

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SUBSTİTUE TİYOSEMİKARBAZONLAR VE
TİYADİAZOLLERİN SENTEZİ**

Kimyager Sabriye ÇOBANOĞLU

**F.B.E Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN

İSTANBUL, 2005

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SUBSTİTUE TİYOSEMİKARBAZONLAR VE
TİYADİAZOLLERİN SENTEZİ**

Kimyager Sabriye ÇOBANOĞLU

**F.B.E Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)
Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Keriman GÜNAYDIN (İÜ)
Doç. Dr. Belkız BİLGİN ERAN (YTÜ)

İSTANBUL, 2005

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
AÇIKLAMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖNSÖZ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. TİYOSEMİKARBAZONLAR.....	2
2.1 Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazon.....	2
2.1.1 Geometrik İzomerlik.....	5
2.1.2 Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri.....	6
3. TİYADİAZOLLER	9
3.1 1,2,3- Tiyadiazoller.....	9
3.2 Adlandırılması ve Özellikleri	9
3.2.1 Sentezleri	10
3.2.1.1 Diazometan ve Fenil İzosiyanat İle	10
3.2.1.2 Oksadiazol ve Amonyum Hidrojen Sülfür İle	10
3.2.1.3 Hidrazin ve Tiyonil Klorür İle.....	11
3.3 1,2,4-Tiyadiazoller.....	11
3.3.1 Adlandırılması	11
3.3.2 Sentezleri	12
3.3.2.1 Amidoksimler İle	12
3.3.2.2 Tiyoamid İle.....	13
3.3.2.3 Amidinotiyoüre İle.....	13
3.3.2.4 Tiyobiüre İle	14
3.3.2.5 Amidin İle	15
3.3.2.6 İzöüre İle	15
3.3.2.7 Guanidin İle	16
3.4 1,2,5-Tiyadiazoller.....	17
3.4.1 Adlandırılması	17
3.4.2 Sentezleri ve Reaksiyonları	17
3.5 1,3,4-Tiyadiazoller.....	18
3.5.1 Genel Bilgi ve Adlandırma.....	18
3.5.2 Sentezleri	19
3.5.2.1 Tiyosemikarbazid İle (Metod 1)	19
3.5.2.2 Tiyosemikarbazid İle (Metod 2)	20

3.5.2.3	Tiyosemikarbazid İle (Metod 3)	21
3.5.2.4	Tiyosemikarbazid İle (Metod 4)	22
3.5.2.5	Tiyosemikarbazon İle	23
3.5.2.6	Tiyokarbazid İle	24
3.5.2.7	Ditiyokarbazetler İle (Metod 1)	24
3.5.2.8	Ditiyokarbazetler İle (Metod 2)	25
3.5.2.9	Tiyoaçilhidrazinler İle	26
3.5.2.10	Açilhidrazinler İle	26
3.5.2.11	Bitiyöüre İle	27
3.5.3	Tiyadiazollerin Kullanım Alanları	28
4.	MATERYAL	29
4.1	Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	29
4.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
4.3	4-Fenil-3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezinde Kullanılan Heteroaromatik Aldehidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri	31
4.3.1	5-Metilfurfural	31
4.3.1.1	Özellikleri	31
4.3.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri	31
4.3.2	Tiyofen-2-karboksaldehid	35
4.3.2.1	Özellikleri	35
4.3.2.2	Spektroskopik Analiz Verileri	35
4.3.3	5-Metiltiyofen-2-karboksaldehid	39
4.3.3.1	Özellikleri	39
4.3.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri	39
4.3.4	3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid	43
4.3.4.1	Özellikleri	43
4.3.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri	43
4.3.5	Pirrol-2-karboksaldehid	47
4.3.5.1	Özellikleri	47
4.3.5.2	Spektroskopik Analiz Verileri	47
4.4	4-Fenil-3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezinde Kullanılan Reaktifin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri	51
4.4.1	4-Fenil-3-tiyosemikarbazid	51
4.4.1.1	Özellikleri	51
4.4.1.2	Spektroskopik Analiz Verileri	51
5.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR	56
5.1	Genel Bilgi	56
5.2	Substitue 4-fenil-3-tiyosemikarbazonların Sentezleri	58
5.2.1	(Bileşik 1) 5-Metilfuran-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon	58
5.2.1.1.1	Bileşik 1'in spektroskopik verileri	59
5.2.2	(Bileşik 2) Tiyofen-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon	65
5.2.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Verileri	66
5.2.3	(Bileşik 3) 5-Metiltiyofen 2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon	72
5.2.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Verileri	73
5.2.4	(Bileşik 4) 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon	79
5.2.4.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Verileri	80
5.2.5	(Bileşik 5) Pirrol-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon	86
5.2.5.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Verileri	87

5.3	5-(2-Hetaril)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol Türevlerinin Sentezleri	93
5.3.1	(Bileşik 6) 5-(5-Metilfuran-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol	93
5.3.1.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Verileri	94
5.3.2	(Bileşik 7) 5-(Tiyen-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol.....	100
5.3.2.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Verileri	101
5.3.3	(Bileşik 8) 5-(5-Metiltiyen-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol.....	107
5.3.3.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Verileri	108
5.3.4	(Bileşik 9) 5-(3-Metiltiyen-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol.....	114
5.3.4.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Verileri	115
6.	ÇALIŞMA HAKKINDA GENEL BİLGİ, TARTIŞMA VE SONUÇ.....	121
KAYNAKLAR.....		133
ÖZGEÇMİŞ.....		137

KISALTMA LİSTESİ

Ar	Aril
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
DMSO-D ₆	Dimetilsülfoksit D ₆
DNA	Deoksiribonükleik asid
FTIR	Fourier transform infrared
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
M ⁺	Moleküler iyon piki
MS	Kütle spektrumu
¹ H NMR ve PMR	Proton nükleer magnetik rezonans
Ph	Fenil
R	Alkil
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
TMS	Tetrametilsilan
UV	Ultraviyole

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 4.1	5-Metilfurfuralın UV spektrumu (CHCl ₃)..... 32
Şekil 4.2	5-Metilfurfuralın IR spektrumu (KBr)..... 33
Şekil 4.3	5-Metilfurfuralın ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) 34
Şekil 4.4	2-Tiyofenkarboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃)..... 36
Şekil 4.5	2-Tiyofenkarboksaldehidin IR spektrumu (KBr) 37
Şekil 4.6	2-Tiyofenkarboksaldehidin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) 38
Şekil 4.7	5-Metil-2-tiyofenkarboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃)..... 40
Şekil 4.8	5-Metil-2-tiyofenkarboksaldehidin IR spektrumu (KBr) 41
Şekil 4.9	5-Metil-2-tiyofenkarboksaldehidin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) 42
Şekil 4.10	3-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃)..... 44
Şekil 4.11	3-Metiltiyofen-2- karboksaldehidin IR spektrumu (KBr) 45
Şekil 4.12	3-Metiltiyofen-2- karboksaldehidin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) 46
Şekil 4.13	Pirrol-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl ₃)..... 48
Şekil 4.14	Pirrol-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)..... 49
Şekil 4.15	Pirrol-2-karboksaldehidin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃) 50
Şekil 4.16	4-fenil-3-tiyosemikarbazidin UV spektrumu (CHCl ₃)..... 52
Şekil 4.17	4-fenil-3-tiyosemikarbazidin IR spektrumu (KBr)..... 53
Şekil 4.18	4-fenil-3-tiyosemikarbazidin ¹ H NMR spektrumu (DMSO-D ₆) 54
Şekil 4.19	4-fenil-3-tiyosemikarbazidin ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-D ₆)..... 55
Şekil 5.1	Bileşik 1'in moleküler modeli 59
Şekil 5.2	Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl ₃)..... 60
Şekil 5.3	Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr) 61
Şekil 5.4	Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 62
Şekil 5.5	Bileşik 1'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 63
Şekil 5.6	Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl ₃)..... 64
Şekil 5.7	Bileşik 2'nin moleküler modeli 66
Şekil 5.8	Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl ₃)..... 67
Şekil 5.9	Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr) 68
Şekil 5.10	Bileşik 2'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 69
Şekil 5.11	Bileşik 2'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 70
Şekil 5.12	Bileşik 2'nin MS spektrumu (CHCl ₃)..... 71
Şekil 5.13	Bileşik 3'ün moleküler modeli 73
Şekil 5.14	Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl ₃)..... 74
Şekil 5.15	Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr) 75
Şekil 5.16	Bileşik 3'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) 76
Şekil 5.17	Bileşik 3'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 77
Şekil 5.18	Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl ₃)..... 78
Şekil 5.19	Bileşik 4'ün moleküler modeli 80
Şekil 5.20	Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl ₃)..... 81
Şekil 5.21	Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr) 82
Şekil 5.22	Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃) 83
Şekil 5.23	Bileşik 4'ün ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 84
Şekil 5.24	Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl ₃)..... 85
Şekil 5.25	Bileşik 5'in moleküler modeli 87
Şekil 5.26	Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl ₃)..... 88
Şekil 5.27	Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr) 89
Şekil 5.28	Bileşik 5'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 90
Şekil 5.29	Bileşik 5'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)..... 91

Şekil 5.30	Bileşik 6'nın moleküler modeli	94
Şekil 5.31	Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl ₃).....	95
Şekil 5.32	Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)	96
Şekil 5.33	Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	97
Şekil 5.34	Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	98
Şekil 5.35	Bileşik 6'nın MS spektrumu (CHCl ₃).....	99
Şekil 5.36	Bileşik 7'nin moleküler modeli	101
Şekil 5.37	Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl ₃).....	102
Şekil 5.38	Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)	103
Şekil 5.39	Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	104
Şekil 5.40	Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	105
Şekil 5.41	Bileşik 7'nin MS spektrumu (CHCl ₃).....	106
Şekil 5.42	Bileşik 8'in moleküler modeli	108
Şekil 5.43	Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl ₃).....	109
Şekil 5.44	Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)	110
Şekil 5.45	Bileşik 8'in ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	111
Şekil 5.46	Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	112
Şekil 5.47	Bileşik 8'in MS spektrumu (CHCl ₃).....	113
Şekil 5.48	Bileşik 9'un moleküler modeli	115
Şekil 5.49	Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl ₃).....	116
Şekil 5.50	Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr)	117
Şekil 5.51	Bileşik 9'un ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	118
Şekil 5.52	Bileşik 9'un ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃).....	119
Şekil 5.53	Bileşik 9'un MS spektrumu (CHCl ₃).....	120

AÇIKLAMALAR LİSTESİ

Antikonvulsant	Kas gevşetici
Amoebicidal	Amoebik dizanteri
Chagas Hastalığı	Protozoan parazitin neden olduğu hastalık
Inflammatory	Hastalık yapan etkenlere vücudun verdiği tepki
HIV	Kazanılmış bağışıklık noksanlığı
Sitotoksik	Hücrelerin ölümüne neden olan
In Vitro	Hücre, doku vb. yapıların ait oldukları organizmaların dışında yetiştirilmeleri
Dizanteri amibi	İnsanların bağırsaklarında yaşayan ve amipli dizanteri hastalığını meydana getiren amip
Parazit	Asalak
Pestisidal	Zararlılarla savaşta kullanılan öldürücülerin genel adı
Herbisidal	Yabani otlara karşı kullanılan öldürücü maddeler
Fungusidal	Mantar öldürücü madde
Malarya	Sıtma
Protozoal parazit	Bir hücreli asalak
Tuberkulos	Verem

ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyen, uygulanmasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgilendiren ve desteğini esirgemeyen Değerli Hocam Prof. Dr. Şeniz Kaban'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için nukleer magnetik rezonans spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesinden Yrd. Doç. Dr. Cavit Kazaz'a, kütle spektrumlarının çekilmesini sağlayan Arş. Gör. H. Kerim Beker'e teşekkürlerimi belirtmeyi borç bilirim. İyi günümde, kötü günümde yanımda olan aileme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Son yıllarda önemi hızla artan heterosiklik bileşikler başta biyokimya, farmasötik ve pestisid kimyası olmak üzere bir çok bilim dalının ilgi alanına girmektedir. Başlangıçta sentez çalışmaları ile ilerleyen araştırmalar daha sonraları bu maddelerin fonksiyonlarının belirlenmesine yönelmiştir. Bu suretle, heterohalkalı bileşikler; tıpta tedavi amacıyla, tarımda zararlılara karşı mücadelede, kauçuk endüstrisinde ve kimya endüstrisinin bir çok kolunda ara madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Heterosiklik bileşiklerin en popüler araştırma alanını kanser türlerine karşı yapılan çalışmalar teşkil etmekte olup deney hayvanlarında ve izole edilen tümörlerde yapılan denemeler sonucunda, tümör büyümelerini engelleyici özellikleri ortaya konmuştur. Tarım ilaçlarının üretimi ve kullanımı, bir diğer önemli araştırma konusudur. Günümüzde bu maddelerin bir çoğunun sentezi ve uygulamaları patent haline getirilmiştir.

Bu sebeple, bu çalışma hem heterohalkalı bileşikler sınıfına katkıda bulunmak ve hem de biyokimyasal ve farmakolojik araştırmalarda yararlı olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi amacıyla başlatılmıştır. Çalışma, başlıca iki bölümden meydana gelmektedir. Birinci bölümde, 5-metilfuran-2- , tiyofen-2- , 5-metiltiyofen-2- , 3-metiltiyofen-2- ve pirrol-2-karboksaldehidlerin her biri sırasıyla 4-fenil-3-tiyosemikarbazid ile kondenzasyon reaksiyonuna sokularak beş tane yeni hetaril-substitue 4-fenil-3-tiyosemikarbazon bileşiği elde edilmiştir. İkinci bölümde ise, birinci bölümde elde edilmiş olan 4-fenil-3-tiyosemikarbazon türevlerinin demir(III) klorür ile verdiği oksidatif intramoleküler halkalanma reaksiyonlarından dört yeni 1,3,4-tiyadiazol bileşikleri sentezlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Heterosiklik Bileşikler, Tiyosemikarbazonlar, Tiyadiazoller, Kondenzasyon, Oksidatif İntramoleküler Halkalanma.

ABSTRACT

Having gained momentum in recent years, the use of heterocyclic compounds has become a main concern of various sciences and especially that of biochemistry, pharmaceutical and pesticide chemistry. Researches, which at first focused on synthesis works, was later directed at determining the functions of these compounds. As the result of these, heterocyclic compounds have come to be widely used in medicine, agriculture, rubber industry, and in many other chemical industries as intermediates.

Examinations made against to the types of cancer are the most popular research field of compounds in heterocyclic class. Experiments on rats and isolated tumors have proved that these compounds suppress tumor growth. Production and usage of agricultural drugs is another important research topic. Nowadays, many synthesis and applications of these compounds are patented.

For this reason, this study was initiated both for contributing to the class of heterocyclic compounds and for synthesizing new compounds which may be useful in biochemical and pharmaceutical researches. The study consists of two sections. In the first section, five new hetaryl-substituted 4-phenyl-3-thiosemicarbazone compounds were obtained via condensation reaction of 4-phenyl-3-thiosemicarbazide with each of the 5-methylfuran-2- , thiophen-2- , 5-methylthiophen-2- , 3-methylthiophen-2- , and pirrol-2-carboxaldehydes, respectively. In the second section which is main section, four new 1,3,4-thiadiazole compounds were synthesized via oxidative intramolecular cyclisation reactions of the 4-phenyl-3-thiosemicarbazone derivatives obtained in the first section with iron(III) chloride.

Key Words: Heterocyclic Compounds, Thiosemicarbazones, Thiadiazoles, Condensation, Oxidative Intramolecular Cyclisation

1. GİRİŞ

Son yıllarda önemi hızla artan heterosiklik bileşikler başta biyokimya, farmasötik farmokimya ve pestisid kimyası olmak üzere bir çok bilim dalının ilgi alanına girmektedir. Başlangıçta sentez çalışmaları ile ilerleyen araştırmalar daha sonraları bu maddelerin fonksiyonlarının belirlenmesine yönelmiştir. Bu suretle, heterohalkalı bileşikler; tıpta tedavi amacıyla, tarımda zararlılara karşı mücadelede, kauçuk endüstrisinde ve kimya endüstrisinin bir çok kolunda ara madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

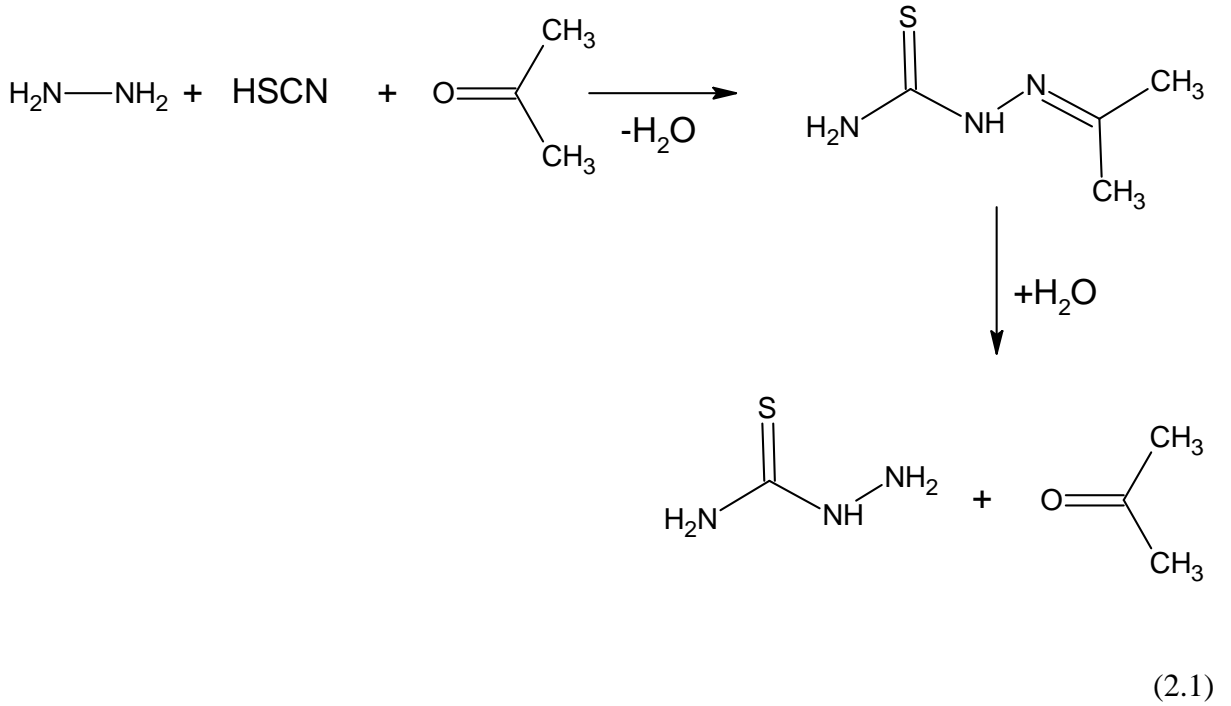
Heterosiklik bileşiklerin en popüler araştırma alanını kanser türlerine karşı yapılan çalışmalar teşkil etmekte olup deney hayvanlarında ve izole edilen tümörlerde yapılan denemeler sonucunda, tümör büyümelerini engelleyici özellikleri ortaya konmuştur. Tarım ilaçlarının üretimi ve kullanımı, bir diğer önemli araştırma konusudur. Günümüzde bu maddelerin bir çoğunun sentezi ve uygulamaları patent haline getirilmiştir.

Bu sebeple bu sınıftan bileşiklerin sentezlenmesine çalışılmıştır. İki aşamada gerçekleşen bu sentezin ilk basamağında 5-metilfuran-2- , tiyofen-2- , 5-metiltiyofen-2- , 3-metiltiyofen-2- ve pirrol-2-karboksaldehidlerin her birinin sırasıyla 4-fenil-3-tiyosemikarbazid ile kondenzasyonu sonucu bu maddelere tekabül eden 4-fenil-3-tiyosemikarbazon türevleri sentezlenmiştir. Sentezin ikinci basamağında 4-fenil-3-tiyosemikarbazonlar oksidatif reaktif olan $FeCl_3$ ile halkalanarak 1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Bu sentezlenen maddelerin yapısı spektroskopik yöntemler ile desteklenmiştir. 1,3,4-Tiyadiazol türevleri ilgili genel bilgi, tezin teorik kısmında verilmektedir.

2. TİYOSEMİKARBAZONLAR

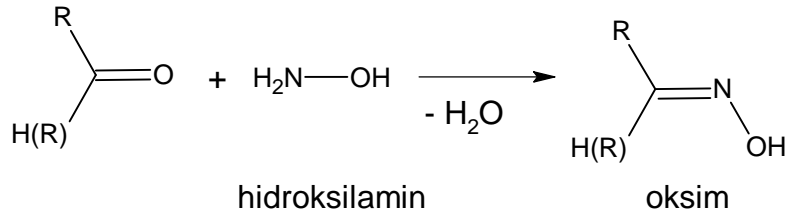
2.1 Tiyosemikarbazid ve Tiyosemikarbazon

Temel çıkış maddeleri hidrazin ve rodanürlerdir. İlk defa 1896 yılında Martin Freund tarafından hidrazin rodanidin termik parçalanmasından düşük bir verimle elde edilmiştir. Sonraları değişik usüller geliştirilerek çeşitli ülkelerde patentler alınmıştır. Örneğin; bir Alman patentinde hidrazin sülfat çözeltisi K_2CO_3 ve CO_2 ile muamele edilerek, potasyum rodanürle reaksiyona sokulmakta ve yüksek verim sağlandığı bildirilmektedir. 1954 yılında yayınlanan bir araştırmada hidrazin hidratın potasyum rodanürle geri soğutucu altında kaynatılarak % 56,6'lık bir verimle tiyosemikarbazid elde edildiği yazılmaktadır. Ayrıca organik fazlarda reaksiyon ortamı düşünülmüş, toluen ve glikolmonometil eter gibi çözücüler içinde sentez çalışmaları yapılmış ve patentleri alınmıştır. Geliştirilen son reçetelerde, aseton ve diğer ketonların katalizör etkisinden faydalanılmaktadır. Reaksiyonda önce aseton tiyosemikarbazon oluşur ve bunun sulu ortamda kolayca hidrolizi ile madde elde edilir (Ülküseven, 1985).

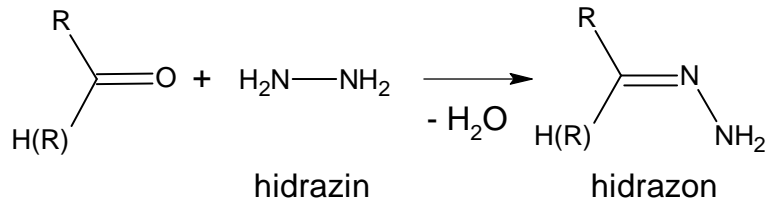


Tiyosemikarbazon geniş tedavi edici özelliği olan bileşik sınıfına aittir. Bu sınıfın birçok üyesi antineoplastik, anti-inflammatory, tuberkulosik, anti-HIV aktiviteleri göstermektedir. Kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesi hala araştırma konusudur (Silva vd., 1998).

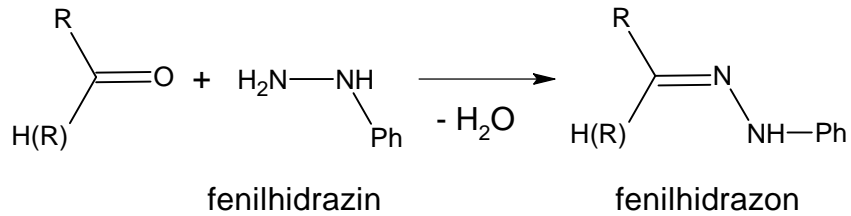
Karbonil bileşiklerinin H_2N-Z şeklindeki amonyak türevleri ile verdiği karbonil-imin bileşikleri genellikle kararlı bileşiklerdir ve bunların çoğu kolay kristallenip, kesin erime noktası gösterirler. Aldehid veya ketonları tanımak için kullanılırlar. Bu amaç için kullanılan kimi bileşikler şunlardır: hidroksilamin, hidrazin, fenilhidrazin, 2,4-dinitrofenilhidrazin, semikarbazid. Bunlardan oluşan karbonil kondenzasyon bileşiklerinin adları ve reaksiyonları şöyledir (Solomons, 1992; Tüzün, 1999):



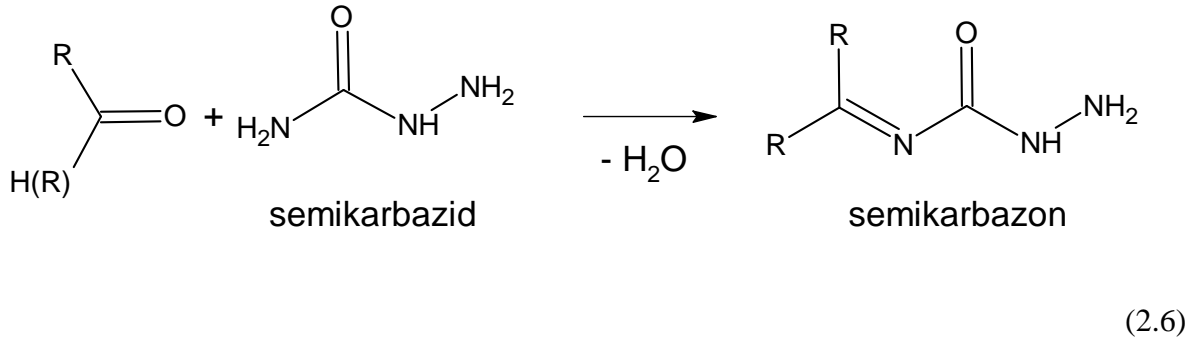
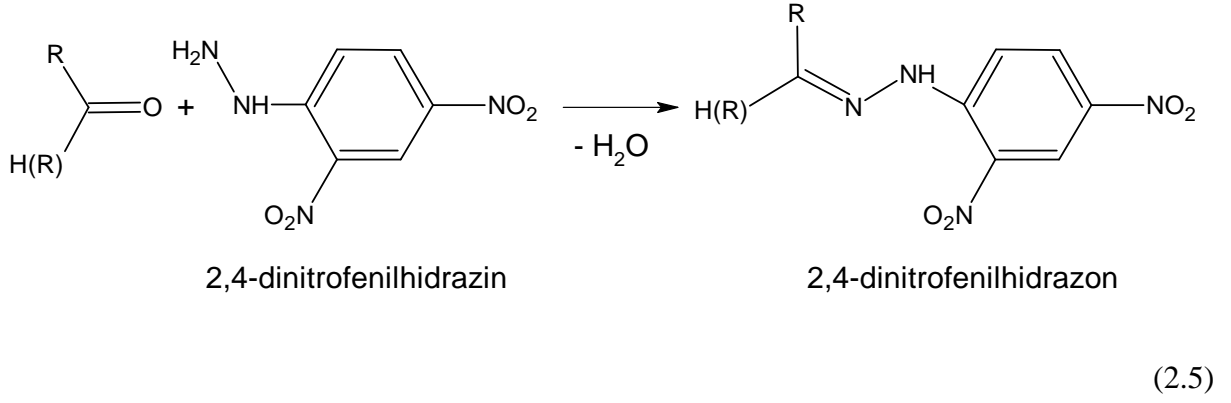
(2.2)



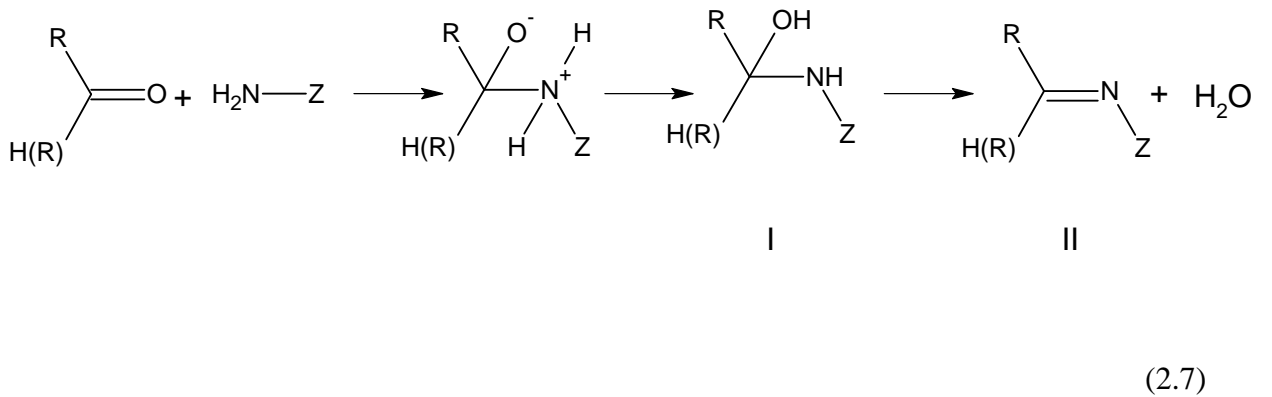
(2.3)



(2.4)



Semikarbazon ve oksim oluşum mekanizması ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Bu reaksiyonlar asid ile katalizlenmekte ve belirli pH ta ürün oluşumu maksimuma ulaşmaktadır. Jenks ve diğerlerine göre (1959,1962) gözlenen optimum pH, asid konsantrasyonu ile hız belirleyen basamaktaki geçişin değişimindedir. Aşağıdaki mekanizmayı incelediğimizde (Z = -NHCONH₂ veya -OH) (Finar, 1973):

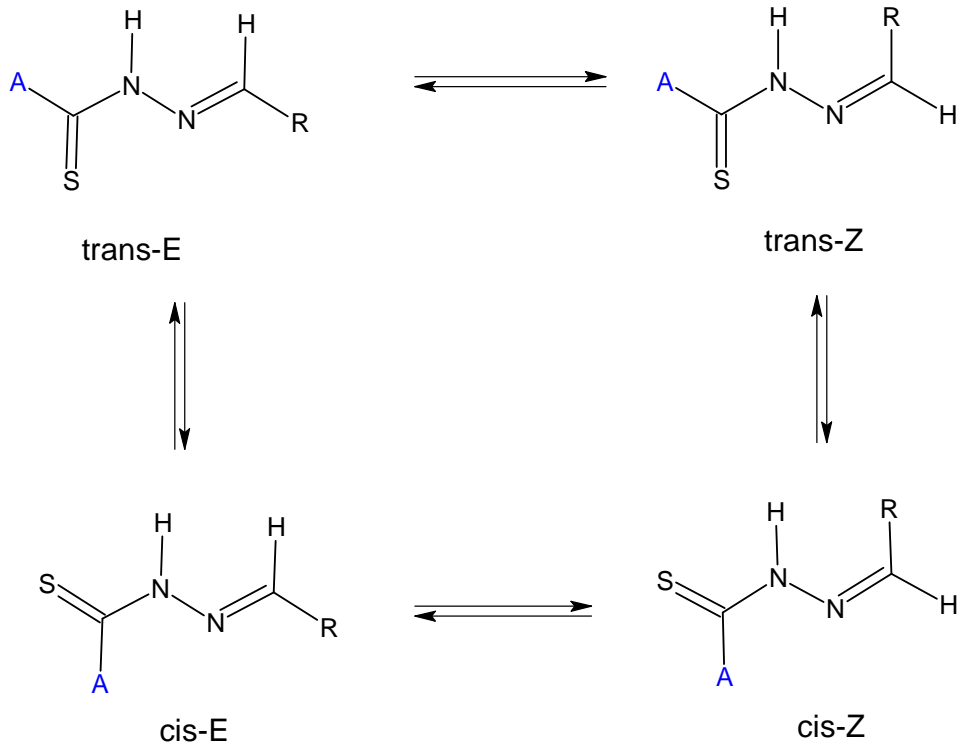


Jencks, UV ve IR çalışmaları ile göstermiştir ki pH=7 de (I) oluşumu hızlıdır ve asidiklik artmaktadır. Asidiklik arttıkça reaksiyonun genel oranı artmakta, çünkü hız belirleyen basamak olan dehidrasyon basamağının oranı artmaktadır (OH'ın protonlanması yüzünden). Asidikliğin artmasıyla Z-NH₂'nin konjuge asidine yani Z-NH₃'e dönüşmesiyle Z-NH₂ konsantrasyonu azalmakta, katılma basamağı gittikçe yavaşlamaktadır. Ardından azot

üzerindeki ortaklanmamış elektronlar nükleofilik özelliklerini kaybederler. Bu yüzden kâfi derecede yüksek asidikte katılma basamağı o kadar yavaşlar ki reaksiyonun hız belirleyen basamağı haline gelir (Finar, 1973).

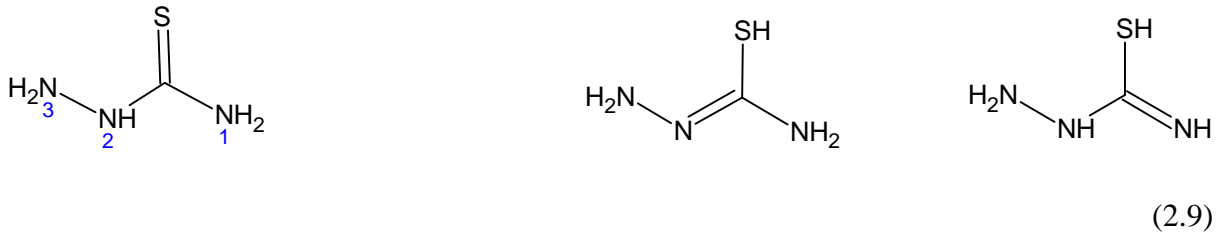
2.1.1 Geometrik İzomerlik

Semikarbazonlar ve türevleri birbirine kolayca dönüşebilen geometrik izomer yapıları halinde bulunurlar. İzomerizm, genellikle syn-anti, E/Z, cis-trans halindedir ve C=N çift bağlarından kaynaklanmaktadır. Literatüre göre imin bağı içeren bileşikler dimetil sülfosid çözeltilisinde yüksek yüzdeyle E izomeri, daha az polar çözücüde molekül içi hidrojen bağları nedeniyle Z izomeri halinde bulunmaktadırlar. Çok nadir olarak, stereoizomer semikarbazon yapıları birbirinden ayrılmaktadır (Potapov 1978; Demirbaş vd.,2004).



(2.8)

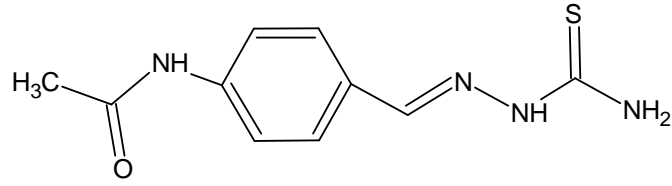
Tiyosemikarbazid üzerinde üç ayrı azot atomu bulunmaktadır. Her bir azot atomu üzerinde de ortaklanmamış elektron çiftleri bulunmasına rağmen yalnız bir azot atomu karbonil grubuna saldırır. 1 ve 2 numaralı azot atomları üzerinde bulunan elektronlar karbonil grubu ile delokalize olduğundan bu atomlar nükleofilik özelliklerini kısmen kaybederler. 3 Numaralı azot atomunda ise böyle bir delokalizasyon söz konusu olmadığından tiyosemikarbazid bu azot atomu ile karbonil gruplarına saldırır (Balcı, 1986).



2.1.2 Tiyosemikarbazonların Biyolojik Aktiviteleri

Tuberkulos, herkes tarafından bilinen önemli bulaşıcı hastalıklardan biridir. Dünya nüfusunun (1,86 milyon insan) yaklaşık % 32'si tuberkulos enfeksiyonu kapmıştır. Her yıl yaklaşık 8 milyon tuberkulos bulaştırılmış insanlar, aktif tuberkulosu geliştirmekte ve bunların iki milyonu bu hastalık yüzünden ölmektedir. Son on yılda tuberkulosa yakalanma oranı devamlı olarak artmakta ve bu artışa paralel olarak HIV virüsü artış göstermektedir. Tuberkulos ve HIV arasında o kadar dramatik bir ilişki vardır ki tuberkulos tanısı konulan hastaların 2/3'ünde HIV pozitif çıkmaktadır. Buna ilaveten birçok çalışma tuberkulosun HIV virüsünün ilerlemesinde kofaktör olduğunu ortaya koymuştur. Tuberkulos hastalığına müdahale hastalığın alışla gelmiş ilaçlara karşı gösterdiği direnç nedeniyle gittikçe komplike bir hal almaktadır. Tuberkulosun çoklu ilaçlara karşı gösterdiği direncin artması sadece tedavi probleminde neden olmamakta aynı zamanda masrafları da artmaktadır. Bu nedenle hali hazırdaki tedavi problemi için yeni ilaçlar gerekmektedir (Sriram vd.,2004).

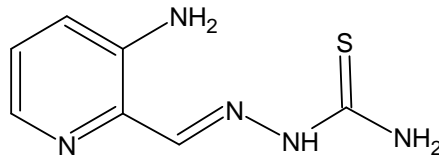
p-Asetaminobenzaldehid tiyosemikarbazonun (Tibion) anti-tuberkulostatik aktivitesi nedeniyle bir çok tiyosemikarbazon biyolojik aktiviteleri için sentezlenmektedir.



p-asetaminobenzaldehid tiyosemikarbazon (Tibion)

(2.10)

2-Thenaldehid tiyosemikarbazon tuberkulosa karşı in vitro olarak yüksek derecede etki göstermektedir. Bunlara ek olarak 2-asetothienon, 2-propiothienon, 2-butirotienon ve 2,5-dimethyl-3-asetothienon tiyosemikarbazonları içinde in vitro testleri Anderson tarafından denenmiş ve 2-propiothienon tiyosemikarbazon en mükemmel korumayı göstermiştir. Daha sonraki çalışmada tuberkulos ile aşılanmış farelerde 2-thenaldehid tiyosemikarbazonun zayıf bir etki gösterdiği ortaya çıkmıştır. Diğer bir çalışmada Hamre ve çalışma arkadaşları vaccinia virüs ile aşılanmış civciv ve fare embriyosunda p-aminobenzaldehid tiyosemikarbazonun ölümü ertelediğini göstermişlerdir. Bu gözlem diğer bir çalışmada, Thompson, Price ve Minton, benzaldehid tiyosemikarbazonun, embriyonik dokuda vaccinia virüsün çoğalmasını engellediği belirtilmekte fakat benzen çekirdeğinin para pozisyonundaki substitusyonu virostatik aktiviteyi azalttığını ifade etmektedirler (Campaigne vd., 1952).



3-aminopridin-2-karboksaldehid tiyosemikarbazon

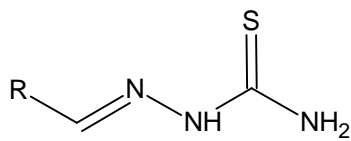
(2.11)

Ribonükleotid redüktaz yaşayan tüm hücrelerde meydana bulunmakta ve deoksiribonükleosid trifosfatın sentezinde hız belirleyen basamağında katalizör olarak rol almaktadır. Ribonükleotid difosfatın redüktazın inhibe edilmesi molekül içinde deoksiribosid trifosfatın seviyesini düşürdüğünden, önemli derecede DNA biosentezinin bloke edilmesinde etkilidir. Tümör büyüme oranı ve ribonükleotid redüktazın spesifik aktivitesi arasında ilgi çekici bir ilişki mevcuttur. Bu nedenle ribonükleotid difosfat redüktazın inhibe edilmesi kansere karşı mücadelede oldukça yararlıdır. Sartorelli ve arkadaşları bir çok heterosiklik karboksaldehid

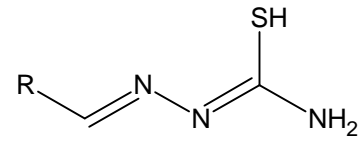
tiyosemikarbazonu, ribonükleotid difosfat redüktazını inhibe etmek için sentezlediler. Bunlar arasında en etkili madde 3-aminopiridin-2-karboksaldehid tiyosemikarbazondur (Niu vd., 1998).

İlaveten aromatik aldehid tiyosemikarbazonlar insanlarda bir hücreli protozoal parazitlerin neden olduğu sıtma, Chagas ve uyku hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Fujii vd., 2005).

Tiyosemikarbazon ve metal kompleksleri kimyasal yapıları ve biyolojik özellikleri nedeniyle bir çok çalışmanın ilgi odağı olmuşlardır. Tiyosemikarbazon genellikle tiyon formunda bulunmaktadır fakat çözelti içinde çok yönlü çelat oluşturabilmesi için tiyon ve tiyol yapısının dengede olduğu karışım halindedir. Bu kompleksler genellikle ya ana grup metal yada değişik değerlikte geçiş metal iyonları içerirler. Tiyosemikarbazonlar genellikle metal iyonu ile ya nötr tiyon veya anyonik tiyolat formunda N,S-donör veya N,N-donör gibi davranarak 4 veya 5 üyeli çelat halkası oluşturular (Hong vd., 2004; Sreekanth vd., 2005).



tiyon



tiyol

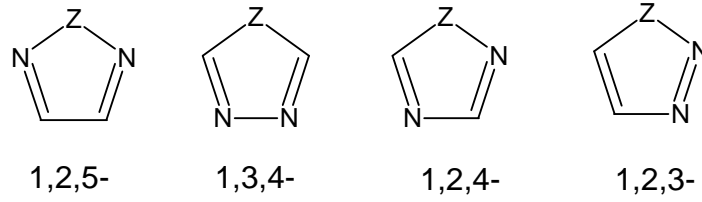
(2.12)

Yapılarında yer alan kükürt ile hidrazin kısmındaki azot atomları, metallerle bağ yaparak kararlı, koyu renkli kompleksleri oluştururlar, bunlarda spektrofotometrik bulgular için idealdir. HPLC ayırımları ve bulguları için bazı metal iyon ligandları kullanılmaktadır bunlar; 2-pikonaldehid-4-fenil-3-tiyosemikarbazon, 2-tiyofenaldehid-4-fenil-3-tiyosemikarbazon, 2-asetilpiridin-4-fenil-3-tiyosemikarbazon, glioksal ditiyosemikarbazon, glioksal bis(4-fenil-3-tiyosemikarbazono) ve diasetil bis(4-dimetilamino-fenil)-3-tiyosemikarbazondur (Khuhawar ve Lanjwani 1998; Khuhawar ve Arain 2004).

Farelerin kanlarındaki aşırı demir *N*-heterosiklik tiyosemikarbazonlarla çelat oluşturarak iyileştirici etki sergilemektedir (Sreekanth vd., 2005).

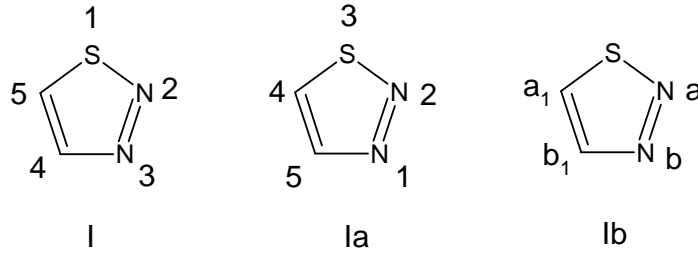
3. TİYADİAZOLLER

Çok iyi bilinen furan ve tiyofenin diazo türevlerine karşılık gelmektedir ve her bir seride dört izomer bileşiği bulunmaktadır. Z ile gösterilen yere S gelmesiyle tiyadiazoller, O gelmesiyle oksadiazoller oluşmaktadır (Palmer, 1967).



(3.1)

3.1 1,2,3- Tiyadiazoller



(3.2)

3.2 Adlandırılması ve Özellikleri

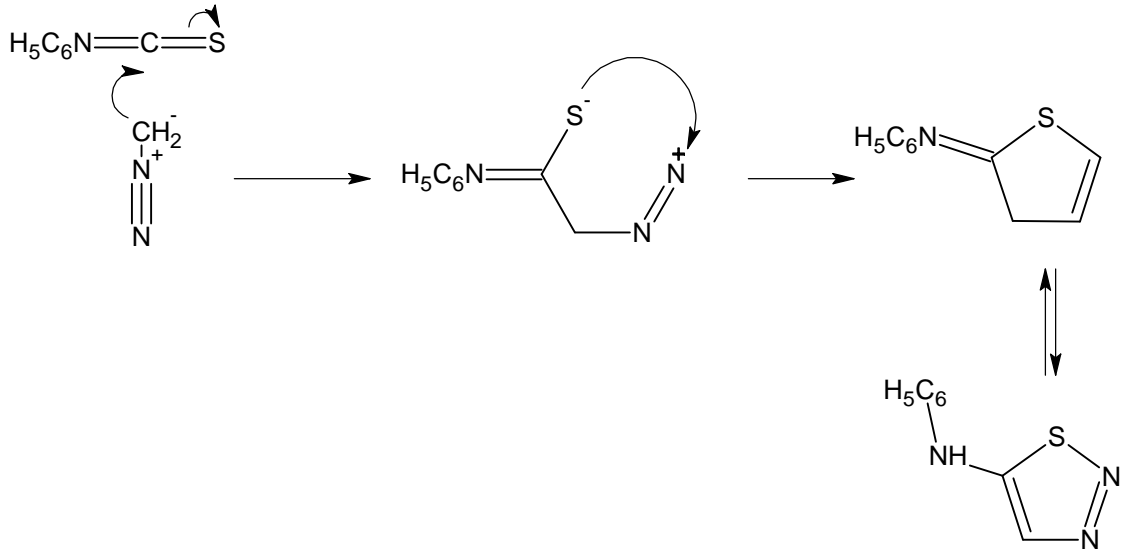
Eski kaynaklarda 1,2,3-tiyadiazol (I); diazosülfür, tiyo[a,b]diazol (Ib) veya 3-tiyo-1,2-diazol (Ia) olarak tanımlanmıştır. Patterson, Capell ve Walken'in Halka İndeksine göre yapılan numaralandırılma ve isimlendirilme (I) yapısında görülmektedir. Bazı eski kaynaklarda (Ia) ve (Ib) de olduğu gibi isimlendirme tarzına da rastlanmaktadır. Birçok 1,2,3-tiyadiazol ışığa maruz kaldıklarında renkli hale gelmektedir. Bu değişimin özelliği araştırılmamıştır. Güçlü asit veya baz 5-anilino-1,2,3-tiyadiazolün bozulmasına neden olmaktadır, fakat bu bileşik kaynayan suya karşı kararlıdır. 5-Metil-1,2,3-tiyadiazol-4-karboksilik asitteki metil grubunun

permanganat ile karboksilik aside yükseltgenmesi sonucunda dikarboksilik asidin meydana gelmesi halka sisteminin yükseltgen reaktife karşı kararlılığını göstermektedir. 1,2,3-Tiyadiazol oda sıcaklığında sarı renkli bir sıvıdır. Atmosfer basıncında 157°C de kaynamakta, alkol, eter ve suda çözünmektedir. Aside karşı dayanıklı olmasına karşılık baz ile azot değişiminden dolayı bozunmaktadır. Bileşik zayıf bazik özellikte olduğu için hidroklorik asid ile muamele edildiğinde havadan aldığı nem nedeniyle sıvımsı görünümdeki hidroklorür bileşimini oluşturmaktadır (Elderfield, 1961) .

3.2.1 Sentezleri

3.2.1.1 Diazometan ve Fenil İzosiyanat İle

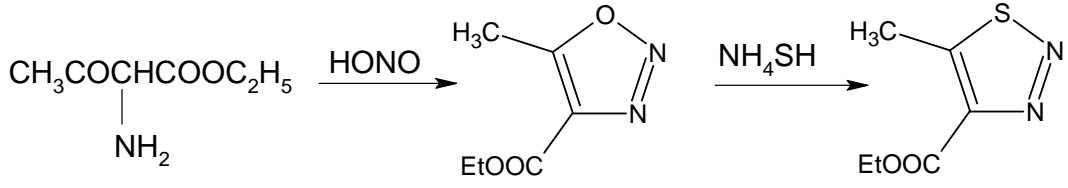
1890'larda Pechmann ve Nold, diazometanın fenil izosiyanat ile verdiği reaksiyondan 5-anilino-1,2,3-tiyadiazolü elde etmişlerdir (Elderfield, 1961).



(3.3)

3.2.1.2 Oksadiazol ve Amonyum Hidrojen Sülfür İle

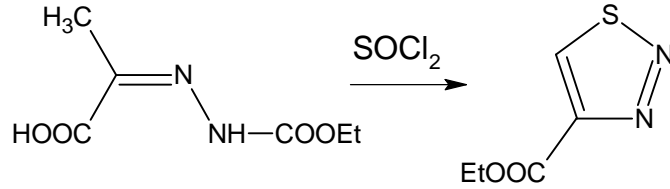
Wolff tarafından bulunan yöntemde, 1,2,3-oksadiazolün hidrojen sülfür ile muamelesiyle 1,2,3-tiyadiazol elde edilmiştir. Burada kullanılan oksadiazol uygun α -aminoketonun diazolanmasıyla hazırlanmaktadır (Elderfield, 1961).



(3.4)

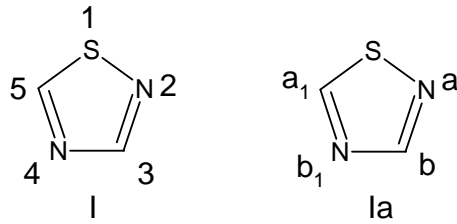
3.2.1.3 Hidrazin ve Tiyonil Klorür İle

Hurd ve Mori tarafından tanımlanan bu yöntem, açıl veya benzen sulfonilhidrazonun tiyonil klorür ile tiyadiazole dönüşmesine dayanmaktadır (Elderfield, 1961).



(3.5)

3.3 1,2,4-Tiyadiazoller



(3.6)

3.3.1 Adlandırılması

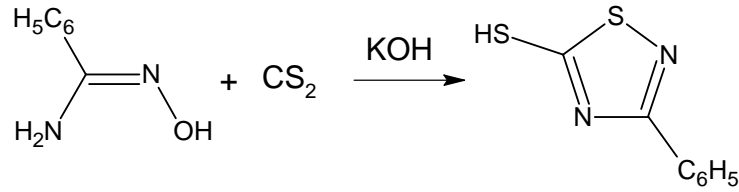
1,2,4-Tiyadiazollerin numaralandırılması ve isimlendirilmesine ait genel yapı (I) de verilmektedir. Eski kaynaklarda rastlanılan (Ia) numaralandırılması ve isimlendirilmesi Richter tarafından önerilmiştir fakat günümüzde kullanılmamaktadır. Eski kaynaklarda tiyo[ab₁]diazol, biazsulfol, azosulfim ve miaztiyol olarak isimlendirmelere de rastlanmıştır. Substitue olmamış 1,2,4-tiyadiazol kaynama noktası 121°C, erime noktası -33°C olan renksiz,

akışkan bir sıvıdır. Kokusu pirimidine benzemektedir. Pirimidinin kaynama noktasına (124°C) çok yakın olması oldukça enteresandır (Elderfield, 1961).

3.3.2 Sentezleri

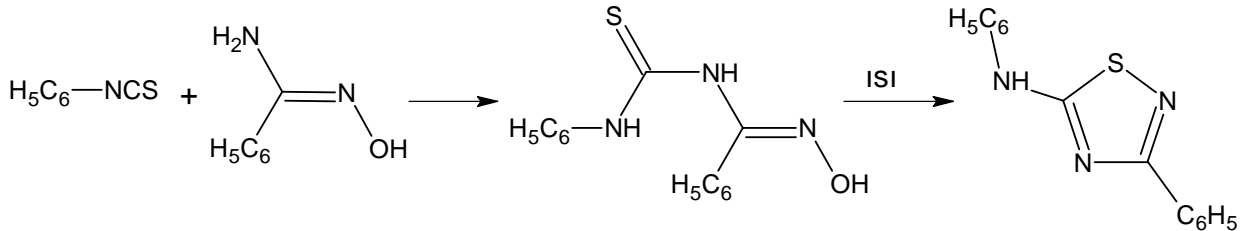
3.3.2.1 Amidoksimler İle

1,2,4-Tiyadiazollerle ilgili ilk çalışma 1889 da yapılmıştır. Bu çalışmada, Schubart, amidoksimi alkollü potasyum hidroksitli ortamda karbon bisülfür ile muamele ederek 1,2,4-tiyadiazölü elde etmiştir; örneğin aşağıda verilen reaksiyonda benzamidoksimden 3-fenil-5-merkpto-1,2,4-tiyadiazol elde edilmiştir, bu yapının keto veya enol formunda olup olmadığı bilinmemektedir (Elderfield, 1961).



(3.7)

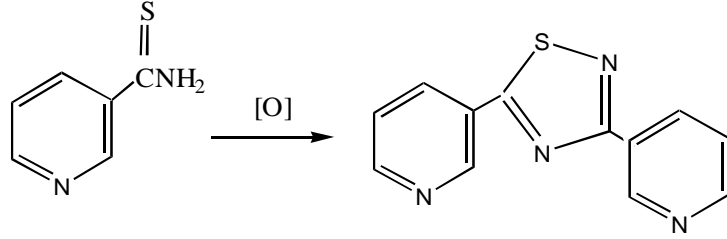
Krüger, benzamidoksiminin fenil izotiyosiyanatla oda sıcaklığındaki reaksiyonundan benzamidoksimin fenil tiyoüre türevini elde etmiştir. Bundan da tiyadiazolleri sentezlemişlerdir (Elderfield, 1961).



(3.8)

3.3.2.2 Tiyoamid İle

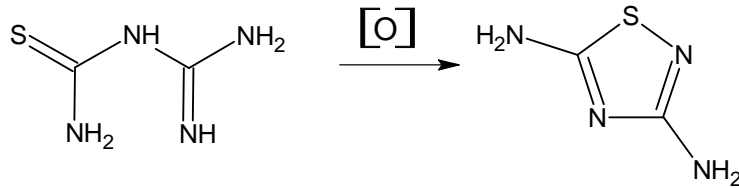
Chabrier ve çalışma arkadaşları, tiyobenzamid ve tiyonikotinamidi iyot yada *N,N*-diklorokarbamik asidin metil esteri ile yükseltgenmeyi amaçlamışlarsa da 2,5-difenil- ile 2,5-di-(3-piridil)-1,3,4-tiyadiazolü elde etmişlerdir (Elderfield, 1961).



(3.9)

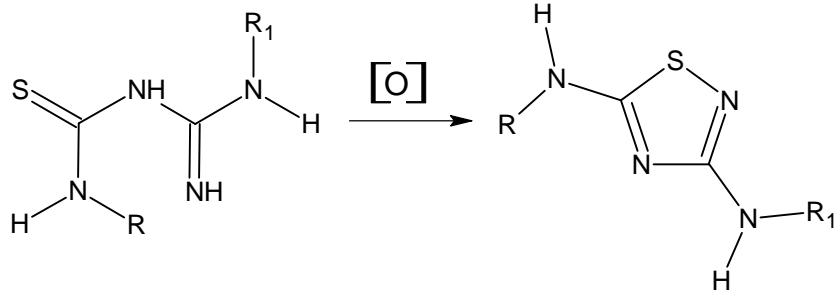
3.3.2.3 Amidinotiyoüre İle

Kurzen, amino- ve substitue amino-1,2,4-tiyadizollerin, amidinotiyoüre ve substitue amidinotiyoürelerin yükseltgenmesiyle elde edildiğini bir seri çalışmayla göstermiştir. Hidrojen sülfürün disiyanoamidle reaksiyonundan hazırlanan amidinotiyoürenin, iyot veya hidrojen peroksitle yükseltgenmesi sonucunda % 80 verimle 3,5-diamino-1,2,4-tiyadiazol elde edilmiştir (Elderfield, 1961).



