

165257

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Prof. Dr. AYDIN SALMAN

N-METİLSAKKARİNİN KÜKÜRTLÜ
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Uz. Ecz. ÖZLEN GÜZEL

İSTANBUL-2005

Anabilim dalının tüm olanaklarından yararlanma fırsatı sağlayan İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Hocam Prof. Dr. Aysel Gürsoy'a, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Öznur Ateş'e, çalışmalarımın her aşamasında değerli fikirlerinden yararlandığım, benimle büyük özveriyle, sabırla, içtenlikle yakından ilgilenen Sevgili Hocam Prof. Dr. Aydın Salman'a saygularımı sunarım.

Mikrobiyolojik incelemelerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Gülten Ötük'e, çalışmam sırasında gösterdikleri anlayış ve yardımdan dolayı Anabilim Dalındaki tüm Hocalarıma, özellikle Prof Dr. Gültaze Çapan'a ve Yrd.Doç.Dr.Nalan Terzioğlu'na, kaynak teminimdeki desteğinden dolayı T. İdil Apak Evans'a , tüm çalışma arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: T-343/03112003

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. SAKKARİN	3
1.1. Sakkarinin sentez yöntemleri	3
1.2. Sakkarin türevlerinin sentez yöntemleri	8
1.3. Sakkarinin reaksiyonları	26
2. O-TİYOKARBAMATLAR, S-TİYOKARBAMATLAR VE DİTİYOKARBAMATLAR	30
2.1. O-TİYOKARBAMATLAR	30
2.1.1. O-Alkil tiyokarbamatlar	30
2.1.2. O-Ariltiyokarbamatlar	31
2.2. S-TİYOKARBAMATLAR	33
2.2.1. S-Alkiltiyokarbamatlar	33
2.2.2. S-Ariltiyokarbamatlar	37
2.3. DİTİYOKARBAMATLAR	39
2.3.1. Alkil ditiyokarbamatlar	39
2.3.2. Aril ditiyokarbamatlar	49
2.3.3. Ditiyokarbamatların reaksiyonları	52
3. TİYOKARBONATLAR, DİTİYOKARBONATLAR VE TRİTİYOKARBONATLAR	57
3.1. TİYOKARBONATLAR	57
3.1.1. Alkil tiyokarbonatlar	57
3.1.2. Aril tiyokarbonatlar	58
3.2. DİTİYOKARBONATLAR	60
3.2.1. S-Alkil ditiyokarbonatlar	60
3.2.2. S-Aril ditiyokarbonatlar	66
3.2.3. Ditiyokarbonatların reaksiyonları	70
3.3. TRİTİYOKARBONATLAR	75
DENEYSEL BÖLÜM	78
1. ARAÇ ve GEREÇLER	78

1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	78
1.2. Kullanılan elektronik aygıtlar	78
2. KROMATOGRAFIK ÇALIŞMALAR	78
3. SENTEZ YÖNTEMLERİ	79
3.1. N-Hidroksimetilsakkarin (2)	79
3.2. N-Klorometilsakkarin (3)	79
3.3. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N- disübstitüeditiyokarbamat (4-15)	79
3.4. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-alkil ditiyokarbonat (16-20)	79
3.5. Potasyum N,N-disübstitüeditiyokarbamat türevleri (a)	79
3.6. Potasyum O-alkil ditiyokarbonat türevleri (b)	80
4. MADDELERİN ELDE EDİLİŞLERİ VE ÖZELLİKLERİ	80
4.1. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N- ditiyokarbamat (4)	80
4.2. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil piperidin-1- karboditiyoat (5)	82
4.3. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 2- metilpiperidin-1-karboditiyoat (6)	85
4.4. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 3- metilpiperidin-1-karboditiyoat (7)	88
4.5. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4- metilpiperidin-1-karboditiyoat (8)	90
4.6. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4- benzilpiperidin-1-karboditiyoat (9)	93
4.7. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4- metilpiperazin-1-karboditiyoat (10)	96
4.8. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4- fenilpiperazin-1-karboditiyoat (11)	98

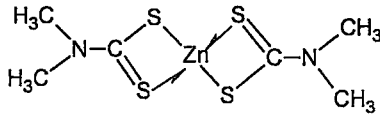
4.9. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil pirolidin-1-karboditiyoat (12)	101
4.10. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil morfolin-1-karboditiyoat (13)	103
4.11. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 2,6-dimetilmorfolin-1-karboditiyoat (14)	106
4.12. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N-metil-N-[3-(dibenzo[b,e]bisiklo[2.2.2]oktadienil)propil]ditiyokarbamat (15).....	109
4.13. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-etil ditiyokarbonat (16)	112
4.14. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-propil ditiyokarbonat (17)	115
4.15. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-isopropil ditiyokarbonat (18)	118
4.16. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-butil ditiyokarbonat (19)	121
4.17. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-isobutil ditiyokarbonat (20)	123
KURAMSAL BÖLÜM	126
1. (1,1-DİOKSİDO-3-OKSO-1,2-BENZİSOTİYAZOL-2(3H)-İL)METİL N,N-DİSÜBSTİTÜEDİTİYOKARBAMAT TÜREVLERİ	126
(1,1-dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-disübstitüeditiyokarbamat Türevlerinin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	129
UV Spektroskopisi Bulguları	129
IR Spektroskopisi Bulguları	131
¹ H-NMR Spektroskopisi Bulguları	136
¹³ C-NMR Spektroskopisi Bulguları	145
Mass Spektroskopisi Bulguları	151

2. (1,1-DİOKSİDO-3-OKSO-1,2-BENZİSOTİYAZOL-2(3H)-İL)METİL O-ALKİL DİTİYOKARBONAT TÜREVLERİ	164
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-alkil ditiyo- karbonat Türevlerinin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi	166
UV Spektroskopisi Bulguları	166
IR Spektroskopisi Bulguları	168
¹ H-NMR Spektroskopisi Bulguları	170
¹³ C-NMR Spektroskopisi Bulguları	172
Mass Spektroskopisi Bulguları	176
BİYOLOJİK AKTİVİTE ARAŞTIRMALARI	182
1. ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL AKTİVİTE ARAŞTIRMASI	182
2. ANTİTÜBERKÜLOZ AKTİVİTE ARAŞTIRMASI	183
SONUÇ	185
ÖZET	186
SUMMARY	188
KAYNAKLAR	190

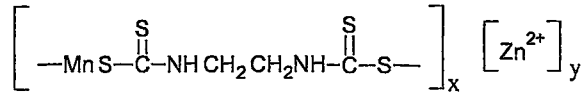
GİRİŞ VE AMAÇ

N,N-Disübstitüe ditiyokarbamik asid türevlerinde, başta antibakteriyel ve antifungal olmak üzere birçok farmakolojik etkinin saptandığı literatürde [1-7] bildirilmiştir.

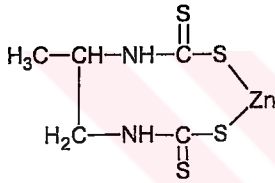
Ziram, Mancozeb, Propineb, Maneb, Zineb ilaç olarak kullanılan antifungal etkili ditiyokarbamat türevleridir.



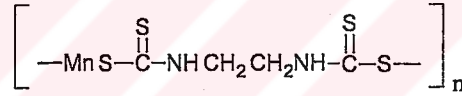
Ziram



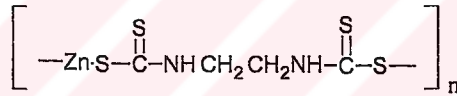
Moncozeb x:y 10:1



Probineb

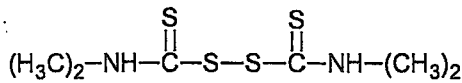


Maneb

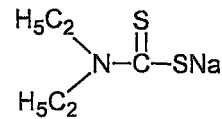


Zineb

Antiseptik etkili Thiram immünomodülör, nikel ve kadmiyum zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılan DEDTC (dietilditiyokarbamik asid sodyum tuzu) da ditiyokarbamat türevi ilaç maddeleridir.



Thiram



DEDTC

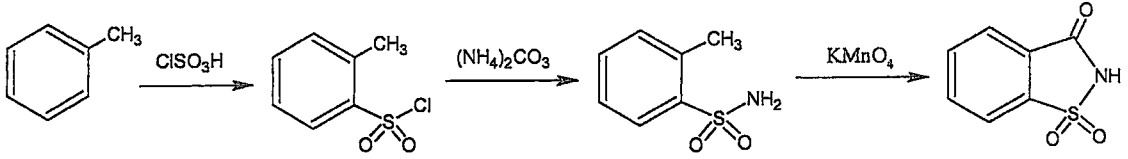
Antikarsinojenik etkili isotiyosiyanatların (örneğin sulforafan) hücre içi -SH bileşikleri (özellikle glutation ve sistein-glisin) ile konjuge olup ditiyokarbamat metabolitine dönerek kansinojenik sürecin bazı aşamalarında inhibitör etkili olduğu bildirilmiştir [8].

GENEL BİLGİLER

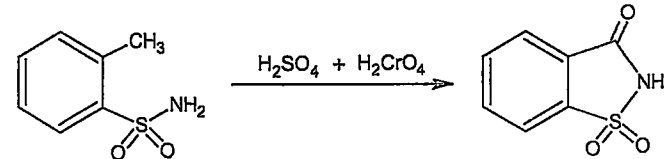
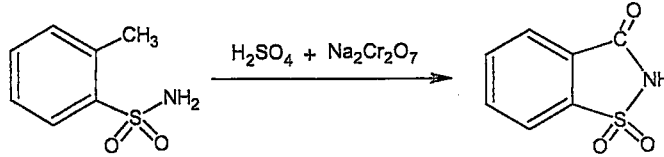
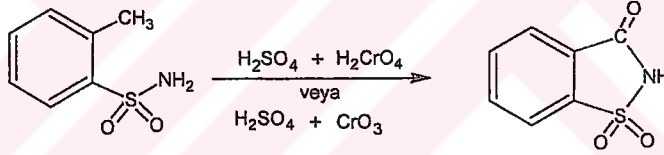
1. SAKKARİN

1.1. Sakkarinin sentez yöntemleri

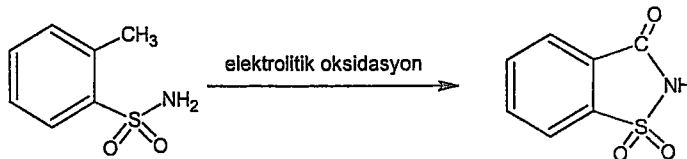
1918 yılında G.Murayama ve ark. [22] toluenin klorosülfonik asid ile reaksiyonundan oluşan 2-metilbenzen Sülfonil klorürden amonyum karbonat ile 2-metilbenzen Sülfonamidi ve bunun potasyum permanganat ile oksidasyonundan sakkarini elde etmişlerdir.



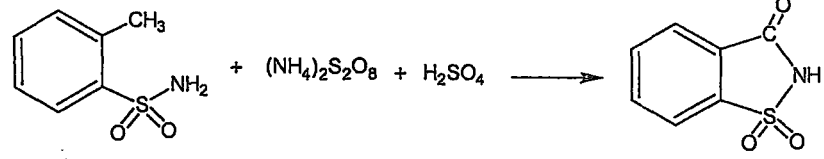
1920'de P.Monnet ve ark. [23], aynı yıl J.Bebie [24] ve 1924'de J.Altwegg ve J.Collardeau [25] 2-metilbenzen Sülfonamidin kromik asid ile oksidasyonundan sakkarini elde etmişlerdir.



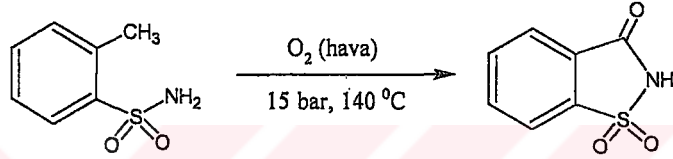
1922'de Fr.Fichter ve H.Löwe [26] 2-metilbenzen Sülfonamidin elektrolitik oksidasyonu ile sakkarini elde etmiştir.



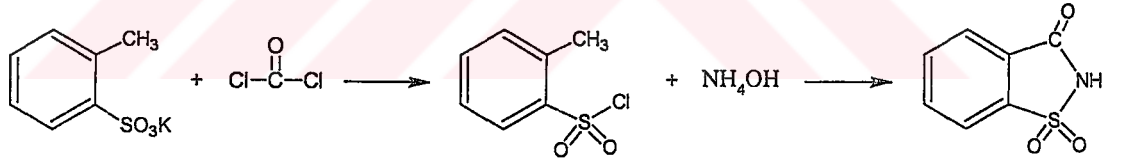
1949'da B.Kawamura [27] sakkarini 2-metilbenzen-sulfonamidin sül-firik asidli ortamda amonyum persulfat ile reaksiyonundan elde etmiştir.



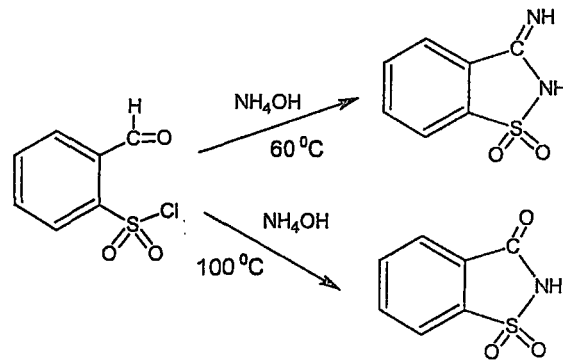
1971 yılında P.Mounier [28] 2-metilbenzen-sulfonamidin, asetik asid, su, kobalt(II)bromür, mangan bromür varlığında 140 °C'de 15 barda 4 saat hava ile oksidasyonundan sakkarini, ve aynı yöntemle sakkarinin nitro türevlerini de elde etmiştir.



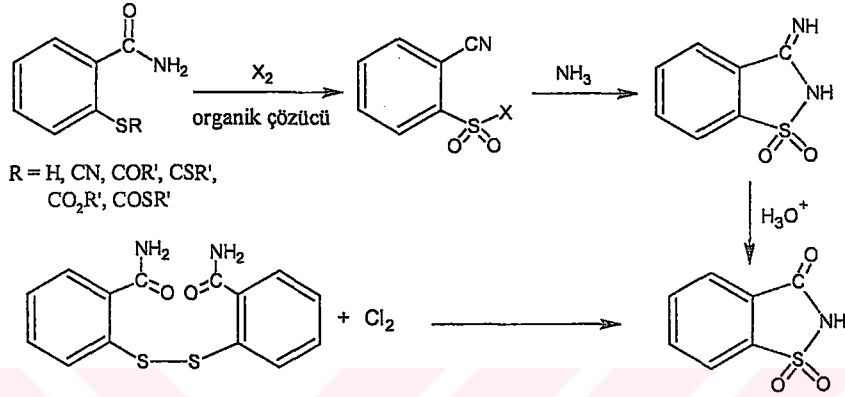
1976 yılında W.Koike ve ark. [29] 2-metilbenzen-sulfonik asid potasyum tuzunun fosgen ile reaksiyonu sonucunda oluşan 2-metilbenzen-sulfonil klorürün amonyum hidroksitle reaksiyonundan sakkarini elde etmişlerdir.



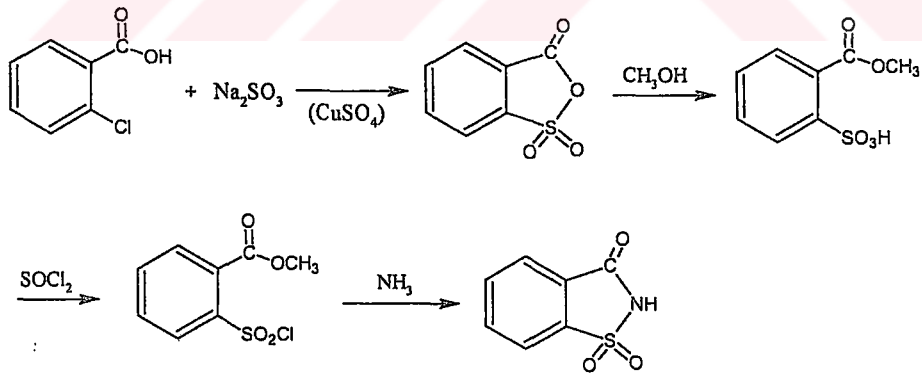
1952 yılında B.Klarman [30] 2-formilbenzen-sulfonil klorürü amonyum hidroksitli ortamda 60 °C de ısıtarak sakkarinin elde etmiş, aynı reaksiyonu 100 °C de ısıtarak yürüttüğünde ise sakkarin oluşmuştur.



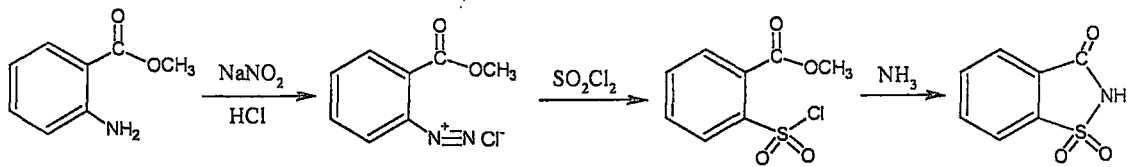
1952 yılında E.Schirm [31] 2-konumunda tiyol ya da sübtitüe tiyol grupları içeren benzamidlerin organik solvent içinde halojen ile oksidasyonu sonucu oluşan 2-siyanobenzen-sülfonil halojenürden amonyaklı ortamda 1,2-benzisotiyazol-3(2*H*)-imin 1,1-dioksid oluşturmuş ve bundan asid varlığında sakkarin elde etmiştir. 2-{{2-(aminokarbonil)fenil}ditiyo}benzamidin o-diklorobenzen içinde klor ile reaksiyonundan da sakkarini elde etmiştir.



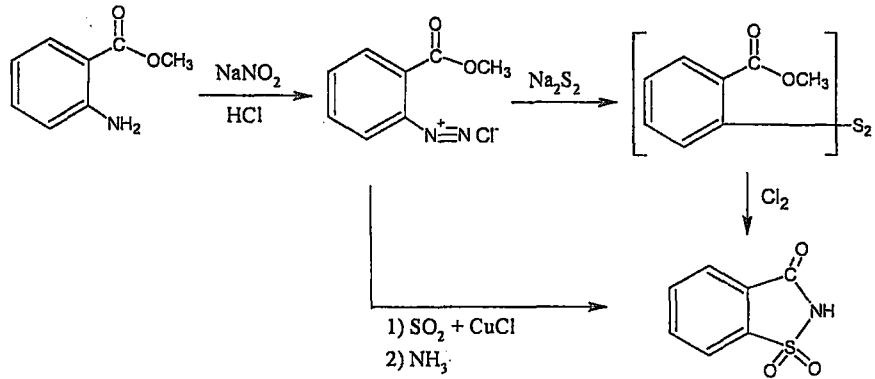
1979 yılında A.J.Bebbington [32] 2-klorobenzoik asidden bakır sülfat varlığında sodyum süfit ile reaksiyon sonucunda oluşan anhidridin metanol ile esterleştirilmesi, ürünün tiyonil klorür ile klorlanması sonucu metil 2-(klorosülfonil)benzoatı ve bunun amonyakla muamelesi ile de sakkarini elde etmiştir.



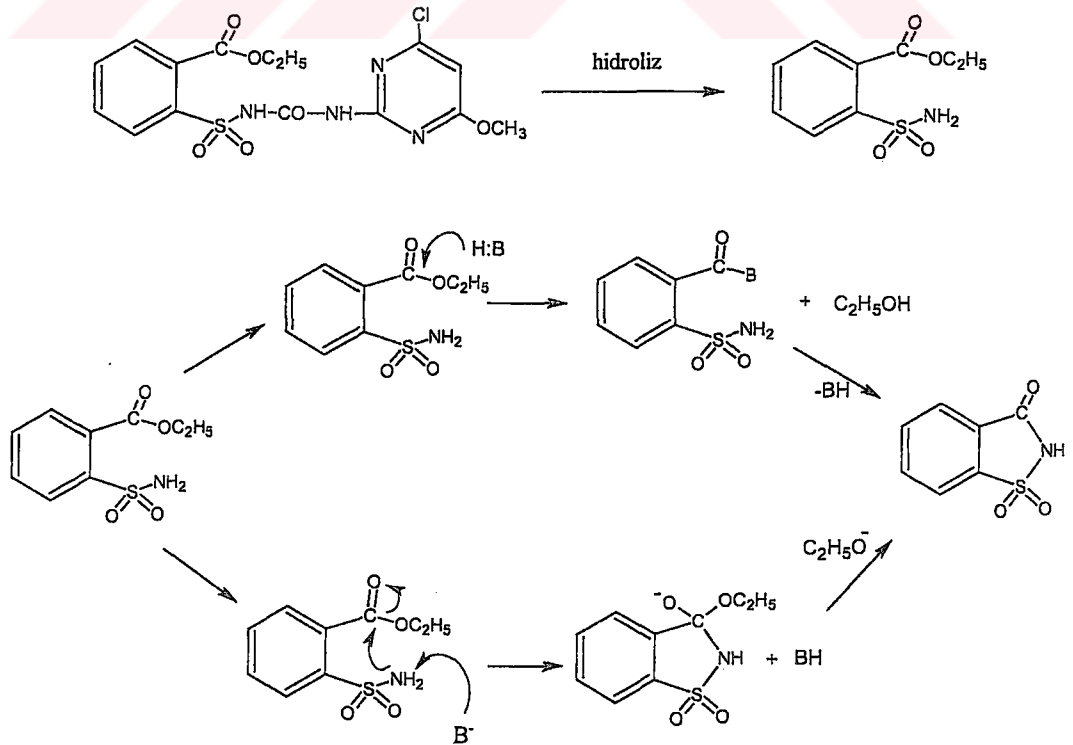
1984 yılında I.Prejmereanu ve ark. [33] metil antranilatın hidroklorik asid ve sodyum nitrit ile önce diazolanması, sonra sülfan klorür ile reaksiyonundan metil 2-(klorosülfonil)benzoatı ve amonyak ile reaksiyonundan sakkarini elde etmişlerdir.



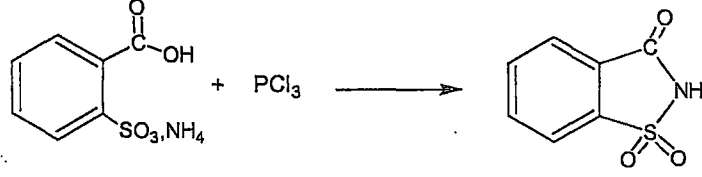
1986 yılında N.B.Das ve ark. [34] metil antranilatın diazolanması sonrasında iki yöntemle sakkarini elde etmişlerdir. Birinci yöntemde diazonyum tuzunun sodyum poli-sülfür ile reaksiyonundan oluşan metil 2-[[2-(metoksikarbonil)fenil]ditiyo]benzoatın klorla muamelesinden, ikinci yöntemde ise diazonyum tuzunu asetik asid içinde kükürt dioksit ve bakır(I)klorür ile reaksiyonundan sakkarini elde etmişlerdir.



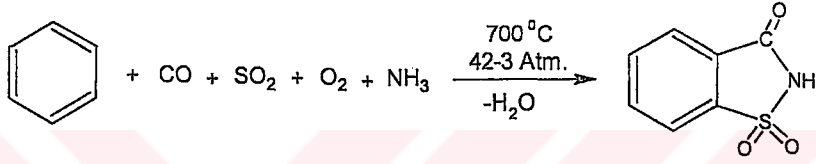
2002'de H.E.Di Loreto ve ark. [35] bir herbisid olan Klorimuron etilin (etil 2-[[[(4-kloro-6-metoksi-2-pirimidinil)amino]karbonil]amino]sülfonil]benzoat) kontamine ettiği doğal sulardaki bozunmasını aydınlatmak amacıyla yapılan çalışmalarda bozunmasının ara ürünü olan etil 2-aminosülfonilbenzoatın hidroliz ve siklizasyonla sakkarine dönüşmesi reaksiyonunun kinetiğini incelemişlerdir.



1954'de Z.Vodák ve O.Leminger [36] amonyum 2-(karboksi)benzensülfonatin fosfor triklorür ile reaksiyonundan sakkarini elde etmişlerdir.

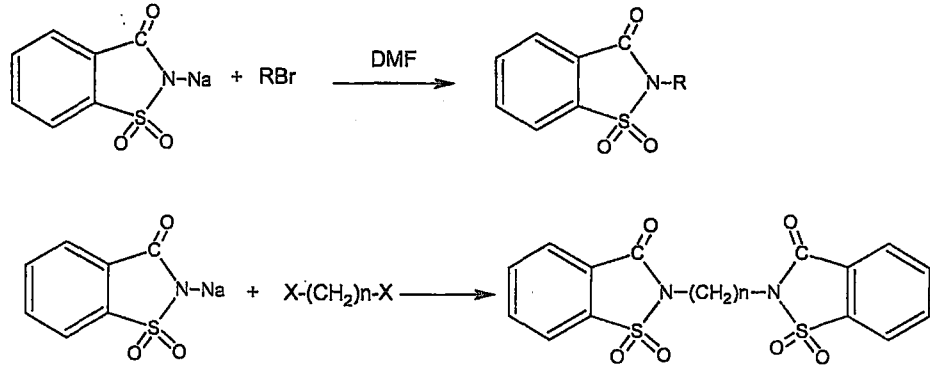


1954 yılında S.Moribara [37] sakkarini benzenin karbonmonoksit, kükürt dioksit, oksijen ve amonyak varlığında 700 °C de 42-3 atm. de reaksiyonundan elde etmiştir.

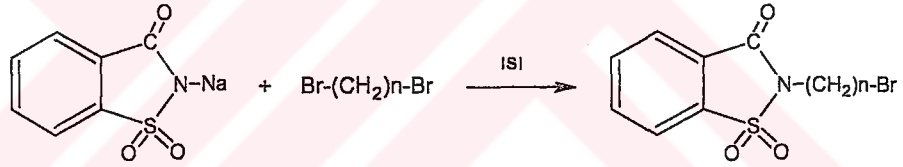


1.2. Sakkarin türevlerinin sentez yöntemleri

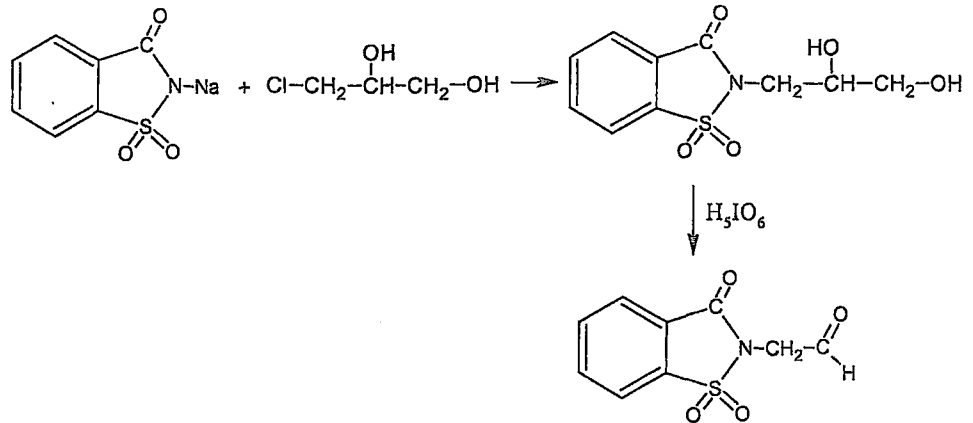
1955 yılında E.E.Reid ve ark. [38] sodyum sakkarinden dimetilformamidli ortamda alkilbromürlerle N-alkilsakkarin türevlerini, dihaloalkanlarla polimetilenbis-sakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



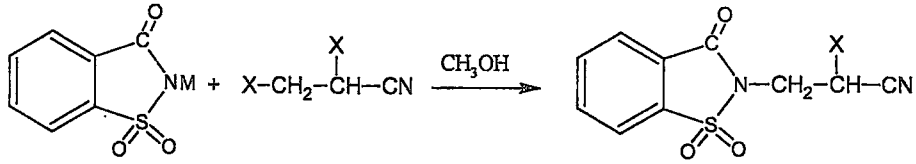
1956'da J.D.Commerford ve H.B.Donahoe [39] sodyum sakkarinin dibromo-alkanlar ile reaksiyonundan N-(ω -bromoalkil)sakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



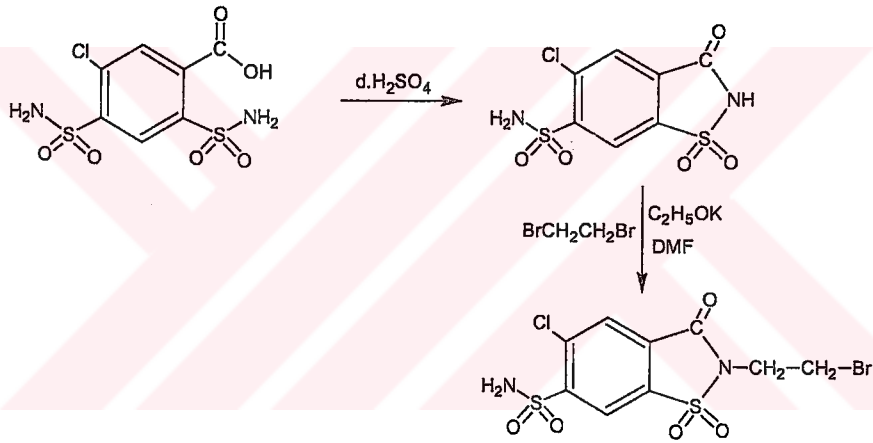
1956 yılında F.Toffoli ve ark. [40] sodyum sakkarinin monoklorohidrin ile reaksiyonundan N-sakkarinpropilenglikol; N-sakkarinpropilenglikolün sulu ortamda periyodik asit ile oksidasyonu ile de N-sakkarinasetaldehid elde etmişlerdir.



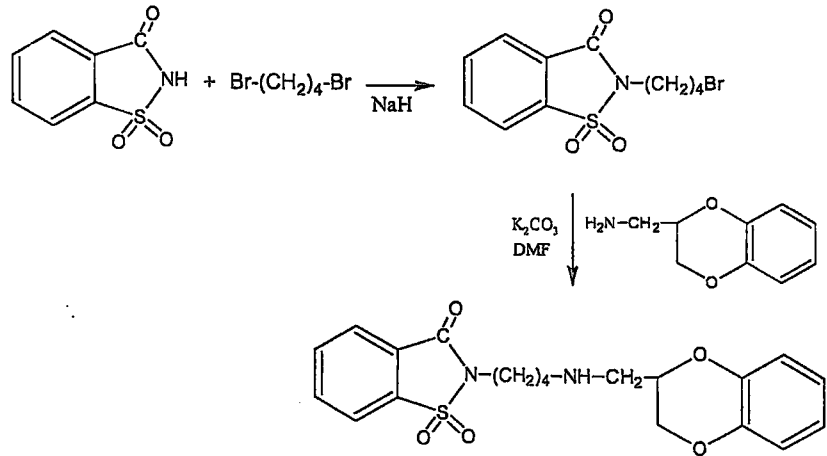
1981 yılında Mitsui Toatsu Chemicals [41] tarafından sakkarinin metal tuzlarının α,β -dihalopropiyonitrillerle reaksiyonu sonunda α -halo- β -sakkarinopropiyonitriller elde edilmiştir.



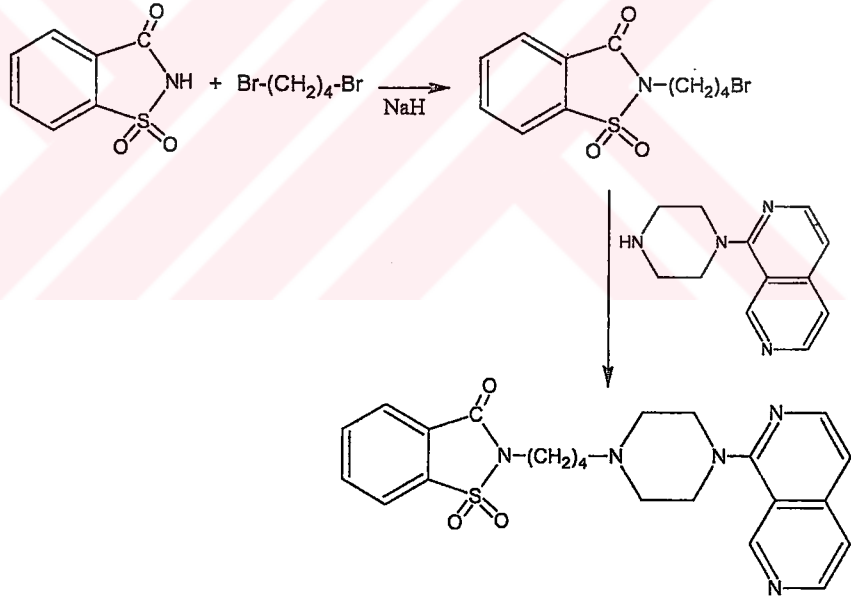
1962'de F.C.Novello [42] 2,4-bis(aminosülfonil)-5-klorobenzoik asidin derişik sülfürik asidli ortamda siklizasyonu ile oluşan 5-kloro-6-sülfamoilsakkarinden dimetilformamidli ortamda 1,2-dibromoetanin potasyum etanoat varlığında reaksiyonundan 2-(2-bromoetil)-5-kloro-6-sülfamoilsakkarin elde etmiştir.



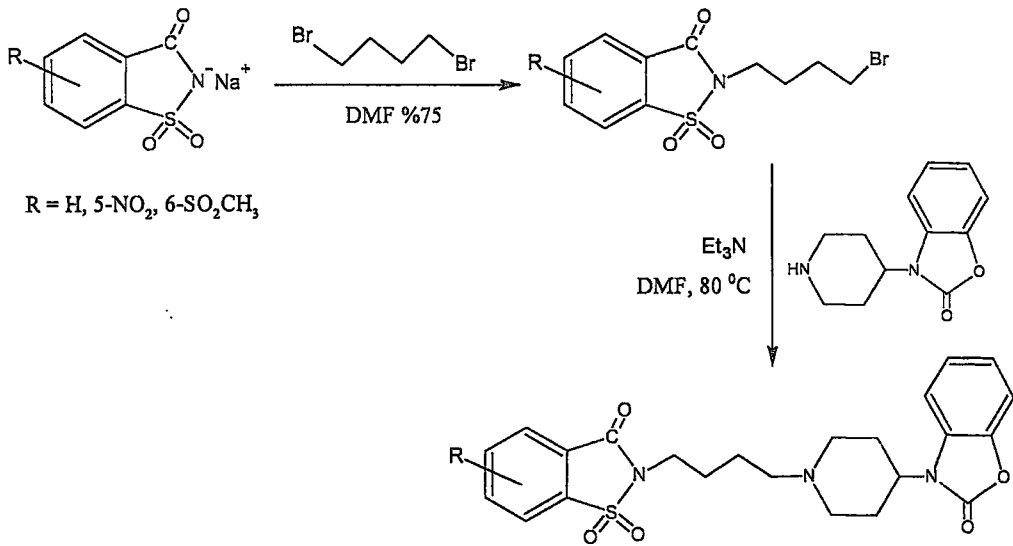
1987 yılında M.Hibert ve M.W.Gittos [18] sakkarinden sodyum hidrür varlığında 1,4-dibromobutan ile 2-(4-bromobutil)sakkarini, daha sonra bunun da potasyum karbonat karşısında 2-aminometil[1,4]benzodioksan ile reaksiyonu sonucu anksiyolitik ve antihipertensif etkili 2-(((1,4-benzodioksan-2-il)metilamino)butil]-sakkarini elde etmişlerdir.



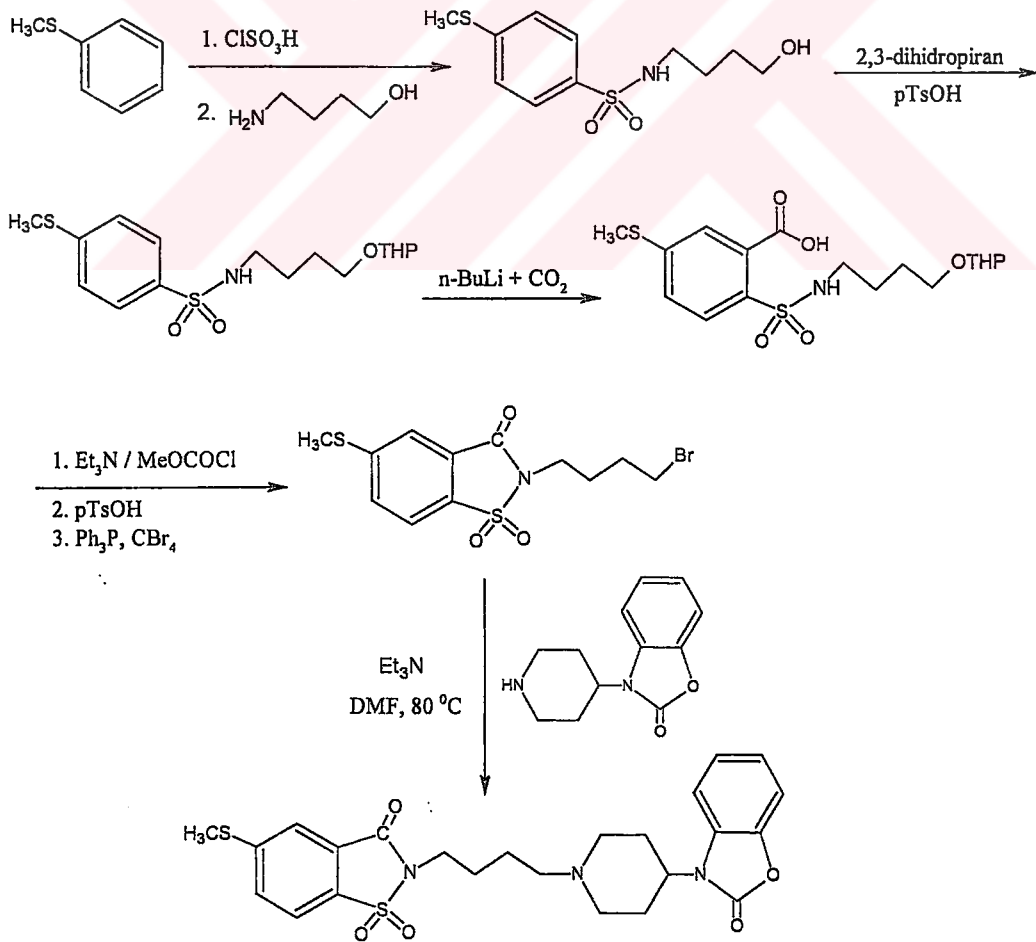
1989 yılında A.A.Failli [19] sakkarinden sodyum hidrür varlığında 1,4-dibromobutan ile 2-(4-bromobutil)sakkarini, bunun da 1-piperazinil-2,7-naftiridin ile reaksiyonu sonucu anksiyolitik etkili 2-(4-(2,7-naftiridinil)piperazinil)sakkarini elde etmiştir.



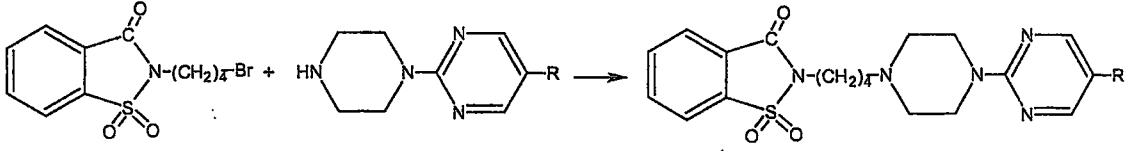
1998 yılında J.B.Nerenberg ve ark. [43] serotonin 1A (5-HT_{1A}) / α 1 reseptör ligantı olan NAN-190 molekülündeki ftalimid halka sistemi yerine sakkarin ve sübstitüe sakkarin geçirilmesi ile yeni bir sınıf α -1A adrenerjik reseptör antagonisti etkili maddeler elde etmişlerdir. Bu sınıf maddeleri sakkarin, 6-metilsülfonilsakkarin ya da 5-nitrosakkarinin sodyum tuzlarının 1,4-dibromobutan ile reaksiyonundan elde ettikleri N-(4-bromobutil)sakkarini, 3-(4-piperidinil)benzoksazolone ile reaksiyona sokarak elde etmişlerdir.



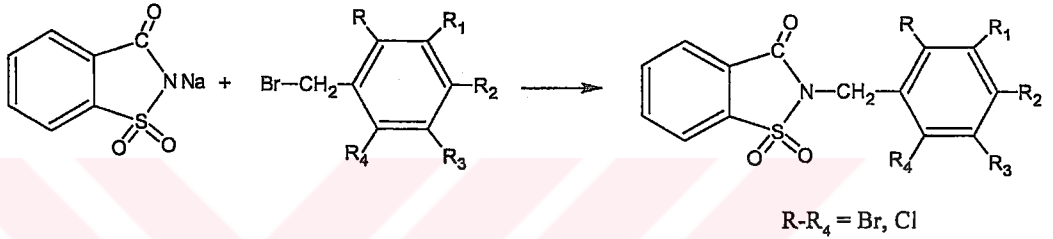
5-Metiltiyosakkarin türevi ise aşağıdaki denkleme göre elde edilen 5-metiltiyo-N-(4-bromobutil)sakkarinin 3-(4-piperidinil)benzoksazolone ile reaksiyonundan elde edilmiştir.



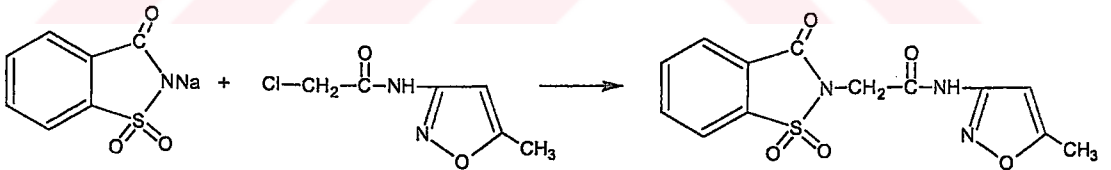
1984 yılında W.Domper ve ark. [20] N-(4-bromobutil)sakkarinin 1-(5-sübstitüe-2-pirimidinil)piperazin ile reaksiyonundan antidepresan etkili 2-{{4-(5-sübstitüe-2-pirimidinil)-1-piperazinil}butil}sakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



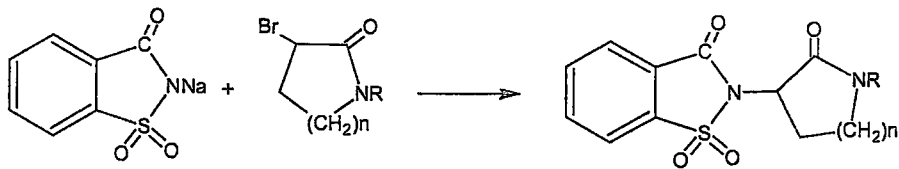
1978 yılında E.N.Petersen [44] sodyum sakkarinin pentahalobenzen bromür ile reaksiyonundan N-halobenzilsakkarin türevlerini elde etmiştir.



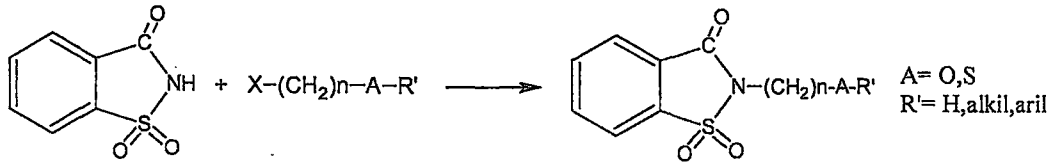
1975 yılında A.C.Fabian ve ark. [45] sodyum sakkarinin 3-(kloroasetamido)-5-metilisoksazol ile reaksiyonundan 2-(2-sakkarinil)-N-(5-metilisoksazol-3-il)asetamidi elde etmişlerdir.



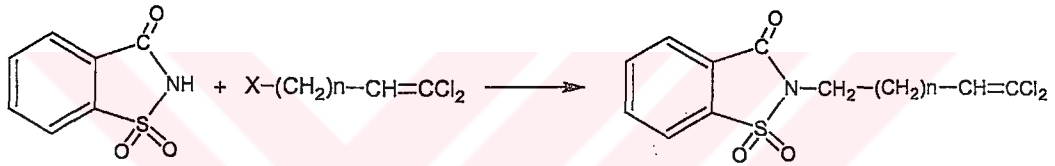
1975 yılında I.Graudums ve ark. [21] sodyum sakkarinin α-halolaktamlarla reaksiyonundan sedatif ve hipnotik etkili sakkarinil laktam türevlerini elde etmişlerdir.



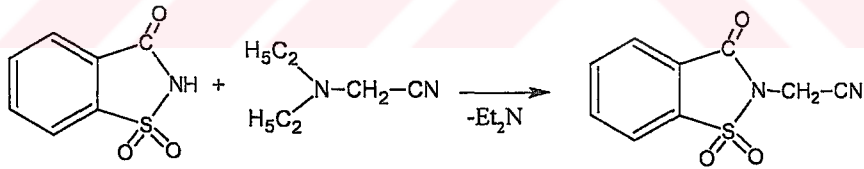
1973 yılında S.Bawada ve ark. [46] 2 konumunda alkol, tiyoalkol, eter ve tiyoeter ödevli grupları içeren alkil artığı taşıyan germisid etkili sakkarin türevlerini, sakkarinin bu ödevli grupları taşıyan alkil halejenürlerle reaksiyonundan elde etmişlerdir.



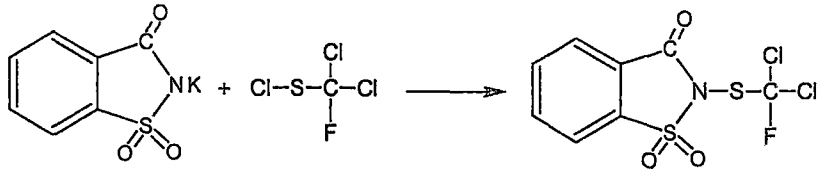
1974 yılında I.Chiyomaru ve ark. [9] sakkarinin ya da sakkarin metal tuzlarının 1,1-dikloro-ω-haloalkenlerle reaksiyonu ile 2 konumunda dikloroalken artığı taşıyan fungusid etkili sakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



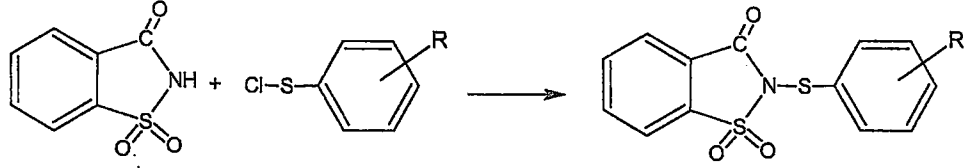
1985 yılında J.Tu ve ark. [47] sakkarinin dietilaminoasetonitril ile reaksiyonundan N-siyanometilsakkarini elde etmiştir.



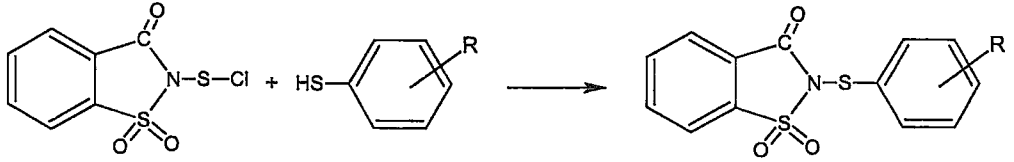
1962 yılında E.Klauke ve ark. [48] potasyum sakkarinin dikloro(fluoro)metan-sülfenil klorür ile reaksiyonundan N-(diklorofluorometiltiyo)sakkarin elde etmişlerdir.



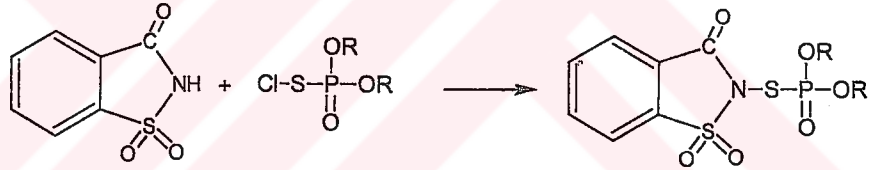
1975 yılında M.Furukawa ve ark. [49] sakkarinin aren-sülfenil klorürlerle reaksiyonundan N-(ariltiyo)sakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



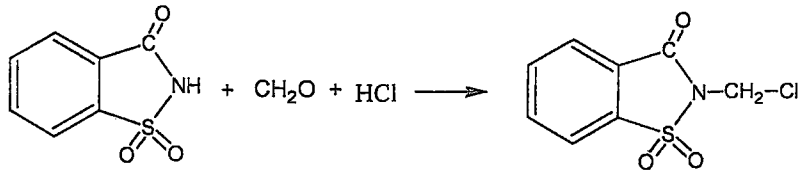
1977 yılında Y.Abe ve ark. [50] ise 2-(ariltiyo)sakkarini, sakkarin-2-sülfenil klorürün ariltiyollerle reaksiyonundan elde etmişlerdir.



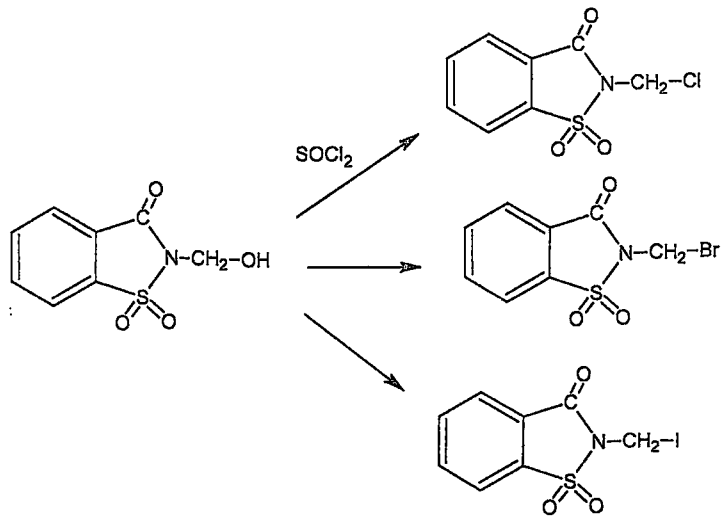
1963'de G.R.Price ve ark. [10] sakkarinin O,O-dialkil klorotiyofosfat ile reaksiyonundan insektisid etkili N-(O,O-dialkilfosforotiyo)sakkarin elde etmişlerdir.



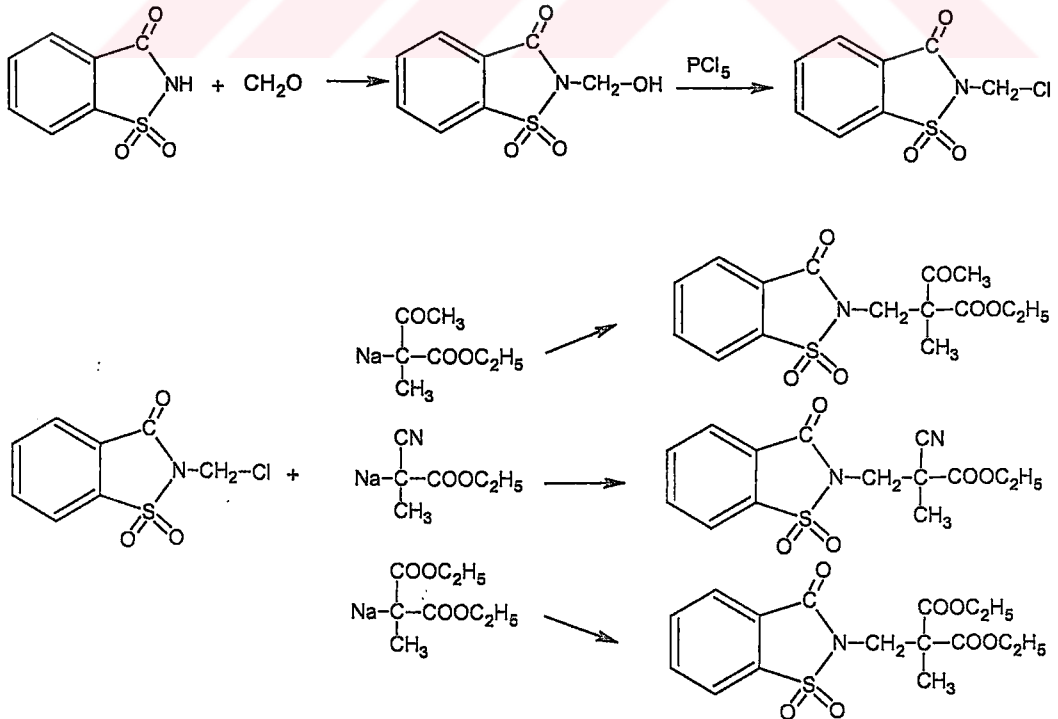
1973 yılında G.Bors ve ark. [51] sakkarinin formaldehid ve hidroklorik asid ile reaksiyonundan 2-klorometilsakkarini elde etmişlerdir.



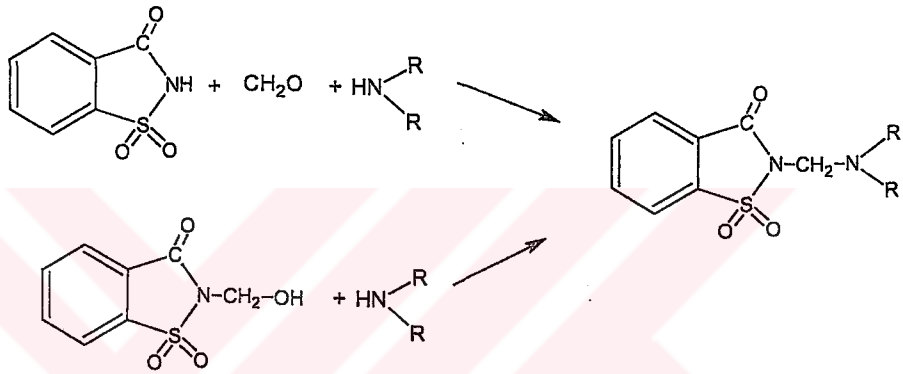
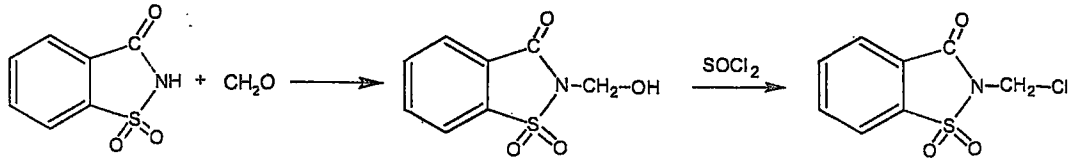
1959'da C.-P.Lo [52] N-hidroksimetil sakkarinin tiyonil klorür ile reaksiyonundan N-klorometil sakkarini, benzer şekilde N-bromometilsakkarin ve N-iyodometilsakkarin türevlerini elde etmiştir.



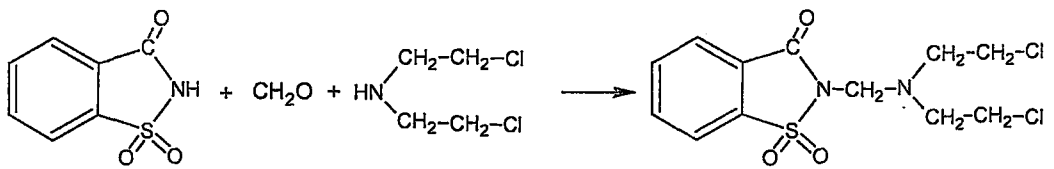
1959 yılında H.Böhme ve F.Eiden [53] sakkarinden formaldehid ile N-hidroksimetilsakkarin, N-hidroksimetilsakkarinin fosfor pentaklorür ile reaksiyonundan N-klorometilsakkarin elde etmişler; N-klorometilsakkarinin sodyum metilasetoasetik asid etil esteri, sodyum metilsiyanoasetik asid etil esteri ve sodyum metilmalonik asid dietil esteri ile reaksiyonlarından etil 2-[(1,1-dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil]-2-metil-3-oksobutanoat, etil 2-siyano-3-(1,1-dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)-2-metilpropanoat ve dietil [(1,1-dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil](metil)-malonat elde etmişlerdir.



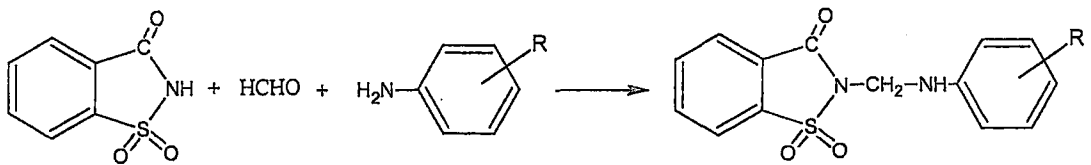
1959'da H.Zinner ve ark. [54] sakkarinden formaldehidli ortamda N-hidroksi-metilsakkarin, N-hidroksimetilsakkarinden tiyonil klorür ilavesi ile de N-klorometil-sakkarin elde etmişlerdir. Sakkarinin formaldehid ve sekonder aminlerle ya da N-hidroksimetilsakkarinin sekonder aminlerle reaksiyonundan N-(N,N-dialkilamino)metil-sakkarin türevleri elde etmişlerdir.



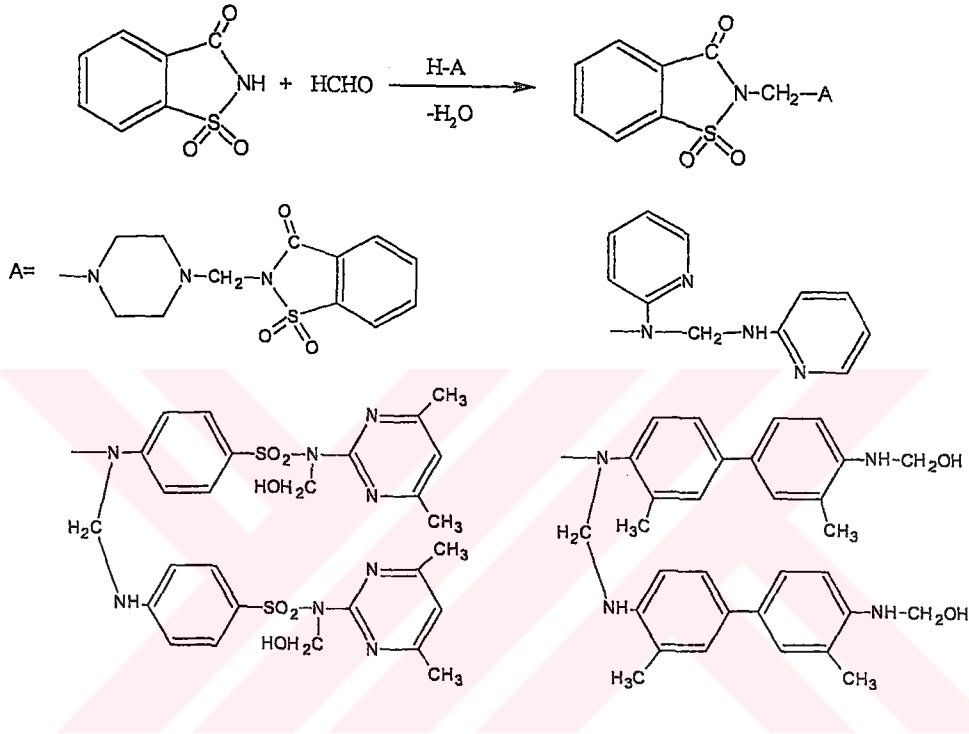
1962'da G.R.Petti ve J.A.Settepani [55] sakkarin, formaldehid ve bis(2-kloro-etil)aminden Mannich reaksiyonu ile N-[N-bis(2-kloroetil)amino]metilsakkarin elde etmişlerdir.



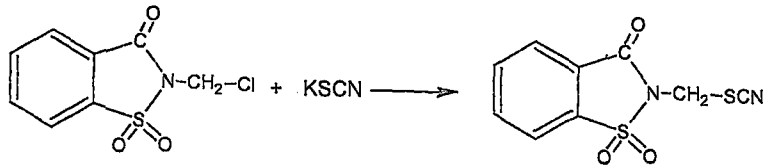
1972'de H.Kutlu [56] sakkarinin sübtitüe anilinler ve paraformaldehid ile reaksiyonundan 2-(sübtitüearilaminometil)sakkarin türevlerini elde etmiştir.



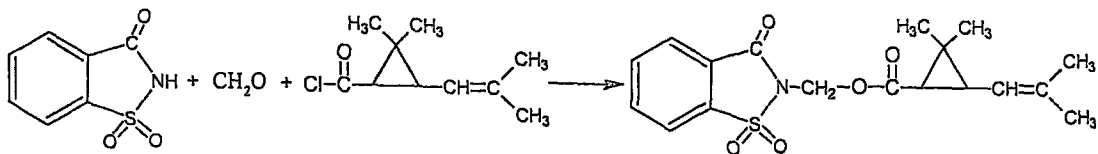
1972'de H.Kutlu [57] piperazin, 2-aminopiridin, o-tolidin ve sülfametazini etanolü ortamda paraformaldehid beraberliğinde sakkarin ile kondanse etmek suretiyle 1,4-di(N-sakkarinometil)piperazin, N₁-(N-sakkarinometil)-N₁,N₁'-metilenbis(2-aminopiridin), N₂,N₂'-dihidroksimetil-N₁-(N-sakkarinometil)-N₁,N₁'-metilenbis(o-tolidin) ve N₁,N₁'-(dihydrodimetil)-N₂-(N-sakkarinometil)-N₄,N₄'-metilenbis(sülfametazin)'in sentezini yapmıştır.



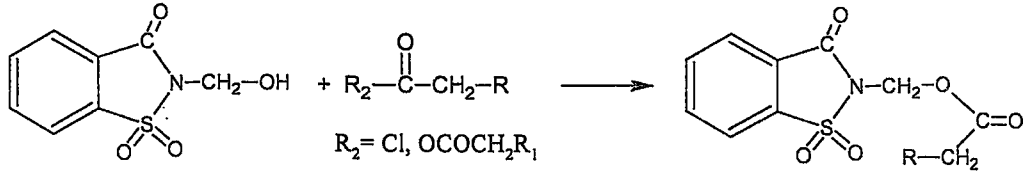
1960'da C.-P.Lo [11] N-klorometilsakkarinin potasyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan fungusid etkili N-tiyosiyanometilsakkarin elde etmiştir.



1969 yılında T.Ammo ve Y.Matsui [58] sakkarinin formaldehid ve krisantemoil klorür (2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)siklopropankarbonil klorür) ile reaksiyonundan (2-sakkarinil)metil 2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)siklopropankarboksilatı elde etmişlerdir.

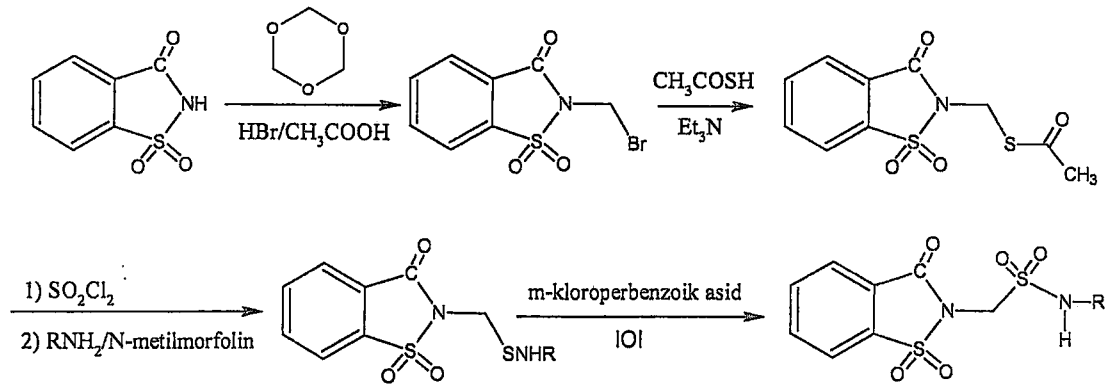


1989 yılında S.Y.Choi ve ark. [59] 2-hidroksimetilsakkarinin alifatik asid klorürlerle ya da anhidridlerle reaksiyonundan N-sakkarinilmetil alkanoatları elde etmişlerdir.

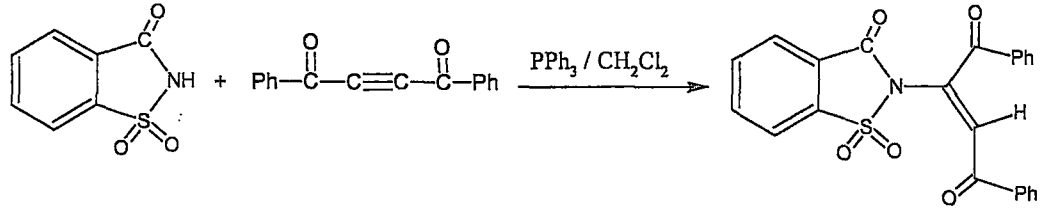


1993'de C.Kerneur ve ark. [60] uzun zincirli açil sübtitüe sakkarinlerin sentezini yapmışlar bunların insan lökosit elastaz enzimini bloke edici etkilerini incelenmişler, açil grubunun karbon sayısı arttıkça bu etkinin azaldığını bildirmişler, 16 karbon taşıyan palmitoil sübtitüe türevlerde minimum etki olduğunu saptamışlardır.

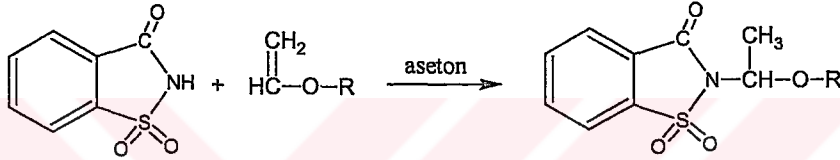
2004'de L.Weı ve ark. [61] sakkarinin 1,3,5-trioksan, hidrobromik asid ve asetik asid ile reaksiyonundan N-bromometilsakkarin; N-bromometilsakkarinin tiyoasetik asid ve trietilamin ile reaksiyonundan da S-[(2-sakkarinil)metil] etantiyoat elde etmişler; elde ettikleri S-[(2-sakkarinil)metil] etantiyoatın sülfüril diklorür ve daha sonra sübtitüe aminler ile reaksiyonundan 2-[(sübtitüeamino)tiyo]metil} sakkarini, bununda m-kloroperbenzoik asid ile oksidasyonundan 1-(2-sakkarinil)-N-sübtitüemetan-sülfonamidleri elde etmişlerdir. Çalışma sonucunda insan lökosit elastaz enzimini inaktive etme mekanizması hakkında bir postula ortaya koymuşlardır.



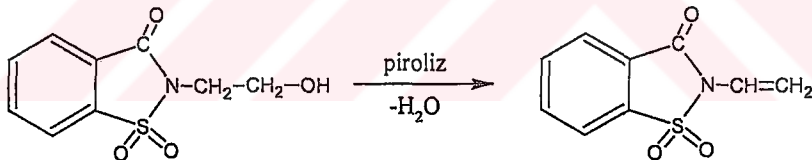
2002 yılında I.Yavari ve ark. [62] sakkarinin trifenilfosfin karşısında dibenzoil-asetilen ile reaksiyonundan 2-(2-sakkarinil)-1,4-difenilbut-2-en-1,4-dion elde etmişlerdir.



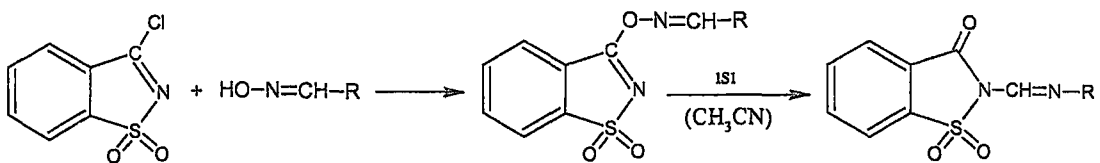
1973'de I.Chiyamaru ve ark. [12] sakkarinin aseton içinde vinil eterlerle reaksiyonundan fungusid etkili 2-(1-alkoksietil)sakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



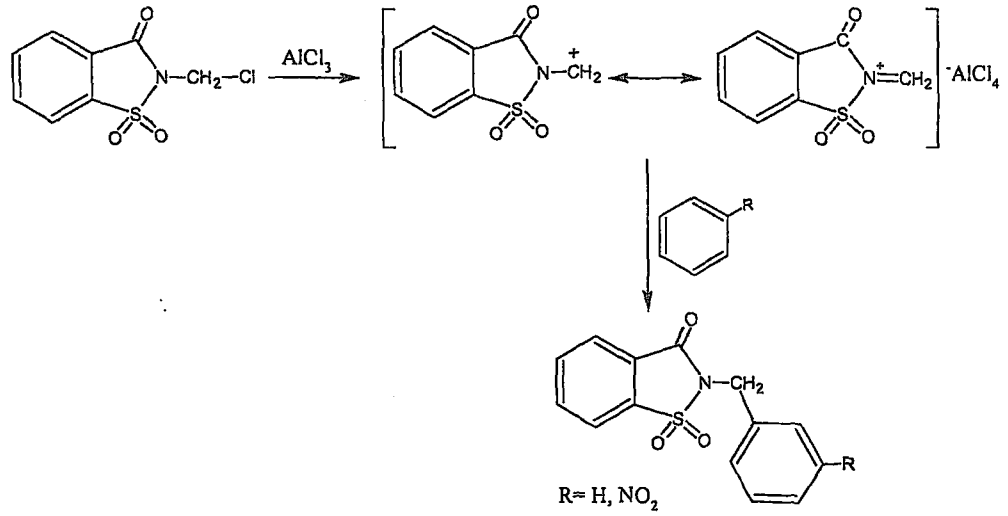
1968 yılında K.Kato ve ark. [63] N-(2-hidroksietil)sakkarinin pirolizi sonucunda N-vinilsakkarini elde etmişlerdir.



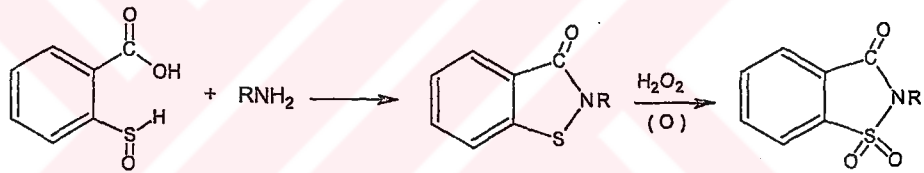
1970 yılında H.Hetter ve H.Neygenfind [64] 3-kloro-1,2-benzisotiyazol S,S-dioksidin aldoksimlerle reaksiyonu sonucunda (1,2-benzisotiyazol-3-iloksimino)alkan S,S-dioksidleri elde etmişlerdir. Bu maddeyi asetonitril içinde ısıtarak çevirme reaksiyonu sonucu 2-[(N-süstitüe)iminometil]sakkarini elde etmişlerdir.



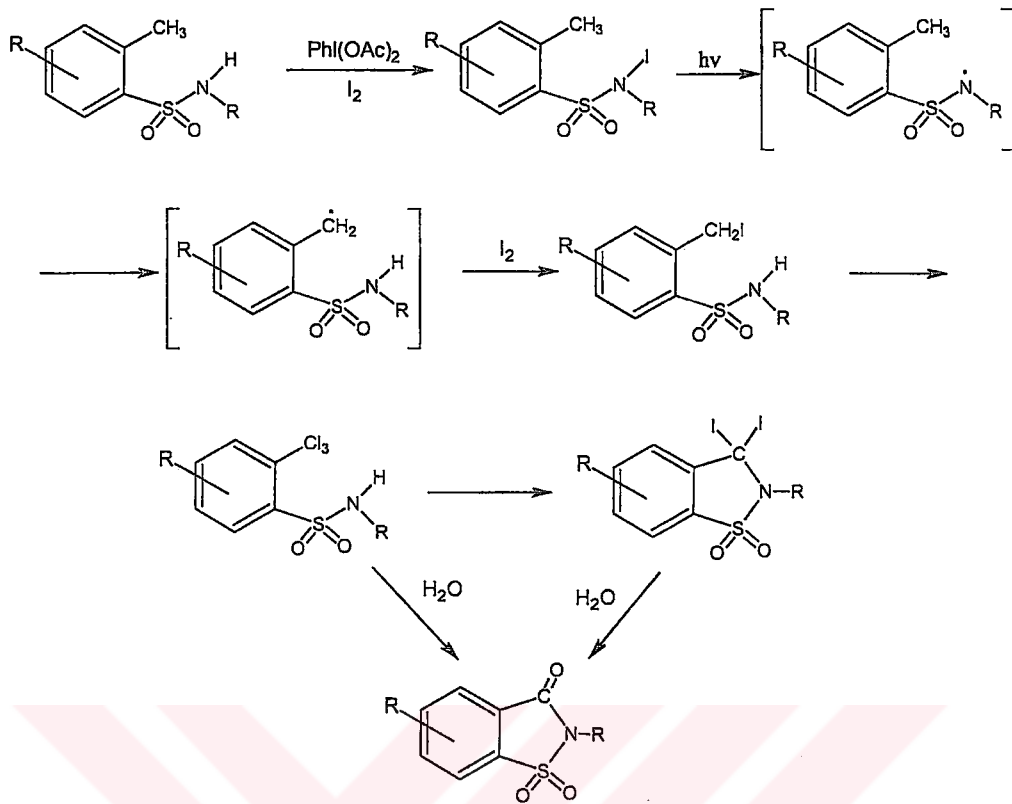
1968 yılında K.Sisido ve ark. [65] 2-(klorometil)sakkarinin alüminyum klorür varlığında benzen veya nitrobenzen ile reaksiyonundan 2-benzilsakkarin veya 2-(3-nitrobenzil)sakkarini elde etmişlerdir.



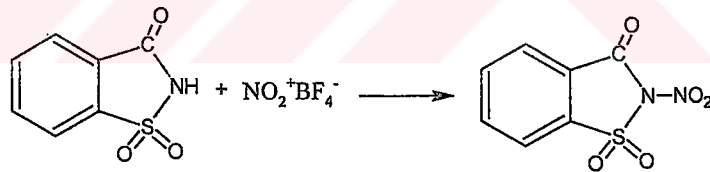
1961 yılında F.Gialdi ve ark. [66] 2-(oksidosülfonil)benzoik asidin primer alifatik aminlerle reaksiyonundan 2-metil-1,2-benzisotiyazol-3(2*H*)-on elde etmişler. Bunun da hidrojen peroksit ile reaksiyonundan N-alkilsakkarinleri kazanmışlardır.



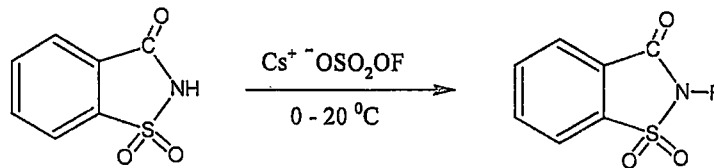
1999'da M.Katohgi ve ark. [67] N-alkil ve halkada süstitüe sakkarinleri, N-alkil(o-metil)süstitüebenzensülfonamidlerin (diasetoksiyodo)benzenle reaksiyonundan elde etmişlerdir.



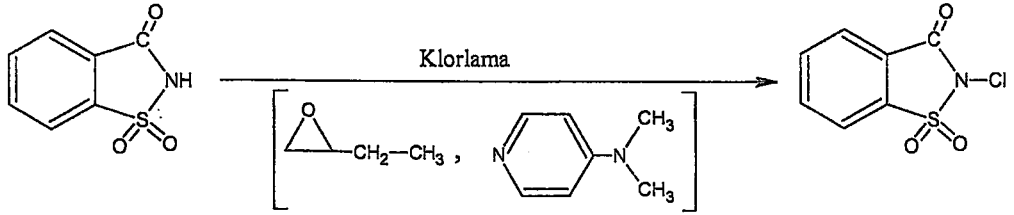
1981 yılında I.K.Kozlova ve ark. [68] sakkarinin asetonitril ya da diklorometan içinde nitronyum tetraflouorborat ile reaksiyonundan N-nitrosakkarini elde etmişlerdir.



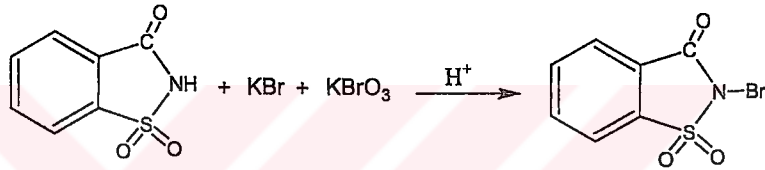
1991 yılında A.A.Gakh ve ark. [69] sakkarin ya da sodyum sakkarinin sezyum fluoroksisülfat ile reaksiyonu sonucu N-fluorosakkarini elde etmişlerdir.



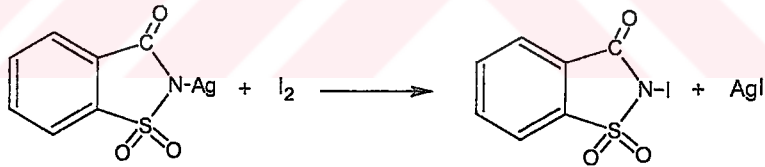
1979 yılında T.-S.Chou ve I.G.Wright [70] sakkarinin diklorometan içinde 1,2-epoksibutan ve 4-(dimetilamino)piridin katalizörlüğünde klorlanmasıyla N-klorosakkarini elde etmişlerdir.



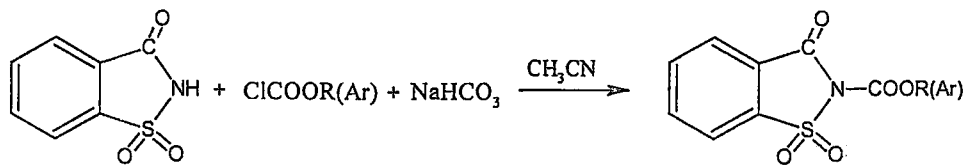
1999'da B.Zajc [71] sakkarinin potasyum bromür, potasyum bromat, sülfürik asid, asetik asid ile reaksiyonundan N-bromosakkarin elde etmiştir.



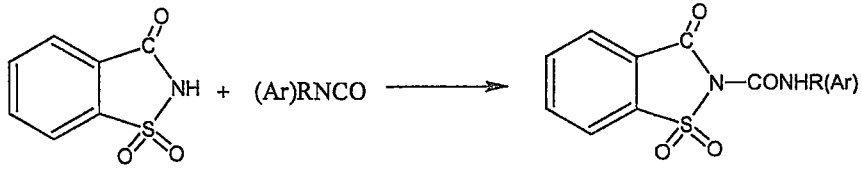
1999'da D.Dolenc [72] gümüş sakkarinatın iyot ile reaksiyonundan N-iyodo-sakkarin elde etmiştir.



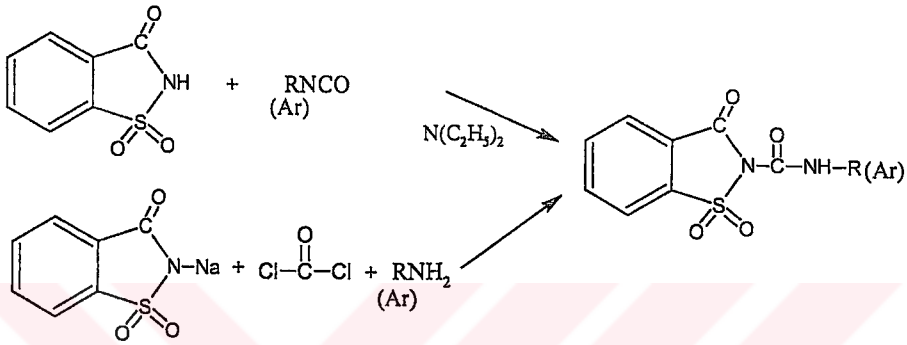
1971 yılında [13] ve daha sonra 1974'de I.Chiyomaru ve ark. [73] sakkarinin kloroformik asid esterleri ile reaksiyonundan antibakteriyel ve antifungal etkili 2-sakkarinkarboksilat türevlerini elde etmişlerdir.



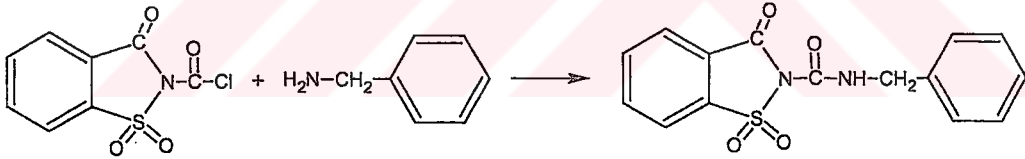
1972'de I.Shioyama ve ark. [14] sakkarinin dioksan ve trietilamin varlığında isosiyanatlarla reaksiyonundan bakterisid etkili 2-karbamoilsakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



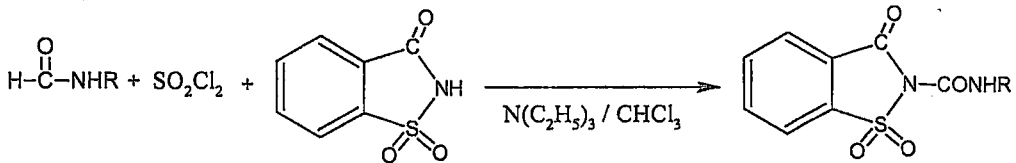
1970'de O.Shioyama ve ark. [15] sakkarinin trietilamin varlığında isosiyanatlarla reaksiyonundan ya da sodyum sakkarinin fosgen ve aminlerle reaksiyonu ile fungusid etkili 2-(ar)alkilkarbamoilsakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



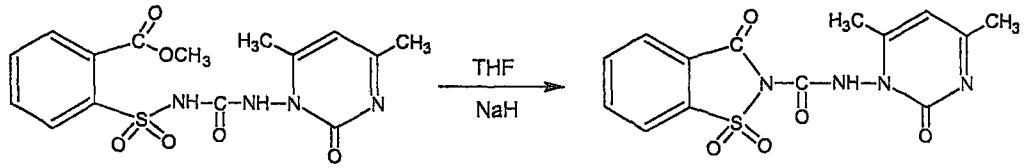
1969 yılında S.Mine ve I.Shioyama [16] 2-klorokarbonilsakkarinin benzilamin ile reaksiyonundan fungusid etkili N-benzilsakkarin-2-karboksamidi elde etmişlerdir.



