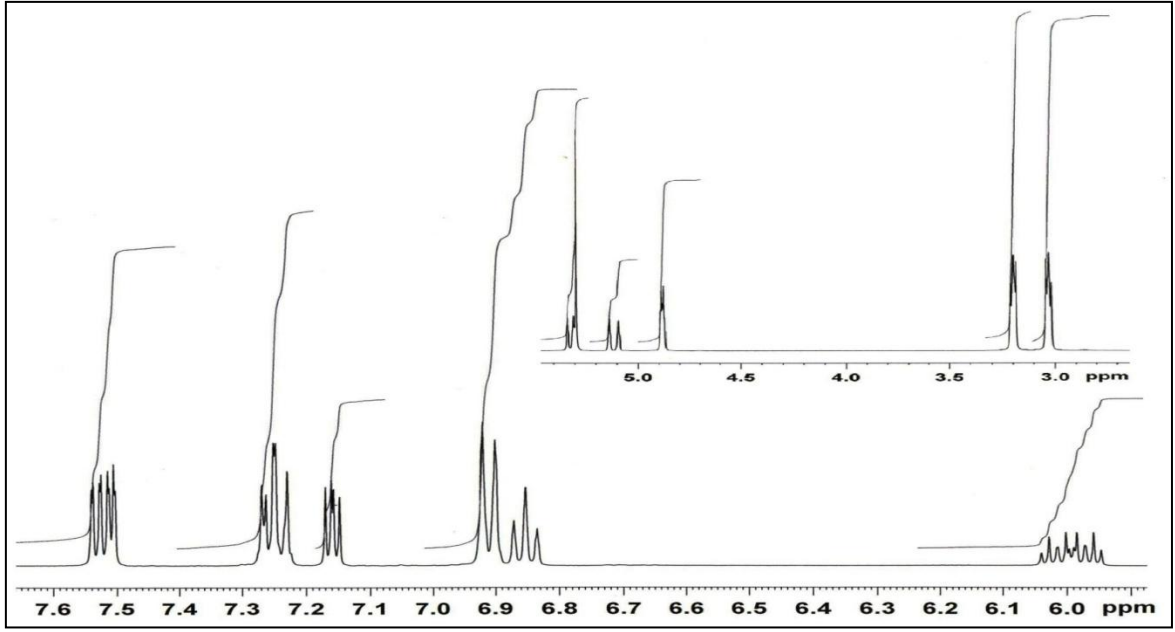
Şekil 3.49. 2k' nin FT-IR spektrumu

Tablo 3.14. 2k' nin FT-IR sonuçları

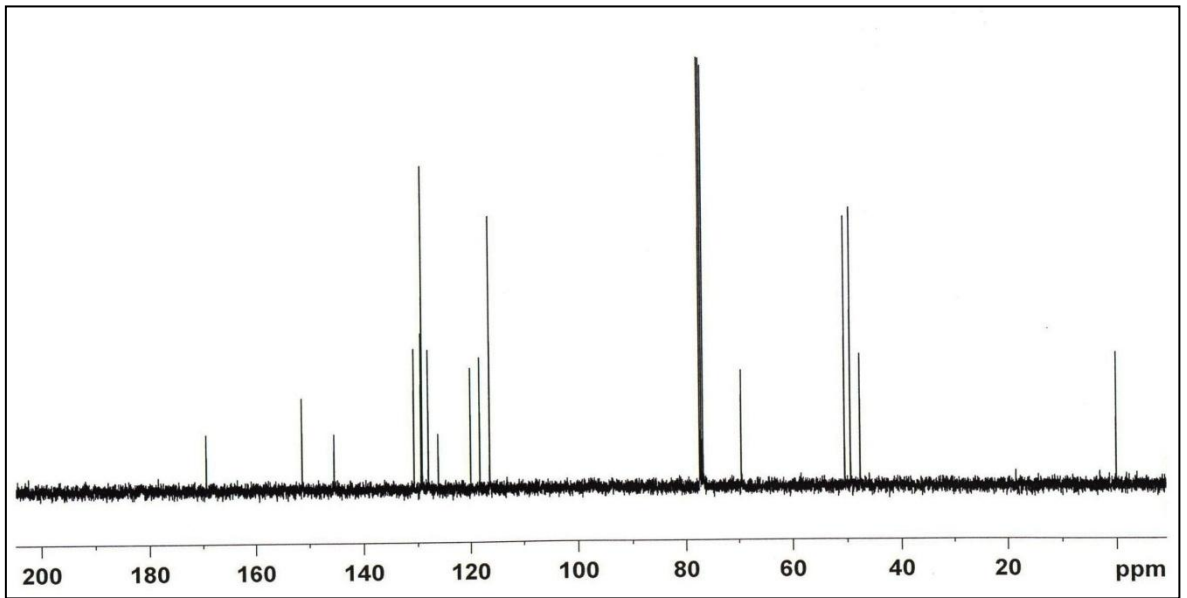
Fonksiyonel Grup (cm^{-1})	Titreşim türü
3084-3000	Aromatik C-H gerilme titreşimi
3000-2967	Olefinik C-H gerilme titreşimi
2947-2906	Alifatik C-H gerilme titreşimi
1598	C=N gerilme titreşimi
1271	C=S gerilme titreşimi
990-921	-CH=CH ₂ uç olefinik eğilme titreşimi



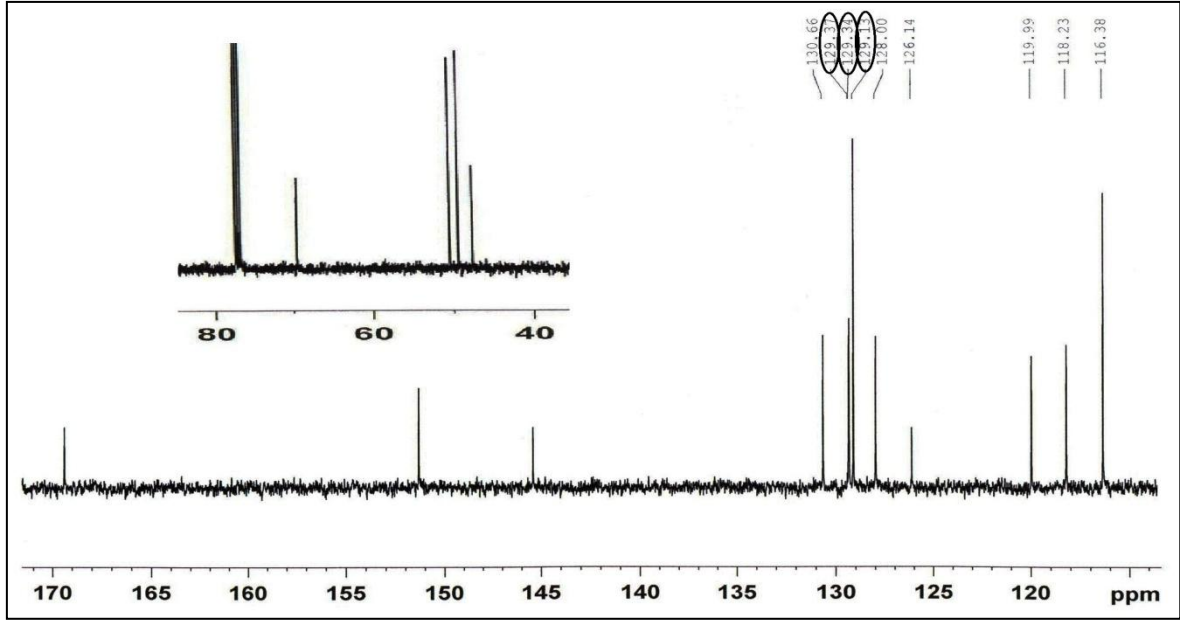
Şekil 3.50. 2k' nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.51. 2k' nin genişletilmiş ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.52. 2k' nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.53. 2k' nin genişletilmiş ^{13}C -NMR spektrumu