(3.10)

Bu mekanizma üzerinden farklı substitue gruplu tiyadiazoller elde edilmiştir. Aşağıdaki reaksiyon şu genel formülle gösterilebilmektedir (Elderfield, 1961):



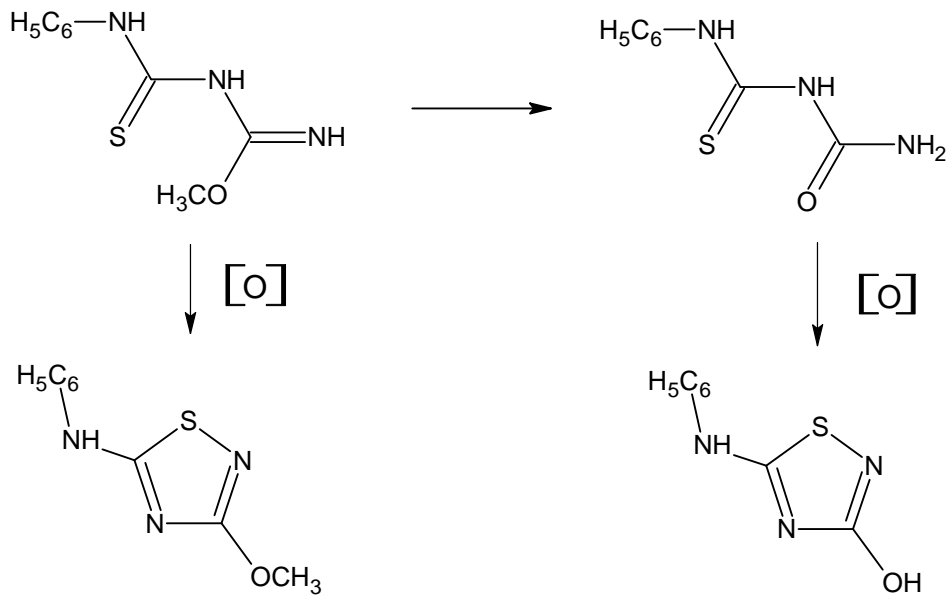
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_6, \text{H}, \text{SO}_2\text{Ar}, \text{ArCO}$

$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{COC}_6\text{H}_5, \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$

(3.11)

3.3.2.4 Tiyobiüre İle

Amidinotiyoüre ve onun substitue ürününün oksidasyonuna mantıklı genişletmeler yapan Kurzer, izobiüreden elde ettiği 1-fenil-2-tiyo-4-izobiüre ve 1-fenil-2-tiyobiürenin brom veya hidrojen peroksit ile yükseltgenmesi sonucu mükemmel bir verimle 3-alkoksi(veya hidroksi)-5-fenilamino-1,2,4-tiyadiazolü elde etmiştir. Alkoksi tiyadiazol N-haloizöüreden hazırlanmaktadır (Elderfield, 1961).



(3.12)

3.3.2.5 Amidin İle

Goerdeler tarafından tanımlanan bu reaksiyonda, 5-amino-1,2,4-tiyadiazol ve bu bileşiğin 3-substitue türevleri elde edilmektedir. Bu reaksiyonda potasyum tiyosiyanat ve N-halonamid kullanılmaktadır, örneğin aşağıda N-kloroformamidin gösterilmektedir (Elderfield, 1961).

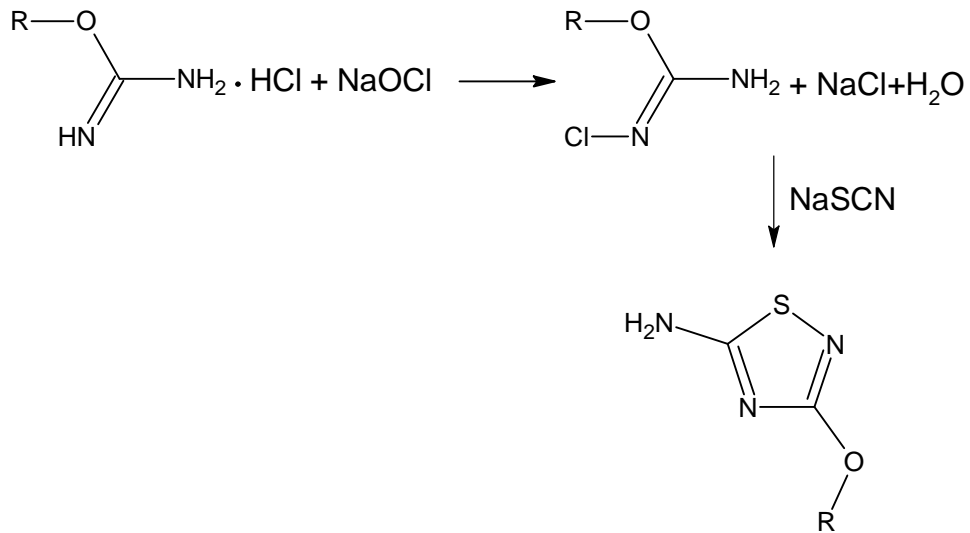


(3.13)

Kullanılan N-kloroformamidin reaksiyonda kullanılması tehlikeli sonuçlar ortaya çıkarabilir. Yapının formamidin hidroklorür, sodyum metoksit, brom ve potasyum tiyosiyanat ile kombinasyonlarının kullanılması bu tehlikeyi ortadan kaldırmaktadır. Bu prosedür oldukça genel olup, birçok 3 pozisyonunda alkil veya aril substitue 5-amino-1,2,4-tiyadiazol eldesinde kullanılmaktadır. Bu metodun veriminin % 50 ile % 80 arasında olması bu prosedürün önemini arttırmaktadır (Elderfield, 1961).

3.3.2.6 İzöüre İle

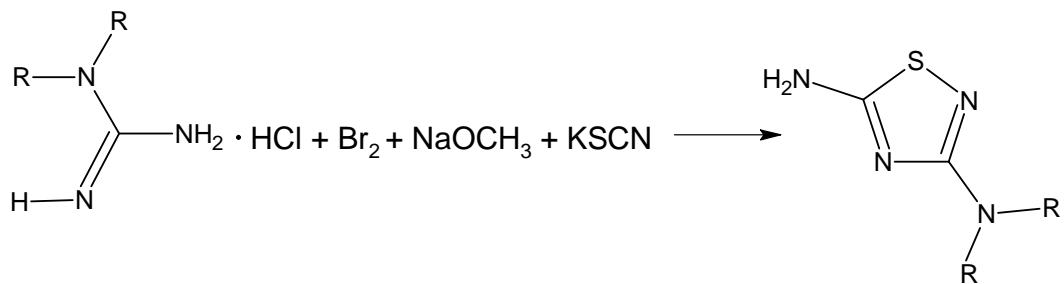
Goerdeler, 3-alkoksi- veya ariloksi-5-amino-1,2,4-tiyadiazolü N-halo-O-alkil(veya aril)izoüreden hazırlamayı başardı. Reaksiyon oldukça genel olup, istenilen ürünü % 90-40 verimle vermektedir. N-Haloizoüre önceden literatürde tanıtılmamıştı. Genel reaksiyon aşağıdaki gibidir (Elderfield, 1961):



R=CH₃, C₂H₅, C₆H₅

(3.14)

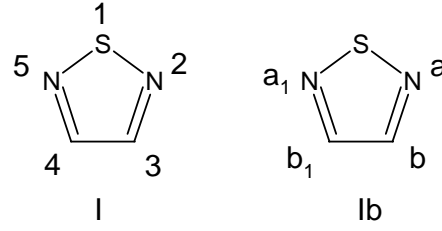
3.3.2.7 Guanidin İle



(3.15)

Goerdelerin *N,N*-disubstitue guanidinin reaksiyonlarını genişletme çalışmalarında, *N,N*-difenil- ve *N,N*-dibenzil-guanidinin her biri *N'*-kloroguanidine çevrilmekte ve iyi bir verimle izole edildikten sonra 3-difenilamino- ve 3-dibenzilamino-5-amino-1,2,4-tiyadiazole dönüşmektedir (Elderfield, 1961).

3.4 1,2,5-Tiyadiazoller



(3.16)

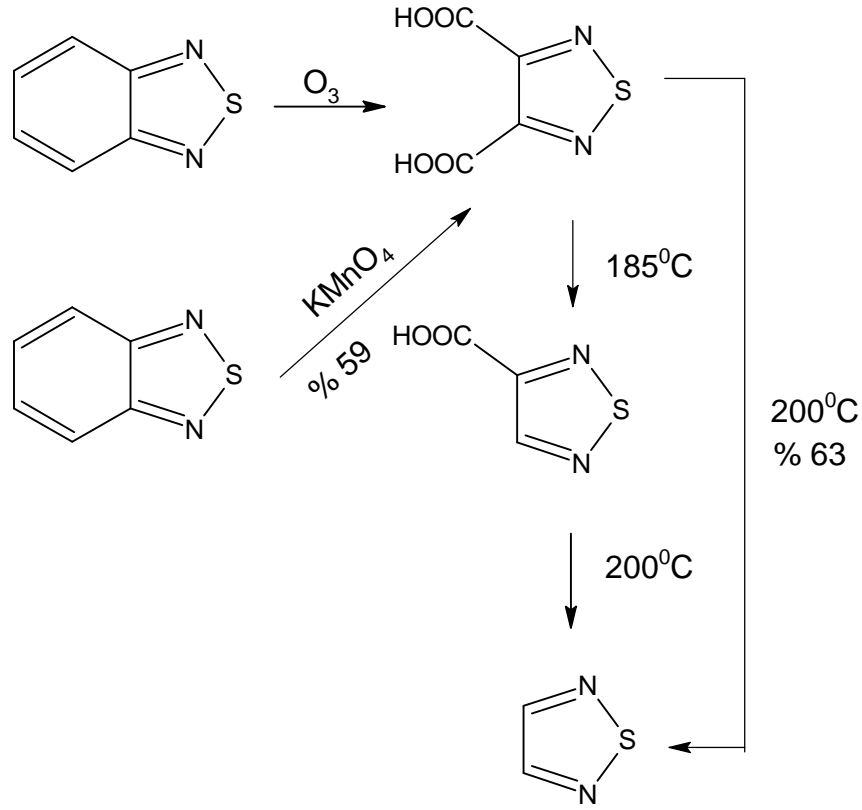
3.4.1 Adlandırılması

Patterson, (I) deki gibi bir isimlendirme ve numaralandırma, Richter ise (Ib) deki gibi bir alternatif numaralandırma önermiştir. Tiyo[aa₁]diazol ve piaztiyol diğer isimlendirmelerdir ve bunlar benzo türevlerinin isimlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Elderfield, 1961).

3.4.2 Sentezleri ve Reaksiyonları

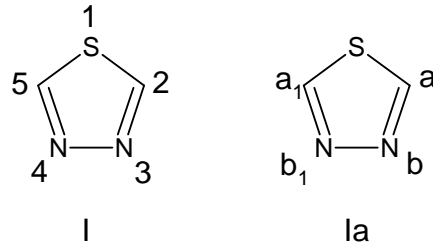
2,1,3-Benzotiyadiazolün ozon ile yükseltgenmesiyle veya 4-nitro-2,1,3-benzotiyadiazolün potasyum permanganat ile yükseltgenmesinden 1,2,5-tiyadiazol-3,4-dikarboksilik asit elde edilmiş ve adım adım dekarboksilasyon ile ana bileşik olan 1,2,5-tiyadiazol oluşturulmuştur. 4-Karboetoksiamino-1,2,5-tiyadiazol alkali hidrolize karşı ve asidik hidrolize karşı inert olduğu için 4-amino-1,2,5-tiyadiazolün Curtius reaksiyonundan elde edilme çalışmaları başarısız olmuştur (Elderfield, 1961).

1,2,5-Tiyadiazol 94°C de kaynayan, -50,1°C de donan ve pirazinin kokusunu hatırlatan renksiz bir sıvıdır. Birçok organik çözücüde çözünür ve suda nötr çözelti verir. Substitue 1,2,5-tiyadiazol ana halkası çinko ve hidroklorik asit ile ayrılmakta ve hidrojen sülfür oluşmaktadır. 1,2,5-Tiyadiazolün perasetik asit ile yükseltgenmesi sonucu halka bölünmesi meydana gelmektedir (Elderfield, 1961).



(3.17)

3.5 1,3,4-Tiyadiazoller



(3.18)

3.5.1 Genel Bilgi ve Adlandırma

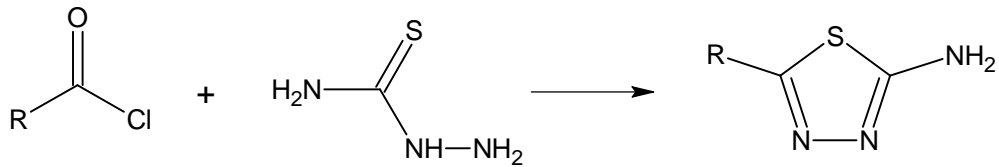
Bu tip halka sistemlerini içeren bileşikler; yükseltgenme inhibitörleri, farmasötik maddeleri, siyanin boyar maddeleri ve metal komplekslerini oluşturma reaktifi olarak kullanılmaktadırlar. Bu izomerin numaralandırılması standart yapıdaki numaralandırma gibidir ve buda (I) de gösterilmektedir. Richter tarafından önerilen diğer bir adlandırma (Ia) da görülmektedir. Doğru isimlendirilmesi 1,3,4-tiyadiazoldür; tiyobiazole, tiyo[bb₁]diazol diğer isimlendirmelerdendir. 1,3,4-Tiyadiazol renksiz, oldukça kararlı bir bileşik olup

42°C de erimekte ve 220 mµ üzerinde absorpsiyon yapmamaktadır. Çinko ve hidroklorik asit veya % 30 hidrojen peroksit bileşiği yok etmesine rağmen 1,3,4-tiyadiazol perokside karşı 1,2,4-tiyadiazolden daha karardır. Sulu bazların bileşiği bozmasına rağmen mineral asitlere karşı güçlüdür. Piridazin ve 1,3,4-tiyadiazolün(204°C) atmosferik basınç altında kaynama noktalarının (208°C) benzer olması ilginçtir (Elderfield, 1961).

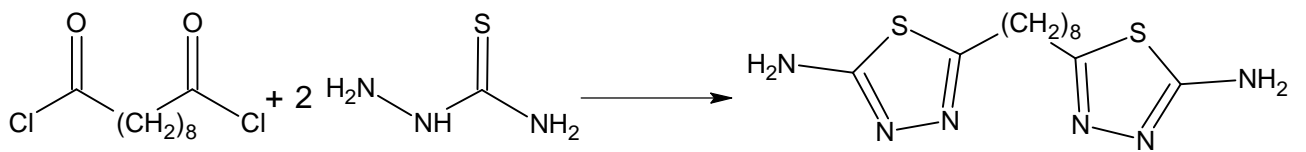
3.5.2 Sentezleri

3.5.2.1 Tiyosemikarbazid İle (Metod 1)

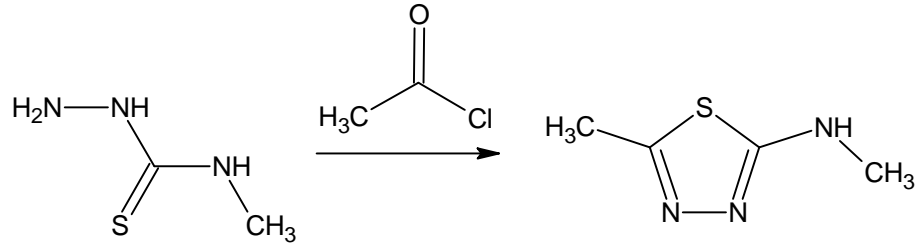
1,3,4-Tiyadiazollerin birçok sentezi tiyosemikarbazid veya substitue tiyosemikarbazid üzerinden yürümektedir. Freund ve Meinecke, tiyosemikarbazidin asetil klorürle direkt 2-amino-5-metil-1,3,4-tiyadiazole halkalaştığını göstermişlerdir. Bu, 2-amino-5-substitue-1,3,4-tiyadiazol için oldukça genel bir yoldur. Örnekte gösterilen R metil, benzil, siklopropil vb. gruplar olabilir. Gösterildiği gibi tek bileşik sebasil klorürden hazırlanmıştır. Yapılan birçok denemede aminotiyadiazol türevlerinin sülfonilamid türevlerine dönüştürülme girişimlerinin hepsi başarılı olmamıştır. Alkil veya aril substitue tiyosemikarbazidlerin asetil klorürler ile halkalaşacağını daha önceleri Pulvermarcher çalışmalarında göstermiştir. Örneğin; 4-metiltiyosemikarbazidin asetil klorür ile muamelesiyle 5-metil-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol oluşur. 4-Alliltiyosemikarbazid ve asetil klorürden ürünün analoğu oluşmaktadır. Bu yol 2-amino-5-substitue-1,3,4-tiyadiazol için oldukça genel görülmektedir (Elderfield, 1961).



(3.19)



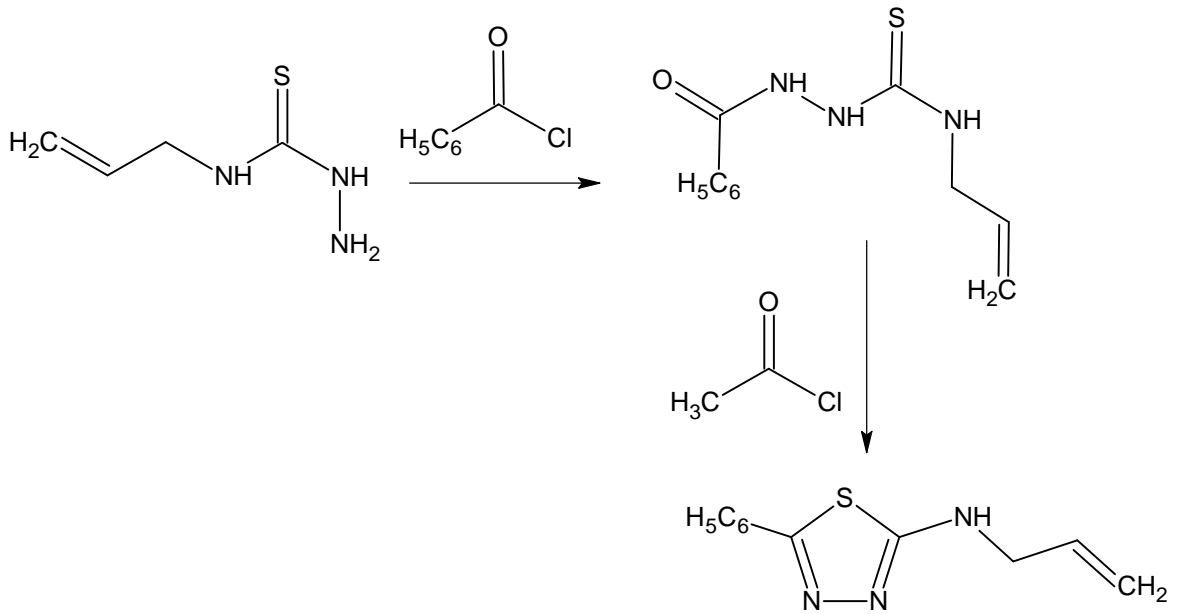
(3.20)



(3.21)

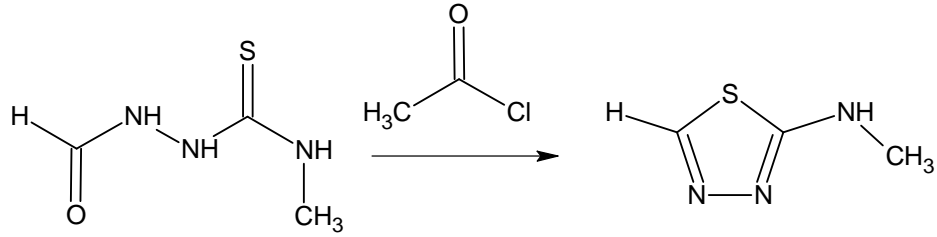
3.5.2.2 Tiyosemikarbazid İle (Metod 2)

Pulvermacher tiyadiazolün fenil substituentinin benzoil klorürden eldesi girişiminde bulunduğu beklenmedik zorluklarla karşı karşıya gelmiştir (Elderfield, 1961).



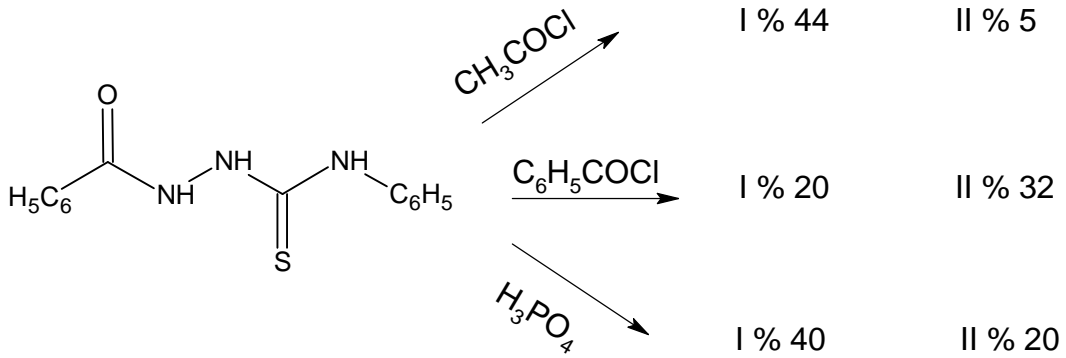
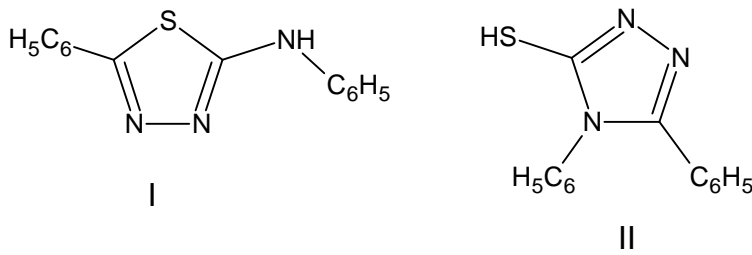
(3.22)

4-Alliltiyosemikarbazidin benzoil klorür ile muamele edilmesiyle 4-allil-1-benzoiltiyosemikarbazid oluşmakta, benzoil türevinin asetil klorür ile ısıtılmasıyla 2-allilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazole halkalaşma gözlemlenmektedir. Eğer asetil klorür 1-formil-4-metiltiyosemikarbazid ile etkileşirse 2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol oluşmaktadır. Açıl halojenürlerin halkalaştırma reaktifi olarak tiyosemikarbazidlerle kullanılması Marckwald ve Bottun çalışmalarında ilerlemiştir (Elderfield, 1961).



(3.23)

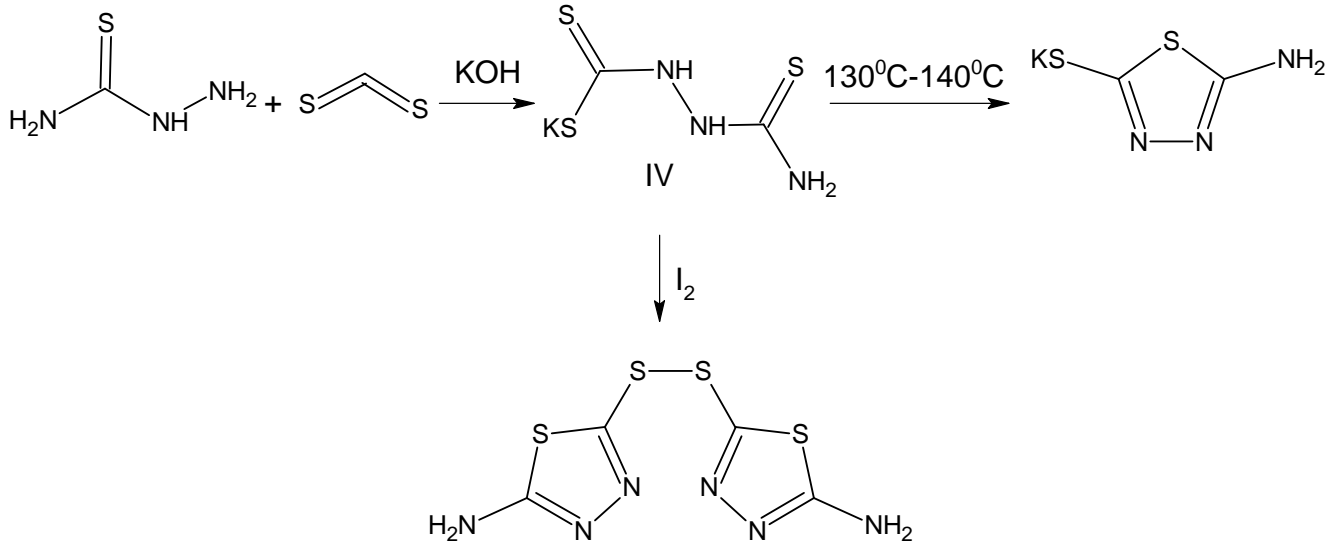
1-Benzoil-4-feniltiyosemikarbazid asetil klorür ile 2-anilino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazole (I), benzoil klorür ile muamalesiylede 3,4-difenil-5-merkpto-4,1,2-triazole (II) dönüşmektedir (Elderfield, 1961).



(3.24)

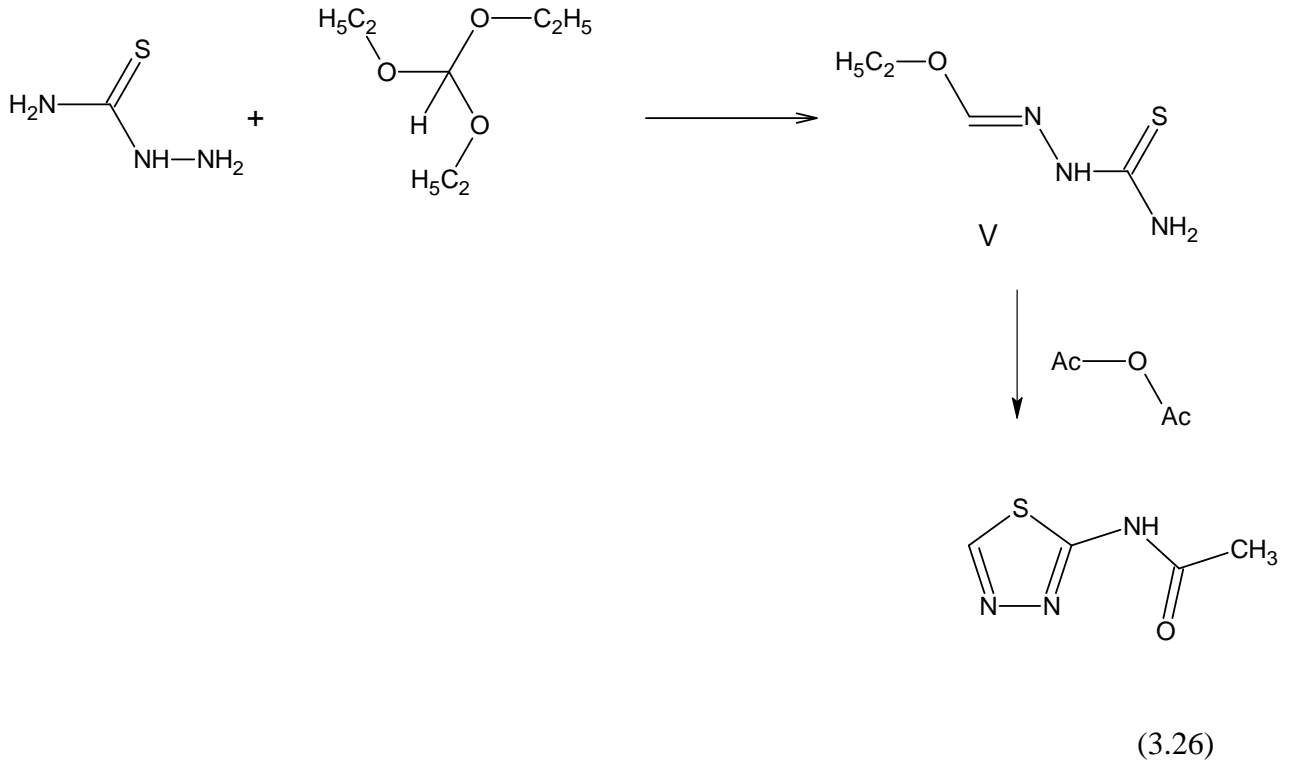
3.5.2.3 Tiyosemikarbazid İle (Metod 3)

Guha tarafından geliştirilen bu yöntem 2-amino-5-merkpto-1,3,4-tiyadiazolün sentezinde oldukça kullanışlı bir metoddur. Tiyosemikarbazid karbon bisülfür ve potasyum hidroksit ile muamele edildiğinde tiyosemikarbazid-4-ditiyokarboksilik asidin potasyum tuzu (IV) oluşmaktadır. Bu yapının 140°C de ısıtılmasıyla 2-amino-5-merkpto-1,3,4-tiyadiazolün potasyum tuzu halkalaşma göstermektedir. (IV) Yapısının çözeltilisine eğer iyot eklenirse disülfür yapısı oluşmaktadır (Elderfield, 1961).



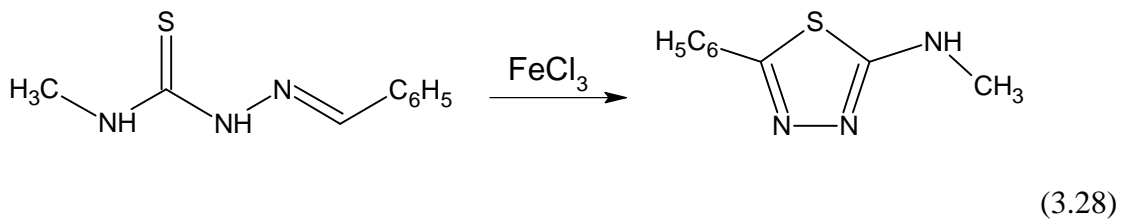
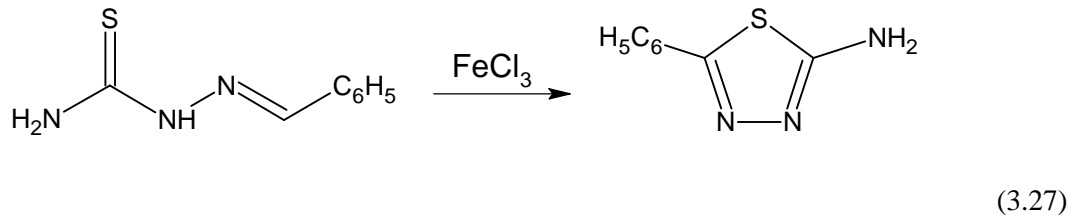
3.5.2.4 Tiyosemikarbazid İle (Metod 4)

Tiyosemikarbazid, bir eşdeğer miktarda ortoformat ile kısa bir süreliğine ısıtılırsa etilformat tiyosemikarbazon (V) oluşmaktadır. (V) Yapısı büyük ihtimalle aminotiyadiazol yolu üzerindedir. Bu da (V) yapısının asetik anhidrit ile 2-asetamido-1,3,4-tiyadiazole dönüşmesini ispat etmektedir. İlginçtir ki (V) yapısı seyreltik sodyum karbonat ile muamele edildiğinde 3-merkaptio-1,2,4-triazol oluşmaktadır (Elderfield, 1961).



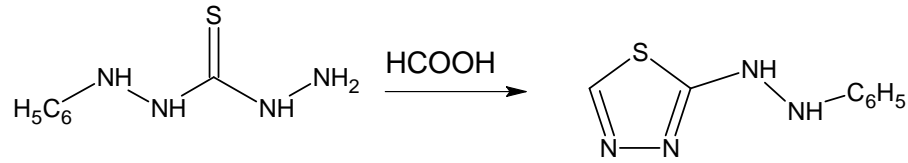
3.5.2.5 Tiyosemikarbazon İle

1901 de Young ve Eyre, benzaltiyosemikarbazonun demir(III) klorür ile yükseltgenerek 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazole halkalaştığını gösterdiler. Yine aynı yolla 4-fenil- ve 4-metil-benzaltiyosemikarbazon, 2-anilino- ve 2-metilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazole ayrı ayrı dönüşmektedir. 5-Substitue-2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin çoğu De ve Roy-Choudhury tarafından bu yolla sentezlenmiştir (Elderfield, 1961).



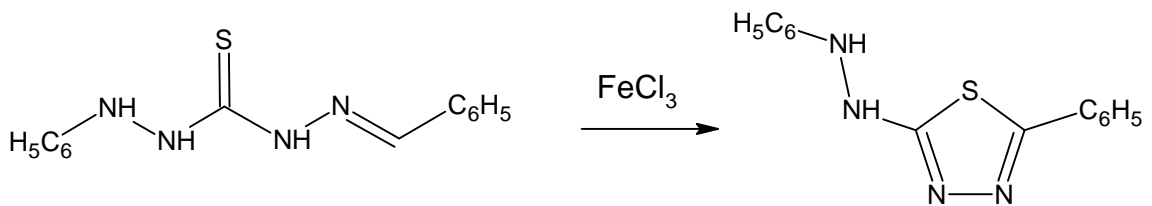
3.5.2.6 Tiyokarbazid İle

Yukarıda tanımlanan tiyosemikarbazid reaksiyonlarına oldukça benzerlik gösteren tiyokarbazid ve tiyokarbazon da 1,3,4-tiyadiazolün hidrazin türevlerine dönüşmektedir. Örneğin; eğer 1-feniltiyokarbazid formik asit ile ısıtılırsa 2-fenilhidrazin-1,3,4-tiyadiazole dönüşmektedir. Bu reaksiyon formik asit ile tiyosemikarbazid arasında geçen reaksiyona oldukça benzemektedir (Elderfield, 1961).



(3.29)

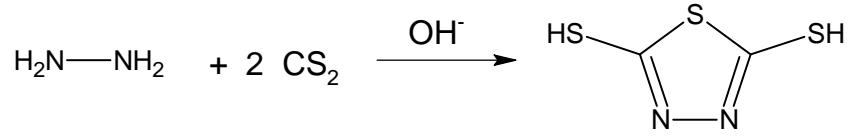
Tiyosemikarbazonun yükseltgenmesine benzeyen diğer reaksiyonda 1-fenilbenzaltiyokarbohidrazonun 2-fenil-5-fenilhidrazino-1,3,4-tiyadiazole yükseltgenmesidir. Bu proses oldukça genel olup diğer tiyokarbazonlarda uygulanabilir (Elderfield, 1961).



(3.30)

3.5.2.7 Ditiyokarbazetler İle (Metod 1)

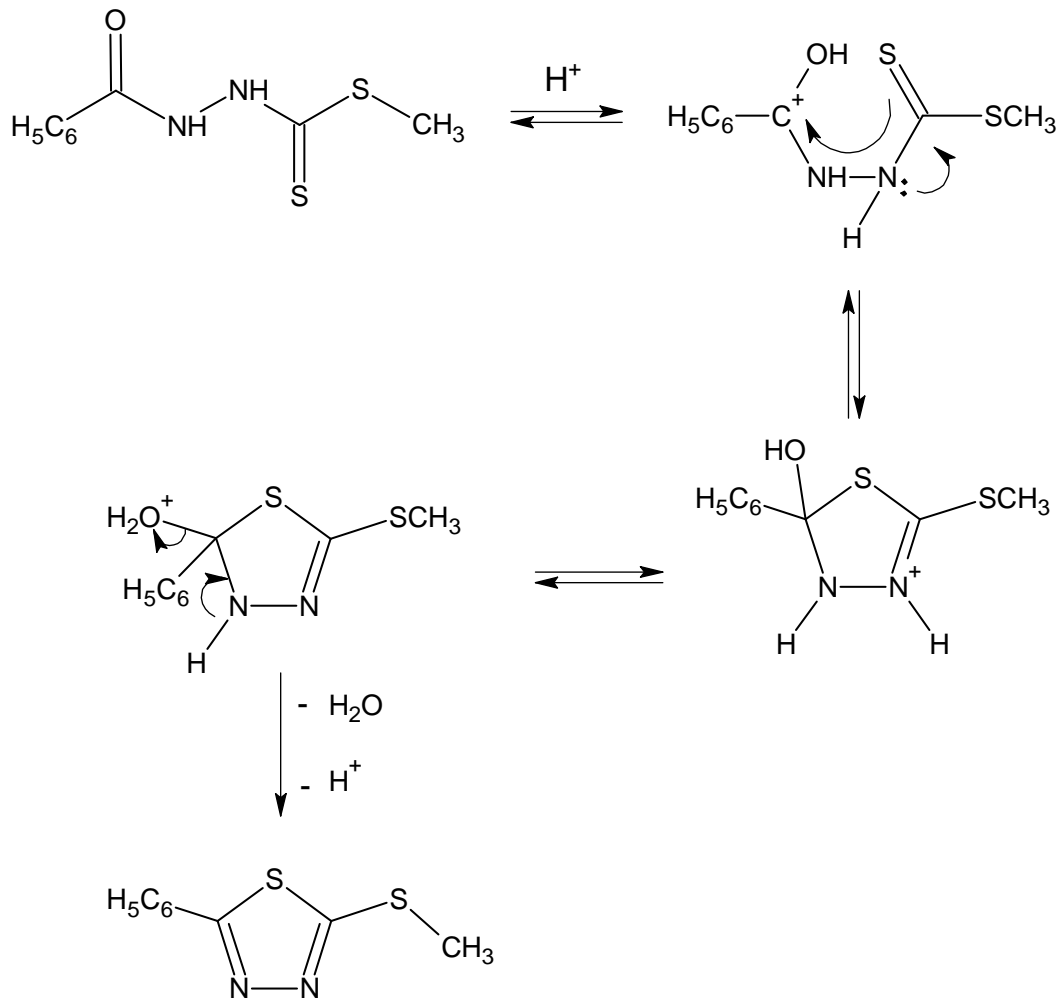
1,3,4-Tiyadiazol eldesinde bir diğer yöntem ise substitue ditiyokarbazik asit ve onun esteri aracılığıyla. 2,5-Dimerkapto-1,3,4-tiyadiazol oluşmasına ait olan bu reaksiyon karbon bisülfürün hidrazin üzerine bazik ortamda saldırmasıyla gerçekleşmektedir (Elderfield, 1961).



(3.31)

3.5.2.8 Ditiyokarbazetler İle (Metod 2)

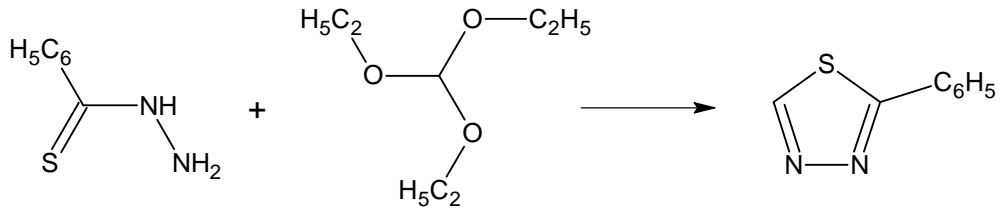
3-Açılditiyokarbazik ester asit ile muamele edildiğinde substitue tiyadiazollere halkalaşmaktadır. Hem benzil hem de metil 3-açılditiyokarbazetler ile reaksiyon gerçekleşmektedir. Verim % 80 civarındadır. Açıl grup aril veya alkil grupları olabilir. Önerilen asit katalizli reaksiyon aşağıda görüldüğü gibidir. Eğer 3-açılditiyokarbazik asid esteri bazik koşullar altında ısıtılırsa 1,3,4-oksadiazol oluşmaktadır (Elderfield, 1961).



(3.32)

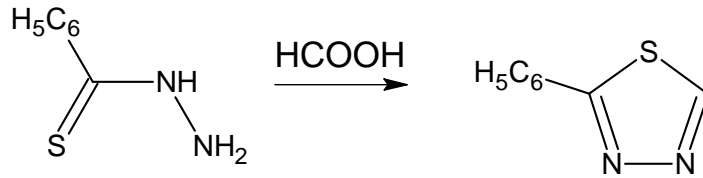
3.5.2.9 Tiyoaçilhidrazinler İle

Tiyoaçilhidrazinler sık sık 1,3,4-tiyadiazollerin sentezlerinde başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. Tiyo benzoihidrazin etil ortoformat ile ısıtılırsa 2-fenil-1,3,4-tiyadiazol oluşmaktadır. Eğer etil ortoasetat ortoformata substitue edilirse 2-metil-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol elde edilmektedir (Elderfield, 1961).



(3.33)

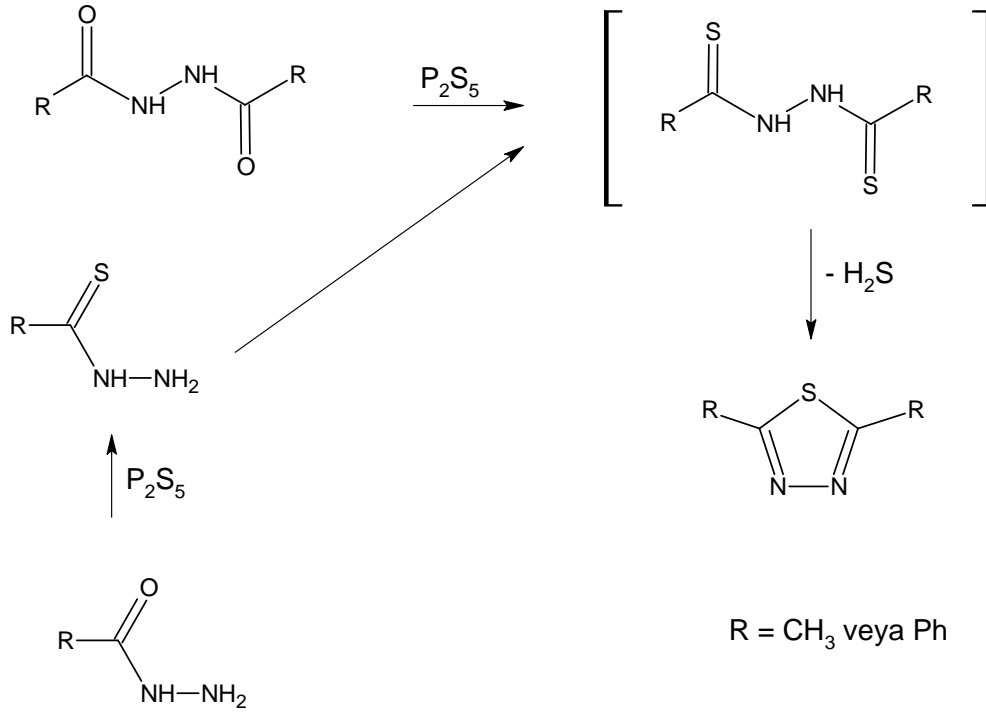
Tiyo benzoihidrazin kolaylıkla formik asit ile 2-fenil-1,3,4-tiyadiazole dönüşmektedir (Elderfield, 1961).



(3.34)

3.5.2.10 Açilhidrazinler İle

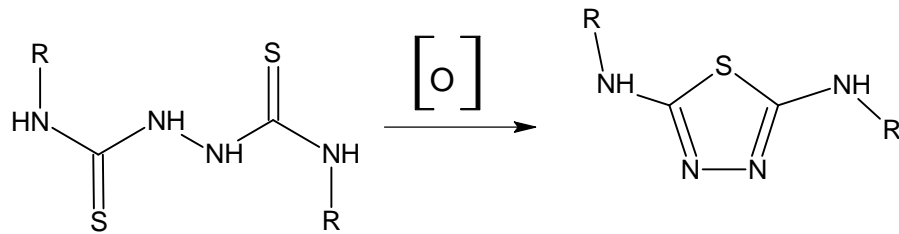
Stolle, yukarıda tanımlanan metodlara oldukça benzerlik gösteren değişik metodlarla 2,5-difeniltiyadiazolü elde etmiştir. Stolle, benzoilhidrazin veya N,N'-dibenzoilhidrazini difosfor pentasülfür ile reaksiyona sokarak 2,5-difenil-1,3,4-tiyadiazol oluştuğunu bulmuştur. N,N'-Dibenzoilhidrazin fosfor pentasülfür ile mantıksal ara ürün N,N'-ditiyobenzoilhidrazini oluşturmaktadır (Elderfield, 1961).



(3.35)

3.5.2.11 Bitiyöre İle

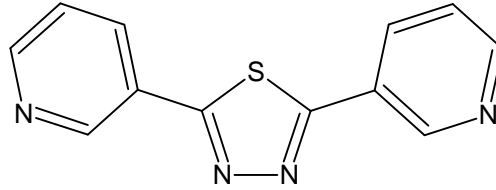
Bitiyöre ve substitue bitiyörelere birçok yöntemle 1,3,4-tiyadiazoleye dönüştürülmektedir. Bitiyörenin kendisi %3 hidrojen peroksit ile muamele edildiğinde 2,5-diamino-1,3,4-tiyadiazoleye halkalaşmaktadır. Bu yöntemle 1,6-difenilbitiyöre, 2,5-dianilino-1,3,4-tiyadiazoleye yükseltgenmektedir (Elderfield, 1961).



(3.36)

3.5.3 Tiyadiazollerin Kullanım Alanları

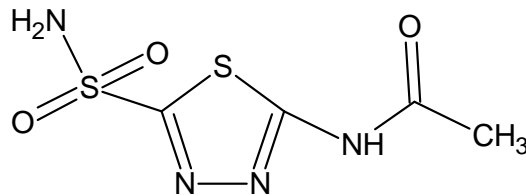
Asid çözeltileri endüstriyel proseslerde genellikle pas ve kabukların giderilmesinde kullanılmaktadır. Bu proseslerde metal çözünmesinin çoğu zaman kontrolü için inhibitör kullanılmaktadır. Hidroklorik asid ve sülfirik asid çeliğin oksid tabakasının giderilmesinde ve demir ile ilgili alaşımlarda kullanılmaktadır. Var olan kayıtlar göstermektedir ki çoğu organik inhibitörler metal yüzeye adsorbsiyon ile tutunmaktadırlar. İnhibitörün adsorbsiyonuna, metalin doğası, kullanılan elektrolitin tipi ve inhibitörün kimyasal yapısı etki etmektedir. Çok iyi bilinen asid inhibitörleri, genellikle azot, kükürt ve oksijen atomu içeren organik bileşiklerdir. Amin ve heterosiklik bileşikler gibi azot içeren organik bileşiklerin asidik çözelti içindeki çelik korrozyonu bir çok bilim adamı tarafından araştırılmıştır. Tiyadiazol tipli bileşikler iyi korrozyon inhibitörüdür. Örneğin; yumuşak demirin asidik korrozyon inhibitörü 2,5-bis(3-ridil)-1,3,4-tiyadiazoldür (Bentiss vd., 2004).



2,5-bis(3-ridil)-1,3,4-tiyadiazol

(3.37)

Tıp alanında çok iyi bilinen asetazolamid (asetazol) 1,3,4-tiyadiazol türevidir. Epilepsi, glakom ve kalp yetmezliği hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Kilburn vd., 2003).



asetazol

(3.38)

4. MATERYAL

4.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması "Heidolph VV 2000" marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) fluoresans indikatörlü "Merck, 5554" silika jel tabaka ile "Desega Min UVIS, 50 Hz UVP" ultraviyole lamba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ultraviyole (UV) spektrumları "Philips PU 8700 UV/VIS" spektrofotometresinde kloroform içinde ölçüldü.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak "Mattson 1000" ve "Jasco FT/IR-5300" marka FTIR spektrofotometrelerinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (PMR ve ^{13}C NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D'de (CDCl_3) "Varian 200 MHz Gemini ve Varian 400 MHz Mercury" spektrofotometrelerinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV'luk "Schimadzu GC/MS QP 2000 A" ile elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin UV ve FTIR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Enstrümantal Analiz Laboratuvarı-Erzurum'da; MS spektrumları ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde alındı.

Başlangıç maddelerinin NMR spektrumları ALDRICH ve VARIAN kataloglarından sağlandı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri "ACD Labs 2 (Chem Sketch 2.7-3D)" bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, S: sarı) kullanılarak çizildi.

4.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

MADDE ADI	FİRMA ADI	KATALOG NO
Aseton	Merck	13
Benzen	Merck	1782
Dietil eter	Merck	926
4-Fenil-3-tiyosemikarbazid	Acros	25974
Demir-3-klorür	Acros	16943
Etil alkol	Teknik	—
n-Hekzan	Merck	4368
Kloroform	Merck	2431
Metil alkol	Merck	6011
Metilen klorür	Merck	6049
5-Metilfurfural	Merck	821522
5-Metiltiyofen-2-karboksaldehid	Acros	12787
3-Metiltiyofen-2-karboksaldehid	Aldrich	16,413-5
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	909
Pirrol-2-karboksaldehid	Aldrich	P7,340-4
Tiyofen-2-karboksaldehid	Acros	13883
Toluen	Merck	8323

4.3 4-Fenil-3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezinde Kullanılan Heteroaromatik Aldehidlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

4.3.1 5-Metilfurfural (Merck 821522)

5-Metil-2-furankarbaldehid

5-Metilfuran-2-karboksaldehid

2-Formil-5-metilfuran

5-Metil-2-furankarboksaldehid

4.3.1.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı : 110.11 g/mol

Kaynama noktası : 187°C

Yoğunluğu : 1.103-1.106 (20°C / 4°C)

n_D^{20} : 1.5264

Çözünürlüğü : Su : çözüdür
Etil alkol : çözüdür

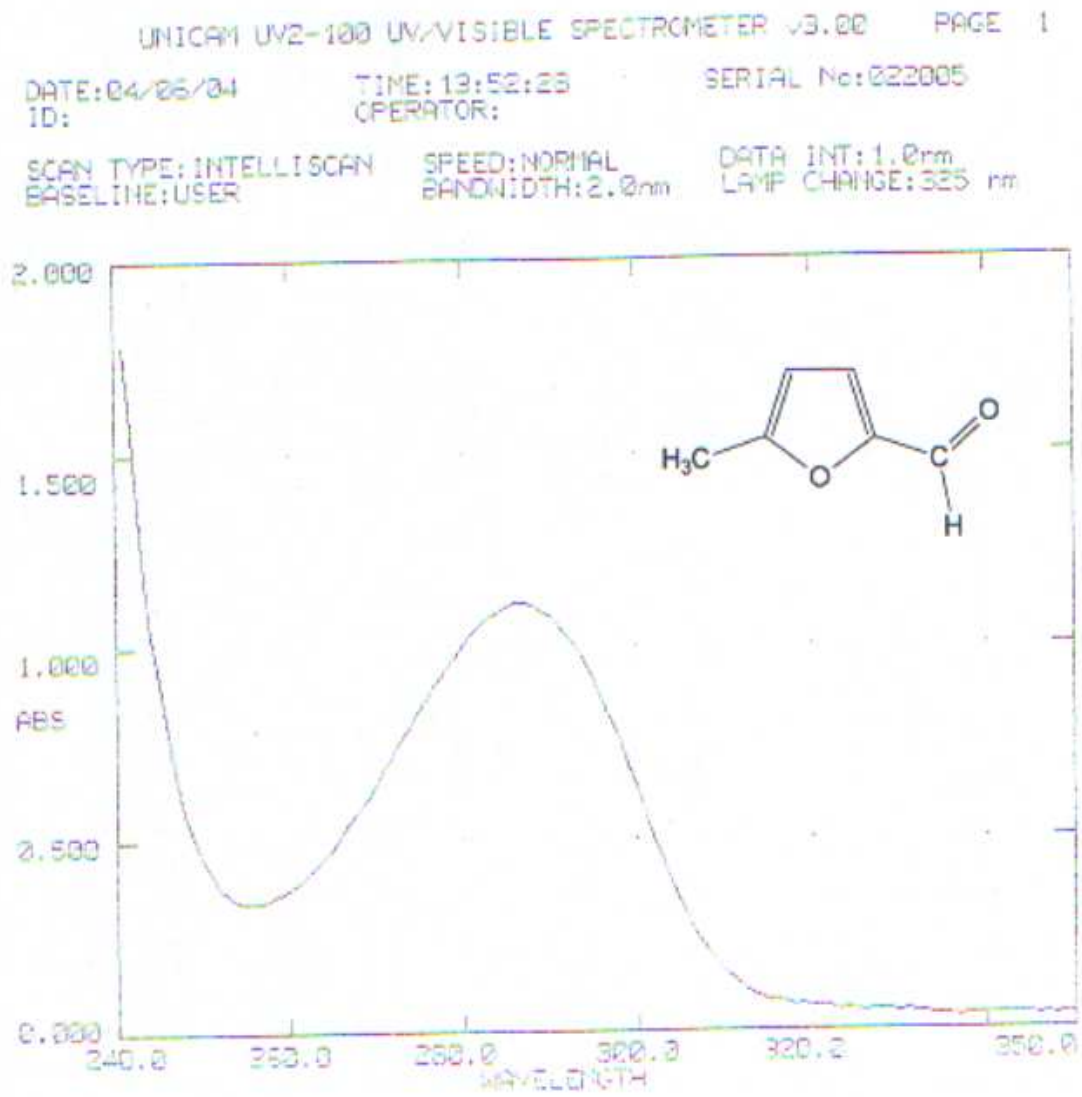
4.3.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{max} 287 nm.