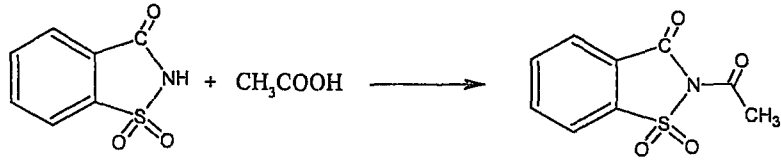
1982 yılında G.Lugosi ve ark. [74] sakkarinin N-süstitüeformamid, sülfürlü diklorür ile trietilamin karşısında kloroform içindeki reaksiyonundan N-karbamoilsakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



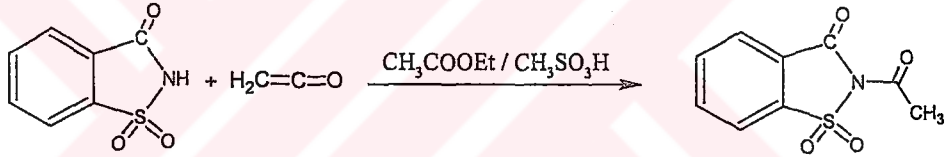
1995'de J.-H.Jo ve H.-S.Lee [75] metil 2-[[[4,6-dimetilpirimidin-2-on-1-il]aminokarbonil]aminosülfonil]benzoatın tetrahidrofuran içinde sodyum hidrür ile reaksiyonundan N-[(4,6-dimetilpirimidin-2-on-1-il)aminokarbonil]sakkarin elde etmişlerdir.



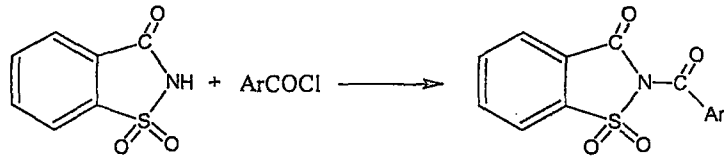
1970 yılında I.Chiyomaru ve ark. [17] sakkarinin asetik asid ile asetilasyonundan antifungal etkili 2-asetilsakkarini elde etmişlerdir.



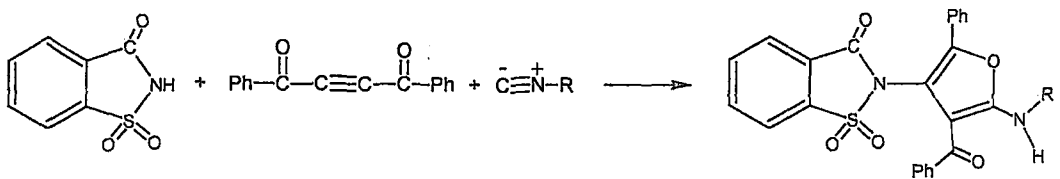
1973 yılında M.N.Modi ve ark. [76] sakkarinin kuru etil asetat içinde metan-sülfonik asid varlığında keten ile asetilasyonu sonucunda 2-asetilsakkarini elde etmişlerdir.



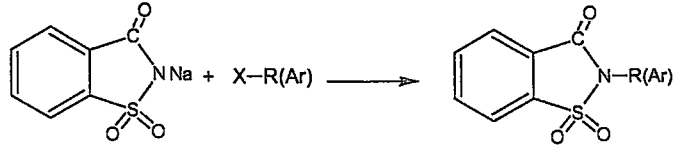
1977 yılında D.Mulvey ve ark. [77] sakkarinin ariloil klorür ile reaksiyonundan açılısakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



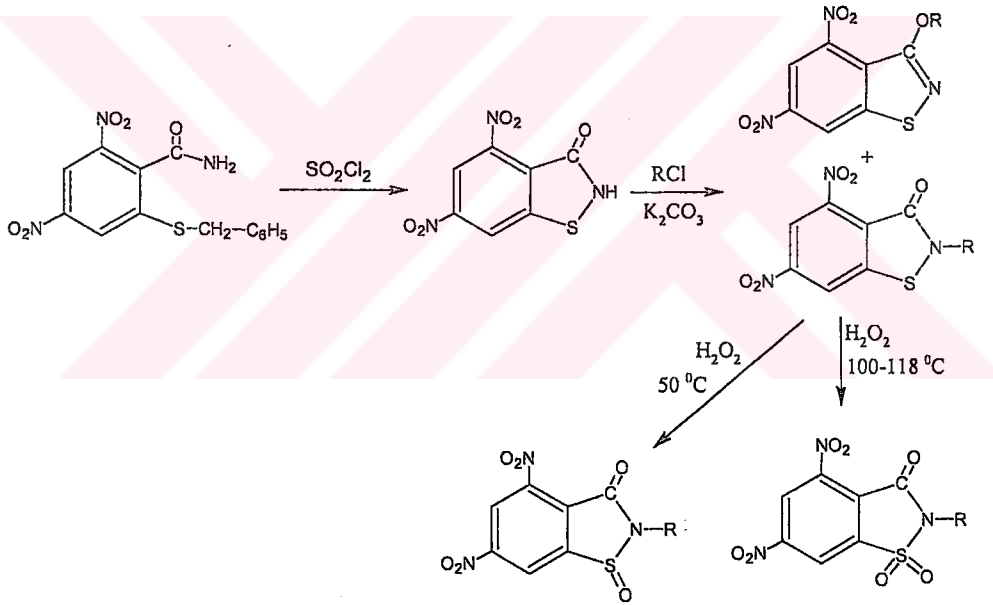
2003 yılında I.Yavari ve ark. [78] sakkarinin alkil isosiyanatlar ve dibenzoil-asetilen ile reaksiyonundan 2-(4-benzoil-2-fenil-5-sübstitüe-amino-3-furil)sakkarinleri elde etmişlerdir.



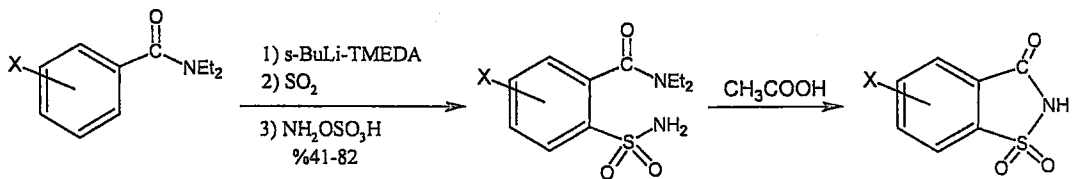
1988 yılında Q.Zhong ve ark. [79] sakkarin sodyum tuzunun alkil ya da aril halojenürlerle reaksiyonu ile 2-alkil ya da 2-arilsakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



2000 yılında S.G.Zlotin ve ark. [80] 2-(benziltiyo)-4,6-dinitrobenzamidin sülfürlü diklorür ile reaksiyonundan oluşan 4,6-dinitro-1,2-benzisotiyazol-3(2H)-on maddesinin alkilasyonu ile 2-alkil-4,6-dinitro-1,2-benzisotiyazol-3(2H)-on ya da 3-alkoksi-4,6-dinitro-2,3-dihidro-1,2-benzisotiyazol türevlerini, 2-alkil-4,6-dinitro-1,2-benzisotiyazol-3(2H)-on'un hidrojen peroksit ile 50 °C de oksidasyonundan 2-alkil-4,6-dinitro-1,2-benzisotiyazol-3(2H)-on 1-oksidini, 100-118 °C de oksidasyonundan ise 2-alkil-5,6-dinitrosakkarin türevlerini elde etmişlerdir.

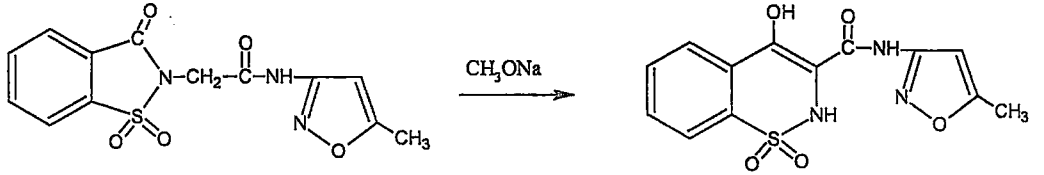


2001'de D.J.Hlasta ve ark. [81] sübtitüe N,N-dietilbenzamidin butillityum, kükürt dioksid ve (aminooksi)(hidroksi)sulfan dioksid ile reaksiyonundan oluşan sübtitüe 2-(aminosülfonil)-N,N-dietilbenzamidin asetik asid ile reaksiyonundan sübtitüe sakkarinleri elde etmişlerdir.

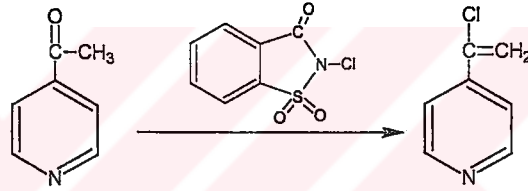


1.3. Sakkarinin Reaksiyonları

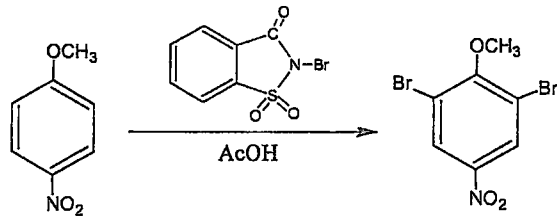
1975 yılında A.C.Fabian ve ark. [45] 2-(2-sakkarinil)-N-(5-metilisoksazol-3-il)asetamidden sodyum metoksid ile 4-hidroksi-N-(5-metilisoksazol-3-il)-2H-1,2-benzotiyazin-3-karboksamid 1,1-dioksidi elde etmişlerdir.



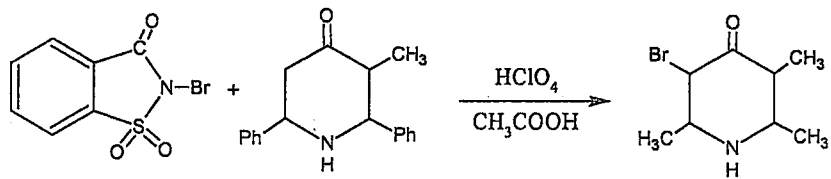
1981 yılında V.S.Panchatsharam ve ark. [82] 2,3 ve 4-asetilpiridinlerin N-klorosakkarin ile klorlanması sonucu 4-(1-klorovinil)piridin türevlerini elde etmişlerdir.



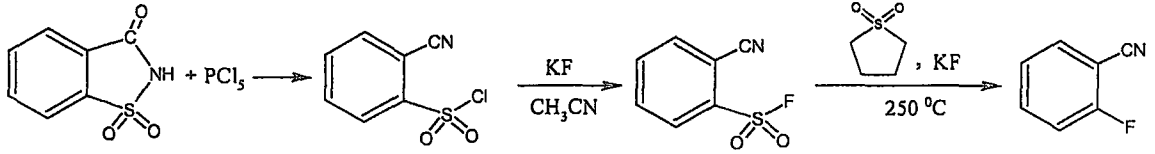
1983 yılında S.P.Srinivasan ve N.S.Gnanaprasam [83] N-bromosakkarini, asetik asit içinde p-nitroanisolinin bromlanmasında kullanmışlardır.



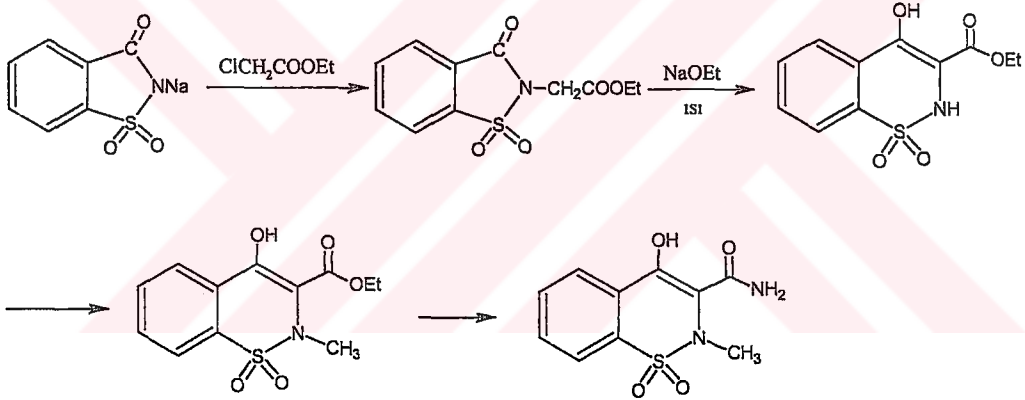
1986 yılında M.Jambulingam ve ark. [84] N-bromosakkarini perklorik asit ve asetik asit varlığında sübstitüe 4-piperidonların bromlanmasında kullanmışlardır.



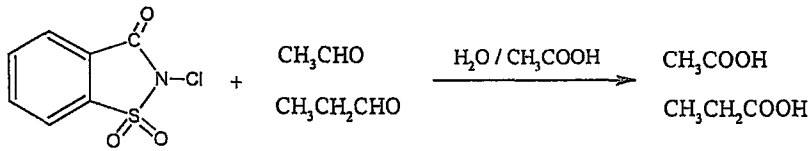
1992 yılında M. Van der Puy [85] 2-fluorobenzonitrillerin sentezi için sakkarini kullanmışlardır. Bunun için önce sakkarin ve fosfor pentaklorürün reaksiyonu ile 2-siyanobenzensülfonil klorürü, bunun da asetonitril ve potasyum fluorür ile reaksiyonundan 2-siyanobenzensülfonil fluorürü elde etmişler daha sonra 2-siyanobenzensülfonil fluorürün potasyum fluorür varlığında sülfolan ile 250 °C de ısıtılmasıyla de 2-fluorobenzonitrili elde etmişlerdir.



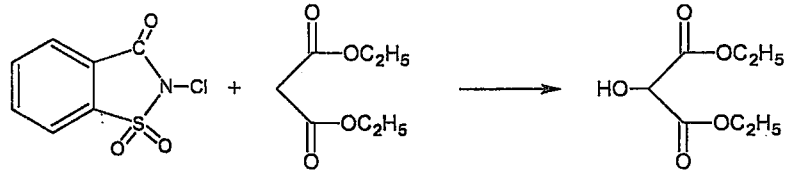
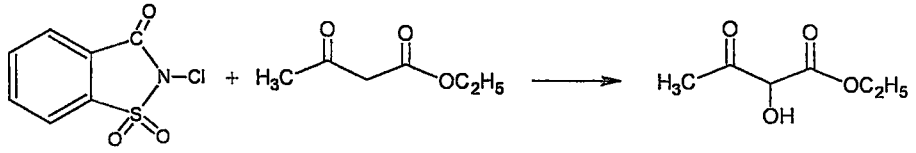
2001'de S. Stankovic ve ark. [86] sodyum sakkarinden Gabriel-Colman reaksiyonu ile kazandıkları esterin metillenmesi ve amidleştirilmesi sonucu 4-hidroksi-2-metil-2H-1,2-benzotiyazin-3-karboksamid 1,1-dioksit elde etmişlerdir.



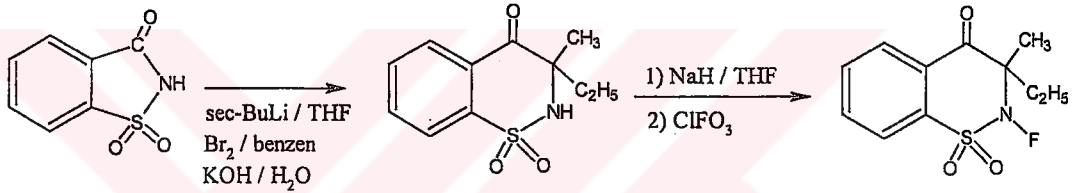
1998'de M.U.Khan ve ark. [87] N-klorosakkarini, asetaldehid ve propiyonaldehidin oksidasyonunda kullanmışlardır.



1999'da M.U.Khan ve ark. [88] N-klorosakkarini etil asetoasetat ve dietil malonatın oksidasyonunda kullanmışlardır.

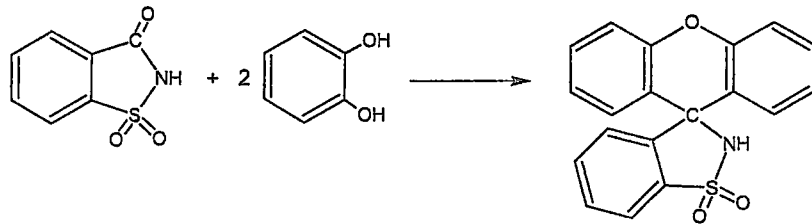


1999'da Y.Takeuchi ve ark. [89] sakkarinden elde edilen 3-etil-3-metil-2,3-dihidro-4*H*-1,2-benzotiyazin-4-on 1,1-dioksidin önce sodyum hidrür sonra klor trioksifluorür ile reaksiyonundan oluşan 3-etil-2-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-4*H*-1,2-benzotiyazin-4-on 1,1-dioksidi keton enolatlarının florlanması kullanmışlardır.

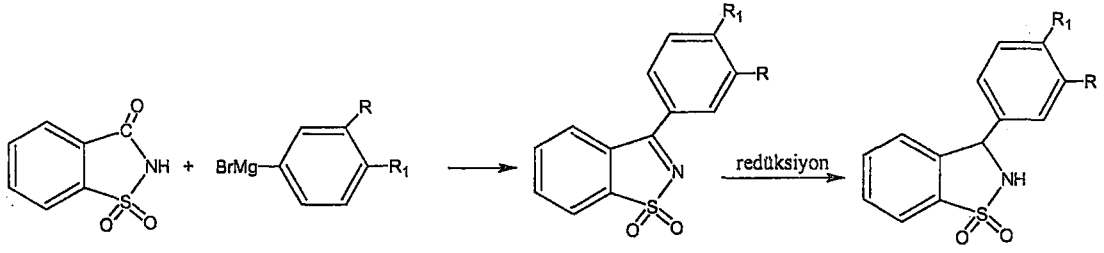


2000'de D.Dolenc [90] N-iyodosakkarini, aktive edilmiş aromatik bileşiklerin ve alkenlerin, oksitlenebilir gruplarını etkilemeksizin, hızlı ve kolayca iyotlanması kullanmışlardır.

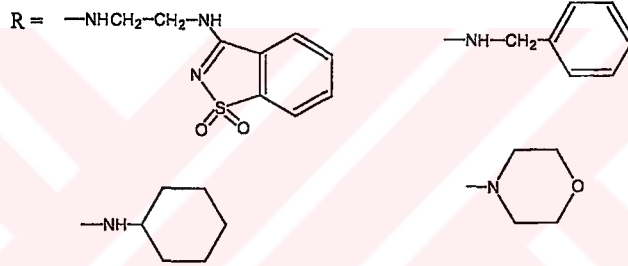
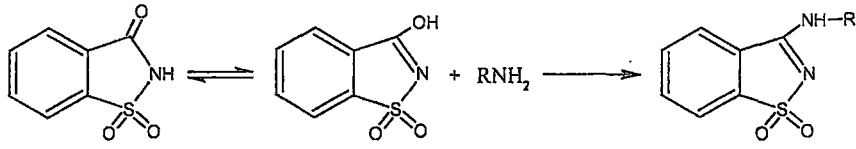
1954'de Z.Vodák ve O.Leminger [36] sakkarinin 2 mol pirokatekol ile reaksiyonundan pirokatekolsülfoftalein elde etmişlerdir



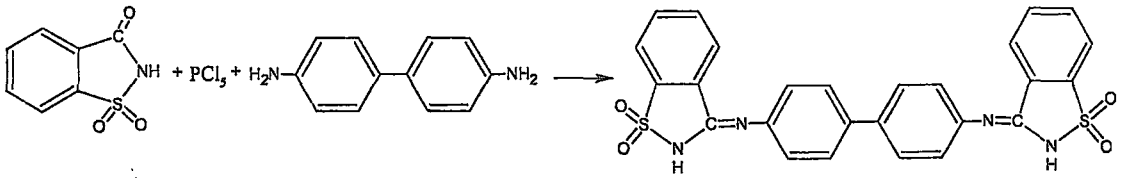
1971 yılında H.Staehle ve ark. [91] sakkarinin 3,4-disübstitüefenil magnezyum bromür ile reaksiyonundan oluşan türevlerin redüksiyonuyla hipotensif etkili 3-disübstitüefenilsakkarin türevlerini elde etmişlerdir.



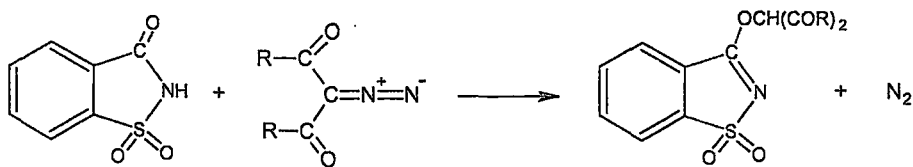
1975 yılında H.Kutlu [92] sakkarinin kuvvetli bazik karakterli aminlerle reaksiyonu sonucunda 3-alkilaminobenzisotiazol 1,1-dioksit türevlerini elde etmiştir.



1977 yılında T.Sekiguchi ve I.Tatsuo [93] sakkarinin fosfor pentaklorür ve aromatik diaminlerle -örneğin benzidin- reaksiyonundan azometin türevi maddeler elde etmişlerdir.



2001 yılında V.A.Nikolaev ve ark. [94] sakkarinin diazo bileşikleri ile reaksiyonundan 3-alkiloksibenzisotiazol 1,1-dioksit türevlerini elde etmişlerdir.

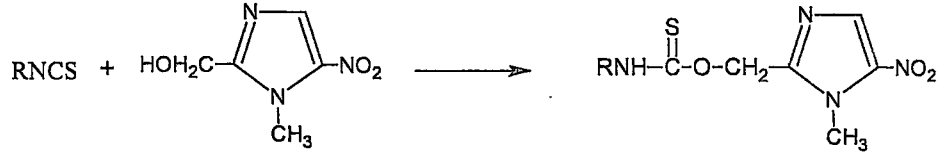


2. O-TİYOKARBAMATLAR, S-TİYOKARBAMATLAR VE DİTİYOKARBAMATLAR

2.1. O-TİYOKARBAMATLAR

2.1.1. O-Alkil tiyokarbamatlar

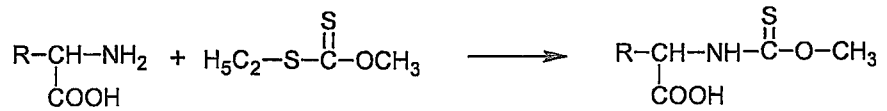
1967 yılında Merck&Co., tarafından [95] alkilisotiyosiyanatların (1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metanol ile reaksiyonundan O-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metil] N-alkiltiyokarbamatlar elde edilmiştir.



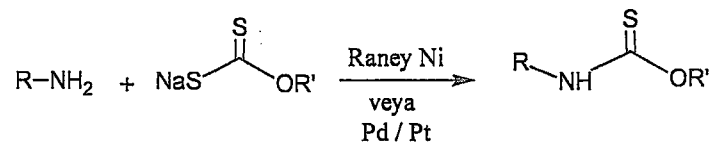
1968 yılında E.Schroepf ve R.Pohloudek-Fabini [96] benzilisotiyosiyanat ile metanolün reaksiyonundan O-metil N-benziltiyokarbamatı elde etmişlerdir.



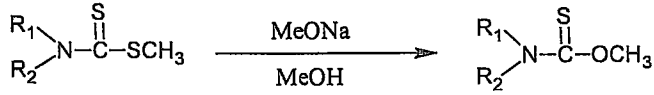
1951'de H.G.Khorana [97] S-Etil O-metil ditiyokarbonatların amino asitlerle reaksiyonundan O-metil tiyokarbamatların amino asit türevlerini elde etmişlerdir.



1991 yılında M.D.Bishop ve L.A.Gray [98] O-alkil ditiyokarbonatların aminlerle Raney nikeli ya da palladyum/platin katalizörlüğündeki reaksiyonundan O-alkil N-alkiltiyokarbamatları elde etmişlerdir.

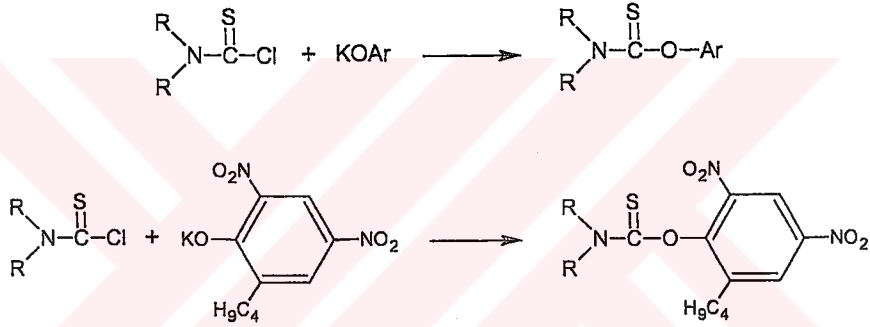


1993'de K.T.Sagun ve ark. [99] metil N,N-disübstitüeditiyokarbamatlardan metanollü ortamda sodyum metoksid ile O-metil-N,N-disübstitüetiyokarbamatları elde etmişlerdir.

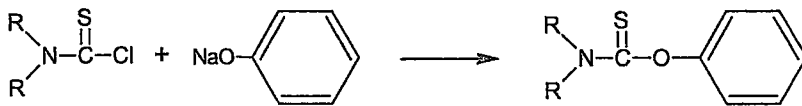


2.1.2. O-Ariltiyokarbamatlar

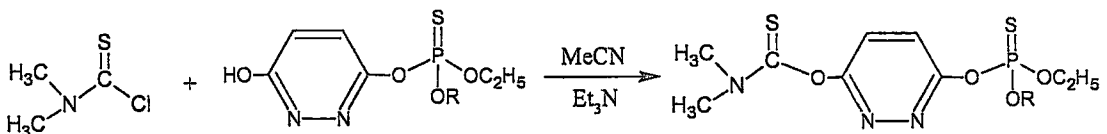
1965 yılında J.D.Edwards ve M.Pianka [100], 1967 yılında da yine aynı araştırmacılar [101] N,N-dialkiltiyokarbamoil klorürün potasyum fenolatlarla reaksiyonundan aril N,N-disübstitüetiyokarbamatları elde etmişlerdir.



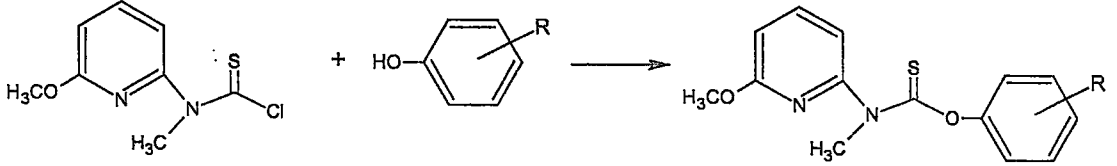
1968 yılında M.S.Newman ve ark. [102] N,N-disübstitüetiyokarbamoil klorürün sodyum fenolat ile reaksiyonundan O-aril N,N-disübstitüetiyokarbamatları elde etmişlerdir.



1972 yılında C.Fest ve ark. [103] N,N-dimetiltiyokarbamoil klorürün asetonitril içinde ve trietil amin varlığında O-alkil-O-etil O-(6-hidroksi-3-piridazinil)fosforatiyoat ile reaksiyonundan insektisid etkili O-(6-{[etoksi(alkoksi)fosforotiyoil]oksi}piridazin-3-il) N,N-dimetiltiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



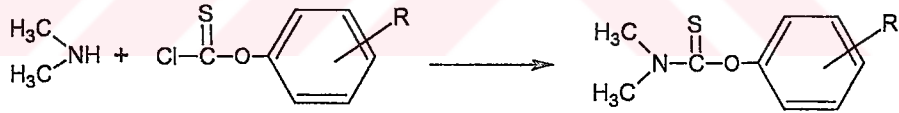
1983 yılında ToyoSoda Mfg.Co.,Ltd. [104] tarafından N-(6-metoksi-2-piridinil)-N-metiltiyokarbamoil klorürün sübtitüe fenollerle potasyum karbonat ve etil metil keton varlığında reaksiyonu ile sübtitüefenil N-(6-metoksi-2-piridinil)-N-metiltiyokarbamatı elde edilmiştir.



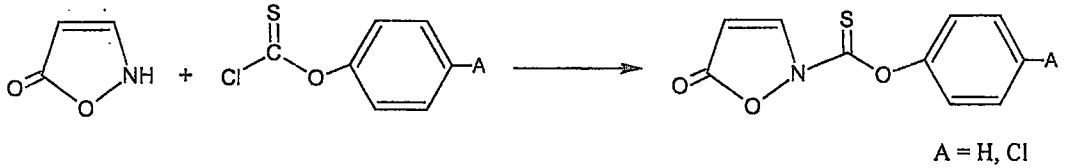
1967 yılında M.Hedayatullah [105] bifenil-4-siyanat üzerine hidrojen sülfür etkisi ile O-(4-bifenil) tiyokarbamatı elde etmiştir.



1968 yılında T.Noguchi ve ark. [106] dimetilaminin O-sübtitüefenil klorotiyofomat ile reaksiyonundan O-sübtitüefenil N,N-dimetiltiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



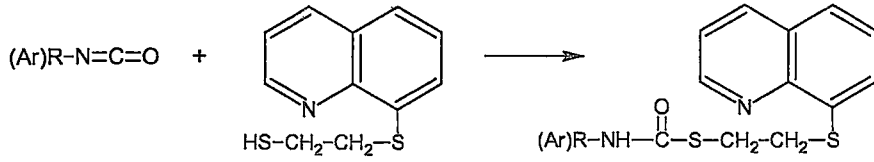
1998 yılında D.S.Millan ve R.H.Prager [107] isoksazol-5(2H)-on'un O-fenil klorotiyofomat ile reaksiyonundan 2-fenoksitiyokarbonilisoksazol-5(2H)-on türevlerini elde etmişlerdir.



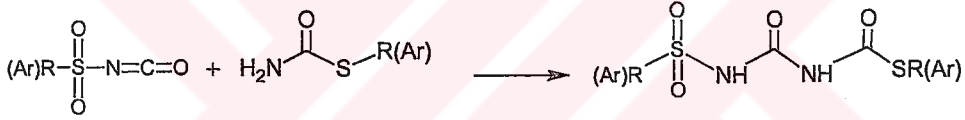
2.2. S-TİYOKARBAMATLAR

2.2.1. S-Alkiltiyokarbamatlar

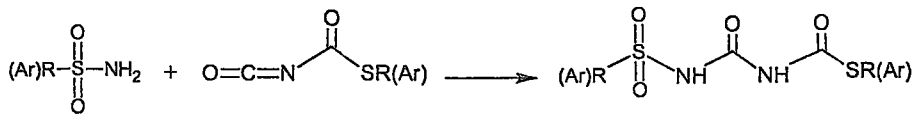
1966 yılında G.Buchmann ve ark. [108] alkil ya da aril isosiyanatların 2-(kinolin-8-iltiy)etantiyol ile reaksiyonundan S-[(kinolin-8-il)tiyoetil] N-alkil/aril-tiyokarbamatları elde etmişlerdir.



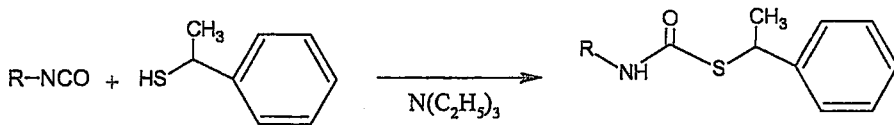
1982 yılında F.M.Pallos ve ark. [109] alkil/arilsülfonil isosiyanatın S-alkil/aril tiyokarbamat ile reaksiyonundan S-alkil/aril N-(alkil/arilsülfonilaminokarbonil)-tiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



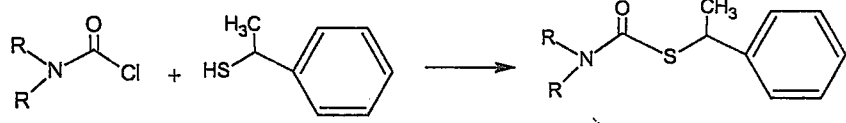
Alkil/arilsülfonamidlerle S-alkil isosiyanatidotiyoarbonatların reaksiyonundan S-alkil/aril N-(alkil/arilsülfonilaminokarbonil)tiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



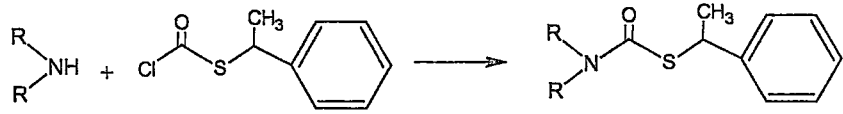
1970 yılında A.Kudamatsu ve ark. [110] alkil isosiyanatların trietilamin varlığında 1-feniletantiyol ile reaksiyonu sonucunda S-(1-feniletil) N-alkiltiyokarbamatı elde etmişlerdir.



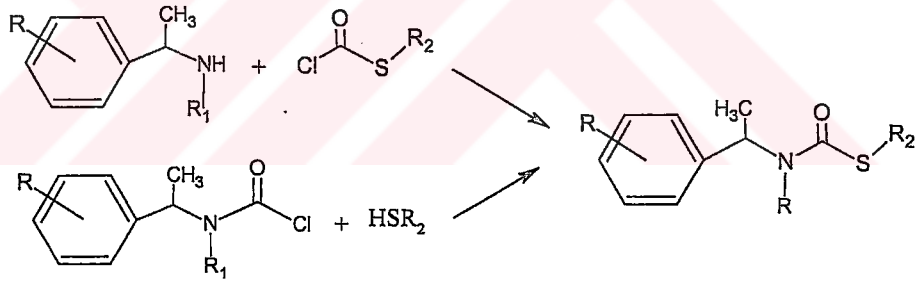
N,N-dialkylkarbamoil klorürün 1-feniletantiyol ile reaksiyonu sonucu S-(1-feniletil) N,N-dialkiltiyokarbamatı elde etmişlerdir.



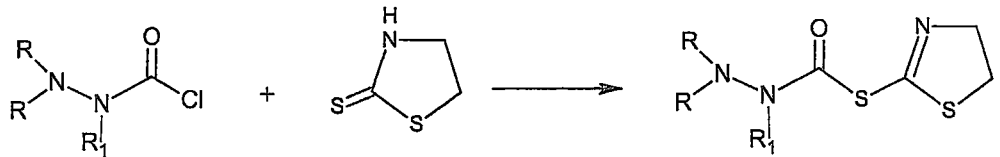
S-(1-feniletil) klorotiyofmatın sekonder aminlerle reaksiyonu sonucunda da S-(1-feniletil) N,N-dialkiltiyokarbamatı elde etmişlerdir.



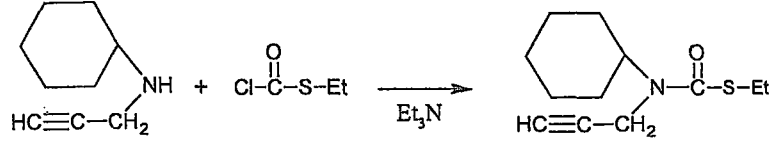
1984 yılında Sumitomo Chemical Co.,Ltd. [111] tarafından N-alkil-N-(1-sübstitüe-feniletil)aminin S-alkil klorotiyofmat ile reaksiyonuyla ya da N-alkil-N-(1-sübstitüe-feniletil)karbamoil klorürün alkil merkaptanlarla reaksiyonundan S-alkil N-alkil-N-(1-sübstitüefeniletil)tiyokarbamatları elde edilmiştir.



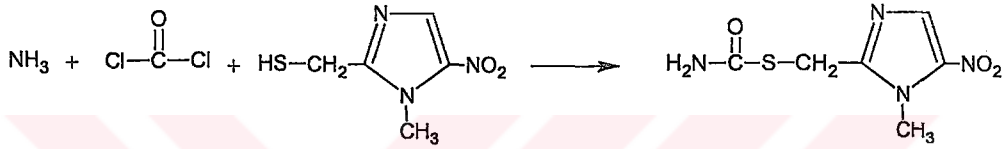
1992 yılında W.Hanefeld ve H.J.Von Goesseln [112] 2,2-dialkil-1-alkilhidrazinkarbonil klorürün 1,3-tiyazolidin-2-tiyon ile reaksiyonundan S-(4,5-dihidro-1,3-tiyazol-2-il) 2,2-dialkil-1-alkilhidrazinkarbotiyoyatı elde etmişlerdir.



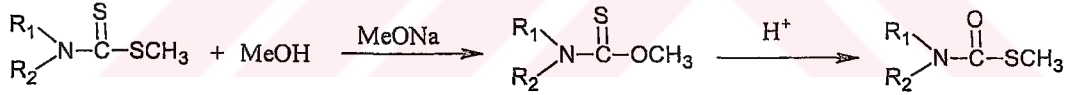
1969 yılında K.Kiehs ve ark. [113] N-sikloheksil-N-proparjilaminin S-etil klorotiyofomat ile trietilaminli ortamda reaksiyonundan herbisid etkili S-etil N-sikloheksil-N-proparjiltiyokarbamatı elde etmişlerdir.



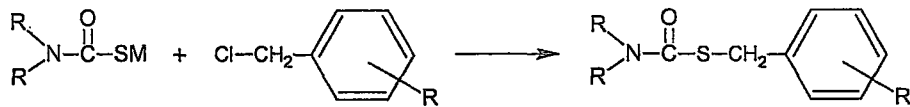
1967 yılında Merck&Co., tarafından [95] amonyak, fosgen ve (1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metantiyolün reaksiyonundan S-[(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-metil] tiyokarbamatı elde etmişlerdir.



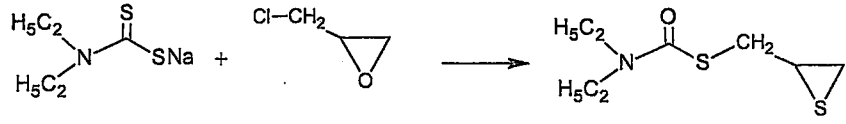
1993'de K.T.Sagun ve ark. [99] N,N-disübstitüeditiyokarbamatlardan metanollü ortamda sodyum metoksit ile O-metil-N,N-disübstitüetiyokarbamatları, ortama asid ilavesi ile de S-metil-N,N-disübstitüetiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



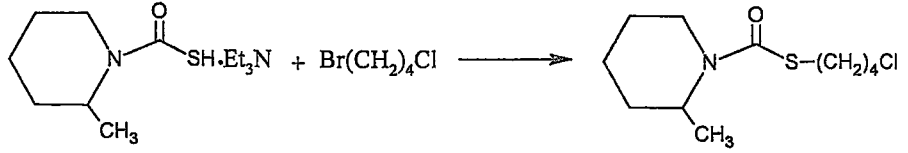
1967 yılında N.N.Mel'nikov ve ark. [114] N,N-dialkiltiyokarbamik asid S-metal tuzlarının sübtüebenzil klorür ile reaksiyonundan insektisid ve fungusid etkiye sahip S-sübtüebenzil N,N-dialkiltiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



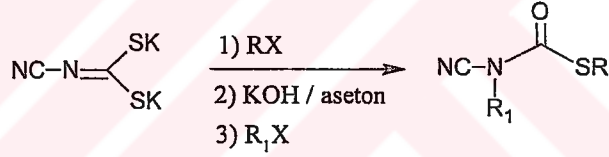
1984 yılında M.A.Allakhverdiev ve ark. [115] sodyum N,N-dietiltiyokarbamatın epiklorhidrin ile benzenli ortamdaki reaksiyonundan S-(tiyiran-2-ilmetil) N,N-dietiltiyokarbamatı elde etmişlerdir.



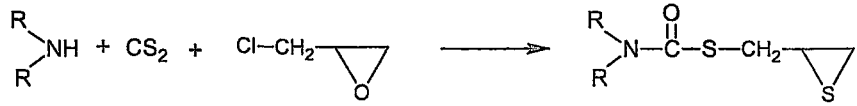
1983 yılında S.Yokoyama ve ark. [116] 2-metilpiperidin-1-karbotiyoik asid S-trietilamonyum tuzunun 1-bromo-4-klorobutan ile toluenli ortamdaki reaksiyonu sonunda herbisid etkili S-(4-klorobutil) 2-metilpiperidin-1-karbotiyoatı elde etmişlerdir.



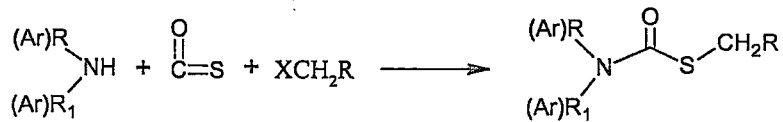
1987 yılında T.Schafer ve ark. [117] siyanokarbonoditiyoimidik asid dipotasyum tuzunun alkil halojenürler ve potasyum hidroksid ile reaksiyonu ve sonra bir alkil halojenür ile alkillenmesi sonucu S-alkil N-siyano-N-alkiltiyokarbamatları elde etmişlerdir.



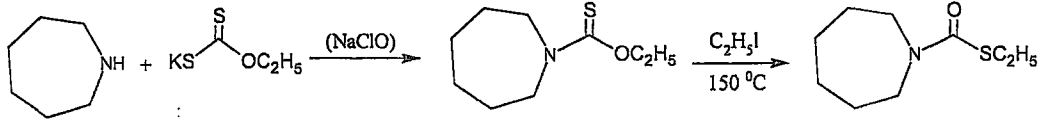
1970 yılında W.C.Doyle [118] sekonder aminlerin, karbon sülfür ve epiklorhidrin ile reaksiyonundan herbisid etkili S-(2,3-epitiyopropil) N,N-dialkiltiyokarbamatları elde etmiştir.



1975 yılında Z.Sato ve ark. [119] aril ya da alkil sekonder aminlerin okso(tiyokso)metan ve alkil halojenür ile reaksiyonu ile S-alkil N,N-disübstitüetiyo-karbamatı elde etmişlerdir.

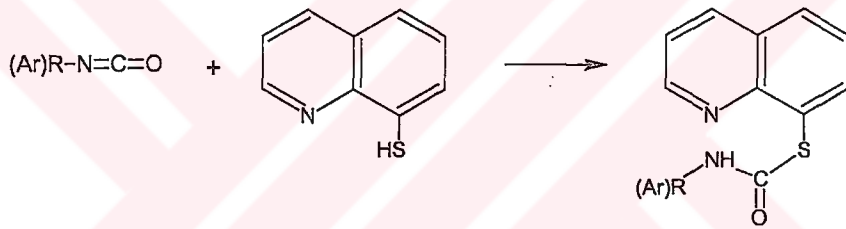


1981 yılında C.Giancarlo [120] azepanın, potasyum O-etil ditiyokarbonat ile reaksiyonundan oluşan O-etil azepan-1-karbotiyoatın etil iyodür ile muamelesinden S-etil azepan-1-karbotiyoatı elde etmiştir.

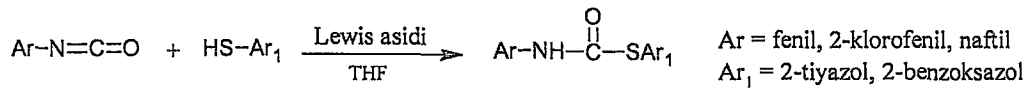


2.2.2. S-Ariltiyokarbamatlar

1966 yılında G.Buchmann ve ark. [108] alkil ya da aril isosiyanatların kinolin-8-tiyol ile reaksiyonundan S-(kinolin-8-il) N-alkil/ariltiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



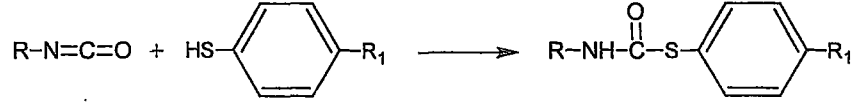
1975 yılında H.Yamoguchi ve ark. [121] arilisosiyanatların arilmerkaptanlarla kalay ya da titanyum Lewis asidleri varlığında tetrahidrofur içindeki reaksiyonundan S-aril N-ariltiyokarbamatları elde etmişlerdir.



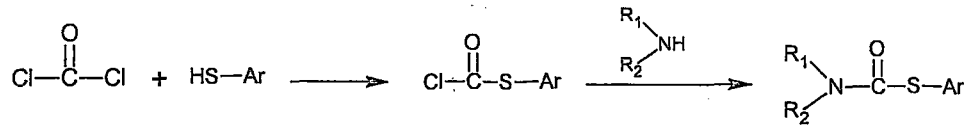
1978 yılında T.Nakagowa ve ark. [122] alkilisosiyanatların 4-alkilsülfoniloksi(süstitüe)benzentiyoellerle trietil aminli ortamdaki reaksiyonundan fungusid etkili S-(4-alkilsülfoniloksifenil) N-alkiltiyokarbamatları elde etmişlerdir.



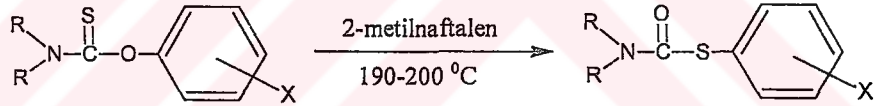
1980 yılında F.Pavanetto ve ark. [123] isosiyanatların 4-sübstitüetiyofenollerle reaksiyonundan antifungal etkili S-(4-sübstitüefenil) N-alkiltiyokarbamatları elde etmişlerdir.



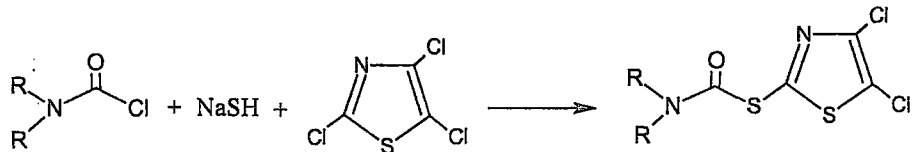
1966'da H.Tilles ve T.B.Williamson [124] , 1967'de S.B.Richter ve F.Ross [125] fosgen ve tiyofenollerden elde edilen S-aril kloroformat ile aminlerin reaksiyonlarından S-aril N,N-disübstitüetiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



1968 yılında Y.Miyazaki ve K.Hashimoto [126] O-sübstitüearil N,N-disübstitüetiyokarbamatı 2-metilnaftalen ile 190-200 °C de bir saat ısıtmakla S-sübstitüearil N,N-disübstitüetiyokarbamatı elde etmişlerdir.



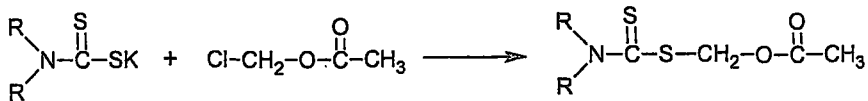
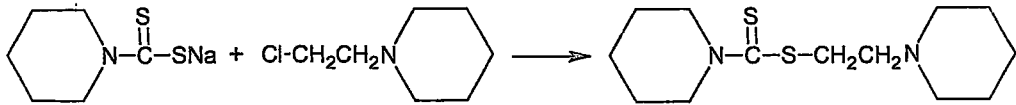
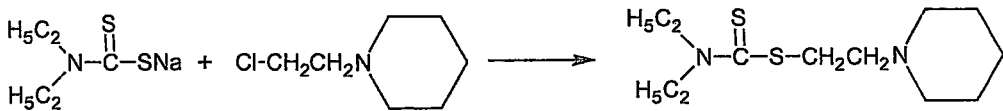
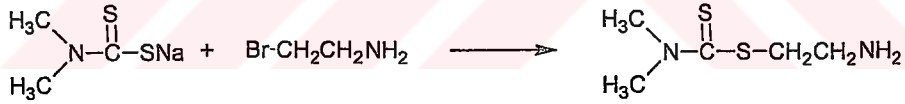
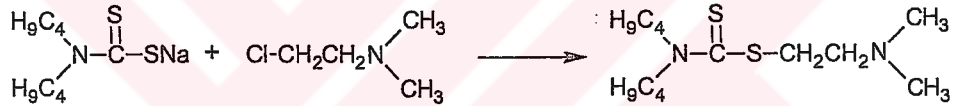
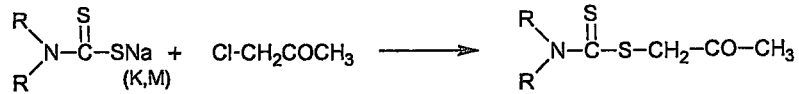
1975 yılında K.Sasse ve ark. [127] N,N-dialkilsübstitüekarbamoil klorürün sodyum hidrojen sülfür ve 2,4,5-triklorotiyazolün ile reaksiyonundan S-(4,5-dikloro-2-tiyazolil) N,N-dialkiltiyokarbamatları elde etmişlerdir.

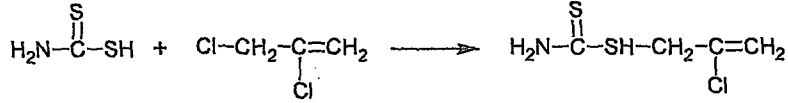
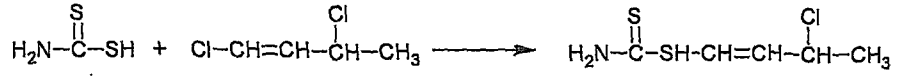
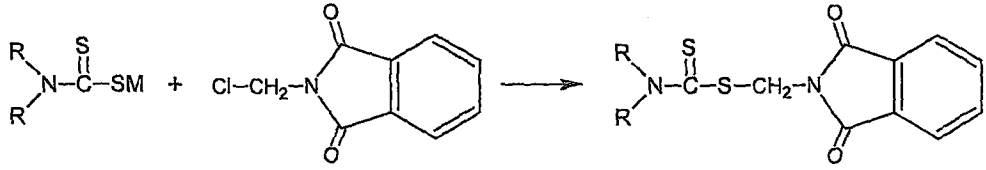


2.3. DİTİYOKARBAMATLAR

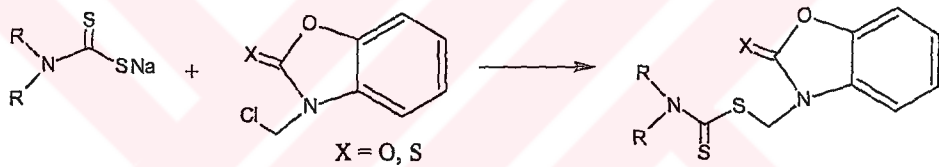
2.3.1. Alkil ditiyokarbamatlar

1951 yılında G.Nachmias [128], 1953'de Rhône-Poulenc [129], 1961'de T.P.Johnston ve A.Gallagher [130], 1958'de H.Wunderlich ve G.Faust [131], yine aynı yıl "Montecatini" Societa Generale per l'Industria a Chimica [132] ve 1957'de E.O.Hook ve ark. [133] ditiyokarbamik asid veya N,N-disübstitüeditiyokarbamik asidler ya da bu asidlerin sodyum, potasyum veya diğer metal tuzları ile alkil halojenürlerin reaksiyonlarından alkil ditiyokarbamatlar ya da alkil N,N-disübstitüeditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.

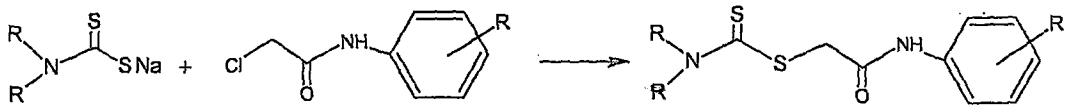




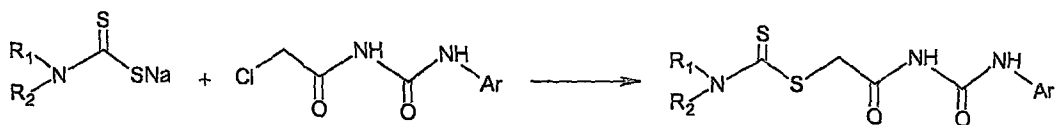
1974 yılında Md.I.Husain ve S.Kr.Agarwal [134] N,N-disüstitüe ditiyokarbamik asid sodyum tuzunun 3-klorometilbenzoksazol-2-on ya da 2-tiyon ile reaksiyonu sonucunda antihelmintik etkili (2-tiyokso/okso-1,3-benzoksazol-3(2H)-il)metil N,N-disüstitüeditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



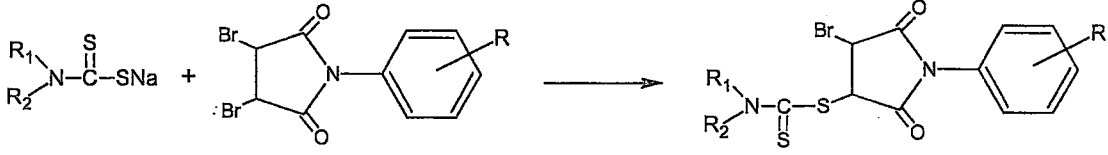
1973 yılında H.Morikowa ve ark. [135] sodyum N,N-dialkilditiyokarbamatların süstitüe 2-kloroasetanilid ile reaksiyonundan fungusid etkili N,N-dialkilditiyokarbamik asid 2-(asetanilid) esterlerini elde etmişlerdir.



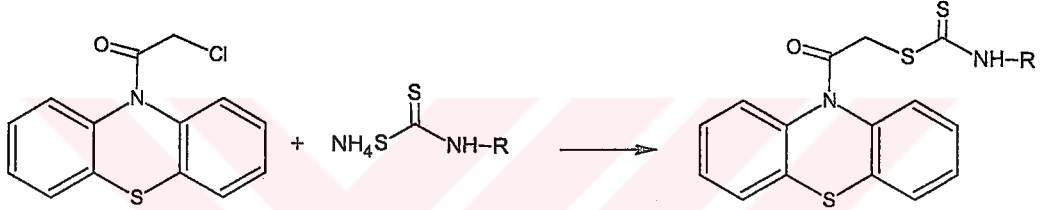
1975 yılında A.K.Sen Gupta ve A.K.Ramrakhyani [136] sodyum N,N-dialkilditiyokarbamatların 2-kloro-N-[(arilamino)karbonil]asetamid ile reaksiyonundan insektisid etkili S-(1-asetil-3-süstitüüre) N,N-dialkilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



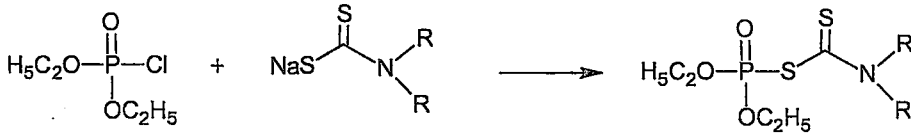
1986 yılında P.Matyschok ve ark. [137] N-(süstitüefenil)- α,α' -dibromo-süksinimidin sodyum N,N-dialkilditiyokarbamat ile reaksiyonundan α -bromo-N-(süstitüefenil)- α' -süksinimidil N,N-dialkilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



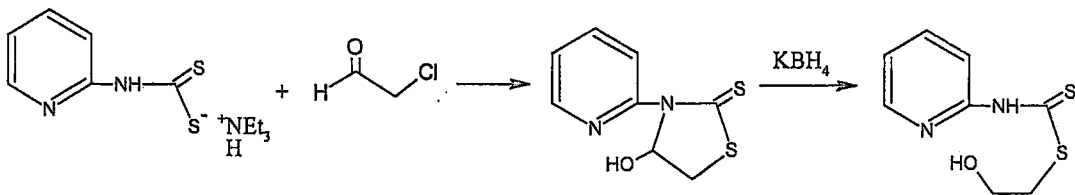
1986 yılında V.H.Shah ve ark. [138] 10-(kloroasetil)-10H-fenotiyazinin N-süstitüeditiyokarbamik asid amonyum tuzu ile reaksiyonundan antimikrobiyal ve antihelmintik etkili 2-okso-2-(10H-fenotiyazin-10-il)etil N-alkilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



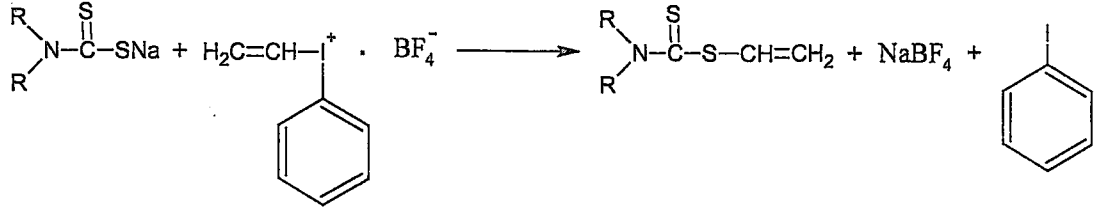
1983 yılında G.S.Sodhi ve N.K.Kaushik [139] dietilkloridofosfatın sodyum N,N-dialkilditiyokarbamat ile reaksiyonundan S-[(dialkilamino)karbonotiyol] O,O-dietil tiyofosfatı elde etmişlerdir.



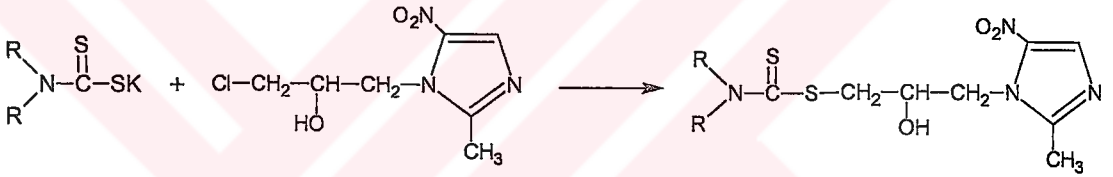
1980 yılında J.D.Bourzat ve ark. [140] N-(2-piridinil)ditiyokarbamik asidin trietilamin tuzu ve 2-kloroasetaldehiden elde ettikleri 4-hidroksi-3-(2-piridinil)-tiyazolidin-2-iyonun potasyum borohidrür ile reaksiyonundan antihelmintik etkiye sahip 2-hidroksietil N-(piridin-2-il)ditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



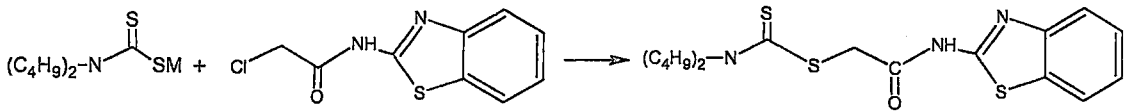
1999'da J.Yanve Z-C.Chen [141] sodyum N,N-dialkilditiyokarbamatların vinil(fenil)iyodinyum tetraflouorobat ile reaksiyonundan vinil N,N-dialkilditiyokarbamatları elde etmişlerdir.



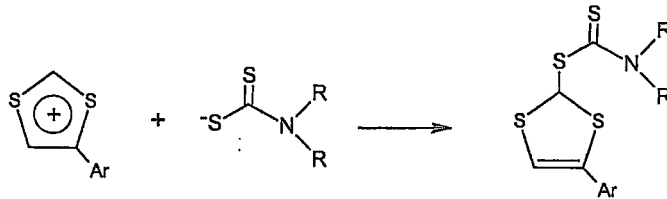
1999'da N.S.Günay va ark. [142] N,N-disübstitüeditiyokarbamik asid tuzlarının 1-(3-kloro-2-hidroksipropil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol (ornidazol) ile reaksiyonundan 1-[3-[(N,N-disübstitüeditiyokarbamoil)tiyo]-2-hidroksipropil]-2-metil-5-nitro-1H-imidazol türevlerini elde etmişlerdir.



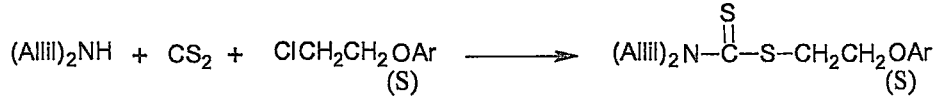
2004'de W.Huang ve ark. [143] N,N-dibutilditiyokarbamik asid metal tuzunun N-benzotiyazol-2-il-2-kloroasetamid ile reaksiyonundan S-[2-(asetamido)benzotiyazol-1-il] N,N-dibutilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



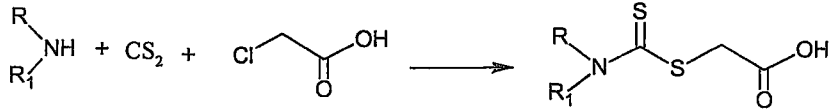
1977 yılında K.Hirai ve ark. [144] 4-aril-1,3-ditiyolium kationunun N,N-disübstitüeditiyokarbamat anyonu ile reaksiyonundan N,N-disübstitüe-S-(4-aril-1,3-ditiyol-2-il)ditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



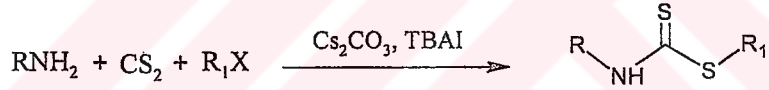
1964 yılında A.G.Weiss ve P.C.Hamm [145] diallil aminin karbonsülfür ve ariloksietil klorür veya ariltiyoetil klorür ile reaksiyonundan S-(2-ariloksi/ariltiyoetil) N,N-diallilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



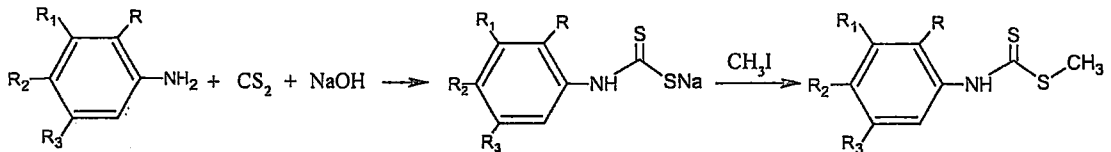
1982 yılında V.K.Pandey ve H.C.Lohani [146] sekonder aminlerin karbon sülfür ve kloroasetik asid ile reaksiyonundan {(dialkilamino)karbonotiyoil}tiyo}asetik asid türevlerini elde etmişlerdir.



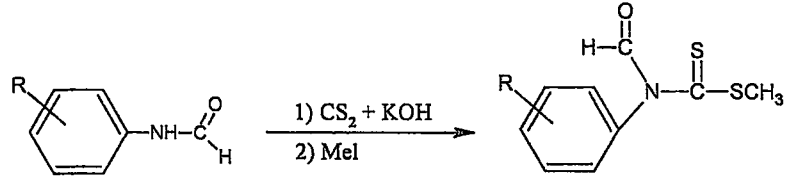
2001'de R.N.Salvatore ve ark. [147] primer aminlerle alkil halojenürlerden karbon sülfür, sezyum karbonat ve tetrabutilamonyum iyodür varlığında alkil N-süstitüeditiyokarbamatları elde etmişlerdir.



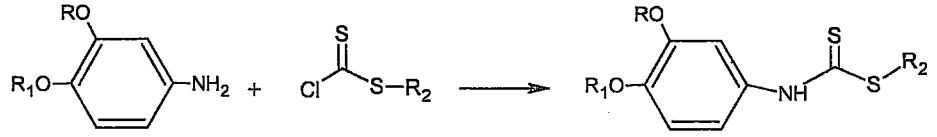
1981 yılında J.Garin ve rak. [148] süstitüe anilinlerin sodyum hidroksid ve karbon sülfür ile verdiği reaksiyon ürününe metil iyodür etki ettirilmesi ile metil N-arilditiyokarbamatları elde etmişlerdir.



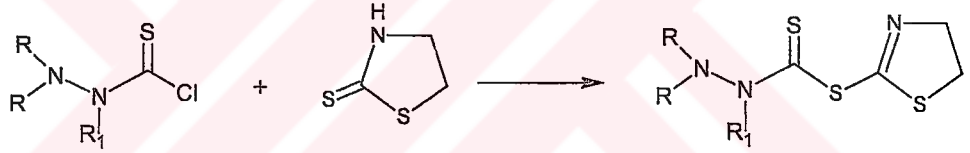
2000'de K.T.Petko ve L.M.Yagupol'skii [149] süstitüe formanilidlerin karbon sülfür ve potasyum hidroksid ile reaksiyonundan oluşan ürünün metil iyodür ile metillenmesi ile metil N-süstitüefenil-N-formilditiyokarbamatları elde etmişlerdir.



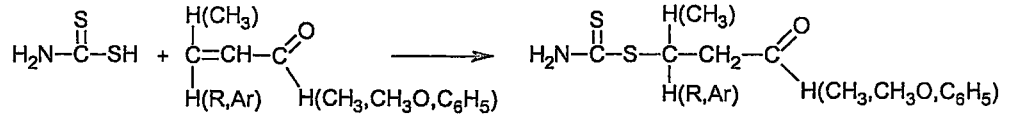
1983 yılında H.Noguchi ve ark. [150] 3,4-dialkoksianilin türevlerinin alkil kloroditiyoformat ile reaksiyonundan fungusid etkili alkil N-(3,4-dialkoksifenil)-ditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



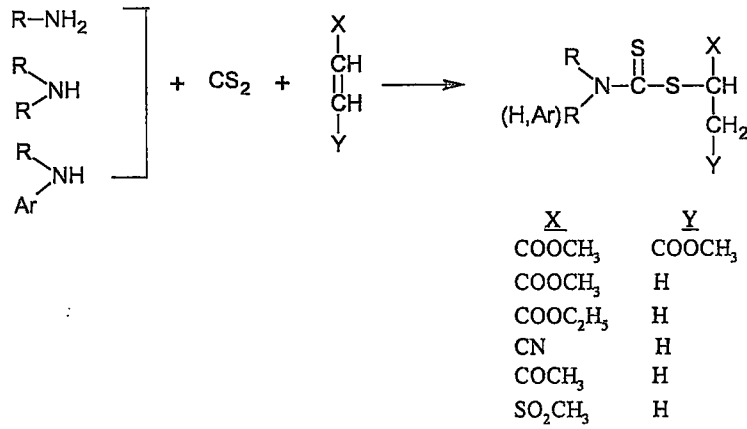
1992 yılında W.Hanefeld ve H.J.Von Goesseln [112] 2,2-dialkil-1-alkilhidrazin-karbotiyol klorürün 1,3-tiyazolidin-2-tiyon ile reaksiyonundan 4,5-dihidro-1,3-tiyazolidin-2-il 2,2-dialkil-1-alkilhidrazinkarbotiyotu elde etmişlerdir.



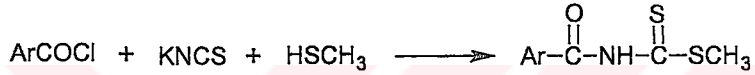
1955 yılında J.E.Jansen ve R.A.Mathes [151] ditiyokarbamik asidin 2,3-doymamış keton, aldehid veya esterlerle reaksiyonundan ditiyokarbamik asidin aldehid, keton veya ester grubu taşıyan alkil esterlerini elde etmişlerdir.



1957'de E.O.Hook ve ark. [133] ve 1964'de E.Kuehle ve ark. [152] primer ve sekonder aminlerin karbonsülfür ve 2,3-doymamış keton, asid ve esterlerle reaksiyonundan karbamik asidlerin keton ya da karboksilik asid grubunu taşıyan alkil esterlerini elde etmişlerdir.



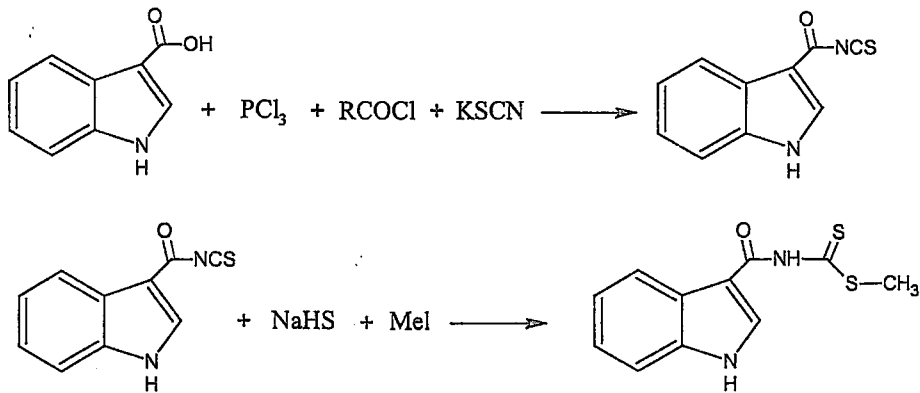
1966'da J.D.Derocque ve J.Vialle [153] aroil klorür, potasyum isotiyosiyanat ve metil merkaptandan, metil N-aroilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



1968 yılında E.Schroepf ve R.Pohloudek-Fabini [96] benzil isotiyosiyanat ile metilmerkaptanın reaksiyonundan, metil N-benzilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



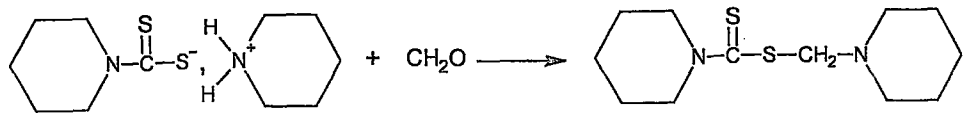
2000'de P.Kutschy ve ark. [154] 1H-indol-3-karboksilik asidin fosfor triklorür, asid klorürü ve potasyum tiyosiyanatla reaksiyonundan 1H-indol-3-karbonil isotiyosiyanat oluşur; bu maddenin sodyum hidrojen sülfür ve metil iyodür ile reaksiyonu sonucunda da metil N-(1H-indol-3-ilkarbonil)ditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



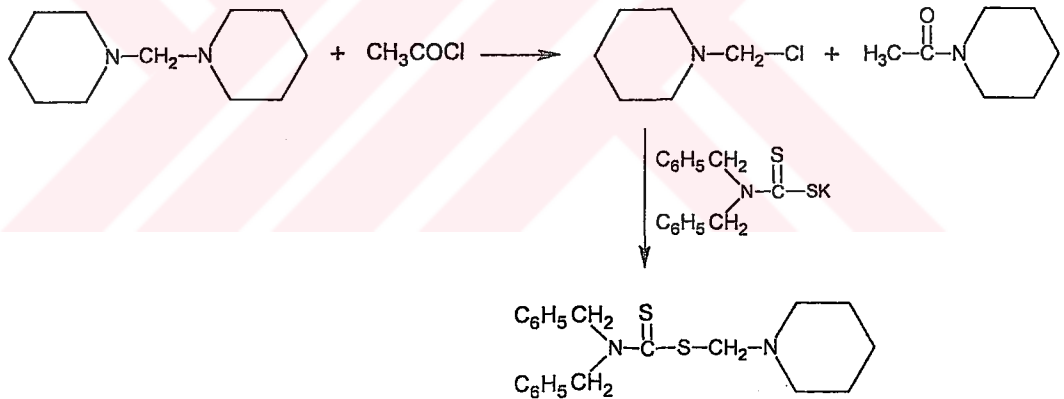
1966'da N.Kreutzkamp ve H.Y.Oei [155] 1,1-metilen bismorfolinin karbon-sülfür ile reaksiyonundan morfolin-4-ilmetil morfolin-4-karboditiyoatı elde etmişlerdir.



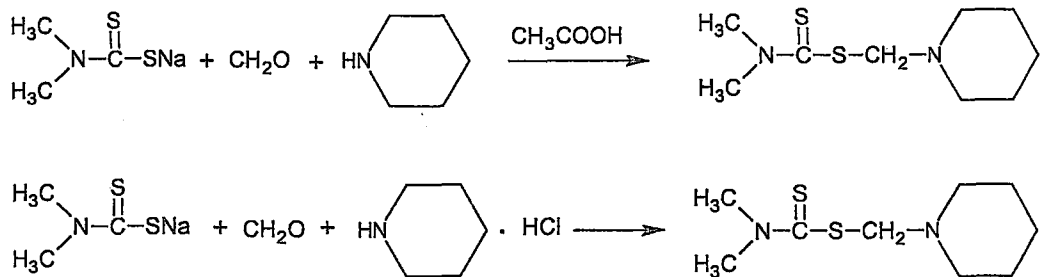
Piperidinyum N,N-siklopentametilendiitokarbamat ile formaldehidin reaksiyonundan piperidin-1-ilmetil piperidin-1-karboditiyoatı elde etmişlerdir.



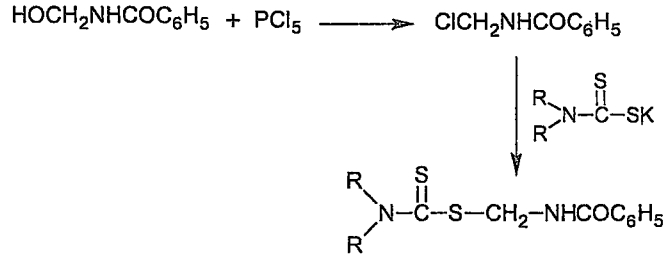
1,1-metilenbispiperidin ve asetil klorürden elde edilen piperidin-1-ilmetil klorürün N,N-dibenzilditiyokarbamik asid potasyum tuzu ile reaksiyonundan piperidin-1-ilmetil N,N-dibenzilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



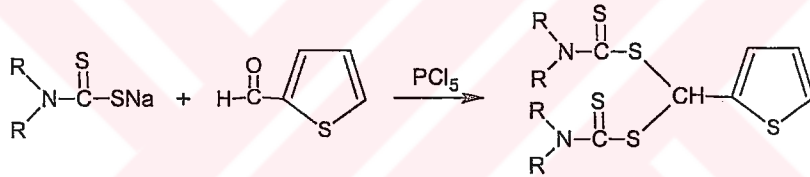
N,N-dimetilditiyokarbamik asid sodyum tuzunun formaldehid ve piperidin ile asetik asid içinde reaksiyonundan veya piperidin hidroklorür kullanılarak piperidin-1-ilmetil N,N-dimetilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



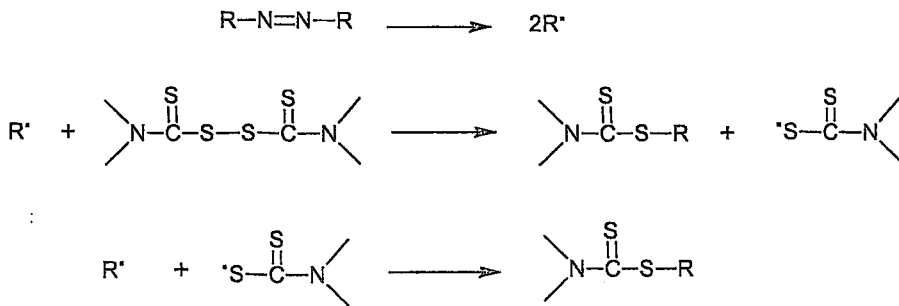
N-metilolbenzamidin fosfor pentaklorür ile reaksiyonundan oluşan N-klorometilbenzamidin N,N-dialkilditiyokarbamik asid potasyum tuzu ile reaksiyonundan (benzoilamino)metil N,N-dialkilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



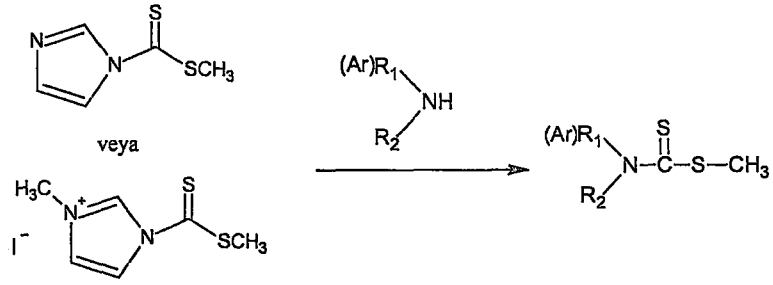
1965 yılında B.P.Fedorov ve ark. [156] N,N-dialkilditiyokarbamik asid sodyum tuzunun tiyofen-2-karbaldehid ile fosfor pentaklorür varlığında reaksiyonundan {[(dimetilamino)karbonotiyoil]tiyo}(tiyen-2-il)metil N,N-dialkilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



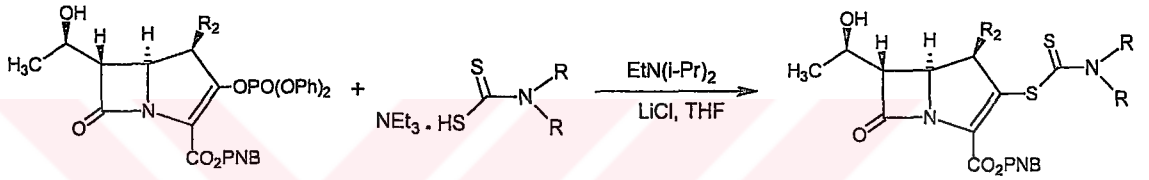
1999'da S.H.Thang ve ark. [157] azo bileşiklerinden oluşan alkil radikallerinin disülfürlerle reaksiyonundan alkil ditiyokarbamatları elde etmişlerdir.



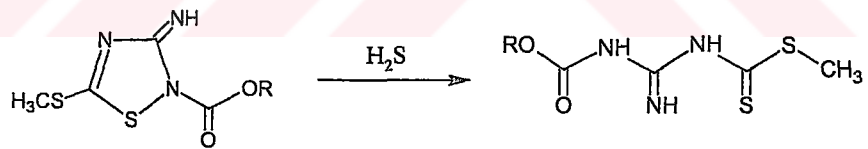
2000'de P.K.Mohanta ve ark. [158] N¹-(metiltiyotiyokarbonil)imidazol ve N-metil-N¹-(metiltiyotiyokarbonil)imidazolium iyodürün sekonder aminlerle reaksiyonundan N,N-disübtitüeditiyokarbamatları elde etmişlerdir.



1998'de N.Ohtake ve ark. [159] karbapenem difenilfosfat ile trietilamonyum N,N-disübstitüeditiyokarbamatların reaksiyonundan anti-MRSA (anti-Metisilin Resistan Staphylococcus aureus) aktiviteli ditiyokarbamat karbapenem türevi maddeleri elde etmişlerdir.

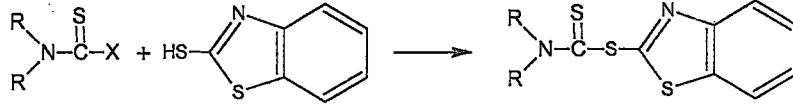


1979 yılında T.Fuchigami ve T.Nonaka [160] 2-(alkoksikarbonil)-3-imino-5-(metiltiyo)-1,2,4-tiyadiazollerin hidrojen sülfür ile redüksiyonu sonucu N¹-(alkoksikarbonil)-N²-[(metiltiyo)tiyokarbonil]guanidin türevlerini elde etmişlerdir.

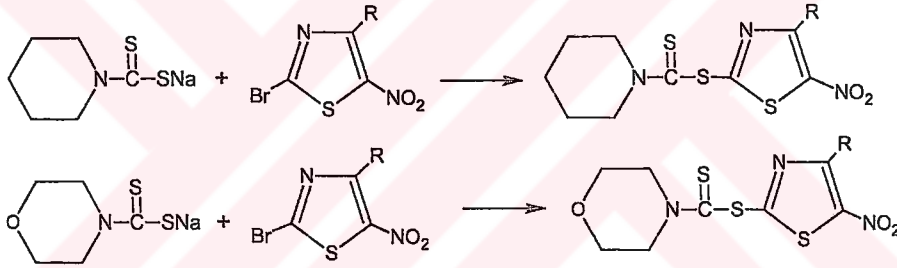


2.3.2. Aril ditiyokarbamatlar

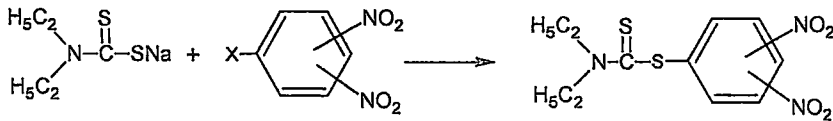
1950'de E.J.Ritter ve C.N.Robinson [161] N,N-dialkilditiyokarbamoil halojenürler ve 2-merkaptobenzotiyazolün reaksiyonundan benzotiyazol-2-il N,N-dialkilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



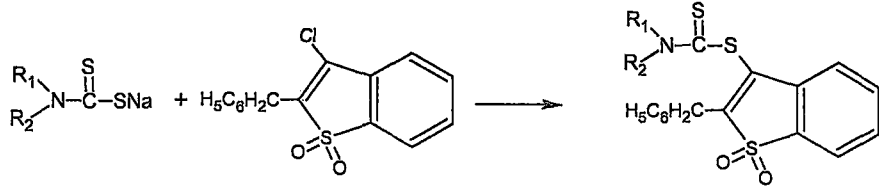
1961'de Y.Miyazaki ve ark. [162] piperidinoditiyokarbamik asid sodyum tuzu veya morfolinoditiyokarbamik asid sodyum tuzu ile 2-bromo-4-alkil-5-nitrotiyazol türevlerinin reaksiyonundan 4-sübstitüe-5-nitro-1,3-tiyazol-2-il piperidin-1-karbo-ditiyoat türevi veya 4-sübstitüe-5-nitro-1,3-tiyazol-2-il morfolin-4-karbo-ditiyoat türevi maddeleri elde etmişlerdir.



