

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Prof.Dr.Aysel GÜRSOY

111662

SÜBSTİTÜE

KİNAZOLİNONİLMERKAPTOASETİK ASİD  
HİDRAZİDLERİNDEN KAZANILAN  
TİYOSEMİKARBAZİDLER ve TİYAZOLİDONLAR

(DOKTORA TEZİ)

Uzm.Ecz.Nilgün KARALI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul 1993

*Bana çalışma olanağı sağlayan, değerli fikirleriyle yönlendiren Sayın Hocam Prof.Dr.Nedime ERGENÇ'e, lisansüstü eğitim süresince beni titiz bir ilgi ile yetiştiren, mesleğimi bana benimseten, engin bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren Sayın Hocam Prof.Dr.Aysel GÜRSOY'a derin saygı ve teşekkürlerimi, etkin yardımlarından dolayı Sayın Hocam Prof.Dr.Öznür ATEŞ'e, mikrobiyolojik incelemelerdeki katkılarından dolayı Prof.Dr.Gülten ÖTÜKE, çalışmam sırasında gösterdikleri anlayış ve yardımlardan dolayı eşim Dr.Turgay KARALI, Dr.Gültaze ÇAPAN, Dr.Nuray ULLUSOY, Uzm.Ecz.Ayşe KOCABALKANLI ve tüm Anabilim Dalı arkadaşlarıma, yazım işlerinde özverili yardımlarından dolayı Aysel YEŞİLDAG ve Aysegül DÖNER'e teşekkürlerimi sunuyorum.*

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>1- KULLANILAN İLKEL MADDELER</b> .....	3
1.1- Antranilik Asidler .....	3
1.1.1- Antranilik asid .....	3
1.1.2- 5-Kloroantranilik asid .....	3
1.2- Etil $\alpha$ -Bromoasetat .....	4
1.3- Hidrazin Hidrat .....	4
1.4- İsoiyosiyanatlar .....	4
1.4.1- Metil isoiyosiyanat .....	4
1.4.2- Etil isoiyosiyanat .....	5
1.4.3- n-Propil isoiyosiyanat .....	5
1.4.4- n-Butil isoiyosiyanat .....	5
1.4.5- Allil isoiyosiyanat .....	6
1.4.6- 2-Fenilet il isoiyosiyanat .....	6
1.4.7- Fenil isoiyosiyanat .....	6
1.4.8- p-Tolil isoiyosiyanat .....	6
1.4.9- p-Klorofenil isoiyosiyanat .....	7
1.4.10- p-Bromofenil isoiyosiyanat .....	7
2- 4(3H)-KİNAZOLONLAR=4(3H)-KİNAZOLİNONLAR .....	8
3- 1-AÇİL-4-ALKİL/ARİLTİYOSEMİKARBAZİDLER .....	26
4- 2-İMİNO-3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR .....	47
<b>DENEYSEL BÖLÜM</b>	
<b>1- ARAÇ VE GEREÇLER</b> .....	78
1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	78
1.2- Kullanılan Elektronik Aygıtlar .....	78
<b>2- KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR</b> .....	79
<b>3- YÖNTEMLER</b> .....	79

	<b>Sayfa</b>
3.1- 3-Fenil-4(1H,3H)-Kinazolinon-2-Tiyon (Madde A <sub>1</sub> ) .....	79
3.2- 3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetik Asid Etil Esteri (Madde B) .....	79
3.3- 3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetik Asid Hidrazidi (Madde C) .....	80
3.4- 3-Fenil-6-Kloro-4(1H,3H)-Kinazolinon-2-Tiyon (Madde A <sub>2</sub> ) .....	81
3.5- 3-Fenil-6-Kloro-4(1H,3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetik Asid Etil Esteri (Madde I) .....	81
3.6- 3-Fenil-6-Kloro-4(1H,3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetik Asid Hidrazidi (Madde II) .....	83
3.7- 1-(3-Fenil-6-Kloro/Nonsübstitüe-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)- 4-Alkil/Ariltiyosemikarbazidlerin Elde Edilişi .....	86
3.8- 1-(3-Fenil-6-Kloro/Nonsübstitüe-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil- hidrazono)-3-Alkil/Aril-4-Tiyazolidonların Elde Edilişi .....	86
3.9- Asid Hidroliz .....	87
3.10- Alkali Hidroliz .....	89
3.11- Kondensasyon Ürünleri .....	89
4- 1-(3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL)-4-ALKİL/ ARİLTİYOSEMİKARBAZİDLER VE ÖZELLİKLERİ .....	90
4.1- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- Metiltiyosemikarbazid (Madde III) .....	90
4.2- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- Etiltiyosemikarbazid (Madde IV) .....	94
4.3- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- n-Propiltiyosemikarbazid (Madde V) .....	96
4.4- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- n-Butiltiyosemikarbazid (Madde VI) .....	99
4.5- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- Alliltiyosemikarbazid (Madde VII) .....	101
4.6- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- (2-Feniletil)tiyosemikarbazid (Madde VIII) .....	104
4.7- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- Feniltiyosemikarbazid (Madde IX) .....	106
4.8- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4- p-Toliltiyosemikarbazid (Madde X) .....	107



	<b>Sayfa</b>
4.9- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-p-Klorofeniltiyosemikarbazid (Madde XI) .....	109
4.10- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-p-Bromofeniltiyosemikarbazid (Madde XII) .....	112
5- 1-(3-FENİL-6-KLORO-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL)-4-ALKİL/ARİLTİYOSEMİKARBAZİDLER VE ÖZELLİKLERİ .....	114
5.1- 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-Etiltiyosemikarbazid (Madde XIII) .....	115
5.2- 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-Feniltiyosemikarbazid (Madde XIV) .....	118
5.3- 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-p-Klorofeniltiyosemikarbazid (Madde XV) .....	120
5.4- 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-p-Bromofeniltiyosemikarbazid (Madde XVI) .....	123
6- 2-(3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİLHİDRAZONO)-3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR VE ÖZELLİKLERİ.....	125
6.1- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-Metil-4-Tiyazolidon (Madde XVII) .....	125
6.2- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-Etil-4-Tiyazolidon (Madde XVIII) .....	129
6.3- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-n-Propil-4-Tiyazolidon (Madde XIX) .....	132
6.4- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-n-Butil-4-Tiyazolidon (Madde XX) .....	134
6.5- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-Alil-4-Tiyazolidon (Madde XXI) .....	137
6.6- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-(2-Feniletıl)-4-Tiyazolidon (Madde XXII) .....	140
6.7- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-Fenil-4-Tiyazolidon (Madde XXIII) .....	142
6.8- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-p-Klorofenil-4-Tiyazolidon (Madde XXIV) .....	145
6.9- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-p-Bromofenil-4-Tiyazolidon (Madde XXV) .....	147

	<b>Sayfa</b>
7- 2-(3-FENİL-6-KLORO-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL- HİDRAZONO)-3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR VE ÖZELLİKLERİ .....	150
7.1- 2-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkapt- asetilhidrazono)-3-Etil-4-Tiyazolidon (Madde XXVI) .....	150
7.2- 2-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkapt- asetilhidrazono)-3-p-Klorofenil-4-Tiyazolidon Madde XXVII) .....	152
7.3- 2-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkapt- asetilhidrazono)-3-p-Bromofenil-4-Tiyazolidon (Madde XXVIII) .....	155
<b>KURAMSAL BÖLÜM</b> .....	<b>158</b>
1- 3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİK ASİD ESTER VE HİDRAZİDLERİ .....	158
2- 3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL- TİYOSEMİKARBAZİDLER .....	172
3- 2-(3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL- HİDRAZONO)-3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR .....	236
<b>BİYOLOJİK AKTİVİTE ARAŞTIRMALARI</b>	
1- ANTİKONVÜLSAN ETKİ ARAŞTIRMASI .....	284
2- ANTİMİKROBİYAL ETKİ ARAŞTIRMASI .....	288
3- ANTİTÜBERKÜLER ETKİ ARAŞTIRMASI .....	288
4- İNSEKTİSİD, FUNGUSİD, HERBİSİD ETKİ ARAŞTIRMASI .....	289
<b>SONUÇ</b> .....	<b>290</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>292</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>296</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>300</b>

## GİRİŞ ve AMAÇ

Literatür kaynakları 4(3H)-kinazolinon halka yapısını taşıyan bileşiklerin sübstitüentlere bağlı olarak değişik farmakojik etkilere sahip bulunduğunu, bu bileşiklerden bazılarının günümüzde ilaç maddesi olarak da kullanıldığını göstermektedir. 2-metil-3-o-tolil/o-klorofenil-4(3H)-kinazolinon yapısındaki metakualon (1,2) ve mekloualunun (3,4) kuvvetli sedatif ve hipnotik etkili olduğu, 7-kloro-6-sülfamil-1,2,3,4-tetrahidro-4-kinazolinon yapısındaki fenkuizon, kinetazon ve metolazonun diüretik (5-8) olarak tedavide önemli bir yer işgal ettiği, 3-[2-[4-(p-fluorobenzoil)piperidin-1-il]etil-4-(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyonun (altanserin) (9) serotonin antagonisti olarak gastrik lezyonlarda kullanılabileceği bildirilmektedir. Ayrıca 2-metil-3-piridinyumasetilamino-4(3H)-kinazolinon klorürlerin antikönvülsan ve analjezik (10), 2-(1-merkptoasetil-3-arilüre)-3-fenil-4(3H)-kinazolinonların monoamin oksidaz ve süksinat dehidrojenaz inhibitör etkilerinin (11) bulunmakta, antibakteriyel ve antifungal (12-16) etkilerinden söz edilen 4(3H)-kinazolinon türevlerine ilişkin yayınlara da sıklıkla rastlanmaktadır. Literatürde ayrıca 1-açıl-4-sübstitüe tiyosemikarbazid artığı taşıyan bileşiklerin de başta antibakteriyel (17,18) ve antifungal (19,20) olmak üzere, antitüberküler (21,22), hipoglisemik (23,24), antikönvülsan (25,26), antikanser (27) gibi değişik biyolojik etkilerinin bulunduğu görülmekte, bu bileşiklerin siklizasyon ürünlerinden biri olan 4-tiyazolidonlar antikönvülsan etkileri (28-30) yanında, antibakteriyel (31-33), antifungal (34-36), antitüberküler (37,38), hipnotik (39) ve narkotik-analjezik (40) etki yönünden üzerinde çok çalışılan yapılar arasında önemli bir yer almaktadır.

1-Açıl-4-sübstitüe tiyosemikarbazid ve bunlardan türeyen heterosiklik yapılar araştırmacıların çok ilgilendiği konuları oluşturduğu halde, kinazolinon halkası taşıyan tiyosemikarbazid ve siklizasyon ürünlerini içeren araştırma sayısının literatürde çok az olması ve değişik biyolojik aktivitelere sahip olan kinazolinon çekirdeği taşıyan tiyosemikarbazid türevlerinde özellikle antimikrobial etkinin, bunun siklizasyon ürünü olan 4-tiyazolidonlarda antikönvülsan etkinin kazanılabileceği, hatta artabileceği düşüncesinden hareketle, 1-(6-kloro/nonsübstitüe-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri (madde III-XVI) ve bu bileşiklerin etil  $\alpha$ -bromoasetat ile siklizasyonundan 2-(6-kloro/nonsübstitüe-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidonları (madde XVII-XXVIII) kazanmayı, çalışma kapsamında

sentezlediğimiz literatürde bulunmayan bu 27 maddenin yapılarını ve 4-tiyazolidon bileşiklerinde olası iki isomer yapıdan hangisinin maddelerimizde esas yapıyı oluşturduğunu, hidroliz, UV, IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve kütle spektroskopisi yardımı ile aydınlatmayı, ayrıca biyolojik aktivitelerini araştırmayı amaçladık.



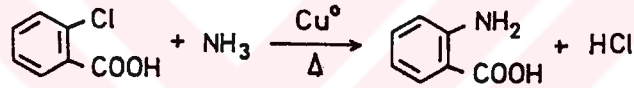
## GENEL BİLGİLER

### 1- KULLANILAN İLKEL MADDELER

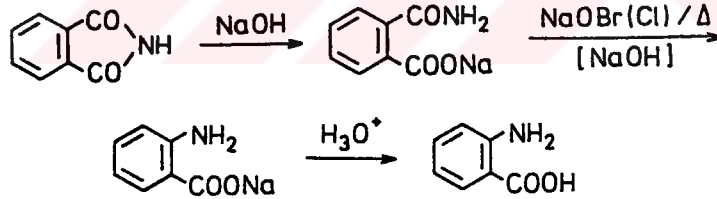
#### 1.1- Antranilik Asidler

##### 1.1.1- Antranilik asid (2-aminobenzoik asid)

2-Klorobenzoik asidin amonyak ile bakır tozu karşısında, basınç altında 125°C'de ısıtılması ile sentezlenebilen antranilik asid (41), teknikte ftalimidin alkali



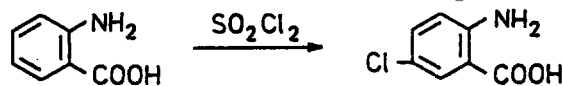
çözeltisinin 80°C'de sodyum hipobromid ya da sodyum hipoklorid ile etkileştirilmesiyle kazanılır (42). Bu yöntemde ftalimid halkası ftalamidik aside hidroliz olur, sonra Hofmann reaksiyonu gerçekleşir.



Beyaz-açık sarı renkli kristalize toz halinde bir maddedir. e.d. 144-6°C.

##### 1.1.2- 5-Kloroantranilik asid (5-kloro-2-aminobenzoik asid)

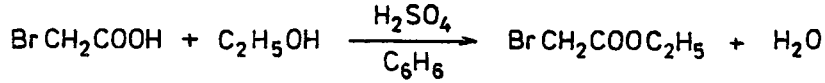
Bu maddenin sentezi için antranilik asid, sülfürlü klorürün susuz eterdeki soğutulmuş çözeltisine ilave edilir. Elde edilen çökelti % 8 hidroklorik asid ile 60-70°C'de ısıtılır, kalan artık süzülüp ayrıldıktan sonra süzüntü sodyum hidroksid ve sodyum asetat ile çöktürülür (43):



Beyaz iğneler şeklinde bir maddedir. e.d. 204°C.

## 1.2- Etil $\alpha$ -Bromoasetat

Monobromoasetik asidin absolü etanol, kuru benzen ve konsantre sülfürik asid ile ısıtılmasıyla kazanılır (44):



Yağ görünümünde renksiz bir sıvıdır. k.d. 156-60°C  $d^{20}=1.50$ .

## 1.3.- Hidrazin Hidrat

Bu maddenin sentezi için önce kalsiyum hipoklorid, bir kolloid beraberliğinde, sodyum karbonat ile etkileştirilerek sodyum hipoklorid oluşturulur. Bunun amonyak ve sülfürik asidle muamelesinden kazanılan hidrazin sülfat, sodyum hidroksidle serbest baz haline geçirildikten sonra azot içine distillenir (45):

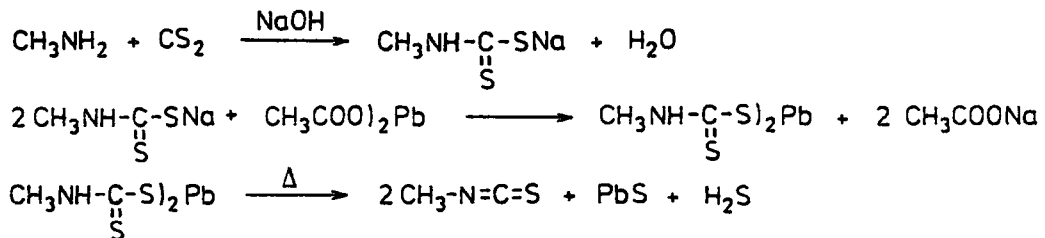


Karakteristik kokuda bir sıvıdır. k.d. 118-9°C  $d^{21}=1.03$ .

## 1.4- İsoiyosiyanatlar

### 1.4.1- Metil İsoiyosiyanat

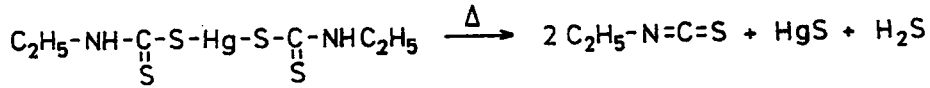
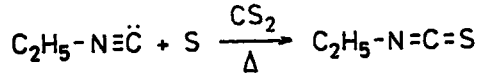
Metilaminin sulu ortamda karbon disülfür ve sodyum hidroksidle etkileşmesiyle elde edilen çözelti, suyla seyreltildikten sonra bazik kurşun asetat ile muamele edilir. Oluşan N-metilditiyokarbamik asid kurşun tuzu kaynatma ile parçalanarak metil isoiyosiyanat kazanılır (46):



e.d. 33-6°C.

#### 1.4.2- Etil Isotiyosyanat

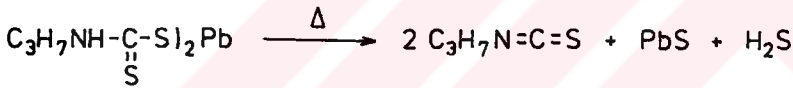
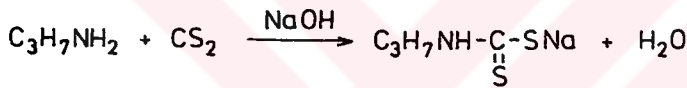
Etil isonitrilin karbon disülfürlü ortamda kükürt ile 110-2°C'de veya N-etiltiyokarbamik asid civa tuzunun 150-60°C'de ısıtılmasıyla elde edilir (47):



k.d. 131-2°C d<sup>18</sup>=1.003.

#### 1.4.3- n-Propil Isotiyosyanat

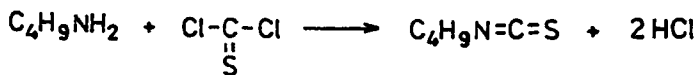
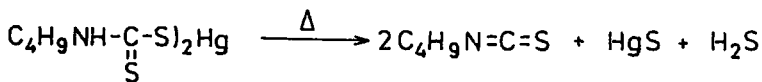
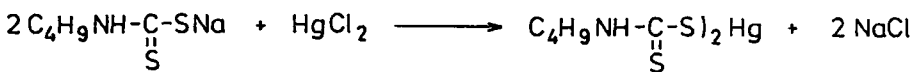
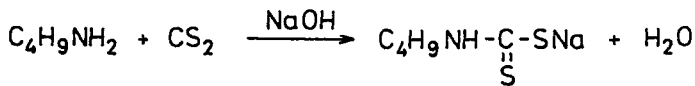
Propilaminin sudaki çözeltisinin karbon disülfür ve sodyum hidroksid ile etkileştirilip, suyla seyreltikten sonra bazik kurşun asetat ile ısıtılmasıyla sentezlenir (48):



k.d. 153°C d=0.978.

#### 1.4.4- n-Butil Isotiyosyanat

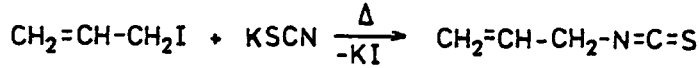
n-Butilamin ve karbon disülfürden oluşan ürünün merkürü klorür ile etkileştirilmesi ya da butilamin-su karışımının kloroformlu ortamda tiyofosgen ile reaksiyonundan kazanılır (49,50):



k.d.167°C d=0.955.

#### 1.4.5- Allil İstiyosiyanat

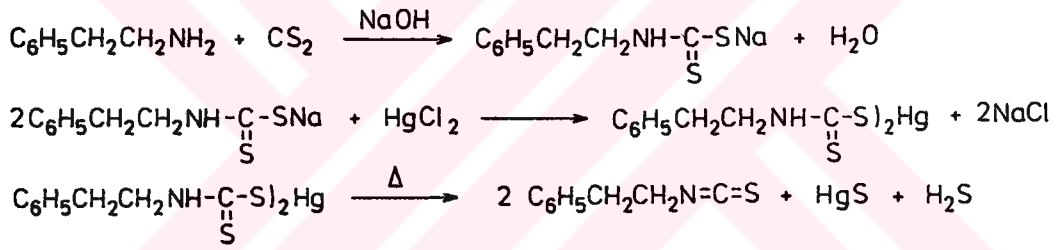
Allil iyodürün potasyum tiyosiyanat ile reaksiyonundan hazırlanan allil istiyosiyanat (51), genel olarak hardal tohumlarından elde edilir:



k.d. 150°C d=1.02.

#### 1.4.6- 2-Feniletıl İstiyosiyanat

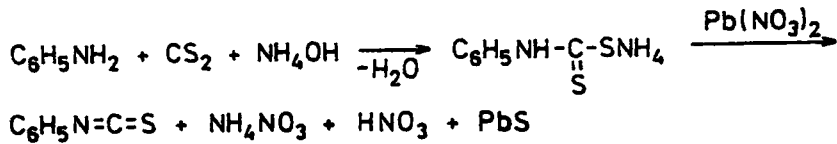
N-Feniletılamin ve karbon disülfürden hazırlanan N-feniletıldıyokarbamik asidin merküri klorür ile ısıtılmasıyla kazanılan 2-feniletıl istiyosiyanat (52), doğada birçok bitkide glikozit şeklinde bulunmaktadır.



k.d. 75°C d<sup>20</sup>=1.092.

#### 1.4.7- Fenil İstiyosiyanat

Karbon disülfür ve amonyum hidrokside anilin ilavesiyle oluşan amonyum feniliditiyokarbamatın kurşun nitrat ile etkileştirilmesinden kazanılır (53):

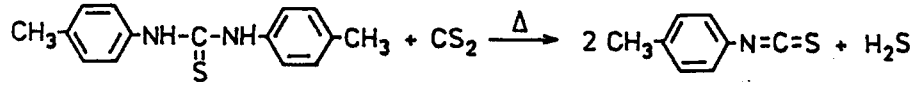
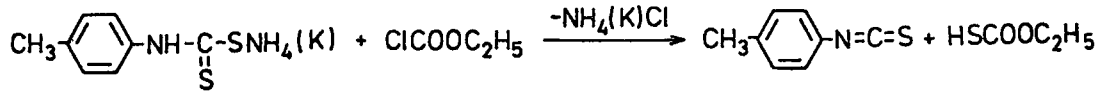


k.d. 217-20°C d<sup>20</sup>=1.132.

#### 1.4.8- p-Tolil İstiyosiyanat

Kloroformik asid etil esterinin p-toliliditiyokarbamik asid amonyum veya potasyum tuzu ile etanolü ortamda etkileştirilmesiyle veya N-N'-di-p-toliltiyüenin karbon disülfür ile muamelesiyle sentezlenir (54):

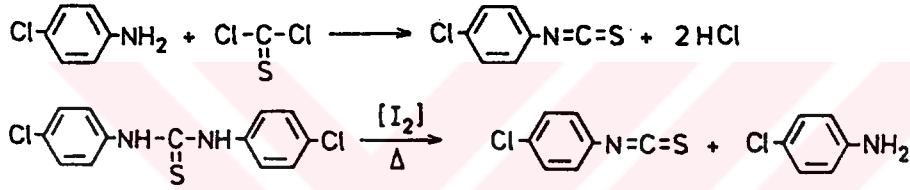




e.d.23-6°C.

#### 1.4.9- p-Klorofenil Isotiyosiyanat

Tiyofosgenin sulu süspansiyonuna 4-kloroanilin ilavesi ve oluşan ürünün su buharıyla distillenmesiyle elde edilebilen bu bileşik, N,N'-bis-(4-klorofenil)tiyoürenin kaynar etanollü çözeltisinin iyod ile etkileştirilmesiyle de sentezlenebilir (55):



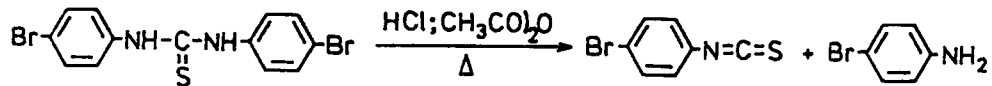
e.d. 45°C.

#### 1.4.10- p-Bromofenil Isotiyosiyanat

4-Bromoanilinın tiyofosgenin sulu süspansiyonu ile etkileştirilmesi ve oluşan ürünün su buharı ile distilasyonundan kazanılan (56) bu bileşik, ayrıca N,N'-



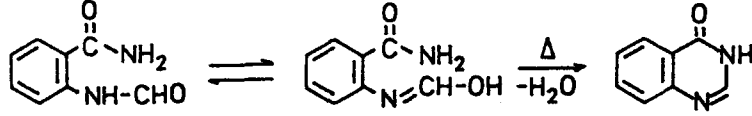
bis(4-bromofenil)tiyoürenin derişik hidroklorid asid ile ya da asetanhidrid ile ısıtılmasıyla da sentezlenir:



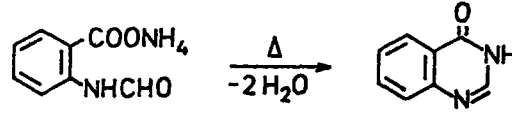
e.d. 60-61°C.

## 2- 4(3H)-KİNAZOLONLAR=4(3H)-KİNAZOLİNONLAR

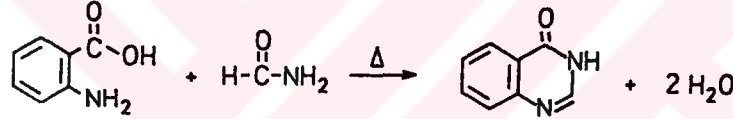
Çalışmamızın çekirdek maddesini oluşturan 4(3H)-kinazolinon ilk kez Weddige(57) tarafından, N-formilantranilik asid amidinin 170°C'ye ısıtılmasıyla elde edilmiştir.



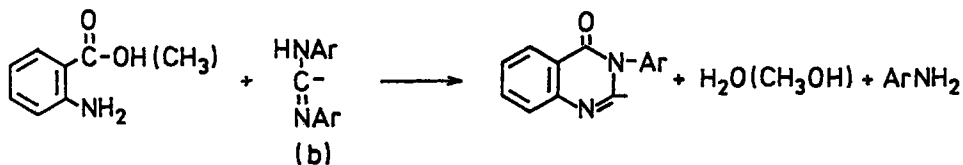
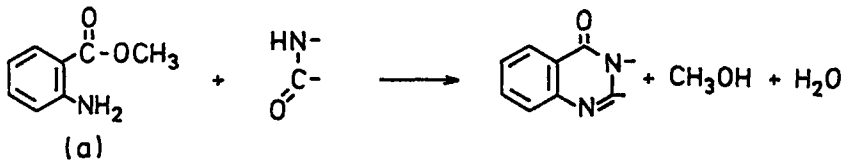
Daha sonra Bischler ve Burkart (58) Weddige'nin sentez ettiği madde ile identik olan bileşiği, N-formilantranilik asid amonyum tuzunu yağ banyosunda ısıtarak kazanmışlar ve bu bileşiğe fenoksimiazin adını vermişlerdir.

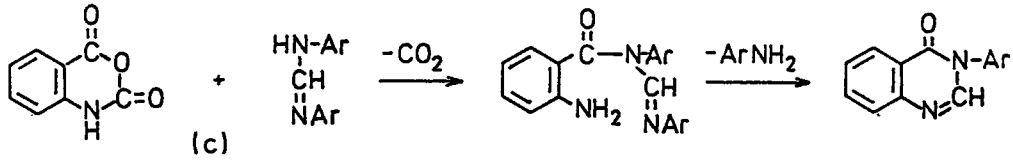


Niementowski (59), ilk kez antranilik asidi 4(3H)-kinazolon sentezinde kullanmış, antranilik asid ve aşırı miktardaki formamidden 4(3H)-kinazolonu elde etmiştir.

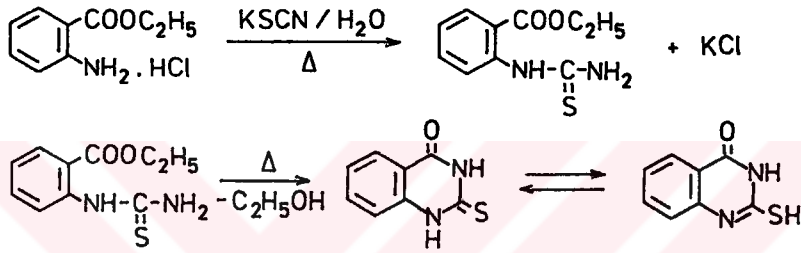


Baker ve ark. (60), formamid yerine alifatik amid kullanarak 2-alkilsübstitüe-4(3H)-kinazolon türevlerini hazırlamışlardır. Antranilik asid ya da sübstitüe antranilik asidlerin amidler ile etkileştirilmesiyle sübstitüe 4-okso-3,4-dihidrokinazolinlerin oluştuğu bu reaksiyon, Niementowski reaksiyonu olarak bilinir. Bu yöntemde, ancak her antranilik asid molekülüne karşı dört molekülden fazla formamid alınır ve ısıtmanın ilk iki saati 120-30°C, son iki saati 170-80°C arasında yapılırsa maddenin iyi verimle kazanılacağı belirtilmektedir. Daha sonraki yıllarda bu yöntem birçok değişikliğe uğramış (61), antranilik asid yerine metil antranilatın (a), daha yüksek temparatürde çalışma olanağını sağlayan sübstitüe amidlerin yerine sübstitüe amidinlerin (b), antranilik asid ve amidlerin yerine isatoik anhidrid ve amidinlerin (c) kullanımı 4-okso-3,4-dihidrokinazolinlerin daha yüksek verimle elde edilmesine olanak sağlamıştır.

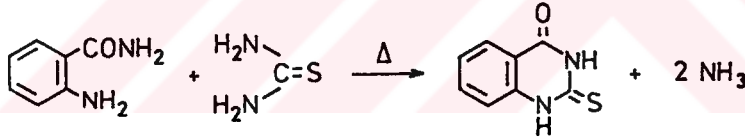




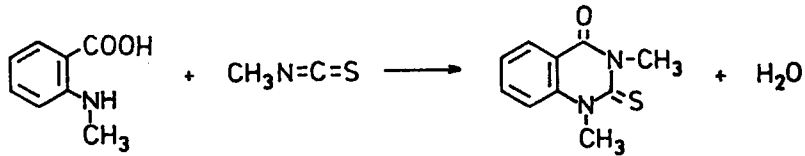
2-Merkapto-4(3H)-kinazolon diğer ismiyle 2-merkapto-4(3H)-kinazolinon veya 4(1H, 3H)-kinazolon-2-tiyon, ilk kez 1897'de Rupe tarafından (62) etil antranilat hidroklorürünün potasyum tiyosiyanat çözeltisi ile 40 saat ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Araştırmacı, bu reaksiyonda potasyum tiyosiyanatın aşırısı ile önce tiyoüre türevinin oluştuğunu, sonra bu maddenin siklize olarak 2-merkapto-4(3H)-kinazolona dönüştüğünü belirtmiştir:



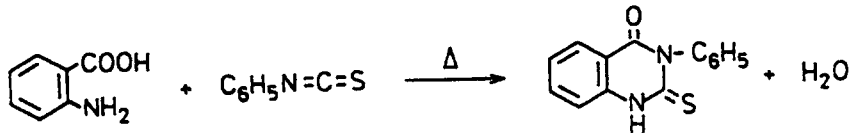
Daha sonra Stewart (63), antranilik asid amidini tiyoüre ile reaksiyona sokarak 4(1H,3H)-kinazolon-2-tiyonu elde etmiş, Fortmann (64), N-metilantranilik asidi metil



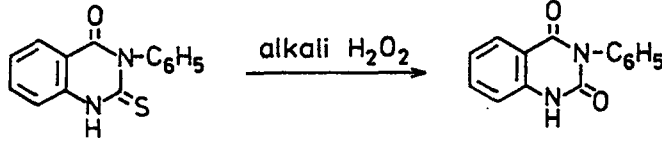
isotiyosiyanat ile asetik asidli ortamda 140-50°C'de ısıtarak N-sübstitüe türevlerini hazırlamıştır:



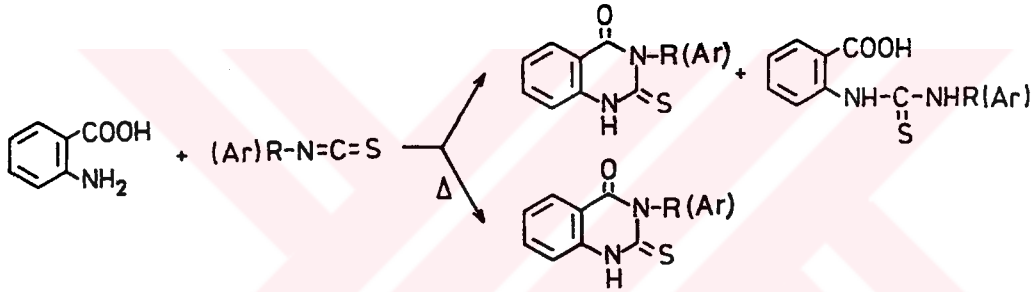
Sentez ilkel maddelerimizden biri olan 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon, ilk kez 1897'de Mc.Coy tarafından (65) antranilik asid ve fenil isotiyosiyanatın uygun temperaturde reaksiyonundan elde edilmiştir:



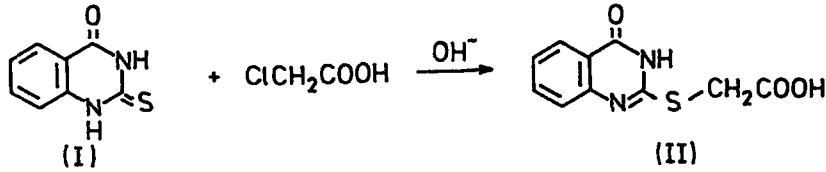
1905'de Pawlewski (66), antranilik asid ve monofeniltiyüreyi ısıtarak elde ettiği 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyonu alkali hidrojen peroksit ile etkileştirerek 3-fenil-1H,3H-kinazolin-2,4-dionu kazanmıştır:



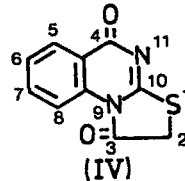
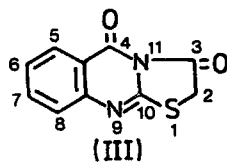
1930 yılında Ghosh (67), antranilik asid ve değişik alkil/aril isotiyosyanatların reaksiyonundan soğukta o-(alkil/arilaminokarbonyloamido)benzoik asid ve 3-alkil/aril-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon yapısında bileşikler, sıcakta ise yalnız 4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon türevlerinin oluştuğunu belirtmiştir.



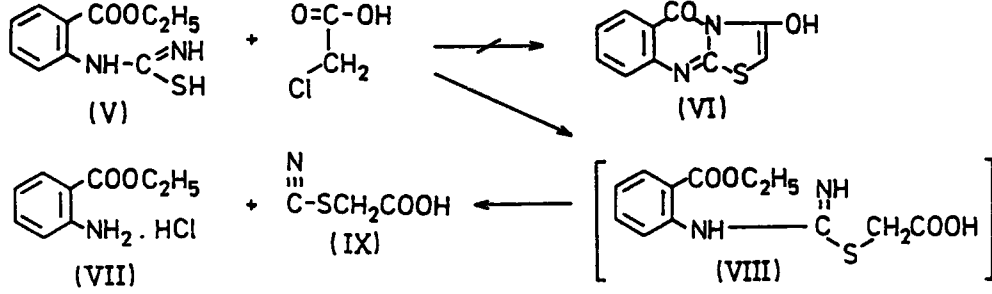
1948'de Leonard ve Ruyle (68), 4(3H)-kinazolonu primer ve sekonder alifatik amin veya aromatik primer aminlerle ya da hidrazin hidrat ile etkileştirerek 3-alkil/aril ya da 3-amino-4(3H)-kinazolon türevlerini hazırlamışlar, 1950'de Kendall ve Duffin (69), ilk kez 2-tiyokso-4(3H)-kinazolinonu (I) alkali çözeltide kloroasetik asid ile kondanase ederek 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asidi (II) ve bu bileşiği asetik asid anhidridi ile ısıtarak tiyazolidon yapısında bir madde kazandıklarını belirtmişler, ancak siklizasyon ürünün yapısını ve özelliklerini açıklamamışlardır.



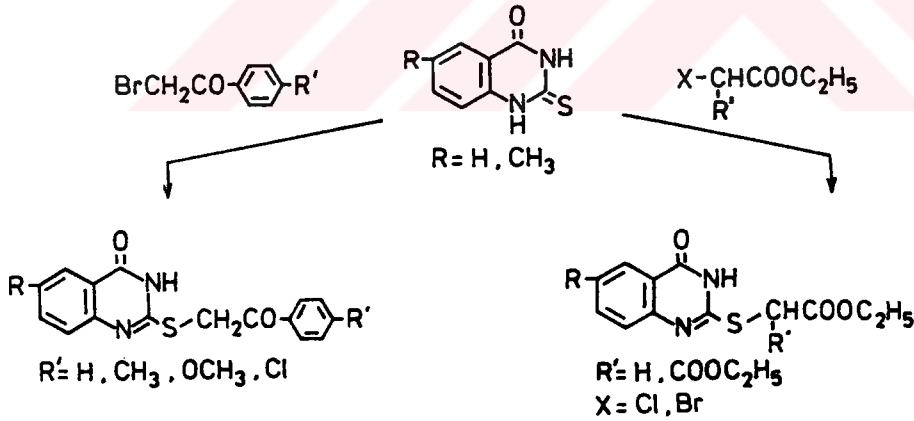
1954 yılında Dhatt ve Narang (70), bu siklizasyon ürünün 10:11-tiyopegen-9-3:4-dion (III) ya da 9:10-tiyopegen-10-3:4-dion (IV) yapısında olabileceğini düşünerek tiyopegan türevlerinin elde edilmiş yöntemine göre 2-karbetoisfeniltiyüreye (V) ile kloroasetik



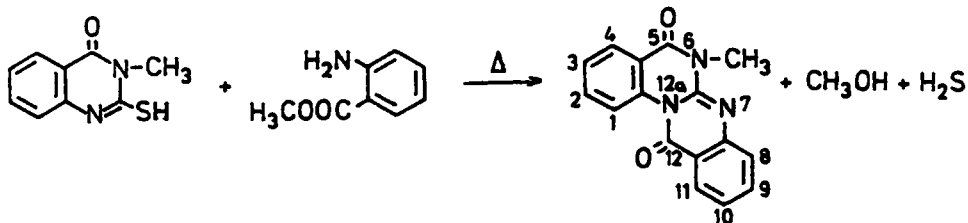
asidi kondanse ederek III yapısını elde etmeye çalışmışlar, ancak III'ün yerine V ya da ara ürün (VIII) in hidrolizinden oluşan etil antranilat hidroklorürünü (VII) kazanmışlar, fakat ara ürün VIII ve bunun parçalanma ürünü olan IX bileşiğini izole edememişlerdir.



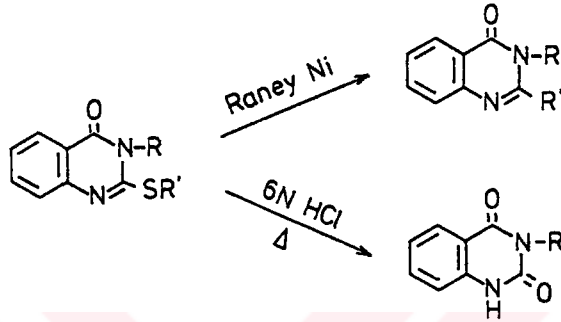
Bu araştırmacılar değişik tiyopegan derivelere sentezi için Kendall ve Duffin'in yöntemini (69) kullanmanın uygun olacağını düşünmüşler, 2-tiyokso-4-oksotetrahidrokinazolini (I) alkali ortamda  $\omega$ -bromoasetofenon, etil monokloroasetat ve etil  $\alpha$ -bromomalonat ile etkileştirerek 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetofenonları ya da 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid ya da malonik asid esterlerini elde etmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asidin (II) asetik anhidrid ile ısıtıldığında dekompoze olduğunu, diğer bileşiklerin asetik anhidridle ısıtıldığında ya da 240-60°C'de parafine ilave edildiğinde kükürt içermeyen ürünlere dönüştüğünü saptamışlardır.



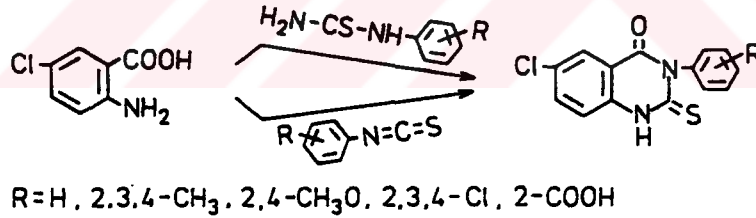
1959 yılında Butler ve Partridge (7), antranilik asid ve metil isotiyosiyanatı asetik asitli ortamda ısıtarak 2-merkpto-3-metil-4(3H)-kinazolinonu sentezlemişler ve bu bileşiğin metil antranilat ile ısıtılmasıyla 5,6-dihidro-6-metil-5,12-diokso-12H-6,7,12a-triazabenz[a]antrasenin kazanıldığını belirtmişlerdir.



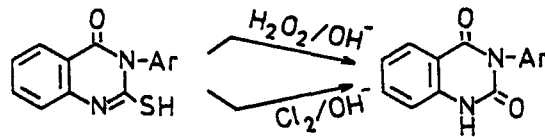
1960'da McCarty ve ark. (72), 2-merkpto-3-fenil/allil-4(3H)-kinazolonu alkali ortamda alkil/aril halojenür bileşikleri ile etkileştirerek Ghosh'un metodu (67) ile ataraktik etki bekledikleri 2-alkiltiyo-3-fenil/allil-4(3H)-kinazolon türevlerini hazırlamışlar, bu bileşiklerin Raney nikeli ile desülfürizasyona uğradığını, absöü etanollü ortamda 6N hidroklorik asid ile ısıtılarak 2,4(1H,3H)-kinazolindionlara dönüştüğünü saptamışlardır:



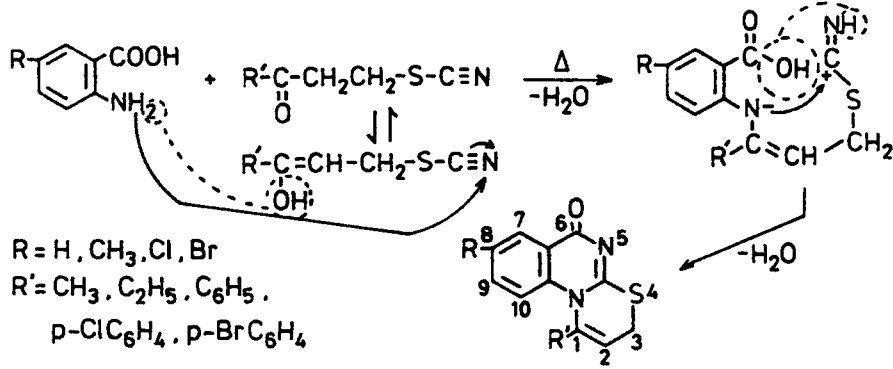
1961'de Mewada ve ark. (73) çalışmamızda ilkel madde olarak kullandığımız 6-kloro-3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyonu, 5-kloroantranilik asidi feniltiyoüre ile 180-90°C'de 2 saat ya da fenil isotiyosiyanat ile etanollü ortamda 1-2 saat ısıtarak % 50-60 verimle kazanmışlar, benzer şekilde ariltiyoüre ya da aril isotiyosiyanat kullanarak sübstitüe fenil türevlerini sentezlemişlerdir:



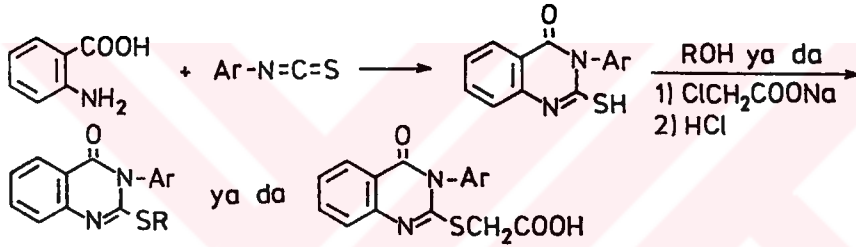
Aynı araştırmacılar 1962 yılında Dave önderliğinde yaptıkları diğer bir çalışmada (74), 2-merkpto-3-aril-4(3H)-kinazolonları alkali ortamda hidrojen peroksit ya da klor ile oksidleyerek 3-aril-2,4-dioksokinazolin türevlerine geçmişlerdir.



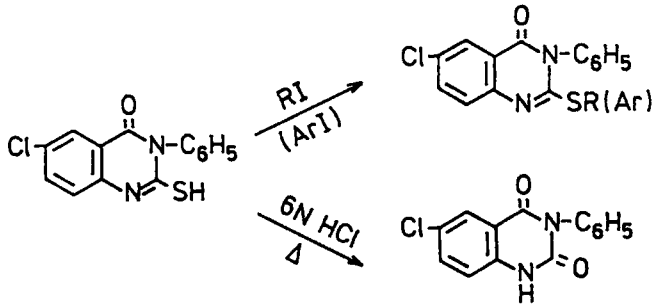
1965'de Gakhar (75), 5-sübstitüe antranilik asid ve  $\beta$ -tiyosiyanatoketonlardan, bakteriyostatik etkili olabilecek 1,3-tiazino[3,2-a]kinazolin-6-on yapısında bir seri madde sentezlemiş, bunlardan yalnız 1,8-dimetil ve 1-(p-bromofenil) türevlerinin aktivite gösterdiğini belirlemiştir.



Bhargava ve Ram (76) aynı yıl, antranilik asid ve aril isotiyosiyanatlardan sentzedikleri 2-merkpto-4(3H)-kinazolonları sodyum hidroksidli ortamda alkil/aralkil alkohol-lerle ya da monokloroasetik asid sodyum tuzu ile reaksiyona sokarak antimalaryal aktivi-teli olabilecek S-sübstitüe-2-merkpto-3-aril-4-kinazolonları hazırlamışlardır.

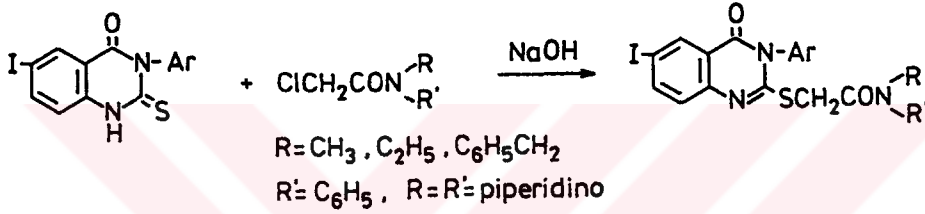


1966'da Russo ve Ghelardoni (77), feniltiyoüre ya da fenil isotiyosiyanatın 5-klo-roantranilik asid ile reaksiyonundan elde ettikleri 4-kinazolinon derivelerini etanollü sodyum hidroksidli ortamda değişik alkil/aril iyodürler ile etkileştirerek tiyoeter türevleri-ni sentez etmişler, ayrıca 4-kinazolinonları etanollü ortamda 6N hidroklorik asid ile hidroliz ederek kinazolin-2,4-dionları kazanmışlardır.



Aynı araştırmacılar diğer bir çalışmalarında (78) antispastik etkili 2-alkiltiyo-4-ki-nazolonların, Chaurasia (79) antimalaryal ya da ataraktik etkili olabilecek 6-iyodo-2-alkiltiyo-3-aril-4(3H)-kinazolon türevlerinin sentezini yapmışlardır. Bhargava ve ark. yaptıkları iki çalışmada (80,81), 6-bromo/3,5-dibromoantranilik asid ile alkil/aril isotiyosiyana-tları reaksiyona sokarak 6-bromo ve 3,5-dibromo-2-merkpto-4(3H)-kinazolonları ve

bunları alkil halojenürlerle etkileştirerek S-sübstitüe türevlerini hazırlamışlardır. Sentezlenen bu maddeleri antimalaryal aktivite için taramışlar, hiçbirinin kemoterapötik etki göstermediğini saptamışlardır. Bhargava, Srivastava ile yaptığı çalışmada (82) ise, antimalaryal etkili bir seri S-sübstitüe-2-merkapt-3-alkil/aril-4(3H)-kinazolon bileşiği sentezlemiş, Srivastava (83), 5-iyodoantranilik asid ve aril isotiyosiyanatlardan hazırladığı 6-iodo-3-aril-4(3H)-kinazolon-2-tiyonu etanollü sodyum hidroksidli ortamda, N,N-disübstitüe monokloroasetamidler ile etkileştirerek antimalaryal aktivitelerini incelediği S-sübstitüe türevlerini kazanmış, sıçanlarda Plasmodium gallinaceum enjeksiyonuna karşı hiçbirinin antimalaryal aktivite göstermediğini belirlemiştir.



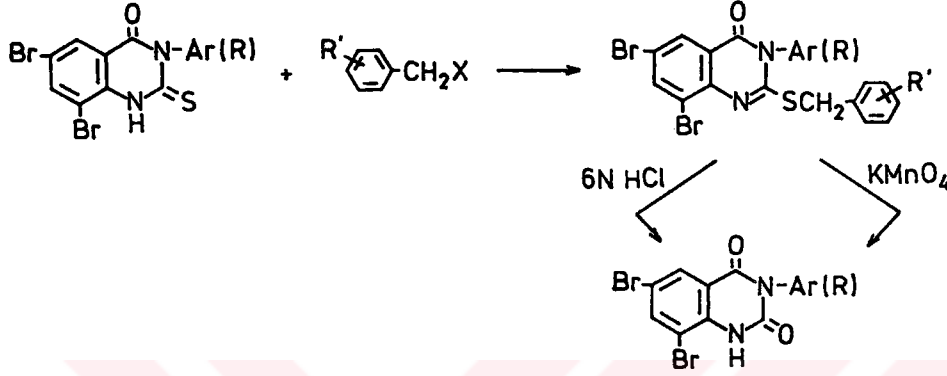
1969'da Bhargava ve Singh (84), 6-nitroantranilik asid ve aril isotiyosiyanatlardan hazırladıkları 5-nitro-3-aril-2-merkapt-4(3H)-kinazolonlara, N-sübstitüe kloroasetanilid, o-nitrobenzil klorür ve N-kloroasetilpiperidin ilave ederek 5-nitro-3-aril-S-sübstitüe-2-merkapt-4(3H)-kinazolon türevlerini sentezlemişler, yapılan farmakolojik taramada bu türevlerin birçoğunun antitüberküler olarak aktif, fakat antibakteriyel olarak inaktif olduklarını saptamışlar, fenil grubunun para konumundaki klor ve etoksi gruplarının antitüberküler aktiviteyi arttırdığı bildirmişlerdir.



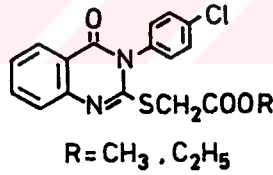
Aynı yıl Lakhan (85), antimalaryal aktivitelerini incelemek amacıyla 2-alkil/aril-3-sübstitüe-4(3H)-kinazolon ve 6-bromo-2-(1-piperidinokarbonilmetiltiy)-3-sübstitüe-4(3H)-kinazolonları sentezlemiş, alkilasyonun azot yerine kükürtten olduğunu kanıtlamak için yaptığı asid hidrolizde 2,4-(1H,3H)-kinazolindion ve merkaptan bileşiğini saptamıştır. Bhargava ve Choubey (86), antimalaryal ve ataraktik ajan olabilecek 6-kloro-2-merkapt-3-aril/alkil-4(3H)-kinazolonlar ve onların S-sübstitüe derivelerini genel yöntem ile sentezlemişler, 2-metiltiy türevini 6N hidroklorik asid ile hidroliz ederek, hidroliz ürünü kurşun asetat veya merkür klorür ile etkileştirip sarı renkli bir çökelti elde etmek suretiyle metilmerkaptanın varlığını saptamışlardır.



Bhargava, Chaurasia ile yaptığı çalışmada (87), 6,8-dibromo-3-aril/alkil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon bileşiklerinin antimalaryal aktiviteli S-sübstitüe benzil türevlerini hazırlayıp, 6N hidroklorik asid ile hidroliz ya da alkali potasyum permanganat ile oksidasyon sonucunda 2,4-(1H,3H)-kinazolindionlara dönüştüğünü belirleyerek, alkilasyonun kükürt üzerinden olduğunu kanıtlamıştır.

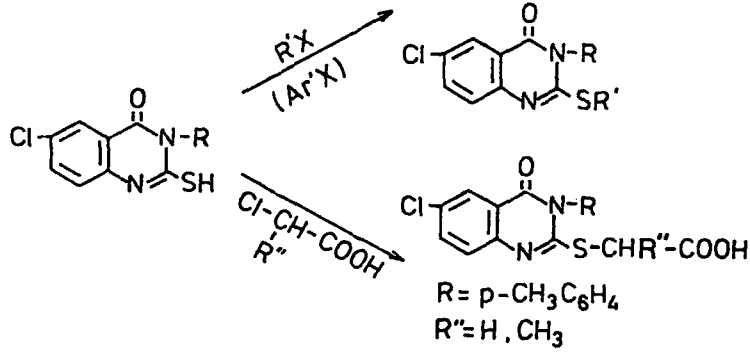


1970 yılında Srivastava (88), 3-aril/alkil-2-sübstitüe merkapt-4(3H)-kinazolon yapısında bir seri bileşik sentezlemiş, antimalaryal, antibakteriyel ve antitüberküler aktivitelerini incelemiş, bileşiklerin hiçbirinin antimalaryal, antibakteriyel aktivite göstermediğini, yalnız 3-(p-klorofenil)-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid metil ve etil esterlerinin zayıf antitüberküler aktiviteye sahip olduğunu bildirmiştir.

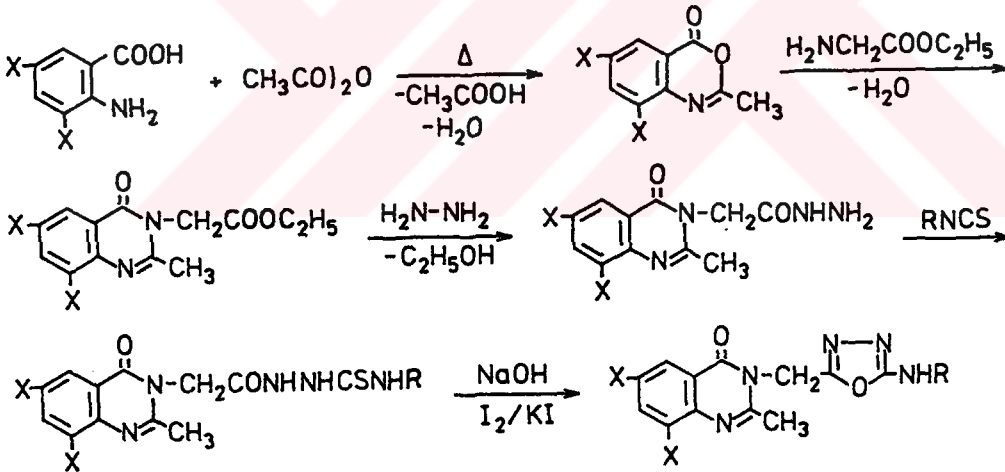


1971'de Glasser ve ark. (89) 2, 3 veya 6 konumlarında değişik sübstitüentler içeren antranilik asidleri etanollü veya dimetilformamidli ortamda fenetil veya fenil isotiyosiyanatla reaksiyona sokarak tiyoksokinazolin-4-on yapısında bileşikler hazırlamışlar, elde ettikleri kinazolonları etanollü sodyum hidroksidli ortamda etil iyodür veya kloroasetik asid ile etkileştirerek S-sübstitüe türevlerine geçmişlerdir. Antikonvülsan aktiviteye sahip bu bileşiklerde tiyo grubuna, aromatik halkaya ve 3-konumundaki azota bağlı sübstitüentlerin aktiviteye olan etkilerini incelemişlerdir.

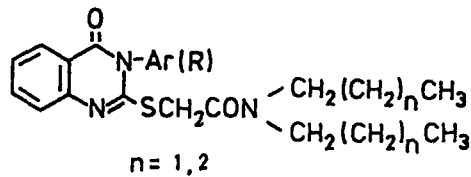
Aynı yıl benzer bir çalışma Choubey tarafından (90) gerçekleştirilmiş, 6-kloro-2-merkapt-3-alkil/aryl-4(3H)-kinazolonlar etanollü sodyum hidroksidli ortamda alkil/aryl halojenürler ile etkileştirilerek merkapttoesterler, 3-konumunda p-tolil grubu içeren türev sodyum kloroasetat ya da sodyum  $\alpha$ -kloropropiyonat ile etkileştirilerek  $\alpha$ -merkaptalkanoik asidler kazanılmıştır.



1972'de Bhargava ve Singh (91), antitüberküler aktiviteli S-sübstitüe-2-merkapto-3-aril/alkil-4(3H)-kinazolinonları ve bu bileşiklerin 6,8-diyodo türevlerini genel yöntemle elde etmişler, 1973'de Barthwal ve ark. (26) (sübstitüe kinazolon-3-il-metil)-1,3,4-oksadiazol türevlerini hazırlayarak, bu bileşiklerin monoamin oksidaz ve asetilkolinesteraz inhibitörü, analjezik ve antikonvülsan etkilerini incelemişler, inhibitör ve antikonvülsan aktivite arasındaki ilişkiyi saptamışlardır.

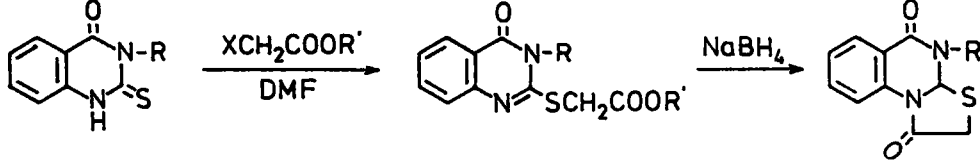


Bhargava ve Tiwari 1974'de (92), antimalaryal ve ataraktik aktiviteli olabilecek N,N-disübstitüe 3-aril/alkil-4(3H)-kinazolon-2-ilmerkaptoasetamidleri sentezlemişler,

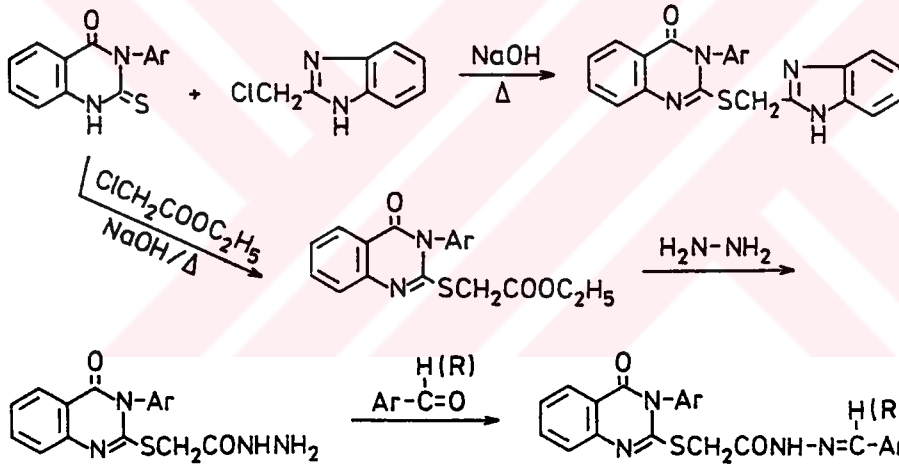


Sinha ve Thakur (93), 3-alkil/aril-4(1H,3H)-kinazolon-2-tyon bileşiklerini monokloroasetik asid ya da etil bromoasetat ile alkali ortamda dimetilformamid içinde ısıtarak

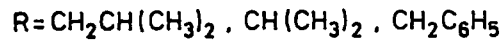
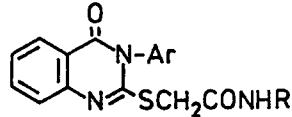
rak 3-alkil/aryl-4(3H)kinazolon-2-ilmerkptoasetik asid ya da esterini elde etmişler, bunları alkali ortamda borohidürlerle etkileştirerek tiyazolido[3,2-a]kinazolon türevlerini hazırlamışlardır.



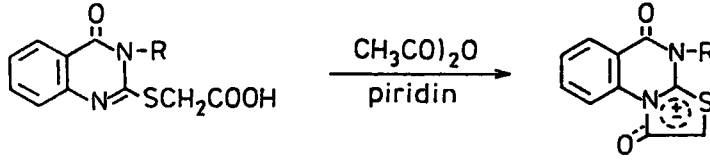
Husain ve Agarwal (94), 2-merkpto-3-aryl-4(3H)-kinazolon türevlerini alkali ortamda ya 2-klorometilbenzimidazol ile reaksiyona sokarak 2-(2-benzimidazolmetiltiyo)-3-aryl-4-kinazolonları ya da önce etil kloroasetat sonra hidrazin hidrat ile etkileştirerek N-(3-aryl-4-(3H)-kinazolon-2-ilmerkptoasetil)hidrazin türevlerini elde etmişler ve bu bileşikleri değişik aldehid ve ketonlarla kondanse ederek antihelmentik aktiviteli olabilecek hidrazid-hidrazonlarını sentezlemişlerdir.



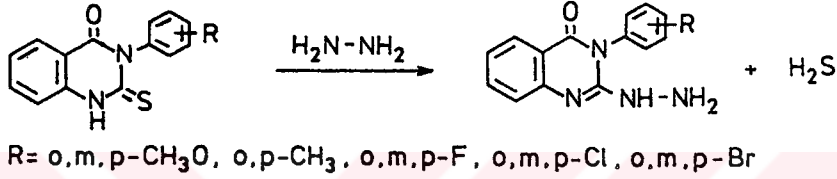
1975'de Tiwari ve Misra (95) antihelmentik aktiviteli 4(3H)-kinazolinon-2-il-tiyo-setilüreleri, 1977'de Bhargava ve Prakash (96,97), fungusid ve bakterisid aktivitesi olmayan ancak sıçanlarda motor aktiviteyi azaltan kinazoliniltiyoasetamidleri hazırlamışlardır.



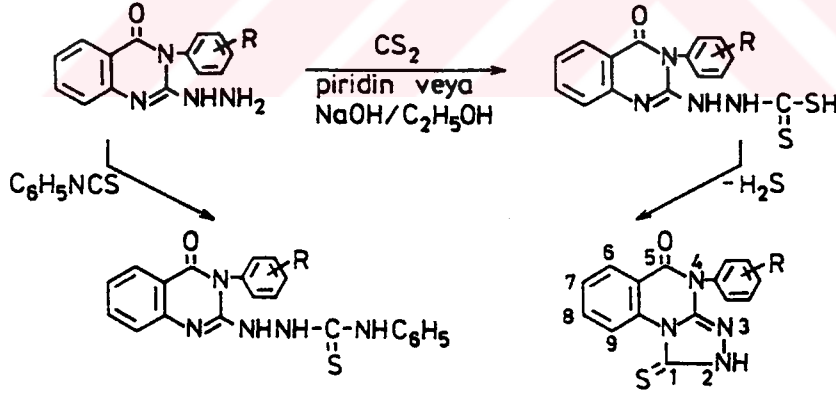
Aynı yıl Talukdar ve ark.'nın çalışmasında (98), 3-alkil/aryl-2-merkpto-4(3H)-kinazolon ve monokloroasetik asid sodyum tuzundan sentezlenen S-karboksimetil türevleri asetik anhidrid ve piridinli ortamda siklize edilerek mesoiyonik 1,3-tiyazol türevleri kazanılmıştır.



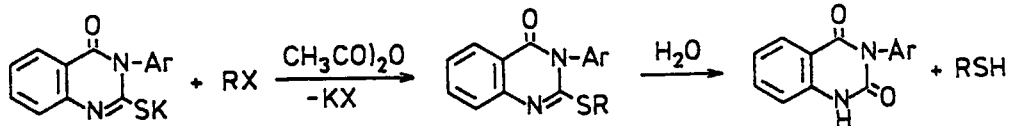
1978 yılında Kottke ve Kühmstedt (99), 3-aril-4(1H,3H)-kinazolon-2-tiyonları etanollü ortamda % 70'lik hidrazin hidrat ile ısıtarak 2-hidrazino-3-aril-4(3H)kinazolon türevlerini hazırlamışlar, aynı araştırmacılar diğer çalışmalarında (100), 2-hidrazino-3-aril-



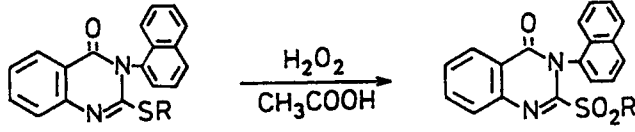
4(3H)-kinazolonları ya karbon disülfür ile piridin veya etanollü sodyum hidroksidli ortamda etkileştirerek 4-aril-5-okso-1-tiyokso-1,2,4,5-tetrahidra-s-triazolo[4,3-a]kinazolinleri ya da fenil isotiyosiyanatla etanollü ortamda reaksiyona sokarak tiyosemikarbazid türevlerini elde etmişlerdir.



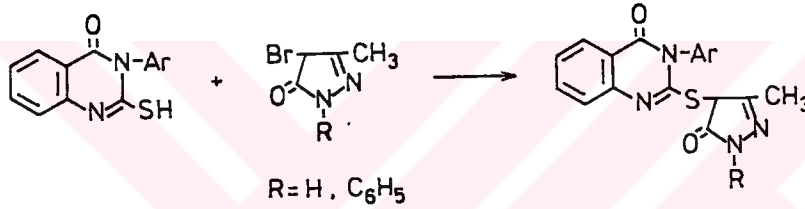
Aynı yıl Rao ve ark. (101), 2-alkilmerkaptto-3-aril-4(3H)-kinazolonları 2-merkaptto-3-aril-4(3H)-kinazolonun potasyum tuzunu susuz asetonlu ortamda alkil halojenürlerle etkileştirerek kazanmışlar, antitüberküler aktivitesini inceledikleri bileşiklerden yalnız 2-metiltiyo-3-p-metilfenil/p-bromofenil-4(3H)-kinazolonların aktif olduklarını saptamışlar, S-süstitüe bu türevlerin etanollü hidroklorik asid ile 3-arilkinazolin-2,4(1H,3H)-dion ve merkaptan bileşiklerine hidroliz olduklarını saptamışlardır. Aynı araştırmacılar diğer ça-



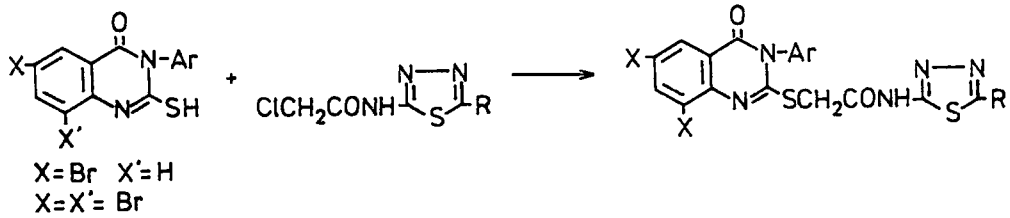
İşmalarında (102) sentezledikleri 2-alkiltiyo-3-(1-naftil)-4(3H)-kinazolonların asetik asidli ortamda hidrojen peroksit ile sülfon türevlerine oksidlendiğini belirtmişlerdir.



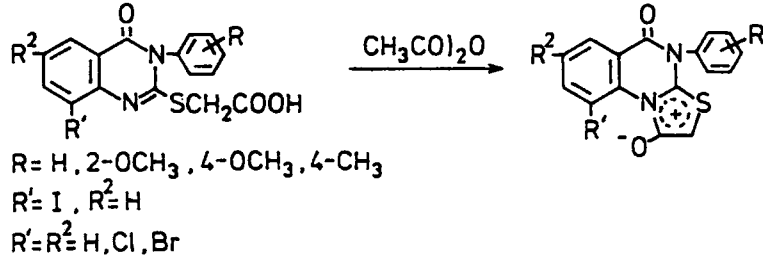
1979 yılında Shafik ve ark. (103), hazırladıkları 3-süstitüe-4(1H, 3H)-kinazolinon-2-tiyonun dimetilformamid ya da etanolü potasyum hidroksiddeki çözeltisini değişik nitrohalobenzenler ile etkileştirerek 2-(mono/dinitrofeniltiyo)-3-süstitüe-4(3H)-kinazolonları hazırlamışlardır. Aynı yıl Das ve Mitra (12), 2-merkaptö-3-süstitüe fenil-4-kinazolonları etanolü sodyum hidroksidli ortamda 4-bromo-2-pirazolin-5-on ile reaksiyona sokarak fungusid etkili kinazolonları kazanmışlardır.



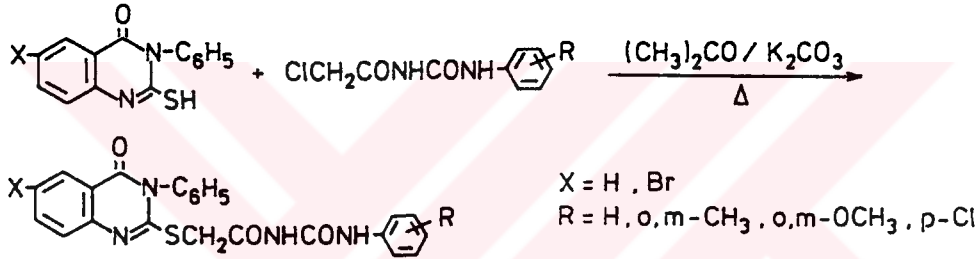
Gupta ve Misra 1980 yılında (13), 5-kloroasetilamino-2-alkil-1,3,4-tiyadiazollerini etanolü sodyum hidroksidli ortamda 6-bromo ve 6,8-dibromo-2-merkaptö-3-aril-4(3H)-kinazolonlarla kondanse ederek 6-bromo ya da 6,8-dibromo-2-[N-(2'-alkil-1',3',4',-tiyadiazol-5'-il-karbamoilmetiltiyo)]-3-aril-4(3H)-kinazolonları hazırlamışlar, antibakteriyel, antifungal ve antiasetilkolinesteraz aktivitelerini incelemişler ve 6,8-dibromo türevlerinin 6-bromo türevlerinden daha etkili olduğunu saptamışlardır.



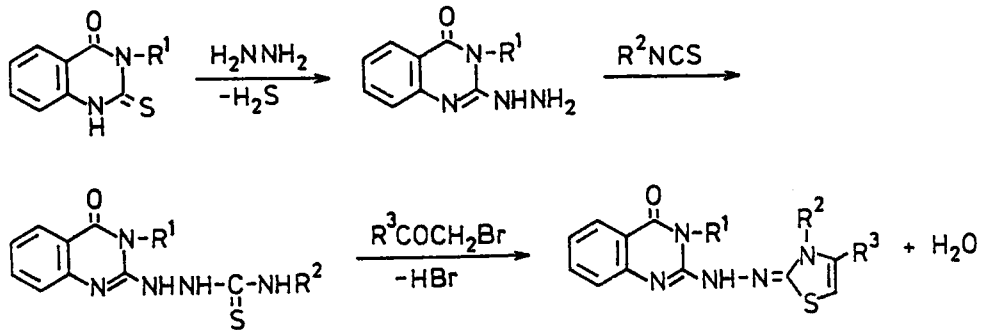
Aynı yıl Srivastava ve ark.'nın çalışmasında (104) sentezlenen 8-iyodo ve 6,8-dibromo/dikloro-3-aril-2-merkaptöasetik asidlere, oda temperaturünde asetik anhidrid katılıp, karışım beş dakika ısıtılarak asetilkolinesteraz inhibitörü etkili mesoionik süstitüe 1,3-tiyazolo(3,2-a)4-kinazolin-4-on yapısındaki bileşikler kazanılmıştır.



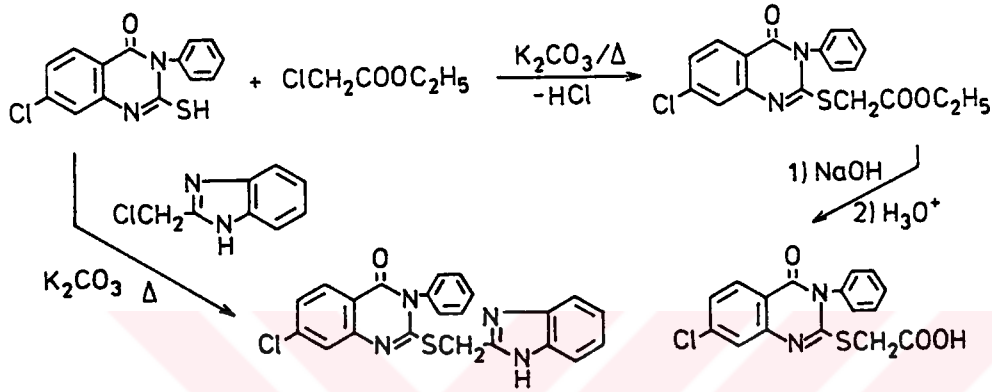
1981 yılında Mehrotre ve ark. (11), 6-sübstitüe-2-(1'-merkптоasetil-3'-arilüre)-3-fenil-4(3H)-kinazolon türevlerini sentezlemişler, monoamin oksidaz ve süksinat dehidrojenaz inhibitör aktivitelerini inceledikleri bileşiklerin yüksek aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir.



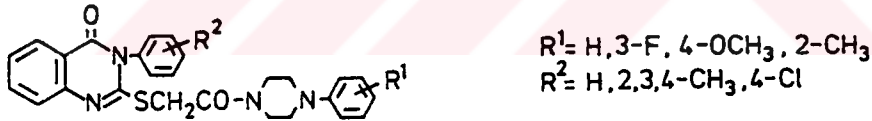
Aynı yıl Omar ve ark. (105), 3-sübstitüe-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyonları hidrazin hidrat ve isotiyosiyanatlarla reaksiyona sokarak antimikrobial aktiviteli tiyosemikarbazidleri, bunları da fenaçil bromürlerle siklize ederek tiyazolin türevlerini elde etmişlerdir.



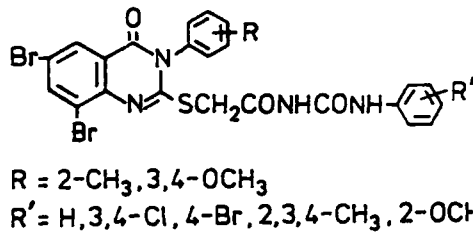
1982'de Agnihotri ve Shukla (14), 7-kloro-2-merkapto-3-fenil-4(3H)-kinazonu susuz asetonlu ortamda etil kloroasetat ve potasyum karbonat ile ısıtarak 2-karbotoksi-metiltiyo türevini hazırlamışlar, bu türevi % 10 sodyum hidroksid ile hidroliz ederek 2-karboksimetiltiyo türevini kazanmışlardır. 7-kloro-3-fenil-2-[benzimidazolimetiltiyo]-4(3H)-kinazonu da aynı yöntemle elde eden araştırmacılar yaptıkları in vivo ve in vitro testlerle bileşiklerin antiviral aktiviteye sahip olduklarını saptamışlardır.



Aynı yıl Lata ve ark. (106) 3-aril-2-(1-sübstitüe fenilpiperazin-4-ilkarboksamido-metilmerkapt)kinazolin-4-on türevlerini, 2-merkapto-3-aril-4(3H)-kinazonları asetonlu ortamda 1-aril-4-kloroasetilpiperazin ile ısıtarak elde etmişlerdir. Yapılan farmakolojik



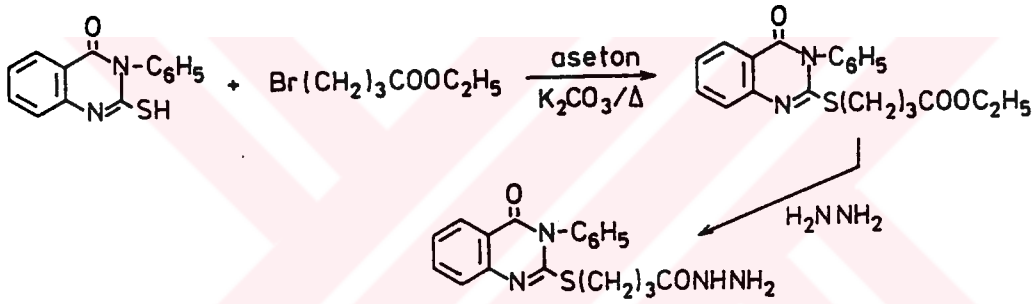
tayinlerde bu bileşiklerde değişen oranlarda pentetrazol konvülsiyonlarına karşı antikonvülsan, pentobarbitalin etki süresini uzatıcı yönde hipnotik ve monoamin oksidaz inhibitör etki saptanmıştır. Misra ve Sen Gupta'nın yaptığı bir çalışmada (15), 6,8-dibromo-2-merkapto-3-aril-4(3H)-kinazonlar değişik N-kloroasetil-N'-arilüre yapısındaki maddelerle ısıtılarak kinazonların merkaptoasetilüre türevlerini hazırlamışlardır.



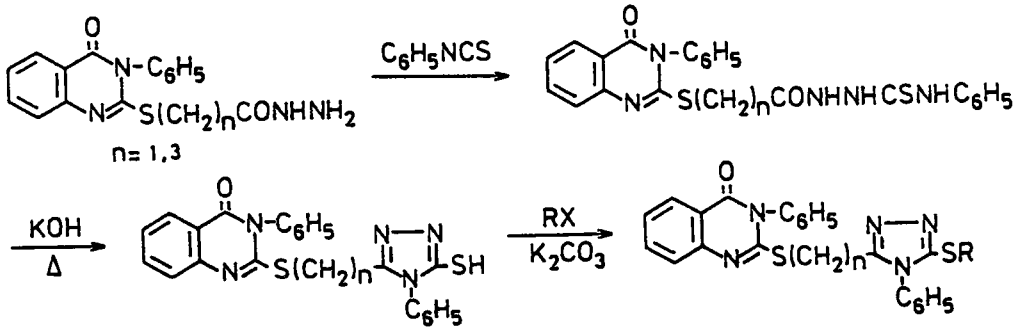
Araştırmacılar bu bileşiklerin antimikrobal, antifungal, antiasetilkolinesteraz aktivite gösterdiğini ve R=2-CH<sub>3</sub> grubu ile antibakteriyel etkinin, R=4-OCH<sub>3</sub> grubu ile antifungal etkinin arttığını belirtmektedirler.

Bhadur ve Saxena (107), aynı yıl sentezledikleri 8-bromo-2-(1'-merkptoasetil-3'-arilüre)-3-aril-4(3H)-kinazolinonların Gr(+) bakterilere karşı etkili, Aspergillus niger ve Helminthosporium cinslerine karşı kısmen etkili olduklarını bildirmişlerdir.

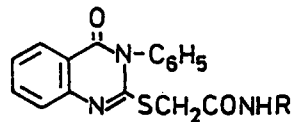
1983 yılında Mahmoud ve ark. (108) 3-fenil-2-merkpto-4(3H)-kinazolon ve etil 4-bromobutirattan susuz aseton ve potasyum karbonatlı ortamda 2-(karbetoksipropiltiyo)-4(3H)-kinazolon türevini elde etmişler ve bu bileşiği hidrazin hidrat ile etkileştirerek karşı gelen hidrazid türevini hazırlamışlardır. Aynı araştırmacılar bir yandan hazırladıkları bu



bileşiği ve 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazini, fenil isotiyosiyanat ile reaksiyona sokarak 4-feniltiyosemikarbazid türevlerini elde etmişler, daha sonra bu bileşiği etanollü potasyum hidroksidli ortamda siklize ederek 5-merkpto-1,2,4-triazollerini, potasyum karbonat ve asetonlu ortamda alkil halojenürlerle etkileştirerek S-alkil eterlerini



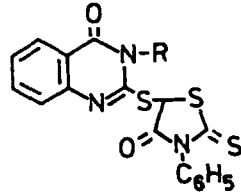
kazanmışlar,öte yandan 2-(karbetoksimetiltiyo)-3-fenil-4(3H)-kinazolonu etanollü ortamda değişik aminlerle reaksiyona sokarak 2-merkptoasetamid türevlerini hazırlamışlar ve



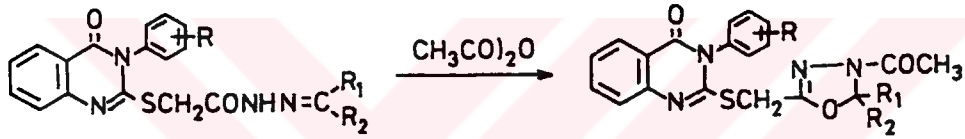


sentezledikleri bileşiklerin biyolojik taramalarında tümünün bakteri ve funguslara karşı inhibitör etki gösterdiklerini saptamışlardır.

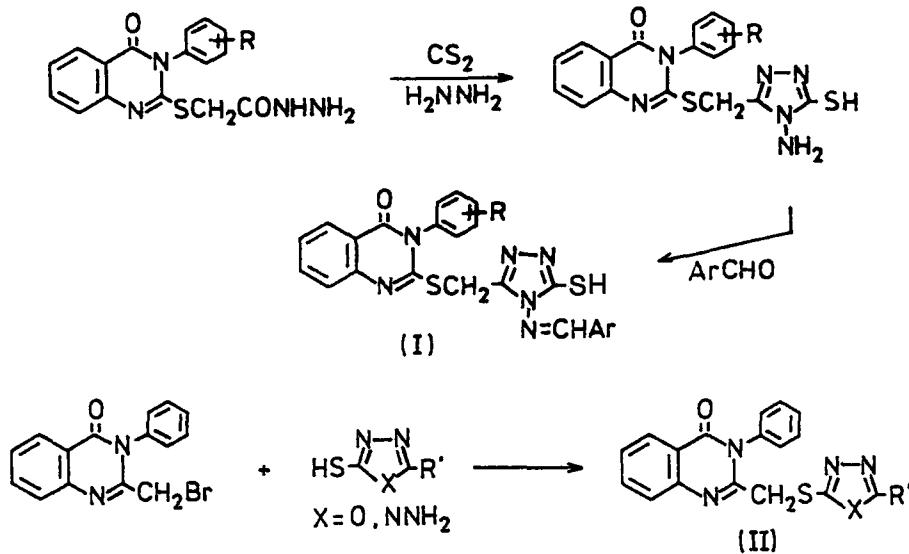
Mitra ve Mitra (109) fungusid aktiviteli rodaninleri sentezlemişler, El-Feky ve



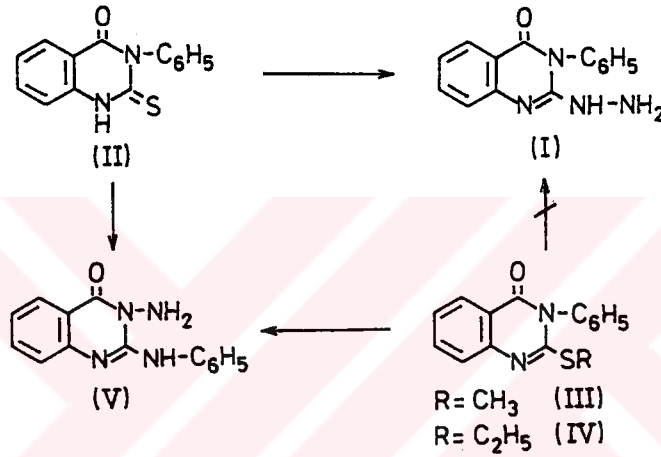
ark. (110) hazırladıkları 3-aril-4(3H)-kinazolon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidlerini aldehid ve ketonlarla kondanse ederek hidrazonlarını, sonra bu bileşikleri asetik asid anhidridi ile etkileştirerek oksadiazol türevlerini kazanmışlar ve antikonvülsan aktivitelerini



incelemişlerdir. Aynı araştırmacıların Hazzaz ile yaptıkları diğer çalışmalarında (111), yine 3-aril-4(3H)-kinazolon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidlerinden hareketle ditiyokarboksilyasyon ve hidrazin hidrat ile siklokondensasyon sonucu oluşan bileşiği sübstitüe benzaldehidler ile reaksiyona sokarak I yapısındaki kinazolinon türevlerini kazanmışlar, ayrıca 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-metil bromürü 3-merkpto-4-aminotriazol ya da 2-merkpto-oksadiazol ile etkileştirerek II yapısındaki bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini araştırmışlardır.

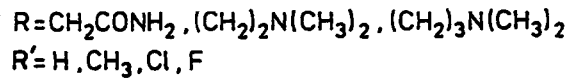
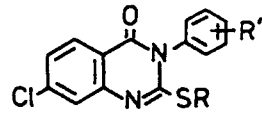


1985'de Lakhan ve Singh (112), sentezledikleri 3-aril-6-iyodo-4(1H,3H)-kinazolon-2-tiyonları sodyum hidroksidli ortamda N-sübstitüe aminoetil bromürler ile etkileştirerek santral sinir sisteminde stimülan veya depresan etkili 2-(N-sübstitüe aminoetilmerkapto)kinazolinonları kazanmışlardır. Aynı yıl Badawy ve ark. (113), 2-merkpto ve 2-alkilmerkptokinazolin-4-on bileşiklerinde hidrazinin etkisini incelemişler, 2-metil/etilmerkpto derivelerinin (III/IV) hidrazin ile etkileştirilmesi ile daha önce kaydedildiği gibi I bileşiğinin değil V bileşiğinin elde edileceğini, II bileşiğinden aynı etkileşme sonucunda iki izomerik bileşik I ve V'in kazanılacağını kimyasal reaksiyonlar ile kanıtlamışlardır.



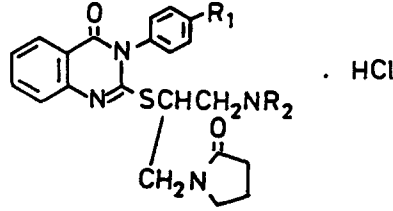
1987 yılında Lakhan ve Rai (16), hazırladıkları 2-merkpto-3-aril/alkil-6,8-disübstitüe-4(3H)-kinazolonları değişik dialkilaminoalkil bromürler ile etkileştirerek 2-[[ $\omega$ -(dialkilamino)alkil]tiyo]-3-alkil/aril-6,8-disübstitüe-4(3H)-kinazolonları hazırlamışlar ve antibakteriyel aktivitelerini incelemişler, bileşiklerin Gr(+) bakterilere karşı, Gr(-) lerden daha aktif olduklarını saptamışlardır.

1988 yılında Lakhan ve Singh (114), sentezledikleri 2-merkpto-3-fenil-7-kloro-4(3H)-kinazolinonları kloroasetamid ve N-sübstitüe kloroalkilaminler ile etkileştirerek santral sinir sistemi üzerine stimülan ya da depresan aktiviteli kinazolinonları kazanmışlardır.



Golomolzin ve ark.'nın aynı yıl yaptıkları çalışma (115), S-aminoalkiltiyoürelerin pirolidinon içeren heterosiklik analoglarını ve bunların radioprotektif özelliklerini içer-

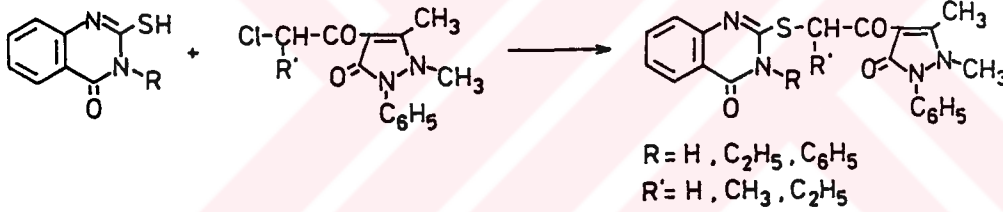
mektedir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen 2-[1-(N-pirolidonil)-3-(dialkilamino)propil]merkpto-3-aril-4(3H)-kinazolonlar, radyoprotektif aktivite ve toksisite için sıçanlarda  $\gamma$ -ışınları ile incelenmiş ve pirolidinon artığının bu aktivite ve toksisite üzerinde etkisinin az olduğu belirlenmiştir.



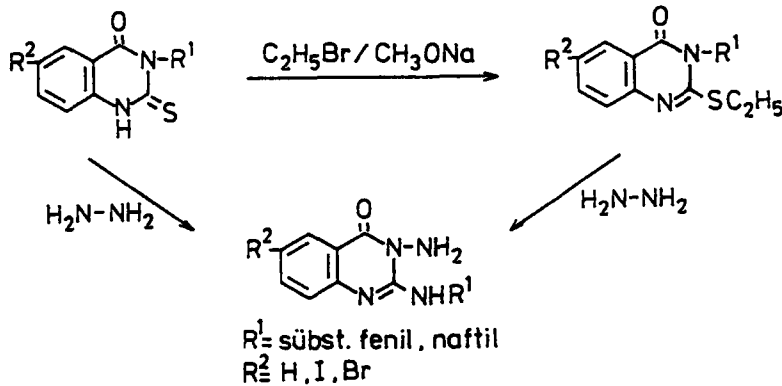
$R_1 = H, CH_3, OCH_3, Cl$

$NR_2 = \text{diethylamino}, \text{piperidino}, \text{morfolino}, \text{heksametilenimino}$

Gürsoy ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada (116), değişik 2-merkpto-3-sübstitüe-4(3H)-kinazolinonları halojenoaçilantipirinler ile potasyum karbonatlı ortamda etkileştirerek hazırladıkları antipiriloksoalkiltiyokinazolinonları analjezik ve antikonvül-

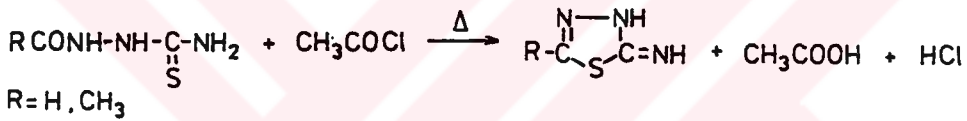
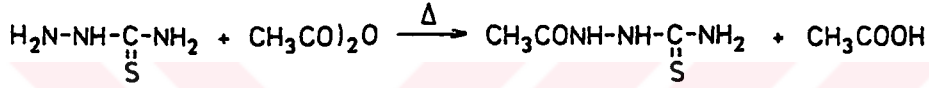
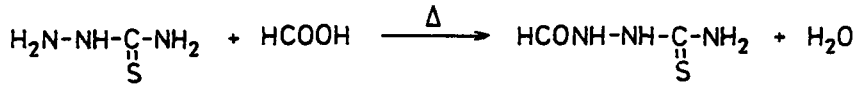


san aktiviteleri için test etmişler, test sonuçları bazı maddelerin pentetrazol şokuna karşı % 20-30 antikonvülsan, hot plate testinde düşük analjezik, bazılarının da 50 mg/kg'lık i.p.dozda orta derecede analjezik aktivite gösterdiğini belirlemiştir. Aynı yıl Kottke ve ark. (117) tiyoksokinazolonu, hidrazin hidrat ile etkileştirerek 3-amino-2-arilamino-4(3H)-kinazolonu sentezlemişler, bu bileşiği tiyoksokinazolonu sodyum metoksidli ortamda etil bromür ile etkileştirip yoğunlaştırdıktan sonra iso-propanollü ortamda 40 kat hidrazin hidrat ile muamele ederek 2-etiltiyo bileşiğini elde etmeden de kazanmışlardır.

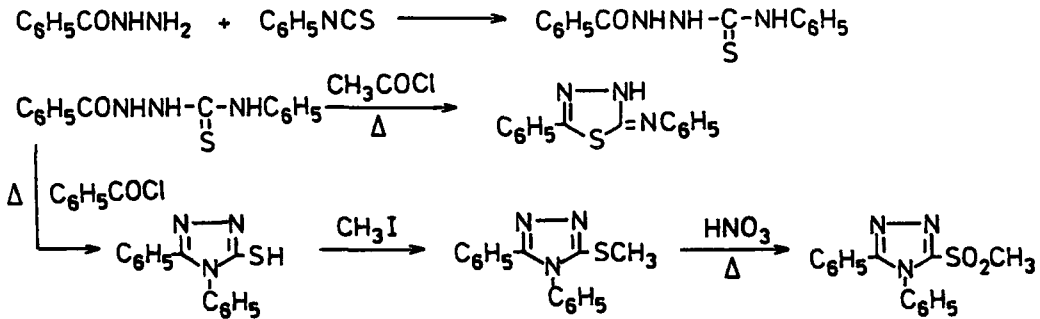


### 3- 1-AÇIL-4-ALKİL/ARİLTİYOSEMİKARBAZİDLER

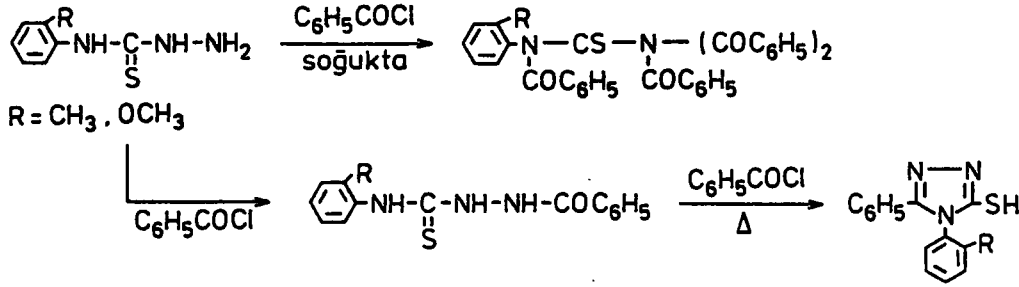
Çalışmamızın ikinci bölümünü oluşturan 1-açiltiyosemikarbazidler başlığı altında incelenebilecek ilk ürünlerin sentezini 1896 yılında Freund ve Meinecke (118) gerçekleştirmiş, tiyosemikarbazidi formik asid ile ısıtarak formiltiyosemikarbazidi, asetik asid anhidrid ile ısıtarak asetiltiyosemikarbazidi kazanmışlar, bu bileşiklerden formiltiyosemikarbazidin asetil klorür ile ısıtılması 2-imino-1,3,4-tiyadiazolü verirken, aynı koşullarda asetiltiyosemikarbazidin 2-imino-5-metil-1,3,4-tiyadiazole siklize olduğunu belirlemişlerdir:



Marckwald ve Bott (119) aynı yıl, benzoilhidrazin ile fenil isotiyosyanatı etanollü ortamda etkileştirerek elde ettikleri 1-benzoil-4-feniltiyosemikarbazidi, asetil klorür ile ısıtarak 5-fenil-2-fenilimino-1,3,4-tiyadiazolini, benzoil klorür ile ısıtarak 1,5-difenil-2-merkaptotriazolü kazanmışlar, son ürünün yapısını kanıtlamak amacıyla metil iyodür ile S-metil türevini hazırlayan araştırmacılar, bu maddenin nitrik asid ile oksidlenerek sülfon türevine dönüştüğünü bildirmişlerdir:

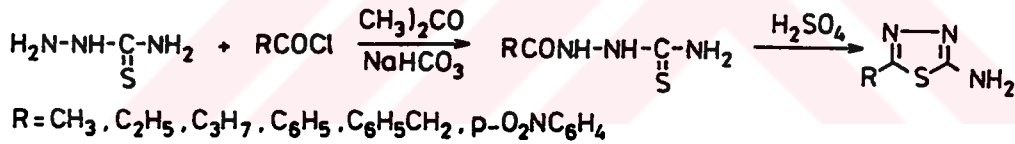


1923 yılında Fromm ve ark. (120), 4-(o-tolil) ve 4-(o-anisil)tiyosemikarbazidin soğukta ve sıcakta benzoil klorür ile olan reaksiyonunu incelemişler, soğukta ve benzoil klorür aşırısında dayanıksız tetrabenzoillerin oluştuğunu, monobenzoiltiyosemikarbazid türevlerinin ekivalan oranda benzoil klorür ile ısıtılmasıyla triazol türevlerine dönüştüğünü belirlemişlerdir.

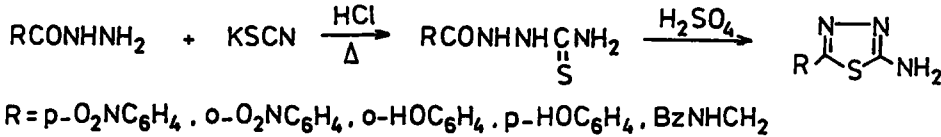


1949'da Hoggarth (121), benzoilhidrazin ve amonyum tiyosiyanattan 1-benzoiltiyosemikarbazidi sentezlemiş, tiyosemikarbazidi benzoil klorür ile etkileştirerek aynı maddenin elde edilebileceğini, fakat bu reaksiyonda yan ürün olarak 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazolün oluştuğunu saptamıştır. Aynı araştırmacı tiyosemikarbazidin benzoil klorür ile reaksiyonunu soğukta ve piridinli ortamda yürüttüğünde 1-benzoiltiyosemikarbazid ile birlikte çok az miktarda 1,4-dibenzoiltiyosemikarbazidi elde etmiş, bu reaksiyonun 1-benzoiltiyosemikarbazidin sentezi için en uygun yöntem olduğunu bildirmiştir.

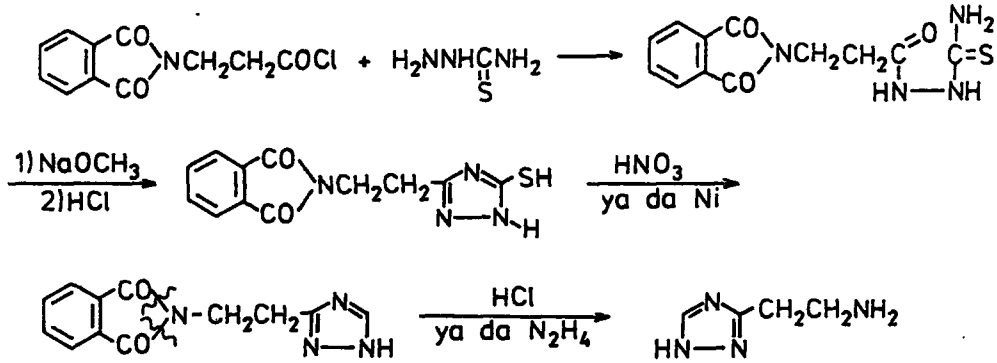
1952 yılında Ohta ve Higashijima (122), tiyosemikarbazidi ekivalan miktarda açıl klorür ile kuru aseton ve sodyum bikarbonatlı ortamda soğutarak etkileştirip bir saat ısıttıktan sonra 1-açiltiyosemikarbazidleri, onlardan da konsantre sülfürik asidli ortamda 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerini kazanmışlardır:



Ohta'nın Koyama ile yaptığı diğer çalışmada (123) 1-aroil/açiltiyosemikarbazidleri, sübstitüe hidrazidin konsantre hidroklorik asidli ortamda potasyum tiyosiyanat ile ısıtılmasıyla elde edilmiş, bu türevlerden konsantre sülfürik asitle soğukta 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazoller hazırlanmıştır:



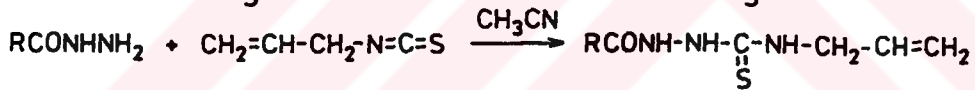
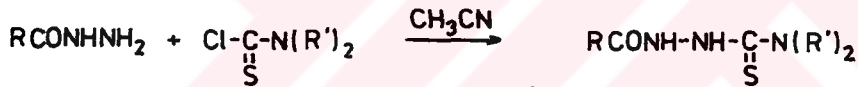
1953'de Ainsworth ve Jones (124), tiyosemikarbazid ve kuru piridin karışımına 0°C'yi geçmeyen temparatürde β-ftalimidopropiyonil klorürü ilave ederek β-ftalimidopropiyoniltiyosemikarbazidi sentezlemişler, bu bileşiği etanolü ortamda sodyum metilat ile siklize edip, karışımı asidlendirdikten sonra iyi bir verimle 1,2,4-triazol-5-tiyolü kazanmışlar, nitrik asid ya da Raney nikeli ile desülfürize ettikleri bileşikten hidroklorik asid ya da hidrazin ile histamine benzer aktiviteli 3-β-aminoetil-1,2,4-triazolü elde etmişlerdir:



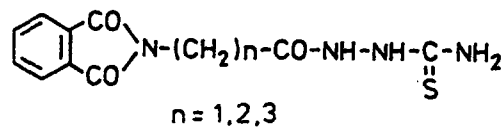
1954 yılında Yale ve ark. (125), 4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri piridinli ortamda açıl halojenürlerle ya da hidrazidleri asetonitrilli ortamda tiyokarbamoil klorür ya da N,N-dialkil tiyokarbamoil klorür veya allil isotiyosiyanatla etkileştirerek 1-açıl-4-sübstitüe tiyosemikarbazid yapısında bir seri bileşiği üç değişik yöntemle sentezlemişler ve bunların tüberkülostatik aktivitelerini incelemişlerdir.



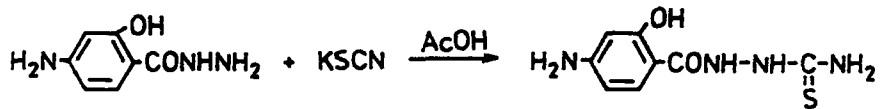
R = 2-furil, 2-tenil, 1-isonikotinil, 4-piridil  
R' = H, alkil



Aynı yıl Ainsworth ve Jones (126), 1-ftalimidoasetil/isopropiyonil/butiril/isobutiriltiyosemikarbazidleri kuru piridinli ortamda tiyosemikarbazid ve uygun asid klorürlerinden kazanmışlar, 1-karbetoksiasetiltiyosemikarbazidi aynı yöntemle sentezleyen araştırmacılar histamin benzeri aktivitelerini incelemek amacıyla bu bileşiklerin 3-aminoalkil-1,2,4-triazollerini hazırlamışlardır.



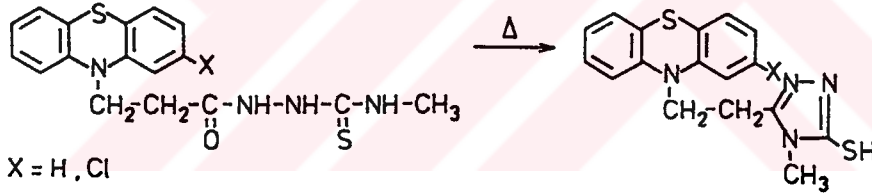
1955'de Bellotti ve Bava (127), p-aminosalisilik asid hidrazidini asetik asidli ortamda potasyum tiyosiyanat ile etkileştirerek tiyosemikarbazidini sentezlemişlerdir.



Buu-Hoï ve ark.'nın yaptığı bir seri çalışmada (128-130), tiyoüre türevlerinin tüberkülostatik etkisi ile yapıları arasındaki ilişkiden hareketle aril isotiyosiyanatlar, hidrazidler ile etkileştirilerek bir seri 1-açıl-4-ariltiyosemikarbazidin sentezi yapılmış, tüberkülostatik etkileri isonikotinoilhidrazin ile karşılaştırılan bu türevlerin  $10^{-7}$  konsantrasyonda H37 RDV ve Brévannes suşlarında tam inhibisyona neden olduğu,  $10^{-4}$  konsantrasyonda belirgin tüberkülostatik etki gösterdiği saptanmıştır.

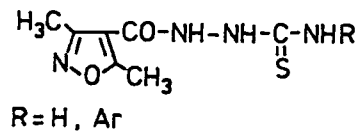
1956 yılında yine Buu-Hoï önderliğinde yapılan diğer bir çalışmada (131), 1-açıl-4-ariltiyosemikarbazidlerin ve yapılarında tiyoüre içeren diğer bileşiklerin antiviral aktiviteleri araştırılmış, influenza virüsüne karşı etkili olan bu bileşiklerden özellikle benzen halkasında flor ve klor içeren ariltiyoüre türevlerinde intravenöz yol ile kuvvetli, oral yol ile zayıf etki saptanmıştır.

1956 yılında Godefroi ve Wittle (132) kolinerjik, antihistaminik aktivitelerini incelemek amacıyla, 4-metil-1-[3-(2-kloro/nonsübstitüe-10-fenotiyazinil)propiyonil] tiyosemikarbazidi metil isotiyosiyanat ve  $\beta$ -(2-kloro/nonsübstitüe-10-fenotiyazinil)propiyonik asid hidrazidinden hareketle sentezlemişler ve bu bileşiği  $200^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dakika ısıtarak 4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevini kazanmışlardır.



Postovskii ve Vereshchagina (133), 1-isonikotinoil/nikotinoil/benzoil/p-amino-benzoil-4-(p-klorofenil/p-etoksifenil/p-metoksifenil)tiyosemikarbazidleri ve bu bileşiklerden 1,2,4-triazol-5-tiyonları sentezlemişler ve antitüberküler aktivitelerini araştırmışlardır.

1960'da Sokolov ve Postovskii (134), 3,5-dimetil-4-isoksazolilkarbonilhidrazini etanollü ortamda aril isotiyosiyanatlar ile etkileştirerek 4-ariltiyosemikarbazidleri hazırlamışlar, aynı araştırmacılar bu çalışmalarında 3,5-dimetil-4-isoksazolilkarbonil klorürü  $0^{\circ}\text{C}$ 'de piridinli ortamda tiyosemikarbazidle etkileştirip 4-konumunda sübstitüentsiz türevini kazanmışlardır.

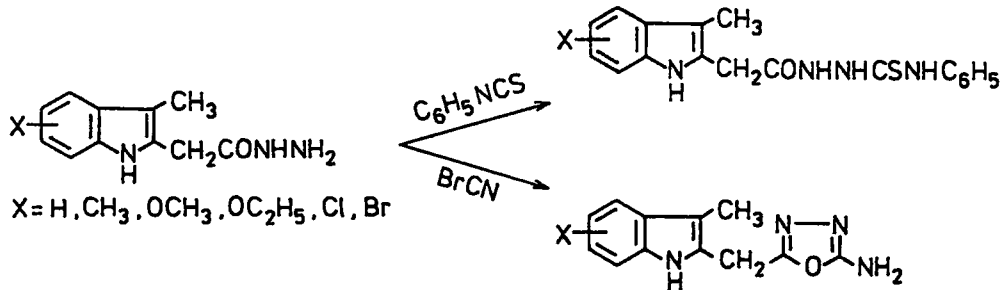




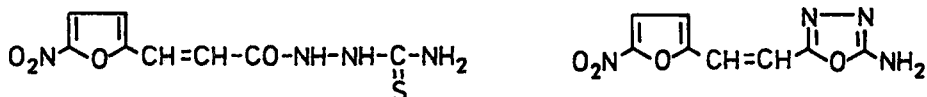
1961'de Runti ve Collino (135) bir seri 1-açil-4-ariltiyosemikarbazid sentezlemişler, bu bileşiklerin bazılarının *Mycobacterium tuberculosis* ATCC 607 suşuna karşı in vitro olarak aktif olduklarını, özellikle isonikotinoil grubunun aktiviteyi önemli ölçüde artırdığını saptamışlardır. 1962'de Tapszergyar (136), 4-mono(di)sübstitüe 1-isonikotinoiltiyosemikarbazidlerin sentezi için patenti alınan iki yöntem kullanmış, ilk yöntemde isonikotinoilhidrazini metanollü ortamda N-alkil(aril)-S-metiltiyourethan ile, diğer yöntemde isonikotinoilhidrazini etanollü ortamda alkil(aril)-ditiyokarbamatla ısıtarak sözü edilen türevleri kazanmıştır. Aynı yıl Ch'en ve Chang (21), tüberkülostatik aktiviteli 1-aril-4-açiltiyosemikarbazidleri, açil isotiyosiyanatları dioksanlı ortamda arilhidrazinler ile etkileştirerek sentezlemişler, ayrıca sadece kapalı formülü verilen nikotinic asid tiyosemikarbazidlerinin 4-açil türevlerini ve uygun siklizasyon koşullarında 3-arilmerkpto-1,2,4-triazollerini hazırlamışlardır.

Lora-Tamayo ve ark. (137), aroilhidrazinleri asidli ortamda amonyum tiyosiyanat ile etkileştirerek *Mycobacterium tuberculosis*, diğer maya ve küfler üzerindeki etkilerini inceledikleri 1-aroiltiyosemikarbazidleri sentezlemişler, yaptıkları testlerin sonuçları bu türevlerin *M.tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv suşuna karşı birkaçı dışında inaktif, *K.pneumoniae*, *A niger* ve *S.cerevisiae*'ye karşı genellikle inaktif, *S.aureus*, *M.flavus*, *B.subtilis* ve *S.lutea*'ya karşı genellikle çok aktif olduğunu, mikroorganizmaların gelişmesini tamamiyle inhibe ettiğini belirlemiştir.

1966 yılında Stroh ve Beitz yaptıkları çalışmada (138), 3-metil-indolil-2-asetik asid hidrazidinden etanollü ortamda fenil isotiyosiyanat ile tiyosemikarbazid, metanollü ortamda bromosiyan ile 2-amino-1,3,4-oksadiazol türevlerini sentezlemişlerdir.

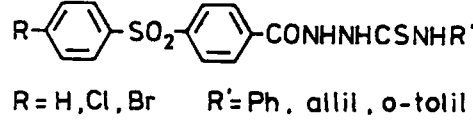


Aynı yıl Sugihara (139), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Trichomonas vaginalis*'e karşı inhibitör etki gösteren 1-[3-(5-nitro-2-furil)akriloil]tiyosemikarbazidi ve 2-[2-(5-nitro-2-furil)vinil]-5-amino-1,3,4-oksadiazolü, Zota ve ark. (140)

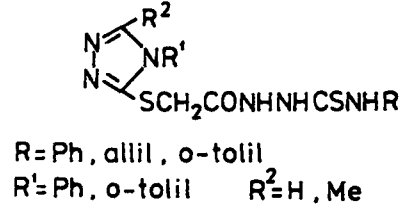




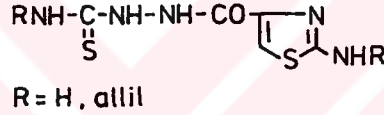
1-[p-(fenilsülfonil)benzoil]-4-aril(alkenil)tiyosemikarbazidleri ve tüberkülostatik etkilerini,



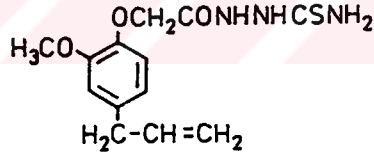
Zota ve Gasmel (141) (1,2,4-triazol-3-iltiy)asetiltiyosemikarbazidleri hazırlamışlardır.



1967'de Gagiü ve ark. (142) 1-[(2-allilamino-4-tiyazolil)karbonil]tiyosemikarbazidi ve onun 4-allil türevini, aynı yıl Ricciari ve ark. (143) Mycobacterium tuberculosis

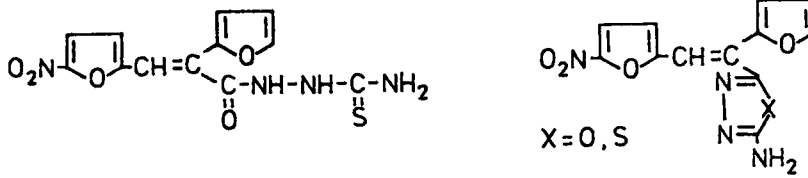


H37S suşuna karşı in vitro inhibitör aktiviteli olan 1-isonikotinoil-4-ariltiyosemikarbazidleri, Souzo ve ark. (144) öjenolglolik asid tiyosemikarbazidlerini, Aroyan ve ark. (145)



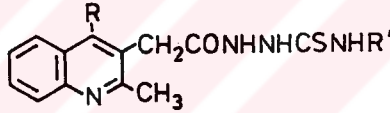
stimulatör ve herbisid aktivitelerini incelemek amacıyla 2-bromo ve 2,4-dibromofenoksisasetiltiyosemikarbazidleri, Budeanu ve ark. (146) sindirim özsuyu enzimlerine etkisini araştırdıkları 1-[4-(3-ariltiyüreido)benzoil]-4-ariltiyosemikarbazidleri sentezlemişler, Bhat ve ark. (147) 1-(p/m-nitrobenzoil ve 5-bromosalisilolil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri ve bu bileşiklerden siklizasyon ile 5-merkpto-1,2,4-4H-triazollerini hazırlamışlar, çalışmalarında bu yapıdaki maddelerin mantar infeksiyonlarının tedavisi üzerine olan etkilerini ve yapı-etki ilişkilerini de belirlemişlerdir. Yaptıkları bu çalışmada sözü edilen maddelerin Candida albicans'a karşı in vitro antifungal aktivite göstermediğini, 1 pozisyonunda 5-bromosalisilolil grubu içeren bileşiklerin Trichophyton rubrum ve T.mentagrophytes'e karşı aktif olduğunu, 4 pozisyonundaki alkil zincirinin uzaması aktiviteyi artırırken, bu pozisyonundaki sikloheksil ve nonsüstitüe fenilin aktivite kaybına neden olduğunu belirtmişlerdir.

Hirao 1968 yılında yaptığı çalışmada (148), dioksan ve sodyum bikarbonatlı ortamda uygun asid klorürü ve tiyosemikarbazidden 1-[3-(5-nitro-2-furil)-2-(2-furil)akriloil] tiyosemikarbazidi sentezlerken, bu bileşikten hareketle 2-amino-1,3,4-oksadiazol ve 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerini belirtilmeyen bir yöntem ile elde etmiştir.



Aynı yıl Pohloudek-Fabini ve Schröpl (149) benzoil isotiyosiyanatın hidrazin hidrat, fenil hidrazin ve isonikotinic asid hidrazidi ile reaksiyonundan kazandıkları tiyosemikarbazidlerin ve bunların siklizasyon ürünü olan triazollerin tüberkülostatik aktivitelerini incelemişlerdir.

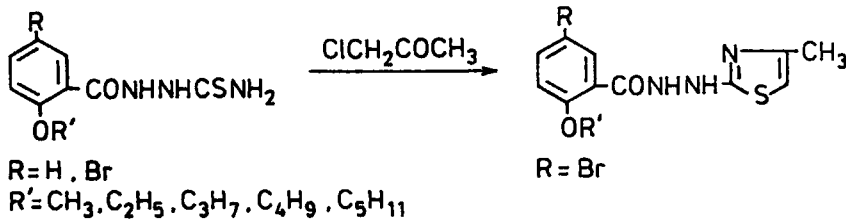
1969'da Kreysig ve ark. (150) 1-(2-metil-4-süstitüe-kinolin-3-il)asetil-4-süstitüe tiyosemikarbazidleri, (tiyoksotriazolil)kinolilmetanların ilkel maddesi olarak hazırlamışlar, Aroyan ve ark. (151,152), 2-alkoksi ve 2-alkoksi-5-bromobenzoik asid hidrazidini



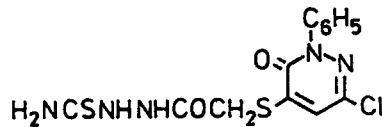
$R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

$R' = \text{C}_3\text{H}_7, \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2, \text{C}_6\text{H}_5$

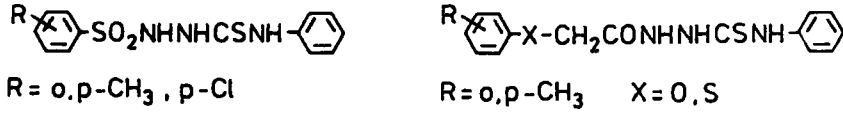
amonyum tiyosiyanat ile etanollü ortamda ısıtarak hazırladıkları tiyosemikarbazidlerden 5-bromlu türevleri monokloroaseton ile etanollü ortamda siklize ederek N-(4-metil-2-tiyazolil)hidrazidlerini kazanmışlardır:



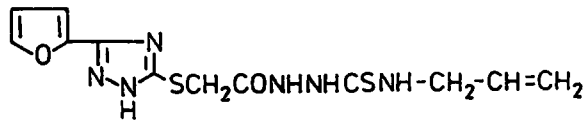
Takahashi ve ark. (153) in vitro olarak kuvvetli antibakteriyel, antifungal etkili piridazinon halkası içeren tiyosemikarbazidi, Kurihara ve ark. (154) düşük toksisiteli,



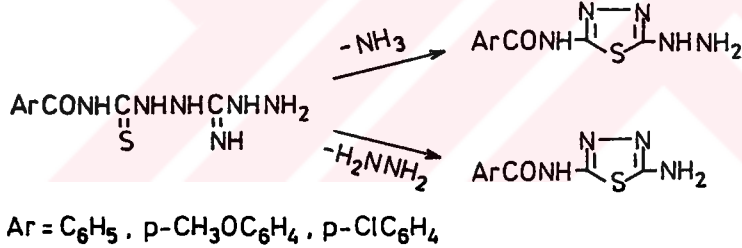
sıçanlarda 100 mg/kg'lık oral dozda hipoglisemik etki gösteren tiyosemikarbazidleri,



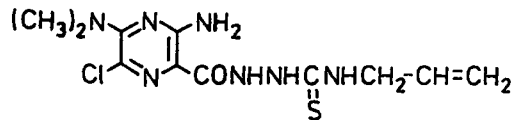
1970 yılında Mir ve Siddiqui (22), Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv suşuna karşı izoniyazide kıyasla önemli in vitro antitüberküler aktivite gösteren α-[5-(2-furil)-1,2,4-triazol-3-iltiy]asethidrazidi ve bundan hareketle alliltiyosemikarbazidini hazırlamışlardır:



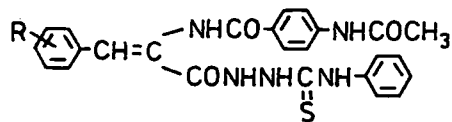
Aynı yıl Kurzer (155) ekimolar orandaki aroil isotiyosiyanat ve N,N'-diaminoguanidin tuzlarından sulu metanollü ortamda 1-aminoamidino-4-aroiltiyosemikarbazidleri sentezlemişler, bu bileşiklerden asid ortamda amonyak çıkışı ile 2-aroilamino-5-hidrazino-1,3,4-tiyadiazollerin, hidrazin çıkışı ile esas ürün olan 2-aroilamino-5-amino-1,3,4-tiyadiazollerin oluştuğunu kaydetmişlerdir.



Cragoe ve ark. (156) diüretik 1-(3-amino-5-dimetilamino-6-kloropirazinilkarbonil)-4-alliltiyosemikarbazidi, Demetrescu ve ark. (157), α-(p-asetilaminofe-

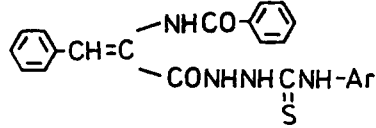


nilamido)süstitüe sinnamik asid hidrazidini fenil isotiyosiyanatla etkileştirerek spazmolitik aktivitelerini araştırdıkları tiyosemikarbazid türevlerini, 1971'de Demetrescu ve

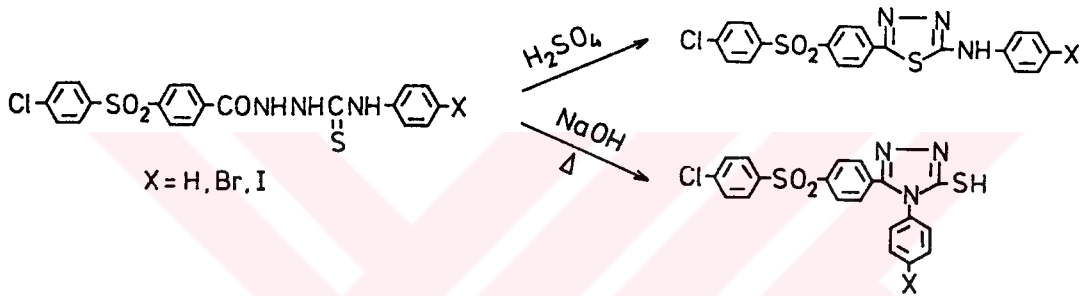


R = H, 2-Cl, 4-OCH<sub>3</sub>, 2,3-OCOCH<sub>3</sub>, 3,4-NO<sub>2</sub>, 3,4-OCH<sub>3</sub>, OCOCH<sub>3</sub>, 4-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 4-NCHCOCH<sub>3</sub>

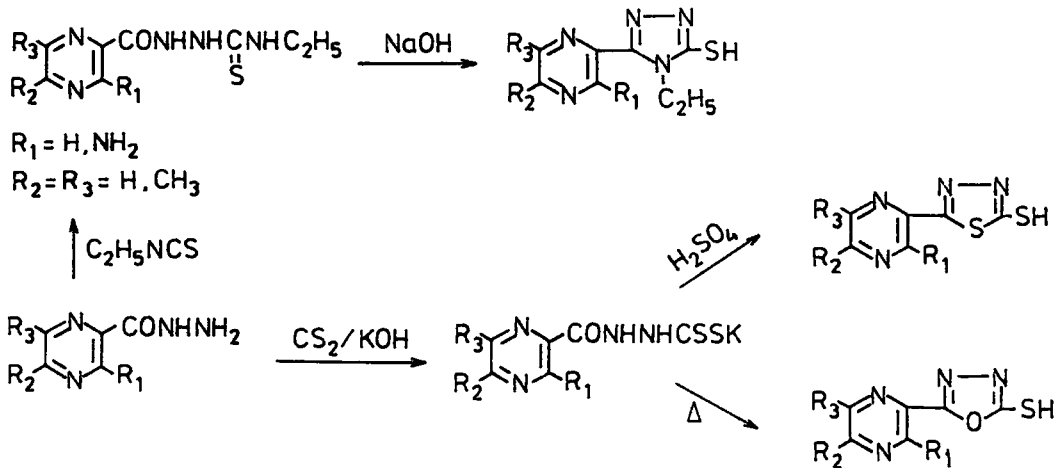
Manu (158) toksik etkisi olmayan antispasmodik ve antibakteriyel aktiviteli 1-( $\alpha$ -benzoilaminosinnamoil)-4-ariltiyosemikarbazidleri, 1972'de aynı araştırmacılar (159) özellikle tütün



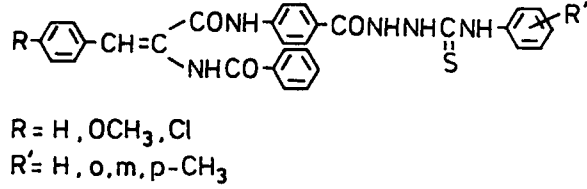
mozaik virüsüne karşı etkili olan antiviral aktiviteli 1-[p-(p-klorofenilsülfonil)benzoil]-4-(p-sübstitüe fenil)tiyosemikarbazidleri ve onun siklasyon ürünleri olan 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişlerdir.