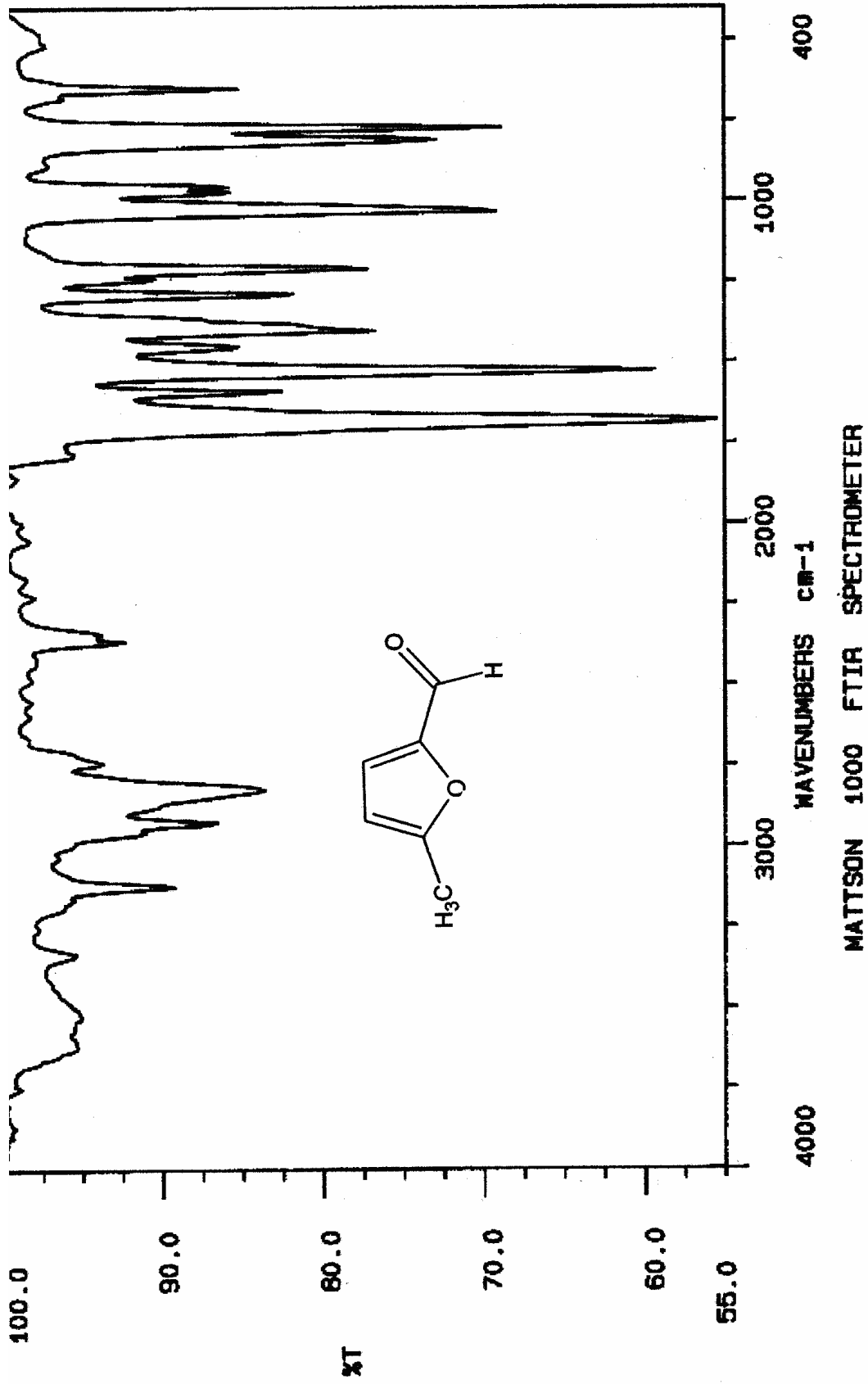
FTIR (KBr) : 3131 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2927 (alkan, C–H gerilimi), 2825 (aldehid, C–H gerilimi), 1651 (aldehid, C=O gerilimi), 1523 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1395 (alkan, düzlem içi C–H eğilimi), 1293, 1191 ve 1012 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 808, 757 ve 695 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.43 (s, CH₃, 3H), 6.25 (d, C4–H, 1H), 7.18 (d, C3–H, 1H), 9.5 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

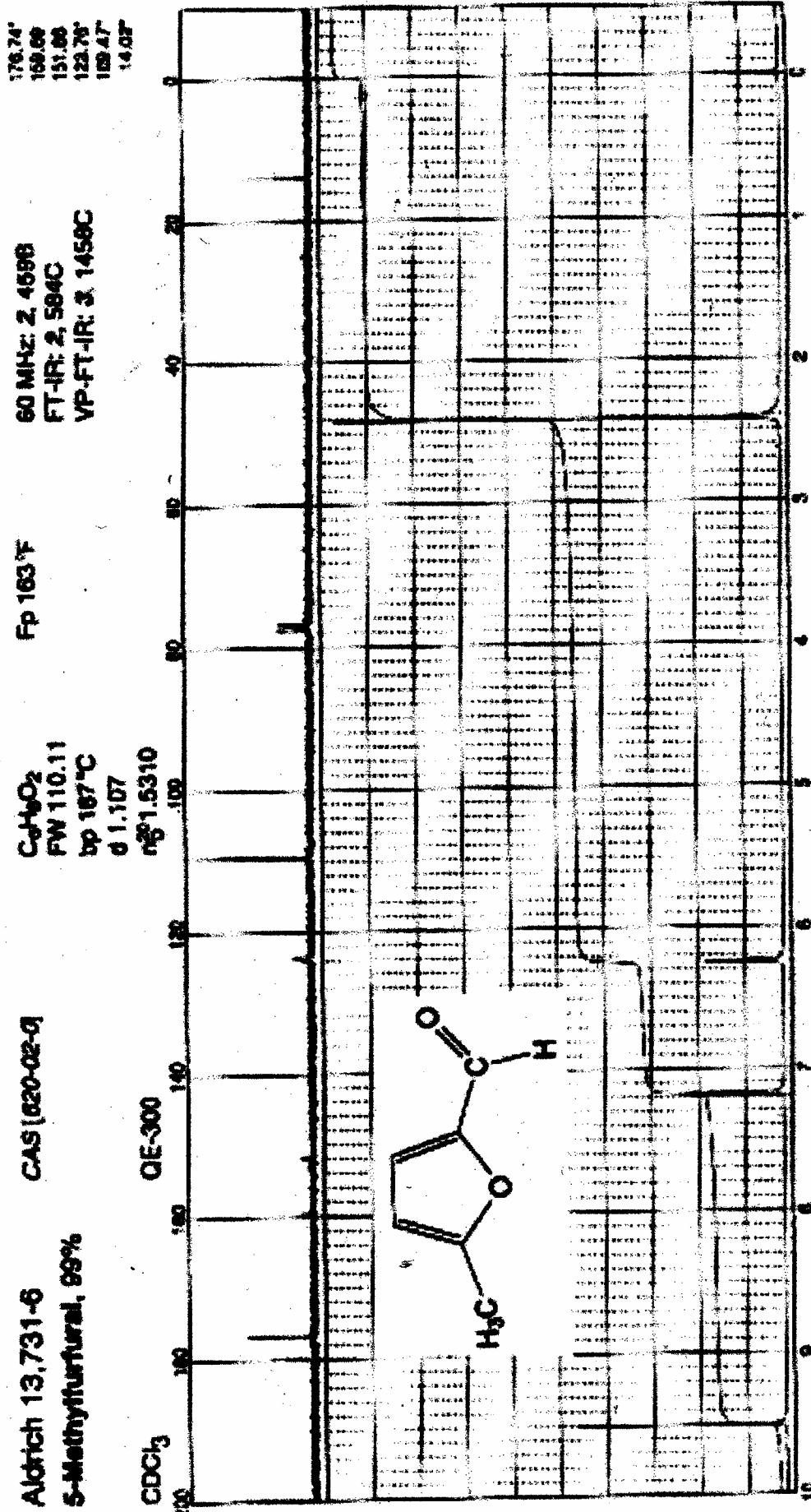
¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.02 (CH₃), 109.47 (furan-C4), 123.76 (furan-C3), 151.88 (furan-C2), 159.68 (furan-C5), 176.74 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 4.1 5-Metilfuran-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 4.2 5-Metilfuran-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)


 Şekil 4.3 5-Metilfuran-2-karboksaldehidin 1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) (Pouchert ve Behnke, 1993)

4.3.2 Tiyofen-2-karboksaldehid %98 (Acros 13883)

α -Tiyofenkarboksaldehid

2-Formiltiyofen

2-Tiyenilaldehid

Tiyofen-2-karbaldehid

4.3.2.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı : 112.15 g/mol

Kaynama noktası : 198°C

Yoğunluğu : 1.215 g/mL

n_D^{20} : 1.5920

Çözünürlüğü : Su : çözünmez

Etil alkol : çözünür

Eter : çözünür

Benzen : çözünür

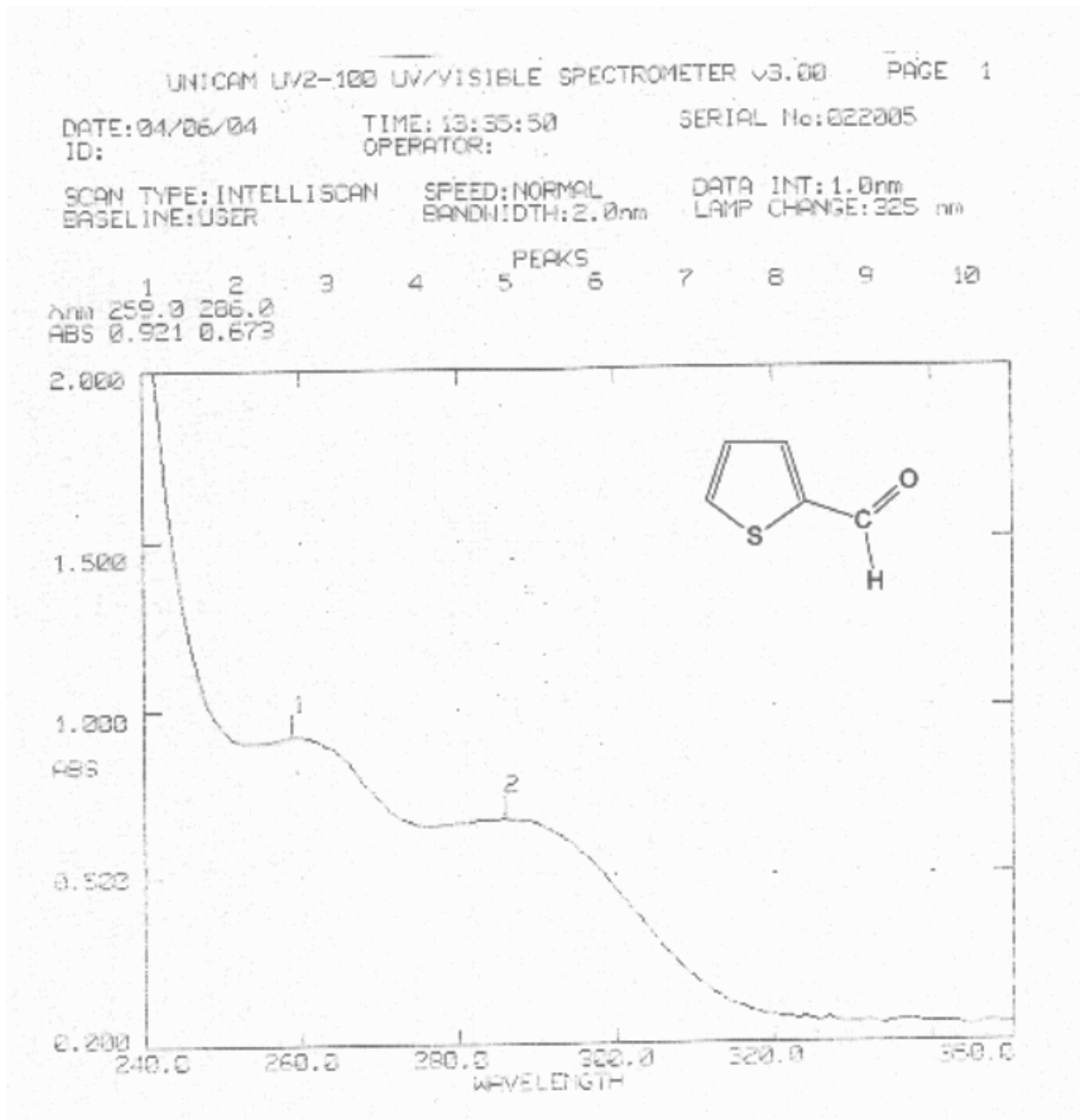
4.3.2.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{max} 259, 286 nm.

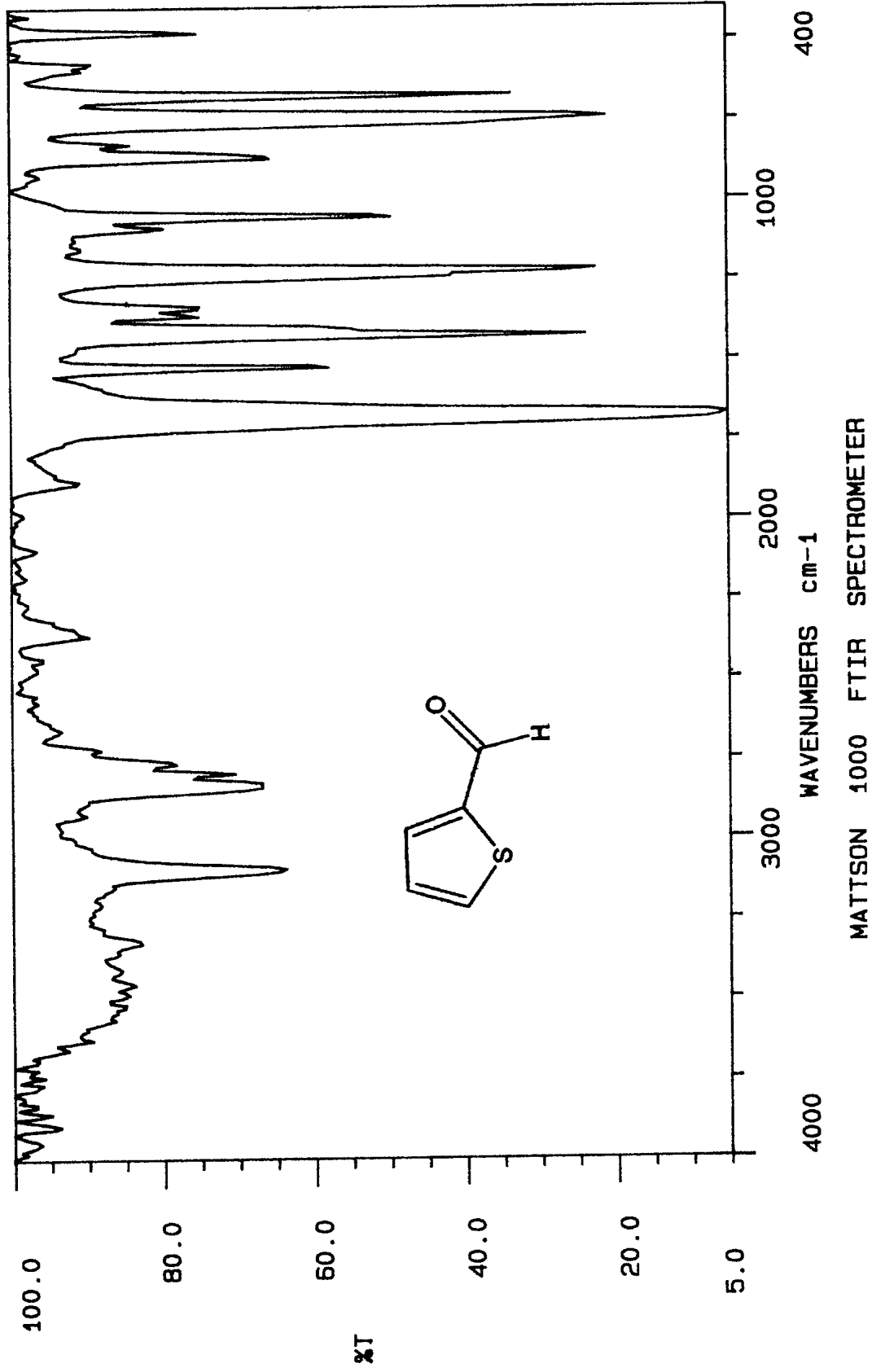
FTIR(KBr) : 3106 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2825 (aldehid, C–H gerilimi), 1676 (aldehid, C=O gerilimi), 1523 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1217 ve 1038 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 731 ve 655 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.22 (dd, C4–H, 1H), 7.74 (d, C3–H, 1H), 7.78 (d, C5–H, 1H), 9.92 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

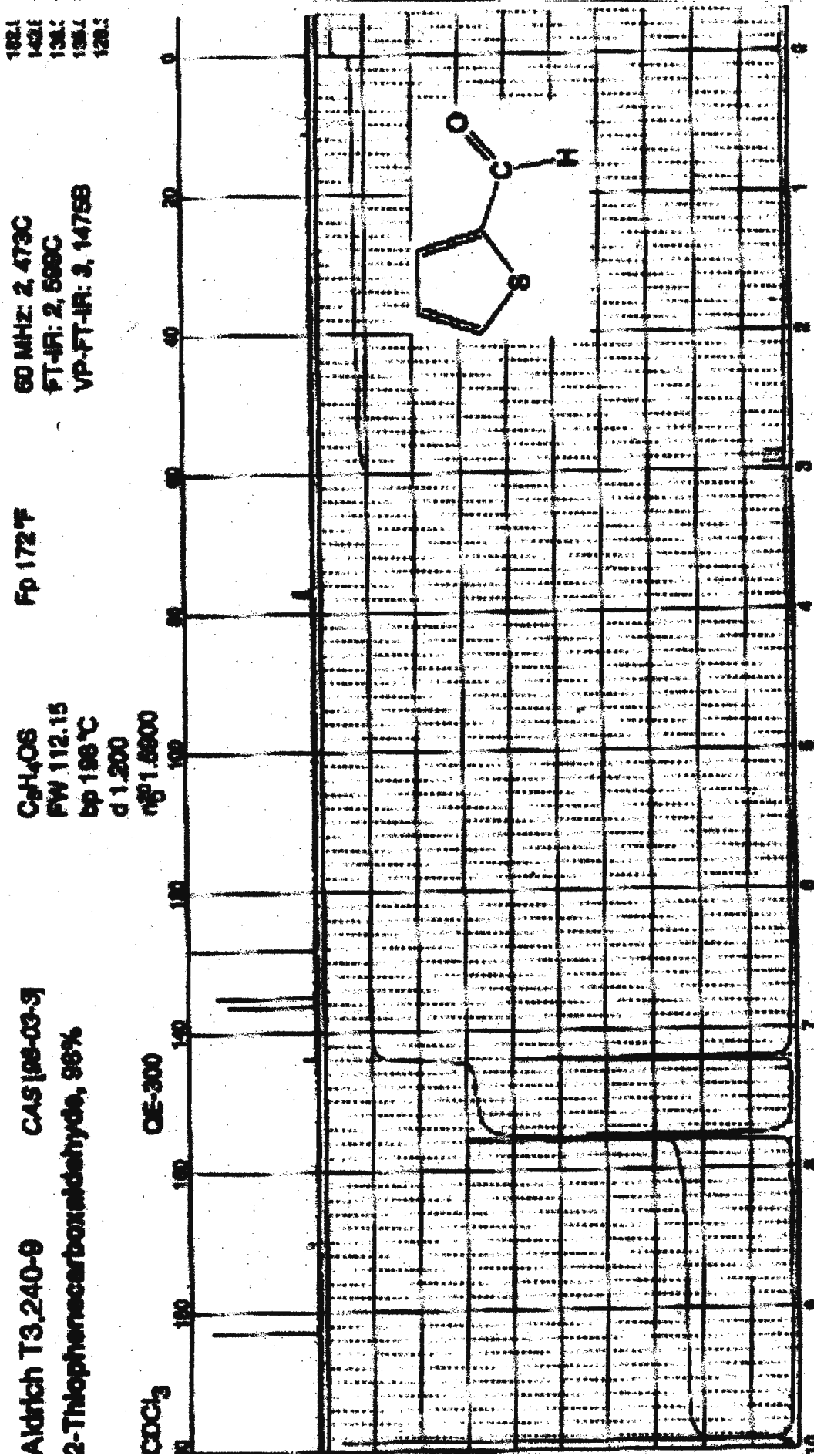
¹³C NMR (CDCl₃) : δ 128.3 (tiyofen-C4), 135.07 (tiyofen-C5), 136.38 (tiyofen-C3), 143.88 (tiyofen-C2), 182.93 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 4.4 Tiyofen-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 4.5 Tiyofen-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)


 Şekil 4.6 Tiyofen-2-karboksaldehidin 1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) (Pouchert ve Behnke, 1993)

4.3.3 5-Metiltiyofen-2-karboksaldehid %98 (Acros 12787)**5-Metil-2-tiyofenkarbaldehid****2-Formil-5-metiltiyofen****5-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid****4.3.3.1 Özellikleri**

Molekül ağırlığı : 126.18 g/mol

Kaynama noktası : 114°C

Yoğunluğu : 1.170 g/mL

n_D^{20} : 1.5830

Parlama noktası : 190°F

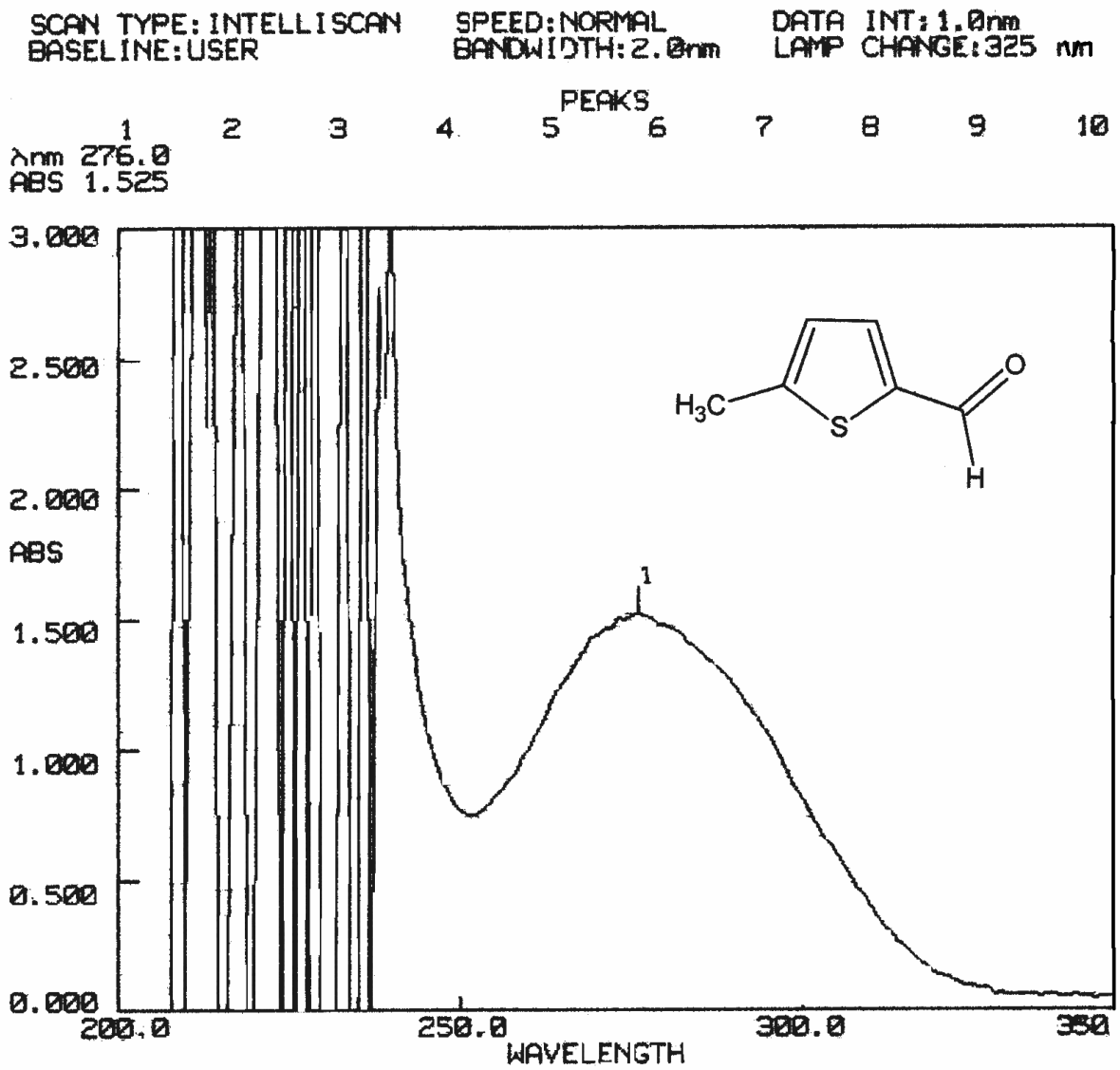
4.3.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{max} 276 nm.

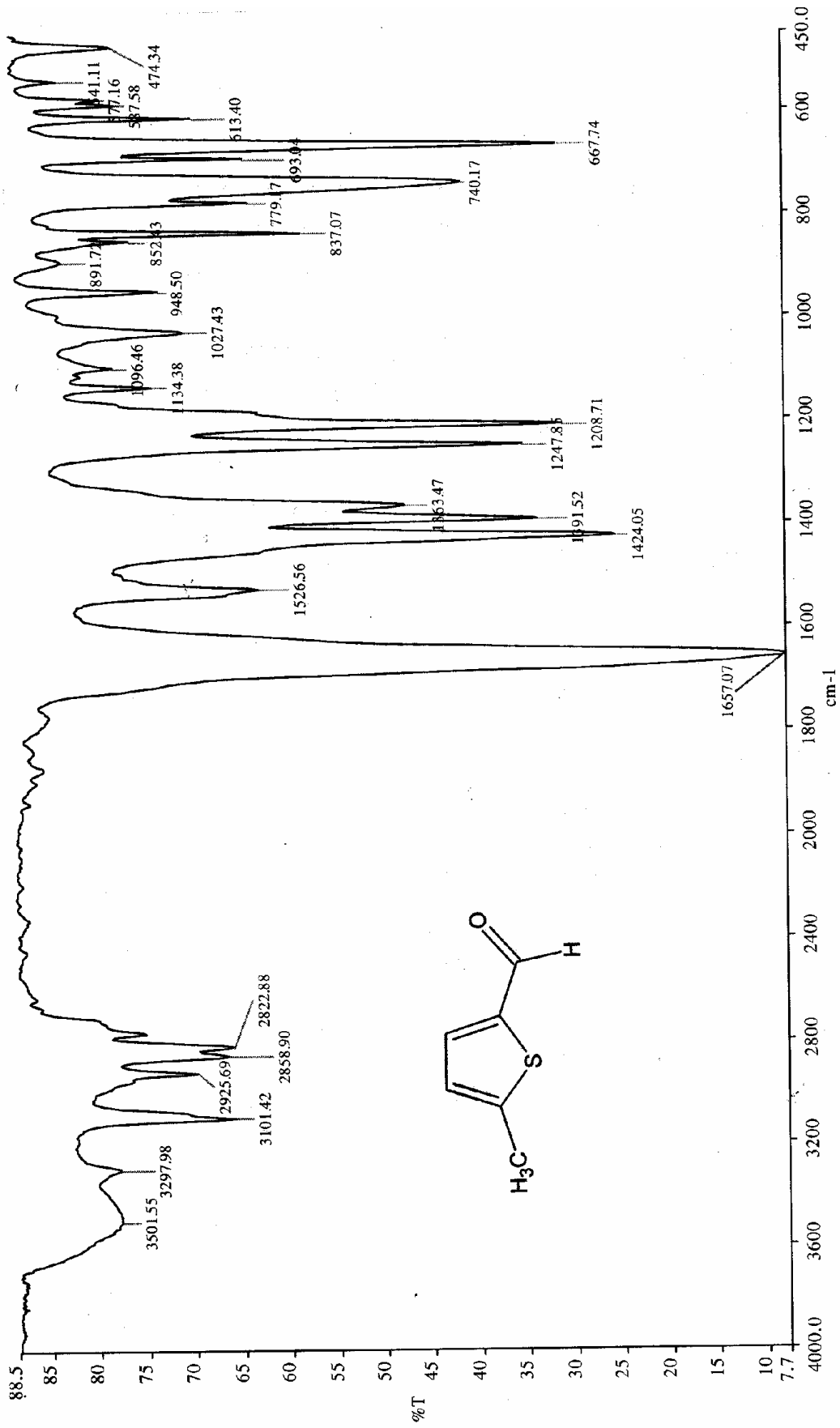
FTIR (KBr) : 3101 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2925 (aklan, C-H gerilimi), 2858-2822 (aldehid, C-H gerilimi), 1658 (aldehid, C=O gerilimi), 1526 ve 1424 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1391 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1247, 1208 ve 1027 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 740 ve 667 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.57 (s, CH₃, 3H), 6.88 (d, C4-H, 1H), 7.69 (d, C3-H, 1H), 9.89 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993)

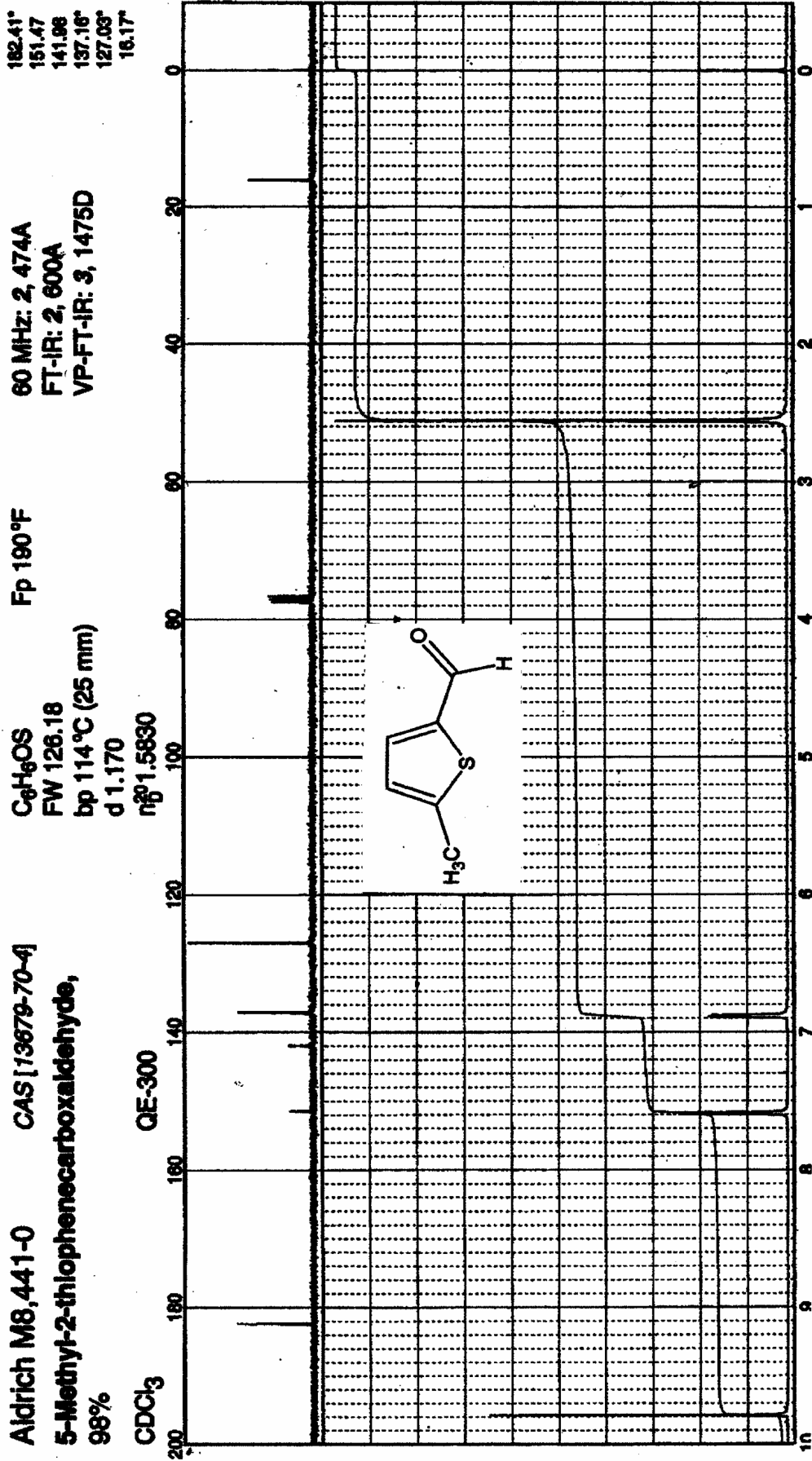
¹³C NMR (CDCl₃) : δ 16.17 (CH₃), 127.03 (tiyofen-C4), 137.16 (tiyofen-C3), 141.98 (tiyofen-C2), 151.47 (tiyofen-C5), 182.41(CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993)



Şekil 4.7 5-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 4.8 5-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.9 5-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (Pouchert ve Behnke, 1993)

4.3.4 3-Metil-2-tiyofenkarboksaldehid, teknik %90 (Aldrich 16,413-5)

3-Metil-2-tiyofenkarbaldehid

2-Formil-3-metiltiyofen

3-Metiltiyofen-2-karboksaldehid

4.3.4.1 Özellikleri (Aldrich 2000)

Molekül ağırlığı : 126.18 g/mol

Parlama noktası : 82°C

Yoğunluğu : 1.17

Kırılma indisi, n_D^{20} : 1.5860

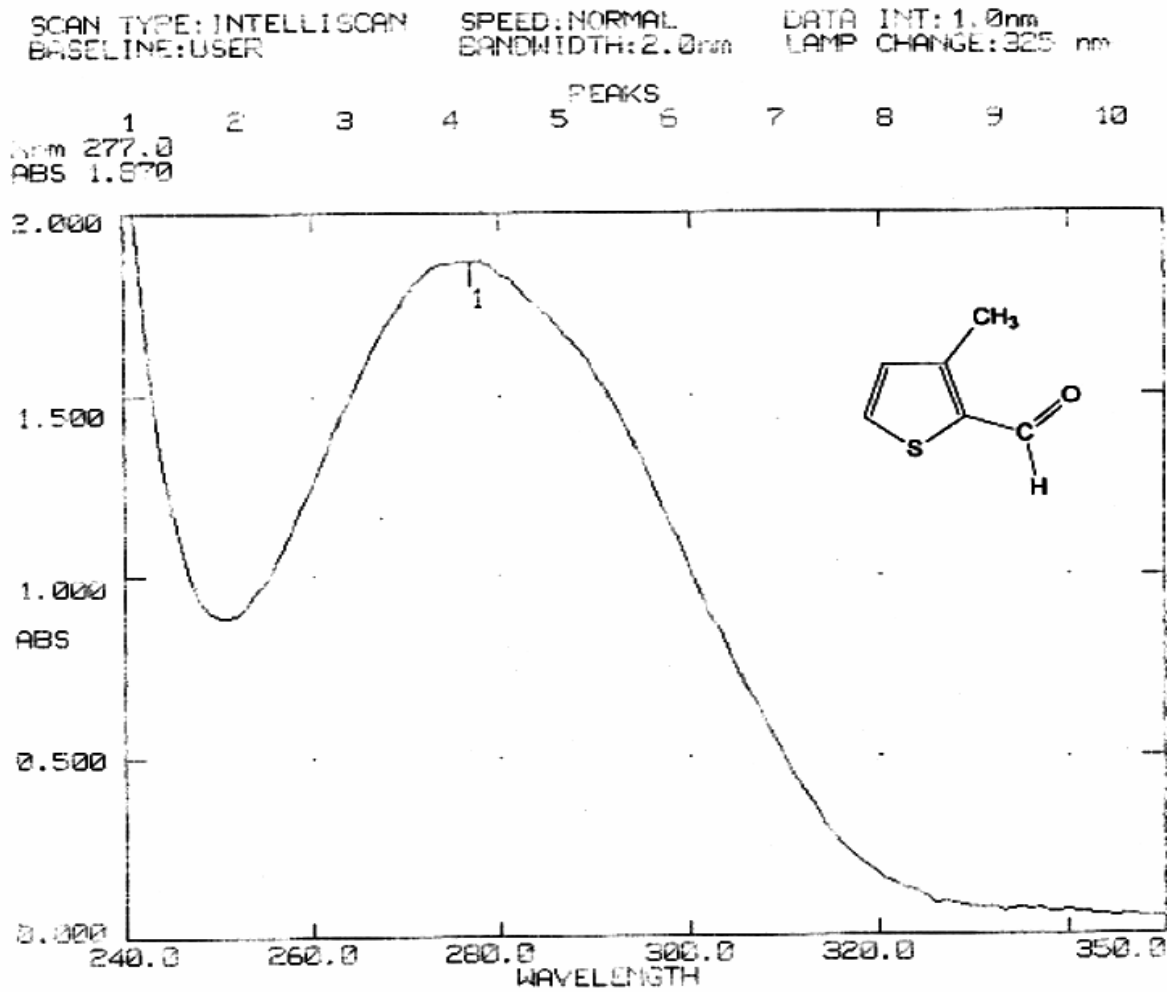
4.3.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{max} 277 nm.

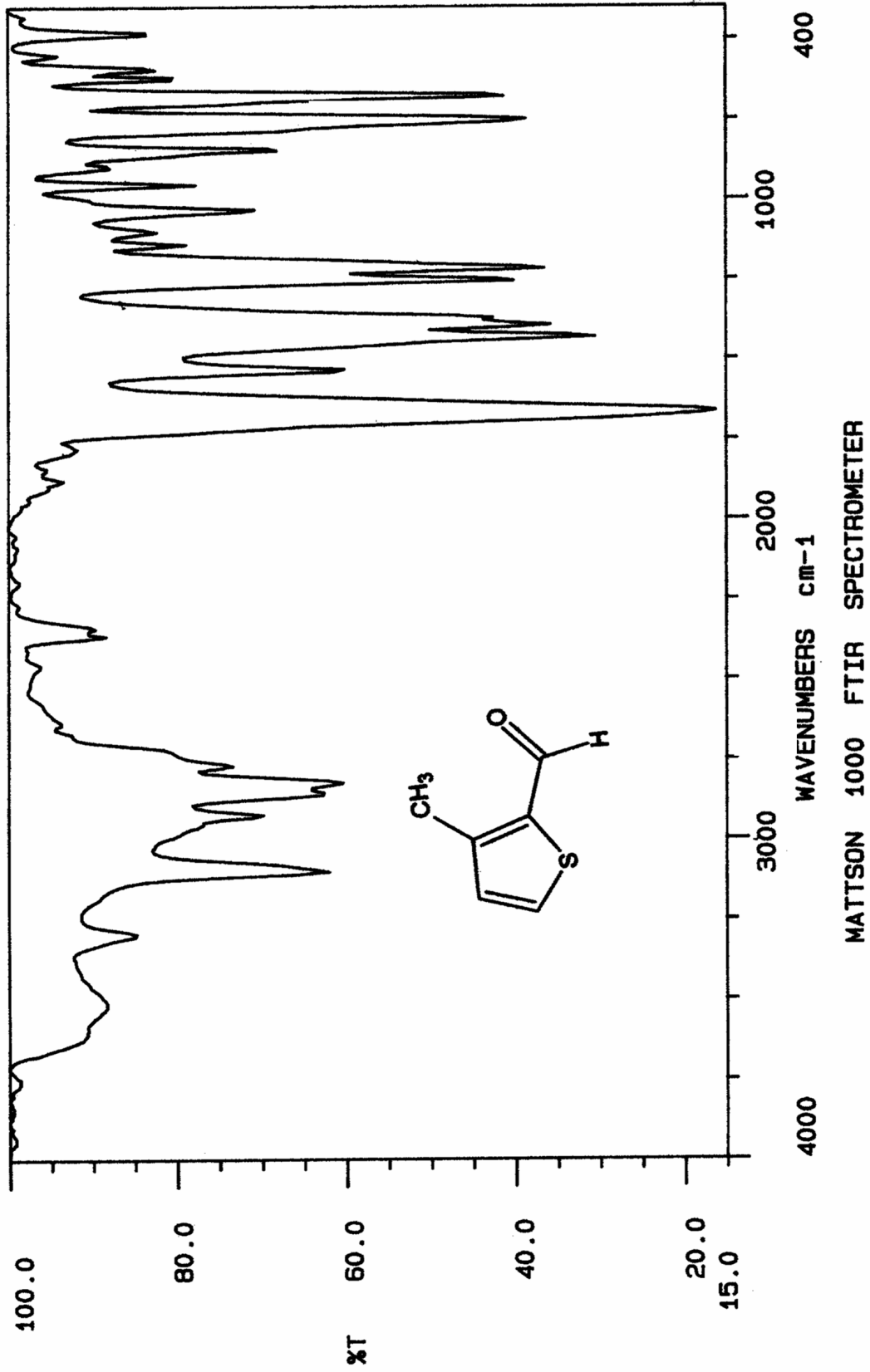
FTIR(KBr) : 3106 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2927 (alkan, C–H gerilimi), 2825 (aldehid, C–H gerilimi), 1651 (aldehid, C=O gerilimi), 1523 ve 1421 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1395 (alkan, düzlem içi C–H eğilimi), 1242, 1217 ve 1038 (aromatik halka, düzlem içi =C–H eğilimleri), 731 ve 680 (aromatik halka, düzlem dışı =C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.58 (s, CH₃, 3H), 6.98 (d, C4-H, 1H), 7.63 (d, C5-H, 1H), 9.85 (s, CHO, 1H) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

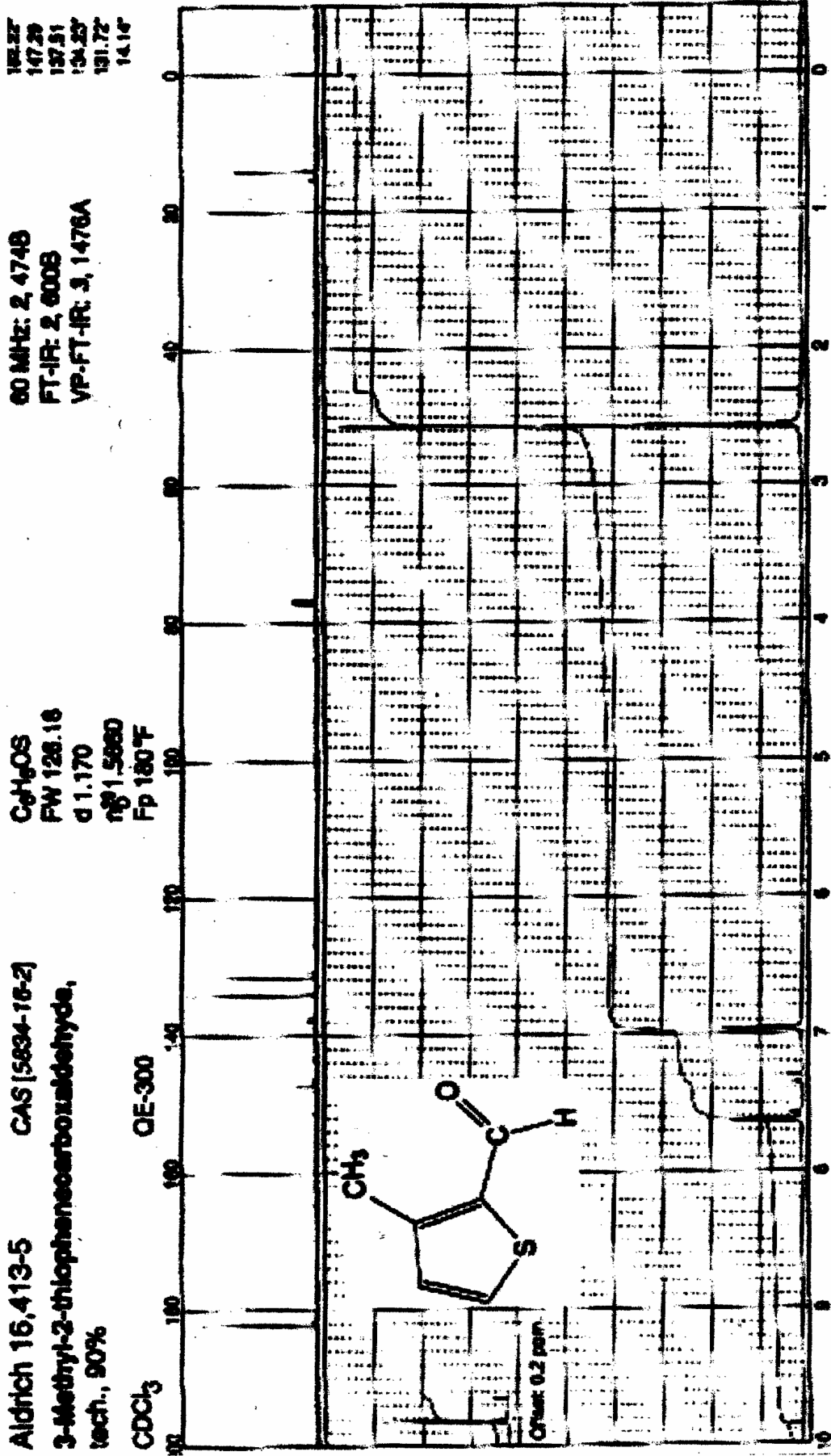
¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.14 (CH₃), 131.72 (tiyofen-C4), 134.23 (tiyofen-C5), 137.51 (tiyofen-C2), 147.29 (tiyofen-C3), 182.22 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).



Şekil 4.10 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 4.11 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.12 3-Metiltiyofen-2-karboksaldehidin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃) (Pouchert ve Behnke, 1993)

4.3.5 Pirrol-2-karboksaldehid, %98 (Aldrich P7,340-4)

2-Formilpirrol

α -Pirrolaldehid

1H-Pirrol-2-karboksaldehid

4.3.5.1 Özellikleri (Weast, 1978)

Molekül ağırlığı	: 95.10 g/mol
Kaynama noktası	: 217-9°C
Erime noktası	: 43-6°C
Kristal yapısı	: rombik prizma (petrol eterinden)
Kırılma indisi n_D^{16}	: 1.59
Çözünürlüğü	: Benzen : çözünür
	: Kloroform : çözünür
	: Aseton : çözünür
	: Etil alkol : çözünür

4.3.5.2 Spektroskopik Analiz Verileri

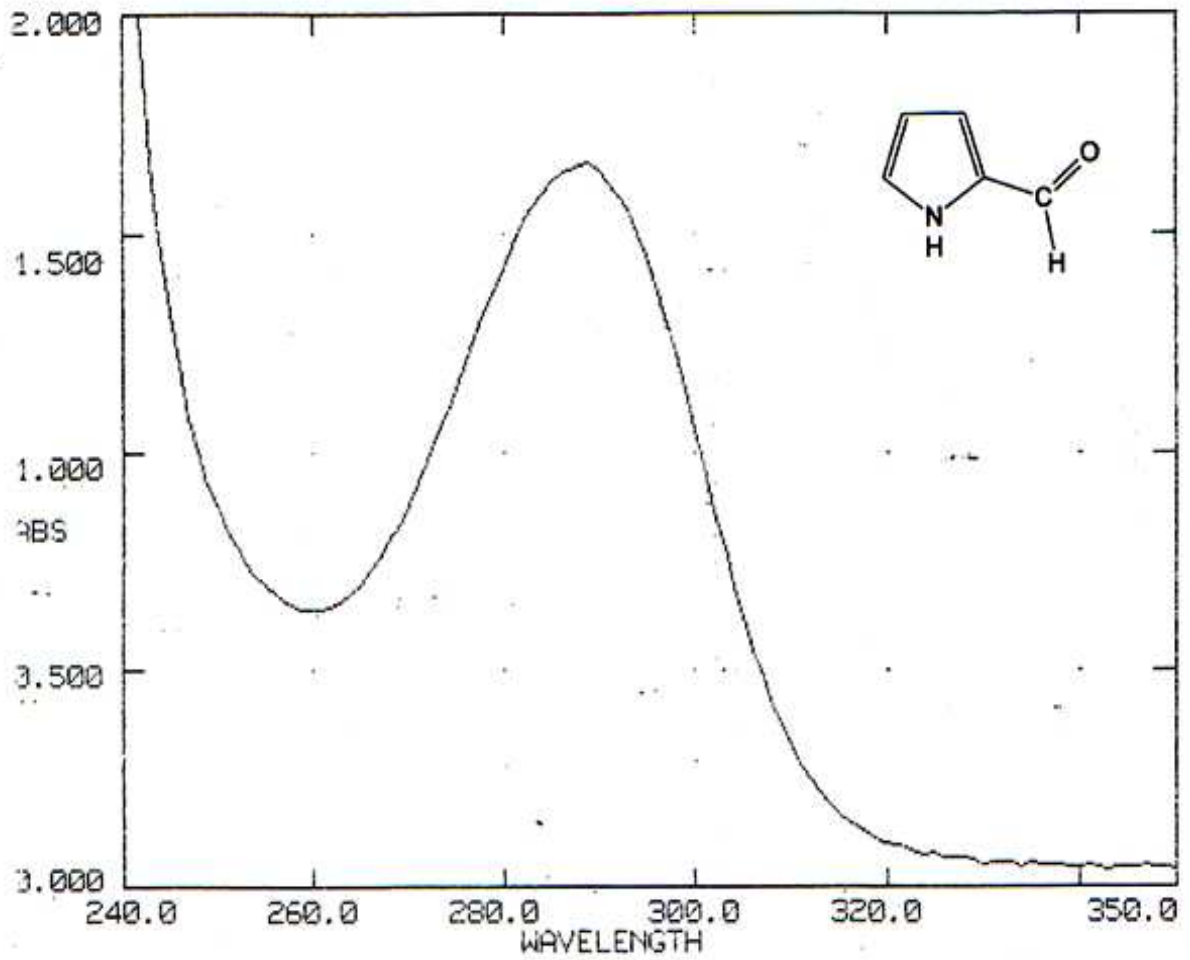
UV (CHCl₃) : λ_{max} 288 nm.

FTIR(KBr) : 3157 (pirrol, N-H gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2876 (aldehid, C-H gerilimi), 1651 (aldehid, C=O gerilimi), 1446 ve 1395 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1344 (pirrol, C-N eğilimi), 1140 ve 1038 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 859 ve 757 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm⁻¹.

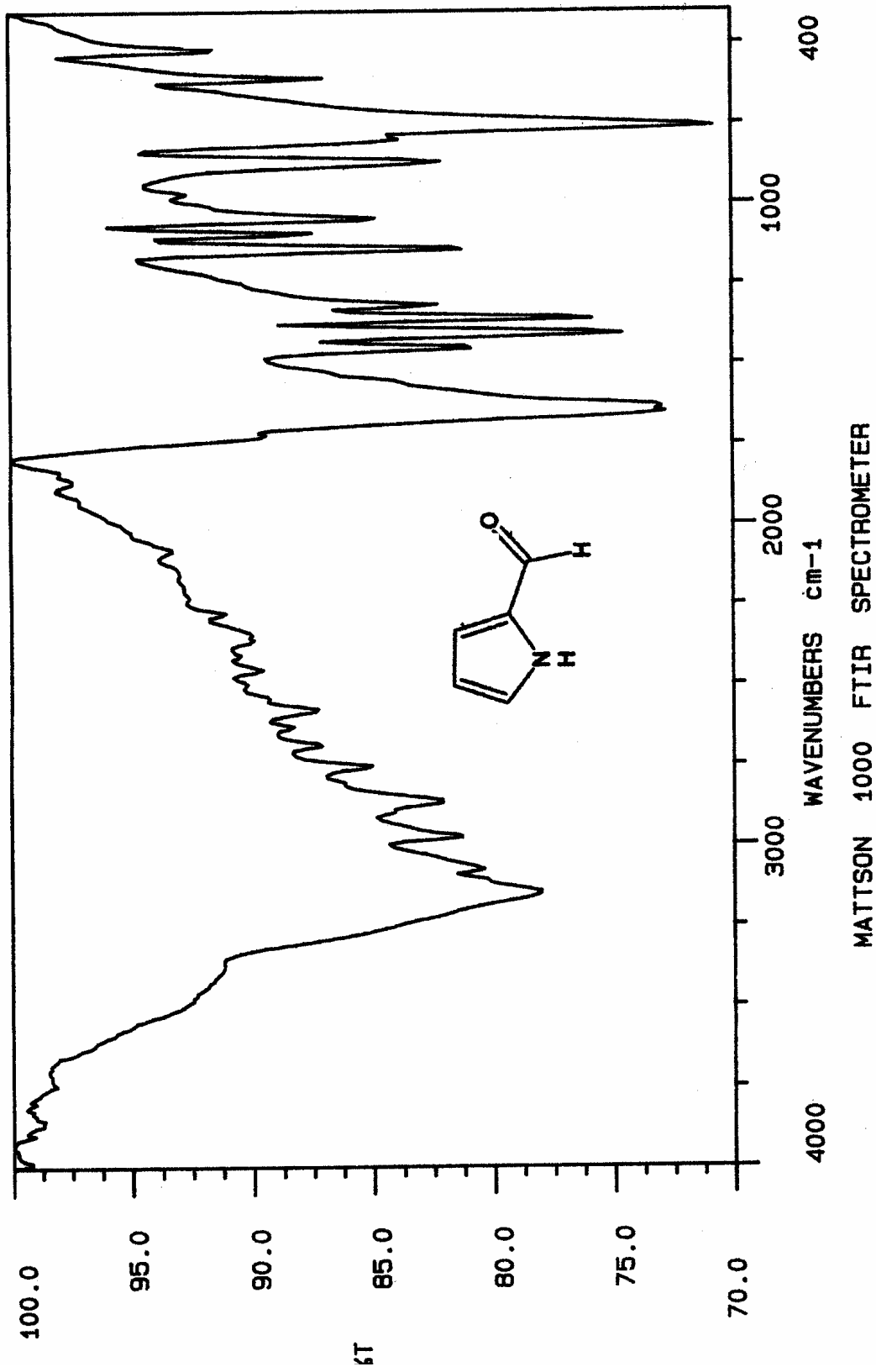
¹H NMR(CDCl₃) : δ 6.30 (m, C4-H, 3H), 6.98 (m, C3-H, 1H), 7.17 (m, C5-H, 1H), 9.45 (s, CHO, 1H), 11.08 (yaygın s, N-H, 1H) ppm (Bhacca ve Johnson, 1962; Pouchert ve Behnke, 1953).

¹³C NMR : δ 111.28 (pirrol-C4), 122.09 (pirrol-C3), 127.26 (pirrol-C5), 132.83 (pirrol-C2), 179.50 (CHO) ppm (Pouchert ve Behnke, 1993).

SCAN TYPE: INTELLISCAN SPEED: NORMAL DATA INT: 1.0nm
BASELINE: USER BANDWIDTH: 2.0nm LAMP CHANGE: 325 nm



Şekil 4.13 Pirrol-2-karboksaldehidin UV spektrumu (CHCl_3)



Şekil 4.14 Pirrol-2-karboksaldehidin IR spektrumu (KBr)

4.4 4-Fenil-3-tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezinde Kullanılan Reaktifin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

4.4.1 4-Fenil-3-tiyosemikarbazid

N-fenilhidrazinkarbotiyoamid

4.4.1.1 Özellikleri (Acros Organics, 2005)

Molekül ağırlığı	: 167.23 g/mol
Erime noktası	: 138-141°C
Kristal yapısı	: beyazdan hafifçe sarıya değişen renkte küçük kristalize toz
Çözünürlüğü	: Kloroform : çözünür
	Su : sıcakta çözünür
	Etil alkol : sıcakta çözünür

4.4.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV (CHCl₃) : λ_{\max} 270 nm.

FTIR (KBr) : 3301 (PhNH, N-H gerilimi), 3163 (amid CSNHN, N-H gerilimi), 3104 (primer amin, N-H gerilimi), 2970 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1638 ve 1286 (tiyoamid, C=S gerilimleri), 1596 (amid, N-H bozunması ve C-N gerilimi kombinasyonu), 1526, 1497 ve 1446 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1218 ve 1021 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 1068 (amin, C-N gerilimi), 736 ve 691 (aromatik halka, düzlem dışı, =C-H eğilimleri) cm⁻¹.

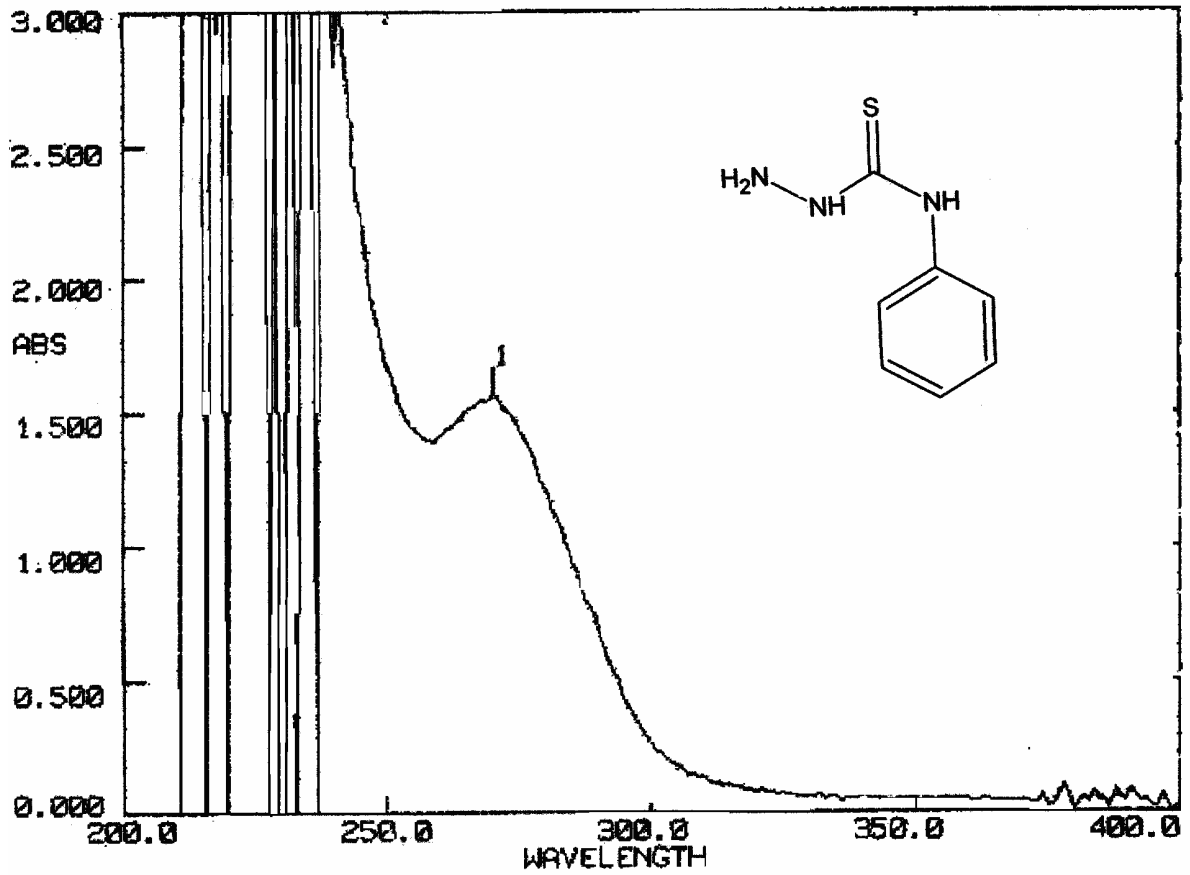
¹H NMR (DMSO-D₆) : δ 4.76 (geniş s, NH₂, 2H), 7.07 (t, aromatik halka C4-H, 1H), 7.27 (t, aromatik halka C3-H ve C5-H, 2H), 7.62 (d, aromatik halka C2-H ve C6-H, 2H), 9.10 (s, NHNH₂, 1H), 9.64 (geniş s, PhNH, 1H) ppm.