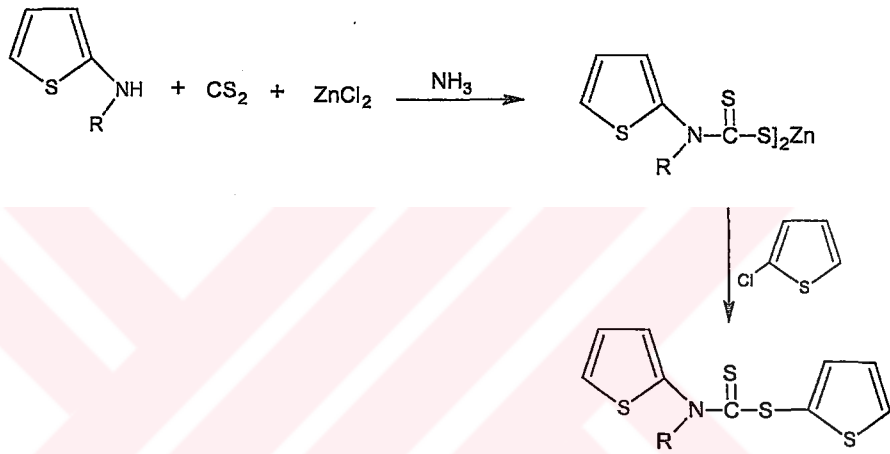
1965'de D.M.Garg [163] ve 1969'da W.Toepfl ve A.Hubele [164] N,N-dietilditiyokarbamik asid sodyum tuzunun dinitrohalobenzen veya trinitrohalobenzen ile reaksiyonundan dinitrofenil N,N-dietilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



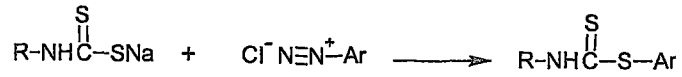
1977 yılında W.Ried ve ark. [165] sodyum N,N-disübstitüeditiyokarbamatın 2-benzil-3-kloro-1-benzotiyofen 1,1-dioksit ile reaksiyonundan 2-benzil-1,1-dioksido-1-benzotiyofen-3-il N,N-disübstitüeditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



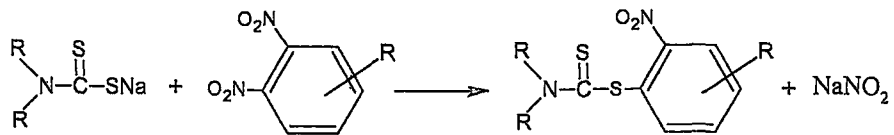
1965'de B.P.Fedorov ve ark. [156] 2-alkilaminotiyofen, karbonsülfür, çinko klorürün amonyaklı ortamda verdiği N-alkil-N-(2-tiyofenil)ditiyokarbamik asid çinko tuzunun 2-klorotiyofen ile reaksiyonundan tiyen-2-il N-alkil-N-(tiyen-2-il)ditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



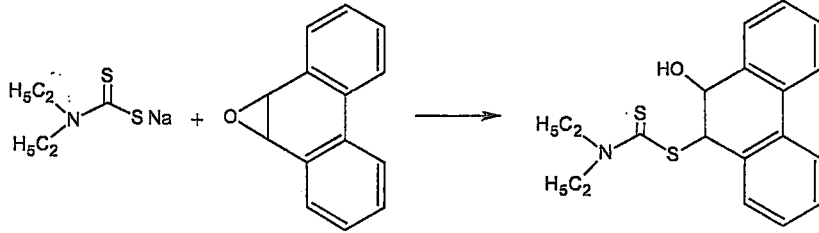
1964'de A.Rieche ve ark. [166] N-alkilditiyokarbamik asid tuzlarının arildiazonyum klorür tuzları ile reaksiyonundan aril N-alkilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



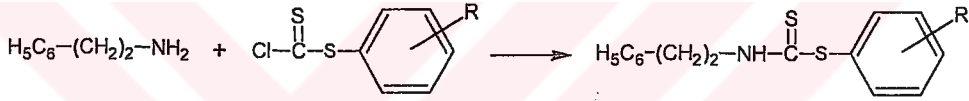
1966'da J.Krsek ve Z.Stota [167] N,N-dialkilditiyokarbamik asid sodyum tuzunun o-dinitrobenzen türevlerinin bir nitro grubu ile reaksiyonundan alkil(nitro)fenil N,N-dialkilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



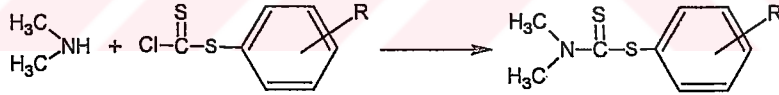
1984 yılında U.Stanior ve M.Wiessler [168] 9,10-epoksi-9,10-dihydrofenantrenin sodyum N,N-dietilditiyokarbamat ile reaksiyonundan 10-hidroksi-9,10-dihydrofenantren-9-il N,N-dietilditiyokarbamatı elde etmişlerdir.



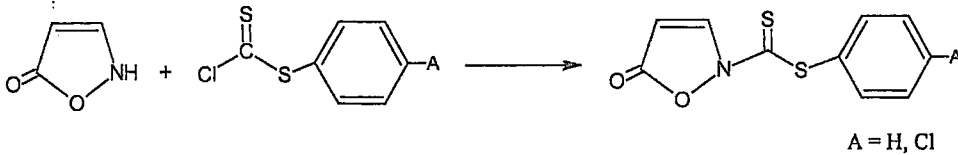
1964'de A.Rieche ve ark. [169] primer aminlerin aril kloroditiyoformat ile reaksiyonundan bakterisid ve fungusid etkili aril N-aralkilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



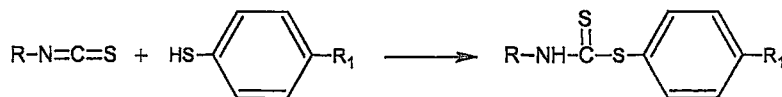
1968 yılında T.Noguchi ve ark. [106] dimetilamin ve sübstüefenil kloroditiyoformatlardan sübstüefenil N,N-dimetilditiyokarbamat türevlerini elde etmişlerdir.



1998'de D.S.Millan ve R.H.Prager [107] isoksazol-5(2H)-on ve fenil/4-klorofenil kloroditiyoformatın reaksiyonundan fenil/4-klorofenil 5-isoksazol-2(5H)-karboditiyoat türevlerini elde etmişlerdir.

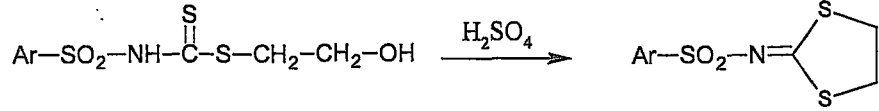


1980 yılında F.Pavanetto ve ark. [123] isotiyosiyanatların tiyofenollerle reaksiyonundan antifungal etkili 4-sübstüefenil N-alkilditiyokarbamatları elde etmişlerdir.

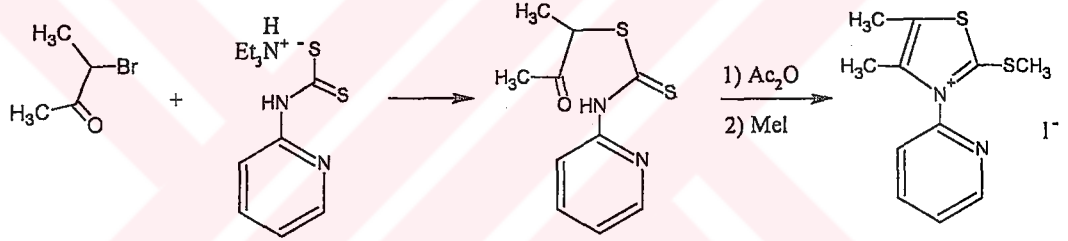


2.3.3. DİTİYOKARBAMATLARIN REAKSİYONLARI

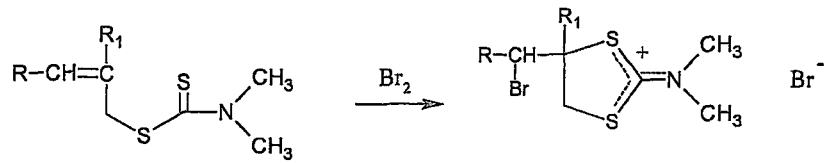
1969 yılında S.Suzue ve T.Irikura [170] 2-hidroksietil N-arilsülfonil-ditiyokarbamatların sülfürik asid ile reaksiyonundan N-arilsülfonilimino-1,3-ditiyolanları elde etmişlerdir.



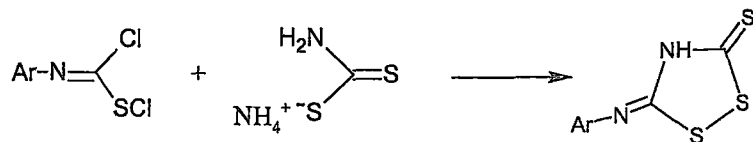
1973 yılında O.V.Moreiko ve E.D.Sych [171] 3-bromo-2-butanonun trietilamonyum N-(2-piridil)ditiyokarbamatın reaksiyonu ile α -asetiletil N-(2-piridil)-ditiyokarbamatı, bunun da önce asetik asid anhidridi ile siklizasyonu daha sonra metil iyodür ile katernizasyonu ile tiyazoliyum tuzlarını elde etmişlerdir.



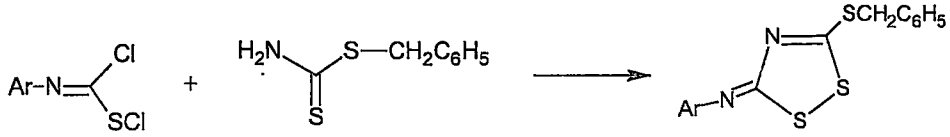
1974 yılında K.Hiratani ve ark. [172] β - ya da γ -süstitüe-S-allil veya β , γ -disüstitüe-S-allil N,N-dimetilditiyokarbamatların bromlanması ile ditiyolanyum bromür türevlerini elde etmişlerdir.



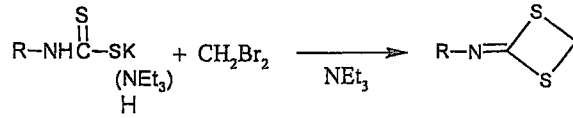
1975 yılında A.S.Mahajan ve M.G.Paranjpe [173] ditiyokarbamik asid amonyum tuzunun kloro(arilimino)metansülfenil klorür ile reaksiyonundan 5-(arilimino)-1,2,4-ditiyazolidin-3-tiyon türevlerini elde etmişlerdir.



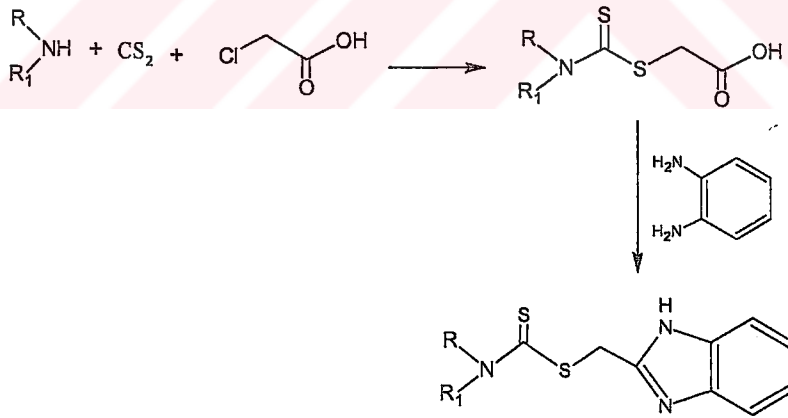
Benzil ditiyokarbamatın kloro(arilimino)metansülfenil klorür ile reaksiyonundan 5-(arilimino)-3-benzil-1,2,4-ditiazolin türevlerini elde etmişlerdir.



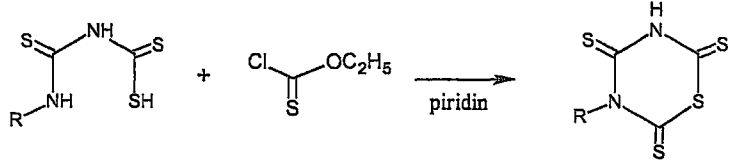
1975 yılında R.W.Addor ve ark. [174] ditiyokarbamik asitlerin potasyum ya da trietilamin tuzlarının dibromometan ve trietilamin ile reaksiyonundan 2-imino-1,3-ditietanları elde etmişlerdir.



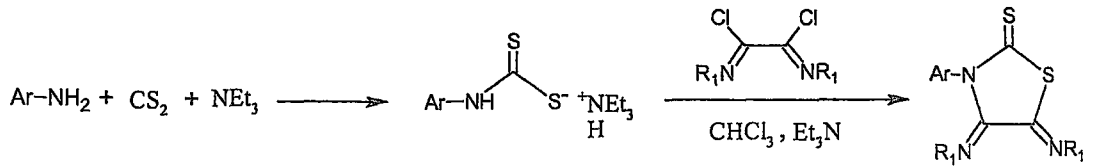
1982 yılında V.K.Pandey ve H.C.Lohani [146] sekonder aminlerin karbon sülfür ve kloroasetik asid ile reaksiyonundan {(dialkilamino)karbonotiyoil}tiyo}asetik asid türevlerini elde etmişlerdir. Bu türevlerin o-diaminobenzen ile siklokonenzasyonundan S-(2-benzimidazolilmetil) N,N-aril/alkilditiyokarbamatları elde etmişlerdir.



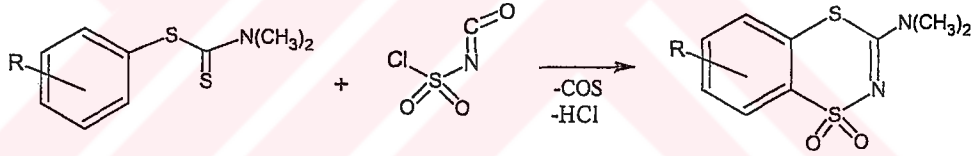
1988 yılında M.S.Chande ve ark. [175] N-(alkilamino)karbonotiyoilditiyokarbamik asidin O-etil klorotiyoformat ile piridinli ortamdaki reaksiyonundan bakterisid ve fungusid etkili 3-alkil-1,3,5-tiyadiazin-2,4,6-tritanyonları elde etmişlerdir.



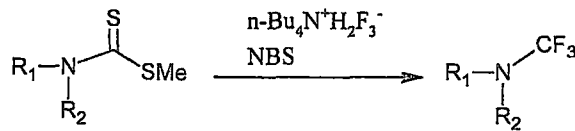
1989 yılında V.Fulop ve ark. [176] aromatik primer aminlerin karbon sülfür ve trietilamin ile eterli ortamdaki reaksiyonu ile oluşan N-arilditiyokarbamik asid trietilamonyum tuzunun N,N¹-dialkiletandiimidoil diklorür ile kloroform ve trietil amin varlığında reaksiyonu ile 3-aril-4,5-bis(alkilimino)-1,3-tiyazolidin-2-tiyon türevlerini elde etmişlerdir.



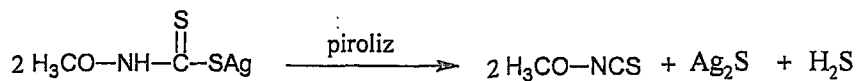
1991 yılında T.Iwakawa ve ark. [177] sübtitüefenil N,N-dimetilditiyokarbamatların klorosülfonil isosiyanat ile reaksiyonundan 3-dimetilamino-1,4,2-benzoditiyazin 1,1-dioksit türevlerini elde etmişlerir.



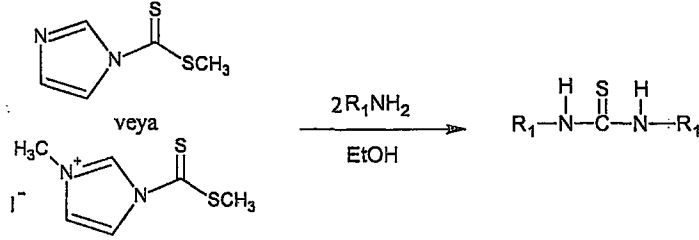
1992'de M.Kuroboshi ve T.Hiyama [178] N,N-disübtitüeditiyokarbamatların oksidatif desülfürizasyonu ve fluorlanması ile trifluorometilaminler elde etmişlerdir.



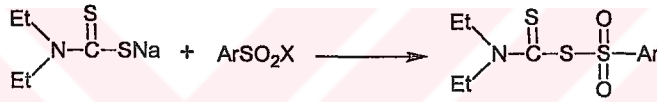
1999'da A.T.Bech ve ark. [179] N-metoksiditiyokarbamik asid gümüş tuzunun pirolizi sonucunda metoksi isotiyosiyanat oluştuğunu saptamışlardır.



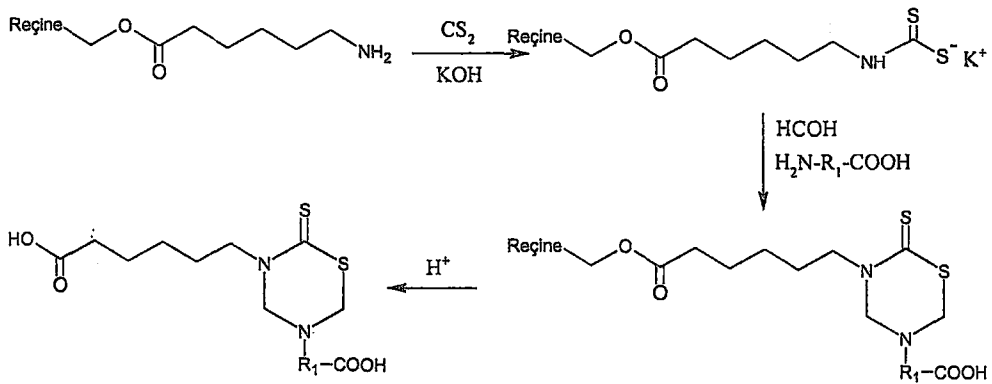
2000'de P.K.Mohanta ve ark. [158] N¹-(metiltiyotiyokarbonil)imidazol ve N-metil-N¹-(metiltiyotiyokarbonil)imidazolium iyodürün primer aminlerle reaksiyonundan N,N¹-disübstitüe tiyöureleri elde etmişlerdir.



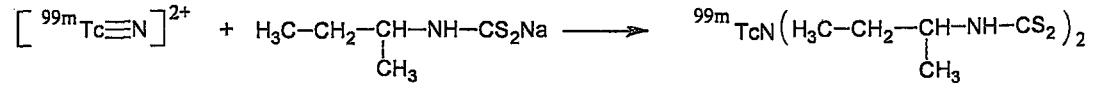
2000'de A.Scozzafava ve ark. [180] sodyum N,N-dietilditiyokarbamatın arılsülfonil halojenürlerle reaksiyonundan antitümör etkili arılsülfonil N,N-dietilditiyokarbamat türevi maddeleri elde etmişlerdir.



2000'de R.Pérez ve ark. [181] 6-aminoheksanoik asid hidroksimetilpolistiren esaslı reçineyle esterleştirildikten sonra karbon sülfür ve potasyum hidroksid ile ditiyokarbamat potasyum tuzuna çevrilmiş, formaldehid ve aminoasidlerle siklizasyonu sonra asid hidrolizi ile reçineden ayrılarak 3-(5'-karboksipentil)-5-sübstitütetrahidro-2H-1,3,5-tiyadiazin-2-tiyon türevleri elde etmişlerdir.



2005'de J.Zhang ve ark. [182] sodyum N-sec-butilditiyokarbamatın nitrido teknesiyum-99m ile reaksiyonundan oluşan bis-(N-sec-butil-ditiyokarbamato)-nitrido-99mTc kompleksinin beyin görüntüleme ajanı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

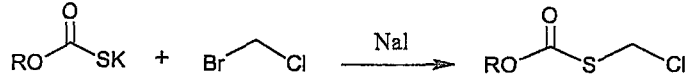


3. TİYOKARBONATLAR, DİTİYOKARBONATLAR VE TRİTİYOKARBONATLAR

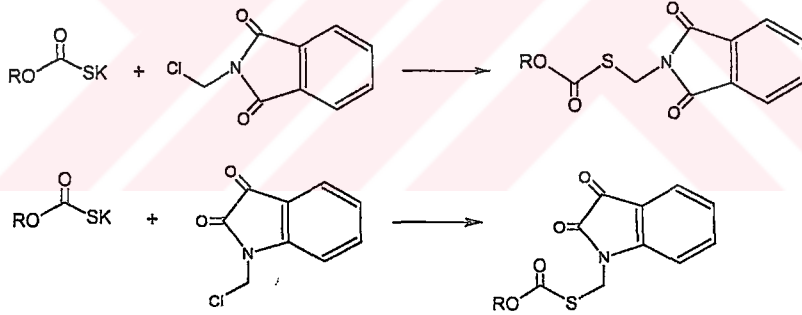
3.1. TİYOKARBONATLAR

3.1.1. Alkil tiyokarbonatlar

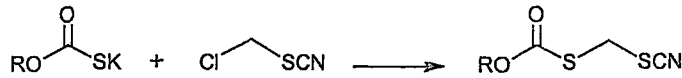
1966 yılında W.Sirrenberg [183] potasyum O-alkil tiyokarbonatların sodyum iyodür katalizörlüğünde klorobromometan ile reaksiyonundan insektisid ve nematosid etkili S-klorometil O-alkil tiyokarbonatları elde etmişlerdir.



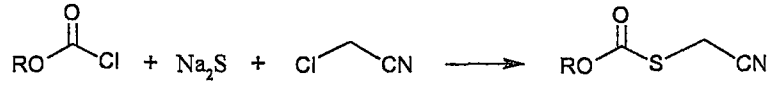
1967 yılında H.Boehme ve H.H.Otto [184] N-(klorometil)ftalimid ya da N-(klorometil)isatinin potasyum O-alkil tiyokarbonatlarla reaksiyonu ile S-(ftalimidometil) O-alkil ya da S-(isatinometil) O-alkil tiyokarbonatları elde etmişlerdir.



1969 yılında Y.Uchiyama ve T.Naguchi [185] potasyum O-alkil tiyokarbonatın klorometil isotiyosiyanatla reaksiyonundan insektisid ve bakterisid etkili S-(tiyosiyanatometil) O-alkil tiyokarbonatları elde etmişlerdir.

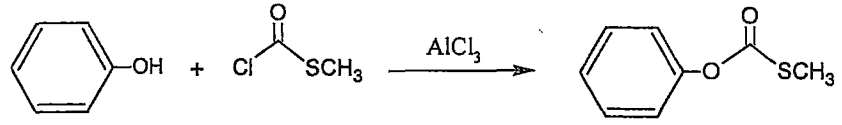


1974 yılında S.Dynachim [186] O-alkil kloroformatın sodyum sülfür ve kloroasetonitril ile reaksiyonundan fungusid ve insektisid etkili S-siyanometil O-alkil tiyokarbonatları elde etmişlerdir.

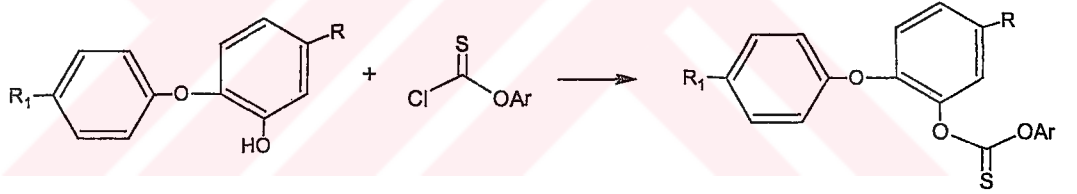


3.1.2. Aril tiyokarbonatlar

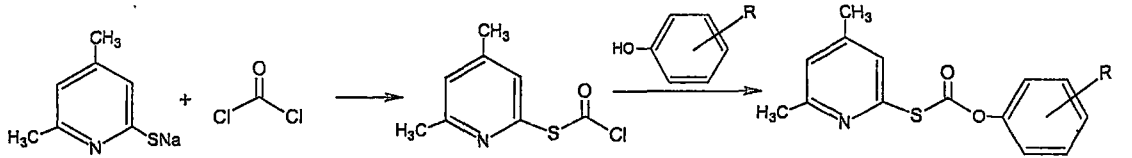
1968 yılında G.H.Berezin ve G.H.Harris [187] fenolün S-metil klorotiyofomat ile alüminyum klorür varlığındaki reaksiyonundan S-metil O-fenil tiyokarbonatı elde etmişlerdir.



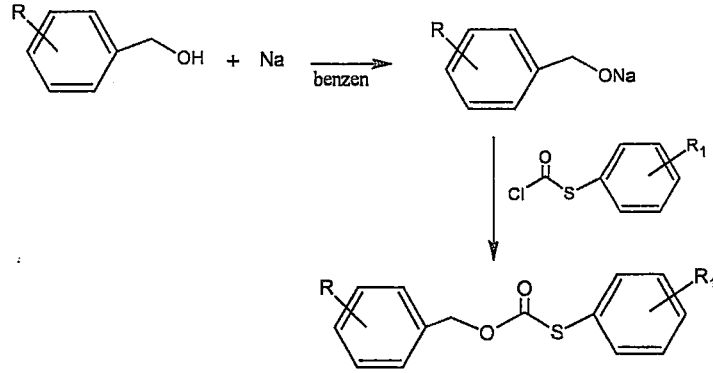
1969 yılında W.Traber ve A.Weiss [188] sübtitüe fenollerin O-aril klorotiyofomat ile reaksiyonundan bakterisid etkili O-[5-alkil-2-(4-alkilfenoksi)fenil] O-aril tiyokarbonat türevlerini elde etmişlerdir.



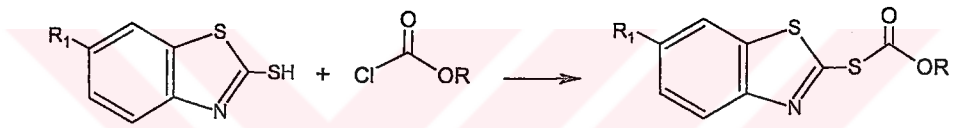
1977 yılında H.Voigt ve ark. [189] 4,6-dimetil-2-piridintiyol sodyum tuzunun fosgen ile reaksiyonundan oluşan S-(4,6-dimetil-2-piridinil) klorotiyofomattan sübtitüefenollerle S-(4,6-dimetil-2-piridinil) O-sübtitüefenil tiyokarbonatları elde etmişlerdir.



1968 yılında T.Wakamori ve ark. [190] sübtitüe benzil alkollerin benzen içinde sodyum ile muamelesinden oluşan sodyum alkoollatların S-sübtitüefenil klorotiyofomat ile reaksiyonundan S-sübtitüefenil O-sübtitüebenzil tiyokarbonatları elde etmişlerdir.



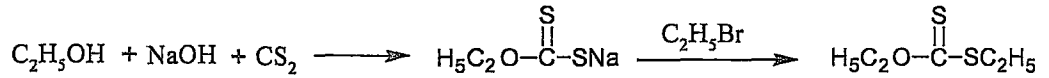
1977 yılında S.Mikulasek ve ark. [191] 6-alkilbenzotiyazol-2-tiyol alkil kloroformatlarla reaksiyonundan antimikrobiyal etkili O-alkil S-(6-alkilbenzotiyazol-2-il) tiyokarbonatları kazanmışlardır.



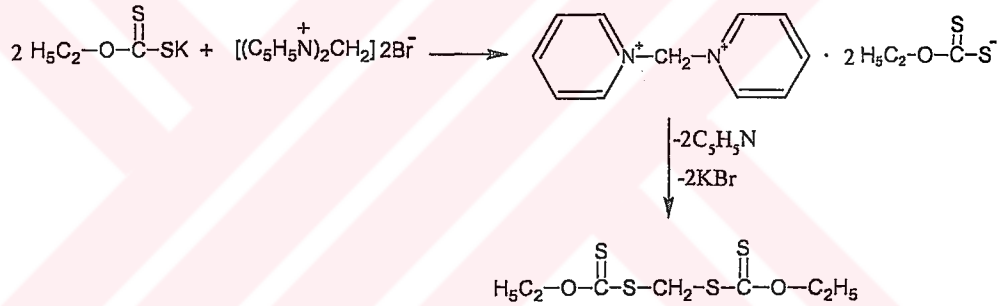
3.2. DİTİYOKARBONATLAR

3.2.1. S-Alkil ditiyokarbonatlar

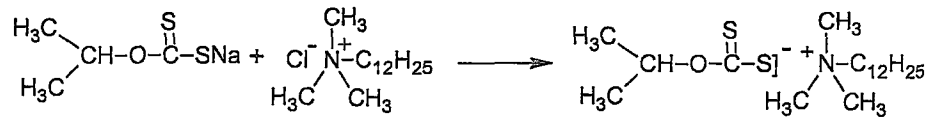
1957'de R.Felumb [192] etil alkol, karbon sülfür ve sodyum hidroksidden oluşan sodyum O-etil ditiyokarbonatın etil bromür ile reaksiyonundan O,S-dietil ditiyokarbonatı elde etmiştir.



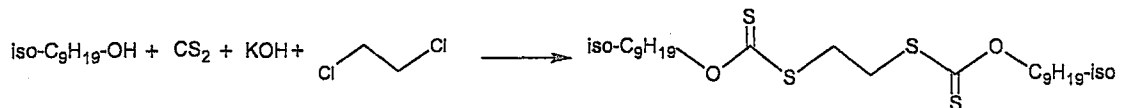
1950 yılında F.Kröhnke [193] O-etil ditiyokarbonik asid potasyum tuzunun metilenbis(piridinyumbromür) ile reaksiyonundan oluşan tuz üzerinden S-[[etoksikarbonotiyonil]tiyo]metil} O-etil ditiyokarbonatı elde etmiştir.



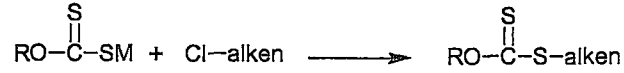
1957'de C.J.Pennino [194] sodyum O-isopropil ditiyokarbonatın N,N,N-trimetildodesilamonyum klorür ile reaksiyonundan bakteriostatik, bakterisid, fungusid ve insektisid etkili olduğunu saptadığı ditiyokarbonik asid tuzunu elde etmiştir.



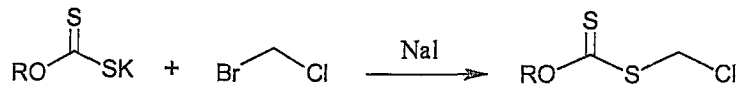
1951 yılında Badische Anilin-&SodaFabrik [195] tarafından isononilalkolün karbonsülfür, etilen klorür ve potasyum hidroksid ile reaksiyonundan S-{2-[[isononiloksikarbonotiyonil]tiyo]etil} O-isononil ditiyokarbonat elde edilmiştir.



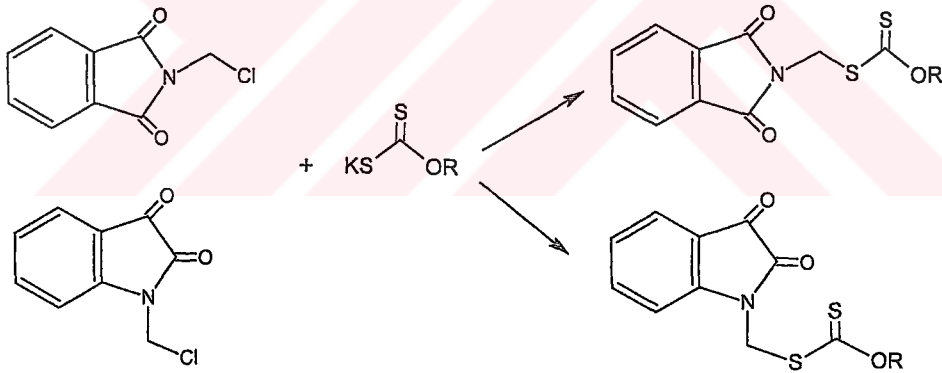
1958'de M.W.Harman [196] O-alkil ditiyokarbonik asid metal tuzlarının alkenil klorürlerle reaksiyonundan S-alkenil O-alkil ditiyokarbonatları elde etmiştir.



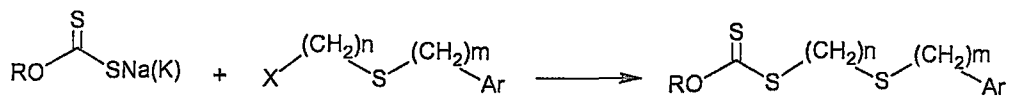
1966 yılında W.Sirrenberg [197] potasyum O-alkil ditiyokarbonatların sodyum iyodür katalizörlüğünde klorobromometan ile reaksiyonundan insektisid ve nematosid etkili S-klorometil O-alkil ditiyokarbonatlar elde etmiştir.



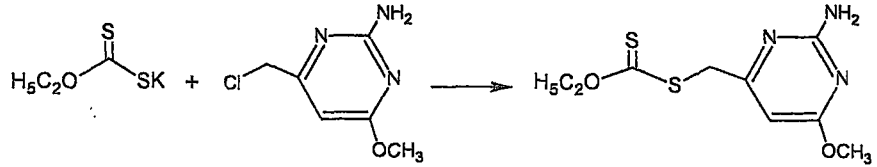
1967 yılında H.Boehme ve H.H.Otto [184] N-(klorometil)ftalimid ya da N-(klorometil)isatinin potasyum O-alkil ditiyokarbonatlarla reaksiyonu ile S-(ftalimidometil) O-alkil ya da S-(isatinometil) O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



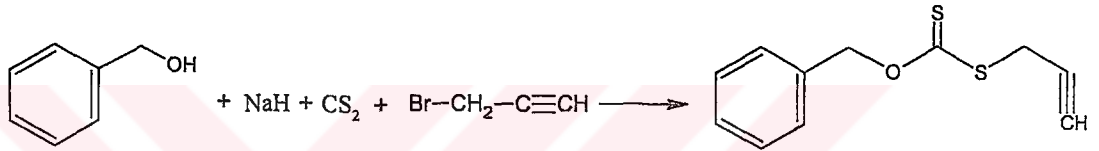
1974 yılında T.Tsuchiyama ve K.Wakamori [198] O-alkil ditiyokarbonatların sodyum ya da potasyum tuzlarının kükürt içeren alkil halojenürlerle reaksiyonundan fungusid ve mitisid etkili S-alkil O-alkil ditiyokarbonatlar elde etmişlerdir.



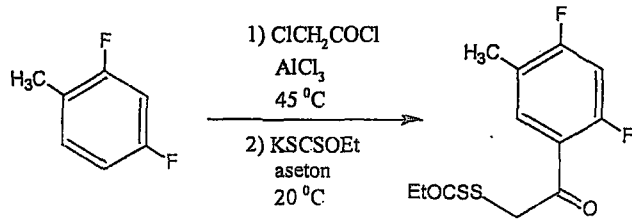
1985 yılında W.Toepfl [199] 2-amino-4-metoksi-6-klorometilpirimidinin potasyum O-etil ditiyokarbonatla reaksiyonundan herbisid etkili S-[(2-amino-4-metoksi-6-pirimidinil)metil] O-etil ditiyokarbonatı elde etmiştir.



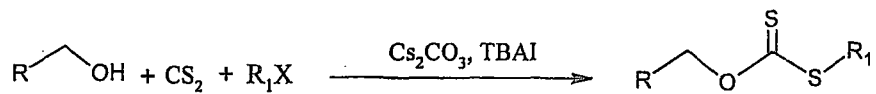
1998 yılında M.Fauré-Tromeur ve S.Z.Zard [200] benzilalkolün sodyum hidrür, karbon sülfür ve proparjil bromür ile reaksiyonundan S-proparjil O-benzil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



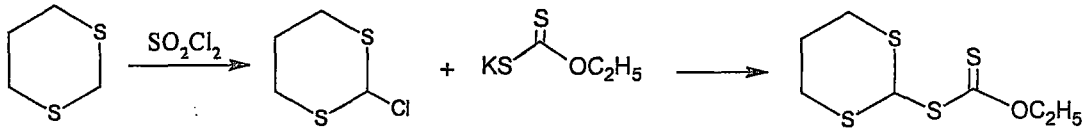
1998'de J.Boivin ve ark. [201] 2,4-difluorotoluenin önce alüminyum klorür varlığında kloroasetil klorür ile daha sonra potasyum O-etil ditiyokarbonat ile reaksiyonundan S-[2-(2,4-difluoro-5-metilfenil)-2-oksoetil] O-etil ditiyokarbonatı elde etmişlerdir.



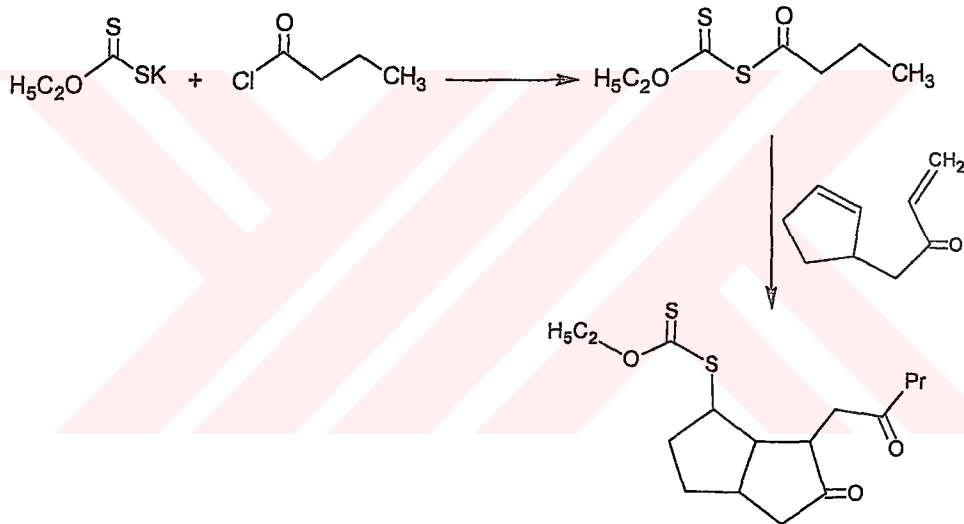
2001'de R.N.Salvatore ve ark. [202] primer alkollerle alkil halojenürlerden karbon sülfür, sezyum karbonat ve tetrabutilamonyum iyodür varlığında S-alkil O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



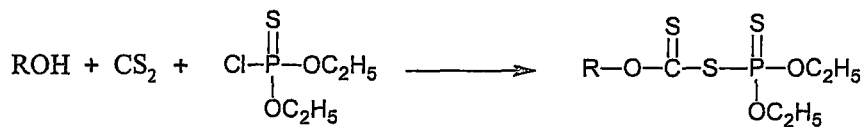
2004 yılında M.De Greef ve S.Z.Zard [203] 1,3-ditiyanın sülfürl diklorür ile klorlanmasıyla oluşan 2-kloro-1,3-ditiyanın potasyum O-etil ditiyokarbonat ile asetonlu ortamdaki reaksiyonundan S-(1,3-ditiyan-2-il) O-etil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



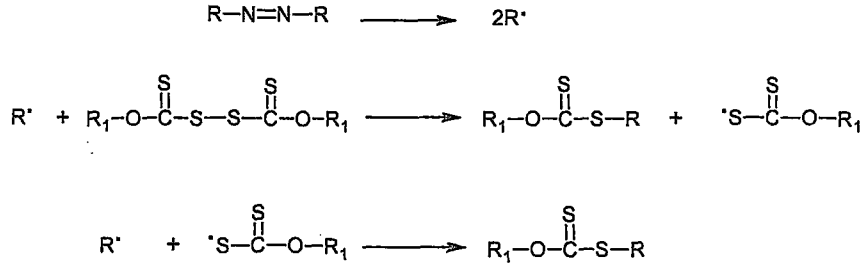
2004 yılında M.E.Briggs ve ark. [204] potasyum O-etil ditiyokarbonat ve butanoil klorürden elde edilen S-butanoil O-etil ditiyokarbonatın, 1-(siklopent-2-en-1-il)but-3-en-2-on ile reaksiyonundan S-[5-okso-6-(2-oksoptenil)oktahidropentalen-1-il] O-etil ditiyokarbonatı kazanmışlardır.



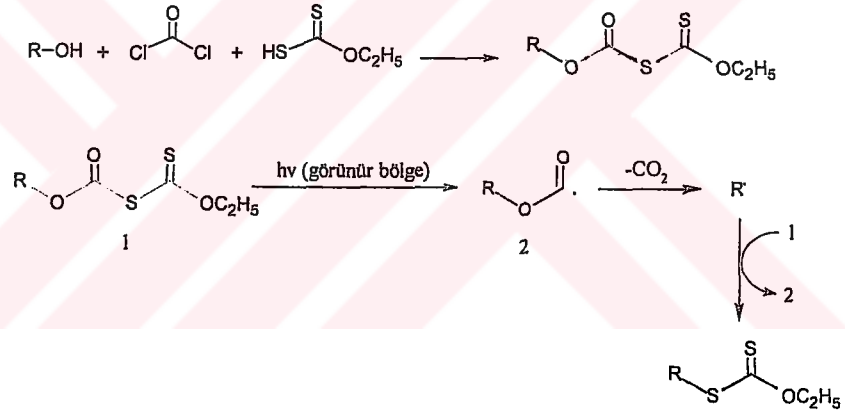
2001'de N.S.Reddy ve ark. [205] alkollerin karbon sülfür ve dietoksi tiyofosforil klorür ile reaksiyonundan insektisid etkili O,O-dietil S-(alkoksikarbonotiyoi) ditiyofosfatlar elde etmişlerdir.



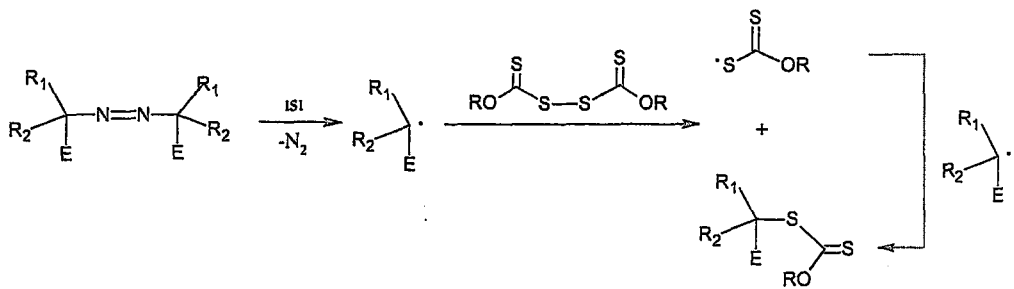
1999'da S.H.Thang ve ark. [157] azo bileşiklerinden oluşan alkil radikallerinin disülfürlerle reaksiyonundan O,S-dialkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



1999 yılında J.E.Forbes ve ark. [206] alkollerin fosgen ve potasyum O-etil ditiyokarbonatla reaksiyonundan kazanılan O-etil O-alkil ditiyodikarbonattan ışık etkisiyle oluşan alkil ve O-etil ditiyokarbonat radikallerinden S-alkil O-etil ditiyokarbonatlar elde edilmiştir.



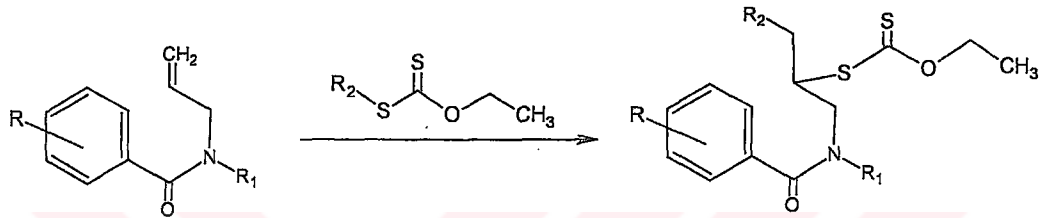
1999'da G.Bouhadir ve ark. [207] diazo bileşiklerinin dekompozisyonu ile oluşan tersiyer karbon merkezli radikallerin bis-O-alkil ditiyokarbonatlarla reaksiyonundan S-trisüstitüemetil O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



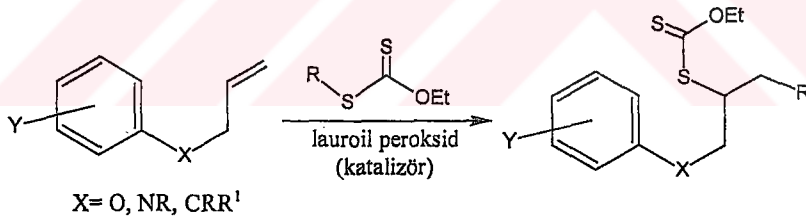
1982 yılında A.N.Volkov ve ark. [208] alkollerin karbon sülfür ve butan-1,3-diin ile reaksiyonundan S-(but-1-en-3-inil) O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



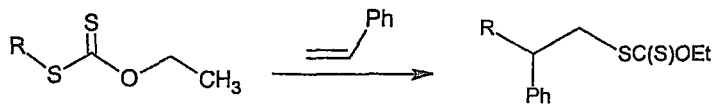
1998 yılında N.Cholleton ve S.Z.Zard [209] N-allyl-N-alkilsüstitüe-benzamidlerin S-alkil O-etil ditiyokarbonatlarla reaksiyonundan S-(1-{{süstitüe-benzoil(alkil)amino}metil}alkil) O-etil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



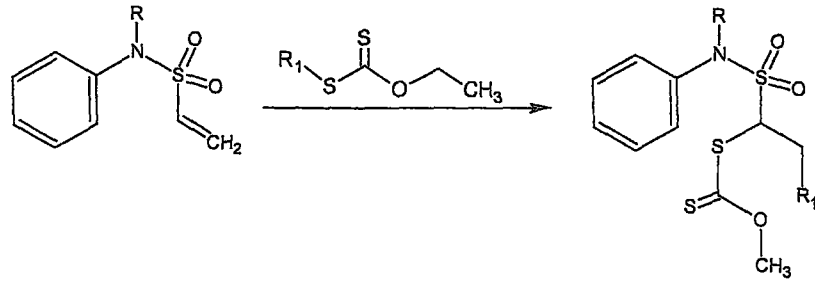
1999'da T-M.Ly ve ark. [210] etilenik artık taşıyan süstitüe benzenlerin S-alkil O-etil ditiyokarbonatlarla lauroil peroksit katalizörlüğünde reaksiyonundan S-[1-alkil-2-(fenoksi/anilino/benzil)etil] O-etil ditiyokarbonat türevlerini elde etmişlerdir.



2002 yılında A.-C.,Dublanche ve ark. [211] S-alkil O-etil ditiyokarbonatların vinilbenzen ile reaksiyonundan S-(2-fenilalkil) O-etil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.

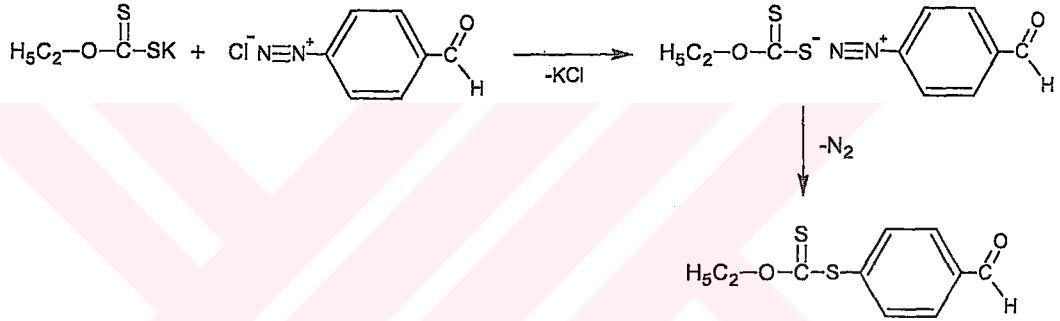


2004 yılında C.Moutrille ve S.Z.Zard [212] N-alkil-N-feniletilsülfonamid ve S-alkil O-etil ditiyokarbonattan S-(1-{{alkil(fenil)amino}sulfonil}alkil) O-etil ditiyokarbonatı sentezlemişlerdir.

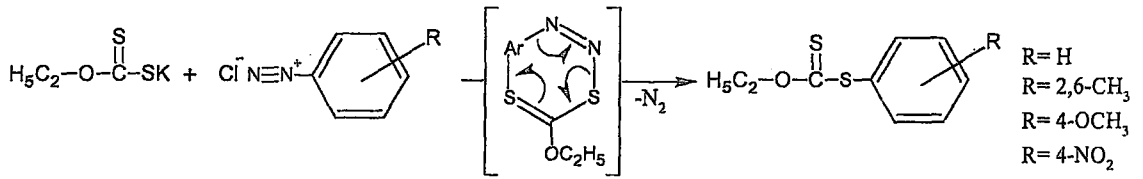


3.2.2. S-Aril ditiyokarbonatlar

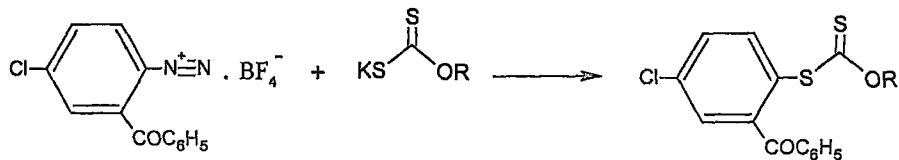
1960'da R.Trave [213] potasyum O-etil ditiyokarbonatın 4-formilbenzen diazonyum klorür ile reaksiyonundan S-(4-formilfenil) O-etil ditiyokarbonatı elde etmiştir.



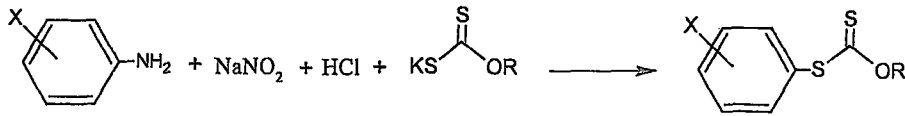
1960'da R.Cox ve ark. [214] potasyum O-etil ditiyokarbonatın sübtitübenzendiazonyum klorürlerle reaksiyonundan S-(aril) O-etil ditiyokarbonat türevlerini elde etmişlerdir.



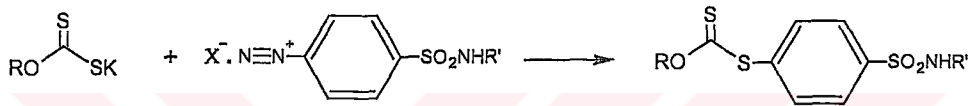
1965 yılında F.Hoffman La Roche&Co. A.-G. [215] 2-amino-5-klorobenzofenonun diazolanmasıyla oluşan 2-benzoil-4-klorobenzendiazonyum fluoroboratin, potasyum O-alkil ditiyokarbonatlar ile reaksiyonundan S-(2-benzoil-4-klorofenil) O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



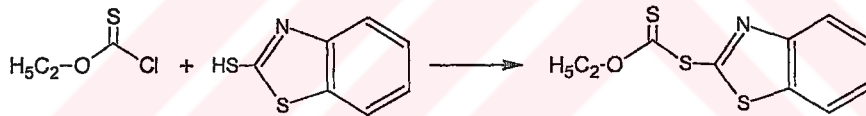
1968 yılında K.Matsushima ve ark. [216] halosüstitüe anilinlerin sodyum nitrit, hidroklorik asid ve potasyum O-alkil ditiyokarbonatlar ile reaksiyonundan S-(halosüstitüefenil) O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



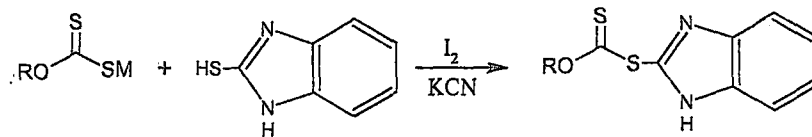
1980 yılında P.Dureja [217] 4-aminobenzenüsülfonamidlerin diazolanması ile oluşan diazonyum tuzunun potasyum O-alkil ditiyokarbonatlar ile reaksiyonundan fungusid etkili S-{4-[(alkilamino)sülfonil]fenil} O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



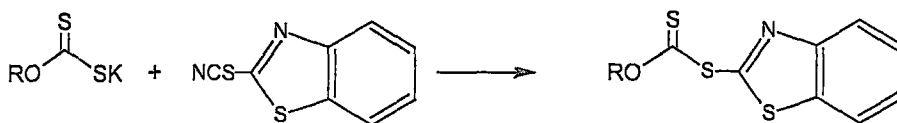
1963'de D.Martin [218] O-etil klorotiyofomatın 2-merkaptobenzotiyazol ile reaksiyonundan S-(benzotiyazol-2-il) O-etil ditiyokarbonatı elde etmiştir.



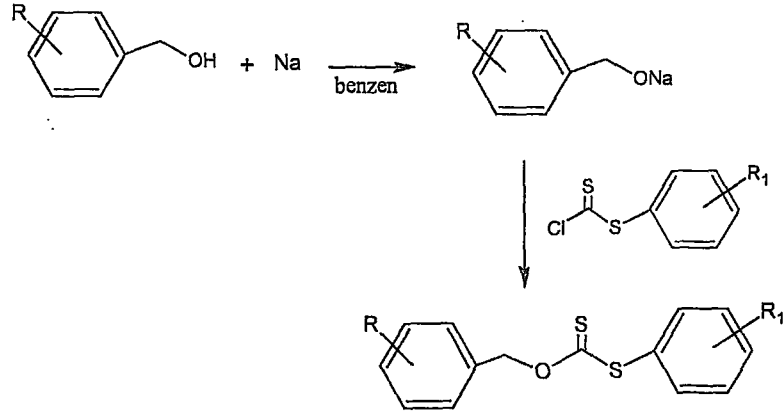
2-Merkaptobenzimidazolün alkali ditiyokarbonatlarla iyod ve potasyum siyanür varlığındaki reaksiyonundan S-(2-benzimidazolil) O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



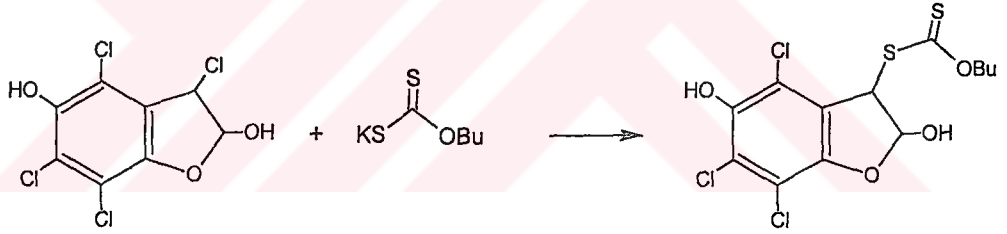
2-Tiyosiyanatobenzotiyazolün potasyum O-alkil ditiyokarbonatlar ile reaksiyonundan da S-(2-benzotiyazolil) O-alkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



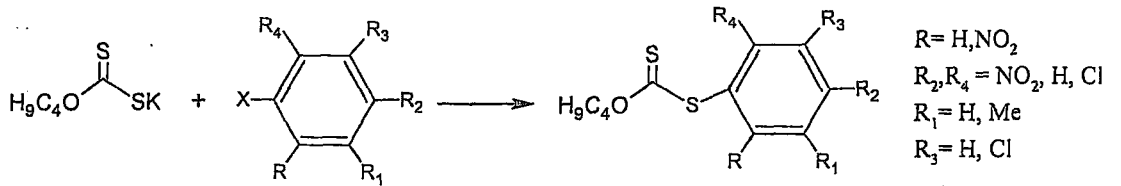
1968 yılında T.Wakamori ve ark. [190] sübstitüe benzil alkollerin benzen içinde sodyum ile muamelesi ile oluşan sodyum tuzunun S-sübstitüefenil kloroditiyoformat ile reaksiyonundan S-sübstitüefenil O-sübstitüebenzil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



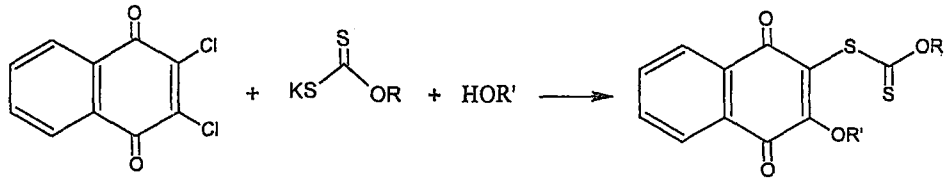
1999'da G.A.Karlıvan ve ark. [219] 3,4,6,7-tetrakloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2,5-diolün potasyum O-butil ditiyokarbonatla ile reaksiyonundan S-(4,6,7-trikloro-2,5-dihidroksi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) O-butil ditiyokarbonatı elde etmişlerdir.



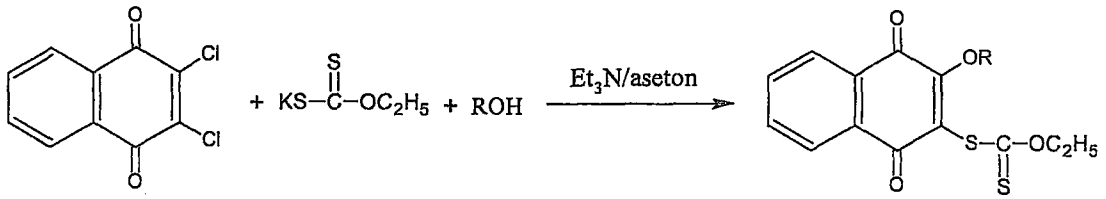
1984 yılında P.Dureja ve ark. [220] potasyum O-butil ditiyokarbonatın halonitrobenzenlerle reaksiyonundan nematosid etkili S-(halonitrofenil) O-butil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



1974 yılında Y.Uchiyama ve Y.Hashimoto [221] 2,3-dikloronaftakinonun metal O-alkil ditiyokarbonatlar ve alifatik alkollerle reaksiyonundan antimikrobiyal aktiviteli S-(3-alkoksi-1,4-naftakinon-2-il) O-alkil ditiyokarbonat türevlerini elde etmişlerdir.

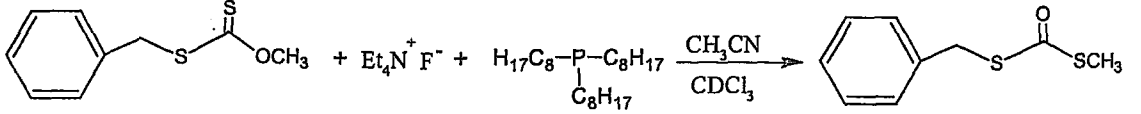


1998'de G.S.Chernilevskaya ve ark. [222] 2,3-dikloro-1,4-naftokinonun potasyum O-etil ditiyokarbonat ile alkoller, trietilamin ve aseton varlığındaki reaksiyonundan 2-alkoksi-3-etoksitiyokarboniltiyo-1,4-naftokinon türevlerini elde etmişlerdir.

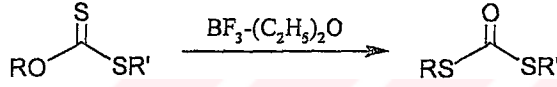


3.2.3. DİTİYOKARBONATLARIN REAKSİYONLARI

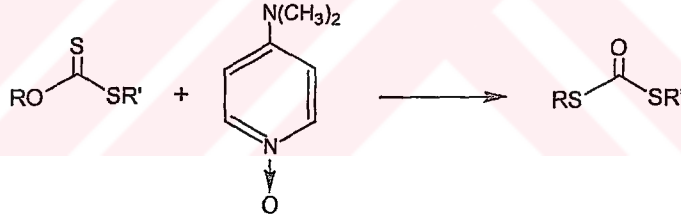
1968 yılında F.N.Jones [223] S-benzil O-metil ditiyokarbonatın tetraetilamoniyum florür, trioktilfosfin, sikloheksan ve asetonitril ile dörtöro kloroform içinde ısıtılması ile S-benzil S-metil ditiyokarbonatı elde etmişlerdir.



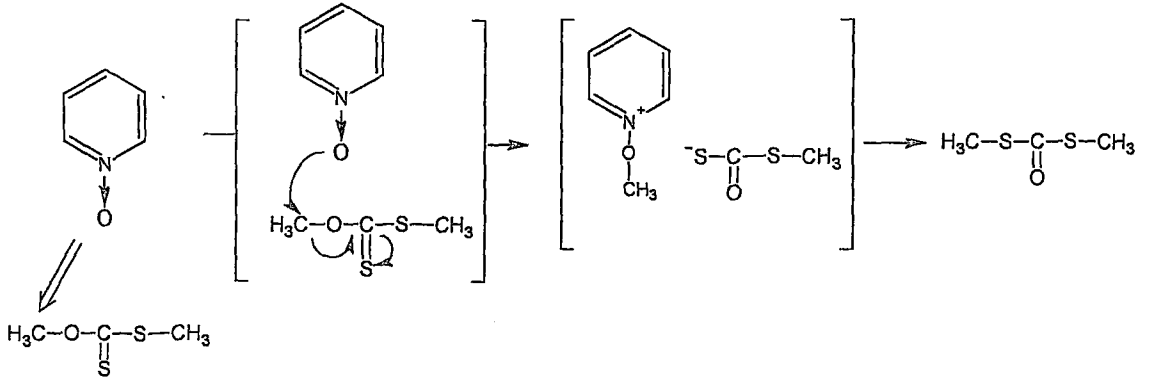
1978 yılında K.Komaki ve ark. [224] S-alkil O-alkil ditiyokarbonatlardan boron triflorür eterat katalizörlüğünde S,S-dialkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



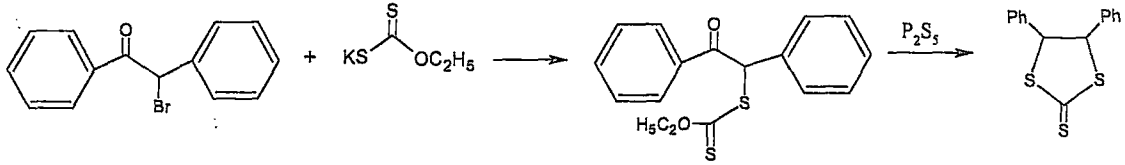
1988 yılında K.Harano ve ark. [225] S-alkil O-alkil ditiyokarbonatların 4-(dimetilamino)piridin N-oksit ile reaksiyonu ile S,S-dialkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



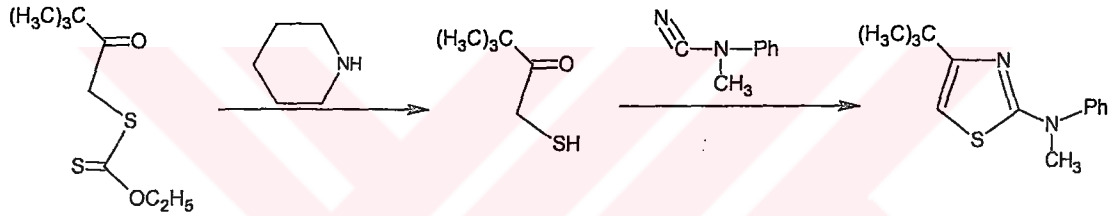
1998 yılında H.Nakagawa ve ark. [226] S-alkil O-alkil ditiyokarbonatların piridin N-oksit ile reaksiyonu ile S,S-dialkil ditiyokarbonatları elde etmişlerdir.



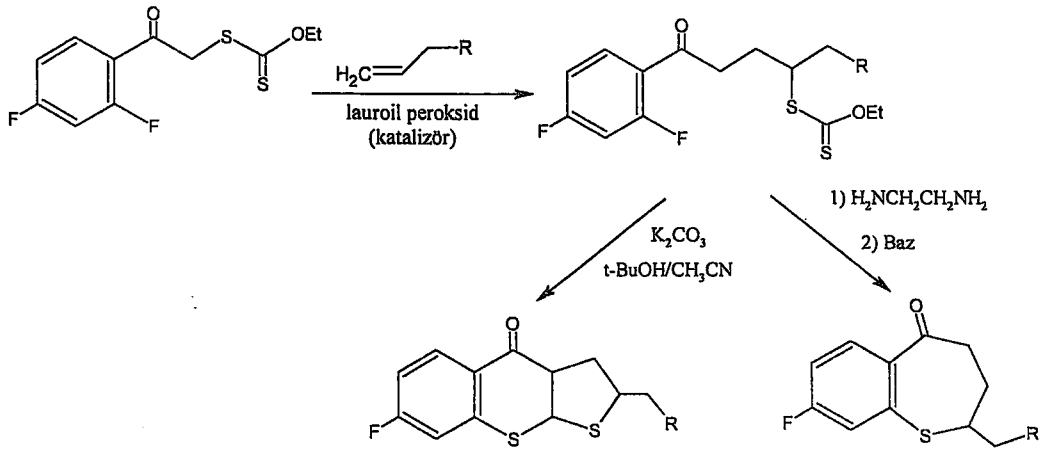
1969 yılında K.M.Pazdro [227] α -bromodeoksibenzoin ve potasyum O-etil ditiyokarbonatın reaksiyonu ile oluşan S-[(α -fenil)fenasil] O-etil ditiyokarbonatın fosforpentasülfür ile reaksiyonundan 4,5-difenil-1,3-ditiyolantiyonu elde etmişlerdir.



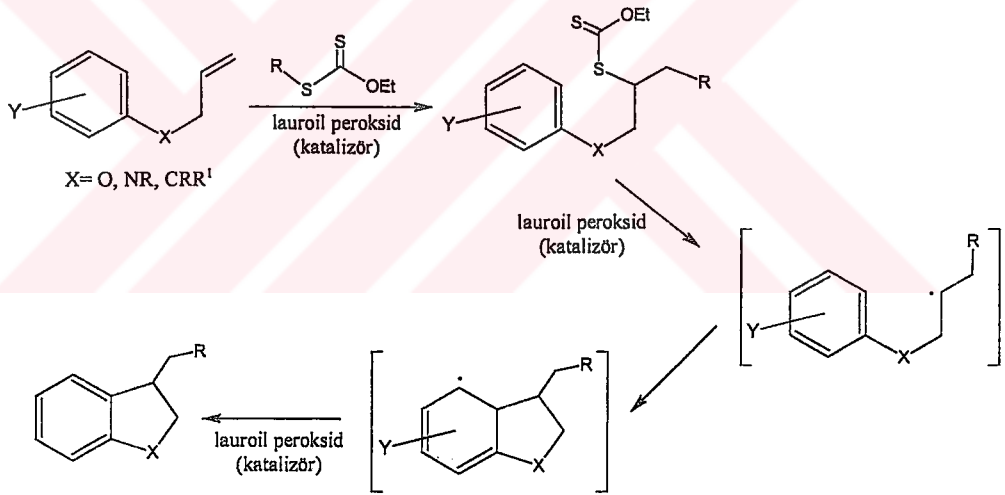
1982 yılında M.D.Brown ve ark. [228] S-(3,3-dimetil-2-oksobutil) O-etil ditiyokarbonat ve piperidinden oluşan α -merkaptoketon bileşiğinin metil(fenil)-siyanamid ile reaksiyonundan 4-ter-butil-N-metil-N-fenil-1,3-tiyazol-2-amini elde etmişlerdir.



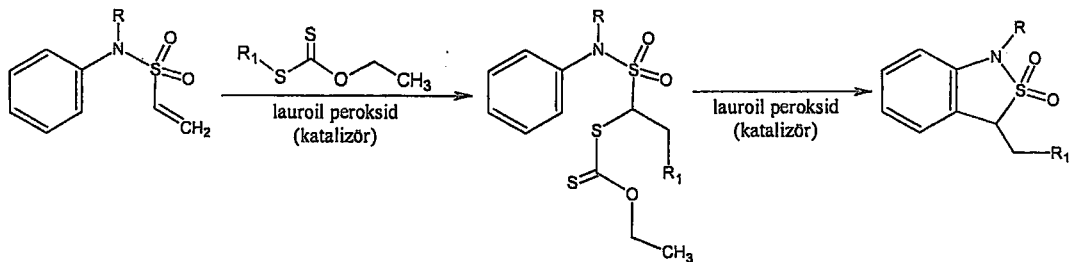
1999'da J.Boivin ve ark. [229] S-[2-(2,4-difluorofenil)-2-oksoetil] O-etil ditiyokarbonatın lauroil peroksid katalizörlüğünde olefinlerle reaksiyonundan S-[4-(2,4-difluorofenil)-1-alkil-4-oksobutil] O-etil ditiyokarbonatı elde etmişlerdir. Bu ditiyokarbonat türevinin potasyum karbonat, t-butanol ve asetonitril varlığında halka kapanması ile 2-alkil-7-fluoro-2,3,3a,9a-tetrahidro-4H-tiyeno[2,3-b]tiyokromen-4-on türevi maddeler elde etmişlerdir. S-[4-(2,4-difluorofenil)-1-alkil-4-oksobutil] O-etil ditiyokarbonatın etilen diamin ile aminolizi ve baz karşısında siklizasyonu sonucunda da 2-alkil-8-fluoro-3,4-dihidro-1-benzotiyepin-5(2H)-on türevi maddeler elde etmişlerdir.



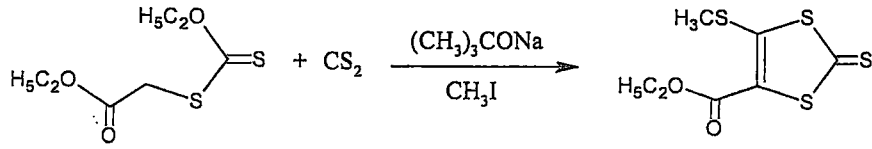
1999'da T-M.Ly ve ark. [210] etilenik artık taşıyan sübstitüe benzenlerin S-alkil O-etil ditiyokarbonatlarla reaksiyonundan oluşan S-[1-alkil-2-fenoksi/anilino/benzil] etil] O-etil ditiyokarbonatların lauroil peroksid katalizörlüğünde reaksiyonundan 3-alkilindan, 3-alkilindolin ve 3-alkil-2,3-dihidro-1-benzofuran türevleri elde edilir.



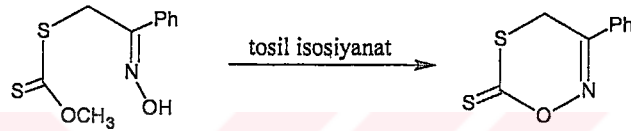
2004 yılında C.Moutrille ve S.Z.Zard [212] N-alkil-N-feniletensülfonamidin S-alkil O-etil ditiyokarbonatlar ile reaksiyonundan oluşan S-(1-{{metil(fenil)amino]-sulfonil}propil) O-etil ditiyokarbonatın lauroil peroksid katalizörlüğünde reaksiyonundan 3-alkil-1-alkil-1,3-dihidro-2,1-benzisotiyazol 2,2-dioksidi elde etmişlerdir.



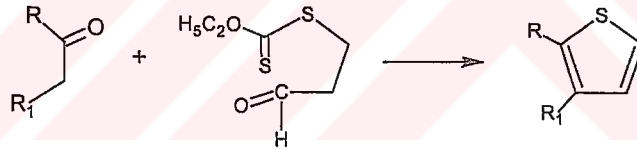
1984 yılında M.Augustin ve W.Doelling [230] [(etoksikarbonil)metil] O-etil ditiyokarbonatın sodyum tersiyerbutoksit ve metil iyodür varlığında karbon sülfür ile reaksiyonundan etil 5-metiltiyo-2-tiyokso-1,3-ditiyol-4-karboksilatı elde etmişlerdir.



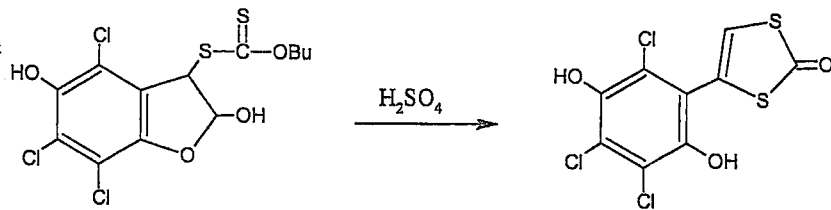
1987 yılında M.Ishida ve ark. [231] S-[2-(hidroksiimino)fenetil] O-metil ditiyokarbonatın tosil isosiyanat ile reaksiyonundan 3-fenil-4H-1,5,2-oksatiyazin-6-tiyonu elde etmişlerdir.



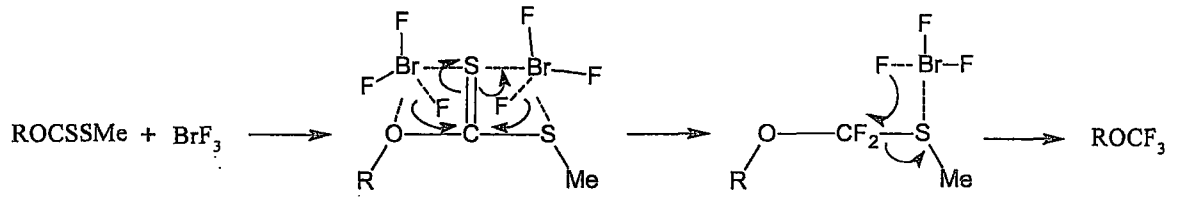
1992 yılında E.Waldvogel [232] alkil ketonların O-etil S-(3-oksopropil) ditiyokarbonat ile reaksiyonundan 2,3-dialkiltiyofen türevlerini elde etmişlerdir.



1999'da G.A.Karlıvan ve ark. [219] S-(4,6,7-trikloro-2,5-dihidroksi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) O-butil ditiyokarbonatın sülfürik asit ile reaksiyonundan 4-(2,4,5-trikloro-3,6-dihidroksifenil)-1,3-ditiyol-2-on elde etmişlerdir.

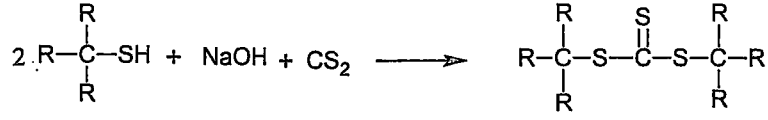


1999 yılında I.Ben-David ve ark. [233] S-metil O-alkil ditiyokarbonatların bromtrifluorür ile reaksiyonundan alkil trifluorometil eterleri hazırlamışlardır.

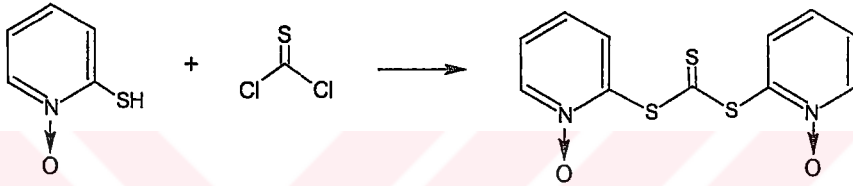


3.3. TRİTİYOKARBONATLAR

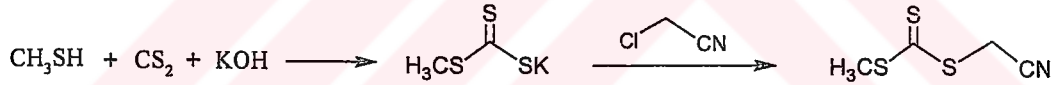
1950 yılında A.Walter ve ark. [234] alkil tiyollerin karbonsülfür ve sodyum hidroksid ile reaksiyonundan di-*tert*-alkil tritiyokarbonatlar elde etmişlerdir.



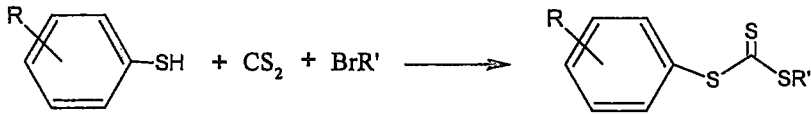
1970 yılında R.D.Haugwitz [235] 2-merkaptopiridin 1-oksidin tiyofosgen ile reaksiyonundan biosid etkili bis(1-oksi-2-piridinil)tritiyokarbonatı elde etmiştir.



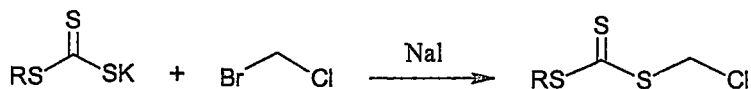
1980 yılında J.A.Otto [236] metil tiyolün karbon sülfür ve potasyum hidroksid ile reaksiyonundan oluşan potasyum metil tritiyokarbonatın kloroasetonitril ile reaksiyonundan siyanometil metil tritiyokarbonatları elde etmişlerdir.



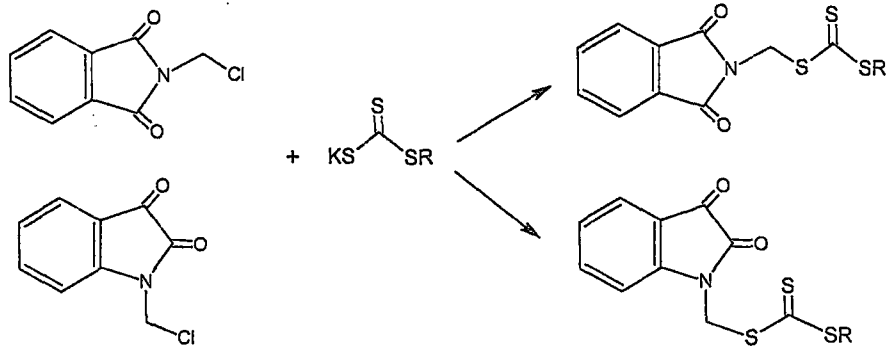
1984 yılında A.Sugawara ve ark. [237] süstitüebenzen tiyollerin karbon sülfür ve alkil bromürlerle reaksiyonundan süstitüefenil alkil tritiyokarbonatları elde etmişlerdir.



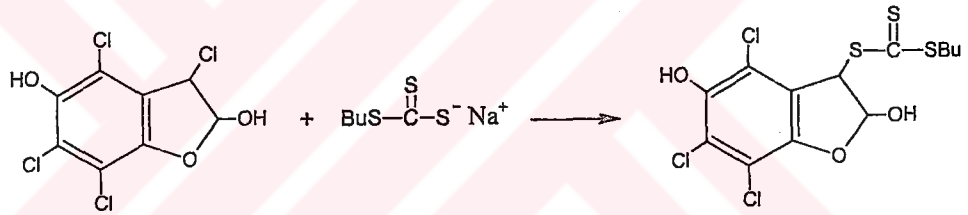
1966 yılında W.Sirrenberg [183] potasyum alkil tritiyokarbonatların sodyum iyodür katalizörlüğünde klorobromometan ile reaksiyonundan insektisid ve nematosid etkili klorometil alkil tritiyokarbonatları elde etmişlerdir.



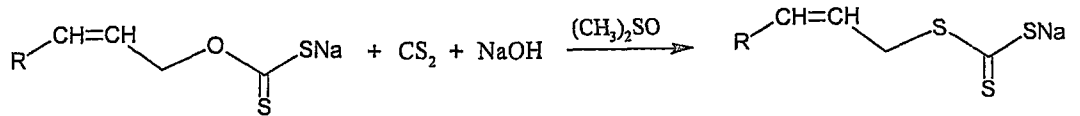
1967 yılında H.Boehme ve H.H.Otto [184] N-(klorometil)ftalimid ya da N-(klorometil)isatinin potasyum alkil tritiyokarbonatlarla reaksiyonu ile alkil (ftalimidometil) ya da alkil (isatinometil) tritiyokarbonatları elde etmişlerdir.



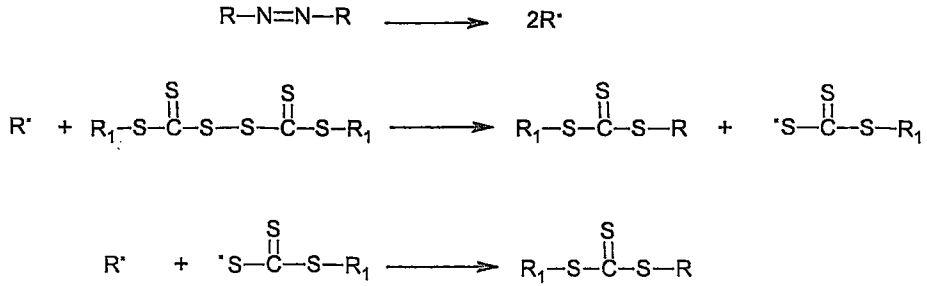
1999'da G.A.Karlıvan ve ark. [219] 3,4,6,7-tetrakloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2,5-diolün sodyum t-butil tritiyokarbonatla ile reaksiyonundan butil 4,6,7-trikloro-2,5-dihidroksi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il tritiyokarbonatı elde etmişlerdir.



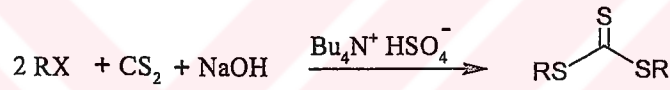
1973 yılında K.Harano ve T.Taguchi [238] sodyum alkenil ditiyokarbonatların karbon sülfür ve sodyum hidroksidle dimetilsülfosid varlığındaki reaksiyonundan sodyum alkenil tritiyokarbonatları elde etmişlerdir.



1999 yılında S.H.Thang ve ark. [157] azo bileşiklerinden oluşan alkil radikallerinin disülfürlerle reaksiyonundan alkil tritiyokarbonatları elde etmişlerdir.



1988 yılında W.M.A.Lee ve ark. [239] alkil halojenürlerin karbon sülfür ve sodyum hidroksid ile tetrabutilamonyum hidrojen sülfat varlığındaki reaksiyonu ile dialkiltritiyokarbonatları elde etmişlerdir.



DENEYSEL BÖLÜM

1.ARAÇ VE GEREÇLER

1.1.KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Sakkarin, formaldehid çözeltisi, tiyonil klorür, dietilamin, piperidin, 2-metilpiperidin, 3-metilpiperidin, 4-metilpiperidin, 4-benzilpiperidin, 1-metilpiperazin, 1-fenilpiperazin, pirolidin, morfolin, maprotilin(1-(3-metilaminopropil)dibenzo[b,e]-bisiklo[2.2.2]oktadien), etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol.

1.2.KULLANILAN ELEKTRONİK AYGITLAR

Ultraviyole spektrofotometre**	Shimadzu UV-1601
Infrared spektrofotometre	Perkin Elmer Model 1600 FTIR
Nükleer Magnetik Rezonans spektrometre	Bruker AC 200 ve DPX 400 Varian ^{UNITY} INOVA 500 MHz
Kütle spektrometre*	VG Zab Spec (70 eV)
Elementel analiz aygıtı	Carlo Erba 1106
Erime derecesi aygıtı	Büchi 530

2.KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentezler süresince reaksiyonlardaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları, ince tabaka kromatografisi ile (İTK), adsorban olarak 0.25 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄₊₃₆₆ kaplanmış plaklarda değişik çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Kromatogramlar UV ışık altında incelendiğinde maddelere ait lekeler mor renkli olarak gözlenmiştir.

Kullanılan sistemler : S₁: Etil asetat - n-heksan (40:60)

S₂: Benzen - metanol (80:20)

* Kütle spektrumlarında intansiteleri düşük olan m/z değerleri için bağıl bolluklar verilmemiştir.

** Spektrumlar 1 mg madde 100 ml etanolde çözülerek alınmıştır.

3.SENTEZ YÖNTEMLERİ

3.1. N-Hidroksimetilsakkarin (2)

0.1 mol sakkarin (1) 100 ml etanol içinde çözülür, 70 ml % 37'lik formaldehid çözeltisi ilave edilir ve 0 °C de 16 saat bekletilir. Çöken ham ürün süzülür, etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.2. N-Klorometilsakkarin (3)

0.02 mol N-hidroksimetilsakkarinin (2) 20 ml eter içindeki çözeltisine 40 ml tiyonil klorür yavaş yavaş eklenir. Karışım 24 saat soğukta bekletilir, tiyonil klorür uçurulur. Oluşan ham ürün asetondan billurlandırılarak saflaştırılır.