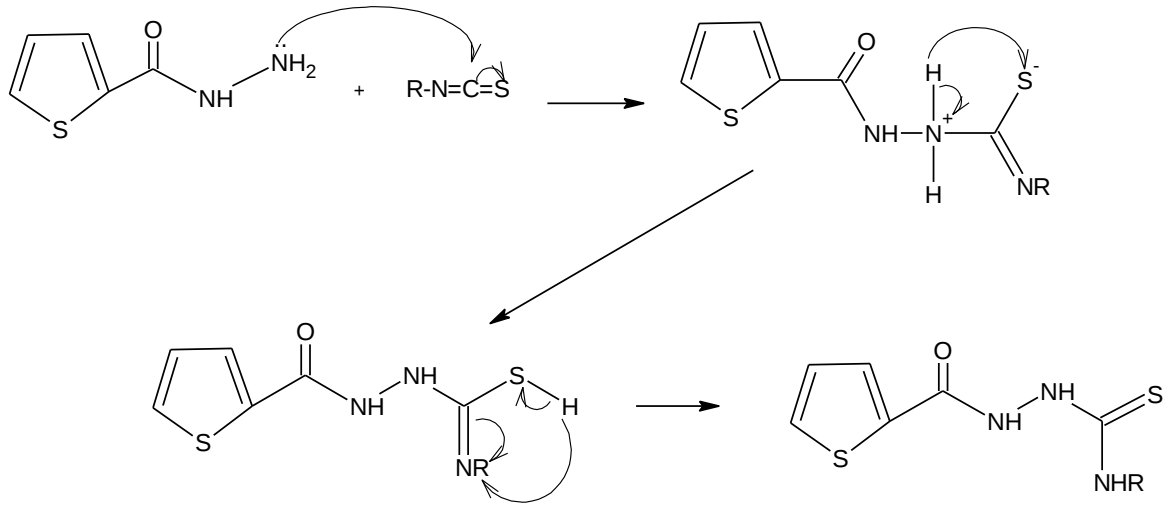
^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3.03 (t, 4H, 2x2H $-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-\text{CH}_2$ pyperazine ring), 3.20 (t, 4H, 2x2H N- $\underline{\text{CH}_2}$ pyperazine ring), 4.87-4.89 (m, 2H, N- $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.11 (d, 2H, N- CH_2 - $\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ (trans H)), 5.29-5.30 (m, 3H, 2x2H N- $\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$ and 1x1H N- CH_2 - $\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ (cisH)), 5.97-6.04 (ddt, 1H, N- CH_2 - $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 6.83-7.54 (m, 8H, Ar-H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 47.6, 49.4, 50.4, 69.5, 116.3, 118.2, 119.9, 126.1, 128.0, 129.1, 129.34, 129.37, 130.6, 145.4, 151.3, 169.3.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen 1,2,4-triazoller' in Analizi

Çalışmanın ilk aşamasında, 2-tiyofen karboksilik asit hidrazit ile üç farklı izotiyosiyanat türevi etkileştirilerek tiyosemikarbezitler elde edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına KOH ilave edilerek; alifatik, aromatik ve alillik sübstitüe 1,2,4-triazol elde edildi.

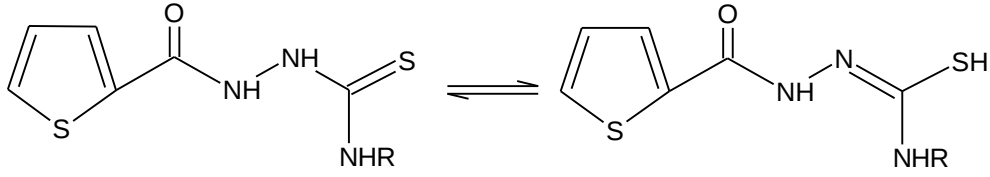
2-tiyofenkarboksilikasithidrazit, sübstitüe izotiyosiyanatlar ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu vererek, iyi bir verimle (%80-90) tiyosemikarbazit türevlerini oluştururlar. Tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyon oluşum mekanizması Şekil.4.1.' de verilmiştir.



R; etil, fenil ve alil

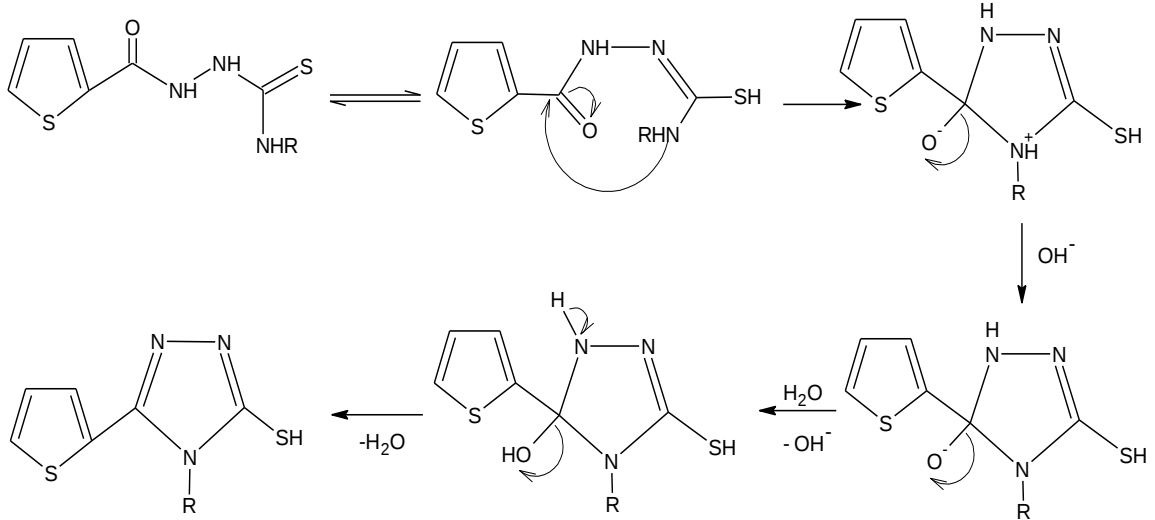
Şekil 4.1. Tiyosemikarbazit türevlerinin reaksiyon oluşum meknizması

Oluşan tiyosemikarbezitlerin tautomerleri Şekil 4.2. de verilmiştir.