¹³C NMR(DMSO-D₆) : δ 124.14 ve 139.95 (aromatik halka karbon atomları), 180.08 (C=S) ppm.

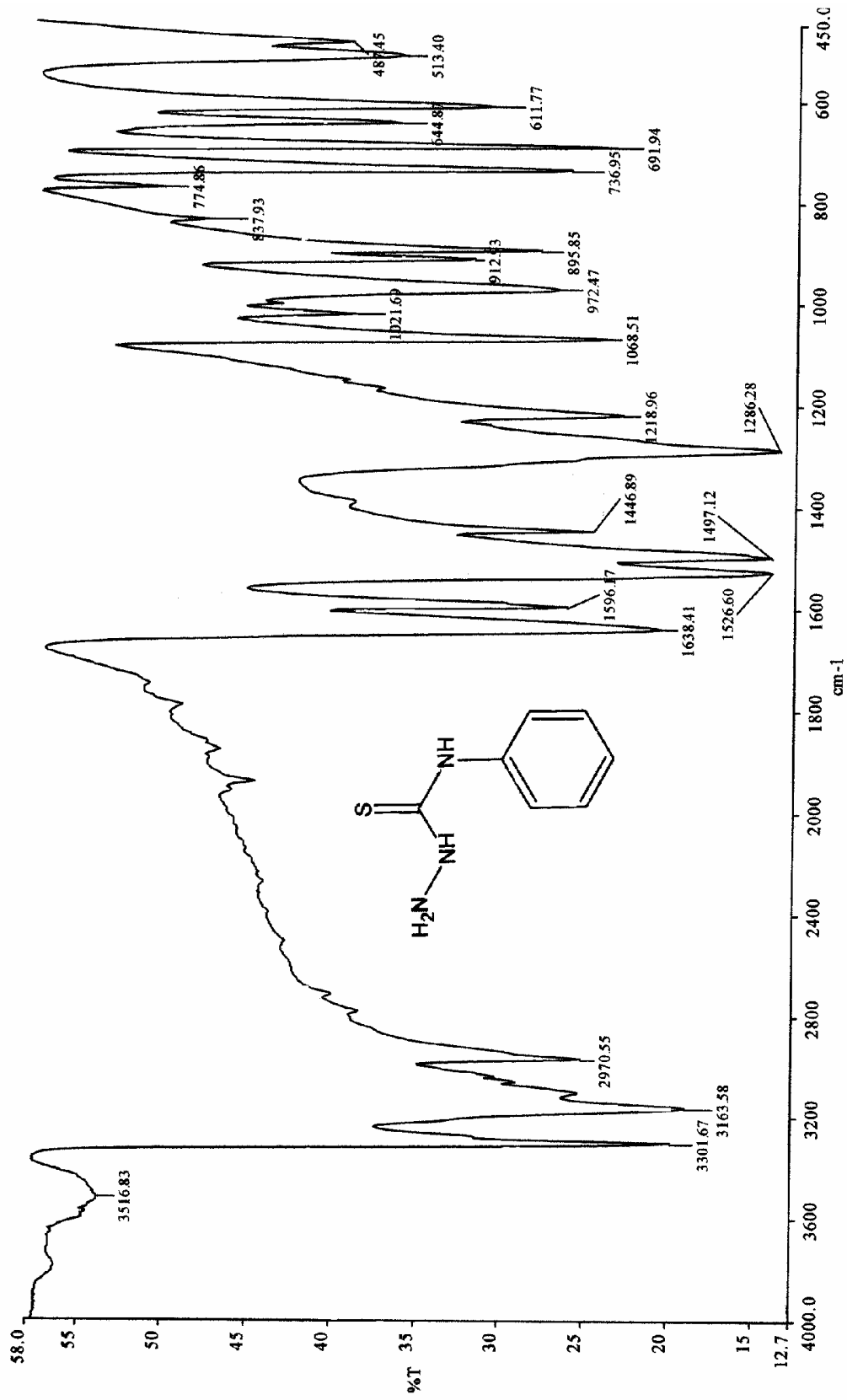
SCAN TYPE: INTELLISCAN SPEED: NORMAL DATA INT: 1.0nm
BASELINE: USER BANDWIDTH: 2.0nm LAMP CHANGE: 325 nm

PEAKS

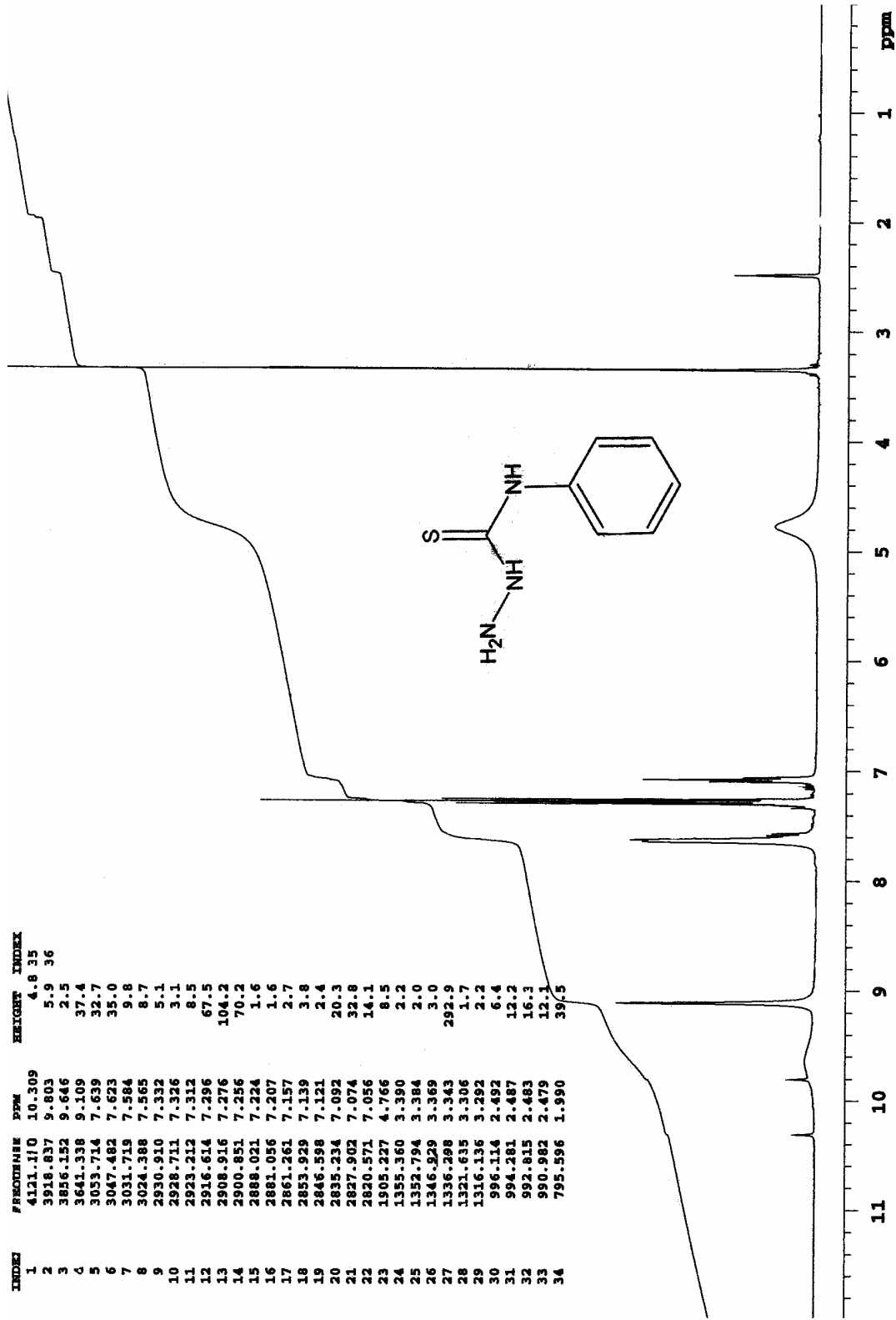
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
λnm 270.0									
ABS 1.570									



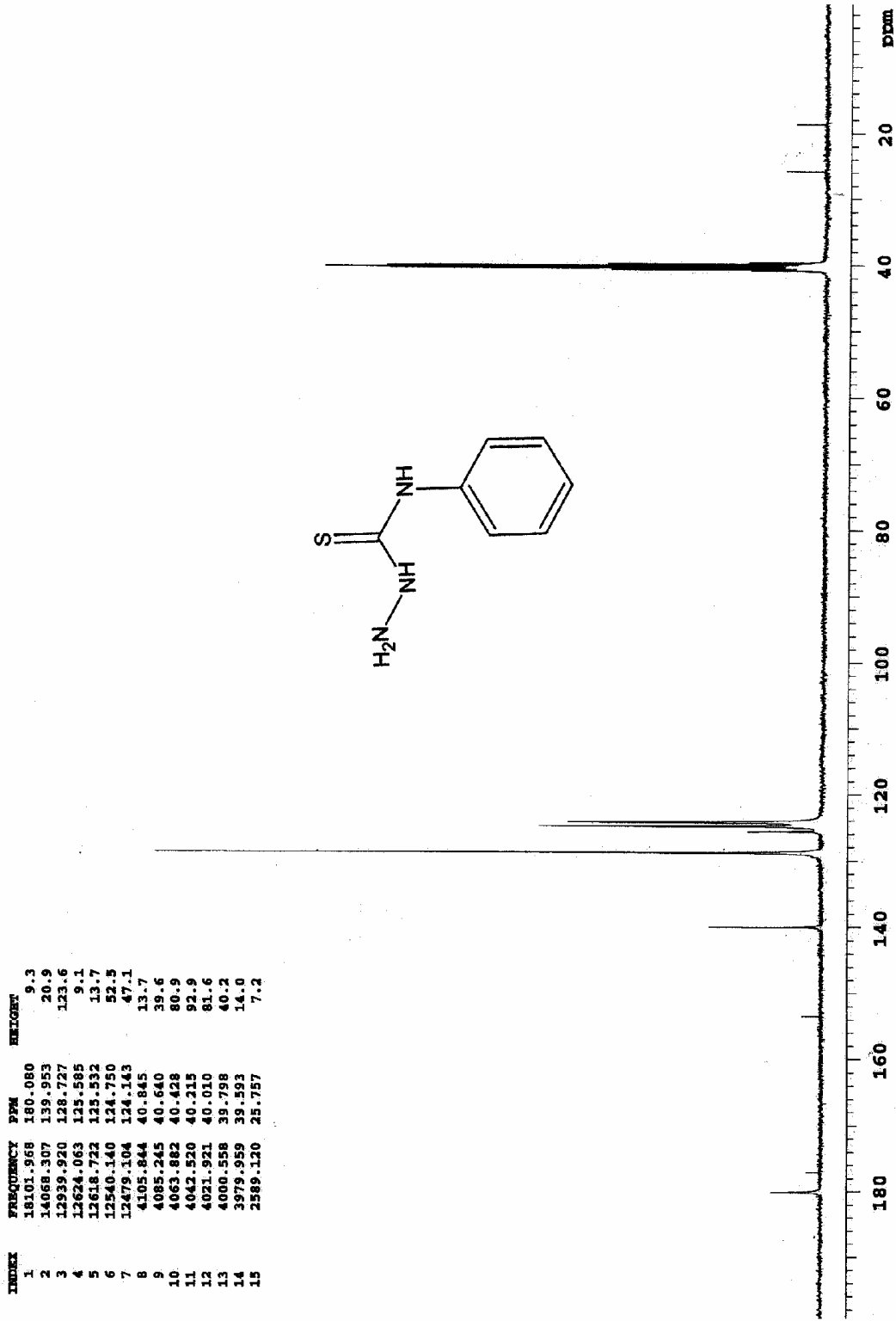
Şekil 4.16 4-Fenil-3-tiyosemikarbazidin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 4.17 4-Fenil-3-tiyosemikarbazidin IR spektrumu (KBr)



Şekil 4.18 4-Fenil-3-tiosemikarbazidin ¹H NMR spektrumu (DMSO-D₆)



Şekil 4.19 4-Fenil-3-tiosemikarbazidin ¹³C NMR spektrumu (DMSO-D₆)

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

5.1 Genel Bilgi

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların bir çoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaştırılmaktadır. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler bu tür özelliklere sahip bileşikleri bünyesinde bulundurmaktadır. *N*-feniltiyosemikarbazon türevleri anti-tüberkülos, anti-tümör aktivitelerinin yanı sıra sıtma, Chagas ve uyku hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.

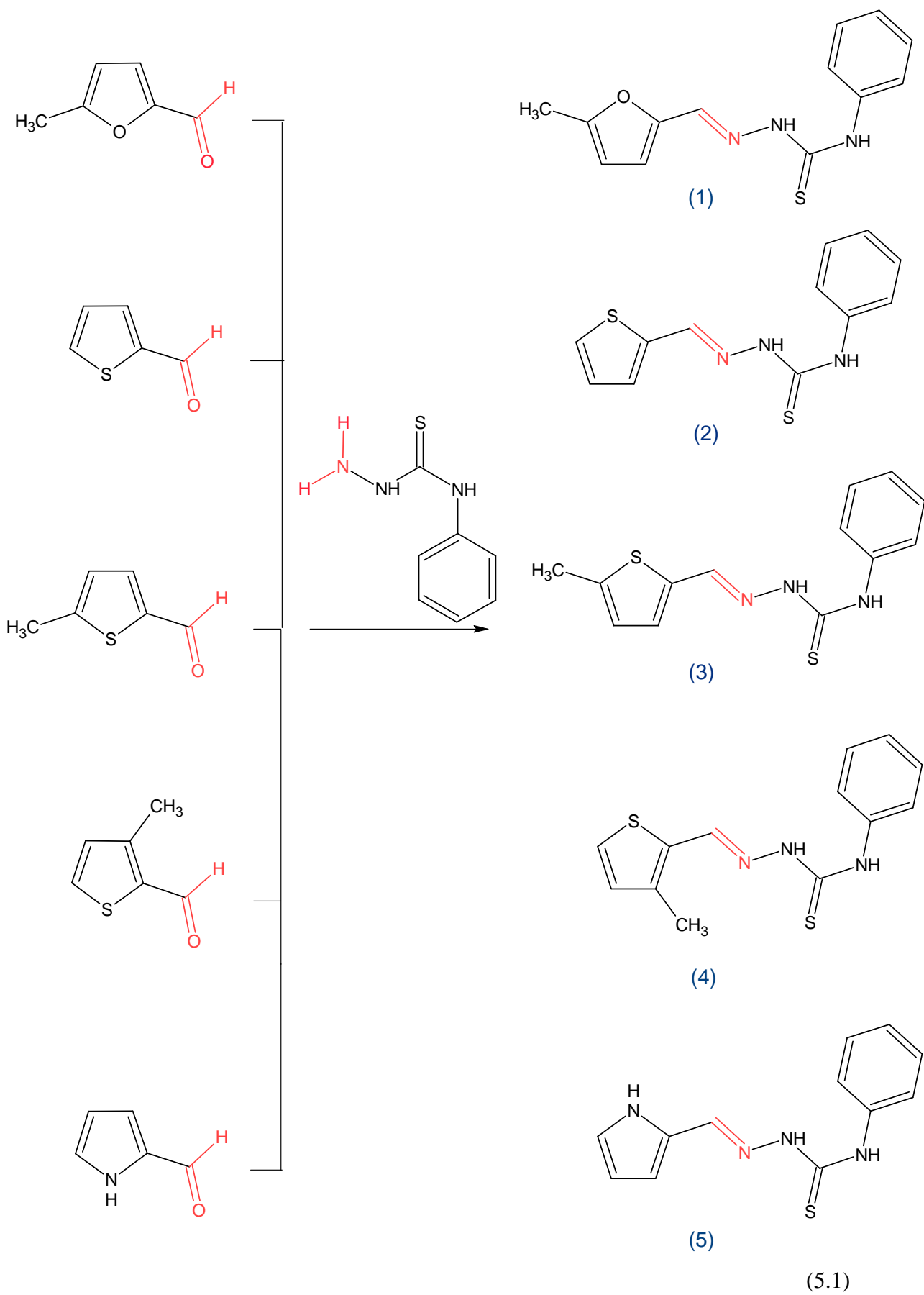
Geniş bir literatür çalışmasını takiben yapılan incelemelerin sonucu olarak bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılan bu araştırmada, bazı hetaril-substitue tiyosemikarbazon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma başlıca üç aşamadan meydana gelmektedir.

Birinci aşamada, beş adet heteroaromatik aldehid, sırasıyla *N*-feniltiyosemikarbazid ile reaksiyona sokularak yeni bir C=C bağının oluşumu ile hetarilkarboksaldehidlerin *N*-feniltiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir (sayfa 57, şema (5.1)).

İkinci aşamada ise, hetarilkarboksaldehid *N*-feniltiyosemikarbazonların demir(III) klorür ile verdiği halkalaşma reaksiyonları sonucunda, 1,3,4-tiyadiazol sistemini içeren bileşikler sentezlenmiştir (sayfa 92, şema (5.2)).

Üçüncü ve son aşamada, sentezlenmiş olan tüm bileşiklerin spektrofotometrik yöntemlerle yapılarının aydınlatılmasına ilişkin çalışmalar yapılmıştır.

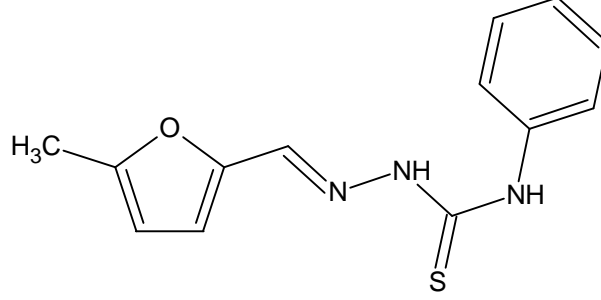


5.2 Substitue 4-fenil-3-tiyosemikarbazonların Sentezleri

5.2.1 Genel İşlem: (Bileşik 1)

5-Metilfuran-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon

5-Metilfuran-2-karbaldehid N-feniltiyosemikarbazon

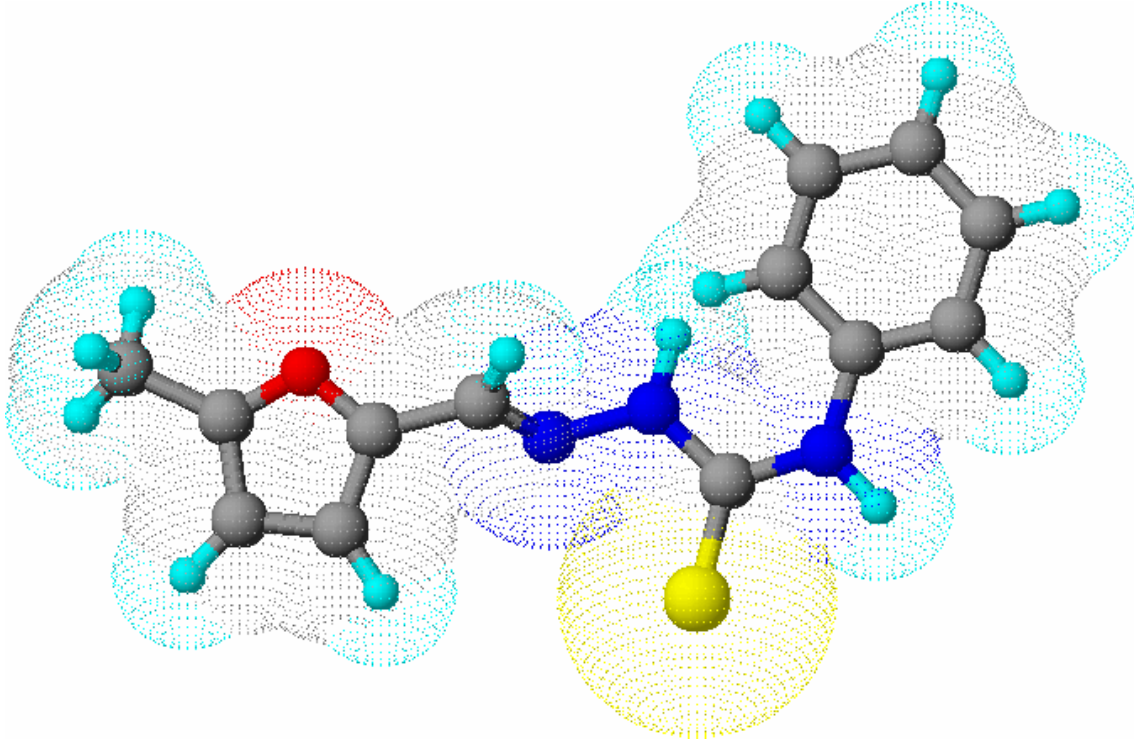


0.002 mol (0.2 mL) 5-Metilfuran-2-karboksaldehidin 10 mL susuz etil alkoldeki çözeltisine, 0.002 mol (0.334 g) 4-fenil-3-tiyosemikarbazidin 10 mL destile su içerisindeki çözeltisi eklendiğinde ürün oluşmağa başladı. Reaksiyonun sonlanmasını (TLC kontrolü ile) takiben süzülen ham ürün kristalleri kurutulduktan sonra uygun çözücülerden tekrar kristallendirilerek saflaştırıldı.

0.4709 g (% 91), en. 156-157°C; sarı iğne kristaller (etil alkolden).

Çözünürlüğü :

Petrol eteri (40–60°C)	: soğukta ve sıcakta çözünmez
n-Hekzan	: soğukta ve sıcakta çözünmez
Toluen	: soğukta çözünmez, sıcakta çözünür
Aseton	: soğukta ve sıcakta çözünür
Etil alkol	: soğukta çözünmez, sıcakta çözünür
Metilen klorür	: soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.1 Bileşik 1'in moleküler modeli

5.2.1.1.1 Bileşik 1'in spektroskopik verileri

$C_{13}H_{13}N_3SO$ (259.328)

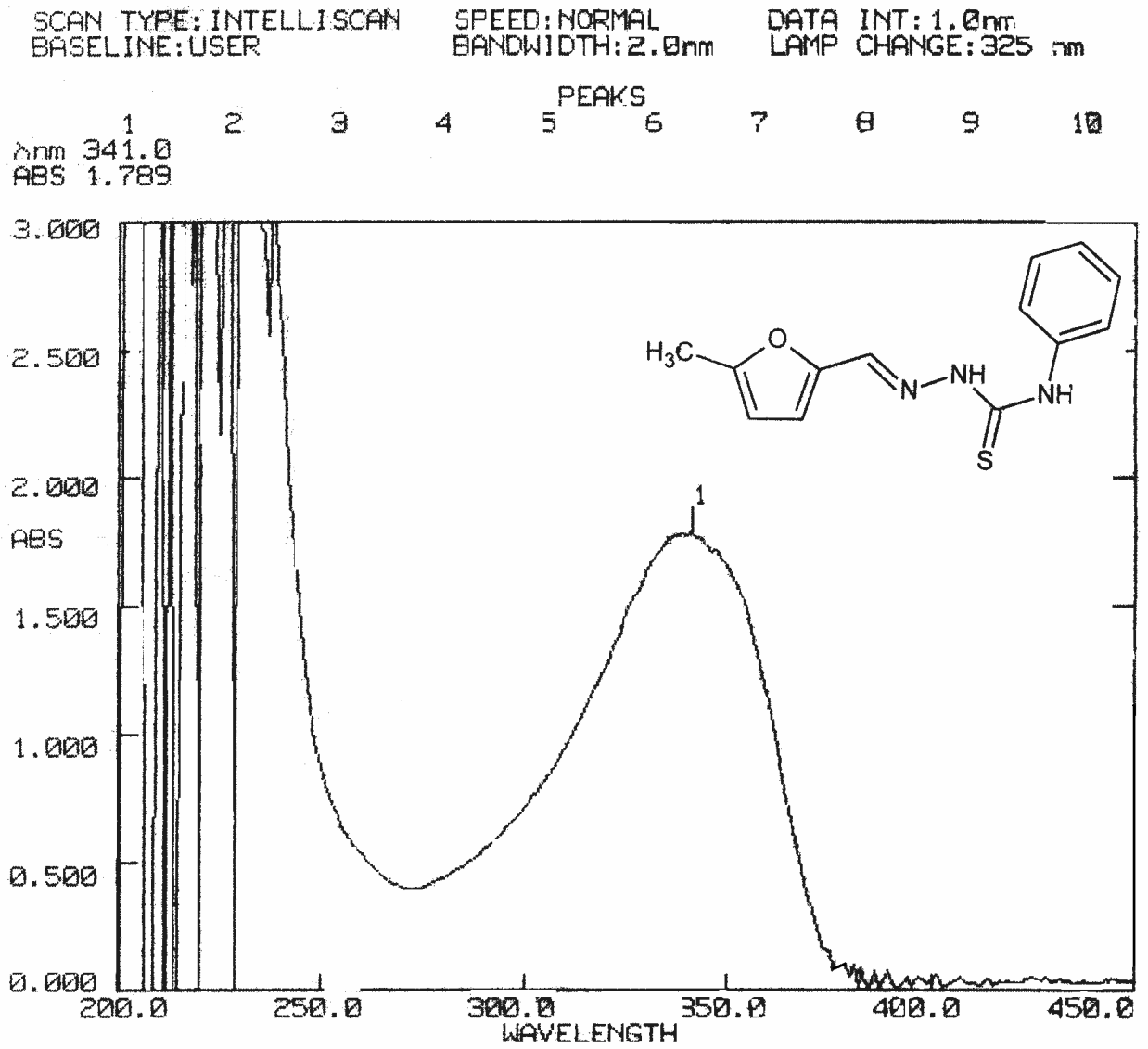
UV (CHCl₃) : λ_{max} 341 nm.

FTIR (KBr) : 3315 (PhNH, N-H gerilimi), 3156 (CSNHN, N-H gerilimi), 3054 ve 2975 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2917 (alkan, C-H gerilimi), 1590 (amid, N-H bozunması ve C-N gerilimi), 1539 (imin, C=N gerilimi), 1523 ve 1446 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1388 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1618ve 1262 (tiyoamid, C=S gerilimleri), 1202 ve 1030 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 1070 (PhNH, C-N gerilimi), 804, 738 ve 691 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

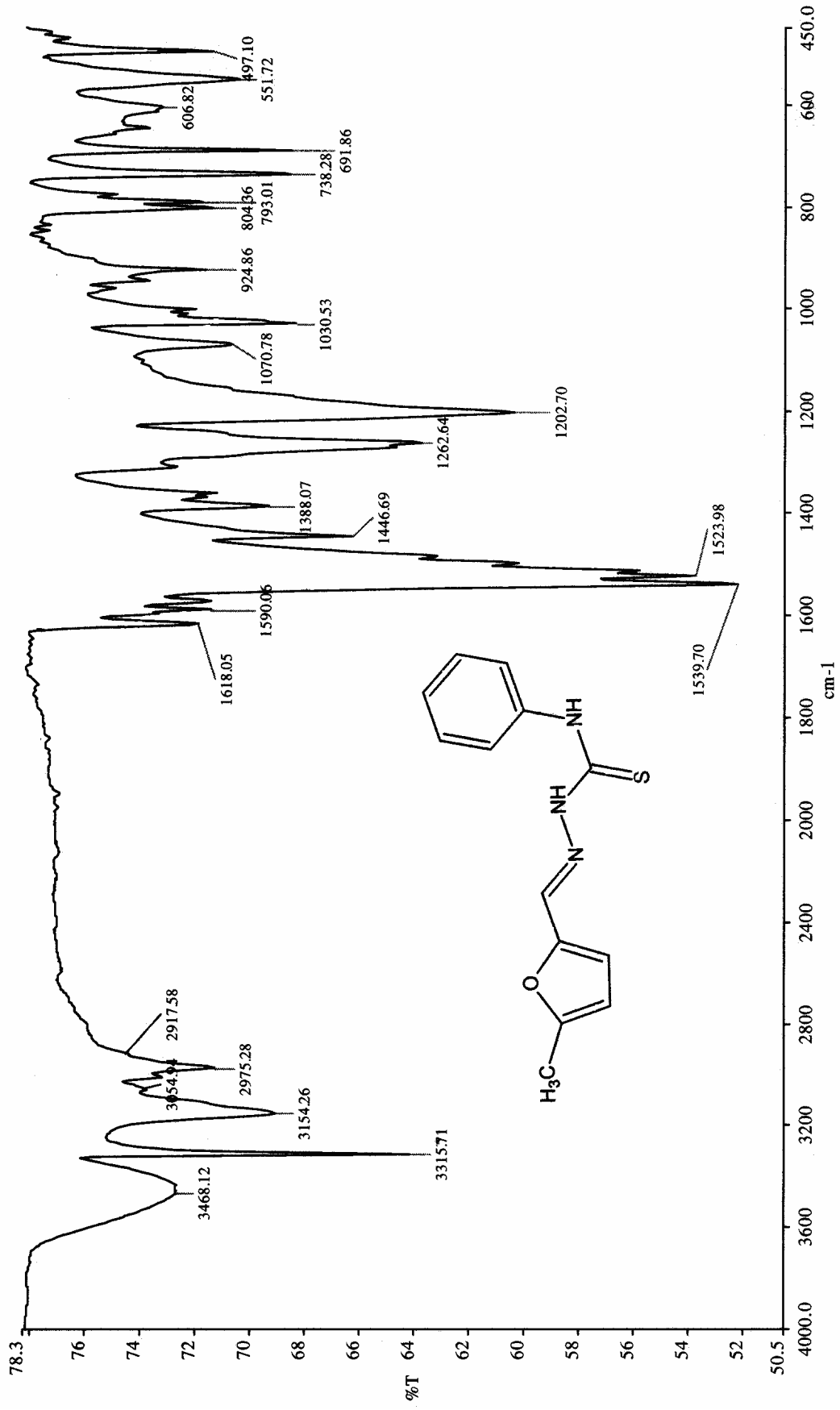
¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.37 (s, CH₃, 3H), 6.10-7.63 (m, aromatik ve heteroaromatik, 7H), 7.81 (s, imin H, 1H), 9.19 (s, CSNHN, 1H), 10.84 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.15 (metil, CH₃), 108.96-147.23 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları), 156.08 (imin, C=N), 175.54 (tiyoamid, C=S) ppm.

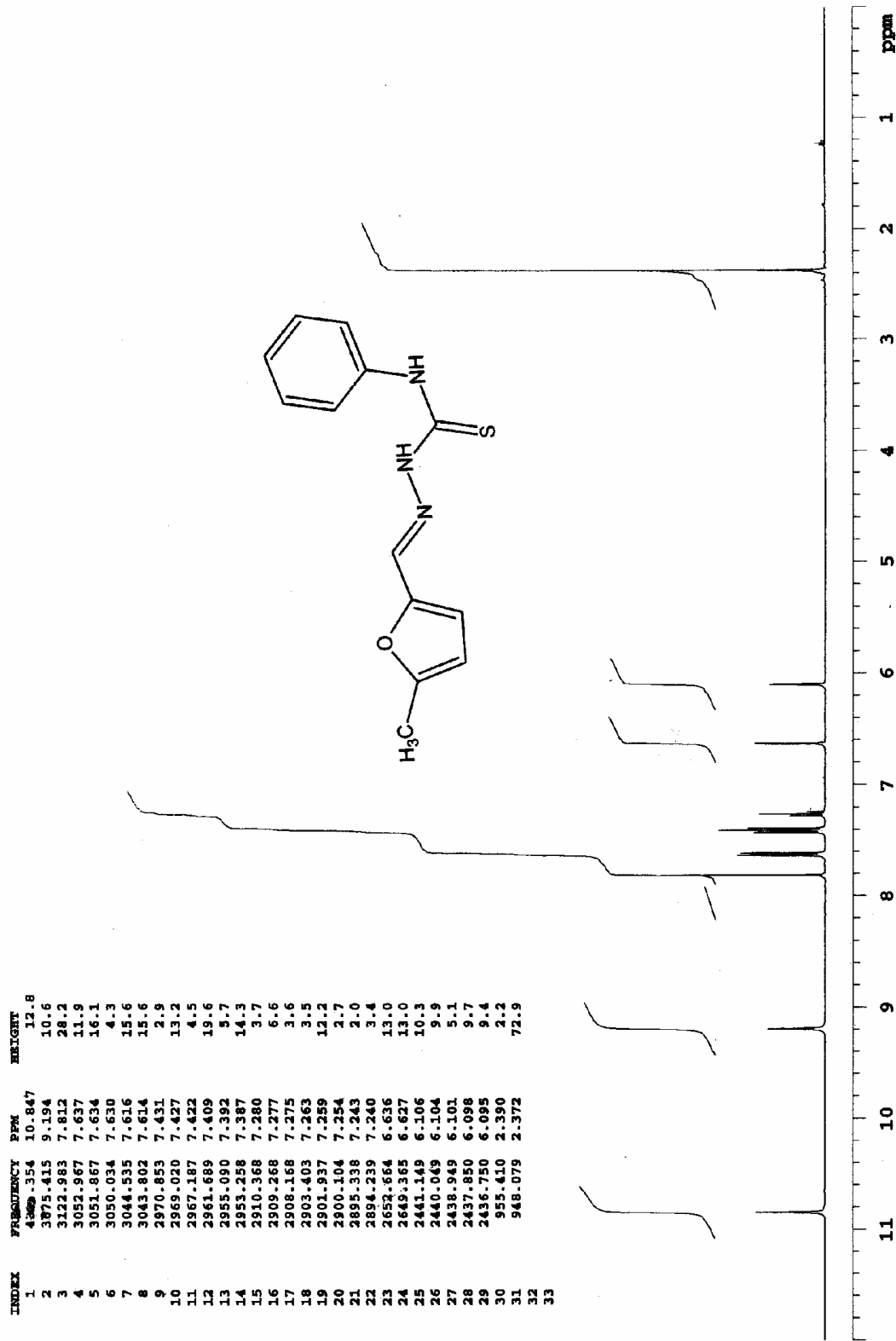
MS (m/z) : 259 (M⁺), 235, 216, 214, 206, 199, 191, 179, 168, 150,144, 137, 123, 109, 108, 93, 92, 82, 81, 77, 73, 53.

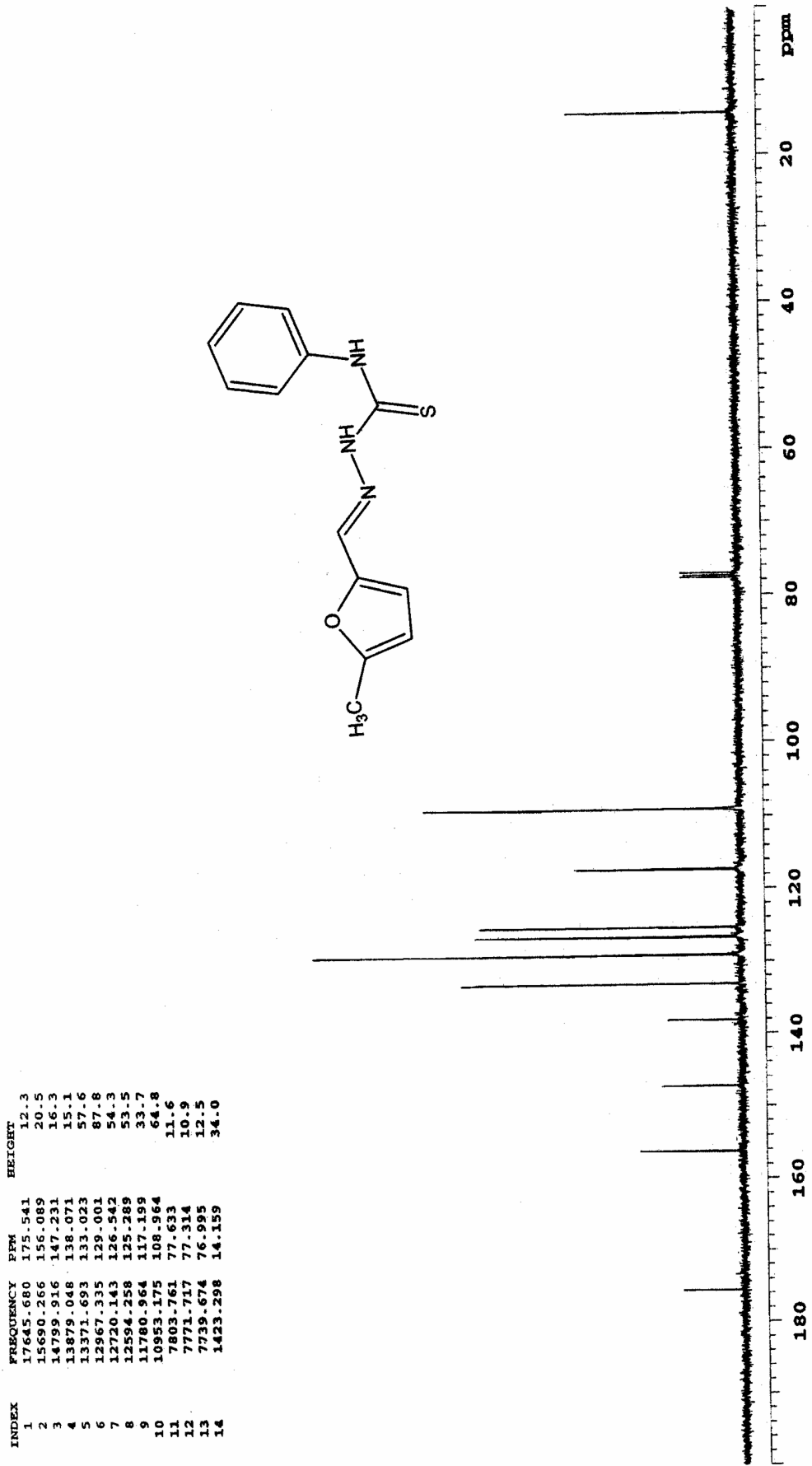


Şekil 5.2 Bileşik 1'in UV spektrumu (CHCl₃)

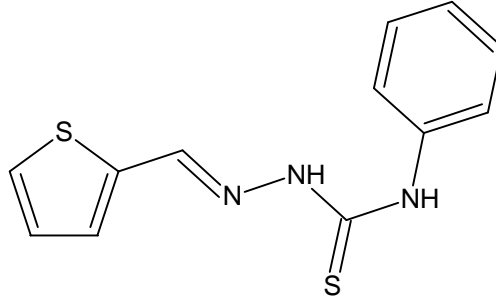


Şekil 5.3 Bileşik 1'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.4 Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.5 Bileşik 1'in ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 5.6 Bileşik 1'in MS spektrumu (CHCl₃)

5.2.2 (Bileşik 2)**Tiyofen-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon****Tiyofen-2-karbaldehid *N*-feniltiyosemikarbazon**

Genel işlemde belirtildiği gibi, 0.002 mol (0.178 mL) tiyofen-2-karboksaldehid ile 0.002 mol (0.34 g) 4-fenil-3-tiyosemikarbazid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.4895 g (% 94), en. 173-174°C; kızılsımsı kahve rengi iğne kristaller (etil alkolden).

Çözünürlüğü :

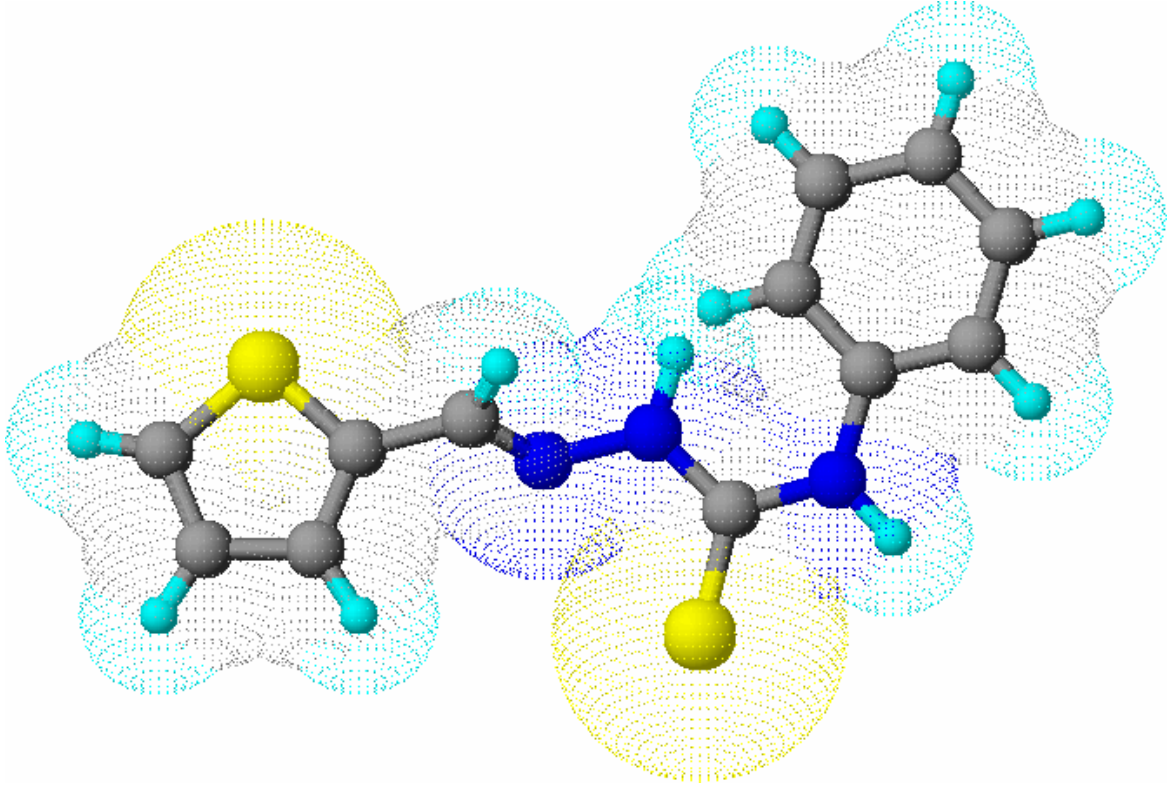
Petrol eteri (40–60°C) : soğukta ve sıcakta çözünmez

n-Hekzan : soğukta ve sıcakta çözünmez

Aseton : soğukta ve sıcakta çözünür

Etil alkol : soğukta ve sıcakta çözünür

Metilen klorür : soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.7 Bileşik 2'nin moleküler modeli

5.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Verileri

$C_{12}H_{11}N_3S_2$ (261.368)

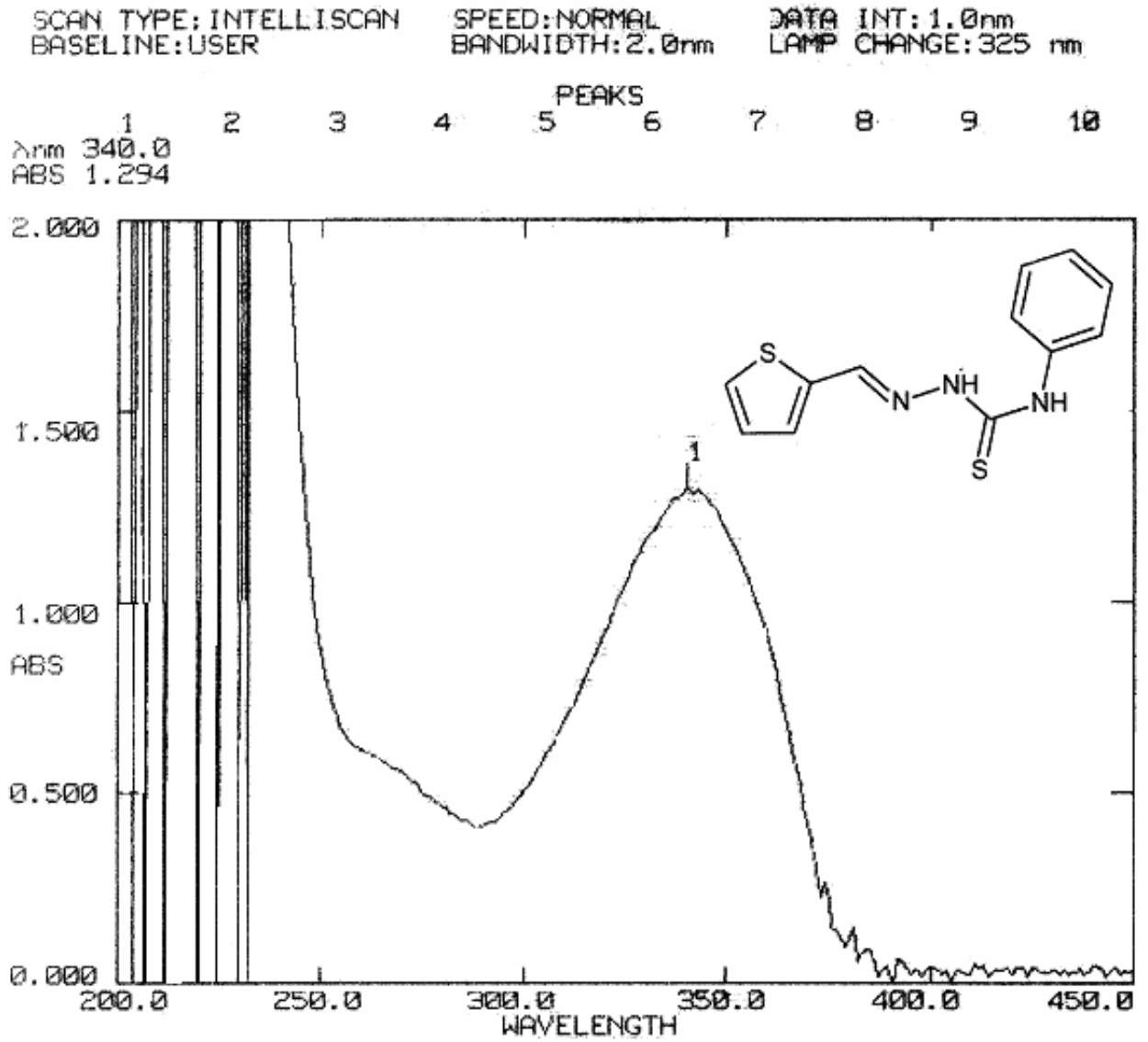
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 340 nm.

FTIR (KBr) : 3301 (PhNH, N-H), 3140 (CSNHN, N-H gerilimi), 3019 ve 2989 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 1589 (amid, N-H bozunması ve C-N gerilimi), 1546 (imin, C=N gerilimi), 1522,1505 ve 1446 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1270 (tiyoamid, C=S gerilimleri), 1221 ve 1206 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 1078 (PhNH, C-N gerilimi), 743 ve 702 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

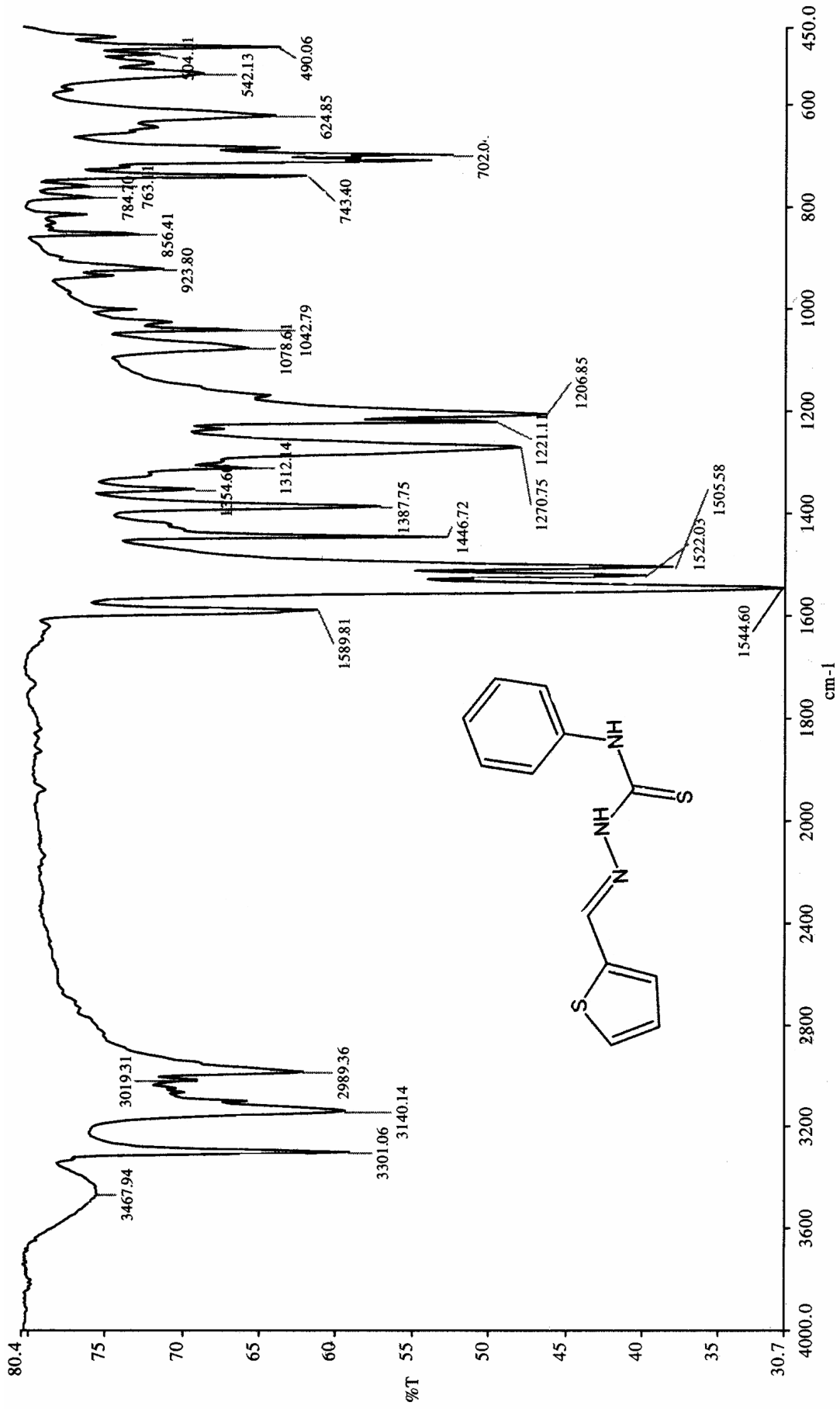
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.06-7.66 (m, aromatik ve heteroaromatik, 8H), 8.15 (s, imin H, 1H), 9.09 (s, CSNHN, 1H), 10.46 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 125.01-137.97 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları), 138.10 (imin, C=N), 175.66 (tiyoamid, C=S) ppm.

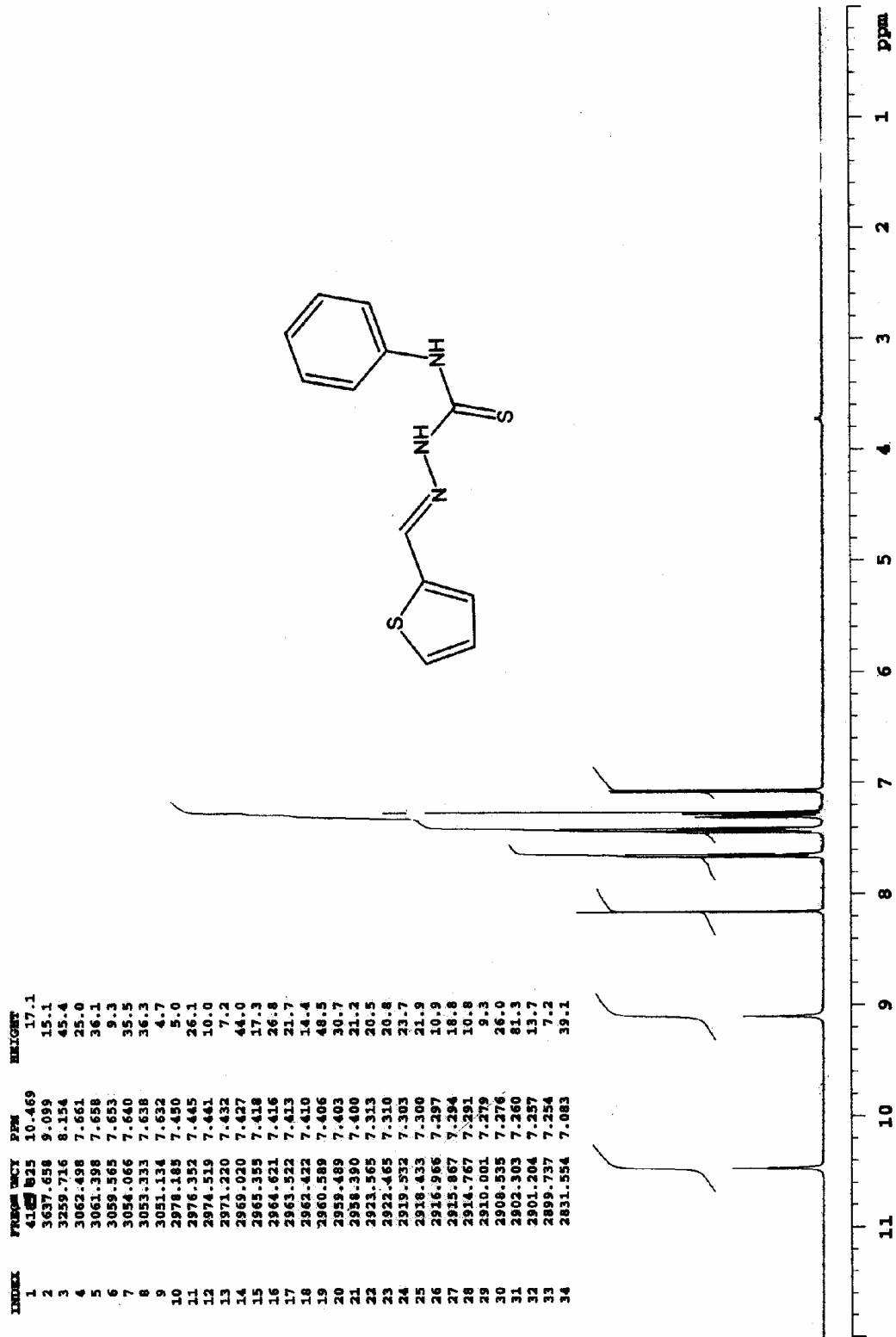
MS: m/z : 261 (M^+), 222, 221, 220, 192, 191, 177, 147, 137, 136, 127, 125, 110, 109, 96, 83, 82, 58.