3.3. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-disübstitüeditiyokarbamat (4-15)

0.005 mol N-klorometilsakkarin (3) 20 ml etanolde çözülür. Üzerine 0.005 mol potasyum N,N-disübstitüeditiyokarbamat türevi (a) eklenerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılır. Oluşan ham reaksiyon ürünü süzülür ve uygun çözücüden billurlandırılarak veya uygun çözücü ile yıkanarak saflaştırılır.

3.4. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-alkil ditiyokarbonat (16-20)

0.005 mol N-klorometilsakkarin (3) 20 ml etanolde çözülür. Üzerine 0.005 mol potasyum O-alkil ditiyokarbonat türevi (b) eklenerek su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılır. Oluşan ham reaksiyon ürünü süzülür ve uygun çözücüden billurlandırılarak veya uygun çözücü ile yıkanarak saflaştırılır.

3.5. Potasyum N,N-disübstitüeditiyokarbamat türevleri (a)

0.01 mol KOH in 100 ml etanoldeki çözeltisine 0.01 mol sekonder amin eklenir. Soğukta karışım üzerine 0.01 mol CS₂ damlalar halinde ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 1 saat bekletilir. Oluşan ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

3.6. Potasyum O-alkil ditiyokarbonat türevleri (b)

0.01 mol KOH in 0.01 mol sübstütüe alkolde çözülür. Soğukta karışım üzerine 0.01 mol CS₂ damlalar halinde ilave edilir. Karışım oda sıcaklığında 1 saat bekletilir. Oluşan ham ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

4. MADDELERİN ELDE EDİLİŞLERİ VE ÖZELLİKLERİ

4.1. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-dietilditiyokarbamat (4)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum N,N-dietilditiyokarbamattan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 41.

Açık sarı pul şeklinde billurlar, 100-102 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

Kromatografi: Rf: 0.48 (S₁)

Spektral Bulgular:

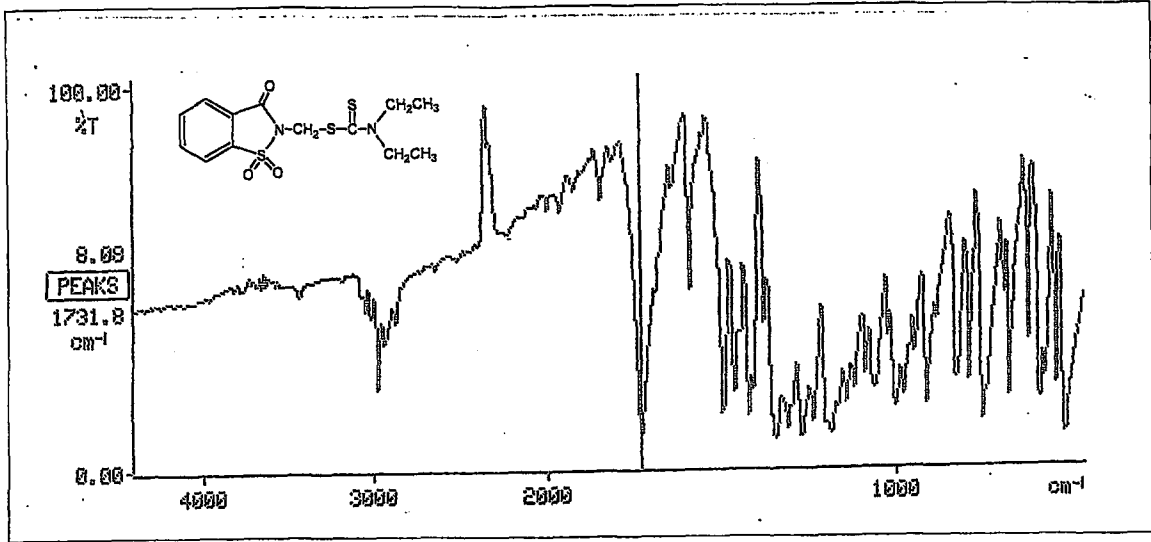
UV λ(EtOH)_{maks}: 278.5 nm (ε 131946), 206.5 nm (ε 473962).

IR(KBr) ν_{maks}. (cm⁻¹):

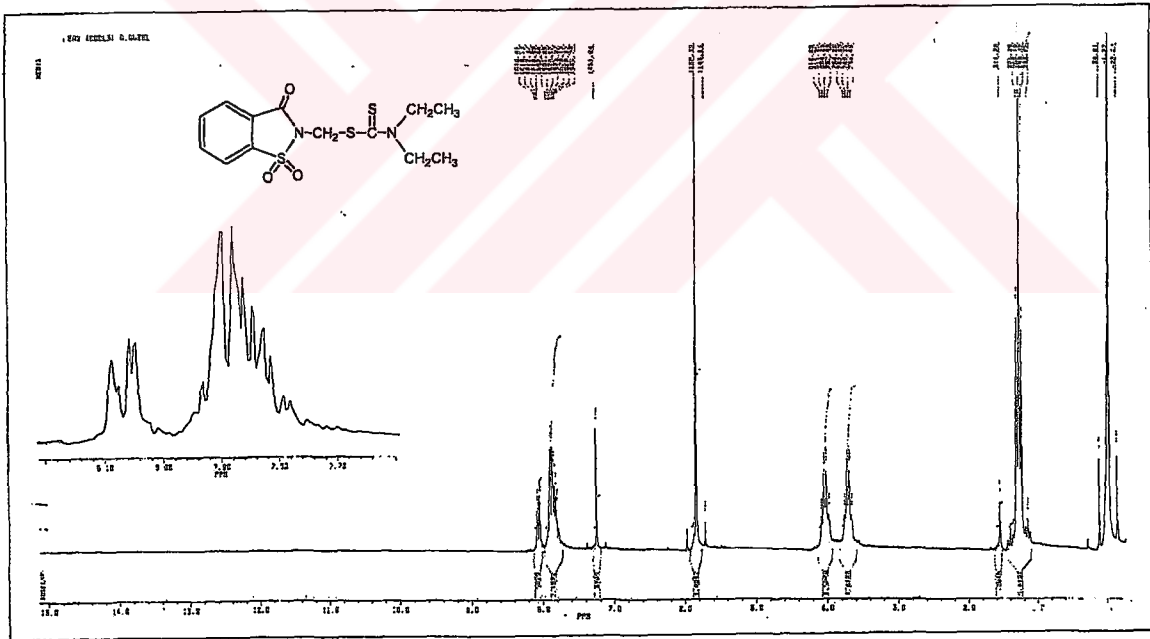
3081, 3053, 3010 (aromatik =C-H gerilme bandı), 2978, 2941 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 1731 (C=O gerilme bandı), 1590, 1552, 1493 (aromatik C=C gerilme bandı), 1461,1420 (alifatik C-H eğilme bandı), 1345, 1186, 1144 (S=O gerilme bandı), 1269 (C-N gerilme bandı), 1238 (C=S gerilme bandı), 751 (aromatik 1,2-sübstütüsyon), 672 (S-N gerilme bandı), 582 (C-S gerilme bandı).

¹H-NMR (200 MHz) (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1.28 (6H, t, J=7.1 Hz, 2 x C-CH₃), 3.71 (2H, q, J=6.89 Hz, N-CH₂), 4.03 (2H, q, J=6.83 Hz, N-CH₂), 5.84 (2H, s, CH₂-S), 7.78-7.94 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C₄-H).



Şekil 1. Madde 4'ün IR spektrumu (KBr)

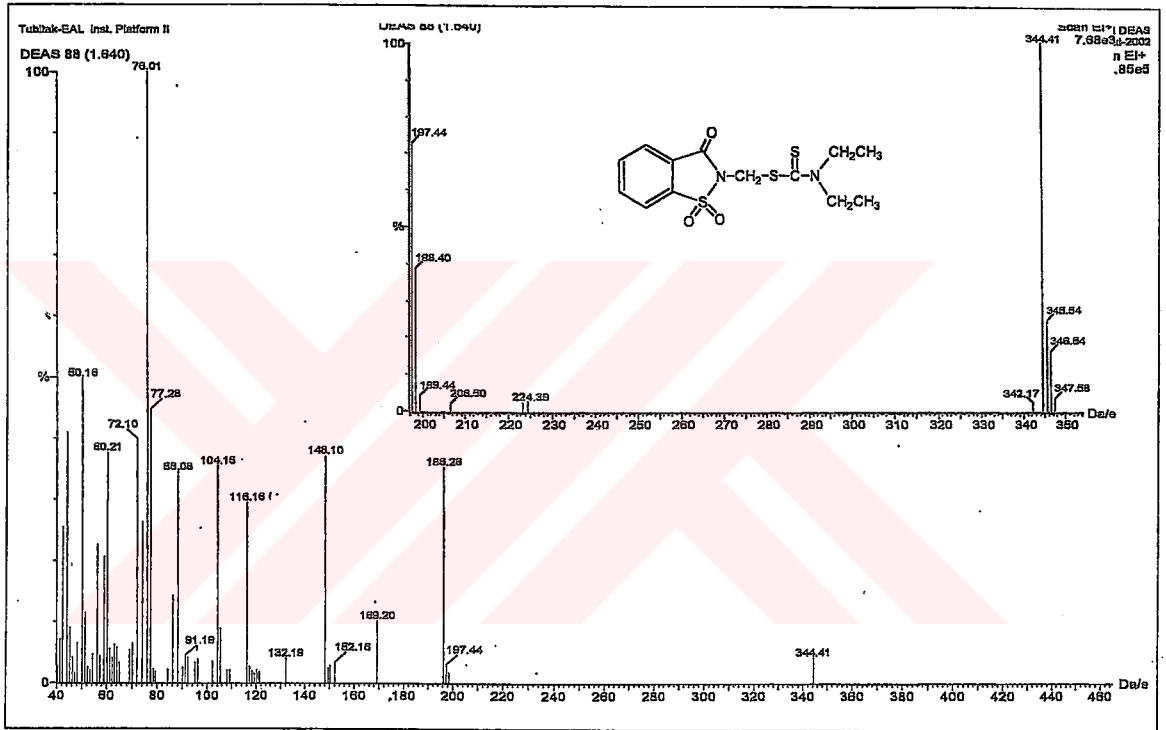


Şekil 2. Madde 4'ün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

344(M⁺, 4.1), 198(1.6), 197(3), 196(35.2), 169(10.1), 148(37), 132(3.9), 120(2), 116(29.4), 105(8.8), 104(35.4), 92(4.1), 91(4.5), 77(44.8), 76(100), 72(39.8), 65(3.4), 51(11.5).

Analiz: C₁₃H₁₆N₂O₃S₃ için hesaplanan C:45.33, H:4.68, N:8.13, S:27.93.
Bulunan C:45.59, H:4.53, N:8.02, S:26.83.



Şekil 3. Madde 4'ün Kütle spektrumu

4.2. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil piperidin-1-karboditiyoat (5)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum piperidin-1-karboditiyoattan 3.3.'de verilen genel yöntemle elde edilir. Verim % 41.

Beyaz parlak pul şeklinde billurlar, 136-138 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

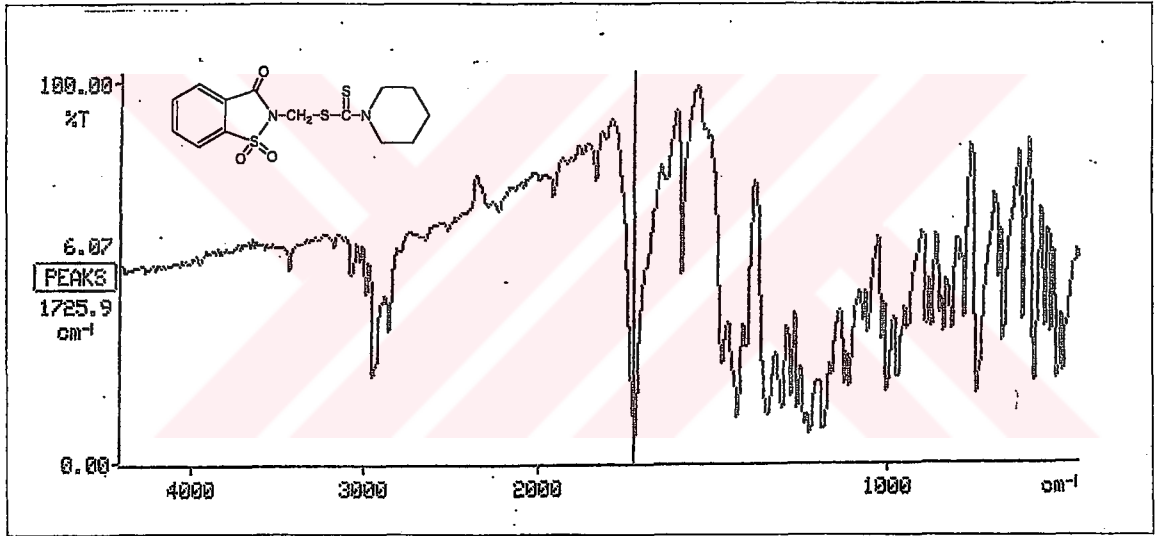
Kromatografi: Rf: 0.42 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 279.5 nm (ϵ 134039), 247 nm (ϵ 126196), 206 nm (ϵ 449530).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

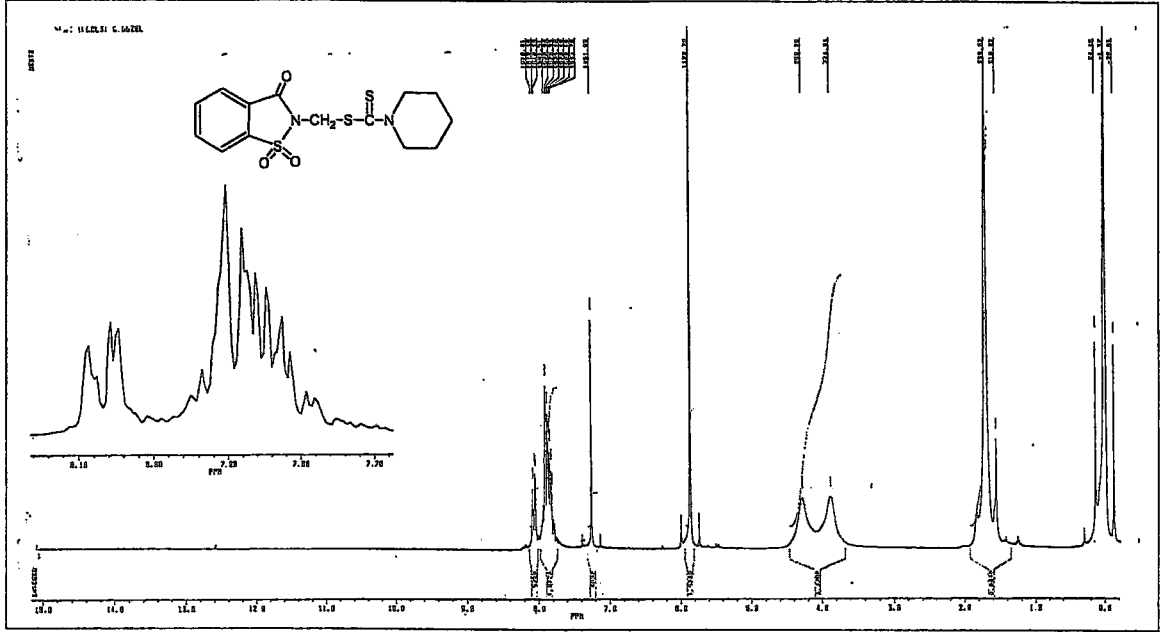
3085, 3068, 3029 (aromatik =C-H gerilme bandı), 2989, 2950 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2857 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1725 (C=O gerilme bandı), 1589 (aromatik C=C gerilme bandı), 1473, 1433 (alifatik C-H eğilme bandı), 1344, 1186, 1162 (S=O gerilme bandı), 1260 (karbamat C-N gerilme bandı), 1239 (C=S gerilme bandı), 751 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 670 (S-N gerilme bandı), 580 (C-S gerilme bandı).



Şekil 4. Madde 5'in IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

1.69 (6H, s, piperidin $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$), 3.87 (2H, s-yaygın-, piperidin $\text{C}_{2,6}\text{-H}_{\text{aks.}}$), 4.27 (2H, s-yaygın-, piperidin $\text{C}_{2,6}\text{-H}_{\text{ekv.}}$), 5.86 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.81-7.9 (3H, m, sakkarin $\text{C}_{5,6,7}\text{-H}$), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin $\text{C}_4\text{-H}$).

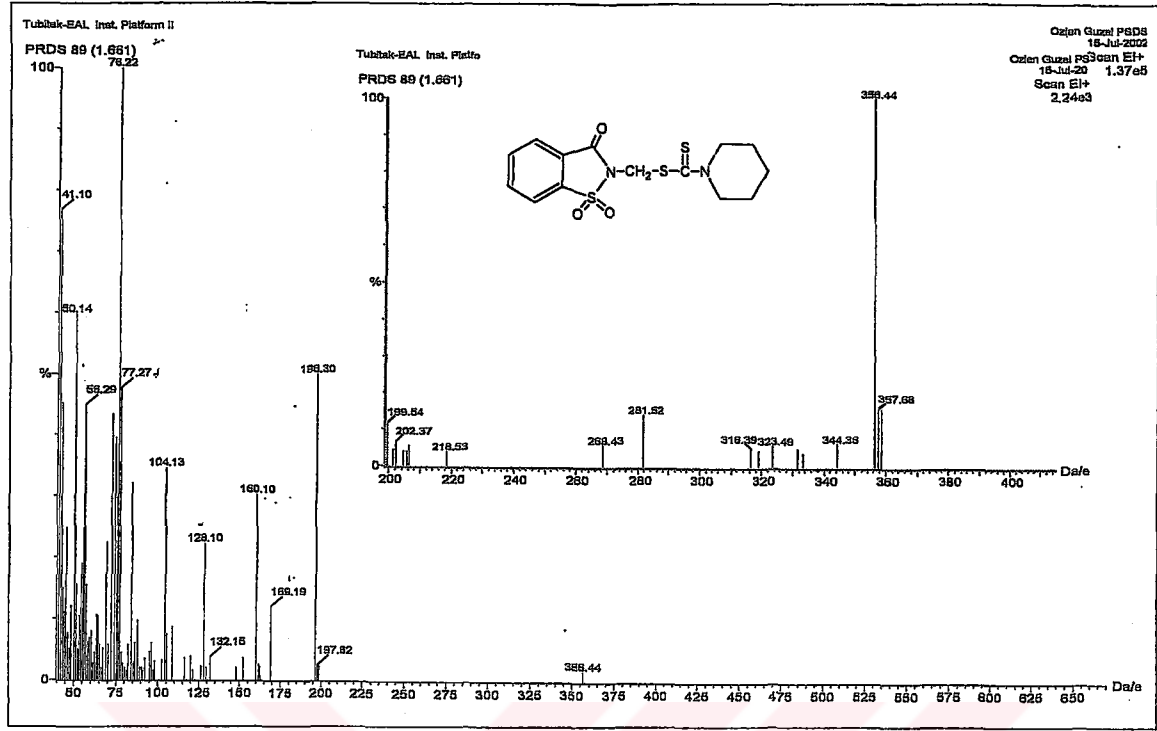


Şekil 5. Madde 5'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

356(M^+ ,1.6), 198(2.3), 197(2.5), 196(50), 169(12.1), 160(30.2), 132(3.8), 128(22.2), 120(3.8), 105(7.5), 104(34.5), 92(3.5), 91(1.6), 84(32.1), 77(47.8), 76(100), 65(5.8), 56(45), 51(15.7).

Analiz: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ için hesaplanan C:47.17, H:4.52, N:7.86, S:26.99.
Bulunan C:47.55, H:4.85, N:7.70, S:28.30.



Şekil 6. Madde 5'in Kütle spektrumu

4.3. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 2-metilpiperidin-1-karboditiyoat (6)

0,005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum 2-metilpiperidin-1-karboditiyoat-tan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 45.

Açık kahverenginde amorf toz, 108-113 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

Kromatografi: Rf: 0.45 (S₁).

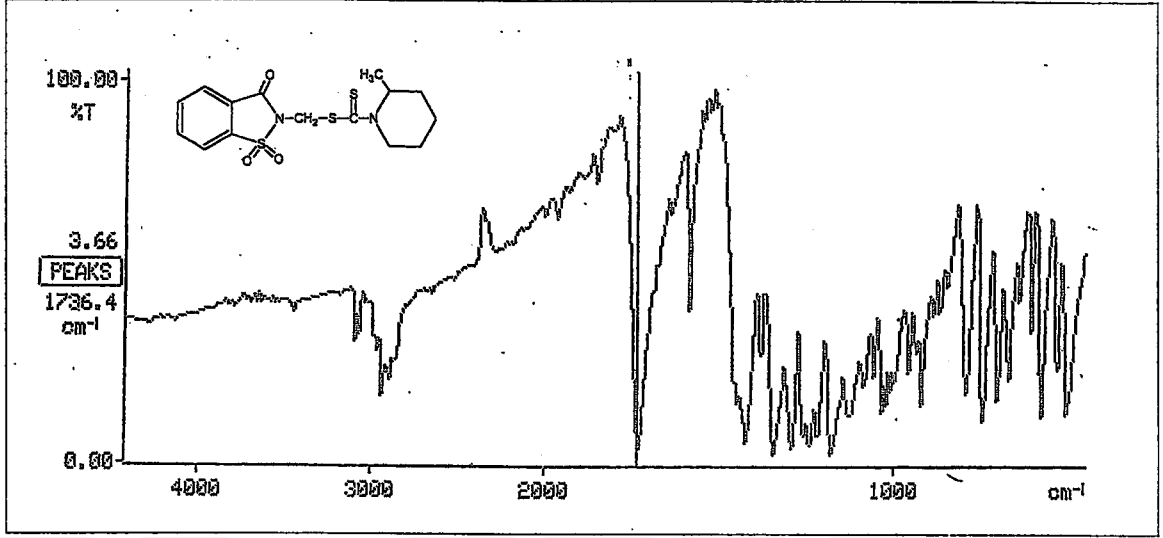
Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)_{maks}: 279 nm (ε 106136), 247 nm (ε99575), 206 nm (ε 376688).

IR(KBr) ν_{maks}. (cm⁻¹):

3093, 3075 (aromatik =C-H gerilme bandı), 2967, 2941 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2899 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1736 (C=O gerilme bandı), 1590, 1548, 1529 (aromatik C=C gerilme bandı), 1430 (C-H eğilme bandı),

1348, 1184 (S=O gerilme bandı), 1298 (C-N gerilme bandı), 1245 (C=S gerilme bandı), 753 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 672 (S-N gerilme bandı), 581 (C-S gerilme bandı).



Şekil 7. Madde 6'nın IR spektrumu (KBr)

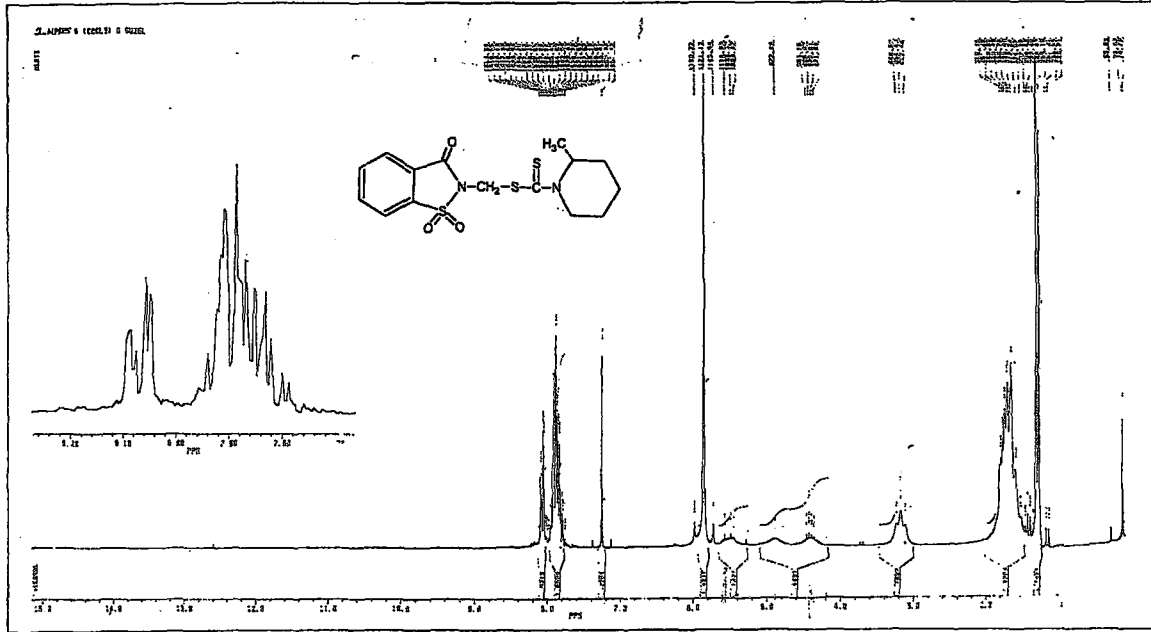
¹H-NMR (200 MHz) (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1.27 (3H, d, J=6.98 Hz, C₂-CH₃), 1.52-1.79 (6H, m, piperidin C_{3,4,5}-H), 3.17 (2H, t, J=12.06 Hz, piperidin C_{2,6}-H_{aks.}), 4.41 (1H, q, J=7.1 Hz., piperidin C₂-H_{ekv.}), 5.51 (1H, q, J=7.9 Hz, piperidin C₆-H_{ekv.}), 5.85 (2H, s, CH₂-S), 7.76-7.94 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.02-8.11 (1H, m, sakkarin C₄-H).

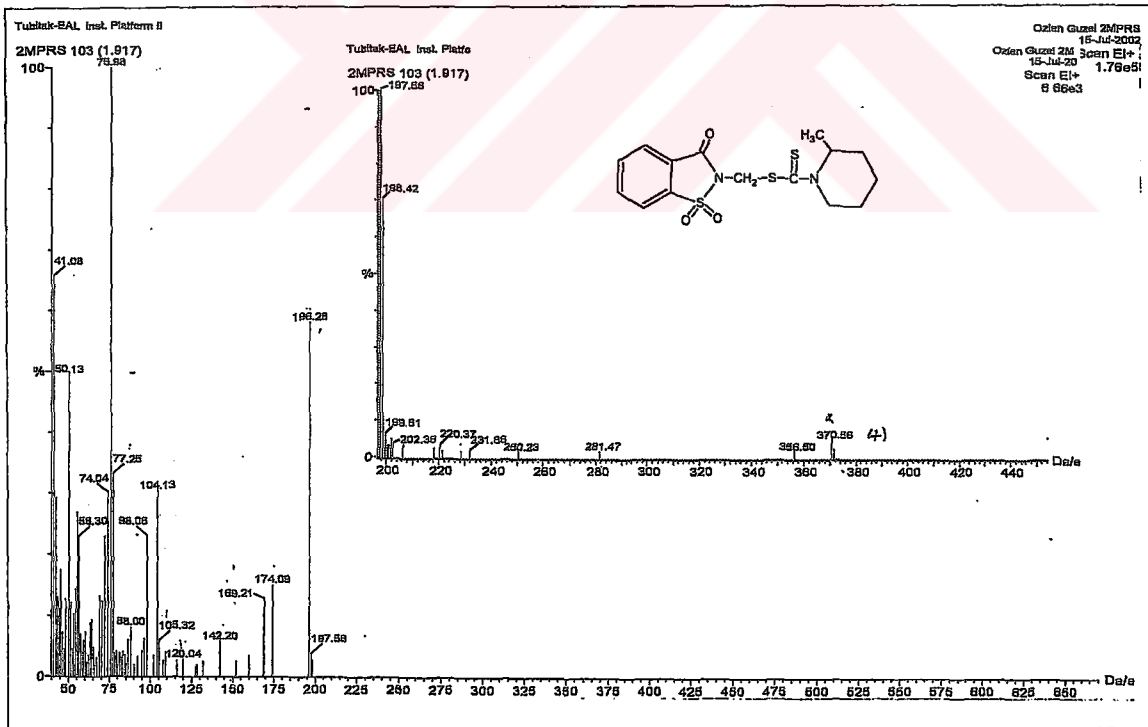
Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

370*(M⁺), 198(2.7), 197(3.8), 196(58.1), 174(15), 169(12.7), 142.(5.7), 132(2.5), 120 (2.8), 105(5.9), 104(30.4), 98 (23), 92(3.3), 84(3.6), 77(33.1), 76(100), 65(4.7), 56(23), 51(12.2).

Analiz: C₁₅H₁₈N₂O₃S₃ için hesaplanan C:48.62, H:4.90, N:7.56, S:25.96.
Bulunan C:47.38, H:5.49, N:7.23, S:25.50.



Şekil 8. Madde 6'nın ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 9. Madde 6'nın Kütle spektrumu

4.4. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 3-metilpiperidin-1-karboditiyoat (7)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum 3-metilpiperidin-1-karboditiyoattan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 29.

Beyaz renkli amorf toz, 94-98 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

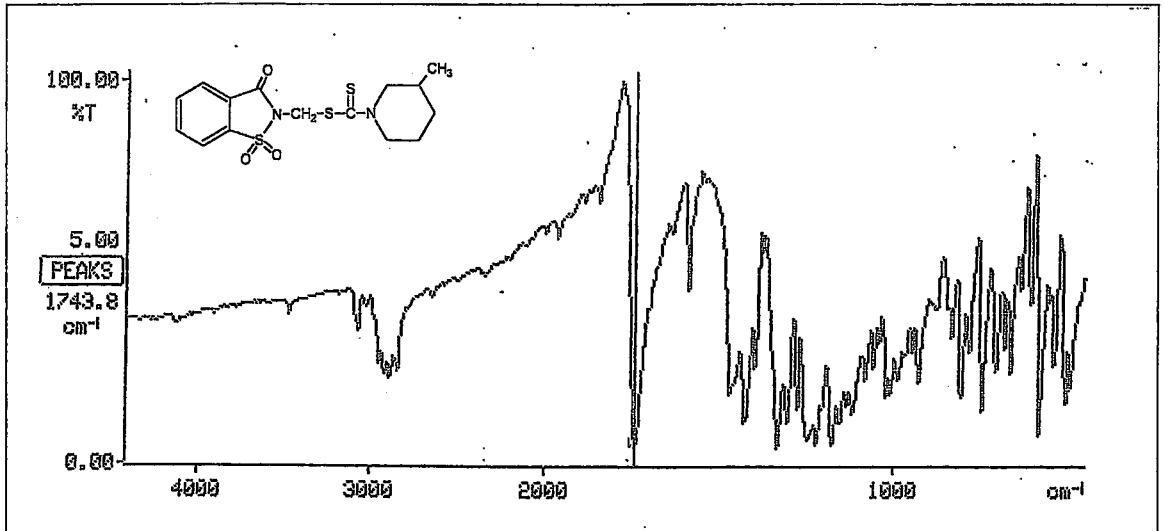
Kromatografi: Rf: 0.54 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 280 nm (ϵ 115072), 247.5 nm (ϵ 105809), 205.5 nm (ϵ 382625).

IR(KBr) ν _{maks}. (cm⁻¹):

3089 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2993, 2951, 2924 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2891 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1743 (C=O gerilme bandı), 1591 (aromatik C=C gerilme bandı), 1471, 1429 (alifatik C-H eğilme bandı), 1337, 1180, 1158 (S=O gerilme bandı), 1280 (C-N gerilme bandı), 1248 (C=S gerilme bandı), 750 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 668 (S-N gerilme bandı), 585 (C-S gerilme bandı).



Şekil 10. Madde 7'nin IR spektrumu (KBr).

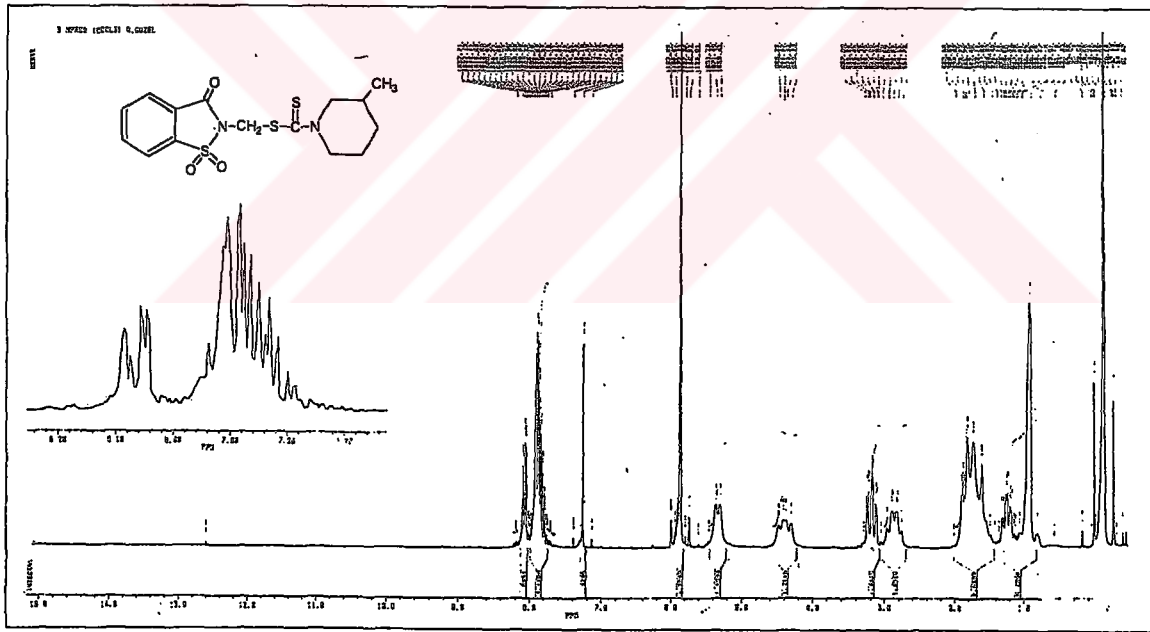
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

0.93 (3H, s, piperidin $\text{C}_3\text{-CH}_3$), 1.48-2.01 (5H, m, piperidin $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$), 2.85 (1H, q, $J=13.28$ Hz, piperidin $\text{C}_2\text{-H}_{\text{aks.}}$), 3.17 (1H, q, $J=12.37$ Hz, piperidin $\text{C}_6\text{-H}_{\text{aks.}}$), 4.38 (1H, q, $J=14.03$ Hz, piperidin $\text{C}_2\text{-H}_{\text{ekv.}}$), 5.32 (1H, q, $J=11.85$ Hz, piperidin $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ekv.}}$), 5.86 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.79-7.95 (3H, m, sakkarin $\text{C}_{5,6,7}\text{-H}$), 8.02-8.18 (1H, m, sakkarin $\text{C}_4\text{-H}$).

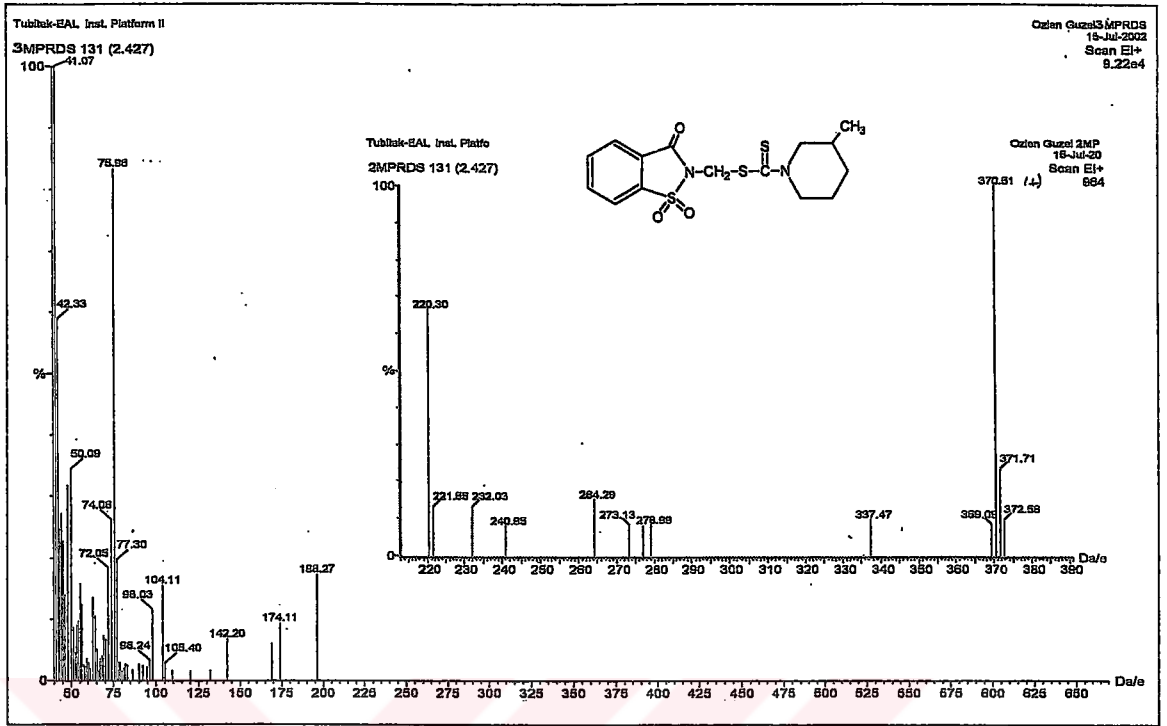
Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

370*(M^+), 196(17.2), 174(9.3), 169(6), 142(6.7), 132(1.6), 120(1.5), 105(2.9), 104(15.5), 98(11.5), 92(2.4), 83(2.6), 77. (19.7), 76(83), 65(5.1), 56(12.4), 51(8.7).

Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ için hesaplanan C:48.62, H:4.90, N:7.56, S:25.96.
Bulunan C:48.99, H:5.38, N:7.45, S:27.37.



Şekil 11. Madde 7'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



Şekil 12. Madde 7'nin Kütle spektrumu

4.5. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4-metilpiperidin-1-karboditiyoat (8)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum 4-metilpiperidin-1-karboditiyoat-tan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 13.

Beyaz renkli amorf toz, 165-167 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

Kromatografi: Rf: 0.52 (S₁).

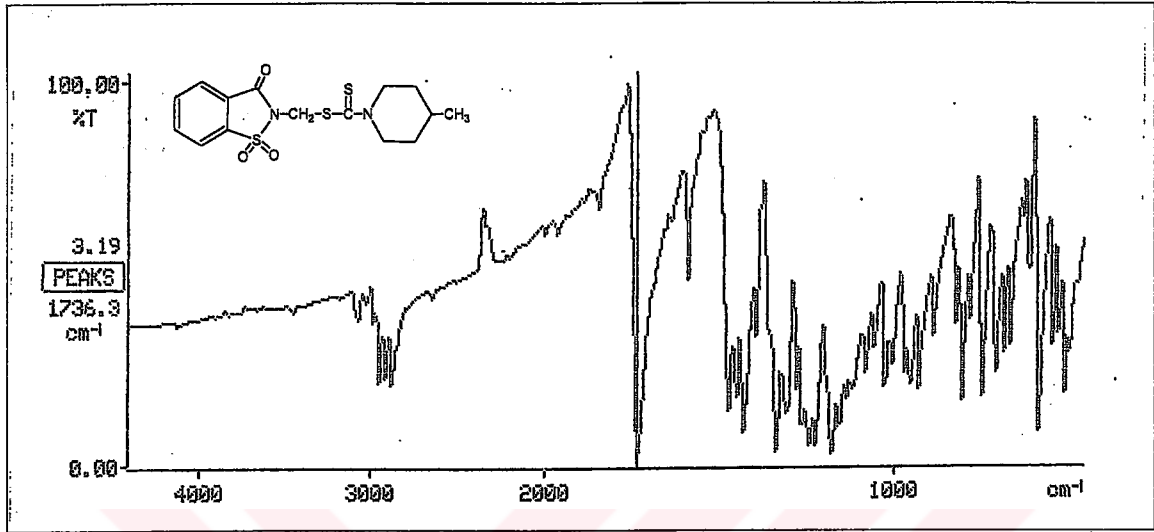
Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 280 nm (ϵ 101119), 247 nm (ϵ 93400), 205.5 nm (ϵ 341952).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm⁻¹):

3089 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2991, 2974, 2956, 2917 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 1736 (C=O gerilme bandı), 1591 (aromatik C=C gerilme

bandı), 1473, 1450, 1431 (alifatik C-H eğilme bandı), 1337, 1179, 1158 (S=O gerilme bandı), 1265 (C-N gerilme bandı), 1243 (C=S gerilme bandı), 751 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 685 (S-N gerilme bandı), 584 (C-S gerime bandı).



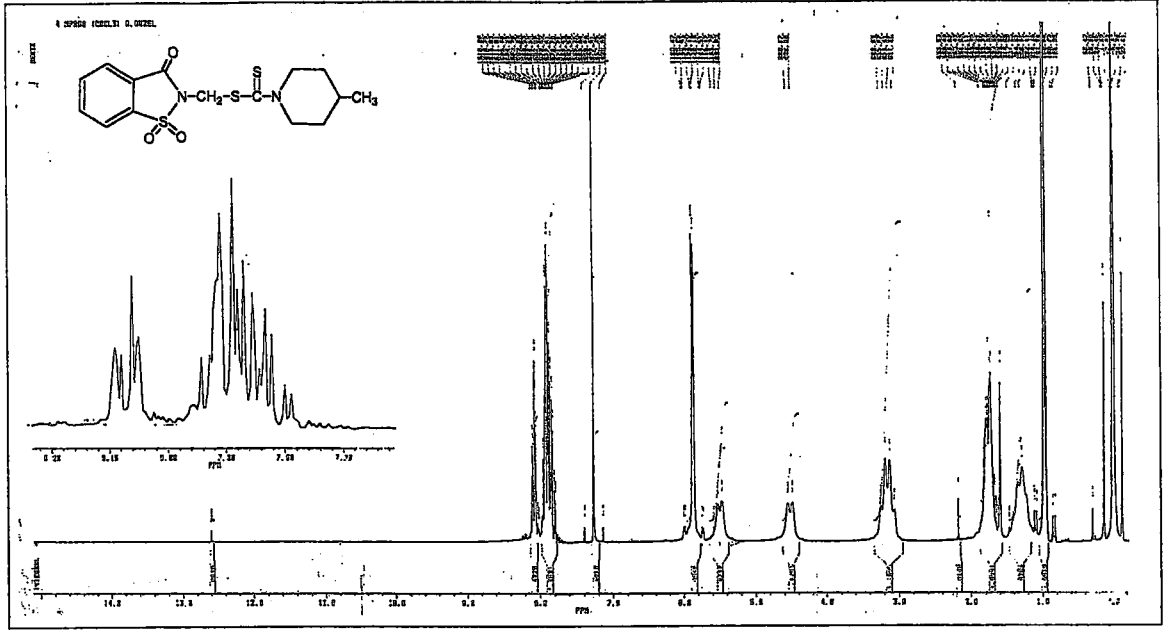
Şekil 13. Madde 8'in IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (200 MHz) (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

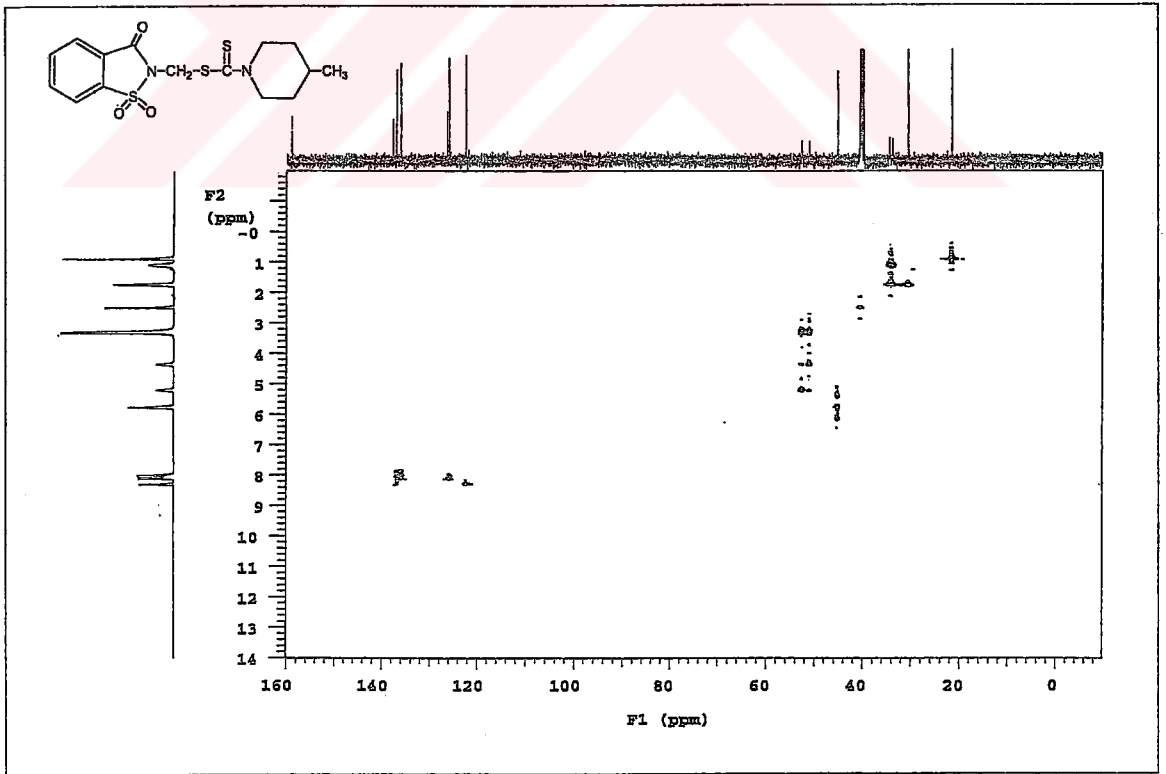
0.95 (3H, d, J=6 Hz, piperidin C₄-CH₃), 1.28-1.45 (1H, m, piperidin C₄-H), 1.58-1.84 (4H, m, piperidin C_{3,5}-H), 3.14 (2H, q, J=12.21 Hz, piperidin C_{2,6}-H_{aks.}), 4.15 (1H, d, J=12.59 Hz, piperidin C₂-H_{ekv.}), 5.48 (1H, d, J=11.8 Hz, piperidin C₆-H_{ekv.}), 5.85 (2H, d, J=3.66 Hz, CH₂-S), 7.79-7.91 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C₄-H).

¹³C-NMR (125 MHz) (DMSO-d₆/HSQC) δ (ppm):

21.80 (piperidin C₄-CH₃), 30.90 (piperidin C₄), 34.00 (piperidin C₃), 34.90 (piperidin C₅), 51.20 (piperidin C₂), 52.80 (piperidin C₆), 45.40 (N-CH₂-S), 122.40 (sakkarin C₄), 126.10 (sakkarin C₇), 126.60 (sakkarin C_{3a}), 136.00 (sakkarin C₆), 137.00 (sakkarin C₅), 137.70 (sakkarin C_{7a}), 159.95 (sakkarin C=O), 190.30 (ditiyokarbamat C=S).



Şekil 14. Madde 8'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

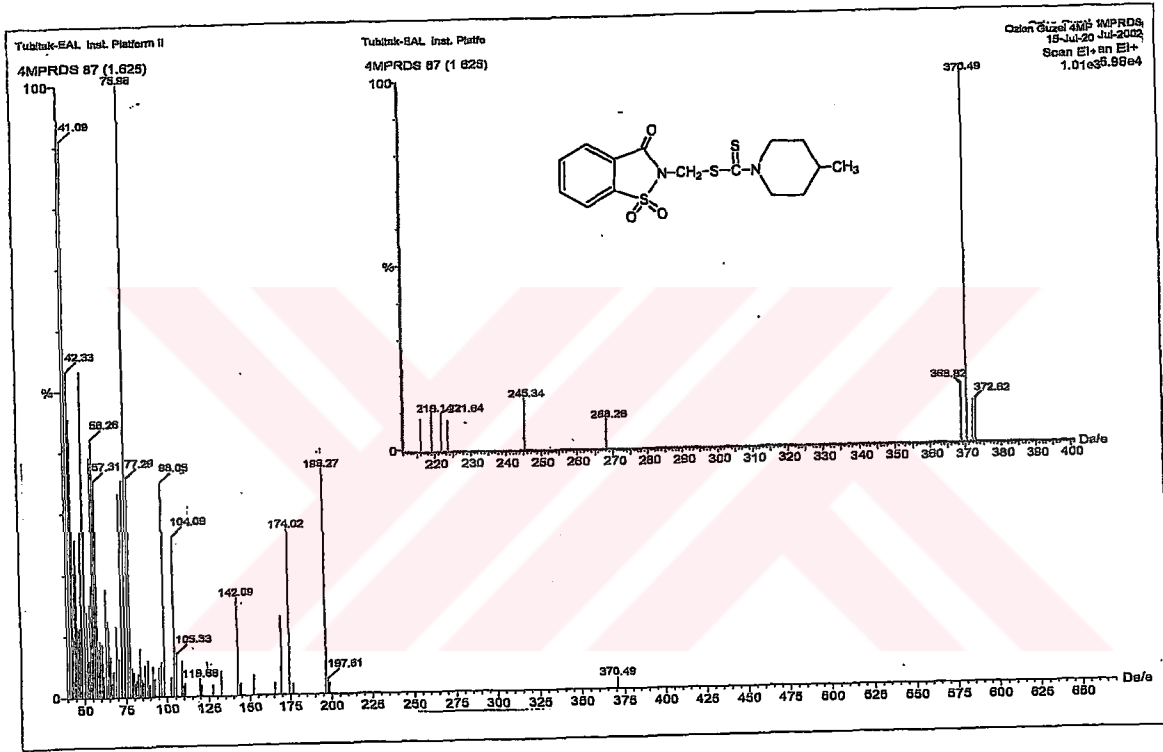


Şekil 15. Madde 8'in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (HSQC)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

370(M⁺,1.7), 198(1.6), 197(2.3), 196(36.5), 174(26.7), 169(12.7), 142(15.9), 132(3.9), 120(1.7), 105(6.8), 104(26), 98(34.8), 92(2.7), 84(2.8), 77(35.6), 76(100), 65(6.4), 56(42.1), 51(13.8).

Analiz: C₁₅H₁₈N₂O₃S₃ için hesaplanan C:48.62, H:4.90, N:7.56, S:25.96.
Bulunan C:48.24, H:4.48, N:7.57, S:25.07.



Şekil 16. Madde 8'in Kütle spektrumu

4.6. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4-benzilpiperidin-1-karboditiyoat (9)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum 4-benzilpiperidin-1-karboditiyoat tan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 10.

Açık sarı renkte amorf toz, 129-133 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

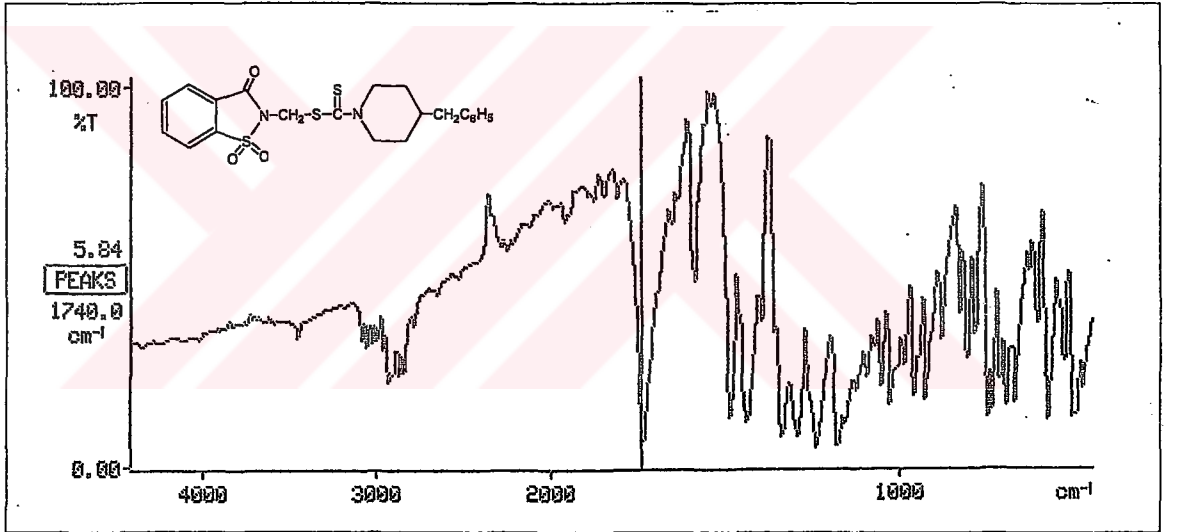
Kromatografi: Rf: 0.56 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 279.5 nm (ϵ 81903), 247.5 nm (ϵ 78142), 207.0 nm (ϵ 328867).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

3087, 3059, 3021, 3000 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2965, 2935 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2871, 2847 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1740 (C=O gerilme bandı), 1592, 1542 (aromatik C=C gerilme bandı), 1488, 1444 (alifatik C-H eğilme bandı), 1344, 1181 (S=O gerilme bandı), 1298 (C-N gerilme bandı), 1244 (C=S gerilme bandı), 751 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 699 (S-N gerilme bandı), 580 (C-S gerilme bandı).



Şekil 17. Madde 9'un IR spektrumu (KBr)

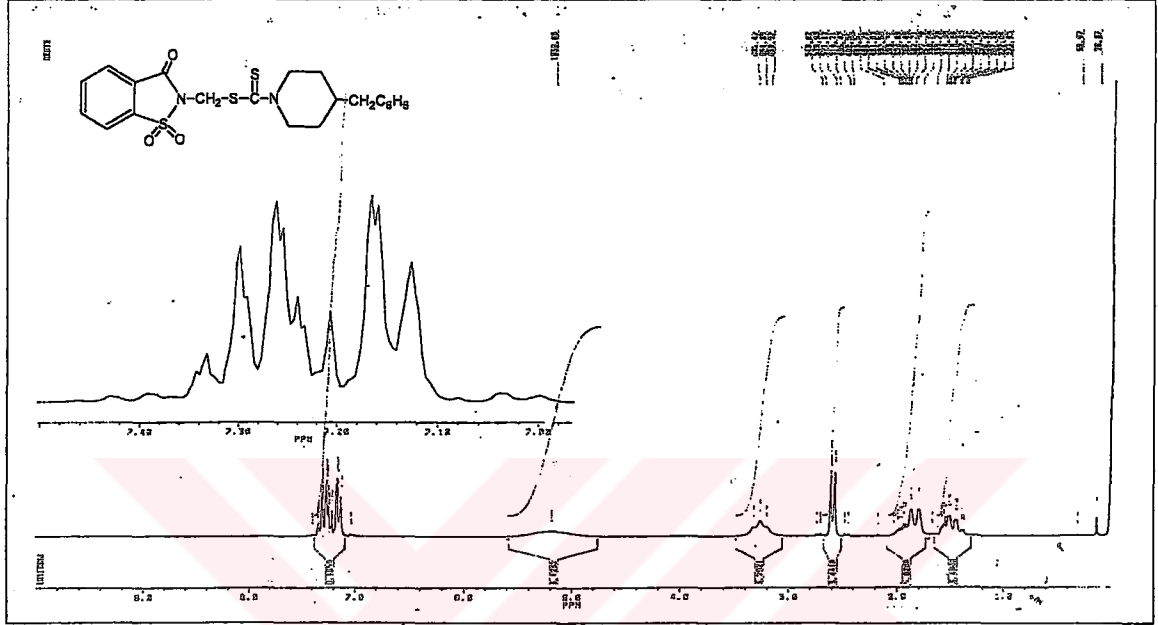
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

1.36-1.57 (4H, m, piperidin $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 1.79 (1H, d, $J=14.09$ Hz, piperidin $\text{C}_4\text{-H}$), 2.58 (2H, d, $J=6.91$ Hz, benzil CH_2), 3.25 (4H, t, $J=11.45$ Hz, piperidin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 5.18 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.03-7.39 (9H, m, sakkarin $\text{C}_{4,5,6,7}\text{-H}$, benzil $\text{C}_{2,3,4,5,6}\text{-H}$).

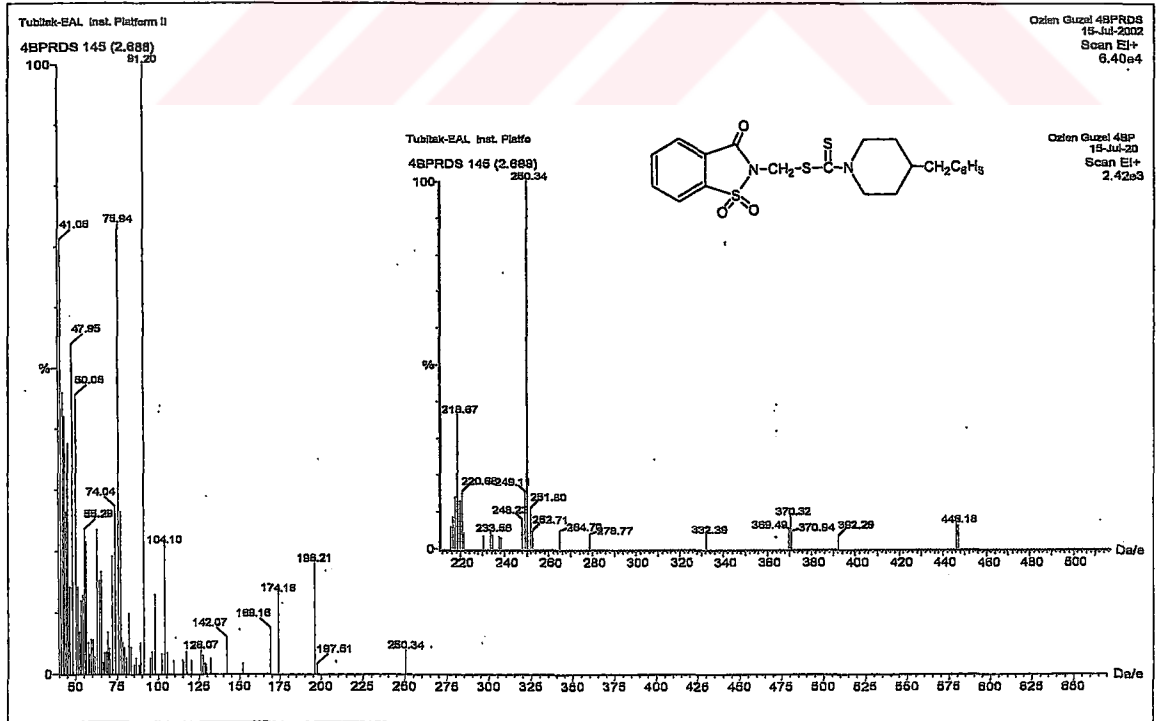
Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$ için hesaplanan C:56.48, H:4.97, N:6.27, S:21.54.
Bulunan C:55.34, H:5.17, N:6.01, S:20.11.

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

446*(M⁺), 250(3.8), 218*, 197(1.6), 196(17.9), 174(13), 169(7.4), 132(2.5), 120(2.2), 105(3.5), 104(20.9), 97(12.9), 91 (100), 83(4.4), 77(26.4), 76(73.6), 65(16.7), 56(21.6), 51(45.6).



Şekil 18. Madde 9'un ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 19. Madde 9'un Kütle spektrumu

4.7. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4-metilpiperazin-1-karboditiyoat (10)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum 4-metilpiperazin-1-karboditiyoat-tan 3.3.'de verilen genel yöntemle elde edilir. Verim % 16.

Beyaz renkli pul şeklinde billurlar, 145-150 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

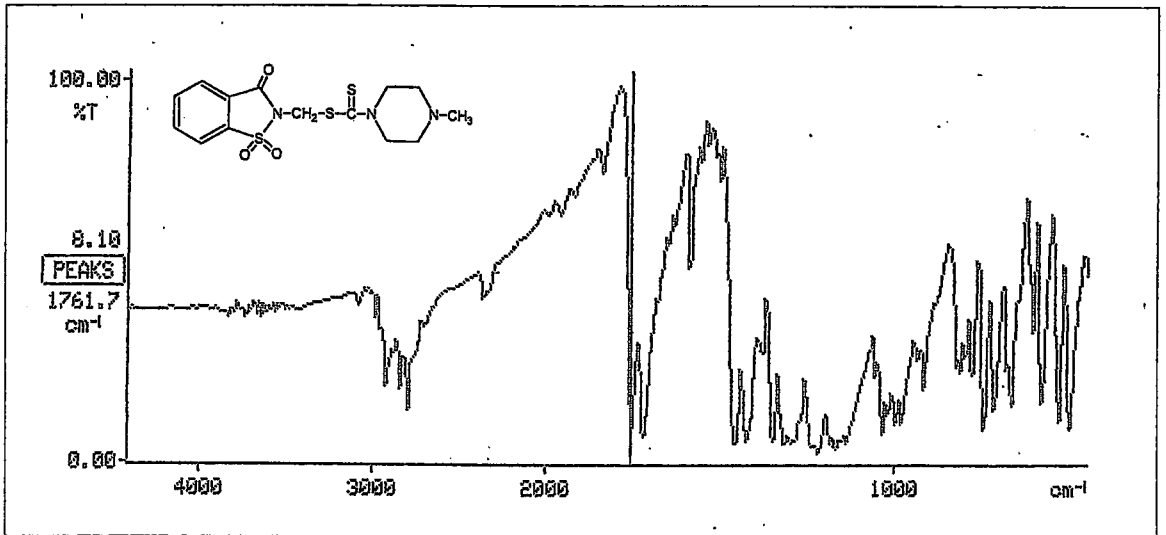
Kromatografi: Rf: 0.4 (S₂).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 280 nm (ϵ 110375), 248.2 nm (ϵ 110018), 205.8 nm (ϵ 399351).

IR(KBr) ν_{maks} . (cm⁻¹):

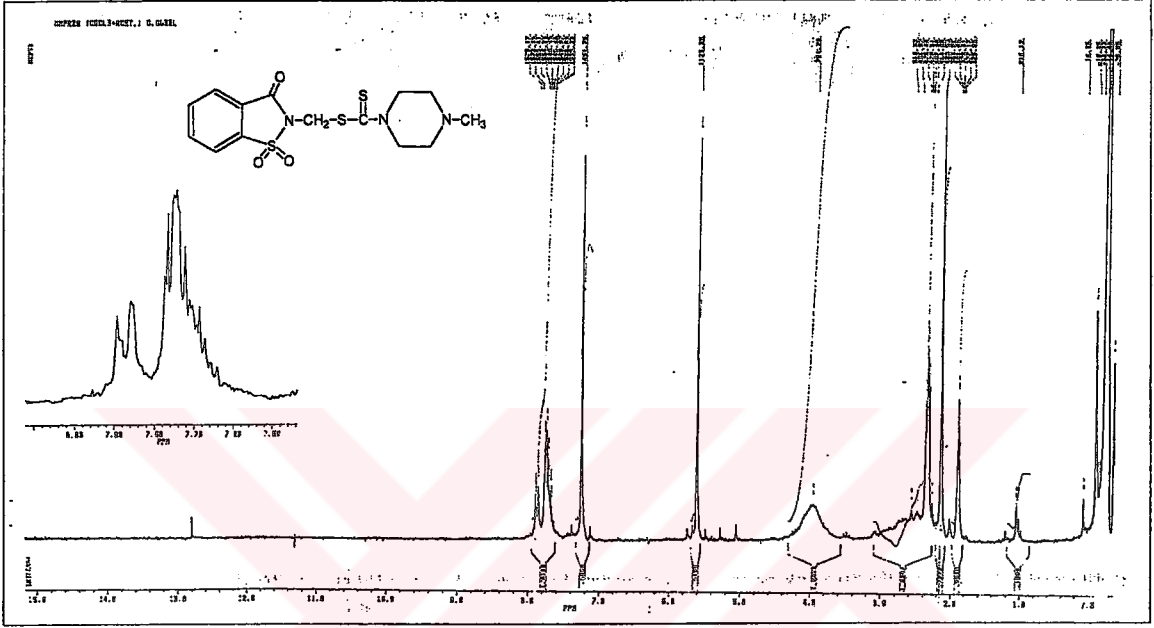
3087 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2988, 2930 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2849 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1727 (C=O gerilme bandı), 1593, 1558, 1540, 1507 (aromatik C=C gerilme bandı), 1463, 1433 (alifatik C-H eğilme bandı), 1356, 1174, 1143 (S=O gerilme bandı), 1386 (C-N gerilme bandı), 1223 (C=S gerilme bandı), 747 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 668 (S-N gerilme bandı), 587 (C-S gerilme bandı).



Şekil 20. Madde 10'un IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (200 MHz) (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1.85-1.91 (2H, m, piperazin C₃-H), 2.14 (2H, m, piperazin C₅-H), 2.32-2.48 (3H, m, N-CH₃), 3.95 (4H, s-yaygın-, piperazin C_{2,6}-H), 5.61 (2H, s, CH₂-S), 7.67-7.77 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 7.86-7.89 (1H, m, sakkarin C₄-H).

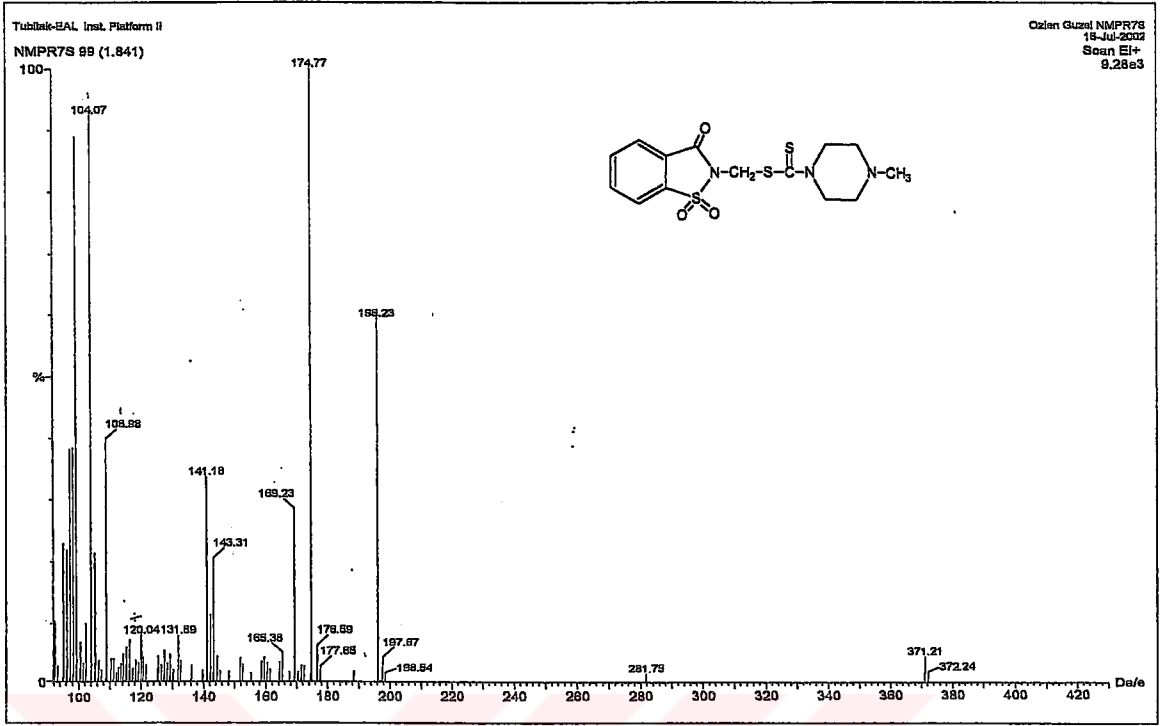


Şekil 21. Madde 10'un ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

371(M⁺,0.6), 198(0.3), 197(0.6), 196(8.6), 175(14.6), 169(4.1), 161(0.4), 143(3), 132(0.6), 120(0.7), 105(3.1), 104(13.5), 99(13), 92(1.5).

Analiz: C₁₄H₁₇N₃O₃S₃ için hesaplanan C:45.26, H:4.61, N:11.31, S:25.89.
Bulunan C:45.51, H:4.62, N:11.16, S:25.67.



Şekil 22. Madde 10'un Kütle spektrumu

4.8. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat (11)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat-tan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 62.

Sarı renkli billurlar, 172-177 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

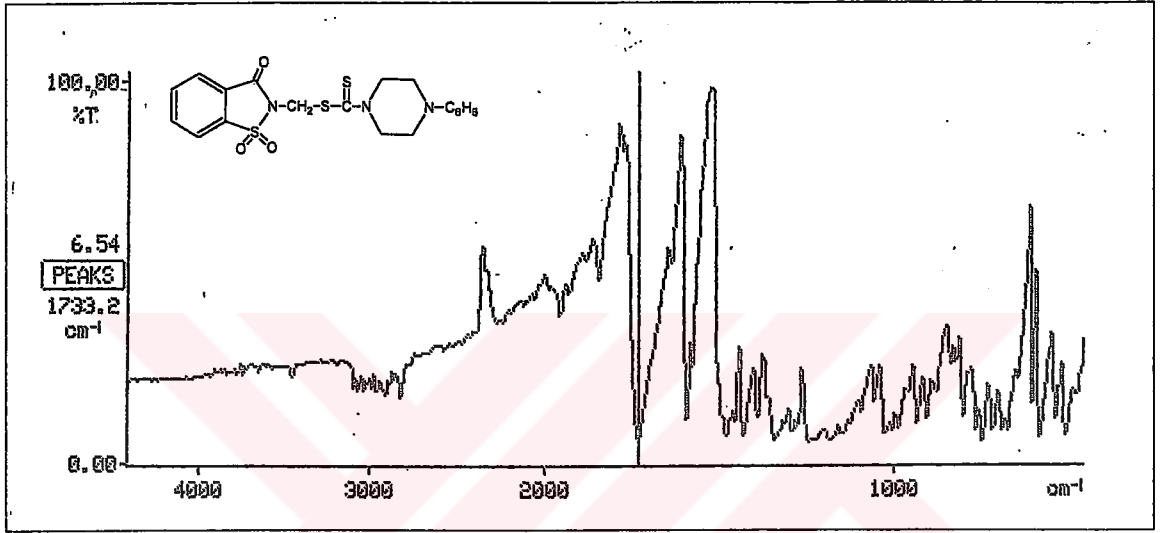
Kromatografi: Rf: 0.49 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 280 nm (ϵ 65975), 249.8 nm (ϵ 115456), 203.8 nm (ϵ 303485).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

3092, 3067, 3034 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2990, 2959, 2911 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 1733 (C=O gerilme bandı), 1597, 1578 (aromatik C=C gerilme bandı), 1480, 1433 (alifatik C-H eğilme bandı), 1392 (C-N gerilme bandı), 1343, 1174 (S=O gerilme bandı), 1243 (C=S gerilme bandı), 749 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 675 (S-N gerilme bandı), 578 (C-S gerilme bandı).



Şekil 23. Madde 11'in IR spektrumu (KBr)

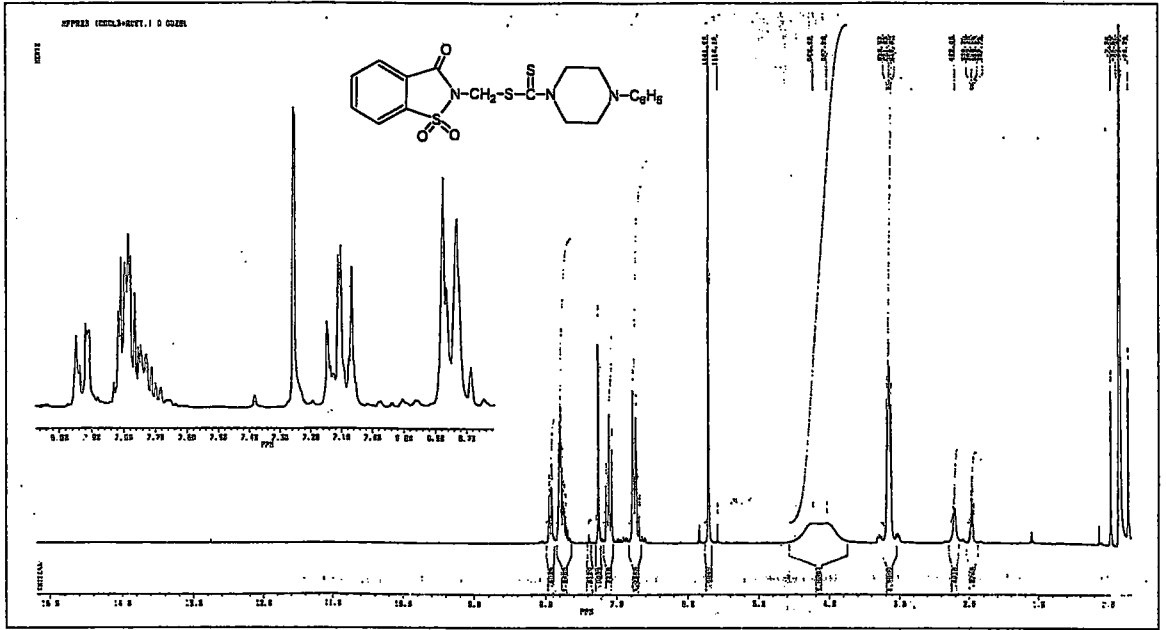
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

3.15 (4H, t, $J=5.15$ Hz, piperazin $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 4.13 (4H, s-yaygın-, piperazin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 5.70 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 6.69-6.77 (3H, m, fenil $\text{C}_{3,4,5}\text{-H}$), 7.06-7.14 (2H, m, fenil $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 7.71-7.81 (3H, m, sakkarin $\text{C}_{5,6,7}\text{-H}$), 7.91-7.95 (1H, m, sakkarin $\text{C}_4\text{-H}$).

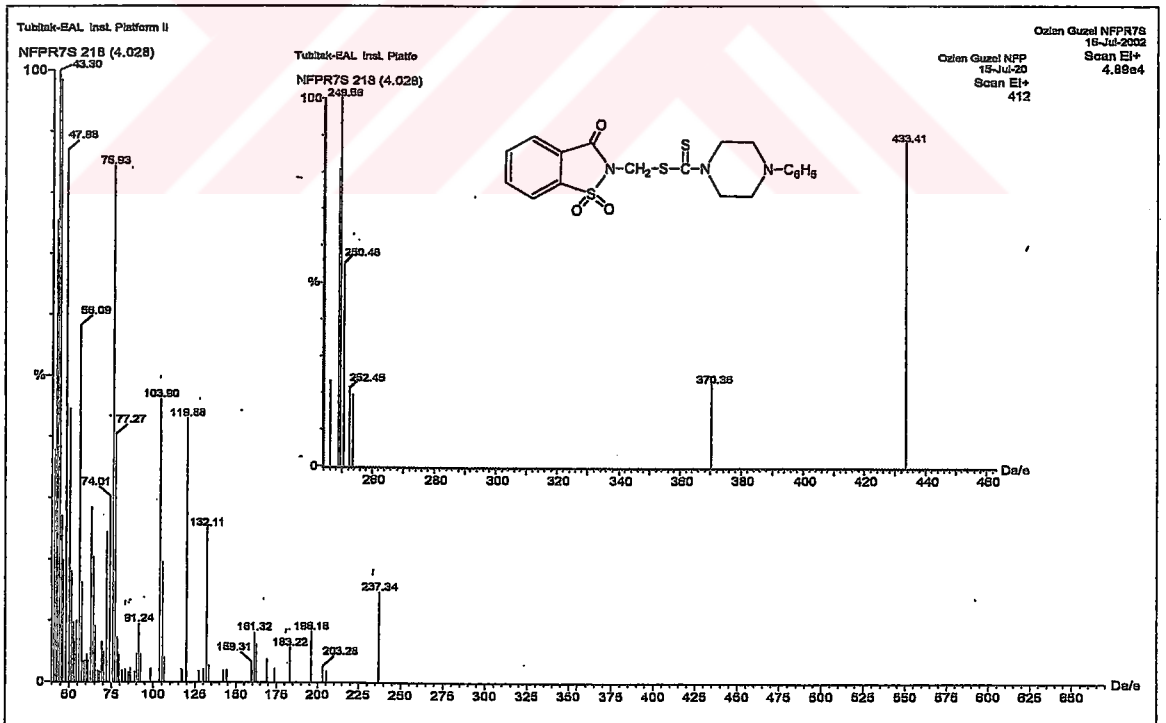
Kütle spektrumu (EI) (m/z , bağıl bolluk):

433*(M^+), 237(14.7), 205(1.7), 196(8.2), 183(5.6), 169(3.7), 161(8), 132(25), 120(42.9), 105(19.5), 104(46.1), 92(4.5), 91(9.4), 77(40.3), 76(84.3), 65(9), 51(17.9).

Analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3$ için hesaplanan C:52.63, H:4.42, N:9.69, S:22.19.
Bulunan C:53.07, H:4.32, N:9.57, S:22.15.



Şekil 24. Madde 11'in ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 25. Madde 11'in Kütle spektrumu

4.9. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil pirolidin-1-karboditiyoat (12)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum pirolidin-1-karboditiyoattan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 47.

Beyaz renkli iğne şeklinde billurlar, 138-139 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

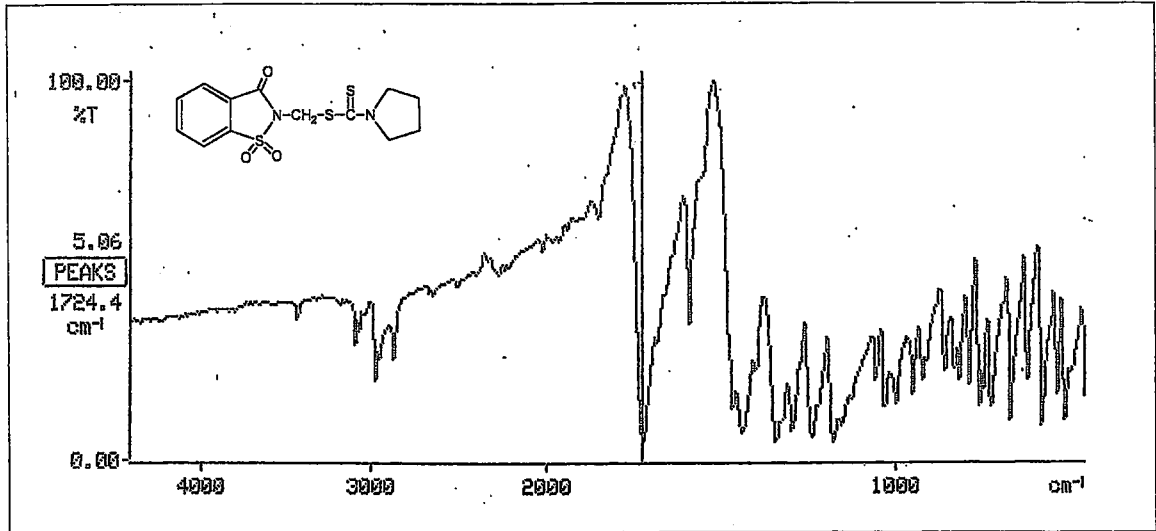
Kromatografi: Rf: 0.47 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 338.2 nm (ϵ 7990), 275.2 nm (ϵ 100737), 205.4 nm (ϵ 367277).

IR(KBr) ν _{maks}. (cm⁻¹):

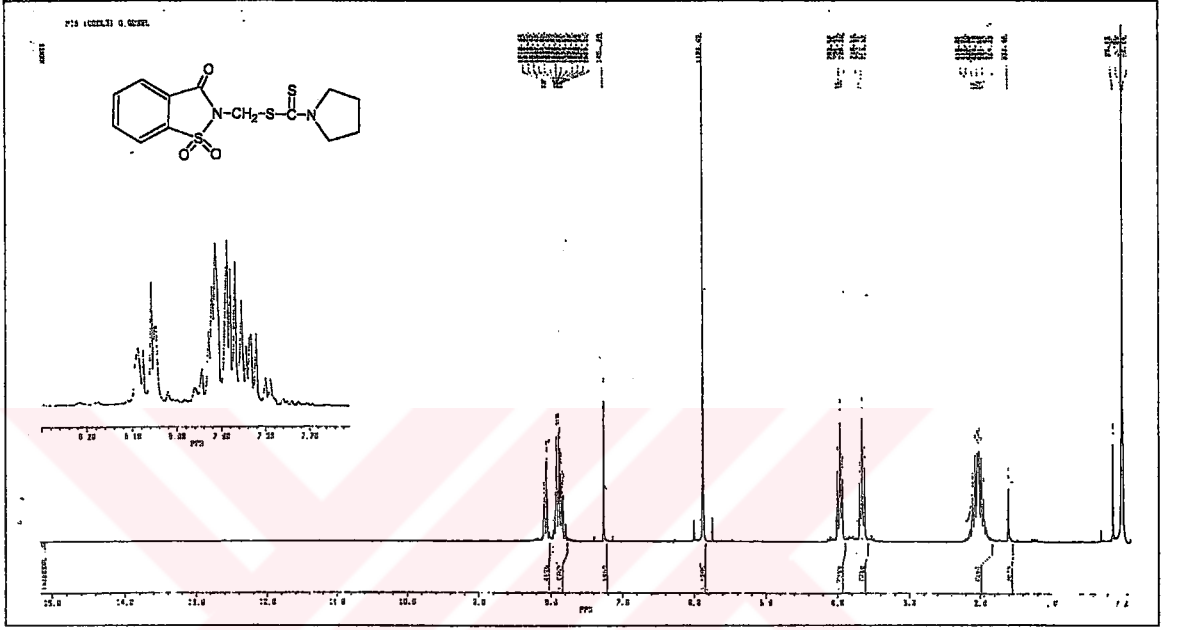
3096 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2977 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2870 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1724 (C=O gerilme bandı), 1591 (aromatik C=C gerilme bandı), 1463, 1433 (alifatik C-H eğilme bandı), 1341, 1178 (S=O gerilme bandı), 1238 (C=S gerilme bandı), 750 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 673 (S-N gerilme bandı), 579 (C-S gerilme bandı).



Şekil 26. Madde 12'nin IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (200 MHz) (CDCl₃/TMS) δ (ppm):

1.94-2.09 (4H, m, pirolidin C_{3,4}-H), 3.64-3.95 (4H, 2t, J=6.59 Hz, pirolidin C_{2,5}-H), 5.87 (2H, s, CH₂-S), 7.82-7.93 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C₄-H).