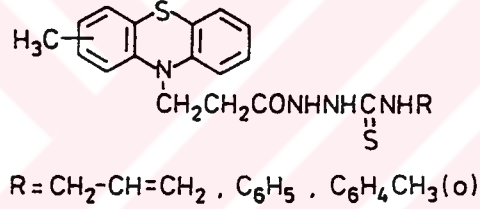
Ambrogi ve ark. (23) dioksanlı ortamda sübstitüe pirazinoilhidrazin ve etil isotiyosiyanattan sentezledikleri sübstitüe 1-pirazinoil-4-etiltiyosemikarbazidleri 2N sodyum hidroksid ile ısıtarak 4H-1,2,4-triazollerini, diğer taraftan pirazinoilhidrazinin karbon disülfür ile alkali ortamda reaksiyonundan kazanılan potasyum sübstitüe pirazinoilditiyokarbazatı ya da temparatüründe derişik sülfürik asid ile etkileştirerek 2-merkapt-1,3,4-tiyadiazollerini ya da ısıtarak 2-merkapt-1,3,4-oksadiazollerini hazırlamışlar, bazı türevlerin sıçan ve farelerde yüksek dozlarda kuvvetli hipoglisemik etki gösterdiğini belirlemişlerdir.



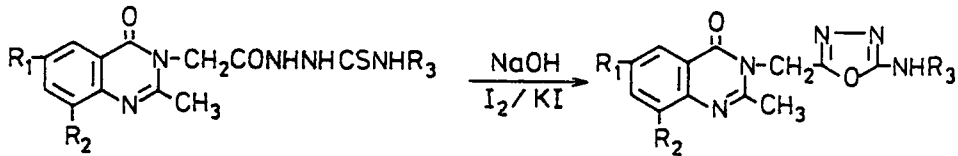
Parmar ve ark. (25) sübstitüe sinnamidlerin, sıçanlarda pentilentetrazol enjeksiyonları ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı etkisini, in vitro monoamin oksidaz inhibitör özellikleri ile karşılaştırmak amacıyla  $\alpha$ -benzoilamino-N-[p-(4-sübstitüe feniltiyosemikarbazidokarbonil)fenil]-p-sübstitüe sinnamidleri sentezlemişler, fakat enzim inhibitör özelliklerinde paralellik saptayamamışlardır.



Albrecht ve Bräuniger'in çalışmasında (160),  $\beta$ -(2/3-metilfenotiyazin-10-il)propionik asid hidrazidi değişik isotiyosiyanatlarla etkileştirilerek tiyosemikarbazidler hazırlanmış ve alkali ortamda ısıtılarak triazol halkasına siklize edilmiştir.



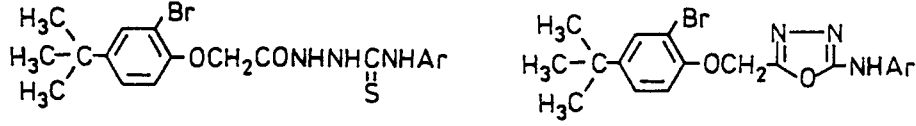
1973 yılında Barthwall ve ark. (26), ekimolar miktardaki 6,8-disübstitüe-2-metil-4(3H)-kinazolinon-3-il-asetilhidrazin ve aril isotiyosiyanattan etanollü ortamda kinazolon-tiyosemikarbazidleri hazırlamışlar, monoamin oksidaz ve asetilkolinesteraz inhibitör aktivitelerini incelemek amacıyla tiyosemikarbazidleri sodyum hidroksidli ortamda iyod/potasyum iyodür ile siklize ederek kinazolon-1,3,4-oksadiazollerini kazanmışlardır:



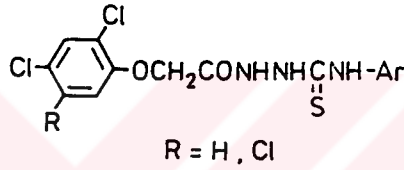
Yapılan farmakolojik tarama, bu bileşiklerin antikonvülsan aktivitesinin genel olarak monoamin oksidaz ve asetilkolinesteraz inhibitör özellikleri ile ilişkili olduğunu göstermiş, inhibitör etki ve antikonvülsan aktivitenin tiyosemikarbazid>oksadiazol>hidrazid>ester sırası ile azaldığı gözlenmiştir.

Parmar ve ark. 1974 yılında yaptıkları bir çalışmada (161), 4-aril-1-[4-(t-butil)-2-bromofenoksiasetil]tiyosemikarbazidleri ve bu bileşiklerden 1,3,4-oksadiazollerini sentez-

lemişler, bu ürünlerin antikonvülsan aktiviteleri ile sıçan beyin homojenatının solunum

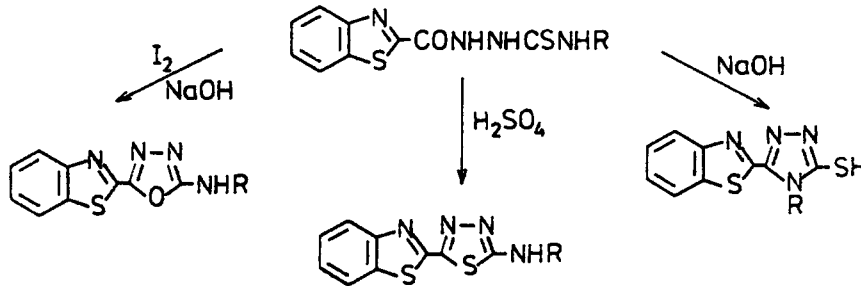


aktivitesinin inhibisyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Aynı yıl Ram ve Pandey (162), 1-(2,4-diklorofenoksi ve 2,4,5-triklorofenoksi)asetil-4-ariltiyosemikarbazidleri karşı gelen hidrazidlerden hazırlamışlar, tiyosemikarbazidleri farklı reaksiyon koşulları altında 2-amino-1,3,4-tiyadiazol ve 3-merkaptotriazolere siklize etmişler, merkaptobileşiklerini sülfid ve sülfonlara oksidlemişlerdir.

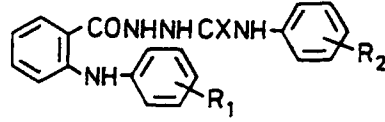


Joshi ve Mehta'nın çalışmasında (163), 1-(fluorobenzoyl)-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerden santral sinir sistemi depresanı ve hipotensif etkili 3-merkaptotriazolere sentezlenmiştir.

1975'de Sawhney ve ark. (164) sentezledikleri 1-(2'-benzotiyazolilkarbonil)-4-süstitüe tiyosemikarbazidlerden farklı siklizasyon ajanları kullanarak 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol, 4H-1,2,4-triazollerini hazırlamışlardır. Yaptıkları biyolojik tarama maddelerin antiinflamatuar aktivite göstermediğini, ama bazı bileşiklerin köpek kan basıncında önemli hipotensif etkiye sahip olduğunu belirlemiştir.



1976 yılında Bahadur ve Goel (165) in vitro antitüberküler özelliklerini test ettikleri N<sup>1</sup>-(2-anilinobenzoyl)-N<sup>4</sup>-ariltiyosemikarbazid ve semikarbazidleri, ekimolar oranda süstitüe difenilamin-2-karboksilik asid hidrazidi ve aril isotiyosiyanat ya da aril isosiyannattan kuru benzenli ortamda sentezlemişler, M.tuberculosis hominis ve H<sub>37</sub>Rv suşlarına



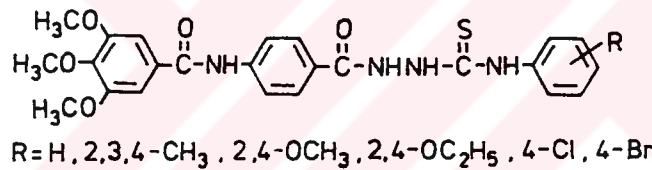
X = O, S

R<sub>1</sub> = H, 2,3,4-CH<sub>3</sub>, 3-Cl, 4-Br, 2-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>2</sub> = H, 2,4-CH<sub>3</sub>, 2,3-Cl, 4-I

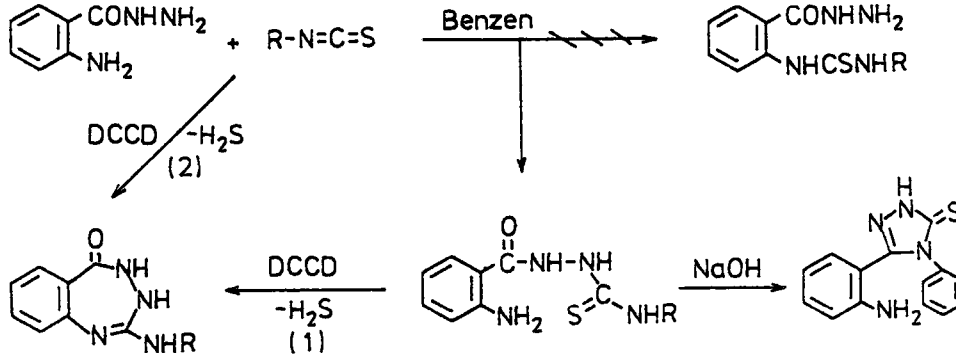
karşı R<sub>1</sub> konumunda 2-metil, 3-metil, 4-metil, R<sub>2</sub> konumunda 4-iyod ve 3-klor içeren tiyosemikarbazidlerin 30 mg/ml, R<sub>1</sub> konumunda hidrojen, R<sub>2</sub> konumunda 4-iyod içeren tiyosemikarbazidin 100 mg/ml konsantrasyonda aktif, diğer türevlerin bu konsantrasyonda inaktif olduğunu saptamışlardır.

1978 yılında Singh ve ark. (166), 4-(3,4,5-trimetoksibenzamido)benzohidrazid ve aril isotiyosiyanatların etanolü ortamda reaksiyonundan kazandıkları tiyosemikarbazid türevlerini farelerde antikonvülsan aktivite, sıçan beyin homojenatlarında enzim inhibitör etkileri için test etmişlerdir.

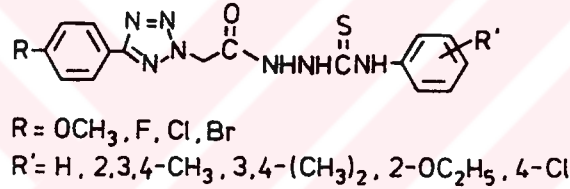


R = H, 2,3,4-CH<sub>3</sub>, 2,4-OCH<sub>3</sub>, 2,4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl, 4-Br

1979'da Omar ve ark.'nın çalışmasında (167), 1-(o-aminobenzoil)hidrazinin ekivalan miktarda uygun alkil, aril ya da aralkil isotiyosiyanatlarla benzenli ortamda etkileştirilmesiyle karşı gelen tiyöüre türevi yerine alkali ile siklizasyon sonucunda triazol türevini verebilen 1-(o-aminobenzoil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazidlerin kazanıldığı analiz sonuçları ve spektral bulgular ile saptanmış ve 2-sübstitüe amino-3,4-dihidro-5H-1,3,4-benzotriazepin-5-on yapısındaki bileşiklerin sentezleri için iki yöntem önerilmiştir. Birinci yöntemde tiyosemikarbazidlerin 1.5 molar disikloheksilkarbodiimid (DCCD) ile benzenli ortamda siklodesülfürizasyonu yapılmakta, ikinci yöntemde ise ekimolar orandaki asid hidrazid ve isotiyosiyanat karışımı yine benzenli ortamda 1.5 molar DCCD ile siklizasyon tamamlanincaya kadar ısıtılmaktadır.



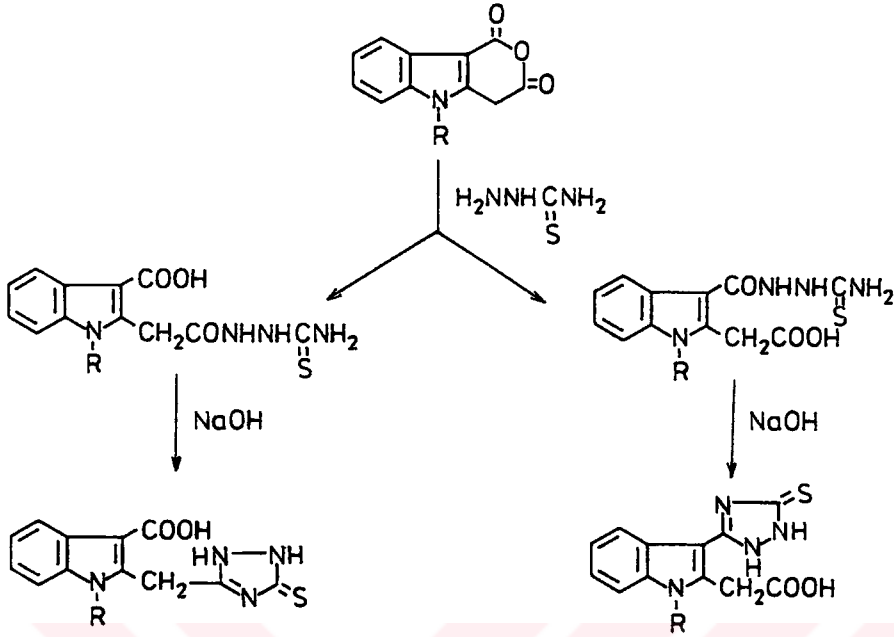
1980 yılında Kothari ve ark. (168), antiinflamatuar etki bekledikleri 1-(5-aril-2H-tetrazol-2-il-asetil)-4-sübstitüe tiyosemikarbazidleri ve onun siklizasyon ürünü olan s-triazol-3-tyol türevlerini kazanmışlar, Bahadur ve ark. 1982 yılındaki çalışmalarında (169),



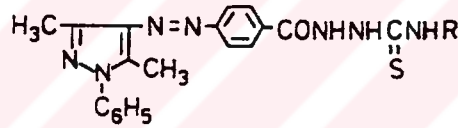
kuru benzenli ortamda 4-klorofeniltiyooasetik asid hidrazidini uygun aril isotiyosiyanatlar ile etkileştirerek hazırladıkları tiyosemikarbazidleri uygun siklizasyon ajanlarıyla siklize ederek 2-arilamino-1,3,4-tiyadiazol ve 4-aril-5-merkpto-1,2,4-triazollerini sentezlemişler, raniket disease virüsüne (RDV) karşı antiviral aktivite için taramışlar, bileşiklerin çoğunun virüse karşı önemli inhibitör aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir. Aynı yıl Sharma ve Bahel (170) Aspergillus niger ve Helminthium oryzae'e karşı antifungal aktivite gösteren 1-ariloksiasetil ve 1-arilasetil-4-ariitiyosemikarbazidleri merkürü oksid, sülfirik asid ve sodyum hidroksid ile siklize ederek sırasıyla 5-amino-1,3,4-oksadiazol, 5-amino-1,3,4-tiyadiazol ve 3-merkpto-1,2,4-triazollerini kazanmışlardır.

1983'de Abdel-Fattah ve ark.'nın bu çalışması (171), 3-karboksi-1-alkilindol-2-asetik asid anhidridlerin kuru dioksanlı ortamda tiyosemikarbazidlerle reaksiyonu sırasında anhidrid halkasının açıldığını ve iki izomer yapıda tiyosemikarbazidin oluştuğunu göstermiştir. Bu izomerlerin % 5 sodyum hidroksid ile siklizasyonundan yine iki izomer yapıda triazolün kazanılması çalışmayı doğrulamaktadır.

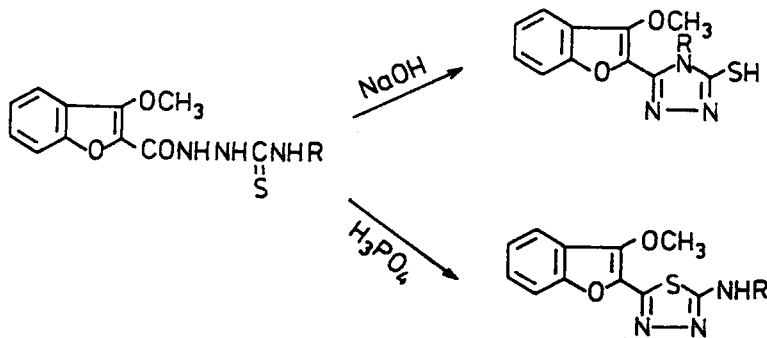




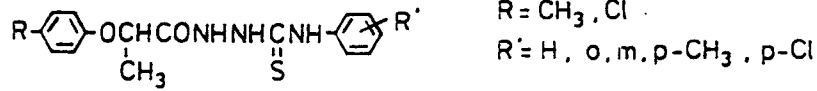
Aynı yıl Rollas (172), 1-fenil-3,5-dimetil-4-(p-hidrazinokarbonilfenilazo)pirazolü alkil/aril isotiyosiyanatlarla katarak 1-aroil-4-sübtitüe tiyosemikarbazid yapısındaki bileşikleri elde etmiştir.



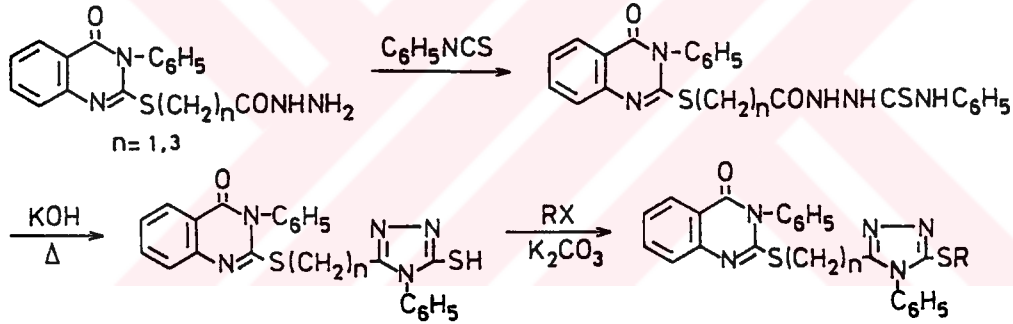
Basavaraja ve Agasimundin'in çalışmasında (173) 2-karbetoksi-3-metoksibenzo-furandan hazırlanan 2-karbohidrazid, alkil/aril isotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak değişik tiyosemikarbazid türevleri kazanılmış ve bu bileşikler alkali karşısında 3-merkapto-1,2,4-triazole, susuz o-fosforik asid karşısında ise 5-amino-1,3,4-tiyadiazole sıklze edilmiştir.



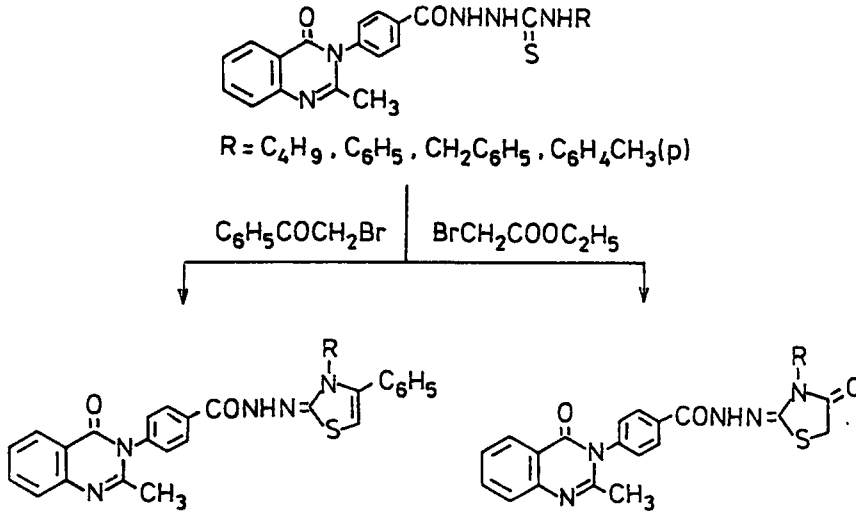
Pathak ve ark.'nın çalışmasında (174), *Helminthosporium oryzae* ve *Alternaria brassicae*'ye karşı antifungal aktiviteli  $\alpha$ -ariloksi propiyoniltiyosemikarbazidler ve ilgili siklizasyon ürünleri sentezlenmiştir.



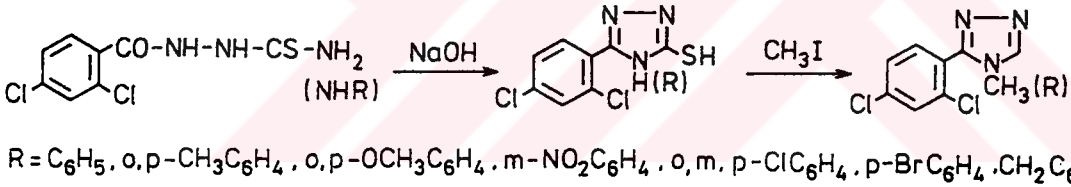
Mahmoud ve ark. (108) sentezledikleri 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmekaptoasetil/butirilhidrazini fenil isotiyosiyanat ile etkileştirerek 4-feniltiyosemikarbazid türevlerini hazırlamışlar, bu bileşiği etanolü potasyum hidroksidli ortamda siklize ederek 5-merkaptotriazol-1,2,4-triazollerini, potasyum karbonat ve asetonlu ortamda alkil halojenürlerle etkileştirerek tiyo eterlerini kazanmışlardır:



Habib ve Khalil 1984 yılındaki çalışmalarında (17), 3-(4-karbetoksifenil)-2-metil-4-oksokinazolini oda temperaturünde etanolü ortamda hidrazin hidrat ile etkileştirerek hazırladıkları kinazolinon hidrazidini etanolü ortamda süstitüe isotiyosiyanatların ekimolar miktarları ile ısıtarak tiyosemikarbazid türevlerini elde etmişler, bu bileşikleri sodyum asetat ve absolü etanolü ortamda etil bromoasetat ya da fenaçil bromür ile siklize ederek tiyazolidon ya da tiyazolinleri kazanmışlardır. İn vitro olarak yapılan antimikrobal taramada bileşiklerin *S.aureus* ve *C.albicans*'a karşı aktif, *E.coli*'ye karşı inaktif olduğunu saptamışlardır.

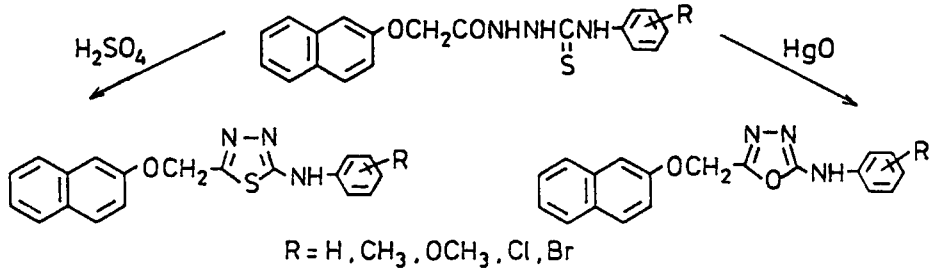


Goswami ve ark. aynı yıl (175), 2,4-diklorobenzoilhidrazini potasyum tiyosiyanat ve hidroklorik asid ile birlikte ısıtarak 1-(2,4-diklorobenzoil)tiyosemikarbazidi ve aynı hidrazid türevinin aril isotiyosiyanat ile etanollü ortamda reaksiyonundan 1-(2,4-diklorobenzoil)-4-ariltiyosemikarbazidleri sentezlemişler, bu türevlerden alkali ortamda siklizasyon ile 1,2,4-triazoller ve metil iyodür ile onun metiltiyooeter derivelerini kazanmışlardır.

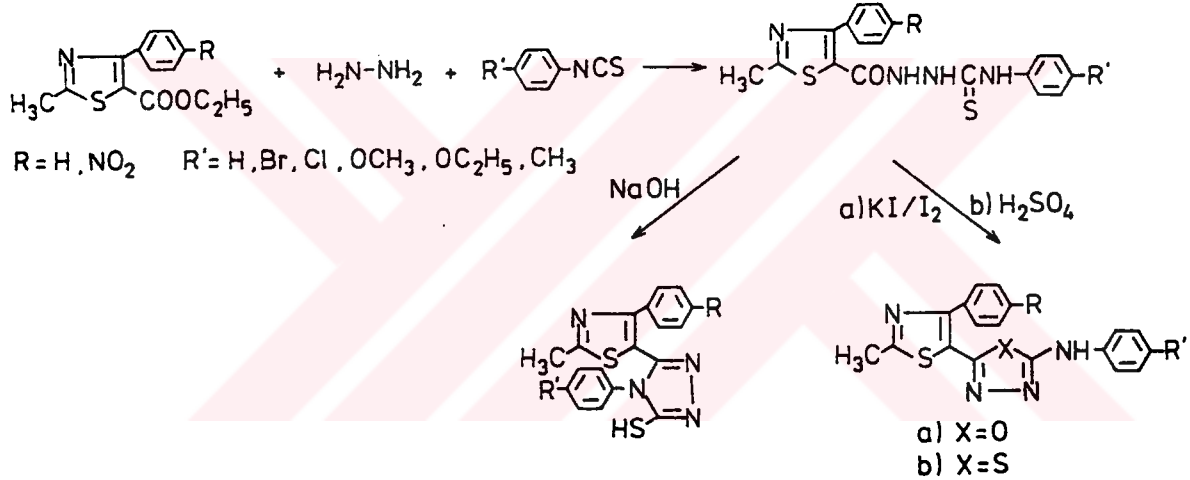


*Alternaria tenuis* ve *Curvularia verruciformis*'e karşı yapılan antifungal tarama sonuçları birkaç bileşiğin yüksek aktiviteli olduğunu göstermiş, aralkil grubu içeren tiyosemikarbazidlerin her iki test organizmasının üremesini tamamen inhibe ederken, m-klofenil artığı içeren triazol bileşiğinde yalnız *C.verruciformis*'e karşı aktivitede artış gözlenmiştir.

1986 yılında Husain ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (24), N-(2-naftiloksiasetil)hidrazin etanollü ortamda aril isotiyosiyanatlarla etkileştirilerek tiyosemikarbazidler hazırlanmış, bu türevler oda temperatüründe sülfirik asid ile siklize edilerek tiyadiazoller, metanollü ortamda merkür oksid ile muamele edilerek oksadiazoller sentezlenmiş, on madde üzerinde yapılan farmakolojik taramada 250 mg/kg dozda sıçanlarda kan şekerinin % 21 oranında düştüğü saptanmıştır.

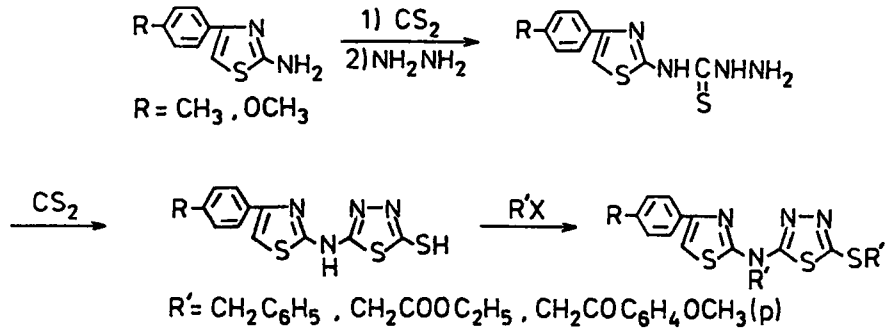


Gawande ve Shingare'nin 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada (19), tiyazoliltiyosemikarbazid yapısındaki bileşiklerin sentezi, 4-aril-5-karbetoksi-2-metiltiyazol, hidrazin hidrat ve aril isotiyosiyanatların reaksiyonu ile gerçekleştirilmiş, uygun koşullarda siklize bileşikler kazanılmıştır.

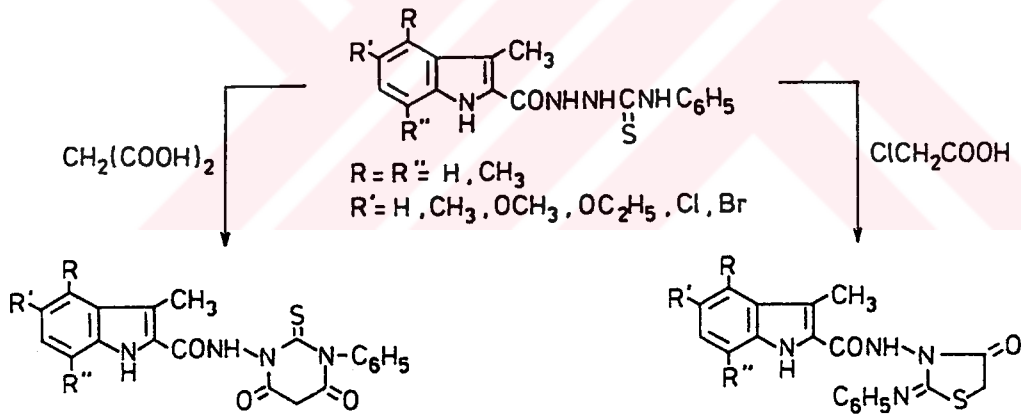


Sentezlenen tüm maddeler Penicillium nonatum'a karşı 250 ve 500 ppm konsantrasyonda fungucidal aktivite için taranmış, birçoğu iyi fungucidal aktivite göstermiştir.

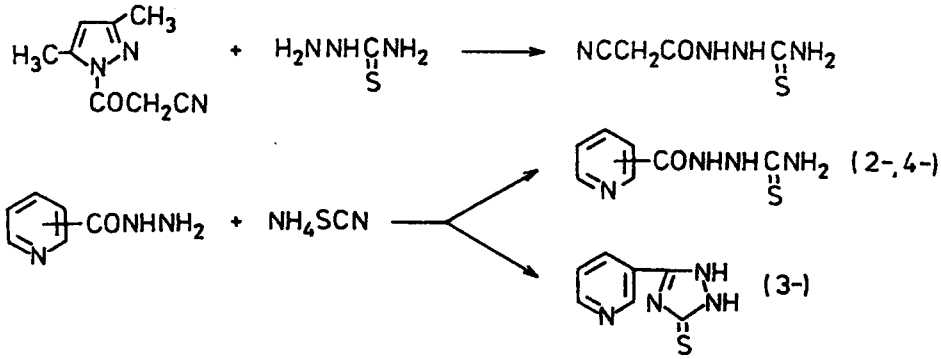
Aynı yıl Ahluwalia ve ark. (20) antimikrobiyal ve antifungal aktiviteli 4-ariltiyazol-ler üzerine yaptıkları bir çalışmada, 2-amino-4-(4-metil/metoksifenil)tiyazolü alkali ortamda önce karbon disülfür, sonra hidrazin hidrat ile etkileştirerek tiyosemikarbazidleri elde etmişler ve bu bileşikleri dimetilformamid ve trietilaminli ortamda karbon disülfür ile siklize ederek 1,3,4-tiyadiazol türevlerini kazanmışlar, alkilasyonu kuru aseton ve potasyum karbonatlı ortamda benzil klorür, etil bromoasetat ve p-metoksifenançil bromür ile gerçekleştirmişlerdir. Tiyosemikarbazid ve tiyadiazol derivelerinde Escherichia coli ve Staphylococcus aureus'a karşı yapılan in vitro antibakteriyel, Aspergillus niger, A.flavus, A.umigatus ve Cryosporum panorum'a karşı yapılan antifungal taramalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir.



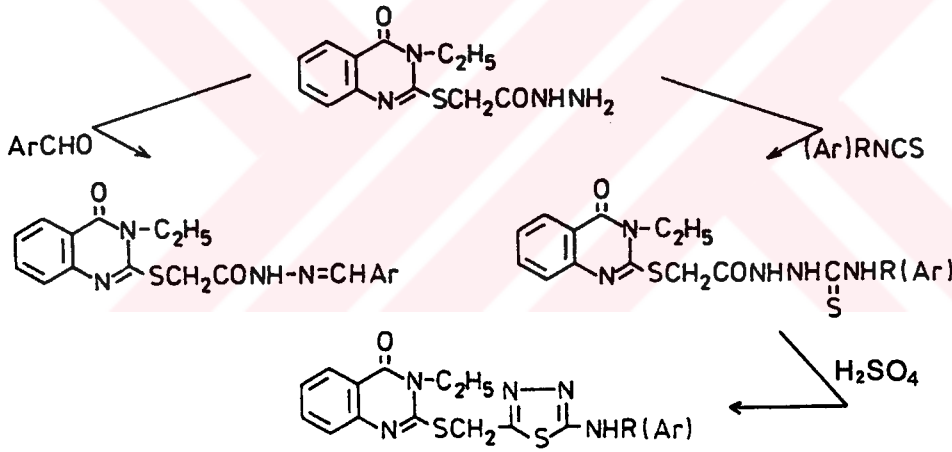
Hiremat ve ark.'nın 1988 yılındaki çalışmalarında (18), sübstitüe 3-metilindol-2-karbohidrazid ve fenil isotiyosiyanat karışımının absöü etanolü ortamda ısıtılmasıyla 1-fenil-3-(sübstitüe indol-2'-karboksamido)tiyoüre olarak adlandırdıkları tiyosemikarbazidleri kazanmışlar, bu bileşikleri asetil klorürlü ortamda malonik asid ile ısıtarak 2,3-dihidro-2-tiyokso-4,6(1H,5H)pirimidindionları, asetik asid ve susuz sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile ısıtmak suretiyle 2-fenilimino-4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir. Bileşiklerin bazıları E.coli ve S.aureus'a karşı antibakteriyel aktivite için taranmış, genellikle aktif oldukları belirlenmiştir.



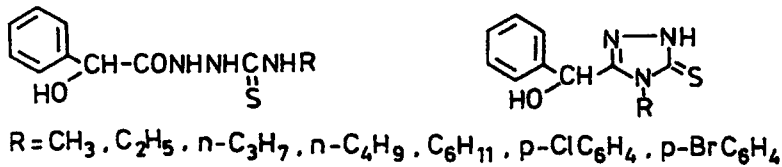
Aynı yıl Balicki ve Nantka-Namirski (27), sentezledikleri 1-siyanoasetil-3,5-dimetilpirazolü tiyosemikarbazidle 3 saat oda temperaturünde etkileştirerek 1-siyanoasetiltiyosemikarbazidi kazanmışlar, piridilkarbonilhidrazinin üç izomerinin hidroklorik asidli ortamda amonyum tiyosiyanat ile reaksiyonunu incelemişler, 2- ve 4- izomerlerin reaksiyonundan tiyosemikarbazidler kazanılırken, 3- izomerin % 90 oranında triazole sikleze olduğunu saptamışlardır. Sarcoma 180, Ehrlich carcinoma ve Nemeth Kellner limfoma tümörlerinde yapılan biyolojik incelemelerde açilhidrazin derivelerinin tümör gelişimini % 70-90 oranında inhibe ettiğini ve oluşan aktivitenin kalıcı olduğunu belirlemişlerdir.



İhan, doktora çalışmasında (176) sentezlediği 3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-il-merkaptosetik asid hidrazidini bir yandan aldehidlerle etkileştirerek hidrazid-hidrazonları, öte yandan isotiyosyanatlarla etkileştirerek tiyosemikarbazidleri hazırlamış, tiyosemikarbazidleri derişik sülfürik asid ile siklize ederek tiyadiazollerini sentezlemiştir.

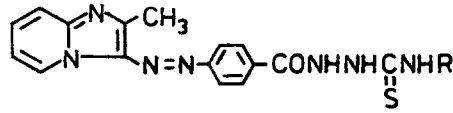


Cesur ve ark. 1989 yılında (177) insektisid, herbisid, fungusid ve bitki büyümesini düzenleyici aktivitelerini araştırmak amacıyla  $\alpha$ -hidroksifenilasetik asid hidrazidine bazı isotiyosyanatlar katarak 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazidleri ve onun 1,2,4-triazolin-5-tiyonlarını hazırlamışlardır.

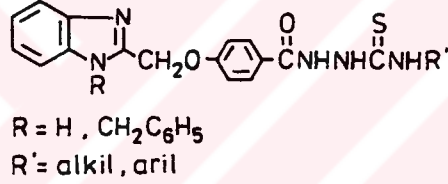


Aynı yıl Cesur ve ark.'nın diğer bir çalışmasında (178), 4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)azobenzoik asid hidrazidi ekimolar oranda alkil ya da aril isotiyosyanatlar

ile etkileştirilerek süstitüe tiyosemikarbazid türevleri elde edilmiş, S.aureus, E.coli, K.pneumoniae, P.aeruginosa, S.typhi, B.subtilis, C.albicans'a karşı yapılan antibakteriyel taramada fazla aktif olmadıkları saptanmıştır.



1990 yılında Ashour ve Almazroa'nın çalışmasında (179), (1H-benzimidazol-2-il)-ve (1-benzil-1H-benzimidazol-2-il)metilfenoksikarboksilik asid hidrazidleri ve alkil/aril isotiyosiyanatlardan tiyosemikarbazidler ve bu bileşiklerin sodyum hidroksid ile ısıtılmasından karşı gelen 4H-1,2,4-triazol-5-tiyonlar hazırlanmıştır.



Agar diffüzyon metodu kullanılarak yapılan antimikrobiale araştırmalarda bütün bileşiklerin Staphylococcus aureus'a karşı aktif, Escherichia coli'ye karşı inaktif, Candida albicans'a karşı çoğunun aktif olduğu belirlenmiş, yapı-etki ilişkisi için önemli sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar göstermiştir ki, p-klorofenil grubu içeren tiyosemikarbazidler S.aureus ve C.albicans'ın her ikisine karşı çok etkili iken, aynı grubu içeren triazol serisi sadece S.aureus'a karşı aktiftir.

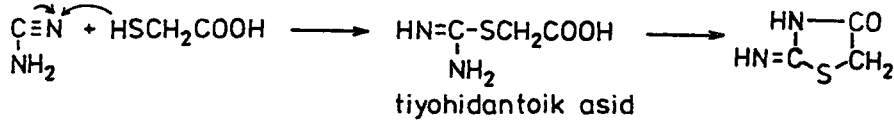
Gürsoy ve ark. (180), (4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)tiyoasetik asid hidrazidinden hareketle antimikrobiale aktivitele olabilecek bir seri bileşiğin sentezini gerçekleştirmişler, söz konusu hidrazidi aromatik aldehidler ile etkileştirerek hidrazonlarını, isotiyosiyanatlarla etkileştirerek tiyosemikarbazidlerini hazırlamışlardır. Tiyosemikarbazidleri uygun siklizasyon ajanları ile siklize ederek tiyadiazol, triazol türevlerini elde etmişler ve bu bileşikleri alkil halojenürler ile reaksiyona sokarak tiyoeter türevlerini kazanmışlar, antimikrobiale aktivite için test ettikleri bileşiklerin önemli aktiviteleri olmadığını saptamışlardır.





#### 4- 2-İMINO-3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR

1881 yılında Liebermann (183) siyanamid ve tiyoglikolik asidden elde ettiği tiyohidantoik asidi ilk kez tiyohidantoin olarak tanımladığı 2-imino-4-tiyazolidonların sentezinde kullanmış, glikolil artığının kükürt ve amidin grubuna bağlı olduğunu yaptığı alkali hidroliz sonucunda tiyohidantoik asidi kazanarak kanıtlamıştır. Bu çalışmada



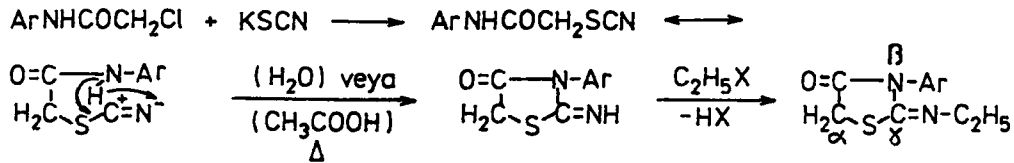
Liebermann, gerçekte 2-imino-4-tiyazolidon olan tiyohidantoinlerin iki izomer yapıda olabileceğini öngörmekte, buna göre monofeniltiyohidantoinleri aşağıdaki şekilde formülendirmektedir:



Holmberg 1912 yılında yaptığı çalışmada (184), N-fenilmonokloroasetamidi N-feniltiyoureinin sodyum tuzu ile etkileştirerek tiyazolidonları elde etmiş ve bu bileşikler için iki izomer yapı önermiştir:



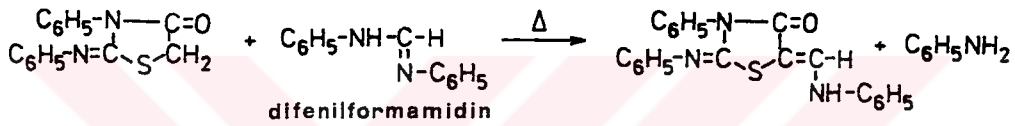
1916 yılında Beckurts ve Frerichs (185), N-arilmonokloroasetamidi N-feniltiyüre yerine potasyum tiyosiyanat ile etkileştirerek ara ürün olarak kazandıkları N-aril- $\alpha$ -tiyosiyoasetamidi su ya da asetik asid ile ısıtarak ariltiyohidantoin olarak tanımladıkları pseudotiyohidantoinlerin sentezini gerçekleştirmişler, 2-etilimino türevini de hazırladıkları ve  $\gamma$ -etil- $\beta$ -ariltiyohidantoin yapısında olduğunu ileri sürdükleri bir seri bileşiğin karakterizasyonunu yapmışlardır. Bu sentezde adı geçen araştırmacılar tiyosiyoasetil



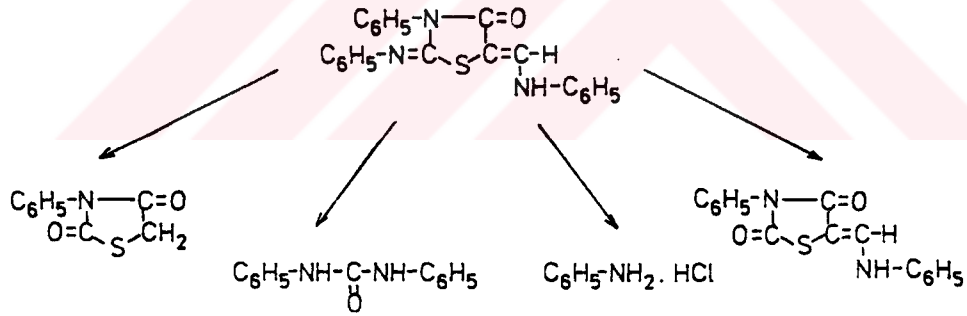
bileşiklerinin asetik asid ile kolaylıkla pseudotiyohidantoinlere dönüştüğünü ve bu bileşiklerin hem asid hem bazlarla tuz verdiğini, alkil halojenürlerle alkillenebildiğini, ayrıca

hidroklorik asid ile uzun süre ısıtıldığında imin grubunun hidroliz olarak diokso bileşiğine dönüştüğünü ileri sürmüşlerdir.

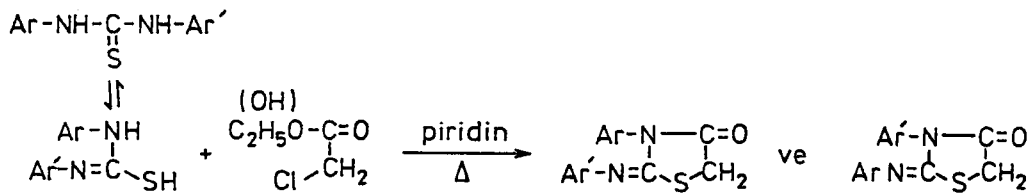
1916 yılında Dains ve Stephenson yaptıkları çalışmada (186), 2-imino-4-tiyazolidonları isotiyohidantoin ya da ketotetrahidrotiyazol olarak adlandırmışlar ve bileşiklerin aktif metilen grubu (-SCH<sub>2</sub>CO-) içermeleri nedeniyle aldehid, ftalik anhidrid ve nitroso türevleri ile verdikleri karakteristik reaksiyonları, benzer şekilde sübtitüe amidinlerle de verdiklerini deneylerle kanıtlamışlardır. Tiyokarbanilid ve kloroasetik asidin etanollü çözeltilerinin ısıtılması ile kolayca elde edilen difenilisotiyohidantoini (2-fenilimino-3-fenil-4-ketotetrahidrotiyazol) ekimolar miktarda difenilformamidin ile 5 saat 140-50°C'de ısıtarak difenilisotiyohidantoinin 5-anilinometilen türevini % 78 verimle elde etmişler ve bu



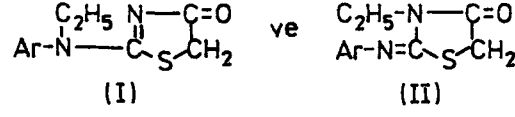
bileşiği etanollü ortamda konsantre hidroklorik asid ile 4 saat ısıtarak aşağıda gösterilen hidroliz ürünlerini izole edip, maddenin ileri bir hidrolize uğradığını göstermişlerdir:



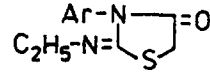
1921 yılında Dains ve ark. (187) sübtitüe tiyoüenin etanollü çözeltilisini piridinli ortamda etil kloroasetat ya da kloroasetik asid ile bir saat ısıtarak 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidonları sentezlemişler, bu şartlar altında dioksotiyazolün oluşmadığını ya da çok az miktarlarda oluştuğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar sentezledikleri 4-tiyazolidon-



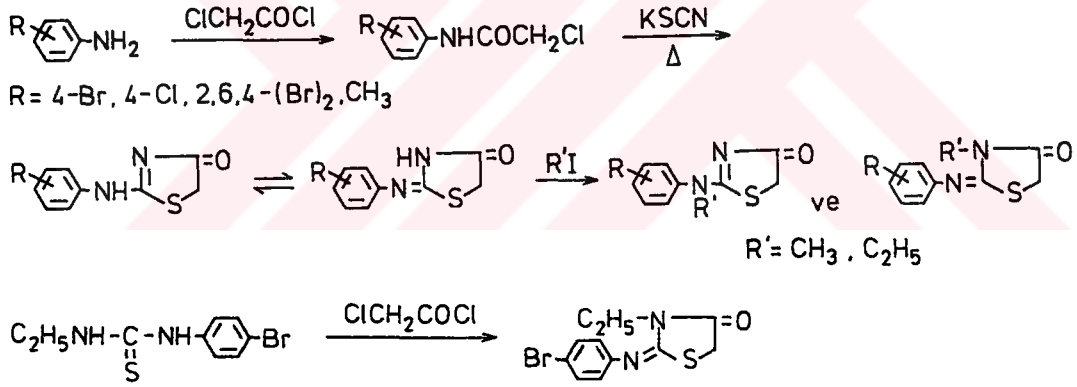




hidroliz sonucunda arilaminleri elde ederek kanıtladıklarını, Beckurts ve Frerichs'in 1916 yılındaki çalışmalarında (185) ileri sürdükleri aşağıdaki yapının hatalı olduğunu iddia etmişlerdir.



Dains ve Eberly (191) aynı yıl arilaminleri, aseton ve piridinli ortamda kloroasetil klorür ile etkileştirerek sentezledikleri N-arilkloroasetamidleri etanollü ortamda potasyum tiyosiyanatla ısıtarak 2-arilamino-2-tiyazolin-4-onları ve benzer yöntemle N-etil-N'-p-bromofeniltiyoiüreyi aseton ve piridinli ortamda kloroasetil klorür ile etkileştirerek 2-(p-bromofenilimino)-3-etil-4-tiyazolidonu kazanmışlardır. 2-arilamino-2-tiyazolin-4-onların

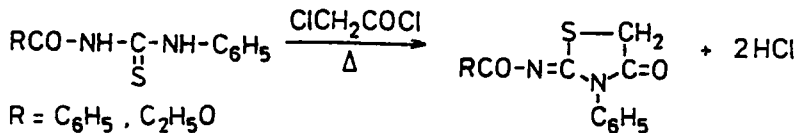
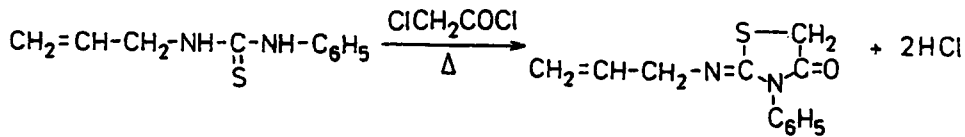
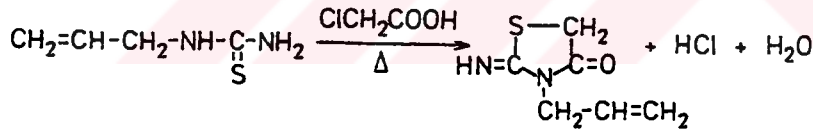


sodyum tuzlarının etanollü ortamda metil ya da etil iyodür ile alkilasyonunun 2-alkil-2-arilamino-2-tiyazolin-4-on ve 2-arilimino-3-alkil-4-tiyazolidon yapısındaki iki izomerin bir karışımını, benzil klorürle 2-benzil derivelerini verdiği belirleyen araştırmacıların bu sonuçları Beckurts ve Frerichs'in saptadığı yapı ile uyum sağlamamaktadır.

1935 yılında Davis ve Dains (192) daha önce Dains ve Eberly'nin ileri sürdüğü iki izomer üründe alkil gruplarının ve değişik alkil halojenürlerin etkisini ve alkilasyon ürünlerinin yapılarını tayin etmek için dokuz arilsübtitüe tiyazolidon türevinin sentezini yapmışlar ve tiyazolidonların hazırlanması için iki yöntem kullanmışlardır. Yöntemlerin birinde ekimolar miktardaki N-sübtitüe kloroasetamid ile potasyum tiyosiyanat etanollü ortamda 1-5 saat ısıtılarak düşük verimle saf olmayan maddeler elde edilirken, diğer yöntemde monoariltiyoiüre ekimolar miktarda piridin ve etil kloroasetat ile 1-3 saat ısıtılarak genellikle saf tiyazolidonlar kazanılmıştır. Tiyazolidonlar % 5'lik sıcak sodyum

hidroksidde çözülüp, soğutulduktan sonra sodyum tuzları etanolü ortamda alkil halojenürler ile ısıtılarak alkillenmiş, 5-benzal türevleri, ekivalan miktardaki tiyazolidon ve benzaldehidin alkali içeren absolü etanoldeki çözeltilerinin ısıtılması ile hazırlanmıştır. Alkil sübtitüe tiyazolidonların hidroliz ürünlerini de inceleyen araştırmacılar hidroliz ile halka tamamen parçalanırken, 5-benzal derivelere çok daha dayanıklı olduğunu, hidroliz ile genellikle 5-benzal-2,4-tiyazolidindion ya da 5-benzal-3-alkil-2,4-tiyazolidindionların kazanıldığını, 5-benzal derivesinin ancak etanolü hidroklorik asid ile 5-25 saat kaynatılarak hidroliz edilebileceğini saptamışlardır. Ayrıca araştırmacılar, alkilasyon ile çoğunlukla iki izomerik alkil türevi olan 2-alkil-2-arilamino ve 2-arilimino-3-alkil-4-tiyazolidonların oluştuğunu, Beckurts ve Frerichs'in 2-alkilimino-3-aril-4-tiyazolidon olarak tanımladığı bileşiklerin gerçekte 2-alkil-2-arilamino-4-tiyazolidon olduğunu kanıtlamışlar ve saptadıkları bu bulgular ile Dains ve Eberly'nin çalışmasını (191) doğrulamışlardır.

Eberly ve Dains 1936 yılındaki çalışmalarında (193) allil ve açilimino-4-tiyazolidonların hazırlanışını, fenil ve difenilhalojenoasetil klorürler ve esterlerin tiyazolidonların sentezindeki etkisini incelemişler ve monoalliltiyöürenin çevrilme olmadan monokloroasetik asid ile 3-allil-2-imino-4-tiyazolidonu, allilfeniltiyöürenin kloroasetil klorür ile 2-allilimino-3-fenil-4-tiyazolidonu, benzoilfenil ve karbetoksifeniltiyöürenin yine kloroasetil klorür ile 2-açilimino-3-fenil-4-tiyazolidonları verdiğini kanıtlamışlar, aynı yıl Dains ve

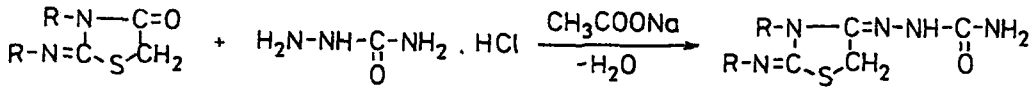
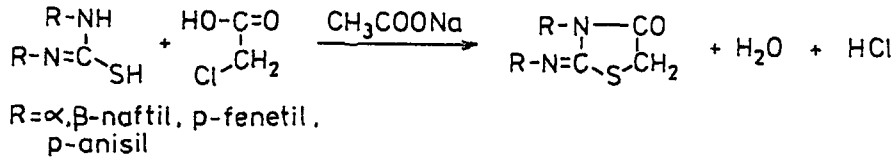


ark. (194-196) 2-aril-amino-4-tiyazolidonun sodyum tuzundan metil iyodür ya da etil iyodür ile veya N-aril-N'-metil/etiltiyöüre ve kloroasetik asid etil esterinden etanolü ortamda piridin katalizörü beraberliğinde 2-metil/etil-2-arilamino-4-tiyazolidonları ve onun izomeri 2-arilimino-3-metil/etil-4-tiyazolidonları sentezlemişlerdir. Bu sentez

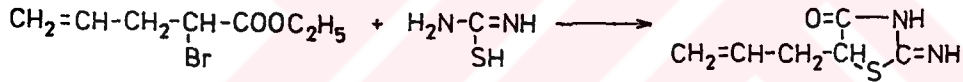


kazanılan 5-spirosikloheksil-2,4-tiyazolidindionların dilüe alkalideki çözeltilerinin sıçanlarda narkotik ve analjezik etki oluşturduğunu belirlemiştir.

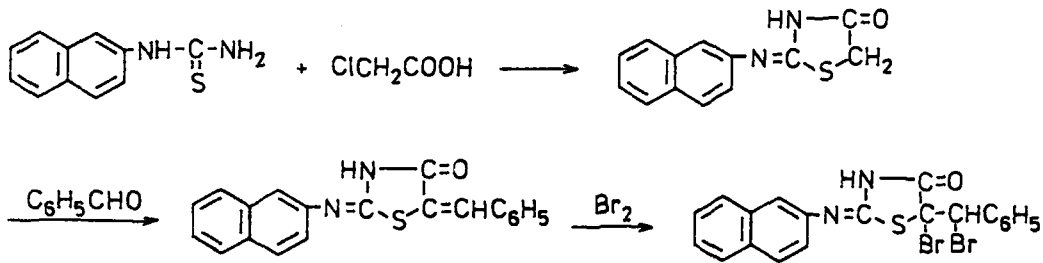
1951 yılında Bhargava (197) diariltiyüreyleri susuz sodyum asetat ve absolü etanollü ortamda monokloroasetik asid ile etkileştirerek 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidonları sentezlemiş, karbonil grubunun varlığını kanıtlamak amacıyla semikarbazonlarını hazırlamıştır:



Phillips 1954 yılında (198) etil 2-bromo-4-pentenoat ve tiyüreyi eser miktar sodyum asetat içeren absolü etanolde iki saat ısıtarak 2-imino-5-allil-4-tiyazolidonu elde etmiştir.



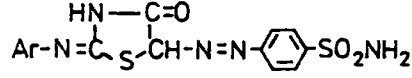
1955 yılında Rout ve Mahapatra (199)  $\beta$ -naftiltiyüreyi susuz sodyum asetat ve absolü etanollü ortamda monokloroasetik asid ile 3-4 saat ısıtarak 2- $\beta$ -naftilimino-4-tiyazolidonu hazırlamışlar, bu bileşiği glasiyal asetik asid ve susuz sodyum asetatlı ortamda benzaldehitle etkileştirerek 5-benzal türevlerini ve bunu da kloroformlu ortamda bromla etkileştirerek 5-bromo-5-arilbromometil derivelere kazanmışlardır:



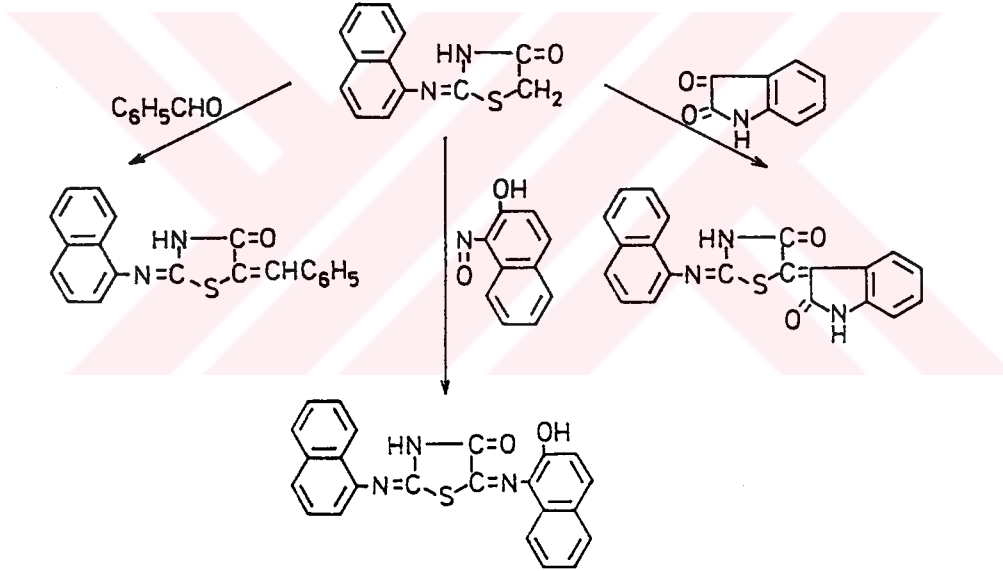
Aynı araştırmacılar 1956'da (200) 2-arilimino-4-tiyazolidon türevlerini iki ayrı yöntem ile, ariltiyüreyi absolü etanollü ortamda monokloroasetik asid ve sodyum asetat ile ya da etil kloroasetat ve sodyum etoksid ile ısıtarak sentezlemişler, 5-(p-sül-



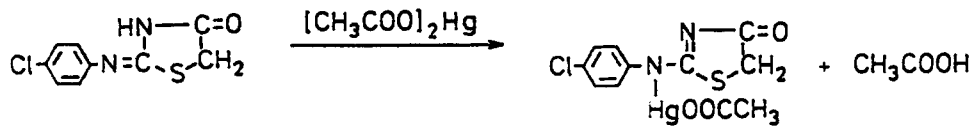
famoilfenilazo) derivelerini elde etmek için diazolanmış sülfanilamid ile etkileştirmişlerdir.



Das ve Rout 1955'de yaptıkları çalışmada (201)  $\alpha$ -naftilimino-4-tiyazolidonu glasiyal asetik asit ve susuz sodyum asetat varlığında benzaldehid ile, asetik anhidridli ortamda  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naftol ve isatin ile kenetleyerek hazırladıkları kondensasyon ürünlerinden gümüş, civa ve bakır tuzları ile renkli çökeltiler elde etmişler, bu reaksiyonu gümüşün kantitatif tayini için kullanmışlar, ayrıca 5-benzal- $\alpha$ -naftilimino-4-tiyazolidonun potasyum tuzunu metil iyodür ile ısıtarak 3-metil-4-tiyazolidon türevini kazanmışlardır:



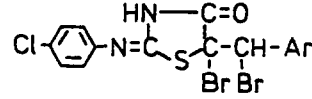
Pujari ve Rout (202,203) 2-(p-klorofenilimino)-4-tiyazolidon ve onun 5-ariliden türevlerini etanollü asetik asitli ortamda merkürü asetat ile etkileştirerek hazırladıkları 2-asetoksimerkürü-2-p-klorofenilamino-4-tiyazolidon bileşiklerini Escherichia coli ve Staphylococcus aureus'a karşı antibakteriyel, Alternaria polandui'ye karşı antifungal aktivite için test etmişler, civalı bileşiklerin yüzde yüz etkili olduklarını belirlemişlerdir.



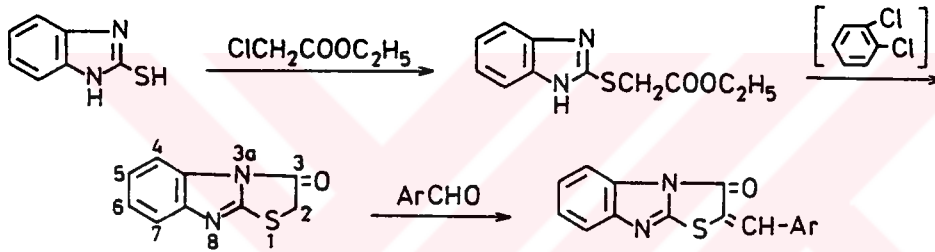
Aynı araştırmacıların diğer bir çalışması (204), sözü edilen bileşiklerin bromlanması ile ilgili olup, bu çalışmada tiyazolidon halkasının brom ile sübtitüsyona uğramadığı,



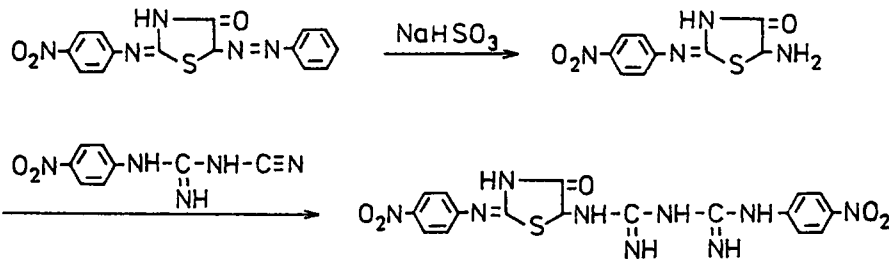
5-ariliden türevlerinde brom atomlarının vinil grubuna katılarak dayanıklı dibromürler verdiği belirlenmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktivitelerinin araştırılmasında bromlanmış bileşiklerin aktivitesinde büyük oranda artış olduğu saptanmıştır.



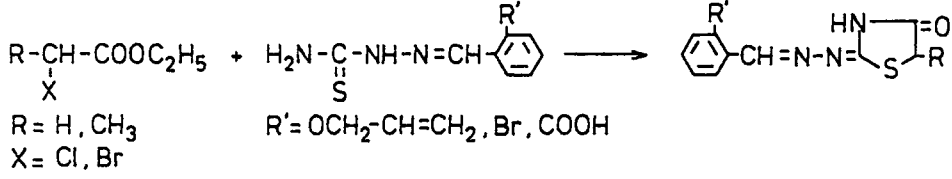
1956 yılında VanAllan (205) sulu etanolü ortamda 2-merkaptobenzimidazolü etil kloroasetat ile etkileştirerek elde ettiği 2-karbetoksümetilmerkaptobenzimidazolü, o-diklorobenzenli ortamda siklize ederek tiyazolidon yapısında 3-okso-2,3-dihidro-1-tiya-3a,8-diazasiklopent[a]indeni hazırlamış, 2-benzal, 2-(2-metoksibenzal) derivelerinin sentezini yapmıştır.



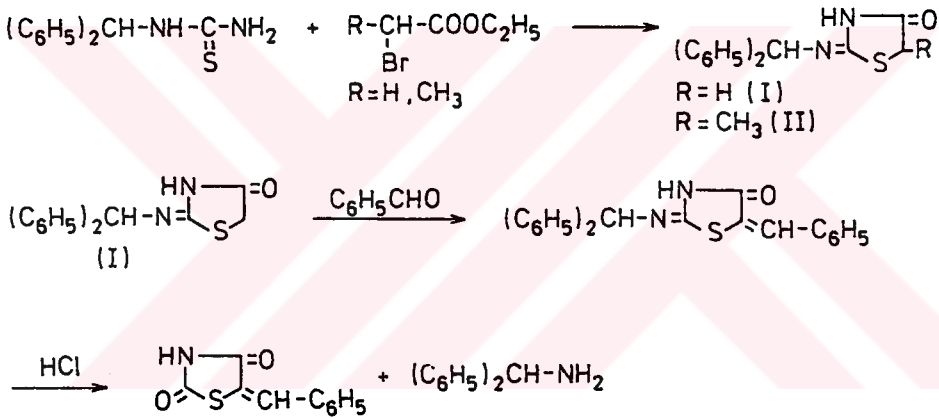
Aynı yıl Rout (206) sentezlediği 2-(p-nitrofenil)imino-4-tiyazolidonun 5-fenilazo türevini sodyum bisülfite ile redükleyerek 5-amino bileşiğini elde etmiş ve bunu p-nitrofenilsiyano guanidin ile reaksiyona sokarak antimalaryal etkili tiyazolidonilbiguanidleri hazırlamıştır.



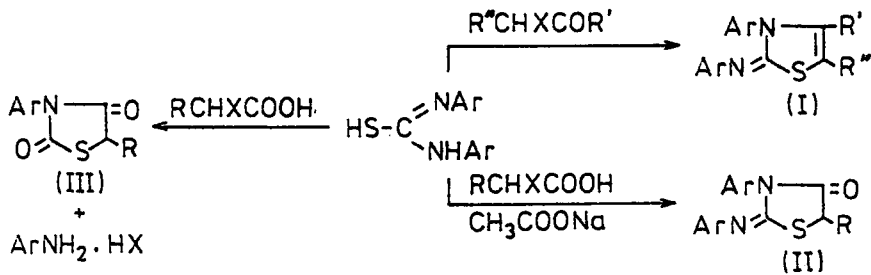
Taniyama ve ark. (207), aldehid tiyosemikarbazonlarını etil α-kloroasetat veya etil α-bromopropiyonat ile etkileştirerek hazırladıkları 2-benzilidenhidrazono-4-tiyazolidonların antibakteriyel aktivitelerini, M.tuberculosis'e karşı kuvvetli antibakteriyel etkili olan 2-o-hidroksibenzilidenhidrazono-4-tiyazolidon ile karşılaştırmışlar, benzen halkasının orto konumunda alliloksi, bromo ya da karboksil grubu içeren benziliden-4-tiyazolidonlarda yapılan testler, bu bileşiklerin de M.tuberculosis'e karşı kuvvetli antibakteriyel etkili olduğunu göstermiştir.



1958 yılında Winthrop ve Gavin (208), difenilmetiltiyöreyi etanollü ortamda bromoetil asetat ve  $\alpha$ -bromoetil propiyonat ile etkileştirerek 2-difenilmetilimino-4-tiyazolidon (I) ve 2-difenilmetilimino-5-metil-4-tiyazolidonu (II) elde etmişler, I türevini absolü etanol ve piperidinli ortamda benzaldehid ile kondanse ederek hazırladıkları 5-benzal türevini derişik hidroklorik asid ile hidroliz ederek 5-benzal-2,4-tiyazolidindionu kazanmışlardır.

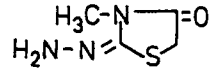


Aynı yıl Mizsoni ve Eisman (37) N,N'-diariltiyöreyleri fenaçil bromürlerle ve  $\alpha$ -haloasidler ile etkileştirerek sırasıyla 3-aril-2-arilimino-4-sübstitüe-4-tiyazolinler (I) ve 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidinonları (II) sentezlemişler, araştırmacılar  $\alpha$ -haloasidlerle yürüyen reaksiyonda ortamdaki sodyum asetatın II yapısının oluşumu için gerekli olduğunu, aksi takdirde imino grubunun asid hidrolizle koptuğunu ve 3-aril-2,4-tiyazolidindiona (III) dönüştüğünü saptamışlardır.



Yapılan mikrobiyolojik testlerde 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidonların antitüberküler aktivitesi tanımlanan limitler içinde belirlenirken, 2,4-tiyazolidindionlar bu testlerde inaktif bulunmuştur.

Ohta ve Ueda'nın 1961 yılındaki çalışmalarında ilk kez (209) 4-metiltiyosemi-karbazid ve monokloroasetik asid etil esterinden etanol ve sodyum asetatlı ortamda 2-hidrazono-3-metil-4-tiyazolidon kazanılmış, 1963'de Litvinchuk çalışmasında (38)



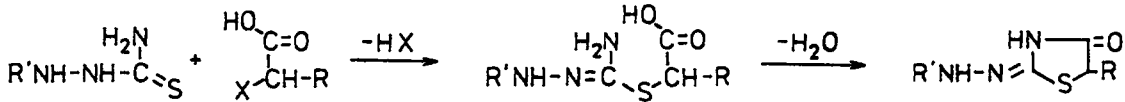
streptomisine eşdeğer tüberkülostatik aktivitede 2-asetilaminobenzilidenhidrazono -4-tiyazolidon ve 2-(semikarbazido)-5-benziliden-4-tiyazolidon yapısında maddeler sentezlemiştir:



Aynı yıl Najer ve ark.'nın (210) değişik şekillerde formüle edilebilen 5-fenil-2-amino-4-tiyazolinon (I) ve 5-fenil-2-imino-4-tiyazolidinonların (II) UV spektrumlarını inceleyerek üstün totomer şekli belirledikleri bu çalışmadan çıkarılan sonuç, ekzosiklik azot üzerinde hidrojen, alkil ya da aralkil grupların varlığında 2-amino şeklinin (I), fenil artığının varlığında ise 2-imino şeklinin (II) üstün olduğudur.



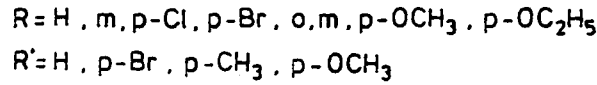
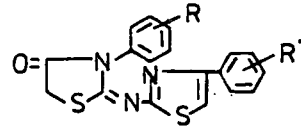
Bulka ve ark. (211) 1-sübstitüe tiyosemikarbazidler ile  $\alpha$ -halojenokarboksilli asidleri susuz sodyum asetat karşısında etanolü ortamda kondanise ederek tiyazolidin-2,4-dion 2-hidrazon yapısında maddeler elde etmişler, 1-feniltiyosemikarbazidle yürütü-



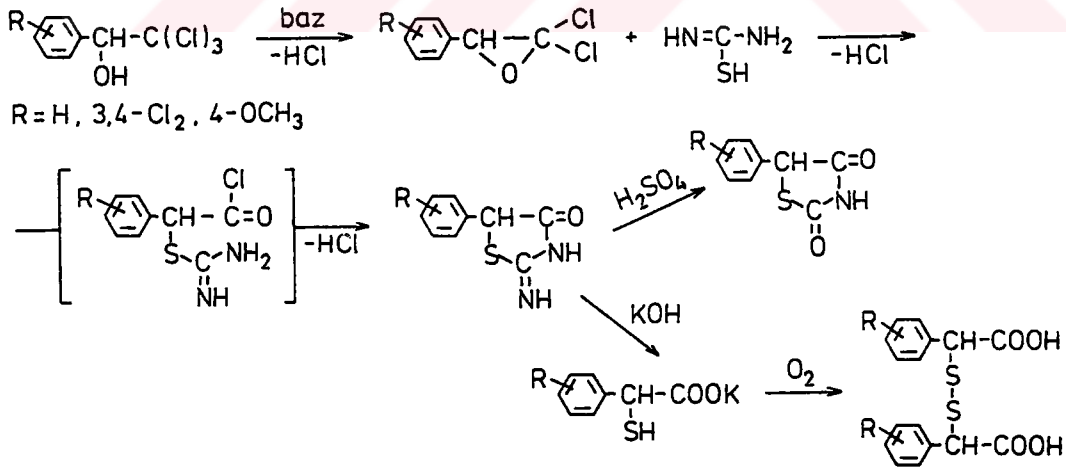
len reaksiyonda önce zincir yapısında S-karboksimetil-1-fenilisotiyosemikarbazidin ara ürün olarak elde edildiğini, sonra glasiyal asetik asid ile ısıtma sonucunda siklizasyonun gerçekleştiğini saptamışlar, ara ürünün saptanmasının kükürdün her şekilde halkada bulunduğunun bir kanıtı olduğunu vurgulamışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri bileşiklerin kimyasal özelliklerini incelemişler ve bazı türevleri piridinli ortamda aldehidlerle kondan-

se etmişler ve bazı bileşikleri de oda ısısında piperidin veya morfolin ile absolü etanolü ve formaldehidli ortamda bir hafta bekleterek Mannich reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir.

1967 yılında Sharma (34) N-aril-N'-2-(4-ariltiyazolil)tiyoüreyi susuz sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile kondanse ederek 2-(4-ariltiyazolil-2-imino)-3-aril-4-tiyazolidonları kazanmış, antifungal etkilerini incelemiş ve kuvvetli fungusidal aktiviteye sahip olduklarını saptamış, yapı-etki ilişkilerini belirlemiştir.

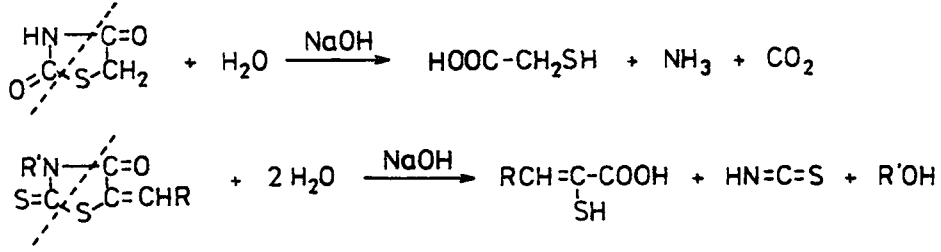


Aynı yıl Reeve ve Nees (212) aril(triklorometil)karbinollerini tiyoüre ile etkileştirerek yeni bir yöntemle 2-imino-5-aril-4-tiyazolidonları sentezlemişler, bu bileşiklerin asid ve alkali hidrolizlerini inceleyen araştırmacılar, % 40 sülfürik asidle kantitatif verimle 2,4-tiyazolidindionları elde ederken, % 25 potasyum hidroksidle α-merkaptoarilasetik asidin potasyum tuzlarını ve onun hava ile oksidasyonundan ditiyobis(arilasetik asid)leri kazanmışlardır.

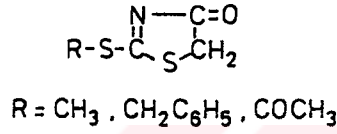


Knotz (213), tiyoüre ile N-arilmonokloroasetamidin reaksiyon mekanizmasına açıklık getirmiş, bu etkileşmenin bir çevrilme reaksiyonu ile yürüdüğünü ve bu reaksiyon sonunda 3-arilamino-4-tiyazolinonların kazanıldığını bildirmiştir.

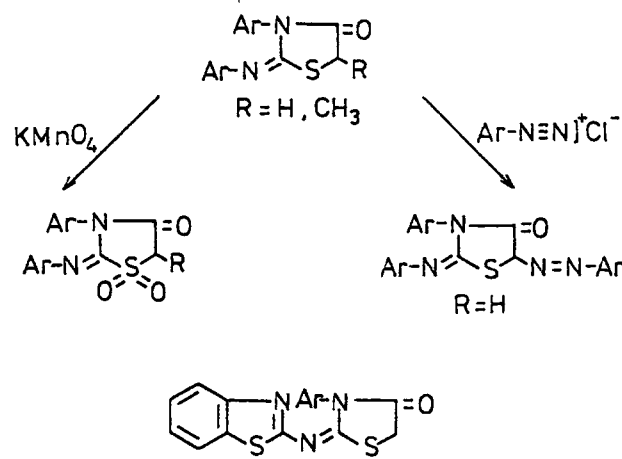




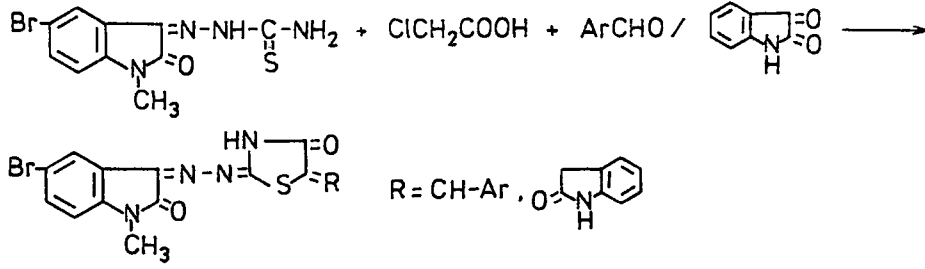
Tiyazolidin halkasının 2 konumundaki çifte bağa katım reaksiyonlarını da inceleyen araştırmacılar metil sülfat ile S-metil, benzilklorür ile S-benzil, kloroasetik asid ile S-asetil türevlerini kazanmışlardır:



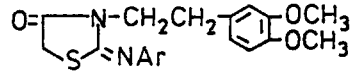
1970 yılında Choubey ve Singh (216) hazırladıkları asimetrik N-aril-N'-ariltiyazolidinleri monokloroasetik asid ya da α-kloropropiyonik asid ile absölü etanol ve susuz sodyum asetat varlığında kondanse ederek 2-arilimino-3-aril- ya da 2-arilimino-3-aril-5-metil-4-tiyazolidonları sentezlemişler, bu bileşikleri glasiyal asetik asidli ortamda potasyum permanganat ile oksidleyerek 1,1-diksidlerini, benzendiazonyum klorür ile kenetleyerek 5-fenilazo deriverlerini hazırlamışlar ve bazılarının fungostatik etkili olduklarını saptayan araştırmacılar benzer yöntemle N-aril-N'-süstitüe 2-benzotiyazolidinliyoüre ve monokloroasetik asidden 2-(2'-benzotiyazolidin)imino-3-aril-4-tiyazolidonları kazanmışlardır.



Kazanovskaya (217), 1-metil-5-bromoisatin-3-tiyosemikarbazonu asetik asid ve sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ve aromatik aldehid ya da isatin ile kondanse ederek 5-ariliden ya da 5-(3-isatiniliden)tiyazolidin-4-onları kazanmıştır.

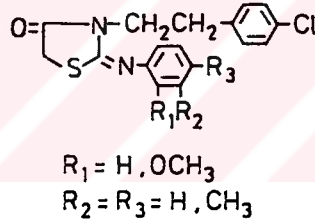


1972 yılında Dwivedi ve ark. (28), 2-arilimino-3-(3,4-dimetoksifenetil)tiyazolidin-4-onları glasiyal asetik asid ve sodyum asetatlı ortamda karşı gelen tiyoüre ve monokloroasetik asidden sentezlemişler, antikonvülsan aktivitelerinin tayini için albino



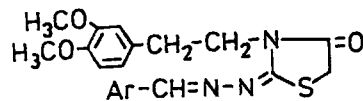
sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulan nöbetlere karşı test etmişler, bazılarının önemli derecede aktif ve az toksik olduklarını belirlemişlerdir.

Aynı yıl Parmar önderliğinde yapılan benzer bir çalışmada (218), 2-arilimino-3-(p-klorofenetil)tiyazolidin-4-onlar aynı yöntemle kazanılmış, antikonvülsan ve enzim inhi-



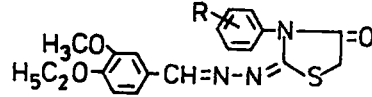
bitör özellikleri test edilen bileşiklerin yapı-etki ilişkilerinin belirlenmesinde başarılı olunamamıştır.

Singh ve ark. 1974'de (219), sentezledikleri 4-(3,4-dimetoksifeniletil)tiyosemi-karbazidleri sübstitüe benzaldehidlerle kondanse ederek tiyosemikarbazonları hazırlamışlar ve bu bileşikleri susuz sodyum asetat ve glasiyal asetik asidli ortamda monokloroasetik asid ile etkileştirerek 3-aralkil-2,4-tiyazolidindion 2-arilidenhidrazonları elde etmişler ve antikonvülsan aktivitelerini incelemişlerdir.

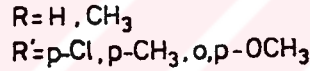
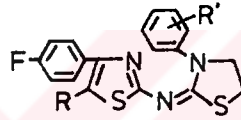


1978 yılında Dimri ve Parmar (29), 4-ariltiyosemikarbazidleri 4-etoksi-3-metoksi-benzaldehid ile kondanse ederek tiyosemikarbazonları, bunları susuz sodyum asetatlı

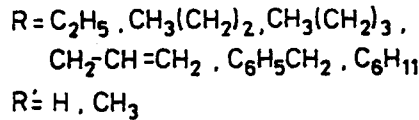
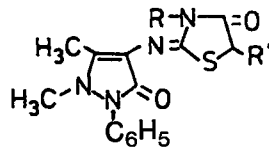
ortamda monokloroasetik asid ile siklize ederek 3-aril-2-(4-etoksi-3-metoksibenzilidenhidrazono)-4-tiyazolidon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini araştırmışlardır. Tüm maddelerin aktif olduğunu, ancak bu aktivitenin % 20-80 arasında değiştiğini saptamışlardır.



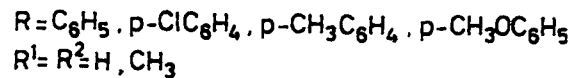
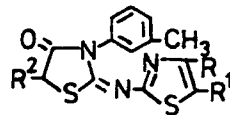
Pathak ve Bahel (35), 1981 yılında N-aril-N'-[4-(p-fluorofenil)-5-metil/nonsüstitüe-2-tiyazolil]tiyoüreden monokloroasetik asid ile siklizasyonla Aspergillus niger'e karşı fungusid etkili tiyazolidonları kazanmışlardır:



Aynı yıl Soliman (220) hipoglisemik aktivitesi olabileceği düşüncesi ile sentezlediği fenazon 4-süstitüe tiyoüre derivelere etanolü ortamda  $\alpha$ -bromoasidlerin etil esterleri ile siklize ederek 4-(2-imino-5-süstitüe-4-okso-2-tiyazolidin-2-il)fenazon yapısındaki bileşikleri kazanmıştır.

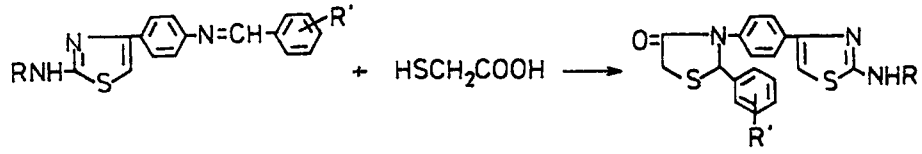


Lakhan ve Bhargava önderliğindeki iki çalışmada (221,222), fungicidal aktiviteli 2-(4,5-disüstitüe tiyazol-2-ilimino)-3-(m-tolil)-5-metil/nonsüstitüe-4-tiyazolidonlar elde edilmiş, bu türevlerden yalnız R<sup>1</sup> ve R<sup>2</sup> konumlarında hidrojen, R konumunda p-tolil

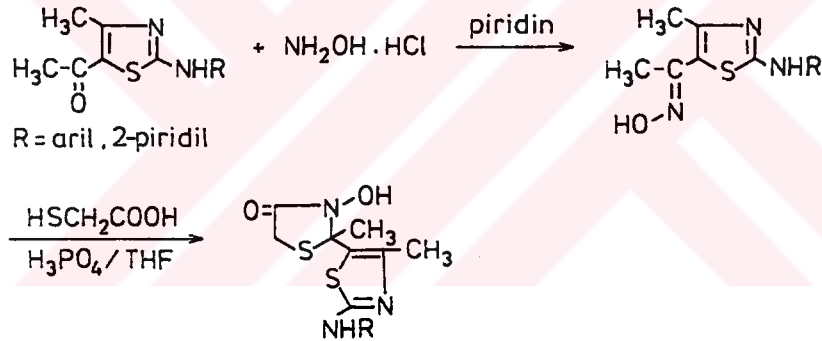




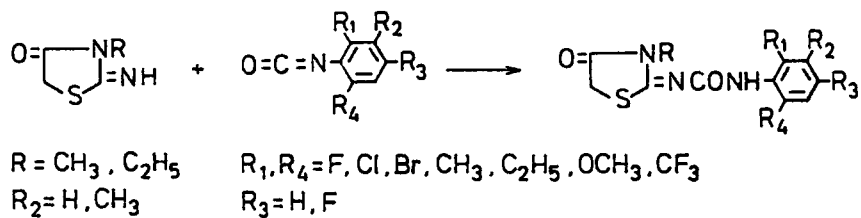




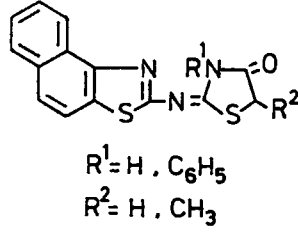
brassicae'ye karşı antifungal, Rhizobium'a karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş, sonuçlar incelenen bileşiklerin 500 ppm konsantrasyonda funguslara karşı inhibitör, bazılarının Penicillium janthinellium'a karşı bütün konsantrasyonlarda stimulan, genelde bileşiklerin Rhizobium'a karşı 125 ppm'de inaktif, 250 ve 500 ppm'de stimulan etkiye olduğunu göstermiştir. Aynı araştırmacılar benzer bir diğer çalışmalarında (226), 5-asetil-2-alkil/arilamino-4-metiltiyazollerini piridinli ortamda hidroksilamin hidroklorür ile etkileştirerek oksim türevlerini kazanmışlar, bu bileşikleri susuz tetrahidrofuran içinde ortofosforik asid karşısında tiyoglikolik asid ile siklize ederek 4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikleri hazırlamışlar, antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini aynı suşlara karşı test ederek önemli sonuçlar elde etmişlerdir.



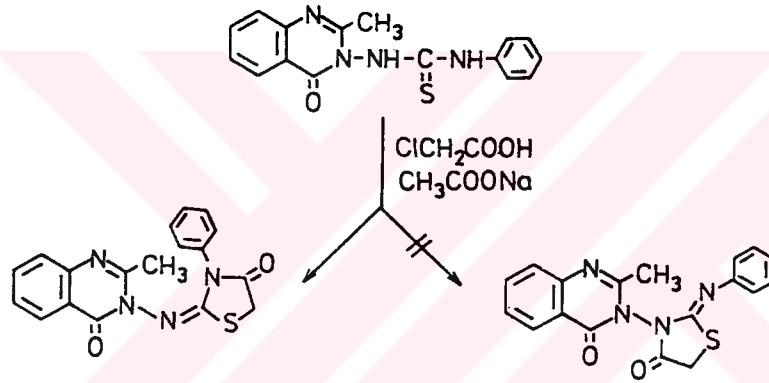
Aynı yıl Rasmussen (227), epilepsi tedavisinde kullanılan N-aril-N'-(3-metil/etil-4-okstiyazolidiniliden)üreleri 2-imino-4-tiyazolidon ve aril isosiyanatlardan sentezlemişler, bu maddelerden N-(2,6-diklorofenil)-N'-metil türevinin maksimal elektroşok



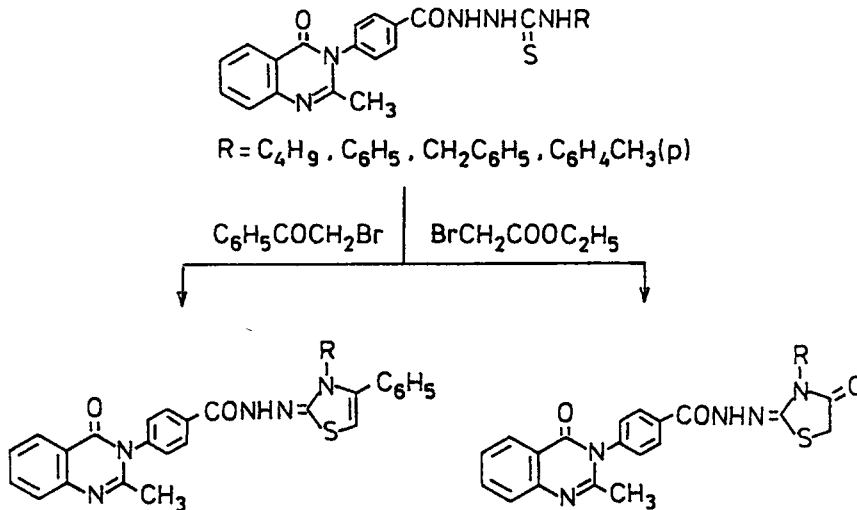
(MES) testinde ED<sub>50</sub> sinin 9.96 mg/kg olduğunu belirlemişlerdir. Russo ve ark. (228), fungucidal aktiviteli nafto[1,2-d]tiyazol-2-iliminotiyazolidin-4-on türevlerini kazanmışlardır.



Büyüktimkin ve ark. 1984 yılında (30), 1-(3,4-dihidro-2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)-3-feniltiyöreyi sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile siklize ederek 2-metil-3-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-ilidenamino)-4(3H)-kinazolinonu hazırlamışlar, bu yöntem ile 2-fenilimino-4-tiyazolidonun oluşmadığını molekül ve kristal yapısının tayini ile kanıtlamışlar, hipnotik ve antikonvülsan aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır.

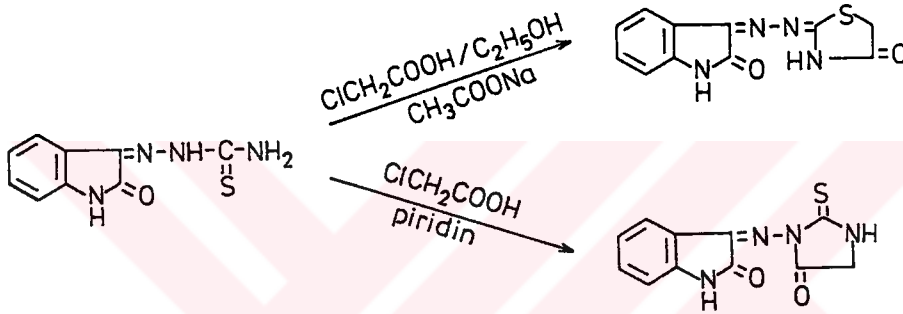


Habib ve Khalil'in bir çalışmasında (17), sentezlenen 1-[4-(2-metil-4-oksokina-zolin-3-il)benzoil]-4-süstitüe-tiyosemikarbazidler susuz sodyum asetat ve absolü eta-nollü ortamda fenaçil bromür ya da etil bromoasetat ile siklize edilerek tiyazolin ve tiyazolidon yapısında bileşikler kazanılmış, Agar diffüzyon yöntemi ile antimikrobal



aktiviteleri incelenmiş ve bileşiklerin çoğunun Gr(+) bakteriyeye (*S.aureus*) karşı aktif, Gr (-) bakteriyeye (*E.coli*) karşı inaktif, *C.albicans*'a karşı inhibitör etki gösterdiği saptanmıştır.

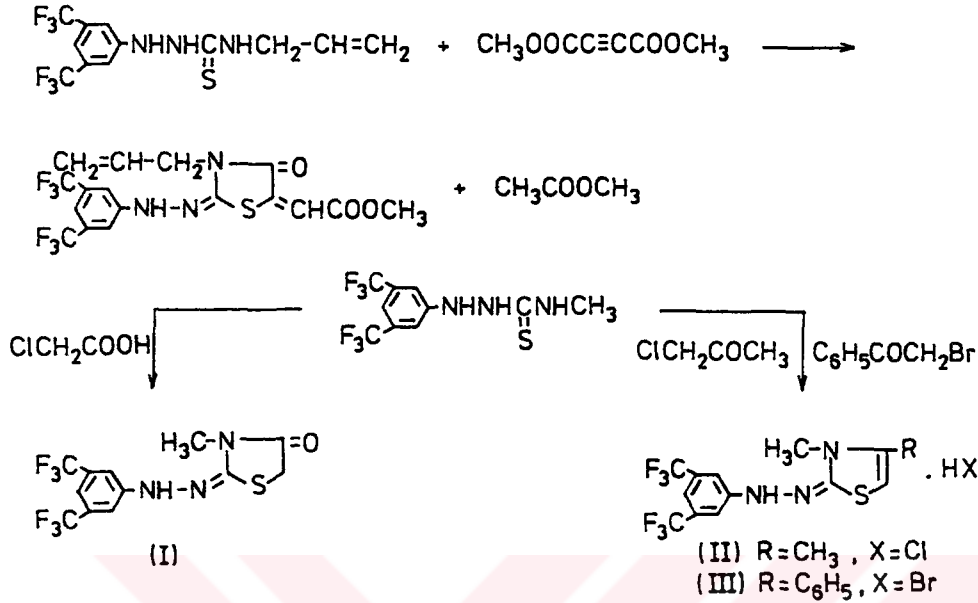
Mahmoud ve ark.'nın çalışmasında (31), isatin-3-tiyosemikarbazon ve kloroasetik asitten etanol ve susuz sodyum asetatlı ortamda 2-(isatin-3-azino)-4-tiyazolidinon, piridinli ortamda ise 3-(isatin-3-imino)-2-tiyohidantoin türevleri hazırlanmış ve 5-ariliden türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapılan mikrobiyolojik testler ile 5-ariliden



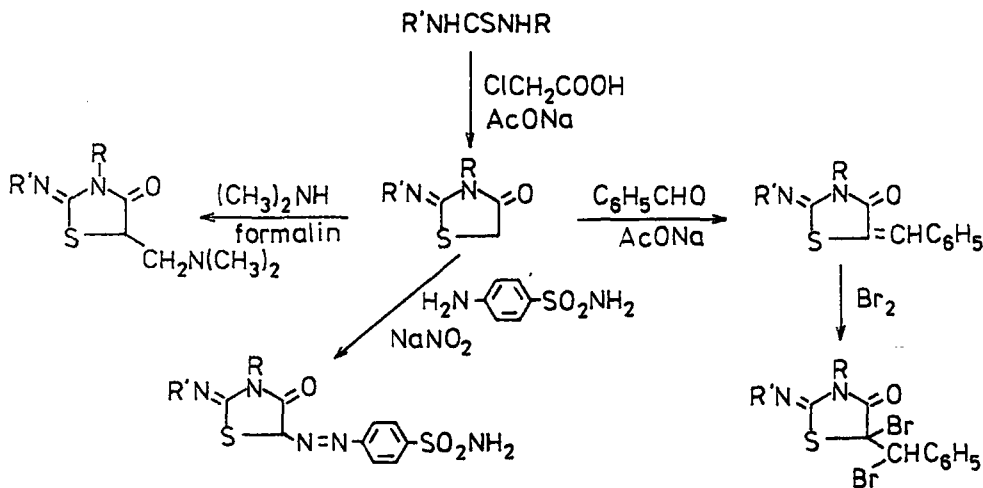
türevlerinin değişik bakterilere karşı (*B.subtilis*, *S.aureus*, *P.vulgaris*, *E.coli* vb.) çok kuvvetli inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir.

Nagarajan ve ark. (229), sentezledikleri 1-(3,5-bistrifluorometilfenil)-4-allil-tiyosemikarbazidi metanollü ortamda dimetil asetilendikarboksilat ile etkileştirerek 3-allil-5-karboksimetilen-2-(3,5-bistrifluorometilanilino)iminotiyazolidin-4-onu, aynı tiyosemikarbazidin 4-metil türevini etanollü ortamda kloroasetik asid ile ısıtarak 3-metil-2-(3,5-bistrifluorometilanilino)iminotiyazolidin-4-onu (I), asetonlu ortamda kloroaseton ile ısıtarak 3,4-dimetil-2-(3,5-bistrifluorometilanilino)imino-4-tiyazolin hidroklorürü (II), yine asetonlu ortamda fenaçil bromür ile oda temperaturünde 2 gün etkileştirerek 3-metil-4-fenil-2-(3,5-bistrifluorometilanilino)imino-4-tiyazolin hidrobromürü (III) kazanmışlardır.

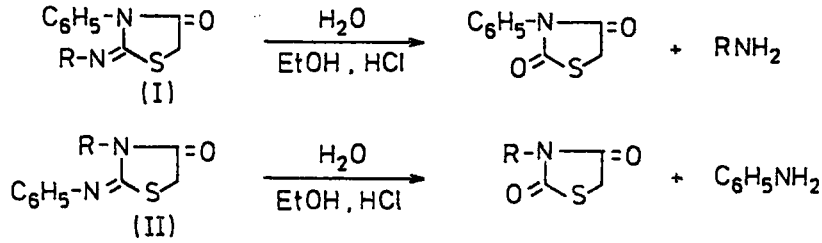
Sıçanlarda antiimplantasyon aktiviteleri araştırılan bileşiklerin yapı-etki ilişkileri için önemli sonuçlar elde edilmiştir.



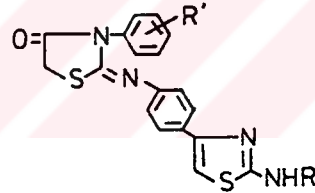
1985 yılında Sahu ve ark. (230), pesticidal aktivitelerini taramak amacıyla di-sübstitüe tiyöreyi susuz sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile etkileştirerek tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve bunları susuz sodyum asetat ve glasiyal asetik asidli ortamda benzaldehid ile reaksiyona sokarak 5-benziliden türevlerini, bunları da glasiyal asetik asidli ortamda bromla etkileştirerek 5-bromo-5-(α-bromo)benzil türevlerini hazırlamışlar, ayrıca aktif metilen grubundan sodyum nitritli ortamda sülfanilamid ile sülfonamidofenilazo ve formalinli ortamda dimetilamin ile dimetilaminometilen derivelerini kazanmışlardır.



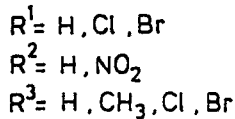
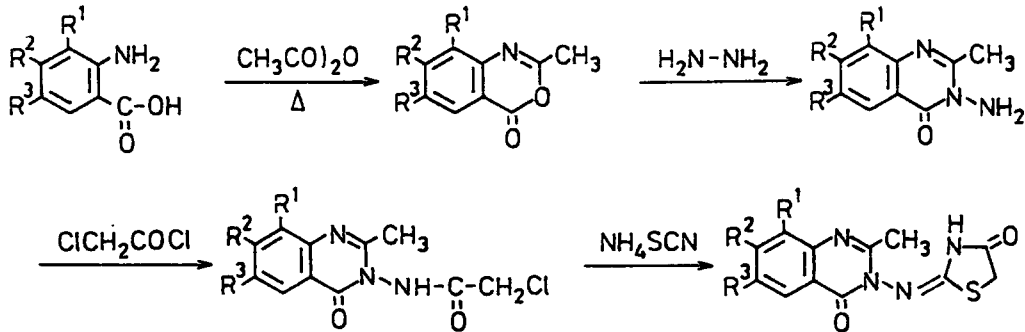
Aynı araştırmacılar disüstitüe tiyoürelerden elde edilebilecek iki değişik formdaki tiyazolidinonların yapısını etanollü hidroklorik asid ile hidroliz ederek kanıtlamışlardır. Buna göre I yapısındaki bileşikler hidroliz sonucunda 3-fenil-2,4-tiyazolidindion ve orjinal amino bileşiğini verirken, II yapısındakiler anilin ve 3-süstitüe-2,4-tiyazolidindion bileşiğine dönüşmektedir.



Aynı yıl Rindhe ve ark. (231), sentezledikleri N<sup>1</sup>-[p-(2'-arilaminotiyazol-4'-il)-fenil]-N<sup>2</sup>-süstitüe feniltiyokarbamidleri monokloroasetik asid ile susuz sodyum asetat ve glasiyal asetik asidli ortamda kondanse ederek 2-[p-(2'-arilaminotiyazol-4'-il)-fenil]imino-3-süstitüe fenil-4-tiyazolidonları kazanmışlar, etanollü hidroklorik asid ile hidroliz ederek yapının doğruluğunu kanıtlamışlardır.

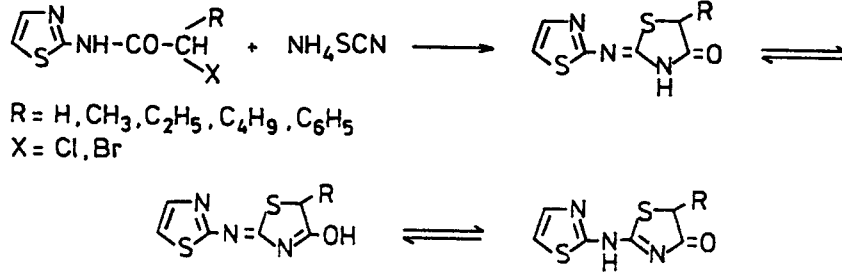


Büyüktimkin (232) sedatif-hipnotik ve antikonvülsan etkili olabilecek kinazolinon türevlerini elde etmek amacıyla, süstitüe antranilik asidleri asetik asid anhidrid ve hidrazin hidrat ile etkileştirerek kazandığı kinazolinonları kloroasetil klorür, bunu takiben amonyum tiyosyanat ile siklize ederek 2-metil-3-(4-okсотiyazolidin-2-ilidenamino)-4-(3H)-kinazolinonları sentezlemiştir.



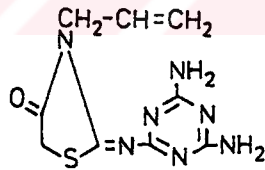


Aynı yıl Cesur (235) N-(tiyazol-2-il)- $\alpha$ -halojenoasetamidleri etanollü ortamda amonyum tiyosiyanatla etkileştirerek üç totomerik şekilde bulunabilen 2-imino-4-tiyazo-



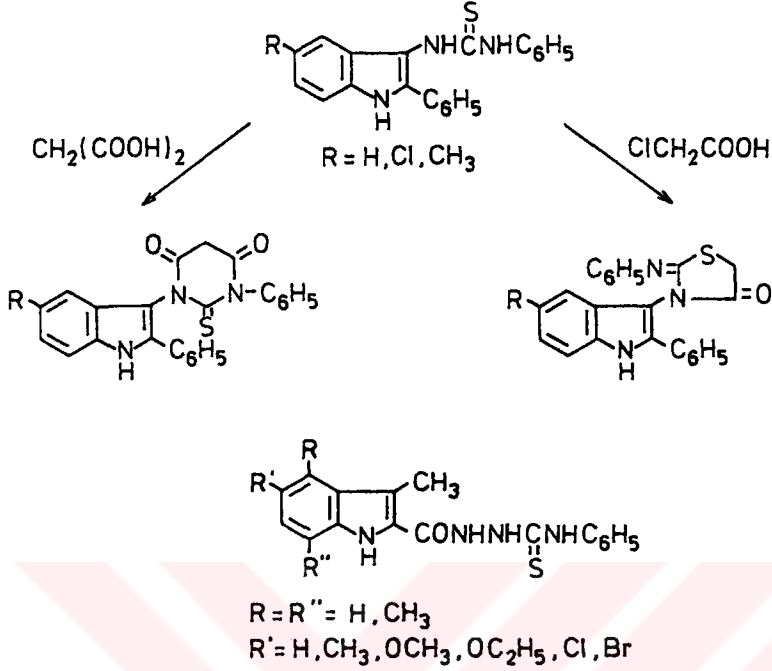
lidonları sentezlemiş, yapısını spektral bulgular ile kanıtlamıştır. Bütün bileşiklerde insektisid ve fungusid aktivite taranmış, yalnız 2-(2'-tiyazolilimino)-5-metil-4-tiyazolidinonun antifungal aktiviteli olduğu saptanmıştır.

Lebyak ve Vladzimirskaya (32) imino-tiyazolidon türevlerini elde etmek için, melamin ve allil isotiyosiyanatın dimetilsülfoksitli ortamda kondensasyonu ile hazırlanan 3-(2,4-diamino-1,3,5-triazin-6-il)-1-alliltiyoüreyi, monokloroasetik asid ile siklize etmişler, benzer şekilde bistiyazolidonları ve değişik benzaldehidler ile 5-benzal deriverlerini sentezlemişler, antimikrobal ve fungusidal aktivite gösterdiklerini saptamışlardır.

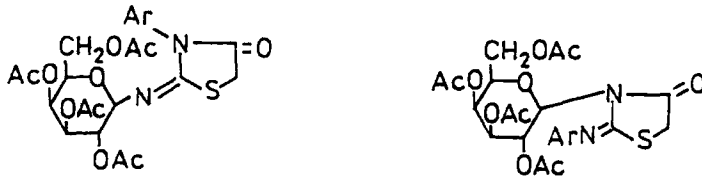


1988 yılındaki Hiremath ve ark.'nın çalışmasında (18) çok değişik biyolojik aktiviteye sahip indol türevleri dikkate alınarak, 2-fenil-3-aminoindol ve fenil isotiyosiyanatın kuru benzenli ortamda ısıtılmasıyla kazanılan 1-fenil-3-(sübstitüe-indol-3-il)tiyoüreler, asetil klorürlü ortamda malonik asid ile etkileştirilerek 1-(sübstitüe indol-3-il)-5-fenil-2,3-dihidro-2-tiyokso-4,6(1H,5H)-pirimidindionlar, asetik asid, susuz sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile ısıtılarak 3-(sübstitüe-indol-3-il)-2-fenilimino-4-tiyazolidinonlar hazırlanmış, 1-fenil-3-(sübstitüe-indol-2-karboksamido)tiyoürelerden de benzer türevlere geçilmiştir. Yapılan antibakteriyel tarama, maddelerin birçoğunun E.coli ve S.aureus'a karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur.



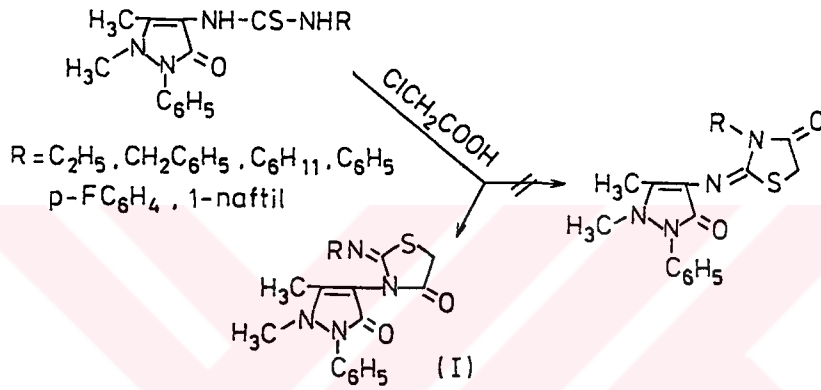


Garnaik ve Behera'nın çalışması (33) antifungal ve antimikrobal aktiviteli 2-arilino-3-tetra-O-asetil- $\beta$ -D-glukopiranosil-4-tiyazolidinonlarla ilgili olup, uygun tiyoüre ve monokloroasetik asidden susuz sodyum asetat ve etanolü ortamda kazanılan farklı iki yapıdaki tiyazolidinonlar *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Aspergillus niger*'e karşı antifungal aktivite için test edilmiş, önemli ölçüde aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

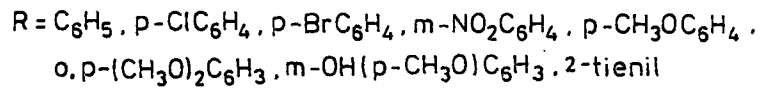
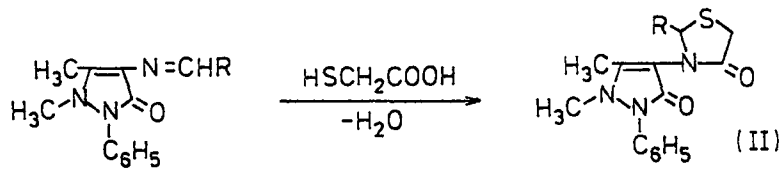


Bu iki izomerin varlığı, TLC analizi ve feniltiyokarbamidden kazanılan ürünün etanolü hidroklorik asid ile hidrolizi sonucunda saptanan ürünlerden birinin anilin olması ile kanıtlanmıştır.

1989 yılında Moustafa ve ark. (236) antipirinin 4-sübstitüe derivelerinin antipirinden daha aktif ve daha az toksik olmasından hareketle yaptıkları bu çalışmada, N-sübstitüe-N'-(2,3-dimetil-5-okso-1-fenil-3-pirazolin-4-il)tiyoüre derivelerini susuz sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile siklize ederek karşılık gelen 2-sübstitüe iminotiyazolidin-4-onları (I) elde etmişler, iki farklı yapıda olabilecek tiyazolidonların tek ürün olarak sentezlendiğini TLC analizi ve etanollü hidroklorik asid hidrolizi ile kanıtlamışlardır.

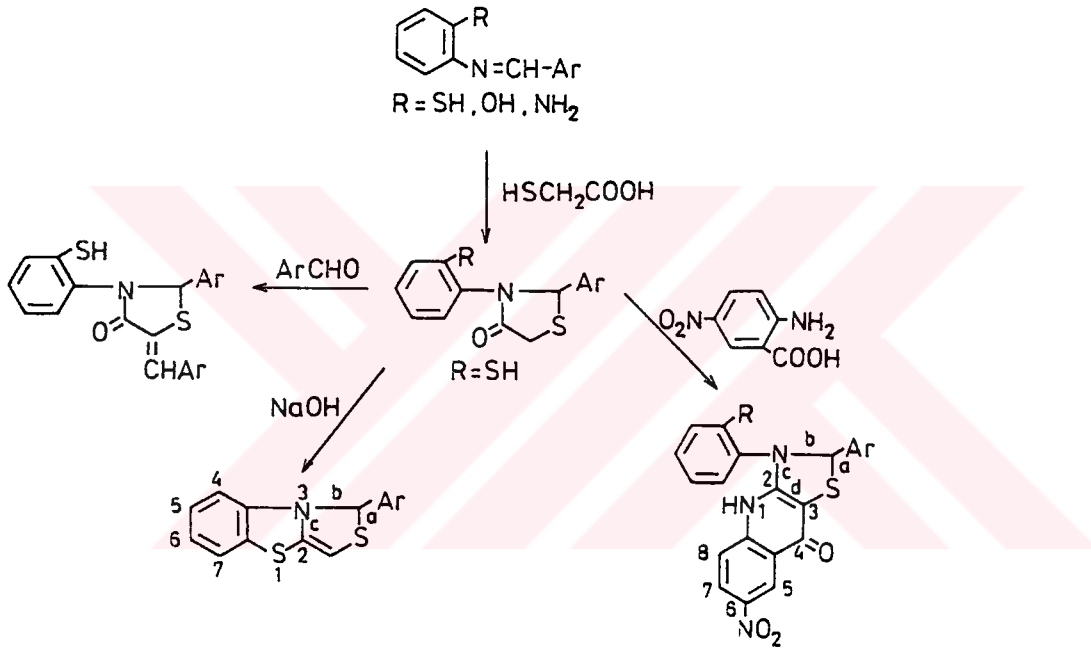


Bu araştırmacılar aynı çalışmada 2-ariltiyazolidin-4-on derivelerini (II) de 4-arilidenamino-2,3-dimetil-5-okso-1-fenil-3-pirazolinleri kuru benzenli ortamda merkaptoasetik asid ile etkileştirerek iyi bir verimle sentezlemişlerdir.

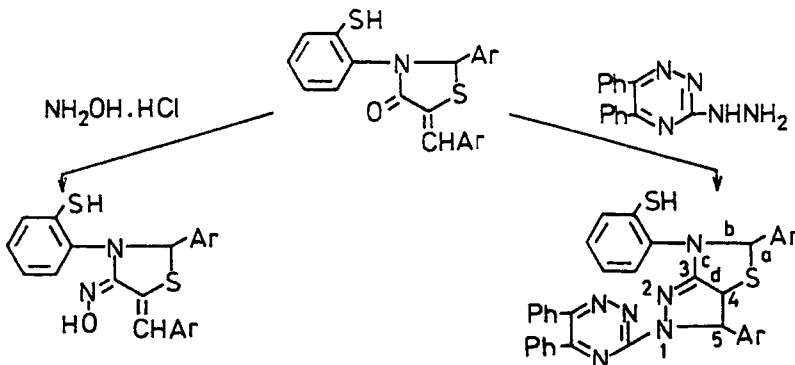


Sıçanlarda analjezik aktivite için test edilen bileşiklerden I (R=p-fluorofenil) ve II (R=p-bromofenil) nin önemli ölçüde aktif, I (R=fenil) in ise orta derecede aktif olduğu saptanmıştır.

1990 yılında Abdel-Rahman ve ark. (237) 2-aminotiyofenol, 2-aminofenol ve o-fenilendiamini glasiyal asetik asitli ortamda ekimolar oranda aromatik aldehidler ile kondanse ederek hazırladıkları azometin bileşiklerini kuru benzen-ergitilmiş sodyum sülfatlı ortamda tiyoglikolik asid ile ısıtarak 3-(2-sübstitüe fenil)tiyazolidin-4-onları kazanmışlardır. Bu çalışmada tiyazolidon türevlerinin değişik reaksiyonları üzerinde durulmuş, R=merkpto türevinden aldehidler ile glasiyal asetik asid-susuz sodyum asetat varlığında 5-ariliden, sulu sodyum hidroksid ile 1,3-benzotiyazolo[3,2-c]tiyazolidin, glasiyal asetik asid-susuz sodyum asetat varlığında 5-nitroantranilik asid ile 4-kinolino[2,3-d]tiyazolidin türevlerinin elde edildiği belirlenmiştir.

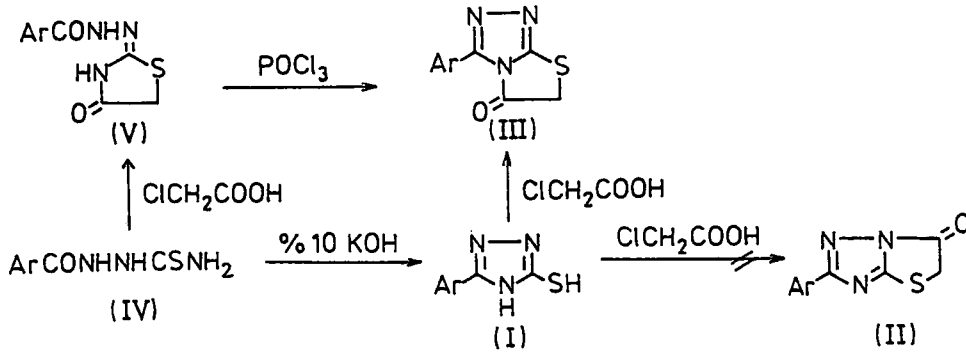


Aynı çalışmada 5-ariliden deriveleri üzerinde daha ayrıntılı araştırma yapılarak, bu bileşiklerden ya absöü etanollü ortamda hidroksilamin hidroklorür ile monooksimler ya da birkaç damla piperidin varlığında 3-hidrazino-5,6-difenil-1,2,4-triazin ile etkileştirilerek pirazolino[3,4-d]tiyazolidinler elde edilmiştir.

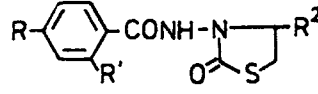


Sentezlenen bileşiklerin *Penicillium italicum*, *Helimentosporium satium*, *Pythium deberyunum* ve *Fusarium solani*'ye karşı antifungal aktiviteleri incelenmiş ve bunun sonucunda yapı-aktivite ilişkisi için önemli sonuçlar elde edilmiştir. Test edilen bileşiklerin ED<sub>50</sub> değerine karşılık gelen toksisite indeksi taranmış, en yüksek fungitoksik aktiviteye azometin bileşiklerinden o-aminotiyofenolun m-hidroksibenzaldehid ile oluşturduğu bileşiğin sahip bulunduğu, fenil halkasının para pozisyonundaki dimetilamin grubunun aktiviteyi azalttığı belirlenmiş, sebep olarak bu grubun elektronegatifliğinin azalması gösterilmiştir. Merkapto yerine hidroksil grubunun gelmesi benzer etki oluştururken, bu pozisyondaki diğer grupların genellikle aktivitenin total kaybına neden olması, meta konumundaki nitro grubunun fungitoksisiteyi azaltması, moleküle p-bromobenziliden grubu katılımının *H.satium* ve *P.deberyanum*'a karşı aktivite kaybına neden olması, benzer şekilde klor ya da hidroksil grubunun fenil halkasındaki pozisyonunun bileşiklerin aktivitesini etkilemesi, ayrıca siklizasyon bileşiklerinde fungitoksik aktivite kaybı olması elde edilen diğer sonuçlardır.

Sahu ve Nayak (238) 3-aril-5-merkapto-s-triazollerin (I) kloroasetik asid ile etanol ve susuz sodyum asetatlı ortamdaki reaksiyonundan 2-ariltiyazolo[3,2-b]-s-triazol-5(6H)-onun (II) değil, izomerik 3-ariltiyazol[3,2-c]-s-triazol-5(6H)-onun (III) oluştuğunu saptadıkları bu çalışmada, III bileşiğini aynı başlangıç bileşiği olan 4-arolitiyosemikarbazidlerden (IV) 2-arolihidrazono-4-tiyazolidinonları (V) elde edip fosfor oksiklorür ile etkileştirerek sentezlemişler ve kullandıkları bu alternatif yol ile yapının doğruluğunu kanıtlamışlardır.

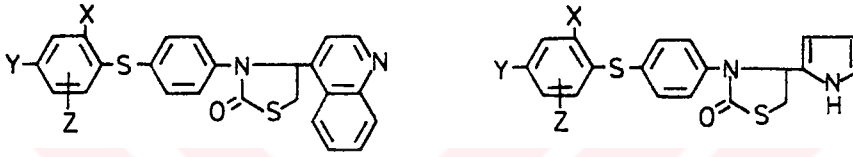


Aynı yıl Dutta ve ark. (239) tarafından bir seri yeni 2-aril/aralkil-3-[2,4-diklorobenzamido]- ve 2-aril/aralkil-3-[2-klorobenzamido]-4-tiyazolidinonlar, ilgili hidrazid-hidrazonların merkaptoasetik asid ile kondensasyonu ile sentezlenmiş, bütün bileşikler *B. cereus*, *E.coli* ve *B.megatarium*'a karşı antibakteriyel aktivite için taranmış, pekçoğu önemli ölçüde aktif bulunmuştur.



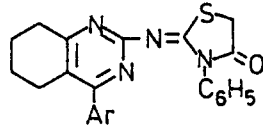
R = H, Cl , R' = Cl , R<sup>2</sup> = aril , aralkil

El-Ezbawy ve Alshaikh'in çalışmasında (240) kinolin-4-karboksaldehid ve pirol-2-karboksaldehidin 4-aminodiarilsülfürlerle kondensasyonundan 4-[N-[p-(diariltiyo)]formimidoil]kinolinler ve 2-[N-[p-(diariltiyo)]formimidoil] piroller iyi verimle kazanılmış, bu bileşiklerin kuru benzenli ortamda merkptoasetik asid ile siklocondensasyonu 4-tiyazolidonları vermiştir.



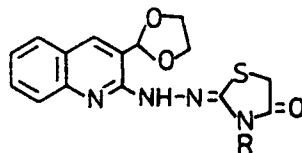
X = NO<sub>2</sub> Y = Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> Z = 6-H, NO<sub>2</sub>, 5-F

Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas fluorescence, Escherichia coli ve Serratia marcescens gibi Gr (+) ve Gr (-) bakterilere karşı yapılan antibakteriyel taramada bazı bileşiklerin orta ya da zayıf aktiviteli olduğu saptanmıştır. Mishra ve ark. (241) 2-(4-arilsikloheksa[1,2-d]pirimidino)imino-3-fenil-4-tiyazolidinon ve onların 5-benzal deriverlerini sentezleyip, yapının doğruluğunu etanollü hidroklorik asid ile yapılan hidrolizde, 2,4-tiyazolidion ve ilgili aminleri elde ederek kanıtlamışlardır.