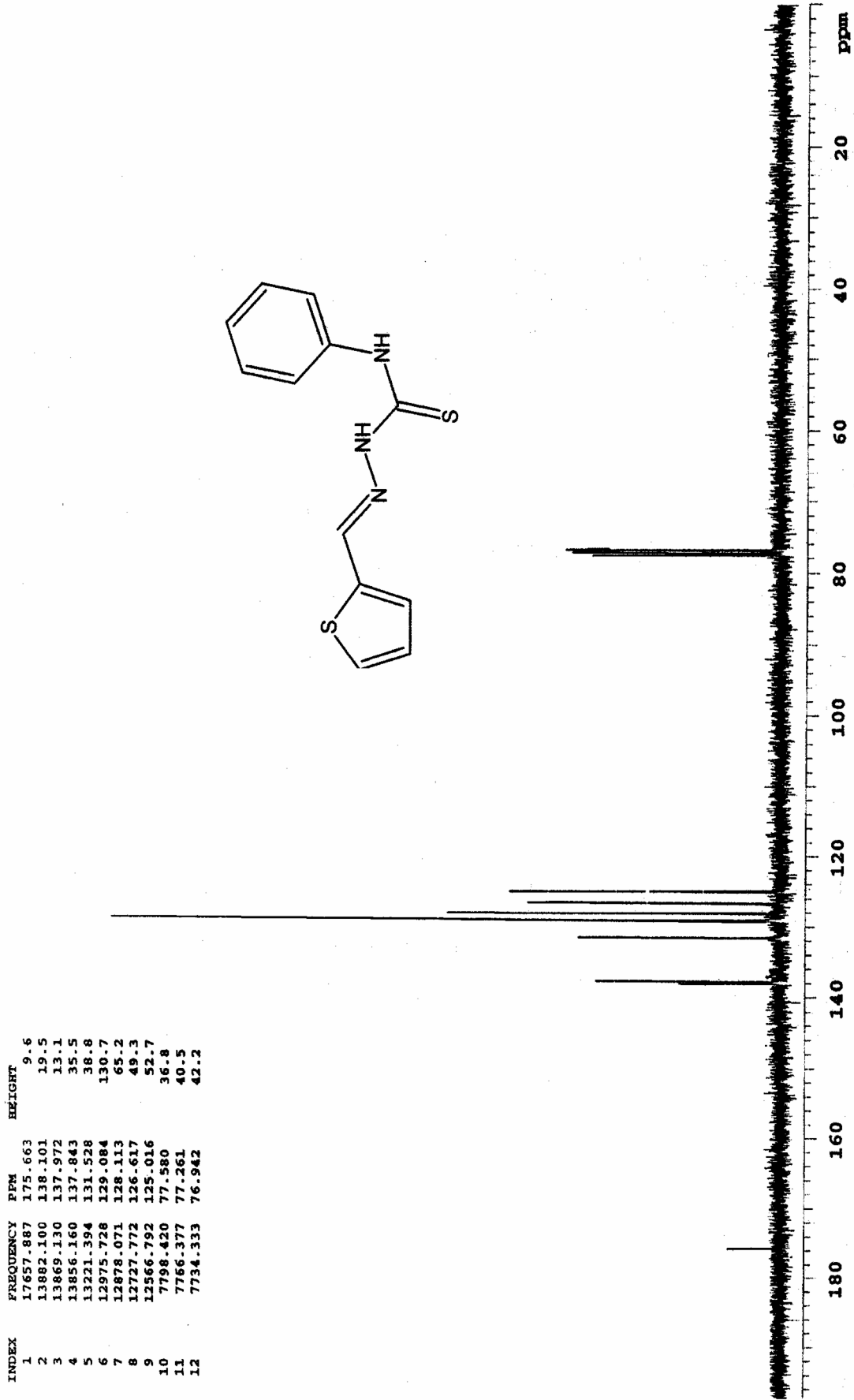


Şekil 5.8 Bileşik 2'nin UV spektrumu (CHCl₃)

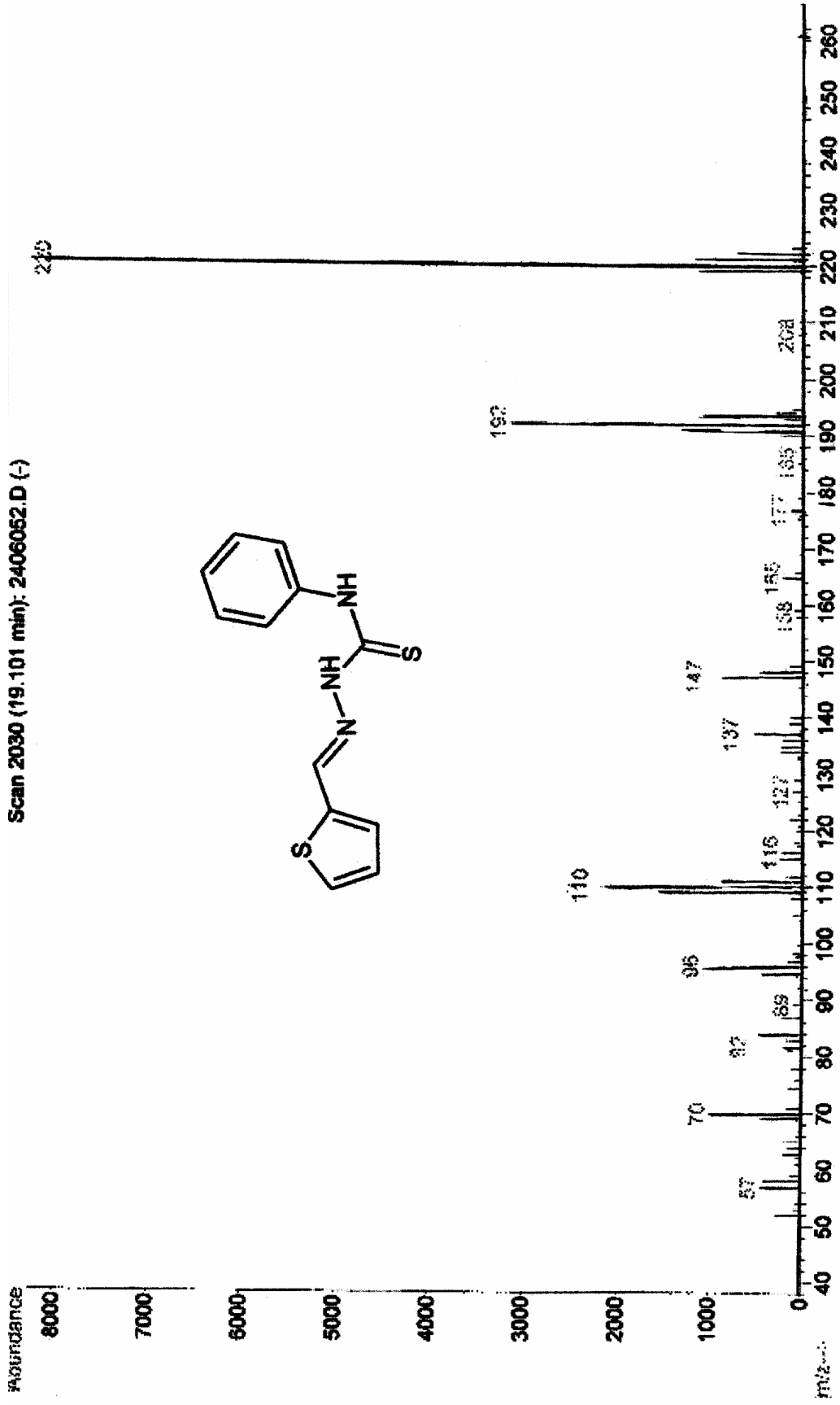


Şekil 5.9 Bileşik 2'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.10 Bileşik 2'nin $^1\text{H NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



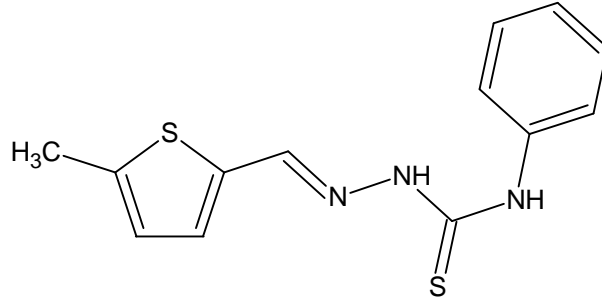
Şekil 5.11 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR spektrumu(CDCl_3)

Şekil 5.12 Bileşik 2'nin MS spektrumu (CHCl₃)

5.2.3 (Bileşik 3)

5-Metiltiyofen 2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon

5- Metiltiyofen 2-karbaldehid N-fenil-3-tiyosemikarbazon

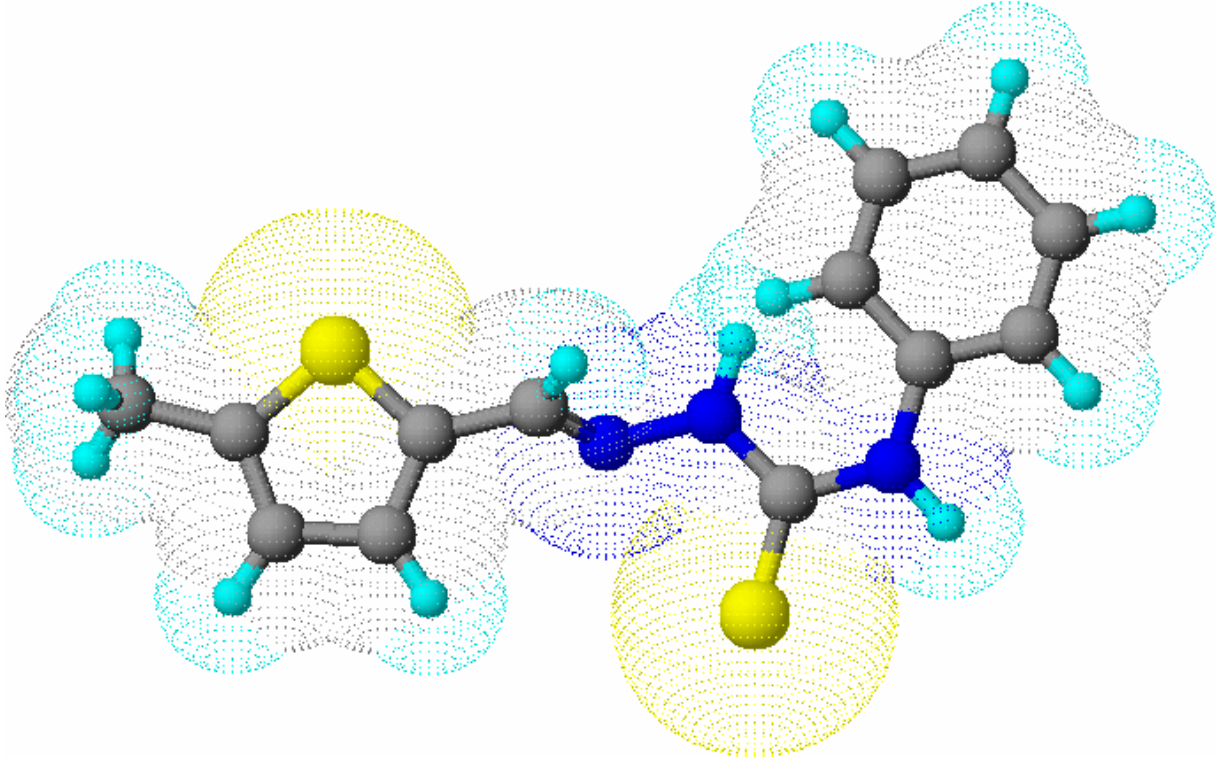


Genel işlemde belirtildiği gibi, 0.002 mol (0.215 mL) 5-metiltiyofen-2-karboksaldehid ile 0.002 mol (0.334 g) 4-fenil-3-tiyosemikarbazid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.5392 g (% 98), en. 163-164°C; sarı iğne kristaller (etil alkolden).

Çözünürlüğü :

Petrol eteri (40–60°C)	: soğukta ve sıcakta çözünmez
n-Hekzan	: soğukta ve sıcakta çözünmez
Toluen	: soğukta ve sıcakta çözünür
Aseton	: soğukta ve sıcakta çözünür
Etil alkol	: soğukta çözünmez, sıcakta çözünür
Metilen klorür	: soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.13 Bileşik 3'ün moleküler modeli

5.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Verileri

$C_{13}H_{13}N_3S_2$ (275.395)

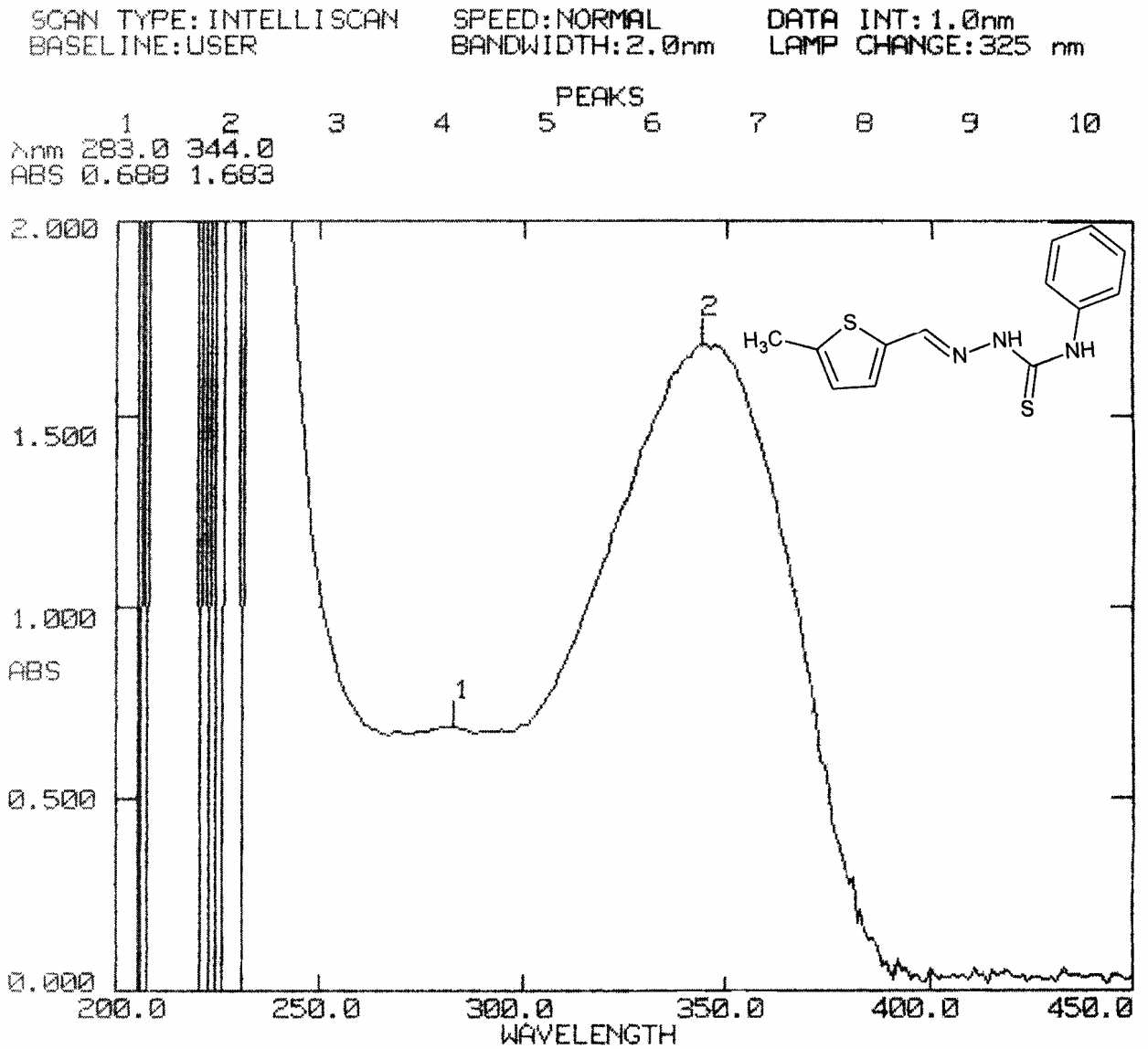
UV (CHCl₃) : λ_{max} 344 nm.

FTIR (KBr) : 3286 (PhNH, N-H), 3150 (CSNHN, N-H gerilimi), 3027 ve 2992 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2917 (alkan, C-H gerilimi), 1589 (amid, N-H bozunması ve C-N gerilimi), 1545 (imin, C=N gerilimi), 1506 ve 1447 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1382 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1273 (tiyoamid, C=S gerilimleri), 1203 ve 1026 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 1070 (PhNH, C-N gerilimi), 755 ve 717 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

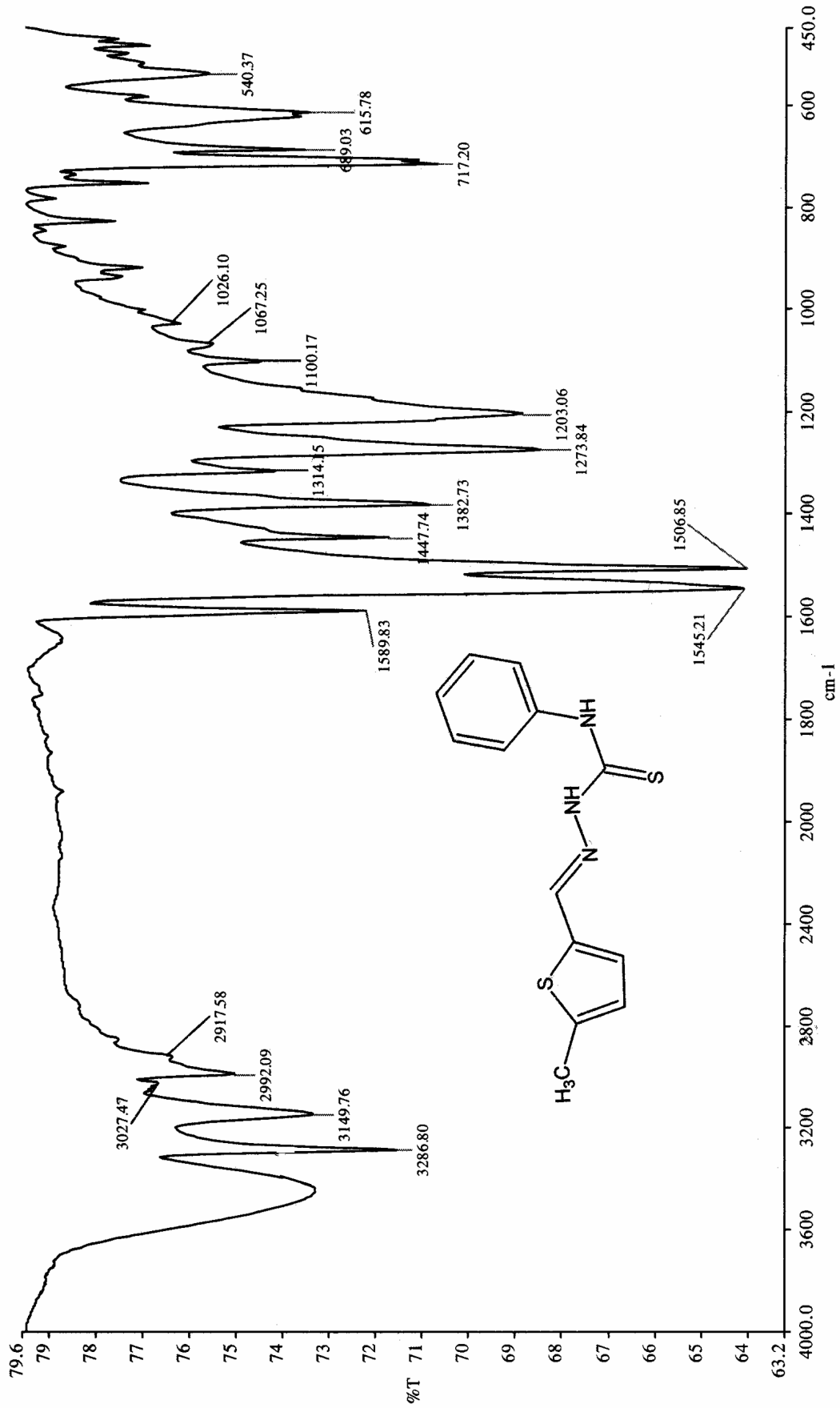
¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.32 (s, CH₃, 3H), 6.87-7.66 (m, aromatik ve heteroaromatik, 7H), 8.24 (s, imin H, 1H), 9.10 (s, CSNHN, 1H), 10.48 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.40 (metil, CH₃), 124.62-138.07 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları), 141.69 (imin, C=N), 175.31 (tiyoamid, C=S) ppm.

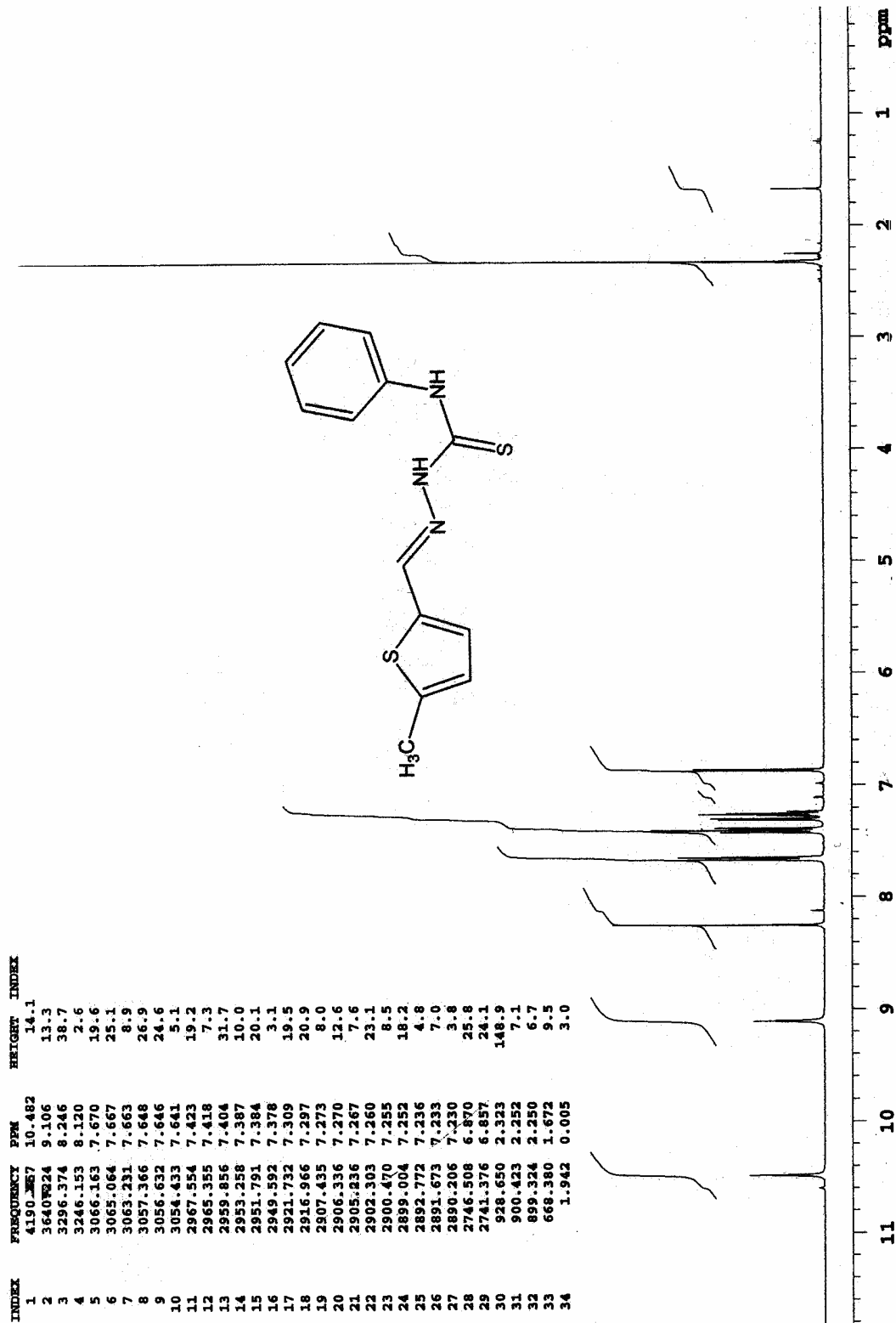
MS: m/z : 275 (M⁺), 248, 151, 136, 126, 125, 124, 123, 109, 97, 96, 80, 53.

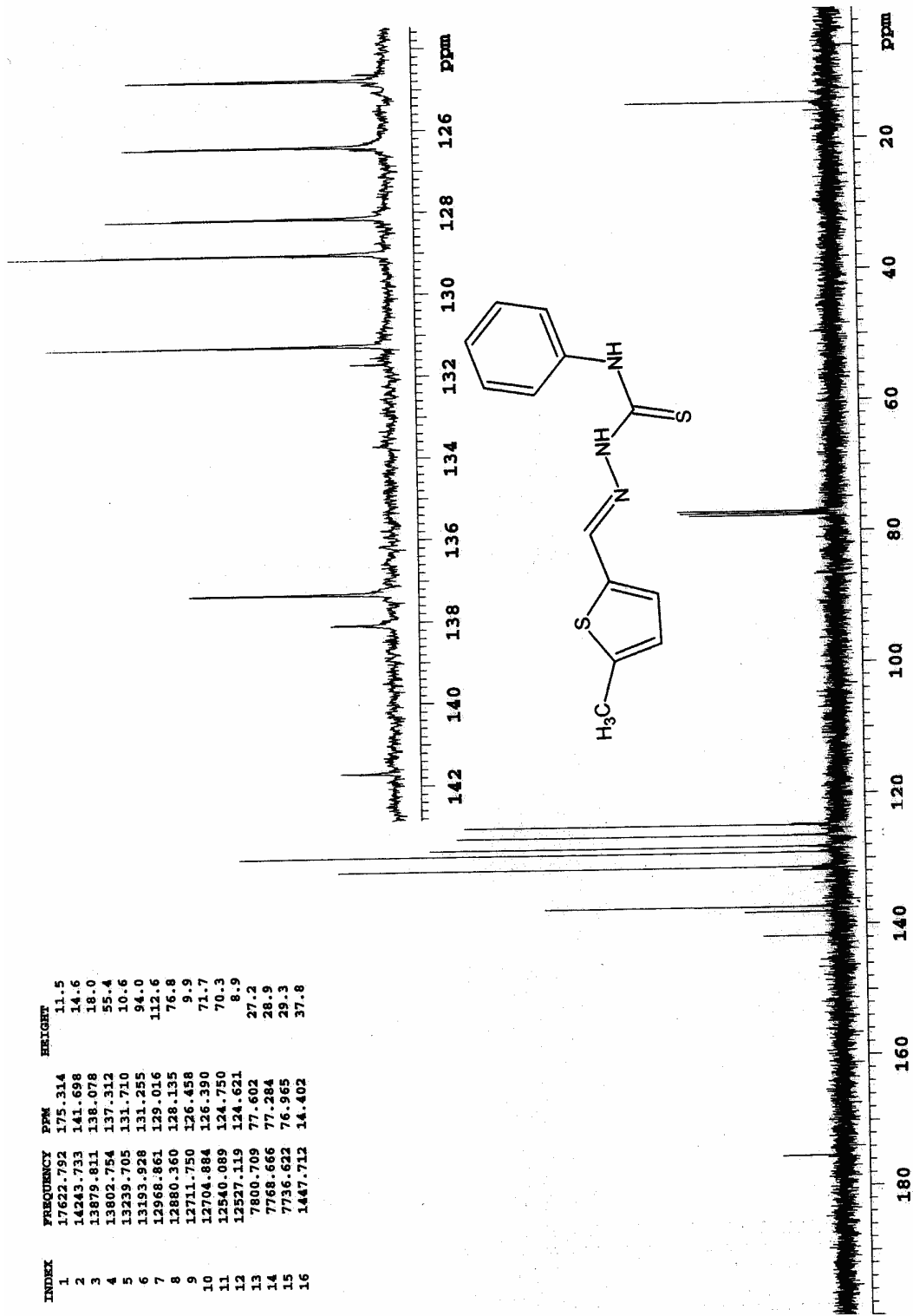


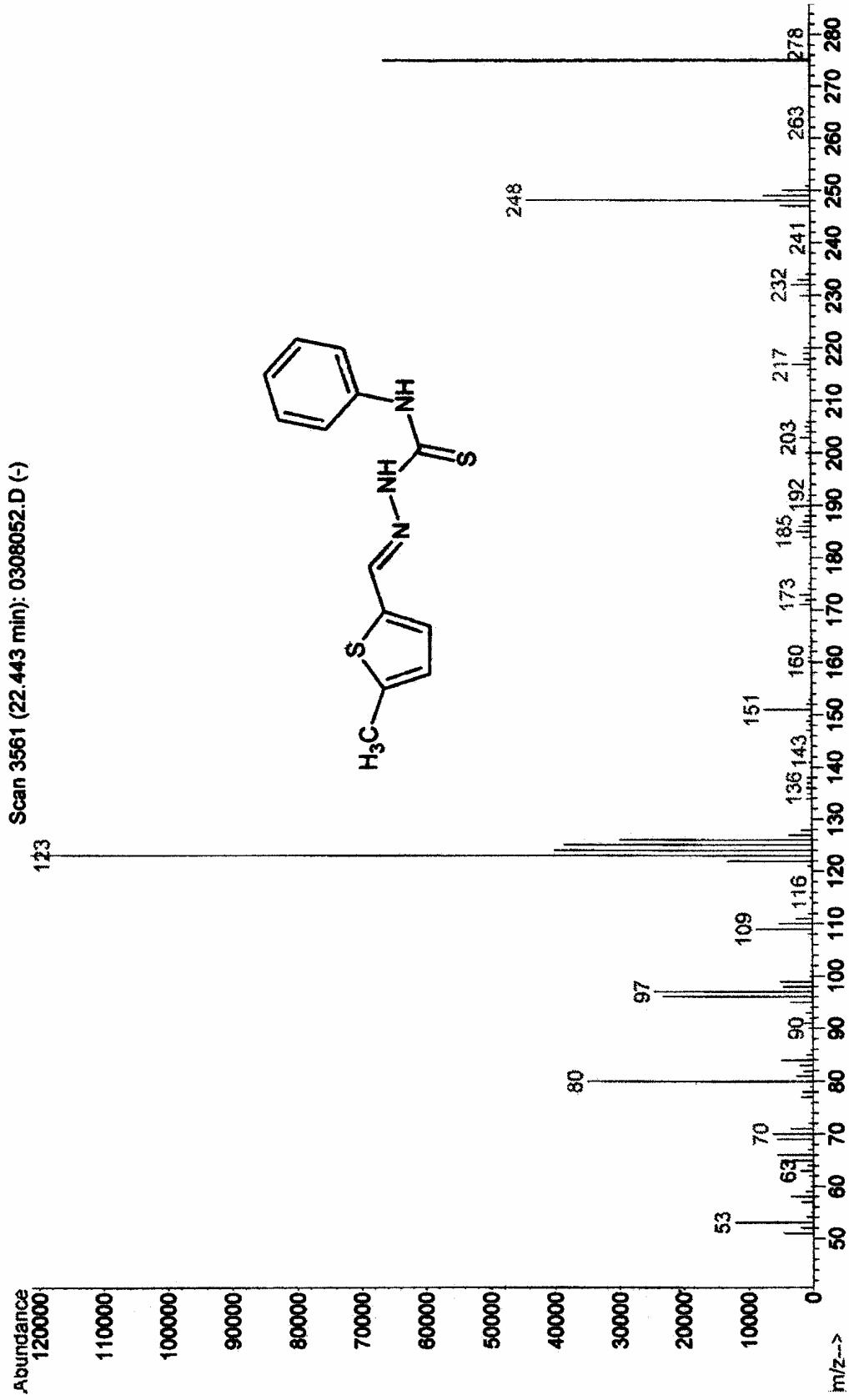
Şekil 5.14 Bileşik 3'ün UV spektrumu (CHCl₃)



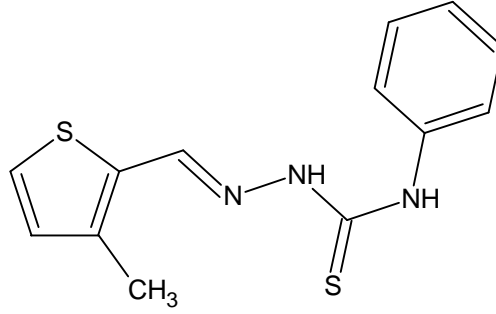
Şekil 5.15 Bileşik 3'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.16 Bileşik 3'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.17 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 5.18 Bileşik 3'ün MS spektrumu (CHCl₃)

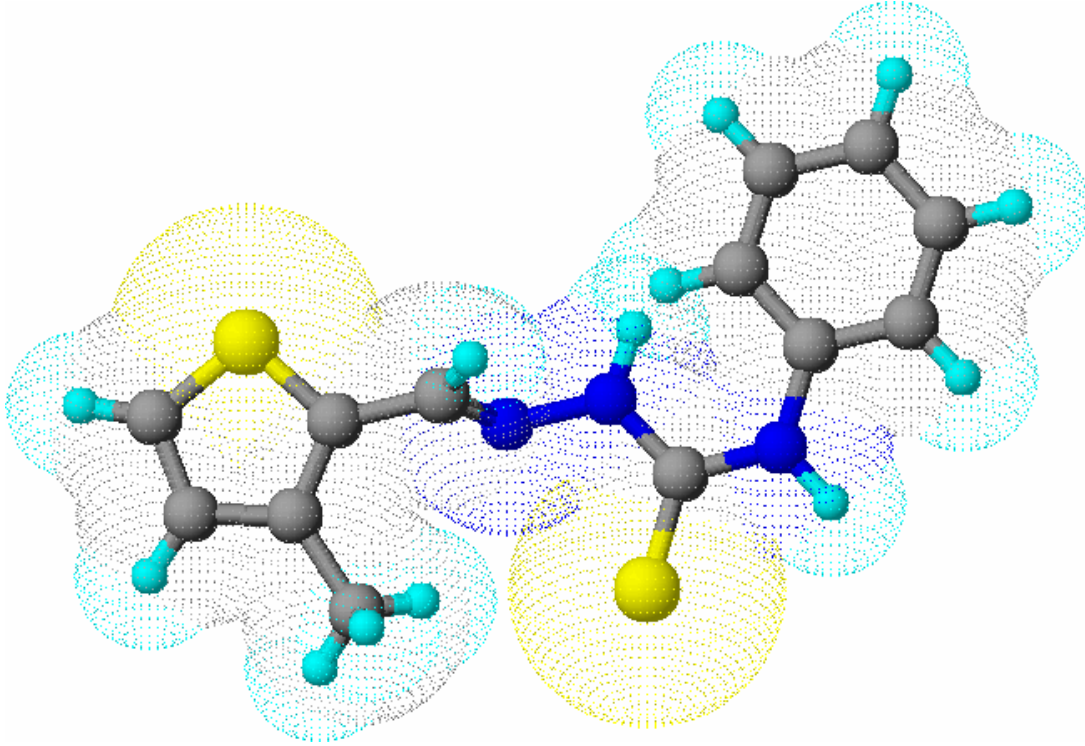
5.2.4 (Bileşik 4)**3-Metiltiyofen-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon****3-Metiltiyofen-2-karbaldehid N- fenil-3-tiyosemikarbazon**

Genel işlemde belirtildiği gibi, 0.002 mol (0.212 mL) 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid ile 0.002 mol (0.334 g) 4-fenil-3-tiyosemikarbazid arasındaki reaksiyondan elde edildi.

0.5109 g (% 93), en. 160-161°C; sarı iğne kristaller (propil alkolden).

Çözünürlüğü :

Petrol eteri (40–60°C)	: soğukta ve sıcakta çözünmez
n-Hekzan	: soğukta ve sıcakta çözünmez
Toluen	: soğukta ve sıcakta çözünür
Aseton	: soğukta ve sıcakta çözünür
Etil alkol	: soğukta ve sıcakta çözünür
Metilen klorür	: soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.19 Bileşik 4'ün moleküler modeli

5.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Verileri

$C_{13}H_{13}N_3S_2$ (275.395)

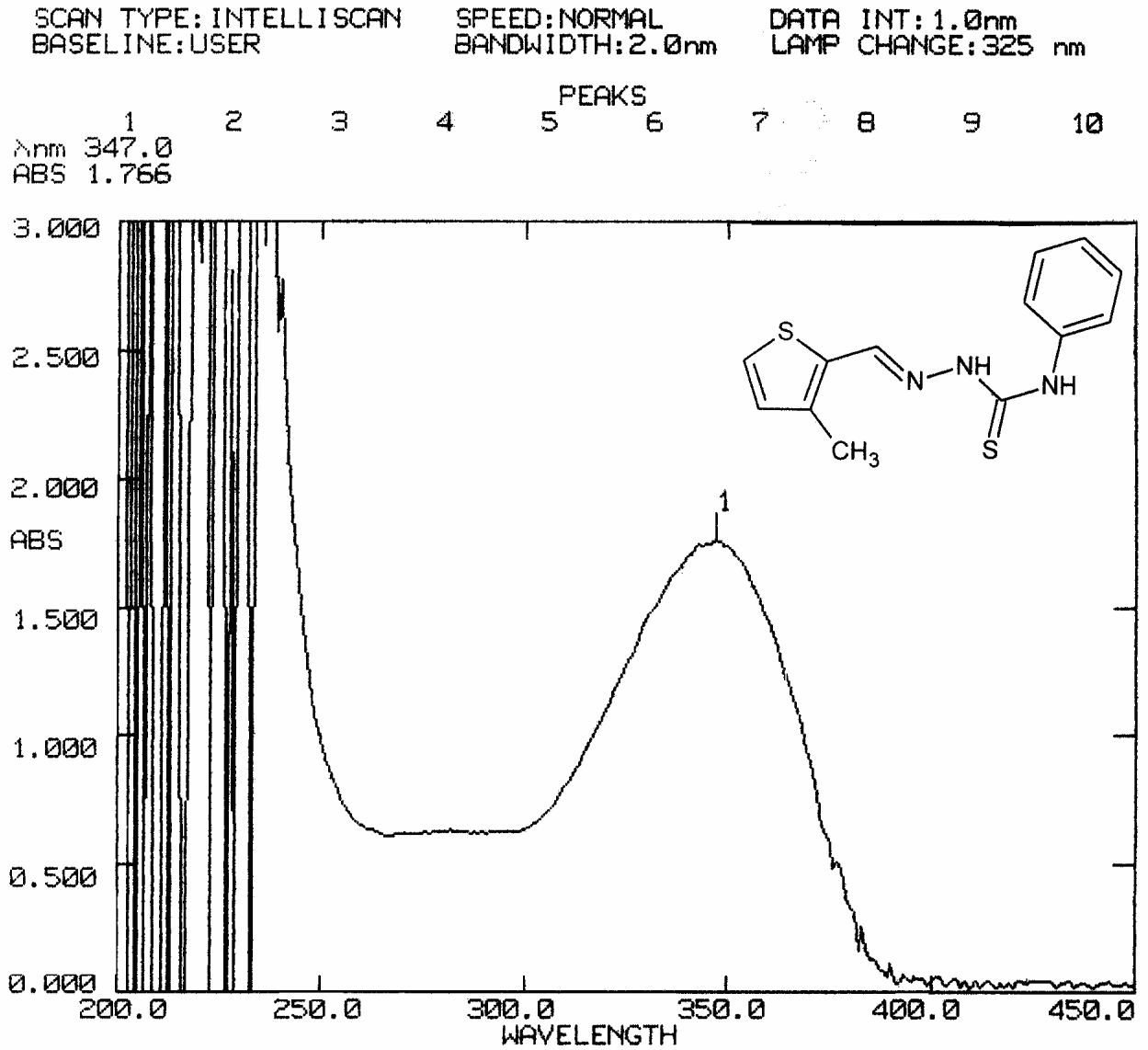
UV (CHCl₃) : λ_{max} 347 nm.

FTIR (KBr) : 3287 (PhNH, N-H), 3148 (amid CSNHN, N-H gerilimi), 3033 ve 2992 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2923 (alkan, C-H gerilimi), 1589 (amid, N-H bozunması ve C-N gerilimi), 1546 (imin, C=N gerilimi), 1506 ve 1447 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1382 (alkan, düzlem içi C-H eğilimi), 1274 (tiyoamid, C=S gerilimleri), 1204 ve 1103 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 1070 (PhNH, C-N gerilimi), 756 ve 717 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

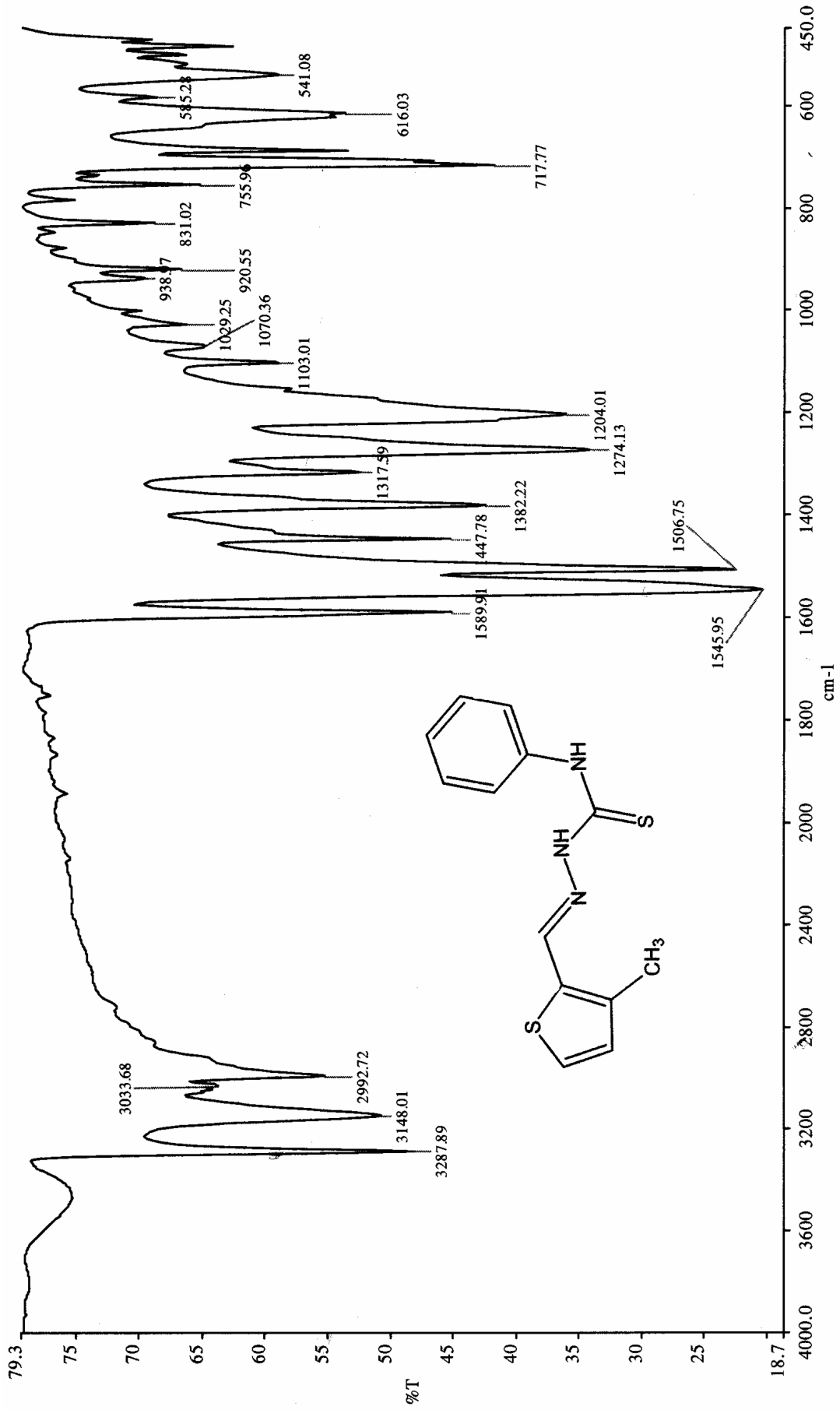
¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.32 (s, CH₃, 3H), 6.86-7.67 (m, aromatik ve heteroaromatik, 7H), 8.24 (s, imin H, 1H), 9.10 (s, CSNHN, 1H), 10.47 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 14.39 (metil, CH₃), 124.60-138.08 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları), 141.69 (imin, C=N), 175.32 (tiyoamid, C=S) ppm.

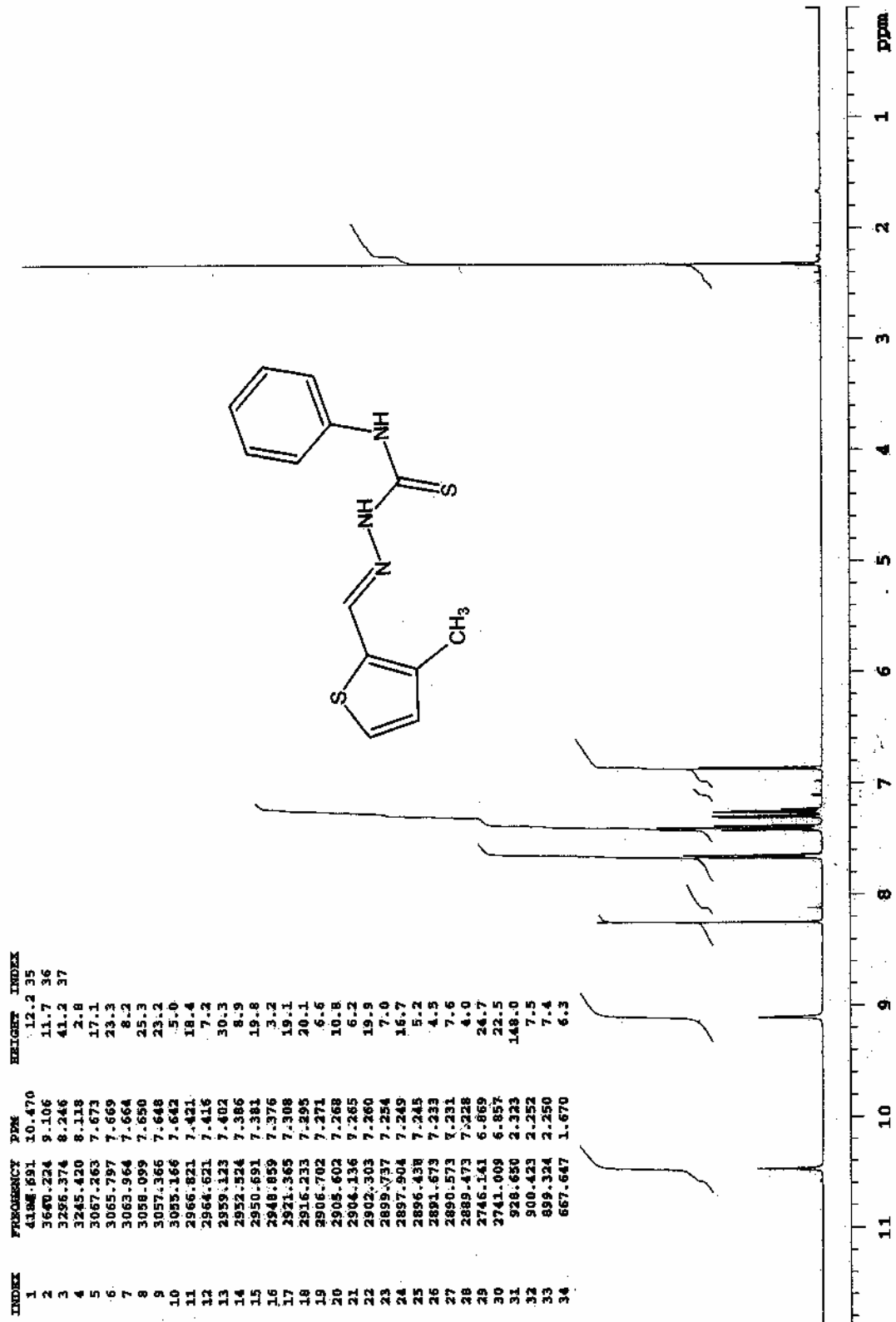
MS: m/z : 248, 151, 136, 126, 125, 124, 123, 109, 97, 96, 80, 53.

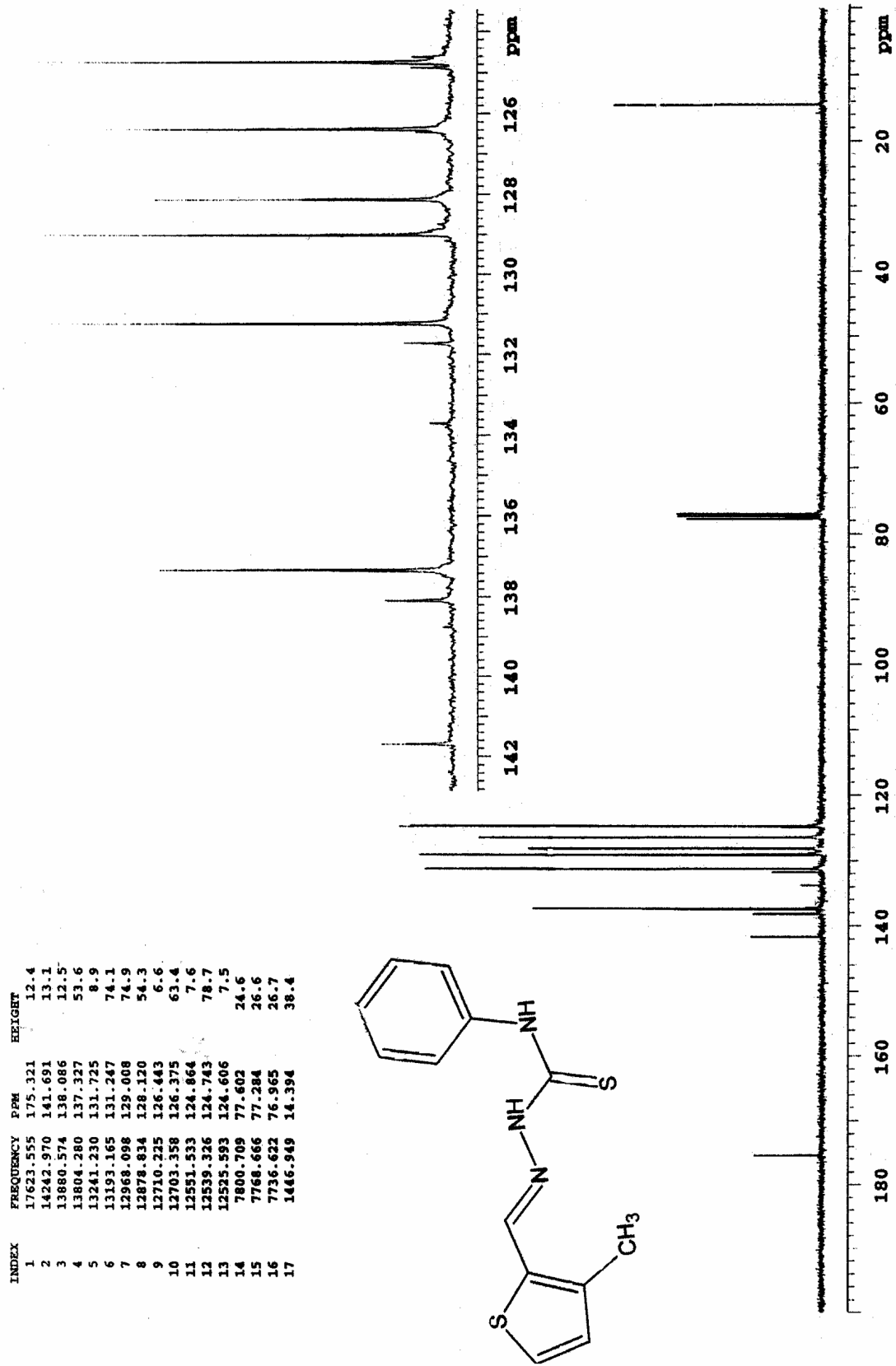


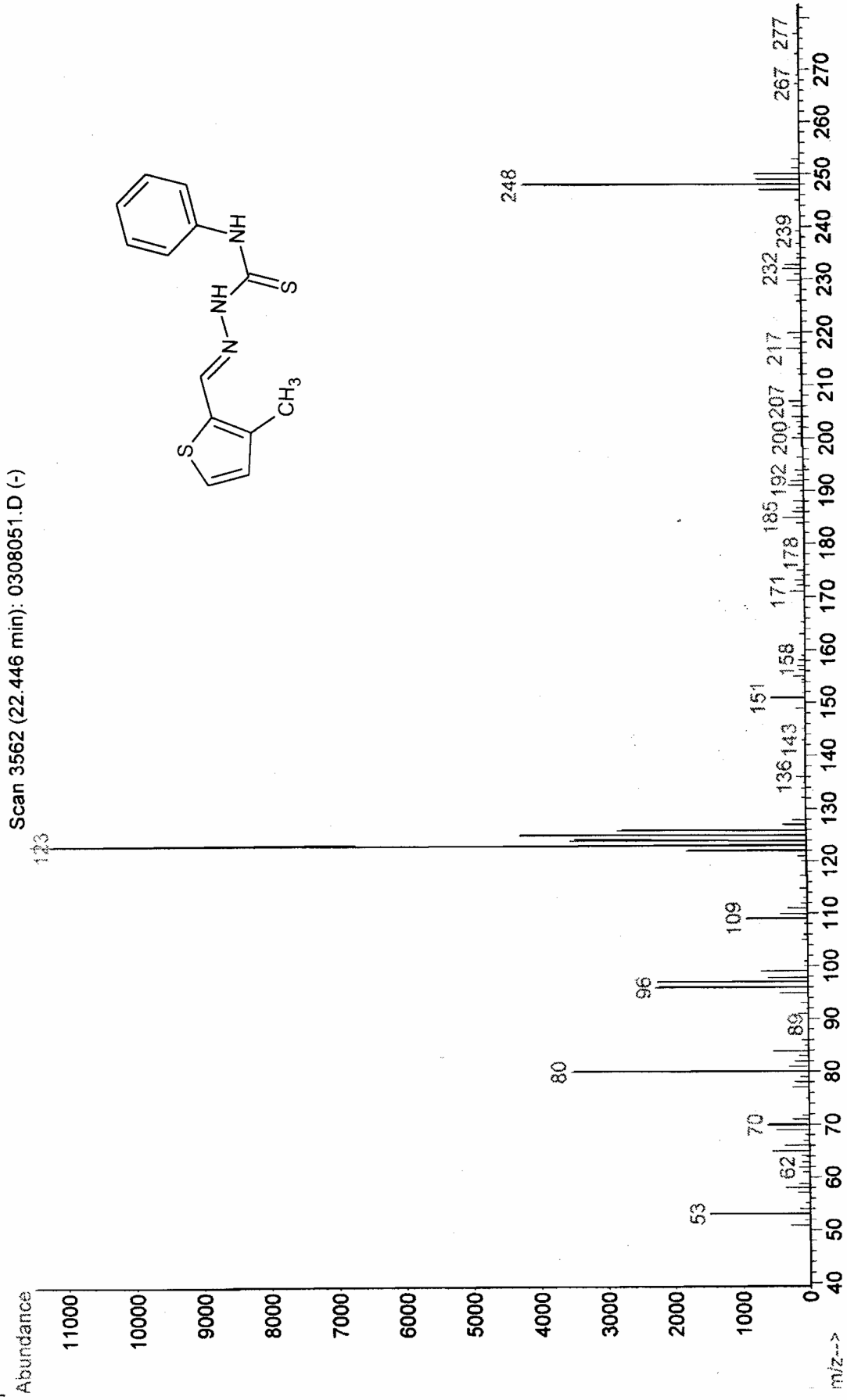
Şekil 5.20 Bileşik 4'ün UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 5.21 Bileşik 4'ün IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.22 Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.23 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

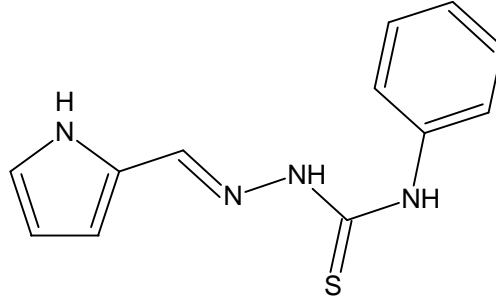
Şekil 5.24 Bileşik 4'ün MS spektrumu (CHCl₃)

5.2.5 (Bileşik 5)

Pirrol-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon

Pirrol-2-karboksaldehid N-fenil-3-tiyosemikarbazon

1H-Pirrol-2-karboksaldehid N-feniltiyosemikarbazon

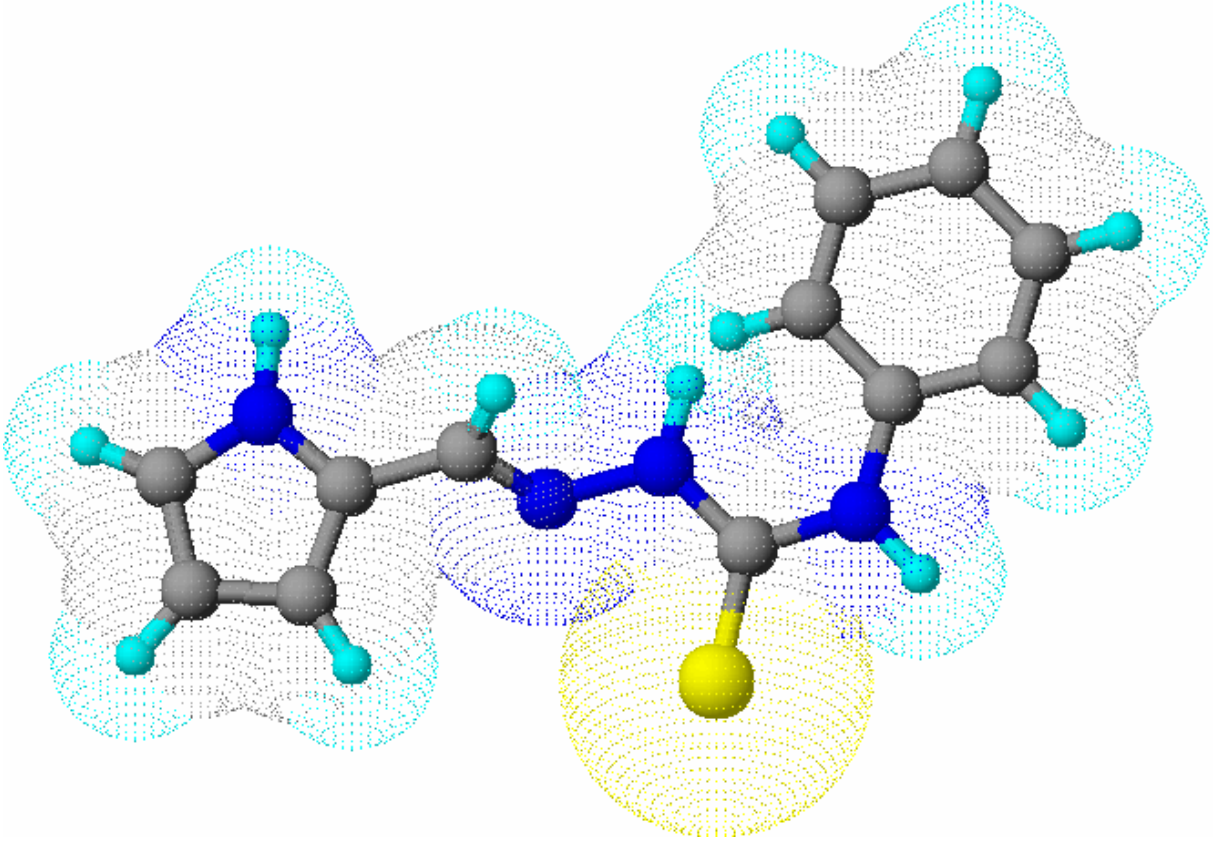


Genel işlemden belirtildiği gibi, 0.001 mol (0.095 g) pirrol-2-karboksaldehid ile 0.001 mol (0.167 g) 4-fenil-3-tiyosemikarbazid arasındaki reaksiyondan 12 saat geri soğutucu altında kaynatılmasıyla elde edildi. Reaksiyonun tamamlandığı TLC kontrolü ile anlaşıldıktan sonra soğutulmuş karışımdan çöken kristalle madde süzüldü. Kurutuldu ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (2 etil asetat/1 hekzan).