Şekil 4.2. Tiyosemikarbazit türevlerinin tautomerleri

Bazık ortamda bulunan tiyosemikarbazit türevlerinde 4 numaralı konumda bulunan azot atomunun ortaklanmamış elektronlarının, tiyosemikarbazitin 1 numaralı konumunda bulunan açıl karboniline atağı sonucunda halkalaşma olmakta ve molekülden bir mol su açığa çıkarak 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri elde edilmektedir. Reaksiyon mekanizması Şekil.4.3.' de verilmiştir.



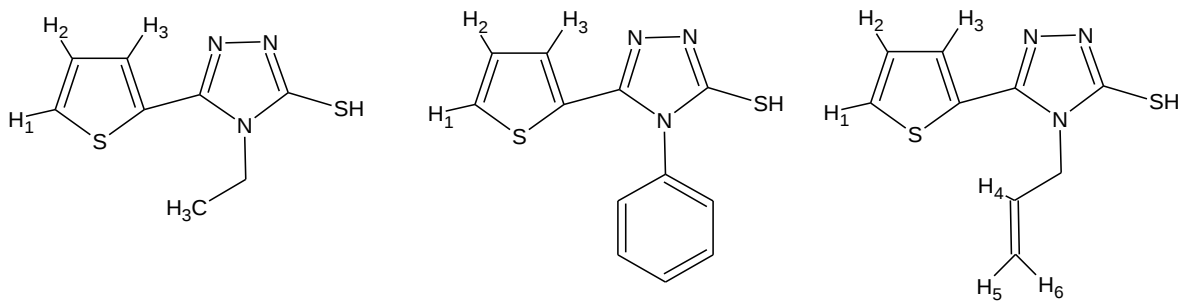
Şekil 4.3. 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri oluşumuna ait genel mekanizma

4.1.1. FT-IR Analizi

2-tiyofenkarboksilikasithidrazitten gelen ve tiyosemikarbazit türevlerinin IR spektrumlarında; 1648-1688 cm^{-1} arasında C=O gerilimine ait pikler varken, reaksiyon sonucunda oluşan 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon (bileşik 1a-c) türevlerinde bu bantlar kaybolmakta ve bunların yerine 1574-1578 cm^{-1} arasında C=N gerilim pikleri görülmektedir.

Ayrıca sentezlenen 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon (bileşik 1a-c)larda; 3015- 3109 cm^{-1} aralığında aromatik pikler gözlenmiştir. Ayrıca C=N 'ye ait pikler 1577-1578 cm^{-1} arasında, C=S' ye ait pikler 1261-1277 cm^{-1} arasında, C-S-C bağına ait piklerde 713-736 cm^{-1} arasında gözlenmiştir. Öte taraftan etil süstitüe 1,2,4-triazolde; 2938-2868 cm^{-1} arasında alifatik pikler, allil süstitüe 1,2,4-triazoller de ise 3077-3000 cm^{-1} aralığında olefinik C-H gerilme titreşimine ait pikler ve 956-913 cm^{-1} aralığında $-\text{CH}=\text{CH}_2$ uç olefinik eğilme titreşimine ait pikler gözlenmiştir.

4.1.2. NMR Analizi



Şekil 4.4. Elde edilen 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon' lar

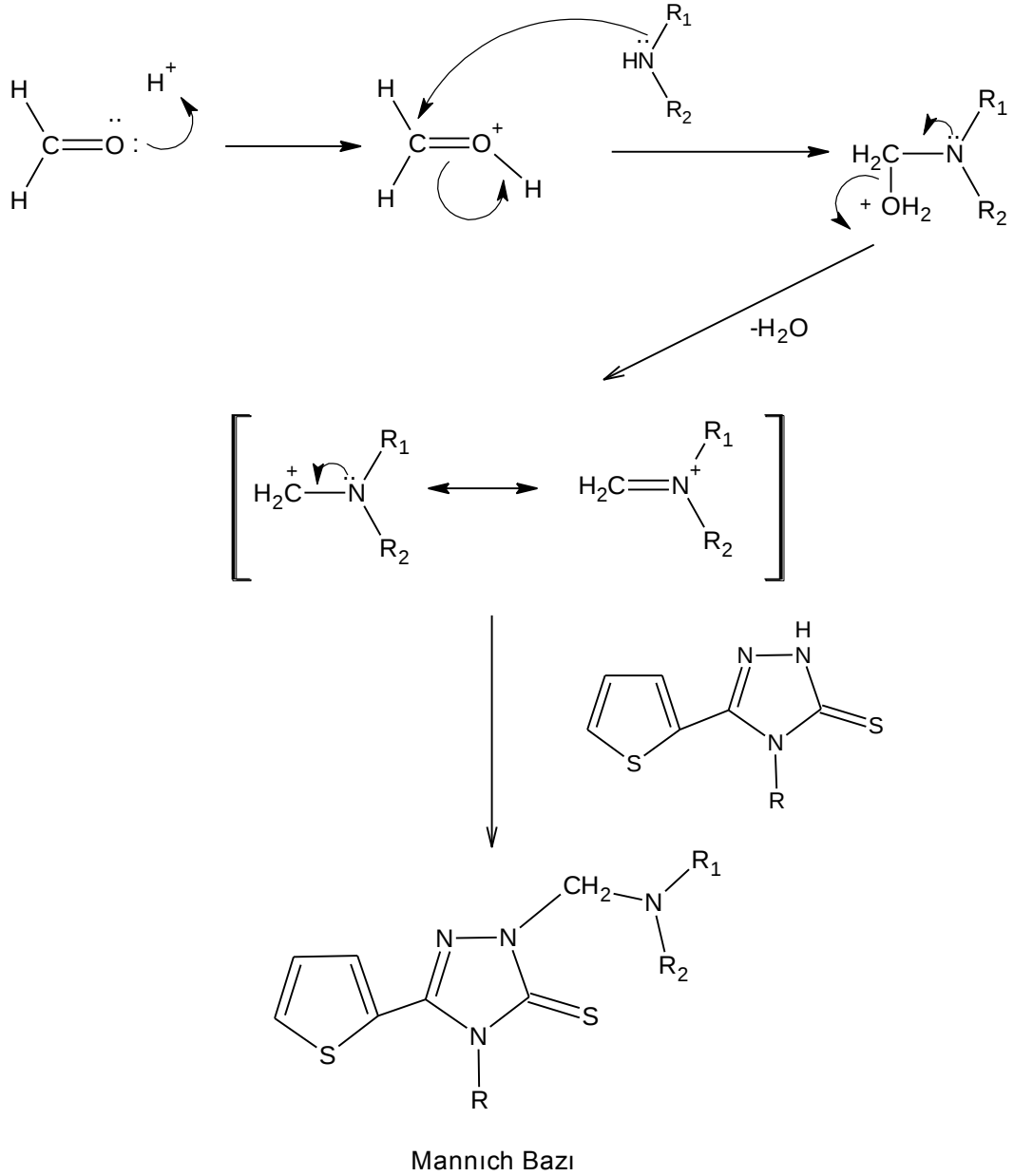
Sentezlenen bütün 1,2,4-triazollerde 13.98-14.08 ppm arasında değişen singlet $-\text{SH}$ pikleri gözlenmiştir. Ayrıca tiyofen yapısından gelen aromatik protonlara ait pikler de