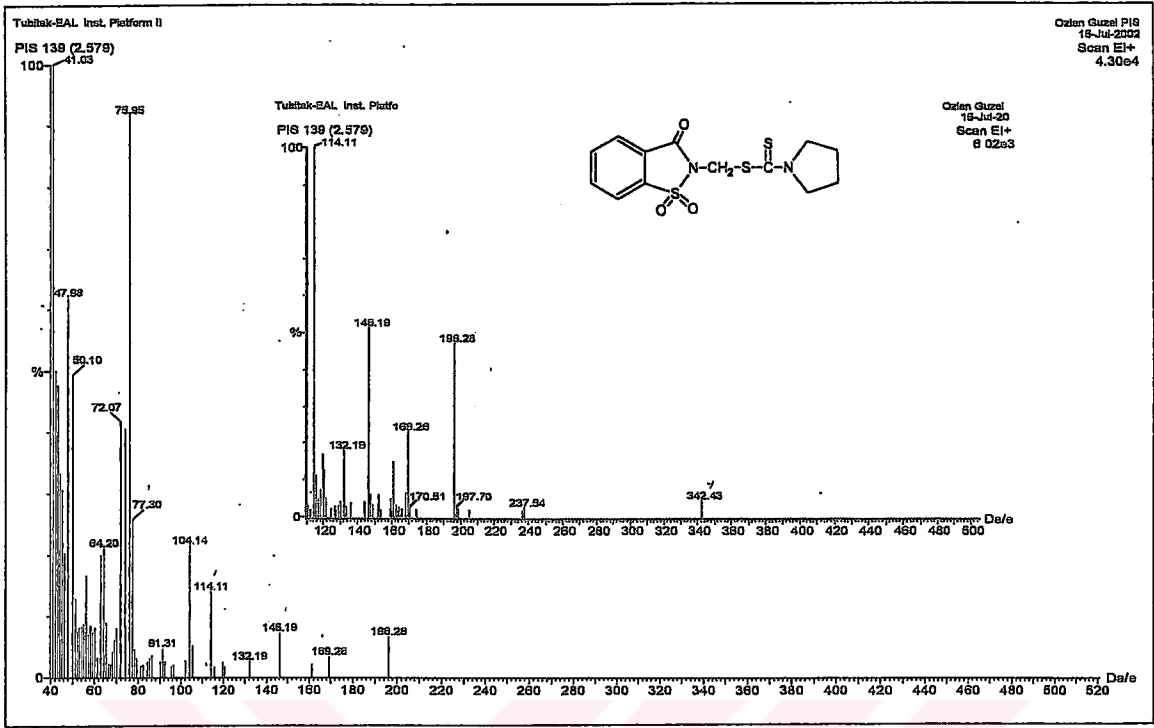


Şekil 27. Madde 12'nin ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

342*(M⁺), 197*, 196(6.6), 169(3.2), 146(7.2), 132(2.5), 120(1.7), 115(1.6), 114(14), 105(5.1), 104(21.4), 92(2.6), 91(4.7), 77(25.7), 76(91.7), 70(8), 65(8.9), 51(12.8).

Analiz: C₁₃H₁₄N₂O₃S₃ için hesaplanan C:45.59, H:4.12, N:8.18, S:28.09.
Bulunan C:46.03, H:4.54, N:8.07, S:28.11.



Şekil 28. Madde 12'nin Kütle spektrumu

4.10. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil morfolin-1-karboditiyoat (13)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum morfolin-1-karboditiyoattan 3.3.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 32.

Beyaz renkli toz şeklinde, 170-181 °C'de erir. Şu ve eterde çözünmez, etanol, aseton ve kloroformda çözünür.

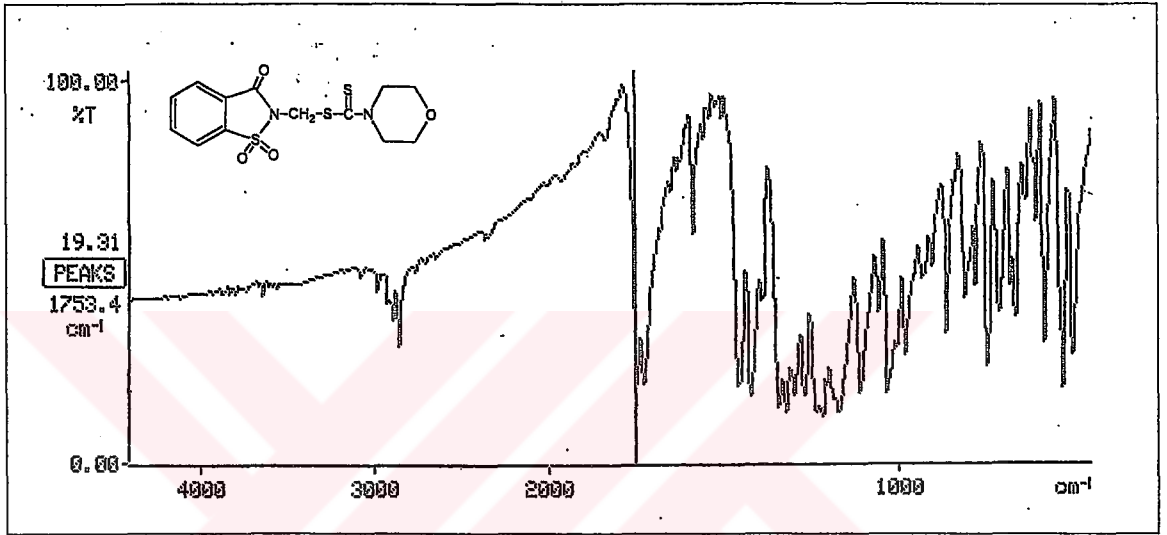
Kromatografi: Rf: 0.38 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 280.2 nm (ϵ 48219), 249.8 nm (ϵ 47368), 205.0 nm (ϵ 189189).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

2987 (Alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2898, 2862 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1732 (C=O gerilme bandı), 1591, 1559, 1522, 1507 (aromatik C=C gerilme bandı), 1457, 1427 (alifatik C-H eğilme bandı), 1346, 1175 (S=O gerilme bandı), 1222 (C=S gerilme bandı), 747 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 669 (S-N gerilme bandı), 587 (C-S gerilme bandı).



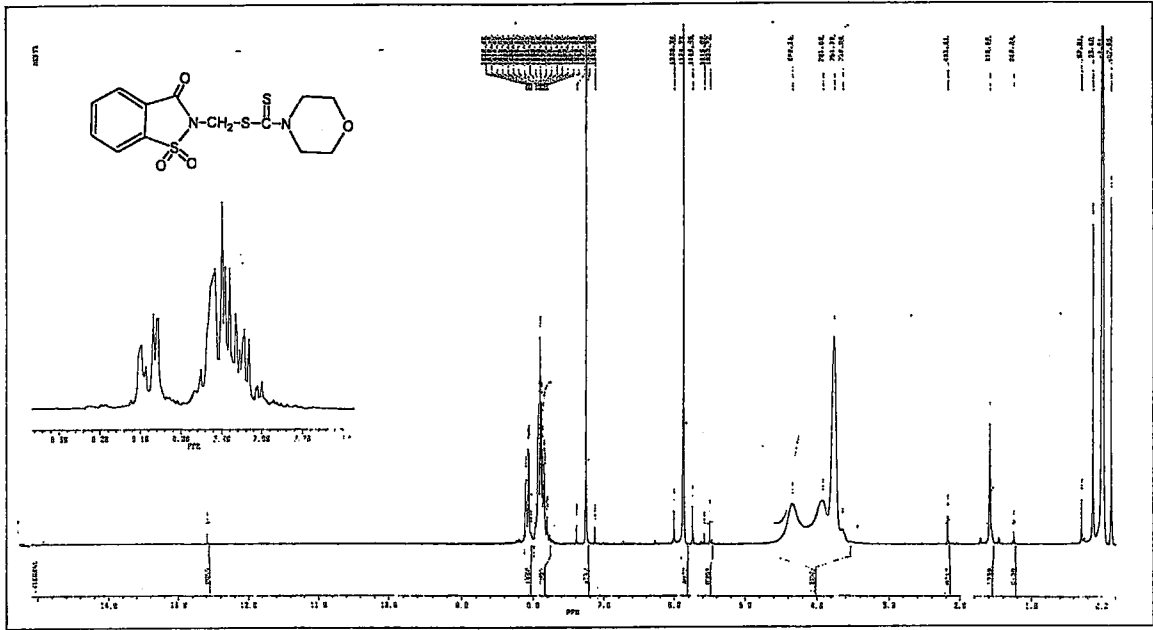
Şekil 29. Madde 13'ün IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

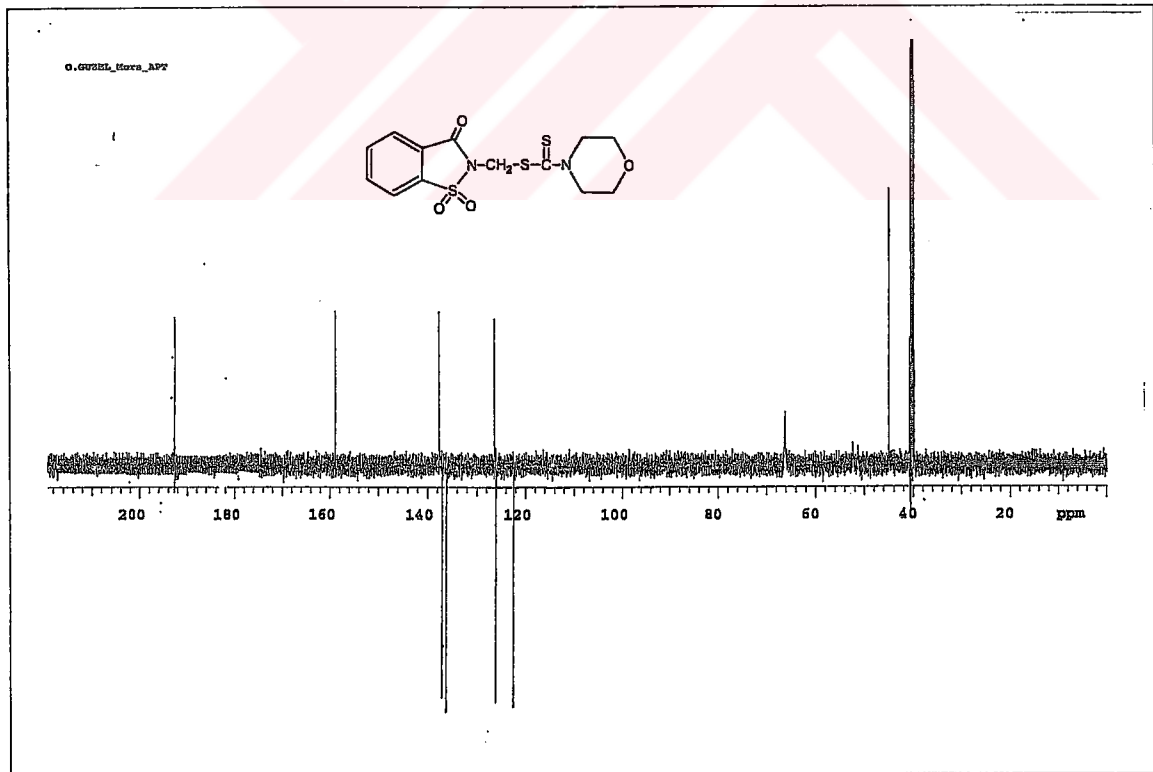
3.75 (4H, s, morfolin $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 3.91 ve 4.34 (4H, 2s-yaygın-, morfolin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 5.87 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.8-7.97 (3H, m, sakkarin $\text{C}_{5,6,7}\text{-H}$), 8.03-8.10 (1H, m, sakkarin $\text{C}_4\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{APT}$) δ (ppm):

52.40 (morfolin C_3), 55.00 (morfolin C_5), 66.26 (morfolin C_2 ve C_6), 44.98 (N- $\text{CH}_2\text{-S}$), 122.45 (sakkarin C_4), 126.07 (sakkarin C_7), 126.42 (sakkarin C_{3a}), 136.14 (sakkarin C_6), 137.00 (sakkarin C_5), 137.68 (sakkarin C_{7a}), 158.98 (sakkarin C=O), 192.76 (ditiyokarbamat C=S).



Şekil 30. Madde 13'ün ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

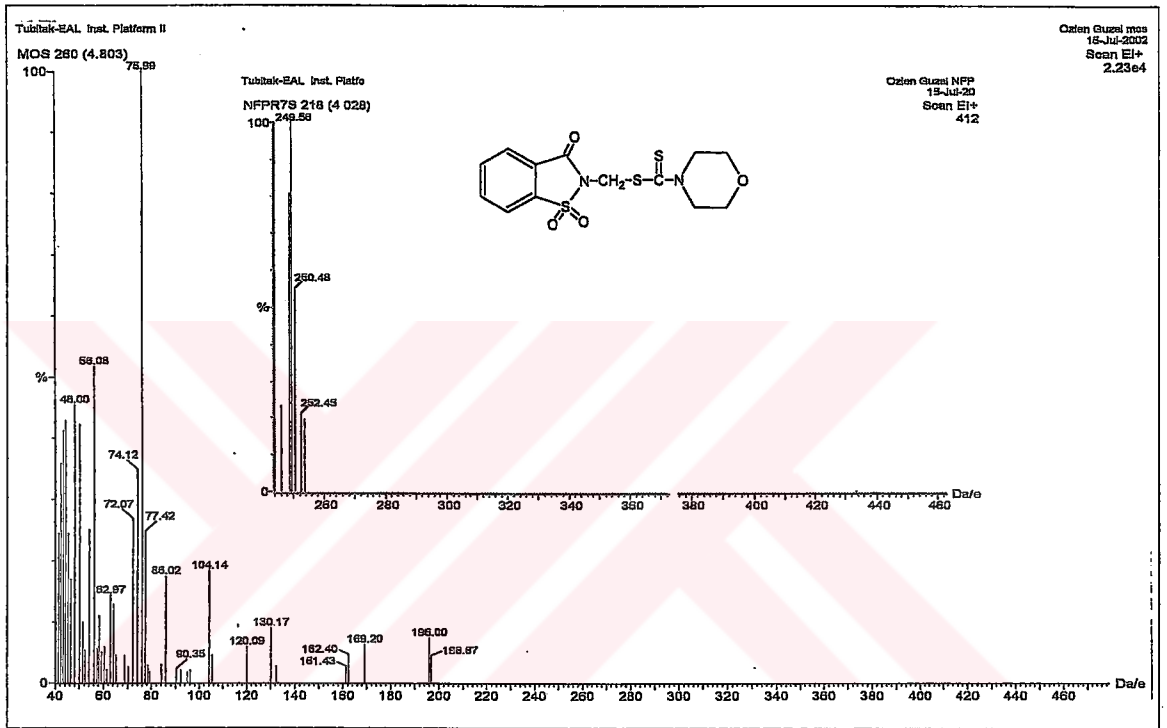


Şekil 31. Madde 13'ün ¹³C-NMR spektrumu (APT)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

197(4.4), 196(7.4), 169(6.3), 162(4.6), 132(2.8), 130(9), 120(6), 105(4.6), 104(18.3), 92(2.1), 86(17.5), 77(24.7), 76(100), 65(4.5), 51(10).

Analiz: C₁₃H₁₄N₂O₄S₃ için hesaplanan C:43.56, H:3.94, N:7.81, S:26.84.
Bulunan C:44.04; H:4.00, N:7.68, S:26.78.



Şekil 32. Madde 13'ün Kütle spektrumu

4.11. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil 2,6-dimetil-morfolin-1-karboditiyoat (14)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum 2,6-dimetil-morfolin-1-karboditiyoattan 3.3.'de verilen genel yöntemle elde edilir. Verim % 35.

Açık yeşil kristaller, 118-20 °C'de erir. Su ve eterde çözünmez, etanol, aseton, ve kloroformda çözünür.

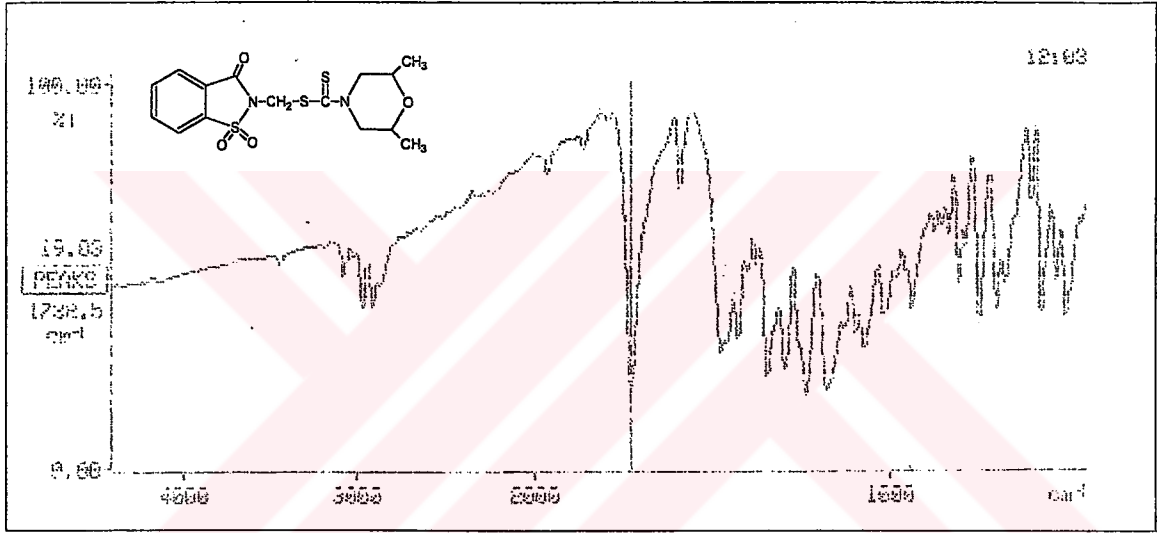
Kromatografi: Rf: 0.47 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 281.2 nm (ϵ 69636), 250.6 nm (ϵ 65971), 204.2 nm (ϵ 258888).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

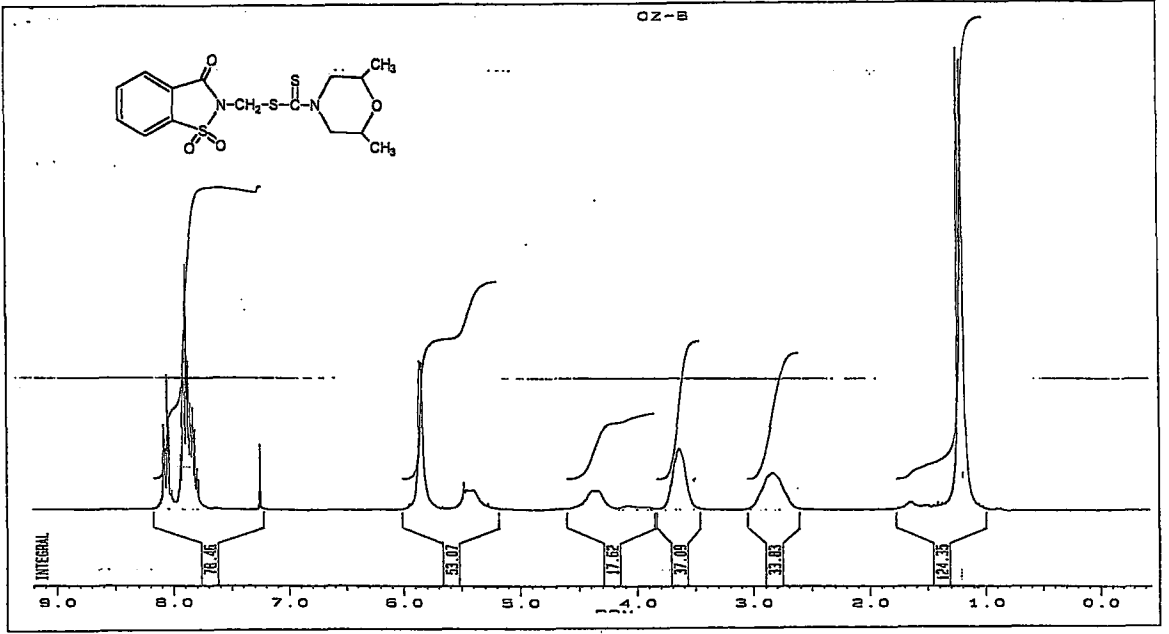
3084 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2970, 2914 (Alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 1732 (C=O gerilme bandı), 1593 (aromatik C=C gerilme bandı), 1477, 1428 (alifatik C-H eğilme bandı), 1346, 1180 (S=O gerilme bandı), 1376 (C-N gerilme bandı), 1236 (C=S gerilme bandı), 751 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 678 (S-N gerilme bandı), 587 (C-S gerilme bandı).



Şekil 33. Madde 14'ün IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):

1.21 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.82 (2H, s, morfolin $\text{C}_{3,5}\text{-H}$), 3.63 (4H, s, morfolin $\text{C}_{2,6}\text{-H}$), 5.85 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.77-7.92 (3H, m, sakkarin $\text{C}_{5,6,7}\text{-H}$), 8.00-8.07 (1H, m, sakkarin $\text{C}_4\text{-H}$).

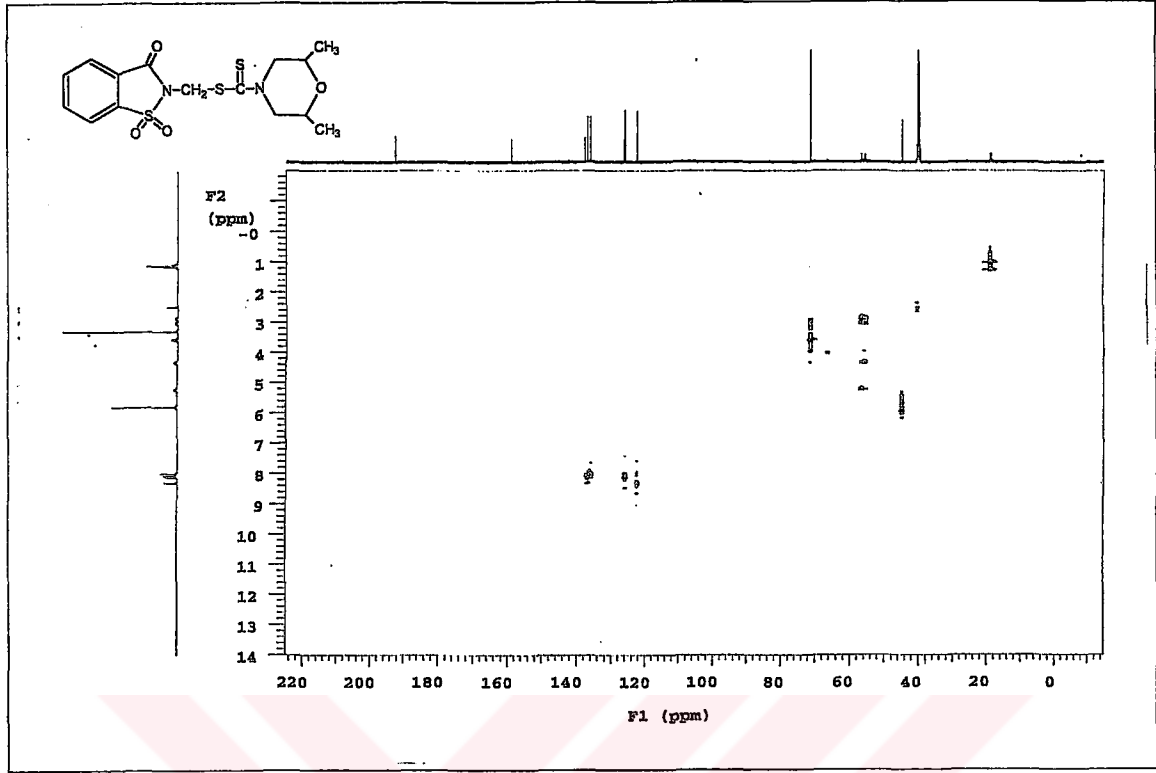


Şekil 34. Madde 14'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{HSQC}$) δ (ppm):

19.75 (morfolin $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 19.85 (morfolin $\text{C}_6\text{-CH}_3$), 55.18 (morfolin C_3), 55.40 (morfolin C_5), 70.30 (morfolin C_2 ve C_6), 45.00 ($\text{N-CH}_2\text{-S}$), 122.25 (sakkarin C_4), 126.00 (sakkarin C_7), 126.24 (sakkarin C_{3a}), 136.18 (sakkarin C_6), 137.00 (sakkarin C_5), 137.60 (sakkarin C_{7a}), 150.90 (sakkarin C=O), 190.30 (ditiyokarbamat C=S).

Analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ için hesaplanan C:46.61, H:4.69; N:7.25, S:24.89.
Bulunan C:46.93, H:4.16, N:7.06, S:23.80.



Şekil 35. Madde 14'ün ^{13}C -NMR spektrumu (HSQC)

4.12. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N-metil-N-[3-(dibenzo[b,e]bisiklo[2.2.2]oktadienil)propil]ditiyokarbamat (15)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve potasyum N-metil-N-[3-(dibenzo[b,e]-bisiklo[2.2.2]oktadienil)propil]ditiyokarbamat 3.3.'de verilen genel yöntemle elde edilir. Verim % 10.

Beyaz renkli toz, 90-125 $^{\circ}\text{C}$ 'de erir. Suda çözünmez, etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

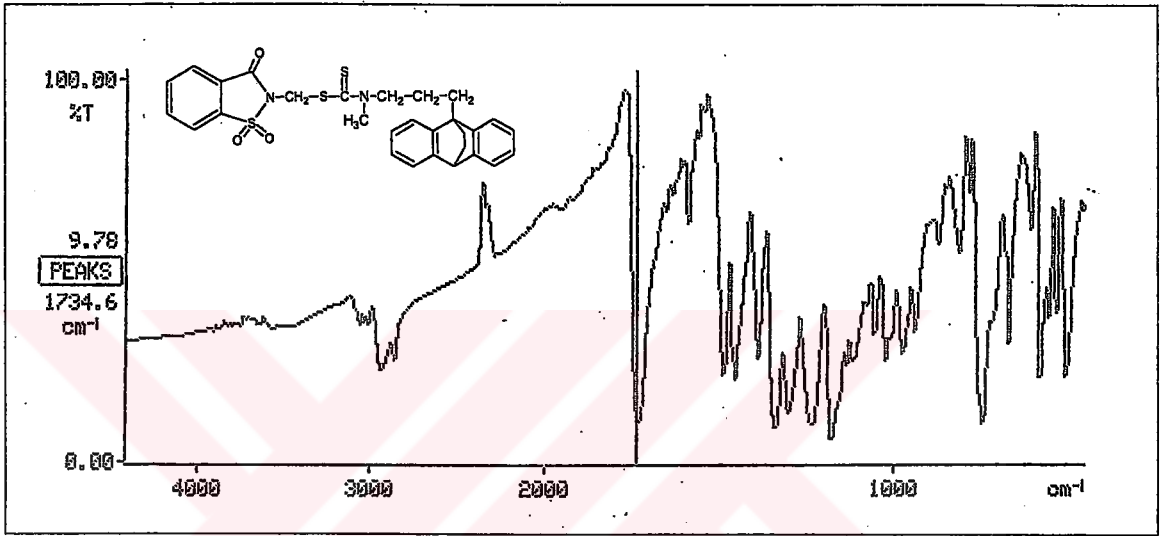
Kromatografi: Rf: 0.57 (S_1).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 273.6 nm (ϵ 100027), 206 nm (ϵ 668180).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

3016 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2931 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2864 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1734 (C=O gerilme bandı), 1592, 1544, 1489 (aromatik C=C gerilme bandı), 1455, 1390 (alifatik C-H eğilme bandı), 1340 (S=O gerilme bandı), 1182 (C=S gerilme bandı), 747 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 672 (S-N gerilme bandı), 582 (C-S gerilme bandı).



Şekil 36. Madde 15'in IR spektrumu (KBr)

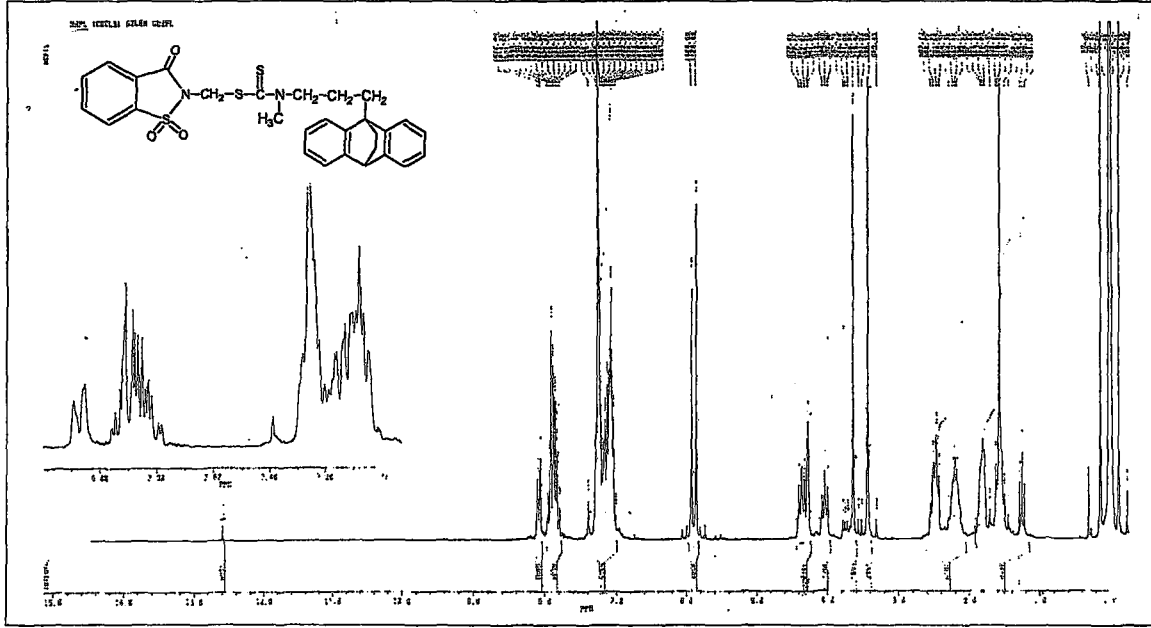
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) (CDCl_3/TMS) δ (ppm):

1.56 (3H, s, N-CH₃), 1.78-1.82 (2H, m, C₁-CH₂), 2.17-2.27 (2H, m, C₁-CH₂), 2.42-2.53 (2H, m, C₂-CH₂), 3.42 (1H, s, C₃-H), 3.63 (1H, s, C₃-H), 4.02 (1H, t, J=7.7 Hz, C₄-H), 4.25-4.38 (2H, m, N-CH₂), 5.85, 5.91 (2H, 2s, CH₂-S), 7.01-7.28 (8H, m, maprotilin), 7.78-7.95 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C₄-H).

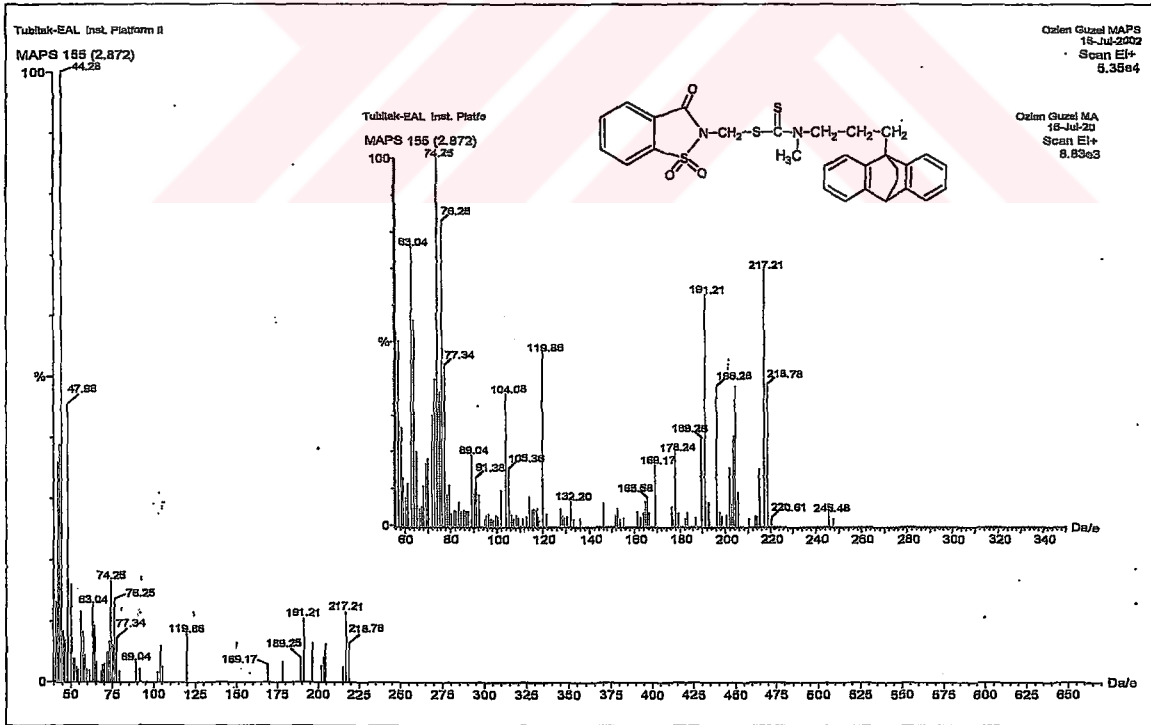
Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

218(6.3), 196(6.3), 191(10.4), 178(3.3), 169(2.7), 120(7.8), 105(2.5), 104(5.9), 91(2.1), 77(7.2), 76 (13.6), 51(3.9), 44(100).

Analiz: 2,5.H₂O C₂₉H₂₈N₂O₃S₃ için hesaplanan C:58.73, H:5.51, N:4.71, S:16.19. Bulunan C:58.14, H:4.90, N:4.53, S:16.18.



Şekil 37. Madde 15'in ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 38. Madde 15'in Kütle spektrumu

4.13. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-etilditiyokarbonat (16)

0,005 mol N-klorometilsakkarin ve 0,005 mol potasyum O-etil ditiyokarbonattan 3.4.'de verilen genel yöntemle elde edilir. Verim % 37.

Beyaz renkli toz, 60-64 °C'de erir. Suda çözünmez, etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

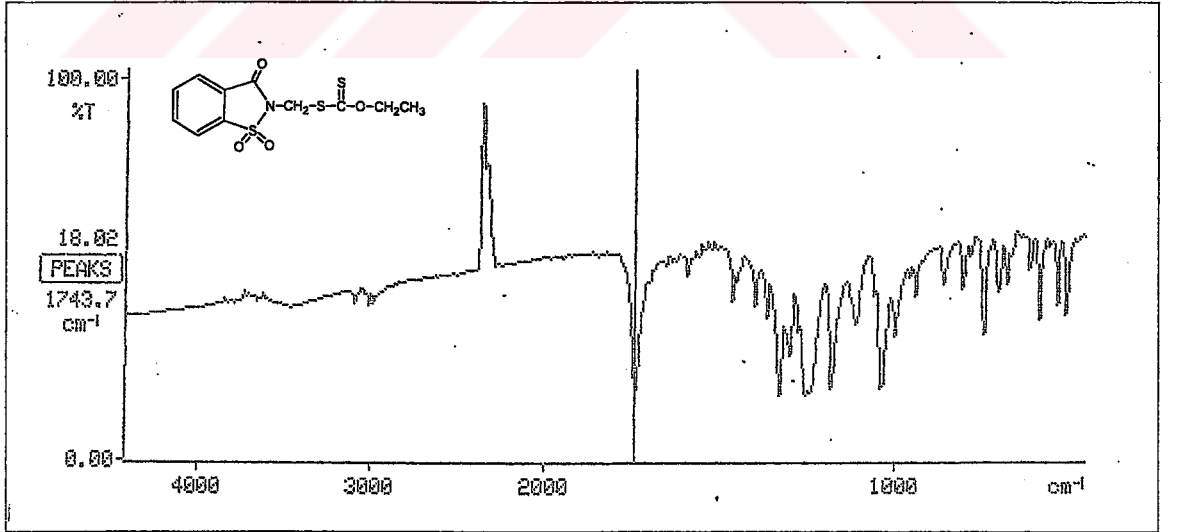
Kromatografi: Rf: 0.6 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 275.4 nm (ϵ 140924), 205.6 nm (ϵ 440547).

IR(KBr) ν _{maks}. (cm⁻¹):

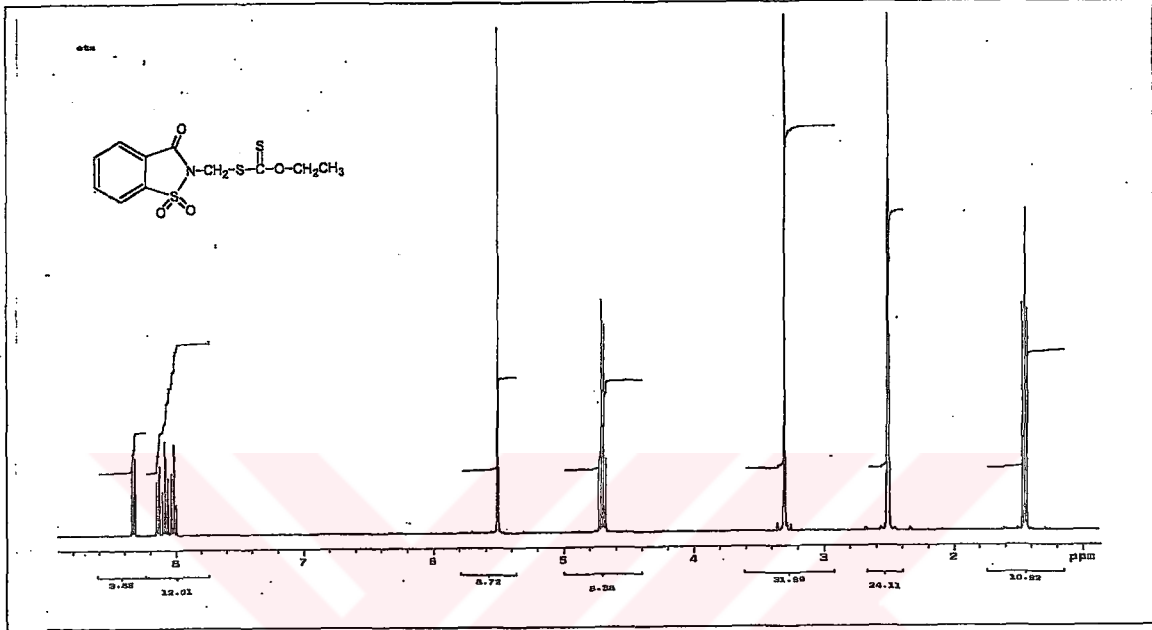
3014 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 1743 (C=O gerilme bandı), 1594 (aromatik C=C gerilme bandı), 1466, 1401 (alifatik C-H eğilme bandı), 1330, 1182 (S=O gerilme bandı), 1256 (C=S gerilme bandı), 1040 (C-O gerilme bandı), 746 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 681 (S-N gerilme bandı), 585 (C-S gerilme bandı).



Şekil 39. Madde 16'nın IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):

1.44 (3H, t, $J=7.01$ Hz, C- CH_3), 4.69 (2H, q, $J=6.99$ Hz, O- CH_2), 5.5 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.99-8.14 (3H, m, sakkarin $\text{C}_{5,6,7}\text{-H}$), 8.32 (1H, d, $J=7.32$ Hz, sakkarin $\text{C}_4\text{-H}$).



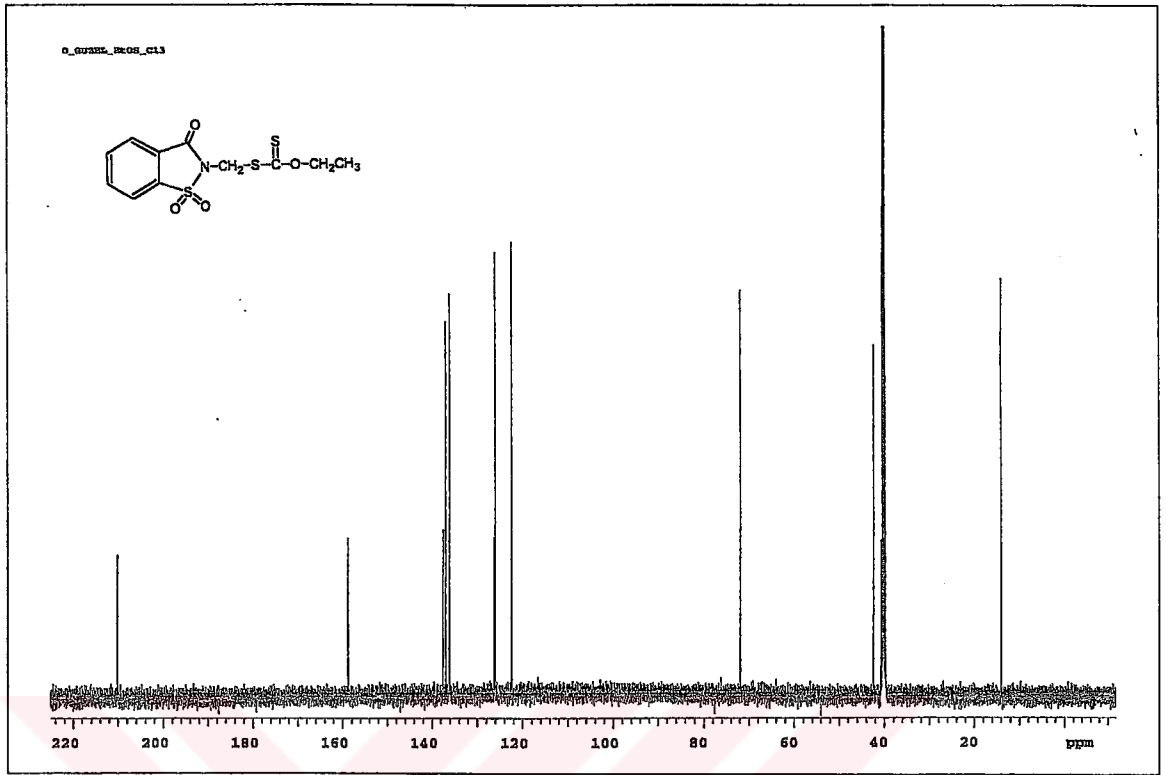
Şekil 40. Madde 16'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6 /proton decoupled) δ (ppm):

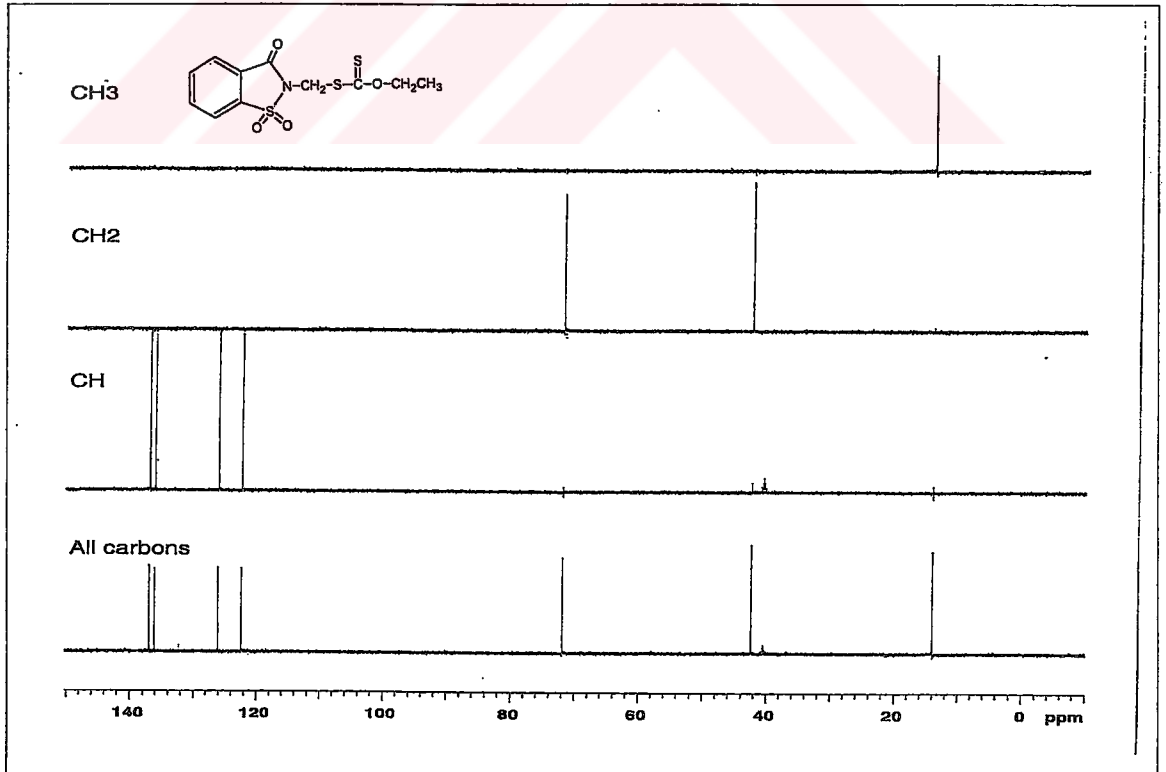
14.14 (etil CH_3), 42.43 (N- $\text{CH}_2\text{-S}$), 71.89 (etil CH_2), 122.44 (sakkarin C_4), 126.11 (sakkarin C_7), 126.39 (sakkarin C_{3a}), 136.16 (sakkarin C_6), 137.02 (sakkarin C_5), 137.57 (sakkarin C_{7a}), 158.81 (sakkarin C=O), 210.13 (ditiyokarbonat C=S).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz) (DMSO- d_6 /DEPT-135) δ (ppm):

14.14 (etil CH_3), 42.43 (N- $\text{CH}_2\text{-S}$), 71.89 (etil CH_2), 122.44 (sakkarin C_4), 126.11 (sakkarin C_7), 136.16 (sakkarin C_6), 137.02 (sakkarin C_5).



Şekil 41. Madde 16'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (proton decoupled)

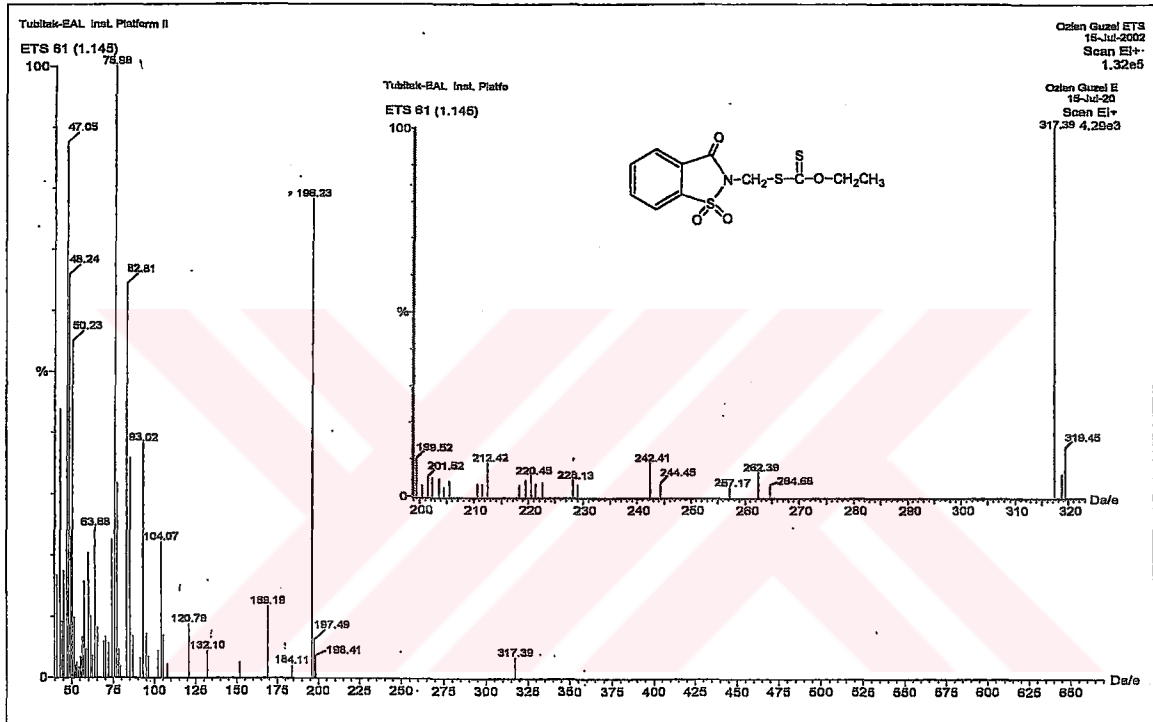


Şekil 42. Madde 16'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (DEPT-135)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

317(M⁺, 3.3), 229*, 197(6.2), 196(78.3), 184(1.9), 169(11.6), 132(4.3), 120(8.8), 105(7), 104(22.1), 93(38.2), 91(3.1), 77(31.8), 76(100), 51(9.8), 45(17.4), 44(9.3).

Analiz: C₁₁H₁₁NO₄S₃ için hesaplanan C:41.62, H:3.49, N:4.41, S:30.31.
Bulunan C:41.69; H:3.03, N:4.36, S:30.73.



Şekil 43. Madde 16'nın Kütle spektrumu

4.14. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)metil O-propil ditiyokarbonat (17)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve 0.005 mol potasyum O-propil ditiyokarbonattan 3.4.'de verilen genel yöntemle elde edilir. Verim % 40.

Açık sarı renkli pul şeklinde billurlar, 45-50 °C'de erir. Suda çözünmez, etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

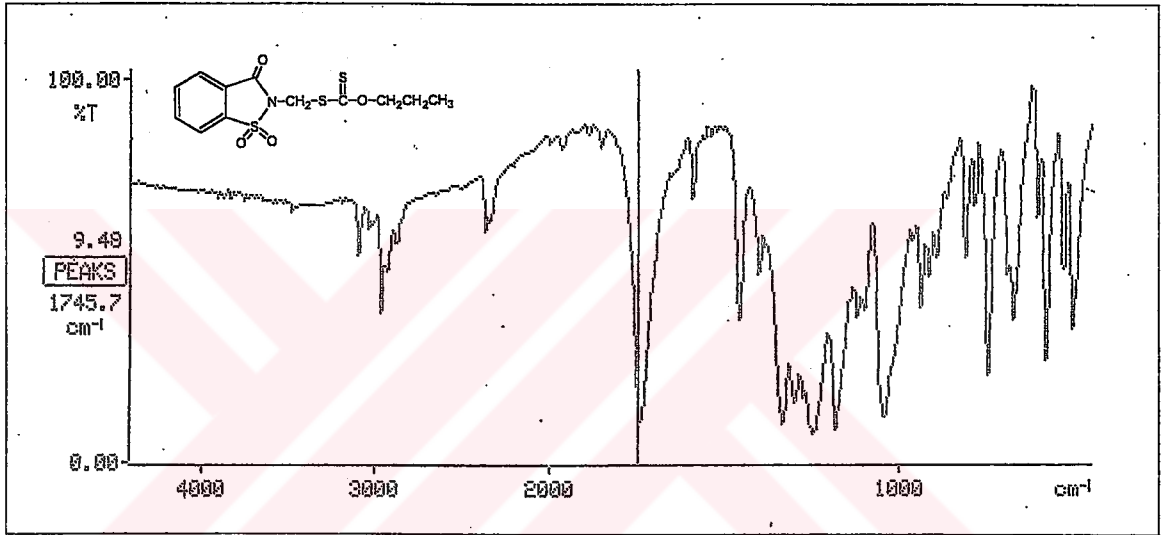
Kromatografi: R_f: 0.61 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV $\lambda(\text{EtOH})_{\text{maks}}$: 275.4 nm (ϵ 141212), 206.2 nm (ϵ 453536).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

3097, 3007 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2966 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2877 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1745 (C=O gerilme bandı), 1594 (aromatik C=C gerilme bandı), 1461 (alifatik C-H eğilme bandı), 1341, 1184 (S=O gerilme bandı), 1246 (C=S gerilme bandı), 1047 (C-O gerilme bandı), 751 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 678 (S-N gerilme bandı), 585 (C-S gerilme bandı).



Şekil 44. Madde 17'nin IR spektrumu (KBr)

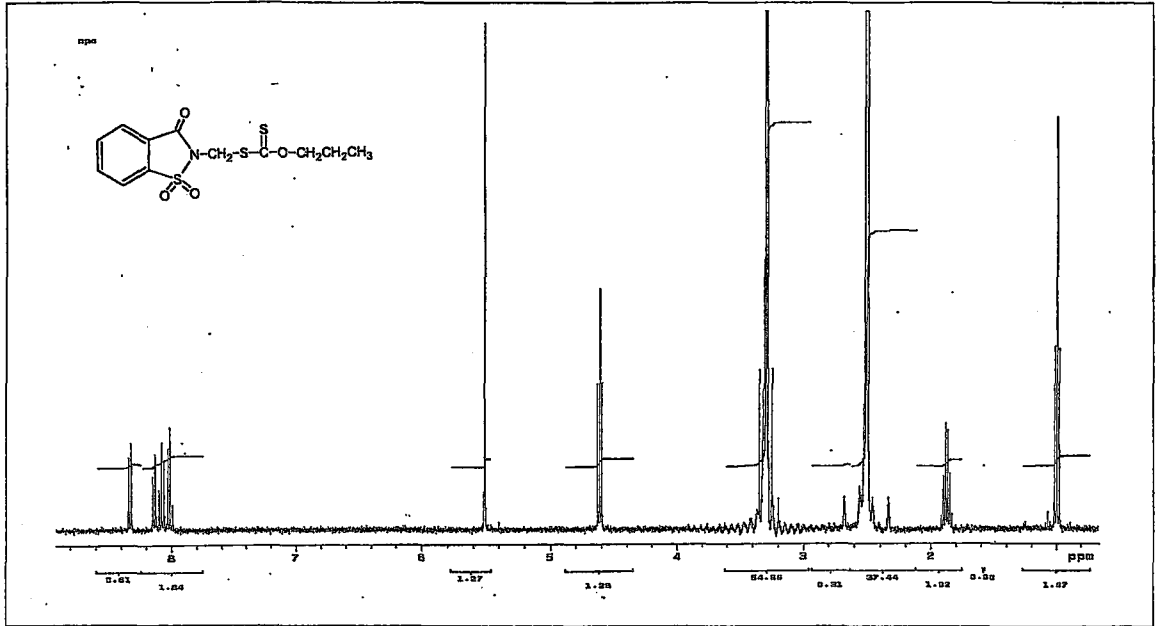
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):

0.98 (3H, t, $J=7.31$ Hz, C- CH_3), 1.84-1.89 (2H, m, C- CH_2), 4.61 (2H, t, $J=6.58$ Hz, O- CH_2), 5.5 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-S}$), 7.99-8.14 (3H, m, sakkarin $\text{C}_{5,6,7}\text{-H}$), 8.32 (1H, d, $J=7.32$ Hz; sakkarin $\text{C}_4\text{-H}$).

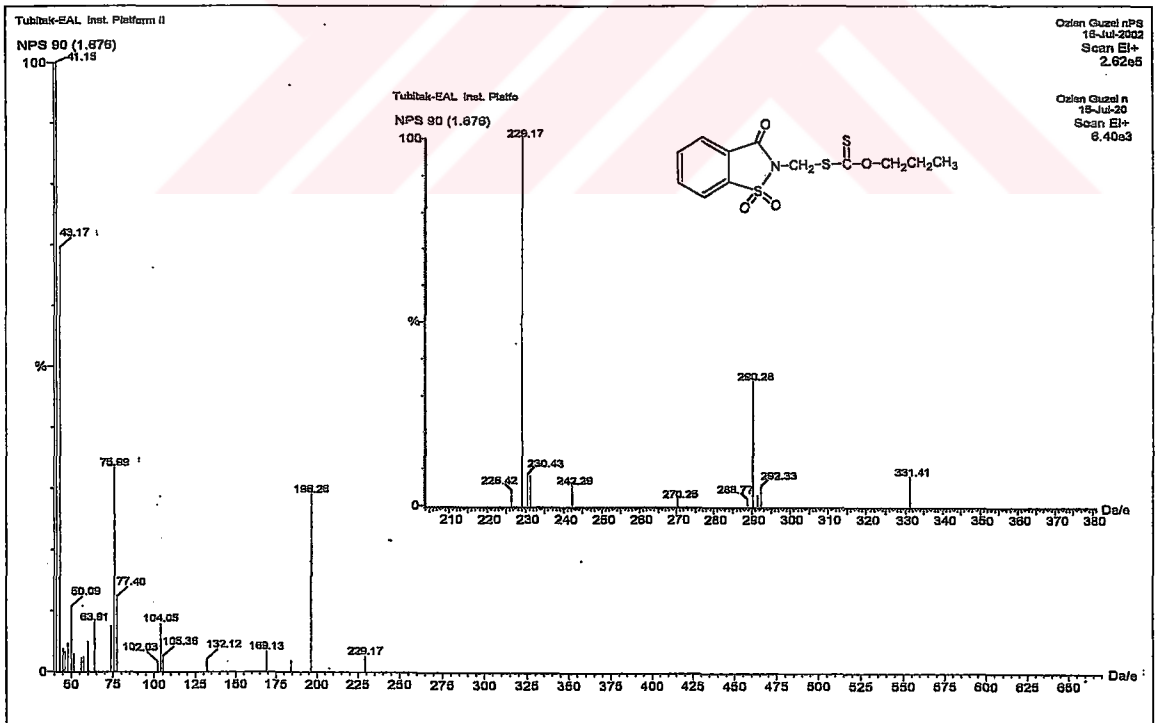
Kütle spektrumu (EI) (m/z , bağıl bolluk):

331*(M^+), 290*, 229(2.4), 196(28.9), 184(1.7), 169(3.2), 132(2), 105(2.5), 104(7.8), 102(1.5), 77(12.3), 76(33.2), 59(4.8), 51(2.8), 41(100).

Analiz: : $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_3$ için hesaplanan C:43.49, H:3.95, N:4.23, S:29.02.
Bulunan C:43.50, H:3.92, N:4.19, S:28.75.



Şekil 45. Madde 17'nin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)



Şekil 46. Madde 17'nin Kütle spektrumu

4.15. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-isopropil ditiyokarbonat (18)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve 0.005 mol potasyum O-isopropil ditiyokarbonattan 3.4.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 46.

Beyaz renkli toz, 58-61 °C'de erir. Suda çözünmez, etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

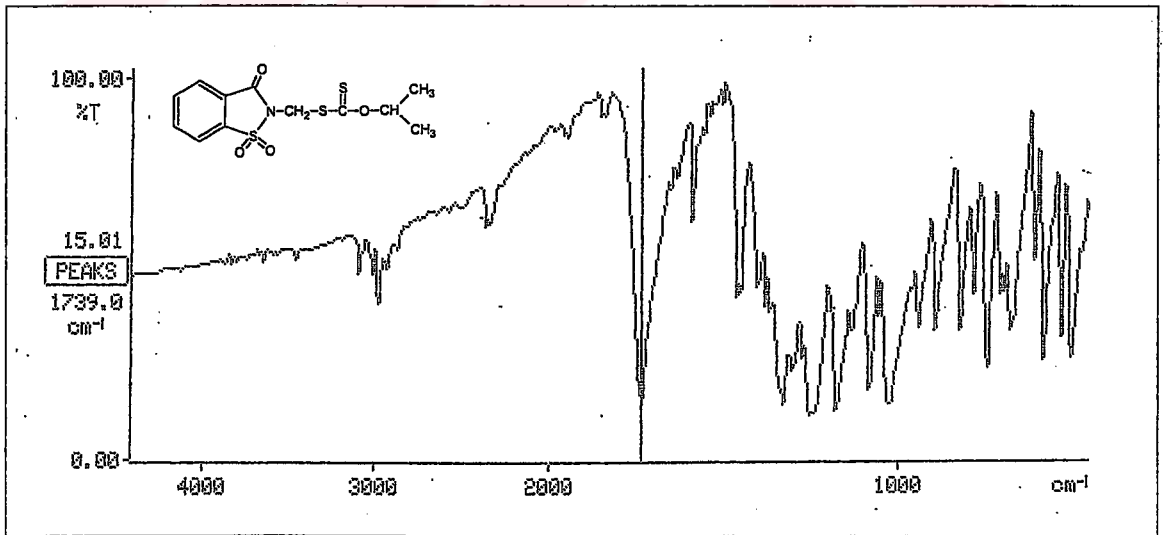
Kromatografi: Rf: 0.59 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV λ (EtOH)_{maks}: 276.8 nm (ϵ 95116), 205.2 nm (ϵ 314514).

IR(KBr) ν _{maks}. (cm⁻¹):

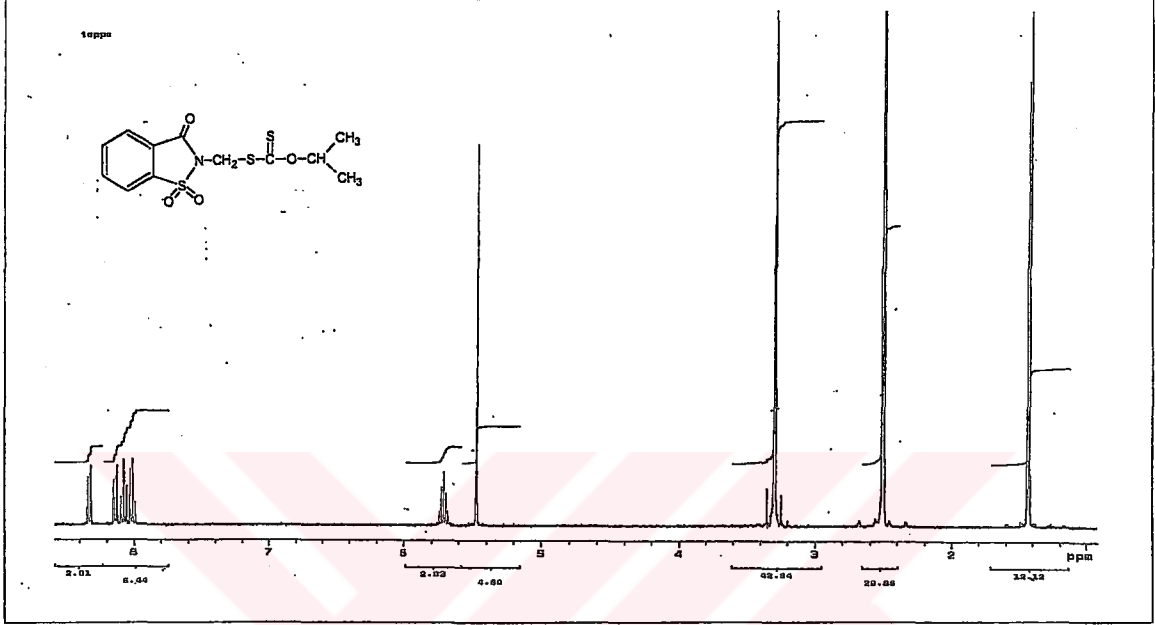
3093, 3015 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2981 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 1739 (C=O gerilme bandı), 1594, 1540, 1507 (aromatik C=C gerilme bandı), 1465, 1457 (alifatik C-H eğilme bandı), 1332, 1183 (S=O gerilme bandı), 1256 (C=S gerilme bandı), 1028 (C-O gerilme bandı), 746 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 681 (S-N gerilme bandı), 583 (C-S gerilme bandı).



Şekil 47. Madde 18'in IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

1.43 (6H, d, J=6.34 Hz, 2 x C-CH₃), 5.67-5.74 (1H, m, O-CH), 5.47 (2H, s, CH₂-S), 7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.32 (1H, d, J=7.32 Hz, sakkarin C₄-H).



Şekil 48. Madde 18'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

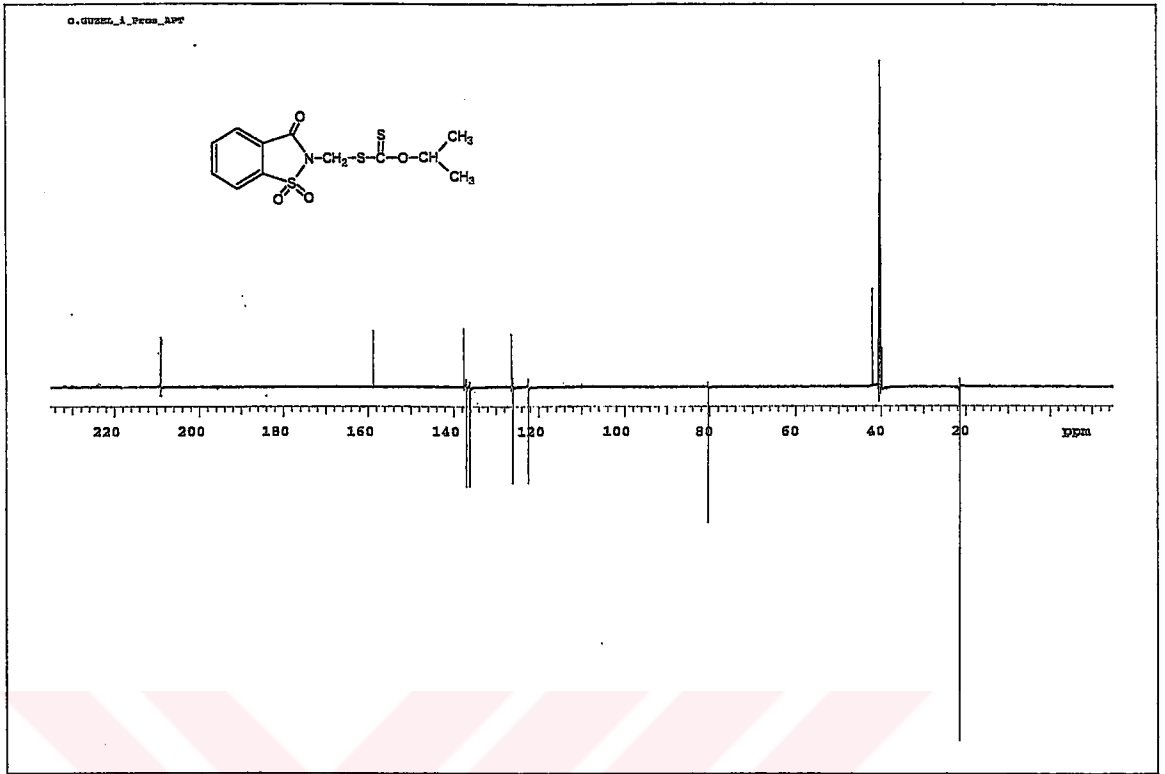
¹³C-NMR (125 MHz) (DMSO-d₆/APT) δ (ppm):

21.48 (isopropil 2xCH₃), 42.10 (N-CH₂-S), 80.40 (isopropil CH), 122.42 (sakkarin C₄), 126.11 (sakkarin C₇), 126.40 (sakkarin C_{3a}), 136.17 (sakkarin C₆), 137.02 (sakkarin C₅), 137.58 (sakkarin C_{7a}), 158.79 (sakkarin C=O), 209.206 (ditiyokarbonat C=S).

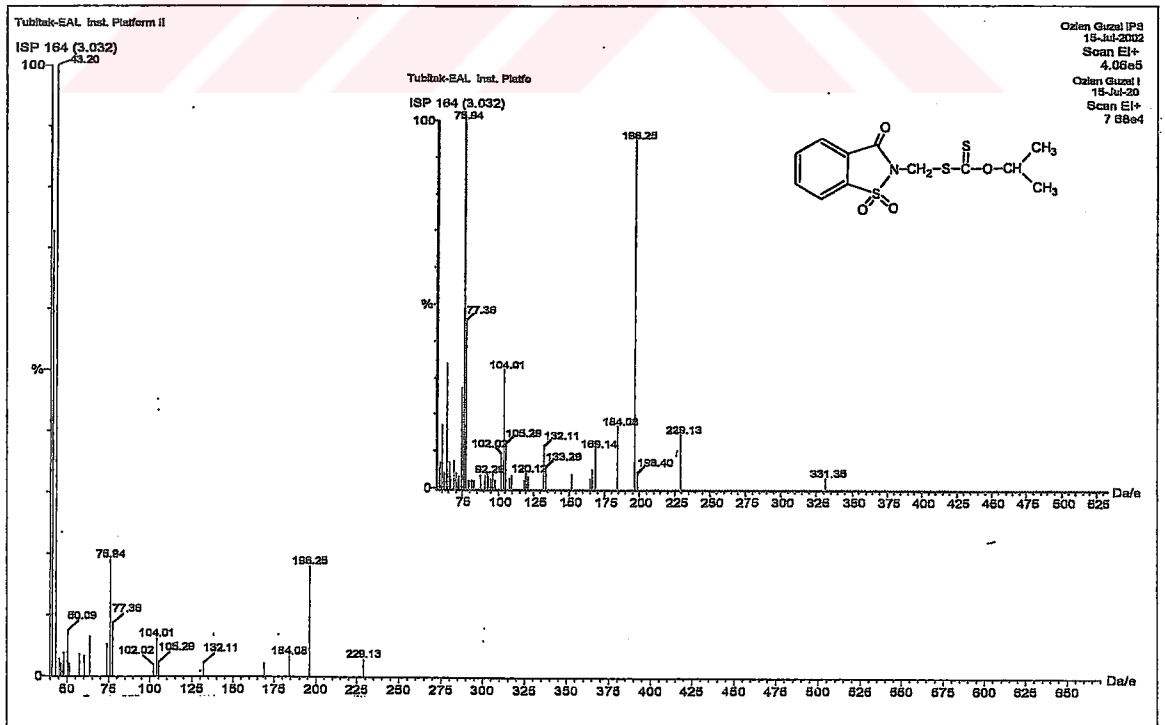
Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

331*(M⁺), 229(2.8), 196(17.9), 184(3.2), 169(2), 132(2), 120*, 105 (2.2), 104(6.1), 102(1.7), 77(8.6), 76(18.9), 59(3.2), 51(2.1), 41(72.7).

Analiz: C₁₂H₁₃NO₄S₃ için hesaplanan C:43.49, H:3.95, N:4.23, S:29.02.
Bulunan C:43.64, H:3.77, N:4.19, S:29.38.



Şekil 49. Madde 18'in ¹³C-NMR spektrumu (APT)



Şekil 50. Madde 18'in Kütle spektrumu

4.16. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-butil ditiyokarbonat (19)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve 0.005 mol potasyum O-butil ditiyokarbonattan 3.4.'de verilen genel yöntemle göre elde edilir. Verim % 42.

Açık sarı renkli iğne şeklinde billurlar, 52-54 °C'de erir. Suda çözünmez, etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

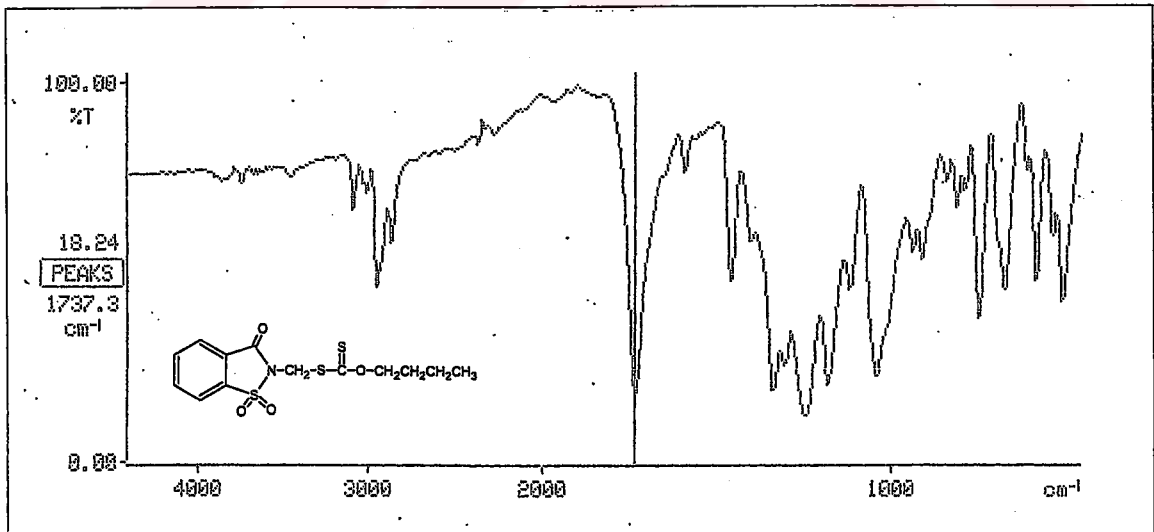
Kromatografi: Rf: 0.66 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)_{maks}: 275 nm (ε 163423), 206.8 nm (ε 508870).

IR(KBr) ν_{maks}. (cm⁻¹):

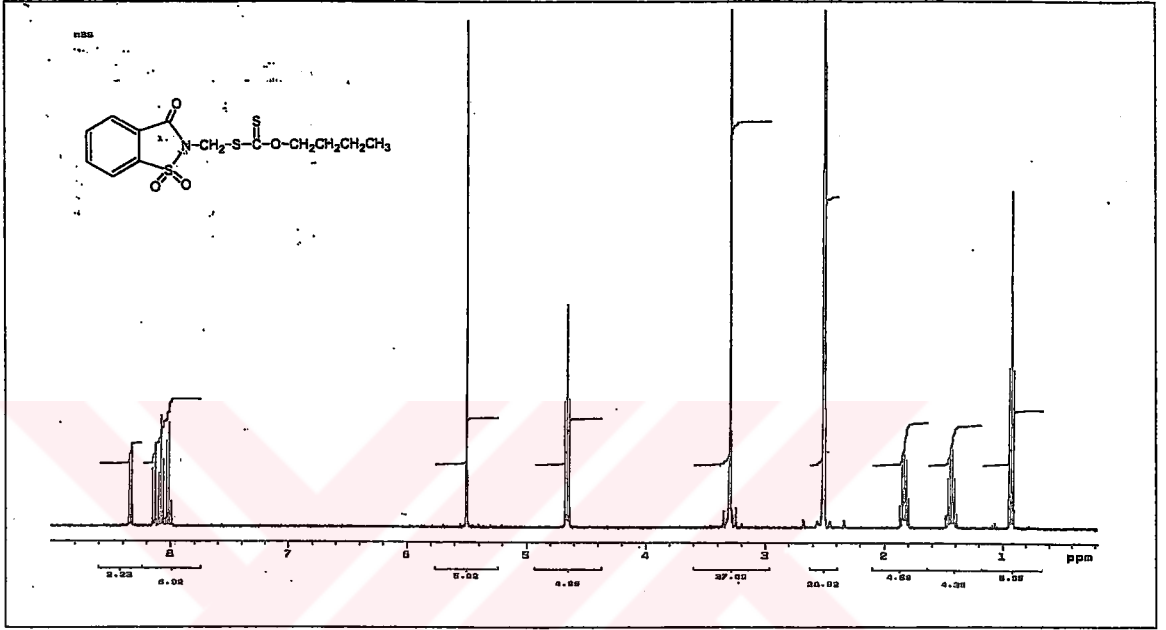
3094, 3011 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2955 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2870 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1737 (C=O gerilme bandı), 1594 (aromatik C=C gerilme bandı), 1461 (alifatik C-H eğilme bandı), 1339, 1184 (S=O gerilme bandı), 1246 (C=S gerilme bandı), 1046 (C-O gerilme bandı), 749 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 676 (S-N gerilme bandı), 583 (C-S gerilme bandı).



Şekil 51. Madde 19'un IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm):

0.92 (3H, t, J=7.31 Hz, C-CH₃), 1.39-1.48 (2H, m, C₂-CH₂), 1.79-1.86 (2H, m, C₁-CH₂), 4.65 (2H, t, J=6.58 Hz, O-CH₂), 5.49 (2H, s, CH₂-S), 7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.33 (1H, d, J=6.82 Hz, sakkarin C₄-H).

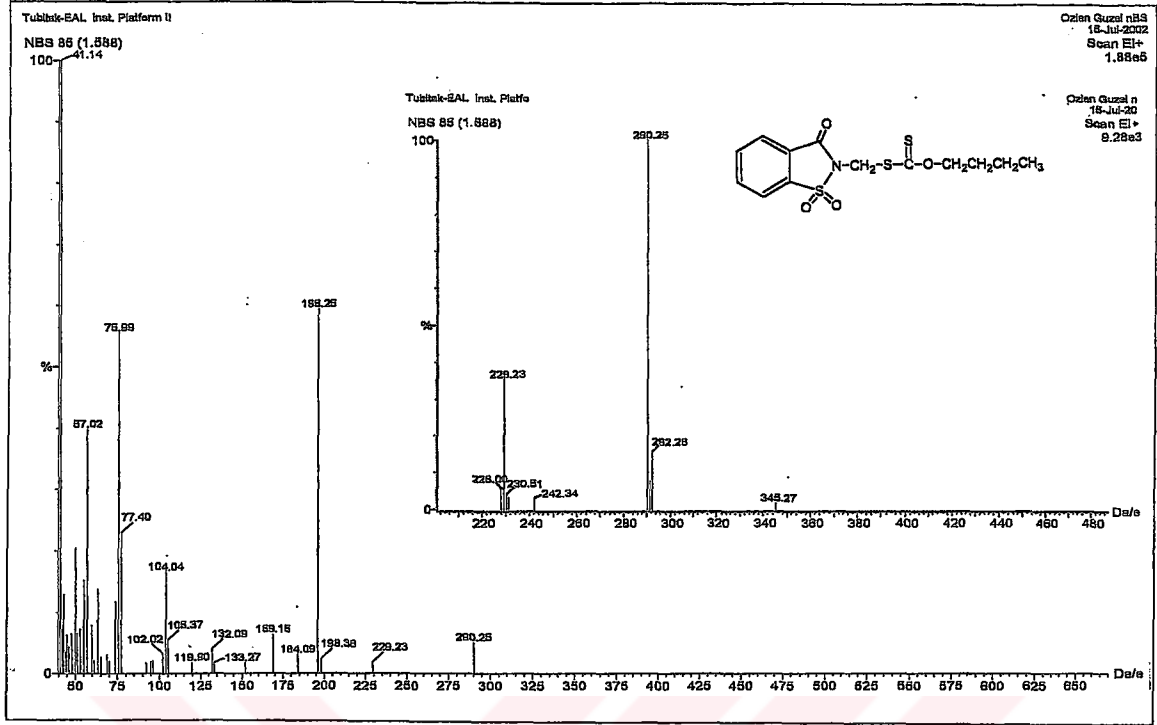


Şekil 52. Madde 19'un ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

345*(M⁺), 290(4.9), 229(1.7), 198(2.3), 196(59.2), 184(2.9), 169(6.3), 132(3.9), 120(1.6), 105(5.4), 104(16.4), 92(1.5), 77(23), 76(55.4), 74(11.8), 65(2.7), 59(7.9), 57(39.7), 45(6.3), 41(100).

Analiz: C₁₃H₁₅NO₄S₃ için hesaplanan C:45.20, H:4.38, N:4.05, S:27.84.
Bulunan C:45.49, H:3.88, N:4.07, S:27.55.



Şekil 53. Madde 19'un Kütle spektrumu

4.17. (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-isobutil ditiyokarbonat (20)

0.005 mol N-klorometilsakkarin ve 0.005 mol potasyum O-isobutil ditiyokarbonattan 3.4.'de verilen genel yöntemle elde edilir. Verim % 44.

Krem renkli amorf toz, 71-74 °C'de erir. Suda çözünmez, etanol, aseton, eter ve kloroformda çözünür.

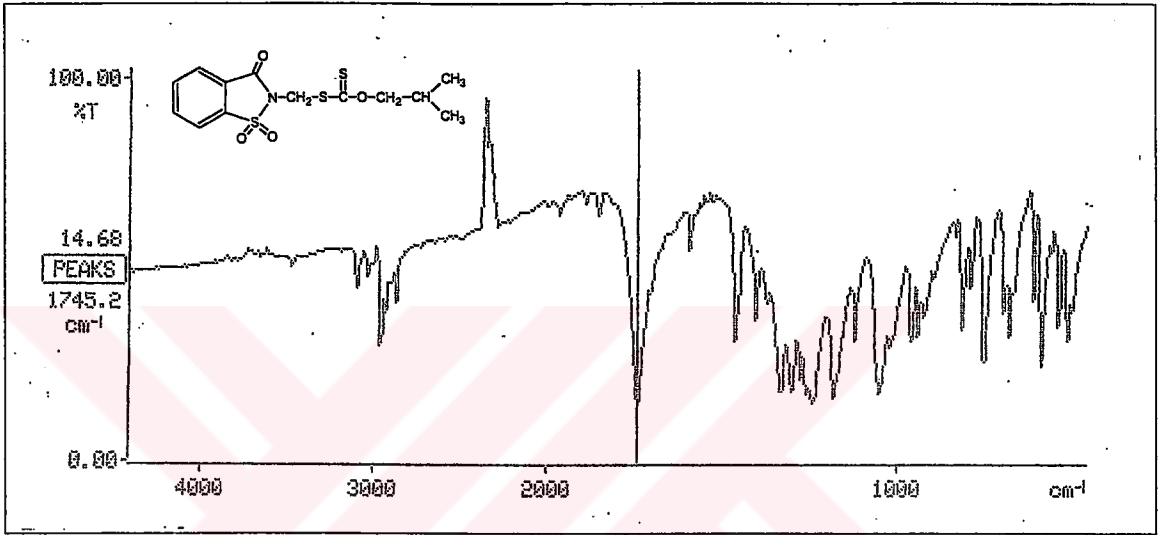
Kromatografi: Rf: 0.63 (S₁).

Spektral Bulgular:

UV λ(EtOH)_{maks}: 275.8 nm (ε 119404), 205.6 nm (ε 399141).

IR(KBr) $\nu_{\text{maks.}}$ (cm^{-1}):

3100, 3006 (Aromatik =C-H gerilme bandı), 2965 (alifatik C-H gerilme-asimetrik bandı), 2873 (alifatik C-H gerilme-simetrik bandı), 1745 (C=O gerilme bandı), 1594 (aromatik C=C gerilme bandı), 1466 (alifatik C-H eğilme bandı), 1334, 1185 (S=O gerilme bandı), 1240 (C=S gerilme bandı), 1053 (C-O gerilme bandı), 753 (aromatik 1,2-sübstitüsyon), 679 (S-N gerilme bandı), 586 (C-S gerilme bandı).