0.1897 g (% 77), en. 165-166°C; yeşil tabaka kristaller.

Çözünürlüğü :

Petrol eteri (40–60°C)	: soğukta ve sıcakta çözünmez
n-Hekzan	: soğukta ve sıcakta çözünmez
Toluen	: soğukta ve sıcakta çözünür
Aseton	: soğukta ve sıcakta çözünür
Etil alkol	: soğukta ve sıcakta çözünür
Metilen klorür	: soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.25 Bileşik 5'in moleküler modeli

5.2.5.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Verileri

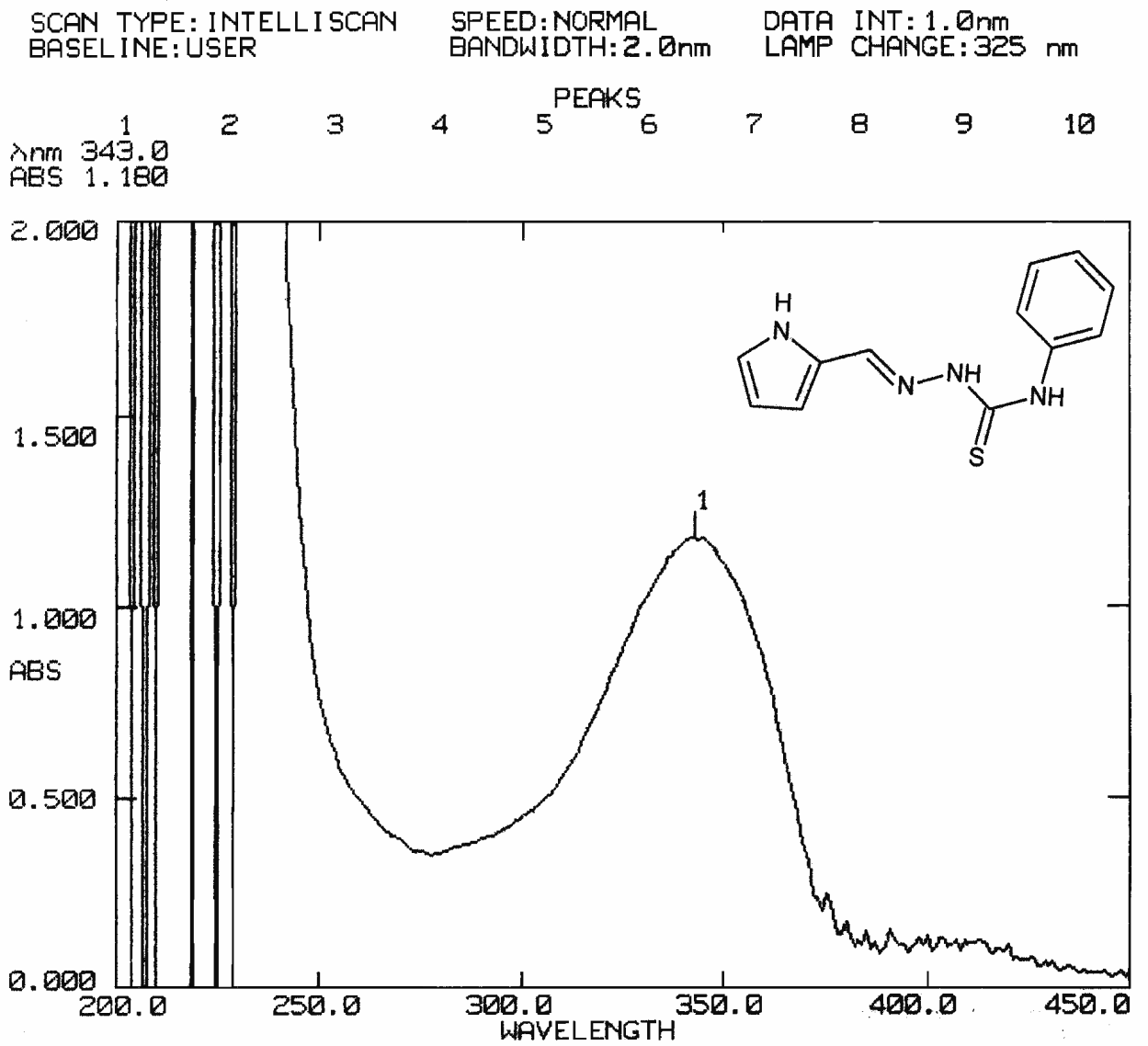
$C_{12}H_{12}N_4S$ (244.317)

UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 343 nm.

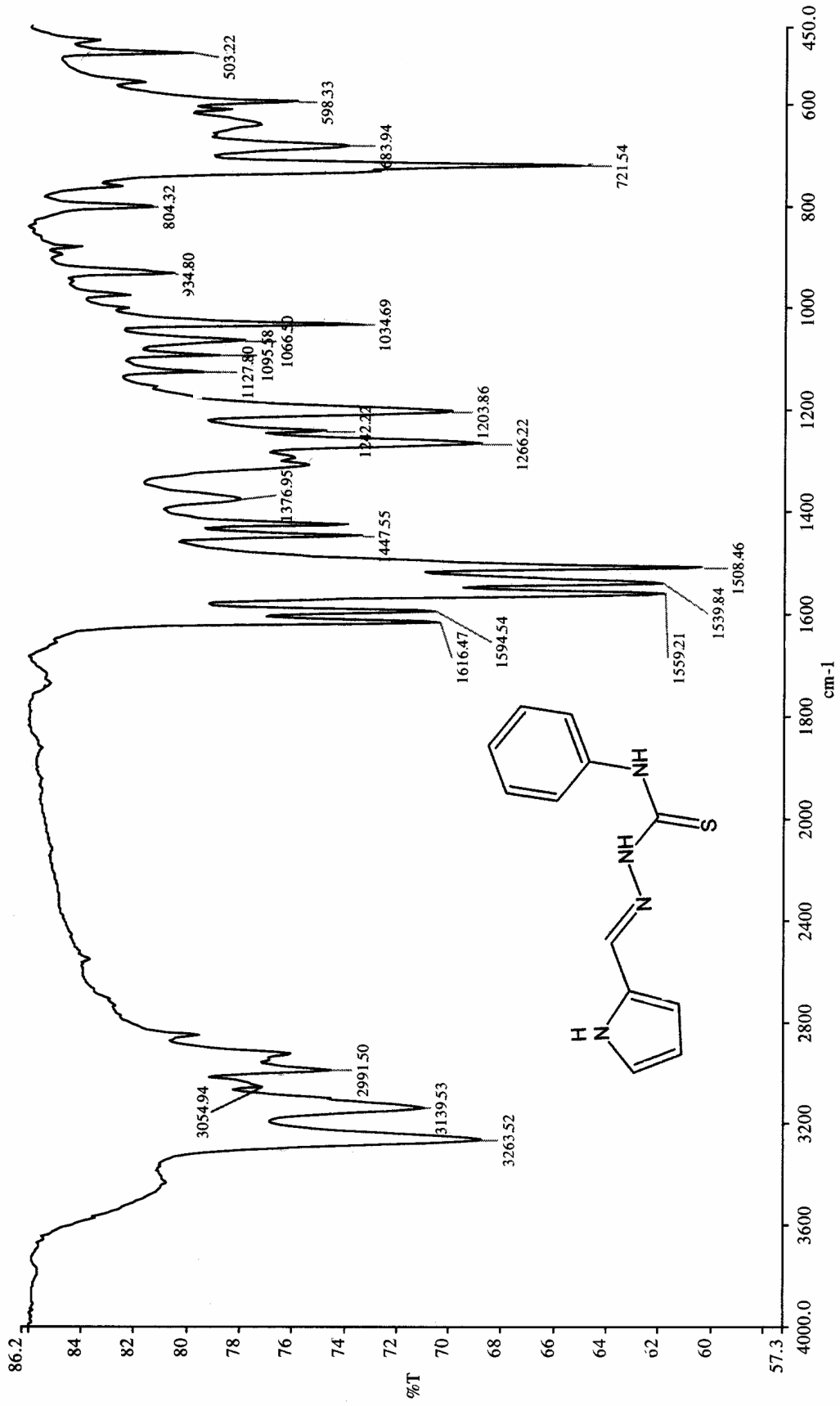
FTIR (KBr) : 3263 (PhNH, N-H), 3139 (amid CSNHN, N-H gerilimi), 3054 (pirrol, N-H gerilimi), 2991 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 1594 (amid, N-H bozunması ve C-N gerilimi), 1559 (imin, C=N gerilimi), 1539, 1503 ve 1447 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1377 (pirrol, C-N eğilimi), 1616 ve 1266 (tiyoamid, C=S gerilimleri), 1242, 1203 ve 1034 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimleri), 1066 (PhNH, C-N gerilimi), 804, 721 ve 683 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 6.26-7.71 (m, aromatik ve heteroaromatik, 8H), 7.71 (s, imin H, 1H), 9.02 (s, CSNHN, 1H), 9.13 (s, pirrol N-H, 1H), 9.72 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

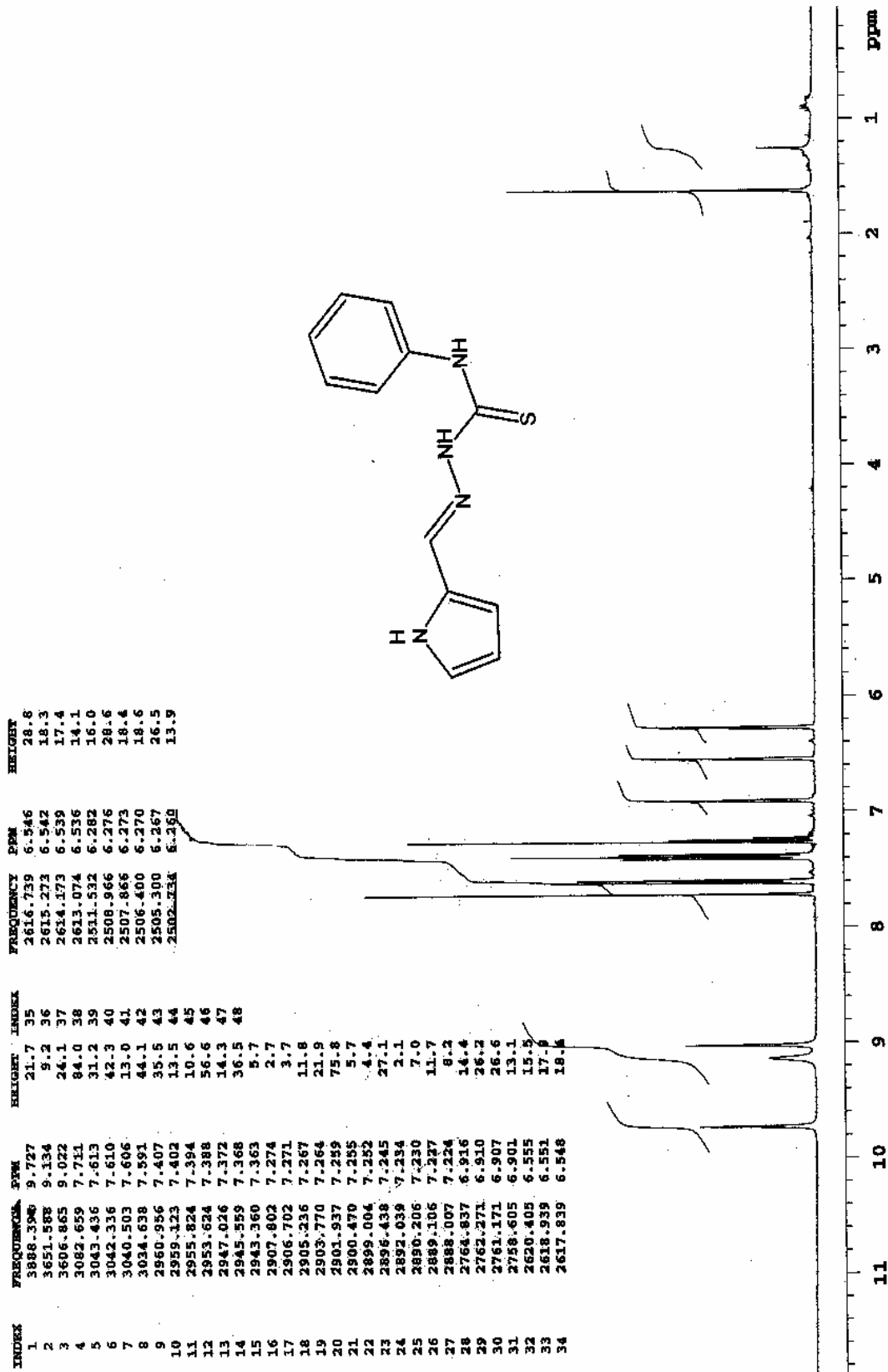
^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 110.92-135.64 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları), 138.05 (imin, C=N), 175.34 (tiyoamid, C=S) ppm.



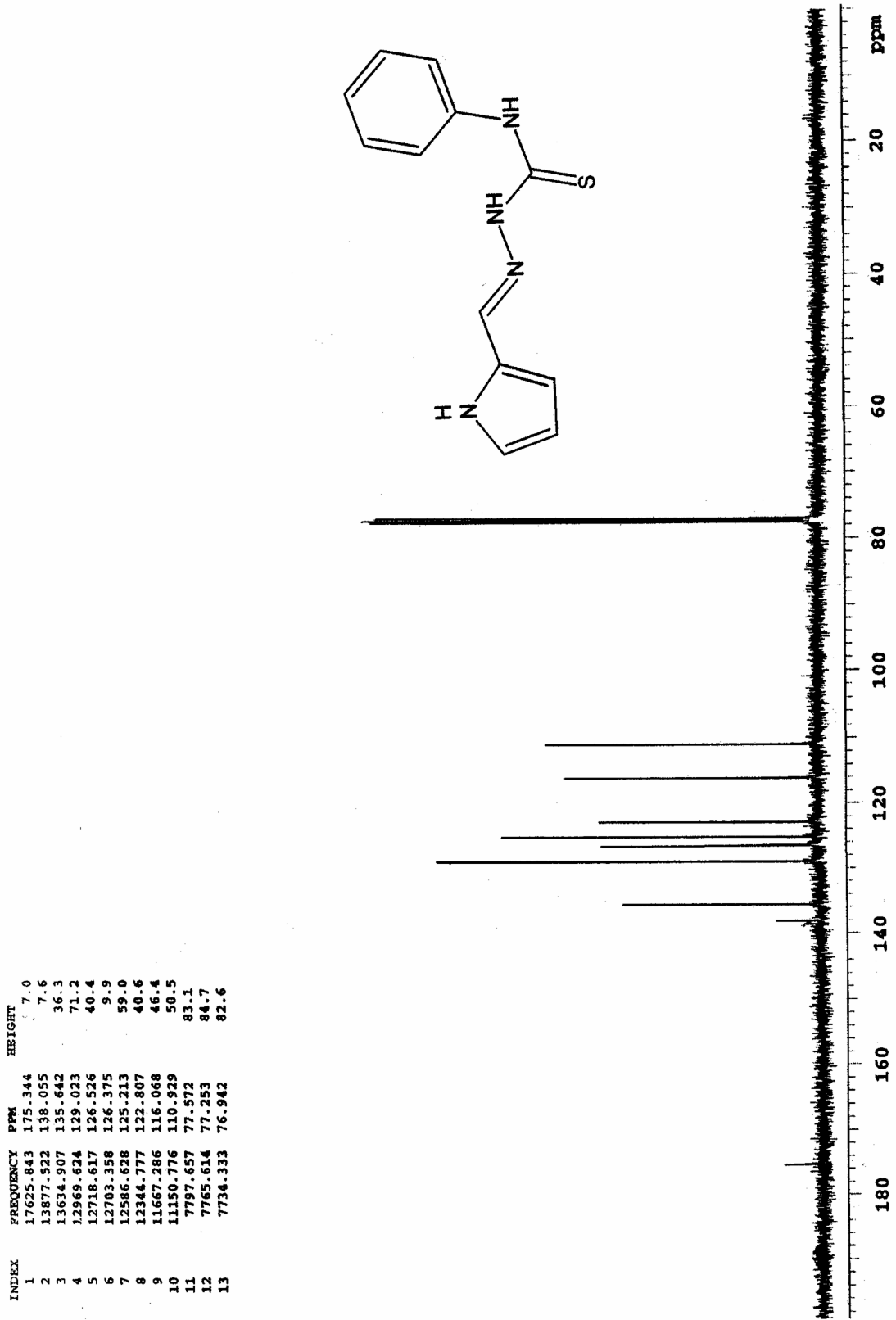
Şekil 5.26 Bileşik 5'in UV spektrumu (CHCl₃)

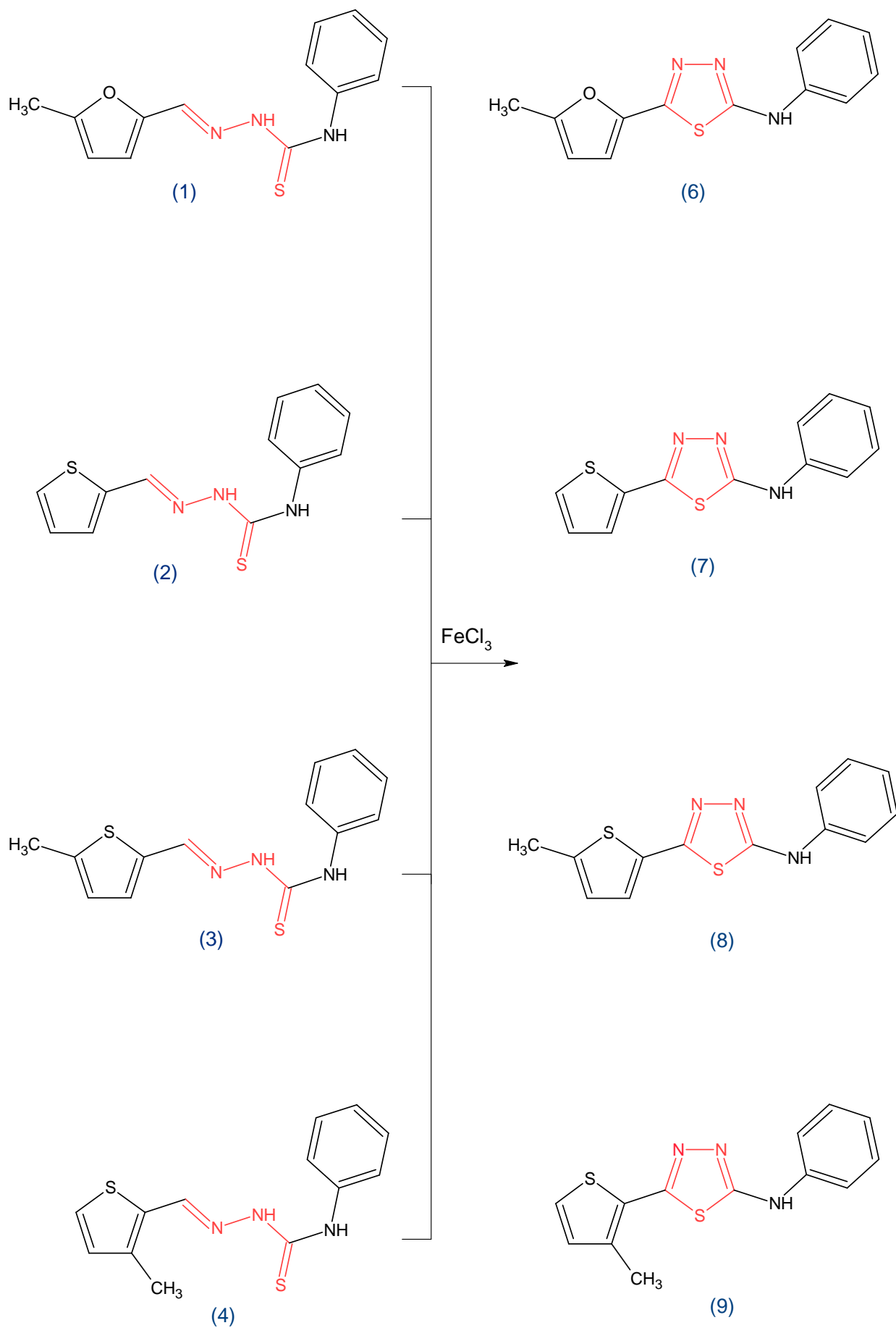


Şekil 5.27 Bileşik 5'in IR spektrumu (KBr)



Şekil 5.28 Bileşik 5'in ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 5.29 Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



5.3 5-(2-Hetari)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol Türevlerinin Sentezleri

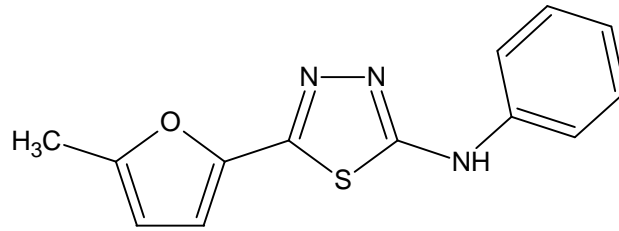
5.3.1 Genel İşlem: (Bileşik 6)

5-(5-Metilfuran-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol

5-(5-Metil-2-furil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

N-Fenil-5-(5-Metilfuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

5-[(5-metil)furil-2]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin



5-Metilfuran-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazonun (1) (0.0005 mol, 0.1295 g) 10 mL susuz etil alkoldeki açık sarı renkli çözeltisine, 0.0015 mol (0.243 g) susuz demir(III) klorürün 5 mL susuz etil alkoldeki sarı renkli çözeltisi katıldığında meydana gelen koyu kahve renkli reaksiyon karışımı bir saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı TLC kontrolü ile anlaşıldıktan sonra soğutulan karışımdan çöken kristalize madde süzüldü. Kurutuldu ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (2 etil asetat/1 hekzan).

0.0295 g (% 23), en. 178-179°C; parlak turuncu küçük kristaller.

Çözünürlüğü :

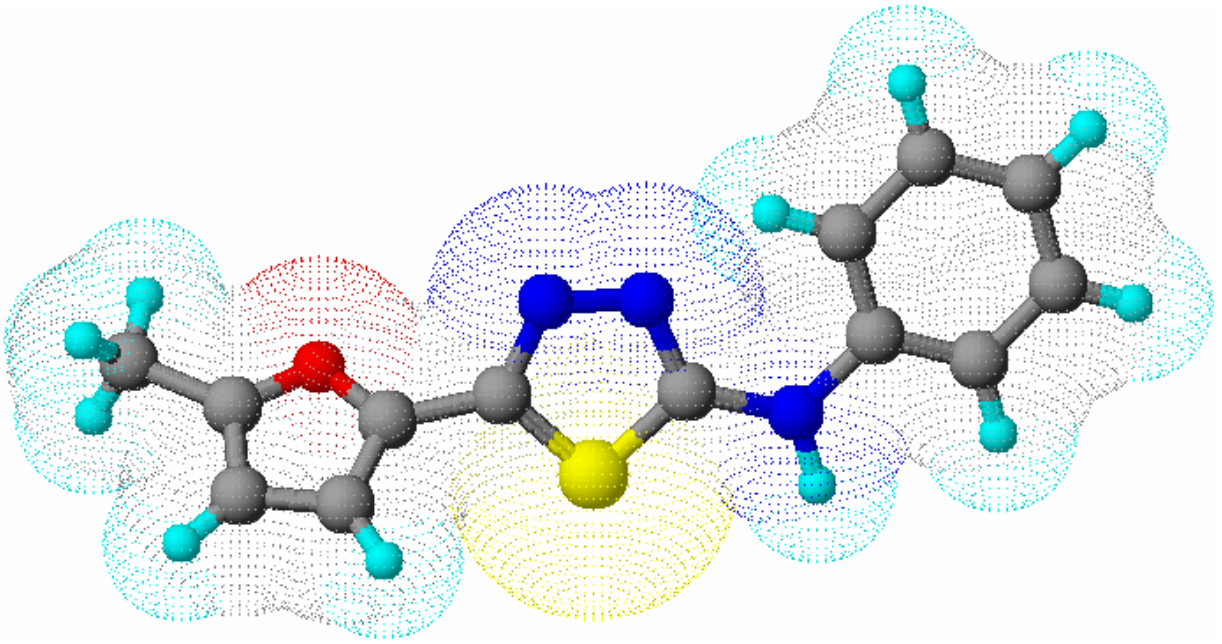
Petrol eteri (40–60°C) : soğukta ve sıcakta çözünmez

n-Hekzan : soğukta ve sıcakta çözünmez

Toluen : soğukta ve sıcakta çözünür

Aseton : soğukta ve sıcakta çözünür

Etil alkol : soğukta çözünmez, sıcakta çözünür



Şekil 5.30 Bileşik 6'nın moleküler modeli

5.3.1.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Verileri

$C_{13}H_{11}N_3OS$ (257.312)

UV (CHCl₃) : λ_{max} 336 nm.

FTIR (KBr) : 3258 (PhNH, N-H gerilimi), 3077 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2922 (alkan, C-H gerilimi), 1604 ve 1556 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimi), 1508 ve 1445 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1246 ve 1021 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimi), 1074 (PhNH, C-N gerilimi), 747 ve 691 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.38 (s, CH₃, 3H), 6.17-7.41 (m, aromatik ve heteroaromatik, 7H), 9.89 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

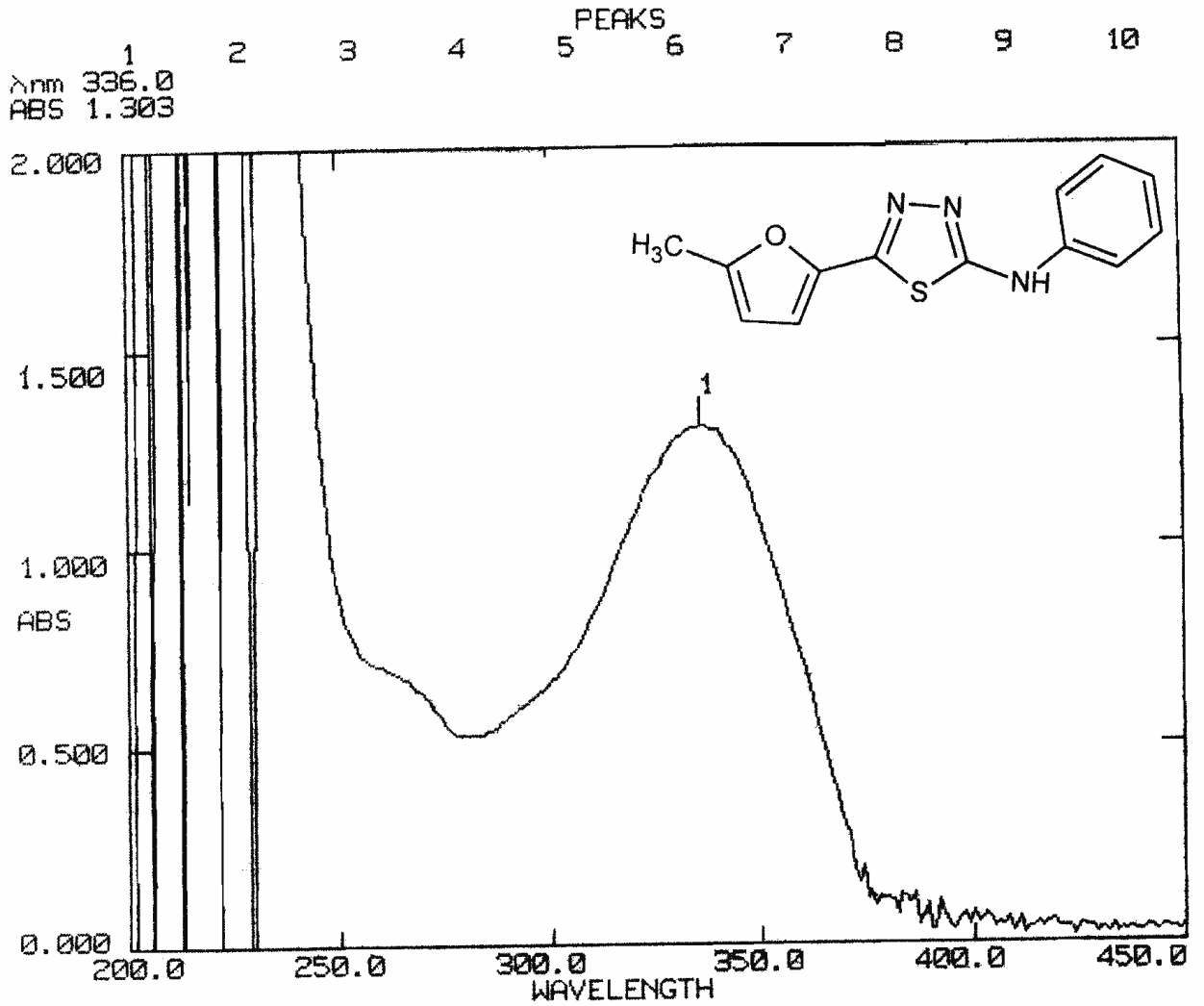
¹³C NMR (CDCl₃) : δ 13.98 (metil, CH₃), 108.66-154.60 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları) ppm.

MS: (m/z) : 259 (M+2), 258 (M+1), 257(M⁺), 256(M-1), 150, 136, 125, 122, 121, 118, 107, 91, 77, 51.

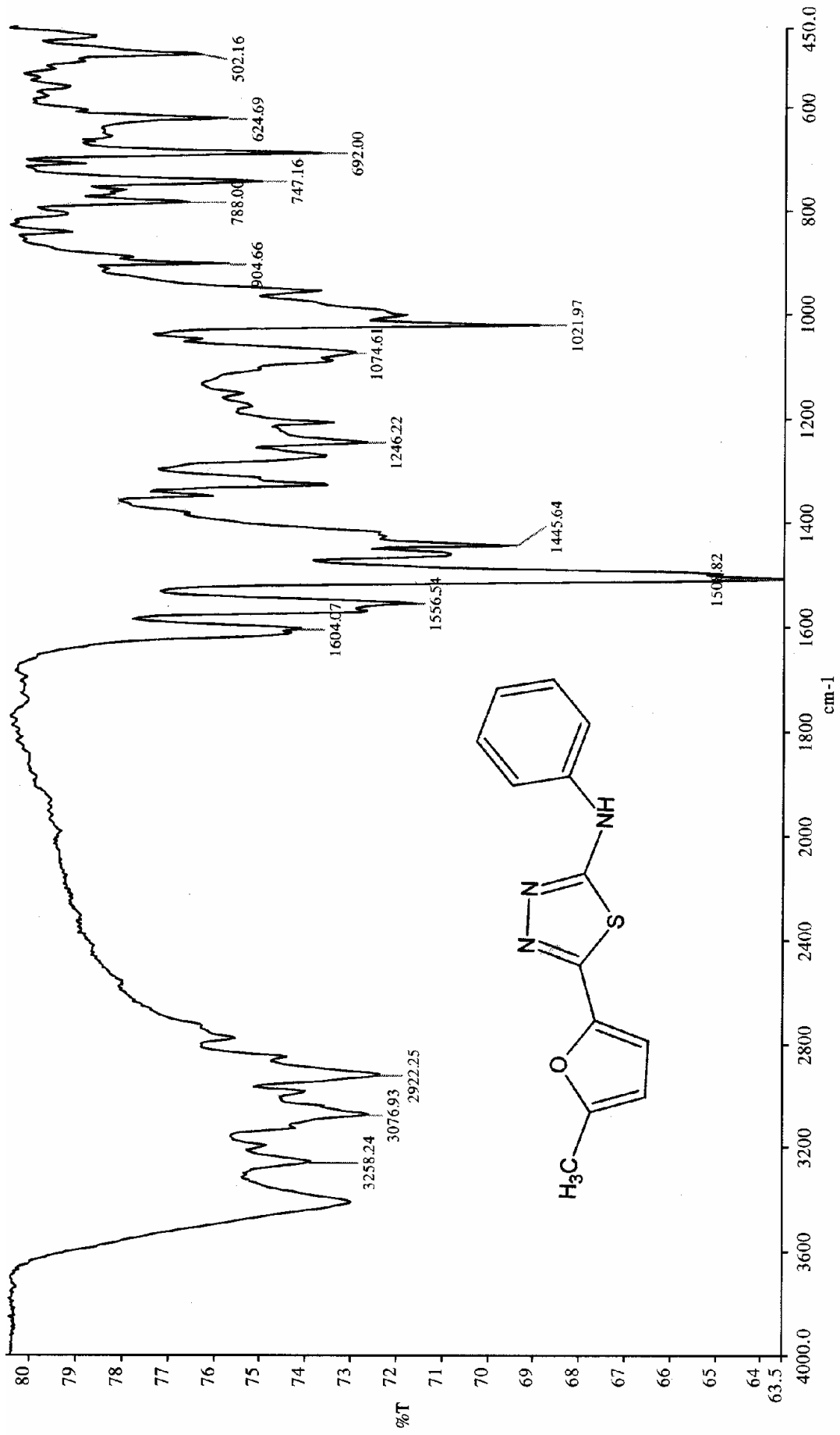
SCAN TYPE: INTELLISCAN
BASELINE: USER

SPEED: NORMAL
BANDWIDTH: 2.0 nm

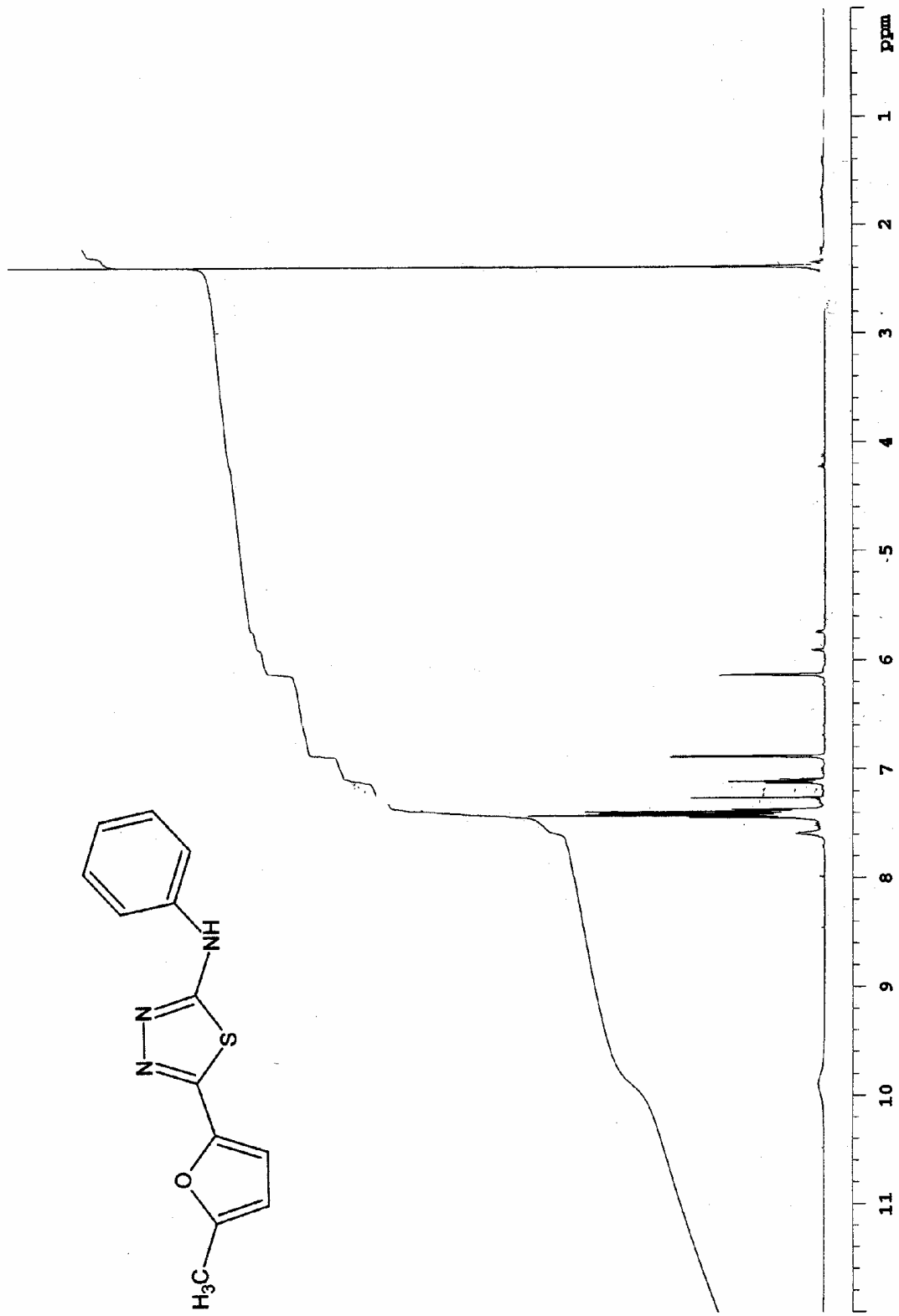
DATA INT: 1.0 nm
LAMP CHANGE: 325 nm



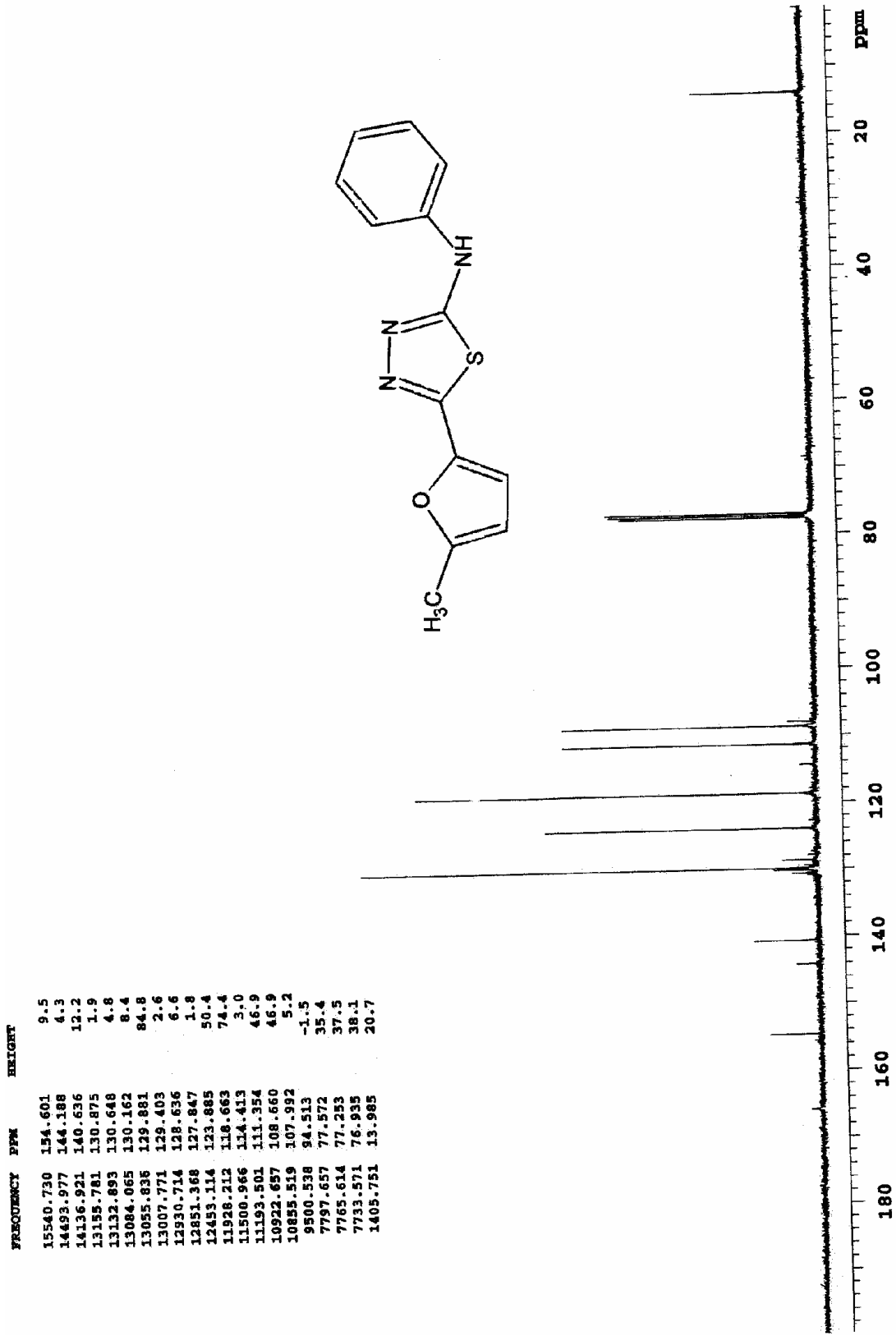
Şekil 5.31 Bileşik 6'nın UV spektrumu (CHCl₃)

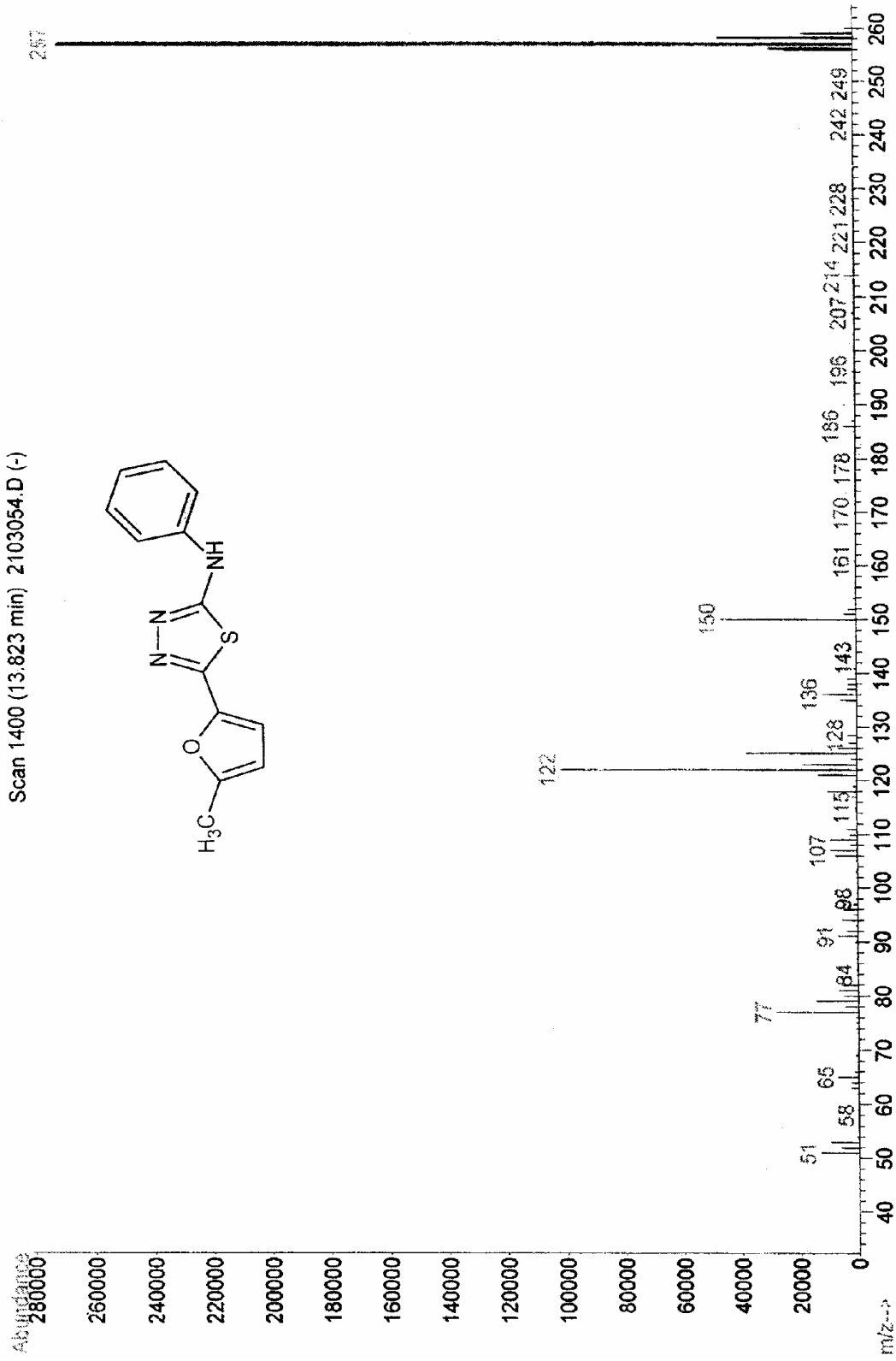


Şekil 5.32 Bileşik 6'nın IR spektrumu (KBr)



Şekil 5.33 Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.34 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.35 Bileşik 6'nın MS spektrumu (CHCl₃)

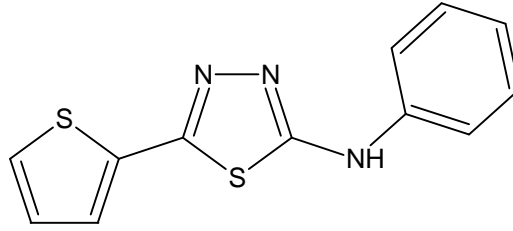
5.3.2 (Bileşik 7)

5-(Tiyen-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol

5-(2-Tiyenil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

N-Fenil-5-(tiyen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

5-(Tiyenil-2)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin



Genel işlemde belirtildiği gibi, 0.0005 mol (0.1305 g) tiyofen-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon (2) ile 0.0015 mol (0.243 g) demir(III) klorür arasındaki reaksiyondan elde edildi; kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (1 etil asetat/1 hekzan).

0.0308 g (% 34), en. 169-170°C; parlak turuncu küçük kristaller.

Çözünürlüğü :

Petrol eteri (40–60°C) : soğukta ve sıcakta çözünmez

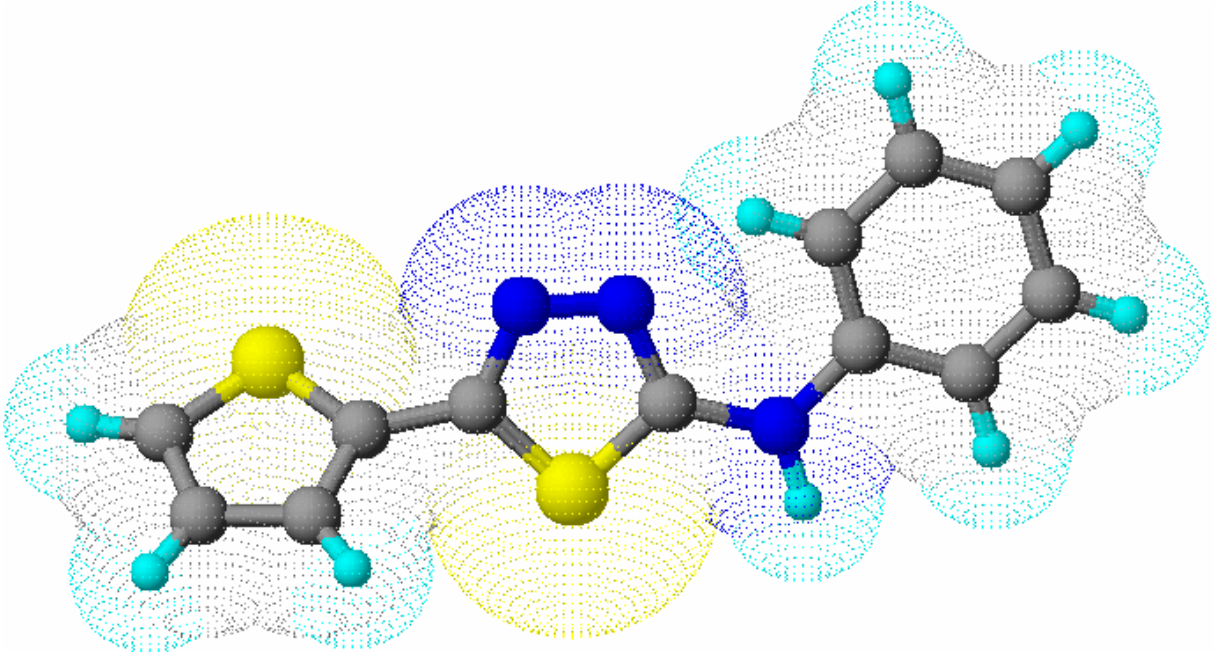
n-Hekzan : soğukta ve sıcakta çözünmez

Toluen : soğukta çözünmez, sıcakta çözünür

Aseton : soğukta ve sıcakta çözünür çözünür

Etil alkol : soğukta çözünmez, sıcakta çözünür

Metilen klorür : soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.36 Bileşik 7'nin moleküler modeli

5.3.2.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Verileri

$C_{12}H_9N_3S_2$ (259.352)

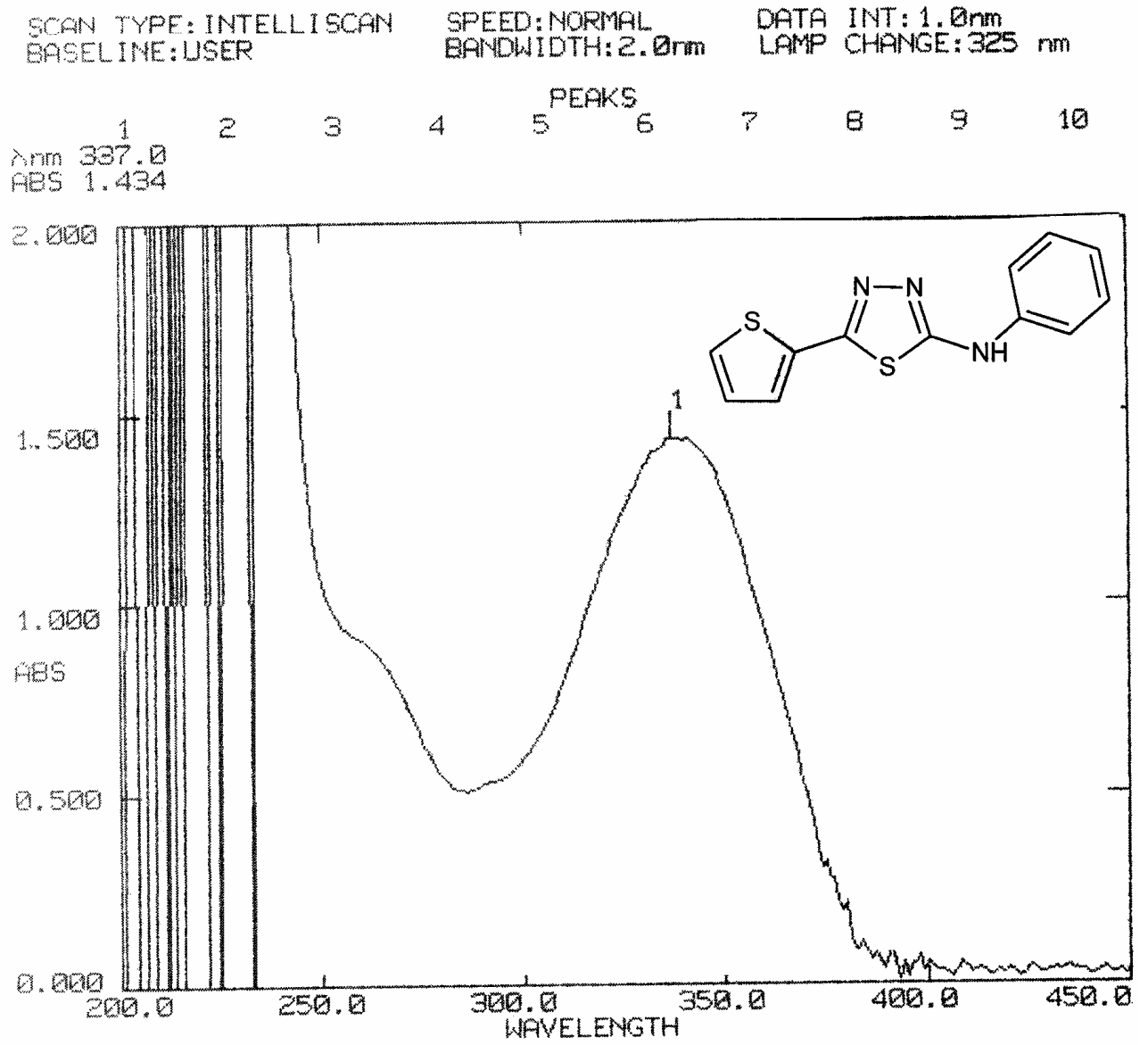
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 337 nm.