6.71-7.85 ppm arasında gözlenmiştir. Tiyofen halkasındaki H₁ protonu kendisine komşu olan H₂ den dolayı dublet olarak sinyal verir ve kükürtün etkisiyle daha düşük alanda çıkar. Aynı şekilde H₃ protonu da kendisine yalnızca H₂ protonu komşu olduğundan dublet olarak sinyal verir. Tiyofen halkasındaki H₂ protonu kendisine komşu olan H₁ ve H₃ den dolayı triplet olarak sinyal verir.

Etil süstitüe olan triazol de -CH₃' e ait protonlar 1.23 ppm de triplet olarak, -CH₂' ye ait protonlar ise 4.21 pmm de kuvartet olarak gözlenmiştir. Fenil süstitüe triazol de ise aromatik bölgede tiyofen protonlarına ilaveten, aromatik olan fenil grubunun beş protonu da sinyal vermiştir. Allil süstitüe triazol de, H₄ protonu 5.85-5.97 ppm arasında multiplet olarak sinyal vermiştir. 5.17 ppm de ise bir protona denk gelen dublet bir sinyal gözlenmiştir. Bu dubletin *J* değerinin 8.1 Hz olması bunun cis konumdan bir etkileşme olduğunu yani bu protonun H₅ olduğunu göstermiştir. Trans konumdan etkileşim gösteren H₆ protonu ise, triazolün azotuna bağlı alil grubundaki -CH₂ nin iki protonu ile birlikte multiplet olarak sinyal vermiştir. Bu yapıların ¹³C-NMR spektrumlarında, triazol halkasındaki C=S karbonları 167.3-169.6 ppm arasında değişen sinyaller vermiştir. Ayrıca tiyofen halkasına ait dört karbon aromatik bölgede sinyal vermiştir.

4.2. Sentezlenen Mannich Bazlarının Analizi

Çalışmanın ikinci aşamasında önceden hazırlanan 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon (bileşik 1a-c)' lar, formaldehit ve sekonder aminlerle etkileştirilerek toplamda 11 adet olan bir dizi Mannich bazı elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması Şekil 4.5. de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Sentezlenen Mannich bazlarının oluşumuna ait genel mekanizma.

4.2.1. FT-IR Analizi

Sentezlenen Mannich bazlarının oluştuğuna IR'deki en iyi kanıt 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyol' larda bulunan 2784 cm^{-1} ve 2695 cm^{-1} aralığında görülen SH yada 3320 cm^{-1}

3200 cm^{-1} deki NH gerilme titreşimine ait piklerin kaybolmasıdır. Sentezlenen bu bileşiklerin IR spektrumlarında bu piklerin kaybolduğu gözlenmiştir.

Ayrıca sentezlenen 2a-e bileşiklerinde; 3015- 3115 cm^{-1} aralığında aromatik pikler gözlenmiştir. Ayrıca C=N 'ye ait pikler 1572-1599 cm^{-1} arasında, C=S' ye ait pikler 1276-1285 cm^{-1} arasında, C-S-C bağına ait piklerde 740-782 cm^{-1} arasında gözlenmiştir.

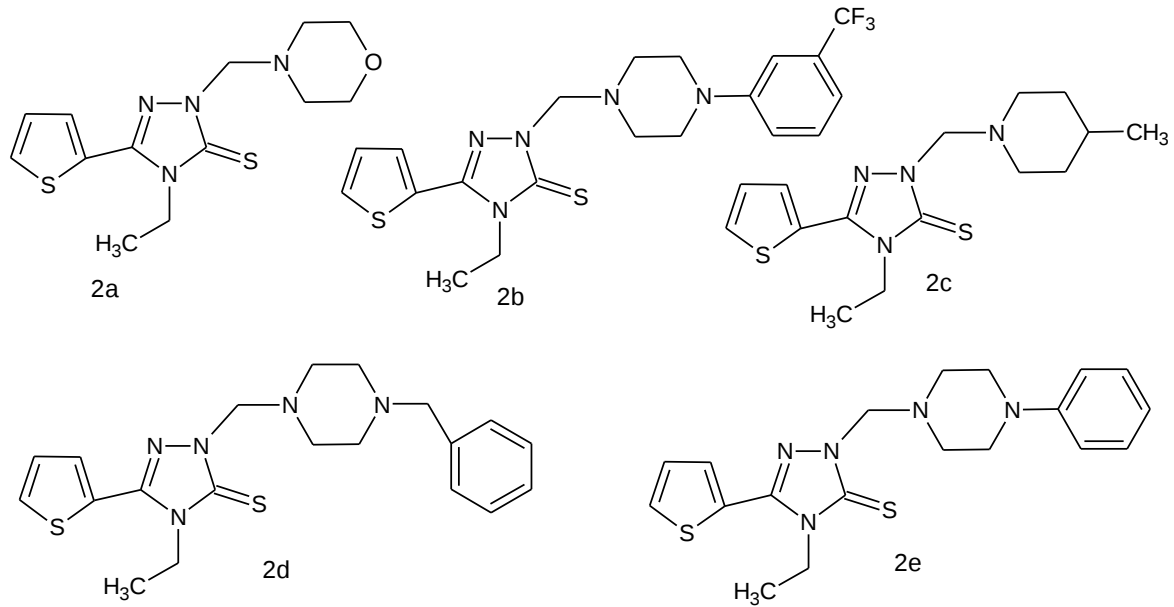
2f-h bileşiklerinde ise; aromatik pikler 3038- 3115 cm^{-1} aralığında, C=N 'ye ait pikler 1579-1580 cm^{-1} arasında, C=S' ye ait pikler 1277-1280 cm^{-1} arasında, C-S-C bağına ait piklerde 710-783 cm^{-1} arasında gözlenmiştir.

