

60957

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

1,3-DİSÜBSTİTÜE-2-TİYOKSO-4,5-
İMİDAZOLİDİNDİONLARIN SENTEZLERİ VE
SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Ecz.Nuray Ulusoy

60957

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1988

Bu çalışmaya olanak sağlayan Farmasö-
tik Kimya Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam
Prof.Dr. Nedime ERGENÇ'e, çalışmamın çeşit-
li aşamalarında çok büyük özveriyle göster-
diği yardımlarından dolayı sayın hocam Prof.
Dr. Esin GÜRSU'ya teşekkürlerimi sunmayı bir
borç bilirim.

Ayrıca diğer sayın hocalarım ve her
zaman yanımda olduklarını gördüğüm bütün Ana-
bilim Dalı arkadaşlarıma da tüm içtenliğimle
teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. KULLANILAN İLKELE MADDELER	3
1.1- Etil isotiyosiyanat	3
1.2- n-Butil isotiyosiyanat	3
1.3- Allil isotiyosiyanat	3
1.4- Sikloheksil isotiyosiyanat	4
1.5- Fenil isotiyosiyanat	4
1.6- Sodyum p-aminosalisilat	4
1.7- 4-Aminosalisilik asidin metil ve etil esterleri	5
1.8- 4-Alkil/Ariltiyüredosalisilik asidler	5
1.9- 4-Alkil/Ariltiyüredosalisilik asid esterleri	7
1.10- Oksalil klorür	8
2. 2-TİYOKSO-4,5-İMİDAZOLİDİNDİONLAR	8
DENEYSEL BÖLÜM	14
1. ARAÇ VE GEREÇLER	14
1.1- Kullanılan kimyasal maddeler	14
1.2- Kullanılan elektronik aygıtlar	14
2. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR	15
3. YÖNTEMLER	16
3.1- 1-(3-Hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso-3-alkil/aril-4,5-imidazolidindionların genel elde ediliş yöntemi	16

	<u>Sayfa</u>
3.2- Madde VII de hidroliz	16
3.3- Madde VII de hidrazin hidrat ile reaksiyon	17
3.4- Madde VII de benzoilleme	17
4. MADDELERİN ELDE EDİLiŞİ VE ÖZELLİKLERİ	18
4.1- 1-(3-Hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso- 3-etil-4,5-imidazolidindion (Madde I)	18
4.2- 1-(3-Hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso- 3-butil-4,5-imidazolidindion (Madde II)	22
4.3- 1-(3-Hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso- 3-allil-4,5-imidazolidindion (Madde III)	26
4.4- 1-(3-Hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso- 3-sikloheksil-4,5-imidazolidindion (Madde IV)	29
4.5- 1-(3-Hidroksi-4-karbmetsifenil)-2- tiyokso-3-allil-4,5-imidazolidindion (Madde V)	33
4.6- 1-(3-Hidroksi-4-karbmetsifenil)-2- tiyokso-3-fenil-4,5-imidazolidindion (Madde VI)	36
4.7- 1-(3-Hidroksi-4-karbetoksifenil)-2- tiyokso-3-fenil-4,5-imidazolidindion (Madde VII)	40
4.7.1- 1-(3-Benzoiloksi-4-karbetoksifenil)-2- tiyokso-3-fenil-4,5-imidazolidindion (Madde VIIa)	44

TEORİK BÖLÜM	46
1,3-DİSÜBSTİTÜE-2-TİYOKSO-4,5-İMİDAZOLİDİNDİONLAR	46
SONUÇ	81
ÖZET	83
SUMMARY	85
KAYNAKLAR	87
ŞEKİL LİSTESİ	
1- Madde I in IR spektrumu (KBr)	19
2- Madde I in NMR spektrumu	20
3- Madde I in NMR spektrumu (D ₂ O)	21
4- Madde I in kütle spektrumu	21
5- Madde II nin IR spektrumu (KBr)	23
6- Madde II nin IR spektrumu (CHCl ₃)	24
7- Madde II nin NMR spektrumu	25
8- Madde II nin kütle spektrumu	25
9- Madde III ün IR spektrumu (KBr)	27
10- Madde III ün NMR spektrumu	28
11- Madde III ün kütle spektrumu	29
12- Madde IV ün IR spektrumu (KBr)	31
13- Madde IV ün NMR spektrumu	31
14- Madde IV ün NMR spektrumu (D ₂ O)	32
15- Madde IV ün kütle spektrumu	32
16- Madde V in IR spektrumu (KBr)	34
17- Madde V in NMR spektrumu	35

	<u>Sayfa</u>
18- Madde V in kütle spektrumu	36
19- Madde VI nin IR spektrumu (KBr)	38
20- Madde VI nin IR spektrumu (CHCl ₃)	38
21- Madde VI nin NMR spektrumu	39
22- Madde VI nin kütle spektrumu	40
23- Madde VII nin IR spektrumu (KBr)	42
24- Madde VII nin NMR spektrumu	43
25- Madde VII nin kütle spektrumu	43
26- Madde VIIa nin IR spektrumu (KBr)	45

TABLO LİSTESİ

1- I-VIIa Maddelerinin absorpsiyon maksimumları ve ϵ değerleri	55
2- I-IV Maddelerinin ortak IR karakteristikleri	60
3- V-VIIa Maddelerinin ortak IR karakteristikleri	61
4- I-VII Maddelerinin ortak NMR karakteristikleri (δ ppm)	66
5- I-VII Maddelerinin diğer NMR karakteristikleri	67

ŞEMA LİSTESİ

1- Madde I in mass parçalanması	74
2- Madde II nin mass parçalanması	75
3- Madde III ün mass parçalanması	76
4- Madde IV ün mass parçalanması	77
5- Madde V in mass parçalanması	78
6- Madde VI nin mass parçalanması	79
7- Madde VII nin mass parçalanması	80

GİRİŞ ve AMAÇ

Bu çalışmada, sedatif, hipnotik ve antikonvülsan (1,2) etkiye sahip barbitürat ve hidantoinlere benzer yapıda olup, kimyasal bakımdan da diğerlerine nazaran üzerinde daha az araştırma yapılmış bulunan, tiyoparabanik asid (2-tiyokso-4,5-imidazolidindion) in disüstitüe türevlerini elde etmek amacıyla literatürde olmayan bileşikleri hazırlanmıştır. Daha önce yine benzer yapıda olup sedatif, hipnotik ve antikonvülsan etki yönünden araştırılan 1-benzilidenamino-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion türevlerinin belirlenmesi (3) de bu tür yapılar üzerinde çalışmamızın diğer bir nedeni olmuştur.

4-(Alkil/ariltiyöüreido)salisilik asidler ya da bunların esterlerinin oksalil klorür ile reaksiyonundan oluşan 1,3-disüstitüe-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion yapısındaki maddelerin kimyasal özellikleri belirtilmiş, yapıları tanı reaksiyonları ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

1-Konumunda 3-hidroksi-4-karboksifenil artığı içeren 2-tiyoksoimidazolidindion'ların literatürde bulunmaması nedeniyle bu grup, tüm maddelerde değiştirilmeden bazılarında esteri haline geçirilerek bırakılmıştır. 2-Tiyokso-imidazo-

lidin halkasının 3-konumunda alkil ve aril grupları olan bileşikler oluşturulmuştur.

Elde edilen maddelerde, benzer yapıları nedeniyle, yukarıda sözü edilen etkilerin bulunup bulunmadığının araştırılması, daha sonra ayrı bir çalışma olarak yapılacaktır.



1. KULLANILAN İLKEKEL MADDELER

1.1- ETİL İSOTİYOSİYANAT

Etilaminin karbon sülfür ile etkileşmesinden meydana gelen maddenin merkürü klorür ile ısıtılmasından elde edilir (4). Keskin kokulu ve göz yaşartıcı bir sıvı olup, 130-132°C de kaynar. Suda çözünmez. Etanol ve eterle karışır.

1.2- n-BUTİL İSOTİYOSİYANAT

n-Butilamin ve karbon sülfürden elde edilen ürünün merkürü klorür ile etkileşmesi sonucunda oluşur (5). 167°C de kaynayan bir maddedir. Sentez yoluyla elde edilen maddenin verimi yüksek olmadığından glikozidi halinde yaprak ve tohumlarında bulunduğu *Cochlearia officinalis* bitkisinden elde edilmesi tercih edilmektedir.

1.3- ALLİL İSOTİYOSİYANAT

Kara hardal (*Brassica nigra* Koch.) tohumundaki eterik yağın bir bölümünü oluşturması nedeniyle bu tohumlardan elde edilir. Ayrıca allil iyodürün a) Potasyum tiyosiyanat ile etanolü ortamda ve sıcakta, b) Gümüş tiyosiyonat ile soğukta etkileşmesinden de sentetik olarak elde edilmektedir (6).

Allil isotiyosiyanat, renksiz ya da uçuk sarı renkte, batıcı lezzette ve göz yaşartıcı bir sıvıdır. 148-154°C de kaynar. Suda güç çözünür. Etanol ve organik çözücülerin çoğu ile her oranda karışır.

1.4- SİKLOHEKSİL İSOTİYOSİYANAT

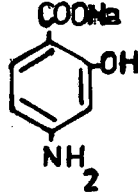
Sikloheksilamin ve karbon sülfürden elde edilen ürünün merkürü klorür ile etkileşmesi sonucunda oluşur (7). 219°C de kaynayan, batıcı kokulu, yağ halinde bir maddedir.

1.5- FENİL İSOTİYOSİYANAT

Anilinin karbon sülfür ve amonyakla reaksiyonu sonucunda oluşan amonyum fenilditiyokarbamatın kurşun nitratla dekompozisyonundan oluşur (8).

Suda çözünmeyen sıvı halindeki madde 221°C de kaynar. Etanol ve eterle karışır.

1.6- SODYUM p-AMINOSALİSİLAT

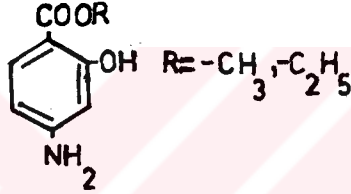


Sodyum tuzu halindeki bu maddenin asid komponenti olan 4-aminosalisilik asid (p-aminosalisilik asid = PAS) için ilk elde edilmiş yöntemi Seidel ve Bittner (9) tarafından verilmiştir.

Buna göre, 4-nitrosalisilik asid kalay ve hidroklorik asidle redüklenmektedir. Ayrıca, ferrosülfat (10), ferrosülfat-platin veya Raney nikeli (11) redüksiyon ajanı olarak kullanılır.

PAS, ayrıca m-aminofenolden hareketle Kolbe sentezi-
ne göre de elde edilir. Tüberkülostatik etkili bu madde, 1940
yılında ilk kez tedaviye girmiş (12) ve 1946 da Lehmann (13)
tarafından etkisi detaylı olarak açıklanmıştır.

1.7- 4-AMINOSALİSİLİK ASİDİN METİL VE ETİL ESTERLERİ

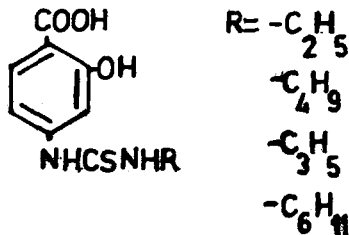


4-Aminosalisilik asidden metanol veya etanolle H₂SO₄
(14,15), BF₃ (16,15), POCl₃ (17,18), SOCl₂ (19,15) karşısında
sıcakta ya da oda temperaturünde elde edilir.

4-Aminosalisilik asid metil esteri: Açık krem renkte,
122-124°C de eriyen kristalize bir maddedir. Suda sıcakta güç,
metanol, etanol, kloroform ve eterde sıcakta kolay çözünür.

4-Aminosalisilik asid etil esteri: Krem renkte, 114-
115°C de eriyen kristalize bir maddedir. Suda sıcakta güç, me-
tanol, etanol, kloroform ve eterde sıcakta kolay çözünür.

1.8- 4-ALKİL/ARİLTİYOÜREİDOSALİSİLİK ASİDLER



4-Aminosalisilik asid ya da sodyum bileşiginden alkil/ aril isotiyosiyanatlarla (20,21) veya tiyofosgen ve aminlerle reaksiyonu sonucunda (22) elde edilir.

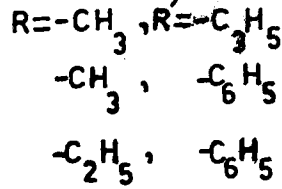
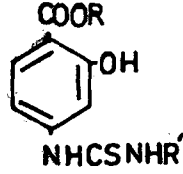
4-Etiltiyoüreidosalisilik asid: Sodyum 4-aminosalisilat ve etil isotiyosiyanattan literatür yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkte, 184°C de eriyen kristalize bir maddedir. Suda soğukta az, sıcakta güç, etanolde sıcakta kolay çözünür.

4-Butiltiyoüreidosalisilik asid: Sodyum 4-aminosalisilat ve butil isotiyosiyanattan literatür yöntemine göre elde edilir. Beyaz renkte, 179°C de eriyen kristalize bir maddedir. Suda soğukta az, sıcakta güç, kloroformda soğukta, metanol ve etanolde sıcakta çözünür. Eterde çözünmez.

4-Alliltiyoüreidosalisilik asid: Sodyum 4-aminosalisilat ve allil isotiyosiyanattan literatür yöntemine göre elde edilir. Açık sarı renkte, 180°C de eriyen kristalize bir maddedir. Suda ve kloroformda sıcakta çözünür. Metanol ve etanolde sıcakta kolay çözünür. Eterde çözünmez.

4-Sikloheksiltiyoüreidosalisilik asid: Sodyum 4-aminosalisilat ve sikloheksil isotiyosiyanattan literatür yöntemine göre elde edilir. Kirli beyaz renkte, 189°C de eriyen kristalize bir maddedir. Su, metanol, etanol ve kloroformda sıcakta çözünür. Eterde çözünmez.

1.9- 4-ALKİL/ARİLTİYÖREİDOSALİSİLİK ASİD ESTERLERİ



4-Alkil/ariltiyöreidosalisilik asid esterleri, 4-aminosalisilik asidin metil ve etil esterlerinin alkil/aryl isotiyosiyanatlarla su banyosunda etanollü ortamda kısa süreli ısıtılması ile elde edilirler (21,22).

Metil 4-alliltiyöreidosalisilat: Metil 4-aminosalisilat ve allil isotiyosiyanattan literatür yöntemlerine göre elde edilir. Beyaz renkte, 146-147°C de eriyen kristalize bir maddedir. Suda sıcakta güç çözünür. Kloroform ve eterde soğukta, metanol ve etanolde sıcakta çözünür.

Metil 4-feniltiyöreidosalisilat: Metil 4-aminosalisilat ve fenil isotiyosiyanattan literatür yöntemlerine göre elde edilir. Açık sarı renkte, 164°C de eriyen kristalize bir maddedir. Suda sıcakta güç çözünür. Kloroform, metanol ve etanolde sıcakta çözünür. Eterde çözünmez.

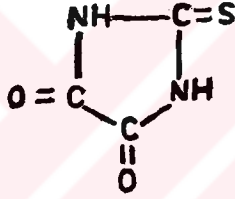
Etil 4-feniltiyöreidosalisilat: Etil 4-aminosalisilat ve fenil isotiyosiyanattan literatür yöntemlerine göre elde edilir. Beyaz renkte, 127°C de eriyen kristalize bir maddedir. Su ve kloroformda sıcakta, metanol, etanol ve eterde soğukta çözünür.

1.10- OKSALİL KLORÜR

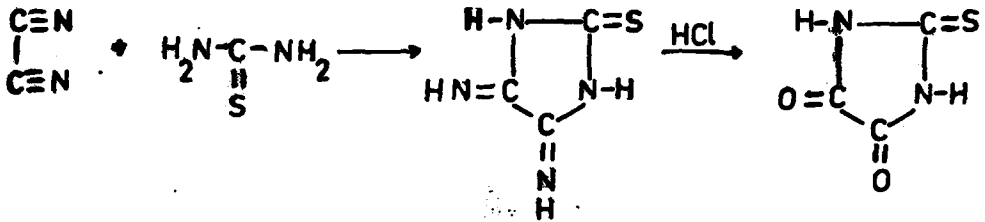
İlk kez Staudinger (23) tarafından susuz oksalik asidin fosfor pentaklorürle etkileştirilmesi ile elde edilir. 63-64°C de kaynayan renksiz, keskin kokulu bir sıvıdır. Su ve etanolle şiddetle bozularak oksalik asidi meydana getirir.

2. 2-TİYOKSO-4,5-İMİDAZOLİDİNDİONLAR

2-Tiyokso-4,5-imidazolidindion (=tiyoparabanik asid)

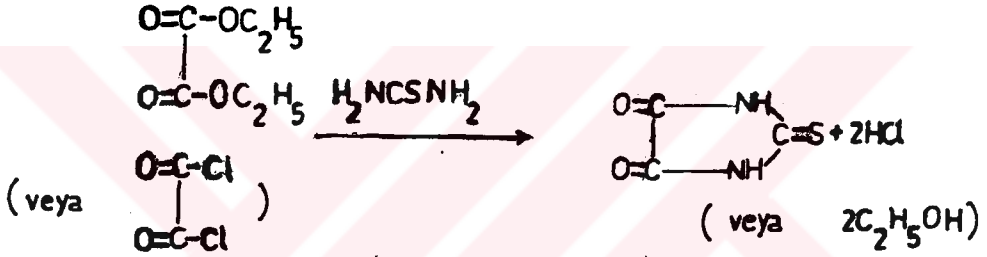


üzerindeki ilk çalışma Maly (24) tarafından verilmiştir. Daha önce Michael (25) ve Andreasch (26) in yaptığı çalışmaların, daha sonraki yıllarda yanlış olduğu anlaşılmıştır. Maly, siyanojeni (disiyan) tiyöüre ile etkileştirerek oluşturduğu 4,5-diimino-2-tiyoksoimidazolidinin derişik HCl ile hidrolizinden tiyoparabanik asidi elde etmiştir.

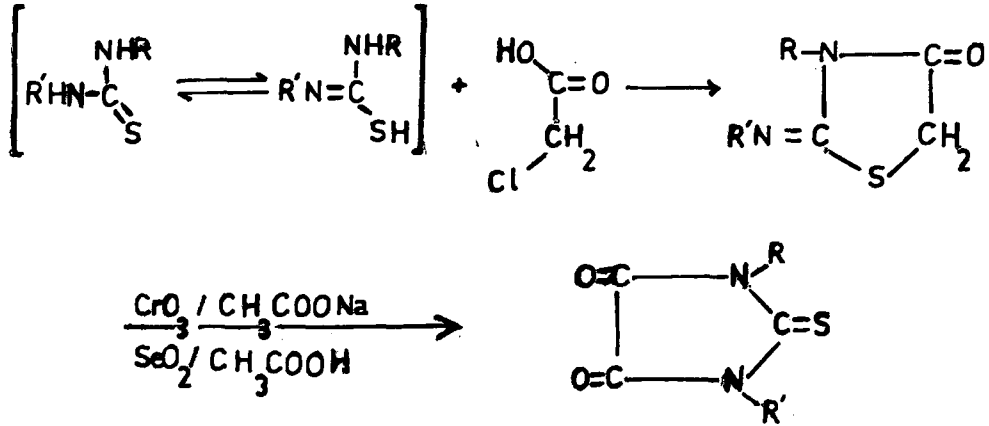


Biltz ve Topp (27), daha önce Michael (25) tarafından tiyöüre ve oksalik asid esterinden sodyum etoksitli ortamda elde edilen ve tiyoparabanik asid olarak bildirilen maddenin

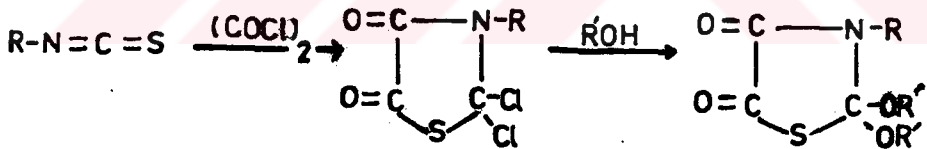
bir katım ürünü olduğunu kanıtlamışlardır. Aynı araştırmacılar, tiyoparabanik asid türevi maddeler üzerinde çalışmışlar ve 1,3-dimetil-, 1-etil-, 1,3-dietil-2-tiyokso-4,5-imidazolidindionları süstitüe tiyoüre ve oksalil klorürden susuz eterli ortamda elde etmişlerdir. Bu çalışmalardan daha sonra Laursen ve arkadaşları (28) Michael'in yöntemine göre çalışarak % 72 verimle tiyoparabanik asidi elde ettiklerini açıklamışlardır.



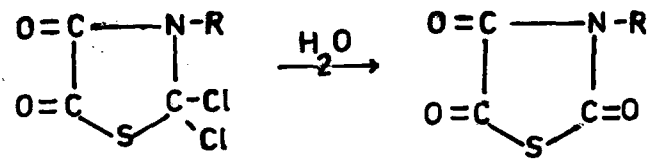
Daha sonraları disüstitüe tiyoparabanik asidlerin sentezi üzerinde çalışmalar yapan Mizsoni (29) iki yöntem geliştirmiştir. Birinci yöntemde araştırmacı, süstitüe tiyoüre türevini klorasetik asid ile sodyum asetatlı ortamda etkileştirerek, 2-süstitüeamino-3-süstitüetiyazolidin-4-on yapısını oluşturmuş ve bunu CrO_3 veya SeO_2 ile oksidlemiştir. İkinci yöntemde ise süstitüe tiyoüreleri siyanojen veya kloroformlu ortamda oksalil klorür ile reaksiyona sokmuştur. Her iki yöntemle de 1,3-disüstitüe-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion yapısında maddeler elde edilmiştir.



Richter ve arkadaşları (30), alkil ve aril isotiyosiyanatları oksalil klorürle reaksiyona sokarak 3-alkil/aril-2,2-diklorotiyazolidin-4,5-dionları oluşturmuşlar ve iki klor atomunun alkoksi gruplarıyla değişmesi sonucunda 2,2-dialkoksitiyazolidin-4,5-dionları elde etmişlerdir.

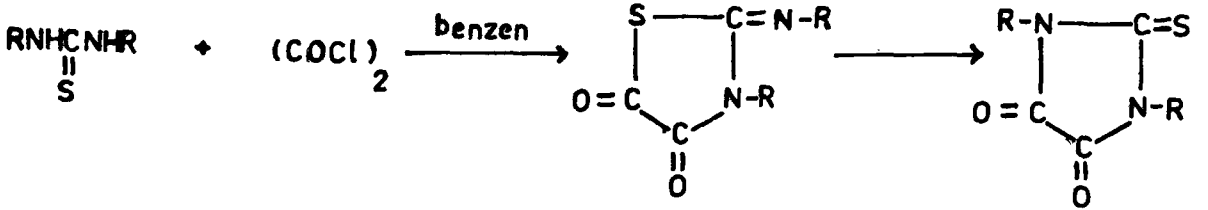


Dikloro türevinin hidrolizi ile 3-alkiltiyazolidin-2,4,5-trionlar oluşmuştur.

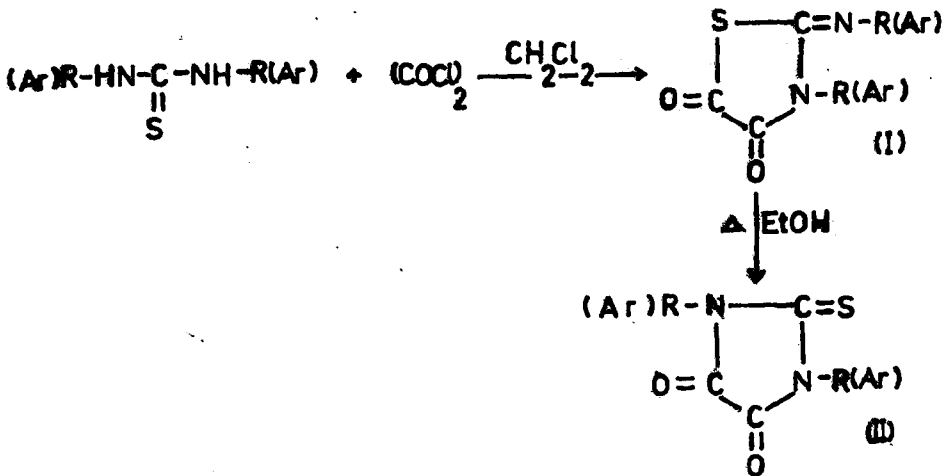


1,3-Diisopropil tiyüre ve oksalil klorürden benzenli ortamda Stoffel (31) tarafından yapılan çalışmada, ara ürün olarak 2-iminotiyazolidin-4,5-dion türevi ve bundan geçerek 1,3-diisopropil-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion'un elde edil-

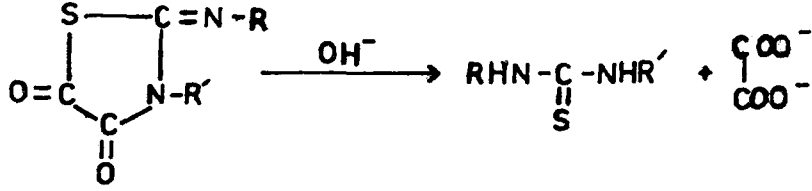
diği bildirilmiştir. Aynı araştırıcılar diğer alkil sübstitüe tiyrelerle de çalışmışlar ve sonuçta tiyoparabanik asid yapısında bileşikler oluştuğunu saptamışlardır (32,33).