Şekil 54. Madde 20'nin IR spektrumu (KBr)

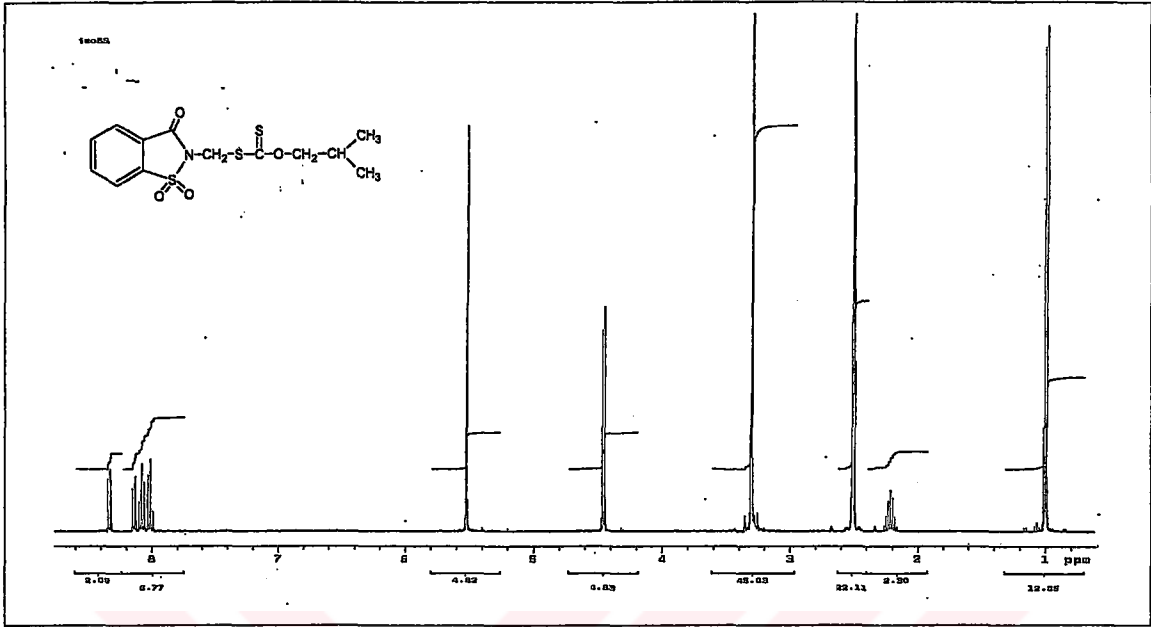
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm):

1.00 (6H, d, $J=6.34$ Hz, 2 x C-CH₃), 2.17-2.24 (1H, m, C-CH), 4.45 (2H, d, $J=6.83$ Hz, O-CH₂), 5.52 (2H, s, CH₂-S), 7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C_{5,6,7}-H), 8.33 (1H, d, $J=7.28$ Hz, sakkarin C₄-H).

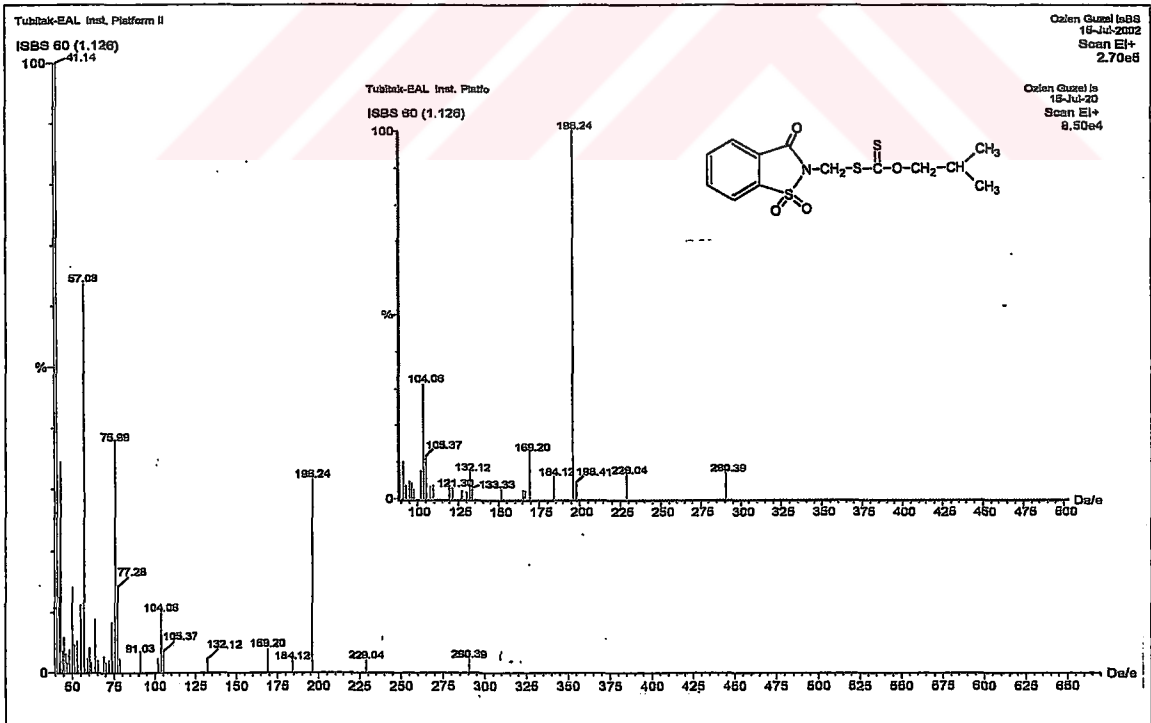
Kütle spektrumu (EI) (m/z, bağıl bolluk):

290(2.1), 229(2), 196(31.4), 184(1.9), 169(3.9), 132(2.2), 105(3.5), 104(9.8), 77(14.2), 76(37.5), 74(8.3), 59(2.3), 57(63.6), 55(11.2), 51(4.6), 44(3.6), 42(12.6), 41(100).

Analiz: C₁₃H₁₅NO₄S₃ için hesaplanan C:45.20, H:4.38, N:4.05, S:27.85.
Bulunan C:45.22, H:4.36, N:4.01, S:27.78.



Şekil 55. Madde 20'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6)



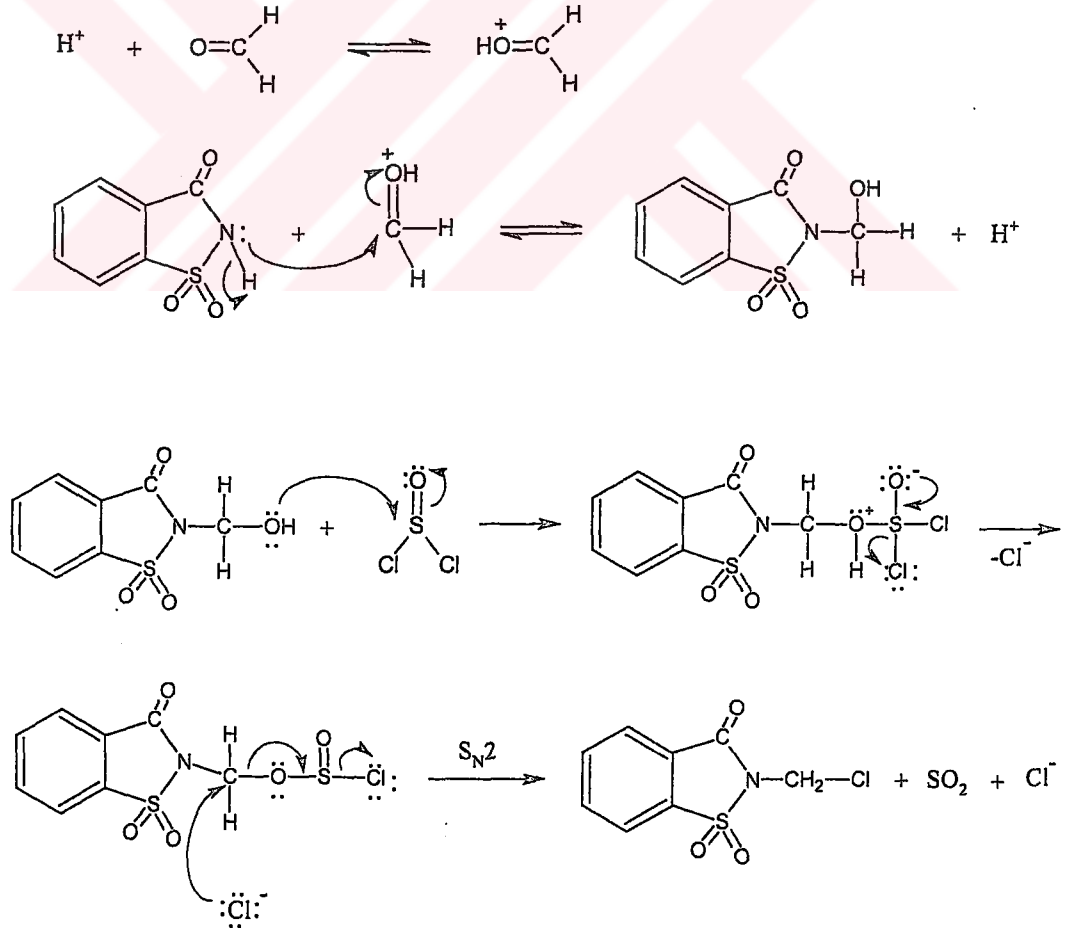
Şekil 56. Madde 20'nin Kütle spektrumu

KURAMSAL BÖLÜM

1. (1,1-DİOKSİDO-3-OKSO-1,2-BENZİSOTİYAZOL-2(3H)-İL)METİL N,N-DİSÜBSTİTÜEDİTİYOKARBAMAT TÜREVLERİ

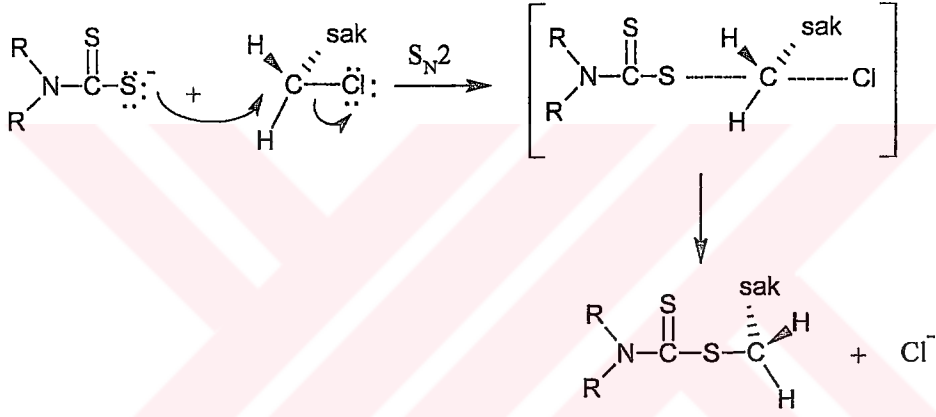
Çalışmanın birinci bölümünde N-klorometilsakkarin'in potasyum N,N-disübstütüeditiyokarbamatlarla reaksiyonundan (1,1-dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-disübstütüeditiyokarbamat türevlerini; ikinci aşamada ise yine N-klorometilsakkarinden, potasyum O-alkil ditiyokarbonatlarla S-[(1,1-dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil] O-alkil ditiyokarbamat türevlerini elde ettik.

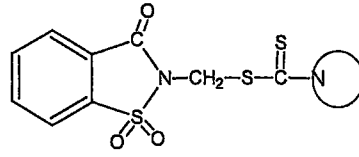
Sentez hareket maddemiz olan N-klorometilsakkarini iki aşamalı olarak literatür yöntemine göre hazırladık. Bunun için önce sakkarinin formaldehid ile reaksiyonundan N-hidroksimetilsakkarini, sonra da bunun tiyonil klorür ile reaksiyonundan N-klorometilsakkarini elde ettik.



Elde ettiğimiz klorometilsakkarinin potasyum ditiyokarbamatlarla reaksiyonundan da 4-15 maddelerini elde ettik.


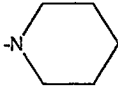
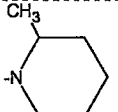
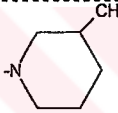

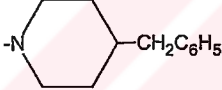
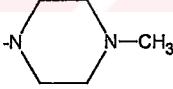
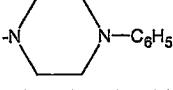
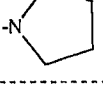
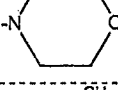
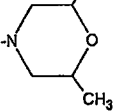
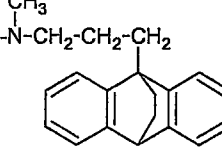
Bu reaksiyonda bir nükleofil olan ditiyokarbamat iyonu klorometilsakkarinde klorun bağlı olduğu $\delta+$ karbon atomuna, karbon-klor bağının aksi yönünde yaklaşarak yeni bir bağ oluşmaya başladığında C-Cl bağı da giderek polarlaşır. Belli bir sıcaklığa ısıtıldığında bağ oluşması-bağ ayrışması geçiş hali kompleksi durumuna ulaşılır. Bu aşama en yüksek enerjili durumdur. Bu enerji dışarıdan ısı enerjisi olarak verilmiştir. Bu sırada molekülün geometrisinde de değişiklik olmaktadır, fakat klorometilsakkarinde söz konusu olan karbon atomu asimetric olmadığından burada bir stereo isomeri söz konusu değildir.





4-15

Tablo 1. 4-15 Numaralı maddelerin bazı özellikleri ve elementel analiz verileri.

Madde		Kapalı formül (M.A.)	Verim (%)	e.d (°C)	Analiz			
					Hesaplanan/Bulunan			
					C	H	N	S
4	-N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₃ (344.46)	41	100-2	45.33 45.59	4.68 4.53	8.13 8.02	27.93 26.83
5		C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₃ (356.48)	41	136-8	47.17 47.55	4.52 4.85	7.86 7.70	26.99 28.30
6		C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₃ (370.51)	45	108-13	48.62 47.38	4.90 5.49	7.56 7.23	25.96 25.50
7		C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₃ (370.51)	29	94-8	48.62 48.99	4.90 5.38	7.56 7.45	25.96 27.37
8		C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₃ (370.51)	13	165-7	48.62 48.24	4.90 4.48	7.56 7.57	25.96 25.07
9		C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₃ (446.61)	10	129-33	56.48 55.34	4.97 5.17	6.27 6.01	21.54 20.11
10		C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₃ (371.50)	16	145-50	45.26 45.51	4.61 4.62	11.31 11.16	25.89 25.67
11		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₃ (433.57)	62	172-7	52.63 53.07	4.42 4.32	9.69 9.57	22.19 22.15
12		C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₃ (342.46)	47	138-9	45.59 46.03	4.12 4.54	8.18 8.07	28.09 28.11
13		C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₃ (358.46)	32	170-81	43.56 44.04	3.94 4.00	7.81 7.68	26.84 26.78
14		C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₃ (386.51)	35	118-20	46.61 46.93	4.69 4.16	7.25 7.06	24.89 23.80
15		C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₃ 2.5H ₂ O (593.77)	10	90-125	58.65 58.14	5.51 4.90	4.71 4.53	16.19 16.18

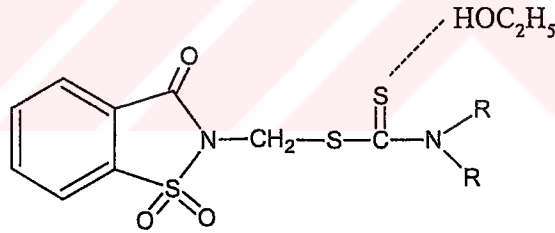
(1,1-dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-disübstitüeditiyokarbamat Türevlerinin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi

UV Spektroskopisi Bulguları:

1965 Yılında M.L.Shankaranarayana ve C.C.Patel [240] ditiyokarbamik asid türevlerinde üç ayrı bölgede absorpsiyon maksimumları izlediklerini belirtmişlerdir.

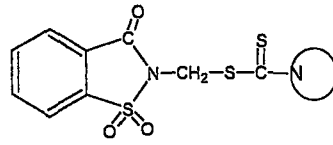
Ditiyokarbamik asid türevlerinde yüksek dalga boyu (~350 nm) ve düşük absorpsiyon şiddetine ait bandın $n \rightarrow \pi^*$ geçişine, ~260 nm'de gözlenen bandın $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine, düşük dalga boyu (~200 nm) ve yüksek absorpsiyon şiddetine ait bandın ise $n \rightarrow \sigma^*$ geçişine ait olduğunu belirtmişlerdir.

Ditiyokarbamik asid türevlerinde bu üç ayrı bölgede gözlenen absorpsiyon bandında polar çözücü kullanıldığında hipsokromik kayma gözlendiğini, bunun nedeninin de madde molekülündeki tiyokarbonil grubunun bağ yapmamış elektronları ile çözücü moleküllerinin hidrojen bağı oluşturmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.




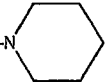
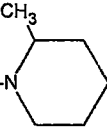
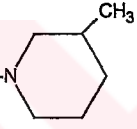

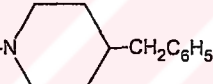
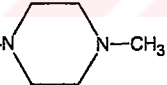
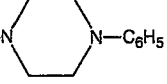

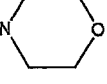
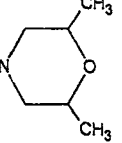
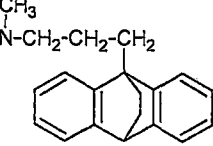
4-15 numaralı maddelerin etanol içinde alınan UV spektrumlarında literatür bilgilerine uygun olarak 203-207 nm, 247-250 nm ve 273-281 nm'lerde olmak üzere üç ayrı bölgede absorpsiyon maksimumları gözlenmektedir.

Sentezlediğimiz maddelerin ana hareket maddesi olan sakkarinin etanolde alınan UV spektrumunda 204 ve 265 nm de iki absorpsiyon maksimumu izlenmektedir.



4-15

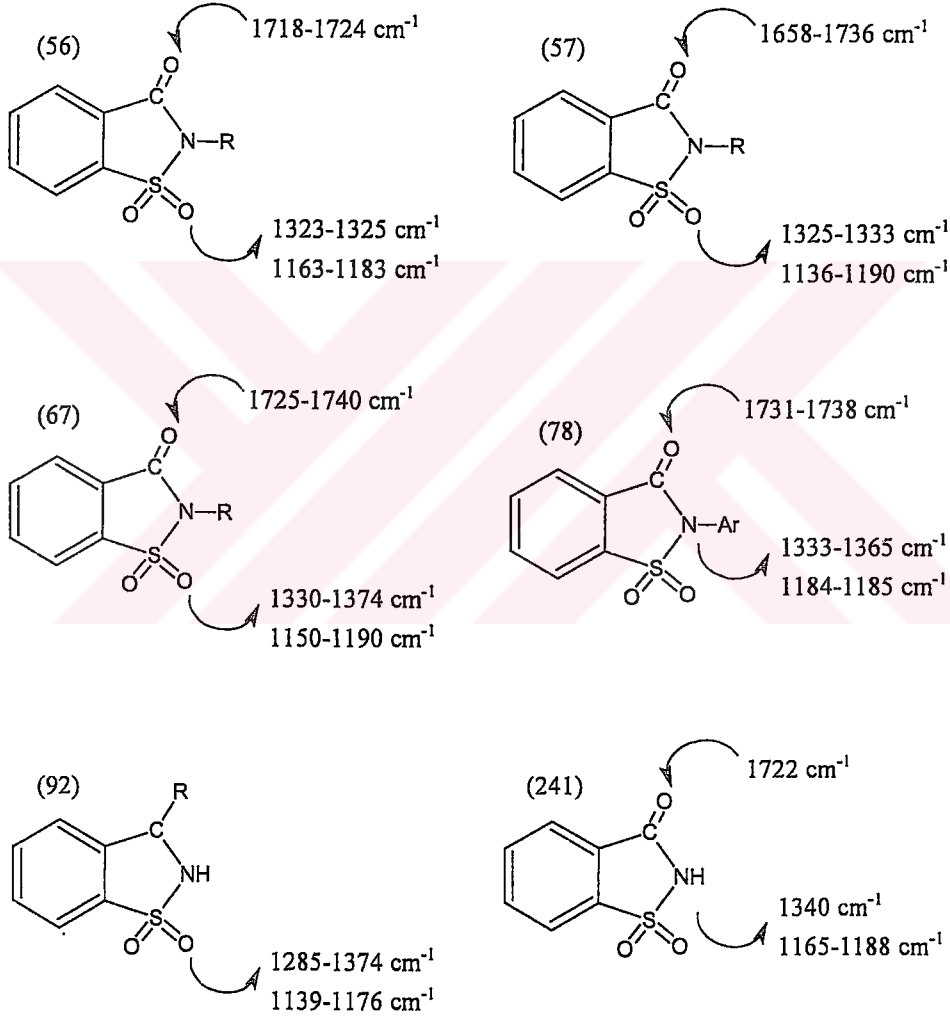
Tablo 2. 4-15 numaralı maddelerin UV karakteristikleri

Madde		λ_{\max} EtOH nm (ϵ)		
4	-N(C ₂ H ₅) ₂	206.5 (473962)		278.5 (131946)
5		206 (449530)	247 (126196)	279.5 (134039)
6		206 (376688)	247 (99575)	279 (106136)
7		205.5 (382625)	247.5 (105809)	280 (115072)
8		205.5 (341952)	247 (93400)	280 (101119)
9		207 (328867)	247.5 (78142)	279.5 (81903)
10		205.8 (399351)	248.2 (110018)	280 (110375)
11		203.8 (303485)	249.8 (115456)	280 (65975)
12		205.4 (367277)		275.2 (100737)
13		205 (189189)	249.8 (47368)	280.2 (48219)
14		204.2 (258888)	250.6 (65971)	281.2 (69636)
15		206 (668180)		273.6 (100027)

IR Spektroskopisi Bulguları:

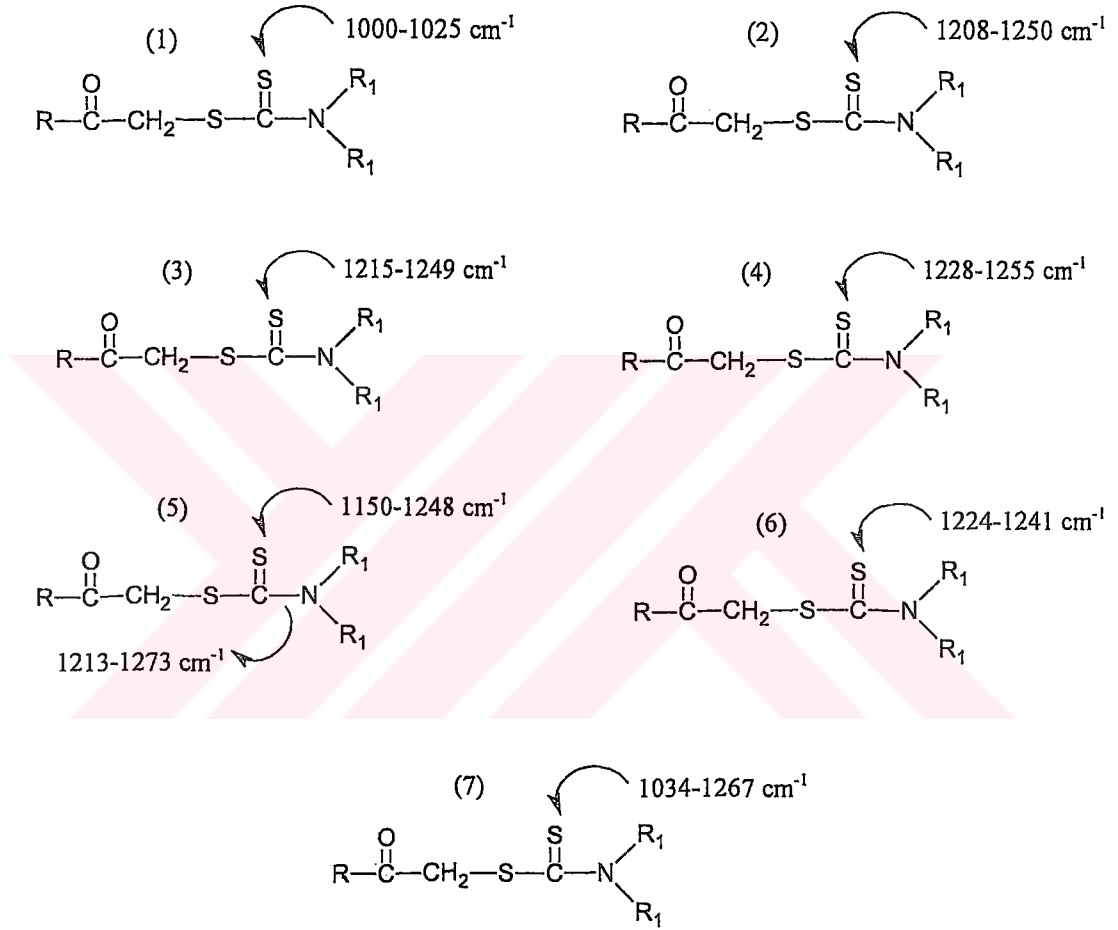
Bileşiklerin KBr içinde alınan IR spektrumlarının değerlendirilmesinde, ana yapıdan ileri gelen ortak bandlar, literatüre göre çıkması gereken alanlarda gözlenmiştir.

Literatürde kayıtlı sakkarin türevi maddelerde sakkarine ait C=O ve S=O grupları için değişik ν (cm^{-1}) değerleri verilmektedir. Bununla ilgili literatürler [56,57,67,78,92,241] ve ν (cm^{-1}) değerleri aşağıdaki formüller üzerinde gösterilmiştir.



4-15 bileşiklerinde literatür bilgilerine uygun olarak sakkarin yapısındaki imid grubuna ait C=O gerilme bandı 1724-1743 cm^{-1} arasında izlenirken, yine imid grubuna ait S=O gerilme bandı ise 1337-1356 ve 1144-1186 cm^{-1} arasında gözlenmektedir.

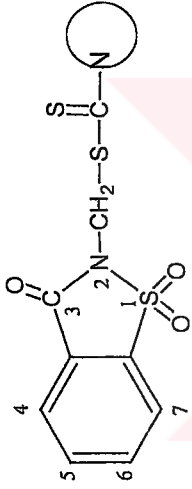
Literatürde kayıtlı ditiyokarbamat türevi maddelerin içerdiği C=S grubu için değişik ν (cm^{-1}) değerleri verilmektedir. Bununla ilgili literatürler [1-7] ve ν (cm^{-1}) değerleri aşağıdaki formüller üzerinde gösterilmiştir.



4-15 bileşiklerinde literatür bilgilerine uygun olarak ditiyokarbamat yapısındaki C=S grubuna ait gerilme bandı 1182-1248 cm^{-1} arasında gözlenmektedir.

Sentezlediğimiz ditiyokarbamat yapısı taşıyan bileşiklerdeki sakkarin artığına ait aromatik =C-H gerilme bandı 3000-3093 cm^{-1} de, aromatik C=C gerilme bandı 1489-1597 cm^{-1} de, aromatik 1,2-sübstitüsyon 747-753 cm^{-1} de görülmüştür.

4-15 bileşiklerindeki C-S grubuna ait gerilme bandı 578-587 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme bandı 2847-2993 cm^{-1} de ve alifatik C-H eğilme bandı ise 1390-1488 cm^{-1} de, C-N gerilme bandı 1260-1392 cm^{-1} de ve S-N gerilme bandı 668-699 cm^{-1} değerleri arasında gözlenmektedir.


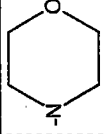
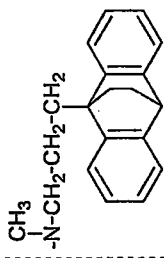


4-15

Tablo 3. 4-15 numaralı bileşiklerin IR bulguları

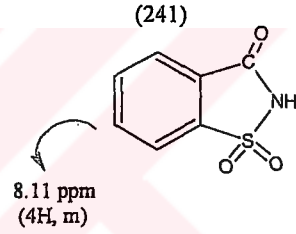
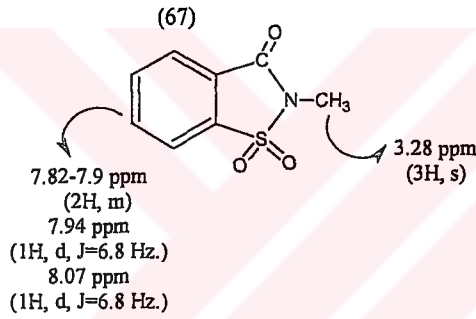
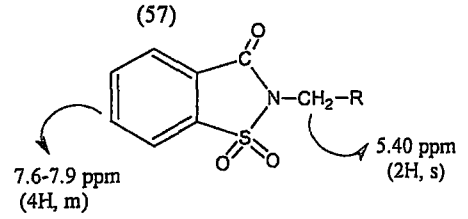
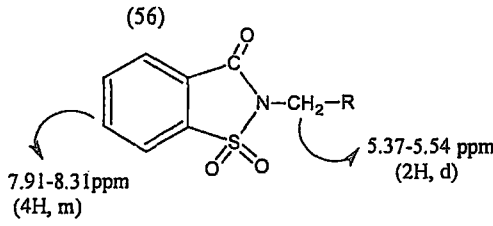
Madde	Aromatik =C-H g.b.	Alifatik		Aromatik		Alifatik		Ar.			
		C-H (asim- sim)	C=O g.b.	C=C g.b.	C-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	C=S g.b.	1,2- sübs. g.b.	C-S g.b.	
4	3081,3053, 3010	2978, 2941	1731	1590,1552, 1493	1461 1420	1345 1186 1144	1269	1238	751	672	582
5	3085,3068, 3029	2989, 2950, 2857	1725	1589	1473 1433	1344 1186 1162	1260	1239	751	670	580
6	3093,3075	2967, 2941, 2899	1736	1590,1548, 1529	1430	1348 1184	1298	1245	753	672	581
7	3089	2993, 2951, 2924, 2891	1743	1591	1471 1429	1337 1180 1158	1280	1248	750	668	585

Madde	Chemical Structure	Aromatik		Alifatik		Aromatik		Alifatik		Ar.		
		=C-H g.b.	C-H g.b. (asim- sim)	C=O g.b.	C=C g.b.	C-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	C=S g.b.	1,2- sübs.	S-N g.b.	C-S g.b.
8		3089	2991, 2974, 2956, 2917	1736	1591	1473, 1450 1431	1337	1265	1243	751	685	584
9		3087,3059, 3021,3000	2965, 2935, 2871, 2847	1740	1592,1542	1488 1444	1344 1181	1298	1244	751	699	580
10		3087	2988, 2930, 2849	1727	1593,1558, 1540,1507	1463 1433	1356 1174 1143	1386	1223	747	668	587
11		3092,3067, 3034	2990, 2959, 2911	1733	1597,1578	1480 1433	1343 1174	1392	1243	749	675	578
12		3096	2977, 2870	1724	1591	1463 1433	1341 1178	1238	1238	750	673	579

Madde	Aromatik		Alifatik		Aromatik			Alifatik			Ar.	
	=C-H g.b.	C-H g.b. (asim- sim)	C=O g.b.	C=C g.b.	C-H e.b.	S=O g.b.	C-N g.b.	C=S g.b.	1,2- sübs.	S-N g.b.	C-S g.b.	
												
13			1732	1591,1559, 1522,1507	1457	1346	1222	1222	747	669	587	
14	3084	2970, 2914	1732	1593	1477 1428	1346 1180	1236	1236	751	678	587	
15	3016	2931, 2864	1734	1592,1544, 1489	1455, 1390	1340	1182	1182	747	672	582	
												

¹H-NMR Spektroskopisi Bulguları:

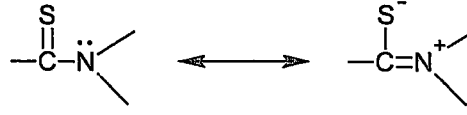
Literatürde kayıtlı sakkarin türevi maddelerde sakkarin artığındaki aromatik protonlar ve iki konumundan bağlı metil ya da metilen protonlarına ait kimyasal kayma değerleri ve ilgili literatürler [56,57,67,241] aşağıdaki formüller üzerinde gösterilmiştir.



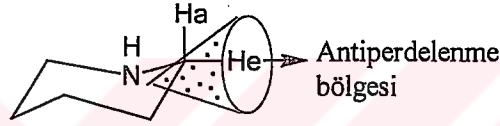
Sakkarinde aromatik yapıya ait C₅, C₆ ve C₇ numaralı karbon atomlarına bağlı üç adet proton δ 7.67-7.97 ppm arasında multiyet olarak, C₄'deki proton δ 8.00-8.18 ppm de yine multiyet olarak gözlenmiştir. 10 ve 11 numaralı maddelerde C₄ protonu δ 7.86-7.95 ppm aralığında, 9 numaralı maddeye ait C₄ protonu ise yapıdaki diğer aromatik protonlarla beraber δ 7.03-7.39 ppm aralığında multiyet olarak gözlenmiştir.

Maddelerde N-CH₂-S protonları δ 5.18-5.87 ppm de singlet olarak gözlenmiş 8 numaralı madde de bu protonlar δ 5.85 ppm de doublet (J=3.66Hz.) olarak, 15 numaralı madde ise δ 5.85 ve 5.91 ppm'lerde iki singlet olarak gözlenmiştir.

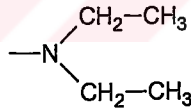
Ditiyokarbamat azotuna komşu karbonlardan biri üzerindeki hidrojenler diğer komşu karbon üzerindeki hidrojenlerden farklı ppm değerlerinde sinyal vermiştir. Bunun nedeni tiyoamid grubundaki π elektronların yer değiştirmesiyle oluşan kanonik yapıdan dolayı tiyokarbonil karbonu ile azot bağının dönmesinin engellenmesidir.



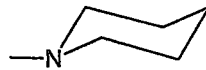
Piperidin türevlerinde aynı karbon üzerindeki aksiyal ve ekvatoryal konumundaki protonlar farklı ppm değerlerinde sinyal vermiştir. Aşağı alanda gözlenen pik ekvatoryal protonlara, yukarı alanda gözlenen pik ise aksiyal protonlara aittir. σ -Bağları, manyetik alan içerisinde bağ anizotropisi oluşturduğundan aksiyal ve ekvatoryal protonların kimyasal kayma değerlerini önemli derecede etkiler. Aksiyal ve ekvatoryal protonların farklı kimyasal kayma göstermesinin nedeni, ekvatoryal protonların karbon-karbon tek bağların oluşturduğu antiperdelenme bölgesinde bulunmasından kaynaklanmaktadır.



Sentez ettiğimiz maddelerdeki ditiyokarbamat artığının taşıdığı azot atomu üzerindeki alkil süstitüentlerinin kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir. Bu değerler literatür bilgilerine uygunluk göstermiştir.

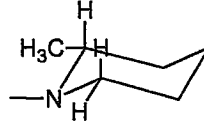


4 numaralı maddeye ait altı adet C-CH₃ protonu δ 1.28 ppm'de triplet (J=7.1Hz.) olarak, N-CH₂ protonları δ 3.71 ppm'de quartet (J=6.89 Hz.), diğer N-CH₂ protonları ise δ 4.03 ppm'de yine quartet (J=6.83 Hz.) olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde 1998 yılında Ö.Ateş ve ark. [5] elde ettikleri N,N-dietilditiyokarbamat türevlerindeki etil grubuna ait metil protonlarını 1.17 ve 1.23 ppm de triplet olarak, metilen protonlarını ise 3.74 ve 3.93 ppm'de quartet olarak saptadıklarını bildirmişlerdir.

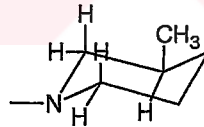


5 numaralı maddede piperidinin C₃, C₄ ve C₅ numaralı karbonlarındaki altı adet proton δ 1.69 ppm'de singlet olarak, yine piperidinin C₂, C₆ karbonlarına ait aksiyal protonlar δ 3.87 ppm'de yaygın singlet ve C₂, C₆ karbonlarına ait ekvatoryal protonlar ise δ 4.27 ppm'de yaygın singlet olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde 1999 yılında N.Karalı ve ark. [6] elde ettikleri bileşiklerdeki piperidin halkasının C₃, C₄ ve C₅

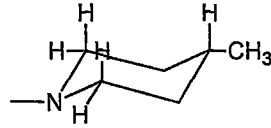
numaralı karbonlarındaki altı adet protonu δ 1.84 ppm'de singlet olarak, C₂, C₆ karbonlarına ait protonları ise δ 4.12 ve δ 4.39 ppm'de iki ayrı singlet olarak saptadıklarını bildirmişlerdir.



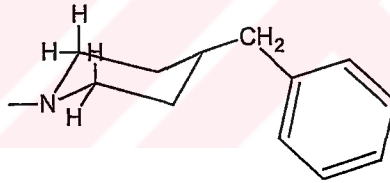
6 numaralı maddede 2 numaralı karbon atomuna bağlı metil protonları δ 1.27 ppm'de doublet ($J=6.98$ Hz.) olarak, piperidin halkasındaki C₃, C₄ ve C₅ numaralı karbonlara ait altı adet proton δ 1.52- δ 1.79 ppm değerleri arasında multipler ve piperidine halkasındaki C₂, C₆ numaralı karbonlara aksiyal konumundan bağlı olan iki adet proton δ 3.17 ppm'de triplet ($J=12.06$ Hz.), C₂ numaralı karbona ekvatoryal konumundan bağlı olan proton δ 4.41 ppm'de quartet ($J=7.1$ Hz.), C₆ numaralı karbona ekvatoryal konumundan bağlı olan proton δ 5.51 ppm'de yine quartet ($J=7.9$ Hz.) olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde 2003 yılında Ö.Ateş ve ark. [7] elde ettikleri bileşiklerdeki piperidin halkasının 2 numaralı karbon atomuna bağlı metil protonları δ 1.20 ppm'de triplet ($J=7.4$ Hz.) olarak, piperidin halkasındaki C₃, C₄ ve C₅ numaralı karbonlara ait altı adet protonu δ 1.53- δ 1.77 ppm değerleri arasında multipler ve piperidine halkasındaki C₂, C₆ numaralı karbonlara ait üç adet protonu ise δ 3.56-3.96 ppm değerleri arasında multipler olarak saptamışlardır.



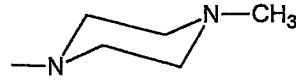
7 numaralı maddede üç numaralı karbon atomuna bağlı metil protonları δ 0.93 ppm'de singlet, piperidin halkasındaki C₃, C₄ ve C₅ numaralı karbon atomlarına ait 5 adet proton δ 1.48-2.01 ppm değerleri arasında multipler, piperidin halkasının iki numaralı karbon atomuna aksiyal konumundan bağlı olan proton δ 2.85 ppm'de quartet ($J=13.28$ Hz.), C₆ numaralı karbona aksiyal konumundan bağlı olan proton δ 3.17 ppm'de quartet ($J=12.37$ Hz.), piperidin halkasının C₂ karbonuna ekvatoryal konumundan bağlı olan proton δ 4.38 ppm'de quartet ($J=14.03$ Hz.), C₆ numaralı karbona ekvatoryal konumundan bağlı olan proton ise δ 5.32 ppm'de yine quartet ($J=11.85$ Hz.) olarak gözlenmiştir.



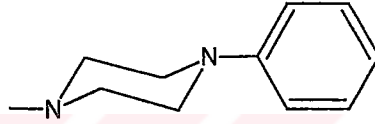
8 numaralı maddede dört numaralı karbon atomuna bağlı metil protonları δ 0.95 ppm'de doublet ($J= 6.00$ Hz.), piperidin halkasının C_4 numaralı karbonuna ait proton δ 1.28-1.45 ppm değerleri arasında multipler olarak, C_3 ve C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 1.58-1.84 ppm değerleri arasında multipler, piperidin halkasının C_2 ve C_6 numaralı karbon atomlarına aksiyal konumundan bağlı olan iki adet proton δ 3.14 ppm'de quartet ($J=12.21$ Hz.), piperidin halkasının C_2 karbonuna ekvatoryal konumundan bağlı olan proton δ 4.15 ppm'de doublet ($J=12.59$ Hz.), C_6 karbonuna ekvatoryal konumundan bağlı olan proton ise δ 5.48 ppm'de yine doublet ($J=11.8$ Hz.) olarak gözlenmiştir. 2003 yılında Ö.Ateş ve ark. [7] elde ettikleri bileşiklerdeki piperidin halkasının C_4 numaralı karbon atomuna bağlı metil protonları δ 0.91 ppm'de doublet ($J= 6.10$ Hz.), piperidin halkasının C_3 , C_4 ve C_5 numaralı karbon atomlarına ait beş adet proton δ 1.72-1.77 ppm değerleri arasında multipler, C_2 ve C_6 karbonlarına aksiyal konumundan bağlı protonları 3.54-4.43 ppm değerleri arasında multipler ve C_6 karbonuna ekvatoryal konumundan bağlı protonu 5.14 ppm de yaygın singlet olarak saptadıklarını belirtmişlerdir.



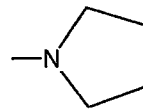
9 numaralı maddedeki piperidin halkasının C_3 ve C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 1.36-1.57 ppm değerleri arasında multipler, C_4 numaralı karbona ait proton 1.79 ppm'de doublet ($J=14.09$ Hz.), piperidin dört konumundaki benzil süstitüentine ait CH_2 protonları δ 2.58 ppm'de doublet ($J=6.91$ Hz.), C_2 ve C_6 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 3.25 ppm'de triplet ($J=11.45$ Hz.) olarak gözlenmiştir. 1999 yılında N.Karalı ve ark. [6] sentez ettikleri bileşiklerdeki piperidin halkasının C_3 ve C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 1.05 ve 1.58 ppm değerlerinde iki quartet, C_4 numaralı karbona ait proton 1.77-1.83 ppm değerleri arasında multipler, piperidin dört konumundaki benzil süstitüentine ait CH_2 protonları δ 2.43 ppm'de singlet, C_2 , C_6 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 4.33 ve 5.08 ppm'de iki yaygın singlet olarak saptadıklarını belirtmişlerdir.



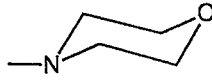
10 numaralı madde de piperazin halkasının C_3 numaralı karbon atomuna bağlı iki adet proton δ 1.85-1.91 ppm'de multipler, C_5 numaralı karbon atomuna bağlı iki adet proton δ 2.14 ppm'de singlet, dört konumundaki azot atomuna bağlı metil protonları δ 2.32-2.48 ppm'de multipler ve piperazin halkasının C_2 , C_6 karbonlarına ait dört adet proton ise δ 3.95 ppm'de yaygın singlet olarak gözlenmiştir. 2003 yılında Ö.Ateş ve ark. [7] elde ettikleri bileşiklerdeki piperazin halkasının C_3 ve C_5 numaralı karbon atomuna bağlı dört adet proton 2.39-2.43 ppm değerleri arasında multipler, C_2 , C_6 karbonlarına ait dört adet protonu ise δ 3.81-4.23 ppm değerleri arasında multipler olarak saptadıklarını belirtmişlerdir.



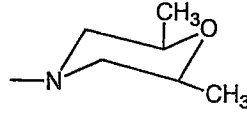
11 numaralı madde de piperazin halkasındaki C_3 ve C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 3.15 ppm'de triplet ($J=5.15$ Hz.), C_2 , C_6 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton ise δ 4.13 ppm'de yaygın singlet olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde 1995 yılında Ö.Ateş ve ark. [3] elde ettikleri bileşiklerdeki piperazin halkasının C_3 , C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu δ 3.32 ppm'de triplet, C_2 , C_6 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu ise δ 4.24 ppm'de yaygın singlet olarak saptamışlardır.



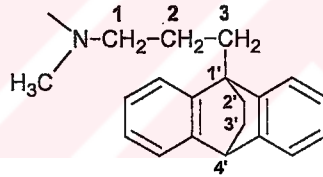
12 numaralı maddedeki pirolidin halkasının C_3 , C_4 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 1.94-2.09 ppm değerleri arasında multipler, C_2 , C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton ise δ 3.64 ve 3.95 ppm değerlerinde iki triplet ($J=6.59$ Hz.) olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde 1996 yılında A.Gürsoy ve ark. [4] elde ettikleri bileşiklerdeki pirolidin halkasının C_3 , C_4 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu δ 1.98-2.011 ppm değerleri arasında multipler, C_2 , C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu ise δ 3.74-3.86 ppm değerlerinde iki triplet ($J=7.00$ Hz.) olarak ve 1993 yılında G.Çapan ve ark. [1] sentezledikleri bileşiklerdeki pirolidin halkasının C_3 , C_4 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu δ 1.98-2.22 ppm değerleri arasında multipler, C_2 , C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu ise δ 3.76-3.97 ppm değerlerinde iki triplet ($J=6.80$ Hz.) olarak saptadıklarını belirtmişlerdir.



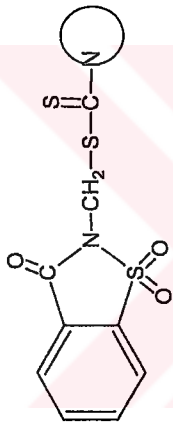
13 numaralı maddedeki morfolin halkasının C_3 , C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton δ 3.75 ppm'de singlet, C_2 , C_6 numaralı karbon atomlarına ait dört adet proton ise δ 3.91 ve 4.34 ppm değerlerinde iki yaygın singlet olarak gözlenmiştir. Benzer şekilde 1995 yılında Ö.Ateş ve ark. [3] elde ettikleri bileşiklerdeki morfolin halkasının C_3 , C_5 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu δ 3.69 ppm'de triplet, C_2 , C_6 numaralı karbon atomlarına ait dört adet protonu ise δ 4.00 ve 4.17 ppm değerlerinde iki singlet olarak saptadıklarını belirtmişlerdir.



14 numaralı maddede morfolin halkasının C_2 , C_6 numaralı karbon atomlarına bağlı metil gruplarına ait altı adet proton δ 1.21 ppm'de singlet, C_3 , C_5 karbon atomlarına bağlı dört adet proton δ 2.82 ppm'de singlet ve morfolin halkasının $C_{2,6}$ numaralı karbon atomlarına ait iki proton ise δ 3.63 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.




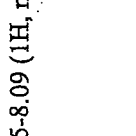

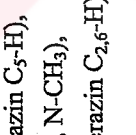
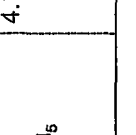
15 numaralı madde de azota atomuna bağlı metil grubuna ait üç adet proton δ 1.56 ppm'de singlet, C_1 karbonuna bağlı metilen grubuna ait iki adet proton δ 1.78-1.82 ppm değerleri arasında multipler, $C_{1'}$ karbonuna bağlı metilen grubuna ait iki adet proton δ 2.17-2.27 ppm değerleri arasında multipler, C_2 karbonuna bağlı metilen grubuna ait iki adet proton δ 2.42-2.53 ppm değerleri arasında multipler, C_3 karbonuna bağlı protonlardan biri δ 3.42 ppm de singlet, $C_{3'}$ karbonuna bağlı diğer proton δ 3.63 ppm de singlet, $C_{4'}$ protonu δ 4.02 ppm de triplet ($J=7.7$ Hz.), azota bağlı metilen grubuna ait iki adet proton δ 4.25-4.38 ppm değerleri arasında multipler olarak gözlenmiştir. Maprotilin artığındaki aromatik yapıya ait sekiz adet proton ise δ 7.01-7.28 ppm değerleri arasında multipler olarak gözlenmiştir.



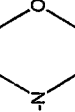
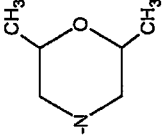
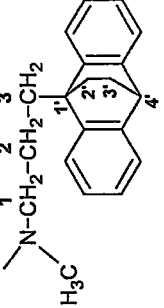


4-16

Tablo 4. 4-16 numaralı maddelerin ¹H-NMR bulguları (200 MHz.)

Madde		Alifatik protonlar	-CH ₂ -S-	Aromatik protonlar
4	-N(C ₂ H ₅) ₂	1.28 (6H, t, J=7.1 Hz, 2 x C-CH ₃), 3.71 (2H, q, J=6.89 Hz, N-CH ₂), 4.03 (2H, q, J=6.83 Hz, N-CH ₂).	5.84 (2H, s)	7.78-7.94 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
5		1.69 (6H, s, piperidin C _{3,4,5} -H), 3.87 (2H, s*, piperidin C _{2,6} -H _{aks.}), 4.27 (2H, s*, piperidin C _{2,6} -H _{ekv.}).	5.86 (2H, s)	7.81-7.90 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
6		1.27 (3H, d, J=6.98 Hz, C ₂ -CH ₃), 1.52-1.79 (6H, m, piperidin C _{3,4,5} -H), 3.17 (2H, t, J=12.06 Hz, piperidin C _{2,6} -H _{aks.}), 4.41 (1H, q, J=7.1 Hz, piperidin C ₂ -H _{ekv.}), 5.51 (1H, q, J=7.9 Hz, piperidin C ₆ -H _{ekv.}).	5.85 (2H, s)	7.76-7.94 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.02-8.11 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
7		0.93 (3H, s, piperidin C ₃ -CH ₃), 1.48-2.01 (5H, m, piperidin C _{3,4,5} -H), 2.85 (1H, q, J=13.28 Hz, piperidin C ₂ -H _{aks.}), 3.17 (1H, q, J=12.37 Hz, piperidin C ₆ -H _{aks.}), 4.38 (1H, q, J=14.03 Hz, piperidin C ₂ -H _{ekv.}), 5.32 (1H, q, J=11.85 Hz, piperidin C ₆ -H _{ekv.}).	5.86 (2H, s)	7.79-7.95 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.02-8.18 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).

Madde		Alifatik protonlar	-CH ₂ -S-	Aromatik protonlar
8		0.95 (3H, d, J=6 Hz, piperidin C ₄ -CH ₃), 1.28-1.45 (1H, m, piperidin C ₄ -H), 1.58-1.84 (4H, m, piperidin C _{3,5} -H), 3.14 (2H, q, J=12.21 Hz, piperidin C _{2,6} -H _{aks}), 4.15 (1H, d, J=12.59 Hz, piperidin C ₂ -H _{ekv}), 5.48 (1H, d, J=11.8 Hz, piperidin C ₆ -H _{ekv}).	5.85 (2H, d, J=3,66 Hz)	7.79-7.91 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
9		1.36-1.57 (4H, m, piperidin C _{3,5} -H), 1.79 (1H, d, J=14.09 Hz, piperidin C ₄ -H), 2.58 (2H, d, J=6.91 Hz, benzil CH ₂), 3.25 (4H, t, J=11.45 Hz, piperidin C _{2,6} -H).	5.18 (2H, s)	7.03-7.39 (9H, m, sakkarin C _{4,5,6,7} -H, benzil C _{2,3,4,5,6} -H).
10		1.85-1.91 (2H, m, piperazin C ₃ -H), 2.14 (2H, s, piperazin C ₅ -H), 2.32-2.48 (3H, m, N-CH ₃), 3.95 (4H, s*, piperazin C _{2,6} -H).	5.61 (2H, s)	7.67-7.77 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 7.86-7.89 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
11		3.15 (4H, t, J=5,15 Hz, piperazin C _{3,5} -H), 4.13 (4H, s*, piperazin C _{2,6} -H).	5.70 (2H, s)	6.69-6.77 (3H, m, fenil C _{3,4,5} -H), 7.06-7.14 (2H, m, fenil C _{2,6} -H), 7.71-7.81 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 7.91-7.95 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).

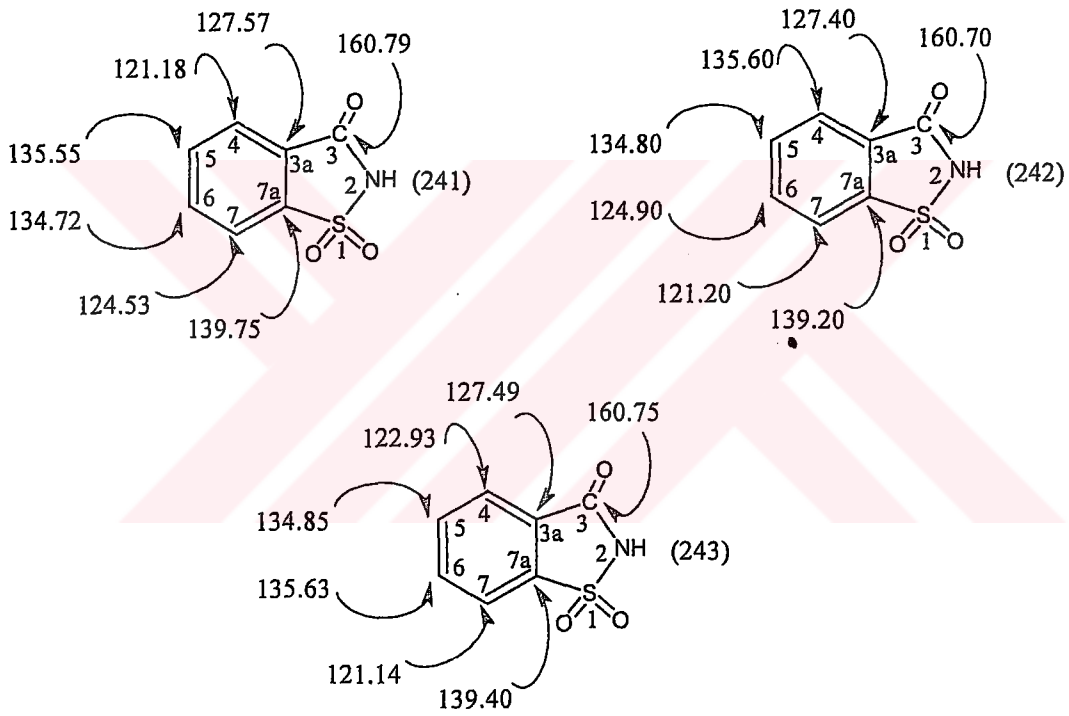
Madde		Alifatik protonlar	-CH ₂ -S-	Aromatik protonlar
12		1.94-2.09 (4H, m, piroolidin C _{3,4} -H), 3.64, 3.95 (4H, 2t, J=6.59 Hz, piroolidin C _{2,5} -H).	5.87 (2H, s)	7.82-7.93 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
13		3.75 (4H, s, morfolin C _{3,5} -H), 3.91, 4.34 (4H, 2s*, morfolin C _{2,6} -H).	5.87 (2H, s)	7.8-7.97 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.03-8.10 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
14		1.21 (6H, s, 2xCH ₃), 2.82 (4H, s, morfolin C _{3,5} -H), 3.63 (2H, s, morfolin C _{2,6} -H).	5.85 (2H, s)	7.77-7.92 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.00-8.07 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).
15		1.56 (3H, s, N-CH ₃), 1.78-1.82 (2H, m, C ₁ -CH ₂), 2.17-2.27 (2H, m, C ₁ '-CH ₂), 2.42-2.53 (2H, m, C ₂ -CH ₂), 3.42 (1H, s, C ₃ '-H), 3.63 (1H, s, C ₃ -H), 4.02 (1H, t, J=7.7 Hz, C ₄ '-H), 4.25-4.38 (2H, m, N-CH ₂).	5.85, 5.91 (2H, 2s)	7.01-7.28 (8H, m, maprotilin), 7.78-7.95 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.05-8.09 (1H, m, sakkarin C ₄ -H).

s* : yaygın singlet

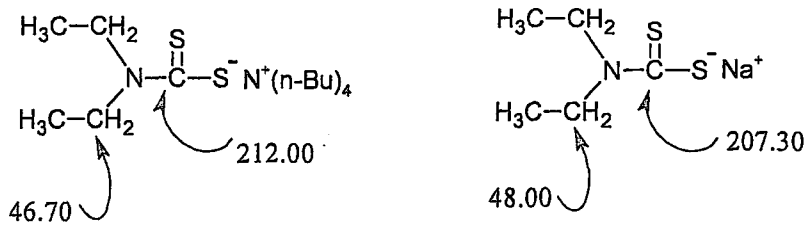
¹³C Spektroskopisi Bulguları:

Klorometilsakkarinin potasyum ditiyokarbamatlarla reaksiyonundan oluşan 4-15 maddelerin yapı kanıtlanmasında önemli bir bulgu ¹³C-NMR spektrumunda izlenecek C=S rezonansıdır. Bu maddelerde sakkarine ait C=O ve ditiyokarbamat yapısına ait C=S grupları bulunmaktadır. C=O grubuna ait rezonans 158.98 ppm de izlenirken, 192.76 ppm bölgesinde izlenen rezonans ise C=S grubuna ait olup, yapıya bu grubun bağlandığını kanıtlamaktadır.

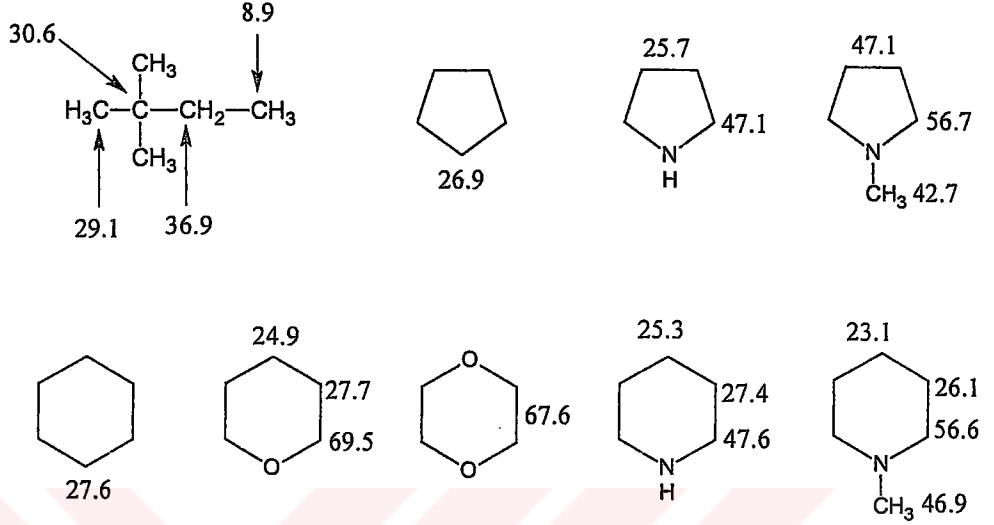
Sakkarine ait ¹³C-NMR değerleri aşağıda formül üzerinde gösterilmiştir [241, 242, 243].



Bazı ditiyokarbamik asit tuzlarına ait ¹³C-NMR değerleri aşağıda formül üzerinde gösterilmiştir [244].



Spektrumda CH₂ rezonanslarının değerlendirilmesini yapabilmek için literatürde yer alan bazı alifatik, alisiklik ve heterosiklik yapıların CH₂ rezonansları incelenmiştir [245].

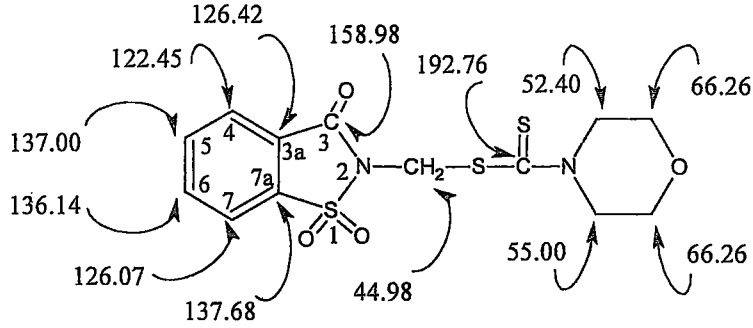


Karbamat türevi maddelerimizden prototip olarak seçilen 13 numaralı maddenin DMSO-d₆ içinde ¹³C-NMR-APT yöntemi (Attached Proton Test) tekniğine göre alınan ¹³C-NMR spektral verileri ve ayrıca 14 numaralı maddenin DMSO-d₆ içinde HSQC tekniğine göre alınan spektrumu yapıdaki etkileşen karbon ve protonlar hakkında bilgi verdiği için bu teknikler yapıların aydınlatmasında yararlı olmuştur. Maddelerin spektrumlarının değerlendirilmesine geçmeden önce, bu yöntemlere kısaca değineceğiz.

¹³C-NMR-APT yöntemi (Attached Proton Test):

APT J spektroskopisi ile beraber kullanılır ve J modüle edilmiş spin-yankı testi olarak da adlandırılır. Bu yöntem DEPT'e benzemektedir ancak DEPT spektrumunda katerner karbonlara ait pikler bulunmazken APT de katerner, CH, CH₂, CH₃ karbonlarına ait pikler gözlenir. CH₂ ve katerner karbonlara ait pikler yukarı doğru, CH ve CH₃ karbonlarına ait pikler ise spektrumda aşağı doğru kaydedilir.

Aşağıda 13 numaralı maddenin ^{13}C -NMR ppm değerleri formül üzerinde gösterilmiştir.



13 numaralı maddedeki sakkarin artığına ait aromatik karbonlardan C_{3a} 126.42 ppm, C_4 122.45 ppm, C_5 137.00 ppm, C_6 136.14 ppm, C_7 126.07 ppm, C_{7a} 137.68 ppm'de gözlenirken, yine sakkarin artığındaki karbonil karbonu 158.98 ppm'de gözlenmiştir.

$\text{N}-\text{CH}_2-\text{S}$ artığındaki metilen karbonu 44.98 ppm'de gözlenmiştir.

Ditiyokarbamat artığındaki tiyokarbonil karbonu 192.76 ppm'de gözlenirken, morfolin artığına ait C_3 52.40 ppm, C_5 55.00 ppm ve C_2 ve C_6 ise 66.26 ppm de gözlenmiştir.

HSQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation) :

Bu yöntem farklı iki çekirdek arasındaki etkileşimi göstermektedir. HSQC spektrumları yalnız karbon atomu ile doğrudan bağlı olan protonlar arasındaki etkileşimleri ortaya koymaktadır. Birbirine dik skalanın birinde ^{13}C -NMR spektrumu diğerinde ise ^1H -NMR spektrumu yer almaktadır. HSQC spektrumunun yorumuna geçmeden önce proton NMR'da ilgili sinyallerin hangi protonlara ait olduğunun belirlenmesi gerekir. Proton sinyallerinden ^{13}C -NMR'ı içeren eksene paralel olacak şekilde etkileşim noktasına inilip, ^{13}C -NMR eksenine çizilecek olan dikler, bu protonların bağlı oldukları karbon atomunu verecektir.

8 numaralı maddenin HSQC spektrumunu değerlendirerek etkileşen karbon ve protonları belirledik. ^1H -NMR ın ilk sinyali olan 0.90 ppm'e denk gelen etkileşim noktasına inip ^{13}C -NMR skalasına dik indiğimizde 21.80 ppm'e karşı gelir. Bu bize piperidin halkasının C_4 karbonuna bağlı metil grubu protonlarının aynı kimyasal kayma değerine sahip olduğunu gösterir.

Aynı şekilde ^1H -NMR da 3.3 ppm'e denk gelen etkileşim noktasından ^{13}C -NMR skalasına dik indiğimizde, bu sinyalin iki karbon sinyali ile etkileştiğini görürüz. Bu da bize C_2 ve C_6 karbonlarının aksiyal konumundan bağlı protonlarının aynı yerde sinyal verdiğini belirleriz. ^1H -NMR da 4.38 ppm sinyalinde C_2 ile eşleşmesi, bu

protonun C₂ karbon atomuna ekvatoryal konumdan bağlı proton olduğunu, 5.21 ppm'deki sinyalin C₆ ile etkileşmesi de bu protonun C₆ karbon atomuna ekvatoryal konumdan bağlı proton olduğunu gösterir.

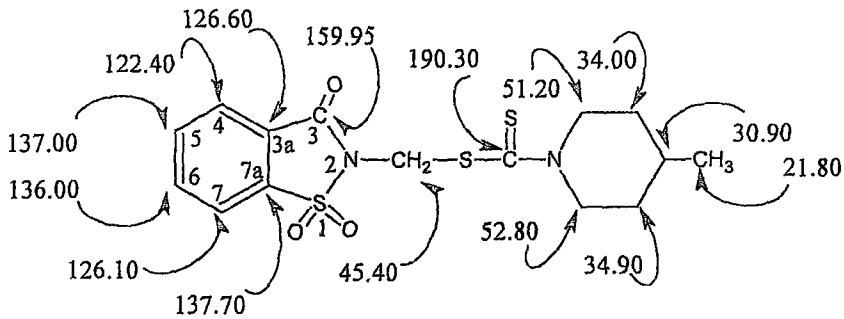
¹H-NMR da 1.1 ppm'deki sinyal ¹³C-NMR skalasında C₃ ve C₅ ile denk gelmesi bu karbonlara ait aksiyal konumdan bağlı protonların aynı kimyasal kaymaya sahip olduğunu gösterir. ¹H-NMR'daki 1.78 ppm'deki sinyal ise ¹³C-NMR skalasında C₃, C₅ ve C₄ karbonları ile etkileşmektedir. Bu da C₃ ve C₅ karbonlarına ait ekvatoryal konumdan bağlı protonlar ile C₄ karbonuna bağlı protonun aynı kimyasal kaymaya sahip olduğunu gösterir.

¹H-NMR da N-CH₂'ye ait olduğunu düşündüğümüz 5.79 ppm'deki sinyale denk gelen etkileşim noktasından ¹³C-NMR skalasına dik indiğimizde 45.40 ppm'e denk geldiğini görürüz. Bu da bize bu protonların aynı kimyasal çevreye sahip olduklarını gösterir.

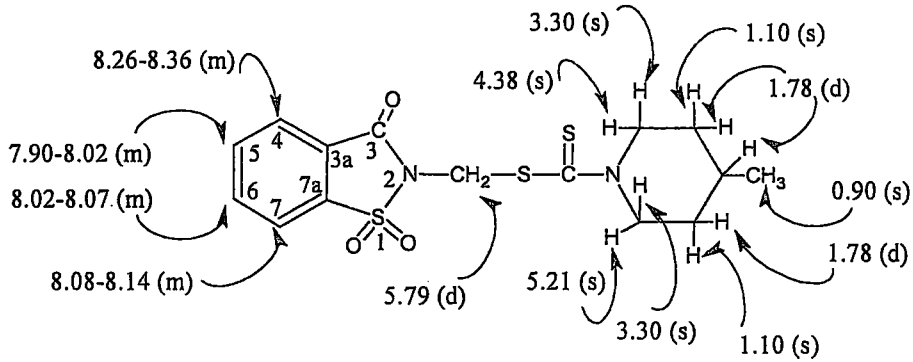
Bu yöntem ile sakkarine ait aromatik yapıdaki protonlar hakkında daha fazla bilgi edinebiliriz. ¹³C-NMR skalasında 126.60 ppm ve 137.70 ppm lere ¹H-NMR da karşı gelen sinyaller olmadığını bu karbonların 3a ve 7a ya ait olduğunu saptayabiliriz. ¹H-NMR daki 8.26-8.36 ppm değerleri arasındaki multiplere denk gelen etkileşim noktasından ¹³C-NMR a dik indiğimizde C₄ ile eşleştiğini görürüz. Buradan da en düşük alanda gözlediğimiz proton sinyalinin C₄'ye ait olduğunu belirleyebiliriz. Aynı şekilde 8.08-8.14 ppm değerleri arasındaki multiplentin C₇'ye, 8.02-8.07 ppm değerleri arasındaki multiplentin C₆'ya ve 7.90-8.02 ppm değerleri arasındaki multiplentin C₅'e ait olduğunu belirleyebiliriz.

Bu bilgiler doğrultusunda maddeye ait belirlediğimiz ¹³C-NMR ve ¹H-NMR değerleri formül üzerinde gösterilmiştir.

Aşağıda 8 numaralı maddenin HSQC yöntemi ile belirlenen ¹³C-NMR ppm değerleri (125 MHz):



8 numaralı maddenin HSQC yöntemi ile belirlenen ^1H -NMR değerleri (500 MHz.) :



14 numaralı maddenin HSQC spektrumunu değerlendirerek etkileşen karbon ve protonları belirledik. ^1H -NMR ın ilk sinyali olan 1.1 ppm'e denk gelen etkileşim noktasına inip ^{13}C -NMR skalasına dik indiğimizde 19.75 ppm'e, 1.1 ppm'den de yine aynı etkileşim noktasından dik indiğimizde skalada yine aynı yani 19.85 ppm'e karşı gelir. Bu da bize morfolin halkasındaki iki metil grubuna ait karbonların protonlarının aynı yerde sinyal verdiğini gösterir.

Aynı şekilde ^1H -NMR ın morfolin halkasının C_5 'e ait olduğunu düşündüğümüz 2.82 ppm ve 5.21 ppm deki sinyallerine denk gelen etkileşim noktalarından ^{13}C -NMR skalasına dik indiğimizde aynı karbon atomuna denk geldiğini (55.40 ppm) görürüz. Bu da bize 5 numaralı karbon atomunun taşıdığı protonların aksiyal ve ekvatoryal konumlardan oluşan farklılıktan dolayı iki ayrı yerde sinyal verdiğini gösterir. Morfolin halkasının C_3 'e ait olduğunu düşündüğümüz 3.02 ppm ve 4.30 ppm'deki sinyallerine denk gelen etkileşim noktalarından ^{13}C -NMR skalasına dik indiğimizde aynı karbon atomuna (55.18 ppm) denk geldiğini görürüz. Yine bu şekilde morfolin halkasının C_3 'e ait aksiyal ve ekvatoryal protonların farklı ppm'lerde sinyal verdiğini belirleyebiliriz.

^1H -NMR ın morfolin halkasının C_2 ve C_6 'ya ait olduğunu düşündüğümüz 3.6 ppm'deki sinyale denk gelen etkileşim noktasından ^{13}C -NMR skalasına dik indiğimizde 70.30 ppm de tek sinyale denk gelir. Kimyasal çevreleri aynı olduğundan karbon ve bu karbonlara bağlı protonların aynı ppm de sinyal verdiğini söyleyebiliriz.

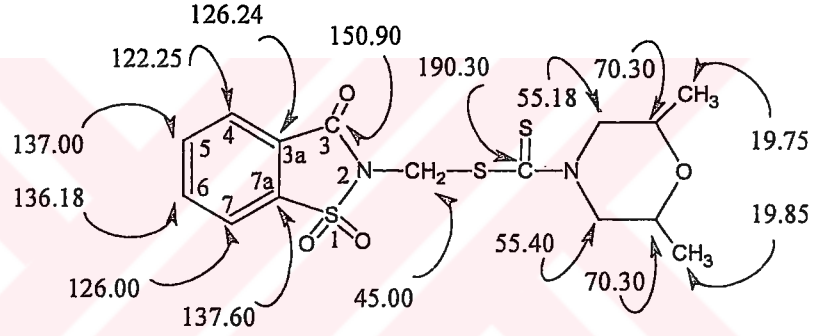
^1H -NMR ın N-CH_2 'ye ait olduğunu düşündüğümüz 5.8 ppm'deki sinyale denk gelen etkileşim noktasından ^{13}C -NMR skalasına dik indiğimizde 45 ppm'e denk geldiğini, bu protonların aynı kimyasal çevreye sahip oldukları için aynı yerde sinyal verdiklerini saptarız.

Bu yöntem ile sakkarine ait aromatik yapıdaki protonlar hakkında daha fazla bilgi edinebiliriz. ^{13}C -NMR skalasında 126.24 ppm ve 137.60 ppm lere ^1H -NMR da karşı

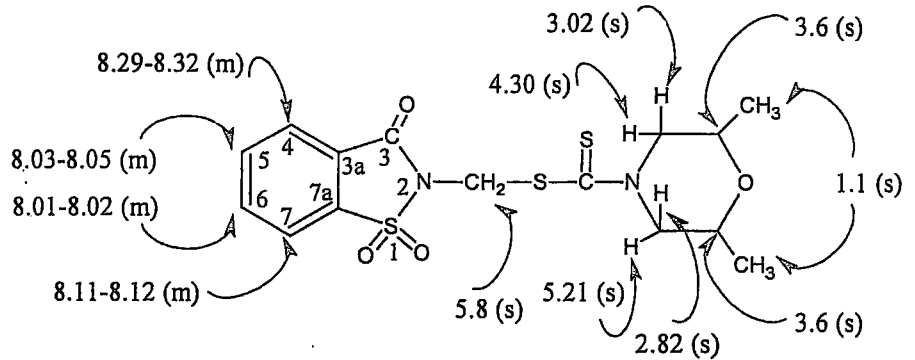
gelen sinyaller olmadığını bu karbonların 3a ve 7a ya ait olduğunu saptayabiliriz. $^1\text{H-NMR}$ daki 8.29-8.32 ppm değerleri arasındaki multiplere denk gelen etkileşim noktasından $^{13}\text{C-NMR}$ a dik indiğimizde C_4 ile eşleştiğini görürüz. Buradan da en düşük alanda gözlediğimiz proton sinyalinin C_4 'ye ait olduğunu belirleyebiliriz. Aynı şekilde 8.11-8.12 ppm değerleri arasındaki multiplentin C_7 'ye, 8.01-8.02 ppm değerleri arasındaki multiplentin C_6 'ya ve 8.03-8.05 ppm değerleri arasındaki multiplentin C_5 'e ait olduğunu belirleyebiliriz.

Bu bilgiler sonucunda maddeye ait belirlediğimiz $^{13}\text{C-NMR}$ ve $^1\text{H-NMR}$ değerleri formül üzerinde gösterilmiştir.

Aşağıda 14 numaralı maddenin HSQC yöntemi ile belirlenen $^{13}\text{C-NMR}$ ppm değerleri (125 MHz.):



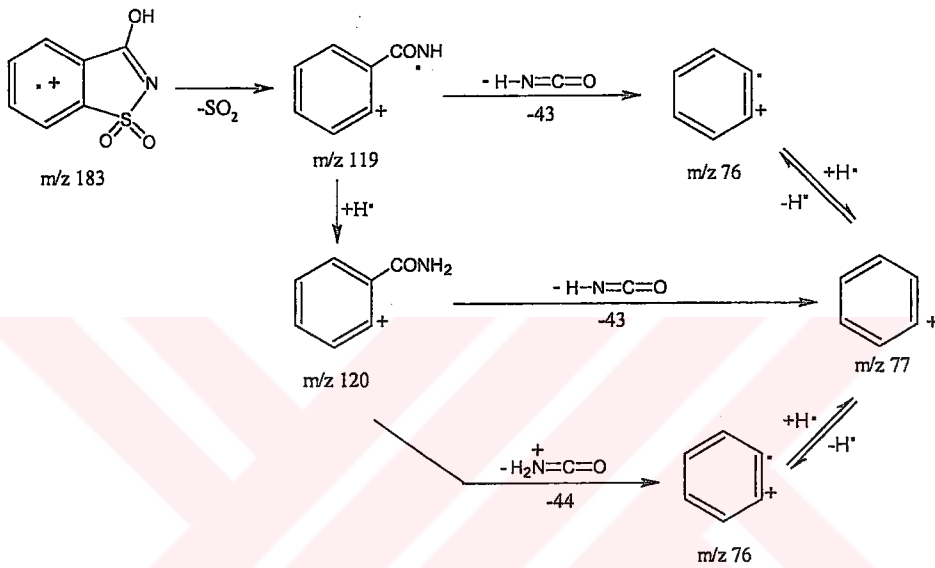
14 numaralı maddenin HSQC yöntemi ile belirlenen $^1\text{H-NMR}$ değerleri (500 MHz.):



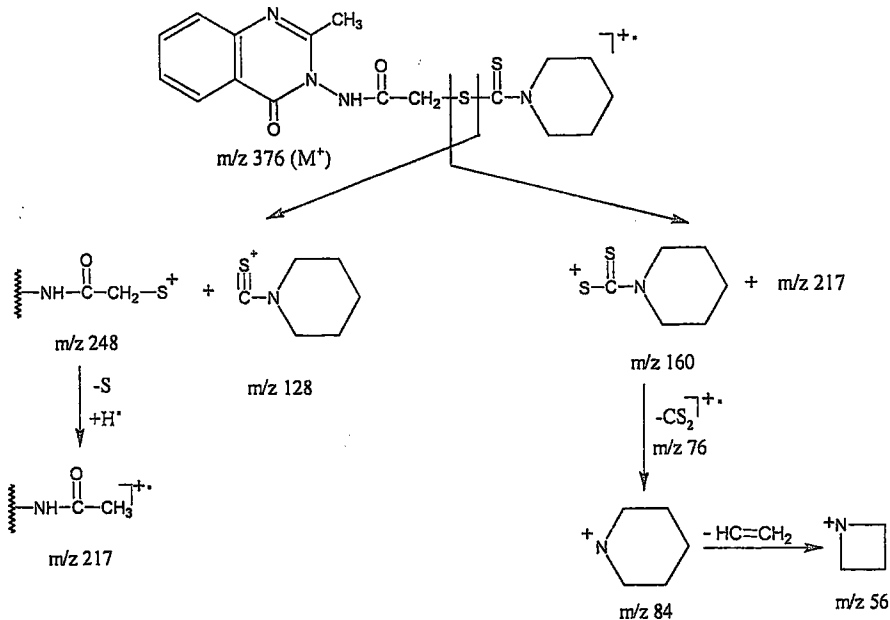
Mass Spektroskopisi Bulguları:

Ditiyokarbamat türevi bileşiklerin EI yöntemi ile alınan spektrumları incelendiğinde 13 ve 15 maddeleri dışındaki bileşiklerde moleküler iyon piki saptanmıştır.

1972 Yılında H.Kutlu [56] sakkarinin tiyol yapısı üzerinden aşağıdaki gibi parçalanma yolu izlediğini saptamıştır.

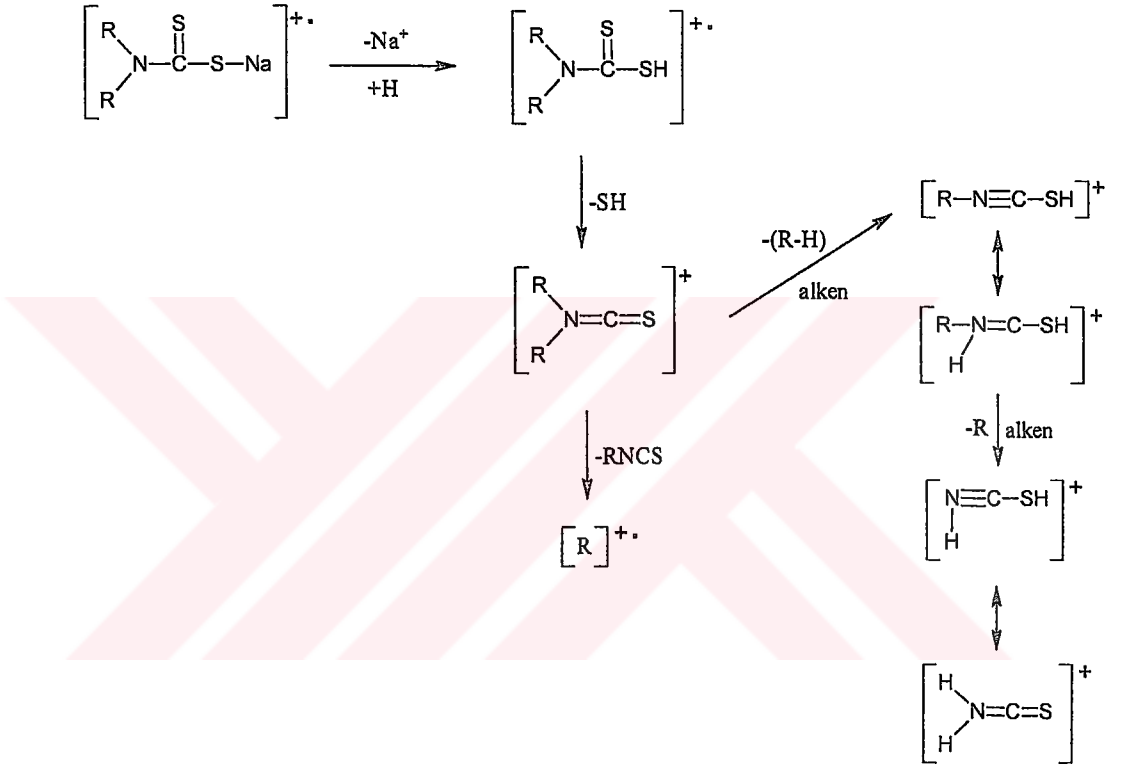


1993 yılında G.Çapan ve ark. [1] elde ettikleri kinazolinon yapısındaki ditiyokarbamat türevi maddelerde parçalanmanın kükürt atomu ile ona komşu karbon atomları arasındaki bağlardan kopma yolu ile gerçekleştiğini belirtmişlerdir.



1994 yılında N.Cesur ve ark. [2], 1995, 1998, 2003 yıllarında Ö.Ateş ve ark. [3,5,7] elde ettikleri antipirin, oksadiazol, tiyazol yapısı taşıyan ditiyokarbamat türevi maddelerde parçalanmanın yine kükürt atomuna bağlı bağlardan kopma yolu ile gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

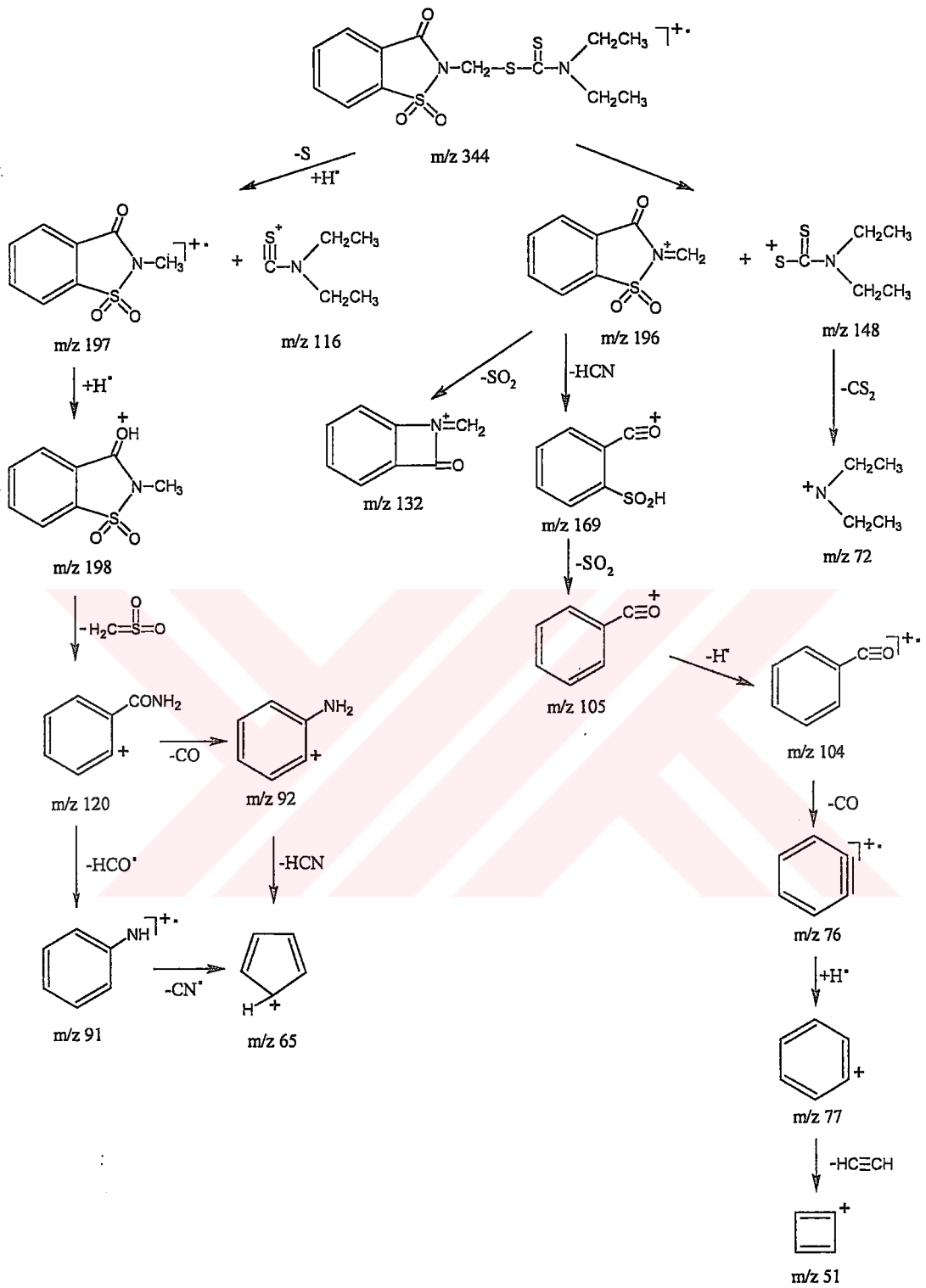
F.I.Onuska ve ark. [246] ditiyokarbamamik asid sodyum tuzunun önce sodyum iyonu atıp ditiyokarbamik aside dönüşmesi ile devam eden parçalanma yolunun ise aşağıdaki gibi olduğunu belirtmişlerdir.