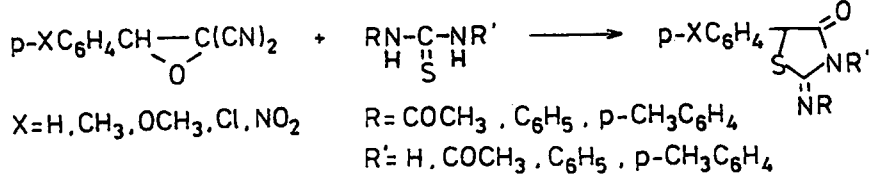


Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-furil,  
2-tienil, 4-anisil

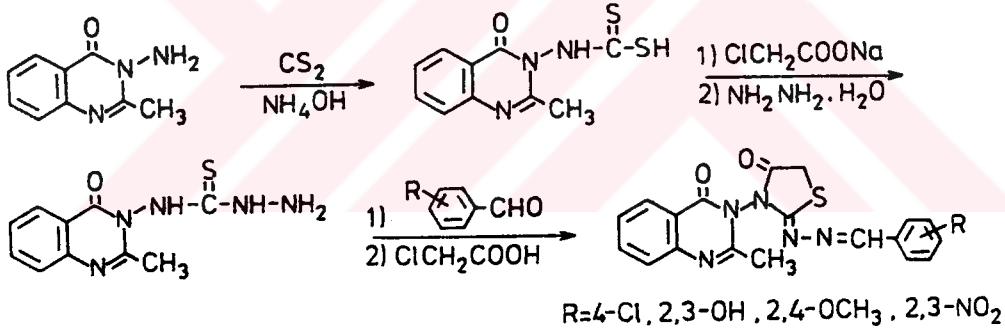
Farghaly ve ark. (242) 3-(1,3-dioksolan-2-il)-2-(3-süstitüe-4-tiyazolidinon-2-ili-den)hidrazinokinolinleri ilgili tiyosemikarbazid ve etil bromoasetattan hazırlamışlar, 3 kat oranda aldehid (benzaldehyd, vanillin ya da veratraldehyd) ile dioksan-metanol (1:3) karışımında trietilamin karşısında 5-ariliden deriverlerini de kazandıkları bu çalışmada bileşiklerin antimikrobial aktivitelerini araştırmışlardır.



Maréchal ve ark. (243) N-sübstitüe ya da N,N'-disübstitüe tiyoüleri geminal di-siyano epoksidler ile etkileştirerek nükleofilik halka açılmasıyla 2-imino-4-tiyazolidonları kazandıkları bu çalışmada, N,N'-diaril, N-asetil, N,N'-diasetiltiyoülerden aseton ya da dimetilformamidli ortamda kazandıkları 4-tiyazolidonların etanollü hidroklorik asid ile hidrolizlerini incelemişlerdir.

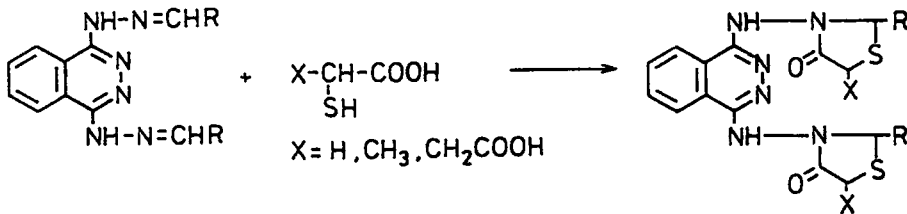


El-Feky ve Abd El-Samii (244) 2-metil-3-amino-4(3H)-kinazolinonu önce karbon disülfür/amonyak ile reaksiyona sokarak hazırladıkları ditiyokarbamatı monokloroasetik asid, sonra hidrazin hidrat ile etkileştirerek 4-(2-metil-4(3H)-kinazolinon-3-il)-3-tiyosemi-karbazidi kazanmışlar, bu bileşiği farklı aldehydler ile kenetleyip, sonra sodyum asetat varlığında monokloroasetik asidle siklize ederek 4-okso-2-tiyazolin-2-il-sübstitüe hidrazonların sentezini gerçekleştirmişlerdir.



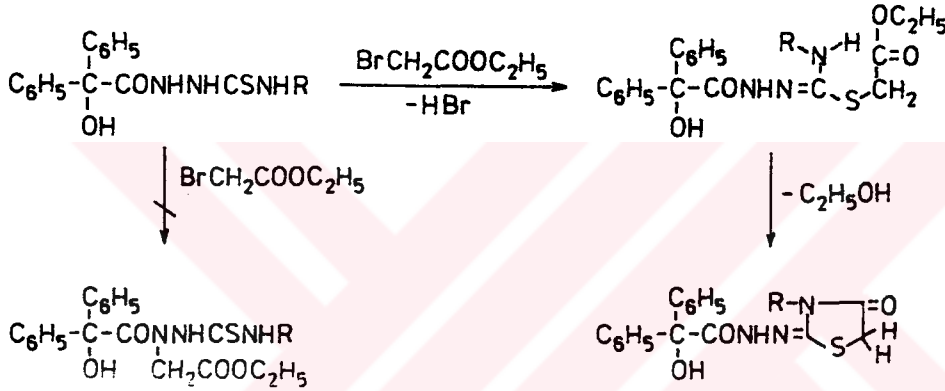
Yapılan farmakolojik testler ile antikönvülsan aktiviteleri % 20-75 olarak saptanan tiyazolidonlardan R=4-metoksi türevinin en yüksek etkili olduğu, burada da lipofilliğin önemli rol oynadığı belirlenmiştir.

Joshi ve ark.'nın 1991 yılındaki çalışmalarında (245) antimikrobal ve hipotensif aktivitelerini araştırdıkları 1,4-dihidralazin artığı içeren 4-tiyazolidonların sentezi gerçekleştirilmiş, 1,4-bis(sübstitüe benzalhidrazino)ftalazin, tiyoglikolik asid veya tiyolaktik asid ya da tiyomalik asid ile ısıtılarak tiyazolidon yapısındaki bileşikler kazanılmış, an-

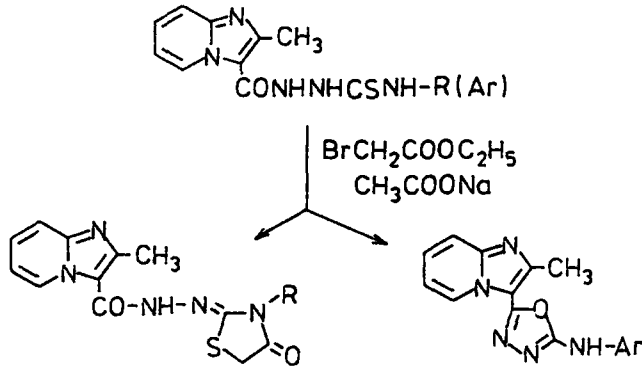


tifungal, antimikrobal aktiviteleri değişik mikroorganizmalara karşı test edilen ve bazılarındaki belirgin aktivite görülen bileşiklerin, kedilerde kardiyovasküler aktivite taramalarında kan basıncında ya da standart ajanların cevabında önemli etki oluşturmadığı, böylece dihidralazin derivelerinin ana bileşiğin hipotensif aktivitesini azalttığı belirlenmiştir.

Aynı yıl İlhan ve Ergenç (246) tiyazolidin-2,4-dion 2-( $\alpha,\alpha$ -difenil- $\alpha$ -hidroksiasetil)hidrazonu absolü etanol ve sodyum asetatlı ortamda etil  $\alpha$ -bromoasetat ve ilgili tiyosemikarbazidlerden sentezledikleri bu çalışmada, tiyoamidlerde olduğu gibi tiyosemikarbazidlerde de S-alkilasyonun tercih edildiğini ara ürün üzerinden tiyazolidin-2,4-dion 2-hidrazonu kazanarak kanıtlamışlardır.



1992 yılında Cesur ve ark. yaptıkları çalışmada (181), 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-karboksilik asid hidrazidinin alkil/aril isotiyosiyanatlar ile reaksiyonundan hazırlanan 1- $\alpha$ -iltiyosemikarbazidler susuz sodyum asetat ve absolü etanollü ortamda etil  $\alpha$ -bromoasetat ile etkileştirilerek 4-alkiltiyosemikarbazidlerden tiyazolidin-4-onlar, 4-aril türevlerden 1,3,4-oksadiazoller kazanılmış, antikonvülsan aktivite için test edilen bileşiklerin önemli etkileri olmadığı saptanmıştır.



## DENEYSEL BÖLÜM

### 1- ARAÇ VE GEREÇLER

#### 1.1- Kullanılan Kimyasal Maddeler

Antranilik asid (Merck-Schuchardt)  
5-Kloroantranilik asid (Merck-Schuchardt)  
Etil  $\alpha$ -bromoasetat (Fluka AG)  
Hidrazin hidrat (Merck-Schuchardt)  
Metil isotiyosiyanat (Fluka AG)  
Etil isotiyosiyanat (Merck-Schuchardt)  
n-Propil isotiyosiyanat (Fluka AG)  
n-Butil isotiyosiyanat (Fluka AG)  
Alilil isotiyosiyanat (Merck-Schuchardt)  
2-Feniletıl isotiyosiyanat (Fluka AG)  
Fenil isotiyosiyanat (Fluka AG)  
p-Tolil isotiyosiyanat (Fluka AG)  
p-Klorofenil isotiyosiyanat (Fluka AG)  
p-Bromofenil isotiyosiyanat (Fluka AG)  
Sodyum asetat (Merck-Darmstadt)

#### 1.2- Kullanılan Elektronik Aygıtlar

Ultraviyole Spektrofotometre Shimadzu Model UV 2100S  
Infrared Spektrofotometre Perkin Elmer Model 577 Grating  
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometre <sup>1)</sup> Bruker AC 200  
Kütle Spektrometre <sup>2)</sup>  
Elementel Analiz Aygıtı Perkin-Elmer EAL 240  
Erime Derecesi Aleti <sup>3)</sup> Buchi-Flawil/Schweiz

- 
- <sup>1)</sup> <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları TÜBİTAK-TBAE ve University of Kansas (USA) da alınmıştır.
  - <sup>2)</sup> Kütle spektrumları Sittingbourne Research Centre (İngiltere) ve Pennsylvania State University (USA) da alınmıştır.
  - <sup>3)</sup> Erime dereceleri açık kapiler tüplerde saptanmış ve düzeltilmemiştir.
- Spektrumların alınmasındaki yardımlarından dolayı Prof.Dr.Belkıs gözler, Doç.Dr.Servet Büyüktimkin, Dr.Necdet İlhan ve Gönül Akyıldırım'a teşekkür ederim.



## 2- KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Yapılan sentez çalışmaları süresince, reaksiyonun evreleri ve süresi, son ürünün saflığı ince tabaka kromatografisi (İTK) yardımıyla saptanmıştır. Reaksiyon ortamından alınan örnekler ya da son ürün, adsorban olarak 0.3 mm kalınlığında silikajel HF<sub>254+366</sub> kaplanmış plaklar ve değişik çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Kullandığımız çözücü sistemleri:

S<sub>1</sub>: Benzen : Aseton (80:20)

S<sub>2</sub>: Benzen : Aseton (70:30)

### Lekelerin Bellirlenmesi

Kromatogramda maddeler UV ışık (254 nm) altında mor, iyot buharlarıyla kahverengi ve Dragendorff reaktifi ile turuncu lekeler halinde gözlenmiştir.

## 3- YÖNTEMLER

### 3.1- 3-Fenil-4(1H,3H)-Kinazolinon-2-Tiyon (Madde A<sub>1</sub>)

Literatür (65) yöntemine göre 6.85 g (0.05 mol) antranilik asid 30 ml absolü etanolde çözülür, üzerine 6.75 g (0.05 mol) fenil isotiyosiyanat ilave edilir. Su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5.5 saat ısıtılır. Ürün etanolden billurlandırılır. 7.71 g (Verim: % 60.6).

Açık sarı, pul şeklinde billuri bir maddedir. e.d. 291°C.Etanolde çözünür. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.53 (antranilik asid, R<sub>f</sub> 0.41; fenil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.70).

### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 202.2 ( $\epsilon$ :35119); 215.0 (omuz); 263.6 ( $\epsilon$ :19785); 294.2 ( $\epsilon$ :21539) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3240, 3135 (kinazolinon N-H gerilme bandları); 3070, 3040 (aromatik C-H gerilme bandları); 1660 (laktam C=O gerilme bandı); 1620, 1595, 1547, 1528, 1490 (aromatik C=C gerilme bandları); 1268 (C=S gerilme bandı); 755, 692 (monosübstitüe benzen); 755 (1,2-disübstitüe benzen); 647 (C-S gerilme bandı).

### 3.2- 3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetik Asid Etil Esteri (Madde B)

Literatür (69) yöntemine göre 5.08 g (0.02 mol) 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>1</sub>) 30 ml dimetilformamidde çözülür, üzerine 4.21 g (0.024 mol, % 95'lik) etil  $\alpha$ -bromoasetat ve 10 g potasyum karbonat ilave edilir. Karışım arasıra çalkalanarak

2 saat su banyosunda ısıtılır, soğuduktan sonra buz içine dökülür ve bir gece bekletilir. Süzülüp kurutulur ve etanolden billurlandırılır. 3.76 g (Verim % 55.3).

Sarımsı beyaz, pul şeklinde billuri bir maddedir. e.d. 118-20°C. Etanolde çözünür. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 061 (madde A<sub>1</sub>, Rf 0.53).

### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 202.8 ( $\epsilon$ :38703); 229.4 ( $\epsilon$ :43401); 274.4 ( $\epsilon$ :17871); 315.0 (omuz); 327.0 (omuz) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3065 (aromatik C-H gerilme bandı); 2980, 2937 (alifatik C-H gerilme bandları); 1738 (ester C=O gerilme bandı); 1685 (laktam C=O gerilme bandı); 1606, 1575, 1545, 1467 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1263 (ester C-O gerilme bandı); 770, 692 (monosüstitüe benzen); 755 (1,2-disüstitüe benzen); 648 (C-S gerilme bandı).

### 3.3- Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetik Asid Hidrazidi (Madde C)

Literatür (103) yöntemine göre 3.40 g (0.01 mol) 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid etil esteri (madde B) 50 ml absolü etanolde, kalsiyum klorür borusu takılı geri çeviren soğutucu altında, kaynar su banyosunda ısıtılarak çözündürülür, üzerine 0.64 g (0.02 mol) hidrazin hidrat ilave edilir ve ısıtmaya bu koşullar altında 4 saat devam edilir. Soğuduktan sonra çöken kısım ayrılır, su ile birkaç defa yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılır. 2.14 g (Verim: % 65.7).

Beyaz, toz halinde bir maddedir. e.d. 174-6°C. Etanolde çözünür. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.22 (madde B, Rf 0.61).

### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 203.6 ( $\epsilon$ :32996); 228.8 ( $\epsilon$ :35345); 275.4 ( $\epsilon$ :13381); 315.0 (omuz); 327.0 (omuz) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3340, 3315 (hidrazid N-H gerilme bandı), 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2975, 2920 (alifatik C-H gerilme bandları); 1670 (laktam C=O gerilme bandı); 1640 (hidrazid C=O gerilme- amid I bandı); 1605, 1568, 1555, 1465 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1544 (hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1298, 1260 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 770, 690 (monosüstitüe benzen); 760 (1,2-disüstitüe benzen); 650 (C-S gerilme bandı).

### 3.4- 3-Fenil-6-Kloro-4(1H,3H)-Kinazolinon-2-Tiyon (Madde A<sub>2</sub>)

8.57 g (0.05 mol) 5-kloroantranilik asid ve 6.75 g (0.05 mol) fenil isotiyosiyanat-tan 3.1'de verilen literatür yöntemine göre sentezlenir ve etanolden billurlandırılır. 11.64 g (Verim: % 80.6).

Sarımsı beyaz, toz halinde bir maddedir. e.d.>300°C. Etanolde çözünür. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.60 (5-kloroantranilik asid, Rf 0.31; fenil isotiyosiyanat, Rf 0.64).

#### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 205.7 ( $\epsilon$ :31127); 218.2 ( $\epsilon$ :31040); 298.7 ( $\epsilon$ :24514) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3235, 3110 (kinazolinon N-H gerilme bandları); 3030 (aromatik C-H gerilme bandı); 1654 (laktam C=O gerilme bandı); 1608, 1510, 1475 (aromatik C=C gerilme bandları); 1262 (C=S gerilme bandı); 1070 (C-Cl gerilme bandı); 898, 825 (1,2,4-trisübstitüe benzen); 768, 689 (monosübstitüe benzen); 638 (C-S gerilme bandı).

### 3.5- 3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetik Asid Etil Esteri (Madde I)

5.77 g (0.02 mol) 3-fenil-6-kloro-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>2</sub>), 4.21 g (0.024 mol, % 95'lik) etil  $\alpha$ -bromoasetat ve 10 g potasyum karbonattan 3.2'de verilen literatür yöntemine göre sentezlenir ve etanolden billurlandırılır. 7.40 g (Verim % 98.7).

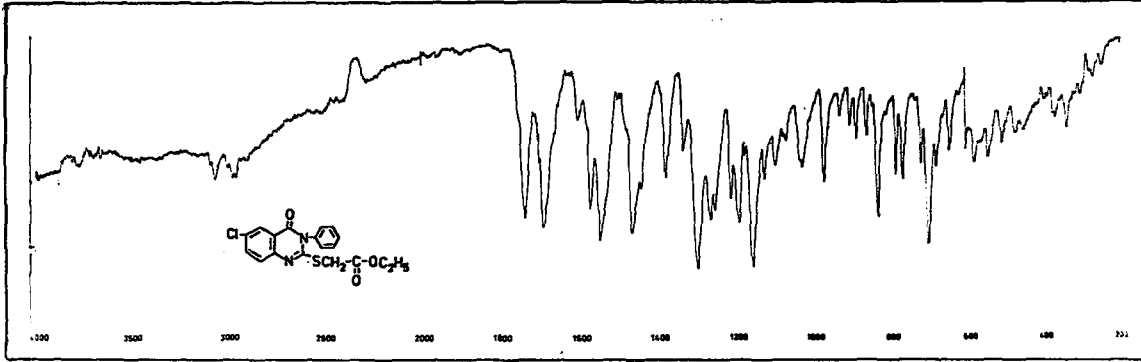
Beyaz, iğne şeklinde billuri bir maddedir. e.d. 116-7°C. Etanolde çözünür. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.72 (Madde A<sub>2</sub>, Rf 0.60).

Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S için hesaplanan: C,57.67; H,4.03; N,7.47. Bulunan: C,57.01; H,4.22; N,7.27.

#### Spektral Bulgular

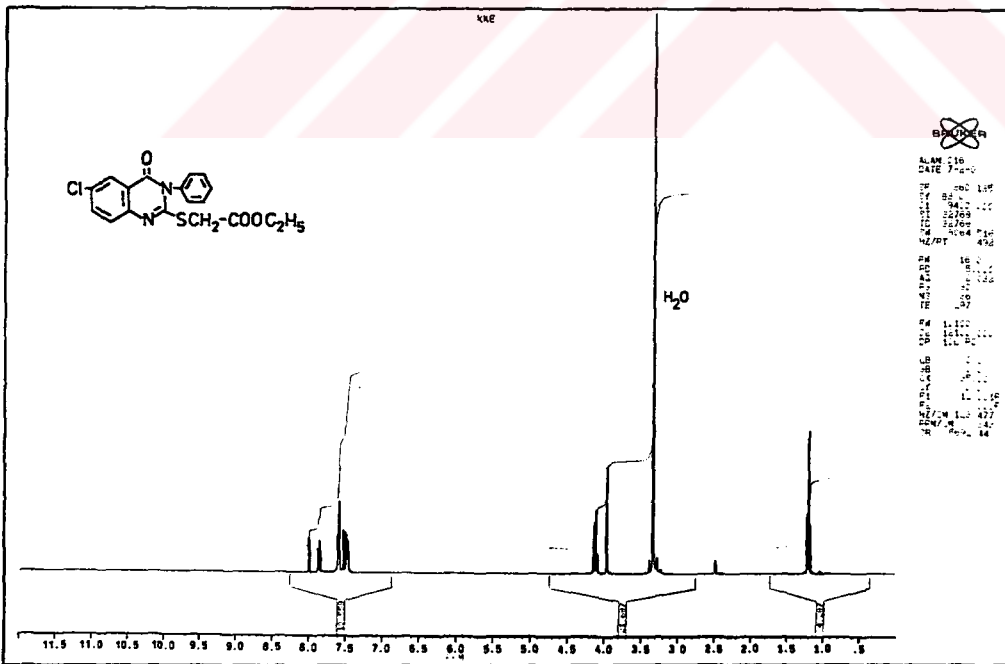
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 210.7 ( $\epsilon$ :36696); 227.0 (omuz); 281.2 ( $\epsilon$ :19941); 324.5 (omuz); 340.0 (omuz) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3075 (aromatik C-H gerilme bandı); 2985 ve 2965 (alifatik C-H gerilme bandları); 1740 (ester C=O gerilme bandı); 1696 (laktam C=O gerilme bandı); 1606, 1586, 1550, 1470 (kinazolinon C=N, aromatik C=C gerilme bandları); 1255 (ester C-O gerilme bandı); 1072 (C-Cl gerilme bandı); 864, 835 (1,2,4-trisübstitüe benzen); 788, 705 (monosübstitüe benzen); 648 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 1).



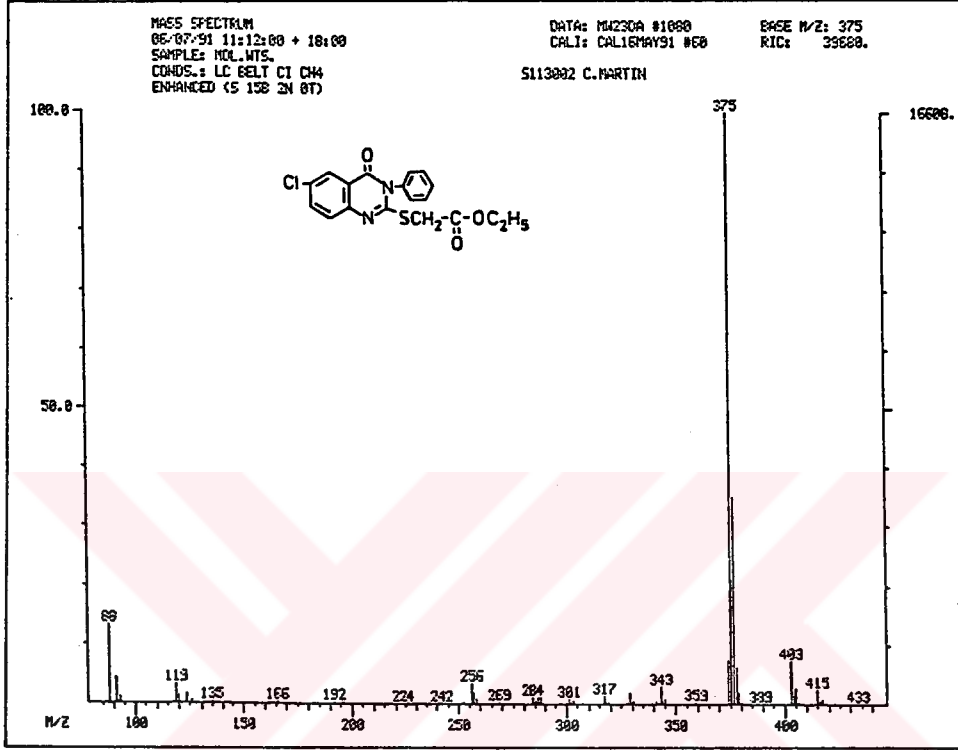
Şekil 1- Madde l'in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (360 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  (ppm): 1.19 (3H, t, J:7.05 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.96 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.12 (2H, q, J:7.17 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.45-7.58 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.59 (1H, d, J:8.95 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.85 (1H, dd, J:8.67 ve 2.56 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 7.99 (1H, d, J:2.47 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ) (Bkz. Şekil 2).



Şekil 2- Madde l'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ )

Kütle Spektrumu ( $\text{Cl-CH}_4$ )  $m/z$ : 377,375( $(\text{MH}+2)^+$ ,  $\text{MH}^+$ ) (temel pik),359,345,343, 319,317,287,258,257,256,119,88 ve 389,403,405,415,417 (Bkz. Şekil 3).



Şekil 3- Madde I'in kütle spektrumu (Cl-CH<sub>4</sub>)

### 3.6- 3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetik Asid Hidrazidi (Madde II)

3.74 g (0.01 mol) 3-fenil-6-kloro-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid etil esterı (madde I) ve 0.64 g (0.02 mol) hidrazin hidrattan 3.3.'de verilen literatür yöntemi-ne göre sentezlenir ve etanolden billurlandırılır. 3.45 g (Verim: % 95.6).

Beyaz, iğne şeklinde billuri bir maddedir. e.d. 216-9°C. Etanolde çözünür. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez.

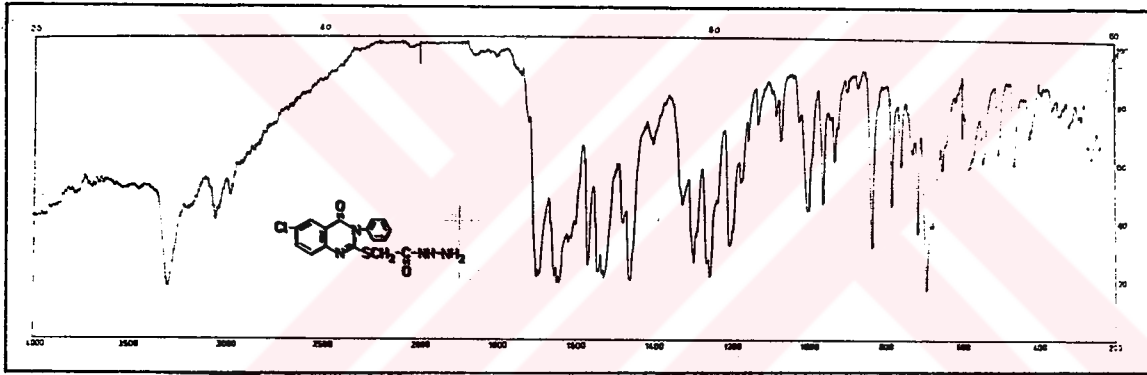
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.30 (madde I., Rf 0.72).

Analiz: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>ClO<sub>2</sub>S için hesaplanan: C, 53.26; H, 3.63; N, 15.52. Bulunan: C, 53.20; H, 3.80; N, 15.30.

### Spektral Bulgular

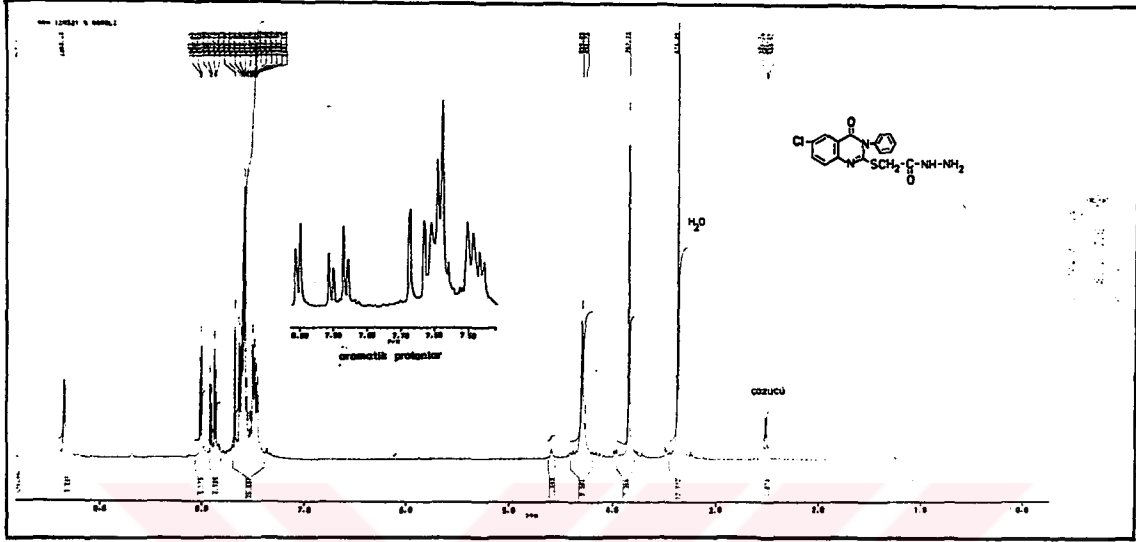
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 211.2 ( $\epsilon$ :39726); 227.0 (omuz); 282.0 ( $\epsilon$ :18726); 324.2 (omuz); 340.0 (omuz) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3308 (hidrazid N-H gerilme bandı); 3062 (aromatik C-H gerilme bandı); 2985 (alifatik C-H gerilme bandı); 1700 (laktam C=O gerilme bandı); 1650 (hidrazid C=O gerilme -amid I bandı); 1620, 1600, 1545, 1530, 1462 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1571 (hidrazid C-N gerilme ve N-H eğilme-amid II bandı); 1300, 1258 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 1077 (C-Cl gerilme bandı); 787, 695 (monosüstitüe benzen); 838, 877 (1,2,4-trisüstitüe benzen); 654 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 4).

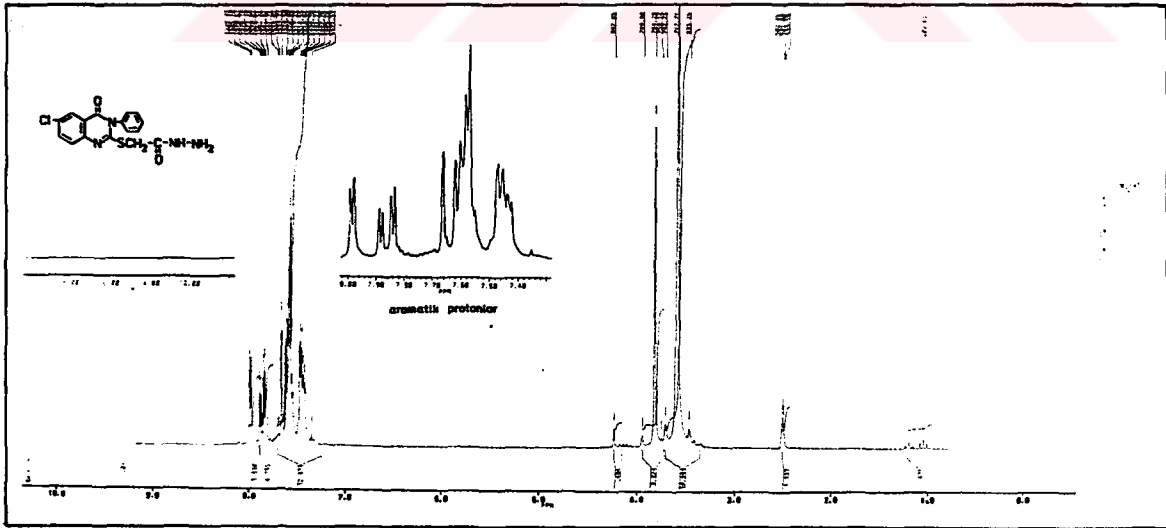


Şekil 4- Madde II'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 3.83 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.28 (2H, s,  $\text{CONHNH}_2$ ); 7.45-7.60 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.65 (1H, d, J:8.67 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.88 (1H, dd, J:8.70 ve 2.71 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.00 (1H, d, J:2.62 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.33 (1H, s,  $\text{CONHNH}_2$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 4.28 ve 9.33 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 5, 6).

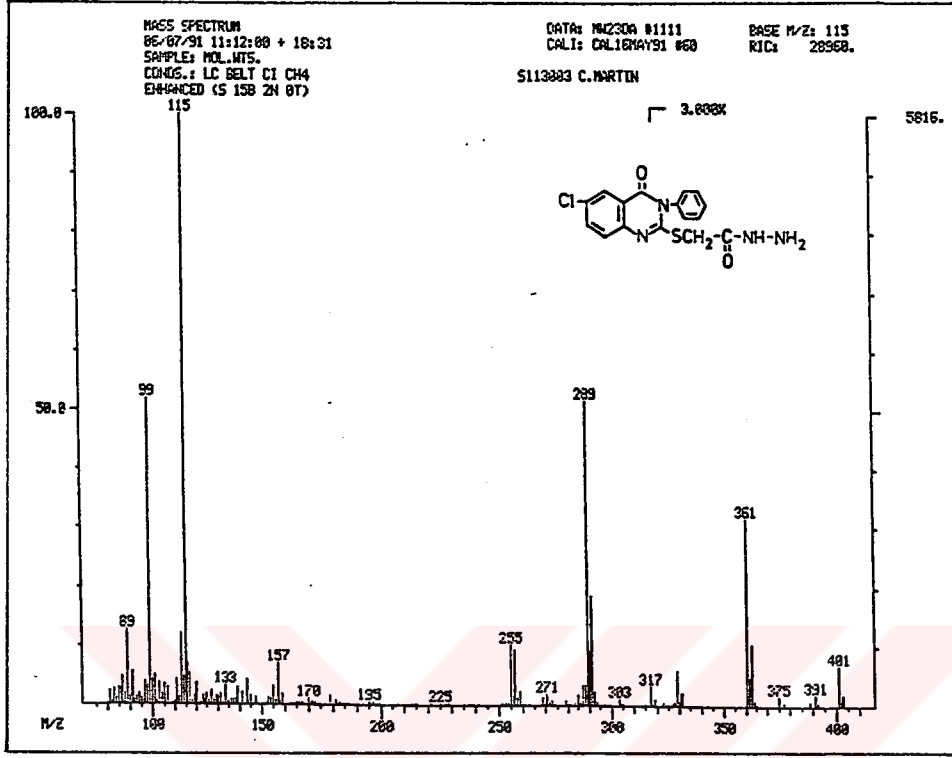


Şekil 5- Madde II'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)



Şekil 6- Madde II'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O)

Kütle spektrumu (Cl-CH<sub>4</sub>) m/z: 363,361 ((MH+2)<sup>+</sup>, MH<sup>+</sup>), 331,329,319,317, 305,303,291,289,288,287,259,257,255,157,115 (temel pik), 105,99,89 ve 375,377,401, 403 (Bkz Şekil 7).



Şekil 7- Madde II'nin kütle spektrumu (Cl-CH<sub>4</sub>)

### 3.7- 1-(3-Fenil-6-Kloro/Nonsübstitüe-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-4-Alkil/Ariltiyosemikarbazidlerin Elde Edilişi

0.01 mol 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidi (madde C) ya da 3-fenil-6-kloro-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidi (madde II) 50 ml absolü etanolde, kaynar su banyosunda, kalsiyum klorür borusu takılı geri çeviren soğutucu altında çözündürülür. Üzerine 0.01 mol aril ya da alkil isotiyosiyanat ilave edilerek 2 saat su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon bitimi İTK ile yapılan kontrollerle saptanır. Soğuduktan sonra süzülür ve etanol ile yıkanarak ya da bil-lurlandırılarak temizlenir.

### 3.8- 2-(3-Fenil-6-Kloro/Nonsübstitüe-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetil-hidrazono)-3-Alkil/Aril-4-Tiyazolidonların Elde Edilişi

0.004 mol 1-(3-fenil-6-kloro/nonsübstitüe-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-4-alkil/aril-tiyosemikarbazid 20 ml absolü etanolde, kaynar su banyosunda, kalsiyum klorür borusu takılı geri çeviren soğutucu altında süspande edilir. Üzerine 0.016 mol susuz



sodyum asetat ve 0.004 mol etil  $\alpha$ -bromoasetat ilave edilerek 2 saat su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Karışım soğuduktan sonra su ile seyreltilir, bir gece bekletilir. Süzülüp etanolle yıkanarak temizlenir.

### 3.9- Asid Hidroliz

1 g madde XII'nin 20 ml etanol ve 10 ml % 25'lik hidroklorik asiddeki süspansiyonu su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılır. Rengi sararan çözelti İTK'da şahit maddeler ile kıyaslandığında 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid, 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon,3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion ve p-bromofeniltiyosemikarbazid ile aynı Rf de lekeler ve kromatografik olarak ayrılmayan birkaç ürün belirlenir. Çözelti bir gece oda temperatüründe bekletildiğinde açık sarı billuri bir madde kazanılır. Suyu yıkanarak ve etanolle billurlandırılarak temizlenen bu madde 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>1</sub>) ile aynı e.d.'ne (290°C) sahip olması, İTK'de aynı Rf de leke vermesi ve IR spektrumlarının identik olması ile tanımlanır.

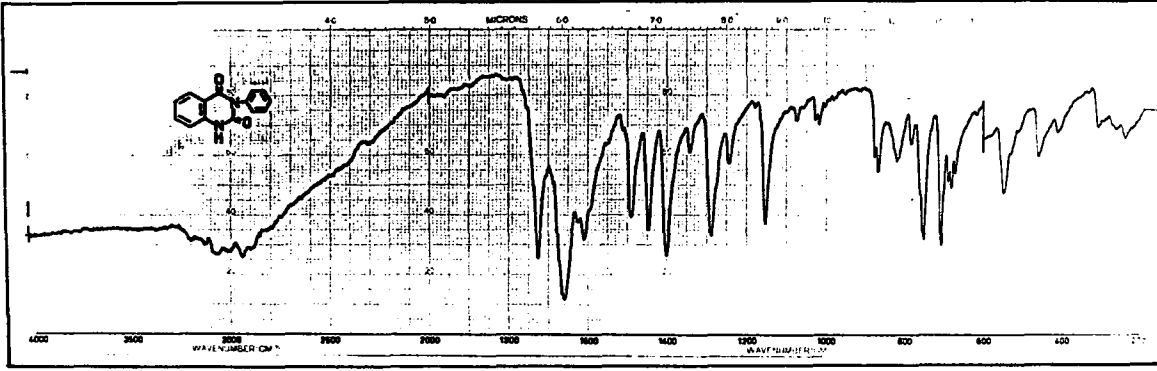
1g madde XXI ya da XXIII 50 ml etanol ve 12 ml % 37'lik hidroklorik asid ile 8 saat su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Rengi sararan çözeltinin (S<sub>1</sub>) soğutulması veya etanol fazlasının distillenmesi ile madde XXI ve XXIII'den açık sarı billuri bir madde kazanılır. Suyu yıkanarak ve etanolle billurlandırılarak temizlenen bu ürün 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion ile aynı e.d. ne (276°C) sahip olması (74), elementel analiz ve IR, <sup>1</sup>H-NMR spektrum bulguları ile tanınır.

Analiz: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için hesaplanan: C,70.50; H,4.23; N,11.75. Bulunan: C,69.83; H,4.14; N,11.43.

#### Spektral Bulgular

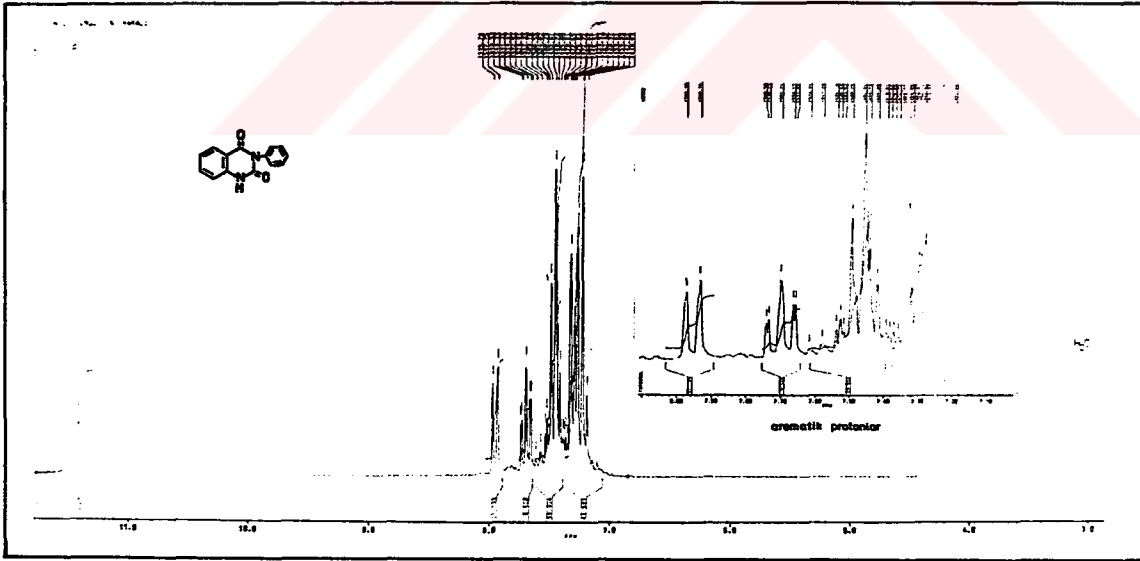
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 220.3 ( $\epsilon$ :58013); 242.8 (omuz); 311.9 ( $\epsilon$ :3168) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3200, 3130 (kinazolinon N-H gerilme bandları); 3070, 3010 (aromatik C-H gerilme bandları); 1725, 1660 (laktam C=O gerilme bandları); 1625, 1610, 1490, 1448 (aromatik C=C gerilme bandları); 760,709 (monosübstitüe benzen); 752 (1,2-disübstitüe benzen) (Bkz. Şekil 8).



Şekil 8- 3-Fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindionun IR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ (ppm) : 7.19-7.62 (7H, m, kinazolinon C<sub>6</sub>-H ve C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.49 (1H, d, J:7.42 Hz, kinazolinon C<sub>8</sub>-H); 7.70 (1H, 2xdd, J:7.71 ve 1.35 Hz, kinazolinon C<sub>7</sub>-H); 7.95 (1H, d, J:8.04 Hz, kinazolinon C<sub>5</sub>-H); 11.42 (1H, yaygın s, NH) (Bkz. Şekil 9).



Şekil 9- 3-Fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindionun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Madde XXI ve XXIII'de billuri madde süzülüp ayrıldıktan sonra çözeltiden (S<sub>1</sub>) alınan örnek İTK'da incelendiğinde hidrolizden etkilenmeyen ilkel maddenin yanısıra, büyük miktarda 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion, tiyoglikolik asid, hidrazin hidrat ve 3-al-

lil/feniltiyazolin-2,4-diona ait lekeler belirlenir. Madde XXI'de S<sub>1</sub> çözeltisinden uzun süre bekletme sonucunda elde edilen billuri sarı madde, madde XXIII'de S<sub>1</sub> çözeltisinin eterle ekstre edilmesinden kazanılan çözelti literatür (29) yöntemine göre hazırlanan şahit madde 3-allil/feniltiyazolin-2,4-dion) ile İTK'da aynı R<sub>f</sub> de lekeler vermesi ve madde XXI'de 3-alliltiyazolidin-2,4-dion ile aynı e.d. ne (195°C) sahip olması, IR spektrumlarının çakışması ile tanınır [ IR(KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1740,1680 (tiyazolidon C=O gerilme bandları); maddenin 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion ile kirli olması nedeniyle <sup>1</sup>H-NMR spektrum bulguları verilmemiştir].

### 3.10- Alkali Hidroliz

1 g madde XII'nin 20 ml 0.1N sodyum hidroksiddeki çözeltisi açık alevde 2 saat ısıtılır. Rengi sararan çözelti asid ile nötralize edilir, bekletildikten sonra çöken sarımsı beyaz madde süzülerek ayrılır. Etanolla billurlandırılarak temizlenen bu madde 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion ile aynı e.d. ne sahip olması (276°C), İTK da aynı R<sub>f</sub> de leke vermesi ve IR spektrumunun şahitle identik olması gibi bulgulardan yararlanılarak tanımlanır. Çökelti süzüldükten sonra ortamdaki alınan örnek İTK'da şahid maddelerle kıyaslandığında 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid, 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion, antranilik asid, anilin ve kromatografik olarak ayrılmayan birkaç ürüne ait lekeler belirlenir.

0.5 g madde XXIII'ün 10 ml 0.1N sodyum hidroksiddeki çözeltisi açık alevde 2 saat ısıtılır. Rengi koyulaşan çözeltiden alınan örnek İTK'da incelendiğinde 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion, merkaptasetik asid, antranilik asid, anilin ve hidrazin hidrat ile aynı R<sub>f</sub> de lekeler saptanır.

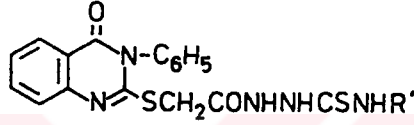
### 3.11-Kondensasyon Ürünleri

0.001 mol madde XX veya XXIII, 0.001 mol benzaldehid ile 20 ml glasiyal asetik asid ve 0.15 g susuz sodyum asetat varlığında 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Karışım suya dökülür, bir gece bekletilen karışımdan koyu sarı bir çökelti kazanılır, çökelti su ile yıkanır ve etanolden billurlandırılır. İTK analizi ve IR spektrumları ile elde edilen bileşiğin XX veya XXIII ile 5-benziliden bileşiğinin karışımı olduğu saptanır.

0.001 mol madde XXVI ve 0.001 mol  $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -naftol, 15 ml asetik asid anhidridli ortamda 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Bu ısıtma sırasında kinazolinon halkası dekompoze olduğundan (70) madde kazanılamaz.

0.001 mol madde XVIII veya XX, 0.001 mol isatin ile 15 ml asetik asid anhidridli ortamda 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Bu reaksiyon sırasında da dekompozisyon gözlenir. Aynı reaksiyon 0.001 mol madde XVIII ve 0.001 mol isatin ile iki damla derişik sülfirik asid içeren absolü etanolü ortamda 2 gün geri çeviren soğutucu ısıtılarak yapıldığında turuncu renkli bir bileşik kazanılır. Etanolle billurlandırılarak temizlenen bu bileşğin elementel analiz, IR, <sup>1</sup>H-NMR spektrum bulguları yan zincirde bir bölünmenin olduğunu gösterir.

#### 4- 1-(3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL)-4-ALKİL/-ARİLTİYOSEMİKARBAZİDLER VE ÖZELLİKLERİ



##### 4.1- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-Metiltiyosemikarbazid (Madde III)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 0.73 g (0.01 mol) metil isotiyosiyanattan 3.3'de verilen yöntemle göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 3.62 g (verim % 90.6).

Beyaz renkli toz, e.d. 190-3°C. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez, etanolde sıcakta güç çözünür.

Kromatografi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.32 ve 0.54 (madde C, R<sub>f</sub> 0.41; metil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.75).

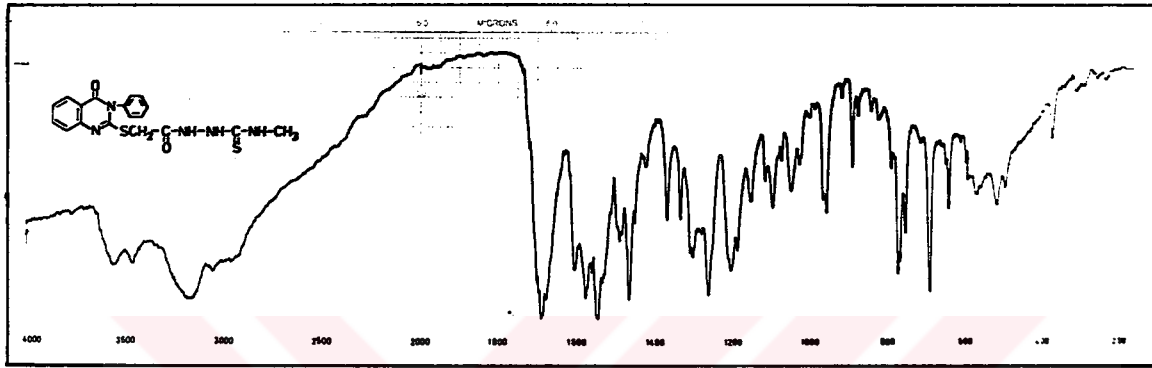
Analiz: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 54.11; H, 4.29; N, 17.53. Bulunan: C, 54.94; H, 4.18; N, 17.29.

##### Spektral Bulgular

UV λ<sub>maks.</sub> (nm): 202.4 (ε:41508); 235.1 (ε:39750); 275.2 (ε:14062); 315.0 (omuz); 330.0 (omuz) (100 ml sinde 1.0 mg madde içeren etanolü çözelti).

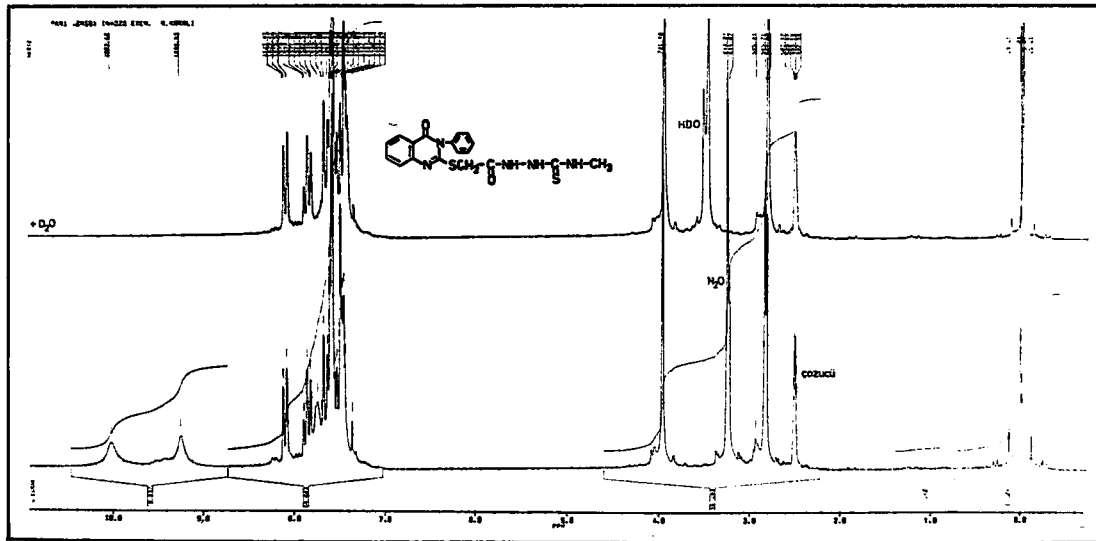
IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3470, 3180 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2965, 2935 (CH<sub>3</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1690 (laktam C=O gerilme bandı); 1675 (tiyosemikarbazid C=O gerilme -amid I bandı); 1605, 1578, 1485, 1467 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1545 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1490, 1370 (CH<sub>3</sub>

grubu asimetric ve simetric C-H eğilme bandları); 1452 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1303,1262 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1189 (tiyosemikarbazid C=S gerilme -tiyoamid I bandı); 774,692 (monosübstitüe benzen); 756 (1,2-disübstitüe benzen); 646 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 10).



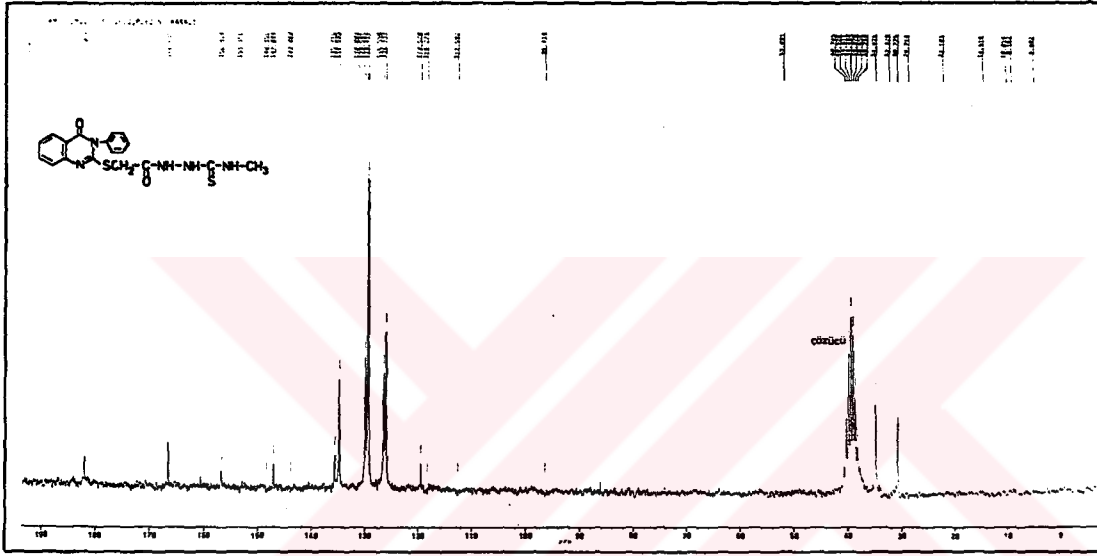
Şekil 10- Madde III'ün IR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ (ppm): 2.81 (3H, d, J: 4.24 Hz, CH<sub>3</sub>); 3.95 (2H, s, SCH<sub>2</sub>CO); 7.35-7.60 (6H, m, kinazolinon C<sub>6</sub>-H ve C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.65 (1H, d, J:8.42 Hz, kinazolinon C<sub>8</sub>-H); 7.73 (1H, q, NH-CH<sub>3</sub>); 7.84 (1H, 2xdd, J:7.64 ve 1.41 Hz kinazolinon C<sub>7</sub>-H); 8.09 (1H, dd, J: 7.34 ve 1.01 Hz, kinazolinon C<sub>5</sub>-H); 9.24 (1H, yaygın s, CONHNH); 10.00 (1H, yaygın s, CONHNH) (D<sub>2</sub>O ilavesi ile 7.73, 9.24 ve 10.00 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 11).



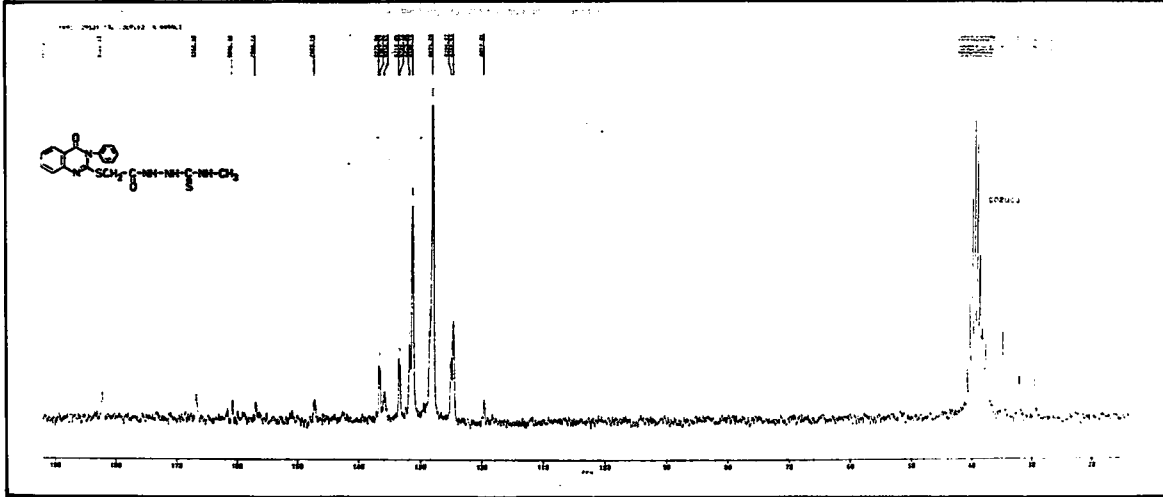
Şekil 11- Madde III'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR (50.3 MHz) (DMSO- $d_6$ /proton decoupled/TMS)  $\delta$  (ppm): 30.77 (s, N-CH $_3$ ); 34.82 (s, SCH $_2$ ); 119.52 (s, kinazolinon C $_{10}$ ); 126.13 (s, kinazolinon C $_8$ ); 126.55 (s, kinazolinon C $_6$ ); 129.43 (s, fenil C $_2'$ , 4',6'); 129.54 (s, fenil C $_3'$ , 5'); 130.00 (kinazolinon C $_5$ ); 134.89 (s, kinazolinon C $_7$ ); 135.71 (s, fenil C $_1'$ ); 147.08 (s, kinazolinon C $_9$ ); 156.82 (s, kinazolinon C $_2$ ); 160.62 (s, kinazolinon C=O), 166.63 (s, tiyosemikarbazid C=O); 182.01 (s, tiyosemikarbazid C=S) (Bkz. Şekil 12).



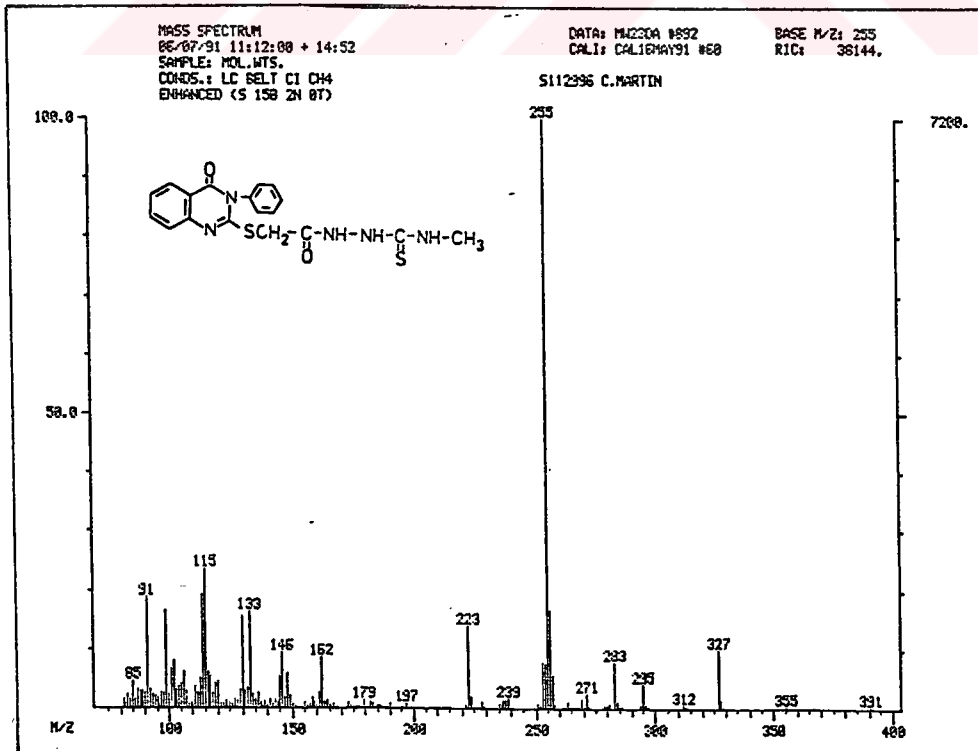
Şekil 12- Madde III'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ /proton decoupled)

$^{13}\text{C}$ -NMR (50.3 MHz) (DMSO- $d_6$ /proton coupled/TMS)  $\delta$  (ppm): 30.79 (q, NCH $_3$ ); 34.85 (t, SCH $_2$ ); 119.56 (s, kinazolinon C $_{10}$ ); 124.52 (d, kinazolinon C $_8$ ); 124.87 (d, kinazolinon C $_6$ ); 127.87 (d, fenil C $_2'$ , 4',6'); 131.11 (d, fenil C $_3'$ , 5'); 133.30 (d, kinazolinon C $_5$ ); 135.73 (s, fenil C $_1'$ ); 136.55 (s, kinazolinon C $_7$ ); 147.11 (s, kinazolinon C $_9$ ); 156.86 (s, kinazolinon C $_2$ ); 160.68 (s, kinazolinon C=O); 166.61 (s, tiyosemikarbazid C=O); 182.06 (s, tiyosemikarbazid C=S) (Bkz. Şekil 13).



Şekil 13- Madde III'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ /proton coupled)

Kütle spektrumu (CI- $\text{CH}_4$ ) m/z: 355, 327, 312, 295, 283, 255 (temel pik), 254, 253, 223, 222, 179, 162, 161, 148, 146, 145, 133, 130, 115, 114, 106, 105, 104, 99, 92, 91, 89 (Bkz. Şekil 14).



Şekil 14- Madde III'ün kütle spektrumu (CI- $\text{CH}_4$ )

#### 4.2- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-Etiltiyosemikarbazid (Madde IV)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 0.87 g (0.01 mol) etil isotiyosiyannattan 3.3'de verilen yönteme göre sentezlenir. rn etanolden billurlandırılarak temizlenir, 4.08 g (verim % 94.5).

Beyaz, amorf toz, e.d. 161-4°C. Su, aseton, eter ve kloroformda gznmez. Sıcakta etanolde gç gznr.

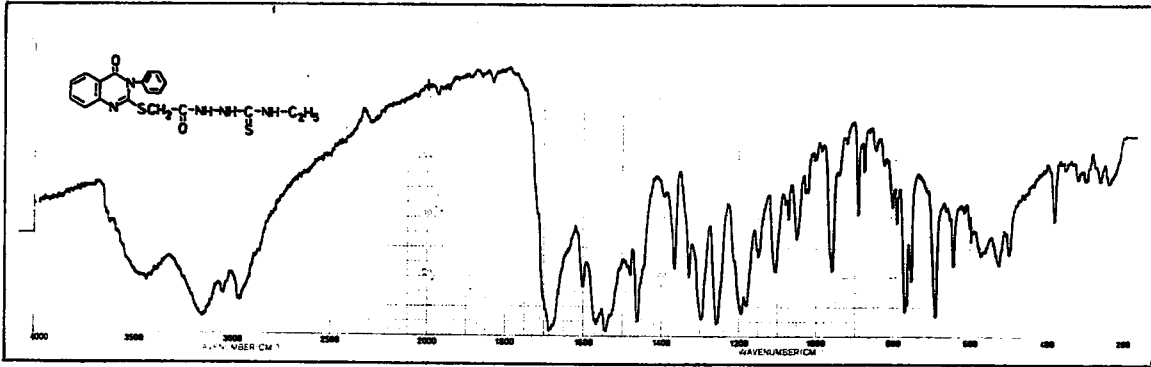
Kromatografi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.41 (madde C, R<sub>f</sub> 0.45; etil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.65).

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için hesaplanan: C, 52.88; H, 4.90; N, 16.23. Bulunan: C, 52.83; H, 4.77; N, 16.23.

#### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 202.9 ( $\epsilon$ :41816); 234.2 ( $\epsilon$ :39485); 275.5 ( $\epsilon$ :14542); 315.0 (omuz); 327.5 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü gzlti).

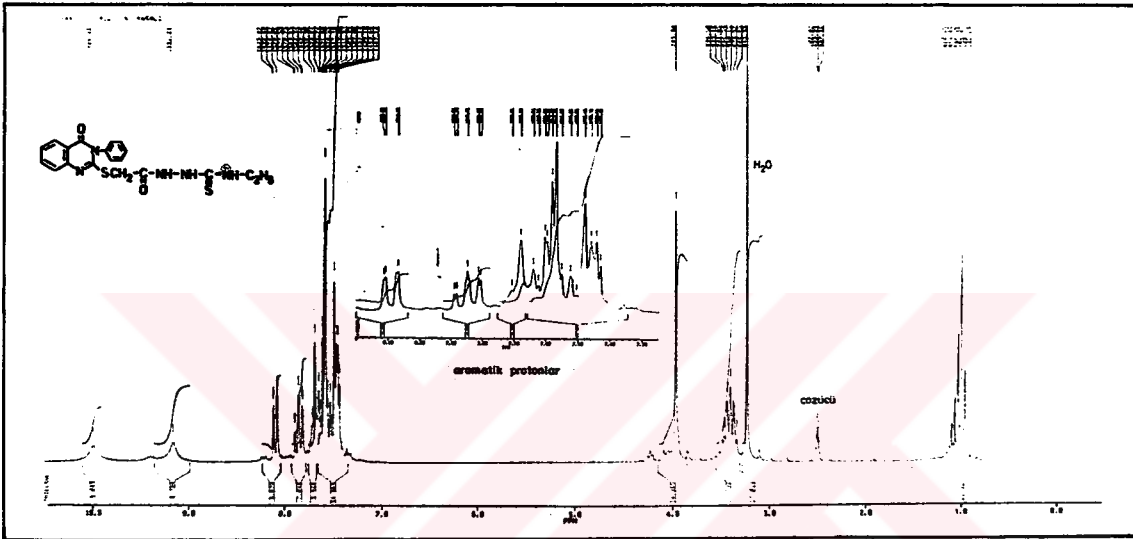
IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>):3460 (billur suyu); 3160 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandı); 3050 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandı); 1688 (laktam C=O gerilme bandı); 1676 (tiyosemikarbazid C=O gerilme -amid I bandı); 1602, 1570, 1480, 1464 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1545 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1488, 1369 (CH<sub>3</sub> grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1445 (CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1300, 1260 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1180 (tiyosemikarbazid C=S gerilme -tiyoamid I bandı); 770,690 (monosübstitüe benzen); 754 (1,2-disübstitüe benzen); 644 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 15).



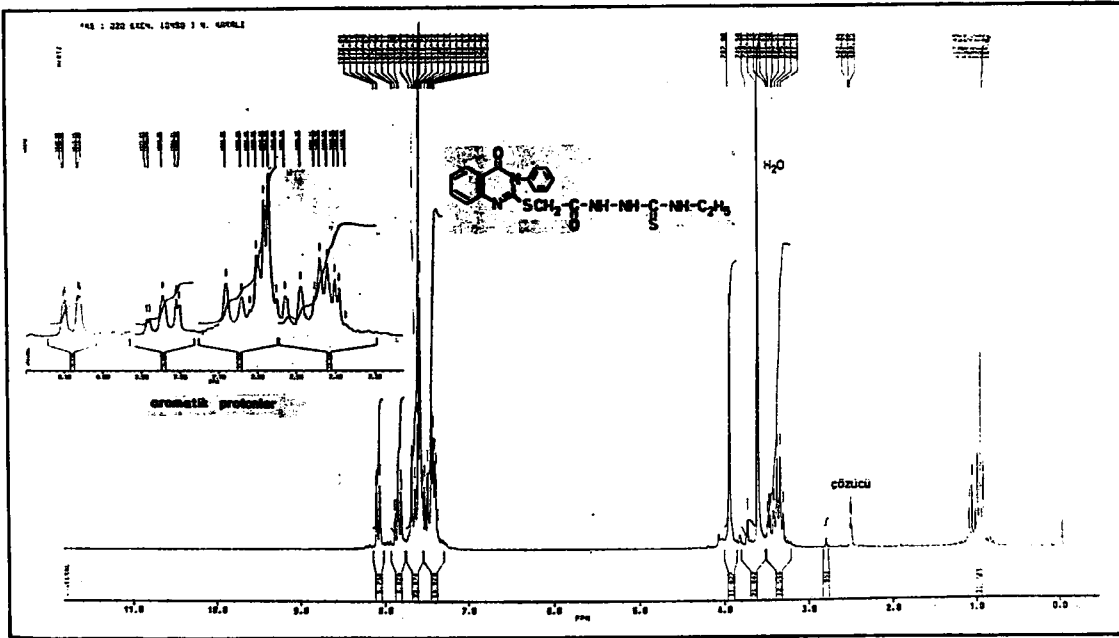
Şekil 15- Madde IV'n IR spektrumu



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 0.99 (3H, t, J: 7.03 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3.39 (2H, p, J: 6.48 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3.96 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.43-7.62 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.69 (1H, d, J: 7.86 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.70 (1H, t,  $\text{NHCH}_2$ ); 7.85 (1H, 2xdd, J:6.95 ve 1.39 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.09 (1H, dd, J: 8.05Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.31 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.13 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 7.70, 9.31 ve 10.13 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 16 ve 17).

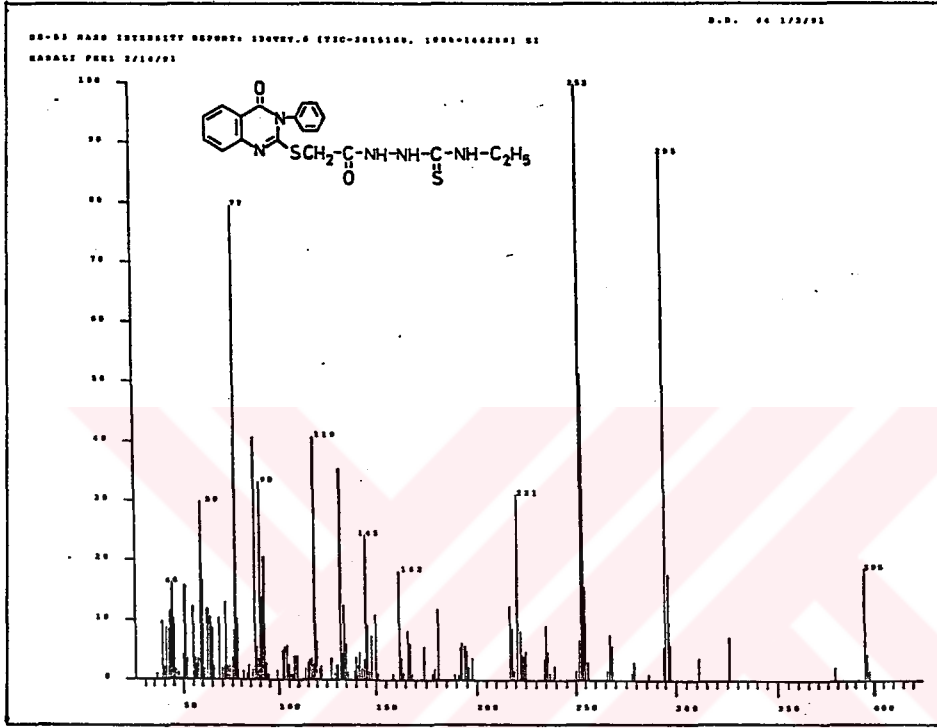


Şekil 16- Madde IV'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )



Şekil 17- Madde IV'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO}_6+\text{D}_2\text{O}$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 395, 379, 326,311,297,296,295,294,268,267, 256,255,254,253 (temel pik), 235,225,222,221,218, 217,195,194,193,191,181,167,166, 162,150,148,145,142,141,135,134,132,119,118,116,105,104,103,102,92,91,90,87,84,78, 77,76,75,74,72,69,65,64,63,60,59,58,56,55,52,51,50,45,44,43,42,41,39 (Bkz. Şekil 18).



Şekil 18- Madde IV'ün kütle spektrumu (EI 70 ev)

#### 4.3- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ylmerkaptoasetil)-4-n-Propiltiyosemikarbazid (Madde V)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 1.01 g (0.01 mol) n-propil isotiyosiyanattan 3.3'de verilen yöntemle sentezlenir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 4.11 g (verim % 96.1).

Beyaz renkli toz, e.d. 209-11°C. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

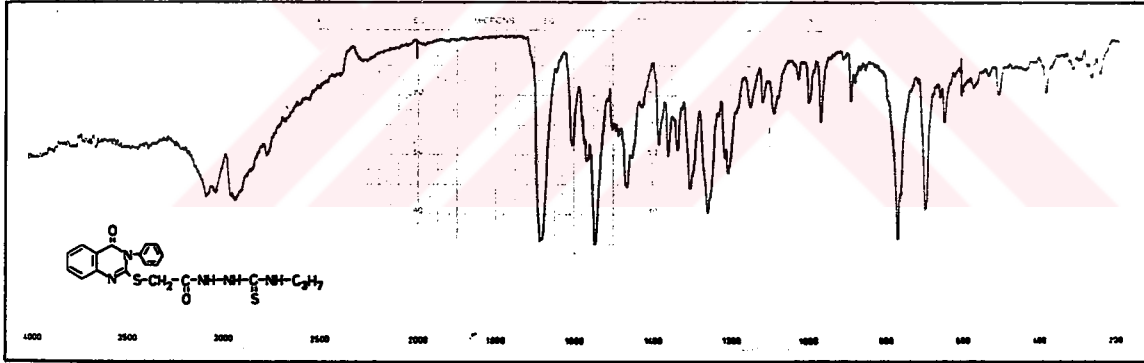
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.27 (madde C, R<sub>f</sub> 0.35; n-propil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.66).

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 56.18; H, 4.95; N, 16.38. Bulunan: C, 55.84; H, 4.98; N, 16.04.

### Spektral Bulgular

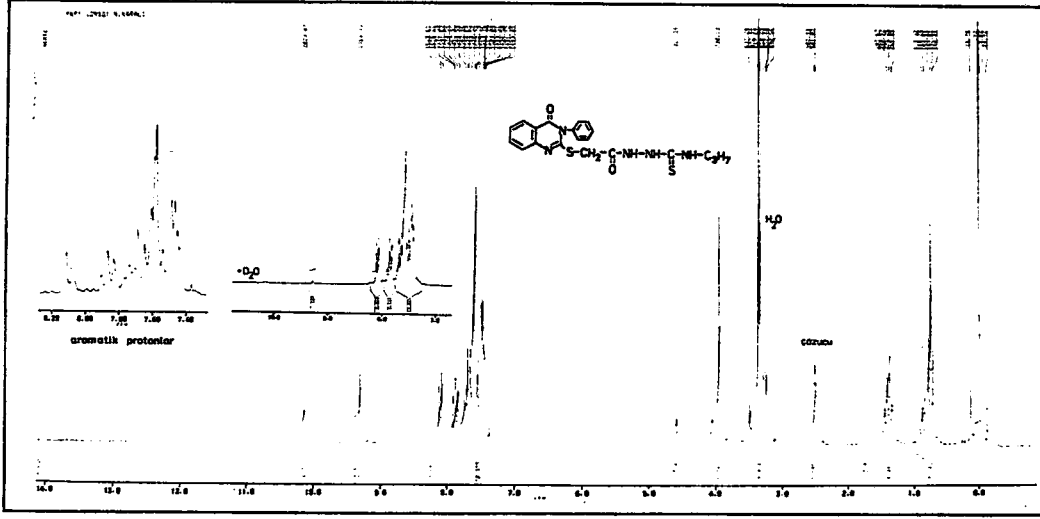
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 202.6 ( $\epsilon$ :45918); 230.0 ( $\epsilon$ :48227); 257.5 (omuz); 313.5 (omuz); 327.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3095 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3040 (aromatik C-H gerilme bandı); 2935,2775 ( $\text{C}_3\text{H}_7$  ve  $\text{SCH}_2$  grubu C-H gerilme bandları); 1688 (laktam C=O gerilme bandı); 1682 (tiyosemikarbazid C=O gerilme- amid I bandı); 1605, 1568, 1485, 1465 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1558 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1486, 1360 ( $\text{CH}_3$  grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1450 ( $\text{CH}_2$  ve  $\text{SCH}_2$  grubu C-H eğilme bandı); 1304,1259 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1204 (tiyosemikarbazid C=S gerilme -tiyoamid I bandı); 770,698 (monosüstitüe benzen); 760 (1,2-disüstitüe benzen); 647 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 19).



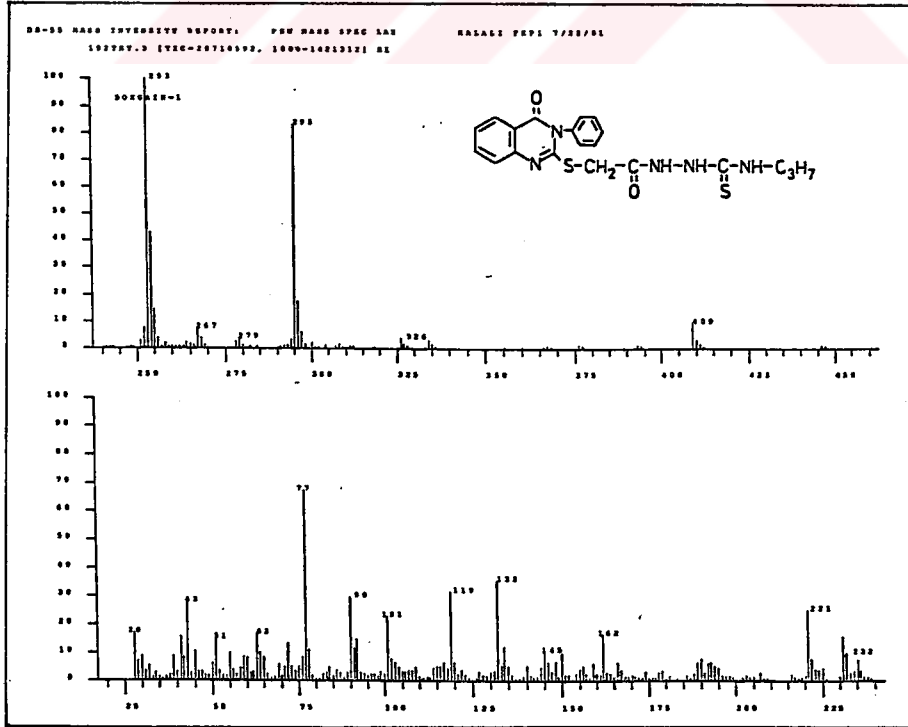
Şekil 19- Madde V'in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 0.73 (3H, t, J: 7.35 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.32-1.43 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.23 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.94 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.44-7.59 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.64 (1H, d, J: 7.96 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.71 (1H, t,  $\text{NHCH}_2$ ); 7.86 (1H, 2xdd, J: 7.39 ve 0.97 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.09 (1H, d, J: 7.40 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.31 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.14 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 7.71, 9.31 ve 10.14 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 20).



Şekil 20- Madde V'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 409,393,368,335,334,326,311,297,296,295,294, 268,267,255,254,253 (temel pik),235,232,231,225,222,221,218,217,195,194,193,191, 190,181,174,173,167,166,162,156,155,150,148,145,144,135,134,133,132,119,118,117, 116,105,104,103,102,101,98,92,91,90,83,78,77,76,75,74,72,70,69,65,64,63,60,59,58,52, 51, 50,45,44,43,42,41,39,28 (Bkz. Şekil 21).



Şekil 21- Madde V'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 4.4- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-4-n-Butiltiyosemikarbazid (Madde VI)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 1.15 g (0.01 mol) n-butil isotiyosiyattan 3.3'de verilen yöntemle göre sentezlenir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 4.37 g (verim % 98.9).

Beyaz renkli toz, e.d. 151-2°C. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

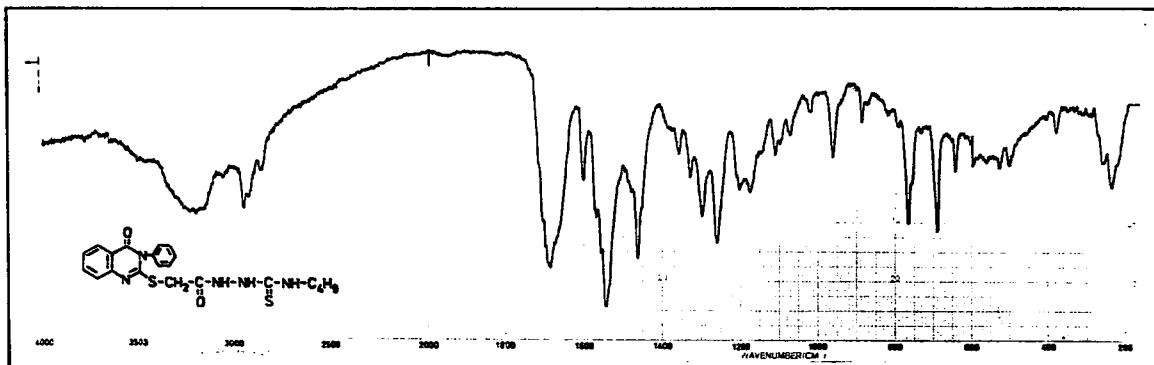
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.26 (madde C, Rf 0.24; n-butil isotiyosiyanat, Rf 0.68).

Analiz: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 57.12; H, 5.24; N, 15.86. Bulunan: C, 57.52; H, 5.45; N, 15.99.

#### Spektral Bulgular

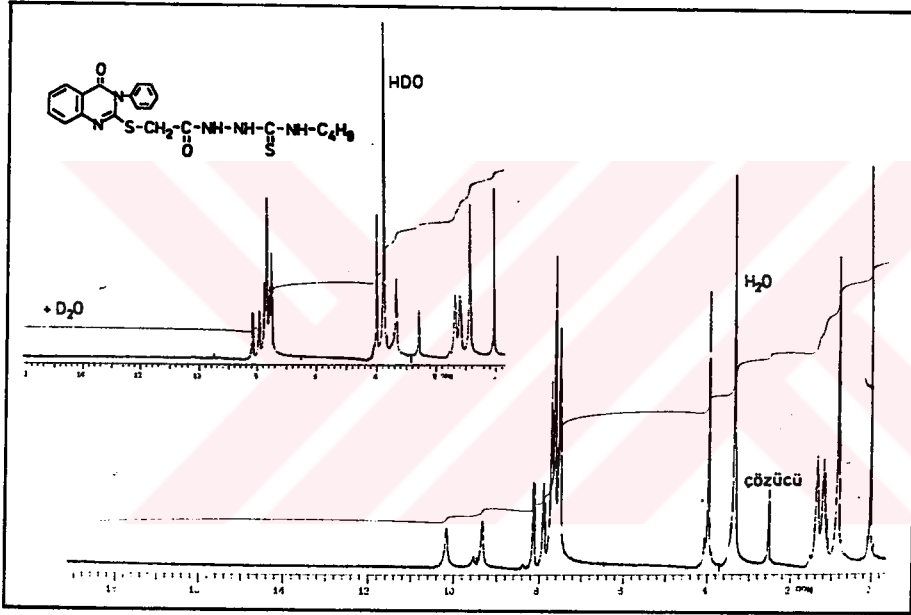
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 202.8 ( $\epsilon$ :45481); 231.7 ( $\epsilon$ :41154); 274.9 ( $\epsilon$ :16647); 314.0 (omuz); 328.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>):3240,3200 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2955,2930,2865 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1686 (laktam C=O gerilme bandı); 1674 (tiyosemikarbazid C=O gerilme -amid I bandı); 1602,1570,1480,1462 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1545 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1490,1360 (CH<sub>3</sub> grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1454 (CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1300,1260 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1175 (tiyosemikarbazid C=S gerilme -tiyoamid I bandı); 767,690 (monosübstitüe benzen); 760 (1,2-disübstitüe benzen); 642 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 22).



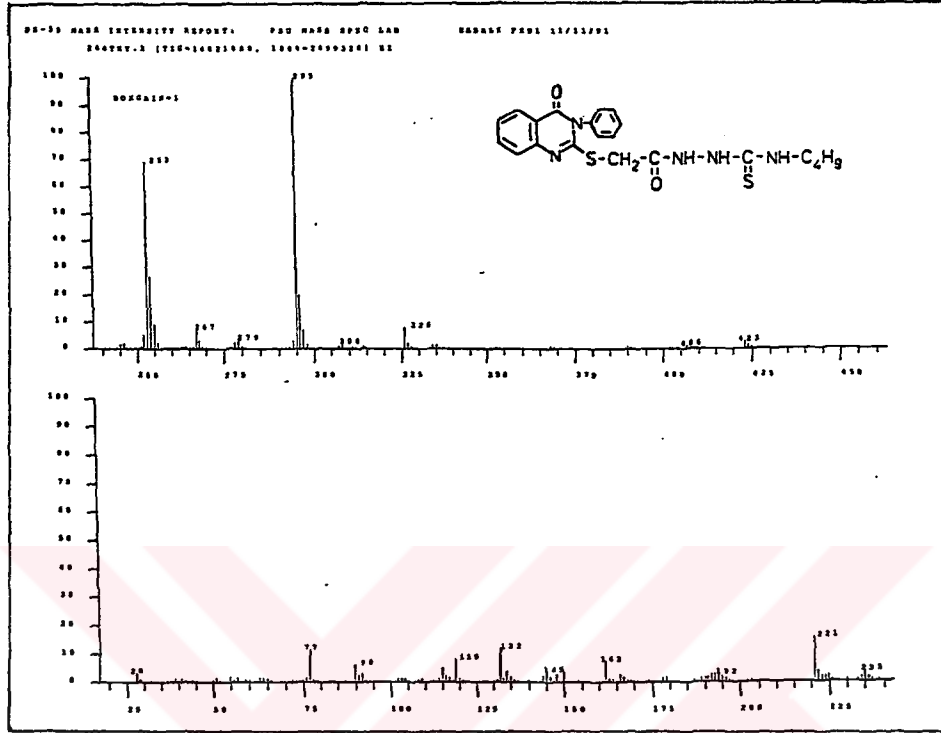
Şekil 22- Madde VI'nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, t, J: 7.19 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.11-1.19 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.22-1.37 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.36 (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ ); 3.96 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.47-7.65 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.72 (1H, d, J: 7.82 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.86 (1H, t,  $\text{NHCH}_2$ ); 7.91 (1H, t, J: 7.65 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.14 (1H, d, J: 7.81 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.32 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.16 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 7.86, 9.32 ve 10.16 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 23).



Şekil 23- Madde VI'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 441 ( $\text{M}^+$ ) 423, 407, 368, 326, 311, 297, 296, 295 (temel pik), 294, 268, 267, 255, 254, 253, 246, 245, 235, 225, 222, 221, 218, 217, 195, 194, 193, 191, 190, 188, 187, 181, 170, 169, 167, 166, 162, 150, 148, 147, 146, 145, 144, 135, 134, 132, 131, 130, 119, 118, 117, 115, 112, 105, 104, 103, 102, 97, 92, 91, 90, 84, 83, 78, 77, 76, 75, 73, 72, 65, 64, 63, 59, 58, 57, 52, 51, 50, 45, 44, 42, 41, 39, 32, 28 (Bkz. Şekil 24).



Şekil 24- Madde VI'nın kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 4.5- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-Alliltiyosemikarbazid (Madde VII)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 0.99 g (0.01 mol) allil isotiyosiyanattan 3.3'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolden billurlandırılarak temizlenir, 4.11 g (verim % 92.6).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 183-4°C. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

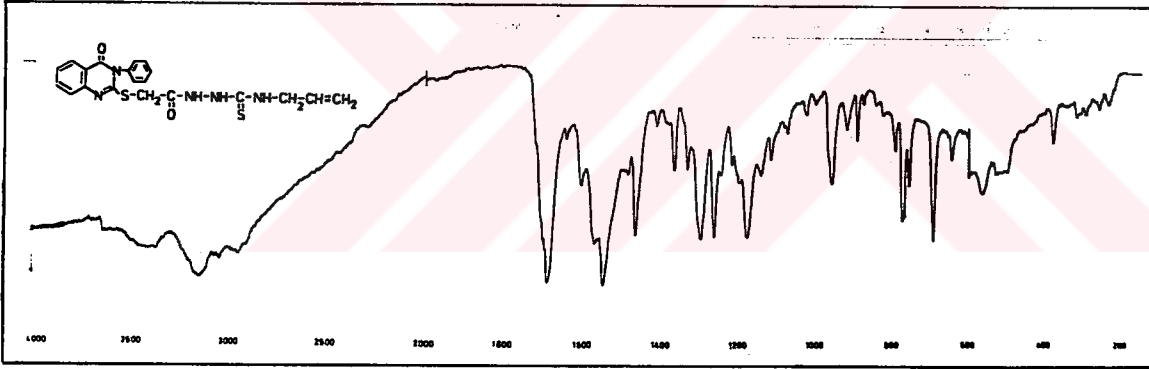
Kromatografi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.43 (madde C, R<sub>f</sub> 0.45; allil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.74).

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için hesaplanan: C, 54.15; H, 4.77; N, 15.79. Bulunan: C, 53.77; H, 4.20; N, 15.37.

### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 202.7 ( $\epsilon$ :41250); 230.6 ( $\epsilon$ :35084); 274.9 ( $\epsilon$ :14104); 314.0 (omuz); 328.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

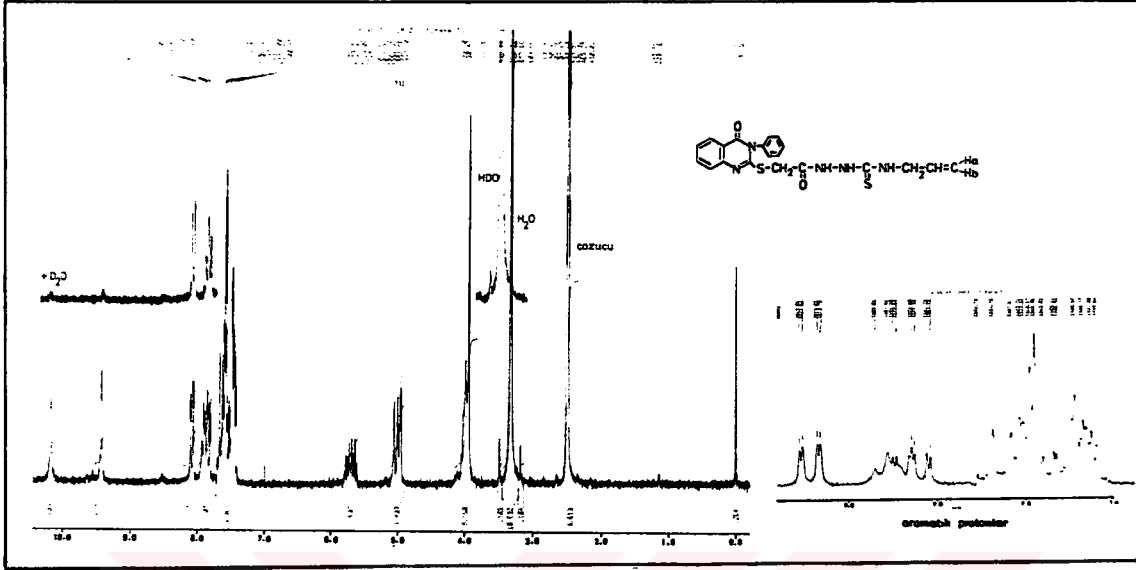
IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3430 (billur suyu); 3160 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960, 2925 ( $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$  ve  $\text{SCH}_2$  grubu C-H gerilme bandları); 1688 (laktam C=O gerilme bandı ve tiyosemikarbazid C=O gerilme -amid bandı); 1603,1570,1485,1465 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandı); 1548 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1460 ( $\text{CH}_2$  ve  $\text{SCH}_2$  grubu C-H eğilme bandı); 1296,1262 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1175 (tiyosemikarbazid C=S gerilme -tiyoamid I bandı); 772,690 (monosübstitüe benzen); 755 (1,2-disübstitüe benzen); 644 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 25).



Şekil 25- Madde VII'nin IR spektrumu

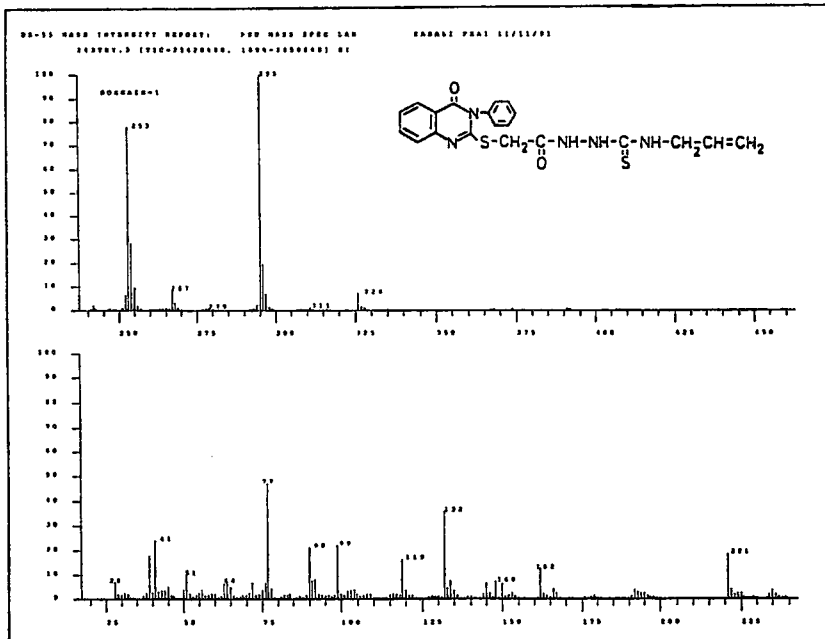
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 3.99 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ); 4.98 (1H, dd, J: 10.1 ve 1.86 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$  grubunun  $\text{C}_3\text{-H}_a$  protonu); 5.02 (1H, dd, J: 19.0 ve 1.72 Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$  grubunun  $\text{C}_3\text{-H}_b$  protonu); 5.61-5.77 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ); 7.43-7.61 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.65 (1H, d, J: 8.17 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.86 (1H, 2xdd, J: 8.47 ve 1.50 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 7.92 (1H, t,  $\text{NHCH}_2$ ); 8.08 (1H, dd, J: 7.91 ve 1.32 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.65 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.19 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 7.92, 9.65 ve 10.19 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 26).





Şekil 26- Madde VII'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 407,326,311,297,296,295 (temel pik),294,268, 267,255,254,253,235,230,229,225,222,221,217,195,194,193,191,190,181,172,171,167, 166,162,154,153,150,148,145,144,135,134,132,131,130,119,118,117,116,115,114,105, 104,103,99,96,92,91,90,81,78,77,76,75,74,72,68,67,65,64,63,60,59,58,57,56,52,51,50, 45,44,42,41,39,32,28 (Bkz. Şekil 27).



Şekil 27- Madde VII'nin kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 4.6- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkптоasetil)-4-(2-Feniletıl)tıyosemıkarbazıd (Madde VIII)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 1.63 g (0.01 mol) 2-feniletıl isotıyosıyanattan 3.3'de verılen yönteme göre sentezlenır. Ürün etanolden bıllurlandırılarak temızlenır, 4.74 g (verım % 96.8).

Beyaz renklı amorf toz, e.d. 154-6°C. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmeyız. Sıcakta etanolde güç çözünmür.

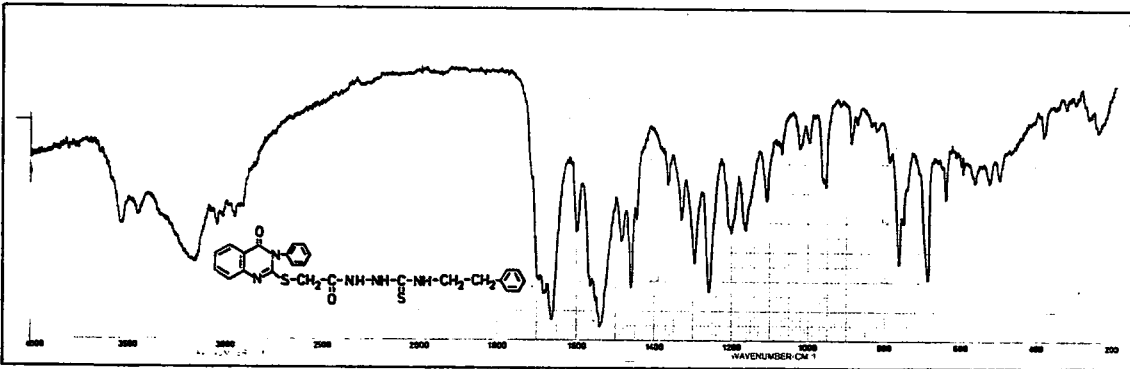
Kromatografı: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.17 (madde C, R<sub>f</sub> 0.28; 2-feniletıl isotıyosıyanat, R<sub>f</sub> 0.65).

Analız: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C,61.32; H, 4.73; N, 14.30. Bulunan: C, 60.69; H, 4.40; N, 14.12.

#### Spektral Bulgular

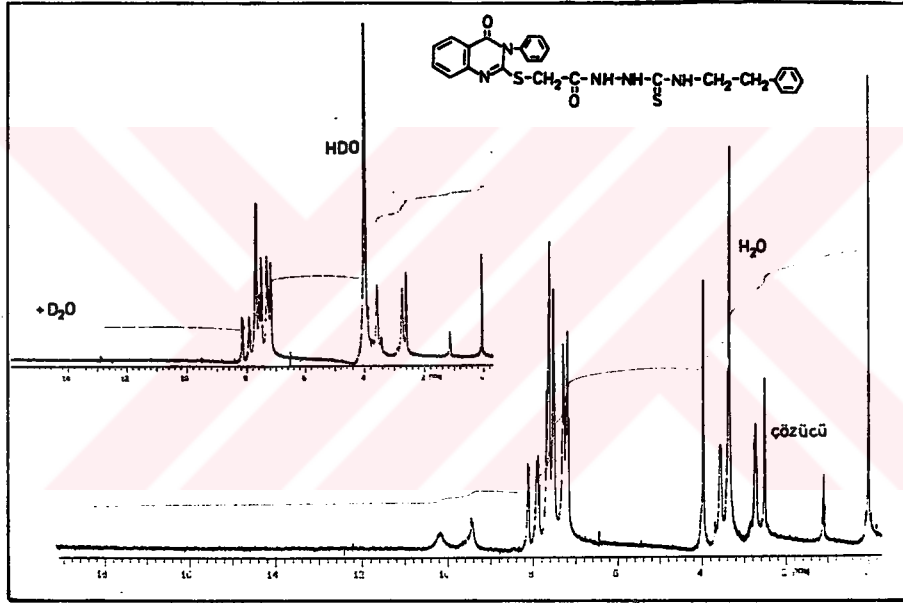
UV λ<sub>maks.</sub> (nm): 202.7 (ε:55669); 231.5 (ε:40295); 275.6 (ε:15227); 315.0 (omuz); 328.0 (omuz) (100 ml sınde 1.00 mg madde içeren etanolü çözeltı).

IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3460,3170 (tıyosemıkarbazıd N-H gerılme bandları); 3050 (aromatık C-H gerılme bandı); 2955,2920 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerılme bandları); 1685 (laktam C=O gerılme bandı); 1665 (tıyosemıkarbazıd C=O gerılme -amıd I bandı); 1600,1565,1485,1460 (kınazolınon C=N ve aromatık C=C gerılme bandları); 1540 (tıyosemıkarbazıd C-N gerılme ve N-H eğılme- amıd ve tıyoamıd II bandı); 1445 (CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğılme bandı); 1295,1260 (C-N gerılme ve N-H eğılme- amıd ve tıyoamıd III bandları); 1162 (tıyosemıkarbazıd C=S gerılme -tıyoamıd I bandı); 760,688 (monosübstitüe benzen); 750 (1,2-disübstitüe benzen); 640 (C-S gerılme bandı) (Bkz. Şekıl 28).



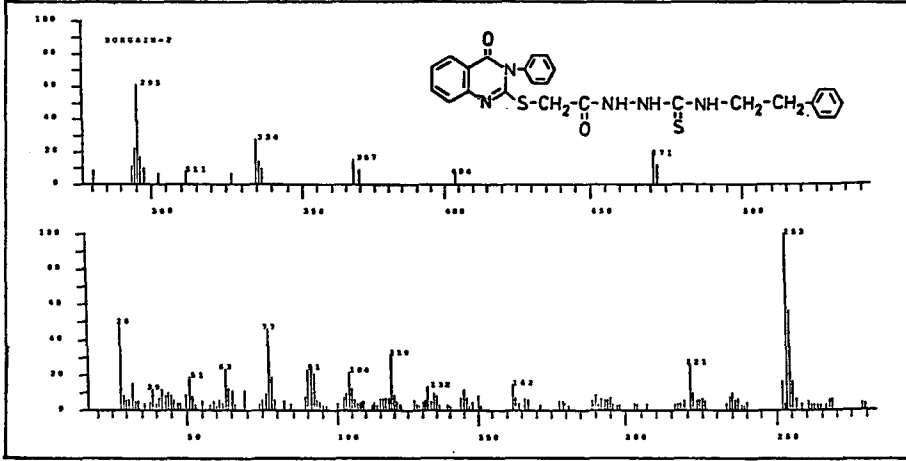
Şekıl 28- Madde VIIIın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (2H, t, J: 6.98 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 2.71 (2H, q, J: 7.44 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3.95 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.14-7.82 (12H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.83 (1H, t,  $\text{NH-CH}_2$ ); 7.90 (1H, t, J: 7.03 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.13 (1H, d, J: 7.71 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.42 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.17 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 7.83, 9.42 ve 10.17 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 29).



Şekil 29- Madde VIII'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV): m/z 472,471,369,368,367,335,334,326,311,297,296, 295,294,293,268,267,255,254,253 (temel pik),236,235,225,222,221,218,217,195,194, 193,191,190,181,179,178,167,166,164,163,162,150,148,145,144,135,134,132,131,121, 120,119,118,117,116,105,104,103,102,92,91,90,78,77,76,75,74,65,64,63,59,58,52,51,50, 45,44,42,41,39,28 (Bkz. Şekil 30).



Şekil 30- Madde VIII'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 4.7- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-Feniltiyosemikarbazid (Madde IX)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 1.35 g (0.01 mol) fenil isotiyosiyanattan literatürde (108) verilen yöntemle göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 4.36 g (verim % 92.6).

Beyaz renkli toz, e.d. 219-20°C (bozularak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.55 (madde C, R<sub>f</sub> 0.25; fenil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.64).

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O için hesaplanan: C, 58.70; H, 4.28; N, 14.88. Bulunan: C, 58.79; H, 4.33; N, 14.90.

#### Spektral Bulgular

UV λ<sub>maks.</sub> (nm): 202.8 (ε:58479); 229.7 (ε:51648); 272.8 (ε:25616); 313.5 (omuz); 328.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>):3320,3180 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3070 (aromatik C-H gerilme bandı); 2975,2925 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1688 (laktam C=O gerilme bandı); 1655 (tiyosemikarbazid C=O gerilme -amid I bandı); 1622,1605,1568,1490,1465 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1548

(tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1455 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1298,1260 (C-N gerilme ve N-H eğilme-amid ve tiyoamid III bandları); 1205 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 775,692 (monosübstitüe benzen); 758 (1,2-disübstitüe benzen); 645 (C-S gerilme bandı).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ (ppm): 4.02 (2H, s, SCH<sub>2</sub>CO); 7.15-7.61 (11H, m, 2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ve kinazolinon C<sub>6</sub>-H); 7.65 (1H, d, J: 7.88 Hz, kinazolinon C<sub>8</sub>-H); 7.81 (1H, t, J: 7.58 Hz, kinazolinon C<sub>7</sub>-H); 8.08 (1H, d, J: 7.20 Hz, kinazolinon C<sub>5</sub>-H); 9.56 (1H, yaygın s, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9.75 (1H, s, CONHNH); 10.35 (1H, s, CONHNH) (D<sub>2</sub>O ilavesi ile 9.56, 9.75 ve 10.35 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir).

#### 4.8- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-4-p-Toliltiyosemikarbazid (Madde X)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 1.49 g (0.01 mol) p-tolil isotiyosiyattan 3.3'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 4.59 g (verim % 96.5).

Beyaz renkli toz, e.d. 215-6°C (bozularak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.10 (madde C, R<sub>f</sub> 0.26; p-tolil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.71).

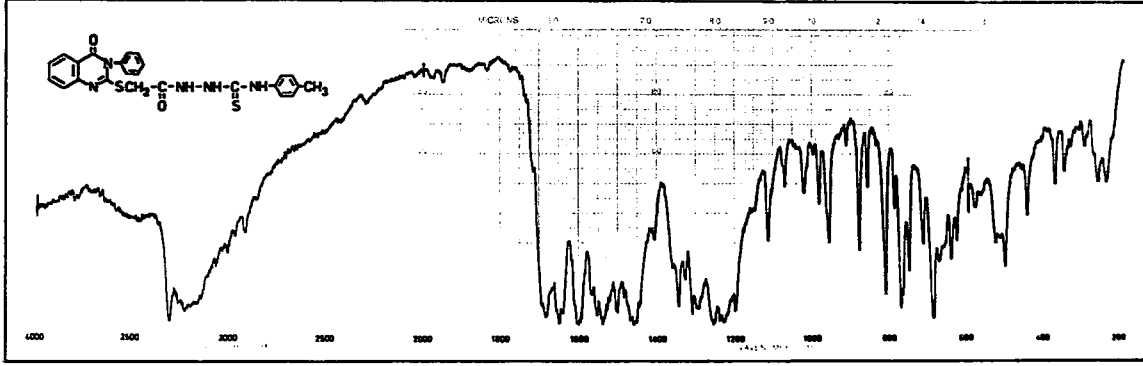
Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 60.61; H, 4.45; N, 14.72. Bulunan: C, 60.20; H, 4.22; N, 14.72.

#### Spektral Bulgular

UV λ<sub>maks.</sub> (nm): 202.9 (ε:58450); 228.9 (ε:52029); 272.3 (ε:23208); 315.0 (omuz); 328.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

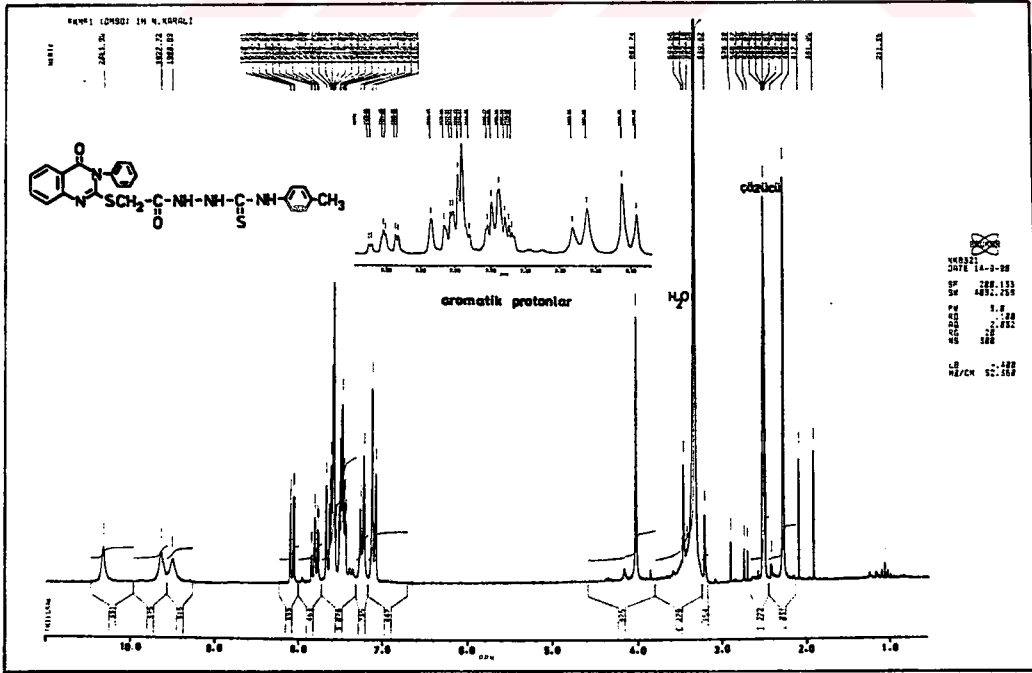
IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>) 3300,3225 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960,2910 (CH<sub>3</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1684 (laktam C=O gerilme bandı); 1650 (tiyosemikarbazid C=O gerilme -amid I bandı); 1640, 1600, 1568, 1485,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1540 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1485,1360 (CH<sub>3</sub> grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1445 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1295,1255 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1198 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 810 (1,4-disübstitüe benzen); 770,688

(monosübstitüe benzen); 748 (1,2-disübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 31).



Şekil 31- Madde X'un IR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ (ppm): 2.27 (3H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 4.01 (2H, s, SCH<sub>2</sub>CO); 7.10 (2H, d, J: 8.34 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> grubunun metile göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.24 (2H, d, J: 8.25 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> grubunun metile göre orto konumundaki protonları-Hb); 7.43-7.60 (6H, m, kinazolinon C<sub>6</sub>-H ve C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.80 (1H, 2xdd, J: 7.62 ve 1.37 Hz, kinazolinon C<sub>7</sub>-H); 8.07 (1H, dd, J: 7.89 ve 1.30 Hz, kinazolinon C<sub>5</sub>-H); 9.49 (1H, yaygın s, NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 9.63 (1H, yaygın s, CONHNH); 10.31 (1H, yaygın s, CONHNH) (Bkz. Şekil 32).



Şekil 32- Madde X'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 326,311,297,296,295 (temel pik),294,268, 267,255,254,253,235,225,222,221,218,217,204,203,195,194,193,191,190,181,180,167,166,165,164,162,150,149,148,145,144,135,134,132,131,119,118,117,116,107,106,105,104, 103,102,92,91,90,78,77,76,75,74,72,65,64,63,60,59,58,52,51,50,45,44,42,41,39, 32,28 (Bkz. Şekil 33).



Şekil 33- Madde X'un kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 4.9- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkoptoasetil)-4-p-Klorofeniltiyosemi-karbazid (Madde XI)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 1.69 g (0.01 mol) p-klorofenil isotiyosyanattan 3.3'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 4.70 g (verim % 94.7).

Beyaz renkli toz, e.d. 210-1°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmür. Sıcakta etanolde çok az çözülmür.

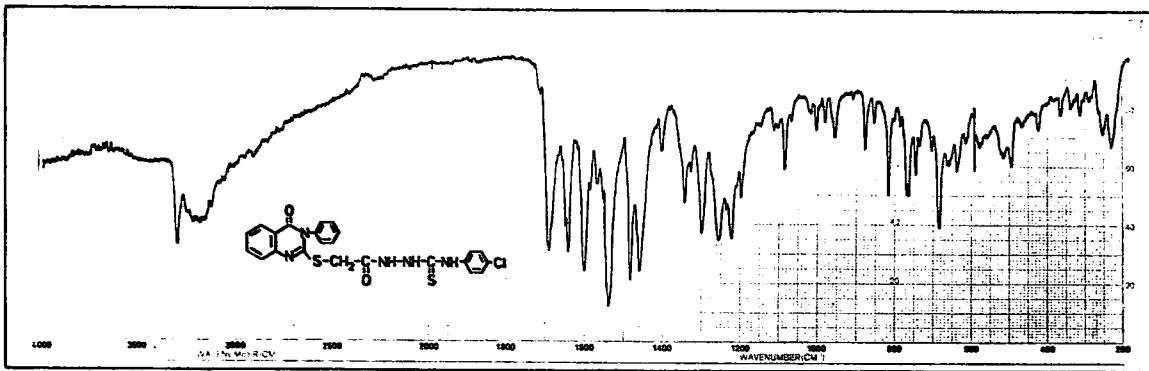
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.56 (madde C, Rf 0.25; p-klorofenil isotiyosiyanat, Rf 0.65).

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 55.69; H, 3.65; N, 14.12. Bulunan: C, 56.32; H, 3.69; N, 14.63.

### Spektral Bulgular

UV λ<sub>maks.</sub> (nm): 202.9 (ε:60214); 230.2 (ε:57734); 272.0 (ε:26089); 312.5 (omuz); 327.5 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3300,3190 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3065 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960,2915 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1690 (laktam C=O gerilme bandı); 1650 (tiyosemikarbazid C=O gerilme -amid I bandı); 1640,1600,1570,1482,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1540 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1455 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1308,1265 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1199 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 1090 (C-Cl gerilme bandı); 822 (1,4-disübstitüe benzen); 772,692 (monosübstitüe benzen); 752 (1,2-disübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 34).

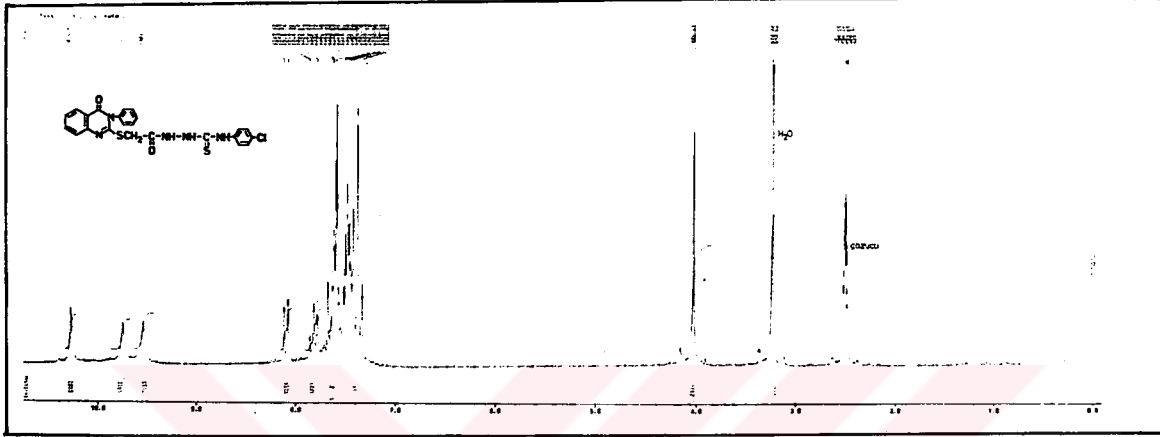


Şekil 34- Madde XI'in IR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ (ppm):4.03 ve 4.16 (2H, 2s, SCH<sub>2</sub>CO); 7.44-7.61 (6H, m, kinazolinon C<sub>6</sub>-H ve C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.36 (2H, d, J: 8.76 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl grubunun kloro göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.44 (2H, d, J: 8.41 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl grubunun

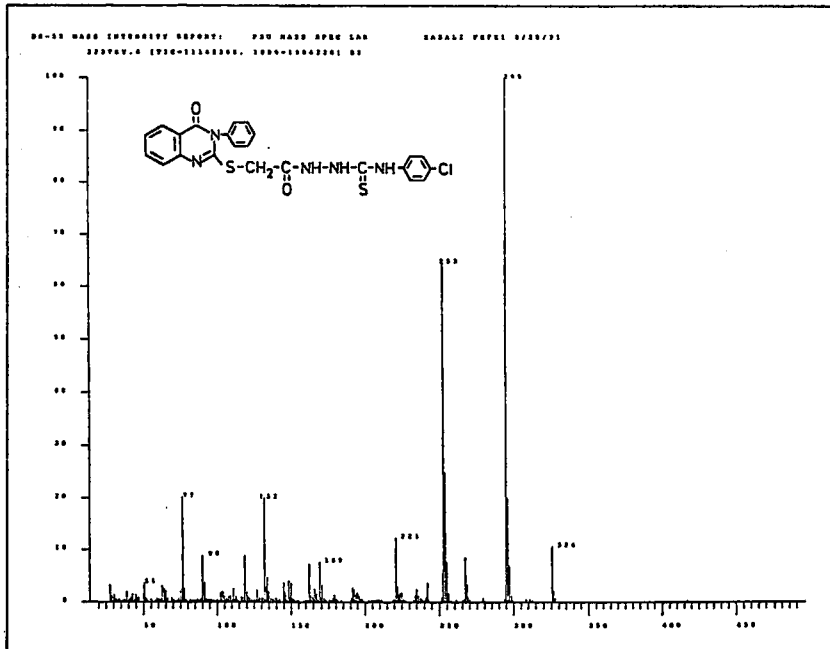


kloro göre orto konumundaki protonları-Hb); 7.65 (1H, d, J: 8.49 Hz, kinazolinon C<sub>8</sub>-H); 7.82 (1H, t, J: 7.65 Hz, kinazolinon C<sub>7</sub>-H); 8.09 (1H, dd, J: 7.98 ve 1.13 Hz, kinazolinon C<sub>5</sub>-H); 9.54 (1H, yaygın s, NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 9.87 (1H, yaygın s, CONHNH); 10.37 (1H, yaygın s, CONHNH) (Bkz. Şekil 35).



Şekil 35- Madde XI'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 326,311,297,296,295 (temel pik),294,268,267, 255, 254,253,242,241,235,225,224,223,222,221,218,217,195,194,191,190,184,181,171, 169,167,166,162,153,151,150,148,145,144,139,137,135,134,132,129,128,127,126,119, 118,117,116,113,111,105,104,103,102,92,91,90,78,77,76,75,74,72,65,64,63,59,58,52,51, 50,45,44,42,41,39,32,28, (Bkz. Şekil 36).



Şekil 36- Madde XI'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 4.10- 1-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-İlmerkaptoasetil)-4-p-Bromofenil tiyosemikarbazid(Madde XII)

3.26 g (0.01 mol) madde C ve 2.14 g (0.01 mol) p-bromofenil isotiyosiyanattan 3.3'de verilen yöntemle göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 5.02 g (verim % 92.8).

Beyaz renkli toz, e.d. 203-4°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

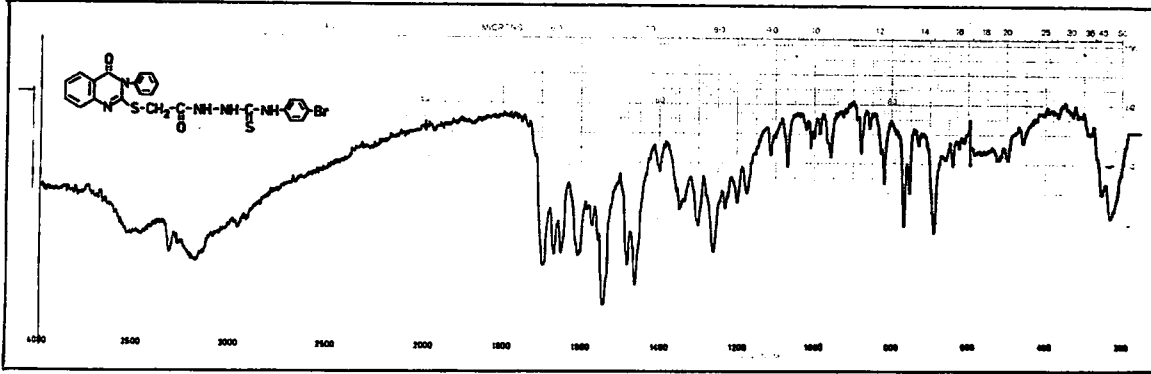
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.12 (madde C, R<sub>f</sub> 0.41; p-bromofenil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.63).

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 51.11; H, 3.35; N, 12.95. Bulunan: C, 50.70; H, 3.27; N, 12.90.

#### Spektral Bulgular

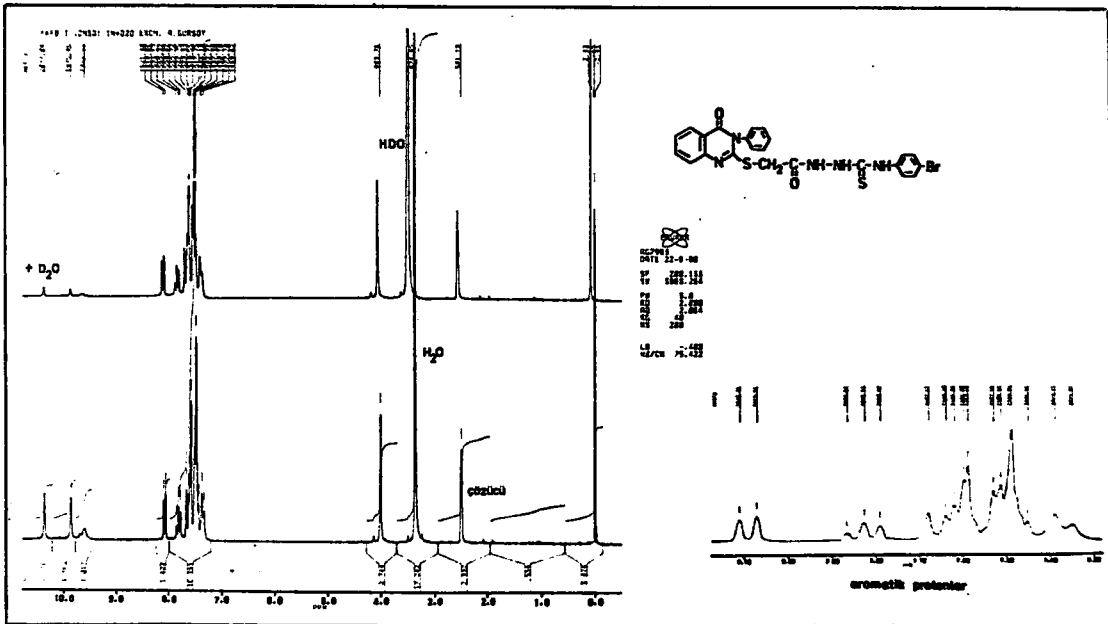
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 202.0 ( $\epsilon$ :68584); 230.1 ( $\epsilon$ :65395); 272.6 ( $\epsilon$ :28806); 312.5 (omuz); 326.5 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3460,3310,3180 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2980,2915 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1695 (laktam C=O gerilme bandı); 1668 (tiyosemikarbazid C=O gerilme- amid I bandı); 1650,1605,1570,1482,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları), 1540 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1452 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1300, 1260 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1200 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 1070 (C-Br gerilme bandı); 822 (1,4-disüstitüe benzen); 770,692 (monosüstitüe benzen); 755 (1,2-disüstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 37).



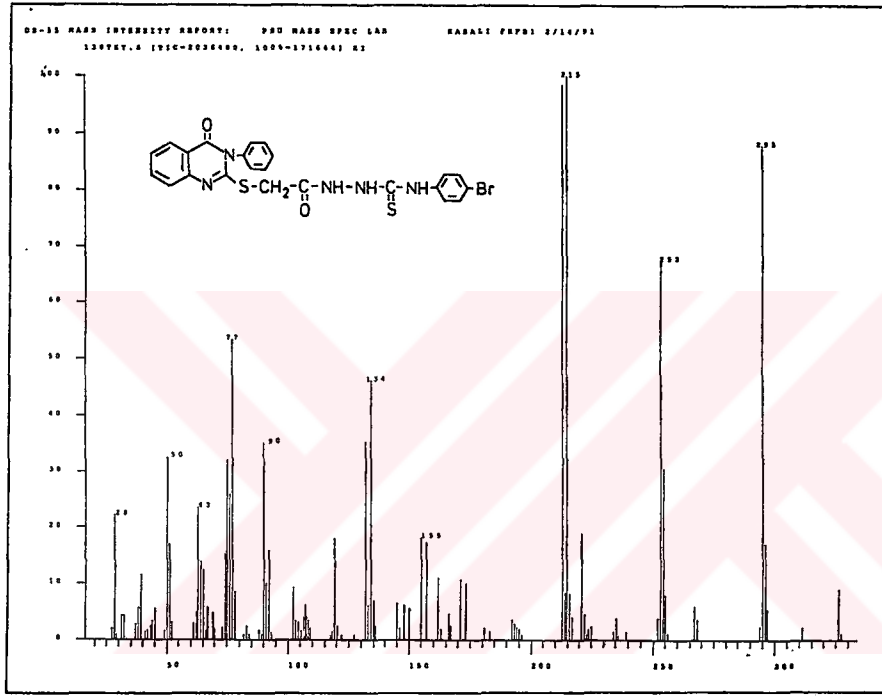
Şekil 37- Madde XII'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 4.01 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 7.36 (2H, d, J: 8.16 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun broma göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.44-7.61 (8H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun broma göre orto konumundaki protonları-Hb); 7.65 (1H, d, J: 7.96 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.82 (1H, t, J: 7.57 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.08 (1H, d, J: 7.73 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.60 (1H, yaygın s,  $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Br}$ ); 9.87 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.37 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 9.60, 9.87 ve 10.37 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 38).