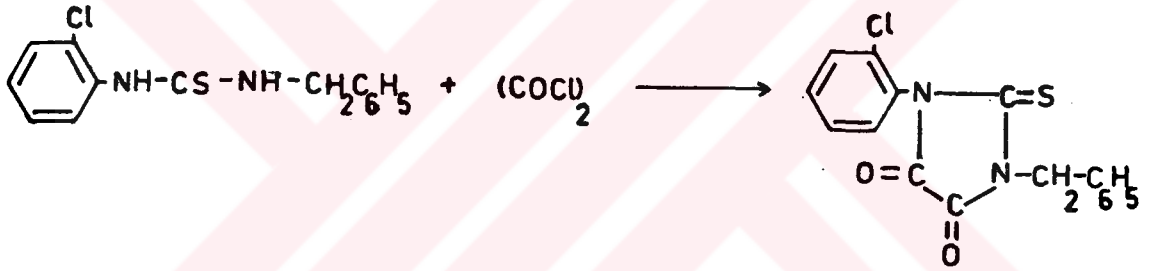
Ulrich ve Sayigh (34) de n-butiltiyre ve oksalil klorürden dikloretanlı ortamda 2-n-butylimino-3-n-butiltiyazolidin-4,5-dion (I) u elde etmiş ve bu ara ürünün etanollü ortamda ısıtılması ile, isomerizasyon sonucu 1,3-dibutil-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion (II) u kazanmışlardır. Yine aynı araştırıcılar tarafından, 1,3-difeniltiyre ve oksalil klorürden 1,3-difenil-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion elde edilmiştir.



Yine bu çalışmada tiyazolidin-4,5-dion yapısındaki bileşiklerin seyreltik asidli ortamda stabl oldukları ve dile alkalilerle disübstitüe tiyre türevine dönüştükleri belirtilmektedir.

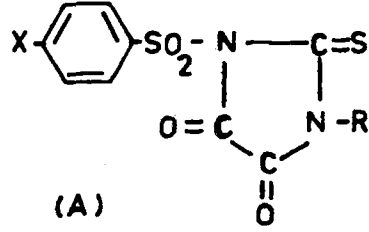


Gerhard ve arkadaşları (35), N-(o-klorofenil)-N'-benziltiyüreyi oksalil klorürle reaksiyona sokarak 2-tiyoksoimidazolidindion yapısındaki bileşiği oluşturmuş ve maddenin yapısını NMR spektroskopisi ile aydınlatmışlardır.



Özkırımlı (36) süstitüe benzaldehidlerin tiyosemikarbazonlarının oksalil klorürle reaksiyonundan 1-(süstitüe benziliden) amino-2-tiyokso-4,5-imidazolidindionlar; süstitüe benzaldehid 4-alkil/fenil tiyosemikarbazonların oksalil klorürle reaksiyonundan da, 1-(süstitüe benziliden) amino-2-tiyokso-3-alkil/fenil-4,5-imidazolidindion yapısında maddeler elde etmiştir. Maddelerin yapıları kimyasal ve spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca yapılan etki araştırmasında maddelerde hipnotik ve sedatif etki saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalarda, Stoffel (32,33) dialkilsüstitüetiyoüre türevleri ile 1-alkil-3-(süstitüefenilsülfonil) tiyoüre ve oksalil klorürden benzenli ortamda oluşturduğu (A) yapısındaki bileşiğin herbisidal etkisinden söz etmektedir.



Etki araştırması ile ilgili çalışmalara örnek olarak yapı benzerliği olan dialkilsbstiteimidazolidintrion türevlerinin etkilerini bildiren çalışma (37) gösterilebilir. Araştırıcılar bu çalışmada bileşiklerde hipoglisemik, hipolipidemik etkilerin saptandığından szetmektedirler.

DENEYSEL BÖLÜM

1. ARAÇ VE GEREÇLER

1.1- KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Etil isotiyosiyanat (Merck-Schuchardt)
Butil isotiyosiyanat (Fluka AG)
Allil isotiyosiyanat (Merck-Schuchardt)
Sikloheksil isotiyosiyanat (Merck-Schuchardt)
Fenil isotiyosiyanat (Merck-Schuchardt)
Sodyum p-amino salisilat^{**}
Oksalil klorür (Merck-Darmstadt)

1.2- KULLANILAN ELEKTRONİK AYGITLAR

Ultraviyole Spektrofotometre (Shimadzu Double Beam Spectrophotometer UV-150-02)
Infrared Spektrofotometre (Perkin Elmer Model 577)
Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre^{**}
Kütle Spektrofotometre^{***}
Elementel Analiz Aygıtı (Perkin Elmer Model 240)
Erime Derecesi Aleti^{****} (Büchi-Flawil/Schweiz)

^{**}Maddeyi sağladığımız İzmir Şanlı İlaç Sanayii'ne teşekkürlerimi sunarım.

^{**}Maddelerin NMR spektrumları; Tübitak, Freie Universitaet Berlin (Batı Almanya) de ve Ankara Jandarma Genel Komutanlığı Narkotik Laboratuvarında alınmıştır. Burada Doç.Dr.Servet Büyüktimkin'e ve Narkotik Laboratuvar Şube Müdürü Ecz.Dr.Yarbay Namık Evren'e ilgilerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

^{***}Maddelerin kütle spektrumları Sittingbourne Research Centre, Sittingbourne (İngiltere) de alınmıştır.

^{****}Maddelerin erime dereceleri düzeltilmemiştir.

2. KROMATOĞRAFİK ÇALIŞMALAR

Sentez süresince reaksiyondaki gelişmeler ve elde edilen maddelerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile, adsorban olarak 0.3 mm kalınlığında silikagel HF²⁵⁴⁺³⁶⁶ kaplanmış 10x20 cam plaklar kullanılarak kontrol edilmiştir. Maddelerimizin kromatografik kontrollerinde kullanılan çözücü sistemleri ve bunların ileride kullanılacak olan kod numaraları aşağıda belirtilmiştir.

S₁: Etilmetilketon-Benzen-Metanol-Gla.Asetik asid
(82:22:8:1)

S₂: Kloroform-Metanol (75:45)

S₃: Etilmetilketon-Benzen-Metanol (82:22:8)

Çözücü sistemlerinin hazırlanmasında Merck ürünü çözücüler kullanılmıştır.

SÜRÜKLENME KOŞULLARI: Kromatografi tanklarında çözücü sistemleri hazırlandıktan sonra yirmidört saat bekletilerek doygunlukları sağlanmıştır. Sentez ürünleri ve ilkel maddelerin etanoldeki seyreltik çözeltileri kromatografi plaklarına tatbik edilmiş ve kromatografi tanklarında uygun çözücü sistemleri ile sürüklenmeleri sağlanmıştır.

LEKELERİN BELİRLENMESİ: Kromatogramlarda sentez ürünleri ve ilkel maddelere ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) yararlanılmıştır.

3. YÖNTEMLER

3.1- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-ALKİL/ ARİL-4,5-İMİDAZOLİDİNDİON'LARIN GENEL ELDE EDİLİŞ YÖNTEMİ

0.01 mol disübstitüetiyoüre türevi maddenin 50 ml susuz eterdeki süspansiyonuna, 0.02 mol oksalil klorür damla damla ilave edilir. CaCl_2 borusu içeren geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 60°C de 1-2 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı yoğunlaştırılır ve kalan artık özel bölümlerinde belirtildiği gibi billurlandırılarak maddeler (I-VII) kazanılır. Verim hammadde üzerinden hesaplanmıştır.

3.2- MADDE VII DE HİDROLİZ

a) ASİD HİDROLİZ: 0.00025 mol madde 10 ml etanolde ısıtılarak çözündürülür ve üzerine 10 ml % 40 lık H_2SO_4 ilave edilerek, su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 1 saat ısıtılır. Reaksiyonda kokusu duyulan H_2S , kurşun asetatlı kağıtta verdiği siyah leke ile de saptanır. Oluşan çökelti süzülüp ayrılır. Çökeltide bulunan disübstitüetiyoüre türevi İTK ile tanınır. Süzüntü eterle ekstre edilir. Eterli fazda kromatografik olarak serbest karboksili ve ester halde karboksili taşıyan disübstitüetiyoüre türevi maddeler saptanır.

Sulu faza geçen oksalik asid hem İTK ile hem de % 1 lik KMnO_4 çözeltisinin rengini gidermesiyle tanınır.

b) ALKALİ HİDROLİZ: 0.00025 mol madde 10 ml % 5 lik NaOH ile su banyosunda, geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılır. Ortamda kromatografik olarak PAS saptanır. Çözeltinin bir kısmı asidlendirilir ve kaynatılır, çıkan H₂S, kokusu ve kurşun asetatlı kağıtla verdiği siyah leke ile saptanır.

Çözeltinin diğer kısmı metil kırmızısı karşısında NH₃ ile alkalilendirilir. % 10 luk CaCl₂ çözeltisinden 0.5 ml ilave edilir. Çöken kalsiyum oksalat süzülür, yıkanır ve % 16 lık sülfürik asidde çözülür, % 1 lik KMnO₄ çözeltisinin rengini giderir. Oksalat iyonu, ayrıca İTK ile de saptanır.

3.3- MADDE VII DE HİDRAZİN HİDRAT İLE REAKSİYON

0.00025 mol madde etanolde çözülüp üzerine 3 ml hidrazin hidrat konur ve su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtılır. Ortamdaki H₂S, kokusu ve kurşun asetatlı kağıtta leke oluşturması ile, oksalik asid ise % 1 lik KMnO₄ çözeltisinin rengini gidermesiyle saptanır. Oksalik asid ve PAS hidrazidi ayrıca İTK ile de tanınır.

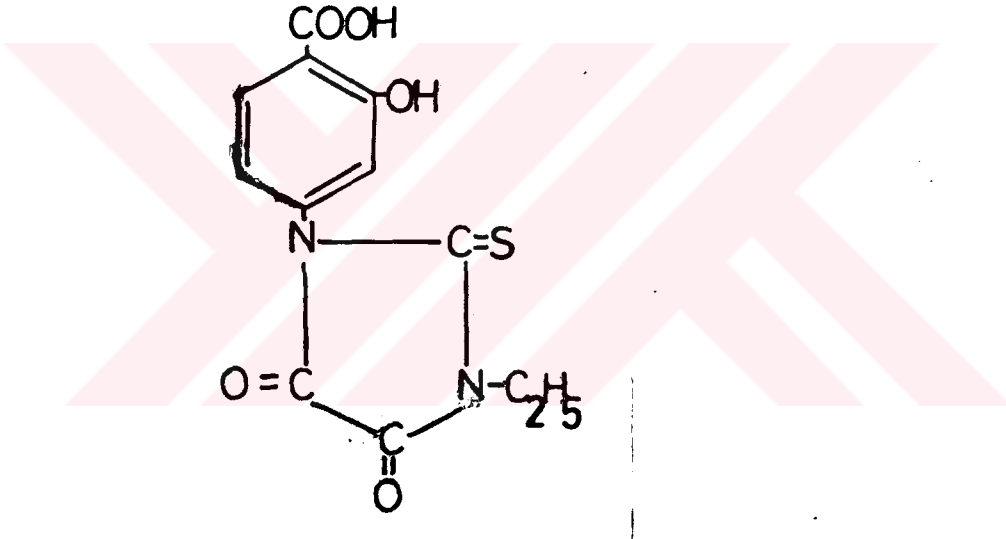
3.4- MADDE VII DE BENZOİLLEME

0.006 mol maddenin 3 ml piridin ve 2.5 ml eter karışımındaki süspansiyonuna devamlı çalkalayarak azar azar 0.012 mol benzoil klorürün 2.5 ml eterdeki çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon karışımı buzda soğutulur. 10 dakika çalkalanır. Dippte toplanan yağimsı kısım, bir kaç defa eterle yıkanarak reak-

siyona girmemiş benzoil klorürden kurtarılır. Yağimsı madde % 5 lik H_2SO_4 le çöktürülür, süzülür, suyla sülfat reaksiyonu vermeyinceye kadar yıkanır ve kurutulup, billurlandırılır.

4. MADDELERİN ELDE EDİLiŞİ VE ÖZELLİKLERİ

4.1- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-ETİL-4,5-İMİDAZOLİDİNDİON (MADDE I)



2.40 g (0.01 mol) 4-etiltiyüredosalisilik asid ve 2 ml (0.02 mol den biraz fazla) oksalil klorürden 3.1 de belirtilen yöntemle göre elde edilir. 2.41 g (verim % 81.97). Dilüe (% 50) etanolden bir kaç kez billurlandırılarak temizlenir.

Açık sarı renkli küçük kristaller. e.d. 234-235°C. Metanol, etanol, aseton, kloroform, eter ve % 5 lik sodyum hidroksitte kolay, % 5 lik sodyum bikarbonatta güç çözünür. Suda çözünmez.

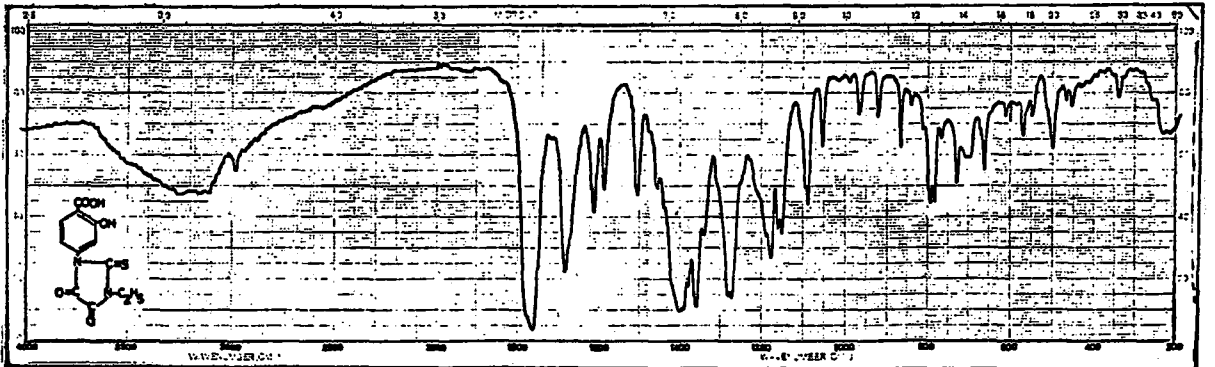
İyod-azid reaktifi ile derhal N_2 gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik $FeCl_3$ eriğiği ile koyu kırmızı renk verir. b) % 10 luk $AgNO_3$ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

Kromatografi: Sistem S_1 , R_f 0.40 (4-etiltiyüreidosalisilik asid R_f 0.36).

Spektral Bulgular:

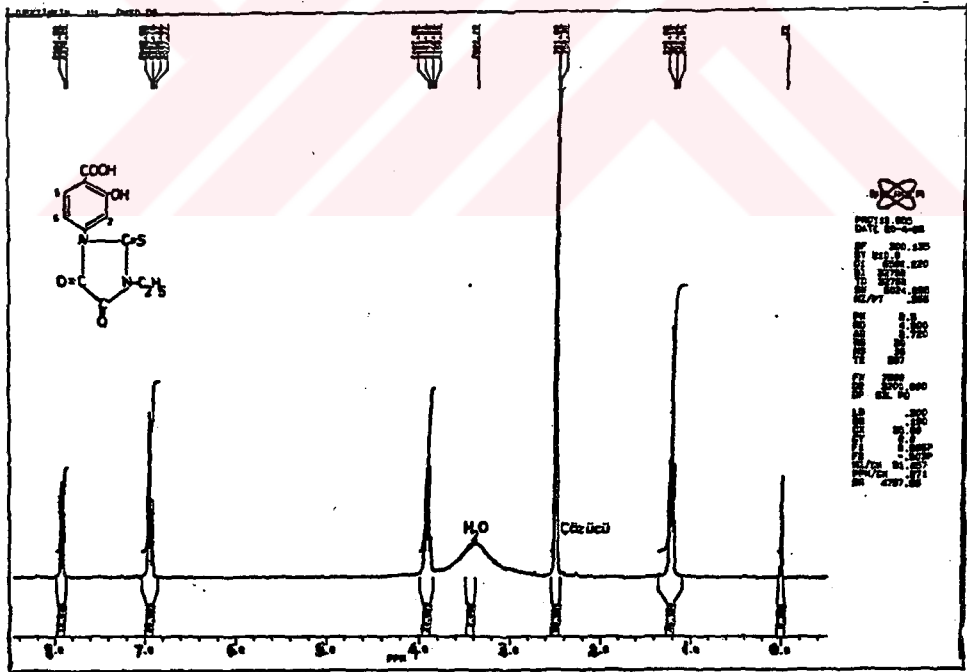
UV λ EtOH maks.: 207 nm (ϵ : 33392); 240 nm (ϵ : 8731); 302 nm (ϵ : 16519) (100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3680-3020 (molekül içi bağ oluşturmuş fenol ve karboksil O-H gerilimi); 3100 (aromatik halka C-H gerilimi); 2980 (etil CH_3 , CH_2 CH gerilimi); 1765 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1680 (karboksilli asid C=O gerilimi); 1180 (C=S gerilimi); 1360 (fenol =C-OH deformasyon bandı); 1150 (fenol =C-O gerilimi); 1610, 1590, 1500, 1455 (aromatik halka C=C gerilimi); 1280 (C-N-C tiyüreid II bandı); 1400 (C-N-C tiyüreid I bandı); 870, 790 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi)(Bkz. Şekil 1).

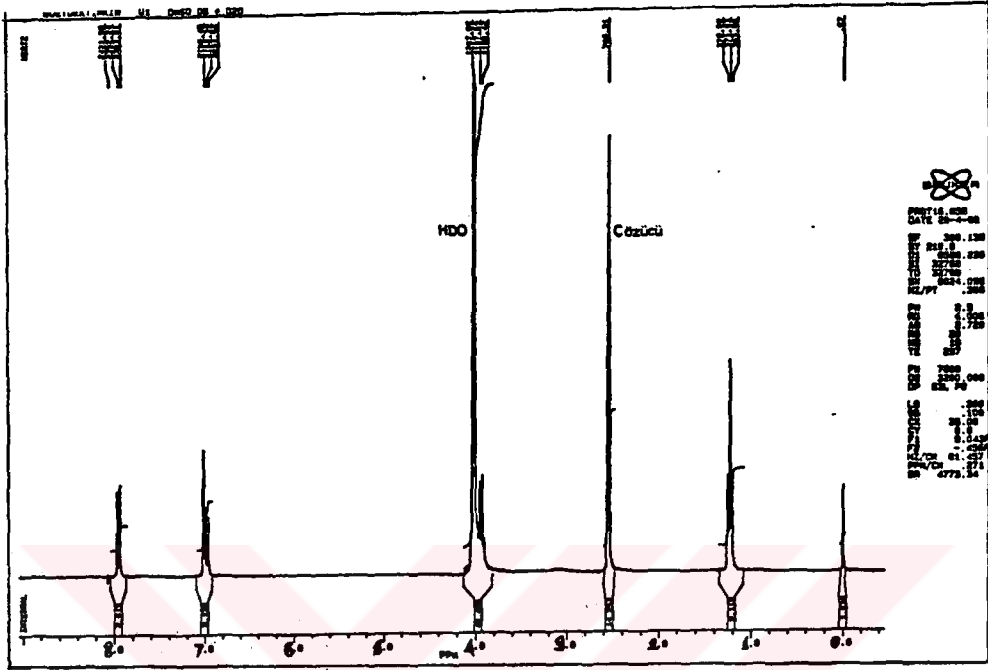


Şekil 1- Madde I in IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz)($\text{dmsO-d}_6/\text{TMS}$) δ ppm: 1.22 (3H, t, J: 7Hz, etil grubuna ait $-\text{CH}_3$ protonları); 3.92 (2H, q, J: 7Hz, etil grubuna ait $-\text{CH}_2-$ protonları); 6.93 (1H, dd, J: 8.4 ve 1.55Hz, fenil halkasının C_6-H protonu); 6.97 (1H, s, fenil halkasının C_2-H protonu); 7.93 (1H, d, J: 8.3Hz, fenil halkasının C_5-H protonu) (Bkz. Şekil 2). Çözücü dmsO-d_6 olduğundan fenol grubu protonu ile karboksil grubu protonu hızlı bir D değişimine uğramış ve bu nedenle spektrumda bunlara ait pikler gözlenememiştir (Bkz. Şekil 2, 3).

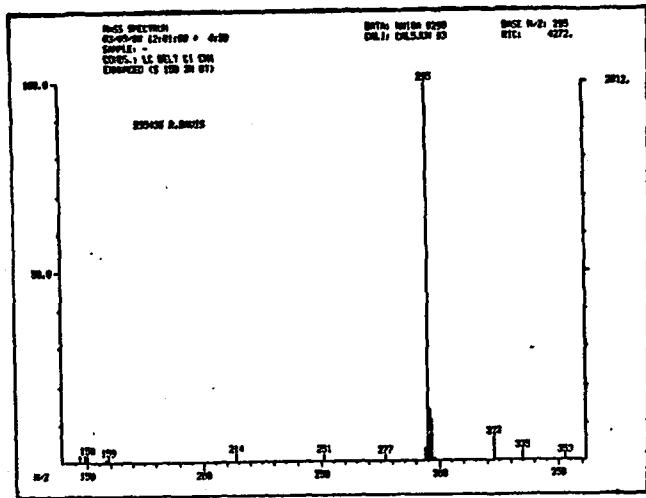


Şekil 2- Madde I in NMR spektrumu



Şekil 3- Madde I in NMR spektrumu (D₂O)

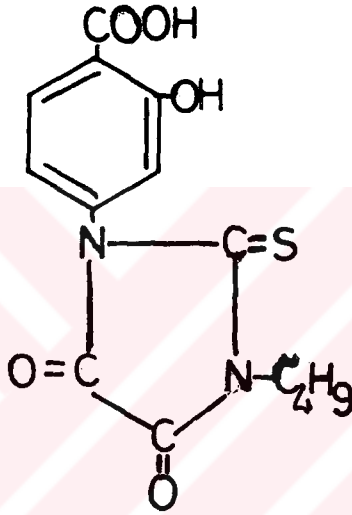
Kütle Spektrumu (m/z)(C.I.): 353, 335, 323, 296 (M+2),
295 (MH⁺)(temel pik), 277, 251, 214, 159, 150 (Bkz. Şekil 4).



Şekil 4- Madde I in kütle spektrumu

Analiz: $C_{12}H_{10}N_2O_5S$ için hesaplanan, C: 48.97, H: 3.42, N: 9.51. Bulunan, C: 49.04, H: 3.10, N: 9.38.

4.2- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-BUTİL-4,5-İMİDAZOLİDİNDİYON (MADDE II)



2.68 g (0.01 mol) 4-butiltiyüredosalisilik asid ve 2 ml (0.02 mol den biraz fazla) oksalil klorürden 3.1 de belirtilen yönteme göre elde edilir. 3.12 g (verim % 96.89). Dilüe etanolden (% 50) bir kaç kez billurlandırılarak temizlenir.

Sarı renkli kristaller. e.d. $191^{\circ}C$. Metanol, etanol, aseton, kloroform, eter, % 5 lik sodyum hidroksit ve % 5 lik sodyum bikarbonatta kolay çözünür. Suda çözünmez.

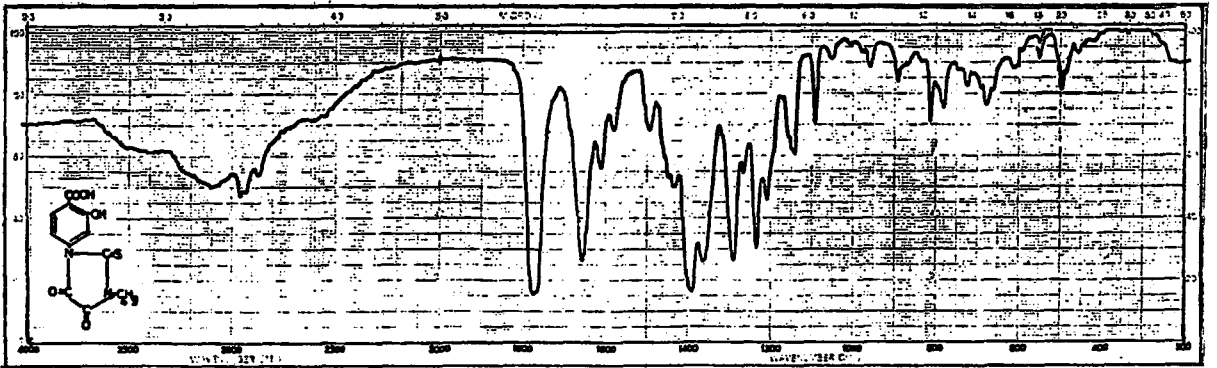
İyod-azid reaktifi ile derhal N_2 gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik $FeCl_3$ eriyiği ile koyu kırmızı renk verir. b) % 10 luk $AgNO_3$ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

Kromatografi: Sistem S₂, R_f 0.41 (4-butiltiyüreido-salisilik asid R_f 0.37).

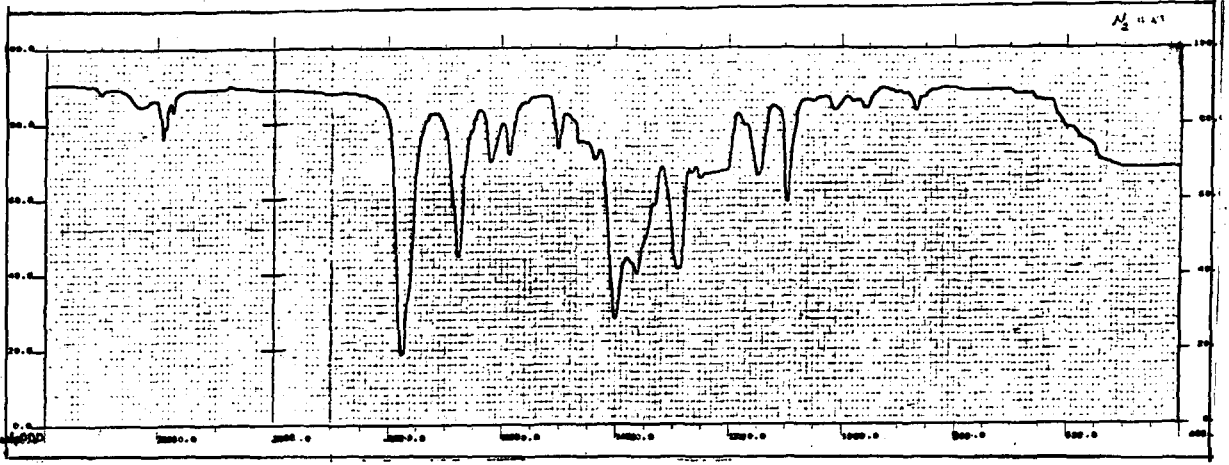
Spektral Bulgular:

UV λ EtOH maks.: 208 nm (ϵ : 35871); 241 nm (ϵ : 9226); 304 nm (ϵ : 21064) (100 ml de 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR(KBr) ν maks. cm⁻¹: 3680-3300 (molekül içi bağ oluşturmuş fenol O-H gerilimi); 3300-3000 (molekül içi bağ oluşturmuş karboksil O-H gerilimi); 3100 (aromatik halka C-H gerilimi); 2960, 2930, 2870 (butil CH₃, CH₂ CH gerilimi); 1770 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1660 (karboksilli asid C=O gerilimi); 1210 (C=S gerilimi) 1360 (fenol =C-OH deformasyon bandı); 1140 (fenol =C-O gerilimi); 1610, 1580, 1490, 1450 (aromatik halka C=C gerilimi); 1290 (C-N-C tiyüreid II bandı); 1430 (C-N-C tiyüreid I bandı); 890, 780 (1,2,4-trisübstitüe benzen C-H eğilme titreşimi)(Bkz.Şekil 5, 6).