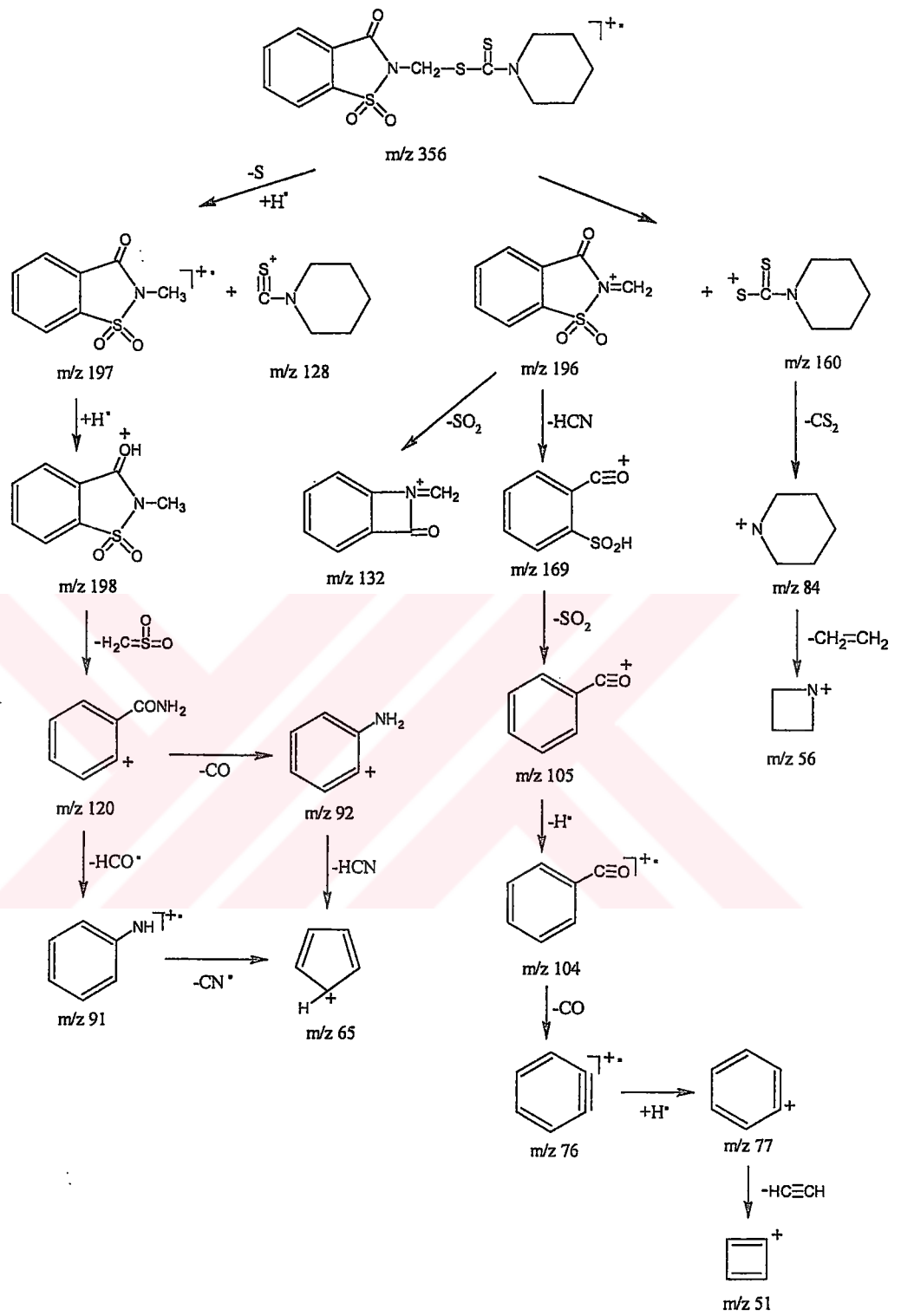
Literatür bilgileri incelendiğinde [2,3,5,7,246] ditiyokarbamat türevi bileşiklerde parçalanmanın kükürt atomunun bağlarından kopma yolu ile olduğu, ayrıca ester grubunda halkalı yapı taşıyan türevlerde halkanın ayrılması yolu ile parçalanma olduğu saptanmıştır.

Bu bilgiler dikkate alınarak 4-15 maddelerin EI kütle spektrumları değerlendirilmiş ve bileşiklerin literatür verilerine uygun olarak parçalandığı saptanmıştır.

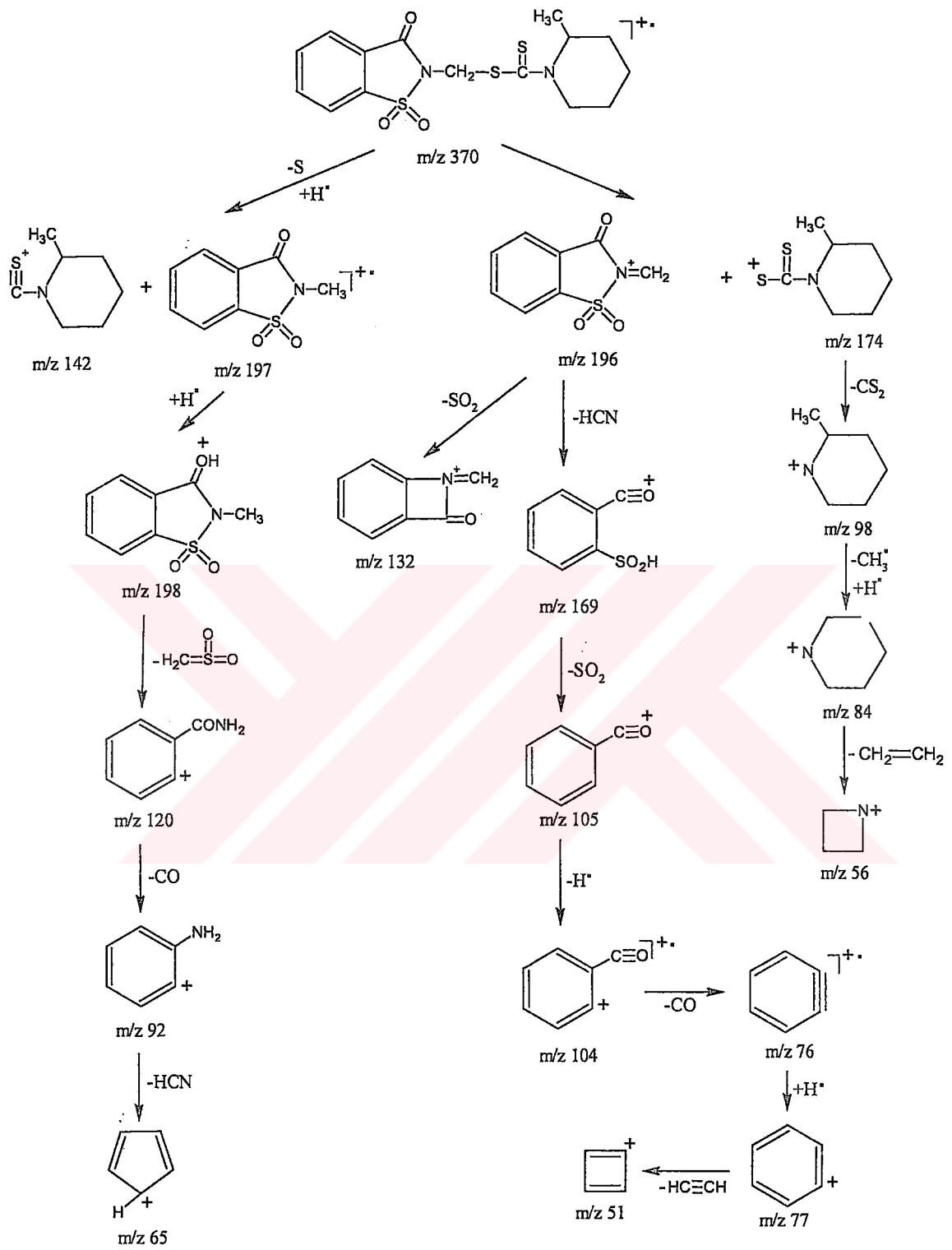
Maddelerden sadece 9 ve 11 de ester grubundaki halkalı yapının yani sakkarin artığının ayrılması ile de bir parçalanma olduğu görülmüştür.



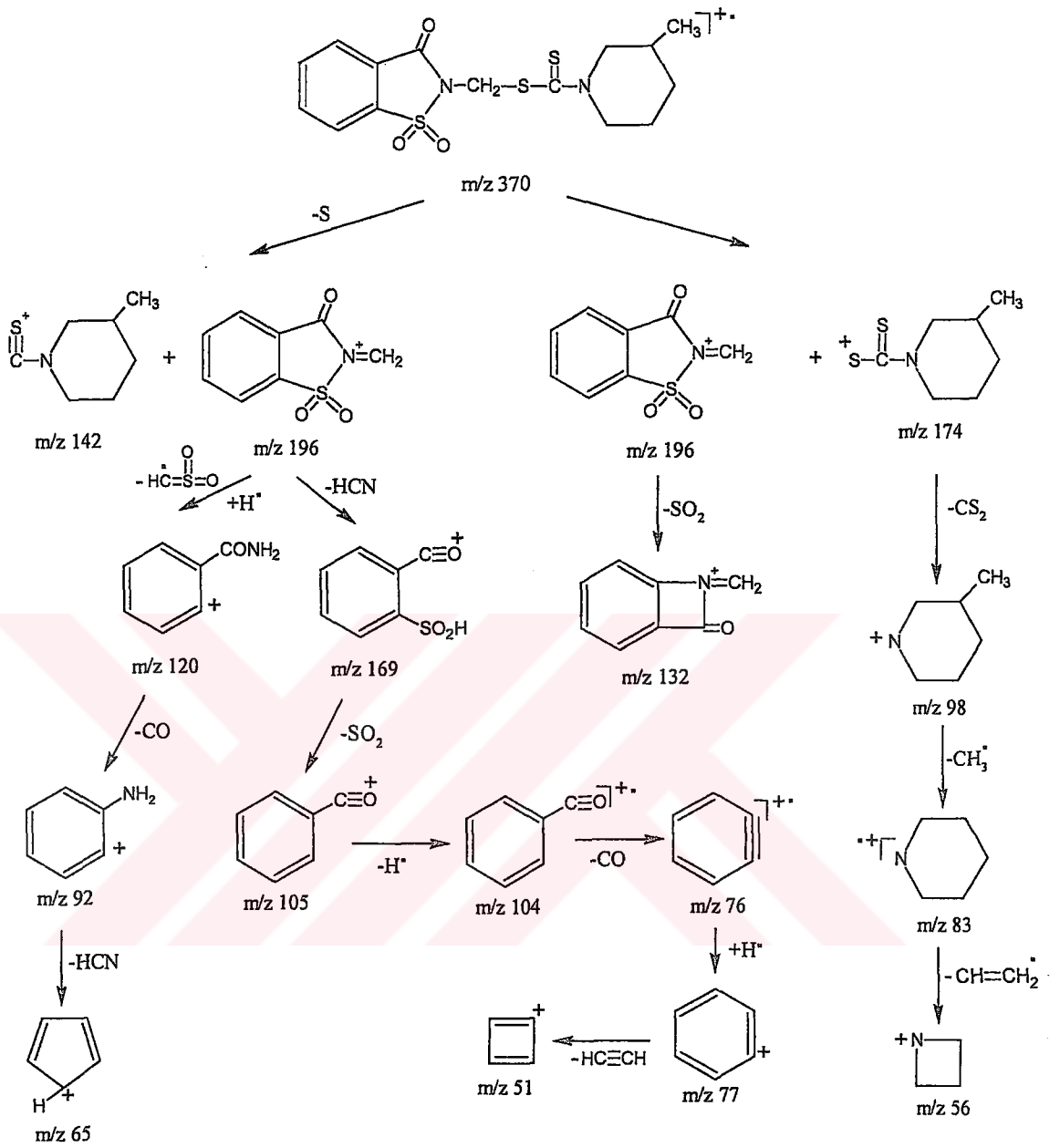
Şema 1. Madde 4'ün parçalanma yolu



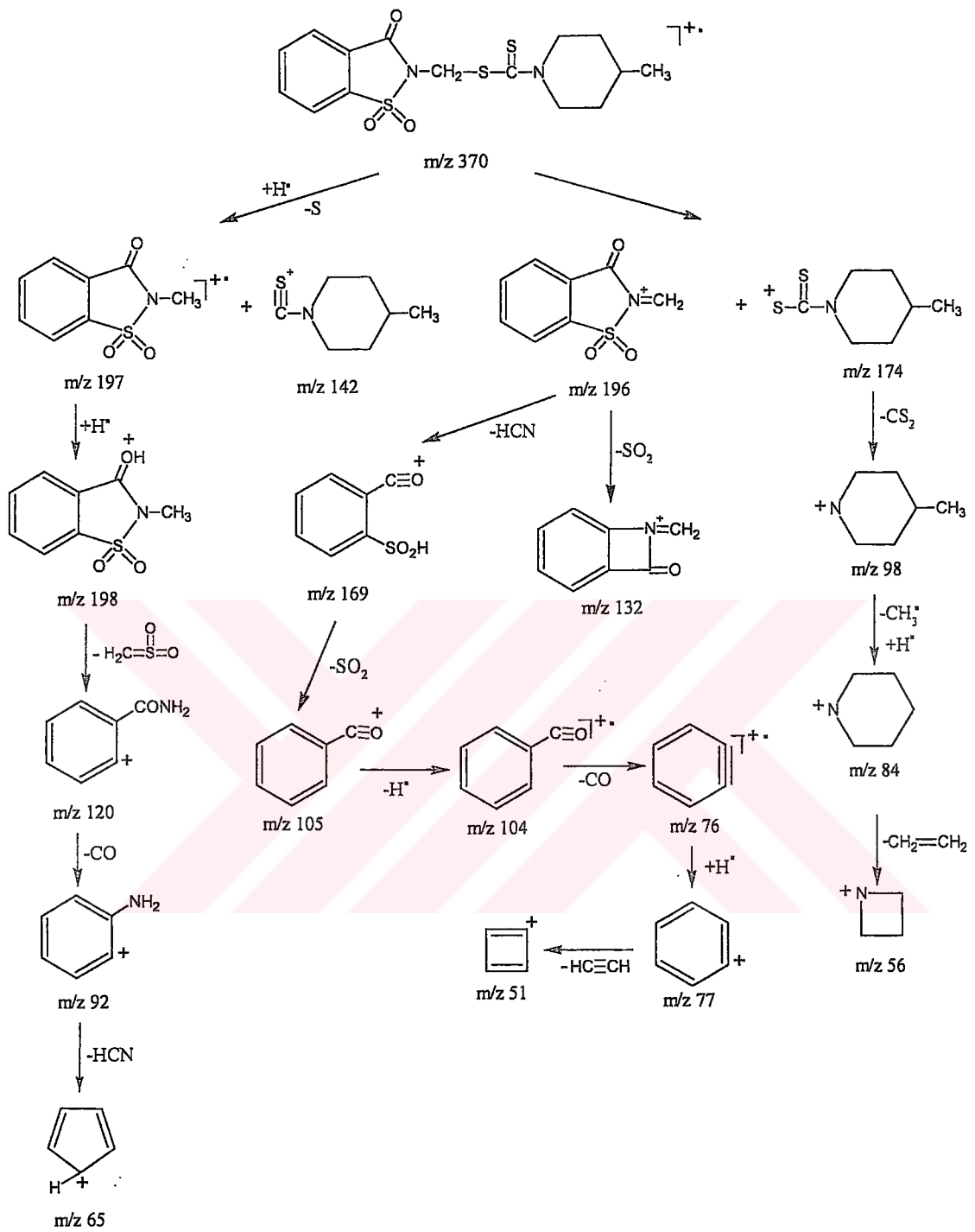
Şema 2. Madde 5'in parçalanma yolu



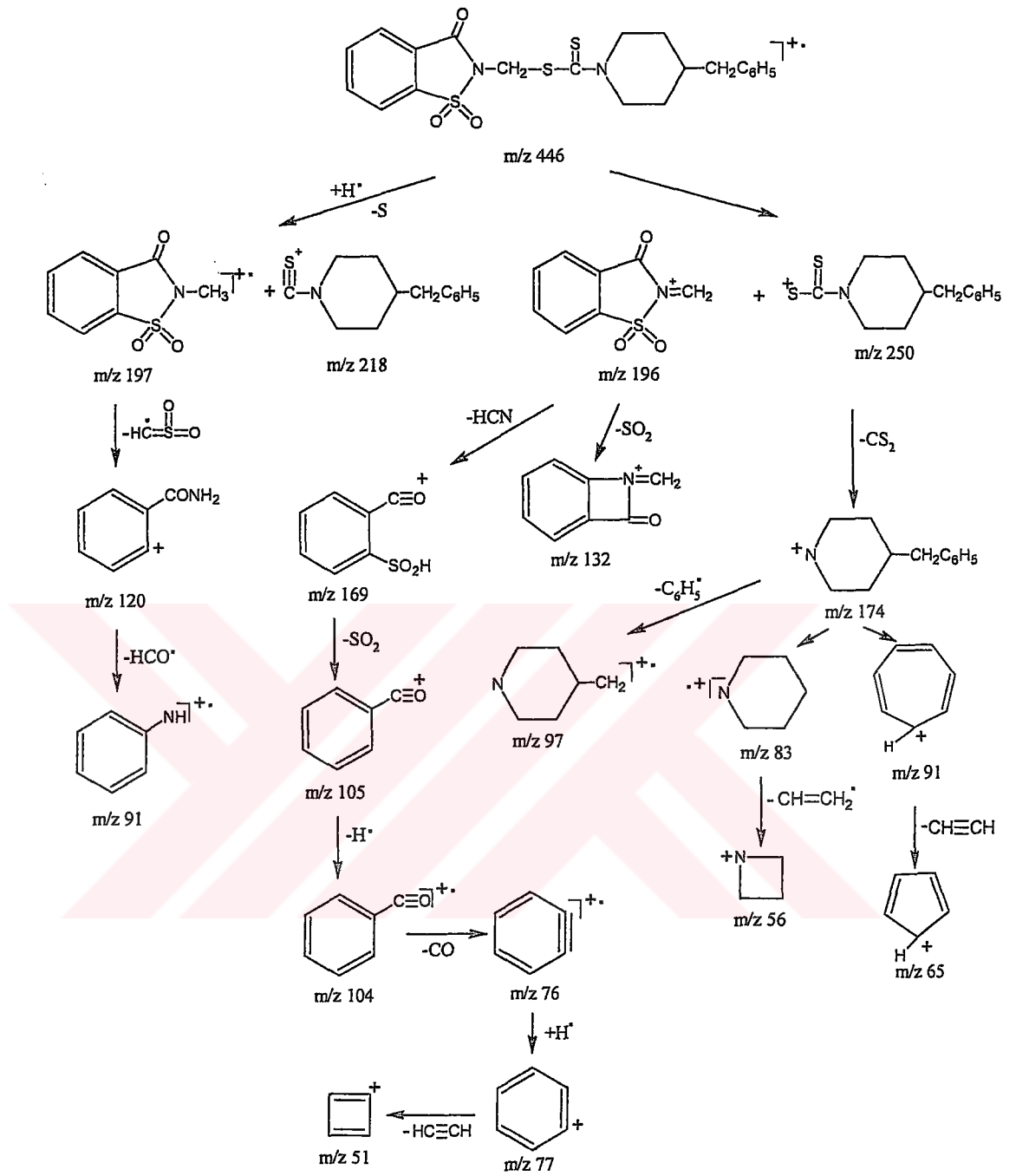
Şema 3. Madde 6'nın parçalanma yolu



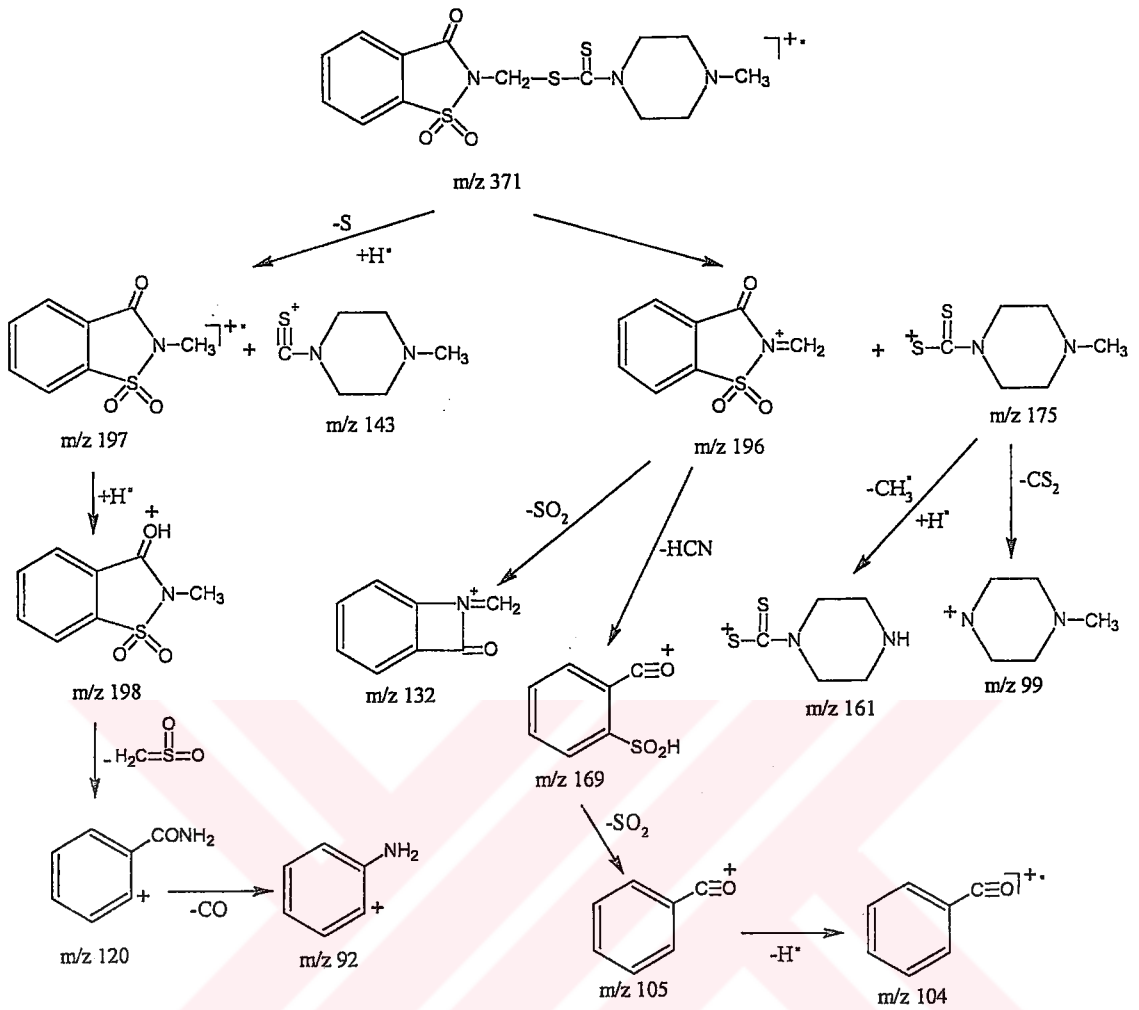
Şema 4. Madde 7'nin parçalanma yolu



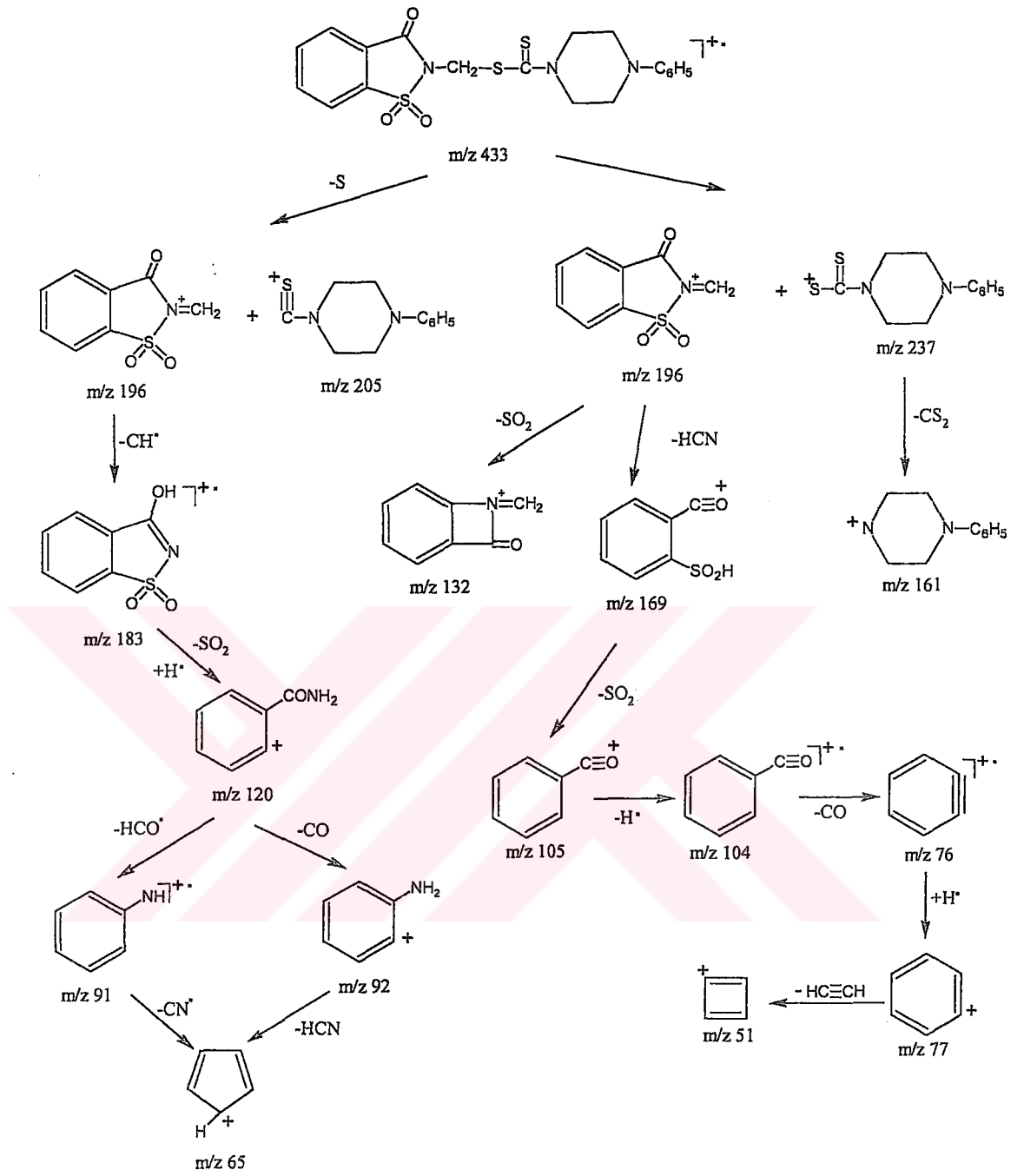
Şema 5. Madde 8'in parçalanma yolu



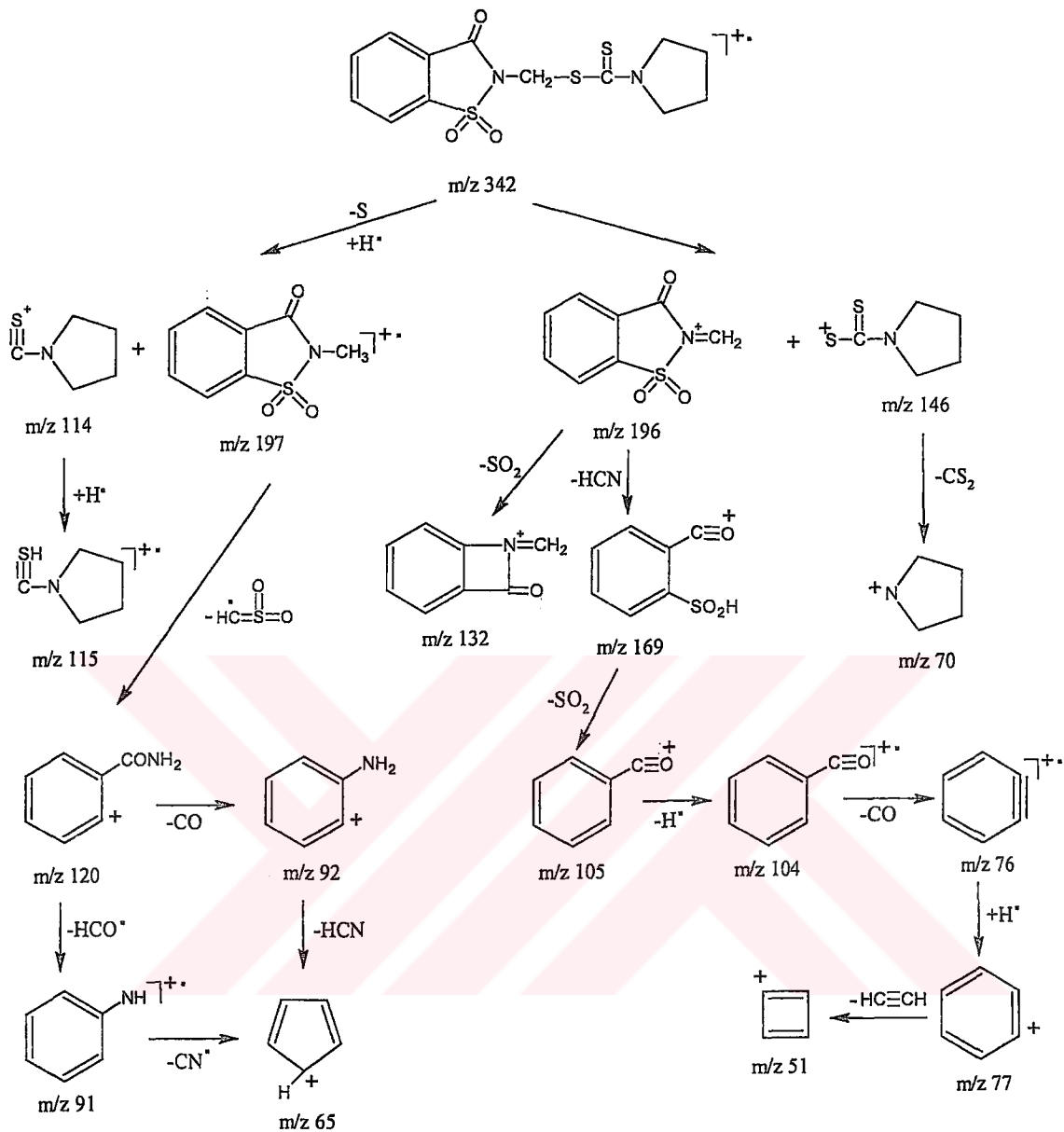
Şema 6. Madde 9'un parçalanma yolu



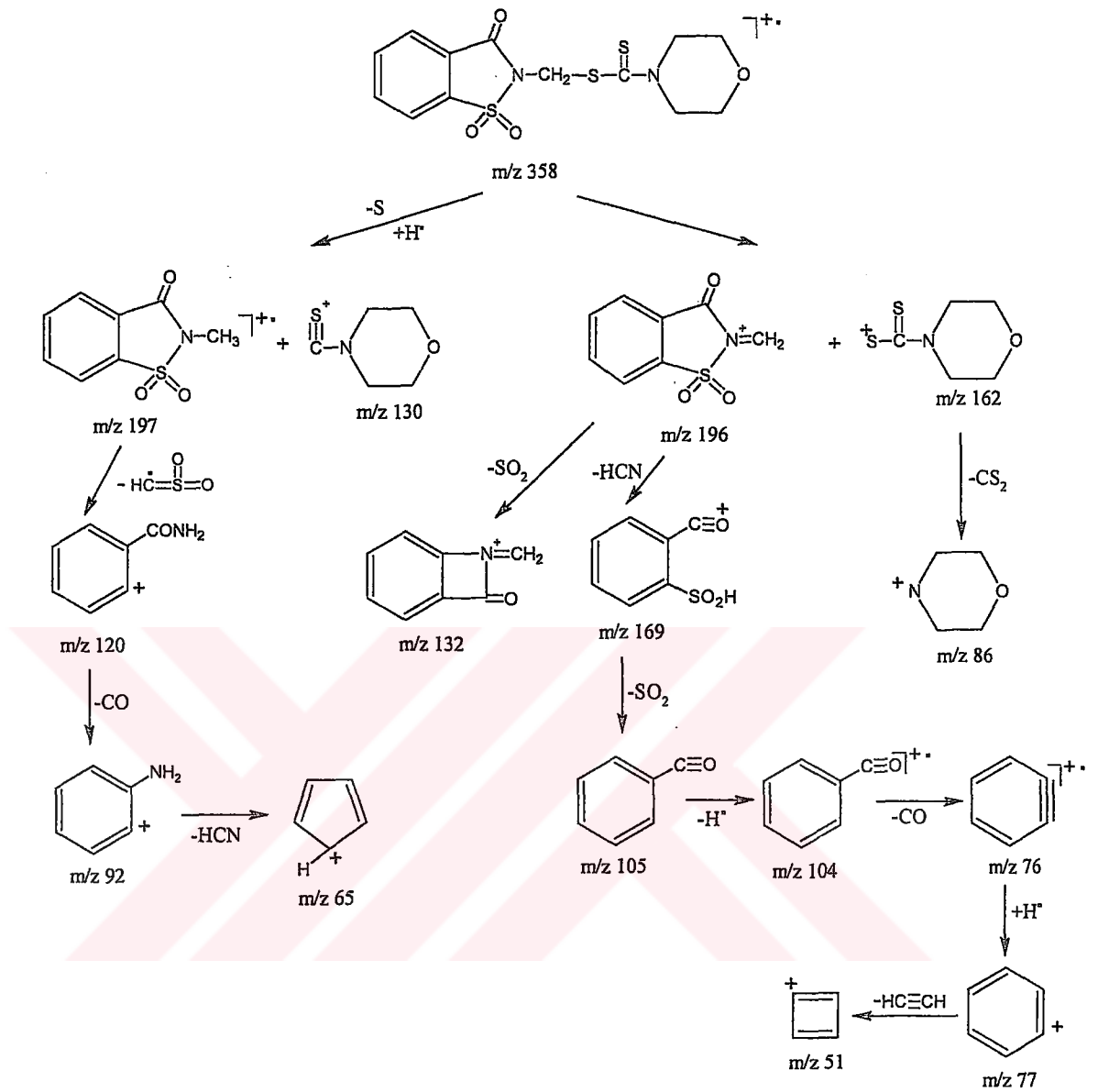
Şema 7. Madde 10'un parçalanma yolu



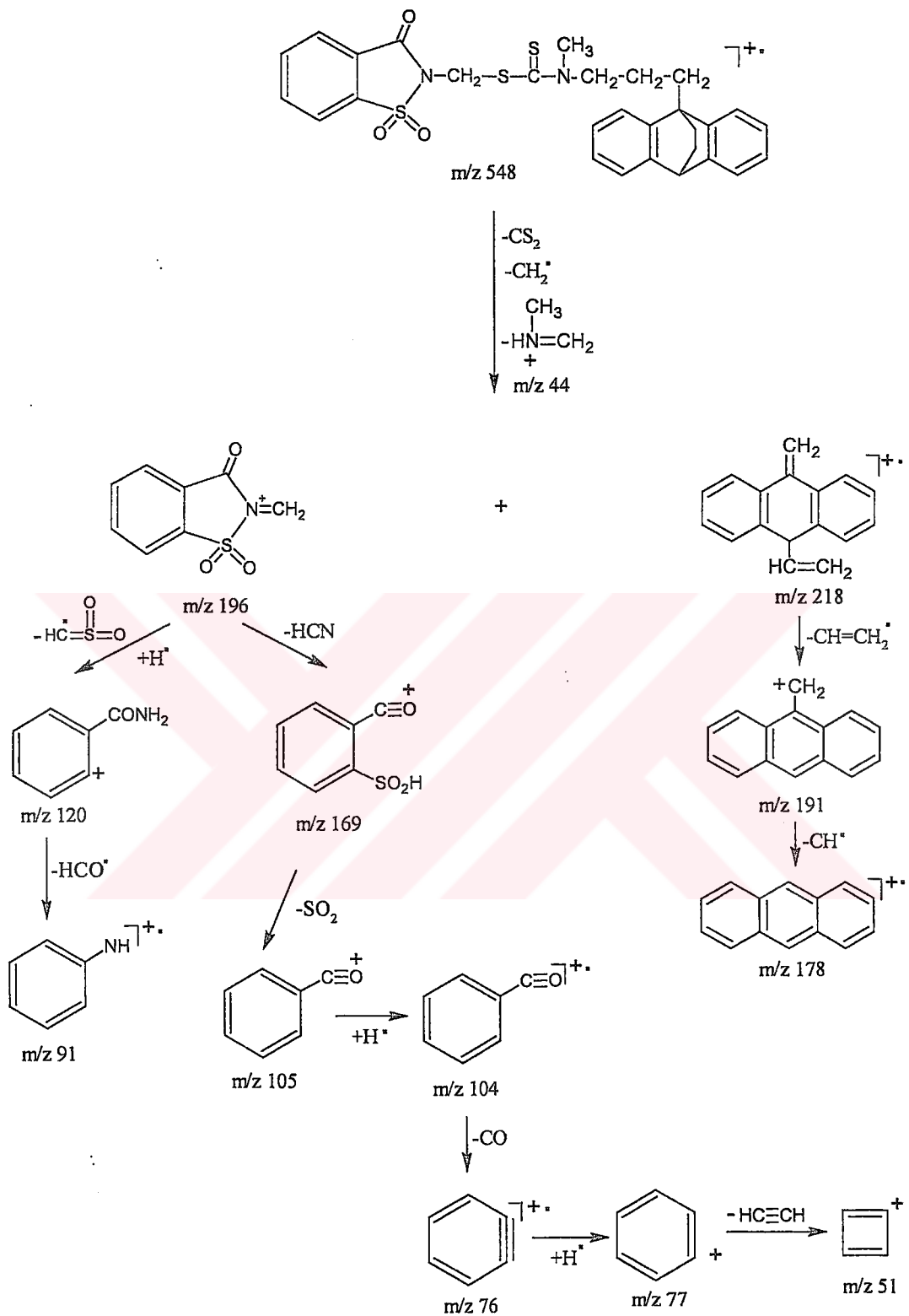
Şema 8. Madde 11'in parçalanma yolu



Şema 9. Madde 12'nin parçalanma yolu



Şema 10. Madde 13'ün parçalanma yolu

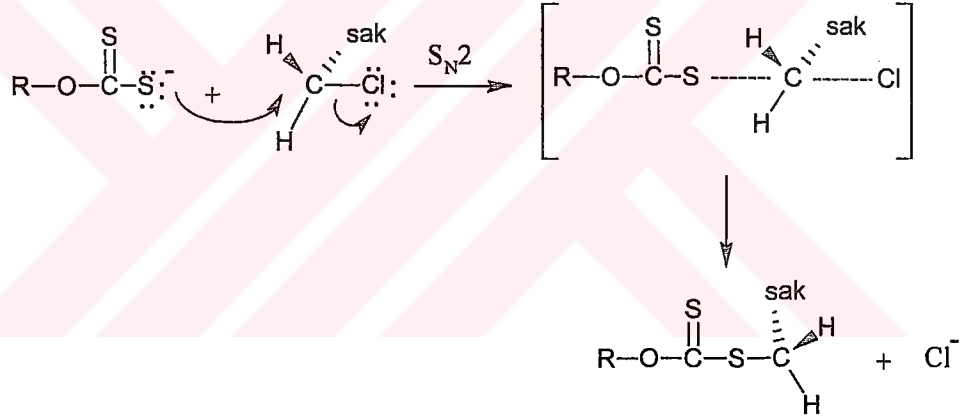


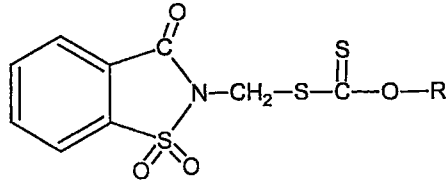
Şema 11. Madde 15'in parçalanma yolu

2. (1,1-DİOKSİDO-3-OKSO-1,2-BENZİSOTİYAZOL-2(3H)-İL)METİL O-ALKİL DİTİYOKARBONAT TÜREVLERİ

Ditiyokarbamatlar bölümünde anlattığımız yöntemle elde ettiğimiz klorometil-sakkarinin potasyum O-alkil ditiyokarbonatlarla reaksiyonundan da 16-20 maddelerini elde ettik.

Bu reaksiyonda bir nükleofil olan ditiyokarbonat iyonu klorometilsakkarinde klorun bağlı olduğu δ^+ karbon atomuna, karbon-klor bağının aksi yönünde yaklaşarak yeni bir bağ oluşmaya başladığında C-Cl bağı da giderek polarlaşır. Belli bir sıcaklığa ısıtıldığında bağ oluşması-bağ ayrışması geçiş hali kompleksi durumuna ulaşılır. Bu aşama en yüksek enerjili durumdur. Bu enerji dışarıdan ısı enerjisi olarak verilmiştir. Bu sırada molekülün geometrisinde de değişiklik olmaktadır, fakat klorometilsakkarinde söz konusu olan karbon atomu asimetrik olmadığından burada bir stereo isomeri söz konusu değildir.





16-20

Tablo 5. 16-20 Numaralı maddelerin bazı özellikleri ve elementel analiz verileri.

Madde	R	Kapalı formül (M.A.)	Verim (%)	e.d (°C)	Analiz Hesaplanan/Bulunan			
					C	H	N	S
16	-CH ₂ CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ S ₃ (317.41)	37	60-4	41.62	3.49	4.41	30.31
					41.69	3.03	4.36	30.73
17	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S ₃ (331.43)	40	45-50	43.49	3.95	4.23	29.02
					43.50	3.92	4.19	28.75
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S ₃ (331.43)	46	58-61	43.49	3.95	4.23	29.02
					43.64	3.77	4.19	29.38
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₃ (345.46)	42	52-4	45.20	4.38	4.05	27.85
					45.49	3.88	4.07	27.55
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₃ (345.46)	44	71-4	45.20	4.38	4.05	27.85
					45.22	4.36	4.01	27.78

**(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-alkil ditiyokarbonat
Türevlerinin Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi**

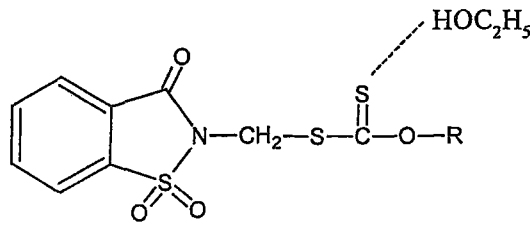
UV Spektroskopisi Bulguları:

1965 Yılında M.L.Shankaranarayana ve C.C.Patel [240] ditiyokarbonik asid türevlerinde üç ayrı bölgede absorpsiyon maksimumları izlediklerini belirtmişlerdir.

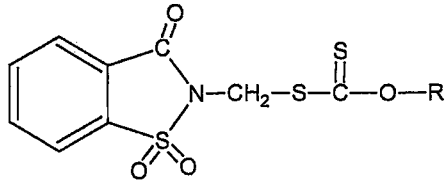
Ditiyokarbonik asid türevlerinde yüksek dalga boyu (~360 nm) ve düşük absorpsiyon şiddetine ait bandın $n \rightarrow \pi^*$ geçişine, ~280 nm'de gözlenen bandın $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine, düşük dalga boyu (~220 nm) ve yüksek absorpsiyon şiddetine ait bandın ise $n \rightarrow \sigma^*$ geçişine ait olduğunu belirtmişlerdir.

Tiyokarbonil grubunda $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan band ditiyokarbonat türevlerinde ~350 nm civarındayken, ditiyokarbonat türevlerinde ~360 nm civarında olduğunu belirtmişlerdir. Bunun nedeninin de X-(CS)-S grubuna bağlı atomlardan kaynaklandığını, bu atomun elektronlarını verme kolaylığına göre (O<N) hipsokromik kaymaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Tiyokarbonil grubuna elektron veren süstitüentlerin atağından dolayı enerjide artma olduğunu belirtmişlerdir.

Ditiyokarbonik asid türevlerinde bu üç ayrı bölgede gözlenen absorpsiyon bandında polar çözücü kullanıldığında hipsokromik kayma gözlendiğini, bunun nedeninin de madde molekülündeki tiyokarbonil grubunun bağ yapmamış elektronları ile çözücü moleküllerinin hidrojen bağı oluşturmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.



16-20 numaralı maddelerin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 205-207 nm ve 275-277 nm'lerde olmak üzere iki ayrı bölgede absorpsiyon maksimumları gözlenmektedir.



16-20

Tablo 6. 16-20 numaralı maddelerin UV karakteristikleri

Madde	R	λ_{\max} EtOH nm (ϵ)	
16	-CH ₂ CH ₃	206 (440547)	275 (140924)
17	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	206 (453536)	275 (141212)
18		205 (314514)	277 (95116)
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	207 (508870)	275 (163423)
20		206 (399141)	276 (119404)

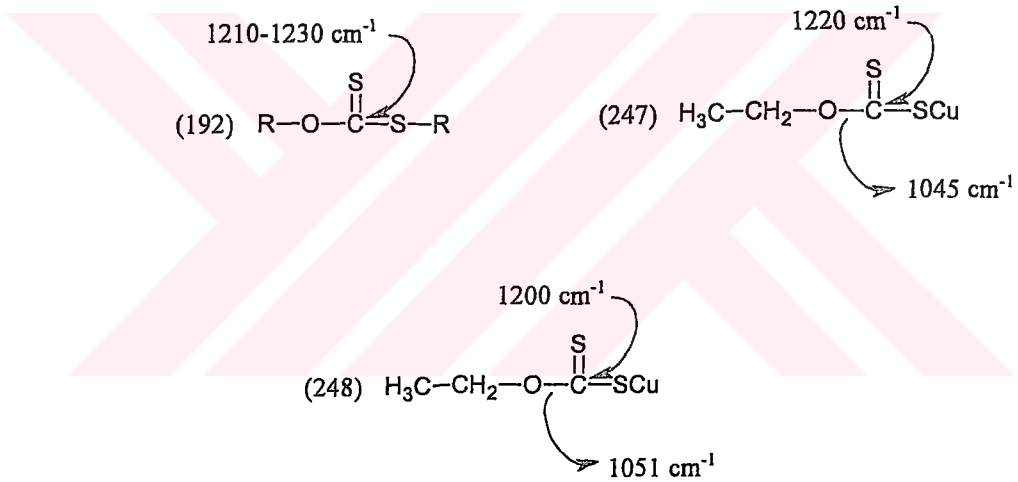
IR Spektroskopisi Bulguları:

Bileşiklerin KBr içinde alınan IR spektrumlarının değerlendirilmesinde, ana yapıdan ileri gelen ortak bandlar, literatüre göre çıkması gereken alanlarda gözlenmiştir.

Literatürde kayıtlı sakkarin türevi maddelerde sakkarine ait C=O ve S=O grupları için değişik ν (cm^{-1}) değerleri ditiyokarbamatlar bölümünde verilmiştir.

16-20 bileşiklerinde literatür bilgilerine uygun olarak sakkarin yapısındaki imid grubuna ait C=O gerilme bandı $1737-1745 \text{ cm}^{-1}$ arasında izlenirken, yine imid grubuna ait S=O gerilme bandı ise $1330-1341$ ve $1182-1185 \text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmektedir.

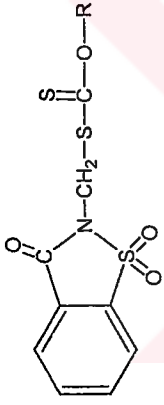
O-Alkil ditiyokarbonat türevi maddelerde C=S ve C-O grupları için değişik ν (cm^{-1}) değerleri ve ilgili literatürler [192,247,248] aşağıdaki formül üzerinde gösterilmiştir.



Ditiyokarbonat yapısındaki 16-20 numaralı maddelerde ditiyokarbonat artığındaki C=S grubuna ait gerilme bandı $1240-1256 \text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmektedir.

Sentezlediğimiz ditiyokarbonat yapısındaki sakkarin artığına ait =C-H gerilme bandı $3006-3100 \text{ cm}^{-1}$ de, C=C gerilme bandı $1507-1594 \text{ cm}^{-1}$ de, aromatik 1,2 sübstitüsyon $746-753 \text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür.

16-20 numaralı bileşiklerindeki C-H gerilme bandı $2870-2981 \text{ cm}^{-1}$ de alifatik eğilme bandı $1401-1466 \text{ cm}^{-1}$ de, C-O gerilme bandı $1028-1053 \text{ cm}^{-1}$ de C-S grubuna ait gerilme bandı $583-586 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir.



16-20

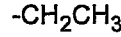
Tablo 7. 16-20 numaralı bileşiklerin IR bulguları

Madde	R	Aromatik		Alifatik		Aromatik		Alifatik		Ar.		C-S g.b.	S-N g.b.	C-S g.b.
		=C-H g.b.	C-H g.b. (asim-sim)	C=O g.b.	C=C g.b.	C-H e.b.	S=O g.b.	C-O g.b.	1,2-sübs. g.b.					
16	-CH ₂ CH ₃	3014	1743	1594	1466	1401	1330	1040	746	681	585			
17	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	3097,3007	1745	1594	1461		1341	1047	751	678	585			
18		3093,3015	1739	1594,1540, 1507	1465	1457	1332	1028	746	681	583			
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	3094,3011	1737	1594	1461		1339	1046	749	646	583			
20		3100,3006	1745	1594	1466		1334	1053	753	679	586			

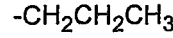
¹H-NMR Spektroskopisi Bulguları:

Sakkarinde aromatik yapıya ait C_{5,6,7} numaralı karbon atomlarına bağlı üç adet proton δ 7.99-8.14 ppm arasında multipler olarak, C₄'deki proton δ 8.32-8.33 ppm değerleri arasında doublet (J=6.82-7.32 Hz.) olarak gözlenmiştir.

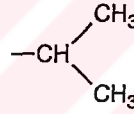
Maddelerde N-CH₂-S protonları δ 5.47-5.52 ppm değerleri arasında singlet olarak gözlenmiştir.



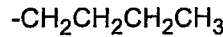
16 numaralı maddede etil grubuna ait CH₃ protonları δ 1.44 ppm'de triplet (J=7.01 Hz.), O-CH₂ protonları ise δ 4.69 ppm'de quartet (J=6.99 Hz.) olarak gözlenmiştir.



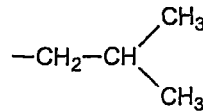
17 numaralı maddedeki propil grubuna ait CH₃ protonları δ 0.98 ppm'de triplet (J=7.31 Hz.), C-CH₂-C protonları δ 1.84-1.89 ppm değerleri arasında multipler, O-CH₂ protonları ise δ 4.61 ppm'de triplet (J=6.58 Hz.) olarak gözlenmiştir.



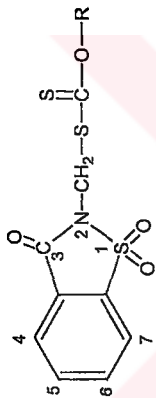
18 numaralı maddedeki isopropil grubuna ait iki adet metil grubuna ait altı adet proton δ 1.43 ppm'de doublet (J=6.34 Hz.), O-CH protonu ise δ 5.67-5.74 ppm değerleri arasında multipler olarak gözlenmiştir.



19 numaralı maddedeki butil grubundaki metil protonları δ 0.92 ppm'de triplet (J=7.31 Hz.), butil grubunun iki numaralı karbon atomuna bağlı metilen protonları δ 1.39-1.48 ppm değerleri arasında multipler, bir numaralı karbon atomuna bağlı metilen protonları δ 1.79-1.86 ppm değerleri arasında multipler ve O-CH₂ protonlar da δ 4.65 ppm'de triplet (J=4.65 Hz.) olarak gözlenmiştir.



20 numaralı maddedeki isopropil grubuna ait iki adet metil grubuna ait altı adet proton δ 1.00 ppm'de doublet (J=6.34 Hz.), CH protonu δ 2.17-2.24 ppm değerleri arasında multipler ve O-CH₂ protonları ise δ 4.45 ppm'de doublet (J=6.83 Hz.) olarak gözlenmiştir.



16-20

Tablo 8. 16-20 numaralı maddelerin ¹H-NMR bulguları (400 MHz.)

Madde	R	Alifatik protonlar	-CH ₂ -S-	Aromatik protonlar
16	-CH ₂ CH ₃	1.44 (3H, t, J=7.01 Hz, C-CH ₃), 4.69 (2H, q, J=6.99 Hz, O-CH ₂).	5.5 (2H, s)	7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.32 (1H, d, J=7.32 Hz, sakkarin C ₄ -H).
17	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.98 (3H, t, J=7.31 Hz, C-CH ₃), 1.84-1.89 (2H, m, C-CH ₂), 4.61 (2H, t, J=6.58 Hz, O-CH ₂).	5.5 (2H, s)	7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.32 (1H, d, J=7.32 Hz, sakkarin C ₄ -H).
18		1.43 (6H, d, J=6.34 Hz, 2 x C-CH ₃), 5.67-5.74 (1H, m, O-CH).	5.47 (2H, s)	7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.32 (1H, d, J=7.32 Hz, sakkarin C ₄ -H).
19	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.92 (3H, t, J=7.31 Hz, C-CH ₃), 1.39-1.48 (2H, m, C ₂ -CH ₂), 1.79-1.86 (2H, m, C ₁ -CH ₂), 4.65 (2H, t, J=6.58 Hz, O-CH ₂).	5.49 (2H, s)	7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.33 (1H, d, J=6.82 Hz, sakkarin C ₄ -H).
20		1.00 (6H, d, J=6.34 Hz, 2 x C-CH ₃), 2.17-2.24 (1H, m, C-CH), 4.45 (2H, d, J=6.83 Hz, O-CH ₂).	5.52 (2H, s)	7.99-8.14 (3H, m, sakkarin C _{5,6,7} -H), 8.33 (1H, d, J=7.28 Hz, sakkarin C ₄ -H).

¹³C Spektroskopisi Bulguları:

O-Alkil ditiyokarbamat türevi maddelerimizden (4-15) prototip olarak seçilen 16 numaralı maddenin DMSO-d₆ içinde proton decoupled ve DEPT(135) tekniğine, 18 numaralı maddenin DMSO-d₆ içinde ¹³C-NMR-APT (Attached Proton Test) yöntemine göre alınan ¹³C-NMR spektral verileri, maddelerin yapılarını aydınlatmada yararlı olmuştur. ¹³C-NMR-APT (Attached Proton Test) yöntemine ait bilgi karbamatlar bölümünde anlatılmıştı. Maddelerin spektrumlarının değerlendirilmesine geçmeden önce, proton decoupled ve DEPT(135) tekniğine kısaca değineceğiz.

¹³C-NMR Proton decoupled yöntemi (Proton ile etkileşmemiş ¹³C-NMR yöntemi):

¹³C, spin sayısı hidrojen gibi ½ olduğundan, NMR spektrometre ile saptanabilmektedir. Spin sayısı hidrojen ile aynı ancak magnetik momenti hidrojenin ¼ ü, bağıl bolluğu %1.1'i kadardır. Bu nedenle sinyalleri zayıf ve duyarlılığı ¹H-NMR'a nazaran daha azdır. ¹³C spektrumu 240 ppm'lik bir alanda değerlendirildiğinden sinyallerin örtüşmesi ¹H-NMR'a nazaran daha az olmaktadır.

¹³C-NMR'da, spin sayıları aynı olduğundan, ¹³C-¹³C ve ¹³C-¹H ile etkileşebilir. Bağıl bolluğundan çok az olması nedeniyle ¹³C-¹³C etkileşmesi çok azdır. Pratikte sadece ¹³C-¹H etkileşimlerinden ileri gelen pikler saptanmaktadır. Proton coupled ¹³C spektrumunda CH₃ karbonu tetret, CH₂ triplet, CH dublet, tersiyer karbon singlet olarak gözlenmektedir. Bu nedenle ¹³C spektrumu alınırken tüm protonlar kimyasal kayma frekanslarını kapsayan ikinci bir radyofrekans ile ışınlanarak ¹³C frekans alanında ¹H frekansları elimine edilerek ¹³C-¹H etkileşmesi önlenir. Bu şekilde elde edilen ¹³C spektrumuna ¹³C-proton decoupled spektrum (proton ile etkileşmemiş ¹³C-NMR spektrumu) denir ve genellikle bu yöntem kullanılır.

¹³C-NMR-DEPT yöntemi (Distortionless enhancement by polarization transfer):

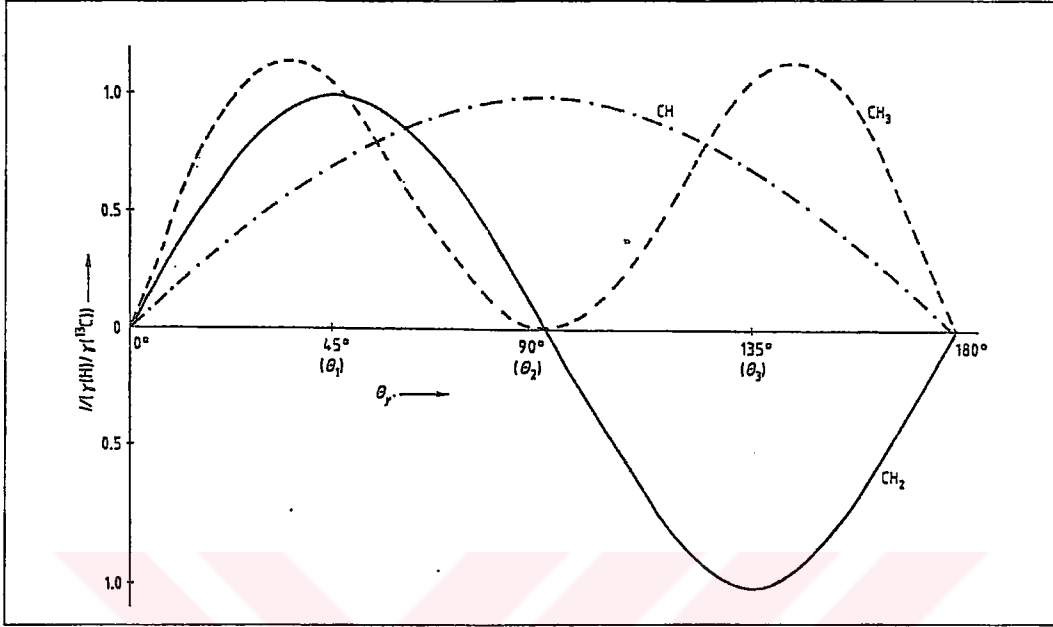
Bu yöntemle katerner karbon spektrumunda gözlenemez. DEPT yönteminde polarize radyo frekans dalgalarıyla manyetik alan arasında oluşturulan θ açısına bağlı olarak CH, CH₂ ve CH₃ karbonlarının intansiteleri farklı olmaktadır. θ = 45° de CH, CH₂ ve CH₃ karbonlarının tümü pozitif sinyal vermekte, θ = 90° olduğunda CH₂ ve CH₃ eğrileri sıfırdan geçerken CH eğrisi bu noktada maksimumdur ve DEPT (90) bize doğrudan doğruya CH sub-spektrum'unu (aşağı spektrum) verir. θ = 135° de alınan spektrumlarda CH ve CH₃ karbonları pozitif, CH₂ karbonları ise negatif sinyal vermektedir. Bu eğriler (Bkz. Şekil 57) aşağıdaki eşitliklerden yararlanılarak hesaplanır :

$$\text{CH} : I = [\gamma(^1\text{H}) / \gamma(^{13}\text{C})] \sin\theta$$

$$\text{CH}_2 : I = [\gamma(^1\text{H}) / \gamma(^{13}\text{C})] 2 \sin\theta$$

$$CH_3 : I = [3\gamma(^1H) / 4\gamma(^{13}C)] (\sin\theta + \sin 3\theta)$$

(I: intansite γ : jromagnetik sabite)

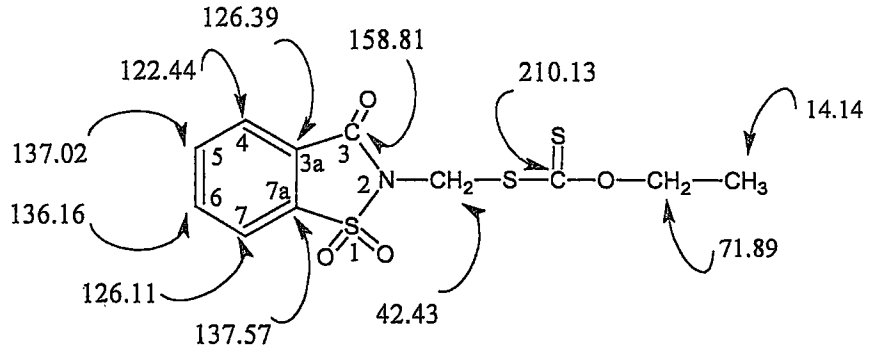


Şekil 57. θ açısının fonksiyonu olarak yukarıdaki eşitlikten hesaplanan CH, CH₂ ve CH₃ karbonlarına ilişkin sinyal şiddet eğrileri

Pratikte öncelikle ¹³C-NMR proton decoupled spektrum alınarak DEPT(90) ve DEPT(135) spektrumlarla karşılaştırılır. ¹³C proton decoupled spektrumunda olup DEPT spektrumunda bulunmayan sinyaller ¹³C proton decoupled spektrumunda işaretlenerek katerner karbonlar; DEPT(90) ile de CH karbonları belirlenir. DEPT(135) spektrumunun CH karbonlarına ait sinyaller işaretlendikten sonra geri kalan pozitif sinyallerin CH₃, negatif sinyallerin ise CH₂ karbonlarına ait olduğu saptanır.

¹³C-NMR proton decoupled spektrumu ile DEPT(135) spektrumunu karşılaştırarak CH₃, CH₂, CH ve katerner karbonlar saptanabildiğinden, yapı aydınlatılmasına ¹³C-NMR DEPT yöntemi önemli rol oynamaktadır.

16 numaralı maddenin DMSO-d₆ içinde ¹³C-NMR proton decoupled ve DEPT (135) spektrumları karşılaştırılıp, yapıdaki karbonların kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Kimyasal kayma değerleri aşağıda formül üzerinde gösterilmiştir.



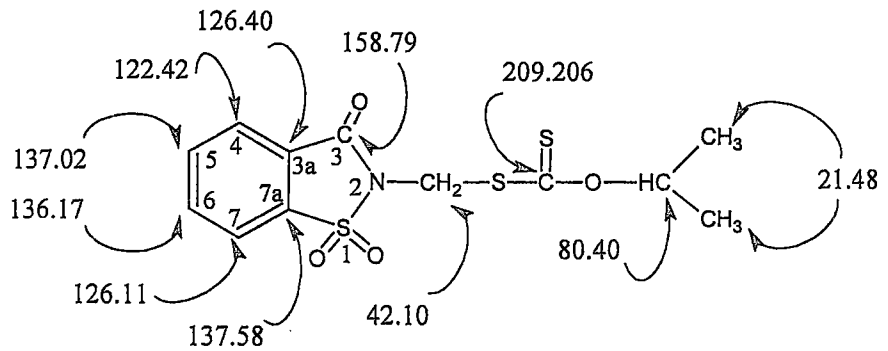
Pratikte önce ^{13}C -NMR proton decoupled spektrumu alınarak DEPT spektrumu ile karşılaştırılır. ^{13}C proton decoupled spektrumunda olup DEPT spektrumunda bulunmayan sinyaller ^{13}C proton decoupled spektrumunda işaretlenerek katerner karbonlar belirlenir.

16 numaralı maddedeki sakkarin artığına ait aromatik karbonlardan C_{3a} 126.39 ppm, C_4 122.44 ppm, C_5 137.02 ppm, C_6 136.16 ppm, C_7 126.11 ppm, C_{7a} 137.57 ppm'de gözlenirken, yine sakkarin artığındaki karbonil karbonu 158.81 ppm'de sinyal vermiştir.

$\text{N-CH}_2\text{-S}$ artığındaki metilen karbonu 42.43 ppm'de sinyal vermiştir.

Ditiyokarbonat artığındaki tiyokarbonil karbonu 210.13 ppm'de gözlenirken, etil grubundaki metilen karbonu 71.89 ppm'de, metil karbonu ise 14.04 ppm'de gözlenmiştir.

18 numaralı maddenin DMSO-d_6 içinde APT spektrumu alınmış, yapıya ait karbonların kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. Kimyasal kayma değerleri aşağıda formül üzerinde gösterilmiştir.



18 numaralı maddedeki sakkarin artığına ait aromatik karbonlardan C_{3a} 126.40 ppm, C₄ 122.44 ppm, C₅ 137.02 ppm, C₆ 136.17 ppm, C₇ 126.11 ppm, C_{7a} 137.58 ppm'de gözlenirken, yine sakkarin artığındaki karbonil karbonu 158.79 ppm'de sinyal vermiştir.

N-CH₂-S artığındaki metilen karbonu 42.10 ppm'de sinyal vermiştir.

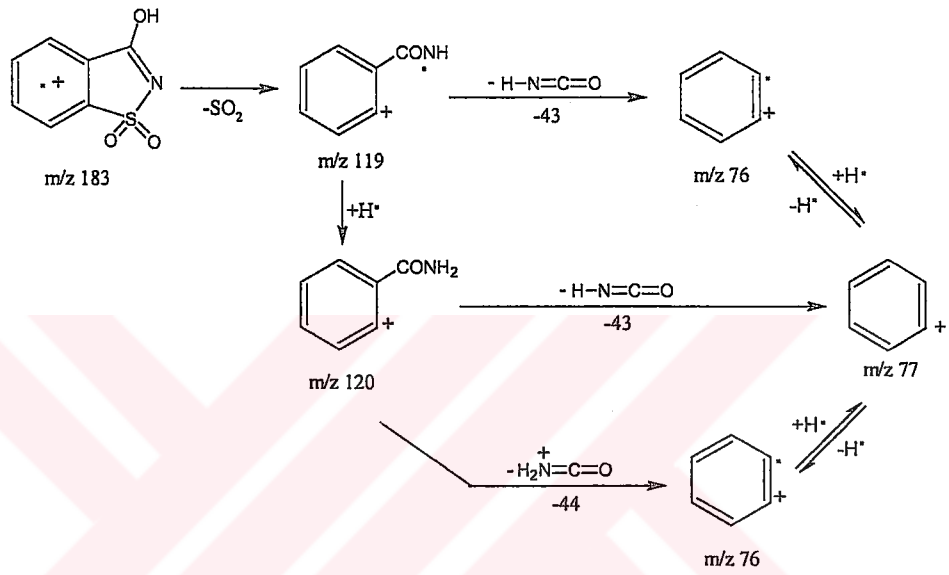
Ditiyokarbonat artığındaki tiyokarbonil karbonu 209.21 ppm'de gözlenirken, isopropil grubundaki metin karbonu 80.40 ppm'de, iki metil karbonu ise 21.48 ppm'de gözlenmiştir.



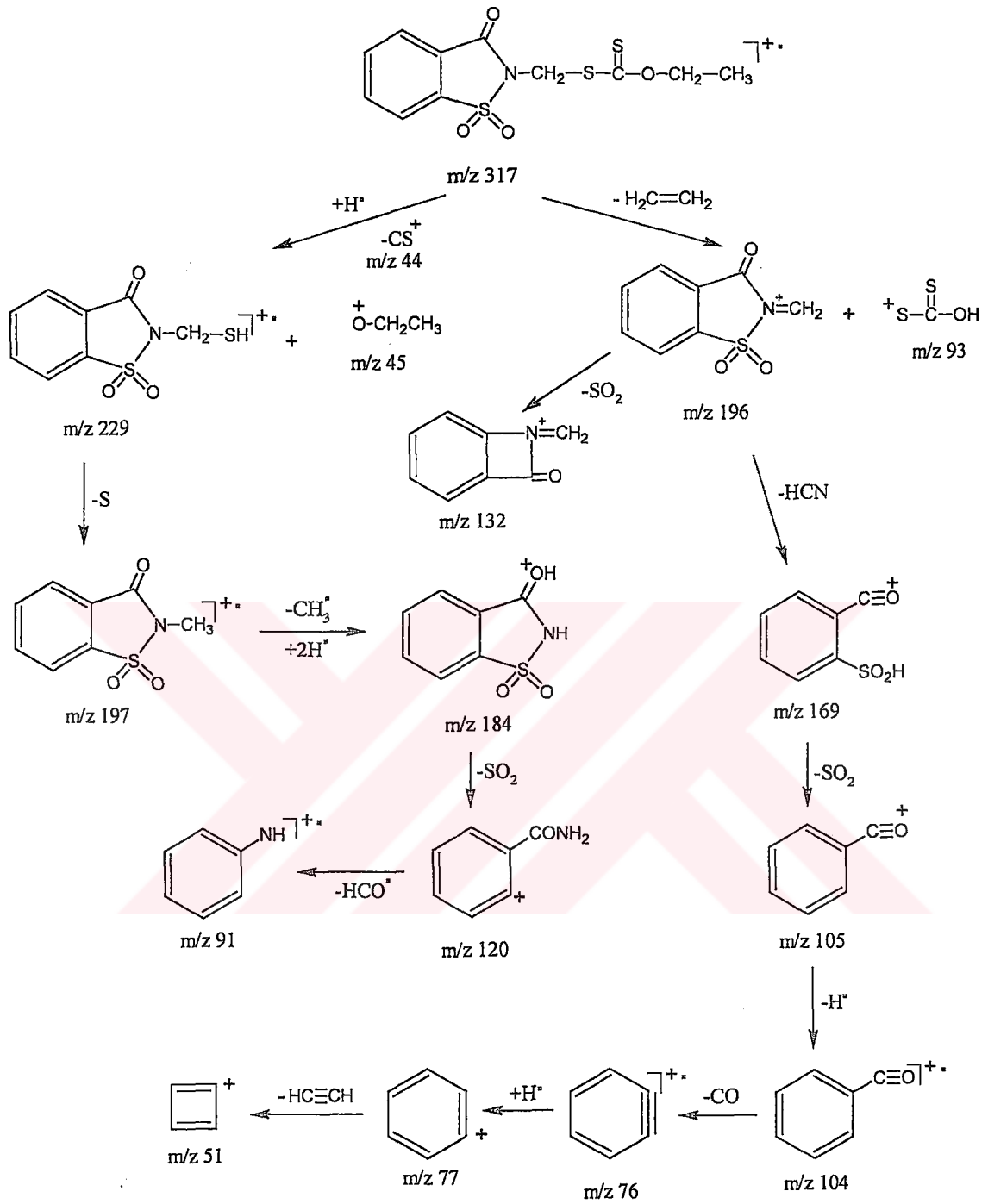
Mass Spektroskopisi Bulguları:

O-Alkil ditiyokarbonat türevi 16-20 numaralı bileşiklerin EI yöntemi ile alınan kütle spektrumları incelendiğinde, bu bileşiklere ait moleküler iyon pikinin bulunduğu saptanmıştır.

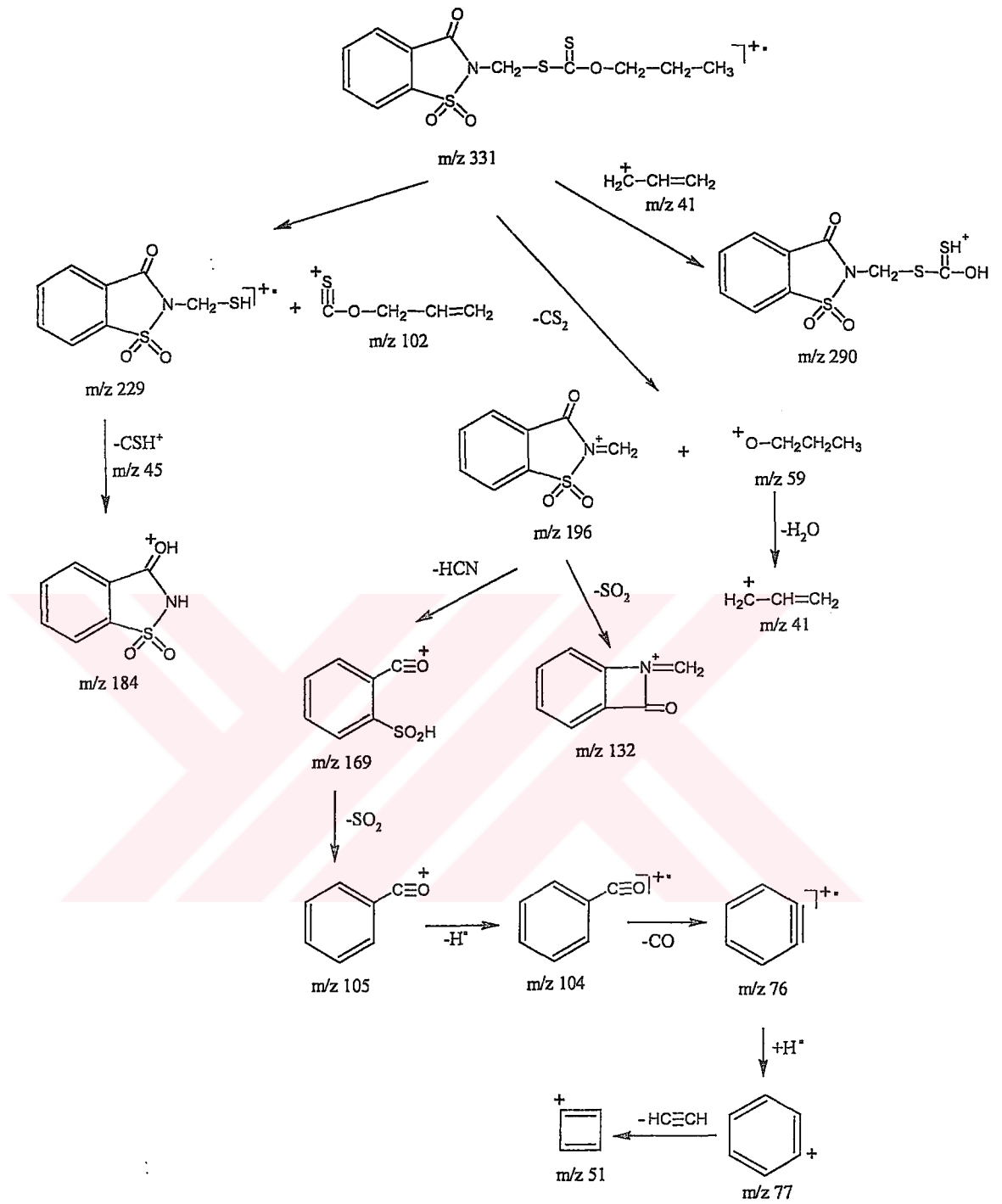
Ditiyokarbamat bölümünde belirttiğimiz gibi 1972 Yılında H.Kutlu [56] sakkarinin tiyol yapısı üzerinden aşağıdaki gibi parçalanma yolu izlediğini saptamıştır.



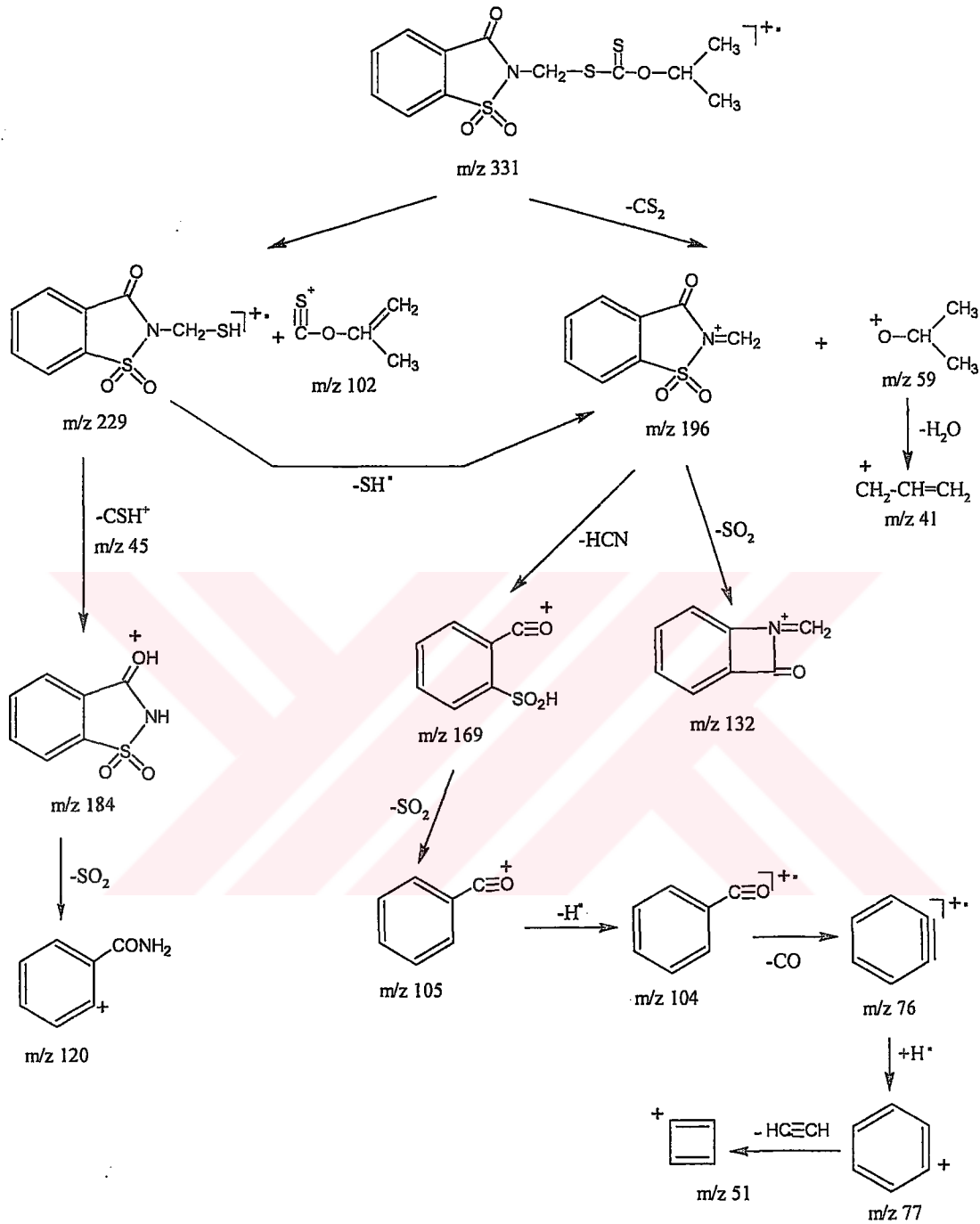
O-Alkil ditiyokarbonat türevleride ditiyokarbamat türevlerinde verdiğimiz literatür bilgilerine benzer şekilde parçalanma yolu izlemiştir.