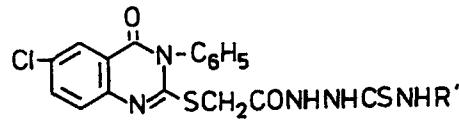
Şekil 38- Madde XII'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 326,311,297,296,295,294,268,267,255,254,253, 235,225,222,221,215 (temel pik),213,195,194,193,191,190,183,181,174,173,172,171, 167,166,162,157,155,150,148,145,135,134,132,119,118,117,116,105,104,103,102,92,91, 90,78,77,76,75,74,65,64,63,59,58,52,51,50,45,44,42,41,39,32,28 (Bkz. Şekil 39).



Şekil 39- Madde XII'nin kütle spektrumu (EI 70 eV)

## 5- 1-(3-FENİL-6-KLORO-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL)-4-ALKİL/ARİLTİYOSEMİKARBAZİDLER VE ÖZELLİKLERİ



### 5.1. 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-İlmerkptoasetil)-4-Etiltiyosemi-karbazid (Madde XIII)

3.60 g (0.01 mol) madde II ve 0.87 g (0.01 mol) etil isotiyosiyattan 3.3'de verilen yönteme göre sentezlenir.  r n etanolle yıkanarak temizlenir, 4.29 g (verim % 95.7).

Beyaz renkli toz, e.d. 193-8 C. Su, aseton, eter ve kloroformda  z nmez. Sıcakta etanolde çok az  z n r.

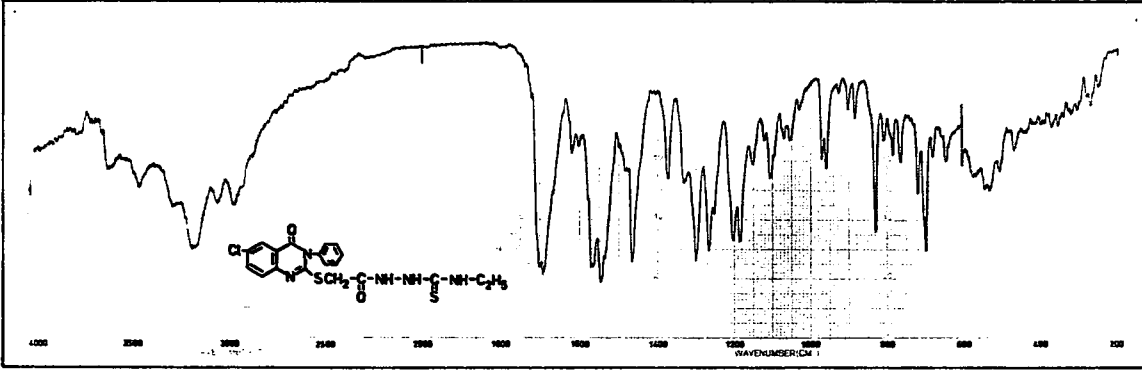
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.22 (madde II, Rf 0.46; etil isotiyosiyanat, Rf 0.83).

Analiz: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 50.94; H, 4.04; N, 15.63. Bulunan: C, 50.86; H, 4.22; N, 15.67.

#### Spektral Bulgular

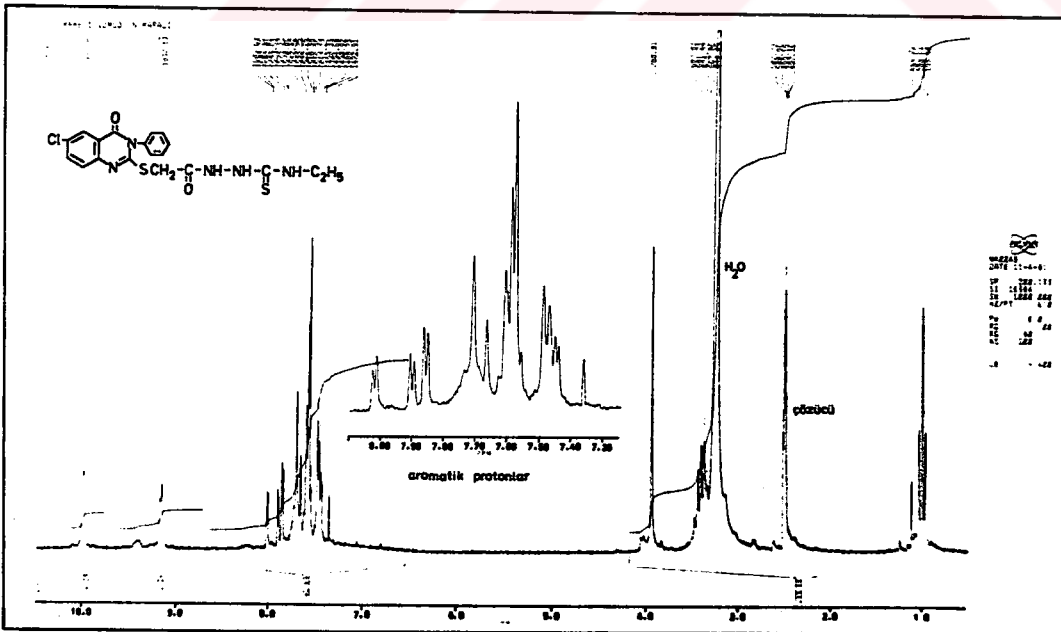
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 207.6 ( $\epsilon$ :33865); 235.0 (omuz); 282.0 ( $\epsilon$ :15096); 325.0 (omuz); 340.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü  zelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3470,3300,3195 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3080 (aromatik C-H gerilme bandı); 2980,2930,2880 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1700 (laktam C=O gerilme bandı); 1690 (tiyosemikarbazid C=O gerilme- amid I bandı); 1620,1600,1570,1485,1467 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1545 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1485,1330 (CH<sub>3</sub> grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1450 (CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1300,1268 (C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1187 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 1070 (C-Cl gerilme bandı); 885,830 (1,2,4,-trisübstitüe benzen); 762,699 (monosübstitüe benzen); 644 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 40).

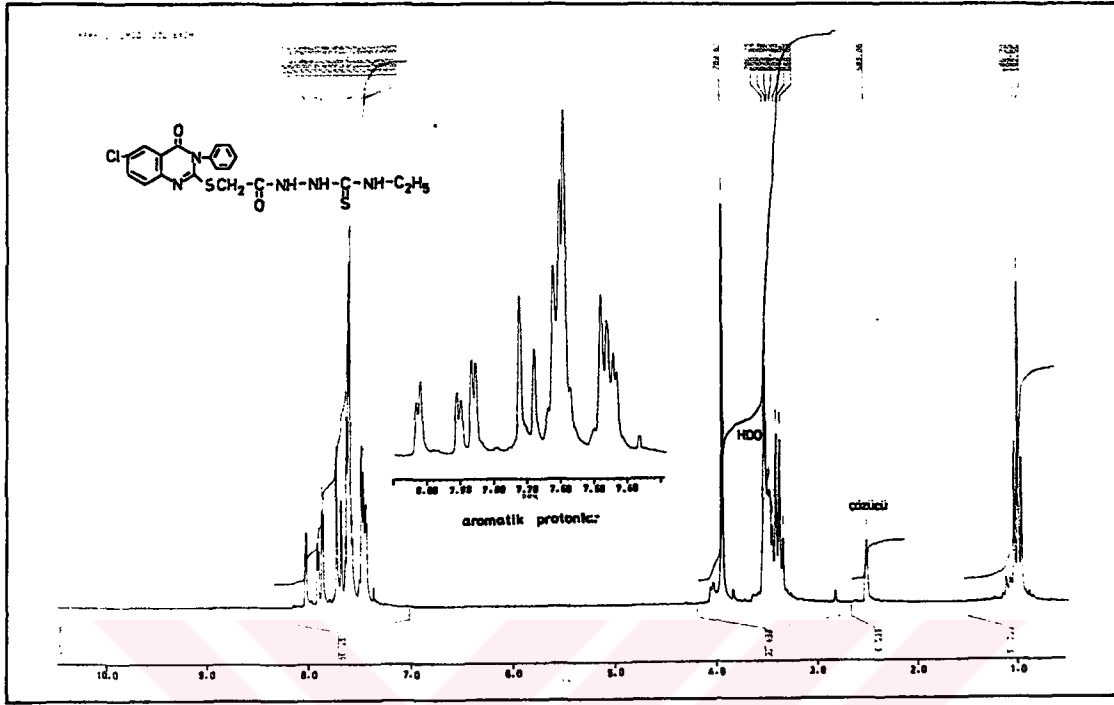


Şekil 40- Madde XIII'ün IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  (ppm): 1.00 (3H, t, J: 7.09 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.38 (2H, p, J: 1.81 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.94 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.35-7.60 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.69 (1H, d, J: 8.68 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.70 (1H, t,  $\text{NHCH}_2$ ); 7.87 (1H, dd, J: 8.65 ve 2.48 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.01 (1H, d, J: 2.43 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.16 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ); 9.89 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 7.70, 9.16 ve 9.89 ppm'deki pikler spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 41 ve 42).

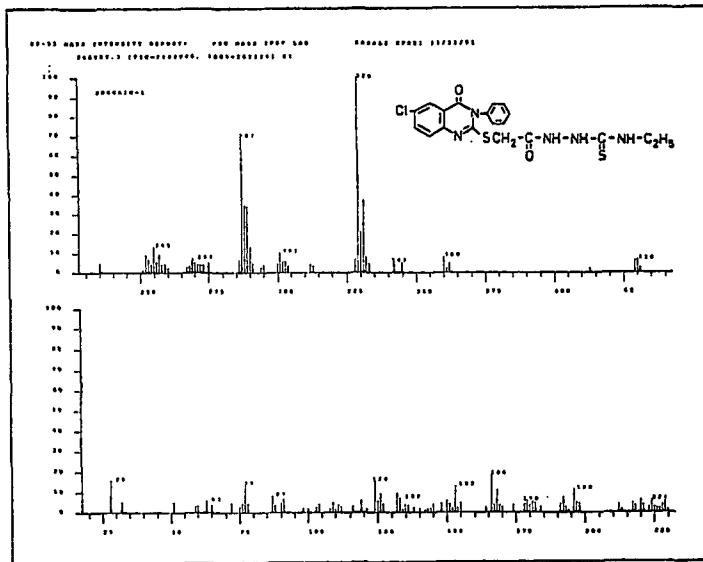


Şekil 41- Madde XIII'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$ )



Şekil 42- Madde XIII'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 431,430,429,413,360,362,342,333,332,331,330, 329 (temel pik),328,304,303,302,301,290,289,288,287,272,271,270,269,258,257,256, 255,254,253,252,230,229,228,227,226,225,224,223,221,220,218,217,198, 196, 193,192, 184,182,181,180,179,170,169,168,167,166,155,153,150,148,145,144,143,142,135,134, 133,132,131,128,127,126,125,124,119,118,117,116,104,103,101,91,90,87,78,77,76,75, 72,65,64,63,60,58,52,51,50,42,41,32,28 (Bkz. Şekil 43).



Şekil 43- Madde XIII'ün kütle spektrumu (EI 70 eV)

## 5.2- 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-İlmerkптоasetil)-4-Feniltiyo- semikarbazid (Madde XIV)

3.60 g (0.01 mol) madde II ve 1.35 g (0.01 mol) fenil isotiyosiyattan 3.3 de verilen yöntemle göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 4.91 g (verim % 98.9).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 189-95°C. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

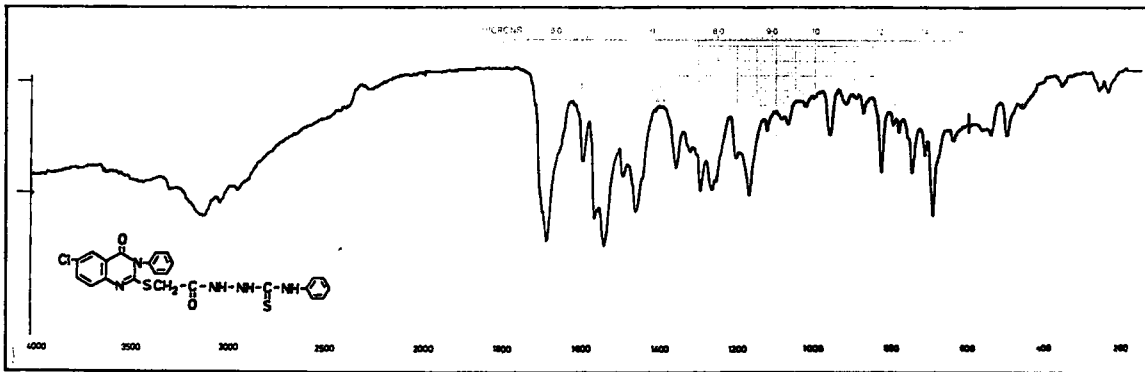
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.32 (madde II, R<sub>f</sub> 0.46; fenil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.86).

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 55.69; H, 3.65; N, 14.12. Bulunan: C, 54.86; H, 3.71; N, 14.31.

### Spektral Bulgular

UV λ<sub>maks.</sub> (nm): 204.0 (ε:59966); 230.0 (omuz); 280.2 (ε:28867); 325.0 (omuz); 340.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

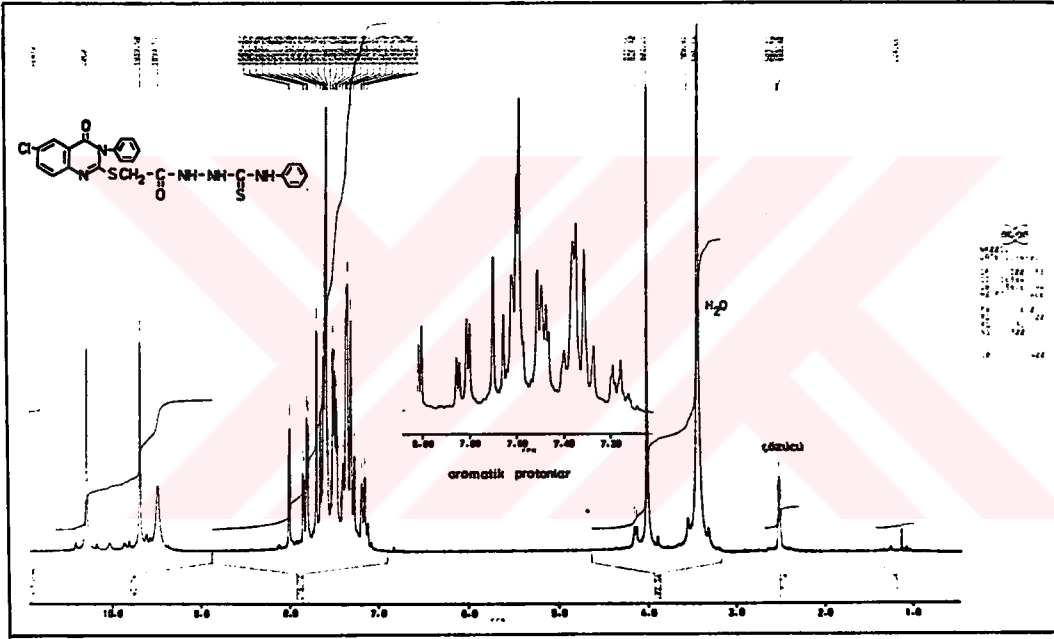
IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3310, 3140 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3050 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandı); 1700 (laktam C=O gerilme bandı); 1690 (tiyosemikarbazid C=O gerilme- amid I bandı); 1645,1596,1568, 1495,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1542 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1460 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1295, 1265 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1170 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 1070 (C-Cl gerilme bandı); 878,830 (1,2,4-trisübstitüe benzen); 748,693 (monosübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 44).



Şekil 44- Madde XIV'ün IR spektrumu

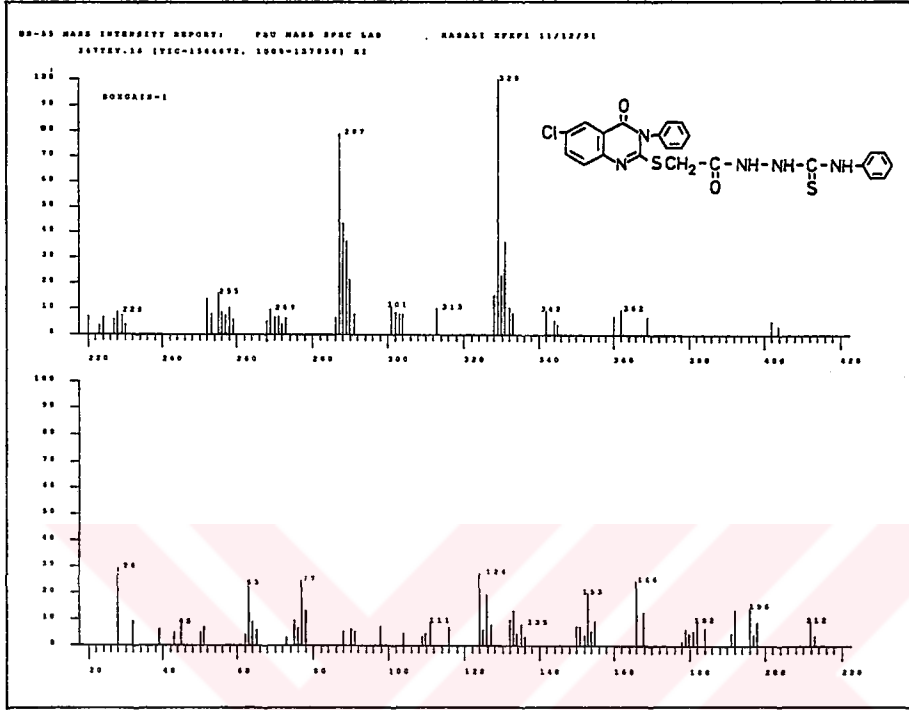


$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.12-7.64 (10H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.67 (1H, d, J: 8.74 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.82 (1H, dd, J: 8.70 ve 2.49 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.00 (1H, d, J: 2.49 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.49 (1H, yaygın s,  $\text{NH}\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9.69 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.29 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ) (Bkz. Şekil 45).



Şekil 45- Madde XIV'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 404,402,362,360,344,342,333,332,331,330,329 (temel pik), 328,313,304,303,302,301,290,289,288,287,272,271,270,269,258,257,256, 255,254,253,252,230,229,228,227,224,223,220,212,198,196,192,184,182,181,180,179, 168,166,155,153,151,150,135,134,133,132,127,126,125,124,116,104,91,90,78,77,76,75, 65,64,63,51,50,45,39,32,28 (Bkz. Şekil 46).



Şekil 46- Madde XIV'ün kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 5.3- 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-4-p-Klorofenil-tiyosemikarbazid (Madde XV)

3.60 g (0.01 mol) madde II ve 1.69 g (0.01 mol) p-klorofenil isotiyosyanattan 3.3'de verilen yöntemle göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 5.30 g (verim % 96.6).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 197-205°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

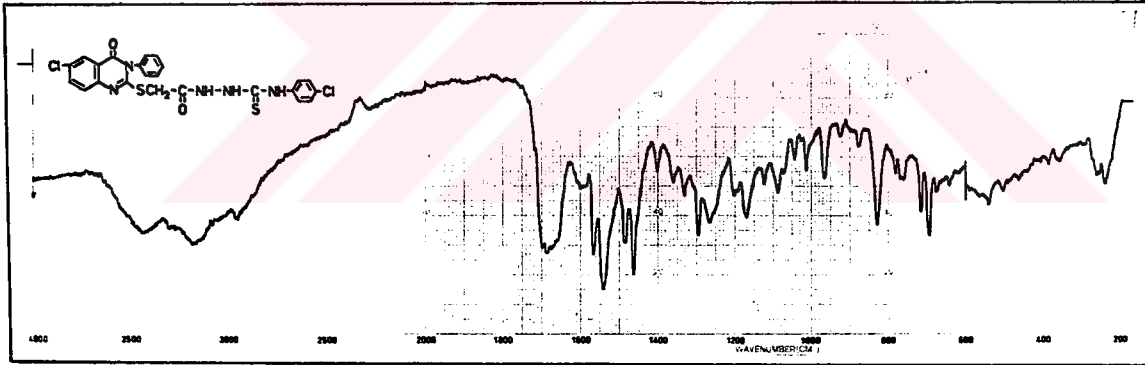
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.29 (madde II, R<sub>f</sub> 0.40; p-klorofenil isotiyosyanat, R<sub>f</sub> 0.67).

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O için hesaplanan: C, 50.36; H, 3.49; N, 12.77. Bulunan: C, 50.14; H, 3.15; N, 12.70.

### Spektral Bulgular

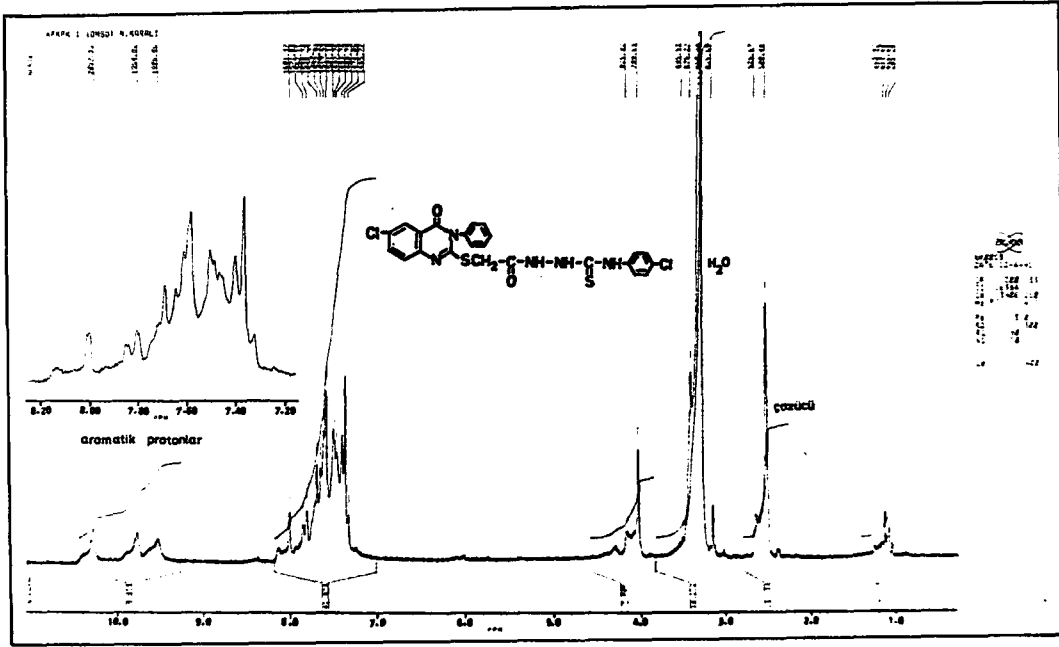
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 204.5 ( $\epsilon$ :57149); 230.0 (omuz); 279.6 ( $\epsilon$ :31371); 325.0 (omuz); 340.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 (billur suyu); 3180 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H gerilme bandı); 1700 (laktam C=O gerilme bandı); 1687 (tiyosemikarbazid C=O gerilme- amid I bandı); 1600, 1567,1485,1463 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1544 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1455 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H eğilme bandı); 1296,1265 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1170 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 1088 (C-Cl gerilme bandı); 878, 830 (1,2,4-trisüstitüe benzen); 830 (1,4-disüstitüe benzen); 770,693 (monosüstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 47).



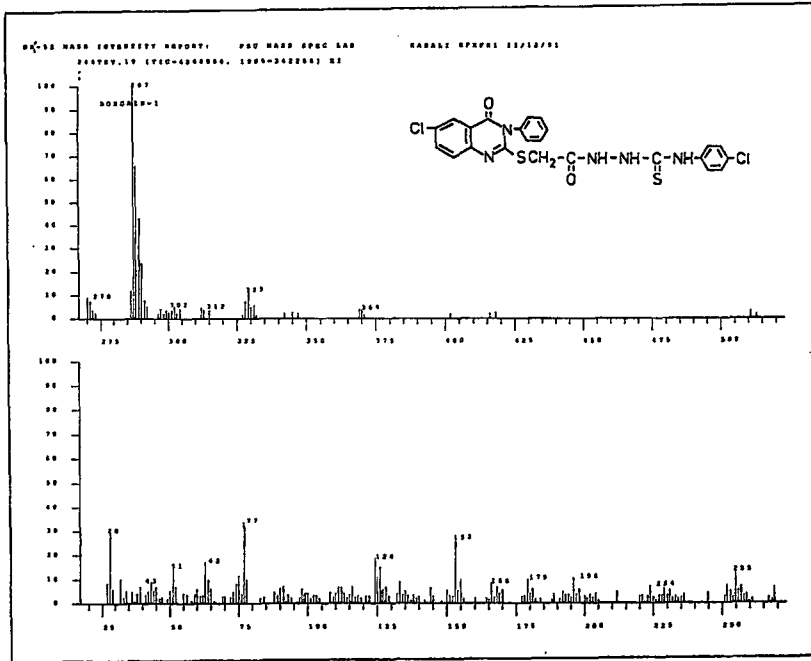
Şekil 47- Madde XV'in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 ve 4.16 (2H, 2s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.34 (2H, d, J: 8.28 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  grubunun kloro göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.40-7.60 (7H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  grubunun kloro göre orto konumundaki protonları-Hb ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.66 (1H, d, J: 8.97 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.82 (1H, dd, J: 8.98 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.00 (1H, d, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.52 (1H, yaygın s,  $\text{NH}\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 9.76 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.27 (1H, yaygın s,  $\text{CONHNH}$ ) (Bkz. Şekil 48).



Şekil 48- Madde XV'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 513,511,347,345,342,332,331,330,329,328,304, 303,302,301,300,299,290,289,288,287 (temel pik),272,271,270,269,258,257,256,255, 254,253,252,233,230,229,228,227,226,225,224,223,221,220,203,202,201,200,198,196, 193,192,184,182,181,180,179,170,169,168,167,166,155,153,151,150,148,145,144,140, 139,138,137,135,134,133,132,129,128,127,126,125,124,119,118,117,116,113,111,104, 103,102,101,91,90,78,77,76,75,74,72,65,64,63,60,59,58,52,51,50,42,41,39,32,28 (Bkz. Şekil 49).



Şekil 49- Madde XV'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 5.4- 1-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-p-Bromofenil-tiyosemikarbazid (Madde XVI)

3.60 g (0.01 mol) madde II ve 2.14 g (0.01 mol) p-bromofenil isotiyosiyattan 3.3'de verilen yöntemle sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 5.68 g (verim % 98.7).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 194-5°C. Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

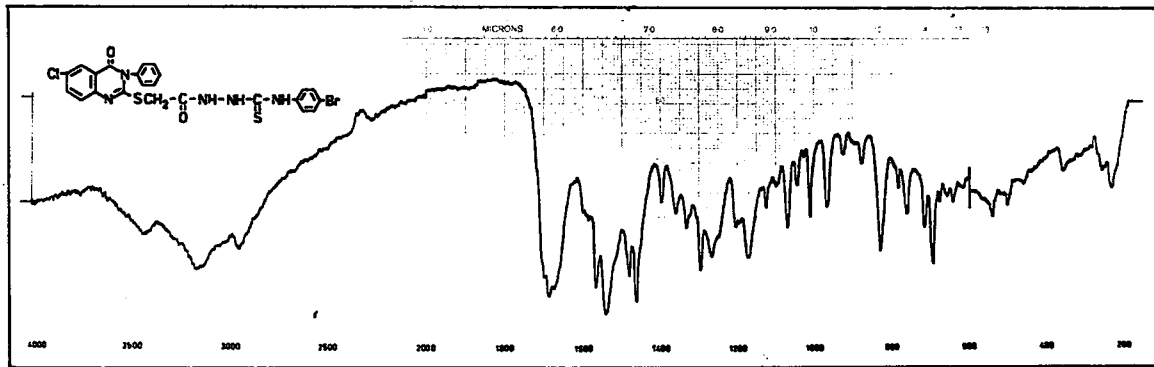
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.25 (madde II, R<sub>f</sub> 0.40; p-bromofenil isotiyosiyanat, R<sub>f</sub> 0.69).

Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 48.05; H, 2.98; N, 12.18. Bulunan: C, 48.85; H, 3.43; N, 12.29.

#### Spektral Bulgular

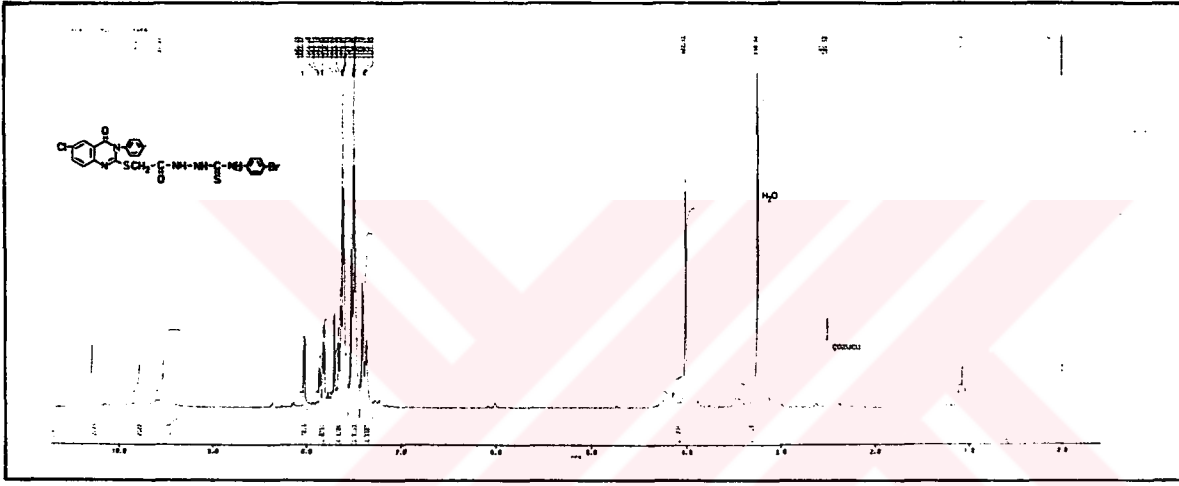
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 203.7 ( $\epsilon$ :48176); 226.4 0 ( $\epsilon$ :42657); 279.8 ( $\epsilon$ : 24203); 325.0 (omuz); 340 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 3180 (tiyosemikarbazid N-H gerilme bandları); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandı); 1687 (laktam C=O gerilme bandı); 1675 (tiyosemikarbazid C=O gerilme-amid I bandı); 1600,1568,1480, 1463 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1542 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid II bandı); 1455 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1296, 1267 (tiyosemikarbazid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid ve tiyoamid III bandları); 1170 (tiyosemikarbazid C=S gerilme- tiyoamid I bandı); 1070 (C-Cl gerilme bandı); 1045 (C-Br gerilme bandı); 878,830 (1,2,4-trisübstitüe benzen); 830 (1,4-disübstitüe benzen); 760,692 (monosübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 50).



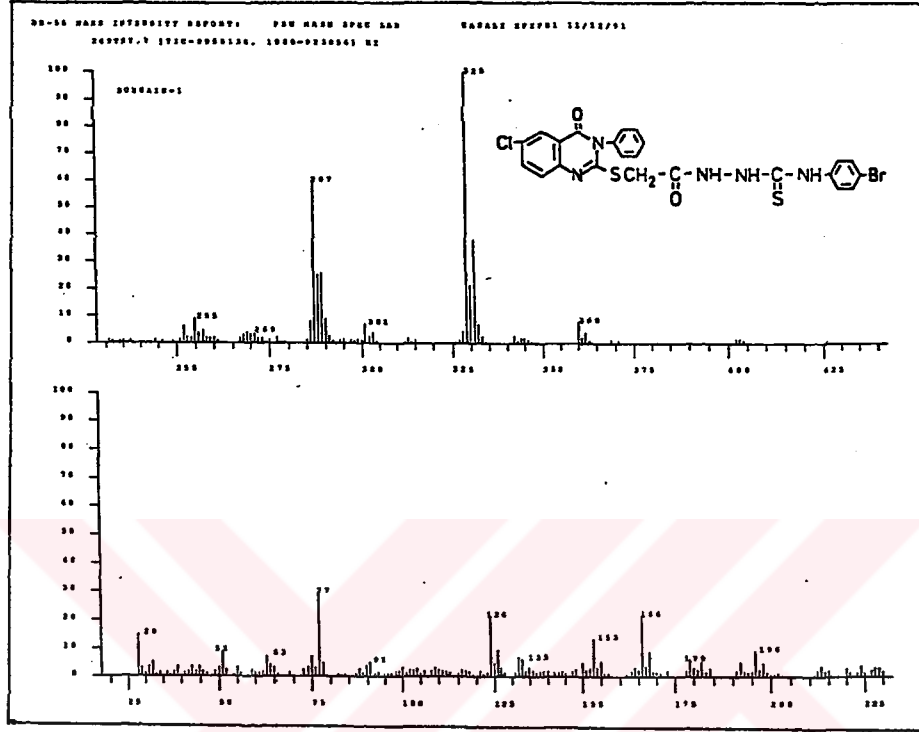
Şekil 50- Madde XVI'nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 4.01 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.47-7.62 (7H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun bromo göre orto konumundaki protonları-Hb ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.36 (2H, d, J: 8.16 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun bromo göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.67 (1H, d, J: 8.80 Hz, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$ ); 7.83 (1H, dd, J: 8.70 ve 2.45 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.01 (1H, d, J: 2.41 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 9.51 (1H, yaygın s,  $\text{NH}\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ); 9.76 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ); 10.27 (1H, s,  $\text{CONHNH}$ ) (Bkz. Şekil 51).



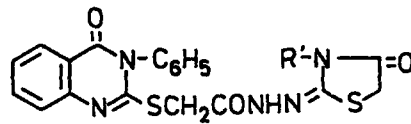
Şekil 51- Madde XVI'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z:362,360,347,345,344,342,333,332,331,330,329 (temel pik),304,303,302,301,290,289,288,287,286,285,272,271,270,269,268,267,258, 257,256,255,254,253,252,245,233,231,230,229,228,227,226,225,224,223,221,220,215, 213,198,196,193,192,184,183,182,181,180,179,170,169,168,167,166,155,153,151,150, 149,148,145,144,143,135,134,133,132,131,128,127,126,125,124,119,118,117,116,104, 103,102,101,91,90,78,77,76,75,74,65,64,63,60,59,58,52,51,50,45,44,42,41,39,32,28 (Bkz. Şekil 52).



Şekil 52- Madde XVI'nın kütle spektrumu

## 6- 2-(3-FENİL -4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİLHİDRAZONO)-3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR VE ÖZELLİKLERİ



### 6.1- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-Metil-4-Tiyazolidon (Madde XVII)

1.59 g (0.004 mol) madde III, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolla yıkanarak temizlenir, 1.71 g (verim % 97.2).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 252-3°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

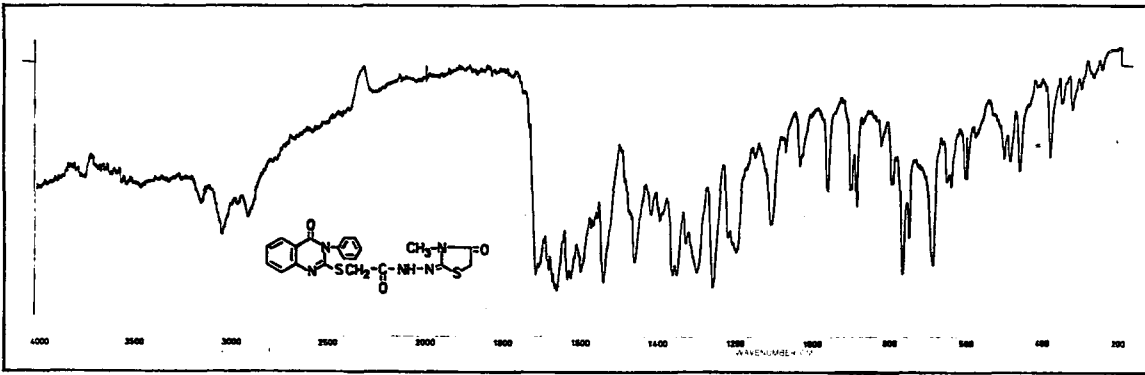
Kromatografi: Sistem S<sub>2</sub>, Rf 0.39 (madde III, Rf 0.32 ve 0.54).

Analiz: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan C, 54.65; H, 3.89; N, 15.93. Bulunan: C, 54.87; H, 4.10; N, 16.25.

### Spektral Bulgular

UV λ<sub>maks.</sub> (nm): 204.1 (ε:50368); 229.4 (ε: 54017); 264.6 (ε: 28085); 314.8 (omuz); 329.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanolü çözelti).

IR (KBr) ν<sub>maks.</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3160 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3055 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970,2920 (CH<sub>3</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1718 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1682 (laktam C=O gerilme ve merkaptasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1635,1625,1600,1575,1462 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1540 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme -amid II bandı); 1475,1354 (CH<sub>3</sub> grubu asimetrik ve simetrik C-H gerilme bandları); 1450 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1302, 1260 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme-amid III bandları); 768,688 (monosüstitüe benzen); 751 (1,2-disüstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 53).

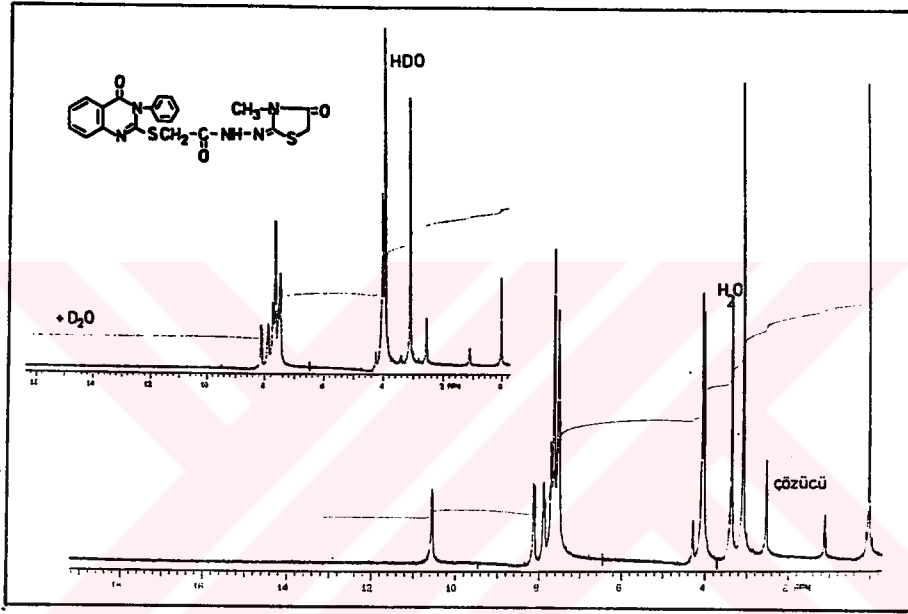


Şekil 53- Madde XVII'nin IR spektrumu

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ (ppm): 3.07 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 4.01 ve 4.08 (2H, 2s, merkaptasetamid SCH<sub>2</sub>CO); 4.05 ve 4.27 (2H, 2s, tiyazolidon SCH<sub>2</sub>CO); 7.42-

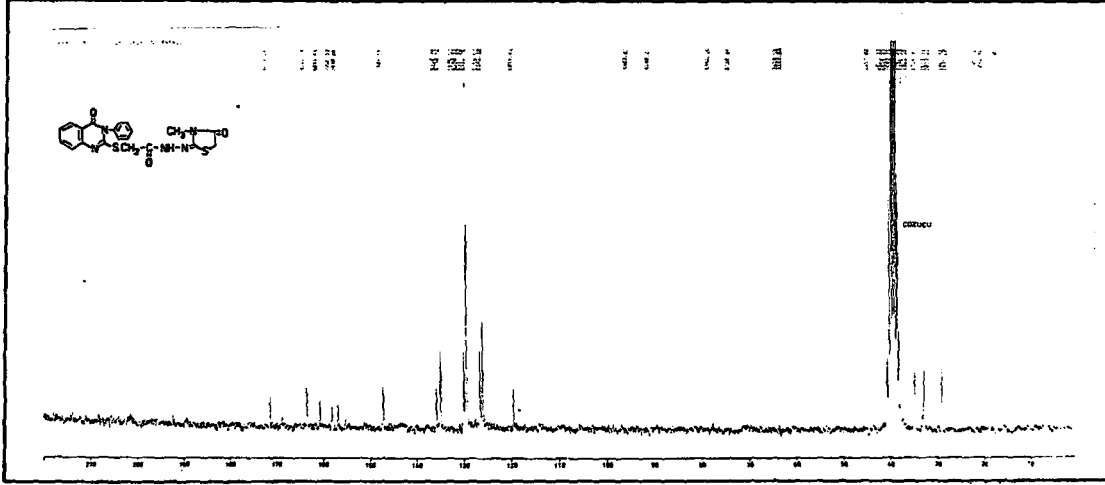


7.61 (6H, m, kinazolinon C<sub>6</sub>-H ve C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.68 (1H, d, J: 8.19 Hz, kinazolinon C<sub>8</sub>-H); 7.86 (1H, t, J: 6.89 Hz, kinazolinon C<sub>7</sub>-H); 8.10 (1H, d, J: 7.81 Hz, kinazolinon C<sub>5</sub>-H); 10.53 (1H, s, CONH) (D<sub>2</sub>O ilavesi ile 10.53 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 54).



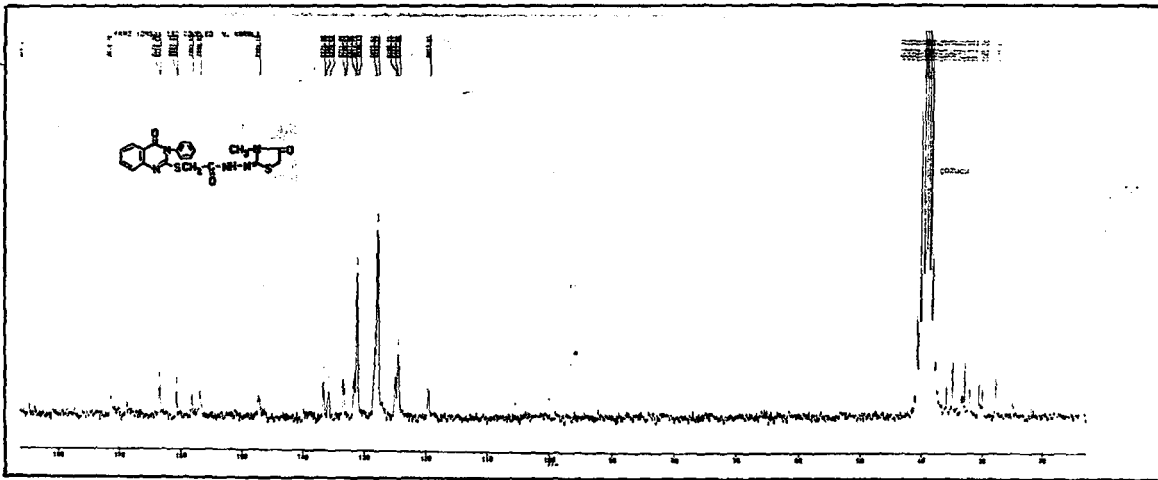
Şekil 54- Madde XVII'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>/proton decoupled/TMS) δ (ppm): 29.11 (s, N-CH<sub>3</sub>); 32.86 (s, merkptoasetamid SCH<sub>2</sub>); 34.87 (s, tiyazolidon SCH<sub>2</sub>); 119.51 (s, kinazolinon C<sub>10</sub>); 126.04 (s, kinazolinon C<sub>8</sub>); 126.55 (s, kinazolinon C<sub>6</sub>); 129.41 (s, fenil C<sub>2',4',6'</sub>); 129.51 (s, fenil C<sub>3',5'</sub>); 129.97 (s, kinazolinon C<sub>5</sub>); 134.88 (s, kinazolinon C<sub>7</sub>); 135.73 (s, fenil C<sub>1'</sub>); 147.13 (s, kinazolinon C<sub>9</sub>); 156.80 (s, kinazolinon C<sub>2</sub>); 158.10 (s, tiyazolidon C<sub>2</sub>); 160.62 (s, kinazolinon C=O); 163.37 (s, merkptoasetamid C=O); 171.27 (s, tiyazolidon C=O) (Bkz. Şekil 55).



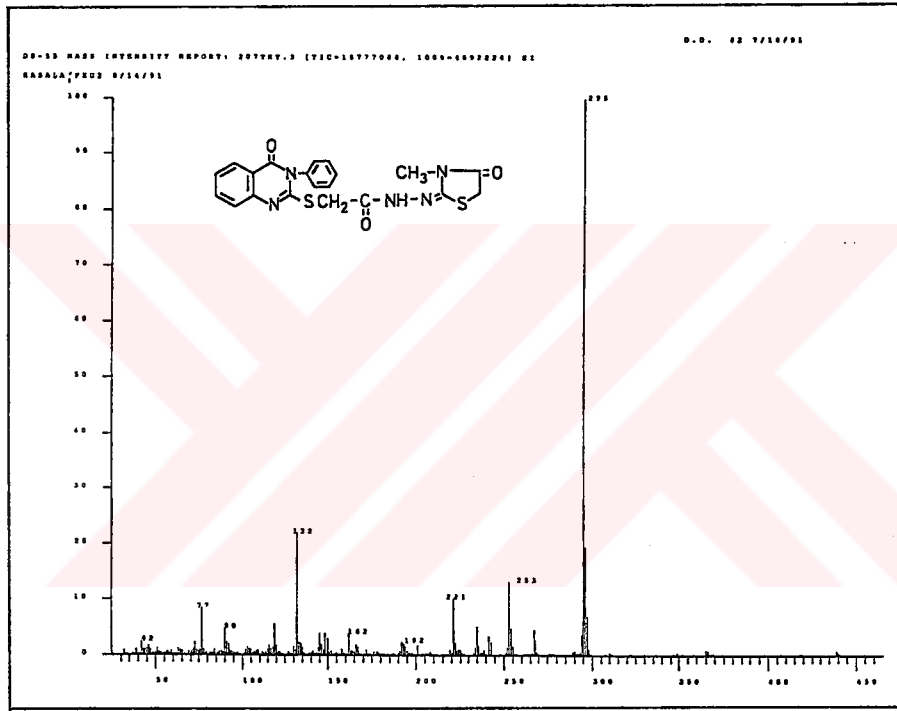
Şekil 55- Madde XVII'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ /proton decoupled)

$^{13}\text{C}$ -NMR (50.3 MHz) (DMSO- $d_6$ /proton coupled/TMS)  $\delta$  (ppm): 29.11 (q, N- $\text{CH}_3$ ); 32.86 (t, merkptoasetamid  $\text{SCH}_2$ ); 34.87 (t, tiyazolidon  $\text{SCH}_2$ ); 119.49 (s, kinazolinon  $\text{C}_{10}$ ); 124.44 (d, kinazolinon  $\text{C}_9$ ); 124.92 (d, kinazolinon  $\text{C}_6$ ); 127.81 (d, fenil  $\text{C}_{2,4,6}$ ); 131.05 (d, fenil  $\text{C}_{3,5}$ ); 133.27 (d, kinazolinon  $\text{C}_5$ ); 135.69 (s, fenil  $\text{C}_1$ ); 136.51 (d, kinazolinon  $\text{C}_7$ ); 147.13 (s, kinazolinon  $\text{C}_9$ ); 156.80 (s, kinazolinon  $\text{C}_2$ ); 158.09 (s, tiyazolidon  $\text{C}_2$ ); 160.63 (s, kinazolinon  $\text{C}=\text{O}$ ); 163.38 (s, merkptoasetamid  $\text{C}=\text{O}$ ); 171.26 (s, tiyazolidon  $\text{C}=\text{O}$ ) (Bkz. Şekil 56).



Şekil 56- Madde XVII'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$ /proton coupled)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 439 (M<sup>+</sup>), 365,297,296,295 (temel pik), 294,268,267,255,254,253,236,235,225,222,221,195,194,193,192,191,181,172,167,166, 162,150,149,148,146,145,144,135,134,133,132,130,129,119,118,117,116,105,104,103, 102,100,92,91,90,89,88,87,78,77,76,74,73,71,70,65,64,63,59,58,57,56,55,52,51,50,43, 42,41,39,32,29,28 (Bkz. Şekil 57).



Şekil 57- Madde XVII'nin kütle spektrumu (EI 70 eV)

## 6.2- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-Etil-4-Tiyazolidon (Madde XVIII)

1.65 g (0.004 mol) madde IV, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasettan 3.4'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 1.78 g (verim % 98.1).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 227-9°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

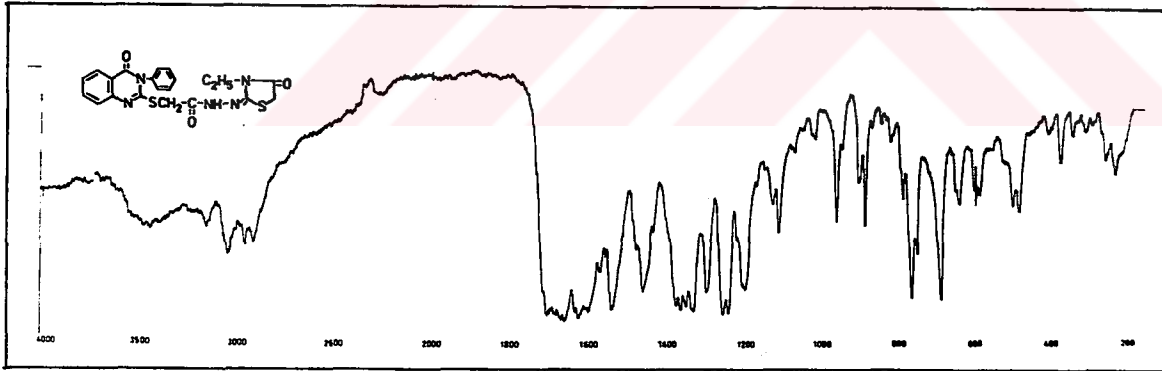
Kromatografi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.50 (madde IV, R<sub>f</sub> 0.41).

Analiz:  $C_{21}H_{19}N_5O_3S_2$  için hesaplanan: C, 55.61; H, 4.22; N, 15.44. Bulunan: C, 56.04; H, 4.16; N, 15.06.

### Spektral Bulgular

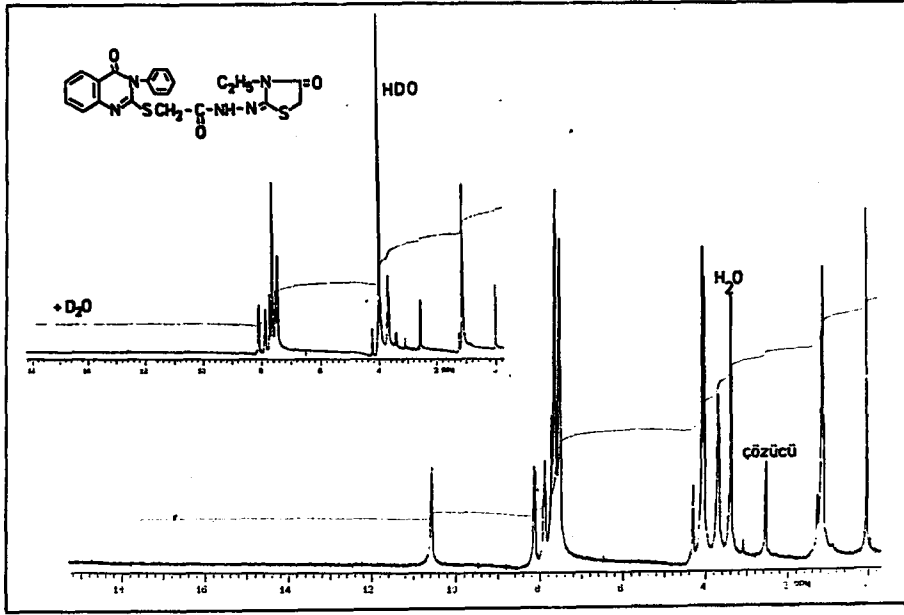
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 204.5 (omuz); 228.7 ( $\epsilon$ :49753); 265.9; ( $\epsilon$ :26033); 314.4 (omuz); 327.5 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  ( $cm^{-1}$ ): 3165 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3055 (aromatik C-H gerilme bandı); 2965, 2920 ( $C_2H_5$  ve  $SCH_2$  grubu C-H gerilme bandları); 1705 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1680 (laktam C=O gerilme bandı); 1660 (merkaptasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1635,1625,1600,1570,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1540 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1480, 1352 ( $CH_3$  grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1450 ( $CH_2$  ve  $SCH_2$  grubu C-N eğilme bandı); 1300,1258 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 765,687 (monosübstitüe benzen); 750 (1,2-disübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 58).



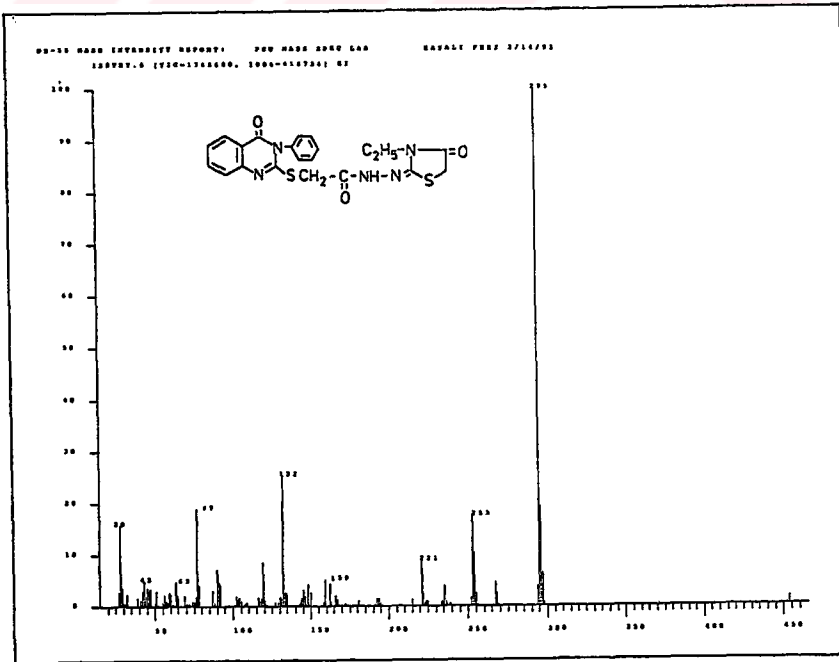
Şekil 58- Madde XVIII'in IR spektrumu

$^1H$ -NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  (ppm): 1.14 (3H, t, J: 6.95 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 3.67 (2H, q, J: 6.65 Hz,  $CH_2CH_3$ ); 4.02 ve 4.09 (2H, 2s, merkaptasetamid  $SCH_2CO$ ); 4.06 ve 4.29 (2H, 2s, tiyazolidon  $SCH_2CO$ ); 7.43-7.62 (6H, m, kinazolinon  $C_6$ -H ve  $C_8H_5$ ); 7.69 (1H, d, J: 7.92 Hz, kinazolinon  $C_8$ -H); 7.87 (1H, t, J: 6.83 Hz, kinazolinon  $C_7$ -H); 8.12 (1H, d, J: 7.81 Hz, kinazolinon  $C_5$ -H); 10.55 (1H, s, CONH) ( $D_2O$  ilavesi ile 10.55 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 59).



Şekil 59- Madde XVIII'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 453 (M<sup>+</sup>), 297,296,295 (temel pik),294,268, 267,255,254,253,235,225,222,221,195,194,193,192,191,181,172,167,166,162,159,158, 150,149,148,146,145,144,143,135,134,133,132,130,129,119,118,117,116,105,104,103, 102,92,91,90,89,88,87,78,77,76,74,73,71,70,69,65,64,63,59,58,57,56,52,51,50,47,46,45, 44,43,42,41,39,32,30,29,28 (Bkz. Şekil 60).



Şekil 60- Madde XVIII'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 6.3- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-n-Propil-4-Tiyazolidon (Madde XIX)

1.71 g (0.004 mol) madde V, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yonteme g6re sentezlenir. Urun etanolle yikanarak temizlenir. 1.85 g (verim % 98.9).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 236-40°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda 6ozunmez. Sıcakta etanolde gu6 6ozunur.

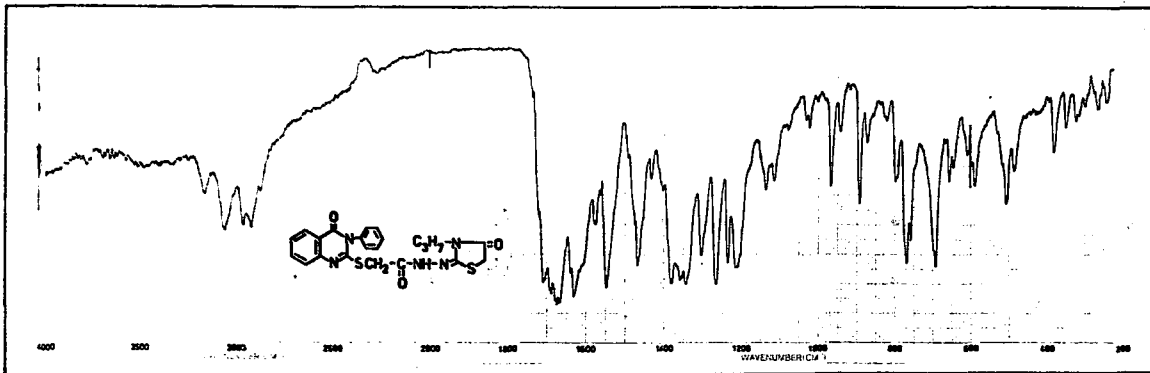
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.43 (madde V, Rf 0.27).

Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> i6in hesaplanan: C, 56.51; H, 4.52; N, 14.97. Bulunan: C, 56.23; H, 4.49; N, 14.86.

#### Spektral Bulgular

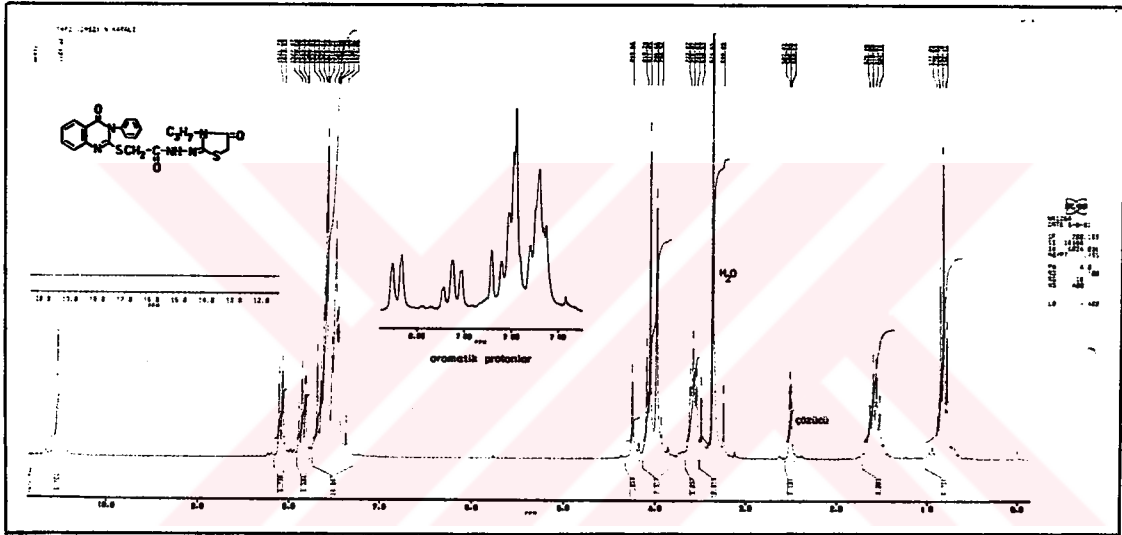
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 204.6 ( $\epsilon$ :42642); 228.4 ( $\epsilon$ : 45821); 265.9 ( $\epsilon$ : 24313); 314.8 (omuz); 328.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde i6eren etanolli 6ozelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3170 (hidrojen ba6ı yapmi6 merkptoasetamid N-H gerilme bandı); 3065 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970,2930 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1710 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1688 (laktam C=O gerilme bandı); 1670 (merkptoasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1640,1630,1615,1575,1468 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1547 (merkptoasetamid C-N gerilme ve N-H e6ilme-amid II bandı); 1475,1358 (CH<sub>3</sub> grubu asimetrik ve simetrik C-H e6ilme bandları); 1455 (CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H e6ilme bandı); 1304,1265 (merkptoasetamid C-N gerilme ve N-H e6ilme- amid III bandları); 768,692 (monosubstitue benzen); 760 (1,2-disubstitue benzen); 646 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 61).



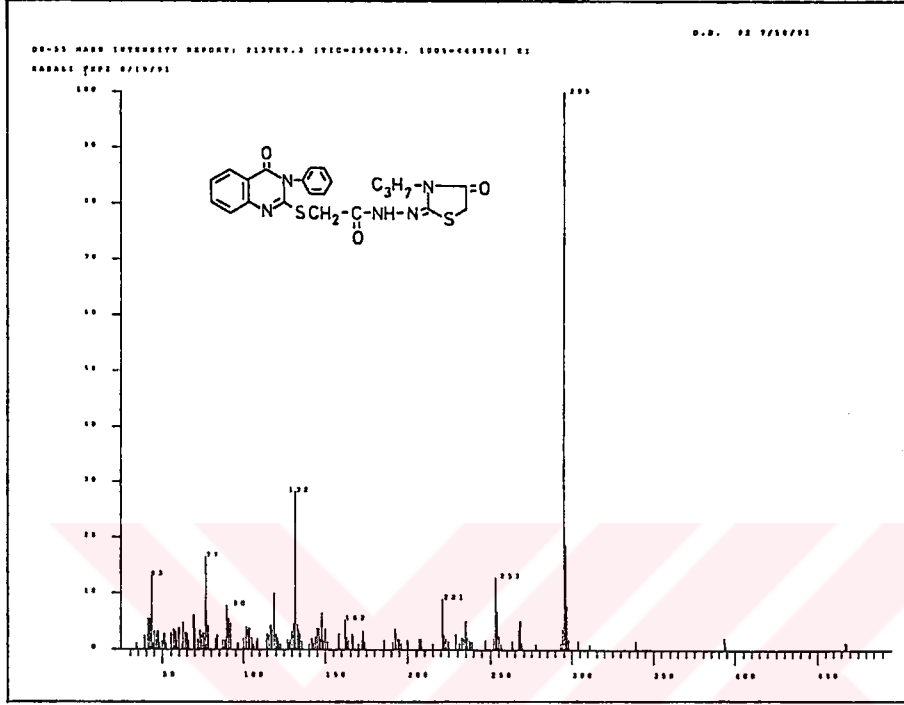
Şekil 61- Madde XIX'un IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 0.81 (3H, t, J: 7.25 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.57 (2H, sekstet, J: 7.31 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.57 (2H, t, J: 7.09 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.98 ve 4.08 (2H, 2s, merkptoasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.05 ve 4.24 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.36-7.60 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.66 (1H, d, J: 8.19 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.84 (1H, t, J: 7.43 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.08 (1H, d, J: 7.86 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.53 (1H, s,  $\text{CONH}$ ) (Bkz. Şekil 62).



Şekil 62- Madde XIX'un  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV)  $m/z$ : 467 ( $\text{M}^+$ ), 393, 297, 296, 295 (temel pik), 294, 268, 267, 255, 254, 253, 236, 235, 225, 222, 221, 195, 194, 193, 192, 191, 173, 172, 167, 166, 162, 158, 150, 149, 148, 145, 144, 132, 130, 129, 118, 117, 116, 105, 104, 103, 102, 101, 100, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 84, 83, 78, 77, 76, 74, 73, 70, 65, 64, 63, 59, 58, 55, 52, 51, 50, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 39, 32, 29, 28 (Bkz. Şekil 63).



Şekil 63- Madde XIX'un kütle spektrumu (EI 70 eV)

#### 6.4- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-İlmerkптоasetilhidrazono)-3-n-Butil-4-Tiyazolidon (Madde XX)

1.76 g (0.004 mol) madde VI, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 1.92 g (verim (% 99.6)).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 220-1°C (bozularak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.35 (madde VI, Rf 0.26).

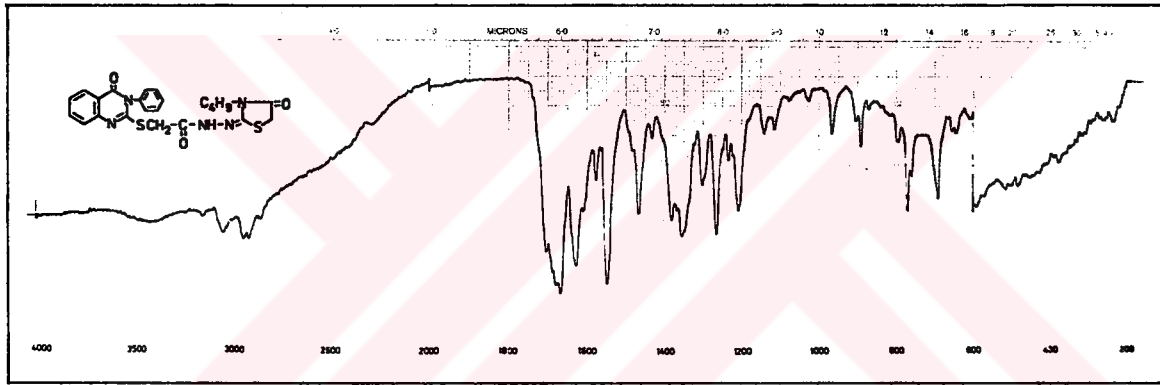
Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 57.36; H, 4.81; N, 14.57. Bulunan: C, 57.57; H, 5.04; N, 14.58.

#### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 204.5 ( $\epsilon$ :40260); 228.4 ( $\epsilon$ : 42524); 265.0 ( $\epsilon$ : 22153); 314.4 (omuz); 329.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanolü çözelti).

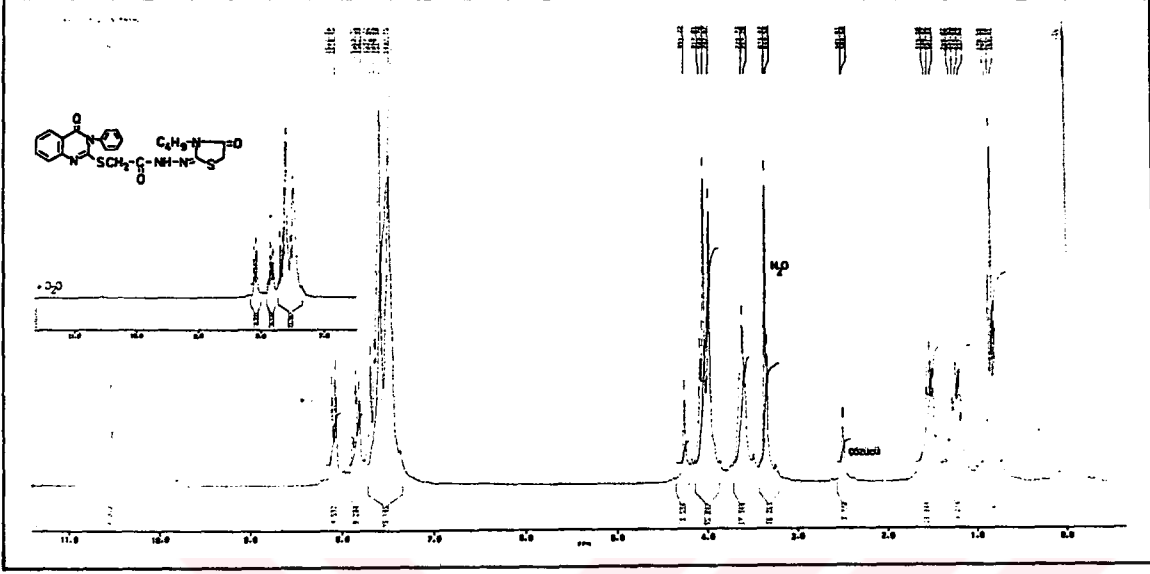


IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3170 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3070 (aromatik C-H gerilme bandı); 2960,2935,2880 ( $\text{C}_4\text{H}_9$  ve  $\text{SCH}_2$  grubu C-H gerilme bandları); 1703 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1680 (laktam C=O gerilme bandı); 1668 (merkaptasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1628,1610,1577,1467 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1548 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1485,1356 ( $\text{CH}_3$  grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1455 ( $\text{CH}_2$  ve  $\text{SCH}_2$  grubu C-H eğilme bandı); 1302,1265 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 771,693 (monosübstitüe benzen); 760 (1,2-disübstitüe benzen); 647 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 64).



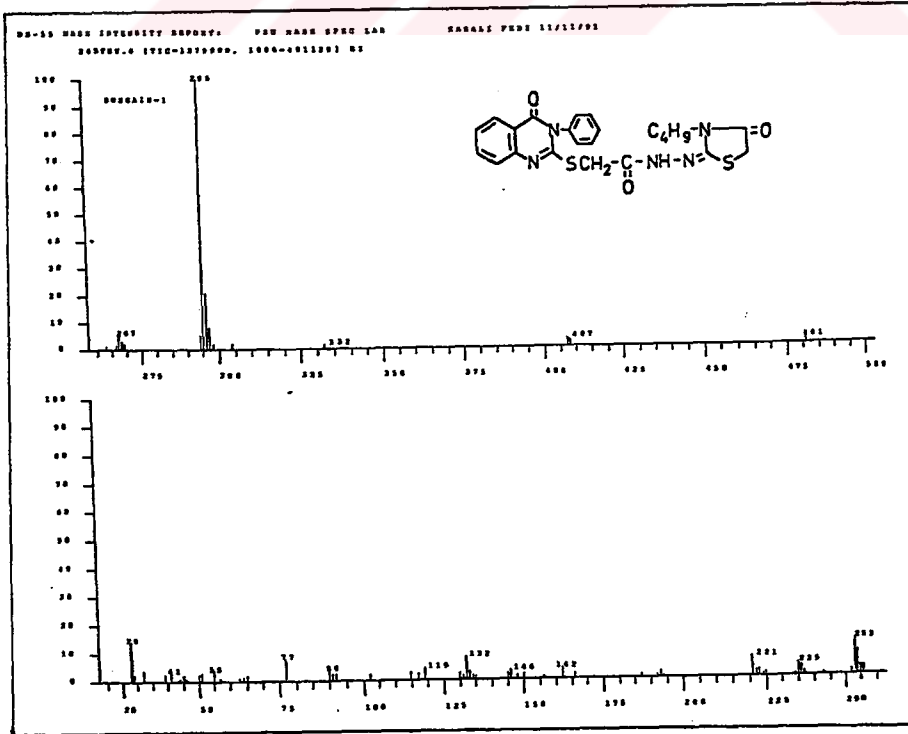
Şekil 64- Madde XX'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t, J: 7.08 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.24 (2H, sekstet, J: 7.17 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.54 (2H, p, J: 7.08 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.61 (2H, t, J: 6.45 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.98 ve 4.08 (2H, 2s, merkaptasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.04 ve 4.25 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.48-7.58 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.66 (1H, d, J: 8.85 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.84 (1H, t, J: 7.33 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.08 (1H, d, J: 7.87 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.53 (1H, s, CONH) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 10.53 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 65).



Şekil 65- Madde XX'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 481 (M<sup>+</sup>), 407,297,296,295 (temel pik), 294, 268,267,255,254,253,236,235,225,222,221,194,193,192,187,166,162,150,148,146,145, 135,134,133,132,130,119,117,115,102,92,91,90,77,76,65,64,63,57,55,51,50,46,45,44, 43,41,39,32,29,28 (Bkz. Şekil 66).



Şekil 66- Madde XX'nin kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 6.5- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-Allil-4-Tiyazolidon (Madde XXI)

1.70 g (0.004 mol) madde VII, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen ynteme göre sentezlenir. rn etanolle yıkanarak temizlenir, 1.85 g (verim % 99.3).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 250-1°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda znmez. Sıcakta etanolde g çözünür.

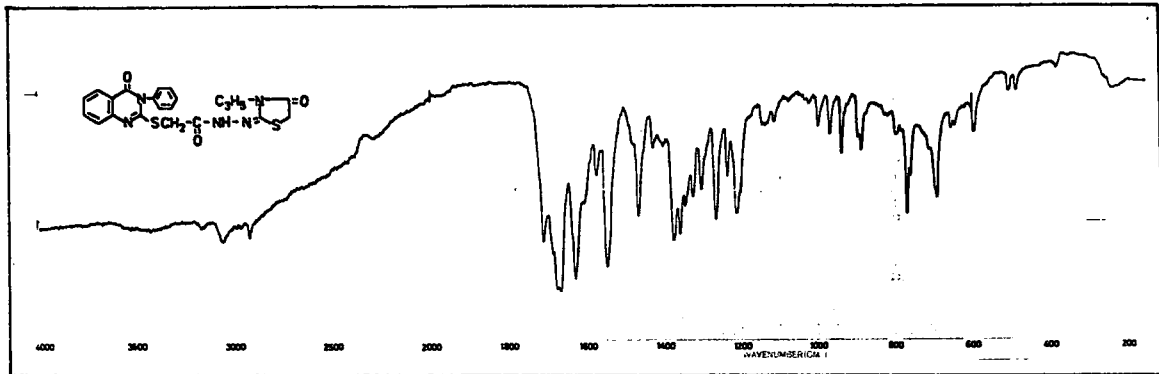
Kromatografi: Sistem S<sub>2</sub>, Rf 0.50 (madde VII, Rf 0.43).

Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 56.75; H, 4.11; N, 15.04. Bulunan: C, 57.23; H, 3.92; N, 15.00.

#### Spektral Bulgular

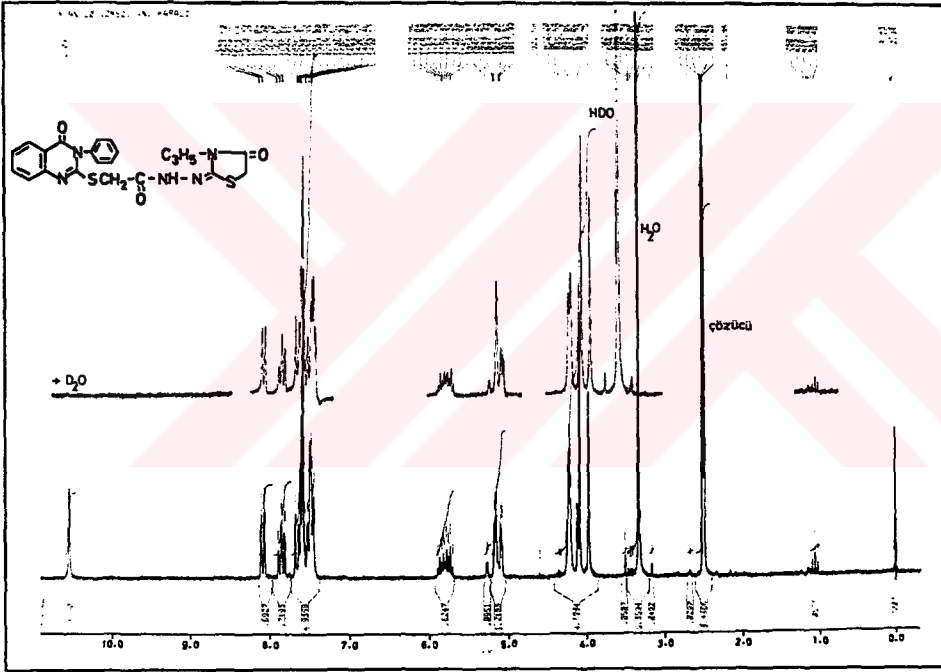
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 204.3 ( $\epsilon$ :39711); 228.4 ( $\epsilon$ : 42504); 265.9 ( $\epsilon$ : 22579); 315.5 (omuz); 330.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü zelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3180 (hidrojen bağı yapmış merkptoasetamid N-H gerilme bandı); 3070 (aromatik C-H gerilme bandı); 2995,2975,2930 (CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1713 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1678 (laktam C=O gerilme bandı); 1669 (merkptoasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1630,1610, 1577,1485 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1550 (merkptoasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1470,1360 (CH<sub>3</sub> grubu asimetrik ve simetrik C-H eğilme bandları); 1455 (CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1305,1267 (merkptoasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 770,693 (monosübstitüe benzen); 760 (1,2-disübstitüe benzen); 647 (C-S gerilme bandı) (Bkz. şekil 67).

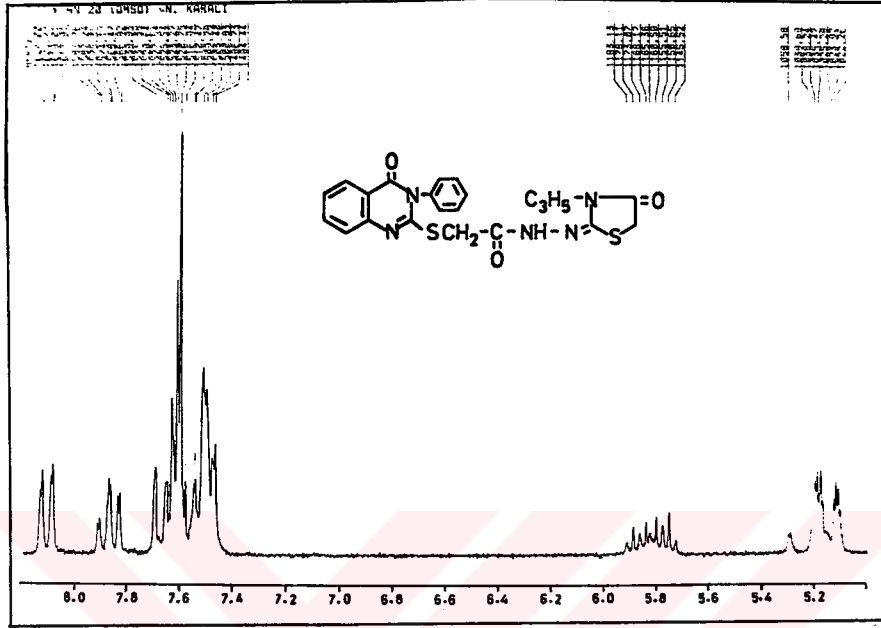


şekil 67- Madde XXI'in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 ve 4.12 (2H, 2s, merkaptasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.09 ve 4.20 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.22 (2H, d,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 5.14 (1H, dd, J: 11.55 ve 1.36 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  grubunun  $\text{C}_3\text{-H}_a$  protonu); 5.24 (1H, dd, J: 18.8 ve 1.44 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  grubunun  $\text{C}_3\text{-H}_b$  protonu); 5.70-5.89 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ); 7.44-7.62 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.65 (1H, d, J: 8.55 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.87 (1H, 2xdd, J: 8.42 ve 1.54 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.22 (1H, dd, J: 7.94 ve 1.16 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.54 (1H, s, CONH) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 10.54 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 68 ve 69).

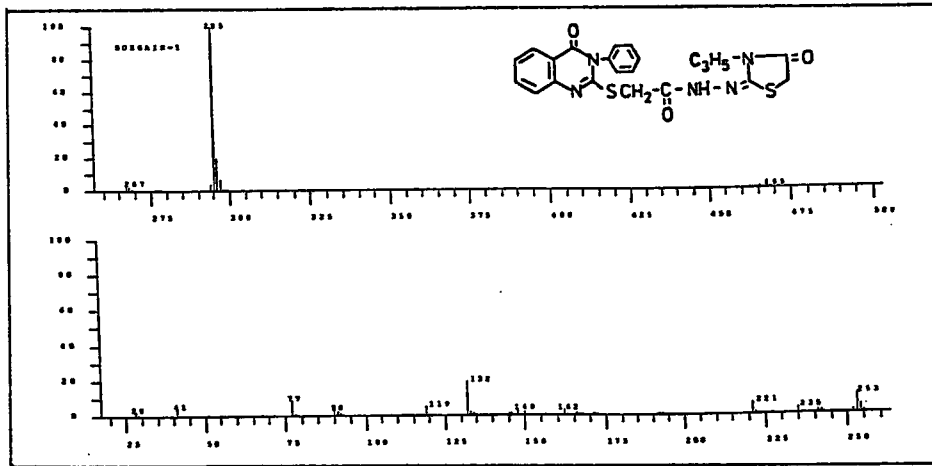


Şekil 68- Madde XXI'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )



Şekil 69- Madde XXI'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (5.0-8.2 ppm) (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 465 (M<sup>+</sup>), 391,297,296,295 (temel pik),294, 268,267,255,254,253,236,235,225,222,221,195,194,193,192,191,181,172,171,170,167, 166,162,156,155,150,149,148,146,145,144,135,134,133,132,130,129,119,118,117,116, 105,104,103,102,100,92,91,90,89,88,87,83,82,81,78,77,76,74,73,69,68,65,64,63,59,58 56,55,52,51,50,47,46,45,44,43,42,39,32,30,29,28 (Bkz. Şekil 70).



Şekil 70- Madde XXI'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 6.6- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-(2-Feniletıl)-4-Tiyazolidon (Madde XXII)

1.95 g (0.004 mol) madde VIII, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yöntemle sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 2.09 g (verim % 98.6).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 208-9°C (bozularak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

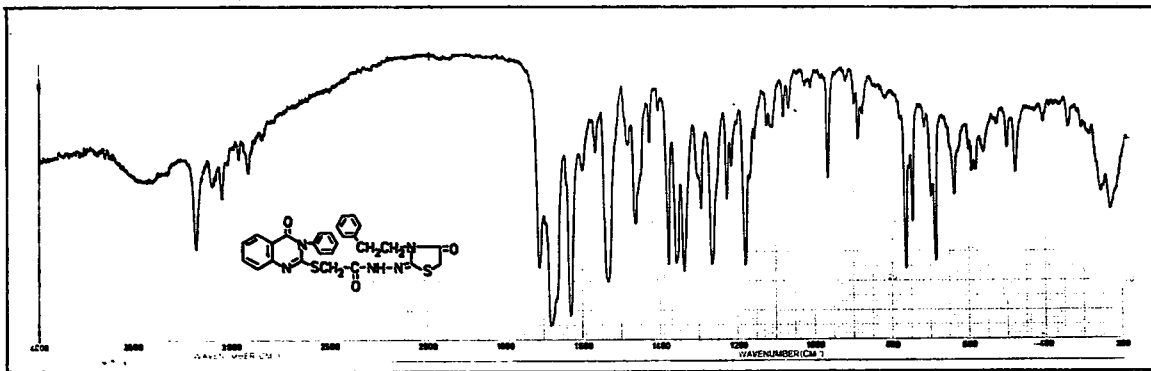
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.40 (madde VIII, Rf 0.17).

Analiz: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 61.23; H, 4.37; N, 13.22. Bulunan: C, 60.49; H, 4.36; N, 13.37.

#### Spektral Bulgular

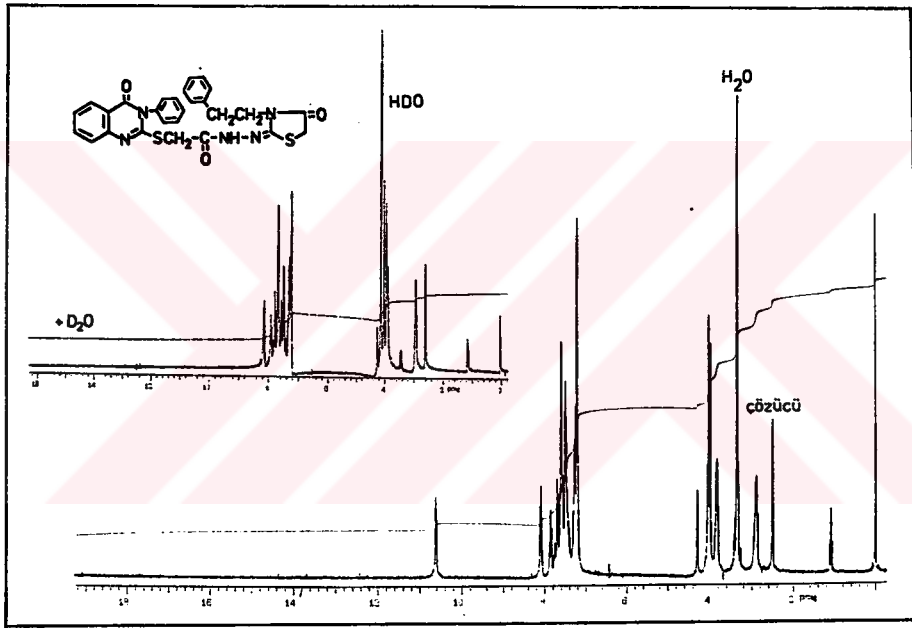
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 207.7 ( $\epsilon$ :46820); 228.0 (omuz); 266.3 ( $\epsilon$ : 21450); 314.7 (omuz); 327.5 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3180 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3100,3050 (aromatik C-H gerilme bandları); 2970,2920 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1710 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1680 (laktam C=O gerilme bandı); 1665 (merkaptasetamid C=O gerilme -amid I bandı); 1630,1600,1534, 1462 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1534 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1450 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1295, 1230 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 765,685 (monosübstitüe benzen); 745 (1,2-disübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 71).



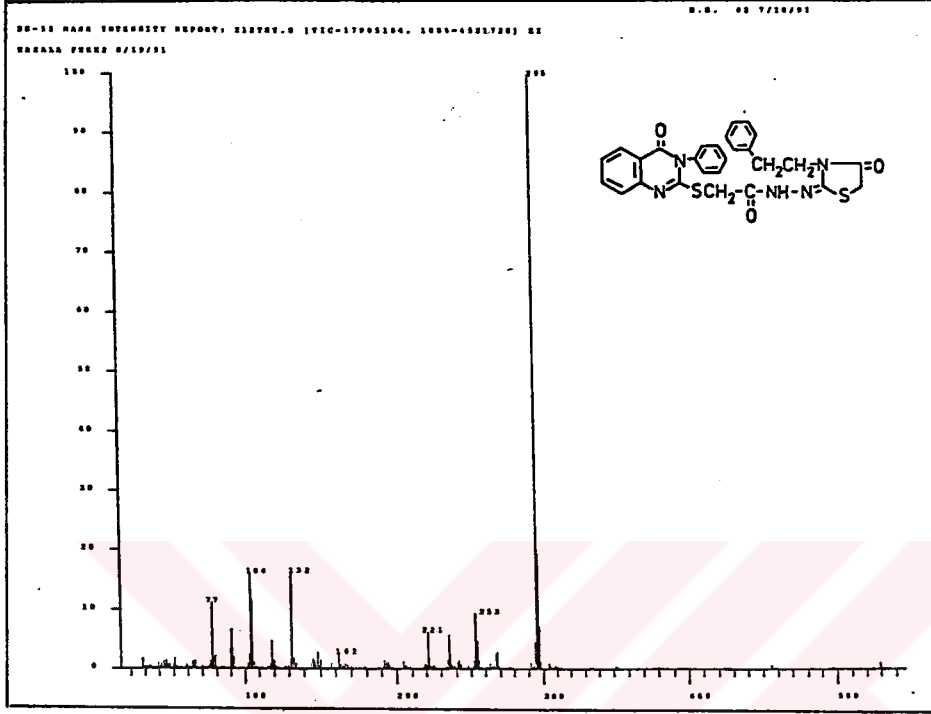
Şekil 71- Madde XXII'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 2.87 (2H, t, J: 7.38 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3.81 (2H, t, J: 7.62 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3.97 ve 4.03 (2H, 2s, merkaptosaetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.00 ve 4.27 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.17-7.59 (11H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.67 (1H, d, J: 7.81 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.82 (1H, t, J: 7.22 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.08 (1H, d, J: 7.81 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.60 (1H, s, CONH) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 10.60 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 72).



Şekil 72- Madde XXII'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 529 ( $\text{M}^+$ ), 455,297,296,295 (temel pik),294, 268,267,255,254,253,236,235,234,225,222,221,220,219,195,194,193,192,191,181,172, 167,166,163,162,161,160,150,149,148,147,146,145,144,135,134,133,132,130,129,119, 118,117,116,105,104,103,102,100,92,91,90,89,88,87,78,77,76,74,73,65,64,63,59,58,56, 55,52,51,50,47,46,45,44,43,42,41,39,32,30,29,28 (Bkz. Şekil 73).



Şekil 73- Madde XXII'nin kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 6.7- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-Fenil-4-Tiyazolidon (Madde XXIII)

1.84 g (0.004 mol) madde IX, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 1.99 g (verim % 99.1).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 228-9°C (bozularak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.27 (madde IX, Rf 0.55).

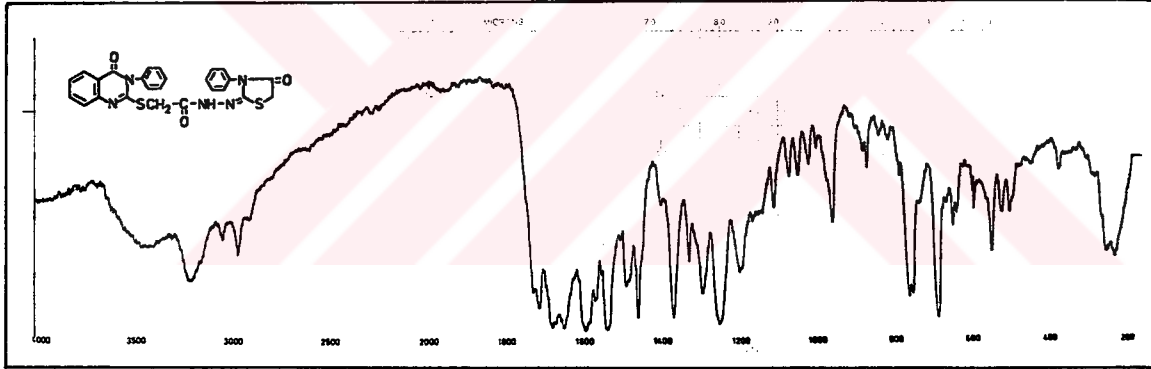
Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 59.86; H, 3.81; N, 13.96. Bulunan: C, 60.32; H, 3.78; N, 13.60.



### Spektral Bulgular

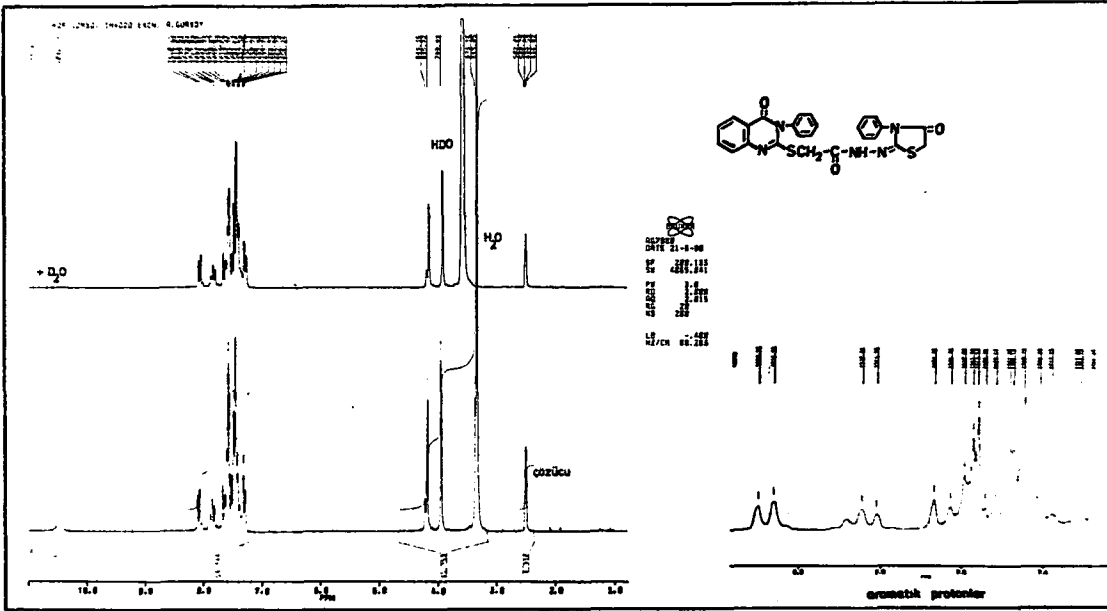
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 202.4 ( $\epsilon$ :54020); 227.5 (omuz); 271.9 ( $\epsilon$ : 22219); 314.9 (omuz); 330.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3220 (hidrojen bağı yapmış merkптоasetamid N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2980,2920 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H gerilme bandları); 1715 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1680 (laktam C=O gerilme bandı); 1650 (merkптоasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1650,1600,1540,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1570 (merkптоasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1450 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H eğilme bandı); 1300,1252 (merkптоasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 765,690 (monosübstitüe benzen); 755 (1,2-di-sübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 74).



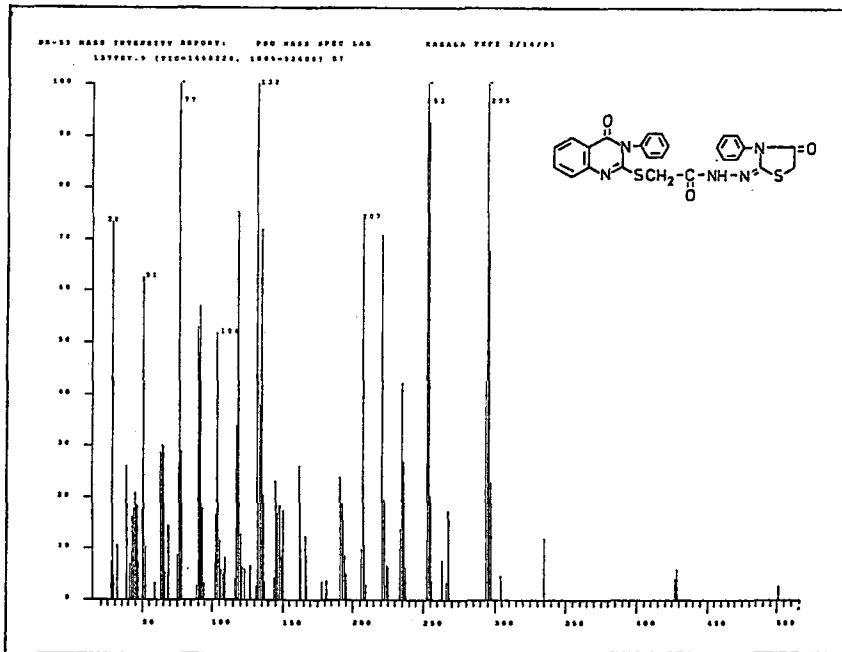
Şekil 74- Madde XXIII'ün IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (2H, s, merkптоasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.17 ve 4.21 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.27-7.59 (11H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.84 (1H, t, J: 7.02 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.07 (1H, d, J: 7.22 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.45 (1H, s, CONH) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 10.45 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 75).



Şekil 75- Madde XXIII'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 501 (M<sup>+</sup>), 428,427,335,297,296,295 (temel pik), 294,268,267,255,254,253 (temel pik), 236,235,225,222,221,207,206,195,194,193,192, 191,181,167,166,162,150,149,148,146,145,135,134,133,132,119,118,117,116,105,104, 103,102,92,91,90,89,78,77 (temel pik), 76,65,64,63,59,52,51,50,47,46,45,44,43,42,41, 39,32,29,28 (Bkz. Şekil 76).



Şekil 76- Madde XXIII'ün kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 6.8- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-p-Kloro-fenil-4-Tiyazolidon (Madde XXIV)

1.98 g (0.004 mol) madde XI, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yönteme göre sentezlenir. rn etanolle yıkanarak temizlenir, 2.11 g (verim % 98.4).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 247-8°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroform-da znmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

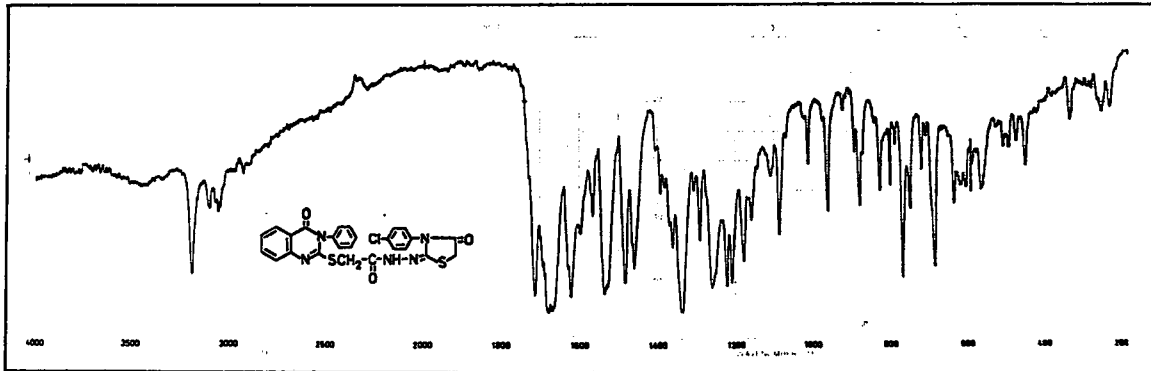
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.26 (madde XI, Rf 0.56).

Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 56.01; H, 3.38; N, 13.06. Bulunan: C, 55.71; H, 3.37; N, 13.03.

#### Spektral Bulgular

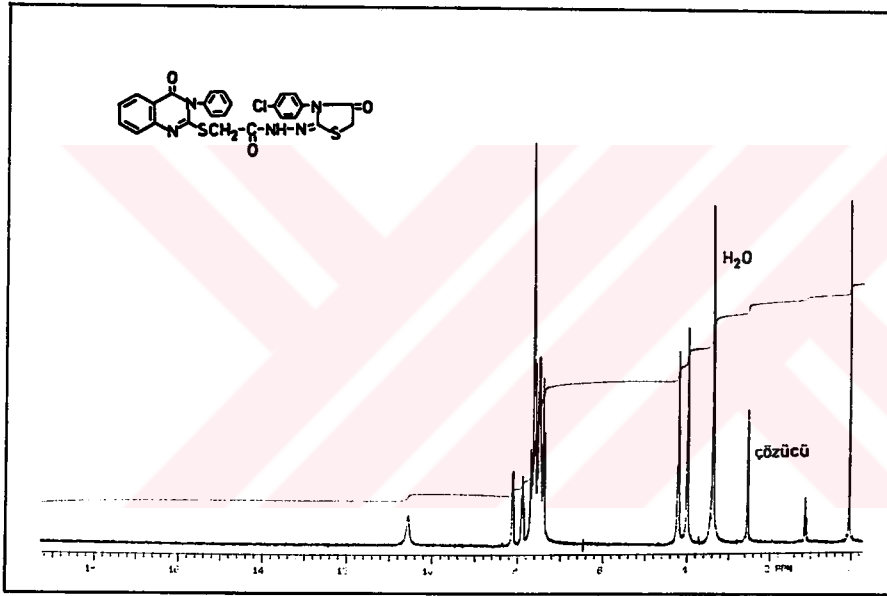
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 201.1 ( $\epsilon$ :55478); 221.9 ( $\epsilon$ : 50225); 267.1 ( $\epsilon$ : 20851); 315.0 (omuz); 327.5 (omuz) (100 ml sinde 1.00 ml madde içeren etanollü zelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3190 hidrojen bağı yapmış merkptoasetamid N-H gerilme bandı); 3100,3050 (aromatik C-H gerilme bandları); 2980,2920 (CH<sub>3</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1712 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1680 (laktam C=O gerilme bandı); 1670 (merkptoasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1628,1620,1565,1530,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1535 (merkptoasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1455 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1290,1260 (merkptoasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandı); 1087 (C-Cl gerilme bandı); 828 (1,4-disübstitüe benzen); 768,685 (monosübstitüe benzen); 768 (1,2-disübstitüe benzen); 635 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 77).



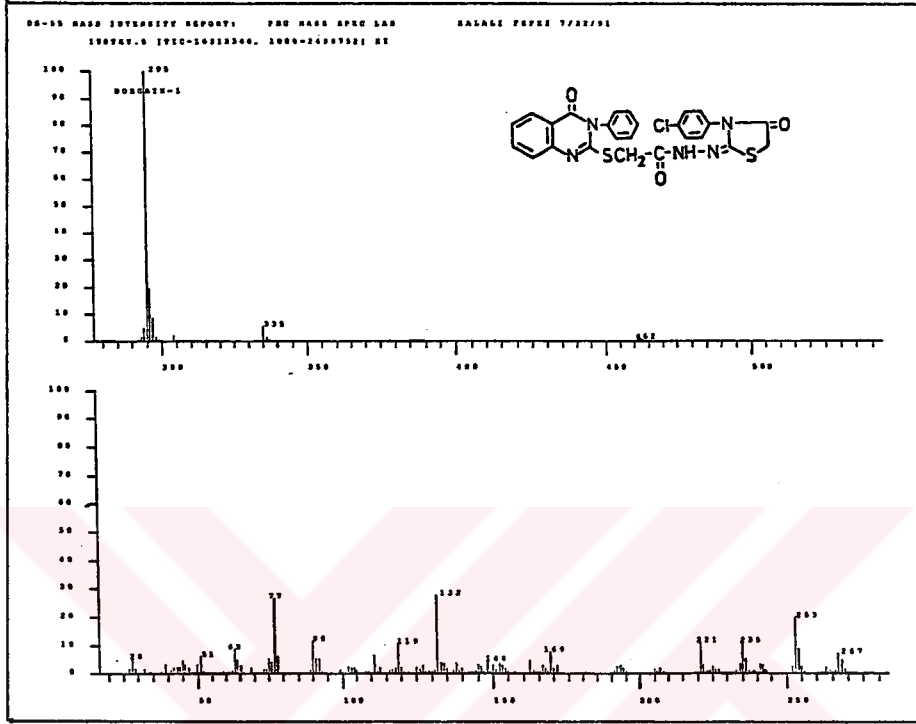
Şekil 77- Madde XXIV'n IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ ) $\delta$  (ppm): 3.97 ve 4.00 (2H, 2s, merkaptotasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.19 ve 4.22 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.37 (2H, d, J: 8.69 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  grubunun kloro göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.43 (2H, d, J: 8.90 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  grubunun kloro göre orto konumundaki protonları-Hb); 7.46-7.60 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.67 (1H, d, J: 8.20 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.86 (1H, t, J: 6.89 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.10 (1H, d, J: 7.71 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.54 (1H, yaygın s, CONH) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 10.54 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 78).



Şekil 78- Madde XXIV'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 535 ( $\text{M}^+$ ), 463,461,335,297,296,295 (temel pik), 294,268,267,255,254,253,243,242,241,240,236,235,228,227,226,225,222,221,195,194, 193,192,191,181,171,169,168,167,166,155,154,153,152,151,150,149,148,146,145,144, 141,140,139,138,135,134,133,132,130,129,119,118,117,116,113,111,105,104,103,102, 100,92,91,90,89,88,87,78,77,76,74,73,65,64,63,59,58,56,55,52,51,50,47,46,45,44,43,42, 41,39,32,30,29,28 (Bkz. Şekil 79).



Şekil 79- Madde XXIV'ün kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 6.9- 2-(3-Fenil-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkптоasetilhidrazono)-3-p-Bromo-fenil-4-Tiyazolidon (Madde XXV)

2.16 g (0.004 mol) madde XII, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yöntemle sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 2.17 g (verim % 93.4).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 256-9°C (bozunarak). Su,aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

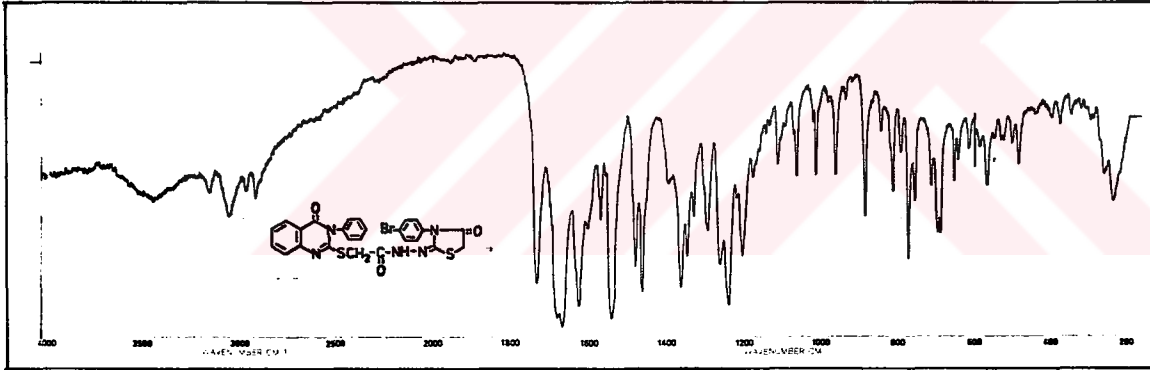
Kromatografi: Sistem S<sub>2</sub>, R<sub>f</sub> 0.47 (madde XII, R<sub>f</sub> 0.18).

Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 51.72; H, 3.12; N, 12.06. Bulunan: C, 52.23; H, 3.12; N, 12.10.

### Spektral Bulgular

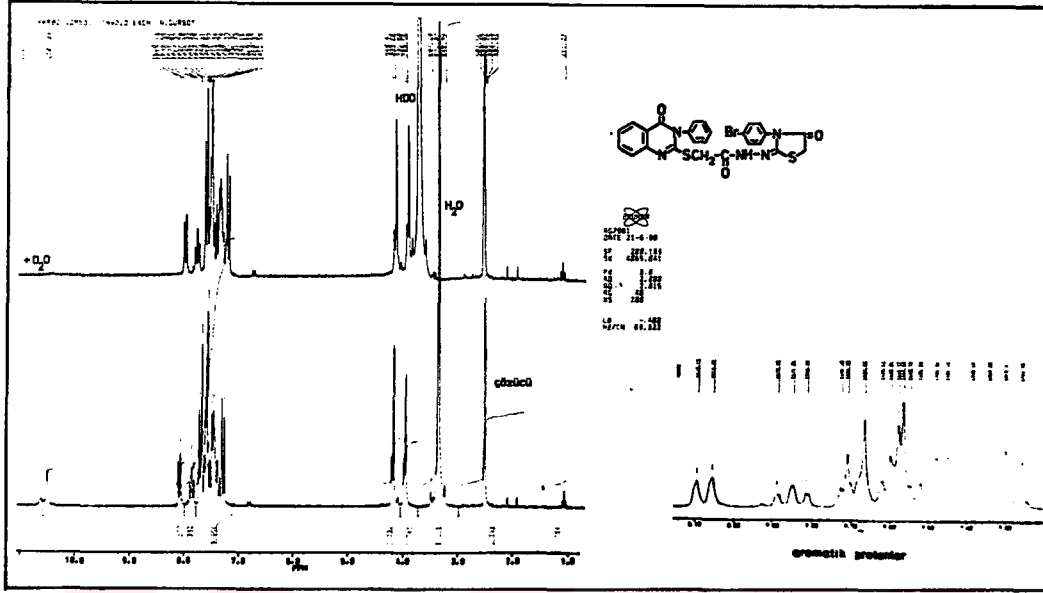
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 201.9 ( $\epsilon$ :55609); 226.5 ( $\epsilon$ : 51894); 270.2 ( $\epsilon$ : 21013); 315.0 (omuz); 328.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3160 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2970,2920 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H gerilme bandları); 1710 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1680 (laktam C=O gerilme bandı); 1665 (merkaptasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1625,1580,1540,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1540 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1455 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H eğilme bandı); 1295,1240 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 1062 (C-Br gerilme bandı); 812 (1,4-disübsti-tüe benzen); 770,692 (monosübstitüe benzen); 752 (1,2-disübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 80).



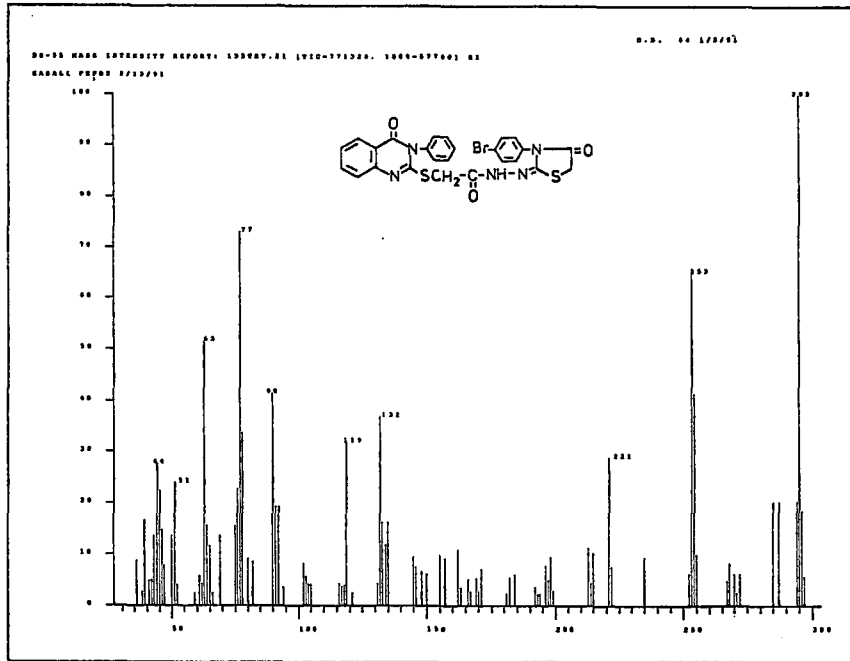
Şekil 80- Madde XXV'in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 ve 3.97 (2H, 2s, merkaptasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.16 ve 4.19 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.34-7.62 (6H, m, kinazolinon  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.28 (2H, d, J: 8.59 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun bromo göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.50 (2H, d, J: 8.47 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun bromo göre orto konumundaki protonları-Hb); 7.68 (1H, d, J: 8.68 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.84 (1H, t, J: 7.48 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.07 (1H, d, J: 7.89 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.50 (1H, s, CONH) ( $\text{D}_2\text{O}$  ilavesi ile 10.50 ppm'deki pik spektrumda gözlenmemiştir) (Bkz. Şekil 81).



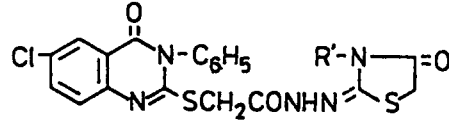
Şekil 81- Madde XXV'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 297,296,295 (temel pik), 294,287,285,272,270, 268,267,255,254,253,235,222,221,215,213,199,198,197,196,194,193,192,184,182,181, 167,166,162,157,155,150,148,146,145,144,135,134,133,132,119,118,117,116,105,104, 103,102,100,92,91,90,78,77,76,65,64,63,59,52,51,50,47,46,45,44,43,42,41,39 (Bkz. Şekil 82).



Şekil 82- Madde XXV'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

## 7- 2-(3-FENİL-6-KLORO-4-(3H)-KİNAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİL-HİDRAZONO)-3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR VE ÖZELLİKLERİ



### 7.1- 2-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-Etil-4-Tiyazolidon (Madde XXVI)

1.79 g (0.004 mol) madde XIII, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yöntemle sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 1.94 g (verim % 99.3).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 248-50°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde güç çözünür.

Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, R<sub>f</sub> 0.40 (madde XIII, R<sub>f</sub> 0.22).

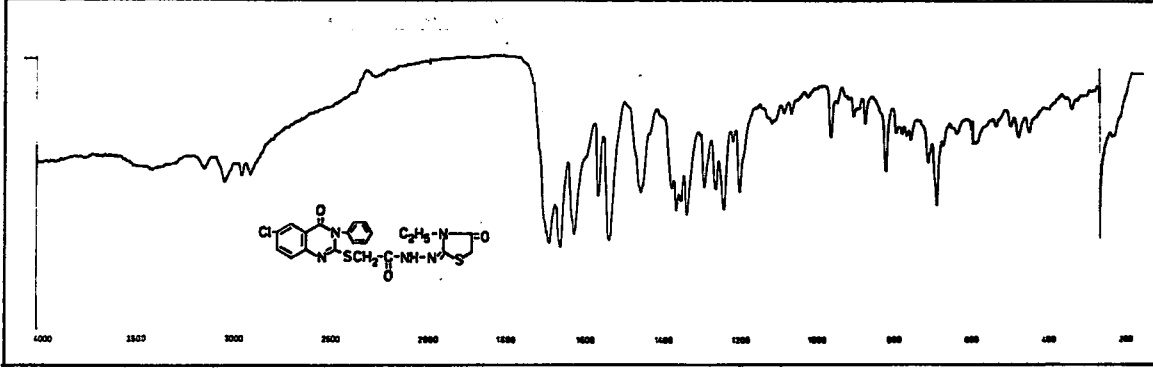
Analiz: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 51.68; H, 3.71; N, 14.35. Bulunan: C, 51.68; H, 3.76; N, 14.83.

#### Spektral Bulgular

UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 214.7 ( $\epsilon$ :52555); 278.6 ( $\epsilon$ : 27082); 325.0 (omuz); 340.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanolü çözelti)

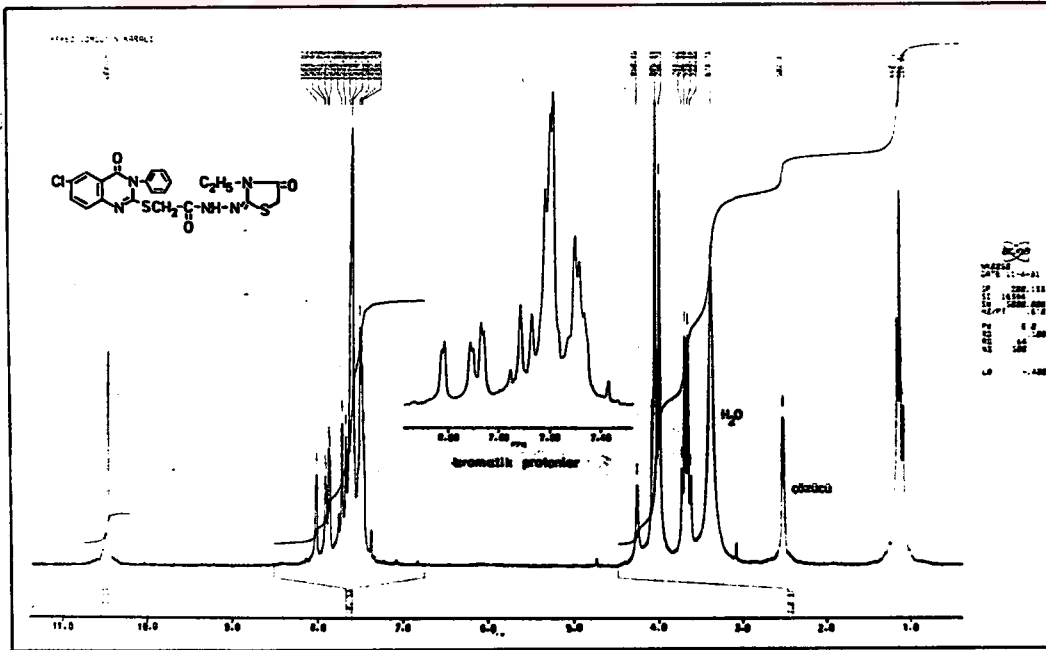
IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3160 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3055 (aromatik C-H gerilme bandı); 2965,2920 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1699 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1690 (laktam C=O gerilme bandı); 1662 (merkaptasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1628,1600,1540,1460 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1568 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1472,1355 (CH<sub>3</sub> grubu asimetric ve simetric C-H eğilme bandları); 1450 (CH<sub>2</sub> ve SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1295,1244 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 1070 (C-Cl gerilme bandı); 878,822 (1,2,4-trisübstitüe benzen); 760,690 (monosübstitüe benzen); 640 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 83).





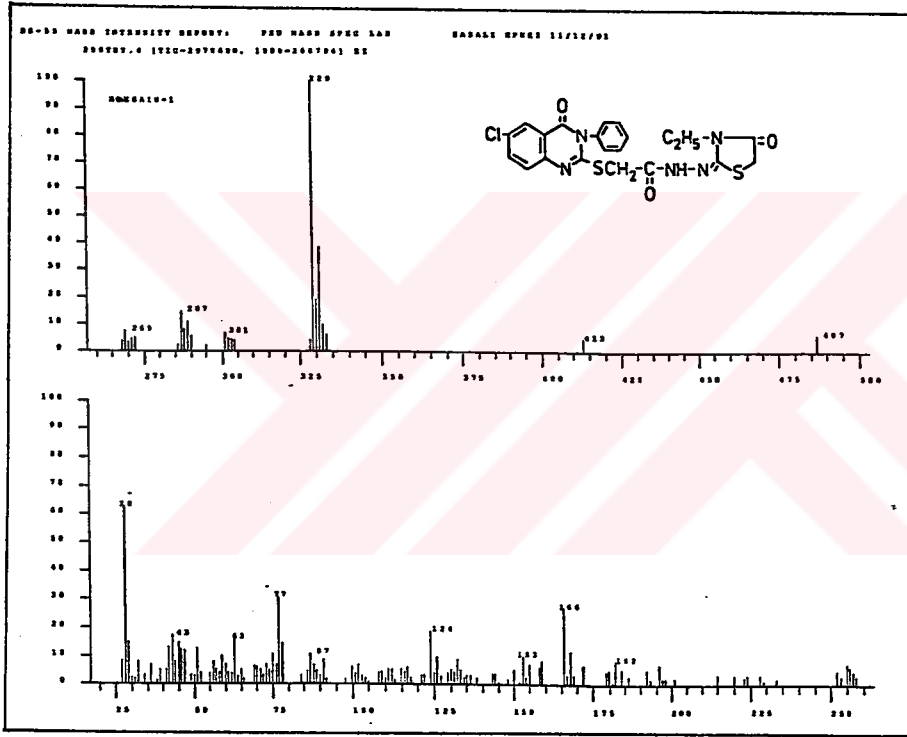
Şekil 83- Madde XXVI'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 1.11 (3H, t, J: 6.85 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.66 (2H, q, J: 6.98 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.98 ve 4.03 (2H, 2s, merkptoasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.02 ve 4.24 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.46-7.61 (5H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.69 (1H, d, J: 8.33 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.88 (1H, dd, J: 8.70 ve 2.07 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.01 (1H, d, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.47 (1H, s, CONH) (Bkz. Şekil 84).



Şekil 84- Madde XXVI'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 487 (M<sup>+</sup>), 413,333,332,331,330,329 (temel pik), 328,304,303,302,301,290,289,288,287,272,271,270,269,268,258,257,256,255,253,252, 233,229,228,224,223,220,198,196,193,192,184,182,181,180,179,172,169,168,167,166, 159,158,155,153,150,148,145,144,143,135,134,133,132,131,130,129,127,126,125,124, 118,117,116,105,104,103,102,101,100,92,91,90,89,88,87,84,78,77,76,75,74,73,71,70, 69,65,64,63,59,58,57,56,55,52,51,50,47,46,45,44,43,42,41,39,32,30,29,28 (Bkz. Şekil 85).



Şekil 85- Madde XXVI'nın kütle spektrumu (EI 70 eV)

## 7.2- 2-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-p-Klorofenil-4-Tiyazolidon (Madde XXVII)

2.12 g (0.004 mol) madde XV, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yönteme göre sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 2.12 g (verim % 92.9).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 253-5°C (bozunarak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

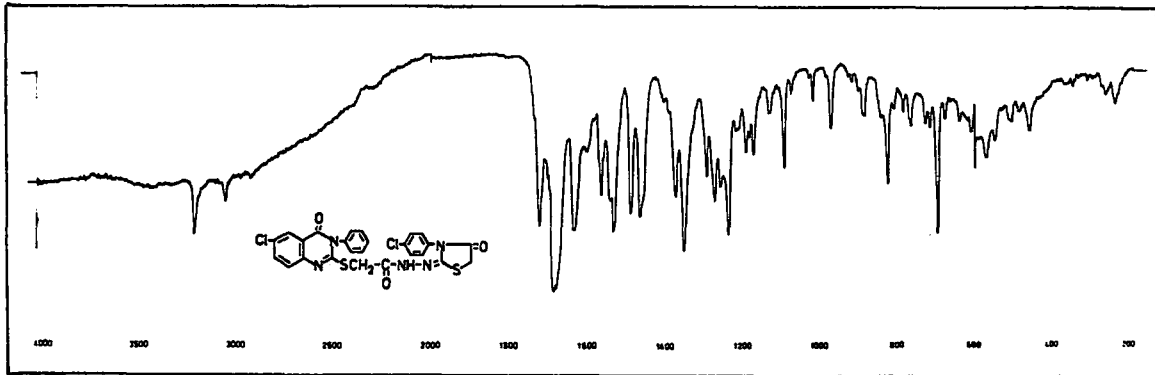
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.36 (madde XV, Rf 0.29).

Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 52.63; H, 3.00; N, 12.27. Bulunan: C, 52.66; H, 3.12; N, 12.89.

### Spektral Bulgular

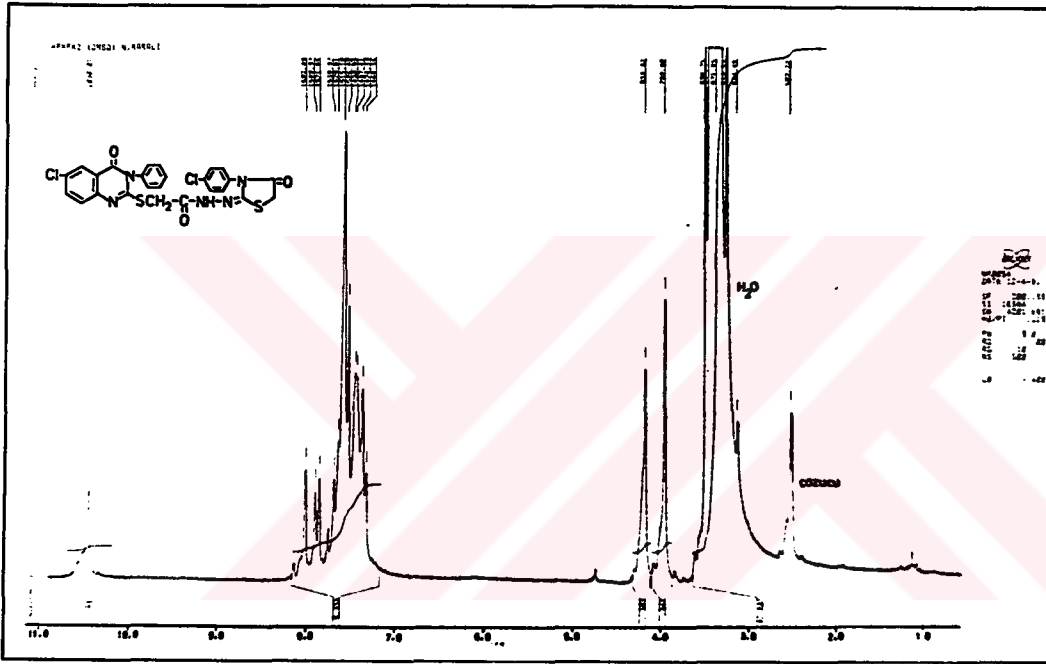
UV  $\lambda_{maks.}$  (nm): 202.5 ( $\epsilon$ :54878); 215.9 ( $\epsilon$ : 55676); 280.3 ( $\epsilon$ : 25955); 325.0 (omuz); 342.5 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{maks.}$  (cm<sup>-1</sup>): 3220 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3060 (aromatik C-H gerilme bandı); 2980,2925 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H gerilme bandları); 1720 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1683 (laktam C=O gerilme bandı); 1677 (merkaptasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1635,1630,1600,1530,1463 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1562 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme-amid II bandı); 1458 (SCH<sub>2</sub> grubu C-H eğilme bandı); 1290,1232 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandı); 1090 (C-Cl gerilme bandı); 882,822 (1,2,4-trisüstitüe benzen); 822 (1,4-disüstitüe benzen); 762,692 (monosüstitüe benzen); 638 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 86).



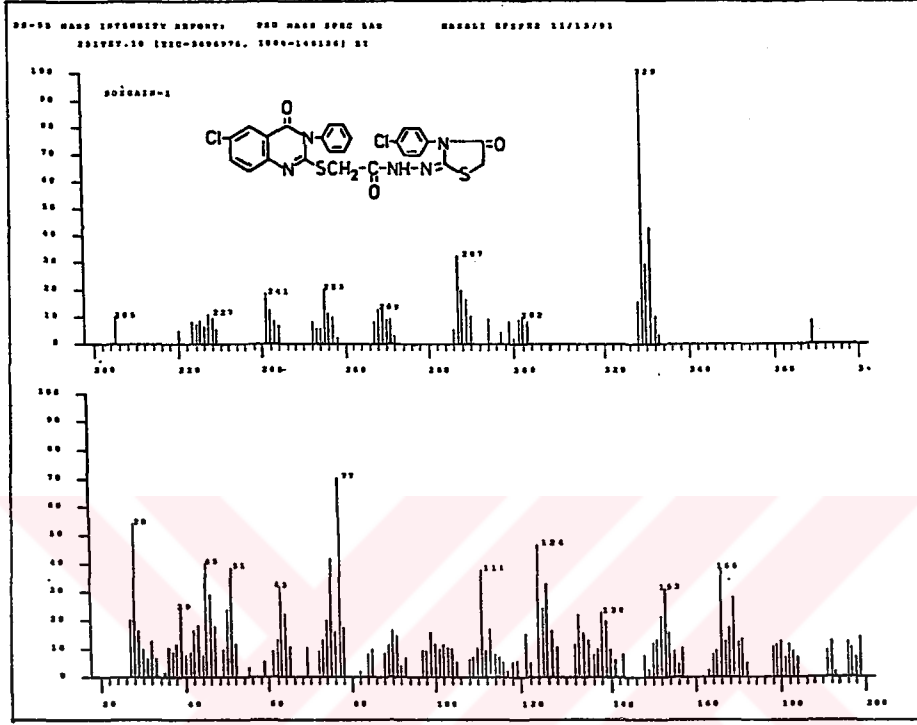
Şekil 86- Madde XXVII'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 ve 4.03 (2H, 2s, merkaptasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.16 ve 4.25 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.35 (2H, d, J: 8.03 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  grubunun kloro göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.43-7.57 (7H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  grubunun kloro göre orto konumundaki protonları-Hb ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.66 (1H, d, J: 9.16 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.87 (1H, dd, J: 8.71 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.01 (1H d, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.44 (1H, s, CONH) (Bkz. Şekil 87).



Şekil 87- Madde XXVII'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-d}_6$ )

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 369,333,332,331,330,329 (temel pik), 328,303, 301,290,289,288,287,272,271,270,269,268,258,257,256,255,254,253,252,243,241,228, 227,226,225,224,223,220,198,196,193,192,184,182,181,180,179,172,171,170,169,168, 167,166,165,155,154,153,152,151,150,149,148,143,141,140,139,138,135,134,133,132, 128,127,126,125,124,119,118,117,116,113,111,105,104,103,102,101,100,92,91,90,89, 88,78,77,75,74,73,67,65,64,63,59,58,55,52,51,50,47,46,45,44,43,42,41,39,32,30,29,28 (Bkz. Şekil 88).



Şekil 88- Madde XXVII'nin kütle spektrumu (EI 70 eV)

### 7.3- 2-(3-Fenil-6-Kloro-4(3H)-Kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-p-Bromofenil-4-Tiyazolidon (Madde XXVIII)

2.28 g (0.004 mol) madde XVI, 1.31 g (0.016 mol) susuz sodyum asetat ve 0.70 g (0.004 mol) etil  $\alpha$ -bromoasetattan 3.4'de verilen yöntemle sentezlenir. Ürün etanolle yıkanarak temizlenir, 2.10 g (verim % 85.3).

Beyaz renkli amorf toz, e.d. 254-6°C (bozularak). Su, aseton, eter ve kloroformda çözünmez. Sıcakta etanolde çok az çözünür.

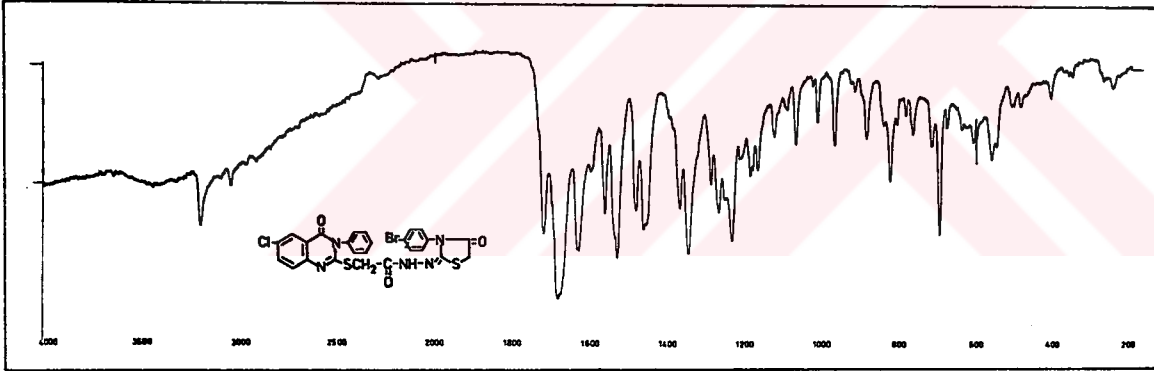
Kromatografi: Sistem S<sub>1</sub>, Rf 0.35 (madde XVI, Rf 0.25).

Analiz: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> için hesaplanan: C, 48.83; H, 2.78; N, 11.38. Bulunan: C, 48.45; H, 2.74; N, 11.45.

### Spektral Bulgular

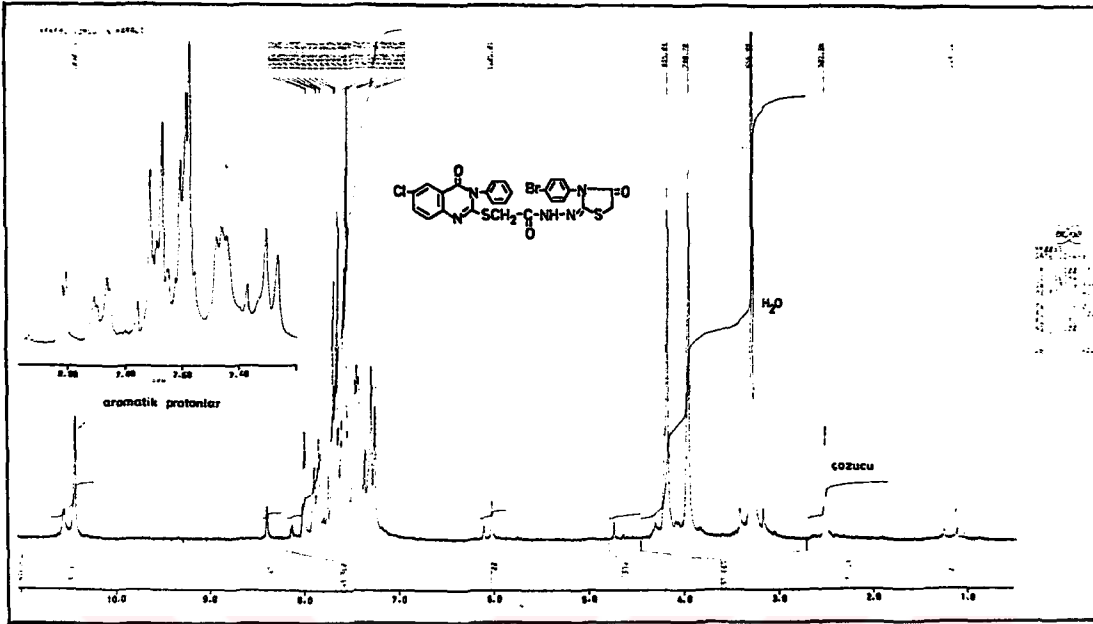
UV  $\lambda_{\text{maks.}}$  (nm): 201.9 ( $\epsilon$ :56205); 216.5 ( $\epsilon$ : 53807); 280.3 ( $\epsilon$ : 25151); 325.0 (omuz); 340.0 (omuz) (100 ml sinde 1.00 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR (KBr)  $\nu_{\text{maks.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3210 (hidrojen bağı yapmış merkaptasetamid N-H gerilme bandı); 3055 (aromatik C-H gerilme bandı); 2980, 2925 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H gerilme bandları); 1720 (tiyazolidon C=O gerilme bandı); 1683 (laktam C=O gerilme bandı); 1678 (merkaptasetamid C=O gerilme- amid I bandı); 1635,1630,1600,1532,1463 (kinazolinon C=N ve aromatik C=C gerilme bandları); 1564 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid II bandı); 1458 ( $\text{SCH}_2$  grubu C-H eğilme bandı); 1290,1234 (merkaptasetamid C-N gerilme ve N-H eğilme- amid III bandları); 1092 (C-Cl gerilme bandı); 1070 (C-Br gerilme bandı); 886,820 (1,2,4-trisübstitüe benzen); 823 (1,4-disübstitüe benzen); 765,696 (monosübstitüe benzen); 638 (C-S gerilme bandı) (Bkz. Şekil 89).



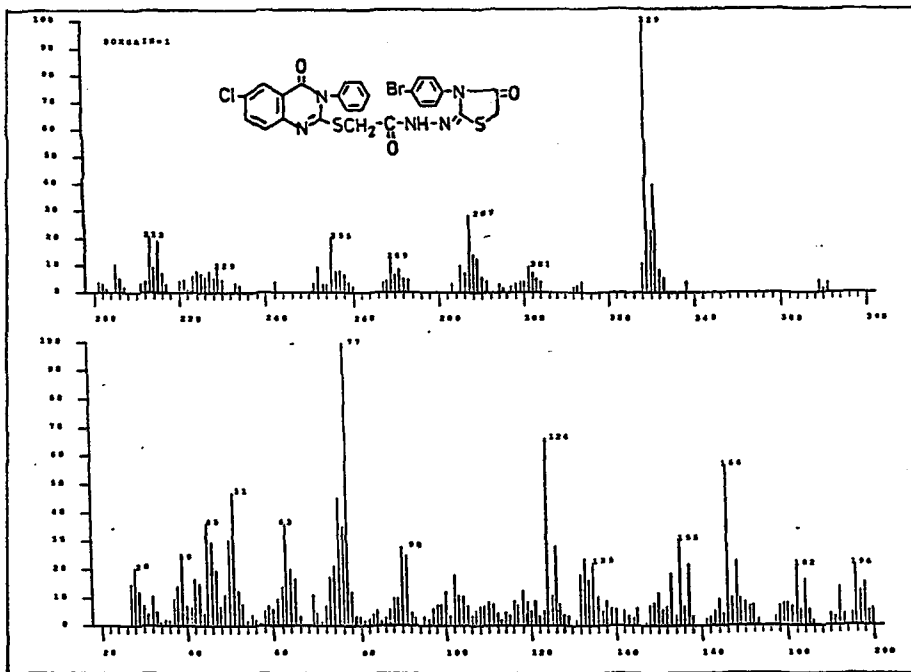
Şekil 89- Madde XXVIII'in IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) ( $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (2H, s, merkaptasetamid  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4.17 ve 4.22 (2H, 2s, tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 7.28 (2H, d, J: 8.48 Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun broma göre meta konumundaki protonları-Ha); 7.37-7.70 (7H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$  grubunun broma göre orto konumundaki protonları-Hb ve  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.74 (1H, d, J: 8.51 Hz, kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$ ); 7.88 (1H, dd, J: 8.61 ve 1.98 Hz, kinazolinon  $\text{C}_7\text{-H}$ ); 8.01 (1H, d, J: 2.37 Hz, kinazolinon  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 10.44 ve 10.54 (1H, 2s, CONH) (Bkz. Şekil 90).



Şekil 90- Madde XXVIII'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO-d<sub>6</sub>)

Kütle spektrumu (EI 70 eV) m/z: 371,369,333,332,331,330,329 (temel pik), 328, 304,303,302,301,291,290,289,288,287,285,272,271,270,269,268,258,257,256,255,254, 253,252,233,229,228,227,226,225,224,223,221,220,213,211,199,198,197,196,195,193, 192,185,184,183,182,181,180,179,172,169,168,167,166,157,155,153,151,150,149,148, 145,144,143,135,134,133,132,131,129,128,127,126,125,124,119,118,117,116,105,104, 103,102,101,92,91,90,89,88,87,78,77,76,75,74,73,65,64,63,59,58,56,55,52,51,50,47,46, 45,44,43,42,41,39,32,30,29,28 (Bkz. Şekil 91).



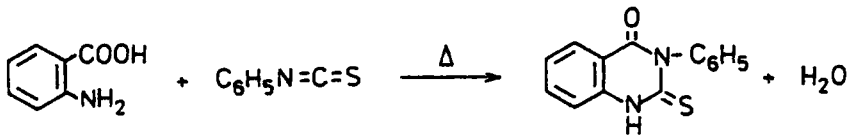
Şekil 91- Madde XXVIII'in kütle spektrumu (EI 70 eV)

## KURAMSAL BÖLÜM

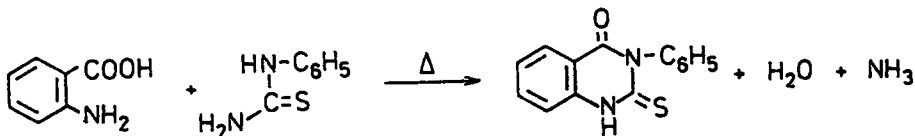
### 1- 3-FENİL-4(3H)-KINAZOLİNON-2-İLMERKAPTOASETİK ASİD ESTER VE HİDRAZİDLERİ

Çalışmamızın esasını 1-(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler ve bu bileşiklerden kazanılan 2-(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazono)-3-alkil/aryl-4-tiyazolidon türevleri oluşturmaktadır. Ancak yaptığımız literatür araştırmaları sentez hareket maddesi olarak kullandığımız bileşiklerden 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid etil esteri ve hidrazidinin literatürde yer almadığını göstermiştir. Bu nedenle tezin kuramsal bölümü üç kısımda incelenecek, birinci kısımda sözü edilen ester ve hidrazid yapısındaki bileşikler kısa bir tarihsel süreç içinde ele alınıp, sentez ve yapı tayinleri ile ilgili karşılaştırmalı değerlendirmeler yapılacaktır.

Sentez ilkel maddelerimizden biri olan 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon=3-fenil-4-oksetetrahidrokinazolin-2-tiyon ilk kez 1897'de Mc.Coy tarafından (65) antranilik asid ve fenil isotiyosiyanatın uygun temperatürde reaksiyonundan elde edilmiş, daha

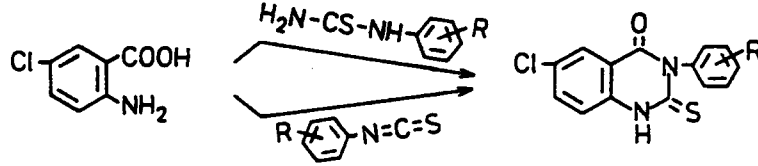


sonra Pawlewski (66) aynı maddeyi, antranilik asid ve monofeniltiyüreyi ısıtmak suretiyle kazanmıştır. 1930 yılında Ghosh (67), antranilik asid ve fenil isotiyosiyanatın soğukta reaksiyonundan o-fenilaminokarbotiyamidobenzoik asid ve 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon karışımının, ısı karşısında yapılan kondensasyonda ise yalnızca kinazolinon bileşiğinin elde edildiğini bildirmiştir.

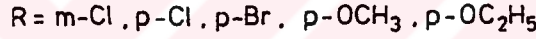
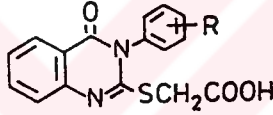




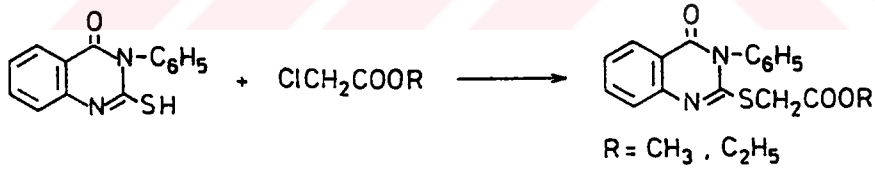
Diğer hareket maddesi olan 6-kloro-3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyonun sentezini 1961'de Newada ve ark. (73) 5-kloroantranilik asidi monosübstitüe feniltiyoüre ya da aril isotiyosiyanatlar ile etkileştirmek suretiyle gerçekleştirmişlerdir.



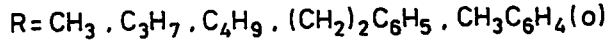
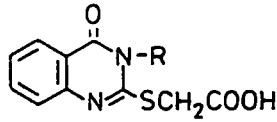
Kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid ilk defa 1965 yılında Bhargava ve Ram (76) tarafından ekimolar miktardaki monokloroasetik asid sodyum tuzu ile 3-aril-2-merkpto-4(3H)-kinazolinonun alkali çözeltisinin 6 saat oda ısısında çalkalanmasıyla sentezlenirken, Srivastava (88) 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asidin metil ve etil



esterini etanolü sodyum hidroksidli ortamda 3-fenil-2-merkpto-4(3H)-kinazolinon ile metil ya da etil  $\alpha$ -kloroasetatı etkileştirerek hazırlamış, bunu izleyen diğer bir çalışmada

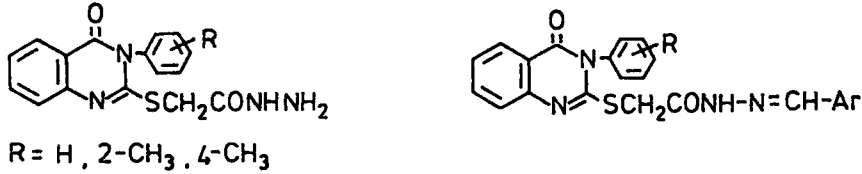


Talukdar ve ark (98) benzer şekilde 3-alkil/aril-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asidleri kazanmışlardır.

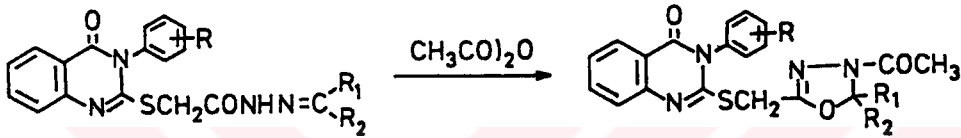


Literatür kaynaklarından elde edilen bilgiler kinazolinon halkasında klor içeren merkptoasetik asid ve esterlerden yalnızca 7-kloro türevinin literatürde kayıtlı olduğunu, çalışmamızda ara ürün olarak kullandığımız 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid etil esterinin ise ilk kez tarafımızdan sentezlendiğini göstermiştir.

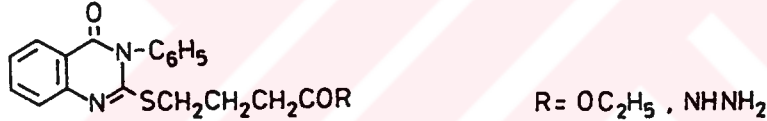
3-Fenil-4(3H)-kinazolon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidleri ile ilgili literatürde mevcut araştırmalardan biri olan Huseyin ve Agarwal tarafından yapılan çalışmada (94), 2-merkpto-3-aril-4(3H)-kinazolon önce etil kloroasetat, sonra hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak aşağıda formülü verilen hidrazidler ve hidrazid-hidrazonların sentezi



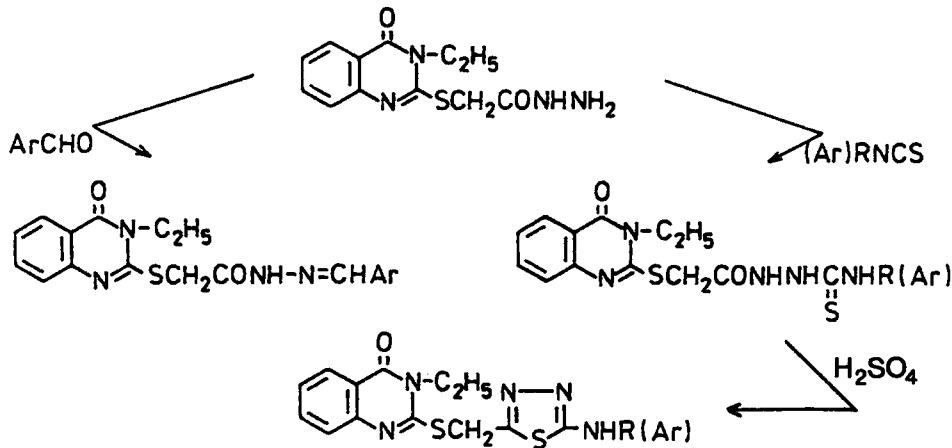
yapılmış, daha sonra benzer bileşikleri El-Feky ve ark. (110) sentezleyip, asetik anhid-



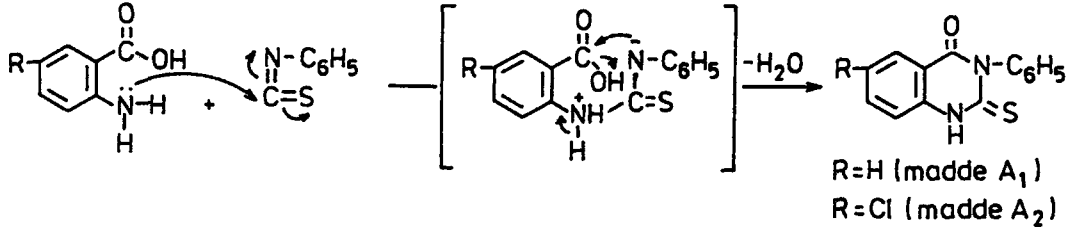
ridli ortamda siklize ederek N-asetiloksadiazol türevlerini hazırlamışlar, Mahmoud ve ark. (108) 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptobutirik asid ester ve hidrazidlerini, İlhan



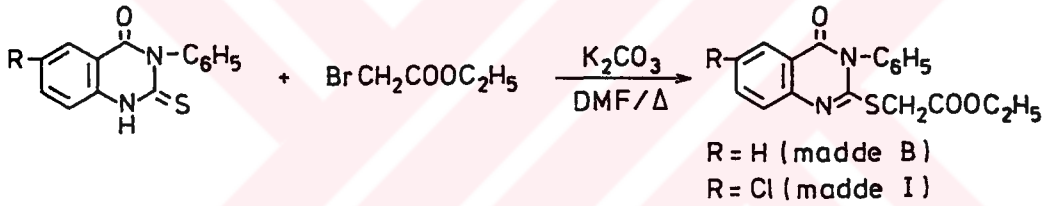
doktora çalışmasında (176) sentezlediği 3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidini bir yandan aldehidlerle etkileştirerek hidrazid-hidrazonları, öte yandan isotiyosiyanatlarla etkileştirerek tiyosemikarbazid türevlerini hazırlamış ve tiyosemikarbazid türevlerini derişik sülfürik asid karşısında siklize ederek tiyadiazol türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir.



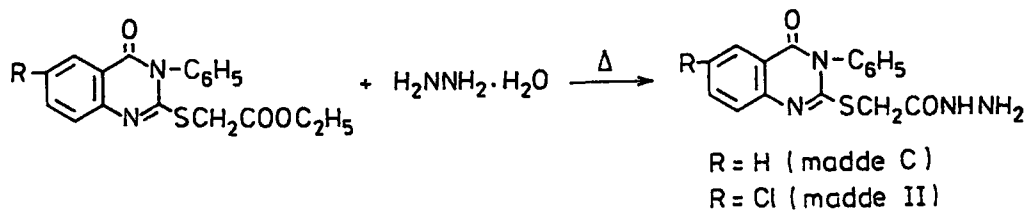
Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızın başlangıç maddesi 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>1</sub>) ve 6-kloro-3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyonu (madde A<sub>2</sub>) antranilik asid ya da 5-kloroantranilik asidi fenil isotiyosiyanat ile absöü etanollü ortamda 5-6 saat ısıtmak suretiyle elde ettik ve tiyon-tiyol totomerisinin söz konusu olduğu bu



bileşikleri etil  $\alpha$ -bromoasetat ile alkali ortamda reaksiyona sokarak 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid etil esterini (madde B) ve literatürde kayıtlı olmayan 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid etil esterini (madde I) hazırladık. Daha sonra sentezini yaptığımız bu bileşikleri absöü etanollü ortamda hidrazin hidrat ile

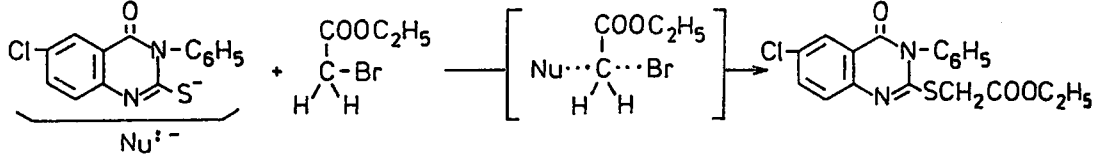


etkileştirmek suretiyle 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidi (madde C) ve yeni bir bileşik olan 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidini (madde II) elde ettik.

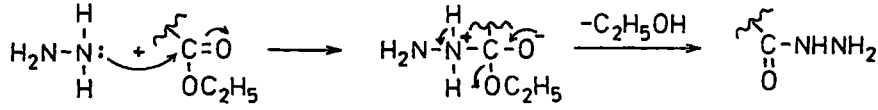


İlk defa tarafımızdan sentezlenen bu bileşiklerden 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid etil esterinin (madde I) oluşum mekanizması aşağıdaki şekilde açıklanabilir:

6-Kloro-3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>2</sub>) alkali ortamda tiyon-tiyol totomerisi nedeniyle tiyol formunda ve potasyum tuzu halindedir. Nükleofil olan bu bileşik etil  $\alpha$ -bromoasetat ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonuna (S<sub>N</sub>2) göre etkileşerek madde I'i vermektedir.



Madde II'nin reaksiyon mekanizmasının esasını, nükleofilik bir grubun doymamış karbona süstitüsyonu oluşturmakta ve hidrazin hidrat ile ester arasındaki bu reaksiyonda, karbonil grubundaki oksijenin elektronları çekmesi nedeniyle karbonil karbonunun elektron yoğunluğu azalmakta ve nükleofil olan hidrazinin elektronları karbona yönelerek hidrazin ile karbon arasında bağ oluşurken karbon-oksijen çifte bağı açılmakta ve oluşan ara üründen etanol çıkışı ile hidrazid meydana gelmektedir.

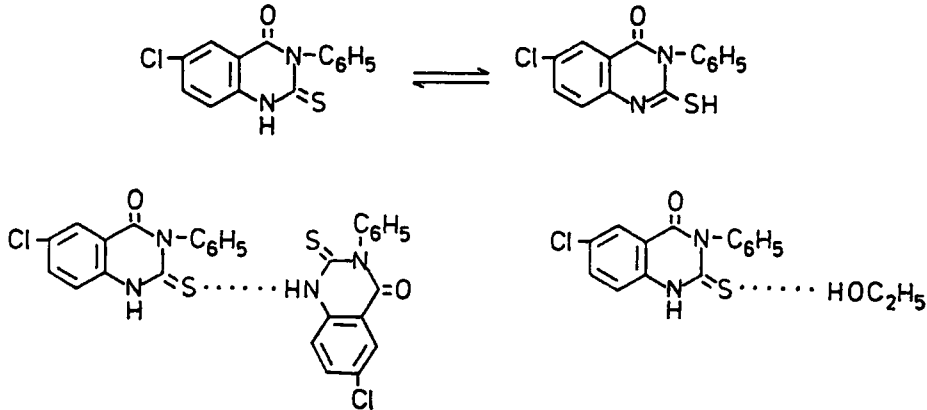


Madde I ve II ısı karşısında elde edildiğinden, maddelerin oluşma süresini saptamak amacıyla her yarım saatte bir reaksiyon ortamından alınan örnekler İTK'de kontrol edilmek suretiyle ısıtma süresi izlenmiş ve madde I için 2, madde II için 8 saatlik sürede en yüksek verime (madde I, % 98.7; madde II, % 95.6) ulaşılmıştır. Her iki bileşik etanolde billurlandırılarak saflaştırılmıştır.

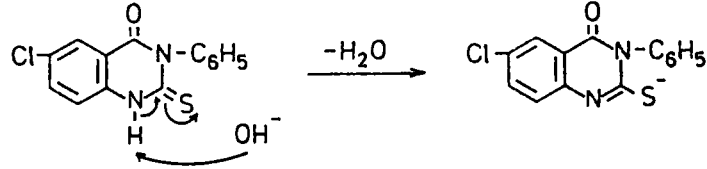
Madde I ve II beyaz iğne şeklinde billuri, e.d.'si net bileşiklerdir. Klor içermeleri nedeniyle her iki bileşikde alkali ergitime uğratıldıktan sonra iyonize hale geçen klor, nitrik asidli ortamda gümüş nitrat ile oluşturduğu beyaz renkli çökelti ile kimyasal olarak saptanmaktadır.

### Madde I ve II'nin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

**UV Bulguları:** Madde I ve II'nin hareket maddesi olan madde A<sub>2</sub>'de, klasik kitaplarda da belirtildiği gibi, tiyon-tiyol totomeri söz konusu olmakta ve bu bileşikler katı halde kendi aralarında ve polar çözücülerde çözücü (örn.etanol) ile hidrojen bağı yapması

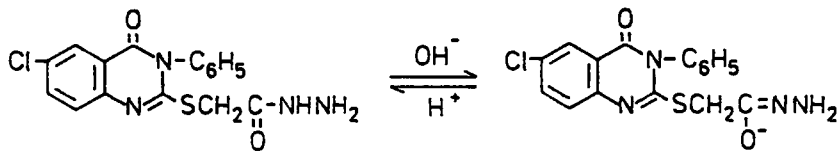


nedeniyle büyük oranda tiyon yapısında, apolar çözücüler ve alkalilerde ise tiyol yapısında bulunmaktadır:



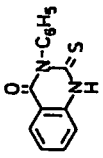
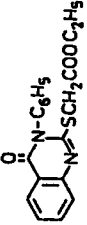
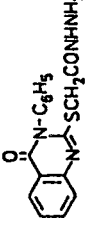
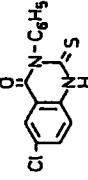
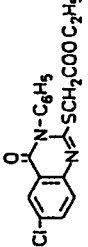
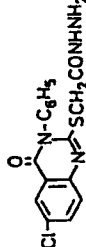
Bu bilgilere dayanarak, A<sub>2</sub> maddesinin etanolde alınan spektrumunda saptanan 205.7, 218.2 ve 298.7 nm'deki maksimumlar tiyon yapısından ileri gelmekte, alkali ile alınan spektrumda tiyon-tiyol totomerisi nedeniyle batokromik bir kayma ile bu maksimumlar 206.2, 220.0 ve 312.4 nm'de gözlenmektedir (Bkz. Tablo 1).

A<sub>2</sub> maddesine tiyol grubundan -CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> grubunun bağlanması, madde I'de, 2-merkpto-4(3H)-kinazolinon yapısından ileri gelen λ maksimumlarda (206.2, 220.0 ve 312.4 nm), tiyon-tiyol totomerisinin kalkması ve bağlanan grubun halka mezomeresine katkısı olmaması nedeniyle üçüncü maksimumda hipsokromik bir kayma olmakta ve maksimumlar 210.7, 227.0 ve 281.2 nm'de gözlenmekte, alkali ile bu λ maksimumlarda belirgin bir değişiklik olmamaktadır. Bu bulgular, madde I'de gözlenen λ maksimumlarının ana yapıdan ileri geldiğini doğrulamaktadır; nitekim ana yapıya-NH-NH<sub>2</sub> grubunun bağlanması ile bu maksimumlarda değişiklik olmamakta ve madde II'nin λ maksimumları 211.2, 227.0, 282.0 nm'de gözlenmektedir. Madde II'nin alkalide alınan spektrumundaki hidrazid grubu, totomeri ile enol şekline dönüşmekte ve λ maksimumlarda çok az bir batokromik kayma olmaktadır.



**IR Bulguları:** Madde I ve II'nin KBr içinde alınan IR spektrumunda ana yapıya ait bandlar klasik kitaplarda (247) belirtilen alanlarda ve literatüre uygun olarak (13,15,93,248,249) gözlenmekte ve madde I ve II'de ortak olan 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon halkasının laktam C=O gerilme bandı 1696 ve 1700 cm<sup>-1</sup>, kinazolinon halkasının C=N gerilme bandı 1606 ve 1620 cm<sup>-1</sup>, C-S gerilme bandı 648 ve 654 cm<sup>-1</sup>'de izlenmektedir (Bkz. Şekil 1,4).

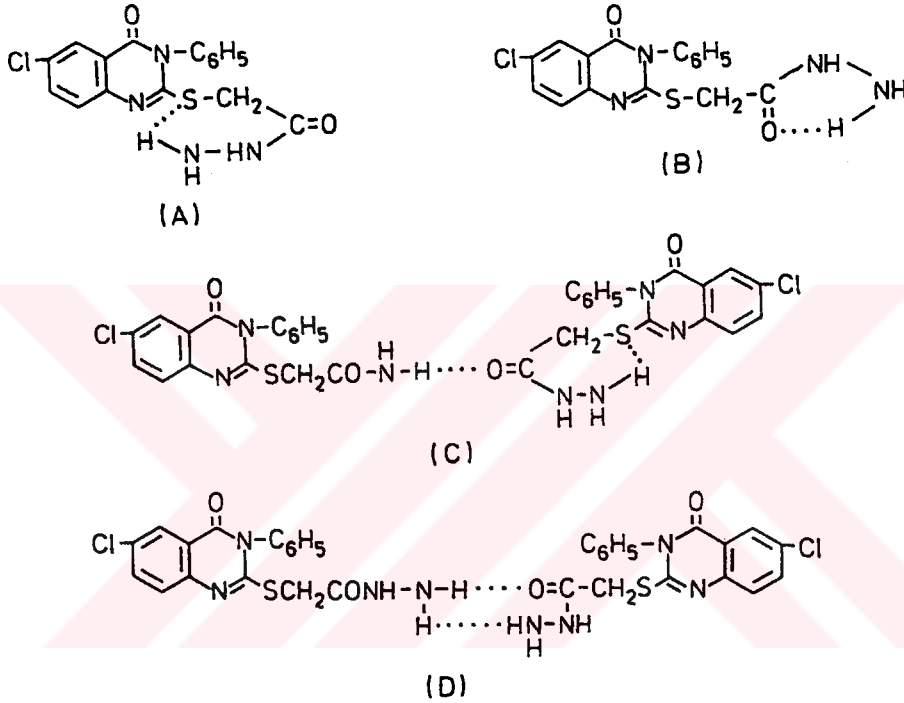
Tablo 1. A-C ve I, II Maddelerinin UV Karakteristikleri

Madde	Formülü	EtOH $\lambda_{\text{maks. nm}} (\epsilon)$	EtOH/NaOH $\lambda_{\text{maks. nm}} (\epsilon)$	NaOH $\lambda_{\text{maks. nm}} (\epsilon)$
A <sub>1</sub> **		202.2 (35119) 215.0* 263.6 (19785) 294.2 (21539)	204.8 (37942) 220.0* 262.0 (19708) 303.6 (20141)	221.6 244.0* 296.2
B		202.8 (38703) 229.4 (43401) 274.4 (17871) 315.0* 327.0*	205.6 (39826) 229.2 (43162) 276.0 (20049) 315.0* 328.0*	
C		203.6 (32996) 228.8 (35345) 275.4 (13381) 315.0* 327.0*	205.2 (33355) 229.0 (37402) 278.4 (18538) 315.0* 328.0*	
A <sub>2</sub>		205.7 (1127) 218.2 (31040) 298.7 (24514)	206.2 (31878) 220.0 (28961) 312.4 (26305)	219.6 (43918) 242.5* 301.8 (31878)
I		210.7 (36696) 227.0* 281.2 (19941) 324.5* 340.0*	220.1 (29349) 235.0* 283.8 (20428) 329.0* 343.5*	
II		211.2 (39726) 227.0* 282.0 (18726) 324.2* 340.0*	224.1 (31788) 283.5 (21035) 328.0* 343.5*	

\* Omuz şeklinde gözlenmiştir.

\*\* A<sub>1</sub> maddesi NaOH'de tam gözünmediğinden  $\epsilon$  değerleri hesaplanamamıştır.

Madde I'de ester C=O gerilme bandı  $1740\text{ cm}^{-1}$  de gözlenirken, madde II nin hidrazid C=O gerilme bandı  $1650\text{ cm}^{-1}$  de, NH gerilme bandı hidrojen bağı oluşturması nedeniyle  $3308\text{ cm}^{-1}$  de pik vermektedir. Madde II'nin kloroformda çözünmemesi nedeniyle seyreltme yapılarak hidrojen bağının türü saptanamamış, ancak maddenin aşağıda gösterildiği gibi değişik hidrojen bağı oluşturma olasılıklarından intermoleküler hidrojen bağı yapabileceği düşünülmüştür:



**$^1\text{H-NMR}$  Bulguları:** Tüm maddelerimizde ortak olan 4(3H)-kinazolinon halkasının protonları literatüre uygun olarak pik vermesi gereken alanlarda gözlenmiştir.

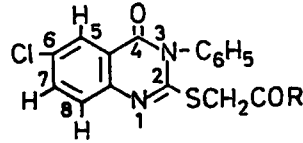
6-Bromo-3-aril/alkil-4(3H)-kinazolinon-2-tiyon/tiyol totomer şekillerinin spektral değerlendirmelerini yapan Shyam ve Tiwari (248) kinazolinon halkasının 5-konumundaki protonun  $\text{C}_7\text{-H}$  ile etkileşerek 8.45 ppm'de dublet (J: 2 Hz), 7- konumundaki protonun hem  $\text{C}_5\text{-H}$  hem de  $\text{C}_8\text{-H}$  ile etkileşerek ya çift dublet ya da kuartet halinde 7.88 (J: 2 ve 9 Hz) ppm'de gözlendiğini,  $\text{C}_8\text{-H}$ 'in ise aromatik protonlarla birlikte pik verdiğini saptamışlardır.

2-Merkapto-4(3H)-kinazolinon'un Sadtler kataloğunda (250) belirtilen NMR bulgularında ise  $\text{C}_6\text{-H}$  7.34,  $\text{C}_8\text{-H}$  7.42,  $\text{C}_7\text{-H}$  7.77 ve  $\text{C}_5\text{-H}$ 'in 8.02 ppm'de, NH ve SH protonlarının 12.52 ppm'de gözlendiğini belirtilmiştir. Nitekim İlhan'ın "3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidinden oluşan hidrazon, tiyosemikarbazid ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi ve spektral verileri" başlıklı doktora çalışmasında (176), 4(3H)-



kinazolinon halkası protonlarının çıkış yerleri ve bölünme şekillerinin literatür ile uyum içinde olduğu vurgulanmıştır.

Kinazolinon halkasının 6- konumunda klor içeren I ve II maddelerinin 360 ve 200 MHz ile alınan NMR spektrumlarında halka protonlarının ppm değerleri, sinyallerin bölünme şekilleri ve spin-spin etkileşme değerleri dikkate alınarak saptanmış, klor içermeyen yalın kinazolon halkası aromatik protonlarının ppm değerleri ile klorlu türevin ppm değerleri arasında belirgin bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Bu bilgilere dayanarak 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon protonlarının NMR'daki durumunu aşağıdaki şekilde açıklayabiliriz:



R = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ( madde I )

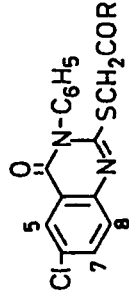
R = -NHNH<sub>2</sub> ( madde II )

6-konumuna bağlı elektron veren bir sübstitüent olan klorun halkayı polarizlemesi nedeniyle C<sub>5</sub>-H ve C<sub>7</sub>-H protonlarını C<sub>8</sub>-H a göre daha fazla elektron bulutu ile gölgelerek yüksek alanda pik vermelerine neden olacağı düşünülürse de klorun indaktif etkisi ile gölgelenmede azalma olmakta, ayrıca C<sub>5</sub>-H protonu karbonil grubunun indaktif etkisi ile en az, C<sub>8</sub>-H protonu ise kinazolon halkasının 1- konumundaki azotun elektron çekici etkisi ile en fazla gölgelenerek C<sub>8</sub>-H yüksek, C<sub>5</sub>-H ise düşük alanda pik vermektedir. Madde I ve II'nin <sup>1</sup>H NMR sinyalleri literatüre (248) uygun olup. bu bulguları doğrulamaktadır.

Madde I ve II'de kinazolinon C<sub>8</sub>-H, komşu orto protonu C<sub>7</sub>-H ile etkileşerek sırasıyla 7.59 ve 7.65 ppm'de dublet halinde (J:8.95 ve 8.67 Hz), C<sub>7</sub>-H hem C<sub>8</sub>-H hem de C<sub>5</sub>-H ile etkileşerek çift dublet (dd) halinde 7.85 ve 7.88 ppm'de gözlenmekte, dubletlerin bilgisayar frekans verilerinden hesaplanan spin-spin etkileşme değişmezleri orto ve meta etkileşme değişmezlerine uygun olarak J: 8.67, 2.56 Hz ve J: 8.70, 2.71 Hz bulunmaktadır. Kinazolinon C<sub>5</sub> protonu daha önce belirtildiği gibi karbonil grubunun indaktif etkisi ile kinazolinon protonları arasında elektron bulutu ile en az gölgelenen proton olduğundan bu protona ait sinyal, düşük alana kaymakta ve komşu meta protonu (C<sub>7</sub>-H) ile etkileşerek 7.99 ve 8.00 ppm de dublet vermekte ve dubletlerin spin-spin etkileşme değişmezleri J: 2.47 ve 2.62 Hz olarak saptanmaktadır.

SCH<sub>2</sub>CO grubu protonları madde I'de 3.96, madde II'de 3.83 ppm'de singlet halinde gözlenmekte, bu ortak gruplar dışında madde I'de ester grubu OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> protonları 1.19 ppm'de triplet (J: 7.05 Hz), OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> protonları 2.32 ppm'de quartet (J: 7.17 Hz), madde II'de hidrazid grubu -NH<sub>2</sub> protonları 4.28 ppm'de singlet, -CONH-protonu 9.33 ppm'de singlet olarak belirlenmektedir (Bkz. Tablo 2).



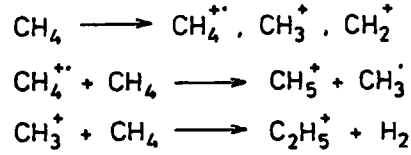


Tablo 2. Madde I ve II'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

Madde	R	Alet	SCH <sub>2</sub> CO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Kinazolinon Halkası	R (OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , NHNH <sub>2</sub> )
I	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	360 MHz	3.96 (2H,s)	7.45-7.58 (5H,m)	7.59 (1H,d,J:8.95 Hz, C <sub>8</sub> -H) 7.85 (1H,dd,J:8.67 ve 2.56 Hz, C <sub>7</sub> -H) 7.99 (1H, d, J: 2.47 Hz, C <sub>5</sub> -H)	1.19 (3H,t,J:7.05 Hz, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 2.32 (2H,q,J:7.17 Hz, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
II	-NHNH <sub>2</sub>	200 MHz	3.83 (2H,s)	7.45-7.60 (5H,m)	7.65 (1H,d, J:8.67 Hz, C <sub>8</sub> -H) 7.88 (1H,dd,J: 8.70 ve 2.71 Hz, C <sub>7</sub> -H) 8.00 (1H,d,J:2.62 Hz, C <sub>5</sub> -H)	4.28 (2H,s, NHNH <sub>2</sub> ) 9.33 (1H,s, NHNH <sub>2</sub> )

1) Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılmıştır.

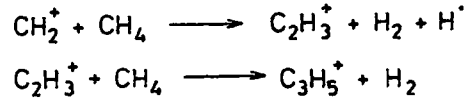
**Mass Bulguları:** Madde I ve II'nin kütle spektrumları kimyasal iyonizasyon (Chemical Ionization, CI) tekniğine göre alınmış, özellikle  $MH^+$  pikleri yapı tayininde önemli rol oynamıştır. Kararlı bir moleküler iyonun oluşmasını sağlayan CI tekniğinde, karakteristik iyonların sağlanması gaz aracılığıyla olmakta ve bu amaçla genellikle metan kullanılmaktadır. Organik madde ( $10^{-4}$  torr'da) metan ile (1 torr'da) karıştırılarak karışım elektron bombardımanına tâbi tutulduğunda, metan iyonize olmakta ve birbirini izleyen iki iyon-molekül reaksiyonu gerçekleşmektedir:



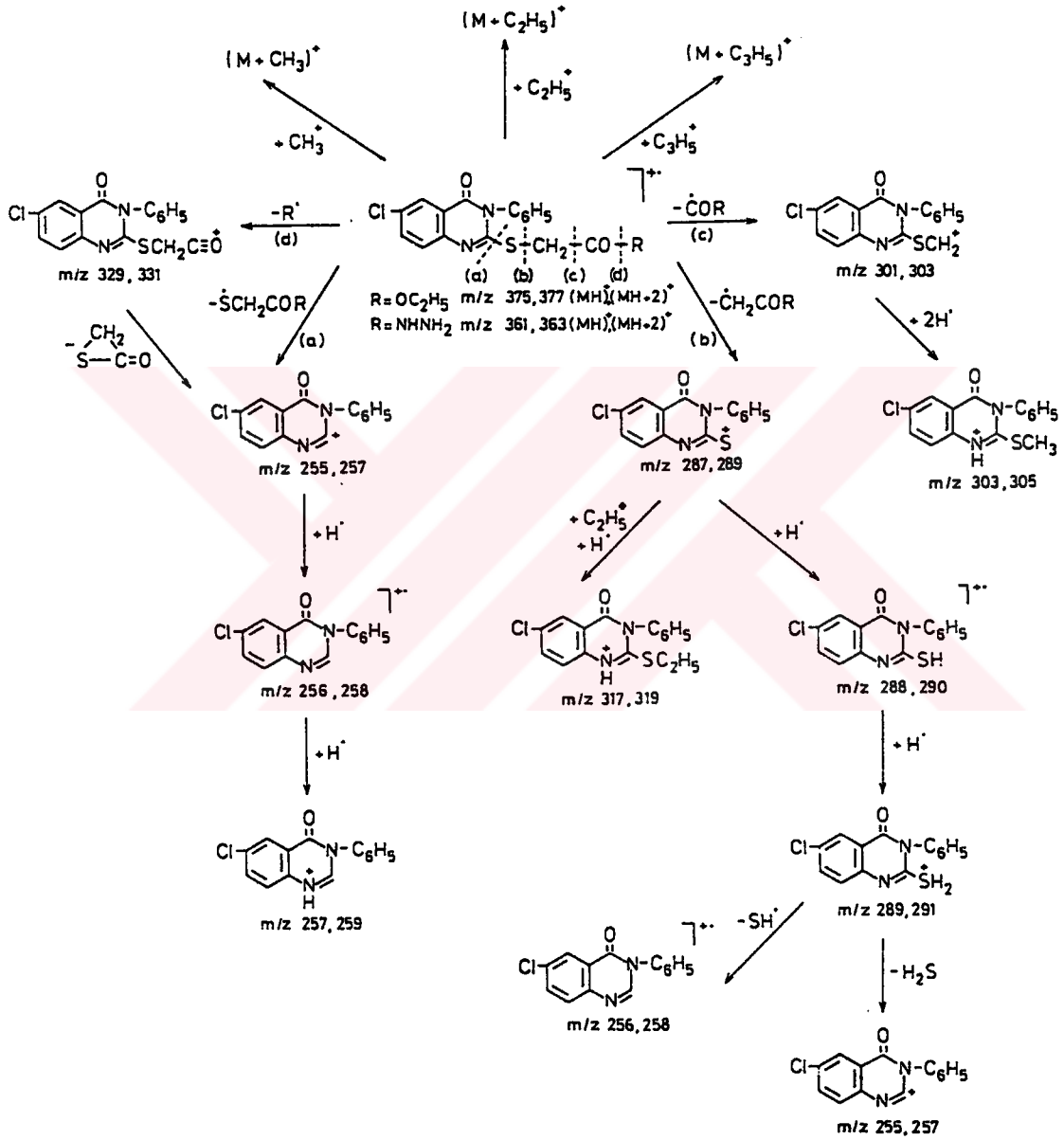
Oluşan  $CH_5^+$  ve  $C_2H_5^+$  iyonları da madde molekülü (M) ile etkileşerek kuasi moleküler iyonu ( $MH^+$ ) meydana getirmekte, elektronların enerjilerinin düşük, basıncın 1 torr olması nedeniyle molekül ileri bir parçalanmaya uğramamakta ve moleküler iyon piki ( $MH^+$ ) belirgin olarak gözlenmektedir:



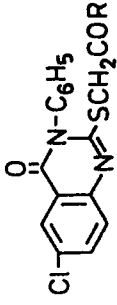
Metan, elektron çarpması sonucunda iyonize olurken  $CH_5^+$  ve  $C_2H_5^+$  iyonları yanısıra, diğer iyonları veren reaksiyonlar da meydana gelmektedir:



Madde I ve II'nin kimyasal iyonizasyon (CI) yöntemi ile alınan spektrumlarında yüksek bağıl bollukta protone durumdaki moleküler iyon ( $MH^+$ ) pikleri yanında maddelerin klor içermesi nedeniyle,  $Cl^{37}$  isotopundan dolayı bağıl bolluğu  $MH^+$  pikin  $1/3$ 'ü oranında olan  $(MH+2)^+$  pikleri de saptanmaktadır. Düşük eV ve basınç ile çalışıldığından kinazolinon halkasının ileri parçalanmaya uğramadığı bu teknikte tiyoeter bağının A ve B yoluna göre kopmasına ilişkin pikler ile molekülden  $COR^+$  grubunun (C yolu) ve karbonil grubuna bağlı R' in atılmasıyla (D yolu) oluşan iyonlar, ayrıca  $M+CH_3^+$ ,  $M+C_2H_5^+$  ve  $M+C_3H_5^+$  gibi yapıyı tanımlamaya ışık tutan iyonlar da yine CI yönteminin bir özelliği olarak spektrumda izlenebilmektedir. Şema 1, madde I ve II'nin genel parçalanma yolları ile oluşan belli başlı fragmanlarını, Tablo 3 her iki maddeye ait başlıca piklerin m/z değerlerini ve bunların % bağıl bolluklarını vermektedir.



Şema 1

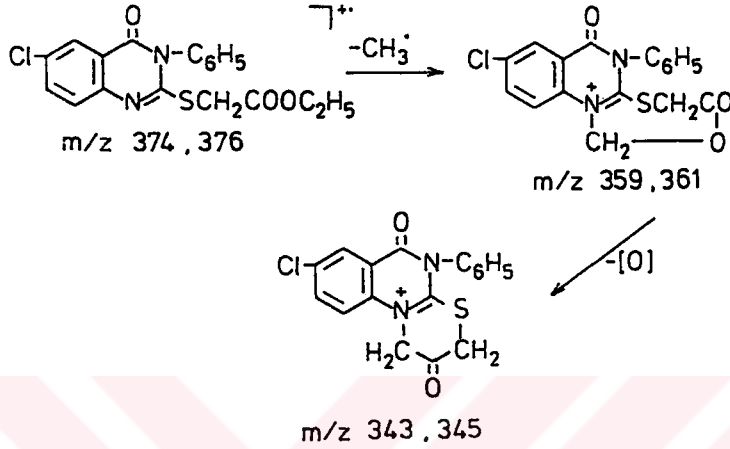


Tablo 3.1 ve II Maddelerinin Kimyasal İyonlaştırma Yöntemi (Cl-CH<sub>4</sub>) ile Alınan Kütle Spektremlerindeki Karakteristik Parçalar (m/z)<sup>1)</sup>

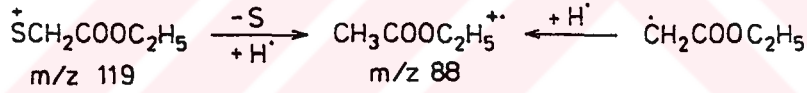
Madde	R	MH <sup>+</sup>	M <sup>+</sup>	(M-R) <sup>+</sup>	(M-COR) <sup>+</sup>	(M-CH <sub>2</sub> COR) <sup>+</sup>	(M-SCH <sub>2</sub> COR) <sup>+</sup>	(SCH <sub>2</sub> COR) <sup>+</sup>	(CH <sub>3</sub> CORC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sup>+</sup>	(M+CH <sub>3</sub> ) <sup>+</sup>	(M+C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sup>+</sup>	(M+C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sup>+</sup>
I	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	375 (100)	374 (7.5)	329 (1.8)	301 (1.1)	287 (1.2)	256 <sup>2)</sup> (3.7)	119 (3.1)	-	389 (0.1)	403 (7.5)	415 (2.5)
		377 (34.8)	376 <sup>3)</sup> (20.8)	331 (0.5)	303 (0.6)	-	258 (1.1)	-	-	405 (2.8)	417 (1.1)	-
II	-NHNH <sub>2</sub>	361 (31.6)	-	329 (6.3)	303 <sup>4)</sup> (1.2)	289 <sup>4)</sup> (51.2)	255 (10.1)	105 (3.7)	115 (100)	375 (1.5)	-	401 (6.9)
		363 (10.7)	-	331 (2.5)	305 (0.6)	291 (18.3)	257 <sup>3)</sup> (9.4)	-	-	377 (0.6)	-	403 (1.8)

- 1) % bağıl bolluk parantez içinde verilmiştir.
- 2) Bu parçaya bir proton bağlanmıştır.
- 3) Aynı kütledeki başka pikten dolayı % bağıl bolluğu yüksektir.
- 4) Bu parçaya iki proton bağlanmıştır.

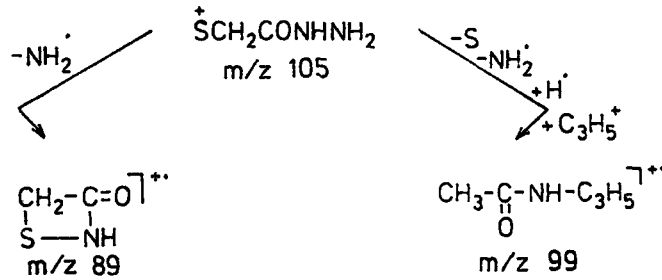
I ve II maddelerine ait genel parçalar dışında spektrumda her iki maddeye özel parçalara da rastlanmaktadır. Bunlardan m/z 359 ve 343 iyonları madde I'den (m/z 374, önce CH<sub>3</sub>'nin, sonra oksijenin ayrılması ile oluşan spektrumda çok düşük oranda izlenen iyonlardır:



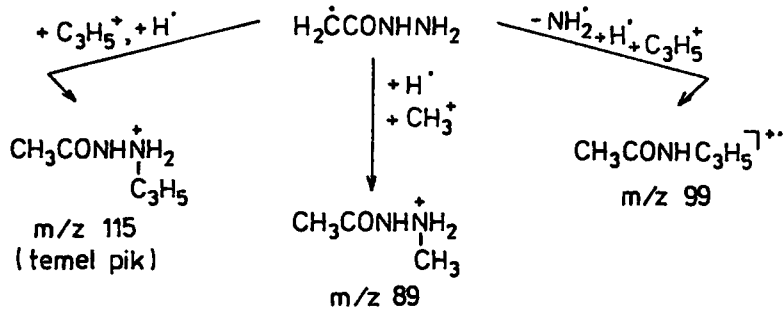
Yine madde I'e ait iyonlardan A yolu ile kazanılan m/z 119 parçası (% 3.1) molekülden kükürdün ayrılıp H'nin bağlanmasıyla B yolundan da elde edilen m/z 88 parçasına (% 13.2) dönüşmekte, madde II'de ise A yolu ile oluşan m/z 105 iyonundan (% 3.7) NH<sub>2</sub>'



atılarak m/z 89 (% 12.6), ya da kükürt ve NH<sub>2</sub>' atılıp, H' ve C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> in katımı ile bağlı bolluğu % 51.5 olan m/z 99 iyonu kazanılmaktadır.



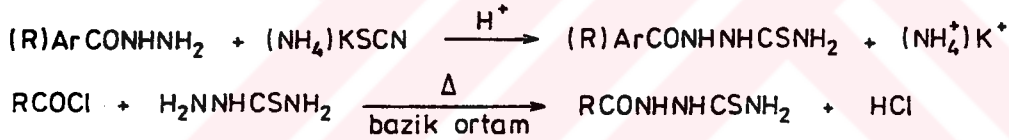
B yolu izlenerek elde edilen H<sub>2</sub>CCONHNH<sub>2</sub>' parçasına H' ve C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>in bağlanmasıyla bağlı bolluğu % 100 olan m/z 115 (temel pik), H' ve CH<sub>3</sub><sup>+</sup> in katımı, veya NH<sub>2</sub>' nin atılıp, H' ve C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> in katımıyla A yolu ile de oluşan m/z 89 (% 12.6) veya m/z 99 (% 51.5) iyonları spektrumda madde II'ye özel iyonlar olarak belirlenmektedir.



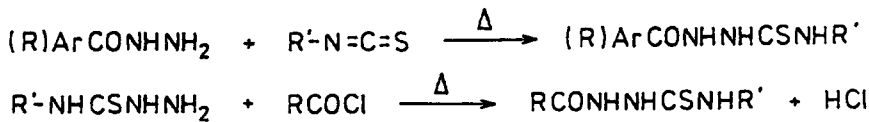
## 2- 3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2- İLMERKAPTOASETİLTİYOSEMİKARBAZİDLER

Çalışmamızın ikinci bölümünü oluşturan 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptoaasetiltiyosemikarbazidlerle ilgili literatürde pek fazla kayıt olmamasına karşın açıl/aroiltiyosemikarbazidlerle ilgili birçok araştırma bulunmaktadır.

1-Açıl/aroiltiyosemikarbazidler, hidrazidlere asidli ortamda amonyum veya potasyum isotiyosiyanat katımı ile (121,123) ya da tiyosemikarbazidlerin açilklorürlerle sodyum bikarbonat veya piridin gibi bazik ajanlar karşısında ısıtılması ile (122,126) elde edilmektedir.

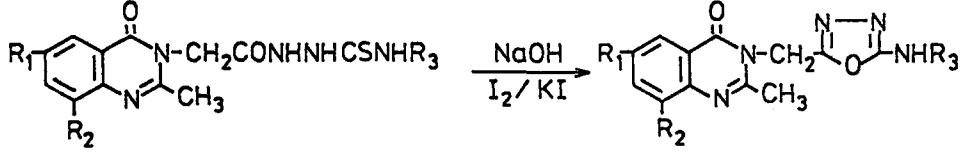


1-Açıl/aroil-4-sübstitüe tiyosemikarbazidler de genellikle hidrazidlere alkil/aril isotiyosiyanatların katımıyla (128-130) ya da 4-sübstitüe tiyosemikarbazidlerin açil klorür ile susuz ortamda bazik ajanlar karşısında ısıtılması ile (122,125) kazanılmaktadır.

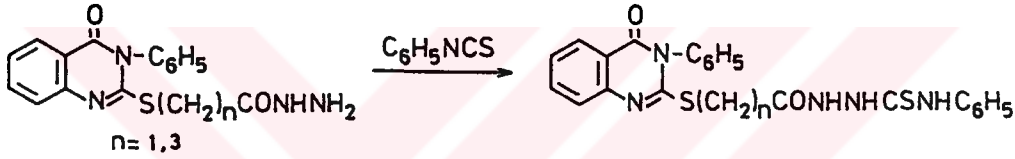


Bu bilgilerin ışığında 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptoaasetiltiyosemikarbazidler benzer yöntemlerle hidrazid ve isotiyosiyanatlardan elde edilmektedir. Genel bilgiler bölüm 2 de belirtildiği gibi, Barthwal ve ark. (26) hazırladıkları 6-sübstitüe veya 6,8-disübstitüe 4(3H)-kinazolinon-3-ilasetik asid etil esterini önce hidrazin hidrat ile, sonra aril isotiyosiyanatlarla etkileştirerek elde ettikleri tiyosemikarbazidleri sodyum hidroksidli ortamda iyod/potasyum iyodür ile siklize ederek oksidiazol türevlerini kazanmışlar, antikonvülsan, monoamin oksidaz ve asetilkolinesteraz aktivitelerini inceledikleri bileşikler-

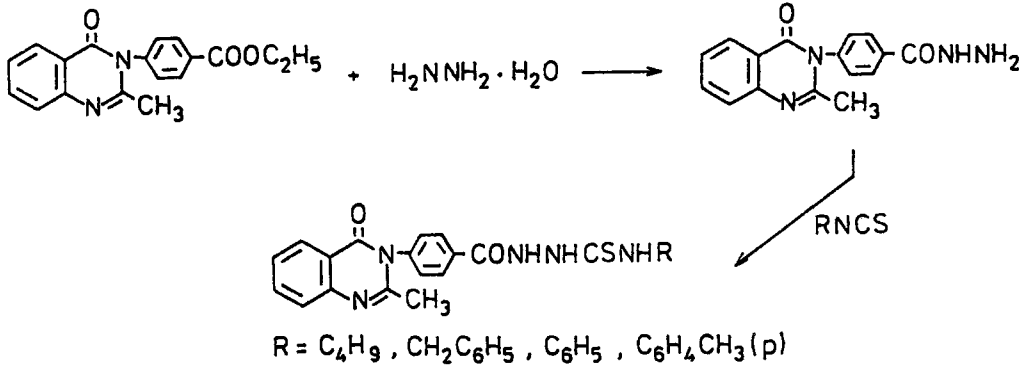
den tiyosemikarbazid türevlerinde bu etkilerin daha fazla olduğunu saptamışlardır.



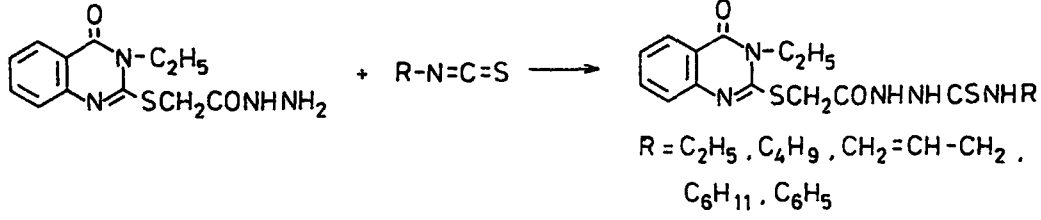
Saptamamıza göre, 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoalkanoiltiyosemikarbazidlerle ilgili ilk çalışma Mahmoud ve ark. (108) tarafından gerçekleştirilmiş, bu araştırmada 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-merkptoasetil ve butirilhidrazin fenil isotiyosiyanat ile etkileştirilerek tiyosemikarbazid türevleri hazırlanmış ve bu bileşiklerden alkali ortamda siklizasyon ile triazol türevlerine geçilmiştir:



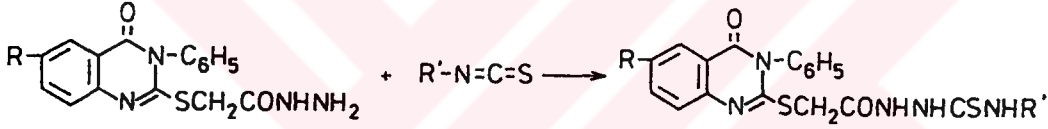
Habib ve Khalil (17) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, 3-(4-karbetoksifenil)-2-metil-4(3H)-kinazolinonun hidrazin hidrat ile etkileştirilmesinden kazanılan hidrazid türevi alkil ya da aril isotiyosiyanatlarla reaksiyona sokularak tiyosemikarbazidler elde edilmiş ve bu bileşiklerin fenaçil bromür ya da etil bromoasetat ile etkileştirilmesinden tiyazolin ya da tiyazolidon türevleri kazanılmıştır.



Çalışmamıza benzeyen diğer bir araştırma Anabilim Dalımızda gerçekleştirilen doktora çalışması (176) olup, bu çalışmada 3- konumda etil grubu içeren 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetiltiyosemikarbazidler, hidrazid türevine alkil ya da aril isotiyosiyanatların katımı ile sentezlenmiştir:



Literatür taramalarına göre konu ile ilgili yalnızca iki araştırmanın (108,176) literatürde yer alması, genel bilgiler bölümünde belirtildiği gibi kinazolinon ve tiyosemikarbazid türevlerinin çok değişik farmakolojik etkiler içermesi, bizi kinazolinon halkası taşıyan tiyosemikarbazid türevlerini sentezlemeye yöneltti. Bu amaçla literatür (103) yöntemine göre hazırladığımız 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidi (madde C) ve 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid hidrazidi (madde II) alkil ya da aril isotiyosiyanatlarla etkileştirerek 1-(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazid yapısında 13 yeni bileşik sentezledik.



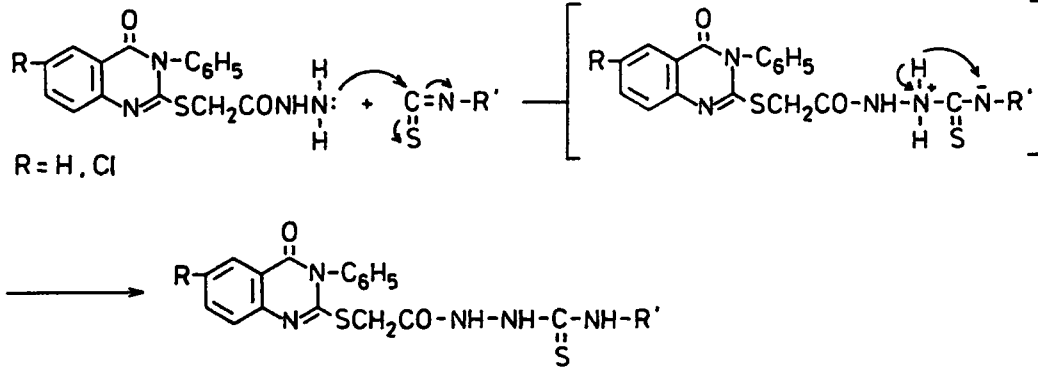
Madde	R	R'	Madde	R	R'
III	H	CH <sub>3</sub>	X	H	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
IV	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	XI	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
V	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	XII	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
VI	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	XIII	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
VII	H	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	XIV	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
VIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	XV	Cl	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
IX <sup>1)</sup>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	XVI	Cl	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

1) Literatür maddesidir (108).

Yukarıda formülleri verilen bu bileşikler hidrazid türevlerinin (madde C ve II) absolu etanolü ortamda ekimolar miktardan biraz fazla sözü edilen isotiyosiyanatlar ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla kazanılmıştır. Reaksiyonun yürüyüşü, İTK ile kontrol edilmiş ve alkil isotiyosiyatlar ile etkileşimde 10-15 dakikada, aril isotiyosiyanatlarla reaksiyonda 30 dakika içinde madde çökmeye başlamış, reaksiyon ortamından her yarım saatte bir alınan örneğin İTK ile yapılan kontrolünde, reaksiyonun yaklaşık 2 saatte tamamlandığı saptanmıştır.



Hidrazidler ile isotiyosiyanatlar arasında yürüyen reaksiyon, doymamış karbona bir nükleofilin katımı olup mekanizması aşağıdaki şekilde gösterilmiştir:



İsotiyosiyanatlar da hem kükürt hem de azot  $\pi$  elektronları kendi üzerine çekerek karbon üzerinde elektron yoğunluğunu azaltmakta, elektrofilik bir merkez (karbokasyon) meydana gelmektedir. Buna göre nükleofilik hidrazidin üzerindeki elektronların karbokasyona doğru yönelmesiyle azot ile karbon arasında bağ oluşmaktadır. Meydana gelen ara üründe, (+) yüklü azotun protonu (-) yüklü azot üzerine göç ederek reaksiyon tamamlanmakta ve açiltiyosemikarbazidler oluşmaktadır.

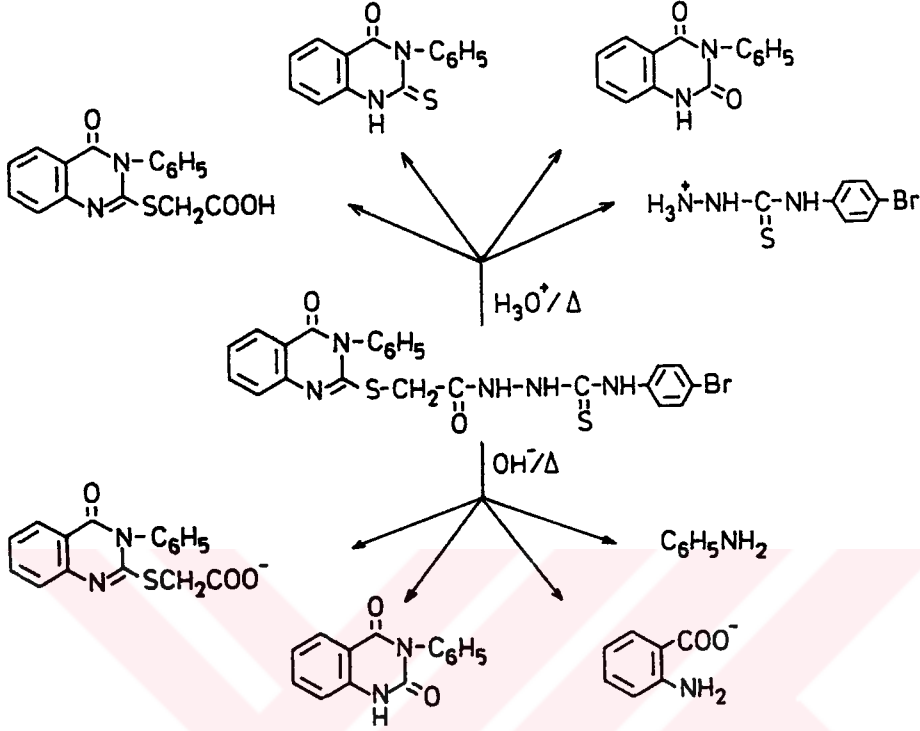
Tez kapsamında sentezlediğimiz III-XVI maddeleri % 90-99 verimle elde edilebilen, beyaz billuri ve suda çözünmeyen, erime dereceleri net bileşiklerdir (Bkz. Tablo 4).

Açiltiyosemikarbazid yapısında olan bu bileşiklerden prototip olarak seçilen madde XII etanollü ortamda % 25'lik hidroklorik asid ve 0.1N sodyum hidroksid ile hidroliz edilmiş, her iki koşulda da 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid İTK ile belirlenirken, asid hidrolizle 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>1</sub>) ve 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion, alkali hidrolizle yalnız 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolindion billuri olarak kazanılmıştır. Bu iki ürünün tanısı şahit olarak kullanılan maddeler ile aynı e.d.'ne sahip olması, İTK'de aynı Rf'de leke vermesi ve IR grafiklerinin identik olması gibi bulgulardan yararlanılarak yapılmıştır. Alkali hidrolizde İTK ile antranilik asid ve anilin de saptanması bu koşullarda kinazolinon halkasının ileri bir hidrolize uğradığını göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca kromatografik olarak saptanamayan lekelerin asid hidrolizde siklizasyon ürünü tiyadiazol, alkali hidrolizde triazole ait olabileceği düşünülmüş, fakat referans madde olmadığından kesin olarak tanımlama yapılamamıştır.

Tablo 4. Madde III-XVI'nın Fiziksel Özellikleri ve Verimleri

Madde	R	R'	Formül (M.A.)	Verim (%)	e.d. (°C)	Analiz		
						Hesaplanan/Bulunan C	H	N
III	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (399.50)	90.6	190-3	54.11	4.29	17.53
IV	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (431.54)	94.5	161-4	54.94	4.18	17.29
V	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (427.55)	96.1	209-11	52.88	4.90	16.23
VI	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (441.57)	98.9	151-2	52.83	4.77	16.23
VII	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (443.55)	92.6	183-4	56.18	4.95	16.38
VIII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (489.62)	96.8	154-6	55.84	4.98	16.04
IX <sup>1)</sup>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>1)</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> .1/2H <sub>2</sub> O (470.56)	92.6	219-20	57.12	5.24	15.86
X	H	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (475.59)	96.5	215-6	57.52	5.45	15.99
XI	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (496.00)	94.7	210-1	54.15	4.77	15.79
XII	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (540.46)	92.8	203-4	53.77	4.20	15.37
XIII	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (447.96)	95.7	193-8	61.32	4.73	14.30
XIV	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (496.00)	98.9	189-95	60.69	4.40	14.12
XV	Cl	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O (548.46)	96.6	197-205	58.70	4.28	14.88
XVI	Cl	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> BrClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (574.90)	98.7	194-5	58.79	4.33	14.90

1) Literatür maddesidir (108)

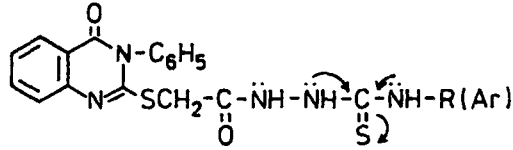


### III-XVI Maddelerinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

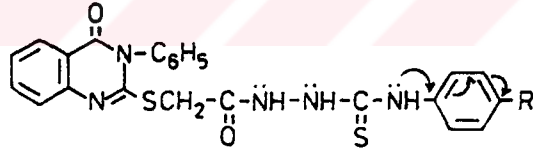
**UV Bulguları:** Madde III-XVI'nın etanollü çözeltilerinin UV spektrumlarında üç ayrı bölgede olmak üzere, 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ylmerkaptoasetil türevlerinde (madde III-XII) 202.0-202.9, 228.9-235.1 ve 272.0-275.6 nm arasında, kinazolinon halkasının 6- konumunda klor içeren tiyosemikarbazid türevlerinde (madde XIII-XVI) ise 203.7-207.6, 226.4-235.0 ve 279.6-282.0 nm arasında üç absorpsiyon maksimumu saptanmıştır.

Madde III-XII'nin ana hareket maddesi olan 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ylmerkaptoasetik asid etil esterinin (madde B) 202.8, 229.4 ve 274.4 nm'de gözlenen maksimumları, hidrazid türevinde (madde C) hemen hemen aynı kalarak 203.6, 228.8 ve 275.4 nm'de izlenmiştir. Hareket maddeleri ile tiyosemikarbazid türevlerinin absorpsiyon maksimumları kıyaslandığında aralarında belirgin bir fark olmaması, bu maksimumların 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ylmerkaptoasetil türevlerinden ileri geldiğini göstermekte, nitekim hidrazid türevinde yine aynı maksimumların saptanması bu bulguyu doğrulamaktadır.

3-Fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetilhidrazine alkil ya da ariltiyokarbamoil (-CS-NH-Ar/R) grubunun bağlanması ile, hareket maddesinin 203.6 nm'deki absorpsiyon maksimumunda bir değişiklik olmamasına karşı, 228.8 nm'deki absorpsiyon maksimumunda (madde X dışında) batokromik kayma (230.1-235.1 nm) görülmektedir. Batokromik kaymanın nedeni tiyosemikarbazid artığındaki azotların ortaklanmamış elektronlarını dönüşümlü olarak tiyokarbonil grubuna vermeleri ile açıklanabilir:



Ana yapıya ait 275.4 nm'deki absorpsiyon maksimumu N<sup>4</sup>-alkilsüstitüe tiyosemikarbazid türevlerinde (madde III-VIII) aynı kalmasına rağmen, aromatik halka içeren türevlerde (madde IX-XII) halkadaki süstitüentlerin yönlendirmeleri azotunkinden baskın olmadığından, aromatik halka ile tiyokarbamoil azotu mezomeriye girerek yukarıda sözü edilen elektron alışverişinin dönüşümlü olma olasılığını ortadan kaldırarak hipsokromik kaymaya (272.0-272.6 nm) neden olmaktadır. Nitekim halkada CH<sub>3</sub>, Cl ve Br taşıyan bileşikler ile nonsüstitüe bileşiklerin λ maksimumlarının hemen hemen aynı olması, bu süstitüentlerin yönlendirmelerinin mezomeriye bir katkısı bulunmadığını göstermektedir.



Klor içeren XIII-XVI maddelerinde ana yapıdan ileri gelen üç absorpsiyon maksimumdan 230 nm alanında gözlenen absorpsiyon 230.0-235.0 arasında omuz halinde, diğer maksimumlar 203.7-207.6 ve 279.6-282.0 nm arasında izlenmektedir (Bkz. Tablo 5).

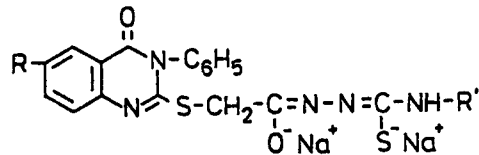
**Tablo 5.** III-XVI Maddelerinin UV Karakteristikleri

Madde	$\lambda$ EtOH maks. nm ( $\epsilon$ )							
III	202.4	(41508)	235.1	(39750)	275.2	(14062)	315.0*	330.0*
IV	202.9	(41816)	234.2	(39485)	275.5	(14542)	315.0*	327.5*
V	202.6	(45918)	230.0	(48227)	257.5*, 275.0*		313.5*	327.0*
VI	202.8	(45481)	231.7	(41154)	274.9	(16647)	314.0*	328.0*
VII	202.7	(41250)	230.6	(35084)	274.9	(14104)	314.0*	328.0*
VIII	202.7	(55669)	231.5	(40295)	275.6	(15227)	315.0*	328.0*
IX**	202.8	(58479)	229.7	(51648)	272.8	(25616)	313.5*	328.0*
X	202.9	(58450)	228.9	(52029)	272.3	(23208)	315.0*	328.0*
XI	202.9	(60214)	230.2	(57734)	272.0	(26089)	312.5*	327.5*
XII	202.0	(68584)	230.1	(65395)	272.6	(28806)	312.5*	326.5*
XIII	207.6	(33865)	235.0*		282.0	(15096)	325.0*	340.0*
XIV	204.0	(59966)	230.0*		280.2	(28867)	325.0*	340.0*
XV	204.5	(57149)	230.0*		279.6	(31371)	325.0*	340.0*
XVI	203.7	(48176)	226.4	(42657)	279.8	(24203)	325.0*	340.0*

\*Omuz şeklinde gözlenmiştir.

\*\*Literatür maddesidir (108).

Maddelerin % 2 N sodyum hidroksid içeren etanollü çözeltilerinin UV spektrumlarında ana yapıdan ileri gelen birinci bölgede gözlenen maksimumlar (202.0-207.6 nm), alkali ile tuz oluşması nedeniyle batokromik kayma yaparak omuz halinde 216.2-218.0 nm arasında, ikinci bölgedeki absorpsiyonlar ise tiyokarbamoil artığındaki elektron hareketliliğinin kısıtlanması, bazı bileşiklerde hipsokromik kayma nedeniyle 226.6-230.6 nm arasında gözlenmiş, üçüncü bölgedeki absorpsiyon maksimumlarında ise belirgin bir değişiklik saptanmamıştır (Bkz. Tablo 6).



Tablo 6. III-XVI Maddelerinin UV Karakteristikleri

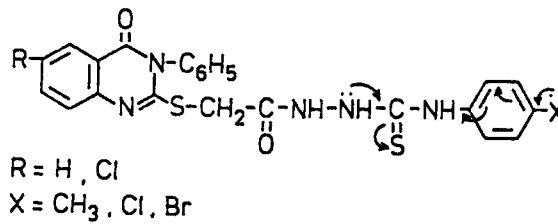
Madde	$\lambda$ EtOH/NaOH***					
			maks.	nm ( $\epsilon$ )		
III	217.0*		230.3 (43225)	276.6 (25048)	332.0*	
IV	217.0*		230.1 (53726)	279.2 (36508)	332.0*	
V	218.0*		230.6 (56522)	275.4 (42812)	328.0*	
VI	216.2*		230.5 (45746)	281.0 (33294)	332.5*	
VII	217.0*		230.6 (44754)	277.6 (27677)	329.0*	
VIII	217.5*		230.6 (42205)	279.4 (26243)	329.0*	
IX	216.6 (55856)		230.1*	276.5 (28845)		
X	216.8 (40615)		229.6 (39188)	275.6 (28392)		
XI	232.0*		244.0 (67952)	286.8 (50195)	316.0*	
XII	217.2 (50695)		229.6 (49073)	271.6 (36805)	303.0*	
XIII	218.0*		227.1 (46946)	283.4 (38390)	342.0*	
XIV	217.5*		226.6 (41812)	280..6 (38340)	342.0*	
XV	217.4 (44151)		228.0*	279.6 (37734)	342.0*	
XVI	216.2 (42830)		227.5*	281.7 (32941)		

\*Omuz şeklinde gözlenmiştir.

\*\*Literatür maddesidir (108).

\*\*\*100 ml'de 2 ml N sodyum hidroksid içeren etanolü çözelti

Oysa % 2 N hidroklorik asid içeren etanolde alınan UV spektrumlarında N<sup>4</sup>-alkil-sübstitüe tiyosemikarbazidlerde (III-V,XIII) hiç bir değişiklik saptanmazken, N<sup>4</sup>-arilsübstitüe bileşiklerde (XI,XVI) batokromik kayma gözlenmektedir. Bu kaymaya N<sup>4</sup> un bazikliğinde azalma olmasına karşın yine de asid ile tuz oluşturduğundan N<sup>4</sup> un elektronlarını halkaya verememesi, bunun sonucunda halkadaki birinci cins sübstitüentlerin (-CH<sub>3</sub>, -Cl, -Br) halka ile mezomeriye girmesi neden olmaktadır (Bkz. Tablo 7).



**Tablo 7.** III-V, XI, XIII ve XVI Maddelerinin UV Karakteristikleri

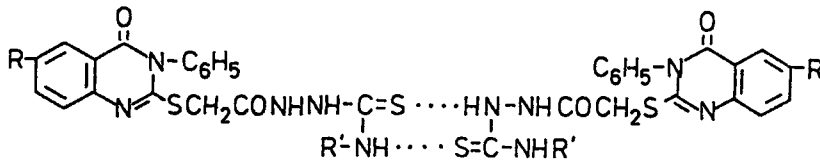
Madde	$\lambda$ EtOH/HCl** maks. nm ( $\epsilon$ )							
	III	202.8	(41867)	236.1	(40629)	275.0	(13742)	315.0*
IV	202.6	(49713)	235.6	(47383)	275.0	(16916)	315.0*	327.0*
V	203.6	(42523)	236.0	(40712)	275.0	(15013)	315.0*	327.5*
XI	217.0	(85659)	244.6	(81294)	287.0	(42011)	317.5*	342.5*
XIII	208.0	(49544)	236.0*		282.1	(21278)	316.0*	340.0*
XVI	219.7	(47486)	242.0*		293.6	(26790)	337.0*	352.0*

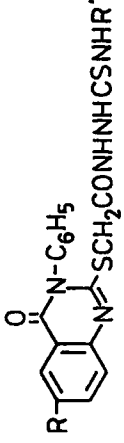
\*Omuz şeklinde gözlenmiştir.

\*\* 100 ml'de 2 ml N hidroklorik asit içeren etanollü çözelti

**IR Bulguları:** III-XVI maddelerinin IR spektrumlarının değerlendirilmesinde, ortak olan fonksiyonel gruplarına ait bandlar tüm bileşiklerde literatür verilerine uygun olarak çıkması gereken alanlarda gözlenmiştir (Bkz. Tablo 8 ve 9).

Açiltiyosemikarbazid artığındaki  $-\text{CONHNHCSNHR}'$ , amid ve tiyoamid N-H gerilme titreşimlerine ait iki absorpsiyon bandı  $3225-3095$  ve  $3470-3300 \text{ cm}^{-1}$  arasında saptanmıştır. Bilindiği gibi hidrojen bağı yapmamış sekonder amidlerin N-H gerilme bandları cis yapıda  $3440-3420 \text{ cm}^{-1}$ , trans yapıda  $3460-3440 \text{ cm}^{-1}$  arasında gözlenirken, hidrojen bağı yapmış cis yapıdaki amidler  $3180-3140 \text{ cm}^{-1}$ , trans yapıdaki amidler  $3310-3270 \text{ cm}^{-1}$  arasında (247) absorpsiyon yapmaktadır. Maddelerin potasyum bromür içinde alınan IR spektrumlarından edinilen bilgiler N-H lardan birinin bağı oluşturduğunu diğerinin ise bağısız olduğunu göstermektedir. Bileşiklerin kloroform veya karbon tetraklorürdeki spektrumları maddelerin bu çözeltilerde çözünmemesi nedeniyle alınamadığından bağı intermoleküler ya da intramoleküler hidrojen bağı olduğu saptanamamış, bununla beraber elde edilen veriler NH lardan birinin cis yapısından dolayı hidrojen bağı oluşturduğu düşüncesini kuvvetlendirmiştir.





Tablo 8. III-IX'un IR Spektrum Bulguları 1)

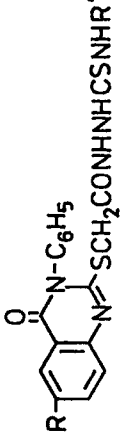
Madde	R	R'	N-H g.b.	C-H g.b. (ar.)	C-H g.b. (al. ve sim.) (asim. ve sim.)	C=O g.b. (laktam)	C=O g.b. (amid I)	C=N g.b. C=C g.b. (ar.)	N-H e.b. C-N g.b. (amid II)	C-H e.b. (al.)	N-H e.b. C-N g.b. (amid III)	C=S g.b. (tiyoamid I)	Aromatik sübstüfeyon	C-S g.b.
III	H	CH <sub>3</sub>	3470 3180	3060	2965 2935	1690	1675	1605 1578 1485 1467	1545	1490 1452 1370	1303 1262	1189	774, 692 (mono) 756 (1,2-)	646
IV	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3460 <sup>2)</sup> 3160	3050	2970	1688	1676	1602 1570 1480 1464	1545	1488 1445 1369	1300 1260	1180	770, 690 (mono) 754 (1,2-)	644
V	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3450 3095	3040	2935 2775	1688	1682	1605 1568 1485 1465	1548	1486 1450 1360	1304 1259	1204	770, 698 (mono) 760 (1,2-)	647
VI	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3240 3200	3060	2955 2930 2865	1686	1674	1602 1570 1480 1462	1545	1490 1454 1360	1300 1260	1175	767, 690 (mono) 760 (1,2-)	642
VII	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	3430 <sup>2)</sup> 3160	3060	2960 2925	1688	1688	1603 1570 1485 1465	1548	1460	1296 1262	1175	772, 690 (mono) 755 (1,2-)	644
VIII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3460 3170	3050	2955 2920	1685	1665	1600 1565 1485 1460	1540	1445	1295 1260	1162	760, 688 (mono) 750 (1,2-)	640
IX <sup>3)</sup>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3320 3180	3070	2975 2925	1688	1655	1622 1605 1568 1490 1465	1548	1455	1298 1260	1205	775, 692 (mono) 758 (1,2-)	645

1) g.b.= gerilme bandı, e.b.= eğilme bandı, ar.= aromatik, al.= alifatik, asim.= asimelik, sim.= simelik

2) Bilişir suyu

3) Literatür maddesidir (108).



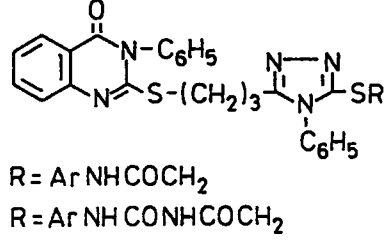


Tablo 9. X-XVI'nin IR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

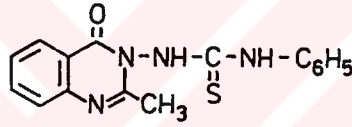
Madde	R	R'	N-H g.b.	C-H g.b. (ar.)	C-H g.b. (al.) (asim. ve sim.)	C=O g.b. (laktam)	C=O g.b. (amid I)	C=N g.b. C=C g.b. (ar.)	N-H e.b. C-N g.b. (amid II)	C-H e.b. (al.)	N-H e.b. C-N g.b. (amid III)	C=S g.b. (tiyosamid I)	Aromatik sübstütüsyon	C-S g.b.	C-X g.b.
X	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> (p)	3300 3225	3060	2960 2910	1694	1650	1640 1600 1568 1485 1460	1540	1485 1445 1360	1295 1255	1198	810 (1,4-) 770, 688 (mono) 748 (1,2-)	640	
XI	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(p)	3300 3190	3065	2960 2915	1690	1650	1640 1600 1570 1482 1460	1540	1455	1308 1265	1199	822 (1,4-) 772, 692 (mono) 752 (1,2-)	640	1090 (C-Cl)
XII	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br(p)	3460 3310 3180	3080	2980 2915	1695	1668	1650 1605 1570 1482 1460	1540	1452	1300 1260	1200	822 (1,4-) 770, 692 (mono) 755 (1,2-)	640	1070 (C-Br)
XIII	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3470 3300 3195	3080	2980 2930 2880	1700	1690	1620 1600 1570 1485 1467	1545	1485 1450 1330	1300 1268	1187	885, 830 (1,2,4-) 762, 699 (mono)	644	1070 (C-Cl)
XIV	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3310 3140	3050	2960	1700	1690	1645 1596 1568 1495 1460	1542	1460	1295 1265	1170	878, 830 (1,2,4-) 748, 693 (mono)	640	1070 (C-Cl)
XV	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(p)	3450 <sup>2)</sup> 3180	3060	2960	1700	1687	1600 1567 1485 1463	1544	1455	1296 1265	1170	878, 830 (1,2,4-) 830 (1,4-) 770, 693 (mono)	640	1088 (C-Cl)
XVI	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br(p)	3450 3180	3060	2960	1687	1675	1600 1568 1480 1463	1542	1455	1296 1267	1170	878, 830 (1,2,4-) 830 (1,4-) 760, 692 (mono)	640	1070 (C-Cl) 1045 (C-Br)

1) g.b.= gerilme bandı, e.b.= eğilme bandı, ar.= aromatik, al.= alifatik, asim.= asimetrik, sim.= simetrik  
2) Rölür sıvısı

Literatürde kinazolinon-2-ilmerkaptasetilamid ve üre türevi bileşiklerde (13,15), laktam ve amid C=O gerilme bandlarının 1700 ve 1680  $\text{cm}^{-1}$  de gözleendiği, 5-(N-arilkarboksamidometiltiyo)- ya da 5-[(3-arilüreido)karbonilmetiltiyo]-3-(3,4-dihidro-4-okso-3-fenilkinazolin-2-ilmerkaptopropil)-4-fenil-1,2,4-triazol türevi bileşiklerde (108) 1715-1710

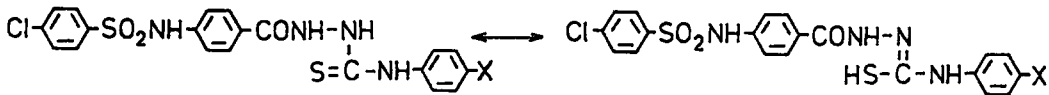


ve 1675-1670  $\text{cm}^{-1}$  arasında, 2,4(1H,3H)-kinazolinon bileşiğinde (251) ise 4 no.lu laktam C=O gerilme bandının 1670  $\text{cm}^{-1}$  de saptandığı bildirilmiş, Büyüktimkin'in 1-(3,4-dihidro-2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)-3-feniltiyoüre türevleri üzerinde yaptığı

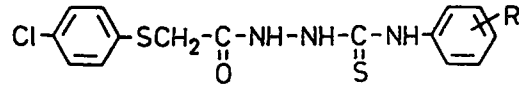


çalışmada (252) laktam C=O gerilme bandları 1680-1675  $\text{cm}^{-1}$  alanında belirlenmiştir. III-XVI maddelerinde saptanan değerler literatüre uygun olup, kinazolinon halkasının laktam C=O gerilme titreşimi 1700-1684  $\text{cm}^{-1}$  alanında, SCH<sub>2</sub>CONH grubu amid C=O gerilme, amid I bandı 1690-1650  $\text{cm}^{-1}$  alanında izlenmiştir.

Açiltiyosemikarbazid artığındaki amid ve tiyoamid gruplarının N-H eğilme ve C-N gerilme kombine bandları olan amid II ve amid III bandları, klasik literatür ve kitaplarda belirtilen değerlere uygun olarak sırasıyla 1548-1540  $\text{cm}^{-1}$  ve 1304-1295, 1268-1255  $\text{cm}^{-1}$  alanında gözlenmiştir. Tiyoamid C=S gerilme-tiyoamid I bandı, çoğunlukla N-H eğilme ve C-N gerilme kombine bandları olan amid III bandı ile aynı alanda gözleendiğinden, bu pikin çıkış yeri için kesin bir frekans bildirmek pek kolay olmamaktadır. Nitekim Omar ve Osman (253) N,N'-disübstitüe tiyoüre türevleri üzerinde yaptıkları IR çalışmasında C=S gerilme titreşimlerinin, komşu azot atomları ile vibrasyonel kenetleme sonucu 1550-1512, 1350, 1180-1135 ve 970-930  $\text{cm}^{-1}$  alanında olmak üzere dört bölgede delokalize olduğunu bildirmişlerdir. Demetrescu ve Manu (159) ise açiltiyosemikarbazid yapısındaki bileşiklerde tiyon-tiyol totomerisi nedeniyle C=S gerilme titreşimleri için üç ayrı absorb-

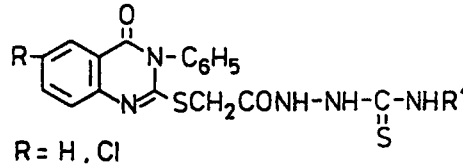


siyon bölgesinden söz etmekte ve bunlardan  $1360-1275\text{ cm}^{-1}$  deki bandın C=S formuna,  $2600-2550\text{ cm}^{-1}$  alanındaki bandın hidrojen bağı yapmış SH grubuna,  $1520\text{ cm}^{-1}$  deki absorpsiyon bandının ise C=S ve N-H kombine titreşimlerine ait olduğunu kabul etmekte, Bahadur ve ark. (169) açiltiyosemikarbazidlerde C=S gerilme titreşimi için  $1152,1140$



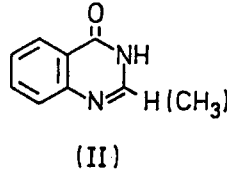
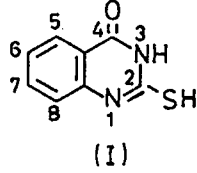
$\text{cm}^{-1}$  gibi değerler vermektedir. Ayrıca literatürde C=S gerilme titreşimi için  $1262-1238\text{ cm}^{-1}$  (254) ve  $1100-1085\text{ cm}^{-1}$  (255) alanında değerler verildiği gözönüne alınarak maddelerimizde  $1204-1162\text{ cm}^{-1}$  arasında gözlenen bandların C=S gerilme titreşimlerine ait olduğunu söyleyebiliriz. Nitekim  $2600-2550\text{ cm}^{-1}$  alanında SH a ait bandın olmayışı bu düşüncemizi doğrulamakta,  $647-640\text{ cm}^{-1}$  arasında izlenen band da C-S gerilme titreşimlerini karakterize etmektedir. Bu bulguların dışında maddelerimizde kinazolinon halkasına ait C=N grubunu karakterize eden bandlar, madde IX-XIV ve  $1650-1620\text{ cm}^{-1}$  arasında bağımsız ve çok kuvvetli absorpsiyonlar göstermekte, diğer maddelerde ise bu bandlar aromatik C=C gerilme bandları kapsamında  $1605-1603\text{ cm}^{-1}$  de şiddeti nispeten daha az olarak gözlenmektedir.

**$^1\text{H-NMR}$  Bulguları:** 1-(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazid yapısında olan III-XII maddeleri ile kinazolinon halkasının 6- konumunda klor içeren XIII-XVI maddelerinde formülde görüldüğü gibi birçok proton ortak olarak gözlenmektedir.

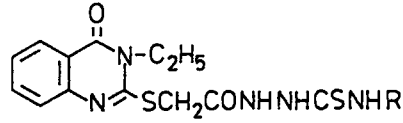


Bu protonlardan  $\text{SCH}_2\text{CO}$  grubu metilen protonları  $3.94-4.01\text{ ppm}$  alanında singlet, ya da madde XI ve XV de olduğu gibi  $4.03, 4.16\text{ ppm}$  de iki singlet, kinazolinon halkasının 3- konumuna bağlı fenil protonları  $7.12-7.82\text{ ppm}$  arasında multipllet halinde sinyal vermektedir. Kinazolinon halkasının 5,6,7 ve 8- konumuna bağlı protonlarının NMR bulgularına ait literatürde pek fazla ayrıntı bulunmamakta, çalışmaların çoğunda (14,16) 5- konumuna bağlı protonun  $8.05-8.50\text{ ppm}$  arasında, diğer protonların aromatik protonlarla birlikte gözlemlendiği belirtilmektedir. Bununla beraber Sadtler katoloğunda (250) 2-merkaptto-4(3H)-kinazolinonun (I) aromatik protonları için " $\text{C}_6\text{-H } 7.34, \text{C}_8\text{-H } 7.42, \text{C}_7\text{-H } 7.77$  ve  $\text{C}_5\text{-H } 8.02$ " ppm değerleri verilmekte, Spassov ve ark. (256) isokinolin

ve kinazolinonların  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$ 'ları üzerinde yaptıkları çalışmalarında, 4(3H)-kinazolinon ve 2-metil-4(3H)-kinazolinonların (II)  $\text{C}_6, \text{C}_8, \text{C}_7$  ve  $\text{C}_5\text{-H}$  proton sinyallerinin sırasıyla 7.50 ve 7.43, 7.65 ve 7.55, 7.80 ve 7.75, 8.11 ve 8.05 ppm değerlerinde



gözlendiği bildirilmektedir. Diğer taraftan İlhan'ın doktora çalışmasında (176) 1-(3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazid türevlerinde kinazoli-



non halkası  $\text{C}_6\text{-H}$  protonunun 7.44-7.46 ppm alanında triplet,  $\text{C}_8\text{-H}$  protonunun 7.56-7.62 ppm alanında dublet,  $\text{C}_7\text{-H}$  protonunun 7.74-7.83 ppm alanında  $\text{C}_6\text{-H}$  protonu gibi triplet ya da iki çift dublet,  $\text{C}_5\text{-H}$  protonunun ise 8.05-8.08 ppm alanında dublet ya da çift dublet halinde saptandığı belirtilmektedir.

III-XVI maddelerinin ortak olan 4(3H)-kinazolinon halkası protonları, gerek bölünme şekilleri gerekse spin-spin etkileşme değişmezlerinden yararlanılarak literatüre uygun olarak (176,248,250) sinyal vermesi gereken alanlarda saptanmaktadır (Bkz. Tablo 10,11).

Bu bilgilere dayanarak maddelerimizde (III-XII) kinazolinon halkası  $\text{C}_6\text{-H}$  protonlarının  $\text{C}_5\text{-H}$  ve  $\text{C}_7\text{-H}$  protonları ile orto,  $\text{C}_8\text{-H}$  protonları ile meta etkileşmesine uğrayarak triplet halinde fenil protonları ile birlikte sinyal verdiği belirlenmektedir.

Kinazolinon  $\text{C}_8\text{-H}$  protonu,  $\text{C}_7\text{-H}$  ile etkileşerek 7.64-7.72 ppm arasında dublet halinde gözlenmekte ve bu dubletlerin spin-spin etkileşme değişmezleri,  $J: 7.52\text{-}8.49$  Hz arasında değişmektedir. Fakat madde VIII'de bu proton 7.14-7.82 ppm alanındaki diğer aromatik proton sinyalleri ile aynı alanda saptanmaktadır.

Kinazolinon halkası  $\text{C}_7\text{-H}$  protonu, hem komşu  $\text{C}_6\text{-H}$  ve  $\text{C}_8\text{-H}$  protonları, hem de  $\text{C}_5\text{-H}$  protonu ile etkileşerek 7.80-7.91 ppm ( $J: 7.03\text{-}7.65$  Hz) arasında triplet olarak izlenmekte, ancak bazı bileşiklerde (III-V, VII, X) bu alan açılarak alınan spektrumlarda bu tripletin iki çift dubletten (iki double dublet-2xdd) oluştuğu ve dubletlerin birer bacaklarının üst üste gelerek triplet haline dönüştüğü anlaşılmaktadır (Bkz. Şekil 11,16,20,26,32). İki çift dublet (2xdd) şeklinde gözlenen  $\text{C}_7\text{-H}$  protonlarına ait orto spin-spin etkileşme de-

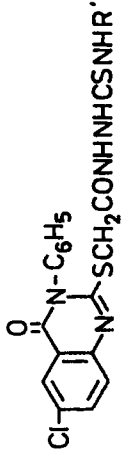


Tablo 10. Madde III-XII'deki Fenil ve Kinazolinon Protonlarının <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

Madde	R'	Fenil ve C <sub>6</sub> -H	C <sub>8</sub> -H	C <sub>7</sub> -H	C <sub>5</sub> -H
III	CH <sub>3</sub>	7.35-7.60(6H,m)	7.65(1H,d,J:8.42Hz)	7.84(1H,2xdd,J:7.64,1.41Hz)	8.09(1H,dd,J:7.34,1.01Hz)
IV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7.43-7.62(6H,m)	7.69(1H,d,J:7.86Hz)	7.85(1H,2xdd,J:6.95,1.39Hz)	8.09(1H,dd,J:8.05,0.99Hz)
V	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	7.44-7.59(6H,m)	7.64(1H,d,J:7.96Hz)	7.86(1H,2xdd,J:7.39,0.97Hz)	8.09(1H,d,J:7.40Hz)
VI	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	7.47-7.65(6H,m)	7.72(1H,d,J:7.82Hz)	7.91(1H,t,J:7.65Hz)	8.14(1H,d,J:7.81Hz)
VII	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	7.43-7.61(6H,m)	7.65(1H,d,J:8.17Hz)	7.86(1H,2xdd,J:8.47,1.50Hz)	8.08(1H,dd,J:7.91,1.32Hz)
VIII	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.14-7.82(12H,m)	7.14-7.82(12H,m)	7.90(1H,t,J:7.03Hz)	8.13(1H,d,J:7.71Hz)
IX <sup>2)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.15-7.61(11H,m)	7.65(1H,d,J:7.84Hz)	7.81(1H,t,J:7.58Hz)	8.08(1H,d,J:7.20Hz)
X	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.10(2H,d,J:8.34Hz,p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.24(2H,d,J:8.25Hz,p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Hb) 7.43-7.60(6H,m)	7.64(1H,d,J:7.52Hz)	7.80(1H,2xdd,J:7.62,1.37Hz)	8.07(1H,dd,J:7.89,1.30Hz)
XI	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.36(2H,d,J:8.76Hz,p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.44(2H,d,J:8.41Hz,p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Hb) 7.44-7.61(6H,m)	7.65(1H,d,J:8.49Hz)	7.82(1H,t,J:7.65Hz)	8.09(1H,dd,J:7.98,1.13Hz)
XII	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.36(2H,d,J:8.16Hz,p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.44-7.61(6H,m)	7.65(1H,d,J:7.96Hz)	7.82(1H,t,J:7.57Hz)	8.08(1H,d,J:7.73Hz)

1) Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılmıştır.

2) Liferatür (108) maddesidir.



Tablo 11. Madde XIII-XVI'daki Fenil ve Kinazolinon Protonlarının <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

Madde	R'	Fenil	C <sub>8</sub> -H	C <sub>7</sub> -H	C <sub>5</sub> -H
XIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7.35-7.60(5H,m)	7.69(1H,d,J:8.68Hz)	7.87(1H,dd,J:8.65,2.48Hz)	8.01(1H,d,J:2.43Hz)
XIV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.12-7.64(10H,m)	7.67(1H,d,J:8.74Hz)	7.82(1H,dd,J:8.70,2.49Hz)	8.00(1H,d,J:2.49Hz)
XV	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.34(2H,d,J:8.28Hz,p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.40-7.60(7H,m)	7.66(1H,d,J:8.97Hz)	7.82(1H,dd,J:8.98Hz) <sup>2)</sup>	8.00(1H,d) <sup>2)</sup>
XVI	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.38(2H,d,J:8.75Hz,p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.47-7.62(7H,m)	7.67(1H,d,J:8.80Hz)	7.83(1H,dd,J:8.70,2.45Hz)	8.01(1H,d,J:2.41Hz)

1) Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılmıştır.

2) Dubletin birbacağına ait frekans değeri bilgisayar verilerinde bulunmadığından J değeri hesaplanamamıştır.

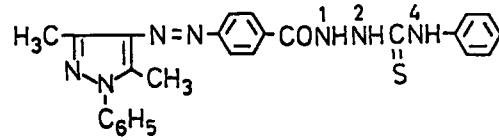
ğişmezi J: 6.95-8.47 Hz, meta etkileşme değışmezi J: 0.97-1.50 Hz arasında değışmektedir.

Kinazolinon halkası C<sub>5</sub>-H protonu, karbonil grubunun anisotropik etkisi ile diğr protonlara nazaran elektron bulutu ile daha az gölgelenerek düşük alana kaymakta ve komşu C<sub>6</sub>-H protonu ile etkileşerek 8.08-8.14 ppm (J: 7.20-7.81 Hz) alanında dublet ya da hem C<sub>6</sub>-H hem de C<sub>7</sub>-H ile etkileşerek bazı bileşiklerde (III,IV,VII,X,XI) çift dublet halinde 8.07-8.14 ppm (J: 7.34-8.05 ve 1.01-1.32 Hz) arasında sinyal vermektedir.

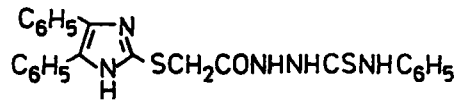
6- Konumunda klor içeren XIII-XVI maddelerinde kinazolinon halkası C<sub>5</sub>,C<sub>7</sub> ve C<sub>8</sub>- protonlarına ait NMR bulguları daha önce madde I ve II de belirtildiği gibi, literatür (176,250) ile uygunluk göstermekte ve C<sub>8</sub>-H protonu komşu orto protonu C<sub>7</sub>-H ile etkileşerek 7.66-7.69 ppm arasında spin-spin etkileşme değışmezi J: 8.68-8.97 Hz olan dublet, C<sub>7</sub>-H protonu hem C<sub>8</sub>-H hem de C<sub>5</sub>-H protonları ile etkileşerek 7.82-7.87 ppm arasında J değerleri 8.65-8.98 ve 2.45-2.49 Hz olan çift dublet halinde gözlenmektedir.

Karbonil grubunun indaktif etkisi ile düşük alanda gözlenen C<sub>5</sub>-H protonu komşu meta protonu C<sub>7</sub>-H ile etkileşerek 8.00-8.01 ppm arasında dublet halinde sinyal vermekte ve bu sinyallerin spin-spin etkileşme değışmezleri J: 2.41-2.49 Hz olarak saptanmaktadır.

Maddelerimizde ortak olan açıl tiyosemikarbazid artığındaki N<sup>1</sup>-H, N<sup>2</sup>-H ve N<sup>4</sup>-H protonları için literatürde değışik ppm değerleri verilmektedir. Anabilim dalımızda daha önce bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda Rollas (172) 1-[p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)benzoil]-4-feniltiyosemikarbazidin N<sup>1</sup>-H, N<sup>2</sup>-H ve N<sup>4</sup>-H protonlarının sırasıyla

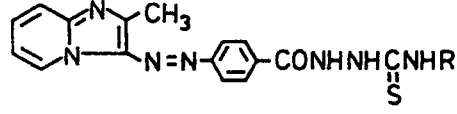


10.50, 9.66 ve 9.55 ppm değerlerinde saptandığını, Gürsoy ve ark. (180) 1-(4,5-difenilimidazol-2-ilmerktaoasetil)-4-feniltiyosemikarbazidde N<sup>1</sup>-H'ın 10.49, N<sup>2</sup> ve N<sup>4</sup>-H'ların

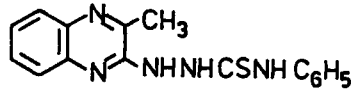


ise 9.78 ppm'de gözlendiğini, Cesur ve ark. (178) 1-[4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)azo]benzoil-4-aril/alkiltiyosemikarbazidlerde N<sup>1</sup>-H protonlarının 10.71-10.36 ppm,



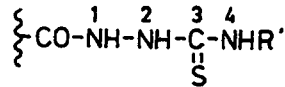


$N^2$ -H protonlarının ise 10.05-9.24 ppm arasında belirlendiğini ve  $N^4$ -H protonlarının aromatik alan ya da sübstitüentlerin etkisine bağlı olarak yüksek alanda pik verdiğini belirtmektedirler. Westphal ve ark. yaptıkları çalışmada (254) ise 1-(3-metil-kinoksalin-2-il)-4-feniltiyosemikarbazidin  $N^1$ -H,  $N^2$ -H ve  $N^4$ -H protonlarını sırasıyla 10.52, 10.39 ve 9.30 ppm'de saptamışlardır.



Genel olarak açiltiyosemikarbazidlerde  $N^1$ -H'a ait sinyallerin diğer NH protonlarına nazaran düşük alanda izlendiği,  $N^4$ -alkilsübstitüe türevlerde  $N^1$ -H> $N^2$ -H> $N^4$ -H sırasıyla pikler izlenirken,  $N^4$ -arilsübstitüe türevlerde bazı yayınlarda (172,178,180,254)  $N^1$ -H> $N^2$ -H> $N^4$ -H sırası verilirken, bazı yayınlarda (177) ise  $N^1$ -H> $N^4$ -H> $N^2$ -H sırasının verildiği gözlenmektedir.

$N^4$ -konumunda alkil grubu içeren III-VIII maddelerinde,  $N^4$ -H protonu alkil grupları ile etkileşerek bölünmeye uğramakta, bu nedenle  $N^4$ -H protonuna ait sinyalleri saptamak kolay olmaktadır.



$N^4$ -H,  $N^4$ -konumunda metil içeren madde III'de metil protonları ile etkileşerek 7.73 ppm'de kuartet, IV-VIII ve XIII maddelerinde alkil grubunun komşu  $CH_2$  protonları ile etkileşerek triplet halinde 7.70-7.92 ppm arasında, kinazolinon  $C_8$ -H protonu ile aynı alanda sinyal vermektedir. Kinazolinon  $C_8$ -H protonunun komşu  $C_7$ -H ile etkileşmesinden oluşan dubletlerin spin-spin etkileşme değişmezleri bilgisayar verilerinden hesaplanarak kinazolinon  $C_8$ -H'a ait pikler ve dolayısıyla  $N^4$ -H'lara ait sinyaller saptanabilmektedir. Nitekim madde III-VI ve XIII'ün  $D_2O$  ilavesiyle alınan spektrumlarında,  $N^4$ -H'lara ait piklerin gözlenmemesi saptadığımız değerleri doğrulamaktadır (Bkz. Tablo 12).





Tablo 12. Madde III-XVI'nin <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

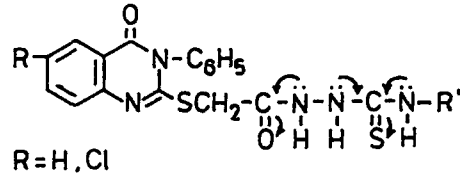
Madde	R'	R	Alet	Alifatik Protonlar	SCH <sub>2</sub> CO	Tiyosem. N <sup>4</sup> -H (NH-R')	Tiyosem. N <sup>2</sup> -H (CONHNH)	Tiyosem. N <sup>1</sup> -H (CONHNH)
III	N	CH <sub>3</sub>	200 MHz	2.81 (3H, d, J: 4.24 Hz, CH <sub>3</sub> )	3.95 (2H, s)	7.73 (1H, q)	9.24 (1H, s) <sup>2)</sup>	10.00 (1H, s) <sup>2)</sup>
IV	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	200 MHz	0.99 (3H, t, J: 7.03 Hz, CH <sub>3</sub> ) 3.39 (2H, p, J: 6.48 Hz, CH <sub>2</sub> )	3.96 (2H, s)	7.70 (1H, t)	9.15 (1H, s) <sup>2)</sup>	9.98 (1H, s) <sup>2)</sup>
V	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	200 MHz	0.73 (3H, t, J: 7.35 Hz, CH <sub>3</sub> ) 1.32-1.43 (2H, m, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 3.33 <sup>3)</sup> (2H, q, NCH <sub>2</sub> )	3.94 (2H, s)	7.71 (1H, t)	9.31 (1H, s)	10.14 (1H, s)
VI	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	300 MHz	0.83 (3H, t, J: 7.19 Hz, CH <sub>3</sub> ) 1.11-1.19 (2H, m, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) 1.22-1.37 (2H, m, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 3.36 <sup>3)</sup> (2H, -NCH <sub>2</sub> -)	3.96 (2H, s)	7.86 (1H, t)	9.32 (1H, s)	10.16 (1H, s)
VII	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	200 MHz	3.99 (2H, t, N-CH <sub>2</sub> ) 4.98 (1H, dd, J: 10.1 ve 1.86 Hz, =CH <sub>2</sub> , H <sub>a</sub> ) 5.02 (1H, dd, J: 19.0 ve 1.72 Hz, = CH <sub>2</sub> , H <sub>b</sub> ) 5.61-5.77 (1H, m, -CH=)	3.94 (2H, s)	7.92 (1H, t)	9.65 (1H, s)	10.19 (1H, s)
VIII	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	300 MHz	1.09 (2H, t, J: 6.98 Hz, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 2.71 (2H, q, J: 7.44 Hz, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	3.95 (2H, s)	7.83 (1H, t)	9.42 (1H, s) <sup>2)</sup>	10.17 (1H, s) <sup>2)</sup>
IX <sup>4)</sup>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200 MHz	2.27 (3H, s, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> )	4.01 (2H, s)	9.56 (1H, s)	9.75 (1H, s)	10.35 (1H, s) <sup>2)</sup>
X	H	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		4.01 (2H, s)	9.49 (1H, s) <sup>2)</sup>	9.63 (1H, s) <sup>2)</sup>	10.31 (1H, s) <sup>2)</sup>
XI	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		4.03, 4.16 (2H, 2s)	9.54 (1H, s)	9.75 (1H, s)	10.28 (1H, s)
XII	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		4.01 (2H, s)	9.60 (1H, s) <sup>2)</sup>	9.87 (1H, s) <sup>2)</sup>	10.37 (1H, s) <sup>2)</sup>
XIII	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	200 MHz	1.00 (3H, t, J: 7.09 Hz, CH <sub>3</sub> ) 3.38 (2H, p, J: 1.81 Hz, CH <sub>2</sub> )	3.94 (2H, s)	7.70 (1H, t)	9.16 (1H, s)	9.89 (1H, s)
XIV	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200 MHz		4.00 (2H, s)	9.49 (1H, s)	9.69 (1H, s) <sup>2)</sup>	10.29 (1H, s)
XV	Cl	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		4.03, 4.16 (2H, 2s)	9.52 (1H, s) <sup>2)</sup>	9.76 (1H, s) <sup>2)</sup>	10.27 (1H, s) <sup>2)</sup>
XVI	Cl	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		4.01 (2H, s)	9.51 (1H, s)	9.76 (1H, s)	10.27 (1H, s)

1) Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılmıştır.

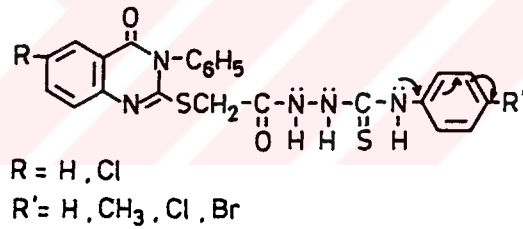
2) Pik yaygın olarak gözlenmiştir.

3) Su niki (3.36 ppm) ile aynı alanda gözlenmiştir.

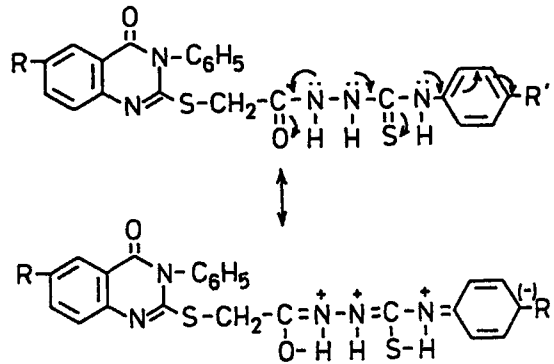
N<sup>1</sup> ve N<sup>2</sup>-H protonlarına gelince, N<sup>1</sup>-H karbonil, N<sup>2</sup>-H ise tiyokarbonil grubuna komşu olduğundan her iki proton da totomeri nedeniyle hareketli protonlardır; ancak karbonile komşu olan N<sup>1</sup>-H, oksijenin kükürtten daha fazla elektronegatif olmasından dolayı N<sup>2</sup>-H'a nazaran daha oynaktır. Bu nedenle N<sup>1</sup>-H, madde III-VIII ve XIII'de yüksek ppm (9.89-10.19 ppm) değerlerinde singlet olarak sinyal verirken, N<sup>2</sup>-H protonları 9.15-9.65 ppm alanında yine singlet olarak gözlenmekte ve her iki protona karşı gelen singletler döteryum değişmesinden sonra spektrumlarda saptanamamaktadır.