FTIR (KBr) : 3236 (PhNH, N-H gerilimi), 3104 ve 3054 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 1619, 1600 ve 1571 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimi), 1500 ve 1454 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1230 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimi), 1109 (PhNH, C-N gerilimi), 843, 747 ve 691 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

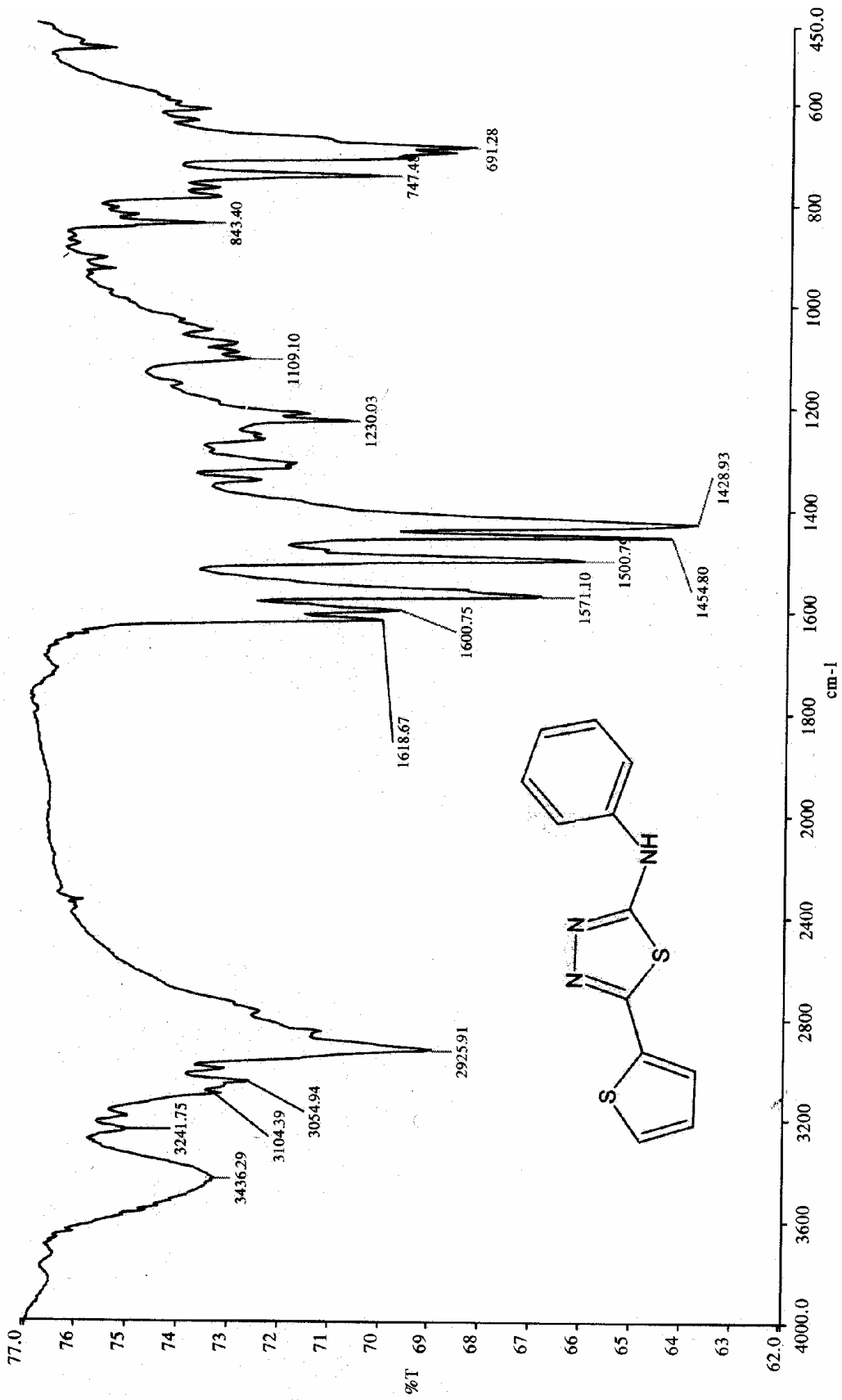
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.07-7.60 (m, aromatik ve heteroaromatik, 8H), 9.98 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 118.70-140.51 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları) ppm.

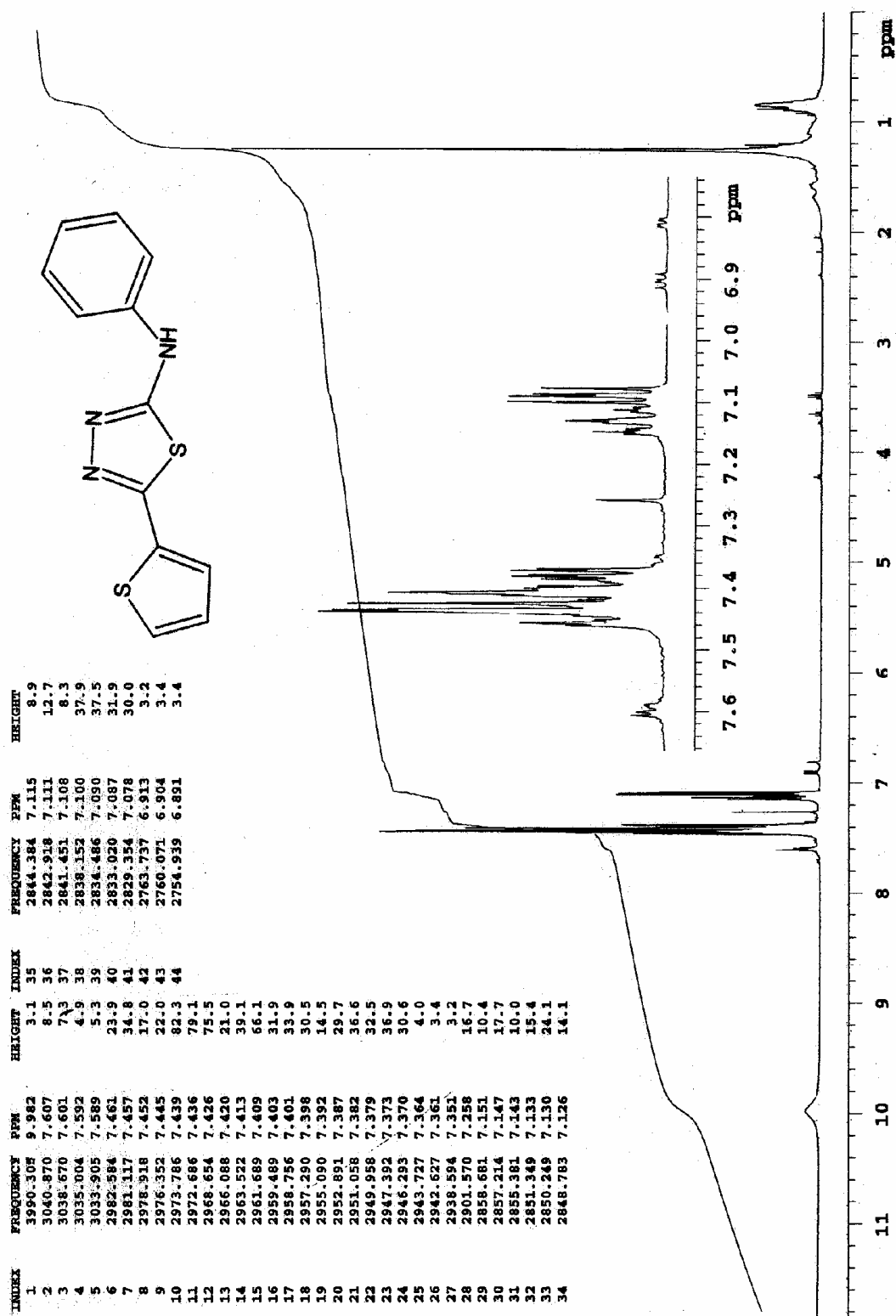
MS : m/z : 261(M+2), 260(M+1), 259(M⁺), 258(M-1), 150, 136, 135, 127, 124, 123, 118, 109, 92, 91, 77, 58, 51.

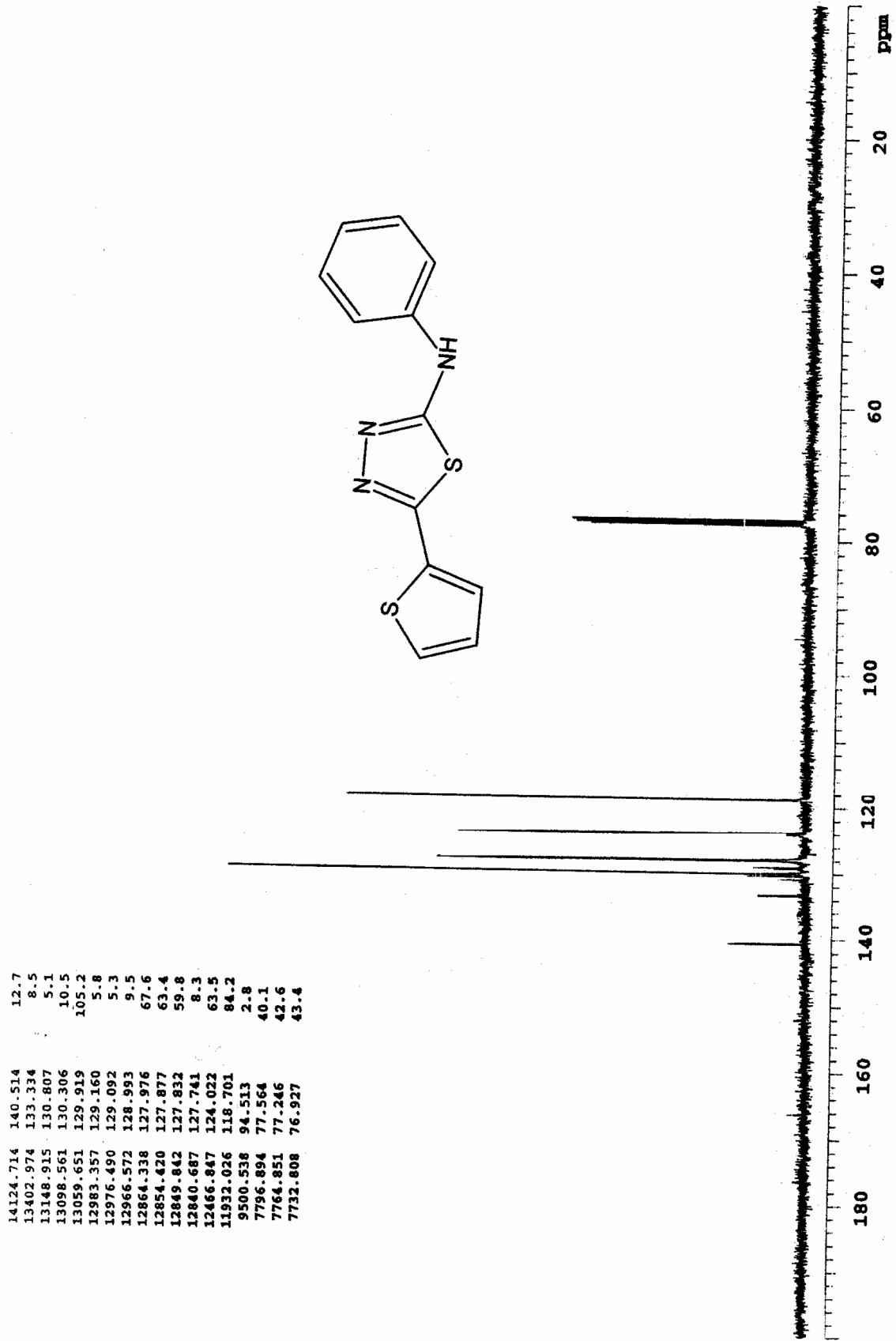


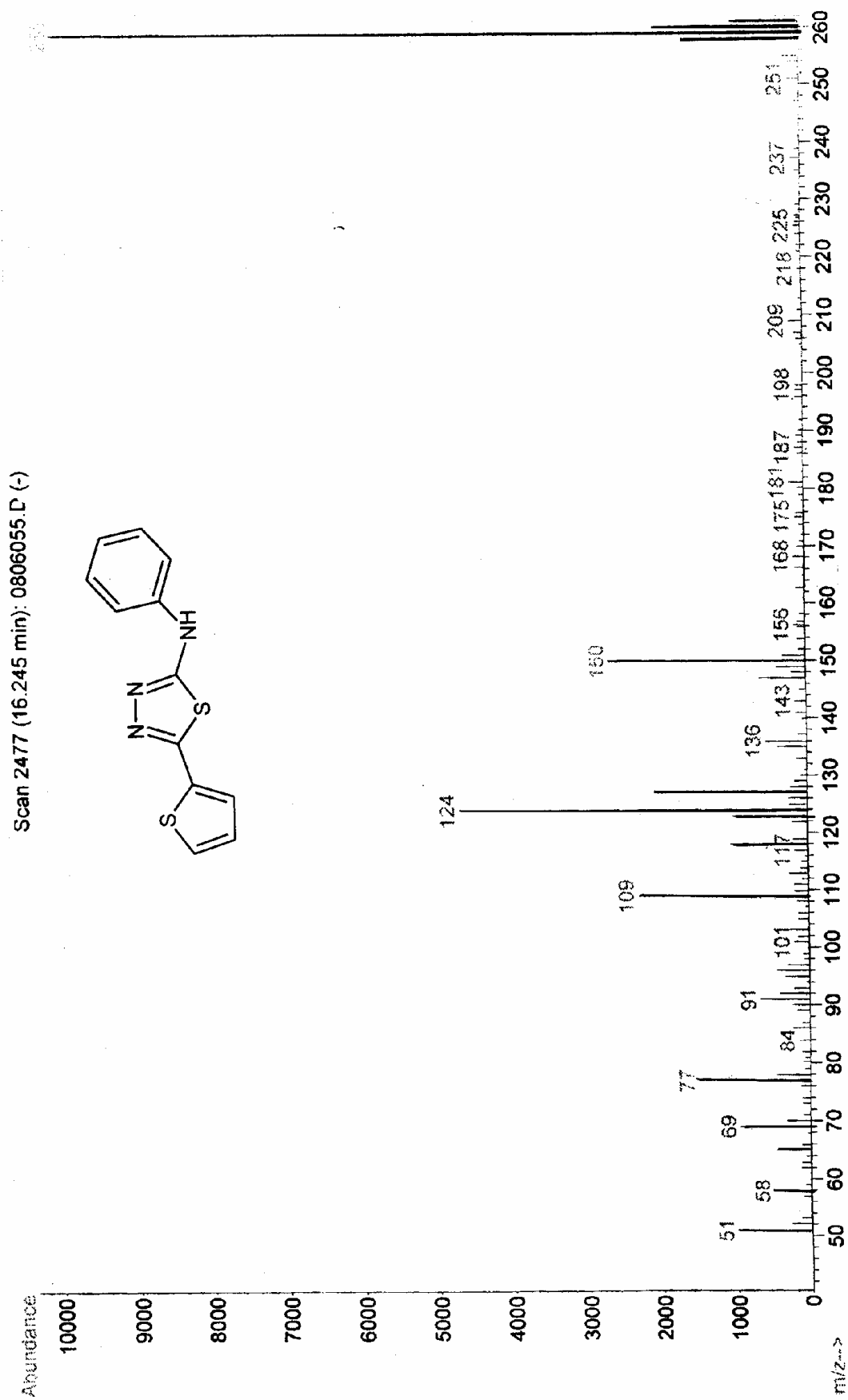
Şekil 5.37 Bileşik 7'nin UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 5.38 Bileşik 7'nin IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.39 Bileşik 7'nin ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 5.40 Bileşik 7'nin ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

Şekil 5.41 Bileşik 7'nin MS spektrumu (CHCl₃)

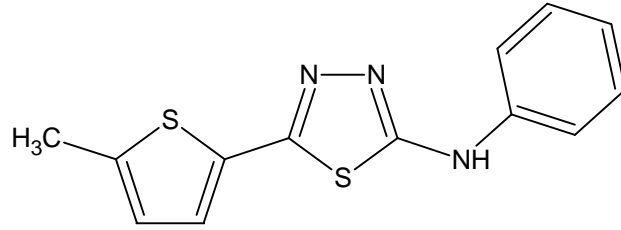
5.3.3 (Bileşik 8)

5-(5-Metiltiyen-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol

5-(5-Metil-2-tiyenil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

N-Fenil-5-(5-metiltiyen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

5-[(5-metil)tiyenil-2]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

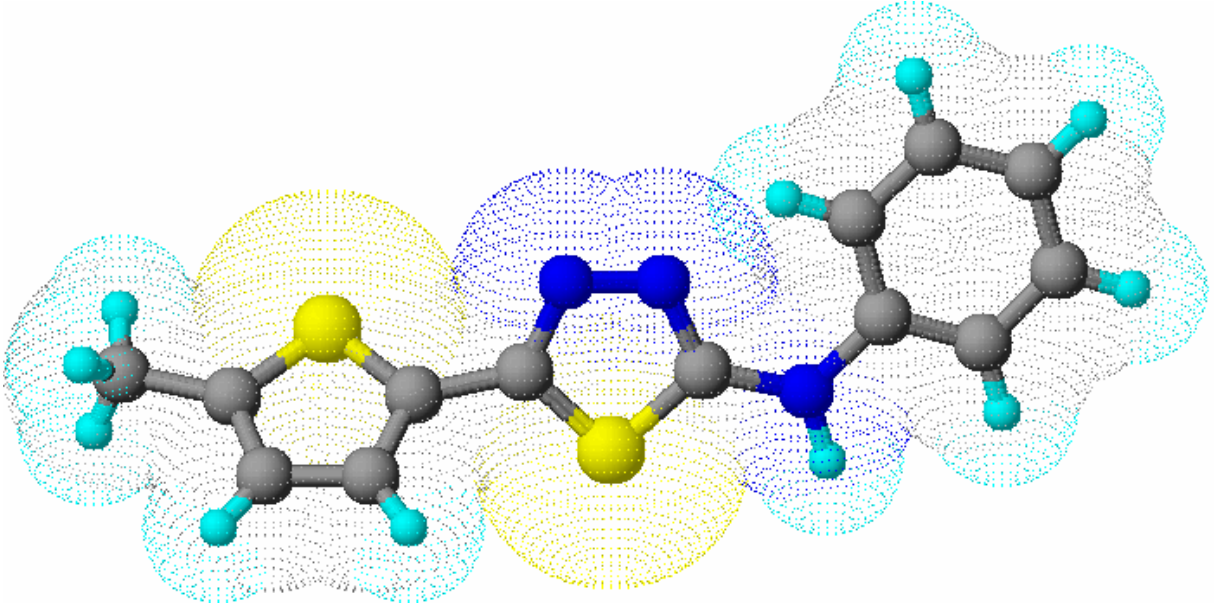


Genel işlemden belirtildiği gibi, 0.0005 mol (0.1375 g) 5-metiltiyofen-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon (3) ile 0.0015 mol (0.243 g) demir(III) klorür arasındaki reaksiyondan elde edildi; kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (2 etil asetat/1 hekzan).

0.0349 g (% 26), en. 184-185°C; parlak yavruağzı iğne krisraller.

Çözünürlüğü :

Petrol eteri (40–60°C)	: soğukta ve sıcakta çözünmez
n-Hekzan	: soğukta ve sıcakta çözünmez
Toluen	: soğukta ve sıcakta çözünür
Aseton	: soğukta ve sıcakta çözünür
Etil alkol	: soğukta ve sıcakta çözünür
Metilen klorür	: soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.42 Bileşik 8'in Moleküler Modeli

5.3.3.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Verileri

$C_{13}H_{11}N_3S_2$ (273.379)

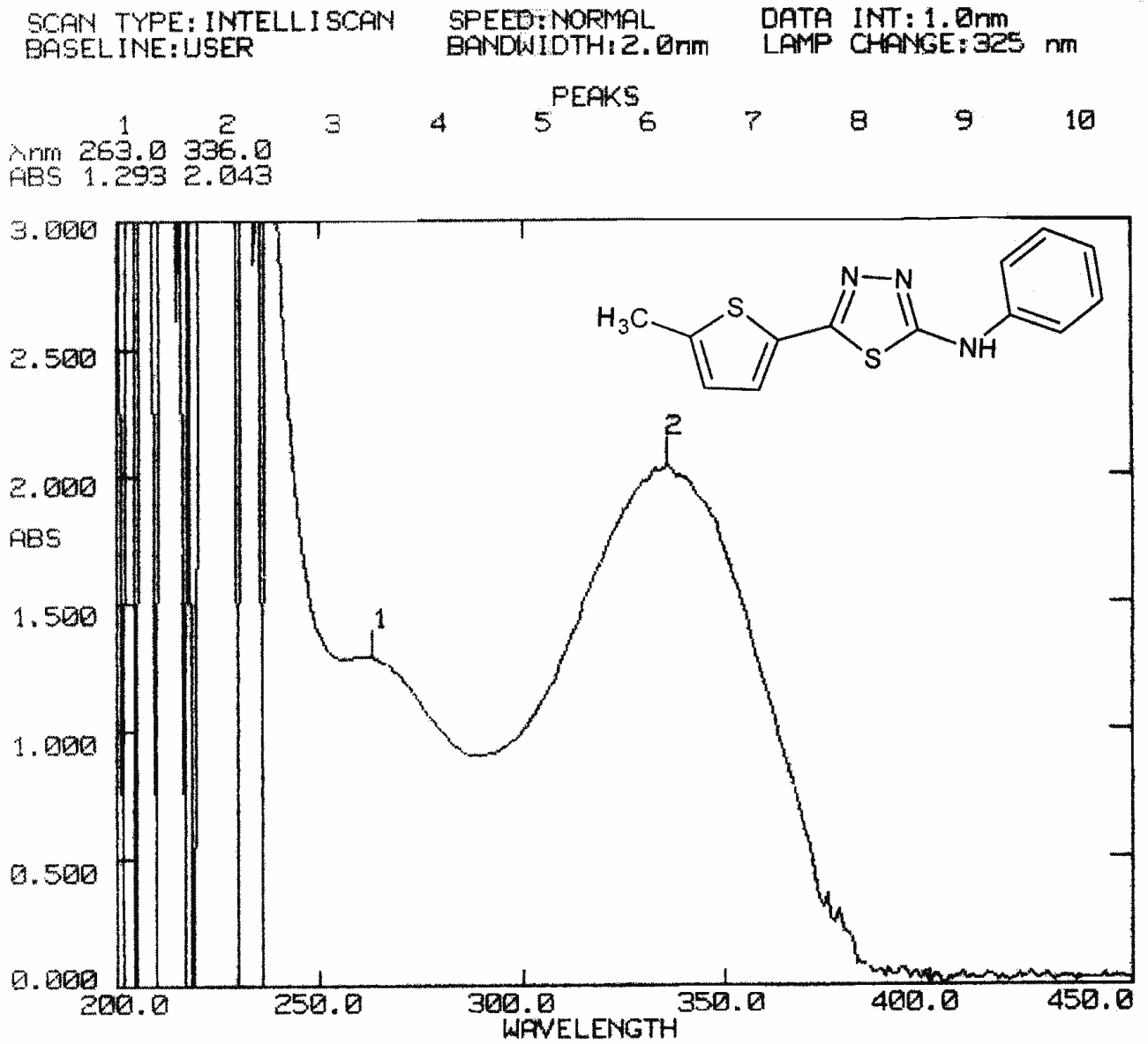
UV ($CHCl_3$) : λ_{max} 336 nm.

FTIR (KBr) : 3236 (PhNH, N-H gerilimi), 3181 ve 3043 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2922 (alkan, C-H gerilimi), 1613, 1598 ve 1571 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1499, 1452 ve 1423 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1226 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimi), 1117 (PhNH, C-N gerilimi), 749 ve 691 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm^{-1} .

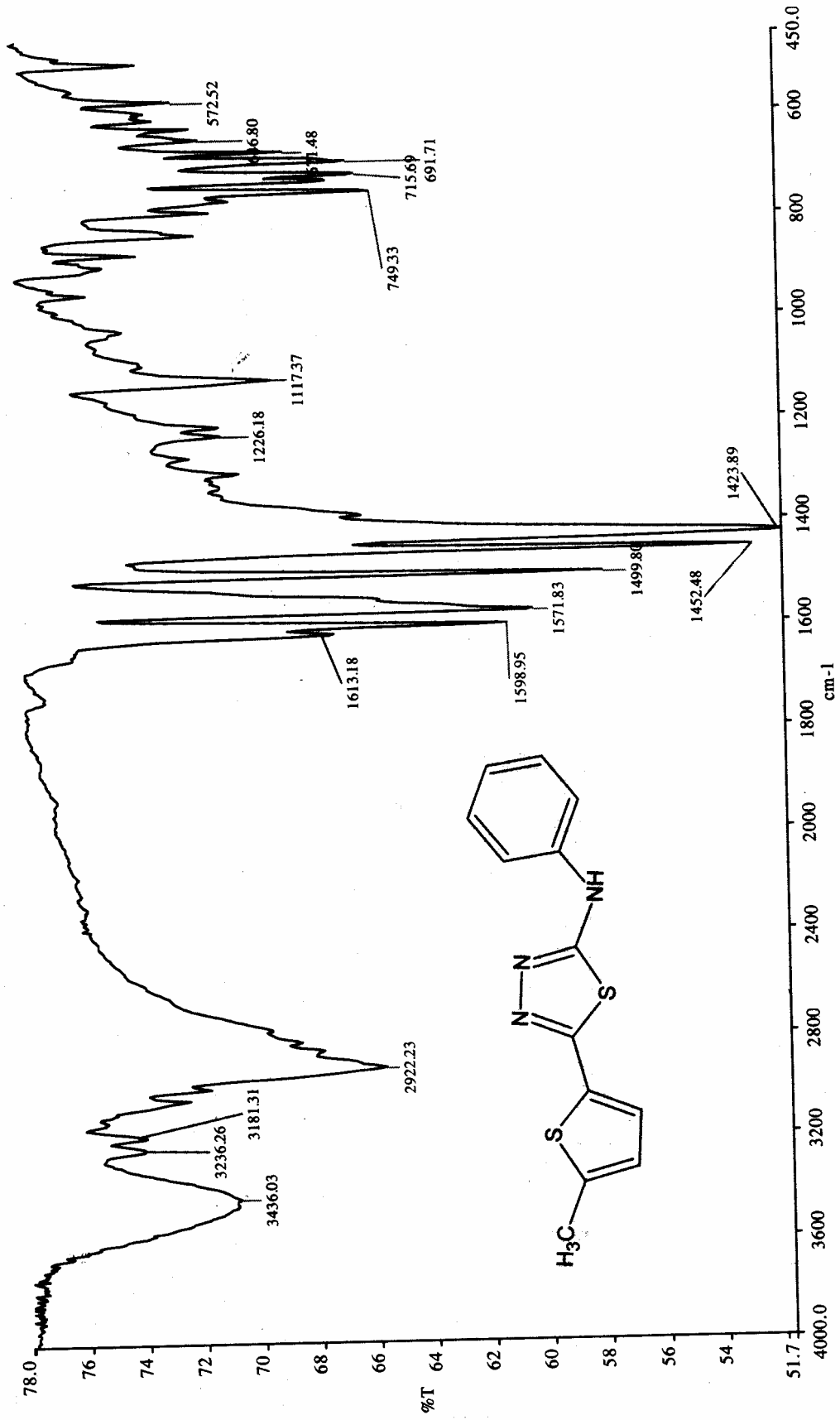
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 2.52 (s, CH_3 , 3H), 6.93-7.11 (m, aromatik ve heteroaromatik, 7H), 10.36 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 16.19 (metil, CH_3), 118.55-140.53 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları) ppm.

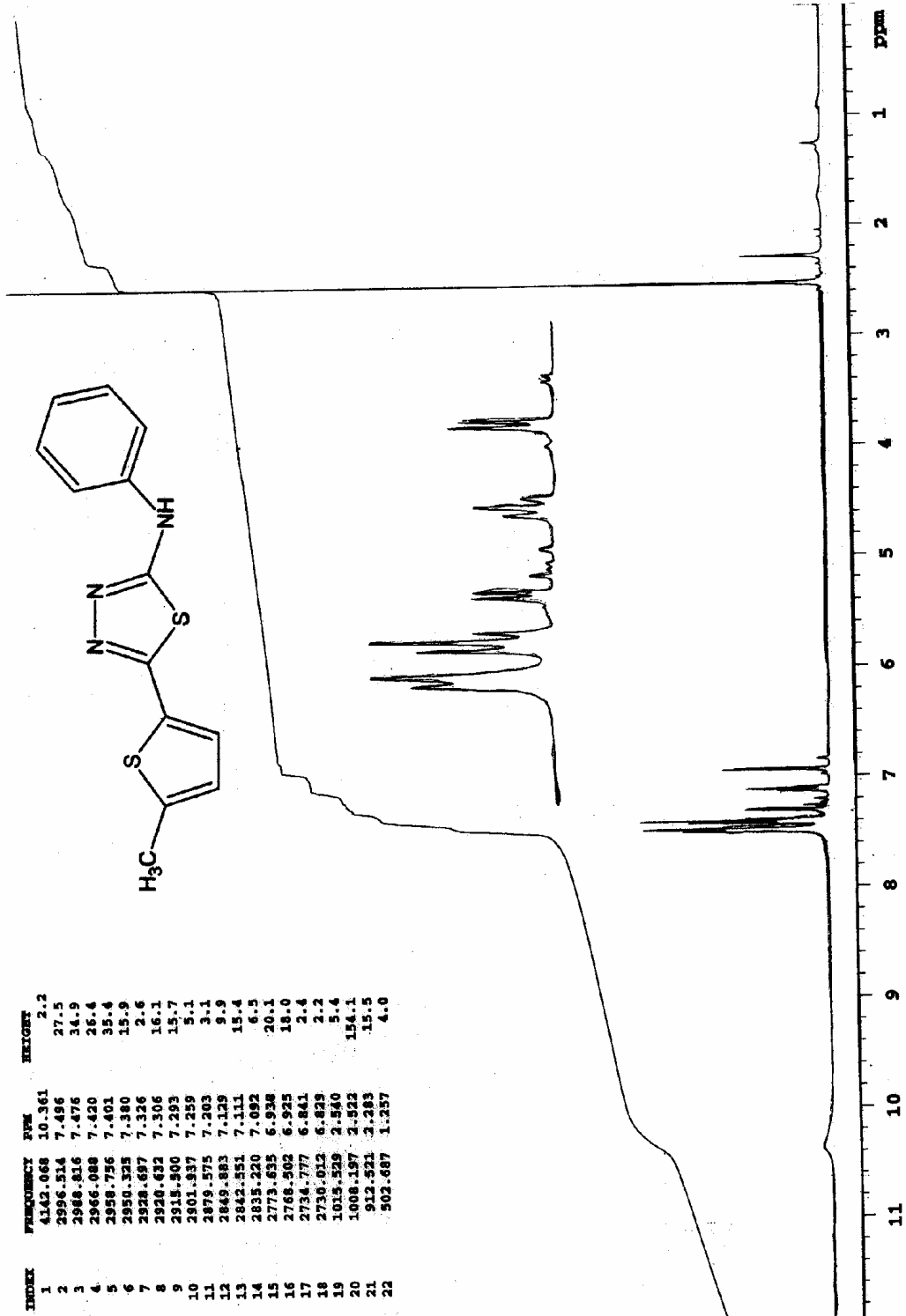
MS : m/z : 275(M+2), 274 (M+1), 273(M^+), 272(M-1), 156, 155, 150, 141, 138, 137, 136, 123, 122, 119, 118, 109, 97, 92, 91, 77, 65, 51.

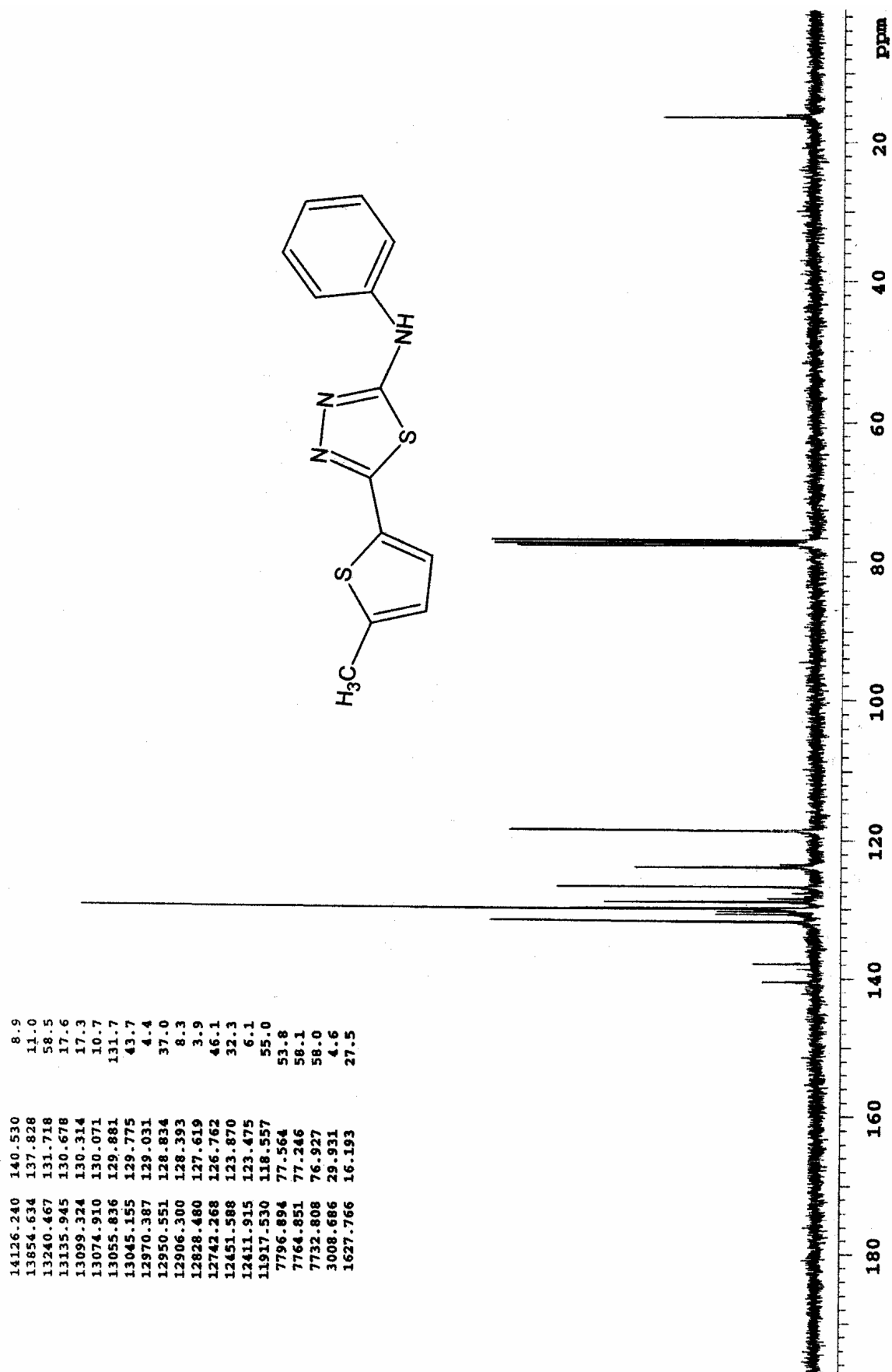


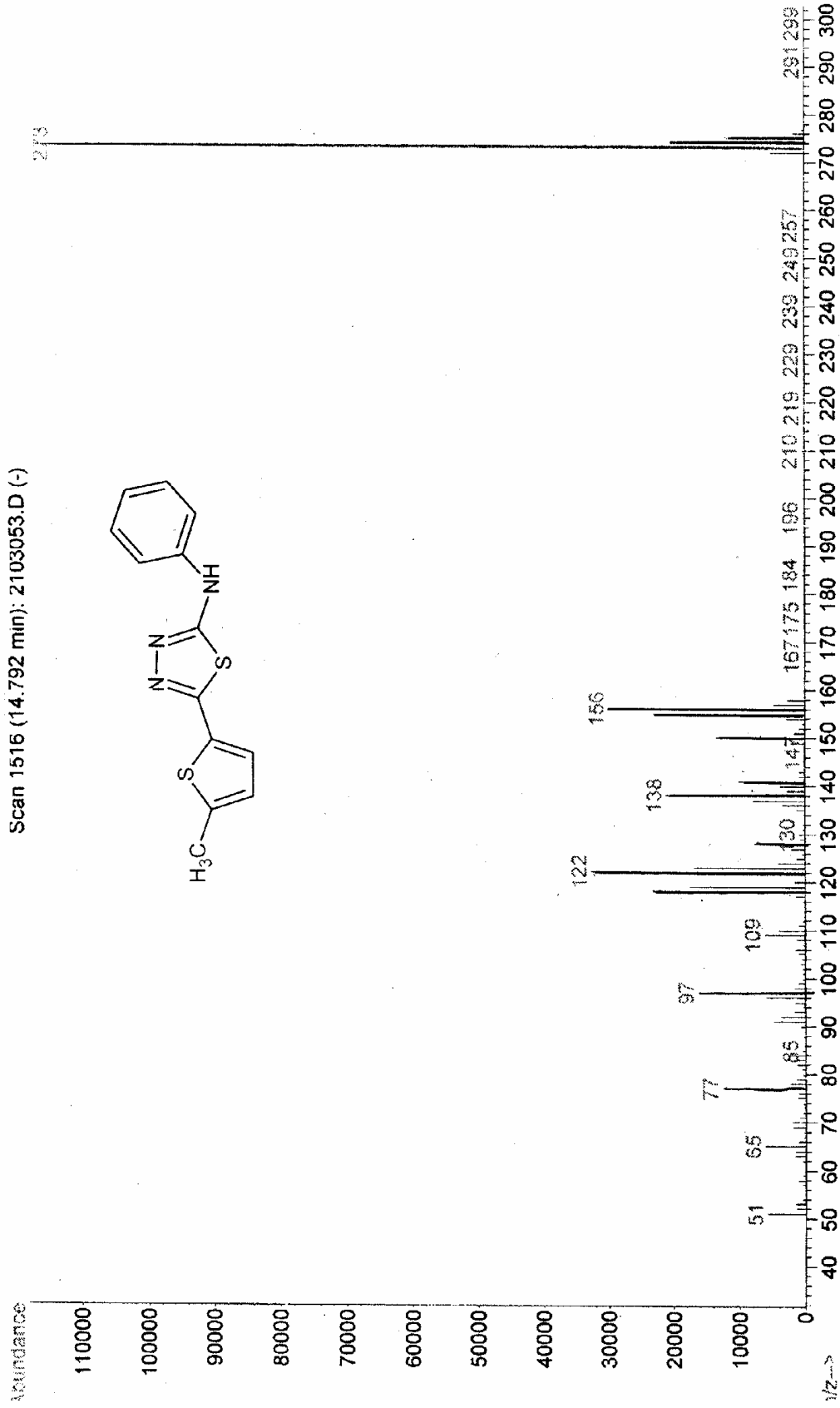
Şekil 5.43 Bileşik 8'in UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 5.44 Bileşik 8'in IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.45 Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.46 Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu(CDCl_3)

Şekil 5.47 Bileşik 8'in MS spektrumu (CHCl₃)

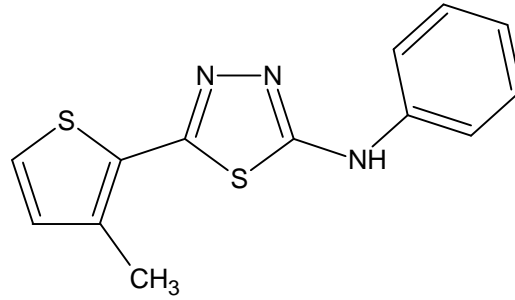
5.3.4 (Bileşik 9)

5-(3-Metiltiyen-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol

5-(3-Metil-2-tiyenil)-N-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

N-Fenil-5-(3-metiltiyen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin

5-[(3-metil)tiyenil-2]-1,3,4-tiyadiazol-2-amin



Genel işlemde belirtildiği gibi, 3-metiltiyofen-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon (4) (0.0005 mol, 0.138 g) ile demir(III) klorür 0.0015 mol,(0.243 g) arasındaki reaksiyondan elde edildi; kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (1 etil asetat/1 hekzan).

0.0987 g (% 73), 181-182°C; parlak yavruağzı küçük kristaller.

Çözünürlüğü :

Petrol eteri (40–60°C) : soğukta ve sıcakta çözünmez

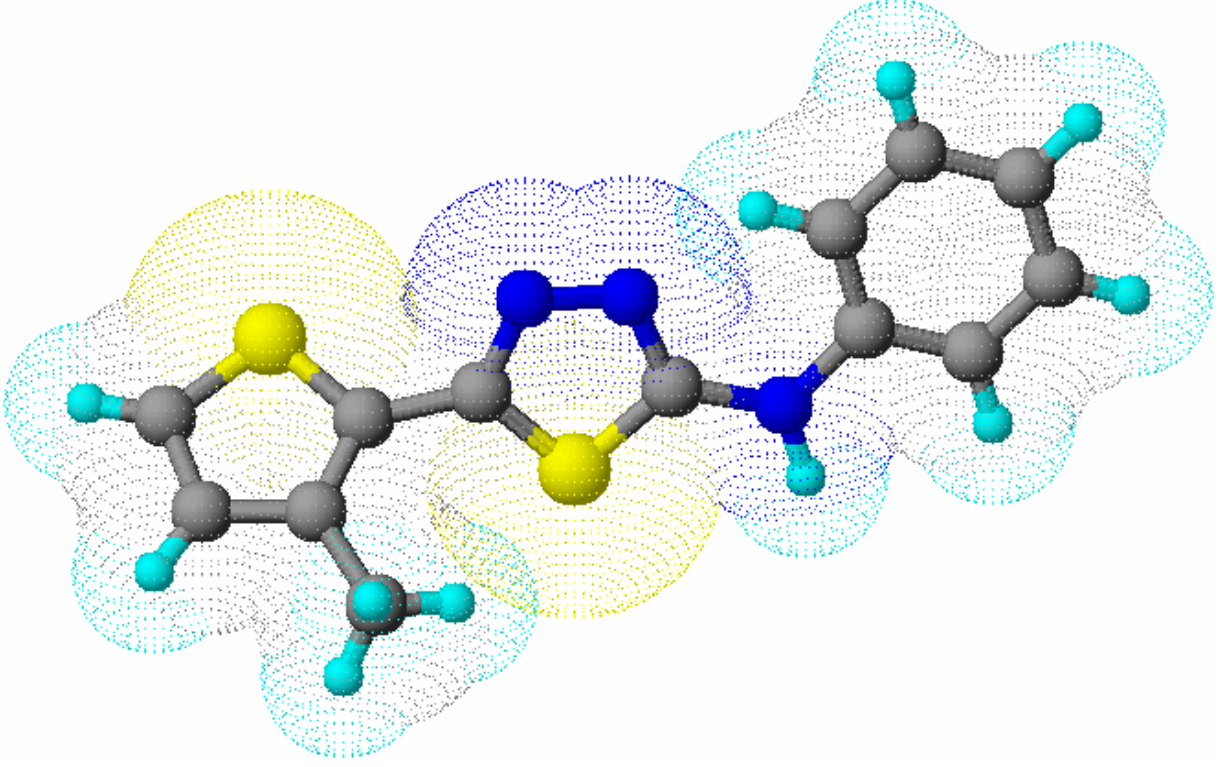
n-Hekzan : soğukta ve sıcakta çözünmez

Toluen : soğukta ve sıcakta çözünmez

Aseton : soğukta ve sıcakta çözünür

Etil alkol : soğukta çözünmez ve sıcakta çözünür

Metilen klorür : soğukta ve sıcakta çözünür



Şekil 5.48 Bileşik 9'un Moleküler Modeli

5.3.4.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Verileri

C₁₃H₁₁N₃S₂ (273.379)

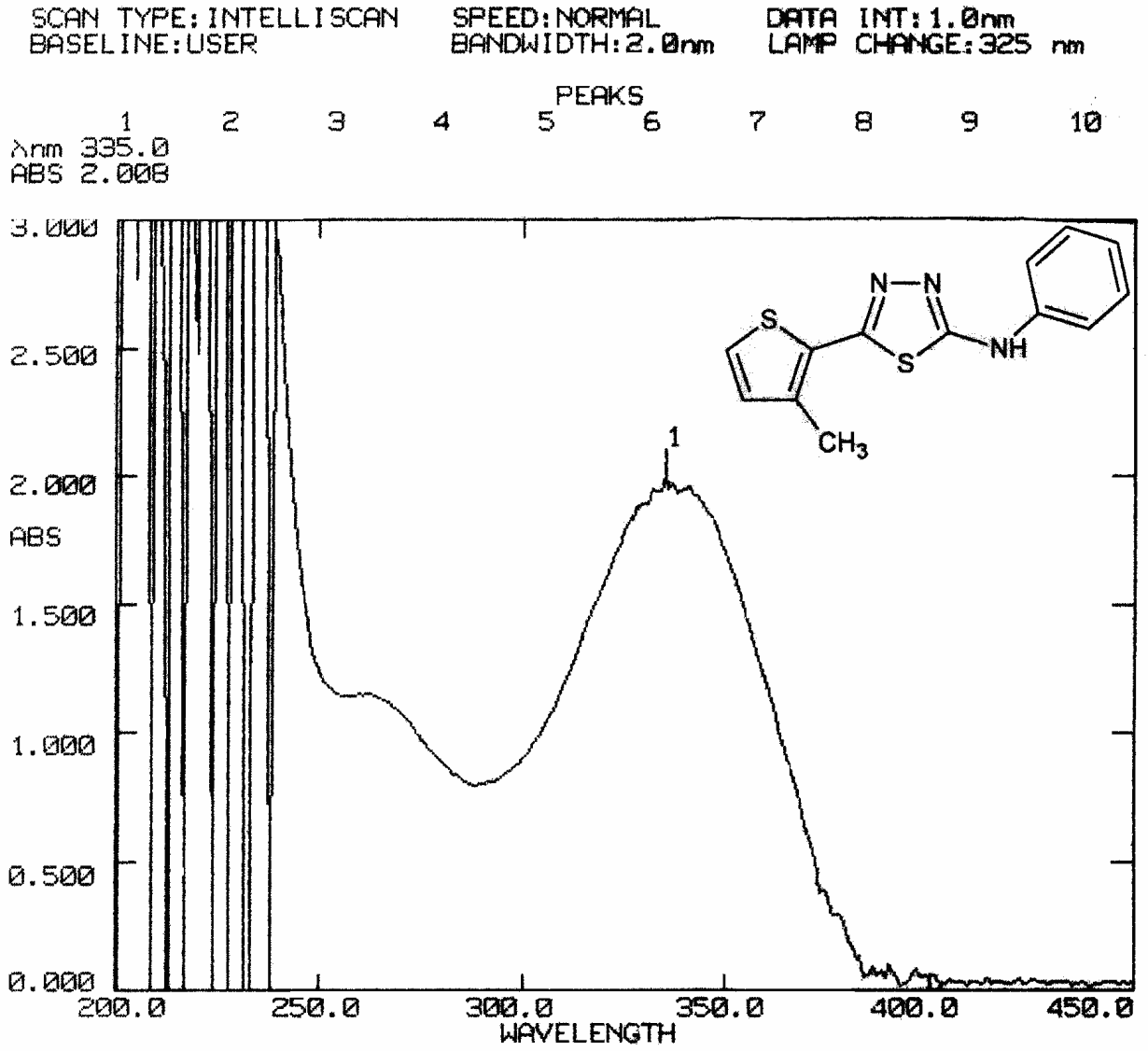
UV (CHCl₃) : λ_{\max} 335 nm.

FTIR (KBr) : 3236 (PhNH, N-H gerilimi), 3189, 3043 ve 3000 (aromatik halka, =C-H gerilimleri), 2921 (alkan, C-H gerilimi), 1613, 1599 ve 1571 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1500, 1452 ve 1426 (aromatik halka, C=C gerilimleri), 1226 (aromatik halka, düzlem içi =C-H eğilimi), 1118 (PhNH, C-N gerilimi), 749 ve 692 (aromatik halka, düzlem dışı =C-H eğilimleri) cm⁻¹.

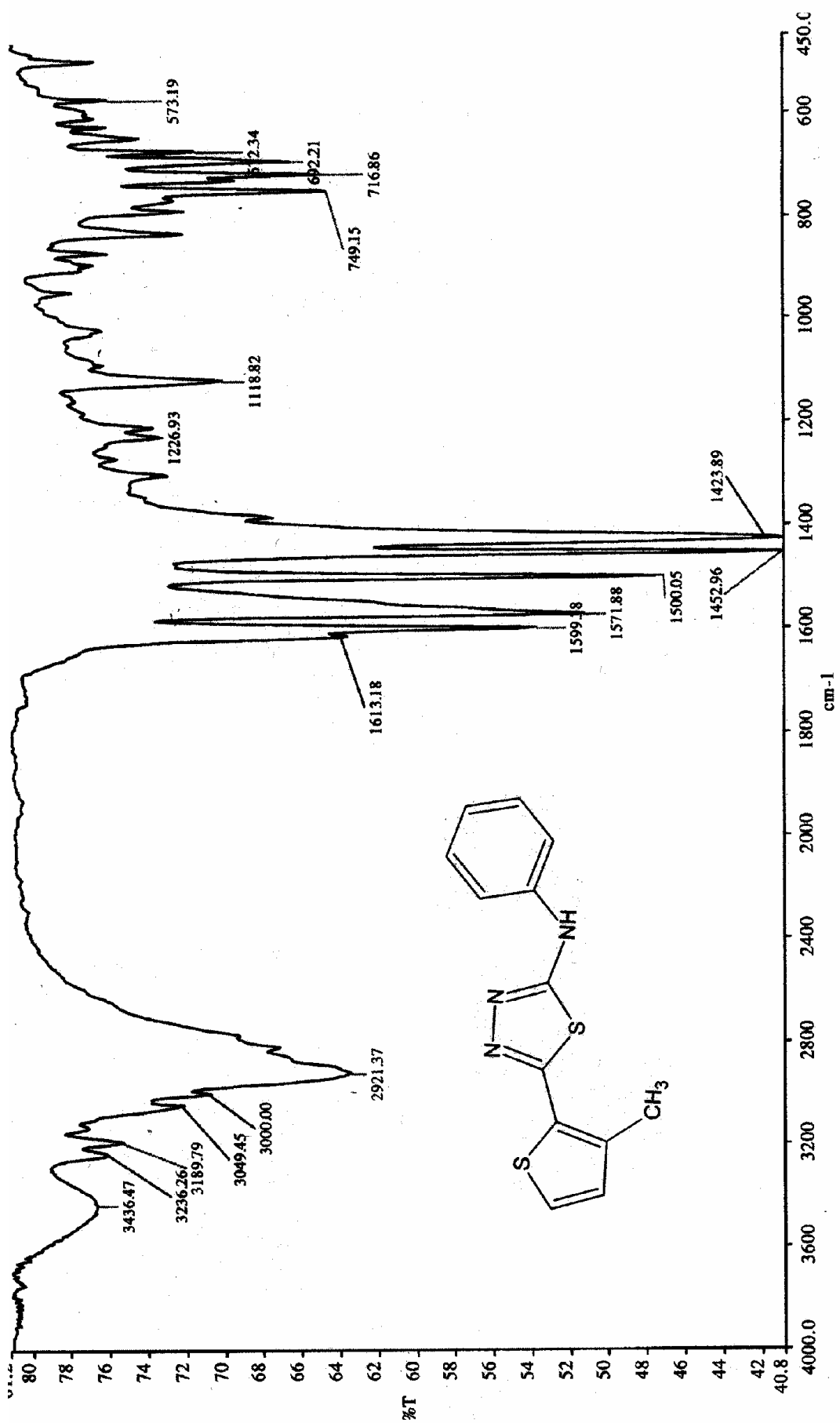
¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.52 (s, CH₃, 3H), 6.94-7.11 (m, aromatik ve heteroaromatik, 7H), 10.15 (s, Ph-NH, 1H) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 16.20 (metil, CH₃), 118.41-140.58 (aromatik ve heteroaromatik halka karbon atomları) ppm.

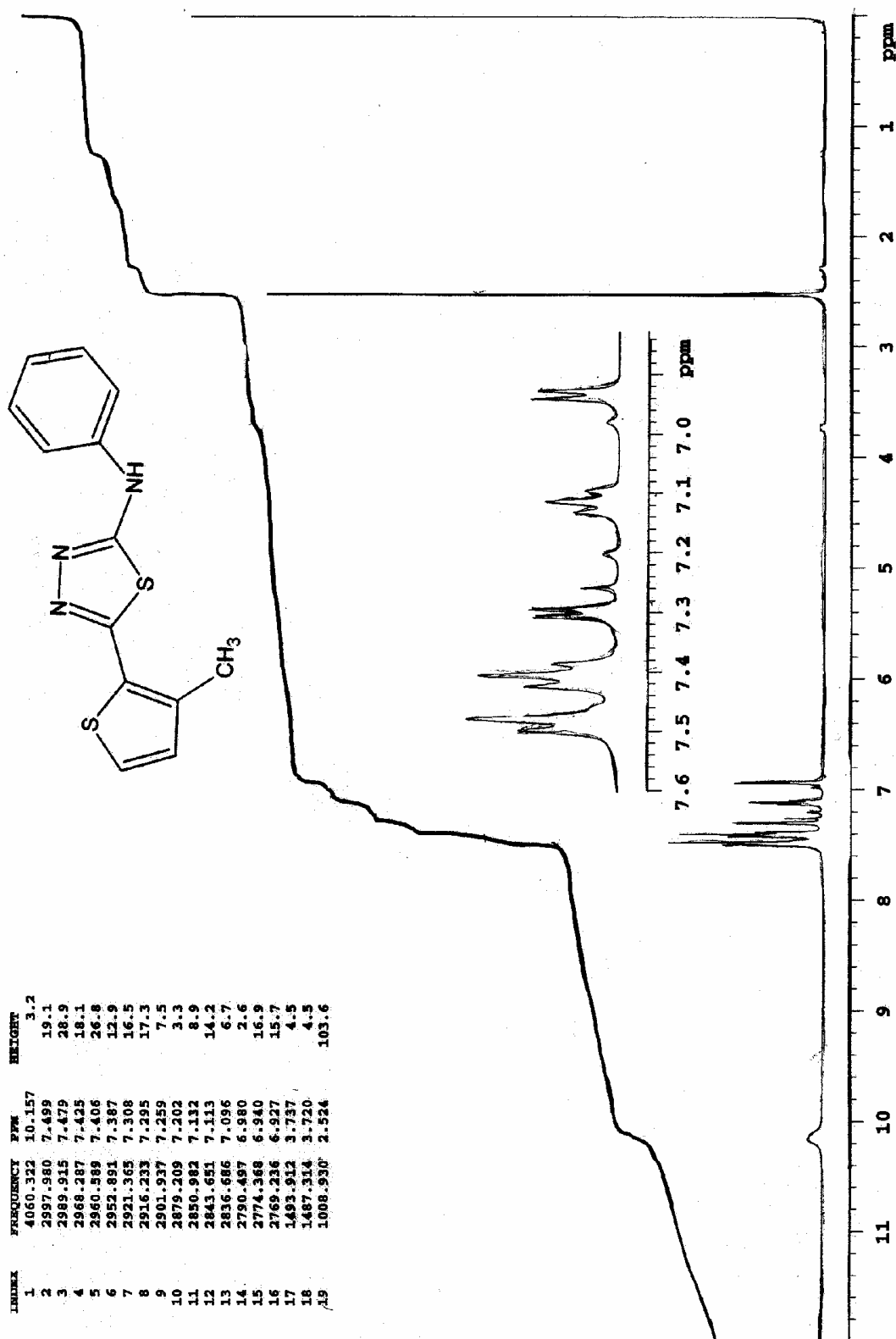
MS : m/z :275(M+2), 274(M+1), 273(M⁺), 156, 155, 150, 141, 138, 137, 136, 123, 122, 119, 118, 109, 97, 92, 91, 77, 65, 51.