2i-k bileşiklerinde; aromatik pikler 3010-3086 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Ayrıca C=N 'ye ait pikler 1598-1665 cm^{-1} arasında, C=S' ye ait pikler 1268-1271 cm^{-1} arasında, C-S-C bağına ait piklerde 721-729 cm^{-1} arasında gözlenmiştir. Öte taraftan 2930-3000 cm^{-1} aralığında olefinik C-H gerilme titreşimine ait pikler ve 921-990 cm^{-1} aralığında $-\text{CH}=\text{CH}_2$ uç olefinik eğilme titreşimine ait pikler gözlenmiştir.

4.2.2. NMR Analizi

Sentezlenen Mannich bazlarının ^1H -NMR spektrumlarında, 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyol/tiyon (bileşik 1a-c)' larda 13.98-14.08 ppm arasında görülen singlet SH/NH piki kaybolmuştur. Oluşan mannich bazlarında karakteristik pik olan N- CH_2 -N deki iki protona karşılık gelen, 5.04-5.21 ppm arasında değişen singlet pikler gözlenmiştir. Ayrıca kullanılan sekonder aminlerdeki protonlara ait piklerde gözlenmiştir.

Etil süstitüe triazolden yola çıkarak elde edilen mannich bazlarında (2a-e) etile ait pikler yarımalarıyla birlikte gözlenmiştir. Bu bileşikler de N- CH_2 - CH_3 ' nin protonları 4.24-4.30 ppm arasında kuvartet olarak sinyal vermişken, N- CH_2 - CH_3 'nin protonları 1.25-1.41 ppm arasında triplet olarak sinyal vermiştir. Elde edilen etil süstitüe Mannich bazları Şekil 4.6.' da gösterilmiştir.

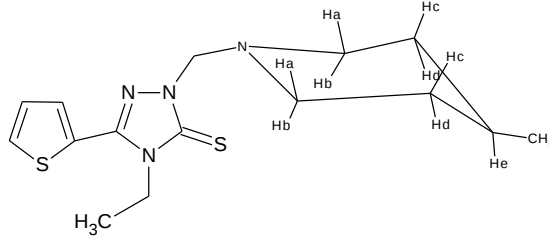


Şekil 4.6. Sentezlenen etil sübtitüeMannich bazları (2a-e)

2a bileşiğinde; ^1H -NMR spektrumun da N-CH₂-N deki iki proton 5.06 ppm de singlet olarak sinyal vermişken bu karbona ait pik 69.2 ppm de gözlenmiştir. Ayrıca morfolin halkasından gelen -CH₂' lerin 2.66 ppm ve 3.54 ppm de her biri dört protona denk gelen iki triplet sinyal verdiği gözlenmiştir. Bu morfolin halkasına ait karbonların ise ^{13}C -NMR da, 50.5 ve 66.4 ppm de pikleri gözlenmiştir.

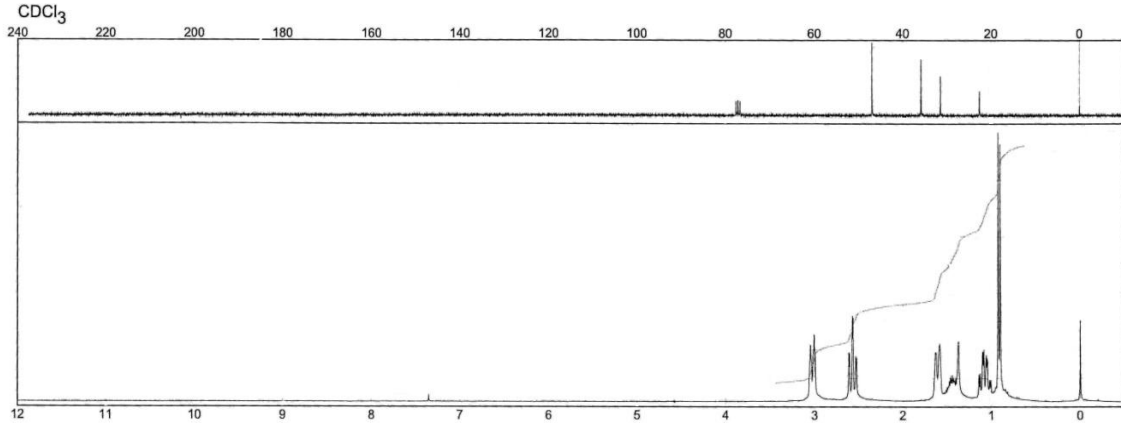
2b bileşiğinin ^1H -NMR spektrumun da N-CH₂-N deki iki proton 5.17 ppm de singlet olarak sinyal vermişken bu karbona ait pik 68.9 ppm de gözlenmiştir. Ayrıca 3-(triflorometil)fenilpiperazin halkasından gelen dört aromatik proton 7.03-7.92 ppm arasında sinyal vermişken, bu yapının piperazin halkasına ait protonları ise 2.86 ppm ve 3.22 ppm' de triplet olarak sinyal vermiştir. Bu bileşiğin(2b) ^{13}C -NMR'ına bakıldığında aromatik karbonlara ait pikler 111.6-168.9 ppm arasında, piperazin halkasındaki karbonlar ise 48.1 ppm ve 50.1 ppm de sinyal vermiştir.

2c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumun da N-CH₂-N deki iki proton 5.04 ppm de singlet olarak sinyal vermişken bu karbona ait pik 69.6 ppm de gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşikteki 4-metilpiperidin de hekzanın konformasyonuna benzer bir durum söz konusu olduğundan dolayı durum biraz daha farklıdır. 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon'un konformasyonu Şekil 4.7.' de gösterilmiştir.