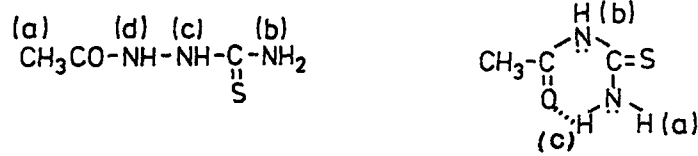
N<sup>4</sup>- de aril grubu içeren IX-XII ve XIV-XVI maddelerinde N<sup>4</sup>-H protonlarının hem tiyokarbonil grubunun elektron çekici etkisi hem de N<sup>4</sup>- ün ortaklanmamış elektronlarının halka mezomerisine katılması nedeniyle alkil grubu taşıyan bileşiklere nazaran daha yüksek ppm değerlerinde gözleneceği aşikardır. Burada sorun N<sup>4</sup>-H ya da N<sup>2</sup>-H proton-



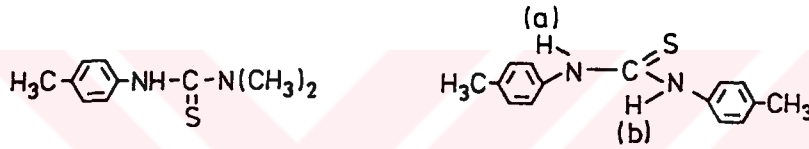
larından hangisinin daha oynak olduğu, dolayısıyla hangi sıra ile pik verecekleridir. N<sup>4</sup>'ün ortaklanmamış elektronlarını halkaya vermesi, N<sup>2</sup>'nin ortaklanmamış elektronlarını karbona yönlendirerek elektronların kükürt üzerine açılmasını, dolayısıyla totomerinin N<sup>2</sup>-H ile daha kolay yürümesini sağlamaktadır. Buradan çıkarılabilecek sonuç, N<sup>2</sup>-H'ın



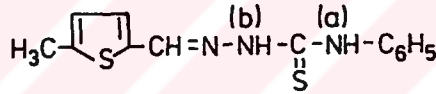
N<sup>4</sup>-H'dan daha oynak proton olduğu ve bu nedenle N<sup>2</sup>-H'in daha düşük alanda gözlenebileceğidir. Nitekim literatürde, 1-asetiltiyosemikarbazidin (257) b protonunun 7.60 ppm, c ve d protonlarının 9.21 ve 9.59 ppm'de sinyal verdiği belirtilirken, asetiltiyürede (258) hidrojen bağı yapması nedeniyle c protonu 11.4 ppm, b protonu 10.28 ppm ve a protonu



9.37 ppm'de gözlenmektedir. Diğer taraftan, N-p-tolil-N'-dimetiltiyürede, NH'nin 9.06 ppm'de izlendiği, N,N'-di(p-tolil)tiyürede ise C=S ile cis konumda olan a protonunun

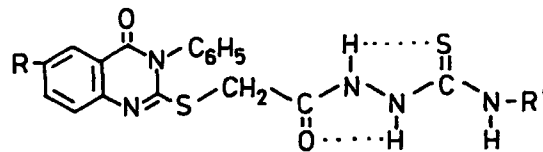


8.83 ppm, trans olan b protonunun 9.83 ppm'de pik verdiği, 5-metil-2-tiyofenkarboksaldhid 4-feniltiyosemikarbazonun (259) a ve b protonlarının 9.60 ve 11.71 ppm'de gözlendi-

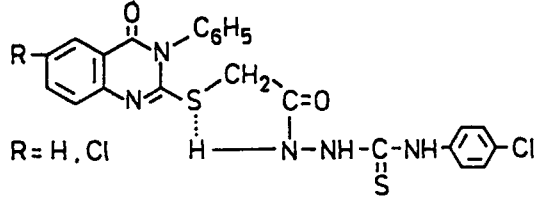


ği dikkate alınır, bizim bileşiklerimizden N<sup>4</sup>- de fenil taşıyan madde IX'da N-H'lara ait 9.56, 9.75 ve 10.35 ppm'de gözlenen sinyallerden 9.56 ppm'dekinin N<sup>4</sup>-H'a, 9.75 ve 10.35 ppm'dekilerin N<sup>2</sup>-H ve N<sup>1</sup>-H protonlarına ait olduğunu söyleyebiliriz. N<sup>4</sup>- de p-tolil artığı taşıyan madde X'un <sup>1</sup>H-NMR bulguları da literatür verileri ile uyum sağlamakta, bu bilgilere dayanarak N<sup>4</sup>- de aril grubu taşıyan IX-XII ve XIV-XVI bileşiklerinde alkilsübstitüe türevlerde olduğu gibi NH protonlarının N<sup>1</sup>-H > N<sup>2</sup>-H > N<sup>4</sup>-H sırasıyla pik verdiği ve bu sinyallerin 10.27-10.37, 9.63-9.87 ve 9.49-9.60 ppm alanında siglet olarak gözlendiğini vurgulayabiliriz (Bkz. Tablo 12).

Gerek N<sup>1</sup>-H, gerekse N<sup>2</sup>-H protonlarının intramoleküler hidrojen bağı yapma olasılığının bulunması da bu protonların N<sup>4</sup>-H'dan daha düşük alanda gözlenmesine neden olmaktadır.



N<sup>1</sup>-H'in kükürtle de hidrojen bağı yapabileceği dikkate alınır (260), SCH<sub>2</sub> protonlarının çevreleri farklı olacağından bu protonların iki ayrı yerde pik vermesi söz konusu olacaktır. Maddelerimizden XI ve XV'de gözlenen bu durum nedeniyle SCH<sub>2</sub> protonları her iki maddede 4.03 ve 4.16 ppm'de iki ayrı singlet halinde saptanmaktadır.

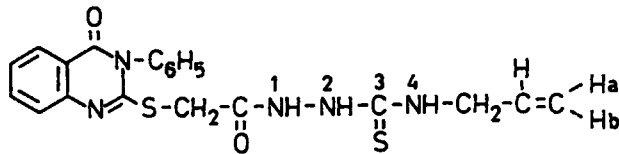


Maddelerimizdeki ortak gruplara ait sinyallerin yanısıra N<sup>4</sup>-'a bağlı alkil ya da aril gruplarına ait sinyaller gözlenmesi gereken alanlarda saptanmaktadır (Bkz. Tablo 10-12).

N<sup>4</sup>-'de metil grubu içeren madde III'de, metil protonları N-H ile etkileşerek 2.81 ppm'de (J: 4.24 Hz) dublet olarak gözlenirken, N<sup>4</sup>-'de etil grubu içeren madde IV ve XIII'de metil protonları komşu metilen protonları ile etkileşerek 0.99 ve 1.00 ppm'de triplet, metilen protonları ise komşu metil ve N<sup>4</sup>-H ile etkileşerek 3.39 ve 3.38 ppm'de pentet olarak saptanmaktadır. D<sub>2</sub>O ilavesiyle alınan spektrumlarda N<sup>4</sup>-H protonunun döteryum ile değişmesi nedeniyle madde III'de 2.81 ppm'de gözlenen dublet singlet haline, madde IV ve XIII'deki metilen protonları (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) yalnız metil ile etkileştiğinden 3.39 ve 3.38 ppm'de gözlenen pentetler tetret haline dönüşmektedir (Bkz. Şekil 11,17,42).

Madde V ve VI'da N<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ve N<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> grubunun, metil protonları 0.73 ve 0.83 ppm'de triplet, metile komşu metilen protonları hem metil, hem de metilen ile etkileşerek 1.32-1.43 ve 1.11-1.19 ppm alanında multipler, madde VI'da N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonları da 1.22-1.37 ppm arasında multipler olarak gözlenirken, azota komşu metilen protonları N<sup>4</sup>-H ve metilen protonları ile etkileşerek kuartet halinde pik vermesi gerekirken, 3.33 ve 3.36 ppm'de H<sub>2</sub>O pikleri ile birlikte sinyal vermekte, D<sub>2</sub>O ile N<sup>4</sup>-D değişmesi yapıldıktan sonra alınan spektrumlarda bu pikler 3.22 (J: 6.81 Hz) ve 3.32 ppm'de (J: 6.84 Hz) triplet olarak saptanmaktadır (Bkz. Şekil 20,23).

N<sup>4</sup>- de allil grubu içeren madde VII'nin spektrumunda allil grubunun metilen

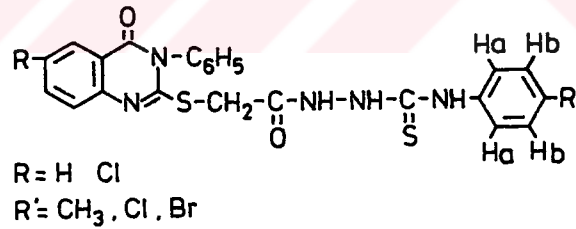


protonları (-NCH<sub>2</sub>-) N<sup>4</sup>-H ve -CH= protonları ile etkileşerek 3.99 ppm'de triplet, -CH= protonu da hem -NCH<sub>2</sub>- hem de =CH<sub>2</sub> protonları ile etkileşerek 5.61-5.77 ppm alanında multipler halinde izlenmektedir.

Çifte bağ etrafında dönmenin sınırlanmış olması nedeniyle, kimyasal ekivalan olan =CH<sub>2</sub> protonları magnetik olarak ekivalan olmadığından farklı yerlerde pik vermektedir. =CH<sub>a</sub> protonu, komşu cis durumdaki -CH= ve uzak komşusu -NHCH<sub>2</sub>- protonları ile etkileşerek 4.98 ppm'de çift dublet vermekte ve bu protonların spin-spin etkileşme değişmezleri, cis ve allilik etkileşme değişmelerine uygun şekilde, J: 10.1 ve 1.86 Hz olarak gözlenmektedir. =CH<sub>b</sub> protonu hem trans durumdaki -CH= protonu, hem de allilik -NHCH<sub>2</sub>- protonu ile etkileşerek çift dublet halinde 5.02 ppm'de pik vermekte ve trans durumdaki protonun oluşturduğu dubletin spin-spin etkileşme değişmezi J: 19.0 Hz, allilik protonların etkileşme değişmezi ise J: 1.72 Hz olarak saptanmaktadır.

N<sup>4</sup> konumunda fenetil içeren madde VIII'in spektrumunda fenile komşu metilen protonları 1.09 ppm'de, azota komşu metilen protonları ise 2.71 ppm'de triplet olarak pik vermektedir.

N<sup>4</sup>- aril sübtitüe türevlerden, aril grubunun p-konumunda CH<sub>3</sub>, Cl, Br gibi elektron veren sübtitüentler taşıyan X-XII ve XV, XVI maddelerinde, azotun yönlendirici



etkisinin R' sübtitüentlerinden üstün olması nedeniyle Ha protonları, Hb protonlarına nazaran daha fazla gölgelenerek yüksek alanda, AB bölünme sistemine uygun olarak dublet halinde sinyal vermektedir.

N<sup>4</sup>- p-tolil artığı taşıyan madde X'da Ha ve Hb protonları 7.10 ve 7.24 ppm'ler de dublet olarak gözlenmekte, bu dubletlerin spin-spin etkileşme değişmezleri J: 8.34 ve 8.25 Hz olarak bulunmaktadır.

N<sup>4</sup>- de p-klorofenil artığı taşıyan XI ve XV maddelerinden madde XI'de Ha ve Hb protonları 7.36 ve 7.44 ppm'de izlenirken madde XV'de Hb protonları diğer aromatik protonlarla aynı alanda pik verdiği için spektrumda yalnız Ha protonu 7.34 ppm'de saptanmaktadır. Aynı durum N<sup>4</sup>- de p-bromofenil içeren XII ve XVI maddelerinde de gözlenmektedir, bu iki maddeye ait Ha protonları 7.36 ve 7.38 ppm'de izlenirken, Hb protonları diğer aromatik protonlarda birlikte sinyal vermektedir (Bkz. Tablo10,11).

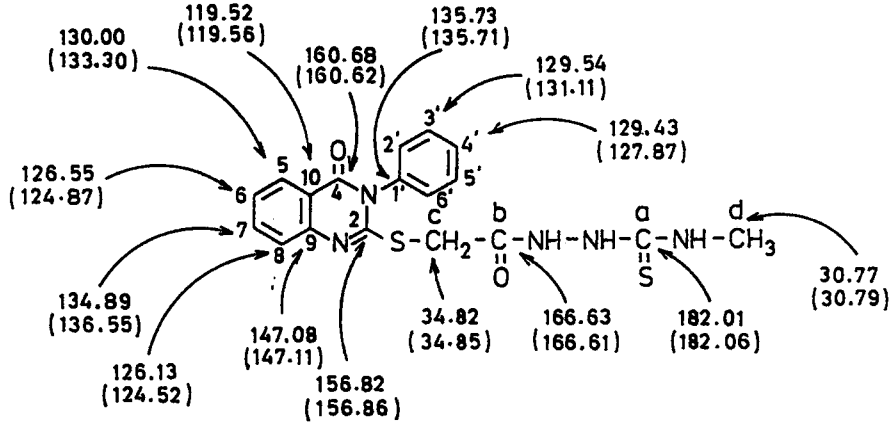
**<sup>13</sup>C-NMR Bulguları:** Tiyosemikarbazid yapısındaki III-XVI maddelerinin yapılarını aydınlatmada yardımcı olan diğer veriler, tiyosemikarbazidin N<sup>4</sup>konumunda metil içeren madde III'ün DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumundan sağlanmıştır.

<sup>13</sup>C-NMR yöntemi, 1970'li yılların başından beri karbon içeren fonksiyonel gruplarda karbon atomlarının incelenmesi için kullanılan bir tanı yöntemidir. <sup>12</sup>C çekirdeği, spin sayısı (I) sıfır olduğundan magnetik bakımdan aktif değildir. Oysa <sup>13</sup>C çekirdeği tıpkı <sup>1</sup>H çekirdeği gibi 1/2 spin sayısına sahiptir. Ancak <sup>13</sup>C'un magnetik momenti <sup>1</sup>H'inkinin 1/4'ü kadardır; bu yüzden sinyaller daha zayıftır. En büyük problem ise <sup>13</sup>C isotopunun doğal bolluğunun <sup>12</sup>C'ninkinin % 1.1'i kadar olduğu ve <sup>1</sup>H'nin sadece % 1.6'sı dolayında bir hassasiyetle sahip bulunduğu için yöntemin duyarlılığının <sup>1</sup>H-NMR'a göre çok az (1/5700) olmasıdır. Bununla birlikte <sup>13</sup>C spektrumu <sup>1</sup>H spektrumu ile karşılaştırıldığında metodun üstünlüğünü gösteren önemli farklar gözlenir. <sup>1</sup>H-NMR'ın 20 ppm içinde alınması nedeniyle sinyallerin üst üste çıkması gibi bir dezavantaja karşılık, <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda sinyaller 240 ppm'lik bir alan içinde çıktığından sinyallerin çakışma olasılığının azalması metodun önemli bir üstünlüğüdür.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda <sup>13</sup>C-<sup>13</sup>C ve <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H olmak üzere iki tip etkileşim olmaktadır. Bunun sebebi <sup>13</sup>C ve <sup>1</sup>H'in spin sayılarının aynı (I=1/2) olmasıdır. Fakat molekülde iki tane <sup>13</sup>C atomunun yanyana gelme durumu çok az olduğu için pratikte sadece <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H etkileşiminden ileri gelen pikler alınır ve <sup>13</sup>C çekirdekleri, <sup>13</sup>C-H gruplarındaki protonları dubletlere böler ve bu durum spektrumun değerlendirilmesini güçleştirir. Bu nedenle <sup>13</sup>C spektrumu alınırken tüm protonlar için decoupling (etkileşmezlik) yapılarak <sup>13</sup>C frekans alanında <sup>1</sup>H protonu frekansları elimine edilir. Bu şekilde kazanılan <sup>13</sup>C spektrumuna proton decoupled spektrum (<sup>1</sup>H etkileşmezlik spektrumu) denir ve <sup>13</sup>C spektrumlarının alınmasında genellikle bu yöntem kullanılır. Ayrıca proton frekansları elimine edilmeden de <sup>13</sup>C spektrumu alınabilmekte, proton coupled denilen bu spektrum yardımıyla moleküldeki proton sayısı da belirlenebilmektedir.

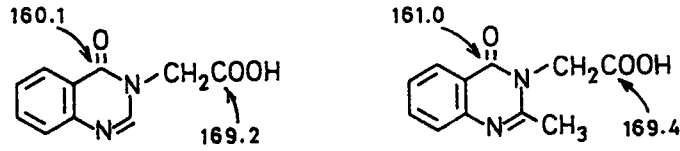
Madde III ve XVII'nin <sup>13</sup>C spektrumları (DMSO-d<sub>6</sub>) hem proton decoupled, hem de proton coupled yöntemine göre alınmış, decoupled spektrumda pikler çizgi halinde gözlenirken, coupled spektrumda pikler bölünmeye uğramıştır.

**Madde III'ün <sup>13</sup>C-NMR Bulguları:** Maddenin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan proton decoupled ve coupled spektrumunda sinyaller aşağıda formül üzerinde gösterilmiş, kinazolinon ve tiyosemikarbazid grubuna ait <sup>13</sup>C sinyalleri, literatürde benzer yapılarda gözlenen sinyallere yakın alanda saptanmıştır.

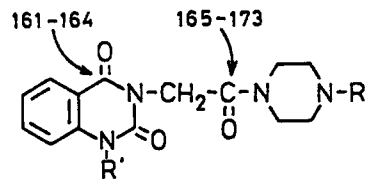


Madde III'ün proton coupled spektrumunda belirlenen ppm değerleri yukarıdaki formülden parantez içinde gösterilmiş, her iki spektrumunda ppm değerleri arasında pek fark olmadığı için yalnız proton decoupled spektrumundaki değerler ele alınarak literatür ile karşılaştırma yapılmıştır.

Tiyokarbonil karbonuna (a) ait sinyal 182.01 ppm'de belirlenmiş, literatürde (261) tiyosemikarbazid spektrumunda bu sinyal için 181.6 (DMSO-d<sub>6</sub>) ve 182.5 (D<sub>2</sub>O'lu çözeltiler) ppm değerlerinin verildiği saptanmıştır. Merkaptasetiltiyosemikarbazid artığındaki karbonil karbonu (b) spektrumunda 166.63 ppm'de gözlenirken, kinazolinon karbonil karbonu (4) ise 160.62 ppm'de sinyal vermektedir. Spassov ve ark.'nın 4(3H)-kinazolinon ve sübstitüe derivelere için <sup>13</sup>C ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını ele aldıkları çalışmalarında (256) incelenen iki kinazolinon bileşiğinin karbonil karbonlarından ekzosiklik



karbonilin 169.2 ve 169.4 ppm, endosiklik karbonilin ise 160.1 ve 161.0 ppm değerlerinde gözlenmesi, 3-sübstitüe 2,4(1H,3H)-kinazolindionlarla ilgili Akgün ve ark.'nın



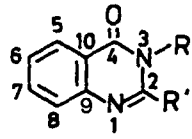
çalışmasında (262), 4 no.lu karbonil karbonunun 161-164 ppm, asetilkarbonil karbonunun 165-173 ppm alanında saptanması, ayrıca klasik kitaplarda (263) ekzosiklik amid



karbonları için 172.7 ve 170.3 ppm değerlerinin verilmesi bulgularımızı doğrulamaktadır.

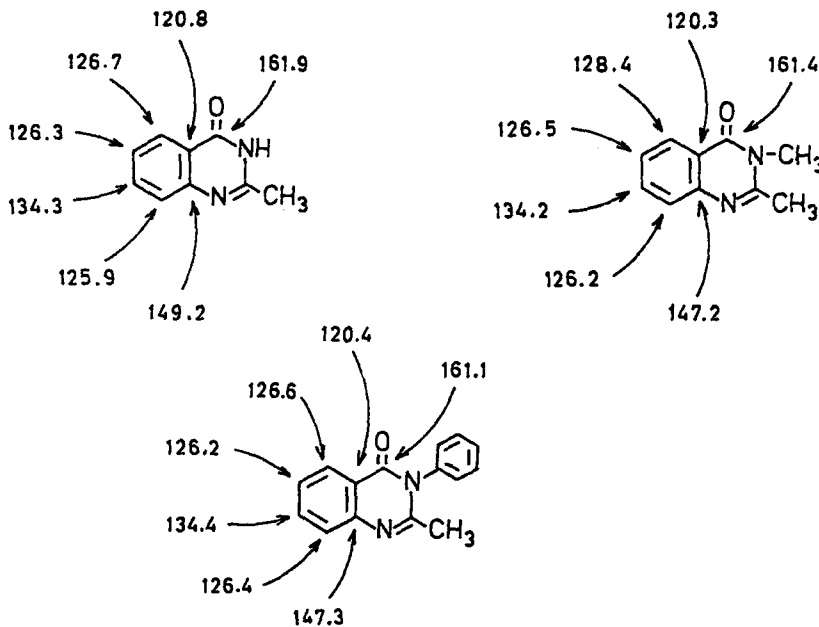


Spassov ve ark.'nın çalışmasında (256) araştırmacılar, kinazolinon ve 2,3-alkil derivelerinin içerdiği tüm karbonların <sup>13</sup>C kimyasal kayma değerlerini DMSO-d<sub>6</sub>'da alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrum bulgularından yararlanarak tablo halinde belirlemişlerdir:



R	R'	C <sub>2</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>
H	H	145.8	127.3	127.0	134.6	126.2	148.9	122.8
H	CH <sub>3</sub>	154.1	126.5	125.6	134.0	125.6	148.9	120.6
CH <sub>2</sub> COOH	H	148.0	127.2	127.1	134.4	125.9	147.9	121.3
CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>3</sub>	154.8	126.5	126.4	134.3	126.1	147.0	119.5

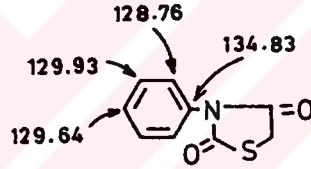
Diğer bir araştırmada (264), 2-metil-3-sübstitüe 4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin içerdiği karbonların kimyasal kayma alanları için aşağıdaki değerler verilmiştir:



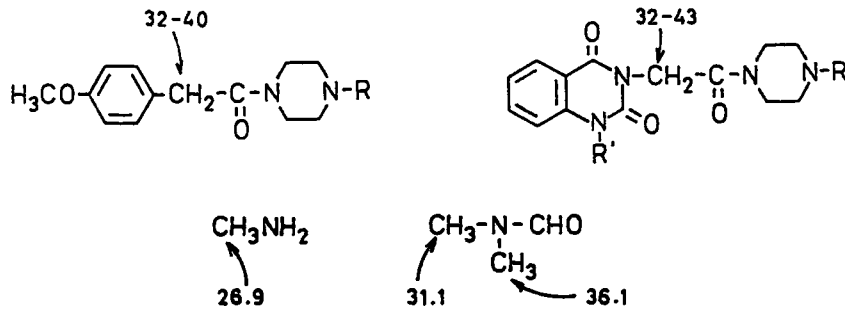


Araştırmacıların bu bulguları bizim saptadığımız değerleri doğrular nitelikte görülmekte ve madde III'de kinazolinon halkasının C<sub>2</sub>,C<sub>5</sub>,C<sub>6</sub>,C<sub>7</sub>,C<sub>8</sub>,C<sub>9</sub> ve C<sub>10</sub> karbonları decoupled spektrumda sırasıyla 156.82, 130.0, 126.55, 134.89, 126.13, 147.08 ve 119.52 ppm'de singlet olarak izlenirken, proton-coupled spektrumda yani <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C etkileşmesine izin verilen durumda söz konusu sinyaller (C<sub>9</sub> ve C<sub>10</sub> hariç), n+1 kuralına göre üzerlerinde bulunan proton ile etkileştikleri için dublet şeklinde gözlenmektedir.

Madde III'ün 3 konumundaki fenil halkasının C<sub>1</sub> karbonu 135.71 ppm'de sinyal verirken, C<sub>3,5</sub> karbonları 129.54 ppm, C<sub>2,6</sub> ve C<sub>4</sub> karbonları 129.43 ppm'de saptanmakta, bu konu ile ilgili literatürde (265) azot atomuna bağlı fenil karbonlarının kimyasal kayma değerleri ile yakın benzerlik göstermektedir. Tiyazolidon derivelerinin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisi ile yapısal ve spektral olarak incelendiği bu çalışmada, araştırmacılar azota bağlı fenil karbonlarının gölgelenmelerini de ele almışlar ve aşağıdaki değerleri saptamışlardır.



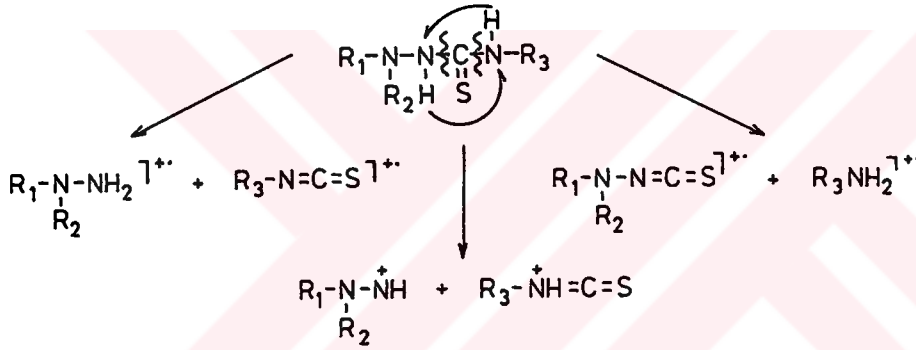
III maddesinin SCH<sub>2</sub> karbonuna (c) ait sinyal 34.82 ppm'de siglet olarak gözlenirken, bu sinyalin proton-coupled spektrumda n+1 kuralına uygun olarak triplet şeklinde bölündüğü, tiyosemikarbazid artığındaki N-CH<sub>3</sub> karbonunun (d) proton decoupled spektrumda 30.77 ppm'de izlenen sinyalinin de proton-coupled spektrumda bölünerek quartet şeklinde izlendiği belirlenmiştir (Bkz. Şekil 12 ve 13). Proton-coupled spektrumda dötero çözücülerin de kuvvetli sinyaller vermesi nedeniyle DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan bu spektrumda 39.51 ppm'de gözlenen, n+1 kuralına göre septet (1:3:6:7:6:3:1) şeklinde kuvvetli sinyal veren DMSO-d<sub>6</sub>'nın sinyali SCH<sub>2</sub> karbonuna (c) ait tripletin bir bacağını kısmen kapatırken, c karbonuna ait bu triplet de N-CH<sub>3</sub> karbonuna (d) ait quartet ile iç içe gözlenmiştir (Bkz. Şekil 13). Maddemizdeki SCH<sub>2</sub> ve N-CH<sub>3</sub> ile benzer çevreye sahip bulunan maddeler, literatürde (262) ve klasik kitaplarda (266) araştırılmış, olasılık ölçüsünde bulunan yapılarda bu karbonlara ait ppm değerleri için aşağıdaki değerler



verilmiştir.  $^{13}\text{C}$  spektrumunda hemen hemen aynı alanda saptanan bu gruplara ait sinyaller, maddelerimizde  $n+1$  kuralına göre triplet veya quartet şeklinde gözlenen sinyaller aracılığıyla tanımlayıcı olmuştur.

**Mass bulguları:** Tiyosemikarbazid serisi IV-XVI maddelerinin EI yöntemi ile alınan kütle spektrumları incelendiğinde, tiyosemikarbazid türevlerinin kolaylıkla parçalanmaları nedeniyle madde VI dışındaki bileşiklerde moleküler iyon piki bulunmadığı ve literatür verilerine uygun olarak ortak parçalanma yolu izledikleri belirlenmektedir.

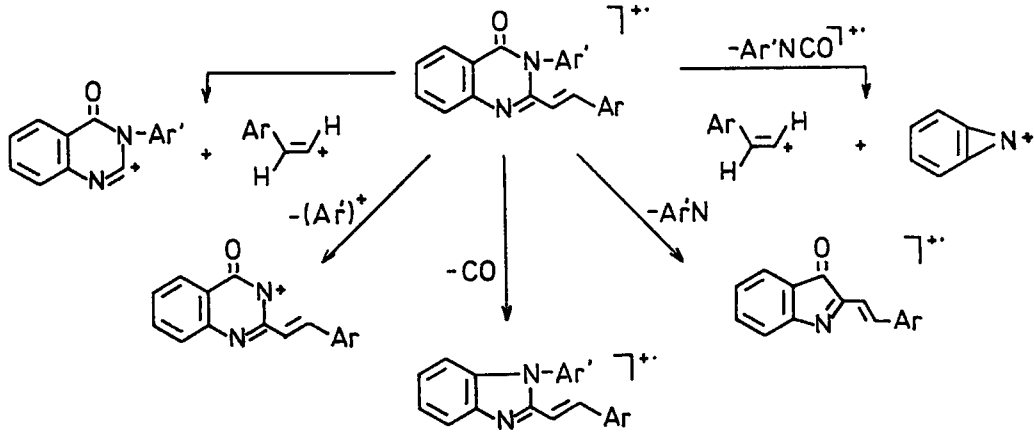
1,4-Disübstitüe tiyosemikarbazidlerin kütle spektrumlarını inceleyen Czuba ve ark. (267), parçalanmanın tiyokarbonil grubunun komşu azotlarla yaptığı bağlardan birinin kopması ve azot üzerindeki hidrojenin diğer azot üzerine göçü ile yürüdüğünü ve isotiyoisyanat ile aminlerin oluştuğunu bildirmişlerdir:



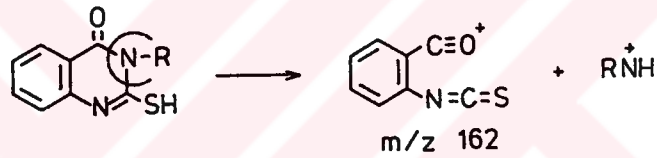
İlhan (176) 1-(3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkптоasetil)-4-alkil/aril-tiyosemikarbazid türevlerinin kütle spektrumlarında benzer parçalanma yolu izlendiğini belirtmiş,  $\text{N}^1$ -sübstitüe feniltiyosemikarbazidlerde Sharbatyan ve ark. (268) aseton tiyosemikarbazonlarda Kazakova ve ark. (269), 3-asetilkumarin-4-sübstitüe tiyosemikarbazonlarda Gürsoy ve ark. (270) yukarıda belirtilen genel parçalanma yolu ile kazanılan parçalara ait  $m/z$  değerlerini saptamışlardır.

Tiyosemikarbazid artığına gözlenen bölünmeler ile beraber, bu yapılarıdaki en ilginç EI mass parçalanmaları kinazolinon çekirdeğinde yürüdüğünden bu konu ile ilgili literatürlerden yeterince yararlanılmış ve bu bilgiler ışığında değerlendirmeler yapılmıştır.

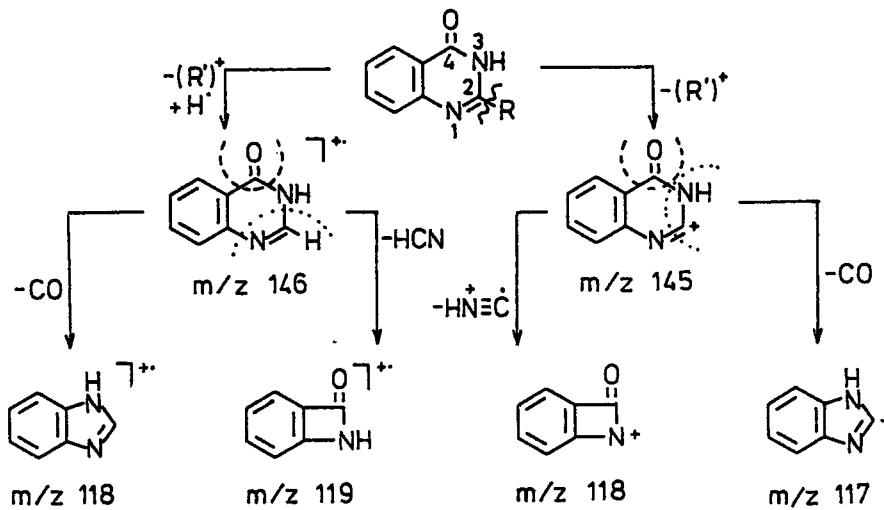
Reddy ve Ratnam (271) 2-stiril-3-aril-4(3H)-kinazolinon bileşiklerinde yaptıkları EI mass çalışmasında ana parçalanmaların 2 ve 3 konumuna bağlı grupların,  $\text{CO}$ ,  $\text{Ar}^{\text{N}}$  ve aril isosiyanatın kaybı ile yürüdüğünü, 4(3H)-kinazolinonlarda moleküler iyonlardan  $\text{CO}$  ve  $\text{ArNCO}^+$  atılması ile oluşan iyonların genellikle spektrumda yüksek intansiteli iyon piklerini oluşturduğunu bildirmişlerdir:



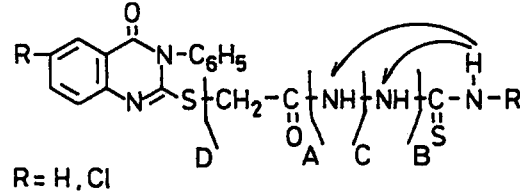
2-Merkapto-4(3H)-kinazolinonlar üzerinde çalışan Cherbuliez ve ark. (272) laktam azotunun her iki yanından kopması ve hidrojen göçü ile m/z 162 iyonunun kaza-



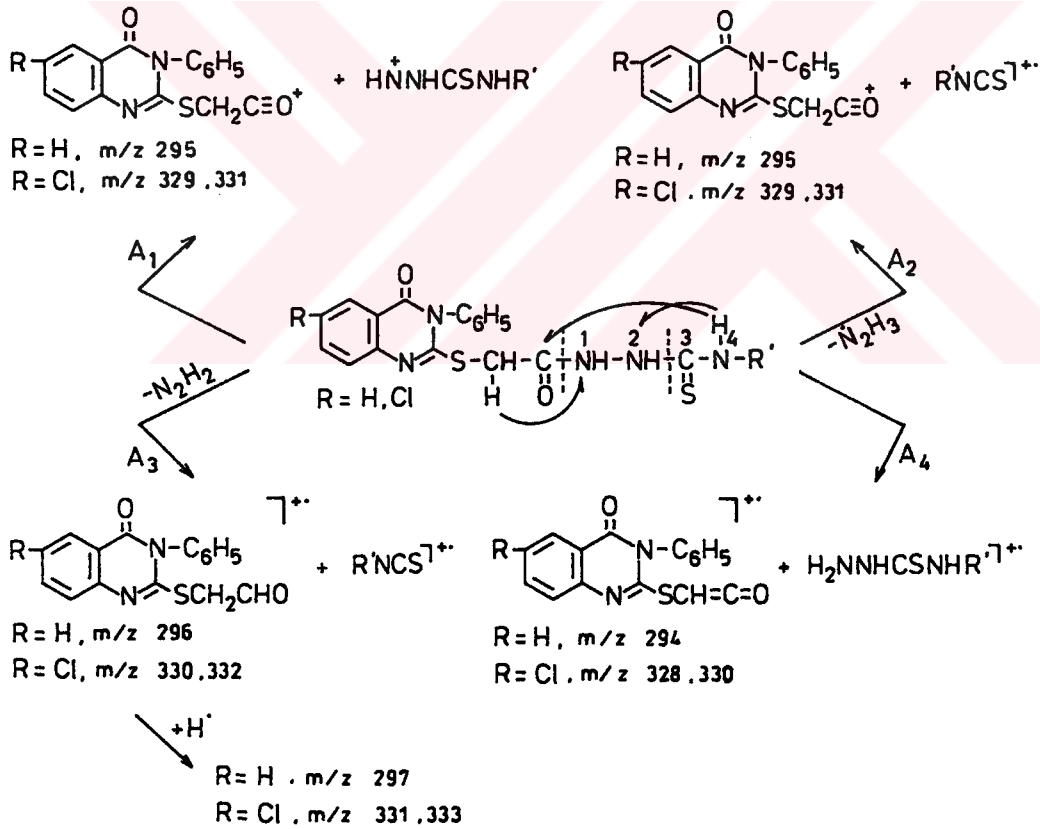
nıldığını saptamış, kinazolinon halkasının 2 konumuna bağlı grubun atılması ile kazanılan, kinazolinon çekirdeğinde gözlenen bölünmeler pek çok araştırmacı tarafından incelenmiş, söz konusu çalışmalarda molekülden CO ve HCN ayrılması (273-276) yanısıra, N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> ve N<sup>3</sup>-C<sup>4</sup> bağlarının kopup, HN≡C ve CO atılması ile kazanılan iyonların (274,277-280) kinazolinon halkasının mass bölünmelerinde önemli rol oynadığı belirlenmiştir.



Tiyosemikarbazid ve kinazolinon yapısındaki literatür maddeleri için verilen EI mass bölünmelerinin ışığı altında madde IV-XVI'nın EI spektrumları değerlendirilmiş ve aşağıda genel formül üzerinde şematize edilen dört ana parçalanma gözlenmiştir:



Bu ortak parçalanma yollarından tiyosemikarbazid artığındaki amid bağının (CONH) kopması ile yürüyen A yolunun hemen hemen tüm maddelerde üstün olduğu, oluşan iyonların bağıl bolluklarının çok yüksek olmasından anlaşılmaktadır.

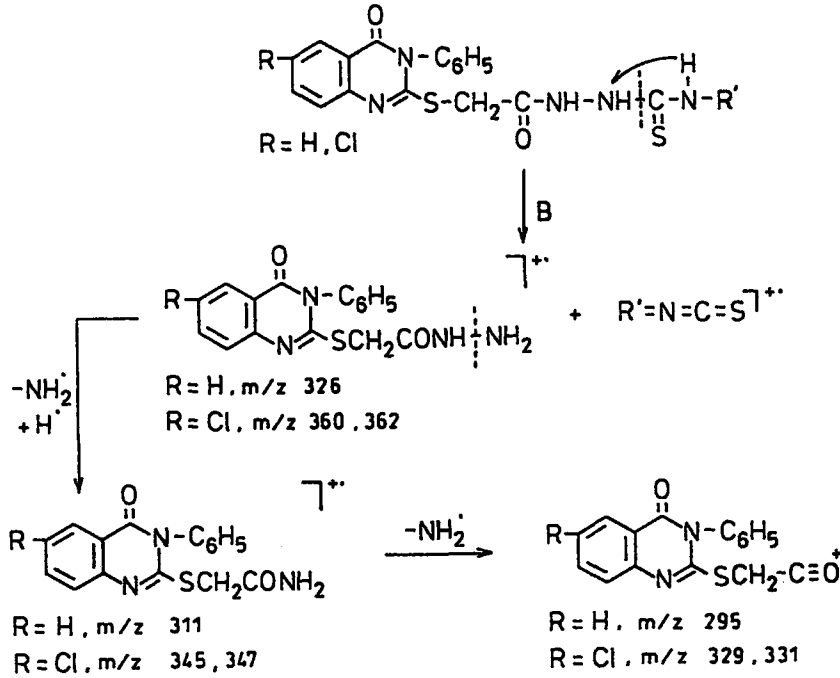


IV-XII bileşiklerinde amid bağının (CONH) bölünmesi (A<sub>1</sub> yolu) ile oluşan m/z 295 iyonu, kinazolon halkasının 6-konumunda klor içeren XIII-XVI bileşiklerinde m/z 329 olarak gözlenmekte ve bunun yanısıra Cl<sup>37</sup> isotopu nedeniyle bağıl bolluğu yaklaşık 1/3 oranında m/z 331 (M+2) iyonu saptanmaktadır. A<sub>1</sub> yolundaki amid bağının bölünmesini

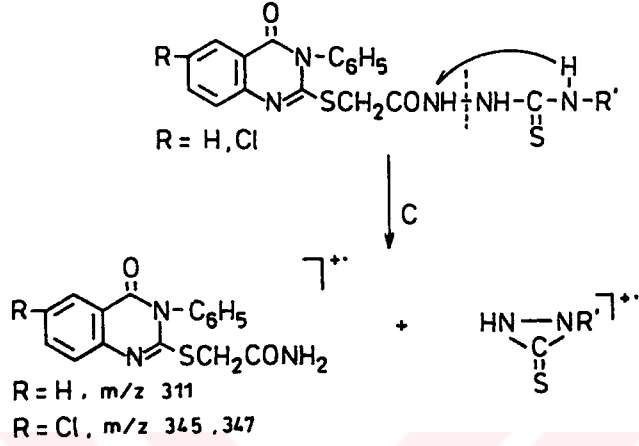
takiben N<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> arasındaki tiyoamid bağının kopması, N<sup>4</sup>deki hidrojenin N<sup>2</sup> üzerine kayması ve N<sub>2</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup> kaybı (A<sub>2</sub> yolu) ile m/z 295 (R=Cl, m/z 329,331) iyonu yanısıra nötral isotiyosiyanat iyonu da kazanılmaktadır. m/z 295 veya m/z 329 iyonları aynı zamanda B ve C ortak yollarından da meydana gelebildiğinden tüm bileşiklerde bu iyonların bağıl bollukları çok yüksek olup VI, VII, X, XIII, XIV ve XVI bileşiklerinde temel piki oluşturmaktadır. A<sub>3</sub> yolunda, A<sub>2</sub> yoluna benzer bir şekilde amid ve tiyoamid bağlarındaki kopmayı N<sup>4</sup>-üzerindeki hidrojenin karbonil üzerine göçü izlemekte, N<sub>2</sub>H<sub>2</sub> ayrılması ile IV-XII bileşiklerinde m/z 296, 6-konumunda klor içeren XIII-XVI bileşiklerinde ise m/z 330,332 iyonları kazanılmakta, spektrumlarda bu iyonların protonlanması ile kazanılan iyonlara (m/z 297 veya m/z 331,333) da rastlanmaktadır.

Amid bağındaki bölünme ile SCH<sub>2</sub>CO grubu hidrojeninin N<sup>1</sup>- üzerine transferi ile yürüyen A<sub>4</sub> yolunda ise m/z 294 iyonu oluşmaktadır. Klorlu bileşiklerde bu iyonun m/z 328,330 iyonları karşı gelmektedir.

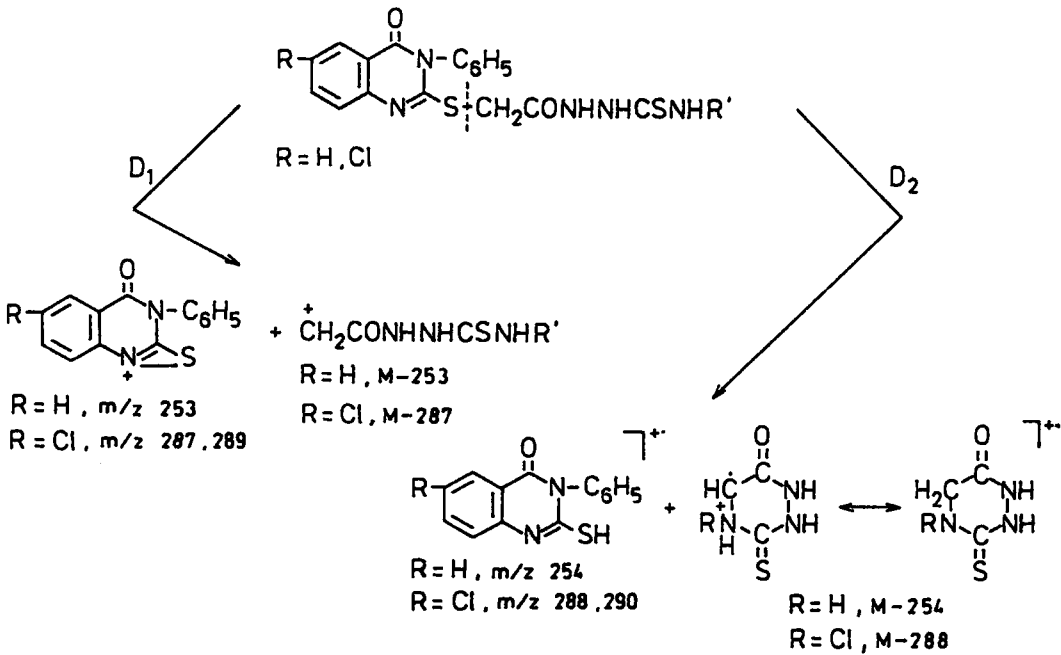
B parçalanma yolunda tiyosemikarbazidin N<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> arasındaki tiyoamid bağı koparken, N<sup>4</sup>-deki hidrojenin N<sup>2</sup>'ye kayması ile hidrazid (R=H, m/z 326; R=Cl, m/z 360,362) ve isotiyosiyanat nötral iyonları oluşmakta, hidrazid iyonu da önce NH<sub>2</sub><sup>+</sup> kaybedip, bir hidrojen bağlayarak bağıl bolluğu oldukça düşük olan m/z 311 (R=Cl, m/z 345,347) nötral iyonuna, sonra NH<sub>2</sub><sup>+</sup> atarak m/z 295 (R=Cl, m/z 329,331) iyonuna dönüşmektedir.



N<sup>1</sup>-N<sup>2</sup> bağında bölünme ve N<sup>4</sup>'deki hidrojenin N<sup>1</sup> üzerine göçü ile yürüyen C yolunda amid (R=H, m/z 311; R=Cl, m/z 345,347) ve sübstitüe sikliktiyoüre iyonları meydana gelmektedir.



Tiyoeter bağının kopması ile yürüyen bir diğer bölünmede (D<sub>1</sub> yolu) m/z 253 (R=Cl, m/z 287,289) ve M-253+(M-287)<sup>+</sup> iyonları oluşmakta, oluşan bu iyonlar (R=H, m/z 253; R=Cl, m/z 287,289) aynı zamanda A, B ve C yollarından da meydana geldiğinden bağıl bollukları çok yüksek olup, IV, V, VIII ve XV maddelerinde temel piki oluşturmaktadır. Sözü edilen iyonların ortamdaki veya parçalanma esnasında diğer gruptan hidrojen alınmasıyla (D<sub>2</sub> yolu) oluşan m/z 254 ve m/z 288,290 iyonları da spektrumlarında gözlenen iyonlardır.



Buraya kadar IV-XVI maddelerinde görülen dört ana parçalanma yolu ileri bölünmeler üzerinde durulmadan incelenmiş, bu bölünmeler sonucunda oluşan iyonların m/z değerleri ve % bağıl bollukları madde IV-XII için Tablo 13, madde XIII-XVI için Tablo 17'de verilmiştir.

**Tablo 13.** Madde IV-XII'den A,B,C ve D yolları ile kazanılan ana iyonlar ve % bağıl bollukları

Madde	m/z 326	m/z 311	m/z 297	m/z 296	m/z 295	m/z 294	m/z 254	m/z 253
IV	7.2	3.8	6.0	17.9	88.7	5.7	51.6	100
V	3.6	0.9	6.3	17.6	83.2	3.2	43.3	100
VII	7.9	0.9	6.7	19.7	100	3.0	26.7	69.1
VII	7.2	1.2	6.8	19.3	100	2.3	28.5	77.9
VIII	6.9	3.9	10.3	17.2	60.9	21.8	56.6	100
X	7.6	0.7	6.9	19.8	100	1.8	27.5	71.4
XI	10.6	0.7	6.9	19.8	100	2.4	24.8	64.6
XII	9.0	2.5	4.6	17.0	87.3	2.5	30.3	67.5

IV-XII maddelerinden A,B,C ve D yolları ile kazanılan ana iyonların EI mass spektrometrik bölünmeleri literatürden edinilen bilgiler ışığında aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

#### **m/z 254 ve 253 iyonlarında gözlenen bölünmeler**

IV-XII maddelerinde A,B ve C yollarından kazanılan ve bağıl bolluğu çok yüksek olan m/z 295 iyonu ya nötral  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}^+$  (m/z 42) ya da  $\text{CH}=\text{C}=\text{O}^+$  (m/z 41) iyonu atarak m/z 253 ve 254 iyonlarını vermekte, bir hidrojen alarak m/z 255 iyonuna dönen m/z 254 iyonu, aynı zamanda m/z 253 iyonunun bir hidrojen alması ile ya da m/z 296 iyonundan nötral  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}^+$  kaybı ile de kazanılmaktadır. m/z 254'ün nötral  $\text{HNCS}^+$  (m/z 59), m/z 253'ün  $\text{NCS}^+$  (m/z 58) atması ile oluşan m/z 195 iyonu,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}^+$  (m/z 119) ve  $\text{C}_6\text{H}_4^+$  (m/z 76) nötral iyonlarına parçalanırken, m/z 254 ve 253'den kükürt ve  $\text{SH}^-$  atılması ile m/z 222 ve 221 iyonları oluşmaktadır. m/z 222 ve 221 iyonlarından kinazolinon halkasının laktam ve  $\text{N}^1\text{-C}^2$  bağının kopması ve  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NC}^+$  (m/z 103) ayrılması ile m/z 119 ve 118 iyonları oluştuğu, CO ayrılması ile m/z 194 ve 193,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}^+$  (m/z 119) ayrılması ile m/z 103,102 iyonlarına dönüştüğü saptanmakta, m/z 253 iyonundan CO atılması ile kazanılan m/z 225 iyonunun da CS kaybı ile m/z 181, fenil ya da  $\text{NCS}^+$  ayrılması ile m/z 148 veya m/z 167 iyonlarını oluşturduğu belirlenmektedir. Gözlenen bu bölünmeler dışında m/z 254 iyonundan kükürt ve fenil ayrılması ile m/z 145, CO ve fenil ayrılıp bir hidrojen ilavesiyle m/z 150, ayrıca laktam ve kinazolinon  $\text{C}^2\text{-N}^3$  bağının kopması sonucunda m/z 162 iyonu oluşmaktadır. m/z 162 iyonundan CO veya  $\text{NCS}^+$  atılması ile kazanılan m/z 134 ve 104 iyonları da spektrumda gözlenen iyonlardır (Bkz. Şema 2, Tablo 14).



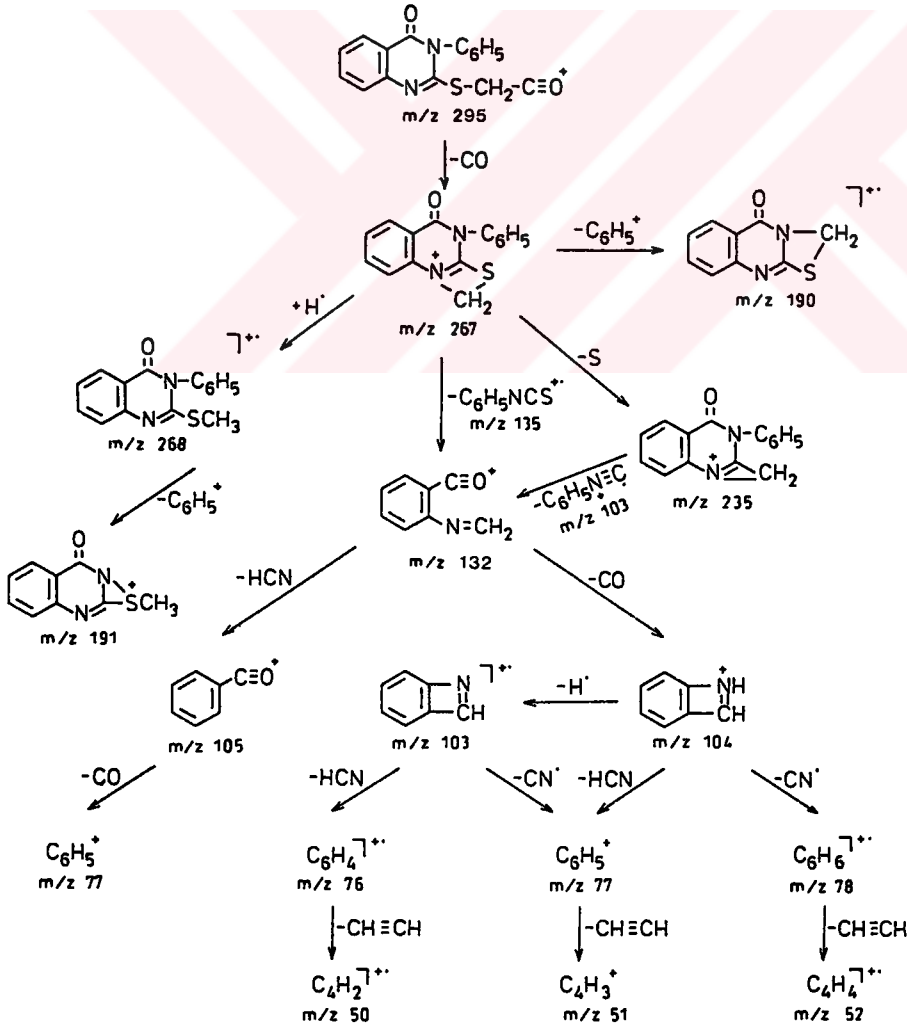


Tablo 14. m/z 254 ve 235 iyonlarının parçalanma ürünleri ve % bağıllı bollukları

Madde	m/z	255	4.7	8.2	31.1	5.0	5.7	6.3	12.0	6.0	8.2	18.2	11.0	7.2	24.5	12.6	40.9	2.5	5.7	103	102	42	41	28
IV	15.7	15.7	4.7	8.2	31.1	5.0	5.7	6.3	12.0	6.0	8.2	18.2	11.0	7.2	24.5	12.6	40.9	2.5	5.7	103	102	42	41	28
V	14.7	14.7	4.6	8.0	25.3	4.7	5.2	6.6	1.6	4.1	6.5	16.3	9.8	7.0	10.5	12.2	31.8	4.6	5.0	6.6	7.8	8.5	15.8	-
VI	8.8	8.8	2.6	3.9	15.9	2.3	2.6	3.0	0.7	2.0	3.0	7.5	3.8	3.1	4.1	3.9	8.2	1.1	1.5	1.5	1.4	0.7	1.5	3.3
VII	9.4	9.4	2.6	4.1	18.6	2.8	2.7	3.2	0.6	2.9	4.4	12.4	6.2	7.1	6.6	7.7	16.4	2.1	3.9	3.8	-	2.9	24.3	6.9
VIII	16.9	16.9	6.9	10.0	26.5	7.6	6.6	6.4	3.0	6.3	7.1	15.0	8.7	4.7	12.1	10.0	32.2	7.3	22.2	10.2	7.8	12.0	7.7	-
X	9.5	9.5	1.7	2.9	11.7	2.0	1.5	1.6	0.8	0.9	1.5	4.2	3.6	6.4	2.2	2.0	4.4	0.7	1.0	0.7	0.6	0.4	0.6	2.4
XI	7.8	7.8	1.9	3.1	12.3	2.0	1.6	2.4	0.5	1.6	2.4	7.5	3.7	4.3	3.7	4.8	9.0	1.2	2.0	2.1	1.8	1.0	0.7	3.2
XII	8.0	8.0	2.3	4.6	18.6	2.0	2.5	3.1	2.2	2.5	4.3	11.1	6.2	6.2	6.5	45.8	18.0	1.5	3.1	3.4	9.3	1.9	1.5	22.0

### m/z 267 iyonunda gözlenen bölünmeler

m/z 295 iyonunun diğer bir parçalanma şeklinde, bu iyonun CO atılması ile oluşan m/z 267 iyonu bir hidrojen alarak m/z 268 nötral iyonuna dönüşmekte ve m/z 190 ve 191 iyonları da bu iki iyonun fenil kopması sonucu izlenmektedir. m/z 267 iyonu ayrıca kükürt atarak m/z 235 iyonuna dönüşebildiği gibi,  $C_6H_5NCS^+$  (m/z 135) ayrılması ile m/z 132 iyonunu da oluşturmaktadır. Diğer taraftan m/z 235 iyonundan  $C_6H_5NC^+$  (m/z 103) kaybı ile meydana gelen m/z 132 parçası HCN ve CO atarak m/z 105 ve 77, ya da CO ve  $CN^-$  vererek m/z 104 ve 78 iyonlarına çevrilmekte, m/z 104'den bir hidrojen ayrılması ile oluşan m/z 103 iyonu  $CN^-$  ya da HCN kaybederek m/z 77 ve 76 iyonlarına dönerken, m/z 77 iyonu aynı zamanda m/z 104'den HCN kaybı ile de kazanılmaktadır. Spektrumda izlenen m/z 52, 51 ve 50 iyonları da sırasıyla m/z 78, 77 ve 76'dan asetilen ayrılması ile oluşan iyonlardır (Bkz. Şema 3, Tablo 15).



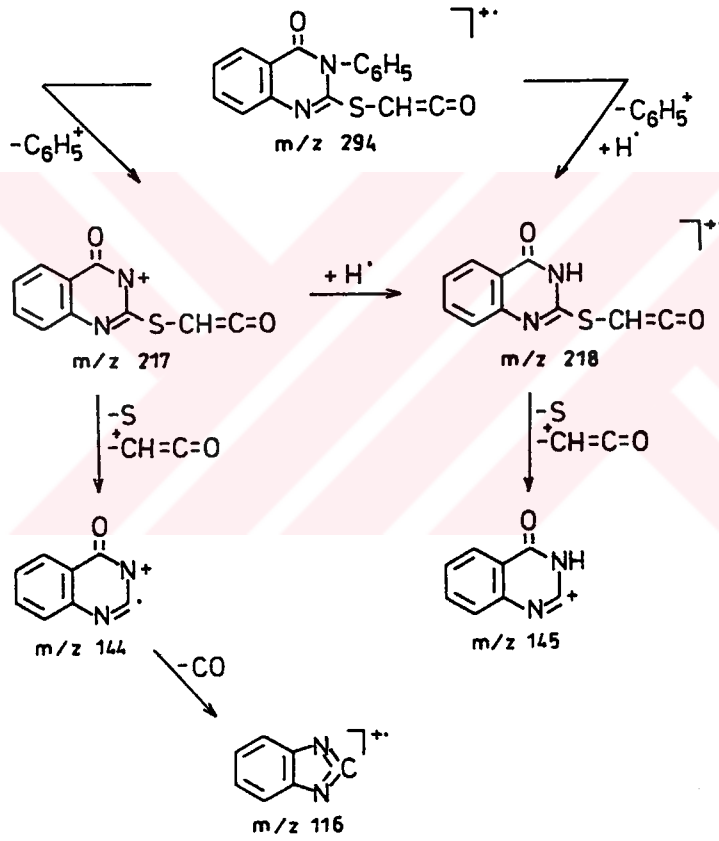
Şema 3

Tablo 15. m/z 267'nin parçalanma ürünleri ve % bağıl bollukları

Madde	m/z 268	m/z 267	m/z 235	m/z 191	m/z 190	m/z 135	m/z 132	m/z 105	m/z 104	m/z 103	m/z 78	m/z 77	m/z 76	m/z 52	m/z 51	m/z 50
IV	5.7	7.5	9.1	0.9	-	6.0	35.5	2.5	10.1	15.7	4.4	80.2	8.2	3.6	5.7	5.7
V	3.7	7.7	7.7	3.1	7.9	5.3	35.5	3.5	11.2	15.0	6.4	67.3	8.7	3.5	5.0	6.6
VI	3.0	7.6	4.0	1.9	2.1	2.1	12.3	0.7	1.2	1.9	1.2	11.6	1.8	0.5	1.5	1.5
VII	3.2	8.7	3.7	1.3	0.5	3.5	35.9	2.4	4.4	10.1	3.8	46.9	6.6	2.4	3.9	3.8
VIII	7.0	6.6	10.0	4.2	8.9	8.5	13.5	12.4	19.0	18.8	9.3	46.3	9.4	7.9	22.2	10.2
X	3.6	8.4	2.4	0.6	0.5	1.0	6.7	0.6	-	1.6	0.7	6.3	-	0.5	1.0	0.7
XI	3.5	8.6	2.5	0.9	0.5	2.1	19.9	1.2	2.5	3.8	1.6	20.1	2.6	0.9	2.0	2.1
XII	3.7	5.9	4.0	-	-	6.8	35.0	1.9	8.7	16.7	32.5	53.3	26.0	3.1	3.1	3.4

### m/z 294 iyonunda gözlenen bölünmeler

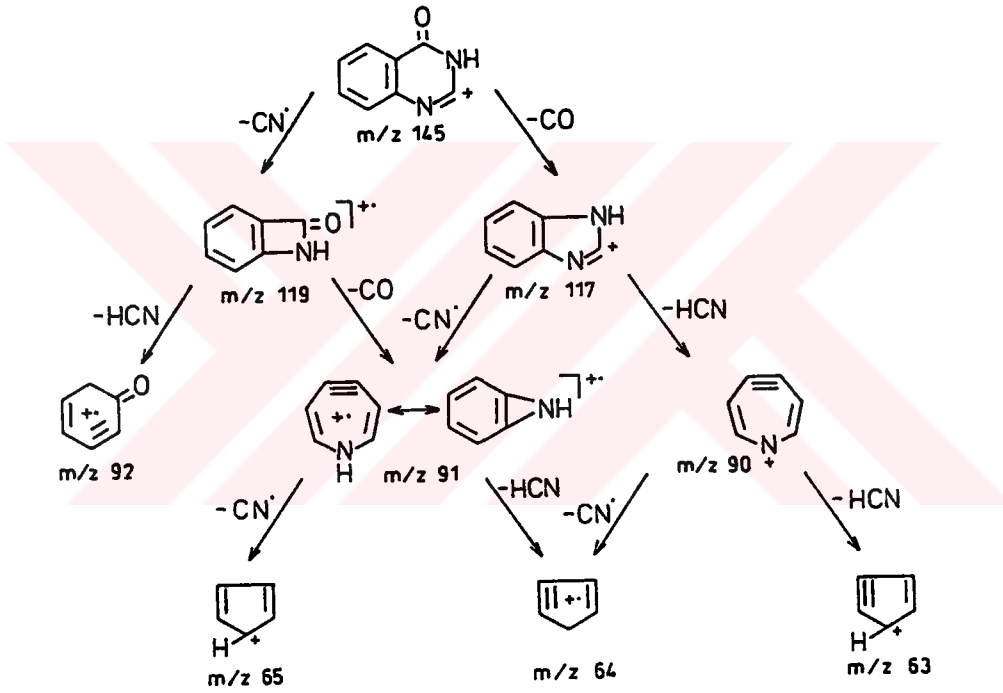
A<sub>4</sub> yolu ile kazanılan, spektrumlarda intansitesi diğer ana iyonlara kıyasla düşük olan m/z 294 nötral iyonu madde IV-VIII'e özel bir bölünme ile molekülden fenil atarak m/z 217 iyonuna dönüşmektedir. Bu iyondan kükürt ve CH=C=O<sup>+</sup> kaybı ile m/z 144 nötral iyonu oluşurken, m/z 217'nin hidrojenlenmiş şekli olan m/z 218 nötral iyonundan aynı yol ile diğer yollardan da elde edilen m/z 145 iyonu kazanılmakta, m/z 144 iyonu da CO atarak m/z 116 nötral iyonunu vermektedir (Bkz. Şema 4, Tablo 16).



Şema 4

### m/z 145 iyonunda gözlenen bölünmeler

Genel parçalanma yolları ile m/z 294 ve 254 iyonlarından kazanılan (Bkz. Şema 4 ve 2) ve bağıl bolluğu nispeten yüksek olan m/z 145 iyonu önce CN' sonra HCN ya da CO atarak m/z 119, 92 ve 91 iyonlarını veya önce CO sonra CN' ya da HCN atarak m/z 117, 91 ve 90 parçalarını vermekte ve oluşan m/z 91 ve 90 iyonları da CN' veya HCN kaybederek m/z, 65,64 ve 63 iyonlarına dönüşmektedir (Bkz. Şema 5 ve Tablo 16).



Şema 5

Tablo 16. m/z 294 ve 145 iyonlarının ileri bölünmeleri sonucunda oluşan iyonlar ve % bağıl bollukları

Madde	m/z 218	m/z 217	m/z 145	m/z 144	m/z 119	m/z 117	m/z 116	m/z 92	m/z 91	m/z 90	m/z 65	m/z 64	m/z 63
IV	8.8	12.6	24.5	3.5	40.9	3.8	3.5	20.8	13.8	33.3	9.4	10.7	11.9
V	1.0	1.5	10.5	4.9	31.8	6.7	5.2	14.8	11.7	29.7	8.5	10.2	16.6
VI	0.4	0.2	4.1	2.3	8.2	1.6	2.4	3.4	2.8	6.3	1.5	1.9	1.8
VII	-	0.2	6.6	2.3	16.4	2.0	2.3	8.4	7.6	21.4	4.9	6.9	6.5
VIII	4.5	4.5	12.1	7.4	32.2	7.7	7.1	20.8	23.6	22.9	11.3	12.7	23.5
X	0.3	-	2.2	0.6	4.4	0.9	0.9	2.0	4.7	-	1.7	1.1	0.3
XI	-	-	3.7	1.3	9.0	1.0	1.3	3.9	3.5	9.0	2.2	2.7	3.1
XII	-	-	6.5	-	18.0	0.9	-	15.8	10.1	35.0	12.4	13.6	23.2

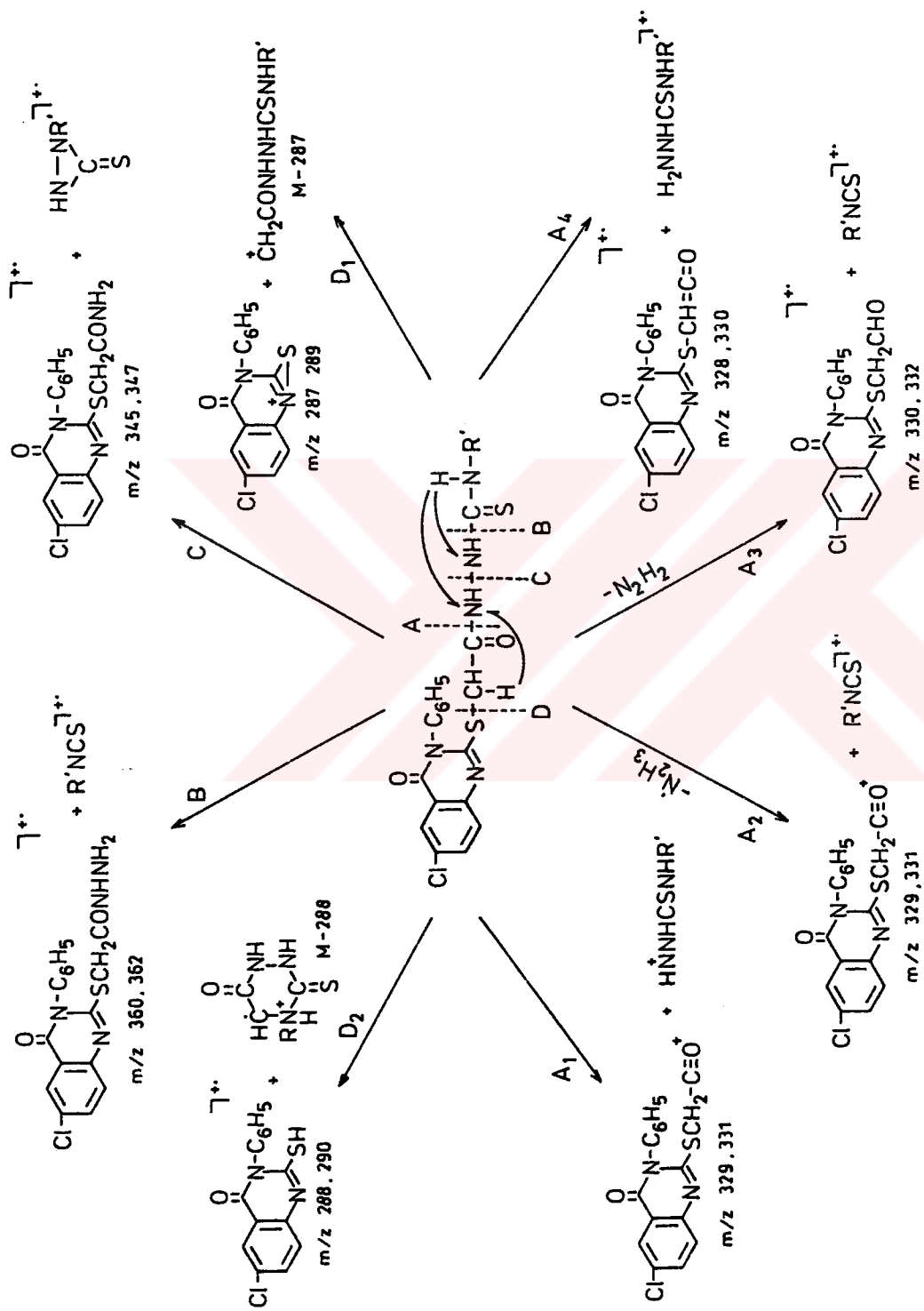
Kinazolon halkasının 6-konumunda klor içeren XIII-XVI maddelerinin A,B,C ve D parçalanma yollarıyla oluşan sırasıyla m/z 329,330,328,360,345,287 ve 288 iyonları bu konumda klor taşımayan bileşiklerin (Madde IV-XII) bölünme şekillerine benzer bir yol izleyerek parçalanmaya uğramaktadır. Bu yollarla oluşan klorlu iyonların yanısıra  $C^{137}$  isotopu nedeniyle kütlesi 2 fazla ve bağıl bollukları yaklaşık 1/3 oranında M+2 pikleri spektrumlarında gözlenmektedir. Ancak bazı klorlu iyonların M+2 piklerinin % bağıl bolluklarının 1/3 oranından fazla olması, hem aynı kütlede diğer bir iyondan kaynaklanabildiği gibi  $S^{34}$  isotopundan da ileri gelmektedir (Bkz. Tablo 17).

Tablo 17. Madde XIII-XVI'dan A,B,C ve D yolları ile kazanılan ana iyonlar ve % bağıl bollukları<sup>1)</sup>

Madde	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z
	360	345	331	330	329	328	288	287
XIII	362	347	333	332	331	330	290	289
	8.3	-	37.3	20.7	100	7.2	35.0	69.7
XIV	5.0	-	4.8	8.2	37.3	20.7	13.4	34.1
	6.7	-	36.4	23.0	100	14.9	43.4	78.7
XV	9.6	-	8.3	10.2	36.4	23.0	21.2	36.8
	-	2.7	-	4.7	11.7	7.3	65.8	100
XVI	-	2.2	-	1.2	5.8	4.7	23.7	43.2
	8.0	2.1	38.4	21.5	100	4.4	25.4	59.5
	4.1	0.7	2.8	6.8	38.4	21.5	8.9	25.9

1) Bazı iyonların % bağıl bollukları aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksektir.

XIII-XVI maddelerinden A,B,C ve D yolları ile kazanılan ana iyonların bölünmeleri literatürden edinilen bilgiler ışığında aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir (Bkz. Şema 6).



Şema 6

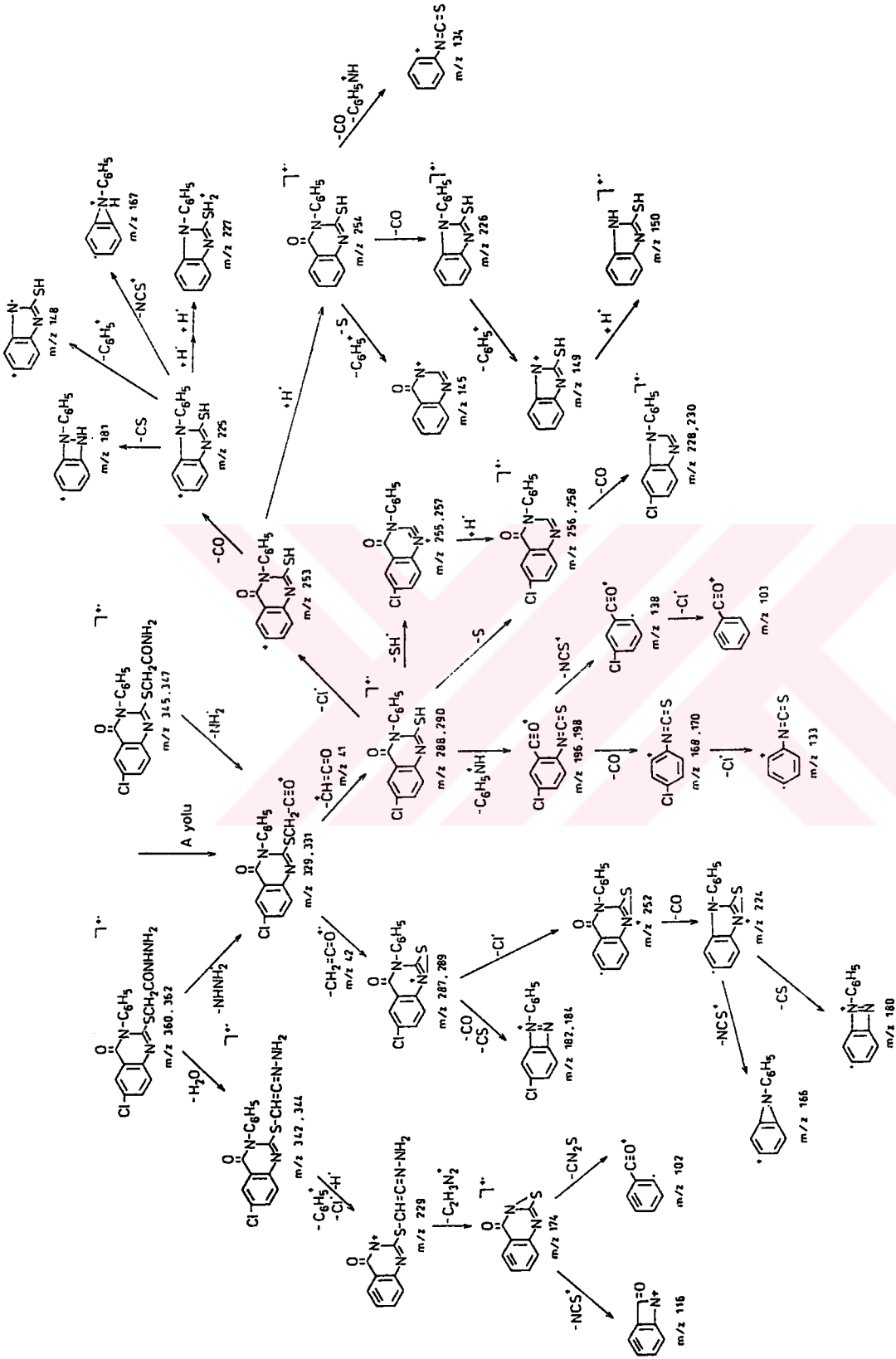


### **m/z 329 (331) iyonunda gözlenen bölünmeler**

XIII-XVI maddelerinde tiyosemikarbazid artığındaki amid bağının kopması (A yolu) ya da m/z 360 dan  $\text{NHNH}_2^+$ , m/z 345'den  $\text{NH}_2^+$  atılması ile oluşan m/z 329 iyonundan  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}^+$  (m/z 42) veya  $\text{CH}=\text{C}=\text{O}^+$  (m/z 41) ayrılmasıyla m/z 287 veya 288 iyonları gözlenmekte, intansitesi çok yüksek olan m/z 287 ve 288 iyonlarının Cl kaybederek m/z 252 ve 253 iyonlarını oluşturduğu, m/z 252 ve 253 iyonlarından da CO ayrılması ile kazanılan m/z 224 ve 225 iyonlarının  $\text{NCS}^+$  atılması ile m/z 166 ve m/z 167, CS ayrılması ile m/z 180 ve 181 iyonlarını verdiği, protonlanarak m/z 227 iyonuna dönüşen m/z 225'den ayrıca fenil atılması ile m/z 148 iyonunun kazanıldığı belirlenmektedir. m/z 287'nin CO ve CS ayrılması ile m/z 182 iyonuna, m/z 288 in  $\text{SH}^+$  veya kükürt atarak m/z 255 ve 256 iyonlarına dönüştüğü saptanmakta, m/z 256 nötral iyonundan da CO ayrılması ile m/z 228 iyonu kazanılmaktadır.

Cl<sup>-</sup> atarak m/z 253 iyonunu veren m/z 288 iyonunun diğer bir bölünme şeklinde kinazolinon halkasının  $\text{N}^3$ -azotunun her iki yanındaki bağların kopmasıyla oluşan m/z 196 iyonundan önce CO, sonra Cl<sup>-</sup> ayrılması ile m/z 168 ve 133 iyonları veya önce  $\text{NCS}^+$  sonra Cl<sup>+</sup> kaybı ile m/z 138 ve 103 iyonları kazanılmakta, ayrıca m/z 360 iyonundan  $\text{H}_2\text{O}$  ayrılması ile oluşan m/z 342 iyonundan önce Cl<sup>-</sup>, proton ve fenil, sonra  $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_2^+$  atılması ile m/z 229 ve 174 iyonları oluşmakta, m/z 174 nötral iyonu da  $\text{CN}_2\text{S}$  veya  $\text{NCS}^+$  kaybederek m/z 102 ve 116 iyonlarına dönüşmektedir.

Gözlenen bu bölünmeler dışında m/z 253 iyonunun protonlanması ile oluşan m/z 254 nötral iyonundan madde IV-XII'deki gibi kükürt ve fenil ayrılması ile m/z 145, laktam ve kinazolinon  $\text{C}^2$ - $\text{N}^3$  bağının kopması ve CO atılması ile m/z 134, CO ayrılması ile kazanılan m/z 226 iyonundan fenil ayrılması ile m/z 149, bu son iyonun bir proton bağlanmasıyla m/z 150 iyonları oluşmaktadır (Bkz. Şema 7, Tablo 18).



Şema 7

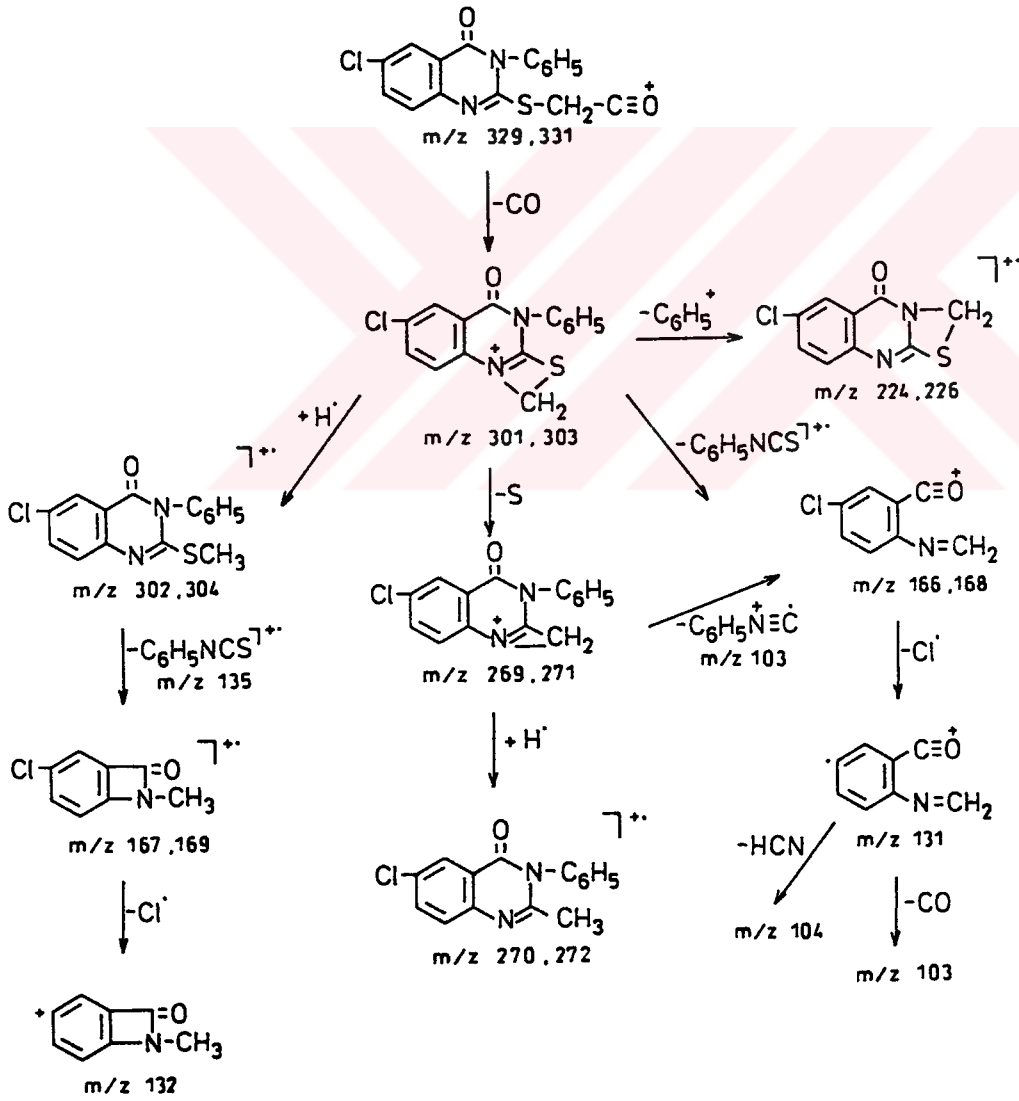
**Tablo 18. m/z 329 (331) iyonunun parçalamaya ürünleri ve % bağlı bollukları<sup>1)</sup>**

Madde	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z											
XIII	5.3	5.3	4.4	6.8	8.9	5.7	4.2	2.4	2.7	2.9	6.2	11.4	4.8	5.8	4.0	3.9	11.2	3.9	18.7	5.8	-	4.6	4.5	1.8	7.4	3.2	-	-	-	-	-	15.8	
	-	4.1	9.1	-	-	-	1.8	-	-	-	-	4.6	3.0	-	-	-	3.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29.4	
XIV	9.1	8.6	15.8	-	7.7	13.5	7.0	8.6	5.7	-	6.3	14.4	9.4	5.7	4.7	-	-	-	24.6	7.3	-	-	-	-	4.7	13.2	7.1	-	-	-	-	-	
	5.3	10.1	7.2	-	-	-	3.6	-	-	-	-	8.9	6.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XV	2.2	5.6	13.1	2.6	5.3	8.0	6.3	3.4	3.3	1.6	2.6	7.4	10.6	1.8	4.4	-	6.8	2.7	8.5	5.6	-	1.0	3.1	3.5	8.9	7.4	3.4	5.2	3.7	29.8	-	-	
	-	3.2	6.8	-	-	-	3.4	3.4	-	-	-	5.9	2.2	-	-	-	5.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XVI	2.6	3.9	8.9	1.9	2.4	6.1	3.4	3.3	2.7	0.7	1.8	4.0	9.3	5.3	2.8	3.5	-	8.8	3.6	21.6	5.1	0.8	2.8	1.4	2.3	6.4	2.7	2.9	2.1	1.6	14.7	-	-
	2.0	2.1	4.8	-	-	-	2.1	2.1	-	-	-	5.1	3.1	-	-	-	1.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1) Bazı iyonların % bağlı bollukları aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksektir.

### m/z 301 (303) iyonunda gözlenen bölünmeler

m/z 329 iyonundan CO atılmasıyla elde edilen m/z 301 iyonu bir hidrojen alarak m/z 302 iyonuna dönüşmekte, bu iki iyonun önce  $C_6H_5NCS^{+}$  (m/z 103) sonra  $Cl^{\cdot}$  atılması ile m/z 166, 131 ve m/z 167, 132 iyonları oluşmakta, m/z 301 iyonundan fenil kopması ile de m/z 224 iyonu belirlenmektedir. m/z 166 iyonu ayrıca m/z 301 iyonundan kükürt atılması sonucunda gözlenen m/z 269 iyonunun  $C_6H_5NC^{+}$  (m/z 103) kaybetmesi ile de kazanılmakta, m/z 131 iyonundan HCN ve CO ayrılması ile elde edilen m/z 104 ve 103 iyonları da Şema 3'de gözlenen bölünmeler ile m/z 78, 77, 76, 52, 51, 50 iyonlarına dönüşmektedir (Bkz. Şema 8, Tablo 19).



Şema 8

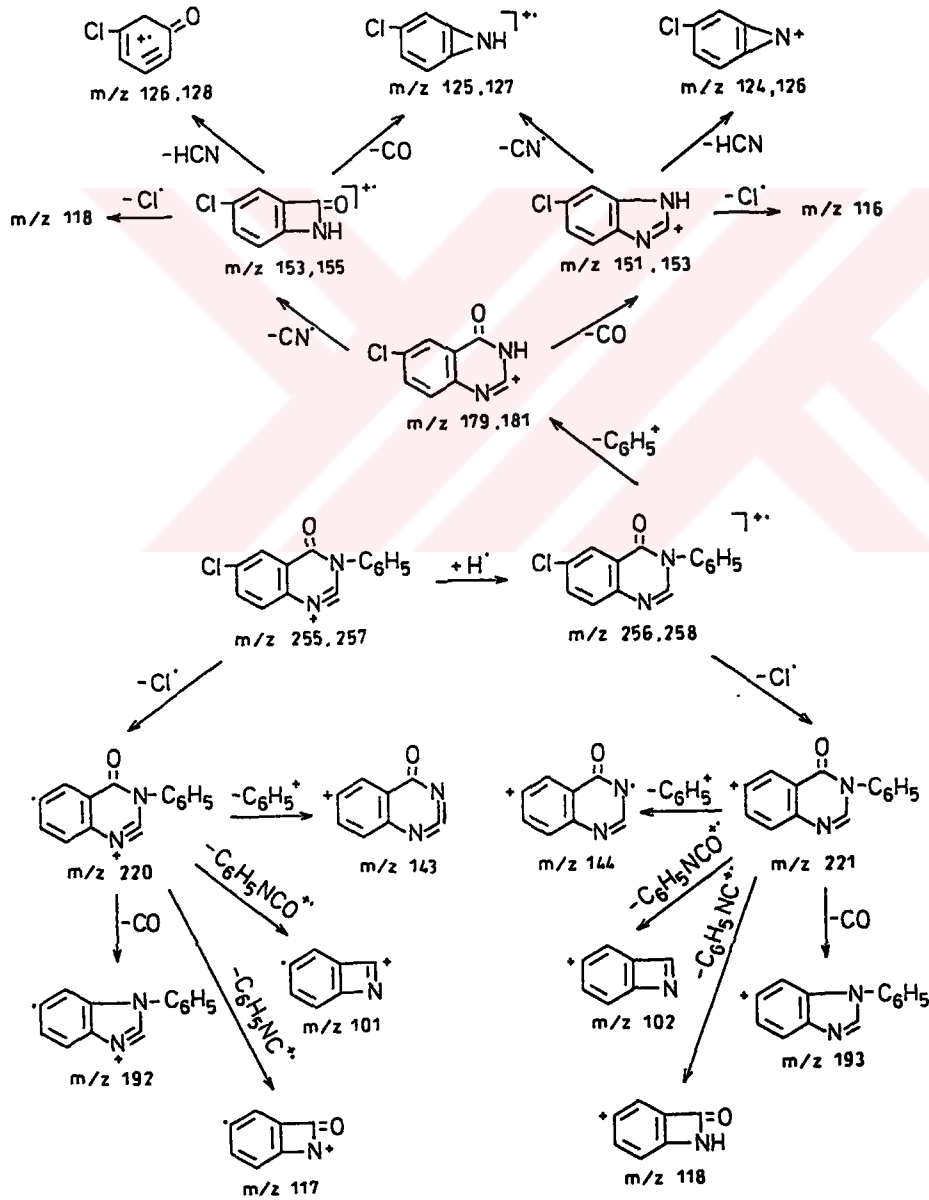
Tablo 19. m/z 301 (303)'ün parçalanma ürünleri ve % bağlı bollukları<sup>1)</sup>

Madde	m/z 302	m/z 304	m/z 301	m/z 303	m/z 270	m/z 272	m/z 269	m/z 271	m/z 224	m/z 226	m/z 167	m/z 169	m/z 166	m/z 168	m/z 135	m/z 132	m/z 131	m/z 104	m/z 103	m/z 78	m/z 77	m/z 76	m/z 52	m/z 51	m/z 50
XIII	5.7	10.2	5.1	7.3	6.2	3.9	18.7	4.2	9.5	-	4.3	2.9	4.8	13.7	4.8	4.8	13.7	4.8	4.8	4.8	13.7	4.8	-	5.0	-
	3.5	5.8	4.1	4.2	2.7	3.5	11.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XIV	8.4	10.7	6.4	9.6	-	-	24.6	8.2	9.8	-	4.8	-	24.6	12.4	8.2	9.8	-	4.8	-	13.3	24.6	6.7	-	7.1	5.1
	7.7	7.8	3.6	6.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XV	5.1	3.4	8.7	6.7	7.4	2.7	8.5	5.2	3.9	-	2.1	3.3	9.8	33.8	4.0	9.8	33.8	4.0	9.8	9.8	33.8	4.0	7.0	15.1	5.7
	4.1	2.2	3.4	7.4	1.6	4.4	6.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XVI	2.9	7.0	3.3	4.0	4.0	3.6	21.6	3.3	7.1	1.9	3.0	2.8	21.6	8.8	3.3	7.1	1.9	3.0	2.8	5.0	29.3	3.2	2.6	9.0	3.4
	1.0	4.0	1.9	3.5	0.7	1.9	8.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1) Bazı iyonların % bağlı bollukları aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksektir.

### m/z 255 (257) ve 256 (258) iyonlarında gözlenen bölünmeler

m/z 288 iyonundan SH<sup>-</sup> ve kükürt ayrılması ile kazanılan m/z 255 ve 256 iyonları Cl<sup>-</sup> atarak m/z 220 ve 221 iyonlarını vermekte, bu iki iyonun da CO ayrılması ile m/z 192 ve 193, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCO<sup>+</sup> (m/z 119) kaybı ile m/z 101 ve 102, fenil atılması ile m/z 143 ve 144, kinazolinon halkasının laktam ve N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> bağının kopması ve C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NC<sup>+</sup> (m/z 103) atılması ile m/z 117 ve 118 iyonlarına dönüştüğü saptanmaktadır. Spektrumlarda gözlenen iyonlardan m/z 179, m/z 256 iyonundan fenil kopması ile elde edilmekte, Şema 5'de m/z 145 iyonunda gözlenen ileri bölünmeler bu iyon da izlenmektedir (Bkz. Şema 9, Tablo 20).



Şema 9

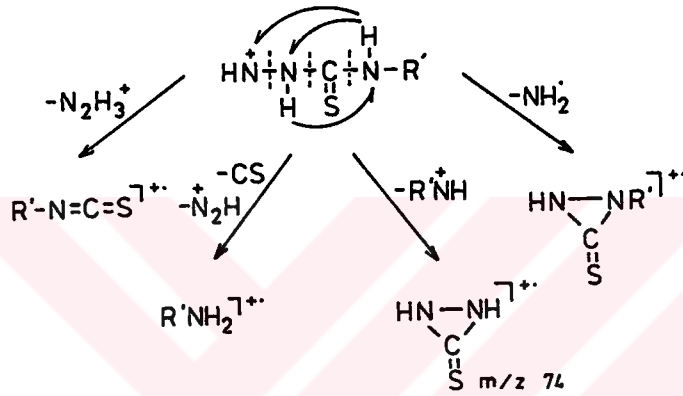
Tablo 20. m/z 256 (258) ve 255 (257) iyonlarının parçalanma ürünleri ve % bağlı bollukları<sup>1)</sup>

Madde	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z	m/z				
	221	220	193	192	179	153	151	144	143	126	125	124	119	118	117	103	102	101	91	90	65	64	63
XIII	3.9	6.2	3.1	7.6	5.9	13.0	4.3	2.3	1.9	-	6.0	15.8	6.0	-	-	2.9	-	-	6.9	5.0	3.8	-	5.9
					5.7	4.9	13.0			-	4.2	9.3											
XIV	-	6.9	-	13.3	6.4	19.9	7.3	-	-	-	6.1	27.5	-	-	-	-	-	-	5.3	6.3	5.8	8.9	23.2
					5.7	9.3	20.0			-	7.9	19.4											
XV	3.2	3.2	3.6	5.1	9.8	26.9	3.4	6.6	-	15.1	11.3	18.8	2.3	3.4	2.6	3.3	3.4	2.0	7.2	6.4	6.2	9.8	7.2
					6.0	9.8	26.9			6.8	6.0	15.1											
XVI	1.9	3.0	2.2	5.4	6.1	13.4	2.8	2.0	1.6	9.5	5.0	21.2	1.2	2.0	2.3	2.8	2.9	1.6	5.3	4.0	3.4	4.2	7.6
					2.8	5.7	13.4			1.7	3.3	9.5											

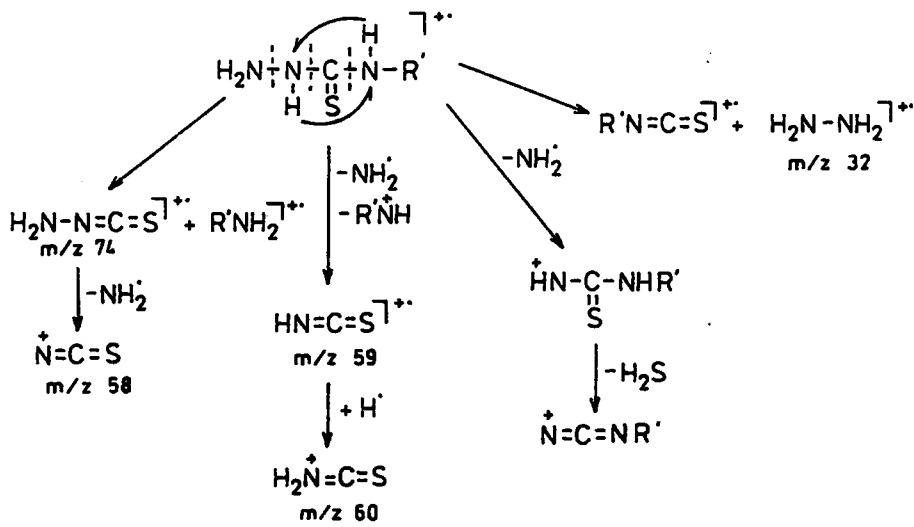
<sup>1)</sup>Bazı iyonların % bağlı bollukları aynı küledeki başka iyon nedeniyle yüksektir.

### Tiyosemikarbazid artığında gözlenen bölünmeler

A<sub>1</sub> parçalanma yolunda amid bağının kopması ile saptanan HN-NH-CS-NHR<sup>+</sup> iyonu XI-XIII maddeleri dışında tüm bileşiklerde izlenmekte, dört değişik yol ile ileri bölünmeye uğramaktadır. N<sup>2</sup>-ye komşu tiyoamid bağı koparken N<sup>4</sup>-'deki hidrojenin N<sup>2</sup>- üzerine kayması ile R'-N=C=S<sup>+</sup>, tiyoamid bağlarının her iki taraftan kopup N<sup>2</sup>-'deki hidrojenin N<sup>4</sup>-'e göçü ile R'NH<sub>2</sub><sup>+</sup> nötral iyonları oluşmakta, ayrıca N<sup>4</sup>-'e komşu tiyoamid bağının kopması ile R' NH<sup>+</sup> ve m/z 74 iyonları, N<sup>1</sup>- ve N<sup>2</sup>- arasındaki bağın kopması ve N<sup>4</sup>-deki hidrojenin N<sup>1</sup>'e göçü ile sübstitüe sikliktiyoüre nötral iyonu kazanılmaktadır.

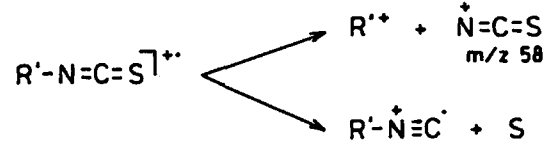


A<sub>4</sub> yolu ile kazanılan H<sub>2</sub>N-NH-CS-NR' iyonundan yukarıda belirtilen bölünme ve hidrojen kaymaları ile isotiyosiyanat, amin iyonları oluşmakta (281), ayrıca NH<sub>2</sub> kopması ile kazanılan HN-CS-NR<sup>+</sup> iyonu H<sub>2</sub>S ayrılması ile N=C=NR<sup>+</sup> iyonuna dönüşmektedir:

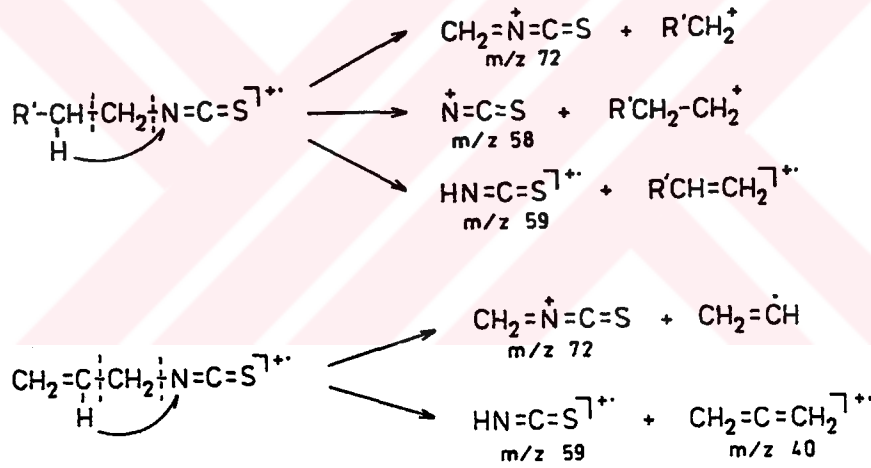




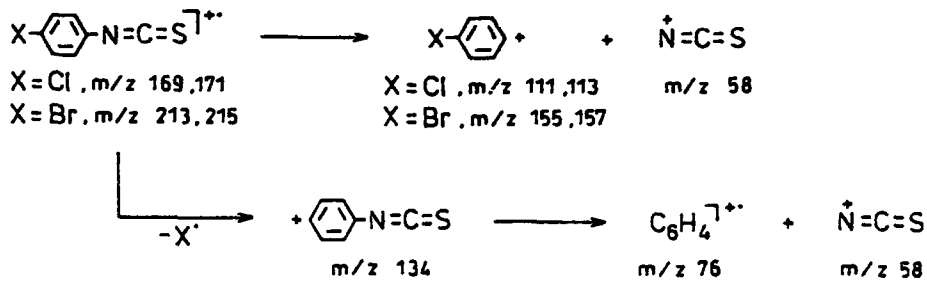
A ve B bölünme yolları ile oluşan  $R'-N=C=S^{+}$  nötral iyonu  $NCS^{+}$  ya da kükürt atarak  $R^{+}$  veya  $R'-N\equiv C$  iyonlarına dönüşmektedir.



$N^4$ -de alkil içeren IV-VII ve XIII bileşiklerinde yukarıda söz edilen nötral isotiyosiyanat iyonlarının ya  $\alpha$ -bölünmesi ile  $CH_2=N=C=S^{+}$  ( $m/z \ 72$ ) iyonuna ya da C-N bağının kopması veya C-N bağının kopmasını takiben bir hidrojenin yer değiştirmesi sonucu  $N=C=S^{+}$  ( $m/z \ 58$ ) veya  $H-N=C=S^{+}$  ( $m/z \ 59$ ) iyonlarına dönüştüğü gözlenmektedir:

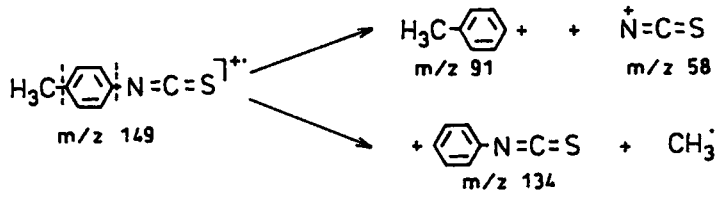


p- Konumunda halojen içeren  $N^4$ - arilsüstitüe tiyosemikarbazid türevlerinde ortak parçalanmalar sonucu oluşan  $X-C_6H_4-N=C=S^{+}$  nötral iyonlarından aşağıda gösterildiği gibi ya  $NCS^{+}$  ya da halojen kopmasıyla değişik iyonlar oluşmaktadır:



Klor içeren XI ve XV maddelerinde  $C^{37}$  ve  $S^{34}$  isotopları nedeniyle klorlu iyonların bağıl bolluğunun yaklaşık 1/3 oranında, kütlesi 2 fazla olan M+2 pikleri izlenmekte, brom içeren XII ve XVI maddelerinde ise  $Br^{81}$  ve  $S^{34}$  isotopları nedeniyle, bromlu iyon ile aynı bağıl bollukta M+2 pikleri belirlenmektedir.

$N^4$  konumunda p-tolil içeren madde X'da klor ve brom sübstitüe bileşiklere benzer bir bölünme gözlenmektedir:



IV-XVI maddelerinin kütle spektrumlarında tiyosemikarbazid artığından kazanılan iyonlar ve % bağıl bollukları Tablo 21 ve 22'de verilmektedir.

Tablo 21. Madde IV-XVI'da tiyosemikarbazid artığından kazanılan ana iyonlar (m/z)<sup>1)</sup>

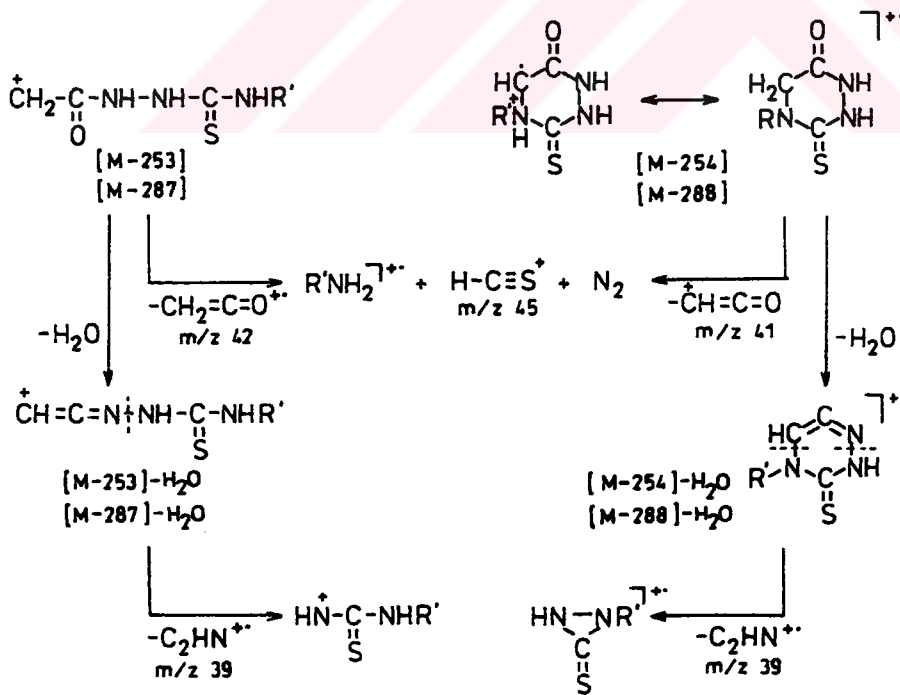
Madde	R <sup>+</sup> HCSNH <sub>2</sub>	R <sup>+</sup> HCS(NH) <sub>2</sub>	R <sup>+</sup> HCSNH <sup>+</sup>	R <sup>+</sup> H <sub>2</sub> CS	R <sup>+</sup> H <sub>2</sub> C=N <sup>+</sup>	R <sup>+</sup> H <sub>2</sub> C	R <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>	R <sup>+</sup> H <sup>+</sup>	R <sup>+</sup>
IV	119 (40.9)	118 (2.5)	103 (5.7)	102 (5.0)	87 (40.9)	69 (10.4)	55 (12.3)	45 (10.1)	44 (16.4)
V	133 (5.5)	132 (35.5)	117 (6.7)	116 (5.2)	101 (23.1)	83 (3.2)	69 (6.0)	59 (8.5)	58 (4.6)
VI	147 (1.2)	146 (2.4)	131 (1.2)	130 (1.2)	115 (4.9)	97 (0.3)	83 (0.5)	73 (1.1)	72 (3.4)
VII	131 (1.0)	130 (1.4)	115 (2.2)	114 (0.9)	99 (22.2)	81 (1.1)	67 (0.9)	57 (1.8)	56 (3.7)
VIII	195 (7.6)	194 (6.6)	179 (5.2)	178 (5.2)	163 (7.2)	145 (12.1)	131 (5.9)	121 (5.6)	120 (9.2)
X	181 (0.8)	180 (0.5)	165 (0.5)	164 (0.9)	149 (13.6)	131 (0.3)	117 (0.9)	107 (1.5)	106 (2.1)
XI	201 (-)	200 (-)	185 (-)	184 (0.3)	169 (7.8)	151 (0.8)	137 (0.7)	127 (2.4)	126 (0.6)
	203 (-)	202 (-)	187 (-)	186 (-)	171 (3.2)	153 (0.3)	139 (0.8)	129 (0.9)	128 (0.7)
XII	245 (-)	244 (-)	229 (-)	228 (-)	213 (98.1)	195 (-)	181 (2.2)	171 (10.8)	170 (-)
	247 (-)	246 (-)	231 (-)	230 (-)	215 (100)	197 (-)	183 (1.5)	173 (9.9)	172 (-)
XIII	119 (6.0)	118 (-)	103 (2.9)	102 (-)	87 (8.4)	69 (-)	55 (-)	45 (-)	44 (-)
XIV	167 (-)	166 (24.6)	151 (7.3)	150 (7.3)	135 (8.2)	117 (-)	103 (-)	93 (-)	92 (-)
XV	201 (2.3)	200 (3.0)	185 (-)	184 (2.2)	169 (-)	151 (3.4)	137 (1.5)	127 (6.0)	126 (15.1)
	203 (2.8)	202 (3.8)	187 (-)	186 (-)	171 (-)	153 (26.9)	139 (2.4)	129 (3.1)	128 (6.8)
XVI	245 (1.0)	244 (1.3)	229 (3.4)	228 (3.3)	213 (4.1)	195 (2.0)	181 (2.8)	171 (-)	170 (-)
	247 (-)	246 (-)	231 (1.5)	230 (2.1)	215 (2.4)	197 (2.7)	183 (1.7)	173 (-)	172 (-)

1) % Bağlı bolluk parantez içinde verilmiş, bazı iyonlarda aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksek bulunmuştur.

Tablo 22. Madde IV-XVI'da tiyosemikarbazid artığından kazanılan yan iyonlar ve % bağıl bollukları

Madde	m/z 75	m/z 74	m/z 72	m/z 60	m/z 59	m/z 58	m/z 45	m/z 44	m/z 39	m/z 32
IV	3.8	2.5	13.1	16.7	29.9	3.5	10.1	16.4	9.7	-
V	5.6	3.6	13.4	8.4	8.5	4.6	10.6	3.2	9.1	-
VI	1.1	-	0.2	-	1.1	1.1	0.7	0.9	1.3	0.9
VII	3.6	2.1	6.8	2.0	2.5	0.3	5.0	3.5	18.0	2.2
VIII	6.0	3.6	-	2.7	5.3	3.4	8.5	10.0	12.3	-
X	0.9	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.6	1.2	0.9
XI	2.3	1.1	0.5	-	0.7	0.8	0.4	1.4	2.0	0.7
XII	31.9	15.2	-	-	-	-	5.6	3.4	11.5	4.3
XIII	3.2	-	4.5	3.4	-	3.3	-	-	-	5.2
XIV	9.7	-	-	-	-	-	8.2	-	6.4	9.3
XV	11.5	8.3	2.7	6.1	4.1	1.4	7.1	1.2	7.1	10.2
XVI	7.3	3.8	-	1.7	2.5	0.8	3.5	2.0	3.7	5.4

Bu parçalanma yollarının yanısıra made IV-XVI'dan D yolları ile kazanılan M-253 (M-287) ve M-254 (M-288) iyonları amid ve tiyoamid bağlarının bölünmesi ve hidrojen göçü ile parçalanırken, ayrıca su çıkışını takiben C<sub>2</sub>NH (m/z 39) ayrılması ile Şema 10'da görülen iyonlara dönüşmektedir (Bkz. Tablo 23).



Şema 10

Tablo 23. Madde IV-XI'da kinazolinon halkasının 2 konumuna bağlı yan gruptan kazanılan iyonlar (m/z)<sup>1)</sup>

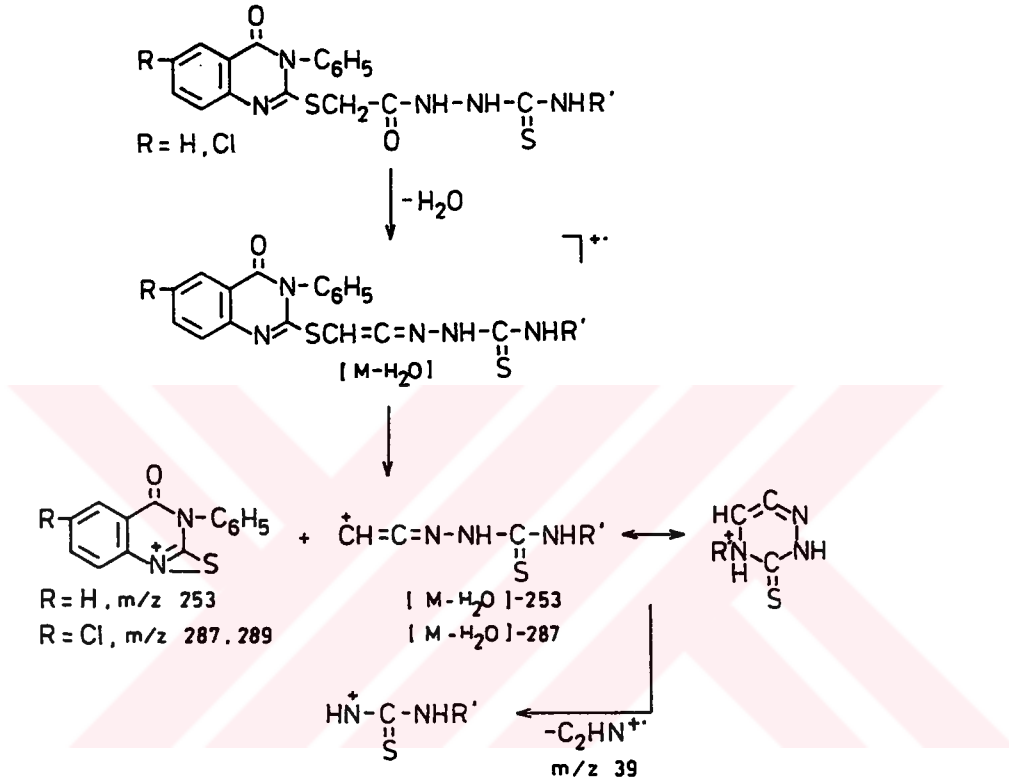
Madde	[M-253] [M-287] <sup>2)</sup>	[M-254] [M-288] <sup>2)</sup>	[M-253]-H <sub>2</sub> O [M-287]-H <sub>2</sub> O <sup>2)</sup>	[M-254]-H <sub>2</sub> O [M-287]-H <sub>2</sub> O <sup>2)</sup>
IV	160 (-)	159 (-)	142 (4.7)	141 (2.5)
V	174 (3.3)	173 (1.5)	156 (5.2)	155 (4.3)
VI	188 (0.6)	187 (1.2)	170 (1.0)	169 (1.0)
VII	172 (0.7)	171 (0.8)	154 (1.4)	153 (2.6)
VIII	236 (6.2)	235 (10.0)	218 (4.5)	217 (4.5)
X	222 (2.9)	221 (11.7)	204 (0.2)	203 (0.5)
XI	242 (3.7)	241 (1.1)	224 (1.8)	223 (1.4)
	244 (-)	243 (-)	226 (0.6)	225 (1.9)
XII	286 (-)	285 (-)	268 (3.7)	267 (5.9)
	288 (-)	287 (-)	270 (-)	269 (-)
XIII	160 (-)	159 (-)	142 (1.5)	141 (-)
XV	242 (-)	241 (-)	224 (7.4)	223 (3.2)
	244 (-)	243 (-)	226 (1.6)	225 (2.6)
XVI	286 (8.2)	285 (1.3)	268 (2.9)	267 (2.0)
	288 (25.4)	287 (59.5)	270 (3.3)	269 (4.0)

1) % Bağıl boluluk parantez içinde verilmiş, bazı iyonlarda aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksek bulunmuştur.

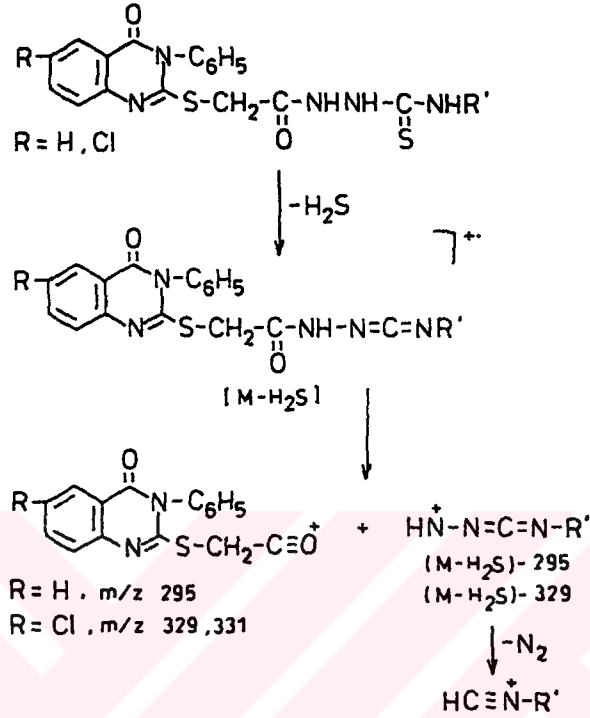
2) Kinazolinon halkasının 6-konumunda klor içeren madde XV ve XVI için verilmiştir.

### Bazı maddelerde gözlenen özel bölünmeler

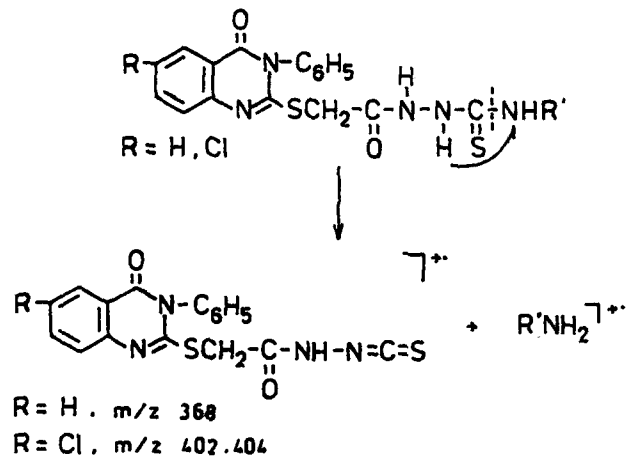
IV-VIII, XIII ve XV maddelerinde molekülden H<sub>2</sub>O ayrılması ile kazanılan iyonlar da önce tiyoeter sonra N-N bağının kopması ve C<sub>2</sub>HN (m/z 39) ayrılması sonucu HN-CS-NHR<sup>+</sup> iyonu oluşmaktadır:



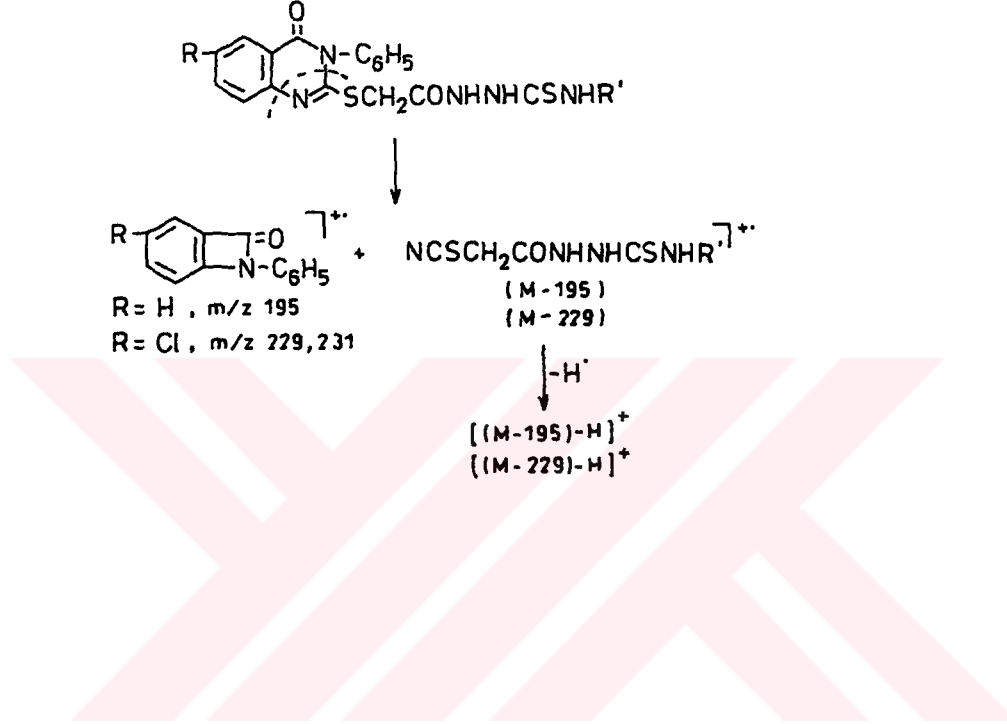
IV-VI ve XIII maddeleri için özel olan ve molekülden H<sub>2</sub>S çıkışı ile oluşan M-H<sub>2</sub>S nötral iyonu, amid bağından bölünerek m/z 295 (madde XIII için m/z 329, 331) iyonu ile HN-N=C=N-R<sup>+</sup> iyonlarına çevrilmektedir:



Genel olarak tiyosemikarbazid türevlerinde rastlanan bölünme şekli olmasına karşın, bizim maddelerimizde yalnız madde V,VI,VIII ve XIV de gözlenen bölünme ile nötral isotiyosiyanat ve amin iyonları kazanılmaktadır:



IV-VIII, XIII ve XV maddelerine özel olan diğer bir bölünmede m/z 254 ve 253 (m/z 288 ve 287) iyonlarından da kazanılan (Bkz. s.205,215) m/z 195 (m/z 229, 231) nötral iyonu yanısıra tiyosiyanoasetiltiyosemikarbazid nötral iyonu da (M-195, M-229) oluşmaktadır (Bkz. Tablo 24).





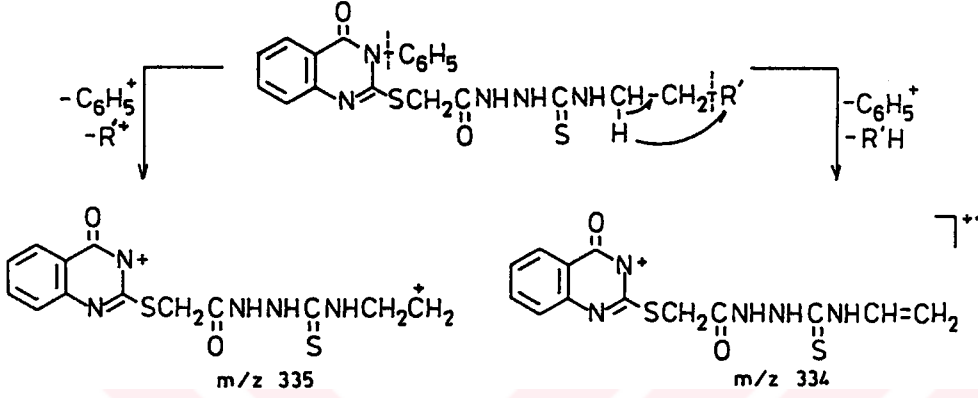
Tablo 24. Maddeleere özel olan iyonlar (m/z)<sup>1)</sup>

Madde	[M-H <sub>2</sub> O]	[M-H <sub>2</sub> O]-253] [(M-H <sub>2</sub> O)-287] <sup>2)</sup>	[M-H <sub>2</sub> S]	[(M-H <sub>2</sub> S)-295] [(M-H <sub>2</sub> S)-329] <sup>2)</sup>	R'NECH <sup>+</sup>	m/z 368 402,404 <sup>2)</sup>	[M-195] [(M-229) <sup>2)</sup>	[(M-195)-H] [(M-229)-H] <sup>2)</sup>
IV	395 (18.9)	142 (4.7)	379 (2.2)	84 (2.5)	56 (3.8)	-	218 (8.5)	217 (12.6)
V	409 (9.4)	156 (5.2)	393 (1.4)	98 (2.0)	70 (2.2)	0.7	232 (9.7)	231 (15.8)
VI	423 (2.6)	170 (1.0)	407 (0.5)	112 (0.3)	84 (0.6)	0.6	246 (2.0)	245 (1.7)
VII	407 (0.3)	154 (1.4)	391 (-)	96 (1.8)	68 (0.9)	-	230 (0.8)	229 (1.1)
VIII	471 (18.4)	218 (4.5)	455 (-)	160 (-)	132 (13.5)	7.6	294 (11.1)	293 (5.5)
XIII	429 (6.0) 431 (2.7)	142 (1.5)	413 (2.2) 415 (-)	84 (-)	56 (-)	-	218 (3.8)	217 (4.6)
XIV	477 (-) 478 (-)	190 (-)	461 (-) 463 (-)	132 (9.8)	104 (4.8)	5.6 3.1	266 (-)	265 (-)
XV	511 (3.0) 513 (1.8)	224 (-) 226 (-)	495 (-) 497 (-)	166 (8.5) 168 (6.8)	138 (3.6) 140 (3.2)	-	300 (2.8) 302 (5.1)	299 (3.3) 301 (3.4)

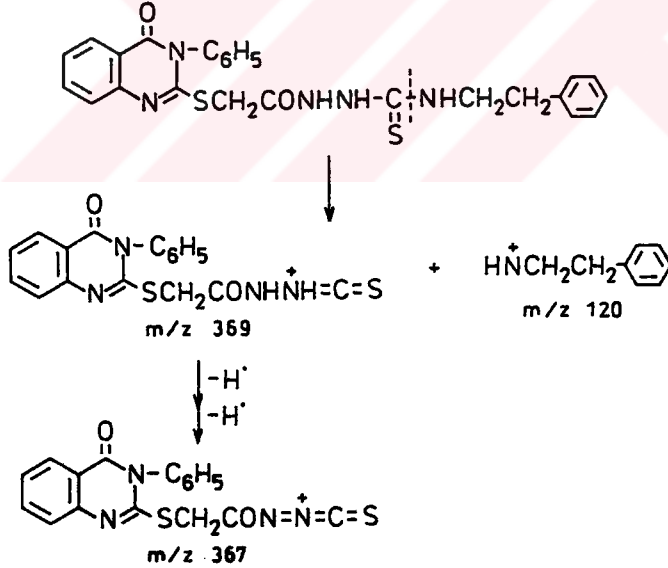
1) % Bağlı bolluk parantez içinde verilmiş, bazı iyonlarda aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksek bulunmuştur.