Şekil 5- Madde II nin IR spektrumu (KBr)

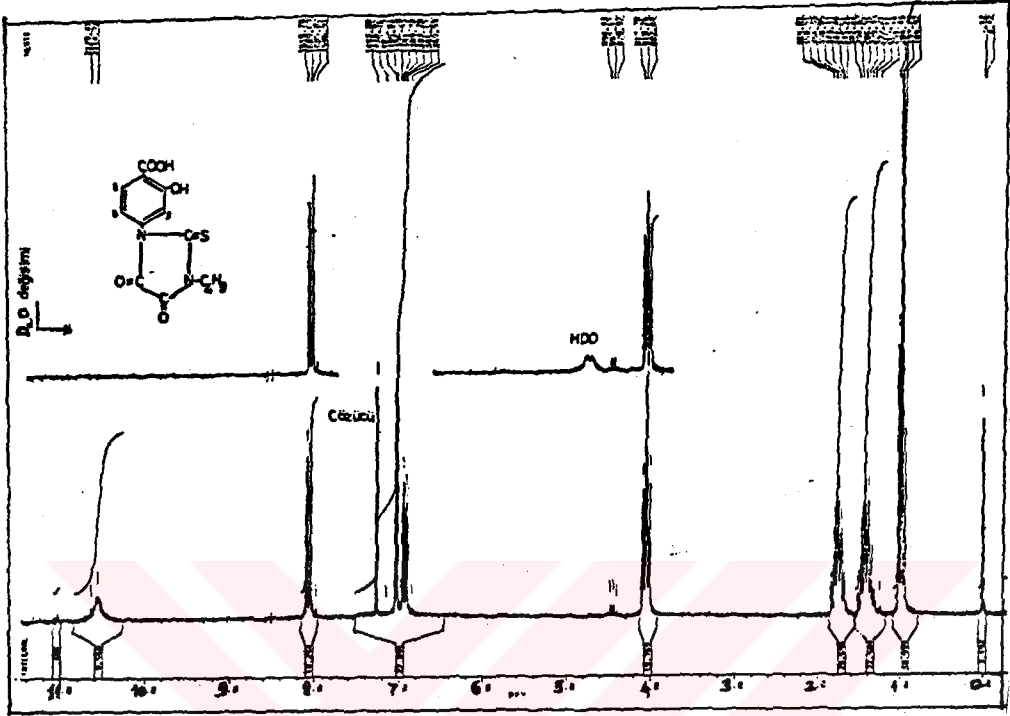


Şekil 6- Madde II nin IR spektrumu (CHCl₃)

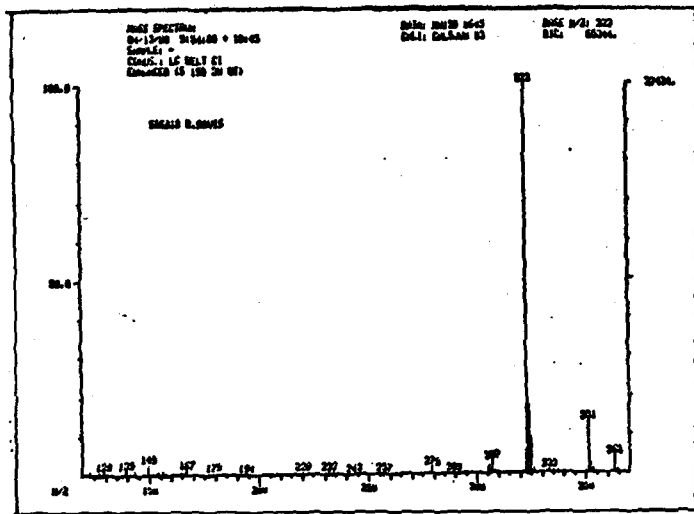
¹H-NMR (200 MHz)(CDCl₃/TMS) δ ppm: 0.98 (3H, t, butil grubuna ait -CH₃ protonları); 1.39 (2H, m, butil grubuna ait CH₃ e komşu -CH₂- protonları); 1.75 (2H, m, butil grubuna ait CH₂ ye komşu -CH₂- protonları); 4.05 (2H, t, butil grubuna ait N a komşu -CH₂- protonları); 6.93 (1H, dd, J: 8.52 ve 2.02Hz, fenil halkasının C₆-H protonu); 7.03 (1H, d, J: 1.96Hz, fenil halkasının C₂-H protonu); 8.07 (1H, d, J: 8.51Hz, fenil halkasının C₅-H protonu); 10.61 (1H, s, fenil grubuna ait proton) (Bkz. Şekil 7).

Kütle Spektrumu (m/z)(C.I.): 363, 351, 333, 324 (M+2), 323 (MH⁺)(temel pik), 307, 289, 279, 257, 243, 232, 220, 194, 179, 167, 149, 139, 129 (Bkz. Şekil 8).

Analiz: C₁₄H₁₄N₂O₅S için hesaplanan, C: 52.16, H: 4.37, N: 8.68. Bulunan, C: 52.67, H: 4.15, N: 8.84.

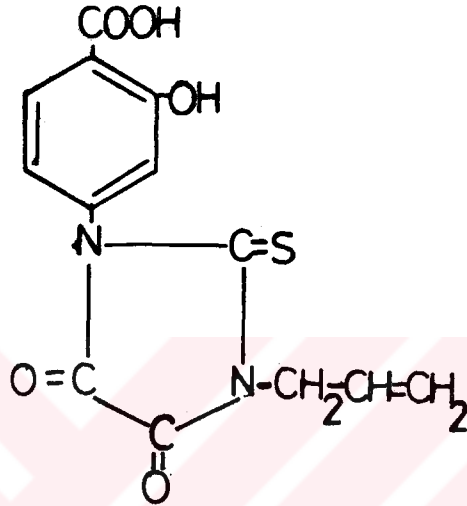


Şekil 7- Madde II nin NMR spektrumu



Şekil 8- Madde II nin kütle spektrumu

4.3- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-ALLİL-4,5-İMİDAZOLİDİNDİON (MADDE III)



2.52 g (0.01 mol) 4-alliltiyöüredosalisilik asid ve 2 ml (0.02 mol den biraz fazla) oksalil klorürden 3.1 de belirtilen yönteme göre elde edilir. 2.31 g (verim % 75.49). Etanolden (% 96) bir kaç kez billurlandırılarak temizlenir.

Sarı renkli, iğne şeklinde kristaller. e.d. 222-224°C. Metanol ve etanolde soğukta güç, aseton, kloroform, eter ve % 5 lik sodyum hidroksitte kolay, % 5 lik sodyum bikarbonatta sıcakta çözünür. Suda çözünmez.

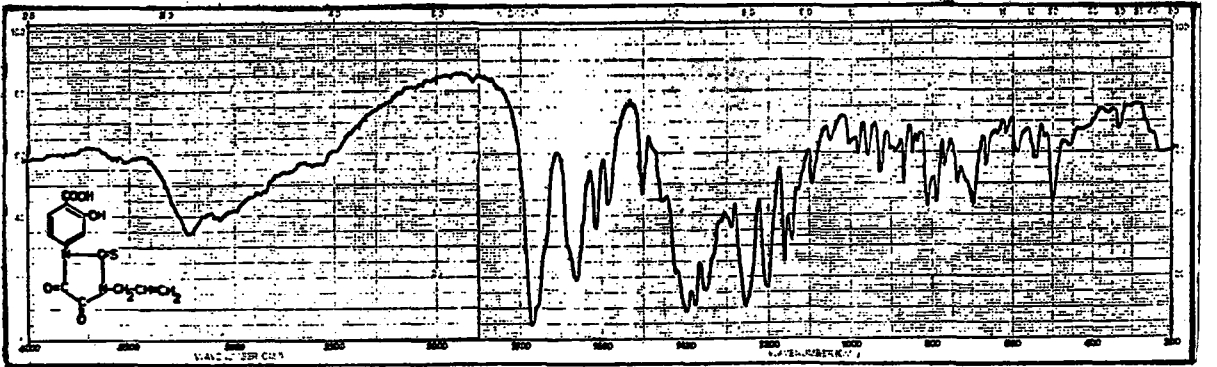
İyod-azid reaktifi ile derhal N₂ gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik FeCl₃ eriyiği ile koyu kırmızı renk verir. b) % 10 luk AgNO₃ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

Kromatografi: Sistem S₁, R_f 0.32 (4-alliltiyöüredosalisilik asid R_f 0.22).

Spektral Bulgular:

UV λ ^{EtOH}_{maks.}: 208 nm (ϵ : 29685); 241 nm (ϵ : 8176); 303 nm (ϵ : 17545) (100 ml de 1.36 mg madde içeren etanollü çözelti).

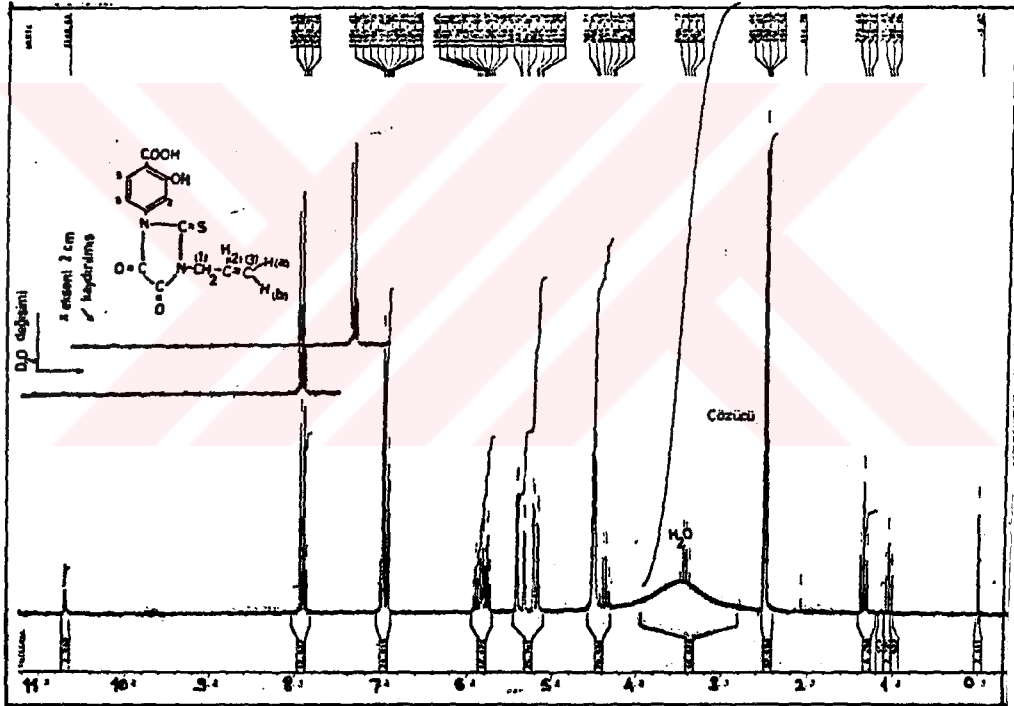
IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3400-3140 (molekül içi bağ oluşturmuş fenol ve karboksil O-H gerilimi); 3080 (aromatik halka C-H gerilimi); 2980, 2920 (allil grubunun doymuş metilenine ait C-H gerilimi); 1770 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1665 (karboksilli asid C=O gerilimi); 1200 (C=S gerilimi); 1350 (fenol =C-OH deformasyon bandı); 1160 (fenol =C-O gerilimi), 1610, 1590, 1500, 1455 (aromatik halka C=C gerilimi); 1260 (C-N-C tiyü Reid II bandı); 1425 (C-N-C tiyü Reid I bandı); 1675 (allil grubunun C=C gerilimi); 1290 (allil grubunun düzlem içi C-H eğilimi); 870, 790 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi (Bkz. Şekil 9)).



Şekil 9- Madde III ün IR spektrumu (KBr)

¹H-NMR (200 MHz)(dmso-d₆/TMS) δ ppm: 4.49 (2H, d, j : 4.98Hz, allil grubuna ait C₁ protonları); 5.19 (1H, dd, j : 10.36 ve 1.37Hz allil grubuna ait C₃-a protonu); 5.37 (1H, dd, j :

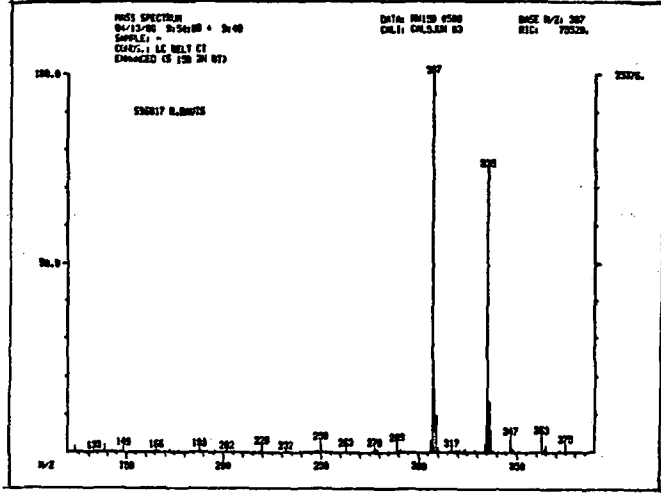
17.26 ve 1.43Hz, allil grubuna ait C₃-b protonu); 5.74-5.93 (1H, m, allil grubuna ait C₂ protonu); 6.93 (1H, dd, j: 8.27 ve 1.95Hz, fenil halkasının C₆-H protonu); 6.98 (1H, d, j: 1.65Hz, fenil halkasının C₂-H protonu); 7.92 (1H, d, j: 8.24Hz, fenil halkasının C₅-H protonu); 10.70 (1H, s, fenol grubuna ait proton)(Bkz. Şekil 10).



Şekil 10- Madde III ün NMR spektrumu

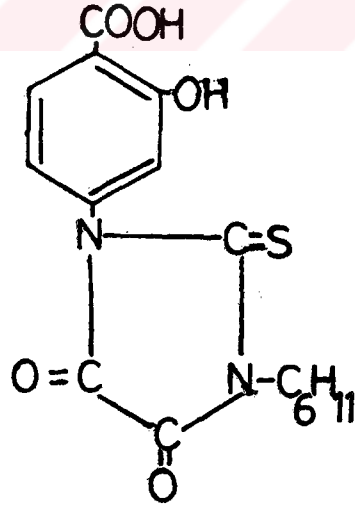
Kütle Spektrumu (m/z)(C.I.): 375, 363, 347, 335, 317, 308 (M+2), 307 (MH⁺)(temel pik), 289, 278, 263, 250, 232, 220, 202, 188, 166, 149, 133 (Bkz. Şekil 11).

Analiz: C₁₃H₁₀N₂O₅S için hesaplanan, C: 50.97, H: 3.29, N: 9.14. Bulunan, C: 50.8, H: 3.4, N: 9.4.



Şekil 11- Madde III ün kütle spektrumu

4.4- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-SİKLOHEKSİL-4,5-İMİDAZOLİDİONDİON (MADDE IV)



2.94 g (0.01 mol) 4-sikloheksiltiyüoreidosalisilik asid ve 2 ml (0.02 mol den biraz fazla) oksalil klorürden 3.1 de belirtilen yöntemle göre elde edilir. 2.32 g (verim % 66.66). Etanolde (% 96) bir kaç kez billurlandırılarak temizlenir.

Sarı renkli kristalize toz. e.d. 266-267°C. Metanol, aseton, kloroform, eter ve % 5 lik sodyum hidroksitte kolay, etanol ve % 5 lik sodyum bikarbonatta güç çözünür, suda çözünmez.

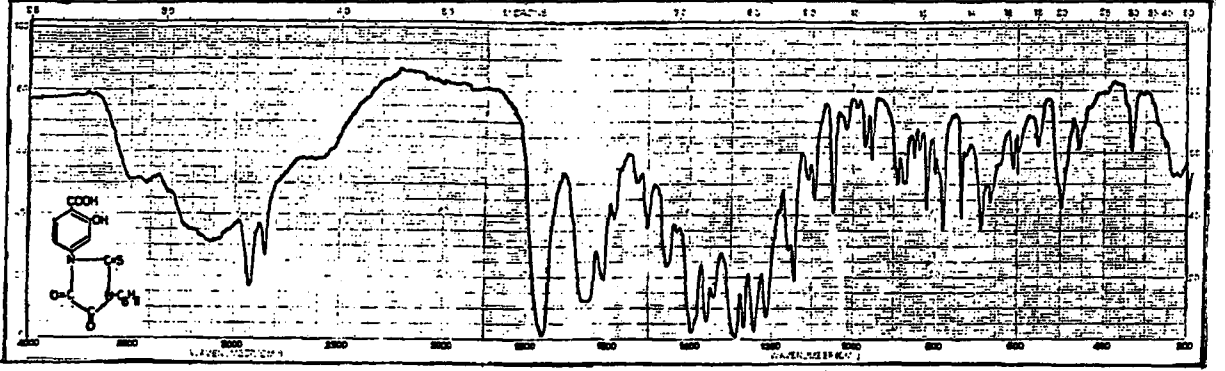
İyod-azid reaktifi ile derhal N₂ gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik FeCl₃ eriyiği ile koyu kırmızı renk verir. b) % 10 luk AgNO₃ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

Kromatografi: Sistem S₂, R_f 0.46 (4-sikloheksiltiyüredidosalisilik asid R_f 0.41).

Spektral Bulgular:

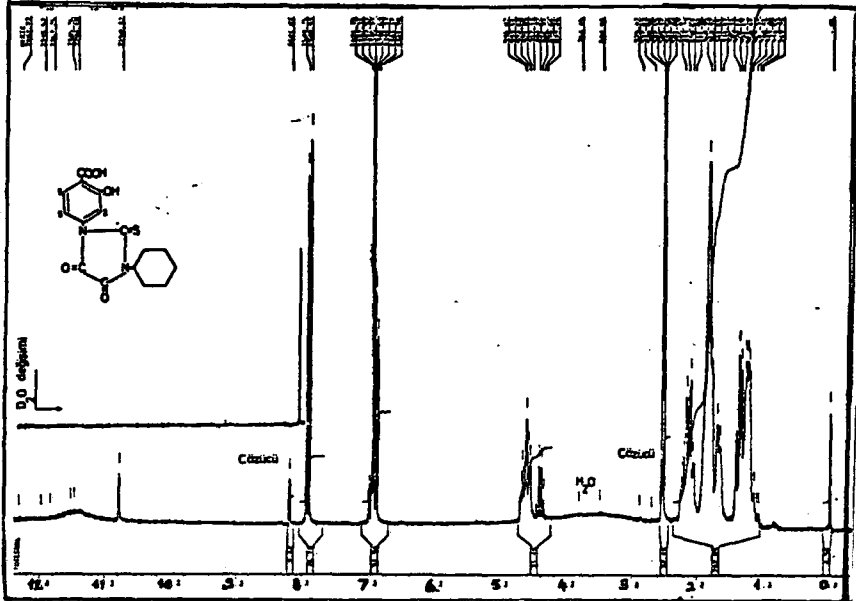
UV λ ^{EtOH} maks.: 208 nm (ϵ : 32751); 240 nm (ϵ : 8106); 304 nm (ϵ : 19527) (100 ml de 1.18 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR(KBr) ν maks. cm⁻¹: 3680-3330 (molekül içi bağ oluşturmuş fenol O-H gerilimi); 3330-3000 (molekül içi bağ oluşturmuş karboksil O-H gerilimi); 2920, 2850 (sikloheksil asimetrik ve simetrik C-H gerilimi); 1765 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1650 (karboksilli asid C=O gerilimi); 1160 (C=S gerilimi); 1452 (sikloheksil C-H eğilimi); 1360 (fenol =C-OH deformasyon bandı); 1145 (fenol =C-O gerilimi); 1610, 1580, 1530, 1500 (aromatik halka C=C gerilimi); 1290 (C-N-C tiyüred II bandı); 1395 (C-N-C tiyüred I bandı); 890, 780 (1,2,4-trisübstitüe benzen C-H eğilme titreşimi)(Bkz. Şekil 12).

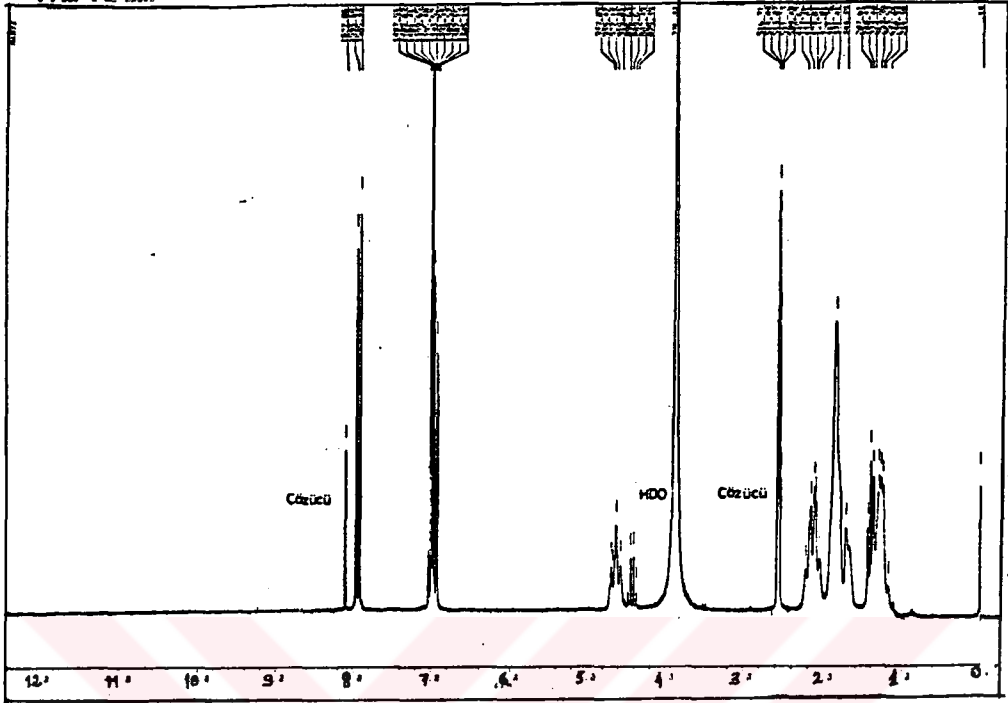


Şekil 12- Madde IV ün IR spektrumu (KBr)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)($\text{dmso-d}_6 + \text{CDCl}_3/\text{TMS}$) δ ppm: 1.08-2.22 (10H, m, sikloheksil grubuna ait protonlar); 4.62 (1H, m, sikloheksil grubunun N-CH protonu); 6.95 (1H, dd, J : 8 ve 1.96Hz, fenil halkasının $\text{C}_6\text{-H}$ protonu); 7.00 (1H, d, J : 1.76Hz, fenil halkasının $\text{C}_6\text{-H}$ protonu); 7.92 (1H, d, J : 8.32Hz, fenil halkasının $\text{C}_2\text{-H}$ protonu); 10.79 (1H, s, fenol grubuna ait proton); 11.49 (1H, yaygın s, karboksil grubuna ait proton)(Bkz. Şekil 13,14).

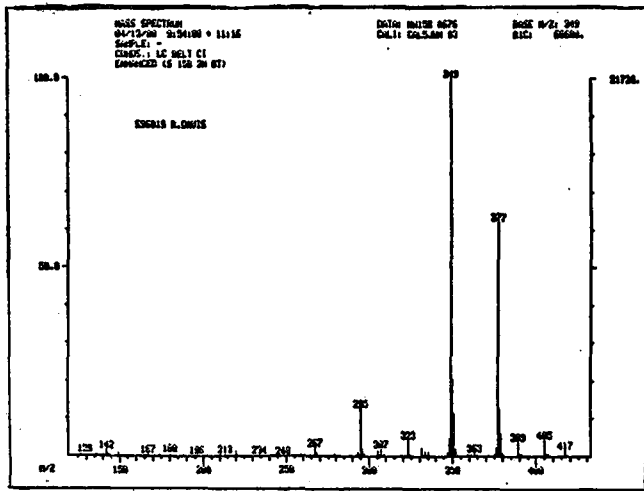


Şekil 13- Madde IV ün NMR spektrumu



Şekil 14- Madde IV ün NMR spektrumu (D₂O)

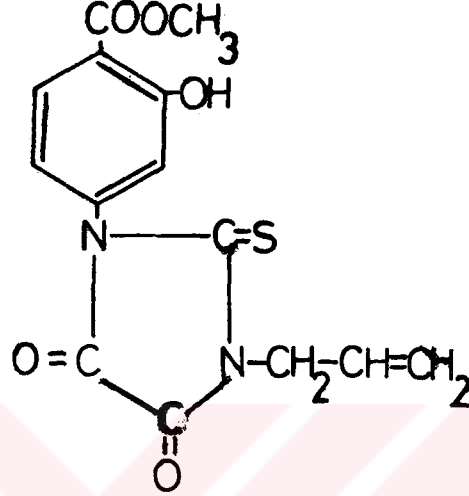
Kütle spektrumu (m/z)(C.I.): 417, 405, 389, 377, 350 (M+2), 349 (MH⁺)(temel pik), 331, 323, 307, 295, 267, 248, 234, 213, 196, 180, 167, 142, 129 (Bkz. Şekil 15).