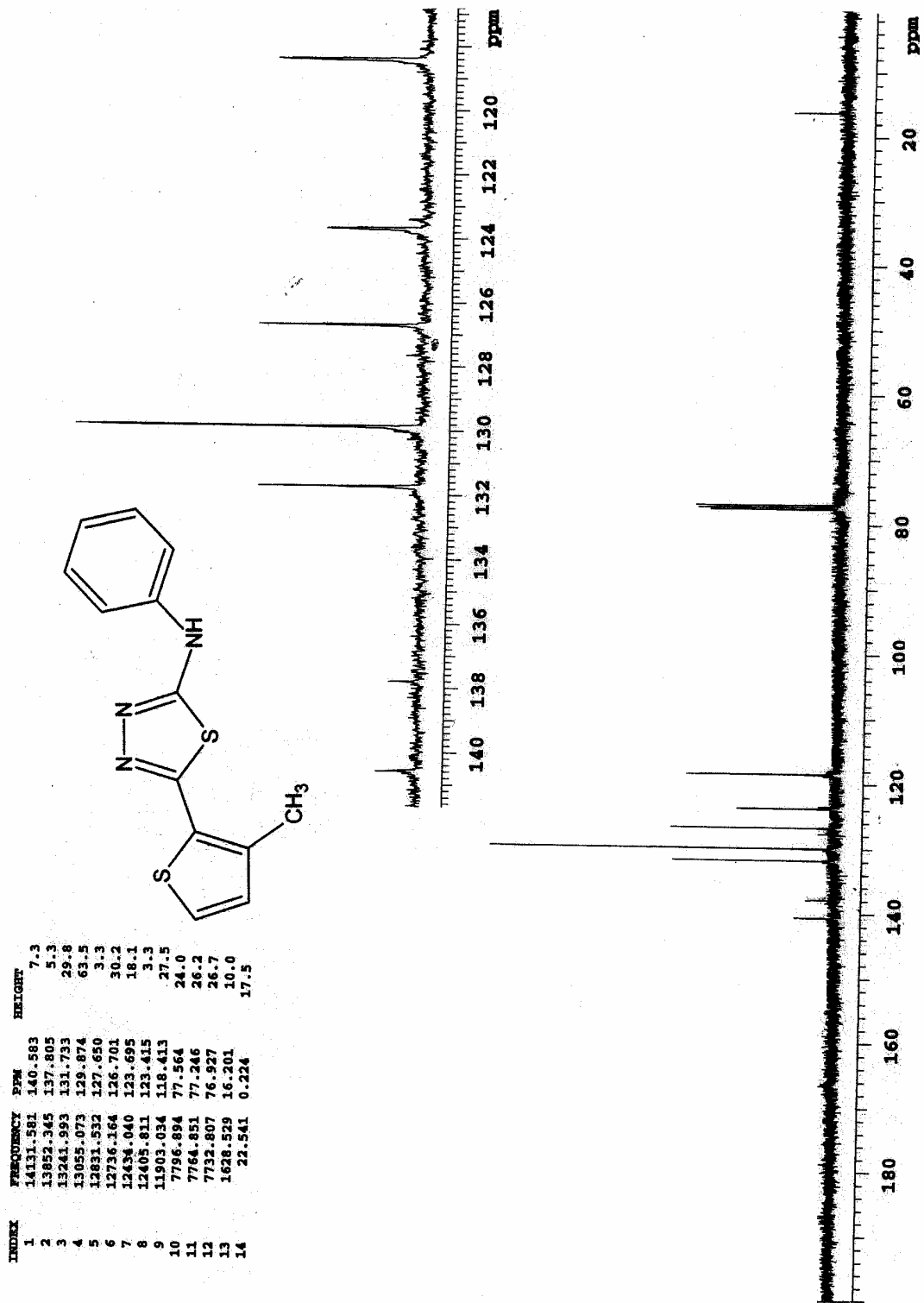


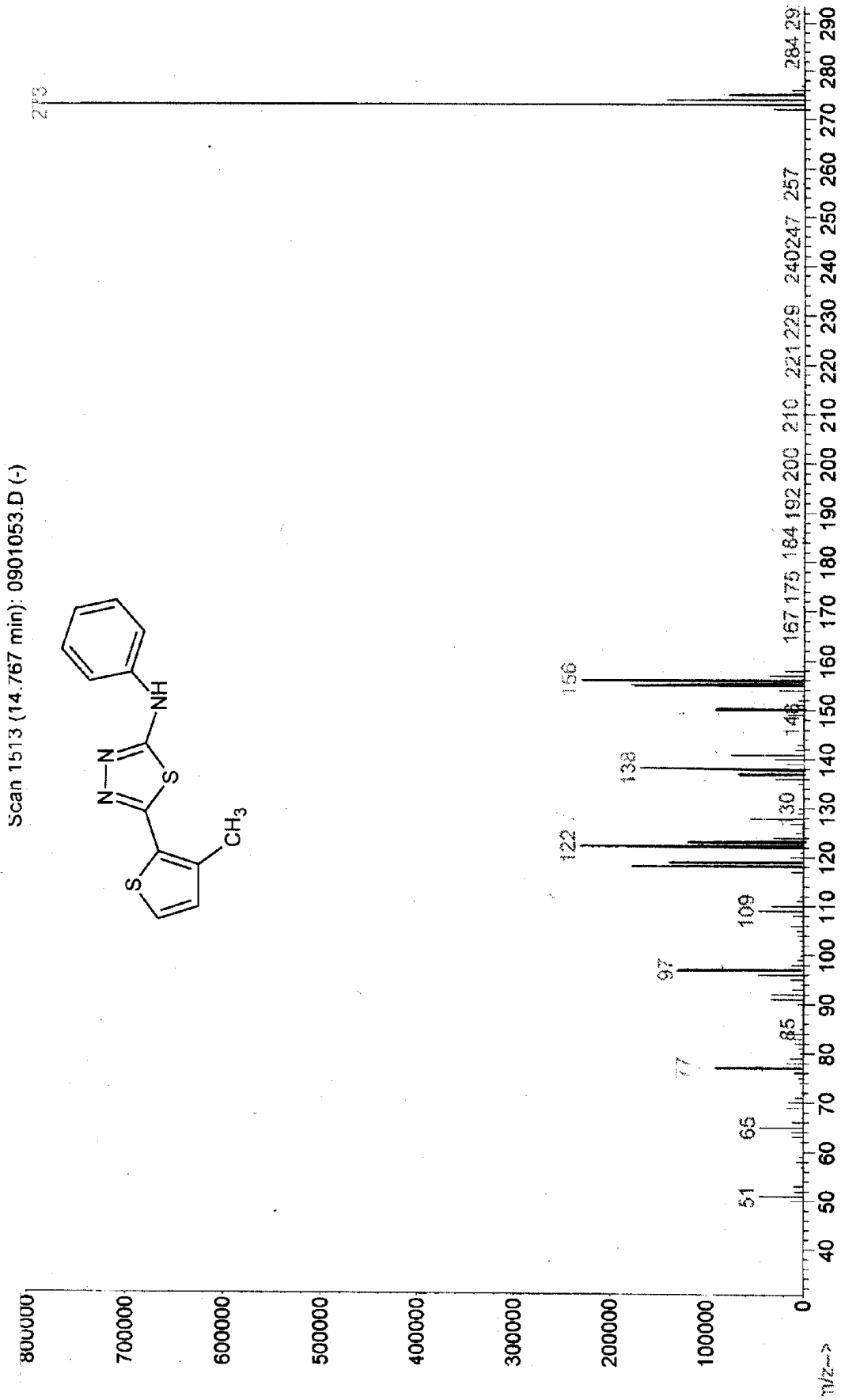
Şekil 5.49 Bileşik 9'un UV spektrumu (CHCl₃)



Şekil 5.50 Bileşik 9'un IR spektrumu (KBr)

Şekil 5.51 Bileşik 9'un ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.52 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Şekil 5.53 Bileşik 9'un MS spektrumu (CHCl₃)

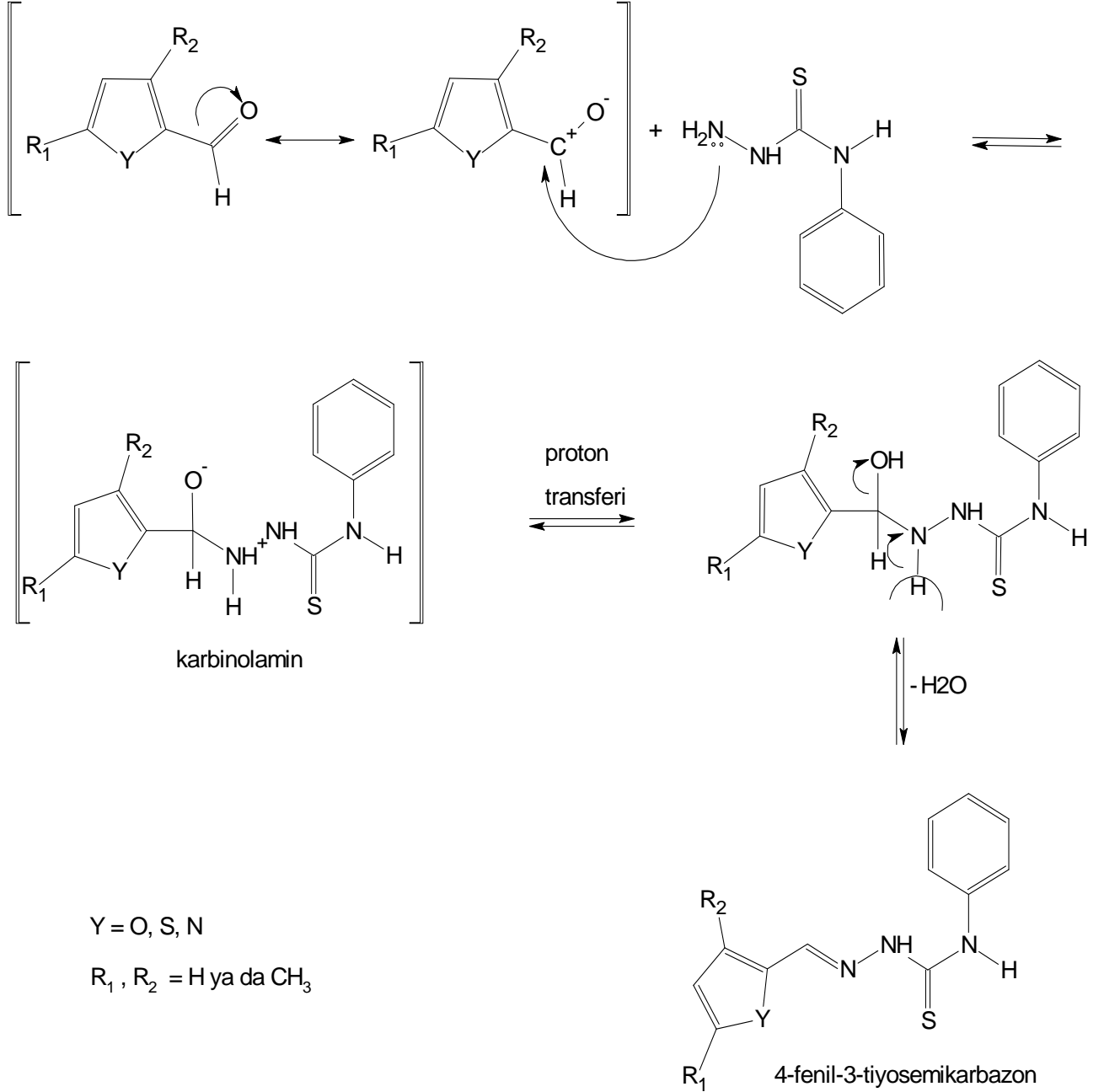
6. ÇALIŞMA HAKKINDA GENEL BİLGİ, TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, yapılan kapsamlı bir kaynak araştırması sonucunda, hetaril gruplarını içeren fenil-substitue tiyosemikarbazonlar ile bunlardan oluşturulması plânlanan hetaril- ve fenil-substitue 1,3,4-tiyadiazollerin sentezlenebilmesi amaçlanarak başlatılmıştır. Zira, gerek semikarbazonların ve gerekse tiyadiazollerin biyolojiksel aktiviteye sahip oldukları ve bu nedenle de hem tıbbî ve hem de tarımsal işlemlerde oldukça önemli bir yerinin olduğu yayınların pek çoğunda belirtilmektedir.

Nitekim, semikarbazonların birçoğunun antikonvulsant (Pandeya vd., 2000; Aggarwal vd., 2004; Yogeewari vd., 2004), antiamebik (Bharti vd., 2002; Bharti vd., 2003) ve antituberkulostatik gibi özellikleri içerdiği ve ilâçların yapımında kullanıldıkları açıklanmaktadır. Örneğin, bu gün dünya nüfusunun % 32'sinin (1.86 milyar civarı) tuberkuloslu olduğu ve her yıl yaklaşık iki milyon kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü belirtilmektedir (Sriram vd., 2004). Bu nedenle, daha etkin ilâçların yapılabilmesi için yeni semikarbazonların sentezlerine ilişkin çalışmalar hızla sürdürülmektedir. Semikarbazonların yanı sıra, 1,3,4-tiyadiazollerin de, tıpkı 1,2,4-triazoller gibi antibakterial, antifungal, antimikrobiyal, herbisidal ve bitki büyümesini düzenleyici biyolojiksel özellikleri nedeniyle farmasötik ilâçlar ve tarım kimyasalları olarak pek çok kullanım alanına sahip oldukları kaynaklarca açıklanmaktadır (Foroumadi vd., 1999, 2003; Zamani vd., 2004).

Bu bilgilerin ışığı altında ve bu tip bileşikler sınıfına katkıda bulunulması hedeflenerek başlattığımız çalışmamız, iki bölümden meydana gelmektedir. Birinci bölümde, beş üyeli heterohalkalı karboksaldehidler olan 5-metilfuran-2- , tiyofen-2- , 5-metiltiyofen-2- , 3-metiltiyofen-2- ve pirrol-2-karboksaldehid'lerin her biri sırasıyla 4-fenil-3-tiyosemikarbazid ile kondenzasyona sokulmuştur. Bu reaksiyonlar, a) lâboratuvar sıcaklığında magnetik karıştırıcıda karıştırılmak ya da b) geri soğutucu altında su banyosu üstünde kaynatılmak suretiyle; c) çeşitli çözücüler kullanılmak (metil alkol, etil alkol, çeşitli oranlardaki etil alkol-su karışımları, propil alkol, su gibi) ve her bir koşul için d) çeşitli süreler uygulanmak; ve e) glasiyal asetik asid ile ortamın pH'sını (pH = 5-6) ayarlamak suretiyle çok sayıda deneme yapılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçta, substratın etil alkolde ve reaktifin de suda çözümlenerek birbirine karıştırılıp reaksiyon sonlanıncaya kadar (TLC kontrolü ile) geri soğutucu altında ısıtılmasıyla ham ürünlerin oluşturulmasının optimum koşullar olduğu belirlenmiştir.

Böylece, aşağıda gösterilen mekanizmaya göre sentezlenmiş olan **1 – 5** bileşikleri % 82-95'lik verimlerle elde edilmişlerdir:



Görüleceği üzere, reaksiyon tipik bir nükleofilik katılma ile başlamakta ve izole edilemeyen dipolar bir tetrahedral araürün üzerinden ilerlemektedir. Bu araüründeki pozitif yüklü azot, elektronegatif bir element atomu olduğu için protonlarından birini negatif yüklü oksijene

transfer ederek nötral bir aminoalkol oluşturmakta ve bunu takiben de molekülden suyun ayrılmasıyla C=N fonksiyonlu grubu meydana gelmektedir.

Sentezlenmiş olan bu beş adet 4-fenil-3-tiyosemikarbazon bileşiğinden kesin olarak dört tanesi yeni bileşiklerdir. Her ne kadar elde ettiğimiz beşinci bileşiğimizin yani 2-tiyofenaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon'un, kobalt(II), demir(II) ve bakır(II)'nin HPLC'de gerçekleştirilen tayininde kullanılmak üzere sentezlendiği Khuhawar ve Lanjwani tarafından belirtilmişse de, yapı aydınlatması için sadece elementel analiz sonuçlarını vermişlerdir ki bu da tek başına yeterli olmamalıdır (Khuhawar vd., 1998). Nitekim, yapısını UV, IR, MS, PMR ve ^{13}C NMR ölçümleriyle ispatladığımız bileşiğimizin erime noktası 173-174°C olduğu halde, Khuhawar ve Lanjwani'nin belirttiği bileşiğin erime noktası 212°C olup, görüleceği üzere birbirinden farklıdır.

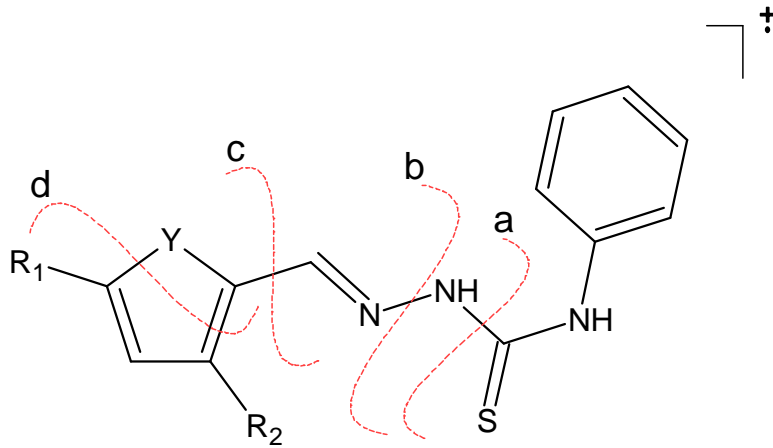
Sentezlediğimiz bu fenil-substitue tiyosemikarbazonların infrared spektumları incelendiğinde (sayfa 61, 68, 75, 82 ve 90), substrat olarak kullanılan aldehidlerin spektrumlarında (sayfa 33, 37, 41, 45 ve 49) 1676-1651 cm^{-1} 'de beliren aldehid C=O gerilimleri ile 2858-2825 cm^{-1} 'de görülen aldehid C-H gerilimleri ürünlerin spektrumlarında gözlenilmemekte; buna karşılık, 1559-1539 cm^{-1} 'de C=N imin gerilimleri ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bileşiklerin spektrumlarında 1618-1616 cm^{-1} ile 1286-1262 cm^{-1} 'de C=S gerilimleri; 3315-3286 cm^{-1} 'de tiyoamidin PhNH grubuna ait N-H gerilimleri ve 3156-3139 cm^{-1} 'de de tiyoamidin hidrazid kısmındaki yani CSNHN grubundaki N-H gerilimleri görülmekte olup bunlar reaktif olarak kullanılan 4-fenil-3-tiyosemikarbazid'den ileriye gelmekte ve dolayısıyla bu durum da yapıların belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bütün bu verilerin yanı sıra, pirrol-2-karboksaldehid ile gerçekleştirilmiş olan kondenzasyondan ele geçen ürününün spektrumunda da 3054 cm^{-1} 'de pirrol halkasında yer alan N-H'dan ileri gelen absorpsiyon bandı da ek olarak gözlenilmektedir.

Bu yapılarla kesinlik kazandırmak amacıyla, **Bileşik 1-5**'in CDCl_3 'de çözülerek alınan PMR spektrumları (sayfa 62, 69, 76, 83 ve 91) toplu olarak incelenmiştir. Özellikle, reaksiyonlarda kullanılan reaktifin spektrumunda 4.76 ppm'de integrasyonu iki hidrojene tekabül eden geniş bir singlet halinde görülen NH_2 piki ile karboksaldehidlerin spektrumlarında (sayfa 34, 38, 42, 46 ve 50) sırasıyla 9.50, 9.92, 9.89, 9.85 ve 9.45 ppm'de gözlenen CHO piklerine ürünlerin spektrumlarında rastlanılmamasına karşın, sırasıyla 7.81, 8.15, 8.24, 8.24 ve 7.71 ppm'de imin protonuna özgü singletlerin gözlenilmesi bileşiklerin yapılarını tam olarak belirlemektedir. Diğer taraftan, 5-metilfuran-2-, 5-metiltiyofen-2- ve 3-metiltiyofen-2-

karboksaldehid'in proton NMR spektrumlarında 2.43, 2.57 ve 2.58 ppm'de beliren metil piklerinin ürünlerin spektrumlarında sırasıyla 2.37 , 2.32 ve 2.32 ppm'de birer singlet halinde; reaktif spektrumunda 9.10 ppm'de yer alan tiyoamid CSNHN grubundaki NH singleti ile 9.64 ppm'de bulunan ve PhNH grubuna ait yaygın N-H singletinin bileşiklerin spektrumlarında sırasıyla 9.09-9.19 ppm ve 9.72-10.84 ppm arasındaki bölgelerde ortaya çıkmış olması oluşturulan semikarbazonların yapılarını kesinlikle açıklamaktadır.

Gerçekten de, ürünlerin ^{13}C NMR spektrumları alındığında reaktif olarak kullanılmış olan feniltiyosemikarbazid'in spektrumunda (sayfa 55) 180.08 ppm'de beliren C=S sinyali ile substrat olarak kullanılan karboksaldehidlerin spektrumlarında (sayfa 34, 38, 42, 46 ve 50) 14.02-16.17 ppm arasında görülen metil sinyallerinin, **Bileşik 1-5**'in spektrumlarında (sayfa 63, 70, 77, 84 ve 91) 175.31-175.66 ppm ile 14.15-14.40 ppm arasındaki bölgelerde ortaya çıkmasının yanı sıra; özellikle, bu oluşan imin bileşiklerinin C=N karbonuna özgü singletlerin 138.05-156.08 ppm bölgesinde gözlenmiş olması kaynaklarca da desteklenmekte ve yapıları kesinlikle belirlemektedir.

Yapı aydınlatmasının son aşamasında ise, **Bileşik 1-4**'un kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. Bu spektrumlarda gözlenen M^+ moleküler iyon pikleri ile aşağıda belirtilen genel fragmentasyon, elde edilen ürünlerin açıklanan yapılarını doğrulamaktadır:

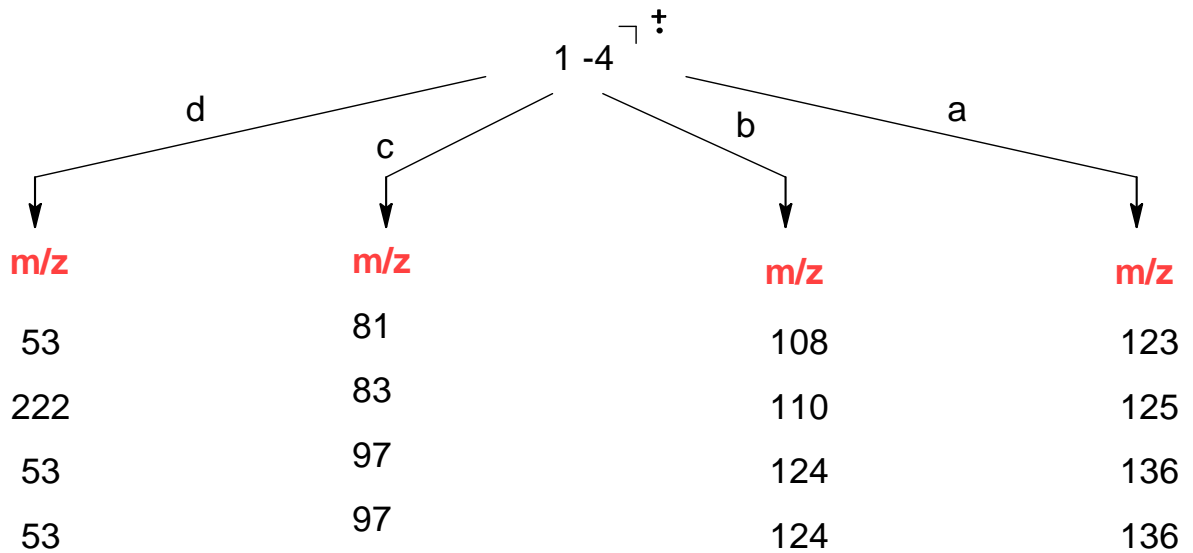


Bileşik 1 Y = O , R₁ = CH₃ , R₂ = H

Bileşik 2 Y = S , R₁ = H , R₂ = H

Bileşik 3 Y = S , R₁ = CH₃ , R₂ = H

Bileşik 4 Y = S , R₁ = H , R₂ = CH₃



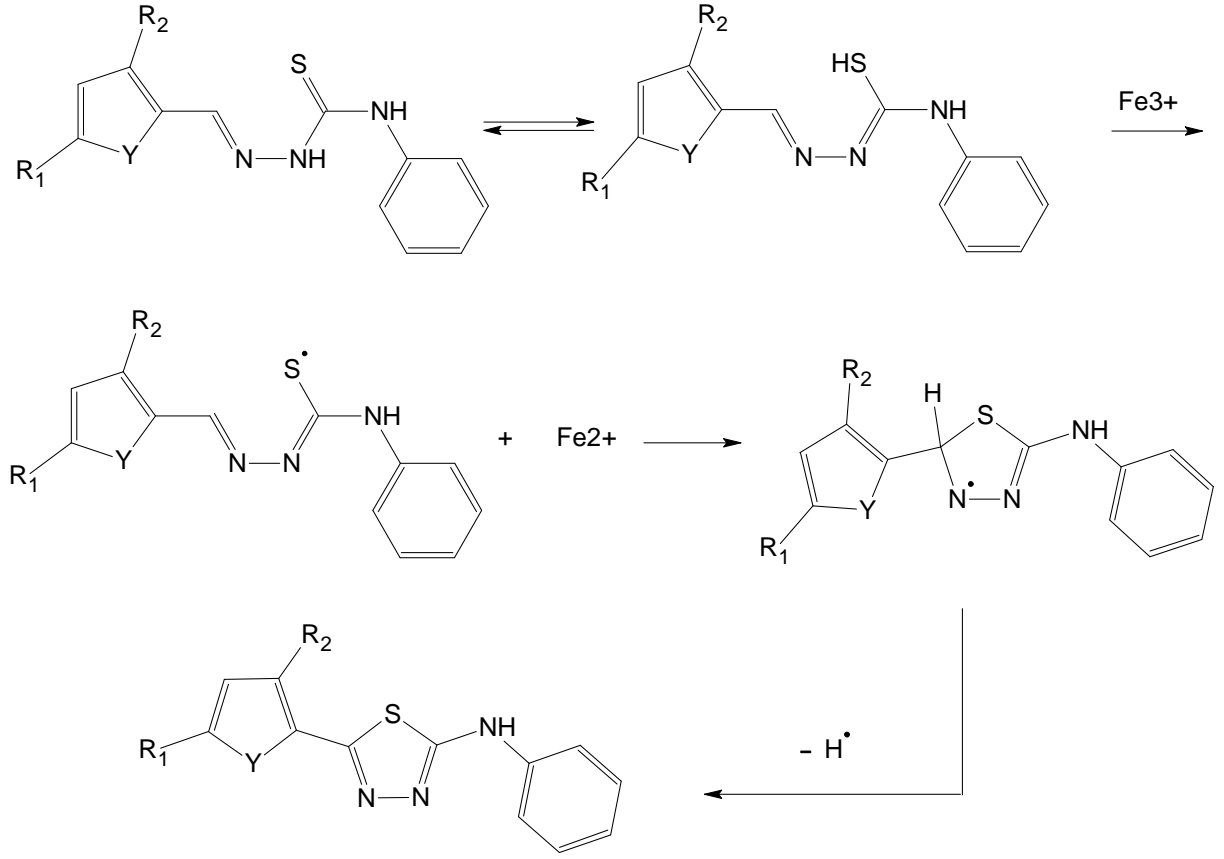
Araştırmanın esasını oluşturan ikinci bölümde ise; birinci bölümde elde edilmiş olan 4-fenil-3-tiyosemikarbazon bileşikler, demir(III) klorür ile oksidatif intramoleküler halka kapanması reaksiyonuna uğratarak dört adet yeni 5-(2-hetari)-*N*-fenilnilino-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bilindiği üzere, çeşitli türdeki yükseltgenme reaksiyonlarında, pek çok farklı yükseltgen maddeler kullanılabilir. Örneğin, sulfurik asid, amonyum demir(III) sulfat dodekahidrat, potasyum demir(III) siyanür, demir(III) klorür, demir(III) klorür heksahidrat, magan(III) asetatın yanı sıra Mn(III)/Cu(II), Ce(IV), V(V), ve Cu(II) tuzları, gerek intermoleküler ve gerekse intramoleküler oksidatif halka kapanması reaksiyonlarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Bu nedenle, intramoleküler bir çiklizasyonun gerçekleşmesini hedeflediğimiz bu çalışmada, halkalama reaktifi olarak sırasıyla $\text{NH}_4\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$; H_2SO_4 ; $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$; FeCl_3 ve $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ 'nun görev aldığı pek çok sayıda deneme, a) farklı çözücülerin kullanılmasıyla b) çeşitli reaksiyon sürelerinde ve c) farklı reaksiyon sıcaklıklarında tekrarlanmıştır. Bütün bu denemelerde, amaçlanan ürünlerin yanı sıra daha büyük bir yüzde ile bazı kompleks maddelerin de oluştuğu gözlenmiştir.

Aslında, bazı aromatik aldehydlerin tiyosemikarbazonlarının FeCl_3 'ün kullanılmasıyla yapılan halkalanma reaksiyonlarına ilişkin kaynaklarda, ürünlerin çok az oluştuğu belirtilerek madde miktarı ve verimi hakkında herhangi bir bilgi verilmemektedir. Buna karşılık yaptığımız çalışmalarda, halkalanma ürünlerinin izole edilebildiği en iyi denemeler, susuz etil alkollü ortamda tiyosemikarbazonların susuz FeCl_3 ile geri soğutucu altında kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

Sentezlemiş olduğumuz bu bileşiklerde, iki heteroçiklik halka sistemi mevcuttur. Bunlar, beş üyeli bir 1,3,4-tiyadiazol ile oksol, tiyol ya da pirrol sistemleridir; ve birbirlerine basit bir C-C bağıyla bağlanarak yeni bir sistem oluşturmuşlardır. Bu sistemlerin oluşumu mekanistik açıdan ele alınacak olursa, Rao ve Srinivasan'ın (Rao vd.,1970) önerdiği şekilde ve aşağıdaki şemada gösterildiği gibi olduğu düşünülmektedir:



Görüleceği üzere, bu oksidatif serbest-radikal halkalanmasının ilk aşamasında, feniltiyosemikarbazon bileşiğinin tautomeri olan enolize tiyol yapısı FeCl_3 'ün etkisiyle tipik bir tek elektron yükseltgenmesine uğrayarak kükürt radikalini oluşturmaktadır. Daha sonra, bu radikal, katılmaya uygun olabilecek konumda bulunan $\text{C}=\text{N}$ bağına katılarak yeni bir radikal olan azot radikalini meydana getirmekte; ve sonuçta bir hidrojen atomunun ayrılmasıyla da oksidatif halkalanma tamamlanmaktadır.

Böylece gerçekleştirilmiş olan intramoleküler oksidatif halkalanma reaksiyonları sonucunda sentezlediğimiz yeni tiyadiazol bileşiklerinin (6–9) yapıları ultraviyole, infrared, ^1H ve ^{13}C nukleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Elde edilen tüm sonuçlar, kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedir (Porter ve Baldas, 1971; Parikh, 1974; Colthup vd., 1975; Dyke vd., 1978; Pavia, vd., 1979; Mc Lafferty, 1980; Silverstein vd., 1981; Balcı, 1986; Kemp, 1986; Erdik, 1993; Crews vd., 1998).

Bileşiklerin KBr ile pellet oluşturularak çekilen infrared spektrumları (sayfa 96, 103, 110 ve 117) toplu olarak incelenildiğinde, karakteristik aromatik halka $=\text{C}-\text{H}$ gerilimleri, substitue

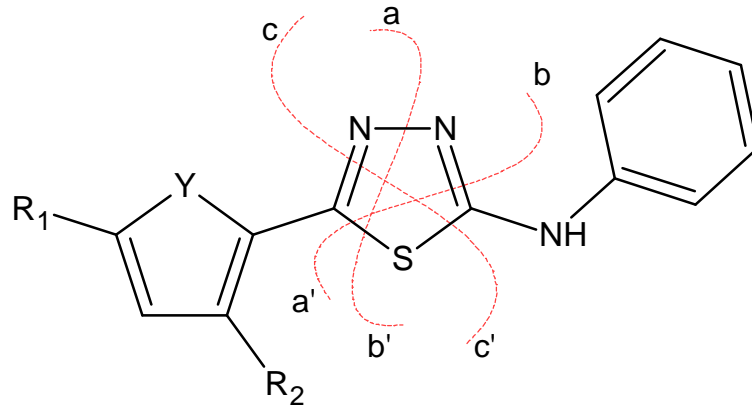
halka düzlem içi ve dışı =C–H eğilim salınımları, aromatik halka C=C gerilimleri ve metil gruplarından ileri gelen alkan C-H gerilimlerinin yanı sıra tiyoamid PhNH grubuna özgü N–H gerilimleri 3236–3258 cm⁻¹ arasındaki bölgede görülmektedir. Ama bunlardan daha da önemlisi, çalışmanın bundan önceki bölümünde elde edilmiş olan fenil-substitue tiyosemikarbazon bileşiklerinin infrared spektrumlarında 1618-1616 cm⁻¹ ile 1286-1262 cm⁻¹'de gözlenen C=S gerilimleri ve 3156-3139 cm⁻¹ arasındaki bölgede ortaya çıkmış olan tiyoamid CSNHN grubundaki N-H gerilimleri ile 1559-1539 cm⁻¹'de beliren C=N imin gerilimlerine ait absorpsiyon bandlarına, ürünlerin infrared spektrumlarında rastlanılmamış olması halkalanmanın meydana geldiğini açıklamaktadır.

Bileşik 6, Bileşik 7, Bileşik 8 ve Bileşik 9'un ¹H ve ¹³C nükleer magnetik rezonans spektrumları kloroform-D de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. PMR spektrumları (sayfa 97, 104, 111 ve 118) genel olarak incelendiğinde, tiyosemikarbazonların spektrumlarında 6.10-7.71 ppm arasındaki bölgede ortaya çıkmış olan heteroaromatik ve aromatik halkalara ait proton rezonansları, 6.17-7.60 ppm'de karakteristik yarımalarını içeren pikler halinde görülmektedir. Ayrıca, önerilen tiyadiazol yapılarında bulunan fenilamino- substituentlerinden ileri gelen NH kimyasal kaymalarının birer singlet halinde 9.89-10.36 ppm arasındaki bölgede; ve yine **6, 8 ve 9** no.lu bileşiklerin yapılarındaki Het–CH₃ gruplarına ait ve her birinin integrasyonu üç hidrojene karşı gelen singletlerin 2.38, 2.52 ve 2.52 ppm'de ortaya çıkması önerilen bu yapıları doğrulamaktadır. Bütün bu verilerden daha da önemlisi, tiyosemikarbazonların pmr spektrumlarında sırasıyla 7.81, 8.15, 8.24, 8.24 ve 7.71 ppm'de gözlenen imin protonuna özgü singletler ile 9.02-9.19 ppm arasındaki bölgede birer singlet halinde yer alan tiyoamid CSNHN grubundaki NH piklerinin tiyadiazol ürünlerinin spektrumlarında gözlenilmemiş olması önerilen yapıları kesinlikle desteklemektedir.

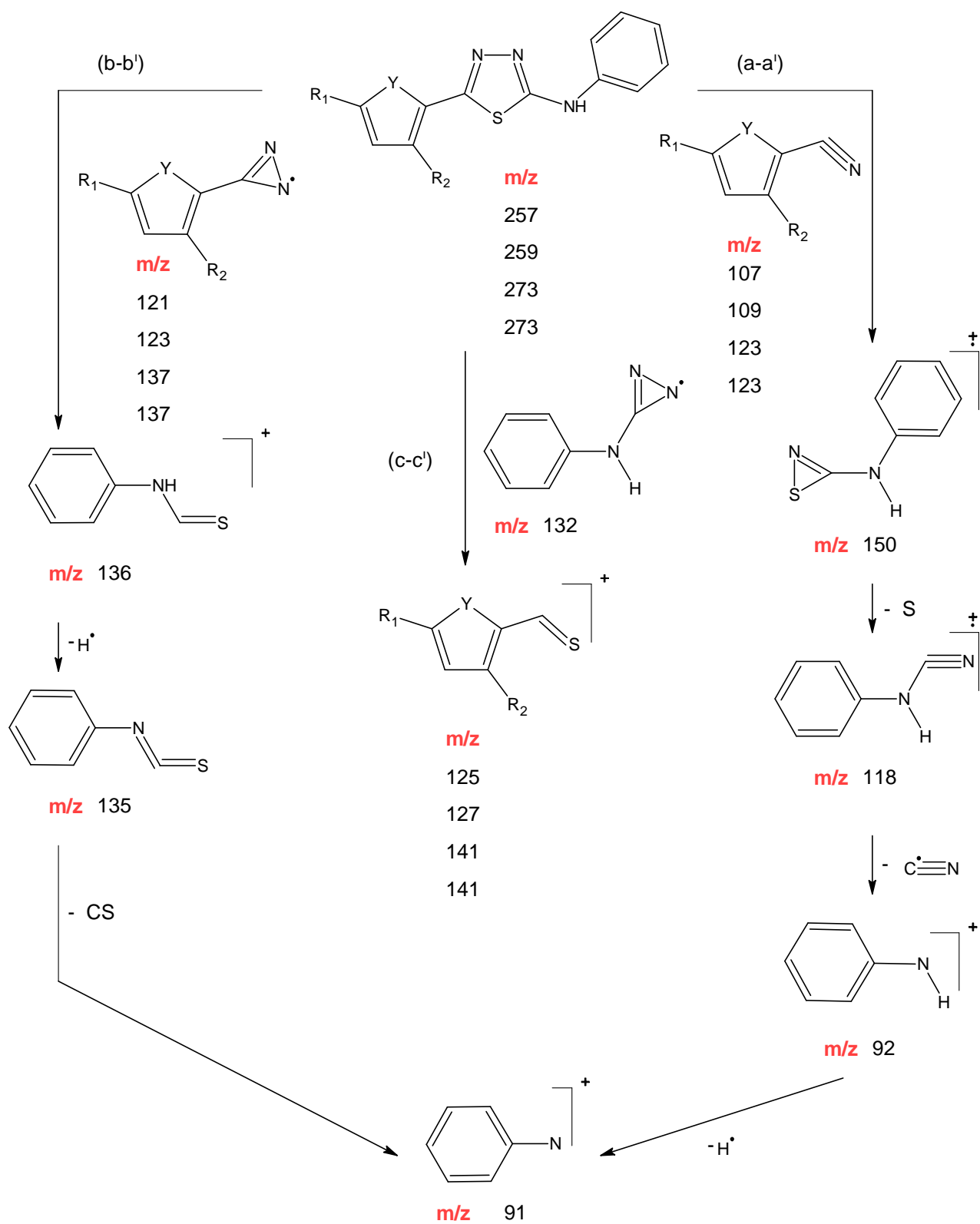
Nitekim, bu aril- ve hetaril-substitue tiyadiazol bileşiklerinin ¹³C nükleer magnetik rezonans spektrumları (sayfa 99, 106, 113 ve 120) göz önüne alındığında, tiyosemikarbazonların spektrumlarında 175.31-175.66 ppm arasında gözlenen tiyoamid C=S karbonlarına ait kaymaların kaybolmuş olması, intramoleküler halkalanmanın meydana geldiğini gösteren en önemli kanıttır. Bu spektrumlarda sadece aromatik ve heteroaromatik halkaların karbonlarına ait pikler ortaya çıkmakta; **Bileşik 6, Bileşik 8 ve Bileşik 9**'un

spektrumlarında ise, bunlara ek olarak içerdikleri metil karbonlarına ait pikler de sırasıyla 13.98, 16.19 ve 16.20 ppm'de görülmektedir.

Son olarak, sentezlediğimiz tiyadiazol türevlerinin yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla, bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. **Bileşik 6**, **Bileşik 7**, **Bileşik 8** ve **Bileşik 9**'un MS spektrumları (Sayfa 99, 106, 113 ve 120) incelenildiğinde, gözlenen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla 257, 259, 273 ve 273 olup bu değerler sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen aşağıdaki genel fragmentasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır (Porter and Baldas, 1971; Parikh 1974; Dyke vd.,1978; Mc Lafferty, 1980; Erdik, 1993; Crews vd. 1998):



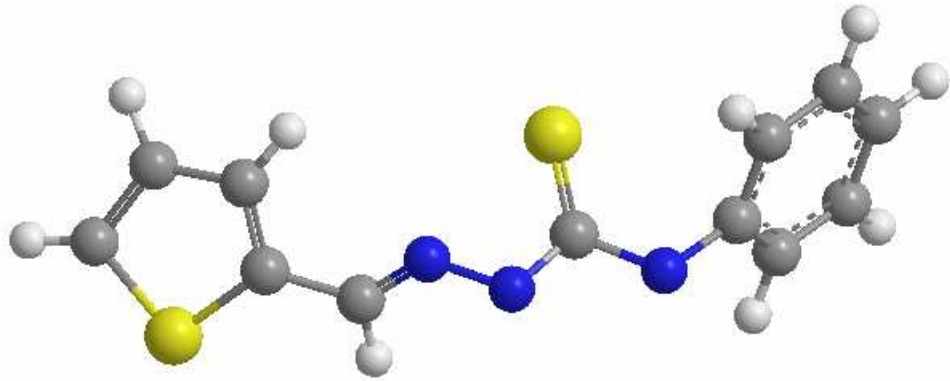
Bileşik 6	Y = O , R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H
Bileşik 7	Y = S , R ₁ = H , R ₂ = H
Bileşik 8	Y = S , R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H
Bileşik 9	Y = S , R ₁ = H , R ₂ = CH ₃

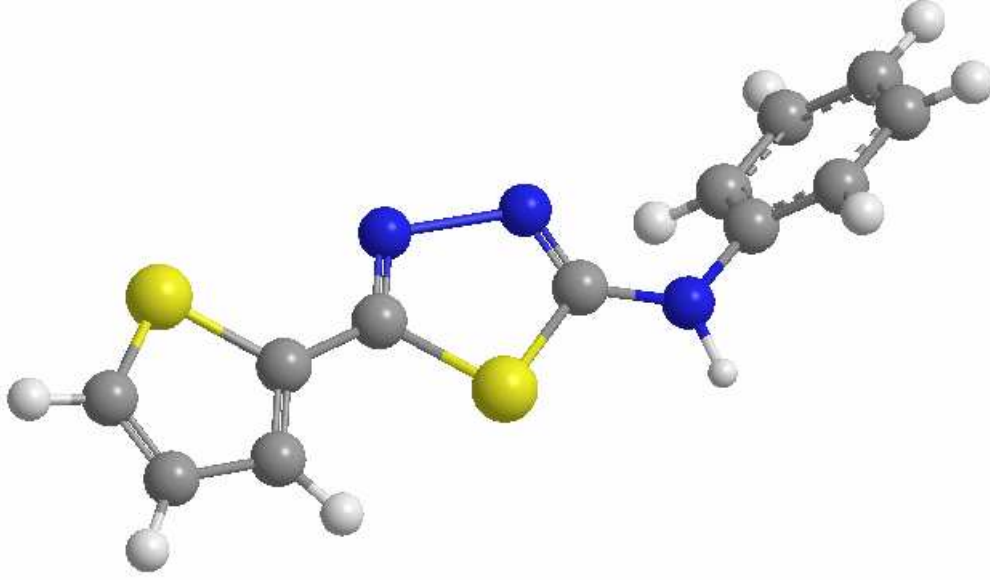


Koyu kahverengi küçük kristaller halinde elde edilen ham ürün **Bileşik 10**'un yani 2-fenilamino-5-(pirrol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin olağan organik çözücülerdeki çözünürlüğü oldukça az olduğu için halka kapanması reaksiyonu sonucunda oluşan demirli yan üründen kurtarılma zorluklarıyla karşılaşmıştır. Bu yüzden, bileşiğin proton NMR ve MS spektrumları yeterli derece saflaştırılmamış bir örnek üzerinden alınmıştır. Yapıyı aydınlatacak olan NMR spektrumundaki pikler ile MS spektrumu, diğer bileşiklerin spektrumlarına oranla daha kompleks gözlenebilmektedir. Bu nedenle, bileşiğin tamamıyla saf halde elde edilebilmesi için yapılan deneysel çalışmalar halen sürdürülmektedir.

Bütün bu verilerin yanı sıra, sentezlenmiş olan tiyosemikarbazonların (**Bilesik 1-5**) ve substitue 1,3,4-tiyadiazollerin (**Bilesik 6-9**), kloroformda çözülerek hazırlanan çözeltileriyle alınan UV spektrumları incelendiğinde, $n \rightarrow \Pi^*$ ve $\Pi \rightarrow \Pi^*$ geçişlerinin kombinasyonu olan bandlar **1-5** için 340-347 nm arasındaki bölgelerde (sayfa 60, 67, 74, 81 ve 88) ve **6-9** için 335-337 nm arasındaki bölgelerde (sayfa 95, 102, 109 ve 116) gözlenilmekte olup bu değerler kaynaklarca da desteklenmektedir (Pavia vd., 1979; Kemp, 1979; Silverstein vd., 1981; Erdik, 1993).

Sonuç olarak, yapılan bu tez çalışmasında 5 tane hetaril-substitue 4-fenil-3-tiyosemikarbazon ile 4 tane 2-aril-5-hetaril-1,3,4-tiyadiazol bileşiği sentezlenmiştir. Her ne kadar tiyosemikarbazon bileşiklerinden bir tanesinin daha önce yapılmış olduğu belirtiliyorsa da, yayınlandığı makalede hem spektral ölçümleri verilmemekte ve hem de erime noktası bizim sentezlediğimiz bileşik ile uyum sağlamamaktadır. Bununla beraber, eğer bu bileşiği hariç tutacak olursak diğer 8 ürün, orijinal yeni bileşiklerdir.





Aslında, pirrol-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazon (Bileşik 5) ile de, yukarıda belirtilen çeşitli reaksiyon koşulları denenmek suretiyle oksidatif intramoleküler halka kapanması reaksiyonunun gerçekleştirilmesi ve pirrol-2-il substitue 1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin (Bileşik 10) sentezlenmesi için tarafımızdan pek çok sayıda çalışma yapılmıştır. Genellikle, koyu kahve renkli küçük kristaller halinde ele ettiğimiz ham ürün Bileşik 10'un olağan organik çözücülerdeki çözünürlüğü oldukça az olduğu için hem verimi çok düşük olmuş ve hem de halka kapanması reaksiyonu sonucunda oluşan demir içeren yan üründen kurtarılma zorluklarıyla karşılaşmıştır. Bu yüzden, bileşiğin proton NMR ve MS spektrumları yeterli derecede saflaştırılmamış bir örnek üzerinden alınmıştır. Yapıyı aydınlatacak olan NMR spektrumundaki pikler ile MS spektrumu, diğer bileşiklerin spektrumlarına oranla daha kompleks gözükmemektedir. Bu nedenle, bileşiğin iyi bir verimle ve tamamıyla saf halde elde edilebilmesi için yapılan deneysel çalışmalar sürdürülmektedir. Nitekim, geleneksel sentetik işlemlerle istediğimiz düzeyde başarıya ulaşamayınca, çeşitli olasılıkları ve ortamı araştırmayı ve denemeyi hedefledik; ve kendimizi bir anda yeşil kimya “green chemistry” çalışmaları yaparken bulduk. Gerçekten de, ilk olarak pirrol-2-karboksaldehid 4-fenil-3-tiyosemikarbazonu (5), sadece su kullanarak oluşturduğumuz bifazik bir karışım ortamından daha kısa sürede, daha saf halde ve daha yüksek bir verimle elde ettik. Bunu takiben, aynı yöntemden yararlanarak gerçekleştirdiğimiz halka kapanması işlemi sonucunda, Bileşik 10 yani 5-(pirrol-2-il)-2-fenilanilino-1,3,4-tiyadiazol bileşiği elde edilmiş olup halen spektral ölçüm analizleri beklenmektedir.

KAYNAKLAR

Acros Organics, (2000-2001), "Catalogue of Fine Chemicals", Geel, Belgium.

Aggarwal, N. and Mishra, P., (2004), "Synthesis of 4-Aryl Substituted Semicarbazones of Some Terpenes as Novel Anticonvulsants", *J. Pharm. Sci.*,7(2):260-264.

Balcı, M., (1986), Nükleer Magnetik Rezonans, Tur Yayın Ltd. Şti., İstanbul.

Balcı, M., (1986), Karbonil Grubunun Reaktivitesi ve Kimyası, Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Yayını, Erzurum.

Bentiss, F., Lebrini, M., Vezin, H. and Lagrenee, M., (2004), "Experimental and Theoretical Study of 3-Pyridyl-Substituted 1,2,4-Thiadiazole and 1,3,4-Thiadiazole as Corrosion Inhibitors of Mild Steel in Acidic Media", *Materials Chemistry and Physics*, 87:18-23.

Bhacca, N. S., Johson, L. F. and Shoolery, J. N., (1962), High Resolution NMR Spectra Catalog, Copyright Varian Associates, U.S.A.

Bharti, N., Husain, K., Garza, M. T. G., Cruz-Vega, D. E., Castro-Garza, J., Mata-Cardenas, B. D., Naqvi, F. and Azam, A., (2002), "Synthesis and In Vitro Antiprotozoal Activity of 5-Nitrothiophene-2-Carboxaldehyde Thiosemicarbazone Derivatives", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:3475-3478.

Buxton, S. R. and Roberts, S. M., (1998), Organic Stereochemistry, Longman Group Ltd.,Singapore, p.70.

Campaigne, E., Monroe, A. P., Arnwine, B., Archer, W. L., (1952), "Thiosemicarbazones of Thiophene Derivatives", *Journal of American Chemical Society*, 75:988-989.

Colthup, N. B., Daly, L. H. and Wiberley, S. E., (1975), Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Academic Prees, New York.

Crews, P., Rodríguez, J. and Jaspars, M., "Organic Structure Analysis", (1998), Oxford University Pres, New York.

Dyke, S. F., Floyd, A. J., Sainbury, M. and Theobald, R. S., (1978), Organic Spectroscopy, an Introduction, 2th Ed., Longman Group Ltd., London.

Elderfield, C. R., (1961), Heterocyclic Compounds, John Willey & Sons, United States.

Erdik, E., (1993), Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Büro Kitapevi, Ankara.

Fujii, N., Mallari, J. P., Hansell, J. E., Mackey, Z., Doyle, P., Zhou, Y. M., Gut, J., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. ve Guy, R. K., (2005), "Discovery of Potent Thiosemicarbazone Inhibitors of Rhodesain and Cruzain", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15:121-123.

Foroumadi, A., Mansouri, S., Kaini, Z. and Rahmani, A., "Synthesis and *In Vitro* Antibacterial Evaluation of *N*-[5-(5-Nitro-2-Thienyl)-1,3,4-Thiadiazole-2-yl]Piperazinyl Quinolones", (2003), *Eur. J. Med. Chem.*, 38:851-854.

Foroumadi, A., Daneshtalab, M. and Shafiee A., "Synthesis and *In Vitro* Antifungal Activity of 2-Aryl-5-Phenylsulfonyl-1,3,4-Thiadiazole Derivatives", (1999), *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 49(II):1035-1038.

Hong, W-S., Wu, C-Y., Lee, C-S., Hwang, W-S. And Chiang, M.Y., (2004)," Novel Iron Carbonyl Complexes From Thiophene-2-Carboxaldehyde Thiosemicarbazone", *Journal of Organometallic Chemistry*, 689:277-285 .

Finar, I. L., (1986), *Organic Chemistry Volume I:Fundamental Principles*, 6th ed., Longman Group Ltd, Singapore, p. 339-349.

Katritzky, A. R., (1985), *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Printed in Great Britain By A. Wheaton & Co.Ltd., Exeter.

Kemp, W., (1986), *Qualitative Organic Analysis Spectrochemical Techniques*, Mc Graw-Hill Book Company Ltd., UK.

Kuhawar, M. Y. and Arain, G. M., (2004), "Liquid Chromatographic Determination of Cis-Platin as Platinum(II) in Pharmaceutical Preparation, Serum and Urine Samples of Cancer Patients", *Talanta*, XXX-XXX

Kuhawar, M. Y. and Lanjwani, S. N., "Liquid Chromatographic Determination of Cobalt(II), Copper(II) and Iron(II) Using 2-Thiophenaldehyde-4-Phenyl-3-Thiosemicarbazone as Derivatizing Reagent", (1998), *Talanta*, 46: 485-490.

Kilburn, J. P., Lau, J. and Jones, C. F. R., (2003), "Solid-Phase Synthesis of Substituted 1,3,4-Thiadiazoles", *Tetrahedron Letters*, 44:7825-7828.

Layer, R. W., (1963), "The Chemistry of Imines", *Chem. Rev.*, 68: 489-510.

Martvon, A., Stankovsky, S. and Uher, M., (1980), "Synthesis and Some Spectral Properties of 5-Substituted 2-Anilino-1,3,4-Thiadiazoles", *Chem. Zvesti.*,34(1):118-124.

Mc Lafferty, F. W., (1980), *Interpretation of Mass Spectra*, W. A. Benjamin Inc., New York.

Niu, C., Li, J., Doyle, W. T. and Chen, S-H., (1998), "Synthesis of 3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone (3-AP)", *Tetrahedron*, 54:6311-6318 .

Palmer, H. M., (1967), *The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds*, Edward Arnold Ltd., London.

Pandeya, S. N., Yogeewari, P. and Stables, J. P., (2000), "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 4-Bromophenyl Substituted Aryl Semicarbazones", *Eur. J. Med. Chem.*, 35:87.

Parikh, V. M., (1974), *Absorption Spectroscopy of Organic Molecules*, Addison-Wesley Publishing Company Inc., California.

Pavia, D. L., Lampman, G. M. and Kria Jr., G. S., (1979), Introduction to Spectroscopy, W. B. Saunders Company, Philadelphia.

Plas, H.C.Van Der, (1973), Ring Transformations of Heterocycles, Academid Pres, New York.

Porter, Q. N. and Baldas, J., (1971), Mass Spectra of Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons Inc., New York.

Potapow, V. M., (1979), Stereochemistry, p.549-58, MIR Publishers, Moscow.

Pouchert, C. J., (1993), Aldrich Library of ^{13}C and ^1H FTNMR Spectra, Aldrich Chem. Company Inc., USA.

Rao, R. V. and Srinivasan, V. R., (1970), "1,3,4-Oxa(thia)diazoles: Part V-2-Amino-5-Aryl-1,3,4-Thiadiazoles", Indian J. Chem., 8(6):509-513.

Reeves, R. L., (1966), The Chemistry of the Carbonyl Group, p.600-2, (S. Patai, Ed.) Interscience Publishers, London.

Royals, E. E., (1959), Advanced Organic Chemistry, p.648-50, Prentice-Hall. Inc., USA.

Sandler, S. R. and Karo, W., (1986), Organic Functional Group Preparations, Academic Press, San Diego.

Shailendra, Bharti, N., Naqvi, F. and Azam, A., (2002), "Synthesis, Spectral Studies and Screening for Amoebicidal Activity of New Palladium(II) Complexes Derived from Thiophene-2-Carboxaldehyde Thiosemicarbazone", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13:689-692

Silva, J. M. e, Alves, J. A. and Nascimento, Do C. S., (1998) ,"Synthesis and Cytotoxic Activity of *N*-Substituted Thiosemicarbazones of 3-(3,4-Methylenedioxy)Phenylpropanal", Il Farmaco, 53:241-243.

Silverstein, R. M., Bassler, G. C. and Morrill, T. C., (1981), Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th Ed., John Wiley and Sons Inc., New York.

Sreekanth,A., Fun, H-K., Kurup, M. R. P., (2005), "Structural and Spectral Studies of an Iron (III) Complex $[\text{Fe}(\text{Pranthas})_2][\text{FeCl}_4]$ Derived from 2-Acetylpyridine-*N*(4), *N*(4)-(Butane-1,4-diy) Thiosemicarbbazone (HPranthas)", Journal of Molecular Structure, 737:61-67.

Sriram, D., Yogeewari, P. and Thirumurugan, R., (2004), "Antituberculous Activity of Some Aryl Semicarbazone Derivatives" , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,14:3923-3924.

Ülküseven, B., (1985), 2-Amino-1,3,4-Tiyadiazolün Cu^{+2} Kompleksinin Elde Edilerek Yapısının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi

Tüzün, C., (1999), Organik Reaksiyon Mekanizmaları, Palme Yayın Dağıtım, Ankara

Weast, C. R., (1978), CRC Handbook of Chemistry and Physics, 58th CRC Press Inc., USA.

Yogeeswari, P., Thirumurugan, R., Kavya, R., Samuel, S. S., Stables, J. and Sriram, D., (2004), "3-Chloro-2-Methylphenyl-Substituted Semicarbazones: Synthesis and Anticonvulsant Activity", *Eur. J. Med. Chem.*, 39:729-734.

Zamani, K., Faghihi, K., Tofighi, T. and Shariatzadeh, M.R., "Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyridyl and Naphthyl Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives", (2004), *Turk J. Chem.*, 28:95-100.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	24.03.1980	
Doğum yeri	İstanbul	
Lise	1994-1997	Fatih Kız Lisesi
Lisans	1997-2001	Karaelmas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Yüksek Lisans	2002-2005	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı
Çalıştığı Kurum	2000-2001 2001-2002 2004-2005	Çağdaş Sağlık Ltd. Şti. Oruç Gazi İlköğretim Okulu Yavuz Selim İlköğretim Okulu