2) Kinazolinon halkasının 6-konumunda klor içeren madde XIII-XV için verilmiştir.

Gözlenen bu bölümler dışında madde V ve VIII'in spektrumunda intansitesi nispeten yüksek olan m/z 335 ve 334 iyonlarına da rastlanmaktadır. Bu iyonlar molekülden azota bağlı fenilin yanısıra madde V'den CH<sub>3</sub><sup>+</sup> veya CH<sub>4</sub><sup>+</sup>'ün, madde VIII'den C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> veya C<sub>6</sub>H<sub>6</sub><sup>+</sup>'nın kopması ile kazanılmaktadır.



Madde VIII, belirlenen bir diğer bölünmede C<sup>3</sup> -N<sup>4</sup> bağının kopması ile m/z 369 ve 120 iyonlarına dönüşmekte, m/z 369 iyonu da iki proton atarak m/z 367 iyonunu vermektedir (Bkz. Tablo 25).



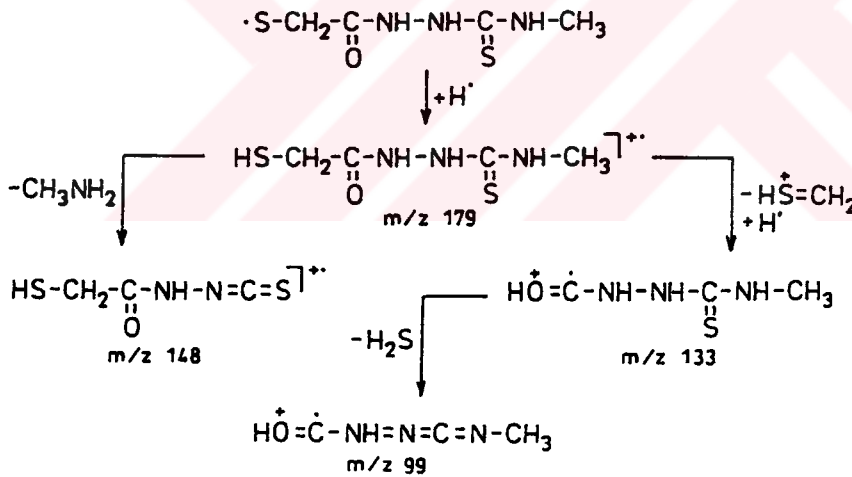
Tablo 25. Madde V ve VIII'e özel olan iyonlar ve % bağıl bollukları

Madde	m/z 369	m/z 367	m/z 335	m/z 334	m/z 120
V	-	-	1.7	3.2	-
VIII	4.4	7.6	3.2	13.8	9.2



Şemada görüldüğü gibi tiyoeter bağının kopması (D yolu) ile oluşan m/z 253 iyonu, hidrojen bağlayarak m/z 254 ve temel piki oluşturan m/z 255 iyonlarına dönüşürken, amid bağının bölünmesiyle m/z 295 iyonu, NH-NH ya da NH-CS bağlarının yarılması ve hidrojen göçü ile kazanılan iyonların protone olmasıyla m/z 312 ve 327 iyonları meydana gelmektedir. Madde III'den ayrıca C<sup>2</sup>-S bağının kopması ile oluşan iyonun protone olması ile m/z 222 nötral iyonu, m/z 326 ve 254 iyonlarının C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup> almasıyla m/z 355 ve 283 iyonları, m/z 255 iyonunun önce SH<sup>-</sup> atıp, sonra hidrojen bağlamasıyla oluşan m/z 222 ve 223 iyonlarından C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup> atılmasıyla m/z 145 ve 146 iyonları kazanılmaktadır. Sözü edilen bu iyonlar dışında m/z 146 nötral iyonunun önce CH<sub>3</sub><sup>-</sup> sonra bir hidrojen almasıyla oluşan m/z 161 ve 162 iyonları da spektrumda izlenen diğer iyonlardır.

Madde III'de gözlenen bu bölünmeler ile oluşan yan parçalar, değişik gruplar atarak ya da bağlayarak spektrumda belirlenen diğer iyonlara dönüşmektedir. Bunlardan molekülden m/z 222 ayrılması ile kazanılan iyonun bir hidrojen bağlaması ile oluşan m/z 179 nötral iyonu, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> atarak m/z 148, HS=CH<sub>2</sub><sup>+</sup> atıp, bir hidrojen alarak m/z 133 iyonunu vermekte, m/z 133 iyonu da H<sub>2</sub>S atarak m/z 99 iyonuna dönüşmektedir.

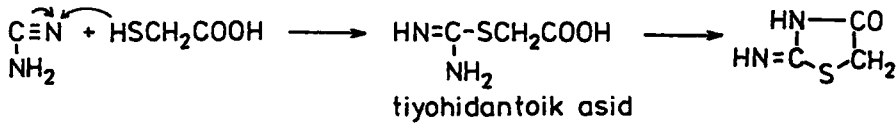


Madde III'den m/z 253 iyonunun kopması ile oluşan m/z 146 iyonundan önce CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, sonra bir hidrojen ayrılması ile m/z 115 ve 114 iyonları kazanılmaktadır.



### 3- 2-(3-FENİL-4(3H)-KİNAZOLİNON-2-İL)MERKAPTOASETİLHİDRAZONO)- 3-ALKİL/ARİL-4-TİYAZOLİDONLAR

İkinci bölümde sentezlenen tiyosemikarbazid türevlerinden (madde III-XVI) hareketle elde edilen bileşiklerin (madde XVII-XXVIII) ana çekirdeğini oluşturan 2-imino-4-tiyazolidon yapısı, ilk kez Liebermann (183) tarafından elde edilmiş, araştırmacı siyanamid ve tiyoglikolik asidi etkileştirerek kazandığı tiyohidantoik asidi siklize ederek tiyohidantoin olarak tanımladığı aslında 2-imino-4-tiyazolidon olan bileşiğin sentezini gerçekleştirmiştir:



Tiyohidantoin ile benzerliği nedeniyle isotiyohidantoin ya da pseudotiyohidantoin olarak isimlendirilen 2-imino-4-tiyazolidon türevleri üzerindeki yoğun çalışmalar, bu

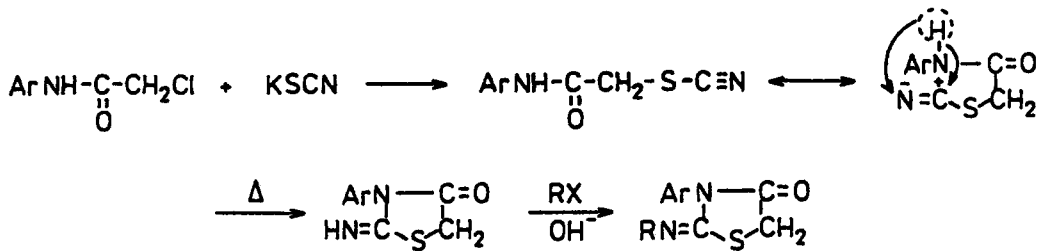


yapıdaki bileşiklerin değişik sentez yöntemleri ile kazanılmasına olanak sağlamıştır.

Holmberg 1912 yılında yaptığı çalışmada (184) N-fenilmonokloroasetamidi N-feniltiyosyanatın sodyum tuzu ile etkileştirerek elde ettiği tiyazolidonlar için iki izomer yapı



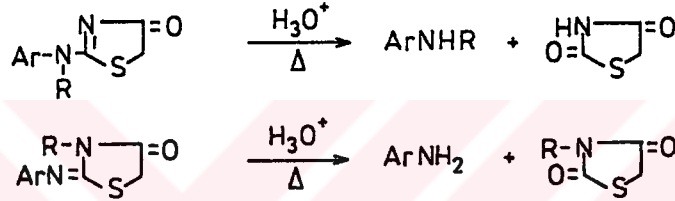
önermiş, 1916 yılında Beckurts ve Frerichs (185) N-arilmonokloroasetamidin potasyum tiyosiyanat ile etkileştirilmesiyle, N-aril- $\alpha$ -tiyosiyoasetamid bileşikleri üzerinden 3-aril-2-imino-4-tiyazolidonların oluştuğunu iddia etmişler, 2-alkilimino türevini de hazırladıkları



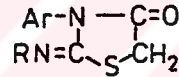
rı bir seri bileşiğin karakterizasyonunu yapmışlardır. Bu çalışmayı izleyen diğer çalışmalarda (190-192) araştırmacılar, yukarıda sözü edilen reaksiyonu etanolü ortamda gerçekleştirmişler, kazandıkları monoariltiyazolidonların sodyum tuzlarının alkil halojenürler ile alkilasyonunun N-aril-N-alkilsübstitüe 2-amino-4-tiyazolidon (I) ve 2-aril-imino-3-alkil-4-



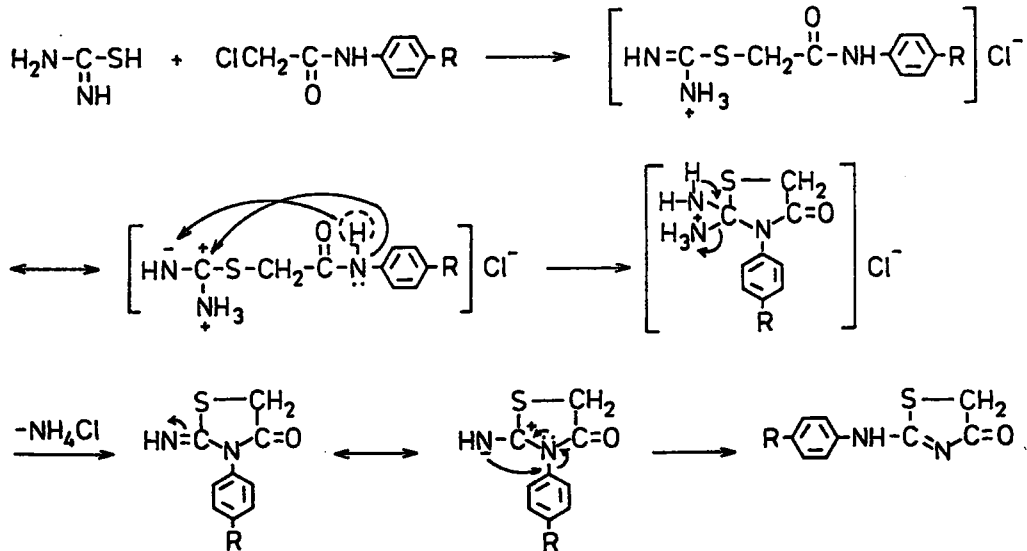
tiyazolidon (II) yapısındaki iki izomerin bir karışımını verdiğini, konsantre hidroklorik asid ile hidroliz sonucunda I yapısından aralkilamin, II yapısından arilaminleri elde et-



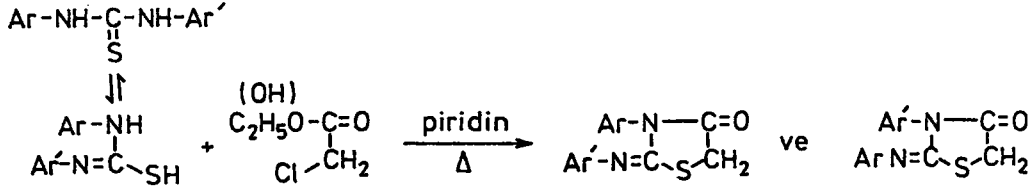
mek suretiyle yapılarını kanıtladıklarını belirtmişler ve saptadıkları bu bulgular ile Beckurts ve Frerichs'in çalışmalarında (185) ileri sürdükleri aşağıdaki yapının hatalı olduğunu göstermişlerdir.



Yukarıda sözü edilen literatürlerde N-arilmonokloroasetamidin potasyum tiyosiyanat ya da tiyoüre ile reaksiyonuna bir açıklık getirilmemiş, bunu izleyen yıllarda Knotz (213) bu etkileşmenin bir çevrilme reaksiyonu ile yürüdüğünü ve mekanizmasının aşağıda görüldüğü şekilde gerçekleştiğini ileri sürmüştür:

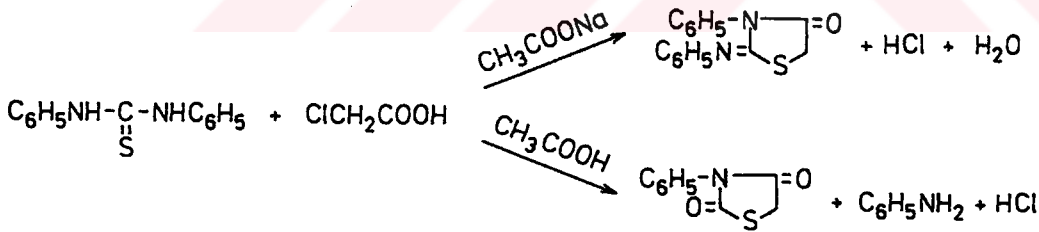


N-sübstitüe kloroasetamid ve potasyum tiyosiyanat ile düşük verimle ve saf olmayan N-sübstitüe 2-imino-4-tiyazolidon türevleri sentezlenirken, 1921 yılında Dains ve ark. (187) ilk kez sübstitüe tiyoürenin etanollü çözeltilisini etil  $\alpha$ -kloroasetat ya da monokloroasetik asid ile piridinli ortamda ısıtarak 2-arilimino-3-aril-4-tiyazolidonları yüksek verimle ve saf olarak kazanmışlardır:



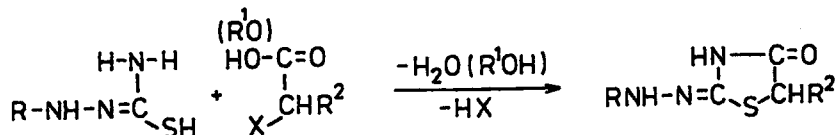
Bu sentez yönteminde piridin, tiyazolidonların hidrolizini önlemek ve verimi arttırmak için kullanılmıştır.

1930 yılında Markley ve Reid (189) difeniltiyoüre ve monokloroasetik asid arasındaki reaksiyon koşullarını incelemişler, reaksiyon ortamından su ve hidrojen iyonlarını uzaklaştırmak için yeterli miktarda susuz sodyum asetat içeren susuz solventler (absolü etanol vb.) kullandıklarında, kısa bir ısıtma ile yüksek verimle 2-fenilimino-3-fenil-4-tiyazolidonları elde ederken, solvent olarak yalnız asetik asid kullanıp, uzun bir ısıtma uyguladıklarında imin fonksiyonunun asid etkisi ile hidroliz olmasıyla hemen hemen kantitatif verimle 3-fenil-2,4-tiyazolidonu kazandıklarını belirtmişlerdir.



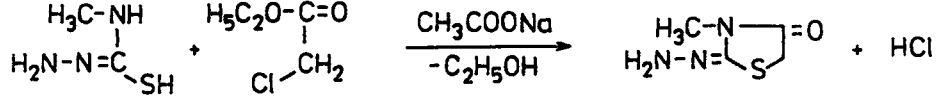
Literatürde Markley ve Reid yöntemi diye bilinen diğer  $\alpha$ -halojenokarboksilik asid ve esterler ile de yürüyen bu reaksiyon, hâlâ diğer araştırmacılara ışık tutmakta, genel bilgiler bölümünde detaylı olarak değindiğimiz pek çok araştırma, bu yöntem ve Dains ve ark.'nın yöntemi (187) kullanılarak yapılmaktadır.

$\alpha$ -Halojenokarboksilik asid veya esterler ile tiyoüre türevleri yerine alkil/aril-sübstitüe tiyosemikarbazidler etkileştirildiğinde 2-hidrazono-3-alkil/aril-4-tiyazolidon yapısındaki bileşikler kazanılmaktadır:

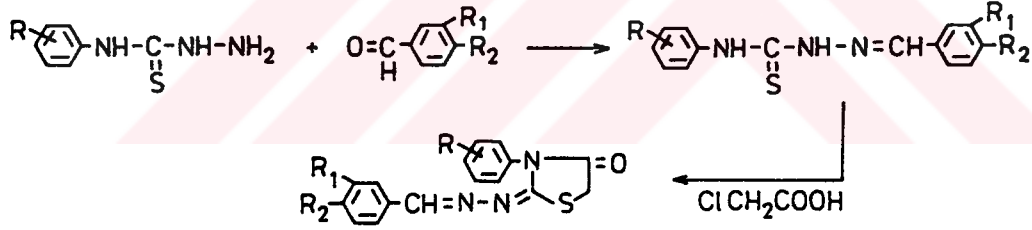




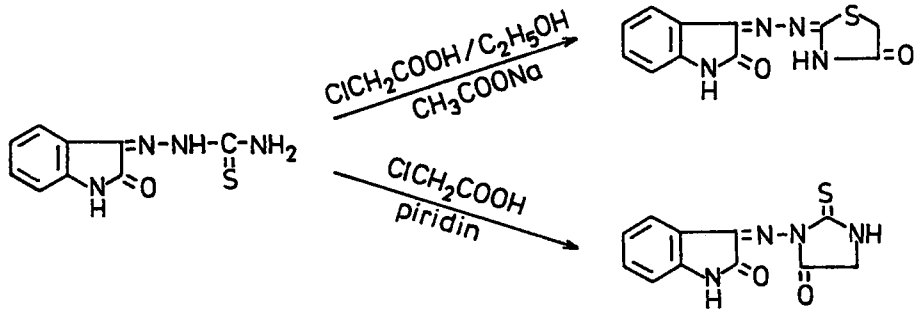
Tiyazolidon yapısındaki XVII-XXVIII maddelerimizde de esas olan bu 2-hidrazono yapısı ile ilgili ilk çalışma Ohta ve Ueda'ya (209) aittir. Araştırmacılar 1961 yılında yaptıkları bu çalışmada 3-metil-2-hidrazono-4-tiyazolidonu, 4-metiltiyosemikarbazid ve etil  $\alpha$ -kloroasetattan, sodyum asetat ve absöü etanollü ortamda sentezlemişlerdir:



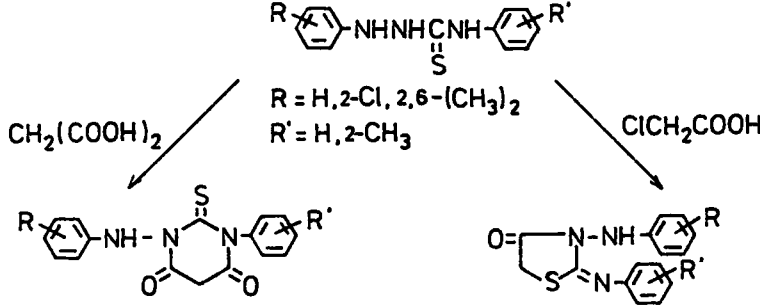
Araştırmalarımıza göre hidrazonotiyazolidonlarla ilgili az sayıda çalışmanın literatürde kayıtlı olduğu gözlenmektedir. İlgili çalışmaların biri Litvinchuk (38) tarafından yapılmış, araştırmacı streptomisine eşdeğer aktiviteye sahip 2-(4-asetilaminobenzilidenhidrazono)-4-tiyazolidon ve 2-semikarbazono-5-benziliden-4-tiyazolidon yapısında bileşikler sentezlemiştir. Bunu izleyen yayınlarda antikonvulsan etkili 3-süstitüe aril-2-(arilidenhidrazono)-4-tiyazolidon türevleri (29,219), 4-süstitüe tiyosemikarbazidlerin aromatik aldehidlerle kondensasyonundan kazanılan tiyosemikarbazonların susuz sodyum asetat karşısında monokloroasetik asid ile siklizasyonundan elde edilmiştir:



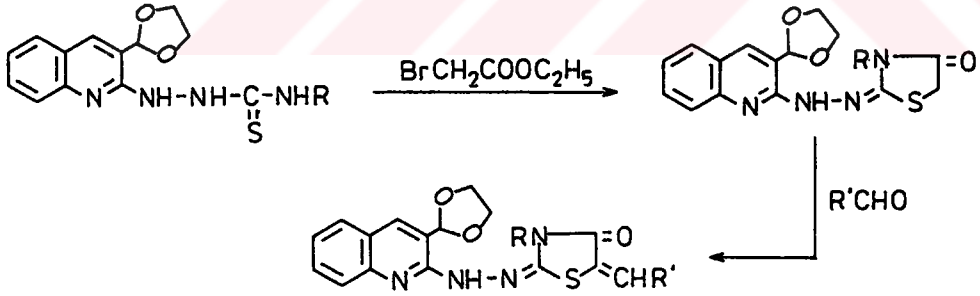
Mahmoud ve ark. (31) tarafından yapılan benzer bir araştırmada, isatin-3-tiyosemikarbazonun monokloroasetik asid ile etanol ve sodyum asetatlı ortamda reaksiyonundan 2-(isatin-3-azino)-4-tiyazolidon (I), monokloroasetik asid ile piridinli ortamda reaksiyonundan ise 3-(isatin-3-imino)-2-tiyohidantoin(II) kazanılmış, ayrıca bunların 5-ariliden türevleri hazırlanmıştır. Yapılan antimikrobal araştırmalarda benzal türevlerinin aktif olduğu saptanmıştır.



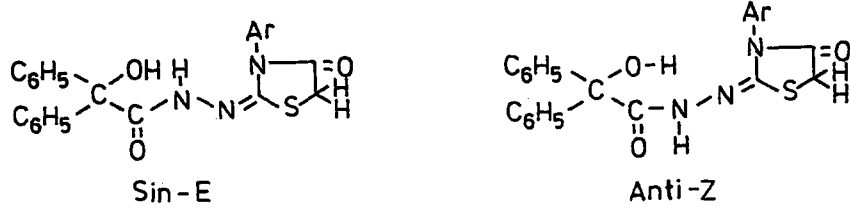
Singh ve ark. (233) 1,4-diariltiyosemikarbazidlerin asetik asid-sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asitle reaksiyonundan 3-aril-2-arilimino-4-tiyazolidon, malonik asitle etkileşmesinden 3-aril-1-arilamino-2,3-dihidro-2-tiyokso-4,6-(1H,5H)pirimidindion türevlerini elde ettiklerini bildirmişler, ancak bileşiklerin yapıları ile ilgili bir açıklamada bulunmamışlar, sentezlenen bileşiklerin hipotensif etkilerini incelemişlerdir.



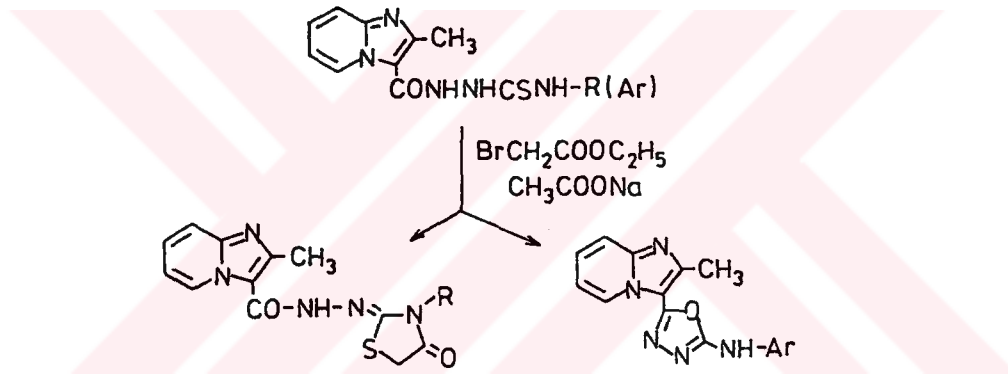
Farghaly ve ark. (242) 3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-hidrazinokinolinden hareketle hazırladıkları tiyosemikarbazid türevlerini etil  $\alpha$ -bromoasetatla etkileştirerek 3-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(3-sübstitüe-4-tiyazolidon-2-iliden)hidrazinokinolinlerin sentezini yapmışlar ve aldehidlerle kondanse ederek 4-tiyazolon halkasının 5-konumundan ariliden türevlerini hazırlamışlardır. Antimikrobiyal etkilerini araştırdıkları bileşiklerden 4-konumunda p-klorofenil artığı taşıyan tiyosemikarbazid türevinde aktivitenin en yüksek olduğunu saptamışlardır.



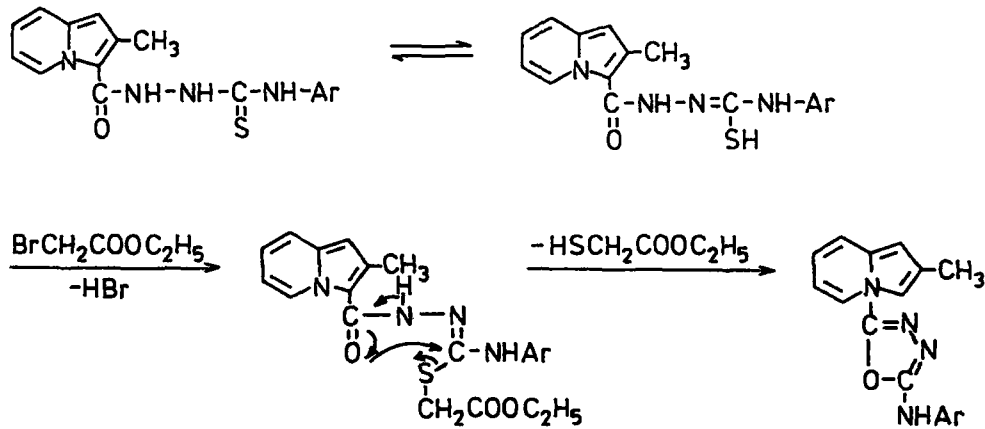
Bu konu ile ilgili Anabilim dalımızda İlhan ve Ergenç (246) tarafından yapılan çalışmada,  $N^1$ -( $\alpha$ ,  $\alpha$ -difenil- $\alpha$ -hidroksiasetil)- $N^4$ -alkil/ariltiyosemikarbazidler absöü etanol-sodyum asetatlı ortamda etil  $\alpha$ -bromoasetat ile etkileştirilerek, S-alkil ara ürününden tiyazolidin-2,4-dion 2-hidrazon türevlerinin E ve Z izomerler karışımı elde edilmiş, yapıları aydınlatılmıştır.



Anabilim dalımızda yapılan diğer bir çalışmada (182), 2-metilimidazo[1,2a]piridin-3-karbohidrazinin alkil/aril isotiyosiyanatlarla reaksiyonundan kazanılan 1-açiltiyosemikarbazidlerin sodyum esetat-absolü etanolü ortamda etil bromoasetat ile siklizasyonunda 4-alkilsüstitüe tiyosemikarbazidlerden 4-tiyazolidon, 4-arilsüstitüe tiyosemikarbazidlerden ise 1,3,4-oksadiazol türevleri kazanılmış, araştırmacılar bu durumu N-aril

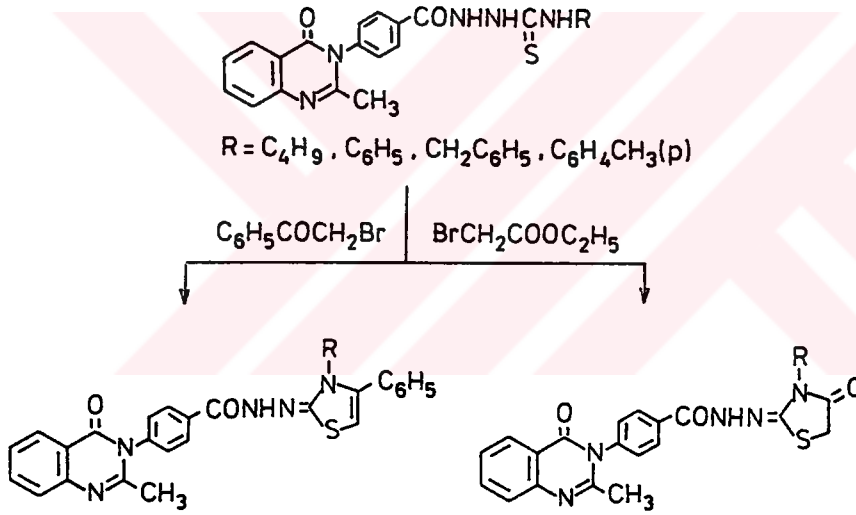


gruplarının N-alkil gruplarından daha az nükleofilik olması nedeniyle S-alkil ara ürünün oluşumundan sonra karbonil grubunun kükürt içeren karbona atağı ve halka kapandıktan sonra -SR grubunun kopmasıyla açıklanmışlardır.

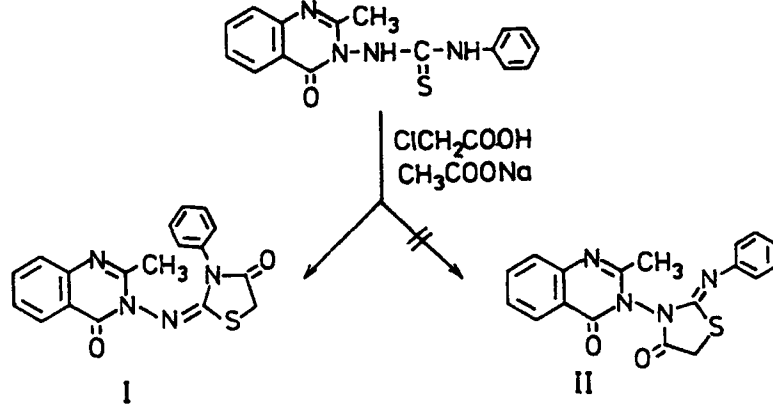


Genel bölümde ve yukarıda kısaca sözü edildiği gibi antikonvülsan, hipnotik, tüberkülostatik, antibakteriyel, antifungal ve kardiovasküler gibi değişik farmakolojik etkileri olan 2-hidrazono-4-tiyazolidon türevleri ile ilgili yayınlar içinde sayıları az olmakla birlikte 4-(3H)-kinazolinon çekirdeği içeren 2-hidrazono-4-tiyazolidon yapılarıyla ilgili yayınlara da rastlanmaktadır.

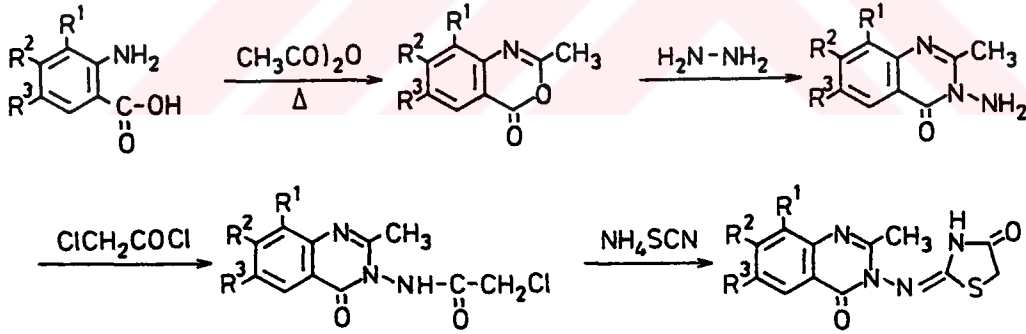
1984 yılında gerçekleştirilen konu ile ilgili yayınların birinde Habib ve Khalil (17), 3-(4-karbetoksifenil)-2-metil-4(3H)-kinazolinon ve hidrazin hidrattan elde ettikleri hidrazid türevini alkil, aril ya da aralkil isotiyosiyanatlarla etkileştirerek sentezledikleri tiyosemikarbazid türevlerini, absolü etanolü ortamda susuz sodyum asetat karşısında fenaçil bromür ya da etil bromoasetat ile siklize ederek 2-hidrazono-4-tiyazolin ve 2-hidrazono-4-tiyazolidon türevlerini hazırlamışlar ve bu bileşiklerin çoğunda antibakteriyel ve antifungal aktivite belirlemişlerdir.



Aynı yıl Büyüktimkin ve ark. (30) 1-(2-metil-4(3H)-kinazolinon-3-il)-3-feniltiyü-  
renin sodyum asetatlı ortamda monokloroasetik asid ile reaksiyonundan 2-(2-metil-  
4(3H)-kinazolinon-3-il)imino-3-fenil-4-tiyazolidon (I) elde edildiğini, izomer olan II yapısı-  
nın oluşmadığını molekül ve kristal yapı tayini ile kanıtlamışlar ve bu bileşiklerin anti-  
konvülsan etkilerinin olduğunu saptamışlardır.

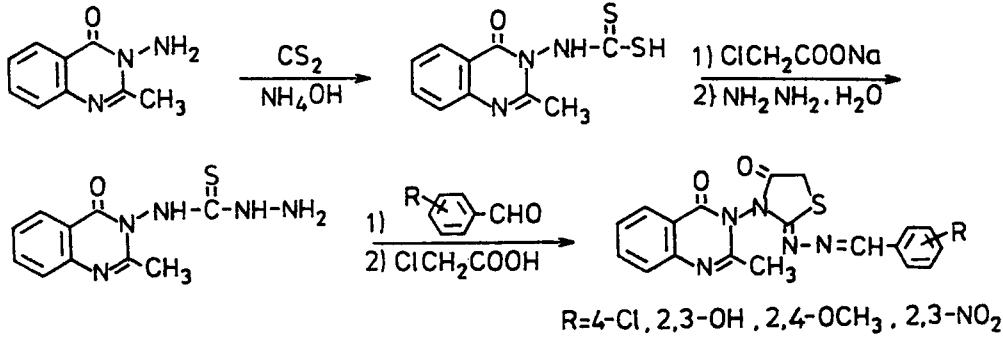


Kinazolinon türevlerinin sedatif ve hipnotik etkili olabileceği düşüncesi ile bu konudaki çalışmalarına devam eden Büyüktimkin (232), sübstitüe antranilik asid ve asetik asid anhidridden hareketle elde ettiği benzoksazin türevlerini hidrazin hidratla etkileştirerek 2-metil-3-amino-4(3H)kinazolinonları hazırlamış ve bu bileşiklerin kloroasetiklorür ile reaksiyonundan kazandığı N-(2-metil-4(3H)-kinazolinon-3-il)monokloroasetamidi amonyum tiyosiyanat ile etkileştirerek, mekanizmasını daha önce belirttiğimiz bir çevrilme reaksiyonu sonucunda tiyazolidon türevlerinin sentezini gerçekleştirmiş ve yapılarını aydınlatmıştır.

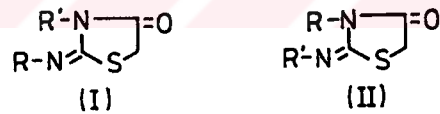


El-Feky ve Abd El-Samii (244) tarafından gerçekleştirilen bu konudaki en son çalışmada, 2-metil-3-amino-4(3H)-kinazolinonun karbon disülfür ve konsantre amonyakla reaksiyonundan oluşan ditiyokarbamat tuzu, önce monokloroasetik asid sonra hidrazin hidratla etkileştirilerek tiyosemikarbazid türevi hazırlanmış ve sonucu maddenin aldehidlerle reaksiyonundan elde edilen tiyosemikarbazon türevleri monokloroasetik asid ile sik-

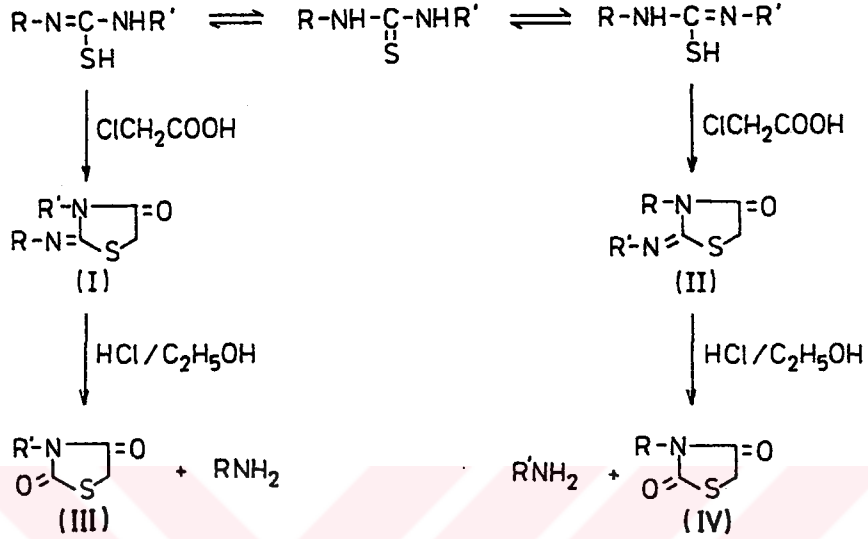
lize edilerek tiyazolidon türevleri kazanılmıştır. Antikonvulsan aktiviteleri incelenen bu bileşiklerden, p-metoksi türevinde aktivitenin en yüksek olduğu saptanmıştır.



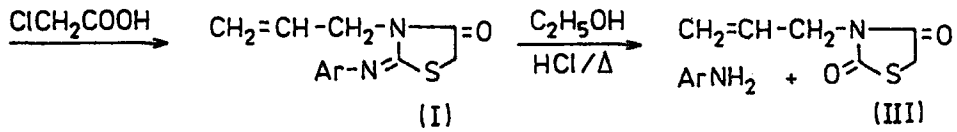
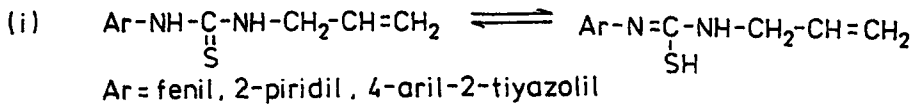
Yukarıda kısaca değindiğimiz ve genel bölümde ayrıntılı olarak ele aldığımız literatür araştırmalarına göre sübstitüe tiyoüre ya da tiyosemikarbazidlerden hareketle tiyazolidon sentezinde  $\alpha$ -halojenokarbonil bileşiği olarak  $\alpha$ -halojenoasitler ya da bu asitlerin etil esterleri, siklizasyon çözücüsü olarak etanol ya da glasiyel asetik asid kullanılmış, oluşan HX'i tutmak için bir çalışma dışında (187) tüm araştırmalarda susuz sodyum asetatın yararlanılmıştır. Sodyum asetat kullanılmadığı takdirde oluşan imino ya da hidrazono-4-tiyazolidon türevlerinin ortamdaki HX ile hidroliz olarak 2,4-tiyazolidindion türevlerine dönüştüğü bildirilmekte (37,189), 2-imino-4-tiyazolidon türevleri için aşağıda gösterilen iki izomer yapı verilmektedir (230,234).



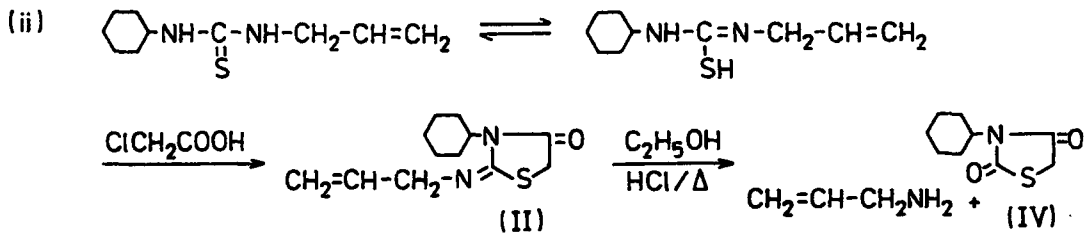
Bu yapılarda R ve R', hareket maddelerindeki tiyoamid gruplarının totomer şekline bağlı olarak tiyazolidon halkasının 2 ya da 3 konumunda yer almaktadır. Bu konu ile ilgili Sahu ve ark. yaptıkları çalışmada (234) asimetrik tiyoürelere hareketle elde ettikleri tiyazolidon türevlerinin sentezinde sübstitüentlerin etkisini, oluşan tiyazolidonların hidroliz ürünlerini inceleyerek saptamışlar, bu sentezde tiyoürenin totomer şekli olan en-tiyol formunun anahtar rolü oynadığını ve totomerinin daima elektron çeken artığa bağlı NH yönünde olduğunu, bu nedenle I ya da II yapısında tiyazolidon türevlerinden yalnızca birinin meydana geldiğini, bileşiklerin hidroliz ürünlerini (III ya da IV) saptamak suretiyle belirlemişlerdir:



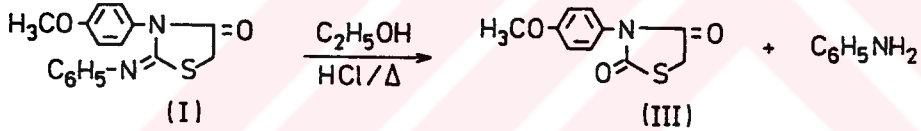
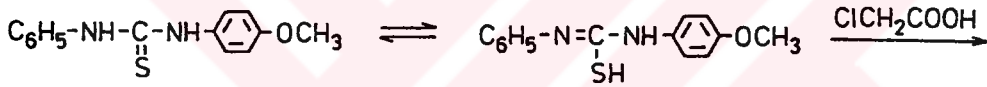
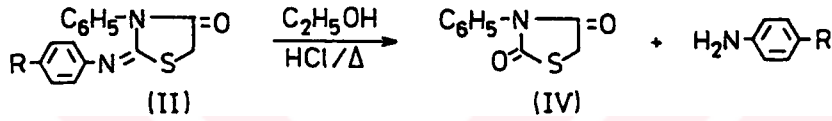
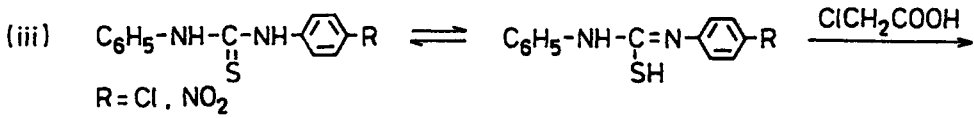
Araştırmacılar bu amaçla, dört grup asimetrik tiyoüre seçerek bu bileşiklerin etanolü ortamda kloroasetik asid ile siklizasyonundan elde ettikleri 4-tiyazolidonları, etanolü hidroklorik asid ile hidroliz edip, hidroliz ürünlerini saptayarak (III veya IV) sübstitüentlerin katkılarını ortaya koymuşlardır. (i) tipindeki N<sup>1</sup>-(4-aril-2-tiyazolil)-N<sup>2</sup>-alilil, N<sup>1</sup>-(2-piridil)-N<sup>2</sup>-alilil, N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>2</sup>-alilil tiyoürelere hareketle (I) yapısında bileşiklerin meydana geldiğini, hidroliz sonucunda karşı gelen heteroaromatik/aromatik aminlerin yanısıra 3-alilil-2,4-tiyazolidindionun (III) saptanması ile N<sup>1</sup>-aril/heteroaril-N<sup>2</sup>-alkil tiyoüre-



lerde en-tiyol formunun N<sup>1</sup>-H ile oluştuğunu belirlemişlerdir. (ii) tipindeki N<sup>1</sup>-sikloheksil-N<sup>2</sup>-alililtiyoürelere sentezledikleri II yapısındaki 4-tiyazolidon türevinden hidrolizle 3-



sikloheksil-2,4-tiyazolidindionu (IV) elde ederlerken, (iii) tipindeki N<sup>1</sup>-fenil-N<sup>2</sup>-p-kloro ve ya p-nitrofeniltiyörelerden hazırladıkları tiyazolidon türevlerinin (II) hidrolizinde p-kloro ya da p-nitroanilin ve 3-fenil-2,4-tiyazolidindion (IV), N<sup>1</sup>-(p-metoksifenil)-N<sup>2</sup>-feniltiyöre nin oluşturduğu I yapısındaki 4-tiyazolidon türevinin hidrolizinden ise 3-(p-metoksifenil)-2,4-tiyazolidindion (III) ve anilini saptamak suretiyle fenil üzerindeki sübtitüentün en-tiyol oluşumundaki katkısını ortaya koymuşlardır.



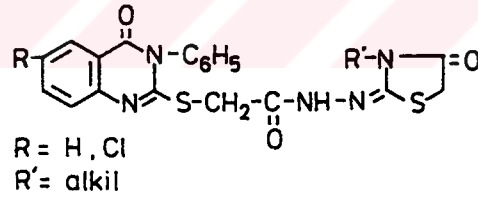
Bu bulgular etanolik ortamda asimetrik tiyörelerden hareketle tiyazolidon siklizasyonunda, en-tiyol formunun en fazla elektron çeken artığa komşu azot üzerindeki protonun kükürt üzerine kayması ile meydana geldiğini ve bunun da I ya da II yapısında tiyazolidon oluşumuna neden olduğunu açıkça göstermektedir. Asimetrik tiyöre türevi gibi nitelenebilen sübtitüe tiyosemikarbazidlerden hareketle tiyazolidon sentezinde de, yukarıda belirtilen totomer şekil izomer yapıların oluşmasında anahtar rolü oynamakta, totomerinin N<sup>2</sup>-H ya da N<sup>4</sup>-H'dan yürümesine bağlı olarak (I) ya da (II) izomer yapıları meydana gelmektedir.



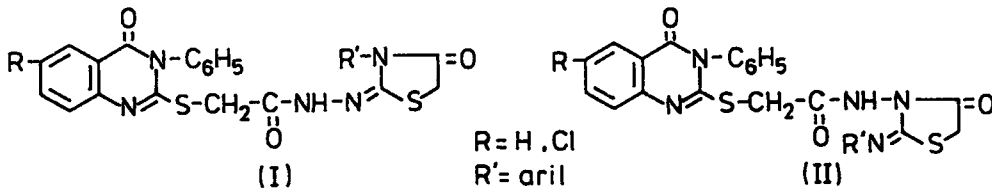


Bu iki yapı arasındaki fark grupların tiyazolidon halkasının 2- ya da 3- konumuna bağlı olmasından ileri gelmekte, birbirinin izomeri olan I ve II yapılarında fonksiyonel gruplar aynı olduğundan IR ve <sup>1</sup>H-NMR gibi spektral yöntemlerle yapıları kesin olarak ayırmak mümkün olmamakta, buna karşılık N<sup>1</sup>-(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptoaasetil)-N<sup>4</sup>-alkil/ariltiyosemikarbazidlerde (madde III-XVI) totomerinin N<sup>2</sup>-H ya da N<sup>4</sup>-H'dan olduğu konusuna açıklık getirmekle ya da tiyazolidon türevlerinin hidrolizi ile bileşiklerin yapıları kesin olarak saptanabilmektedir.

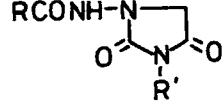
Sentez hareket maddesi olan 1-açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri (madde III-XVI) asimetrik tiyoüre gibi düşünürsek, N<sup>2</sup>-'ye bağlı açilamino artığı olan 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptoaasetilamino grubunun N<sup>4</sup>-'e bağlı alkil/aril gruplarından daha fazla elektron çeken artık olduğu ve bu nedenle totomerinin N<sup>2</sup>-H'dan yürümesine katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz. Nitekim bu bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında N<sup>2</sup>-H protonlarının (9.15-9.87 ppm) N<sup>4</sup>-H protonlarına (7.70-9.60 ppm) nazaran daha yüksek ppm değerlerinde gözlenmesi, N<sup>2</sup>-H'nın N<sup>4</sup>-H'dan daha oynak proton olduğu ve totomerinin N<sup>2</sup>-H üzerinden yürüdüğü düşüncesini doğrulamakta, siklizasyon sonucunda izomer şekillerden yalnız I yapısındaki bileşikler kazanılmaktadır. Ayrıca 4-alkilsübstitüe tiyosemikarbazidlerde literatür ve spektral bulgular ile totomerinin kesin olarak N<sup>2</sup>-H'dan yürüdüğü belirlendiğinden bu bileşiklerden hareketle yalnız I yapısındaki türevlerinin oluştuğu ve bu yapılarda -CONH- gruplarına ait <sup>1</sup>H-NMR sinyalinin 10.47-10.60 ppm değerle-



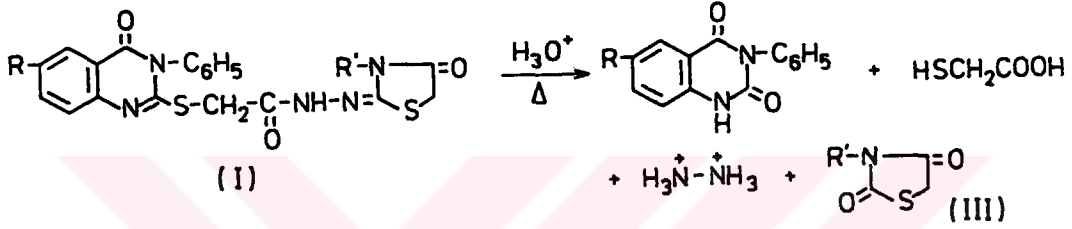
rinde gözleendiği dikkate alınır, 4-arilsübstitüe bileşiklerden kazanılan I veya II yapısında olabilecek tiyazolidonların <sup>1</sup>H-NMR verilerinde de -CONH- gruplarına ait sinyallerin



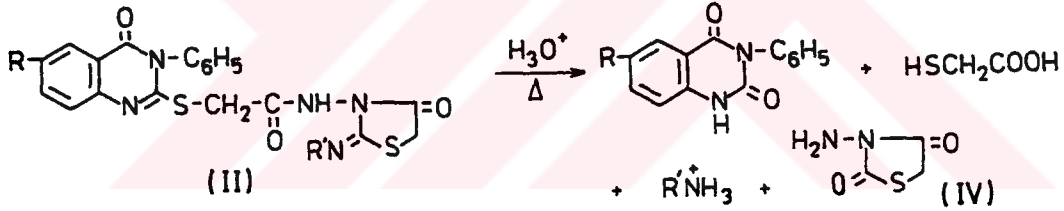
(10.44-10.54 ppm) alkilsübstitüe tiyazolidonlar ile aynı alanda saptanması ve bir kayma gözlenmemesi, oysa II yapısına çok benzeyen 1-açilamino-3-alkil-2,4-imidazolidionlarda (282), -CONH- gruplarına ait sinyallerin 10.90-11.05 ppm alanında belirlenmesi arilsübstitüe tiyazolidonların da I yapısında olduğunu göstermesi açısından önemlidir.



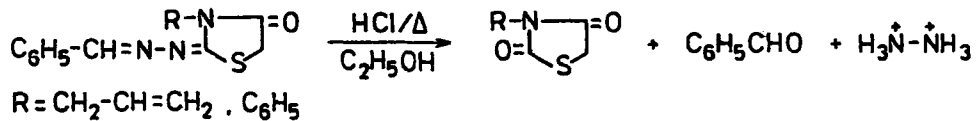
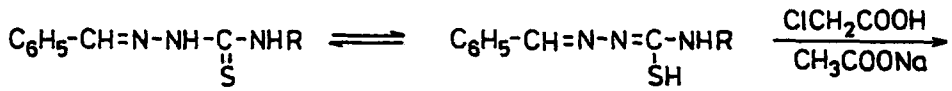
Tiyazolidonların izomer yapılarını aydınlatmada, spektral verilerinden daha fazla yapıya açıklık getiren hidroliz ürünleri önemli bir rol oynamakta, literatür bulgularından asid hidroliz sonucunda I yapısındaki bileşiklerden 3-alkil/aril-2,4-tiyazolidindion (III),



II yapısındaki bileşiklerden ise 3-amino-2,4-tiyazolidindion (IV) oluştuğu saptanmaktadır.

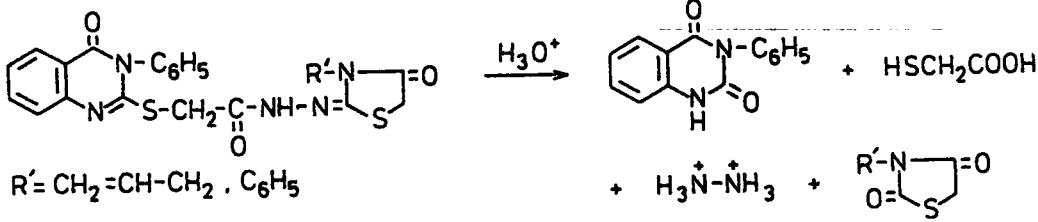


Maddelerimizin I yapısında olduğu düşüncesinden hareketle, öncelikle 3-allyl/fenil-2,4-tiyazolidindion sentezini, literatüre göre (29) birkaç aşamalı sentez yöntemi ile 2-benzilidenhidrazono-3-allyl/fenil-4-tiyazolidonları hazırlayıp etanollü hidroklorik asitle hidroliz ederek gerçekleştirdik:



Referans maddesi olarak kullandığımız bu bileşiklerin 3-allyl/fenil-2,4-tiyazolidindion yapısında olduğunu e.d. 195-6 ve 198-9°C (lit 234 ve 230; e.d. 195 ve 200°C), IR ve <sup>1</sup>H-NMR verileri ile kanıtladık. Daha sonra prototip olarak seçtiğimiz 2-(3-fenil-4(3H)-ki-

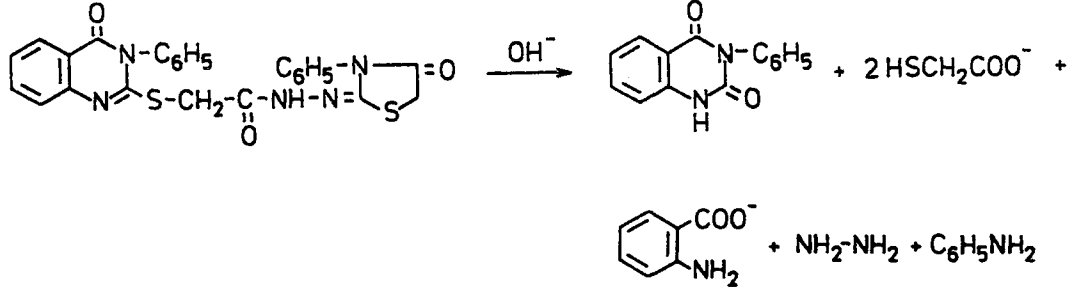
nazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-allil/fenil-4-tiyazolidonları (madde XXI ve XXIII) etanolü ortamda konsantre hidroklorik asitle hidroliz ettik:



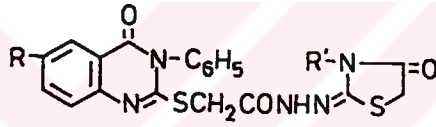
Hidroliz ürününü bekleterek ya da ortamdaki etanol aşırısını distile ederek kazandığımız çökeltiyi önce kaynar su ile ekstre edip, sonra suda çözünmeyen artığı etanol ile billurlandırdık. Erime derecesi 276-80°C olan beyaz billuri bileşiğin 3-fenil-1H,3H-kinazolin-2,4-dion olduğunu hem literatür (74) e.d.'si (276°C), hem de IR spektrumunda 1725 ve 1660 cm<sup>-1</sup> de saptadığımız laktam C=O gerilme bandlarının varlığı ve <sup>1</sup>H-NMR bulguları ile, ayrıca elementel analiz sonuçları ile kanıtladık.

Hidroliz sonucunda kazanılan çökeltiden arta kalan süzüntünün S<sub>1</sub>sistemi kullanılarak İTK'da yapılan kontrolünde beş leke gözledik ve bu lekelerin 3-fenil-1H,3H-kinazolin-2,4-dion, 3-allil/fenil-2,4-tiyazolidindion, hidrazin hidroklorür, merkptoasetik asid ve hidroliz olmamış bileşiklere ait olduğunu referans maddeler ile kıyaslayarak belirledik. Madde XX'den kazandığımız süzüntüyü uzun bir süre oda temperaturünde bekleterek billuri olarak elde ettiğimiz bileşiğin 3-allil-2,4-tiyazolidindion olduğunu referans madde ile e.d.'lerinin (195°C), İTK'da Rf'lerinin aynı, IR spektrumlarının identik olması ile doğrularken, madde XXIII'e ait süzüntüyü eter ile ekstre edip, eterli kısmı susuz sodyum sülfatla kurutup, eteri uçurduktan sonra kalan artığın 3-fenil-2,4-tiyazolidindion olduğunu İTK'da referans madde ile kıyaslayarak saptadık.

Hidrazonotiyazolidon yapısındaki maddelerimizden prototip olarak seçtiğimiz madde XXIII'ün alkali hidrolizini 0.1 N sodyum hidroksidle gerçekleştirdik. Bu etkileşme sonucunda kinazolinon halkası ile birlikte tiyazolidon halkasının da parçalandığını İTK'da 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolidionun yanısıra antranilik asid, merkptoasetik asid, hidrazin hidrat ve aniline ait lekeleri belirleyerek saptadık:

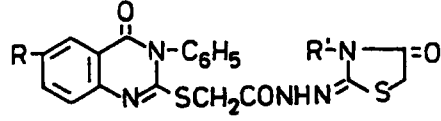


Gerek daha önce incelediğimiz literatür kaynakları, gerekse tiyosemikarbazidlerin  $^1\text{H-NMR}$  verileri ve saptanan hidroliz ürünleri sentezlediğimiz 12 yeni tiyazolidon türevinin aşağıdaki yapıda olduğunu doğrular niteliktedir:



Madde	R	R'	Madde	R	R'
XVII	H	CH <sub>3</sub>	XXIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
XVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	XXIV	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
XIX	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	XXV	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
XX	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	XXVI	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
XXI	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	XXVII	Cl	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
XXII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	XXVIII	Cl	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Yukarıdaki formülleri verilen beyaz billuri toz halindeki XVII-XXVIII maddelerinin fiziksel özellikleri ve verimleri Tablo 27'de verilmektedir.



Tablo 27. Madde XVII-XXVIII'in Fiziksel Özellikleri ve Verimleri

Madde	R	R'	Formül (M.A.)	Verim (%)	e.d. (°C)	Analiz		
						C	H	N
XVII	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (439.52)	97.2	252-3	54.65 54.87	3.89 4.10	15.93 16.25
XVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (453.54)	98.1	227-9	55.61 56.04	4.22 4.16	15.44 15.06
XIX	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (467.57)	98.9	236-40	56.51 56.23	4.52 4.49	14.97 14.86
XX	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (481.59)	99.6	220-1	57.36 57.57	4.81 5.04	14.54 14.58
XXI	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (465.55)	99.3	250-1	56.75 57.23	4.11 3.92	15.04 15.00
XXII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (529.64)	98.6	208-9	61.23 60.49	4.37 4.36	13.22 13.37
XXIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (501.58)	99.1	228-9	59.86 60.32	3.81 3.78	13.96 13.60
XXIV	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (536.02)	98.4	247-8	56.01 55.71	3.38 3.37	13.06 13.03
XXV	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (580.49)	93.4	256-9	51.72 52.23	3.12 3.12	12.06 12.10
XXVI	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (487.98)	99.3	248-50	51.68 51.68	3.71 3.76	14.35 14.83
XXVII	Cl	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (570.48)	92.9	253-5	52.63 52.66	3.00 3.12	12.27 12.89
XXVIII	Cl	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> BrClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (614.84)	85.3	254-6	48.83 48.45	2.78 2.74	11.38 11.45

### XVII-XXVIII Maddelerinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

**UV Bulguları:** Tiyazolidon türevlerinin etanollü çözeltilerinin UV spektrumlarında, tiyazolidon halkasının 3-konumda alkil/aralkil grubu içeren XVII-XXII bileşiklerinin 204.1-207.7, 228.0-229.4 ve 264.6-266.3 nm'lerde olmak üzere üç ayrı bölgede absorpsiyon yaptığı, 3-konumda aril grubu taşıyan bileşiklerde (madde XXIII-XXV) ise 201.1-202.4, 221.9-227.5 ve 267.1-271.9 nm'lerde izlenen absorpsiyon maksimumları incelendiğinde alkilli türevlere nazaran birinci ve ikinci bölgede çok az bir hipsokromik kayma, üçüncü bölgede yaklaşık 5 nm'lik bir batokromik kayma gözlenmektedir. Kinazolon halkasının 6-konumunda klor içeren bileşiklerden (madde XXVI-XXVIII) tiyazolidon halkasının 3-konumda etil grubu taşıyan madde XXVI'da 214.7 ve 278.6 nm'de olmak üzere iki absorpsiyon maksimumu izlenirken, 3-konumda p-klorofenil ya da p-bromofenil taşıyan XXVII ve XXVIII maddelerinde 202.5 ve 201.9, 215.9 ve 216.5, 280.3 nm'de gözlenen üç  $\lambda$  maksimum karakteristiktir (Bkz. Tablo 28).

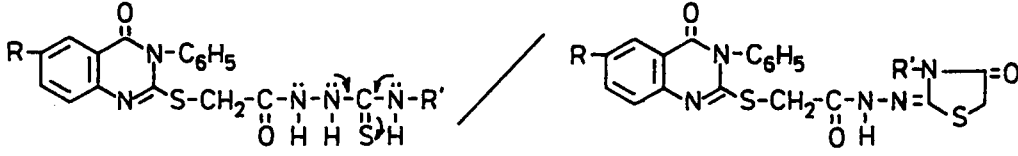
**Tablo 28.** XVII-XXVIII Maddelerinin UV Karakteristikleri

Madde	$\lambda$ EtOH maks. nm ( $\epsilon$ )				
	XVII	204.1 (50368)	229.4 (54017)	264.6 (28085)	314.8*
XVIII	204.5*	228.7 (49753)	265.9 (26033)	314.4*	327.5*
XIX	204.6 (42642)	228.4 (45821)	265.9 (24313)	314.8*	328.0*
XX	204.5 (40260)	228.4 (42524)	265.0 (22153)	314.4*	329.0*
XXI	204.3 (39711)	228.4 (42504)	265.9 (22579)	315.5*	330.0*
XXII	207.7 (46820)	228.0*	266.3 (2150)	314.7*	327.5*
XXIII	202.4 (54020)	227.5*	271.9 (22219)	314.9*	330.0*
XXIV	201.1 (55478)	221.9 (50225)	267.1 (20851)	315.0*	327.5*
XXV	201.9 (5609)	226.5 (51894)	270.2 (21013)	315.0*	328.0*
XXVI		214.7 (52555)	278.6 (27082)	325.0*	340.0*
XXVII	202.5 (54878)	215.9 (55676)	280.3 (25955)	325.0*	342.5*
XXVIII	201.9 (56205)	216.5 (53807)	280.3 (25151)	325.0*	340.0*

\*Omuz şeklinde gözlenmiştir.

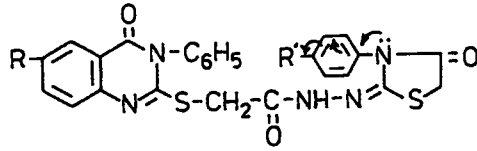
Daha önce de belirtildiği gibi 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetil artığından ileri gelen 202.8, 229.4 ve 274.4 nm'lerdeki absorpsiyon maksimumları tiya-

zolidonların ilkel maddeleri olan N<sup>4</sup>-alkiltiyosemikarbazidlerde hemen hemen aynı kalırken (202.4-202.9, 230.0-235.1, 274.9-275.6 nm), N<sup>4</sup>-ariltiyosemikarbazidlerde merkaptasetamid azotunun (SCH<sub>2</sub>CONH) ortaklanmamış elektronlarının halka mezomerine girmesi nedeniyle az da olsa hipsokromik kaymaya uğrayarak bu λ maksimumlar 202.0-202.9, 228.9-230.2, 272.0-272.6 nm'lerde gözlenmektedir. Bu bileşiklerin siklizasyon ürünü olan 3-konumunda alkil ya da aril taşıyan tiyazolidonlarda hareket maddelerine kıyasla ikinci ve üçüncü bölgede izlenen λ maksimumlarda hipsokromik kayma gözlenmesi, hareket maddelerinin tiyoamid azotlarındaki ortaklanmamış elektronlarını kükürde vermelerinin halka kapanması ile ortadan kalkmasına bağlanabilir. Diğer taraftan 2-iminotiyazolidin-4-



on ile 2-amino-2-tiyazolin-4-on'lardaki totomeriyi inceleyen Comrie (283) 2-alkilimino-3-alkil-4-tiyazolidon ve 2-dialkilamino-2-tiyazolin-4-on gibi model bileşikler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, imin yapısındaki bileşiklerde 220 nm, amin yapısındaki bileşiklerde ise 245 nm'de absorpsiyon maksimumlarının gözlendiğini, amin yapısındaki bileşiklere asid ilave edildiğinde çifte bağlı azotun protonlanarak, halka içi çifte bağın halka dışı çifte bağa dönüştüğünü, bu nedenle 245 nm'deki λ maksimum 220 nm'ye kaydığını belirlemiştir. 2-İmino-4-tiyazolidon yapısındaki bileşiklerimizde saptanan hipsokromik kayma da imino yapısını kanıtlaması açısından önemlidir.

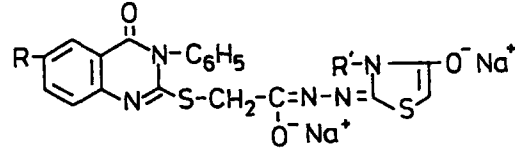
Tiyazolidon türevlerinde 3-konumunda aril içeren bileşiklerin alkilsübstitüe bileşiklere göre 5 nm'lik bir batokromik kayma göstermesi azotun ortaklanmamış elektronlarını halkaya vermesinden ileri gelmektedir.



Tiyazolidon türevlerinin etanollü alkalide (% 2 N NaOH içeren etanollü çözelti) alınan spektrumlarında genel olarak bileşiklerin üç alanda gözlenen λ maksimumlarından birinci ve üçüncü alandakilerde batokromik kayma izlenirken, ikinci alandaki maksimumların omuz haline çevrildiği görülmektedir. Birinci ve üçüncü alanda saptanan



$\lambda$  maksimumlardaki batokromik kayma karbonil gruplarının alkali ile enolize olmasından ileri gelmektedir (Bkz. Tablo 29).

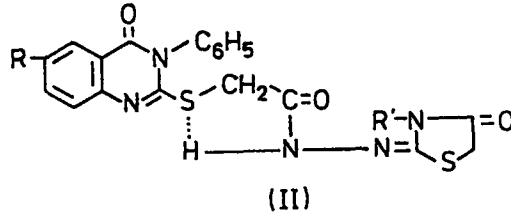
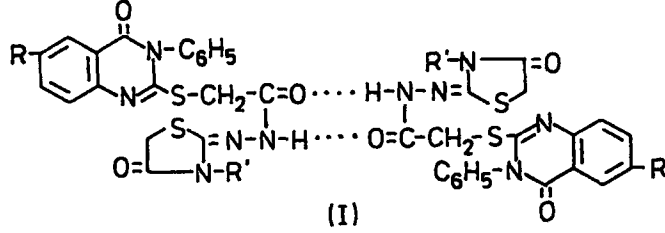


**Tablo 29.** XVII-XXVIII Maddelerinin UV Karakteristikleri

Madde	$\lambda$ EtOH/NaOH maks. nm ( $\epsilon$ )			
	XVII	226.6 (33755)	229.0*	279.2 (24701)
XVIII	235.3 (45671)	243.0*	293.9 (32790)	
XIX	237.3 (36657)	243.0*	294.3 (26932)	
XX	221.6 (43343)	231.0*	280.8 (30918)	
XXI	222.9 (36499)	230.0*	280.0 (26629)	
XXII	217.0 (41788)		281.4 (28812)	
XXIII	217.2 (39875)		275.8 (24727)	391.0 (6069)
XXIV	217.5 (46633)		279.2 (46633)	
XXV	217.8 (42142)		278.0 (25250)	
XXVI	219.3 (46650)	232.5*	285.8 (37086)	
XXVII	219.0 (45693)		281.2 (26298)	394.1*
XXVIII	216.6 (46550)		278.7 (24413)	390.9*

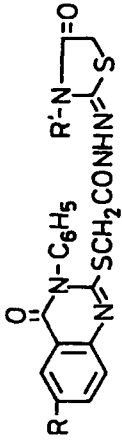
\*Omuz şeklinde gözlenmiştir.

**IR Bulguları:** Tiyosemikarbazidlerden (III-XVI) hareketle sentezlenen XVII-XXVIII maddelerinin IR spektrumlarında ortak olan 4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetilamino artığındaki amid N-H gerilme bandlarının 3220-3160  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmesi, N-H'ların cis yapıda moleküller arası (I) ya da molekül içi (II) hidrojen bağı oluşturduğunu göstermekte, ancak maddeler apolar çözülerde çözünmediğinden bağı türü saptanamamaktadır.



Hareket maddelerinde sırasıyla 1700-1684 ve 1690-1650  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenen 4(3H)-kinazolinon laktam ve  $-\text{SCH}_2\text{CONH}$  grubu amid C=O gerilme bandları XVII-XXVIII bileşiklerinde 1690-1678 ve 1682-1650  $\text{cm}^{-1}$  arasında izlenirken, bu bandların yanısıra 4-tiyazolidon halkasının kapandığını belirleyen üçüncü C=O gerilme bandı literatürde (30,33,182,225,235,236,284) bu bandlar için verilen değerlere (1745-1700  $\text{cm}^{-1}$ ) uygun olarak 1730-1699  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmektedir. Hareket maddelerinde iki alanda saptanan N-H gerilme bandlarından birinin spektrumdan kalkması, bunun yerine iminotiyazolidon türevleri için literatürde (33,284) belirtilen değerlere (1650-1600  $\text{cm}^{-1}$ ) uygun olarak halka dışı C=N gerilme bandlarının 1640-1625  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmesi, hidrazonotiyazolidon yapısının diğer bir kanıtını oluşturmaktadır. Bileşiklerde amid I bandı 1682-1650  $\text{cm}^{-1}$  arasında izlenirken, N-H eğilme ve C-N gerilme kombine bandı olan amid II ve III bandları sırası ile 1570-1534 ve 1305-1290  $\text{cm}^{-1}$  arasında gözlenmektedir.

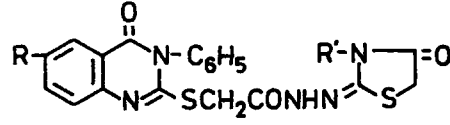
2-Hidrazono-4-tiyazolidon türevlerinde kinazolinon halkası C=N ve C=C gerilme titreşimleri yanısıra tiyazolidon halkasında 3-konuma bağlı alkil gruplarının  $\text{CH}_2$  gerilme titreşimleri, fenilsüstitüe bileşiklerde süstitüsyon durumları klasik bilgilere uygun olarak gözlenmesi gereken alanlarda pik vermektedir (Bkz. Tablo 30).



Tablo 30. Madde XVII-XXVIII'in IR Spektrum Bulguları 1)

Madde	R	R'	N-H g.b.	C-H g.b. (ar.)	C-H g.b. (al.) (asim. ve sim.)	C=O g.b. (fityazolidon)	C=O g.b. (laktam)	C=O g.b. (amid I)	C=N g.b. C=C g.b. (ar.)	N-H e.b. C-N g.b. (amid II)	C-H e.b. (al.)	N-H e.b. C-N g.b. (amid III)	Aromatik sübstitüsyon	C-S g.b.	C-X g.b.
XVII	H	CH <sub>3</sub>	3160	3055	2970 2920	1718	1682	1682	1635, 1625, 1600 1575, 1462	1540	1475, 1450 1354	1302, 1260	768, 688 (mono) 751 (1,2-)	640	
XVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3165	3055	2965 2920	1705	1680	1660	1635, 1625, 1600 1570, 1460	1540	1480, 1450 1352	1300, 1258	765, 687 (mono) 750 (1,2-)	640	
XIX	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3170	3065	2970 2930	1710	1688	1670	1640, 1630, 1615 1575, 1468	1547	1475, 1455 1358	1304, 1265	768, 692 (mono) 760 (1,2-)	646	
XX	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3170	3070	2960 2935 2880	1703	1680	1668	1628, 1610 1577, 1467	1548	1485, 1455 1356	1302, 1265	771, 693 (mono) 760 (1,2-)	647	
XXI	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	3180	3070	2995 2975 2930	1713	1678	1665	1630, 1610 1577, 1485	1550	1470, 1455 1360	1305, 1267	770, 693 (mono) 760 (1,2-)	647	
XXII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	3180	3100 3050	2970 2920	1710	1680	1665	1630, 1600 1534, 1462	1534	1450	1295, 1230	765, 685 (mono) 745 (1,2-)	640	
XXIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3220	3060	2980 2920	1715	1680	1680 1650	1650, 1600 1540, 1460	1570	1450	1300, 1252	765, 690 (mono) 755 (1,2-)	640	
XXIV	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3190	3100 3050	2980 2920	1712	1680	1670	1628, 1620, 1565 1530, 1460	1535	1455	1290, 1260	828 (1,4-) 768, 685 (mono) 768 (1,2-)	635	1087 (C-Cl)
XXV	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3160	3060	2970 2920	1710	1680	1665	1625, 1580 1540, 1460	1540	1455	1295, 1240	812 (1,4-) 770, 692 (mono) 752 (1,2-)	640	1062 (C-Br)
XXVI	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3160	3055	2965 2920	1699	1690	1662	1628, 1600 1540, 1460	1568	1472, 1450 1355	1295, 1244	878, 822 (1,2,4-) 760, 690 (mono)	640	1070 (C-Cl)
XXVII	Cl	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3220	3060	2980 2925	1720	1683	1677	1635, 1630, 1600 1530, 1463	1562	1458	1290, 1232	882, 822 (1,2,4-) 822 (1,4-) 762, 692 (mono)	638	1090 (C-Cl)
XXVIII	Cl	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3210	3055	2980 2925	1720	1683	1678	1635, 1630, 1600 1532, 1463	1564	1458	1290, 1234	886, 820 (1,2,4-) 823 (1,4-) 765, 696 (mono)	638	1092 (C-Cl) 1070 (C-Br)

**<sup>1</sup>H-NMR Bulguları:** XVII-XXVIII maddelerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ortak olarak gözlenen ana yapıya ait protonlar beklenen alanlarda pik vermektedir.



Kinazolinon halkası aromatik protonları gerek komşu protonlarla etkileşme, gerekse pik verdiği alan açısından hareket maddeleri olan tiyosemikarbazidlerle uygunluk göstermekte (Bkz. s.186,189) ve bu protonlara ait kimyasal kayma ve spin-spin etkileşme değişmezleri (J) Tablo 31 ve 32'de verilmektedir.

R=H olan XVII-XXV bileşiklerinde, kinazolinon C<sub>6</sub>-H protonları fenil protonları ile birlikte izlenirken, C<sub>8</sub>-H protonları 7.65-7.69 ppm alanında dublet, C<sub>7</sub>-H protonları 7.82-7.87 ppm alanında triplet, C<sub>5</sub>-H protonları ise 8.07-8.12 ppm alanında dublet halinde gözlenmektedir. Madde XXI'de bu gruptaki diğer maddelerden farklı olarak C<sub>7</sub>-H protonu 7.87 ppm'de iki çift dublet, C<sub>5</sub>-H protonu 8.11 ppm'de çift dublet olarak belirlenmekte, 6-konumunda klor içeren XXVI-XXVIII bileşiklerinde ise C<sub>8</sub>-H, C<sub>7</sub>-H ve C<sub>5</sub>-H protonları sırasıyla 7.66-7.74 (dublet), 7.87-7.88 (çift dublet) ve 8.01 (dublet) ppm bölgelerinde sinyal vermektedir.

Madde XVII-XXVIII'de CONH grubu N-H protonları, N=C çifte bağına komşu olmaları nedeniyle, hareket maddelerine göre yaklaşık 0.5 ppm'lik bir kayma göstererek 10.44-10.60 ppm arasında singlet olarak gözlenmektedir (Bkz. Tablo 33). Bu bileşiklerin hareket maddeleri olan açiltiyosemikarbazidlerde (RCONHNHCSNHR') N<sup>1</sup>-H protonları (CONH) 9.89-10.35, N<sup>2</sup>-H ve N<sup>4</sup>-H protonları 9.16-9.87 ve 7.70-9.60 ppm alanında izlenirken, bunların siklizasyon ürünü olan tiyazolidon türevlerinde yalnızca CONH protonlarına ait sinyallerin bulunması açilhidrazonotiyazolidon halkasının kapandığını vurgulayan önemli bir bulgudur.

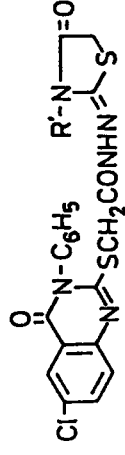
Halka dışında ve tiyazolidon halkası içinde bulunan SCH<sub>2</sub>CO grubu protonları kimyasal çevreleri açısından birbirine benzemekte, ancak tiyazolidon SCH<sub>2</sub>CO grubu protonları için literatürde 3.85 (17), 3.90 (242), 4.15 (244) gibi ppm değerleri verilirken, halkı dışı SCH<sub>2</sub>CO grubu protonlarının, N<sup>1</sup>-(p-klorofenilmerkaptasetil-N<sup>4</sup>-feniltiyosemikarbazidde (I) (285) 3.93 ppm'de, N<sup>1</sup>-(3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-N<sup>4</sup>-alkiltiyosemikarbazidlerde (II) (176) 4.07-4.08 ppm arasında gözlemlendiği belirtilmektedir.



Tablo 31. Madde XVII-XXV'deki Fenil ve Kinazolion Protonlarının <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

Madde	R'	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ve C <sub>6</sub> -H	C <sub>8</sub> -H	C <sub>7</sub> -H	C <sub>5</sub> -H
XVII	CH <sub>3</sub>	7.42-7.61(6H,m)	7.68(1H,d,J:8.19Hz)	7.86(1H,t,J:6.89Hz)	8.10(1H,d,J:7.81Hz)
XVIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7.43-7.62(6H,m)	7.69(1H,d,J:7.92Hz)	7.87(1H,t,J:6.83Hz)	8.12(1H,d,J:7.81Hz)
XIX	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	7.36-7.60(6H,m)	7.66(1H,d,J:8.19Hz)	7.84(1H,t,J:7.43Hz)	8.08(1H,d,J:7.86Hz)
XX	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	7.48-7.58(6H,m)	7.66(1H,d,J:8.85Hz)	7.84(1H,t,J:7.33Hz)	8.08(1H,d,J:7.87Hz)
XXI	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	7.44-7.62(6H,m)	7.65(1H,d,J:8.55Hz)	7.87(1H,2xdd,J:8.42,1.54Hz)	8.11(1H,dd,J:7.94,1.16Hz)
XXII	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.17-7.59(11H,m)	7.67(1H,d,J:7.81Hz)	7.82(1H,t,J:7.22Hz)	8.08(1H,d,J:7.81Hz)
XXIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.27-7.59(11H,m)	7.65(1H,d,J:8.13Hz)	7.84(1H,t,J:7.02Hz)	8.07(1H,d,J:7.22Hz)
XXIV	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.37(2H,d,J:8.69Hz,p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.43(2H,d,J:8.90Hz,p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Hb) 7.46-7.60(6H,m)	7.67(1H,d,J:8.20Hz)	7.86(1H,t,J:6.89Hz)	8.10(1H,d,J:7.71Hz)
XXV	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.28(2H,d,J:8.59Hz,p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.50(2H,d,J:8.47Hz,p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Hb) 7.34-7.62(6H,m)	7.68(1H,d,J:8.68Hz)	7.84(1H,t,J:7.48Hz)	8.07(1H,d,J:7.89Hz)

1) Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılmıştır.

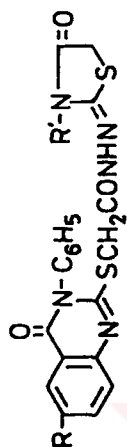


Tablo 32. Madde XXVI-XXVIII'deki Fenil ve Kinazolinon Protonlarının <sup>1</sup>H-NMR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

Madde	R'	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>8</sub> -H	C <sub>7</sub> -H	C <sub>5</sub> -H
XXVI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	7.46-7.61(5H,m)	7.69(1H,d,J:8.33Hz)	7.88(1H,dd,J:8.70,2.07Hz)	8.01(1H,d) <sup>2)</sup>
XXVII	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.35(2H,d,J:8.03Hz,p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.43-7.57(7H,m)	7.66(1H,d,J:9.16Hz)	7.87(1H,dd,J:8.71Hz)	8.01(1H,d) <sup>2)</sup>
XXVIII	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7.28(2H,d,J:8.48Hz,p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ,Ha) 7.37-7.70(7H,m)	7.74(1H,d,J:8.51Hz)	7.88(1H,dd,J:8.61,1.98Hz)	8.01(1H,d,J:2.37Hz)

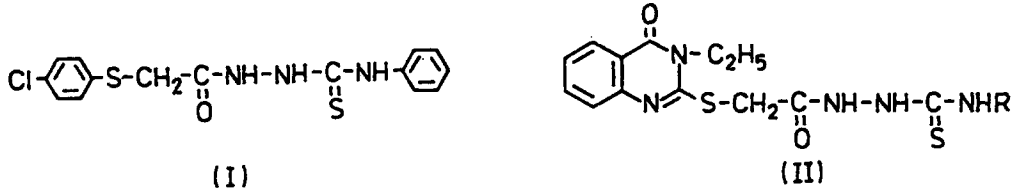
1) Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub> kullanılmıştır.

2) Dubletin bir bacağına ait frekans (Hz) spektrumda bulunmadığından J değeri hesaplanamamıştır.

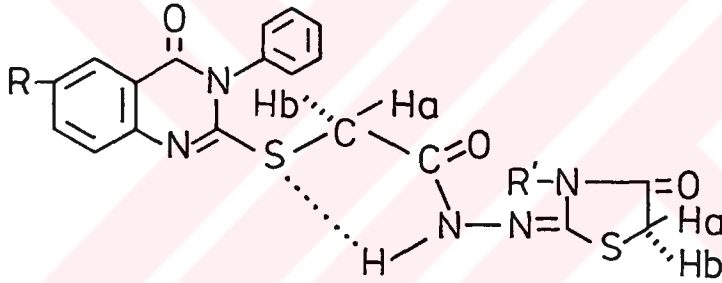


Tablo 33. Madde XVII-XXVIII'nin 1H-NMR Spektrum Bulguları<sup>1)</sup>

Madde	R'	R	Ailet	Alifatik Protonlar	SCH <sub>2</sub> CO	Tiyazolidon SCH <sub>2</sub> CO	CONH
XVII	H	CH <sub>3</sub>	300 MHz	3.07 (3H,s,CH <sub>3</sub> )	4.01, 4.08 (2H, 2s)	4.05, 4.27 (2H, 2s)	10.53 (1H, s)
XVIII	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	300 MHz	1.14 (3H,t,J:6.95Hz,CH <sub>3</sub> ) 3.67 (2H,q,J:6.65Hz,CH <sub>2</sub> N)	4.02, 4.09 (2H, 2s)	4.06, 4.29 (2H, 2s)	10.55 (1H, s)
XIX	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	200 MHz	0.81 (3H,t,J:7.25Hz,CH <sub>3</sub> ) 1.57 (2H,sektet,J:7.31Hz,CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) 3.57 (2H,t,J:7.09Hz,CH <sub>2</sub> N)	3.98, 4.08 (2H, 2s)	4.05, 4.24 (2H, 2s)	10.53 (1H, s)
XX	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	300 MHz	0.85 (3H,t,J:7.08Hz,CH <sub>3</sub> ) 1.24 (2H,sektet,J:7.17Hz,CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) 1.54 (2H,p,J:7.08Hz,CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N) 3.61 (2H,t,J:6.45Hz,CH <sub>2</sub> N)	3.98, 4.08 (2H, 2s)	4.04, 4.25 (2H, 2s)	10.53 (1H, s)
XXI	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	200 MHz	4.22 (2H,d,CH <sub>2</sub> N) 5.14 (1H,dd,J:11.55 ve 1.36Hz,=CH <sub>2</sub> ,Ha) 5.24 (1H,dd,J:18.80 ve 1.44Hz,=CH <sub>2</sub> ,Hb) 5.70-5.89 (1H,m,-CH=,Hc)	3.97, 4.12 (2H, 2s)	4.09, 4.20 (2H, 2s)	10.54 (1H, s)
XXII	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	300 MHz	2.87 (2H,t,J:7.38Hz,CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N) 3.81 (2H,t,J:7.62Hz,CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)	3.97, 4.03 (2H, 2s) 3.94 (2H, s)	4.00, 4.27 (2H, 2s) 4.17, 4.21 (2H,2s)	10.60 (1H, s)
XXIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200 MHz				10.45 (1H, s)
XXIV	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	300 MHz		3.97, 4.00 (2H, 2s)	4.19, 4.22 (2H, 2s)	10.54 (1H, s) <sup>2)</sup>
XXV	H	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		3.94, 3.97 (2H, 2s)	4.16, 4.19 (2H, 2s)	10.50 (1H, s)
XXVI	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	200 MHz	1.11 (3H,t,J:6.85 Hz, CH <sub>3</sub> ) 3.66 (2H,q,J:6.98 Hz,CH <sub>2</sub> )	3.98, 4.03 (2H, 2s)	4.02, 4.24 (2H, 2s)	10.47 (1H, s)
XXVII	Cl	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		3.94, 4.03 (2H, 2s)	4.16, 4.25 (2H, 2s)	10.44 (1H, s)
XXVIII	Cl	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	200 MHz		3.95 (2H, s)	4.17, 4.22 (2H, 2s)	10.44, 10.54 (1H,2s)



Tiyazolidon türevlerinin (madde XVII-XXVIII) hareket maddesi olan 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-N<sup>4</sup>-alkil/ariltiyosemikarbazidlerde (madde III-XVI) SCH<sub>2</sub>CO grubu N<sup>4</sup>-alkilsüstitüe türevlerde 3.94-3.96 ppm arasında, N<sup>4</sup>-arilsüstitüe türevlerde ise 4.00-4.03 ppm arasında singlet veya 4.03 ve 4.16 ppm'de iki ayrı singlet olarak gözlenmekte, siklizasyondan sonra hem bu protolar (halka dışı SCH<sub>2</sub>CO) hem de tiyazolidon SCH<sub>2</sub>CO protonları 3.94-4.02, 3.97-4.12 ppm ve 4.00-4.19, 4.19-4.29 ppm bölgelerinde olmak üzere iki ayrı yerde singlet halinde pik vermekte (madde XXIII ve XXVIII hariç) ve bu piklerin integral değerlerinin toplamı ise iki protona karşı gelmektedir.



CONH protonunun kükürt ile hidrojen bağı yapması SCH<sub>2</sub>CO protonlarının kimyasal çevrelerinin farklı olmasına, dolayısıyla bu protonların tek singlet yerine iki ayrı singlet halinde gözlenmesine neden olmaktadır. Nitekim madde XVII'nin atom modeli yapıldığında CH<sub>2</sub> protonlarından birinin karbonil ile aynı düzlemde, diğerinin ise karbonilden uzakta yer aldığı görülmektedir. Karbonil grubunun anisotropik etkisi nedeniyle karbonil ile aynı düzlemde olan Ha protonları daha fazla gölgelendiğinden 3.94-4.02 ppm alanında, Hb protonları ise 3.97-4.12 ppm arasında pik vermektedir. Aynı durum tiyazolidon SCH<sub>2</sub>CO protonları için de söz konusu olduğundan karbonilin anisotropik etkisiyle Ha protonları yüksek alanda (4.00-4.19 ppm) gözlenirken, Hb protonları 4.19-4.29 ppm arasında izlenmektedir. XVII-XXVIII maddelerinin spektrumlarında bu protonların belirlenen oranları Tablo 34'de belirtilmektedir.



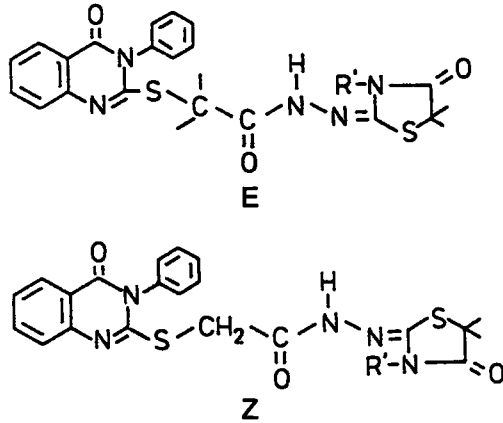
Tablo 34. Madde XVII-XXVIII'in SCH<sub>2</sub>CO Protonlarının Oranları

Madde	ppm Merkaptoasetamid SCH <sub>2</sub> CO			ppm Tiyazolidon SCH <sub>2</sub> CO		
	Ha	Hb	Oran	Ha	Hb	Oran
XVII	4.01	4.08	72 : 28	4.05	4.27	86 : 14
XVIII	4.02	4.09	68 : 32	4.06	4.29	80 : 20
XIX	3.98	4.08	73 : 27	4.05	4.24	78 : 22
XX	3.98	4.08	75 : 25	4.04	4.25	80 : 20
XXI	3.97	4.12	70 : 30	4.09	4.20	72 : 28
XXII	3.97	4.03	68 : 32	4.00	4.27	75 : 25
XXIII	3.94 <sup>1)</sup>	-	-	4.17	4.21	75 : 25
XXIV	3.97	4.00	68 : 32	4.19	4.22	71 : 29
XXV	3.94	3.97	70 : 30	4.16	4.19	74 : 26
XXVI	3.98 <sup>2)</sup>	4.03	-	4.02	4.24	80 : 26
XXVII <sup>2)</sup>	3.94	4.03	-	4.16	4.25	-
XXVIII	3.95 <sup>1)</sup>	-	-	4.17 <sup>2)</sup>	4.22	-

1) Tek pik olarak gözlenmiştir.

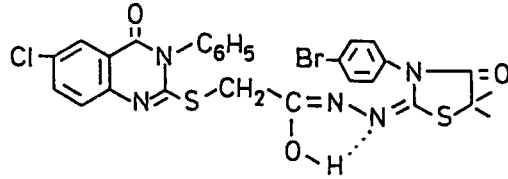
2) İntegral değerleri toplu olarak verilmiştir.

2-(3-Fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptoasetilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidon türevlerinde, hidrazono grubunun (-NH-N=C-) N=C bağı etrafında serbest dönüşümünün sınırlı olması nedeniyle E ve Z geometrik izomerlerinin de meydana geleceği dikkate



alınırsa (286), SCH<sub>2</sub>CO protonları gibi CONH protonlarının da E ve Z izomerleri farklı ppm değerlerinde pik verecektir. Bizim maddelerimizde biri dışında (madde XXVIII) CONH protonlarının singlet halinde gözlenmesi CONH protonun kükürt ile hidrojen bağı yaptığını doğrulamaktadır; çünkü hidrojen bağı her iki halkayı sabitleştirerek yalnız kinazolinon halkasının halka düzlemi ile aynı ya da zıt düzlemde bulunmasını sağlayarak CONH protonlarını singlet olarak gözlenmesine neden olmaktadır.

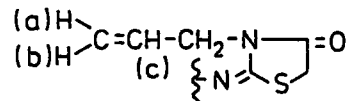
Madde XXVIII'de CONH pikinin iki ayrı singlet olarak gözlenmesi, CONH protonunun enolize olup hidrojen bağı yapmasına bağlanabilir. Bu durumda hidrojen bağı



NH'nin 10.44 ppm'de, hidrojen bağı oluşturan O-H'in ise 10.54 ppm'de pik verdiği söylenebilir (Bkz. Tablo 33).

Ortak gruplar dışında, tiyazolidon halkasının 3-konumuna bağlı grupların protonları gözlenmesi gereken alanlarda sinyal vermektedir. Tiyazolidon halkasının 3-konumunda metil içeren madde XVII'de CH<sub>3</sub> protonları 3.07 ppm'de singlet, etil içeren madde XVIII ve XXVI'da etil grubu CH<sub>3</sub> protonları 1.14 ve 1.11 ppm'de triplet, CH<sub>2</sub> protonları 3.67 ve 3.66 ppm'de kuartet halinde gözlenirken, propil grubu içeren madde XIX'da CH<sub>3</sub> protonları 0.81 ppm'de triplet, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonları 1.57 ppm'de sekstet, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonları 3.57 ppm'de triplet olarak, butil grubu içeren madde XX'de ise CH<sub>3</sub> protonları 0.85 ppm'de triplet, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> protonları 1.24 ppm'de sekstet, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonları 1.54 ppm'de pentet, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> protonları 3.61 ppm'de triplet olarak sinyal vermektedir.

3-Konumunda allil grubu taşıyan madde XXI'de, CH<sub>2</sub> protonları komşu =CH-(Hc)

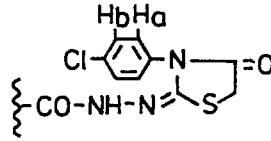


protonu ile etkileşerek 4.22 ppm'de dublet halinde, allilik H<sub>2</sub>C= (Ha ve Hb) protonları, çifte bağ etrafında dönüşümün sınırlı olması nedeniyle magnetik olarak ekivalan olmadığından farklı alanda pik vermektedir. Ha protonu hem metin protonu (Hc) ile cis, hem de

metilen (CH<sub>2</sub>) protonları ile allilik etkileşerek çift dublet halinde 5.14 ppm'de (J: 11.55 ve 1.36 Hz) izlenirken, H<sub>b</sub> protonu metin protonu (H<sub>c</sub>) ile trans, metilen protonu ile allilik etkileşerek 5.24 ppm'de (J: 18.80 ve 1.44 Hz) çift dublet halinde gözlenmektedir.

Madde XXII'de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> artığının fenile komşu CH<sub>2</sub> protonları 2.87, azota komşu olan CH<sub>2</sub> protonları ise 3.81 ppm'de triplet halinde saptanmaktadır.

Tiyazolidon halkasının 3-konumunda p-klorofenil artığı taşıyan XXIV ve XXVII maddelerinde, H<sub>a</sub> protonları H<sub>b</sub> protonlarından daha fazla gölgelendiğinden 7.37



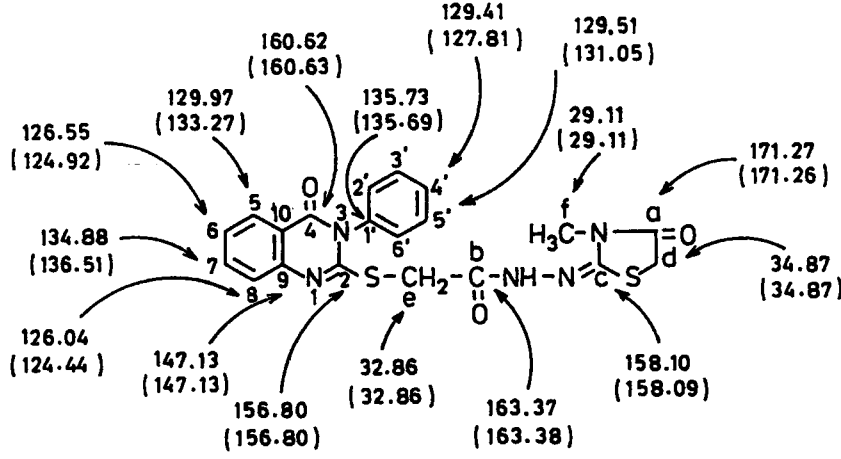
(J: 8.69 Hz) ve 7.35 (J: 8.03 Hz) ppm'de dublet, H<sub>b</sub> protonu ise madde XXIV'de 7.43 (J: 8.90 Hz) ppm'de dublet olarak saptanırken, madde XXVII'de bu protonun diğer aromatik protonlarda aynı alanda sinyal verdiği gözlenmektedir.

3-Konumunda p-bromofenil içeren madde XXV ve XXVIII'de, H<sub>a</sub> protonları her iki



maddede 7.28 (J: 8.59 ve 8.48 Hz) ppm'de dublet olarak sinyal verirken, H<sub>b</sub> protonu madde XXV'de 7.50 (J: 8.47 Hz) ppm'de dublet olarak gözlenmekte, fakat madde XXVIII'de bu proton diğer aromatik protonlarla aynı alanda pik verdiğiinden ayrı olarak saptanamamaktadır.

**Madde XVII'nin <sup>13</sup>C-NMR Bulguları:** Maddenin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan proton decoupled ve coupled spektrumundaki sinyaller aşağıda formül üzerinde belirtilmiş ve her karbona ait değerler literatürde benzer çevreye sahip karbonların ppm değerleri ile karşılaştırılarak yapıya ilişkin bilgi sağlanmıştır.

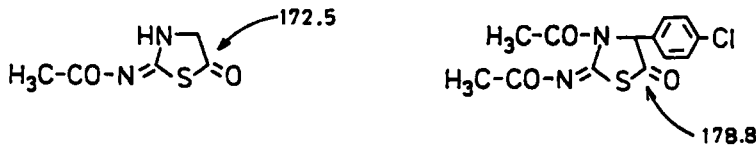


Madde XVII'nin proton coupled spektrumunda belirlenen ppm değerleri yukarıdaki formülde parantez içinde belirtilmiş, her iki spektrumda sinyaller hemen hemen aynı alanda gözleendiğinden yalnız decoupled spektrumundaki değerler ele alınmıştır. Kinazolinon ve fenil halkasına ait karbon sinyalleri madde III'de detaylı olarak incelendiğinden (Bkz. s.197-200), bu bölümde özellikle tiyazolidon halkasına ait  $^{13}\text{C}$  sinyalleri literatürde benzer yapılarda gözlenen sinyallerle kıyaslanmıştır.

3-Aril-2-arilimino-4-tiyazolidonların alifatik, karbonil ve imino karbonlarındaki gölgelenmelerin incelendiği Doğan ve İçli'nin çalışmasında (265), fenil ve o-tolilsübstütüe tiyazolidonların  $^{13}\text{C}$  kimyasal kaymaları için aşağıdaki değerler saptanmış, Meréchal ve



ark.'nın çalışmasında (243) 2-asetilimino-4-tiyazolidonların karbonil karbonu için 172.5 ve 178.8 ppm değerleri verilmiştir.

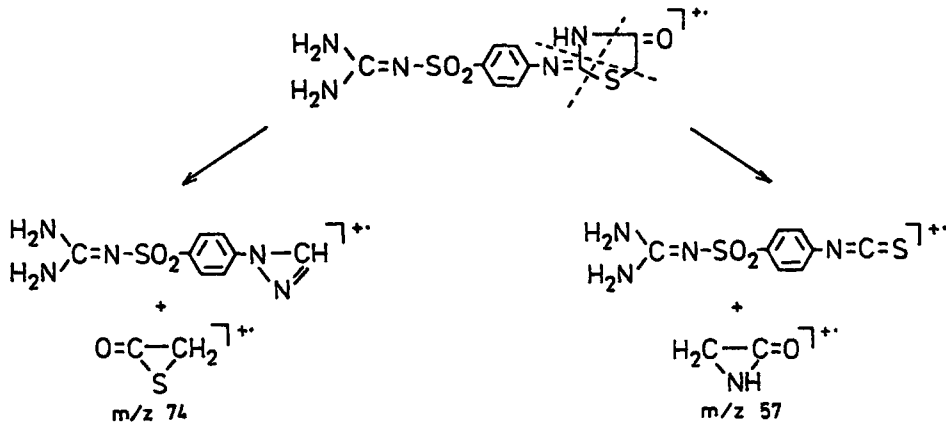


Bu bilgilerin ışığında madde XVII'nin spektrumunda 171.27 ppm'de gözlenen sinyalin tiyazolidon karbonil karbonuna (a), 163.37 ve 160.62 ppm'deki piklerin sırasıyla merkptoasetamid (b) ve kinazolinon karbonil karbonuna ( $\text{C}_4$ ) ait olduğu söylenebilir.

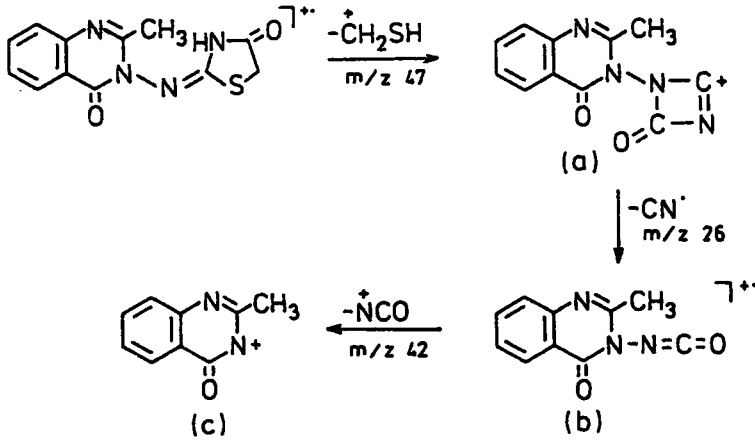
Tiyazolidon halkasını tanımlayan 171.27 ppm'deki pik dışında, yine bu yapı için karakteristik olanı SCH<sub>2</sub> karbonuna (d) ait 34.87 ppm'deki sinyal de tiyazolidon yapısını doğrulamakta, merkaptasetamid artığındaki SCH<sub>2</sub> karbonu (e) da 32.86 ppm'de gözlenmektedir.

Proton decoupled spektrumda singlet olarak izlenen SCH<sub>2</sub> karbonları (d ve e) proton coupled spektrumda üzerlerindeki iki proton nedeniyle n+1 kuralına uygun olarak triplet şeklinde bölünmekte, tiyazolidon halkasındaki N-CH<sub>3</sub> karbonunun (f) proton decoupled spektrumda 29.11 ppm'de gözlenen sinyalinin de proton coupled spektrumda bölünerek quartet şeklinde pik verdiği belirlenmektedir. Madde XVII'nin proton coupled spektrumu DMSO-d<sub>6</sub> içinde alındığından 39.50 ppm'de septet şeklinde sinyal veren DMSO-d<sub>6</sub>, tiyazolidon SCH<sub>2</sub> karbonuna (d) ait tripletin bir bacağını örtmekte, d karbonu merkaptasetamid artığındaki SCH<sub>2</sub> karbonu (e) ve tiyazolidon halkasındaki N-CH<sub>3</sub> karbonuna (f) ait sinyaller iç içe gözlenmektedir (Bkz. Şekil 56).

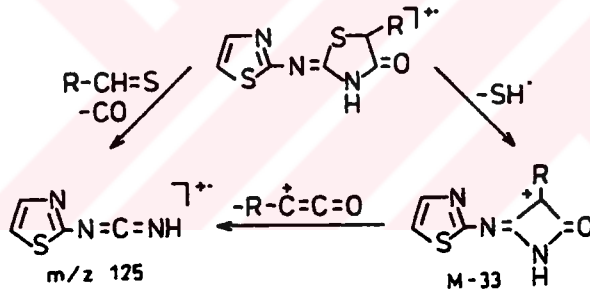
**Mass Bulguları:** Literatürde sübstitüe 4-tiyazolidonları konu alan araştırma sayısının oldukça fazla olmasına rağmen, bu yapıdaki bileşiklerin kütle spektrometrik incelemeleri ile ilgili yayın sayısının oldukça az olduğu gözlenmektedir. Konu ile ilgili Gürsoy ve Cesur'un çalışmasında (223) 2-sübstitüe imino-tiyazolidon türevlerinin mass bölünmeleri detaylı bir şekilde ele alınmış, tiyazolidon halkasındaki bölünmenin C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>SO<sup>+</sup> (m/z 74) ve C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO<sup>+</sup> (m/z 57) atılması ile gerçekleştiği vurgulanmıştır.



Büyüktimkin (232) 2-metil-3-(4-okso-tiyazolidin-2-ilidenamino)-4(3H)-kinazolinonların EI kütle spektrumlarını değerlendirmiş, tiyazolidon halkasından CH<sub>2</sub>SH<sup>+</sup> (m/z 47) ayrılması ile oluşan (a) parçasının maddelerin hepsinde temel piki oluşturduğunu, (a) parçasından önce CN<sup>+</sup> (m/z 26) sonra NCO<sup>+</sup> (m/z 42) atılması ile oluşan (b) ve (c) iyonlarının da spektrumda izlendiğini saptamıştır:



Cesur (235) ise sentezlediği 2-(2-tyazolylimino)-4-tyazolidonların kütle spektrumlarını incelemiş, bu bileşiklerden biri dışında moleküler iyonundan  $\text{R-CH=S}$  ve  $\text{CO}$  ayrılması oluşan  $m/z$  125 iyonunun spektrumda temel pik olarak gözlemlendiğini, bu iyonunun molekülden  $\text{SH}^\bullet$  kaybı ile kazanılan  $\text{M-33}$  iyonundan  $\text{R-C=C=O}^+$  atılması ile de elde edildiğini bildirmiştir:



Tiyazolidon serisi XVII-XXVIII maddelerinin EI yöntemi ile alınan kütle spektrumları incelendiğinde madde XXV, XXVII ve XXVIII dışındaki tüm bileşiklerde  $\text{M}^+$  iyon pikinin bulunduğu, ancak intansitelerinin oldukça düşük olduğu belirlenmiş, spektrumlarda gözlenen parçalar dikkate alınarak molekülden parçalanmanın aşağıda şemada gösterildiği gibi gerçekleştiği saptanmıştır (Bkz. Şema 12).



Şemada görüldüğü gibi moleküldeki ana bölünme amid bağından ( $\text{SCH}_2\text{CONH}$ ) olmakta, bu bölünme (A yolu) ile kazanılan iyonlar ( $\text{R}=\text{H}$ ,  $m/z$  295;  $\text{R}=\text{Cl}$ ,  $m/z$  329, 331) maddelerimizin hepsinde temel piki oluşturmaktadır. Spektrumlarda bu iyonların hidrojen alarak meydana getirdikleri değişik iyon piklerine rastlanmakta, amid bağındaki bölünme ve bunu izleyen  $\alpha$ -hidrojenin  $\text{NH}$ 'a göçü (B yolu) ile kazanılan iyonların yanısıra ( $\text{R}=\text{H}$ ,  $m/z$  294;  $\text{R}=\text{Cl}$ ,  $m/z$  328,330), tiyazolidon halkasında laktam ve  $\text{C}^2\text{-S}$  bağlarının kopması ile (C yolu) kazanılan intansitesi oldukça düşük olan M-74 iyonlarının da gözleendiği belirlenmektedir.

Saptanan bu bölünmeler dışında  $\text{SCH}_2\text{CO}$  grubunun S-C bağındaki kopmayı takiben, tiyazolidon halkasından  $\text{R}^+$  atılıp, bir hidrojen bağlanması (D yolu) ile oluşan  $m/z$  253 ( $\text{R}=\text{Cl}$ ,  $m/z$  287,289) ve  $m/z$  172 iyonları, ayrıca kinazolinon halkasına bağlı tiyoeter ve yan zincirdeki  $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$  bağlarının bölünmesi ile kazanılan  $m/z$  221 ( $\text{R}=\text{Cl}$ ,  $m/z$  255, 257),  $m/z$  89 ve M-310 (M-344) iyonları da spektrumlarda gözlenen, tiyazolidon yapısındaki maddelerimize özel diğer bölünmelerdir (Bkz. Tablo 35).

A ve B yollarından kazanılan  $m/z$  295 ve 294 iyonları tiyosemikarbazid serisi IV-XII maddelerinde gözlenen ve şema 2-5'de belirtilen bölünmelere uğrarken (Bkz. s.206,208,210,211)  $m/z$  329, 331 iyonları da, kinazolinon halkasının 6 konumunda klor içeren yine tiyosemikarbazid yapısındaki XIII-XVI maddeleri için şema 7-9'da verilen benzer bölünmeler ile (Bkz. s.216,218,220) ortak iyon pikleri vermekte, bu iyonlar ve % bağıllıkları madde XVII-XXV için Tablo 36, 37, madde XXVI-XXVIII için Tablo 38, 39'da belirtilmektedir.



**Tablo 35.** Madde XVII-XXVIII'in M<sup>+</sup> pikleri ve ana parçalanma ürünlerinin % bağıl bollukları

Madde	M <sup>+</sup> m/z (%)	[M-74] m/z (%)	m/z 297 331,333 <sup>1)</sup>	m/z 296 330,332 <sup>1)</sup>	m/z 295 329,331 <sup>1)</sup>	m/z 294 328,330 <sup>1)</sup>	m/z 253 287,289 <sup>1)</sup>	m/z 222 256,258 <sup>1)</sup>	m/z 221 255,257 <sup>1)</sup>
XVII	439 (0.8)	365 (1.0)	6.8	19.6	100	3.7	13.2	2.3	10.2
XVIII	453 (1.6)	379 (-)	6.8	19.3	100	4.0	17.4	2.5	8.9
XIX	467 (1.5)	393 (2.2)	7.9	18.9	100	4.1	12.9	2.8	9.0
XX	481 (2.1)	407 (3.2)	8.0	21.0	100	5.6	13.0	2.3	7.3
XXI	465 (1.3)	391 (0.5)	7.0	19.9	100	4.0	11.3	1.9	7.1
XXII	529 (1.1)	455 (0.7)	7.2	19.5	100	4.5	9.2	1.6	6.3
XXIII <sup>2)</sup>	501 (2.8)	427 (4.0)	23.0	68.4	100	42.6	100	19.3	70.9
XXIV	535 (0.3)	461 (0.9)	8.6	19.6	100	4.6	19.9	3.1	11.2
	537 (-)	463 (0.6)							
XXV	579 (-)	505 (-)	5.7	18.6	100	20.4	65.1	7.5	28.9
	581 (-)	507 (-)							
XXVI	487 (6.0)	413 (4.8)	38.8	19.2	100	4.5	14.6	6.2	7.5
	489 (-)	415 (-)	6.0	9.8	38.8	19.2	11.0	2.9	4.7
XXVII	569 (-)	495 (-)	43.3	29.8	100	15.6	32.4	11.3	20.2
	567 (-)	497 (-)	3.3	10.2	43.3	29.8	16.4	2.5	9.9
XXVIII	613 (-)	539 (-)	40.0	23.1	100	10.8	28.5	7.7	20.2
	615 (-)	541 (-)	5.6	8.5	40.0	23.1	12.2	6.3	7.8

1) Kinazolinon halkasının 6- konumunda klor içeren madde XXVI-XXVIII için verilmiştir.

2) İntansite yükseltildiği için % bağıl bolluklar yüksektir.







Tablo 39. Madde XXVI-XXVIII'in parçalanma ürünleri ve % bağlı bollukları 1)

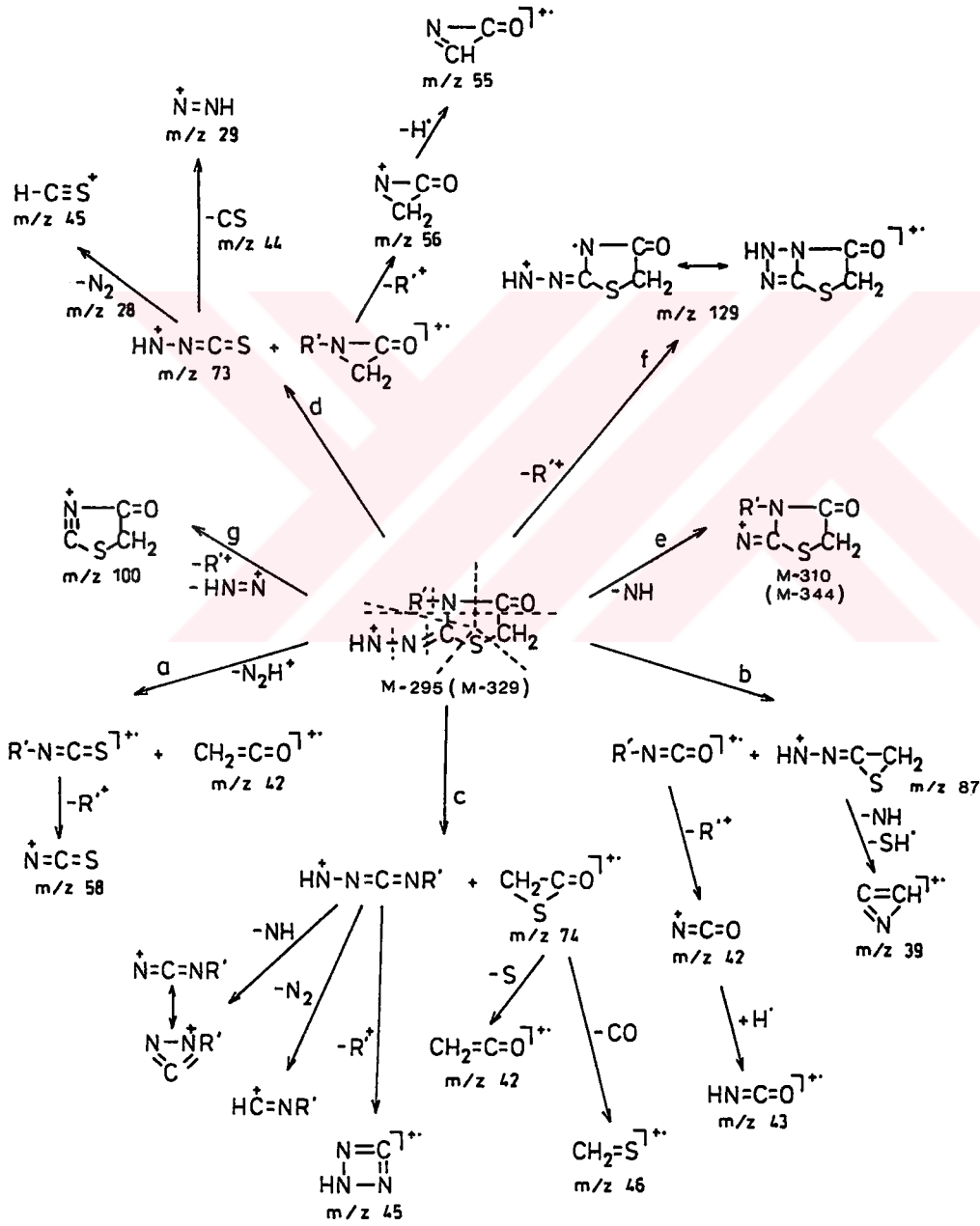
Madde	m/z 145	m/z 144	m/z 143	m/z 135	m/z 134	m/z 133	m/z 132	m/z 131	m/z 126	m/z 125	m/z 124	m/z 119	m/z 118	m/z 117	m/z 116	m/z 105	m/z 104	m/z 103	m/z 102
XXVI	1.2	4.0	3.9	3.3	2.9	5.5	8.9	4.5	-	4.3	19.1	-	2.7	6.9	4.5	1.1	2.5	3.1	6.9
XXVII	-	-	8.2	13.2	15.2	22.2	11.7	-	32.9	24.7	46.9	6.0	5.5	2.3	5.5	10.3	10.7	11.7	11.7
XXVIII	6.3	3.1	3.5	22.2	16.5	23.9	18.2	2.5	28.2	11.0	66.0	8.7	12.3	7.6	8.8	7.2	10.4	11.0	18.0
					3.9					8.0	28.2								

Madde	m/z 101	m/z 92	m/z 91	m/z 90	m/z 89	m/z 78	m/z 77	m/z 76	m/z 75	m/z 65	m/z 64	m/z 63	m/z 52	m/z 51	m/z 50	m/z 42	m/z 41	m/z 28
XXVI	4.0	2.1	9.1	3.5	5.2	14.6	30.9	7.3	10.8	5.4	2.9	16.0	4.5	13.0	3.1	13.4	5.7	62.8
XXVII	10.0	4.3	14.9	16.6	11.6	17.5	70.1	16.1	41.8	10.8	22.3	31.6	11.9	38.6	24.0	16.7	8.9	54.2
XXVIII	3.6	4.8	24.8	27.8	9.8	12.2	99.5	35.0	45.1	16.8	20.1	36.1	12.4	46.9	30.5	16.8	6.5	20.3

1) Bazı iyonların % bağlı bollukları aynı kütedeki başka iyon nedeniyle yüksektir.

### Hidrazonotiyazolidon Artığına Gözlenen Bölünmeler

A ve B yollarından yukarıda sözü edilen iyonlar dışında hidrazonotiyazolidon artığı taşıyan M-295 (M-329) ve M-294 (M-328) iyonları da yer almakta, A yolundan kazınılan M-295 (M-329) iyonunun literatür kaynakları gözönüne alınarak olasılık içinde parçalanmasının aşağıdaki gibi olduğu gözlenmektedir (Bkz. Şema 13).



Şema 13

A yolu ile kazanılan M-295 (M-329) iyonu, Şema 13'de görüldüğü gibi ileri bölünmeye uğrayarak değişik iyon piklerini oluşturmaktadır. Tiyazolidon halkasının laktam ve S-CH<sub>2</sub> bağlarının bölünmesi ve N<sub>2</sub>H<sup>+</sup> ayrılması (a yolu) ile CH<sub>2</sub>=C=O<sup>+</sup> (m/z 42) ve R'-N=C=S<sup>+</sup> nötral iyonları oluşmakta, sonuncu iyondan R'<sup>+</sup> atılması ile N=C=S<sup>+</sup> (m/z 58) iyonu kazanılmaktadır.

Hidrazonotiyazolidon halkasındaki C<sup>2</sup>-N<sup>3</sup> ve CH<sub>2</sub>-CO bağlarının kopması ile gerçekleşen b yolunda m/z 87 iyonunun yanısıra R-N=C=O<sup>+</sup> nötral iyonu kazanılmakta, nötral isosiyanat iyonundan R'<sup>+</sup> atılması ile oluşan NCO<sup>+</sup> (m/z 42) iyonu bir hidrojen bağlayarak HNCO<sup>+</sup> (m/z 43) nötral iyonuna dönüşürken, m/z 87 iyonu da NH ve SH<sup>+</sup> kaybederek m/z 39 iyonunu vermektedir.

Hidrazonotiyazolidon halkasından m/z 74 nötral iyonu atılması (c yolu) ile tiyazolidon yapısı HN-N=C=NR'<sup>+</sup> iyonuna dönüşmekte, bu iyondan NH, N<sub>2</sub> veya R'<sup>+</sup> ayrılması sonucunda sırasıyla N=C=NR'<sup>+</sup>, HC=N-R'<sup>+</sup> veya m/z 45 iyonları oluşmakta, m/z 74 nötral iyonundan kükürt veya CO kaybı ile kazanılan m/z 42 veya m/z 46 iyonları da spektrumlarda izlenmektedir.

Hidrazonotiyazolidon halkasında gözlenen diğer bir bölünmede (d yolu) C<sup>2</sup>-N<sup>3</sup> ve S-CH<sub>2</sub> bağlarının bölünmesiyle halkadan HN-N=C=S<sup>+</sup> (m/z 73) iyonu ayrılmakta, kazanılan iyon önce R'<sup>+</sup>, sonra bir hidrojen atarak m/z 56 ve 55 iyonlarını vermektedir. m/z 73 iyonu da N<sub>2</sub> (m/z 28) veya CS (m/z 44) kaybederek H-C≡S<sup>+</sup> (m/z 45) veya N=NH<sup>+</sup> (m/z 29) iyonlarına dönüşmektedir.

Belirlenen bu bölünmeler dışında M-295 (M-329) iyonundan NH (e yolu), R'<sup>+</sup> (d yolu) ve R'<sup>+</sup> ve N<sub>2</sub>H<sup>+</sup> atılması (g yolu) ile yürüyen bölünmeler de spektrumda saptanmakta, bu bölünmeler sonunda intansitesi düşük de olsa sırasıyla M-310 (M-344), m/z 129 ve 100 iyonları spektrumda izlenmektedir (Bkz. Tablo 40,42).

B yolu ile kazanılan M-294 (M-328) nötral iyonundan da M-295 (M-329) iyonunda belirtilen bölünmeler ve hidrojen kaymaları ile benzer karakteristik parçalar oluşmaktadır (Bkz. Şema 14, Tablo 41,42).

Tablo 40. Madde XVII-XXVIII'in tiyazolidon artığından kazanılan iyonlar ve % bağıllı bollukları<sup>1)</sup>

Madde	[M-295] [M-329] <sup>2)</sup>	[M-310] [M-344] <sup>2)</sup>	R'N-C=O   CH <sub>2</sub>	HN-N=C=NR'+	N=C=NR'+	HC≡NR'+
	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)
XVII	144 (1.4)	129 (0.6)	71 (0.3)	70 (0.2)	55 (0.6)	42 (2.6)
XVIII	158 (0.8)	143 (0.6)	85 (-)	84 (-)	69 (1.9)	56 (2.2)
XIX	172 (1.8)	157 (-)	99 (-)	98 (-)	83 (2.1)	70 (3.7)
XX	186 (-)	171 (-)	113 (-)	112 (-)	97 (-)	84 (-)
XXI	170 (0.9)	155 (1.1)	97 (0.6)	96 (0.7)	81 (0.7)	68 (1.0)
XXII	234 (1.6)	219 (0.9)	161 (0.4)	160 (0.4)	145 (1.7)	132 (16.2)
XIII	206 (10.0)	191 (23.8)	133 (18.7)	132 (10.0)	117 (13.7)	104 (51.0)
XXIV	240 (0.9)	225 (2.7)	167 (2.0)	166 (3.2)	151 (1.8)	138 (3.6)
	242 (3.0)	227 (1.6)	169 (7.9)	168 (1.2)	153 (3.6)	140 (2.1)
XXV	284 (-)	269 (-)	211 (-)	210 (-)	195 (-)	182 (5.7)
	286 (-)	271 (-)	213 (-)	212 (-)	197 (-)	184 (6.0)
XXVI	158 (6.3)	143 (3.9)	85 (-)	84 (3.3)	69 (6.7)	56 (8.3)
XXVII	240 (-)	225 (8.6)	167 (12.8)	166 (38.1)	151 (13.4)	138 (23.0)
	242 (-)	227 (11.0)	169 (28.2)	168 (17.8)	153 (30.9)	140 (9.8)
XXVIII	284 (-)	269 (12.6)	211 (3.5)	210 (-)	195 (4.8)	182 (21.2)
	286 (-)	271 (8.4)	213 (20.5)	212 (-)	197 (12.6)	184 (16.4)

1) Bazı iyonların % bağıllı bolluğu aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksektir.