Şekil 15- Madde IV ün kütle spektrumu

Analiz: C₁₆H₁₆N₂O₅S için hesaplanan, C: 55,16, H: 4.63, N: 8.04. Bulunan, C: 55, H: 4.63, N: 7.99.

4.5- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOMETOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-ALLİL-4,5-İMİDAZOLİDİNDİON (MADDE V)



2.66 g (0.01 mol) 4-alliltiyüüredosalisilik asid metil esteri ve 2 ml (0.02 mol den biraz fazla) oksalil klorürden 3.1 de belirtilen yöntemle göre elde edilir. 2.75 g (verim % 85.93). Etanolden (% 96) bir kaç kez billurlandırılarak temizlenir.

Sarı renkli, iğne şeklinde kristaller. e.d. 160-161°C. Aseton, kloroform ve % 5 lik sodyum hidroksitte soğukta, metanol, etanol, eter ve % 5 lik sodyum bikarbonatta sıcakta çözünür. Suda çözünmez.

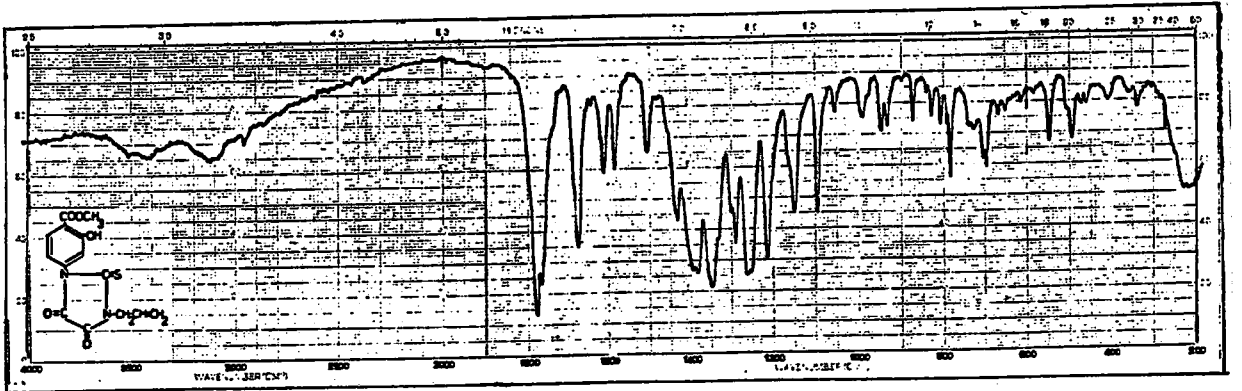
İyod-azid reaktifi ile derhal N₂ gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik FeCl₃ eriyiği ile koyu kırmızı renk verir. b) % 10 luk AgNO₃ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

Kromatografi: Sistem S₃, R_f 0.72 (4-alliltiyüüredosalisilik asid metil esteri R_f 0.54).

Spektral Bulgular:

UV λ EtOH maks.: 209 nm (ϵ : 32060); 249 nm (ϵ : 9273);
304 nm (ϵ : 18697) (100 ml de 1.06 mg madde içeren etanolü çö-
zelti).

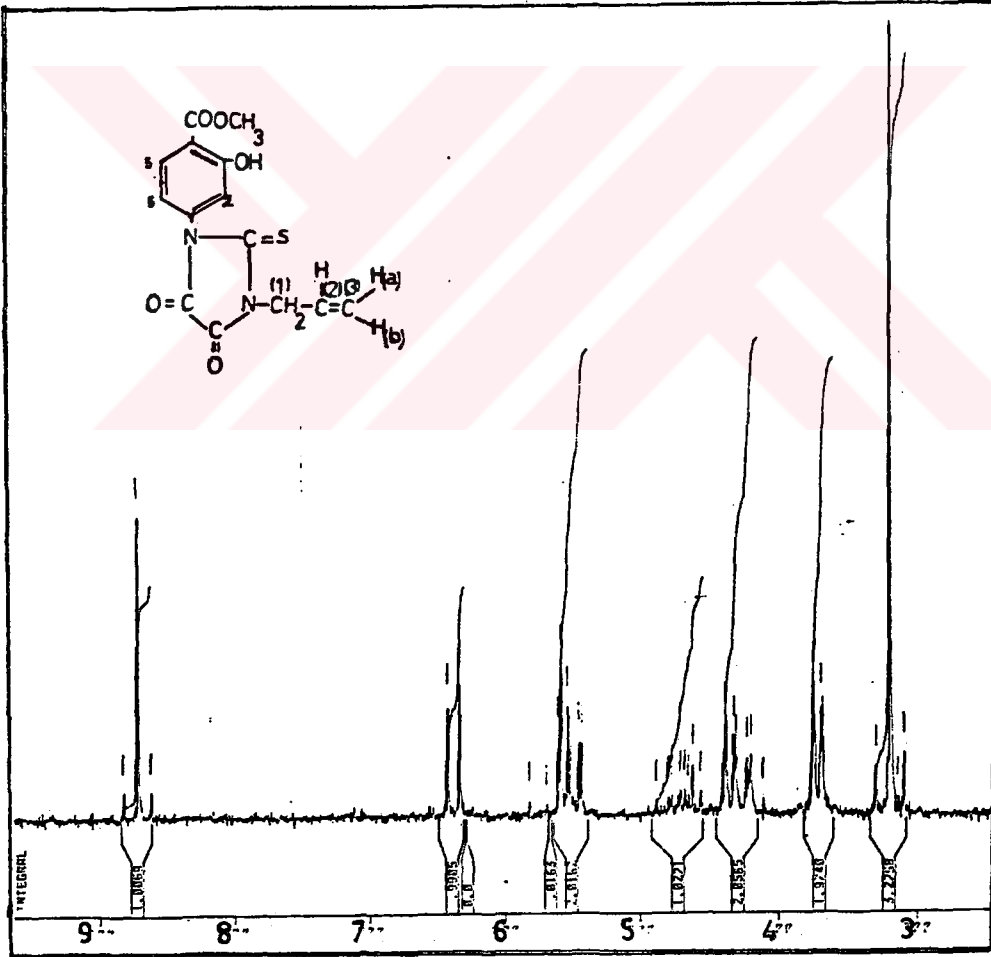
IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3600-3300 (molekül içi bağ oluş-
turmuş fenol O-H gerilimi); 3100 (aromatik halka C-H gerilimi);
2960, 2900 (allil grubunun doymuş metilenine ait C-H gerilimi);
1770, 1780 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1675 (ester
C=O gerilimi); 1210 (C=S gerilimi); 1350 (fenol =C-OH deforma-
yon bandı); 1150 (fenol =C-O gerilimi); 1610, 1585, 1510 (aro-
matik halka C=C gerilimi); 1260 (C-N-C tiyoü Reid II bandı);
1395 (C-N-C tiyoü Reid I bandı); 1640 (allil grubunun C=C geri-
limi); 1290, 1300 (allil grubunun düzlem içi C-H eğilimi); 870,
780 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi)(Bkz. Şekil
16).



Şekil 16- Madde V in IR spektrumu (KBr)

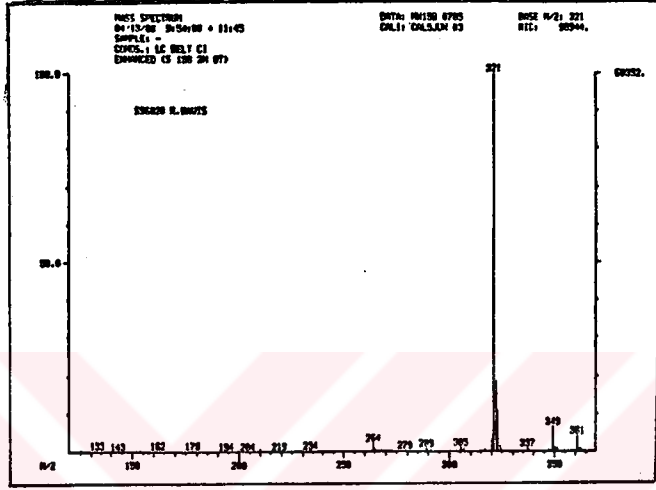
$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz)(CDCl_3/TMS) δ ppm: 3.98 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$
grubu $-\text{CH}_3$ protonları); 4.64 (2H, d, j : 5.76Hz, allil grubuna

ait C_1 protonları); 5.31 (1H, d, J : 11.8Hz, allil grubuna ait C_3 -a protonu); 5.37 (1H, d, J : 14.8Hz, allil grubuna ait C_3 -b protonu); 5.68-6.08 (1H, m, allil grubuna ait C_2 protonu); 6.86 (1H, dd, J : 8.40 ve 1.84Hz, fenil halkasının C_6 -H protonu); 6.89 (1H, d, J : 2.4Hz, fenil halkasının C_2 -H protonu); 7.97 (1H, d, J : 8.48Hz, fenil halkasının C_5 -H protonu); 10.88 (1H, s, fenol grubuna ait proton)(Bkz. Şekil 17).



Şekil 17- Madde V in NMR spektrumu

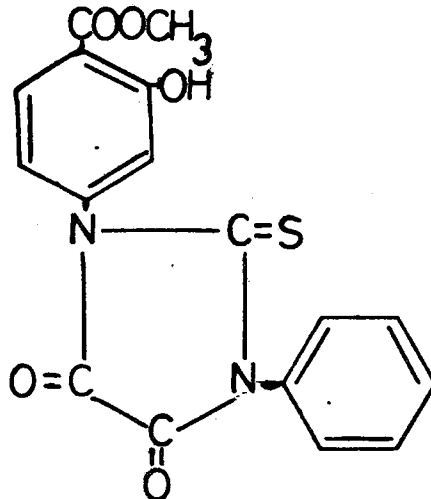
Kütle Spektrumu (m/z)(C.I.): 361, 349, 337, 322 (M+2), 321 (MH⁺)(temel pik), 305, 289, 279, 264, 234, 219, 204, 194, 178, 162, 143, 133 (Bkz. Şekil 18).



Şekil 18- Madde V in kütle spektrumu

Analiz: C₁₄H₁₂N₂O₅S için hesaplanan, C: 52.49, H: 3.77, N: 8.74. Bulunan, C: 52.47, H: 3.53, N: 9.11.

4.6- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOMETOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-FENİL-4,5-İMİDAZOLİDİONDİYON (MADDE VI)



3.02 g (0.01 mol) 4-feniltiyüredosalisilik asid metil esteri ve 2 ml (0.02 mol den biraz fazla) oksalil klorürden 3.1 de belirtilen yöntemle göre elde edilir. 3.21 g (verim % 90.16). Etanolden (% 96) bir kaç kez billurlandırılarak temizlenir.

Sarı renkli, iğne şeklinde kristaller. e.d. 209°C. Aseton, kloroform ve % 5 lik sodyum hidroksitte soğukta çözünür. Metanol, etanol ve eterde sıcakta kolay, % 5 lik sodyum bikarbonatta güç çözünür. Suda çözünmez.

İyod-azid reaktifi ile derhal N₂ gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik FeCl₃ eriyiği ile koyu kırmızı renk verir. b) % 10 luk AgNO₃ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

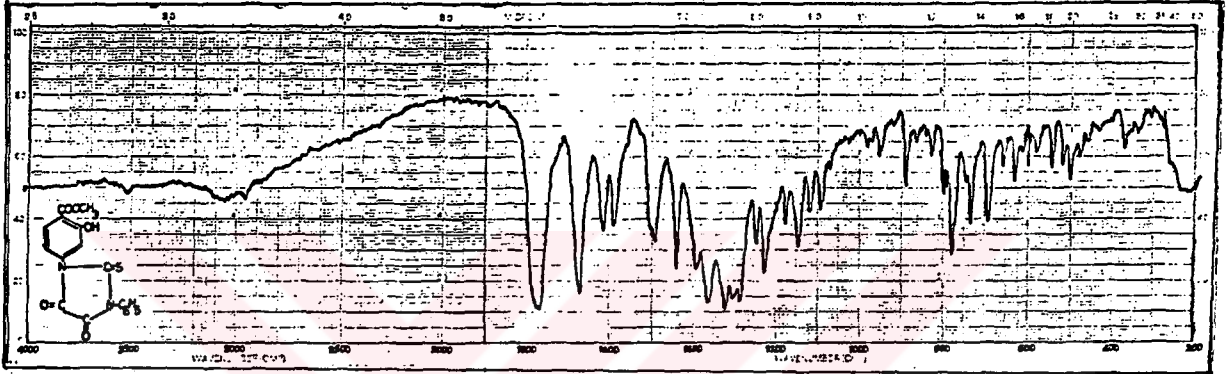
Kromatografi: Sistem S₃, R_f 0.84 (4-feniltiyüredosalisilik asid metil esteri R_f 0.72).

Spektral Bulgular:

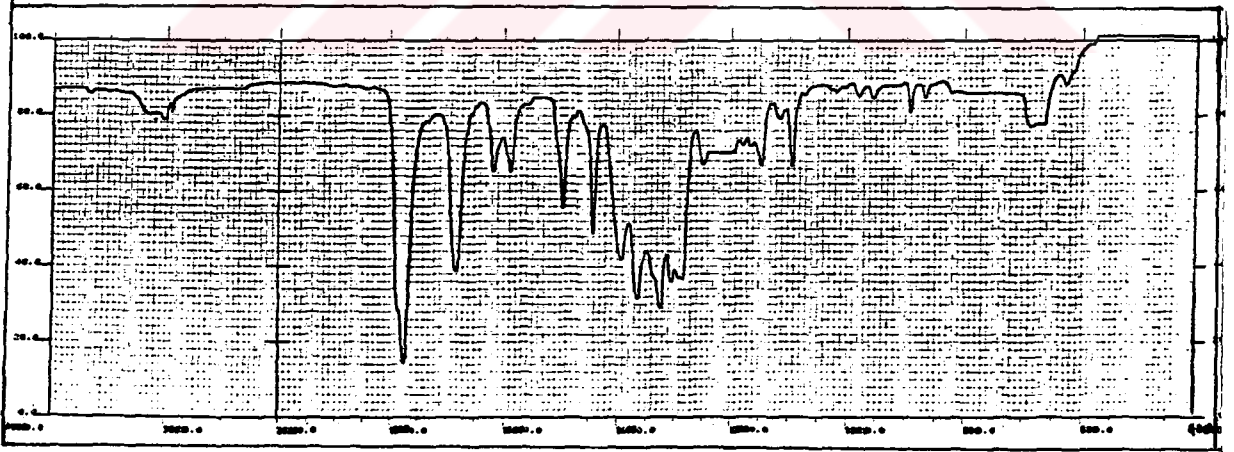
UV λ ^{EtOH}_{maks.}: 209 nm (ϵ : 36990); 239 nm (ϵ : 11547); 307 nm (ϵ : 18088) (100 ml de 1.14 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR(KBr) ν maks. cm⁻¹: 3600-3480 (molekül içi bağ oluşturmuş fenol O-H gerilimi); 3100 (aromatik halka C-H gerilimi); 2960 (metil grubu C-H gerilimi); 1770 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1670 (ester C=O gerilimi); 1180 (C=S gerilimi); 1360 (fenol =C-OH deformasyon bandı); 1150 (fenol =C-O gerilimi);

1610, 1590, 1490 (aromatik halka C=C gerilimi); 1250 (C-N-C tiyü Reid II bandı); 1440 (C-N-C tiyü Reid I bandı); 890, 780 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi); 730, 690 (monosüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi)(Bkz. Şekil 19, 20).



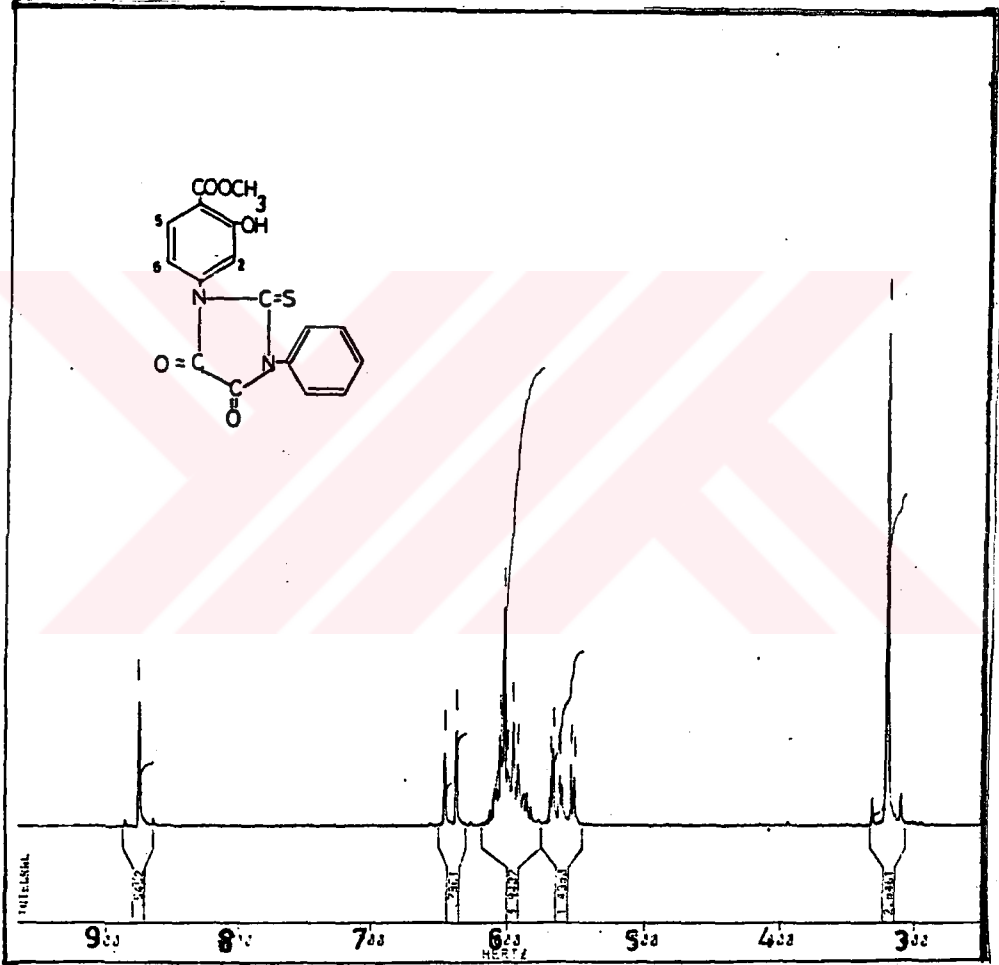
Şekil 19- Madde VI nin IR spektrumu (KBr)



Şekil 20- Madde VI nin IR spektrumu (CHCl₃)

¹H-NMR (80 MHz)(CDCl₃/TMS) δ ppm: 3.99 (3H, s, -COOCH₃ grubu -CH₃ protonları); 6.88 (1H, dd, J: 8.56 ve 2.16Hz, fenil halkasının C₆-H protonu); 7.05 (1H, d, J: 1.6Hz, fenil

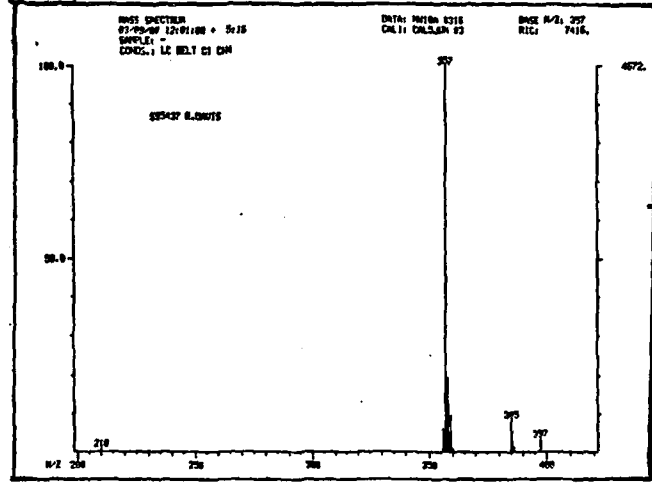
halkasının C₂-H protonu); 7.37-7.54 (5H, m, N³ e bağlı aromatik halka protonları); 8.00 (1H, d, j: 8.56Hz, fenil halkasının C₅-H protonu); 10.93 (1H, s, fenol grubuna ait proton) (Bkz. Şekil 21).



Şekil 21- Madde VI nin NMR spektrumu

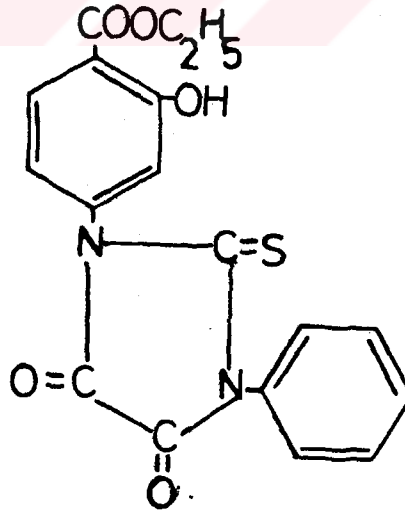
Kütle Spektrumu (m/z)(C.I.): 397, 385, 358 (M+2), 357 (MH⁺)(temel pik), 210 (Bkz. Şekil 22).

Analiz: C₁₇H₁₂N₂O₅S için hesaplanan, C: 57.29, H: 3.39, N: 7.86. Bulunan, C: 57.49, H: 3.40, N: 7.37.



Şekil 22- Madde VI nin kütle spektrumu

4.7- 1-(3-HİDROKSİ-4-KARBETOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-FENİL-4,5-İMİDAZOLİDİNDİON (MADDE VII)



3.16 g (0.01 mol) 4-feniltiyüredosalisilik asid etil esteri ve 2 ml (0.02 mol den biraz fazla) oksalil klorürden 3.1 de belirtilen yöntemle göre elde edilir. 3.20 g (verim

% 84.48). Etanolden (% 96) bir kaç kez billurlandırılarak temizlenir.

Koyu sarı renkli kristaller. e.d. 179-180°C. Aseton ve kloroformda soğukta çözünür. Metanol, etanol, eter ve % 5 lik sodyum hidroksitte sıcakta kolay, % 5 lik sodyum bikarbonda güç çözünür. Suda çözünmez.

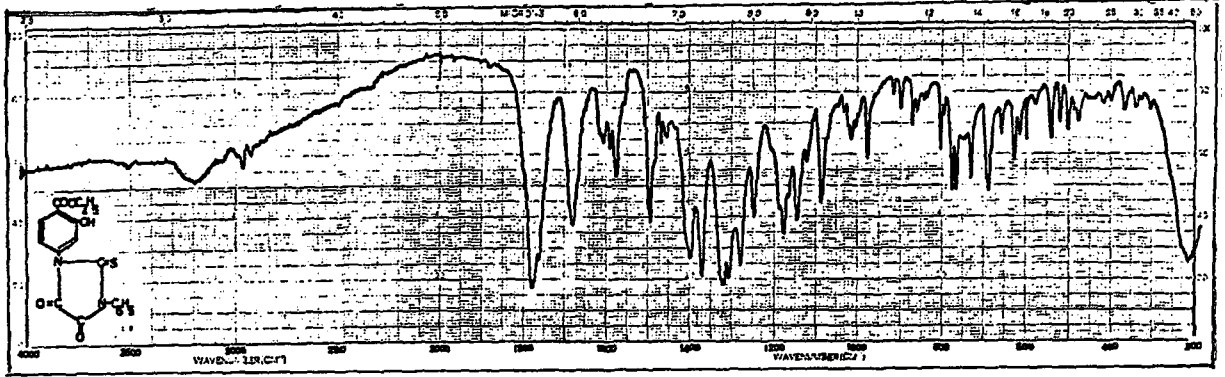
İyod-azid reaktifi ile derhal N₂ gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik FeCl₃ eriyiği ile koyu kırmızı renk verir. b) % 10 luk AgNO₃ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

Kromatografi: Sistem S₃, R_f 0.77 (4-feniltiyüreido-salisilik asid etil esteri R_f 0.63).

Spektral Bulgular:

UV λ ^{EtOH}_{maks.}: 209 nm (ϵ : 40635); 239 nm (ϵ : 13211); 307 nm (ϵ : 18930) (100 ml de 1.11 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR(KBr) ν maks. cm⁻¹: 3300-3100 (molekül içi bağ oluşturmuş fenol O-H gerilimi); 3100 (aromatik halka C-H gerilimi); 2960, 2920 (etil grubu C-H gerilimi); 1780 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1680 (ester C=O gerilimi); 1180 (C=S gerilimi); 1370 (fenol =C-OH deformasyon bandı); 1150 (fenol =C-O gerilimi); 1610, 1590, 1580, 1490 (aromatik halka C=C gerilimi); 1250 (C-N-C tiyüreid II bandı); 1400 (C-N-C tiyüreid I bandı); 870, 780 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi); 730, 690 (monosüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi)(Bkz.Şekil 23).