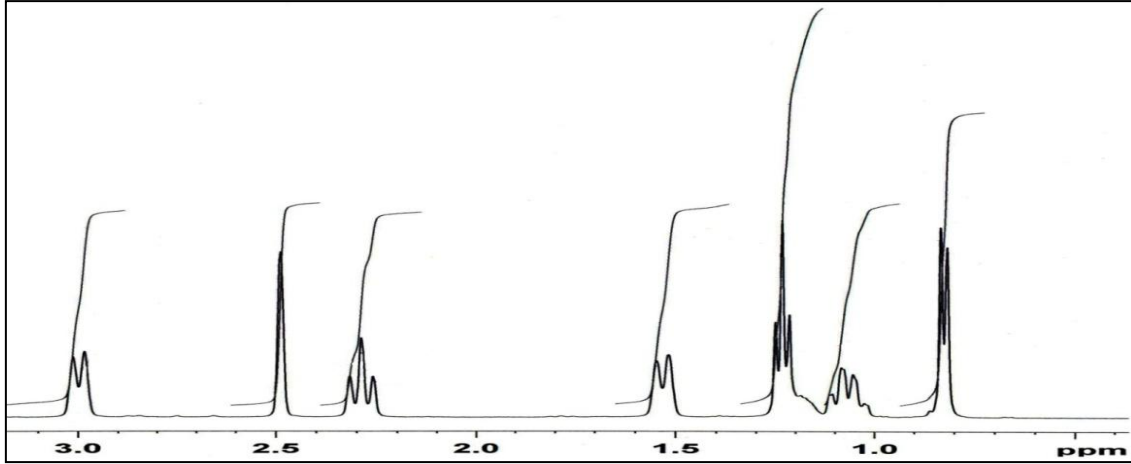


Şekil 4.7. Sentezlenen 4-etil-2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un konformasyonu

Bu yapıdaki 4-metilpiperidin de aynı karbon üzerindeki protonlar eş değer değildir. Burada aynı uzayı paylaşan protonlar mevcuttur. Uzayda birbirine komşu olan protonlar Şekil 4.7.' de aynı harf ile ifade edilmiştir. H_a ' lar uzayda birbirine komşu olduğundan birbirleriyle etkileşir ve kendilerini dublete yararlar ayrıca bu protonlar elektronegatif atom olan azota daha yakın olduklarından daha düşük alanda çıkmıştır. H_a protonları 3.00 ppm de dublet vermiştir. H_b ' ler birbirleriyle ve aynı zamanda H_d ' ler ile de komşudur bundan dolayı triplet olarak 2.28 ppm de sinyal vermişlerdir. $J_b = 11.6$ Hz ve $J_d = 11.6$ Hz olduğu hesaplanmıştır. J değerlerinin aynı olması bu iki protonun birbirleriyle uzaydan etkileştiğini gösterir. H_c ' ler uzayda birbiriyle etkileştiğinden 1.53 ppm de dublet olarak sinyal vermiştir. H_d ' ler kendi aralarında önce dublete daha sonra H_b ile tekrar dublete ve en son olarakta $-CH$ deki proton ile dublete yarılmıştır. Yani H_d dubletin-dubletin-dubleti olarak yarıma göstermiş ve 1H -NMR spektrumunda 1.02-1.07 ppm arasında multiplet olarak sinyal verdiği gözlenmiştir. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında $N-CH_2-N$ deki karbona ait pik 69.6ppm de gözlenmiştir. Ayrıca 126.1-168.1 ppm arasındaki aromatik bölgede tiyofen ve triazol halkasına ait altı karbon sinyal vermiştir. 4-metilpiperidin halkasına ait altı karbon ise 13.4 ve 50.7 ppm arasında sinyal vermiştir. FT-IR, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarının 2c bileşiği ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir. Aşağıda Şekil 4.8. ve Şekil 4.9.'da saf piperidinin ve elde edilen bileşiğin ilgili kısımlarının NMR spektrumları gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Saf piperidinin CDCl_3 teki NMR spektrumları

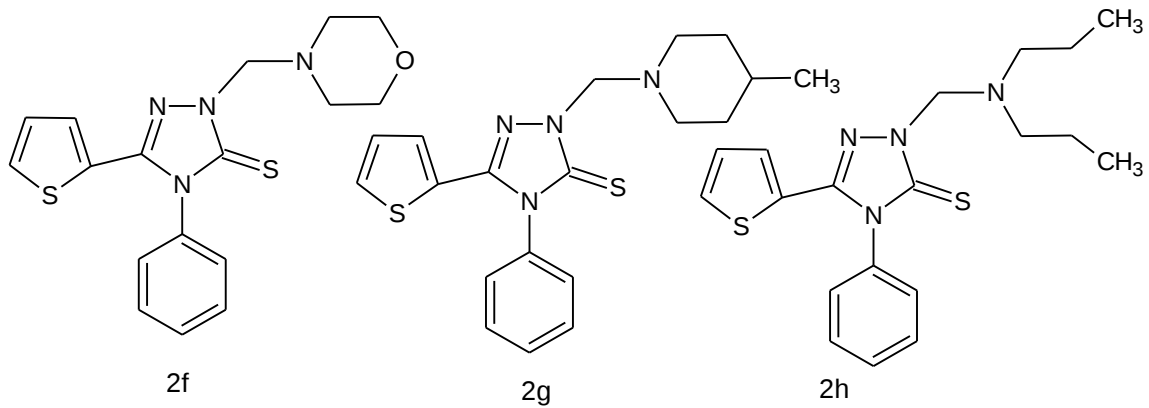


Şekil 4.9. 2c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda 4-metil piperidinin sinyal verdiği kısım

2d ve 2e bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumların da $\text{N-CH}_2\text{-N}$ deki iki proton 2d spektrumunda 5.21 ppm de, 2e spektrumunda 5.16 ppm de singlet olarak sinyal vermiştir. Ayrıca bu karbonlara ait pikler sırasıyla 2d ve 2e spektrumlarında 69.4 ppm ve 69.0 ppm de gözlenmiştir. Ayrıca fenil halkasından gelen aromatik protonlar sırasıyla 7.18-7.56 ppm ve 6.73-7.91 ppm arasında sinyal vermiştir. Bu yapılarıdaki piperazin halkasından gelen protonlar ise; 2d bileşiğinin spektrumunda 2.50 ppm ve 2.90 ppm de triplet, 2e bileşiğinin spektrumunda ise 2.85 ppm ve 3.11 ppm de triplet olarak sinyal vermiştir. Bu bileşiklerin

FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarının, bileşiklerin yapıları ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir.

Fenil sübstitüe triazolden yola çıkarak elde edilen mannich bazlarında (2f-h) karakteristik pik olan N-CH₂-N deki iki protona karşılık gelen, 5.10-5.17ppm arasında değişen singlet pikler gözlenmiştir. Fenile ait aromatik protonlar 6.66-7.72 ppm aralığında sinyal vermiştir. Elde edilen fenil sübstitüe Mannich bazları Şekil 4.10.' da gösterilmiştir.