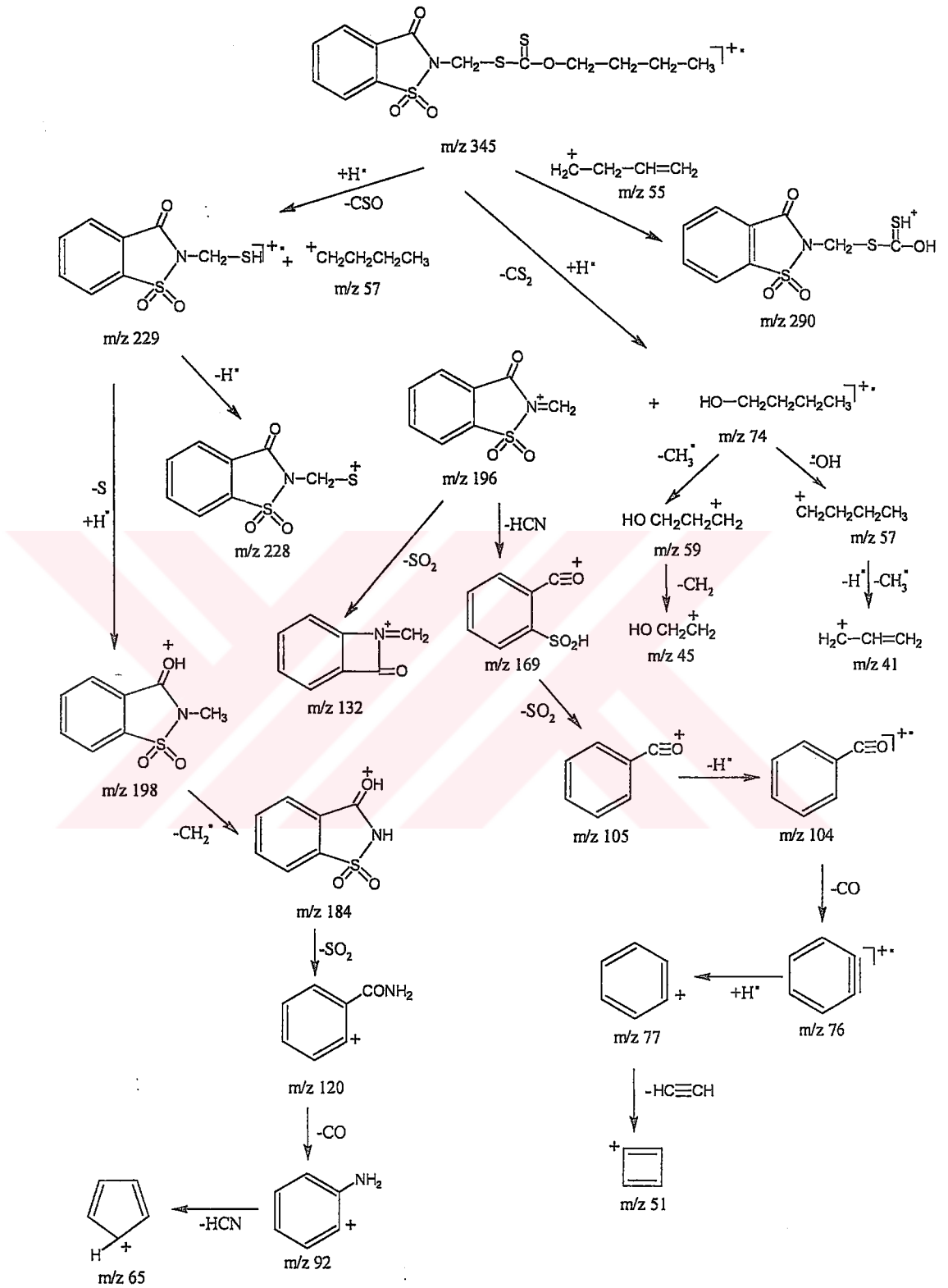
Şema 12. Madde 16'nın parçalanma yolu



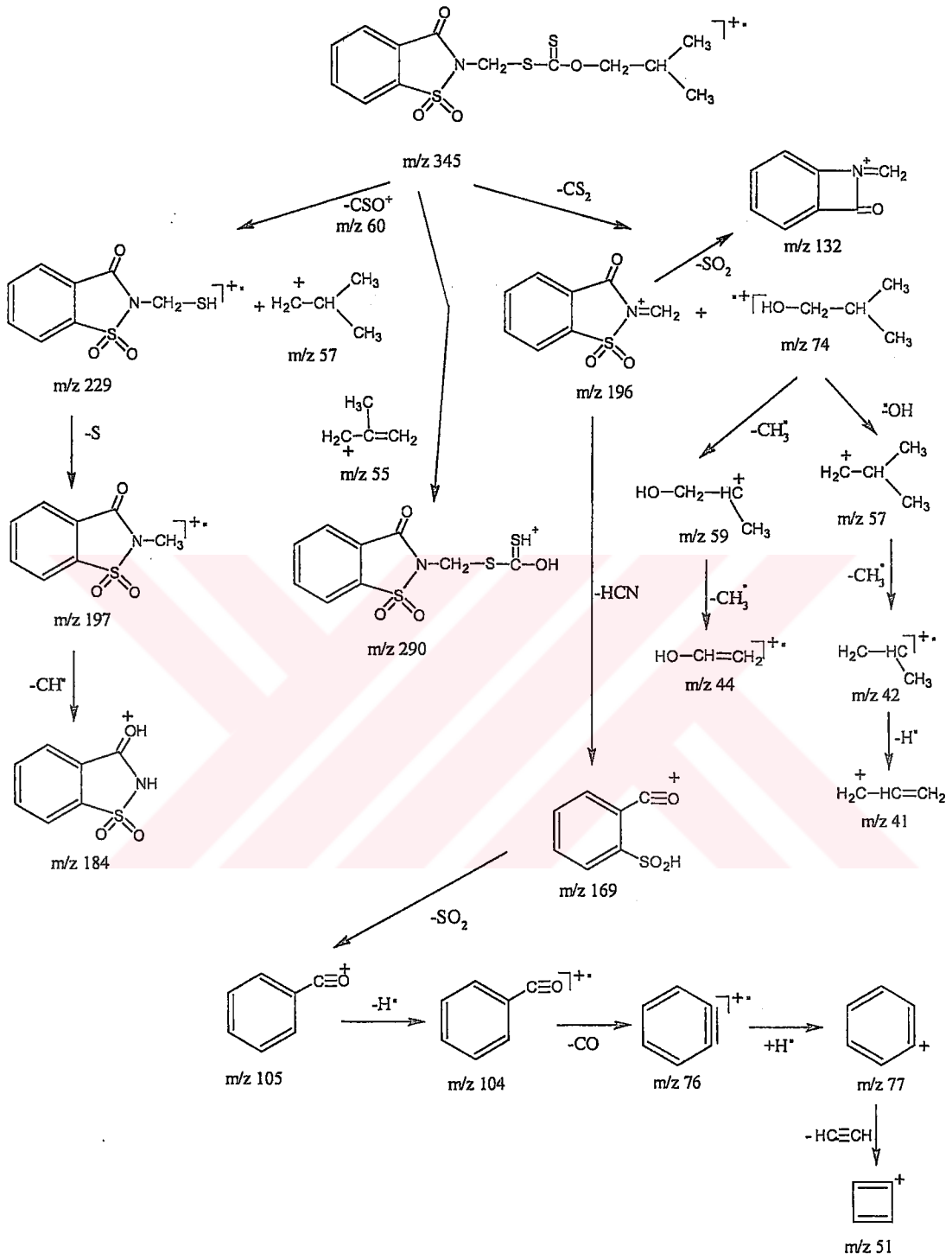
Şema 13. Madde 17'nin parçalanma yolu



Şema 14. Madde 18'in parçalanma yolu



Şema 15. Madde 19'un parçalanma yolu



Şema 16. Madde 20'nin parçalanma yolu

BİYOLOJİK AKTİVİTE ARAŞTIRMALARI

1. ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL AKTİVİTE ARAŞTIRMASI

Maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonelle typhi*, *Shigelle flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153'e karşı disk difüzyon yöntemiyle [249] araştırılmıştır. Bu yöntem ile aktivite saptanan maddelerin minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerleri National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) kriterleri doğrultusunda dilüsyon yöntemi [250,251] ile saptanmıştır. Çalışmada kullanılan bakterilerin inokulumu Mueller-Hinton broth (Difco, Detroit, USA) besiyerindeki 4-6 h'lik kültürlerinden 1×10^5 kob/ml (koloni oluşturan birim); *Candida albicans* ATCC 10231 için ise RPMI-1640 (Sigma) besiyerindeki 24 h'lik kültürlerinden $0.5-2.5 \times 10^3$ kob/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Ekim yapılmış mikrop plaklar bakteriler için 35°C 'de 18-24 h, *Candida albicans* için ise 35°C 'de 48 h inkübe edilmiştir. Gözle görülür üremenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu MIK değeri olarak değerlendirilmiştir.

İncelenen maddeler için minimal inhibisyon konsantras (MIK) değerleri Tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 9. Antifungal inceleme sonuçları MIK ($\mu\text{g/ml}$)

Madde	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	Madde	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
4	4.9	10	19.5
5	4.9	11	312
6	156	13	9.8
7	9.8	15	312
8	156	16	78
9	156	18	312
Terbinafin	1		

2. ANTİTÜBERKÜKOZ AKTİVİTE ARAŞTIRMASI

BACTER Radyometrik Hassasiyet Test Yöntemi: Bu yöntem, steril vücut sıvılarındaki mikroorganizmaları saptamak amacıyla kullanılmaktadır. Yöntemin esası, besiyerinde ^{14}C izotopu içeren bazı maddelerin örneğin 1 no'lu karbonu ^{14}C izotopu ile işaretlenmiş palmitik asidin mikroorganizmalar ile metabolizması sonucunda oluşturduğu $^{14}\text{CO}_2$ 'in miktarının saptanmasına dayanır. 37°C de inkübasyona bırakılan tüplerde oluşan $^{14}\text{CO}_2$ miktarı ölçülerek büyüme indeksi (GI) birimine çevrilir (100 GI ünitesi: $0.025 \mu\text{Ci CO}_2$) ve belirli aralıklarla GI farkları (ΔGI) ölçülür. Kontrolün GI farkı, test bileşiğinkine ile kıyaslanarak aşağıdaki şekilde yorumlanır [252-253]:

$\Delta\text{GI kontrol} > \Delta\text{GI bileşiği} = \text{hassas}$

$\Delta\text{GI kontrol} < \Delta\text{GI bileşiği} = \text{dirençli}$

BACTER 460 radyometrik sistem kullanılarak BACTER 12B ortamında *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv suşuna karşı $6.25 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda yapılır ve %90'dan küçük inhibisyon ($\text{MIC} > 6.25 \mu\text{g/ml}$) gösteren bileşikler ileri değerlendirmeye alınmazlar. En az %99 inhibisyon gösterenler daha düşük konsantrasyonlarda (MIC) BACTER 460 içinde yeniden test edilir. MIC değeri, %99 inhibisyon gösteren en düşük konsantrasyon olarak belirtilir.

Bu araştırmada sentezlenen bütün bileşiklerin BACTER 460 radyometrik sistem kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv'a karşı $6.25 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda in vitro antitüberküloz aktiviteleri araştırılmış, 4, 8 ve 18 numaralı bileşiklerin %100 inhibisyon, 5, 6, 10, 12, 17, 19 numaralı bileşiklerin %99 inhibisyon, 7 numaralı bileşiğin %98 inhibisyon, 16 numaralı bileşiğin %96 inhibisyon ve 20 numaralı bileşiğin %78 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Aktivite gösteren bu bileşiklerden 4, 5, 6, 7, 8 ve 12 numaralı bileşikler daha düşük konsantrasyonlarda inhibisyonun belirlenmesi için ileri inceleme aşamasına alınmıştır. *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv'a karşı $1.56 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda 4 numaralı bileşiğin %100 inhibisyon, 5 ve 6 numaralı bileşiklerin %99 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Mycobacterium tuberculosis H₃₇Pv'a karşı $0.78 \mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda 8 numaralı bileşiğin %100 inhibisyon, 12 numaralı bileşiğin %99 inhibisyon ve 7 numaralı bileşiğin %98 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 10. Antitüberküloz inceleme sonuçları MIK (6.25 µg/ml)

Madde	Mycobacterium tuberculosis H ₃₇ Pv (% inhibisyon)
4	100
8	100
18	100
5	99
6	99
10	99
12	99
17	99
19	99
7	98
16	96
20	78

Tablo 11. Antitüberküloz inceleme sonuçları MIK (1.56 µg/ml)

Madde	Mycobacterium tuberculosis H ₃₇ Pv (% inhibisyon)
4	100
5	99
6	99

Tablo 12. Antitüberküloz inceleme sonuçları MIK (0.78 µg/ml)

Madde	Mycobacterium tuberculosis H ₃₇ Pv (% inhibisyon)
8	100
12	99
7	98

SONUÇ

Bu araştırmada (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-disübstitüeditiyokarbamat ve (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-alkilditiyokarbonat yapısında 16 yeni bileşik sentez edilmiş ve antibakteriyel etkileri araştırılmıştır. Sentez çalışmalarının birinci aşamasında sakkarinden N-hidroksimetilsakkarin (2); N-hidroksimetilsakkarinden de N-klorometilsakkarin (3) hazırlanmıştır. İkinci aşamada N-klorometilsakkarin N,N-disübstitüeditiyokarbamatlarla reaksiyona sokularak (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-disübstitüeditiyokarbamat yapısında 11 yeni bileşik (4-15) ve O-alkil ditiyokarbonatlarla (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-alkilditiyokarbonat yapısında 5 yeni bileşik (16-20) sentez edilmiştir. Bileşiklerin yapısı elementel analiz, UV, IR, ¹HNMR, ¹³C-NMR, HSQC ve kütle spektrumu verileri ile kanıtlanmıştır.

Sentez edilen bileşiklerin (4-15, 16-20) antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonelle typhi*, *Shigelle flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231' e karşı incelenmiştir. Bileşiklerden 4, 5, 7, 10, 13'ün *Candida albicans*'a karşı iyi aktive; 6, 8, 9, 11, 15, 16, 18'in ise zayıf etki gösterdiği saptanmıştır.

4-15, 16-20 bileşikler *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv suşuna karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonda test edilmiş, 4, 8 ve 18 numaralı bileşiklerin %100 inhibisyon, 5, 6, 10, 12, 17, 19 numaralı bileşiklerin %99 inhibisyon, 7 numaralı bileşiğin %98 inhibisyon, 16 numaralı bileşiğin %96 inhibisyon ve 20 numaralı bileşiğin %78 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Aktivite gösteren bu bileşiklerden 4, 5, 6, 7, 8 ve 12 numaralı bileşikler daha düşük konsantrasyonlarda inhibisyonun belirlenmesi için ileri inceleme aşamasına alınmıştır. *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv'a karşı 1.56 µg/ml konsantrasyonda 4 numaralı bileşiğin %100 inhibisyon, 5 ve 6 numaralı bileşiklerin %99 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Mycobacterium tuberculosis H₃₇Pv'a karşı 0.78 µg/ml konsantrasyonda 8 numaralı bileşiğin %100 inhibisyon, 12 numaralı bileşiğin %99 inhibisyon ve 7 numaralı bileşiğin %98 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

ÖZET

Bu çalışmada (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil N,N-disubstitüeditiyo-karbamat ve (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil O-alkilditiyokarbonat yapısında aşağıdaki bileşikler sentez edilmiştir.

(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	N,N-dietilditiyo-karbamat (4)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	piperidin-1-karboditiyoat (5)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	2-metilpiperidin-1-karboditiyoat (6)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	3-metilpiperidin-1-karboditiyoat (7)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	4-metilpiperidin-1-karboditiyoat (8)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	4-benzilpiperidin-1-karboditiyoat (9)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	4-metilpiperazin-1-karboditiyoat (10)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat (11)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	pirolidin-1-karboditiyoat (12)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	morfolin-1-karboditiyoat (13)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	2,6-dimetilmorfolin-1-karboditiyoat (14)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	N-metil-N-[3-(dibenzo[b,e]bisiklo[2.2.2]oktadienil)propil]ditiyokarbamat (15)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	O-etilditiyokarbonat (16)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	O-propilditiyokarbonat (17)
(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H-il)metil	O-isopropilditiyokarbonat (18)

(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-butilditiyokarbonat
(19)

(1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-isobutilditiyokarbonat
(20)

Bu amaçla sakkarinden N-hidroksimetilsakkarin (2); N-hidroksimetilsakkarinden de N-klorometilsakkarin (3) hazırlanmıştır. N-klorometilsakkarinin potasyum N,N-disübstitüeditiyokarbamatlarla reaksiyonundan (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil N,N-disubstitüeditiyokarbamat yapısında 11 yeni bileşik (4-15) ve potasyum O-alkil ditiyokarbonatlarla (1,1-Dioksido-3-okso-1,2-benzisotiyazol-2(3H)-il)metil O-alkilditiyokarbonat yapısında 5 yeni bileşik (16-20) sentez edilmiştir.

Çalışmada bileşiklerin oluşum mekanizmaları incelenmiş ve sentez edilen bileşiklerin yapıları elementel analiz, UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC ve kütle spektrumu verileri ile kanıtlanmıştır.

Sentez edilen bileşiklerin (4-15, 16-20) mikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonelle typhi*, *Shigelle flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 ve *Candida albicans* ATCC 10231' e karşı incelenmiştir. Bileşiklerden 4, 5, 7, 10, 13'ün *Candida albicans*'a karşı iyi aktive; 6, 8, 9, 11, 15, 16, 18'in ise zayıf etki gösterdiği saptanmıştır.

4-15, 16-20 bileşiklerde *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv suşuna karşı 6.25 µg/ml konsantrasyonda test edilmiş, 4, 8 ve 18 numaralı bileşiklerin %100 inhibisyon, 5, 6, 10, 12, 17, 19 numaralı bileşiklerin %99 inhibisyon, 7 numaralı bileşiğin %98 inhibisyon, 16 numaralı bileşiğin %96 inhibisyon ve 20 numaralı bileşiğin %78 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Aktivite gösteren bu bileşiklerden 4, 5, 6, 7, 8 ve 12 numaralı bileşikler daha düşük konsantrasyonlarda inhibisyonun belirlenmesi için ileri inceleme aşamasına alınmıştır. *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv'a karşı 1.56 µg/ml konsantrasyonda 4 numaralı bileşiğin %100 inhibisyon, 5 ve 6 numaralı bileşiklerin %99 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Mycobacterium tuberculosis H₃₇Pv'a karşı 0.78 µg/ml konsantrasyonda 8 numaralı bileşiğin %100 inhibisyon, 12 numaralı bileşiğin %99 inhibisyon ve 7 numaralı bileşiğin %98 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

SUMMARY

This report describes the synthesis of the following compounds having the (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)methyl *N,N*-disubstituted dithiocarbamate or the (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)methyl *O*-alkyl dithiocarbonate structure.

(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (4)	diethyldithiocarbamate
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (5)	piperidine-1-carbodithioate (5)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (6)	2-methylpiperidine-1-carbodithioate (6)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (7)	3-methylpiperidine-1-carbodithioate (7)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (8)	4-methylpiperidine-1-carbodithioate (8)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (9)	4-benzylpiperidine-1-carbodithioate (9)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (10)	4-methylpiperazine-1-carbodithioate (10)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (11)	4-phenylpiperazine-1-carbodithioate (11)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (12)	pyrrolidine-1-carbodithioate (12)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (13)	morpholine-4-carbodithioate (13)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (14)	2,6-dimethylmorpholine-4-carbodithioate (14)
(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl (15)	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[3-(dibenzo[<i>b,e</i>]bicyclo[2.2.2]octadienyl)propyl]dithiocarbamate (15)
S-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl] (16)	<i>O</i> -ethyl dithiocarbonate (16)
S-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl] (17)	<i>O</i> -propyl dithiocarbonate (17)
S-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3 <i>H</i>)-yl)methyl] (18)	<i>O</i> -isopropyl dithiocarbonate (18)

S-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)methyl] O-butyl dithiocarbonate (19)

S-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)methyl] O-isobutyl dithiocarbonate (20)

In this study, N-chloromethylsaccharin (3) was synthesized from N-hydroxymethylsaccharin (2) formed by the reaction of saccharin and formaldehyde. N-chloromethylsaccharin (3) was reacted with potassium N,N-disubstituted dithiocarbamates and potassium O-alkyl dithiocarbonates to obtain sixteen new compounds having either of the following structures: (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)methyl N,N-disubstituted dithiocarbamates (compounds 4-15) or (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)methyl O-alkyl dithiocarbonates (compounds 16-20).

The reaction mechanism involved in the formation of the end product and the structure of the new compounds were established by elemental analysis, UV, IR, ¹HNMR, ¹³C-NMR, HSQC and mass spectrometry.

Compounds 4-15 and 16-20 were tested for antibacterial and antifungal activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 and *Candida albicans* ATCC 10231. Compounds 4, 5, 7, 10 and 13 showed strong activity and compounds 8, 9, 11, 15, 16 and 18 showed weak activity against *Candida albicans*.

All compounds synthesized in this investigation were screened for in vitro antituberculosis activity against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv at a concentration of 6.25 µg/ml using a BACTER 460 radiometric system. Compounds 4, 8 and 18 exhibited 100% inhibition, compounds 5, 6, 10, 12, 17 and 19, 99% inhibition, compound 7, 98% inhibition, compound 16, 96% and compound 20, 78% inhibition.

Compounds 4, 5, 6, 7, 8 and 12 (of the active ones) were further screened in order to determine their inhibition against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Pv at lower concentrations. At a concentration of 1.56 µg/ml compound 4 exhibited 100% inhibition, compound 5 and 6, 99% inhibition, at a concentration of 0.78 µg/ml compound 8 100% inhibition, compound 12, 99% inhibition and compound 7 exhibited 98% inhibition.

KAYNAKLAR

- 1- Çapan,G., Ergenç,N., Büyüktimkin,S., Yulug,N., Synthesis charecterization and biological evalution of 2-Methyl-3-(N-substitued thiocarbamoylthio)acetamido-4(3H)-quinazolinones, *Sci. Pharm.* 61: 243-250 (1993).
- 2- Cesur,N., Ateş,Ö., Salman,A., Uzun,M., Kiraz., Kasımoğlu,Ö., Kaya,D., Synthesis and antifungal activity of some 4-[(4N,N-Disubstitued thiocarbamoylthio)acyl]antipyrynes, *Acta Pharm. Turc.*, XXXVI(3): 74-79 (1994).
- 3- Ateş.Ö., Cesur,N., Güner,H., Synthesis of Some N,N-Disubstitued carbamodithioic acid esters tested for antifungal activity, *Il Farmaco* 50(5): 361-364 (1995).
- 4- Gürsoy,A., Ateş,Ö., Karalı,N., Cesur,N., Kiraz,M., Synthesis and antifungal activity of new carbamodithioic acid esters derived from 3-acetylcoumarin, *Eur. J. Med. Chem* 31: 643-646 (1996).
- 5- Ateş,Ö., Kocabalkanlı,A., Cesur,N., Ötük,G., Synthesis and antimicrobial activity of some 5-aryl-2-[(N,N,-disubstituedthiocarbomoylthio)acylamino]-1,3,4-oxadiazole, *Il Farmaco* 53: 541-544 (1998).
- 6- Karalı,N., Apak,I., Özkırmılı,S., Gürsoy,A., Doğan Uydes,S., Eraslan,A., Özdemir,O., Synthesis and pharmacology of new dithiocarbamic acid esters derived from phenothiazine and diphenylamine, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 332: 422-426 (1999).
- 7- Ateş.Ö., Gürsoy,A., Altıntaş,H., Ötük,G., Birteksöz,S., Synthesis and antimicrobial activity of {2-[2-(N,N-disubstitued thiocarbamoyl-sulfanyl)-acylamino]-thiazol-4-yl}acetic acid ethyl ester, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 1: 39-46 (2003).
- 8- Callaway,C.E., Zhang,Y., Chew,W., Sherry Chow,H.-H., “Cellular accumulation of dietary anticarcinogenic isothiocyanates is followed by transporter-mediated export as dithiocarbamates”, *Cancer Lettes*, 204: 23-31 (2004).

- 9- Chiyomaru,I., Yoshinaga,E., Ito,H., "Dichloroalkenylbenzothiazolines", Japan.Kokai, 74 14,466 (1974).-Ref.C.A., 80: 108506k (1974).
- 10- Price,G.R., Walsh,E.N., Hallet,J.T., "N-(O,O-Dialkylphosphorothio)benzenesulfonamides, -phtalimides, and -saccharins", U.S. 3,114,761 (1963).-Ref.C.A., 60: 6791a (1964).
- 11- Lo,C.-P., "2-Thiocyanomethyl-1,2-benzisothiazolin-3-one 1,1-dioxide", U.S. 2,949,399 (1960).-Ref.C.A., 55: 7435e (1961).
- 12- Chiyomaru,I., Tsuchiya,S., Takita,K., "Benzisothiazolin-3-one 1,1-dioxides", Japan. Kokai 73 36,167 (1973).-Ref.C.A., 79: 42484x (1973).
- 13- Chiyomaru,I., Ikeda,T., Takida,K., "2-Substituted 1,2-benzisothiazolin-3-one 1,1-dioxides", Japan. Kokai 72 20,158 (1971).-Ref.C.A., 77: 164667p (1972).
- 14- Shioyama,I., Mine,Y., Maurata,K., "2-Carbamoyl-1,2-benzisothiazolin-3-one-1,1-dioxide derivatives", Japan., 72 46,059 (1972).-Ref.C.A., 78: 12577y (1973).
- 15- Shioyama,O., Mine,S., Murata,K., "Fungusidal 2-(ar)alkylcarbamoysaccharins", Ger. Offen. 1,953,422 (1970).-Ref.C.A., 73: 25448x (1970).
- 16- Mine,S., Shioyama,I., "2-Carbamoyl-1,2-benzisothiazolin-3-one 1,1-dioxides", Japan., 71 36,613 (1969).-Ref.C.A., 76: 14533g (1972).
- 17- Chiyomaru,I., Yoshinaga,E., Takita,K., "Fungicidal composition containing 2-acetyl-1,2-benzisothiazolin-3-one 1,1-dioxide", Japan., 73 05,907 (1970).-Ref.C.A., 80: 67412f (1974).
- 18- Hibert,M., Gittos,M.W., "Preparation of heterocyclalalkylbenzothiazole dioxides as anxiolytics and antihypertensives", Eur.Pat.Appl. EP 236,930 (1987).-Ref.C.A., 108: 75390j (1988).
- 19- Failli,A.A., "Preparation of 2-substituted 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide useful as an anxiolytic agent", U.S. US 4,859,671 (1989).-Ref.C.A., 112: 77175z (1990).

- 20- Dompert,W., Glaser,T., Horstmann,H., Schuurman,T., Seidel,P.R., Traber,J., "2-Pyrimidinyl-1-piperazine derivatives and pharmaceuticals containing them", Ger.Offen.DE 3,321,969 (1984).-Ref.C.A., 102: 220896m (1985).
- 21- Graudums,I., Mueckter,H., Frankus,E., "Sedative and hypnotic lactams", Ger.Offen., 2,329,308 (1975).-Ref.C.A., 82: 170887e (1975).
- 22- Murayama,G., Aoyama,S., Tomida,N., "Manufacture of saccharin", J.Pharm.Soc.Japan., 438: 632-43 (1918).-Ref. C.A., 12: 2654⁶ (1918).
- 23- Monnet,P., "Saccharin", Brit. 153,520 (1920).-Ref C.A., 15: P1030³ (1921).
- 24- Bebie,J., "Saccharin", U.S.1,366,349.-Ref. C.A .,15: P1030⁵ (1921).
- 25- Altwegg,J., Collardeau,J., "Saccharin", U.S. 1,507,565.-Ref. C.A., 18: P3386⁶ (1921).
- 26- Fichter,Fr., Löwe,H., "Electrolytic oxidation of o-toluensulfonamide", Helvetica Chim.Acta 5: 60-9 (1922).-Ref.C.A., 16: 1572¹ (1922).
- 27- Kawamura,B., "Saccharin", Japan. 177,789 (1949).-Ref.C.A., 46: P1591g (1952).
- 28- Mounier,P., "o-sulfobenzimides (saccharins)", Ger.Offen. 2,115,944 (1971).-Ref.C.A., 76: 34236r (1972).
- 29- Koike,W., Kimoto,T., Matsui,S., "Saccharin", Japan.KOkai., 77 95,653 (1976).-Ref.C.A., 88: 22883j (1978).
- 30- Klarmann,B., "Saccharinimine", Chem.Ber., 85: 162-4 (1952).
- 31- Schirm,E., "Aromatic o-cyano sulfonyl halides", Ger. 860,051.-Ref.C.A., 50: P2672e (1956).
- 32- Bebbington,J.A., "Saccharin", U.S. 4,145,349 (1979).-Ref.C.A., 91: 20489y (1979).

- 33- Prejmereanu,I., Culic,C.V., Panculescu,P., Harles,L., Petrica,E., "Preparation of 1,2-benzisothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide", Rom.RO 89,637 (1986)-Ref.C.A., 106: 196440t (1987).
- 34- Das,N.B., Rao,Y.R., Mahapatra,S.N., "Saccharin from methyl anthranilate", Res.Ind., 31(3): 211-12 (1986).-Ref.C.A., 107: 134248y (1987).
- 35- Di Loreto,H.E., Czarnowski,J., dos Santos Afonso,M., "Kinetic of hydrolysis and cyclization of ethyl 2-(aminosulfonyl)benzoate to saccharin", Chemosphere 49: 353-361 (2002).
- 36- Vodák,Z., Leminger,O., "Sulfophthaleins. I. Pyrocatecholsulphophthalein (pyrocatechol violet)", Collection Czechoslov.Chem.Communs. 19:925 (1954).-Ref.C.A., 49: 4577a (1955).
- 37- Molibara,S., "Saccharin", Japan. 7123('51).-Ref.C.A., 48: P726a (1954).
- 38- Reid,E.E., Rice,L.M., Grogan,C.H., "Some N-alkylsaccharin derivatives", J.Am.Chem.Soc., 77: 5628-30 (1955).-Ref.C.A., 50: 6434d (1956).
- 39- Commerford,J.D., Donahoe,H.B., "N-(ω -bromoalkyl)saccharins and N,N'-undecamethylenedisaccharin", J.Org.Chem., 21: 583-4 (1956).-Ref.C.A., 51: 2736i (1957).
- 40- Toffoli,F., De Martiis,F., Dolci,M., "N-Theophylline-, N-theobromine-, and N-saccharinacetaldehydes", Farmaco(Pavia) Ed.sci., 11: 516-23 (1956).-Ref.C.A., 53: 11394g (1959).
- 41- Mitsui Toatsu Chemicals,Inc., " α -Halo- β -benzosulfimidopropionitriles.", Japan. Kokai Tokyo Koho, 81 18,970 (1981).-Ref.C.A., 95: 80938m (1981).
- 42- Novello,F.C., "Disulfamoylbenzoic acids", U.S. 3,050,553 (1962).-Ref.C.A., 57: P16500h (1962).

- 43- Nerenberg, J.B., Erb, J.M., Thompson, W.J., Lee, H.-Y., Guare, J.P., Munson, P.M., Bergman, J.M., Huff, J.R., Broten, T.P., Chang, R.S.L., Chen, T.B., O'Malley, S., Schorn, T.W., Scott, A.L., "Design and synthesis of N-alkylated saccharins as selective α -1A adrenergic receptor antagonists", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8: 2467-2472 (1998).
- 44- Petersen, E.N., "N-Halobenzylsaccharins", *Ger. Offen.*, 2,800,019 (1979).-*Ref.C.A.*, 91: 211403a (1979).
- 45- Fabian, A.C., Genzer, J.D., Kasulanis, C.F., Shavel, J.Jr., Zinnes, H., "4-Hydroxy-3-(5-methyl-3-isoxazolylcarbonyl)-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide", *U.S.*, 4,041,042 (1975).-*Ref.C.A.*, 87: 168068y (1977).
- 46- Bawada, S., Chiyomaru, I., Takita, K., "Agricultural germicides containing benzisothiazoline 1,1-dioxides", *Japan. Kokai*, 73 08,929 (1973).-*Ref.C.A.*, 79: 1343g (1973).
- 47- Tu, J., Liu, G., Deng, R., Li, Y., "A novel method for cyanomethylation of imides and benzoic sulfimide", *Youji Huaxue* 2: 134-7 (1985).-*Ref.C.A.*, 103: 178191w (1985).
- 48- Klauke, E., Kuehle, E., Grewe, F., Kaspers, H., Wegler, R., "N-(Dichlorofluoromethylthio)amines and imides", *Belg.* 609,868 (1962).-*Ref.C.A.*, 58: 9093c (1963).
- 49- Furukawa, M., Suda, T., Tsukamoto, A., Hayashi, S., "Preparation and reactions of N-(arylothio)-o-benzosulfimides", *Synthesis* 3: 165-7 (1975).-*Ref.C.A.*, 83: 58700h (1975).
- 50- Abe, Y., Oka, K., Kiritani, R., Akaki, R., Fukumoto, T., "The reaction of arenethiols with N-chloro-o-carboxy benzenesulfimide", *Annu. Rep. Radiat. Cent. Osaka. Prefect.*, 18: 77-9 (1977).-*Ref.C.A.*, 89: 146823e (1978).
- 51- Bors, G., Danyi, J., Dudas, J., Gribovski, P., Kerekes, F., Marosvolgyi, S., Pinter, Z., Szilagyi, G., Szita, I., "N-Chloromethylated cyclic imides", *Hung. Teljes* 6430 (1973).-*Ref.C.A.*, 80: 37097q (1973).

- 52- Lo,C.-P., "Fungusidal N-halomethyl-1,2-benzisothiazolin-3-one 1,1-dioxides", U.S. 3,002,884 (1959).-Ref.C.A., 56: P1806c (1962).
- 53- Böhme,H., Eiden,F., "Structure, properties, and reactions of the reaction product of formaldehyde and o-benzoic acid sulfimide", Arch.Pharm., 292: 642-9 (1959).
- 54- Zinner,H., Zelck,U., Rembarz,G., "Benzazoles. X. Mannich bases of saccharin", J.prakt.Chem., 8: 150-5 (1959).-Ref.C.A., 54: 6614b (1960).
- 55- Petti,G.R., Settepani,J.A., "Antineoplastic agents. VI. Mannich base nitrogen mustards (B)", J.Org.Chem., 27: 1714-17 (1962).
- 56- Kutlu,H., "The condensation products of saccharin with some aromatics amin III", İstanbul Üniv.Eczacılık Fak. Mecm., 8(33): 33-40 (1972).
- 57- Kutlu,H., "The condensation products of saccharin with some aromatic amines IV", İstanbul Üniv.Eczacılık Fak. Mecm., 8(2): 95-100 (1972).
- 58- Ammo,T., Matsui,Y., "2-(Chrysanthemumoxymethyl)-o-benzosulfimide", Japan. 69 32,407 (1969).-Ref.C.A., 72: 66962h (1970).
- 59- Choi,S.Y., Lee,S.G., Yoon,Y.J., Kim,K.W., "Reaction of N-(hydroxymethyl)-saccharin with aliphatic carboxylic acid derivatives: synthesis of N-acyl-saccharins and N-saccharinylmethyl alkanoates", J.Heterocycl.Chem., 26(4): 1073-6 (1989).
- 60- Kerneur,C., Hornebeck,W., Robert,L., Moczar,E., "Inhibition of human leucocyte elastase by fatty acyl-benzisothiazolinone,1,1-dioxide conjugates (fatty acylsaccharins)", Biochemical Pharmacology 45(9): 1889-1895 (1993).
- 61- Wei,L., Lai,Z., Gan,X., Alliston,K.R., Zhong,J., Epp,J.B.,Tu,J., Perera,A.B., Stipdonk,M.V., Groutas,W.C., "Mechanism-based inactivation of human leukocyte elastase via an enzyme-induced sulfonamide fragmentation process", Archives of Biochemistry and Biophysics 429: 60-70 (2004).

- 62- Yavari,I., Alizadeh,A., Anary-Abbasinejad,M., "Reaction between heterocyclic NH-acids and dibenzoylacetylene in the presence of triphenylphosphine. Simple synthesis of 1-(3-furyl)-1H-imidazole derivatives", *Tetrahedron* 43: 9449-9452 (2002).
- 63- Kato,K., Yoshida,M., "N-Vinylimide derivatives. I. Synthesis of N-vinylimides", *Osaka Kogyo Gijutsi Shikenjo Hokoku* 329: 3-13 (1968).-Ref.C.A., 70: 77533d (1969).
- 64- Hettler,H., Neygenfind,H., "rearrangement and elimination reactions involving products of the condensation of 3-chloro-1,2-benzisothiazole S,S-dioxides with aldoximes", *Chem.Ber.* 103(5): 1397-1411 (1970).
- 65- Sisido,K., Inada,H., Isida,T., "Imidomethylation of nitrobenzen by Friedel-Crafts reaction.", *Tetrahedron Lett.*, 50: 5267-9 (1968).
- 66- Gialdi,F., Ponci,R., Baruffini,A., "Benzisothiazolones with antifungal activity", *Farmaco (Pavia) Ed.Sci.*, 16(7): 509-26 (1961).-Ref.C.A., 60: 513d (1964).
- 67- Katohgi,M., Togo,H., Yamaguchi,K., Yokoyama,M., "New synthetic method to 1,2-benzisothiazoline-3-one-1,1-dioxides and 1,2-benzisothiazoline-3-one-1-oxides from N-alkyl(o-methyl)arenesulfonamides", *Tetrahedron* 55:14885-14900 (1999).
- 68- Kozlova,I.K., Luk'yanov,O.A., Tartakovskii,V.A., "Chemistry of nitroimides. 1. General method of nitroimide synthesis", *Izv.Akad.Nauk SSSR,Ser.Khim.*, 9: 2087-90 (1981).-Ref.C.A, 96: 19771f (1982).
- 69- Gakh,A.A., Romaniko,S.V., Ugrak,B.I., Fainzilberg,a.A., "N-Fluorination with cesium fluoroxysulfate", *Tetrahedron* 47(35): 7447-58 (1991).
- 70- Chou,T.-S., Wright,I.G., "N-Chloroimides", *Belg.*, 872,584 (1979).-Ref.C.A., 91:157467j (1979).
- 71- Zajc,B., "A convenient preparation of N-bromosaccharin, a source of electrophilic bromine", *Synth.Commun.*, 29(10): 1779-1784 (1999).

- 72- Dolenc,D., "N-Iodosaccharin – a new iodination agent", *Posvetovanja Slov. Kem. Dnevi*, 251-254 (1999).-Ref.C.A., 132:107903 (2000).
- 73- Chiyomaru,I., Ikeda,T., Takida,K., Ito,H., "2-Substituted 1,2-benzisothiazolin-3-one 1-dioxide", *Japan.*, 74 20,779 (1974).-Ref.C.A., 82: 140119p (1975).
- 74- Lugosi,G., Bodnar,J., Simay,A., Simandi,L., Palotas,P., "N-Carbamoylbenzoic acid sulfimide derivatives", *Ger.Offen.DE* 3,221,874 (1982).-Ref.C.A., 98: 143406w (1983).
- 75- Jo,J.-H., Lee, H.-S., "Preparation of substituted N-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-one)aminocarbonyl]saccharine weed killers", *Repub.Korea KR* 9501014 B1 (1995).-Ref.C.A., 133:58811 (2000).
- 76- Modi,M.N., Ramegowda,N.S., Koul,A.K., Narang,C.K., Mathur,N.K., "Synthesis of mixed sulfonic-carboxylic anhydrides of N-acetylation of compounds containing acidic imino group", *Indian J.Chem.*, 11(10): 1049-50 (1973).-Ref.C.A., 80: 82800z (1974).
- 77- Mulvey,D., Jones,H., Zimmerman,M., "Acylsaccharins and acyl-3-oxo-1,2-benzisothiazolines", *Ger.Offen.*, 2,636,599 (1977).-Ref.C.A., 87: 102315v (1977).
- 78- Yavari,I., Alizadeh,A., Anary-Abbasinejad,M., Bijanzadeh,H.R., "Reaction between alkyl isocyanides and dibenzoylacetylene in the presence of strong NH-acids: synthesis of highly functionalized aminofurans", *Tetrahedron* 59: 6083-6086 (2003).
- 79- Zhong,Q., Shao,J., Fan,Z., Li,Z., "Phase transfer catalytic N-alkylation of saccharin", *Huaxue Shiji* 10(1): 47-8 (1988).-Ref.C.A., 110: 8091r (1989).
- 80- Zlotin,S.G., Kislitsin,P.G., Podgursky,A.I., Samet,A.V., Semenov,V.V., Buchanan,A.C.,Gakh,A.A., "Synthetic utilization of polynitroaromatic compounds. 2. synthesis of 4,6-dinitro-1,2-benzisothiazol-3-ones and 4,6-dinitro-1,2-benzisothiazoles from 2-benzylthio-4,6-dinitrobenzamides", *J.Org.Chem.*, 65(25): 8439-8443 (2000).

- 81- Hlasta, D.J., Court, J.J., Desai, R.C., "The synthesis of substituted saccharins through the o-lithiative sulfonamidation of N,N-diethylbenzamides", *Tetrahedron Letters* 32(49): 7179-7182 (1991).
- 82- Panchatsharam, V.S., Sundaram, S., Venkatasubramanian, N., "Chlorination of acetylpyridines by N-chlorosaccharin", *Proc.- Indian Acad.Sci., [Ser.]: Chem.Sci.*; 90(1): 53-9 (1981).-Ref.C.A., 94: 208046t (1981).
- 83- Srinivasan, S.P., Gnanapragasam, N.S., "Bromination by N-bromosaccharin of p-substituted anisoles in 50% aqueous acetic acid", *J.Indian Chem.Soc.*, 60(11): 1106-7 (1983).-Ref.C.A., 101: 22726x (1984).
- 84- Jambulingam, M., Nanjappan, P., Arulvani, P., Ramarajan, K., "Kinetics of bromination of 1-hetero-4-cyclohexanones by N-bromosaccharin", *J.Chem.Soc., Perkin Trans*, 2(7): 957-9 (1986).-Ref.C.A., 106: 49412g (1987).
- 85- Van der Puy, M., "Process for the preparation of 2-fluorobenzonitrile from saccharin", U.S. US 5,081,275 (1992).-Ref.C.A., 116: 105875f (1992).
- 86- Stankovic, S., Stojanovic, N., Milosevic, S., Nikolic, D., "Process for synthesis 4-hydroxy-2-methyl-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides from sodium saccharinate using the Gabriel-Colman rearrangement and amidation of the corresponding ethyl ester", *CA* 135: 19648 (2001).
- 87- Khan, M.U., Verma, J.K., Nigam, S.K., Parihar, S.S., Dwivedi, H.P., "Kinetics and mechanistic approach of N-chlorosaccharin oxidation of some aliphatic aldehydes", *Oxid.Comm.*, 21(3): 362-368 (1998).-Ref.C.A., 130:24724 (1999).
- 88- Khan, M.U., Nigam, S.K., Gupta, O.P., Tiwari, A.K.S., Parihar, S.S., Nigam, A., "Mechanism of oxidation of some active methylene compounds by N-chlorosaccharin in acetic acid-water medium. A kinetic study", *Oxid.Comm.*, 22(2): 259-267 (1999).-Ref.C.A., 131: 228404 (1999).
- 89- Takeuchi, Y., Liu, Z., Suzuki, E., Shibata, N., Kirk, K.L., "N-Fluoro-3-ethyl-3-methyl-1,1-dioxo-2,3-dihydro-1H-1λ⁶-benzo[e]1,2-thiazin-4-ones, a new and efficient agent for electrophilic fluorination of carbanions", *Journal of Fluorine Chemistry* 97: 65-67 (1999).

- 90- Dolenc,D., "N-iodosaccharin – a new reagent for iodination of alkenes and activated aromatic", *Synlett*, 4: 544-546 (2000).-Ref.C.A., 133: 58359 (2000).
- 91- Staehle,H., Koeppe,H., Kummer,W., Zeile,K., "Benzisothiazole 1,1-dioxides", *Ger.Offen.*, 2,105,580 (1971).-Ref.C.A., 77: 164669r (1972).
- 92- Kutlu,H., "The condensation products of saccharin with some amines VI. Benzisothiazoles", *İstanbul Üniv.Eczacılık Fak. Mecm.*, 11(254): 254-58 (1972).
- 93- Sekiguchi,T., Inoue,S., "Azomethine dyes", *Japan* 77 04,574 (1977).-Ref.C.A., 87: 7474n (1977).
- 94- Nikolaev,V.A., Sieler,J., Nikolayev, Vs.V., Rodina,L.L., Schulze,B., "O-Alkylation of amide carbonyl group with diazo compounds: a new way for functionalizing saccharin and its analogs", *Russian J.Org.Chem.*, 37(8): 1190-1191 (2001).-Ref.C.A., 136:294763 (2002).
- 95- Merck&Co., "Substituted alkylimidazol-2-yl carbamates", *Neth.Appl.* 6,609,552 (1967).-Ref.C.A., 67: 54123u (1967).
- 96- Schroepf,E., Pohloudek-Fabini,R., "Acidic isothiocyanates. IV. Synthesis of N-acylthiourethanes and N-acyldithiourethanes by reaction of acidic isothiocyanates with aliphatic alcohols and thio alcohols", *Pharm.Zentralh.*, 107(7): 493-500 (1968).
- 97- Khorana, H.G., "Stepwise degradation of peptides", *Chemistry&Industry* 1951.-Ref.C.A., 45: 7523h (1951).
- 98- Bishop,M.D., Gray,L.A., "Process for the preparation of O-alkyl N-alkyl thiocarbamates by reaction of O-alkyl xanthates with amine in presence of Raney nicel or palladium/platinum catalysts", *U.S.*, 5,041,599 (1991).
- 99- Sagun, K.T., Srinivasachari,R., Sumil,V.P., "Conversion of thiocarbamates to carbamates", *Tetrahedron* 49(34): 7479-7486 (1993).

- 100- Edwards, J.D., Pianka, M., "Isomerization of 2-butyl-4,6-dinitrophenyl thiocarbamates", *J.Chem.Soc.*, 7338-44 (1965).
- 101- Pianka, M., Edwards, J.D., "Structures and pesticidal activities of derivatives of dinitrophenols. V. Reactions of certain dinitro-aryl thiocarbamates with potassium hydroxide in methanol and with various nucleophiles", *J.Chem.Soc.*, 2290-5 (1967).
- 102- Newman, M.S., Karnes, H.A., "N,N-Dimethylthiocarbamic acid aryl esters", *Fr.* 1,521,896 (1968).-*Ref.C.A.*, 71: 12814x (1969).
- 103- Fest, C., Hammann, I., Unterstenhoefer, G., "Insecticidal O-[6-[(thio)carbamoyloxy]-3-pyridazinyl] O-ethyl phosphonothioates and O,O-diethyl phosphorothioate", *Ger.Offen.*, 2,049,813 (1972).-*Ref.C.A.*, 77: 48628c (1972).
- 104- Toyo Soda Mfg. Co., Ltd., "Carbamate derivatives", *Belg.BE* 897,021 (1983).-*Ref.C.A.*, 101: 7029d (1984).
- 105- Hedayatullah, M., "Aryl cyanates and iminocarbonates. II. Synthesis of cyanic esters", *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1967(2): 422-7.
- 106- Noguchi, T., Hashimoto, Y., Miyazaki, K., Kaji, A., "Selective toxicity. I. Antimicrobial activities and chemical structure of alkyl dithiocarbamates", *Yakugaku Zasshi*, 88(2): 227-34 (1968).-*Ref.C.A.*, 69: 26887u (1968).
- 107- Millan, D.S., Prager, R.H., "The chemistry of 5-oxodihydroisoxazoles. Part 22. The synthesis of 1,3-oxazin-6-ones from N-thioacylisoxazol-5(2H)-ones", *J.Chem.,Perkin Trans.*, 1(19): 3245-3252 (1998).-*Ref.C.A.*, 130: 52377 (1999).
- 108- Buchmann, G., Schmuck, R., Krautschick, G., "Ring opening and addition reactions with 8-quinolylmercaptan", *J.Prakt.Chem.*, 33(3-4): 178-87 (1966).-*Ref.C.A.*, 66: 28623s (1967).
- 109- Pallos, F.M., Lin, K.C., Gren, L.L., "Arylsulfonylureidocarboxylates and thiocarboxylates and their salts: herbicidal antidotes", *Eur.Pat.Appl.EP* 52,856 (1982).-*Ref.C.A.*, 97: 182004n (1982).

- 110- Kudamatsu,A., Miyamoto,M., Fukazawa,N., "Herbicide and insecticide α -methylbenzyl thiocarbamates", Ger.Offen., 1,955,894 (1968).-Ref.C.A., 73: 65441W (1970).
- 111- Sumitomo Chemical Co., Ltd., "N-(α -Substituted phenylethyl)thiolcarbamate derivatives", Jpn.Kokai Tokyo Koho JP 59,104,357 (1984).-Ref.C.A., 101: 210758h (1984).
- 112- Hanefeld,W., Von,G., Hans,J., "Carbazoylations and thiocarbazoylations of 2-thioxothiazolidines", Arch.Pharm.(Weinheim, Ger.), 325(3): 173-5 (1992).
- 113- Kiehs,K., Koenig,K.H., Fischer,A., "Herbicide thiocarbamates", S.African 69 02,765 (1969).-Ref.C.A., 72: 110844x (1970).
- 114- Mel'nikov,N.N., Prokof'eva,A.F., Krylova,T.P., Popovkina,N.A., Khvorostukhina,N.N., Vladimirova,I.L., "Organic insecticides and fungicides. C. Reactions of chloromethylated aromatic ethers with salts of thiophosphoric and thiocarboxylic acids", Khim.Org.Soedin.Fosfora,Akad.Nauk SSSR,Otd.Obshch. Tekh.Khim., 256-61 (1967).-Ref.C.A., 69: 2627h (1968).
- 115- Allakhverdiev,M.A., Farzaliev,V.M., Khalilova,A.Z., "Reaction of epichlorohydrin with sodium diethyldithiocarbamate", Zh.Org.Khim., 20(6): 1350-1 (1984).-Ref.C.A., 101: 191581b (1984).
- 116- Yokoyama,S., Misumi,T., Fujimoto,E., Kobayashi,Y., "Thiolcarbamate compounds and their use as herbicides", Eyr.Pat.Appl.EP 71,683 (1983).-Ref.C.A., 99: 53620c (1983).
- 117- Schäfer,T., Suba,L.A., Ruminski,P.G., D'Amica,J.J., "Synthesis of alkyl N-cyano-N-substituted thiocarbamates", Phosphorus sulfur, 29(1): 1-10 (1987).-Ref.C.A., 107: 197529m (1987).
- 118- Doyle,W.C.,Jr., "Herbicide 2,3-epithiopropyl N,N-dialkylthiocarbamates", U.S. 3,510,290 (1970).-Ref.C.A., 73: 35210c (1970).

- 119- Sato,Z., Tabuchi,F., Takagi,K., Imamiya,Y., Shimizu,M., Matsui,S., "Thiol-carbamate manufacture with minimum pollutants in the waste liquor", Japan.Kokai 75 76,026 (1975).-Ref.C.A., 84: 58987c (1976).
- 120- Giancarlo,C., "Thione- and thiolcarbamic esters", Eur.Pat.Appl. 24,530 (1981).-Ref.C.A., 95: 80762z (1981).
- 121- Yamaguchi,H., Saito,M., Ishimoto,S., "Thiourethane derivatives", Japan.Kokai 75,100,022 (1975).-Ref.C.A., 84: 30718s (1976).
- 122- Nakagawa,T., Suzuki,T., Watanabe,Y., Ohmori,K., Jejima,I., Yamada,O., Ishida,S., "4-Alkylsulfonyloxyphenyl N-alkylthiocarbamates as fungicide for agriculture", U.S. 4,126,696 (1978).-Ref.C.A., 90: 87019t (1979).
- 123- Pavanetto,F., Mazza,M., Montanari,L., Modena,T., "Preparation and antimycotic activity of thiophenol carbamic and thiocarbamic esters", Farmaco,Ed.Sci., 34(9): 808-16 (1979).-Ref.C.A., 92: 6213t (1980).
- 124- Tilles,H., Williamson, T.B., "Aryl N-alkylthiocarbamate microbiocides", U.S. 3,265,563 (1966).-Ref.C.A., 66: PC 2346k (1967).
- 125- Richter, S.B., Ross, F., "S-Phenyl alkyl (alkoxy) thiocarbamates", U.S. 3,301,885 (1967).-Ref.C.A., 66, 104819c (1967).
- 126- Miyazaki,Y., Hashimoto,K., "Aryl N,N-dialkylthiocarbamates", Japan. 68 06,770 (1968).-Ref.C.A., 69: 86600e (1968).
- 127- Sasse,K., Beck,G., Eue,L., "4,5-Dichlorothiazole thiocarbonates", Ger.Offen. 2,344,134 (1975).-Ref.C.A., 83: 28217p (1975).
- 128- Nachmias.G., "Several new derivatives of N-disubstituted dithiocarbamic acid", Compt.rend., 232: 1118-19 (1951).-Ref. C.A., 45: 7963e (1951).
- 129- Rhône-Poulenc, "Amino esters of dithiocarbamic acids", Brit. 687,701 (1953).-Ref. C.A., 48: P 2768i (1954).

- 130- Johnston, T.P., Gallagher, A., "Some S-substituted derivatives of 2-aminoethanethiol", *J.Org.Chem.*, 26: 3780-3 (1961).
- 131- Wunderlich, H., Faust, G., "Dithiocarbamates", *Ger.(East)* 20,923 (1958).-*Ref. C.A.*, 56: 7282i (1962).
- 132- "Montecatini" Societa Generale per l'Industria Mineraria e Chimica, "Fungusidal organic sulfur compounds", *Ital.* 598,936 (1958).-*Ref. C.A.*, 56: 1353i (1963).
- 133- Hook, E.O., Beegle, L.C., Wystrach, V.P., "Esters of dithiocarbamic acids", *U.S.* 2,786,866 (1957).-*Ref.C.A.*, 51: 12154e (1957).
- 134- Husain, Md.I., Agarwal, S.Kr., "Search for potent anthelmintics. III. S-(3-Benzoxazolonylmethyl or benzoxazolthionylmethyl)dithiocarbamates of piperazine and other amines", *J.Indian Chem.Soc.*, 51(10): 883-5 (1974).-*Ref.C.A.*, 82: 156159n (1975).
- 135- Morikawa, H., Kono, S., Amoyama, K., "Fungucidal compositions containing dialkyldithiocarbamic acid 2-(acetanilide) esters", *Japan.* 73 10,529 (1973).-*Ref.C.A.*, 80: 56453u (1974).
- 136- Sen Gupta, A.K., Ramrakhyani, A.K., "Potential pesticides. VI. Synthesis and insecticidal activity of several new dithiocarbamates", *Indian J.Pharm.*, 37(2): 47-9 (1975).
- 137- Matyschok, P., Reimann, E., Freud, H.G., Hoelzel, H., Luthardt, H., Roethling, T., "Dithiocarbamoylsuccinimides useful as plant protectants", *Ger.(East)* DD 241,255 (1986). -*Ref.C.A.*, 107: 77619u (1987).
- 138- Shah, V.H., Baxi, A.J., Parikh, A.R., "Studies on dithiocarbamates. Part I: preparation, antimicrobial and anthelmintic activity of N-aryl-10-phenothiazinoylmethyl dithiocarbamates and their tetrachloro derivatives", *J.Inst.Chem.(India)* 58(5): 165-6 (1986). -*Ref.C.A.*, 107: 58952f (1987).
- 139- Sodhi, G.S., Kaushik, N.K., "O,O-Diethyl phosphono/phosponothioyl N,N-dialkyldithiocarbamates", *J.Indian Chem.Soc.*, 60(8): 806-8 (1983). -*Ref.C.A.*, 100: 174914z (1984).

- 140- Bourzat,J.D., Farge,D., Leger,A., Ponsinet,G., "Pharmaceutical dithiocarbamates", Ger.Offen. 2,946,395 (1980). -Ref.C.A., 93: 168140q (1980).
- 141- Yan,J., Chen,Z-C., "Hypervalent iodine in synthesis XXXV. A simple and convenient stereospecific synthesis of vinyl esters of dithiocarbamic acids", Synth.Comm., 29(16): 2867-2874 (1999).
- 142- Günay,N.S., Çapan,G., Ulusoy,N.,Ergenç,N., Ötük,G., Kaya,D., "5-Nitroimidazole derivatives as possible antibacterial and antifungal agents", Il Farmaco 54: 826-831 (1999).
- 143- Huang,W., Dong,J., Wu,G., Zhang,C., "A study of S-[2-(acetamido)benzothiazol-1-yl]N,N-dibutyldithiocarbamate as an oil additive in liquid parafin", Tribology International 37: 71-76 (2004).
- 144- Hirai,K., Sugimoto,H., Ishiba,T., "Studies on heterocyclic cation systems. 9. Reaction of 1,3-dithiolium cation with xanthate and dithiocarbamate anions", J.Org.Chem., 42(9): 1543-9 (1977).
- 145- Weiss, A.G., Hamm, P.C., "Aryloxyethyl esters of diallylthiocarbamic acids", U.S. 3,142,693 (1964).-Ref.C.A., 62: 3975g (1965).
- 146- Pandey,V.K., Lohani,H.C., "Synthesis of possible anti-Parkinsonian compounds. Part II. Synthesis of S-(2-benzimidazolylmethyl) N-aryl/alkyldithiocarbamates", Acta Cienc.Indica,[Ser.] Chem. 8(2): 77-81 (1982). -Ref.C.A., 98: 125981a (1983).
- 147- Salvatore,R.N., Sahab,S., Jung,K.W., "Mild and efficient synthesis of thiocarbonates and thiocarbamates via a three-component coupling utilizing Cs_2CO_3 and TBAI", Tetrahedron Letters 42: 2055-2058 (2001).
- 148- Garin,J., Martinez,V., Mayoral,J., Melendez,E., Merchan,F., "A facile modified preparation of methyl N-aryldithiocarbamate", Synthesis (12): 961 (1981). - Ref.C.A., 96: 85187w (1982).

- 149- Petko, K.T., Yagupol'skii, L.M., "Methyl N-aryl-N-formyldithiocarbamates and fluorination thereof", *Russ.J.Org.Chem.*, 36(8): 1173-1177 (2000).-Ref.C.A., 135: 61121 (2004).
- 150- Noguchi,H., Kato,T., Takahashi,J., Ishiguri,Y., Yamamoto,S., Kamoshita,K., "Fungucidal N-phenylcarbamates", *Eur.Pat.Appl.EP* 78,663 (1983). -Ref.C.A., 99: 122063n (1983).
- 151- Jansen, J.E., Mathes, R.A., "Some thiazinethiols and their intermediate compounds", *J.Am.Chem.Soc.*, 77: 2866-8 (1955).
- 152- Kuehle, E., Homeyer,B., Urbschat,E., "Nematocidal dithiocarbamates", *Ger.* 1,178,417 (1964).-Ref.C.A., 62: 454d (1965).
- 153- Derocque,J.D., Vialle,J., "Organic sulfur compounds. X. 5-Aryl-1,2,4-dithiazole-3-thiones", *Bull.Soc.Chim.France*, 1966(4): 1183-6.
- 154- Kutschy,P., Dzurilla,M., Takasuni,M., Sabova,A., "Synthesis of some analogs of indole phytoalexins brassinin and methoxybrassenin B and their positional isomers", *Collect.Czech.Chem.Comm.*, 64(2): 348-362 (1999).-Ref.C.A., 131: 5144 (1999).
- 155- Kreutzkamp, N., Oei,H.Y., "Synthesis of dithiourethans with substituted ester groups", *Arch.Pharm.(Weinheim)* 299(11): 906-13 (1966).
- 156- Fedorov, B.P., Gorushkina,G.I., Gol'dfard,Y.L., "Syntheses of derivatives of N,N-disubstituted dithiocarbamic acids of thiophene series", *Zh.Organ.Khim.*, 1(4): 777-87 (1965).-Ref.C.A., 63: 5581a (1965).
- 157- Thang,S.H., Chong,Y.K., Mayadunne,R.T.A., Moad,G., Rizzardo,E., "A novel synthesis of functional dithioesters, dithiocarbamates, xanthates and trithiocarbonates", *Tetrahedron Letters* 40: 2435-2438 (1999).
- 158- Mohanta,P.K., Dhar,S., Samal,S.K., Ila,H., Junjappa,H., "1-(Methyldithiocarbonyl)imidazole: a useful thiocarbonyl transfer reagent for synthesis of substituted thioureas", *Tetrahedron* 56: 629-637 (2000).

- 159- Ohtake,N., Imamura,H., Jona,H., Kiyana,H., Shimizu,A., Moriya,M., Sato,H., Nakano,M., Ushijima,R., Nakagawa,S., "Novel dithiocarbamate carbapenems with anti-MRSA activity", *Bioorganic&Medicinal Chemistry* 6: 1089-1101 (1998).
- 160- Fuchigami,T.,Nonaka,T., "Organic N-halo compounds. Part 13. The preparation of N¹-(alkoxycarbonyl)-N²-[(methylthio)thiocarbonyl]guanidines via Δ^4 -1,2,4-thiadiazoline derivatives", *Chem.Lett.* (7): 829-30 (1979). -Ref.C.A., 91: 140312g (1979).
- 161- Ritter,E.J., Robinson,C.N., "Thiazolyl and thiazolanyl dithiocarbamates", U.S. 2,524,082 (1950).-Ref.C.A., 45: P 895c (1951).
- 162- Miyazaki,Y., Sakimoto,R., Noguchi,T., "5-Nitrothiazole derivatives", *Japan.* 20,133('63) (1961).-Ref.C.A., 60: 2939f (1964).
- 163- Garg,D.M., "Synthesis of some halonitrophenyl and naphthyl esters of diethyldithiocarbamic acid as potential fungicides", *J.Indian Chem.Soc.*, 42(5): 339-41 (1965).-Ref.C.A., 63: 6903b (1965).
- 164- Toepfl,W.,Hubele,A., "Pesticidal dithiocarbamates", *S.African* 68 06,326 (1969). -Ref.C.A.,72: 43233g (1970).
- 165- Ried,W., Mavun,J.B., Knorr,H., "Reaction of 2-benzoyl-3-chloro-1-benzothiophene-1,1-dioxide with sulfur compounds", *Chem.Ber.*, 110(4): 1356-63 (1977).
- 166- Rieche,A., Hilgetag,G., Martin,D., Kreyzi,I., "Phenyl dithiocarbamates", *Ger.* 1,177,141 (1964).-Ref.C.A., 61: 13238h (1964).
- 167- Krsek,J., Stota,Z., "Nitro-aromatic esters of dithiocarbamic acids", *Czech.* 117,428 (1966).-Ref.C.A., 65: 20059e (1966).
- 168- Stanior,U., Wiessler,M., "Reaction of aromatic epoxides with sodium diethyldithiocarbamate", *Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 317(12): 1042-7 (1984).

- 169- Rieche,A., Hilgetag,G., Martin,D., Kreyzi,I., "Bactericidal and fungicidal aryl aralkyldithiocarbamates", Ger.(East) 32,977 (1964).-Ref.C.A., 63: 9868b (1965).
- 170- Suzue,S., Irikura,T., "Hypoglycemic agents. V. A new synthetic method for sulfonylurea derivatives", Chem.Pharm.Bull. 17(8): 1535-40 (1969).
- 171- Moreiko,O.V., Sych,E.D., "Thiazolocyanines. XVI. N-hetarylthiazolium salts with an active methylthio group and cyanine dyes synthesized from them", Khim.Geterotsikl.Soedin., (6): 749-52 (1973). -Ref.C.A., 80: 38343d (1974).
- 172- Hiratani,K., Nakai,T., Okawara,M., "Tri(hetero)substituted carbonium ions. X. Regiospecific neighboring-group participation by dithiocarbamate function during bromination of γ -substituted S-allyl N,N-dimethyldithiocarbamates", Chem.Lett. (9): 1041-4 (1974). -Ref.C.A., 82: 4154u (1975).
- 173- Mahajan,A.S., Paranjpe,M.G., "5-Arylimino-3-thio-1,2,4-dithiazolidines and their 3-mercaptobenzyl derivatives", J.Indian Chem. Soc., 52(3): 237-9 (1975). - Ref.C.A., 83: 164089a (1975).
- 174- Addor,R.W., Lovell,J.B., Kantor,S., "2-Imino-1,3-dithietanes", U.S. 3,928,382 (1975). -Ref.C.A., 85: 46632r (1976).
- 175- Chande,M.S, Dravid,R.N., Shetgiri,N.P., "Synthesis of new 1,3,5-thiadiazine and 1,3,5-triazine derivatives and their antimicrobial activity", Proc.-Indian Acad.Sci.,Chem.Sci., 100(1): 53-8 (1988). -Ref.C.A., 110: 8174v (1989).
- 176- Fulop,V., Kalman,A., Beckert,R., Fabian,J., "Reaction of dithiocarbamates with nitrogen-containing derivatives of oxalic acid", Monatsh.Chem., 120(6-7): 561-9 (1989). -Ref.C.A., 112: 198190j (1990).
- 177- Iwakawa,T., Tamura,H., Murabayashi,A., Hayase,Y., "Cycloaddition in synthesis of sulfonamide derivatives. IV. One-pot synthesis of 3-dimethylamino-4,1,2-benzoxathiazine 1,1-dioxides, 3-methoxy-4-methyl-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides and 3-dimethylamino-1,4,2-benzothiazine 1,1-dioxides", Chem.Pharm.Bull. 39(8): 1939-43 (1991).

- 178- Kuroboshi,M., Hiyama,T., "A facile synthesis of trifluoromethylamines by oxidative desulfurization-fluorination of dithiocarbamates", *Tetrahedron Letters* 33(29): 4177-4178 (1992)
- 179- Bech,A.T., Flammang,R., Pedersen,C.Th., Wong,M.W., Wentrup,C., "Alkoxy isothiocyanates", *J.Chem.Soc.,Perkin Trans. 2*(9): 1869-73 (1999). -Ref.C.A., 132: 3173 (2000).
- 180- Scozzafava,A., Mastrolorenzo,A., Supuran,C.T., "Arylsulfonyl-N,N-diethyl-dithiocarbamates: A novel class of antitumor agent", *Bioorganic&Medicinal Chemisrty* 10: 1887-91 (2000).
- 181- Pérez,R., Reyes,O., Suarez,M., Garay,H.E., Cruz,L.J., Rodriguez,H., Molero-Vilchez,M.D., Ochoa,C., "Solid phase synthesis of 3-(5'-carboxypentyl)-5-substituted tetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazin-2-thione derivatives", *Tetrahedron Letters* 41: 613-616 (2000).
- 182- Zhang,J., Wang,X., Liu,J., "Synthesis of a bis-(N-sec-butyl-dithiocarbamato)-nitrido-99mTc complex: a potential new radiopharmaceutical for brain perfusion studies", *Applied Radiation and Isotopes* 62:33-37 (2005).
- 183- Sirrenberg,W., "S-Chloromethyl thiocarbonates", Belg. 669,953 (1966).-Ref.C.A., 65: P8763c (1967).
- 184- Boehme,H., Otto,H.H., "N-[α -Haloalkyl]carboxylic acid amides. XII. Imidomethylthiocarboxylic acid esters", *Arch.Pharm.(Weinheim)* 300(11): 922-5 (1967).
- 185- Y.Uchiyama,Y., Naguchi,T., "Pesticidal sulfur-containing carbonates", *Japan.* 69 05,375 (1969).-Ref.C.A., 71: 2997v (1969).
- 186- Dynachim S.ar.l., "[Alkoxy-carbonyl]thio]acetonitriles", *Fr.Demande* 2,202,883 (1974).-Ref.C.A., 82: 16332p (1975).
- 187- Berezin,G.H., Haris,G.H., "Hydroxy aromatic thio esters", *U.S.* 3,377,372 (1968).-Ref.C.A., 70: 3536k (1969).

- 188- Traber,W., Weiss,A., "Halophenoxyhalophenyl aryl thiocarbonates, antimicrobials for textile protection", Swiss 477,160 (1969).-Ref.C.A., 72: 66631z (1970).
- 189- Voigt,H., Heydenhauss,D., Hofmann,F., Jaenecke,G., Meister,L., "Nucleophilic substitutions to carbonochloridothioic acid 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl ester to give carbonamidothioic acid 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl esters and carbonothioic acids 4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl O-aryl esters", Z.Chem., 16(10): 397-8 (1976).-Ref.C.A., 86: 89743r (1977).
- 190- Wakamori,T., Tanaka,B., Kitakata,S., Ishii,Y., "Benzyl phenyl carbonates and thiocarbonates", Japan. 68 14,691 (1968).-Ref.C.A., 72: 54985e (1970).
- 191- Mikulasek,S., Sutoris,V., Foltinova,P., "Benzothiazole compounds. VI. Antimicrobial effectiveness of esters (6-substituted-2-benzothiazolythio)formate", Acta Fac.Rerum Nat.Univ.Comenianaе,Chim., 23: 15-22 (1977).-Ref.C.A., 88: 58838n (1978).
- 192- Felumb,R., "Dixanthogens. III. Molecular configuration from infrared spectra", Bull.soc.chim.France, 1957: 890-4.
- 193- Kröhnke,F., "Bis(pyridinium salts). I. Methylenebis(pyridinium bromide)", Chem.Ber. 83: 50-9 (1950).-Ref.C.A., 44: 5356f (1950).
- 194- Pennino,C.J. "Quaternary ammonium xanthates", U.S. 2,812,332 (1957).-Ref.C.A., 52: P6400b (1958).
- 195- Badische Anilin-&SodaFabrik, "Organic sulfur compounds", Ger. 809,813 (1951).-Ref.C.A., 46: 6824a (1952).
- 196- Harman,M.W., "Halogen-substituted alkenyl xanthates", U.S. 2,853,505 (1958).-Ref.C.A., 53: P5113h (1959).
- 197- Sirrenberg,W., "S-Chloromethyl thiocarbonates", Belg. 669,953 (1966).-Ref.C.A., 65: P8763c (1967).

- 198- Tsuchiyama ,T., Wakamori,K., "Arylthioalkyl alkyl dithiocarbonates", Japan. 74 33,944 (1974).-Ref.C.A., 82: 139733c (1975).
- 199- Toepfl,W., "N-Arylsulfonyl-N'-(4-mercaptomethylpyrimidinyl and triazinyl)-ureas useful in herbicidal compositions", Eur.Pat.Appl.EP 139,612 (1985).-Ref.C.A., 103: 160528b (1985).
- 200- Fauré-Tromeur,M., Zard,S.Z., "A practical synthesis of benzyl esters and related derivatives", Tetrahedron Letters 39: 7301-4 (1998).
- 201- Boivin,J., Ramos,L., Zard,S.Z., "An expedient radical based approach to difluorophosphonate analogues of thionucleosides", Tetrahedron Letters 39: 6877-6880 (1998).
- 202- Salvatore,R.N., Sahab,S., Jung,K.W., "Mild and efficient synthesis of thiocarbonates and thiocarbamates via a three-component coupling utilizing Cs_2CO_3 and TBAP", Tetrahedron Letters 42: 2055-2058 (2001),
- 203- De Greef,M., Zard,S.Z., "Xanthates derived from 1,3-dithiane and its monosulfoxide; one-carbon radical equivalents", Tetrahedron 60: 7781-91 (2004).
- 204- Briggs,M.E., El Qacemi,M., Kalai,C., Zard,S.Z., "A new approach to the synthesis of polycyclic structures", Tetrahedron Letters 45: 6017-20 (2004).
- 205- Reddy,N.S., Ravinder,K., Krishnaiah,P., Venkateswarlu,Y., "DBU-catalyzed synthesis of insecticidal thiophosphoryl xanthates: an efficient one-pot method", Synlett, 5: 625-626 (2001).-Ref.C.A., 135:122564 (2001).
- 206- Forbes,J.E., Saicic,R.N., Zard,S.Z., "New radical of S-alkoxycarbonyl xanthates. Total synthesis of (+/-)-cinnamolide and (+/-)-methylenolactocin", Tetrahedron Letters 55: 3791-3802 (1998).
- 207- Bouhadir,G., Legrand,N., Quiclet-Sire,B., Zard,S.Z., "A new practical synthesis of tertiary S-alkyl dithiocarbonates and related derivatives", Tetrahedron Letters 40: 277-280 (1999).

- 208- Volkov,A.N., Vavilova,A.N., Trofimov,B.A., "Addition of xanthate ions to diacetylene", *Izv.Akad.Nauk SSSR,Ser.Khim.* (12): 2808-11 (1982).-
Ref.C.A., 98: 106769w (1983).
- 209- Cholleton,N., Zard,S.Z., "A convergent synthesis of 4-substituted 1,2,3,4,-
tetrahydroisoquinolin-1-ones", *Tetrahedron Letters* 39: 7295-98 (1998)].
- 210- Ly,T.-M., Quiclet-Sire,B., Sortais,B., Zard,S.Z., "A convergent approach to
indolines and indanes", *Tetrahedron Letters* 40: 2533-2536 (1999).
- 211- Dublanchet,A.-C., Lusinchi,M., Zard,S.Z., "Xanthates and solid-phase
chemistry. A new soluble polymer analogue of Wang resin", *Tetrahedron* 58:
5715-21 (2002).
- 212- Moutrille,C., Zard,S.Z., "A new approach for the ortho-substitution of anilines
and for the synthesis of indolines", *Tetrahedron Letters* 45: 4631-34 (2004).
- 213- Trave,R., "Synthetic antitubercular agents. I. Thiosemicarbazones of α -(p-
formylphenylthio) acids and esters", *Farmaco (Pavia) Ed.sci.*, 15: 468-73
(1960).-Ref.C.A., 55: 2546c (1961).
- 214- Cox,R., Gladys,C.L., Field,L., Pearson,D.E., "General formation of aryl
dithiolcarbonates and ethyl ethylxanthate in the Leuckart thiophenol synthesis",
J.Org.Chem., 25: 1083-92 (1960).
- 215- F.Hoffmann-La Roche & Co. A.-G., "Benzothiazepines", *Neth.Appl.* 6,500,817
(1965).-Ref.C.A., 64: 5123b (1966).
- 216- Matsushima,K., Shimomatsu,A., Miyamoto,M., "Xanthates", *Japan.* 68 00,214
(1968).-Ref.C.A., 69: 76913v (1968).
- 217- Dureja,P., "Preparation and fungitoxicity of substituted sulfamidophenyl-O-
alkylxanthates", *J.Indian Chem.Soc.*, 57(8): 857-8 (1980).-Ref.C.A., 94:
121024k (1981).

- 218- Martin,D., "New synthesis of dithiocarbonic acid esters from mercapto derivatives", *J.Prakt.Chem.*, 19: 222-8 (1963).-Ref.C.A., 58: 11353d (1962).
- 219- Karlivan,G.A., Valter,R.E., Gulbis,Yu.V., "Synthesis of the precursors of bis(trichloro-1,4-benzoquinonyl)tetrathiafulvalenes", *Chem.Heterocycl.Comp.*, 34(8): 907-911 (1999).-Ref.C.A.,130: 311717 (1999).
- 220- Dureja,P., Gupta,S.P., Prasad,D., "Synthesis and nematocidal activity of halonitroaryl esters of O-butylxanthatic acid", *Pesticides* 18(4): 43-5 (1984).-Ref.C.A., 101: 151375f (1984).
- 221- Uchiyama,Y., Hashimoto,Y., "Antimicrobial 2-alkoxy-3-(alkoxythiocarbonylthio)-1,4-naphthoquinones", *Japan.Kokai.* 74 20,157 (1974).-Ref.C.A., 81: 25457q (1974).
- 222- Chernilevskaya,G.S., Stadnitskaya,N.E., Lubenets,V.I. Novikov,V.P., "Synthesis of 2-alkoxy-3-ethoxythiocarbonylthio-1,4-naphthoquinones", *Russ. J.Org.Chem.*, 34(5): 735-736 (1998).-Ref.C.A., 130:196487 (1999).
- 223- Jones,F.N, "Base-catalyzed conversion of thiolcarbonate esters into sulfides. Reactions of xanthate esters", *J.Org.Chem.*, 33(1): 4290-2 (1968).-Ref.C.A., 70: 11275q (1969).
- 224- Komaki,K., Kawata,T., Harano,K., Taguchi,T., "Catalytic rearrangement of O,S-dialkyl dithiocarbonates to S,S-dialkyl dithiocarbonates. IV. Use of boron trifluoride etherate as catalyst", *Chem.Pharm.Bull.*, 26(12): 3807-14 (1978).
- 225- Harano,K., Kiyonaga,H., Sugimoto,S., Matsuoka,T., Hisano,T., "4-(Dimethylamino)pyridine N-oxide as an excellent catalyst for thione to thiol rearrangement of xanthates", *Heterocycles* 27(10): 2327-30 (1988).
- 226- Nakagawa,H., Eto,M., Harano,K., "Pyridine N-oxide catalyzed thione-to-thiol rearrangement of xanthates. MO analysis of the reaction mechanism", *Tetrahedron* 54: 9333-9340 (1998).

- 227- Pazdro,K.M., "Synthesis of 4,4',5,5'-tetraphenyl- $\Delta^{2,2'}$ -bi-1,3-dithiole", *Rocz. Chem.*, 43(5): 1089-91 (1969).-Ref.C.A., 71: 91357b (1969).
- 228- Brown,M.D., Gillon,D.W., Meakins,G.D., Whitham,G.H., "A new general synthesis of N-mono- and N-di substituted 2-aminothiazoles", *J.Chem. Soc.,Chem.Comm.*, (8): 444-5 (1982).-Ref.C.A., 97: 92185t (1982).
- 229- Boivin,J., Boutillier,P., Zard,S.Z., "An unusual and highly efficient Access to thieno[2,3-b]-benzothiopyran structures", *Tetrahedron Letters* 40: 2529-2532 (1999).
- 230- Augustin,M., Doelling,W., "Substituted 4-alkylthio-1,3-dithiole-2-thiones", *Ger.(East) DD* 208,152 (1984).-Ref.C.A., 102: 6458b (1985).
- 231- Ishida,M., Ichikawa,K., Asano,M.,Nakanishi,H., Kato,S., "Synthesis and cyclization reaction of 2-(hydroxyimino)alkyl N,N-dialkylthiocarbamates, S-[2-(hydroxyimino)alkyl] O-methyl dithiocarbonate, and alkyl 2-(hydroxyimino)alkyl trithiocarbonates", *Synthesis* (4): 349-53 (1987).-Ref.C.A., 108: 21770q (1988).
- 232- Waldvogel,E., "Synthesis of 2-substituted and 2,3-disubstituted alkyl- and arylthiophenes and related 2,3-anellated thiophene derivatives, using ketones as the C₂ synthons and carbonodithioic acid O-ethyl S-(2-oxethyl)ester as the C₂S synthon", *Helv.Chim.Acta* 75(3): 907-12 (1992).
- 233- Ben-David,I., Rechavi,D., Mishani,E., Rozen,S., "A novel synthesis of trifluoromethyl ethers via xanthates, utilizing BrF₃", *Journal of Fluorine Chemistry* 97: 75-78 (1999).
- 234- Walter,A., Schulze,G.H.S., Crouch,W.W., "Sulfur compounds from petroleum hydrocarbons. Reactions and derivatives of tertiary aliphatic mercaptans", *Ind.Eng.Chem.*, 42: 916-21(1950).-Ref.C.A., 44: 11072c (1950).
- 235- Haugwitz;R.D., "Biocidal bis(1-oxy-2-pyridyl) dithiocarbonates and trithiocarbonates", U.S. 3,515,726 (1970).-Ref.C.A., 73: 25313z (1970).

- 236- Otto, J.A., "Cyanomethyl alkyl trithiocarbonates as insecticidal agents", U.S. 4,215,140 (1980).-Ref.C.A., 93: 238858f (1980).
- 237- Sugawara, A., Shirahata, M., Sato, S., Sato, R., "One-pot synthesis of alkyl aryl trithiocarbonates from benzenethiols, alkyl halides, and carbon disulfide with a phase-transfer catalyst", *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 57(11): 3353-4 (1984).
- 238- Harano, K., Taguchi, T., "Rearrangement and trans-elimination contrary to the Chugaev reaction rule. XI. Pyrolysis of sodium 2-alkenyl xanthogenate", *Yakugaku Zasshi* 93(6): 804-10 (1973).-Ref.C.A., 79: 65959v (1973).
- 239- Lee, A.W.M., Chan, W.H., Wong, H.C., "One pot phase transfer synthesis of trithiocarbonates from carbon disulfide and alkyl halides", *Synth.Commun.*, 18(13): 1531-6 (1988).
- 240- Shankaranaraya, M.L., Patel, C.C., "Electronic spectra of some derivatives of xanthic, dithiocarbamic, and trithiocarbonic acids", *Acta Chem.Scand*, 19(5): 1113-19 (1965).
- 241- Zubair, M.U., Hassan, M.M.A., "Saccharin", *Analytical Profiles of Drug Substances*, 13: 487-514 (1984).
- 242- Kleinpeter, E., Stroehl, D., Jovanovski, G., Soptrajanov, B., "Metal-to-ligand bonding in some metal saccharinates: a carbon-13 NMR study", *J. Mol. Struct.* 246(1-2): 185-8 (1991).
- 243- Stassinopoulou, C.I., Catsoulacos, P., Camoutsis, C., "Carbon-13 NMR spectra of benzothiazepion, benzothiazinone and benzosulfonamide N-substituted derivatives", *Org.Magn.Reson*, 21(3): 187-9 (1983).
- 244- Van Gaal, H.L.M., Diesveld, J.W., Pijpers, F.W., Van der Linden, J.G.M., "Carbon-13 NMR spectra of dithiocarbamates. Chemical shifts, carbon-nitrogen stretching vibration frequencies and π -bonding in the NCS_2 fragment", *Inorg.Chem.*, 18(11): 3251-60 (1979).

- 245- Balcı,M., “Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi”, ODTÜ Gelişme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. METU PRESS. Ankara s.281 (1999).
- 246- Onuska,F.I., Comba,M.E., “Mass spectra of sodium N-alkyl and N,N-dialkyl dithiocarbamates and some related compounds”, J. Assoc. Off. Anal. Chem. 59(3): 622-32 (1976).
- 247- Talonen,P.; Rastas,J., Leppinen,J., “In situ FTIR study of ethyl xanthate adsorption on gold, silver and copper electrodes under controlled potential”, Surf. Interface Anal., 17(9): 669-74 (1991).
- 248- Mielczarski,J.A., Yoon,R.H., “Fourier transform infrared external reflection study of molecular orientation in spontaneously adsorbed layers on low-absorption substrate”, J. Phys. Chem. 93(5): 2034-8 (1989).
- 249- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standard for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; 7.ed. Approved Standard M2-A7 NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2000.
- 250- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; 5.ed. Approved Standard M7- NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2000.
- 251- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard M27-A NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2000.
- 252- Inderleid,C.B., Antibiotics in Laboratory Medicine, third edition, V.Lorian ed., p.134-197, Williams and Wilkins, Baltimore (1991).
- 253- Lennette,E.H., Balows,A., Hausler,W.J., Shadomy,H.S., Manual of Clinical Microbiology, fourth edition, p.59-245, American Society for Microbiology, Washington,D.C. (1986).

YÜRÜTÜCÜNÜN ÖZGEÇMİŞİ

1975 yılında Tokat'da doğdum. İlk ve ortaokulu Malatya'da, lise eğitimimi ise İstanbul Şehremini Lisesinde tamamladım. 1993 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde lisans eğitimime başladım. Bir yıl sonra İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesine yatay geçiş yaptım ve 1997 yılında mezun oldum. Aynı sene kısa bir dönem Embil İlaç San. Ltd. Şti.'de çalıştıktan sonra Kasım 1997'de İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak atandım.

1997 yılında İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım. 2000 yılında "Primer Amin Grubu İçeren Bazı İlaç Maddelerinin Spektrofotometrik Miktar Tayini" konulu yüksek lisans tezimi tamamladım. 2001 yılında "N-Metil Sakkarinin Kükürtlü Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Etkilerinin İncelenmesi" konulu doktora tezime başladım. Halen İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında görev yapmaktayım.