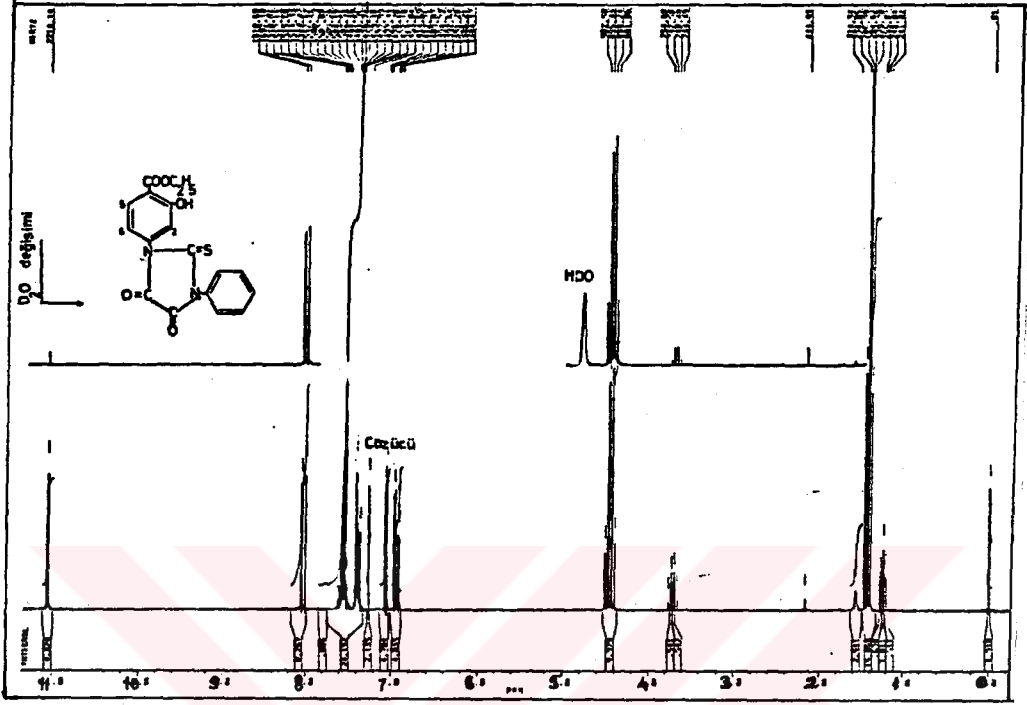


Şekil 23- Madde VII nin IR spektrumu (KBr)

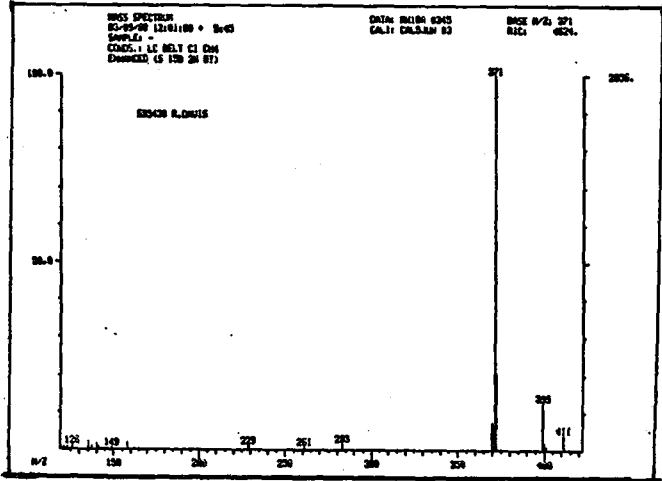
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)(CDCl_3/TMS) δ ppm: 1.43 (3H, t, ester grubuna ait $-\text{CH}_3$ protonları); 4.46 (2H, q, ester grubuna ait $-\text{CH}_2-$ protonları); 6.94 (1H, dd, J : 8.5 ve 2.08Hz, fenil halkasının C_6 -H protonu); 7.06 (1H, d, J : 1.98Hz, fenil halkasının C_2 -H protonu); 7.36-7.59 (5H, m, N^3 e bağlı aromatik halka protonları); 8.03 (1H, d, J : 8.5Hz, fenil halkasının C_5 -H protonu); 11.06 (1H, s, fenol grubuna ait proton)(Bkz. Şekil 24).

Kütle Spektrumu (m/z)(C.I.): 411, 399, 372 (M+2), 371 (MH^+)(temel pik), 283, 261, 229, 158, 149, 135, 126 (Bkz. Şekil 25).

Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ için hesaplanan, C: 58.37, H: 3.81, N: 7.56. Bulunan, C: 57.7, H: 4.0, N: 7.8.

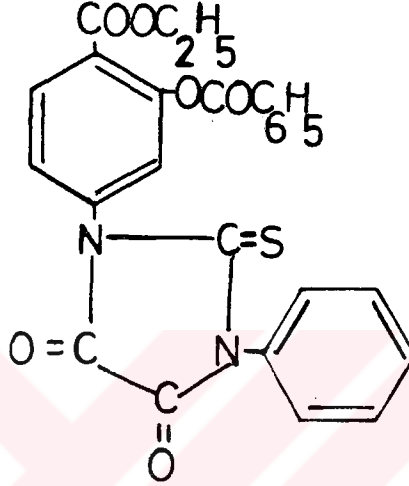


Şekil 24- Madde VII nin NMR spektrumu



Şekil 25- Madde VII nin kütle spektrumu

4.7.1- 1-(3-BENZOİLOKSİ-4-KARBETOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-FENİL-4,5-İMİDAZOLİDİNDİON (MADDE VIIa)



2.22 g (0.006 mol) madde VII ve 1.7 ml (0.012 mol) benzoil klorürden 3.4 de belirtilen yöntemle göre elde edilir. 1.48 g (verim % 66.66). Etanolden (% 96) billurlandırılarak temizlenir.

Sarı renkli kristaller. e.d. 155-156°C. Aseton ve kloroformda soğukta çözünür. Metanol, etanol, eter ve % 5 lik sodyum hidroksitte sıcakta çözünür. % 5 lik sodyum bikarbonatta, suda çözünmez.

İyod-azid reaktifi ile derhal N₂ gazı çıkararak reaksiyon verir. Maddenin etanollü çözeltisi, a) % 5 lik FeCl₃ eriyiği ile renk vermez. b) % 10 luk AgNO₃ çözeltisi ile koyu esmer renkte bir çökelti oluşturur.

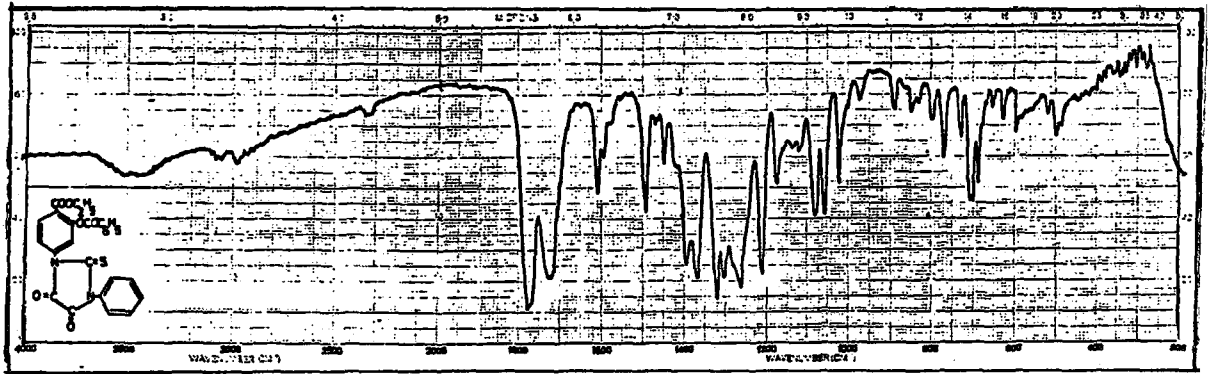
Kromatografi: Sistem S₂, R_f 0.79 (madde VII R_f 0.77), (Plak üzerine % 5 lik FeCl₃ eriyiği püskürtülmüş, Madde VII

koyu kırmızı renklenirken, madde VIIa da renklenme olmamıştır).

Spektral Bulgular:

UV λ ^{EtOH} maks.: 204 nm (ϵ : 43706); 231 nm (ϵ : 35753);
295 nm (ϵ : 15174) (100 ml de 1.23 mg madde içeren etanollü
çözelti).

IR(KBr) ν maks. cm^{-1} : 3080 (aromatik halka C-H gerilimi); 2970, 2930 (etil grubu C-H gerilimi); 1780 (imidazolidin halkası C=O gerilimi); 1725 (esterler C=O gerilimi); 1180 (C=S gerilimi); 1610, 1590, 1580, 1490 (aromatik halka C=C gerilimi); 1260 (C-N-C tiyüroid II bandı); 1395 (C-N-C tiyüroid I bandı); 890, 770 (1,2,4-trisüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi); 730, 690 (monosüstitüe benzen C-H eğilme titreşimi)(Bkz. Şekil 26).



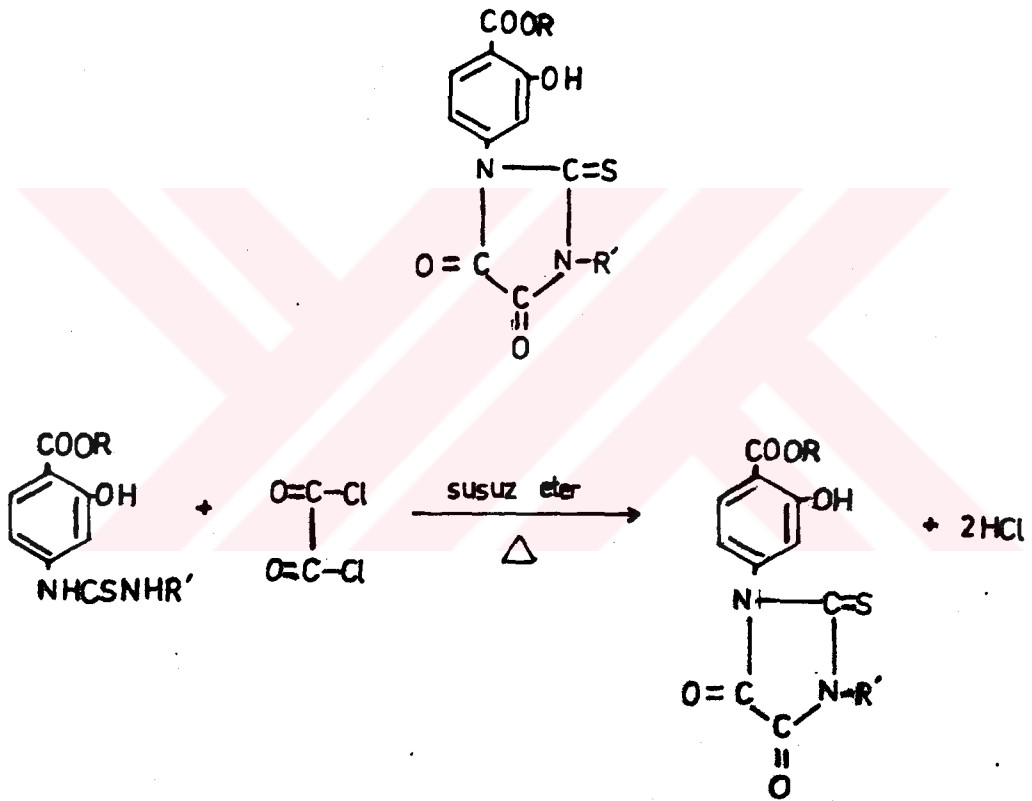
Şekil 26- Madde VIIa nın IR spektrumu (KBr)

Analiz: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ için hesaplanan, C: 63.28, H: 3.82,
N: 5.90. Bulunan, C:63.3, H: 4.0, N: 6.0.

TEORİK BÖLÜM

1,3-DİSÜBSTİTÜE-2-TİYOKSO-4,5-İMİDAZOLİDİNDİONLAR

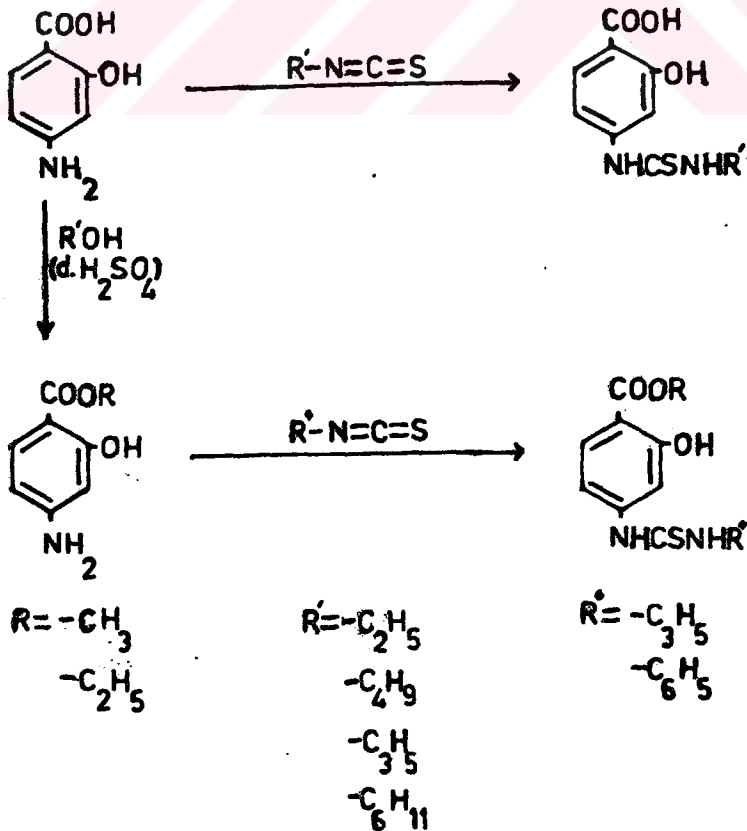
1-(3-HİDROKSİ-4-KARBOKSİFENİL)-2-TİYOKSO-3-ALKİL/ARİL
-4,5-İMİDAZOLİDİNDİONLAR VE ESTERLERİ



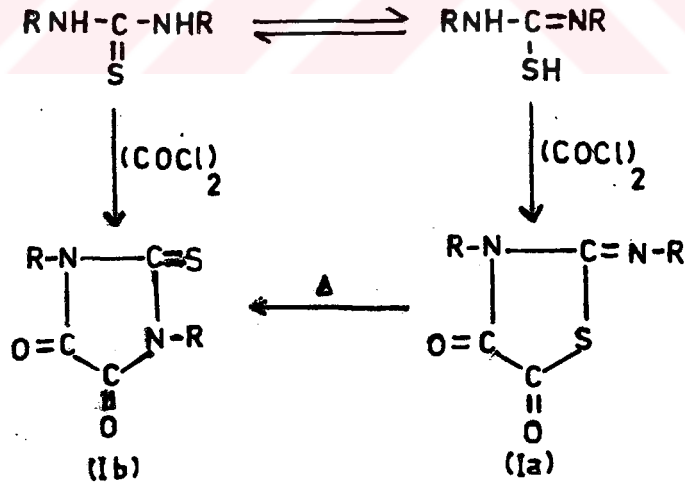
Madde	R	R'
I	-H	-C ₂ H ₅
II	-H	-C ₂ H ₅ (n)
III	-H	-CH ₂ -CH=CH ₂
IV	-H	-C ₆ H ₁₁
V	-CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂
VI	-CH ₃	-C ₆ H ₅
VII	-C ₂ H ₅	-C ₆ H ₅

Bu çalışmada, maddeler (I-IV), 4-etiltiyüreido-, 4-butiltiyüreido-, 4-alliltiyüreido-, 4-sikloheksiltiyüreidosalisilik asitlerin ve maddeler (V-VII), metil 4-alliltiyüreidosalisilat, metil 4-feniltiyüreidosalisilat, etil 4-feniltiyüreidosalisilatın, susuz eterli ortamda oksalil klorürle etkileştirilmesi sonucunda elde edilir (Bkz. s. 46).

4-Süstitüetiyüreidosalisilik asitler ve esterleri, 4-aminosalisilik asid ve esterlerinin etanollü ortamda ve sıcakta alkil/aril isotiyosiyanatlarla etkileştirilmesi ile hazırlanmıştır (Bkz. s. 6-7).



Literatür araştırmalarına göre, 2-tiyokso-4,5-imidazolidindion yapısındaki bileşikler, tiyöüre türevleri ve oksalil klorürün reaksiyonundan oluşmuştur (27,25,32,33,38). Bu yapıdaki maddelerle ilgili ilk çalışmalarda, daha çok alkil-tiyöüreler kullanılmıştır. Bunlardan diisopropiltiyöüre ve oksalil klorürü etkileştiren Stoffel (31), 1964 de ilk kez konu ile ilgili reaksiyon mekanizmasını da inceleyerek oluşan yapıları açıklamıştır. Araştırıcı, önce yağ halinde oluşan maddenin yapısının disübtitüeminotiyazolidin-4,5-dion (Ia) olduğunu, bekleme ya da ısı etkisiyle 2-tiyoparabanik asid türevine (Ib) dönüştüğünü açıklamakta, (Ia) maddesinin de izole edilemediğini belirtmektedir.



Aynı reaksiyonu dikloretanlı ortamda tekrarlayan Ulrich ve Sayigh (39,34) (Ia) bileşiğini izole ettiklerini ve ısı etkisiyle (Ib) türevine geçtiklerini bildirmişlerdir. Benzene göre polaritesi daha fazla olan dikloretanlı ortamda tiyöüre-deki isomerleşme daha çok $\text{HN}=\underset{\text{SH}}{\text{C}}-\text{NH}_2$ lehine olduğundan bu ortam-

da (Ia) yapısının dayanıklılığı daha fazladır. Eterli ortamda yapılan çalışmalarda da, (Ia) yapısının izole edilemediği ayrıca diğer araştırmacılar tarafından da belirtilmektedir (27,40). Yine Ulrich ve Sayigh (34) aynı çalışmada n-propiltiyöreyi oksalil klorürle eterli ortamda etkileştirerek l-n-propiltiyoparabanik asidi elde ettiklerini bildirmektedirler.

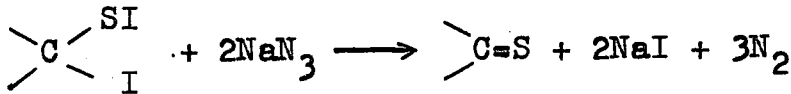
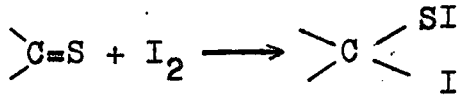
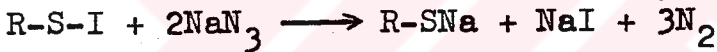
Daha sonraları Özkırımlı (36), süstitüetiyosemikarbazidlerin susuz eterli ortamda oksalil klorürle etkileşmesi sonucunda elde ettiği maddelerde de yukarıda sözü edilen (Ib) yapısının varlığını kimyasal ve spektroskopik yöntemlerle kanıtlamıştır. Maddelerimizde de susuz eterli ortamda çalışılmış olması nedeni ile (Ib) yapısı oluşmuş ve bu yapı aşağıda belirtilen reaksiyonlar ve spektral bulgularla kanıtlanmıştır.

Ester grubu içeren maddeler (V-VII) karboksilli asit türevi halinde elde edildikten sonra esteri haline geçirilebilir. Ancak esterleşme esnasında asidli ortamda ısı uygulaması ile 2-tiyoksoimidazolidin-4,5-dion halkası açılacak ve hidroliz ile ilgili kısımda belirtilen ürünleri verecektir. Bu nedenle ester türevlerinde önce esterleşme yapılmış, sonra halka oluşturulmuştur.

Sentezi yapılan I-VII maddeleri sarı renkte, kristalle ve net erime dereceleri olan bileşikler olup, 3-konumu süstitüe olduğu için kolayca billurlandırılması mümkün ol-

muştur. Oluşan ürünlerin erime dereceleri ve ince tabaka kromatografisinde verdikleri lekeler yardımı ile saflıkları kontrol edilmiş ve yapının aydınlatılması için bazı kimyasal reaksiyonlara başvurulmuştur.

Maddelerde iminotiyazolidindion yapısının değil tiyoksoimidazolidindion yapısının oluştuğunu kanıtlamak amacı ile iyod-azid reaksiyonu (41,42) uygulanmıştır. Yapısında >C=S ya da >C-SH grubu taşıyan bileşikler, iyod-azid reaktifi ile derhal azot gazı çıkararak reaksiyon verirler.



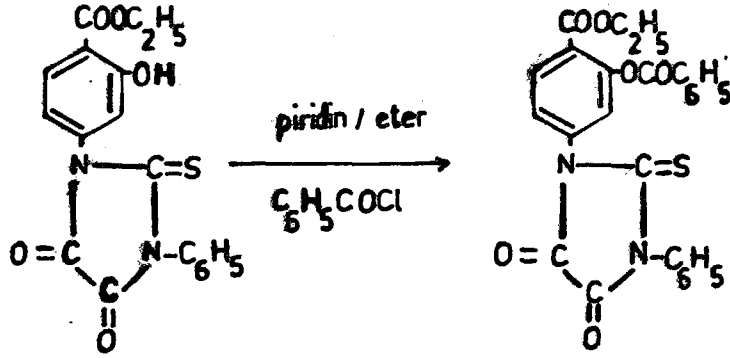
Maddelerimizde iyod-azid reaktifi ile reaksiyon sonucunda N_2 gazının çıkması da yapılarının iminotiyazolidin olmayıp tiyoksoimidazolidindion olduğunun diğer bir kanıtıdır.

Literatürde >C=S grubu içeren benzer yapıdaki bileşiklerde AgNO_3 ile reaksiyon sonucunda siyah renkte Ag_2S çökeltilisinin oluştuğu ve ana yapının >C=O haline dönüştüğü bilinmektedir (43). Maddelerimizdeki kükürdün durumunu bu tanı

reaksiyonu ile de kanıtlamak amacı ile etanollü çözeltileri halinde $AgNO_3$ eriyiği ile reaksiyona sokulmuş ve siyah renkte Ag_2S çökeltisinin oluştuğu görülmüştür.

Tüm maddelerin etanüllü çözeltilerinin % 5 lik ferri klorür eriyiği ile koyu kırmızı renk vermesi, molekülde fenol grubunun varlığını kanıtlamaktadır.

Reaksiyonlarına açık fenol grubunun türevini oluşturarak da yapıyı kanıtlamak olanağını gözönüne alarak, maddeler arasında prototip olarak seçilen madde VII nin fenol grubundan benzoil esteri oluşturulmuştur. Yapı benzerliği ve ilkel madde olma durumu nedeni ile p-aminosalisilik asidin fenol grubundan benzoilleme koşulları incelenerek uygun olan yöntem burada da uygulanmıştır. p-Aminosalisilik asidin benzoil klorür ile reaksiyonunda, gerek alkali ortam (11) gerekse aseton (44) gibi çözücüler içerisinde çalışıldığında sadece amino grubunun benzoil türevi oluşmaktadır. N,O-dibenzoil türevlerinin oluşturulması ancak piridin-eter ortamında mümkün olmaktadır (44,45). Molekülde serbest halde bulunan fenol grubunun benzoillenmesi de aynı koşulu gerektireceği ve de tiyoparabanik asid halkasının değişime uğramaksızın kalabilmesi gözönüne alınmış ve yapıyı etkilemeden türevi oluşturabilecek olan bu yöntem piridin-eter ortamında ve soğukta benzoil klorür kullanılarak madde VII ye uygulanmıştır.



Ortamdan billurlandırılarak ayrılan maddenin erime derecesi, çözünürlüğü, kromatografik bulguları ve FeCl₃ çözeltisi ile renk vermemesi ile fenol grubunun bir esteri olduğu saptanmış, IR spektrumunun madde VII den farklı özellikler göstermesi ile de yapısı aydınlatılmıştır.

Maddelerde, hidrolizle oluşan ürünleri saptayarak yapının aydınlatılması mümkündür. Bu amaçla prototip olarak seçilen madde VII de asid ve alkali hidroliz yapılmıştır.

% 40 lık sülfürik asidle ısıtılan maddede duyulan H₂S kokusu, maddenin C=S yapısında olduğunun diğer bir kanıtıdır. 2-İminotiyazolidin-4-on türevleri bu koşullarda H₂S vermeyip tiyazolidin-2,4-dionlara dönüşürler (46,48). Hidroliz sonucunda oluşan çözeltinin eterle ekstraksiyonunda 4-feniltiyoyüredosalisilik asid, sulu fazda ise oksalik asid bulunmuş (49) ve İTK ile bu ürünler saptanmıştır. Oksalik asid, ayrıca sulu fazdan ayrıldıktan sonra potasyum permanganatın rengini gidermesi ile de tanınmıştır.

Alkali hidrolizde ise oluşan H₂S, PAS ve sodyum oksalat tanı reaksiyonları ile ve kromatografik olarak saptanmıştır.

Hidrazin hidratla ester grubundan hidrazidi haline geçirilerek bir türev oluşturulması düşünülmüş, ancak 2-tiyokso-4,5-imidazolidindion halkasının kolayca parçalanma olasılığı nedeniyle ortama konan hidrazin molekülü parçalayarak (Hidrazinoliz) H_2S , 4-aminosalisilik asid hidrazidi ve oksalik asid oluşturmuş ve ürünler tanı reaksiyonları ile saptanmıştır.

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

UV Bulguları: Maddelerin UV deki durumlarının değerlendirilmesinde anayapıyı oluşturan tiyoparabanik asid ve p-aminosalisilik asidin UV spektrumlarından yararlanılmıştır. Tiyoparabanik asid metanollü çözeltilisinin spektrumunda 213 ve 306 nm lerde olmak üzere iki absorpsiyon bandı göstermektedir. Paraaminosalisilik asidin (PAS) ise etanollü ortamda 235, 274 ve 303 nm lerde absorpsiyonu bulunmaktadır (50). Bunlardan, 303 nm deki absorpsiyonun fenol grubuna 274 nm deki absorpsiyonun ise amino grubuna ait olduğu literatürde kayıtlıdır (51). Yine p-aminosalisilik asidin amino grubunun süstitüsüyonu halinde 274 nm deki absorpsiyon bandının ortadan kalktığı aynı çalışmada belirtilmiştir. 235 nm de görülen absorpsiyonun klasik bilgilere göre disüstitüe benzene ait olduğu bilinmektedir.

Maddelerin (I-VII) tümünde etanollü çözeltilerde alınan spektrumlarda 207, 240 ve 302 nm civarlarında olmak üzere baş-

lıca 3 absorpsiyon bandı saptanmıştır (Bkz. Tablo 1). Bunlardan 207 nm civarındaki bandlar tiyoparabanik asid yapısına ait olup alkali çözeltilerde alınan spektrumlarda 1-konumundaki fenilin sübstitüentlerinin etkisiyle ortamdaki elektron delokalizasyonuna bağlı olarak batokromik kayma yapmaktadır ve 212 civarına yükselmektedir. Disübstitüe benzen yapısına ait olarak etanollü ortamda 240 civarında (ϵ : 9000) görülen band, alkali ortamda batokromik bir kayma yaparak 269 nm ye yükselmektedir (Madde V de bu absorpsiyon bandı görülememiştir). 302 nm civarındaki absorpsiyon bandı hem tiyoparabanik asid hem de fenol grubunun neden olduğu bir absorpsiyon bandı olarak ortaya çıkmaktadır. Alkali ortamda hidrojen bağının da açılması nedeniyle hipsokromik bir kayma yapmamasıyla beraber absorpsiyon intansitesinde belirgin bir azalma meydana gelmektedir.