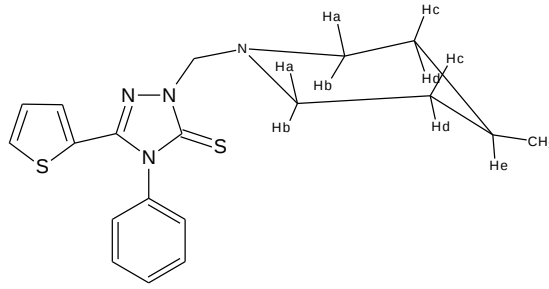


Şekil 4.10. Sentezlenen fenil sübstitüe Mannich bazları (2f-h)

2f bileşiğinin; ^1H -NMR spektrumun da N-CH₂-N deki iki proton 5.13 ppm de singlet olarak sinyal vermişken bu karbona ait pik 69.2ppm de gözlenmiştir. Ayrıca morfolin halkasından gelen -CH₂' lerin 3.34 ppm ve 3.58 ppm de her biri dört protona denk gelen iki triplet sinyal verdiği gözlenmiştir. Bu morfolin halkasına ait karbonların ise ^{13}C -NMR da, 50.4 ve 66.3 ppm de pikleri gözlenmiştir.

2g bileşiğinin; ^1H -NMR spektrumun da N-CH₂-N deki iki proton 5.10ppm de singlet olarak sinyal vermişken bu karbona ait pik 69.9ppm de gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşikte bulunan 4-metilpiperidin de aynı karbon üzerindeki protonlar eş değer değildir. Burada aynı uzayı paylaşan protonlar mevcuttur. Uzayda birbirine komşu olan protonlar Şekil 4.11.' de aynı harf ile ifade edilmiştir. H_a' lar uzayda birbirine komşu olduğundan birbirleriyle etkileşir ve kendilerini dublete yararlar ayrıca bu protonlar elektronegatif atom olan azotadaha yakın olduklarından daha düşük alanda çıkmıştır. H_a protonları 3.05 ppm de dublet vermiştir. H_b' ler birbirleriyle ve aynı zamanda H_d' ler ile de komşudur bundan

dolayı triplet olarak 2.41 ppm de sinyal vermişlerdir. H_c' ler uzayda birbiriyle etkileştiğinden 1.57 ppm de dublet olarak sinyal vermiştir. H_d' ler kendi aralarında önce dublete daha sonra H_bile tekrar dublete ve en son olarakta H_e ile de dublete ayrılmıştır. ¹H-NMR spektrumunda H_d ve H_e çakışık olarak 1.03-1.25 ppm arasında multiplet olarak sinyal verdiği gözlenmiştir.



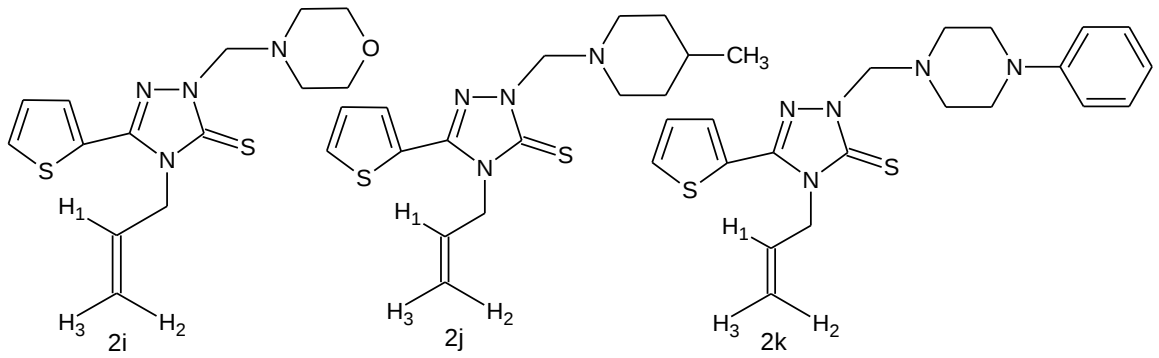
Şekil 4.11. Sentezlenen 2-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-(2-tiyenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon' un konformasyonu

Bu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumuna bakıldığında N-CH₂-N deki karbona ait pik 69.9ppm de gözlenmiştir. Ayrıca 126.6-169.6 ppm arasındaki aromatik bölgede tiyofen, triazol ve fenil halkasına ait on karbonun sinyal verdiği gözlenmiştir. 4-metilpiperidin halkasına ait karbonlar ise 22.2ppm ve 50.8 ppm arasında sinyal vermiştir. FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarının 2g bileşiği ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir.

2h bileşiğinin; ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında N-CH₂-N deki iki protonun 5.17ppm de singlet olarak sinyal verdiği gözlenmiştir. Ayrıca dipropilaminden gelen protonların sinyalleri yarılmalarıyla birlikte gözlenmiştir. Bu bileşikteki -N-CH₂-CH₂-CH₃ altı metil protonu 0.87 ppm de triplet olarak, -N-CH₂-CH₂-CH₃' deki dört proton 1.50-1.56 ppm de mutiplet olarak ve -N-CH₂-CH₂-CH₃' deki dört proton ise 2.68 ppm de triplet olarak sinyal vermiştir.

Allil süstitüe triazolden yola çıkarak elde edilen mannich bazlarında (2i-k); karakteristik pik olan N-CH₂-N deki iki protona karşılık gelen, 5.10-5.12 ppm arasında değişen singlet pikler gözlenmiştir. Bu bileşiklerde allil grubuna ait protonlar ise *cis* ve *trans* olarak farklı etkileştiklerinden farklı yerlerde sinyal vermiştir. Elde edilen allil

süstitüe Mannichbazları Şekil 4.12.' da gösterilmiştir. Bu bileşiklerdeki -N-CH₂-CH=CH₂' deki protonlar 4.85-4.92 ppm arasında multipler olarak sinyal vermiştir. H₁ protonu dubletin-dubletin-tripleti olarak 5.90-6.04 ppm arasında sinyal vermiştir. H₂ protonu H₁ ile *trans* olarak etkileşerek 4.85-5.11 ppm de dublet sinyal vermiştir. H₃ protonu H₁ ile *cis* etkileşme yaparak 5.20 ppm civarında dublet sinyal verdiği gözlenmiştir.