2) Kinazolinon halkasının 6-konumunda klor içeren madde XXVI-XXVIII için verilmiştir.



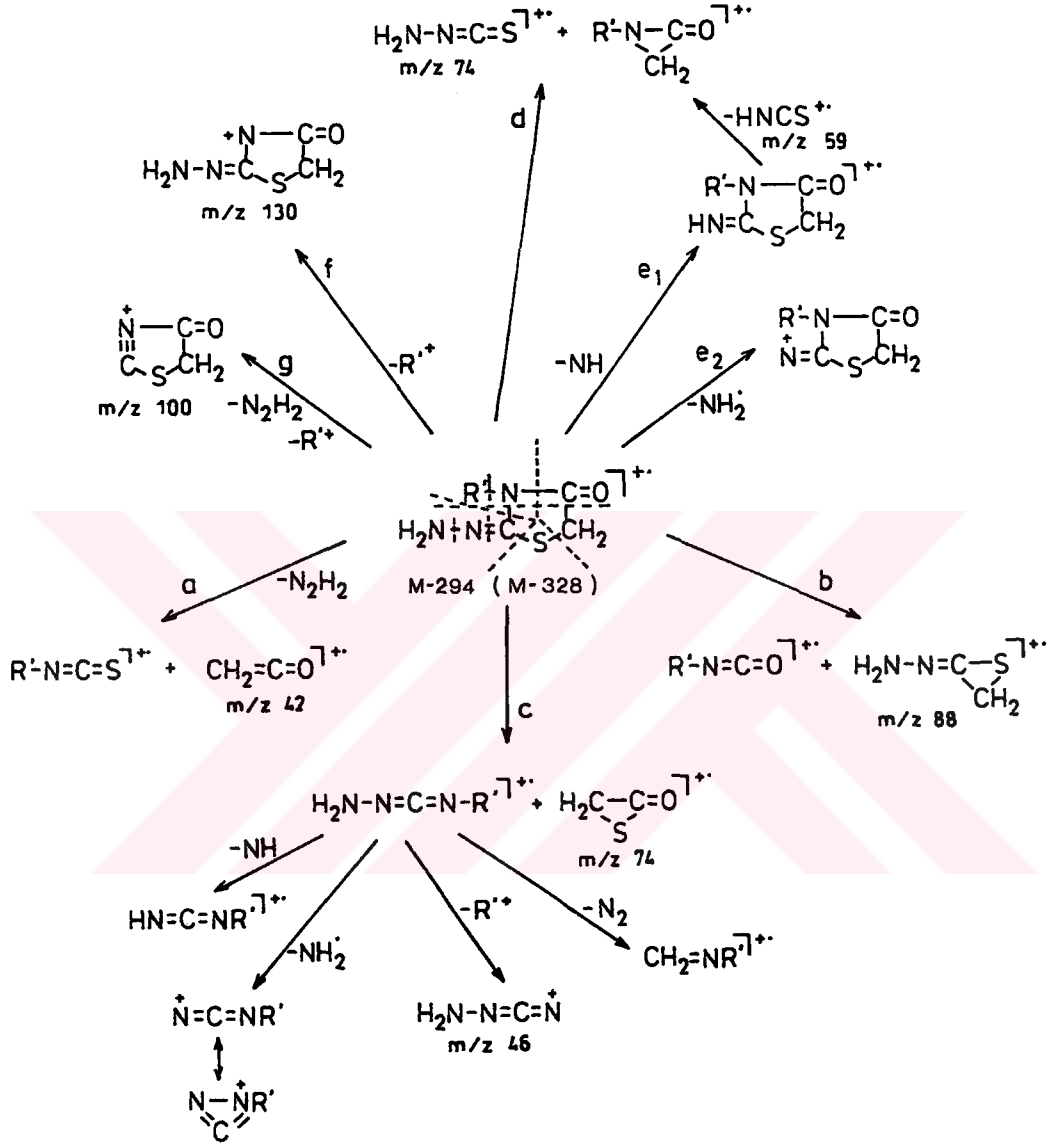
Tablo 41. Madde XVII-XXVIII'in tiyazolidon artığından kazanılan iyonlar ve % bağlı bollukları<sup>1)</sup>

Madde	[M-294] [M-328]-2	[(M-294)-NH] [(M-328)-NH] <sup>2)</sup>	[(M-294)-NH <sub>2</sub> ] [(M-328)-NH <sub>2</sub> ] <sup>2)</sup>	R'N=C=S	H <sub>2</sub> N-N=C-NR'	R'-N=C=O	HN=C-NR'	H <sub>2</sub> C=NR'	R' +
	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)	m/z (%)
XVII	145 (3.9)	130 (1.1)	129 (0.6)	73 (2.3)	71 (0.3)	57 (0.8)	56 (0.5)	43 (0.9)	15 (-)
XVIII	159	144	143	87	85	71	70	57	29
XIX	(5.0)	(1.6)	(0.6)	(3.1)	(-)	(0.6)	(0.3)	(1.1)	(3.6)
	173	158	157	101	99	85	84	71	43
	(3.4)	(2.8)	(-)	(2.4)	(-)	(-)	(2.7)	(-)	(13.2)
XX	187	172	171	115	113	99	98	85	57
	(1.3)	(-)	(-)	(3.0)	(-)	(-)	(-)	(-)	(1.4)
XXI	171	156	155	99	97	83	82	69	41
	(1.9)	(1.2)	(1.1)	(0.7)	(0.6)	(0.6)	(0.8)	(1.2)	(4.7)
XXII	235	220	219	163	161	147	146	133	105
	(9.8)	(0.8)	(0.9)	(0.8)	(0.4)	(0.7)	(1.4)	(1.7)	(11.9)
XXIII	207	192	191	135	133	119	118	105	77
	(74.0)	(18.7)	(23.8)	(71.9)	(18.7)	(75.1)	(33.7)	(11.5)	(100)
XXIV	241	226	225	169	167	153	152	139	111
	(3.7)	(1.7)	(2.7)	(7.9)	(2.0)	(2.9)	(3.6)	(1.6)	(6.7)
	243	228	227	171	169	155	154	141	113
	(1.5)	(0.9)	(1.6)	(3.0)	(7.9)	(0.9)	(2.0)	(0.6)	(2.4)
XXV	285	270	269	213	211	197	196	183	155
	(20.3)	(6.3)	(-)	(11.3)	(-)	(5.0)	(7.9)	(-)	(9.7)
	287	272	271	215	213	199	198	185	157
	(20.3)	(6.3)	(-)	(10.1)	(-)	(3.1)	(9.4)	(-)	(9.1)
XXVI	159	144	143	87	85	71	70	57	29
	(8.7)	(4.0)	(3.9)	(10.8)	(-)	(5.3)	(6.2)	(5.6)	(15.0)
XXVII	241	226	225	169	167	153	152	139	111
	(18.5)	(6.4)	(8.6)	(28.2)	(12.8)	(30.9)	(21.5)	(20.0)	(37.9)
	243	228	227	171	169	155	154	141	113
	(8.7)	(9.4)	(11.0)	(13.8)	(28.2)	(9.5)	(15.7)	(6.2)	(17.0)
XXVIII	285	270	269	213	211	197	196	183	155
	(9.7)	(6.3)	(12.6)	(20.5)	(3.5)	(12.6)	(21.1)	(5.9)	(30.5)
	287	272	271	215	213	199	198	185	157
	(28.5)	(5.0)	(8.4)	(18.8)	(20.5)	(5.8)	(15.4)	(6.0)	(21.9)

1) Bazı iyonların % bağlı bolluğu aynı kütledeki başka iyon nedeniyle yüksektir.

2) Kinazolidon halkasının 6-konumunda klor içeren madde XXVI-XXVIII için verilmiştir.





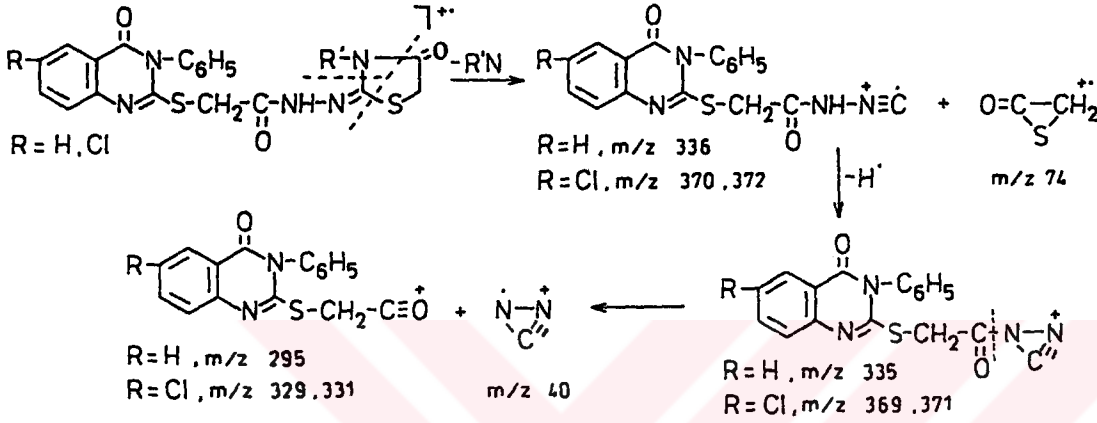
Şema 14

Saptanan bu iyonlar değişik izomer yapıda olduğu ileri sürülen tiyazolidonların yapı tayininde önem taşımakta, maddelerimiz için düşündüğümüz 3-alkil/aryl-2-imino-4-tiyazolidon yapısını doğrulamaktadır.

#### Bazı maddelerde gözlenen özel bölünmeler

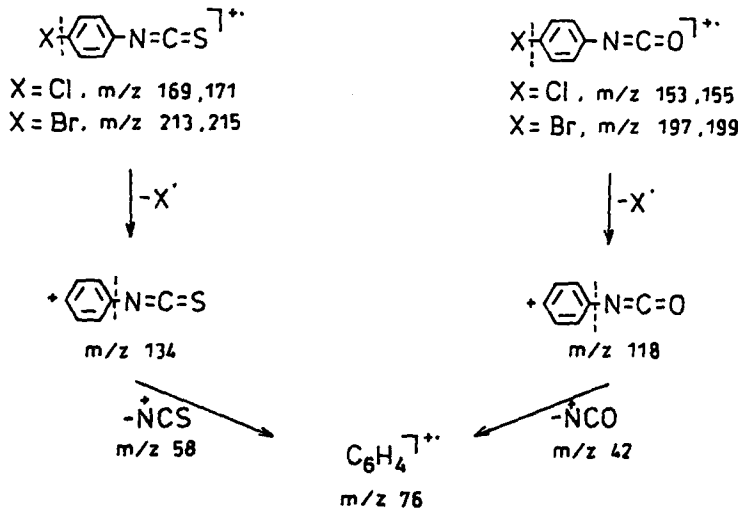
Tiyazolidon halkasının 3 konumunda fenil veya sübtitüe fenil taşıyan madde XXIII, XXIV, XXVII ve XXVIII'de belirlenen özel bir bölünmeyle tiyazolidon halka-

sının C<sup>2</sup>-N<sup>3</sup>, C<sup>2</sup>-S ve laktam bağları kopmakta, R'N ve m/z 74 iyonlarının ayrılması ile oluşan m/z 336 (R=Cl, m/z 370,372) nötral iyonu bir hidrojen vererek m/z 335 iyonuna dönüşürken, bu iyon da amid bağındaki bölünmeyle A yolu ile de kazanılan ve tüm maddelerde temel piki oluşturan m/z 295 (R=Cl, m/z 329, 331) iyonu yanısıra m/z 40 iyonunu vermektedir (Bkz. Şema 15, Tablo 43).



Şema 15

Tiyazolidon artığından a ve b bölünmeleri sonucunda oluşan isotiyosiyanat ve isosiyanat iyonları para konumunda halojen (Cl,Br) taşıyan madde XXIV,XXV,XXVII ve XXVIII için karakteristik bir bölünmeye uğramaktadır. Halojenlerin atılması ile isotiyosiyanat iyonundan m/z 134, isosiyanat iyonundan m/z 118 iyonları oluşurken, m/z 74 iyonu da m/z 134'den NCS<sup>+</sup> (m/z 58), m/z 118'den NCO<sup>+</sup> (m/z 42) atılması ile kazanılmaktadır (Bkz. Şema 16, Tablo 43).



Şema 16

**Tablo 43. Maddelere özel olan iyonlar ve % bağıl bollukları**

<b>Madde</b>	<b>m/z 336 370,372<sup>1)</sup></b>	<b>m/z 335 369,371<sup>1)</sup></b>	<b>m/z 134</b>	<b>m/z 118</b>	<b>m/z 76</b>	<b>m/z 40</b>
<b>XXIII</b>	-	12.0	71.9	33.7	26.4	-
<b>XXIV</b>	1.3	5.3	3.7	2.4	4.2	0.6
<b>XXV</b>	-	-	11.9	4.2	22.8	-
<b>XXVII</b>	-	8.4	15.7	5.5	16.1	7.8
<b>XXVIII</b>	1.5	4.5	16.5	12.3	35.0	7.4
	-	3.6				

1) Kinazolinon halkasının 6-konumunda klor içeren madde XXVII ve XXVIII için verilmiştir.

## BİYOLOJİK AKTİVİTE ARAŞTIRMALARI

### 1- ANTİKONVÜLSAN ETKİ ARAŞTIRMASI

Antiepileptik ilaçların klinik kullanılabilirliği, deneysel olarak nöbet oluşumunu önleme ve/veya minimal nöbet eşiğini yükseltme özellikleriyle gösterilir.

Nöbet oluşumunu engelleyen ajanları belirlemede maksimal elektroşok (MES) testi, minimal nöbet eşiğini yükselten ajanları saptamada ise sübkütan pentilentetrazol (ScMet) testinden yararlanır.

Sözü edilen bu testlerde araştırılacak tüm bileşikler, ya % 0.9 sodyum klorürde çözülür ya da % 30 polietilen glikol 400 ile % 70 su karışımında süspande edilir. Bu çözelti ya da süspansiyonlar intraperitoneal (i.p.) veya oral olarak (p.o.) Carworth Farms tipi farelere 0.01 ml/g ya da Sprague-Dawley tipi sıçanlara 0.004 ml/g miktarda tatbik edilir.

**MES Testi:** Bu testte bir damla elektrolit çözeltisiyle (% 0.9 NaCl) hazırlanmış korneal elektrodlar gözlerle yerleştirilir ve belli bir şiddette (farelerde 50  $\mu$ A, sıçanlarda 150  $\mu$ A) akım uygulanarak elektriksel stimülasyon yapılır. Bu şekildeki stimülasyon arka bacaklarda tonik-klonik kasılmalara neden olur. Maddelerin bu kasılmaları önlenmesi MES ile oluşturulan nöbetleri önleyebileceğini gösterir.

**ScMet Testi:** Pentilentetrazol (Metrazol) konvülsan dozda (CD 97) (farelerde 85  $\mu$ g/kg, sıçanlarda 70  $\mu$ g/kg) enjekte edilir, deney hayvanları 30 dakika gözlenir. En az 5 saniye klonik kasılmaların gözlenmemesi bileşiğin pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet eşiğini yükseltebileceğini gösterir.

Akut konvülsan maddelerin laboratuvar hayvanlarında oluşturduğu toksisite genellikle birkaç tip nörolojik anormallik ile karakterize edilir. Farelerde bu anormallikler, rotorod ataksiye testi ile kolayca tayin edilir. Bu yöntemde normal bir fare pürüklü çubuk üzerine konup 6 rpm hızla döndürüldüğünde uzun bir süre dengesini sürdürebilir. Üç deneyin herbirinde bir dakika süre ile dengenin korunamaması nörolojik eksikliği gösterir. Sıçanlarda nörolojik anormallik positional sense test (duyu testi) ve gait and stance test

(yürüme ve duruş testi) ile tayin edilir. Duyu testinde bir arka ayak yavaşça masa kenarından aşağıya indirilir, hayvan hemen ayağını çekmelidir. Bu hareketlerdeki yetersizlik nörolojik eksikliği gösterir. Yürüme ve duruş testinde nörolojik eksiklik, dairesel ya da zigzag yürüyüş, ataksi, bacakların anormal yerleşmesi, anormal vücut duruşu, tremor, hiperaktivite, deneysel hareket eksikliği, uyusukluk, katalepsi ile gösterilir. Bir bileşik bu testte önemli antikonvülsan aktivite ve minimal nörotoksisite gösterirse daha ileri tarama yapılır.

### **Antikonvülsan Tarama Projesinde Test Fazları**

#### **Faz 1: Farelerde i.p. yolla antikonvülsan tanıma**

Bu fazda MES, ScMet, rotorod ataksiya ve genel davranış testleri ile aktif bileşiklerin gücü ve koruyucu indeksi hesaplanır, etkisiz ve toksik bileşikler elimine edilir. Deneyler, 16 fare üzerinde ,30,100,300 ve 600 mg/kg'lık dozlarda,bileşikler tatbik edildikten 1/2 ve 4 saat sonra kontrol edilerek 4 farelik gruplarda yürütülür. Bu test sonuçlarına dayanılarak bileşikler dört grup altında değerlendirilir:

- a) 300 mg/kg'a varan dozlarda hiçbir antikonvülsan aktivite göstermeyen bileşiklerde daha ileri deney yapılmaz;
- b) 100 mg/kg'da etki gösterenlerde daha ileri deney yapılır;
- c) 300 mg/kg'da etki gösterenlerde yapının yeniliğine göre daha ileri deney yapılabilir ya da yapılmaz;
- d) 30 mg/kg'da etki ve/veya toksisite gösterenler genellikle yeniden test edilir ve daha ileri değerlendirmeye gidilebilir ya da gidilmez.

#### **Faz 2: Farelerde i.p. yolla antikonvülsan aktivitenin kantitatif tayini**

Bu fazda antikonvülsan aktivite ve Faz 1 testinde saptanan nörotoksisite ölçülür. MES ve ScMet testleri kullanılarak ortalama etkili doz ( $ED_{50}$ ), rotorod ataksiya testi kullanılarak da ortalama toksik doz ( $TD_{50}$ ) tayin edilir. Eğer bir bileşik birinci testte antikonvülsan aktivite gösteriyorsa bu bileşik diğer modelde nörolojik bozukluk oluşturduğu dozun aşırısına kadar test edilir. Bileşiklerin minimal nörolojik bozukluk oluşturmadığı saptanırsa en düşük antikonvülsan  $ED_{50}$ 'lerinin on katı miktarındaki dozda bileşikler tekrar denir. İlk testler ScMet aktivitesinin farklı zamanlarda oluştuğunu göstermiyorsa  $ED_{50}$  MES testinde en yüksek etki zamanında,  $TD_{50}$  en yüksek nörolojik bozukluk zamanında tayin edilir. Faz 2 testinden çok umutlu sonuçlar veren bileşikler ileriki testler için inceleme hakkını kazanırlar.

**Faz 3:** Farelerde i.p. yolla toksisite profili (toksikite açısından doz-zaman ilişkisini tayin eder)

**Faz 4:** Bileşiğin farelere genel klinik yol (p.o.) kullanılarak tatbikinde aktivite ölçümü, absorpsiyonu ve metabolik karakteristiklerini saptamak için antikonvülsan tayini (farede p.o. yolla antikonvülsan etkinin kantitatif tayini)

**Faz 5:** İn vivo ve in vitro antiepileptik özelliklerinin tam olarak saptanması ve bilinen etkili ilaçlar ile kıyaslanması

**Faz 6a:** Sıçanlarda p.o. yolla antikonvülsan tanıma

**Faz 6b:** Sıçanlarda oral yolla antikonvülsan aktivitenin kantitatif tayini

Faz 6 testleri başka bir kemirici cinsinde antikonvülsan etki ve nörotoksisiteyi onaylamak üzere protokole ilave edilmiştir. MES ve ScMet testlerinde ED<sub>50</sub> ve TD<sub>50</sub>, bileşiğin oral alınımından sonra saptanmış ve pozisyonel duyu testi ile yürüme ve duruş testleri nörotoksikite saptamada kullanılmıştır.

Bu çalışmalar biriken deney verilerinin aday bileşiği toksisite çalışmalarına götürmeye garanti edecek kadar umut verici olup olmadığını saptamaya yardım eder.

**Faz 7:** Minimal letal dozun (LD<sub>3</sub>) tayini ve antikonvülsan aktivitede kronik tatbikin etkisi (sıçanlarda, p.o.).

**Faz 8:** Farmakodinamik etkileşmeler

Kinazolinon halkası taşıyan tiyosemikarbazid ve tiyazolidon yapısındaki III,IV, VII-XIV, XVI-XIX ve XXVII maddelerinde antikonvülsan etkinin araştırılması antikonvülsan tarama programları (287) çerçevesinde antikonvülsan araştırma merkezinde (National Institute of Neurological Disorders and Stroke MD, USA) yapılmıştır.

Test edilen bileşiklerin bazıları (madde III,XIII,XIV ve XVIII) farelerde i.p. yolla antikonvülsan tanıma testi olan Faz 1 testinde ümit verici sonuçlar vermiştir (Bkz. Tablo 44).

Madde III, XIII, XIV ve XVIII, tarama programının daha ileri bir aşaması olan Faz 2 (farelerde i.p. yolla antikonvülsan aktivitenin kantitatif tayini) testinde 500 mg/kg'lık dozda denenmiş, III, XIV ve XVIII maddelerinde MES testinde sırasıyla % 25, % 50 ve % 50, ScMet testinde % 100, % 50 ve % 28 korunma saptanmıştır. Diğer test edilen madde XIII'de önemli bir etki görülmemiş, araştırmacılar bu aktivite kaybına, madde nin dekompoze olmasının neden olabileceğini bildirmişlerdir (Bkz. Tablo 45).



Tablo 44. Farelerde i.p. yolla antikonvülsan tanıma-Faz 1 test sonuçları

Madde	Doz (mg/kg)	Zaman (Saat)	Etkilenen Hayvan Sayısı		
			MES	ScMet	Toksiste
III	30	4	0/1	0/2	0/2
	100	4	1/3	0/1	0/4
	300	4	1/1	0/1	2/2
XIII	30	4	0/1	0/1	0/2
	100	4	2/3	0/1	0/4
	300	4	1/1	1/1	0/2
XIV	30	4	0/1	0/1	0/2
	100	4	2/3	0/1	0/4
	300	4	1/1	1/1	0/2
XVIII	30	4	1/1	0/1	0/2
	100	4	2/3	1/1	3/4
	300	4	1/1	1/1	2/2

Tablo 45. Farelerde i.p. yolla antikonvülsan aktivitenin kantitatif tayini-Faz 2 test sonuçları

Madde	Doz (mg/kg)	Test	Zaman (Saat)								TD <sub>50</sub>	ED <sub>50</sub>
			1/4	1/2	1	2	4	6	8	24		
III	500	Toksiste	1/8	1/8	0/8	3/8	2/8	1/8		2/8	>500	>500
		MES	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4				>500
		ScMet					2/2					
XIII	500	Toksiste	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	>500	>500
		MES	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	0/8		>500
		ScMet					0/8					
XIV	500	Toksiste	0/8	1/8	1/8	0/8	0/8	1/8	0/8	0/8	>500	>500
		MES	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	2/4	0/4		>500
		ScMet					4/8					
XVIII	500	Toksiste	1/8	1/8	1/8	3/8	6/8	5/8	5/8	1/8	<500	>500
		MES	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	2/4				>500
		ScMet						3/8				

III, XIV ve XVIII maddelerinde diğer testlerin yapılmasına ileriki tarihlerde devam edilecek, yapı-etki ilişkisinden hareketle sentezlenecek benzer türevlerin aktivite üzerine etkisi araştırılacaktır.

## 2- ANTİMİKROBİAL ETKİ ARAŞTIRMASI

Sentezlenen I-XXVIII maddelerinde antimikrobal etkinin saptanması için difüzyon tekniğinin uygulandığı bu araştırmada Mueller Hinton Agar (Difco) ve Mueller Hinton Buyyon (Difco) besiyerleri kullanılmış, bileşiklerimizin Escherichia Coli ATCC 8739, Staphylococcus aureus ATCC 6538, Pseudomonas aeruginosa ATCC 1539, Klebsiella pneumoniae ATCC 4352 ve Candida albicans ATCC 10231'e karşı antimikrobal etkileri araştırılmıştır.

Difüzyon tekniğinde Mueller Hinton Agar besiyeri, 100°C'de eritilip 56°C'ye soğutulduktan sonra, 9 cm çapındaki petri kutularına 20'şer ml miktarda dökülmüş ve düz bir zemin üzerinde katılaşmaya bırakılmıştır. Besiyerleri katılaştıktan ve yüzeyleri 37°C'lik etüvde kurutulduktan sonra, denenecek mikroorganizmaların Mueller-Hinton buyyonunda 37°C'de 18-24 saat bekletildikten sonra elde edilen kültürleri ( $10^5$  cfu/ml) seyreltilip, bu süspansiyonlar pastör pipetleri ile besiyerlerine yayılmış ve petri kutularının kapakları hafifçe aralanarak besiyeri yüzeyinin kurumaması sağlanmıştır. Bunun ardından antimikrobal etkileri araştırılarak maddelerin dimetilsülfoksit (DMSO) içinde hazırlanan 800 µg/ml'lik çözeltileri süzgeç kağıdından yapılmış steril disklerle emdirilmiş ve çözücünün uçması için bekletildikten sonra diskler bakteri süspansiyonu yayılmış petri kutusundaki besiyerinin yüzeyine yerleştirilmiştir. Petri kutuları 37°C'lik etüvde bir gece bekletildikten sonra incelemeye alındığında maddelerimizin hiçbirinde kayda değer önemli bir etkinin bulunmadığı gözlenmiştir.

## 3- ANTİTÜBERKÜLOZ ETKİ ARAŞTIRMASI

Bu araştırmada prototip olarak seçilen II-IV,XI,XIII,XV,XVII,XVIII maddeleri anti-tüberküloz etkinin saptanması için Mycobacterium tuberculosis H37Rv suşuna karşı denenmiş, besiyeri olarak Löwenstein Jensen (Difco) besiyeri kullanılmıştır. Bu metotta sözü edilen besiyerinden 5 ml tüplere taksim edilip sterilize edildikten sonra 1:1 oranında dimetilsülfoksit-su (DMSO-H<sub>2</sub>O) karışımında hazırlanan 200,100,50,25,12.5 µg/ml'lik madde çözeltilerinden her tüpe 0.25 ml konulmuş, tüpler bir gece 37°C'lik etüvde yatırılarak besiyerinin madde çözeltilerini emmesi sağlanmıştır. M.tüberküloz katı besiyerindeki kültürden süspansiyonu hazırlanmış, bunun için kapaklı bir şişeye birkaç cam boncuk ve 0.5 ml su konup otoklavda sterilize edilmiştir. Besiyerinin yüzeyinin değişik yerlerinden öze ile alınan koloniler şişenin içine konulmuş, şişe kuvvetle çalkalanarak homojen bir süspansiyon elde edilmiştir. Öze ile ml'de  $10^9$  kadar bakteri hücresi içeren

bu süspansiyondan maddeli, kontrol olarak madde içermeyen DMSO'lu ve DMSO-H<sub>2</sub>O'lu besiyelerine ekim yapılmış, ayrıca H37Rv suşu kontrol olarak kullanılmıştır. Tüpler 37°C'de 4 hafta bekletildikten sonra sonuçlar incelenmiş, maddelerin tümünde denenen kontrasyonlarda üremenin olduğu saptanmıştır.

#### **4- İNSEKTİSİD, FUNGUSİD, HERBİSİD ETKİ ARAŞTIRMASI**

Madde III,V,VII-XX ve XXVII bitkiler üzerinde büyümeyi düzenleyici insektisid, herbisid ve fungusid aktivitelerinin araştırılması için, Anabilim Dalımızda bir protokol anlaşması bulunan Sittingbourne Araştırma Merkezine (Sittingbourne Research Centre U.K.) gönderilmiş, deney sonuçları henüz tamamlanmamıştır.



## SONUÇ

3-Fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>1</sub>) etil  $\alpha$ -bromoasetat ile etkileşerek 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid etil esterini (madde B) vermekte, bu bileşiğin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan da 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidi (madde C) kazanılmaktadır. 6-kloro-3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyondan (madde A<sub>2</sub>) hareketle madde A<sub>1</sub>'e benzer şekilde önce etil  $\alpha$ -bromoasetat, sonra hidrazin hidrat ile etkileşme sonucunda 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid etil esteri (madde I) ve bunun hidrazid türevinin (madde II) sentezi gerçekleştirilmiş, madde C ve II, alkil/aril isotiyosyanatlarla reaksiyona sokularak 1-(6-kloro/nonsübstitüe-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazid yapısında onüç yeni madde (III-XVI) kazanılmıştır. Yapıları hidroliz, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve EI kütle spektroskopisi yardımıyla aydınlatılan bu bileşiklerin etil  $\alpha$ -bromoasetat ile siklizasyonu da 2-(6-kloro/nonsübstitüe 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidon yapısında oniki yeni madde sentezlenmiştir. Totomeri durumuna göre olası iki izomer yapıdan hangisinin maddelerimizde esas yapıyı oluşturduğu araştırılmış, hidroliz, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve EI kütle spektroskopisi bulguları maddelerimizin 2-hidrazono-3-alkil/aril-4-tiyazolidon yapısında olduğunu göstermiştir.

Kinazolinon, tiyosemikarbazid ve tiyazolidon yapılarını taşıyan bileşikler için literatürde değişik biyolojik etkilerden söz edildiğinden maddelerimizde bazı aktivite araştırmaları yapılmıştır.

Antikonvülsan tarama programı kapsamında Antikonvülsan Araştırma Merkezinde (National Institute of Neurological Disorders and Stroke MD, USA) test edilen bileşiklerden bazıları (madde III, XII, XIV ve XVIII) Faz 1 testinde 100 ve 300 mg/kg'lık dozlarda etkili bulunmuş, bu bileşikler ileri tarama programı kapsamında Faz II testinde 500 mg/kg'lık dozda denenmiş, III, XIV ve XVIII maddelerinde MES testinde sırasıyla % 25, % 50 ve % 50, ScMet testinde % 100, % 50 ve % 28 korunma saptanmıştır. Bu maddelerde diğer testlerin yapılmasına ileri tarihlerde devam edilecek ve yapı-etki ilişkisinden hareketle sentezlenecek benzer türevlerin aktivite üzerine etkisi araştırılacaktır. Ayrıca

maddelerimizden prototip olarak seçilenler Sittingbourne Araştırma Merkezine (İngiltere) bitkiler üzerinde büyümeyi düzenleyici insektisid, herbisid ve fungusid aktivitelerinin araştırılması için gönderilmiş, deney sonuçları henüz tamamlanmamıştır.

**Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu'nca desteklenmiştir.  
Proje No: 419/100889**



## ÖZET

3-Fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>1</sub>) alkali ortamda tiyon-tiyol totomerisi nedeniyle tiyol formundadır. İyi bir nükleofil olan bu anyon etil  $\alpha$ -bromoasetat ile nükleofilik yer değiştirme (S<sub>N</sub>2) reaksiyonuna göre etkileşerek 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid etil esterini (madde B) vermekte, bu bileşiğin hidrazin hidratla reaksiyonundan da hidrazid türevi (madde C) kazanılmaktadır. Değişik farmakolojik aktivitelere sahip 4(3H)-kinazolinon çekirdeğinin birçok düz zincir ya da heterosiklik yapının sentezinde hareket maddesi olarak kullanılması, literatürde bu yapılarla ilgili birçok araştırmanın konusunu oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın birinci bölümünde 6-kloro-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon (madde A<sub>2</sub>), etil  $\alpha$ -bromoasetat ile benzer şekilde etkileştirilerek 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid etil esterini (madde I), bunun da hidrazin hidratla reaksiyonundan 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidi (madde II) sentezlenmiş, yapıları elementel analiz UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve kütle spektrum bulguları ile aydınlatılmıştır.

UV spektrumlarında madde I'in 210.7 227.0 281.2 nm, madde II'nin 211.2, 227.0, 282.0 nm alanında saptanan üç maksimumu 2-merkpto-4(3H)-kinazolinon yapısından ileri gelmektedir.

Madde I ve II'nin IR spektrumlarında ortak olan 6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon halkasının laktam C=O gerilme bandı 1696 ve 1700 cm<sup>-1</sup>, C=N gerilme bandı 1606 ve 1620 cm<sup>-1</sup> de izlenmekte, madde I'de ester C=O gerilme bandı 1740 cm<sup>-1</sup> de gözlenirken, madde II'nin hidrazid C=O gerilme bandı 1650 cm<sup>-1</sup> de, NH gerilme bandı hidrojen bağı oluşturması nedeniyle 3308 cm<sup>-1</sup>'de sinyal vermektedir.

Madde I ve II'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları, kinazolinon halkası protonlarının literatüre uygun alanda ve bölünme şekillerinde pik verdiğini göstermekte, SCH<sub>2</sub> grubu protonları madde I'de 3.96 ppm, madde II'de 3.83 ppm'de singlet halinde gözlenirken, madde II'de NH<sub>2</sub> protonları 4.28 ppm'de NH protonları 9.33 ppm'de singlet olarak saptanmaktadır.

Madde I ve II'nin CI kütle spektrumlarında maddelerin molekül ağırlığını doğrulayan kuasi-moleküler iyon ( $MH^+$ ) pikleri yanında, maddelerin klor içermesi nedeniyle ( $MH+2$ )<sup>+</sup> pikleri de belirlenmekte, tiyoeter bağının her iki yanından kopması,  $COR^+$  ve  $R^+$  atılması ile oluşan iyonlar da maddeleri tanımlamaya yardımcı olmaktadır.

Çalışmanın ikinci bölümünde hidrazid yapısındaki madde C ve II, alkil ya da aril isotiyosiyanatlarla etkileştirilmiş, nükleofilik katım reaksiyonu ile madde C'den 1-(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler (madde III-XII), madde II'den 1-(6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler (madde XIII-XVI) kazanılmıştır.

Prototip olarak seçtiğimiz madde XII asid ve alkali ile hidroliz edilmiş, her iki koşulda 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkaptasetik asid İTK ile belirlenirken, asid hidrolizle 3-fenil-4(1H,3H)-kinazolinon-2-tiyon, alkali hidrolizle 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolinon billuri olarak kazanılmıştır.

Madde III-XVI'nın UV spektrumlarında üç ayrı bölgede, madde III-XII'de 202.0-202.9, 228.9-235.1 ve 272.0-275.6 nm arasında, madde XIII-XVI'da 203.7-207.6, 226.4-235.0 ve 279.6-282.0 nm arasında üç maksimum saptanmıştır. Bu maksimumlar hareket maddeleri ile kıyaslandığında ilk bölgedeki maksimumda belirgin bir fark gözlenmezken, ikinci bölgedeki maksimumda (madde X dışında) batokromik kayma görülmekte, bu da tiyosemikarbazid artığındaki azotların ortaklanmamış elektronlarını dönüşümlü olarak tiyokarbonil karbonuna vermelerine bağlanabilmektedir. Üçüncü bölgedeki maksimum ise  $N^4$ -alkilsübstitüe türevlerde aynı kalırken, aromatik halka içeren türevlerde aromatik halka ile tiyokarbamoil azotunun mezomeriye girerek elektron alışverişinin dönüşümlü olması olasılığını ortadan kaldırması nedeniyle hipsokromik kaymaya uğramaktadır.

III-XVI maddelerinin potasyum bromür içinde alınan IR spektrumlarında açiltiyosemikarbazid artığındaki amid ve tiyoamid N-H gerilme titreşimlerine ait iki absorpsiyon bandı 3225-3095 ve 3470-3300  $cm^{-1}$  alanında saptanmış, NH'lardan birinin cis yapısından dolayı hidrojen bağı oluşturduğu düşünülmüştür. Kinazolinon halkasının laktam C=O gerilme titreşimi 1700-1684  $cm^{-1}$ , amid C=O gerilme, amid I bandı 1690-1650  $cm^{-1}$ , C=S gerilme titreşimi 1204-1162  $cm^{-1}$  alanında belirlenmiştir.

III-XVI maddelerinin  $^1H$ -NMR spektrumlarında  $SCH_2CO$  grubu metilen protonları 3.94-4.01 ppm alanında singlet ya da N-H'in kükürtle hidrojen bağı yapmasına bağlı olarak 4.03 ve 4.16 ppm'de iki singlet halinde (madde XI ve XV) gözlenmekte, tiyosemikarbazid  $N^4, N^2$  ve  $N^1$ -H protonları da sırasıyla 7.70-9.56, 9.15-9.87 ve 9.89-10.37 ppm değerlerinde yine singlet olarak pik vermektedir.  $N^4$ 'ün ortaklanmamış elektronlarını halka-



ya vermesi, N<sup>2</sup>'nin ortaklanmamış elektronlarını karbona yönlendirerek elektronların kü-kürt üzerine açılmasını sağlaması, N<sup>2</sup>-H'in N<sup>4</sup>-H'dan daha düşük alanda gözlenmesine neden olmaktadır.

Maddelerin EI kütle spektrumlarında amid bağının bölünmesi ile oluşan iyonlar genellikle temel piki oluşturmakta, tiyoamid, NH-NH, tiyoeter bağlarının kopması ve hidrojen kaymaları oluşan iyonlar da ortak olarak gözlenmektedir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde tiyosemikarbazid türevleri (madde III-XVI) etil  $\alpha$ -bromoasetat ile siklize edilerek 2-(6-kloro/nonsübstitüe-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il-merkaptasetilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidonlar (madde XVII-XXVIII) kazanılmıştır.

Asimetrik tiyoürelere hareketle tiyazolidon siklizasyonunda, en-tiyol formu izomer yapıların oluşmasında anahtar rol oynamakta, totomerinin N<sup>2</sup>-H ya da N<sup>4</sup>-H'dan yürütmesine bağlı olarak iki izomer yapı meydana gelmektedir. Totomeri daima elektron çeken artığa bağlı NH yönünde olduğundan, 1-açıl-4-alkil/ariltiyosemikarbazidleri asimetrik tiyoüre gibi düşünürsek, N<sup>2</sup>'ye bağlı açılmino artığının N<sup>4</sup>'e bağlı alkil/aril gruplarından daha fazla elektron çeken artık olduğu ve bu nedenle totomerinin N<sup>2</sup>-H'dan yürütmesine katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz. Söz konusu olan iki izomer yapıda fonksiyonel gruplar aynı olduğundan UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve kütle spektrumları ile yapılarını kesin olarak tanımlamak mümkün olmamakta, ancak asid hidroliz sonucunda 3-alkil/aril-2,4-tiyazolidindionun saptanması yapının 2-hidrazono-3-alkil/aril-4-tiyazolidon olduğunu kesin olarak doğrulamaktadır.

XVII-XXVIII maddeleri asid ve alkali hidroliz ile 3-fenil-2,4(1H,3H)-kinazolidinon, merkaptasetik asid ve hidrazin hidrata parçalanırken, asid hidrolizde ayrıca 3-alkil/aril-2,4-tiyazolidindionun belirlenmesi, alkali hidroliz ile tiyazolidon halkasının da bölünmeye uğradığını göstermesi açısından önemlidir.

XVII-XXVIII maddelerinin UV spektrumları incelendiğinde hareket maddeleri olan madde III-XVI'ya kıyasla ikinci ve üçüncü bölgede izlenen maksimumlarda hipsokromik kayma, 3-konumunda aril içeren tiyazolidon bileşiklerinde üçüncü bölgede alkil sübstitüe bileşiklere nazaran 5 nm'lik batokromik kayma gözlenmekte, hipsokromik kayma hareket maddelerinin tiyoamid azotlarındaki ortaklanmamış elektronlarını kükürde vermelerinin tiyazolidon halkasının kapanması ile ortadan kalkmasına, batokromik kayma da azotun ortaklanmamış elektronlarını fenil halkasına vermesine bağlanabilir.

XVII-XXVIII maddelerinin potasyum bromür içinde alınan IR spektrumlarında NH gerilme bandlarının 3220-3160 cm<sup>-1</sup> arasında gözlenmesi NH'ların cis yapıda hidrojen bağı oluşturduğunu göstermekte, kinazolinon laktam ve amid C=O gerilme bandları sıra-



sıyla 1690-1678 ve 1682-1650  $\text{cm}^{-1}$  alanında izlenirken, 4-tiyazolidon halkasını tanımlayıcı üçüncü C=O gerilme bandı 1730-1699  $\text{cm}^{-1}$  alanında gözlenmektedir.

XVII-XXVIII maddelerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında halka dışı ve tiyazolidon  $\text{SCH}_2\text{CO}$  protonları, CONH protonunun kükürt ile hidrojen bağı yapması nedeniyle iki ayrı singlet halinde, sırasıyla 3.94-4.02, 3.97-4.12 ppm ve 4.00-4.19, 4.19-4.29 ppm bölgelerinde pik vermekte (madde XXIII ve XXVIII hariç), CONH protonları da N=C çifte bağına komşu olmaları nedeniyle, hareket maddelerine göre yaklaşık 0.5 ppm'lik kayma göstererek 10.44-10.60 ppm alanında singlet olarak (madde XXVIII hariç) belirlenmektedir.

Tiyazolidon serisi XVII-XXVIII maddelerinin EI yöntemi ile alınan kütle spektrumları incelendiğinde birkaçı dışında tüm bileşiklerde  $\text{M}^+$  pikinin bulunduğu, ancak intansitelerinin oldukça düşük olduğu saptanmakta, moleküldeki ana bölünmenin amid bağından olduğu ve bu bölünme ile kazanılan iyonların, maddelerin hepsinde temel piki oluşturduğu gözlenmektedir. Bu bölünmeyle kazanılan hidrazonotiyazolidon artığı taşıyan yan iyonların da tiyazolidon yapısı için karakteristik olan bölünmelere uğrayarak değişik iyon pikleri verdiği saptanan bulgular arasındadır.

Kinazolinon halkası taşıyan tiyosemikarbazid ve tiyazolidon yapısındaki maddelerimizden prototip seçilenlerde, antikonvülsan tarama programı kapsamında antikonvülsan araştırma merkezinde (National Institute of Neurological Disorders and Stroke MD, USA) antikonvülsan etki araştırılmış, test edilen bileşiklerden bazıları (madde III, XIII, XIV, XVIII) farelerde i.p. yolla antikonvülsan tanıma testi olan Faz 1 testinde ümit verici sonuçlar vermiştir. Bu bileşikler ileri tarama programı kapsamında antikonvülsan aktivitenin kantitatif tayini için Faz 2 testinde yine farelerde i.p. yolla 500 mg/kg'lık dozda denenmiş, III, XIV ve XVIII maddelerinde MES testinde sırasıyla % 25, % 50 ve % 50, ScMet testinde % 100, % 50 ve % 28 korunma saptanmıştır.

Antimikrobial etki araştırması için I-XXVIII maddeleri E.coli, S.aureus, P.aeruginosa, K.pneumoniae ve C.albicans'a karşı denenmiş, denen en konsantrasyonda kayda değer önemli bir etkinin bulunmadığı gözlenmiştir.

Antitüberküler etki araştırmasında prototip seçilen II-IV, XI, XIII, XV, XVII ve XXVII maddeleri M.tuberculosis H37Rv suşuna karşı test edilmiş, 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'de etki bulunamamıştır.

Madde III, V, VII-XX ve XXVII bitkiler üzerinde büyümeyi düzenleyici insektisid, herbisid ve fungisid aktivitelerinin araştırılması için, Sittingbourne Araştırma Merkezi'ne (İngiltere) gönderilmiş, deney sonuçları henüz tamamlanmamıştır.

## SUMMARY

3-Phenyl-4(1H,3H)-quinazolinone-2-thione (compound A<sub>1</sub>) favors the thiol form in alkaline medium. Being a good nucleophile, this anion reacts with ethyl  $\alpha$ -bromoacetate according to the S<sub>N</sub>2 reaction and affords 3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-ylmercaptoacetic acid ethyl ester (compound B) which in turn is reacted with hydrazine hydrate to yield to hydrazide derivative (compound C). 4(3H)-quinazolinone nucleus has been reported to possess diverse biological activities and thus numerous heterocyclic and straight chain derivatives have been prepared by different research groups.

In the first part of this research 6-chloro-4(1H,3H)-quinazolinone-2-thione (compound A<sub>2</sub>) was reacted with ethyl  $\alpha$ -bromoacetate as described above to yield 6-chloro-3-phenyl-4-(3H)-quinazolinone-2-ylmercaptoacetic acid ethyl ester (compound I). Subsequent treatment of I with hydrazine hydrate afforded 6-chloro-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-ylmercaptoacetic acid hydrazide (compound II). The structures of compounds I and II were determined by analytical and spectral methods (CHN, UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, MS). The three maxima observed in the UV spectra of compounds I and II at about 206.2, 220.0, 312.4 nm and 211.2, 227.0, 282.0 nm were attributed to the 2-mercapto-4(3H)-quinazolinone moiety.

IR spectra of compounds I and II showed the lactam C=O band of the common 6-chloro-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone ring at 1696 and 1700 cm<sup>-1</sup>, C=N stretching at 1606 and 1620 cm<sup>-1</sup>, ester C=O at 1740 cm<sup>-1</sup> and C=O stretching of the hydrazide at 1650 cm<sup>-1</sup> and the NH stretching of the same function at 3308 cm<sup>-1</sup> due to hydrogen bonding.

<sup>1</sup>H-NMR spectra of compounds I and II showed the protons of the quinazolinone ring in the expected regions with splitting patterns in accordance with the literature. SCH<sub>2</sub> protons of compounds I and II, NH<sub>2</sub> and NH protons of compound II were observed at 3.96, 3.83, 4.28 and 9.33 ppm as singlets respectively.

CI MS of chlorine bearing compounds I and II showed isotopic (MH+2)<sup>+</sup> peaks in addition to the quasi-molecular ions (MH<sup>+</sup>). Diagnostic ions that were formed as the thioether linkage was cleaved from both sides, or with loss of COR<sup>+</sup> and R<sup>+</sup> fragments provided confirmatory evidence for structural proof.

In the second part of the research compounds C and II were reacted with alkyl/aryl isothiocyanates and as the result of this nucleophilic addition 1-(3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-ylmercaptoacetyl)-4-alkyl/arylthiosemicarbazides (compounds III-XII) and 1-(6-chloro-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-ylmercaptoacetyl)-4-alkyl/arylthiosemicarbazides (compounds XIII-XVI) were obtained respectively.

Alkaline and acid hydrolysis of a representative member from the series (compound XII) yielded 3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-ylmercaptoacetic acid (TLC) whereas acid hydrolysis yielded 3-phenyl-4(1H,3H)-quinazolinone-2-thione and alkaline hydrolysis yielded 3-phenyl-2,4(1H,3H)-quinazolidinedione which were isolated from the medium in crystalline form, in addition to the first product.

UV spectra of compounds III-XVI showed three separate bands (compounds III-XI 202.0-202.9, 228.9-235.1 and 272.0-275.6 nm; compounds XIII-XV 203.7-207.6, 226.4-235.0 and 279.6-282.0). When these maxima were compared with those of the starting materials no difference was observed in the first band whereas the second band was shifted to longer wavelengths (except for compound X) and this can be attributed to the mesomeric effect of the nitrogen lone pair as it migrates to the thiocarbonyl group of the thiosemicarbazide residue. The third band was observed in the same region in the N<sup>4</sup>-alkyl substituted derivatives, whereas it was shifted to shorter wavelengths in the N<sup>4</sup>-aryl substituted compounds due the mesomery between the aromatic ring and the thiocarbonyl nitrogen which limits electron transfer.

IR spectra of compounds III-XVI (KBr) showed two bands resulting from the N-H stretchings of the amide and thioamide functions in the 3225-3095 and 3470-3300 cm<sup>-1</sup> regions. It was thought that one of the N-H groups was hydrogen bonded and thus was in the cis conformation. The lactam C=O stretching of the quinazolinone ring was observed in the 1700-1684 cm<sup>-1</sup>; amide C=O stretching and amide I band and C=S stretching were observed in the 1690-1650 cm<sup>-1</sup> and 1204-1162 cm<sup>-1</sup>, regions respectively.

In the <sup>1</sup>H-NMR spectra the SCH<sub>2</sub>CO protons were observed as singlets or two separate singlets (compounds XI and XV) in the 3.94-4.01 and 4.03 and 4.16 ppm region due to hydrogen bonding between N-H function and S atom. The N<sup>4</sup>, N<sup>2</sup> and N<sup>1</sup>-H of the thiosemicarbazide residue were observed in the 7.70-9.56, 9.15-9.87 and 9.89-10.37 ppm regions respectively.

N<sup>2</sup>-H was observed at a lower field when compared to N<sup>4</sup>-H. N<sup>4</sup>-directs its lone pair to the ring and N<sup>2</sup>-directs its lone pair towards the carbon atom providing polarization of the C=S linkage in the direction of the S atom. And in our opinion this accounted for the order of the chemical shifts observed.

In the EI MS the fragments which were formed by the cleavage of the amide linkage were generally the base peaks. Still other common ions were observed which were formed as the thioamide, NH-NH and thioether linkages were broken and hydrogen was transferred among the fragments.

In the third part of the research thiosemicarbazid derivatives (compounds III-XVI) were cyclized with ethyl  $\alpha$ -bromoacetate to afford 2-(6-chloro/nonsubstitue-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-ylmercaptoacetylhydrazono)-3-alkyl/aryl-4-thiazolidones (compounds XVII-XXVIII).

When asymmetric thioureas are used in thiazolidone cyclization the key intermediate en-thiol form determines isomeric structure which may be obtained. Two isomers are possible depending upon the nitrogen atom ( $N^2$  or  $N^4$ ) involved in tautomerism. Tautomerism is always directed towards the nitrogen atom to which the electron attracting residue is attached. If we think of 1-acyl-4-alkyl/arylthiosemicarbazides as asymmetric ureas the acylaminogroup attached to  $N^2$  is the more electron attracting group when compared to alkyl/aryl groups of  $N^4$ . All the above considerations contributes to the involvement of  $N^2$  in tautomerism. Because all the functional groups are the same in the two isomers UV, IR,  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR and MS could not help in isomeric differentiation. Therefore we carried out acid hydrolysis which yielded 3-alkyl/aryl-2,4-thiazolidinedione and thus confirmed that our compounds were 2-hydrazono-3-alkyl/aryl-4-thiazolidones.

When compounds XVII-XXVIII were subjected to acid and alkaline hydrolysis they yielded 3-phenyl-2,4(1H,3H)-quinazolinedione, mercaptoacetic acid and hydrazine hydrate. In acid hydrolysis 3-alkyl/aryl-2,4-thiazolidinedione was also detected. Absence of this structure among alkaline hydrolysis products showed that thiazolidone nucleus was also destroyed in alkaline medium.

When UV spectra of compounds XVII-XXVIII were compared with those of compounds III-XVI hypsochromic shifts were observed in the maxima of the second and third bands. When the third bands of compounds bearing aryl substituents at 3- position with those of alkyl bearing thiazolidones were compared bathochromic shifts were observed (5 nm) for the former. Hypsochromic shift may be the result of inhibition of direction of the lone pair of the thioamide nitrogen towards the sulphur atom by thiazolidone cyclization whereas the bathochromic shift may be the result of the direction of the nitrogen lone pair towards the phenyl ring.

Observation of NH stretching bands of compounds XVII-XXVIII in the IR spectra (KBr) in the  $3220-3160\text{ cm}^{-1}$  region pointed to the presence of hydrogen bonding and to

cis conformation. Quinazolinone lactam and amide C=O bands and C=O stretching frequency which was diagnostic for the thiazolidone ring were observed at 1690-1678, 1682-1650 and 1730-1699  $\text{cm}^{-1}$  regions, respectively.

$^1\text{H-NMR}$  spectra of compounds XVII-XXVIII showed the exocyclic and endocyclic  $\text{SCH}_2$  protons, as two separate singlets at 3.94-4.02, 3.97-4.12 and 4.00-4.19, 4.19-4.29 ppm due to hydrogen bonding between the NH group and the S atom (except for compounds XXIII and XXVIII).

Due to the neighboring C=N function CONH protons were observed at 10.44-10.60 ppm with 0.5 ppm shift when compared to the starting materials.

EI MS of compounds XVII-XXVIII of the thiazolidone series showed molecular ions ( $\text{M}^+$ ) with a few exceptions, but with low intensity. The most important fragmentation pathway involved the cleavage of the amide linkage which led to fragment ions that were the base peaks. Hydrazonothiazolidone residue formed via this route further fragmented via the routes proposed for the thiazolidone structure affording evidence for structural proof.

Selected members from the thiosemicarbazides and thiazolidones carrying the quinazolinone structure were subjected to anticonvulsant activity tests by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke MD, USA. Some of the compounds tested (compounds III, XIII, XIV and XVIII) showed promising results in mice (i.p., Phase 1 anticonvulsant identification). These compounds were also moved to phase 2 (anticonvulsant quantitation, mice, i.p.) trials. Compounds III, XIV and XVIII showed 25%, 50% and 50% protection in the MES test at a dose of 500 mg/kg and 100%, 50% and 28% protection in the ScMet test at the same dose level.

Compounds I-XXVIII were also evaluated for antimicrobial activity against *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* and *C.albicans* but no remarkable activity was observed.

Selected members from the series (compounds II-IV,XI,XIII,XV,XVII and XXVII) were also evaluated against *M.tuberculosis* H37Rv but were found inactive at 200  $\mu\text{g/ml}$ .

Compounds III,V,VII-XX and XXVII are still being investigated for plant growth regulant, insecticidal, herbicidal and fungicidal activity at Sittingbourne Research Centre, (UK).

## KAYNAKLAR

- 1- Gilman,A.G., Goodman,L.S., Rall,T.W., Murad,F., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., p.365, Macmillan Publishing Company, a Division of Macmillan, Inc., New York (1985).
- 2- Ager,I.R., Harrison,D.R., Kennewell,P.D., Taylor,J.B., "Synthesis and Central Nervous System Activity of Quinazolones Related to 2-Metil-3-(o-tolyl)-4(3H)quinazolone (Methaqualone)", J.Med.Chem., **20**(3), 379 (1977).
- 3- Daenens,P., Van Boven,M., "Biotransformation of Mecloqualone in Man", Arzneim.-Forsh. (Drug Res.), **24**(2), 195 (1974).
- 4- Bianchi,C., David.,A., "The anticonvulsant properties of 2-methyl-3-p-bromophenyl-3H-4-quinazolone hydrochloride (B.D.H. 1880) and some related compounds", J.Pharm.Pharmacol., **12**, 501 (1960).
- 5- Ferrando,C., Foy,J.M., Pratt,C.N. F.W., Purvis,J.R., "On the pharmacological actions of a diuretic, fenquizone, with particular reference to its site of action", ibid., **33**, 219 (1981).
- 6- Cohen,E., Klarberg,B., Vaughan,J.R., "Quinazolinone sulfonamides. A new class of diuretic agents", J.Am.Chem.Soc., **82**, 2731 (1960).
- 7- Cohen,E., "Quinazolone sulfonamides. Preparation of new diuretics", Arzneim.-Forsh. (Drug Res.), **13**, 660 (1963).
- 8- Lednicer,D., Mitscher,L.A., The Organic Chemistry of Drug Synthesis, **2**, p.384, John Wiley and Sons Inc., New York (1980).
- 9- Vicente,A.O., "Substituted 2,3-dihydro-2-thioxo-3[2-[4-(fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl]-4(1H)quinazolines", Span. ES 548,966. 01 Mar. 1986. -Ref. C.A., **106**, 84630 y (1987).
- 10- Büyüktimkin,S., Ekinci,A.C., Büyüktimkin, N., Ötük,G., "Pharmacological studies on quaternized 4(3H)quinazolinones", J.Pharm.Sci., **81**(11), 1092 (1992).
- 11- Mehrotra,S., Barthwal,J.P., Saxena,A.K., Bhargava,K.P., Parmar,S.S., "Monoamine oxidase and succinate dehydrogenase inhibitory properties of substituted mercaptoquinazolones", J.Heterocycl.Chem., **18**, 1157 (1981).



- 12- Das,N.B., Mitra,A.S., "Synthesis of quinazolone and its derivatives as potential fungicides", J.Indian Chem.Soc., **56** (4), 398 (1979).
- 13- Gupta,A.K.S., Misra,H.K., "Synthesis and evaluation of substituted quinazolone derivatives for antibacterial, antifungal and antiacetylcholinesterase activities", J.Pharm.Sci., **69** (11), 1313 (1980).
- 14- Agnihotri,A.K., Shukla,S.K., "Synthesis of new 2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolones and related products as potential antiviral agents", Arch. Pharm. (Weinheim), **315**, 701 (1982).
- 15- Misra,H.K., Sen Gupta,A.K., "Synthesis and evaluation of substituted 4(3H)quinazolone derivatives for antimicrobial and antiacetylcholinesterase activities", Pharmazie, **37** (4), 254 (1982).
- 16- Lakhan,R., Rai,B.J., "Synthesis and antibacterial activity of 2-[[ $\omega$ -(dialkylamino)alkyl]thio]-3-aryl(or alkyl)-6,8-disubstituted-4(3H)-quinazolinones", J.Chem.Eng.Data, **32** (3), 384 (1987).
- 17- Habib,N.S., Khalil,M.A., "Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolone derivatives", J.Pharm.Sci., **73** (7), 982 (1984).
- 18- Hiremath,S.P., Sekhar,K.R., Purohit,M.G., "Synthesis of indolylpyrimidinediones and indolylthiazolidinones", Indian J.Chem., Sect. B., **27B** (7), 678 (1988).
- 19- Gawande,N.G., Shingare,M.S., "Synthesis of some thiazolylthiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles and their microbial activity", *ibid.*, **26B** (4), 387, (1987).
- 20- Ahluwalia,V.K., Dutta,U., Sharma,H.R., "Synthesis and antimicrobial and antifungal activities of some new 2-[N-(2'-mercapto-1',3',4'-thiadiazol-5'-yl)amino]-4-arylthiazole derivatives", *ibid.*, **26B** (1), 88 (1987).
- 21- Ch'en,Y.T., Chang,T.I., "Acyl thiosemicarbazides and related compounds", K'o Hsueh T'ung Pao, **8**, 37 (1962). -Ref. C.A., **58**, 13937 f (1963).
- 22- Mir,I., Siddqui,M.T., "Antituberculosis agents-I,  $\alpha$ -[5-(2-furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetylhydrazide and related compounds", Tetrahedron, **26**, 5235 (1970).
- 23- Ambrogi,V., Bloch,K., Daturi,S., Logemann,W., Parenti,M.A., "Synthesis of pyrazine derivatives as potential hypoglycemic agents", J.Pharm. Sci., **61** (9), 1483 (1972).
- 24- Husain,M.I., Kumar,A., Srivastava,R.C., "Synthesis of N-(2-naphthyl-oxyacetyl)thiosemicarbazides and 2-arylamino-5-(2-naphthylloxymethyl)-1,3,4-thiadiazoles/ oxadiazoles as oral hypoglycemic agents", Curr.Sci., **55** (14), 644 (1986). -Ref.C.A., **106**, 32941 f (1987).

- 25- Parmar,S.S., Chaturvedi,A.K., Chaudhari,A., Misra,R.S., "Relationship between MAO inhibitory and anticonvulsant properties of substituted cinnamides", J.Pharm.Sci., **61** (1), 78 (1972).
- 26- Barthwal,J.P., Tandon,S.K., Agarwall,V.K., Dixit,K.S., Parmar,S.S., "Relationship between CNS depressant and enzyme inhibitory properties of substituted quinazoline 1,3,4-oxadiazoles, *ibid.*, **62** (4), 613 (1973).
- 27- Balicki,R., Nantka-Namirski,P., "Cancerostatics. V.Synthesis of some acylhydrazine derivatives", Acta Pol.Pharm., **45** (1), 1 (1988).
- 28- Dwivedi,C., Gupta,T.K., Parmar,S.S., "Substituted thiazolidones as anticonvulsants", J.Med.Chem., **15** (5), 553 (1972).
- 29- Dimri,A.K., Parmar,S.S., "Synthesis of 3-aryl-4-oxothiazolin-2-yl(4-ethoxy-3-methoxy)phenyl hydrazones as possible anticonvulsants", J.Heterocycl.Chem., **15**, 335 (1978).
- 30- Büyüktimkin, S., Elz,S., Dräger,M., Schunack,W., "Darstellung, Kristallstruktur und Wirkung von 2-Methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3H)chinazolinon", Arch.Pharm. (Weinheim), **317**, 797 (1984).
- 31- Mahmoud,A.M., Abdel-Rahman,A.E., El-Naggar,G.M., El-Sherief,H.A., "Synthesis of some new thiazolidinone and 2-thiohydantoin derivatives bearing an isatin moiety", Indian J.Chem.Sect. B, **23B** (4), 379 (1984).
- 32- Lebyak,M.M., Vladzimirskaya,E.V., "Synthesis of thiazolidine derivatives with 1,3,5-triazine substituents", Farm.Zh.(Kiev), (1), 35 (1987). -Ref.C.A., **107**, 7110 x (1987).
- 33- Garnaik,B.K., Behera,R.K., "Synthesis, antimicrobial and antifungal activities of some 2-arylimino-4-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl-4-thiazolidinones", Indian J.Chem., Sect. B, **27B** (12), 1157 (1988).
- 34- Sharma,S.C., "Synthesis of new fungicides. 2-(4'-Arylthiazolyl-2'-imino)-3-aryl-4-thiazolidones", Bull.Chem.Soc.Japan,**40** (10), 2422 (1967).
- 35- Pathak,R.B., Bahel,S.C., "Synthesis of fluorinated thiazolyl thioureas and thiazolidones as potential fungicides", Bokin Bobai, **9** (3), 125 (1981). -Ref.C.A., **95**, 24899 n (1981).
- 36- Mane,R.A., Ingle,D.B., "Synthesis of 2-aryl-3-[p-(2'-substituted-aminothiazol-4'-yl)phenyl]-4-thiazolidinones", Indian J.Chem. Sect. B, **22B** (1), 81 (1983).
- 37- Mizzoni,R.H., Eiswan,P.C., "Some thiazolines and thiazolidinones with antituberculous activity", J.Am.Chem.Soc., **80**, 3471 (1958).



- 38- Litvinchuk,M.D., "Pharmacological assays of new tuberculostatic drugs", Farmakol., Toksikol., **26** (6), 725 (1963). -Ref.C.A., **60**, 13761 e (1964).
- 39- Doran,W.J., Shonle,H.A., "Dialkyl thiazolidiones", J.Org.Chem., **4**, 193 (1939).
- 40- Jones,E.R.H., Robinson,F.A., Strachan,M.N., "Some 5-spirothiazolidiones", J.Chem.Soc., 91 (1946).
- 41- "2-Amino-benzoessäure und ihre Derivate", Bl., **14**, 310.
- 42- Vogel,A.I., Practical Organic Chemistry, 3rd ed., p. 754, Logmans, London (1959).
- 43- Eller,W., Klemm,L., "Über die Einwirkung von Sulfurylchlorid auf aromatische Amine", Ber., **55**, 217 (1922).
- 44- Vogel,A.I., Practical Organic Chemistry, 3rd ed., p.429, Logmans, London (1959).
- 45- Adams,R., Brown,B.K., "Hydrazinehydrat", Org.Syn., Coll.Vol. 1, 309 (1941).
- 46- "Methylisothiocyanat", Bl., **4**, 77.
- 47- "Äthylisothiocyanat", ibid., **4**, 123.
- 48- "Propylisothiocyanat", ibid., **4**, 145.
- 49- Hofmann,A.W., "Synthese des atherischen Dels der Cochlearia officinalis", Ber., **7**, 508 (1874).
- 50- "Buthylisothiocyanat", Bl., **4**, E II, 635.
- 51- "Allylsenföhl", ibid., **4**, 215.
- 52- "Phenäthylisothiocyanat", ibid., **12**, E II, 597.
- 53- "Phenylisothiocyanat", ibid., **12**, E II, 247.
- 54- "p-Tolylisothiocyanat", ibid., **12**, 956.
- 55- "4-Chlor-phenylisothiocyanat", ibid., **12**, E I, 308.
- 56- "4-Brom-phenylisothiocyanat", ibid., **12**, 647.
- 57- Weddige,J. Prakt. Chem., **31**, 124 (1885). -Ref.Heterocyclic compounds, **6**, 333 (1957).
- 58- Bischler,A., Burkart,E., "Zur Kenntnis der Phenmiazinderivate", Ber., **26**, 1349 (1893).

- 59- Niementowski, St., "Synthesen von Chinazolinverbindungen", J. Prakt. Chem. **51**(2), 564 (1895). -Ref. Ber., **28**, 782 (1895).
- 60- Baker, B.R., Schaub, R.E., Joseph, J.P., McEvoy, F.J., Williams, J.H., "Antimalarial alkaloid from hydrangea (XIV) synthesis of 5-, 6-, 7-, and 8- monosubstituted derivs., (XV) synthesis of 5-, 6-, 7-, and 8- derivs. with two identical substituents", J. Org. Chem., **17**, 141 (1952).
- 61- Meyer, J.F., Wagner, E.C., "The Niementowski reaction. The use of methyl antranilate or isatoic anhydride with substituted amides or amidines in the formation of 3-substituted-4-keto-3,4-dihydroquinazolines. The course of the reaction", *ibid.*, **8**, 239 (1943).
- 62- Rupe, H., Ueber einige Derivate der Antraniisäure", Ber., **30**, 1097 (1897).
- 63- Stewart, "4-oxo-2-thion-tetrahydrochinazolin", J. pr., (2) **44**, 416. -Ref. Bl., **24**, 379.
- 64- Fortmann, "1,3-Dimethyl-4-oxo-2-thion-tetrahydrochinazolin", *ibid.*, (2) **55**, 133. -Ref. Bl., **24**, 379.
- 65- Mc. Coy, H.N., "II. Ueber die Einwirkung von Aluminiumchlorid auf die Chloride von Carbodiphenylimid: Synthese von Anilidochinazolinverbindungen", Ber., **30**, 1682 (1897).
- 66- Pawlewski, Br., "Neue, directe Synthesen der Ketochinazolinderivate", *ibid.*, **38**, 130 (1905).
- 67- Ghosh, T.N., "Isomerism. Ring closure of o-thiocarbamidobenzoic acids", J. Indian Chem. Soc., **7**, 981 (1930). -Ref. C.A., **25**, 3001 (1931).
- 68- Leonard, N.J., Ruyle, W.V., "Reaction of 4(1H)-quinazolone IV. Replacements at the 3-position", J. Org. Chem., **13**, 903 (1948). -Ref. C.A., **43**, 3424 d (1949).
- 69- Kendall, J.D., Duffin, G.F., Ilford Ltd., "Thiazolidone compounds", Brit. **634**, 951. 29 Mar. 1950. -Ref. C.A., **44**, 9287 d (1950).
- 70- Dhatt, M.S., Narang, K.S., "Thiopegan Derivatives. Part IV", J. Indian Chem. Soc., **31**(10), 787 (1954).
- 71- Butler, K., Partridge, M.W., "Cyclic amidines. Part VIII. Derivatives of 12H-6:7:12a-triazabenz [a]anthracene and 5aH-5:6:11a-triazanaphthacene", J. Chem. Soc., 1512 (1959).
- 72- McCarty, J.E., Haines, E.L., VanderWerf, C.A., "Synthesis of some thioquinazolones of interest as potential ataractic agents", J. Am. Chem. Soc., **82**, 964 (1960).
- 73- Mewada, G.S., Dave, G.R., Amin, G.C., "6-Chloro-2-thio-3-aryl-4-quinazolones", J. Sci. Ind. Research (India), **20B**, 299 (1961). -Ref. C.A., **56**, 2448 i (1962).

- 74- Dave,G.R., Mewada,G.S., Amin,G.C., "Action of some oxidizing agents on 2-mercapto-3-aryl-4-quinazolones", *Acta Chim.Acad.Sci.Hung.*, **34**, 101 (1962). -Ref. C.A., **59**, 627g(1963).
- 75- Gakhar,H.K., "Synthesis of some thiazinoquinazolines as potential bacteriostatic agents", *Indian J.Chem.*, **3** (1), 44 (1965). -Ref. C.A., **62**, 14669 h (1965).
- 76- Bhargava,P.N., Ram,P., "The synthesis of some S-substituted-2-mercapto-3-aryl-4-quinazolones", *Bull.Chem.Soc.Japan*, **38** (3), 342 (1965).
- 77- Russo,F., Ghelardoni,M., "New 4-quinazolone derivatives", *Ann.Chim. (Rome)*, **56** (8-9), 839 (1966). -Ref.C.A., **66**, 18696d (1967).
- 78- Ghelardoni,M., Russo,F., "2-Alkythio-4-quinazolone derivatives with antispastic activity", *Boll.Chim.Farm.*, **106** (10), 688 (1967)., -Ref., C.A. **68**, 105148 m (1968).
- 79- Chaurasia,M.R., "Synthesis of thioquinazolone derivatives as antimalarials and ataractic agents", *Agr.Biol.Chem.*, **32** (6), 711 (1968). -Ref. C.A., **69**, 77225 j (1968).
- 80- Bhargava, P.N., Lakhan,R., "Some new 6-bromo-S-substituted-2-thio-3-aryl (or alkyl)-4-quinazolones", *Curr.Sci.*, **21**, 575 (1967).
- 81- Bhargava,P.N., Chaurasia,M.R., "Some 6,8-dibromo-S-substituted-2-mercapto-3-aryl-(or alkyl)-4-quinazolones", *J.Med.Chem.*, **11** (2), 404 (1968).
- 82- Bhargava,P.N., Srivastava,K.S.L., "Antimalarial agent. Synthesis of S-substituted 2-thio-3-aryl (or alkyl)-4(3H)quinazolinones", *Allg.Prakt. Chem.*, **19** (12), 424 (1968). -Ref.C.A., **70**,87738 p (1969).
- 83- Srivastava,K.S.L., "Synthesis of some new 6-iodo-S-substituted 2-thio-3-aryl-4-quinazolones as possible antimalarials", *Curr.Sci.*, **37** (5), 136 (1968). -Ref. C.A., **69**, 27370 g (1968).
- 84- Bhargava,P.N., Singh,H., "Some new 5-nitro-3-aryl-2-substituted thio-4(3H)-quinazolones as antituberculars", *Indian J.Pharm.*, **31** (4), 111 (1969).
- 85- Lakhan,R., "Synthesis of mercaptoquinazolinone derivatives as potential antimalarials", *Chem.Pharm.Bull.*, **17** (11), 2357 (1969).
- 86- Bhargava,P.N., Choubey,V.N., "Synthesis of some new 6-chloro-S-substituted 2-mercapto-3-aryl-(or alkyl)-4(3H)-quinazolones as antimalarials", *J.Med.Chem.*, **12**, 553 (1969).
- 87- Bhargava,P.N., Chaurasia,M.R., "Synthesis of 6,8-dibromo-S-substituted 2-mercapto-3-aryl (or alkyl)-4(3H)-quinazolones of interest as potential antimalarials", *J.Chem. U.A.R.*, **12** (2), 289 (1969). -Ref. C.A., **72**, 31737 m (1970).

- 88- Srivastava,K.S.L., "Some new 3-aryl (or alkyl)-2-substituted mercapto-4(3H)-quinazolones as antimalarials; antituberculars and ataractic agents", *Indian J.Pharm.*, **32** (4), 97 (1970).
- 89- Glasser,A.C., Diamond,L., Combs,G., "Synthesis and anticonvulsant activity of substituted 2-thioquinazolin-4-ones I: Preliminary studies", *J.Pharm.Sci.* **60** (1), 127 (1971).
- 90- Choubey,V.N., "4(3H)-Quinazolones. Synthesis of S-ethers", *U.A.R.J.Chem.*, **14** (4), 407 (1971). -Ref. C.A., **77**, 88423p (1972).
- 91- Bhargava,P.N., Singh,S.N., "New S-substituted-2-thio-3-aryl-(or alkyl)-4(3H)-quinazolones as antituberculars", *Egypt. J.Chem.*, **15** (5), 495 (1972) -Ref.C.A., **80**, 146101 g (1974).
- 92- Bhargava,P.N., Tiwari,I.C., "Some S-substituted-2-mercapto-3-aryl(or alkyl)-4(3H)-quinazolones", *Indian J.Chem.*, **12** (2), 223 (1974).
- 93- Sinha,S.K.P., Thakur,M.P., "Quinazolones. Part. IX. Synthesis of some thiazolido(3,2-a)-quinazolones", *J.Indian Chem.Soc.*, **51** (3), 457 (1974).
- 94- Husain,M.I., Agarwal,S.K., "Search for potent antihelmintics. Part IV. 2-(Benzimidazolymethylthio)-3-aryl or cyclohexyl-4-quinazolones and N-(4-quinazolin-2-ylmercaptoacetyl)hydrazones", *ibid.*, **51** (12), 1015 (1974).
- 95- Tiwari,S.S., Misra,S.B., "Search for new antihelmintics: Part I. Synthesis of quinazolin-4(3H)-on-2-ylthioacetylureas and  $\alpha$ -hydroxybenzylquinazolin-4(3H)ones", *ibid.*, **52** (11), 1073 (1975). -Ref. C.A., **85**, 5580 d (1976).
- 96- Bhargava,P.N., Prakash,S., "Synthesis of S-substituted-2-mercapto-3-aryl(or alkyl)-4(3H)-quinazolinones: their CNS and antimicrobial activity", *Indian J.Pharm.*, **39** (1), 18 (1977). - Ref. C.A., **87**, 39401 c (1977).
- 97- Idem., "Studies on 2-N-isobutyl/isopropyl/carbamoylmethylthio-3-aryl-4(3H)-quinazolinones", *J.Indian Chem.Soc.*, **54** (9), 881 (1977). -Ref. C.A., **89**, 197451 q (1978).
- 98- Talukdar,P.B., Sengupta,S.K., Datta,A.K., Roy,T.K., "Fused-ring mesoionic thiazoles from cyclic thioamides", *Indian J.Chem., Sect.B.*, **15** (1), 41 (1977). -Ref.C.A., **87**, 84933 p (1977).
- 99- Kottke,K., Kühmstedt,H., "Über die Darstellung von 2-Hydrazino-3-arylchinazolonen-(4)-Synthese von Verbindungen mit Aminoguanidinstruktur", *Pharmazie*, **33** (1), 19 (1978).
- 100- Idem., "4-Aryl-5-oxo-1-thioxo-1.2.4.5.-tetrahydro-s-triazolo[4.3-a]chinazoline und Derivate", *ibid.*, **33** (2/3), 124 (1978).

- 101- Rao,R.P., Sharma,B., Zaidi,N., "Synthesis and antitubercular activity of some 2-alkylthio-3-aryl-4(3H)-quinazolones", *Indian J.Chem., Sect.B*, **16B** (11), 1023 (1978).
- 102- Idem., "Synthesis of some 2-alkylthio-3-(1-naphtyl)-4(3H)-quinazolones and their sulfones", *Acta Cienc. Indica*, **4** (3), 254 (1978). -Ref. C.A., **91**, 39422 t (1979).
- 103- Shafik,R.M., Hazzaa,A.A.B., Habib,N.S., "2-(Mono-and dinitrophenylthio)-3-substituted-4(3H)-quinazolinones: Potential Sedative-Hypnotic Agents", *Pharmazie*, **34** (3), 148 (1979).
- 104- Srivastava,V.K., Pandey,B.R., Gupta,R.C., Barthwal,J.P., Kishor,K., "Mesoionic substituted 1,3-thiazolo(3,2-a)-4-quinazolinium-4'-ones as acetyl cholinesterase inhibitors", *Indian J.Pharm.Sci.*, **42** (2), 29 (1980).
- 105- Omar,A., Mohsen,M.E., El-Dine, S.A.S. Globashy,A.A., Khalil,M.A., "Synthesis of some novel quinazalone thiosemicarbazide and thiazoline derivatives for potential antimicrobial activity", *Eur.J.Med.Chem. -Chim.Ther.*, **16** (1), 77 (1981). -Ref.C.A., **94**, 175041 g (1981).
- 106- Lata,A., Satsangi,R.K., Srivastava,V.K., Kishor,K., "Monoamine oxidase inhibitory and CNS activities of some quinazolinones", *Arzheim., -Forsh/Drug Res.*, **32** (1), 24 (1982).
- 107- Bahudur,S., Saxena,M., "Synthesis of 4(3H)-quinazolinones as antimicrobial agents", *J.Chem.Soc.Pak.* **4** (3), 141 (1982). -Ref. C.A., **98**, 107242 f (1983).
- 108- Mahmoud,A.M., El-Sherief,H.A.H., El-Naggar,G.M., Abdel-Rahman,A.E., "Synthesis of 5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives containing 4(3H)-quinazalone nucleus", *Indian J.Chem., Sect.B.*, **22B** (5), 491 (1983).
- 109- Mitra,P., Mitra,A.S., "Synthesis of quinazalone and benzimidazole and their derivatives as potential fungicides", *Acta Cienc. Indica, [Ser.] Chem.*, **9** (1-4), 109 (1983). -Ref. C.A., **101**, 90813 y (1984).
- 110- El-Feky, S.A., Al-Ashmawi,M.I., Abd El-Fattah,B., "Synthesis of certain derivatives of 3-aryl-2-mercapto-4(3H)-quinazolinone of expected pharmacological activity", *Egypt.J.Pharm.Sci.*, **24** (1-4), 57 (1983). -Ref. C.A., **105**, 226475g (1986).
- 111- El-Feky,S.A., Al-Ashmawi,M.I., Hazzaz,A.A.B., Abd El-Fattah,B., "Synthesis of certain new sulfur-containing quinazolinone derivatives likely to possess CNS depressant action", *ibid.*, **24** (1-4), 39 (1983). -Ref. C.A., **106**, 102196 t (1987).
- 112- Lakhan,R., Singh,O.P., "Syntheses of some new 4(3H)-quinazolinones as potential CNS active agents", *Arch.Pharm. (Weinheim)*, **318** (3), 228 (1985).

- 113- Badawy,M.A., Abdel-Hady,S.A.L., Ibrahim,Y.A., "Chemistry of quinazolines: Reinvestigation of the action of hydrazine on thioxo derivatives", *J.Heterocycl.Chem.*, **22** (6), 1535 (1985).
- 114- Lakhan,R., Singh,R.L., "Potential CNS-active agents. II.Studies of 4(3H)-quinazolinones", *Farmaco, Ed.Sci.*, **43** (9), 745 (1988). -Ref. C.A., **110**, 50716 y (1989).
- 115- Golomolzin,B.V., Tarakhtii,E.A., Tregubenko,I.P., Ryazanova,G.A., Sidel'kovskaya,F.P., Ponomarenko,V.A., Vlasova,M.M., "Pyrrolidone-containing heterocyclic analogs of S-aminoalkylisothioureas: radioprotective properties", *Khim.-Farm.Zh.*, **22** (7), 839 (1988).
- 116- Gürsoy,A., Büyüktimkin,S., Demirayak,Ş., Ekinci,A.C., "Synthesis and pharmacological activities of some antipryloxoalkylthioquinazolinones", *Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **323** (9), 623 (1990).
- 117- Kottke,K., Kühmstedt,H., Gräfe,I., Knoke,D., "Verfahren zur Darstellung von 3-Amino-2-arylamino-4(3H)-chinazolinonen", *Pharmazie*, **45** (4), 285, (1990).
- 118- Freund,M.,Meinecke,C., "Ueber Derivate des Thiobiazolins", *Ber.*, **29**, 2511 (1896).
- 119- Marckwald,W., Bott,A., "Ueber das 1-Benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid", *ibid.*, **29**, 2914 (1896).
- 120- Fromm,E., Soffner,M., Frey,M., "Die Einwirkung von Säurechloriden auf Semicarbazide", *Ann.*, **434**, 285 (1923).
- 121- Hoggarth,E., "Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazides", *J.Chem.Soc.*, 1163 (1949).
- 122- Ohta,M., Higashijima,T., "1,3,4-Thiadiazole derivatives. III.Synthesis of 2-aminothiadiazole derivatives", *J.Pharm. Soc.Japan.*, **72**, 376 (1952). -Ref. C.A., **47**, 3856e (1953).
- 123- Ohta,M., Koyama,H., "1,3,4-Thiadiazole derivatives. VI. Synthesis of 2-amino-5-substituted derivatives", *ibid.*, **72**, 1636 (1952). -Ref.C.A. **47**, 9324 a (1953).
- 124- Ainsworth,C., Jones,R.G., "1,2,4-Triazole Analogs of Histamine", *J.Am.Chem.Soc.*, **75**, 4915 (1953).
- 125- Yale,H.L., Losee,K.A., Perry,F.M., Bernstein,J., "Chemotherapy of experimental tuberculosis. X. Heterocyclic acyl derivatives of substituted semicarbazides", *ibid.*, **76**, 2208 (1954).

- 126- Ainsworth,C., Jones,R.G., "3-Aminoalkyl-1,2,4-triazoles", *ibid.*, **76**, 5651 (1954).
- 127- Bellotti,A., Bava,A.M.C., "Hydrazine derivatives of p-aminosalicylic acid", *Boll.Chim.Farm.*, **94**, 89 (1955). -Ref. C.A., **50**, 1669 a (1956).
- 128- Buu-Hoï,N.P., Xuong,N.D., Nom,N.H., "A new family of tuberculostatic compounds: the 1-acyl-4-arylthiosemicarbazides", *Compt. rend.*, **238**, 295 (1954). -Ref. C.A., **49**, 3185 c (1955).
- 129- Buu-Hoï,N.P., Xuong,N.D., Gazave,J.M., Schembri,M.L., Nam,N.H., Long, C.T., "Relations entre structure moléculaire et activité tuberculostatique dans le groupe des acyl-1 aryl-4 thiosemicarbazides", *Bull.Soc. chim.France*, 363 (1956).
- 130- Welsch,M., Buu-Hoï,N.P., Danthinne,P., Xuong,H.D., "Structure moléculaire et activité tuberculostatique dans le groupe des dérivés de la thiourée", *Experientia*, **12**, 102 (1956).
- 131- Buu-Hoï,N.P., Bouffonais,A., Gley,P., Xuong,N.D., Nam,N.H., "Activité in vivo de dérivés de la thiourée contre le virus de l'influenza", *ibid.*, **12**, 73 (1956).
- 132- Godefroi,E.F., Wittle,E.L., "The preparation of some derivatives of  $\beta$ -(10-phenothiazinyl)propionic acid and  $\beta$ -(2-chloro-10-phenothiazinyl) propionic acid", *J.Org.Chem.*, **21**, 1163 (1956).
- 133- Postovskii, I.Ya., Vereshchagina,N.N., "Heterocyclic compounds prepared from hydrazides. I. 1,3,4-Triazole-5-thiones", *Zhur.Obshchei.Khim.*, **26**, 2583 (1956). -Ref. C.A. **51**, 5055 c (1957).
- 134- Sokolov,S.V., Postovskii,I.Ya., "Isoxazole compounds. III.Synthesis of some isoxazolylazoles", *ibid.*, **30**, 1781 (1960). -Ref. C.A., **55**, 7399 g (1961).
- 135- Runti,C., Collino,F., "Thiosemicarbazide derivatives with tuberculostatic activity", *Boll.Chim.Farm.*, **100**, 837 (1961). -Ref. C.A., **57**, 7137 g (1962).
- 136- Tapszergyar,E.G., "4-Mono(di)substituted 1-isonicotinoyl thiosemicarbazides", *Hung.* **148**, 949. 28 Feb. 1962. -Ref., C.A., **58**, 9031 d (1963).
- 137- Lora-Tamayo,M., Alonso,G., Madronero,R., "Antituberculeux potentiels, 1-Aroyl-thiosemicarbazides", *Bull.Soc.chim.France*, 1020 (1962).
- 138- Stroh,H.H., Beitz,H., "Substituierte Indolyl-(2)-essigsäureäthylester und deren Reaktionen", *Ann.*, **700**, 78 (1966).



- 139- Sugihara,A., "Nitrofurane derivatives. V.Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles, 2.", *Yakugaku Zasshi*, **86** (4), 349 (1966). -Ref. C.A., **65**, 2252 e (1966).
- 140- Zota, V., Morait,A., Mavrodin,AI., "Sulfones. Synthesis of certain 1-phenylsulfonylbenzoyl-4-aryl(alkenyl)thiosemicarbazides", *Farmacia (Bucharest)*, **14** (11), 657 (1966). -Ref. C.A., **66**, 104793 q (1967).
- 141- Zota,V., Gasmel,A., "1,2,4-Triazole series. II. Condensation of some hydrazides of the triazole mercaptoacetic acids with isothiocyanates *ibid.*, **14** (1), 13 (1966). -Ref. C.A., **65**, 2251a (1966).
- 142- Gagiù,F., Csavassy,Gh., Todor,G., "Synthese von verbindungen des 2-Allylamino-thiazols", *Arch.Pharm.*, **300** (11), 964 (1967).
- 143- Riccieri,F.M., Porcelli,G.A., Castellani,M., "Thiourea derivatives and their antitubercular activity", *Farmaco, Ed.Sci.*, **22** (2), 114 (1967). -Ref. C.A., **66**, 115378 j (1967).
- 144- Sauza,N.J., Kothare,A.N., Nadkarny,V.V., "Eugenolglycolic acid derivatives", *J.Med.Chem.*, **10** (4), 741 (1967). -Ref. C.A., **67**, 73285 q (1967).
- 145- Aroyan,A.A., Voskanyan,L.A., Darbinyan,V.V., "Synthesis of some 2-bromo-and 2,4-dibromophenoxyacetic acid derivatives", *Arm.Khim.Zh.*, **20** (2), 114 (1967). -Ref. C.A., **68**, 12605 t (1968).
- 146- Budeanu,E., Budeanu,C.H., Ciugureanu,C., "Synthesis of some new 1-[4-(3-arylthioureido)-benzoyl]-4-arylthiosemicarbazides and investigation of their effect on the enzymes of the digestive juices", *An.Stiint. Univ. "Al.I.Cuza" Iasi, Sect.Ic*, **13** (2), 157 (1967). -Ref. C.A., **70**, 47046 e (1969).
- 147- Bhat,A.K., Bhamaria,R.P., Bellare,R.A., Deliwala,C.V., "Chemotherapy of fungus infections. I. 1-Acyl-4-substituted thiosemicarbazides, 3-aryl-4-substituted-5-mercapto-1,2,4-4H-triazoles and related compounds", *Indian J.Chem.*, **5** (9), 397 (1967). -Ref.C.A., **68**, 59501 w (1968).
- 148- Hirao,I., "Synthesis of 5-[2-(5-nitro-2-furyl)-1-(2-furyl)vinyl]-substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazole and 2-amino-1,3,4-thiadiazole", *Nippon Kagaku Zasshi*, **89** (7), 713 (1968). -Ref. C.A., **70**, 11644 j (1969).
- 149- Pohloudek-Fabini,R., Schröpl,E., "Zur Kenntnis von Säureisothiocyanaten. 5. Mitt.: Umsetzung der Säureisothiocyanate mit Hydrazinen und Isonicotinsäurehydrazid", *Pharm.Zentralh.*, **107** (10), 736 (1968).



- 150, Kreysig,D., Stroh,H.H., Kempter,G., "Heterocycles from amino ketones. XV. (Aminooxadiazolyl-) and (thioxotriazoliny)-quinolylmethanes", Z.Chem., **9** (5), 187 (1969). - Ref. C.A., **71**, 30411 t (1969).
- 151- Aroyan,A.A., Iradyan,M.A., Bol'shakova,N.S., Arutyunyan,A.A., "Synthesis of  $\beta$ -(4-methylthiazol-2-yl)hydrazides of 2-alkoxybenzoic acids", Arm. Khim.Zh., **21** (4), 328 (1968). -Ref. C.A., **70** 11613 y (1969).
- 152- Aroyan,A.A., Bol'shakova,N.S., "Hydrazides, 4-methylthiazolyl-2-hydrazides, thiosemicarbazides, and 4-alkoxybenzalhydrazides of 2-alkoxy-5-bromobenzoic acids", ibid., **22** (7), 601 (1969). -Ref. C.A., **71**, 112588 v (1969).
- 153- Takahashi,T., Takaya,M., Maki,Y., "Pyridazinone derivatives. IV. Synthesis, antibacterial, and antifungal activity of sulfur-containing pyridazinone derivatives", Yakugaku Zasshi, **89** (11), 1516 (1969), -Ref. C.A., **72**, 55374 s (1970).
- 154- Kurihara,T., Takeda,H., Ito,H., Sagawa,K., "Hypoglycemics. III.Hypoglycemic activity of 1,4-disubstituted semicarbazide and 1,4-disubstituted thiosemicarbazide derivatives", Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo, **16**, 53 (1969). -Ref.C.A., **73**, 55770p (1970).
- 155- Kurzer,F., "Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part XIX. Adducts from diaminoguanidines and aroyl isothiocyanates and their cyclisation", J.Chem.Soc. (C), 1813 (1970).
- 156- Cragoe,E.J.Jr., Bicking,J.B., Shepard,K.L., "Diuretic 1-(3-amino-2-pyrazinylcarbonyl) semicarbazides and -thiosemicarbazides", Ger.Offen. 1, 956, 891. 11 Jun. 1970. -Ref.C.A., **73**, 109796 x (1970).
- 157- Demetrescu,C., Manu,V., Chirita,C., "Neue N<sup>1</sup>-Acyl-N<sup>4</sup>-arylthiosemicarbazide von therapeutischem Interesse", Pharmazie, **25**, 317 (1970).
- 158- Demetrescu,C., Manu,V., "Synthesis of new N<sup>1</sup>-acyl-N<sup>4</sup>-arylthiosemicarbazides possessing therapeutic properties. I.Phenylthiosemicarbazides of  $\alpha$ -benzoylaminocinnamic acid with antibacterial and antispasmodic activity", Chim.Ther., **6** (1), 18 (1971). -Ref.C.A., **75**, 5432 a (1971).
- 159- Idem., "Über die Cyclisierung von N<sub>(1)</sub>-Acyl-N<sub>(4)</sub>-arylthiosemicarbaziden". Pharmazie, **27**, 439 (1972).
- 160- Albrecht,B., Bräuniger,H., "Umsetzungen des Hydrazids der [2-bzw. 3-Methylphenothiazinyl-(10)]-propionsäure insbesondere zu Heterocyclen", ibid., **27**, 282 (1972).

- 161- Parmar,S.S., Joshi,P.C., Basheer,A., Cornatzer,W.E., "Anticonvulsant activity and inhibition of respiration in rat brain homogenates by substituted oxadiazoles", *J.Pharm.Sci.*, **63** (6), 872 (1974).
- 162- Ram,V.J., Pandey,H.N., "Synthesis of 5-membered heterocycles and related compounds", *Chem.Pharm.Bull.*, **22** (12), 2778 (1974).
- 163- Joshi,K.C., Mehta,D.S., "Synthesis of some 3-(fluorinated aryl)-4-alkyl/aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoles and related compounds as possible CNS [central nervous system] depressants", *J.Indian Chem.Soc.*, **51** (6), 613 (1974) -Ref.C.A., **82**, 72886 j (1975).
- 164- Sawhney,S.N., Singh,J., Bansal,O.P., "Benzothiazole derivatives; Part V-Synthesis of some 2-(5'-substituted amino-1',3',4'-oxadiazol-2'-yl)-,2-(5'-substituted amino-1',3',4'-thiadiazol-2'-yl), and 2-(3'-mercapto-4'-substituted 4'H-1',2',4'-triazol-5'-yl)-benzothiazoles as potential anti-inflammatory agents", *Indian J. Chem.*, **13** (8), 804 (1975).
- 165- Bahadur,S., Goel,A.K., "Potential antimycobacterial agents, Part II: Synthesis of N-1-(2-anilinobenzoyl)-N-4-arylthiosemicarbazides and semicarbazides", *Indian J.Pharm.*, **38**, 71 (1976).
- 166- Singh,S.P., Pandey,B.R., Kumar,S., Parmar,S.S., "Anticonvulsant activity and inhibition of respiration in rat brain homogenates by substituted trimethoxybenzamides", *J.Pharm.Sci.*, **67** (12), 1682 (1978).
- 167- Omar,A.M.M.E.,Ashour,F.A., Bourdais,J., "Cyclodesulfurization of thio-compounds. Part XVII. Synthesis of some novel 2-substituted amino-3,4-dihydro-5H-1,3,4-benzotriazepin-5-ones by cyclodesulfurization of thiosemicarbazides with dicyclohexylcarbodiimide (DCCD)", *J.Heterocycl.Chem.*, **16** (7), 1435 (1979).
- 168- Kothari,P.S., Singh,S.P., Parmar,S.S., Stenberg,V.I., "Synthesis of some newer 5-(5-aryl-2H-tetrazol-2ylmethyl)-4-substituted-s-triazole-3-thiols as possible antiinflammatory agents", *ibid.*, **17** (7), 1393 (1980).
- 169- Bahadur,S., Singh,S.P., Shukla,M.K., "Synthesis of some new thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as potential antiviral agents", *Arch.Pharm. (Weinheim)*, **315**, 312 (1982).
- 170- Sharma,R.S., Bahel,S.C., "Synthesis of fungucidal 1-aryloxyacetyl- and 1-arylacetyl-4-arylthiosemicarbazides and related compounds", *Bokin Bobai*, **10** (8), 341 (1982). -Ref.C.A., **97**, 216087 j (1982).

- 171- Abdel-Fattah,A.M., El-Reedy,A.M., Hussain,S.M., Ibrahim,A.H., "Synthesis of 10-alkyl-2-alkythio-5,10-dihydro-s-triazolo[5',1':1,2]pyrido[4,5-b]indol-5(1H)-ones", Indian J.Chem., Sect B., **22B** (6), 555 (1983).
- 172- Rollas,S., "Bazı 1-aroil-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler I", Doğa, **7**, 65 (1983).
- 173- Basavaraja,K.M., Agasimundin,Y.S., "Studies in benzofurans: Part XIII-Synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazolyl-, thiadiazolyl- and 1,2,4-triazolyl-benzofurans", Indian J.Chem., Sect. B, **22B** (5), 458 (1983).
- 174- Pathak,R.B., Srivastava,U., Bahel,S.C., "Synthesis of antifungal  $\alpha$ -aryloxypropionyl thiosemicarbazides and related compounds", Bokin Bobai, **12** (2), 73 (1984). -Ref.C.A., **100**, 209709 r (1984).
- 175- Goswami,B.N., Katakya,J.C.S., Baruah,J.N., Nath,S.C., Bordoloi,D.N., "Synthesis and antifungal activities of some new substituted 1,2,4-triazoles and related compounds", J.Indian Chem.Soc., **61** (6), 530 (1984).
- 176- İlhan,N., "3-Etil-4(3H)-kinazolinon-2-ilmerkptoasetik asid hidrazidinden oluşan hidrazon, tiyosemikarbazid ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentez ve spektral verileri (Doktora Tezi, 1988).
- 177- Cesur, Z., Ergenç,N., İlhan,E., "Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and 1,2,4-triazoline-5-thiones", Acta Pharm.Turc., **31**, 103 (1989).
- 178- Cesur,Z., Cesur,N., Ötük,G., "Synthesis and characterization of some 1-[4-(2-methylimidazo-[1,2-a]pyridin-3-yl)azo]benzoyl-4-aryl/alkylthiosemicarbazides" ibid., **31**, 135 (1989).
- 179- Ashour,F.A., Almazroa,S.A., "Synthesis of certain thiosemicarbazide and triazole derivatives as potential antimicrobial agents", Farmaco, **45** (11), 1207 (1990).
- 180- Gürsoy,A., Demirayak,Ş., Cesur,Z., Reisch,J., Ötük,G., "Synthesis of some new hydrazide-hydrazones, thiosemicarbazides, thiadiazoles, triazoles and their derivatives as possible antimicrobials", Pharmazie, **45** (4), 246 (1990).
- 181- Ergenç,N., İlhan,E., Ötük,G., "Synthese und biologische Wirkung einiger 1,4-disubstituierter Thiosemicarbazide und deren 1,2,4-Triazol-5-thion-Derivate", ibid., **47** (1), 59 (1992).
- 182- Cesur,N., Cesur,Z., Gürsoy,A., "Nev acylthiosemicarbazides, thiazolidinones, and 1,3,4-oxadiazoles as possible anticonvulsants", Arch.Pharm. (Weinheim), **325**, 623 (1992).
- 183- Liebermann,C., "Zur Constitution der Sulphydntoïne und Sulfurethane", Ann., **207**, 126 (1881).

- 184- Holmberg,B., "Acid esters of sulfur-substituted carbonic acids with aliphatic alcohol acids. V.", *J. prakt.Chem.*, **84**, 634 (1912). -Ref.C.A., **6**, 985 (1912).
- 185- Beckurts,H., Frerichs,G., "Arylamides of thiocyanoacetic acid and arylthiohydantoin", *Arch.Pharm.*, **253**, 233 (1915).-Ref.C.A., **10**, 888 (1916).
- 186- Dains,F.B., Stephenson,A.E., "On the reactions of the formamidines. VI. Some thiazole derivatives", *J.Am.Chem.Soc.*, **38**, 1841 (1916).
- 187- Dains,F.B., Irvin,R., Harrel,C.G., "The reactions of the formamidines. VIII. Some thiazolidone derivatives", *ibid.*, **43**, 613 (1921).
- 188- Hann,R.M., The condensation of the isomeric tolyl-2-thio-4-keto-thiazolidines (Rhodanic acids) with substituted vanillins", *ibid.*, **47**, 1998 (1925).
- 189- Markley,K.S., Reid,E.E., "The reaction between thiocarbanilide and monochloroacetic acid in alcohol and in acetic acid solution", *ibid.*, **52**, 2137 (1930).
- 190- Long,W.S., Dains,F.B., "The constitution of certain disubstituted thiazolidones", *Trans.Kansas Acad.Sci.*, **36**, 119 (1933). -Ref.C.A., **28**, 2356 (1934).
- 191- Dains,F.B., Eberly,F., "The alkyl derivatives of the mono substituted thiazolidones. I" *J.Am.Chem.Soc.*, **55**, 3859 (1933).
- 192- Davis,J.A., Dains,F.B., "Some alkyl derivatives of certain aryl substituted thiazolidones", *ibid.*, **57**, 2627 (1935).
- 193- Eberly,F.A., Dains,F.B., "On the formation and reactions of the substituted thiazolidones. IV", *ibid.*, **58**, 2544 (1936).
- 194- Dains,F.B., Kinsett,L.M., Holmberg,C.O., Robinson,C.C., "Constitution of certain thiazolidones. V. Phenyl, o- and p-tolyl derivatives", *Univ. Kansas Sci. Bull.*, **24**, 15 (1936). -Ref.C.A., **32**, 3396 (1938).
- 195- Dains,F.B., Coghill,R.D., Tihen,S.S., "Reaction of the thiazolidones. VI. Some derivatives of m-toluidine", *ibid.*, **24**, 25 (1936). -Ref.C.A., **32**, 3397 (1938).
- 196- Roberts,M.E., Dains,F.B., "The alkyl derivatives of the isomeric o- and p-plenoxyphenylthiazolidones", *ibid.*, **25**, 213 (1938). -Ref.C.A., **33**, 8198 (1939).
- 197- Bhargava,P.N., The synthesis of some 3-aryl-2-arylimino-4-thiazolidones", *J.Am.Chem.Soc.*, **73**, 2353 (1951).

- 198- Phillips,D.D., "The reaction between diazoacetic ester and allylic halides", *ibid.*, **76**, 5385 (1954).
- 199- Rout,M.K., Mahapatra,G.N., "2- $\beta$ -Naphthylimino-4-thiazolidone and its derivatives", *ibid.*, **77**, 2427 (1955).
- 200- Mahapatra,G.N., Rout,M.K., "Preparation of 4-thiazolidones and their 5-(p-sulfamoylphenylazo)derivatives", *J.Indian Chem.Soc.*, **33**, 17 (1956). -Ref. C.A., **50**, 12028 a (1956).
- 201- Das,B., Rout,M.K., "Studies on thiazolidones: Part I- $\alpha$ -Naphthylimino-4-thiazolidone and its condensation products", *J.Sci.Ind.Research (India)*, **14B**, 16 (1955).
- 202- Pujari,H.K., Rout,M.K., "2-(p-chlorophenylimino)-4-thiazolidone and its condensation products", *J.Indian Chem.Soc.*, **31**, 701 (1955). -Ref.C.A., **50**, 965e (1956).
- 203- *Idem.*, "5-Arylidene-2-(p-chlorophenylimino)-4-thiazolidone and some its derivatives. I", *J.Sci.Ind.Research (India)*, **14B**, 448 (1955).-Ref.C.A., **50**, 11317 f (1956).
- 204- *Idem.*, "Bromination of thiazolidinones and rhodanines", *ibid.*, **14B**, 398 (1955), -Ref.C.A., **50**, 12982 h (1956).
- 205- VanAllan,J.A., "2-Carboxymethylmercaptobenzimidazole and related compounds", *J.Org.Chem.*, **21**, 24 (1956).
- 206- Rout,M.K., "Thiazolidonylbiguanides", *J.Sci.Ind.Research (India)*, **15B**, 422 (1956). - Ref.C.A., **51**, 4358 e (1957).
- 207- Taniyama,H., Tanaka,Y., Uchida,H., "Studies on chemotherapeutics for *Mycobacterium tuberculosis*. IX. Synthesis and antibacterial activity of 2-o-hydroxybenzylidenehydrazono-4-thiazolidone and its related compounds (4).", *J.Pharm.Soc.Japan*, **76**, 147 (1956).
- 208- Winthrop,S.O., Gavin,G., "Benzhydrylimino-4-thiazolidones and related compounds", *Can.J.Chem.*, **36**, 879 (1958).
- 209- Ohta,M., Ueda,H., "The reaction of 4-substituted thiosemicarbazide with chloroacetic acid and its ethyl esters", *Nippon Kagaku Zasshi*, **82**, 1528 (1961). -Ref.C.A., **59**, 3916 e (1963).
- 210- Najer,H., Giudicelli,R., Morel,C., Menin,J., "Amino-2 thiazolinones-4 et imino-2 thiazolidinones-4. 2<sup>e</sup> mémoire: Sur la tautomérie phényl-5 amino-2 thiazolinones-4 phényl-5 imino-2 thiazolidinones-4", *Bull.Soc.Chim.France*, 1022 (1963).

- 211- Bulka,E., Beyer,H., Zöllner,H., "Synthese und Reaktivität von Thiazolidindion-(2.4)-hydrazonen-(2)", Ber., **96**, 1986 (1963).
- 212- Reeve,W., Nees,M., "Reactions of aryl(trichloromethyl)carbinols with sulfur nucleophiles, formation and proof of zwitterionic structure of iminothiazolidinones", J.Am.Chem.Soc., **89**(3), 647 (1967).
- 213- Knotz,Fl., "Darstellung und N-Alkylierung von 2-Arylamino-4-thiazolinonen", Sci.Pharm., **35** (3), 214 (1967).
- 214- Bhargava,P.N., Singh,G.C., "Studies on 2-arylimino-5-methyl-4-thiazolidones and 3-alkyl-2-(benzothiazolylimino)-4-thiazolidinones", J.Indian Chem.Soc., **45**(1), 32 (1968). -Ref.C.A., **69**, 43839 x (1968).
- 215- Girard,M.L., Dreux,C., "Possibilités réactionnelles et structurales de dérivés de la thiazolidine. I.- Addition, substitution, hydrolyse", Bull.Soc.Chim.France, 3461 (1968).
- 216- Choubey,V.N., Singh,H., "Synthesis of some new fungicides", Bull.Chem.Soc.Japan, **43**(7), 2233 (1970).
- 217- Kazanovskaya,I.M., "Synthesis of bromomarmorane and its derivatives containing the thiazolidine ring", Farm.Zh. (Kiev), **27**(2), 59 (1972). -Ref. C.A., **77**, 61870 v (1972).
- 218- Parmar,S.S., Dwivedi,C., Chaudhari,A., Gupta,T.K., "Substituted thiazolidones and their selective inhibition of nicotinamide -adenine dinucleotide dependent oxidations", J.Med. Chem., **15** (1), 99 (1972).
- 219- Singh,S.P., Auyong,T.K., Parmar,S.S., "Anticonvulsant activity of substituted 4-thiazolidones", J.Pharm.Sci., **63** (6), 960 (1974).
- 220- Soliman,R., "Synthesis of 4-substituted phenazone derivatives with possible hypoglycemic activity", Pharmazie, **36** (2), 91 (1981).
- 221- Lakhan,R., Bhargava,P.N., Prakash,S., "Potential fungicides: Synthesis of 3-[4',5'-(disubstituted)thiazol-2'-ylimino]-3-m-methylphenyl-5-methyl (or H)-4-thiazolidones", J.Nepal Chem.Soc., **1** (1), 51 (1981). -Ref.C.A., **103**, 136976 a (1985).
- 222- Bhargava,P.N., Prakash,S., Lakhan,R., "Synthesis of 2-(4',5'-disubstituted-thiazol-2'-ylimino)-3-(m-methylphenyl)-5-methyl(or H)-4-thiazolidinones and their fungucidal activity", Indian J.Chem., Sect.B, **20B** (10), 927 (1981). -Ref.C.A., **96**, 68889 j (1982).
- 223- Gürsoy,A., Cesur,Z., "Studies on some N<sup>4</sup>-( $\alpha$ -halogenoacyl)sulfaguanidines III", J.Fac.Pharm. İstanbul, **18**, 79 (1982).

- 224- Turkevich,N.M., Agaev,K.A., Steblyuk,P.N., Sementsiv,G.N., "Thiazolidine derivatives with adamantyl substituents" *Khim.-Farm.Zh.*, **16** (9), 1068 (1982). -Ref.C.A., **98**, 53753 c (1983).
- 225- Omar,A.M.M.E., Labouta,I.M., Kasem,M.G., Bourdais,J., "Arylidene pyruvic acid thiosemicarbazone and thiazoline derivatives as potential antimicrobial agents", *J.Pharm.Sci.*, **72** (10), 1226 (1983).
- 226- Mane,R.A., Ingle,D.B., "Synthesis of 3-hydroxy-2-(substituted thiazolyl)-4-thiazolidinones", *Indian J.Chem., Sect.B*, **22B** (6), 690 (1983).
- 227- Rasmussen,C.R., "N-Aryl-N'-(3-methyl or ethyl-4-oxothiazolidinylidene) ureas useful for the treatment of epilepsy", U.S. US 4. 402, 964. 06 Sep. 1983. -Ref.C.A., **99**, 212520 p (1983).
- 228- Russo,F., Santagati,M., Santagati,A., Blandino,G., "Thiourea derivatives of naphtho[1,2-d]thiazole and their cyclization products", *Farmaco, Ed. Sci.*, **38** (4), 232 (1983). -Ref.C.A., **99**, 38399 u (1983).
- 229- Nagarajan,K., Talwalker,P.K., Kulkarni,C.L., Venkateswarlu,A., Prabhu,S.S., Nayak,G.S., "Antiimplantation agents: Part I. 1-Arylthiosemicarbazides", *Indian J.Chem.,Sect. B.*, **23B** (12), 1243 (1984).
- 230- Sahu,J., Meher,S.S., Naik,S., Nayak,A., "Studies on thiazolidinones. Part-XV. Synthesis of thiazolidinones from mono- and di-substituted thioureas possessing alicyclic and heterocyclic substituents", *J.Indian Chem.Soc.*, **62** (1), 71 (1985).
- 231- Rindhe,S.S., Mane,R.A., Ingle,D.B., "Synthesis of some thiazole substituted phenylimino-4-thiazolidinones", *ibid.*, **62** (4), 334 (1985).
- 232- Büyüktimkin,S., "Chinazolinone. 4. Mitteilung: Synthese von Derivaten des 2-Methyl-3-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3H)-chinazolinons", *Pharmazie*, **40** (6), 393 (1985).
- 233- Singh,S., Gupta,G.P., Shanker,K., "Synthesis of novel pyrimidinediones and thiazolidinones as cardiovascular agents", *Indian J.Chem., Sect.B.*, **24B** (10), 1094 (1985).
- 234- Sahu,M., Garnaik,B.K., Behera,R.K., "Influence of substituents on the synthesis of thiazolidinones", *ibid.*, **26B** (8), 779 (1987).
- 235- Cesur,Z., "Synthesis of 4-thiazolidinones", *Pharmazie*, **42** (11), 716 (1987).
- 236- Moustafa,M.A., Bayomi,S.M., El-Emam,A.A., El-Kerdawy,M.M., "Synthesis of certain antipyryl derivatives as potential analgesics", *Sci.Pharm.*, **57**, 125 (1989).
- 237- Abdel-Rahman,R.M., El-Gendy,Z., Mahmoud,M.B., "Biologically active thiazolidinone. Part-I. Synthesis and fungitoxicities of thiazolidinones and their derivatives derived from o-aminothiophenol", *J.Indian Chem.Soc.*, **67** (1), 61 (1990).



- 238- Sahu,M., Nayak,A., "Studies on thiazolidinones. Part-XX. Synthesis of thiazolo[2,3-c]-s-triazol-5(6H)-ones and their arylidene derivatives", *ibid.*, **67** (3), 226 (1990).
- 239- Dutta,M.M., Goswami,B.N., Katakya,J.C.S., "Studies on biologically active heterocycles. Part-III. Synthesis and antibacterial activity of some 2-aryl/aralkyl-3-substituted-4-thiazolidinones", *ibid.*, **67** (4), 332 (1990).
- 240- El-Ezbawy,S.R., Alshaikh,M.A., "Synthesis and antibacterial activity of new diarylsulphides containing quinolyl, pyrrol, 4-thiazolidinone and/or azetidin-2-one moieties", *ibid.*, **67** (5), 398 (1990).
- 241- Mishra,N., Sen,M., Nayak,A., "Studies on thiazolidinone. Part-XVIII. Synthesis of thiazolidinone derivatives from benzosuberone and cyclohexanone", *ibid.*, **67** (4), 353 (1990).
- 242- Farghaly,A.M., Habib,N.S.,Khalil,M.A., El-Sayed,O.A., "Synthesis of novel 2-substituted quinoline derivatives: Antimicrobial, inotropic and chronotropic activities", *Arch.Pharm. (Weinheim)*, **323** (4), 247 (1990).
- 243- Maréchal,A.M.L., Robert,A., Leban,I., "Gem dicyano époxydes équivalents synthétiques des dications cétènes: Synthèse de thiazolidinone-4 par réaction avec des thiourées substituées et evolution particulière en (arylcyanofornyl) méthylène-2 benzoxazole par réaction avec le thioxo-2 benzoxazole", *Tetrahedron*, **46** (2), 453 (1990).
- 244- El-Feky,S.A.H. , Abd El-Samii,Z.K., Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolone-thiosemicarbazone and 4-thiazolidone derivatives", *Arch.Pharm. (Weinheim)* **324**, 381 (1991).
- 245- Joshi,H.D., Upadhyay,P.S., Baxi,A.J., Parikh,A.R., "Synthesis of some dihydrazine derivatives and their multiple pharmacological activity", *Indian J.Pharm.Sci.*, **53** (3), 78 (1991).
- 246- İlhan,E., Ergenç,N., "Synthese und Reaktivität von 3-substituierten Thiazolidin-2,4-dion-2-( $\alpha,\alpha$ -diphenyl- $\alpha$ -hydroxyacetyl)hydrazonen", *Arch.Pharm. (Weinheim)*, **325**, 453 (1992).
- 247- Cross,A.D., *An Introduction to Practical Infra-Red Spectroscopy*, 2nd ed., p. 65,70,72, Butterworth and Co. (Publishers) Ltd., London (1964).
- 248- Shyam,R., Tiwari,I.C., "Studies on quinazolones derivatives", *Curr.Sci.*, **44** (16), 572 (1975).
- 249- Sinha,S.K.P., Singh,M.P., Singh,Y.N., Singh,C.S.P., Shahi,M.P., Singh,B.D., Kumar,P., "Quinazolones: Part XII- A new route to oxazoloquinazolones", *Indian J.Chem., Sect.B*, **24B** (10), 1035 (1985).



- 250- Sadtler, Research Laboratories, Inc., Philadelphia, 13248 M (1972).
- 251- Sadtler, Research Laboratories, Inc., Philadelphia, 21723 K (1971).
- 252- Büyüktimkin, S., "Darstellung, Pharmakologie und Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Derivaten des 1-(3,4-Dihydro-2-methyl-4-oxo-3H-chinazolin-3-yl)-3-phenyl-thioharnstoffs", *Sci.Pharm.*, **52**, 296 (1984).
- 253- Omar, A.M.M.E., Osman, S.A., "Characterization of the C=S frequencies in the infrared spectra of N,N'-disubstituted thiourea derivatives", *Pharmazie*, **28** (1), 30 (1973).
- 254- Westphal, G., Proksch, G., Schleinitz, K.D., Köppel, H., "Potentielle Virostatica", *ibid.*, **35** (11), 684 (1980).
- 255- Singh, S.P., Bahadur, S., "Synthesis of some new substituted thiosemikarbazides as potential antiviral agents", *Arch.Pharm.*, **316**, 817 (1983).
- 256- Spassov, S.L., Atanassova, I.A., Haimova, M.A., "Carbon-13 and Proton NMR spectra of 1(2H)-Isoquinolinone, 1(2H)-Phthalazinone, 4(3H)-Quinazolinone and their Substituted Derivatives", *Magn.Reson.Chem.*, **23** (9), 795 (1985).
- 257- Sadtler, Research Laboratories, Inc., Philadelphia, 9358 M (1972).
- 258- Blanchard, M.L.F., Couturier, A.D., "Étude par résonance magnétique nucléaire de barrières de rotation autor des liaisons C-N dans la série des thiourées", *Bull.Soc.Chim. France*, **12**, 4710 (1972).
- 259- Sadtler, Research Laboratories, Inc., Philadelphia, 13366 M (1972).
- 260- Dimmrock, J.R., Patil, S.A., Sardesai, M.S., Mazurek, M., "Anticonvulsant evaluation of some 3-oxo and 3-thiosemicarbazone analogues of 1-aryl-1-ethyl-thio-nonanes and related compounds", *Pharmazie*, **42** (2), 111 (1987).
- 261- Manogaran, S., Sathyanarayana, D.N., "NMR(<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) and MO(AB INITIO, CNDO/2, EHT) studies on basic and N-protonated hydrazinecarbothioamide", *J.Mol.Struct.*, **96**, 73 (1982).
- 262- Akgün, H., Hollstein, U., Hurwitz, L., "Synthesis of some substituted quinazolinones as potential inhibitors of smooth muscle contraction", *J.Pharm.Sci.*, **77** (9), 735 (1988).
- 263- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., *Spectrometrik Identification of Organic Compounds*, 4th ed., p. 271, 272, John Wiley and Sons Inc., New York (1981).
- 264- Petridou-Fischer, J., Papadopoulos, E.P., "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of N-Substituted 2-Amino-4H-3,1-benzoxazin-4-ones and 3-Substituted 2,4-(1H,3H)quinazolinones", *J.Heterocycl.Chem.*, **19**, 123 (1982).

- 265- Doğan,I., İçli,S., "Conformational and spectral investigation of thiazolidone derivatives by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy", *Spectrosc. Lett.*, **16** (7), 499 (1983).
- 266- Silverstein,R.M., Bassler,G.C., Morrill,T.C., *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4th ed., p.270,296, John Wiley and Sons Inc., New York (1981).
- 267- Czuba,W., Prelicz,D., Hibner,D.S., Utko,K., Wyzgowska,L., "Primary fragmentation of some phenyl thiosemicarbazides", *Zesz.Nauk.Univ.Jagiellon, Pr.Chem.*, **27**, 7 (1982).
- 268- Sharbatyan,P.A., Libedenko,N.Yu, Kocm,A.H., "Mass spectra of 1-Arylthiosemicarbazides", *Zh.Org.Khim.*, **14** (1), 116 (1978).
- 269- Kazakova,E.I., Dunina,V.V., Potapov,V.M., Rukhadze,E.G., Zyakhovetskaya,E.Ya., "Optically active organic thiones and their complexes. VI. Synthesis and spectral studies of some 4- $\alpha$ -phenylethyl-3-thiosemicarbazones", *ibid.*, **14** (4), 796 (1978).
- 270- Gürsoy,A., Karalı,N., Ötük,G., "Synthesis and characterisation of some 3-acetylcoumarin derivatives and their antimicrobial evaluation", *Acta Pharm. Turc.*, **34**, 9 (1992).
- 271- Reddy,M.S., Ratnam,C.S., "Electron impact mass spectra of some 2-styryl-3-arylquinazolin-4(3H)-ones", *Org. Mass Spectrom.*, **20** (11), 698 (1985).
- 272- Cherbuliez,E., Willhalm,B., Espejo,O., Jaccard,S., Rabinowitz,J., "Resherces sur la formation et la transformation des esters LXXV", *Helv.Chim.Acta.*, **50**, 1440 (1967).
- 273- Batterham,T.J., Triffett,A.C.K., Wunderlich,J.A., "Quinazolines. Part X. The fragmentation of quinazolines under electron impact", *J.Chem.Soc. (B)*, 892 (1967).
- 274- Luckner,M., Winter,K., Nover,L., "Thermische Spaltung und Massenspektrometrie der Benzodiazepinalkaloide (-)-Cyclopenin und (-)-Cyclopenol", *Tetrahedron*, **25**, 2575 (1969).
- 275- Bogentoft,C., Danielsson,B., "Studies on the medicinal chemistry of oxoquinazolines", *Acta Pharm.Suecica*, **7** (3), 257 (1970).
- 276- Giannola,L.I., Giammona,G., Carlisi,B., Palazzo,S., "Addition reactions of azoesters with 2-thioquinazolinones", *J.Heterocycl.Chem.*, **18**, 1557 (1981).
- 277- Pakrashi,S.C., Bhattacharyya,J., Johnson,L.F., Budzikiewicz,H., "Studies on Indian Medicinal Plants-VI", *Tetrahedron*, **19**, 1011 (1963).
- 278- Varma,R.S., Singh,S.P., "Mass spectra of some-3-(4'-carbalkoxyphenyl)-4-quinazolones", *Indian J.Chem., Sect. B.*, **15B** (7), 623 (1977). -Ref.C.A., **88**, 5748 b (1978).
- 279- Kirmani,M.Z., Ahmed,S.R., "Mass spectral studies of some 2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinones", *ibid.*, **16B** (6), 526 (1978).

- 280- Kirmani,M.Z., Sethi,K., Ahmed,S.R., "Mass spectra of disubstituted quinazolinones", *ibid.*, **18B** (5), 432 (1979).
- 281- Shapiro,R.H., Serum,J.W., Duffield,A.M., "Mass spectrometric and thermal fragmentation of I-substituted 3-phenyl-2-thioureas", *J.Org.Chem.*, **33** (1), 243 (1968).
- 282- Milcent,R., Barbier,G., Yver,B., Mazouz,F., "Ring transformations of 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one derivatives into 1-amino and 1,3-diamino-2,4-imidazolidinedione (hydantoin)derivatives", *J.Heterocycl.Chem.*, **28**, 1511 (1991).
- 283- Comrie,A.M., "Tautomerism of 2-iminothiazolidin-4-ones and 2-amino-2-thiazolin-4-ones", *J.Chem.Soc.*, 3478 (1964).
- 284- Omar,A.M.M.E., "An investigation on the cyclodesulphurization of some pseudothiohydantoin derivatives. The cyclodesulphurization of thio-compounds", *Pharmazie*, **28** (2), 110 (1973).
- 285- Sard,H., Meltzer,P.C., Razdan,R.K., "Ring closure of thiosemicarbazides-with sulfuric acid. A structure correction", *J.Heterocycl.Chem.*, **22** (2), 361 (1985).
- 286- Akerblom,E.B., "Synthesis and structure-activity relationships of a series of antibacterially active 5-(5-nitro-2-furfurylidene)thiazolones, 5-(5-nitro-2-furylpropenylidene)thiazolones, and 6-(5-nitro-2-furyl)-4H-1,3-thiazinones", *J.Med.Chem.*, **17** (6), 609 (1974).
- 287- Porter,R.J., Cereghino,J.J., Gladding,G.D., Hessie,B.J., Kupferberg,H.J., Scoville,B., White,B.G., "Antiepileptic Drug Development Program", *Cleve.Clin. Q.*, **51** (2), 293 (1984).