1,3-Disübstitüetiyoparabanik asidlerin UV spektrumları Yonezawa ve arkadaşları (52) tarafından incelenmiş ve etanollü ortamda tiyoparabanik asidin 304 civarında verdiği absorpsiyon bandınının 1,3-dialkil- ve 1-fenil-3-alkil türevlerinde daha düşük dalga boylarında, 1,3-difenil türevlerinde ise daha yüksek dalgaboylarında bulunduğu belirtilmiştir. Maddelerimizin 300 civarındaki bandlarınının 3-alkil sübstitüe türevlerinde (I-V) 302-304 nm, 3-fenil sübstitüe türevlerinde (VI-VII) 307 nm de bulunmuş olması da literatür bulgularına uygunluk göstermektedir. Yine aynı araştırmada tiyoparabanatlarda C=S grubuna ait olduğu belirtilen 400 nm civarında intansitesi

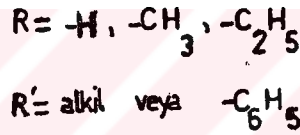
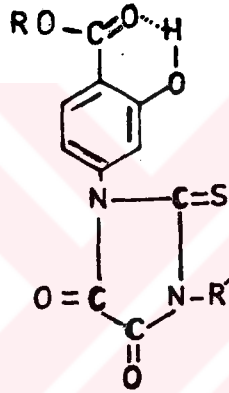
TABLO 1- I-VIIa Maddelerinin Absorpsiyon Maksimumları ve ϵ Değerleri

	λ EtOH maks.	λ 0.01N NaOH maks.
I	207 nm (ϵ : 33392) 240 nm (ϵ : 8731) 302 nm (ϵ : 16519)	212 nm (ϵ : 29263) 265 nm (ϵ : 12631) 302 nm (ϵ : 10395)
II	208 nm (ϵ : 35871) 241 nm (ϵ : 9226) 304 nm (ϵ : 21064)	212 nm (ϵ : 26193) 268 nm (ϵ : 12355) 302 nm (ϵ : 9226)
III	208 nm (ϵ : 29685) 241 nm (ϵ : 8176) 303 nm (ϵ : 17545)	212 nm (ϵ : 23684) 269 nm (ϵ : 10819) 302 nm (ϵ : 7924)
IV	208 nm (ϵ : 32751) 240 nm (ϵ : 8106) 304 nm (ϵ : 19527)	212 nm (ϵ : 22274) 269 nm (ϵ : 12584) 303 nm (ϵ : 8940)
V	209 nm (ϵ : 32060) 249 nm (ϵ : 9273) 304 nm (ϵ : 18697)	213 nm (ϵ : 25419)
VI	209 nm (ϵ : 36990) 239 nm (ϵ : 11547) 307 nm (ϵ : 18088)	211 nm (ϵ : 25521) 269 nm (ϵ : 16849) 302 nm (ϵ : 10677)
VII	209 nm (ϵ : 40635) 239 nm (ϵ : 13211) 307 nm (ϵ : 18930)	211 nm (ϵ : 22814) 269 nm (ϵ : 14470) 302 nm (ϵ : 9006)
VIIa	204 nm (ϵ : 43706) 231 nm (ϵ : 35753) 295 nm (ϵ : 15174)	208 nm (ϵ : 22984) 269 nm (ϵ : 12379) 303 nm (ϵ : 6371)

çok küçük olan bir absorpsiyon bandından sözedilmektedir. Fenil sübstitüe türevlerde dalga boyunun 400 nm in üzerine kayacağı gerçeğinden hareketle maddelerimizde intansitesi de çok küçük olan bu band gözlenememiştir.

IR Bulguları: I-VII maddelerimizin yapılarının aydınlatılmasında IR bulgularından yararlanılmış ve yapıdaki ortak gruplara ait değerlerin birbirine yakın olduğu anlaşılmıştır (Bkz. Tablo 2 ve 3). Maddelerde bulunan OH gruplarının IR deki durumlarının incelenmesinde, öncelikle bu grubun serbest ya da bağlı olduğu düşünülmelidir. Fenol OH larının serbest durumda $3650-3584 \text{ cm}^{-1}$ arasında absorpsiyon gösterdiği ve hidrojen bağının oluşması durumunda bu grubun absorpsiyonunun daha düşük frekanslara kaydığı ($3600-3436 \text{ cm}^{-1}$) bilinmektedir. Ester grubu içeren maddelerde (V-VII) OH grubu $3680-3480 \text{ cm}^{-1}$ arasında görülen absorpsiyonla karakterize edilirken, karboksil grubu serbest olan türevlerde (I-IV) OH grubunun absorpsiyonu, karboksil OH ına ait absorpsiyonla birlikte $3680-3000 \text{ cm}^{-1}$ arasında saptanmaktadır. Bu durum, moleküllerdeki fenol O-H ının gerek karboksil karbonili gerekse ester karbonili ile hidrojen bağı oluşturduğunu göstermektedir. Moleküllerde meydana gelen hidrojen bağı, intermoleküler ise seyreltme ile açılır ve daha büyük frekanslara kayar, intramoleküler bağlar ise seyreltmeden etkilenmez. I-VII.maddelerin oluşturdukları hidrojen bağının türünü saptamak için karboksil ve ester grubu taşıyan maddelerden seçilen birer prototip (madde II ve madde VI) nın CHCl_3 içinde seyreltik çözeltileri-

nin spektrumları alınmış ve O-H ı karakterize eden absorpsiyonda herhangi bir değişme gözlenmemiştir. Bu durum maddelerimizin OH ının intramoleküler hidrojen bağı oluşturması ile aşağıda gösterilen yapıda olabilmesini mümkün kılmaktadır. 4-Aminosalisilik asidin de asid karbonili ve fenol hidroksili arasında bir hidrojen bağı oluşturduğu literatürde kayıtlıdır (50).



Tiyoparabanik asidin 1-konumuna bağlı fenillere ait C-H gerilme titreşimleri literatüre uygun olarak 3060-3100 cm⁻¹ arasında zayıf ve orta şiddette birkaç pik halinde çıkmış, madde VI ve VII de 3-konumdaki fenilin absorpsiyon dalga boyu ve şiddetine belirgin bir etkisi olmamıştır.

2-Tiyoksoimidazolidindion halkasına ait C=O gerilimleri ile ilgili olarak, parabanik asidde 1787, 1760 ve 1743 cm⁻¹ lerde olmak üzere 3 absorpsiyon bandı olarak görülmekte (53), bazı araştırmalara göre de 3 yerine 2 banddan sözedilmektedir. (34,54,55). Tiyoparabanik asidde ise, C=O gerilimi 1760 cm⁻¹ de tek absorpsiyon bandı halinde görülmektedir. Özkırımlı (56, 57) 1-sübstitüe ve 1,3-disübstitüe-2-tiyoksoimidazolidin-4,5-

dion'lar üzerinde yaptığı araştırmalarda, halkadaki C=O gerilimi için monosüstitüe türevlerde iki, disüstitüe türevlerde ise tek band saptamıştır. Maddelerimizde (I-VII) halkaya ait C=O gerilimi 1760-1780 cm^{-1} arasında genellikle tek band halinde saptanmıştır.

Karboksilli asid ya da ester karbonili klasik literatür bilgilerine göre 1700-1730 cm^{-1} arasında olması gerekirken fenol O-H ı ile hidrojen bağı oluşturmuş olmasına bağlı olarak 1650-1680 cm^{-1} arasında görölmektedir. Fenol grubundan benzoil esterinin oluşturduğu VIIa maddesinde ise hidrojen bağı oluşamadığı için halkaya ait C=O gerilimi 1725 cm^{-1} de absorpsiyon bandı vermiştir.

Aromatik C=C gerilme bandları Tablo 2 ve 3 de göröldüğü şekilde 1455-1610 cm^{-1} arasında klasik bilgilere uygun şekilde görölmektedir.

Cogrossi (58), 4000-700 cm^{-1} arasında tiyoparabanik asid halkasını karakterize eden 3 band saptamıştır. Bunlar, 1500-1350 cm^{-1} C-N-C gerilme ve NH eğilme kombine bandı (Tiyöü Reid I); 1300-1200 cm^{-1} C-N-C gerilimi (Tiyöü Reid II); 1180-1100 cm^{-1} C=S gerilimi (Tiyöü Reid III) dir.

Maddelerimizde tiyoksoimidazolidindion yapısını karakterize eden bandlar: C-N-C gerilme bandı (Tiyöü Reid I) 1440-1395 cm^{-1} de, C-N-C gerilme bandı (Tiyöü Reid II) 1290-1250 cm^{-1} de ve C=S gerilimi (Tiyöü Reid III) 1210-1160 cm^{-1} arasında görölmektedir.

C=S geriliminin keskin bir pik halinde saptanması, başlangıçta kimyasal reaksiyonlarla yapının iminotiyazolidindion değil, tiyoksoimidazolidindion olduğunun bir diğer kanıtı olmuştur.

Maddelerin ortak karakteristiklerinden fenol =C-O-H deformasyon bandı 1350-1370 cm^{-1} de; fenol =C-O gerilme bandı 1160-1140 cm^{-1} de saptanmıştır. Bu gerilimlere ait bandlar VIIa maddesinde bulunmamaktadır. 1,2,4-trisüstitüe aromatik halkayı karakterize eden absorpsiyonlar da 890-780 cm^{-1} arasında bandlar halindedir (Bkz. Tablo 2 ve 3).

Maddelerin ortak karakteristik absorpsiyon bandları dışında olup yapıyı aydınlatan diğer bandlar şunlardır: Madde I de 3-konumundaki etil grubuna ait C-H gerilme titreşimleri 2980 cm^{-1} de (Bkz. Şekil 1); madde VII ve VIIa da esterdeki etil grubuna ait C-H gerilme titreşimleri 2920, 2960 cm^{-1} ve 2970, 2930 cm^{-1} (Bkz. Şekil 23, 26); madde III ve madde V de 3-konumundaki allil grubuna ait C-H gerilme titreşimleri 2980, 2920 cm^{-1} ve 2960, 2900 cm^{-1} de (Bkz. Şekil 9, 16); madde II de 3-konumundaki butil grubuna ait C-H gerilme titreşimleri 2960, 2930 ve 2870 cm^{-1} de (Bkz. Şekil 5); madde IV de 3-konumuna bağlı sikloheksil grubuna ait C-H gerilme titreşimleri 2920, 2850 cm^{-1} de (Bkz. Şekil 12); madde V ve VI da esterdeki metil grubuna ait C-H gerilme titreşimleri 2960, 2900 cm^{-1} allil grubu ile birlikte ve 2960 cm^{-1} de (Bkz. Şekil 16, 19) madde VI ve VII de 3-konumundaki fenil grubuna ait monosüstitüefenil C-H eğilme titreşimleri 730, 690 cm^{-1} de (Bkz. Şekil 19, 23) saptanmıştır.

TABLO 2- I-IV Maddelerinin Ortak IR Karakteristikleri

Madde	Bağlı fenol ve karboksil O-H Gerilme Bandı	Aromatik C-H Gerilme Bandı	Halka C=O Gerilme Bandı	Asid C=O Gerilme Bandı	Aromatik C=C Gerilme Bandı	C-N-C Tiyoüreid I Bandı	Fenol =C-O-H Deformasyon Bandı	C-N-C Tiyoüreid II Bandı	C=S Tiyoüreid III Bandı	Fenol =C-O Gerilme Bandı	Aromatik halka Süstitüsyon
I	3680-3020	3100	1765	1680	1610 1590 1500 1455	1400	1360	1280	1180	1150	870, 790 (1,2,4-trisübs.)
II	3680-3300 3300-3000	3100	1770	1660	1610 1580 1490 1450	1430	1360	1290	1210	1140	890, 780 (1,2,4-trisübs.)
III	3400-3140	3080	1770	1665	1610 1590 1500 1455	1425	1350	1260	1200	1160	870, 790 (1,2,4-trisübs.)
IV	3680-3330 3330-3000	3060	1765	1650	1610 1580 1530 1500	1395	1360	1290	1160	1145	890, 780 (1,2,4-trisübs.)

TABLO 3- V-VIIa Maddelerinin Ortak IR Karakteristikleri

Madde	Bağlı fenol-OH Gerilme Bandı	Aromatik C-H Gerilme Bandı	Halka C=O Gerilme Bandı	Ester C=O Gerilme Bandı	Aromatik C=C Gerilme Bandı	C-N-C Tiyoüroid I Bandı	Fenol =C-O-H Deformasyon Bandı	C-N-C Tiyoüroid II Bandı	C=S Tiyoüroid III Bandı	Fenol =C-O Gerilme Bandı	Aromatik halka Süstitüsyon
V	3600-3380	3100	1780 1770	1675	1610 1585 1510	1395	1350	1260	1210	1150	870, 780 (1,2,4-trisübs.)
VI	3600-3480	3100	1770	1670	1610 1590 1490	1440	1360	1250	1180	1150	890, 780 (1,2,4-trisübs.) 730, 690 (mono sübs.)
VII	3600-3480	3100	1780	1680	1610 1590 1580 1490	1400	1370	1250	1180	1150	870, 780 (1,2,4-trisübs.) 730, 690 (mono sübs.)
VIIa	-	3080	1780	1725	1610 1590 1580 1490	1395	-	1260	1180	-	890, 770 (1,2,4-trisübs.) 730, 690 (mono sübs.)

NMR Bulguları: 1,3-Disübstitüe-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion yapısında halkada NMR spektroskopisi ile karakterize edilebilecek bir proton bulunmadığından, yapının aydınlatılmasında 1 ve 3 konumundaki sübstitüentlerin verdiği bulgulardan yararlanılmıştır. Nonsübstitüe 2-tiyoksoimidazolidindion türevlerinde NH protonunun 9.15 ppm de singlet halinde sinyal verdiği literatürde bilinmektedir (54). Maddelerde NH a ait herhangi sinyalin görülmemesi halka içindeki her iki azotun sübstitüe durumda olduğunu göstermektedir.

p-Konumunda serbest -COOH grubu bulunan türevlerde (Madde I-IV) karboksilin hidrojeni, spektrumun alınışı sırasında hızlı bir OD değişmesi nedeniyle, madde IV hariç diğerlerinde görülememiştir. Madde IV de ise karboksil protonu 11.49 ppm de bir entegral değerli yaygın bir singlet halinde saptanmıştır.

p-Konumunda ester grubu bulunan türevlerde (madde V-VII), karboksil hidrojenine ait bir sinyale rastlanmayışı karboksilin sübstitüe durumda bulunduğunun bir kanıtı olmaktadır.

Fenol O-H protonu, madde I dışındaki tüm maddelerde 10.61-11.06 ppm arasında bir entegral değerli singlet şeklinde görülmektedir. Madde I de dmsö-d₆ içinde alınan spektrumunda hızlı bir OD değişmesi nedeniyle O-H protonunun sinyaline rastlanamamıştır. Fenol O-H ının bağlı olmadığı takdirde 4-7.5 ppm arasında absorpsiyon yaptığı, hidrojen bağının oluşmasıyla bu absorpsiyonun 10-12 ppm arasına kaydığı bilinmektedir. Maddelerimizde de fenole ait O-H protonunun absorpsi-

yonu, bağ yapmış olması nedeni ile aşağı alana kaymış ve 10.61-11.06 ppm arasında singlet halinde saptanmıştır.

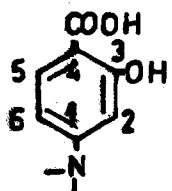
Yukarıda belirtildiği gibi hızlı OD değişimi nedeniyle -COOH (Madde I, II, III) ve -OH (Madde I) protonlarına ait sinyallerin saptanamadığı spektrumlarda 3.6-4 ppm de HDO sinyalinin bulunuşu, sözedilen protonların değişime uğradığı- nın bir kanıtı olmaktadır.

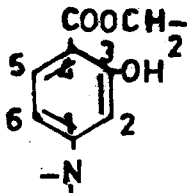
o-Disüstitüefenil halkasındaki protonların kimyasal kayma değeri süstitüent parametrelerinden yararlanılarak yaklaşık olarak hesaplanmıştır.

$$(\text{ppm}) \delta = 7.27 + \sum S$$

$$\text{Benzene ait } \delta \text{ değeri} = 7.27$$

$$\text{Parametre} = S$$

			<u>S(COOH)</u>	<u>S(OH)</u>	<u>ppm</u>
	C ₅ -H	7.27	+ 0.80	- 0.13	= 7.94
	C ₂ -H	7.27	+ 0.16	- 0.49	= 6.94
	C ₆ -H	7.27	+ 0.80	- 0.13	= 7.85

			<u>S(COOEt)</u>	<u>S(OH)</u>	<u>ppm</u>
	C ₅ -H	7.27	+ 0.71	- 0.13	= 7.85
	C ₂ -H	7.27	+ 0.08	- 0.49	= 6.86
	C ₆ -H	7.27	+ 0.08	- 0.2	= 7.15

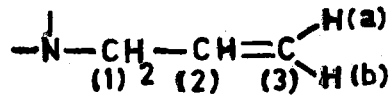
Pratik sonuçların bu parametrelere uygun olduğu değerlerin karşılaştırılması ile anlaşılmıştır (Bkz. Tablo 4).

Maddelerde OH ve COOH a ait protonların bazıları çözücü ortamında hızlı bir değişmeye uğramış, diğerleri ise D₂O ilavesiyle değişmiştir. Teknik olanaksızlıklar nedeni ile madde V ve madde VI da D₂O değişimi yaptırılmamıştır.

Toplu olarak görülen ortak protonlardan tiyoksoimidazolidindion halkasının 1-ve 3-konumlarına bağlı grupların verdiği pikleri inceleyelim:

3-Konumunda etil grubu bulunan madde I de bu gruba ait CH₃ protonlarının CH₂ protonları ile etkileşerek oluşturduğu triplet 1.22 ppm de gözlenmiştir. Metilen protonları CH₃ etkisi ile 3.92 ppm de tetret oluşturmuştur (Bkz. Şekil 2).

3-Konumunda butil grubu bulunan madde II de CH₃ protonları 0.98 ppm de bir triplet, metile bağlı -CH₂-protonları 1.39 ppm de bir multipler, metilene bağlı -CH₂- protonları 1.75 ppm de bir multipler, halka azotuna komşu -CH₂- protonları 4.05 ppm de bir triplet olarak gözlenmiştir (Bkz. Şekil 7). 3-Konumunda allil süstitüenti olan madde III de allilik protonlar çifte bağ etrafındaki dönmenin sınırlanmış olmasına bağlı olarak farklı etkileşmeler sonucunda bölünmüştür (59).



Azota bağlı karbon üzerindeki (1) protonları, (2) protonu ile etkileşerek 4.49 ppm de bir dublet oluşturmaktadır. Çifte bağa bağlı C üzerindeki (2) protonları, (1), (3a) ve (3b) protonları ile etkileşerek 5.74-5.93 ppm de bir multipler vermektedir. (3a) protonları, cis durumundaki (2) ve trans duru-

mundaki (3b) protonu ile etkileşerek 5.19 ppm de dublet dublet halinde çıkmaktadır. (3b) protonu ise trans durumundaki (2) ve (3a) protonu ile etkileşerek 5.37 ppm de dublet dublet vermektedir (Bkz. Şekil 10). 3-Konumunda sikloheksil sübstitüenti bulunan madde IV de, sikloheksil grubunun azota komşu karbon üzerindeki protonunun, aynı grubun diğer protonları ile etkileşmesi sonucunda 4.62 ppm de bir multipler oluşmaktadır. Sikloheksil grubunun diğer protonları, 10H entegral değeri ile 1.08-2.22 arasında bir multipler vermektedir (Bkz. Şekil 14).

Madde V, metil esteri halinde olduğundan metil protonları 3.98 ppm de bir singlet vermektedir. 3-Konumundaki allil grubu madde III ün değerlendirilmesine uygun olarak bölünmeler göstermektedir (Bkz. Şekil 10). Azota bağlı karbon üzerindeki (1) protonları, (2) protonu ile etkileşerek 4.64 ppm de bir dublet vermektedir. (2) protonları, (1), (3a) ve (3b) protonları ile etkileşerek 5.68-6.08 ppm de bir multipler oluşturmaktadır. (3a) protonları, cis durumundaki (2) protonu ile etkileşerek 5.31 ppm de dublet halinde, (3b) protonları, trans durumundaki (2) protonu ile etkileşerek 5.37 ppm de dublet halinde görülmektedir (Bkz. Şekil 17). Madde VI, metil esteri halinde olup, madde V deki gibi metil protonları 3.99 ppm de bir singlet halinde gözlenmektedir. 3-Konumundaki fenil grubuna ait protonlar, 7.37-7.54 ppm de 5H entegral değerinde bir multipler vermektedir (Bkz. Şekil 21). Madde VII, etil esteri halinde olduğundan etil grubuna ait metil protonlarının CH_2

TABLO 4- I-VII Maddelerinin Ortak NMR Karakteristikleri (δ ppm)

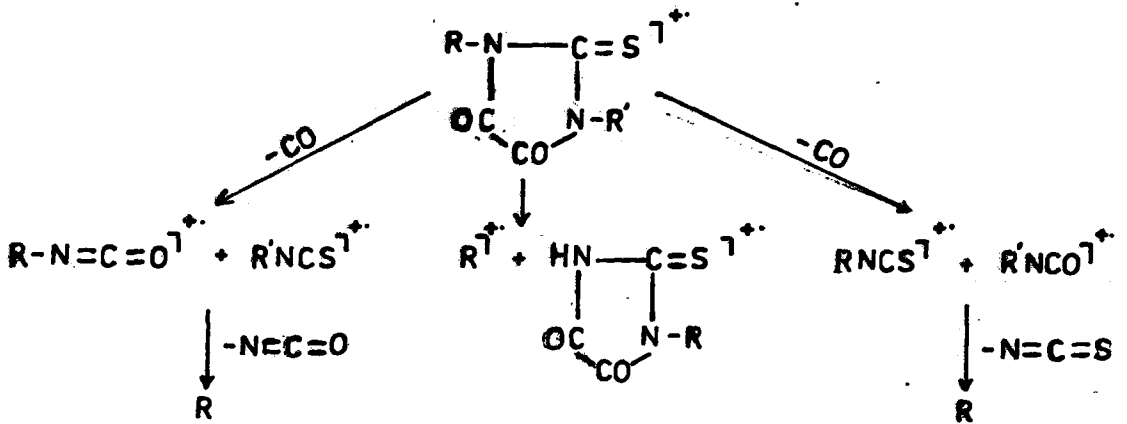
	Çözücü	Karboksil OH Protonu	Fenol OH Protonu	Aromatik Protonlar		
				C ₅ -H	C ₂ -H	C ₆ -H
I	dms ₆ -d ₆ TMS	görülmedi	görülmedi	7.93 (1H, d)	6.97 (1H, s)	6.93 (1H, dd)
II	CDCl ₃ TMS	görülmedi	10.61 (1H, s)	8.07 (1H, d)	7.03 (1H, d)	6.93 (1H, dd)
III	dms ₆ -d ₆ TMS	görülmedi	10.70 (1H, s)	7.92 (1H, d)	6.98 (1H, d)	6.93 (1H, dd)
IV	dms ₆ -d ₆ +CDCl ₃ TMS	11.49 (1H, yaygın s)	10.79 (1H, s)	7.92 (1H, d)	7.00 (1H, d)	6.95 (1H, dd)
V	CDCl ₃ TMS	-	10.88 (1H, s)	7.97 (1H, d)	6.89 (1H, d)	6.86 (1H, d)
VI	CDCl ₃ TMS	-	10.93 (1H, s)	8.00 (1H, d)	7.05 (1H, d)	6.88 (1H, dd)
VII	CDCl ₃ TMS	-	11.06 (1H, s)	8.03 (1H, d)	7.06 (1H, d)	6.94 (1H, dd)

TABLO 5- I-VII Maddelerinin Diğer NMR Karakteristikleri

I	-CH ₃ : 1.22 (3H,t)
	-CH ₂ -: 3.92 (2H,q)
II	-CH ₃ : 0.98 (3H,t)
	-CH ₂ -: 1.39 (2H,m), -CH ₂ -: 1.75 (2H,m)
III	>N-CH ₂ : 4.05 (2H,t)
	>N-CH ₂ : 4.49 (2H,d)
	=C ^H : 5.19 (1H,dd)
	=C _H : 5.37 (1H,dd)
IV	=C _H : 5.74-5.93 (1H,m)
	-CH ₂ -: 1.08-2.22 (10H,m)
V	>N-CH: 4.62 (1H,m)
	-CH ₃ : 3.98 (3H,s)
	>N-CH ₂ : 4.64 (2H,d)
	=C ^H : 5.31 (1H,d)
	=C _H : 5.37 (1H,d)
VI	=C _H : 5.68-6.08 (1H,m)
	-CH ₃ : 3.99 (3H,s)
VII	-C ₆ H ₅ : 7.37-7.54 (5H,m)
	-CH ₃ : 1.43 (3H,t)
	-CH ₂ -: 4.46 (2H,q)
	-C ₆ H ₅ : 7.36-7.59 (5H,m)

protonları ile etkileşerek oluşturduğu triplet, 1.43 ppm de çıkmıştır. Metilen protonları, CH_2 etkisi ile 4.46 ppm de tetret halinde gözlenmiştir. 3-Konumundaki fenil grubuna ait protonlar, 7.36-7.59 ppm de 5H' entegral değerinde bir multiplet vermiştir (Bkz. Şekil 24).