Şekil 4.12. Sentezlenen allil süstitüe Mannich bazları (2i-k)

Bu bileşiklerin(2i-k) ¹³C-NMR spektrumlarına bakıldığında allil grubuna ait karbonların pikleri gözlenmiştir. Bu karbonlar 2i bileşiği için 47.4, 117.3 ve 131.9 ppm de, 2j bileşiği için 47.3, 117.1 ve 131.9 ppm de, 2k bileşiği için 47.6, 116.3 ve 130.6 ppm de sinyal vermiştir. FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarının 2i-k bileşikleri ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] **Heindel, N. D. and Reid, J. R.**, 1980. *J. Heterocycl. Chem.*, 17, 1087.
- [2] **Holla, B. S., Kalluraya, B., Sridhar, K. R., Drake, E., Thomas, L. M., Bhandary, K. K. and Levine, M.S.**, 1994. *Eur. J. Med. Chem.*, 29, 301.
- [3] **MerckCo. Inc. Whitehouse Station.**,1996. *TheMerck Index*, 12th Edn.
- [4] **Haber, J.**, 2001. Present status and perspectives on antimycoties with systematic effects, *Cas. Lek. Cesk.*, 140, 596.
- [5] **Brucato, A., Coppola, A., Gianguzza, S. and Provenzano, P. M.**, 1978. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 54, 1051.
- [6] **Coffen, D. L. and Fryer, R. I.** US Pat., 1974. *Chem. Abstr.*, 82, 730044v.
- [7] **Shiroki, M., Tahara, T. and Araki, K.** Jap. Pat., 1975.*Chem. Abstr.*, 84, 59588k
- [8] **Povelitsa, F. D. and Gural, A. G.**, 1973. *Antibiotiki Moscow.*, 18, 71. *Chem. Abstr.*,78, 93044.
- [9] **Shawmi, A.S. and Parhangi, C.**, 1980. *J. HeterocyclicChem.*, 17833.
- [10] **Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S.**, 1992. *Organik Chem.*, Çev. Edt. Tahsin Uyar, 4. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
- [11] **İkizler, A.**, 1996. *Hetero halkalı Bileşikler*, K.T.Ü. Fen Fakültesi Yayınları No: 38, Trabzon, 236-241.
- [12] **Moderhak, D.**, 1996. *LiebigsAnnalen*, 5, 777-779.
- [13] **Vicentini, C. B., Manfrini, M., Veronese, A. C. and Guarneri, M.**, 1998. *J. Heterocyclic Chem.*, 35, 29.
- [14] **Dogan, H. N., Rollas, S. and Erdeniz, H.**, 1998. *Ifarmaco.*, 53, 462-467.
- [15] **Habib, N. S., Soliman, R., Ashour, F. A. and Taibei, M. E.**, 1997. *Pharmazie.*, 52, 11.
- [16] **Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N.T. and Altınok, G.**, 2002. *Ifarmaco.*, 57, 101-107.
- [17] **Cansız, A., Koparır, M. and Demirdağ, A.**, 2004. *Molecules.*, 9, 204-212.

- [18] **Marcwald, W. and Bott, A.,** 1896. *Ueberdas.*, 1-Benzoil-4-feniltiyosemikarbazit, 29, 2914.
- [19] **Mullican, M. D., Wilson, M. W., Connor, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J. and Dyner, R. D.,** 1993. *J. Med. Chem.*, 36, 1090-1099.
- [20] **Holla, B. S. and Kalluraya, B.,** 1998. *IndianJournal of Chemistry.*, 27B, 683-685.
- [21] **Eweiss, N. F., Bahajaj, A. A. and Elsherbini, E. A.,** 1986. *J. HeterocyclicChem.*, 23, 1451.
- [22] **Reid, J. R. and Heindel, N. D.,** 1976. *J. HeterocyclicChem.*, 13, 925.
- [23] **Fusco, R. and Musante, C.,** 1938. *Gazz. Chim. Italy.*, 68, 147.
- [24] **Scott, F.Z., O'Mahony, T.A.F. and Qivain, P.,** 1972. *TetrahedronLetters.*, 3943.
- [25] **Conde, S., Corral, C. and Madroero, R.,** 1974. *Synthesis.*, 28.
- [26] **Goswami, B. N., Katakya, J. C. S. and Baruah, J. N.,** 1986. *J. HeterocyclicChem.*, 23, 1439.
- [27] **Fülöp, F., Semega, E., Donbi, G. and Bernath, G.,** 1990. *J. HeterocyclicChem.*, 27, 951.
- [28] **Erdik, E.,** 1987. *Denel Organik Kimya.*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Ankara.
- [29] **Pandeya, S. N., Yogeewari, P., Sriram, D., Clerq, E. and Witarouw, M.,** 1999. *Chemotherar.*, 45, 192-196.
- [30] **El-Sherief, H. A. M., Mahmoud, A. M., El-Ezbawy, S. R., El-Wardeth, A. B. D. and Sarhan, A. S.,** 1997.*J. IndianChem.*, 74, 24-26.
- [31] **Kalluraya, B.,Shetty, S. N. and Jhon, J. K.,** 1992.*Acta Chim. Turc.*, 20, 173.
- [32] **Cansız, A., Servi, S., Koparır, M., Altıntaş, M. and Dığrak, M.,**2001. *J. Chem. Soc. Pak.*,23, 237-239.
- [33] **Joshi, S.,Khosla, N. and Tiwari, P.,** 2004.*Bioorg. Med. Chem.*,12, 571.
- [34] **Amir, M. and Shikha, K.,** 2004.*Eur. J. Med. Chem.*, 39, 535–545.
- [35] **Lopes, F., Capela, R., Goncaves, J. O., Horton, P. N., Hursthouse, M. B., Iley, J., Casimiro, C. M. and Bom, J.,** 2004.*Tetrahedron Lett.*, 45, 7663.
- [36] **Holla, B. S., Veerandra, B. and Shivanada, M. K.,** 2003. *BojaPoojaryEur. J. Med. Chem.*, 38, 759.

- [37] **Seriabine et al.** *Experientia.*, 1968. 24, 1150; **Cohen J.** *Clin., 1970. Pharmacol., J. New. Drugs.*, 10, 408.
- [38] **Filler, R. and Kobayashi, Y.**, 1982. In *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*; 1997. Elsevier: Amsterdam. *P. Curr. Med. Chem.*, 4, 1.
- [39] **Conde, S., Corral, C. and Madroero, R.**, 1974. *Synthesis.*, 28.
- [40] **Schoentensack, V. W., Bischler, P. and Dittmann, E.**, 1977. *Steinijans, Ch. Arzneium Forsch.*, 27, 1908.
- [41] **Dimmock, J. R., Chamankkah, M., Allen, T. M. and Halleran, S.**, 1995. *Pharmazie.*, 50, 221.
- [42] **Marvel, C. S., Myers, R. L. and Jounders, J. H.**, 1948. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1694.
- [43] **Robinson, R.**, 1917. *J. Chem. Soc.*, 762.
- [44] **Francis, A., Carey, A. and Richard, S.**, *J. Organic Chem.*, 44-47.

ÖZGEÇMİŞ

1 Kasım 1987 tarihinde Solhan' da doğdum. İlköğrenimimi ve liseyi İstanbul'da tamamladım. 13 Haziran 2009 yılında İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi KimyaBölümünden mezun oldum. 2010 yılı Bahar döneminde Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde tezli yüksek lisans programına başladım.