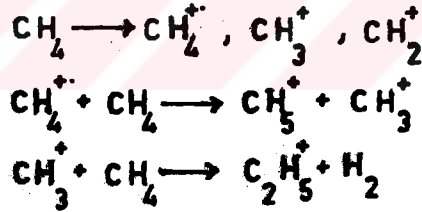
Mass Bulguları: 2-Tiyokso-4,5-imidazolidindion yapısını taşıyan maddelerde kütle spektroskopisine ait çalışmalar literatürde yapılmadığı için, bulgulara örnek olarak sadece Özkırımlı (56) nın çalışmasını gösterebilmekteyiz. Bu araştırmaya göre, 1,3-disübstitüe-2-tiyokso-4,5-imidazolidindion yapısındaki maddeler elektron impact yöntemi ile 3 ayrı yoldan aşağıdaki şekilde parçalanmaktadır;



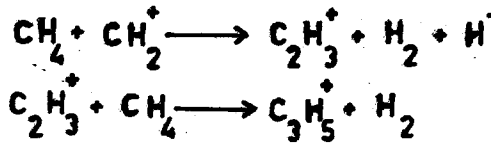
Maddelerimizin kütle spektrumlarındaki ilk parçalar, hem 1-konumunda salisilik asid artığının bulunması hem de kütle spektrumunun C.I. yöntemine göre alınması nedeniyle

farklılık göstermekte, aynı zamanda MH^+ piki dışında kalan pikler fevkalade küçük olarak çıkmaktadır. Bu teknikte, iyonik reaksiyonlarla karakteristik iyonların oluşması kullanılan gaz (genellikle metan) aracılığı ile olur. Maddelerimizin C.I. spektrumlarının alınması sırasında metan kullanıldığından metanın basınç altında elektron bombardımanına uğraması ile oluşan iyonlar, madde molekülleri ile reaksiyonlar vermişlerdir. Proton transferi, yük alışverişi, elektrofilik katım ve anyon çıkışı ile yürüyen bu reaksiyonlar M^+ pikinden büyük parçaların oluşmasına neden olmuştur.

Metan gazının basınç altında elektron bombardımanı sonucunda meydana getirdiği başlıca iyonlar şunlardır:



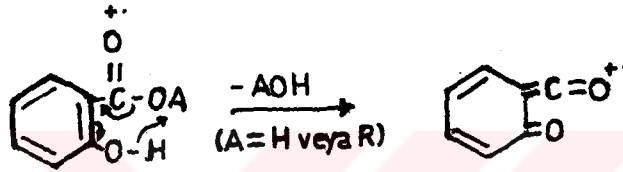
Bu reaksiyonlar yanında diğer bazı reaksiyonların da meydana gelmesi ile başka iyonlar da oluşur.



Yöntem gereği tüm maddelerde molekül ağırlığından büyük parçalara ait pikler gözlenirken en yüksek bağıl bolluğa sahip pik MH^+ ya ait bulunmakta, MH^+ yanında bu pikin yaklaşık % 20 si oranında birer $M+2$ piki de yer almakta, bu da maddelerin içerdiği kükürttten ileri gelmektedir. Molekül ağır-

lığından büyük pikler, $[M+C_2H_5]^+$ ve $[M+C_3H_5]^+$ iyonları halinde tüm maddelerde gözlenmektedir.

Klasik bilgilere dayanarak o-sübstitüe benzoik asid ve esterlerinde halkanın orto konumunda hidrojen taşıyan bir sübstitüent taşıması halinde H_2O ve ROH atılmasıyla parçalanmalar olmaktadır.



MH^+ ve daha büyük piklerin oluşumunda moleküle katılan hidrojen radikali ve alkil (etil ve allil) katyonlarının maddelerimizin formülünde hangi gruba katılacağı tartışmalıdır. Maddelerimizde, protonu ya da pozitif değerli alkili katılabilecek gruplar oksijen ve kükürt olabilir. Konu ile ilgili olarak, Baldwin ve arkadaşlarının (60) sübstitüetiyöüre türevleri üzerinde yaptıkları mass spektroskopisi çalışması incelenmiş ve moleküler iyon yükünün metiltiyöürede kükürt, metilürede ise azot üzerinde bulunduğu, ayrıca tiyöürelerin kütle spektrumunda $[M-SH]^+$ ve $[M-H_2S]^+$ parçalarının gözlenmesine karşılık, üre türevlerinde tekabül eden $[M-OH]^+$ ve $[M-H_2O]^+$ parçalarına rastlanmadığı bildirilmiştir. Bu araştırmacılar, protonun oksijen yerine kükürde bağlanmasına neden olarak kükürdün oksijenin iki katı atom ağırlığına sahip oluşunu göstermektedirler. Biz de, benzer şekilde maddelerimizdeki protonun karboksil (serbest ya da esteri), fenol, halka

karbonili gibi oksijen içeren gruplar yerine tiyoksoimidazolidindion halkasındaki C=S kükürdüne bağlandığını düşünmekteyiz.

Tiyoksoimidazolidindion halkasına ait parçalanmaların bir kısmı literatürde gösterilen iyonları, diğer bir kısmı ise daha değişik iyonları belirlemektedir. C.I. yöntemine göre alınan spektrumlarda, MH^+ piki dışında kalan diğer piklerin çok küçük olarak çıkması nedeniyle, parçalanma oranları verilememektedir. Ancak bu iyonların değerlendirilmesi ile maddelerin muhtemel parçalanma şekilleri üzerinde bazı ortak özellikler saptanmış ve muhtemel bölünme şekilleri şemalarda gösterilmiştir (Bkz. Şema 1-7).

Tüm maddelerde literatür bulgularına uygunluk gösteren, ortak parçalanma ürünleri şu şekilde özetlenebilir:

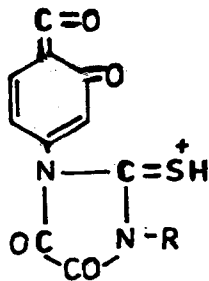
1) Öncelikle tiyoksoimidazolidindion halkasının 1-konumunda bulunan 3-hidroksi-4-karboksifenil artığı orto sübstitüe bir aromatik asid ya da esterini karakterize etmesi nedeniyle parçalanma ürünlerini vermektedir. Tüm maddelerde karboksilli asid ya da esteri halinde bulunan bu grup, asid türevlerinde H_2O ve CO , ester türevlerinde ise ROH iyonlarının ayrılması ile karakterize edilmektedir.

2) Madde I de C.I. yöntemine göre parçalanmada, 3-etil-2-tiyoksoimidazolidindionun kükürt üzerinde protone durumdaki m/z 159 iyonunun oluşması literatür bulgularına uygunluk göstermektedir.

3) Tiyoksoimidazolidindion halkasından bir ya da iki CO atılması ile dört ve üç üyeli halkalı türevler oluşmakta ve bunlar süstitüe isotiyosiyanalara kadar parçalanmaktadır.

4) Tiyoksoimidazolidindion halkasının 3-konumundaki alkil/fenil grubu, bazı bölünmelerde alkil ya da fenil olarak atılmakta, bazılarında ise RNCS veya C_6H_5-NCS halinde izlenmektedir. $R = C_4H_9$ olan madde II de, butil grubundan CH_4 ayrılarak $R = C_3H_5$ haline dönüşmekte ve m/z 307 iyonunu oluşturmaktadır. Madde IV de 3-konumundaki sikloheksil grubunun önce $HC\equiv CH$ atmasıyla 3-butilsüstitüe m/z 323 iyonu meydana gelmekte, bundan $CH_2=CH_2$ kaybıyla 3-etilsüstitüe olan m/z 295 iyonu gözlenmektedir ki bu iyon spektrumunda diğer iyonlara nazaran oldukça büyük bir pik halinde saptanmıştır. Sikloheksil grubunun bu parçalanma şekli literatür bulgularına uygunluk göstermektedir (61).

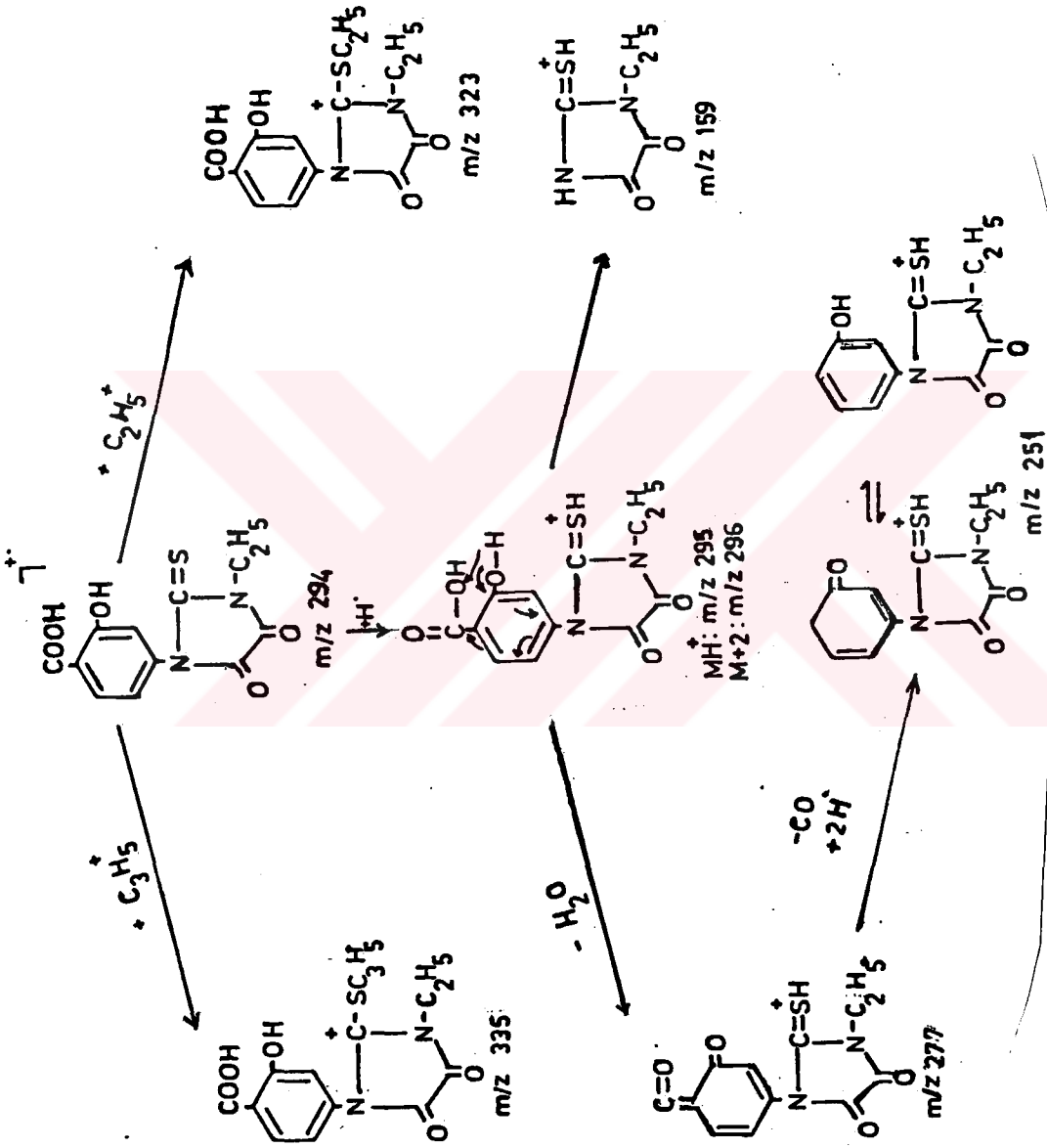
5) Tiyoksoimidazolidindion halkasının 3-konumunda alkil bulunan maddelerin (I-V) kütle spektrumunda, aşağıda formülü yazılı olan iyon ortak bir yapı olarak izlenmiştir:



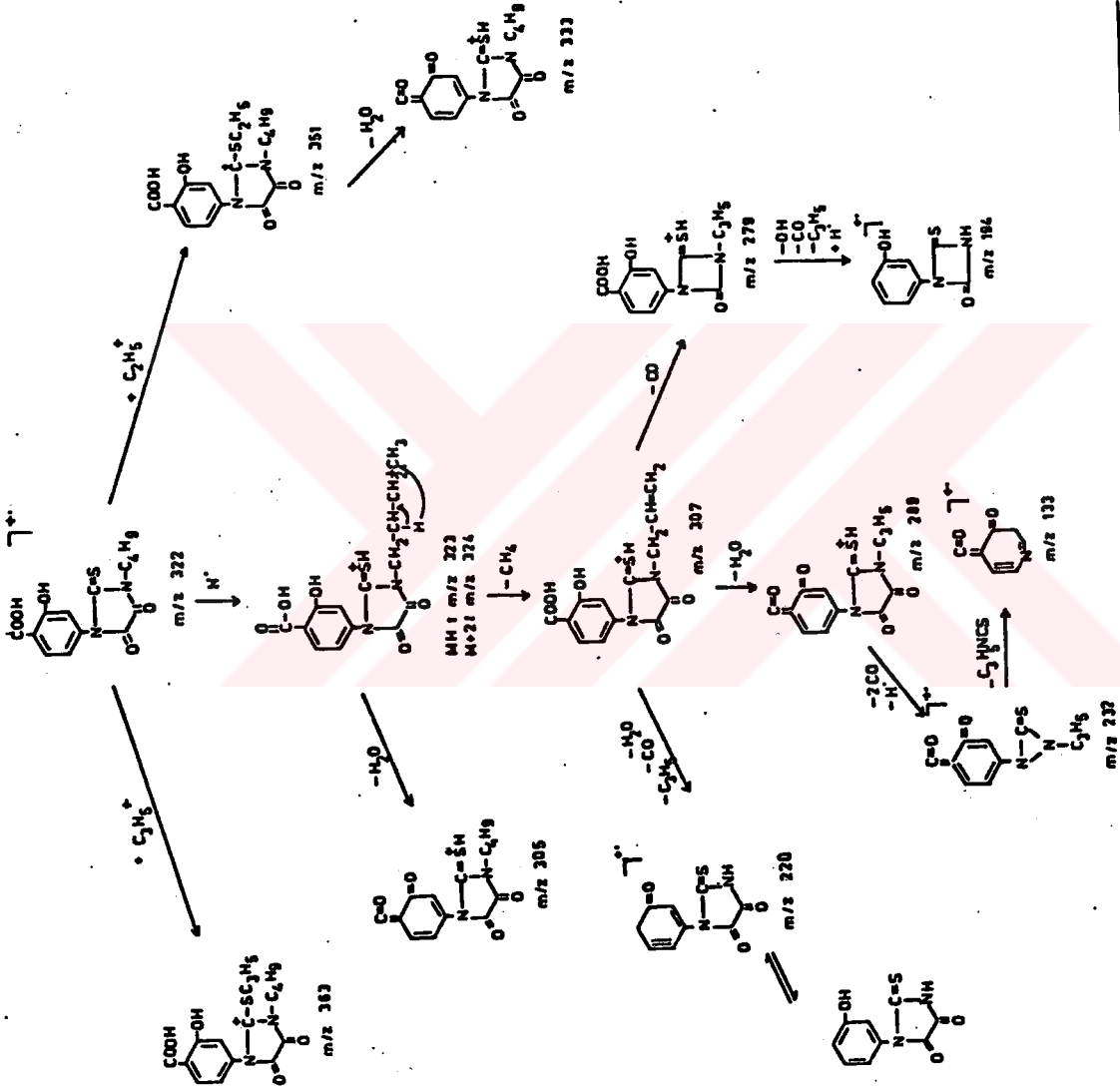
Madde	R	m/z
I	$-C_2H_5$	277
II	$-C_4H_9$	305
III	$-C_3H_5$	289
IV	$-C_6H_{11}$	331
V	$-C_3H_5$	289

Spektrumlerde m/z 126 dan küçük iyonlar gösterilmediğinden küçük parçalanma ürünlerini inceleme olanağı bulunmamıştır.

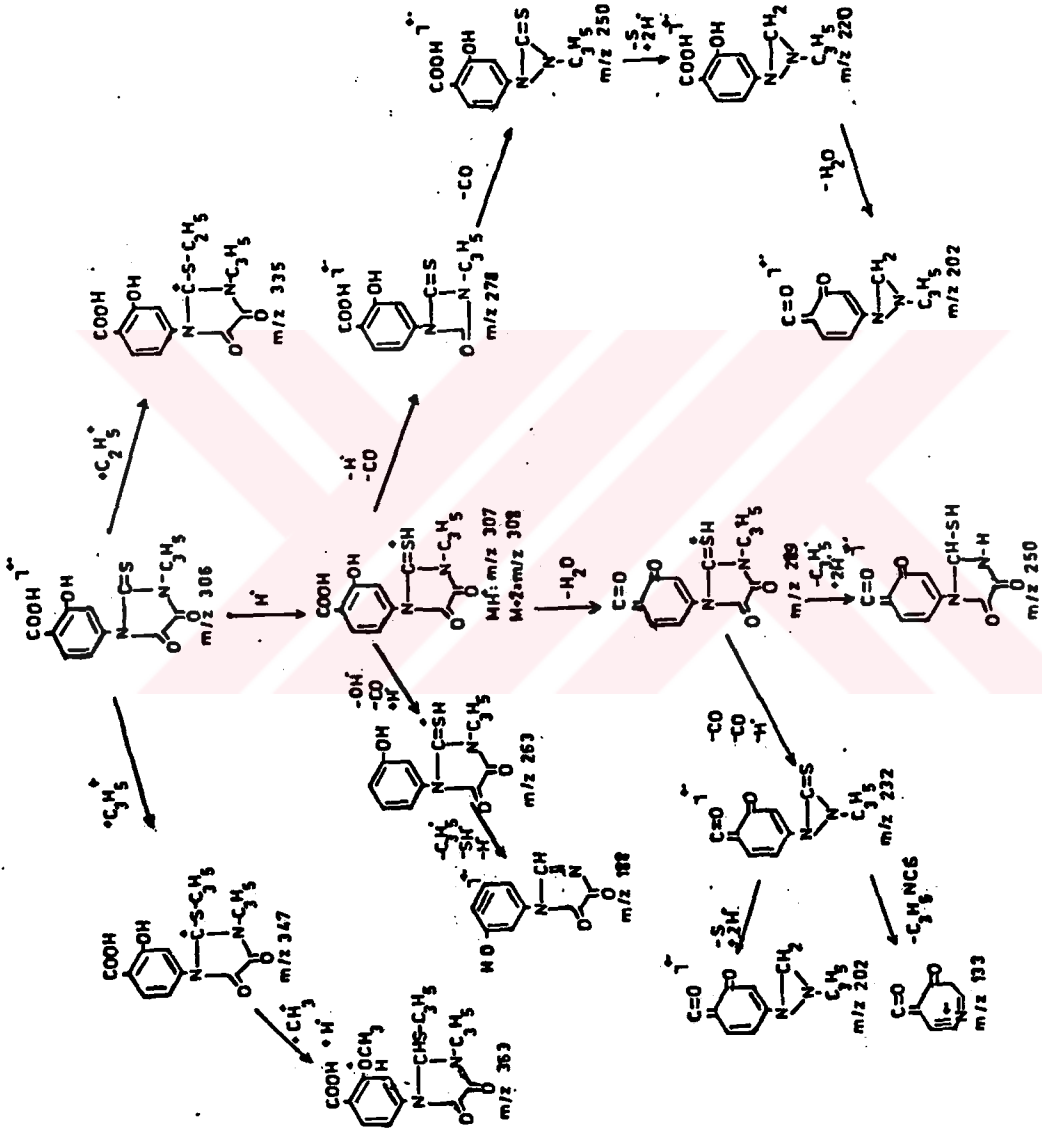




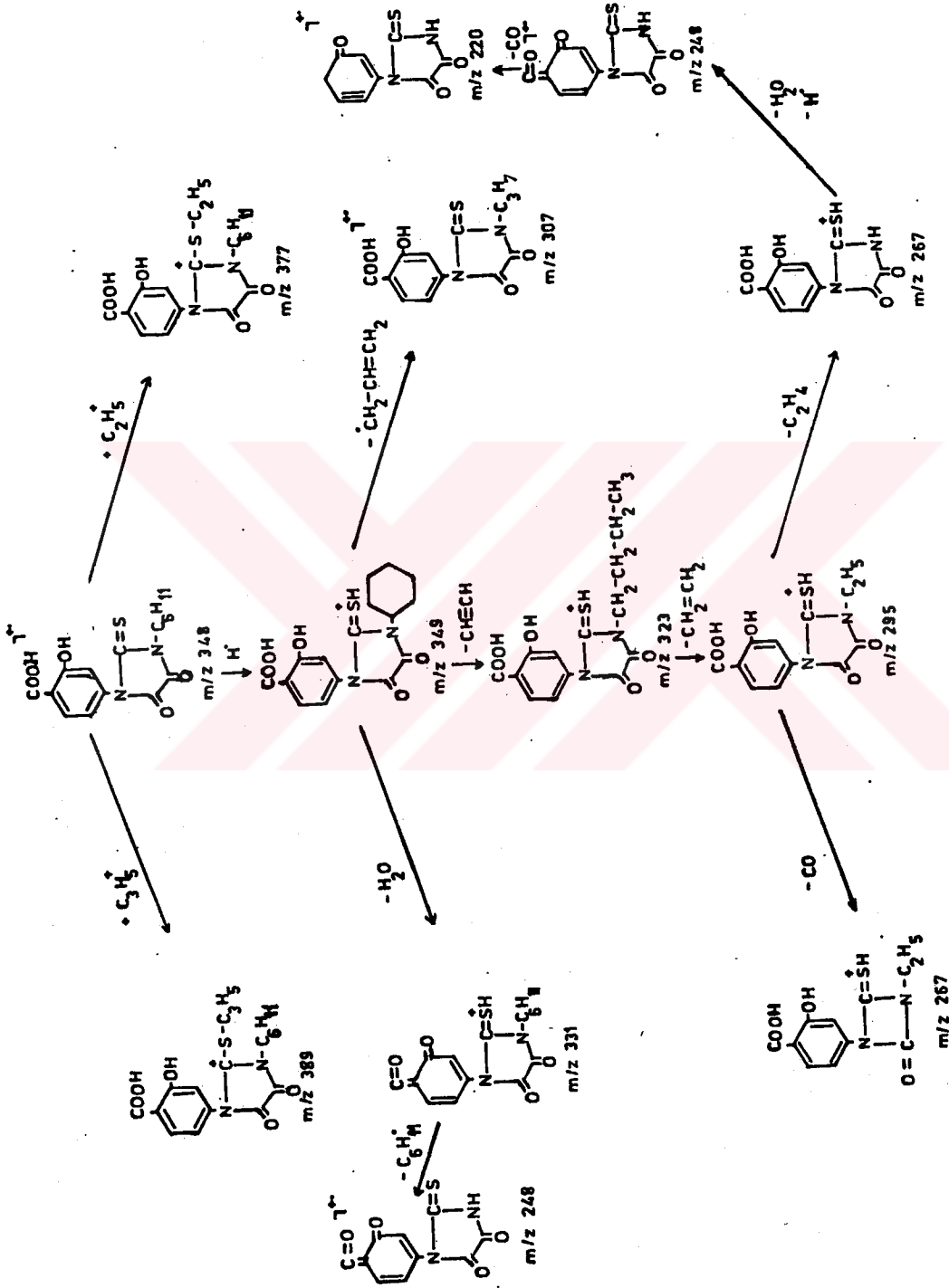
ŞEMA 1.- Madde I in Mass Parçalanması



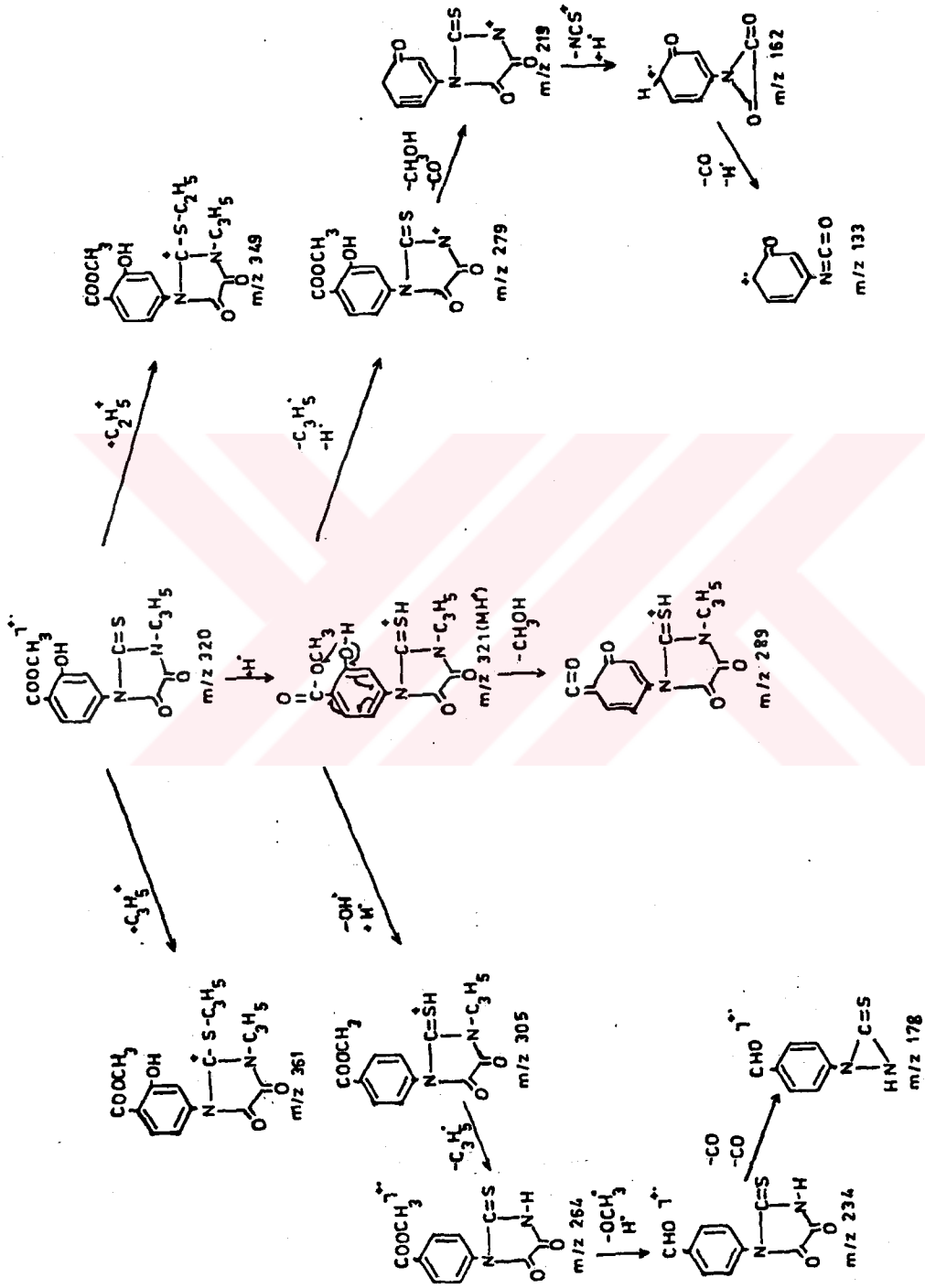
ŞEMA 2- Madde II nin Mass Parçalanması



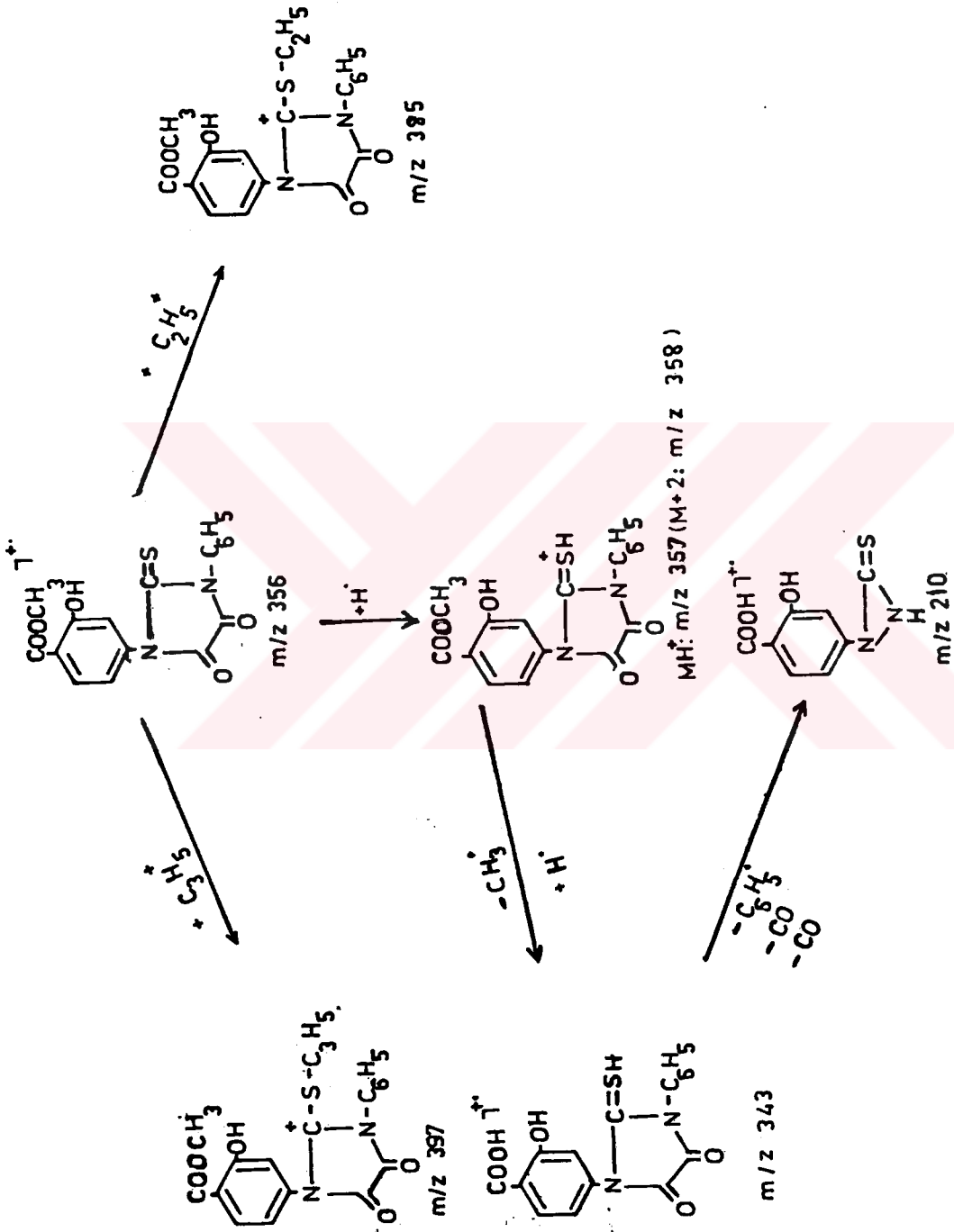
ŞEMA 3- Madde III ün Mass Parçalanması



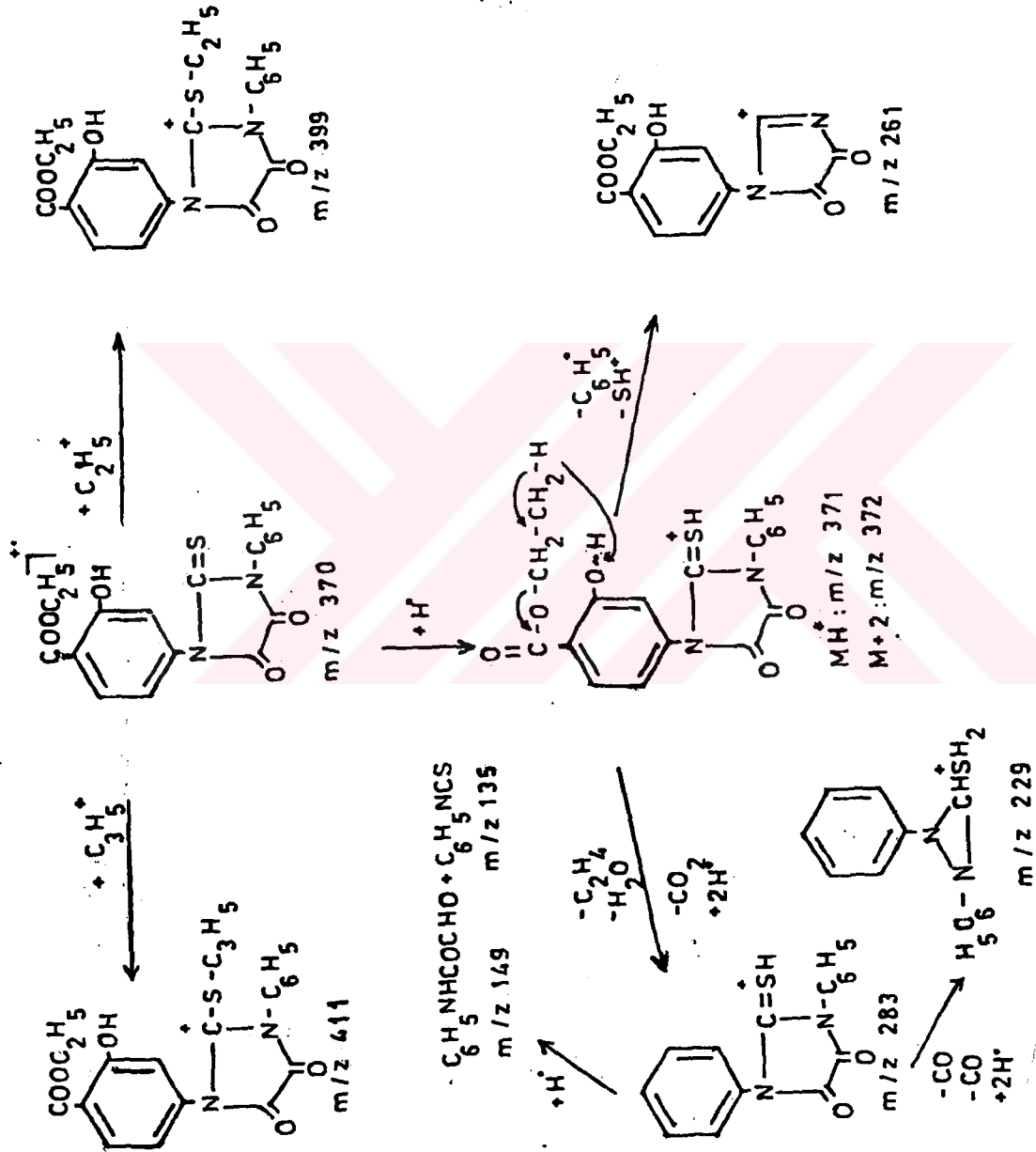
ŞEMA 4- Madde IV ün Mass Parçalanması



ŞEMA 5- Madde V in Mass Parçalanması



ŞEMA 6- Madde VI nin Mass Parçellenması



ŞEMA 7- Madde VII nin Mass Parçelenmesi

S O N U Ç

Literatürde tiyoksoimidazolidindion yapısındaki bileşiklerin hipnotik ve sedatif etkilerinin saptanmış olması ve 3-hidroksi-4-karboksifenil sübstitüe türevlerinin sentezlerinin yapılmamış olması gözönüne alınarak, 1,3-disübstitüe -2-tiyokso-4,5-imidazolidindion yapısında 7 yeni türev elde edilmiştir.

Kükürt içeren yapılarda hipnotik ve sedatif etki süresinin kısa olduğu, ancak fenil sübstitüe türevlerde bu sürenin diğerlerine oranla en uzun bulunduğu bilinmektedir. 1-Ko- numunda 3-hidroksi-4-karboksifenil grubu içeren türevlerin literatürde bulunmayışı ve yukarıda belirtilen etki süreleri nedeni ile tüm türevlerde 3-hidroksi-4-karboksifenil artığı değiştirilmeksizin bırakılmıştır.

Oluşan ürünlerin yapısının iminotiyazolidindion değil, 2-tiyoksoimidazolidindion olduğu önce kimyasal yöntemlerle (iyod-azid reaktifi, desülfürizasyon, hidroliz) kanıtlanmış ve ayrıca eleman analizleri ve spektral bulgularla da yapıları aydınlatılmıştır.

Maddelerde intramoleküler bağ oluştuğu IR spektrumlarının CHCl_3 lu ortamda alınması ile de saptanmış bulunmaktadır.

Maddelerde benzer yapılarda bulunan etkilerin olup olmadığının araştırılması, ileride ayrı bir çalışma konusu olarak ele alınacaktır.

Ö Z E T

Çalışmamızda yer alan maddeler, 4-etiltiyüreido-, 4-butiltiyüreido-, 4-alliltiyüreido-, 4-sikloheksiltiyüreidosalisilik asidlerin ve metil 4-alliltiyüreidosalisilat, metil 4-feniltiyüreidosalisilat, etil 4-feniltiyüreidosalisilatın oksalil klorürle susuz eterli ortamda etkileştirilmesi ile elde edilmiş olup, yapıları aşağıda belirtilmiştir:

1-(3-hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso-3-etil-4,5-imidazolidindion (Madde I); 1-(3-hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso-3-butil-4,5-imidazolidindion (Madde II); 1-(3-hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso-3-allil-4,5-imidazolidindion (Madde III); 1-(3-hidroksi-4-karboksifenil)-2-tiyokso-3-sikloheksil-4,5-imidazolidindion (Madde IV); 1-(3-hidroksi-4-karbmetsifenil)-2-tiyokso-3-allil-4,5-imidazolidindion (Madde V); 1-(3-hidroksi-4-karbmetsifenil)-2-tiyokso-3-fenil-4,5-imidazolidindion (Madde VI); 1-(3-hidroksi-4-karbetoksifenil)-2-tiyokso-3-fenil-4,5-imidazolidindion (Madde VII).

Maddelerdeki kükürt atomunun yapıdaki durumu, iyod-azid reaktifi ile verdiği reaksiyon ve desülfürizasyon reaksiyonları ile saptanmıştır.

Maddelerin yapılarını kimyasal yöntemlerle aydınlatmak üzere prototip olarak seçilen madde VII nin asid ve alkali hidrolizi ile hidrazin hidratla reaksiyonu yapılmış ve hidroliz ürünleri İTK ile saptanmıştır.

Maddelerde bulunan fenol grubunun benzoil türevi haline geçirilmesi amacı ile prototip olarak madde VII seçilmiş ve benzoil klorürle soğukta benzoil esteri (VIIa) oluşturulmuş, İTK ve IR spektrumlarının değerlendirilmesi ile yapısı kanıtlanmıştır.

Maddelerin yapılarının aydınlatılmasında elementel analiz yanında spektroskopik yöntemlerden (UV, IR, NMR ve kütle spektroskopisi) de yararlanılmış ve bulguların değerlendirilmesi sonucunda yapıların doğruluğu kanıtlanmıştır.

S U M M A R Y

The following compounds which are the subject of our investigation are obtained by the reaction of oxalyl chloride with 4-ethylthioureido-, 4-butylthioureido-, 4-allylthioureido-, 4-cyclohexylthioureidosalicylic acids, methyl 4-allylthioureidosalicylate, methyl 4-phenylthioureidosalicylate and ethyl 4-phenylthioureidosalicylate in anhydrous ethereal medium:

1-(3-hydroxy-4-carboxyphenyl)-2-thioxo-3-ethyl-4,5-imidazolidinedione (Compound I); 1-(3-hydroxy-4-carboxyphenyl)-2-thioxo-3-butyl-4,5-imidazolidinedione (Compound II); 1-(3-hydroxy-4-carboxyphenyl)-2-thioxo-3-allyl-4,5-imidazolidinedione (Compound III); 1-(3-hydroxy-4-carboxyphenyl)-2-thioxo-3-cyclohexyl-4,5-imidazolidinedione (Compound IV); 1-(3-hydroxy-4-carbomethoxyphenyl)-2-thioxo-3-allyl-4,5-imidazolidinedione (Compound V); 1-(3-hydroxy-4-carbomethoxyphenyl)-2-thioxo-3-phenyl-4,5-imidazolidinedione (Compound VI); 1-(3-hydroxy-4-carboethoxyphenyl)-2-thioxo-3-phenyl-4,5-imidazolidinedione (Compound VII).

Desulfuration reactions and reactions with the iodine-azide reagent were carried out to determine whether the

sulphur atom was within the ring or part of the thioxo functionality. The latter situation was confirmed by the results of the two reactions.

To provide chemical confirmation for the assigned structures Compound VII was chosen as the prototype, reacted with hydrazine hydrate and also subjected to alkaline hydrolysis. The products of the alkaline hydrolysis were identified by thin layer chromatography (TLC).

Compound VII was also reacted with benzoyl chloride in an ice bath to prepare the benzoyl derivative VIIa, the structure of which was confirmed by TLC and IR spectra.

For structure determination, spectroscopic methods (UV, IR, NMR and Mass spectrometry) were used in addition to elemental analysis and all the data obtained were consistent with the assigned structures.

K A Y N A K L A R

- 1- Kleinrok, Z., Malec, D., Kruszewska, A., "Pharmacological properties of new benzylidene derivatives of 3-p-bromophenyl-2-thiohydantion", Diss. Pharm. Pharmacol., 24, 467 (1972). -Ref. C.A., 78, 38099n (1973).
- 2- Chen, G., Ensor, C.R., Clarke, I.G., "Central nervous action of hydantions, oxazolidinediones and thiazolidones", Arch. Neurol. Psychiat., 66, 329 (1951). -Ref. C.A., 46, 5207b (1952).
- 3- Özkırımli, S., "Synthesis and pharmacological evaluation of some imidazolidinetrione derivatives", İstanbul Ecz. Fak. Mec., 18, 94 (1982).
- 4- Hofmann, A.W., "Ueber die dem Senföl entsprechenden Isomeren der Schwefelcyanwassertoffsäureäther", Ber., 2, 452 (1869).
- 5- idem., "Synthese des atherischen Oels der Cochlearia officinalis", ibid., 7, 508 (1874).
- 6- Duliére, W., "Essential oil of mustardimpurities and adulterations", J. Pharm. Belg., 2, 981 (1920). -Ref. C.A., 15, 571 (1921).

- 7- Skita, A., Rolfes, H., "Über Cyclohexylamine. (II)", Ber., 53, 1247 (1920).
- 8- Dains, F.B., Brewster, R.Q., Olander, C.P., "Phenyl Isothiocyanate", Org. Synt. Col. Vol. 1. 2nd ed., 447 (1948).
- 9- Seidel, H., Bittner, J.C., "Ueber derivate der nitroptal-sauren", Ber., 34, 4352 (1901), Monatsh., 23, 432 (1902).
- 10- McGhie, J.F., Morton, C., Reynolds, B.L., Spence, J.W., "The laboratory preparation of p-aminosalicylic acid from phenylacetic acid", J. Soc. Chem. Ind., 68, 328 (1949).
- 11- Drain, D.J., Martin, D.D., Mitchell, B.W., Seymour, D.E., Spring, F.S., "4-Aminosalicylic acid and its derivatives", J. Chem. Soc., 1498 (1949).
- 12- Bernheim, F., "Effect of salicylate on the oxygen uptake of the tubercle bacillus", Science, 92, 204 (1940).
- 13- Lehmann, J., "p-Aminosalicylic acid in the treatment of tuberculosis", Lancet, 250, 15 (1946).
- 14- Wander, A., "4-Amino-2-hydroxybenzoic esters", A.-G. Swiss 265, 667 March 16 (Cl. 116 h), (1950). -Ref. C.A., 45, 7148 (1951).
- 15- Anghel, C., "Beitrage zur synthese des äthylesters und des hydrazids der p-aminosalicylsäure", Chem. Zentr., Nr: 37, 10341 (1958).

- 16- Schaefer, J.J., Doub, L., "Boron trifluoride catalyzed esterification of p-aminosalicylic acid", J. Am. Chem. Soc., 71, 3564 (1949).
- 17- Maruyama, S., Imamura, H., "Studies on antituberculotics. I. Preparation of aryl p-aminosalicylates", *ibid.*, 74, 2589 (1952).
- 18- Glombik, E.S., Shchukina, M.N., "Synthesis of some derivatives of p-aminosalicylic acid", Zhur. Obschchei Kim., 22, 2014 (1952). -Ref. C.A., 47, 8686 (1953).
- 19- Grimme, W., Wöllner, J., "4-Amino-2-hydroxybenzoic acid phenyl ester", Ger., 965, 724 June 19 (Cl. 12q. 34). -Ref. C.A., 53, 16076 (1959).
- 20- Silberg, A., Tefas, D., Bedeleanu, D., "Thiourea derivatives", Acad. rep. populare Române Filiala Cluj, Studii cercetari stiint. 3 No. 1/2, 70-5 (1952). -Ref. C.A., 50, 12043 (1956).
- 21- Amâl, H., Onat, E., "4-Amino salisilik asidin bazı üreido türevleri", İstanbul Üniversitesi Fen Fak. Mec., C XXVII, 35 (1962).
- 22- Aumüller, W., Horner, L., Kimmig, J., Meyer-Rohn, J., "Neue derivative der p-aminosalicylsäure (PAS) mit tuberkulostatischer Wirkung", Ber., 85, 760 (1952).

- 23- Staudinger, H., "Oxalychlorid", *ibid.*, 41, 3558 (1908).
- 24- Maly, R., "Synthese der Parabansäure und substituierter Parabansäuren", *J.*, 751 (1873). -Ref. *ibid.*, 46, 1391 (1913).
- 25- Michael, A., "4,5-Dioxo-2-thion-imidazolidin", *J. Prakt.*, 49, 35 (1894). -Ref. *Bl. I* 24, 402 (1936).
- 26- Andreasch, R., "Ueber einige Thioharnstoffderivative", *Ber.*, 31, 137 (1898).
- 27- Biltz, H., Topp, E., "Synthese der Parabansäure und substituierter Parabansäuren", *ibid.*, 46, 1387 (1913).
- 28- Laursen, P.H., Thews, W.A., Christensen, B.E., "Pyrimidines VII. Cyclization of ethyloxalate and ethyl-oxalyl propionate with urea and certain of its analogs", *J. Org. Chem.*, 22, 274 (1957).
- 29- Mizzone, R.H., "1,3-Substituted thioparabanic acids", U.S. 2,913,463, Nov. 17, 1959. -Ref. *C.A.*, 54, 3456f (1960).
- 30- Richter, R., Stuber, F.A., Tucker, B., "Reaction of oxalyl chloride and alkyloxalyl chlorides with isocyanates and isothiocyanates", *J. Org. Chem.*, 49, 3675 (1984).
- 31- Stoffel, P.J., "The preparation of parabanic acids from 1,1,3-trisubstituted ureas via Hofmann Elimination Reaction", *ibid.*, 29, 2794 (1964).

- 32- Stoffel, P.J., "Thioparabanic acid derivatives exhibiting phototoxic properties", U.S. 3,461,133 (Cl. 260-309, 5; C 07 d A 01 n). -Ref. C.A., 71, 81361j (1969).
- 33- Stoffel, P.J., "Phytotoxic parabanic acids", U.S. 3,462,420 (Cl. 260-239 g; C 07 dc, A 01 n). -Ref. C.A., 71, 81364n (1969).
- 34- Ulrich, H., Sayigh, A.A.R., "The reaction of oxalyl chloride with substituted ureas and thioureas", J. Org. Chem., 30, 2781 (1965).
- 35- Gerhard, R., Eberhard, F., Dieter, K., Manfred, M., "Stereochemical studies of heterocyclic compounds. XVI. Substituted imidazolidine-4,5-diones", Naturwiss Reihe, 33 (8), 49-52 (1984). -Ref. C.A., 106, 156345j (1987).
- 36- Özkırımlı, S., "Bazı 2,4,5-İmidazolidintrion, 2-tiyokso-4,5-imidazolidindionlar üzerinde çalışmalar", Doçentlik Tezi, İstanbul, 1980.
- 37- Kazuhara, I., Ko, N., Akira, I., "Pharmaceutical composition containing an imidazolidinetrione derivative", (Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.) Eur Pat. Appl. EP 194, 226 (Cl. C07D 233/96), 10 Sep. 1986, JP Appl. 85/22, 559, 06 Feb. 1985; 21 pp. -Ref. C.A., 106, 5043h (1987).

- 38- Augustin, M., Jankowski, K.H., "Synthese von 1,3-disubstituierten 2,4,5-trioxoimidazolidinen (Parabansäuren) und 4,5-dioxo-2-thio-imidazolidinen (Thioparabansäuren)", *Math-Naturwiss, Reihe*, 21 (5), 43 (1972).
- 39- Ulrich, H., Sayigh, A.A.R., "New methods of preparative organic chemistry VI. Synthesis of isocyanates and carbodiimides", *Angew Chem. Internat. Edit.* 5, 704 (1966).
- 40- Fischer, E., Henke, W., Sedl, H., "Synthesis of N-monosubstituted-N-benzoxazol-2-yl and N-benzothiazol-2-yl ureas and thioureas", *Math-Naturwiss, Reihe*, 22, 373 (1973). -Ref. C.A., 80, 108424g (1974).
- 41- Feigl, F., *Spot Tests II. Organic Applications*, 164, Elsevier Publishing Company (1954).
- 42- Bon, V., Tisler, M., "Synthesis of 2-substituted imino-3-amino-4-thiazolidones", *J. Org. Chem.*, 27, 2878 (1962).
- 43- Bredereck, H., Simchen, G., Rebsdatt, S., "Umsetzungen von Dialkylformamid-dialkylacetalen mit Isothiocyanaten", *Ber.*, 101, 1863 (1968).
- 44- Sheehan, J.T., "p-Aminosalicylic acid (4-Amino-2-hydroxy-benzoic acid)", *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1665 (1948).
- 45- Onat, E., "4-Aminosalisilik asid ve bazı 4-üredosalisilik asid türevlerinin benzoillenmesi", *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, 1, 49 (1965).

- 46- Dannenberg, H., Rahman, A., "The reaction of benzilic acid with thiourea", Ber., 89, 1625 (1956).
- 47- Najer, H., Giudicelli, R., Morel, C., Menin, J., "Amino-2 thiazolinones-4 et imino-2 thiazolidino-4", Bull. Soc. Chim. France, 1018 (1963).
- 48- Girard, M.L., Dreux, C., "Possibilités réactionnelles et structurales de dérivés de la thiazolidine 1.-Addition, substitution, hydrolyse", ibid., 3461 (1968).
- 49- Goerdeler, J., Schenk, H., "Synthese und Eigenschaften von N-Thiobenzoyl-harnstoffen", Ber., 99, 782 (1966).
- 50- Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, 10, 1. Academic Press, Inc., New York (1981).
- 51- Shabestary, N., El-Bayoumi, M.A., "A unique excitation wavelength dependence of excited-state proton transfer in para-N,N-dimethylaminosalicylic acid", Chem. Phys. Lett., 106 (1-2), 107 (1984).
- 52- Yonezawa, T., Matsumoto, M., Matsumura, Y., Kato, H., "Photochemical reactions of some thioparabanates", Bull. Chem. Soc. Japan., 42, 2323 (1969).
- 53- Alemagna, A., Lorenzelli, V., "Spectre de vibration de l'acide parabanique et de son dérivé deutérié", J. Chim. Phys., 61 (6), 884 (1964).

- 54- Ishizumi, K., Inaba, S., Yamamoto, H., "Quinazolines. I. The oxidation of indole-1,2-dicarboximides and subsequent conversion of their oxidation products to quinazolinones", *J. Org. Chem.*, 38, 2617 (1973).
- 55- Gross, H., Zinner, G., "Über die reaktion 1,3-disubstituierter 2,2-dichlor-4,5-imidazolidindione mit sek. Aminen", *Ber.*, 106, 2315 (1973).
- 56- Özkırımlı, S., "Synthesis and Mass Spectra of some 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives", *İstanbul Ecz. Fak. Mec.*, 21, 19 (1985).
- 57- idem., "Synthesis and Pharmacological Evaluation of some 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives", *ibid.*, (Baskıda).
- 58- Cogrossi, C., "Infrared spectra of some 1,3-dihetero-2-thio-4-carbonyl rings. 2-thio-4-keto-oxazolidines, 2-thio hydantoins, rhodanines, 2-thio-4-keto selenazolines", *Spectrochim. Acta, Part A*, 28, 855 (1972).
- 59- Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, T.C., *Spectrometric Identification of organic compounds*, John Wiley Sons, Inc., New York London Sydney Toronto (1974).
- 60- Baldwin, M.A., Kirkien, A.M., Loudon, A.G., Maccoll, A., "The fragmentation of organic molecules under electron-impact-III", *Org. Mass Spectrom.*, 4, 81 (1970).

61- Budzikiewicz, H., Djerassi, C., Williams, H.D., Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, Holden-Day, Inc., San Francisco, (1965).

